

供者は速やかに臨床に役立てることができた。そしてなおかつ「MyData」として、報告者個別に報告の集計を表示し、臨床現場に還元したことも、参加者のモチベーションを高めた。

都道府県毎に見ると報告者数がいない都道府県があった。RSV は成人領域では臨床的に大きな問題となっておらず、報告医は乳幼児を診療する小児科医に限られ、flu に比べると報告医は少なくなる。実際に流行がなかったのか、報告医がいなかったのか、本法では判別できない。

本法にて流行情報を収集する際には、報告者数の地域差を無くすことが今後の課題である。

## 2. 感染症週報との相関

こうした ML で自主的に検出状況を報告する調査研究の手法は「ML インフルエンザ流行前線情報データベース(ML-flu)【j】」でも行われている。ML-flu は報告医が 250-300 名と本調査よりも多く、IDWR との相関が 0.8125 から 0.9960 と極めて高い。同じ手法を用いても、感染症が異なると IDWR の報告数との相関は必ずしも高いとは限らないことが分かった。

RSV-OS が ML-flu に比べ IDWR との報告数の相関が低い理由として、迅速診断キットの保険適応の問題があげられる。インフルエンザ (flu) の迅速診断キットは保険請求が可能であるが、RSV は外来診療でも保険請求が可能だが定められた要項を満たさないと保険請求はできない。検査に費やしたコストを回収できず迅速診断キットの使用は、最小限に留められている。今後は RSV の迅速診断がさらに普及し真の流行が把握できると期待する。

hMPV は、IDWR から検出報告がなされておらず、報告された件数が流行を反映しているかどうかの検証はできなかった。また hMPV の迅速診断キットは、2014 年 1 月より保険適応が認められたが、定められた要項を満たさないと保険請求はできず、臨床では限られた症例に実施

するのみに留まっている。

## 3. 運用コスト

RSV-OS は、GPL II 【k】で配布されている無償のソフトウェア一群で構築されており、高機能であるが開発コストが低く抑えられた。また症例報告には INET を使い、集計はサーバーが自動的に行うために、人材を必要とせず運用コストも安い。そのために RSV-OS は、流行期のみならず通年運用が可能である。

## E. 結論

INET に RSV や hMPV の検出情報を入力・出力するシステムを準備し、RSV や hMPV の検出情報の提出を ML で呼びかけたところ、運用期間中に 241 名の情報提供者が現れた。RSV-OS は、検出状況がリアルタイムで解析表示され、迅速な情報還元が実現した。しかし、情報提供者が少なく、それをいかに増やしていくかが本調査の課題である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. 西藤成雄：P-89 有志医師による「RS ウイルス・オンライン・サーベイ」の運用について。第 114 回日本小児科学会 (2011 年 08 月 12 日・グランドプリンスホテル新高輪)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

なし

## I. 参考 Web サイト

【a】国立感染症研究所情報センター  
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>

【b】小児科フリートークメーリングリスト  
<http://www.ebisu.net/pedft.htm>

- 【c】 日本小児科医電子メールカンファレンス
- 【d】 FreeBSD <http://www.freebsd.org/>
- 【e】 Apache Software Foundation  
<http://www.apache.org>
- 【f】 MySQL <http://www.php.net>
- 【g】 PHP <http://www.php.net/>
- 【h】 Boutell.Com GD <http://www.boutell.com>
- 【i】 JpGraph <http://www.aditus.nu/jpgraph/>
- 【j】 ML インフルエンザ流行前線情報データベース <http://ml-flu.children.jp>
- 【k】 GPL GENERAL PUBLIC LICENSE  
<http://www.gnu.org/licenses/gpl.ja.html>

#### J. 参考文献

- [1] 西藤成雄:メーリングリスト有志によるインフ

<http://jpmlc.med.tohoku.ac.jp>

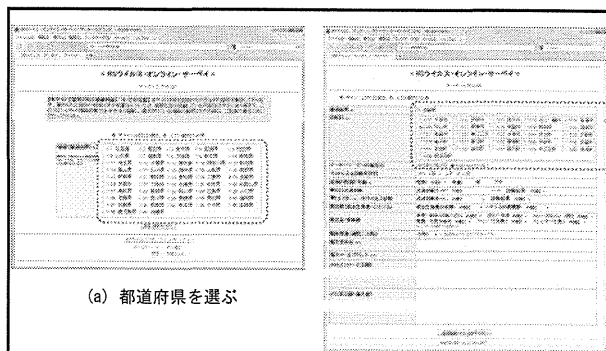
ルエンザ流行情報のオンライン集積と公開.

- [2] 病原微生物検出情報,27:p16-17,2006.
- [3] 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベースの紹介.日本医師会,136:2439-2443,2008.
- [4] 西藤成雄:Web データベースを用いた RS ウイルスの流行情報の集積と公開.病原微生物検出情報 月報, 35:p143-145, 2014.

- ・ 都道府県・市町村
- ・ 報告日（自動的に記録される）、診断日
- ・ 性別・年齢・月齢
- ・ RSV：診断キット、判定結果
- ・ hMPV：診断キット、判定結果
- ・ 既往歴（低出生体重、シナジス®接種歴）
- ・ 既往症（喘鳴、湿疹の有無、RAST）
- ・ 家族歴（気管支喘息、アトピー性皮膚炎）
- ・ 臨床経過（通院/入院）
- ・ コメント（公開）、コメント（非公開）

図1 報告項目

1



(a) 都道府県を選ぶ

(b) 市町村を選ぶ

※このWebページのURLとパスワードは嵐にて周知。登録はほとんどが嵐参加者。

図2 症例登録画面

2

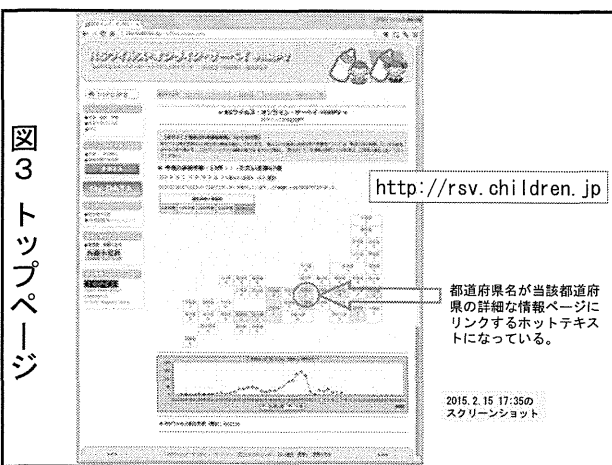


図3 トップページ

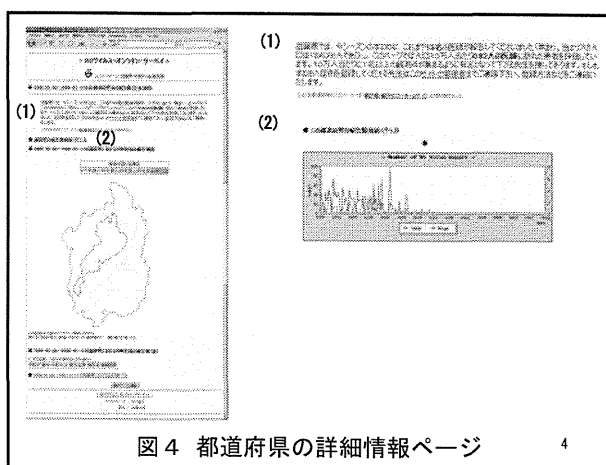


図4 都道府県の詳細情報ページ

4

都道府県	報告数	年齢	性別	報告数の推移			
				0	0.1歳以下	0.1歳以上	合計
1.北海道	6	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
2.青森県	1	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
3.岩手県	1	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
4.宮城県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
5.秋田県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
6.山形県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
7.福島県	4	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
8.茨城県	9	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
9.栃木県	3	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
10.群馬県	3	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
11.埼玉県	13	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
12.千葉県	9	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
13.東京都	29	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
14.神奈川県	6	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
15.新潟県	4	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
16.富山県	4	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
17.石川県	4	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
18.福井県	3	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
19.山梨県	3	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
20.長野県	3	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
21.岐阜県	3	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
22.静岡県	3	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
23.愛知県	3	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
24.兵庫県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
25.奈良県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
26.和歌山県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
27.徳島県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
28.香川県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
29.愛媛県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
30.高知県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
31.福岡県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
32.佐賀県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
33.長門県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
34.熊本県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
35.大分県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
36.宮崎県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
37.鹿児島県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0
38.沖縄県	2	0.1歳以下	0.1歳以上	0	0	0	0

図5 各都道府県の有志数(総計) 集計時間: 2015/2/15 17:40 5

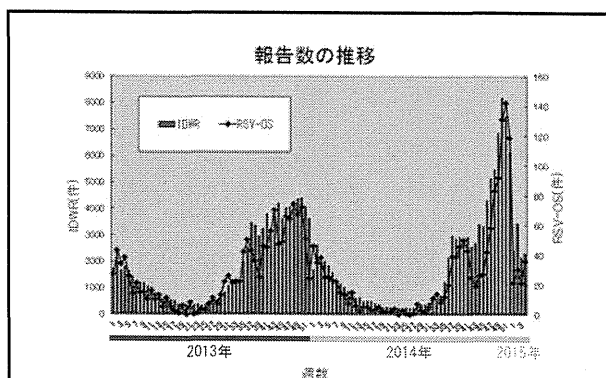
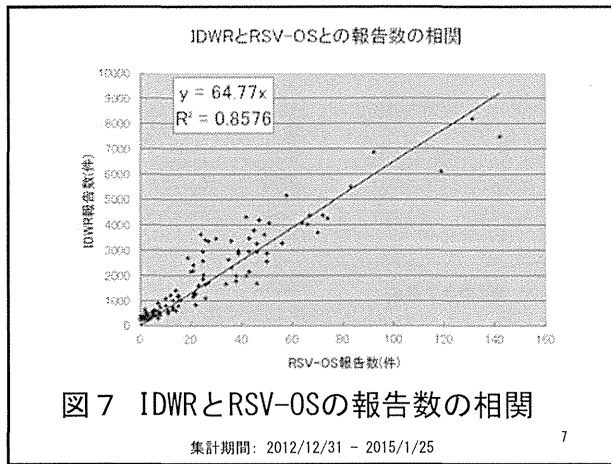


図6 IDWRとRSV-OSの報告数推移。



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興（予防接種）研究事業）  
「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」  
総合研究報告書

病院小児科の視点からの感染症サーベイランスの強化に関する研究

研究分担者：中野貴司（川崎医科大学 小児科）

研究協力者：田中敏博（JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科）

### 研究要旨

感染症対策における様々なレベルでの情報源として感染症サーベイランスは重要であるが、現状は公的機関による国、都道府県、市町村といった広い範囲を対象にしたものが中心である。しかし、小児科の日常診療の現場では、より身近な範囲での流行状況を把握することが実質的な意味を持つ。一般的な市中病院の小児科で診療する立場で地域の感染症サーベイランスを推進していくことによって、日々の診療に直結する情報を得たいと考えた。インフルエンザウイルス感染症、細菌性髄膜炎、マイコプラズマ感染症等を対象として、サーベイランスに取り組んでいる。インフルエンザでは、ウイルスの薬剤感受性などを経年的にフォローしている。細菌性髄膜炎については、静岡県内でインターネットを利用した症例登録システムの稼働させている。このシステムを応用し、平成 26 年夏に静岡市で発生した冷やしキュウリを原因とした病原性大腸菌 O157 による集団食中毒の際に、患者データを集計する姉妹版を稼働させた。マイコプラズマ感染症については、サーベイランスの精度向上に寄与すると考えられる、抗原を捉える新しい迅速検査キットの有用性について検討した。

### A. 研究目的

感染症診療を取り巻く環境は時々刻々と変化している。ゆえに、高い迅速性と精度、きめの細かさなどの点で充実した感染症サーベイランスが、日常診療においては有用性が高いものと考えられる。小児科で遭遇する日常的な感染症のサーベイランスについては、日本全体としての状況の把握が重要である一方、都道府県、市町村区域、学区など、診療を進めていく上ではより身近な範囲での動向が実質的な意味を

持つ。一般的な市中病院の一つである静岡厚生病院の小児科で診療する立場で地域の感染症サーベイランスに関わり、これを推進していくことによって、地域における日々の診療に直接的に結びつく情報を得ることが本研究の目的である。

### B. 研究方法

【1】インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

2010/2011 シーズンより継続している

調査研究である。静岡厚生病院小児科において、インフルエンザウイルス感染症を疑われた小児から採取した鼻腔吸引液を検体として、そこに含まれるウイルスを検索している。検体は、第一三共(株)ワクチン事業部と川崎医科大学微生物学教室で、インフルエンザウイルスの分離・同定およびノイラミニダーゼ阻害剤 (NAI) に対する薬剤感受性や遺伝子変異の有無について解析を行った。

(倫理面への配慮)

鼻腔吸引液検体の採取は、日常診療においても鼻閉対策で鼻汁吸引処置として、また培養検査や迅速検査の目的で実施されるが、最大限に愛護的に行うことで、倫理的な配慮とする。患者情報は、解析に際して連結可能匿名化される。本研究は、静岡厚生病院倫理委員会において承認を得ている。

## 【2】静岡県内における小児細菌性髄膜炎サーベイランス

静岡県内の小児科医が自由に活動に参加できる「静岡小児感染症サーベイランス研究会(発起人:田中敏博、松林正)」を立ち上げ、この活動の一つという位置づけで、平成25年9月よりシステムを稼働した。静岡県内の有床の病院小児科に呼び掛けて研究への協力を依頼し、各施設で入院加療された15歳以下の細菌性髄膜炎症例を、独自に開発したインターネットシステム(株式会社エバーメディカ <http://www.evermedica.com/index.htm> による)を利用して登録する。登録された症例は自動的に分析され、専用のホームページで一般に公開される。

(倫理面への配慮)

症例登録は、各施設でIDとパスワードを用いてログインして行うことによりセキュリティをかける。登録される症例に関しては、個人を特定できる氏名や施

設内IDなどは求めない。本研究は、静岡厚生病院倫理委員会において承認を得ている。

## 【3】病原性大腸菌O157の集団食中毒におけるサーベイランス

平成26年夏、静岡市で開催された花火大会の際に、屋台で販売された冷やしキュウリを原因とした病原性大腸菌O157の集団食中毒が発生した。これに際して、緊急で患者情報の共有を目的としたサーベイランスを稼働させた。インターネットのメーリングリストや地域の医師会等のネットワークを通じて静岡県内の医師・医療機関に症例の登録を呼び掛けた。【2】の細菌性髄膜炎のサーベイランスを応用して開発したシステムを構築し、同様にインターネットを利用して登録した。各施設によって登録された症例は自動的に分析され、専用のホームページで一般に公開されている。

(倫理面への配慮)

各施設でIDとパスワードを用いてログインして行うことによりセキュリティをかけている。症例登録は各医療機関の任意で行い、入力段階より連結不可能匿名化された形式でデータを集積した。

## 【4】マイコプラズマ抗原迅速検査キットの有用性の検討

平成25年秋に、マイコプラズマの抗原迅速検査キット2種類が上市された。キットの精度を把握して検査に臨むことが肝要である。「静岡小児感染症サーベイランス研究会」の趣旨に賛同する研究協力施設の小児科(静岡県内の病院小児科5施設、福岡市内の開業小児科3施設)の受診者のうち、マイコプラズマ感染症が疑われる患者を対象として、鼻咽腔吸引液を採取した。これを検体として、各施設において2種類の製品(プライムチェック® マイコプラ

ズマ抗原/アルフレッサ、リボテスト® マイコプラズマ/旭化成ファーマ)による迅速検査、SRLに外注してLAMP法による検査、川崎医科大学小児科でPCR法による検査を、それぞれ実施した。

(倫理面への配慮)

調査においては、氏名、ID、生年月日等、個人の特定につながる情報は、各検体および調査用紙には記載せず、研究IDのみ明記して取り扱った。本研究は、静岡厚生病院倫理委員会において承認を得ている。

## C. 研究結果

### 【1】インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

#### 1) 鼻腔吸引液中のウイルス量

治療前後で複数回にわたって鼻腔吸引液を採取できた症例について検討した。2011/2012 シーズンを例にとると、A型/H3N2ウイルスでは、初診時(大部分が37.5°C以上の発熱当日)にはTCID<sub>50</sub>法で10<sup>3</sup>から10<sup>7</sup>/mLであったが、治療後の回復期(第4-8病日)には約半数の症例は検出不可となっていた一方で、残りの約半数において、減少傾向にはあるものの10<sup>2</sup>から10<sup>5</sup>/mL程度のウイルスが検出された。B型ウイルスでは、初診時(第1-4病日)に10<sup>4</sup>から10<sup>7</sup>/mLのウイルス量であったものが、治療後の回復期(第6-9病日)には全例で検出不可であった(資料1-1)。

次に、同じA型/H3N2ウイルスでも、2011/2012シーズンと2012/2013シーズンを比較すると、後者の方が回復期にウイルスが検出不可となっている割合が高かった(資料1-2)。

#### 2) ウイルスのNAIに対する薬剤感受性

治療前に採取された鼻腔吸引液中のウイルスに関して、NAI4剤に対するIC<sub>50</sub>

を測定した。A型/H3N2およびA型/H1N1pdmについては、IC<sub>50</sub>はいずれのNAIに対しても1.0nM未満であり、良好な感受性であったと同時に、各NAIに対する値も著変はなかった(資料1-3,4)。B型については、NAI4剤の間でIC<sub>50</sub>の値にばらつきがあった。2010/2011から2012/2013までの3シーズンは、各NAIに対するIC<sub>50</sub>に大きな変化は認められなかった(資料1-5)が、2013/2014シーズンは、Yamagata系統とVictoria系統とでオセルタミビルに対するIC<sub>50</sub>の値の相違が目立った(資料1-6)。また、A型ウイルスと比較して全体的にIC<sub>50</sub>が1オーダー程度高い傾向であり、特にオセルタミビルで顕著であった(資料1-5,6)。

#### 3) 治療前後のウイルスのNAIに対する薬剤感受性の比較

複数例以上の症例でNAIを用いた治療の前後で検体が採取できた2011/2012シーズンのA型/H3N2ウイルスと2012/2013シーズンのB型ウイルスについて、薬剤感受性の変化の有無を検討した。いずれも、IC<sub>50</sub>の値に有意な差は認められなかった(資料1-7,8)。

#### 4) 迅速検査キットの結果とウイルス学的検索の結果との比較

インフルエンザシーズン中に当科で実施した迅速検査の結果と、それに用いた鼻汁検体をウイルス学的により詳細に分析した結果を比較した。当科では、A社製の迅速検査キットを使用している。2013/2014シーズンはウイルス分離・同定の結果と、2014/2015シーズンは現時点でPCR法の結果との比較である(資料1-9,10)。2013/2014シーズンは71検体についての検討で、キットの感度はA型について46.7%、B型について60.0%、特異度は100%であった。2014/2015シーズンは73検体で、キットの感度はA型に

ついて 66.7%、B 型について 0%、特異度は 96.7%であった。

## 【2】静岡県内における小児細菌性髄膜炎サーベイランス

平成 27 年 2 月 17 日現在、25 の施設の小児科および専門科が参加し、計 216 例が登録されている。2006 年以降のデータ（155 例分）をグラフにして公開している（資料 2-1 / <https://www.evermedica01.jp/zuimakuen/share/graph.aspx>）。症例数自体は年々減少しており、中でもインフルエンザ菌と肺炎球菌を原因とするものは激減した。2014 年は過去最少の 6 例の登録で、すべて GBS によるものであった（資料 2-1）。また、登録された症例の半数以上が 0 歳児であった（資料 2-2）。GBS を原因とする症例は全例 0 歳児である（資料 2-3）。

## 【3】病原性大腸菌 O157 の集団食中毒におけるサーベイランス

最終的に 20 施設より 193 例の登録があった（資料 3-1 / <https://www.evermedica01.jp/157g/>）。静岡市の公式発表では、発症者数 510 名、入院者数 114 名、溶血性尿毒症症候群発症者数 5 名となっている（<http://www.city.shizuoka.jp/deps/hokenyobo/0157.html>）。システムへの登録は、発症者数の約 4 割をカバーしている。花火大会翌日から発症者が始まり、5 日後にピークとなっている。女性患者が有意に多く、小学生から 20 代前半までの若年層が患者の約 8 割を占めた（資料 3-2）。

## 【4】マイコプラズマ抗原迅速検査キットの有用性の検討

平成 26 年 9 月末までに 9 施設から 179 症例の検体を収集した。PCR 法で 30 症例が陽性判定であった。PCR 法による判定結果を基準にして比較すると、プライムチェックは感度 23.3%、特異度 99.3%、

リボテストは感度 73.3%、特異度 90.6%であった。一方、LAMP 法は感度 86.7%、特異度 100%であった（資料 4）。

## D. 考察

一般的な市中病院である静岡厚生病院小児科は、全国の多くの小児科同様、ごく日常的な小児の診療に従事している。その中で、地域における感染症診療をより充実させていく目的で、「静岡小児感染症サーベイランス研究会」を立ち上げ、随時研究協力施設を募りながら、日常診療の傍ら研究を進めている。本研究は、静岡厚生病院小児科およびこの研究会を中心として実施しているものである。

インフルエンザウイルスに関するサーベイランスは、2010/2011 シーズンから継続中である。ウイルスの薬剤耐性化が常に話題となり、実際に一部地域で耐性株が見出されているが、当地で検出された耐性株は、2010/2011 シーズンの A 型/H1N1pdm09 の 1 例のみである。流行する型や株が年々変化するウイルスであることから、引き続き当地におけるサーベイランスの継続が重要な役割を果たすと考える。

Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンが我が国に導入されて以降、小児における細菌性髄膜炎の発生頻度が大幅に減少しつつあることは各種の調査・研究から明らかである。当地でも情報を共有し、ワクチン接種率の維持および向上に結び付けていくために、静岡県における小児の細菌性髄膜炎の登録システムを運営している。Hib と肺炎球菌を原因とする細菌性髄膜炎は見出されなくなっている一方で、特に新生児期の GBS を原因とするものが最後に残されるものと推察される。この対応策の確立が急務である。



細菌性髄膜炎のサーベイランスシステムを運営してきた経験を生かし、平成26年夏に静岡市で開催された花火大会で発生した病原性大腸菌 O157 の集団食中毒に際し、新たなシステムを緊急に構築してデータの集積に一役買うことができた。システムには公式発表の約4割に相当する発症者が登録されたことから、今後、より詳細に分析し、同様の事例に対して情報が提供できるようにする予定である。今回は、最初の患者発生からシステム稼働まで、システム構築のために若干のタイムラグが生じざるを得なかった。今後は、事例の発生に際して速やかに活用されるよう、汎用版のシステムを開発継続中である。

マイコプラズマの診療において、抗原を捉えられる迅速検査キットの登場は画期的である。ただし、今回の多施設共同研究からは、2種類のキットの感度および特異度が必ずしも十分ではないことが判明した。さらなるキットの精度向上が期待されるが、その間、「そのくらいの信頼性である」ということを踏まえて診断の参考にしていく姿勢が肝要である。

#### E. 結論

身近な地域の状況を把握し、日常診療に直結する感染症サーベイランス、新規導入および定期接種化が期待されるワクチンの効果を実感し、接種率の向上と維持、そして当該疾患の制圧につながるような感染症サーベイランスの体制を、一つの試みとして静岡県において整え、情報発信を継続していきたいと考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

(論文発表)

1. 田中敏博. 薬剤耐性インフルエンザウイルスの動向: 小児内科 45:1978-1982, 2013
2. 中野貴司. 抗インフルエンザ薬. 小児内科 45:1957-1964, 2013
3. 中野貴司. 学校保健安全法. 小児科診療 76:1463-1469, 2013
4. 中野貴司 (分担執筆). 全国の入院サーベイランスの現状について. 河合直樹 編著, よくわかるインフルエンザのすべて. P56-58. 2013年8月20日初版発行. 医薬ジャーナル社, 大阪.
5. 中野貴司 (分担執筆). 園学校での注意, 特に学校保健安全法等による出席停止期間について. 河合直樹 編著, よくわかるインフルエンザのすべて. P78-86. 2013年8月20日初版発行. 医薬ジャーナル社, 大阪.
6. 中野聡, 時田章史, 鈴木光幸, 田中敏博, ほか. B型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬に対する薬剤感受性と臨床経過の検討: 外来小児科 17:370-374, 2014
7. 田中敏博. 【保護者への説明マニュアル】疾患に対する説明マニュアル インフルエンザ. 小児科診療 77:1567-1572, 2014
8. 中野貴司, 三田村敬子, 田中敏博. 迅速診断検査法の利点と限界. Up-to-date 子どもの感染症 2:4-15, 2014
9. Nakano T, Shiosakai K. Spread of viral infection to family members from influenza patients treated with a neuraminidase inhibitor. J Infect Chemother 20:401-406, 2014.
10. 中野貴司. [Q&A] 学校保健安全法で定められているインフルエンザ出席停止期間における、発熱日、解熱日の取り扱いについて教えてください. インフルエンザ, 第15巻, 1号. P31, 2014.
11. 中野貴司. インフルエンザの臨床像.

小児科臨床. 第 67 巻, 9 号. P1437-1443、2014.

12. 中野貴司. 小児におけるインフルエンザ治療と脳炎脳症. 医薬ジャーナル. 第 50 巻, 10 号. P2443-2448, 2014.

13. 中野貴司. 季節性インフルエンザの特徴 - B 型. 臨床と研究. 第 91 巻、第 12 号. P24-28, 2014.

(学会発表)

1. 田中敏博、中野貴司. 第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2013 年 10 月 26~27 日). ノイラミニダーゼ阻害薬に対する耐性ウイルスの監視: 治療前後の鼻汁検体を用いた 3 シーズンの継続調査. 2013 年 10 月 26 日. 札幌.

2. 村上知隆、田中敏博、他. 第 132 回日本小児科学会静岡地方会 (2013 年 11 月 3 日). 静岡県における細菌性髄膜炎サーベイランスシステムの紹介. 2013 年 11 月 3 日. 静岡

3. 田中敏博、他. 静岡市静岡小児科医会臨床懇話会 (2014 年 1 月 30 日). マイコプラズマ抗原迅速診断キットの有用性の検討: 多施設共同研究の中間報告. 2014 年 1 月 30 日. 静岡

4. 田中敏博、松林正、中野貴司. 第 117 回日本小児科学会学術集会 (2014 年 4 月 11~13 日). 静岡県における小児の細菌性髄膜炎サーベイランスシステム. 2014 年 4 月 12 日. 名古屋.

5. 田中敏博、久保淑、大内正信、山下誠、中野貴司. 第 55 回日本臨床ウイルス学会 (2014 年 6 月 14~15 日). 回復期に H275Y 変異耐性ウイルスが検出された

A/H1N1pdm09 によるインフルエンザの一乳児例. 2014 年 6 月 15 日. 札幌.

6. 田中敏博、明貝路子、齋藤祐、伊東充宏、白井眞美、松林正、中野貴司、尾内一信. 第 88 回日本感染症学会学術講演会 (2014 年 6 月 18~20 日). マイコプラズマ

抗原迅速診断キットの有用性の検討. 2014 年 6 月 19 日. 福岡.

7. 田中敏博. 第 26 回臨床微生物迅速診断研究会総会 (2014 年 7 月 26 日). 日常診療の中でマイコプラズマ感染症と正しく向き合うために. 2014 年 7 月 26 日. 岡山.

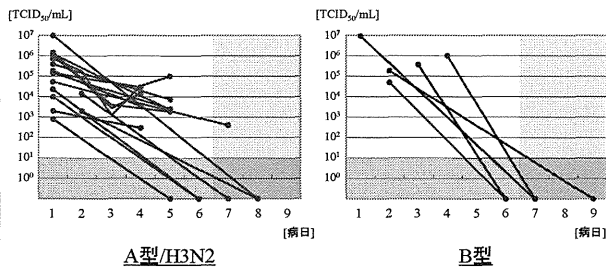
8. 田中敏博、中野貴司. 第 46 回日本小児感染症総会学術集会 (2014 年 10 月 18~19 日). 抗インフルエンザ薬による治療と鼻腔吸引液中のインフルエンザウイルス: 2013/2014 シーズンの調査研究より. 2014 年 10 月 18 日. 東京.

9. 田中敏博、明貝路子、齋藤祐、伊東充宏、白井眞美、松林正、井上秀一郎、下村国寿、山口覚、中野貴司、尾内一信. 第 46 回日本小児感染症総会学術集会 (2014 年 10 月 18~19 日). マイコプラズマ抗原迅速診断キットの有用性の検討. 2014 年 10 月 19 日. 東京.

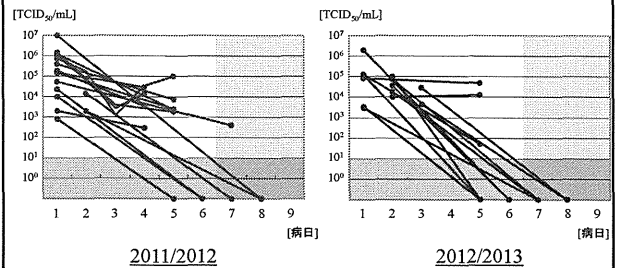
**H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)**

なし

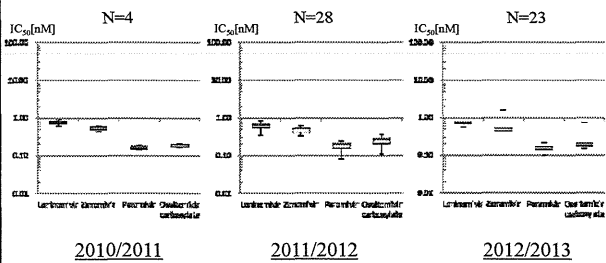
資料1-1. 2011/2012シーズン  
鼻腔吸引液中のウイルス量



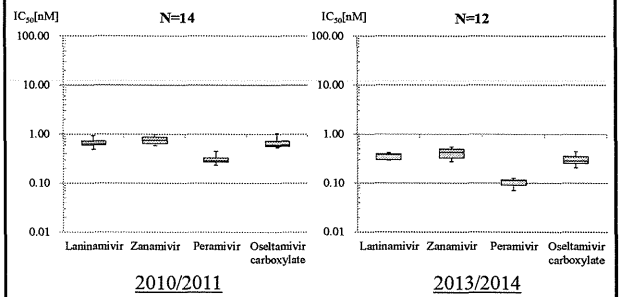
資料1-2. A型/H3N2ウイルス  
鼻腔吸引液中のウイルス量



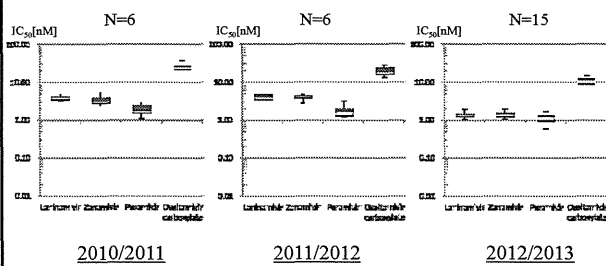
資料1-3. 治療前の鼻腔吸引液中から検出された  
A型/H3N2ウイルスの薬剤感受性



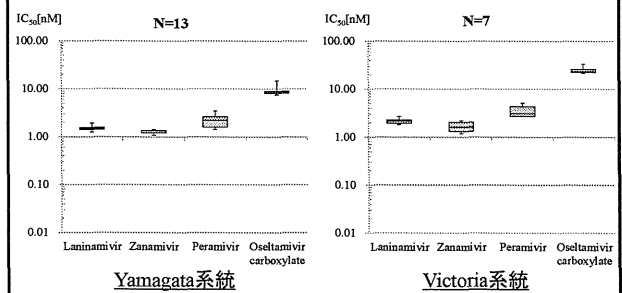
資料1-4. 治療前の鼻腔吸引液中から検出された  
A型/H1N1pdm09ウイルスの薬剤感受性



資料1-5. 治療前の鼻腔吸引液中から検出された  
B型ウイルスの薬剤感受性



資料1-6. 治療前の鼻腔吸引液中から検出された  
B型ウイルスの薬剤感受性(2013/2014)



2010/2011

2011/2012

2012/2013

※全例、Victoria系

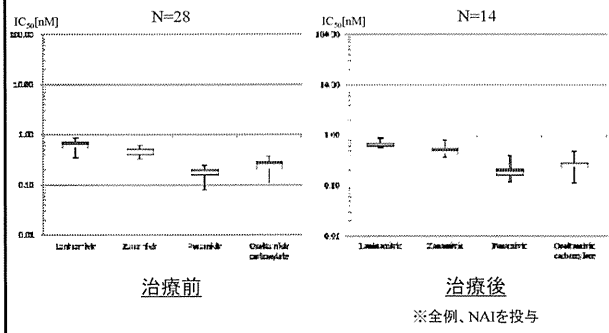
※Victoria系とYamagata系が各3例

※全例、Victoria系

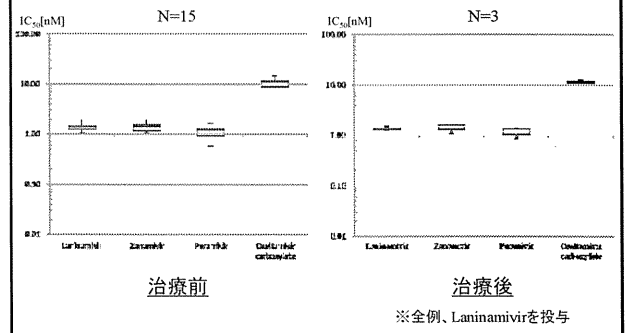
Yamagata系統

Victoria系統

資料1-7. 2011/2012 A型/H3N2ウイルス  
治療前後の薬剤感受性の比較



資料1-8. 2012/2013 B型ウイルス  
治療前後の薬剤感受性の比較



資料1-9. 2013/2014シーズン  
インフルエンザ迅速検査キットの精度

ウイルス分離・同定

	A型	B型	陰性	計
A型	7	0	0	7
B型	0	12	0	12
陰性	8	8	36	52
計	15	20	36	71

感度  
A型: 7/15=46.7%  
B型: 12/20=60.0%

特異度: 36/36=100%

的中率  
A型: 7/7=100%  
B型: 12/12=100%  
陰性: 36/52=69.2%

\*迅速診断キット: A社製  
\*ウイルス分離・同定: 「第一三共株式会社 ワクセン事業部研究グループ」による

資料1-10. 2014/2015シーズン  
インフルエンザ迅速検査キットの精度

PCR法

	A型	B型	陰性	計
A型	28	0	1	29
B型	0	0	0	0
陰性	14	1	29	44
計	42	1	30	73

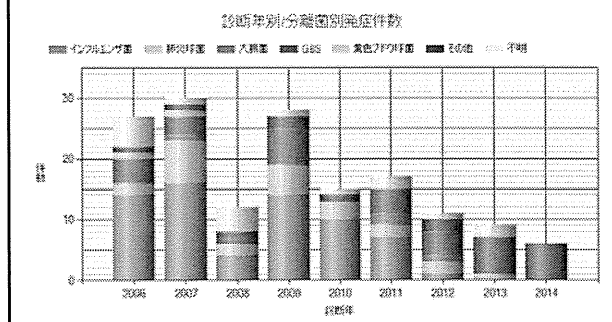
感度  
A型: 28/42=66.7%  
B型: 0/1=0%

特異度: 29/30=96.7%

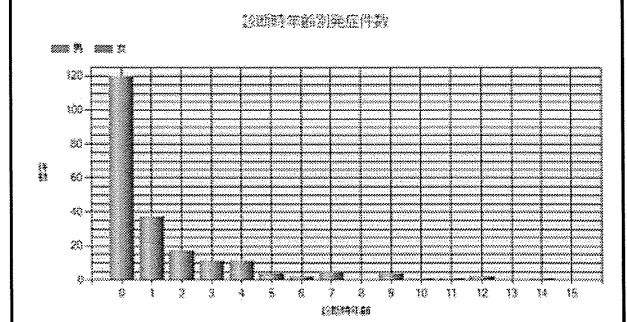
的中率  
A型: 28/29=96.6%  
B型: (未検出)  
陰性: 29/44=65.9%

\*迅速診断キット: A社製  
\*ウイルス解析: 「第一三共株式会社 ワクセン事業部研究グループ」による  
\*PCR法で判明したA型は、すべてH3N2

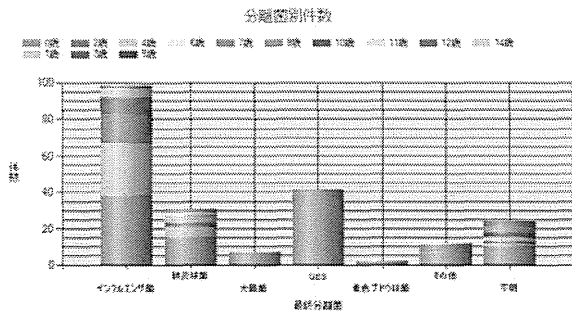
資料2-1. 静岡県内における  
小児細菌性髄膜炎サーベイランス



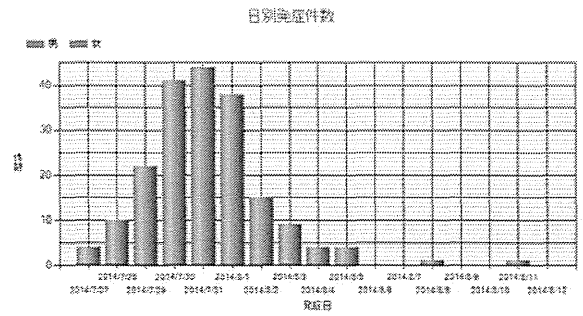
資料2-2. 静岡県内における  
小児細菌性髄膜炎サーベイランス



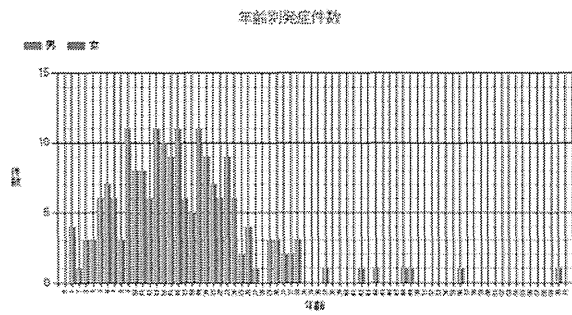
資料2-3. 静岡県内における  
小児細菌性髄膜炎サーベイランス



資料3-1. 平成26年夏 静岡県内での  
病原性大腸菌O157の集団食中毒におけるサーベイランス



資料3-2. 平成26年夏 静岡県内での  
病原性大腸菌O157の集団食中毒におけるサーベイランス



資料4. マイコプラズマ抗原迅速検査キットの  
有用性の検討:179例(陽性例30例)

[年齢] 全体:5.5±3.1歳、陽性例:7.5±3.0歳

プライムチェック	PCR法			リボテスト	PCR法			LAMP法	PCR法		
	+	-	計		+	-	計		+	-	計
+	7	1	8	+	22	14	36	+	26	0	26
-	23	148	171	-	8	135	143	-	4	149	153
計	30	149	179	計	30	149	179	計	30	149	179

感度: 7/30 = 23.3%      感度: 22/30 = 73.3%      感度: 26/30 = 86.7%  
 特異度: 148/149 = 99.3%      特異度: 135/149 = 90.6%      特異度: 149/149 = 100.0%  
 有効度: 155/179 = 86.6%      有効度: 157/179 = 87.7%      有効度: 131/135 = 97.0%

PCR法: 川崎医大 小児科にて

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)  
「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」  
(研究代表者：松井珠乃)

総合分担研究報告書  
「本邦における3シーズンのRSウイルスの流行疫学」  
分担研究者 齋藤玲子

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野

研究協力者：日比野亮信、八神錬、近藤大貴、  
菖蒲川由郷（新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野）  
鈴木宏（新潟青陵大学）

## 研究要旨

2012-2013年、2013-14年、2014-2015年の3シーズンにかけて、日本各地から採取したRSウイルス(RSV)のA、B血清型(以後A、Bと記載)を調査した。全国16都府県の小児科医院を受診した外来または入院患者の臨床検体合計686件(267件、300件、119件)から、RSV-Aは333件(140件、110件、83件)、RSV-Bは179件(24件、124件、31件)をPCR法にて検出した。2012-13年シーズンはRSV-Aが全国的に主流であったが、2013-14年シーズンはRSV-Bが優位となり、さらに2014-2015年シーズンはRSV-A主流の流行に戻るというA型とB型の交互流行となった。

2014-2015年に、RSV罹患児10名(A型5名、B型5名)について熱経過とウイルゲノム量の関係を調べた。初診時の平均体温は38.2°C、37.5度以上の発熱が続いた平均日数(有熱期間)は3.9±1.5日であった。発症早期にあたる、発症日～2日後の平均ウイルス量は $10^{5.3}$  copy/μlで、発症日から5-7日後のウイルス量の平均は $10^{3.6}$  copy/μlと低下していた。解熱後もウイルスは1-2日程度検出される傾向にあった。

### A. 研究目的

RSVはいわゆる「かぜ」を引き起こす急性呼吸器感染症ウイルスの一つであるが、乳児では細気管支炎、肺炎や無呼吸など重篤な症状を引き起こす。本邦でも、2003年より感染症発生動向調査の5類定点疾患として、RSV疫学サーベイランスが開始され、季節性などの特徴が明らかにされつつある。しかし、病原体サーベイランスは未だ十分ではない。我々は、2012年から、全国各地の小児科医と協力し、本邦におけるRSVの流行株に関する分子疫学的動向の調査を行ったため、2012年から2015年までの3カ年分の調査

の結果を報告する。

### B. 研究方法

2012-13年シーズンに12地域(青森、新潟、千葉、東京、神奈川、静岡、愛知、大阪、兵庫、香川、福岡、熊本)、2013-14年シーズンには、14地域(青森、新潟、千葉、東京、神奈川、静岡、愛知、三重、滋賀、大阪、兵庫、山口、福岡、熊本)から、2014-15年シーズン)に9地域(北海道、青森、新潟、東京、静岡、三重、滋賀、熊本、沖縄)、合計16都道府県の小児科医療機関(外来および入院)にて臨床調査を行った。小児科

に急性呼吸器症状を呈して受診した小児に対し、十分なインフォームドコンセントを得た上で、主治医が患児の鼻腔ぬぐい、または鼻腔吸引液を採取し、RSV迅速診断キットによるスクリーニングを行った。キットでRSV陽性の場合、性、年齢、発症日、受診日、受診時の体温や症状について記録し、検体は、ウイルス輸送培地に保存した。採取された検体は、新潟大学に輸送後、臨床検体からRNAを抽出し、F蛋白をターゲットとしたコンベンショナルPCRにより、A、B血清型（以後A、Bと記載）を判定した。

2014-2015年シーズンには、保護者に依頼し、1日3回の体温測定と、咳、鼻水などの症状を8日間記録してもらった。初診から4-5日後に経過観察のために再受診してもらい、その際、鼻腔検体を採取しウイルス輸送培地に保存した。型別を行ったものと同じ検体を用い、M蛋白をターゲットとしたプライマーとプローブを用いて、TaqMan法によるリアルタイムPCRにより、ウイルスゲノム量の定量を行った。

#### （倫理面への配慮）

本調査においては、検体採取と患者情報聴取に当たって、各医療機関にて患者及保護者に十分な説明を行い保護者から承諾書を取得した。調査については新潟大学医学部倫理委員会にて承認を受けた。

### C. 研究結果

2012-13年シーズンには267件、2013-14年には300件、2014-15年には119件の臨床検体が採取された。

2012-13シーズンでは、PCR陽性臨床検体1

64件のうち、Aが140件（85%）で、Bが24件（15%）であり、Aが主に流行していた（図1）。地域別では、調査を行った12地域全てでAが優勢で各都府県のRSV陽性検体全体の60-100%を占めた（図2）。

2013-14年シーズンでは、PCR陽性臨床検体234件のうち、Aが110件（47%）で、Bが124件（53%）であり、昨シーズンと異なりBの割合が多くなった（図1）。調査を行った14地域のうち、福岡以外の13地域全てでBが検出された。新潟、静岡、滋賀、熊本の4県ではBが優勢であり、さらに愛知、兵庫ではBのみが検出された。東京はA、Bの割合が等しかった（図3）。

2014-15年シーズンには、PCR陽性臨床検体114件のうち、Aが83件（72.8%）で、Bが31件（27.2%）であり、Aの割合が高かった（図1）。地域別には、青森を除くすべての地域でA型優位の流行であった。しかし、AとBの割合は各地域で異なっていた。PCR陽性例の平均年齢は1.3才であった（図4）。

### RSV罹患児の熱経過とウイルス量

2014-2015年に外来で経過観察を行ったRSV罹患児10名（A型5名、B型5名）について熱経過とウイルスゲノム量の関係調べた。発症日を基準として、一日の最高体温を日ごとにプロットし、リアルタイムPCRで検出したウイルスゲノム量と比較した（図5）。初診時の平均体温は38.2°C、呼吸数は42.5回/分、SpO2は97.4であった。37.5度以上の発熱が続いた平均日数（有熱期間）は3.9±1.5日で、中央値は4日であった。A型の有熱期間は4.2日で、B型は3.6日とややA型の方が有熱期間は長かったが、統計的な有意差

は見られなかった。  
ウイルス検体は、初診時と再診時の2回採取された。全ての症例で初診時のウイルス量が大きく、日にちが経過すると低くなった。発症早期にあたる、発症日～2日後の平均ウイルス量は $10^{5.3}$  copy/  $\square$ であった。発症日から5-7日後のウイルス量の平均は $10^{3.6}$  copy/  $\square$ 低下していた。発症5, 8, 9日後に陰性化していたのはいずれもB型であった。解熱後もウイルスは1-2日程度検出される傾向にあった。

#### D. 考察

当教室では2012-2013年シーズン以降、全国各地の小児科医に協力を得てRSVの病原体調査を行ってきた。3年間で16都道府県の小児科医療機関に協力を得て、700件近くの臨床検体から、RSV-Aは333件、RSV-Bは179件が検出された。本邦では、感染症サーベイランスにより患者発生数は把握されているが、どのような型のRSVが流行しているのか統一的な病原体調査はなされていない。

我々の調査により、A型とB型のRSVは交互に流行する傾向があることが判明した。RSVではそれぞれの血清型に対する免疫が初感染で獲得されるため、再感染の際は異なる型に感染することが多いと言われる。交互流行をしめす原因は、個人として再感染の際に違う型に感染するためなのか、あるいは前シーズンに流行した型に対する集団免疫が獲得されているためなのか、まだはっきりしていない。今回我々の調査では、再感染例については確認していないので、今後調査が必要である。

新しい試みとして、保護者に自宅で記録

してもらうことで外来の臨床経過を約1週間追跡した。それに加え、ウイルスを二回サンプリングして、ウイルス量の推移をみることもできた。RSV罹患児の初診時体温は平均 $38.2^{\circ}\text{C}$ と高く、呼吸数も1分間40回以上に上昇している。さらに、 $37.5^{\circ}\text{C}$ 以上の有熱期間は発症日から約4日間続き、8日間の観察期間の最後までほとんどの児で咳の症状が続いた。我々の調査したRSV罹患児は特に基礎疾患はない健常児である。保護者にとってもRSVは出生後ほぼはじめての「かぜ」であり、前の日まで元気だったのに急に高熱や鼻水や咳がでて、驚いて小児科を受診すると考えられる。その一方で、インフルエンザはNA阻害剤による治療が可能となり、平均解熱期間が2-3日程度になっていることを考えると、RSVはかなり重症感のあるウイルス感染症であると言える。今回の調査でRSV罹患児のウイルス量は、経過と共に低下していったが、解熱後もウイルス排泄が1-2日程度長く続くことが示唆された。インフルエンザでも幼小児ではウイルス排泄が1週間程度続くとされ、RSVでも同様のウイルス排泄期間をもつと考えられた。今後は個人あたりのサンプリングの回数を増し、さらに詳細なウイルス動態を把握し、臨床症状と比較したいと考えている。

なお、初年度、2年目に行ってきたG蛋白遺伝子解析については、最終年の検体をあわせて現在解析中のため、最終報告書には入れなかった。

#### E. 結論

RSVは、しばしば、乳幼児に気管支炎・細



気管支や肺炎を起こし、重症化する。しかし、ワクチンも、治療薬もなく、対処療法のみである。発症予防に抗体予防薬のパリビズマブが使われるが、高価であるため、適応症例に限られ、全ての児に投与できるわけではない。しかし、世界的には、治療薬やワクチンの開発が急ピッチで進んでおり、RSウイルスをめぐる状況は大きく変わってきている。それらに備え、RSV感染症の自然経過やウイルス量の変化をあらかじめ把握しておくことは、抗RSV薬による治療やワクチンによる予防を評価するための基礎資料として重要である。

さらに、今回の調査では、A型とB型のRSウイルスが交互に流行するパターンを明らかにした。将来的に、RSワクチンが導入された際には、片方のみ流行するようになり、あるいはまったく異なる型が出現する可能性もあり、現時点における自然流行パターンを把握することはワクチンの病原体に対する影響を評価するために重要である。

今後は、遺伝子解析やウイルス量測定などのウイルス学的な解析と、臨床解析を合わせることで、RSウイルス感染症の個人動態を詳細に把握できると考えられる。これまで、ウイルスと臨床を同時に検討したものはほとんど報告がないため、我々の調査は、抗RS剤導入をにらみ、ますます重要さを増していくと考えられる。

#### F. 健康危険情報

RSウイルス感染症は、「かぜ」の一種でありだれにでも感染をおこす。RSウイルスの流行により重篤な疾病負荷が生じているか、

我が国では調査が行われていないため、健康被害情報として報告できる情報はない。個人防御としては、ワクチンも抗ウイルス剤も存在しないため、一般的な感染管理により予防措置を行う必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

齋藤玲子、齋藤孔良、Isolde Caperig Dapat、近藤大貴、八神錬、日比野亮信、菖蒲川由郷、池澤滋、加地はるみ、齊藤匡、西藤成雄、島田康、白川佳代子、杉村徹、鈴木英太郎、瀬尾智子、武井智昭、富本和彦、中村豊、西村龍夫、永井崇雄、佐野康子、田中敏博、谷口清洲. 我が国のRSVの分子疫学. 病原体微生物検出情報 (IASR). 35巻6号. 148-149ページ, 2014年

##### 2. 学会発表

1. 菖蒲川由郷、Isolde Dapat、齋藤孔良、永井崇雄、田中敏博、佐野康子、近藤大貴、Clyde Dapat、八神錬、鈴木翼、日比野亮信、佐藤康平、横田千尋、竹内拓未、齋藤玲子. 2012-13シーズンにおける全国小児科医院より検出したRSウイルス (RSV) の分子疫学的解析. 外来小児科学会. 2013年8月31日-9月1日. 福岡.

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

RSV 調査協力：

池澤 滋先生、加地はるみ先生、齊藤 匡先生、西藤成雄先生、佐野康子先生、島田 康

先生、白川佳代子先生、杉村 徹先生、鈴木英太郎先生、瀬尾智子先生、武井智昭先生、竹蓋清高先生、田中敏博先生、谷口清州先生、冨本和彦先生、永井崇雄先生、長田伸夫先生、中村 豊先生、西村龍夫先生、真喜屋智子先生（あいうえお順）

図1. 2012-2013年から2014-2015年シーズンにおけるRSV感染症の5類定点報告数(厚労省感染症発生動向調査)と、当教室で検出した月別A型、B型RSウイルス数

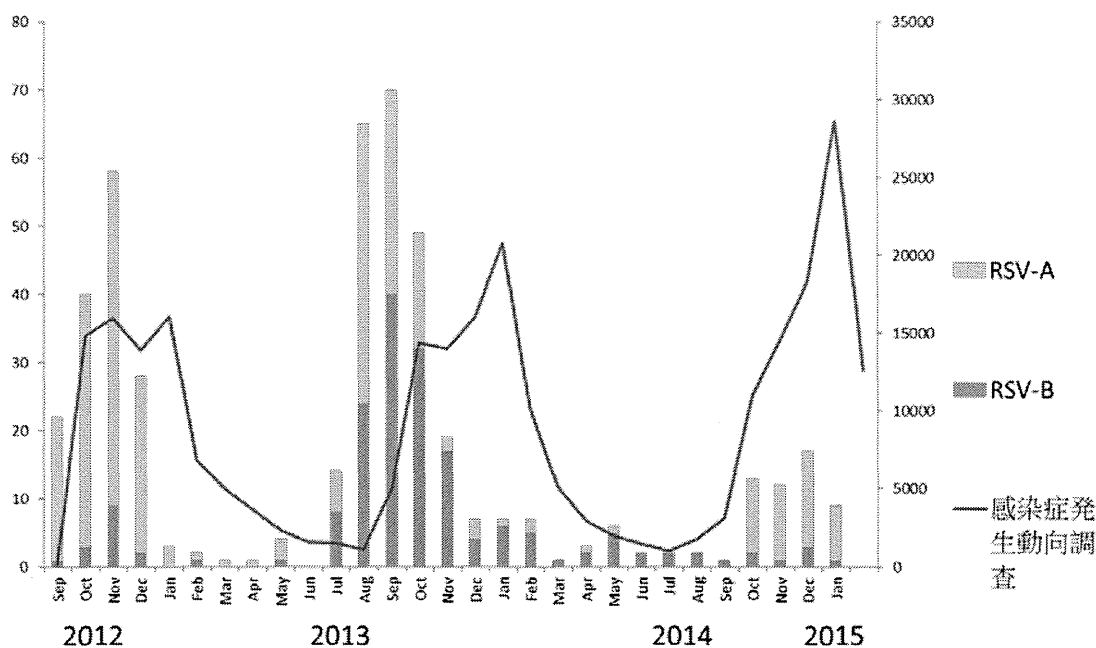


図2 2012-2013年シーズンのA,B血清型別の発生動向 (A)

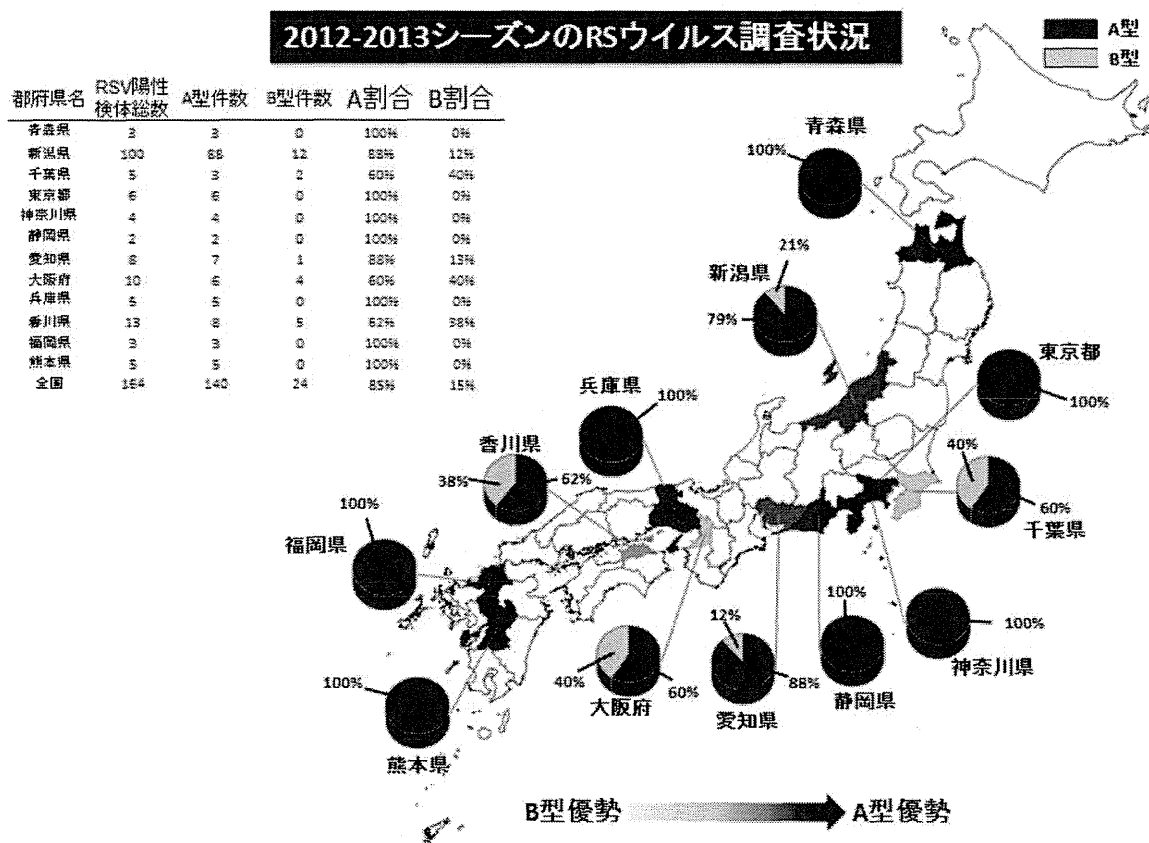


図3. 2013-2014年シーズンのA,B血清型別の発生動向

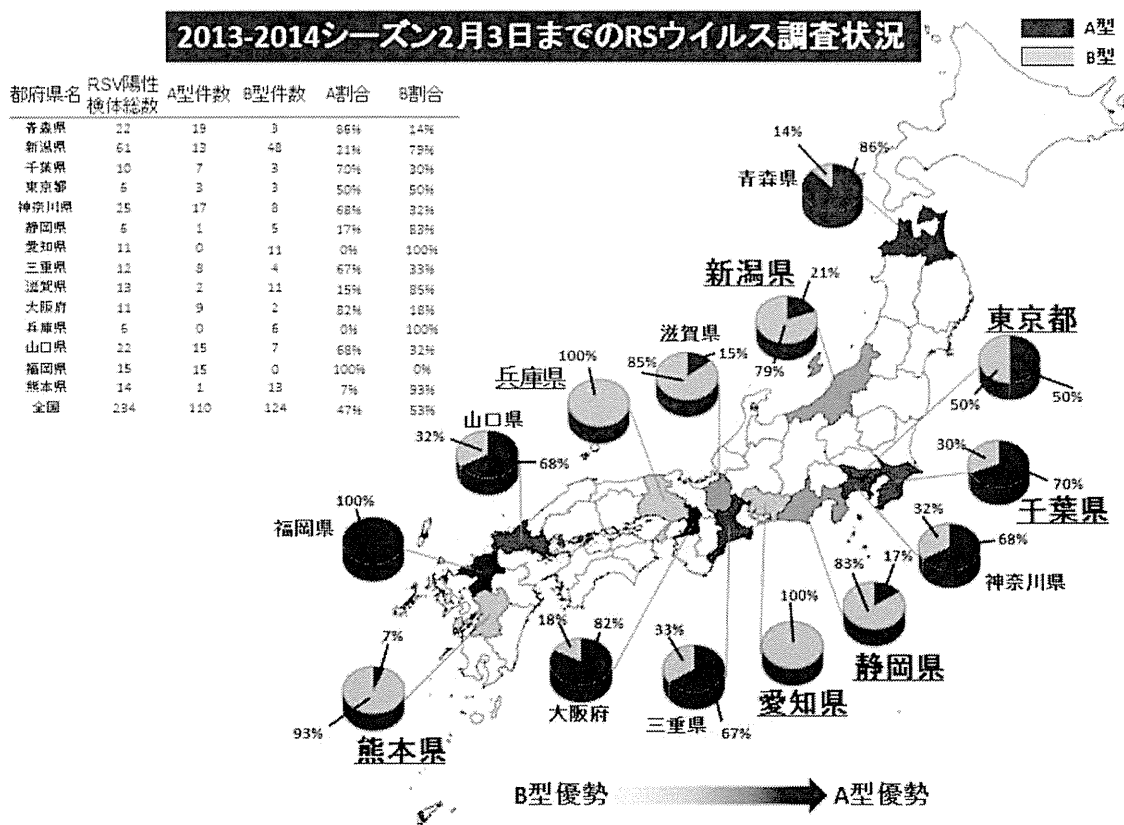


図4. 2014-2015年シーズンのA,B血清型別の発生動向

