



福岡医発第2969号(地)
令和3年 2月19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（2020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 橋本朋也
会長 島田昇二郎

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

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

突発性発疹に関する最近の話題 3, 突発性発疹のウイルス学的な検査法 4, 発疹性疾患における HHV-6, 7 の検出状況 (2017~2019 年: 東京都) 5, HHV-6B 感染症に対するワクチン開発 6, HHV-6 と薬剤性過敏症候群 8, HHV-6 のヒトゲノムへの挿入 -ciHHV-6- 10, 新型コロナウイルス感染症における積極的疫学調査の結果について (第 2 回) (2020 年 10 月 5 日時点: 暫定) 11

月報

Vol.41 No.12 (No.490)
2020 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

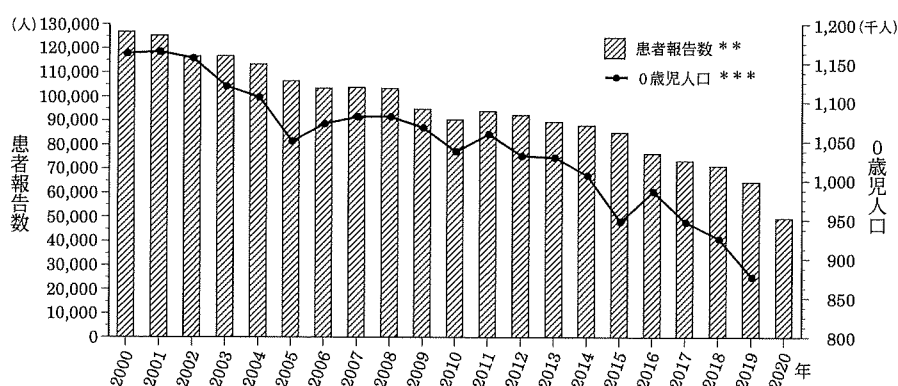
事務局 感染研感染症疫学センター
〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

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> 突発性発疹 2000~2020年

図 1. 突発性発疹患者の年別報告数, 2000 年第 1 週~2020 年第 40 週*



* 2020 年は第 40 週までの報告
** (感染症発生動向調査・小児科定点: 2020 年 10 月 7 日現在報告数)
*** (人口動態統計、年次報告書)

突発性発疹 (Exanthema Subitum: ES) は、乳幼児期に 3 日間前後の発熱および解熱とともに出現する発疹を特徴とする、一般的に予後良好な発熱発疹性疾患である。急性期には軟便/下痢, 大泉門の膨隆, 眼瞼浮腫, リンパ節腫脹などを認める。病初期に永山斑 (口蓋垂の両側に出現する斑状発赤) を認めることもある。

ES の原因は長らく不明であったが、1988 年に、初めて ES がヒトヘルペスウイルス 6 (human herpesvirus 6: HHV-6) によることが明らかにされた。その後、1994 年には、ヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7) も ES の原因となることが報告された。ES は感染症法に基づく感染症発生動向調査 (NESID) では 5 類感染症定点把握疾患で、全国約 3,000 カ所の小児科定点から毎週、年齢群別に患者数が報告される (届出基準: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-22.html>)。小児科定点報告情報を基に、ES の流行状況をまとめた。病原微生物検出情報 (IASR) の特集に ES を取り上げるのは初めてである。

感染症発生動向調査: ES の報告数は、0 歳児人口の減少とともに、年々減少している (図 1)。2000 年には年間 126,785 人が小児科定点より報告されていたが、

2019 年には 64,519 人 (暫定値) となった。また、年齢分布に変化が認められ、2000 年には 77.1% を占めていた 1 歳未満の割合が年々減少し、2020 年には 31.3% になった (次ページ図 2)。

ES の報告数に明らかな特徴的流行性は認められないものの、冬期に比べると夏期にやや多い (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1651-08subit.html>)。ES の報告は特徴的な臨床症状に基づいて行われるため、病原体の検索が行われていない例が多い。夏季に ES の報告数が増加するのは、HHV-6, HHV-7 以外による ES 様の発熱発疹性症状を呈した患者、例えばエンテロウイルス感染症患者等、が含まれている可能性が考えられる。なお、ES は年ごとの報告数の変動が小さいことから、小児科定点報告が安定的に運用されていることを示す指標とみなされる。2020 年の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行下において、他の小児科定点把握疾患の報告は減少したが、ES は一定の報告があり (<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2020/idwr2020-44.pdf>)、感染症発生動向調査の精度が一定程度維持されていたことを示唆する。

HHV-6 および HHV-7: HHV-6 は従来 HHV-6A と (2 ページにつづく)

(特集つづき)

図2. 突発性発疹患者の年齢分布の年別推移, 2000年第1週~2020年第40週*

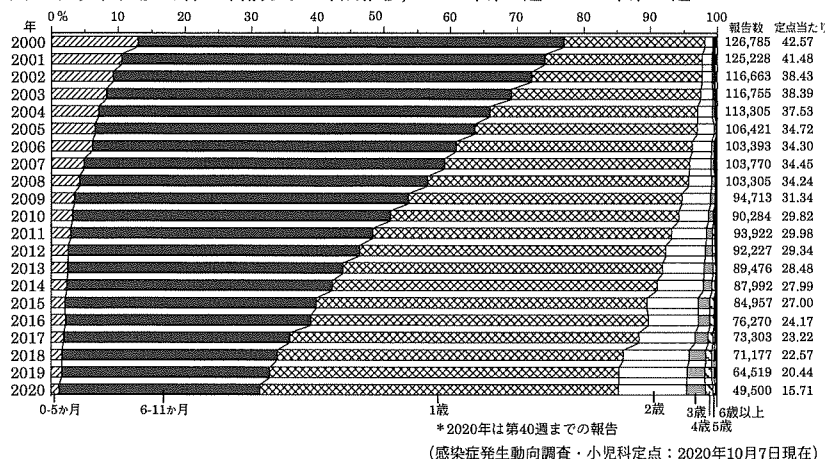


表. 臨床的に突発性発疹と診断された患者から検出された病原体および検体, 2000~2020年

検出病原体	件数	割合 (%)	検出検体*				年齢中央値
			呼吸器由来**	血液	髄液	その他	
Human herpes virus 6 (HHV 6)	853	53.3	735	97	17	22	1歳
Human herpes virus 7 (HHV 7)	122	7.6	108	14	0	2	1歳
Rhinovirus	92	5.8	89	0	0	5	1歳
Cytomegalovirus (CMV)	48	3.0	47	1	0	0	1歳
Enterovirus - not typed	38	2.4	38	0	0	0	1歳
Adenovirus 2	33	2.1	29	0	0	6	1歳
Coxsackievirus A9	33	2.1	33	0	0	1	1.5歳
Adenovirus - not typed	29	1.8	26	1	0	2	1歳
Respiratory syncytial virus (RSV)	21	1.3	21	0	0	0	1歳
Epstein-Barr virus (EBV)	19	1.2	17	1	0	1	1歳
Coxsackievirus A6	19	1.2	17	1	0	2	1歳
Echovirus 9	18	1.1	16	0	0	2	1歳
Echovirus 18	16	1.0	16	0	0	0	1歳
合計	1,599	—	1,192	115	17	43	1歳

15件未満および陰性は記載せず

*重複あり **喀痰・気管吸引液・咽頭ぬぐい液
(病原微生物検出情報: 2020年9月24日現在)

HHV-6Bの2種類の亜種 (variant) に分類されてきたが, 2012年の国際ウイルス分類委員会において, それぞれ異なる種として再分類された。HHV-6A, HHV-6B, HHV-7はいずれもヘルペスウイルス科βヘルペスウイルス亜科に分類され, これらのウイルスがヒトに感染すると生涯にわたって体内に潜伏する。HHV-6Bに感染する月齢は, HHV-7に感染する月齢より一般に若いことが知られている。乳幼児が2回ESを発症した場合, 2回目のESはHHV-7によることが多い。HHV-6BおよびHHV-7がESの原因であることが報告されている一方で, HHV-6Aの疾患との関連については不明な点が多い (本号4ページ)。HHV-6BおよびHHV-7は主に唾液を介して感染伝播すると考えられている。HHV-6Bは, ウイルス粒子表面に発現する glycoprotein H (gH) /gL/gQ1/gQ2複合体と呼ばれる膜タンパク質と活性化T細胞の表面に発現するCD134 (OX40) の結合を介してT細胞に感染する (本号6ページ)。また, 一部の人ではHHV-6AあるいはHHV-6Bはヒト染色体に挿入されていることがあり (chromosomally integrated HHV-6: ciHHV-6), 親から子に顕性遺伝する (本号10ページ)。HHV-6に関連する疾患として, 多臓器障害を伴う重症薬疹の

1つである薬剤性過敏症症候群 (DIHS) がある。DIHSでは発症2~3週間後にHHV-6が再活性化されていることがある (本号8ページ)。また, 造血幹細胞移植患者では, 潜伏感染しているHHV-6Bが再活性化して脳炎を発症することがあると報告されている (本号3ページ)。

病原体検査: ESは一般的に予後良好な疾患であり, HHV-6BやHHV-7のウイルス遺伝子増幅検査や抗体検査は健康保険適応となっていない。一度HHV-6BやHHV-7に感染した者の唾液中にはウイルスが持続的に排出されるため, 唾液や咽頭スワブからこれらのウイルス遺伝子が検出されても, それをもってESと診断することはできない。ウイルス学的にHHV-6BやHHV-7によるESと診断するためには, 末梢血単核球からのウイルス分離, 細胞成分を含まない血漿/血清成分からのウイルス遺伝子の検出, 急性期と回復期のペア血清でHHV-6BあるいはHHV-7に対する抗

体価の有意上昇のいずれかを確認する必要がある。

臨床的にESと疑われる患者について, 一部の地方衛生研究所 (地衛研) ではウイルス学的な検査が行われている (本号5ページ)。地衛研から病原微生物検出情報に報告された, ESと診断された患者から検出された病原体と検査に用いた検体を示す (表)。HHV-6が最も多く検出され, HHV-7がそれに続いた。その他にもエンテロウイルス等のいわゆるウイルス性発疹症の原因となる病原体も検出されている。ESと診断された患者の中にはHHV-6BやHHV-7以外の病原体によるES様患者が含まれていることを示している。

今後の課題: ESは発熱時に熱性けいれんを伴うことが比較的多く, 稀に脳炎・脳症, 血小板減少性紫斑病, 劇症肝炎を合併することが報告されている。改めて, 国内におけるES患者の疫学的特徴を明らかにすること, その上でHHV-6BやHHV-7に対する今後の検査体制や, 将来的なワクチン開発の必要性や接種のあり方を検討する必要がある。

<特集関連情報>

突発性発疹に関する最近の話題

1. はじめに

突発性発疹 (突発疹) は、ありふれた乳幼児の熱性発疹症で、基本的に自然軽快する予後の良いウイルス感染症である。稀に熱性けいれんをはじめとする中枢神経合併症を併発し、他のヘルペスウイルス同様、免疫不全宿主で再活性化し、特に造血幹細胞移植患者における移植後急性辺縁系脳炎の主要な起因病原体であることから、中枢神経病原性については精力的に研究が進められている。1988年にYamanishiらにより起因ウイルスが発見され¹⁾て30年以上経過しているが、本稿では最近の新たな知見を中心に概説する。

2. Human herpesvirus 6Bと突発疹

突発疹の原因は β ヘルペスウイルス亜科に属するhuman herpesvirus 6 (HHV-6)で、現在はHHV-6A, HHV-6Bの2つのspeciesに分類されている。このうちHHV-6Bが突発疹の病原体であり、HHV-6Aの初感染像は不明である。HHV-6Bのレセプターは活性化Tリンパ球に発現しているCD134であり²⁾、造血幹細胞移植後のacute graft versus host disease等、T細胞が活性化する状況下でHHV-6Bが再活性化しやすいことは理解しやすい。さらに最近、ヒト化マウスを用いたHHV-6B感染モデル実験でも同様の現象が実証されている³⁾。

主要な感染経路は既感染成人からの水平感染と考えられており、胎内感染を示唆する報告もあるがその頻度は低く、同じ β ヘルペスウイルス亜科に属するcytomegalovirusのような胎内感染症を起こすことはない。HHV-6Bの初感染時期は、約30年前に米国で行われた分子疫学研究では中央値は生後8か月で⁴⁾、我々が実施した本邦での血清疫学調査でも移行抗体が消失する生後6か月～1歳にかけてほとんどの乳児が初感染を受ける⁵⁾と考えられていた。しかしながら、臨床現場では突発疹の年長化が指摘されており、我々が2014～2016年にかけて実施した大学病院救急救命室 (ER) 受診者を対象とした研究でも、HHV-6B初感染年齢は生後14か月と年長化していた⁶⁾。さらに、2歳未満の患児では約90%が典型的な突発疹であったが、2歳以上の典型的な突発疹は約50%であり、年長のHHV-6B初感染例は不顕性感染の割合が高いと考えられる。年長化の原因として乳児期からの集団保育等、生活様式の変化が想定されるが、いまだ明らかになっていない。

3. HHV-6の中枢神経合併症

HHV-6B初感染時の熱性けいれんは、反復例、けいれん重積例、部分けいれんなど、てんかん発症の要注意因子を満たすものの頻度が高い。また最近の我々の研究では、複雑型熱性けいれんでERを受診した症例

の約半数を突発疹が占め、他の原因の複雑型熱性けいれんと異なり、発熱から24時間以上経過してからけいれんが発症する例が有意に多いことが明らかとなった⁷⁾。さらに、より重症な脳炎・脳症症例は、当初有熱期に発症する一次性脳炎を示唆する症例 (髄液中ウイルスDNA陽性) の報告が多く、その中には壊死性脳症やhemorrhagic shock and encephalopathy syndrome (HSES) と診断される症例が多く含まれていた。一方、最近是有熱期に熱性けいれんを来した後、解熱後に再度部分けいれんの群発を伴うけいれん重積型脳症 (AESD) の病型⁸⁾をとる症例報告が増えている。2007～2010年にかけての小児脳炎脳症の全国調査と比べ、最近実施された2014～2017年の全国調査⁹⁾では、起因ウイルスの頻度は変わらずインフルエンザウイルスが最も高く、HHV-6が2番目に高かったが、インフルエンザ脳症の症例数が減少傾向にあるのに対しHHV-6脳症の患者数はほぼ横ばいであった。さらに興味深いことに、HHV-6脳症症例の年齢も平均1.1歳と、以前に比べ上昇し、AESDが全体の15.3%を占め、初回全国調査の5.8%から有意に上昇していた。脳炎脳症に加え、最近HHV-6B感染の関与が示唆されている中枢神経疾患として内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy: MTLE) がある。選択的海馬扁桃体切除術を受けたMTLE患者脳において、9種のヘルペスウイルス中HHV-6Bが最も高率に検出された (22～29%)¹⁰⁾。HHV-6検出群でmonocyte chemoattractant protein 1およびglial fibrillary acidic protein 遺伝子発現が高値だった。これらの結果から、HHV-6Bの海馬・扁桃体への潜伏感染が宿主の遺伝子発現を変化させMTLE発症に関与している可能性が示唆された。海馬へのHHV-6B潜伏感染については、HHV-6B初感染脳炎死亡例の病理解析の結果、海馬でのHHV-6B DNA量が非常に多かったことから裏付けられる¹¹⁾。

4. Multiplex syndromic panel検査からわかったこと

Multiplex PCR法などの分子生物学的手法による、多数の病原体核酸を網羅的に検出するパネル検査が臨床現場に導入されつつある。不要な抗菌薬投与の使用抑制だけでなく、結果的に医療コスト低減につながるといった理由から注目を浴びている。髄膜炎パネル検査内にHHV-6Bも候補病原体として加えられており、導入前は起因病原体不明とされていたものが実はHHV-6B感染だったということもあり得る。カナダ¹²⁾、米国¹³⁾で実施された乳幼児の髄膜炎、脳炎、sepsis疑い例の髄液検査で、それぞれ7.4%、2.6%の髄液検体からHHV-6B DNAが検出されたとされており、不要な抗菌薬、acyclovir投与の削減につながる可能性が示唆されている。また、45例ずつのパネル検査導入前、後の中枢神経感染症を疑われた小児例の検討では、導入前は5例 (10.9%) だけで起因病原体が判明したのに対し、導入後では14例 (30.4%) で起因病原体が判

明 ($p=0.038$), そのうち5例がHHV-6Bだったとされている¹³⁾。この研究においても, 2群間の比較で抗菌薬, acyclovir 投与期間が導入後に有意に短縮されたことが示されている。ただし, HHV-6脳症例では必ずしも髄液中ウイルスDNAが陽性になるわけではなく, 正確なHHV-6B感染に伴う中枢神経合併症の診断には血清中のウイルスDNA検出や血清診断を組み合わせる必要がある。

5. おわりに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行に伴い, 小児ウイルス感染症の定点報告患者数は軒並み激減しているが, 突発疹の報告数は例年に比し少ないものの, 他の感染症ほどではない。また, 定点報告の推移を詳細に確認すると, 夏季に報告数が増える傾向が認められる。Syndromic panel検査は, 確かに抗菌薬適正使用や医療費削減には有用で, 今後本邦においても導入が加速すると思われるが, ウイルス感染症としての突発疹にもまだ多くの謎が残されており, 緻密な臨床ウイルス研究をさらに継続する必要がある。

参考文献

- 1) Yamanishi K, *et al.*, Lancet 331: 1065–1067, 1988
- 2) Tang H, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 110: 9096–9099, 2013
- 3) Wang B, *et al.*, J Virol 94 (6): e01851–19, 2020
- 4) Hall CB, *et al.*, N Engl J Med 331 (7): 432–438, 1994
- 5) Yoshikawa T, *et al.*, Pediatrics 84: 675–677, 1989
- 6) Hattori F, *et al.*, Pediatr Infect Dis J 38: e248–e253, 2019
- 7) Miyake M, *et al.*, Pediatr Neurol 109: 52–55, 2020
- 8) Kawamura Y, *et al.*, J Clin Virol 51: 12–19, 2011
- 9) Kasai M, *et al.*, Brain Dev 42 (7): 508–514, 2020
- 10) Kawamura Y, *et al.*, J Infect Dis 212: 1014–1021, 2015
- 11) Miyahara M, *et al.*, Neuropathology, 2018
- 12) Pandey U, *et al.*, J Clin Microbiol 58 (5): e00313–20, 2020
- 13) Hagen A, *et al.*, BMC Pediatr 20 (1): 56, 2020

藤田医科大学医学部小児科学
吉川哲史

<特集関連情報>

突発性発疹のウイルス学的な検査法

突発性発疹の診断は, 基本的に罹患年齢およびその特徴的な臨床症状のみで行われる。感染症法に基づく届出基準にも, ウイルス学的な検査診断は必要とされていない。脳炎・脳症等の重症合併症を来した場合や, 他疾患との鑑別が必要となる場合 (本号3ページ) にウイルス学的な診断を求められることがある。突発性発疹の病原ウイルスであるHHV-6BおよびHHV-7のウイルス学的検査法としては, 他のウイルス疾患と同様にウイルス分離, 血清診断, PCR法によるウイルスDNAの検出などがある。コマーシャルラボにおいて, 間接蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence assay: IFA) による抗HHV-6B IgGおよびIgMの検出, 定性および定量PCRによるHHV-6BおよびHHV-7 DNAの検出が可能であるが, 現在のところいずれも健康保険適応ではない。本項では, HHV-6BおよびHHV-7のウイルス学的検査法に関して述べる。なお詳細な方法に関しては, 国立感染症研究所が出している, 病原体検査マニュアル¹⁾が参考となる。

ウイルスDNA検出

HHV-6BおよびHHV-7 DNAの定性的および定量的 (real-time PCR) 検出は, 簡便, 迅速であり, 現在広く用いられている方法である^{2,3)}。HHV-6AおよびHHV-6Bの区別も可能である⁴⁾。これまで多くのラボで, 様々な方法で行われているため, PCRによる検査結果のstandardizationが必要であり, 2017年に英国National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) によりHHV-6Bのinternational standardが制定された。また, 病院検査室レベルでのウイルスDNA検出を可能にする方法として, loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法を用いたHHV-6B DNAの検出法も報告されている⁵⁾。突発性発疹の診断において, HHV-6BおよびHHV-7は, 末梢血単核球 (HHV-6B: 単球や骨髄前駆細胞, HHV-7: CD4+ T細胞) や唾液腺に潜伏および持続感染するため, 一般的には, 潜状および持続感染したウイルスが存在しない血漿や髄液などからのDNA検出が求められる。脳炎・脳症と診断する場合には, 髄液中にウイルスDNAが検出されることが必要である。ただし, 初感染時 (突発性発疹) における脳炎・脳症では, 髄液中のウイルスDNAの検出率は低く, その量も極めて少ないことが報告されている⁶⁾。また, 近年, HHV-6AおよびHHV-6Bゲノムが宿主染色体に組み込まれ生殖細胞系を介して垂直伝播するchromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6) が注目されており (本号10ページ), 日本においては, 約0.2および0.6%の頻度で認められると報告されている^{7,8)}。ciHHV-6保有者は, 血液中あるいは髄液中からも高コピー (1×10^5 コピー/

mL以上)のDNAが検出され⁹⁾, HHV-6B感染の偽陽性の原因となるため、診断には注意が必要である。ciHHV-6保有者では、血液や髄液以外からもDNAが検出されることから、ciHHV-6が疑われた際は、毛根等を用いてHHV-6B DNAが存在するかを調べる必要がある。または、RT-PCRを行うことにより、活性化したウイルスと区別することができる¹⁰⁾。

血清学的検査

血清学的診断には、IFA、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)、中和活性測定およびイムノプロット等があり、中でもIFA法が一般的に用いられる。HHV-6Bに関してはIFAによるIgGおよびIgM抗体の測定がコマーシャルラボにて可能である。IFAは、HHV-6BまたはHHV-7感染細胞をスライドガラスに固定したものを用いる。診断は、急性期のウイルス特異的IgM抗体の存在、または急性期と回復期のペア血清で抗体陽転あるいは抗体価4倍以上の有意上昇を証明することが必要となる。急性期は少なくとも発症後1週間以内、回復期は少なくとも発症後10日以上経過してからの検体でないと診断を誤る場合がある。また、HHV-7抗体との交差反応があるので、結果の解釈には留意が必要である。HHV-6AとHHV-6B感染の判別はできない。ELISAは他の方法より検出感度が高く、感染細胞の粗溶解物または細胞培養上清から得られた精製ウイルスのいずれかを抗原として使用するいくつかのELISA法が報告^{11,12)}、および商品化されているが、それらは特異性の問題が繰り返し提起されている。中和活性測定法も確立されているが、研究ベースでの使用のみとなっている¹³⁾。特異性はイムノプロット法が高く、HHV-6の発現タンパク質を用いて、HHV-6AとHHV-6Bの特異的抗体を検出する系の構築も試みられている¹⁴⁾。

ウイルス分離

ウイルス分離は、通常患児の末梢血単核球(PBMC)を検体とし、IL-2やphytohemagglutininなどのリンパ球を活性化する試薬を加えて、単独培養または臍帯血リンパ球を用いた共培養により行う¹⁵⁾。HHV-7は唾液腺からの分離も可能である¹⁶⁾。ウイルス分離法は、手技的にやや煩雑で、分離までに7～14日間を要するため、迅速性に欠ける。また分離を行える施設も限られているため、日常的な診断に用いることは難しい。発熱期に検査が行われれば90%以上分離可能であるが、発疹期に至ると分離率は40%程度に下降し、発疹が消失するとほぼ分離されてこない^{17,18)}。また、潜伏感染しているウイルスにも留意する必要がある。HHV-6Bの糖タンパク質に対する特異的抗体を用いて、PBMCでのHHV-6B抗原を定量的に検出することにより、ヒトサイトメガロウイルスのアンチゲネミア法のように、HHV-6Bの活動性感染の指標となりうる定量的HHV-6B抗原血症検出系の構築も試みられている¹⁹⁾。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 病原体検査マニュアル 突発性発疹, 平成27(2015)年8月3日
- 2) Fernandez C, *et al.*, J Virol Methods 106 (1): 11-16, 2002
- 3) Caserta MT, *et al.*, J Clin Virol 48: 55-57, 2010
- 4) Boutolleau D, *et al.*, J Clin Virol 35 (3): 257-263, 2006
- 5) Ihira M, *et al.*, J Clin Microbiol 42: 140-145, 2004
- 6) Kawamura Y, *et al.*, J Clin Virol 51 (1): 12-19, 2011
- 7) Tanaka-Taya K, *et al.*, J Med Virol 73 (3): 465-473, 2004
- 8) Miura H, *et al.*, J Med Virol 90 (10): 1636-1642, 2018
- 9) Clark DA, *et al.*, J Infect Dis 193: 912-916, 2006
- 10) Yoshikawa T, *et al.*, J Med Virol 70: 267-272, 2003
- 11) Nielsen L, *et al.*, J Clin Virol 25: 145-154, 2002
- 12) Parker A C, *et al.*, J Virol Methods 41 (3): 265-275, 1993
- 13) Tsukazaki T, *et al.*, J Virol Methods 73: 141-149, 1998
- 14) Higashimoto, *et al.*, J Clin Microbiol 50 (4): 1245-1251, 2012
- 15) Asano Y, *et al.*, J Pediatr 114 (4 Pt1): 535-539, 1989
- 16) Ihira M, *et al.*, J Infect Dis 188: 1352-1354, 2003
- 17) Yamanishi K, *et al.*, Lancet 1: 1065-1067, 1988
- 18) Chua KB, *et al.*, Med J Malaysia 53: 296-301, 1998
- 19) Loginov R, *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 29 (7): 881-886, 2010

国立感染症研究所ウイルス第一部

山田壮一 福士秀悦 西條政幸

<特集関連情報>

発疹性疾患におけるHHV-6, 7の検出状況(2017～2019年: 東京都)

突発性発疹は主として6～12か月齢の乳幼児が罹患し、約10日の潜伏期間を経て突然の発熱から始まる。高熱は数日間持続し、解熱後には全身に発疹がみられるが、一般に予後は良好である。突発性発疹は5類感染症定点把握疾患(小児科定点)であるが、東京都では独自に不明発疹症を追加しており、感染症発生動向調査事業(病原体サーベイランス調査)では両疾患についてヒトヘルペスウイルス6, 7(HHV-6, 7)の検索を実施している。さらに、積極的疫学調査(麻疹、風疹)において両ウイルス検査が陰性であった例につい

表. 東京都における各種事業でのHHV-6, 7の検出

検体 (事業)	検出ウイルス	2017年 (陽性率%)	2018年 (陽性率%)	2019年 (陽性率%)
突発性発しん (感染症発生動向調査)	検査数	46	57	36
	HHV-6	30 (65.2)	27 (47.4)	17 (47.2)
	HHV-7	0 (0)	5 (8.8)	2 (5.6)
不明発しん症 (感染症発生動向調査)	検査数	166	154	159
	HHV-6	24 (14.5)	16 (10.4)	26 (16.4)
	HHV-7	9 (5.4)	6 (3.9)	7 (4.4)
麻疹・風しん陰性検体 (病原体レファレンス事業)	検査数	123	1,423	1,079
	HHV-6	9 (7.3)	18 (1.3)	24 (2.2)
	HHV-7	0	0	3 (0.3)

ても、病原体レファレンス事業としてHHV-6, 7等の検出を試みている。ただし、突発性発疹は2歳までにほとんどの小児が罹患すること、本ウイルスの血清疫学調査から2～3歳頃までに大半の小児で抗体陽性になることから、2歳未満の小児に限定してHHV-6, 7検査を実施している。

2017～2019年の各疾患・事業におけるHHV-6, 7検出数を表に示した。突発性発疹患者の咽頭ぬぐい液からのnested-PCRによるHHV-6, 7検出率は52.8～65.2%と、各年で50%を上回っていた。一方で、不明発疹症からの検出率は14.3～20.8%、麻疹・風疹陰性検体からの検出率は1.3～7.3%であった。いずれの疾患、年においてもHHV-7よりもHHV-6の方が高い検出数であった。また、突発性発疹疑いでHHV-6, 7が陰性となった検体からは、エンテロウイルス (ライノウイルス含む) が最も多く、アデノウイルス、ヒトパルボウイルスB19や風疹ウイルスが検出されている。

2020年については、マスク、手洗い、消毒やソーシャルディスタンス等が功を奏してか、通常夏に流行する咽頭結膜熱や手足口病、ヘルパンギーナを例とした小児の感染症は、例年より大幅に報告数が減少している¹⁾。しかし、突発性発疹に関しては報告数がほぼ変化せず、例年と同じような推移をみせている点は興味深い点である。集計途中ではあるが、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) による影響があつてか、病原体定点医療機関からの検体搬入数は例年に比べ非常に少ない状況である。

HHV-6, 7ともに90%以上の成人がその抗体を持ち、我々の体内に潜伏感染するが、感染経路の詳細についてはいまだ不明な点も多い。また、突発性発疹の発症年齢が上昇しているとの報告もある²⁾。実際、東京都でも2020年に4例、3歳以上 (3～6歳) の突発性発疹患者検体の搬入があり、うち3例でHHV-6, 7を検出 (HHV-6: 1例, HHV-7: 2例) しており、状況に応じたHHV-6, 7検査の適用を考慮する場合が考えられる。

参考文献

- 1) 東京都感染症情報センター

http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/exanthem_

subitum/exanthem_subitum/

- 2) 鳥越貞義ら, 小児感染免疫 25, 3-8, 2013

東京都健康安全研究センター 微生物部

鈴木 愛 糟谷 文 森 功次

内田悠太 小杉知宏 原田幸子

千葉隆司 貞升健志

<特集関連情報>

HHV-6B感染症に対するワクチン開発

はじめに

ヒトヘルペスウイルス6B (HHV-6B) は、日本ではほぼすべての人が生後半年～2歳頃までの乳幼児期に初感染するウイルスであり、その後も生涯にわたって体内に潜伏感染し続ける性質を持つ。HHV-6Bの初感染は発熱を伴う突発性発疹を引き起こすことが知られている。また日本での小児急性脳炎・脳症のうち、年間100例ほどはHHV-6Bが原因であるとされている¹⁾。HHV-6Bによる脳炎・脳症の発症メカニズムはいまだ不明であるため、いつ、どの乳幼児がその危険に晒されるかは予測不可能であり、その極めて高い感染率から日本ではすべての乳幼児が潜在的なリスク下にあると言える。したがってHHV-6B感染症に対するワクチンの開発は急務であつて、出生後、早期のワクチン接種によって、HHV-6B感染症を予防することが望ましいと考える。

ウイルス学的知見に基づくサブユニットワクチンの開発

我々の研究室では、HHV-6Bのウイルスエンベロープに発現する4種の糖タンパク質からなるglycoprotein H (gH) /gL/gQ1/gQ2複合体を見出し、その複合体が、活性化されたT細胞の表面に発現するCD134 (別名OX40) (宿主レセプター) を認識することで、ウイルスが細胞に侵入し、感染することを発見した (次ページ図1)^{2,3)}。gH/gL/gQ1/gQ2複合体に対する抗体は実際に*in vitro*でHHV-6Bの感染を阻害する中和活性を示すことから、gH/gL/gQ1/gQ2複合体とCD134間の相互作用は感染の鍵であり、また免疫系にとっては感染阻害のための標的である。そこで、我々は遺伝子組換え

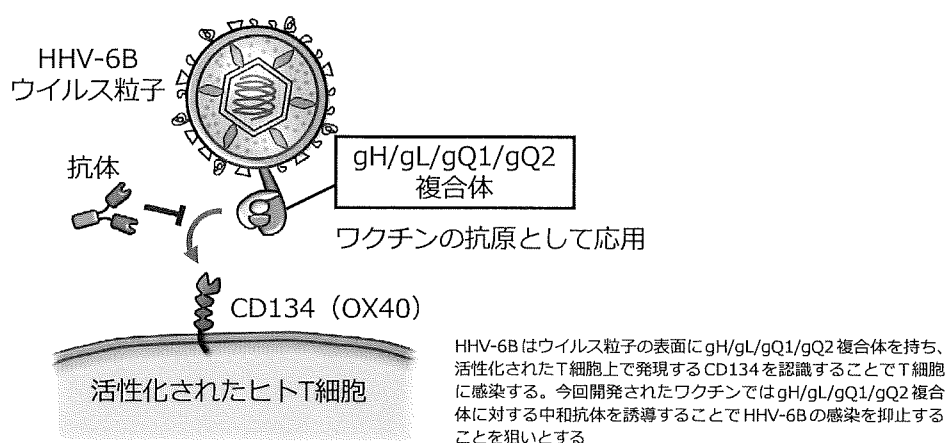


図1. HHV-6BのヒトT細胞への感染機構とワクチンとしての応用

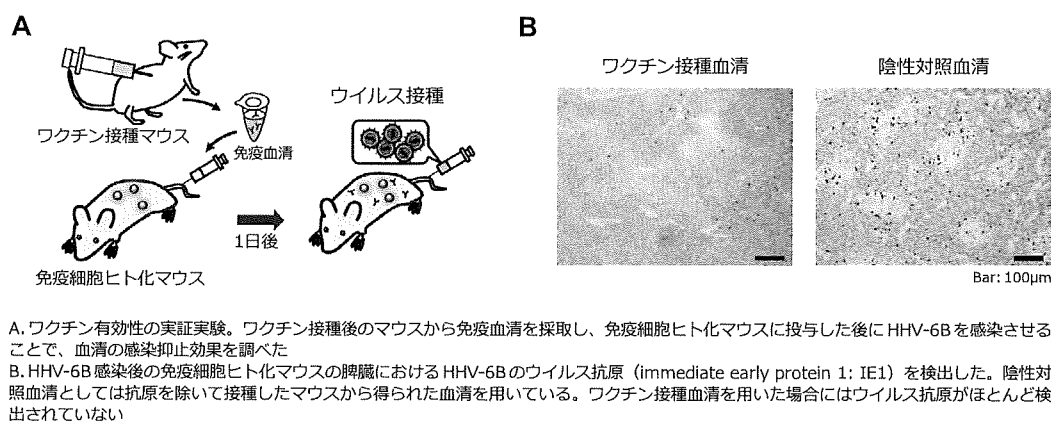


図2. HHV-6B感染動物モデルを用いたワクチン効果の実証

技術によってHHV-6B gH/gL/gQ1/gQ2複合体を作製し、抗原としてアジュバントとともに接種するサブユニットワクチンを考えた⁴⁾。アジュバントとしてその有効性と安全性が長年の実績によって証明されている水酸化アルミニウムとHHV-6Bの抗原を混合してマウスに接種した実験では、gH/gL/gQ1/gQ2複合体に対する抗体の誘導が確認され、またそれらの抗体がHHV-6Bに対する中和活性を持つことが示された。さらにアジュバントとしてオリゴ核酸D35とその送達を補助する陽電荷脂質DOTAPを加えることによって、より強く中和抗体が誘導され、gH/gL/gQ1/gQ2複合体に対するT細胞応答も示された。このことはアジュバントの選択により細胞性免疫の誘導も可能であることを示唆する。

HHV-6B感染動物モデルでの有効性の実証

HHV-6B感染症に対するワクチンの開発において大きなボトルネックであると言えるのは、その感染動物モデルの欠如であった。HHV-6Bはヒトにのみ感染するため、マウスなどの小動物を用いた感染実験ができない。ワクチンの開発においては動物を用いた*in vivo*での有効性の解析は必要不可欠であり、ワクチン自体の開発と同時に評価系である感染動物モデルの開

発が求められていた。そこで用いられたのが、免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を接種し、ヒト免疫細胞を生着させることで作製された免疫細胞ヒト化マウスである。HHV-6Bの感染には、ヒトT細胞が十分に増加した上で、活性化されていることが重要であるという上述のウイルス学的知見に基づき、ヒト細胞の追加接種によって免疫系を活性化させる方法を考案した⁵⁾。この免疫細胞ヒト化マウスの体内では、HHV-6Bが感染し増殖することができるため、ワクチン効果の評価に用いることができる。実際にgH/gL/gQ1/gQ2複合体抗原とアジュバントを混合して接種したマウスから得られた血清を用いて、HHV-6Bの感染抑制効果を調べた実験では(図2A)、この血清をヒト化マウスに事前接種してHHV-6Bを感染させた場合、陰性対照血清の場合と比べて、明らかに感染が抑えられていた(図2B)。これはワクチンによってgH/gL/gQ1/gQ2複合体に対する抗体を誘導できれば、ヒト化マウスの体内でHHV-6B感染を抑えることができることを示す重要な結果である。

まとめ

このたび世界初の試みとして実施されたHHV-6B感染症に対するワクチンの研究開発では、gH/gL/

gQ1/gQ2複合体を抗原としたサブユニットワクチンがその候補として有望であることが示された。またヒト化マウスを応用したHHV-6B感染動物モデルの確立によって、ワクチン等の*in vivo*での評価系が利用可能になったことは、HHV-6B感染症への対処法の開発において大きな前進であると言える。今後、乳幼児を対象としたワクチンとしての実用化に向けた臨床研究へと進めていくことが期待されるとともに、適切なアジュバントと組み合わせることで、造血幹細胞移植患者でのHHV-6B再活性化による脳炎の発症といったHHV-6Bを原因とする様々な疾患に対するワクチンとしての応用も期待される。

参考文献

- 1) 森島恒雄, ウイルス 59: 59-66, 2009
- 2) Mori, *et al.*, J Virol 77 (4): 2452-2458, 2003
- 3) Tang, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 110 (22): 9096-9099, 2013
- 4) Wang, *et al.*, PLoS Pathog 16 (7): e1008609, 2020
- 5) Wang, *et al.*, J Virol 94 (6): e01851-19, 2020

神戸大学大学院医学研究科

附属感染症センター

臨床ウイルス学分野

西村光広 森 康子

<特集関連情報>

HHV-6と薬剤性過敏症候群

はじめに

薬疹は投与された薬剤によるアレルギー反応と考えられてきたが、その発症にウイルス感染が影響をおよぼしている可能性を示すデータが集積しつつある。古くは、EBウイルスによる伝染性単核症にアンピシリンを投与すると、しばしば薬疹が出現することが知ら

れており、この現象は「アンピシリン疹」として有名である。近年、多臓器障害を伴う重症薬疹の1つである薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) において、ヒトヘルペスウイルス6 (human herpesvirus 6: HHV-6) の再活性化がみられることが明らかとなってきた^{1,2)}。ここではDIHSに焦点をあてて、HHV-6の再活性化機序ならびにHHV-6の再活性化と病態とのかわりについて解説を試みる。

DIHSとは

DIHSとは、抗けいれん薬などの比較的限られた薬剤により引き起こされ、発熱や多臓器障害を伴う重症型薬疹の1つである (表)。薬剤投与開始から3週間以上経って遅発性に発症し、皮疹は紅斑丘疹型 (時に多形紅斑型) に始まって紅皮症となることが多い。皮疹だけでなく、リンパ節腫脹、発熱、異型リンパ球の出現、好酸球増多、肝障害、腎障害などの症状を認め、原因薬剤中止後も、しばしば皮疹や臓器障害が遷延する。近年、発症後2~4週後にHHV-6の再活性化を生じることが判明し、薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した新たな病態として認識されている (次ページ図1)^{1,2)}。

DIHSの病態におけるHHV-6の役割

DIHSの経過中にみられるHHV-6の再活性化が、DIHSの病態に実際にどのように関わっているのかについては、いまだ不明な点が多いが、いくつかの報告がみられる。

Tohyamaらは、DIHSの原因薬剤により全身症状を伴う薬疹を発症した100症例について、HHV-6再活性化群 (62症例) とHHV-6非再活性化群 (38症例) に分けて比較検討した³⁾。その結果、再活性化群では、発熱期間が有意に延長し、リンパ節腫脹、白血球増多、異型リンパ球出現、重篤な肝機能障害が高頻度に見ら

表. 薬剤性過敏症候群Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) 診断基準 (2005)

概念
高熱と臓器障害を伴う薬疹で、薬剤中止後も遷延化する。多くの場合、発症後2~3週間後にHHV-6の再活性化を生じる
主要所見
1. 限られた薬剤投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。多くの場合紅皮症に移行する
2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する
3. 38度以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常: a, b, cのうち1つ以上
a. 白血球増多 (11,000/mm ³ 以上)
b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
c. 好酸球増多 (1,500/mm ³ 以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6の再活性化
典型 DIHS: 1~7すべて
非典型 DIHS: 1~5すべて、ただし4に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる
参考所見
1. 原因薬剤は、抗けいれん剤、ジアフェニルスルホン、サラゾスルファピリジン、アロプリノール、ミノサイクリン、メキシレチンであることが多く、発症までの内服期間は2週から6週間が多い
2. 皮疹は、初期には紅斑丘疹型、多形紅斑型で、後に紅皮症に移行することがある。顔面の浮腫、口囲の紅色丘疹、膿疱、小水疱、鱗屑は特徴的である。粘膜には発赤、点状紫斑、軽度のびらんがみられることがある
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる
4. HHV-6の再活性化は、①ベア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍 (2管) 以上の上昇、②血清 (血漿) 中のHHV-6 DNAの検出、③末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ベア血清は発症後14日以内と28日以降 (21日以降で可能な場合も多い) の2点にすると確実である
5. HHV-6以外に、サイトメガロウイルス、HHV-7、EBウイルスの再活性化も認められる
6. 多臓器障害として、腎障害、糖尿病、脳炎、肺炎、甲状腺炎、心筋炎も生じうる

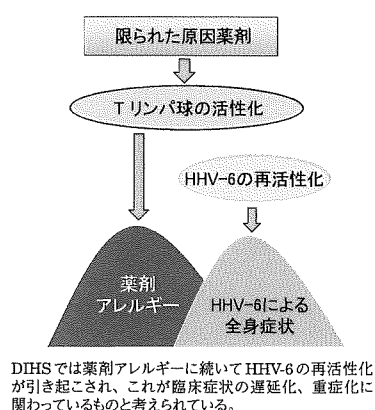


図1. DIHSの病態仮説

れることが明らかになった。さらに、腎機能障害を伴った10症例、生命予後不良であった5症例は、全例がHHV-6再活性化群に属していた。これらの結果は、HHV-6の再活性化がDIHSの臨床症状の遅延化、重症化に密接に関連することを示している。また、DIHSの経過中に腎不全を発症した症例についての検討で、尿管管上皮へのHHV-6の感染が明らかとなり、DIHSにおける腎障害にHHV-6が直接関与している可能性が示されている⁴⁾。

DIHSにおけるHHV-6再活性化機序

1) HHV-6再活性化とTARC

DIHSでは、HHV-6の再活性化に先行してTh2型ケモカインのTARCが急性期の血清中で著しく高値となることが知られている^{5,6)}。そこで臨床的にDIHSが疑われた41症例について、HHV-6再活性化を伴った群(30症例)とHHV-6再活性化を伴わなかった群(11症例)に分けて、急性期のTARC値を比較したところ、HHV-6再活性化群においてTARCが有意に高いことが判明した(図2)⁶⁾。この結果はTARCの上昇とHHV-6再活性化との間に何らかの関連がある可能性を示唆している。現時点では推測の域を出ないが、TARCの上昇によりTh2細胞やTregが誘導され、その結果生じた免疫変調がHHV-6再活性化を誘発する可能性や、HHV-6遺伝子がヒトのケモカインレセプターホモログをコードしていることから⁷⁾、ウイルス由来のケモカインレセプターにTARCが作用して再活性化の引き金となっている可能性などが考えられている。

2) DIHSにおけるHHV-6レセプターの発現

生体内ではHHV-6は、単球や骨髓前駆細胞などに潜伏感染し、再活性化に伴いCD4⁺T細胞に感染して増殖することが知られている。近年、Moriらのグループは、CD4⁺T細胞上のCD134がHHV-6の細胞内侵入を媒介する受容体であることを明らかにした⁸⁾。そこで、DIHS患者のCD4⁺T細胞におけるCD134の発現動

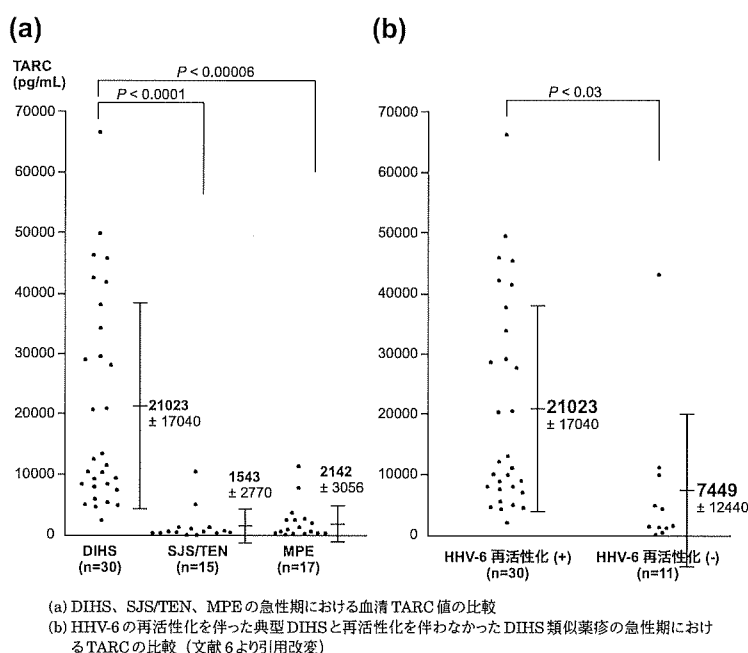


図2. DIHS急性期における血清TARCの上昇

態を経時的に解析した結果、DIHS急性期にCD134の発現が有意に亢進することが判明した。このCD134の発現亢進がDIHS急性期におけるHHV-6の生体内での感染拡大にかかわっているものと考えられている。

おわりに

1990年代にHHV-6の再活性化を伴う重症薬疹としてDIHSという新しい疾患概念が提唱されたことは記憶に新しい。この発見がブレイクスルーとなり、古くから推測されていた「薬疹とヘルペスウイルスとのかわり」が改めてクローズアップされるようになった。しかし、DIHSにおけるHHV-6の再活性化機構や、HHV-6がDIHSの病態形成に果たす役割についてはいまだ不明な点が多く、今後解明すべき課題である。

参考文献

- 1) Suzuki Y, *et al.*, Arch Dermatol 134: 1108-1112, 1998
- 2) Tohyama M, *et al.*, Arch Dermatol 134: 1113-1117, 1998
- 3) Tohyama M, *et al.*, Br J Dermatol 157: 934-940, 2007
- 4) Miyashita K, *et al.*, Acta Derm Venereol 96: 114-115, 2016
- 5) Ogawa K, *et al.*, J Dermatol Sci 69: 38-43, 2013
- 6) Ogawa K, *et al.*, Br J Dermatol 171: 425-427, 2014
- 7) Lusso P, J Clin Virol 37 Suppl 1: S4-10, 2006
- 8) Tang H, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 110: 9096-9099, 2013

奈良県立医科大学皮膚科
浅田秀夫

<特集関連情報>

HHV-6のヒトゲノムへの挿入 —ciHHV-6—

HHV-6ゲノム挿入とは

HHV-6のヒトゲノムへの挿入は、末梢血サンプルでのHHV-6感染のスクリーニングの過程で、高コピー数のウイルスが検出されたことを契機として発見された。FISH法でヒト染色体にHHV-6ゲノムが挿入されていることが確認され、chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6) と呼ばれるようになった。化学療法中、臓器移植の患者や免疫不全症のようにウイルスの再活性化が危惧される場合に同定されていたが、現在は、一般健常人の中に存在することがわかっており、欧米で一般人口の1%，日本人ではやや少なく0.21%に見つかる¹⁾。親子、兄弟例もあり、生殖細胞系列を通して遺伝するので、inherited ciHHV-6 (iciHHV-6) と呼ばれている。HHV-6A/Bともに同定されるが、HHV-6Aの頻度がやや高い。

確定診断は、末梢血サンプルでのウイルスゲノムのPCR産物をプローブとしたFISH法でなされることが多い(図)。FISH法では、染色体に挿入されていることだけでなく、挿入染色体の種類や挿入部位もわかる。生殖細胞系列において挿入されているので、通常のHHV-6感染症においては検出されないような、血液以外の爪や毛髪のような体細胞でもPCRが陽性になるので、ciHHV-6の診断に活用される。

HHV-6ゲノム挿入のメカニズム

FISH法で確認すると、ほぼすべてのciHHV-6の症例で、ウイルスゲノムはテロメア領域に挿入されている。ヒトテロメア配列はTTAGGGの繰り返しで構成されているが、HHV-6ウイルスゲノムの両端にあるterminal direct repeat (DR) 内にもテロメアリピート様繰り返し配列 (telomere-repeat-like sequence: TRS) が2カ所ずつ存在する。ciHHV-6のゲノムDNAでは、挿入染色体のサブテロメア配列とウイルスゲノムとにそれぞれプライマーを設計することで結合部をPCR増幅することができる。その配列解析により、ヒトゲノムとウイルスゲノムとはテロメアリピートを介して結合していることが証明された^{2,3)}。挿入されて

いるウイルスゲノムは必ずしも全長ではなく、また、1コピーとは限らず複数コピーの症例もみられるが、ヒトゲノムとの接点は必ずDR内のテロメアリピートの位置である。

これらのことから、ciHHV-6におけるウイルスゲノムは、相同組換え、もしくは相同性を利用した他のDNA修復経路によりヒトテロメア領域に挿入されていると考えられる。テロメア領域には常に宿主ゲノムDNAの断端が存在するが、ループを形成しDNA修復反応から保護されており、相同組換えは抑制されている。一方、DNAの末端はDNA複製に不利な構造をしており、テロメアリピート長は複製回数依存性に短縮する。このようなテロメア短縮、もしくはそれ以外の何らかの理由でテロメアリピートが保護されず剥き出しになったときに、DNA末端として認識され、その時に核内に近接してウイルスゲノムが存在すると、相同性を利用したDNA修復経路が作用し、いわば「誤修復」されることが挿入の原因であることが示唆される。

また、ヒトテロメアとウイルスゲノムが結合された後は、ウイルスゲノムが染色体末端となるわけであるが、ウイルスゲノムには都合の良いことに、別のTRS配列も備えられており、それを染色体末端として利用して再び安定化させているようである。

ゲノム挿入は高頻度に行っているのか？

ciHHV-6は生殖細胞系列で発見されることがほとんどであるが、腫瘍で検出された報告も散見され、体細胞レベルでウイルス挿入は起きている。ヒト細胞株を用いて、新規挿入を人工的に再現したデータも報告されているが、その効率は高くはない²⁾。挿入により細胞増殖に有利に作用するわけではないため、通常は検出されていないようである。

興味深いことに、FISHレベルで報告されている症例報告をみると、挿入染色体の種類は比較的限定されている。とくに22番染色体長腕(22q)末端に挿入されている症例が多い。この事実から、(1) HHV-6A/Bともに22qが多いので、HHV-6が何らかの理由で22qのテロメアに挿入されやすいのか、それとも、(2) 太古の昔に起こったウイルスゲノムの挿入が、一般集団に拡散したことによる創始者効果なのか、という疑問が生じる。そこで、22qの末端部に近い遺伝的マーカーを利用して、22qに挿入されているciHHV-6症例のハプロタイプ解析を行ったところ、HHV-6A/Bそれぞれで多くの症例が同じハプロタイプを示し、共通祖先に由来することが明らかとなった⁴⁾。22q以外でも挿入染色体が比較的限定されているのも、創始者効果を反映しているものと思われる。ゲノム挿入は実際には稀な出来事であるが、無害なので一般集団に拡散して、いわばゲノム多型のような状態になっているようである。

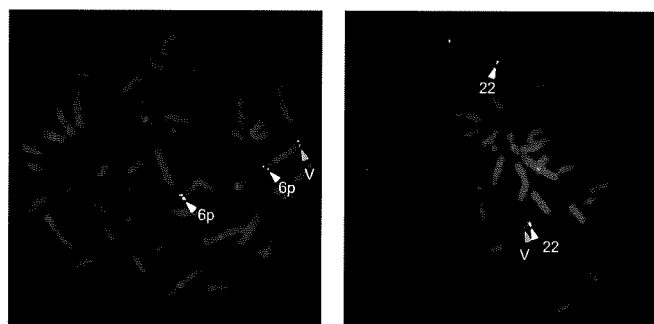


図. FISH法によるciHHV-6の同定 (▲: ウイルス、▷: 染色体マーカー)

ゲノム挿入は表現型に影響するのか？

ciHHV-6 症例の HHV-6 感染に対する免疫寛容や、突発性発疹の臨床経過への影響などが想像できるが、そのような報告はあまりないようである。挿入部位がテロメア近傍であることもあり、内在性レトロウイルス等と同様に、ゲノムがメチル化されて遺伝子発現が抑制されていることが予想される。ciHHV-6 由来の細胞株から、ウイルスが再活性化したという報告は散見される。特殊な条件下においては、一部のウイルス遺伝子、タンパク質が発現するのかもしれない。

一般の疾患としては、狭心症との関連が報告されたが続報はなく、多因子遺伝病の単なる連鎖マーカーとして作用しただけかもしれない。最近、ciHHV-6 症例に習慣流産が多いというデータが得られた⁵⁾。ウイルスの再活性化が流産に関与する可能性、テロメアへの挿入が減数分裂における対合に不都合となる可能性等が考えられる。一方で、習慣流産の罹患アリルは遺伝的適応度が低く、淘汰されやすいことを考えると、さらに症例数を増やした検討も今後の課題である。

おわりに

ciHHV-6 のゲノム挿入が塩基レベルで解明されてから 10 年が経つが、いつどこで何がきっかけでウイルスゲノムがテロメアに挿入されるのかは未解明のままである。種々のモデル系が利用できるようになった昨今、今後のこの分野の研究の進展が楽しみである。

謝辞

ciHHV-6 の共同研究でお世話になった藤田医科大学医学部小児科の吉川哲史教授、河村吉紀講師、三浦浩樹助教、医療科学部臨床検査学科の大江瑞恵准教授に深謝致します。

- 1) Tanaka-Taya K, *et al.*, J Med Virol 73 (3): 465–473, 2004
- 2) Arbuckle JH, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 107 (12): 5563–5568, 2010
- 3) Ohye T, *et al.*, Sci Rep 4: 4559, 2014
- 4) Kawamura Y, *et al.*, J Gen Virol 98 (7): 1823–1830, 2017
- 5) Miura H, *et al.*, J Infect Dis, in press

藤田医科大学総合医科学研究所
分子遺伝学研究部門
倉橋浩樹

<速報>

新型コロナウイルス感染症における積極的疫学調査の結果について（第 2 回）（2020 年 10 月 5 日時点: 暫定）

本報告は、厚生労働省健康局結核感染症課名にて協力依頼として発出された、感染症法第 15 条第 1 項の規定に基づいた積極的疫学調査（健感発 0220 第 3 号、令和 2 年 2 月 20 日; <https://www.mhlw.go.jp/content/>

10900000/000598774.pdf) に基づいて集約された、各自治体・医療機関から寄せられた新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の退院患者の情報に関する、第 2 回目の暫定的なまとめである。本まとめは、前回 6 月 3 日時点の結果 (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/9803-487p01.html>) に対して、新たに加わった情報を含めて分析したもので、10 月 5 日時点の状況となる。なお、対象については、COVID-19 として入院し、退院した者（死亡退院を含む）との定義を満たす者であって、それ以上の層別に沿って選定していないことに注意されたい。

COVID-19 患者 396 例のデータを集計した（前回より 211 例のデータを追加）。入院開始日は 2020 年 1 月 25 日～9 月 2 日までで（ $n=393$ 、不明 3 を除く）、入院期間は中央値 13.0 日（四分位範囲 8.0–19.0 日、 $n=359$ 、全 396 例から入院中 6 例および入院期間不明 31 例を除く）であった。感染確認の経緯として、国内確認 362 例（91%）に加え、チャーター便による帰国 5 例（1%）、ダイヤモンド・プリンセス号乗船者 29 例（7%）が含まれた。転帰は、生存退院 357 例（90%）、死亡退院 25 例（6%）、入院中で軽快傾向を認める症例 14 例（4%）であった。性別は男性 211 例（53%）、女性 185 例（47%）で、年齢は中央値 48.0 歳（四分位範囲 28.0–

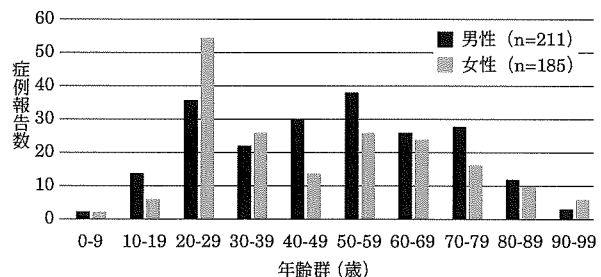


図. 新型コロナウイルス感染症退院患者の性別年齢別症例報告数 (n=396)

表 1. 新型コロナウイルス感染症退院患者の基礎疾患等背景

基礎疾患等背景あり	142	(36%)
高血圧	63	(16%)
糖尿病	44	(11%)
脂質代謝異常症	38	(10%)
喫煙歴	33	(8%)
喘息	19	(5%)
悪性腫瘍	13	(3%)
腎疾患	8	(2%)
COPD	6	(2%)
脳血管疾患	5	(1%)
心血管疾患	4	(1%)
肝疾患	1	(0%)
なし	249	(63%)
不明	5	(1%)
計	396	(100%)

表2. 新型コロナウイルス感染症退院患者にみられた症状および合併症 (n=396)

症状		発症時		入院時		全経過	
症状	発熱	217	(55%)	101	(26%)	266	(67%)
	呼吸器症状	141	(36%)	116	(29%)	225	(57%)
	咳嗽	94	(24%)	69	(17%)	152	(38%)
	息切れ・呼吸苦	23	(6%)	50	(13%)	82	(21%)
	咽頭痛	56	(14%)	19	(5%)	81	(20%)
	消化器症状	26	(7%)	39	(10%)	81	(20%)
	下痢	13	(3%)	14	(4%)	39	(10%)
	食欲不振	8	(2%)	26	(7%)	49	(12%)
	悪心・嘔吐	5	(1%)	6	(2%)	14	(4%)
	腹痛	2	(1%)	2	(1%)	5	(1%)
	倦怠感	57	(14%)	32	(8%)	93	(23%)
	頭痛	35	(9%)	18	(5%)	63	(16%)
	鼻汁	21	(5%)	18	(5%)	35	(9%)
	味覚異常	21	(5%)	40	(10%)	73	(18%)
	嗅覚異常	21	(5%)	40	(10%)	68	(17%)
	関節痛	15	(4%)	10	(3%)	22	(6%)
	筋肉痛	7	(2%)	2	(1%)	10	(3%)
	意識障害	0	(0%)	1	(0.3%)	1	(0.3%)
合併症	ARDS	0	(0%)	0	(0%)	11	(3%)
	急性腎障害	0	(0%)	0	(0%)	6	(2%)
	人工呼吸器関連肺炎	0	(0%)	0	(0%)	3	(1%)
	細菌性肺炎	0	(0%)	0	(0%)	1	(0.3%)
	カテーテル関連血流感染	0	(0%)	0	(0%)	1	(0.3%)

65.0歳)であった。年齢群別では20代が91例(23%)と最も多く、50代64例(16%)、60代50例(13%)等に分布した(前ページ図)。妊婦は1例であった。

基礎疾患として、高血圧63例(16%)、糖尿病44例(11%)、脂質代謝異常症38例(10%)、喘息19例(5%)、悪性腫瘍13例(3%)、腎疾患8例(2%)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)6例(2%)などが挙げられ、喫煙歴は33例(8%)で認められた(前ページ表1)。何らかの基礎疾患を有した症例は142例(36%)であった。

発症時の症状として、発熱217例(55%)、呼吸器症状141例(36%)、倦怠感57例(14%)、頭痛35例(9%)、消化器症状26例(7%)、鼻汁21例(5%)、味覚異常21例(5%)、嗅覚異常21例(5%)、関節痛15例(4%)、筋肉痛7例(2%)の順に多くみられた(表2)。入院時の症状は、呼吸器症状116例(29%)、発熱101例(26%)、味覚異常40例(10%)、嗅覚異常40例(10%)、消化器症状39例(10%)、倦怠感32例(8%)、頭痛18例(5%)、鼻汁18例(5%)、関節痛10例(3%)、筋肉痛2例(1%)、意識障害1例(0.3%)であった。入院中、19例(5%)において合併症の記載があり、その内訳は、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)11例(3%)、急性腎障害6例(2%)、人工呼吸器関連肺炎3例(1%)、細菌性肺炎1例(0.3%)、カテーテル関連血流感染1例(0.3%)であり、このうち14例が死亡した。なお、本報告における無症状病原体保有者は55例(14%)であった。

入院時(入院日の前後3日を含む期間)の主な血

液・生化学検査値を次ページ表3に示す。血液検査において、60歳以上の年齢群ではリンパ球割合およびリンパ球数の低い傾向が認められた。生化学検査のうち、LDHは、60歳以上で中央値234.5 U/Lと基準値の範囲をやや超えていた。CRPは、全症例で中央値0.5mg/dLであり、60歳以上で中央値2.4mg/dLとやや高かった。総ビリルビン、ALP、血中尿素窒素については概ね基準値の範囲内であった。

画像所見について、6月時点で集められた263例を確認した。入院時(入院日の前後3日を含む期間)にCTが撮像された165例のうち異常所見の認められた132例(80%)について、異常所見の分布を次ページ表4に示す。異常所見は、5肺葉55例(42%)におよび、最も大きい陰影のサイズは3cmから肺葉の50%未満を占める場合が最も多かった70例(53%)。また、異常陰影は、両側肺野110例(83%)、末梢性123例(93%)に認められ、特に左下葉115例(87%)、右下葉113例(86%)と、下葉優位に分布していた。陰影所見として、すりガラス陰影(ground-glass opacity)132例(100%)、気管支透亮像(air bronchogram)86例(65%)、気管支拡張81例(61%)、胸膜下線状影(subpleural line)68例(52%)、メロンの皮様所見(crazy-paving pattern)66例(50%)が多く認められた(14ページ表5)。これらの異常所見は、60歳以上の年齢群においてより高い割合を示した。

全396例のうち、対症療法ではなくCOVID-19への直接的な効果を期待して140例(35%)で抗ウイルス薬投与等の治療介入が行われていた。投与薬剤の内訳

表3. 新型コロナウイルス感染症退院患者の入院時の血液学・生化学検査値

	合計 (n=348)			60歳以上 (n=108)			60歳未満 (n=240)			基準値
	症例数	中央値	(四分位範囲)	症例数	中央値	(四分位範囲)	症例数	中央値	(四分位範囲)	
血液学検査										
白血球数(/μL)	326	5,000	(4,095-6,300)	102	5,500	(4,695-7,200)	224	4,900	(3,900-6,053)	3,300-8,600
好中球の割合(%)	296	62	(53-71)	87	70	(61-77)	209	59	(50-68)	35-73
リンパ球の割合(%)	308	27	(20-36)	90	21	(14-28)	218	30	(23-40)	20-51
リンパ球数(/μL)	307	1,310	(973-1,728)	90	1,139	(819-1,561)	217	1,368	(1,034-1,820)	
赤血球数(10 ⁶ /μL)	305	473	(436-513)	92	445	(399-490)	213	486	(451-521)	M: 435-555 F: 386-492
ヘモグロビン(g/dL)	239	14.3	(13.3-15.3)	78	13.9	(12.1-14.8)	161	14.4	(13.6-15.6)	M: 13.7-16.8 F: 11.6-14.8
ヘマトクリット(%)	266	41.9	(38.9-45.2)	84	40.4	(36.3-43.0)	182	42.8	(39.5-46.1)	M: 40.7-50.1 F: 35.1-44.4
血小板数(10 ⁴ /μL)	319	23.4	(17.6-47.8)	98	21.9	(16.3-34.6)	221	24.3	(19.1-128.5)	15.8-34.8
生化学検査										
総タンパク(g/dL)	280	7.2	(6.8-7.5)	85	6.8	(6.4-7.2)	195	7.3	(7.0-7.6)	6.6-8.1
アルブミン(g/dL)	295	4.2	(3.7-4.5)	89	3.6	(3.2-4.1)	206	4.3	(4.0-4.5)	4.1-5.1
総ビリルビン(mg/dL)	284	0.6	(0.4-0.7)	82	0.6	(0.5-0.8)	202	0.6	(0.4-0.7)	0.4-1.5
γ-GTP(IU/L)	256	26.0	(16.0-50.0)	78	28.0	(18.0-51.3)	178	26.0	(16.0-49.3)	M: 13-64 F: 9-32
AST(IU/L)	319	23.0	(19.0-33.0)	99	29.0	(21.0-41.0)	220	22.0	(18.0-29.0)	13-30
ALT(IU/L)	318	20.0	(14.0-32.3)	98	21.5	(17.0-32.0)	220	20.0	(14.0-33.0)	M: 10-42 F: 7-23
LDH(IU/L)	312	188.0	(161.0-245.8)	96	234.5	(189.0-317.5)	216	178.0	(152.0-206.0)	124-222
ALP(IU/L)	278	192.0	(160.0-245.0)	76	211.5	(170.5-270.3)	202	185.0	(157.8-232.5)	106-322
血中尿素窒素(mg/dL)	298	12.2	(9.8-15.1)	93	15.5	(12.6-20.5)	205	11.1	(9.1-13.2)	8-22
クレアチニン(mg/dL)	293	0.8	(0.6-0.9)	90	0.8	(0.7-1.0)	203	0.7	(0.6-0.9)	M: 0.65-1.07 F: 0.46-0.79
CRP(mg/dL)	312	0.5	(0.1-2.6)	96	2.4	(0.6-7.3)	216	0.3	(0.1-1.1)	0.00-0.14
ナトリウム(mEq/L)	308	140.0	(137.0-141.0)	94	138.0	(136.0-141.1)	214	140.0	(138.0-141.0)	138-145
カリウム(mEq/L)	308	4.0	(3.8-4.2)	94	4.1	(3.8-4.3)	214	4.0	(3.8-4.2)	3.6-4.8
塩素(mEq/L)	300	103.3	(101.0-105.0)	89	102.0	(100.0-104.5)	211	104.0	(102.0-105.7)	101-108

表4. 新型コロナウイルス感染症退院患者の入院時CT検査における異常所見の分布

	合計 (n=132)		60歳以上 (n=58)		60歳未満 (n=74)	
	症例数	割合	症例数	割合	症例数	割合
異常所見のある肺葉数						
1	16	12%	4	7%	12	16%
2	22	17%	8	14%	14	19%
3	13	10%	5	9%	8	11%
4	26	20%	11	19%	15	20%
5	55	42%	30	52%	25	34%
最も大きい陰影のサイズ						
1 cm未満	6	5%	0	0%	6	8%
1-3 cm	30	23%	11	19%	19	26%
3 cm-肺葉の50%未満	70	53%	30	52%	40	54%
肺葉の50%以上	26	20%	17	29%	9	12%
部位						
右上葉	84	64%	43	74%	41	55%
右中葉	75	57%	39	67%	36	49%
右下葉	113	86%	52	90%	61	82%
左上葉	91	69%	44	76%	47	64%
左下葉	115	87%	51	88%	64	86%
両側肺野	110	83%	53	91%	57	77%
片側肺野のみ	21	16%	5	9%	16	22%
中枢肺野のみ	0	0%	0	0%	0	0%
末梢肺野のみ	123	93%	51	88%	72	97%
中枢および末梢肺野	9	7%	7	12%	2	3%

は、シクレソニド82例、ファビピラビル72例、ロピナビル/リトナビル21例、ナファモスタット4例、ヒドロキシクロロキン硫酸塩3例、レムデシビル2例等であり(次ページ表6)、このほか6例でステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1例、シベレスタット1例、これら2剤の使用1例、薬剤不明3例)が実施されていた。治療薬投

与の割合について、60歳以上の症例(53%)は60歳未満の症例(27%)よりも高く、基礎疾患を有する症例(56%)は、基礎疾患のない症例(24%)よりも高かった。呼吸器への治療介入として、酸素投与は59例(15%)に実施され、その投与方法は、マスク22例、カニューラ8例、リザーバマスク8例、人工呼吸器16例、体外式膜型人工肺(ECMO)2例であった。酸素

表5. 新型コロナウイルス感染症退院患者の入院時CT検査における陰影所見等の種類

	合計 (n=132)		60歳以上 (n=58)		60歳未満 (n=74)	
すりガラス様陰影 (Ground-glass opacity)	132	100%	58	100%	74	100%
浸潤影 (Consolidation)	30	23%	17	29%	13	18%
気管支透亮像 (Air bronchogram)	86	65%	44	76%	42	57%
メロンの皮様所見 (Crazy-paving pattern)	66	50%	31	53%	35	47%
胸膜下線状影 (Subpleural line)	68	52%	40	69%	28	38%
気管支壁肥厚	38	29%	23	40%	15	20%
気管支拡張	81	61%	43	74%	38	51%
空洞	0	0%	0	0%	0	0%
CT halo sign	16	12%	6	10%	10	14%
Reversed halo sign	1	1%	0	0%	1	1%
その他の所見						
胸水	2	2%	2	3%	0	0%
肺門縦隔リンパ節腫大	1	1%	1	2%	0	0%
胸膜肥厚	2	2%	2	3%	0	0%
心嚢液	2	2%	2	3%	0	0%
肺気腫	11	8%	9	16%	2	3%
肺線維症	0	0%	0	0%	0	0%

表6. 新型コロナウイルス感染症退院患者に対し入院中に実施された治療介入

	治療薬投与 ¹⁾	酸素投与 ²⁾	人工呼吸管理
全症例 (n= 396)	140 (35%)	59 (15%)	18 (5%)
60歳以上 (n= 125)	66 (53%)	46 (37%)	17 (14%)
未満 (n= 271)	74 (27%)	13 (5%)	1 (0.4%)
基礎疾患 ³⁾ あり (n= 143)	80 (56%)	42 (29%)	15 (10%)
なし (n= 249)	59 (24%)	16 (6%)	3 (1%)

1) シクレソニド 82例、ファビピラビル 72例、ロビナビル／リトナビル 21例、ナファモスタット 4例、ヒドロキシクロキシン硫酸塩 3例、レムデシビル 2例、イベルメクチン 1例、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 2例（重複を含む）

2) マスク 22例、カニューラ 8例、リザーバー 8例、人工呼吸器 16例、ECMO 2例、方法不明 3例

3) 不明 4例を除く。

投与の実施割合について、60歳以上の症例（37％）は60歳未満の症例（5％）よりも高く、基礎疾患のある症例（29％）は、基礎疾患のない症例（6％）より高い値を示した。侵襲的な人工呼吸管理についても同様であった。

謝辞：本調査にご協力いただいております各自治体関係者の皆様、医療関係者の皆様、および画像読影にご協力いただきました徳島大学放射線科・音見暢一先生に心より御礼申し上げます。本稿は、次の医療機関からお送りいただいた情報を基にまとめています。

旭川医科大学病院 阿蘇医療センター 伊勢崎市民病院 医療法人弘仁会板倉病院 医療法人社団誠馨会 セコメディック病院 白杵市医師会立コスモス病院 愛媛大学医学部附属病院 邑楽館林医療事務組合公立館林厚生病院 大分県厚生連鶴見病院 大分県立病院 大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター 大阪府済生会中津病院 大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター 川崎市立多摩病院 九州大学病院 久留米大学病院 国立国際医療研究センター病院 国立病院機構大分医療センター 国立病院機構九州医療センター 国家公務員共済組合連合会東京共済病院 JA秋田厚生連由利組合総合病院 JA岐阜厚生連中濃厚

生病院 JA北海道厚生連遠軽厚生病院 JA北海道厚生連俱知安厚生病院 静岡市立静岡病院 静岡市立清水病院 社会医療法人共愛会戸畑共立病院 社会医療法人関愛会佐賀関病院 社会医療法人天神会新古賀病院 社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院 市立旭川病院 市立宇和島病院 市立札幌病院 市立東大阪医療センター 地域医療機能推進機構船橋中央病院 帝京大学医学部附属溝口病院 鳥取県立厚生病院 鳥取大学医学部附属病院 富岡地域医療企業団公立富岡総合病院 名古屋大学医学部附属病院 奈良県立医科大学附属病院 日本赤十字社石巻赤十字病院 日本赤十字社医療センター 日本赤十字社熊本赤十字病院 日本赤十字社静岡赤十字病院 日本赤十字社仙台赤十字病院 日本赤十字社八戸赤十字病院 日本赤十字社福島赤十字病院 羽島市民病院 平塚市民病院 福島県立医科大学附属病院 りんくう総合医療センター その他（50音順）

国立感染症研究所
感染症疫学センター