



福島医発第2809号(地)

平成31年 1月18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12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Ⅱ193)

平成30年12月27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

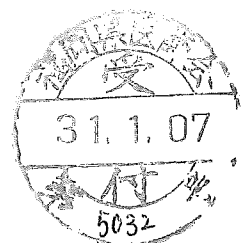
釜范 敏

「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12月号＜特集：RSウイルス感染症 2014年1月～2018年9月＞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>
月報
Vol.39 No.12 (No.466)
2018年12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

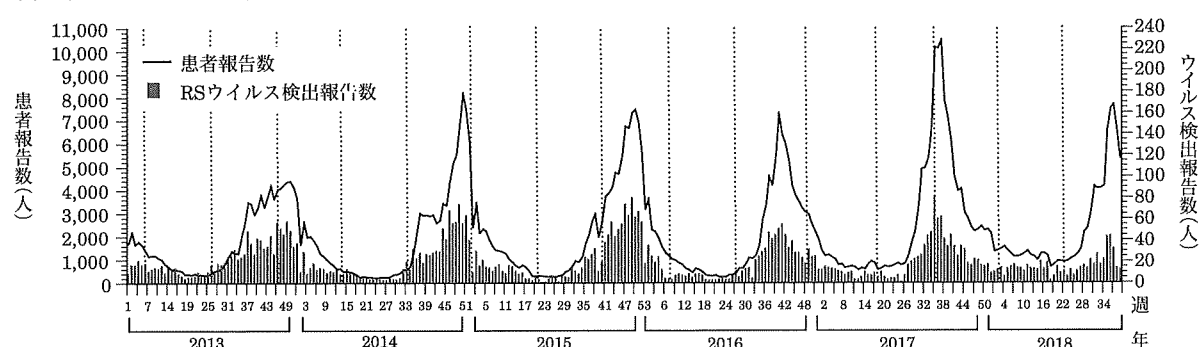
 (禁
無
断
転
載)

RSV 感染症サーベイランスの変遷と今後 4, 成人における RSV の集団感染 5, 高齢者の RSV 感染 6, RSV の分子疫学 7, 青森県・群馬県・熊本県を中心に検出された RSV に関する分子疫学解析 9, G 遺伝子に重複配列を有するヒトメタニューモウイルス変異株の動向: 横浜市 11, パリピズマブ投与の臨床的意義 13, RSV ワクチン開発の現状とグローバルサーベイランス 14, EV-D68 が検出された小児の 3 例: 東京都 15, 急性脳炎および急性弛緩性麻痺患者からの EV-D68 の検出: 広島市 16, 複数の病原体が検出された旅行者下痢症の検査: 秋田県 17, *Kudoa iwatai* が原因と疑われた有症苦情事例: 長野県 18, カンパチに寄生した *Kudoa* 属に近縁な粘液胞子虫 *Unicapsula seriola* の関与が疑われる集団有症事例: 広島県 19, デング熱ワクチンに関する WHO position paper 20

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> RSウイルス感染症 2014年1月～2018年9月

図1. 週別RSウイルス感染症報告数*とRSウイルス検出報告数**, 2013年第1週～2018年第39週



* 感染症発生動向調査・小児科定点: 2018年10月31日現在報告数

** 病原微生物検出情報: 2018年11月5日現在報告数

RSウイルス (respiratory syncytial virus; RSV) は、ニューモウイルス科に分類される RNA ウィルスである (本号 7 ページ)。ニューモウイルス科には、ヒトメタニューモウイルス (本号 11 ページ) を含むメタニューモウイルス属と RSV を含むオルソニューモウイルス属がある。RSV は、G 遺伝子の塩基配列を基盤とした分子系統解析により、RSV-A と RSV-B の 2 つのサブグループに分類される (本号 7 & 9 ページ)。RSV は飛沫および接触感染により伝播する。生後 1 歳までに 50% 以上が、2 歳までにほぼ 100% が RSV の初感染を受けるが、終生免疫は獲得されない。乳幼児における肺炎の約 50%, 細気管支炎の 50~90% が RSV 感染によるとされる。

新生児・乳幼児や免疫不全者では重症化しやすい。合併症として、無呼吸、急性脳症などがある。成人の RSV 感染症では概ね感冒様症状を呈するが、慢性呼吸器疾患等の基礎疾患を有する高齢者で、重症化が認められている。小児や成人の感染例から高齢者への感染を防ぐことも重要である (本号 6 ページ)。血液疾患による免疫不全者等のハイリスク者のいる施設での施設内集団発生も報告されており、院内感染対策が重要であると考えられる (本号 5 ページ)。

RSV 感染症に対しては、酸素投与、輸液や呼吸管理などの対症療法が行われる。また、早産児、気管支肺

異形成症や先天性心疾患等を持つハイリスク児を対象に、RSV 感染による重症化予防のため、ヒト化抗 RSV-F 蛋白単クローン抗体であるパリピズマブの保険適用が認められている。パリピズマブの投与は RSV 感染の重症化を予防する効果を示しているが、流行時期や対象者を考慮した投与が必要であるため、適切な投与計画の策定が重要である (本号 13 ページ)。また、RSV ワクチンの開発が進んでおり、近年、世界保健機関においても RSV ワクチン開発・導入や世界規模のサーベイランスに関する議論が高まっている (本号 14 ページ)。

RSV 感染症は、感染症法改正 (2003 年 11 月 5 日施行) 時に、感染症発生動向調査の小児科定点把握 5 類感染症に追加され、届出には検査診断を必須とする (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-05-15.html>)。RSV 抗原検査は、2011 年 10 月 17 日より、入院中の患者以外に外来の「乳児」および「パリピズマブ製剤の適用となる患者」に保険適用が拡大された (2006 年 3 月 31 日までは 3 歳未満入院患者にのみ適用、その後全年齢の入院患者に適用)。RSV 感染症を報告する小児科定点医療機関数 (特に、一般診療所) は年々増加し (<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/35/412/graph/f4121j.gif>)、発生動向の解釈に関しては、検査診断のための保険適用が拡大されてきたこと等も考慮する必要があると考えられ

(2 ページにつづく)

(特集つづき)

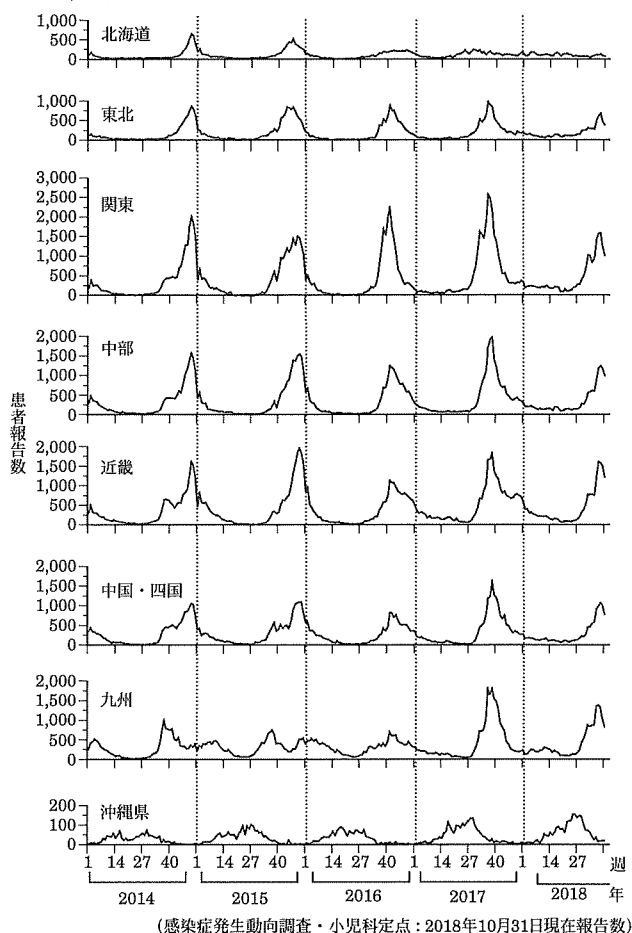
る(本号4ページ)。近年は、定点医療機関の約8割からRSV感染症が報告されるようになったため、他の小児科定点対象疾患と同様に、RSV感染症も2018年第9週より、定点当たり報告数が示されている。

RSV感染症患者発生状況：2017年のRSV感染症の報告数は、季節性インフルエンザに先行して、7月から継続して増加し9月にピークがみられた。2015年までは、報告数が秋に増加し始め、年末にピークがみられたが、2016年以降、報告数の増加が早まり秋にピークを迎えた(ピーク週は、2016年は第40週、2017年は第37週、暫定であるが2018年は第37週)(前ページ図1)。また、2017年と2018年は、夏季の報告数がそれまでより増加した。RSV感染症は従来から地域において特徴的な季節性を認めており(IASR 35: 137-139, 2014)、2014年以降、沖縄県では夏季にピークがみられ、九州では2015年までは他地域よりもピークが早かった。一方、2017年には、関東と東北ではピークを記録した週が九州と同様に第35週に認められ、北海道では顕著なピークがみられなかった(図2)。2017年に報告された患者の性別・年齢分布は、前回特集時(IASR 35: 137-139, 2014)同様、男性にやや多く〔男性74,555人(53%)、女性64,891人(47%)〕、2歳以下が大半を占めた(88%)。一方、従来は、0歳、1歳、2歳の順に報告数が多かったが(IASR 35: 137-139, 2014)、RSV感染症のサーベイランスが開始された2003年以降で報告数が最も多かった2017年では、1歳、0歳、2歳の順に報告数が多かった(3ページ図3)。

2014年1月～2018年9月に5類全数把握感染症の急性脳炎として届出された患者2,951人のうち、病原体としてRSVの記載があった患者は、41人であった(いずれも暫定値：2018年10月31日現在)。男性21人、女性20人で、年齢中央値は1歳(範囲1～6歳)で、RSV感染症が重症化しやすい0～2歳が33人であった(3ページ表1)。

RSV等の呼吸器ウイルス検出状況：全国の地方衛生研究所(地衛研)は、主に病原体定点(小児科定点を含む全国約5,000のインフルエンザ定点の約10%と全国約500の基幹定点医療機関)が採取した検体の病原体検査を行っている。2013/14シーズン(インフルエンザシーズンと同様各年9月～翌年8月)から2017/18シーズンまでに、分離・検出された呼吸器系ウイルスは、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、RSV、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス(本号11ページ)の順に多かった(3ページ表2)。分離・検出されたウイルスは、検体が採取された時期によって異なり、また、年によっても異なるものの、患者発生状況と同様にRSVは9～12月にかけて、インフルエンザウイルスは12月～翌年3月を中心として報告されていた。ちなみに、ヒトメタニューモウイルスは2～5月を中心に報告されていた(3ページ図4)。

図2. 地域別週別RSウイルス感染症報告数, 2014年第1週～2018年第39週



2013/14～2017/18シーズンにかけて、全国の60地衛研が5,324例(人)からのRSV検出を報告した(2018年11月13日現在)。RSVが分離・検出された5,324例のうち、最も多かった検査材料は咽頭ぬぐい液(5,258, 99%)であった。検出方法は遺伝子検出が5,177(97%)と最多で、次いで培養細胞での分離が590(11%)、抗原検出が23(<1%)などであった(複数の方法による検出例を含む)。検体採取時点の診断名は、気道感染に関連するRSV感染症2,392(45%)、下気道炎1,758(33%)、上気道炎460(9%)等で、9割近くを占めた。

終わりに・今後の課題：近年、RSV感染症を報告する定点医療機関数が安定し、2018年第9週から定点当たり報告数として情報が還元されるようになった。一方、RSV感染症においては、症候群・症状を分母とするサーベイランスデータがわが国にないため、発生動向の解釈に注意が必要である(本号4ページ)。また、疾病負荷の算出が困難である(本号14ページ)。高齢者(本号6ページ)やハイリスク者におけるRSV感染症は重要であるが、現状のサーベイランスでは小児科定点のみからの届出であるため、小児以外のRSV感染症の疫学を把握することが困難である。今後、全年齢における疾病負荷の把握と対策の必要性に関する検討が重要である。

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

図3. RSウイルス感染症患者の年齢分布, 2014~2017年

(感染症発生動向調査・小児科定点: 2018年10月31日現在報告数)

Figure 3. Age distribution of reported RSV infection cases, 2014-2017, Japan

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 31 October 2018)

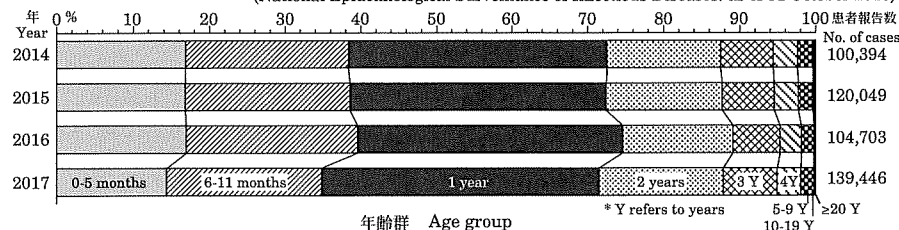


表1. RSウイルスが原因と届出された急性脳炎, 2014年1月~2018年9月

Table 1. Number of acute encephalitis/encephalopathy cases reported with RSV as the cause, January 2014-September 2018, Japan

診断年	診断月	診断時の 年齢(歳)	診断時の 月齢(月)	性別	診断年	診断月	診断時の 年齢(歳)	診断時の 月齢(月)	性別	診断年	診断月	診断時の 年齢(歳)	診断時の 月齢(月)	性別
Year of diagnosis	Month of diagnosis	Age at diagnosis year	Age at diagnosis month	Sex	Year of diagnosis	Month of diagnosis	Age at diagnosis year	Age at diagnosis month	Sex	Year of diagnosis	Month of diagnosis	Age at diagnosis year	Age at diagnosis month	Sex
2014	07	1		M	2015	12	1	3	F	2017	06	1	4	F
2014	10	2	11	F	2015	12	1		M	2017	06	3	8	M
2014	10	5	7	F	2016	02	2	10	M	2017	07	1		F
2014	10	5		F	2016	03	6	6	F	2017	07	1		F
2014	11	2		F	2016	07	3		M	2017	09	4		F
2014	12	1		M	2016	09	1		M	2017	10	2	2	M
2015	01	2		M	2016	09	3		F	2017	10	2	6	M
2015	03	1	1	F	2016	10	1		M	2018	01	1	10	M
2015	03	1		M	2016	10	2	10	M	2018	01	1		M
2015	07	1	7	F	2016	10	2		F	2018	05	1		F
2015	09	1	8	F	2016	11	1	6	M	2018	05	1		M
2015	10	5		F	2016	11	1		F	2018	06	2		M
2015	11	2	7	F	2016	12	2	2	M	2018	07	1	6	F
2015	12	1	3	M	2017	04	1	7	M					

M: 男, F: 女

(感染症発生動向調査: 2018年10月31日現在)

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 31 October 2018)

図4. 検体採取月別呼吸器系ウイルス (RSウイルス, インフルエンザウイルス, ヒトメタニューモウイルス) 検出状況,

2013/14~2017/18シーズン (病原微生物検出情報: 2018年11月5日現在報告数)

Figure 4. Number of respiratory viruses detected from clinical specimens, by month of sample collection,

2013/14-2017/18 seasons, Japan (sampling season from September through August in the following year)

[Infectious Agents Surveillance System: as of 5 November 2018 from prefectural and municipal public health institutes (PHIs)]

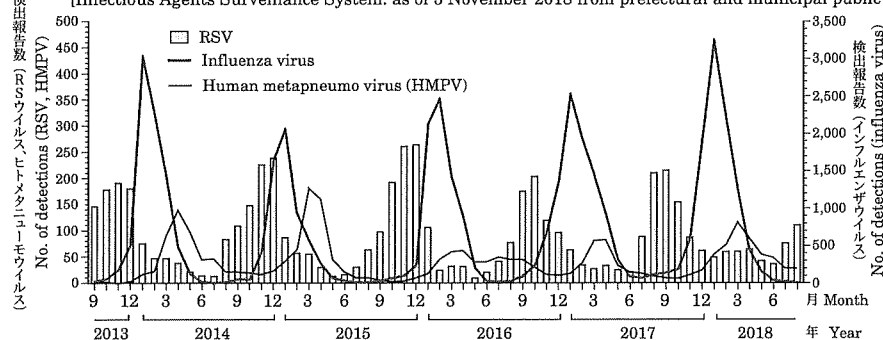


表2. 検体採取シーズン別呼吸器系ウイルス検出状況, 2013/14~2017/18シーズン

Table 2. Reported number of isolations/detections of respiratory viruses during the 2013/14-2017/18 seasons, Japan

検出ウイルス Virus	検体採取シーズン Sampling season*					Total
	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	
Respiratory syncytial virus	1,033	1,073	1,154	1,094	1,014	5,368
Rhinovirus	1,737	1,783	1,830	1,741	1,717	8,808
Parainfluenza virus	734	695	581	591	590	3,191
Parainfluenza virus not typed	4	1	-	2	-	7
Parainfluenza virus 1	164	157	161	120	184	786
Parainfluenza virus 2	161	101	28	99	76	465
Parainfluenza virus 3	375	370	332	329	303	1,709
Parainfluenza virus 4	30	66	60	41	27	224
Human metapneumovirus	491	621	385	418	551	2,466
Human bocavirus	167	166	116	128	120	697
Human coronavirus	166	219	140	184	178	887
Influenza virus A not subtyped	4	12	7	27	15	65
Influenza virus A H1pdm09	3,496	64	3,659	382	2,321	9,922
Influenza virus A H3	1,739	5,232	636	7,648	3,270	18,525
Influenza virus B	2,969	873	3,314	1,810	4,606	13,572
Influenza virus C	30	3	65	1	57	156
Total	12,566	10,741	11,887	14,024	14,439	63,657

*インフルエンザシーズンによる (各年9月~翌年8月) (病原微生物検出情報: 2018年11月5日現在報告数)

*Sampling season from September through August in the following year

[Infectious Agents Surveillance System: as of 5 November 2018 from prefectural and municipal public health institutes (PHIs)]

<特集関連情報>

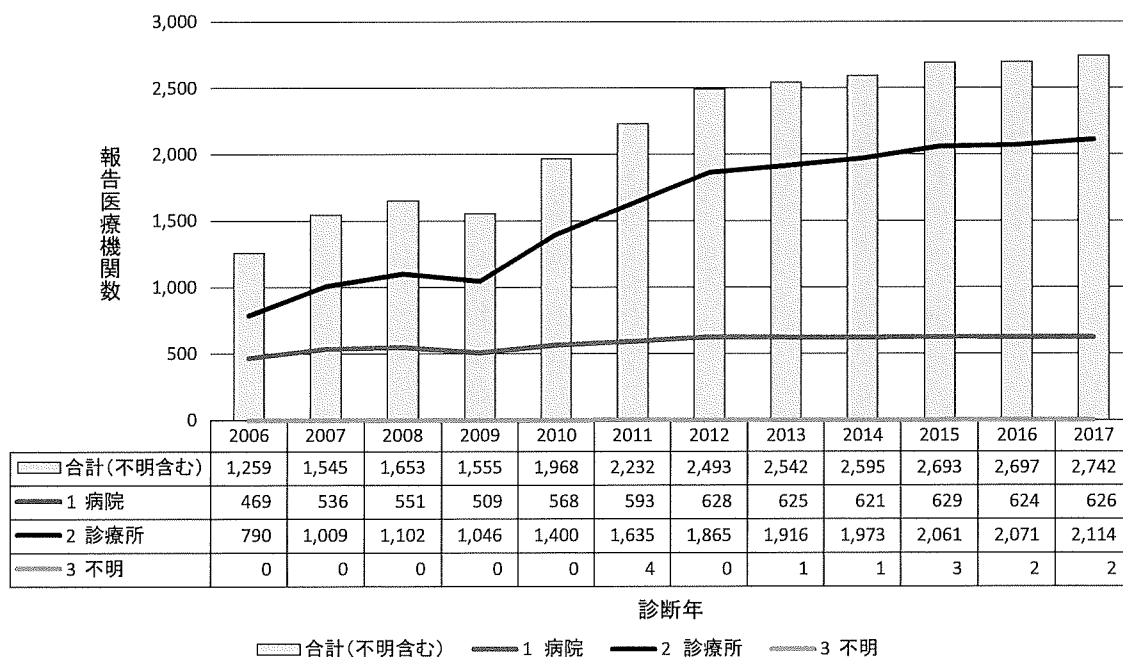
RS ウイルス感染症サーベイランスの変遷と今後について

わが国におけるRSウイルス(RSV)感染症サーベイランスは、2003年の「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」(感染症法)の改正に伴い、感染症発生動向調査事業の一部としてスタートした。この改正において、RSV感染症は5類感染症(小児科定点把握)に追加され、以来、小児科定点に指定された全国約3,000の医療機関から、RSV感染症と検査診断された患者数が週単位で性別・年齢群別に報告されることになった。小児科定点には、病院(入院病床を有する)、診療所(基本的には入院病床を有せず外来のみ)が含まれる。2003年のRSV感染症サーベイランス開始当初は、RSV抗原検査の公的医療保険の適用範囲は「3歳未満の入院患者」のみであった。その後、2006年4月に「全年齢の入院患者」へと適用範囲が拡大され、2011年10月17日からは、入院患者に加え、外来の乳児、およびパリピズマブ製剤の適用となる患者にも保険適用されることになった。RSV感染症の発生動向の解釈においては、このような検査(届出に必須)の保険適用範囲の拡大等、届出上の周辺制度の変遷を十分に考慮したうえで、患者報告数の推移を評価する必要がある¹⁾。

実際に、2006年以降のRSV感染症報告医療機関(RSV感染症を年間に1例以上報告した医療機関)数の推移をみると、2012年頃までは顕著な増加傾向がみられた(図)。この間にはRSV感染症の患者報告数に

も顕著な増加傾向がみられ、これはRSV感染症を報告する医療機関数自体の増加と連動している可能性が考えられる。このような報告医療機関数の変動の影響を取り除くため、当初2008年からRSV感染症を報告していた医療機関に限定して患者報告数の推移をみると、患者報告数の顕著な上昇傾向はみられなくなった²⁾。ただし、このように医療機関を限定したとしても、その医療機関で行われた検査数の増減が不明であるため、患者報告数の推移の評価には、なおも注意が必要である。実際に、2011年の外来患者への保険適用拡大後には報告数の増加が認められ、特に診療所(外来患者が主であり外来への保険適用拡大の影響がより大きいと想定される)において増加がより顕著であることから²⁾、この増加は保険適用拡大による医療現場での検査数の増加が影響していたことが推察できる。

RSV感染症サーベイランスが開始されてから今年で15年が経過した。サーベイランス開始当初は、外来の検査が保険適用外であったことなどから、RSV感染症を報告した定点医療機関数は小児科定点の半数にも満たない状況であった。このため、感染症週報(IDWR)においては、RSV感染症は他の小児科定点とは異なり、「定点当たり報告数」ではなく「報告数」の推移で動向が把握されてきた³⁾。しかし、保険適用範囲の拡大とそれに伴う検査の普及等の理由から、RSV感染症を報告する医療機関数が増加し、その割合は過去3年以上は毎年8割以上を維持している。このように安定的な運用となってきたことがうかがわれることから、2018年第9週より、他の小児科定点と同様「定点当たり報告数」としての表記が開始されることになった。



(感染症発生動向調査：各診断年の翌年集計時点の報告数)

図. 病院／診療所別、RSV感染症報告医療機関数、2006～2017年

また、RSV 感染症は、日本国内でも地域による流行時期の違いが指摘されており、医療現場でのパブリック予防投与の適切なタイミングを検討する観点からも、地域ごとの流行開始時期の評価には意義がある。「定点当たり報告数」が利用可能になったことで、流行開始時期の系統的な閾値設定の検討なども今後は期待される。また、RSV 感染症の発生動向状況や規模の評価においては、行われた検査の数の情報を加味して解釈することが理想であり、検査情報の収集や発生動向調査以外の情報ソース等とも合わせて総合的に評価することが重要である。

文 献

- 1) IASR 35: 137-139, 2014
- 2) Kanou K, *et al.*, Jpn J Infect Dis 24 71 (3): 250-255, 2018
- 3) IASR 29: 271-273, 2008

国立感染症研究所感染症疫学センター

<特集関連情報>

成人における RS ウイルスの集団感染

RS ウイルスの集団感染

Respiratory syncytial virus (以下、RSV) は全年齢層において感冒や気管支炎の原因となる呼吸器ウイルスで、小児の重症下気道感染症の原因ウイルスとして一般的に知られているが、高齢者や基礎疾患を有する成人においてもインフルエンザウイルスと同様に感染すると重症化する¹⁾。また RSV は免疫不全患者において集団感染を生じ、特に幹細胞移植病棟における事例は小児成人とも欧米から多数報告があり、致死率は 9~18% と報告されている^{2, 3)}。

本邦での報告はこれまで小児集中治療室や高齢者入所施設における事例が主であったが^{4, 5)}、我々は自院の血液内科病棟において RSV の集団感染を経験し、報告した⁶⁾。本稿ではその概要に考察を加えながら解説していく。

概 要

集団感染は 2014 年 8 月、血液内科を含む内科病棟 (入院 52 名のうち 30 名が血液悪性腫瘍) で発生し、有症状者 23 名 (血液悪性腫瘍 13 名、その他 5 名、医療者 5 名) で気道検体 (主に鼻腔ぬぐい液) の PCR 検査が施行され、12 名 (血液悪性腫瘍 8 名、糖尿病 2 名、医療者 2 名) が陽性であった。12 名の平均年齢は 56 歳 (23~78 歳)。感染対策チームの介入により集団感染は 17 日間で終息した。

臨床像

糖尿病の 2 例は発熱を伴う典型的な上気道炎症状 (鼻漏・咽頭痛) を呈し、発症時期が明確であったのに対し、血液悪性腫瘍症例では発症時期の特定が困難であった。これはもともと存在した血液疾患に起因す

る発熱などの症状やステロイドなどの薬物使用により典型的な症状が認知されにくかったためと考えられ、過去の報告でも血液悪性腫瘍症例では発症時期の特定が困難であることが示され、同様の考察がなされている⁷⁾。

院内伝播

今回の集団感染では血液悪性腫瘍 5 名のウイルス排泄期間は中央値 16 日 (範囲: 8-37 日) であった。市中における RSV 感染のウイルス排泄期間は 11 日程度であるが⁸⁾、免疫不全症例の集団感染では排泄期間の延長を認めることがあり、ある幹細胞移植病棟の集団感染事例では平均 30.5 日 (範囲: 1-162 日) であったと報告されている³⁾。

遺伝子系統解析では、解析し得た 8 名中 7 名が同一 RSV 株 (院内伝播株) に感染していた。院内伝播株の感染者には医療者も含まれており、集団感染に関与したと考えられた。また 1 カ月前の隣接病棟の入院症例からも院内伝播株が検出されたことから、院内伝播株は集団感染が発覚する 1 カ月前からすでに院内に潜伏していたと推察された。一方、集団感染症例には市中の RSV 株に感染した症例も確認されたが、このことは市中株の病棟への侵入は常に生じうることを示している。大規模な市中流行が生じる RSV 感染では、院内での感染伝播のみに対策を講じるだけでは不十分であると考えられる。これらと同様の事例は過去の報告でも確認でき^{7, 9, 10)}、免疫不全患者における RSV 感染対策の難しさを表している。

集団感染時の対策

前述の臨床像やウイルス学的背景から、RSV 集団感染では、①市中感染源の侵入、②免疫不全者のウイルス排泄延長、③軽症~無症候の医療者や免疫不全者による伝播、などが問題となる。我々はこれらを考慮し、①当該病棟の患者の外出・面会制限と新規入院制限、②感染者の集団隔離 (コホーティング)、③患者医療者とも標準予防策の見直しと徹底、という対策を講じ、早期に集団感染を終息させることができた。特にコホーティングについてはこれを支持する研究報告もあり¹¹⁾、重要な対策と考える。

診断方法

集団感染期間中に行った 42 検体の検査において、リアルタイム PCR を基準とした迅速抗原検査の感度、特異度はそれぞれ 30%, 91% であった。RSV 感染における迅速抗原検査の感度は小児と比べ成人はかなり低い (小児 81% vs 成人 29%)、成人では PCR を用いた診断が推奨されている¹²⁾。

重症例と治療

いくつかの血液悪性腫瘍症例の集団感染でリスク評価が試みられており、それぞれ背景が異なり比較は困難であるが、RSV 感染者において低リンパ球血症 (<100 / μ L) は下気道感染進行 (重症化) のリスク因子であ

ること¹³⁾, 下気道感染まで至った例は死亡リスクが高いこと¹⁴⁾はいくつかの研究で示されている (RSV 感染自体が死亡リスクに直結するわけではない)。

白血病患者のインフルエンザを除く呼吸器ウイルス感染症のガイドライン (海外)¹⁵⁾では, RSV とパラインフルエンザウイルス感染症でのみ高リスク症例に対するリバビリンの使用が勧められているが, その予後改善効果については一定の見解を得ていない^{7, 13, 16)}。今回の集団感染では下気道感染症例は含まれていたものの, 原疾患死症例を除いては重篤な例はなく, リバビリンなどの抗ウイルス薬の投与は考慮されなかった。

参考文献

- 1) Falsey AR, *et al.*, N Engl J Med 352: 1749-1759, 2005
- 2) Lehnert N, *et al.*, Bone Marrow Transplant 48: 1548-1553, 2013
- 3) Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition
- 4) Horikoshi Y, *et al.*, Pediatr Int 60: 153-156, 2018
- 5) Doi I, *et al.*, Jpn J Infect Dis 67: 326-328, 2014
- 6) Nabeya D, *et al.*, J Med Virol 89: 1364-1372, 2017
- 7) Kelly SG, *et al.*, Am J Infect Control 144: 1022-1026, 2016
- 8) Munywoki PK, *et al.*, Epidemiol Infect 143: 804-812, 2015
- 9) Geis S, *et al.*, J Clin Microbiol 51: 155-162, 2013
- 10) Chu HY, *et al.*, Biol Blood Marrow Transplant 20: 844-851, 2014
- 11) RSV Outbreak Investigation Team, PLoS Curr 6: ecurrents.outbreaks.3bc85b2a508d205ecc4a5534ecb1f9be, 2014
- 12) Chartrand C, *et al.*, J Clin Microbiol 53: 3738-3749, 2015
- 13) Kim YJ, *et al.*, J Infect Dis 209: 1195-1204, 2014
- 14) Pilie P, *et al.*, Transpl Infect Dis 17: 551-557, 2015
- 15) Hirsch HH, *et al.*, Clin Infect Dis 56: 258-266, 2013
- 16) Mendes ET, *et al.*, Transpl Infect Dis 15: 42-48, 2013

琉球大学大学院医学研究科

感染症・呼吸器・消化器内科学 (第一内科)

鍋谷大二郎 金城武士 仲松正司

藤田次郎

<特集関連情報>

高齢者のRSウイルス感染

概要

RSウイルス (RSV) 感染は, 一般的な感染症である。通常成人では, 重症化することなく上気道の感冒様症状のみで自然軽快することが多い。下気道炎が乳幼児で問題になることが多いが, 高齢者でも, 慢性呼吸器疾患や心疾患等の基礎疾患を持つ患者への感染では入院を要するような症例, とくに肺炎にまで至ったような例では, 死亡退院の率はインフルエンザに匹敵する¹⁾。介護施設での集団発生²⁾も多く, 高齢者での重要性も強調されるべきである³⁾。わが国のRSV感染症の疫学で得られるデータでは, 流行は, 夏に流行がみられる沖縄を除けば, 多くは秋季～冬季が主体だが, データのほとんどは小児科定点からの報告であり, 高齢者の患者発生動向に関する正確な知見は不足している。ただし, 我々は小児における流行に高齢者の肺炎症例の出現が追従することを確認している¹⁾。インフルエンザ同様, 慢性呼吸器疾患等の基礎疾患を有する例への感染では, 肺炎のリスクのみならず基礎疾患の増悪もある^{1, 4)}。よって軽症感染の小児や成人から的高齢者への感染を防ぐ必要がある。

診断

高齢者向けの特別な診断法があるわけではない。高齢者での疫学や臨床像に関しては未だ不明な点が多い。小児例とは違い高度な喘鳴や細気管支炎などの特徴的臨床像を呈さないことが多く, 入院症例では発熱, 咳嗽, 喀痰, 喘鳴および呼吸困難を示す例が多いものの⁵⁾, 臨床症状での他の呼吸器感染症との鑑別はほぼ不可能である。小児におけるRSV感染症診断には, 鼻腔拭い液あるいは鼻腔吸引液検体を用いたイムノクロマト迅速抗原検査 (POCT) がよく用いられており, 実際後者を用いたウイルス検出感度はかなり高いと考えてよい。一方で, 高齢者ではウイルス排出量自体が小児に比べ少ないうえに⁶⁾, 鼻腔吸引検体が検査に用いられることが稀なこともあり, 同検査における抗原検出感度は低い。重症例, 免疫不全患者では, ウイルス排泄量が多くPOCTでも陽性になることはある⁷⁾。ただし, 陽性であれば問題ないが, 陰性時の判断は要注意である。

これに比べRT-PCR法による遺伝子検出は感度が高く, それを補完する意味がある。だが, 費用, 設備, 人手の問題があり, 研究あるいは行政サーベイランス以外, 日常臨床の場での使用は非現実的である。また, 高感度での遺伝子検出は, 単にウイルスの存在を示すだけでなく, 必ずしも活性あるウイルスの感染状態を反映しない場合がある。ウイルス分離はそれを克服するが, 検体の扱い等, 種々の技術的制約があること, また可能な施設が限られているのが難点である。抗体価の

測定は信頼性の高い診断法である。RSウイルス抗体価の測定は保険診療の外注検査として施行が可能である。ペア血清での抗体価の上昇は、感染の決定的証拠となる¹⁾。さらに、付け加えておくことがある。高齢者の入院例で肺炎にまで至った例では、15～20%で肺炎球菌、インフルエンザ菌などによる二次感染が認められており^{1,8)}、場合によっては細菌検査も必要となる。

RSV感染症と重症化

成人の市中肺炎におけるRSV関連肺炎の中では、高齢者が大半を占めると推察される¹⁾。一方で、RSV感染が介護施設の高齢者の入院と死亡を増加させていたとの報告もある⁹⁾。高齢者でのRSV感染症の重症化の機序は明確ではないが、最近、基礎疾患が重症化に関与している可能性が示唆されている¹⁰⁾。Falseyらによる65歳以上の健常高齢者約600人、在宅慢性心肺疾患患者約500人、呼吸器疾患入院患者約1,400人の4年間の前方視研究によれば、1シーズンに健常高齢者で3～7%、慢性心肺疾患患者で4～10%、入院患者で8～13%がRSVに罹患し、在宅慢性心肺疾患患者では感染例の16%が入院を余儀なくされ、一方、健常高齢者では入院例はなかったという³⁾。特に慢性呼吸器疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)・喘息、さらに慢性心疾患などが重症化の危険因子として示唆されている^{11,12)}。特にCOPDは、わが国における死亡率の上位に位置し、患者数も増加傾向にあるが、インフルエンザ等の呼吸器ウイルス感染とCOPDは互いの病態を「増悪」させることが知られており、RSV感染も例外ではない。COPDの急性増悪の68%程度にRSVが関わっているとの推定もある^{13,14)}。また、RSVの無症候性の感染が安定期にあるCOPDの進行を加速させているとの報告もある¹⁵⁾。

治療と予防

現在、RSV感染症は有効なワクチンおよび抗ウイルス薬がない。唯一、RSV感染症予防に有効性が確認され臨床的に使用されている、抗RSVヒト化モノクローナル抗体のパリビズマブの適用は特別の条件を満たす乳幼児での重篤な下気道疾患の発症抑制のみである。高齢者での有用性は明らかでない。対症療法が唯一の治療法であり、細菌との混合感染では当該菌に対して有効な抗菌薬の投与がなされる。ステロイドの併用については、まだ評価は定まっていない。

参考文献

- 1) 高橋 洋, モダンメディア 63: 105-111, 2017
- 2) 小倉 惇ら, IASR 34: 208-209, 2013
- 3) Falsey AR, *et al.*, N Engl J Med 352: 1749-1759, 2005
- 4) Tang Y and Crowe JE Jr, Manual of Clin Microbiol, pp1361-1377, 2007
- 5) Lee N, *et al.*, Clin Infect Dis 57: 1069-1077, 2013
- 6) Branche AR, *et al.*, J Clin Microbiol 52: 3590-3596, 2014

- 7) Talbot HK and Falsey AR, Clin Infect Dis 50: 747-751, 2010
- 8) Lee N, *et al.*, Clin Infect Dis 57: 1069-1077, 2013
- 9) Elis SE, *et al.*, J Am Geriatr Soc 51: 761-767, 2003
- 10) Walsh EE, *et al.*, J Infect Dis 207: 1424-1432, 2013
- 11) Englund JA, *et al.*, Ann Intern Med 109: 203-208, 1988
- 12) Duncan CB, *et al.*, J Infect Dis 200: 1242-1246, 2009
- 13) Talbot HK and Falsey AR, Clin Infect Dis 50: 747-751, 2010
- 14) Shah DP, *et al.*, J Antimicrob Chemother 68: 1872-1880, 2013
- 15) Wilkinson TM, *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 173: 871-876, 2006

国立病院機構仙台医療センター

臨床研究部ウイルスセンター 西村秀一

坂総合病院呼吸器科 高橋 洋

<特集関連情報>

RSウイルスの分子疫学

1. ウイルス遺伝子の特徴

RSウイルス(RSV)はニューモウイルス科に属するマイナス一本鎖のRNAウイルスである。ウイルスゲノムは約15.2kb長で一繋がりになっており、11の蛋白(NS1, NS2, N, P, M, SH, G, F, M2-1, M2-2, L)をコードしている¹⁾。RSVの表面にはG蛋白とF蛋白の2つの蛋白があり、G蛋白は宿主細胞への接着を、F蛋白は膜融合を起こす。11の蛋白のうち、G蛋白の変異頻度が最も高いが、それは宿主の免疫による選択圧がかかりやすいからである¹⁾。このためRSVのウイルス進化や伝播を解析する上で、G蛋白を遺伝子解析することが多い。RSVの型別(A型, B型)もG蛋白の血清型に基づいており、さらに遺伝子型もG蛋白を用いるのが一般的である。

2. G蛋白による遺伝子分類

世界的に最も頻用される遺伝子型別はG蛋白の第二可変領域(270～342塩基)を使った分類である²⁾。遺伝子型別の判定に必要な塩基数が短いため、リソースが限られる場合にも比較的簡単にシーケンスができる。方法としては、RSVのG蛋白のシーケンス断片を樹形図解析し、ブートストラップ値が70%以上で、グループ内のp-distanceが0.049以下の場合を1つの遺伝子型とする³⁾。現在、A型, B型RSVを合わせ、20以上の遺伝子型が存在すると言われているが、研究者がそれぞれで違う名前をつけて新しい遺伝子型を発表する傾向がある。今後、遺伝子型を統一する国際的な

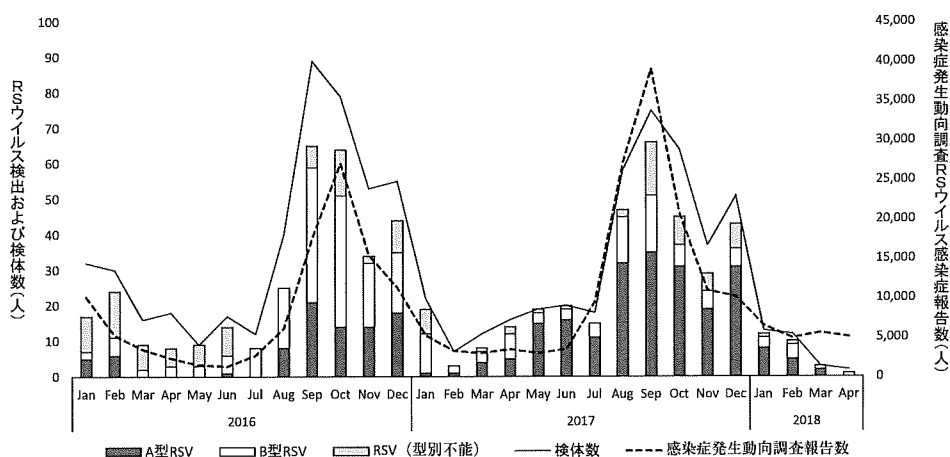


図1. 2016～2018年の月別RSウイルスの検出数と感染症発生動向調査RSウイルス感染症報告数

仕組みが必要と思われる。その中でも、我々が提唱したA型のNA1遺伝子型と、B型のBA9遺伝子型は世界的に用いられている^{4,5)}。2010年にカナダでG蛋白に72塩基の挿入があるA型ON1という新しい遺伝子型が見つかった⁶⁾。この新しいON1は、NA1遺伝子型を駆逐して4～5年で世界的に優勢となった⁷⁾。日本では2012年に初めて検出され^{3,8)}、2014年末には全国的に優勢となった³⁾。感染症発生動向調査の報告数の増加がON1遺伝子型の流行と一致してみられるため、新しい遺伝子型の流行により感染者数が増加した可能性がある³⁾。

3. RSV 流行型と遺伝子型

我々は、2016年1月～2018年4月に北海道から沖縄まで日本各地12カ所でRSVの流行型調査を行った。新潟大学で、リアルタイムPCRによる型別と、G蛋白第二可変領域の樹形図解析から遺伝子型の判定を行った。調査期間内に医師が症状によりRSV感染を疑った合計876件の検体が採取され、うちA型RSVが303件(34.6%)、B型が241件(27.5%)、型別不能のRSVが131件(15.0%)、A・B型同時検出が3件(0.3%)、陰性198件(22.6%)であった。2016年は、B型RSVが優位でピークは9月であった(図1)。このピークは、感染症発生動向調査のRSV感染症のピークの10月とほぼ一致していた⁹⁾。2017年は、A型RSVが優位で、我々の調査においても感染症発生動向調査と同様にピークは9月であった。通常、11～12月頃が日本のRSV感染症のピークであるが、ここ2、3年早まる傾向があり、特に2017年はこれまでで最も早い9月にピークとなった。この流行早期化の原因は今のところ不明である。ウイルス学的な見地からは、G蛋白に変異はみられず、A型RSVはこれまでと同じON1遺伝子型、B型もBA9遺伝子型に属している(次ページ図2)。我々はG蛋白の第二可変部位のみ解析しているため、第一可変部位やF蛋白に新しい変異が入り、感染性が高まった可能性は否定できない。しかしながら、ウイル

ス変異以外に、検査行動の変化等の他の原因も存在する可能性がある¹⁰⁾。熱帯・亜熱帯アジアでは、RSVは雨期に流行する¹¹⁾。また、我々は日本の夏期のRSV流行条件として、気温が高いこと、湿度が高いことが関わっていることを報告した¹²⁾。気候変動の影響や海外との往來の増加によるウイルス輸入の機会が増えていることなどが考えられるが、今後、検証が必要である。

謝辞：本調査は、平成27～29年度厚生労働行政推進調査事業補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)「新興・再興感染症の発生に備えた感染症サーベイランスの強化とリスクアセスメント」(研究代表者：国立感染症研究所感染症疫学センター・松井珠乃)として行った。以下の先生方にご協力いただきました(敬称略)。日比野亮信、小田切 崇、菖蒲川由郷、谷口清州、西藤成雄、田中敏博、佐野康子、永井崇雄、長田伸夫、富本和彦、加地はるみ、中村晴奈、青木才一志、鈴木英太郎、島田 康、浜端宏英。

参考文献

- 1) Agoti CN, *et al.*, J Virol 89: 3444–3454, 2015
- 2) Peret TCT, *et al.*, J Gen Virol 79: 2221–2229, 1998
- 3) Hibino A, *et al.*, PLOS ONE 13: e0192085, 2018
- 4) Shobugawa Y, *et al.*, J Clin Microbiol 47: 2475–2482, 2009
- 5) Dapat IC, *et al.*, J Clin Microbiol 48: 3423–3427, 2010
- 6) Eshaghi A, *et al.*, PLoS ONE 7: e32807, 2012
- 7) Trento A, *et al.*, J Virol 89: 7776–7785, 2015
- 8) Tsukagoshi H, *et al.*, Microbiology and immunology 57: 655–659, 2013
- 9) 国立感染症研究所, 感染症発生動向調査 週報(IDWR) RSVウイルス感染症 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/7904-21rsv-2html>
- 10) Kanou K, *et al.*, Jpn J Infect Dis 71: 250–255, 2018
- 11) Tang JW, *et al.*, Reviews in Medical Virology

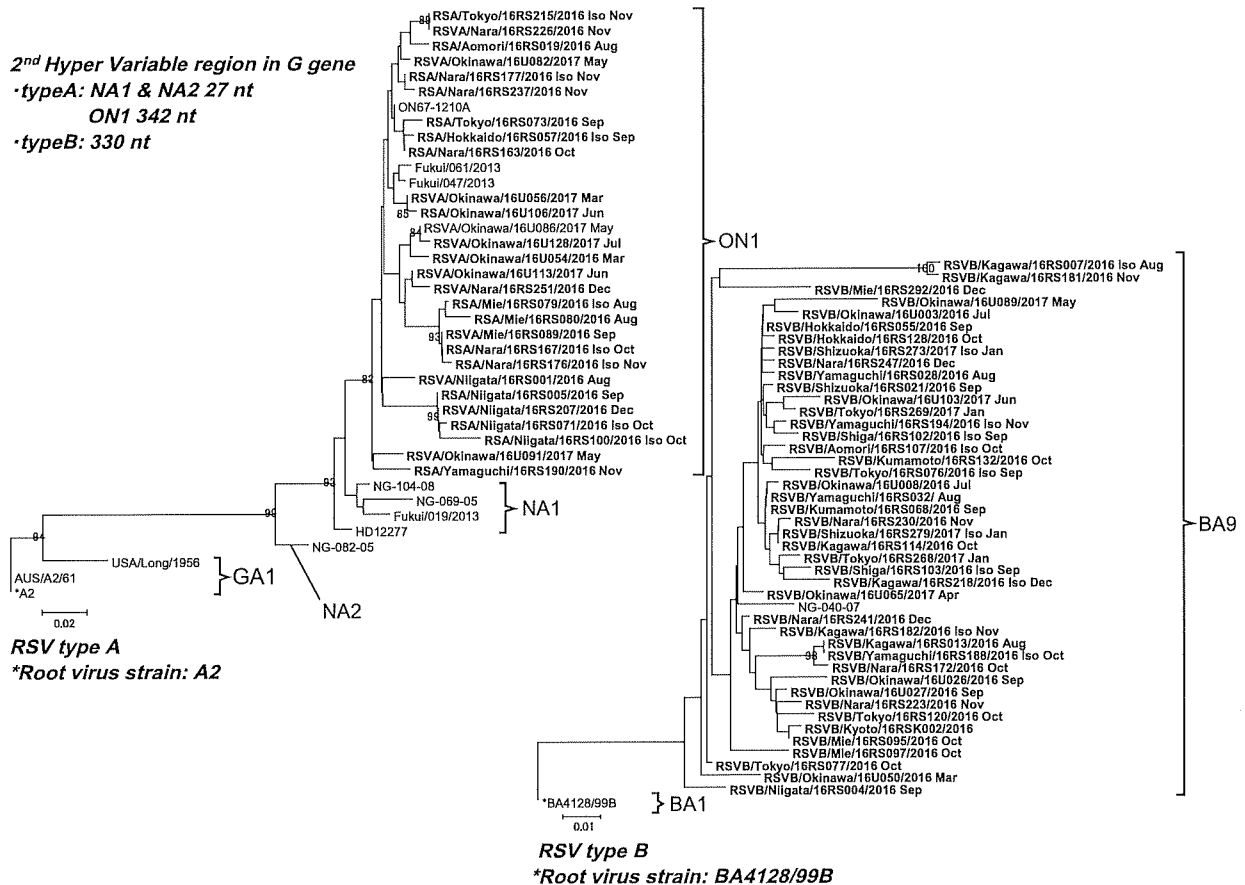


図2. 2016～2017年のRSウイルスのG蛋白第二可変領域の樹形図解析と遺伝子型

24: 15-34, 2014

12) Shobugawa Y, *et al.*, Epidemiology and Infection
145: 272-284, 2017

新潟大学大学院

医歯学総合研究科・国際保健

齋藤玲子

デンカ生研株式会社・研究開発センター

(新潟大学大学院医歯学総合研究科・

国際保健)

田邊郁望

<特集関連情報>

青森県、群馬県および熊本県を中心に検出された
RSウイルスに関する分子疫学解析

1. 概要

RSウイルス (Respiratory syncytial virus: RSV) は、ニューモウイルス科・オルソニューモウイルス属のウイルスで、乳幼児や高齢者に気管支炎や細気管支炎あるいは肺炎を引き起こす。また、終生免疫が得られないため、再感染を繰り返す。高齢者におけるRSV再感染は慢性肺疾患 (喘息や慢性閉塞性肺疾患) の増悪にも関与している可能性があり¹⁾、高齢者施設における施設内あるいは院内感染症の原因の一つになって

いる^{2,3)}。RSV感染症の流行は、地域によって異なり、沖縄のような亜熱帯地域では、夏季を中心に流行し、本州においては、秋季から冬季にかけて流行する傾向がある。青森県においては、RSV感染症の定点当たりの患者報告数は、過去5年平均では8月頃から患者報告数が増加している。

RSVは、G遺伝子 (attachment glycoprotein gene) の塩基配列を基盤とした分子系統解析により、2つのサブグループ (RSV-AとRSV-B) に分類され、さらにRSV-Aは18種類 (GA1-7, SAA1-2, NA1-4, CB-A, ON1-2 および TN1-2⁴⁻⁹⁾、RSV-Bは24種類 (GB1-4, BA1-13, BA-C, SAB1-4および URU1-2⁴⁻⁶⁾) の遺伝子型に細分類することができる。また、RSV-Aでは、日本やカナダ、マレーシア、韓国ならびに南アフリカなど世界各国でNA1型を起源とする新しい遺伝子型であるON1型が流行している⁷⁾。近年、国内外で検出されている主な遺伝子型は、RSV-AはNA1型とON1型で、RSV-BではBA型である。

今回、国内外で検出されたRSVに関し、G遺伝子解析を基にした分子疫学解析を行った結果、若干の知見を得たのでその概要を報告する¹⁰⁾。

2. 材料・方法

2009年9月～2010年4月に国内 (青森県、群馬県および熊本県) の医療機関において、上気道炎、インフ

ルエンザ様疾患, 気管支炎, 細気管支炎, 喘息細気管支炎および肺炎など呼吸器症状を呈する患者から採取した鼻咽頭ぬぐい液709検体のうち, RSVが検出された50検体を材料とし, *G* 遺伝子 C-末端超可変領域の塩基配列を解析した。RSV の遺伝子検出には, *G* 遺伝子領域を増幅するプライマー ABG490 および F164 を用いた¹¹⁾。さらに GenBank 登録株を加え, 近隣接合法 (NJ 法) による系統解析を行うとともに, pairwise distances (*p*-distance) 解析, positive selection 解析を行った。

3. 結果

NJ 法による RSV 遺伝子 (RSV-A 390bp, RSV-B 450bp) を系統解析した結果, RSV-A は34株すべてが GA2 型, RSV-B は16株すべてが BA 型に分類された (図)。また, RSV-A および RSV-B はそれぞれ塩基配列およびアミノ酸配列の相同性が90%以上で相同性が高いことが示唆された。

p-distance 解析の結果, RSV-A および RSV-B は有意差がみられなかった。また, 解析部位の RSV-B の進化速度 (3.59×10^{-3} substitutions/site/year) は, RSV-A (1.92×10^{-3} substitutions/site/year) に比し速かった。

Positive selection 解析の結果, RSV-A は6部位 (REL: Asn250Ser, Met262Glu, Arg297Lys, Arg297Glu,

IFEL: Asn273Tyr および Leu274Pro), RSV-B は1部位 (IFEL: Leu237Pro) が正の選択部位 ($dS > dN$) として推定された。

なお, RSV が検出された50検体において, インフルエンザウイルス, ヒトパラインフルエンザウイルス, アデノウイルス, ヒトライノウイルス, ヒトメタニューモウイルス, エンテロウイルス, ヒトボカウイルスおよび細菌の遺伝子は検出されず, 単離もされなかった。

4. 考察

今回の結果より, 近年, 国内外で検出されている RSV-A の NA1 型と ON1 型は GA2 型から分岐しているため, 今回検出された GA2 型は NA1 型と ON1 型に細分類される可能性がある。

RSV-A および RSV-B はそれぞれ塩基配列およびアミノ酸配列の相同性が高いことから, 国内で同じ時期に検出された RS ウイルスの相同性が高いことが示唆された。

RSV-A および RSV-B の *G* 遺伝子 C-末端超可変領域における進化速度は, 非常に速いことが示唆された。

RSV-A および RSV-B の *G* 遺伝子 C-末端超可変領域において複数のアミノ酸置換が生じていることが示唆された。

これらのことから, RSV の *G* 遺伝子 C-末端超可変領域の変異は, RSV 感染症の再感染に寄与する可能

進化速度:
HRSV-A
(1.92×10^{-3}
substitutions/site/year)
HRSV-B
(3.59×10^{-3}
substitutions/site/year)

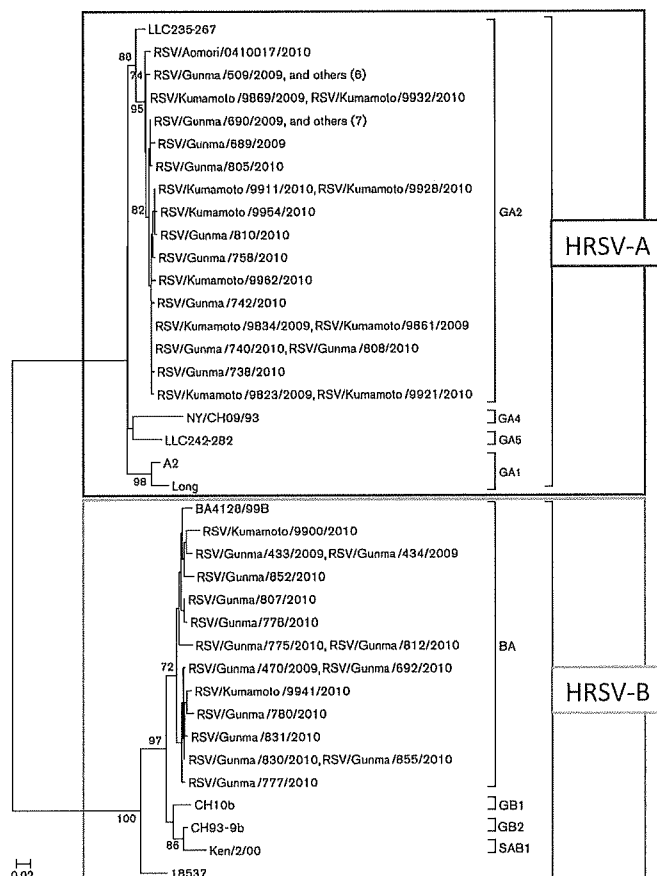


図. NJ法による系統樹解析

性がある。今後も地方衛生研究所によるRSVの継続的なウイルスサーベイランスが必要と考える。

参考文献

- 1) Collins RL and Karron RA, In Fields Virology Vol.1, 6th eds, pp.1086-1123, 2013
- 2) 永田紀子ら, IASR 35: 146-147, 2014
- 3) 米田哲也ら, IASR 39: 126-127, 2018
- 4) Parveen S, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 3055-3064, 2006
- 5) Hibino A, *et al.*, PLOS ONE 13: e0192085, 2018
- 6) Obodai E, *et al.*, PLOS ONE 13: e0203788, 2018
- 7) Eshaghi A, *et al.*, PLoS ONE 7: e32807, 2012
- 8) Duvvuri VR, *et al.*, Sci Rep 5: 14268, 2015
- 9) Schobel SA, *et al.*, Sci Rep 6: 26311, 2016
- 10) Yoshida A, *et al.*, J Med Microbiol 61: 820-829, 2012
- 11) Sullender WM, *et al.*, J Clin Microbiol 31: 1224-1231, 1993

青森県環境保健センター 筒井理華
熊本県保健環境科学研究所 清田直子
群馬県衛生環境研究所 小林美保
国立感染症研究所ウイルス第三部
竹田 誠
群馬パース大学大学院保健科学研究科
木村博一

<特集関連情報>

G遺伝子に重複配列を有するhuman metapneumovirus変異株の動向—横浜市

Human orthopneumovirus (human respiratory syncytial virus: HRSV) においては、G遺伝子に60塩基または72塩基の重複配列を有する変異株が出現後、急速に世界各地に伝播し、現在は主要な流行株となっている^{1,2)}。近年、HRSVと同じニューモウイルス科に属するHuman metapneumovirus (HMPV) において、G遺伝子に180塩基または111塩基の重複配列を有する変異株が出現した³⁻⁵⁾。これらの変異株の横浜市における検出状況について報告する。

HMPVは2001年に発見され、血清学的調査によって、少なくとも60年以上前からヒトの間で流行してい

たことが示された⁶⁾。乳幼児や小児における急性呼吸器疾患の主要な起因病原体の一つで、5歳までにほぼすべての小児が感染する。終生免疫は獲得できないため、生涯を通じて繰り返し感染し、成人においても重篤な急性呼吸器疾患の原因となることがある^{7,8)}。ウイルスゲノムはマイナス一本鎖RNAで、8個の遺伝子(N, P, M, F, M2, SH, G, L)が存在する。塩基配列や抗原性の差異に基づいて、HMPVは2つのグループ(A, B)に大別され、各グループはそれぞれ2つのサブグループ(A1, A2, B1, B2)に分類される。さらに、A2は2つのクラスター(A2a, A2b)に分類される⁹⁻¹²⁾。

横浜市の感染症発生動向調査において、2013年1月～2018年9月までの期間に、急性呼吸器疾患の患者の鼻咽頭検体から検出されたHMPV 166株中149株(90%)について、G遺伝子の系統解析によるサブグループ分類を行った(表)。その結果、サブグループA2bに分類された66株中16株(24%)は180塩基、21株(32%)は111塩基の重複配列の挿入という大きな変化を持つ変異株(A2b_{180nt-dup}, A2b_{111nt-dup})であった。A2b_{180nt-dup}株は2014年、A2b_{111nt-dup}株は2017年にそれぞれ初めて検出され、以降、検出が続いている。これまでに、A2b_{180nt-dup}株は仙台市¹³⁾、三重県¹⁴⁾、スペイン⁴⁾、ベトナム¹⁵⁾および中国において、また、A2b_{111nt-dup}株はスペイン⁴⁾およびベトナム¹⁵⁾において検出されており、国内外の各地で流行していると推察される。サブグループA2b株のG遺伝子の部分塩基配列に基づく分子系統樹を次ページ図に示す。横浜市において検出されたA2b_{180nt-dup}株およびA2b_{111nt-dup}株は、2015～2016年にスペインおよび中国において検出されたA2b_{180nt-dup}株ならびに2014～2015年に検出された重複を持たないA2b株(横浜市において検出された4株およびスペインにおいて検出された1株)とクラスターを形成した。このことは、塩基の重複が、近年、このクラスター内で起きたことを示唆する。塩基の重複により推測される挿入アミノ酸配列は、A2b_{180nt-dup}株では60アミノ酸残基、A2b_{111nt-dup}株では37アミノ酸残基の重複であり、いずれもG蛋白の膜外ドメインに位置していた^{3,5)}。変異株が検出された患者と、他のサブグループの株が検出された患者との間で、臨床症状に差異は認められなかった^{3,4)}。現在、HMPVのF蛋白を効

表. 2013年1月～2018年9月までの期間に横浜市で検出されたHMPVのサブグループの内訳

サブグループ	G 遺伝子の重複配列 (塩基数)	ウイルス検出年						合計
		2013	2014	2015	2016	2017	2018	
A2a	なし	4	1	1	0	0	0	6
A2b	なし	11	3	12	3	0	0	29
	あり (111 塩基)	0	0	0	0	4	17	21
	あり (180 塩基)	0	3	10	2	0	1	16
B1	なし	2	2	1	9	10	11	35
B2	なし	15	6	1	15	0	5	42
合計		32	15	25	29	14	34	149



図. HMPVサブグループA2b株のG遺伝子の部分塩基配列に基づく分子系統樹

横浜市で検出された66株と、国際塩基配列データベースから入手した49株の配列を用い、横浜市で検出されたA2a株(HMPV/Yokohama.JPN/P7877/2015)をアウトグループとして、最尤法で作成した。

◆はA2b180nt-dup株、●はA2b111nt-dup株を示す。スペインおよび中国で検出されたA2b180nt-dup株は、株名の後の()に国名を記載した。

率的に開裂するプロテアーゼ: TMPRSS2を恒常的に発現するVeroE6細胞を用いてウイルス分離を試みており、これまでに、A2b111nt-dup株11株を分離した。G遺伝子の塩基配列解析の結果、これらの分離株はいずれも111塩基の重複配列を有していたことから、G遺伝子に111塩基の重複配列を持つHMPVが培養細胞で増殖

可能であること、また、111塩基の重複配列が分離株のウイルスゲノムに維持されていることが示唆された。

本調査により、横浜市において、2014年にA2b180nt-dup株、2017年にA2b111nt-dup株がそれぞれ初めて検出され、以降、持続的に流行していることが示された。これらの変異株は、横浜市のみならず、国内外の各地で流行していると推察される。HMPVにおけるG遺伝子の塩基配列重複の臨床的意義は、まだ明らかにされていない。今後、変異株の動向を監視するとともに、病原性や抗原性の変化について検討する必要がある(本調査は、平成28年度横浜市衛生研究所倫理審査委員会の承認を受けて実施された)。

参考文献

- 1) Trento A, *et al.*, J Virol 80: 975-984, 2006
- 2) Duvvuri VR, *et al.*, Sci Rep 5: 14268, 2015
- 3) Saikusa M, *et al.*, Front Microbiol 8: 402, 2017
- 4) Pinana M, *et al.*, Future Microbiol 12: 565-571, 2017
- 5) Saikusa M, *et al.*, Microbiol Immunol 61: 507-512, 2017
- 6) van den Hoogen BG, *et al.*, Nat Med 7: 719-724, 2001
- 7) Boivin G, *et al.*, J Infect Dis 186: 1330-1334, 2002
- 8) Falsey AR, *et al.*, J Infect Dis 187: 785-790, 2003
- 9) van den Hoogen BG, *et al.*, Emerg Infect Dis 10: 658-666, 2004
- 10) Biacchesi S, *et al.*, Virology 315: 1-9, 2003
- 11) Bastien N, *et al.*, J Clin Microbiol 42: 3532-3537, 2004
- 12) Huck B, *et al.*, Emerg Infect Dis 12: 147-150, 2006
- 13) Nao N, *et al.*, 第65回日本ウイルス学会学術集会抄録, 2017
- 14) 矢野拓弥ら, 三重保環研年報 63: 27-34, 2018
- 15) Le MN, *et al.*, 第66回日本ウイルス学会学術集会抄録, 2018

横浜市衛生研究所

七種美和子 川上千春 宇宿秀三
田中伸子 大久保一郎

国立感染症研究所ウイルス第三部

直 亨則 竹田 誠

＜特集関連情報＞

パリビズマブ投与の臨床的意義

I. パリビズマブ

パリビズマブはRSウイルス (RSV) のエンベロープ蛋白であるF蛋白のグループA, B株共通のエピトープに結合する単クローン抗体である。ヒト化はマウス抗体の相補性決定部位 (complementarity determining region: CDR) を遺伝子組み換え技術により、ヒトのIgG1に移植することでなされた。分子量は約148,000で、アミノ酸213個の軽鎖2分子と、450個の重鎖2分子からなる。この抗体はグループA, B株に対し、*in vitro*および*in vivo* (コットンラット) の系で同等の強い中和活性を示す¹⁾。RSVの細胞への感染は、もう一つのエンベロープ蛋白であるG蛋白が細胞膜上の受容体 (未同定) に接着した後、F蛋白に構造変化が起こり、それによりウイルスの被膜が宿主の細胞膜に融合することから始まる。パリビズマブはF蛋白に結合することで構造変化を阻害し、宿主細胞との融合、および細胞内への侵入を阻止する。

パリビズマブは当初、RSVによる重症の下気道炎に対する治療薬として期待されたが、効果が明らかでなく、早産児や心肺に基礎疾患を有しRSV感染にハイリスクである児に対する予防薬として用いられることとなった。パリビズマブ15 mg/kgを30日ごとに計2回筋肉内投与すると、有効血中濃度である30 μ g/mL以上を示す割合は、初回投与後30日目で80%を超え、2回目投与30日目では90%後半に達していた。

II. 臨床試験

1. 海外第III相臨床試験 (早産児, BPD児対象のIMpact-RSV study)

在胎35週以下、6か月齢以下の早産児と、24か月齢以下で過去6か月以内に気管支肺異形成 (bronchopulmonary dysplasia: BPD) により呼吸管理を受けた児を対象に、パリビズマブの有効性がランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) で評価された。プラセボ群とパリビズマブ投与群の入院率は10.6%と4.8%であり、54.8%の入院率の減少が認められた。また、RSV感染による総入院日数、酸素投与日数、ICU入院率も有意に減少させた²⁾。

2. 海外第III相臨床試験 (CHD児対象, Cardiac Palivizumab study)

根治術未実施で24か月齢以下の、明らかに血行動態に異常のある先天性心疾患 (congenital heart disease: CHD) を有する児を対象に、パリビズマブの有効性がRCT試験で評価された。プラセボ群とパリビズマブ投与群の入院率は、それぞれ9.7%と5.3%であり、45.0%の入院率の減少が認められた。この効果はチアノーゼの有無には関係なかった。また、RSV感染による総入院日数、酸素投与日数、ICU入院率も有意に減少さ

せた³⁾。

III. パリビズマブの保険適用対象、および投与計画

わが国においてパリビズマブは2002年に導入されたが、その保険適用対象は、RSV感染により重篤な下気道疾患を発症するリスクが高いとされる乳幼児である。詳細については添付文書等を参照いただきたい。パリビズマブの初回投与日と投与期間についてであるが、パリビズマブの有効性を高めるためには、ウイルス流行開始時までに血清抗体価を予防に必要なレベルまで高めておく必要がある。このため、初回投与はRSVの流行が開始する前に行い、流行が終了するまで継続する必要がある。導入当初は日本の多くの地域では、RSV流行期は通常10～12月に開始し、3～5月に終了するとされ、一応の目安とされた⁴⁾。しかし、近年、RSVの流行開始が1～2か月早まり、また、通年性の発生があるなど、従来と大きく変わってきたことを受け、日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会では、2018年4月に「各年度のRSV流行時期は年度によって変動している。さらに都道府県において各年度のRSV流行開始時期にばらつきがあることから、感染症発生動向調査等を参考に、投与開始時期と終了時期を決めることが重要である」とのアナウンスを出している。

IV. 国内市販後成績

1. 早産児, CLD児

パリビズマブ導入前の1997～1998年シーズンには、在胎週数32週以下の早産児、あるいは慢性肺疾患 (chronic lung disease: CLD) を有する児の9.1%がRSV感染により入院した⁵⁾。パリビズマブが導入された2002～2003年、2003～2004年シーズンにおいては、パリビズマブを投与された在胎32週以下の早産児、CLDを有する児の入院は、それぞれ2.9%、2.2%であり、平均72%の低下が認められた⁶⁾。

2. CHD児

日本小児循環器学会研究委員会では2009年から全国規模の「CHD児のRSV感染予防に関する実態調査」を実施している。直近の3シーズンにおいては、24か月齢以下のCHD児におけるRSV感染による入院率は1.5%前後となっている⁶⁾。パリビズマブ導入前の全国規模のデータが無いが、海外の第III相のRCT試験ではパリビズマブ投与群でも5.3%が入院しており、パリビズマブ投与のみの効果とすることはできないが、本邦の臨床データは非常に優れているといえよう。

ダウン症候群を合併しているCHD児のRSV感染による入院率は直近の3シーズンでは、3.14%、2.00%、1.99%であり、ダウン症候群を合併していないCHD児に比較して、RSV感染による入院率が高くなる傾向がみられ、ダウン症候群がRSV感染重症化のリスク因子であることが改めて認識された⁷⁾。

3. 反復性喘鳴に対する効果

乳児期のRSV下気道炎が、その後の反復性喘鳴(reactive airway disease: RAD)をもたらすとの多くの報告がある。そこでパリビズマブを投与した早産児と、投与しなかった早産児を対象にRADの発症率が比較された。2年間の観察期間において、パリビズマブ投与により、その後のRADが約半分に低下することが示された⁸⁾。わが国においても同様な結果が得られている⁹⁾。

おわりに

わが国において、パリビズマブの投与は海外の臨床試験と比べても概ね良好なRSV感染重症化の予防効果を示している。一方、やはり高価な薬剤であり、投与対象については十分な検討が望まれる。さらに流行時期の変化などもあり、適切な投与計画の策定も必要である。

文 献

- 1) Johnson S, *et al.*, J Infect Dis 176: 1215-1224, 1997
- 2) The Impact-RS Study Group, Pediatrics 102: 531-537, 1998
- 3) Feltes TF, *et al.*, J Pediatr 143: 532-540, 2003
- 4) パリビズマブの使用に関するガイドライン作成検討委員会, RSウイルス感染症の予防について 日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン, 日児誌 106: 1288-1292, 2002
- 5) 武内可尚ら, 日児誌 107: 898-904, 2003
- 6) Kusuda S, *et al.*, Pediatr Int 53: 368-373, 2011
- 7) 日本小児循環器学会研究委員会: 先天性心疾患児のRSV感染予防に関する研究 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018シーズン実態調査結果, 日本小児循環器学会ホームページ
- 8) Simoes EA, *et al.*, J Pediatr 151: 34-42, 42, e1, 2007
- 9) Yoshihara S, *et al.*, Pediatrics 132: 811-818, 2013
済生会西小樽病院みどりの里
堤 裕幸

<特集関連情報>

RSウイルスワクチン開発の現状とグローバルサーベイランスについて

背 景

RSウイルス(RSV)は世界中に広く分布しており、症状は軽症の感冒様症状から下気道感染に至るまで様々で、ほぼすべてのヒトが幼児期に感染し、特に生後6か月齢未満で最も重症化するといわれる¹⁾。現在、認可されたRSVワクチンはない。過去にホルマリン不活化ワクチンによる臨床試験が行われたが、対照群よりワクチン接種群の方で症状が悪化し、2名が死亡す

る結果となった^{2,3)}。RSV感染症に対する医薬品としては、ヒト化モノクローナル抗体のPalivizumab(商品名シナジス)が予防的投与に用いられているのみであり、効果的なワクチンの登場が待望されている。

RSVワクチン開発の現状

近年、世界保健機関(WHO)においてもRSVワクチン開発の議論が高まっており、2015年からワクチン開発に関する会議が開催され、報告書がVaccine誌に発表されている^{4,5)}。WHOのワクチン戦略としては、移行抗体による新生児の防護を目的とした母子免疫ワクチン、小児用ワクチン、60ないし65歳以上を目的とした高齢者向けワクチン、および流行期前に1回接種で効果のある改良型Palivizumabの開発を目指し、ライフステージにおける3回のワクチン接種と抗体医薬をもって、RSVの感染制御を目論んでいる。

現在、RSVワクチンの開発状況は米国Program for Appropriate Technology in Health (PATH)のホームページで参照でき、43のワクチンおよび抗体製剤が開発中で、うち19製剤が臨床試験中である⁶⁾。これらのうちで第3相試験まで進んでいるのがNovavax社の母子免疫用nanoparticleワクチンであり、4,600あまりの被験者による試験が行われている。2019年中に最終的な解析を行い、2020年中に米国食品医薬品局(FDA)および欧州医薬品庁(EMA)へのライセンス申請を目指している⁷⁾。

各メーカーによるワクチン開発は難航しており、原因として基本となるサーベイランスデータ、ワクチン効果の測定に関連する標準品、ワクチン開発のためのガイドラインの欠如があげられる。WHOはRSVに対する標準抗血清の開発を進めており、第1次WHO国際標準品として16/284が2017年のExpert Committee on Biological Standardization (ECBS)に提出され、現在、英国The National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)から凍結乾燥品として入手可能となっている(<http://www.nibsc.org/documents/ifu/16-284.pdf>)。ワクチン効果の確認のためには、誘導される中和抗体価の正確な測定が重要であるが、これまでは標準品もなく、試験法もバラバラであり、各試験間の比較が不可能であった。しかし本標準品を用いることで、異なる試験法であっても統一された力価による抗体価を測定、比較することが可能となり、ワクチン効果の評価が容易に行えるようになった。さらにガイドラインについてもWHOにおける非公式協議が開催されており、2018年現在開発中のすべての剂型(弱毒生ワクチン、ベクターワクチン、サブユニットまたはnanoparticleワクチン)に対する品質管理方法、前臨床試験、臨床試験における評価項目等が網羅されたガイドラインを準備中である。本ガイドラインは2019年のECBS提出が目標とされている。

RSVのグローバルサーベイランス

一方、サーベイランスに関しては、WHOは既存のGlobal Influenza Surveillance and Response System (GISRS)の枠組みを利用したRSVのグローバルサーベイランスを始めるべく、2015年より会議を開催している。背景には前述のNovavax社の母子免疫用nanoparticleワクチンが、2015年当時で2018年頃にFDAに承認される見通しであり、承認前後でサーベイランスシステムを立ち上げ、世界的な流行状況の把握とともに、ワクチン効果の確認などを行う目論見であったことがあげられる。

グローバルサーベイランスの第1の目的はRSV感染症の疾病負荷の算出にある。すなわち、RSVが全体の呼吸器感染症の中でどの程度の脅威であるかを明らかにし、ワクチン等による疾病コントロールの必要性を数値で示すことである。RSVのグローバルサーベイランスにGISRSプラットフォームを利用する理由の1つとして、多くの国でインフルエンザウイルスとRSVの担当部署が同じであることがあげられ、労力、コストを制限しつつ短期間にセットアップが可能と考えられたからである。グローバルサーベイランスでは、症例定義として入院患者を対象としたSevere Acute Respiratory Infection (SARI)、外来患者を対象としたInfluenza-like illness (ILI)を用いる予定であるが、多くのRSV感染では発熱がみられないため、WHOの症例定義⁸⁾をそのまま当てはめると、RSV感染を正確に評価できない可能性がある。したがって本サーベイランスでは症例定義をSARI without feverおよびILI without feverとして用いることになっている。また対象年齢は小児だけではなく、全年齢層を対象とすることになっている。本サーベイランスでのRSV検出法はリアルタイムRT-PCR法に拠ることとされ、米国CDC法⁹⁾の利用が推奨されている。抗原検出による迅速診断キットは感度が低いこと、成人（高齢者）でのデータ採取が困難であることから使用は認められていない。現在、適切で実効可能なサーベイランスシステムを構築するため、2016年より代表13カ国によるパイロットサーベイランスが行われている。RSVグローバルサーベイランスの詳細や関連会議の概要はWHOのRSV特設サイトにアップされている¹⁰⁾。

日本におけるRSVサーベイランス

わが国では、RSV感染症は感染症法における5類感染症として、小児科定点による定点報告疾患とされている。2014（平成26）年の感染症法改正により、病原体サーベイランスの対象としても、都道府県の判断で選定することができるようになってきている¹¹⁾。しかしながら、疾病負荷の算出のためには分母のあるサーベイランスが必要であり、現状の定点報告では流行トレンドの把握は可能であるが、疾病負荷の算出は困難である。またグローバルサーベイランスでは全年齢層を対

象とすることを要求しているが、わが国は小児科定点のみの観測である。さらにわが国ではウイルス検出法として迅速診断キットによる抗原検出が主であるが、グローバルサーベイランスではリアルタイムRT-PCR法によるウイルス遺伝子検出を要求している。したがって、わが国が将来的にどのようにグローバルサーベイランスに関与していくか、議論をしていく必要がある。

参考文献

- 1) Girard MP, *et al.*, Vaccine 23: 5708-5724, 2005
- 2) Chin J, *et al.*, Am J Epidemiol 89: 449-463, 1969
- 3) Fulginiti VA, *et al.*, Am J Epidemiol 89: 435-448, 1969
- 4) Modjarrad K, *et al.*, Vaccine 34: 190-197, 2016
- 5) Giersing BK, *et al.*, Vaccine, doi:10.1016/j.vaccine.2017.02.068, 2017
- 6) PATH, RSV Vaccine and mAb Snapshot, 2018
<https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>, Accessed
- 7) Novavax, Novavax Reaches Significant Enrollment Milestone in the Prepare(TM) Phase 3 Trial of its RSV F Vaccine, 2018
<http://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-reaches-significant-enrollment-milestone-preparetm-phase>, Accessed
- 8) WHO, WHO surveillance case definitions for ILI and SARI
http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/, Accessed
- 9) Fry AM, *et al.*, PLoS ONE 5: e15098, 2010
- 10) WHO, WHO Global Respiratory Syncytial Virus Surveillance
<http://www.who.int/influenza/rsv/en/>, Accessed
- 11) 厚生労働省, 平成26年の感染症法改正に伴う感染症の情報収集体制の強化について
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000115688.html>, Accessed

国立感染症研究所ウイルス第三部
白戸憲也 竹田 誠

<速報>

エンテロウイルスD68が検出された小児の3例 — 東京都

エンテロウイルスD68型 (EV-D68) は、主に咳嗽・喘鳴等の呼吸器症状を引き起こすウイルスである。2014年に米国でアウトブレイクの発生が報告され、その後カナダ、欧州、アジアなどでもアウトブレイクが確認された¹⁾。日本でも2015年秋期に東京都の4例²⁾をはじめとして全国的な流行を認めた。急性弛緩性麻

痺との関連も指摘されており、2014年8月～2015年3月に米国で107例が報告され、うち半数近くでEV-D68が検出されている³⁾。日本でも2015年8月～12月に59例の急性弛緩性麻痺の症例が報告されており、うち9例はEV-D68陽性であった⁴⁾。

2018年9月、気管支喘息様の呼吸器症状で当院を受診する患者が増加した。集中治療管理を要した症例のうち3例で気道検体からEV-D68が検出されたため、その詳細を報告する。なお、EV-D68の確認にはPCR法を用いた。気道検体（鼻咽頭ぬぐい液、気管内分泌物など）からRNAを抽出し、EV-D68特異プライマー⁵⁾およびCODEHOP法のプライマーを用いてPCRを行った。これらのPCR産物をシーケンス解析することでEV-D68を確認した。

症例1

3歳女児。気管支喘息の既往はなし。2018年9月27日に38℃台の発熱を認め、28日に咳嗽と努力呼吸が出現した。29日に努力呼吸が悪化傾向であったため救急要請され、当院搬送となった。多呼吸と著明な陥没呼吸を認め、気管支喘息発作の診断で入院となった。入院時、気管支拡張薬の吸入は有効であったが、その後呼吸状態および酸素化が悪化し小児集中治療室(PICU)に入室した。高流量鼻カニュラによる呼吸管理と、全身ステロイド薬・β刺激薬持続吸入・マグネシウム薬で治療を行った。酸素投与期間は8日間、入院期間は12日間であった。発症6日目に採取した鼻咽頭ぬぐい液のPCR検査でEV-D68が陽性であった。退院時点(発症14日目)で神経学的異常は認めなかった。

症例2

3歳女児。気管支喘息の既往があり、ロイコトリエン受容体拮抗薬を内服していた。2018年10月7日に咳嗽が出現し、8日に呼吸苦のため近医小児科を受診した。吸入によりいったん改善したが、その後呼吸苦が再燃し、前医を受診した。経皮的酸素飽和度80%台で努力呼吸が著明であったため、気管支喘息発作の診断で当院へ搬送後、PICUで人工呼吸管理となった。全身ステロイド薬・マグネシウム薬などで治療を行い、現在(発症19日目)もPICUで治療中である。気管内挿管期間は15日間であった。発症4日目に採取した気管内分泌物のPCR検査でEV-D68が陽性であった。発症19日目の時点で神経学的異常は認めていない。

症例3

3か月女児。2018年10月18日に発熱、咳嗽が出現したため前医を受診した。多呼吸、陥没呼吸があり、下気道感染症の診断で当院に紹介入院となった。RSウイルス、インフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス抗原迅速検査は陰性であった。19日、咳嗽が持続し、呼吸数80回/分、経皮的酸素飽和度80%台であった。呼吸不全の診断でPICUに入室し、人工呼吸管理となった。抗菌薬投与が開始され、現在(発症8日

目)もPICUで治療中である。気管内挿管期間は6日間であった。発症2日目に採取した気管内分泌物のPCR検査でEV-D68が陽性であった。発症8日目の時点で神経学的異常は認めていない。

参考文献

- 1) Holm-Hansen CC, *et al.*, Lancet Infect Dis 16: e64-75, 2016
- 2) 伊藤健太ら, IASR 36: 193-195, 2015
- 3) Tyler KL, JAMA Neurol 72: 493-494, 2015
- 4) Chong PF, *et al.*, Clin Infect Dis 66: 653-664, 2018
- 5) Wylie TN, *et al.*, J Clin Microbiol 53: 2641-2647, 2015

東京都立小児総合医療センター

感染症科 米田 立 福岡かほる 堀越裕歩

集中治療科 清水直樹

分子生物研究室 木下和枝

<速報>

急性脳炎および急性弛緩性麻痺患者からのエンテロウイルスD68型の検出 — 広島市

エンテロウイルスD68型(以下、EV-D68)は主に喘息や気管支炎といった呼吸器疾患の起病因原体であるが、一方で、急性弛緩性麻痺等の神経症状を呈する患者からの検出も報告されている¹⁻³⁾。また、乳飲みマウスを用いたEV-D68の接種試験により、前肢および後肢に弛緩性麻痺が発現することが報告されており⁴⁾、中枢神経系疾患との関連性も示唆される。

本市において、2018年9月に気管支喘息等の呼吸器疾患患者からEV-D68が相次いで検出された。さらに、時期を同じくして、急性脳炎および急性弛緩性麻痺の届出があり、両症例について、病原体検索を行ったところ、EV-D68が検出された。以下、その概要について報告する。

症例1(脳幹脳炎)

6歳1か月齢の男児。先行症状として発熱あり、その後、嚥下障害、起立困難を発症。MRI検査にて脳幹脳炎と診断され、届出。咽頭ぬぐい液、髄液、尿、糞便検体(検体採取日:咽頭ぬぐい液・髄液・尿⇒第6病日、糞便⇒第8病日)を検査し、咽頭ぬぐい液からEV-D68遺伝子を検出。第36病日現在、症状改善は不十分であり入院中。

症例2(急性弛緩性麻痺)

4か月齢の男児。先行症状として発熱、感冒様症状あり、その後、顔面麻痺、球麻痺、両上肢麻痺が出現。急性弛緩性麻痺と診断され、届出。咽頭ぬぐい液、糞便、鼻汁、髄液検体(検体採取日:咽頭ぬぐい液・糞便・鼻汁⇒第1病日、髄液⇒第6病日)を検査し、咽頭ぬぐい液、糞便、鼻汁からEV-D68遺伝子を検出。第23

病日に退院、麻痺症状が残存しているためリハビリ継続中。

両症例とも、髄液から EV-D68 遺伝子は検出されなかった。両症例および同時期に呼吸器疾患患者から検出された16株の EV-D68 について、VP1 領域遺伝子の近隣結合法による系統解析を行った結果 (図)、すべて lineage2 に分類された。さらに、これらの2018年本市検出株は、2株を除いて、Bootstrap 値90%以上で3つの単系統群 (A～C) に分岐した。脳幹脳炎および急性弛緩性麻痺患者から検出された株は系統群Cに属したが、呼吸器疾患患者から検出された株の一部も同系統群に属しており、VP1 領域の一部の遺伝子解析では大きな差は認められなかった。系統群Cの EV-D68 の中に中枢神経系に親和性のある株が存在するのか、あるいは、同じ lineage2 に属する系統群C以外の EV-D68 にも同様の性状を持つ株が存在するのかどうかも含め、今後さらなる研究が必要と考えられる。

2015年に本市において呼吸器疾患患者から EV-D68 が多数検出された際には、急性弛緩性麻痺患者等の発生は探知できなかった⁵⁾。しかし、2018年5月1日から、急性弛緩性麻痺が全数把握の5類感染症として届出が義務づけられ、患者の発生を探知できる機会は広がった。このような法的整備のもとで、急性脳炎や急性弛緩性麻痺患者から検体を採取し、病原体検索を実施できたことは、今後これらの疾患の原因究明等に大きく貢献できるものと考えられる。

文 献

- 1) 島津幸枝ら, IASR 35: 295-296, 2014
- 2) 豊福悦史ら, IASR 36: 226-227, 2015
- 3) 筒井理華ら, IASR 37: 12-13, 2016
- 4) 斎藤博之ら, IASR 38: 200-201, 2017
- 5) 藤井慶樹ら, IASR 36: 249-250, 2015

広島市衛生研究所生物科学部

則常浩太 福永 愛 兼重泰弘

藤井慶樹 坂本 綾

地方独立行政法人広島市立病院機構

広島市立舟入市民病院小児科

松原啓太

★:2018年広島市検出株
●:2015年広島市検出株
▲:2013年広島市検出株

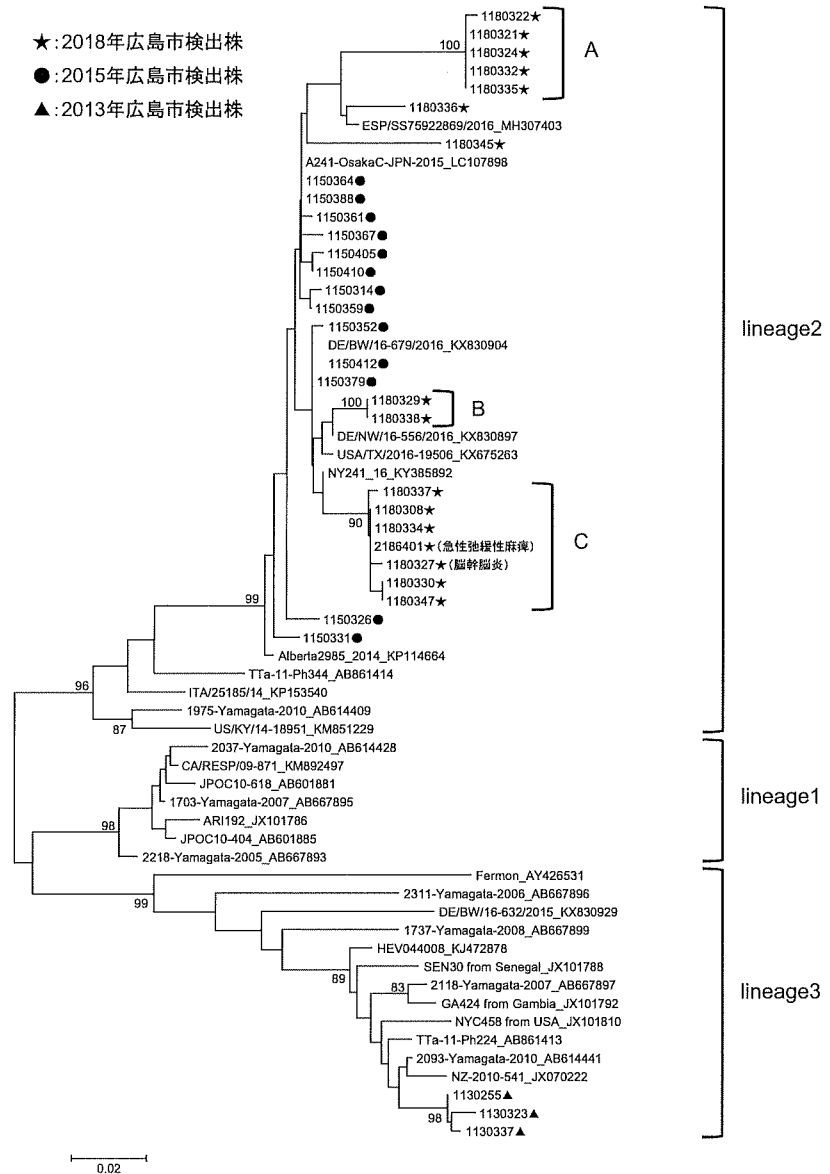


図. EV-D68のVP1領域の塩基配列に基づく系統樹(340塩基)

<国内情報>

複数の病原体が検出された旅行者下痢症の検査について — 秋田県

患者は2018年8月に約1週間、南アジアの某国に滞在していた。滞在中から嘔吐・下痢の症状を呈しており、帰国後に居住地の近医を受診し、整腸剤が処方されていた。消化器症状が改善しないため、8月末に秋田県の医療機関を受診した。医療機関の検査で、ランブル鞭毛虫 (*Giardia lamblia*) が顕微鏡で確認されたため、ジアルジア症が確定したが、同行者がコレラ疑いであるとの情報があったこと、便培養で腸管出血性大腸菌 (EHEC) の選択培地に発育があったことから、管轄の保健所に相談があり、当センターに精査依頼がなされた。

医療機関から提供された EHEC の選択培地上に発育

表. Multiplex PCRによるスクリーニング検査とその他の検査結果の比較

検査項目	検査方法		同定結果
	Multiplex PCR*	培養検査	
EPEC	検出	－	
ETEC	検出	＋	O6 ST/LT
EAEC	検出	＋	O15
<i>Shigella/EIEC</i>	検出	＋	<i>S. boydii</i> 12 <i>S. sonnei</i>
<i>Campylobacter</i>	検出	＋	<i>C. jejuni</i>
EHEC	不検出	－	
<i>Salmonella</i>	不検出	－	
<i>Vibrio</i>	不検出	－	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	不検出	－	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	不検出	未実施	
<i>Clostridium difficile</i>	不検出	未実施	

・ウイルス

検査項目	検査方法		同定結果
	Multiplex PCR*	Real-time PCR	
Sapovirus	検出	＋	GI.2
Norovirus GI/GII	不検出	－／＋	GII.16
Adenovirus F 40/41	不検出	－	
Astrovirus	不検出	－	
Rotavirus A	不検出	－	

*原虫は *G. lamblia* を含む 4 項目が検出可能

した菌については、VT 遺伝子を対象にした PCR を行ったが陰性であった。しかしながら、患者便について網羅的に病原体を検索できる FilmArray™ (Biomérieux 社) を用いた multiplex PCR により病原体を確認したところ、*G. lamblia* の他に 6 種類（細菌 5 種類・ウイルス 1 種類）の病原体遺伝子が検出された。便の培養検査でも 2 種類の赤痢菌（*S. boydii* 12, *S. sonnei*）を含む複数の細菌が分離された（表）。また、ウイルスの検査項目について real-time PCR により精査したところ、Sapovirus とスクリーニング検査では不検出であった Norovirus が検出された。シークエンス解析の結果、遺伝子型はそれぞれ Sapovirus GI.2 型および Norovirus GII.16 型と同定された。いずれの検査においても、当初想定されたコレラ菌や EHEC は検出されなかったが、コレラ菌と類似の毒素を産生する毒素原性大腸菌（ETEC）が患者から検出された。患者から赤痢菌が分離されたことから、改めて主治医より細菌性赤痢の届出がなされ、その日から抗菌薬による治療が開始された。その後、採取された便の培養検査からは、赤痢菌は検出されなくなり、陰性化が確認されている。

今回の患者からは多種の病原体が検出されたが、一部の病原体については検査法によって判定結果が異なっており、それぞれの検査法の特徴や感度・精度については考慮する必要がある。しかしながら、赤痢菌等の培養検査では、典型コロニーが非常に少ない場合もあり、スクリーニング検査の結果は菌分離を行う上で非常に参考になった。特に旅行者下痢症ではしばしば複数の病原体が検出されるため、重複感染を念頭に

検査を行うことが必要であることから¹⁾、網羅的に病原体を検出できるスクリーニング検査は、その後の検査の省力化や重点検査項目の検討を行う上で非常に有用と考えられた。

参考文献

- 1) 中村（内山）ふくみら, IASR 28: 298-299, 2007
秋田県健康環境センター・保健衛生部
今野貴之 高橋志保 小川千春 檜尾拓子
熊谷優子 秋野和華子 斎藤博之
秋田県・保健所
佐々木和仁 加藤佑佳 大門洋子
高島樹子 豊島優人

<国内情報>

Kudoa iwatai が原因と疑われた有症苦情事例について ― 長野県

Kudoa iwatai（以下 *K. iwatai*）はクドア属粘液胞子虫の 1 種で、タイやスズキ等の筋肉中にシストを形成、寄生し、宿主範囲が広いとされている¹⁾。同じクドア属の *Kudoa septempunctata*（以下 *K. septempunctata*）は、2011（平成23）年 6 月17日付け生食安発0617第 3 号通知「生食用生鮮食品による病因物質不明有症事例への対応について」により、食中毒の病因物質として指定されているが、*K. iwatai* は病原性が明らかにされていないことから、食中毒の病因物質として指定されていない。

今回、長野県で発生した食中毒疑い事例において *K. iwatai* がスズキ残品から検出され、関与を疑う事例を経験したので、その概要を報告する。

本事例の発症者は、2018（平成30）年 8 月25日～27 日にかけて A 市内の飲食店 Y を利用した 6 グループ 21 名中の 4 グループ 8 名であった（表）。喫食調査の結果、発症者はいずれもスズキの握りずしを食べており、主な臨床症状は、下痢（100%）、吐き気（63%）、嘔吐（50%）であった。各グループの喫食開始時刻を起点とした潜伏時間は、4～9 時間（平均 6 時間13分）であった。また、調理従事者 2 名中 1 名はスズキを味見しており、同様の症状を呈していた。

発症者 6 名および調理従事者 2 名の検便を実施したところ、既知の食中毒起因細菌およびノロウイルスは検出されなかった。一方、発症者へ提供されたスズキ

表. 施設利用日別の発症状況

利用日	喫食者数 (グループ数)	発症者数 (グループ数)	発症率(%)
8月25日	11(2)	2(1)	18. 2
8月26日	7(3)	5(2)	71. 4
8月27日	3(1)	1(1)	33. 3
合計	21(6)	8(4)	38. 1

切り身の残品（冷蔵保存）を、2016（平成28）年4月27日付け生食監発0427第3号通知「*Kudoa septempunctata*の検査法について」に準じ顕微鏡検査および胞子数の計測をしたところ、4つの極嚢を有した胞子が多数確認され、その胞子数は 8.25×10^7 個/gであった。

さらに、スズキ切り身、発症者便4検体および調理従事者便2検体の検査を国立医薬品食品衛生研究所に依頼した。その結果、スズキ切り身からは鏡検により4極嚢を持つ胞子が観察され、また、スズキ切り身および調理従事者便1検体から*K. iwatai*特異的遺伝子が検出されたとの報告があった。

なお、調理従事者への聞き取りでは、スズキは8月23日に仕入れ、同日に3枚におろした際には、シストの存在は確認できなかったと申告があった。ところが、8月28日に当所に搬入されたスズキ切り身には、直径1mm程度の白色粒状シストが多数あり、肉眼で確認された。

本事例では、疫学的に*K. iwatai*が原因である可能性が強く示唆されたが、本寄生虫はヒトに対する病原性が不明であるため食中毒の病因物質に指定されていないことから、病因物質不明の有症苦情事例として判断された。

現在、ヒラメの*K. septempunctata*以外の粘液胞子虫は食中毒病因物質として指定されていないものの、*K. iwatai*, *Kudoa hexapunctata*, *Unicapsula seriolae*などの粘液胞子虫の関与が疑われる有症事例が多く報告されている²⁻⁴⁾。

これらの病原性を明らかにするための基礎データとして、今後有症苦情事例での疫学情報の蓄積が重要と考える。

参考文献

- 1) 佐藤ら, Jpn J Vet Parasitol 15(2): 111-138, 2016
- 2) 新潟県保健環境科学研究所ら, IASR 37: 238, 2016
- 3) 中堂園ら, Ann Rep Kagoshima Pref Inst For ER and PH 16: 60-62, 2015
- 4) 大西ら, 日本食品微生物学会雑誌 33(3): 150-154, 2016

長野県環境保全研究所

塚田竜介 井川由樹子 小野諭子 和田純子
長野県飯田保健福祉事務所（飯田保健所）

北條博夫 小平 満

国立医薬品食品衛生研究所 大西貴弘

表. カンパチ刺身残品および有症者便の遺伝子検査および胞子数計数検査結果
遺伝子検査

	カンパチ（5カ所から検体採取）					有症者便				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
定性 PCR	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
定量 PCR (copy/g)	1.8×10^5	4.6×10^8	2.6×10^5	2.29×10^7	1.31×10^8	-	-	-	-	-

胞子数計数

5カ所中1カ所から 2.4×10^6 個/gの胞子が検出された

<国内情報>

カンパチに寄生した*Kudoa*属に近縁な粘液胞子虫 *Unicapsula seriolae*の関与が疑われる集団有症事例 — 広島県

2018年1月、広島県内の宴会場を有する宿泊施設において、カンパチに寄生した*Kudoa*属に近縁な粘液胞子虫*Unicapsula seriolae*（以下*U. seriolae*）の関与が疑われる集団有症事例が発生したので、その概要を報告する。

1. 概 要

1月12日、宿泊施設から管轄保健所に「当施設で開催された新年互礼会の参加者の中に下痢症状を呈する者が確認され、食中毒の可能性がある。」旨の連絡が入った。調査の結果、1月11日に開催された新年互礼会に1グループ54人が参加し、そのうち6人が下痢を呈していた。発症状況はクドアによる食中毒に類似していたが、当日のメニューにヒラメはなく、冷蔵流通のカンパチが刺身として提供されていたことから*U. seriolae*の関与を疑い、2015（平成27）年7月2日付け厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課食中毒被害情報管理室事務連絡「食中毒調査に係る病因物質不明事例の情報提供について（協力依頼）」に基づき、国立医薬品食品衛生研究所にカンパチ刺身残品と有症者便を提供した。検査の結果、カンパチ刺身残品から*U. seriolae*が検出された。

2. 発症状況

有症者6人の症状は下痢必発（水様便、1回1人、2～5回3人、6回以上2人）、嘔気2人、渋り腹2人で、腹痛や嘔吐はなかった。潜伏時間中央値は5時間（範囲：4時間～6時間30分）で、翌朝には全員回復している。有症者の共通曝露は当該会食に限られ、流行曲線に一峰性がみられた。

発症率は11%で、有症者は9テーブル（6人掛け）中3テーブルに偏っており、3テーブルの発症率はそれぞれ17%、33%、50%であった。

3. 検査結果

国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第4室において、カンパチ刺身残品と有症者便の遺伝子検査（*U. seriolae*特異的定性PCR、特異的定量RT-PCR）および顕微鏡検査（*U. seriolae*胞子数計数）が行われた¹⁾。

検査の結果、カンパチ刺身残品の5カ所から採取した検体はいずれもPCR陽性で、定量的には $1.8 \times 10^5 \sim 4.6 \times 10^8$ copy/gであった。また、鏡検により5カ所中1カ所から 2.4×10^6 個/gの胞子が検出された。有症者便は定性PCR、定量PCRともに陰性であった（表）。

当該会食で提供されたメニュー別に相対危険度を算出した結果、カンパ

チの刺身を含め有意差はなかった。

4. 考 察

クドアによる食中毒に類似した有症事例で、カンパチ刺身残品から *U. seriolae* が検出された。*U. seriolae* の毒性はまだ証明されていないが、カンパチの生食に伴う有症苦情事例と *U. seriolae* との間に関連性が示唆されていることから^{2,3)}、本事例は *U. seriolae* が原因物質である可能性が考えられる。*U. seriolae* の毒性解明が進むことが望まれる。

当該会食では、3 匹のカンパチを刺身に調理し、20切程度 (約200g) ずつ9つの大皿に盛り付け、各テーブルに配置していた。有症者が9テーブル中3テーブルに偏っていたことから、3匹のうちの1匹に寄生していた *U. seriolae* が関与していたのではないかと考えられる。しかしながら、有症者のカンパチ喫食量までは調査しておらず、発症量は不明であった。

なお、カンパチの遡り調査の結果、生産地は国内 (養殖) で、県内卸売市場および仕入先の販売店に、関連する有症事例の情報は入っていなかった。

有症者便5検体は、喫食後33～52時間の間に採取されていたが、いずれも *U. seriolae* は検出されなかった。*U. seriolae* などの粘液胞子虫はヒトの腸管で定着や増殖はしないと考えられており⁴⁾、検便からの検出は検便採取のタイミングが難しいと思われる。

謝辞: 本事例の調査にあたり、快く検査を受けていただき、また、御助言いただいた国立医薬品食品衛生研究所・大西貴弘先生に厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) 大西貴弘ら, 食衛誌 59 (1): 24-29, 2018
- 2) 大西貴弘ら, 日食微誌 33 (3): 150-154, 2016
- 3) 土橋萌美ら, 食品衛生研究 68 (7): 47-52, 2018
- 4) 鈴木 淳, 日食微誌 34 (2): 84-88, 2017

広島県北部保健所

丸山暁人 藤田愛里 池上絵理子

野島誠治 難波利元 田渕文子

<外国情報>

デング熱ワクチンに関する WHO position paper, 2018年9月

世界保健機関 (World Health Organization, WHO) は、デング熱ワクチン CYD-TDV (Dengvaxia®) に関する position paper を改定した [前版: WHO, WER 91 (30): 349-364, 2016]。この改定は、新しい血清診断法 (ELISA 法による抗デングウイルス NS1 IgG 抗体測定) により明らかになった、抗デングウイルス抗体陰性のワクチン接種者は抗体陰性のワクチン未接種者と比較してより重症なデング熱を発症するという研究結果を受けて

表. 入院デング熱および重症デング熱症例の血清抗体陽性保有・年齢群・予防接種歴別の60カ月累積罹患率

血清抗体	年齢 (歳)	予防接種歴	入院デング熱症例の累積罹患率 (%)	95%信頼区間	重症デング熱症例の累積罹患率 (%)	95%信頼区間
陽性	2～8	あり	2.43	1.70-3.46	0.61	0.34-1.11
		なし	5.05	3.82-6.67	1.16	0.68-1.98
	9～16	あり	0.38	0.26-0.54	0.08	0.03-0.17
		なし	1.88	1.54-2.31	0.48	0.34-0.69
陰性	2～8	あり	5.72	4.38-7.46	1.23	0.76-1.99
		なし	3.35	2.14-5.21	0.36	0.08-1.63
	9～16	あり	1.57	1.13-2.19	0.40	0.22-0.75
		なし	1.09	0.53-2.27	0.17	0.04-0.83

行われたものであり、主にワクチン接種対象者の記載が更新された。

デング熱は熱帯・亜熱帯地域において流行し、年間の感染者数は3億9,000万人、発症者数は9,600万人、死亡者数は2万人と推定されている。1～4型の4つの血清型があり、感染により産生される抗体は交差反応性をもつ。感染者の約75%は軽症か無症候で、代表的な症状に発熱・発疹・関節痛がある。初回とは異なる血清型のウイルスに2回目に感染すると重症化するリスクが知られており、3回目以降の感染では多くの場合、症状は軽い。慢性化やキャリア化することはない。

CYD-TDV は4価の組換え弱毒生ワクチンで、接種回数は3回、接種間隔は6カ月で皮下接種で投与する。2～16歳を対象とした第Ⅲ相試験において、CYD-TDV のデング熱に対する vaccine efficacy (VE) は60.3% [95%信頼区間 (CI): 55.7-64.5] であり、9～16歳の年長児 (VE: 65.6%, 95%CI: 60.7-69.9) の方が2～8歳の年少児 (VE: 44.6%, 95%CI: 31.6-55.0) より効果が高かった。また、抗デングウイルス NS1 IgG 抗体 (ELISA 法) 陽性群ではデング熱ワクチン接種者の方が未接種者より重症デング熱に罹患する頻度が低く、抗体陰性群ではワクチン接種者の方が未接種者より重症デング熱に罹患する頻度が高かった (表)。この理由は分かっていない。

デング熱対策としてワクチン接種を考慮する国では、抗体陰性者がワクチン接種を受けることにより重症デング熱を発症するリスクについて検討するべきである。接種前スクリーニングを行い、デング熱の既往が確認された者 (抗体陽性者、またはデング熱が検査診断された既往のある者) のみにワクチン接種を行う方法を推奨する。スクリーニングを行わない場合は、9歳までの血清抗体陽性の割合が80%以上の地域においてワクチン接種を考慮すべきである。またデング熱流行国への旅行者のうちデング熱の既往が確認された者に対してはワクチン接種が考慮される。

[WHO, WER 93 (36): 457-476, 2018]

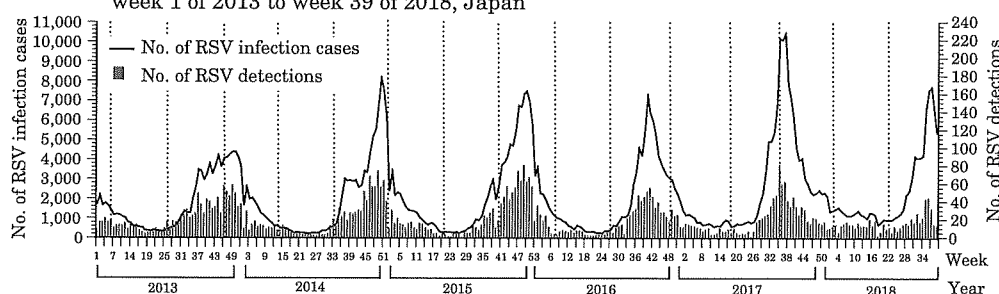
(抄訳担当: 感染研・新橋玲子)

RSV infection surveillance: historic trends and future considerations.....	210	Detection of enterovirus D68 from three children, September-October 2018, Tokyo Prefecture.....	221
An outbreak of RSV among adults, August 2014	211	Detection of enterovirus D68 from a patient with acute encephalitis and a patient with acute flaccid paralysis, September 2018, Hiroshima City.....	222
RSV infection in the elderly	212	Detection of multiple pathogens from patients with traveler's diarrhea and information regarding the tests performed, August 2018, Akita Prefecture	223
Molecular epidemiology of RSV.....	213	An outbreak suspected to be due to <i>Kudoa iwatai</i> , August 2018, Nagano Prefecture	224
Molecular epidemiology of RSV from RSV detected primarily from Aomori, Gunma, and Kumamoto Prefectures.....	215	An outbreak suspected to be due to the parasite <i>Unicapsula seriola</i> found in a greater amberjack, January 2018, Hiroshima Prefecture ...	225
Novel human metapneumovirus with duplication in the G gene, Yokohama City	217		
The clinical importance of palivizumab administration.....	219		
Latest information regarding RSV vaccine development and global surveillance	220		

<THE TOPIC OF THIS MONTH>

Respiratory syncytial virus infection, January 2014-September 2018

Figure 1. Weekly number of reported RSV infection cases* and RSV detections**, week 1 of 2013 to week 39 of 2018, Japan



* National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 31 October 2018

** Infectious Agents Surveillance System: as of 5 November 2018

Respiratory syncytial virus (RSV) is an RNA virus belonging to the family *Pneumoviridae* (see p. 213 of this issue). *Pneumoviridae* is composed of the genus *Metapneumovirus*, which includes human metapneumovirus (see p. 217 of this issue), and the genus *Orthopneumovirus*, which includes RSV. Based on phylogenetic analysis of the nucleotide sequence of the G gene, RSV is classified into two subgroups, RSV-A and RSV-B (see pp. 213 and 215 of this issue). RSV is transmitted via droplets or contact. Although at least 50% of infants become infected during their first year of life and nearly 100% by their second year, life-long immunity is not achieved. In infants, approximately 50% of pneumonia and 50-90% of bronchiolitis are due to RSV.

Newborns, infants, and the immunocompromised are at risk of severe outcomes from RSV infection. Complications include apnea and acute encephalopathy. Among adults, RSV infection often manifests as cold-like symptoms, but there is an increase in severity for the elderly with underlying conditions such as chronic respiratory disease. Preventing transmission from infected children or adults to the elderly is also important (see p. 212 of this issue). With an outbreak reported at a facility caring for immune-deficient patients with blood disorders, infection control measures are considered to be important (see p. 211 of this issue).

For RSV infection, treatment is supportive such as oxygen administration, infusion therapy, or respiratory management. In addition, to prevent severe outcomes from RSV infection for high-risk groups (e.g. preterm infants and those of young age with bronchopulmonary dysplasia or with congenital heart disease), the use of palivizumab, a humanized monoclonal antibody against RSV F glycoprotein, is covered by national health insurance. Although palivizumab administration has been reported to be effective for preventing severe outcomes from RSV infection, appropriate planning for its use is important, as the level of RSV in circulation and the individuals targeted for treatment need to be considered (see p. 219 of this issue). Development of an RSV vaccine is in progress, and in recent years, the World Health Organization has been actively discussing RSV vaccine development and future implementation, along with global surveillance of RSV (see p. 220 of this issue).

In accordance with the amendment of the Infectious Diseases Control Law (effective November 5, 2003), RSV infection was added to the list of category V infectious diseases; it is monitored under the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) Program's pediatric sentinel surveillance system, and reporting requires laboratory diagnosis (<http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/35/412/de4121.pdf>). Since October 17, 2011, the use of the RSV antigen detection test has been covered by national health insurance for infant outpatients or outpatients for whom palivizumab is indicated, expanding beyond inpatient use (until March 31, 2006, coverage was limited to hospitalized patients under 3 years of age; after this date, it was expanded to inpatients of any age). The number of pediatric sentinel sites, particularly clinics, reporting RSV infection has been increasing yearly (<https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/35/412/graph/f4121.gif>), and when interpreting the RSV infection notification trends, it is necessary to consider aspects such as the expansion of the health insurance coverage for laboratory diagnosis (see p. 210 of this issue). As ~80% of the pediatric sentinel sites reported RSV infection in recent years, RSV infection has been presented as the number of reported cases per sentinel since week 9 of 2018, the same format as the other infectious diseases monitored under the pediatric sentinel surveillance system.

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

RSV infections based on NESID: In 2017, notifications of RSV infection began to increase continuously from July, prior to seasonal influenza, peaking in September. Through 2015, notifications increased in the fall with a peak late in the calendar year. However, since 2016, notifications have begun to increase earlier, with the peak observed in the fall (the peak week was week 40 in 2016, week 37 in 2017, and albeit provisional, week 37 in 2018) (Fig. 1 in p. 207). In addition, in 2017 and 2018, there were more notifications during the summer than in previous years. Historically, RSV infection has been known to show seasonality characteristic for the region (IASR 35: 137-139, 2014), and Okinawa prefecture continued to show a peak during the summer also after 2014, whereas the Kyushu region had an earlier peak than other regions through 2015. However, in 2017, the peak week recorded for the Kanto and Tohoku regions was week 35, the same as that for Kyushu, and no clear peak was observed for Hokkaido (Fig. 2). The sex and age distributions of the reported cases in 2017 were similar to those reported in the previous update (IASR 35: 137-139, 2014), with a slight male predominance [74,555 males (53%) and 64,891 females (47%)] and the majority aged $\leq$ two years (88%). However, although notifications were previously greatest among those under one year of age, followed by one-year-olds and two-year-olds (IASR 35: 137-139, 2014), the distribution changed in 2017, the year with the largest number of notifications reported since surveillance for RSV infection began in 2003; one-year-olds were the most numerous, followed by those under one year of age and two-year-olds (Fig. 3 in p. 209).

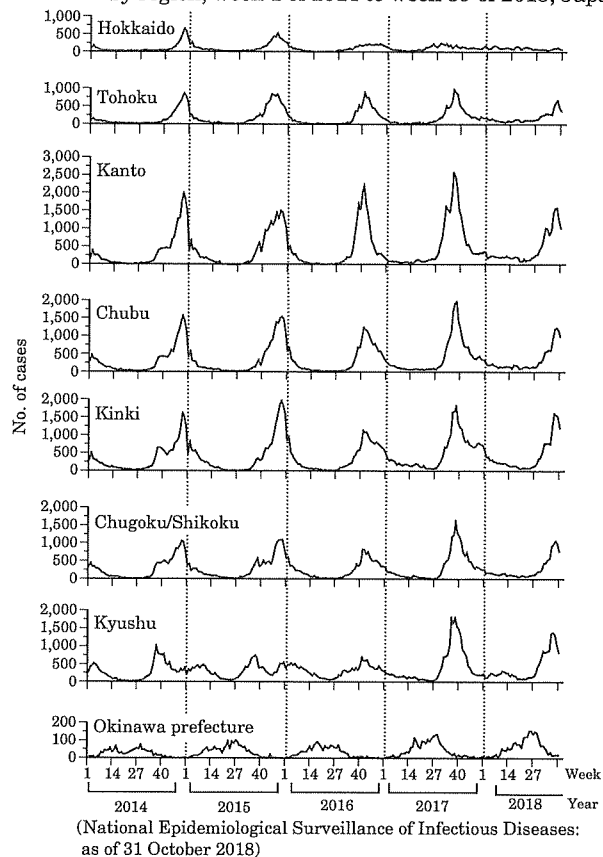
During January 2014 to September 2018, among the 2,951 patients reported as acute encephalitis, a category V infectious disease requiring notification, 41 were recorded with RSV as the causative agent (provisional data as of October 31, 2018); 21 were male and 20 were female, and the median age was one year (range: 1-6 years), with 33 aged 0-2 years, the age at which RSV infection tends to be severe (Table 1 in p. 209).

Detection of RSV and other respiratory viruses: Prefectural and municipal public health institutes (PHIs) test for pathogenic agents from specimens collected predominantly at sentinel sites designated for laboratory-based surveillance [composed of approximately 10% of the ~5,000 influenza sentinel sites (including the ~3,000 pediatric sentinel sites) and ~500 sentinel hospitals distributed across the country]. During the 2013/14 season (based on the influenza season from September to August in the following year) to the 2017/18 season, the frequency of viruses isolated/detected in the order of highest to lowest was influenza virus, rhinovirus, RSV, parainfluenza virus, and human metapneumovirus (see p. 217 of this issue) (Table 2 in p. 209). The viruses isolated/detected differed based on the time of the year at which the specimens were collected, and although variable by year, RSV tended to be frequent from September to December and influenza virus from December to March, similar to the trends noted in the sentinel patient-based surveillance data. Regarding human metapneumovirus, it was found most frequently from February to May (Fig. 4 in p. 209).

During the 2013/14 to the 2017/18 seasons, RSV detections from 5,324 persons were reported from 60 PHIs located across the country (as of November 13, 2018). Throat swabs comprised the majority of the RSV-positive specimens (5,258 specimens, 99%). The most frequent detection method was gene detection ($n=5,177$, 97%), followed by cell culture isolation ($n=590$, 11%) and antigen detection ($n=23$, <1%) (includes detection by more than one method). The most frequent diagnosis recorded at the time of specimen collection was "RSV infection associated with respiratory tract infection" ($n=2,392$, 45%), followed by "lower respiratory tract inflammation" ($n=1,758$, 33%) and "upper respiratory tract inflammation" ($n=460$, 9%), comprising ~90% of all the diagnoses.

Summary and challenges: In recent years, the number of sentinel sites reporting RSV infection has stabilized, and information has been fed back as the number of cases per sentinel site since week 9 of 2018. On the other hand, as denominator information based on clinical syndrome or symptoms is unavailable in Japan, interpretation of trends require caution (see p. 210 of this issue). In addition, estimating disease burden is a challenge (see p. 220 of this issue). Although RSV infection is of concern for the elderly (see p. 212 of this issue) and high-risk individuals, the current surveillance system is limited to reports from pediatric sentinel sites, and understanding the epidemiology of RSV infection in non-pediatric populations is difficult. In the future, it will be important to consider assessing RSV infection's disease burden and the necessary measures for all age groups.

Figure 2. Weekly number of reported RSV infection cases by region, week 1 of 2014 to week 39 of 2018, 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 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.