

感染症サーベイランスにおけるウイルス感染症 (2022年度)

高木 由美香、松本 文昭、中峯 文香、井原 基、吉川 亮

Annual Surveillance Report of Viral Infectious Diseases (2022)

Yumika TAKAKI, Fumiaki MATSUMOTO, Fumika NAKAMINE, Motoki IHARA
and Akira YOSHIKAWA

キーワード：サーベイランス、インフルエンザ、パレコウイルス、日本紅斑熱
Key words: Surveillance, Influenza, Human Parechovirus, Japanese spotted fever

はじめに

感染症発生動向調査(サーベイランス)は、1999年4月1日に施行された「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」(以下、感染症法)に基づき、県内の患者発生状況、病原体の検索等感染症に関する情報をITの活用により早期かつ的確に把握し、その情報を速やかに地域に情報還元(情報提供・公開)することにより、医療機関における適切な初期診断を推進することを目的に実施されている。その後、鳥インフルエンザ(H7N9)や中東呼吸器症候群(MERS)などの新たな感染症の海外における流行や、デング熱の国内感染例の発生など、昨今の感染症の発生状況、国際交流の進展、保健医療を取り巻く環境の変化等を踏まえ、感染症に対応する情報収集体制を一層強化するために、2014年11月21日に改正感染症法が公布され、さらに2015年9月の感染症法施行規則(省令)の改正に伴い、「長崎県感染症発生動向調査実施要綱」¹⁾(以下、県要綱)の一部改正が行なわれた。

長崎県環境保健研究センターには改正された県要綱に基づき、県内の医療機関からウイルス性の感染症と診断された患者の検体が適宜採取、搬入されている。そこで、本調査では2022年度に搬入された検体について、ウイルス遺伝子の検索等を行ったのでその結果について報告する。

調査方法

1 検査材料

検査材料は、2022年度に県内の医療機関においてウイルス性の感染症と診断された209名の患者から採取された合計345検体を対象とした。

これらの医療機関は、県要綱に基づき、政令市保健所(長崎市)、中核市保健所(佐世保市)及び県立保健所管轄の10地域に基幹定点医療機関及び病原体定点医療機関として選定されている。

臨床検体の内訳は、咽頭ぬぐい液116検体、鼻咽頭ぬぐい液8検体、鼻腔ぬぐい液16検体、糞便(直腸拭い液を含む)17検体、血液85検体、血清44検体、髄液10検体、尿8検体、痂皮36検体及びその他5検体であった。

2 検査方法

改正された感染症法の施行に伴い、国立感染症研究所が発行した病原体検出マニュアルや参考文献等^{2,3)}に準じて、検体の前処理、遺伝子検出、細胞培養、ウイルス分離・同定等について検査標準作業書を作成し、これらに基づき検査した。

調査結果及び考察

表1に疾病別の被検者数及び検体件数の内訳を示す。

1 インフルエンザ(インフルエンザ様疾患を含む)

インフルエンザと診断された114名分の患者検体において、遺伝子の検出を実施した結果、インフルエンザウイルスに特異的な遺伝子が106名から検出された。検出されたインフルエンザウイルスの亜型の内訳はA/H3が105名と全体の9割以上を占め、残る1検体からは、A/H1pdm09の遺伝子が検出された。

長崎県及び全国における2022/2023シーズンの

表1. 疾病別の被検者数及び検体件数内訳

疾病名	被検者数	検体数	検査材料(内訳)										
			咽頭拭い液	鼻咽頭拭い液	鼻腔拭い液	糞便 (直腸拭い液)	血液	血清	髄液	尿	痂皮	その他	
インフルエンザ	114	114	91	8	15	0	0	0	0	0	0	0	0
手足口病	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無菌性髄膜炎	5	19	5	0	0	5	1	3	4	1	0	0	0
急性弛緩性麻痺	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
急性肝炎	1	4	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
SFTS・リケッチャ感染症	69	155	0	0	0	0	74	38	2	0	36	5	
その他	17	49	16	0	1	10	9	2	4	7	0	0	
計	209	345	116	8	16	17	85	44	10	8	36	5	

患者報告数の推移を図1に示す。2022年第52週に定点当たり患者報告数が1.0人を上回り、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、3年ぶりの流行期入りとなった⁴⁾。その後2023年第2週に注意報レベル基準値を超えたものの、警報レベルを超えることなく、第7週の17.86人をピークとして減少傾向に転じた。

今後も、迅速な注意喚起情報の提供等の蔓延防止に向けた取り組みにつなげるために、保健所と協力しながら患者発生数の把握及び原因ウイルスの監視を継続することが必要である。

2 手足口病

手足口病と診断された2名分の患者検体に対し、エンテロウイルス(Enteroviruses; 以下、EVs)の遺伝子検出を実施した結果、いずれの検体からもEVsの遺伝子を検出した。検出したEVsの塩基配列の一部をダイレクトシーケンス法により決定し、ウイルス型別のためのウェブツール Enterovirus Genotyping tool⁵⁾により型別した結果、いずれもコクサッキーウイルスA16と同定された。

EVsが原因である手足口病及びヘルパンギーナは、例年夏季に流行するが、2022年は警報レベルを超えるような大きな流行は認められなかった。手足口病やヘルパンギーナは基本的に予後良好な疾患であるが、エンテロウイルス71(EVA71)のように中枢神経症状を伴う合併症を起こしやすいEVsの報告⁶⁾があり、実際に県内でも流行が認められている⁷⁾。そのため、臨床的な診断で終わることなく、今回のように遺伝子型別をすることにより県内で流行しているEVsを採知し、重篤な症状を引き起こすEVsの迅速な掌握と臨床現場への情報還元が重要であり、引き

続き原因ウイルスの発生動向を注視していく必要がある。

3 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎と診断された患者5名分19検体に対し、手足口病と同様の手法でEVsの遺伝子検出を実施した結果、いずれの検体からもEVsの遺伝子は検出されなかった。また、同じ検体を用いてヒトパレコウイルスの遺伝子検出^{8),9)}を試みたところ、患者2名からパレコウイルス3型の遺伝子が検出された。パレコウイルスは、新生児の発熱や髄膜炎の原因となるウイルスの一つで、上記の2名はいずれも0歳の患者であった。

無菌性髄膜炎の原因ウイルスは、その多くをEVsが占めると考えられている¹⁰⁾。EVsの中には、新生児期における心筋炎や敗血症様疾患等の重篤な症状を惹き起こすウイルスがあり、引き続き本県における流行状況を注視していく必要があると考えられる。

4 急性弛緩性麻痺(AFP)

AFPは、ポリオ対策の観点から世界保健機関(WHO)より患者の把握と原因病原体の検出が求められている。日本でも2018年からAFP(急性灰白髄炎を除く)が5類感染症全数届出疾患となり、AFPの届出があった際、地方衛生研究所(地衛研)では、EVD68、A71等ポリオ以外の検査の実施及びポリオ検査のための国立感染症研究所(感染研)への便検体の送付を行う必要がある。2022年度は、AFPと診断された患者1名2検体に対し、EVs及びパレコウイルスの遺伝子検出を試みたが、いずれの検体からも遺伝子は検出されなかった。また、感染研に送付した便検体は、ポリオの分離試験は陰性であった。

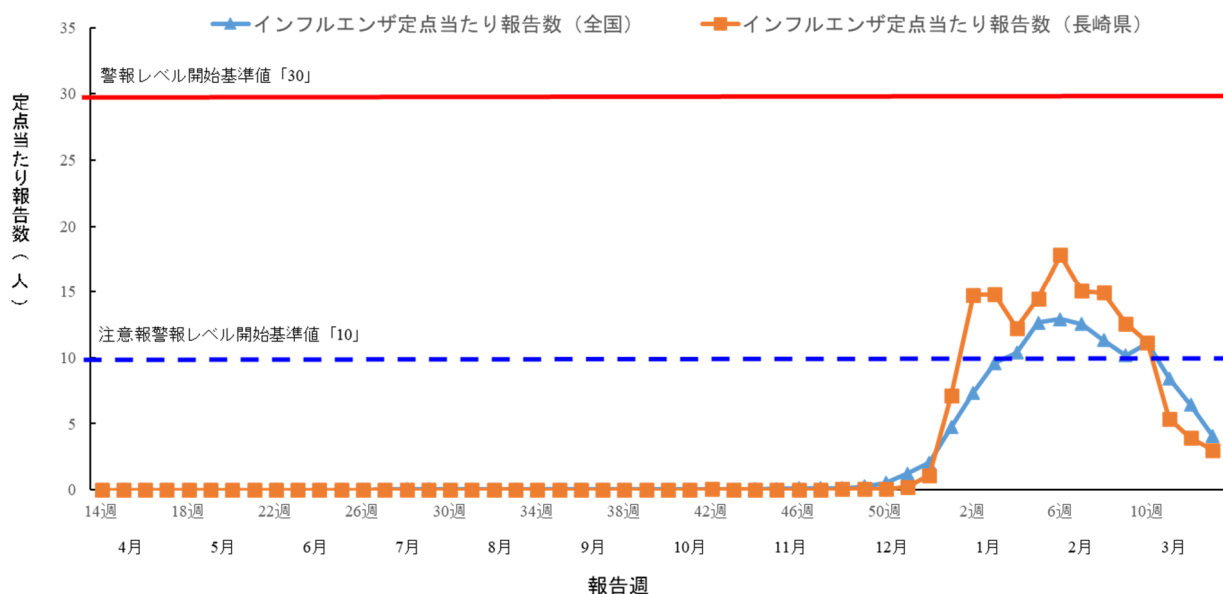


図1. インフルエンザの定点当たり報告数の推移(2022年度)

5 急性肝炎

2022年4月15日、WHOにより欧米において小児の原因不明の急性肝炎事例の発生が報告された¹¹⁾。国内でも発生の実態を把握するため4月27日付厚生労働省結核感染症課の事務連絡による協力依頼が発出され、地衛研においては、症例定義を満たす原因不明の肝炎を呈する入院例について、アデノウイルス等病原体検査を実施するよう求められている。

上記の事務連絡に基づき、1名分4検体(咽頭拭い液、便、血液、血清)の検査依頼があった。アデノウイルス、EVs、パレコウイルスの遺伝子検出を試みたところ、咽頭拭い液からC群ライノウイルスが検出された。

2023年3月時点で急性肝炎の原因が特定されていないことから最新の情報を収集し、検査体制を整備しておく必要がある。

7 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)、リケッチア感染症(つつが虫病及び日本紅斑熱)

SFTS及びリケッチア感染症は、臨床症状等により区別することが困難であり、検査項目を限定することができないため、本県では3疾患のうちいずれか一つの診断名であっても3疾患の検査を実施している。これらの3疾患の遺伝子検出は、SFTSウイルス、

*Orientia tsutsugamushi*及び*Rickettsia japonica*を対象として実施し、ペア血清による抗体価測定は*O. tsutsugamushi*と*R. japonica*を対象として検査を実施している(表2)。2022年度は、3疾患を疑う患者検体は、69名分155検体であった。

遺伝子検出の結果、4名からSFTSウイルス、15名から*R. japonica*、5名から*O. tsutsugamushi*の遺伝子が検出された。*O. tsutsugamushi*については、血清型別のため、ダイレクトシーケンスにより、56 kDa type specific antigen geneの部分配列を決定し、MEGA6.0¹²⁾を用いて近隣結合法¹³⁾による分子系統樹解析を行った。その結果、Kawasakiが3例、Kurokiが2例検出された。(図2参照)。

ペア血清による抗体価測定を行った4名のうち2名において*R. japonica*に対するペア血清での抗体価の有意な上昇、抗体陽転が認められた。

SFTS及びリケッチア感染症は野外の藪や草むらに潜んでいる病原体を保有しているマダニ類に刺咬されることで感染が成立する。感染予防のためには刺咬されないことが重要であり、具体的には長袖、長ズボンの着用や作業後の着替え、昆虫忌避剤の使用等があげられる。また、屋外活動後はシャワーや入浴でマダニ類に刺咬されていないか確認を行なうことも重要である¹⁴⁾。

表2. 疾病別の被検者数及び検体件数内訳

症例No.	性別	年齢	遺伝子検査	抗体検査
1	男	69	<i>R.j</i>	NT
2	男	65	-	NT
3	女	89	-	NT
4	女	16	-	NT
5	男	84	-	-
6	女	87	-	NT
7	女	35	<i>R.j</i>	NT
8	男	40	-	NT
9	男	71	-	NT
10	女	52	-	NT
11	女	81	-	NT
12	女	49	-	NT
13	女	90	-	NT
14	男	74	-	NT
15	男	75	-	NT
16	女	74	-	NT
17	女	81	-	NT
18	女	85	<i>R.j</i>	NT
19	男	65	-	NT
20	女	72	-	NT
21	男	71	-	NT
22	男	25	-	NT
23	男	74	-	NT

症例No.	性別	年齢	遺伝子検査	抗体検査
24	男	60	-	NT
25	女	84	SFTSV	NT
26	男	73	SFTSV	NT
27	男	46	SFTSV	NT
28	男	75	-	NT
29	女	50	-	Rj
30	男	74	-	NT
31	男	15	-	NT
32	女	78	-	NT
33	男	81	<i>R.j</i>	NT
34	男	78	-	NT
35	男	73	<i>R.j</i>	NT
36	女	73	<i>R.j</i>	NT
37	女	79	<i>R.j</i>	NT
38	男	58	-	NT
39	女	81	<i>R.j</i>	NT
40	女	64	<i>R.j</i>	NT
41	男	80	-	NT
42	女	88	<i>R.j</i>	NT
43	男	81	-	NT
44	女	68	-	NT
45	女	70	<i>R.j</i>	NT
46	女	78	SFTSV	NT

症例No.	性別	年齢	遺伝子検査	抗体検査
47	女	87	<i>R.j</i>	NT
48	女	86	<i>R.j</i>	NT
49	男	53	-	NT
50	男	78	<i>R.j</i>	NT
51	男	49	-	NT
52	男	72	<i>O.t</i> (Kuroki)	NT
53	男	84	<i>R.j</i>	NT
54	男	69	<i>O.t</i> (Kawasaki)	NT
55	男	61	<i>O.t</i> (Kuroki)	NT
56	女	77	-	NT
57	女	64	-	-
58	男	67	-	NT
59	女	28	-	NT
60	男	52	-	NT
61	男	69	<i>O.t</i> (Kawasaki)	NT
62	男	47	-	NT
63	女	69	<i>O.t</i> (Kawasaki)	NT
64	女	70	-	NT
65	女	58	-	NT
66	男	72	-	NT
67	男	80	-	NT
68	男	60	-	NT
69	男	54	-	NT

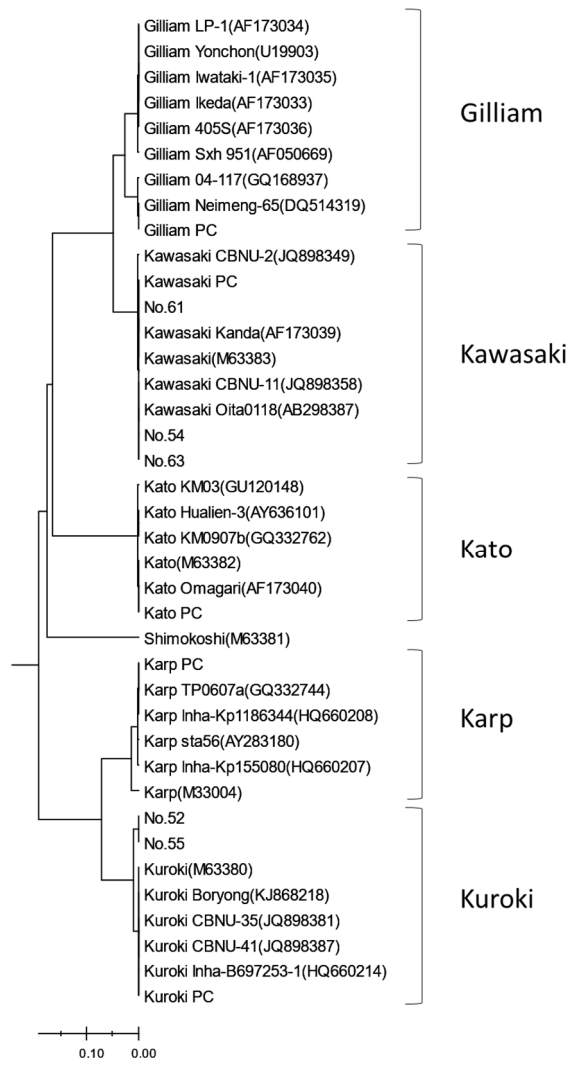


図2. *O.tsutsugamushi* 56kDa type specific antigen geneの分子系統樹

解析には、34株のリファレンス配列（Gilliam：9株、Kawasaki：6株、Karp：6株、Kuroki：6株、Kato：6株、Shimokoshi：1株）県内の陽性となった5検体から得られた塩基配列（表2の症例No参照）を使用した。

表3. 疾病別の被検者数及び検体件数内訳

症例No	保健所	年齢	性別	診断名	発症日	検体採取日	遺伝子型	陽性検体の種類	陰性検体
1	佐世保市	0歳1か月	男性	ウイルス性髄膜炎疑い	2022/6/26	2022/6/30	3型	直腸拭い液	咽頭拭い液
2	長崎市	0歳0か月	男性	新生児発熱・感染症関連HLH	2022/6/21	2022/6/24	3型	咽頭拭い液、直腸拭い液、 全血、血清、髄液	尿
3	佐世保市	0歳1か月	女性	ウイルス性敗血症	2022/7/8	2022/7/9 2022/7/11	3型	全血、血清、便、 咽頭拭い液、直腸拭い液	
4	西彼	0歳1か月	男性	乳児発熱	2022/7/9	2022/7/13	3型	全血、便、髄液	咽頭拭い液、 尿
5	県央	0歳0か月	女性	ヒトパレコウイルス感染症	2022/7/17	2022/7/20	3型	全血、便	咽頭拭い液
6	県央	0歳0か月	男性	パレコウイルス髄膜炎	2022/7/15	2022/7/16	3型	全血、便、咽頭拭い液	
7	県央	2歳11か月	男性	急性上気道炎、急性気管支炎、 ウイルス性胃腸炎	2022/7/14	2022/7/16	NT	咽頭ぬぐい液	

また、4類感染症では、レプトスピラ症を疑う2名の患者から採取されたそれぞれ4検体(急性期血清、急性期血漿、急性期尿、回復期血清)について感染研に検査を依頼し、検査の結果、いずれの患者からもレプトスピラの遺伝子が検出され、抗体の陽転も確認された。県内でレプトスピラ症の患者が確認されたのは、5年ぶりであった。

そのほか、県要綱に規定されていない診断名(乳児・新生児発熱、ウイルス性敗血症等)の患者検体17名分が搬入された。そのうち、急性上気道炎、急性気管支炎と診断された7名からパラインフルエンザウイルスの遺伝子が検出された。また、新生児・乳児発熱、敗血症等を呈した4名からパレコウイルス3型の遺伝子が検出された。咽頭炎及び胃腸炎と診断された1名からCV-A9遺伝子が検出された。

以上のように感染症サーベイランスにおいては、病原体リスクマネジメントの観点から臨床症状に基づく診断に加えて、遺伝子検出等による病原体の同定と型別並びにそれらの解析に基づく病原体発生動向の迅速な把握が重要であることは明らかである。

本事業の適切かつ確実な遂行のためには、医療機関、保健所及び地衛研が連携して本事業に取り組む必要があり、それらの達成が特殊な病原体に対する注意喚起等の行政施策、ひいては県民の感染症に対する意識向上につながると考えられる。

謝 辞

感染症発生動向調査にご協力頂いた各定点医療機関及び協力医療機関の諸先生、検体の収集及び搬入にご協力頂きました長崎市、佐世保市、県立各保健所の関係諸氏に深謝する。

参 考 文 献 ・ 脚 注

- 1) 長崎県感染症情報センター: 長崎県感染症発生動向調査実施要綱, <https://www.pref.nagasaki.jp/bunrui/hukushi-hoken/kansensho/kansen-c/hasseidoukou/>
- 2) 国立感染症研究所: 病原体検出マニュアル, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/labo-manual.html> (2022.4.26)
- 3) 国立感染症研究所(厚生労働科学研究 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「現在、国内で分離・同定できないウイルス性出血熱等の診断等の対応方法に関する研究」班): SFTSウイルス検出マニュアル, (2013).
- 4) 長崎県感染症対策室: インフルエンザの流行期入り, [https://www.pref.nagasaki.jp/press-contents/591785/\(2023.1.6\)](https://www.pref.nagasaki.jp/press-contents/591785/(2023.1.6))
- 5) A Kroneman *et al.*: An Automated Genotyping Tool for Enteroviruses and Noroviruses, *J Clin Virol* 2011 Jun; **51**(2):121-5.
- 6) Huang CC *et al.*: Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection, *N Engl J Med.* **341**, pp936-942 (1999)
- 7) 松本 文昭 他: 長崎県環境保健研究センター所報 63, (2017) 資料 p.110-115
- 8) W Allan Nix *et al.*: Detection of All Known Parechoviruses by Real-Time PCR, *J. Clin. Microbiol*, 2008 Aug; **46**(8):2519-24
- 9) H. Harvala *et al.*: Epidemiology and Clinical Associations of Human Parechovirus Respiratory Infections, *J. Clin. Microbiol*, 2008 Oct; **46**(10): 3446-3453

- 10) 国立感染症研究所: 無菌性髄膜炎について
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/520-viral-megingitis.html> (2020.6.25)
- 11) 世界保健機関(WHO): Diseases Outbreak News.
Acute hepatitis of unknown aetiology - the United Kingdom of Great Britain
- 12) Tamura K, *et al.*: MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0, *Mol Biol Evol*, **30**(12), 2725-29, (2013).
- 13) Saitou, N, *et al.*: The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees, *Mol Biol Evol*, **4**, pp406-425 (1987).
- 14) 国立感染症研究所: マダニ対策、今できること,
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/2287-ent/3964-madanitaisaku.html> (2022)