

がウイルス側の要因によるものか否かについて、VP4-2 遺伝子以外の領域の HRV の総合的な分子疫学的解析も実施する必要性があらう。

E. 結論

2001～07 年に山形県および福島県で分離されたライノウイルス (HRV) 計 91 株の VP4-2 遺伝子の遺伝子系統樹解析の結果、ほとんどが HRV-A で、その遺伝子型も多彩であった。

F. 参考文献

1) Savolainen C, Blomqvist S, Mulders MN, Hovi T. Genetic clustering of all 102 human rhinovirus prototype strains: serotype 87 is close to human enterovirus 70. *J Gen Virol* 83:333-340, 2002.

2) Ledford RM, Patel NR, Demenczuk TM, Watanyar A, Herbertz T, Collett MS, Pevear DC. VP1 sequenceing of all human rhinovirus serotypes: insights into genus phylogeny and susceptibility to antiviral capsid-binding compounds. *J Virol* 78:3663-3674, 2004.

3) Lamson D, Renwick N, Kapoor V, Liu Z, Palacios G, Ju J, Dean A, St George K, Briese T, Lipkin WI. MassTag polymerase-chain-reaction detecting of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that caused influenza like illness in New York State during 2004-2005. *J Infect Dis* 194:1398-1402, 2006

表 患者データ及び分離株

患者 No.	年齢 (歳)	検体採取日	ウイルス株名	診断名	GenBank accession No.
1	2	2001/9/19	HRV/Yamagata.JPN/38.01	急性上気道炎	AB474088
2	7	2001/10/29	HRV/Yamagata.JPN/44.01	急性上気道炎	AB474089
3	0	2001/12/6	HRV/Yamagata.JPN/49.01	急性上気道炎	AB474090
4	4	2002/4/23	HRV/Yamagata.JPN/17.02	急性上気道炎	AB474091
5	8	2002/7/15	HRV/Yamagata.JPN/29.02	急性気管支炎	AB474092
6	16	2003/1/23	HRV/Yamagata.JPN/4.03	インフルエンザ様	AB474093
7	3	2003/3/25	HRV/Yamagata.JPN/13.03	急性上気道炎	AB474094
8	15	2003/4/18	HRV/Yamagata.JPN/16.03	インフルエンザ様	AB474095
9	7	2003/4/18	HRV/Yamagata.JPN/16-2.03	急性上気道炎	AB474096
10	3	2003/4/21	HRV/Yamagata.JPN/17.03	手足口病	AB474097
11	2	2003/4/23	HRV/Yamagata.JPN/17-2.03	急性上気道炎	AB474098
12	12	2003/4/24	HRV/Yamagata.JPN/17-3.03	急性上気道炎	AB474099
13	11	2003/4/30	HRV/Yamagata.JPN/18.03	急性上気道炎	AB474100
14	9	2003/4/30	HRV/Yamagata.JPN/18-2.03	急性上気道炎	AB474101
15	5	2003/5/7	HRV/Yamagata.JPN/19.03	急性上気道炎	AB474102
16	7	2003/5/12	HRV/Yamagata.JPN/20.03	急性上気道炎	AB474103
17	1	2003/5/10	HRV/Yamagata.JPN/19-2.03	急性上気道炎	AB474104
18	1	2003/5/12	HRV/Yamagata.JPN/20-2.03	急性上気道炎	AB474105
19	0	2003/9/9	HRV/Yamagata.JPN/37.03	急性上気道炎	AB474106
20	4	2003/9/20	HRV/Yamagata.JPN/38.03	気管支炎	AB474107
21	2	2003/9/22	HRV/Yamagata.JPN/39.03	喘息様気管支炎	AB474108
22	2	2003/9/30	HRV/Yamagata.JPN/40.03	急性上気道炎	AB474109
23	6	2003/10/6	HRV/Yamagata.JPN/41.03	急性上気道炎	AB475008
24	0	2003/10/10	HRV/Yamagata.JPN/41-2.03	急性上気道炎	AB474110
25	0	2003/10/10	HRV/Yamagata.JPN/41-3.03	呼吸不全	AB474111
26	9	2003/10/20	HRV/Yamagata.JPN/43.03	急性上気道炎	AB474112
27	0	2003/11/12	HRV/Yamagata.JPN/46.03	喘息様気管支炎	AB475009
28	6	2003/11/17	HRV/Yamagata.JPN/47.03	急性上気道炎	AB474113
29	2	2003/11/19	HRV/Yamagata.JPN/47-2.03	急性上気道炎	AB474114
30	11	2003/11/20	HRV/Yamagata.JPN/47-3.03	急性上気道炎	AB474115
31	8	2003/11/21	HRV/Yamagata.JPN/47-4.03	急性喉頭炎	AB474116
32	1	2003/12/16	HRV/Yamagata.JPN/51.03	急性気管支炎	AB474117
33	2	2003/12/17	HRV/Yamagata.JPN/51-2.03	急性上気道炎	AB474118
34	7	2004/1/21	HRV/Yamagata.JPN/4.04	急性上気道炎	AB474119
35	13	2004/3/30	HRV/Yamagata.JPN/14.04	急性上気道炎	AB474120
36	3	2004/4/26	HRV/Yamagata.JPN/18.04	急性上気道炎	AB474121
37	7	2004/4/26	HRV/Yamagata.JPN/18-2.04	急性上気道炎	AB474122
38	2	2004/5/7	HRV/Yamagata.JPN/19.04	急性上気道炎	AB474123
39	10	2004/6/2	HRV/Yamagata.JPN/23.04	急性上気道炎	AB474124
40	0	2004/7/28	HRV/Yamagata.JPN/31.04	急性上気道炎	AB474125
41	0	2004/8/16	HRV/Yamagata.JPN/34.04	急性上気道炎	AB474126
42	1	2004/9/14	HRV/Yamagata.JPN/38.04	急性上気道炎	AB474127
43	2	2004/11/2	HRV/Yamagata.JPN/45.04	仮性クレーブ	AB474128
44	4	2005/4/20	HRV/Yamagata.JPN/16.05	急性上気道炎	AB474129
45	1	2005/5/12	HRV/Yamagata.JPN/19.05	急性上気道炎	AB474130
46	2	2005/5/16	HRV/Yamagata.JPN/20.05	ウイルス性発疹	AB474131
47	3	2005/5/24	HRV/Yamagata.JPN/21.05	急性上気道炎	AB474132
48	6	2005/10/13	HRV/Yamagata.JPN/41.05	急性上気道炎	AB474133
49	11	2005/10/18	HRV/Yamagata.JPN/42.05	急性上気道炎	AB474134
50	4	2006/2/28	HRV/Yamagata.JPN/9.06	急性扁桃炎	AB474135

患者 No.	年齢 (歳)	検体採取日	ウイルス株名	診断名	GenBank accession No.
51	10	2006/3/18	HRVi/Yamagata.JPN/11.06	インフルエンザ様	AB474136
52	9	2006/4/24	HRVi/Yamagata.JPN/17.06	急性上気道炎	AB474137
53	1	2006/5/1	HRVi/Yamagata.JPN/18.06	急性上気道炎	AB474138
54	3	2006/5/19	HRVi/Yamagata.JPN/20.06	急性上気道炎	AB474139
55	0	2006/5/27	HRVi/Yamagata.JPN/21.06	急性気管支炎	AB474140
56	1	2006/5/26	HRVi/Yamagata.JPN/21-2.06	急性上気道炎	AB474141
57	8	2006/5/31	HRVi/Yamagata.JPN/22.06	急性上気道炎	AB474142
58	0	2006/6/6	HRVi/Yamagata.JPN/23.06	急性上気道炎	AB474143
59	1	2006/6/6	HRVi/Yamagata.JPN/23-2.06	気管支炎	AB474144
60	1	2006/6/21	HRVi/Yamagata.JPN/25.06	急性上気道炎	AB474145
61	1	2006/6/21	HRVi/Yamagata.JPN/25-2.06	急性上気道炎	AB474146
62	43	2006/7/13	HRVi/Yamagata.JPN/28.06	急性気管支炎	AB474147
63	2	2006/7/21	HRVi/Yamagata.JPN/29.06	急性上気道炎	AB474148
64	0	2006/11/29	HRVi/Yamagata.JPN/48.06	ウイルス性発疹	AB474149
65	0	2006/12/1	HRVi/Yamagata.JPN/48-2.06	急性上気道炎	AB474150
66	1	2007/3/30	HRVi/Yamagata.JPN/13.07	急性上気道炎	AB474151
67	1	2007/5/23	HRVi/Yamagata.JPN/21.07	仮性クループ	AB474152
68	3	2007/6/2	HRVi/Yamagata.JPN/22.07	急性上気道炎	AB474153
69	3	2007/6/6	HRVi/Yamagata.JPN/23.07	急性上気道炎	AB474154
70	1	2007/6/27	HRVi/Yamagata.JPN/26.07	急性上気道炎	AB474155
71	6	2007/6/22	HRVi/Yamagata.JPN/25.07	急性上気道炎	AB474156
72	2	2007/6/22	HRVi/Yamagata.JPN/25-2.07	急性上気道炎	AB474157
73	2	2007/7/3	HRVi/Yamagata.JPN/27.07	急性上気道炎	AB474158
74	10	2007/7/13	HRVi/Yamagata.JPN/28.07	急性上気道炎	AB474159
75	5	2007/8/21	HRVi/Yamagata.JPN/34.07	急性上気道炎	AB474160
76	8	2007/9/25	HRVi/Yamagata.JPN/39.07	急性上気道炎	AB474161
77	7	2007/10/3	HRVi/Yamagata.JPN/40.07	感染性胃腸炎	AB474162
78	0	2007/9/29	HRVi/Yamagata.JPN/35.07	急性上気道炎	AB474163
79	1	2007/10/3	HRVi/Yamagata.JPN/40-2.07	急性上気道炎	AB474164
80	2	2007/10/9	HRVi/Yamagata.JPN/41.07	上気道炎	AB474165
81	1	2007/10/15	HRVi/Yamagata.JPN/42.07	急性上気道炎	AB474166
82	2	2007/10/18	HRVi/Yamagata.JPN/42-2.07	急性上気道炎	AB474167
83	0	2007/10/24	HRVi/Yamagata.JPN/43.07	急性上気道炎	AB474168
84	1	2007/11/1	HRVi/Yamagata.JPN/44.07	急性上気道炎	AB474169
85	0	2007/11/6	HRVi/Yamagata.JPN/45.07	急性上気道炎	AB474170
86	1	2007/11/6	HRVi/Yamagata.JPN/45-2.07	急性上気道炎	AB474171
87	2	2007/11/22	HRVi/Yamagata.JPN/47.07	急性上気道炎	AB474172
88	53	2007/12/4	HRVi/Yamagata.JPN/49.07	急性上気道炎	AB474173
89	0	2007/6/14	HRVi/Fukushima.JPN/24.07	クループ症候群 喘息様気管支炎	AB474176
90	0	2007/7/21	HRVi/Fukushima.JPN/29.07	急性心不全	AB474177
91	0	2007/7/21	HRVi/Fukushima.JPN/29-2.07	急性心不全	AB474178

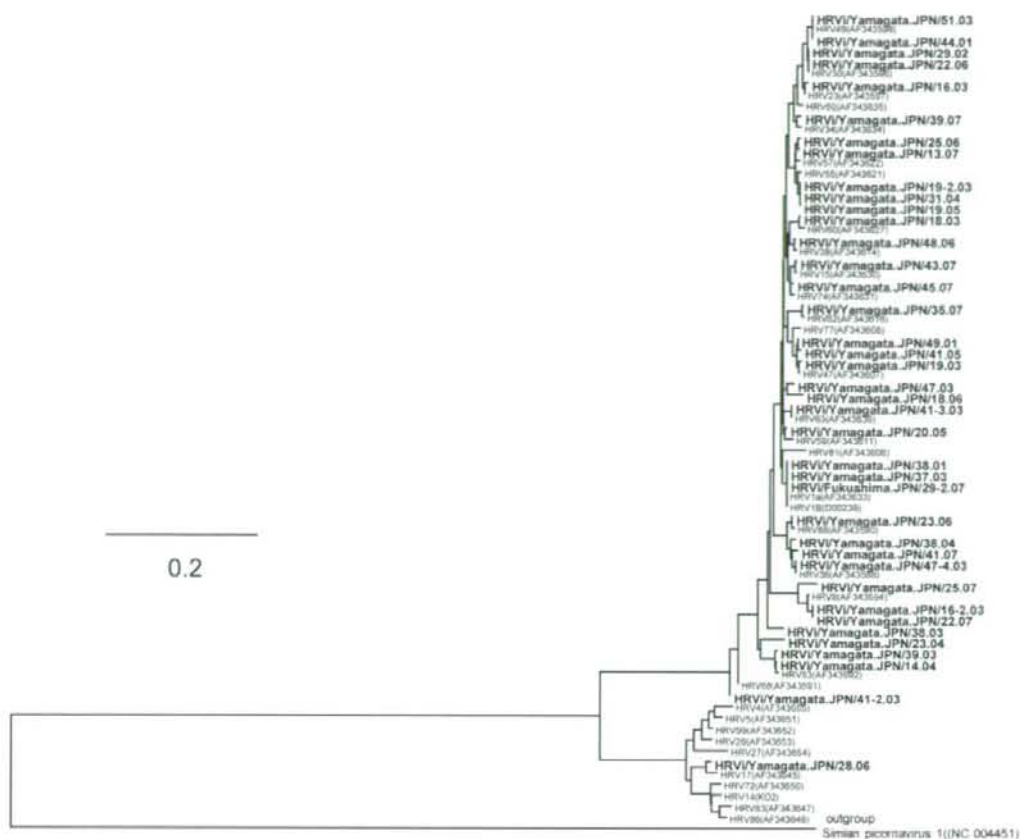


图 1 Phylogenetic tree of HRV based on VP4-2 genes sequences (371nt)

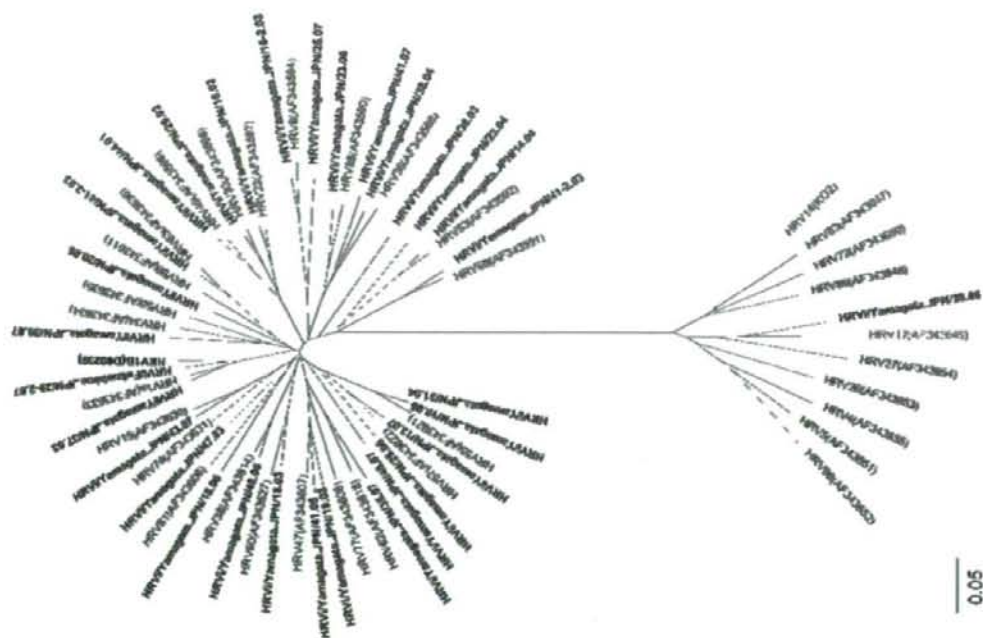


图 2 Phylogenetic tree of HRV based on VP4-2 genes sequences (371nt)

ヒトボカウイルスの分子疫学

研究協力者	五十嵐郁美	福島県衛生研究所
	水田 克巳	山形県衛生研究所
	齋藤 義弘	東京慈恵会医科大学
	菅井 和子	国立病院機構横浜医療センター
	大内 好美	滋賀県衛生科学センター
	田中千香子	滋賀県衛生科学センター
	平田明日美	栃木県保健環境センター
	秋山 美穂	国立感染症研究所
	木村 博一	国立感染症研究所
	野田 雅博	国立感染症研究所

研究要旨

2007年から2008年の間に急性呼吸器感染症(ARIs)患者から採取された臨床検体(鼻・咽頭拭い液)からヒトボカウイルス(Human bocavirus; hBoV)の検出を試みた。その結果、供試した701検体のうち14検体からhBoV遺伝子が検出された。検出されたhBoV遺伝子のうちの7株について全領域(5,299bp)解析し、系統樹解析を行った結果、6株はgroup1に、1株はgroup2に分類された。

A. 研究目的

hBoVは2005年スウェーデンにおいてARIs患者の鼻咽頭液から発見された新しいウイルスである。その後、世界各地のARIsからの検出報告があり、日本においても数例報告されている。そこで、2007年から2008年の間に国内(山形県、福島県、東京都、神奈川県および滋賀県)において採取された検体を用いhBoVの遺伝子検索を実施した。

B. 研究方法

2007年1月から2008年10月の間に、感染症発生动向調査事業等に基づいて採取されたARIs患者由来検体(鼻・咽頭拭い液)701検体を材料とした。

遺伝子検索はTobias Allanderらのプライマーを用いPCRを実施し

た。目的とする増幅産物は精製の後、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、DDBJのBLASTにより相同性解析を行った。さらに、一部の検出hBoV株について全領域シーケンスを行うとともに系統樹解析を行った。あわせて、細胞培養によるウイルス分離を試みた。

C. 研究結果

供試701検体のうち山形県、福島県、東京都、および滋賀県で採取された計14検体からhBoV遺伝子が検出された。患者年齢はいずれも2歳以下の乳幼児で、臨床診断名は上/下気道炎、感冒が主であったが、肺炎、肺水腫など重症化した症例もあった。検出時期は各年とも3月から6月の間に多く検出された(表1)。

全14株をシーケンス解析後、相

同性検索では hBoV と相同性が極めて高かった。そこで 1, 3, 7, 8, 10, 11 および 12 株の計 7 株について hBoV の全領域シーケンスを行い、系統樹解析を行った。その結果、山形県、福島県、東京都および滋賀県において検出された 6 株 (3, 7, 8, 10, 11 および 12 株) が group1, 滋賀県において検出された 1 株が group2 にそれぞれ分類された (図 1)。

いっぽう、培養細胞を用いてウイルス分離増殖を試みたが、hBoV 以外の ARI s 原因ウイルスは分離陰性であった。

D. 考察

各都県から hBoV が検出され、わが国においても広域に hBoV が浸潤していることが確認された。また、検出される検体は、年齢や採取月日などに違いが見られず、患者発生は乳幼児において春から初夏にかけての流行が示唆された。

現在のところ hBoV の病原性に関する知見は十分に得られておらず、また hBoV 感染の詳しい臨床症状も不明の点が多い。今後も継続した hBoV の検索と併せて疫学情報も含めたデータの蓄積が必要と考える。

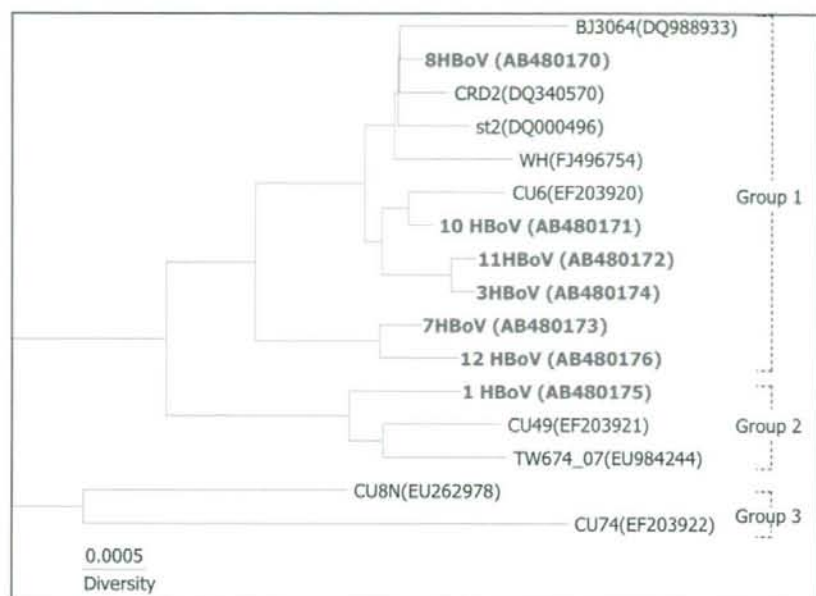
E. 参考文献

1. Allander T et al. (2005) Cloning of human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Medical Sciences*. 102:12891-12896
2. Chieochansin T, et al. (2007) Complete coding sequences and phylogenetic analysis of Human Bocavirus (HBoV). *Virus Research*. 129:54-57
3. C. Catalano-Pons et al. (2007) Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *clinical Microbiology and Infection*. 13:1199-1222

表 1 hBoV 検出症例

検体番号	採取日	年齢	最高体温	診断名	採取都県
1	2007/6/13	1	39.6	上気道炎	滋賀県
2	2007/12/18	1	37.5	感冒	東京都
3	2008/1/8	1	39	感冒	東京都
4	2008/3/4	1	37.1	感冒	東京都
5	2008/4/8	0	不詳	下気道炎	滋賀県
6	2008/4/8	1	38.0	上気道炎	滋賀県
7	2008/4/11	0	39.9	急性肺炎	福島県
8	2008/4/16	1	不詳	上気道炎	山形県
9	2008/5/14	1	不詳	上気道炎	山形県
10	2008/5/15	1	不詳	上気道炎	山形県
11	2008/5/22	2	不詳	肺炎	山形県
12	2008/6/25	0	36.5	下気道炎、心筋炎、 肺水腫	滋賀県
13	2008/6/30	0	39.0	下気道炎	滋賀県
14	2008/10/1	1	不詳	急性上気道炎	山形県

圖 1 hBoV 系統樹



重症心身障害児（者）病棟における感染症流行と職員の抗体保有状況について

研究協力者 松田俊二 国立病院機構愛媛病院

研究要旨

国立病院機構愛媛病院の重症心身障害児（者）病棟における平成 19 年と 20 年の 2 年間の感染症流行について調査を行った。その結果、ノロウイルス感染症、インフルエンザ、ヘルパンギーナの流行および他の病原体不明感染症の流行が毎年 2 - 3 回みられた。全国の重心病棟では、約 0.5 回/病棟/年の感染症流行がみられ、ノロウイルス感染症（0.13 回/病棟/年）、インフルエンザ（0.1 回/病棟/年）より病原体不明感染症（0.2 回/病棟/年）の流行頻度が最も高かった。

愛媛病院職員のウイルス抗体検査では、風疹抗体は陰性 7.2%、擬陽性 2.7%で、高齢者に陰性が多かった。ムンプス抗体は陰性 3.2%、擬陽性 14.4%と高頻度であった。麻疹、水痘带状疱疹抗体は数人に擬陽性があるのみであった。

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、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、感染症流行の調査研究を行った。

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、国立病院機構施設への入院患者が 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関わっていると考えられる。

また、病院職員の抗体保有状況を調べる目的で、平成 20 年秋に希望する職員の抗体検査（麻疹、風疹、ムンプス、水痘）を行った。

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（入院患者 160 人）での平成 19 年と 20 年の 2 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 3 月末までの感染症発症者全員について以下の 4 種類の検査キットを用いて病原体検索を行った。

インフルエンザウイルス抗原（ボ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 ストレプト A、TFB 社)
また、職員の抗体検査は、血清を SRL に送付し、麻疹抗体 (PA 法、EIA-IgG)、風疹抗体 (HI 法、EIA-IgG)、ムンプス抗体 (EIA-IgG)、水痘抗体 (EIA-IgG) の測定をおこなった。

C. 研究結果

愛媛病院の重症心身障害児 (者) 病棟 (入院患者 160 人) での平成 19 年 1 月 1 日から平成 20 年 12 月 31 日までの 2 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。平成 19 年は、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。平成 20 年は、3 月から 4 月にかけて 2 病棟で病原体不明の感染症の流行が見られた。1 病棟は 7 名が 10 日間に感染し、もう 1 病棟では 5 日間に 16 名が感染した。4 月から 5 月の 27 日間に 21 名のヘルパンギーナ

の感染流行が見られた。

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 20 年 5 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 5 名で検出され、5 名で陽性が疑われ、最も高頻度に検出された。

抗体検査は職員 222 名 (女性 182 名、男性 40 名) で行い、年齢は 21 歳から 62 歳までほぼ均等に分布していた。職種は看護師が 165 名を占め、他の職種は少数であった。EIA 法による IgG 抗体の測定結果は表 4 と表 5 のとおりであった。風疹では陰性者 (17 名、7.7%) が 46 歳以上に多く見られ、ムンプスでは疑陽性者 (32 名、14.4%) が前年齢層に分布

して見られた。麻疹抗体は EIA-IgG と PA 法で大きな違いがみられ、EIA-IgG 法で陰性 1 名、疑陽性 3 名であったのに対して、表 6 のとおり PA 法では陰性 (16 倍未満) が 8 名、疑陽性 (128 倍以下) が 37 名にも上った。

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るかと推察された。

病棟内での冬季の発熱者 24 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き、臨床症状との詳細な比較検討が必要と考える。

職員の抗体陰性者は予想より多く、風疹 17 名、麻疹 8 名、ムンプス 7 名、水痘 0 名であった。今後院内感染防止のために、疑陽性も含めて、多くの職員にワクチン接種が必要と考えられる。

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 1899-1902 2002
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 276-283 2005
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 785-789 2006
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 129-135、2007

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松田俊二、野田雅博: 重症心身障害児 (者) 病棟における感染症流行について 国立医療学会誌 医療 62 (12): 679-683, 2008

2. 学会発表

- 1) 松田俊二、野田雅博: 重症心身障害児 (者) 病棟における感染症流行について 第 62 回国立病院総合医学会 (平成 20 年 11 月 21・22 日) 11 月 22 日
東京都 (東京国際フォーラム)
- 2) 松田俊二: 重症心身障害児 (者) 病棟における感染症流行について 第 78 回日本感染症学会西日本地方会 (平成 20 年 12 月 5・6 日) 12 月 5 日 広島市 (広島国際会議場)

表1. 愛媛病院重心病棟での感染症流行

2007年1月1日～12月31日 (40名/病棟、4病棟)

ノロウイルス感染症	22病棟 (3/31-4/8)	患者11名、職員4名
	21病棟 (4/8-4/20)	患者19名(疑い12名)、職員6名
	24病棟 (4/19-5/2)	患者11名(疑い12名)、職員3名
インフルエンザ	23病棟 (4/8-4/25)	患者20名(疑い12名)
ヘルパンギーナ	21病棟 (7/27-8/4)	患者9名
不明熱	21病棟 (3/11-3/19)	患者21名
	21病棟 (8/22-9/10)	患者10名

2008年1月1日～12月31日 (40、60、60名/病棟)

不明熱	22病棟 (3/2-3/12)	患者7名
	21病棟 (4/17-4/22)	患者16名
ヘルパンギーナ	23病棟 (4/14-5/11)	患者21名

表2. 全国の国立病院機構の重症心身障害児(者)病棟での感染症流行のアンケート調査

(H20年2月29日現在)

74施設のうち回答49施設 (回答率66.2%)

49施設の合計病棟数125病棟(1～5病棟/施設)と入院患者数4951人(33～40人/病棟)

感染症流行回数: 61回(0.49回/病棟)

呼吸器感染症	インフルエンザ: 12回	(平均感染者数15.5人、平均持続期間14.3日)
	アデノウイルス: 4回	(平均感染者数6.5人、平均持続期間16.2日)
	不明: 25回	(平均感染者数13.1人、平均持続期間12.4日)
消化器感染症	ノロウイルス: 16回	(平均感染者数16.7人、平均持続期間11.6日)
	ロタウイルス: 1回	(平均感染者数14人、平均持続期間16日)
	不明: 2回	(平均感染者数7人、平均持続期間5日)

表3. 愛媛病院重症心身障害児(者)病棟入院患者での感染症発症者の病原体検査結果

(調査期間: H19.11.15~H20.2.29)

	インフルエンザ抗原(ポクテム)	咽頭アデノウイルス(イムノカードST)	鼻腔RSV(イムノカードST)	咽頭A群β溶連菌(イムノカードEX)
MM	ND	-	-	ND
TN	ND	-	-	ND
KS	A-, B-	-	-	ND
NA	A-, B-	-	-	ND
KU	A-, B-	ND	ND	ND
MK	A-, B-	-	-	ND
KU	A-, B-	-	+	-
KT	A-, B-	-	-	±
HI	A-, B-	-	-	-
TK	A-, B-	-	-	+
AN	A-, B-	-	-	-
SK	A-, B-	-	-	±
RT	A-, B-	-	-	±
KT	A-, B-	-	-	±
MM	A-, B-	-	-	-
MMo	ND	-	-	+
A Y	A-, B-	-	-	++
MM	A-, B-	-	-	±
HY	A-, B-	-	-	-
ET	A-, B-	-	-	-
KT	A-, B-	-	-	±
YM	A-, B-	-	-	++
YS	A-, B-	-	-	+
HI	A-, B-	-	-	-

表4 EIA-IgG 測定による抗体保有状況

	陽性者数	疑陽性者数	陰性者数
麻疹	218	3 (1.4%)	1 (0.5%)
風疹	198	7 (3.2%)	17 (7.7%)
ムンプス	83	32 (14.4%)	7 (3.2%)
水痘・帯状疱疹	220	2 (0.9%)	0 (0%)
合計	各 222	44	25

表5 EIA-IgG 測定による抗体保有状況と年齢との関係

年齢	検査人数 (男性)	風疹		ムンプス		麻疹		水・帯	
		疑陽性	陰性	疑陽性	陰性	疑陽性	陰性	疑陽性	陰性
21-25	22 (3)	1	1	2	3 (1)	1			
26-30	25 (5)			4	1	1	1	1	
31-35	27 (9)	2 (1)	1 (1)	5 (3)	1				
36-40	27 (5)	2	2	3 (1)		1		1	
41-45	35 (4)	1		5	1				
46-50	34 (5)		4	3	1				
51-55	32 (5)		5 (1)	5 (1)					
56-60	18 (4)		4	4					
61-62	2	1		1					
23-62	222 (40)	7 (1)	17 (2)	32 (5)	7 (1)	3	1	2	

表 6 麻疹抗体（P A 法）と年齢との関係

年齢	<16 倍	16 倍	32 倍	64 倍	128 倍
21-25				1	2
26-30	2			3	4
31-35					2
36-40	1		1		2
41-45	2	1		3	3
46-50	2		1	1	2
51-55	1			2	5
56-60					3
61-65				1	
計	8	1	2	11	23

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
研究報告書

呼吸器ウイルス（特にRSウイルス）と感染喘息との
相互関係に関する研究

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
塚越博之 群馬県衛生環境研究所
研究分担者 野田雅博 国立感染症研究所ウイルス第三部

研究要旨

感染喘息は、臨床的に治療が困難な疾患として認識されている。この疾患の引き金あるいは増悪因子は、主に Respiratory syncytial virus (RSV) やライノウイルスなどの呼吸器ウイルスであることが明らかになりつつある。また、好酸球が喘息における増悪因子として作用することも明らかになっている。今回、RSV による好酸球の活性化に関する機序解明を目的とした研究を行った。RSV と好酸球を PAF (Platelet Activating Factor) の存在下、共培養した場合 RSV は有意に好酸球表面に吸着した。また、このとき好酸球表面の接着因子 (αMb2, CD11b/CD16) 発現が有意に亢進した。さらに、好酸球からの活性酸素 (O_2^-) 放出も増強した。以上のことから、RSV は好酸球を活性化し、好酸球のエフェクター機能を増強することが示唆された。

A. 研究目的

Respiratory syncytial virus (RSV) は、乳幼児のウイルス性気管支炎や肺炎の原因となる主要な呼吸器ウイルスであり、他のウイルスと同様に再感染を引き起こすことが知られている。また、RSV やライノウイルスを含む一部の呼吸器ウイルスは、気道過敏性の亢進や喘息を含む呼吸器アレルギー性疾患の発症や増悪にも深く関与することが示唆されており、これらのウイルスが原因となった感染喘息は、臨床的に治療が困難な疾患として認識されている。

一方、喘息のメカニズムは未だに解明されていない部分が多いが、本疾患の病態において極めて重要である即時型および遅延型発作は、好酸球や肥満細胞 (mast cell) などに

よる細胞性免疫、サイトカインおよび脂質メディエーター (血小板活性化因子 (PAF) やロイコトリエン B4 (LTB4) など) が関与するアレルギー反応が複雑かつ密接にリンクしていることが強く示唆されている。最近、感染喘息の発症あるいは増悪の大きな原因の一つである RSV については、ウイルス学的・免疫学的に新たな知見が得られつつある。例えば、RSV の主要抗原には、G 蛋白 (glycoprotein) と F 蛋白 (fusion protein) があるが、F 蛋白それ自体が Th2 細胞を活性化し、アレルギーに関連した免疫反応を引き起こすことが示唆されている。そこで、今回我々は、RSV による好酸球の活性化に関する研究を行った。

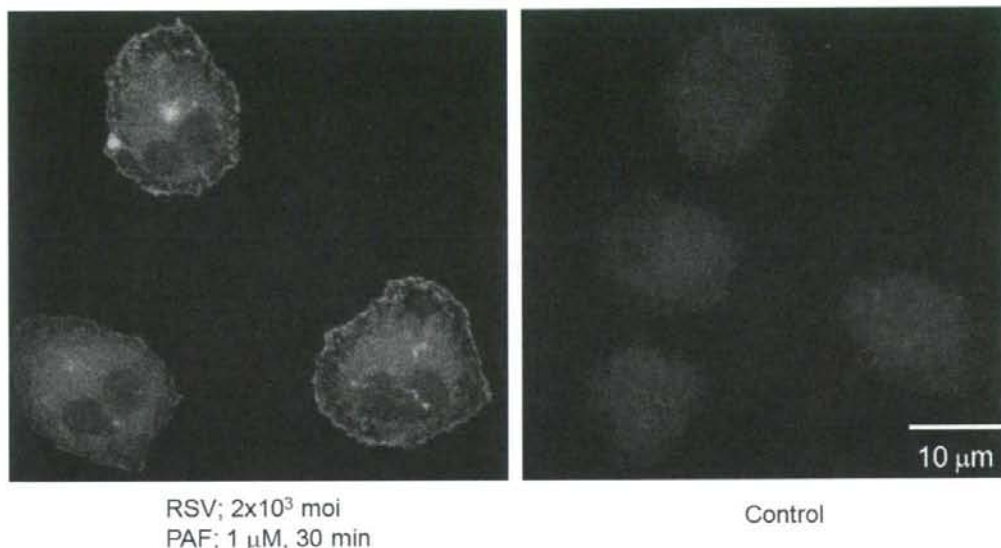


図 1. RSV の好酸球への吸着

B. 研究方法

1. ウイルス及び培養法

RSV (Long 株) を HEP-2 細胞にて培養した。培養した RSV をシヨ糖密度勾配法にて精製した。

2. 好酸球の分離

好酸球は健康成人末梢血 (50mL) より、常法によって分離した。生存率ならびに純度は 95% 以上であった。

3. 好酸球接着因子 aMb2 発現評価

好酸球表面の aMb2 (CD11b/CD16) の発現評価をフローサイトメトリーにて行った。

4. 好酸球由来活性酸素の測定

好酸球由来の活性酸素 (O_2^-) の測定はウミホタルルシフェリン法 (MCLA 法) にて行った。測定機器には Luminescence Reader (BLR-301, Aloka 社) を用いた。

C. 研究結果

1. RSV の好酸球への吸着

RSV の好酸球への吸着を図 1 に示した。High MOI (10^3 MOI) かつ PAF (1mM) の存在下、有意に RSV は好酸球に吸着した (図中緑色部分)。

2. RSV による好酸球接着分子 (aMb2) 発現及び活性酸素生成について

RSV による aMb2 発現増強並びに O_2^- 産生亢進に関するデータを図 2-3 に示す。好酸球は RSV と PAF 存在下 (1mM) において有意な aMb2 発現増強を示した。また、好酸球の活性酸素生成も増強した。

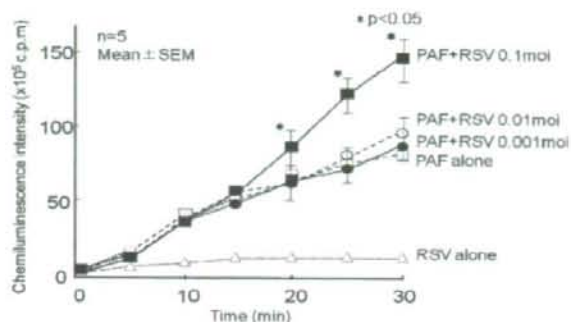


図2. RSV 存在下 PAF 刺激による好酸球の活性酸素生成

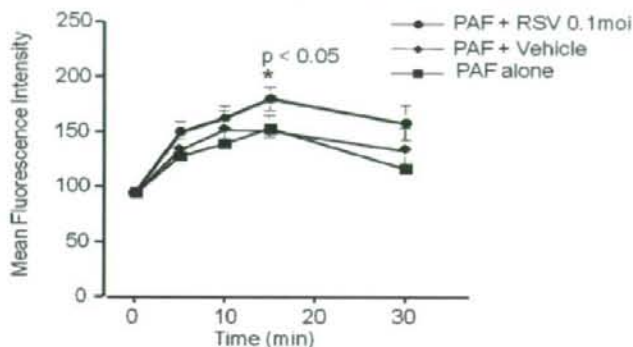


図3. RSV と PAF による CD11b の発現増強

D. 考察

好酸球は接着性が高く、強いエフェクター機能を保持する。よって、気道・肺組織において、浸潤した好酸球が RSV により活性化されたとき組織傷害を引き起こす可能性がある。ゆえに、RSV に対する生体防御反応が感染喘息の病態に密接に関与する可能性がある。そこで、今回我々は、RSV が好酸球のエフェクター機能に変化を与えるか否かについて検討を行った。その結果、RSV は好酸球表面に高密度に吸着した。また、この条件下で、好酸球の活性酸素産生能と aMb2 発現が有意に亢進した。一方、RSV 単独では、好酸球の有意な活性酸素産生や aMb2 発現の増強が見られなかった。このことは、RSV は PAF 存在下で、好酸球のエフェクター機能を増強することを示す。しかし、RSV 感染に必要な受容体である TLR4 と CX3CR1

の好酸球の有意な発現は見られなかった（図示せず）。今後、感染喘息の病態解明には、ウイルス以外の生体防御に関わるサイトカインなどの因子の詳細な検討と知見の集積が必要であると思われる。

E. 結論

RSV は好酸球の接着因子 aMb2 発現及び活性酸素生成能の増強に関与することが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 4) Yamaguchi T, Kimura H, Kurabayashi M, Kozawa K, Kato M: Interferon- γ enhances human eosinophil effector functions induced by granulocyte-macrophage colony-

- stimulating factor or interleukin-5. Immunol Lett 118(1): 88-95, 2008.
- 5) Hishinuma-Igarashi I, Mizuta K, Saito Y, Ohuchi Y, Noda M, Akiyama M, Sato H, Tsukagoshi H, Okabe N, Tashiro M, Kimura H: Phylogenetic analysis of human bocavirus (HBoV) detected from children with acute respiratory infection in Japan. J Infect in press.
2. 学会発表
なし
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) Wakatsuki K, Kawamoto D, Hiwaki H, Watanabe K, Yoshida H: Identification and characterization of two strains of human parechovirus 4 isolated from two clinical cases in Fukuoka City, Japan. *J Clin Microbiol* 46: 3144-6, 2008
- 2) Iwai M, Takizawa T, Nakayama T, Matsuura K, Yoshida H, Hasegawa S, Obara M, Hirimoto E, Kurata T, Horie H: Evaluation of a two-dose administration of live oral poliovirus vaccine for wild and virulent vaccine-derived poliovirus type 1, 2, 3 strains in Japan. *Scand J Infect Dis* 40: 247-253, 2008
- 3) Sasaki J, Taniguchi K: Aichi virus 2A protein is involved in viral RNA replication. *J Virol* 82: 9765-9769, 2008
- 4) Hamaguchi T, Fujisawa H, Sakai K, Okino S, Kurosaki N, Nishimura Y, Shimizu H, Yamada M: Acute Encephalitis Caused by Intrafamilial Transmission of Enterovirus 71 in Adult. *Emerg Infect Dis* 14: 828-830, 2008
- 5) Bingjun T, Yoshida H, Yan W, Lin L, Tsuji T, Shimizu H, Miyamura T: Molecular typing and epidemiology of non-polio enteroviruses isolated from Yunnan Province, the People's Republic of China. *J Med Virol* 80: 670-679, 2008
- 6) Arita M, Ami Y, Wakita T, Shimizu H: Cooperative effect of the attenuation determinants derived from poliovirus Sabin 1 strain is essential for attenuation of enterovirus 71 in the NOD/SCID mouse infection model. *J Virol* 82: 1787-1797, 2008
- 7) Arita M, Wakita T, Shimizu H: Characterization of pharmacologically active compounds that inhibit poliovirus and enterovirus 71 infectivity. *J Gen Virol* 89: 2518-30, 2008
- 8) Thorley BR, Kelly HA, Nishimura Y, Yoon YK, Brussen KA, Roberts JA, Shimizu H: Oral poliovirus vaccine type 3 from a patient with transverse myelitis is neurovirulent in a transgenic mouse model. *J Clin Virol* (in press)
- 9) Final quality assurance report of phase I wild poliovirus laboratory containment in Japan: WHO report, December, 2008
- 10) Country Progress Report on Maintaining Polio-free Status, Japan: WHO report, December, 2008
- 11) Sakata, M., Komase, K., and Nakayama, T. Histidine at position 1042 of the p150 region of a KRT live attenuated rubella vaccine strain is responsible for the temperature sensitivity. *Vaccine* 7: 234-42, 2009
- 12) Hata M, Tanaka S, Kumagai N, Noma M, Ichinohe K, Hashimoto M, Yamashita T, Minagawa H: Genetic analysis of HA gene of Influenza A (H3N2) viruses isolated from return-ing travelers at Chubu International Airport in Aichi Prefecture. *Jpn J Infect Dis* 62:78-80, 2009
- 13) Kurata T, Miyagawa H, Furutani E, Kase T, Takahashi K. An outbreak of measles classified as genotype H1 in 2008 in Osaka Prefecture. *Jpn J Infect Dis* 62:76-77, 2009
- 14) Yoshida N, Fujino M, Miyata A, Nagai T, Kamada M, Sakiyama H, Ihara T, Kumagai T, Okafuji T, Okafuji T, Nakayama T: Mumps virus reinfection is not a

- rare event confirmed by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. *J Med Virol* 80: 517-523, 2008
- 15) Shinjoh M, Miyairi I, Hoshino K, Takahashi T, Nakayama T: Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation. *Vaccine* 26:9859-9863, 2008
- 16) Nagai M, Ji YX, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-08. *J Med Virol* (in press)
- 17) Taira K, Nakamura M, Okano S, Nidaira M, Kudaka J, Itokazu K, Taira T, Itokazu T, Chinen M, Sunagawa T, Kimura H: Phylogenetic Analysis of Nucleoprotein (*N*) Gene of Measles Viruses Prevalent in Okinawa, Japan, during 2003-2007. *Jpn J Infect Dis* 61: 247-248, 2008
- 18) Akiyama M, Kimura H, Tsukagoshi H, Taira K, Mizuta K, Saitoh M, Nagano M, Sutoh A, Noda M, Morita Y, Sakatsume O, Okabe N, Tashiro M: Development of assay for the detection and quantitation of measles virus nucleoprotein (*N*) gene using real-time reverse transcription polymerase chain reaction (real-time RT-PCR). *J Med Microbiol* (in press).
- 19) Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Suto A, Hoshina H, Itagaki T, Katsushima N, Matsuzaki Y, Hongo S, Noda M, Kimura H, and Ootani K: Analysis of 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. *Jpn J Infect Dis*. 61:196-201, 2008
- 20) Mizuta K, Matsuzaki Y, Hongo S, Ohmi A, Okamoto M, Nishimura H, Itagaki T, Katsushima N, Oshitani H, Suzuki A, Furuse Y, Noda M, Kimura H, Ahiko T: Stability of the seven hexon hypervariable region sequences of adenovirus types 1-6 isolated in Yamagata, Japan between 1988 and 2007. *Virus Res* (in press)
- 21) Matsuzaki Y, Itagaki T, Abiko C, Aoki Y, Suto A, Mizuta K: Clinical impact of human metapneumovirus genotypes and genotype-specific seroprevalence in Yamagata, Japan. *J Med Virol* 80:1084-1089, 2008
- 22) Yamaguchi T, Kimura H, Kurabayashi M, Kozawa K, Kato M: Interferon- γ enhances human eosinophil effector functions induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or interleukin-5. *Immunol Lett* 118: 88-95, 2008
- 23) Hishinuma-Igarashi I, Mizuta K, Saito Y, Ohuchi Y, Noda M, Akiyama M, Sato H, Tsukagoshi H, Okabe N, Tashiro M, Kimura H: Phylogenetic analysis of human bocavirus (HBoV) detected from children with acute respiratory infection in Japan. *J Infect* (in press)
- 24) 岩井雅恵, 松浦久美子, 滝澤剛則: 富山県における環境水ウイルスサーベイランスの疫学的意義. *臨床とウイルス* 36: 127-133, 2008
- 25) 正木明夫, 中山亜希代, 岩井雅恵, 滝澤剛則: コクサッキーウイルス B2 型によると考えられた手足口病様発疹症の集団発生. *小児感染免疫* 20: 301-305, 2008
- 26) 岩井雅恵, 堀元栄詞, 小原真弓, 長谷川澄代, 滝澤剛則, 倉田毅, 田中有易知, 田中桂子, 南部厚子, 上田順子, 嶋尻悟志: ポリオ流行予測調査. 富山県衛生研究所年報 31: