

感染症発生動向調査における病原体検出状況

Infectious Agents Surveillance in Miyagi Prefecture

秋山 和夫 佐々木 美江 山木 紀彦
 後藤 郁男 佐藤 千鶴子*¹ 植木 洋
 渡邊 節 畠山 敬 斎藤 紀行

Kazuo AKIYAMA, Mie SASAKI, Norihiko YAMAKI,
 Ikuo GOTO, Chizuko SATO, Yo UEKI,
 Setsu WATANABE, Takashi HATAKEYAMA, Noriyuki SAITO

キーワード：定点，検出率，呼吸器系疾患，ヒトメタニューモウイルス

Key Words : Clinic Sentinels , Rate of Isolation , Respiratory Infectious Disease ,
 Human metapneumovirus

宮城県感染症発生動向調査において、病原体定点及び患者定点から353件の検体を採取し病原体検査を実施した。その結果、インフルエンザを含む呼吸器系疾患の検体が253件(71.7%)、感染性胃腸炎を含む腸管系疾患が71件(20.1%)、その他の疾患が29件(8.2%)であった。病原体は353件中199件から検出し、検出率は56.4%に達し、県内で流行している感染症の病因因子の把握に有効であった。検出した主な病原体は、Influenza virusが105件、Coxsackievirusが22件、Norovirus及びRotavirusが各々12件、Echovirusが10件等であった。さらに、我が国で初めてHuman metapneumovirus 2件を分離し、冬期の市中呼吸器感染症の病因因子として主要な位置を占めることが示唆された。

1 はじめに

1999年4月1日から施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の中で感染症発生動向調査は大きな柱であり、感染症の発生を予防するための中心として位置づけられ充実が図られている。本調査は、患者の発生を週報単位で収集・分析・提供・公開する患者情報と、患者への良質かつ適切な医療の提供や感染症発生の予防およびまん延防止のための病原体情報の機能を有している。

宮城県において、既に患者情報については順調に機能しているが、病原体情報については取り組みが遅れていた。そこで、感染症の病原体の実態を把握し情報を提供することは、的確、迅速な感染症対策に極めて重要である点を考慮し、2002年4月より宮城県医師会と県内の医療機関および保健所の協力を得て「宮城県結核・感染症発生動向調査事業実施要綱：以下要綱」¹⁾に基づき感染症の病原体検査を本格的に開始した。今回は、2003年3月までに得られた病原体検査状況について総括し報告する。

2 方法と材料

2.1 対象疾患

病原体検査を開始するに当たり健康対策課と協議し、

* 1 がんセンター

要綱で定めている定点把握対象の4類感染症の中から、病原体検査は11疾患を対象に、疾患別予定検査数を340件とした(表1)。なお、調査期間は2002年4月～2003年3月31日までとした。

表1 病原体検査対象疾患及び予定検査数

1. インフルエンザ(150)	7. 麻疹(15)
2. 咽頭結膜炎(15)	8. 急性出血性結膜炎(15)
3. A群溶血性レンサ球菌咽頭炎(30)	9. 流行性角結膜炎(15)
4. 感染性胃腸炎(60)	10. 急性脳炎(5)
5. ヘルパンギーナ(15)	11. 無菌性髄膜炎(5)
6. 手足口病(15)	

()内は予定検査件数

表2 保健所別定点医療機関数

保健所名	患者定点医療機関(病原体定点医療機関)					
	小児科	眼科	科	インフルエンザ	STD	基幹
仙南	5	1		3	1	1(1)
塩釜	10(1*)	3		6(3)	3	1(1)
大崎	5(1*)	1(1)		3(1)	2	1(1)
栗原	3			2	1	1(1)
登米	3			2	1	1(1)
石巻	6(1*)			4(1)	2	1(1)
気仙沼	3	1		2(1)	1	1(1)
計	35(3)	6(1)		22(6)	11	7(7)

*印：インフルエンザ定点を兼ねている。

2.2 検体採取協力医療機関

要綱の基準に従って宮城県医師会が選定した病原体定点医療機関は、3小児科定点、1眼科定点、7基幹定点及び6インフルエンザ定点で、3小児科定点はインフルエンザ定点を兼ねている（表2）。さらに、病原体定点に加え一部の患者定点協力医療機関へも検体採取を依頼した。なお、検体採取から報告までは図1のフローに従って実施した。

2.3 検査材料

インフルエンザと他の呼吸器系疾患、ヘルパンギーナ、手足口病等の10疾患については、主に咽頭ぬぐい液、感染性胃腸炎と他の腸管系疾患については糞便を採取し検体とした。

2.4 検査方法

感染性胃腸炎等の腸管系疾患の細菌検査は、直接選択培地のSS及びDHL培地に検体を塗抹後、37℃、24時間培養した。同時にスキロー培地にも塗抹し、42℃、48時間培養した。また、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎の検体は、羊血液寒天培地に塗抹後、炭酸ガス培養器で24時間培養した。菌の同定は、菌の直接鏡検や疑わしいコロニーを釣菌し生化学性状検査、市販免疫血清による血清型の決定、ラテックス凝集反応、薬剤感受性試験および病因因子の検索を行い判定した。また、必要に応じて遺伝子検査を実施した。

ウイルス分離には、HEp-2、LLC-MK2、RD-18s、Vero、MDCKおよびHMV-1の6種類の細胞を使用し、Coxsackievirus A群の分離には哺乳マウスも併用した。また、Respiratory syncytial virus (RSV)、Rotavirusの検体に

ついては、培養検査に加えELISA法のディレクティジェンやロタクロンのキットを用い抗原検出を行った。感染性胃腸炎や他の腸管系疾患の糞便については遺伝子検査も併せて実施した。分離ウイルスの同定は、中和試験、赤血球凝集抑制試験及びPCR法で増幅した遺伝子を直接シーケンスし行った。

3 結果と考察

検体採取は6保健所管内の11医療機関から協力が得られた。その内訳を見ると、17病原体定点のうち石巻保健所管内の1小児科定点、塩釜保健所管内の2インフルエンザ定点および大崎保健所管内の1基幹定点の計4医療機関から185件、患者定点では栗原保健所管内の1定点、登米保健所管内の2定点、石巻保健所管内の1定点及び気仙沼保健所管内の3定点、併せて7医療機関から168件採取された。県内の場合、要綱に従い人口割合で病原体定点を設定すると、基幹病院を除く小児科定点やインフルエンザ定点がない保健所管内も存在し、全域にわたり病原体情報を詳細に把握するには不相当と考えられる。しかし今回、1保健所管内からは検体を採取することができなかったが、病原体定点の機能を補うため患者情報を基にした患者定点からの検体採取は、病原体情報の把握に非常に有効であったと考えられる。

採取された検体数は、年度当初に予定していた340件と同等の353件が確保できた。しかし疾患別・診断名別に見ると、インフルエンザの143件に急性咽頭炎・急性上気道炎・急性気管支炎等の診断名の110件を加えると、呼吸器系疾患の検体が253件(71.7%)と圧倒的に多かつ

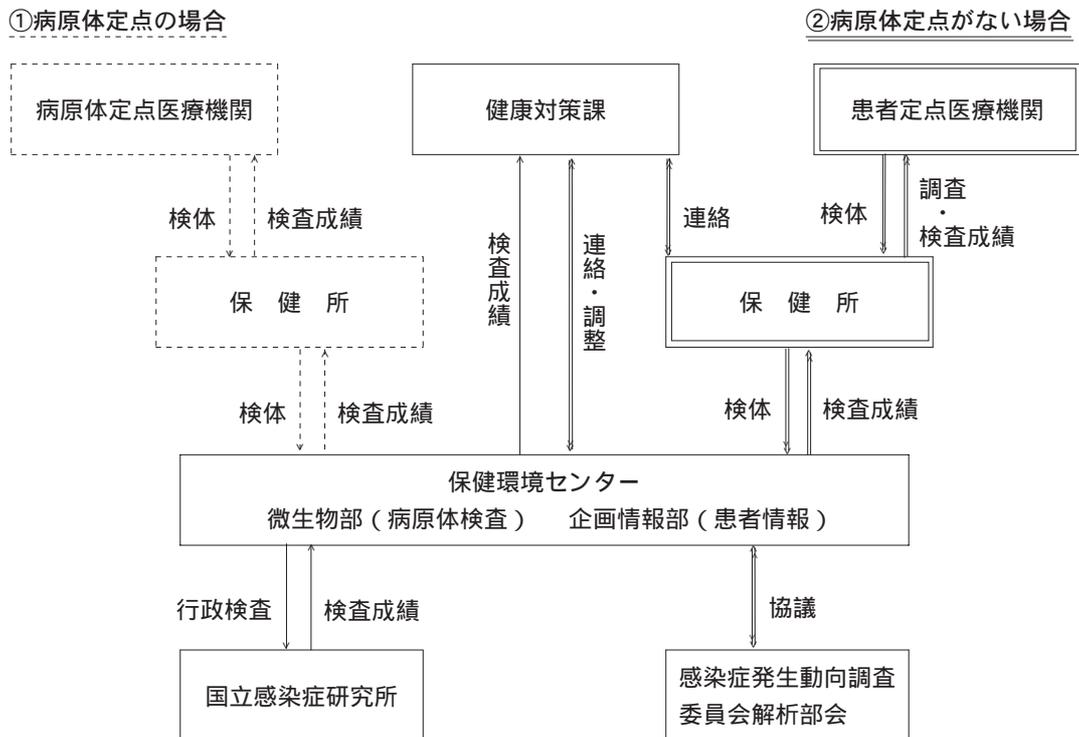


図1 検体採取フロー

た。続いて、感染性胃腸炎を含む腸管系疾患が71件（20.1%）、手足口病が11件（3.1%）、溶血性レンサ球菌感染症が5件、ヘルパンギーナと無菌性髄膜炎が各々4件であり、呼吸器系の類似疾患に偏る傾向が認められた。また、11対象疾患のうち眼科対象である急性出血性結膜炎と流行性角結膜炎の2疾患、及び麻疹・急性脳炎については全く採取されず、県全体あるいは11疾患全ての病原体把握には至らなかった。次に月別の検体採取状況は5月初旬にインフルエンザの検体が28件採取されたのに始まり、その後感染性胃腸炎の検体が16件採取され、5月は計44件であったが、6月から9月までの4ヶ月は、ヘルパンギーナ・手足口病・無菌性髄膜炎の14件のみとなった。10月の40週経過後は、呼吸器系疾患や感染性胃腸炎の発生が顕著となったことと、積極的に検体採取の協力を医療機関に依頼した結果、検体数は増加し、11月には31件、12月には101件とピークに達し、2003年1月には97件、2月には36件と4ヶ月間で全体の約75%が採取された。これは、呼吸器系感染症が冬期に流行することと、小児科を中心とした医療機関では呼吸器感染症が主要な疾患であることを反映した結果と考えられた（表3）。

疾患別または診断名別の病原体検出状況を表4に示した。インフルエンザが確定または疑われた検体143件中108件（75.5%）から、Influenza virus100件・Parainfluenza virus・Human metapneumovirus（hMPV）・Adenovirusを各々1件及びgroup A Streptococcus（GAS）2件を分離した。また、かぜ症候群・急性咽頭炎・急性気管支炎等のインフルエンザ以外の呼吸器系疾患の診断名であった110件中36件（32.7%）からは、上述の病原体に加えEchovirus・Coxsackievirus B群・RSV・Herpes simplex virusなど多種類の病原体が分離された。また、1人の咽頭拭い液から2種類（GASとAdenovirus、GASとEchovirus、GASとCoxsackievirus）の病原体が分離された症例も確認された。このように呼吸器系疾患からは、併せて253件中144件（56.9%）から病原体を検出したが、この高い検出率は全検体を6種類の細胞へ接種し、さらに2～3代の盲継代を実施した結果によるものと考えられた。

全国における2001～2002シーズンのインフルエンザは、A/H1N1（ソ連）型・A/H3N2（香港）型・B型を原因とする混合流行であった。この時期に全国や県内で分離された2つのA型Influenza virusは、数年来の流行株と抗原性に大きな変異は認められなかった²⁾。一方、県

表3 月別・疾患別病原体検体数

診 断 名	月 計	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
		インフルエンザ*	143		28					1		11	66
かぜ症候群	22							6	10	5	1		
急性咽頭炎	30							5	4	14	5	1	1
急性上気道炎	4									3	1		
急性気管支炎	26									18	6	2	
急性肺炎	4									4			
扁桃炎	2								1				1
複数の呼吸器系診断名	22									13	8	1	
感染性胃腸炎*	52		16							15	8	7	2
感染性腸炎	12									12			
乳児嘔吐下痢症	3									3			
複数の腸管系診断名	4									3	1		
ヘルパンギーナ*	4					4							
手足口病*	11				6			1	1	3			
無菌性髄膜炎*	4				4								
A群溶血性レンサ球菌咽頭炎*	5							3					2
その他	2									2			
記載無し	3									2	1		
計	353	0	44	0	10	4	0	16	31	101	97	36	14

*：4類感染症届出疾患名

呼吸器系疾患におけるInfluenza virus以外の病原体検出状況の特徴は、これまでに我が国では分離報告がないhMPVを2株分離したことである。このhMPVは、2001年にオランダのvan den Hoogenら³⁾が、小児の気管支炎患者検体から分離したのが世界で初めてであり、その後2002年にオーストラリア、カナダ^{4,5)}において報告されている。今回は、2003年1月にインフルエンザ様疾患と診断された6才の女児及び急性上気道炎と診断された3才の女児から採取された咽頭拭い液をLLC-MK2細胞に3代継代して分離された⁶⁾。hMPVの物理学的・分子生物学的な特徴の詳細は今後の研究課題であるとともにhMPVの疫学的研究を行い、市中呼吸器感染症の一因として明確にすることも急務と考えられる。

感染性胃腸炎・感染性腸炎や他の腸管系疾患の診断名で採取された検体71件中31件(43.7%)から、Norovirus11件 Rotavirus1件 Adenovirus2型 Echovirus13型 Coxsackievirus B群2型、Poliovirus Sabin2型(ワクチン由来株)がそれぞれ1株ずつ分離された。細菌では病原性大腸菌1件とカンピロバクター1件が検出され、さらにNorovirusとRotavirus、NorovirusとCoxsackievirus B群、Norovirusと病原性大腸菌が同一患者から検出された症例が3件あるなど、多種多様な病原体が確認された。

感染性胃腸炎は多種類の細菌やウイルスに起因する疾患であり、年間を通じ発生するが、その流行パターンは初冬から増加し始め12月にピークに達した後、春に再度緩やかな山が認められる。今回、5月及び翌年の2月、3月の検体からは主にRotavirusが、11月以降の翌年の1月までの検体からはNorovirusが検出され、全国の検出状況と同じ傾向であった。なお、患者情報から宮城県において2002年夏期は全国の発生レベルの1.5~2.0倍の感染性胃腸炎の報告があることから、今後夏期には食中毒菌等を含めた細菌の病原体検索に力を入れる必要性が示唆された。

その他の疾患別または診断名別検査状況では、7月に某基幹病院へ無菌性髄膜炎の症状を呈する6~9才の患児が集中して受診したため、4名から咽頭拭い液と髄液が採取された。この時期、福井県、岡山県、高知県、熊本県などの西日本では、Echovirus13型による無菌性髄膜炎の大流行⁷⁾があったことからエンテロウイルスを想定して迅速に検査を行った結果、Echovirus30型を3株分離した。Echovirus30型による無菌性髄膜炎は、1997~1998年に全国的に流行したが、2002年はEchovirus13型の報告数が多い。県内においても、Echovirus13型は、かぜ症候群や急性咽頭炎などの診断名の患者検体から6件検出した。また、手足口病の検体は7月に6件、10月から12月に5件の計11件採取され、10件からCoxsackievirus A群16型が分離され、全国の状況と同様であった。

今後、手足口病の病原体には、無菌性髄膜炎や中枢神経合併症を伴い死に至ることもあるEnterovirus71型や、無菌性髄膜炎としてのEchovirus13型も視野に入れて、そ

の動向を把握する必要があると考えられた。

ヘルパンギーナからは8月に4検体採取され、Coxsackievirus A群6型3件とCoxsackievirus B群4型1件が分離された。全国的にはCoxsackievirus A群4型や6型²⁾が検出されており、ヘルパンギーナの材料からCoxsackievirus B群が分離されたことは、非常に希なケースであった。この情報を医療機関に提供したところ、Coxsackievirus A群6型が検出されたヘルパンギーナ患者とは症状が異なると報告を受けており、ヘルパンギーナとCoxsackievirus B群の関連性について追求する必要がある。その他の疾患としてA群溶血性レンサ球菌咽頭炎の検体が10月に3件、3月に2件採取され、GAST4型が3件とT13型が1件、型不明が1件分離された。

以上の成績から、インフルエンザ・感染性胃腸炎・無菌性髄膜炎・手足口病・ヘルパンギーナ・A群溶血性レンサ球菌咽頭炎の4類感染症として診断された患者より採取された検体は219件で、うち144件(65.8%)から診断名と病因因子との関連が示唆される結果が得られた。一方、急性咽頭炎・急性気管支炎・急性上気道炎などの4類感染症以外の診断名で依頼された検体は134件で、47件(35.1%)から病原体が検出され、前者に比して低い検出率であった。この結果は、現在分離対象としている細菌やウイルス以外の病原体も含め対処する必要性を提示していると考えられる。

4 ま と め

宮城県感染症発生動向調査の病原体検査は2002年度より本格的に開始された。検体は、病原体定点と患者定点医療機関の協力を得るなど変則的なシステムで採取されたが、当初の予定数は確保され、且つ病原体は353検体中199検体から検出し、検出率は56.4%に達し、初期の目的である感染症の予防対策には十分に寄与したと考えられる。さらに、我が国では初めてhMPVの分離に成功するなどの効果も認められた。しかしながら、臨床検体が採取されていない保健所区域もとともに、流行の兆しが見られてもスムーズに検体採取が行われず検体採取時期を逸する場合も経験し、今後さらに検体採取方法については改善する必要性も示唆された。

感染症発生動向調査の2つの機能である病原体検索結果と患者発生届出の解析を行い、感染症流行状況や今後の感染症流行予測などの情報をリンクさせて医療機関、保健所、学校、県民等へ情報を発信していくことは、患者への的確な治療の推進、県民への感染症発生予防措置、まん延防止措置の啓発の根拠としての意義が大きいと考えられる。

今後は、健康対策課・保健環境センター・保健所さらに医療機関と、組織的な連携を取りながら、患者発生情報と連動した形で病原体検査を進める必要がある。

5 謝 辞

本調査を実施するに当たり宮城県医師会及び定点医療機関の先生方，並びに保健福祉事務所健康対策班の方々に御協力を戴き深謝いたします。

6 参 考 文 献

- 1) 宮城県保健福祉部健康対策課：宮城県感染症対策マニュアル，184 - 190 (2000)
- 2) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報，23(12)，307 - 308 (2002)

3) van den Hoogen,BG,et al：Nat.Med,7(6)，719 - 724 (2001)

4) Nissen M D,et al: Med.J.Aust,176(4)，188 - 189 (2002)

5) Teresa C.T.Peret,et al：J.Infec.Dis,185，1660 - 1663 (2002)

6) 後藤郁男他：病原微生物検出情報，24(3)，64 - 65 (2003)

7) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報，23(8)，193 - 194 (2002)