

感染症サーベイランスにおけるウイルス感染症(2016年度)

三浦 佳奈、山下 綾香、松本 文昭、吉川 亮、田栗 利紹

Annual Surveillance Report of Viral Infectious Diseases in 2016

Kana MIURA, Ayaka YAMASHITA, Fumiaki MATSUMOTO, Akira YOSHIKAWA
and Toshitsugu TAGURI

Key word : Surveillance, SFTS, Japanese spotted fever, Japanese Encephalitis

キーワード: サーベイランス、重症熱性血小板減少症候群、日本紅斑熱、日本脳炎

はじめに

感染症サーベイランス(発生動向調査)は、1999年4月1日施行された「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」、いわゆる「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旨とする。その後、鳥インフルエンザ(H7N9)及び中東呼吸器症候群(MERS)などの新たな感染症が海外で発生しており、これらの感染症に対し万全の対策を講じることが必要とされた。また、デング熱などの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、感染症に対応する体制を一層強化するために、「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の一部を改正する法律(平成26年法律第115号)」が2014年11月21日に公布された。

また、2015年9月に感染症法施行規則(省令)の改正が公布され、当センターにおいても、検体・病原体検査を行うために必要な検査室の設置、検査の精度管理の実施、「検査部門管理者」、「信頼性確保部門責任者」の設置及び、検査の実施に必要な検査標準作業書、検査の信頼性確保試験標準作業書の作成等の整備を行なった。

さらに、感染症法の一部改正法及び感染症法施行規則の一部を改正する省令の公布に伴い、「長崎県感染症発生動向調査実施要綱」¹⁾の一部改正を行なった。要綱に基づき、県内の医療機関からウイルス性の感染症が疑われた患者の検体が適宜採取、搬入さ

れている。

そこで、今年度搬入された検体について、ウイルス分離及びウイルス遺伝子の検索等を試みたので、その概要について報告する。

調査方法

1 検査材料

政令市(長崎市、佐世保市)、及び県立保健所管轄の10地域において、長崎県感染症発生動向調査事業実施要綱に基づき選定された基幹定点医療機関及び病原体定点医療機関または協力医療機関等から採取された検体(咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、糞便(直腸ぬぐい液)、髄液、血液、血清、尿、その他)について、医療機関の最寄りの管轄保健所を通じて搬入された検体を検査材料とした。

検査のために搬入された検査材料の内訳は、患者328名より採取された咽頭ぬぐい液104件、鼻腔ぬぐい液160件、糞便28件、髄液16件、血液35件、血清52件、尿12件、その他35件で総数460件であった(表1)。

2 検査方法

改正感染症法の施行に伴い、既報²⁻⁴⁾及び病原体検出マニュアル、各検査マニュアル等⁵⁻¹³⁾に準じて、検体の前処理、細胞培養、ウイルス分離・同定・検出、遺伝子検査等について検査標準作業書を作成し、これに基づき実施した。

表1. 疾病別の被検者数及び検体件数内訳

| 疾病名 | 検査材料(内訳) | | | | | | | | | |
|---------------|-------------|--------|-------|-------|----|----|----|----|----|-----|
| | 被検者数 (人) | 検体数(件) | 咽頭拭い液 | 鼻腔拭い液 | 糞便 | 髄液 | 血液 | 血清 | 尿 | その他 |
| インフルエンザ様疾患 | 192 | 192 | 30 | 160 | | | | | | 2 |
| 麻しん | 3 | 9 | 3 | | | | 3 | | 3 | |
| 風しん | 3 | 9 | 2 | | 1 | | 2 | 2 | 2 | |
| デング熱 | 1 | 1 | | | | | | 1 | | |
| ジカ熱 | 2 | 5 | | | | | 1 | 2 | 2 | |
| 日本脳炎 | 7 | 23 | 6 | | 6 | 3 | 3 | 5 | | |
| SFTS・リケッチア感染症 | 40 | 81 | | | | | 20 | 37 | | 24 |
| 無菌性髄膜炎 | 14 | 54 | 12 | | 12 | 13 | 6 | 5 | 5 | 1 |
| 手足口病 | 26 | 26 | 26 | | | | | | | |
| ヘルパンギーナ | 9 | 9 | 9 | | | | | | | |
| 発疹症 | 13 | 13 | 13 | | | | | | | |
| 感染性胃腸炎 | 10 | 12 | 3 | | 9 | | | | | |
| 流行性角結膜炎 | 8 | 8 | | | | | | | | 8 |
| その他 | | 18 | | | | | | | | |
| 計 | 328 | 460 | 104 | 160 | 28 | 16 | 35 | 52 | 12 | 35 |

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 インフルエンザ様疾患

2014年の感染症法改正に基づき、情報収集体制の強化がなされ、季節性インフルエンザに関しては、指定提出機関制度が創設された。人口、医療機関の分布を考慮し、病原体定点の選定、調査単位を定め、調査単位ごとに少なくとも1検体提出することとなった。

今年度検査した患者328名のうちで、最多疾病はインフルエンザ様疾患の192名であった。PCRにより陽性と判定した結果の内訳は、A/香港型(H3N2)が122件(63%)と半数以上を占め、B型が46件(24%)、A/H1pdm09型が7件(4%)と続き、残る17件(9%)からはインフルエンザウイルスの遺伝子は検出されなかった。全国的にA/H1pdm09型が流行の主流となった2015年とは異なり、2016年はA/香港型が主要な流行型であった。年度当初(2015/2016シーズン後半)は、A/H1pdm09型とB型が混在して検出されたが、2016/2017シーズンに入ってから、A/H3型が大勢を占めた。長崎県における今シーズンのインフルエンザの流行は、

全国的な傾向からやや遅れて、2016年第42週(10/17~23)から急激に報告数が増加し、第48週(11/28~12/4)には国の流行入りの目安となる定点あたり1.00人を超えた。これ以降も報告数は増加し続け、第5週(1/30~2/5)にはピーク(定点当たり報告数37.8人、患者報告数2,644人)を迎えた(図1)。

2 麻しん

麻しんを疑う検体が3名分9検体(咽頭ぬぐい液、血液、尿)搬入され、ウイルス遺伝子の検出を試みたが、いずれの検体からも麻しんウイルスの遺伝子は検出されなかった。

2013年4月に一部改正された「麻しんに関する特定感染症予防指針」の中で、2015年度までの麻しん排除を目標に掲げ、取り組みが進められてきたところであるが、2015年3月27日に、日本を含む3カ国が新たに麻しんの排除状態にあることが認定された。しかし、2016年は全国各地で麻疹の患者報告が相次いだ。さらに、同年8月には関西国際空港勤務者が発端と考えられる集団発生が報告され、麻しん排除が認定された後では最大の規模となった。

アジア、アフリカ、ヨーロッパ等では、現在も麻しん患者が多数発生している国が存在するため、今後も日

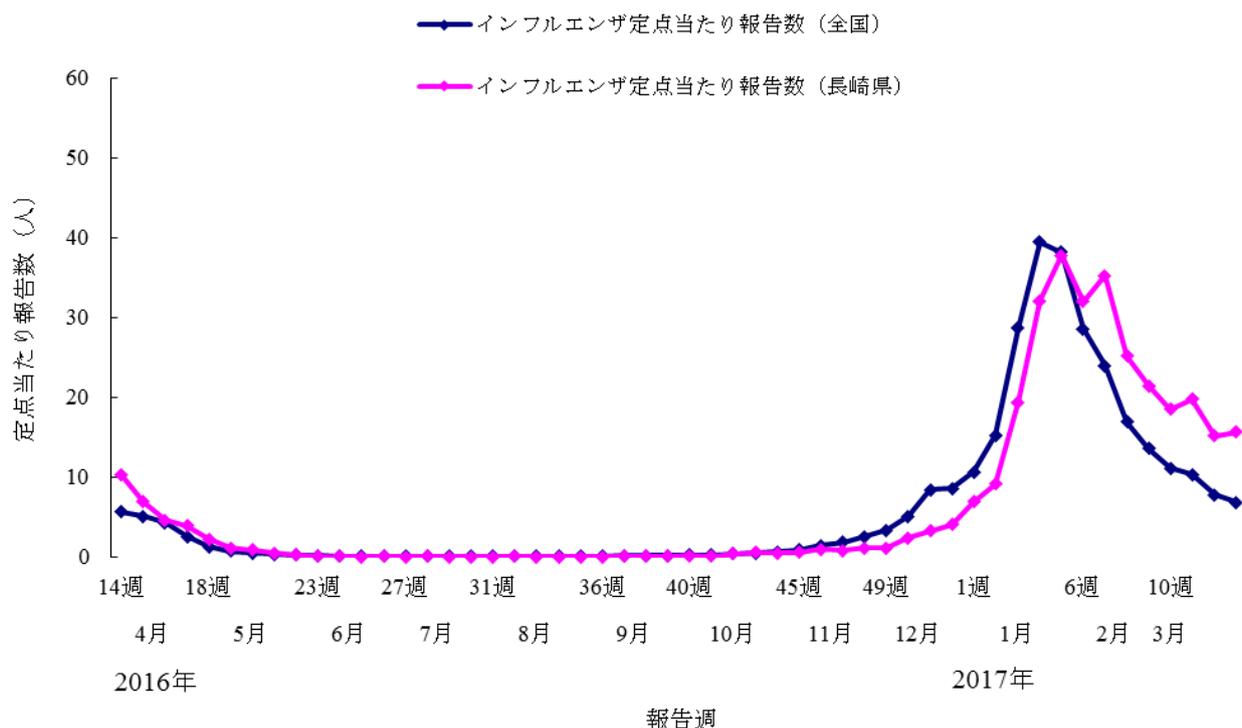


図 1. インフルエンザの定点当たり報告数の推移(2016年度)

本への輸入例は発生すると思われる。予防指針に基づき、原則として麻しん疑い全例に遺伝子検査が求められていることから、精度の高い検査体制の維持が求められている。

3 風しん

風しんを疑う検体が3名分9検体(咽頭ぬぐい液、糞便、血液、血清、尿)搬入され、風しんウイルス遺伝子の検出を試みた。いずれの検体からも風しんウイルスの遺伝子は検出されなかった。

2014年4月1日付で「風しんに関する特定感染症予防指針」が策定され、2020年度までに風しんを国内から排除することが目標として掲げられた。これを受け、本県においても2015年2月16日に新たに「長崎県麻しん風しん検査診断実施要領」が定められ、原則として麻しんまたは風しんと診断された全症例に対して遺伝子検査を実施することとしている。麻しんと同様に精度の高い検査体制の維持が求められている。

4 デング熱

デング熱を疑う検体が1名分1検体(血清)搬入され、デングウイルスの遺伝子検出を試みたが、デングウイルスの遺伝子は検出されなかった。

デング熱、デング出血熱は、有効な抗ウイルス薬は

なく対症療法が基本となる。予防のためのワクチンは未だ実用化されていないため、ウイルスを媒介するヒトスジシマカとの接触を避け、刺されないようにすることが重要である。具体的には、長袖・長ズボンの着用、昆虫忌避剤の使用などがあげられる。

2014年のデング熱国内感染例の発生に伴い、2015年に蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針が施行された。長崎県内では、長崎および佐世保市内の公園において、蚊のモニタリング調査が実施されており、当センターでは捕獲された蚊に対する遺伝子検査を行っている。現在までに長崎県内では蚊からデング熱、チクングニア熱等の蚊媒介性感染症の原因ウイルス遺伝子が検出された事例はない。

5 ジカウイルス

ジカ熱を疑う検体が2名分5検体(血液、血清、尿)搬入され、ジカウイルスの遺伝子検出を試みたが、ジカウイルスの遺伝子は検出されなかった。

ジカ熱は、有効な抗ウイルス薬はなく対症療法が基本となる。予防のためのワクチンはないため、ウイルスを媒介するヒトスジシマカとの接触を避け、刺されないようにすることが重要である。具体的には、長袖・長ズボンの着用、昆虫忌避剤の使用等があげられる。また、妊婦あるいは妊娠の可能性のある女性はジカ熱流行

地への渡航を避けることが望ましい。

6 日本脳炎

日本脳炎を疑う検体が、7 名分 23 検体(咽頭拭い液、糞便、髄液、血液、血清)搬入され、日本脳炎ウイルス(Japanese Encephalitis virus : JEV)の遺伝子検出および ELISA 法による IgM 抗体の検出を試みたところ、患者 4 名の検体で JEV-IgM 抗体価の上昇が認められ、日本脳炎の罹患が確認された。JEV 遺伝子は検出されなかった。

県内における本疾患の発生は 2013 年 9 月以来であった。患者は 80 歳代男性 1 名、70 代男性 2 名、80 歳代女性 1 名で髄膜炎、意識障害、脳炎、脳症の症状を呈していた。

来期の患者発生をみないために、感染症流行予測調査に基づく注意報発令の他にも、対馬市においては、コガタアカイエカ等の蚊の消長を把握し、早期注意喚起のための調査を実施している。

7 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)、リケッチア感染症

SFTS、リケッチア感染症を疑われた患者 40 名分 81 検体(血液、急性期及び回復期のペア血清、その他(痂皮、生検材料等))が搬入された。SFTS については、SFTS ウイルスの遺伝子は検出されなかった。

現段階では本疾患に対する確立された治療法はなく、対症療法のみである。有効な抗ウイルス薬もないことから、野外の藪や草むらに生息するマダニ類に咬まれないよう感染予防を心がけることが重要である。具体的には長袖・長ズボンの着用や昆虫忌避剤の使用等あげられる。また、屋外活動後はシャワー等を浴びて、マダニに刺されていないか確認を行なうことも重要である¹⁴⁾。

つつが虫病(*Orientia tsutsugamushi* 以下、*O.t*)及び日本紅斑熱(*Rickettsia japonica* 以下、*R.j*)については遺伝子検査または抗体価測定或いはその両方を実施した。

急性期検体を対象とした遺伝子検査について、40 名分 66 検体の急性期検体、急性期血液または刺し口の痂皮等を用いて実施したところ、痂皮提供者 18 名中 4 名の検体から *O.t* の遺伝子を検出し、18 名中 5 名(6 検体)の検体から *R.j* の遺伝子を検出した。急性期血清、血液提供者 32 名中 2 名の検体から *O.t* の遺伝子を検出し、32 名中 1 名の検体から *R.j* の遺伝子を検出した。急性期血清、血液から *O.t* の遺伝子を検

出した患者は痂皮からも *O.t* の遺伝子が検出されていた。抗体価測定については、間接蛍光抗体法によりつつが虫病及び、日本紅斑熱に対する抗体価測定を実施した。13 名分 25 検体について検査を行った結果、3 名(4 検体)から *O.t* に対する抗体を検出した。

最終的に検査結果が陽性となった内訳は、依頼された40名のうち13名であった。

8 無菌性髄膜炎(急性脳炎等を含む)

無菌性髄膜炎や急性脳炎等と診断された患者検体が、14 名分 54 検体(咽頭ぬぐい液、糞便、髄液、血液、血清、尿、その他(血漿))搬入された。

搬入された検体に対し、CODEHOP VP1 RT- sn PCR による EVs の遺伝子検索を実施した。その結果、8 名の検体から EVs の遺伝子を検出し、解析の結果 6 名はコクサッキーウイルス B5 型、残る 2 名はエコーウイルス 9 型と同定された。コクサッキーウイルス B5 型が検出された患者のうち 1 名については、無菌性髄膜炎とは直接の原因とは考えにくい、咽頭拭い液からライノウイルスが検出された。2016 年は全国的にコクサッキーウイルス B5 型が多く検出されており、本県においても同様の傾向を示した。

9 手足口病

手足口病を疑う検体 26 名分 26 検体(咽頭ぬぐい液)が搬入された。それらに対して、CODEHOP VP1 RT-sn PCR による EVs 遺伝子検索を実施した。その結果、24 名の検体から EVs の遺伝子を検出し、それらを解析したところ 12 名がコクサッキーウイルス A16 型、10 名がコクサッキーウイルス A6 型、1 名がコクサッキーウイルス A5 型、1 名はエコーウイルス 9 型と同定された。

手足口病は、基本的に予後良好な疾患であるが、原因ウイルスには EV71 など中枢神経症状を起しやすいため、含まれるため、継続した病原体サーベイランスと必要に応じた注意喚起が重要である。

10 ヘルパンギーナ

ヘルパンギーナを疑う検体 9 名分 9 検体(咽頭ぬぐい液)が搬入され、いずれの検体についても CODEHOP VP1 RT-sn PCR を用いた EVs の遺伝子検索を実施した。その結果、5 検体から EVs の遺伝子が検出し、それらを解析したところ 4 名がコクサッキーウイルス A4 型、残る 1 名がコクサッキーウイルス A6 型と同定された。

ヘルパンギーナは、発熱と水疱性発疹を主徴とする疾患で、基本的に予後良好であるが、場合によっては髄膜炎や脳炎などの重篤な合併症を併発することがあるので、手足口病同様、流行時には適宜注意喚起を行うなどの対応が必要である。

11 発疹症

発疹症と診断された患者検体が 13 名分 13 検体搬入され、それらに対し CODEHOP VP1 RT-sn PCR を用いた EVs の遺伝子検索を実施した。その結果、9 検体から EVs の遺伝子が検出され、増幅産物の塩基配列からエコーウイルス 9 型と同定された。

12 感染性胃腸炎

感染性胃腸炎を疑う検体が、10 名分 12 検体(糞便、咽頭拭い液)搬入された。遺伝子検査を実施したところ、2 検体からウイルスの遺伝子を検出し、その内訳は、1 検体からノロウイルス、1 検体から EVs の遺伝子が検出された。得られた増幅産物を用いて各ウイルスについて遺伝子型別を行ったところ、ノロウイルスは GII.4、EVs はエコーウイルス 25 型であった。

感染性胃腸炎の病原体には、多くのウイルスが含まれるため、今後とも県内の発生動向を注視していく必要がある。

13 流行性角結膜炎

流行性角結膜炎を疑う検体 8 名分 8 検体(結膜ぬぐい液)搬入された。遺伝子検査を実施したところ、7 検体からアデノウイルスの遺伝子を検出した。遺伝子型別のため、ペントン(P)、ヘキソン(H)、ファイバー(F)の 3 つの領域の遺伝子を解析した結果、今回検出したアデノウイルスは、2015 年より国内流行の主流であるアデノウイルス 54 型と同定された。アデノウイルスは呼吸器症状から消化器症状まで多彩な臨床症状を示すため、眼疾患以外の症例からも、積極的な検索を行う必要がある。

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

- 1) 長崎県感染症発生動向調査実施要綱
- 2) 山口 顕徳 他:感染症サーベイランスにおけるウイルス分離(2010 年度)長崎県環境保健研究センター所報 56、99-104 (2010)
- 3) 山口 顕徳 他:感染症サーベイランスにおけるウイルス分離(2011 年度)長崎県環境保健研究センター所報 57、104-110 (2011)
- 4) 北川 由美香 他:感染症サーベイランスにおけるウイルス分離(2012 年度)長崎県環境保健研究センター所報 58、119-125 (2012)
- 5) 病原体検出マニュアル(国立感染症研究所)
- 6) 麻しん診断マニュアル第 3.4 版 平成 29 年 4 月(国立感染症研究所)
- 7) 風しん診断マニュアル第 3.1 版 平成 27 年 8 月(国立感染症研究所)
- 8) SFTSウイルス検出マニュアル 平成25年3月13日(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)
- 9) Nix WA, Oberste MP, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2698-704.
- 10) CDC Enterovirus Laboratories Procedure EV010-10, VP1RT-snPCR for Clinical Specimens 2005 (CDC, USA)
- 11) デングウイルス感染症診断マニュアル(国立感染症研究所)
- 12) 咽頭結膜熱・流行性角結膜炎検査, 診断マニュアル(国立感染症研究所)
- 13) ロタウイルスの検出法(国立感染症研究所)
- 14) 厚生労働省 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)に関する Q&A