

呼吸器系ウイルス性感染症のサーベイランス体制基盤の構築

研究分担者 高山 郁代

国立感染症研究所 インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター・主任研究官

研究協力者 富田有里子

国立感染症研究所 インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター・主任研究官

研究要旨

日本では全国的な呼吸器系ウイルスの流行状況を把握する体制がまだ整備されていない。本研究では、インフルエンザ様症状を呈する患者を対象とした病原体サーベイランスをパイロット研究として年間を通じて実施した。結果、インフルエンザ様症状を呈する患者数や病原体の陽性率の変遷を把握することができ、監視を強化する必要のある病原体を迅速に察知できると考えられた。今後、サーベイランス拠点を拡大し継続実施することで、より精度の高い病原体の流行状況の把握が出来ると考えられる。

A. 研究目的

日本では、季節性インフルエンザウイルスに対する全国的なサーベイランス体制は整っているものの、他の呼吸器系ウイルスの流行状況を把握する体制は整備されていない。新型コロナウイルスの発生以降、呼吸器感染症の重要性は一層高まっていて、呼吸器系ウイルス性感染症のサーベイランス体制基盤の構築が急がれている。本研究では、パイロットとして病原体の検出率が把握できるインフルエンザ様症状 (ILI) を呈する患者を対象とした病原体サーベイランスを年間を通じて実施し、その解析結果から、今後全国的なサーベイランス体制を構築する際の対象病原体、集積する情報の種類、対象年齢層などを検討した。

B. 研究方法

国立病院機構三重病院、三重県保健環境研究所ならびに協力病院において、ILI を呈した患者から鼻咽頭拭い液もしくは鼻汁を採取した。採取後の臨床検体は、凍結状態で国立感染症研究所に送付され、核酸抽出ならびにリアルタイム PCR 法による病原体検出検査を実施した。検査した病原体は全 24 種類で、SARS-CoV-2 は既報の方法 (K. Shirato et al. JJID 2020;73(4):304-307) を用い、その他の病原体は FTD Respiratory pathogens 21 plus (Siemens Healthineers) を用いたマルチプレックス PCR により検出した。検査した病原体の種類は、SARS-CoV-2、インフルエンザウイル

ス (A 型 (FLUA)、B 型 (FLUB)、A(H1N1)pdm09 亜型 (A/H1N1pdm))、ヒトコロナウイルス (HCoV) (229E、NL63、HKU1、OC43)、ヒトパラインフルエンザウイルス (1 型、2 型、3 型、4 型)、RS ウイルス A/B 型 (RSV)、ヒトメタニューモウイルス A/B 型 (HMPV)、ヒトボカウイルス (HBoV)、ヒトライノウイルス (HRV)、ヒトパレコウイルス (HPeV)、エンテロウイルス (EV)、ヒトアデノウイルス (HAdV)、肺炎マイコプラズマ (M.pneum)、肺炎クラミジア (C.pneum)、黄色ブドウ球菌 (S.aureus)、肺炎球菌 (S.pneum)、インフルエンザ菌 b 型 (Hib) である。

患者情報も合わせて集積し、2 群間の比較はカイ二乗検定もしくは Fisher の正確確率検定で解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所の人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受け実施した。

C. 研究結果

2022 年 1 月から 2023 年 1 月までに採取された 1004 検体を受入れた。現時点で 2022 年 11 月までに採取された 879 検体について病原体検出検査を実施し、そのうち、867 検体で検査結果が有効となった。867 検体の患者ならびに検体情報については、表 1 にまとめた。今回検査した 24 病原体がいずれも検出されなかつ

た検体が 110 検体 (12.7%) あった。一方、2 ウイルス以上のウイルスの重複検出が見られた検体が 184 検体 (21.2%) あった。また、患者情報は 649 検体に対して回収でき、全体の半数以上が 5 歳未満の患者検体であった。

検体採取月ごとの検査数と各病原体の検出数は、表 2 の通りとなった。今回検査した病原体のうち、FLUA、FLUB、A/H1N1pdm、HCoV 229E、HPIV2、M.pneum、C.pneum、Hib は期間中に 1 回も検出されなかった。検査数は、2022 年 7~8 月に多くなったが、この期間は RSV、SARS-CoV-2、HPIV1、HBoV の検出数が増加していた。検体採取月ごとの検査数と全期間を通じた検出数が多かった上位 5 ウイルスの陽性率との関係は、図 1 の通りとなった。検査数が多かった 2022 年 7~8 月は、RSV の陽性率の急上昇が見られた。また、最も検出数が多い HRV の陽性率は、春と秋の 2 回上昇が見られ、HMPV は RSV や SARS-CoV-2 の陽性率が下降し始めた秋以降に上昇が見られた。

次に、患者の年齢グループ別のウイルス検出数を解析した。患者を 2 歳未満、2 歳以上 15 歳未満の 2 群に分け、各ウイルスの検出数が群間で差があるか検討した結果が表 3 である。HRV、HPIV1、HBoV、RSV の 4 ウイルスで 2 歳以上 15 歳未満の群と比較し、2 歳未満の群で有意に検出数が多かった ($p<0.05$)。

また、性別間でウイルス検出数に差が見られるか検討したところ (表 4)、HRV が男性で有意に検出数が多く ($p=0.007$)、HPeV が女性で有意に検出数が多かった ($p=0.047$)。

D. 研究発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

F. 健康危険情報

該当なし

表1. 患者ならびに検体情報

| | n (%) |
|--------------|------------|
| 総数 | 867 |
| 検体種類 | |
| 鼻咽喉拭い液 | 834 (96.2) |
| 鼻汁 | 33 (3.8) |
| 検体あたり病原体検出数 | |
| 細菌を含む | |
| 0 | 110 (12.7) |
| 1病原体以上 | 757 (87.3) |
| ウイルスのみ | |
| 0 | 242 (27.9) |
| 1ウイルス | 441 (50.9) |
| 2ウイルス* | 145 (16.7) |
| 3ウイルス* | 27 (3.1) |
| 4ウイルス以上* | 12 (1.4) |
| 患者情報 n=649 | |
| 性別 (男性) | 365 (56.2) |
| 年齢, 中央値 (範囲) | 2 (0-55) |
| 2歳未満 | 277 (42.7) |
| 2歳以上5歳未満 | 194 (29.9) |
| 5歳以上15歳未満 | 119 (18.3) |
| 15歳以上 | 59 (9.1) |

* ウイルスの重複検出は、HRVとEVの重複検出は含まない。
(今回使用したキットでは、HRVとEVの重複検出がEV単
独感染時でも見られるため)

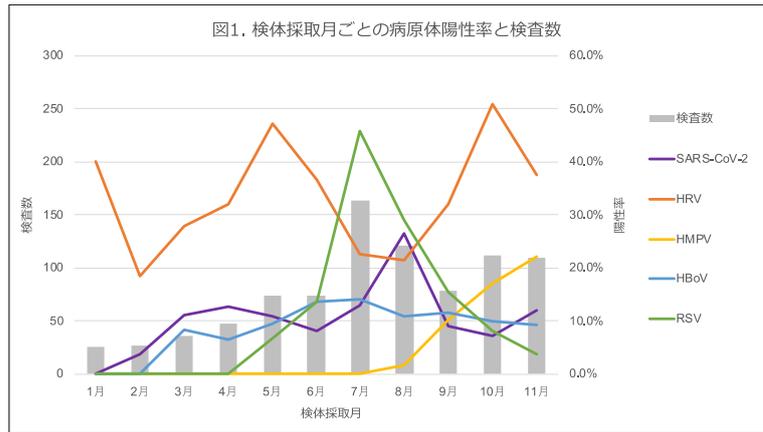


表2. 検体採取月ごとの病原体検出数

| 採取月 | Viruses | | | | | | | | | | | | | | | Bacteria | | 検査数 |
|-----|------------|-----|------|-----------|------|-------|-------|-------|------|------|-----|------|----|------|-----------|----------|-----|-----|
| | SARS-CoV-2 | HRV | NL63 | HCoV HKU1 | OC43 | HPIV3 | HPIV4 | HPIV1 | HMPV | HCoV | RSV | HPeV | EV | HAdV | S. aureus | S. pneum | | |
| 1月 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 7 | 7 | 25 | |
| 2月 | 1 | 5 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 10 | 6 | 27 | |
| 3月 | 4 | 10 | 0 | 4 | 1 | 2 | 3 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 3 | 13 | 12 | 36 | |
| 4月 | 6 | 15 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 13 | 14 | 47 | |
| 5月 | 8 | 35 | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 5 | 0 | 2 | 7 | 27 | 26 | 74 | |
| 6月 | 6 | 27 | 0 | 5 | 2 | 1 | 3 | 2 | 0 | 10 | 10 | 0 | 1 | 4 | 22 | 35 | 74 | |
| 7月 | 21 | 37 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 14 | 0 | 23 | 75 | 0 | 3 | 9 | 48 | 68 | 164 | |
| 8月 | 32 | 26 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 13 | 2 | 13 | 35 | 0 | 5 | 1 | 43 | 43 | 121 | |
| 9月 | 7 | 25 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 8 | 9 | 12 | 8 | 8 | 4 | 30 | 35 | 78 | |
| 10月 | 8 | 57 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 5 | 19 | 11 | 9 | 11 | 16 | 4 | 42 | 43 | 112 | |
| 11月 | 13 | 41 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1 | 1 | 24 | 10 | 4 | 4 | 11 | 10 | 41 | 39 | 109 | |
| 合計 | 106 | 288 | 2 | 16 | 3 | 21 | 15 | 42 | 53 | 89 | 150 | 24 | 48 | 48 | 296 | 328 | 867 | |

表3. 年齢グループ別ウイルス検出数

| | 2歳未満 | 2歳以上15歳未満 | P value |
|------------|------|-----------|---------|
| HRV | 100 | 88 | 0.038 |
| RSV | 73 | 59 | 0.029 |
| HCoV | 42 | 26 | 0.009 |
| SARS-CoV-2 | 31 | 44 | 0.297 |
| HAdV | 21 | 13 | 0.075 |
| HPIV1 | 11 | 25 | 0.042 |
| EV | 9 | 14 | 0.443 |
| HCoV HKU1 | 8 | 7 | 0.616 |
| HPIV3 | 5 | 7 | 0.777 |
| HPIV4 | 5 | 7 | 0.777 |
| HPeV | 5 | 4 | 0.741 |
| HMPV | 3 | 7 | 0.349 |
| HCoV NL63 | 0 | 2 | 0.501 |
| HCoV OC43 | 0 | 3 | 0.252 |

表4. 性別ごとウイルス検出数

| | 男性 | 女性 | P value |
|------------|-----|----|---------|
| HRV | 124 | 69 | 0.007 |
| RSV | 75 | 62 | 0.691 |
| SARS-CoV-2 | 46 | 39 | 0.672 |
| HCoV | 34 | 34 | 0.273 |
| HPIV1 | 22 | 14 | 0.544 |
| HAdV | 21 | 14 | 0.645 |
| EV | 16 | 7 | 0.19 |
| HPIV4 | 9 | 3 | 0.246 |
| HCoV HKU1 | 7 | 9 | 0.308 |
| HPIV3 | 6 | 6 | 0.66 |
| HMPV | 4 | 6 | 0.346 |
| HCoV OC43 | 2 | 1 | 1.000 |
| HPeV | 2 | 7 | 0.047 |
| HCoV NL63 | 0 | 2 | 0.191 |