

樹、p-distance および positive pressure 解析の結果、検出株は 11 遺伝子型に分類され、これらの株は 1870 年代前半に分岐した可能性が示唆された。

4-3. 通常、HRV 感染症は予後良好の ARIs と考えられるが、RSV 感染と同様、喘鳴、慢性喘息等の増悪因子となりうることが示唆される(後述)。

5. HPIV

5-1. 山形県域における 2002-2011 年間の HPIV 1 型(-1)分離成績から、分離株数は隔年で増多傾向を示したが、流行の明瞭な季節性はない。HPIV-1 好発年齢は 2-4 歳で、HPIV-3 患児年齢に比し、やや高い傾向を示す。

5-2. HPIV-2 は HPIV-1 が増多傾向を示した翌年の秋季から冬季に多数分離される傾向を示す。好発年齢は 3-5 歳であり、HPIV-3 好発年齢に比し、やや高い年齢を示す。

5-3. HPIV-3 は毎年 5-7 月期をピークとする、明らかな季節性の流行様相を示す。分離代表株の遺伝子解析結果から、流行株は 3 つの clade に分類される。好発年齢は 2 歳以下の乳幼児が 50%以上を占め、低年齢児 svARIs の重要な原因ウイルスである。

5-4. 山形県域の 2002-2009 年の HPIV-1 分離株 182 株について、*HN* 遺伝子の塩基配列(1,233bps)を解析した結果、分離株は大きく 2 つのクラスターに分類され、これらは 1980 年代後半に分岐した可能性が推測された。

5-5. 山口県域における HPIV-4 検出 22 株の遺伝子

解析結果から、これらは subgroup A:16 株および subgroup B: 6 株にそれぞれ分類された。臨床所見は気管支炎、気管支肺炎、喘息等の重症化傾向を示す。

5-6. 山形県域における HPIV-4 サーベイランスの結果、2011 年 9 月～2012 年 2 月にかけて、37 例の HPIV-4 陽性例(HPIV-4a と-4b の混合流行)を確認し、地域流行があったことが示唆された。

6. HBoV

6-1. 沖縄県、滋賀県、福井県、栃木県および千葉市域から集積された症例の 71.4%は下気道炎症状を呈す。また、これら症例の 53.6%では他のウイルスが同時に検出された。

6-2. 各域における検出株の全長ゲノム(5,299 bp)を解析した結果、わが国で検出される HBoV は 3 つのグループに分類される。

6-3. 各域から集積された症例の主な臨床所見は呼吸器症状、一部で消化器症状を示し、初感染は 5 歳以下の乳幼児である。全 ARIs 症例の 5%以内の原因ウイルスと推定される。流行期は地域によって若干の異同はあるが、おおむね 2-6 月期である。

7. HCoV

7-1. 主要臨床所見は上気道炎、発熱で、予後は比較的良好である。全 ARIs 症例の約 3～5%の原因ウイルスと推定される。流行時期は地域、株によって異なった傾向を示したが、沖縄県域では他のウイルスと同様に明確な流行時期は見いだせない。

7-2. 新潟県域では NL-63 および OC-43、熊本県 および沖縄県域は 229E、HKU1 および OC-43 にそれぞれ分類される株が主流である。

8. EV68

8-1. 山形県域の 2005-2010 年および山口県域の 2010 年の検討結果から、EV68 の流行は地域、年により若干の差異がみられる。流行は概ね各年 8-10 月期である。

8-2. 山形県域の分離・検出株の分子疫学解析を試みた結果、流行株は 3 つの Lineage に分類され、Lineage3 分類株では Fermon 株に比べ 3 塩基の欠損がみられる。それぞれの Lineage に属する株はいずれも遺伝学的に近縁な株である。

8-3. 山口県域の検出株について VP4/VP2 領域 (390nt) の遺伝子解析を行った結果、検出株間では 90~100% の相同性を示し、遺伝学的に近縁の株の流行である。

8-4 検査診断に際し、ウイルス分離培養では診断困難な症例も多く、RT-PCR の活用等、検査診断系の選択に留意すべきである。

9. SAFV

9-1. 山形県域の SAFV-2 サーベイランスを実施した結果、2009 年 8-12 月の流行を捕捉した。臨床的にはコクサッキーウイルス B 型に似た咽頭炎、扁桃炎、ヘルパンギーナ症状を示し、svARIs の原因ウイルスであることが示唆された。

9-2. SAFV-3 群馬県分離株を用いた血清疫学調査の結果、群馬県域の健常人では 5 歳以上の群

ではすべて中和抗体を保有することから、5 歳未満の乳幼児期にほぼ全ての人が SAFV-3 既往であることが推測された。

10. HPeV

10-1. 2008 年 6-8 月に山形県南部域で発生した若年成人における流行性筋痛症例から、HPeV3 が検出、同定された。HPeV3 は小児の ARIs 等の原因ウイルスとして注目されるが、本症例は成人疾患の原因ウイルスとした初めての報告である。

11. 検査診断系

11-1. RSV および HMPV 検査診断に Real-time RT-PCR の応用を検討した。構築した系は、感度、特異性、等において良好な成績を示し、サーベイランス検査へ導入することにより、検査の効率化が図られると思われる。

11-2. 起因ウイルス確定不能の svARIs 症例について、次世代シーケンサーやウイルス網羅的検出(RDV)法等の技法を応用した起因ウイルスの特定を試み、Parecho ウイルス、SAFV 感染と診断された。

12. FulVサーベイランスと関連したsvARIs疫学

12-1. 山形県域における RSV、FulA、HMPV および HPIV-3 流行の季節性について解析を試みた。RSV:11-12 月頃、FulA:1-翌 3 月頃、HMPV:3-4 月頃、HPIV-3:5-7 月頃、の順に流行のピークがみられ、小児の svARIs 原因ウイルスの流行疫学を明らかにした。

12-2. 沖縄県域の新型インフルエンザ(AH1 pdm)流行前、中および後期の svARIs ウイルス分

離・検出動向を検討した。流行前、中および後期の検出 svARIs ウイルスは各期で種類、頻度等、類似の傾向を示す。

12-3. 新潟県域における AH1pdm 流行前、中および後期の svARIs ウイルス分離動向を検討した。その結果、A/H1pdm の流行終息期の HPIV、RSV および HMPV 分離株数は、流行前/後期に比し、増加傾向を示した。

13. 側面的技術協力等

13-1. 自治体衛生研究所等の技術者を対象としたウイルス研修(事業主体：国立保健医療科学院)等に、ウイルス感染症検査診断、ARIs サーベイランス等の講師として参加協力した。

13-2. svARIs ウイルス感染症に関する病原体検出マニュアル6編を公開した。

13-3. ウイルス感染症の検査診断に関する基礎知識および技術の解説書を刊行した。

[小児科臨床小グループ]

1. 下気道炎患児からのウイルス検索を実施した結果、RSV、HRV、HPMV、HPIV、HBoV および HCoV 等の多種 svARIs ウイルスが分離・検出された。

2. RSV 感染による喘鳴発症機序要因を検討するため、分離・検出株について分子生物学的検討の結果、喘鳴発症の有無とウイルス株の各領域遺伝子との間には明らかな関連は見いだせない。

3. 検出ウイルスと臨床像等の関連について、症例比較検討を試みた結果、RSV あるいは HRV 単独感染患児の年齢比較では RSV 感染例が有

意に低年齢で、酸素投与処置例数も有意に多い。

4. HRV 単独感染例と RSV/HRV 重複感染例の呼吸状態に関する症例検討を試みた結果、後者は前者に比し有意に悪い。低年齢児の RSV 感染入院例では初回喘鳴が顕著であり、気道過敏性を有す児では HRV の重複感染により重症化傾向を示す。HRV 感染は重要な喘鳴悪化要因と結論される。

5. 気管支喘息患児の喘息発作時におけるウイルス検索を実施した結果、上述した 1. と同様に多種の ARI ウイルスが検出され、また発作毎で検出ウイルスは異種である。

6. 2008 年 7 月～2010 年 5 月に入院加療を行った乳幼児 RSV 感染例について、退院後の喘鳴出現状況を後方視的に検討した。入院中喘鳴を認めた例では、退院後、短期間で喘鳴再出現し、家族喘息歴も有意に高い。RSV 罹患後 40% の児では喘鳴が出現し、入院中の喘鳴やロイコトリエン拮抗薬内服の有無、月齢要因では有意差を認めない。

7. 急性喘鳴や喘息増悪に関与する種々の svARIs ウイルスと臨床所見等の関連を検討した。RSV 単独感染例および HRV 単独感染例の比較では、年齢および診察時の SpO₂ 最低値はそれぞれ RSV 感染例で有意に低く(P<0.05)、酸素投与の有無は RSV 単独感染例で有意に多い(P<0.05)。HRV 単独感染例および RSV・HRV 重複感染例の比較では、呼吸状態は RSV・HRV 重複感染例で有意に悪い。

8. これまでの研究知見を基に、小児科領域における svARIs の臨床的定義に関する研究を行った。詳細は後述する個別報告書(小澤邦壽；研究分担者)を参照願いたい。

[重度心身障害児(者)施設小グループ]

1. 重度心身障害児(重心)病棟内では ARIs をはじめとする感染症が頻回(0.5~1 回/年)流行し、とくに ARIs 流行ではその多くが原因不明であった。本研究により、国立病院機構愛媛病院では 11 回の svARIs 流行において 7 回(診断率：64%)、同下志津病院では 4 回の svARIs 流行において 3 回(診断率：75%)で、原因 svARIs ウイルスを診断した。
2. 両施設で検出された svARIs ウイルス
HRV:4 回、HMPV-subgroup A2 および -B2:3 回、
HPIV-1:2 回、EV:1 回、HCoV-HKU 1:1 回で、
施設内 svARIs 流行には多種類の ARI ウイルスの関与が明らかとなった。いっぽう、これまで両施設ともに RSV および HBoV の流行はみられていない。
3. 主たる svARIs 流行時期は 10 月-翌 3 月期の間が多い。一部事例では愛媛病院の HRV 流行が 8 月に、愛媛および下志津病院で HMPV 流行が 6 月と 9 月に見られ、少なくとも HRV と HMPV では、一般にいわれている流行時期と異なる時期にも流行がおこることが示された。
4. それぞれの流行例について検出ウイルス、臨床所見等を検討した結果、ウイルス種で特徴的な臨床所見が観察される。すなわち、HRV および HCoV ではいずれも流行性は高いが、

症状は軽く、有症期間は数日間ののち回復する傾向を示す。EV では流行性は低い、肺炎の合併が多く重症化する傾向を示した。HMPV および HPIV では中等度の流行性を示し、症状はいずれも発熱が 1 週間程度持続し、気管支炎・肺炎の合併が多く見られる。特に、HMPV は発熱初期の血液中の単球増加と X 線画像診断で肺門部を中心とした肺炎像の出現が特徴的である。これらのウイルス感染は健康人では一般に軽症で経過し、予後は良好とされているが、重心病棟では重症化する傾向が見られる。

5. HPIV-1 流行時に発熱がみられた患者 21 名の発症初期および回復期の血清中サイトカイン 27 種を測定した。発症初期に IL-1ra・IP-10・MCP-1(MCAF)の上昇、IL-8 の低下が認められた。臨床的意義について検証中である。
6. インフルエンザを除き、svARIs ウイルスの完全な予防薬・治療薬は無く、重心病棟内での注意すべき流行防止対策(飛沫、接触感染による流行防止)措置は (i)普段から面会者・職員・外泊者によるウイルスの持ち込みを極力防止する、(ii)初期発症者の感染隔離とスタンダードプレコーションに基づいた医療措置を徹底する、(iii)病棟内の未感染者に対する感染防止策(逆隔離、手指消毒)を早期に実施する、(iv)感染コントロールチームをとおして病棟内、病院の体制(病棟閉鎖など)の早期決定を図る、などと結論される。

D. 考察

衛生研究所グループは、それぞれの地域の ARIs ウイルスサーベイランスを実施し、RSV、HMPV、HRV、HPIV、HBoV および HCoV 等、多数の svARIs ウイルス株が分離・検出された。各域あるいは国単位の分子疫学解析成績等から、いくつかの興味ある知見が得られており、特記すべき知見詳細は該当の個別研究報告書を参照されたい。

我が国の RSV の RSV-A 分類株は genotype NA1 あるいは GA2 と一部 GA5、subgroup B 分類株は genotype BA が主流である。2011 年度に実施した分子疫学解析成績から、G 遺伝子の C 末端超可変領域において複数のアミノ酸置換があり、positive selection site が確認され、継続したモニタリングが必要である。また、各域で解析された subtype A 分類株の一部に C 末端超可変領域に 72 塩基の重複を有する株が検出され、これら株は genotype ON1 に分類される。今後、その動向と phenotype 等に注意すべきである。HRV は多数分離・検出されたが、流行はいずれの地域でも通年でみられる。分子疫学解析の結果、多くは HRV -A および -C 分類株で、-B 分類株は稀であり、それぞれの species は遺伝学的に多様性を示す。とくに本ウイルスは後述するウイルス誘発喘息と喘息増悪因子として注目される。我が国の HMPV の主要 subgroup は A2、B1 および B2 である。患者の臨床症状は時に重症化傾向を示し、各種施設内での流行も原因究明された。とくに小児、高齢者等では引き続き注意が必要な svARIs と考える。HPIV-1 山形分離株を解析した既報告で、我が国

の流行株は大きく 2 つのクラスターに分類され、svARIs の原因ウイルスの一であることを明らかにした。また、HPIV 山形および山口検出株の解析結果から、多数の HPIV-4a, 4b が診断され、患者の臨床所見から HPIV-4 も svARIs の原因ウイルスとなりうることが示唆された。

我が国の HBoV は大きく 3 つのグループに分類される株が流行しており、地域特性を有する可能性も推定される。今後、症例の集積と株の分子疫学解析等が必要なウイルスと考える。SAFV 分離株を用いた群馬地域の血清疫学研究ではウイルス分離株が同定、保存された結果、中和抗体価測定が可能となった。血清疫学はとくに稀少あるいは新興感染症やワクチン効果検証などでは研究戦略を決定するうえで、極めて有効な手段と考える。自治体衛生研究所で日常実施されているウイルスサーベイランス検査対象項目として血清疫学の再評価も必要であろう。

若年成人における流行性筋痛症例に HPeV-3 が関与していたことを初めて報告したが、我が国のウイルスサーベイランス機能の充実強化により、将来、これまで原因不明とされていた疾患が解明されることを期待したい。その意味で、本研究で試みたウイルス検索困難な症例の病原ウイルス推定あるいは確定に次世代シーケンサー等の活用を積極的に行い、病原ウイルスを速やかに診断した知見例は今後未知ウイルスあるいは新興感染症発生時の検査診断には極めて有効な戦略の一つと考える。

また、EV68 検査診断過程でウイルスサーベイ

ランスに採用する検査診断技法は、精度向上を担保するうえウイルス種によっては複数の検査診断技法を併用することが重要であることがあらためて再確認された。

いっぽう、自治体衛生研究所で行なわれているウイルスサーベイランス成績は、近年とくに PCR を基にしたものが多い。科学テクノロジーの進展、マンパワー、技術の継承等、種々の要因により効率的な検査診断法がそれぞれの機関で採用されるべきであるが、少なくとも分離・検出株の保存、遺伝情報の GenBank 等への登録、サーベイランス調査・研究成果の広くの公表、Archives の充実、などの対応がなされなければ自治体、我が国が所管すべき貴重な研究資産は近い将来、消失すると考える。今後の積極的な対応に期待したい。

小児科臨床グループは入院加療 RSV 感染乳幼児例について、退院後の喘鳴出現状況を後方視的に検討した。その結果、入院中喘鳴を認める場合、退院後、短期間で喘鳴出現し、家族喘息歴も有意に高く、加えて RSV 罹患後 40% の児では喘鳴が出現し、入院中の喘鳴出現やロイコトリエン拮抗薬内服の有無、月齢には有意差を認めないことなどから、RSV 感染が喘鳴に強く関与しウイルス誘発性喘息の危険因子であることを明らかにした。

また、急性喘鳴や喘息増悪に関与する RSV および HRV と臨床所見等に関して検討し、RSV 単独感染例および HRV 単独感染例の比較では、前者が年齢、診察時の SpO₂ 最低値および酸素投与の有無が急性喘鳴発症の有意な要因であり、また、

HRV 単独感染例および RSV・HRV 重複感染例の比較では、後者が呼吸状態悪化の有意な要因であることを明らかにした。したがって、ARIs ウイルス感染による小児の気道炎症、気道過敏性亢進は低月・年齢児では RSV 感染が喘鳴・喘息の大きな発症要因で、喘鳴・喘息既往児では HRV 感染が喘息増悪の大きな要因と結論され、ウイルス起因の喘鳴・喘息症例、喘息児の症状増悪症例では RSV、HRV 感染を想定した evidence based medicine が期待できる。

これら多くの症例の集積・検証から得られた知見を基に小児科領域における svARIs の臨床的定義を策定した。今回策定した基準は今後の臨床医療、とくに初診時のトリアージや治療方針決定に大きく貢献するものと考えられる。

衛生研究所サーベイランスグループの研究過程で、RSV や HRV は各域で多数株検出されている。我われが提案した医療側と研究側の密な連携体制が、各域等で構築・維持されることは、疾患解明への新たな戦略となり、衛生研究所が行っているウイルスサーベイランス事業遂行上の重要な要因と考える。今後の更なる医診連携が強く望まれる。

重度心身障害児 2 施設内の svARIs 流行の原因を確定診断し、感染ウイルスごとの特徴的な流行様相、臨床所見を明らかにした。FulV や RSV ではワクチンや抗ウイルス薬、予防薬が投与可能であるが、その他の多くの ARIs ウイルスでは未開発である。臨床医学的に類症鑑別が推測可能であれば、早期の適切な施療も可能になると思われる。

いっぽう、我われは先に高齢者施設内の HMPV 流行例から、HMPV 感染は小児のみならず高齢者においても重症化することを明らかにしている。長期入院(居)施設内の ARIs を含む感染症流行に際し原因の究明、効果的対策等の検証は入院(居)患者の健康、施設の衛生環境保持に重要な課題である。

ARIs は我々の日常生活に極めて密着している感染症であるが、重要度の認識に乏しい感染症でもある。加えて、時代の変遷にそって感染症も変遷し、新興・再興感染症も多く出現している。新型 HCoV も出現している現在、今後、自治体衛生研究所において実施されるウイルスサーベイランス検査診断機能充実・強化、Public health laboratory を重大な責務とした研究活動への期待は一層増大すると考え、中長期的視点に立脚したサーベイランス実施が増々重要となっていると考える。

E. 結論

包括的な svARIs サーベイランスに関する研究を 2010 年度から 3 ヶ年間行った。この間に実施した研究成果を以下のとおり結論する。

1. RSV、HMPV、HRV、HPIV、HBoV、HCoV および EV68 などの svARIs への関与を明らかにした。特に、RSV、HMPV、HPIV などの感染は臨床的に重症化傾向を示す。
2. 上記 svARIs ウイルスについて、詳細な疫学、分子遺伝学解析等を行い、それぞれのウイルスの代表株について株の保存および GenBank

への遺伝情報登録等を実施し、研究資産活用を期した。

3. RSV と HRV 感染に起因する病態、とくに感染喘息への関与を臨床学、臨床ウイルス学および分子生物学的に精査検討し、小児科領域の ARIs 重症化基準を策定、公開した。
4. 施設内の svARIs ウイルス流行の原因ウイルスを診断し、治療指針、感染拡大防止対策の一助とした。
5. 地方衛生研究所における svARIs ウイルスサーベイランスに係る不断の側面的技術協力を行った。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Itagaki T, Katsushima N, Matsuzaki Y, Hongo S, Noda M, Kimura H, Ahiko T: Endemicity of human metapneumovirus sub genogroups A2 and B2 in Yamagata, Japan, between 2004 and 2009. *Microbiol.Immunol.*54:634-638,2010.
 - 2) Itagaki T, Abiko C, Ikeda T, Aoki Y, Seto J, Mizuta K, Ahiko T, Tsukagoshi H, Nagano M, Noda M, Mizutani T, Kimura H: Sequence and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus from children with exudative tonsillitis in Yamagata, Japan. *Scand.J.Infect.Dis.* 42:950-952,2010
 - 3) Goto-Sugai K, Tsukagoshi H, Mizuta K, Matsuda S, Noda M, Sugai T, Saito Y, Okabe N, Tashiro M, Kozawa K, Tanaka R, Morita Y, Nishina A,

- Kimura H: Genotyping and phylogenetic analyses of major genes in respiratory syncytial virus isolated from infants with bronchiolitis. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 63, 393-400, 2010
- 4) Nakamura, M, Taira K, Tsukagoshi H, Itokazu K, Nidaira M, Okano S, Kudaka J, Noda M, Takeda M, Kimura H: Detection of various respiratory viruses in patients with influenza-like illness before and after emergence of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in Okinawa. *Jpn J Infect Dis*, 64, 87-89, 2011
 - 5) Hasegawa S, Hirano R, Hashimoto K, Haneda Y, Shirabe K, Ichiyama T: Characteristics of pandemic H1N1 influenza viral infection: Pandemic H1N1 influenza reveals 'occult' asthma of childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*, 22, e119-e123, 2011
 - 6) Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Shirabe K, Fukano R, Ichiyama T: Serum and cerebrospinal fluid cytokine profile of patients with 2009 pandemic H1N1 influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine*, 54, 167-172, 2011
 - 7) Omura T, Iizuka S, Tabara K, Tsukagoshi H, Mizuta K, Matsuda S, Noda M, Kimura H: Genetic analysis of *F* gene of human metapneumovirus (HMPV) detected during an outbreak in an old-age home in Shimane Japan, in 2009. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64(1), 85-87, 2011
 - 8) Itagaki T, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Mizuta K, Noda M, Kimura H, Matsuzaki Y: Saffold cardiovirus infection in children associated with respiratory disease and its similarity to coxsackie virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30, 680-683, 2011
 - 9) Tsukagoshi H, Mizuta K, Abiko C, Itagaki T, Yoshizumi M, Kobayashi M, Kuroda M, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H: The impact of saffold cardiovirus (SAFV) in patients with acute respiratory infection in Yamagata, Japan. *Scand. J. Infect. Dis.* 43, 669-71, 2011
 - 10) Ikeda T, Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Matsuzaki Y, Fuji N, Imamura T, Oshitani H, Noda M, Kimura H, Ahiko T: Acute respiratory infections due to enterovirus 68, in Yamagata, Japan between 2005 and 2010. *Microbiol. Immunol. Microbiol Immunol*, 56, 139-143, 2012
 - 11) Mizuta K, Saitoh M, Kobayashi M, Tsukagoshi H, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Katsushima N, Itagaki T, Noda M, Kozawa K, Ahiko T, Kimura H: Detailed genetic analysis of hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein gene in human parainfluenza virus type 1 isolates from patients with acute respiratory infection between 2002 and 2009 in Yamagata prefecture, Japan. *Virology J.* 8, 533, 2011
 - 12) 板垣 勉、松崎葉子：ヒトメタニューモウイルス感染症の臨床経過とウイルス排泄期間の検討、*日本小児科学会雑誌*、115(4)、782-787、2011
 - 13) Fujitsuka A, Tsukagoshi H, Arakawa M, Sugai-Goto K, Ryo A, Okayama Y, Mizuta K, Nishina A, Yoshizumi M, Kaburagi Y, Noda M, Tashiro M, Okabe N, Mori M, Yokota S, Kimura H : A molecular epidemiological study of respiratory viruses detected in Japanese children with acute wheezing illness. *BMC Infect Dis*, 11, 168, 2011
 - 14) Hasegawa S, Hirano R, Okamoto-Nakagawa R, Ichiyama T, Shirabe K, Ichiyama T: Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: Virus-induced asthma in Japanese children. *Allergy*, 2011 Dec; 66(12):1618-20. Doi: 10.1111/j.1398-9995. 2011.02725.x. Epub 2011

Sep 29

- 15) Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H: Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J. Med. Microbiol.* 2011 Oct 20.
- 16) Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M: Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol Int.* 35(5), 467-74, 2011
- 17) Nakamura M, Taira K, Tsukagoshi H, Itokazu K, Nidaira M, Okano S, Kudaka J, Noda M, Takeda M, Kimura H: Detection of various respiratory viruses in patients with influenza-like illness before and after emergence of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus in Okinawa. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64, 87-89, 2011
- 18) Omura T, Iizuka S, Tabara K, Tsukagoshi H, Mizuta K, Matsuda S, Noda M and Kimura H. Genetic analysis of *F* gene of human metapneumovirus (HMPV) detected during an outbreak in an old-age home in Shimane Japan, in 2009: *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64(1), 85-87, 2011
- 19) Kon M, Watanabe K, Tazawa T, Watanabe K, Tamura T, Tsukagoshi H, Noda M, Kimura H, Mizuta K: Detection of Human Coronavirus NL63 and OC43 in Children with Acute Respiratory Infections in Niigata, Japan, between 2010 and 2011, *Jpn. J. Infect. Dis.*, 65, 270-272, 2012
- 20) 松田俊二、小村珠喜、塚越博之、野田雅博、木村博一：重症心身障害児(者)病棟におけるヒト・メタニューモウイルス感染症の流行、*感染症学雑誌*、86(2)、109-114、2012
- 21) 昆美也子、渡部 香、田澤 崇、広川智香、渡邊香奈子：新潟県における新型インフルエンザ流行期とその前後の呼吸器ウイルス検出状況、*医学検査*、61(3)、548-554、2012
- 22) 横井 一、田中俊光、水村綾乃、北橋智子：Real-time RT-PCR 法によるRS ウイルス遺伝子の検出とサブグループ型別、*感染症学雑誌*、86(5)、569-576、2012
- 23) 吉岡政純、石川和弘、池田雄史、清水恒広、野田雅博、木村博一：小児における呼吸器感染症から検出されたヒトメタニューモウイルスに関する分子疫学および臨床医学的検討、*感染症学雑誌*、86(6)、755-762、2012
- 24) 菅井和子、野田雅博、木村博一：感染症迅速診断キットの有用性と限界 2.RS ウイルス、*小児科*、53(4)、417-422、2012
- 25) 宮地裕美子、菅井和子：ウイルス感染と喘鳴臨床症状への影響、*臨床免疫・アレルギー科*、58(4)、419-424、2012
- 26) 菅井和子：食物アレルギーとワクチン接種、*小児内科*、44(12)、2107-2110、2012
- 27) Nakamura M, Hirano E, Ishiguro F, Mizuta K, Noda M, Tanaka R, Tsukagoshi H, Kimura H : Molecular epidemiology of human metapneumovirus from 2005 to 2011 in Fukui, Japan, *Jpn. J. Infect. Dis.*, 66, 87-89, 2013
- 28) Abiko C, Mizuta K, Aoki Y, Ikeda T, Itagaki T, Noda M, Kimura H, Ahiko T: An outbreak of Children with Acute Respiratory Infections during the Parainfluenza Virus Type 4 Infections among 2011-2012 Winter Season in Yamagata, Japan, *Jpn. J. Infect. Dis.*, 66, 76-78, 2013
- 29) Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, Ikeda T, Matsuzaki

Y, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Noda M, Kimura H, Ahiko T: Seasonal patterns of respiratory syncytial virus, influenza A, human metapneumovirus, and, para-influenza type 3 infections based on virus isolation between 2004 and 2011 in Yamagata, Japan. *Jpn.J.Infect.Dis.* (in press)

30) Matsuda S, Nakamura M, Hirano E, Kiyota N, Omura T, Suzuki Yumi, Noda M, Kimura H: Prevalence of Human Metapneumovirus Infection in Hospital Wards Housing Patients with Severe Motor and Intellectual Disabilities, *Jpn J Infect Dis.* (received)

2. 学会発表

- 1) 水田克巳、池田辰也、青木洋子、安孫子千恵子、板垣勉、勝島史夫、勝島由利子、阿彦忠之: 新型インフルエンザによる呼吸器ウイルス流行への Interference について、第 64 回日本細菌学会東北支部総会、2010 年 8 月、仙台市
- 2) 板垣勉、池田辰也、安孫子千恵子、水田克巳、松寄葉子、塚越博之、野田雅博、木村博一: Saffold cardiovirus 感染症と診断された 5 例、第 20 回日本外来小児科学会年次集会、2010 年 8 月、福岡市
- 3) 水田克巳: 感染症臨床の現場と地衛研との連携-臨床検体からのウイルス分離にもとづいた疫学研究-、第 59 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、2010 年 10 月、東京都
- 4) 本井宏尚、菅井和子、藤塚麻子、小林慈典、木村博一、野田雅博: 下気道感染症罹患児におけるウイルス検出状況と臨床像. 第 59 回

日本感染症学会東日本地方学術集会、2010 年 10 月、東京

- 5) 松田俊二、小村珠喜、野田雅博: 重症心身障害児(者)病棟における呼吸器感染症の流行について 第 80 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、2010 年 11 月、松山市
- 6) 板垣勉、松寄葉子: 1 歳未満児のヒトメタニューモウイルス(hMPV)感染症、第 42 回日本小児感染症学会総会・学術集会、2010 年 11 月、仙台市
- 7) 水田克巳、松寄葉子、本郷誠治、勝島矩子、野田雅博、木村博一: 小児の急性気道感染症におけるヒトメタニューモウイルスの疫学、第 52 回臨床ウイルス学会、2011 年 6 月、津市
- 8) 水田克巳: シンポジウム 3 「市中ウイルス感染症と実験室診断」 ”ウイルス分離を未来の患者のために”、第 52 回臨床ウイルス学会、2011 年 6 月、津市
- 9) 板垣勉: 鼻咽腔 Saffold cardiovirus が検出された小児の臨床症状、日本小児科学会、2011 年 8 月、東京都
- 10) 松田俊二: 重症心身障害児(者)病棟における感染症の流行、第 32 回国立病院臨床検査技師協会四国支部学会、2011 年 8 月、松山市
- 11) 菅井和子: 乳幼児の喘鳴性疾患における呼吸器ウイルス感染: 第 8 回横浜小児先端医療セミナー、2011 年 9 月、横浜市
- 12) 宮地裕美子、菅井和子: 乳幼児 RS ウイルス感染症入院例における退院後の喘鳴に関する

- る検討、第 48 回小児アレルギー学会、2011 年 10 月、福岡市
- 13) Fujitsuka A, Sugai K, Arakawa M, Mori M, Noda M, Kimura H : Effects of respiratory viral infections on the lower respiratory tracts of children, especially asthmatic children European Respiratory Society Annual Congress, Sep, 2011, Amsterdam
- 14) 塚越博之、藤塚麻子、菅井和子、森雅亮、横田俊平、野田雅博、木村博一：喘鳴を呈する急性下気道感染児から検出された呼吸器ウイルスの疫学的解析、第 60 回日本感染症学会東日本地方会、2011 年 10 月、山形市
- 15) 板垣勉、塚越博之、野田雅博、木村一博、松寄葉子：2008 年に鼻咽腔から検出された Saffold cardiovirus の 9 例—気道感染症としての SAFV— 日本感染症学会東日本地方会学術集会、2011 年 10 月、山形市
- 16) 田中俊光、横井 一、野田雅博、木村博一：千葉市における小児下気道炎患者から検出された呼吸器ウイルスの分子疫学、第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、2011 年 10 月、山形市
- 17) 松田俊二、小村珠喜、野田雅博：重症心身障害児(者)病棟における感染症流行と病原体検索について、第 65 回国立病院総合医学会、2011 年 10 月、岡山市
- 18) 菅井和子、藤塚麻子、高増哲也、塚越博之、岡山吉道、吉原重美、野田雅博、横田俊平、木村博一：ウイルス感染の喘息に及ぼす臨床的影響、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム、2011 年 11 月、東京都
- 19) 藤塚麻子、菅井和子、塩谷裕美、小林慈典、鏑木陽一、森雅亮：呼吸器ウイルスによる下気道感染児の喘息児への影響、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2011 年 11 月、東京都
- 20) 木村博一、野田雅博、塚越博之、菅井和子、田代真人、小澤邦壽、岡部信彦：呼吸器ウイルス-特に喘息関連ウイルス(RSV)の基礎と最新の分子疫学-、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム、2011 年 11 月、東京都
- 21) 木村博一、塚越博之、野田雅博、岡山吉道、菅井和子、小澤邦壽、梁明秀、田代真人、水田克巳、岡部信彦：呼吸器ウイルス-特に喘息関連ウイルスの基礎、分子疫学および感染細胞のサイトカイン産生、第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会教育講演、2011 年 11 月、東京都
- 22) 藤塚麻子、菅井和子、塩谷裕美、小林慈典、鏑木陽一、森雅亮：呼吸器ウイルスによる下気道感染時の喘息児への影響：第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月、東京都
- 23) 吉田綾子、筒井理華、小林美保、塚越博之、清田直子、西村浩一、平野映子、野田雅博、岡部信彦、木村博一：2009/2010 シーズンに国内で検出された RS ウイル G 遺伝子の分子疫学、第 86 回日本感染症学会学術講演、2012

年4月、長崎市

- 24) 宮地裕美子、菅井和子、船曳哲典:乳幼児RSウイルス感染症児の入院時の喘鳴有無による予後の検討、第24回日本アレルギー学会春季臨床大会、2012年5月、大阪市
- 25) 仁平 稔、水田克巳、野田雅博、木村博一: 亜熱帯気候に属する沖縄県におけるヒトメタニューモウイルスの疫学、第53回臨床ウイルス学会、2012年6月、豊中市
- 26) 清田直子、西村浩一、水田克巳、野田雅博、木村博一:熊本県におけるヒトライノウイルスとRSウイルスの分子疫学、第53回臨床ウイルス学会、2012年6月、豊中市
- 27) 水田克巳、野田雅博、木村博一:パレコーウイルス3型による成人の筋痛症の流行、第53回臨床ウイルス学会、2012年6月、豊中市
- 28) 吉岡政純、近野真由美、水田克巳、野田雅博、木村博一:小児外来における重症呼吸器感染症からのヒトメタニューモウイルス(HMPV)の検出・分離と臨床的および疫学的検討。第53回臨床ウイルス学会、2012年6月、豊中市
- 29) Murata M, Sugai K, Kobayashi M, Suzuki T, Kobayashi Y, Kaburagi Y, Noda M, Kimura H: Identification of respiratory viruses in asthmatic Japanese children with recurrent wheezing, Asia

Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology 2012 (joint congress of 16thTaiwan Academy of Pediatric Allergy Asthma Immunology& 34thThe Chinese Society of Immunology, 19- 21, Oct.2012,Taipei

- 30) 清田直子、小林美保、塚越博之、西村浩一、原田誠也、野田雅博、木村博一: 本邦におけるヒトライノウイルスCの分子疫学、第82回日本感染症学会中日本・西日本合同地方会学術集会、2012年11月、長崎市
- 4) Matsuda S, Noda M: Prevelence of human metapneumovirus-infection in hospital wards comprising patients with severe motor and intellectual disabilities. international meeting on emerging diseases and surveillance, 16_17, Feb. 2013, Vienna, Austria

3. 著書

- 1) 木村博一、菅井和子、水田克巳、野田雅博ほか: ウイルス感染症の検査・診断スタンダード、第I部・臨床編、第2部・検査診断編(共著)、編集田代真人、牛島廣治、羊土社、2011年

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

感染症発生動向調査を基盤とした重症呼吸器ウイルス感染症の実態調査および
重症度の定義に関する研究

研究代表者

木村 博一 国立感染症研究所

分担研究者

小澤 邦壽 群馬県衛生環境研究所

研究協力者

石岡 大成 吉住 正和 塚越 博之 群馬県衛生環境研究所

倉井 大輔 皿谷 健 石井 晴之 杏林大学医学部第一内科

宮地裕美子 菅井 和子 独立行政法人国立病院機構横浜医療センター小児科

研究要旨

RS ウイルス (RSV)やインフルエンザウイルス (InfV)などの呼吸器ウイルスは、気管支喘息の発症・増悪や肺炎などの重症呼吸器感染症 (svARI)に関与することが知られている。しかし、本邦における svARI の実態は不明であるとともに市中肺炎以外の疾患の重症度の明確な定義がない。そこで、全国 77 カ所の地方衛生研究所等に、アンケート調査を行い、感染症発生動向調査 (病原体サーベイランス)に基づく svARI の実態を明らかにするとともに、小児科および成人における症例と臨床像を比較し重症度を評価し、ウイルス検出とあわせた臨床的な重症度の定義に関する研究を行った。まず、全国衛生研究所のアンケート調査の結果、ARI から検出されているウイルスでは InfV が最も多く RSV が次いで多く検出されていた。臨床診断名では、気管支炎が最も多く、次いで肺炎が多かった。診断名ごとのウイルス検出状況では、気管支炎では InfV が多かったが、肺炎、細気管支炎では RSV が多く検出されていた。また、臨床的な市中肺炎以外の呼吸器感染症の重症度の指標として、小児科領域では多呼吸、喘鳴、陥没呼吸、酸素需要および哺乳障害の 5 項目、成人領域においては、入院後の昇圧剤・人工呼吸器使用と ADL を含む予後、臨床的に有用であることが示唆された。この指標を用いた場合、小児科領域では、中等症に分類した群においてウイルス検出率が 70%を越え、軽症と比較し有意差を認めた。検出ウイルスではライノ

ウイルス (HRV)やRSVが多かった。成人では検出ウイルスとしてはHRV、RSV、HPIVが上位を占め、HRVとRSVの混合感染も見つかった。慢性呼吸器疾患(気管支喘息、COPD)の急性増悪に多くウイルスが検出されており、RSVなどの病原微生物検出情報への報告数はInfVに比べて少ないが重症呼吸器感染症においては、深く関与していることが明らかとなった。以上のことから、今後本研究で示唆された指標を用いた本邦におけるsvARIに関する詳細な研究が必要であると思われた。

A. 研究目的

RSウイルス(RSV)やインフルエンザウイルス(InfV)などの呼吸器ウイルスは、気管支喘息の発症・増悪や肺炎などの重症呼吸器感染症(svARI)に関与することが知られている。特に、乳児では、RSVやヒトメタニューモウイルス(HMPV)による感染は重症化しやすい傾向にあるとされている¹⁾。本邦においては、数百万人の喘息患者が存在し、さらに本疾患によって年間4,000人もの死者が発生するといわれ、これらにはRSVやHMPVが密接に関与していることも示唆されている²⁾。一方、地方衛生研究所(地研)等では感染症発生動向調査(病原体サーベイランス)に基づき、5類感染症であるRSVやInfVなどの検査診断を行っているが、svARIの感染症発生動向調査における検査状況などの実態はほとんど明らかになっていない。

また、現在、市中肺炎においては、重症度の指標があるが、他の呼吸器感染症の重症度の明瞭な指標は定められていない。また、呼吸器ウイルス感染症は一部の原因ウイルス(インフルエンザウイルスやRSVなど)を除き、ベッドサイドでの病原診断は困難である。したがって、市中肺炎を除く、小児科および成人における重症呼吸器ウイルス

感染症実態および原因ウイルスには不明な点が多い。そこで、本研究では、地研における感染症発生動向調査に基づくsvARIの実態を解明するとともに、国立病院・大学病院で加療した呼吸器ウイルス感染症患者を主体とした重症度の臨床的な指標化および原因ウイルスの究明を行った。

B. 研究方法

1. svARIの実態調査

地方衛生研究所全国協議会のネットワークを活用し、全国77カ所の地研等を対象としたsvARIに関するアンケート調査を実施した。本調査では、呼吸器内科および小児科専門医の助言を受け、重症呼吸器感染症を、①気管支炎、②細気管支炎、③クループ様疾患、④気管支喘息、⑤肺炎、⑥喉頭炎、⑦気管支肺炎、⑧38℃以上の発熱+下気道炎の8種類に分類し、感染症発生動向調査(病原体サーベイランス)の結果を基に、臨床症状(発熱や下気道炎など)、検出方法(ウイルス分離やPCRなど)、検出結果(RSV、InfV、不検出など)、さらに集団発生などの情報について調査を行った。なお、本研究においては、倫理面への配慮として感染症発生動向調査事業に基づく検体情報を扱っており、個人情報の保護に十分配慮して行った。

2. 小児科および成人における臨床的な重症度の定義化

小児科では、2010年1月～2012年5月までに気道感染のため受診もしくは入院した児242例より口頭により保護者から同意を得て鼻腔分泌物を採取した。明らかな細菌性肺炎は除外した。成人では、2012年8月1日から10月30日に杏林大学医学部付属病院を受診し、咳嗽・痰・発熱などの呼吸器感染症状を有した同意の得られた18歳以上の入院症例を対象とした。鼻汁検体採取に際してのスワブは、Advanced flocced swabs (Copan innovation, Italy)を用い、ウイルス保存輸送液は、既成のUniversal Transport Medium (UTM: Copan innovation, Italy)を用いた。採取した保存液は-80°Cにて保存し、(RT)-PCR法によりウイルス検索を行った。RSV、HMPV、human rhinovirus (HRV)、human enterovirus (HEV)、human parainfluenza virus (HPIV)、human bocavirus (HBoV)、adenovirus (AdV)の検出状況を調査すると共に、各症例の臨床像から重症度を評価し、入院適応を判断する上での臨床的定義の検討を行った。

小児科における重症度は呼吸症状のうち、多呼吸、喘鳴、陥没呼吸、酸素需要、哺乳障害の5項目について有無について調査し、満たす項目別に重症度を設定した。0-1項目は軽症、2-3項目は中等症、4-5項目は重症とした。呼吸数に関してはAHAガイドラインに準拠し、1歳未満は呼吸数60回/分 \leq 、1歳以上3歳未満は呼吸数40回/分 \leq 、4歳以上、13歳未満は呼吸数30回/分 \leq 、13歳以上は呼吸数20回/分 \leq を多呼吸と定義した。成人で

は、肺炎やChronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)の急性増悪、喘息発作、重症例(治療)、予後不良例、臨床的改善ADLの自立などについて評価を行った。

C. 研究結果

77地研等のうち、svARIの検査診断を行わない10施設を含む69施設から回答が得られた(回答率89.6%)。アンケート調査の結果、得られた2007年度および2008年度における総検体数は、それぞれ2,481と2,319検体であった。

また、一つの地方衛生研究所等で検査されたsvARI由来の検体は、1施設あたり平均で2007年度では36.0検体(最大222検体、最小0検体)、2008年度では33.6検体(最大211検体、最小0検体)であり、検体数には施設間で大きなばらつきがあった。2007年度、2008年度ともに、最も多く検出されたウイルスは、InfV(11.4%)であり、次いで、RSV(8.6%)が多く検出されていた(図1)。その他にもHMPV、HRVやHEVが検出されていた。また、全体の63.6%の検体では、病原体(ウイルス)が検出されておらず、原因が不明となっている検体が数多く存在することも明らかとなった(図1)。

臨床診断名では、2007年度、2008年度ともに、気管支炎(51.8%)が最も多く、次いで肺炎(30.9%)が多かった(図2)。臨床診断名においては、冬期において気管支炎が増加する傾向が見られたが、診断名による季節の変動は見られなかった。気管支炎、細気管支炎、肺炎について、検出されたウイルスを比較したところ、気管支炎ではInfVが多

かったが、肺炎および細気管支炎ではRSVが最も多かった(表1)。

小児科において、対象242例中、157例(64.9%)からウイルスが検出された。HRV65例(26.6%)、RSV41例(16.9%)、HPIV10例(4.1%)、RSV+HRV9例(3.7%)、HEV7例(2.9%)、HMPV5例(2.1%)、Adv4例(1.7%)、HRV+Adv4例(1.7%)、HBoV3例(1.2%)、検出なし86例(35.5%)であった。小児科において定義した重症度分類において、軽症は112例(46.3%)、中等症86例(35.5%)、重症44例(18.2%)であった(表2)。それぞれの重症度におけるウイルス検出率は、軽症54.5%、中等症73.3%、重症75.0%であった。軽症と中等症、軽症と重症では有意差を認め、中等症と重症には有意差を認めなかった。検出されたウイルスの種類と頻度を臨床的重症度別に図3に示す。重症度分類における入院率は軽症32.1%、中等症89.5%、重症97.7%であり、軽症と中等症、軽症と重症において有意差を認め、中等症と重症には有意差を認めなかった。

成人では、研究期間中に検体採取をした症例は39例であり、肺炎が15例で最も多く、COPD急性増悪と気管支喘息が6例ずつと次いで多かった。呼吸器ウイルスが検出されたのは、全症例の15%(6/39例)で、その内訳はRSV3例、HRV2例、HMPV1例であった。その6例の基礎疾患はCOPD急性増悪2例と喘息4例であった(表3, 4)。肺炎症例は15例あったが、呼吸器ウイルスの検出は認めなかった。

D. 考察

本研究の結果から、全国の地方衛生研究所等において、年間2,000件以上のsvARIの検体が検査されている。しかし、本邦におけるsvARI患者数は、推定で100万人以上存在することを考慮すると、本疾患においては調査期間中においては、十分な病原体サーベイランスが行われていないと考えられた。

小児科における重症度分類において、中等症では、入院率が90%と高く、軽症と比較し有意差を認めた。初診時での臨床症状による評価により入院予測が可能であると考えられた。成人では、呼吸器ウイルス感染が全身状態(ADLの低下や基礎疾患の増悪)への影響、また人工呼吸器や昇圧剤を必要とする重症例に潜在的に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

感染症発生動向調査に基づきsvARIの実態を把握する研究を行った結果、最も多く検出されたウイルスはInfVとRSVであった。特にRSVはsvARIに深く関与しており、さらに詳細な調査が必要である。また、半数以上の検体からは起因ウイルスが検出されなかった。一方、小児科および成人において、svARIとRSVやHRVなどのウイルス感染症が密接に関係していることも明らかとなった。今後、有効なsvARIのサーベイランスを実施するには、病原体サーベイランスの義務化とともに各地研等の検査設備や検査体制の整備が必要である。さらに、今後も継続してsvARIの臨床像と検出ウ

イルスを比較していくことも重要である。

F. 参考文献

1. Yorita KL, Holman RC, Steiner CA, Effler PV, Miyamura J, Forbes S, Anderson LJ, Balaraman V. Severe bronchiolitis and respiratory syncytial virus among young children in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(12):1081-8.
2. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010; 376(9743):826-34.

G. 研究発表

論文発表

1. Kobayashi M, Tsukagoshi H, Ishioka T, Mizuta K, Noda M, Morita Y, Ryo A, Kozawa K, Kimura H. Seroepidemiology of Saffold coronavirus (SAFV) genotype 3 in Japan. *J Infect*. 2013; 66(2):191-3.
2. Seki E, Yoshizumi M, Tanaka R, Ryo A, Ishioka T, Tsukagoshi H, Kozawa K, Okayama Y, Goya T, Kimura H. Relationships between cytokine profiles, signaling pathways (Akt, p38 MAPK, ERK1/2, and I κ B- α), and pharmacological effects of fluticasone propionate in respiratory syncytial virus-infected human fetal lung fibroblasts. *Cell Biol Int*. (in press).
3. Kato M, Ishioka T, Kita H, Kozawa K, Hayashi Y, Kimura H. (2012) Eosinophil granular proteins damage bronchial epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol*. 158(1):11-18.
4. Yoshida A, Kiyota N, Kobayashi M, Nishimura K, Tsutsui R, Tsukagoshi H, Hirano E, Yamamoto N, Ryo A, Saitoh M, Harada S, Inoue O, Kozawa K, Tanaka R, Noda M, Okabe N, Tashiro M, Mizuta K, Kimura H. (2012) Molecular epidemiology of attachment glycoprotein (G) gene in respiratory syncytial virus in children with acute respiratory infection in Japan in 2009/2010. *J Med Microbiol*. 61:820-829.
5. Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. (2012) Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol*. 61(Pt 3):410-419.
6. Mizuta K, Saitoh M, Kobayashi M, Tsukagoshi H, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Katsushima N, Itagaki T, Noda M, Kozawa K, Ahiko T, Kimura H. Detailed genetic analysis of hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein gene in human parainfluenza virus type 1 isolates from patients with acute respiratory infection between 2002 and 2009 in Yamagata prefecture, Japan. *Virology*; 2011; 8: 533.
7. Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. *J Med Microbiol*. 2011; 61(Pt 3):410-9.
8. Nishina A, Kimura H, Kozawa K, Sommen G, Nakamura T, Heimgartner H, Koketsu M, Furukawa S. A superoxide anion-scavenger, 1,3-selenazolidin-4-one suppresses serum deprivation-induced apoptosis in PC12 cells by activating MAP kinase. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011; 257(3):388-95.
9. Nishina A, Kimura H, Kozawa K, Sommen G, Favero F, Heimgartner H, Koketsu M, Furukawa S. 3,3-(2,6-Dimethylphenyl)-2-Selenoxo-1,3-Thiazoli

- din-4-One suppresses hydrogen peroxide-induced cytotoxicity on PC12 cells via activation of MAPK. *Int J Toxicol.* 2011; 30(6):690-9.
10. Tsukagoshi H, Mizuta K, Abiko C, Itagaki T, Yoshizumi M, Kobayashi M, Kuroda M, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H. The impact of Saffold cardiovirus in patients with acute respiratory infections in Yamagata, Japan. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43(8):669-71.
 11. Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol Int.* 2011; 35(5):467-74.
 12. Yoshizumi M, Kimura H, Okayama Y, Nishina A, Noda M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Kurabayashi M. Relationships between cytokine profiles and signaling pathways in parainfluenza virus-infected lung fibroblasts. *Front in Virol* 2010;1:124.
 13. Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol Int.* 2011; 35(5):467-74.
 14. Tsukagoshi H, Masuda Y, Mizutani T, Mizuta K, Saitoh M, Morita Y, Nishina A, Kozawa K, Noda M, Ryo A, Kimura H. Sequencing and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus (SAFV) genotype 3 isolates from children with upper respiratory infection in Gunma, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2010; 63(5):378-80.
 15. Itagaki T, Abiko C, Ikeda T, Aoki Y, Seto J, Mizuta K, Ahiko T, Tsukagoshi H, Nagano M, Noda M, Mizutani T, Kimura H. Sequence and phylogenetic analyses of Saffold cardiovirus from children with exudative tonsillitis in Yamagata, Japan. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42(11-12):950-2.
 16. Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Kimura H. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22(1 Pt 2):e87-94.
- H. 知的財産の出願・登録状況**
なし。
- I. その他**
謝辞
アンケート調査にご協力いただきました地方衛生研究所等の担当者の先生方に感謝いたします。

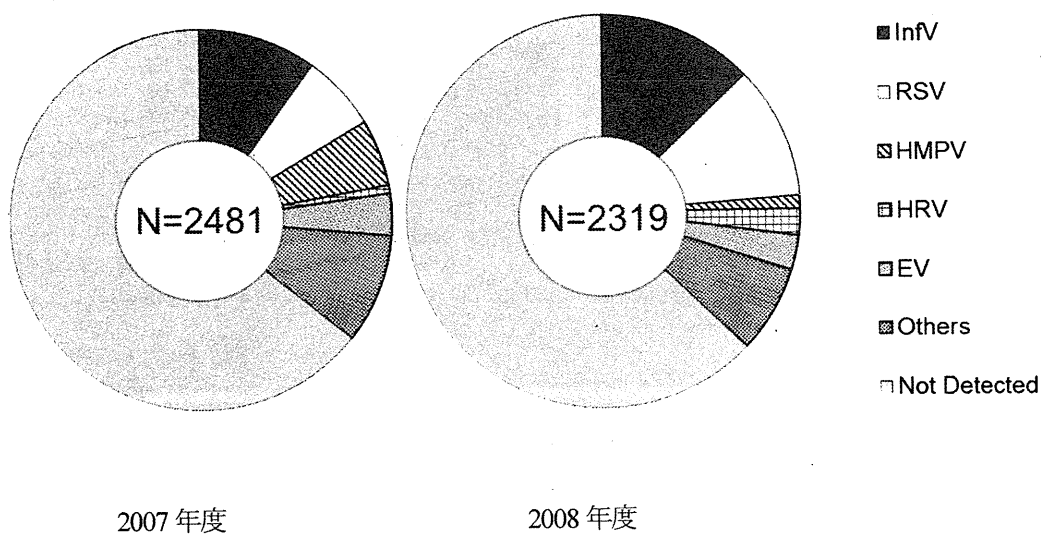


図1 重症呼吸器感染症におけるウイルス検出状況

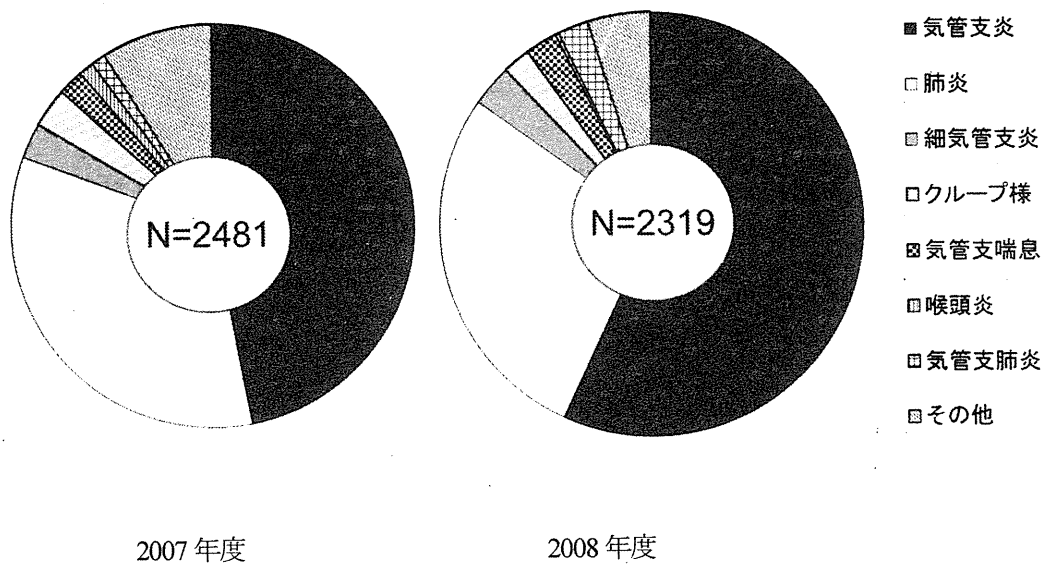
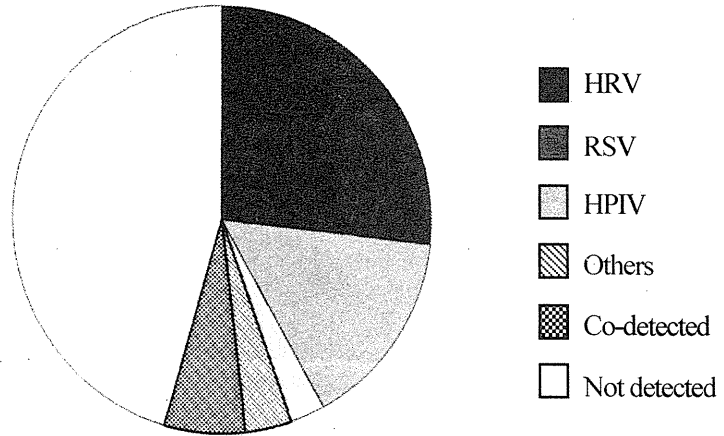
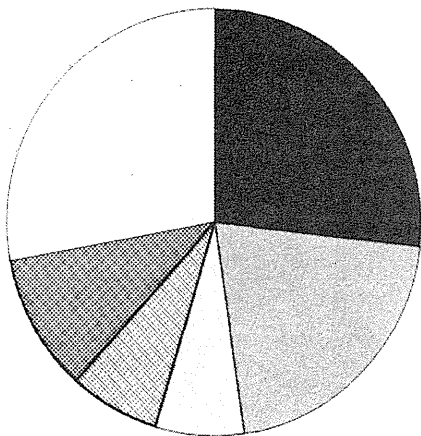


図2 重症呼吸器感染症の臨床診断名による分類

(A) 軽症群



(B) 中等症群



(C) 重症群

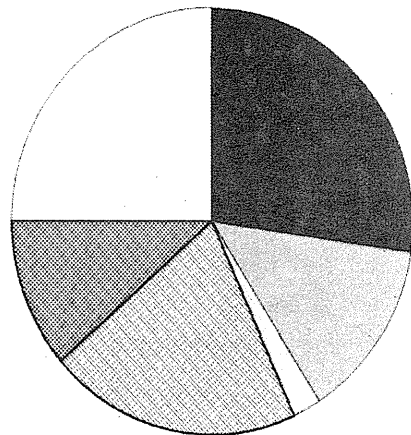


図3 小児科における呼吸器症状重症度別検出ウイルス