

## E 型肝炎病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

- 1) E 型肝炎は E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) によって引き起こされる急性肝炎である。A 型肝炎ウイルスと同じく経口伝播型であり、臨床症状も A 型肝炎と類似している。
- 2) ヒトに感染する HEV は現在までに 4 つの遺伝子型に分類されているが、遺伝子型によって感染様式がやや異なり、1、2 型の宿主はヒトのみであるのに対し、3、4 型はヒトをはじめ、ブタ、イノシシ、シカ、マングースなどの動物にも感染する。ブタやイノシシ由来の HEV はヒトにも感染するため、近年では E 型肝炎は人獣共通感染症として認識されている。

2. 検体：遺伝子検査の場合は糞便が最も望ましい。急性期には血液（血清、血漿）からも検出可能  
抗体検査の場合は血清、血漿が用いられる。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：検査対象ウイルスは E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, HEV) である。

### 1) 電子顕微鏡を利用するウイルス粒子の検出

電子顕微鏡を利用したネガティブ染色法と免疫電子顕微鏡法が急性期の患者糞便からウイルス粒子を検出するために使用できる。しかし、糞便へのウイルス排泄量は少なく、またその期間も短いため、検出感度は満足できるものではなく、一般的な臨床検査法として用いることは難しい。

### 2) RT-PCR による HEV 遺伝子検出

各遺伝子型間でよく保存される領域の塩基配列に基づいて共通のプライマーを設計し、これを用いた RT-PCR による遺伝子増幅が可能になっている。使われるプライマー、増幅領域は各研究グループ間で異なっているが、よく使われる領域は ORF1 の N 末端付近の約 500 塩基、および ORF2 の中間部分の約 500 塩基である。通常、血清と糞便が検査材料として使われる。サンプルの採集時期によって、RNA の検出率は異なるが、ヒトでは発症前後の 2 週間で高い。増幅される領域の塩基配列を系統解析することによって遺伝子型の同定が可能であるので、ウイルスの感染源を推測する上で手がかりにもなる。

### 3) ELISA による IgM、IgG および IgA 抗体検出

RNA の検出と比べ、抗体検出はサンプルの保存条件等の影響が少ない。操作も簡単であり、大量のサンプルを同時に取り扱うこともできる。HEV のキャプシド蛋白を組換え蛋白として発現させたものを抗原として、血清中に誘導される HEV 特異的 IgM、IgA および IgG 抗体を容易に、迅速、かつ高感度検出することができ、E 型肝炎の臨床診断や感染状況の調査などに非常に有用である。最近国内では抗 HEV IgA を検出する検査キット（イムニス® IgA anti-HEV EIA、株式会社特殊免疫研究所）が市販されており、臨床現場での原因特定に有用である。ただし、IgA 抗体だけでは急性 E 型肝炎と診断できないので、遺伝子検査の確認が必要である。検出感度は RT-PCR には及ばないが、操作が簡単なので大量検体を検査する場合、利用価値は高い。

### 4) ウェスタンブロット による IgM および IgG 抗体検出

MIKROGEN 社より recomBlot HEV IgG/IgM が市販されており、4 種類の HEV 特異抗原が塗布されたストリップを血清と反応させ、バンドの出現を確認することで簡便にヒト IgM および IgG 抗体を測定することができる。

#### 4. 病原体の保存：

原因ウイルスは流行状況の把握や疫学的解析に重要であり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。比較的安定なウイルスであるが、可能であれば-20℃以下で保存することが望ましい。

##### 【文献・ホームページ】

・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：E型肝炎

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-01.html>

・国立感染症研究所・ウイルス第二部

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>

・国立感染症研究所・感染症疫学センター

E型肝炎 2005年～2013年

<http://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/792-infectious-diseases/disease-based/a/hepatitis/hepatitis-e/idsc/iasr-topic/4266-tpc407-j.html>

## A 型肝炎病原体サーベイランスの意義

1. 意義：1 A 型肝炎は A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) によって引き起こされる急性肝炎である。E 型肝炎ウイルスと同じく経口伝播型である。感染者の糞便中に排泄されたウイルスが経口摂取されることで感染が広がる。

1) HAV の血清型は 1 種類で、遺伝子型により 6 つ (I~VI 型) に分類される。ヒトから検出されるのは遺伝子型 I~III 型で、それぞれが A と B のサブグループに分けられる。

2) 全世界では、毎年 140 万人の患者が発生していると推計されている。日本を含む先進諸国では、上下水道等、衛生環境整備に伴い、A 型肝炎の大規模な集団発生は稀になった。しかし、我が国では依然年間 100 例以上の患者が報告されており、ときに患者数増加の年が見られる。

2. 検体： 遺伝子検査の場合は糞便が最も望ましい。急性期には血液（血清、血漿）からも検出可能  
抗体検査の場合は血清、血漿が用いられる。

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：検査対象ウイルスは A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) である。

### 1) 細胞培養によるウイルス分離

発症ごく初期の患者糞便中には ELISA で測定可能な量 (1ml 当たり  $10^8$  粒子以上) の HAV が含まれることもあるが、細胞培養によるウイルス分離には長期間が必要なため、診断目的には適さない。

### 2) RT-PCR による HEV 遺伝子検出

各遺伝子型間でよく保存される領域の塩基配列に基づいて共通のプライマーを設計し、これを用いた RT-PCR による遺伝子増幅が可能になっている。食安監発 1201 第 1 号「A 型肝炎ウイルスの検出法について」（平成 21 年 12 月 1 日）では、構造/非構造ジャンクション領域 (VP1-2A-2B) の約 300 塩基の RT-PCR が推奨されている。通常、血清と糞便が検査材料として使われる。サンプルの採集時期によって、RNA の検出率は異なるが、ヒトでは発症前後の 2 週間で高い。増幅される領域の塩基配列を系統樹解析することによって遺伝子型の同定が可能であるので、ウイルスの感染源を推測する上で手がかりにもなる。近年、上記の領域を含み約 600 塩基を増幅することができるプライマーが開発されており、さらに精度の高い系統樹解析が可能となっている。リアルタイム PCR 法も診断に適用されている。

### 3) ELISA による IgM、IgG および IgA 抗体検出

A 型肝炎の診断には血中の IgM-HAV 抗体を確認する。固相化抗ヒト IgM 抗体に患者血清を反応させ、さらに HAV 抗原、標識 HAV 抗体を順次反応させる簡便な IgM 捕捉キットが市販されている。IgM 抗体は発症から約 1 カ月後にピークに達し、3~6 カ月後には陰性となる。重症例ほど IgM 抗体価は高く、発症 6 カ月以降にも検出される例がある。また、治癒が遷延化する例では IgM 抗体の持続期間も長い。

IgG および IgA 抗体の測定は、特殊な血清疫学調査以外には使われていない。IgA 抗体は感染後 1~2 年間、IgG 抗体はさらに長期間持続するので、一般的な血清疫学調査、免疫グロブリン (ISG) やワクチン接種対象者の選択などには、全クラスの HAV 抗体を測定する競合抑制 ELISA などが用いられる。なお、検出される HAV 抗体はウイルス粒子と結合する防御抗体であり、過去の感染またはワクチン免疫を意味する。

#### 4. 病原体の保存：

原因ウイルスは流行状況の把握や疫学的解析に重要であり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。比較的安定なウイルスであるが、可能であれば-20℃以下で保存することが望ましい。

##### 【文献・ホームページ】

- ・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：A型肝炎  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-03.html>
- ・国立感染症研究所・ウイルス第二部  
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>
- ・国立感染症研究所・感染症疫学センター  
A型肝炎 2010年～2014年11月現在  
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/id/622-disease-based/a/hepatitis/hepatitis-a/idsc/iasr-topic/5333-tpc419-j.html>

## 狂犬病の病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

#### 1) 狂犬病の清浄性を積極的に証明するために必要な科学的論拠の蓄積

狂犬病は、アジア等の近隣諸国を含め諸外国のほとんどで流行しており、我が国でも海外で感染した輸入患者を1970年と2006年に経験している。国内における狂犬病の清浄性を積極的に証明するためには、海外からの侵入を監視する体制が必要であり、本病原体サーベイランスを行うことに大きな意義がある。

#### 2) 我が国への狂犬病侵入・発生の早期摘発を可能にする監視体制の構築

狂犬病は、急性、進行性、致死性の脳炎を併発して死亡する特徴的な感染症であるが、2006年の輸入症例を経験して、医療関係者が狂犬病を鑑別診断に加えないと他疾患と診断されることが明らかとなった。本病原体サーベイランスを行うことにより、医療現場での鑑別診断に狂犬病が加わることになり、侵入・発生の早期摘発を可能にする検査体制の整備とともに、正確な発生動向の調査が可能になるため大きな意義がある。

### 2. 検体： 生前診断では、唾液、脳脊髄液、項部皮膚生検。

死後の剖検では、脳などの神経組織。

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスは、狂犬病ウイルスを含むリッサウイルスとする。

検査には、RT-PCR等による遺伝子検出および塩基配列の決定と、直接蛍光抗体法もしくは免疫組織化学によるウイルス抗原の検出を用いる。

### 4. 病原体の保存：

狂犬病ウイルス等が陽性となった検体は、ウイルス分離を行った後に冷凍保存をして、将来の狂犬病対策に必要なウイルス学的性状および分子疫学等の解析を可能にする。狂犬病ウイルスは、感染症法で特定病原体に指定されており、三種病原体等取扱施設で保管・保存等を行う。

### 【文献・ホームページ】

・Laboratory techniques in rabies 4th ed. Edited by F. -X. Meslin, M. M. Kaplan, H. Koprowski. WHO Geneva, 1996.

・狂犬病検査マニュアル（第2版）、国立感染症研究所病原体検出マニュアルより  
[http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/rabies\\_%2020120608.pdf](http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/rabies_%2020120608.pdf)

・狂犬病対応ガイドライン 2001  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou18/pdf/05-01.pdf>

## 重症熱性血小板減少症候群（病原体がフレボウイルス属 SFTS ウイルスであるものに限る）病原体サーベイランスの意義 文責：山口県環境保健センター 調 恒明

### 1. 背景

SFTS は、2009 年に原因不明の発熱疾患が集団的に発生したことからサーベイランスが強化され、2011 年に中国で初めて SFTS ウイルスが患者から分離同定された<sup>1)</sup>。ウイルスは、フタトゲチマダニ、タカサゴキラアラマダニ、などマダニが保有しており、マダニに刺されることにより感染すると考えられる。主症状は、発熱、消化器症状であり、検査所見では、血小板、白血球の減少、肝機能障害、多臓器不全等が見られる。また、しばしば高度な血球貪食像が見られることも特徴の一つである。日本においては 2013 年 1 月に初めて患者が報告され<sup>2)</sup>、日本における患者報告数は約 2 年間で 114 例、そのうち死亡例は 37 例で死亡率約 32%である（2015 年 2 月 23 日現在）。さかのぼり調査で患者が見いだされたこと、ウイルスの遺伝子配列が中国のものと異なることから、以前から日本に定着していたと考えられている。臨床的には、軽症例などの蓄積による臨床像の確立、ステロイドパルス療法の適否など治療法の確立などが課題であり、公衆衛生的には、ダニ対策の周知が重要である。

### 2. 意義

SFTS の検査診断は、RT-PCR 法であり、原則として全例について地方衛生研究所において検査診断が行われている。中国では、ヒトからヒトへの感染も報告されており、感染防御の意味で早期診断の価値がある。また、治療経過中に診断が行われることで、治療方法の検討が可能になり、今後の治療法の確立に貢献する。

### 3. 検体：血清、咽頭ぬぐい液、尿

血清中には、発症から約 2 週間のあいだ  $10^3 - 10^{10}$  copies / mL の高濃度のウイルス RNA が存在する事が示されている<sup>3)</sup>。これまでの検査結果の蓄積では、咽頭ぬぐい液、尿から検出された場合は、全例で血清から検出されているため、咽頭ぬぐい液、尿の診断的価値は低いと思われる。

### 4. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスは、SFTS ウイルスである。検査には、RT-PCR 法による遺伝子検出及び塩基配列の決定をおこなう。現在、地方衛生研究所で使用されている RT-PCR 法は、 $10^3$  コピーの RNA を検出可能であり、十分な検出感度がある。また、平成 26 年度の分担研究により、リアルタイム PCR 法の開発、検証が行われ、十分な検出感度、特異性を持つことが示されたため、今後利用可能となる<sup>4)</sup>。

### 4. 病原体の保存：

将来的に、ワクチン等が開発された際にその効果を判定するには、分離されているウイルス株が必要となるため、ウイルス分離株及びその試料となる保存された患者血清は有益であると思われる。

#### 【文献・ホームページ】

- 1) Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China Xue-Jie Yu, et al. N Engl J Med 364:1523-1532, 2011
- 2) The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. Takahashi T, et al. J Infect Dis. 2014 ;209(6):816-27.
- 3) Early diagnosis of novel SFTS bunyavirus infection by quantitative real-time RT-PCR

assay. Sun Y, *et al.* J Clin Virol. 2012 ; 53(1):48-53.

4) 平成25、26年度 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）

「SFTSの制圧に向けた総合的研究」班 研究分担班「SFTSの調査研究における国内ネットワークのあり方に関する研究」報告書（調 恒明）

## デング熱・チクングニア熱病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

- 1) デング熱、チクングニア熱ともに輸入症例があり、国内発生リスクが伴う。輸入症例のデングウイルス血清型、チクングニアウイルスの遺伝子型を同定しておくことは重要である。
- 2) チクングニアウイルスに関しては、ヒトスジシマカにより適応したウイルスが世界的に活動しており、遺伝子解析情報により鑑別できる。
- 3) 輸入症例から得られたウイルス情報を、渡航先国に還元することで現地への国際貢献となる。
- 4) 国内発生した場合には、感染場所やルートの特定につながる場合がある。

2. 検体： 血清（発熱期）、尿（発熱期後も検出することはあるが、全く検出できない症例もある）

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

- 1) デングウイルス型別検出逆転写 PCR（リアルタイム PCR；TaqMan 法を含む）法により血清型を決定する。
- 2) 輸入症例からのデングウイルスの遺伝子解析は、構造領域について原則実施するのが望ましい。アフリカ、太平洋島嶼国など流行状況の詳細が乏しい地域からの輸入症例に関しては必ず実施する。
- 3) 国内流行発生時には、その流行状況およびラボの対応力により、遺伝子解析に関しては適時対応する。
- 4) チクングニアウイルスに関しては、現状では年間十数例であり、ウイルス検出できる症例はさらに少ないため、可能な場合はすべて遺伝子配列を決定する。

### 4. 病原体の保存：

検査法開発・評価、ワクチン開発等に有用であるため分離株はすべて - 80℃保存する。

### 【文献・ホームページ】

- Mikako Ito, Tomohiko Takasaki, Ken-Ichiro Yamada, Reiko Nerome, Shigeru Tajima and Ichiro Kurane. Development and Evaluation of Fluorogenic Reverse Transcriptase PCR (TaqMan RT-PCR) Assays for Dengue Virus Types 1-4. J. Clin. Microbiol. 42(12):5935-5937, 2004
- Hirayama T, Mizuno Y, Takeshita N, Kotaki A, Tajima S, Omatsu T, Sano K, Kurane I, Takasaki T. Detection of dengue virus genome in urine by real-time reverse transcriptase PCR: a laboratory diagnostic method useful after disappearance of the genome in serum. J Clin Microbiol. 2012 Jun;50(6):2047-2052

## 日本脳炎、ウエストナイル脳炎病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

#### 1) 流行状況の把握

日本脳炎、ウエストナイル脳炎ともに脳炎を発病した場合、早期にウイルス遺伝子の検出は困難になる。発病後1～2日後の髄液から検出できる場合があるが、そのような検体が保存されていることは比較的稀である。日本脳炎ウイルスの病原体サーベイランスとしてはブタおよび蚊からのウイルス分離、遺伝子検出が効率的である。ウエストナイルウイルスに関しては、厚生労働省、農林水産省等の対策により侵入リスクは低下しており、流行状況の把握には該当しない。

#### 2) ウイルス遺伝子型の把握

日本脳炎ウイルスには5遺伝子型がある。現在日本国内で分離される日本脳炎ウイルスは、遺伝子型1型であるが、1990年以前は3型が主流であった。近年、中国・韓国で遺伝子V型ウイルスが確認されており、日本国内への侵入を監視する必要がある。

2. 検体： 髄液、血清（脳炎発症後2～3日内）、死亡例に関しては脳実質。

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

脳炎患者髄液、血液からのウイルス分離は難しい場合が多いが、脳組織からのウイルス遺伝子検出、ウイルス分離は可能である。遺伝子検出は逆転写PCR（リアルタイムPCR；TaqMan法を含む）法を用いる。

日本脳炎ウイルスの病原体サーベイランスとしてはブタおよび蚊を対象とする方が効率的であり、ウエストナイルウイルスに関しては、異常な死亡鳥の集積のモニタリングで十分である。

### 4. 病原体の保存：

検査法開発・評価、ワクチン開発等に有用であるため分離株はすべて-80℃保存する。

#### 【文献・ホームページ】

- Nerome R, Tajima S, Takasaki T, Yoshida T, Kotaki A, Lim CK, Ito M, Sugiyama A, Yamauchi A, Yano T, Kameyama T, Morishita I, Kuwayama M, Ogawa T, Sahara K, Ikegaya A, Kanda M, Hosoya Y, Itokazu K, Onishi H, Chiya S, Yoshida Y, Tabei Y, Katsuki K, Tabata K, Harada S, Kurane I. Molecular epidemiological analyses of Japanese encephalitis virus isolates from swine in Japan from 2002 to 2004. J Gen Virol. 2007 88:2762-2768.

## ウイルス性肝炎(B型肝炎)病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

B型肝炎ウイルスは日本で100万人程度のキャリアをもつと推定されており、持続感染により肝硬変や肝がん発症のリスクを上昇させること、また急性感染からまれに劇症肝炎を発症することが知られている重要な病原体である。

#### 1) 届け出

2003年11月の感染症法改正に伴い、急性B型肝炎は5類感染症の「ウイルス性肝炎(E型肝炎及びA型肝炎を除く)」に分類された。そのため、医師は肝炎に特徴的な臨床的症状を有する者を診察した結果、症状や所見からウイルス性肝炎が疑われ、HBV検出を基本としてB型肝炎と診断した場合、7日以内に届け出なければならない。

#### 2) HBVの遺伝子型

HBVはAからHまでの8種類の遺伝子型に分類されており、その分布に地域特異性があることが知られている。我が国では従来遺伝子型CおよびBがほとんどを占めていたが、2000年前後より遺伝子型Aが輸入感染症として急激に広がっている。また遺伝子型により慢性化率などの臨床経過が異なる。

#### 3) 新規感染者

1985年より「B型肝炎母子感染防止事業」が開始され、これにより母子間のHBV感染によるキャリアの発生は劇的に減少した。また急性B型肝炎と診断された患者数は、1999年には約500例であったが、その後徐々に減少を続け2005年には年間200例あまりとなっている。感染経路が不明の者が40%程度を占めることもあり、発生動向調査は必要と考えられる。

### 2. 検体： 血液（血清）

3. 検査対象ウイルスおよび検査法：血清中のHBs抗体、HBc抗体、HBs抗原、HBe抗原、HBV DNAの検出。

### 4. 病原体の保存：

原因ウイルスは将来抗HBV剤感受性や病態発現への影響等の解析が必要となる可能性があり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。

#### 【文献・ホームページ】

・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-02.html>

・国立感染症研究所・ウイルス第二部

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>

・国立感染症研究所・感染症情報センター

B型肝炎

<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/319/tpc319-j.html>

・独立行政法人国立国際医療センター肝炎・免疫研究センター・肝炎情報センター

[http://www.kanen.ncgm.go.jp/forcomedi\\_ah.html#cah0942](http://www.kanen.ncgm.go.jp/forcomedi_ah.html#cah0942)

## ウイルス性肝炎(C型肝炎)病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

C型肝炎ウイルス感染者は日本で 150-200 万人いると推測されている。感染状態を放置しておくと肝硬変や肝がんに進行する可能性が高く、最も重要な病原ウイルスの一つと考えられている。

C型肝炎の発生動向は、1987年に感染症サーベイランス事業の対象として開始された。その後 1999年4月の感染症法施行により、4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、さらに 2003年11月の感染症法の改正に伴い5類感染症の「ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）」に分類され、発生動向が監視されている。

輸血による感染機会が減少した現在、年間 40~60 例の報告があり、しかも感染原因/感染経路不明の報告割合が大きい事からも、サーベイランスは必要と考えられる。

### 2. 検体： 血液（血清）

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法： 血清中の HCV 抗体、HCV RNA または HCV コア抗原の検出。

### 4. 病原体の保存：

原因ウイルスは将来抗 HCV 治療薬抵抗性等の性状解析が必要となる可能性があり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。

#### 【文献・ホームページ】

・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-02.html>

・国立感染症研究所・ウイルス第二部 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>

・国立感染症研究所・感染症情報センター

C型肝炎 1999年4月~2009年（2011年2月24日現在）

<http://idsc.nih.go.jp/disease/hepatitisC/2011week21.html>

## ウイルス性肝炎(D型肝炎)病原体サーベイランスの意義

2. 意義：サーベイランスにより、感染症の発生や流行を探知することができ、まん延を防ぐための対策や、医療従事者・国民への情報提供に役立てられる。

### 1) 第5類届出伝染病

急性D型肝炎は感染症法に基づく第5類届出伝染病に分類されている。医師は臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見からウイルス性肝炎が疑われ、急性D型肝炎患者と診断した場合には、その検査方法、検査材料についても7日以内に届け出ないといけないとされている。

### 2) HDVの遺伝子型

HDVはその塩基配列により3種類の遺伝子型に分類されている。I型は日本を含む全世界に分布し、軽症から重症まで多様な肝障害を引き起こす。II型は日本および台湾で報告されており、軽症型が多い。III型は南米に多く、流行性の重症・劇症型を起こす。

### 3) HDVの感染率

日本のHDVの感染率は1%未満と考えられている。

### 4) HDV感染の臨床経過と症状

HDVの複製にはHBVとの共存が必要ということが知られている。そこで、HDV感染の様式には、HBVとHDVの同時感染、およびHBVキャリアに対するHDVの重複感染の2つに分類できる。急性D型肝炎では、HBV単独感染に比べて重症化することが多く、同時感染で2-20%、重複感染で10-20%が劇症化するという報告がある。慢性D型肝炎に移行する割合は、同時感染で5%に過ぎないが、重複感染で70-95%と効率である。さらに、その70-80%が肝硬変に進行するといわれている。

## 2. 検体：血液（血清）

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

HDVを対象として、検査法は血清 anti-HD およびHDVのゲノムであるHDV-RNAの検出である。

### 4. 病原体の保存：

原因ウイルスは将来種々の性状解析が必要となる可能性があり、可能ならば各医療施設で管理、保存することが重要である。

#### 【文献・ホームページ】

・厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-02.html>

・国立感染症研究所・ウイルス第二部

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-vir2.html>

・独立行政法人国立国際医療センター肝炎・免疫研究センター・肝炎情報センター

[http://www.kanen.ncgm.go.jp/forcomedi\\_ah.html#cah0942](http://www.kanen.ncgm.go.jp/forcomedi_ah.html#cah0942)

**対象：** 五類感染症（全数）急性脳炎（ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く。）として届出られる患者検体を想定。他に全数報告を要する「狂犬病」、「梅毒」、「後天性免疫不全症候群」も除外。

**参考：**（定義）ウイルスなど種々の病原体の感染による脳実質の感染症である。

炎症所見が明らかではないが、同様の症状を呈する脳症もここには含まれる。

#### 1. 意義：

1 脳炎・脳症の病原体を検索・同定を継続的に実施することにより、年齢・性別等宿主の特性や、季節性及び地域特性に基づく注意喚起の根拠とする。

2 脳炎・脳症を惹起する病原体を認識し、治療薬及びワクチン開発を促す。

3 弱毒生ワクチン（国内未承認を含む）の病原性監視の一環。

4 インフルエンザ、手足口病、咽頭結膜熱等地域で流行中のウイルスあるいは生ウイルスワクチン(麻疹、風疹、ムンプス、ロタ、水痘)が、中枢神経侵襲性を強めていないか監視することを重点的に実施すべきではないか。

孤発性(HIV)若しくは多数が既に潜伏感染しているウイルスの再活性化による発症（例：サイトメガロ、JCV）の優先順位は低い？

#### 2. 検体：脳脊髄液、脳（剖検・生検）

血液（全血、血清）、尿

糞便

咽頭拭い液

皮疹内容物、眼脂

#### 3. 検索対象ウイルス：（全例に全て行うのではなく、随伴症状や季節・地域流行等を考慮して選択）

インフルエンザ、RS、パラインフルエンザ、メタニューモ  
ムンプス、麻疹、風疹

ピコルナ（エンテロ、ライノ、パレコ、サフォード等）、アデノ  
ロタ、カリシ（ノロ、サポ）

水痘带状疱疹、単純ヘルペス

積極的検索対象から外しても良いと思われるウイルス：

HIV、サイトメガロ、EB、HHV-6、HHV-7、JCV

細菌・リケッチアの検討？？

#### 【文献・ホームページ】

・日本神経感染症学会単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン（鑑別診断）

<http://www.neuroinfection.jp/guideline001.html>

・Cassady KA, Whitley RJ: 3. Viral central nervous system infections. In Clinical Virology 3rd ed., ASM Press, Washington DC, 2009 pp 29-44

## 水痘-帯状疱疹ウイルスの病原体検出の意義

### 1. 意義：

#### 1) 水痘の流行予測及び予防・治療のためのサーベイランス

水痘は日本において毎年流行し、ワクチンが定期接種に導入されるまでの期間については年間 100 万人を越える患者と、数千人の入院患者及び 20 人弱の死亡例が発生しており、その病原体サーベイランスを行うことは流行の予測及び予防・治療のために重要である。一般に、水痘も帯状疱疹も特徴的な臨床像を呈するため、病原体診断が必要となることは少ない。しかし、典型的な臨床経過をとらない症例や単純ヘルペスウイルス感染症等、他の疾患に似た病態をとる場合があり、臨床症状のみからの診断が困難な場合がある。こうした場合には、血清学的診断またはウイルス学的検査により原因ウイルスを同定し、早期に治療方針を決定することが必要である。また、バイオテロの観点からは天然痘ウイルス感染との鑑別の必要性も出てくる。

#### 2) ワクチン定期接種化による病原体サーベイランス体制の構築

水痘に対するワクチンが 2014 年 10 月から定期接種化されたことにより、水痘ワクチンの効果の把握と安全性管理を目的として、病原体サーベイランス体制の構築は重要である。ワクチン効果の把握のため血清を用いた抗体価の測定と共に、水痘が発生した場合にワクチン株と野生株の判別が必要となってくる。また、ワクチン 1 回既接種者の約 20% で発症するとされる breakthrough 水痘は軽症である場合が多く、臨床症状のみでは診断が困難な場合がある。また、軽症であっても感染源となりうることから他の水疱性疾患との鑑別の意味でも原因ウイルスの同定が必要となる。

### 2. 検体：水疱内容液、水疱基底部ぬぐい液（水疱内剥離感染細胞）、咽頭ぬぐい液、末梢血リンパ球、髄液、全血、痂皮

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

水痘帯状疱疹ウイルス：ウイルス分離、ウイルス DNA 検出、蛍光抗体法

ウイルス分離若しくは DNA 検出陽性の場合、ワクチン株・野生株の鑑別を実施する。

### 4. 病原体の保存：

#### 【文献・ホームページ】

- ・ 水痘ワクチンのためのファクトシート、国立感染症研究所

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqx.pdf>

- ・ 国立感染症研究所 病原体マニュアル「水痘・帯状疱疹ウイルス」

[http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/vzv\\_2011.pdf](http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/vzv_2011.pdf)

- ・ 厚生労働省 感染症法に基づく医師の届出のお願い

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-2.html>

- ・ 国立感染症研究所 感染症疫学センター 水痘

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/sa/varicella.html>

## 麻疹風疹病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

- 1) 確定診断、早期診断に有用である。とくに発症初期には、病原体に対する抗体 (IgM) の上昇もみられないことが多く、一方、病原体 (麻疹ウイルス、風疹ウイルス) の排出量が多いため、早期診断にはとくに有効である。免疫の無い者が麻疹に罹患した場合には、不顕性感染はないと考えられるが、ワクチン効果の減弱した者の罹患 (二次性ワクチン不全) による症状のはっきりしない修飾麻疹の診断には、とくに有効である。風疹ウイルス感染では、症状のはっきりしない不顕性感染の頻度も高く病原体 (風疹ウイルス) の検出は確定診断に有効である。
- 2) 流行状況の把握に非常に有用である。麻疹ならびに風疹は、世界的な排除が目標とされており、積極的なサーベイランス活動が国際的に行われている。麻疹ウイルスや風疹ウイルスの特定の遺伝子領域を増幅してウイルスの存在を確認することは、診断に有用なばかりでなく、ウイルス遺伝子の詳細な比較解析によって、当該ウイルス株の国際的ならびに地域的な伝播経路を明らかにすることが可能である。
- 3) ワクチン施策の評価、対策に有用である。上記2)で述べたように、流行状況を把握することによって、過去ならびに現在のワクチン施策の効果を評価することが可能である (集団免疫が向上することによって、国内でのウイルス伝播が難しくなり、海外からの輸入株による小流行ばかりが、みられるようになる)。また、今後のワクチン施策を検討する上での、貴重なデータを提供する。
- 4) 国際貢献ならびに行政施策への貢献。上記2)で述べたように、麻疹、風疹の排除は国際的な目標であり、日本における流行状況や流行株の把握は、国際的な麻疹風疹対策にとっても非常に重要である。また、わが国の「麻しんに関する特定感染症予防指針」や「風しんに関する特定感染症予防指針」が掲げる、両疾病の排除目標の達成、ならびにわが国からの麻疹排除について国際的な評価を得るために不可欠なデータを提供する。

2. 検体：麻疹、風疹ともに、血液、咽頭拭い液 (鼻腔拭い液)、尿が、ウイルスの検出に有用である。

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

- 1) 麻疹：「原則として全例に検査の実施を求めるものとする」「血清 IgM 抗体検査等の血清抗体価の測定の実施と、都道府県等が設置する地方衛生研究所でのウイルス遺伝子検査等の実施のための検体の提出を求めるものとする」(麻しんに関する特定感染症予防指針)
- 2) 風疹：「原則として前例にウイルス遺伝子検査の実施をもとめる」「都道府県等が設置する地方衛生研究所において、可能な限りウイルス遺伝子検査等を実施する」「可能な限り、地方衛生研究所において風しんウイルスの遺伝子配列の解析を実施する、又は国立感染症研究所に検体を送付し、同研究所が遺伝子配列の解析を実施する」(風しんに関する特定感染症予防指針)

### 4. 病原体の保存：

マイナス 80 度にて、長期間安定的に (感染性を保持させた状態で) 保存できる。マイナス 20 度では保管しない。数時間以内の短時間であれば、4 度で保管する。凍結融解は繰り返さないことが望ましい。

### 【文献・ホームページ】

国立感染症研究所病原体検出マニュアル：ww.nih.go.jp/niid/ja/lab-manual.html

## 咽頭結膜熱、流行性角結膜炎の病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義

#### 1) 病原体の流行状況の把握

起因病原体はアデノウイルスであり、毎年流行して流行型が変化する。アデノウイルス性呼吸器感染症および眼感染症は患者数が多く、その種により引き起こす疾患と重篤度が異なる。現状では咽頭結膜熱(小児科)および流行性角結膜炎(眼科)が5類定点把握疾患である。地域限局的な流行もあるので全国的な対応を行っている。

#### 2) 抗原性の変化の把握

日本においては3型アデノウイルスの流行が多く、その抗原性の変化が毎年のように3型が流行する原因であることが示唆されている。毎年、抗原性の変化をヘキソン領域の中和性決定部位の塩基配列の変化でモニターしている。

#### 3) 病原性の変化の把握

1976年に37型アデノウイルスが突然出現して流行性角結膜炎の世界的な流行を引き起こした。現在、これまで眼症状の報告がなかった48型組換え型が千葉県や静岡県で結膜炎を引き起こしたことを把握した。新型アデノウイルス(53、54、56および57型)が流行性角結膜炎を引き起こし世界的に注目されている。これまで病原性変が知られていなかった22型の組換え型の新型アデノウイルス53型でも流行性角結膜炎が流行している。

### 2. 検体

咽頭結膜熱では咽頭ぬぐい液(眼症状がある場合は結膜ぬぐい液も可)

流行性角結膜炎では結膜ぬぐい液

咽頭結膜熱流行時に7型等による肺炎が発生する場合がある：その際には咽頭ぬぐい液、喀痰、糞便

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法

対照ウイルス：アデノウイルス

検査法：PCR、ウイルス分離(感染研の検査マニュアルによる)

臨床的にアデノウイルス性感染症が疑われる場合はイムノクロマトキット陰性でも検査する。

\*地域で流行型が異なることが多い。院内感染を非常に起こしやすいので、流行の積極的疫学調査は重要。

### 4. 病原体の保存

ウイルス分離が出来た場合は型別して保存する。地衛研での型別が困難な場合は感染研(または地区レ

ファレンスセンター)に送付して同定して双方でレファレンス株として保存する。1年間に地衛研で分離されたアデノウイルスを全体で約400株を感染研で保存し将来の解析に用いる。

#### 【文献等】

- ・Fujimoto T et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 3 detected from 1994 to 2006 in Hyogo Prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis. 2008 Mar; 61(2):143-5.

- Nakamura M et al. Surveillance of adenovirus D in patients with epidemic keratoconjunctivitis from Fukui Prefecture, Japan, 1995-2010. *J Med Virol.* 2012 Jan; 84(1):81-6
- Fujimoto T et al. A novel complex recombinant form of type 48-related human adenovirus species D isolated in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(4):282-7.

## 感染性胃腸炎（ウイルス性）の病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

#### 1) 病原体の流行状況の把握

現在国内で実施されているサーベイランスは、定点報告対象（5類感染症）であり、全国約3,000カ所の小児科定点医療機関が毎週月曜日に患者数を届けている。うち、概ね10%が小児科病原体定点として、他の疾患と共に感染性胃腸炎の病原体についての情報の収集と提供を行っている。患者数の推移は現行のサーベイランスで把握可能であるが、成人が受診する医療機関が含まれていない。従って例えば成人でのノロウイルス症例などは捉えられておらず、正確な疾病負荷は把握できない。また、臨床所見での診断のみでの報告であるため、臨床上の診断名よりはサーベイランス上の症候群名という色彩が強い。さらに、疾患の入院例、外来例の区分もなく、重症度の変化などを理解する目的では利用できない（ただし、ロタウイルスに関しては入院例のサーベイランスが開始されたため別）。感染症発生動向調査と病原微生物検出情報を合わせることで、感染性胃腸炎がどの時期に多く、どの病原体が原因となっているかがはっきりしてきた（例えばノロウイルス感染症が12月から3月をピークにして全国的に流行している、など）。また、ロタウイルスについては、ワクチン導入後その患者数が激減したことをはっきりとサーベイランス結果が示している。この現象がワクチンによる減少なのか、ロタウイルスの流行そのものがここ数年小さいだけなのかといったことは、今後現状のサーベイランスを継続することで明確になる。さらに分母情報が明確な病原体検出情報となることで、感染性胃腸炎のより定量的な評価が可能となることが考えられる。

#### 2) 抗原性の変化の把握

ロタウイルスに関しては、2011年11月以降ワクチンが導入されたため、小児科病原体定点を通して、ワクチン導入前後での遺伝子型の変化をモニタリングすることで、ワクチンによる選択圧の有無、流行していなかった遺伝子型の出現などについての監視が可能と考えられる。ノロウイルスに関しては、2012年後半から遺伝子型G1I.4の新しい変異型（Sydney 2012）の出現に関係すると考えられる世界的な流行が見られるなど、今後のウイルスの変異に関する監視は重要である。

#### 3) 病原性の変化の把握

病原体の情報と患者のサーベイランスデータを活用することで、流行と病原性の変化を把握することは可能である。そのために、重症度の高い患者については患者情報と採取された病原体の情報とが併せて分析できることが望ましい。

### 2. 検体：糞便

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスはノロウイルス、ロタウイルス、アストロウイルス、サポウイルス、アデノウイルスとする。検査法は遺伝子検出法、抗原検出法（アストロウイルス）を用いる。場合によりウイルス分離を行う。

### 4. 病原体の保存：

上記のとおり、どのウイルスにおいても継続して遺伝子型をモニタリングすることで、抗原性、病原性の変化や流行の原因などが特定される可能性もあり、検体を今後も保存していくことは重要である。ただし、どのような基準、割合で保存していくのか、共通の指針が必要と思われる。

### 【文献・ホームページ】

- IDWR 2012年第47号<注目すべき感染症>感染性胃腸炎、国立感染症研究所HP  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/intestinal-m/intestinal-idwrc/2992-idwrc-1247.html>

- IASR ノロウイルス等検出速報、国立感染症研究所 HP  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-noro.html>

## 手足口病病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

#### 1) 流行状況の把握

毎年流行するウイルスの血清型が異なり、それを把握することは重要である。流行の規模は年ごとに異なるが、時として大規模な流行が認められる。特に、2011年と2013年のコクサッキーウイルスA6型による流行は、患者定点当たりの報告数が10を超え、例年の3～5倍の規模であった。水疱の状態や回復期に爪が剥がれるなど、従来と異なった症状が認められ、過去に分離された株との比較が進められているところである。

#### 2) 重症例の把握

まれに無菌性髄膜炎の合併症を伴うことがある。さらに、エンテロウイルス71型(EV-71)による手足口病の流行時には、中枢神経合併症の発生頻度が高いとされており、重篤化するおそれのあるウイルスである。このウイルスは3～5年ごとに地域流行するので、病原体検索により流行の可能性を事前に予測することは有意義である。

#### 3) ワクチン開発の影響把握

EV-71は中国や台湾を中心にワクチン導入が進められており、実際に導入された場合の日本への影響について、患者情報のみならず病原体検索により流行株の特徴を把握する意義がある。

#### 4) ポリオウイルス野外株の監視

ポリオウイルスが検出された場合は、野外株かワクチン由来株かを決定することで、野外株の我が国への侵入を把握でき、以後の感染対策に役立つ。

### 2. 検体： 咽頭ぬぐい液、糞便

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスはエンテロウイルス（ポリオ、エコー、コクサッキーA、コクサッキーB）、ヒトパレコウイルスとする。検査方法は細胞培養法と必要により遺伝子検出を用いる。単純ヘルペスウイルス1型が分離可能である。

### 4. 病原体の保存：

ウイルスは変異を続けており、将来種々の性状解析が必要となる可能性があり研究施設において管理、保存することが重要である。

#### 【文献・ホームページ】

- ・Ito, M. et. al. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J. Gen. Virol.* 85:391-398. 2004.
- ・Ito, M. et. al. Detection of human parechovirus from clinical stool samples in Aichi, Japan. *J. Clin. Microbiol.* 48(8): 2683-2688, 2010
- ・Pallansch, M.A., M.S. Oberste, J.L. Whitton. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In (D.M. Knipe and P.M. Howley eds.) *Fields Virology* 7<sup>th</sup> edition, pp.490-530. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013
- ・Yamashita, T. et. al. Molecular identification of enteroviruses including two new types (EV-98 and EV-107) isolated from Japanese travelers from Asian countries. *J. Gen. Virol.* 91(4): 1063-1066, 2010

## ヘルパンギーナ病原体サーベイランスの意義

### 1. 意義：

#### 1) 流行状況の把握

毎年流行するウイルスの血清型が異なり、それを把握することは重要である。流行の規模は血清型によって異なり、一般的に予後は良好であるが、まれに無菌性髄膜炎や急性心筋炎等の合併症を伴うことがある。日本で流行がみとめられた主な血清型はコクサッキーウイルス A2 型 (CV-A2)、CV-A4、CV-A6、CV-A8、CV-A10、CV-A12、CV-A14 があるが、東南アジアに存在し、日本への侵入が確認されていない血清型も複数存在し、それらが流行した場合の流行規模や病原性は不明であるので、病原体検出により監視を続ける必要がある。

#### 2) ウイルス変異の把握

エンテロウイルスは RNA ウイルスであるため変異を繰り返している。さらに、構造タンパクと非構造タンパクをコードする領域の境界で遺伝子組み換えが生じ、感染性や病原性が変化する可能性があり、過去に流行したウイルスを保管し、その遺伝子情報を調べておくことは有意義である。

#### 3) ポリオウイルス野外株の監視

ポリオウイルスが検出された場合は、野外株かワクチン由来株かを決定することで、野外株の我が国への侵入を把握でき、以後の感染対策に役立つ。

### 2. 検体：咽頭ぬぐい液、糞便

### 3. 検査対象ウイルスおよび検査法：

対象ウイルスはエンテロウイルス（ポリオ、エコー、コクサッキーA、コクサッキーB）、ヒトパレコウイルスとする。検査方法は細胞培養法と必要により遺伝子検出を用いる。単純ヘルペスウイルス 1 型が分離可能である。

### 4. 病原体の保存：

ウイルスは変異を続けており、将来種々の性状解析が必要となる可能性があり研究施設において管理、保存することが重要である。

#### 【文献・ホームページ】

- Ito, M. et. al. Isolation and identification of a novel human parechovirus. *J. Gen. Virol.* 85:391-398. 2004.
- Ito, M. et. al. Detection of human parechovirus from clinical stool samples in Aichi, Japan. *J. Clin. Microbiol.* 48(8): 2683-2688, 2010
- Pallansch, M.A., M.S. Oberste, J.L. Whitton. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. In (D.M. Knipe and P.M. Howley eds.) *Fields Virology 7<sup>th</sup> edition*, pp.490-530. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013
- Yamashita, T. et. al. Prevalence of Coxsackievirus A5, A6, and A10 in Patients with Herpangina in Aichi Prefecture, 2005. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 58:390-391, 2005
- Yamashita, T. et. al. Molecular identification of enteroviruses including two new types (EV-98 and EV-107) isolated from Japanese travelers from Asian countries. *J. Gen. Virol.* 91(4): 1063-1066, 2010