

AFP病原体サーベイランス体制の整備について

研究分担者 清水博之 国立感染症研究所 ウイルス第二部

研究要旨

2018年5月に急性弛緩性麻痺(AFP)が感染症法の五類感染症全数把握疾患に追加されたが、AFP症例からの検体採取や実験室診断については依然多くの課題が残されている。「急性弛緩性麻痺病原体検査マニュアル」作成に向けて、国立感染症研究所および地方衛生研究所の検査担当者等により、AFP検体からの検査フローの検討を進め、検査フローや役割分担等について検討した。AFP症例由来検体の病原体検査フローの問題点を整理し、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」改訂作業を進めた。WHO西太平洋地域を含む世界各地で発生・拡大しているワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行のリスクを考慮し、AFP症例由来糞便検体のポリオウイルス検査を国立感染症研究所で実施する体制整備に向けた検討を進めた。

A. 研究目的

エンテロウイルスD68 (Enterovirus D68; EV-D68) は、ライノウイルスに類似したウイルス学的性状を有するエンテロウイルスとして、一般的な呼吸器感染症の原因ウイルスのひとつと考えられてきた。しかし、近年の調査・研究により、EV-D68は、より重篤な呼吸器感染症にも関与する可能性が高く、また、2014年の米国、2015年の日本におけるEV-D68感染症流行時に発生した急性弛緩性麻痺・急性弛緩性脊髄炎症例の多発により、EV-D68感染と中枢神経疾患との関連について注目が集まっている。

日本では、2018年5月に、急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis; AFP) が、感染症法の五類感染症全数把握疾患に追加され、今後より正確かつタイムリーなAFP発生動向の把握が期待できる。その一方、AFP症例からの検体採取や実験室診断については依然多くの課題が残されており、国内AFP病原体サーベイランス体制の整備が求められている。

B. 研究方法

2018年5月より、AFPが五類感染症全数報

告対象疾患となり、内外の現状を踏まえた検査体制の整備が進められている。「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」(2018年4月版)では、糞便検体からのポリオウイルス検査は必須であり、エンテロウイルスA71やAFP発症への関与が強く疑われているEV-D68を含む非ポリオエンテロウイルス(NPEV)についても、可能な限り検査を実施することが推奨されている。しかし、AFP症例に由来する検体の検査を担当している地方衛生研究所等から、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」のみでは、どのような検体を用いて、どこまで検査を行うのが不明瞭であるとの声が多く寄せられている。そのため、国立感染症研究所(感染研)のAFP検査担当者および地方衛生研究所(地衛研)の代表により、AFP由来検体のポリオウイルスおよびNPEV検査に関する現状と問題点を整理し、今後の検査の方向性について検討を行った。

C. 研究結果

衛生微生物技術協議会第40回研究会の際、感染研のAFP検査担当者および地衛研の代表により、AFP由来検体のポリオウイルスおよびNPEV検査に関する現状と問題点を整

理し、今後の検査の方向性について検討した。糞便検体からのポリオウイルス分離・同定検査を必須とし、糞便、咽頭拭い液等の検体からのエンテロウイルス遺伝子検査を推奨検査とする方向で一定の合意が得られたことから、感染研および地衛研の担当者により、検体採取を含む検査フローおよび具体的な検査方法を記載した「急性弛緩性麻痺病原体検査マニュアル」作成を進めることとした。

2019年7月の打合せ時点では、糞便検体からのポリオウイルス分離・同定検査は、可能な範囲でWHOによる標準的検査法に準拠して地衛研で実施することを想定していた。しかし、2016年に実施された世界的3価OPV接種停止以降、2型cVDPVによるポリオ流行が多く地域で発生し、2019年以降、cVDPV2流行地域と症例数は顕著に増加している。また、フィリピン、マレーシア等WHO西太平洋地域でも、2019～2020年にかけて、1型および2型cVDPVによるポリオ流行が顕在化し、日本へのcVDPV伝播リスクの増加が懸念される状況が生じた。そのため、厚労省結核感染症課から、国内AFPサーベイランス導入後のウイルス検査のうちWHO標準法によるポリオウイルス検査について国内唯一のWHO認定ポリオウイルス検査施設である感染研ウイルス第二部で実施する可能性について打診があり、AFP症例に由来する糞便検体のポリオウイルス検査について感染研ウイルス第二部で実施する体制の整備を進めた。実際、2019～2020年度に感染研に依頼があったAFP症例由来検体のポリオウイルス行政検査は1件のみであり、ほとんどのAFP症例について、WHO認定ポリオウイルス検査施設でのポリオウイルス検査が実施・報告されていない状況が継続している。そのため、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」（2018年4月版）におけるAFP病原体検査の問題点を整理し、AFP検体採取を含む検査フロー、検査の役割分担、具体的な検査方法等の項目について「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」改訂作業を進めた。

D. 考察

2018年5月より、AFPが五類感染症全数報

告対象疾患となり、検査体制の整備が進められているが、AFP症例からの検体採取や実験室診断については依然多くの課題が残されている。感染研および地衛研の検査担当者による検討の結果、糞便検体からのポリオウイルス分離・同定検査を必須とし、糞便、咽頭拭い液等の検体からのエンテロウイルス遺伝子検査を推奨検査とする検査フロー概要について合意が得られ、具体的な検査方法を記載した「急性弛緩性麻痺病原体検査マニュアル」作成を開始した。世界各地で発生・拡大している2型を中心としたcVDPV流行による、日本へのポリオウイルス伝播リスクの増加に対応するため、すべてのAFP症例のポリオウイルス検査をWHO認定ポリオウイルス検査施設である感染研ウイルス第二部で実施する体制の整備を進めた。EV-D68検出を含むNPEV検査については、地衛研で検査を実施することが想定されていることから、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」改訂版、および「AFP病原体検査マニュアル」では、検体採取、検体の輸送、結果の報告等を含めた、地衛研と感染研の役割分担を明確にする必要がある。

E. 結論

「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」の内容を感染研および地衛研の検査担当者等により検討し問題点を検討した。検体採取を含む検査フロー、役割分担、具体的な検査方法の検討結果を反映し、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」の改訂作業を進めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Hoa-Tran TN, Dao ATH, Nguyen AT, Kataoka C, Takemura T, Pham CH, Vu, HM, Hong TTT, Ha NTV, Duong TN, Thanh NTH, Shimizu H, Cocksackieviruses A6 and A16 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam, 2008-2017: Essential information for rational vaccine design. Vaccine 38, 8273-8285, 2020

(2) Hoa-Tran TN, Nguyen AT, Dao ATH, Kataoka C, Ta HTT, Nguyen HTV, Takemura T, Nguyen TTT, Vu HM, Nguyen TTH, Shimizu H. Genetic characterization of VP1 of coxsackieviruses A2, A4, and A10 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam in 2012–2017: endemic circulation and emergence of new HFMD-causing lineages. Arch Virol 165: 823-834, 2020

(3) Ushioda W, Kotani O, Kawachi K, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Hasegawa H, Shimizu H, Takahashi K, Nagata N. Neuropathology in

Neonatal Mice After Experimental Coxsackievirus B2 Infection Using a Prototype Strain, Ohio-1. J Neuropathol Exp Neurol 79: 209-225, 2020

2. 学会発表
特に無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し