

RSV 迅速診断は体外診断用医薬品（イムノクロマト法；イムノカード ST RSV、株式会社テイエフビー）を用い、使用説明書に準じて実施した。

### C. 研究結果

RT-PCR 法および PCR 法によるウイルス検出成績を表 1 に示した。RSV 陽性 83 検体、HRV 陽性 64 検体、hMPV 陽性 2 検体、PIV 陽性 2 検体および hBoV 陽性 3 検体であった。RSV と HRV の co-infection と推定されたのは 19 検体であった。39 検体からはいずれのウイルスも検出されなかった。RSV の G 遺伝子系統樹解析結果を図 1 に示した。解析した 36 株のうち、23 株が Subgroup A、13 株が Subgroup B に分類され、前者はすべての株が genotypeGA、後者はすべて genotypeBA に属することがわかった。HRV の VP4/VP2 領域系統樹解析結果を図 2 に示した。解析した 53 株のうち、22 株が species A、5 株が species B および 26 株が species C に分類された。

RSV のイムノクロマト法と RT-PCR 法の検査結果の比較を表 2 に示した。両法の検査結果一致率は 85.6%であった（表 2）。

### D. 考察

急性下気道炎症状を呈する患者から採取された鼻腔ぬぐい液 170 検体から ARI ウイルス検索を実施した結果、131 検体（77.1%）から RS、HRV、hMPV、PIV および hBoV のいずれかの ARI ウイルスが検出された。本研究においては、RSV および HRV 感染例が多く、また RSV と HRV の co-infection と推定される症例も少なからず見られた[19 例（11.2%）]。

RSV（36 株）G 遺伝子系統樹解析の結果、Subgroup A に分類された株はすべて genotype GA2 に、Subgroup B の株はすべて genotypeBA に分類され、系統樹上、遺伝学的距離が近い株が本疾患に関与していたことが推定された。また、HRV の

VP4/VP2 領域系統樹解析結果から、検出株は species A、B および C にわたる遺伝学的に多様なウイルスであることがわかった。

### E. 結論

急性下気道症状を呈した小児の鼻腔ぬぐい液 170 検体を用い、ARI ウイルスを検索した結果、約 77%の症例で原因ウイルスが検出された。今後、これらのウイルスの詳細な臨床的背景を解析するとともにこれらのウイルス感染が喘息の発症あるいは増悪の関連因子となりうるか否か詳細な検討が必要であろう。

### F. 参考文献

- 1) Stockton J et al.(1998) Multiplex PCR for Typing and Subtyping Influenza and Respiratory Syncytial Viruses. J Clin Microbiol.36:2990-2995.
- 2) Parveen S et al.(2006) Genetic Variability in the G Protein Gene of Group A and B Respiratory Syncytial Viruses from India. J Clin Microbiol. 44:3055-3064.
- 3) 石古博昭ら(1999) 遺伝子系統解析によるエンテロウイルスの同定 臨床とウイルス 27: 283-293.
- 4) Peret T et al.(2002) Characterization of human metapneumovirus isolated from patients in North America. J Infect Dis. 185: 1660-1663.
- 5) Echevarria J et al.(1998) Simultaneous Detection and Identification of Human Parainfluenza Viruses 1,2,and 3 from Clinical Samples by Multiplex PCR.J Clin Microbiol. 36:1388-1391.
- 6) Allander T et al.(2005) Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci.102:12891-12896.

表1 ウイルス検出成績

検出ウイルス	陽性数 (%)
RSV (subgroup A)	44(25.9)
(subgroup B)	39(22.9)
HRV(genogroup A)	22(12.9)
(genogroup B)	5(2.9)
(genogroup C)	26(15.3)
(群未同定)	11(6.5)
hMPV	2(1.2)
PIV	2(1.2)
hBoV	3(1.8)
RSV+HRV	19(11.2)
陰性	39(22.9)

表2 イムノクロマト法と RT-PCR 法による RSV 検査成績

IC 法	RT-PCR 法		
	陽性数	陰性数	計
陽性数 (%)	58 (49.2)	1 (0.8)	59 (50)
陰性数 (%)	16 (13.6)	43 (36.4)	59 (50)
計	74 (62.7)	44 (37.3)	118 (100)

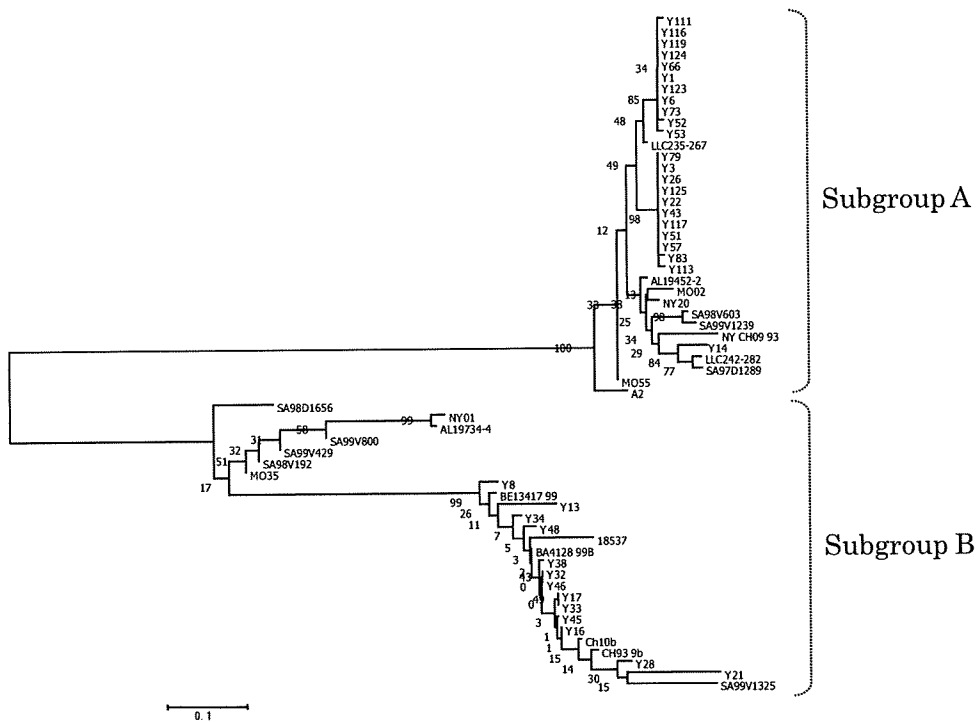


图 1 Phylogenetic tree of RSV based on *G* gene (Subgroup A, 240 nt; Subgroup B, 294 nt)

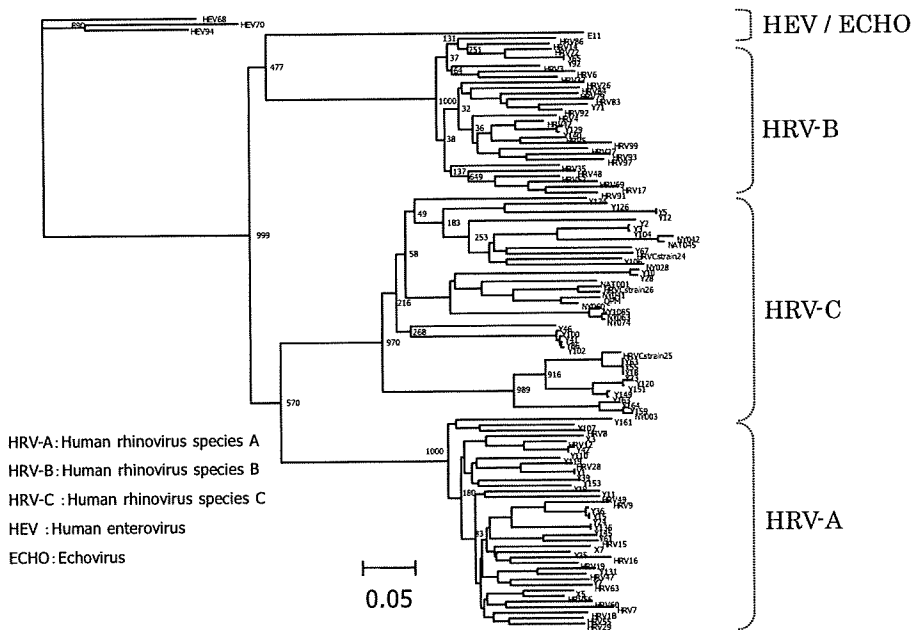


图 2 Phylogenetic tree of HRV based on *VP4/VP2* coding region (420 nt)

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）  
研究報告書

山形県におけるパラインフルエンザウイルス3型分離株の分子疫学解析—中間報告

研究協力者	平田明日美	栃木県保健環境センター
	水田 克巳	山形県衛生研究所
	青木 洋子	山形県衛生研究所
	須藤亜須佳	山形県衛生研究所（現：内陸食肉衛生検査所）
	安孫子千恵子	山形県衛生研究所
	塚越 博之	群馬県衛生環境研究所
	荒川 美果	栃木県保健環境センター
	木村 博一	国立感染症研究所感染症情報センター
	野田 雅博	国立感染症研究所ウイルス第三部

### 研究要旨

2002～08年に山形県で分離されたパラインフルエンザウイルス3型（PIV3）計91株のHN遺伝子の分子系統樹解析を実施した。その結果、解析した91株のPIV3は3つのクラスターに分類されたが、分離時期や患者年齢によるクラスターの偏在は見られなかった。また、解析部位においては、数カ所のアミノ酸置換が見られた。これらの結果から、山形県で流行したPIV3は、遺伝学的に多様なウイルスが同時期に流行していたことが示された。

### A. 研究目的

パラインフルエンザウイルスはパラインフルエンザウイルス科レシピロウイルス属に属するss(-)RNAウイルスである。現在、パラインフルエンザウイルス（PIV）は4つの血清型に分類されており、このうちパラインフルエンザウイルス3型（PIV3）は小児では肺炎や気管支炎を引き起こす呼吸器疾患の原因ウイルスの一つであると考えられている。さらにPIVは、喘息の発症や増悪（特に小児）や免疫不全患者の重症感染症に関与するウイルスとして再着目されている<sup>1,2)</sup>。しかしながら、地方衛生研究所において実施されている感染症発生動向調査病原体検査に基づくPIV検出数はインフルエンザウイルス検出数と比較すると極めて少なく、わが国では詳細な疫学的解析も最近なされていない<sup>3)</sup>。そこで、このような背景から、山形県で分離されたPIV3のHN遺伝子の分子疫学解析を行った。

### B. 研究方法

2002～08年の3～7月に山形県でHMV-II、MDCKおよびVeroE6細胞を用いて分離されたPIV3計91株（表1）の感染培養液からRNAを抽出し、既報<sup>1)</sup>に準じてHN遺伝子をRT-PCR法で増幅後、増幅産物の塩基配列解析（507nt）および近隣結合法による系統樹解析<sup>1)</sup>を行った。

### C. 研究結果

PIV3分離91株および免疫不全患者の系統樹解析に参照株として用いられた2株、計101株のHN遺伝子系統樹解析結果を図1に示した。系統樹上では山形県分離株は大きく3つのClusterに分類された（Cluster 1; 24株、Cluster 2; 8株、Cluster 3; 59株）。Cluster 1には2002～08年の分離株、Cluster 2には2003～05年の分離株、Cluster 3には2002～06年の分離株が含まれていた。また、それぞれ

の Cluster と季節性、年齢、疾患類型との間には相関は見られなかった。また、分離株間の塩基配列の相同性は90%以上であった。

*HN* 遺伝子のアミノ酸配列アライメントを図 2 に示した。系統樹解析に用いた参照株のうち、Cluster1 に属する PIV3 strain 14702 と、今回解析した Cluster 1 の PIVi/Yamagata.JPN/081087・051635・041150 株、Cluster 2 の PIVi/ Yamagata. JPN/051582・041163・040931・031491、Cluster 3 に属する PIVi/Yamagata.JPN/021345・031303・061183・040799 では、Cluster 2 では6か所、Cluster 3 では2か所でそれぞれアミノ酸置換がみられた。なお、Cluster 1 に属する株間のアミノ酸置換はなかった。

#### D. 考察

2002～08年に山形県で分離された PIV3 は、3つのクラスターに分類され、分離株間にいくつかのアミノ酸置換もみられた。一方、クラスター間における分離時期や患者年齢との間には相関は見られなかった。Piralla<sup>1)</sup>は2007年9月～2008年1月 PIV3 検出株の *HN* 遺伝子を解析した結果、検出株は5つのクラスターに分かれ、同時期に複数のクラスターに属するウイルスを検出したことを示したが、今回の我々の結果も同様であった。今後、解析株数を増やし、クラスター分類やアミ

ノ酸変異による病原性の相違等、また、解析領域を追加した詳細な解析等を実施すべきであろう。

#### E. 結論

2002～08年に山形県で分離された PIV3 分離株 (91 株) の *HN* 遺伝子系統樹解析の結果、分離株は3クラスターに分類され、株間には数か所のアミノ酸置換がみられた。よって、山形県では、遺伝学的に異なる PIV3 が同時期に流行していたことが示唆された。

#### F. 参考文献

- 1) Antonio Piralla, Elena Percivalle, Alessandra Di Cesare-Merlone, Franco Locatelli, and Giuseppe Gerna ; Multicenter nosocomial outbreak of parainfluenza virus type 3 infection in a pediatric oncohematology unit: a phylogenetic study. *Haematologica*. 2009 Jun;94(6):833-9. Epub 2009 Apr 18.
- 2) 澁佐隆、高木葉子、笹岡彰一、藤澤泰憲、阿部庄作：パラインフルエンザウイルス3感染により増悪したと思われる気管支喘息の1例：気管支学 21(7):467-470,1999
- 3) <https://haseidoko.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data61j.pdf>

表1 解析に用いたウイルス株

患者 No	年齢 (歳)	検体採取日	ウイルス株名	診断名	Cluster No
1	1	2002/5/8	PIVi/Yamagata.JPN/20021345	インフルエンザ様	3
2	2	2002/5/14	PIVi/Yamagata.JPN/20021392	急性上気道炎	3
3	1	2002/5/21	PIVi/Yamagata.JPN/20021436	急性上気道炎	3
4	1	2002/5/21	PIVi/Yamagata.JPN/20021437	急性上気道炎	3
5	1	2002/5/28	PIVi/Yamagata.JPN/20021472	急性上気道炎	3
6	1	2002/5/23	PIVi/Yamagata.JPN/20021488	急性上気道炎	3
7	1	2002/5/26	PIVi/Yamagata.JPN/20021501	急性上気道炎	3
8	1	2002/5/27	PIVi/Yamagata.JPN/20021512	インフルエンザ様	3
9	1	2002/5/31	PIVi/Yamagata.JPN/20021548	急性上気道炎	3
10	1	2002/5/31	PIVi/Yamagata.JPN/20021552	急性上気道炎	3
11	1	2002/6/1	PIVi/Yamagata.JPN/20021558	急性上気道炎	3
12	1	2002/6/1	PIVi/Yamagata.JPN/20021559	急性上気道炎	3
13	1	2002/6/25	PIVi/Yamagata.JPN/20021760	急性上気道炎	3
14	1	2002/6/26	PIVi/Yamagata.JPN/20021767	急性上気道炎	3
15	1	2002/7/1	PIVi/Yamagata.JPN/20021815	急性上気道炎	3
16	1	2002/7/3	PIVi/Yamagata.JPN/20021826	急性上気道炎	3
17	1	2002/7/3	PIVi/Yamagata.JPN/20021830	急性上気道炎	3
18	1	2002/7/3	PIVi/Yamagata.JPN/20021833	急性上気道炎	3
19	3	2003/3/30	PIVi/Yamagata.JPN/20031139	急性上気道炎	3
20	1	2003/4/9	PIVi/Yamagata.JPN/20031237	急性喉頭炎	3
21	3	2003/4/16	PIVi/Yamagata.JPN/20031256	急性上気道炎	3
22	0	2003/4/16	PIVi/Yamagata.JPN/20031258	急性気管支炎	3
23	0	2003/4/15	PIVi/Yamagata.JPN/20031274	インフルエンザ様	2
24	0	2003/4/21	PIVi/Yamagata.JPN/20031303	多型紅斑	3
25	2	2003/4/23	PIVi/Yamagata.JPN/20031309	急性喉頭炎	3
26	0	2003/4/19	PIVi/Yamagata.JPN/20031322	急性上気道炎	3
27	1	2003/4/30	PIVi/Yamagata.JPN/20031373	急性上気道炎	3
28	1	2003/4/28	PIVi/Yamagata.JPN/20031382	急性上気道炎	3
29	4	2003/5/7	PIVi/Yamagata.JPN/20031449	急性上気道炎	1
30	3	2003/5/2	PIVi/Yamagata.JPN/20031452	急性喉頭炎	3
31	1	2003/5/9	PIVi/Yamagata.JPN/20031491	急性上気道炎	2
32	2	2003/5/10	PIVi/Yamagata.JPN/20031493	急性上気道炎	3
33	2	2003/5/13	PIVi/Yamagata.JPN/20031508	急性上気道炎	3
34	2	2003/5/15	PIVi/Yamagata.JPN/20031526	手足口病	3
35	3	2003/5/20	PIVi/Yamagata.JPN/20031552	インフルエンザ様	3
36	0	2003/5/22	PIVi/Yamagata.JPN/20031595	インフルエンザ様	2
37	4	2003/5/21	PIVi/Yamagata.JPN/20031598	インフルエンザ様	3
38	8	2004/5/18	PIVi/Yamagata.JPN/20040796	急性上気道炎	1
39	0	2004/5/19	PIVi/Yamagata.JPN/20040799	急性上気道炎	3
40	3	2004/5/24	PIVi/Yamagata.JPN/20040837	急性上気道炎	1
41	4	2004/6/1	PIVi/Yamagata.JPN/20040873	急性上気道炎	2
42	1	2004/6/2	PIVi/Yamagata.JPN/20040879	急性上気道炎	1
43	3	2004/6/1	PIVi/Yamagata.JPN/20040903	急性上気道炎	3
44	0	2004/6/2	PIVi/Yamagata.JPN/20040907	急性上気道炎	1
45	7	2004/6/2	PIVi/Yamagata.JPN/20040910	急性上気道炎	3
46	1	2004/6/7	PIVi/Yamagata.JPN/20040931	急性気管支炎	2
47	0	2004/6/4	PIVi/Yamagata.JPN/20040947	急性上気道炎	1
48	36	2004/6/7	PIVi/Yamagata.JPN/20040964	急性上気道炎	1
49	3	2004/6/12	PIVi/Yamagata.JPN/20041002	急性上気道炎	2
50	1	2004/6/22	PIVi/Yamagata.JPN/20041062	急性上気道炎	3

患者 No	年齢 (歳)	検体採取日	ウイルス株名	診断名	Cluster No
51	3	2004/6/18	PIVi/Yamagata.JPN/20041082	急性上気道炎	1
52	1	2004/6/24	PIVi/Yamagata.JPN/20041125	急性上気道炎	3
53	7	2004/7/1	PIVi/Yamagata.JPN/20041148	急性上気道炎	1
54	0	2004/7/1	PIVi/Yamagata.JPN/20041150	急性上気道炎	1
55	8	2004/7/7	PIVi/Yamagata.JPN/20041162	急性上気道炎	1
56	3	2004/7/7	PIVi/Yamagata.JPN/20041163	急性上気道炎	2
57	1	2004/7/12	PIVi/Yamagata.JPN/20041225	急性気管支炎	1
58	3	2005/5/17	PIVi/Yamagata.JPN/20051087	インフルエンザ様	3
59	2	2005/6/1	PIVi/Yamagata.JPN/20051205	急性喉頭炎	3
60	0	2005/5/28	PIVi/Yamagata.JPN/20051214	急性気管支炎	3
61	1	2005/6/8	PIVi/Yamagata.JPN/20051257	急性上気道炎	3
62	1	2005/6/15	PIVi/Yamagata.JPN/20051316	急性気管支炎	3
63	1	2005/6/30	PIVi/Yamagata.JPN/20051473	急性上気道炎	3
64	2	2005/7/4	PIVi/Yamagata.JPN/20051495	急性気管支炎	3
65	1	2005/7/4	PIVi/Yamagata.JPN/20051515	急性上気道炎	3
66	2	2005/7/5	PIVi/Yamagata.JPN/20051522	発熱	3
67	2	2005/7/5	PIVi/Yamagata.JPN/20051524	急性上気道炎	3
68	1	2005/7/6	PIVi/Yamagata.JPN/20051533	急性上気道炎	3
69	1	2005/7/7	PIVi/Yamagata.JPN/20051536	急性上気道炎	3
70	2	2005/7/13	PIVi/Yamagata.JPN/20051556	急性上気道炎	3
71	0	2005/7/9	PIVi/Yamagata.JPN/20051565	急性上気道炎	1
72	0	2005/7/9	PIVi/Yamagata.JPN/20051566	急性上気道炎	1
73	0	2005/7/11	PIVi/Yamagata.JPN/20051571	急性上気道炎	3
74	1	2005/7/13	PIVi/Yamagata.JPN/20051582	発熱	2
75	0	2005/7/14	PIVi/Yamagata.JPN/20051589	急性上気道炎	1
76	1	2005/7/14	PIVi/Yamagata.JPN/20051612	急性上気道炎	3
77	1	2005/7/20	PIVi/Yamagata.JPN/20051616	急性上気道炎	3
78	0	2005/7/19	PIVi/Yamagata.JPN/20051635	急性上気道炎	1
79	0	2005/7/21	PIVi/Yamagata.JPN/20051674	急性上気道炎	1
80	0	2005/7/25	PIVi/Yamagata.JPN/20051685	急性上気道炎	3
81	11	2005/7/28	PIVi/Yamagata.JPN/20051699	急性上気道炎	3
82	2	2005/7/28	PIVi/Yamagata.JPN/20051702	急性上気道炎	1
83	3	2005/7/29	PIVi/Yamagata.JPN/20051730	急性上気道炎	3
84	1	2006/4/17	PIVi/Yamagata.JPN/20061006	急性上気道炎	3
85	0	2006/5/8	PIVi/Yamagata.JPN/20061183	急性上気道炎	3
86	4	2006/5/9	PIVi/Yamagata.JPN/20061187	急性上気道炎	1
87	1	2007/5/29	PIVi/Yamagata.JPN/20071187	上気道炎	1
88	4	2007/6/4	PIVi/Yamagata.JPN/20071245	急性上気道炎	1
89	1	2007/6/5	PIVi/Yamagata.JPN/20071250	上気道炎	1
90	3	2008/4/30	PIVi/Yamagata.JPN/20080884	急性上気道炎	1
91	2	2008/5/26	PIVi/Yamagata.JPN/20081087	ヘルパンギーナ	1



☒ 1 Phylogenetic tree of PIV 3 based on *HN* coding region sequences (507 nt)

Cluster	21aa	27aa	40aa	76aa	82aa	119aa	138aa	168aa
hPIV3 strain 14702	TSTATNG...	NGNKLTN...	IVLTNSI...	FMEVTEK...	KIQVASD...	TQQISDL...	QEVPPQR...	SLMKTPK...
081087	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
051635	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
041150	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
<b>Cluster 2</b>								
051582	..M..	.....	..I..	..I..	..M..	..M..	..L..	.....
041163	..M..	.....	..I..	..I..	..M..	..M..	..L..	.....
040931	..M..	.....	..I..	..I..	..M..	..M..	..L..	.....
031491	..M..	.....	..I..	..I..	..M..	..M..	..L..	.....
<b>Cluster 3</b>								
021345	.....	..R..	.....	.....	.....	.....	.....	..R..
031303	.....	..R..	.....	.....	.....	.....	.....	..R..
061183	.....	..R..	.....	.....	.....	.....	.....	..R..
040799	.....	..R..	.....	.....	.....	.....	.....	..R..

☒ 2 Deduced amino acid sequences of PIV3 *HN* coding region (168 aa)



## RSウイルス感染後の乳幼児の気管支喘息発症のリスク因子の検討

藤塚 麻子 国立病院機構横浜医療センター小児科  
菅井 和子 国立病院機構横浜医療センター小児科  
木村 博一 国立感染症研究所感染症情報センター  
野田 雅博 国立感染症研究所ウイルス第三部

### 研究要旨

乳幼児期のRSV感染は、気道過敏性の亢進、感染後の気管支喘息の発症・増悪に密接に関与することが示唆されている。今回、Respiratory syncytial virus (RSV) を主体とした急性呼吸器感染症 (ARI) により、入院加療を必要とした3歳未満の児58名を対象とし、ウイルス学的検索ならびに気管支喘息発症のリスク評価を行った。鼻汁を材料としたウイルス学的検索は、迅速診断法及び培養法により行った。また、退院後、喘息発症群と喘息未発症群に分け、臨床背景に関する検討を行った。今回の調査期間にRSVに感染し、それまでに喘息と診断を受けていない児は26名(45%)、これらの児のRSV検出方法は、迅速キット、培養ともに陽性が10名、迅速キットのみ陽性が12名、培養のみ陽性が4名であった。退院後の喘息発症群は12名、喘息未発症群は14名であった(気管支喘息既往対象者6名は除外)。対象の平均月齢(平均±SD)は喘息発症群20.8±5.6ヶ月、喘息未発症群18.3±7.9ヶ月であり統計学的に有意差はなかった。喘息発症群と喘息未発症群において、他のアレルギー疾患の合併の有無、家族のアレルギー疾患の有無等には有意差を認めなかったが、発熱期間、入院期間は喘息発症群の方が長い傾向にあった。また、呼吸症状の重症度は有意に喘息発症群の方が高い結果となった。RSV初感染時に呼吸器症状が重症の児は、退院後の喘息発症リスクが高いことを視野に入れて外来フォローすることが有用と考えられた。

### A. 研究目的

Respiratory syncytial virus (RSV) は、乳幼児期の主要な呼吸器ウイルスで、2才までにはほぼすべての児がRSVに感染することが知られている。その多くは上気道炎を呈するのみだが、一部は急性細気管支炎などの喘鳴を伴う下気道感染症へ進行し、その半数以上が罹患後に気道過敏性の亢進が持続して喘鳴を反復する<sup>1)</sup>と言われている。また乳児期にRSV感染で入院した既往のある児はアトピー素因などに差がない対照群に比べても、学童期における気管支喘息、アレルギー性鼻炎や結膜炎の罹患率が有意に高値であり、また吸入性

抗原に対する特異的IgE抗体の陽性率がRSV罹患群で有意に高値であった<sup>2)</sup>との報告もある。そこで、RSV感染を起こして入院加療が必要と判断された乳幼児が、1年後に喘息を発症した割合を調べ、その背景の発症リスク要因の違いやRSV感染での入院時症状の違いなどを検討した。

### B. 研究方法

今までにRSV感染の既往のない児のうち、2007年11月から2008年2月の3ヶ月間に国立病院機構横浜医療センター小児科に気道感染を起こして入院を必要とした3才未満の58名を対象とした。手紙

によるアンケート配布と、診療記録から後方視的に追跡調査できたのは、58名中48名で、この中でRSV感染と考えられたのは、32名であった。RSV感染の定義は、入院時に採取した鼻汁を材料とし、RSV抗原迅速キット(Immunocard ST TFB Co. Japan)により陽性あるいは鼻汁からRSVが分離同定された場合とした。検体採取並びに輸送培地には、Advanced flocced swabs (Copan innovation, Italy)を用い、検体を4℃に保存後、速やかにHEp-2細胞に接種した。なお、統計学的解析には $\chi^2$ 検定を用いた(有意水準<5%)。

### C. 研究結果

RSV感染と考えられたのは、32名。この中で入院時にすでに気管支喘息の診断を受けていた6名の児を除いた26名を、アンケート、診療記録から退院後に気管支喘息を発症した気管支喘息発症群と発症していない気管支喘息未発症群に分類した。前者は12名、後者は14名であった。調査時平均年齢は、喘息発症群 20.8±5.6ヶ月、男児6名、女児6名、また喘息未発症群は18.3±7.9ヶ月、男児8名、女児6名であった(表1)。集団生活の経験のある児は喘息未発症群にはみられず、喘息発症群では5名の42%であった。それ以外の背景要因として、他のアレルギー疾患の合併の有無、ペットの有無、家族内喫煙の有無、家族のアレルギー疾患の有無を両群で比較したが、差は認めなかった。入院時の症状に関して、入院病日は、両群ともに4日前後と差はなかったが、入院期間、発熱期間は、喘息発症群で順に3.7±1.7日、6.7±1.4日に対して、未発症群は2.1±1.0日、4.9±2.3日と有意に喘息発症群の方が長かった(表2)。また呼吸器症状を喘鳴、多呼吸、陥没呼吸、SpO<sub>2</sub>の低下、哺乳障害の5項目で表した(図1)。これらの各症状を認めた場合を1点として、各患者における症状の合計数を症状スコアとした。その結果、0点、1点は喘息未発症群の児のみで、喘息発症群の児はすべて、症

状スコアが2点以上であった。そこで、2点以下を軽症、3点以上を重症として統計処理を行ったところ、重症の児の中で、喘息発症群の児の比率がP=0.029と有意に高かった(図2)。

### D. 考察

今回の対象においては、RSV初回感染が他のアレルギー疾患合併の有無、家族のアレルギー疾患の有無において両群で有意差を認めなかった。RSV感染が喘息発症やウイルス感染に対する重症化の要因としてアトピー素因の関与を示唆するデータとはならなかった。また、喘息未発症群には集団生活の経験のある児にはみられず、家族内喫煙の有無は両群で有意差はなかった。しかし、今回の検討では患者数も少ないため、今後症例を重ねて検討する必要があると考えられた。

また、臨床症状に関しては、発熱期間が喘息発症群では長く(p=0.004)、また喘鳴、陥没呼吸、多呼吸、SpO<sub>2</sub>の低下、哺乳障害で表した呼吸器症状では、重症のグループでは喘息発症群の児の比率が有意に高い結果となった。これよりRSV初感染時の臨床症状が重い場合は、喘息発症リスクが高い可能性がある。しかし、今回の検討の対象となった児は、アレルギー感作と関連しないtransient wheezer<sup>3)</sup>が含まれている可能性が高く、今後も患者フォローに基づく調査を継続していく必要があると考えられた。

### E. 結論

RSV初感染時の呼吸器症状が重症の児は、退院後も喘息発症の可能性が高いことを視野に入れた外来フォローが必要であると考えられた。

### F. 参考文献

1) Carlsen KH, Larsen S, Bjerve O et. Al: Acute bronchiolitis ; predisposing factors and characterization of infants at risk. *Pediatr Pulmonol* 3 : 153-160,

1987

2) Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et. Al : Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am J Respir Crit Care Med 171:137-141,2005

3) Stai RT et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax 52:946-52,1997

表1 患者背景

	喘息発症群 n=12 (%)	喘息未発症群 n=14 (%)	P 値
性別 (男 : 女)	6 : 6	8 : 6	
調査時の月齢 (ヶ月)	20.8 ± 5.6	18.3 ± 7.9	0.193

表2 入院背景

	喘息発症群 n=12 (%)	喘息未発症群 n=14 (%)	P 値
発熱期間 (日)	3.7 ± 1.7	2.1 ± 1.0	0.004
入院期間 (日)	6.7 ± 1.4	4.9 ± 2.3	0.017
入院病日 (日)	4.1 ± 1.5	3.8 ± 1.4	0.295

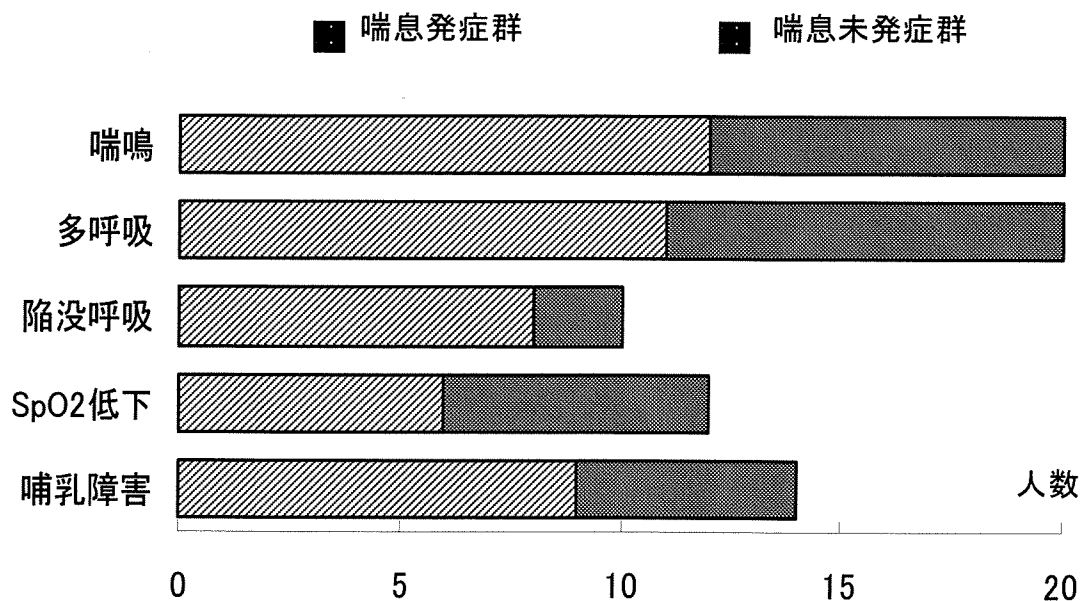


図1 2群間の入院中の呼吸器症状の比較

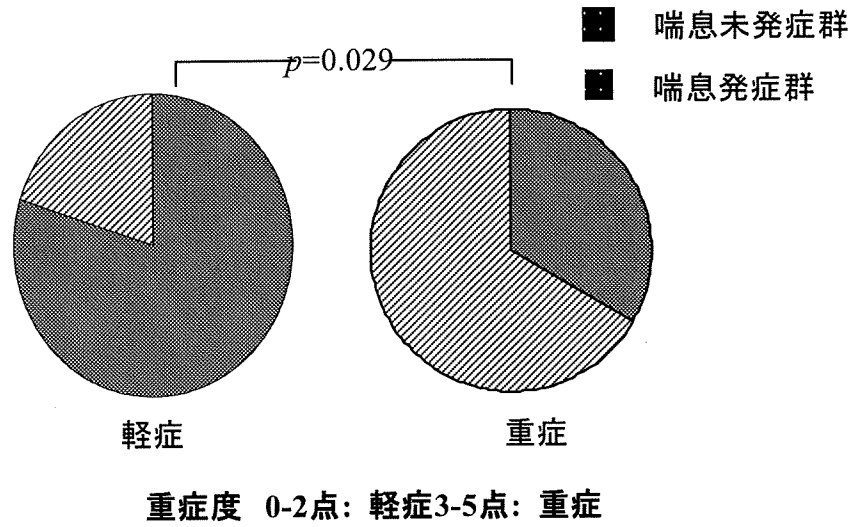


図2 RSV初感染時の重症度と喘息発症との関係

研究報告書

乳幼児気管支炎患者から分離された Respiratory Syncytial ウイルス(RSV)の  
主要遺伝子解析について

研究協力者 塚越 博之 群馬県衛生環境研究所  
菅井 和子 国立医療センター横浜病院  
木村 博一 国立感染症研究所感染症情報センター  
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  
分担研究者 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、主に冬期の急性呼吸器疾患を起こすウイルスとして知られている。また、乳幼児に肺炎や細気管支炎などを引き起こす頻度の高いウイルスであるが、それらを引き起こすウイルス側の遺伝学的な要因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), Glycoprotein (G)及び Fusion (F)遺伝子に関する分子疫学解析を行った。その結果、7 株は Subgroup A、10 株は Subgroup B に分類され、さらに G 遺伝子の系統解析から、それぞれの分離株は、固有のクラスターに分類され Subgroup A では GA2、Subgroup B では BA に分類され、G および F 遺伝子はプロトタイプと比較して、多くの置換が見られた。以上のことから、GA2 や BA に属する RSV も乳児の気管支炎に関与することが推定された。

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。RSV は、ウイルス表面のエンベロープに G 蛋白と F 蛋白という 2 つの主要な抗原を発現している。G 蛋白はウイルスが呼吸器上皮細胞に接合する際に働き、F 蛋白はウイルスゲノムを細胞内に侵入させ、合胞体形成に作用する。

RSV は G 蛋白の抗原性の違いから大きく 2 つの Subgroup に分けられ、さらに複数の遺伝子型が認められている。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<sup>3)</sup>。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 の主要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)。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、主要遺伝子 Nucleoprotein(N), Glycoprotein (G), Fusion (F)の一部について RT-PCR、シーケンス解析によりアライメント後、TreeExplorer にて系統樹を作成した<sup>5)</sup>。また、これらの塩基配列をアミノ酸配列に置換し、プロトタイプ (A2, BA4128/99B, 18537)とアミノ酸配列と比較した。

## C. 研究結果

RSV の G 遺伝子(Subgroup A; 240bp, Subgroup B; 294bp)の分子系統解析から患者由来 17 株のうち、7 株は Subgroup A、を行った<sup>4-6)</sup>。得られたシーケンスを CLUSTAL W 10 株は Subgroup B に分類された(図 1)。さらに、Subgroup A は GA2 に、Subgroup B は BA に分類された。GA2 における A2 とのホモロジーは、遺伝子レベルでは 85.8-88.3 %、アミノ酸レベルにおいては 73.1-78.2 % であった。さらに BA における BA4128/99B とのホモロジーは、遺伝子レベルにおいては 94.6-98.0%、アミノ酸レベルでは 90.8-95.9 % であった。アミノ酸配列について、A2 および 18537 と比較した結果、比較的多くのアミノ酸の置換が見られた(図 2)。

F 遺伝子(550bp)系統解析でも、固有のクラスターに分類された(図 3)。サブグループ A におけるホモロジーは、遺伝子レ

ベルでは 90.2-94.1%、アミノ酸レベルにおいては 84.2-92.4%であった。さらに BA における 18537 とのホモロジーは、遺伝子レベルにおいては 94.7-97.3%、アミノ酸レベルでは 88.0-98.4%であった。さらに、アミノ酸配列について、A2 および 18537 と比較した(図 4)。

N 遺伝子(296bp)は、それぞれの株における変異が少なく、解析の結果から 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(図 5)。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、G 遺伝子の系統解析から Subgroup A では GA2、Subgroup B では BA に分類された。さらに、詳細な遺伝子解析の結果から、G および F 遺伝子はプロトタイプと比較して、多くの置換が見られた。一方で N 遺伝子では、保存性が高かった。

これまでに、Martinello らは乳幼児に気管支炎を起こした RSV の G 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<sup>3)</sup>。しかしながら、GA3 以外の遺伝子型の RSV も気管支炎の原因となりうる可能性が示唆された。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にはアレルギー性炎症も複合していることが示唆されている<sup>7)</sup>。また、RSV 感染における重症化には Th-1/Th-2 バランスの崩壊も示唆されている<sup>8)</sup>。よって、RSV による呼吸器感染症の重症化の要因として、宿主側の前述した要因も示唆されている。さらに、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、例えば低年齢、低体重、鼻腔 RSV 量によるという報告も

ある<sup>9,10</sup>。さらに、近年の報告では、RSVの受容体である Toll-like receptor (TLR) 4の polymorphisms が重症化と密接に関連することも報告されている<sup>11,12</sup>。

結論として、本研究の結果から、GA3や BA といった遺伝子型のウイルスが小児における気管支炎や肺炎の原因となりうることが示唆された。RSV は乳幼児の気管支炎や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 GA2 と BA 遺伝子型の RSV が本疾患に関与することがわかった。

### E. 結論

乳幼児気管支炎から検出した RSV の主要遺伝子の分子疫学解析を行った。その結果、Subgroup A と B の RSV が本疾患に関与しており、それぞれ Subgroup A では GA2、Subgroup B では BA に分類されることが明らかとなった。

### 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. Martinello RA, Chen MD, Weibel C, Kahn JS. (2002) Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. J Infect Dis. 186:839-842.
4. Parveen S, Sullender WM, Fowler K, Lefkowitz EJ, Kapoor SK, Broor S. (2006) Genetic variability in the G protein gene of group A and B respiratory syncytial viruses from India. J Clin Microbiol 44:3055-3064.
5. Kim YK, Choi EH, Lee HJ. (2007) Genetic variability of the fusion protein and circulation patterns of genotypes of the respiratory syncytial virus. J Med Virol. 79:820-828.
6. Osioy 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.
7. Falsey AR, Walsh EE (2000) Respiratory syncytial virus infection in adults. Clin Microbiol Rev 13: 371-384.
8. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ramilo O. (2005) Respiratory syncytial virus pneumonia: mechanisms of inflammation and prolonged airway hyperresponsiveness. Curr Opin Infect Dis. 18:199-204.
9. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF (2005) Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. Cardiol Young. 15:256-265.
10. Ebbert JO, Limper AH (2005) Respiratory syncytial virus pneumonitis in immunocompromised adults: clinical features and outcome. Respiration. 72:263-269.
11. Tal G, Mandelberg A, Dalal I, Cesar K, Somekh E, Tal A, Oron A, Itskovich S, Ballin A, Houry S, Beigelman A, Lider O, Rechavi G, Amariglio N. (2004) J Infect Dis. 189:2057-2063.
12. Awomoyi AA, Rallabhandi P, Pollin TI, Lorenz E, Szein MB, Boukhvalova MS, Hemming VG, Blanco JC, Vogel SN. (2007) Association of TLR4 polymorphisms with symptomatic respiratory syncytial virus infection in

high-risk infants and young children.J  
Immunol. 179:3171-3177.

analysis of major genes in respiratory  
syncytial virus isolated from infant with  
bronchiolitis. Manuscript in Preparation.

### 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, Phylogenetic

### H.知的財産の出願・登録状況

なし。

表 患者及びウイルス

Patient no.	Age (months)	Onset date	Strains	Subgroup
1	2	Sep 7, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Sep.05/Ka-1	B
2	6	Sep 7, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Sep.05/Ka-2	B
3	3	Sep 9, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Sep.09/Ka-3	A
4	2	Oct 1, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-4	B
5	11	Oct 2, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-5	B
6	3	Oct 11, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-6	B
7	5	Oct 11, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-7	B
8	9	Oct 20, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-8	B
9	8	Nov 4, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Nov.05/Ka-9	A
10	6	Dec 2, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Dec.05/Ka-10	A
11	11	Dec 6, 2005	RSVi/Kanagawa.JPN/Dec.05/Ka-11	A
12	1	Jan 1, 2006	RSVi/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-12	A
13	4	Jan 2, 2006	RSVi/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-13	B
14	1	Jan 2, 2006	RSVi/Kanagawa.JPN/Jan.06/K-14	A
15	1	Jan 10, 2006	RSVi/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-15	B
16	2	Feb 3, 2006	RSVi/Kanagawa.JPN/Feb.06/Ka-16	B
17	4	Feb 10, 2006	RSVi/Kanagawa.JPN/Feb.06/Ka-17	A



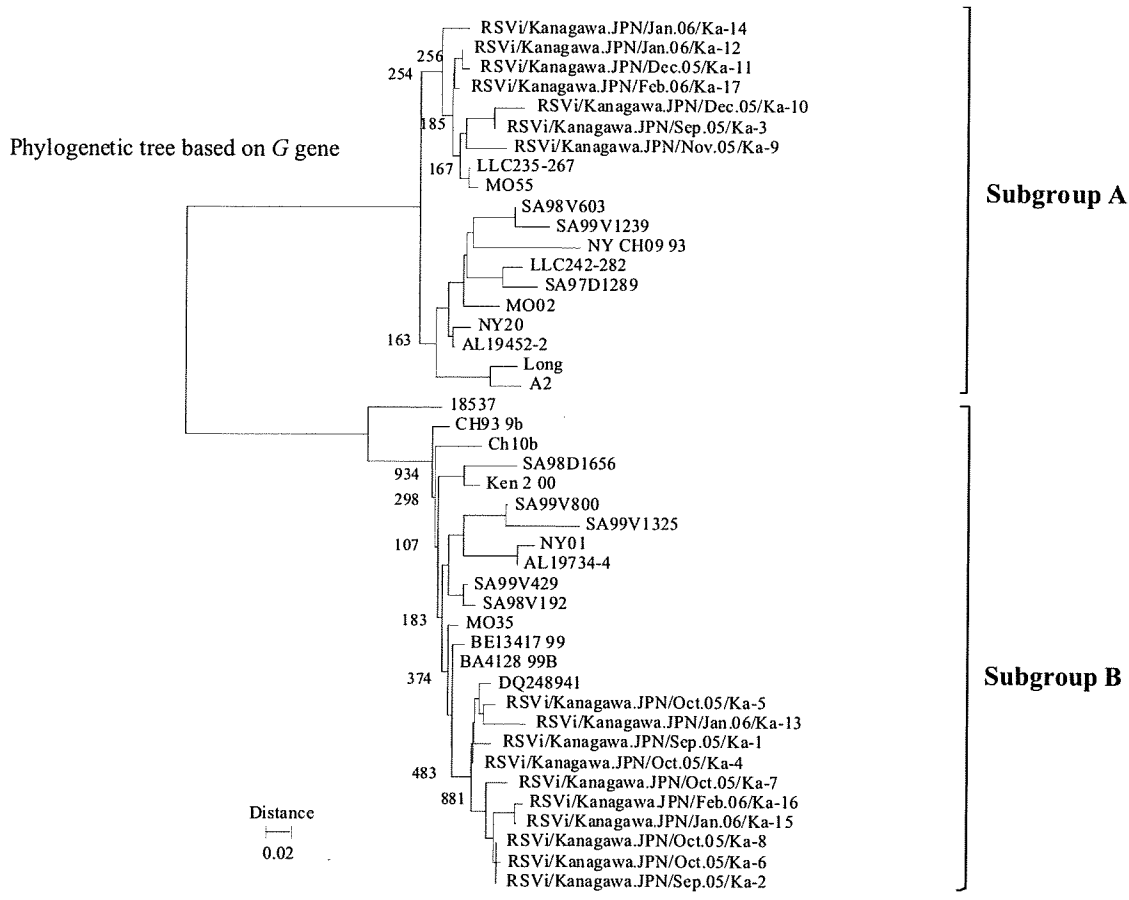


図1 RSV G gene 分子系統樹

**Subgroup A**  
G protein aa position 220 300

A2 strain	TKSKEVPTTKPTEEP TINTTKNI IITLLTSNITGNPFLT SQM@E FHS TSSEGNPSP SQVSTT TSEHPSQP SSPNPTPRQ
RSVi/Kanagawa.JPN/Sep.05/Ka-3	-NP-E-L-----AKS--D-----TR-L-T---T-G-P-H---E--P---T--G-L-----Y-L--SL-SSN-TKW
RSVi/Kanagawa.JPN/Nov.05/Ka-9	-KP-E-L-----EKP--N-----TR-L-T---I-E-Q-H---K--L---T--G-P-----Y-L--SL-PSN-TRW
RSVi/Kanagawa.JPN/Dec.05/Ka-10	-KP-E-L-----EKP--D-----TR-L-T---T-G-P-H---E--L---T--G-L-----Y-L--SL-SSN-TKW
RSVi/Kanagawa.JPN/Dec.05/Ka-11	-KP-E-L-----EKP--N-----TR-L-T---I-E-Q-H---K--L---T--G-L-----Y-L--SL-PSN-TRW
RSVi/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-12	-KP-E-L-----EKP--N-----TR-L-T---I-E-Q-H---K--L---T--G-L-----Y-L--SL-PSN-TRW
RSVi/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-14	-KP-G-L-----AKA--N-----TR-L-T---I-E-Q-H---K--L---T--G-P-----Y-L--SL-PSN-TRW
RSVi/Kanagawa.JPN/Feb.06/Ka-17	-KP-E-L-----EKP--N-----TR-L-T---I-E-Q-N---E--L---T--S-L-----Y-L--SL-PSS-TRG

**Subgroup B**  
G protein aa position 219 316

BA4128 strain	LATKCLKKETT INPTKKPTPKTTERDTS TSQS TVLDTTTSKHTERDTS TSQS TVLDTTTSKHIT IQQQSLHS TTPENTPNSIQTPASEPSTSNSTQKL*
RSVi/Kanagawa.JPN/Sep.05/Ka-1	---P--E---P-----E-----P--T--DT-----R-----IV-----Y--T-E-F--ST-----Q
RSVi/Kanagawa.JPN/Sep.05/Ka-2	---P--G---P-----E-----P--T--DT-----R-----IV-----Y--T-E-T--ST-----Q
RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-4	---P--E---P-----E-----P--T--DT-----R-----IV-----Y--T-E-T--ST-----Q
RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-5	---P--E---P-----E-----P--T--DT-----R-----IV-----Y--T-G-K--ST-----Q
RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-6	---P--G---P-----E-----P--T--DT-----R-----IV-----Y--P-E-T--ST-----Q
RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-7	---P--G---P-----Q---S--T--DT-----R-----MV-----Y--T-E-T--ST-----Q
RSVi/Kanagawa.JPN/Oct.05/Ka-8	---P--G---P-----E-----P--T--DT-----R-----IV-----Y--T-E-T--ST-----Q
RSVi/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-13	---P--E---A-----E-----S--S--ET-----T-----IV-----Y--T-V-K--ST-----Q
RSVi/Kanagawa.JPN/Jan.06/Ka-15	---P--G---P-----E-----P--T--DA-----R-----IG-----Y--T-E-T--SK-----Q
RSVi/Kanagawa.JPN/Feb.06/Ka-16	---P--V---P-----E-----P--T--DA-----R-----IG-----Y--T-E-T--TK-----Q

図2 RSV G protein アミノ酸アライメント

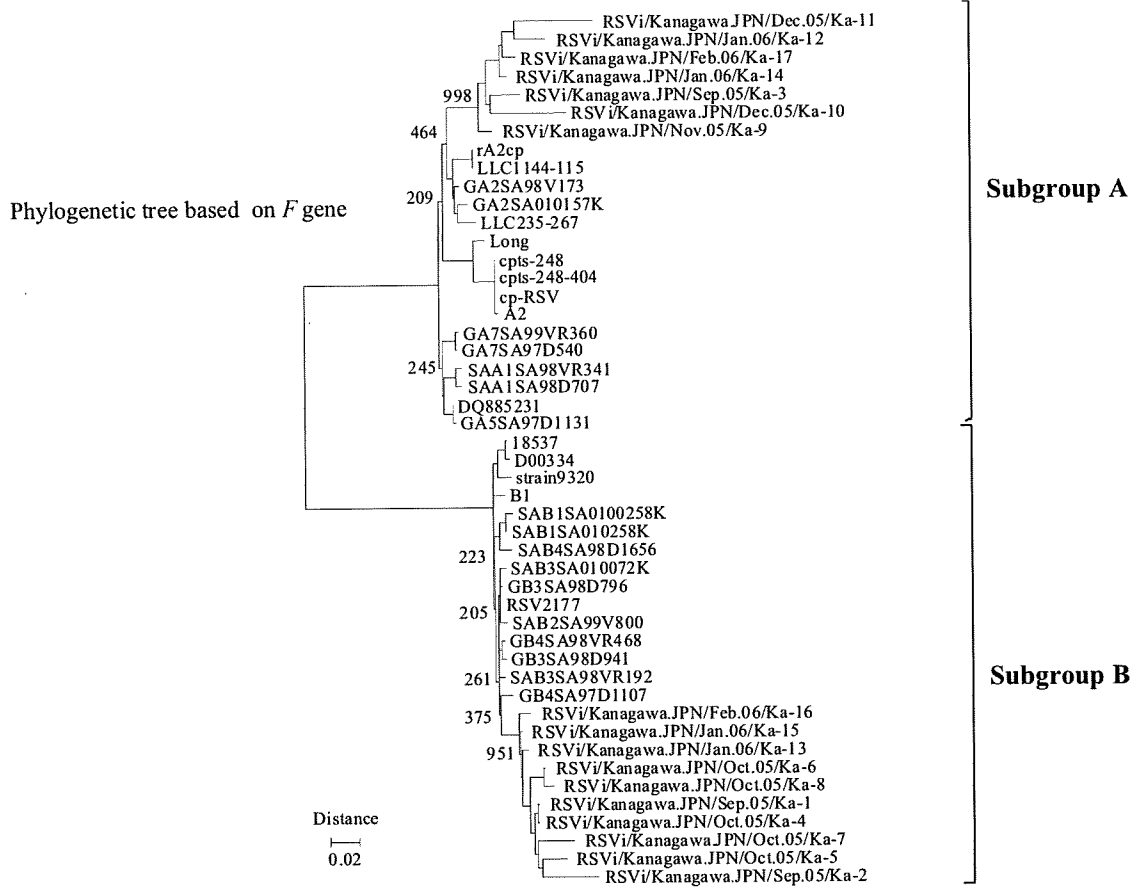


図3 RSV *F* gene 分子系統樹

**Subgroup A**

*F* protein aa position 6

A2 strain	LKANAITTLTAVTFCFASQNIITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNKGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTEIQLLLN	97
RSVi/Kanagawa JPN/Sep.05/Ka-3	.....L-LYTT-QSET-VHS.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Nov.05/Ka-9	.....L-LADA1-QSET-ATS.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Dec.05/Ka-10	.....L-LHHA1-QSET-VTS.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Dec.05/Ka-11	.....L-FKSD1-QSET-VTS.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Jan.06/Ka-12	.....L-LADA1-QSET-VHS.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Jan.06/Ka-14	.....L-LADA1-QSET-VHS.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Feb.06/Ka-17	.....L-LAYA1-QSET-GHS.....	
aa position		188
A2 strain	QSTPTNNRARRRRLPRFMNYTLNNAKKTNYTLTKKRRRFLGFLGVGSAIASGVAVSKVHLHLEGEVNIKSNALLSTNKAVVSLSNQVSVL	188
RSVi/Kanagawa JPN/Sep.05/Ka-3	.....AA-S-RR.....TKN-NV-SK-RKR.....AIA-S-V-H-EV-IKS-L-NNAV.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Nov.05/Ka-9	.....AS-N-RR.....TKN-NV-SK-RKR.....AIA-S-V-H-EV-IKS-L-NNAV.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Dec.05/Ka-10	.....AA-S-RR.....TQN-IC-SK-RKR.....SMP-P-G-H-EV-IG-L-NNAV.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Dec.05/Ka-11	.....AS-N-EE.....SKN-ND-RR-RKR.....ATA-S-V-P-RV-IKS-L-SKDG.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Jan.06/Ka-12	.....AS-N-RR.....TKN-NV-SK-KEK.....AIR-S-G-P-GG-IKV-L-NKAV.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Jan.06/Ka-14	.....AS-N-RR.....TKN-NV-SK-RKR.....AIA-S-V-H-GG-IKS-L-NTAV.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Feb.06/Ka-17	.....AS-N-RR.....TKN-NV-SK-RKR.....AIA-S-V-H-EV-NQS-L-NNAV.....	

**Subgroup B**

*F* protein aa position 6

18537 strain	HRS SAIFLTLAVNALYLTSSQNIITEEFYQSTCSAVSRGYFSALRTGWYTSVITIELSNIKETKNGDTKVKLIKQELDKYKNAVTEIQLLLN	97
RSVi/Kanagawa JPN/Sep.05/Ka-1	.....L.....F.....N.....K.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Sep.05/Ka-2	.....L.....F.....Y.....K.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-4	.....L.....F.....Y.....K.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-5	.....L.....F.....Y.....K.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-6	.....L.....F.....Y.....K.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-7	.....L.....F.....Y.....K.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-8	.....L.....F.....Y.....K.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Jan.06/Ka-13	.....L.....F.....Y.....K.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Jan.06/Ka-15	.....L.....F.....Y.....K.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Feb.06/Ka-16	.....L.....L.....Y.....K.....	
aa position		188
18537 strain	QMT PAANNRARRRREAPQYMNNTINTKLNVSISKKRKRFLGFLGVGSAIASGVAVSKVHLHLEGEVNIKSNALLSTNKAVVSLSNQVSVL	188
RSVi/Kanagawa JPN/Sep.05/Ka-1	.....AA.....Y.....TT.....VSI SQR.....LG-S-S-VSKVHL.....VNK IKNALLSQ-V.....R.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Sep.05/Ka-2	.....GA.....Y.....NR.....ALLSQDT.....LR-S-S-APQVHL.....VKKFANAPLSQ-V.....R.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-4	.....AA.....Y.....TT.....VSI SQR.....LG-S-S-VSKVHL.....VNK IKNALLSQ-V.....R.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-5	.....AA.....Y.....TT.....VSI SQR.....LG-S-S-VSKVHL.....VNK IKNALLSQ-V.....R.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-6	.....AA.....Y.....TT.....VSI SQR.....LG-S-S-VSKVFPPL.....VNK IKNALLSQ-V.....R.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-7	.....AA.....Y.....TT.....VSI SQR.....LG-S-S-VSKVFPPL.....VNK IKNALLSQ-V.....R.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Oct.05/Ka-8	.....AA.....Y.....TT.....VSI SQR.....LG-S-S-VSKVFPPL.....VNK IKNALLSQ-V.....R.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Jan.06/Ka-13	.....AA.....Y.....TT.....VSI SQR.....LG-S-S-VSKVHL.....VNK IKNALLSQ-A.....R.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Jan.06/Ka-15	.....AA.....Y.....TT.....VSI SQR.....LG-S-S-VSKVHL.....VNK IKNALLSQ-A.....R.....	
RSVi/Kanagawa JPN/Feb.06/Ka-16	.....AV.....C.....TT.....VSI SQR.....LG-S-S-VSKVHL.....VNK IKNALLSQ-A.....R.....	

図4 RSV *F* protein アミノ酸アライメント

Phylogenetic tree based on *N* gene

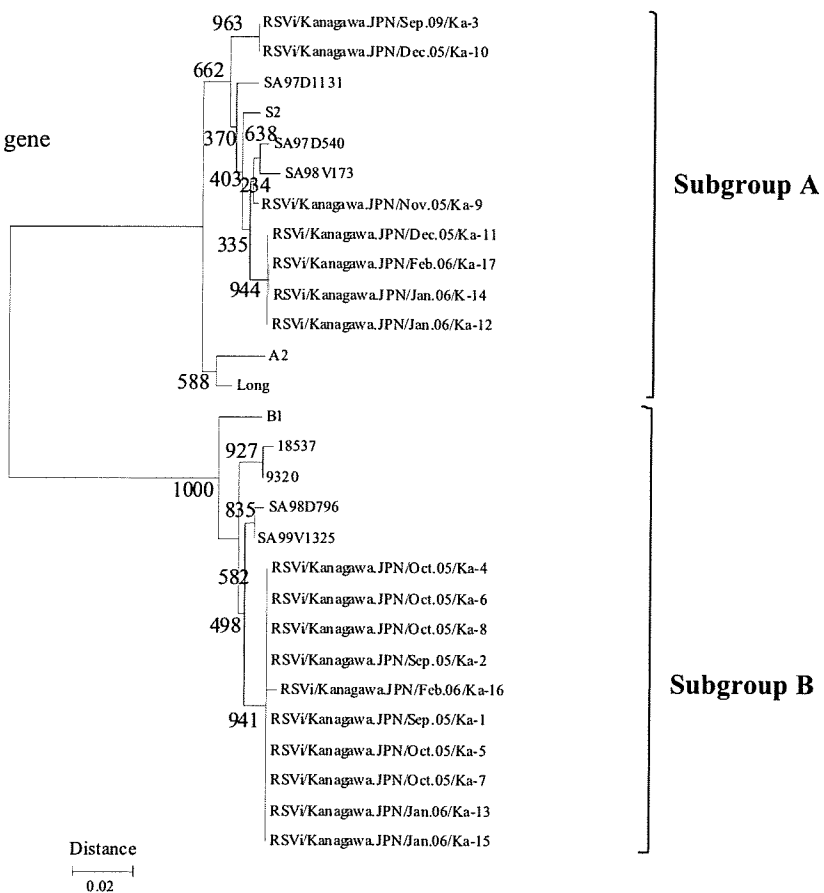


図 5 RSV *N* gene 分子系統樹

## 重症心身障害児（者）病棟における感染症の流行について

研究協力者	松田 俊二	国立病院機構愛媛病院
	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
	小村 珠喜	島根県保健環境科学研究所

### 研究要旨

国内には重症心身障害児（者）施設が約 180 施設あり、感染症の流行がたびたび発生して問題となっている。本研究では感染症流行の現状とその病原体の概要を調べることを目的とした。5 人以上が同一の症状を示した場合を流行とすると、全国 49 施設の平均では 1 施設あたり 0.5 回／年の流行があり、愛媛病院を含む中四国の 10 施設では 1 施設あたり 1 ～ 2 回／年の流行がみられた。流行する病原体は、同定できているものではインフルエンザウイルスとノロウイルスが多かったが、最も多いのは病原体不明の呼吸器感染症で、約半数を占めていた。迅速検査（アデノウイルス、RSウイルス、ストレプトコックス）ではストレプトコックスが散発的に陽性であった以外はほとんどが陰性であったが、PCR とウイルス分離で愛媛病院での 11 月の呼吸器感染症流行でライノウイルスの流行が確認された。散発的に Respiratory Syncytial ウイルス、メタニューモウイルスが検出されたが流行との関連は不明で、今後のさらなるウイルス検索や臨床症状との比較が必要である。

### A. 研究目的

国内には重症心身障害児（者）施設（長期滞在型の療養施設）が多数あり、施設内での感染症の流行が問題となっている。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。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明されていない。毎年、インフルエンザウイルス（InfV）やノロウイルス（NV）感染の流行は報告されるが、それ以外の感染症（多くは呼吸器感染症）はほとんどが不明のままである。3 年間の愛媛病院での感染症の流行状況を調査し、迅速検査やウイルス分離などで病原体の検出を試みた。また、3 年前の全国調査に続いて、中四国の重症心身障害児

（者）施設での 2 年間の流行状態についてアンケート調査を行った。

### 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 年から 21 年の 3 年間の感染症流行について調査を行った。全国調査の時と同様に感染症の病棟内流行を同一症状の患者が 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 21 年 11 月末までの感染症発症者について以下の 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（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