

第4章

病原体情報

1. ウイルス検査

(1) 病原体定点調査成績について

病原体定点医療機関で採取された検体を用いたウイルス調査は、感染症サーベイランス事業（現・感染症発生動向調査事業）の一環として昭和53（1978）年11月以来継続的に実施しています。ここでは、平成19（2007）年の調査結果をまとめました（表 4-1、4-2）。

ウイルス分離には培養細胞（Hep-2、Vero、MDCK、Caco II）を用いました。細胞に検体を接種して 1-2 週間観察し、細胞変性効果（CPE）が現れた検体は中和試験法・赤血球凝集抑制（HI）、遺伝子検査等によりウイルスを同定しました。それ以外の検体は継代をしてさらに 1-2 週間観察し、CPE が現れなかった場合は、分離陰性と判定しました。また、使用している細胞では分離されないウイルスについては、検体から遺伝子検査を行い同定しました。

平成19年は、市内 7 ヲ所の小児科定点、4 ヲ所の内科定点、1 ヲ所の眼科定点と、3 ヲ所の基幹（病院）定点で採取された咽頭ぬぐい液、ふん便、結膜ぬぐい液、髄液など592検体についてウイルス分離等を行い、分離検出数は 338（分離率 57.1%）でした。

1 アデノウイルス（Adenovirus）

アデノウイルスは、咽頭炎、扁桃炎、肺炎などの急性呼吸器疾患、咽頭結膜熱や流行性角結膜炎および乳幼児下痢症や出血性膀胱炎など多彩な感染症を引き起こす病原体です。平成19年は、23 株分離検出されました。小児科定点では主に気道炎患者由来の検体から、全国的にも流行しました 2 型が 13 株分離されました。重複感染として、夏季にアデノウイルス 2 型が分離された気道炎患者 1 人と、口内炎患者 2 人からは、エンテロウイルス（それぞれコクサッキーウイルス A2 型、10 型、16 型）も分離検出されました。眼科定点の流行性角結膜炎患者由来の 4 検体（結膜ぬぐい液）からも型未同定のアデノウイルスが分離されました。

2 インフルエンザウイルス（Influenza virus）

高熱、筋肉痛などを伴う風邪の症状を引き起こす病原体で、毎年冬季に流行を引き起こします。平成 19 年は、1 月から 5 月にかけて 2006/2007 シーズンに流行した AH1N1 型 14 株、AH3N2 型 59 株、B 型 59 株、また 2007/2008 シーズンは、10 月からの 3 ヲ月の間に、A/H1 型が 46 株分離されました（詳細は別途記載のインフルエンザ様疾患の項を参照してください）。

3 RS ウイルス（Respiratory syncytial virus）

冬季の小児の風邪の病因ウイルスで、重症化すると細気管支炎や肺炎等の下気道炎の引き起こす病原体です。またインフルエンザと同様に、高齢者においても、しばしば重症の下気道疾患を起こす原因として重要になりつつあり、特に、長期療養施設内での集団発生が問題視されています。平成 19 年は、主に小児科定点の気道炎患者由来の検体から 59 株検出され、夏季にも散发例がみられました。インフルエンザ流行期にはインフルエンザウイルスとの重複感染が 10 例ありました。

4 麻疹ウイルス（Measles virus）

高熱と耳介後部から下方に広がる赤い発疹を特徴とする症状を引き起こす病原体です。平成19年は、全国的に流行していました D5 型が 3 株検出されました。また、1 歳前後も患者の検体からもワクチン型である A 型が 3 株検出されました。

5 エンテロウイルス(Poliovirus ・CoxsackievirusA ・CoxsackievirusB ・Echovirus ・Enterovirus)

小児の夏風邪の原因となる病原体で、特徴的な疾患には、ヘルパンギーナ・手足口病があり、重症化すると、無菌性髄膜炎等を引き起こします。平成 19 年は、夏季を中心に 14 種 37 株が分離検出されました。分離されたポリオウイルス 2 株は、経口ポリオワクチン由来株でした。手足口病患者由来の 5 検体からは、コクサッキーウイルス(Cox)A16 型 4 株、エンテロウイルス 71 型 1 株、ヘルパンギーナ患者由来の 8 検体からは、CoxA5 型 4 株、CoxA10 型 3 株、CoxB3 型 1 株が分離検出されました。また、無菌性髄膜炎患者由来の 5 検体からは、CoxB5 型 5 株、エコーウイルス 30 型 1 株が分離検出されました。

その他、パラインフルエンザ、ヒトメタニューモウイルス、パレコウイルス、ライノウイルス、ヘルペスウイルスが分離検出されました。

表4-1 平成19年月別ウイルス検出状況

(H19.1-12)

検出ウイルス	月	月												合計
		1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	
検体数		49	65	68	53	44	46	50	34	35	32	51	65	592
分離検出数		36	41	52	38	21	17	20	12	12	19	29	41	338
Adeno	1型		1				2		1					4
Adeno	2型					3		6		2		1	1	13
Adeno	3型												1	1
(Adeno型未同定)						2	1			2				5
Influenza	AH1N1型	4	1	2	4	3					3	17	26	60
Influenza	AH3N2型	7	24	16	10	2								59
Influenza	B型	5	14	33	7									59
Parainfluenza	3型						2							2
RS		19			6	3	4	2	2	2	7	4	10	59
Human metapneumovirus				1	8	7	2							18
Measles virus	A型					1	2							3
Measles virus	D5型				1				1			1		3
Polio	2型										1			1
Polio	3型										1			1
Coxsackie	A2型							2	1	2	1			6
Coxsackie	A5型							3	2					5
Coxsackie	A10型							2	3	2	1			8
Coxsackie	A16型	1					2	1						4
Coxsackie	B3型									1				1
Coxsackie	B5型								1	1	3	1		6
ECHO	11型											1		1
ECHO	18型								1					1
ECHO	25型										1			1
ECHO	30型												1	1
ENTERO	71型							1						1
PARECHO	1型							1						1
PARECHO	3型										1			1
Rhino							1					1		2
Herpes simplex virus	1型										1			1
Cytomegalovirus					1									1
Human herpes virus	6型				1									1
未同定			1				1	2	1		1	1	1	8

表4-2 平成19年疾患別ウイルス検出状況

(H19.1-12)

疾患名	RSウイルス感染症	咽頭結膜熱	感染性胃腸炎	手足口病	ヘルパンギーナ	麻疹 (成人麻疹を除く)	インフルエンザ様	流行性角結膜炎	無菌性髄膜炎	その他	合計
検出ウイルス											
Adeno 1型							1			3	4
Adeno 2型		1		1			1			10	13
Adeno 3型										1	1
(Adeno型未同定)							1	4			5
Influenza AH1N1型		1					38			21	60
Influenza AH3N2型							41			18	59
Influenza B型							39			20	59
Parainfluenza 3型										2	2
RS	2		1				10			46	59
Human metapneumovirus							3			15	18
Measles virus A型										3	3
Measles virus D5型						1				2	3
Polio 2型										1	1
Polio 3型										1	1
Coxsackie A2型										6	6
Coxsackie A5型					4					1	5
Coxsackie A10型					3					5	8
Coxsackie A16型				4							4
Coxsackie B3型					1						1
Coxsackie B5型								5		1	6
ECHO 11型										1	1
ECHO 18型										1	1
ECHO 25型										1	1
ECHO 30型								1			1
ENTERO 71型				1							1
PARECHO 1型										1	1
PARECHO 3型										1	1
Rhino										2	2
Herpes simplex virus 1型										1	1
Cytomegalovirus										1	1
Human herpes virus 6型										1	1
未同定										8	8
合計	2	2	1	6	8	1	134	4	6	174	338

(2) 横浜市における 2006/2007 シーズンのインフルエンザウイルス流行株の解析

- 横浜市における 2006/2007 シーズンのインフルエンザウイルスの流行は、開始時期が昨シーズンより約1カ月遅く、AH1N1 型、AH3N2 型、B 型ウイルスの 3 種類が分離されました。
- 流行の主流は AH3N2 型と B 型で、ワクチン株類似ウイルスでしたが、AH1N1 型は変異株の割合が多くみられました。
- 市中流行株における薬耐性株の出現頻度を過去 3 シーズンの A 型分離について調査したところ、アマンタジン耐性株が急増し、ノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬 (タミフル) 耐性株も確認されました。

【インフルエンザ様疾患の患者数】

2006 年 11 月から 2007 年 5 月までにインフルエンザ定点 (小児科 84 定点および内科 55 定点:計 139 定点) から報告されたインフルエンザ様疾患患者数は、定点あたり 167 人で昨シーズンの 178 人と同規模でした。今シーズンは 1 月下旬から徐々に患者数が増えはじめ、定点あたり患者数は 3 月 (11 週) に 26.8 とピークを示し、その後減少しました (図 4-1)。

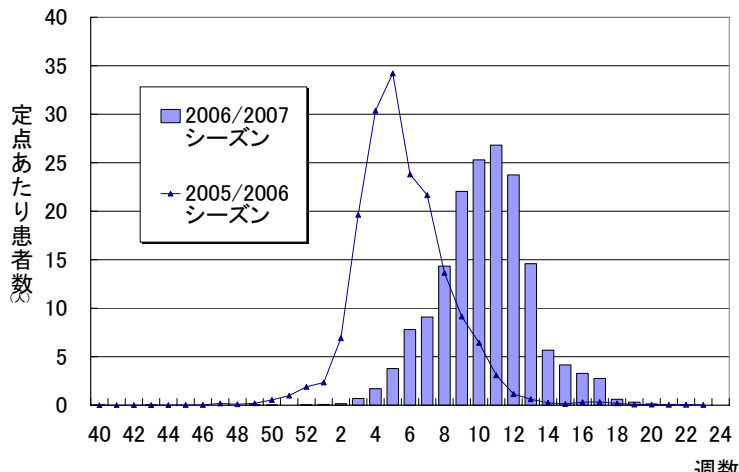


図4-1 定点あたり患者数

【集団かぜ調査】

集団かぜの初発は2007年2月7日(第6週)に保土ヶ谷区の小学校からの報告があり、その後3月(第11週)まで続き、最終的な発生数は15区23施設8学級でした。検査依頼のあった8集団28人についてウイルス学的調査を実施し、6集団からB型ウイルスが、1集団からAH3N2型ウイルスが分離され、1集団からはN2遺伝子のみが検出されました(表4-3)。

表4-3 集団かぜ調査の検査

発生年月日	週	区	施設	〈ウイルス分離〉			〈遺伝子検出〉			
				検体数	分離株数	型	判定数	HA 遺伝子	判定数	NA 遺伝子
2007. 2. 7	第 6 週	保土ヶ谷	小学校	5	5	B	5	B	—	未実施
2007. 2. 7	第 6 週	緑	小学校	5	3	B	5	B	—	未実施
2007. 2.14	第 7 週	都筑	中学校	4	3	B	5	B	—	未実施
2007. 2.21	第 8 週	神奈川	小学校	2	2	B	2	B	—	未実施
2007. 2.22	第 8 週	青葉	中学校	4	3	B	4	B	—	未実施
2007. 2.27	第 9 週	金沢	養護学校	2	1	AH3N2	0	陰性	2	NA2
2007. 2.27	第 9 週	旭	小学校	4	3	B	4	B	—	未実施
2007. 3. 6	第 10 週	港北	小学校	2	0	—	0	陰性	2	NA2
合計				28	20	AH3N2 : 1 株 B : 19 株	25	B:25 検体	20	NA2 : 4 検体

【定点ウイルス調査】

2006 年 11 月から 2007 年 5 月までに病原体定点医療機関 (小児科 8 定点および内科 3 定点) から 335 検体が搬入され、AH1N1 型ウイルス 13 株、AH3N2 型ウイルス 62 株、B 型 58 株の合計 133 株が分離または遺伝子が検出されました (この中には、PCR で AH1 型ウイルスが検出され、分離で AH3N2 型ウイルスが確認された 1 例が含まれています)。

また、定点以外の医療機関から依頼された脳炎・脳症患者の検体では、AH3N2 型ウイルス 2 株が分離されました。病原体定点医療機関から分離・検出されたウイルス型の割合は AH1N1 型 9.8%、AH3N2 型 46.6%、B 型 43.6% でした。このうち AH1N1 型ウイルスについては 2007 年 1 月 19 日 (第 3 週) の中区定点検体から 1 株分離され、5 月第 7 週まで散発的に分離・検出されました。AH3N2 型ウイルスについては 2006 年 12 月 7 日 (第 49 週) の瀬谷区定点検体から 2 株分離され、年明け後は 2 月第 7 週をピークとして 5 月第 22 週まで分離されました。一方、B 型ウイルスについては 2007 年 1 月 9 日 (第 2 週) の青葉区と磯子区定点検体から 4 件 B 型ウイルスの遺伝子が検出されました。その後、1 月 29 日 (第 5 週) の戸塚区定点検体から 1 株分離され、2 月第 9 週をピークとして 4 月第 16 週まで分離されました (図 4-2)。

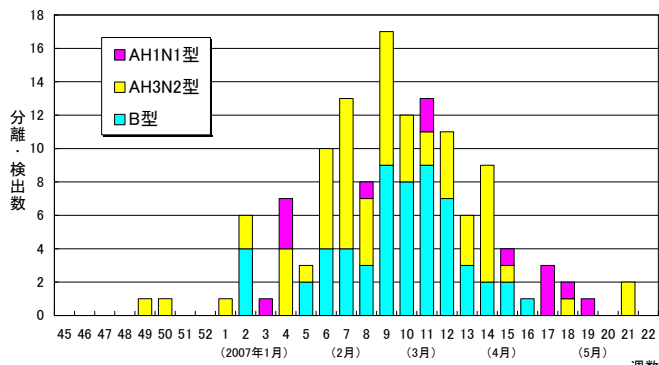


図4-2 病原体定点ウイルス調査における分離・検出状況

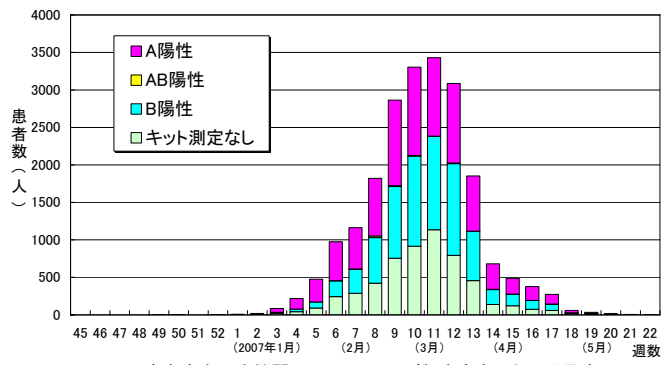


図4-3 患者定点医療機関のインフルエンザ報告患者における迅速診断用検査キットによるA型・B型の判定

以前より、定点報告の際、インフルエンザ迅速診断キットの結果をご記入して下さる場合があります。結果を集計していました。今年からは任意ですが、届出様式に報告欄を設けました。のべ報告数のうち、ご記入いただいている割合が、今シーズンは約40%で、昨年(15%)、一昨年(10%弱)に比べ、増加しました。

インフルエンザ患者報告定点で、迅速診断キットによるA・B型の判定結果を集計したところ、流行状況やウイルス型の比率(A陽性45.0%、B陽性38.0%、AB陽性0.4%、陰性44.7%)はA陽性が多く、病原体定点の結果と同様でした(図4-3)。

【分離株の抗原性】

分離株のHA抗原性状を今シーズンのワクチン株と赤血球凝集抑制試験(HIと略)のHI価で比較しました(図4-4)。AH3N2型ウイルス(64株)とB型ウイルス(73株)はワクチン株であるA/広島/52/2005(ホモ価*:320HI価)やVictoria系統のB/Malaysia/2506/2004(ホモ価:640HI価)と類似した抗原性状を示しました。しかし、AH1N1型ウイルスの73%(11株中8株)はワクチン株であるA/New Caledonia/20/99(ホモ価:320HI価)とHI価が8~16倍低い反応性を示しました。

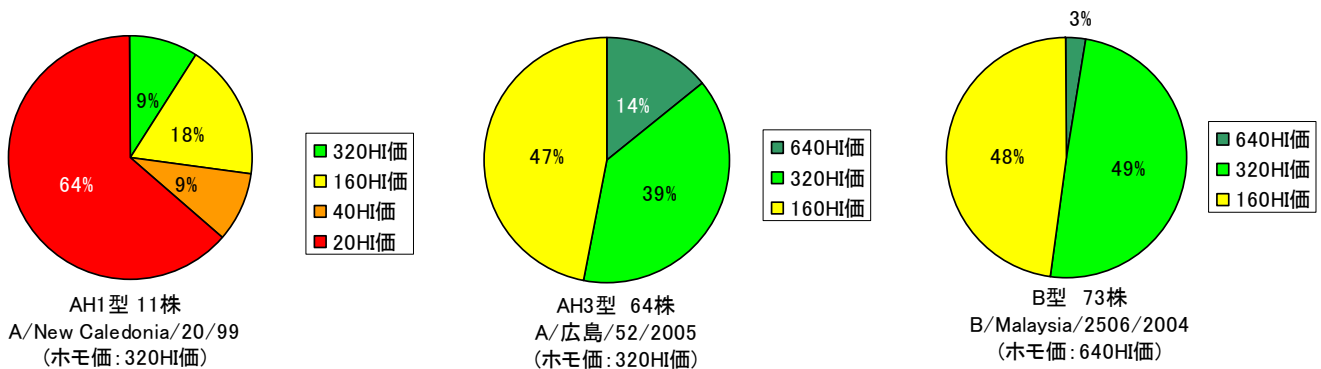


図4-4 2006/2007シーズン分離株のワクチン株に対するHI価

*ホモ価:標準抗原に対する抗血清力価で2倍差以内は抗原性類似

【分離株の系統樹解析】

ワクチン株や過去の分離株と今シーズンの分離株を比較するために、抗原性に関与するHA遺伝子についてPCRで増幅後、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、Neighbor-joining法により系統解析を行いました。今シーズンのウイルス株は*印で、ワクチン株およびワクチン推奨株はイタリックで表示しました。

AH1N1型についてはワクチン株のA/New Caledonia/20/99より進化したグループを形成し、昨シーズンの分離株や2007/08シーズンワクチン株としてWHOが推奨しているA/Solomon Islands/3/2006と同じグループでした(図4-5)。AH3N2型についてはワクチン株のA/広島/52/2005やA/Wisconsin/67/2005と同じグループでした(図4-6)。B型ウイルスの系統樹は大きくVictoria系統と山形系統の2つの枝に分かれます。今シーズンの分離株は昨シーズン最後に分離された株と同様、Victoria系統のワクチン株B/Malaysia/2506/2004株と同じグループでした(図4-7)。

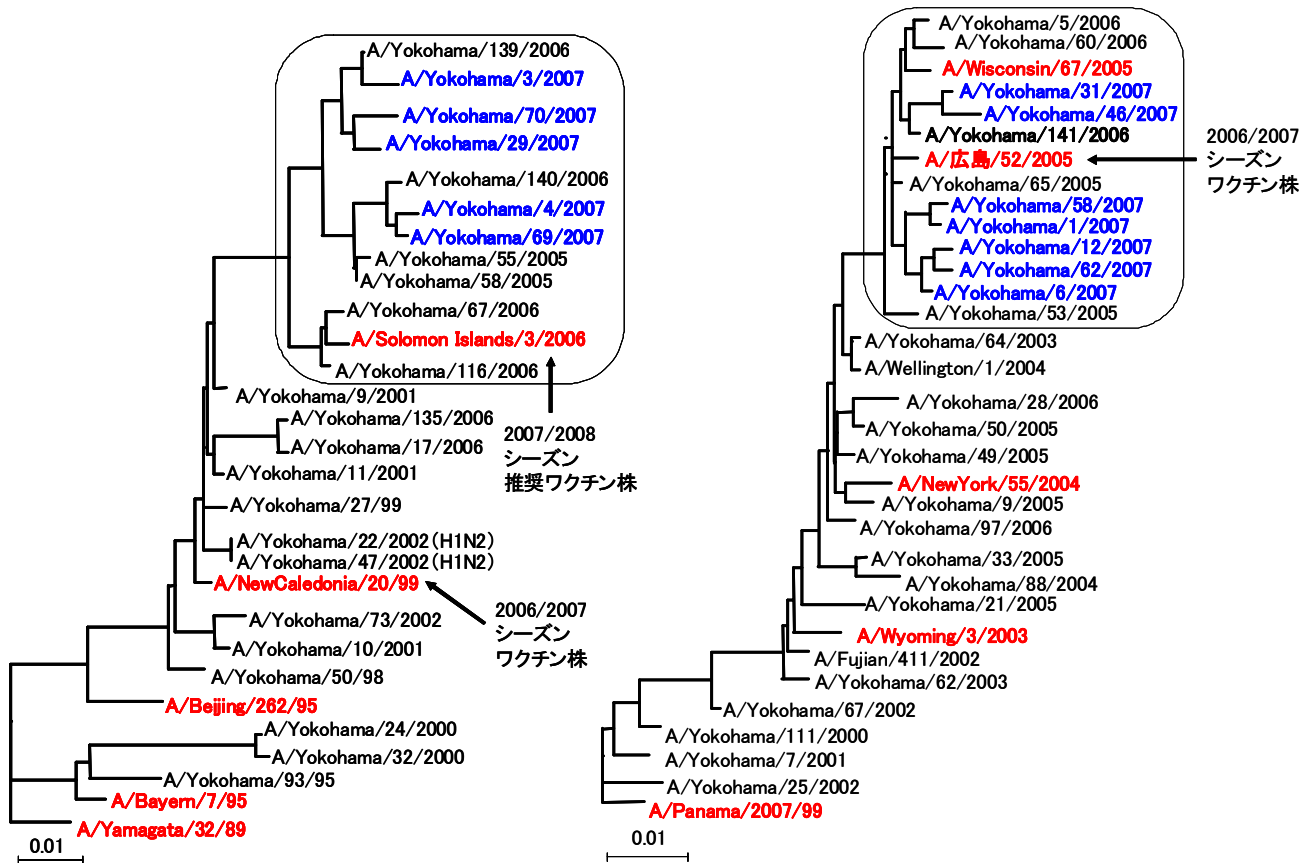


図4-5 AH1型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 981bp 図4-6 AH3型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 986bp

【抗インフルエンザ薬に対する耐性調査】

国内のインフルエンザの治療薬にはM2阻害薬のアマンタジン(商品名:シンメトレル 以下 Am)とノイラミニダーゼ(以下 NA)阻害薬のオセルタミビル(商品名:タミフル)およびザナミビル(商品名:リレンザ)が認可されています。Amについては、2005/2006シーズンの米国の調査で約9割がAm耐性株であったことから、耐性株の流行が問題となりました。NA阻害薬のオセルタミビルについては、世界で最も使用される日本国内において、出現頻度の増加や周囲への伝播が注目されています。そこで、過去3シーズンの分離株について、薬剤耐性に関与するM遺伝子とNA遺伝子のダイレクトシーケンシングを行い、インフルエンザ治療薬に対する耐性の獲得が判明しているアミノ酸変異について調べました(表4-4)。

市中流行株におけるAm耐性出現頻度はAH1N1型については2005/2006シーズンは9.8%でしたが、2006/2007シーズンは45.5%と増加しました。AH3N2型については2004/2005シーズンは18.9%検出され、2005/2006シーズンでは80.8%と急増し、2006/2007シーズンも68.3%と高い割合でした。NA耐性株については過去3シーズンのAH3N2型にはアミノ酸変異は認められませんでした。AH1N1型については2005/2006シーズンの3.9%にアミノ酸変異が認められ、国立感染症研究所へ依頼した薬剤感受性試験でもオセルタミビルに対し感受性の低下を示しました。2006/2007シーズンの分離株については既知のアミノ酸変異は認められませんでした。

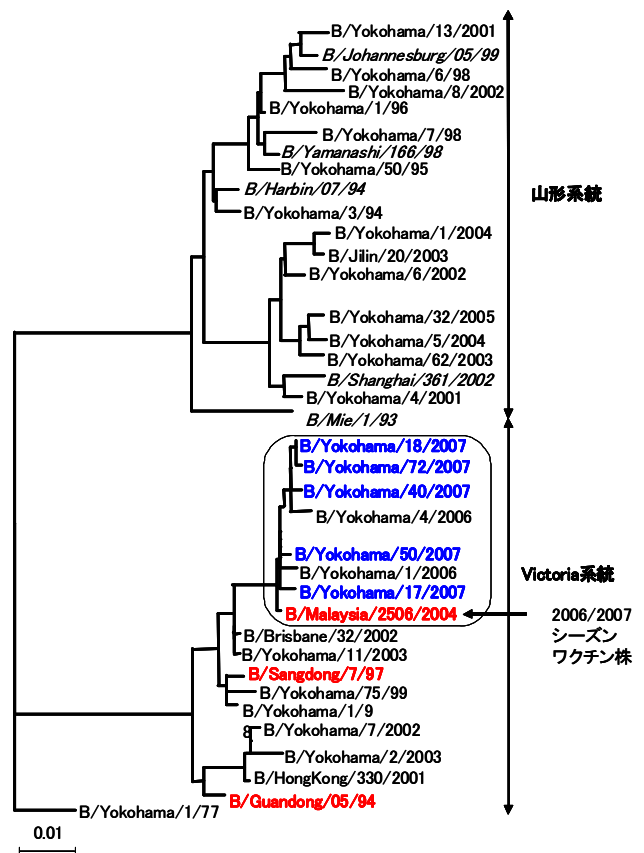


図4-7 B型ウイルスのHA1遺伝子NJ系統樹 1041bp

表 4-4 市中流行株における抗インフルエンザ薬に対する耐性率

ウイルス型 シーズン	AH1N1 型			AH3N2 型		
	2004/2005	2005/2006	2006/2007	2004/2005	2005/2006	2006/2007
分離株数	0	51	11	53	73	63
Am*耐性アミノ酸変異株	0	5	5	10	59	43
Am 耐性率	-	9.8%	45.5%	18.9%	80.8%	68.3%
NA**耐性アミノ酸変異株	0	2	0	0	0	0
NA 耐性率	-	3.9%	-	-	-	-

* Am アマンタジン ** NA ノイラミニダーゼ

【まとめ】

2006/2007シーズンにおけるインフルエンザの流行は中規模なものであり、AH3N2型とB型ウイルスが主流の混合流行でしたが、AH1N1型ウイルスも散発に分離されました。AH1N1型の抗原性状はワクチン株であるA/New Caledonia/20/99から変異した株が多く、系統樹解析では昨シーズン分離株と同じA/New Caledonia/20/99から進化したグループに位置していました。来シーズンのワクチン株であるA/Solomon Islands/3/2006も同じグループであることがわかりました。AH3N2型の抗原性状は今シーズンのワクチン株であるA/広島/52/2005と類似した抗原性状を示し、系統樹解析では同一グループでした。B型ウイルスについては昨シーズン同様Victoria系統のウイルスが分離され、今シーズンのワクチン株であるB/Malaysia/2506/2004と類似した抗原性状を示しました。系統樹解析でもB/Malaysia/2506/2004と同じグループでした。

抗インフルエンザ薬に対する耐性出現頻度はAm耐性ではAH3N2型で高い耐性率であり、AH1N1型も約半数に増加していました。NA耐性についてはAH3N2型では認められませんでした。WHOの調査でも2005/06シーズンのAH1型2.2%(178株中4株)にNA耐性アミノ酸変異が認められたとの報告があり、今後も動向を調査していく必要があると考えます。

WHO の 2007/2008 シーズン推奨ワクチン株

AH1N1 型	A/Solomon Islands/3/2006 like virus
AH3N2 型	A/Wisconsin/67/2005 like virus (A/広島/52/2005 を含む)
B 型	B/Malaysia/2506/2004 like virus

WER, No. 82(9): 69-76, 2 March 2007 より

2. 細菌検査

(1) 三類感染症

1 細菌性赤痢

赤痢菌 17 株について同定を行った。その内訳は *Shigella flexneri* が 3 株 (血清型別不能が 1 株、3a が 2 株)、*Shigella sonnei* が 14 株であった。渡航歴がなく、国内発生と思われる患者が 5 株、海外渡航歴有が 11 株、渡航歴不明が 1 株であった。海外渡航先はミャンマー、ネパール、インド、中国、ベトナム、インドネシア、エジプトと多岐に渡っていた。

2 腸管出血性大腸菌感染症

胃腸炎患者から分離され搬入された大腸菌 95 株および腸管出血性大腸菌感染症として発生報告があり収集された 86 株、計 181 株について血清型別及び毒素試験を実施した。その結果、腸管出血性大腸菌は 88 株であった。内訳は O157:H7 が 67 株 (VT1&2 が 39 株、VT2 が 28 株)、O157:H- が 4 株 (VT1&2 が 2 株、VT1 および 2 が各 1 株) であった。そのうち 3 人は HUS を呈していた。その他は O26:H11、VT1 が 8 株、O121:HUT、VT1 が 2 株、O103:H2、O103:H6、O103:H11 で VT1 が各 1 株、O111:H-、VT1 と O91:HUT、VT1 と O145:H-、VT1 および OUT:H4、VT2 が各 1 株であった。

3 腸チフス・パラチフス

腸チフスの患者 1 名 (ラオスとシンガポールに渡航歴有) の静脈血から分離されたチフス菌 1 株および、パラチフスの患者 2 名 (1 名はネパール、もう 1 名はインド・ネパールに渡航歴有) の静脈血から分離されたパラチフス A 菌 2 株について薬剤感受性試験および、ファージ型別を行った。ファージ型別は国立感染症研究所細菌第一部に依頼した。チフス菌は供試した 11 薬剤全てに感受性でファージ型 A であった。パラチフス A 菌 2 株は、いずれも NA 耐性でファージ型 4 であった。

(2) 四類感染症

1 レジオネラ症

市内で発生したレジオネラ症のうち、患者 13 名の喀痰と 1 名の咽頭ぬぐい液、1 名の尿が搬入された。咽頭ぬぐい液は培養検査、喀痰は直接 nested PCR 法による *Legionella pneumophila* 遺伝子の検索と、培養検査を行った。そのうち、nested PCR 法で陽性は 4 検体、培養陽性は 5 検体 (5 菌株) であった。分離株は全て *Legionella pneumophila* 血清型 1 群であった。尿については EIA 法による尿中抗原の検査を行った。結果は尿中抗原陰性であった。他に病院で分離された 3 菌株について血清型別を行った結果、2 株は *Legionella pneumophila* 血清型 1 群、1 株は *Legionella pneumophila* 血清型 2 群であった。

(3) 五類感染症 (全数)

1 劇症型溶血性レンサ球菌感染症

8 月に患者由来 1 株の A 群レンサ球菌が搬入され同定試験、血清型別および遺伝子検査を行った。その結果、血清型は T28、M 型別不能、発熱毒素遺伝子は *speB*、*speC*、*speF* 陽性で *speA* は陰性であった。

2 髄膜炎性髄膜炎

2 月に患者由来 1 株が搬入され同定試験および血清型検査を行った。その結果、*Neisseria meningitidis* で血清型別不能であった。

3 バンコマイシン耐性腸球菌感染症

7月に患者由来の1株が搬入され、同定試験および *van* 遺伝子検査を行った。その結果 *Enterococcus faecium* で *vanA* 遺伝子を保有していた。

(4) 五類感染症(定点)

1 溶血性レンサ球菌咽頭炎

市内の小児科定点から送付された咽頭ぬぐい液 17 検体について溶血性レンサ球菌の分離培養を行った。8 検体から A 群溶血性レンサ球菌が分離され、その血清型は T4 型:4 株、T25 型:2 株、T6 型:1 株、T12 型:1 株であった。1 検体からは B 群溶血性レンサ球菌が分離され、その血清型は IV 型であった。

2 細菌性髄膜炎

7月に患者由来の1株が搬入された。同定および血清型別試験の結果、*Haemophilus influenzae* 血清型bであった。

表4-5 病原細菌検出状況(ヒト由来、月別)

年・月 菌種・菌型	平成19年採取月												計						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	総数	うち海外渡航者					
	総数	うち海外渡航者	総数	うち海外渡航者	総数	うち海外渡航者	総数	うち海外渡航者	総数	うち海外渡航者	総数	うち海外渡航者	総数	うち海外渡航者					
赤痢菌 (<i>Shigella flexneri</i>)	1	1													3	3			
赤痢菌 (<i>Shigella sonnei</i>)	7	4							1	1		1	1	1	14	8			
腸管出血性大腸菌 (EHEC/VTEC)	3			1			3	4	20	26	19	4	7	1	88				
毒素原性大腸菌 (ETEC)			5	1	1	1	1			38		1			47	2			
病原血清型大腸菌 (EPEC)	1			1	1			1		1		1	2		8				
チフス菌 (<i>Salmonella Typhi</i>)														1	1	1	1		
パラチフス A菌 (<i>Salmonella Paratyphi A</i>)					1	1				1	1				2	2			
レジオネラ菌 (<i>Legionella pneumophila</i>)					1	1		1	1			2	2			8			
A群 <i>Streptococcus pyogenes</i>	1		1	1	1	1				1				1	2	9			
髄膜炎性髄膜炎 (<i>Neisseria meningitidis</i>)			1													1			
バンコマイシン耐性腸球菌 (<i>Enterococcus faecium</i>)									1							1			
インフルエンザ菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>)														1		1			
計	13		7	4	5	2	11	1	6	22	68	1	21	9	12	5	1	183	3

