

日本紅斑熱のNESIDにおける報告数

(第17週～第22週、2014・2015年)

	三重県		伊勢保健所管内	
	2014年	2015年	2014年	2015年
日本紅斑熱	3	3	3	3

の参加者における同感染症の発生の可能性は考えておく必要がある。

3) Febrile rush illness

- ・国内では風しんの散発例な報告が続いており、三重県においても、2015年の1年間に7名の症例が報告された。うち3名は伊勢保健所管内の症例（2例は同一事業所）であった。現在風しん患者は主にワクチン未接種の20代後半より上の年齢層である。この年代は風しんワクチンを定期接種で接種する機会がなかった年齢層であり、同時にサミット関係者として勤務する年齢層である。風しんは、ジカウイルス感染症と同じようにウイルス感染により胎児に影響を及ぼす疾患であるが、有効なワクチンが存在するため、地域での流行を未然に防ぐため、特にサミット関係者においては、風しんワクチンの接種を強く推奨する。
- ・日本国内において、現在、麻しんはすべて輸入例であるので輸入例の早期探知が重要である。
- ・水痘の発生は、全国的に減少傾向である。ただし空気感染をするうえ、水疱を伴う疾患であり、天然痘などテロの想定疾患と類似する症状を呈する。成人層にはワクチン未接種者が多いことから、スタッフ・警備等の未接種者はできる限り予防することが勧められる。
- ・エンテロウイルス感染症の早期流行の可能性があることから、定点で発生状況をモニタしながら適宜病原体サーベイランスをかませることが重要である。
- ・伊勢・志摩地方は日本紅斑熱の流行地である。野外に配置されるスタッフ・警備等においては、原因病原体を保有するダニとの接触の可能性があり、感染するリスクがある。
- ・海外からの参加者からの麻疹、髄膜炎菌感染症、デング熱、ジカ熱等が探知される可能性があるため、医療機関における診断体制、対応の

枠組みを準備しておくこと。

4) Deliberate release of biological agents

- ・自爆テロによる天然痘
- ・炭疽による重症呼吸器疾患

3. リスク評価 (Risk evaluation)

1) 首脳級サミット参加者におけるリスク

VIP (首脳)	Likelihood	Consequence	Rate
Gastrointestinal illness	unlikely	minor	1
Respiratory illness	moderate	minor	2
Febrile rush illness	unlikely	major	3
Deliberate release	rare	catastrophic	3

Gastrointestinal illness :

- ・首脳会議参加者については、十分に吟味した食事が提供されることが想定されるため、概して食品媒介性感染症の発生の可能性は低いと考えるが、調理担当者からの食品を媒介した感染伝播（具体的には腸管出血性大腸菌、ノロウイルス、黄色ブドウ球菌、A型肝炎ウイルス等）の可能性は残る。

Respiratory illness :

- ・レジオネラ症など、施設設備関連の感染症は、事前に施設の衛生管理の状況を十分に確認しておく必要がある。
- ・首脳級サミット参加者に接するスタッフ等からの感染の可能性はある。

Febrile rush illness :

- ・首脳級サミット参加者に接するスタッフ等からの感染の可能性はある。

Deliberate release :

- ・警備に依存するところもある。

2) 一般の会議参加者と報道関係者におけるリスク

関係者と報道	Likelihood	Consequence	Rate
Gastrointestinal illness	likely	minor	3
Respiratory illness	moderate	minor	2
Febrile rush illness	moderate	moderate	3
Deliberate release	rare	catastrophic	3

3) 地域住民におけるリスク

地域	Likelihood	Consequence	Rate
Gastrointestinal illness	unlikely	minor	1
Respiratory illness	moderate	minor	2
Febrile rush illness	unlikely	moderate	2
Deliberate release	rare	catastrophic	3

4) リスクパーセプション（リスクの認知）

参加国においてすでに排除が達成されている疾患（例：米国における麻しん・風しん等）が、首脳級参加者の周囲において発生した場合、首脳級参加者自身には免疫があり感染のリスクが極めて低いとしても、日本国内における危機管理対応能力への疑義が投げかねられる懸念がある。また、国際健康危機管理についてのアジェンダが予定されている伊勢志摩サミットの議事に対する悪影響が生じる可能性がある。特に参加国において排除が達成されている疾患については入念に準備（例：応対者の免疫状態の確認、市中における流行のモニタ）をしておくことが望ましい。伊勢志摩サミットにさきがけて開催される子どもサミットへの対応も同様である。

D. 考察

1. 現状の surveillance 評価

1) 感染症法に基づく発生動向調査：すべての疾患をカバーしているが、本邦における rare disease は診断・報告が遅れる。MERS、天然痘など非特異的な症状で発症する場合には、passive surveillance の性格上探知が遅れる。ubiquitous な疾患は定点報告で有り、報告遅れのためアウトブレイクの探知が遅れる。定点以外（eg. 夜間休日診療所）のカバーが無い。ホテルスタッフでの

発症の探知が遅れる。

2) 学校サーベイランス：地域での保育園、学校におけるアウトブレイクの探知能力は高いが、地域全体をカバーしているわけではない。

3) 食品衛生法による届出：食中毒の探知、医療機関からの passive surveillance にて報告遅れの場合有り。

会場内応急診療所からの情報提供：首脳会議参加者における健康問題についての情報収集

4) Gap

- ・地域でのアウトブレイクが、定点以外の医療機関では難しい。
- ・非特異的な初発症状、診断が難しい感染症の探知が難しい。
- ・ホテルスタッフでのアウトブレイクの探知メカニズムに欠ける。

5) サーベイランスの強化（Risk treatment-enhanced surveillance）

- ・疑似症サーベイランス：重症で稀な呼吸器疾患を SARI、Febrile rush illness を Rush and Fever surveillance にて探知
- ・救急搬送サーベイランス：地域、宿泊施設でのアウトブレイクの探知
- ・宿泊施設スタッフサーベイランス：実行が難しいので、毎日健康チェックを行ってもらい、異常のある場合は業務から外してもらう
- ・Event-based surveillance：行政的には実行が難しいとのことで、伊勢志摩感染症研究会、志摩医師会のご協力をもって、研究として行う。

2. 必要な対応

- ・海外からの参加者：日本への渡航者に勧められるトラベルワクチンを接種した上で来日することについての周知を行う。
- ・日本側のサミット関係者：風しん、水痘など、流行する可能性がある疾患についてワクチンを接種することを検討する。
- ・本邦の感染症サーベイランスについての国際的な情報発信
- ・サーベイランス強化プラン（三重県・厚生労働省との協同）
 - ・疑似症サーベイランスの枠組みの積極的な活用
 - ・ホテルスタッフ等、首脳級参加者に直接接す

- ・ するスタッフにおける健康状態のモニタリング
- ・ 特命医療機関と医師会・ICTネットワークを活用したイベントベースサーベイランスの試行（疑似症の定義に合致しないが感染症が疑われる不明疾患の早期探知と診断支援、輸入感染症の早期探知と診断支援）～ SOP 作成
- ・ 情報の一元化（国と県の連携）
- ・ 地方衛生研究所の関与についての整理

E. 結論

リスクアセスメントに基づき、海外、国内にお

ける参加者とスタッフ、地域におけるホテルやレストランスタッフなど関連スタッフと情報を共有しつつ、必要な予防対策およびサーベイランス強化を行う必要がある。

F. 研究発表

特記事項：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項：なし

本邦におけるRSウイルスの分子疫学研究, 2015-16年シーズン

研究分担者 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 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野
近藤 大貴 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野
八神 錬 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野
Khin Thu Zar Htwe 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野
小田切 崇 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野
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

研究要旨

RSウイルス (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、乳児に細気管支炎、肺炎や無呼吸など重篤な症状を引き起こす。本邦では、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が、病原体サーベイランスは未だ十分ではない。我々は、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結果を報告する。

A. 研究方法

2015-2016年シーズンに8地域(北海道、青森、新潟、東京、静岡、三重、滋賀、熊本)の小児科医療機関(外来および入院)の臨床医に調査を依頼した。外来に発熱、咳、鼻汁などの急性呼吸器症状を呈して受診した小児に対し、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(クイックFlu+RSV、デンカ生研社製)によるスクリーニングを行った。一部の病院では入院患者に対しても同様の調査を行った。迅速診断キットで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、M蛋白をターゲットとしたリアルタイムPCRにより、RSVを検出した。迅速診断キットの感度・特異度をリアルタイムPCRの結果を基に算出した。RSV陽性の検体についてG蛋白第二可変領域をターゲットしたコンベ

ンショナルPCRを行い、PCR産物を遺伝子シーケンシングした。A型、B型の型別は、遺伝子配列相同性により判定した。得られたウイルスのクレード分類は、樹形図解析(ML法)にて行った。

主治医が記載した患者情報シートより情報を抽出し、遺伝子型別(ON1とBA9)と患者の入院率を比較した。

(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。

B. 研究結果

2015年9月から協力医療機関で検体採取を開始し、同年12月末までに188件の検体が新潟大学へ送付された。キット陽性は140件、キット陰性は

48件であった。リアルタイムPCR陽性は143件(76.6%)、陰性は45件(23.4%)であり、キットの感度は93.7%、特異度は86.7%と算出され、信頼性の高い結果が得られた。

型別の結果は、57件(47.1%)がA型、64件(52.9%)がB型と判定された。地域別に見た場合、北海道、青森、東京、三重はA型が優勢であり、逆に新潟、静岡、滋賀、熊本はB型が優勢であり、地域により異なっていた(図1)。

遺伝子型別では、A型は全てON1型であり21件検出された(図2)。B型はBA9型が15件、BA1型が1件、BA6型が1件検出された(図3)。これらBA1とBA6は10年前に流行していたB型の遺伝子型であり、日本では最近の流行は見られていなかった。いずれも新潟県からの検出である。我々の調査でRSVの検体が採取された時期は、8月から12月にかけてであり、ピークは10月であった(1月時点で調査継続中)(図4)。全ての調査地点においてON1とBA9が検出され、混合流行を示していたが、特にBA9は11月以降に割合が増えてくる傾向にあった。

遺伝子型別の入院割合については、ON1で8人(21.6%)、BA9は4人(21.0%)と入院率に差は見られなかった。

C. 考察

全国8ヶ所でRSVの病原体調査をしたところ、2015-2016年シーズンはA型優勢の地域とB型優勢の地域が混在した状況であった。前年度に行った同様の調査では、全ての地域でA型が優勢であったが今年はB型に変わった地点が半数を占めた。遺伝子型別では、前年度に全国的に急激に増加したA型ON1が引き続き主流を占める地点が多かったが、地域によってはB型BA9が流行の主流のところもあり、さらに年末にかけてBA9が増加してくる傾向にあった。このため、昨年はON1が主に流行していたが今年はBA9が主流になってきている可能性があり引き続き調査が必要である。RSVはA型とB型が毎年交互に流行する傾向があり、型による特異免疫が存在すると考えられその結果交互流行をされると考えられる。

今回採取されたON1、およびBA9の遺伝子

シーケンスには地域よる明らかな集族や差は認められなかった。このため、RSVに関して全国的に同じ遺伝子特徴を持つウイルスが流行り、人から人への頻繁な感染により広がっていることが考えられ、地域で独自に進化する固有のウイルスがある訳ではなさそうである。

今回の我々の検討では、ON1とBA1では入院率に差は無かった。新しい遺伝子型が出現した際には大きな流行が起こることが過去の我々の調査で判明しており、それに伴い重症化しやすくなる可能性が考えられるが、今季の調査でははっきりとした遺伝子型による差はなかった。

RSVはワクチン開発と抗ウイルス薬の開発が急ピッチで進んでいる。我が国では、RSVは5類感染症による定点発生動向調査による患者発生状況の把握のみで、全国的な病原体調査には指定されていない。ただし、地方衛生研究所レベルではRSVの遺伝子解析はさかんに行われているが、全国を統一する形での情報集約はなされていないのが現状である。その意味で我々の調査は、国の疫学サーベイランスを補完するものとしての意義が高い。特に、特定の遺伝子型と流行の程度に関連があるのかははっきりとしたデータがない。しかしながら、本邦においては、迅速診断キットの普及により臨床医からの疫学データが収集しやすく、国のサーベイランスによる患者発生数の調査は実態を反映していると考えられる。これら日本の精度の高い疫学データと合わせることで遺伝子型の推移と流行との関連を比較することが可能である。今後、RSVに対するワクチンや治療薬が臨床的に使用されるようになった場合に、特定の遺伝子型が流行したり、新たな遺伝子型により重症化や大流行に結びつく可能性もあり、ウイルス型や遺伝子型のモニタリングは重要である。治療薬は、F蛋白やポリメラーゼを標的にした製剤の開発が進んでいるが、耐性ウイルスの出現の可能性もあり、将来的な比較コントロールのためにも今のうちからRSVを収集し、分析しておくことが重要である。

謝辞：

日本外来小児科学会リサーチ委員会の先生方
委員長 永井崇雄先生 (香川；永井小児科医院)

長田伸夫先生 (北海道；ひらおか公園小児科)
富本和彦先生 (青森；とみもと小児科クリニック)
加地はるみ先生 (東京；加地クリニック)
西藤成雄先生 (滋賀；西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック)
島田 康先生 (熊本；しまだ小児科)
浜端宏英先生 (沖縄；アワセ第一医院)

日本外来小児科学会リサーチ委員会以外の先生方

佐野康子先生 (新潟；佐野医院)
田中敏博先生 (静岡；静岡厚生病院小児科)
谷口清州先生 (三重；国立病院機構三重病院)
中村晴奈先生 (三重；国立病院機構三重病院)

D. 成果

1. 学会発表

1) 齋藤玲子. 「日常診療に直結するサーベイラ

ンス体制を！ RSウイルスの分子疫学」シンポジウム 2. 第56回日本臨床ウイルス学会. 2015年6月14日. 岡山

2) 齋藤玲子. RSウイルスの分子疫学 - 日本と東南アジアの流行を追う -. 教育セミナー 11. 第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第62回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 2015年10月23日. 札幌

3) Akinobu Hibino, Yugo Shobugawa, Reiko Saito, Molecular Epidemiology of Human Respiratory Syncytial Virus in Japan, 2012-2015. US-Japan US/Japan Cooperative Medical Science Program: 18th Acute Respiratory Infections (ARI) Panel Meeting. January 13-14, 2016. Bethesda, MD, USA

E. 論文発表

なし

2015/16シーズンRSウイルス流行型MAP

(2015.12.22 現在)

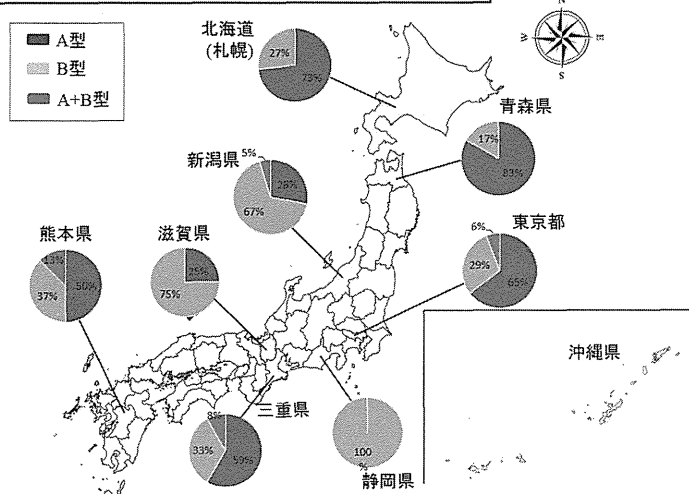


図 1

2015-2016 season RSVA type Hyper Variable II on G gene

● : 2015-2016 season virus
* : RSV-A,B mixed infection

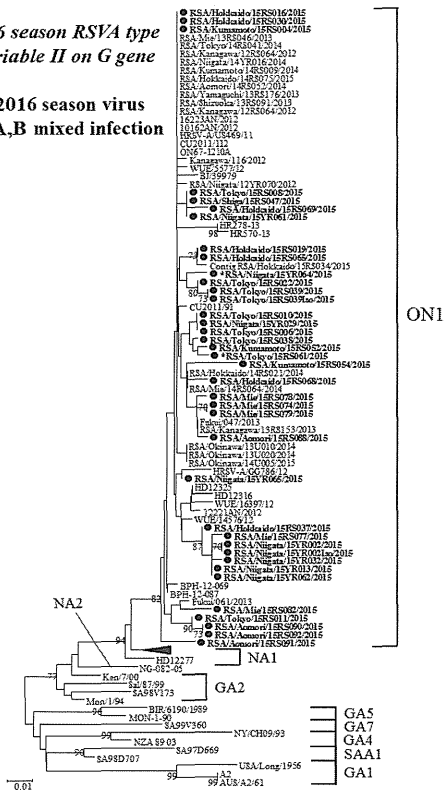


図 2

2015-2016 season RSVB type Hyper Variable II on G gene

● : 2015-2016 season virus
* : RSV-A,B mixed infection

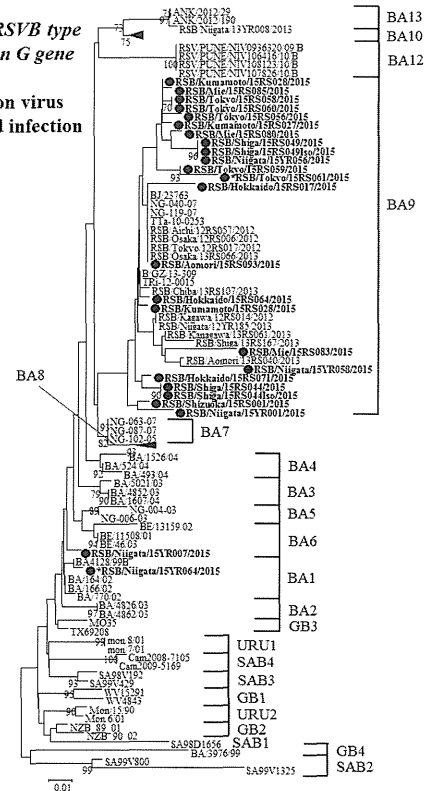


図 3

2015-2016年シーズンRSウイルス患者発生状況 (全国)

(2015.12.22 現在)

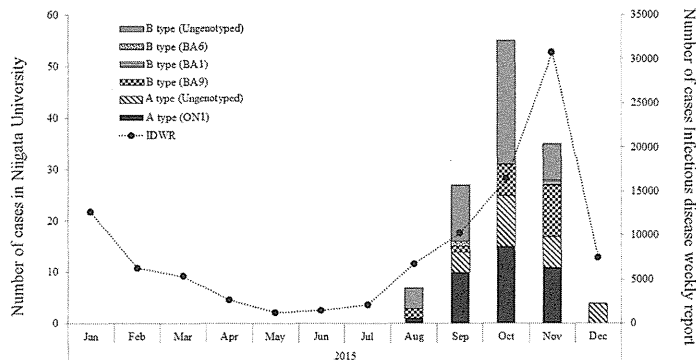


図 4

急性呼吸器感染症の病原体サーベイランスの手法の開発

研究分担者 佐多 徹太郎 富山県衛生研究所
研究協力者 小淵 正次 富山県衛生研究所ウイルス部
滝澤 剛則 富山県衛生研究所ウイルス部

研究要旨

入院を含む急性呼吸器感染症患児検体を収集して呼吸器ウイルスの検出を行った。その結果、上下気道炎いずれの検体からもライノウイルスが最も多く検出された。さらに、呼吸器症状が長引く2歳未満児においてもライノウイルスが高率に検出された。2014/15年シーズンに富山県内でRSウイルス感染症の大きな流行がみられ、その流行に変異ウイルスON1が関わっている可能性が示唆された。以上のことから、今後も高感度なduplexリアルタイムRT-PCR法を用いてこれらウイルスの動向を監視していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

全国の地方衛生研究所では、感染症法に基づいて感染症発生動向調査を実施している。一方で、インフルエンザウイルスを除いた急性呼吸器感染症(ARI)起因ウイルスには、乳幼児の下気道炎や喘息増悪に関わるRSウイルスやライノウイルスなど臨床的に重要なウイルスが含まれるが、これらウイルスは感染症発生動向調査における病原体サーベイランスの対象外であるため、十分なサーベイランスが行われているとはいえない。

そこで、本研究では開発中の高感度でかつ迅速、簡便に呼吸器ウイルスを検出できる遺伝子検出診断系を用いて、病原体サーベイランスにおける有用性を評価した。

B. 研究方法

富山県内3カ所の小児科医院において、インフルエンザを除くARIで受診した小児(入院例を含む)から、鼻腔ぬぐい液を採取した。23種類の呼吸器ウイルス(ライノウイルスA・B・C、RSウイルスA・B、パラインフルエンザウイル

ス1・2・3・4型、A・B・C型インフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、コロナウイルスOC43・229E・NL63・HKU1株、エンテロウイルス、アデノウイルスB・C・D・E、ヒトポカウイルス)を対象としたduplexリアルタイムRT-PCR法によりウイルスを検出・同定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究における倫理指針」に基づき、富山県衛生研究所倫理審査委員会に申請し、承認された(平成25年度 受付番号4、9および平成26年度 受付番号3)。

C. 研究結果

平成27年3月から平成28年1月の期間に、咽頭炎や気管支炎等の小児から208検体が採取された。これら検体から呼吸器ウイルスの検出を行ったところ、172検体からウイルスが検出された(検出率:82.7%)。臨床症状と起因ウイルスの関連を明らかにするため、上気道炎・下気道炎患児それぞれから検出されたウイルスを比較した(図1)。その結果、いずれの患児からもライノウ

ウイルスが最も多く検出され、全検出ウイルスの約4割を占めた。さらに、両者に共通の起因ウイルスとして、パラインフルエンザウイルスとヒトボカウイルスがそれぞれ約15%と11%を占めた。一方で、上気道炎患児ではアデノウイルスが2番目に多く(16.7%)、下気道炎患児からはRSウイルスが多く検出された(16%)。下気道炎患児のうち入院例では、ライノウイルスに次いでヒトボカウイルス(8例、22.2%)が多く検出された。また、今回の調査対象のなかで呼吸器症状が2週間以上続く保育園入園1年以内の2歳未満児(44名)についてみたところ、ライノウイルスが最も多く(34.3%)、ウイルスが検出された児の半数からは複数のウイルスが検出された(データ未提示)。

2014/15年シーズンにおける富山県内の定点あたりのRSウイルス感染症患者報告数は過去10年間で最多であった。そこで、その原因を明らかにするため、2013年10月から2015年5月の期間に本研究で採取されたRSウイルス陽性検体(35検体)についてウイルス学的検索を行った(図2)。その結果、2013/14年および2014/15年シーズンいずれもサブグループAに属するウイルスがサブグループBより多く、2014/15年シーズンには前者の割合が67%から74%に増加したことが明らかになった。両シーズンともサブグループA流行株の遺伝子型はNA1とその変異型のON1であったが、2014/15年シーズンにはON1の割合が50%から94%に急増した。

D. 考案

今回の調査では、上気道炎および下気道炎患児(入院例を含む)いずれにおいてもライノウイルスが最も多く検出され、呼吸器症状が長引く児においても検出率が最も高かった。ライノウイルスは鼻かぜの原因ウイルスとしてよく知られているが、喘息増悪に関わっていることも報告されている。一方で、ライノウイルスには血清型が100以上あり、C型ウイルスは分離法が確立されていないため、流行実態は十分に明らかになっていない。本研究で用いたリアルタイムPCRのプライマー・プローブでは検出できない株も見つかっていることから、遺伝子検出診断系を改良するとともに今

後も動向調査を継続していく必要がある。

2014/15年シーズンに富山県内においてRSウイルスの主流行株となったON1は2010年にカナダで見つかった変異株で、中和抗体の標的抗原であるG蛋白の遺伝子に72塩基の繰返し配列の挿入がみられる。今回の調査で、この変異ウイルスの流行が患者数の増加につながった可能性が示唆されたことから、RSウイルス感染症についても発生動向を監視していく必要があると思われる。

呼吸器ウイルスにはライノウイルスC、ヒトボカウイルスやRSウイルスのように分離培養できないものや分離率が低いものがあるため、検出方法によってウイルス検出率に大きな差が生じる。そこで、本研究では検出感度や特異性に優れたduplexリアルタイムRT-PCR法を開発し、80~85%の検出率を得ることができた。しかし、本法は分離培養法などに比べてランニングコストが高いため、解析データを蓄積して目的や対象者に応じた検索ウイルスの絞り込みなども検討したい。

E. 結論

今回の調査から、ライノウイルスやRSウイルスの病原体サーベイランスの必要性と、これら病原体サーベイランスにおけるduplexリアルタイムRT-PCR法の有用性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

新谷尚久、小淵正次：保育園入園後の呼吸器ウイルス重複感染に関する考察。外来小児科(論文受理)、2016

2. 学会発表

小淵正次、小栗絢子、新谷尚久、八木信一、稲畑 良、稲崎倫子、佐賀由美子、名古屋真弓、佐多徹太郎、滝澤剛則：富山県におけるRSウイルス感染症の流行と流行ウイルスの分子疫学。第63回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015年11月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他
なし

本研究の実施にあたり、臨床検体の採取にご協

力いただいた小栗小児科医院の小栗絢子先生、八木小児科医院の八木信一先生ならびにしんたにこどもクリニックの新谷尚久先生に深謝いたします。

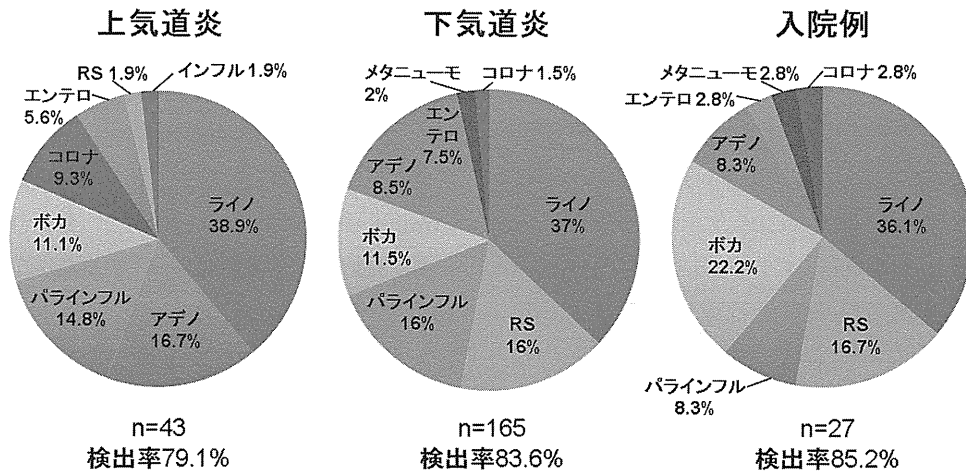


図1. 急性呼吸器感染症患者検体からのウイルスの検出

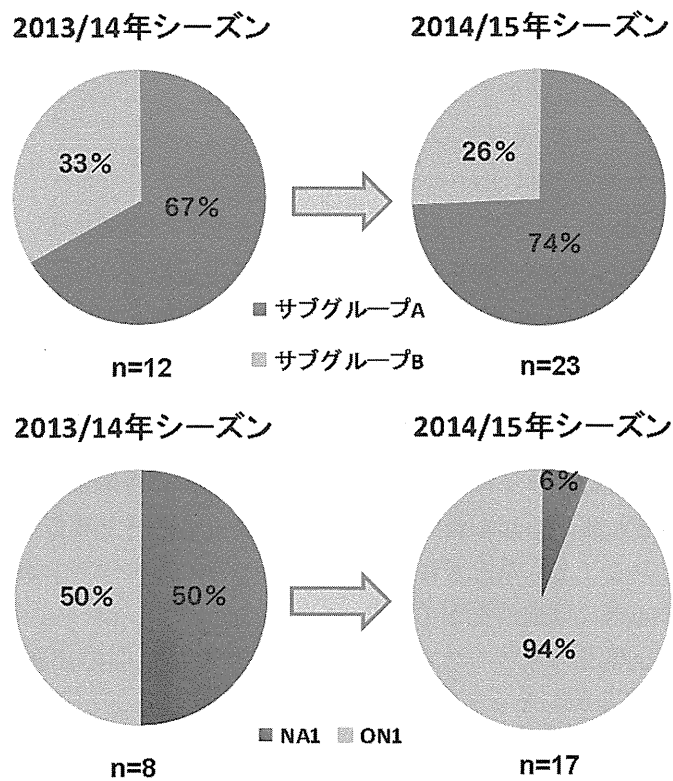


図2. 2013/14年および2014/15年シーズンにおけるRSウイルス流行株

病院小児科の感染症情報によるリスクアセスメント

研究分担者 中野 貴司 川崎医科大学 小児科学
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。一方、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際の意味を持つ。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り、日々の診療に直結する情報を得たいと考え、インフルエンザウイルス感染症、細菌性髄膜炎等を対象として、サーベイランスに取り組んできている。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を稼働させている。これらの活動をベースにして、平成26年に発生した冷やしキュウリを原因とした病原性大腸菌 O157 による集団食中毒への対応に続いて、平成27年にはマイコプラズマや百日咳の地域流行においても地域で連携した対応に結びついた。ITシステムを応用し、地域に根付いたサーベイランスと、そのためのネットワーク作りが重要であると思われた。

A. 研究目的

世界中で、また日本国内でも、毎年のように新たな種類のものも含む様々な感染症の流行が取り沙汰されている。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常に求められるところである。

小児科診療の中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、世界や国内における状況の把握は言うまでもなく重要であるがその一方で、都道府県単位、市町村区域、学区、学校や園など、より身近な範囲でのそれが、実際の意味を持つ。

規模は小さいが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、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り、5シーズン目となった。

1) 対象

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、迅速検査を施行された小児。

2) 方法

(1) 検体の採取と保管

トラップ付き気管吸引チューブを用いて、鼻腔吸引液検体を採取する。約 2mL の生理食塩水を添加して、別の滅菌スピッツに移し、迅速検査や細菌培養検査を実施後、速やかにマイナス 80℃ で凍結保存する。

(2) 分析

迅速検査で陽性と判定された症例（当該検査の

前後で複数回採取した検体も含む)と臨床的にインフルエンザウイルス感染症が強く疑われた症例からの検体を中心に、より詳細な分析を実施する。シーズン中にも有用な情報を共有できるようにするため、2013/2014シーズンからはシーズン中に一定期間ごと検体を第一三共北里ワクチン ワクチン研究所に送付し、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ている。

3) 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ことがある。若干の苦痛を伴う行為ではあり、特に小児では嫌悪されがちな手技である。各回最大限に愛護的に実施することで、倫理的な配慮とする。鼻腔吸引液を採取した患者の情報は、解析に際して連結可能匿名化される。

なお本研究は、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。

1) 対象

静岡県内の有床の病院小児科で入院加療された15歳以下の細菌性髄膜炎症例。該当する施設・専門科は40超であり、全施設から協力を得ることを目標としている。

2) 方法

(1) 調査期間

平成25年9月の調査開始よりも以前の症例は後方視的に、それ以降は前方視的な調査となる。平成29年末まで調査を継続する予定である。

(2) 症例登録

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/>による)を利用して登録する。調査に参加する施設には、登録用のシステムにログインするための

IDとパスワードが予め割り当てられる。

(3) 分析と公開

登録された症例は自動的に分析され、情報として広く役立てられるよう、専用のホームページで一般に公開する。また、施設ごとのデータは、各施設で活用可能な形でフィードバックされる。

3) 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。

なお本研究は、静岡厚生病院倫理委員会において承認を得ている。

3. 地域における突発的な感染症に対するサーベイランスの試み

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。この事案に対して、患者情報の共有を目的としたサーベイランスシステムを稼働させた¹⁾の経験をもとに、同様の例に対応できるよう、準備状態を維持した。

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) 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、NAI 4剤に対する薬剤感受性(IC₅₀)を測定した。2014/2015シーズンは、A型/H3N2が中心の流行であった。

A型/H3N2について、IC₅₀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に対する値も著しい差は見られなかった(資料1-1)。また、同様にA型/H3N2が流行した2010/2011~2012/2013シーズンのデータとの比較でも、感受性に大きな変化はなかった。さらに、検体が採取された時期によって前半と後半で分けて分析したが、やはり両者に変化は認められなかった。

2) 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、同じ鼻汁検体をPCR法で分析した結果を比較した。当科では、O社製の迅速検査キットを使用している。迅速検査の感度はA型/H3N2について61.4%、特異度はトータルで100%であった。また、陽性的中率は100%、陰性的中率は67.9%であった(資料1-2)。

3) PCR法によるより詳細な分析

ウイルス学的分析の際に、PCR法陽性例で必ずしもウイルス分離ができないことに着目し、その原因を探るべく、より詳細な分析を研究所に依頼した。

具体的には、PCR法で分析する際に得られたCt値に注目した。PCR法陽性92検体のうち、ウイルス分離できた71例とできなかった21例をグラフにプロットすると、Ct値で30のあたりをカットオフ値とみなすことができた。さらに、各検体を採取した時点の発熱からの日数を横軸に、Ct値を縦軸にとってグラフ化した。経過日数が増すにつれて、ウイルス分離ができない検体の割合が高くなった(資料1-3)。

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28年2月9日現在、24の病院小児科および専門科が参加し、計217例が登録されている。登録年の範囲の制限を設けてはいないが、いずれの施設においてもカバーされている平成18年以降のデータ(156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>)。なお研究協力施設は次の通りである。浜松医科大学医学部附属病院、浜松医療センター、浜松赤十字病院、浜松労災病院、静岡済生会総合病院、静岡県立こども病院 集中治療科、静岡県立こども病院 新生児未熟科、静岡県立こども病院 総合診療科、静岡県立総合病院、静岡厚生病院、静岡赤十字病院、静岡市立静岡病院、静岡市立清水病院、磐田市立総合病院、遠州病院、蒲原総合病院、順天堂大学静岡病院、聖隷浜松病院、聖隷三方原病院、中東遠総合医療センター、沼津市立病院、藤枝市立総合病院、焼津市立総合病院、清水厚生病院。

引き続き症例数が減少し、平成27年の1年間では1例のみの登録であった。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、平成

26年と27年の2年間は皆無となっている。

3. 地域における突発的な感染症に対するサーベイランスの試み

感染症サーベイランスに関わる地域のネットワークの中で、1年間に2つの事案に遭遇した。

1) マイコプラズマによる小学校の学級閉鎖

平成27年7月、「発熱と咳が長引く風邪が静岡市X地区の小学校のある学年で流行っている接触だ。恐らくマイコプラズマ。迅速検査をしたり、LAMP法を提出したりということはもちろんするが、それ以上何ができるだろうか。先生ならどうする？」というご相談を、地域の開業医の先生からいただいた。

直ちに国立感染症研究所・細菌第二部の堀野先生および静岡市の環境保健研究所に連絡をとり、検体の収集と分析へのご協力を依頼した。また、地域で展開されている小児科医中心のメーリングリストに、本事例を紹介し、各学区への広がりがないか、あれば検体の収集へのご協力をという旨で情報提供を行った。

2) 中学校における百日咳の流行

2015年7月初旬からの咳嗽で受診したY中学2年生で、研究的に採取した鼻咽腔吸引液で百日咳菌がPCR法で陽性となった。8月半ば、判明した結果を母と、夏休み中ではあったがY中学校養護教諭に連絡。その母も長引く咳の症状があり、抗体検査の結果、百日咳と診断された。一方Y中学校では、夏休み中にもかかわらず緊急職員会議を開催した上で、注意喚起のメールを翌日の段階で全生徒に発信、メールを見たY中学校の生徒が当院を含む近隣の医療機関を受診した。

平行してメーリングリストに発信して地域の医療機関で情報を共有した。保健所にも連絡をとり、地域における百日咳のサーベイランスとして検体の分析にあたる体制の確保をしていただいた。当院からは、平成27年8月から12月の間に、Y中学校の学区在住者を中心に18症例の検体を提出し、うち5例でLAMP法陽性(9~12歳)を確認していただいた。また同時期に外来診療の中で実施した抗体検査により、11症例が診断基準に合致して百日咳と診断された。

D. 考察

一般的な市中病院で、常勤小児科医が1名、非常勤小児科医が2名という静岡厚生病院小児科は、全国の多くの開業小児科や病院小児科と同様、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経年的に実施しているものである。

1. インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

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シーズンから継続してきている。ウイルスの薬剤耐性化が常に話題となり²⁾、実際に一部地域で耐性株が見出されている³⁾。2014/2015シーズンはほぼA型/H3N2ウイルスが主体であったが、得られた検体の中からは耐性ウイルスは検出されなかった。5シーズン目となった本研究において、これまで耐性ウイルスが検出された症例は、2010/2011シーズンのA型/H1N1pdm09の1例のみである。過去5シーズンの中で、流行するウイルスの方は毎シーズン入れ替わってきてはいるものの、各型・株のウイルスにおいて薬剤感受性に大きな変化は見られておらず、耐性ウイルス増加の兆候も見出されてはいない。同じ体制の中で、当地におけるサーベイランスを継続し、耐性ウイルスの出現を監視していく。

現在のインフルエンザウイルスの迅速検査キットはあくまで簡易検査のシステムであり、感度に限界があることを踏まえ、あくまで診療の参考として利用すべきである。6割程度の感度しかない検査の結果だけに基づいてインフルエンザの診断を行っていくことは現実的でない。また、一般市民や、医療機関での迅速検査の実施やその結果を求める傾向にある園や学校の関係者にも、そうした検査システムの特性を理解していただくよう、医療側の努力も必要である。

鼻腔吸引液中のインフルエンザウイルスの分析の副次的な研究であったが、ウイルスの活動性を評価することを試みたものが、PCR法におけるCt値を用いた分析である。ウイルス分離の可否

や発症からの時間経過との関連性が示唆され、ウイルスの感染性や活性の指標になる可能性があると思われた。前項で迅速検査キットは簡易検査システムであるとは述べたが、実施のタイミングを踏まえることによってその判定結果の解釈を深めることができると思われた。

2. 静岡県内における小児細菌性髄膜炎サーベイランス

Hibワクチンと小児用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^{4, 5)}。日常診療の中でも、細菌性髄膜炎はもちろん、下気道炎や中耳炎等の減少から、ワクチンの効果を間接的に実感するところである。この感触・印象を地域で共有し、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、静岡県における登録システムを運営している。当地でも他の研究と同様、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ことから、引き続き予防接種を推進していくことの意義が確認されるものである。

感染症発生動向調査システム(NESID)は、各種感染症の発生状況を把握し、情報を広く共有する目的で運営されている⁶⁾。しかしながら、全国的な趨勢が把握できる可能性がある一方で地域における動向は捉えられない点、稀な疾患であればあるほど登録に協力する施設数の問題から疾患発生の捕捉が不十分となる可能性、また必ずしもその情報へのアクセスが容易ではないという問題点が指摘できる。これらの点で、我々が稼働させているシステムは、地域の状況をよく反映し、コミュニケーションよく共有できる点でより優れた側面を持っていると考えられる。他の疾患にも応用したり、また同じシステムを利用して他の地域と連携や比較を図ったりといった汎用性も期待できる。今後はそういった視点を持って、NESIDを補完あるいは発展させるような展開も検討していきたいところである。

3. 地域における突発的な感染症に対するサーベイランスの試み

平成26年夏に静岡市での花火大会の際に発生した病原性大腸菌O157の集団食中毒で、本研究における髄膜炎のサーベイランスを応用したシステ

ムを展開して活用したことを昨年度、報告した¹⁾。突発的に発生する感染症の流行に対し、日頃からサーベイランスシステムを整えてきたことが生かされた好例であった。

O157の食中毒ほどの規模ではなかったものの、今年度、地域で発生していたマイコプラズマと百日咳の流行も、地域のネットワークの中で感知され、開業医と病院の医師、学校、保健所、感染症研究所との連携につなげることができた。これにより、各医療機関において、適正な検査や治療の実施に結びついていった可能性も高い。

ターゲットを特定しない形でも情報を共有し、連携して対応していくためには、地域における継続的なサーベイランス活動が重要な役割を果たすものと実感した次第である。また、情報の迅速かつ正確な共有のために、メーリングリストやホームページなどのITツールは、大いに活用していくべきと思われる。

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の体制を、一つの試みとして静岡県において整え、情報の共有と発信を継続していきたい。そのために、ITを活用して効率化、視覚化、有用性の向上を図ることは大きな柱になると考える。また、有効なサーベイランスとして機能するためには、地域の関係者の間でネットワークを形成し、日頃より十分なコミュニケーションがとられていることが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中敏博. 【マイコプラズマ感染症-再流行に備えて】検査法の進歩と有用性 迅速診断法. 小児科 56 : 769-773, 2015
- 2) 田中敏博. 小児感染症Q&A マイコプラズマ感染症の迅速診断法はどれがよいでしょうか (Q&A). Up-to-date 子どもの感染症 3 : 31-32, 2015
- 3) 田中敏博. 小児における伝染性紅斑の概要と地域における状況. IASR 37 : 3-4, 2016

2. 学会発表

- 1) 酒井秀政, 五十嵐健康, 田中敏博, 松林 正,

中野貴司. 第89回日本感染症学会学術講演会 (2015年4月16~17日). O157 集団食中毒事例のインターネットを用いたサーベイランスの経験. 2015年4月16日. 京都.

- 2) 田中敏博, 中野貴司. 第89回日本感染症学会学術講演会 (2015年4月16~17日). O157による集団食中毒とIT技術の応用. 2015年4月16日. 京都.
- 3) 酒井秀政, 五十嵐健康, 田中敏博, 松林 正, 中野貴司. 第118回日本小児科学会学術集会 (2015年4月17~19日). O157 集団食中毒事例のインターネットを用いたサーベイランスの経験. 2015年4月19日. 大阪.
- 4) 田中敏博, 中野貴司. 第118回日本小児科学会学術集会 (2015年4月17~19日). O157による集団食中毒とIT技術の応用. 2015年4月19日. 大阪.
- 5) 田中敏博, 中野貴司. 第56回日本臨床ウイルス学会 (2015年6月13~14日). 地域における感染症サーベイランス: 静岡県での取り組み. 2015年6月14日. 岡山.
- 6) 田中敏博, 中野貴司. 第56回日本臨床ウイルス学会 (2015年6月13~14日). インフルエンザ・ウイルスの“イキのよさ”を評価する. 2015年6月14日. 岡山.
- 7) 田中敏博, 中野貴司. 第47回日本小児感染症総会学術集会 (2015年10月31日~11月1日). インフルエンザ・ウイルスの“イキのよさ”を評価する. 2015年11月1日. 福島.
- 8) 田中敏博, 中野貴司. 第47回日本小児感染症総会学術集会 (2015年10月31日~11月1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: 2014/2015シーズンの調査研究より, 2015年11月1日. 福島.

G. 知的財産権の出願・登録状況

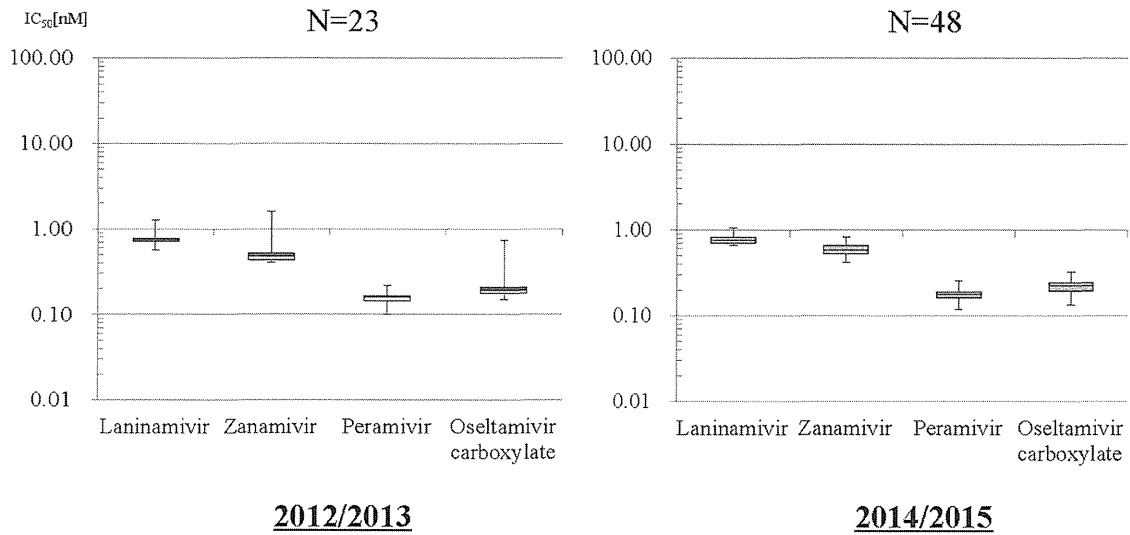
なし

H. 参考文献

- 1) 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. 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」総括・分担研究報告書(平成26年度):170-178, 2015
- 2) 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
- 3) Takashita E, Ejima M, Itoh R, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M: A community cluster of influenza A(H1N1) pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Eurosurveillance*, Volume 19, Issue 1, 09 January 2014
- 4) 小児細菌性髄膜炎・菌血症の疫学研究(鹿児島スタディ)[鹿児島大学大学院医歯学総合研究科感染防御講座微生物学分野 Website]. 2014掲載. 参照:http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~bacterio/ped_ipd_ihd.html. 2016-2-9 閲覧.
- 5) 国立感染症研究所. 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014年8月現在:IASR 35:229-230, 2014
- 6) 日本の病原体サーベイランスシステムとIASR:IASR 31:69-72, 2010

資料 1-1. A型/H3N2 ウイルス 薬剤感受性の推移 (治療前)



資料 1-2. 迅速診断の精度 (2014/2015 シーズン)

PCR法

	A/H1N1 pdm	A/H3N2	B	陰性	
A	0	35	0	0	35
B	0	0	1	0	1
陰性	1	22	2	53	78
	1	57	3	53	114

迅速診断

感度

A/H1: 0/1= 0%
 A/H3: 35/57= 61.4%
 B: 1/3= 33.3%

特異度: 53/53= 100%

陽性的中率

A: 35/35= 100%
 B: 1/1= 100%

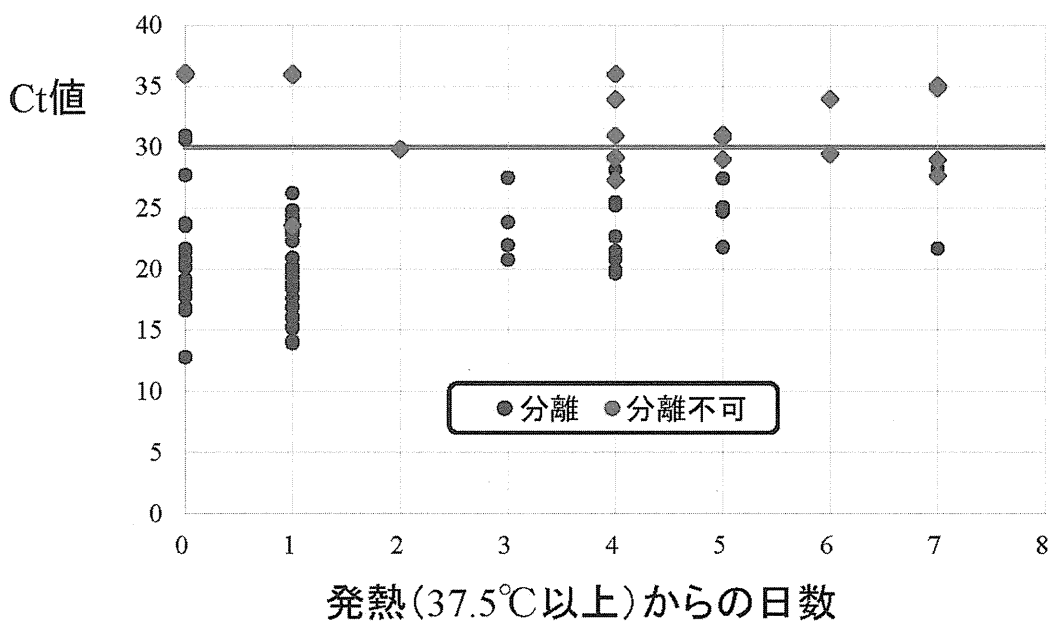
陰性的中率:

53/78= 67.9%

*迅速診断キット: クイックナビ™-Flu(O社)

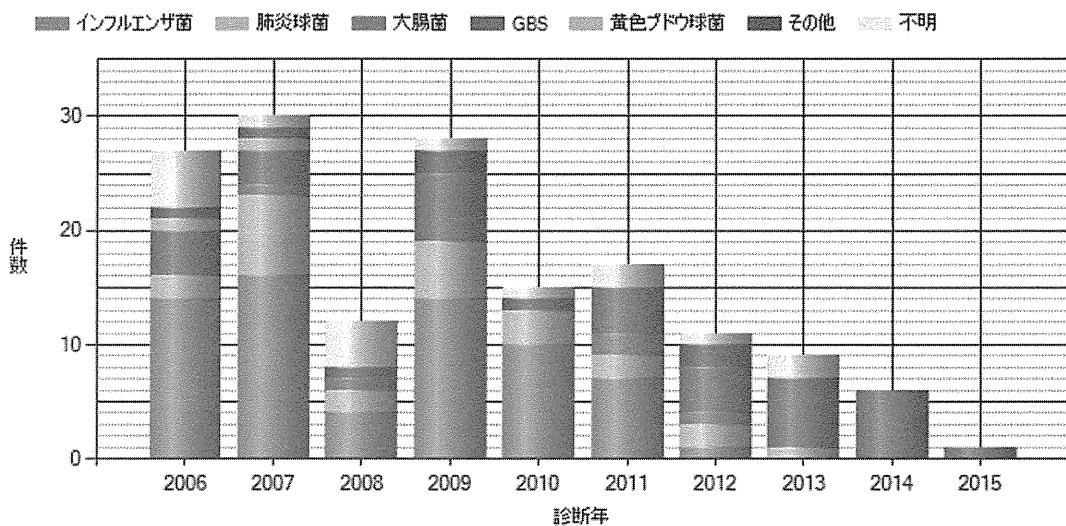
*PCR法: 「第一三共北里ワクチン ワクチン研究所」による

資料 1-3. 発熱からの日数と Ct 値



資料 2-1. 静岡県内の小児における細菌性髄膜炎の登録状況 (2016年 2月 9日現在)

診断年別/分離菌別発症件数



<https://www.evermedica01.jp/zuimakuen/share/graph.aspx>

マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症に対する 抗菌薬の有効性に関する研究

研究分担者 石黒 信久 北海道大学病院 感染制御部
研究協力者 小関 直子 北海道大学医学研究科 小児科学分野
海方 美紀 北海道大学医学研究科 小児科学分野
有賀 正 北海道大学医学研究科 小児科学分野
菊田 英明 北海道大学客員教授 (特定医療法人 ところはる 東栄病院)
大庭 幸治 東京大学大学院 情報学環・学際情報学府
富樫 武弘 札幌市立大学 看護学部

研究要旨

【目的】 小児におけるマクロライド (ML) 耐性肺炎マイコプラズマ感染症の実態を明らかにするとともに、ML 感受性及び ML 耐性肺炎マイコプラズマ感染症に対する各種抗菌剤の治療効果を調査する。

【方法】 前向き観察研究。2012年12月以降、肺炎マイコプラズマによる肺炎患者の鼻咽頭ぬぐい液を採取して ML 耐性の有無を検査すると同時に、各種抗菌剤の治療効果を検討した。

【結果】 (1) 2012年12月より2015年8月までに計139名の肺炎患者の鼻咽頭ぬぐい液から肺炎マイコプラズマが検出され、そのうち78名(56.1%)はML感受性であり、残りの61名(43.9%)はML耐性であった。ML耐性株は全て23SリボゾームRNA上にA2063G変異を有していた。(2) A2063G変異を有する肺炎マイコプラズマ株のマクロライド系抗菌薬(EM, CAM, AZM等)に対するMIC₉₀値はA2063G変異を有さない株に比べて10⁵倍以上高値であったが、MINOとTFLXに対するMIC₉₀値はA2063G変異を有さない株と差異はなかった。(3) ML感受性肺炎マイコプラズマ感染症にAZM, CAM, MINO, TFLXを使用した場合の抗菌薬開始から解熱までの日数を比較すると、全体としては4種類の抗菌薬間の差異を認めるものの、2種類の薬剤を個々に比較した場合には有意な差異はなかった。(4) ML耐性肺炎マイコプラズマ感染症にAZM, CAM, MINO, TFLXを使用した場合の抗菌薬開始から解熱までの日数を比較すると、MINO使用群で抗菌薬開始日から解熱までの日数が有意に短かったが、その他の3剤(AZM, CAM, TFLX)使用群では抗菌薬開始日から解熱までの日数に有意差はなかった。(5) 抗菌薬開始から解熱するまでの日数を、ML感受性あるいは耐性株に分けて検討したところ、抗菌薬による治療開始後2日以内に解熱する症例の78%はML感受性群であり、発熱が3日以上持続する症例の85%はML耐性群であった。

【考察】 ML耐性マイコプラズマによる肺炎に対してはMINOが有効であるが、他の3剤(AZM, CAM, TFLX)の効果は限定的であった。8歳以上のML耐性マイコプラズマ肺炎患者で発熱が遷延している場合にはMINO使用も選択肢となり得る。

A. 研究目的

近年、マクロライド (ML) 耐性肺炎マイコプラズマの出現が大きな問題となっている。ML 耐性肺炎マイコプラズマは *in vitro* の検査でエリスロマイシン (EM)、クラリスロマイシン (CAM)、アジスロマイシン (AZM) 等に対して耐性を示し、感染症を起こした場合には ML による治療は無効とされている。その一方で、ML 耐性肺炎マイコプラズマによる感染症の治療にミノサイクリン (MINO) やトスフロキサシン (TFLX) を必要とするのか等については統一した見解が得られていない。小児に対する MINO 使用は歯牙着色などの問題があり、TFLX 使用は関節障害やキノロン耐性菌出現増加の危険性を抱えており、これらの安易な使用は慎むべきである。

本研究では小児における ML 耐性肺炎マイコプラズマ感染症の実態を明らかにするとともに、ML 感受性及び耐性肺炎マイコプラズマ感染症に対する各種抗菌剤の治療効果を調査することを目的とする。

B. 研究方法

1. 研究の種類・デザイン

前向き観察研究

2. 対象患者

2012年12月以降、北海道大学病院小児科、東栄病院小児科など道内の医療機関に通院または入院したマイコプラズマ感染症 (疑いも含む) 患者のうち、18歳以下で、胸部レントゲン写真上で肺炎の所見があり、本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人 (代諾者を含む) の自由意思による文書同意あるいは口頭説明で同意が得られた患者を対象とする。迅速検査で他の病原体 (アデノウイルス、溶連菌、RSウイルス等) が検出された患者は除外する。

3. 検体採取方法

喀痰 (咽頭ぬぐい液でも可) を 2 本の綿棒で採取する。採取した 1 本の検体は BD ユニバーサルバイラルトランスポートに入れて、北海道大学大学院医学研究科小児科学分野に運び、「遺伝子検査方法」に示す測定をおこなう。残りの 1 本は各医療機関にてマイコプラズマ感染症の迅速検査キットにて検査を行う。

4. 遺伝子検査方法

採取した咽頭ぬぐい液から QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN 社) を用いて核酸を抽出し、real-time PCR 法にてマイコプラズマ遺伝子を検出する。プライマーの設計や各種条件設定は Winchell らの報告に従った (J. Clin. Microbiol. 2008, 46 (9): 3116)。ML 耐性遺伝子の検出は Matsuoka らの報告に従い、23S リボソーム RNA ドメイン V 上の A2063C, A2063G, A2064G, C2617G 変異の有無を検査した (Antimicrob Agents Chemother. 48: 4624, 2004)。

5. 肺炎マイコプラズマの分離と抗菌薬感受性

Hayflick 培地を用いて肺炎マイコプラズマを分離して (Tex Rep Biol Med 1965. 23: Suppl 1: 285+)、微量液体培地希釈法により抗菌薬に対する MIC (最小発育阻止濃度) 値を測定した (Antimicrob Agents Chemother 2004. 48: 4624-4630)。

6. 被験者の診療情報

以下の項目について、被験者への調査票と主治医への調査票から情報を入手する。

被験者への調査票から入手する診療情報：①性別、②生年月日、③発症日 (体温が 37.5 度以上になった日、咳嗽が出現した日) と体温・咳嗽の推移、④マイコプラズマ感染症と診断され、抗菌薬が処方された日、⑤④以降の体温・咳嗽の推移、⑥抗生剤の服用状況。

主治医への調査票から入手する診療情報：①整理番号、②患者の体重、③疾患情報 (マイコプラズマ感染症と診断した日、感染症名)、④迅速検査の結果、⑤基礎疾患、⑥血液検査所見、⑦胸部レントゲン検査所見、⑧経過中に処方した抗菌薬に関する情報、⑨その他の併用薬、⑩入院した場合にはその期間、血中酸素飽和度の最低値、治療、⑪有害事象 (抗菌薬と因果関係があると推定される場合)。

7. 統計学的解析

主要評価項目は抗菌薬服用開始日から解熱 (37.5 度未満) までに要した時間とする。

ML 感受性あるいは ML 耐性マイコプラズマ感染症患者に使用された抗菌薬の効果を検定する場合、抗菌薬服用開始日から解熱 (37.5 度未満) までに要した時間を横軸、37.5 度以上の有熱率を縦