

## RSウイルスサーベイランスの手法の開発 ー (2015-18年シーズンの本邦におけるRSウイルスの分子疫学研究) に関する研究 ー

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  
田邊 郁望 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

### 研究要旨

全国12地域の小児科と協力し、RSウイルスの垂直サーベイランスを行った。

### A. 研究目的

RSウイルス感染症は、乳幼児に「かぜ」を引き起こす呼吸器ウイルス感染症であり、感染症発生動向調査の5類定点疾患（小児科）として全国の患者発生動向が把握されている。しかしながら、現行ではRSウイルス感染症は、病原体サーベイランスの対象となっていないため、全国的な病原体動向が把握されていない。我々は、全国各地の小児科医と協力し、感染症発生動向調査を補完するべくRSウイルスの病原体の垂直サーベイランスを行ったため、結果を報告する。

### B. 研究方法

2015-2016、2016-2017、2017-2018年の3シーズンに12地域（北海道、青森、新潟、東京、静岡、三重、滋賀、奈良、香川、山口、熊本、沖縄）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。急性呼吸器症状を呈して外来を受診した小児に対し、保護者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RSV迅速診断キットによるスクリーニングを行い、鼻腔検体を採取した。検体は、新潟大学に輸送され、リアルタイムPCRによりA型、B型の型別を行い、G蛋白第二可変領域をターゲットにしたコンベンショナルPCR産物を使い遺伝子シーケンスを行った。遺伝子型分類は、樹形図解析（NJ法）により行った。

（倫理面への配慮）

新潟大学医学部倫理委員会にて承認を受け、各医療機関にて保護者から承諾を得た。

### C. 研究結果

2015年7月から2017年12月までに、925症例が収集された。リアルタイムPCRの結果では、RSウイルス陽性674例（72.9%）、陰性251例（27.1%）であった（表1）。A型が229件（34.0%）、B型が318件（47.2%）、不明が57件（8.5%）と判定された。

1年目（2015-2016年）は全国的にA型とB型が混合流行でRSウイルスのピークは10月にあり、2年目（2016-2017年）はB型優位の流行でピークは9月であり、3年目（2017-2018年）は全国的にA型優位の流行でピークは8月であった（図1）。感染症発生動向調査（IDWR）のピークは、11月、10月、9月と我々の調査よりやや遅かったが全体として一致していた。

RSウイルスのG蛋白第二可変領域の遺伝子解析を行ったところ、A型は、1年目の2株がNA1遺伝子型に属していたが、残りの株は全てON1型に属し、3年間を通じA型はON1遺伝子型が占めたことが判明した（図2）。ON1型には特に大きな変異が認められず、地域やシーズンによる集族は認められなかった。B型RSVはすべてBA9型に属した（図2）。

## D. 考察

3シーズンを通じ全国的にA型、B型がほぼ1年ごとに入れ替わり流行していたが、どの型が最初に流行したか、又は前年度の流行による集団免疫が影響していると考えられた。

疫学曲線を見ると、我々の調査による数と、定点発生動向調査での患者発生数は、流行のピークに約1ヶ月のずれがあったが、推移はおおむね一致していた。流行の立ち上がりの時期には臨床医の関心も高く検体採取がさかになること、我々の教室の検査体制が流行最盛期に追いつかず検体受け入れ制限をしたためと考えられるので、今後は当教室の検査態勢の整備を進めることでずれが解消する可能性がある。

RSウイルスの流行時期については、2017年は明らかに流行が早期化しており、全国的に9月にピークがあった。主流の流行型はA型ON1遺伝子型で、遺伝子配列は前シーズンまでのものと変わらなかったため、この年の流行早期化は、RSウイルスG蛋白の遺伝子の変異によるものではなく、ほかの要因によると考えられた。一つとして、2017年夏は降雨日数が多かったことがあげられる。我々は過去に夏の降水日が多いと流行ピークが早くなることを見出した。それ以外には、RSウイルスの他の遺伝子の変異(F蛋白など)が関係している可能性があるため、より広い範囲のウイルスシーケンスが必要と考えられる。

## E. 結論

RSウイルスは5類定点疾患であり、わが国のサーベイランスでは小児科定点による発生動向調査による患者発生数が把握されている。RSウイルスの遺伝子型などの病原体調査は地方衛生研究所レベルで行っているところもあるが、全国の情報を集約する体制は確立されていない。我々の研究はその点で国のサーベイランスを補完する垂直サーベイランスとしての意義があったと考えられる。

謝辞：日本外来小児科学会リサーチ委員会の先生方と松井班の先生方に感謝します。

## F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Zaraket H and Saito R. Japanese Surveillance Systems and Treatment for Influenza. *Curr Treat Options Infect Dis* 2016; 8(4): 311-328.
  - 2) Hibino A, Saito R, Taniguchi K, Zaraket R, Shobugawa Y, Matsui T, Suzuki H, the Japanese HRSV Collaborative Study Group., Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus among children in Japan during three seasons and hospitalization risk of genotype ON1. *Plos One* 2018; 13(1): e0192085
  - 3) Shobugawa Y, Takeuchi T, Hibino A, Hassan MR, Yagami R, Kondo H, Odagiri T, and Saito R., Occurrence of human respiratory syncytial virus in summer in Japan. *Epidemiology and infection* 2017; 145(2): 272-284.
  - 4) 齋藤玲子, RSウイルス 検査を通して考える感染症対策 看護実践の科学 2017; 42(13): 50-56. (平成29年12月)
2. 学会発表
  - ・田邊郁望. 2015-16年シーズンの本邦におけるRSウイルスの分子疫学研究. 第65回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第63回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 2016年10月27日. 新潟
  - ・田邊郁望. 2015-16年シーズンの本邦におけるRSウイルス罹患児の臨床症状とウイルス量の推移. 第48回日本感染症学会総会. 2016年11月20日. 岡山

## 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

表1. 3シーズンのRSV検体採取数(2015-16、2016-17、2017-18)(初診時検体のみ)

地域	2015-16			2016-17			2017-18			
	Sample	RSV (+)	RSV (-)	Unknown	RSV (+)	RSV (-)	Unknown	RSV (+)	RSV (-)	Unknown
北海道	44	18 (40.9)	26 (59.1)	0 (0.0)	21 (47.7)	23 (52.3)	7	20 (47.4)	18 (47.4)	0 (0.0)
青森	7	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100 (100.0)	0 (0.0)	0	14 (87.5)	2 (12.5)	0 (0.0)
新潟	79	69 (87.3)	10 (12.7)	0 (0.0)	67 (84.8)	12 (15.2)	0	17 (89.5)	2 (10.5)	0 (0.0)
東京	21	21 (72.4)	8 (27.6)	0 (0.0)	22 (75.9)	7 (24.1)	0	14 (87.5)	2 (12.5)	0 (0.0)
静岡	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0	7 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
滋賀	16	12 (75.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	12 (75.0)	4 (25.0)	0	55 (66.7)	4 (33.3)	0 (0.0)
三重	25	25 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (92.0)	2 (8.0)	0	38 (97.4)	1 (2.6)	0 (0.0)
奈良	-	-	-	-	-	-	-	63 (77.8)	18 (22.2)	0 (0.0)
香川	-	-	-	-	-	-	-	17 (54.8)	14 (45.2)	0 (0.0)
山口	-	-	-	-	-	-	-	12 (68.8)	5 (31.3)	0 (0.0)
熊本	57	19 (33.3)	36 (63.2)	2 (3.5)	23 (40.4)	34 (59.6)	0	12 (63.2)	7 (36.8)	0 (0.0)
沖縄	68	40 (58.8)	28 (41.2)	0 (0.0)	29 (42.6)	39 (57.4)	0	87 (68.0)	41 (32.0)	0 (0.0)
合計	326	212 (65.0)	112 (34.4)	2 (0.6)	205 (62.9)	121 (37.1)	435	310 (71.3)	120 (27.6)	5 (1.1)

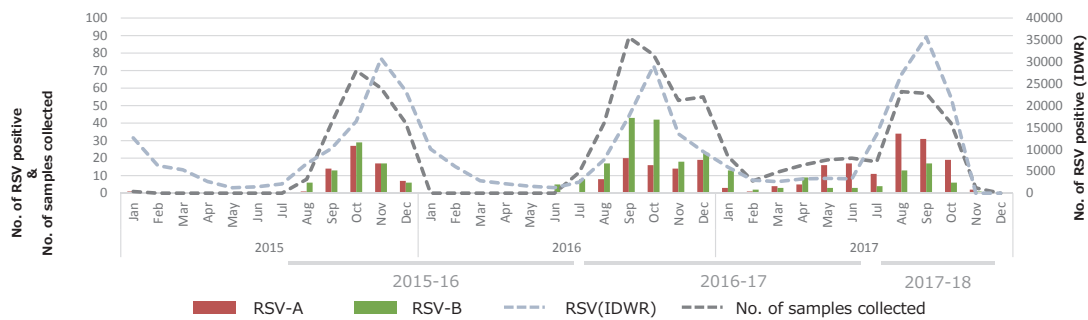


図1. 3シーズン(2015-16、2016-17、2017-18)のRSV流行

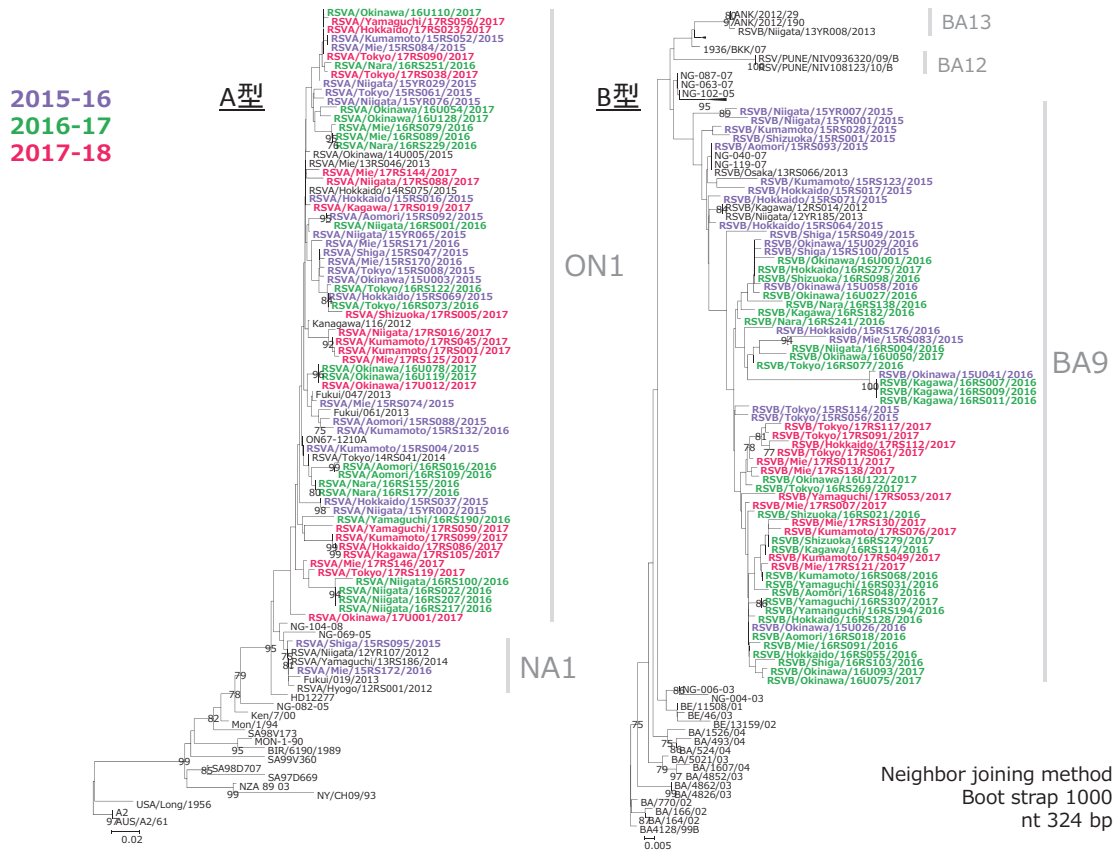


図2. RSV-G蛋白解析