



福島医発第3321号(地)
平成29年 3月 8日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報(2017年2月号)」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

U R L : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 田中泰之
会長 白石恒明

(地Ⅲ246)

平成29年2月28日

都道府県医師会
感染症危機管理担当理事 殿

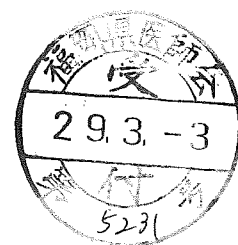
日本医師会感染症危機管理対策室長
釜菟 敏

「病原微生物検出情報」の送付について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、「病原微生物検出情報」の2017年2月号＜特集：百日咳 2017年1月現在＞をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>）に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



病原微生物検出情報 月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小学生を中心とした百日咳の流行：富山県3，百日咳集団発生事例の報告：長野県4，百日咳の発生状況調査：文京区6，DPTワクチン4回接種約4年後の兄が感染源と考えられた百日咳乳児例8，百日咳抗体保有状況と乳幼児百日咳予防接種状況の推移：感染症流行予測調査9，百日咳の検査診断11，CPSP培養地を用いた百日咳菌の分離12，世界と日本の百日咳流行株の比較13，海外の百日咳含有ワクチンの予防接種スケジュールと百日咳対策15，検出ノロウイルスGII.P16-GII.2の遺伝学的解析：広島市16，無菌性髄膜炎患者からのCB5検出状況：千葉県17，沖縄県北部の河川で発生したレプトスピラ症集団感染事例：18，2016年に沖縄県で発生したレプトスピラ症19，2016年に沖縄県外で発生した淡水でのレクリエーションによるレプトスピラ症20，ラット咬傷歴が認められない鼠咬症例21

Vol.38 No. 2 (No.444)

2017年2月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03(5285)1111 Fax 03(5285)1177

E-mail iasr-c@nih.go.jp

(禁) 無断転載

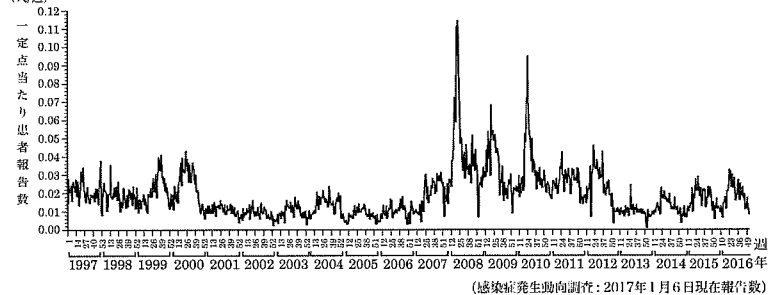
本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所、地方衛生研究所、厚生労働省食品安全部、検疫所。

<特集> 百日咳 2017年1月現在

百日咳は、感染症法に基づく医師の届出基準では「百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) によって起こる急性の気道感染症」と定義されている (届出基準は <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-23.html>)。主な症状は長期間続く咳嗽であり、特に新生児や乳児が罹患すると重症化するため予防接種が重要である。わが国では従来の定期接種であった沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DPT) に加え、2012年11月から不活化ポリオワクチン (IPV) が加わった DPT-IPV が定期接種に導入された。DPT-IPV の接種スケジュールは初回免疫と追加免疫とに分けられ、初回免疫は20日以上 (標準的には20~56日) の間隔をおいて3回皮下に接種 (標準として生後3~12カ月)、追加免疫は初回免疫終了後、6カ月以上の間隔をおいて (標準的には初回免疫終了後12~18カ月の間に)、1回皮下に接種することとされている。百日せきワクチンの免疫効果は4~12年で減弱し、最終接種後時間経過とともに既接種者も感染することがある。先進国では青年・成人の百日咳患者の増加や、同世代の不顕性感染者が感染源となり、ワクチン未接種児が感染し重症化することが問題となっている。欧米を含む諸外国では、青年や妊婦を含む成人への破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン (Tdap) の接種が推奨、実施されている (本号15ページ)。

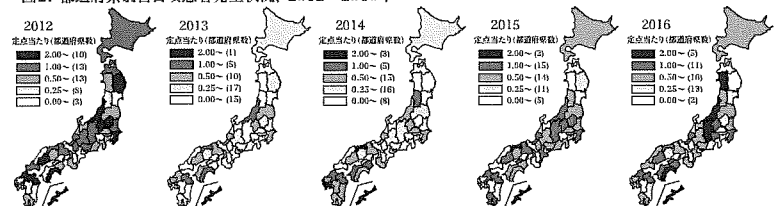
患者発生状況：百日咳は感染症法に基づく定点把握の5類感染症で、全国約3,000の小児科定点から臨床診断による患者数が毎週報告される (図1)。定点当たり年間患者報告数 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/6565-report-jb2015.html>) は、2001~2006年は0.44~0.73であったが、2007年には0.97に増加し、2008~2012年は1.30~2.24であった。

図1. 百日咳患者報告数の推移、1997年第1週~2016年第52週 (人/週)



(感染症発生動向調査：2017年1月6日現在報告数)

図2. 都道府県別百日咳患者発生状況、2012~2016年



(感染症発生動向調査：2017年1月6日現在報告数)

2013年には0.53と減少したが、翌2014年から増加傾向を示している (0.66~0.95)。

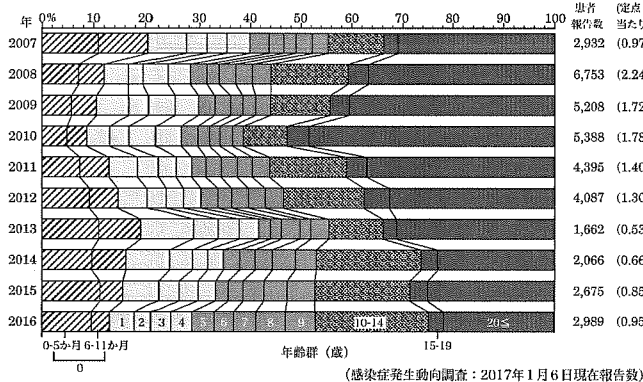
都道府県別患者発生状況を見ると、2012年は全国的に報告数の増加がみられ、定点当たり年間患者報告数が2.00以上を示した都道府県は10県であったが、2013年は沖縄県のみ、2014年は沖縄県、鳥取県、長崎県の3県、2015年は沖縄県、鳥取県の2県であった (図2)。2016年 (2017年1月6日現在暫定値) は沖縄県、秋田県、高知県、新潟県、長野県の5県で定点当たり2.00以上を示している。

2007年は0歳児の患者数が全体の約20%であった (次ページ図3)。月齢でみると、6~11か月は2007年の9.5%から2016年の3.5%へと減少した。一方で、最も重症化しやすい0~5か月児はそれぞれ10.9%、9.5%を占めていた。患者報告数では、0歳児は2001年以降定点当たり0.40を下回り、2004年、2008年以外は0.21以下を維持している (次ページ図4)。小児科定点からの報告ではあるが、15歳以上の患者報告数は2002年には定点当たり0.02であったが、2010年には同0.86となり、全患者の53%を占めた。2016年は15歳以上の患者

(2ページにつづく)

(特集つづき)

図3. 百日咳患者の年齢分布(小児科定点), 2007~2016年



は定率当たり0.24, 全体の25%であった(図3, 図4)。

集団感染: わが国では2007年に大学などで200人以上の感染者が疑われた大規模な集団感染が発生し、狭い空間を長時間共有する施設では百日咳菌が容易に伝播することが示された(IASR 29: 65-66 & 68-69 & 70-71 & 71-73, 2008)。近年では、中学校(IASR 36: 142-143, 2015)や小中学生での集団発生を発端とした地域での患者発生数増加(本号3 & 4ページ), 都市部での患者発生報告がある(本号6 & 8ページ)。

百日咳抗体保有状況: 2013年度の感染症流行予測調査によると, 百日咳菌の百日咳毒素(PT)に対する抗体保有率は, 月齢6-11か月は90%に達し, この年齢層はワクチン接種による免疫獲得がなされていると考えられた(図5, 本号9ページ)。年齢が上がるにつれ抗体保有率は低下し, 5~6歳が30%以下と最も低く, それ以降は年齢とともに上昇していた。わが国では90か月(7歳半)以降には百日せき含有ワクチンは定期接種の対象ではなく, 百日咳ワクチンの接種が行われていないと考えられることから, その後の自然感染による抗体価上昇が示唆される。

百日咳様症状を起こす病原体: 百日咳菌と同様な咳嗽症状を引き起こす百日咳類縁菌として, パラ百日咳菌(*Bordetella parapertussis*)と*Bordetella holmesii*が挙げられるが, 両菌の国内感染例の報告は少ない。上記以外に百日咳様症状を引き起こす病原体として, 肺炎マイコプラズマ(*Mycoplasma pneumoniae*), 肺炎クラミジア(*Chlamydia pneumoniae*), ヒトボカウイルス, ライノウイルス等が挙げられる。現行の届出は臨床診断によるため, 調査結果には百日咳菌以外の病原体による患者報告も含まれている可能性が高い。2013~2014年に厚生労働省研究班で実施されたリアルタイムPCRを用いた百日咳菌遺伝子検査では, 百日咳疑い患者355名のうち百日咳菌陽性者が94名(26%)で, パラ百日咳菌4名(1.1%), 肺炎マイコプラズマ2名(0.6%), *B. holmesii*は0名であった(厚労科研「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」, 平成26年度報告書)。

実験室診断: 百日咳の病原体検査には菌培養, 血清

図4. 百日咳患者年齢群別報告数の推移, 1997~2016年

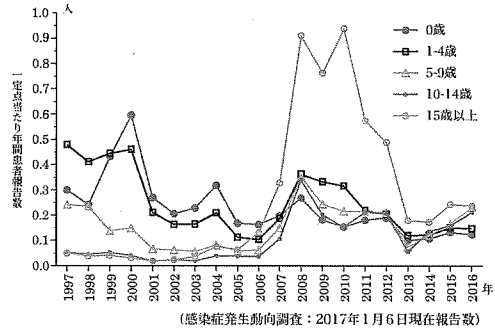
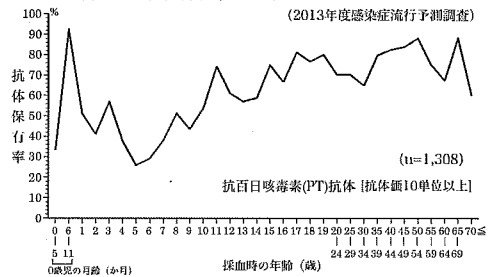


図5. 百日咳EIA抗体保有状況, 2013年



学的検査, 遺伝子検査がある(本号11 & 12ページ)。菌培養検査は特異性に優れるが特殊な培地を要し, 感染時に気道に存在する菌量が相対的に多いとされる百日咳と診断された乳児患者でも菌分離成功率は60%以下と低く, ワクチン既接種者や菌量の低い青年・成人患者からの菌分離はより困難である。血清診断には世界的には抗百日咳毒素抗体(抗PT IgG)が測定されるが, 世界保健機関は免疫系が十分に発達していない乳児, ワクチン接種後1年未満の患者には適用できないとしている。わが国では2016年に百日咳菌に対するIgMおよびIgA抗体を測定する血清学的検査が承認, 健康保険適用された。一方, 遺伝子検査は最も感度が高く, 世界的にはリアルタイムPCR法が採用されている。わが国では特異性の高い検査法として百日咳菌LAMP法(loop-mediated isothermal amplification)が開発され, リアルタイムPCR法よりも簡便・迅速な診断が可能となり, 2016年11月から健康保険適用となった。

国立感染症研究所では百日咳類縁菌(パラ百日咳菌, *B. holmesii*)の鑑別も含めた遺伝子検査としてマルチプレックスPCR法とLAMP法を開発し, 地方衛生研究所を対象に検査キット(研究試薬)の供与を行っている(百日咳病原体検査マニュアル, <http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/Pertussis20151222.pdf>)。

おわりに: 百日咳は, 特に青年・成人患者では典型的な症状がみられないため臨床診断が難しく, さらに小児科定点からの患者報告を集計していることから, わが国では正確な疫学情報が得られていない。今後, 遺伝子検査の普及による早期診断・治療ならびに診断精度の向上がなされることで, 国内の百日咳の疫学がより正確に把握され, 効果的な予防, 対策につながることを期待される。

＜特集関連情報＞

富山県における小学生を中心とした百日咳の流行

はじめに

百日咳は、ワクチンの定期接種により幼児の患者数は減少しているが、近年、青年や成人の患者数の増加¹⁾や小中学生の集団感染事例^{2,3)}も報告されており、ワクチンによる免疫防御効果の減衰がその理由と考えられている。今回我々は、富山県において小学生を中心とした百日咳の流行を経験したので報告する。

集団発生の概要

2015年11月初旬頃より市内の複数の小中学校の生徒が長期間続く咳を主訴に当院を受診し、複数人が百日咳と確定診断された。百日咳の地域の流行の可能性について厚生センターに報告し、市の医療課からは学校および保育園の保健担当者を通じて百日咳に対する注意喚起が行われた。2016年に入り、患者は減少し、2016年3月以後新たな患者の発生は認めなかった。

対象および方法

2015年10月～2016年3月に遷延する咳嗽を主訴に当院を受診した小児56例を対象に百日咳の検査診断を行った。検査方法として、後鼻腔ぬぐい液の菌培養検査、LAMP法による遺伝子検査、血清中のPT-IgG抗体価測定を行った。菌分離した4株は富山県衛生研究所および国立感染症研究所に遺伝子解析を依頼した。

結果

市内の3地域(A～C)における6施設(A小学校・A中学校、B保育園・B小学校・B中学校、C小学校)の園児および生徒24例が百日咳と実験室診断された。検査法別の内訳は、単血清15例、ペア血清6例、菌分

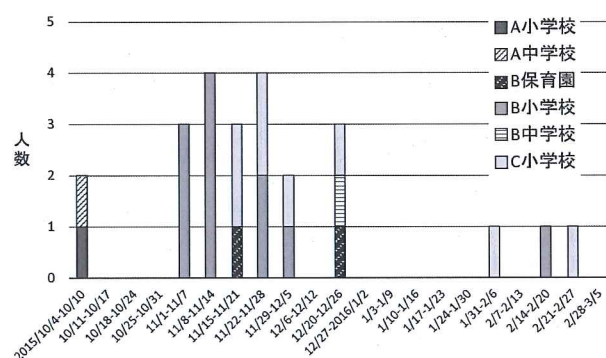


図1. 百日咳確定例の発生状況

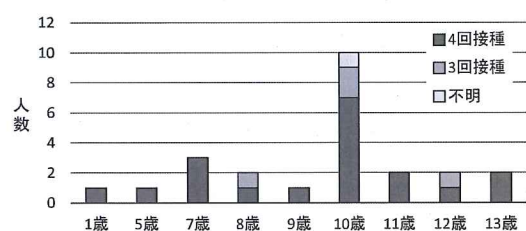


図2. 百日咳確定例の年齢分布およびワクチン接種状況

離4例、LAMP法4例(重複含む)であった。2015年11月初め～12月末までにほとんどの患者が集中していた(図1)。

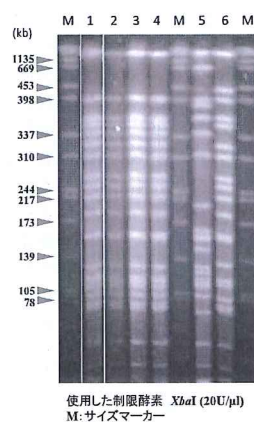
確定診断された24例の年齢は1～13歳(平均9.3歳)、このうち10歳が10例(42%)と突出しており、2つの小学校の4年生2クラスに各々3名の患者が集中した(図2)。臨床症状は、23例に発作性の咳込みを認め、このうち12例に夜間の咳込み、6例に咳込み後の嘔吐、1例に吸気困難を認めた。24例には3組の兄弟姉妹6例が含まれ、このほかに家族に遷延性咳嗽を有した者が3例認められた。1例の不明例を除く23例がワクチン3回以上接種後であった。

B中学校とC小学校の生徒から分離された百日咳菌4株の遺伝子解析の結果、PFGEパターンはほぼ同一であり、MLVA型はMT27aと近年日本で増加傾向にある遺伝子型であった⁴⁾(図3)。学校や保育園での施設内および家族内感染により、同一菌株による百日咳菌が地域で流行したと推定された。

考察

百日咳のワクチン定期接種が、幼児の百日咳の予防に効果的であることは議論を挟む余地は無い。しかしながら、近年わが国でも用いられている無細胞ワクチンが比較的早期にその効果が低下することが報告されている。わが国においては、1歳までに3回(4種混合として)、1歳時に4回目の接種を受けることとなっている。

メタ解析⁵⁾や大規模臨床研究⁶⁾の結果からは、接種終了後4年後には約半数が、8年後には90%ほどが、ワクチンによる防御効果が消失するとの報告もある。今回経験した地域での百日咳の流行では、従来集団感染の主体と考えられていた中高生よりもさらに低年齢の小学校でその発生が多く認められた。これは、ワクチン接種後の免疫減弱がこれまで考えられていた以上に早期に消失するというデータに合致する結果と考え



- ・地域分離株 (Lane 1～4) は、同一PFGEパターンを示した。
- ・疫学的に関連の無い臨床分離株 (Lane 5, 6) は、それぞれ独自のパターンを示した。

図3. 集団発生で分離された*B. pertussis*のPFGEパターン

られる。

百日咳は、ワクチン未接種の乳幼児以外では典型的な症状を示さないことが多い。2016年11月に百日咳菌核酸検出 LAMP 法が保険適用となり⁷⁾、早期診断に繋がるものと期待される。一方で、気道感染症状のある患者すべてに検査をすることは不可能であり、遷延性咳嗽などの臨床症状の他に、患者周囲の類似する症状を有する者の有無など疫学的情報の収集に努め、同様の症状を示す者も含めて積極的に検査を行う必要があると考えられる。

参考文献

- 1) IASR 33: 321-322, 2012
- 2) 宮野孝一ら, IASR 32: 340-341, 2011
- 3) 額賀俊介ら, IASR 36: 142-143, 2015
- 4) Miyaji Y, *et al.*, PLoS One 8: e77165, 2013
- 5) McGirr A, *et al.*, Pediatrics 135: 331-343, 2015
- 6) Schwartz KL, *et al.*, CMAJ 188: E399-406, 2016
- 7) Kamachi K, *et al.*, J Microbiol Methods 133: 20-22, 2016

公立南砺中央病院 前田恵美 渡辺麻香
同 小児科 犀川朋子
金沢医科大学臨床感染症学
飯沼由嗣 薄田大輔
富山県衛生研究所 磯部順子 綿引正則
国立感染症研究所細菌第二部
平松征洋 蒲地一成

<特集関連情報>

長野県木曽郡内での百日咳集団発生事例に関する報告

長野県木曽郡において、2015年11月～2016年10月に百日咳の集団発生事例を経験したので、その概要を報告する。

端 緒

2016年2月、郡内A地区およびB地区に居住する4種混合ワクチン(DPT-IPV)未接種の2か月児2例が、小児科定点医療機関で百日咳と診断された。同年5月末、B地区の小中学校の生徒複数名が遺伝子検査により百日咳と診断され、郡内での感染拡大が懸念されたため、長野県木曽保健福祉事務所(木曽保健所)は、国立感染症研究所(感染研)感染症疫学センターおよび実地疫学専門家養成コース(FETP)の協力を得て対応を開始した。

調 査

医療機関調査: 木曽郡内全医療機関において、共通の症例定義(表)に基づき、疑い症例を含む百日咳患者の全数報告および検体採取による強化サーベイランスを実施した。また、患者発生地域の4医療機関で医師への聞き取りおよびカルテ調査を行うとともに、各学校において有症者への受診勧奨による積極的症例探索を実施した。

保護者アンケート調査: 百日咳の集団発生を認めた小中学校4校において、児童生徒の咳症状の有無やワクチン接種歴について保護者へのアンケート調査を行った。

結 果

医療機関での聞き取り調査により、2015年11～12月の時点で、郡内A地区の小中学校において長引く咳を有する生徒数の増加が認められていたことが判明した。今回調査の中で、その時期の有症者の一部に百日咳の確定診断が得られたため、流行の始期を2015年11月とした。

終息までの症例総数は109例、症例定義に基づく確定例31例(28%)、可能性例26例(24%)、疑い例52例(48%)であった。症例の9割が小中学生で、年齢中央値12歳(範囲:0～79歳)、男性49例(45%)であった。

表. 症例定義

2015年11月1日以降に発症 ^{*1} し、木曽郡内の医療機関を受診した者、あるいは、木曽郡内に居住している者で、症状や所見から百日咳が疑われた者で、	
疑い例	● 臨床診断基準 ^{*2} は満たさないが、その3項目中1つでも合致する者
可能性例	● 臨床診断基準 ^{*2} は満たすが、細菌検査(培養、LAMP法、PCR法)陰性か、血清抗PT抗体検査100EU/ml未満、あるいは、検査未実施の者
	● 臨床診断基準 ^{*2} は満たさないが、咳があり、百日咳検査確定例とのエピソードがある者
確定例	● 咳があり、かつ以下の3項目中、いずれかを満たす者(但し、他の病原体が検出された者は除く)
	1) 咽頭ぬぐい液あるいは、鼻腔ぬぐい液の培養検査が陽性
	2) 咽頭ぬぐい液あるいは、鼻腔ぬぐい液のLAMP法ないしPCR法が陽性
	3) 抗PT抗体価が100EU/ml以上

*1: 咳を認めた日を発症日とする

*2: 臨床診断基準

臨床診断基準 1 かつ、2 ないし 3 のうち少なくとも 1 つを満たす者

1. 咳がある(期間是不問)
2. 突然、連続しておこる咳(スタッカート)、あるいは、咳き込み後の吸気性笛声(ウープ)をともなう咳
3. 新生児や乳児等で、他に明らかな原因がない咳嗽後の嘔吐又は無呼吸発作

発生は、A地区で2015年12月に小流行を認めた後、B地区を中心に2016年4月中旬～6月上旬にピークを迎える流行を認めた(図1)。2015年第45週～2016年第38週までに感染研細菌第二部で臨床分離された百日咳菌12株は、いずれも遺伝子型MT27aに分類された。

小中学校保護者へのアンケート調査(回答数562, 回収率91%)の結果では、2015年11月上旬～2016年9月上旬の間に咳症状を有した児童生徒は182例と全体の32%であった。類型は確定例20例(11%), 可能性例126例(69%), 疑い例36例(20%)であり、発症時期は、2015年12月にA地区小中学校、2016年4～7月にB地区小中学校で多く、医療機関調査と同様であった。

3種混合(DPT)ワクチン第1期の4回接種率は回答者全体の93%であり、いずれの学校においても90%を上回っていた。4回接種者のうちワクチン接種日および発症日を特定し得た症例(n=118)の最終ワクチン接種日から発症日までの期間をみたところ、最終ワクチン接種から4年以降で症例数の増加が認められた(図2)。

対 策

本事例においては、1) 感染拡大防止策(特に妊婦および重症化が懸念される乳児への感染予防策)の実施、2) 発生事例の早期探知を可能にするサーベイランス体制の強化、を目標に、地域・学校・医療機関等と連携して対策を行った。地域では、小中学生のワクチン接種状況調査、新生児全戸訪問や乳幼児健診の際の情報提供、幼稚園・保育園世帯や出産予定の近い妊婦を対象としたチラシや葉書等での注意喚起、町内有線放送での町民全体への呼びかけ等が実施された。また学校では、百日咳が疑われる有症者および欠席者数のモニタリング、有症者の咳エチケットや早期の医療機関受診の指導、「保健だより」や学級通信による家庭への情報提供等が実施された。

2016年9月11日発症例以降の新規確定例は認めず、同年10月23日に本事例の終息宣言を行った。

考察とまとめ

長野県木曾郡において2015年11月～2016年10月に百日咳患者の発生と感染拡大を認めた。症例から検出された菌株はすべて遺伝子レベルで同一であったが、報告地域の時期的な移動が認められた。

百日咳の重症化が懸念される乳児について、本事例では全症例のうち乳児・未就学児の占める割合は3%と低く、6月の対策強化以後の発生は認めなかった。これは、地域内のワクチン接種率が高く保たれていたと同時に、地域における感染拡大防止対策が一定の効

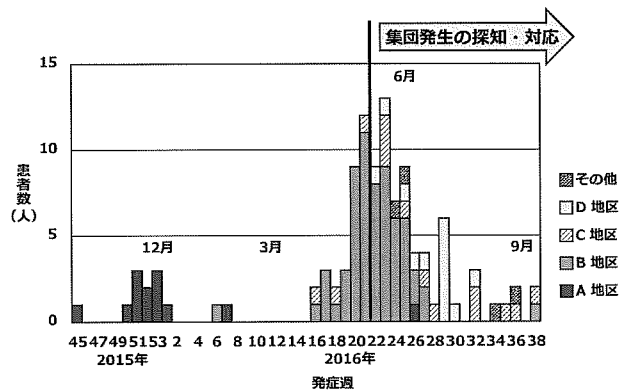


図1.【医療機関調査】木曾郡内の医療機関を受診し百日咳が疑われた患者の居住地別、発症週別の報告数推移2015年第45週(11月2日)～2016年第38週(9月25日)(n=107)
*発症週不明の2例を除く

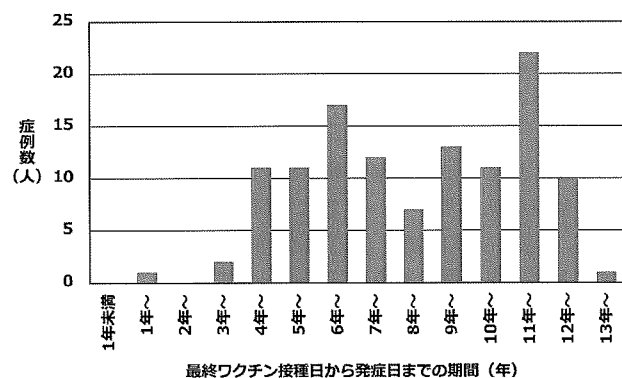


図2.【保護者アンケート調査】3種混合(DPT)ワクチン接種歴(4回)のある百日咳症例の最終ワクチン接種日から発症日までの期間(n=118)
*疑い例、可能性例および確定例のうち、ワクチン接種日および発症日を特定し得なかった64例を除く

果を上げたためと考えられた。

一方で、2012年10月まで行われていた3種混合(DPT)ワクチンの最終接種後4年以降で症例数の増加を認めた点は、ワクチンの免疫持続期間および時間経過に伴う効果減弱についての過去の報告と合致した^{1,2)}。

本事例では、流行探知の難しさが課題となった。これは、発症初期には急性上気道炎等との鑑別が難しいといった百日咳の臨床特性に加え、全数把握対象疾患でなく小児科定点把握対象疾患であることも理由として考えられた。流行探知以降は、地域、学校、医療機関等が連携して感染拡大防止対策を行うことで終息宣言が可能となったことから、今後も百日咳についての情報の普及啓発が重要であると考えられた。

謝 辞: 本事例の調査ならびに対策を実施するにあたり多大なご協力を頂いた、感染研細菌第二部第5室(蒲地一成室長他)、長野県木曾医師会および郡内医療機関、木曾郡各町村、木曾郡町村教育委員会、長野県関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 百日せきワクチンに関するファクトシート 平成22年7月7日版, 2010
- 2) 平成25年度(2013年度)感染症流行予測調査報告

書第7百日咳

<http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/yosoku/AnnReport/2013-07.pdf>

長野県木曽保健福祉事務所 (木曽保健所)

西垣明子 反目洋一 町田幸一 北平志江
国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース (FETP)

錦 信吾 金井瑞恵

同 感染症疫学センター

神谷 元 砂川富正 松井珠乃 大石和徳

<特集関連情報>

東京都文京区における百日咳の発生状況調査, 2016年

2016年5月初旬より東京都文京区内で幼児を中心に百日咳患者の増加が認められ、積極的疫学調査を実施したのでその結果を報告する。

概 要

2016年5月初旬に区立保育所の嘱託医が当該保育所において咳症状の児が多いことに気付いた。さらに6月2日、文京区文京保健所 (以下保健所) が公私立認可保育園と認証保育所を対象に日報ベースに実施している保育園サーベイランスで当該保育所における百日咳を感知した。保健所は6月2日～21日までに7か所の保育所、2か所の幼稚園で百日咳が発症している情報を保育園サーベイランス、あるいは施設からの連絡により得た。細菌培養検査・LAMP法で複数の患者から百日咳菌あるいは百日咳菌DNAが検出されたため、同区内において百日咳が広く発生していることが疑われた。

2016年7月7日に保健所から国立感染症研究所・実地疫学専門家養成コース (FETP) へ事例の全体像、感染源・感染経路、リスク因子を明らかにし、今後の対策への提言を行うことを目的に調査依頼があり、地方公共団体等が行う実地疫学調査の一環で調査を開始した。

百日咳は5類感染症定点把握疾患で、全国約3,000

か所の小児科定点から毎週患者数が報告されている (感染症発生動向調査の届出基準; <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-23.html>)。

今回の実地疫学調査においては、「百日咳に特徴的な症状 (発作性咳嗽、スタッカート、吸気性笛声、咳嗽後の嘔吐、無呼吸発作、レプリーゼ、夜間の咳) を1つ以上認めた者」のうち、検査診断の結果も加え下記のように定義した。調査期間は後述のように設定した。

病 型:

確定例

①百日咳菌・パラ百日咳菌の培養陽性

②百日咳菌DNA・パラ百日咳菌DNAがLAMP法またはPCR法で陽性

③抗PT抗体価の有意上昇 (急性期と回復期のペア血清で、抗PT抗体価が<10 EU/mlから≥10 EU/mlになった者、または、急性期の抗PT抗体価が10以上100未満 EU/mlで、回復期に2倍以上の上昇を認めた者、または、単一血清で抗PT抗体価≥100 EU/mlの者)

①～③のいずれか1つを満たし、かつ、③においては

1. 最終のワクチン接種から1年以上経過している者、あるいは、

2. ワクチン接種歴が不明で、年齢が3歳以上の者

可能性例

1. 抗PT抗体価の有意上昇 (確定例と同基準) が認められるが、最終のワクチン接種から1年未満の者

2. 確定例の家族で百日咳に特徴的な症状を有している者

3. 感染症発生動向調査の届出基準を満たす者

疑い例

確定例・可能性例のいずれにも該当しない者

除外例

1. 急性期と回復期のペア血清で抗PT抗体価の有意上昇が認められない者

2. 呼吸器感染症の原因病原体のうち、百日咳菌以外の病原体が急性期に検出された者

表1-1. 百日咳菌/DNA陽性例

症例	年齢(歳)	性別	培養	PCR	LAMP	ワクチン接種回数	14日以上持続する咳	特徴的な症状
1	7	女	+	+	+	4	+	6/7
2	8	女	+	+	+	4	-	5/7
3	8	女	+	+	+	4	+	5/7
4	1	女	-	-	+	4	+	3/7
5	5	女	-	-	+	3	-	2/7
6	1	男	-	-	+	4	+	4/7
7	1	女	-	-	+	4	-	4/7
8	14	女	-	+	-	4	+	4/7

表1-2. パラ百日咳菌/DNA陽性例

症例	年齢(歳)	性別	培養	LAMP	14日以上持続する咳	特徴的な症状
9	3	男	+	+	+	4/7
10	5	女	+	+	+	3/7
11	2	男	-	+	-	4/7

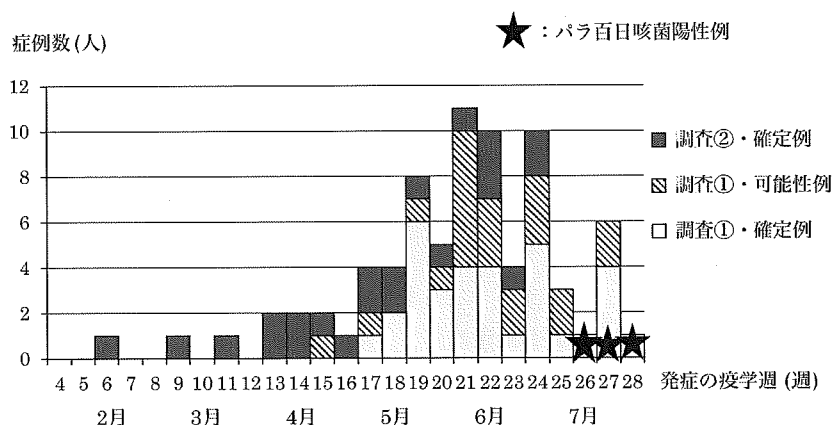


図. 文京区内調査における発症日にもとづく百日咳の流行曲線、2016年2月～7月(n=77)
発症日不明の9例を除く

調査①

前述した保育所の児童が多く受診するAクリニック（以下A）で診療録調査を行い、百日咳患者の全体像、患者の推移、ワクチン接種歴を解析した。

対象は、2016年3月1日～7月15日に呼吸器症状を認めてAを受診した者とした。

病型は、確定例33例（パラ百日咳菌陽性の3例を含む）、可能性例24例、疑い例178例、除外例90例であった。確定例の年齢中央値は5歳、範囲は1～70歳、可能性例の年齢中央値は1歳、範囲は0～41歳であり、確定+可能性例は1歳以下と4歳以上に多く分布していた。

百日咳菌が培養検査で陽性となった3例のうち、1例は遺伝子型MT186、2例は遺伝子型MT27aであった。確定例と可能性例を合わせた計57例中50例（88%）は3回以上の百日せき含有ワクチン接種歴を有していた。百日咳菌またはパラ百日咳菌あるいはいずれかの菌のDNAが検出された11例中8例は、感染症発生動向調査の届出基準を満たさなかった（前ページ表1-1, 1-2）。

調査②

区内百日咳の発生状況の把握を目的に、区内の2医師会の協力を得て1次・2次調査を行った。対象は、2016年4月1日～6月30日に呼吸器症状を認めて医療機関を受診した者とした。内科・小児科・耳鼻咽喉科のいずれかを標榜する医療機関を対象に、百日咳診断の有無、診断方法について自記式調査票により後方視的に検討した1次調査の結果で、13医療機関（うち1例は入院施設に搬送）から百日咳が報告された。13医療機関のうち、Aを除いた12医療機関に対して自記式調査票による2次調査を行った結果、29例の確定例が確認された。症例はいずれも小児科定点以外の医療機関からの報告であったことから、感染症発生動向調査では探知されていなかった。2016年2月頃から散発的に患者発生が確認され、4月から患者数の増加がみられ

た。確定例の年齢中央値は33歳、範囲は4～79歳であり、20歳以上の症例が多くみられた（29例中21例、72%）。

調査①および②における流行曲線を図に示す。

考察

2016年2月から区内の複数医療機関で百日咳と診断された患者が確認されていたが、小児科定点以外の医療機関を受診しており、感染症発生動向調査では探知されていなかった。保健所は、百日咳の発症を医療機関・施設からの情報提供あるいは保育園サーベイランスにより探知した。症例の大多数に百日せき含有ワクチン接種歴があり、また、感染症発生動向調査の基準を満たさない症例も含まれていた。また、区内の百日咳患者から2つの遺伝子型の百日咳菌とパラ百日咳菌が分離されていることから複数の感染源が存在すると推定され、これは人の流入の多い地域であることが要因のひとつと考えられた。百日咳を現行の感染症発生動向調査で探知するには限界があり、また、大都市部では複数の感染源により百日咳の早期の拡大が懸念されるため、百日咳の拡がりや疑われた際には、医療機関・自治体が連携して速やかな情報共有を行い、住民への注意喚起を行うことが重要であると考えられた。また、医療機関においては地域内で複数の百日咳確定患者の報告を認めた場合は、ワクチン接種歴のある幼児でも百日咳を鑑別にいれて診断に努め、対策を講じることで結果的に、ワクチン未接種の乳児への感染源となることを予防すると考えられた。

謝辞：本調査の実施にあたり、多大な御協力をいただいた小石川医師会、文京区医師会の諸先生方に深く感謝いたします。

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース(FETP)

新橋玲子 渡邊愛可

同 感染症疫学センター

奥野英雄 神谷 元 島田智恵

松井珠乃 多屋馨子 大石和徳

同 細菌第二部 平松征洋 蒲地一成
森こどもクリニック 森 蘭子
文京区文京保健所
小谷野恵美 石川久美子 藤田弘美
鳥羽真理子 伊藤静香 中島由香里
佐久間栄一 長岡 慶 渡瀬博俊
石原 浩

＜特集関連情報＞

DPT ワクチン4 回接種から約 4 年後の兄が感染源と 考えられた百日咳乳児例

はじめに

百日咳は、母親から百日咳に対する移行抗体を十分に得られなかったワクチン未接種の新生児や乳幼児が罹患すると重症化する場合がある。百日咳を含むワクチンの乳児への定期接種開始とその接種率の上昇から、最近では小児よりも成人の報告数が増加している。成人発症者は症状が非典型で診断に至るまで時間がかかるため、周囲への感染源となっている点が注目されている。今回我々は DPT ワクチン4 回接種から約 4 年後の兄が感染源と考えられた百日咳乳児例を経験したので報告する。

症例：生後 2 か月男児

主訴：咳嗽 無呼吸発作

既往歴・周産期歴：特記すべき異常なし

現病歴：2016 (平成28) 年10月中旬より咳嗽あり、近医で鎮咳薬など処方されるも徐々に増悪。10月末には無呼吸で顔色不良となることを繰り返し当院入院

入院時現症：体温36.6℃ HR 165bpm 呼吸回数40回/分 SpO₂ 97% (室内気) 呼吸音は清だが陥没呼吸あり 心雑音なし 腹部異常なし 診察中に無呼吸と徐脈を伴うSpO₂低下、時折咳き込みレプリーゼ様の呼吸あり

検査結果

レントゲン：異常所見なし。血液検査：WBC 25,340/mm³ (Neut 18.4%, Lymp 75.2%), CRP 0.03mg/dl, 静脈血液ガス：PH 7.195, PCO₂ 64.0mmHg, PO₂ 59.6 mmHg, HCO₃ 23.8mmol/l, ABE -4.6mmol/l

臨床経過

入院後も徐脈を伴う無呼吸発作が頻発するため人工呼吸管理を開始した。同時に、血液検査や臨床所見から百日咳を強く疑いピペラシリン (PIPC) と免疫グロブリンの投与も開始した。以降、徐々に徐脈を伴う無呼吸の頻度は減少。PIPC 投与開始以降、白血球数も速やかに低下し、6 日間で人工呼吸管理から離脱した。入院時の喀痰から LAMP 法にて百日咳菌 DNA が検出され、百日咳と確定診断した。

感染源について

5 歳兄が患児の症状発現の約 1 カ月前 (2016 年 9 月)

から咳込みあり。近医でクラリスロマイシンを 3 日間処方されたが、徐々に咳は悪化し咳込み嘔吐していた。弟が百日咳と診断されたため、家族内の予防投与目的で 2016 年10月末に当院受診されたが、この時も発作的に咳が出現し持続する状態であった。兄の保育所ではマイコプラズマとマイコプラズマ以外の発熱と咳嗽を伴う呼吸器感染症が流行していたため、兄も検査を施行した。後鼻腔液からは LAMP 法で百日咳菌 DNA 陽性、マイコプラズマ DNA 陰性。血液検査では WBC 9,520/mm³ (Neut 55.4%, Lymp 28.7%), CRP 0.27mg/dl, EIA 法による百日咳菌抗 PT 抗体価 149 EU/ml, 抗 FHA 抗体価 112 EU/ml。兄の百日咳抗体価は測定時期が症状出現から 1 カ月以上経過しており、今回の感染で高値になったと考えられた。この兄は 2011 年 4 月, 5 月, 6 月と 2012 年10月に DPT ワクチンを接種していた。また、弟は生後 2 か月で、兄の保育所のお迎えやスーパーなどの買い物について行く程度で、近距離での接触は家族のみ。父母に感冒症状なく、おそらく弟は兄から百日咳が感染したと考えられた。兄の保育所ではマイコプラズマ以外の発熱と咳嗽を主症状とする呼吸器感染症も流行していたとのことであり、もしもこれが百日咳であるとする、大部分が DPT ワクチンを 4 回接種していると予測される集団でも百日咳が蔓延している可能性が考えられた。

考 察

現在、DPT-IPV ワクチンの定期接種は、生後 3 か月・4 か月・5 か月・1 歳半の 4 回接種が推奨され、それ以降の定期接種に百日咳は含まれていない。現行の百日咳ワクチン (acellular pertussis vaccine: aP) 4 回接種後の免疫効果は 4～12 年程度と推測されており、兄は 4 年の経過で抗体が低下し、重症化はしなかったが感染は成立し発症したと予測される。他国における予防接種スケジュールでは (本号15ページ表参照)、多くの国で生後 2 か月から接種が開始され、4～7 歳に 5 回目、10代で 6 回目 (成人用にジフテリアと百日咳の抗原量を減らしたワクチン：Tdap) の追加が行われている。これらの接種方法で、感染源となる成人と、重症化する乳幼児の罹患率低下に一定の成果をあげている。また、米国では妊婦に Tdap ワクチンを接種し、乳児への移行抗体を高めることでワクチン接種前の生後 2 か月未満の乳児を百日咳から守ろうとする試みも行われている。我々の経験した兄弟例と同じような症例が発生しないためには、日本も百日咳を含むワクチンの接種開始時期や接種回数など変更していく必要があると考えられた。

大阪市立総合医療センター小児救急科

天羽清子 比良洸太 石川順一 外川正生
同 検査科

嶋田咲季 加藤 勝 藤川康則 玉川信吉

<特集関連情報>

百日咳の抗体保有状況および乳幼児の百日咳予防接種状況の推移—感染症流行予測調査より

はじめに

感染症流行予測調査は厚生労働省健康局結核感染症課を実施主体とし、国立感染症研究所ならびに都道府県・都道府県衛生研究所が協力して実施しており、予防接種法に基づく定期接種対象疾患に関する感受性調査（抗体保有状況調査）および予防接種歴調査などが行われている。

百日咳の感受性調査は1975年度に開始され、1990年度までは毎年実施されていたが、以降、4～5年ごとに調査が実施されている（1994、1995、1998、2003、2008、2013年度）。また、1998年度までは主に小児を対象とした調査であったが、2003年度以降は全年齢層を対象とした調査が行われている。血清中の抗体価は、1975～1983年度は百日咳菌凝集素価、1983～1990年度は百日咳菌凝集素価に加え、ELISA-PLATE法による百日咳毒素（PT）および繊維状赤血球凝集素（FHA）に対する抗体価、1994～2003年度はELISA-BALL法による抗PTおよび抗FHA抗体価、2008年度はELISA-BALL法による抗PT・抗FHA抗体価および百日咳菌凝集素価、2013年度はEIA法による抗PT・抗FHA抗体価と測定方法が変更されている。

また、定期接種として百日咳に対する予防接種には長らく三種混合（百日せきジフテリア破傷風混合：DPT）ワクチンが使用されてきたが、2012年11月に四種混合（百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合：DPT-IPV）が導入された。

ここでは、2013年度に実施された感受性調査の結果および2010～2015年度の予防接種歴調査の結果について述べる。

対象および方法

2013年度の百日咳感受性調査は、北海道、東京都、福井県、愛知県、愛媛県、高知県、福岡県の7都道県で実施され、合計1,308名の対象者における抗体価が測定された。抗PT IgG および抗FHA IgG抗体価の測定は、市販のEIAキットを用いて各都道県の衛生研究所で行われた。

また、予防接種歴調査は上記以外の地域でも実施され、2010年度は3,762名、2011年度は3,630名、2012年度は3,577名、2013年度は4,236名、2014年度は3,424名、2015年度は3,614名の予防接種歴が報告された。

結 果

1) 抗体保有状況

年齢別の抗PT IgG抗体および抗FHA IgG抗体の保有状況について図1に示した。乳児の発症防御レベルとされる10 EU/ml以上の抗PT IgG抗体の保有率についてみると、0～5か月では33%であったが、6～11

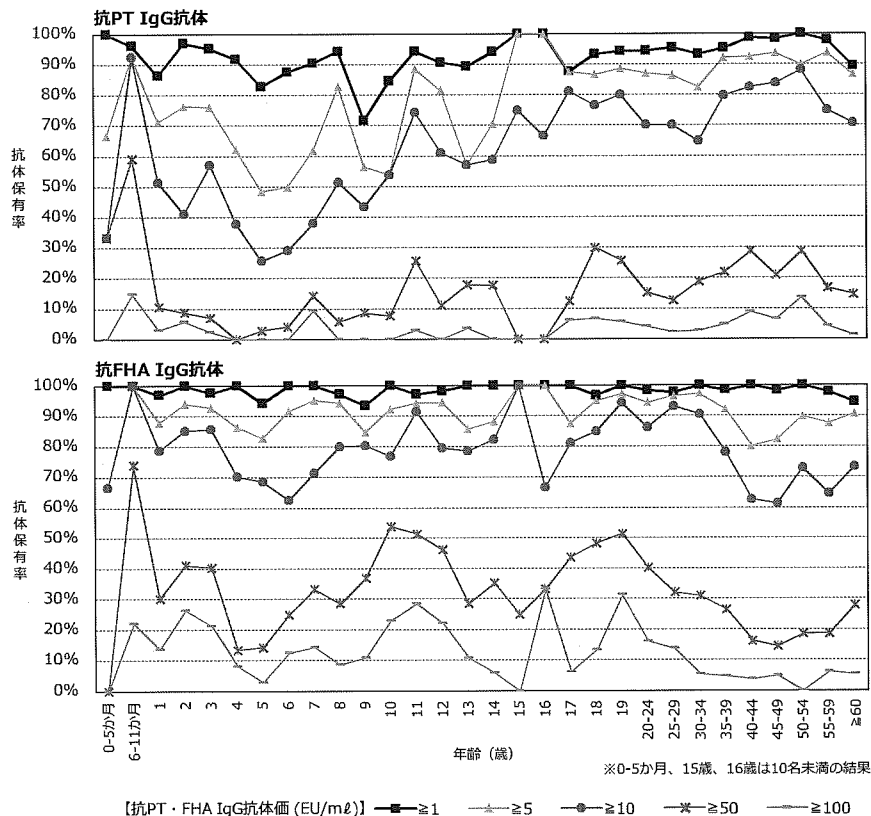


図1. 年齢別の百日咳抗体保有状況—2013年度感染症流行予測調査より(n=1,308)

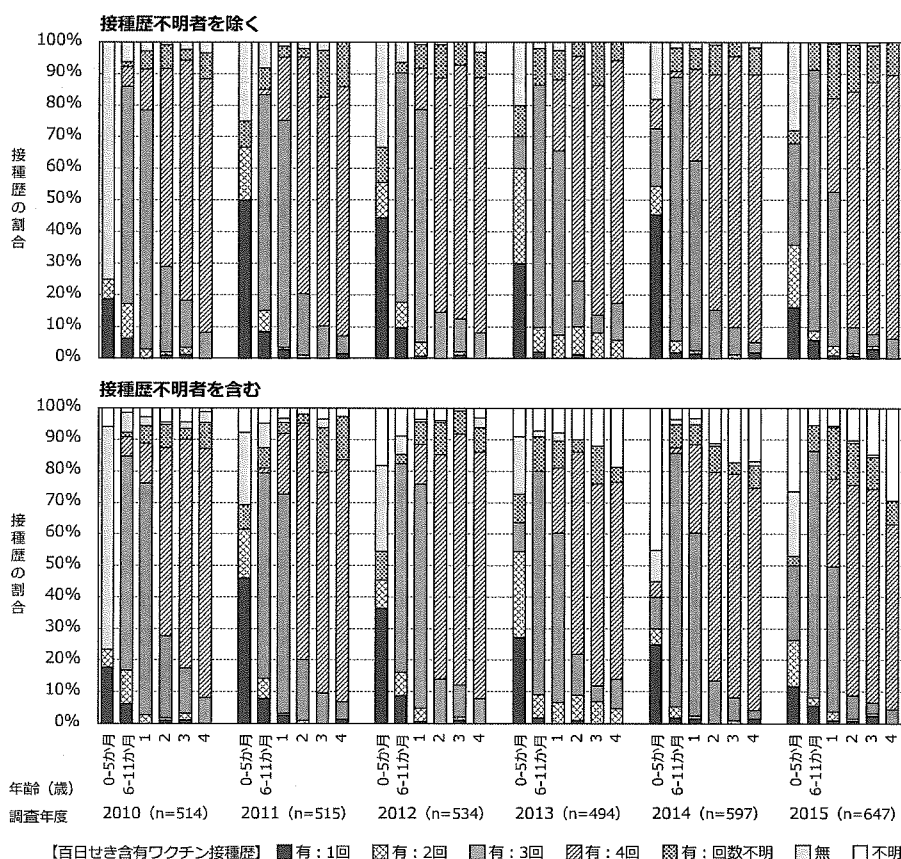


図2. 0～4歳の百日せき含有ワクチン(DPT, DPT-IPV)接種状況－2010～2015年度感染症流行予測調査より

か月で93%に上昇した。1～3歳は50%前後(41～57%)の抗体保有率であったが、4～7歳は40%未満(26～38%)に低下した。以降、加齢とともに上昇傾向がみられ、8～10歳は50%前後(43～54%)、11～16歳は概ね60～70%台(57～75%)、17歳以上は概ね70～80%台(65～88%)の抗体保有率であった。一方、抗FHA IgG抗体価の10 EU/ml以上の保有率についてみると、全体的に抗PT IgG抗体の保有率より高かったが、0～5か月(67%)から6～11か月(100%)の上昇、1～3歳(79～86%)から4～7歳の低下(63～71%)は抗PT IgG抗体と同様にみられた。

2) 予防接種状況

予防接種歴が得られた対象者のうち、5歳未満(2010年度:514名、2011年度:515名、2012年度:534名、2013年度:494名、2014年度:597名、2015年度:647名)の百日せき含有ワクチン(DPT, DPT-IPV)接種状況について調査年度別に図2に示した。なお、2010～2012年度はDPTワクチンの接種歴、2013～2015年度はDPTワクチンあるいはDPT-IPVワクチンの接種歴となる。

5歳未満で接種歴が不明であった者は2010～2012年度が3～4%、2013～2015年度が11～12%であった。これら接種歴不明者を除き1回以上の接種歴(有:1～4回、回数不明)があった者の割合をみると、2010年度の0～5か月児は25%であったが、2011年度は75%

に増加し、2012年度以降は概ね70～80%(2012年度67%、2013年度80%、2014年度82%、2015年度72%)であった。また、接種回数別にみると、0～5か月児で第1期初回(3回)の接種を完了した割合は、2013年度以降増加傾向がみられた(2013年度10%、2014年度18%、2015年度32%)。6～11か月以上の児においては、いずれの調査年度も概ね95%以上に1回以上の接種歴があり、その多くは3回以上の接種歴があった。

考 察

2013年度の百日咳感受性調査において、抗PT IgG抗体および抗FHA IgG抗体の保有率は0～5か月児から6～11か月児に上昇がみられ、これは百日せき含有ワクチンの1回以上接種率の上昇に加え、第1期初回3回接種の完了者が増加したためと考えられた。また、4～7歳でみられた抗体保有率の低下については、ワクチン接種後の抗体価の減衰が考えられた。以降の年齢で抗体保有率が上昇しているが、わが国の定期接種の制度では7歳半以降に百日せき含有ワクチンの接種機会はないことから、自然感染による抗体保有率の上昇が考えられた。なお、2013年度の調査は抗体測定方法がEIA法に変更になった1回目の結果である。今後も継続して検討が必要である。

一方、百日せき含有ワクチン接種状況の年次推移について、2011年度の0～5か月児でみられた接種歴有

の割合の増加は、全国の小児科医が生後2か月からのワクチン開始を啓発したことにより、百日せき含有ワクチンの最低接種月齢である生後3か月からの接種開始者が増加したためと考えられた。また、2013年度以降でみられた0-5か月児における3回接種者の割合の増加は、2013年4月にHibワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンが定期接種に導入され、百日せき含有ワクチンとの同時接種者が増加したことで0歳早期での接種者が増加した可能性が考えられた。

今後も引き続き、百日せき含有ワクチンの接種状況ならびに百日咳抗体保有状況を含めた継続した調査が必要である。

国立感染症研究所感染症疫学センター

佐藤 弘 多屋馨子

国立感染症研究所細菌第二部

大塚菜緒 蒲地一成

2013年度百日咳感受性調査実施都道府県：

北海道 東京都 福井県 愛知県 愛媛県

高知県 福岡県

<特集関連情報>

百日咳の検査診断

百日咳の主な原因菌は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) であり、ヒトの気道上皮に感染することにより乾性咳嗽や発作性の咳を引き起こす。百日咳菌以外にヒトに感染する百日咳類縁菌としてパラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*) と *Bordetella holmesii* が挙げられるが、百日咳菌に比較して国内感染例は少ない。ただし、患者の臨床症状から百日咳菌と百日咳類縁菌の感染を区別することは困難であり、鑑別には検査診断が必要となる。わが国では菌培養検査、血清学的検査、遺伝子検査が健康保険適用となっており、本稿ではこれらの検査診断について解説を行う (表)。

菌培養検査

百日咳菌の培養検査には、Bordet-Gengou 血液寒天培地や市販のボルデテラCFDN寒天培地など専用の分離培地が用いられる。患者から採取した呼吸器検体 (鼻腔、咽頭検体など) を寒天培地に塗布し、培養7

日後に菌同定と判定を行う。菌培養検査は特異性に優れるが、感度は乳児患者でも60%以下と低く、ワクチン既接種者や成人患者からの菌分離はほとんど期待できない。この原因として、成人患者の百日咳菌保菌量が小児患者に比較して有意に少ないことが指摘されている (乳児の1/3,400量、年長児の1/65量)¹⁾。分離菌は流行株の性状解析、例えば遺伝子型や抗原性解析に用いることができる。

血清学的検査

世界的に抗百日咳毒素抗体 (抗PT IgG) が測定されている。わが国では抗PT IgG以外に抗繊維状赤血球凝集素抗体 (抗FHA IgG) も同時に測定されるが、国外では抗FHA IgGは診断に使用されていない。抗PT IgGを用いた血清診断では患者のワクチン歴を考慮する必要がある、世界保健機関 (WHO) では免疫系が十分に発達していない乳児および百日せきワクチン接種後1年未満の患者には適用できないとしている²⁾。抗PT IgGの診断基準値は各国で異なり、わが国では2016年に日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会から患者のワクチン歴を考慮した診断基準と診断のフローチャートがガイドラインとして出された³⁾。

2016年には百日咳菌のIgAとIgM抗体を測定する百日咳抗体測定キットが体外診断薬として新たに承認された (健康保険適用)。このIgMとIgA抗体はワクチン接種の影響を受けないことから、単血清での診断が可能とされている。IgM抗体は病日15日、IgA抗体は病日21日をピークに誘導され、IgA抗体はIgM抗体よりも持続することが臨床試験で確認されている。本法は百日咳の早期診断に有用とされるが、2016年12月時点では民間検査会社での受託検査はまだ開始されていない。

遺伝子検査

遺伝子検査は最も感度の高い検査法であり、世界的にリアルタイムPCR法が採用されている。わが国では特異性の高い検査法として百日咳菌LAMP法 (loop-mediated isothermal amplification) が開発され、リアルタイムPCR法よりも簡便かつ迅速に診断することが可能である。本法を用いた百日咳菌検出試薬キットは早期診断に有用とされ、国内外で流行する百日咳

表. わが国で実施可能な百日咳菌の検査診断 (2016年12月現在)

検査法	項目 (販売名)	体外診断薬	健康保険収載	備考
菌培養検査	培養同定		○	ボルデテラCFDN寒天培地、ボルデテラCFDN寒天培地
血清学的検査	百日咳菌抗体EIA (百日せき抗体EIA「生研」)	○	○	抗PT IgG、抗FHA抗体
	百日咳抗体測定キット (ノバグノスト百日咳/IgM、百日咳)	○	○ ^a	抗百日咳菌IgM抗体、PTとFHAに対する総IgA抗体
遺伝子検査	百日咳菌DNA (Loopamp [®] 百日咳菌検出試薬キットD)	○	○ ^b	百日咳菌に特異的

^a検査項目：百日咳菌抗体判定量

^b対象患者は「関連学会が定めるガイドラインの百日咳診断基準における臨床診断例の定義を満たす患者」

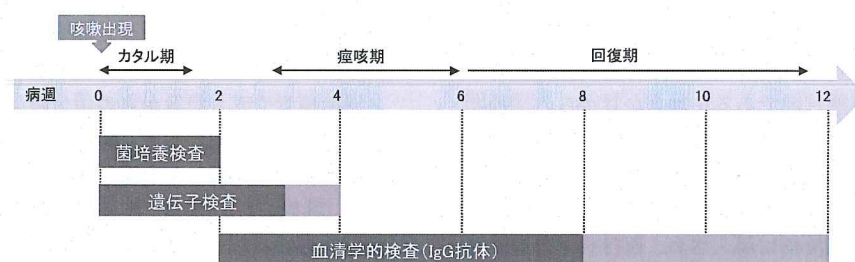


図. 米国CDCが提唱する百日咳検査の適用タイミング

菌に対し高い検出感度を持つことが確認されている⁴⁾。現在、このLAMP法を用いた遺伝子検査は検査会社での受託検査が可能となっている。

検査診断の適用時期

米国疾病予防管理センター（CDC）では、患者の病日により検査法の使い分けを提唱している（図）。菌培養検査の適用は咳嗽出現から2週間以内であり、既に抗菌薬投与がされた患者には適用できない。一方、遺伝子検査は咳嗽出現から3週間以内、乳児やワクチン未接種者では4週間以内まで使用することができる。血清学的検査は抗PT IgG抗体が誘導されるまでに時間がかかるため、咳嗽出現後2週間以降からの適用となる。しかし、感染により誘導された抗PT IgG抗体は長期間維持されるため、血清学的検査は発症後8～12週まで使用できるとされている。

百日咳類縁菌の検査

国立感染症研究所では、パラ百日咳菌と*B. holmesii*の遺伝子検査としてマルチプレックスリアルタイムPCR法とLAMP法を開発し、地方衛生研究所を対象に検査キット（研究用試薬）の供与を行っている^{5,6)}。マルチプレックスリアルタイムPCR法は4種類の病原体（百日咳菌、パラ百日咳菌、*B. holmesii*、*Mycoplasma pneumoniae*）を一度に検査することが可能であり、百日咳疑いのアウトブレイクなどで原因菌の検索に有用である。

おわりに

わが国では2016年から遺伝子検査が健康保険適用となり、今後百日咳の早期診断に大きく貢献することが期待される。ただし、遺伝子検査を含め百日咳の検査診断には患者病日に合わせた適用時期があり、正確な診断にはこれら検査法の使い分けが重要となる。

参考文献

- 1) Nakamura Y, *et al.*, Clin Microbiol Infect 17: 365–370, 2011
- 2) Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*, update 2014, WHO/IVB/14.03
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017, 株式会社協和企画, p236–240
- 4) Kamachi K, *et al.*, J Microbiol Methods 133: 20–22, 2017

- 5) Kamachi K, *et al.*, New Microbes New Infect 22: 70–74, 2015

- 6) Otsuka N, *et al.*, Microbiol Immunol 56: 486–489, 2012

国立感染症研究所細菌第二部 蒲地一成

<特集関連情報>

Cyclodextrin Pyruvate Solid Medium (CPSM 培地)を用いた百日咳菌の分離

はじめに

宮崎県では2010年と2014年に中学校を中心とした百日咳が集団発生し、それに伴い行政検査依頼と集団発生の証明としてパルスフィールド・ゲル電気泳動（PFGE）の実施が求められた。これらの事例から、百日咳の集団発生時には遺伝子検査に加え、菌の分離も行うことが望ましいと考えられた。また、突発的な集団発生では大量の培地が早急に必要となることから、培地をいかに迅速かつ簡便に準備できるかが課題であると考えられた。

百日咳菌の分離には、通常BG培地、CA培地、CSM培地、市販のCFDN培地のいずれかが用いられる。このうち、BG培地とCA培地は血液を加えるため保存が難しく、CFDN培地は突発事例に備え常備しておくことは難しいと思われた。

以上の経緯から、当所では保存性に優れたCSM培地を迅速に準備できるよう作製法を変更し、さらに最終濃度5mMのピルビン酸ナトリウム（抗酸化作用を有する）を添加したCPSM培地として改良することで、原法に比べ百日咳菌を良好に分離できることが確認されているので報告する。

CPSM 培地作製法（次ページ表）

基礎培地：各試薬の保存液を作製し、メジューム瓶等に入れ121℃15分滅菌する。滅菌後は冷蔵保存しておく。

サプリメント：各試薬の溶液を混合後、DWで全量を100mlとし、0.22μmのフィルターでろ過滅菌する。ろ過滅菌後は5mlずつ分注し–20℃以下で凍結保存しておく。なお、当所では種々の実験のためピルビン酸Naをサプリメントとして入れているが、先に基礎培地に入れ高圧滅菌しても効果は変わらない。

表. CPSM培地作製法 (500mL作製時)

基礎培地			サプリメント		
試薬	保存液濃度	ml	試薬	溶液濃度	ml
L-Glutamic Acid Monosodium Salt	1 M	28.6	L-Cysteine・1 水塩	0.1 M	22.8
L-Proline	0.1 M	10.4	FeSO ₄ ・7H ₂ O	0.05 M	7.2
NaCl	5 M	4.3	L-Ascorbic Acid	0.1 M	11.4
KH ₂ PO ₄	0.25 M	7.3	Nicotinic Acid	0.05 M	6.5
KCl	2 M	0.7	Glutathione (還元型)	0.2 M	24.4
MgCl ₂ ・6H ₂ O	0.05 M	4.9	DW		27.7
CaCl ₂	0.05 M	1.8	混合後 0.22μm でろ過滅菌し、5ml ずつ 分注して凍結保存		・・・①
Tris-HCl Buffer (pH7.6:市販品)	1 M	25.2			
Dimethyl β-Cyclodextrin	5 %	10			
Casamino Acids (Difco)	5 %	5	Pyruvic Acid Sodium Salt	0.5M	5
Bacto-Agar (Difco)	9 g	—	0.22μm でろ過滅菌し凍結保存		・・・②
DW		391.8			

培地が必要になった際は冷蔵保存しておいた基礎培地の各保存液を規定量混合し、寒天を加えて121℃15分高圧滅菌する。滅菌後は52℃に冷却後、凍結保存しておいたサプリメントを加え平板とする。なお、臨床材料中に夾雑菌が多い場合もあることから、別に5μg/mlのセファレキシシン (CEX) を加えた培地も作製しておくといよい。また、この培地に寒天を入れなければ液体培地となるため、当所ではCEXを添加した液体培地を検体採取用溶液として用いている。

培養法およびCPSM培地上でのコロニー鑑別

百日咳菌は培養後4～5日目から微細なコロニーとして観察されるが、7～10日後に出現することもあるため、乾燥しないよう空き缶などに入れ長期培養する。なお、CEX添加培地では百日咳菌が分離されにくい傾向があり、CEX非添加培地を優先的に用いた方がよい。百日咳菌は教科書的に培養4～5日目に形成される真珠様の光沢のあるコロニーと表現されるが、夾雑菌との鑑別が難しい場合は実体顕微鏡を利用した方がよい。実体顕微鏡での観察はHenryの斜光法で行い、白色光を透過させ水滴様のコロニーを探す。夾雑菌は微細顆粒状に(細かい砂をまいたように)見えるが、百日咳菌は透明に見える。ポイントは最初に夾雑菌が微細顆粒状に見えるようライトの角度を調節し、その角度のまま平板をずらして観察することである。疑わしいコロニーはグラム染色を行い、グラム陰性短桿菌であれば検査マニュアル等に準じ同定を行う。また、分離株の多くは粘稠性が高く、釣菌時にコロニーがソフトクリーム状になることも参考になる(図)。なお、パラ百日咳菌が分離された場合は培地が褐色を呈するので鑑別は容易である。

おわりに

百日咳菌の分離はワクチン未接種の乳児では比較的



図. CPSM培地上でのコロニーの釣菌

容易であるが、検査対象がワクチン既接種の学童・青年・成人層では難しい。しかし、培地改良後の2015年以降、乳児以外の散発事例や家族調査においてLAMP法陽性者の約54%から菌が分離され、60～70代の高齢者や無症状者からも菌が分離されていることから、当所では遺伝子検査で陽性になった検体については積極的に菌の分離を実施することになっている。また、今回示した方法は保存溶液を作製しておけば、集団発生などの突発的な事例でも迅速に培地が作製できることから、地方衛生研究所として菌の分離やPFGEまで含めた行政検査依頼にも対応できるものと思われる。

宮崎県衛生環境研究所

吉野修司 水流奈己 荒井路子 元明秀成

<特集関連情報>

世界と日本の百日咳流行株の比較

現在世界で使用されている百日せきワクチンには、菌体をホルマリン等で不活化した全菌体ワクチン(wP)とワクチン抗原を精製した無細胞ワクチン(aP)がある。wP使用国とaP使用国では百日咳流行株の遺伝子型が異なることが以前より指摘されており、近年では特にaP使用国で顕著な遺伝子変化が進行してい

ることが報告されている。本稿では、MLVA タイプ (MT) およびワクチン抗原をコードする遺伝子の多型 (*ptxP-ptxA-prn-fim3*) を指標に世界と日本の百日咳流行株の特徴を比較した。

1. 日本

日本では世界に先駆けて1981年にaPが導入された。国内の現行aPは百日咳菌東浜株がワクチン株となっており、本菌株の遺伝子型はMT83 (*ptxP1-ptxA2-prn1-fim3A*) である。国内流行株の遺伝子型の年次推移を調べると、2004年頃まではMT186 (*ptxP1-ptxA2-prn1-fim3A*) が主要な型であったのに対し、それ以降は非ワクチン株型のMT27 (*ptxP3-ptxA1-prn2-fim3A*) の割合が増加している¹⁾。わが国では2000年以降、ワクチン抗原の一つである外膜タンパク質パータクチン (Prn) を欠損した菌株が高頻度 (約4割) に分離されていたが²⁾、2008年頃からはその分離率が年々低下している (図)。Prn欠損株はMT186および類縁の遺伝子型を有する菌株に多く認められたため、流行株におけるMT186からMT27への遺伝子型変化の進行がPrn欠損株の分離率低下の原因と考えられた。また、国内ではDTaPからDTaP-IPVへの移行に伴い、2012～2015年の間はPrnをワクチン抗原に含まないaPのみが接種されていた。そのため現在4歳以下の多くの小児はPrn抗原に対する免疫を有しておらず、百日咳菌にとってPrnを欠損させる必要性が低い宿主環境となったこともPrn欠損株減少の要因と考えられている³⁾。

2. aP使用国

ポーランドを除く欧米各国では、1990年代後半からwPからaPへの切り替えが行われた。米国では、1990年までMT10およびMT29 (*ptxP1-ptxA2-prn1-fim3A*) を有する菌株が優勢であった。欧州各国でもaP導入初期にあたる1998～2001年には、MT27 (49%) の他に

MT29も約2割程度占めていたが、その後は0～1%と減少している⁴⁾。現在では、ともに非ワクチン株型MT27 (*ptxP3-ptxA1-prn2-fim3A*) が主流となっている。一方、米国では2010年以降、近年になって急速にPrn欠損株の分離率が上昇している (2010年は14%, 2011年は40%, 2012年は53%)⁵⁾。また、主に*prn2*アレルを有する菌株でPrn欠損が見つかる点も日本とは状況が異なる。欧州諸国ではPrn欠損株は米国ほど急速に拡大していないものの微増傾向にある。フランスでは2007年のPrn欠損株分離率は7.8%であったが、2011年には13.3%とやや上昇した⁶⁾。その他、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン、オランダからも散発的なPrn欠損株の分離報告がある⁷⁾。

3. wP使用国

ポーランド、フィリピンでは現在もwPが使用されている。中国では1960年代にwPが導入され、2013年にaPに置き換わった。ポーランドでは1998～2001年にMT70が全体の55%を占めたが、2002～2006年には14%と減少し、MT29の分離頻度が9%から57%と上昇した⁴⁾。また、フィリピンでは、MT34および7種の近縁MTsがそれぞれ50%, 42%を占めていた⁸⁾。一方、中国では1950～2007年ではMT294 (19%), MT95 (17%) が最も優勢な遺伝子型であったが、wPからaPへの移行期である2012～2013年にはMT55 (52%), MT104 (13%) が主要な遺伝子型となった⁹⁾。これらの国々では、流行株のMTは様々であるが、近年ではワクチン株の遺伝子型のうち*ptxA* 遺伝子にのみ変異が加わった遺伝子型 (*ptxP1-ptxA1-prn1-fim3A*) を有する流行株が主流となっている。なお、ポーランド、フィリピン、中国からはPrn欠損株の分離報告はない。

分子疫学的解析により、aP使用国とwP使用国では遺伝子的に異なる百日咳菌が流行していることが明らかとなっている。全菌体ワクチンのwPが複数の抗原に対して免疫を誘導するのにに対し、aPでは限られた抗原 (2～5種類) に対し免疫を誘導する。この違いが、異なる選択圧となって各国で流行する百日咳菌に影響を与えている可能性が指摘されている。ただし、Prn欠損株の発生状況など使用ワクチンの種類のみでは説明し難い点もあり、今後も百日咳流行株の監視を続ける必要がある。

文 献

- 1) Miyaji Y, *et al.*, PLoS ONE 2013; 8: e77165
- 2) Otsuka N, *et al.*, PLoS ONE 2012; 7: e31985
- 3) Hiramatsu Y, *et al.*, Emerg Infect Dis 2017; in press
- 4) van Gent M, *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34: 821-830
- 5) Pawloski LC, *et al.*, Clin Vaccine Immunol 2014; 21: 119-125
- 6) Hegerle N, *et al.*, Clin Microbiol Infect 2012; 18:

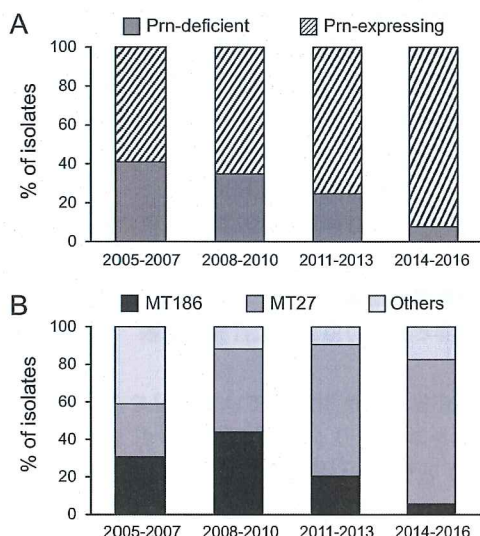


図. 日本の百日咳流行株におけるPrn欠損株割合とMLVAタイプの年次推移

E340-346

- 7) Zeddemann A, *et al.*, Euro Surveill 2014; 19
 8) Galit SRL, *et al.*, Int J Infect Dis 2015; 35: 24-26
 9) Yang Y, *et al.*, PLoS ONE 2015; 10: e0138941

国立感染症研究所細菌第二部 大塚菜緒

＜特集関連情報＞

海外の百日せき含有ワクチンの予防接種スケジュールと百日咳対策

百日咳はワクチン予防可能疾患の一つであるが、現在多くの先進国で百日咳の再興が認められている。この原因として、主に百日せきワクチンの免疫効果が4～12年で減衰することが挙げられている。各国の百日せき含有ワクチンの予防接種スケジュールと実施している百日咳対策についてまとめた。

2014年WHOの百日せきワクチン専門家会議が、現在認められている百日咳の再興について、その原因と対策を検討するために開催された。その資料¹⁾によると、調査対象となった国々では、定期接種の初回接種(小児期)において最低3回の百日せき含有ワクチンの接種が行われており、さらにそれらの国々のうち一部は3回目から1年以内に1回の追加接種を実施していた(表)。また、初回接種の回数のいかに問わず、調査されたほぼすべての国で就学時前から小学校低学年の時期に1回のブースター接種が行われている。これらに加え、一部の国では青年、成人に対して青年・成人用破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン(Tdap)の接種が行われている。従って百日せき含有ワクチンの接種回数が最も多い国では成人までに6回接種していることになる。なお、Tdapは従来の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DTaP)に比較してジフテリア毒素抗原量および百日咳抗原量が減量されている。

表. 諸外国における百日せきワクチンの接種スケジュール、回数とワクチンの種類
 (文献1より一部引用し作成)

国名	初回接種 年齢・月齢	小児/青年 追加接種 年齢 (ワクチンの種類)
オーストラリア	2,4,6 か月	4 歳 (DTaP) + 11～17 歳 (Tdap)
カナダ	2,4,6 か月 + 18 か月	4 歳 (DTaP) + 12～16 歳 (Tdap)
デンマーク	3,5,12 か月	5 歳 (DTaP)
フランス	2,4,11 か月	6 歳 (DTaP)
ドイツ	2,3,4 か月 + 11～14 か月	5～6 歳 (DTaP) + 成人 (Tdap)
メキシコ	2,4,6 か月 + 18 か月	4 歳 (DTaP)
ノルウェー	3,5,12 か月	7～8 歳 (DTaP) + 15 歳 (Tdap)
シンガポール	3,4,5 か月 + 18 か月	10～11 歳 (Tdap)
イギリス	2,3,4 か月	就学前 (Tdap)
アメリカ	2,4,6 か月 + 15～18 か月	4～6 歳 (DTaP) + 11～12 歳 (Tdap)

※DTaP: 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

Tdap: 青年・成人用破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン

各国のワクチン接種スケジュールはその国の百日咳の疫学と関係していることが多い。1996年よりDTaPワクチンを導入したアメリカでは、2000年ごろより百日咳患者報告数が増加した。小児以外にも百日咳が蔓延しており、青年、成人の長引く咳をする患者を診察した際に、医療従事者が百日咳を鑑別診断としてあげるようになったこと、PCRに代表されるような検査診断技術、精度の向上が百日咳患者数の増加に関与したことなどがその理由と考えられた。そのなかで最も重要かつ問題視されたのは、自然感染やワクチン接種により獲得された百日咳に対する免疫力が年月の経過に伴い減弱し、再び感受性者となることであった。この点に対応すべく青年、成人に対してTdapが2005年に導入された²⁻³⁾。

しかし、Tdapも不活化ワクチンであり、DTaPと同様な状況が起こりうる事が予想されることから、百日咳罹患によって重症化する最もリスクの高い乳児を守るために乳児周辺の成人への接種を強化し、乳児周辺の百日咳患者を排除することを目的とした対策が海外の一部の国では始まっている。アメリカではその一環として、妊娠ごとに妊婦へのTdapの接種や乳児の世話をする機会がある成人、医療従事者へのTdap接種が推奨され、実施されている⁴⁻⁵⁾。妊婦への接種に関しては、イギリスではすでに高い接種率が達成され、高い効果(ワクチン効果=90%)が報告されている⁶⁻⁷⁾。また、ニュージーランドでは妊娠28～38週にTdapを接種した妊婦から生まれた新生児約400名の1年間の追跡調査が行われ、観察対象であった児は観察期間中、地域での百日咳の流行を認めたにもかかわらず、1人も百日咳に罹患せず、また出生時、健診時に異常は認められなかった、との報告がある⁸⁾。

なお、本WHOの専門家会議では、乳児周辺の青年、成人に対するワクチンを用いた対策だけでなく、すべての子供ができるだけ早期(生後8週まで)に1回目の百日せき含有ワクチン接種を受け、3回目までの高い接種率(90%以上)を維持することが推奨された。これは、多くの国から報告されている1回の百日せき含有ワクチン接種で乳児の重症化百日咳を50%、2回以上であれば80%予防できるというエビデンスに基づいている¹⁾。

参考文献

- 1) WHO SAGE pertussis working group Background paper, SAGE April 2014
 2) CDC, MMWR 60 (1): 13-15, 2011
 3) CDC, MMWR 60 (37): 1279-

1280, 2011

- 4) CDC, MMWR 60 (41): 1424-1426, 2011
- 5) CDC, MMWR 62 (7): 131-135, 2013
- 6) Amirthalingam G, *et al.*, Lancet 384 (9953): 1521-1528, 2014
- 7) Dabrera G, *et al.*, Clin Infect Dis 60 (3): 333-337, 2015
- 8) Walls T, Graham P, Petousis-Harris H, *et al.*, BMJ Open 2016; 6: e009536. doi:10.1136/bmjopen-2015-009536

国立感染症研究所

感染症疫学センター 神谷 元

<速報>

広島市で検出されたノロウイルス GII.P16-GII.2 の遺伝学的解析

広島市では、2016年の第42週以降、感染性胃腸炎の定点当たり報告数が増加し、第46週に24.63人/週とピークに達した。過去5シーズンと比較すると、最も流行の立ち上がりが早く、流行規模では2012/13シーズンに次いだ¹⁾。2016/17シーズン（以下、今シーズンとする）は全国的に感染性胃腸炎の報告が多く、主要起因ウイルスとしてノロウイルス（NoV）GII.2が推定されている²⁾。

今シーズン、本市においても散発胃腸炎や食中毒等の集団事例からGII.2が検出された。そこで、検出されたGII.2について、ORF1のRNA依存性RNAポリメラーゼ (*RdRp*) 領域とORF2のP2ドメイン領域の遺伝子解析を実施し、過去の検出株との比較を行ったので報告する。

RdRp 領域の解析にあたっては ORF1/2 ジャンクション領域で遺伝子組換えを起こしたキメラウイルスを検出するために、ORF1 の *RdRp* 領域から ORF2 の

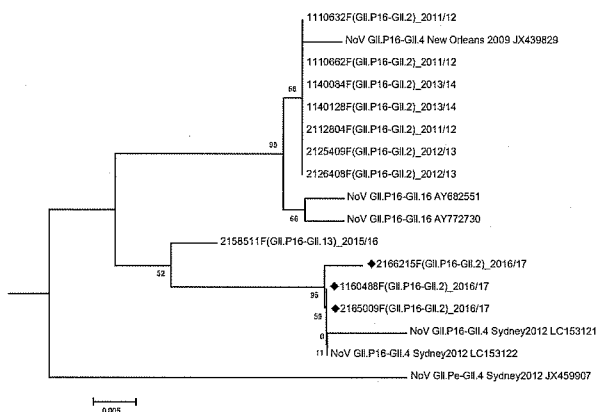


図1. *RdRp*領域のアミノ酸配列に基づく系統樹(213aa)
(株名の後に検出されたシーズンを付記、◆は今シーズン検出株)

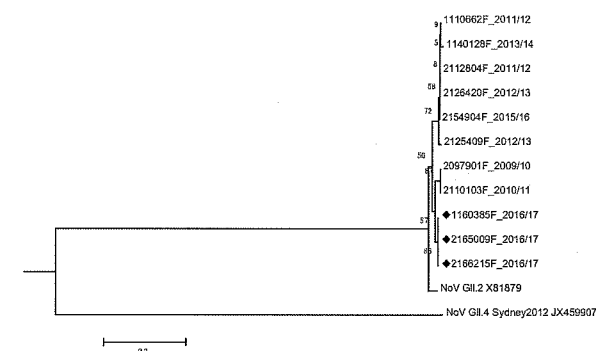


図2. P2ドメイン領域のアミノ酸配列に基づく系統樹(146aa)
(株名の後に検出されたシーズンを付記、◆は今シーズン検出株)

N/S 領域にかけての一連の遺伝子を解析し, Norovirus genotyping tool により型別分類を行った。また, P2 ドメイン領域の解析は独自に設計したプライマーを用いた。

型別を行った結果、今シーズンに検出された GII.2 の *RdRp* 領域は GII.P16 に分類された。この GII.P16-GII.2 のキメラウイルスは過去にも検出されており、これらの株も含めて *RdRp* 領域のアミノ酸配列 (213aa)

株名	換出シーズン	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323				
NoVGL2 Melksham XB1879		T	T	Q	L	Q	V	S	G	I	C	A	F	K	G	E	V	T	A	H	L	H	D	N	D	H	L	N	N	V	T	I	T	N	L	N	G	S	P	F	D	P	S	E	D	I	P	A	P	L				
2097901F	2009/10																												Y		I																							
1110662F	2011/12																																																					
2110103F	2010/11																													Y		I																						
2112804F	2011/12																													Y																								
2125409F	2012/13																													Y																								
2126420F	2012/13																													Y																								
1140128F	2013/14																													Y																								
2154904F	2015/16																													Y																								
1160385F																														Y																								
2165009F	2016/17																													Y																								
2166215F																														Y																								
NoVGL2 Melksham XB1879		324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373			
2097901F	2009/10	G	V	P	D	F	Q	G	R	V	F	G	V	I	S	Q	R	D	K	Q	N	A	A	G	H	S	E	P	A	N	R	G	H	D	A	V	V	P	T	Y	T	A	Q	Y	T	P	K	L	G	Q				
1110662F	2011/12												I							H	S	P																																
2110103F	2010/11												I							H	T	P																																
2112804F	2011/12												I							H	T	P																																
2125409F	2012/13																			H	T	P																																
2126420F	2012/13																			H	T	P																																
1140128F	2013/14																			H	T	P																																
2154904F	2015/16																			H	T	P																																
1160385F													I							R	H	S	P																															
2165009F	2016/17												I							R	H	S	P																															
2166215F													I							R	H	S	P																															
NoVGL2 Melksham XB1879		373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420					
2097901F	2009/10	I	Q	I	G	T	W	Q	T	D	D	L	T	V	N	Q	P	V	K	F	T	P	V	G	L	N	D	T	E	H	F	N	Q	W	V	V	P	R	Y	A	G	A	L	N	L	N	T	N	L					
1110662F	2011/12														S																																							
2110103F	2010/11														S																																							
2112804F	2011/12																																																					
2125409F	2012/13																																																					
2126420F	2012/13																																																					
1140128F	2013/14																																																					
2154904F	2015/16													A																																								
1160385F																																																						
2165009F	2016/17																																																					
2166215F																																																						

図3. P2ドメイン領域(ORF2の275~420番)におけるアミノ酸変異

に基づく近隣結合法による系統樹解析を行ったところ、過去の同遺伝子型の検出株とは異なるクラスターを形成した(前ページ図1)。一方、昨シーズン、GII.P16-GII.4 Sydney2012に分類されるGII.4のキメラウイルスの検出が報告されている³⁾。本市で今シーズン検出されたGII.P16-GII.2は、このGII.P16-GII.4 Sydney2012と*RdRp*領域において同じクラスターを形成し、アミノ酸配列での相同性は98.6~100%であった。以上のことから、今シーズン流行しているGII.P16-GII.2は、GII.P16-GII.4 Sydney2012との間で遺伝子組換えが生じている可能性も考えられた。

次に、P2ドメイン領域(146aa)の近隣結合法による系統樹解析結果を前ページ図2に示した。今シーズンの検出株は過去の検出株とは異なるサブクラスターに分類され、過去の検出株とのアミノ酸配列での相同性は95.9~97.9%であった。ORF2の341番目のアミノ酸は、過去の流行株と異なり、リシン(K)からアルギニン(R)へ変異していた。また、354, 400番目のアミノ酸では既存の変異の消失(復帰変異)も認められた(前ページ図3)。

今シーズン流行しているGII.2では遺伝子組換えやP2ドメイン領域のアミノ酸変異等による性状の変化が推察される。これらの変化が流行状況にどのような影響を及ぼしたのか、その関連性について、今後も注視していきたい。

文 献

- 1) 広島市感染症情報センター
<http://www.city.hiroshima.lg.jp/www/contents/1268263712429/index.html>
 - 2) 国立感染症研究所, IDWR 19 (1), 2017
 - 3) 入谷展弘ら, IASR 37: 136-138, 2016
- 広島市衛生研究所
藤井慶樹 則常浩太 八島加八
山本美和子 松室信宏 石村勝之

<国内情報>

無菌性髄膜炎患者からのコクサッキーウイルスB群の検出状況 ― 千葉県

コクサッキーウイルスB群(以下CB)を原因とする無菌性髄膜炎は、夏から秋に患者の増加がみられる。千葉県では2016年8月以降、無菌性髄膜炎と診断された患者検体の搬入が相次ぎ、患者髄液の多くからCBが検出された。今回、CBの検出状況と患者情報を併せて報告する。

対象は、2016年8月25日～

10月25日に当所へ搬入された無菌性髄膜炎患者18名の髄液、咽頭ぬぐい液、便とした。

CBの検査は、エンテロウイルス属のVP1領域の遺伝子を増幅するCODEHOPのプライマーを使用し¹⁾、conventional RT-PCRを行った。PCR陽性検体については、ダイレクトシークエンス法で塩基配列を決定し、近隣結合法に基づく分子系統樹解析(404bp)により、血清型を同定した。なお、分子系統樹解析は、感染症流行予測調査事業ポリオ環境水サーベイランスに準じた県北東部の流入下水調査で検出されたCBの遺伝子も併せて行い、患者から検出されたCBの遺伝子と比較検討した。

18名のうち12名の髄液からCBの遺伝子が検出された。血清型の内訳は、CB5が8名、CB3が3名、CB4が1名であった(表)。CBの遺伝子が検出されなかった6名のうち、1名からパレコウイルスの遺伝子が検出され、5名からは無菌性髄膜炎の主な原因ウイルスの遺伝子は検出されなかった。

CBの遺伝子が検出された患者は、日齢10日~3か月齢であり、すべて乳児であった。患者発症日は8月9日(第32週)~9月17日(第37週)に集中した。主な居住地は、県北東部であった。

無菌性髄膜炎の罹患年齢は、幼児および学童期が中心であると報告されている²⁾。特にCB5による無菌性髄膜炎は、0歳をピークに低年齢で多いとされており³⁾、今回のCBの遺伝子が検出された患者も、日齢10日を含む極めて低年齢層であることが特徴であった。また、無菌性髄膜炎の流行時期は、エンテロウイルス属の流行状況を反映し、夏から秋にかけて患者の増加がみられると報告されている²⁾。今回の患者発症時期も8月中旬~9月中旬であった。

一方、流入下水からのCBの検出は、5月以降増加し、7, 8月にはCB5およびCB3が全体を占めた(次ページ図1)。患者と流入下水から検出されたCBの遺伝子すべてにおいて、VP1領域404bpで、94%以上の配列が一致した(次ページ図2)。

5月2日発症の患者髄液および5月採取の流入下水からCB5の遺伝子が検出されたことによって、この時期にはすでにCB5が県内に存在していたことが明らか

表. CBが検出された無菌性髄膜炎患者

No.	発症日	検体採取日	月齢(日齢)	性別	RT-PCR	血清型
1	5/2	5/2	2か月	男	髄液(+)	CB5
2	8/9	8/16	0か月	男	髄液(+), 咽頭ぬぐい液(+), 便(+)	CB5
3	8/18	8/19	0か月(12日)	女	髄液(+), 咽頭ぬぐい液(+), 便(+)	CB3
4	8/20	8/23	1か月	女	髄液(+), 咽頭ぬぐい液(+), 便(+)	CB3
5	8/22	8/22	1か月	男	髄液(+), 咽頭ぬぐい液(-), 便(+)	CB3
6	8/25	8/26	0か月	男	髄液(+), 咽頭ぬぐい液(+), 便(+)	CB4
7	8/30	8/30	2か月	男	髄液(+)	CB5
8	9/7	9/8	1か月	女	髄液(+), 咽頭ぬぐい液(+), 便(+)	CB5
9	9/9	9/9	0か月(10日)	女	髄液(+), 咽頭ぬぐい液(+), 便(+)	CB5
10	9/15	9/16	2か月	女	髄液(+), 咽頭ぬぐい液(+), 便(+)	CB5
11	9/17	9/18	3か月	男	髄液(+), 咽頭ぬぐい液(+), 便(+)	CB5
12	9/17	9/17	1か月	男	髄液(+)	CB5

かとなった。さらに、5月以降、CB5による無菌性髄膜炎患者の発生数は増加し、流入下水からのCB5の検出割合は上昇した。

以上のことから、流入下水のウイルスの検索は、疾患の原因となるウイルスの流行状況を把握する上で有用な指標になることが示唆された。

CBの検出数は前年に比較して多いものの、感染症発生動向調査事業における無菌性髄膜炎の届出数は例年とほぼ同等であった。今回は、基幹定点医療機関以外の医師が患者の急増を察知し、相談を受けた保健所が積極的疫学調査の必要を認め、当所でのウイルス検査が実施された。このことがCBの流行把握につながった。

流行状況を正確に把握するためには、感染症発生動向調査事業での病原体検索を確実に実施することはもちろん、医療機関と保健所、衛生研究所等のネットワークを密にし、情報共有することが重要であると考えられた。

参考文献

- 1) Nix WA, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 2698-2704, 2006
- 2) 国立感染症研究所ホームページ, 無菌性髄膜炎, 2014年5月
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/520-viral-meningitis.html>
- 3) IASR 30: 1-3, 2009

千葉県衛生研究所ウイルス研究室
西嶋陽奈 堀田千恵美 平良雅克
秋田真美子 篠崎邦子 小川知子

<国内情報>

沖縄県本島北部の河川で発生したレプトスピラ症集団感染事例

2016年、本県のレプトスピラ症患者発生数は2003年に4類感染症に指定されて以来、最多となった(本号19ページ)。今回、沖縄県本島北部の河川で本症集団感染事例が発生したので報告する。

2016年8月沖縄県国頭郡国頭村を流れる奥間川が感染場所と推定されるレプトスピラ症集団感染事例が発生した。8月6日に奥間川で川遊びをしたグループ約70名中12名が本症と診断された。患者の性別は男性6例、女性6例、年齢は10歳未満の小児10例、10代1例、30代が1例であった。潜伏期間(図1)は9~16日(平均11.8日)であり、医療機関を受診したのは発症後1~6日(平均3.3日)であった。臨床症状(次ページ図2)は発熱12例(100%),結膜充血11例(91.7%),

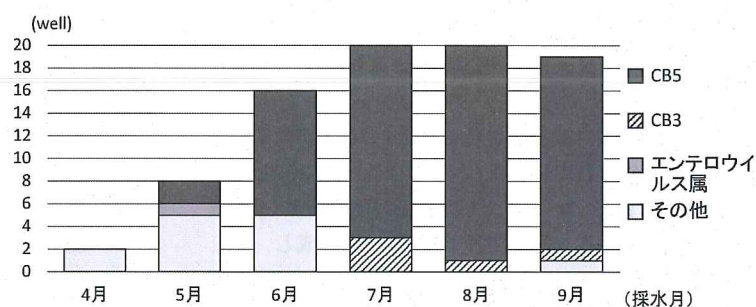


図1. 千葉県北中央部の流入下水から検出されたウイルス

月に1回採水し、1サンプル(500ml)を濃縮処理後、細胞20wellに接種したGPEを認めたwell数を算出した

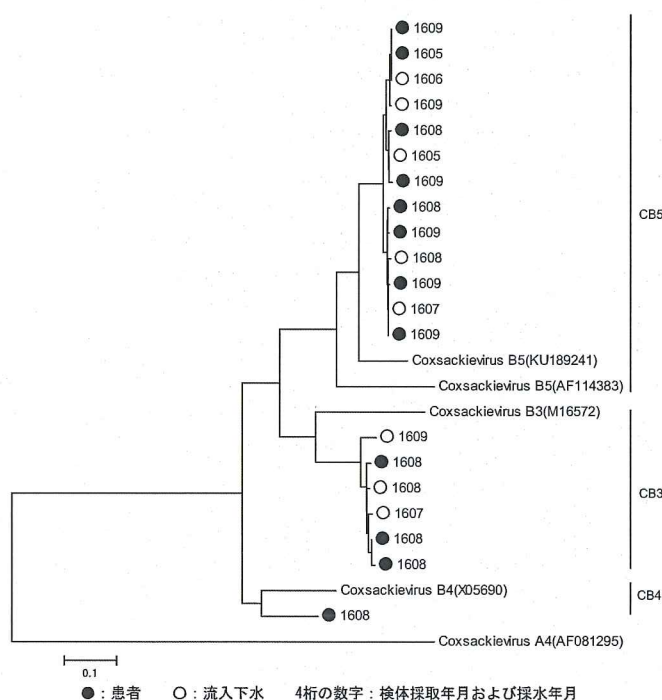


図2. 千葉県内で検出されたCBのVP1領域(404 bp)の分子系統樹

筋肉痛9例(75.0%),頭痛8例(66.7%),胃腸炎6例(50.0%)であった。血液または尿検査では肝機能障害が3例(25.0%),腎機能障害が2例(16.7%)認められた。また、初回抗菌薬投与後2~3時間以内の40℃台の高熱、悪寒戦慄(Jarisch-Herxheimer反応)が9例(75.0%)認められた。また、治療開始後に腹痛、嘔吐や痙攣を起こした症例、不穏・譫妄となり鎮静剤を要した症例も確認された。

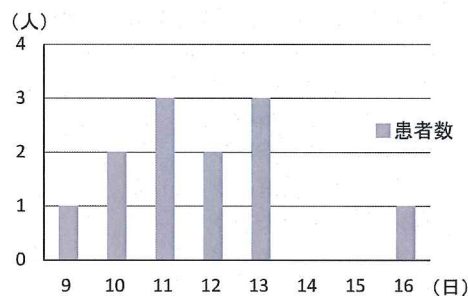


図1. 潜伏期間 (n=12)

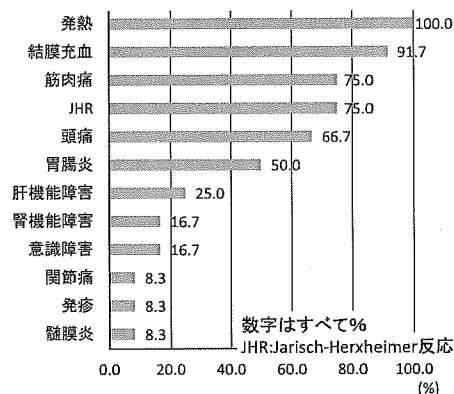


図2. 臨床症状 (n=12)

当所では本事例の患者12例中11例の実験室診断を行った。顕微鏡下凝集試験による抗体検査は11例実施しすべて陽性、PCR検査は1例実施し陽性、菌分離は1例実施し陰性であった。抗体検査を実施した11例の推定感染血清群はHebdomadis 8例、Autumnalis 1例、複数血清群陽性2例と、複数の血清群による感染が確認された。実験室診断を実施しなかった1例については、受診した医療機関が菌分離を外部検査機関に委託し、陽性が確認された。

奥間川は、病原性レプトスピラの保菌動物であるイノシシやマングース等、多種類の野生動物が生息する自然豊かな地域に位置する清流として知られている。患者は、川伝いに上流の滝まで往復し、合計3時間ほど川に入っていた。服装は上半身長袖、下半身水着、ライフジャケットの着用と統一されており、全身が水に浸かり、外傷があった患者もいた。このグループでは毎年本島北部での川遊びを実施しているが、本症の患者発生は初めてのことだった。本県健康長寿課および南部保健所はこの集団発生事例に対し、このグループ関係者への情報提供を行うとともに、マスコミを通して県民への注意喚起を実施した。

本症の潜伏期間は通常5～14日と言われているが、今回は9～16日であった。本症は河川でのレジャーが感染機会となることが多いが、レジャーガイドのようなハイリスクグループでは毎日のように河川に入ることが多く、感染日の推定が困難であり、よって潜伏期間を明らかにするのが困難であった。今回の集団発生で、小児としてのまとまった潜伏期間の情報が得られたため、今後臨床診断の一助となることが示唆された。

奥間川に限らず、本県本島北部地域の河川は、多くの人が訪れる。今回集団感染事例が発生したことを受け、広く本症の存在を周知し、川遊びの際には体に傷を創らないよう肌の露出を避けた服装の徹底や、外傷がある場合は川に入らない等の「予防措置」、そして河川に入った後、症状が出た際は、早期受診、早期治療を促す「対策」ができるよう情報を発信していくことが重要であると考えられた。

沖縄県衛生環境研究所

柿田徹也 喜屋武向子 高良武俊 仲間絵理

加藤峰史 久場由真仁 久高 潤

沖縄県南部保健所

座安杏果 與那嶺正盛 饒平名長令

田沢広美 知念寿子 崎山八郎

国立感染症研究所 小泉信夫

<国内情報>

2016年に沖縄県で発生したレプトスピラ症

レプトスピラ症は、病原性レプトスピラの感染によって起こる急性熱性の人獣共通感染症である。本県での年間患者発生数は全国の約半数を占めるため、その動向には注意が必要である。2016年、沖縄県の本症患者数が2003年に4類感染症に指定されて以来最多となったため患者発生状況の概要を報告する。

患者発生状況

2016年1～12月にレプトスピラ症が疑われた68症例中43例(63.2%)が実験室診断陽性となった。患者発生は6～12月に確認され、特に8～9月に集中し、この2カ月で81.4%(35例)を占めていた。2016年は本島北部地域で集積事例が複数みられ、同地域の河川が感染場所と推定された集団感染事例も発生した(本号18ページ)。患者の年齢は、7～80歳と幅広く、特に40歳未満が全体の74.4%を占めていた。患者の性別は、男性37例(86.0%)、女性6例(14.0%)であった。推定感染地域は、沖縄本島北部地域が25例(58.1%)、八重山地域15例(34.9%)、本島南部地域1例(2.3%)、不明2例(4.7%)であった。推定感染機会(図1)は河川でのレジャー・労働40例(93.0%)、農作業、河川以外での淡水との接触、ネズミとの直接・間接接触が各1例(2.3%)であった。また、八重山地域では河川でのレジャー・労働で感染したと推定される14例中11例の職業がレジャーガイドであった。

臨床症状は、発熱42例(97.7%)、結膜充血34例(79.1%)、筋肉痛29例(67.4%)、頭痛19例(44.2%)、関節痛22例(51.2%)、胃腸炎17例(39.5%)、黄疸7例(16.3%)であった。発熱を呈した患者には平均39.5℃の高熱が認められた。血液および尿検査では、腎機能障害が17例(39.5%)、肝機能障害が12例(27.9%)認められた。また、抗菌薬投与後のJarisch-Herxheimer反応(以下JHR)が11例(25.6%)認められた。

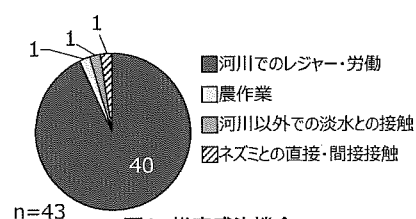


図1. 推定感染機会

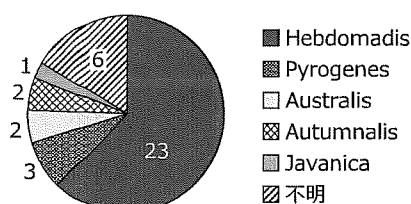


図2. 推定感染血清群

実験室診断が陽性となった43例において、PCR検査を行った28例中20例(71.4%)、菌分離を行った27例中13例(48.1%)、ペア血清を用いた顕微鏡下凝集試験による抗体検査を行った35例全例が陽性となった。推定感染血清群(図2)はHebdomadis 23例(62.2%)、Pyrogenes 3例(8.1%)、AustralisおよびAutumnalis各2例(5.4%)、Javanica 1例(2.7%)、複数血清群陽性6例(16.2%)であった。

本年の感染事例の疫学情報を2008～2015年(喜屋武向子ら, IASR 37: 105-106, 2016)と比較すると(表), 年齢群では0～19歳, 推定感染地域では本島北部地域の割合が増加し, 推定感染機会では河川でのレジャー・労働の割合が9割以上を占めていた。その他には実験室診断の陽性率, 臨床症状では結膜充血, 頭痛, JHRの割合が有意に増加していた。2016年には, 疑い例, 実験室診断の陽性率がともに増加したことから, レプトスピラの真の増加が示唆された。また, 「河川水との接触あり」といった疫学的情報の記載が調査票に増えていることから, 本症に対する医療関係者への周知が進んでいることが示唆された。

まとめ

2016年は河川でのレジャー・労働による感染が増加

表. 2016年と2008～2015年のレプトスピラ症疫学情報比較

		2016年 (n=43)	2008～2015年 (n=103)
実験室診断	陽性率*	63.2	40.1
	性別		
	男性	86.0	86.4
年齢	女性	14.0	13.6
	0～19歳	34.9	19.4
	20～39歳	39.5	48.5
	40～59歳	18.6	23.4
	60歳以上	7.0	8.8
推定感染地域	本島北部地域	58.1	40.8
	八重山地域	34.9	49.5
	本島中部地域	—	1.9
	本島南部地域	2.3	1.9
	輸入症例	—	1.0
	不明	4.7	4.9
推定感染機会	河川でのレジャー・労働	93.0	77.7
	農作業	2.3	7.8
	河川以外での淡水との接触	2.3	6.8
	ネズミとの直接・間接的接触	2.3	1.0
	不明	—	6.8
臨床症状	発熱	97.7	95.1
	結膜充血*	79.1	44.7
	筋肉痛	67.4	49.5
	関節痛	51.2	44.7
	頭痛*	44.2	22.3
	胃腸炎	39.5	24.3
	腎機能障害	39.5	39.8
	肝機能障害	27.9	39.8
	JHR*	25.6	2.9
	黄疸	16.3	20.4

(*p<0.05 フィッシャーの正確確率検定)
数字はすべて (%)

し, 特に八重山地域ではカヌーインストラクターといったレジャーガイドで頻発した。本症について全県をあげて積極的な知識の普及啓発が重要であり, ポスターやパンフレットの作成, 河川への看板の設置など, 河川を利用する人へ幅広く注意喚起をしていく必要があると考えられた。

2016年はJHRが増加し, 集団発生事例では重症化した症例もあった。JHRについては治療法(抗菌薬の種類)との関連性が強い¹⁾とされていることから, 今後は疫学的背景や臨床症状に加え, 治療法についても情報を集積していく必要がある。

参考文献

- 1) Sanefumi T, *et al.*, Trans RSoc Trop Med Hyg 110(9): 558-565, 2016

沖縄県衛生環境研究所

柿田徹也 喜屋武向子 高良武俊 仲間絵理
加藤峰史 久場由真仁 久高 潤

国立感染症研究所 小泉信夫

<国内情報>

沖縄県外で発生した淡水でのレクリエーションによるレプトスピラ症, 2016年

レプトスピラ症は, 病原性レプトスピラの感染によって引き起こされる人獣共通感染症である。河川等の淡水のレクリエーションでレプトスピラに感染することは広く知られているが, 沖縄県以外からの報告は稀である(IASR 37: 103-105, 2016)。

2016年は沖縄県以外の河川あるいは用水路でのレクリエーションが原因と考えられるレプトスピラ症が5例発生した(次ページ表)。患者は10代が3名, 30代が2名で, 全員が男性であった。静岡県(2例(症例1, 2))は浜松市の異なる河川での事例であるが, 鹿児島県(2例(症例3, 4))は同一日に同一の用水路で遊んで感染したと考えられた。また奄美大島の症例(症例5)は, 旅行者が島内の河川で遊んだ後居住地(大阪市)で発症した事例であった。潜伏期間は1～2週間程度であった。

5症例の初診時の臨床症状としては全例に発熱が認められ, 次いで頭痛4例, 悪寒2例, 眼球結膜充血2例, 嘔吐・嘔気2例, 咳2例などが認められた。症例2で髄膜刺激徴候が認められた。また血液検査データではCRPが全例で基準値以上となっており, 他にT-Bil, AST (GOT) が4例, ALT (GPT) が2例で基準値を超えていた。尿検査ではタンパク尿が3例でみられた。全例が入院加療を要した。

実験室診断はすべての症例でペア血清による抗体上昇が確認された。推定感染血清群はHebdomadisが4例, Autumnalisが1例であった。DNA検出は4例で行われたが1例のみ髄液陽性となり, 塩基配列決定に

表. 沖縄県以外の淡水でのレクリエーションによる感染が考えられたレプトスピラ症5例

症例	1	2	3	4	5
ID	NIID16100	NIID16110	NIID16126	NIID16127	NIID16156
発生月	8月	8月	9月	9月	10月
感染地*	静岡県	静岡県	鹿児島県	鹿児島県	鹿児島県 (奄美大島)
年齢	13	35	13	13	36
性別	男	男	男	男	男
潜伏期間	7~14日 (複数回同じ川で遊んだ)	12日	10~14日	10~14日	11~13日
初診時の臨床症状	発熱, 頭痛, 嘔吐, 嘔気, 眼球結膜充血, 経口摂取不良	発熱, 頭痛, 悪寒, 食欲不振, 嘔吐, 左肩痛	発熱, 頭痛, 眼球結膜充血, 咳	発熱, 咽頭炎	発熱, 頭痛, 悪寒, 咳, 下痢, 筋痛
検査データ**					
CRP (mg/dl)	5.9	10.32	11.8	8.1	13.6
T-Bil (IU/l)	1.3	1.08	/	/	1.5
AST (IU/l)	42	94	/	/	34
ALT (IU/l)	(29)	113	/	/	51
CRE (mg/dl)	(0.74)	(1.02)	/	/	1.68
タンパク尿	+	+	/	/	+
抗体検査 (陽性レプトスピラ血清群)	+	+	+	+	+
	(Hebdomadis)	(Hebdomadis)	(Autumnalis)	(Hebdomadis)	(Hebdomadis)
PCR結果 (検出レプトスピラ種)	髄液: 陽性 (<i>L. interrogans</i>) 血清, 尿: 陰性	NT	血漿, 尿: 陰性	血漿, 尿: 陰性	血漿, 髄液, 尿: 陰性

*感染場所: No. 1, 2, 5は河川, 3, 4は用水路

**少なくとも1例で異常値がみられた検査項目について記載した

()は基準値範囲内であること, また / は検査依頼書に記載なしであることを示した NT: 検査未実施

より *Leptospira interrogans* と同定された。

河川等の淡水でのレクリエーションによるレプトスピラ症については、沖縄県での発生が広く認識されているが、それ以外の地域ではほとんど報告がない。今回の静岡県の1例(症例2)は過去にもトライアスロン大会で1例の患者が報告された河川と同じであったが(IASR 35: 16, 2014), それ以外はこれまでにレプトスピラ感染が報告されたことのない地域であった。今回の5症例はすべて入院を要したものの、黄疸がみられた症例は1例、出血や急性腎不全を呈した症例はなく比較的軽症であると考えられた。したがって、沖縄県以外でも河川などの淡水中でのレクリエーションによりレプトスピラに感染するリスクがあることを念頭に、水遊び後の発熱患者の診療にあたることが重要と考えられた。また本年は沖縄県への旅行者が河川で遊んだ後県外の居住地に戻ってから発症した事例が9例(西表島7例, 本島1例, 小浜島1例), 海外の河川で感染したと考えられる事例が2例(タイ, ミャンマー)あり、沖縄県あるいは東南アジア帰りの発熱患者についても、その行動様式からレプトスピラ症を積極的に疑うことが重要である。

国立感染症研究所

小泉信夫 齊藤剛仁 大西 真

浜松市保健環境研究所

佐原 篤 土屋祐司

鹿児島県環境保健センター

中堂園文子 大坪充寛

大阪市立環境科学研究所

中村寛海 長谷 篤 小笠原 準

<国内情報>

ラット咬傷歴が認められない鼠咬症例

はじめに

鼠咬症(Rat bite fever)は、主としてラット(ドブネズミやクマネズミ)に噛まれることに起因する動物由来感染症である。3~10日の潜伏期を経て菌血症を起こし、皮疹や発熱、多発関節炎などを来す比較的稀な感染症であるが、意識障害や肺炎、髄膜炎など多彩かつ重篤な病態を合併する場合もある¹⁾。今回我々は、ラット咬傷歴が認められない鼠咬症例を経験した。

症 例

76歳, 男性。2016年9月某日, 午後に過度の眠気を訴え, 夕食摂らず眠っていた。同夜, ベッドの下を漁るような異常行動と言葉が出にくいことに家族が気づいたが, そのまま様子を見ていた。翌朝, 呼びかけに対する反応が悪くなり, 家族とともに当院救急外来を受診した。

初診時の理学所見は, 体温 37.3℃, 脈拍数 92/分(整), 血圧 161/104 mmHg, SpO₂ (room air) 95%, JCS (Japan Coma Scale)-10で尿失禁状態であった。瞳孔は偏位なく左右同大, 頭痛や嘔吐, 項部硬直など髄膜炎を示唆する所見はなかった。四肢の麻痺はなく, 聴診上心雑音や肺う音は聴取しなかった。腹部に異常所見はなかった。右肘関節痛と左股関節痛を認めた。血液生化学所見は, WBC 18,690/ μ l, Hb 14.9 g/dl, Hct 44.5%, Plt 13.7 $\times 10^4$ / μ l, T-Bil 2.1 mg/dl, γ GTP 69 IU/l, BUN 19 mg/dl, Cr 0.98 mg/dl, BS (随時) 176 mg/dl, CRP 5.5 mg/dl, Na 138 mmol/l, K

3.9 mmol/l, Cl 102 mmol/l, Ca 10.1 mg/dl, CPK 107 IU/l, ミオグロビン 138.7 ng/ml, NH_3 27 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 赤沈56 mm (1時間), 100 mm (2時間)であった。頭部CTでは、左視床、基底核および大脳白質に多発する陳旧性梗塞を認めたが、意識障害を来するような急性期病変はなかった。胸部～骨盤部造影CTでは、右肺下葉背側にごく軽度の浸潤影を認めたが、その他に器質的疾患は指摘できなかった。

意識障害の原因が確定できず、入院のうえ精査を行う方針としたが、WBCとCRPの上昇より感染症や膠原病を疑った。右肺下葉背側の浸潤影は、意識障害に伴う誤嚥性肺炎の可能性を考えた。補液のみで意識状態はJCS-1まで改善したが、37°C台前半の発熱と肘関節痛、腰痛は遷延した。甲状腺機能は正常、抗核抗体40倍、抗Jo-1抗体陰性、抗ds-DNA抗体陰性であり、代謝性疾患や膠原病は否定的と考えられた。脳波検査でも明らかでないかん波は認めなかった。入院第4病日にすべての血液培養検体(好気および嫌気、各2本)からグラム陰性のフィラメント状桿菌が検出された(培養2日目に陽転)。細菌感染症を示唆するプロカルシトニンも1+であったため、同日よりタゾバクタム/ピペラシリン4.5g×2/日の投与を開始した。入院第7病日には解熱し、WBC 8,740/ μl , CRP 0.8 mg/dlと低下、意識状態も清明となった。分離培養では、ヒツジ血液寒天培地から淡白色の微小なコロニーが純培養上に得られたが、自動分析装置(VITEC2 compact)では同定不能であった。そのため、山形県衛生研究所にて16S rRNA遺伝子のダイレクトシークエンスを実施したところ、得られた塩基配列(Genbank accession no. LC192962)が、*Streptobacillus moniliformis*基準株(CP001779)の配列と100%一致した。一方で、同じくラットの保菌が報告されている*S. notomys*および*S. rattus*それぞれの基準株(KR001919およびKR001922)とは、98.5% (1,420/1,441bp), 97.9% (1,411/1,441bp)の一致率であった。また、患者の生活環境をあらためて聴取したところ、“屋外に通じる犬用の出入り口や排水口を伝わって侵入したラットが、家の壁に穴をあけて自由に出入りしている。”といったラットや、その糞尿との接触が起こりうる生活環境であったことが判明した。これらのことから、軽度の肺炎のみで意識障害が引き起こされるとは考えにくく、血液培養から検出された起因菌*S. moniliformis*による菌血症が意識障害の原因であると判断した。患者は、抗菌薬投与が奏功し、入院第13病日に軽快退院となった。

考 察

鼠咬症の起因菌として、グラム陰性桿菌である*S. moniliformis*、および、らせん菌である*Spirillum minus*が知られている¹⁾。*S. moniliformis*は野生ラットの口腔内常在菌であるが、2015年にクマネズミ由来株が、*S. notomys*として、*S. moniliformis*から独立した

新菌種として提唱された²⁾。本症例では16S rRNA遺伝子塩基配列解析により*S. moniliformis*と同定され、ドブネズミ由来の感染が疑われるが、今後、鼠咬症の原因となる*Streptobacillus*属菌の簡便な鑑別手法の確立が望まれる。

鼠咬症は、ラットに噛まれて発症することが多いが、ラットとの直接的な接触機会が減った近年では、本疾患に日常臨床で遭遇する機会は稀であると思われる。しかし、特に*S. moniliformis*については、ラットやその糞尿によって汚染された飲食物等を介した経口感染や吸入感染もよく知られている(Haverhill fever)^{1,3,4)}。本症例も明らかなラット咬傷歴がみられないことから、上記経路での感染と推定される。発熱、皮疹、移動性の多発関節痛を特徴的な症状として、稀に意識障害や肺炎、髄膜炎、肝炎、心内膜炎など多彩かつ重篤な病態を合併する^{1,5)}。未治療時の致命率は13%とされる⁵⁾。確定診断には、血液や病変部からの菌分離・同定が必要である。治療は、ペニシリン系、セフェム系、テトラサイクリン系の抗菌薬が奏功する。本症例では、発熱と多発関節痛は認めたが、特徴的な皮疹やラット咬傷歴がなかったこと、生活環境について十分な聴取が行われなかったことなどより、鼠咬症を鑑別疾患として想起することができなかった。原因不明の発熱や意識障害、特徴的な皮疹がみられた場合には、患者の居住環境を含む問診(トイレや水質環境、ペットや家畜の飼育歴、野生動物の存在・接触等)を行い、そして疑いがあれば、稀な感染症である鼠咬症も鑑別疾患の1つとして挙げるべきであると考えられた。

参考文献

- 1) 今岡浩一ら、鼠咬症(Rat-bite fever), 別冊 日本臨床新領域症候群シリーズ 2013; 24: 181-185
- 2) Eisenberg T, et al., Int J Syst Evol Microbiol 2015; 65: 4823-4829
- 3) Joshi RM, et al., Med Princ Pract 2010; 19: 409-411
- 4) Nei T, et al., BMC Res Notes 2015; 8: 694
- 5) Washburn RG, *Streptobacillus moniliformis* (rat-bite fever), Principles and practice of infectious diseases, 5th edition, Churchill Livingstone 2000; p2422-2424

米沢市立病院

循環器科 小野寺 啓 上北洋徳

渡邊達也 平 カヤノ

臨床検査科 渡部千沙 齋藤博子

山形県衛生研究所微生物部

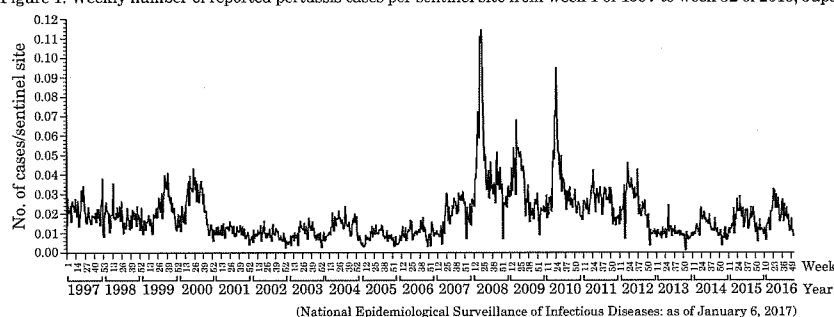
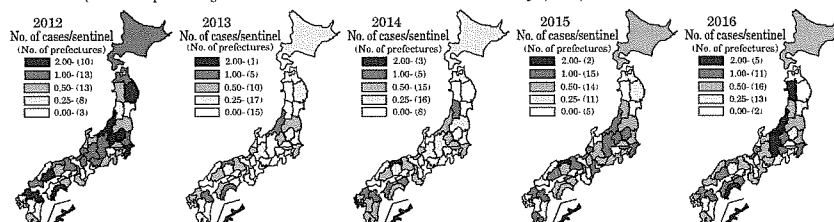
瀬戸順次 鈴木 裕

国立感染症研究所獣医科学部 今岡浩一

Pertussis outbreak in primary schools in Toyama Prefecture, October 2015 to February 2016.....	25	in Japan.....	35
Pertussis outbreak in Kiso County, Nagano Prefecture, November 2015 to October 2016.....	26	Vaccine schedules and prevention measures against pertussis in foreign countries.....	37
Investigation of pertussis in Bunkyo-ku in Tokyo, 2016.....	28	Molecular epidemiology of human norovirus GII.P16-GII.2 detected during the 2016/17 season—Hiroshima City.....	38
Suspected transmission of pertussis to an infant from his brother, infected 4 years after having received four doses of DTP vaccine.....	30	Detection of coxsackievirus B5 from aseptic meningitis patients, May to September 2016—Chiba Prefecture.....	39
Seroprevalence of <i>Bordetella pertussis</i> antibody and pertussis vaccination coverage among infants—report from National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (NESVPD).....	31	Leptospirosis acquired through activities in rivers in the northern area of the main island of Okinawa, August 2016.....	40
Laboratory diagnosis of pertussis.....	33	Leptospirosis in Okinawa Prefecture in 2016.....	41
Isolation of <i>Bordetella pertussis</i> using Cyclodextrin Pyruvate Solid Medium (CPSM).....	34	Acquisition of leptospirosis through recreational activities in freshwater, outside of Okinawa Prefecture, 2016.....	42
Comparison of <i>Bordetella pertussis</i> strains circulating globally and		A case of rat bite fever without a history of rat bite, September 2016.....	43

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Pertussis in Japan, as of January 2017

Figure 1. Weekly number of reported pertussis cases per sentinel site from week 1 of 1997 to week 52 of 2016, Japan

Figure 2. Annual number of reported pertussis cases per sentinel site by prefecture, 2012-2016, Japan
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of January 6, 2017)

Pertussis is defined as “acute respiratory tract infection caused by *Bordetella pertussis*” in the Infectious Diseases Control Law (see <http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/38/444/de4441.pdf> for the notification criteria). The main symptom is a prolonged cough. As severity may be greater among neonates and infants, vaccination is important.

Japan introduced the diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP)-inactivated polio virus (IPV) vaccine, DTaP-IPV, as a routine immunization in November 2012, replacing the “adsorbed diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTP) vaccine”. Immunization schedule is completed with four doses of subcutaneous (s.c.) shots; three doses given with intervals at least 20 days apart (the recommended interval is 20-56 days) starting at 3 months of age, followed by one s.c. shot given at least 6 months after the third dose (recommended interval is 12-18 months after completion of the third dose) (<http://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/schedule/2016/EN20161001.pdf> for Routine/Voluntary Immunization Schedule in Japan, October 1, 2016).

Immunity acquired by vaccination, however, wanes within 4-12 years after vaccination, and vaccinated children and adults may become infected. In developed countries, there have been concerns regarding severe cases among unvaccinated infants, attributed to the increasing number of pertussis patients among adults and young adults, including asymptomatic cases, both of whom serve as sources of infection. In several countries such as the US and the UK, vaccination of the diphtheria-tetanus-pertussis (Tdap) vaccine is being recommended and/or implemented for adults, including adolescents and pregnant women (see p. 37 of this issue).

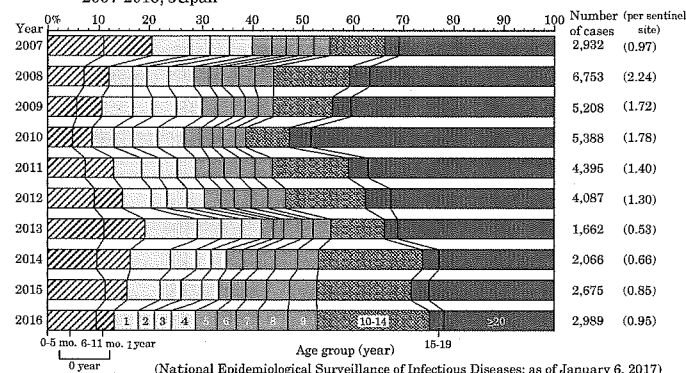
Pertussis reports under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) system: Pertussis is a category V infectious disease under the Infectious Diseases Control Law. Clinically diagnosed cases are reported weekly from approximately 3,000 pediatric sentinel sites in Japan (Fig. 1). The annual number of reported cases per sentinel site was 0.44-0.73 during 2001-2006. It increased to 0.97 in 2007 and ranged from 1.30-2.24 during 2008-2012. In 2012, pertussis reports increased nationwide, and 10 prefectures reported ≥ 2.00 cases/site (Fig. 2). Reporting dropped to 0.53/site in 2013, but since 2014, it has been on the rise (0.66-0.95/site). Geographically, prefectures that reported ≥ 2.00 /site was only Okinawa Prefecture in 2013, Okinawa, Tottori and Nagasaki prefectures in 2014, and Okinawa and Tottori prefectures in 2015 (Fig. 2). In 2016, Okinawa, Akita, Kochi, Niigata and Nagano prefectures reported ≥ 2.00 /site (as of January 6, 2017).

In 2007, approximately 20% of the pertussis patients were <1 year old (Fig. 3 in p. 24). Patients aged 6-11 months occupied

(Continued on page 24')

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Age distribution of pertussis cases from pediatric sentinel sites, 2007-2016, Japan



3.5% of the cases in 2016 in contrast to 9.5% in 2007. Those aged 0-5 months, most vulnerable to pertussis, occupied 10.9% in 2007 and 9.5% in 2016. Since 2001, reports of patients aged <1 year has remained continuously low (<0.04/site) and was ≤0.21/site except in 2004 and 2008 (Fig. 4).

Although reporting comes from pediatric sentinel sites, there are reported patients older than 15 years old; reports among this age group was 0.02/site in 2002, but became 0.86/site in 2010, reaching 53% of all reported cases. In 2016, reports of patients ≥15 years of age per sentinel was 0.24, occupying 25% of all pertussis patients (Fig. 3 & Fig. 4).

Outbreaks: In 2007, Japan experienced large-scale pertussis outbreaks in universities with more than 200 persons suspected to have been infected, which reconfirmed the high transmissibility of pertussis when a large number of people are in an enclosed space for a prolonged period of time (IASR 29: 65-66 & 68-69 & 70-71 & 71-73, 2008). Recently, several pertussis outbreaks have been reported, including in a junior high school (IASR 36: 142-143, 2015), a local community with cases originating from primary and junior high schools (see pp. 25 & 26 of this issue) and in urban cities (see pp. 28 & 30 of this issue).

Seroprevalence of the Japanese population: According to the latest results from the 2013 National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (NESVPD) seroprevalence survey, the proportion positive for anti-pertussis toxin (PT) IgG antibody was 90% among age group 6-11 months, indicating high level of immunity among this age group (Fig. 5, see p. 31 of this issue). The antibody-positive rate decreased with age, dropping to 30% at age 5-6 years. However, with increase in age thereafter, the antibody-positive rate increased indicating natural infection.

Pathogens that cause pertussis-like clinical symptoms: Pertussis-like symptoms are also caused by other *Bordetella* species such as *Bordetella parapertussis* and *Bordetella holmesii*. However, only few such infections have been reported in Japan. Pathogens other than *Bordetella* that cause pertussis-like symptoms are *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, human bocavirus, and rhinovirus. As the current reporting criteria for pertussis consists of only clinical signs and symptoms, it is possible that some reported cases are caused by other bacterial species. A laboratory-based investigation of pertussis, using multitarget real-time PCR, conducted by a study group [supported by grants for Research on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan] in 2013-2014, revealed that among 355 cases clinically diagnosed as "pertussis", 94 (26%) were positive for *B. pertussis*, 4 (1.1%) for *B. parapertussis* and 2 (0.6%) for *M. pneumoniae*. No *B. holmesii* was found.

Laboratory diagnosis of pertussis: For the laboratory diagnosis of pertussis, bacterial isolation, serological tests, and gene detection are available (see pp. 33 & 34 of this issue). Isolation of the bacteria has excellent specificity, but it requires special culture medium. The success rate of isolation is ≤60% even from infants with relatively high bacterial load; thus the sensitivity is very low, and isolation is difficult for patients with vaccination history or among adolescents or adults with a low level of the bacteria. Sero-diagnosis using anti-PT IgG is used widely in the world, but WHO does not recommend its use for infants whose immune system is immature or for those who were vaccinated less than a year ago. In Japan, a sero-diagnosis method detecting IgM and IgA antibodies against *B. pertussis* became covered by health insurance in 2016. In contrast, gene detection has high sensitivity and is widely used globally as a rapid detection method. The loop-mediated isothermal amplification (LAMP) developed in Japan is more rapid and simpler to perform than the real-time PCR, and became covered by health insurance in November 2016. National Institute of Infectious Diseases Japan (NIID) has developed a LAMP method and a multiplex PCR method, which can differentiate pertussis-related bacteria (*B. parapertussis* and *B. holmesii*). NIID provides the test reagent kit to prefectural and municipal public health institutes (PHIs) (Pertussis pathogen detection manual: <http://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Pertussis20151222.pdf>).

Conclusion: As pertussis has no specific clinical signs or symptoms, particularly among adolescents and adults, its diagnosis based solely on clinical manifestations is difficult. Furthermore, as cases are reported from pediatric sentinel sites, a full epidemiologic picture regarding pertussis in Japan is lacking. With increased use of genetic detection methods, the timeliness and accuracy of pertussis diagnosis will improve. Consequently, it is hoped that we will have a better understanding of pertussis epidemiology in Japan, which will contribute to effective prevention and interventions.

Figure 4. Annual number of reported pertussis cases per sentinel site by age group, 1997-2016, Japan

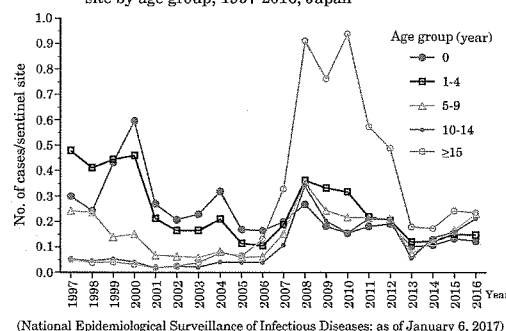
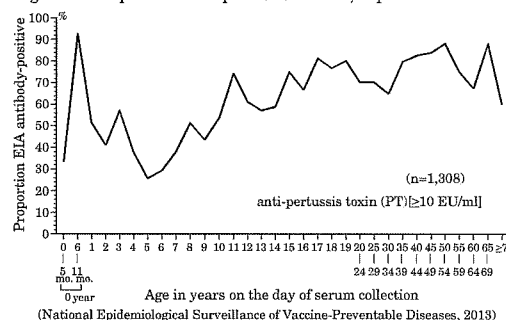


Figure 5. Seroprevalence of pertussis in 2013, Japan



The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Law Concerning the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients of Infectious Diseases, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

Toyoma 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Fax (+81-3)5285-1177, Tel (+81-3)5285-1111, E-mail iasr-c@nih.go.jp