

福岡医発第208号(地)

令和5年4月19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（2023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

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

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 橋本朋也

会長 島田昇二郎

事務連絡
令和5年4月6日

都道府県医師会
担当事務局 御中

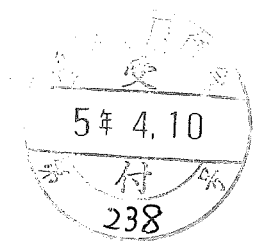
日本医師会健康医療第二課

「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2023年3月号急性B型肝炎 2016～2022年をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

本件について、先月号より、事務連絡の形でお送りさせていただいております。

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.44 No. 3 (No.517)

2023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

(禁断転載)

初回供血者および検診受検者集団におけるHBs抗原陽性率の状況3, 本邦における慢性B型肝炎患者の遺伝子型の推移4, 小児のB型肝炎ウイルス感染症と今後の課題5, 感染症流行予測調査事業・B型肝炎感受性調査結果(2018~2021年):大阪府6, B型肝炎ウイルス再活性化について7, B型肝炎治療薬開発の動向8, 富山県で初めて確認された重症熱性血小板減少症候群の1例10, 沖縄県における無菌性髄膜炎患者から検出されたエンテロウイルスについて(2022年5~7月)11

本誌に掲載されている特集の図、表は、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および病原体検出に関するデータ、ならびに2)感染症に関する上記1)以外のデータ、に基づいて解析、作成された。データは次の諸機関の協力により提供されている: 地方衛生研究所、保健所、地方感染症情報センター、厚生労働省検疫所、医薬・生活衛生局。なお掲載されている原稿は、本誌から執筆を依頼したものである。

<特集> 急性B型肝炎 2016~2022年

B型肝炎ウイルス(HBV)は、主として、HBV感染者の血液や精液などの体液を介して感染する。潜伏期間は約3カ月間である。乳幼児の感染では無症状のままキャリア化することが多い。一方、成人で初感染した場合、多くは一過性感染で自覚症状がないまま治療するが、20~30%の感染者は急性肝炎を発症する。稀に慢性化するが、一般に予後は良好である。しかし、約1%は劇症化し、その約6~7割は死に至る。

感染症発生動向調査に基づく届出

急性B型肝炎の発生動向調査は、1987年に感染症サーベイランス事業の対象に加えられ、全国約500カ所の病院定点から月単位の報告による調査として開始された。その後、1999年4月の感染症法施行により、4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、さらに2003年11月の感染症法の改正にともない5類感染症の「ウイルス性肝炎(E型肝炎及びA型肝炎を除く)」に分類され、慢性肝炎、肝硬変、肝がんを除く急性B型肝炎が感染症発生動向調査(NESID)の対象となっている。届出基準に基づき診断した医師は、すべての症例の診断後7日以内に保健所へ届け出ることが義務付けられている(<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-02.html>)。本報告では、2016~2022年に診断・届出された急性B型肝炎についてまとめる。

2016~2022年における「ウイルス性肝炎(E型肝炎及びA型肝炎を除く)」の届出数は1,840例(2023年1月

23日現在)で、そのうち急性B型肝炎が1,410例(77%)、急性C型肝炎180例(10%)、その他のウイルス性肝炎250例(14%:サイトメガロウイルスやEBウイルスなど。重複あり)であった。急性B型肝炎と診断・届出された年当たり届出数は136~257例(男性111~210例、女性20~50例)である(図1)。

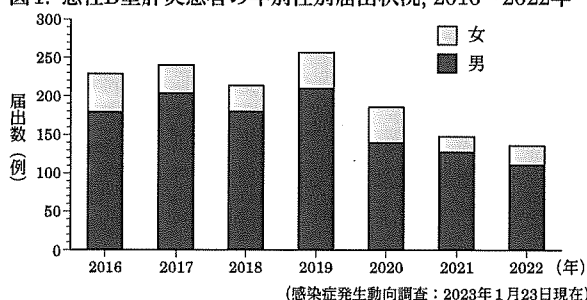
症状:2016~2022年に届出された急性B型肝炎1,410例の症状および所見は(重複あり)、肝機能異常1,100例(78%)、全身倦怠感972例(69%)、黄疸822例(58%)、褐色尿514例(36%)、発熱316例(22%)、嘔吐233例(17%)である。劇症肝炎は35例(2.5%)であった。また、その他の症状として、食欲不振、腹部違和感、関節痛等の記載があった。2016~2022年における届出時点での死亡は6例(0.4%)であった。

性別・年齢分布・感染原因:2016~2022年に届出された1,410例は、男性1,152例、女性258例で、男女比(男/女)は約4.5であった。各年の男女比は3倍以上で、明らかな性差が認められた(図1)。

年齢群別では、男性は25~29歳に、女性は20~24歳にピークがみられた(次ページ図2)。

1,410例の感染原因・経路(複数回答を含む)は、性的接触が983例(70%)と大部分を占め、針等の鋭利なものの刺入39例(2.8%)(男性28例、女性11例)、輸血・血液製剤1例、小児への母子感染1例、その他・不明は409例であった。なお、海外に多い静注薬物常用を感染原因・経路とする届出はなかった。さらに、性的接触を詳細にみると、男性の性的接触感染(829例)のうち、異性間性的接触が467例(56%)、同性間性的接触250例(30%)、その他・不明130例であった(同性間・異性間または異性間・不明の重複18例を含む)。女性の性的接触感染(154例)では、大半が異性間性的接触(131例、85%)で、同性間性的接触3例(1.9%)、その他・不明21例であった(同性間・異性間の重複1例を含む)。性的接触が感染原因である患者年齢分布のピークは、男性は20~34歳と40~44歳の2つであり、女性は20~34歳のみであった。

図1. 急性B型肝炎患者の年別性別届出状況, 2016~2022年



(特集つづき)

図2. 急性B型肝炎患者の性別年齢群別届出状況, 2016~2022年

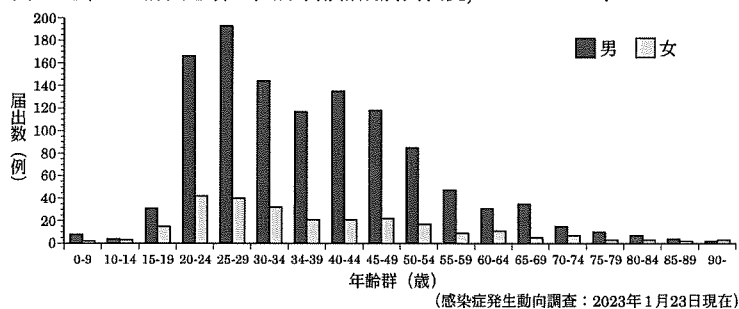


表. 都道府県別急性B型肝炎患者届出数, 2016~2022年

都道府県	届出数	人口100万 対年平均*	都道府県	届出数	人口100万 対年平均*
北海道	32	0.87	滋賀県	13	1.31
青森県	1	0.12	京都府	19	1.05
岩手県	17	2.01	大阪府	100	1.62
宮城県	28	1.74	兵庫県	59	1.54
秋田県	6	0.89	奈良県	5	0.54
山形県	6	0.80	和歌山県	8	1.24
福島県	9	0.70	鳥取県	5	1.29
茨城県	18	0.90	島根県	3	0.64
栃木県	20	1.48	岡山県	38	2.87
群馬県	46	3.39	広島県	43	2.19
埼玉県	36	0.70	山口県	10	1.06
千葉県	66	1.50	徳島県	6	1.19
東京都	353	3.59	香川県	12	1.80
神奈川県	94	1.45	愛媛県	16	1.71
新潟県	23	1.49	高知県	9	1.86
富山県	6	0.83	福岡県	51	1.42
石川県	10	1.26	佐賀県	10	1.76
福井県	5	0.93	長崎県	10	1.09
山梨県	9	1.59	熊本県	6	0.49
長野県	26	1.81	大分県	8	1.02
岐阜県	7	0.51	宮崎県	31	4.14
静岡県	25	0.98	鹿児島県	19	1.71
愛知県	46	0.87	沖縄県	27	2.63
三重県	13	1.05	総計	1,410	1.60

*人口は2020年国勢調査を基にした年平均届出率

(感染症発生動向調査：2023年1月23日現在)

1,410例における確定・推定された感染地域は、国内感染が1,232例(87%)、国外感染93例(6.6%)、国内・国外不明が85例であった。国内感染では878例(71%)が性的接触感染で、国外感染においても76例(82%)が性的接触感染であった。

都道府県別届出状況：2016~2022年の間に、全47都道府県から1,410例が届出された。東京都353例、大阪府100例、神奈川県94例の順に届出数が多く、20県は届出数10例以下であった(表)。人口100万人当たりの届出数では、宮崎県、東京都、群馬県の順に多かった。

診断方法：2016~2022年に届出された1,410例のうち、1,402例(99%)では血清検査によりIgM-HBc抗体が検出された。

さらに、2016年以降に届出された821例の遺伝子型分類では、遺伝子型Aは408例(50%)、遺伝子型Bは115例(14%)、遺伝子型Cは298例(36%)であった。また、本邦における慢性B型肝炎患者の遺伝子型の推移の解析が報告されている(本号4ページ)。

輸血後肝炎対策

わが国では輸血後肝炎対策として、1960年代後半に輸

血用血液を売血中心から献血制度に変更し、1972年から輸血用血液のHBs抗原*スクリーニングが導入された。1989年からはHBV検出のために輸血用血液および血漿分画製剤原料血漿についてHBs抗原、HBc抗体**検査が実施されてきた。2008年にHBs抗原陽性率、2012年にHBc抗体陽性率が増加したのは、それぞれ化学発光酵素免疫法の導入、検査基準厳格化が行われ、検出感度が上がったためである。さらに、

抗原・抗体検査では陰性となるHBVのウィンドウ期(この場合、HBVが感染しているにもかかわらず抗原・抗体検査では検出されない時期)に採血された血液を献血血液から除くため、1999年9月からは全献血血液中HBV血清学的検査陰性となった500人分の血液をまとめた検体(プール検体)に対する核酸増幅検査(NAT)を導入し、その後、プールする検体数を50検体(2000年2月)、20検体(2004年8月)と減少させ、さらに2014年8月からは全血液、個別にNATを実施することでHBVの検出精度を向上させ、献血からのHBV感染を減少させてきた。

母子感染対策、小児のB型肝炎ウイルス感染症学

1985年6月から「B型肝炎母子感染防止事業」が開始され、これにより母子間のHBV感染によるキャリアの発生は劇的に減少した(本号5ページ)。2016年10月からB型肝炎ワクチンの全出生児を対象にした定期接種が開始されたため、小児における水平感染の減少が期待される(本号6ページ)。

まとめ

最近数年間の急性B型肝炎の届出数は、年間140~260例の範囲でほぼ横ばいである。輸血による感染は減少し、性的接触による感染が約7割を占めている。性的接触による感染は20~30代前半に年齢のピークがあることを考慮し、ワクチン接種やコンドームの使用等の予防啓発を行う必要がある。急性B型肝炎と診断・届出された症例中、4割は黄疸を示していなかったことから、肝機能異常が指摘されるまでは、感染を自覚しない感染者が多数いる可能性がある。自治体による住民検診等の機会があれば、肝機能検査を受けることが望ましい。

本邦における慢性B型肝炎患者やキャリア数については、初回供血者および検診受検者集団のHBs抗原陽性率から推定されている(本号3ページ)。慢性B型肝炎の治療は核酸アナログが効果を示してきたものの、完全なウイルス排除には至っておらず、さらなる治療法が望まれている(本号8ページ)。さらに、免疫抑制治療や抗がん剤治療等で、B型肝炎の再活性化が問題となってきた(本号7ページ)。

*HBs抗原：HBV感染後早期に検出される。HBs抗原が陽性であればHBVに感染している状態。

**HBc抗体：HBc抗体陽性であればHBVの既往がある。IgM-HBcは感染初期に検出される。

<特集関連情報>

初回供血者および検診受検者集団におけるHBs抗原陽性率の状況

本稿では、厚生科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業「全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎eliminationに向けた方策の確立に資する疫学研究」(研究代表者: 田中純子)において実施した、統一した測定系および判定基準により検査が行われている初回供血者集団および肝炎ウイルス検査受検者集団を対象とした大規模疫学研究資料に基づき、年齢階級別のHBs抗原陽性率の動向について疫学的

視点から紹介したい。

1. 初回供血者集団におけるHBs抗原陽性率

本研究班では、日本赤十字社の協力のもと、1995～2021年の全初回供血者を5期(【BD-a】:1995～2000年3,485,648人、【BD-b】:2001～2006年3,748,422人、【BD-c】:2007～2011年2,720,727人、【BD-d】:2012～2016年2,054,566人、【BD-e】:2017～2021年1,751,210人)に区切り、それぞれの期で年齢別にHBs抗原陽性率を算出している。なお、日本赤十字社血液センターにおけるHBs抗原スクリーニングの検査法は、2007年までは凝集法(R-PHA, 日赤製)、2008～2019年7月はCLEIA法(化学発光酵素免疫法, ルミパルスプレストHBs Ag-N, 富士レビオ)、2019

年8月以降はCLIA法(化学発光免疫測定法, Abbott Architect, アボット)により行われている。初回供血者集団におけるHBs抗原陽性率を図1に示す。HBs抗原陽性率は、1995～2000年【BD-a】では0.63%、2001～2006年【BD-b】では0.31%、2007～2011年【BD-c】では0.20%、2012～2016年【BD-d】では0.18%、2017～2021年【BD-e】では0.13%をそれぞれ示し、調査時期が近年でより低い値を示している。

2. 健康増進事業による検査受検者集団におけるHBs抗原陽性率

2002年からの5年間に老人保健事業の一環として実施された一般住民を対象とした肝炎ウイルス検診は、その後も、健康増進事業による肝炎ウイルス検査として継続されている。本節では、同検査受検者集団におけるHBs抗原陽性率を紹介する。

健康増進事業による異なる2時期の検査受検者(2008～2012年3,566,689人、2013～2017年4,238,000人)を対象としたHBs抗原陽性率は2008～2012年受検者で1.02%、2013～2017年受検者では0.71%であった。さらに、出生年別HBs抗原陽性率を平滑化により算出した結果を図2に示す。若い出生年集団ではHBs抗原陽性率は低い傾向が認められる。また、2時期の比較では、時期が近年である2013～2017年調査でのHBs抗原陽性率が出生年によらず低値を示した。

最後に、2013～2017年の肝炎ウイルス検査受検者集団とほぼ同時

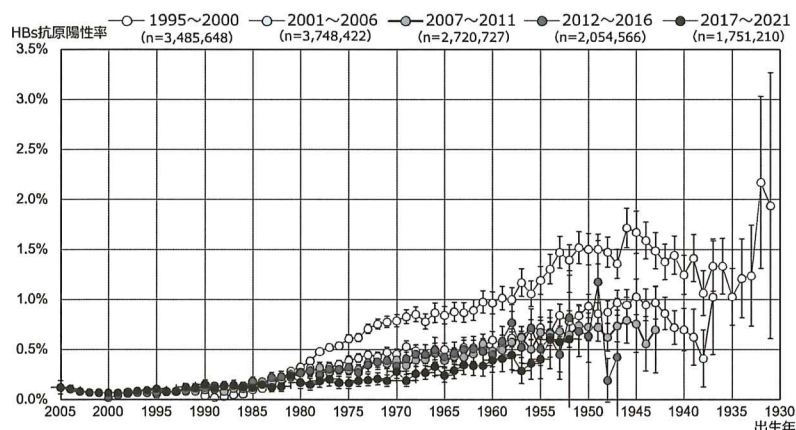


図1. 初回供血者集団における出生年別にみたHBs抗原陽性率

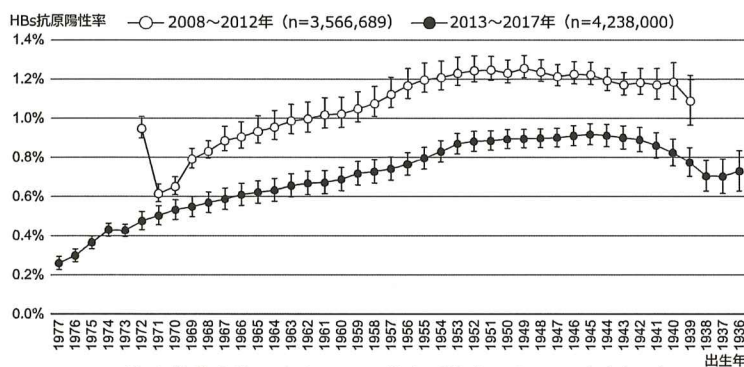


図2. 健康増進事業肝炎ウイルス検査受検者における出生年別にみたHBs抗原陽性率

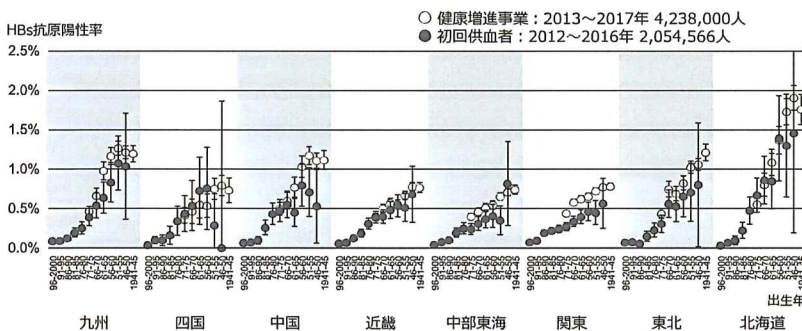


図3. 初回供血者および健康増進事業肝炎ウイルス検査受検者における地域・出生年5年階級別にみたHBs抗原陽性率

注) 健康増進事業による肝炎ウイルス検査報告から得た、5歳年齢階級別の受検者・陽性者をもとに、2015年のHBs抗原陽性率を平滑化推定により算出した

期の2012～2016年の初回供血者集団【BD-d】を用いて、出生年・全国8ブロック別に算出したHBs抗原陽性率を前ページ図3に示す。出生年が後年の集団（若年齢集団）ではいずれの地域でもHBs抗原陽性率が低かった。一方、高年齢集団においてはやや地域差がみられた。いずれの地域でも、検査受検者集団のHBs抗原陽性率は初回供血者集団と同程度の値を示している。

おわりに

本稿では、大規模集団におけるHBs抗原陽性率の年齢分布および経年推移を紹介した。わが国でHBV母子感染防止事業が開始された1986年以後に出生した集団のHBs抗原陽性率は低率にとどまり、当事業による感染予防効果が示された。加えて2016年10月より開始された乳児期B型肝炎ワクチン定期接種化により、小児期の水平感染の頻度が低くなり、ウイルス肝炎eliminationに向けて加速されることが期待された。

広島大学大学院医系科学研究科
疫学・疾病制御学

田中純子

<特集関連情報>

本邦における慢性B型肝炎患者の遺伝子型の推移

慢性B型肝炎はB型肝炎ウイルス（HBV）によって引き起こされる疾患であり、一般的にB型肝炎表面抗原（HBsAg）の陽性率は3.6%と、ヒトの間で最も流行している慢性ウイルス疾患の1つである。HBVゲノ

ムは約3,200塩基から構成されており、このゲノムの塩基配列が8%以上異なる場合には異なる遺伝子型（Genotype: Gt.）とされる。HBVは現在、世界中で9つのGt.に分類されている。日本ではGenotype B (Gt. B)とGenotype C (Gt. C)が大部分を占めるが、Genotype A (Gt. A)が1990年代から増加傾向にあり、特に若年者と都市部に多い。その理由として、Gt. Aは他のGt.のウイルスによる急性肝炎に比べて、成人における水平感染であっても慢性化しやすいことが挙げられる。これは宿主の免疫反応が弱いことに起因する可能性があり、また症状も弱いため、発見が難しく、無意識のうちに性的接触を介して広がることもある。これらの特徴から、慢性B型肝炎患者の遺伝子型としてGt. Aの増加が予想されていた¹⁻³⁾。

そこで、我々は2000年から5年ごとに全国の20の医療機関の協力を得て、慢性B型肝炎患者のHBV Gt.の分布調査を行ってきた。その結果（図）、地域的には、Gt.分布は沖縄以外の地域ではGt. Cが優勢であった。沖縄ではGt. Bが優勢であるが徐々にGt. Cが増加し、東北ではGt. Bの割合が相対的に高く、四国ではGt. Dの割合が他の地域と比べて高い傾向であった。また、各時期の調査結果をGt.ごとに比較すると、全国的には2000年（1.7%）、2005年（3.4%）、2010年（4.1%）ではGt. Aの割合が増加していた。2010年（4.1%）から2015年（4.0%）にかけては上げ止まっている結果であったが、今後も注視していく必要がある（図左上）^{1, 4-6)}。

本邦では、1985年から開始された「B型肝炎母子感染

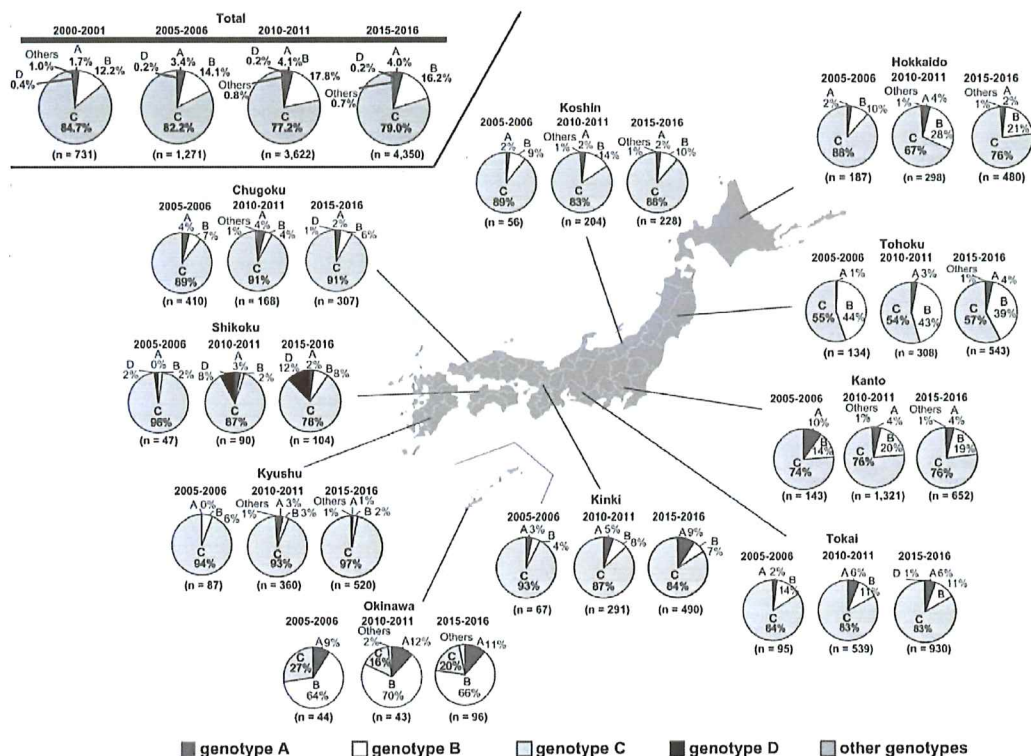


図. 2000～2016年の地域別慢性B型肝炎のGenotype推移

防止事業」によりHBs抗原陽性の母親から生まれた児のみにB型肝炎(HB)ワクチンが接種され、母子感染によるHBVキャリアの減少が認められているが、2016年以降は出生児全員にHBワクチン接種(ユニバーサルワクチン)が開始されたため、これを受けた世代が成人となる2030年代でのGt. Aの減少が期待される。

参考文献

- 1) Ito K, *et al.*, J Gastroenterol Hepatol 31: 180-189, 2016
- 2) Sugiyama M, *et al.*, Hepatology 44: 915-924, 2006
- 3) Ito K, *et al.*, J Gastroenterol 53: 18-26, 2018
- 4) Orito E, *et al.*, Hepatology 34: 590-594, 2001
- 5) Matsuura K, *et al.*, J Clin Microbiol 47: 1476-1483, 2009
- 6) Sakamoto K, *et al.*, J Gastroenterol 57 (12): 971-980, 2022

愛知医科大学

坂本和賢*^{併任} 伊藤清顕

国立国際医療研究センター・

ゲノム医科学プロジェクト*

溝上雅史

<特集関連情報>

小児のB型肝炎ウイルス感染症と今後の課題

B型肝炎(HB)ワクチンの定期接種によって、2016年4月1日以降に出生したすべての人が乳児期にワクチン接種を受けるようになった。将来的には、成人の急性B型肝炎や肝硬変、肝がんは大幅に減ると期待される。本稿では、日本における小児を対象にしたB型肝炎ウイルス(HBV)感染予防の変遷と感染率調査の概要を記載し、今後の課題について考察する。

母子感染予防の始まり

日本ではHBVキャリアの主要な感染経路であった母子(垂直)感染に対して、世界に先駆けて1985年から母子感染防止事業が開始された。HBe抗原陽性の妊婦から出生した児にHBワクチンと抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)を用いる予防処置を行った。HBe抗原陽性キャリアの母親から生まれた児は高率にHBVキャリア化し、将来的に肝硬変、肝がんのハイリスク者になるので、まずこの集団が母子感染防止処置の対象とされた。当時は供給量の限られた血清由来のHBワクチンの時代で、対象を絞って大きな効果を上げる素晴らしい施策であった。実際、この処置が実施できれば、94-97%と高率に母子感染を防ぐことができる。母子感染防止事業開始前の調査で小児のHBs抗原陽性率は0.26%であったのに対し、開始後の1986年以降に出生した児では0.02-0.06%まで激減した¹⁾。

その後、HBe抗原陰性の妊婦から出生した児では重症肝炎を起こす場合があることが判明し、1995年から

はHBVキャリアの母親から生まれた児全員に、健康保険によってHBIG投与とHBワクチン接種が行われるようになった。

定期接種前の疫学調査とHBワクチン定期接種導入

日本では、上記母子感染予防処置の普及により小児のキャリア率は世界と比べても低く、乳児に対する定期接種開始の要否が議論されていた。一方で、思春期以降の性感染だけでなく、小児期においてもHBV水平感染例が報告されている²⁾。定期接種の必要性を確認するために、小児HBV感染の実態調査を求められ、2013~2015年度に厚生労働科学研究費補助金による研究班で大規模疫学調査を行った³⁾。以下にその概要を示す。なお、これ以前の小児の疫学調査ではHBs抗原陽性率を調べることが多かったが、この調査では一過性感染の実態も知るためにHbc抗体陽性率もあわせて測定した。

小児期のHBV感染の全体像を把握するために、調査目的ごとにそれぞれ適切な集団を選んだ。すなわち①一部地域における全数調査を目的に、小学4年生を対象とした小児生活習慣病予防健診の残余血清(岩手県・茨城県の学童15,787名)、②HBV感染率の地域差や年齢差を明らかにするために、国立感染症研究所が全国から収集した血清(血清銀行)の3,000名、および③多施設共同研究により成人に感染者が多いとされる大都市・北海道・九州地方を中心とした小児の病院受診者8,453名、からそれぞれ検体を得た。その結果、HBs抗原陽性率は9名/27,240名=0.033%(95%信頼区間:0.011-0.055%)であり、小児のHBs抗原陽性率は、母子感染防止事業開始後25年以上経過しても減っていないことが判明した。HBs抗原陰性Hbc抗体陽性率は125名/24,639名=0.51%であり、HBs抗原陽性者の10倍以上存在することから、一過性感染も比較的多いことが推測された。この陽性率に明らかに地域差、年齢差はみられず、小規模感染が散在しており、小児の通常の生活の中にもHBVに曝露される機会はあると推測された。また女性献血者のデータを用いて、田中らの数理モデル⁴⁾に準拠して計算したところ、若年献血者におけるHBVキャリアの感染経路は、母子感染予防処置開始前後で母子感染中心から水平感染中心へと変化しており、水平感染対策の重要性が明らかとなった。以上の結果から、これらの水平感染を防ぐことを目的にHBワクチンの定期接種が導入された。

最後に、定期接種前のHBワクチン接種率を推定するために、HBs抗原・Hbc抗体ともに陰性の検体でHBs抗体保有率を検討した。結果は1歳53%、2歳28%であったが、これ以上の年齢では10%以下と極めて低く、定期接種開始前の出生児では、HBワクチンはほとんど接種されていないと考えられた³⁾。

現在、厚生労働科学研究費補助金による研究班で定期接種開始後の小児におけるHBV感染症疫学調査が進

行中である。定期接種開始前と同様の検査法を用いて評価を行い、調査の途中ではあるが、定期接種開始後に出生した児におけるHBc抗体陽性率は減少傾向がみられている。

今後の課題と展望

2016年3月31日以前に生まれた児は、上述の通り、HBワクチン接種率は低い。性感染など感染リスクが上がる思春期前にキャッチアップ接種を行うことが重要である。また、母子感染予防の接種スケジュール（出生後すぐ、生後1か月、6か月）と定期接種対象者の接種スケジュール（生後2か月、3か月、7～8か月）が異なっており、母子感染予防処置を徹底するために注意が必要である。さらに高ウイルス量の母親から生まれた児では現行のHBV母子感染予防処置が不成功になることがあり、その対策が求められている。米国肝臓学会は母親のHBV DNA > 200,000 IU/mLの場合には、在胎28～32週から分娩時または産後3か月まで、母親に対するテノホビルなどによる治療を推奨している⁵⁾。

HBワクチン接種により一度抗体獲得がされれば多くの場合、30年以上にわたりキャリア化や肝炎発症は防げると報告されている。一方、抗体価が経年的に低下した場合、エスケープ変異株や異なる遺伝子型のHBV曝露により感染する可能性がある。長期的な課題として、HBワクチン低反応者、無反応者への対策とともに、このようなワクチン反応者におけるHBV感染の臨床的意義を明らかにし、医療従事者や家族内に感染者がいる等、感染ハイリスク者の経時的なHBs抗体検査や追加接種の必要性についても検討が必要である。

参考文献

- 1) 白木和夫, IASR 21: 74-75, 2000
- 2) 厚生労働科学研究費補助金, 肝炎等克服対策研究事業「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」平成21 (2009)～23 (2011) 年度総合研究報告書, 研究代表者 森島恒雄
- 3) 厚生労働科学研究費補助金, 肝炎等克服対策研究事業「小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」平成25 (2013)～27 (2015) 年度総合研究報告書, 研究代表者 須磨崎 亮
- 4) Seto T, *et al.*, Hepatol Res 44 (10): E181-188, 2014
- 5) Practice Guidances, Hepatology 73: 318-365, 2021
国立国際医療研究センター
酒井愛子 杉山真也 須磨崎 亮

<特集関連情報>

感染症流行予測調査事業・B型肝炎感受性調査結果 (2018～2021年) — 大阪府

背景と目的

感染症流行予測調査事業は、予防接種法に基づき定期予防接種の対象疾病について集団免疫の現況把握（感受性調査）および病原体検索（感染源調査）を行っている。これらの調査結果と疫学情報などをあわせて検討することで、予防接種が効果的に行われていることを確認し、長期的な視野で予防接種の対象である感染症の流行を予測することを目的としており、日本の予防接種政策の基礎資料として活用されている¹⁾。

B型肝炎は、以前は輸血など医療に関連する感染や、母子感染が問題となっていたが、予防対策によりこれらによる感染は減少している。しかし父子感染や家庭内での感染、成人の性感染がなくなることなどから、2016年10月1日より、B型肝炎ワクチンの定期接種が開始された²⁾。大阪府は2018年より、B型肝炎の感受性調査に参加しており、2018年には260人（うち9人年齢不明のため各集計から除外）、2019年に259人、2020年に239人、2021年に225人のB型肝炎の抗体価に関する結果を得た。

方法

B型肝炎のHBs抗体の測定には、2018～2020年はエンザイグノスト“Anti-HBsII”（シーメンス社）を、2021年はHEPATITIS B-anti HBs Quantitative（ExpressBio社）を、試薬の添付文書に従い使用した。

結果と考察

調査期間中の、年齢階級ごとのHBs抗体の保有率を図1に示した。B型肝炎ワクチンの定期接種の一般的なスケジュールは、生後2か月、3か月、7～8か月での3回接種となるため、0歳で3回目の接種を終えていない者、特に5か月齢以下のグループでは調査年によっては抗体価が検出限界以下の検体が多く認められた。定期接種開始以降に生まれた年齢階級2～5歳までの抗体保有率は他の年齢階級と比較して高い傾向がみられる一方で、3回接種済みでも検出限界以下の

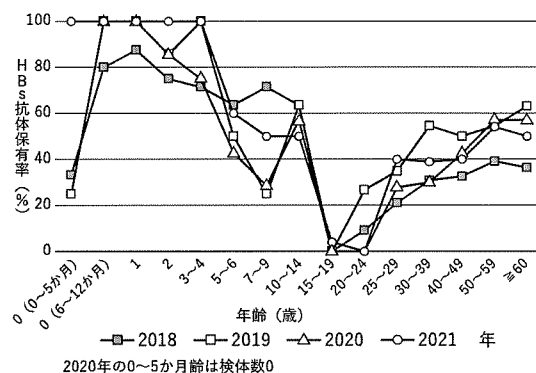


図1. 2018～2021年までの各年齢階級のHBs抗体保有率

抗体価であった者も8.7% (92人中8人) みられた。定期接種開始以前に生まれた年齢階級3～6歳以上においても、14歳までの年齢階級で一定の抗体保有率がみられたが、これは、流行予測調査事業の協力医療機関(小児科)において、定期接種が始まる以前から予防接種が勧奨されていたためと考えられる。15～24歳までの抗体保有率は他の年齢階級と比較して低く、これは就業に必要とされる予防接種を受けている人がこの年齢階級では限られるためであると考えられる。25歳以降では自然感染した者や、職業や経歴によって予防接種を受けた者がいると考えられるため、15～24歳の年齢階級と比較して抗体保有率は高くなっていた。大阪府内の一般成人におけるワクチン接種率と、本事業

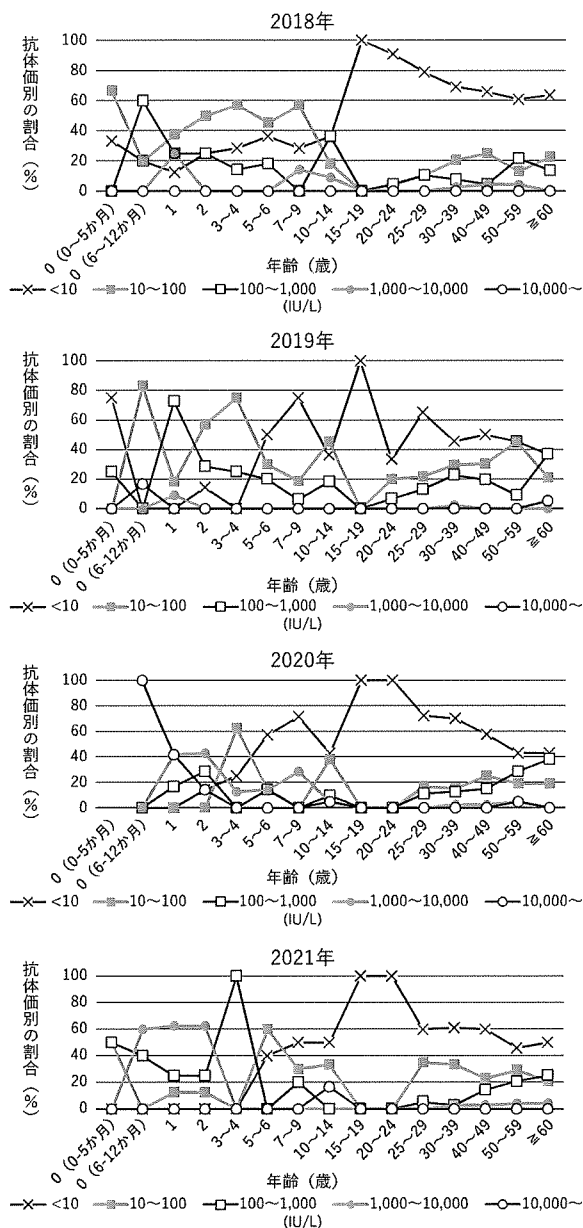


図2. 2018～2021年の各年齢階級のHBs抗体価別の割合

協力者における接種率が異なっている可能性は、十分に考慮する必要がある。

次に、調査期間中の年齢階級ごとのHBs抗体価別の割合を図2に示したが、各年齢階級の母集団が十分には大きくないことと、予防接種によって獲得する抗体価に個人差があることから、特定の傾向を見出すことはできなかった。B型肝炎の感受性調査へ今後も参加することで、大阪府内におけるB型肝炎ワクチンの定期接種の効果を評価できると考える。

謝辞：大阪府において感染症流行予測調査事業にご協力くださっている医療機関や教育機関、研究機関に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所感染症疫学センター、感染症流行予測調査

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/yosoku-index.html>

- 2) 厚生科学審議会、予防接種制度の見直しについて(第二次提言)〔平成24(2012)年5月23日〕

大阪健康安全基盤研究所

阪野文哉 川畑拓也 浜 みなみ

青山幾子 倉田貴子 上林大起

池森 亮 改田祐子 森 治代

協力機関：大阪府感染症対策企画課

<特集関連情報>

B型肝炎ウイルス再活性化について

B型肝炎ウイルス再活性化とは

B型肝炎ウイルス(HBV) 現感染者またはHBV既往感染者において、免疫に異常をきたしたり、悪性腫瘍に対して免疫抑制・化学療法などを行った際に、HBVが再増殖することを「HBV再活性化」と定義する。特に、HBV既往感染者においてHBVが再活性化し肝炎を発症したものをde novo B型肝炎と呼び、重症化率、劇症化率が高く、劇症化した際には救命が困難となる。HBV再活性化は重症化しやすいこととともに、HBV再活性化により本来、免疫抑制・化学療法を行う必要がある免疫疾患や悪性疾患に対する治療が行えなくなる危険を有する。さらに、HBV肝炎の重症化・劇症化が起こった際に、悪性疾患を有する症例では肝移植などの治療が困難となる。そのために、HBV再活性化のリスクを有する免疫抑制・化学療法が予定されたすべての患者において、治療前にHBV感染スクリーニングを行うことが求められる。

HBV再活性化の基本的対策

免疫抑制・化学療法前のHBV感染スクリーニングとしてHBs抗原検査、HBc抗体およびHBs抗体検査、HBV DNA定量検査を行い、HBV再活性化予防が必要な症例、要経過観察症例の絞り込みを行い、必要な症例に速やかにHBV再活性化予防の治療を行うこと

が日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドライン¹⁾で推奨されている。すなわち、HBs抗原陽性、および治療開始前のスクリーニング検査においてHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上の症例に、再活性化を起こす可能性のある免疫抑制・化学療法を行う際は、速やかに核酸アナログによる再活性化予防目的の投与が推奨されている。また、免疫抑制・化学療法開始前のスクリーニング検査においてHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 未満のHBV既往感染者に対しては、治療薬剤、治療法ごとに推奨される期間で、治療中および治療終了後にHBV DNA量のモニタリングを行い、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上となった時点で核酸アナログの投与開始が求められる。推奨される核酸アナログとしては耐性ウイルスが生じにくく、治療効果の高いエンテカビル (ETV)、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩 (TDF) に加えてテノホビル アラフェナミドフルマル酸塩錠 (TAF) もある。最近、我々は、多施設共同前向き試験において、新規の核酸アナログであるTAFが、免疫抑制・化学療法時のHBV再活性化を効果的に予防できることを明らかにした²⁾。詳細なスクリーニング、治療のフローチャートは肝臓学会のB型肝炎治療ガイドライン (https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html) を参照いただきたい。

注意を要する疾患からのHBV再活性化の対策

HBV再活性化のリスクはHBVの感染状態とともに、治療による免疫抑制の程度に規定される。リツキシマブに代表される抗CD20モノクローナル抗体を含む治療は、強い免疫抑制効果を有し、HBV再活性化リスクが非常に高く、HBV既往感染者からの再活性化にも十分注意する必要がある。抗CD20モノクローナル抗体治療中および治療終了後少なくとも12カ月間は、HBV DNA量を月1回モニタリングすることが推奨される。また、造血幹細胞移植でも、HBV既往感染症例において高率にHBV再活性化が認められ、治療終了後少なくとも12カ月の間、HBV DNA量を月1回モニタリングすることが推奨される。さらに造血幹細胞移植例では、移植後長期間経過後にも再活性化が報告されており、移植後長期間にわたり留意が必要となる。

膠原病やリウマチ性疾患に対する免疫抑制療法では、6カ月以内のHBV再活性化の頻度が高いために、治療開始後6カ月は月1回のHBV DNA量のモニタリングが推奨され、それ以降は3カ月に1回程度のモニタリングが推奨される。

近年、悪性疾患に対して、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) を用いた治療が行われる頻度が上昇している。ICIでは免疫関連副作用が惹起されることがあり、こうした場合には速やかなステロイド投与がされるとともに、最近複数の大規模な後ろ向き研究が報告された。少なくともHBs抗原陽性例はICI投与によりHBV

DNA量が上昇し、肝障害を発症する可能性が報告され、そのために治療前に日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドラインのフローチャートに基づいた対応がICI投与時にも推奨されている。

また近年、慢性C型肝炎に対する治療では、インターフェロン (IFN) を用いない直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) が中心となり、HBVとC型肝炎ウイルス (HCV) の重複感染例、あるいはHBV既往感染例において、DAAをHCV感染に対して単独で行うとHBVの再活性化および重症肝炎が起こる可能性が指摘されている。そのために、慢性C型肝炎患者に対してDAA治療を行う際には、HBV感染状況を検査することが推奨されている。またHBV既往感染例からの再活性化症例も報告されており、注意を要する³⁾。

最後に

現在も、ときおり免疫抑制・化学療法治療中のHBV再活性化症例が報告されており、HBV再活性化予防のための適切な核酸アナログの予防投与、適切な治療中、後のモニタリングのさらなる啓発が求められる。

参考文献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編, 「B型肝炎治療ガイドライン (第4版)」, 2022年6月
- 2) Suda G, *et al.*, J Med Virol 95: e28452, 2023
- 3) Kawagishi N, *et al.*, J Hepatol 67: 1106-1108, 2017
北海道大学消化器内科
須田剛生

<特集関連情報>

B型肝炎治療薬開発の動向

はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染に対する抗ウイルス療法として、本邦では主にインターフェロン (IFN) および、核酸アナログ (エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩、テノホビル アラフェナミド) が用いられている。しかし、これらによってウイルスDNAの陰性化および肝炎の沈静化は達成されるものの、ウイルス抗原は多くの場合残り続け、肝がん進展を完全に阻止できない。また持続感染の原因である核内複製型 covalently closed circular DNA (cccDNA) を排除することもできず、新たな治療法の開発が求められている。本稿ではB型肝炎治療薬開発の現在の動向について述べる。

肝細胞でのHBV感染複製を標的とした治療薬候補

現在、IFNや核酸アナログの他に多くの治療薬候補が世界中で開発されている (次ページ表)。HBV感染複製を標的とした抗ウイルス薬としては、主に (1) 侵入阻害薬、(2) HBV RNA 標的薬、(3) コアタンパク質アロステリックモジュレーター、(4) HBs抗原放出阻害薬、(5) FXR アゴニスト、がある。

表. 臨床試験が行われている抗B型肝炎ウイルス薬 (2023年2月2日時点)

作用機序		化合物	開発ステージ (Phase)
肝細胞でのHBV複製を標的とした治療薬候補			
侵入阻害薬		Myrcludex-B (Bulevirtide)	II/III
		hzVSF	
RNA 標的薬	RNA 干渉薬	VIR-2218	II
		JNJ-3989	II
		AB-729	II
		RG6346 (DCR HBVS)	II
		ALG-125755	I
	アンチセンス	GSK3228836 (Bepirovirsen, IONIS-HBVRx)	III
PAPD5/PAPD7 阻害薬	GSK 3965193	I	
コアタンパク質 アロステリックモジュレーター		GLS4 (Morphothiadin)	II
	JNJ 56136379 (Bersacapavir)	II	
	QL-007	II	
	ZM-H1505R (Canocapavir)	II	
	ABI-H0731 (Vebicovir)	II	
	EDP-514	I	
	ABI-3733	I	
	ALG-000184	I	
	AB-836	I	
	VNRX-9945	I	
	ABI-4334	I	
	HBs抗原放出阻害薬	REP 2139	II
FXR アゴニスト	EYP001 (Vonafextor)	II	
	ASC42	II	
免疫修飾を介した治療薬候補			
治療ワクチン	ABX203 (NASVAC)	III	
	FP-02.2 (HepTcell)	II	
	VBI-2601 (BRIL-179)	II	
	VVX001	II	
	GSK 3528869A	II	
	VTP-300	II	
	BRIL-179	II	
	CVI-HBV-002	I/II	
	AIC 649	I	
	JNJ 64300535	I	
TLR-7 アゴニスト	RO7020531 (RG7854)	II	
TLR-8 アゴニスト	GS-9688 (Selgantolimod)	II	
	CB06	I	
ヒトモノクローナル抗体	GC1102 (Lenvirmab)	II	
	VIR-3434	II	
	BJT-778	I	
免疫チェックポイント阻害薬	ASC22 (KN035, Envafolimab)	II	
	Nivolumab	II	
	GS-4224	I	
	RO7191863 (RG6084)	I	
T 細胞受容体	IMC-1109V	I	
標的免疫療法	GSK 4388067A	I/II	
アポトーシス誘導薬	APG-1387		

(1) 侵入阻害薬

侵入阻害薬としては、主にHBVの感染受容体であるナトリウムタウロコール酸共輸送体 (NTCP/SLC10A1) を標的とした開発が行われている。Bulevirtide (myrcludex-B/Hepcludex) はHBV表面抗原 (HBs抗原) の受容体結合領域を模倣した47アミノ酸からなるペプチドであり、NTCPと結合することにより強力なHBV感染阻害効果を示す¹⁾。Bulevirtideは、ウイルス粒子にHBs抗原を持つD型肝炎ウイルスに対する治療薬として、2020年に欧州で条件付き販売承認されている。B型肝炎に対しては臨床第II相試験が欧米を中心に行われている。

(2) HBV RNA 標的薬

HBV RNAの分解を促進する薬剤として、RNA干渉薬 (siRNA) やアンチセンスオリゴヌクレオチドなどの核酸薬と、低分子性RNA分解促進薬がある。例としてVIR-2218は、HBVの主要な10の遺伝子型 (A-J) で保存されたX遺伝子を標的としたsiRNAであり、中国やオーストラリアなどで臨床第II相試験が行われている。

また、HBV RNAに特異的な配列を認識するアンチセンスオリゴヌクレオチドであるBepirovirsenは、臨床第II相試験においてHBs抗原低下の有効性が報告された。

(3) コアタンパク質アロステリックモジュレーター

コアタンパク質は、カプシドの構成成分としてだけではなく、ウイルスゲノム複製や核内複製鋳型cccDNAの機能制御など、HBV生活環において重要な役割を果たす。コアタンパク質アロステリックモジュレーターはコアタンパク質に直接結合することにより、異常な凝集カプシド形成を誘導するクラスIと、HBV RNAを含まない空カプシドを形成させるクラスIIに分類される。クラスIとして、Morphothiadin (GLS4) は中国で臨床第II相試験が行われており、クラスIIはBersacapavir (JNJ 56136379) が臨床第II相試験中であり、本邦でも試験が行われている。

(4) HBs抗原放出阻害薬

ホスホチオエート型オリゴヌクレオチドである核酸ポリマーは様々なウイルスに対して抗ウイルス効果を持ち、HBVに対してはHBs抗原放出阻害が重要な標的と考えられている。REP2139は40塩基からなる修飾核酸ポリマーであり、欧州で臨床第II相試験が行われている。

(5) FXRアゴニスト

核内受容体であるfarnesoid X受容体 (FXR) のアゴニストは非アルコール性脂肪性肝炎の代表的な治療薬候補であり、いくつかのFXRアゴニストがB型肝炎治療薬としても開発中である。FXRはHBV生活環の複数の過程を制御しているようであるが、その詳細は理解されていない。EYP001 (Vonafextor) は欧州、中国、オーストラリアなどで臨床第II相試験が行われている。

免疫修飾を介した治療薬候補

免疫修飾を介した候補薬としては主に、(a) 治療ワクチン、(b) TLR-8アゴニスト、(c) ヒトモノクローナル抗体、(d) 免疫チェックポイント阻害薬、がある。

(a) 治療ワクチン

HBVの排除には細胞障害性T細胞が主な役割を果たすと考えられており²⁾、細胞障害性T細胞の活性化を目的とした多くの治療ワクチンが開発されている。抗原としてHBs抗原やHBc抗原、HBx、逆転写酵素などが用いられる。NASVACはHBsおよびHBc混合抗原を経鼻的に免疫する治療ワクチンであり、バングラデシュにおいて臨床第III相試験が行われている。BRIL-179 (VBI-2601) は3種類のHBs抗原を持つ組換えワ

クチンで、T細胞およびB細胞免疫を活性化するようにデザインされており、臨床第II相試験が行われている。

(b) TLR-8アゴニスト

慢性B型肝炎では、免疫疲弊により細胞傷害性T細胞およびNK細胞の機能不全をとまう。TLR-8アゴニストは、主にミエロイド系細胞での炎症性サイトカインや免疫修飾サイトカイン誘導を介してこれら免疫担当細胞の活性を増強すると期待される³⁾。Selgantolimod (GS-9688) は経口TLR-8アゴニストであり、欧米を中心に臨床第II相試験が行われている。

(c) ヒトモノクローナル抗体

HBs抗原に対するヒトモノクローナル抗体が、HBs抗原量低下とHBV再感染阻害を目的として開発されている。Lenvovimab (GC1102) はHBs抗原に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。感染予防に広く用いられる抗HBsヒト免疫グロブリンよりも高い親和性を示すことが報告されており⁴⁾、韓国で臨床第II相試験が行われている。

(d) 免疫チェックポイント阻害薬

慢性B型肝炎では持続的な免疫刺激によってT細胞上のPD-1が発現上昇し、これが免疫疲弊に関連するため、PD-1/PD-L1経路の阻害によってT細胞機能の回復が期待される⁵⁾。抗PD-L1抗体であるASC22 (KN035, Envafohimab) が、中国で臨床第II相試験が行われている。

おわりに

現行の抗HBV薬では達成されない、HBV抗原陰性化および複製鋳型cccDNAの排除を目指した創薬開発が加速している。今後、これら新規治療薬と既存薬を用いた多剤併用療法を含めた治療により、HBV抗原の陰性化およびcccDNA排除に有用な治療法が開発されることが期待される。

参考文献

- 1) Petersen J, *et al.*, Nat Biotechnol 26: 335-341, 2008
- 2) Thimme R, *et al.*, J Virol 77: 68-76, 2003
- 3) Daffis S, *et al.*, Hepatology 73 (1): 53-67, 2021
- 4) Jeong GU, *et al.*, PLoS One 15 (8): e0236704, 2022
- 5) Peng G, *et al.*, Mol Immunol 45 (4): 963-970, 2008

国立感染症研究所

治療薬・ワクチン開発研究センター

森田武志 渡士幸一

<国内情報>

富山県で初めて確認された重症熱性血小板減少症候群の1例

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) が国内で報告されてから10年が経過した。この間に当初、西日本で発生していた本疾患の患者発生地域が徐々に中日本、東日本

地域へと拡大しており、北陸地域では、福井県、石川県で患者発生が報告されている¹⁾。本疾患はSFTSウイルスを原因とする人獣共通感染症であり、本ウイルスを保有するマダニの刺咬により発症する。また、最近ではSFTSを発症したイヌやネコなどの愛玩動物等からの接触感染も報告されている²⁾。富山県では、2022年5月に県内で飼育されている同居イヌの複数同時発症が確認された³⁾。今回、富山県で初めてSFTSウイルスのヒト感染事例が確認されたので報告する。

患者は60代女性で、2022年11月9日に発症し、同12日に発熱および食欲不振、倦怠感を主訴として近医を受診し、解熱剤を処方された。3日経過しても症状が改善しないことから、11月15日に厚生連高岡病院を受診した。受診時に発熱 (38.6℃)、関節痛に加え、下痢、肝機能検査値の異常も認められた。本人にダニ咬傷の自覚はなかったものの、右大腿屈側基部に虫刺様の皮疹 (15×10mmの楕円形紅斑の中心に径1mmの点状痂皮をとまう) を認めた。このため、当初はつつが虫病、日本紅斑熱が疑われ、発症から6日目の全血および痂皮検体が富山県衛生研究所 (富山衛研) に検体搬入された。つつが虫病リケッチアおよび紅斑熱群リケッチアの遺伝子を同時検出できるreal-time PCR検査系⁴⁾では、つつが虫病および日本紅斑熱リケッチアは陰性であった。近医受診時の臨床症状に加え、同患者の末梢血検査で白血球数2,600/μL、血小板数9.6×10⁴/μLであったことから、富山衛研はSFTSウイルスのreal-time RT-PCR遺伝子検査⁵⁾を実施した。その結果、患者の血漿および白血球成分からSFTSウイルスのNP遺伝子を検出した。一方、痂皮からはNP遺伝子は検出されなかった。次に、患者の血漿中のSFTSウイルス特異IgMおよびIgG抗体価について間接蛍光抗体法により判定した結果、IgMは320倍、IgGは160倍の陽性であった。しかし、VeroE6細胞を用いたウイルス分離試験ではSFTSウイルスは分離されなかった。

今回、本症例のウイルス診断が確定した後、本患者の居住地域管轄の厚生センター (保健所) と連携して、患者が野外活動をした地域の環境調査を行った。患者は農業に従事しており、推定感染時期には連日山間部で野外活動をしていた。活動時には皮膚を露出しない服装であった。10月下旬～11月初旬の富山県山間部では、最低気温が10℃を下回ることもあり、マダニの活動もかなり低下していると推定されことから、本症例の原因となったマダニ刺咬の機会は稀と考えられた。

これまでもリケッチア症疑い例からSFTS症例が見つかる例は数多く報告されている⁶⁻¹⁰⁾。本症例では、リケッチア診断の検査陰性確定後にSFTSの検査診断を行ったために、SFTS陽性判定時には発症してから13日が経過していた。この時点で、患者は既に軽快しており、軽症のSFTS症例であったと考えられた。しかし、SFTSの高い致命率 (10-30%) を鑑みると、早期

検査診断を可能にする診療・検査体制の必要性が示唆された。医療機関の医師、獣医師に対して、リケッチア症の鑑別疾患としてSFTSの存在を周知する一方、SFTSを疑ったものの日本紅斑熱やつつが虫病である例も考えられるため、マダニ媒介感染症を疑う場合は、鑑別診断をしっかりと行ってもらうことが重要である。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/sa/sfts.html>
- 2) Kobayashi Y, *et al.*, Emerg Infect Dis 72: 356-358, 2020
- 3) 佐賀由美子ら, IASR 43: 218-219, 2022
- 4) Kawamori F, *et al.*, Jpn J Infect Dis 71: 267-273, 2018
- 5) Yoshikawa T, *et al.*, J Clin Microbiol 52: 3325-3333, 2014
- 6) Uehara N, *et al.*, Intern Med 55: 831-838, 2016
- 7) Satoh M, *et al.*, J Infect Chemother 23: 45-50, 2017
- 8) 寺杣文男ら, IASR 38: 116-117, 2017
- 9) 川口 剛ら, IASR 41: 137, 2020
- 10) 平良雅克ら, IASR 42: 150-152, 2021

厚生連高岡病院

呼吸器内科 坂東彬人

皮膚科 村田久仁男

総合診療科・感染症内科

村井佑至 狩野恵彦

高岡厚生センター

垣内孝子 林 江美 越坂裕子

富山県厚生部健康対策室

三井千恵子 宮島重憲 守田万寿夫

富山県衛生研究所

谷 英樹 佐賀由美子 稲崎倫子

矢澤俊輔 嵐田嵩久 板持雅恵

大石和徳

<国内情報>

沖縄県における無菌性髄膜炎患者から検出されたエンテロウイルスについて (2022年5～7月)

沖縄県における無菌性髄膜炎は、2009～2017年の診断年別都道府県別の定点当たり患者報告数において、全国と比較して毎年多いことが報告されている¹⁾。2019年以前の患者報告数は、毎年50例を超え、年齢階級別患者割合では、0歳の占める割合が多かった。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行が始まった2020年以降は、患者報告数が減少傾向となり、2021年には16例にまで減少したが、幅広い年代で報告され

た。しかし、2022年は患者報告数が45例と再び増加し、年齢階級別の患者割合も0歳の占める割合が増加した。

沖縄県の基幹定点医療機関 (病原体定点) である沖縄県南部医療センター・こども医療センターでは、2020年4月よりFilmArray髄膜炎・脳炎パネルによる検査を導入している。COVID-19流行下の2022年7月に、無菌性髄膜炎の診断でFilmArrayによりエンテロウイルスが陽性となる患者が増加しているとの情報提供が県南部保健所にあった。そこで、2022年4月以降に同院で無菌性髄膜炎と診断された患者を対象とした積極的疫学調査が行われた。当所では、遺伝子解析およびウイルス分離を実施したので、その概要について報告する。

患者発生状況および臨床症状

調査の結果、2022年4～7月にかけて無菌性髄膜炎と診断され、エンテロウイルスが陽性となった症例は、計14症例 (5月2症例, 6月6症例, 7月6症例) であった。患者の性別は、男性が6例, 女性が8例で、年齢群は、0歳が10例, 1～4歳が1例と、5歳未満の小児が全体の70%以上を占めたが、20～30代の成人も3例確認された。臨床症状としては、38.0℃以上の発熱が14例中13例 (93%)、頭痛が14例中3例 (21%) であった。なお、すべての症例において基礎疾患を認めなかった。また、患者の居住地域に局所的な偏りはなく、家庭内での発生は確認されなかった。

病原体検出状況

患者から採取された髄液、血液および血清を検査材料とし、病原体検査マニュアル²⁾に基づきVP1領域を標的としたRT-PCR法によりウイルス遺伝子の検出およびウイルス分離を実施した。遺伝子解析は、系統解析およびEnterovirus Genotyping Toolにて血清型を決定した。RT-PCRの結果、14例すべての髄液、1例の血液で陽性となった。VP1領域の遺伝子解析の結果、髄液で陽性となった14例中13例がEchovirus 6 (E-6)、1例がCoxsackievirus B1 (CV-B1) であった。血液で陽性となった1例からは、CV-B1が検出され、髄液でCV-B1が検出された患者と同一人であった。ウイルス分離は、14例中7例 (50%) が髄液検体から分離でき、すべてE-6であった。E-6を対象とした系統解析の結果、それらは同一のクラスターに分類された (次ページ図)。また、Enterovirus Genotyping Toolにおいても同様の結果となった。

まとめ

今回、2022年5～7月にかけて同院に入院を要した無菌性髄膜炎患者の多くは、E-6によるものであった。E-6は、2009～2017年に全国の無菌性髄膜炎患者から分離・検出されたエンテロウイルスとしては最も多く、小児や成人からも広く検出されている。しかし本県では、E-6は2011年に成人の無菌性髄膜炎患者から検出された1例のみであった (次ページ表)。それ以降の無

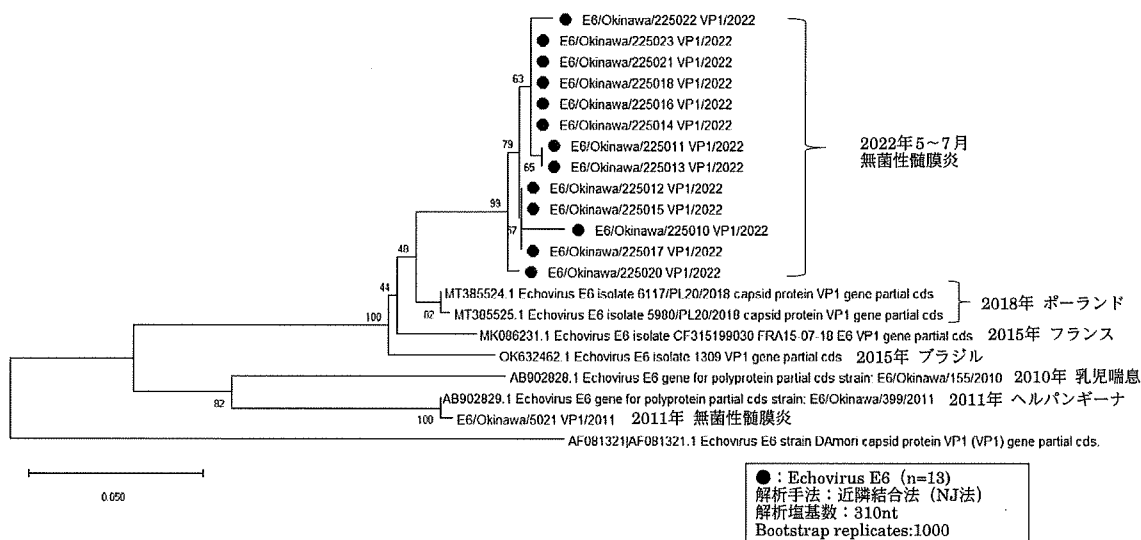


図. 沖縄県における無菌性髄膜炎から検出されたEchovirus 6の系統樹 (2022年5～7月)

表. 沖縄県における2003～2022年に無菌性髄膜炎患者から検出された病原体

検出病原体	病原体検出年																					合計
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022		
Enterovirus NT	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
Coxsackievirus B1	1	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7	
Coxsackievirus B2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
Coxsackievirus B5	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	
Echovirus 6	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	14	
Echovirus 9	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	
Echovirus 18	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
Echovirus 30	-	-	-	5	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	
Enterovirus A71	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	
Rhinovirus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2	
Adenovirus 5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	
Mumps virus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	
NT：未型別																						

NT: 未型別

菌性髄膜炎患者からは、E-6は検出されていない。無菌性髄膜炎患者以外では、2010年の乳児喘息患者および2011年のヘルパンギーナ患者各1例から検出されたのみで、2012年以降は検出されていなかった。

今回、2022年に検出されたE-6と、過去に本県で検出されたE-6およびNCBI登録株との系統樹解析による比較を行ったところ、今回の検出株は同一のクラスターを形成したが、そのクラスターは過去の株とは異なるクラスターであった。また、2022年には県内の無菌性髄膜炎患者が5～7月だけで24例報告されていることから、2022年の無菌性髄膜炎患者報告数の増加は、2018年以前とは異なる系統のE-6によるものと推察された(図)。ただし、2022年8月以降は、無菌性髄膜炎の検査依頼がなく、通年の発生動向は把握できていないため、県内において主流となっているかは不明である。今後、継続的なサーベイランスを実施し、県内における無菌性髄膜炎の原因となるウイルスの動向を把握する必要があると考えられる。

参考文献

- 1) IASR 39: 89-91, 2018

- 2) 国立感染症研究所, 無菌性髄膜炎病原体検査マニュアル

<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/AsepticMening20180222.pdf>

沖縄県衛生環境研究所

眞榮城徳之 石津桃子 照屋盛実

岡野 祥 柿田徹也 久手堅 剛

平良遙乃 高良武俊 喜屋武向子

沖縄県南部医療センター・こども医療センター

小児総合診療科 荒木孝太郎

沖縄県南部保健所

東江このえ 竹本のぞみ 上原健司