



福岡医発第314号(地)

令和4年4月25日

各医師会長 殿

福岡県医師会

会長 蓮澤浩明

(公印省略)

「病原微生物検出情報（2022年3月号）」の送付について

今般、標記の件につきまして、日本医師会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

日医発第 188 号（健Ⅱ）
令和 4 年 4 月 1 1 日

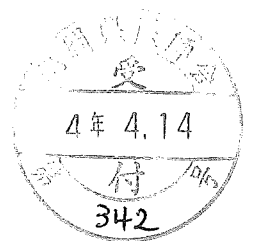
都道府県医師会
感染症危機管理担当理事 殿

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

「病原微生物検出情報」の 2 0 2 2 年 3 月号＜特集：トキソプラズマ症＞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.43 No. 3 (No.505)

2022年 3 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

レセプトデータを用いた日本国内でのトキソプラズマ症発生動向の推定 3, 沖縄県でのトキソプラズマ症の現状 4, 国内での食肉を介したトキソプラズマのリスク 5, トキソプラズマ等の寄生原虫が検出された鯨肉喫食による都内有症事例 6, 海外で新しく見出されてきた貝類のトキソプラズマ汚染の現状と感染源としての可能性 8, 日本での先天性トキソプラズマ症の現状 9, 眼トキソプラズマ症 11, トキソプラズマ症のPCR診断 12, トキソプラズマの新たな治療薬開発 13, トキソプラズマ感染とげっ歯類の行動変容とヒトの精神・神経疾患 14, トキソプラズマの遺伝的多様性 16, 先天性トキソプラズマ & CMV 感染症患者会「トーチの会」活動 17, 那覇市立病院での SARS-CoV-2 オミクロン株感染とみなされた初期入院症例 19, 沖縄県での SARS-CoV-2 オミクロン株症例の疫学調査報告 22, COVID-19 陽性者宿泊療養施設職員のおミクロン株感染 24, 単科精神科病院療養病棟での COVID-19 集団感染事例の血清疫学調査 (第三報) 26, SARS-CoV-2 オミクロン株スクリーニング PCR 法の検出感度の違い 28, NESID 病原体検出情報に報告された COVID-19 と疑い症例から検出された病原体 30

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＞ トキソプラズマ症

トキソプラズマ症は、トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) という寄生性原生生物 (原虫) が引き起こす感染症である。ヒトに対する感染率は国や年齢などによって異なるが、世界的にみると全人類の 1/3 以上が感染しているとされる。ブラジル、フランス、インドネシアなどで特に感染率が高い。わが国における感染率は不明であるが、5-10% 程度であろうと考えられている (本号 3 & 4 ページ)。なお本疾患は、感染症法に基づく感染症発生動向調査 (NESID) の対象疾患には指定されていない。一方、トキソプラズマは家畜に対する病原体として重要であり、家畜伝染病予防法により規定される届出伝染病 (対象動物：めん羊、山羊、豚、いのしし) の 1 つとして指定されている (本号 5 ページ)。

病原体

トキソプラズマは幅 2-3 μm 、長さ 5-7 μm の楕円～三日月形をした単細胞生物である (図 1)。偏性細胞内寄生性で宿主細胞内でのみ増殖できる。トキソプラズマの生活環 (図 2) は終宿主であるネコ科動物の腸管内での有性生殖と (図 2 右)、中間宿主であるヒトや家畜、野生動物などすべての温血脊椎動物内での無性生殖のステージからなる (図 2 左)。

中間宿主への感染は、他の中間宿主に形成された組織シスト (図 2 e) または終宿主であるネコ科動物の糞便とともに外界へ排出されたオーシスト (a) を経

口摂取することによる。摂取されたトキソプラズマは、消化管壁から中間宿主内に侵入し、活発に増殖する (b)。急性感染期に宿主が妊娠中であれば原虫が胎盤を通過して胎児に移行することもある (f)。宿主側の免疫応答が開始されると、トキソプラズマは主に中枢神経系や筋肉中で組織シストと呼ばれる安定した壁 (シスト壁) に覆われた構造をとり (c)、感染を持続する。また組織シスト内における増殖は非常に緩やかであり、抗原虫薬による殺滅も困難である (本号 13 ページ)。ヒトをはじめとする中間宿主が、組織シストを持つ感染中間宿主を摂食することで、トキソプラズマは新たな宿主へと移行し増殖を再開する (e)。

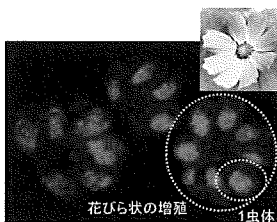
終宿主であるネコ科動物が感染中間宿主を捕食すると (d)、組織シストから原虫が遊離し、雌性および雄性配偶子へと分化する。両者は腸管内で融合し、未成熟オーシストとなり糞便などとともに体外に排出される。未成熟オーシストは外界環境中で成熟する。成熟オーシストは非常に環境耐性が強く、土壌や水中に何年間も安定して生存する (a)。

感染経路と感染対策

以上のように、トキソプラズマの中間宿主であるヒトへの感染経路としては、終宿主であるネコ科動物の糞便から排出されたオーシスト、または中間宿主であるその他の哺乳動物、鳥類の中枢神経、筋肉内に形成

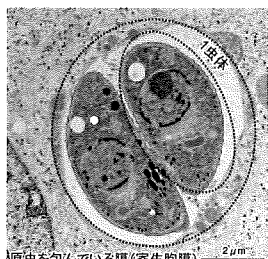
図 1. トキソプラズマの形態

A. Green fluorescent protein (GFP) 遺伝子を導入したトキソプラズマ



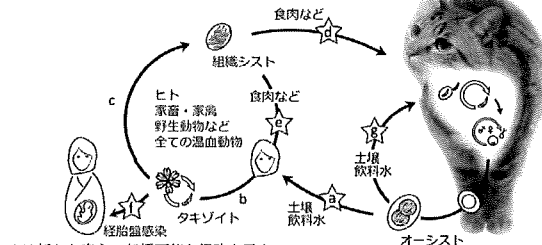
トキソプラズマは宿主細胞内で内生 2 分裂とよばれる独特の 2 分裂を繰り返し、図のように花びら状に増殖する (カラー版はhtml版のIASRをご覧ください)

B. トキソプラズマの電子顕微鏡像



トキソプラズマは宿主細胞内で膜に包まれた状態で分裂、増殖する。写真中央に膜に包まれた原虫が 2 つ確認できる

図 2. トキソプラズマの生活環



☆は新たな宿主に伝播可能な経路を示す

- (a) 感染はネコ科動物から排出されたオーシストを経口摂取することで生じる
- (b) オーシストは体内に侵入し、タキゾイトとして活発に増殖する
- (c) 免疫系の活性化(ヒト)も、抵抗性のある組織シストを形成して内部でブラディゾイトに分化する
- (d) 中間宿主を捕食することで、組織シストがネコ科動物に取り込まれ腸管内で有性生殖が起きる
- (e) 組織シストは中間宿主に摂取されると新たな宿主内で再びタキゾイトとなり増殖する
- (f) 妊娠中に初感染すると、経胎盤感染により胎児に先天性トキソプラズマ症を引き起こす
- (g) 伝播は終宿主であるネコ科動物同士でも可能である

→ は無性生殖、→ は有性生殖を示す

(ベルン大学・松原真博士提供)

(特集つづき)

された組織シストの経口的な摂取、の2つの経路がある。眼瞼結膜からの感染もあるが、空気感染、経皮感染はない。

日本では組織シストを経口摂取する主な感染源として従来豚肉を重要視してきた。その理由は、おそらくブタにおいては、トキソプラズマ感染により特徴的な急性症状を呈するのに対し、他の多くの家畜ではヒトと同じくほとんど無症状であるためであろう。しかしながら、ブタに限らずトキソプラズマはすべての温血動物に感染可能であるため、鯨肉を含めた獣肉や鳥肉の生食や不十分な加熱は常に感染のリスクをとまなう(本号5&6ページ)。ブタ以外の動物においては臨床症状を認めにくいいため、むしろ感染動物の選別が難しく、より注意が必要である。妊婦もしくはその可能性のある方は、肉の生食は控えるとともに、肉を調理する際には、中心部まで十分に加熱することや、まな板を肉用とその他用に分けるなどの対応が必要である。また最近、河川から海へと流れ出たオーシストを貝類が保持し続け、貝類やそれを摂食した海獣類が感染源となる可能性が議論されている(本号8ページ)。

食肉以外にも、水や土壌由来の感染事例が多数認められ、特に水系伝播ではアウトブレイクが報告されるなど、環境からの感染リスクにも注意が必要である。環境からのトキソプラズマ感染は、終宿主であるネコ科動物の糞便に含まれるオーシストにより引き起こされる。オーシストは外環境中で何年間も安定して生存し続け、また次亜塩素酸やエタノールを含む多くの消毒剤に耐性を示す。ガーデニングや農作業など土壌との接触や、井戸水、わき水等の生水の摂取などは感染のリスクを上昇させる。しかし、感染したネコがオーシストを排出するのは、初感染後数日からおよそ2週間までの間のみであり、また排出されたオーシストが成熟し感染能を獲得するまでには少なくとも24時間を要するとされるため、糞便の処理を毎日(24時間以内に)実施することにより感染力のあるオーシストとの接触リスクを下げることができる。妊娠を理由に飼いネコを処分する必要はない。

臨床症状・診断

トキソプラズマ症の臨床症状は感染時期や感染者の健康状態に大きく左右される。診断は臨床症状に加え、血清診断、遺伝子検査が主なものとなる(本号12ページ)。

1. 先天性トキソプラズマ症

妊娠中の女性がトキソプラズマに初感染した場合、トキソプラズマが胎盤を通過して胎児に垂直感染する可能性がある(本号9&17ページ)。胎児への感染率は妊娠末期になるほど上がるが、胎内感染が起こった場合の重症度は妊娠初期ほど高い。胎内感染の転帰は、不顕性から流死産まで様々であり、顕性感染の場合でもその重症度は様々である。先天性トキソプラズマ症は、水頭症、網脈絡膜炎による視力障害、脳内石灰化、精神運動機能障害が4大徴候として知られてい

る。また、先天性トキソプラズマ症は2017年より小児慢性特定疾病の1つに指定された。妊婦の感染を疑う場合、妊婦のIgG、IgM抗体検査やIgGアビディティ(avidity)検査により胎児の感染リスクを評価する。高リスクの場合は、羊水から原虫遺伝子をPCR法で検出することにより胎児感染の有無の診断を試みるが、確実ではない。出生後の診断のためには、移行抗体消失後に児の血清検査を行う。

2. 後天性トキソプラズマ症

(1) 急性感染:健康な人が後天的にトキソプラズマに感染した場合、多くは無症状で経過し、発症した場合は、発熱や倦怠感、リンパ節腫脹などの非特異的な一過性の症状を呈する。

(2) 慢性感染:免疫系の働きにより原虫の活発な増殖が阻害されると、感染は慢性期へと移行する。慢性感染期のトキソプラズマ症は無症状とされるが、近年げっ歯類の行動変容やヒトの統合失調症をはじめとする精神疾患発症のリスクを高める可能性が報告されつつある(本号14ページ)。

(3) 眼トキソプラズマ症:眼に孤発して発症する。症状としては、視力障害、眼痛、羞明などがみられる(本号11ページ)。

(4) 日和見トキソプラズマ感染症:免疫不全者では、慢性感染していたトキソプラズマが再活性化し、脳炎などの重篤な症状を引き起こす。トキソプラズマ脳炎の臨床症状としては意識障害、けいれん、視力障害などが挙げられる。また頭部造影CTやMRIで、病変はリング状の造影として認められる。トキソプラズマ脳炎の診断は、PCRによる髄液からの原虫遺伝子の検出によるが、感度が低く、陰性であっても感染の否定はできない。わが国では、トキソプラズマ脳症はNESIDにおける5類全数届出感染症である後天性免疫不全症候群(AIDS)の23ある指標疾患のうちの1つであり、2020年の国内のAIDS患者において、日本国籍者のうちの1.4%、外国国籍者のうちの6.3%を占めている〔令和2(2020)年エイズ発生動向年報:<https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/nenpo.html>〕。

治療

トキソプラズマ治療薬として海外で使用されるピリメタミンやスルファジアジン、ホリナートなどは、2022年2月現在日本では未承認であるが、トキソプラズマ症および先天性トキソプラズマ症に対する治験が現在進行中である。なお、これらの薬剤は熱帯病治療薬研究班を通して入手可能である(本号9&11ページ)。また、先天性トキソプラズマ症の治療薬として70カ国以上での使用実績を持つスピラマイシンの販売が2018年9月に開始された。スピラマイシンは、先天性トキソプラズマ症の重症化を8割抑制し、また胎児への感染を6割以上防ぐことが報告されており、国内の先天性トキソプラズマ症の治療環境の改善が期待される。

<特集関連情報>

レセプトデータを用いた日本国内におけるトキソプラズマ症発生動向の推定

トキソプラズマ症は、感染症法に規定された感染症とは異なり届出義務がないため、国内における年間発生件数や、症状ごとの発生動向の把握が難しい。国立感染症研究所寄生動物部では、定期的に主要な寄生虫症の発生動向を種々のレセプトデータを用いて推定、監視している。レセプトとは、医療機関が健康保険組合等に提出する診療報酬明細書のことである。レセプトには保険医療機関が傷病名を記載しているため、これを利用して当該疾病の発生状況を把握するなどの活用が始まっている。今回、株式会社JMDC保有のデータベースのうち、2010～2018年の間に蓄積された母集団70万人規模のデータベースから、傷病名にトキソプラズマを含むレセプト〔「疾病及び関連保険問題の国際統計分類第10版 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10)」による細分類でB58.0～B58.9およびP37.1〕を抽出した。しかし、レセプトデータが抽出された母集団は必ずしも日本全人口の性・年齢を正確に反映したものではない。そこで、母集団から抽出された性および年齢別のレセプト件数を、当該年の日本人口の性および年齢の比率に基づいて拡大推計した。

この期間、トキソプラズマ関連のレセプトとして、B58.0 (トキソプラズマ眼障害)、B58.2 (トキソプラズマ髄膜脳炎)、B58.8 (トキソプラズマ症、その他の臓器障害を伴うもの)、B58.9 (トキソプラズマ症、詳細不明)、P37.1 (先天性トキソプラズマ症) の5種の細分類が抽出され、それぞれ順に、眼トキソプラズマ症、トキソプラズマ脳症、播種性トキソプラズマ症、詳細不明 (後述)、先天性トキソプラズマ症を表すものとみなされた。9年間に請求のあったトキソプラズマ関連レセプトは、平均9,604件/年と拡大推計された。この値は、以前厚生労働省から提供を受けた2010～2014年のNDB データのレセプト件数とよく一致していた¹⁾。次にICD-10分類ごとのレセプト件数をみても。眼トキソプラズマ症 (B58.0) (本号11ページ参照) は9年の平均で2,216件 [95%信頼区間: 539-3,894] となり、これも前述のNDBデータとの間に大きな乖離は認められなかった。この値は一見非常に大きく思えるが、諸外国の調査結果も今回の結果を支持できると考えられる。例えば、米国・メリーランド州における眼底検査を用いた調査によると、842名中5名 (0.6%) からトキソプラズマ感染によると思われる脈絡網膜瘢痕が検出できた²⁾。また従来トキソプラズマによる眼障害は、先天性感染の再活性化で生じることが多く、後天性感染で発症することは稀であると考えられてきた。しかし最近コロンビアで行われた調査によると、コロ

ンビアでは5.5%の人に後天的なトキソプラズマ感染によると思われる脈絡網膜瘢痕がみつかり、そのうち20%の人に視力の低下がみられた一方で、先天的なトキソプラズマ感染による瘢痕は0.5%の人にしかみられなかった^{3,4)}。日本においても詳細な調査が必要であると考えられる。先天性トキソプラズマ症 (P37.1) (本号9ページ参照) は、9年間の平均で295件 [95%信頼区間: 226-363] となり、この値も以前のNDBのデータとよく一致していた。諸外国においては、2007年のフランスで272件 (1万人の新生児当たり3.3人に相当)、また、ブラジルで新生児3,000人当たり1人、米国・マサチューセッツ州で新生児10,000人当たり1人などの報告がある⁵⁾。2010～2018年のわが国の年間出生数は平均1,004,475名であるので⁶⁾、1万人の新生児当たり約2.94人となり、諸外国の値とよく一致したものであったが、日本人の抗体陽性率の低さと併せて考えると、諸外国の発生率より若干多いのかもしれない。次に、著者らが後天性トキソプラズマ症の発生件数を代表すると考えているトキソプラズマ髄膜脳炎 (B58.2) であるが、年平均120件 [95%信頼区間: 43-198] であった。また、播種性トキソプラズマ症の発生を反映していると考えられるB58.8 (トキソプラズマ症、その他の臓器障害を伴うもの) は、今回の調査ではほとんど発生がみられず、評価の対象とすることができなかった。B58.9 (トキソプラズマ症、詳細不明) は年平均で6,955件 [95%信頼区間: 5,332-8,578] と、今回の調査では最大のレセプト件数となった。著者らは、この中には妊婦などによるトキソプラズマ抗体検査が相当数含まれているのではないかと推定している。なぜなら、本分類でのみ著しい男女比の偏り (1:4.19) が認められ、さらに妊娠適齢年齢に相当する年齢層に集積していたからである。

最後に、今回の調査から、国内におけるトキソプラズマ症の病状別の割合を算定してみたところ (図)、眼トキソプラズマ症 (B58.0) が84.2% (19,947件)、先天性トキソプラズマ症 (P37.1) が11.2% (2,651件)、トキソプラズマ脳症が4.6% (1,082件) となった (B58.9は除外)。少子高齢化の進展や、抗がん剤治療や臓器移植の増加など、社会情勢の変化にともない後天性トキソ

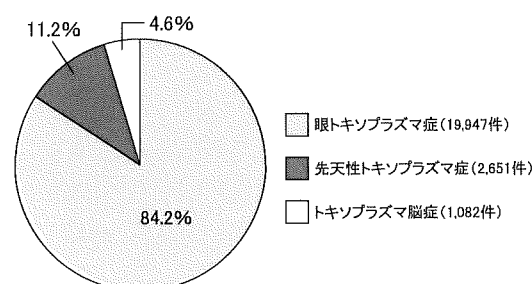


図. わが国におけるトキソプラズマ症の症状別レセプト件数 (2010～2018年)

プラズマ症の発生数の増加の可能性が考えられたが、現在の日本においては、先天性トキソプラズマ症の発生を中心に監視することがより適切であると考えられた。また、今回の解析では、母数が少なく、年よっての振れが大きかったため、より大規模のレセプトデータ収集を行い解析することが発生動向の正確な把握のために重要であると思われた。

参考文献

- 1) 永宗喜三郎, 「レセプト情報解析から見てきた日本におけるトキソプラズマ症の実態」, 第87回日本寄生虫学会大会, 2018
- 2) Smith RE, *et al.*, Am J Ophthalmol 74: 1126-1130, 1972
- 3) de-la-Torre A, *et al.*, Eye 23: 1090-1093, 2009
- 4) de-la-Torre A, *et al.*, Br J Ophthalmol 93: 1001-1004, 2009
- 5) Robert-Gangneux F, *et al.*, Clin Microbiol 25: 264-296, 2012
- 6) 令和2年版厚生労働白書—令和時代の社会保障と働き方を考える—
<https://www.mhlw.go.jp/stf/wp/hakusyo/kousei/19/index.html>

国立感染症研究所寄生動物部
筑波大学生命環境系
永宗喜三郎
国立感染症研究所寄生動物部
森嶋康之

<特集関連情報>

沖縄県におけるトキソプラズマ症の現状

沖縄県ではブタのトキソプラズマ症が毎年発生¹⁾し、家畜の伝染病としてよく知られている。全国の届出数のほぼ100%を本県が占めている¹⁾。発生は主にと畜検査における報告²⁾であり、特徴的な内臓の肉眼所見は、肝臓の白色結節および点状出血、腸間膜リンパ節の腫大および出血である。また、本県では食用のためのヤギの飼養が盛んであるが、2008～2009年にと畜場に搬入されたヤギの抗体陽性率は50%を超えており、抗体陽性を示した個体からはトキソプラズマ原虫 *Toxoplasma gondii* が分離されている³⁾。さらに、県内のヤギ飼育農場において外部導入した初産ヤギの本症による流産も報告されている⁴⁾。全国的にもトキソプラズマ抗体を保有する家畜が確認されており、慢性感染家畜の存在は明らかであるものの⁵⁾、臨床症状や病理学的所見のある急性期の家畜のトキシ

プラズマ症が沖縄県で多く発生する要因は不明である。

このような家畜の感染状況から、豚肉や山羊肉からヒトの本症への感染が危惧されるが、ヒトのトキソプラズマ症は感染症法における届出対象疾病ではないため、感染の実態を把握することは難しい。そこで、県民の *T. gondii* による健康被害について確認するため、県内の小児科122施設、産科・婦人科31施設、眼科64施設に調査票を送付し、2005～2014年にトキソプラズマ症と診断された症例数について調査した。調査票の回収率はそれぞれ64.7%, 58.1%, 58.1%であった。10年間にトキソプラズマ症と診断された症例数は、小児科6例、産科・産婦人科2例、眼科207例であり、県民に *T. gondii* による健康被害が発生していることが判明した。

次に、感染状況を確認するため抗体保有調査を実施した。2009～2013年に県内医療機関、住民健診等で採取された血清1,600検体の抗体検査の結果、すべての年齢階級で陽性を示す検体が確認され、合計で207検体、陽性率は12.9%であった。性別で比較すると、男性18.3% (115/629)、女性9.5% (92/971) であり、男性の陽性率が有意に高い結果となった ($p < 0.05$)。年齢階級別で男女差が認められたのは、40代、50代、60代であった ($p < 0.05$) (図)。また、抗体保有調査の血液採取時に、感染経路推定のため、成人を対象に喫食歴や生活習慣についてアンケート調査を行い、回答が得られた417人 (男性139人、女性278人) から感染リスクの抽出を試みたところ、「山羊肉の生食」、「畑仕事やガーデニング」、「井戸水や川の水を煮沸せずに飲む」で抗体保有と優位な関連があった。一方で「ネコの飼育歴」には優位な関連は認められなかった。以上より、県民は食肉中の組織シストと土壌や環境水中に存在するオーシストの両者から *T. gondii* に感染しているものと考えられた。

終宿主であるネコが *T. gondii* に初感染した時には、オーシストが糞便とともに環境へ排出されることから、ワンヘルスの観点からもネコの感染状況を明ら

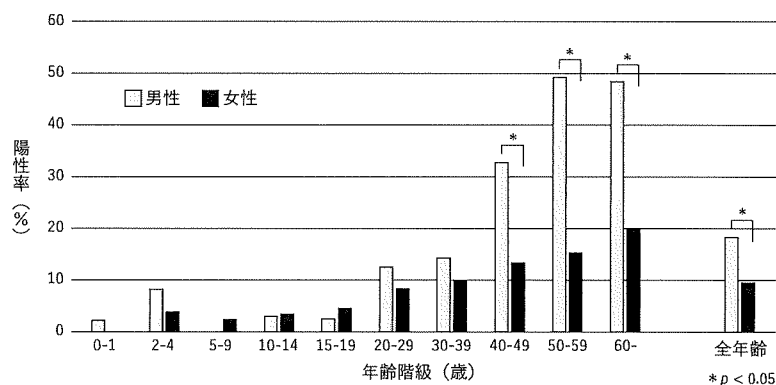


図. 沖縄県におけるトキソプラズマ抗体陽性率と年齢分布, 2009～2013年

にし、トキソプラズマの感染環を把握することは重要である。2011～2013年の野外で生活するネコの抗体保有調査での抗体陽性率は26.9%であった。その際、離島を含む多くの市町村で抗体を保有するネコが存在することが確認され、*T. gondii*は県下に広く存在していることが判明している⁶⁾。この結果は*T. gondii*とヒトや家畜の接触の機会があることを示しており、上述の家畜やヒトの抗体保有率や、ヒトの症例数に関連している可能性があると考えられ、感染環はアクティブであると推察される。

本症への感染リスクを低減させるためには、終宿主、中間宿主それぞれの対策を講じ*T. gondii*の生活環のどこかでサイクルを断つことが必要である。一度環境中に排出されたオーシストの不活化は非常に困難であることから、まずはネコの新規感染を防ぎ、オーシストを排出させないことが重要となる。そして、家畜への主たる感染源は飼養環境中のオーシストであると想定されていることから⁵⁻⁷⁾、農場内ではネコは飼養せず、さらに侵入させないことが対策の1つとなると考えられる⁷⁾。またヒトについては、*T. gondii*は目視では確認できず、食事や畑仕事等の際に見つけることはできないことから、食肉は十分に加熱して食べること、作業の後の手洗いを確実にを行うこと、などが対策として有効である。

参考文献

- 1) 農林水産省, 監視伝染病の発生状況
https://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/kansi_densen/kansi_densen.html (閲覧日 2021/12/22)
 - 2) 厚生労働省, 食肉検査等情報還元調査
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/113-1.html> (閲覧日 2021/12/22)
 - 3) Kyan H, et al., Jpn J Infect Dis 65 (2): 167-170, 2012
 - 4) 荒木美穂ら, 沖縄県家畜衛生試験場年報 第47号, 2011年度 (平成23年度)
<https://www.pref.okinawa.jp/site/norin/eiseishiken/9425.html> (閲覧日 2022/1/21)
 - 5) 松尾加代子ら, Jpn J Vet Parasitol 14 (2): 93-96, 2015
 - 6) Kyan H, et al., J Vet Med Sci 83 (8): 1303-1305, 2021
 - 7) 農林水産省, 飼養管理基準について
https://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_shiyou/ (閲覧日 2022/1/21)
- 沖縄県衛生環境研究所
喜屋武向子 柿田徹也 眞榮城徳之
仁平 稔 高良武俊 久場由真仁
久手堅 剛

<特集関連情報>

国内における食肉を介したトキソプラズマのリスク

トキソプラズマは哺乳類、鳥類など広範な動物に感染し得る重要な人獣共通寄生虫の1つであるが、ヒトへの感染において最も注意が必要な妊婦における抗体検査さえも自費診療であるため、近年の国内での感染状況の把握は困難となっている。ヒトへの感染源としては、終宿主であるネコから排出されるオーシストからよりも、食肉を介する感染が主体と考えられ、実際、国内の妊婦を対象にした疫学調査でも、トキソプラズマ抗体陽性と生肉摂取の関連が強く示唆されている¹⁾。食肉として流通する家畜については、全国各地の自治体に設置されている食肉衛生検査機関において日々公務員獣医師によると畜検査が行われており、と畜場法上、トキソプラズマ症は食肉のすべてが廃棄の対象となる。ただ、肉眼検査でトキソプラズマ症を疑うことができるのは、リンパ節や肝臓に病変が生じる感染初期、急性期のブタだけであり、筋肉内に潜むシストの検出は困難である。それゆえ、厚生労働省の食肉検査等情報還元調査に計上されているトキソプラズマ症は年間数十例に過ぎない。しかし、全国の食肉衛生検査機関で2000年代以降に行われたトキソプラズマの抗体検査をみると、数-十数%程度のブタが陽性となっている²⁾。トキソプラズマ感染において、抗体陽性は過去の感染を表すのではなく、その体内にまだトキソプラズマがシスト化して潜んでおり、次の宿主への感染源になることを示している。全国でのブタのと畜頭数は年間約1,600万頭、抗体陽性率を5%としても、年間約80万頭分の豚肉がトキソプラズマとともに市場に出回っていることになる。

SPF豚〔specific pathogen (特定病原体)をfree (不在)にした豚のこと〕はテレビ番組などでレアで食べても大丈夫な無菌豚などと紹介されることもあるが、無菌であるはずはなく、特定病原体にはブタの健康を害し、発育を遅延させるものが選定されているだけで、人獣共通感染症に留意したものではない。日本SPF豚協会では、排除対象疾病(常に排除すべき疾病)として豚赤痢、オーエスキー病、萎縮性鼻炎、豚マイコプラズマ肺炎を指定している。かつてはこの排除対象疾病にトキソプラズマも入っていたが、2016年に監視疾病(排除に努めなければならない疾病)へと格下げされた。この背景として、国内でも1970年代頃までは養豚場でのトキソプラズマ症の集団発生が報告されており、特に子ブタにおいて豚コレラ(現在は、豚熱)と鑑別が必要な重篤な症状を呈し、生産性が著しく損なわれていたが、その後は飼養環境の改善など、業界の努力により農場での発生がほぼ終息したこともあるのだろう。しかし、2018年からの国内での豚熱再流行において、今なお豚舎にネコやネズミ、その他野

生動物が出入りしており、それらがウイルスのベクターとなった可能性が示唆されている。トキソプラズマも同様のルートで豚舎に侵入可能であることと、食肉を介したヒトへの感染リスクもあることから、生産現場においていまだ十分に注意が必要な疾病といえる。

家畜のトキソプラズマ抗体検査は、以前はラテックス凝集反応 (LAT) キットを用いて、簡便に行うことができたが、現在は販売中止となっている。ELISA キットは販売されているものの、試薬は割高で、検査にはそれなりに時間がかかるうえに、結果を読み取る高価な機材が必要である。LATは特別な機材も不要で、抗原を貼り付けたラテックス粒子と血清を混ぜて静置しておくだけで結果が出るという利点があった。と畜検査現場は公務員獣医師の不足と輸出証明などの煩雑な業務の増加で逼迫している。この現状では、今後は現場でのトキソプラズマ検査は期待できないのではないだろうか。研究機関や大学等と連携した新しいモニタリングの仕組み作りが望まれる。

トキソプラズマというと、豚肉とネコの糞便ばかりがヒトへの感染源のように思われているが、ウシ、ウマなど、その他の家畜でもトキソプラズマ感染が報告されており、地域によって偏りはあるものの、おおむねブタと同じく抗体保有率は数～十数%程度である²⁻⁴⁾。トキソプラズマへの感受性が高いとされるヤギでは、沖縄県で50%を超える抗体陽性率が報告されている⁵⁾ (本号4ページ参照)。牛肉では生食による腸管出血性大腸菌による食中毒で死者が出たことから、生食用食肉 (牛肉) の規格基準が設けられ、肉塊の表面から深さ1 cm以上の部分までを60°C、2分間以上加熱することが義務付けられたが、これでは肉塊内部に潜むトキソプラズマは失活しない。また、生ハムや冷燻法で加工された食肉製品中でもトキソプラズマは感染可能なまま生き残る。冷蔵技術の進歩から食肉のチルド輸送も増加しているため、海外からトキソプラズマとともに食肉が輸入されている可能性も高い。

そして近年、生息数が増加し、ジビエとしての利用が推進されてきているイノシシやシカなどの野生鳥獣については、衛生的な解体処理にかかるガイドラインが策定されてきているものの、上述した家畜から生産される食肉のようにと畜検査が行われている訳ではない。また、野生鳥獣はどのような環境で何を食べて生きてきたかという背景が不明である。これまで報告のあるシカやイノシシのトキソプラズマ抗体陽性率は数～十数%と家畜と変わらない⁶⁾。ネコやネズミなど、その他中間宿主の多い農場周辺や人里近くに生息する個体では感染機会が増すため、捕獲地域によって陽性率は大きく偏りが生じると考えられる。市販の鴨肉からもトキソプラズマが検出されている。陸上で排泄されたトキソプラズマオーシストが、ラッコやイルカといった海の生き物に感染し、個体数を減らす一因と

なっているという報告もある⁷⁾ (本号8ページ参照)。どこで何からどのような動物がトキソプラズマに感染していても不思議ではない。肉の生食はトキソプラズマ感染のリスクをとまなうことがあると思ったほうが良い。特に、食肉由来感染症による胎児への影響が懸念される妊婦では、どのような肉であつても十分に加熱してから食することが勧められる (本号9&17ページ参照)。

参考文献

- 1) Sakikawa M, *et al.*, Clin Vaccine Immunol 19: 365–367, 2012
- 2) 松尾加代子ら, 獣医寄生虫誌 14: 93–96, 2015
- 3) Matsuo K, *et al.*, Parasitol Int 63: 638–639, 2014
- 4) Masatani T, *et al.*, Parasitol Int 65: 146–150, 2015
- 5) Kyan H, *et al.*, I Jpn J Infect Dis 65: 167–170, 2012
- 6) Matsumoto J, *et al.*, Parasitol Int 60: 331–332, 2011
- 7) Dubey JP, *et al.*, Vet Parasitol 288 (5): 109296, 2020

熊本県阿蘇保健所

岐阜大学応用生物科学部

松尾加代子

<特集関連情報>

トキソプラズマ等の寄生原虫が検出された鯨肉の喫食による都内有症事例

はじめに

トキソプラズマはネコ科の動物を終宿主とし、ヒトを含む哺乳類、鳥類などの恒温動物だけでなく、クジラ目を含む海棲哺乳動物も中間宿主となる細胞内寄生原虫である。ヒトへの感染は、主にネコの糞便中に排出されたオーシストの手指を介した経口感染と、トキソプラズマのシストが寄生した動物 (中間宿主) の筋肉を生または調理不完全な状態で経口摂取した場合による。特に临床上重要となるのは、妊娠時の初感染での先天性トキソプラズマ症と、免疫不全にともなう潜伏感染の再燃により発症するトキソプラズマ脳炎や播種性トキソプラズマ症である。

1999年に食品衛生法上の食中毒病因物質として寄生虫が報告の対象となって以降、食肉を介したトキソプラズマのヒトへの感染は、2016年に奄美大島に旅行した都内の同一グループにおいて、複数人が旅行終了後10日前後で発熱症状を呈し、医療機関での検査の結果、トキソプラズマ抗体陽性となり、喫食歴から集団食中毒が疑われた事例が報告されている¹⁾。一方で海棲哺乳動物の喫食を原因とするトキソプラズマ等による国内事例はこれまで報告されていなかったが、2019年6月30日に日本は国際捕鯨委員会から脱退し、2019年7月には31年ぶりに商業捕鯨が再開されたこ

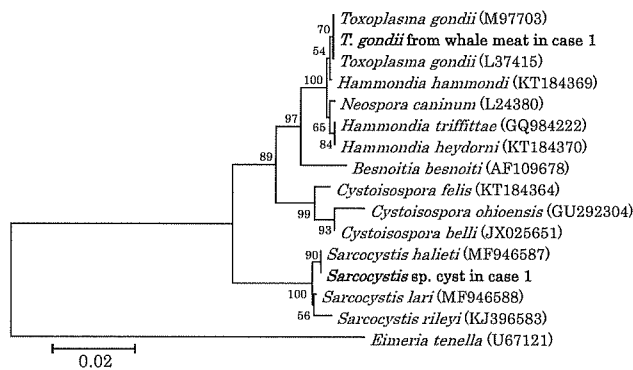
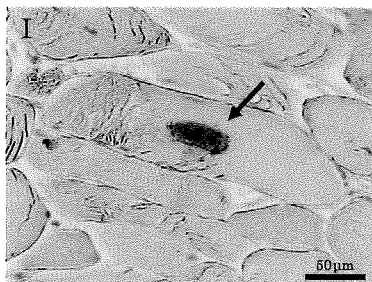


図1. 肉胞子虫科の18S rRNAの塩基配列に基づいたneighbor joining (NJ) 法による系統解析

I: トキソプラズマのシスト



II: 住肉胞子虫のシスト

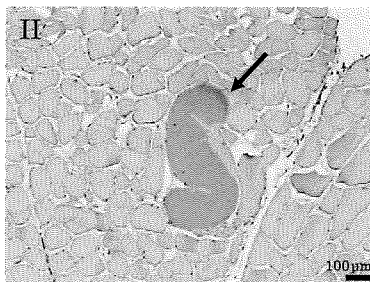


図2. 残品の鯨肉の組織切片 (免疫組織化学染色)

とで、鮮度の良い大型鯨類（ミンククジラ、ニタリクジラ、イワシクジラ）の肉の流通が可能となった。今回、2020年6月に都内で鯨肉の生食によるトキソプラズマ等の寄生虫が原因と推定される有症事例が発生したので報告する。

都内有症事例

青森県沖太平洋で漁獲された生のミンククジラ肉の喫食により2つの有症事例の発生があった。事例1はミンククジラ肉Aを喫食した事例で、9名中5名が下痢や39℃の発熱等の症状を呈し、うち4名は喫食後12時間以内に、1名は5日以降に発症したが、鯨肉の残品から黄色ブドウ球菌以外の食中毒起因菌およびウイルスは検出されなかった。事例2は別個体のミンククジラ肉Bを喫食した30名中25名が37-39℃台の発熱、下痢、頭痛等の症状を呈し、潜伏期間は24時間以内と5日以上との二峰性に分かれていた。事例2については鯨肉の残品が得られなかった。事例1の冷凍保存されていた鯨肉の残品について、東京都健康安全研究センターに検査依頼があった。

検査方法

事例1の鯨肉残品について、トキソプラズマおよび住肉胞子虫について遺伝子検査ならびに顕微鏡検査を実施した。

遺伝子検査は、鯨肉およびシストからQIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN社) を用いてDNAを抽出した。トキソプラズマについては18S rRNA²⁾ およびSAG2遺

伝子³⁾、住肉胞子虫は18S rRNAおよびmtDNA *coxI* 遺伝子を対象としたシーケンス解析および系統解析を行った。

顕微鏡検査は実体顕微鏡下で住肉胞子虫のシストの検索を行った。また、組織学的検査では組織切片を作製し、HE染色およびPAS染色を行った。トキソプラズマに対する免疫組織化学染色は、一次抗体に抗トキソプラズマ・ウサギポリクローナル抗体 (Quartett)、ヒストファインSAB-PO (R) キット (ニチレイ) およびDAB基質キット (ニチレイ) を用いて、ストレプトアビジン-ビオチン (SAB) 法により行い、光学顕微鏡下で観察した。

結果

鯨肉について、各領域でPCR増幅産物が得られ、18S rRNAによる系統解析を行ったところ、トキソプラズマと同一クラスターに分類され (図1)、SAG2

遺伝子ではトキソプラズマ (GenBank accession no.: XM018781602) と100%一致する塩基配列が確認された。組織学的検査では筋組織に炎症などの病変は認められなかったが、PAS陽性でDAB発色の褐色に染まる (トキソプラズマに対する免疫組織化学染色陽性) 直径50µmのシスト (図2-I) が確認されたことから、トキソプラズマと同定した。一方、PAS陽性で免疫組織化学染色陰性のシストも認められ、シスト壁は滑らかで厚さが約5µm (図2-II) で、実体顕微鏡下でも容易にシストが確認できた。このシストについて、18S rRNA (図1) およびmtDNA *coxI* 遺伝子の系統解析を行ったところ、住肉胞子虫と同一のクラスターに帰属したことから、住肉胞子虫と同定した。

考察

今回、都内で2事例のミンククジラの生食によると考えられる有症事例が発生したが、事例2については、他の複数の自治体でも同個体のミンククジラ肉の喫食者において有症事例が報告され、製造所を所管する自治体が行政上病因物質不明の食中毒としている。

これまでトキソプラズマは、アザラシやイルカ等、海棲哺乳動物で広く寄生が報告され (本号5&8ページ参照)、食用となるアザラシ肉からも検出の報告がある^{4,5)}。クジラ目では、ハクジラ亜目だけではなく、ヒゲクジラ亜目のミンククジラでもMAT (modified agglutination test) による血清検査において5頭中1頭でトキソプラズマ抗体陽性となったとの報告がある⁴⁾。また、イヌイットを対象としたトキソプラズマに対する

抗体調査では約60%が陽性となり、その要因の1つとしてアザラシ肉の喫食が挙げられている⁵⁾。

また、アザラシやクジラ等には、ヒトへの病原性は不明であるが、住肉胞子虫の寄生も報告されている⁶⁾。シカ肉に寄生する複数種の住肉胞子虫が下痢症の原因と考えられる事例も報告⁷⁾されており、鯨肉に寄生する住肉胞子虫についてもヒトへの病原性は否定できない。旋毛虫については、セイウチやアザラシ等で寄生の報告があるが、クジラ目については知られておらず⁵⁾、今回の事例1の鯨肉からも検出されなかった。

トキソプラズマの潜伏期間は5日～数週間で、健康者における感染では多くは無症候性であるが、発熱、倦怠感等の軽度の急性感染症状を呈する場合がある。一方、複数種の住肉胞子虫において、それらが原因と考えられる一過性の下痢や嘔吐は1～16時間程度の潜伏期間を経て発症する。したがって、事例1の鯨肉(残品)からトキソプラズマと種不明の住肉胞子虫が検出され、有症者に12時間以内と5日以上との二峰性の潜伏期間が認められたことから、本事例はこれら原虫の関与が疑われた。

クジラの寄生虫相は十分な調査がなされていないため不明な点が多く、特にチルド流通する鯨肉は、1頭の肉が家畜肉より大きいことから広域流通する可能性が高く、食品衛生的にも課題が多い。鯨肉の喫食による寄生虫感染のリスクを軽減するためには、北西太平洋の沖合と南極海の調査捕鯨で副産物として得られた鯨肉と同様に、十分な冷凍が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) 菊地 正ら, 第27回日本臨床寄生虫学会大会講演要旨: 31, 2016
- 2) Kolenda R, *et al.*, Parasitol Res 113: 3029-3039, 2014
- 3) Howe DK, *et al.*, J Clin Microbiol 35: 1411-1414, 1997
- 4) van de Velde N, *et al.*, Vet Parasitol 230: 25-32, 2016
- 5) Tryland M, *et al.*, Human pathogens in marine mammal meat, Norwegian Scientific Committee for Food Safety, 2011
<https://vkm.no/download/18.a665c1015c865cc85babc29/1501511523056/2d1eef41a7.pdf>
- 6) Dubey JP, *et al.*, Sarcocystosis of Animals and Humans, 2nd edition, CRC Press: 306, 2016
- 7) 猪又明日香ら, 日食微誌 37: 178-182, 2020

東京都健康安全研究センター

村田理恵 神門幸大 前野 愛
鈴木 淳 横山敬子 新開敬行
貞升健志

東京都福祉保健局健康安全部

館山優乃 西野孝洋

国立感染症研究所寄生動物部

永宗喜三郎

<特集関連情報>

海外で新しく見だされてきた貝類のトキソプラズマ汚染の現状と感染源としての可能性

はじめに

トキソプラズマの感染経路は、加熱不十分な肉類に含まれる組織シスト、およびネコ科動物から排出されるオーシストである。わが国ではこれまで豚肉や山羊肉による組織シストを介した感染が重要視されてきた。一方、近年では海産の二枚貝類が新たなリスク要因として注目されている。二枚貝類はトキソプラズマの宿主ではないが、濾過摂食性であるため水中のオーシストを濃縮する危険性がある。本稿では二枚貝類のトキソプラズマ汚染について、台湾におけるリスク要因解析、また、世界各地でのトキソプラズマ検出報告を含め紹介する。

台湾におけるリスク要因解析

2008～2013年に台湾全土を対象とし、急性トキソプラズマ症例について性別や食事歴など複数の要因を含めたリスク解析が行われた¹⁾。多変量ロジスティック回帰分析の結果、二枚貝(アサリ・ハマグリ類)の生食、およびネコの飼育がそれぞれ独立して有意性を示した。一方で魚やカキの生食は有意性が棄却され、また加熱の不十分な牛、豚、羊肉の摂食、ガーデニング等土壌との接触も有意性が示されなかった。欧米諸外国で行われた同様の研究では、これらがいずれもリスク要因として報告されている^{2,3)}。本研究はこれら先行研究と大きく異なり、台湾地域でのトキソプラズマ感染経路についての特異性を示唆する。わが国においても、二枚貝類の摂食が一般的であること、台湾と地理的、民族的に近しいことから、二枚貝類のトキソプラズマ汚染リスクについて慎重な検討を要すると思われる。

二枚貝類からのトキソプラズマ検出例

二枚貝からのトキソプラズマ検出は世界中で報告がある。例えばイタリア産ムール貝の調査では、382検体のうち39検体(10.2%)がトキソプラズマ陽性であった⁴⁾。ブラジルでの調査では、イガイ類からトキソプラズマは検出されなかったものの、カキの3.3%でトキソプラズマDNAが検出された⁵⁾。中国でも市場に流通するカキの2.6%からトキソプラズマDNAが検出されている⁶⁾。米国・カリフォルニア州でも、割合は少ない(1%以下)ものの、イガイ類からトキソプラズマが検出され、現地の海産哺乳類へのトキソプラズマ感染源であると考えられている⁷⁾(本号5&6ページ参照)。またカナダ北部・ヌナブト準州における調査では、二枚貝390検体のうち8検体(約2%)が

トキソプラズマPCR陽性であった⁸⁾。さらにトキソプラズマはニュージーランド産イガイ類の16.4%に保持されるとも見積もられている⁹⁾。このように、二枚貝類からのトキソプラズマ検出は世界中のあらゆる地域で報告があり、あまり知られてこなかったものの、極めて一般的な現象であると考えられる。

貝類に含まれるトキソプラズマの感染性

前述したイタリアの報告では、定量PCR解析から検体1g当たりのオーシスト数は平均1個と見積もられている。またいずれの報告でも検査はPCR等の核酸検出により行われており、含まれる原虫の感染性は検討されていない^{4, 6-9)}か、またはマウス感染試験の結果が陰性であった⁵⁾。カナダ・ヌナブト準州の例では、当地における住民のトキソプラズマ抗体陽性率が他地域に比べ高いものの、二枚貝の摂食とトキソプラズマ陽性率との関連ははっきり示されていない。これらの点から、二枚貝類由来トキソプラズマの現実的なリスクは完全には理解されていないといえる。他方で、実験室内でトキソプラズマに曝露されたムール貝は、少なくとも3～21日間マウスへの感染性を示すとされ^{10, 11)}、また海水中のトキソプラズマは数カ月間にわたり感染性を維持することも知られる¹²⁾。

結 論

二枚貝を原因としたトキソプラズマ感染の直接的な症例は現状ではほとんどないが、トキソプラズマ症は元来、感染経路の特定が困難な原虫症でもある。わが国での二枚貝のトキソプラズマ汚染状況は知られておらず、今後の調査を含め、予防的見地に立った対応が望まれる。

引用文献

- 1) Chiang T-Y, *et al.*, PLOS ONE 9 (3): e90880, 2014
- 2) Cook AJC, *et al.*, BMJ 321: 142-147, 2000
- 3) Buffolano W, *et al.*, Epidemiology and Infection 116 (3): 347-351, 1996
- 4) Santoro M, *et al.*, Front Microbiol 11: 355, 2020
- 5) Esmerini PO, *et al.*, Vet Parasitol 170 (1-2): 8-13, 2010
- 6) Cong W, *et al.*, Infection, Genetics and Evolution 54: 276-278, 2017
- 7) Miller MA, *et al.*, Int J Parasitol 38: 1319-1328, 2008
- 8) Fung R, *et al.*, Zoonoses and Public Health 68 (3): 277-283, 2021
- 9) Coupe A, *et al.*, Parasitol Res 117: 1453-1463, 2018
- 10) Arkush KD, *et al.*, Int J Parasitol 33: 1087-1097, 2003
- 11) Lindsay, *et al.*, J Parasitol 90: 1053-1056, 2004
- 12) Lindsay, *et al.*, The Journal of Eukaryotic Microbiology 50.s1: 687-688, 2003

ベルン大学 松原立真

<特集関連情報>

日本における先天性トキソプラズマ症の実状

緒 言

日本では、トキソプラズマ症は感染症法に基づく届出疾患となっておらず、近年は国内で大規模なコホート研究が行われていないため、先天性トキソプラズマ症を含めてその実態は分かっていない。先天性トキソプラズマ症についてのレジストリは、“母子感染の予防と診療に関する研究班”¹⁾の取り組みで症例集積が開始されているが、日本における先天性トキソプラズマ症の全体像が把握可能なデータは公表されていない。治療薬についても代替レジメがなく、“熱帯病治療薬研究班”²⁾や“エイズ治療薬研究班”³⁾への参加によって薬剤を入手するか、個人輸入するか選択肢がない。本稿では過去の文献から日本国内の先天性トキソプラズマ症にかかわるデータを示し、筆者が参加する熱帯病治療薬研究班の既報を基に国内の先天性トキソプラズマ症診療の実情を記載した。

妊婦における疫学

妊婦における抗体陽性率は数報の報告があり、調査年代は異なるが、妊婦におけるトキソプラズマIgGの陽性率はおおむね2-10%程度であった⁴⁾。日本は国際的にも抗体陽性率が低い国でもあり⁵⁾、日本産婦人科学会の産科ガイドライン⁶⁾では、スクリーニングとして必須の検査対象ではないとされている。ただし、アンケート調査を基にした報告では、48.5%の施設がスクリーニング⁷⁾を実施していると報告されており、比較的抗体陽性率の高い西日本の施設では実施される傾向がある。国内のスクリーニング検査のタイミングは単回で第1三半期であることが多く、抗体陽性率が50%前後となるような欧州諸国のように複数回スクリーニングを行う施設は少ない⁸⁾。

新生児における疫学

日本の妊婦の初感染率は0.13-0.25%とされ⁹⁻¹¹⁾、出生数からは年間130-1,300例の先天性トキソプラズマ症児が生誕していると推計されていたが¹⁰⁾、アンケートベースの全国調査では、2006-2008年の調査では16例¹²⁾、2011年の調査では1例のみであった¹³⁾、と報告されており、10万出生当たり0.13-1.1例となり、先の推計よりもかなり少ないことが知られている。熱帯病治療薬研究班での登録症例でも、2013年4月-2016年6月にかけて9例の先天性トキソプラズマ症が組み入れとなっており¹⁴⁾、それ以降も2022年1月までに8例の先天性トキソプラズマ症患者が研究に参加し、保管薬剤での治療を行っている。10年弱の間に17例とのことで、およそ近年のアンケート調査と一致している印象である。ただし、無症候性も多い感染症でもあり^{15, 16)}、死亡症例で偶発的に発見される¹⁷⁾ことから、正確な数値は把握されていないというのが正しい

表. 先天性トキソプラズマ症の診断基準

＜確定例＞下記のいずれかを満たす
● 臍帯組織・胎盤のトキソプラズマPCR陽性、胎盤病理でのトキソプラズマ証明 ● 患者血清あるいは髄液のトキソプラズマPCR陽性 ● 生後6か月以内のトキソプラズマIgM陽性 ● トキソプラズマIgGが生後1年以内に上昇、あるいは生後12か月を超えて陽性
＜疑い例＞下記のすべてを満たす
● 脳内石灰化、典型的眼底所見、水頭症などをともなう ● トキソプラズマIgG陽性 ● 他の先天性感染が完全に否定される

理解と考える。

先天性トキソプラズマ症の症状・所見

先天性トキソプラズマ症児は70-90%が無症状であるが、眼底検査や脳検査によってその40%に異常が発見される^{15, 16)}。代表的な症状・所見は網脈絡膜炎、脳内石灰化、水頭症などであるが、2013年4月～2016年6月にかけての9例においては脳内石灰化が6例と最も多く、次いで在胎不当過小児、網脈絡膜炎、水頭症、肝腫大が3例で認められた。無症状かつ異常所見のない症例も1例含まれていた。先の9例以外には同時期に診断された眼トキソプラズマ1例について治療後早期に再燃し、脳内石灰化は認めなかったものの、発見された年齢が3歳と若年であることや、対眼の網膜に癥痕性病変を認めていたことを含めて、先天性トキソプラズマ症の再燃として治療を行った¹⁴⁾。

診療の手引きが示す診断基準(表)のうち、児の診断根拠は児検体のPCR陽性が4例、IgM陽性が3例、胎盤組織所見陽性+IgM陽性が1例、疑い例として検査所見で支持する所見はなかったものの治療を開始した症例が1例となっていた。髄液検査を実施した5例では、2例に蛋白増多、1例に細胞増多を認めた。

先の2013年4月～2016年6月に発生した9例については、母体年齢は中央値29歳(範囲23-42歳)で、妊娠中にIgM検査を受けた7例中6例が陽性、IgGアビディティは4例中2例で30%未満であった(検査方法は不明)。

治療とその問題点

先天性トキソプラズマ症の治療は、日本では未承認薬ではあるが、スルファジアジン、ピリメタミンに加え、ピリメタミンのレスキューとしてホリナートを併用する。ピリメタミンを連日内服する強化療法を2～6カ月間継続後に、ピリメタミンを週3回内服に減量した維持療法に変更して、強化療法と維持療法を合わせて12カ月間の治療を行う。先述の熱帯病治療薬研究班に登録された9例も全例スルファジアジン、ピリメタミン、ホリナートの併用療法で治療を行った¹⁴⁾。

有害事象としては、スルファジアジンは過敏症、腎障害等、ピリメタミンは血小板減少や好中球減少などの骨髓抑制がみられ、先天性トキソプラズマ症では骨

髄抑制が多いことが報告されている¹⁸⁾。先の熱帯病治療薬研究班の報告では、好中球減少症(1,000/ μ L未満)が4例と最も多く、3例はホリナート増量、1例は経過観察で治療続行が可能であった。スルファジアジンによる過敏症を疑い、スルファジアジンを中止した事例が1例あり¹⁹⁾、2016年6月以降にも高度の好中球減少のためスルファジアジンを中止した事例が1例あった。先天性トキソプラズマ症については、ピリメタミン、スルファジアジン、ホリナート以外の代替治療レジメ

が明らかとなっていないが、これらの2症例はクリンダマイシンやアジスロマイシンの併用で治療を完遂した。またスルファジアジンの過敏症を疑い、減感作を行った症例も2例あり、1例では継続使用が可能となった¹⁹⁾。

結語

日本国内の先天性トキソプラズマ症についてはその疫学、実態が明らかになっていない現状がある。また、国内では第一選択の治療薬を研究参加という形でしか使用できないことが大きな問題点である。以前より開発要請はかかっているが、遅々として国内での開発は進んでいない。また国際的に見ても代替治療についてのエビデンスに乏しい疾患であり、今後のエビデンス集積が待たれる。

参考文献

- 1) 母子感染の予防と診療に関する研究班
<http://cmvtox.umin.jp> (2022年1月24日アクセス)
- 2) 熱帯病治療薬研究班
<https://www.nettai.org> (2022年1月24日アクセス)
- 3) 厚生労働省エイズ治療薬研究班
<https://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/portal> (2022年1月24日アクセス)
- 4) トキソプラズマ妊娠管理マニュアル
- 5) Maenz M, *et al.*, Prog Retin Eye Res 39: 77-106, 2014
- 6) 日本産科婦人科学会, 産婦人科診療ガイドライン—産科編2020
https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2020.pdf (2022年1月24日アクセス)
- 7) Yamada H, *et al.*, Congenit Anom (Kyoto) 54 (2): 100-103, 2014
doi: 10.1111/cga.12044. PMID: 24330048
- 8) Picone O, *et al.*, J Gynecol Obstet Hum Reprod 49 (7): 101814, 2020
- 9) Sakikawa M, *et al.*, Clin Vaccine Immunol 19: 365-367, 2012
- 10) 矢野明彦, 日本におけるトキソプラズマ症, 九州大学出版会, : 25-67, 2007
- 11) Yamada H, *et al.*, J Infect Chemother 25: 427-430, 2019

- 12) Torii Y, *et al.*, *Pediatr Infect Dis J* 32 (6): 699-701, 2013
- 13) Yamada H, *et al.*, *J Infect Chemother* 21 (3): 161-164, 2015
- 14) 山元 佳, 熱帯病治療薬研究班に登録された先天性および小児トキソプラズマ症 (2013-2016年), 2016年11月20日
- 15) Guerina NG, *N Engl J Med* 330 (26): 1858-1863, 1994
- 16) McLeod R, *et al.*, *Clin Infect Dis* 42 (10): 1383-1394, 2006
- 17) Hijikata M, *et al.*, *Congenit Anom (Kyoto)* 60 (6): 194-198, 2020
- 18) Carellos EVM, *et al.*, *Pediatr Infect Dis J* 36 (12): 1169-1176, 2017
- 19) Yamamoto K, *et al.*, *Pediatr Infect Dis J* 40 (4): 324-326, 2021

国立国際医療研究センター
国際感染症センター
山元 佳

<特集関連情報>

眼トキソプラズマ症 (トキソプラズマ性網脈絡膜炎)

トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) はネコを終宿主とする細胞内寄生原虫で、ヒトは中間宿主にあたる。ネコの糞便中のオーシスト (接合子嚢) や、トキソプラズマに感染したウシ・ブタ・ニワトリ等の中間宿主の肉を加熱不十分な状態で食することによりヒトに感染する。感染後、トキソプラズマは血行性・リンパ行性に全身に播種し、発熱、全身倦怠感、リンパ節腫脹等を起こす。免疫正常者ではトキソプラズマは全身の臓器、特に脳・眼・筋肉・肺にシスト (嚢子: 緩増虫体を内蔵する) を形成し潜伏するため、症状は自然に緩解し不顕性感染となる。しかし、免疫不全者 [後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者・長期免疫抑制剤の投与を受けている患者等] では、時に致死する日和見感染症の1つである。妊婦が初感染した場合、胎児に感染が波及することがあり、先天性トキソプラズマ症 (4大徴候: 網脈絡膜炎・水頭症・脳内石灰化像・精神運動障害) を発症する。

眼トキソプラズマ症はトキソプラズマが眼内の組織、特に網脈絡膜に感染することにより発症し、後部ぶどう膜炎の一種で、時に再発する。先天性・後天性に発症し、その症状・眼科所見・検査所見・診断・治療等はほぼ同じであるため、最初に眼トキソプラズマ症についての一般的なことを述べ、その後、先天性および後天性眼トキソプラズマ症について特記すべきことを記載する。

症状: 霧視・視力障害・飛蚊症・眼痛・結膜充血・

羞明・流涙・斜視等。

眼科所見: 視力は低下することが多い。免疫正常者では黄斑部を侵さない限り視力は良好であるが、免疫不全者では病変部位が広範囲にわたり重篤になるため、適切な治療が早期に施行されないと視力予後は悪くなる。細隙灯顕微鏡や眼底鏡による中間透光体・眼底検査では、豚脂様角膜後面沈着物・虹彩炎・硝子体混濁・黄白色を呈する滲出性網脈絡膜炎・網膜血管炎・網膜動静脈閉塞症・網膜外層の点状病変等を認める。硝子体混濁が強い場合は、“headlight in the fog”と表現されるように眼底の詳細が透見不能となる。治療後には黒色色素沈着を伴う境界鮮明な網脈絡膜萎縮性癍痕病巣 (punched out lesion) となる。約30%が両眼性¹⁾である。

先天性眼トキソプラズマ症は、通常、両眼性で黄斑部の境界鮮明な陳旧性癍痕病巣で発見されることが多く、重篤な視力障害をきたす。時として、網膜周辺部や乳頭周囲に病変がある。癍痕病巣の約3分の1が再発し、癍痕病巣の近くに色素沈着のある娘病巣となる。不顕性先天性トキソプラズマ症では、思春期から20歳頃までに網脈絡膜炎を発症する可能性がある。主症状は黒色色素沈着をとまなう周囲の健常網膜と明確に区別されている2-3乳頭径大の網脈絡膜炎であるが、眼振、小眼球、斜視などをとまなうことがある。血清抗体価は変化しないことが多く、IgM抗体も検出されない。

後天性眼トキソプラズマ症は、片眼性の限局性滲出性網脈絡膜炎として発症する。乳白色の境界不鮮明な病巣で後極部に多く硝子体混濁・網膜血管炎をとまなうことがある。Edmond-Jensen型乳頭隣接網脈絡膜炎は病巣が視神経乳頭周囲に出現したものである。

先天性の再発と後天性の眼所見の差は陳旧性病巣の有無であり、後天性では陳旧性病巣が患眼や他眼にみられない。

免疫不全患者では、不顕性感染が顕在化し、急性網膜壊死に類似した劇症型網膜壊死性病変となることがある。

検査所見: 血清の抗トキソプラズマIgG抗体価が高値である。IgM抗体価が高い場合は初感染であることを示唆しているが、低い場合でも否定はできない。眼局所でのみの感染の場合は眼内で抗体が産生されることから、Goldmann-Witmer係数の抗体率²⁾から診断することもある。

病理: 最も影響を受けるのは網膜で、二次的に脈絡膜や強膜にも波及する。虹彩や毛様体・硝子体にも細胞浸潤がある³⁾。炎症により網膜は壊死に陥り、正常な網膜の層状構造は破壊される。網膜色素上皮細胞が増殖することにより、網脈絡膜萎縮巣の近傍に黒色色素沈着を引き起こす。トキソプラズマはタキゾイト (急増虫体) やシストとして炎症現場にみられ、シストは

正常な網膜に存在することもある。

診断：眼底に特徴的な限局性黒色素沈着病巣があれば、診断はそれほど難しいものではない。しかし、時には非典型的な眼底所見を呈する症例もあり、診断が困難となる。トキソプラズマ症は日和見感染症であるため、血清中の抗トキソプラズマIgG抗体価が高いからといって、現在の後部ぶどう膜炎がトキソプラズマに起因するとは断言できない。

前房水や硝子体液からPCR法でトキソプラズマDNAを検出する⁴⁾。

鑑別を要する疾患：他疾患によるぶどう膜炎（サイトメガロウイルス網膜炎、真菌性眼内炎、眼トキソカラ症、結核性ぶどう膜炎、単純ヘルペスウイルス性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎等）との鑑別を要する。硝子体液や前房水から病原体遺伝子をPCR法で検出することで鑑別する。

治療：アセチルスピライマイシンはトキソプラズマの核酸合成阻害作用を有し、消化管に対する副作用が少なく、眼内移行も良好であるため、従来、眼科領域では第一選択薬となっている。全身のトキソプラズマ症で推奨されるピリメタミンとスルファジアジンは、わが国では国内未承認薬であるため、輸入せざるを得ず、煩雑な手続きが必要である。炎症が非常に強い場合は、網膜の保護目的でステロイドを使用することもあるが、抗トキソプラズマ剤を必ず併用し、単独で用いてはならない。免疫正常者の場合、小さな病変であれば、数週間～数カ月で自然に消退するので治療は必要ないという報告もあるが、病変が後極部であれば、たとえ消退しても網膜の機能が障害されるため、治療が必要となる。また、治療することにより網膜内の虫体数を減少させるので、再発時の炎症程度を低下させる効果もあるため治療したほうが良い⁵⁾。

参考文献

- 1) Hogan MJ, *et al.*, Arch Ophthalmol 72: 592-600, 1964
- 2) 杉田 直, あたらしい眼科 25: 1491-1496, 2008
- 3) Li K, *et al.*, Invest Ophthalmol Vis Sci 62 (3): 9, 2021
- 4) Norose K, *et al.*, Am J Ophthalmol 121 (4): 441-442, 1996
- 5) Norose K, *et al.*, Invest Ophthalmol Vis Sci 47: 265-271, 2006

千葉大学大学院医学研究院
感染生体防御学
野呂瀬一美

<特集関連情報>

トキソプラズマ症のPCRによる診断

トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) はネコ科動物を終宿主とし、人獣共通感染症であるトキソプラズ

マ症を引き起こす細胞内寄生性原虫である。ヒトへの感染は、ネコから排泄される便に含まれるオーシストの経口摂取および加熱処理が不十分なシスト感染肉を食することで成立する。ヒトでは世界人口の1/3がトキソプラズマに感染していると推定されているが、健常者ではほとんど症状を呈さない。一方、後天性免疫不全症候群 (AIDS) や臓器移植、妊娠などにより免疫抑制状態に陥ると症状が現れる。この場合、時に重篤な症状を呈し死に至ることもあるため、トキソプラズマ症が鑑別にあがった時点で迅速な確定診断が望まれている¹⁾。

トキソプラズマ症の主な診断法は、トキソプラズマ特異的抗体の検出 (血清診断)、画像診断、およびトキソプラズマ特異的抗原、または特異的遺伝子の同定、である。本原虫特異的抗体の検出は、他の感染症と同様に、実施方法の簡便性と経済性から臨床で多用されている。この際、感染時期を絞るためにトキソプラズマに対するIgMおよびIgG抗体価を測定することが肝要である。血清診断は簡易に実施できることが利点であるが、産生する抗体量に個人差があることや、免疫抑制状態では抗体価の評価が難しいことなどの問題点もある。また、画像診断では本症に特異的な特徴が確認できる症例数が少なく、鑑別が困難である場合が多い。そこで、上述した診断法でトキソプラズマ症が疑われた際に有効な確定診断法と考えられているのが、本原虫に特異的な抗原・遺伝子の同定である。

今までのところ、トキソプラズマの抗原検査については、検出に有効な特異的抗原がみつかっておらず実用化されていないが、遺伝子の検出については研究が進んでおり、現在最も信頼のおける確定診断法となっている。本原虫に特異的なDNA断片の増幅にはPCRが利用される。トキソプラズマは、ほぼすべての有核細胞に感染可能であることが知られているため、PCR検査を適用できる試料は広範囲にわたる。例えば、炎症像が確認された場合は、その臓器の病変部位の生検試料や洗浄液からDNAを抽出し、また、トキソプラズマが活性期にあると考えられる場合は、末梢血からDNAを抽出し検査に供する。さらに妊婦の初感染が疑われる場合は、末梢血に加え羊水や母乳も検査対象となる。これらPCR診断の問題点としては、検査のコストが高いこと、1回の検査に供するDNA量が微量であり検査試料すべての精査が困難であること、および、大量の宿主細胞DNAの混入によってトキソプラズマを標的としたPCRの効率が低下すること、が挙げられる。当研究室では、これらの問題点のうち、PCR効率の低下を改善することを目指してPCR標的遺伝子の検討を行っている。

PCR標的遺伝子を検討する際に重視しているのは、(1) ゲノム上の標的領域の繰り返し (コピー) 数、および、(2) 複数の分離株間での標的領域の塩基配列の

表. リアルタイムPCRで評価したトキソプラズマRH株とFukaya株の遺伝子またはゲノム領域のコピー数

株名	遺伝子/ゲノム領域	コピー数 (標準偏差)
RH (I 型)	<i>cox1</i>	81.4 (0.6)
	<i>B1</i>	16.4 (0.7)
	AF146527	197.7 (4.6)
	18S rRNA	38.0 (0.7)
Fukaya (II 型)	<i>cox1</i>	175.9 (0.9)
	<i>B1</i>	16.6 (0.7)
	AF146527	353.6 (20.4)
	18S rRNA	61.5 (2.4)

保存性, である。(1) については, ゲノム上のコピー数が多ければ多いほどPCRで増幅できるDNA断片量が多くなるため検出感度が上がる。これまでにトキソプラズマのゲノム上の繰り返し領域を利用したPCRについて, *B1* 遺伝子や18S rRNA 遺伝子領域, AF146527 領域などが主な標的候補として挙げられている。(2) については, PCR プライマーの設計時の注意点である。PCR プライマーの塩基配列がトキソプラズマゲノム上の塩基配列と異なってしまった場合, 標的とするDNA断片が増幅されない, もしくは, PCR 効率が低下してしまうことになるため, 世界中のトキソプラズマを比較した時に保存性の高い領域にプライマーを設計する必要がある。

当研究室では, 一般的にコピー数が多いことが知られているミトコンドリア (mt) DNA がPCR の有用な候補領域の1つであると考えている。トキソプラズマのmtDNA には, シトクロムc酸化酵素サブユニット I と III (*cox1* および *cox3*) およびシトクロムb (*cob*) の3つのタンパク質コード遺伝子が存在する。これら3つの遺伝子のうち *cox1* はトキソプラズマの株間で塩基配列の保存性が高いことがわかっていたため, この遺伝子に焦点を絞って検討を進めている。その一環で, これまでにトキソプラズマにおいて1細胞当たりのコピー数が多いとされている遺伝子またはゲノム領域のコピー数をリアルタイムPCRによって評価した (表)。その結果, AF146527 と命名された領域が最もコピー数が多いことがわかった²⁾。しかしながら, AF146527 領域はトキソプラズマの株間で塩基配列の変異が多く入っていることも報告されており, PCR で増幅できない分離株があることが示唆されている。*cox1* はコピー数が多く株間の塩基配列の保存性も高いため, トキソプラズマのPCR診断における標的遺伝子として優れていると考えられるが, 臨床診断に用いるにはデータ数がまだまだ少ない。今後は臨床試料を用いた検証を積み重ねていく必要がある。

参考文献

- 1) Kitahara M, *et al.*, Transpl Infect Dis 23: e13726, 2021
- 2) Feng X, *et al.*, J Microbiol Methods 141: 82–86, 2017

千葉大学大学院医学研究院
感染生体防御学
彦坂健児

<特集関連情報>

トキソプラズマの新たな治療薬の開発

本稿は, 私たちが行っているトキソプラズマを中心とした原虫の創薬に向けた研究について紹介したい。

天然化合物ライブラリーを利用した抗原虫活性化化合物の探索

著者が所属する微生物化学研究所では, 放線菌, 糸状菌または植物から抗菌 (細菌, 真菌), 抗がん, 免疫抑制, 酵素阻害などによる生物活性を指標に発見された天然化合物, 生物活性を示した化合物を基に有機合成展開した誘導体, 他のグループによって発見された化合物 (市販試薬を含む) などを整備し, ライブラリー化を進めている。その化合物ライブラリーの特徴としては, 私たちが単離した天然化合物を中心に, 世の中でみつまっている様々な化合物, かつ薬剤として実績のあるアミノグリコシドやマクロライドなどの基本構造の特徴を多様に網羅していることである。現在, 2万種以上の化合物がライブラリーに登録されている。興味のある方は, 弊所ホームページにオリジナルの化合物について一部公開しているので, ご覧になっていただきたい¹⁾。

私たちは, 新たな原虫創薬に向けて帯広畜産大学の西川義文先生との共同研究でトキソプラズマによる抗原虫活性を指標に化合物ライブラリーの再評価を行い, 抗原虫薬のリード化合物の探索と開発を数年前から行っている。化合物ライブラリーを使った薬剤開発を行う利点として, 新たな生物活性を持つ化合物を解析した場合, 活性を持つ化合物構造の傾向を効率的に掴めること, ヒット化合物が薬として市場に出ている場合, 臨床試験を一部省けるので製品化までの時程を短縮できること, などが挙げられる。その一方, 化合物ライブラリーによる薬剤探索からは新規の化合物による薬剤を得られないという決定的な欠点を兼ね備えている。原虫の対象としてトキソプラズマを選択した背景には, いくつか理由があった。感染者が世界で最も多い原虫症がトキソプラズマ症であるにもかかわらず, 既存薬のサルファ剤, スピラマイシンなどに大きな副作用の問題を抱えている点, 慢性期感染に対する特効薬がいまだにないうえ, いまだ予防と治療方法が確立されていない点が大きな理由であった。私たちは, 弊所化合物ライブラリーによる培養細胞系を用いたトキソプラズマ感染モデルによる一次スクリーニングから抗原虫活性が高い数種類の新しい抗トキソプラズマ剤候補分子を得ることができた^{2,3)}。その中の1つがメタサイトフィリン (MCF) という糸状菌から

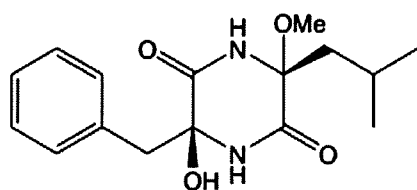


図. メタサイトフィリン (MCF) の化学構造

単離された環状のジペプチド類の一種ジケトピペラジン骨格を持つ化合物である (図)。もともと MCF は、弱い免疫抑制活性を持つ新規化合物として発見された経緯がある^{4,5)}。MCF は、トキソプラズマに対して nM オーダーの IC₅₀ で抗原虫作用を示し、既存薬よりも抗原虫活性値および選択毒性が高い値 (宿主細胞との IC₅₀ の差が 100 倍以上) を示した。トランスクリプトーム解析からも宿主の因子に対して MCF による影響がないことが明らかになった。MCF の構造活性相関を解明するために有機合成で誘導体を調製し、抗原虫活性について解析を進めたが、基の MCF より優れた活性を持つ化合物はいまだにみつかっていない。原虫に対する既存薬に環状ペプチド構造を有するものではなく、MCF は新しい原虫創薬のリード化合物として発展することに期待が持てる。最近の創薬研究において、ジケトピペラジン類を含む環状ペプチドが抗菌、抗がん剤の新たな薬剤候補分子として注目されている。しかし、その分子標的、作用メカニズムについてはいまだ明確に分かっていない部分が多く、抗トキソプラズマ剤 MCF の分子標的の解明も私たちの課題の 1 つとなっている。

トキソプラズマ感染動物モデルを用いた MCF の解析

私たちは、トキソプラズマのマウス感染モデル系を利用し、MCF の薬物動態および治癒効果の解析を行った。その結果、MCF は、経口投与で優れた抗原虫作用を示し、副作用が無く、妊娠した個体を含めてトキソプラズマに感染したマウスを治癒する効果、流産を阻止する効果を示した。さらに、MCF を投与した感染マウスの脳内にトキソプラズマが検出されないことも明らかになった²⁾。今後は、トキソプラズマの慢性期感染の原虫に対する MCF の効果を視野に入れて解析を進める予定である。

他のアピコンプレクサ門原虫に対する MCF の解析と今後の展開

私たちの研究から MCF がトキソプラズマと同じアピコンプレクサ門のネオスポラ、マラリア原虫に対しても高い抗原虫活性を示す結果を得ている⁶⁾。したがって、MCF は広域の抗原虫薬としての可能性を持つことが期待できる。MCF の原虫における分子標的の解明が新しい原虫薬開発の重要な鍵となる。私たちは、トキソプラズマによる先天性のトキソプラズマ症、流産、および、後天性免疫不全ウイルス (HIV) との合併症による重症化などを治療することが可能な特効薬

を 1 日も早く提供できるように研究を進めている。

参考文献

1) 微生物化学研究所 HP

<https://www.bikaken.or.jp/research/compounds/index.php>

2) Leesombun A, *et al.*, J Infect Dis 221: 766–774, 2020

3) Leesombun A *et al.*, Parasitol Res 121: 413–422, 2022

4) Iijima M, *et al.*, J Antibiot 45: 1553–1556, 1992

5) Iijima M, *et al.*, J Antibiot 71: 908–909, 2018

6) Leesombun A, *et al.*, Parasitol Int, 2020

doi: 10.1016/j.parint.2020.102267

公益財団法人

微生物化学研究会微生物化学研究所

二瓶浩一

<特集関連情報>

トキソプラズマ感染とげっ歯類の行動変容およびヒトの精神・神経疾患

寄生虫が宿主の行動を変化させ、自身の生存および繁殖を有利にするという“宿主操作”は様々な寄生虫-宿主間で認められる¹⁾。トキソプラズマは哺乳類や鳥類を中間宿主とし、ネコを終宿主とする偏性細胞内寄生原虫である。本原虫は中間宿主の脳や筋肉にシストを形成し、慢性感染する。近年の研究により、本原虫の慢性感染は、げっ歯類の行動変容やヒトの精神疾患の発症リスクを高めることが報告され、動物やヒトの神経機能に様々な影響を及ぼすことが明らかになりつつある。

トキソプラズマ感染とげっ歯類の行動変容

げっ歯類はネコの捕食対象であり、トキソプラズマが生活環を回す上で重要な中間宿主である。げっ歯類は嗅覚などを介してネコ存在を認識すると、逃避行動や静止行動などの防御応答をとる。しかし、本原虫に感染したげっ歯類ではネコに対する防御応答が低下するとされる。この他、不安、自発運動、新奇環境への反応性、記憶・学習能力、社会性、運動協調性など、げっ歯類を用いた様々な行動実験において、感染による影響が検証されているが、その影響については統一見解が得られていなかった。しかし近年、本原虫に感染したげっ歯類における防御応答の低下は非ネコ科捕食者や非捕食者に対してもみられることが報告され²⁾、これまでのネコに限定した“宿主操作論”に一石を投じるものとなった。さらに、これらの行動変容の程度と脳内シスト数は正の相関を示し、トランスクリプトーム解析ではインターフェロン- γ (IFN- γ) などの炎症関連遺伝子やドパミン受容体などの神経関連遺伝子の発現量とシスト数が相関することが示された²⁾。

行動変容と神経機能の異常

トキソプラズマ感染によってげっ歯類の行動変容が

生じる機序には不明な点が多いが、神経機能の異常説が有力である^{3, 4)}。本稿では、神経機能の異常説の根拠とされる免疫応答と神経伝達物質の変化に関する知見を紹介する。

免疫応答: トキソプラズマ脳炎ではミクログリアやリンパ球からIFN- γ が産生される。IFN- γ は原虫に対する免疫機構の重要なサイトカインであるが、一方で長期ストレス下や実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルでは、IFN- γ シグナルの増加によって空間認識記憶の低下や、カンナビノイド受容体CB₁を介したGABAの放出抑制が確認されている。また、感染マウスの脳では古典経路の開始に関与する補体C1qの発現が増加しており、シストや神経細胞様の細胞にC1qの局在が観察される。C1qはアルツハイマー病や多発性硬化症などの神経変性疾患におけるシナプス可塑性に関与していることから、本原虫の感染においても同様の神経変性が生じていると推測される。

神経伝達物質の変化: ドパミンは、主に運動機能や認知機能の調節を行う神経伝達物質であり、ドパミン神経の異常はパーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患や統合失調症などの精神疾患に関与する。トキソプラズマ感染によるドパミンの増加は1985年にStibbsらによって報告され、以降、ドパミンやその代謝産物量に関する論文が多数報告されるが、統一見解は得られていない。本原虫のゲノムにドパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素がコードされていることから、本原虫が直接的に宿主細胞のドパミン合成に関与すると推測されたが、これらの遺伝子を欠損させた原虫株を感染させてもドパミン量に変化は認められなかった。一方で、アルツハイマー病などの神経変性疾患との関連が報告されているmicroRNA132の発現が本原虫の感染によって増加し、ドパミンが増加することが報告されている。

セロトニンは精神安定の維持を行う神経伝達物質で、トリプトファンから合成される。鬱病や統合失調症の原因の1つにセロトニンの減少が知られている。トリプトファンの代謝経路にはセロトニン経路に加え、キヌレニン経路が存在する。トキソプラズマ感染に伴ってIFN- γ が産生されると、インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ (IDO) の産生が誘導され、IDOの作用によりキヌレニン経路が活性化する。結果的に局所的なトリプトファンの枯渇が生じ、セロトニン欠乏に至る。さらにキヌレニン経路の代謝産物であるキノリン酸やキヌレン酸には神経毒性があり、我々の研究グループでは、本原虫の再活性期におけるキヌレニン経路の活性化が、マウスの鬱様症状を引き起こすことを明らかにしている。

トキソプラズマ感染とヒトの精神・神経疾患との関連性

精神・神経疾患は遺伝的要因、免疫、感染、環境な

どが病態発生に関与する多因子疾患であり、トキソプラズマ感染もその一因子と考えられる。トキソプラズマ抗体価の高いヒトでは統合失調症⁵⁾、双極性障害⁶⁾、強迫性障害⁷⁾、鬱病⁸⁾、アルツハイマー病⁹⁾、パーキンソン病¹⁰⁾の発症リスクが高いことが報告されている。特に統合失調症との関連に関する報告は多く、本原虫感染による統合失調症の発症のオッズはオッズ比 (OR) 2.73, 95% 信頼区間 (95%CI) 2.10-3.60 と、単一遺伝子の変異 (OR: 1.09-1.24, 95%CI: 1.06-1.45) や外傷性脳損傷 (OR: 1.65, 95%CI: 1.17-2.32) よりも高い⁵⁾。統合失調症の病態の1つにドパミンの増加があり、前述の本原虫感染によるドパミン増加とも共通する。また、統合失調症の病態メカニズムの1つにグルタミン酸神経系の抑制が挙げられるが、本原虫感染によってNMDA型グルタミン酸受容体 (NMDAR) に対する抗体価の増加が報告されている¹¹⁾。興味深いことにデータベースを用いた解析では、本原虫の全タンパク質のアミノ酸配列とNMDARのアミノ酸配列には共通のエピトープ配列が多く、本原虫に対する抗体がNMDARに交差した結果、グルタミン酸神経系が抑制される可能性が示唆されている。

終わりに

近年の研究により、トキソプラズマ感染によるげっ歯類の行動変容や脳の病態に関して多くの報告がなされた。今後さらに、本原虫感染が宿主の中枢神経系に与える影響の具体的なメカニズムが解明されることを期待したい。

参考文献

- 1) Hughes DP, *et al.*, Curr Biol 29 (2): R45-R47, 2019
- 2) Bolliat M, *et al.*, Cell Rep 30 (2) : 320-334, 2020
- 3) Tyebji S, *et al.*, Neurosci Biobehav 96: 72-92, 2019
- 4) 猪原史成ら, Jpn J Vet Parasitol 15 (2): 90-99, 2016
- 5) Torrey EF, *et al.*, Schizophr Bull 38 (3): 642-647, 2012
- 6) de Barros JLVM, *et al.*, J Affect Disord 209: 59-65, 2017
- 7) Miman O, *et al.*, Psychiatry Res 177 (1-2): 263-265, 2010
- 8) Nasirpour S, *et al.*, Arch Microbiol 202 (10): 2689-2695, 2020
- 9) Nayeri Chegeni T, *et al.*, Microb Pathog 137: 103751, 2019
- 10) Fallahi S, *et al.*, Acta Trop 173: 97-101, 2017
- 11) Kannan G, *et al.*, Transl Psychiatry 7 (8): e1186, 2017

帯広畜産大学

原虫病研究センター

潮 奈々子 西川義文

<特集関連情報>

トキソプラズマの遺伝的多様性

トキソプラズマは、ヒトを含むほぼすべての恒温動物を潜在的な中間宿主とする寄生性の単細胞真核生物である。ネコ科動物を終宿主として有性生殖を行うものの自家受精が可能だと考えられており、実際にはタイプⅠ、Ⅱ、Ⅲという3つの遺伝子型だけで欧米諸国の分離株の大多数を占めるほどクローン性が高い。この3つの遺伝子型は病原性に大きな差があり、タイプⅠはわずか1細胞の感染でもマウスを死に至らしめるのに対し、タイプⅡは病原性が低く、タイプⅢはマウスに対してほぼ病原性を示さない。またタイプⅡがヒト患者からも多く分離されるのに対し、タイプⅢは主に家畜から見出されることも報告されている。一方でこうした遺伝子型の分布には地域差があることも知られている¹⁾。そこで地域にどのような遺伝子型のトキソプラズマが分布し、それが宿主に対してどのような病原性を示すのかは、保健衛生上の見地から非常に重要な情報だといえる。

トキソプラズマの遺伝的多様性の調査には、塩基配列、制限酵素断片長 (RFLP)、マイクロサテライトのうち、いずれか複数座位の情報が利用されている。遺伝子型の判別という観点では、10遺伝子を用いたPCR-RFLP解析が主に実施されており、トキソプラズマの遺伝子研究データベースであるToxoDB (<https://toxodb.org/>) に登録された番号で識別されることが多い。これに対して塩基配列解析は高コストではあるが、系統や分岐年代の解析が可能であることから、より探索的な研究手法として用いられている。2016年には既知の多様性をおおまかにカバーする61株を対象にした全ゲノム解読の結果が報告され、そこでは6系統16ハプログループ (HG) が認識されている²⁾。欧米諸国で従来知られていたタイプⅠ、Ⅱ、Ⅲは、それぞ

れA系統HG1 (ToxoDB #10)、D系統HG2 (ToxoDB #1, #3)、C系統HG3 (ToxoDB #2) におおよそ対応している。これに対して南米大陸ではA系統HG6、B系統HG4/HG8、F系統HG5/HG10などに属する多様な遺伝子型が報告されている³⁾。アジアにおける遺伝的多様性はほとんど分かっていないが、中国ではD系統HG13 (ToxoDB #9) が優占していることが知られている⁴⁾ (図)。

野生動物におけるトキソプラズマ

トキソプラズマにとってヒトは実質的に行き止まり宿主であって、家畜家禽もヒトへの感染源にはなるが、多くの場合終宿主にまでつながらない。そこでこの病原体の感染環には、ハツカネズミのような小型げっ歯類 (中間宿主) とイエネコ (終宿主) が重要だと考えることが多い。しかし実際には、多種多様な野生動物を宿主として感染環が成立しており、野生動物との接触機会が増え、ジビエ料理などが注目されている現状ではその影響を見逃すことはできない。

野生動物におけるトキソプラズマの遺伝的多様性についての情報は多くないが、いくつか重要な知見が得られている。北米大陸の家畜ではHG2やHG3のトキソプラズマが優占しているのに対し、野生動物から見出される遺伝子型のうちほぼ半数がD系統HG12 (ToxoDB #4, #5) である⁵⁾。終宿主に注目すると、ボブキャットやピューマではHG12の割合が多く、野生化したイエネコ (ノネコ) とは大きな差がある⁶⁾。つまり家畜化された動物と野生動物との間で、トキソプラズマの宿主選好性に遺伝的な差があることが示唆される。実際、欧米諸国で優占している3種の遺伝子型は、分岐年代の解析などからヒト文明圏に適応した株が農耕文明とともに急速に分布を拡大したものと考えられている³⁾。中国大陸で優占しているHG13も、ひょっとするとヒト文明圏に適応した株なのかもしれない⁴⁾。

なお、ここでいう野生動物にはラッコやイルカのよ

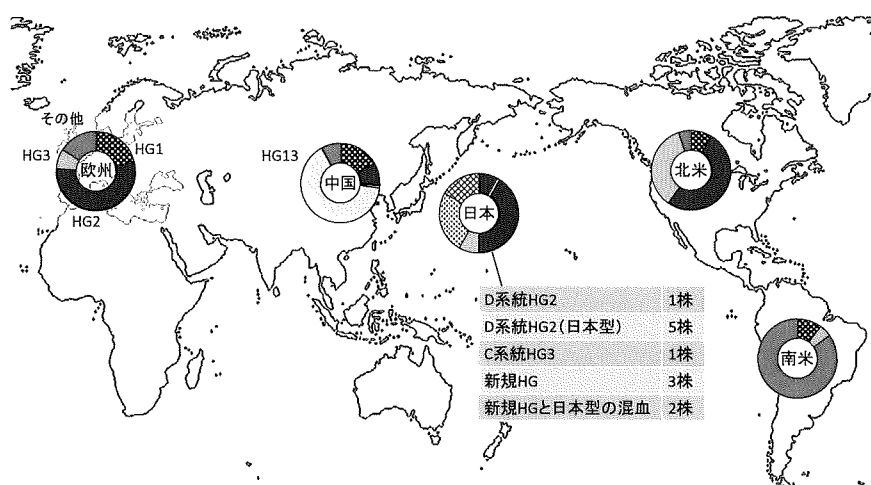


図. 世界各地域と日本における遺伝子型構成比
(欧州、北米、南米はKhan, *et al.*, 2007; 中国はChaichan, *et al.*, 2017に基づく)

うな海棲哺乳類も含まれている。これはネコ科動物が排出したオーシストが降雨によって河川を流下し、二枚貝のような濾過摂食者を介することで感染しているものと考えられている⁷⁾。したがって貝類の生食もヒトへの感染経路となっている可能性があり、米国や台湾で行われた疫学調査からもそれが示唆されている^{8,9)}。貝類の生食によって、素性のよく分かっていない野生動物由来のトキソプラズマに曝されるリスクがあるという点は、今後注意して検討すべきだと考えられる。

日本で分離されるトキソプラズマの遺伝子型

日本分離株についても株間で病原性に差があることは古くから知られていたが、その遺伝的多様性については具体的な情報に乏しい。これまでに沖縄県由来の検体について、単一の遺伝子のみを用いて従来のタイプ I, II, III を判別した例があるのみであった^{10,11)}。そこで沖縄県を含む日本各地で分離された 12 株について全ゲノム解読を行ったところ、日本特有の 3 パターンの新奇な遺伝子型が存在していることが判明した。1 つは HG2 とよく似ているが一部の染色体に北米大陸の HG12 との共通性があるもの (日本型)、1 つは一部の染色体の由来が既知 6 系統のいずれとも異なる独特のもの (新規 HG)、もう 1 つはこの両者が混血したようなものである (前ページ図)。特に沖縄県に見出される新規 HG や混血型は、マウスに対して比較的高い病原性を示した¹²⁾。

この知見は、日本におけるトキソプラズマ症の臨床像を議論するうえで、これまで欧米で蓄積された遺伝子型や病原性についての知見だけでは不足していることを意味している。新規に見出された 3 つの遺伝子型については、それが示す特性を明らかにしていく必要があると考えられる。また、日本におけるトキソプラズマの遺伝的多様性が十分明らかになったとは言いがたいため、さらにサンプリングを進める必要があるだろう。もし食肉検査や収容動物などでトキソプラズマ症を疑う例があった際には、国立感染症研究所寄生虫動物部までご連絡いただければ幸いである。

参考文献

- 1) Sibley LD, *et al.*, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 364: 2749–2761, 2009
- 2) Lorenzi H, *et al.*, Nat Commun 7: 10147, 2016
- 3) Khan A, *et al.*, Proc Natl Acad Sci 104: 14872–14877, 2007
- 4) Chaichan P, *et al.*, Infect Genet Evol 53: 227–238, 2017
- 5) Dubey JP, *et al.*, Int J Parasitol 41: 1139–1147, 2011
- 6) VanWormer E, *et al.*, PLOS Negl Trop Dis 8: e2852, 2014
- 7) Miller MA, *et al.*, Int J Parasitol 38: 1319–1328, 2008

- 8) Chiang T-Y, *et al.*, PLOS ONE 9: e90880, 2014
- 9) Jones JL, *et al.*, Clin Infect Dis 49: 878–884, 2009
- 10) Zakimi S, *et al.*, J Vet Med Sci 68: 401–404, 2006
- 11) Kyan H, *et al.*, Jpn J Infect Dis 65: 167–170, 2012
- 12) Fukumoto J, *et al.*, PLOS ONE 15: e0227749, 2020

理化学研究所

革新知能統合研究センター

松崎素道

<特集関連情報>

先天性トキソプラズマ&サイトメガロウイルス感染症患者会「トーチの会」の活動について

トキソプラズマやサイトメガロウイルス (CMV) に胎内感染して生まれてきた子どもを持つ母親たちが中心となり、2012年に「トーチの会」を作りました。始まりは、私が2011年に出産した長女が先天性トキソプラズマ症だったことです。

妊娠30週過ぎに胎児の異常がみつかり、トキソプラズマの胎内感染が強く疑われるも、当時は妊婦に投与できる保険適応の治療薬は存在しませんでした。保険適応外のアセチルスピラマイシンを流通の少ない中、なんとか取り寄せて出産まで入院しながら服用しましたが、この薬では胎児への感染予防効果は大きいものの胎児治療の効果は限定的でした。入院中はベッドの中で必死にネット検索をし、情報収集していましたが、一般向けの情報はほとんどみつからず、せいぜい「母子感染症」、「ネコ」、「稀少疾患」というキーワードを拾えた程度でした。情報が十分でない中、重症例の写真ばかりが目につき、「恐ろしい病気を母親である私自身がわが子にうつした」という残酷な事実と襲われ、自責の念に苦しむ日々でした。

その後、予定帝王切開で子どもは生まれましたが、出生してから絶え間なく問題は襲ってきました。すぐに治療を開始しなくてはならないのに、保険適応の有無以前に、そもそも国内には治療薬が存在しないという事実を突き付けられ眩暈がしました。国内のごく限られた医療施設では熱帯病治療薬研究班 (<https://www.nettai.org>) から治療薬を分けてもらえますが、それも当時は、はじめのひと箱だけでした。治療期間は長いので、それ以降の分は自分で欧米から輸入する必要があります、やったこともない個人輸入に四苦八苦しました。

その後も脳の画像検査や眼底検査をするたびに異常が指摘され、成長にともない脳性麻痺や発達遅滞も判明していきました。

わが子を病気にしてしまった自責の念や、「稀少」ゆえに国から存在を「無視」されているような病気と戦わなければならない孤独感や憤りが「こんなつらい経験を他の人にはしてほしくない」という気持ちを生



図. 「トーチの会」が作成したパンフレットの一例

み出し、母子感染症予防啓発活動の礎となりました。

そしてひとりで啓発活動をしているうちに専門家とつながることができ、決して「稀少」な病気ではないことや、同じように「無視」されている母子感染症の先天性CMV感染症の存在を知り、より大きな声を世間に届けるために皆で「トーチの会」を作ったのです。

この10年間、トーチの会は母子感染症研究班に所属されている顧問の先生方にアドバイスを受け、また賛同して下さった多くの臨床医や研究者の方々のご支援を受けながら啓発活動を地道に続けてきました。一般の方向けの情報サイトを作ったり、母子感染症を予防するための11か条をまとめたり、パンフレットやポスターを産院に置いてもらったり(図)、時には新聞やTV等メディアの取材協力をしたりしながら、多くの妊婦やその家族らの目につくところに情報発信をしてきました。

また、産科医を含む医療者自身が「認識不足」という大きな問題も知り、それが一般の方への啓発の足枷になっているという事実にも気づきました。つまり「そんな稀少な病気のことを知らせても妊婦を怖がらせるだけだから、抗体検査や生活上の注意はする意味も必要もない」という「偏見」と「誤解」からくる、妊婦への情報遮断や予防行為の否定です。これを解決するために、医療者に向けても学会での講演やブース展示などを行い啓発してきました。

こういった活動は少しずつ実を結び、一般妊婦向けの雑誌やSNS上に母子感染症の予防法が普通に取り上げられるようになりました。パンフレット配布や抗体検査を取り入れる産院も増えています。周産期だけでなく、耳鼻咽喉科の医療者への啓発も進んでいます。新生児聴覚スクリーニングの普及にとともに、難聴が関連する母子感染症の周知が重要になったからです。いくつかの自治体では母子保健担当行政において、母子健康手帳交付時に啓発パンフレットを配布したり、両親学級での指導項目に入れていたりするようになりました。

検査や治療の面も進んでいます。母子感染症研究班の尽力で、2018年から、妊娠中にトキソプラズマに初感染した可能性がある妊婦に保険でスピラマイシンの

投薬治療ができるようになりました。これで胎児への感染予防や障害の軽減が期待できます。同じく2018年から、先天性CMV感染症を確定診断するための出生後3週間以内の尿を用いる核酸増幅検査も保険適用になりました。2021年にはスクリーニング尿検査の簡易キットも発売されています。さらに、先天性CMV感染症の確定診断がついた場合には、生後早期に抗ウイルス薬の投与を開始すると病状の進行を食い止められる可能性があるのですが、現在、抗CMV薬の適応拡大を目指した治験が国内でも進められています¹⁾。

以上のように大きく前進したものがあ一方、まだ叶っていないこともあります。

要望はし続けていますが、「母子健康手帳」には病原体の名前も具体的な予防法もまだ記載されていません。10年前から変化はないままです。母子健康手帳は妊婦なら誰もが持っていて、目にする機会が一番多いものです。また、ここに記載されることによって国が母子感染予防を重要事項に位置付けている証拠にもなり、より一層世間の意識は高まり、周知が進むと考えられます。前回の母子健康手帳の改定から約10年ですから²⁾、近々行われると思われる次回の改定では、ぜひ掲載されるよう願います。

もう1つ、指定難病にすることです。少々稀少な病気といわれてきた割に小児慢性特定疾病に入ったのは2017年で、同時に指定難病に入ると期待されていたのが、そうはならず今に至ります。先天性トキソプラズマ症も先天性CMV感染症も固定された障害とは一生付き合わなければなりません。18歳になると、大体の自治体では義務教育就学児医療費の助成(マル子)などの助成も終わるので経済的負担が大きくなり、これまでできていたりハビリ等の医療サービスを諦める患者も少なくありません。今後も指定難病に入れるよう訴え続けます。

トーチの会設立10周年の今年は、コロナ禍以前のように全国の各学会に参加する等、精力的に啓発活動をしたいと思います。昨年末には妊娠する前から母子感染症に興味を持ってもらうべく母子感染症啓発のための絵本も出版しました。目指すは、妊婦じゃなくても誰もが母子感染症を知る世の中…お酒や喫煙を妊婦に勧める人がいないのと同じよう、母子感染症の予防法が国民の常識になる日本です。皆様、母子感染症予防啓発にご協力お願い致します。

参考文献

- 1) 森岡一朗ら, 日大医誌 79: 171-173, 2020
- 2) https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_20501.html
先天性トキソプラズマ&
サイトメガロウイルス感染症患者会
「トーチの会」代表
渡邊智美

<速報>

那覇市立病院における新型コロナウイルスオミクロン株感染とみなされた初期入院症例40例の臨床的特徴
(web版速報掲載日: 2022年2月10日)

はじめに

2021年12月末に、沖縄県で初めて確認された新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) オミクロン株による感染者は米軍基地従業員であった¹⁾。その後、県内の感染は急速に拡大し、2022年1月末現在も、多くの感染者数が県内で報告されている (第6波)。

那覇市立病院では、2021年12月21日に最初のオミクロン株が同定された新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の入院症例を受け入れて以降、これまでに40例が入院した。今回、その臨床的特徴を検討した。

対象と方法

2021年12月21日～2022年1月18日まで当院に入院した、SARS-CoV-2 PCR検査もしくは抗原検査でCOVID-19と診断された症例、40例を対象とした。このうち最初の4例から得られた検体 (咽頭ぬぐい液1件、唾液3件) については沖縄県衛生環境研究所でゲノム解析が行われ、3例がオミクロン株と確定された (1例は判定不能)。その後、当院に連続して入院した5例については、PCRによって検出されたSARS-CoV-2陽性検体を用いた変異株の迅速検査を行ったところ、5例すべてでN501Y陽性、L452R陰性であった。この期間に当院に入院したSARS-CoV-2陽性者はすべて沖縄本島内 (主に那覇市) に居住しており、沖縄県内では12月30日時点で、検査対象となった全体の97%がオミクロン株あるいはL452R変異陰性が確認されていたことから¹⁾、この期間の当院におけるCOVID-19症例は、大部分がオミクロン株に置き換わっていたであろうと判断した。これら一連の40例について、診療録を用いて後ろ向きに検討した。

結 果

対象となった40例の特徴を表1に示す。この40例のうち男性は16例 (40%)、女性は24例 (60%)、年齢中央値は62.5歳 (四分位範囲41-76.5歳、範囲22-90歳) であった。新型コロナウイルスワクチン接種歴は、3回接種が1例 (3%)、2回接種が35例 (88%)、未接種が4例 (10%) であった。

推定感染場所は家庭内が20例 (50%)、老健施設内6例 (15%)、米軍基地3例 (8%)、飲食店等2例 (5%)、職場内1例 (3%)、不明8例 (20%) であった。

併存疾患は高血圧症が最も多く、以下、脂質異常症や糖尿病などが認められ、透析患者は4例であった。

入院時の血液検査では軽症が多かったこともあり、炎症反応は重症度が増すにつれて高値となったが、D-dimerは軽度の上昇にとどまった。

入院症例全40例に対して行った胸部CT所見のうち、

表1. 入院患者の特徴

症例数	40
性別 (%)	
男性	16 (40)
女性	24 (60)
年齢 (歳) 中央値 (最小-最大)	62.5 (22-90)
20～29	5
30～39	4
40～49	5
50～59	4
60～69	3
70～79	11
80～89	6
≥90	2
BMI 中央値 (最小-最大)	24.4 (17.9-36.1)
ワクチン接種歴 (%)	
3回接種	1 (3)
2回接種	35 (88)
1回接種	0 (0)
未接種	4 (10)
推定感染場所 (%)	
家庭内	20 (50)
老健施設内	6 (15)
米軍基地	3 (8)
飲食店等	2 (5)
職場内	1 (3)
不明	8 (20)
併存疾患 (%)	
高血圧	13 (33)
脂質異常症	9 (23)
糖尿病	5 (13)
心疾患	4 (10)
末期腎不全・透析	4 (10)
認知症	4 (10)
脳卒中	3 (8)
悪性腫瘍	2 (5)
気管支喘息	1 (3)
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	1 (3)
重症度 (%)	
軽症	29 (73)
中等症 I	3 (8)
中等症 II	8 (20)
重症	0 (0)
治療内容 (%)	
レムデシビル	11 (28)
デキサメサゾン	9 (23)
ヘパリン	7 (18)
ソトロビマブ	22 (55)
抗菌薬	8 (20)
転帰 (%)	
自宅退院	17 (43)
ホテル療養	6 (15)
療養型病院へ退院	3 (8)
施設へ退院	1 (3)
まだ入院中	13 (33)
血液検査 (入院時) 中央値 (最小-最大)	
WBC (μL)	5,550 (2,600-20,200)
CRP (mg/dL)	1.005 (0.05-14.83)
D-dimer (μg/mL)	0.9 (0.5-4.9)
フェリチン (ng/mL)	104.4 (2.3-1,945)
胸部CT所見 (重複あり)	
斑状すりガラス陰影	6
すりガラス影	1
小葉中心性粒状・斑状影	4
consolidation	2

表2. 重症度別の特徴

	軽症 (n=29)	中等症 I (n=3)	中等症 II (n=8)
性別			
男性	9	1	6
女性	20	2	2
年齢(歳) 中央値(最小-最大)	55 (22-90)	61 (44-71)	72 (44-80)
20~29	5	0	0
30~39	4	0	0
40~49	3	1	1
50~59	3	0	1
60~69	2	1	0
70~79	5	1	5
80~89	5	0	1
≥90	2	0	0
ワクチン接種			
3回接種	1	0	0
2回接種	25	2	8
未接種	3	1	0
併存疾患			
高血圧	8	1	4
脂質異常症	7	1	1
糖尿病	2	1	2
心疾患	4	0	0
末期腎不全・透析	1	2	1
認知症	4	0	0
脳卒中	1	1	1
悪性腫瘍	2	0	0
気管支喘息	1	0	0
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	0	0	1
血液検査(入院時) 中央値(最小-最大)			
WBC(/ μ L)	5,600 (2,600-10,300)	5,500 (5,200-5,700)	5,850 (2,800-20,200)
CRP(mg/dL)	0.92 (0.05-14.83)	0.55 (0.29-0.65)	7.2 (1.75-9.14)
フェリチン (ng/mL)	76.55 (2.3-833.5)	174.5 (80-369.5)	264.45 (86.3-1,945)
D-dimer(μ g/mL)	1.1 (0.5-4.9)	1.15 (0.5-1.8)	0.75 (0.5-2.3)
(入院後最大値)			
CRP(mg/dL)	1.73 (0.06-15.89)	8.74 (0.71-13.24)	9 (3.83-22.98)
フェリチン (ng/mL)	86.5 (15.6-891.3)	619.25 (332.9-905.6)	1,086.3 (582.7-2,168)
D-dimer(μ g/mL)	1.1 (0.5-3.3)	1.6 (0.7-2.5)	1.2 (1.2-1.2)
胸部CT所見			
斑状すりガラス陰影	-	2	4
すりガラス影	-	1	0
小葉中心性粒状・斑状影	-	0	4
consolidation	-	1	1

COVID-19に特徴的な斑状すりガラス陰影の所見を6例に認めた他、これまで当院のCOVID-19ではあまり認められていなかった小葉中心性の粒状、斑状影といった気管支肺炎パターンの所見を4例認めた。

重症度は軽症が29例 (73%), 中等症 I が3例 (8%), 中等症 II が8例 (20%) [うち高流量鼻カニューレー酸素療法 (high flow nasal cannula: HFNC) が2例] で、人工呼吸管理を要する例はいなかった。表2に示すように、重症度が高くなるにつれ、男性、高齢者が多く、CRPやフェリチンが高値であったが、D-dimerについては差を認めなかった。

治療内容はソトロビマブが22例 (55%), レムデシビルが11例 (28%), デキサメサゾンが9例 (23%), ヘパリンが7例 (18%), そして抗菌薬を使用したのが8例 (20%) であった (前ページ表1)。ソトロビマブを使用した22例のうち3例はその後発熱が持続し、採血による所見から炎症反応の上昇、胸部CT像で浸潤影 (consolidation) の悪化を認めたため中等症と診断し、治療の段階を引き上げた。

HFNCを使用した2例は膿性痰を喀出し、1例から *Corynebacterium* が検出されたが、もう1例は normal flora であった。喀痰培養で有意な起因菌を同定できな

表3. 那覇市立病院への入院例に関する第5波と第6波の比較

	第5波 2021年7月1日～9月30日	第6波 2021年12月21日～2022年1月18日
入院患者数	299	40
性別(%)		
男性	172 (58)	16 (40)
女性	127 (42)	24 (60)
年齢(歳) 中央値(最小-最大)	52 (2-100)	62.5 (22-90)
ワクチン接種歴(%)		
3回接種	0 (0)	1 (3)
2回接種	19 (6)	35 (88)
1回接種	37 (12)	0 (0)
未接種	241 (81)	4 (10)
重症度(%)		
軽症	35 (12)	29 (73)
中等症 I	46 (15)	3 (8)
中等症 II	216 (72)	8 (20)
重症	2 (1)	0 (0)

かったが、血液検査ではWBC $> 10,000/\mu\text{L}$ と炎症反応が高く、またそのうち1例は胸部CTでconsolidationを認めたことから、COVID-19に細菌性肺炎の合併を否定できなかった。当院ではCOVID-19症例に原則として抗菌薬は投与しないが、細菌性肺炎を合併したと判断した先のCOVID-19症例の治療については抗菌薬治療を追加し、臨床的に改善を認めた。本例を含み、肺炎や尿路感染症を合併した8例に対して今回抗菌薬を使用した。

転帰は自宅退院が17例(43%)、ホテル療養が6例(15%)、療養型病院へ退院したのが3例(8%)、施設退院が1例(3%)、残る13例(33%)は2022年1月21日時点で入院中である(19ページ表1)。

考 察

オミクロン株による第6波はまだ始まったばかりで(2022年1月現在)、今後の状況を注意深く見ていく必要があるが、デルタ株が流行した第5波(2021年7月1日～2021年9月30日)の際に当院に入院した症例と比較すると、重症度の分類において軽症が多く(表3)、中等症IIの割合は低かった。本報告において軽症が多いことについては、当初(2021年12月21～29日まで)オミクロン株は重症度にかかわらず全例入院となっていたこと(以後は重症度に応じて入院)、入院時に重症化リスク因子のある軽症患者にソトロビマブの投与を行っていること、などが関与していると考えられた²⁾。

ソトロビマブを投与した後に治療の段階を引き上げた3例については、全例ワクチンは2回接種済みであったが、2回目のワクチン接種から半年以上経過していたこと、2例は透析患者であったこと、そして3例とも高齢者であったことなど、患者側の要因も関連していたかもしれない。さらにそのうちの1例は治療の段階を強めた後も発熱が続いたため、胸部CTを再検したところconsolidationが出現しており、細菌性肺炎の発症を疑ったため抗菌薬治療を追加した。今回

HFNCを要した2例も細菌性肺炎の合併が疑われており、症例によっては細菌性肺炎の合併についても考慮する必要があるかもしれない。

今後、さらなる症例の蓄積によるオミクロン株によるCOVID-19症例臨床像の詳細な解析が必要である。

参考文献

- 1) 平良勝也ら, IASR 43: 37-40, 2022
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10885-504p01.html>
- 2) Anil Gupta, *et al.*, N Engl J Med 385: 1941-1950, 2021

那覇市立病院

内科

知花なおみ 田端一彦

医療技術部検査室

大城健哉 宮城ちひろ

平良ひかり

感染対策室

久高全達 山城奈奈

沖縄県衛生環境研究所

仁平 稔 高良武俊

久場由真仁 柿田徹也

久手堅 剛 眞榮城徳之

国立感染症研究所

砂川富正

訂正のお詫びとお願い

IASR Vol. 42 No.6掲載記事中に誤りがありました。
以下のように訂正くださいますよう、お願い申し上げます。

* p.13 右段下から13行目

誤: および5分間次亜塩素酸ナトリウム

↓

正: および30分間次亜塩素酸ナトリウム

以下に訂正原稿を掲載しておりますのでご参照ください。
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10338-496p03.html>

<速報>

沖縄県におけるSARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統(オミクロン株)症例の疫学調査報告(続報)

(web版速報掲載日:2022年2月18日)

はじめに

2021年11月24日に南アフリカ共和国から世界保健機関(WHO)へ最初の新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)新規変異株B.1.1.529系統SARS-CoV-2(オミクロン)感染例が報告された。以降、日本を含め世界各地から感染例が報告され、各地でオミクロン株の感染拡大がみられている¹⁾。

沖縄県においては、2021年12月16日に在沖縄米軍基地キャンプ・ハンセンの従業員から初めてオミクロン株感染例が確認され²⁾、以降新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者数の急増、さらにL452R変異陰性割合の急峻な上昇が認められている^{3,4)}。

沖縄県における初期のオミクロン株感染例50例についての記述疫学の結果を第一報として報告した⁴⁾。今般、続報として、オミクロン株感染例105例(第一報の解析症例数50例含む)およびその濃厚接触者に関する記述疫学の結果および知見を報告する。

対象と方法

オミクロン株確定例(確定例)の症例定義は、2021年12月1日～2022年1月1日に沖縄県で確認されたSARS-CoV-2検査陽性例(COVID-19症例407例)のうち、1月3日までに変異株PCR検査によりL452R変異陰性かつゲノム解析によりオミクロン株が確定した症例(135例)とした。

確定例135例のうち1月7日までに詳細な疫学情報が得られた105例、さらにその確定例の濃厚接触者で健康観察期間が14日間経過(1月15日時点)した305人のうち、経過観察中にSARS-CoV-2陽性が確認さ

れた93例に関して、県内の保健所が実施した積極的疫学調査結果(調査票)、県衛生環境研究所における検査結果、関係者からの聞き取りによる情報を収集し、記述疫学を行った。

結果

沖縄県内におけるCOVID-19症例687例と、詳細な疫学情報が得られた確定例105例の2021年12月1日～2022年1月1日までの発症日に基づいた流行曲線を図に示す。確定例において、発熱、咽頭痛、頭痛、咳、全身倦怠感など、いずれか1つ以上の症状を最も早く発症したのは12月12日発症の症例であった。以降、確定例の報告数が増え、COVID-19症例の急増が認められている。

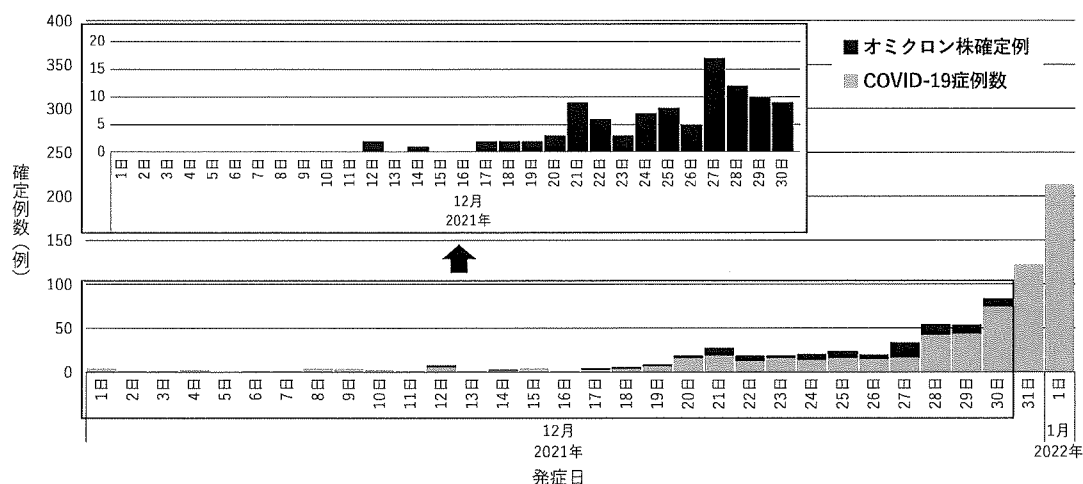
確定例の基本属性(性別、年齢、ワクチン接種歴)を次ページ表1に示す。性差はなく、幅広い年齢層で認められ、69人(71%)が2回ワクチン接種完了者であった。

診断時または積極的疫学調査時点での有症状者は、98例(93%)であった。症状の内訳は、37.0℃以上の発熱92%、咳61%、全身倦怠感56%、咽頭痛46%、頭痛41%、鼻水・鼻閉31%、関節痛28%、呼吸困難5%、嗅覚・味覚障害3%であった(重複あり)。なお、この105例について、その後重症や死亡に至った例は、発症後の平均観察期間が21日経過した1月15日時点で確認されていない。

推定感染機会は、会食(自宅や飲食店等)が28%、職場内が22%、家庭内が17%であった(次ページ表2)。

行動歴や確定例との接触情報から、推定曝露機会が特定できた69例について、潜伏期間(有症状のみ)の中央値は3日[範囲1～5日](ただし同居内二次感染事例においては最も早く発症した人のみを含めた)であった。

濃厚接触者における陽性例93例の基本属性を次ページ表1に示す。性差はみられず、確定例と比較し10歳



注) 調査/報告に時間を要することから、直近の報告はグラフに反映されにくい、解釈には注意が必要である

図. 沖縄県内におけるCOVID-19症例およびオミクロン株確定例の2021年12月1日～2022年1月1日までの発症日別患者発生状況(2022年1月15日時点)(無症状除く)

表1. 確定例と濃厚接触者の陽性例の基本属性

		確定例 n=105		濃厚接触者の陽性例 n=93	
		n	(%)	n	(%)
性別	男性	47	(45)	46	(49)
	女性	58	(55)	47	(51)
年齢(歳)	中央値[四分位範囲]	37	[23-53]	39	[25-54]
	10歳未満	5	(5)	11	(12)
	10代	11	(10)	7	(8)
	20代	24	(23)	16	(17)
	30代	14	(13)	13	(14)
	40代	19	(18)	13	(14)
	50代	14	(13)	14	(15)
	60代	8	(8)	7	(8)
	70代	4	(4)	7	(8)
	80代	3	(3)	3	(3)
	90代	3	(3)	2	(2)
ワクチン接種歴*	2回接種完了者	69	(71)	52	(63)
	部分接種者	3	(3)	1	(1)
	未接種者	22	(23)	13	(16)
	不明	3	(3)	16	(20)

* 非対象者除く

集計値は、小数点第1位を四捨五入しているため、集計値の合計が必ずしも100%とならない場合がある

2回接種完了者は、2回接種後2週間以上経過した者

部分接種者は、1回接種者または2回接種後2週間を経過していない者とする

表2. 確定例と濃厚接触者の陽性例の推定感染機会

		確定例 n=105		濃厚接触者の陽性例 n=93	
		n	(%)	n	(%)
会食		29	(28)	43	(46)
家庭内		18	(17)	39	(42)
職場内		23	(22)	9	(10)
高齢者施設内・介護時		9	(9)	1	(1)
不明・調査中		26	(25)	1	(1)

未満の割合が増加し、63%が2回ワクチン接種完了者であった。

推定感染機会は、会食（自宅や飲食店等）が46%、家庭内が42%であった（表2）。

濃厚接触者における陽性例の割合 attack rate (AR) は、全体では30% (93/305人) であった。主な確定例との関係別では、別居家族（親族等）43% (16/37人)、同居家族35% (43/122人)、職場同僚31% (27/86人)、友人やパートナーは17% (5/30人) であった。

行動歴や確定例との接触情報から、二次感染者の発端症例（有症状のみ）が明らかな24例（同居家庭内二次感染事例においては最も早く発症した人のみを含む。家族や親族関係で複数発生しており家庭内初発例が感染源ではない可能性、明らかな曝露イベントがある症例は除く）の発症間隔（発端症例の発症から二次感染者の発症までの時間）の中央値は3日〔範囲1-5日〕であった。

感染源となったと推定され、家庭内で最も発症日が早い症例39例の同居家庭内濃厚接触者のうち、健康

観察期間に検査陽性となった人の割合（同居家族の二次感染割合：経過観察中に検査陽性となった人数÷健康観察期間14日経過した同居家庭内の全濃厚接触者数）は、32% (31/97人) であった。なお、対象となった初発症例39例の18%に当たる7例において同居家庭内濃厚接触者全員が感染しており（計13例）、さらにそのうち5例（71%）は2回ワクチン接種完了者であった。

考 察

県内のオミクロン株確定例の潜伏期間は、第一報⁴⁾よりサンプルサイズを増やして解析した結果、中央値3日〔範囲1-5日〕となり、これまで報告されているオミクロン株以外の株による潜伏期間^{5,6)}よりも、県内におけるこの期間のオミクロン株の潜伏期間が短い状況は変わらず、既報⁴⁾と同様の結果となった。短い潜伏期間は、患者数と濃厚接触者数の増加、それにもなう宿泊施設や医療機関の急速な逼迫、保健所や医療機関の負荷の増大、欠勤率の増加にともなう社会機能維持に影響を及ぼしたと考えられた。

推定感染機会として、確定例では職場内、家庭内、会食（自宅や飲食店等）がそれぞれ約20-30%であったが、職場内感染の大半は米軍基地関係者であった。濃厚接触者における陽性例では、家庭内と会食（自宅や飲食店等）が合わせて88%と大部分を占めていた。確定例、濃厚接触者における陽性例ともに年末の職場同僚との忘年会や、新年の家族・親類との会食などで感染している割合が高く、長時間のマスク未着用での会話や三密（密集・密接・密閉）など、感染リスクの高い環境はこれまでと同様と考えられ、ワクチン接種の有無を問わず、基本的な感染対策（マスクの着用、三密回避、換気等）の重要性が改めて示唆された。

第一報同様、ワクチン接種完了者でも感染を認め、発症間隔の中央値3日〔範囲1-5日〕は、これまで報告されているオミクロン株以前の従来株、変異株よりも短く⁷⁾、さらに濃厚接触者における陽性例の高いAR (30%) が短期間での患者急増の一因と想定される。このため、保健所の積極的疫学調査を基にした封じ込めによる感染拡大阻止は困難な状況が予想される。特に、濃厚接触者における陽性例は、同居家庭内での感染が高率に確認されていることから、同居人の調査、重症化しやすい高齢者や基礎疾患を有する者等を中心とした検査の実施や、健康観察対応に注力する等、より流行状況に応じた調査の実施が重要になると考えられる。

注意事項

本稿は、迅速な情報共有を目的とした資料であり、内容や見解は知見の更新によって変わる可能性がある。

謝辞：調査にご協力いただいた沖縄県内の自治体関係者、医療機関の皆様、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターの皆様へ深く感謝致します。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統（オミクロン株）について（第6報）
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10900-sars-cov-2-b-1-1-530.html>
- 2) 厚生労働省, 新型コロナウイルス感染症（変異株）の無症状病原体保有者について（空港検疫）
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_22894.html
- 3) 沖縄県, 感染症関連情報
https://www.pref.okinawa.jp/site/chijiko/kohokoryu/kansenshou_kanrenjoho.html
- 4) 平良勝也ら, IASR 43: 37-40, 2022
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2488-idsc/iasr-news/10885-504p01.html>
- 5) IASR 42: 131-132, 2021
- 6) Lauer SA, *et al.*, Ann Intern Med 172 (9): 577-582, 2020
- 7) WS Hart, *et al.*, Generation time of the Alpha and Delta SARS-CoV-2 variants, 2021

沖縄県保健医療部

平良勝也 大濱克行 原 和浩

渡慶次彩子 森近省吾 糸数 公

沖縄県新型コロナウイルス対策本部

医療コーディネーター

佐々木秀章 米盛輝武

沖縄県各保健所, 那覇市保健所

沖縄県衛生環境研究所

仁平 稔 高良武俊 久場由真仁

柿田徹也 久手堅 剛 眞榮城徳之

喜屋武向子 新垣あや子 宮城智恵子

具志堅菜央 山内美幸

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース (FETP)

塚田敬子 中下愛実

実地疫学研究センター

神谷 元 小林祐介 土橋酉紀

島田智恵 砂川富正

<速報>

新型コロナウイルス感染症陽性者宿泊療養施設職員におけるオミクロン株感染

(web版速報掲載日: 2022年2月25日)

2021年12月に関西国際空港の陽性者用宿泊療養施設（ホテルX）に勤務する職員（症例B）が嘔吐下痢を呈し（発症日をDay 0とする）、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と診断され、L452R変異株PCRで陰性を示すことが確認された。部分的に実施できたゲノム解析ではB.1.1.529系統（オミクロン株）が疑われた。当時、オミクロン株は、検疫で輸入例として確認されていたが、国内での感染事例はほとんど確認されていない状況であった¹⁾。ホテルXには、12月に入りオミクロン株陽性症例が複数入所しており、Day -3（症例Bが発症する3日前）に米国からの入国者（症例A）が、Day 0に米国からの入国者（症例D）が、Day 3には英国からの入国者（症例E）が入所していた。本事例に対し、国内外でオミクロン株の感染経路に関する情報が乏しかったため、感染源や感染経路を検討した。

症例を、2021年12月にホテルXの職員入所者でL452R変異株PCR陰性で全ゲノム解析でオミクロン株と確認された人、と定義した。ホテルXの職員等（検疫所職員、ホテルスタッフ、警備員、通訳）計54人（うち、濃厚接触者6人）は最終接触後5～6日以内に抗原定量検査を実施し、その後接触の程度に応じ頻度を変え定期的に抗原定量検査を実施、発症した場合にはPCR検査を実施した。症例BはホテルXに加え、感染性がある期間に空港の待機施設であるホテルYでも勤務していたため、ホテルY職員も症例Bとの最終接触から4

表. 2021年12月1日以降にホテルXへ入所したオミクロン株感染者および陽性職員

	Day-3	Day-2	Day-1	Day0	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day8	Day9
症例A (検疫感染者) ホテルX入所	帰国 22:10入所 鼻汁鼻閉	洗濯 食材等 咳	水、食材	家族より郵便	ティッシュ	洗濯 午後入院 抗原定量>5,000							
症例B (検疫所職員) ホテルX夜勤勤務 ホテルY勤務		●洗濯支援		嘔気・下痢 ●		発熱		●	咳、倦怠感 SARS-CoV-2陽性	入院	L452R陰性		
症例C (検疫所職員) ホテルX日勤勤務			●	●	●		●	●	●	●		●	●

●は勤務を示す

～7日前後にRT-PCR検査を実施した。また、症例に対する直接聞き取りとホテルXの視察を行った。なお、ホテルYの職員に陽性例はみられなかった。検体は大阪健康安全基盤研究所に集められ、ウイルスのゲノム解析が実施された。

PCR検査で新たに、症例Bの濃厚接触者とは同定されなかったホテルXに勤務する者の感染が確認された(症例C)。ゲノム解析では、症例A、B、Cの検体から得られたウイルスゲノムは、他のオミクロン株に認められない特徴的な塩基配列2カ所(G5515T, G18067T)を有していた(同変異は2022年2月3日時点でGISAIDに登録されている世界のオミクロン株に認められず、国内では関西でのみ30検体が検出)。症例A、Bの検体から得られたウイルスゲノムは同配列、それらと症例Cの検体から得られたウイルスゲノムは1塩基違いであった。症例A、Bの検体から得られたウイルスゲノムと症例Dの検体から得られたウイルスゲノムとは2塩基違いであり、また症例Dと症例Eの検体から得られたウイルスゲノムとは、さらに3塩基異なっていた。つまりゲノム解析では、症例A、B、Cに感染したウイルスは同じ由来、症例DとEは異なる由来である可能性が高かった。症例A、B、Cに関し、下記の行動歴が確認された(表)。

症例A

Day-3に入国時PCR検査陽性でホテルXに入所し、入所時より鼻汁や咳を認めており、入所中は不織布マスクを着用していた。なお、ワクチンに関しては、2021年8月、海外出張中にJohnson & Johnson製を1回接種しており、帰国後、今回の渡航前に自治体でファイザー製ワクチンを2回接種していた。12月Day-2～Day1まで1日1回、居室前廊下の椅子に配達された食事の他、デリバリー等を人と接することなく受け取った。また、Day-2(1時間半の洗濯と乾燥に加え、乾燥を30分延長)とDay2に1階洗濯室で洗濯をした。その後オミクロン株感染の診断を受け、同日午後入院となった。洗濯機は、ドアが締め切られた奥まった通路末端の狭い空間に置かれていた。調査時には空気清浄機が2台置かれており、5名が5分程度滞在した際のCO₂濃度は700ppm未満であった。

症例B

ホテルXに勤務する職員で、11時～翌11時の24時

間勤務を行っており、主な業務は、入所時間診、体温確認、物品の受け渡し(居室前の椅子に置く)、洗濯業務支援(洗濯開始、乾燥開始、回収時、計3回の操作説明など)であった。勤務中は長袖エプロン、手袋、不織布マスク、フェイスシールドを着用していた。フェイスシールドは、使用期限や運用は個人に任せられ再利用されており(症例Bは洗濯支援では継続利用)、使用後の消毒・清拭はなく、個人名を記載した紙袋に入れて、汚染区域内に保管されていた。手指衛生は行っていたとのことであったが、擦式アルコール性手指消毒薬は携帯していなかった。ワクチン未接種であった。Day-2に症例Aの洗濯支援をしたが、乾燥を追加したため症例Aとは計4回接していた。その際、不織布マスク越しに会話をした。同日、デリバリーされた食材を部屋の前まで配達した。Day0に嘔気・下痢症状が出現したが勤務を継続、勤務がなかったDay2には発熱し解熱剤を使用、その後発熱しなかったため、咳症状はあったもののDay4にホテルYで勤務をし、Day5にPCR検査でSARS-CoV-2感染が確認された。なお、勤務外の行動歴は通勤以外の立ち寄りはなく、リスク行動はみられなかった。

症例C

ホテルXで入所者と直接接触する業務以外の勤務をしている者であった。無症状であり、ファイザー製ワクチンを2021年7月に2回接種していた。勤務中は不織布マスクを着用しており、休憩時間以外の勤務時には長袖エプロン、手袋を着用していた。長袖エプロンは脱衣後、外で乾燥させた後、ビニール袋に保管し再利用していた。手指衛生の機会は少なかったとのことであった。Day-1～Day1の勤務時に症例Aが入所していたが、直接接することはなかった。症例BとはDay0で勤務が重なっていたが、休憩時の滞在所は症例Bが記録等をしていた席から2m以上離れており、また会話もしておらず、トイレも共有していなかった。この滞在所は、調査時には6名が2時間程度会話をしていたがCO₂濃度は600ppmを維持していた。

陽性例の行動歴とゲノム解析結果から、宿泊療養施設での入所者から施設従業員への感染と考えられたオミクロン株感染2例を認めた。感染機会として、症例Bは短時間使用フェイスシールドの頻回な再利用における接触感染の可能性が疑われた。洗濯室でのエアロ

ゾル・空気感染は、短時間で会話も最小限であり、可能性は低いと考えられた。症例Cは、症例A、Bとの明確な近距離での接触や会話、エアロゾル・空気感染が起こりうる状況（換気不良、狭い空間、密、長時間）は確認されず、一方で手指衛生をほとんど実施していなかったことから、間接的な接触感染が否定できない状況であった。宿泊療養施設では、職員の非番日を含めた健康観察の徹底、個人防護具の適切な管理、手指衛生の徹底、施設内換気状況の確保、職員のワクチン接種の徹底が重要である。本事例からは、感染・伝播性が増しているオミクロン株による感染であっても²⁾、宿泊療養施設でN95マスクを一律に使用していく状況ではないと考えられたが、今後、感染経路を注意深く観察していく必要がある。

謝辞：調査と検査に関わられた大阪府健康医療部、泉佐野保健所、大阪府健康安全基盤研究所、大阪市保健所、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターの皆様に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統（オミクロン株）について（第4報）, 2021年
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10833-cepr-b11529-4.html>
- 2) Espenhain L, *et al.*, EuroSurveill 26 (50), 2021
 DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101146>

国立感染症研究所
 薬剤耐性研究センター
 黒須一見 山岸拓也
 関西空港検疫所
 仲居 亮 石川健史郎 笠松美恵
 大阪検疫所
 柏樹悦郎
 国立感染症研究所
 感染症危機管理研究センター
 齋藤智也
 実地疫学研究センター
 砂川富正

<COVID-19情報>

単科精神科病院の療養病棟で発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）集団感染事例の血清疫学調査（第三報：臨床的背景）

はじめに

我々はこれまでに2020年9月に県内の単科精神科病院において発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の集団感染事例とその対応、および血清疫学調査の結果を報告した^{1,2)}。本稿では本調査の対象となった患者の精神科診断や治療の状況、COVID-19の重症化

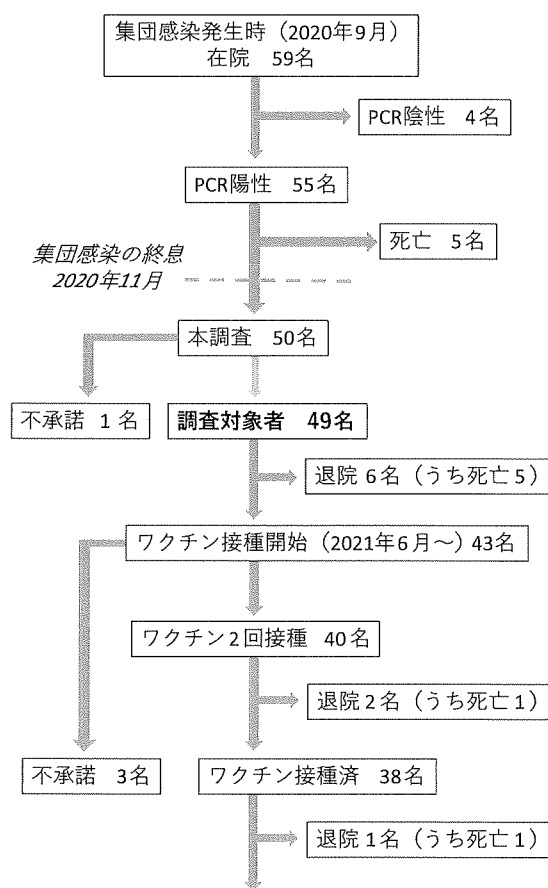


図1. 調査対象者の転帰

因子や重症度等の臨床情報をまとめた。併せてワクチン接種後にみられた発熱の状況について報告する。

調査対象者（図1）

当該病棟におけるCOVID-19集団感染では、入院患者59名のうち55名がPCR検査によりCOVID-19と診断された。本調査は、集団感染終息後¹⁾（最後の感染者が確認されてから3週間後）の2020年11月に、それまでに死亡した5名と、調査への同意が得られなかった1名を除く49名を対象として開始された。対象者の年齢は 69.0 ± 9.9 (mean $\pm$ SD), 男女比は26:23, BMIは 20.0 ± 3.2 (mean $\pm$ SD)であった。

なお本調査は、病院の倫理委員会の承認（No.2020-1）を得て実施した。

精神科診断および治療状況

精神科診断では統合失調症35名、知的障害5名、認知症3名、その他6名であった。その他には双極性感情障害、認知症を除く器質性精神障害、コルサコフ症候群が含まれた。抗精神病薬を服用していたのは39名で、治療効果にかかわる換算とされるクロルプロマジン換算値³⁾では平均473mgが処方されていた。

2019年12月31日までに39名が当該病棟へ入院していた。残りの10名はいずれも集団感染の発生16日以上前に入院し、うち7名は身体合併症治療のため一時

的に総合病院へ転院していた後に再入院したケースであった。

COVID-19の臨床像 (表)

患者をCOVID-19の重症度⁴⁾別に分類し、年齢、性およびCOVID-19重症化のリスク因子⁴⁾の有無、事例発生2カ月後の中和抗体価²⁾の中央値と四分位数を表に示した。年齢および重症化リスク因子の有無は、集団感染当時のデータに基づく。

重症度別では軽症が最も多かった。リスク因子は中等症Ⅱで最も高率に有していた。

各群における中和抗体価の中央値は、無症状から重症までの順に10, 20, 40, 160, 20倍であった。

集団感染終息後の調査開始から2021年12月までの14カ月間にかんがの進行や肺炎等、COVID-19以外の直接死因により当院または搬送先の急性期病院で7名が死亡した。COVID-19の重症度別では軽症が3名、中等症Ⅰが2名、中等症Ⅱと重症が1名ずつであった。

集団感染の発生前である2020年8月までの1年間では、同様に死亡した当該病棟患者は2名、2019年8月までの1年間では、4名であった。

ワクチン接種後にみられた発熱 (次ページ図2)

集団感染の発生後9カ月から順次、新型コロナワクチン接種 (ファイザー社製) を実施した。退院や死亡などの転帰および不承諾の患者を除いた40名に接種した。接種当日 (Day 1) からDay 5の間に37.5℃以上の発熱がみられたのは、1回目の接種で17名、2回目では10名であった。1回目および2回目ともに

Day 2に発熱のピークがあった。いずれもDay 5までに発熱は消失し、重篤な副作用はみられなかった。

考 察

集団感染が発生した精神療養病棟には、慢性に経過する精神障害のため在宅や施設での療養が難しく、長期間の入院を要している患者が多い。本調査の対象者も、その多くは本邦で初めてCOVID-19が報告された2020年1月以前から入院していた。以降に入院した10名のうち7名は一時的に転院していた総合病院からの再入院で、十分な感染管理がされていた。また、当該病棟では感染予防の観点から集団感染の発生前より面会や外出が制限されていたことから、本集団の特徴としてSARS-CoV-2には単回のみの曝露である可能性が高いことが挙げられる。

Teixeiraらは、統合失調症患者では精神疾患を有しない対照群と比べCOVID-19のPCR陽性率に有意な差はみられなかった一方で、身体合併症や喫煙の要因を調整してもなお対照群に比しCOVID-19による死亡率が約4倍高かったと報告し、統合失調症における慢性的な軽微な炎症との関連を想定している⁵⁾。今回の集団感染においては統合失調症の精神科診断が多くを占め、事例発生から2021年12月までの16カ月間に12名が死亡し、年間死亡数としては9人に相当した。集団感染発生以前に比べ増加していたことから、COVID-19が直接死因ではないとしても精神疾患を有する患者の生命予後に少なからぬ影響を与えた可能性が考えられた。

表. 調査対象者のCOVID-19臨床像

COVID-19重症度別の構成 (n=49) 人 (%)	無症状 3 (6.1%)	軽症 25 (51.0%)	中等症Ⅰ 7 (14.3%)	中等症Ⅱ 11 (22.4%)	重症 3 (6.1%)
年齢 (mean±SD)	63.3±11.7	68.2±9.6	64.7±10.1	75.5±8.2	67.0±10.4
性 (男/女)	1/2	10/15	3/4	5/6	2/1
COVID-19重症化のリスク因子あり 人 (%) *	2 (66.7%)	19 (76.0%)	5 (71.4%)	10 (91.0%)	1 (33.3%)
65歳以上の高齢者	2	17	4	10	1
悪性腫瘍	—	3	—	—	—
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	—	—	—	1	—
慢性腎臓病	—	1	1	—	—
2型糖尿病	1	4	1	1	—
高血圧	1	7	1	1	—
脂質異常症	—	2	1	—	—
BMI 30以上	—	—	—	—	—
喫煙	—	—	—	—	—
事例発生2カ月後の中和抗体価 (倍) (median [Q1-Q3]) **	10, 10, 20	20 [10-80]	40 [20-80]	160 [28-160]	10, 20, 160

* %は各重症度群における割合を示している。リスク因子には重複する症例があるため、内訳の総数とは一致しない

** 無症状群および重症群ではn=3のため、median [Q1-Q3]ではなく、中和抗体価の実数を表記した

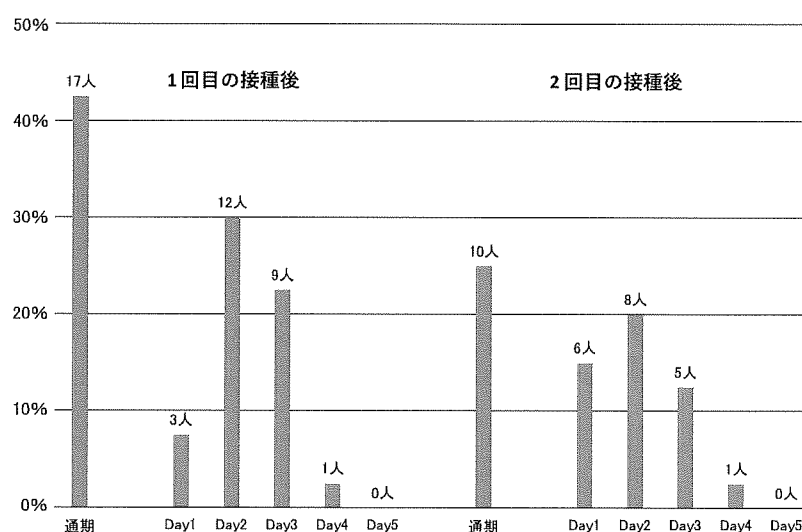


図2. ワクチン接種後5日目までの発熱者 (37.5°C以上) の割合 (通期、ならびに発熱日別 (重複を含む)) (n=40)

本調査におけるCOVID-19の重症化因子にかかわる結果からは、重症群のnは3と限られるものの、既知の因子だけではない要因の存在が推定された。また、重症度と中和抗体価に正の相関がみられたとするこれまでの報告⁶⁾とも本調査の重症群は一致しなかった。これらの相違には、合併する精神疾患の病態や治療薬等が一因となった可能性はないだろうか。上述の生命予後への影響とともに、さらなるデータ蓄積による検証を要する。

COVID-19既感染者では、ワクチン接種による発熱等の副反応が初回接種でも比較的高頻度にみられたとの報告がある⁷⁾。本調査の対象者でも感染から約9カ月後、ファイザー社製ワクチンを接種し、1回目の接種後に37.5°C以上発熱した者は40%を超えた。一方、2回目では25%にとどまっており、さらに接種を重ねていくと発熱等の副反応はどう変化するのか、3回目の接種以降の結果が興味深い。この点でも単回曝露の集団における観察の意義は大きい。

今後も調査を進め、単回曝露における抗体価の動態を示すとともに、精神疾患を有する患者の予後へのCOVID-19の影響を知ることにも役立てたい。

謝辞: 患者さんならびにご家族をはじめ、本調査の実施にご理解とご協力をいただきました多くの方に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) 原 康之ら, IASR 42: 207-209, 2021
- 2) 楠原 一ら, IASR 42: 210-211, 2021
- 3) 稲垣 中ら, 臨床精神薬理 20: 89-97, 2017
- 4) 診療の手引き検討委員会, 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第6.0版 2021年11月
- 5) Teixeira AL, *et al.*, JAMA Netw Open 4 (11): e2134969, 2021

- 6) Trinité B, *et al.*, Sci Rep 11: 2608, 2021
- 7) Beatty AL, *et al.*, JAMA Netw Open 4 (12): e2140364, 2021

JA 三重厚生連鈴鹿厚生病院
 中瀬真治 金原伸一 平野 均
 三重県保健環境研究所
 楠原 一 北浦伸浩 中井康博
 三重県医療保健部
 原 康之 宇野智行
 下村孝枝 (現三重県伊勢保健所)
 紀平由起子
 田辺正樹 (現三重大学医学部附属病院)
 国立病院機構三重病院
 谷口清州
 国立感染症研究所
 神谷 元 駒瀬勝啓 黒澤克樹

<COVID-19情報>

新型コロナウイルスオミクロン株のスクリーニングPCR法の検出感度の違いについて

はじめに

現在、国内では新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) オミクロン株スクリーニングの目的で、デルタ株に認められるL452R変異がオミクロン株では陰性となることを利用したPCR検査が実施されている¹⁾。しかしながら、当所におけるL452R変異検出PCR検査では、L452R変異判定不能となる検体の割合が多かった。一方、2022年1月に、オミクロン株を検出できるPrimer/Probe G339D (SARS-CoV-2) が市販され、G339D変異検出PCR法を用いてオミクロン株のスクリーニングが可能になった。このため、我々はSARS-

表1. L452R変異、G339D変異検査および通常PCR検査の判定結果*

判定	L452R変異検査	G339D変異検査	通常PCR検査
陽性	0	70	75
陰性	33	1	0
判定不能	42	4	0

*2022年1月中の新型コロナウイルス陽性の75検体を対象とした。G339D変異陽性70検体中、10検体ではゲノム解析でオミクロン株であることを確認した。G339D変異陰性1検体のゲノム解析は実施できていない

CoV-2陽性検体を用いて、L452R変異PCR法とG339D変異PCR法によるオミクロン株のスクリーニングPCR法の検出感度を比較検討した。

方 法

検体は、2022年1月中に医療機関等より変異検査用に当所に搬入されたSARS-CoV-2陽性、オミクロン変異の有無が不明の75検体（鼻腔／鼻咽頭ぬぐい液44検体、唾液31検体）を用いた。2種類のプライマー・プローブ（Primer/Probe L452R, Primer/Probe G339D, タカラバイオ）と、SARS-CoV-2ダイレクトPCR検出キット（タカラバイオ）を用いて、Thermo Fisher SCIENTIFIC QuantStudio®5リアルタイムPCRシステムで解析した。なおthreshold cycle (Ct) 値40以上の検体は不検出として扱った。L452R変異検査では、L452R変異を持つデルタ株とオミクロン株の452Lを識別できる2種類のプライマー・プローブを用い、いずれの検出系も不検出であった場合を判定不能とした。同様にG339D変異検査においても、オミクロン株の持つG339Dと、デルタ等の株の持つ339Gを識別できる2組のプライマー・プローブを用い、いずれも不検出の場合を判定不能とした。

さらに、カラム等による患者検体のRNA精製が不要なSARS-CoV-2遺伝子検出用ダイレクトPCR法²⁾（以下、通常PCR検査）によって、N領域をターゲットとしたプライマー・プローブ³⁾（2019-nCoV_N2 F-primer/R-primer/Probe, タカラバイオ）を用いてCt値を算出し、同一検体を用いたL452R変異およびG339D変異検査のCt値と比較した。

結果および考察

L452R変異、G339D変異検出検査および通常PCR検査の結果を表1に示す。L452R変異検査判定ではオミクロン疑い株33件、判定不能42件に対し、G339D変異検査ではオミクロン疑い株が70件、デルタ疑い株が1件、判定不能が4件となった。L452R変異検査では不検出のため判定不能となった42検体のうち、G339D変異検査では37件（88.1%）が変異陽性、1件が変異陰性と判定された。L452R変異検査で判定できなかった42検体のうち38検体（90.5%）を判定できた。

次に、すべての検体について通常PCR検査を行い、Ct値の測定を行った。いずれの変異検査でも判定不

表2. L452R変異、G339D変異検査および通常PCR検査のCt値比較*

	L452R変異検査	G339D変異検査	通常PCR検査
平均Ct値 (mean ± SD)	31.30 ± 3.69	25.98 ± 3.94	24.78 ± 4.30

*L452R変異およびG339D変異検査とともに判定不能とならなかった33検体を対象とした

能とならなかった33検体について、G339D変異検査と通常PCR検査のCt値を比較すると、平均1.2とわずかな差であるのに対し、L452R変異検査と通常PCR検査のCt値を比較すると、L452R変異検査のCt値の方が平均6.5高いことが分かった（表2）。

本研究では、タカラバイオのキットにおいて、G339D変異検査はL452R変異検査と比較して高い検出感度があり、通常PCR検査と同程度であることが分かった。一方、L452R変異検査では、本来オミクロン株である可能性のある検体に対し判定不能と判定される頻度が高く、オミクロン株の推定がより不正確になることが示唆された。以上のことから、変異株スクリーニングにおいては、判定不能例を少なくするために、より検出感度の高い検査を組み合わせるなど、柔軟に対応できる検査体制を構築することが重要である。

参考文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課長，新型コロナウイルス感染症の積極的疫学調査におけるゲノム解析及び変異株PCR検査について（要請），令和3年12月9日一部改正
- 2) 国立感染症研究所，「感染研・地衛研専用」SARS-CoV-2遺伝子検出・ウイルス分離マニュアル Ver.1.1，令和3年2月8日
- 3) 米国疾病予防管理センター（CDC），2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-time rRT-PCR Panel Primers and Probes (Effective: 24 Jan 2020)

富山県衛生研究所

矢澤俊輔 五十嵐笑子 板持雅恵

稲崎倫子 佐賀由美子 川尻千賀子

谷 英樹 大石和徳

愛媛県立衛生環境研究所

四宮博人

協力機関：富山県厚生部健康課，

新川厚生センター，高岡厚生センター，

砺波厚生センター，中部厚生センター，

富山市保健所

<資料>

表. NESID 病原体検出情報に報告された新型コロナウイルス感染症または新型コロナウイルス感染症疑い症例から検出された病原体 (2020年1月～2022年3月*)
(NESID病原体検出情報: 2022年3月17日現在報告数)

検出病原体	2020年												2021年												2022年			合計	
	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月		
地方衛生研究所・保健所からの報告																													
SARS-CoV-2 (2019-nCoV)**	2	215	745	3,532	474	126	1,375	2,138	975	1,202	2,388	3,692	5,399	1,949	1,600	3,034	3,558	1,247	1,797	5,423	1,533	87	11	92	1,452	708	45	44,799	
Human coronavirus 229E	0	4	23	8	1	3	3	15	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	
Human coronavirus HKU1	0	2	9	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	
Human coronavirus NL63	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	
Human coronavirus OC43	0	9	46	9	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66	
Coxsackievirus A16	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Coxsackievirus B3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Coxsackievirus B5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
Echovirus 11	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Echovirus 18	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Enterovirus 68	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Rhinovirus	0	13	16	10	1	0	13	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	58	
Influenza virus A H1pdm09	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	
Influenza virus B	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	
Influenza virus C	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Parainfluenza virus 1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
Parainfluenza virus 4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Respiratory syncytial virus (RSV)	0	7	11	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	
Human metapneumovirus	0	19	33	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	69	
Adenovirus NT	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	
Adenovirus 1	0	1	1	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	
Adenovirus 2	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
Adenovirus 3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Adenovirus 4	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Herpes simplex virus 1	0	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	
Human bocavirus	0	2	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	
Mycoplasma pneumoniae	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
陰性	37	1,944	9,000	22,841	10,793	4,914	9,000	14,078	6,822	7,162	13,768	14,969	12,592	6,414	5,991	10,892	9,051	5,788	7,529	6,488	3,142	1,001	409	321	3,107	271	7	188,331	
合計	42	2,234	9,896	26,443	11,274	5,044	10,393	16,238	7,802	8,364	16,156	18,661	17,991	8,363	7,592	13,926	12,609	7,035	9,326	11,911	4,675	1,088	420	413	4,559	979	52	233,486	

検疫所からの報告

SARS-CoV-2 (2019-nCoV)**	0	0	9	3	1	10	32	27	30	25	57	61	42	14	35	51	16	31	35	44	25	38	34	83	481	252	137	1,583
--------------------------	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-------

*検体採取日で集計している (検体採取日不明を含む)

**NESID病原体検出情報の病原体マスダには2019-nCoVとして登録されている