



福島医発第2231号(地)
平成30年11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(2018年10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

URL : <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 島田昇二郎

(健Ⅱ157)

平成30年10月31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 范 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2018年10月号＜特集：マラリア 2006～2017年＞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

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

渡航者数を考慮したマラリア症例サーベイランス 4, わが国におけるマラリア治療薬 5, 薬剤耐性マラリアの最新疫学知見 7, マラリアワクチン開発の世界的動向 8, グローバルに開発が進む SE36 マラリアワクチン 9, 集団食中毒事例で分離された EHEC O157:H7 VT1 & 2: 岡山県11, 岐阜県で発症した 2 例目の乳児ボツリヌス症12, 生後11か月の乳児に発症した乳児ボツリヌス症の 1 例14

月報

Vol.39 No.10 (No.464)

2018年10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 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(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、厚生労働省医薬・生活衛生局、検疫所。

<特集> マラリア 2006～2017年

マラリアはハマダラカの刺咬によって媒介される原虫性感染症で、年間 2 億人以上が罹患し、約 50 万人が死亡する世界最大規模の感染症である。ヒトにマラリアを起こす病原体は熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、卵形マラリア原虫 (*P. ovale*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*) の 4 種で、それぞれ、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリアの原因となる。そのうち、熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの両方で報告例中の 90% 以上を占め、他の 2 種は稀である。いずれのマラリアも発熱・脾腫・貧血を主症状とする。熱帯熱マラリアでは感染赤血球が臓器内の毛細血管を閉塞することで脳マラリア、急性腎不全、急性呼吸窮迫症候群等の合併症を起こす。

マラリアの分布域は広く、流行国は 100 カ国を超え、そこに世界人口の 40% が住んでいる。現在、日本国内での感染例はないが、日本を含む非流行地から流行地への渡航者は増加しており、全世界での輸入マラリアは年間 3 万例に達するとされる。

-kansenshou11/01-04-33.html)。本特集では 2006 年第 13 週～2017 年末までに診断され、届出られたマラリア症例 704 例について解析した。この間の年間報告数は 40～80 例程度、年間平均報告数 59 例であった。また、これらの推定感染地は、不明の 6 名を除き、すべて海外であった。原虫種別では、2008 年以降、熱帯熱マラリアが他の 3 種に比べて多く、近年はその傾向はより強くなっている (図 1)。性別・年齢群別では、男性が 77% にあたる 539 例、年齢では 20 代 215 例 (31%)、30 代 216 例 (31%) であった (図 2)。ただし、このデータは渡航先および渡航者の年齢分布に関係している。15 歳未満の小児マラリア症例は 25 例 (3.6%)、15 例が熱帯熱マラリアで、うち 11 例はアフリカが推定感染地であった。また、届出時点での死亡例は 40 代、70 代で各 1 例あり、すべて熱帯熱マラリアによるものと報告された。

推定感染地域をアフリカ、アジア、オセアニア、中南米、中東に大別し、各地域で感染した原虫種別の割合を次ページ図 3 に示した。アフリカを推定感染地と

感染症発生動向調査からみた日本のマラリア

マラリアは感染症法に基づき、診断した医師に全数届出が義務づけられている 4 類感染症である (届出基準：<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku>)

図 1. マラリア患者の年別・原虫種別届出数, 2006*～2017 年

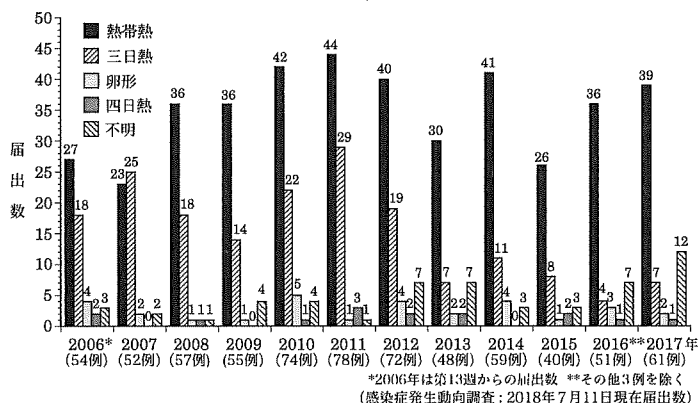
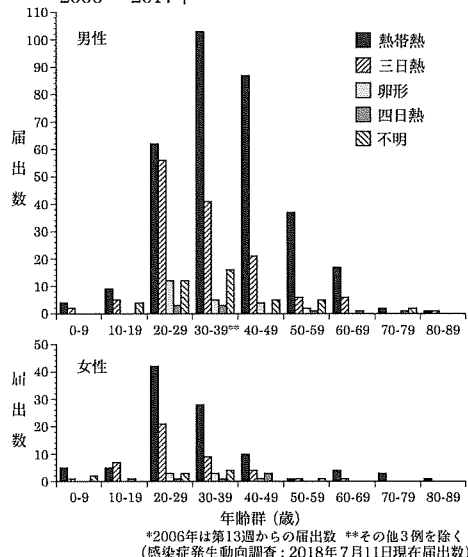


図 2. マラリア患者の性別・年齢群別原虫種別届出数, 2006*～2017 年



(特集つづき)

する症例が459例(65%)と最も多く、そのうち82%が熱帯熱マラリアであった。アジア、オセアニア、中南米はいずれも70%前後が三日熱マラリアであった(日本人渡航者数を考慮した推定感染地別の報告傾向については本号4ページを参照)。

原虫種別に推定感染地域/国をみると(次ページ表)、熱帯熱マラリアはアフリカが90%を占め、そのうち57%が西アフリカ、28%が東アフリカ、12%が中部アフリカであった。次いでアジアが7%, オセアニアが2%であった。三日熱マラリアはアジアが65%, そのうち73%は南アジア, 20%が東南アジアであった。次いでオセアニアが14%であった。卵形マラリア, 四日熱マラリアはともに報告数は少なく, アフリカがそれぞれ93%, 80%を占めた。

新たなマラリア

上述の4種のマラリア原虫に加え, マレーシアのボルネオ島で*P. knowlesi*のヒトへの感染が頻発している。*P. knowlesi*はヒトの原虫ではなく, 人獣感染症を起こすマカク属のサルの原虫と考えられている。2012年にはマレーシアに渡航した日本人での発症例が報告されており(IASR 34: 6-7, 2013参照), 本統計で東南アジア由来の原虫種不明とされたものの中には本原虫が含まれている可能性がある。

マラリアの診断

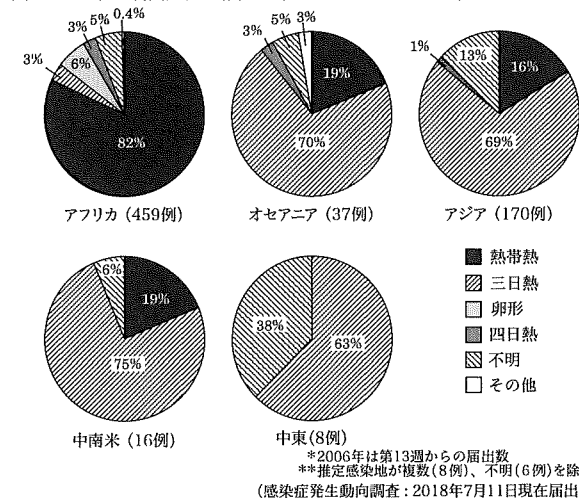
感染流行地域への渡航歴の問診がまずは重要である。確定診断は薄層血液塗抹標本をギムザ染色し, 顕微鏡下で原虫を確認することである。この方法では形態学的特徴から4種のマラリア原虫の鑑別も可能であり, 現在もゴールド・スタンダードである。流行地域ではイムノクロマト法による原虫抗原を検出する迅速診断キットが使用されるが, 日本国内未承認検査薬であり, 顕微鏡による確定診断の補助として用いられる。PCR法による遺伝子の検出も研究室レベルで広く行われており, 高感度で原虫種を確定できる。

マラリアの治療

マラリアの特効薬としてクロロキンが効果を発揮してきたが, 熱帯熱マラリア原虫では耐性株が出現・拡散し効果が期待できない。スルファドキシシン/ピリメタミン合剤, メフロキンに対する耐性株も報告されている。熱帯熱マラリアに対する第一選択は, 中国の薬草から抽出されたアルテミシニンの誘導体である。流行地でのこの薬剤の導入がマラリアの犠牲者を激減させた。しかし, この特効薬にも耐性株の出現が報告されている(本号7ページ参照)。アルテミシニンの優れた抗マラリア効果と, 耐性株の出現抑制を両立するために, アルテミシニン誘導体と作用機序の異なる薬剤を合剤として使用する, artemisinin-based combination therapy (ACT) が世界保健機関(WHO)により推奨されている。

熱帯熱マラリア以外にはクロロキンが有効であるが,

図3. マラリア届出症例の推定感染地域別原虫種別割合, 2006*~2017年



東南アジアの三日熱マラリアには耐性が出現している。三日熱マラリアと卵形マラリアに対しては, クロロキンに加えて, 再発の原因となる肝臓中の潜伏原虫を殺滅するプリマキンを投与する必要がある。

日本国内で承認されている抗マラリア薬はキニーネ経口薬, メフロキン, アトバコン/プログアニル合剤, プリマキン, 最近になってアルテメテル/ルミファントリン合剤が加えられACTが可能になった。クロロキンなど他の抗マラリア薬は, 熱帯病治療薬研究班が輸入・保管し, 全国各地の基幹病院に配備されている(<http://www.nettai.org>) (本号5ページ参照)。

予防と対策

マラリアの予防として, 流行地域への渡航時にメフロキンあるいはアトバコン/プログアニル合剤の予防投与を考慮する。また, ハマダラカに刺されないための対策, 例えば, ハマダラカの活動時間である夜間に肌を露出しない, 高濃度のディートを含む虫除けスプレーの使用も講じるべきである。

ワクチン開発

マラリアに対する予防対策として期待されているのがマラリアワクチンである。世界中の研究者がマラリアワクチンの開発を目指しており, 実用化に近づいている。しかし, 現状では薬事承認されたワクチンはない(本号8&9ページ参照)。

終わりに

日本ではマラリアは稀な輸入感染症である。マラリア患者は, 診断・治療の遅れにより致命的になることもある。日本の医療現場でも, 予防のための適切な知識を与え, 迅速な診断・治療ができる体制の確立が求められる。また, 渡航者に対するマラリア流行地の情報提供も行っており(<https://www.forth.go.jp/>), 医療従事者だけでなく, 渡航者にもマラリアに対する知識を持ってもらうことが重要である。

(特集つづき) (THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

表. 原虫種ごとにみたマラリア患者の推定感染地域/国, 2006*~2017年 (原虫種不明・その他を除く計647例)

Table. Suspected region/area/country of infection of malaria cases by the type of causative *Plasmodium* species, 2006*-2017

Total of 647 cases (excludes cases where protozoa species was notified as "unknown" or "other")

熱帯熱マラリア <i>falciparum</i> malaria (420)	アフリカ: Africa (376)	西アフリカ: Western Africa	213	ナイジェリア (61)、ガーナ (50)、ギニア (27)、ブルキナファソ (17)、シエラレオネ (12)、リベリア (8)、コートジボワール (6)、セネガル (6)、ベナン (6)、トーゴ (3)、ニジェール (3)、マリ (3)、ガンビア/ギニア (3)、ガーナ/セネガル (1)、ギニア/セネガル (1)、コートジボワール/ブルキナファソ (1)、シエラレオネ/リベリア (1)、ブルキナファソ/マリ (1)、ガーナ/トーゴ/ベナン (1)、ガーナ/セネガル/トーゴ/ブルキナファソ/ベナン (1)、不明 (1)
		東アフリカ: Eastern Africa	106	ウガンダ (29)、ケニア (22)、モザンビーク (11)、タンザニア (8)、マラウイ (8)、ザンビア (6)、南スーダン (6)、マダガスカル (2)、ルワンダ (2)、エチオピア (1)、コモロ (1)、ブルンジ (1)、ウガンダ/ケニア (4)、ウガンダ/タンザニア (2)、ウガンダ/タンザニア (1)、タンザニア/ルワンダ (1)、ウガンダ/タンザニア/マラウイ (1)
		中部アフリカ: Middle Africa	45	カメルーン (22)、コンゴ (11)、アンゴラ (3)、ガボン (3)、中央アフリカ (3)、チャド (2)、赤道ギニア (1)
		北アフリカ: Northern Africa	6	スーダン (6)
		2地域以上・詳細不明: ≥ two areas / unspecified	6	
	アジア: Asia (28)	東南アジア: South-eastern Asia	19	インドネシア (12)、タイ (3)、フィリピン (1)、ベトナム (1)、ミャンマー (1)、ラオス (1)
		南アジア: Southern Asia	8	パキスタン (4)、インド (3)、バングラデシュ (1)
		東アジア: Eastern Asia	1	中国 (1)
	オセアニア: Oceania		7	バブアニューギニア (7)
	中米: Caribbean, Central America		2	セントルシア (1)、ハイチ (1)
	南米: South America		1	ペネズエラ (1)
三日熱マラリア <i>vivax</i> malaria (182)	アジア: Asia (118)	南アジア: Southern Asia	86	インド (58)、パキスタン (26)、ネパール (1)、インド/バングラデシュ (1)
		東南アジア: South-eastern Asia	24	インドネシア (14)、カンボジア (2)、シンガポール (2)、タイ (2)、ミャンマー (2)、マレーシア (1)、東ティモール (1)、韓国 (3)、中国 (1)
		東アジア: Eastern Asia	4	
		2地域以上: ≥ two areas	4	
	オセアニア: Oceania		26	バブアニューギニア (23)、ソロモン諸島 (2)、バヌアツ (1)
	アフリカ: Africa (16)	東アフリカ: Eastern Africa	7	ウガンダ (3)、エチオピア (1)、ケニア (1)、モザンビーク (1)、ルワンダ (1)
		西アフリカ: Western Africa	6	ナイジェリア (3)、ブルキナファソ (1)、マリ (1)、リベリア (1)
		北アフリカ: Northern Africa	2	スーダン (2)
		中部アフリカ: Middle Africa	1	コンゴ (1)
	南米: South America		11	ブラジル (6)、エクアドル (1)、ペルー (1)、仏領ギアナ (1)、チリ/ブラジル/ペルー (1)、不明 (1)
	中東: Middle East		5	アフガニスタン (3)、アラブ首長国連邦 (1)、イラク (1)
	中米: Caribbean, Central America		1	ホンジュラス (1)
	2地域以上・不明: ≥ two regions・unknown		5	
卵形マラリア <i>ovale</i> malaria (30)	アフリカ: Africa (28)	東アフリカ: Eastern Africa	15	ウガンダ (9)、ザンビア (4)、ケニア (2)
		西アフリカ: Western Africa	9	ガーナ (4)、コートジボワール (2)、シエラレオネ (1)、ナイジェリア (1)、ブルキナファソ (1)
		中部アフリカ: Middle Africa	3	カメルーン (3)
		北アフリカ: Northern Africa	1	スーダン (1)
	2地域以上・不明: ≥ two regions・unknown		2	
四日熱マラリア <i>malariae</i> malaria (15)	アフリカ: Africa (12)	東アフリカ: Eastern Africa	6	ウガンダ (3)、マラウイ (1)、モザンビーク (1)、ケニア/南スーダン (1)
		中部アフリカ: Middle Africa	6	ガボン (2)、カメルーン (2)、アンゴラ (1)、中央アフリカ (1)
	アジア: Asia (2)	東南アジア: South-eastern Asia	1	ベトナム (1)
		東アジア: Eastern Asia	1	台湾 (1)
	オセアニア: Oceania		1	バブアニューギニア (1)

(): 届出数 *2006年は第13週からの届出数

(感染症発生動向調査: 2018年7月11日現在報告数)

(): Number of notified malaria cases *Number of notified malaria cases since the 13th week of 2006

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of July 11, 2018)

＜特集関連情報＞

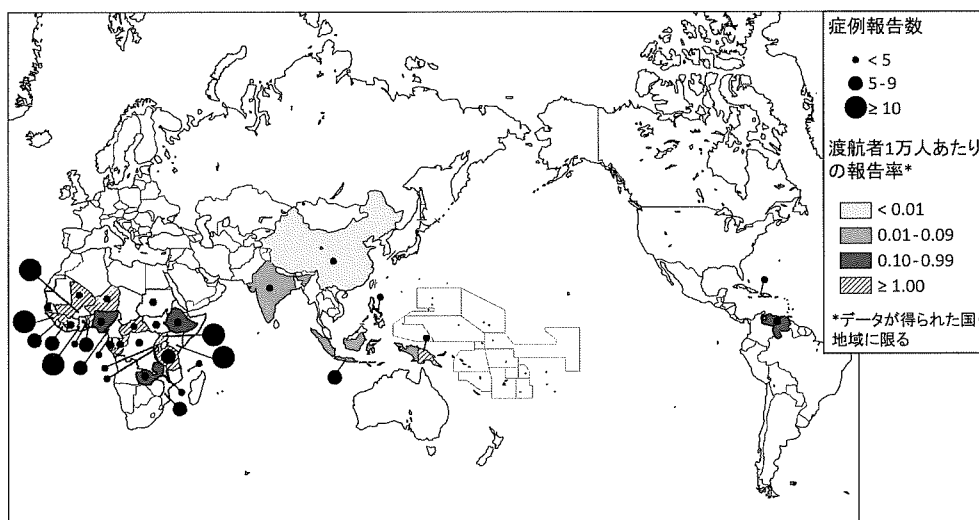
渡航者数を考慮したマラリア症例サーベイランス

日本人渡航者にとって、マラリアの発症リスクを知ることは予防や発症時の受診行動に繋がる重要な情報である。また、医療従事者にとっても診断上有益である。原虫種別症例報告数の年別推移や推定感染地域の概要については、わが国のマラリア症例サーベイランスのデータに基づき、過去に本誌で紹介した¹⁾。今回、日本人渡航者における、より詳細な発症リスクの評価を行うため、流行地への渡航者数を分母とした渡航者あたり症例報告率を算出した^{2,3)}。

方法として、感染症発生動向調査において2006～2014年に報告されたマラリア症例について、氏名の表記から日本人と推定し、その基本属性（年齢・性）と主な原虫種別の推定感染地の分布を示した。日本旅行

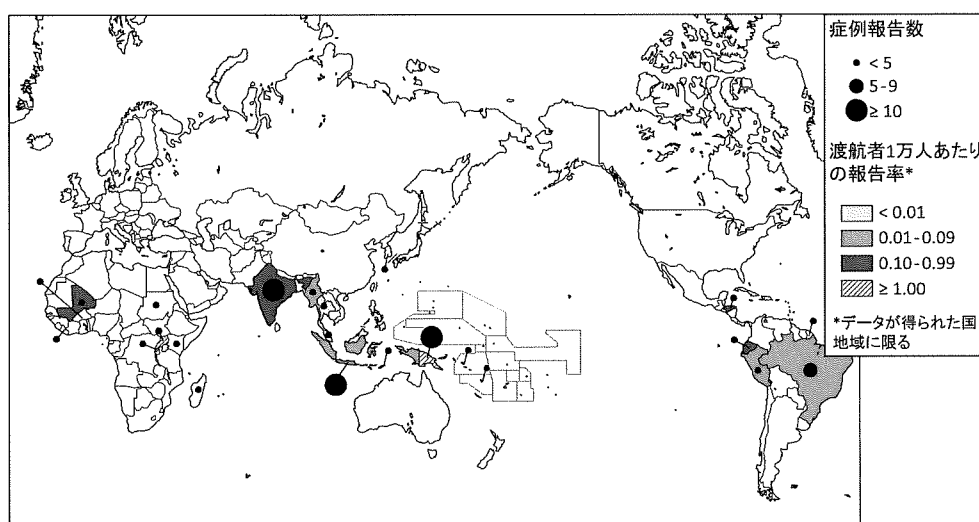
業協会の国別日本人渡航者数のデータを使用し、推定感染国・地域別の日本人の症例報告数を同年の同国・地域への日本人渡航者数で除して、日本人渡航者1万人あたりの報告率（以下、報告率）を算出した。

全報告数557例のうち306例（55%）が日本人と推定された。日本人の年齢は中央値31歳（四分位範囲24～40歳）、213例（70%）が男性で、主に熱帯熱マラリア（原虫種は *Plasmodium falciparum*）〔n=162（53%）〕と三日熱マラリア（*P. vivax*）〔n=70（23%）〕であった。主な推定感染地は、熱帯熱マラリアはアフリカ〔n=147（91%）〕、三日熱マラリアはアジア〔n=35（50%）〕とオセアニア〔n=16（23%）〕であった。報告率は、熱帯熱マラリアはアフリカ諸国（ウガンダ、ギニア、コンゴ、シエラレオネ、タンザニア、中央アフリカ、トーゴ、ニジェール、ベナン、マリ、ルワンダ）とパプアニューギニアが1.0以上、三日熱マラリアはバヌア



文献2)の図を改変

図1. 日本人の熱帯熱マラリア症例における推定感染地別報告数および報告率



文献2)の図を改変

図2. 日本人の三日熱マラリア症例における推定感染地別報告数および報告率

ツ、パプアニューギニア、東ティモール、およびアフリカのウガンダ、ルワンダが1.0以上を示した（前ページ図1、図2）。

以上の結果から、日本人の熱帯熱マラリア症例の多くはアフリカでの感染が示唆されたうえ、報告率もアフリカ諸国が最も高く、アフリカでの高い流行状況を反映していると考えられた^{4,5)}。一方、三日熱マラリアは、報告数、報告率ともにアジア、オセアニアが多く、過去に報告された三日熱マラリアの分布と一致した⁶⁾。また、報告率は、熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの両方でパプアニューギニアが高く、臨床医や渡航者にとって価値のある情報と考える。一方、これらの結果においては、渡航先での具体的な情報が不明のため（滞在期間、滞在地域、活動内容等）、解釈には注意が必要である。なお、氏名の表記から日本人とそれ以外に分類したこと等も制限として挙げられる。

結論として、日本人の報告率は、各国のマラリアの流行状況を概ね反映する結果となった。加えて、パプアニューギニアのように報告数が少ないものの報告率が高い場合があり、周辺の東南アジアとは異なる様相も示唆された。このように、渡航者数の情報を活用することで、サーベイランスに基づいたより有用なリスク評価が可能となった⁷⁾。今後、より正確なマラリアのリスク評価のため、滞在期間や渡航目的等の情報の収集は大きな価値があると考えられる。

謝辞：感染症発生動向調査にご協力頂いた、全国の自治体と医療機関の皆様に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, IASR 35: 224-226, 2014
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/malaria-m/malaria-iasrd/4979-kj4152.html>
- 2) Kanayama A, *et al.*, Am J Trop Med Hyg, published online 21 Aug 2017
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0171>
- 3) 金山敦宏ら, 第28回 日本臨床寄生虫学会および学会誌後抄録集, 2017
- 4) Snow RW, *et al.*, Nature 434: 214-217, 2005
- 5) Gething PW, *et al.*, Malaria J 10: 1-16, 2011
- 6) Gething PW, *et al.*, PLoS Negl Trop Dis 6: e1814, 2012
- 7) Fukusumi M, *et al.*, PLoS Negl Trop Dis 10 (8): e0004924, 2016
<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371%2Fjournal.pntd.0004924>

防衛医科大学校防衛医学研究センター
広域感染症疫学・制御研究部門
金山敦宏 加来浩器
国立感染症研究所感染症疫学センター
有馬雄三 松井珠乃 木下一美
大石和徳

<特集関連情報>

わが国におけるマラリア治療薬

はじめに

マラリア原虫の薬剤耐性出現を阻止するとして、世界保健機関（WHO）は2001年からアルテシニン誘導体とその他の抗マラリア薬を併用する Artemisinin-based combination therapy (ACT) を推奨し、現在はマラリア治療の世界標準となっている。一方、2012年までにわが国で承認されているマラリア治療薬は、キニーネ塩酸塩、メフロキンのみ（スルファドキシシン/ピリメタミン合剤は2009年に製造販売中止）であったが、未承認薬を使用した「熱帯病治療薬研究班（略称）」の研究成果、および厚生労働省のいわゆるドラッグ・ラグ解消の方針と研究班、関連団体の要望が相まって、2012年12月以降にアトバコン・プログアニル合剤、プリマキン、アルテメテル・ルメファントリン合剤が次々と承認された¹⁾。本稿では新たに承認されたこれらの薬剤とわが国におけるマラリア治療について概説する。

アトバコン・プログアニル合剤

薬剤耐性マラリア原虫の治療薬として開発された薬剤である。世界では1990年代後半から合併症のない熱帯熱マラリア治療に使用され、マラリア流行地で反復する罹患歴のある者（semi-immune）とマラリア罹患歴のない渡航者（non-immune）のいずれに対しても有効性と安全性が報告されていた。日本では1999年から研究班の保管薬として投与され、熱帯熱マラリア患者の治療において、メフロキンと同等の有効性とメフロキンと比較して副作用が少ないことが報告された²⁾。さらに熱帯熱マラリア患者での症例が蓄積され、三日熱マラリア、卵形マラリア患者への効果と安全性が報告された³⁾。2013年2月にアトバコン250mg/プログアニル100mg錠が発売され、2016年6月には小児用配合錠（アトバコン62.5mg/プログアニル250mg）が発売された。成人、小児のマラリア治療と予防に適応がある。

プリマキン

三日熱マラリア、卵形マラリアでは急性期の治療に加え、原虫の休眠体を殺滅するプリマキンを投与し根治治療を行う。日本では日本熱帯医学会が2011年の第2回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」にプリマキンの国内承認の要望を提出し採択され、研究班がデータをまとめて報告⁴⁾し、2016年6月に発売された。G6PD欠損症患者では溶血発作を生じる可能性があるためプリマキンは投与禁忌である。日本人のG6PD欠損症患者の割合は低いが、サハラ以南アフリカでは20%を超える地域もあるため薬剤投与前にG6PD活性を測定することが望ましい。G6PD活性の測定は獨協医科大学越谷病院検査部や国立国際医

表. わが国で承認されているマラリア治療薬

	投与方法*	備考
キニーネ塩酸塩	成人には1回 500 mg を1日3回、7日間経口投与 ドキシサイクリン1回 100 mg を1日2回、またはクリンダマイシン1回 600 mg を1日3回7日間併用する（保険適応外）	
メフロキン	成人には初回 750 mg 塩基（3錠）、6-24 時間後に 500 mg 塩基（2錠）を経口投与	幼児、小児に対する安全性は確立していない。空腹時を避けて服用させる
アトバコン・プログアニル合剤	成人には1日1回4錠を3日間経口投与	食後に服用させる 重度の腎障害がある患者への投与は禁忌 下痢、嘔吐がある場合は代替薬を検討
小児用アトバコン・プログアニル合剤	体重に応じて、以下の投与量を1日1回・3日間経口投与 5-8kg: 125 mg/50 mg (2錠) 9-10kg: 187.5 mg/75 mg (3錠) 11-20kg: 250 mg/100 mg (4錠) 21-30kg: 500 mg/200 mg (8錠) 31-40kg: 750 mg/300 mg (12錠) ≥40kg: 1000 mg/400 mg (16錠)	
プリマキン	成人には 30 mg 塩基を1日1回・14日間経口投与 小児には 0.5 mg/kg(最大 30 mg)を1日1回・14日間経口投与	食後に服用させる
アルテメテル・ルメファントリン合剤	成人には1回4錠を1日2回、3日間経口投与 小児には体重に応じて、以下の投与量を1日2回・計6回経口投与 5-15kg: 20 mg/120 mg (1錠) 15-25kg: 40 mg/240 mg (2錠) 25-35kg: 60 mg/360 mg (3錠) ≥35kg: 80 mg/480 mg (4錠)	食後に服用させる

*文献1) より。詳細は添付文書を参照のこと

療研究センター研究所・熱帯医学・マラリア研究部などに相談する。

アルテメテル・ルメファントリン合剤

2017年3月に発売された ACT 薬である。研究班の報告⁵⁾では、流行地出身の熱帯熱マラリアの外国人患者における治療成功率が100% (n=28) であったのに対し、日本人患者では82.1% (23/28) であった。治療効果が得られなかった患者の体重（平均±標準偏差値: 72.6±6.9 kg）は治療成功患者（同: 61.8±9.6 kg, $p<0.05$ ）に比して有意に重かった。また、高原虫血症のみ該当する臓器障害を伴わない重症マラリアに本剤を投与された症例のうち4例で遅発性溶血性貧血を合併した。これは他の報告に比較して合併率が高いものであった。ようやく日本で使用できるようになった ACT 薬ではあるが、研究班の報告に示されたとおり non-immune で比較的体重が重い患者では治療効果が得られないことがあり得る。また高原虫血症の患者に投与された場合、溶血性貧血を合併する頻度が高かったこと、WHO ガイドラインでは重症マラリアに対する治療はアーテスネートまたはキニーネ静注薬であることから、高原虫血症の患者への本剤の投与は推奨できないことを強調しておきたい。なお、症例数は少ないものの、非熱帯熱マラリアに対する治療成功率は外国人 (n=1)、日本人 (n=5) 患者を問わず100%であった。

おわりに

表に示すようにわが国で承認されたマラリア治療薬は5種類となった。合併症のないマラリアと非熱帯熱

マラリアについては世界標準の治療が可能である。しかし重症マラリアの治療薬として WHO ガイドラインで推奨されているアーテスネート注射薬はわが国では入手困難であり、研究班が輸入・管理しているグルコン酸キニーネ注射薬が治療の選択肢となる。グルコン酸キニーネ注射薬による治療は研究班薬剤使用機関で行うことを前提としているが、転院に時間を要し承認薬がすぐに入手できる状況では、これらの薬剤を投与することも検討する。詳細は研究班作成の寄生虫症薬物治療の手引き¹⁾および研究班ホームページ (<https://www.nettai.org>) を参照されたい。

文 献

- 1) 寄生虫症薬物治療の手引き（日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」班, <https://www.nettai.org>）
- 2) Hitani A, *et al.*, J Infect Chemother 12: 277-282, 2006
- 3) Kimura M, *et al.*, Parasitol Int 61: 466-469, 2012
- 4) Shimizu S, *et al.*, Travel Med Infect Dis 13: 235-240, 2015
- 5) Nakamura-Uchiyama F, *et al.*, Travel Med Infect Dis 22: 40-45, 2018

東京都保健医療公社荏原病院
感染症内科 中村（内山）ふくみ
宮崎大学医学部感染症学講座
寄生虫学分野 丸山治彦

<特集関連情報>

薬剤耐性マラリアの最新疫学知見

1. アルテミシニン誘導体と耐性

アルテミシニン誘導体は1970年代に中国でヨモギ属の植物であるクソニンジン (*Artemisia annua*) の抽出成分から作られた抗マラリア薬であり、治療後数時間でヒト体内の99.99%のマラリア原虫を消失させる。2000年代半ばから、本誘導体を中心薬とした併用療法が世界中の流行地で導入されたことによりマラリア死亡者は著明に減少した。この貢献により、本誘導体の開発者である屠呦呦が2015年にノーベル医学生理学賞を受賞したのも記憶に新しい。アルテミシニンは赤血球に感染したマラリア内で活性化されラジカルを形成する。このラジカルが、原虫蛋白、脂質、核酸などを損傷することにより抗原作用を示すと考えられている。

アルテミシニン耐性熱帯マラリア原虫の出現は、2009年にタイ・カンボジア国境での第一報後、分布域が拡大している。重要なことはアルテミシニン耐性の定義が、従来の抗マラリア薬での定義と異なっている点である。現在提唱されているアルテミシニン耐性は、「アルテミシニン治療後に体内からマラリア原虫が消失する時間の遅延」となっており、耐性イコール治療不全とはならない。これは、現時点で原虫が獲得している耐性機構は不完全で、治療不全を起こす段階、すなわち「完全」耐性まで至っていないことを意味している。しかし、このような原虫の分布域拡大は、「完全」耐性原虫が出現する可能性を上昇させる。また、タイ・カンボジア国境ではアルテミシニン併用薬であるピペラキンへの耐性原虫が出現、拡散し始めている。このような状況にもかかわらず、現時点でアルテミシニン同等の治療効果を示す抗マラリア薬は承認されておらず、創薬や耐性の出現、拡散防止に向けた取り組みが急ピッチで進められている。

2. アルテミシニン耐性の分子マーカー *K13*

2014年にアルテミシニン耐性の責任遺伝子として *K13* が同定された¹⁾。本遺伝子がエンコードする *K13* 蛋白のC末端側のドメインには6つの *kelch* モチーフというユニークなプロペラ様構造がある。ヒトでは *Keap1* が本構造を持つ。*Keap1* は生体防御反応の遺伝子発現を制御し、酸化ストレスへの反応を亢進させる。*K13* 遺伝子はヒトマラリア、齧歯類マラリア原虫の種間で良く保存されている。筆者は、野生株にはほとんど変異がなく、ハウスキープング遺伝子と同じくらい変異を許容しにくい遺伝子であること、しかし、アルテミシニンによる選択圧により原虫集団では *K13* に様々な変異が蓄積されていくことを明らかにした²⁾。現在200種類以上の変異が野生株で同定されているが、いくつかの変異はアルテミシニン耐性レベルを上げる

ことがゲノム編集によって証明されている³⁾。

K13 にはアルテミシニン耐性の遺伝マーカーとしての役割が期待されているが、多くの変異をもつことから最適なマーカーの開発が必須である。近年の疫学調査から C580Y 変異が有力な候補変異とされる知見が蓄積されてきた。本変異を感受性原虫に遺伝子導入するとアルテミシニンへ耐性化するが、その耐性レベルは中程度である。しかし、C580Y 変異は耐性が存在するメコン流域で最も広く分布している変異であり、もともとは他の変異が優位であった地域においても、C580Y が他変異に取って代わってきている⁴⁾。耐性変異を獲得するとそれと引き換えに *fitness* (適応度; 次世代に残す子孫の期待値) が低下することは良く知られている。C580Y 変異では *fitness* の低下が他の変異に比べ低いこと、さらに *K13* 以外のバックグラウンド変異が *fitness* をさらに代償する可能性が明らかになってきた⁵⁾。ゲノムワイド関連解析によってこのような推定バックグラウンド遺伝子変異の正体についても明らかになってきた⁶⁾。筆者らは、耐性原虫の分布しない地域では本変異がほとんど存在しないことを見出している。今後、*K13* の C580Y と適切なバックグラウンド変異を組み合わせることによって有用なアルテミシニン耐性の遺伝マーカーとなる可能性が高い。

3. アフリカでのアルテミシニン耐性原虫の発見

全マラリアの9割がアフリカで起こっており、現在の第一選択薬であるアルテミシニンへの耐性が拡大、蔓延化するとマラリア対策の脅威となる可能性が高い。これまでの検討では、アルテミシニン耐性の分布はメコン流域に局限しているとされていた。しかし、筆者らはアフリカのウガンダ共和国において2014年の段階ですでにアルテミシニン耐性原虫が出現していることを発見した⁷⁾。この耐性は *in vitro* レベルでの耐性であり、臨床的な耐性を示すかどうかについては現在調査中である。*K13* 変異は耐性4例中1例にしかみられなかった。最近メコン流域でも *K13* 変異によらないアルテミシニン耐性原虫の出現が報告されており⁸⁾、本例も *K13* 変異とは異なった機序によってアルテミシニンへ耐性化した可能性が高い。さらに、この耐性原虫はいずれも東南アジアからの移入ではなく、アフリカを起源としていることが明らかになった。これまで赤道ギニアから帰国した中国人にアルテミシニン耐性原虫に感染していた可能性が報告されており⁹⁾、アフリカにおいてもすでに耐性原虫が出現している可能性は否定できない。

マラリアに頻回に感染するアフリカの流行地では、薬剤への耐性原虫による感染であっても良好な治療効果を示すことがよくみられる。マラリアへの免疫や抵抗性など宿主のもつ因子が治療効果を促進しているためと考えられるが、このような *in vivo* のみの検討では、耐性の出現を過小評価することになってしまう。一方、

*in vitro*でのアッセイは宿主因子の影響をかなり除き、原虫の持つ耐性ポテンシャルを客観的に判断することができるが、実施には多くのノウハウが必要であり、さらに原虫を培養できる設備も必要となる。分子疫学的手法は乾燥血液濾紙検体から情報を得られるため、結果を簡便に得ることができる。また、*K13*における有用なマーカーも徐々に明らかになってきた。しかし、それらの地域偏在性については情報が不十分である。また、上述した*K13*に関係しないアルテミシニン耐性原虫の同定は不可能である。

以上の点から、アルテミシニン耐性原虫の出現、拡散を簡便に検出する決定的な方法はまだ開発されていないと言える。現状ではアルテミシニン治療後の原虫半減期の測定、治療効果測定 (treatment efficacy study) といった *in vivo* の方法に ring stage survival assay (RSA) や *K13* を用いた分子疫学的手法を組み合わせて総合的に判断することが最適解となる。また、マラリア流行国から帰国したマラリア患者の詳細な検討によって耐性の拡がりを推定することも行われている。このような点でもわが国のようなマラリア非流行国の果たす役割は大きい。

文 献

- 1) Arie F, *et al.*, Nature 505: 50–55, 2014, doi: 10.1038/nature12876
- 2) Mita T, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 60: 3340–3347, 2016, doi:10.1128/AAC.02370-15
- 3) Straimer J, *et al.*, Science 347: 428–431, 2015, doi:10.1126/science.1260867
- 4) Anderson TJ, *et al.*, Mol Biol Evol 34: 131–144, 2017, doi:10.1093/molbev/msw228
- 5) Nair S, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother, 2018, doi:10.1128/aac.00605-18

- 6) Miotto O, *et al.*, Nat Genet 47: 226–234, 2015, doi:10.1038/ng.3189
- 7) Ikeda M, *et al.*, Emerg Infect Dis 24: 718–726, 2018, doi:10.3201/eid2404.170141
- 8) Mukherjee A, *et al.*, Malar J 16: 195, 2017, doi:10.1186/s12936-017-1845-5
- 9) Lu F, *et al.*, N Engl J Med 376: 991–993, 2017, doi: 10.1056/NEJMc1612765

順天堂大学医学部

熱帯医学・寄生虫病学講座

美田敏宏

<特集関連情報>

マラリアワクチン開発の世界的動向

1. はじめに

マラリアワクチンは、マラリア対策の切り札としてこれまで数十年の間、注力されてきたが、未だ実用化には至っていない。マラリア原虫は、その複雑な生活環から原虫の各発育時期によって発現しているタンパク質が大きく異なっている。したがって、1) 媒介蚊からヒトへの侵入型であるスポロゾイトや肝臓型原虫を標的とする感染阻止ワクチン、2) 赤血球への侵入型であるメロゾイトを標的とする発病阻止ワクチン、3) 生殖母体を吸血後、媒介蚊内で発育する原虫を標的とする伝搬阻止ワクチンの3種に分けて開発が進められてきた (図)。本稿では、マラリアワクチン開発の最前線¹⁾とともに、我々のポストゲノムマラリアワクチン候補探索研究の概要²⁾を紹介する。

2. マラリアワクチン開発の最前線

1) 感染阻止ワクチン

1960年代末に、放射線照射したスポロゾイトで実験

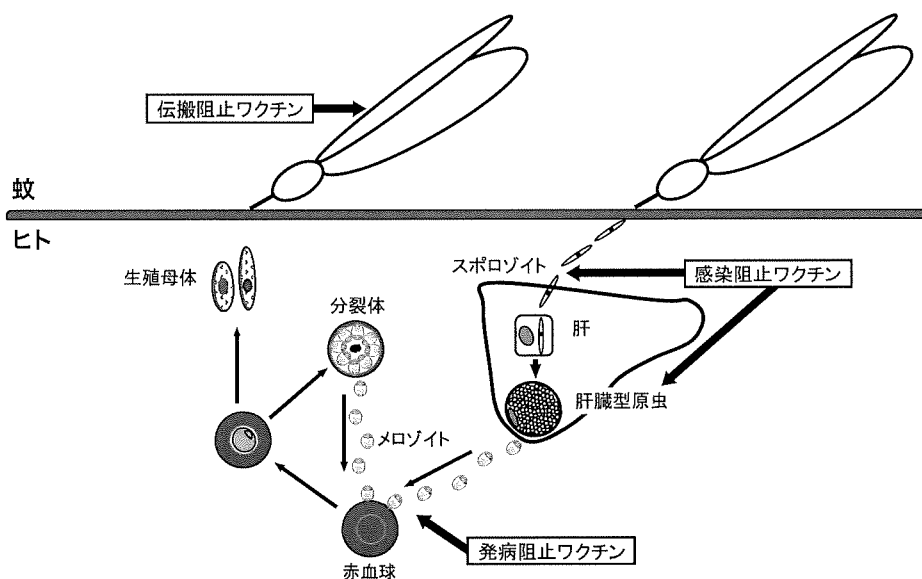


図. マラリア原虫の生活環とワクチンの標的発育時期

的に動物を免疫すると(いわばマラリア生ワクチン)強い防御免疫が誘導されることが報告され、放射線照射によって弱毒化したスポロゾイト(radiation attenuated sporozoite vaccine: RAS)を用いたマラリアワクチンの研究がスタートした。この研究成果は、マラリアワクチンの実現可能性を世界で初めて示したものである。またこの防御免疫の標的抗原として、スポロゾイトの表面タンパク質circumsporozoite protein (CSP)が同定された。その後、放射線照射したマラリア感染蚊をヒトに吸血させて免疫する臨床試験が米国で実施され、RASコンセプトの有効性がヒトでも実証された。その後、米国においてRASをGMP生産してバイアル詰めしたRASワクチンの生産が確立し、米国やアフリカ諸国における臨床試験が現在も行われているが、その効果については十分とは言えず、今後のさらなる検証が待たれている。

現在最も開発が進んでいるマラリアワクチン候補は、組換えCSPを抗原とするRTS,S/AS01ワクチンである。アフリカのマラリア流行国7カ国の11カ所で、第III相臨床試験が2015年に終了した。6,500名余りの乳児と約9,000名の幼児にRTS,S/AS01ワクチンを1カ月おきに3回接種し、18カ月間追跡したところ、マラリア発症予防効果は乳児で27%、幼児で46%であった。その後、追跡20カ月目にこれらの集団にRTS,S/AS01ワクチンを1度追加接種し、38~48カ月目まで追跡したところ、効果は乳児で26%、幼児で36%であり、第III相臨床試験で有効性が実証された世界初のマラリアワクチンとなった。以上の結果から、その有効性は十分とは言えないが、このワクチンの使用は公衆衛生上有益と考えられ、世界保健機関(WHO)は実用化を目指した大規模なマラリアワクチン実施プログラムを2018年からガーナ、ケニア、マラウイの3カ国で開始した。この結果により、RTS,S/AS01ワクチンのアフリカ諸国への導入が判断される。

2) 発病阻止ワクチン

マラリアの病態は、マラリア原虫が赤血球に侵入増殖することによって引き起こされる。したがって、発病阻止ワクチンの主な標的抗原は、メロゾイトのタンパク質である。これまでに第II相臨床試験まで進んだワクチン抗原としてAMA1, MSP1, MSP2, MSP3, GLURPがあるが、いずれも流行地原虫の抗原多型により有効性が示されなかった。したがって、抗原多型の少ないワクチン抗原が成功のカギである。その一つとして、大阪大学堀井俊宏教授により原虫のSERA5タンパク質を抗原としたBK-SE36マラリアワクチン開発が進められている(次記事参照)。もう一つ、メロゾイトの赤血球侵入に重要な役割を果たしているRH5を抗原とする第I相臨床試験が進められている。いずれも、今後の開発の成果が注目されている。

3) 伝搬阻止ワクチン

マラリアエリミネーションが視野に入ってきた現在、伝搬阻止ワクチン開発が必須と考えられている。伝搬阻止ワクチンは、ヒト血清と培養マラリア原虫生殖母体を試験管内で混合し、媒介蚊に人工的に吸血させるワクチン評価法が確立しているため、第I相臨床試験で得られたヒト血清で効果判定が可能である。これまでに第I相臨床試験が実施された抗原はPfs25, Pfs230の2種に過ぎない。Pfs25は1988年に研究が開始された後、米国ならびにマリで第I相臨床試験が行われた。いずれも抗体価が上がれば効果はあるが、抗体価の減衰が早く、ヒトに対していかに抗体価を上げ維持するかが課題である。また、Pfs230は最近第I相臨床試験で有効性が示された。今後の開発の成果が注目されている。

3. 新規マラリアワクチン抗原探索が課題

複雑な原虫の生活環を効率的に断つためには、複数のワクチンが必要であるが、現行のマラリアワクチン候補抗原は上述のようにわずかである。そこで、2002年のマラリアゲノム解読以来、約5,400個の遺伝子について、トランスクリプトームやプロテオーム情報が蓄積され、マラリアゲノムデータベース(PlasmoDB)が充実した。それらのゲノム情報をワクチン候補探索に利用するためには、組換えタンパク質の合成が必須である。しかし、大腸菌を用いた発現系はゲノムワイドなマラリアタンパク質の合成には適していなかった。そこで、我々は愛媛大学で開発されたコムギ無細胞タンパク質合成法を用いたところ、高品質のマラリアタンパク質を簡便に合成できることを見出した。そこで、この技術を用いてこれまでにマラリア原虫タンパク質を約3,000種類合成し、新規マラリアワクチン候補抗原の探索を進めている。2013年からは、公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金からも助成を受け、コムギ無細胞法を基盤技術とする新規マラリアワクチン候補の探索をさらに加速している。今後、新たなワクチン候補抗原を用いた開発にも着手する予定である。

文 献

- 1) Draper SJ, *et al.*, Cell Host Microbe 24 (1): 43–56, 2018
- 2) Ntege EH, *et al.*, Expert Rev Vaccines 16 (8): 769–779, 2017

愛媛大学プロテオサイエンスセンター
マラリア研究部門 教授 坪井敬文

<特集関連情報>

グローバルに開発が進む SE36 マラリアワクチン

ハマダラカによって媒介されるマラリアは貧困病のひとつであり、熱帯熱マラリア原虫によるマラリアは

サハラ砂漠以南のアフリカ諸国を中心に年間40万人の犠牲者をもたらしている¹⁾。犠牲者では5歳以下の小児が60～80%を占めるといわれており、効果的なマラリアワクチンによる小児のマラリア予防はグローバルヘルスの最大の関心事の一つである。本稿ではSE36マラリアワクチン開発のグローバルな展開について述べる。

SE36マラリアワクチンの抗原は、熱帯熱マラリア原虫の持つSERA5遺伝子のアミノ末端側のドメインをもとに大腸菌によって発現されたSE36組換えタンパク質である。ウガンダ、およびソロモン諸島において、SE36タンパク質に対する抗体価と血中のマラリア原虫率、発熱等の関連を調べたところ、感染防御、発症防御、および妊娠マラリア防御などにおいてこれらのタンパク質に対する抗体価と発症やマラリア原虫率との間に極めて強い負の相関が観察され、SE36タンパク質に対する抗体価が防御免疫と関係することが示唆された^{2,3)}。一方、高度流行地域においては成人においてもSE36タンパク質に対する抗体陽転率は50%以下であり、10歳以下の小児では10%以下であった。SERA5タンパク質の遺伝子多型は極めて低く⁴⁾、このことはSERA5の抗原性が低いことによるものと考えられる。さらに、最近SERA5のSE36領域が宿主の血清タンパク質であるヴィトロネクチンと強固に結合することを発見した⁵⁾。宿主タンパク質と複合体を形成して免疫系に提示されることから流行地域ではSE36に対して免疫寛容が生じるのではないかと考えている。

2004年に一般財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所においてGMP準拠でBK-SE36ワクチン治験製剤が製造された。BK-SE36は精製されたSE36タンパク質と水酸化アルミニウムゲルを重量比1:10で混合して凍結乾燥標品としたものである。2005年にヒト初回投与試験として日本において第Ia相臨床試験を実施した。その結果、安全性が確認されるとともに、半量(50 μ g/body)と全量(100 μ g/body)の両群で100%の抗体陽転が認められた³⁾。次に、ウガンダの規制当局の承認を得て2010年から流行地域における第Ib相臨床試験をウガンダ北部にあるLiraにおいて実施した。安全性に関しては日本における第Ia相臨床試験と同様の結果が得られた。一方、マラリア感染歴のない日本人を対象とした臨床試験とは大きく異なり、ウガンダ人の成人ではSE36に対して抗体陰性の群において若干の増加はあるものの、抗体陰性群においても陽性群においてもワクチン接種に対してほとんど抗体応答は観察されなかった⁶⁾。この現象は上述のようにたび重なるマラリア感染によってSERAタンパク質に対する免疫寛容が生じたと予想される。6～20歳の被験者について当初の目的である安全性の確認が終了したが、合計66名のワクチン接種者が非接種者に比べて

どの程度のマラリア発症/感染を軽減できるかを観察するため、ワクチン接種後365日まで臨床研究としてフォローアップ調査を行った。その結果、ワクチン接種後1年間での発症防御効果は72% ($p=0.003$; 95%CI 34-88%) という高い値が得られた⁵⁾。

予防ワクチンは健常者に対して接種されるため、その安全評価は極めて重要である。これまでにウガンダでは6歳児まで年齢を下げたが、マラリアワクチンを必要とする流行地域の接種対象者は最もマラリアによる死亡率の高い1～5歳児である。次に、この年齢層における安全性試験のため、2015年より西アフリカのブルキナファソにおいてBK-SE36の第Ib相臨床試験を実施した。残念ながら本稿の執筆中には統計解析結果はまだ出ていないが、予想通りマラリア感染回数の少ない幼児では高い免疫応答がみられ、また、重度の副作用の報告はなかった。

ここまでの臨床試験結果をもとにワクチン応答者の解析で示されたワクチン誘導抗体価と感染防御の強い因果関係から、免疫応答を増強すればより一層の感染防御効果が期待される。そこでTLR9 (Toll-like receptor 9) を介して自然免疫を活性化することでアジュバント効果が期待されている非メチル化CpG配列を持つ一本鎖オリゴDNA (CpG-ODN) アジュバントを用いた剤型をBK-SE36/CpGとし、日本における初めての核酸医薬を含むワクチンとして2013年より第Ia相臨床試験を大阪大学医学部附属病院未来医療センターにおいて実施した。その結果、安全性が確認されるとともに、誘導抗体価の平均値はBK-SE36の約4倍に上昇した。

さらに、CpGを加えることにより流行地域住民にみられる免疫寛容を打破する可能性もあることから、第Ib相臨床試験をブルキナファソにおいて2018年5月より開始した。本臨床試験ではまず21歳以上の成人に接種し、安全性が確認されれば、5～10歳児、さらに1歳児へと年齢を下げ、その安全性を確認する。BK-SE36とBK-SE36/CpGの1～5歳児での安全性と効果を検討した上でどちらかを用いた第II/III相臨床試験を実施して行く予定である。

文 献

- 1) WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Disease World Health Organization 2015
- 2) Okech BA, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 65: 912-917, 2001
- 3) Tanabe K, *et al.*, Vaccine 30: 1583-1593, 2012
- 4) Horii T, *et al.*, Parasitol Int 59: 380-386, 2010
- 5) Palacpac NMQ, *et al.*, PLoS ONE 8: e64073, 2013
- 6) Tougan T, *et al.*, Sci Rep 8: 5052, 2018

大阪大学微生物病研究所

感染症研究部門分子原虫学分野

堀井俊宏

<国内情報>

集団食中毒事例で分離された腸管出血性大腸菌 O157: H7 (VT1&2) について — 岡山県

2017 (平成29) 年 8 月, 同一系列焼肉店 2 施設を原因施設とした腸管出血性大腸菌 (EHEC) O157: H7 (VT1&2) による集団食中毒が発生した。本事例は, 当該 2 施設に対し食品衛生法に基づく営業停止処分が行われ, 本県では実に 20 年ぶりとなる EHEC O157 による集団食中毒事例となった。

ここでは, 本事例の概要を紹介するとともに, IS-Printing 法 (IS 法), パルスフィールド・ゲル電気泳動法 (PFGE 法) および反復配列多型解析法 (MLVA 法) による遺伝子型別結果を中心とする分離株の検査結果について解説する。本稿が今後発生しうる類似菌株による感染事例等の参考になれば幸いである。

事例の概要

平成29年8月19日, 感染症法に基づく EHEC O157: H7 (VT1&2) 感染症発生届が, 患者住所地を所管する保健所へ提出された。これが本事例の初発に係る報告であった。

その後, 同様の届出が県下複数の保健所へ提出された。そこで, 当該焼肉店 2 施設を管轄する保健所 (以下, 「管轄保健所」と呼称する) を始めとする担当保健所が関連調査を実施したところ, 患者を含む複数のグループが当該 2 施設を共通して利用していたことが判明し, 本事例の探知に至った。

感染者 (無症状病原体保有者を含む) の報告が相次ぐ中, 利用者に共通する飲食物は当該 2 施設で提供された食事のみであったこと, 先行して 4 名分の患者分離株について IS 法による遺伝子型別を実施した結果, バンドパターンが完全一致したこと (図 1), グループ間で共通喫食歴のない野菜を除く食材の仕入れ先が一致していたことなどから, 当該 2 施設で提供された食事による集団食中毒事例と断定し, 同年 8 月 29 日付で管轄保健所が各施設に対し 5 日間の営業停止処分を

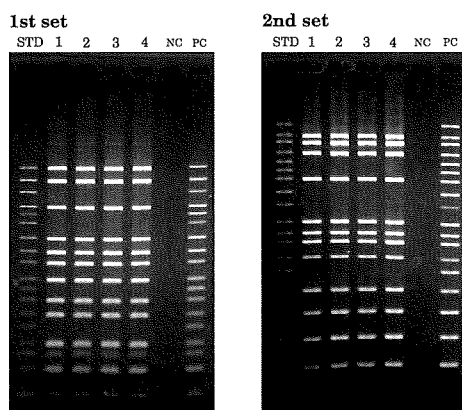
行った。さらに, 施設営業者に対する衛生指導, 感染者の就業制限指導などを実施し, 再発防止対策が講じられた。菌検出については, 同年 9 月 29 日の無症状病原体保有者からの分離が最後となった。

最終的に, 平成29年8月8日~24日の期間に, 当該 2 施設を利用した 11 グループ 49 名のうち 16 名が発症し (自己申告を含む), 13 名 (うち, 無症状病原体保有者 3 名) から EHEC O157 が検出された事例となった。なお, 食材検査および施設の拭き取り検査ならびに従事者検便も実施したが菌は検出されず, 感染源の特定には至らなかった。

分離株の検査結果

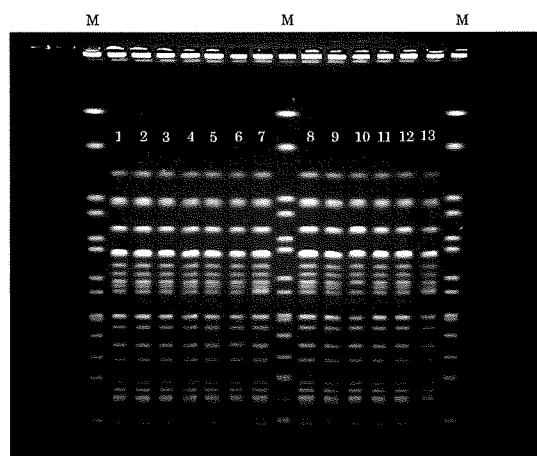
感染者から分離された 13 株の生化学的性状を確認したところ, 典型的な EHEC O157 の性状であった。Vero 毒素遺伝子 (*vt/stx*) を確認したところ, すべての菌株が *stx1* および *stx2* を保有しており, その亜型も *stx1a* および *stx2a* で同一であった。さらに, すべての菌株が腸管粘膜への付着因子であるインチミン遺伝子 (*eae*) を保有していた。また, ディスク拡散法による 15 種類の薬剤 (アンピシリン, セファゾリン, セフメタゾール, セフォタキシム, セフェピム, イミペネム, メロペネム, カナマイシン, テトラサイクリン, クロラムフェニコール, ホスホマイシン, ナリジクス酸, ノルフロキサシン, レボフロキサシン, ST 合剤) についての薬剤感受性試験を実施したところ, すべての薬剤に対して感受性を示した。

遺伝子学的検査では, IS 法による遺伝子型別を実施したところ, すべての菌株でバンドパターンが完全一致し, 同一の遺伝子型を示した。前述した図 1 は, 先行して実施した 4 株のみのバンドパターンであるが, 残る 9 株についても同一の遺伝子型を示した。同様に, PFGE 法でも遺伝子型別を実施したところ, 1 株のみ 1 バンドの相違が確認されたが, それ以外の菌株ではす



※ 菌株番号は図表間で共通

図1. IS-Printing法による分離4株のバンドパターン



M: *Salmonella* Braenderup H9812株

※ 菌株番号は図表間で共通

※ 菌株10で1バンドの相違

図2. PFGE法による分離13株のバンドパターン (Xba I処理)

表. MLVA法における分離13株のリピート数

(提供: 国立感染症研究所細菌第一部)

EH111-11T	EH111-14BB	EH-111-8O	EH157-12N	EH26-7D	EHC-1Q	EHC-2C	EHC-5S	EHC-6U
2	-2	1	4	-2	7	4	-2	-2
O157-3W	O157-34Y	O157-9M	O157-25J	O157-17Z	O157-19L	O157-36AA	O157-37V	
8	10	10	5	7	4	6	6	

※「-2」はリピート数がないことを示す

すべてのバンドパターンが完全一致し、概ね同一の遺伝子型を示した(前ページ図2)。さらに、国立感染症研究所(感染研)へ菌株を送付し、MLVA法による型別を依頼したところ、そのMLVA型はいずれも感染研Type「17m0174」であった。参考としてMLVA法における各プライマー領域のリピート数を表に示す。

これらの3手法による遺伝子型別の結果からも、本事例は同一菌株の感染に由来する集団感染事例であったことが明確に示された。

最後に

2018(平成30)年3月時点で感染研Type「17m0174」のEHEC O157は岡山県外の2自治体からそれぞれ1例ずつ報告されたのみであった。

食肉等の食材は特定の地域に限らず、全国規模で広域に流通している。本事例では感染源の特定には至らなかったが、同一菌株による汚染を受けた食材が広域に流通している可能性は否定できない。今後、類似菌株による感染事例等が発生した際は、本稿を検査対応の参考にしていただきたい。

岡山県環境保健センター

保健科学部細菌科

仲 敦史 河合央博 中嶋 洋
狩屋英明

<国内情報>

岐阜県で発症した2例目の乳児ボツリヌス症

はじめに

乳児ボツリヌス症は稀な疾患で、1歳未満の乳児がボツリヌス菌の芽胞を経口摂取した時に起こり、未熟な腸管内で増殖した菌から産生される毒素により発症する。乳児ボツリヌス症の原因となる食品には蜂蜜があるが、1987年に厚生省(当時)から1歳未満の乳児に蜂蜜を与えないようにという通知が出されてから蜂蜜摂取による症例は激減した¹⁾。岐阜県においては1988年に最初の乳児ボツリヌス症が報告されてからこれまで報告はなかった²⁾。我々は、蜂蜜摂取の既往のない乳児で、2016年に岐阜県で2例目となる乳児ボツリヌス症事例を経験した³⁾。

症 例

症 例: 6か月の女児

主 訴: 哺乳力低下、元気がない、便秘

既往歴: 特記すべきことなし

発達歴: 頸定や寝返りはあり、明らかな発達の遅れは指摘されていなかった。

現病歴: 入院3日前から排便がみられなくなっていた。入院前日から元気がなくなり、哺乳量が少なくなったためかかりつけの小児科医院を受診。血糖値が感度以下であったため糖液を投与された。その後血糖値は改善したが、活気がないため当科へ紹介された。入院2週間前から離乳食を始めたところであった。蜂蜜の摂取歴はなかった。

入院時現症: 口腔内の乾燥はなく、胸部は心音整で心雑音はなく、肺野にラ音は聴取しなかった。腹部は平坦軟で、腸蠕動音は減弱し、肝脾腫は認めなかった。筋緊張低下や明らかな筋力低下はなかった。

入院時血液検査: 尿検査はケトン陽性で、血液検査では低血糖はなく、その他脱水を示唆する所見以外異常はなかった。

入院後経過: ケトン性低血糖による活気不良と脱水症と考へて持続輸液を開始した。入院2日目、排尿があり脱水が改善したようにみえたが、発汗はなく口唇は乾燥していた。患児の啼泣は弱く、表情に乏しく元気がない状態が続き哺乳ができなかった。入院3日目、母乳を哺乳させようとしたところ一過性の呼吸停止、チアノーゼを認めた。瞳孔は散大して対光反射の消失を認め、筋緊張は著明に低下し、四肢の深部腱反射は低下していた。

血液検査、髄液検査、頭部MRI、心電図、脳波や神経伝導速度検査などを行った。血液検査や髄液検査は正常範囲内で、頭部MRI、脳波にも異常はなく、心電図異常も認めなかった。神経伝導速度検査は正常、テンシロンテスト陰性、抗アセチルコリンレセプター抗体陰性であり、いずれの検査でも異常所見は認めなかった。これらの検査所見と急性発症の対称性弛緩性麻痺であることから、乳児ボツリヌス症が鑑別に挙げられ、岐阜市保健所にボツリヌス症の行政検査を依頼した。入院5日目に採取した糞便検体、入院8日目に採血した血清について、国立感染症研究所(感染研)で細菌学的試験が行われ、検査結果から、ボツリヌス症と診断された。患児は便秘であったため糞便検体採取には浣腸が必要であった。カテーテルを用いて直腸内に生理食塩水を10mL程度注入し、吸引して得られた液体を糞便検体として提出した。

治療として、経管栄養、非侵襲的陽圧換気(NPPV)や定期的な浣腸などを行った。症状は徐々に改善し、

入院5週目にNPPVを離脱、入院6週目に十分哺乳ができるようになり経管栄養を中止した。その後、顎定や寝返りが再び可能となり、入院50日目に退院となった。岐阜市保健所に相談し、退院時に採取した糞便検体について行政検査を行った。この時は自然排便での糞便検体の採取が可能であった。

ボツリヌス細菌学的検査：ボツリヌス症の細菌学的検査は、行政検査として感染研で行われた。入院5日目採取の糞便検体および入院8日目採血の血清において、マウスを用いた試験によりボツリヌス毒素が検出され、入院5日目採取の糞便検体からは、B型毒素産生ボツリヌス菌が分離された。また、退院時に採取した糞便検体からもボツリヌス毒素が検出され、B型毒素産生ボツリヌス菌が分離された。

岐阜市保健所における対応

岐阜市保健所は、乳児ボツリヌス症疑い症例の行政検査依頼を受け、感染研と相談の上、患児の血清と糞便の採取を医療機関に指示した。行政検査の結果、乳児ボツリヌス症と確定診断され、医療機関から提出された発生届を受理した。

なお、患児には呼吸器症状もありウイルス性脳炎も否定できなかったことから、岐阜県保健環境研究所に咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液および尿の検査を依頼し、エンテロウイルス、アデノウイルスおよび単純ヘルペス1型・2型の検査が行われたが、結果は陰性であった。

岐阜市保健所で喫食歴調査を行った結果、患児は月齢6か月で離乳食を開始していたが、蜂蜜の摂取歴はなかった。乳児ボツリヌス症では、ボツリヌス菌芽胞が混入した蜂蜜以外の感染源は不明であることが多く、その場合、周囲の環境からの芽胞獲得によると言われており⁴⁾、本事例においても原因の特定には至らなかった。患児の両親は自家製の野菜スープなどの離乳食が原因ではなかったかと自責の念を訴えていたが、蜂蜜以外のリスクは不明であることについて説明し、理解を得た。

患児の退院時に採取した糞便について、ボツリヌス菌陽性であったため、患児からの排泄物の取り扱い、排泄ケア時の手指衛生に注意するなど、両親に退院後の二次感染予防の重要性について、主治医を通じて指導を行った。その後、退院5か月後の検査では、糞便中の毒素検出、菌分離とも陰性であることが確認された。

考 察

本症例は、岐阜県でおよそ30年ぶりとなる2例目の乳児ボツリヌス症であった。当初は哺乳ができないことによる低血糖症状が主体であったが、便秘、口渇や発汗低下などを伴う進行性の弛緩性麻痺を呈し、血清および便中からB型ボツリヌス毒素が検出され、乳児ボツリヌス症の診断に至った。

乳児ボツリヌス症の原因となる食物には蜂蜜がよく知られているが、緒言でも述べたように、行政からの通知が出てからは、2017年の東京都事例以外では蜂蜜を原因とする発症は認められなくなり、感染源は不明であることが多い。岐阜県での1例目はまだ厚生省から通知が出される前の発症であり、生後7日目から入浴後に蜂蜜湯を毎日与えられていた²⁾。3か月時に乳児ボツリヌス症を発症し、児の糞便と摂取していた蜂蜜からA型ボツリヌス菌が分離された。

乳児ボツリヌス症は塵粒子を嚥下することでも感染すると言われており⁴⁾、本症例のように蜂蜜摂取歴がなくても乳児ボツリヌス症は否定できない。また、神経症状が回復した退院時に患児の便中にボツリヌス菌とボツリヌス毒素が確認されたことは、公衆衛生学的にも注目すべきことと考えられた。

本症例の初期症状は便秘であった。岐阜県の第1例目でも生後2か月から便秘傾向で、入院前4日間は排便を認めていなかった²⁾。このようにボツリヌス症の初期症状は便秘であることが多いため⁴⁾、頑固な便秘を認めた場合は、乳児ボツリヌス症を考える必要がある。

結 語

岐阜県で2例目となる乳児ボツリヌス症を経験した。乳児ボツリヌス症は蜂蜜摂取歴がなくても起こることがあるため、便秘が先行する急性弛緩性麻痺の乳児では、乳児ボツリヌス症の可能性を考える必要がある。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局感染症対策室長, 乳児ボツリヌス症の予防対策について, IASR 8: 222, 1987
<https://idsc.niid.go.jp/iasr/CD-ROM/records/08/09302.htm>
- 2) 渡辺宏雄ら, 小児科臨床 41: 551-554, 1998
- 3) 熊谷千紗ら, 小児科臨床 71: 1083-1088, 2018
- 4) Rosow LK, Strober JB, Pediatr Neurol 52: 487-492, 2015

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

久保田一生 熊谷千紗 川合裕規

山本崇裕 木村 豪 小関道夫

川本美奈子 川本典生 深尾敏幸

やぶたこどもクリニック

磯貝光治

岐阜市保健所

市原 拓 川部京子 山崎 勲

中村こず枝 中村俊之

国立感染症研究所細菌第二部

岩城正昭 加藤はる

＜国内情報＞

生後11か月の乳児に発症した乳児ボツリヌス症の1例

緒言

蜂蜜摂取が原因とされる乳児ボツリヌス症例は、1987年の厚生省（当時）の通知¹⁾後は、1989年の2症例を最後に認められなくなったが、2017年東京都の乳児ボツリヌス症例²⁾は、蜂蜜摂取が原因と推定された。そこで、あらためて、1歳未満の乳児には蜂蜜を食べさせないように2017年4月に厚生労働省より事務連絡がなされた^{3,4)}。今回、11か月乳児における、全身の筋力低下、眼瞼下垂、嚥下障害、頑固な便秘を症状とした、乳児ボツリヌス症例について報告する。

症例

主訴：活気低下

現病歴：11か月の男児。2017年、突然、はいはいをしなくなり、第1病日、活気低下を認め、第3病日より、活気低下が進行した。第4病日、弱い啼泣、無表情、筋緊張低下を認め、前医入院となった。第7病日、経口摂取不良となり、近位筋優位の筋力・筋トーン低下は進行し、眼瞼下垂が出現し、第14病日に当科に入院した。

周産期歴、発達歴、既往歴、家族歴：特記事項なし

生活歴：蜂蜜摂取歴なし

入院時現症：体温36.6℃、血圧94/55 mmHg、心拍数120/min、呼吸数26/min、SpO₂ 98% (room air)、活気は低下、頸部リンパ節の腫脹なし、胸腹部異常なし、発疹なし、姿勢は臥位、寝返り不可、両側眼瞼下垂あり、眼球運動制限なし、眼振なし、瞳孔径4mm/4mm、対光反射両側迅速、咽頭反射減弱、舌萎縮なし、舌線維索性収縮なし、筋緊張低下、筋力：頸部、下肢は抗重力運動不可、上肢は抗重力運動可能。感覚：痛覚に対し左右逃避反応あり、反射：膝蓋腱反射 左右正常、バビンスキー徴候陽性、排尿、排便あり。

検査所見：血算、生化学検査、血液ガス、新生児代謝スクリーニング、髄液細胞数、蛋白、血液・髄液の乳酸・ピルビン酸、尿中有機酸分析、頭部MRI検査で有意な所見はみられなかった。

経過：経口摂取が困難のため、経鼻胃管による経管栄養を開始した。入院後、便秘は顕著となり、浣腸を実施しても排便はごくわずかであった。自発呼吸は良好であり、人工呼吸管理は必要とせず、筋力低下の進行はなかった。筋力低下の鑑別に重症筋無力症を挙げ、テンシロンテストを実施したが陰性であった。骨格筋、自律神経ともに症状を認めていることからアセチルコリン作動性の神経遮断による症状と考え、乳児ボツリヌス症を疑った。中部保健所由布保健部に、血清検体および糞便検体を提出し、国立感染症研究所で行政検査が行われた。第29病日に、第22病日採取の便

からボツリヌス毒素が検出されたとの報告があり、乳児ボツリヌス症と診断された。診断の時点で、対症療法のみで四肢は抗重力運動可能となり、開眼も半分程できるなど、改善傾向が認められた。第34病日、眼瞼下垂は消失し、その後に経口摂取が可能となった。第36病日頃より、顎定、つかまり立ち可能となり、その後、四肢の筋力は改善し、独座、つかまり立ち可能と軽快し、第45病日に退院した。その後は外来にて経過を観察しているが、第102病日の時点で運動麻痺などの後遺症は認めていない。

細菌学的検査の概要

第22病日に採取した糞便検体において、マウス試験によりボツリヌス毒素が検出された。同糞便検体からは、A型ボツリヌス毒素産生菌が分離された。一方、第24病日に採血された血清において、マウス試験でボツリヌス毒素は検出されなかった。

考察

蜂蜜摂取歴のない乳児ボツリヌス症を経験した。1990年以降、本症例発症時までには、本症例を含む25例の乳児ボツリヌス症例が報告された。そのうち、蜂蜜摂取が感染源と推定されたのは2017年東京都での症例1例のみであり、そのほかの24例はすべて患児周囲環境からボツリヌス芽胞を獲得したと考えられた。また、乳児ボツリヌス症の発症月齢は、本症例も含め、3例が11か月時に発症している。蜂蜜摂取歴を確認することは重要であるが、感染源・感染経路が不明の症例がほとんどであることから、眼瞼下垂や便秘を伴う急速な筋力低下を認める乳児では、1歳に近い月齢においてもボツリヌス症を疑い、保健所に細菌学的検査を行政検査として依頼する必要性を再認識した。

参考文献

- 1) <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/CD-ROM/records/08/09302.htm>
- 2) <http://www.metro.tokyo.jp/tosei/hodohappyo/press/2017/04/10/02.html>
- 3) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzanbu/0000161263.pdf>
- 4) http://www.kigyounaihoiku.jp/wp/wp-content/uploads/2017/04/botulinum_alert.pdf

大分大学小児科

小林 修 岡成和夫 前田知己
井原健二

国立感染症研究所細菌第二部

岩城正昭 加藤はる

Surveillance of malaria cases accounting for number of Japanese travelers, 2006 to 2014.....	170	A foodborne disease outbreak with isolation of enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> , O157:H7(VT1&2), August 2017, Okayama Prefecture	177
Anti-malaria drugs in Japan	171	Second case of infant botulism in Gifu Prefecture, 2016	178
Latest insights into drug-resistant malaria	173	A case of infant botulism in an 11 month old, Oita Prefecture	180
Current state of malaria vaccine development in the world	174		
Progress in development of SE36 malaria vaccine worldwide	175		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Malaria, Japan, 2006-2017

Malaria is a protozoan infection transmitted by the bite of anopheline mosquitoes, and with more than 200 million infections and approximately 500,000 deaths annually, it is the world's most burdensome infectious disease. The causative agents for human malaria are four species of the genus *Plasmodium*, namely *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, and *P. malariae*, which cause falciparum malaria, vivax malaria, ovale malaria, and malarie malaria, respectively. Falciparum and vivax malaria account for more than 90% of notified cases, and the other two are uncommon. The major signs and symptoms of malaria are fever, splenomegaly, and anemia. In falciparum malaria, severe complications, such as cerebral malaria, acute renal failure, and acute respiratory distress syndrome, occur because of occlusion of blood capillaries in organs by sequestration of parasitized red blood cells.

Malaria is widely distributed, and 40% of the world's population live in the more than 100 countries that are considered endemic. There are no domestic infections of malaria in Japan, but travelers from malaria-free countries, including Japan, to malaria-endemic countries are increasing, and an estimated 30,000 imported malaria cases occur annually in the world.

Malaria in Japan based on the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) system

Malaria represents a category IV notifiable infectious disease in compliance with the Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases (the Infectious Diseases Control Law), and any physician who diagnoses malaria is required to notify a case (see <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-33.html> for the criteria of notification). This article summarizes 704 malaria cases notified from the 13th week of 2006 to the end of 2017. The annual notified number of cases was approximately 40 to 80 with an average of 59. All patients were suspected to have been infected overseas except for six patients whose suspected area of infection was unidentified. In terms of the causative *Plasmodium* species, the number of falciparum malaria was higher than the other three species since 2008, and this trend had become clearer in recent years (Fig. 1). As for gender, 539 cases were male (77%), and for age group, 215 cases were aged 20-29 years (31%) and 216 cases were aged 30-39 years (31%) (Fig. 2). However, these data may be associated with travel destination and the age distribution of travelers. There were 25 (3.6%) malaria cases in children under 15 years of age of which 15 were falciparum malaria, and 11 of those 15 cases were suspected to have been infected in Africa. Two cases were fatal at the time of notification; one was in the 40-49 and another in the 70-79 year age group, and both were falciparum malaria.

The suspected regions of infection were categorized into the major regions of Africa, Asia, Oceania, the Caribbean/Central/South America, and the Middle East, and the proportions of the causative *Plasmodium* species of the notified cases by these regions are shown in Figure 3 in p. 168. With 459 (65%) cases, the largest number of cases was attributed to Africa as the infection source of which 82% were falciparum malaria. In Asia, Oceania, and the Caribbean/Central/South America, vivax malaria accounted for approximately 70% [for the notification trends accounting for the number of travelers to the suspected areas of infection, see p. 170 of this issue (information in Japanese)].

Suspected regions/areas/countries of infection were described by causative *Plasmodium* species (Table in p. 169 of this issue). For falciparum malaria, Africa accounted for 90%, of which 57%, 28%, and 12% were from Western,

Figure 1. Yearly number of notified malaria cases, 2006*-2017, Japan

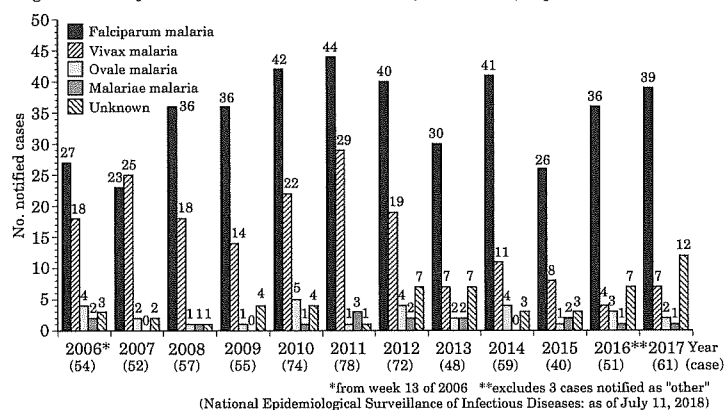
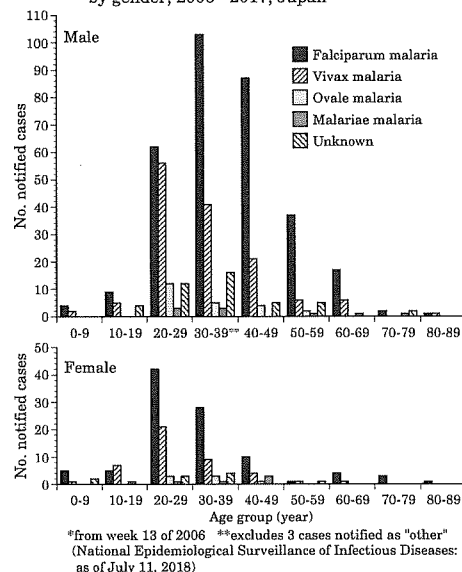
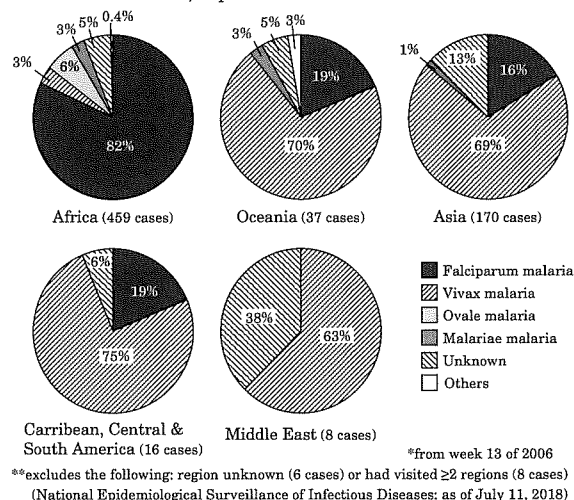


Figure 2. Age distribution of notified malaria cases by gender, 2006*-2017, Japan



(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Notified malaria cases by suspected region of infection, 2006*-2017, Japan



Eastern, and Middle Africa, respectively, followed by Asia (7%) and Oceania (2%). For vivax malaria, Asia accounted for 65%, of which 73% were from Southern Asia, 20% from South-eastern Asia, and 14% from Oceania. Ovale and malariae malaria cases were few; Africa accounted for 93% of ovale and 80% of malariae malaria.

New malaria

In addition to the four species of malaria protozoa mentioned above, *P. knowlesi* is frequently reported to cause malaria in humans in Borneo Island, Malaysia. This protozoan is not considered as a human parasite but rather a zoonotic simian parasite that infects Macaque monkeys. As a Japanese individual who had traveled to Malaysia was reported to be infected with *P. knowlesi* in 2012 (see IASR 34: 6-7, 2013), it is possible that this species may be included among those reported as an unidentified *Plasmodium* species.

Diagnosis of malaria

First, inquiring about travel history to endemic areas during the patient interview is important. Confirmatory diagnosis is achieved by verifying malaria parasites on Giemsa-stained thin blood smear under light microscopy. This method allows differential diagnosis

for the four parasite species based on morphological characteristics and is still the gold standard. Although rapid diagnostic tests based on immunochromatography are performed in endemic areas, it is not classified as an approved test or drug and is used as a supplementary method for microscopic diagnosis in Japan. PCR methods to detect the parasite's genes are widely performed at the laboratory and can identify parasite species with high sensitivity.

Treatment for malaria

Chloroquine has been used as a highly effective medicine. However, chloroquine-resistant parasites emerged and spread for falciparum malaria, and is no longer considered effective. Resistance to sulfadoxine/pyrimethamine mixture and to mefloquine has also been reported. The drug of choice for falciparum malaria is a derivative of artemisinin originally extracted from the Chinese herb. Introduction of this drug to endemic areas has dramatically reduced the number of malaria victims. However, emergence of parasites also resistant to this drug has been reported (see p. 173 of this issue). The World Health Organization recommends artemisinin-based combination therapy (ACT), which is the usage of a mixture of artemisinin-derivatives with another drug that has a different mode of action from artemisinin, to take advantage of the excellent anti-malaria effects without causing emergence of resistant parasites.

Chloroquine is still effective for malaria other than falciparum malaria, but resistant *P. vivax* is emerging in South-eastern Asia. For vivax and ovale malaria, primaquine that kills dormant parasites in the liver responsible for relapse must be used in addition to chloroquine.

Anti-malarial drugs licensed for treatment in Japan are oral quinine, mefloquine, atovaquone/proguanil mixture, and primaquine, and artemether/lumefantrine mixture has recently been added, which enables an ACT regime. The Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases has imported and stored other anti-malarial drugs, such as chloroquine, and has distributed them to several designated hospitals throughout the country (see <http://www.nettai.org>, and p. 171 of this issue).

Prevention and countermeasures

To prevent being infected with malaria, one may consider prophylactic treatment with mefloquine or atovaquone/proguanil mixture when traveling to an endemic area. Countermeasures for mosquito bites should be taken, for example, avoiding skin exposure at night when anopheline mosquitoes are active and the use of repellents with a high concentration of DEET.

Vaccine development

As a preventive measure against malaria, a malaria vaccine is anticipated. Many researchers in the world are working to develop a malaria vaccine, and are approaching realization towards this aim. However, there is no vaccine that has been approved at present (see pp. 174 & 175 of this issue).

Concluding remarks

Malaria is a rare imported infectious disease in Japan. If diagnosis or treatment is delayed in malaria patients, it may become fatal. Establishing a system within the Japanese clinical setting that can provide appropriate knowledge for prevention and timely diagnosis and treatment is desired. In addition, information concerning malaria-endemic areas is provided for travelers (<http://www.forth.go.jp/>), and malaria awareness is important not only for healthcare workers but also for travelers.

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 Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with 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 Environmental Health and 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
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111