

例のうち 22 症例（42.3%）から麻疹ウイルス遺伝子を検出し、系統樹解析の結果それら全ては麻疹 D5 型であった。

厚生労働科学研究費補助金
平成 19 年度 新興・再興感染症研究推進事業
分担研究者報告書

風疹ウイルス遺伝子の変異

分担研究者：駒瀬勝啓
国立感染症研究所、ウイルス第 3 部

研究要旨

風疹は先天性風疹症候群 (CRS) の原因となる重要な感染症である。診断法としては血清中の抗体検査が一般的であるが、採血の時期によっては正確な結果がえられない。PCR によるウイルス遺伝子の検出による診断法は「病原体検出マニュアル」に記載されており、感度の点では抗体検査より優れている場合がある。また、羊水等からのゲノム検出による CRS の出生前診断は、評価は必ずしもまだ定まっていないが、行政検査依頼がしばしばあり重要な試験である。一方、風疹の診断は一般に風疹ウイルス RNA ゲノムは変化しやすい事もあり、現在の風疹ゲノム検出法の有効性を検証する必要がある。そこで、過去約 30 年間に日本で流行し分離されたウイルス、約 20 株の遺伝子解析を行ない、現行の病原体検出マニュアルにおける RT-PCR 法の有効性を検証した。これらの情報からより感度の高い風疹遺伝子診断の環境を整える事を本研究の目的としている。

研究目的

妊娠早期に風疹ウイルスに感染すると出生児にしばしば先天性風疹症候群 (CRS) をもたらす事が知られている。風疹はワクチン予防可能疾患と考えられており、2006 年からは麻疹風疹混合ワクチンの 2 回接種が始まり予防接種率が向上すれば、流行が減少すると期待されている。また、麻疹と併に風疹の排除をめざして 2008 年 1 月からは全数報告疾患とした。日本が属する WHO、WPRO 地区でも 2012 年までに麻疹、風疹の排除を目標としており、排除がなされた事を確認するために実験室診断が要求されている。風疹感染の実験室診断は IgM 抗体検出によるものが国際的に認められているが、血清採取の時期や再感染例、さらに一部に見られる持続性の IgM の存在などで必ずしも確度の高い診断法とはいえない。ウイルスの存在を証明するための RT-PCR

法によるウイルスゲノム検出法は「病原体検出マニュアル」に記載されているが風疹ゲノムの情報は十分ではなく、その有効性は検証されていない。また、同方法では風疹ウイルスのトレースに必要な、ウイルスゲノムによる genotype 解析に十分な領域がカバーされていない。本研究は、感度の高い風疹ウイルスゲノム検出法による診断法を確立する事を目的としている。

方法:

1970 年代～2007 年までに分離された風疹ウイルス、19 株の E1 領域の遺伝子配列を決定し、また、過去に報告されている日本のワクチン株 (高橋、T0-336、松浦、松葉、TCRB19) ならびにその親株 (TCRB 株をのぞく)、94 年、01 年、02 年、03 年、04 年に分離された株、計 16 株とともに遺伝子配列を比較し、

病原体検出マニュアルに記載されている RT-PCR 法の 8 つの primer の有効性を検証した。

これらの株の遺伝子配列から NJ 法により系統樹解析を行い、日本における風疹ウイルス genotype の変遷を解析した。

研究結果：

- 1976 年、77 年、79 年、81 年、82 年、83 年、86 年、93 年、94 年、97 年、2007 年に分離された風疹ウイルス 計 19 株の E1 領域の塩基配列を新たに決定した。
- 「病原体検出マニュアル」には nested RT-PCR で増幅できる 2 つの領域（計 primer 数 8 つ）が記載されているが、すべての primer 配列内には、検討したいずれかの株で変異があり、株間で検出感度が異なると予想された。また、primer C の 3' 末端配列が異なる株が一株あり、この株ではウイルスゲノムの検出が不可能であった。この株は clade 2 genotype 2B に属しており、海外で感染したと考えられる患者に由来していた。海外で報告されている clade 2 に属する株にも同様に primer C の 3' 末端配列に一致しない株がみられた。
- 日本での流行株は 10～20 年毎に風疹ウイルスの Genotype が変化していた。

考察：

ウイルスゲノムの検出による風疹診断はコマースャラボでは行われておらず、血清診断ほど一般化されていない。しかし、血清による診断より感度がすぐれている点、ウイルスの排出期間が発疹の発症の時期とほぼ一致していることで適切な時期の検体の採取が比較的容易である点、また WHO ではウイ

ルスの遺伝子型でウイルスの移動をトレースする事を風疹の排除に向けての情報として重視している点、さらに評価は定まっていないが CRS の出生前診断の判断材料として利用できる可能性もある点などから、感度のいいウイルスゲノムの検出法の確立は重要である。一方、風疹ウイルスは一本鎖 RNA ウイルスであることからゲノムの変異が大きい事が知られている。これらの事情を踏まえて、病原体検出マニュアルにある RT-PCR 法を検証し、必要ならば改良、改訂をする必要がある。本年度は日本で過去に分離されたウイルスの遺伝子配列を検討した。これらから病原体検出マニュアルにある RT-PCR 法に用いるすべての primer 配列内で変異が見つかり、反応条件によっては検出されない可能性が示された。またプライマーの 3' 末端配列に変異がある株があり、現行法では検出不可能なウイルスの存在が示された。これらの情報を踏まえて、今後はより風疹ウイルス遺伝子をより検出できる方法を目指す予定である。

一方、60 年代の後半から 2007 年までに日本で分離された風疹ウイルスの遺伝子を解析し、その変遷を追ったところ、60 年代後半から 80 年代前半までは主に genotype 1a, 1B のウイルスが、80 年代後半から 90 年代中盤までは 1E, 1D のウイルスが、90 年代後半から 2000 年代前半は 1j のウイルスが主流であった。日本では過去において約 5 年の周期で流行が発生しており、2-3 回の流行でウイルスの genotype の変化がおこると考えられた。

結論：

病原体検出マニュアルに記載されている RT-PCR 法では検出出来ないウイルスの存在が明らかになり、新たな方法を検討していく必要がある。

健康危険情報：なし

1. 研究発表

1) 論文発表

- Haga T, Murayama N, Shimizu Y, Saito A, Sakamoto T, Morita T, Komase K, Nakayama T, Uchida K, Katayama T, Shinohara A, Koshimoto C, Sato H, Miyata H, Katahira K, Goto Y. Analysis of antibody response by temperature-sensitive measles vaccine strain in the cotton rat model. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2008 Feb 2.
- Momose, F., Kikuchi, Y., Komase, K., and Morikawa, Y., Visualization of micro-tubule-mediated transport of influenza viral progeny ribonucleoprotein. *Microbes Infect.* 2007 Oct;9(12-13): 1422-33.
- Fujino, M., Yoshida, N., Kimura, K., Zhou, J., Motegi, Y., Komase, K., Nakayama, T. Development of a new neutralization test for measles virus. *J Virol Methods*, 2007 142(1-2): 15-20.
- 駒瀬勝啓, 麻疹と麻疹ウイルス、診療研究、431: 10-16.

2) 学会発表：

- 海野幸子、大槻紀之、庵原俊昭、浅野喜造、岡田賢司、田代真人、駒瀬勝啓、風疹パネル血清候補の評価：中和抗体価に関して、第48回日本臨床ウイルス学会、2007.6.2-3、富山
- 樋口彰、駒瀬勝啓、中山哲夫、SSPE(亜急性硬化性全脳炎)ウイルスの細胞融合能の解析、第55回日本ウイルス学会 2007.10.21-23、札幌
- 二宮健吾、中山哲夫、駒瀬勝啓、竹内薫、永田恭介、ムンプスウイルス星野株のリバースジェネテックス系構築、第55回日本ウイルス学会

2007.10.21-23、札幌

- 澤田成史、駒瀬勝啓、中山哲夫、RS ウイルスの外殻蛋白を発現するキメラ麻疹ウイルスの作製、第55回日本ウイルス学会 2007.10.21-23、札幌
- 坂田真史、駒瀬勝啓、中山哲夫、弱毒風疹生ワクチンKRT株が示す温度感受性を担うゲノム領域の同定、第55回日本ウイルス学会 2007.10.21-23、札幌
- 百瀬文隆、菊池雄士、駒瀬勝啓、森川裕子、新規抗インフルエンザウイルス NP モノクローナル抗体によるウイルス RNP 複合体の可視化、第55回日本ウイルス学会 2007.10.21-23、札幌
- 大橋喬、菊池雄士、駒瀬勝啓、百瀬文隆、森川裕子、H5N1型高病原性鳥インフルエンザウイルス HA に結合する中和モノクローナル抗体のエピトープ解析、第55回日本ウイルス学会 2007.10.21-23、札幌
- 佐藤弘、多屋馨子、駒瀬勝啓、田代真人、岡部信彦、我が国における麻疹及び風疹に対する抗体保有状況(2006年度感染症流行予測調査より)、第11回日本ワクチン学会学術集会、2007.12.8-9、横浜
- 大槻紀之、田代真人、駒瀬勝啓、風しんワクチン株の全塩基配列の決定とワクチン品質管理への応用、第11回日本ワクチン学会学術集会、2007.12.8-9、横浜

2. 知的財産権の出願・登録状況(予定をふくむ)

- 1) 特許；特になし
- 2) 実用新案登録；なし
- 3) その他；なし

厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）
呼吸器ウイルス研究小班総括研究報告書

ウイルス感染症の効果的制御のためのサーベイランスシステムの検討
—呼吸器ウイルス感染症の実験室診断法の研究—

分担研究者（呼吸器ウイルス研究小班統括）野田 雅博
国立感染症研究所ウイルス第三部 主任研究官

研究協力者

木村 博一 国立感染症研究所感染症情報センター 室長
水田 克巳 山形県衛生研究所 主幹（兼）微生物部長
加藤 政彦 群馬県衛生環境研究所 副所長（兼）感染症制御センター長
斎藤 義弘 東京慈恵会医科大学小児科 講師
松田 俊二 国立病院機構愛媛病院 小児科医長（兼）臨床研究部部長

協力研究員

菅井 和子	国立病院機構横浜医療センター 小児科	横井 一	千葉市環境衛生研究所
		北橋 智子	千葉市環境衛生研究所
秋山 美穂	国立感染症研究所感染症情報センター	七種美和子	横浜市衛生研究所
		川上 千春	横浜市衛生研究所
青木 洋子	山形県衛生研究所	大内 好美	滋賀県衛生環境センター
須藤亜寿佳	山形県衛生研究所	田中千香子	滋賀県衛生環境センター
菱沼 郁美	福島県衛生研究所	大瀬戸光明	愛媛県立衛生環境研究所
金成 篤子	福島県衛生研究所	坂本 晃子	佐賀県薬業センター
塚越 博之	群馬県衛生環境研究所	平良 勝也	沖縄県衛生環境研究所
平田明日美	栃木県保健環境センター		

研究要旨

急性呼吸器感染症（ARI）の総合的なサーベイランス体制の構築およびレファレンス機能強化を図る目的で以下の研究を実施した。まず、ARI 症例由来試料のウイルス検索を試みた結果、RS ウイルス（RSV）、ヒトメタニューモウイルス（hMPV）、パラインフルエンザウイルス（PIV）、ライノウイルス（RV）等が多数分離された。RSV および hMPV の分子疫学解析結果から、気管支炎乳幼児患者から分離された RSV（Subgroup A および B）間の N 遺伝子の塩基配列のホモロジーは高く、遺伝学的に近縁な RSV が本疾患に関与していたこと、hMPV は通年流行しており、年毎に異なった遺伝子型の株が流行していることが明らかになった。

次に、ARI ウイルスと病態との関係を明らかにするため、一医療機関を受診あるいは入院した喘息児から得られた試料を用いてウイルス検索を行った。その結果、RV および RSV が優位に検出され小児の喘息発作の原因のうちウイルス感染によるものは、RV と RSV が主であった。

一施設内の年間の感染症の発生動向を調査した結果、3月から4月にかけてノロウイルス、4月にインフルエンザ、7月から8月にかけてヘルパンギーナ、また3月と8～9月に原因不明の発熱疾患が流行した。重度心身障害施設を対象とした全国アンケート調査実施した結果、同一症状の感染者が5名以上同時期に発生した病棟内での感染症流行回数は合計61回(0.49回/病棟/年)であり、ノロウイルスおよびインフルエンザの流行が多く各々16回、12回であったが、最も多いのは病原体不明の呼吸器感染症の25回の流行であった(0.2回/病棟/年)。

ARIウイルス検査に伴う標準品の供給体制を構築するため、RSV、RV、PIV、hMPVのそれぞれの標準株および国内臨床分離株を増殖、遺伝子情報等を解析しレファレンス参照株として保存した。また、遺伝子情報のジーンバンクへの登録、プローブの作成等を継続実施中である。さらに、地方衛生研究所等で頻繁に使用する病原体検出マニュアルを充実するため、ヒトメタニューモウイルス編を作成した。

A.研究目的

急性呼吸器感染症(ARI)の主な原因はインフルエンザウイルス(InfV)、RSウイルス(RSV)、ライノウイルス(RV)、パラインフルエンザウイルス(PIV)およびヒトメタニューモウイルス(hMPV)等、数百種類に及ぶウイルス群であり、その原因解明の基盤である恒久的かつ多岐にわたるレファレンス機能の構築は重要である。しかし、わが国においてInfVを除く他のARIウイルスについて、包括的なレファレンス機能は充分には確立されていない。そこで、国立感染症研究所、地方衛生研究所、大学、医療機関等の密接な連携体制のもと、全国レベルでの充実したARI対策に資するための総合的なレファレンス体制の構築および機能強化に関する研究を行う。

B.研究方法

以下の項目について研究を実施した。

1. 全国レベルでのARI分離株のウイルス学的解析および代表株の系統保存・遺伝子情報の集積を行う。
2. 病原検索法(ウイルス分離培養法、遺伝子増幅(PCR)法等)及び血清抗体測定法などの検査法の標準化、精度の向上等に関する検討を行う。
3. ARIウイルス検査に伴う標準品(ウイルス株、抗血清、プローブ等)の供給体制を構築する。

4. 血清疫学調査を試み、それぞれのウイルスの流行実態を血清疫学的に把握する。
5. ARIウイルス感染と病態について、感染ウイルス検索、解析を実施し感染ウイルスの型別、抗体の動態等を検討する。
6. 医療施設内におけるARIの感染実態を調査し、院内感染制御に関する方策を検証する。

C.研究結果

山形県および群馬県域の病原体サーベイランスをそれぞれ実施した。その結果、計2,250件の鼻咽頭スワブから、のべ808株のウイルスが分離された。分離ウイルスの内訳はRSVが76株、hMPVが62株、RVが32株およびPIVが92株であった。その他、InfV、アデノウイルス、ムンプスウイルス、エンテロウイルスおよびヘルペスウイルス等が分離された[水田、青木、須藤、塚越]。

2004年～2007年の間、山形県において分離されたhMPV146株についてFusionprotein(F)遺伝子に関する分子疫学解析を行った。その結果、2004年の流行はgenotypeB2の単一型、2005年はgenotypeA2、B1およびB2の複数型、2006年および2007年はいずれもgenotypeA2およびB2の複数型の流行であったことが明らかになった[水田、青木、須藤、木村、野田]。

2005～2006年の間に入院加療を必要とした神奈川県在住の気管支炎乳幼児患者から分離

された RSV のうち、代表的な 17 株の Nucleoprotein (N) 遺伝子に関する分子疫学解析を行った。その結果、10 株は Subgroup A, 7 株は Subgroup B に分類された。N 遺伝子の Subgroup 間のホモロジーは高く、遺伝学的に近縁な RSV が関与していたことが推定された。上記以外の臨床分離株についても解析中である [木村, 塚越, 水田, 秋山, 平良, 斎藤, 菅井, 野田]。

病原体検索の成否は適切な検体を適切な病期に採取し供試することが重要である。新たに開発されたウイルス保存輸送液およびスワブ採取セット (UTM; Ultra transportation medium & Flocked swab kit, Copan) の病原体サーベイランス活用の可否を検討した。自家調整されたウイルス輸送液および綿棒セットと比較したところ、UTM は供試したいずれのエンベロープ (ヒトヘルペスウイルス, RSV および InfV) および非エンベロープウイルス (アデノウイルス および RV) に対しても保存期間中のウイルス感染価低下は 0.5log 未満であり、保存条件別可能期間は室温 (22°C) では 3-7 日間, 4°C では 6-7 日間を示した。Flocked swab は表面構造が繊毛ブラシ状で被験者挿入時に与える違和感も小さくかつ合成素材であることから遺伝子検査にも適しており病原体サーベイランスへの活用は推奨される [大内, 田中, 横井, 北橋, 秋山, 斎藤, 菅井, 木村, 野田]。

地方衛生研究所においては多量の検体からのウイルス分離培養を効率的かつ経済的に実施するため、培養器は平底マイクロプレートが多用されている。この方法はバイオセーフティおよび検体相互間のクロスコンタミネーション等の制御には特段の注意が必要である。SARS の発生を機に新たに開発された培養器 JM cell culture tube (SRAS Berhad) について病原体サーベイランス活用の可否について TC tube (156758, Nunc), Tissue culture flask (35 3107, Becton Dickinson) および 24well cell culture cluster (3524, Corning) と比較検討した。その結果、JM cell culture tube は閉鎖系の培養器である

ためバイオセーフティ等では優れているが、使用培養細胞によっては増殖、維持培養が困難であること、形状が鏡検に不適であること、品質が均一でないものがあること、等の理由から病原体サーベイランスへの活用を積極的に推奨する事由はみいだせなかった [菱沼, 金成, 七種, 川上, 平田, 坂本, 秋山, 木村, 野田]。

多量の検体からウイルス分離を省力的に実施するため 96well micro plate を用いる方法に一部改良を加えた。本法はウイルス感受性の異なった 6 種類の培養細胞の培養を同調しウイルス分離を実施する方法であるが、今回の改良点は感染標的細胞の種類組み合わせを変更した。その結果、RSV, hMPV などの ARI ウイルスおよびその他のウイルスが従前の方法にくらべ効率良く検出できる成績が得られた [水田, 青木, 須藤]。

2002-2008 年の間に分離された RSV115 株 (Subgroup A : 73 株, Subgroup B : 42) の抗 RSV ヒト化モノクローナル抗体 (商品名: シナジス, アボット) に対する中和反応性を検討した。その結果、いずれの供試株も抗 RSV ヒト化モノクローナル抗体に対して $100 \times 2^{15-16}$ 倍の中和価が得られ、Subgroup 間で差はみられなかった [野田, 水田, 斎藤, 菅井, 大瀬戸, 木村]。

2003-2006 年の間に群馬県立小児医療センター外来受診および入院した喘息児から得られた鼻咽頭スワブ 157 例を用いてウイルス検索を行った。その結果、RV が 46 例, RSV が 43 例, エンテロウイルスが 18 例, その他のウイルスが 18 例, それぞれ検出された。小児の喘息発作の原因のうちウイルス感染によるものは、RV と RSV が主であった [加藤]。

愛媛病院の重症心身障害児 (者) 病棟 4 病棟 (入院患者 160 人) での 2007 年の感染症流行を調査した。その結果、3 月から 4 月にかけてノロウイルスが 3 病棟で連続して、また、4 月にインフルエンザが、7 月から 8 月にかけてヘルパンギーナが異なる病棟で流行した。3 月と 8-9 月に原因不明の発熱疾患の流行が同一病棟でみられた。3 月の発症者は 21 名と病棟の半

数を占めたが、持続期間は9日間で比較的短かった。逆に、8～9月の発熱疾患の流行は10名と少なかったが、持続期間は20日間と長かった。また、感染症の流行経過や臨床症状にも違いがみられ、両者で異なる病原体が関係していたと考えられるが、詳細は不明であった[松田]。

全国の国立病院機構の74重症心身障害児(者)施設を対象としたアンケート調査を実施した。回答率は66.2%で、回答のあった49施設の合計病棟数は125病棟で入院患者の総数は4,951人(全国の入院患者の30%弱)であった。同症状の感染者が5名以上同時期に発生した病棟内での感染症流行回数は合計61回(0.49回/病棟/年)であった。ノロウイルス感染症およびインフルエンザの流行が多く各々16回、12回であったが、最も多いのは病原体不明の呼吸器感染症の25回の流行であった(0.2回/病棟/年)[松田]。

2006年11月以降、愛媛病院の重症心身障害児(者)病棟では散発的に発生する感染症発症者(発熱患者)の病原体検査を実施した結果、1名で鼻腔拭い液からRSVが検出され、この患者は高熱の遷延がみられた。

[松田, 木村, 野田]

ARIウイルス検査に伴う標準品の供給体制を構築するため、RSV, RV, PIV, hMPVのそれぞれの標準株および国内臨床分離株を増殖および遺伝子情報を解析し、レファレンス参照株として保存した。あわせてウイルス増殖に適した各種株化細胞を保存した。ウイルス株の血清学的同定に用いる標準抗血清はそれぞれのウイルスが血清学的に多型であること、多くの機関において遺伝子解析が日常的に実施可能であることなどから、遺伝子情報のジーンバンクへの登録、プローブの作成等を優先して実施中である[野田, 木村, 水田]。

地方衛生研究所で実施されている病原体サーベイランスを実施する際の標準的な実験室検査法とするため、病原体検出マニュアルがそれぞれ疾患別に刊行されている。ARIウイルスに関しては2006年にRSV編が上梓されている

が、今回新たにhMPV編を稿了した。また、現在RSV編の遺伝子検査の追補版を作成中である[野田, 木村, 水田, 塚越]。

地方衛生研究所において実施されている県域の病原体サーベイランスにおけるARIウイルスの対応等の現況を把握するためにアンケート調査を実施した。県および市(含む保健所政令市)衛生研究所、計70機関のうち30機関(43%)から回答が得られた。集計結果の概要は以下のとおりである。

年間検査件数は多くの機関で500件以下であり、検体の入手元は病原体サーベイランス検査定点病院である。これまでに確認されたARIウイルスはInfVが地方衛生研究所の主要なサーベイランス対象ウイルスとしてすべての機関で対応されている。いっぽう、RSV, PIV, RV, hMPVなどを常時検査対応されている機関は僅かであった。これらARIウイルスに対応している機関における病原体検索方法は主に遺伝子検査が実施され、分離培養を併行して実施している機関は僅かであった。サーベイランス運用全般に関わる事項として担当職員の在任期間が短く技術の定着が困難になりつつある[野田, 木村]。

D.考察

全国地方衛生研究所におけるARIウイルスを対象にした病原体サーベイランス実施に関するアンケート調査結果から、InfVはすでに充実したサーベイランス体制が構築されているが、他のARIウイルスに対する対応はさまざまであった。

そこで総合的かつ効果的なARIサーベイランス体制を推進するため包括的な研究を実施した。

ARI症例の病原検索を試みた我々の研究結果から、RSV, hMPV, RV, PIV等のウイルスが数多く検出され、呼吸器症状のみならず感染喘息をはじめとした多様な疾患に関与していることが推定された。また地域で流行したRSVやhMPVの分子疫学解析からいくつかの興味

ある知見が得られた。さらに継続していく必要がある。

ARI レファレンス機能強化をはかるため代表的な ARI ウイルスについて検査に必要なレファレンス参照株、標準品等の整備を展開している。今後、さらに充実させる必要がある。機能強化にむけた検査法の普及、等は重要であることから、標準品等の整備に併行して病原体検出マニュアルの整備を実施している。今年度はメタニューモウイルス編を作成した。既刊のRS ウイルス編では新たな技法を用いた病原検出方法を追補する予定である。分子生物学の技術の進展は著しいため、今後、他のウイルス編についても同様の対応が必要であろう。また、検査技術の実際は各種研修会等などの機会を活用して図っていくこととする。

前述した ARI アンケート回答のうち、サーベイランス運用全般に関わる事項として担当職員の在任期間が短く技術の定着が困難になりつつあるとの回答が散見された。効果的な病原体サーベイランスを実施する上で、一定の人材確保も今後大きな課題であろう。

E. 結論

ARI の効果的なサーベイランス体制構築のため包括的な研究を行った。研究一年次の成果は以下のとおりである。

1. RSV, hMPV, RV 等のさまざまなウイルスの ARI への関与を確定した。
2. RSV, hMPV について詳細な分子疫学解析、流行株の生物学的性状検討を行った。
3. 病原体サーベイランスに関わる実験室検査手法の改良、新器材の評価等を行った。
4. RSV, RV の感染喘息への関与を明らかにした。

5. 限定施設内の感染症流行実態を調査した、原因の一部を確定した。

F. 研究発表

Abiko C., Mizuta K., Itagaki T., Katsushima N., Ito S., Matsuzaki Y., Okamoto M., Nishimura H., Aoki Y., Murata T., Hoshina H., Hongo S. and Ootani K.: Outbreak of human metapneumovirus detected by use of the Vero E6 cell line in isolates collected in Yamagata, Japan between 2004 and 2005. *J.Clin.Microbiol.* 45:1912-1919,2007

Kazuko Goto-Sugai, Hiroyuki Tsukagoshi, Katsumi Mizuta, Masahiro Noda, Masahiko Kato, Miho Akiyama, Toshiyuki Sugai, Yoshihiro Saito, Nobuhiko Okabe, Masato Tashiro, and Hirokazu Kimura, Sequence and phylogenetic analysis of the nucleocapsid (N) gene in respiratory syncytial virus in infants with bronchiolitis in Kanagawa, Japan. Manuscript in Preparation.

大内好美, 田中千香子, 横井 一, 秋山美穂, 木村博二, 野田雅博, 田代真人, 市販ウイルス保存輸送液およびスワブ採取キットの評価, 臨床とウイルス, 36, 1, 2008 (印刷中)

Katsumi Mizuta, Chieko Abiko, Yoko Aoki, Asuka Suto, Hitoshi Hoshina, Tsutomu Itagaki, Noriko Katsushima, Yoko Matsuzaki, Seiji Hongo, Masahiro Noda, Hirokazu Kimura and Katsumi Ootani Analysis on monthly isolation of respiratory viruses from children by cell culture using a microplate method: a two-year study from 2004 to 2005 in Yamagata, Japan Manuscript in Preparation.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

山形県における呼吸器ウイルス感染症サーベイランス 特にヒトメタニューモウイルスの疫学

水田 克巳 山形県衛生研究所
塚越 博之 群馬県衛生環境研究所
青木 洋子 山形県衛生研究所
須藤亜寿佳 山形県衛生研究所

研究要旨 ウイルス分離にもとづいたヒトメタニューモウイルスの疫学研究の結果、山形県において同ウイルスが1年中感染症をおこしている、遺伝子型によって流行パターン異なる、といった疫学像が明らかになりつつある。

A.研究目的

感染症の制御は、どのような病原体がいつ、どのような感染症をおこしているか、その疫学を解明すること、即ち病原体サーベイランスシステムをベースとした疫学研究なしにはありえない。山形県では、特にウイルス分離に基づいた呼吸器ウイルス感染症の疫学研究を実施した。本研究では、特にRSウイルス(RSV)、ヒトメタニューモウイルス(hMPV)・ライノウイルス(RV)・パラインフルエンザウイルス(PIV)に焦点をあてて、疫学解析の強化、ウイルスレファレンス株保存、病原体検出マニュアル作成等を実施し、効果的な病原体サーベイランスの手法を確立することを目的とする。

B.研究方法

鼻咽頭拭い液検体について、6つの細胞を用いたマイクロプレート法を使用し、ウイルス分離を継続していく。分離ウイルス株について、さらに詳細な遺伝子解析を実施し、疫学データの蓄積を図る。

同時にレファレンス株の保存、病原体検出マニュアルの作成を分担した。

C.研究結果

2007年、山形県と群馬県で計2,250件の鼻咽頭拭い液検体から、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、PIV、ムンプスウイルス、hMPV、RSV、RV、エンテロウイルス、ヘルペスウイルス等、のべ808株のウイルスを分離した。これらのうち、PIV 1,2 および3型がそれぞれ、38,13 および41株、hMPVが62株、RSVが76株、RVが32株であった。

平成19年度は山形県で2004年から2007年に分離されたhMPVのうち2004年の18株、2005年の61株、2006年の49株、2007年の18株、計146株について、F蛋白の遺伝子解析を実施した。その結果2004年は主に遺伝子型B2の流行、2005年はA2,B1,B2の混合流行、2006年はA2,B2の混合流行、2007年もA2,B2の混合流行(5月までの解析)であったことが明らかとなった。

また、山形の hMPV 分離株 9 株をレファレンス株として供託保存した。これらの知見をもとにして病原体検出マニュアル（メタニューモ編）を分担執筆した。

D. 考察

hMPV の流行は春に多いとされるが、ウイルス分離を実施した結果、ほぼ 1 年中あることが明らかになりつつある。また、遺伝子型によって流行パターンが異なる（毎年流行する遺伝子型とそうでない型がある）という仮説が浮かびあがってきた。今後さらに継続して観察していく必要がある。

E. 結論

ウイルス分離にもとづいた病原体サーベイランスの成績から山形県においては hMPV は 1 年中感染症をおこしている、遺伝子型によって流行パターン異なる、といった疫学像が明らかになりつつある。

F. 研究発表

Abiko C., Mizuta K., Itagaki T., Katsushima N., Ito S., Matsuzaki Y., Okamoto M., Nishimura H., Aoki Y., Murata T., Hoshina H., Hongo S. and Ootani K.: Outbreak of human metapneumovirus detected by use of the Vero E6 cell line in isolates collected in Yamagata, Japan between 2004 and 2005. *J.Clin.Microbiol.* 45:1912-1919,2007

Arita M., Nagata N., Iwata N., Ami Y, Suzaki Y, Mizuta K., Iwasaki T., Sata T., Wakita T., and Shimizu H. An attenuated strain of enterovirus 71 belonging to the genotype A showed a broad spectrum of antigenicity with attenuated neurovirulence in cynomolgus monkeys. *J.Virol.* 81:9386-9395

乳幼児気管支炎患者から分離された Respiratory Syncytial ウイルス(RSV)の 分子疫学

木村 博一 国立感染症研究所感染症情報センター
塚越 博之 群馬県衛生環境研究所
水田 克巳 山形県衛生研究所
秋山 美穂 国立感染症研究所感染症情報センター
斎藤 義弘 東京慈恵会医科大学小児科
菅井 和子 国立医療センター横浜病院
野田 雅博 国立感染症研究所ウイルス第三部

研究要旨

Respiratory Syncytial ウイルス(RSV)は、乳幼児の気管支炎や気管支肺炎の主たる病原ウイルスとしてよく知られている。しかし、本ウイルスの分子疫学には不明な点が多い。そこで、2005～2006年にかけて、入院加療を必要とした神奈川県在住の気管支炎乳幼児患者から分離された RSV17 株の Nucleoprotein(N)遺伝子に関する分子疫学解析を行った。その結果、10 株は Subgroup A、7 株は Subgroup B に分類された。また、各 Subgroup 間の N 遺伝子の塩基配列のホモロジーは高く(99%以上)、遺伝学的に近縁な RSV が本疾患に関与していたことが推定された。

A.研究目的

Respiratory Syncytial ウイルス(RSV)は、パラミクソウイルス科、ニューモウイルス属に属する主要な呼吸器ウイルスである。特に、乳幼児の初感染(1歳以下)においては、高率(約30～40%)に発熱・気管支炎を引き起こし、入院加療が必要になることも少なくない¹⁾。また、RSVは、気管支喘息の発症・増悪に関与し、本ウイルスが原因となった感染喘息は難治性であることが示唆されている²⁾。RSVによる気管支炎あるいは感染喘息の発症・増悪のメカニズムには未知の部分が多いが、特定の遺伝子型の RSV が気管支炎を引き起こしやすいという報告もある³⁾。しかしながら、現在のところ、気管支炎や肺炎を引き起こすウイルス側の要因には不明な点が多い。そこで、本研究においては、2005～2006年の間に入院加療を必要とした神奈川県在住の気管支炎乳幼児患者17名から分離された RSV の Nucleoprotein(N)遺伝子の分子疫学解析を行

った。

B.研究方法

RSVによる気管支炎で横浜市 A あるいは B 病院にて入院加療を必要とした神奈川県在住の乳幼児17名(月齢:4.7±3.4ヶ月)を対象とした(表1)。すべての患者の初診時には、発熱、喘鳴が見られた。また、胸部 X 線所見では、RSV が原因となる気管支炎に典型的とされる hyperinflation を示していた。両親から口頭でインフォームドコンセントを得た後、患者から咽頭拭い液を採取し材料とした。

咽頭拭い液を前処理後、常法にて HEp-2、HEL、RD および MDCK 細胞に接種した。また、他の呼吸器疾患の原因となる細菌の検索も行った。RSV 分離株は、常法にて RNA 抽出後、Osioy らの方法により、RT-PCR、シーケンス解析を行った⁴⁾。得られたシーケンスを CLUSTAL W によりアライメント後、TreeExplorer にて系統樹作成した⁵⁾。

C. 研究結果

RSV の *N* 遺伝子(296bp)の分子系統樹を図に示す。患者由来 17 株のうち、10 株は Subgroup A、7 株は Subgroup B に分類された。Subgroup A の分離株間のホモロジーは 99.5% 以上、Subgroup B 分離株間では 99% 以上であった。また、Subgroup A の標準株である Long 株と比較した場合、今回分離された Subgroup A の分離株には、1 つのアミノ酸置換(H216Y)が見られた。しかし、Subgroup B にはアミノ酸置換が見られなかった。なお、今回の対象からは RSV 以外の病原体は検出されなかった。

D. 考察

今回の結果から、乳幼児に気管支炎を引き起こした RSV は、*N* 遺伝子に高いホモロジーを有することが明らかになった。また、両方の Subgroup(A と B)が本疾患に密接に関与していたことも推定された。特に、1 歳以下の乳幼児の RSV 初感染時には気管支炎・肺炎が他の年齢群に比し、高率で起こることが示唆されている¹⁾。これらの気管支炎や肺炎の病態には、気管支や肺で起こる感染症による炎症のみならず、気管支喘息などに見られる気道過敏性の亢進、すなわちアレルギー性の炎症も複合していることが示唆されている⁴⁾。今のところ、これらの病態の原因として、宿主側とウイルス側の要因が考えられている¹⁾。Osiowy らは乳幼児に気管支炎を起こした RSV の *F* 遺伝子の分子疫学解析を行った結果、特定の遺伝子型(GA3 型)が他の遺伝子型に比し有意に気管支炎を引き起こすことを示唆している³⁾。一方、RSV による気管支炎は、ウイルス側の要因ではなく、むしろ宿主側の要因、例えば体重、成熟度あるいは初感染時のウイルス被曝量によるという報告もある^{3,5)}。今回の我々のデータでは、*N* 遺伝子を見る限りにおいては、特定の変異を

持つ遺伝子型の RSV が乳幼児の気管支炎に関与したという明確な根拠は得られなかった。いずれにしても、RSV は乳幼児の気管支炎肺炎を含む重症呼吸器感染症の大きな原因であり、今後さらなる分子疫学的な研究および分子レベルでの気道過敏性の亢進に関するメカニズムの解明が必要であろう。

E. 結論

乳幼児気管支炎から検出した RSV の *N* 遺伝子の分子疫学解析を行った。その結果、相同性の高い Subgroup A と B の RSV が本疾患に関与していることが明らかになった。本疾患には、特定の遺伝子型の RSV の関与は否定的であった。

F. 参考文献

1. Peter LC and James EC Jr. (2006) Respiratory syncytial virus and metapneumovirus, In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, Straus SE (eds) Fields Virology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, vol 2, pp 1601-1646
2. Leung AK, Kellner JD, Davies HD (2005) Respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Natl Med Assoc 97: 1708-1713
3. Osiowy C (1998) Direct detection of respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and adenovirus in clinical respiratory specimens by a multiplex reverse transcription-PCR assay. J Clin Microbiol 36: 3149-3154
4. Falsey AR, Walsh EE (2000) Respiratory syncytial virus infection in adults. Clin Microbiol Rev 13: 371-384
5. Riccetto AG, Ribeiro JD, Silva MT, Almeida RS, Arns CW, Baracat EC (2006) Respiratory syncytial virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. Braz J Infect Dis 10:357-361

G.研究発表

Kazuko Goto-Sugai, Hiroyuki Tsukagoshi,
Katsumi Mizuta, Masahiro Noda, Masahiko Kato,
Miho Akiyama, Toshiyuki Sugai, Yoshihiro Saito,
Nobuhiko Okabe, Masato Tashiro, and Hirokazu
Kimura, Sequence and phylogenetic analysis of

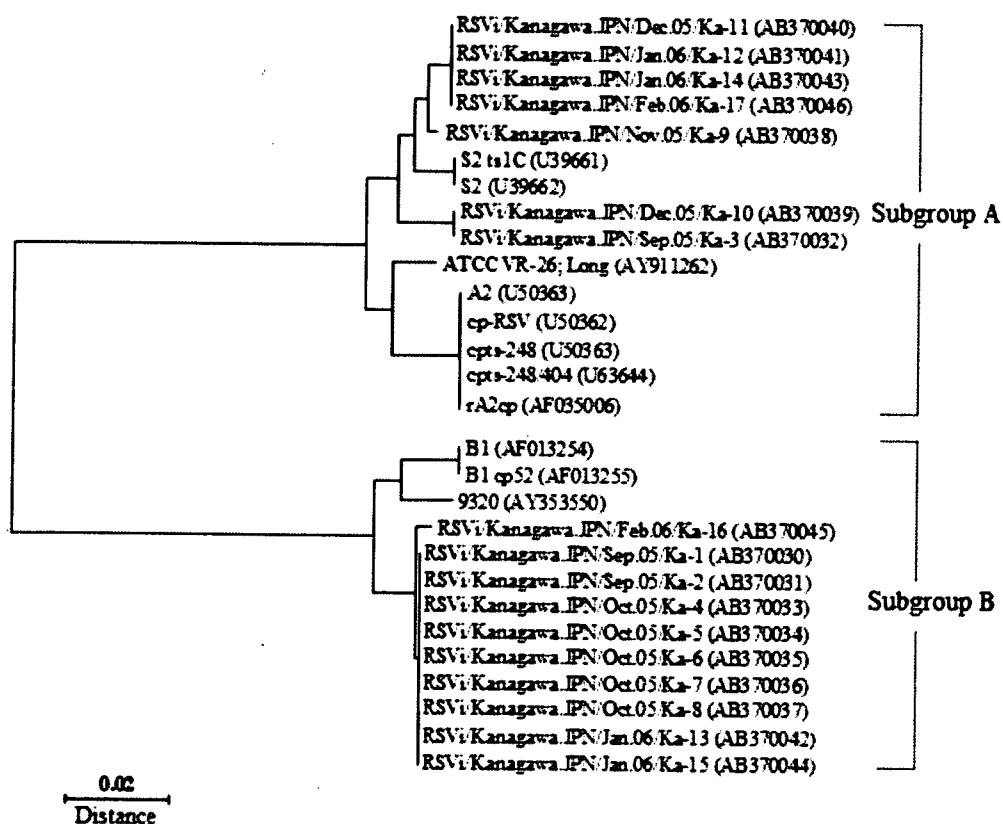
the nucleocapsid (*N*) gene in respiratory syncytial
virus in infants with bronchiolitis in Kanagawa,
Japan. Manuscript in Preparation.

H.知的財産の出願・登録状況

なし。

表 患者およびウイルス

Patient no.	Age (months)	Onset date	Strains	Subgroup	GenBank accession no.
1	2	Sep 7, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Sep.05/Ka-1	B	AB370030
2	6	Sep 7, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Sep.05/Ka-2	B	AB370031
3	3	Sep 9, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Sep.09/Ka-3	A	AB370032
4	2	Oct 1, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-4	B	AB370033
5	11	Oct 2, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-5	B	AB370034
6	3	Oct 11, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-6	B	AB370035
7	5	Oct 11, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-7	B	AB370036
8	9	Oct 20, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-8	B	AB370037
9	8	Nov 4, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Nov.05/Ka-9	A	AB370038
10	6	Dec 2, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Dec.05/Ka-10	A	AB370039
11	11	Dec 6, 2005	RSV/Kanagawa.JPN/Dec.05/Ka-11	A	AB370040
12	1	Jan 1, 2006	RSV/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-12	A	AB370041
13	4	Jan 2, 2006	RSV/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-13	B	AB370042
14	1	Jan 2, 2006	RSV/Kanagawa.JPN/Jan.06/K-14	A	AB370043
15	1	Jan 10, 2006	RSV/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-15	B	AB370044
16	2	Feb 3, 2006	RSV/Kanagawa.JPN/Feb.06/Ka-16	B	AB370045
17	4	Feb 10, 2006	RSV/Kanagawa.JPN/Feb.06/Ka-17	A	AB370046



乳幼児気管支炎患者から得られたRSV (N gene)の分子系統樹

小児気管支喘息患者から検出されたウイルスについて

加藤 政彦 群馬県衛生環境研究所

研究要旨

気管支喘息 (喘息)発作のうちウイルス感染によるものは特に重症化しやすいが、その詳細な病態は明らかでない。平成 15 年 10 月より平成 18 年 9 月までの間、群馬県立小児医療センター外来受診及び入院したのべ 576 名の喘息児から、本人または両親から口頭および書面にてインフォームドコンセントを得た後、鼻咽頭ぬぐい液を採取した。ぬぐい液中のウイルスを市販の抗原キットまたは RT-PCR 法により検索した。ウイルス学的検索をし得た 157 名中、ライノウイルスが 46、RS (respiratory syncytial)ウイルスが 43、エンテロウイルスが 18、その他が 18、不検出が 32 であった。小児の喘息発作の原因のうちウイルス感染によるものでは、ライノウイルスと RS ウイルスが主であった。これらのウイルスにより喘息患者は重症化し入院加療を必要とすることも少なくない。したがって、今後は、ライノウイルスおよび RS ウイルスに関するサーベイランスを充実させていく事が必要と考えられる。

A. 研究目的

気管支喘息 (喘息)患者の数は世界中で増加の一途をたどっている。本邦での喘息患者数は、約 100 万人と推計されており、喘息死は、毎年約 3000-7000 人で減少傾向は認めるものの米国や西欧諸国に比べ約 1.5 倍である。小児の喘息発作の原因ウイルスとしては、RS (respiratory syncytial)ウイルスやライノウイルスなどが重要であるが、現在のところウイルス感染による喘息の症状増悪の詳細な機序については未だ明らかでない。以上より、我々は、喘息発作の原因ウイルスを明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究材料と方法

平成 15 年 10 月より平成 18 年 9 月までに群馬県立小児医療センター外来受診および入院したのべ 576 名 (男児 370 名、女

児 206 名、平均年齢 4.0 歳)の喘息児 (発作時 225 名、非発作時 351 名) 本人または両親から口頭および書面にてインフォームドコンセントが得られた患者より鼻咽頭ぬぐい液を採取した。鼻咽頭ぬぐい液中のウイルスを市販の抗原キット (RS ウイルス、アデノウイルス、インフルエンザウイルス A, B)および RT-PCR 法 (ライノウイルス、RS ウイルス、エンテロウイルス、パラインフルエンザウイルス)により解析した。

C. 研究結果および考察

発作時 225 名のうち、ウイルス学的検索をし得た 157 名中、ライノウイルスが 46 名、RS ウイルスが 43 名、エンテロウイルスが 18 名、その他のウイルス (ライノウイルス、RS ウイルス、エンテロウイルス、パラインフルエンザウイルス)の

中での 2 つのウイルスによる重複感染およびインフルエンザ A, B を含む)が 18 名で、検出されなかったものが 32 名であった (図 1)。これらの原因ウイルスの動向を月別にみると、発作の数では、9 月から 12 月に多く認め、ライノウイルスでは比較的通年性に認めたが、RS ウイルスは、11 月に最も多く認め、エンテロウイルスは、9, 10 月に集中して認められた。

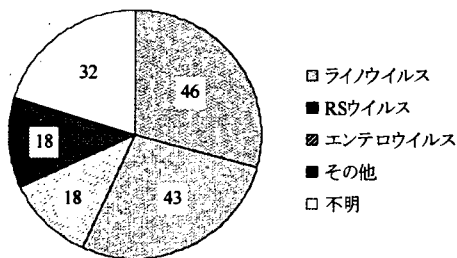


図 1 小児喘息発作 157 名のウイルス同定結果

D. 結論

これまでも喘息発作時のウイルス検索については、成人、小児ともに報告があるが、これらはウイルス抗原キットや PCR 法のみでの検出であり正確さに欠ける点がある。これらに対し我々は、最終的にシーケンス解析を行いウイルスを同定した。

喘息の誘因および原因は様々であるが、その中でもウイルス感染によるものは最も重症化をきたしやすく、入院を要することも少なくない。したがって、病原体定点等からの検体についても、全国規模でライノウイルスおよび RS ウイルスに関するサーベイランスを充実させていく事が必要と考えられる。

重症心身障害児（者）病棟における感染症流行について

松田俊二 国立病院機構愛媛病院

研究要旨

重症心身障害児（者）施設を対象として、流行する感染症の解析を行うことを目的として国立病院機構愛媛病院の重症心身障害児（者）病棟4病棟（入院患者160人）での平成19年1年間の感染症流行について調査を行った。その結果、3月から4月にかけてノロウイルスの院内感染が3病棟で連続して、さらに4月にインフルエンザ、7月から8月にかけてヘルパンギーナがそれぞれ異なる病棟で流行した。また、3月と8～9月に原因不明の発熱疾患の流行が同じ病棟でみられた。3月の発症者は21名と病棟の半数を占めたが、持続期間は9日間で比較的短かった。逆に、8～9月の発熱疾患の流行は10名と少なかったが、持続期間は20日間と長かった。

全国の国立病院機構重症心身障害児（者）施設に対して、平成19年1年間の病棟内での感染症流行についてアンケート調査を行った。その結果、同症状の感染者が5名以上同時期に発生した病棟内での感染症流行回数は合計61回（0.49回/病棟/年）でノロウイルス感染症およびインフルエンザの流行が多く各々16回、12回であったが、最も多いのは病原体不明の呼吸器感染症の25回の流行であった（0.2回/病棟/年）。

A.研究目的

国内には長期療養を必要とする患者（重症心身障害児（者）、筋ジストロフィー、精神疾患など）や高齢者を収容する多くの長期滞在型の施設があり、近年、施設内での感染症の流行が問題となっている。しかし、これら施設内で流行する感染症の詳細は十分には解析されていない。今回、以下の特徴を持つ重症心身障害児（者）施設を対象として、流行する感染症の解析を行うことを目的として調査研究を行った。

平成17年の段階で全国の重症心身障害児（者）施設は180施設（国立病院機構74施設、民間80施設、その他26施設）、収容人員は17,875人であり、国立病院機構が40%以上を占めている。入院患者の平均年齢は40歳弱で、死亡原因としては肺炎・気管支炎42.4%、呼吸不全10.8%と呼吸器疾患が半数以上を占めており、施設内での呼吸器感染症

の流行が強く関わっていると考えられる。

B.研究方法

国立病院機構愛媛病院の重症心身障害児（者）病棟4病棟（入院患者160人）での平成19年1年間の感染症流行について調査を行った。また、全国の国立病院機構重症心身障害児（者）施設に対して、平成19年1年間の病棟内での感染症流行についてアンケート調査を行った。感染症の病棟内流行は同一症状の患者が5名以上発生した場合とした。

さらに、愛媛病院重症心身障害児（者）施設内での平成19年11月15日から平成20年2月末までの感染症発症者全員について4種類の検査キット〔インフルエンザウイルス抗原 ポクテムインフルエンザA/B（シスメックス社）、咽頭アデノウイルス抗原イムノカードST アデノウイルス（TFB社）、鼻腔RSウイルス抗原イムノカードST RSV（TFB

社), 咽頭A群β溶連菌抗原 イムノカード EX ストレップ A (TFB 社)] を用いて病原体検索を行った。

C. 研究結果

愛媛病院の重症心身障害児(者)病棟4病棟(入院患者160人)での平成19年1月1日から12月31日までの1年間の感染症流行(同時期に同症状の患者が5名以上発生した場合)は表1のとおりであった。3月から4月にかけてノロウイルスの院内感染が3病棟で連続してみられた。ノロウイルス流行時のみ職員にも感染者が発生した。4月にインフルエンザが、7月から8月にかけてヘルパンギーナが異なる病棟で流行した。3月と8~9月に原因不明の発熱疾患の流行が同じB病棟でみられた。3月の発症者は21名と病棟の半数を占めたが、持続期間は9日間で比較的短かった。逆に、8~9月の発熱疾患の流行は10名と少なかったが、持続期間は20日間と長かった。また、感染症の流行経過や臨床症状にも違いがみられ、両者で異なる病原体が関係していたと考えられるが、詳細は不明であった。

全国の国立病院機構の74重症心身障害児(者)施設を対象としたアンケート調査の結果は表2のとおりであった。回答率は66.2%で、回答のあった49施設の合計病棟数は125病棟で入院患者の総数は4,951人(全国の入院患者の30%弱)であった。

同症状の感染者が5名以上同時期に発生した病棟内での感染症流行回数は合計61回(0.49回/病棟/年)で、2病棟あれば年に1回は感染症流行がみられるという結果であった。ノロウイルス感染症およびインフルエンザの流行が多く各々16回、12回であったが、最も多いのは病原体不明の呼吸器感染症の25回の流行であった(0.2回/病棟/年)。

平成19年11月以降、愛媛病院の重症心身障害児(者)病棟では感染症の5名以上の流

行はみられていないが、発熱患者は常時散発的にみられる。表3にこれら散発的に発生する感染症発症者の病原体検査の結果を示した。1名で鼻腔拭い液からRSウイルスが検出され、この患者は高熱の遷延がみられた。鼻腔拭い液からのインフルエンザウイルス抗原と咽頭拭い液からのアデノウイルス抗原は検出されなかった。咽頭拭い液からのストレプトコッカス抗原は3名で検出され、4名で陽性が疑われ、最も高頻度に検出された。

D. 考察

重症心身障害者施設では、病原体不明の呼吸器感染症の流行がかなりの頻度(0.2回/病棟/年で起こっていることがわかった。死亡原因の半数が呼吸器疾患であることから、これらの感染症流行の解明と対策が重要であることが示唆された。また、全国の長期滞在型の各種施設(特に老人施設)でも同様な問題があろうと推察された。

病棟内での冬季の発熱者16名の検査で1名にRSウイルスの感染がみられ、RSウイルスが病棟内の感染症流行に一部関与する可能性のあることが示唆された。散発する発熱者には咽頭ストレプトコッカス抗原が高頻度に検出されたが、発熱疾患の病棟内流行に関係しているか

どうかについては今後の解析が必要と考えられる。

今後、感染症流行時における患者からのウイルス遺伝子検出やウイルス分離によるウイルスの同定、さらには培養による細菌の同定も行い、臨床症状との詳細な比較検討が必要と考える。

E. 参考文献

1. 原三千丸: 2種類のアデノウイルス気道感染症迅速診断キットの比較検討, 小児科臨床第55巻 第10号 p1899-1902 2002年

- 2.林国樹、内山隆久、岩田美智子、佐野和三、
矢内充、熊坂一成、稲毛康司：
新たに開発された respiratory syncytial virus 診
断キットの性能比較, 感染症学会雑誌 第 79
巻 第 4 号 p276-283 2005 年
- 3.山中龍宏、高妻靖恵、征矢達雄：ディップ
スチック型免疫クロマト法による A 群溶血
性レンサ球菌迅速検出キットの使用経験, 医
学と薬学 第 56 巻 第 5 号 p785-789
2006 年
- 4.原三千丸：A 型インフルエンザに対する迅
速診断キットの比較検討 2005/2006 年シー
ズン, 小児科臨床 第 60 巻 1 号 p129-135、
2007 年