

特集

感染症動向 2016

感染症は、日常診療の中で扱う機会の多いものから、偶然遭遇した症例が地方自治体や国家レベルでの対策へと発展するものもあり、適切な対応が重要である。

本特集では、2015年に韓国で感染拡大が見られた中東呼吸器症候群（MERS）、増加傾向にある重症度の高い劇症型溶血性レンサ球菌感染症など、2016年もその動向が注目される六つのテーマについて、専門家に概説していただいた。

企画協力・監修 大石和徳=国立感染症研究所 感染症疫学センター センター長

構成 石川美香子=医学エディター

P.14

中東呼吸器症候群(MERS)

島田智恵

国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官

P.16

劇症型溶血性レンサ球菌感染症

大石和徳

国立感染症研究所 感染症疫学センター センター長

P.18

侵襲性髄膜炎菌感染症

神谷 元

国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官

P.20

風疹

森 嘉生

国立感染症研究所 ウイルス第三部第二室 室長

P.22

梅毒

高橋琢理

国立感染症研究所 感染症疫学センター第二室

P.24

ノロウイルス

片山和彦

国立感染症研究所 ウイルス第二部第一室 室長

中東呼吸器症候群 (MERS)

島田智恵

国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官



2012年9月22日に新種のコロナウイルスであるMERS (マーズ) コロナウイルス (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus; MERS-CoV) が検出され、そのウイルスによる感染症の名称は中東呼吸器症候群 (MERS) となった。MERS症例が確認された国は計26カ国に及び (図1)、15年11月13日現在、確定例として1618例 (うち死亡579例) が世界保健機関 (WHO) へ報告されている*1。現時点ではヒト-ヒト感染に限られた条件のもとで発生している人獣共通感染症である。

MERS-CoVの宿主

自然宿主である動物を同定する調査は、ヒトのMERS症例が最も多く報告されているサウジアラビアを中心に行われている。調査対象となった複数の動物のうち、ヒトコブラクダの抗体保有率が90% (280/310頭) と非常に高かったこと*2、ヒトコブラクダから分離されたMERS-CoVが、ヒトから分離されたものとほぼ同一であったこと*3、MERS-CoVのヒトコブラクダへの実験感染によって上気道感染症が引き起こされたこと*4などが示され、ヒトへの感染源としてヒトコブラクダが最も有力視されている。

MERSの疫学情報

サーベイランスの仕組みや症例定義、院内感染が発生した場合の無症状の者へのスクリーニングの方針が同一ではないので、報告内容の解釈には注意が必要である。しかし十分なエビデンスが得られているものとして、臨床症状は無症状から、軽症の上気道炎症状、消化器症状、肺炎、多臓器不全まで様々であること、高齢者や基礎疾患を持つ者が感染す

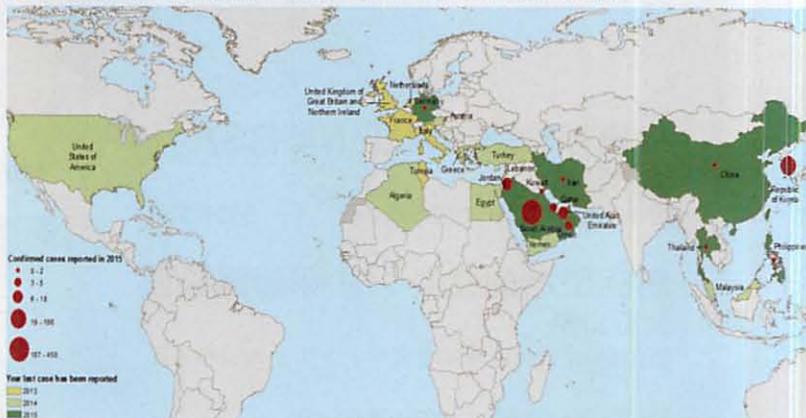
ると重症化する傾向があること、感染予防策が十分ではない空間 (医療機関、救急車内、居住空間など) では、ヒト-ヒト感染が起こりうることなどが挙げられる*5。一方、不顕性感染者の他者への感染性についてはまだ結論が得られていない。これまで、MERS症例の接触者へのスクリーニング検査によって不顕性感染の者も確認されているが、現時点では感染性があったことを示す証拠は得られていない。

韓国での感染拡大*1, 6

医療機関におけるMERS症例の集積は中東の国 (特にサウジアラビア) から継続的に報告されているが、中東以外の国では13年にはイギリス (3例)、フランス (2例) 等が報告されているのみでいずれも輸入例を発端としていた*7, 8。しかし、15年5~7月にかけて、韓国では186例のMERS症例が報告された。

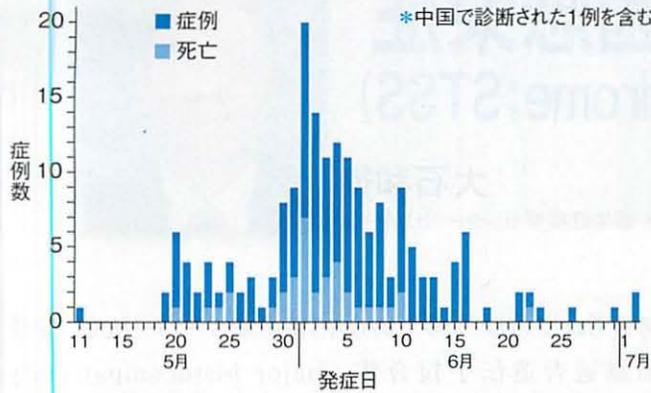
最初の症例は中東 (バーレーン、アラブ首長国連邦、サウジアラビア、カタール) への渡航歴のある男性であった。約2週間の滞在後、5月上旬に韓国へ帰国した後に上気道炎症状を発症した (5月11日)。しかし、この男性は医療

図1 国別MERS報告数、2012~15年 (2015年11月6日現在)



WHO. Global map of countries with confirmed cases of MERS-CoV and maps of previous years <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> から一部改変引用

図2 韓国におけるMERS症例数の推移(2015年5~7月、n=186*)



http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/maps-charts/en/から一部改変引用

機関を受診した際に、渡航歴を正しく伝えておらず、さらに発症してから確定診断がつくまでの10日間に計4カ所の医療機関を受診していた。このため、多数の医療従事者や患者らに接触することになり、複数の医療機関でこの男性を発端とした二次感染もしくはそれ以上の感染伝播をもたらすことになった。MERS症例は6月8日には6医療機関より64例が報告され、「持続的なヒト-ヒト感染」の懸念が広がった。

WHOは韓国政府とのJoint missionを6月9~13日に実施し、感染拡大の原因について、医療従事者と一般社会におけるMERSに関する認識の欠如、不十分な院内感染対策、混雑した救急外来や多病床の病室でのMERS患者との密接で持続的な接触、ドクターショッピング、多くの見舞客や患者家族が病室内で感染者と滞在する習慣などを指摘した。また、韓国で分離されたMERS-CoVの遺伝子配列は、中東からの分離株と比較して著しい変異は認めないとして、ウイルス学的にも疫学的にも持続的なヒト-ヒト感染を示す証拠はないとした*9。

韓国では接触者調査や院内感染対策が強化され、報告数は6月1日をピークとして減少し、7月2日を最後に新規症例は発生していない(図2)。韓国政府は7月28日に事実上のMERS終息宣言をしたが、10月12日、MERSから回復し2度MERS-CoV陰性と判定された男性が、発熱し再びMERS-CoV陽性と判定された。この症例からの二次感染の報告はなく、10月29日現在、MERS確定例は12例の無症候例を含む186例(前述の再度陽性となった症例は1例として集計。なお11月25日、韓国政府はこの症例の死亡を発表した)となっている。確定例はすべて医療機関およびその関連車両等で発生しており、年齢中央値は55歳

(範囲:16~87歳)、男性が111例(60%)であった。死亡38例(MERSと死亡との因果関係は不明な者を含む、致命率20%)のうち33例(87%)は高齢者、もしくは基礎疾患(悪性腫瘍、心疾患、呼吸器疾患、腎疾患、糖尿病、免疫不全等)を有していた。医療従事者は39例(21%、死亡例なし)であった。

日本の備えと韓国からの教訓

MERSは、14年7月に感染症法における2類感染症相当の指定感染症に指定されたが、15年1月21日に2類感染症となった。厚生労働省のMERSに関するホームページでは、現在MERSが発生している国、届出基準、国内発生時の対応等についての情報が入手可能なので参考にさせていただきたい*10。

韓国の事例から日本も学べることは、WHOも指摘したように平時からの備えを心がけることである*9。行政であれば、MERS-CoVの保有動物が生息する国、またはヒトの症例が確認されている国や地域への渡航者に向けた注意喚起、適時なMERSに関する情報提供等、臨床医であれば、呼吸器症状を呈する患者への渡航歴の確認、標準予防策の日頃からの徹底、患者への咳エチケットの指導等が挙げられるだろう。

MA

- *1 WHO: Coronavirus infections. Disease outbreak news http://www.who.int/csr/don/archive/disease/coronavirus_infections/en/
- *2 Hemida M et al: Euro Surveill 18: 20659, 2013
- *3 Azhar EI et al: N Engl J Med 370: 2499-2505, 2014
- *4 Adney DR et al: Emerg Infect Dis 20: 1999-2005, 2014 <http://dx.doi.org/10.3201/eid2012.141280>
- *5 WHO: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) Fact sheet N° 401 June 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/factsheets/mers-cov/en/>
- *6 韓国MERS関連の特設ホームページ http://www.mers.go.kr/mers/html/jsp/Menu_B/content_B1.jsp?cid=26740
- *7 Evidence of person-to-person transmission within a family cluster of novel coronavirus infections, United Kingdom, February 2013 <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V18N11/art20427.pdf>
- *8 Clinical features and viral diagnosis of two cases of infection with Middle East Respiratory Syndrome coronavirus: a report of nosocomial transmission [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(13\)60982-4.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(13)60982-4.pdf)
- *9 WHO: High-level messages <http://www.wpro.who.int/mediacentre/mers-hlmsg/en/>
- *10 厚生労働省: 中東呼吸器症候群(MERS)について <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/mers.html>

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome; STSS)



大石和徳

国立感染症研究所 感染症疫学センター センター長

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome; STSS) とは、ヒトのβ溶血性レンサ球菌を原因とする侵襲性感染症のうち、急速に進行する敗血症性ショック病態を呈する疾患を指す。その原因菌としては、A群溶血性レンサ球菌 (Group A Streptococcus; GAS、菌種 *Streptococcus pyogenes*) の頻度が高く、その他にもB群溶血性レンサ球菌 (Group B Streptococcus; GBS、菌種 *S. agalactiae*)、C群およびG群溶血性レンサ球菌 (菌種は主に *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*; SDSE) 等が含まれる。

STSSの概要

GASによるSTSS症例が1987年にアメリカで最初に報告されて以来、日本でも1992年に初めてSTSSの報告例があり、近年増加傾向である。GASは菌血症を含む侵襲性感染症を起こすが、STSSは侵襲性GAS感染症の10～16%を占めるとされる^{*1}。Bryantらによれば^{*2}、多くの症例は散発例であるが、高齢者施設や医療機関における集団感染、家族内や医療従事者の二次感染例も報告されている。また、STSS患者の多くは成人であるが、小児例も報告されている。患者が糖尿病やアルコール依存症等の併存症を有する場合もあるが、多くは併存症や免疫不全のない健常者に認められている。STSSにおける原因菌の侵入門戸は、約半数の症例では膣、咽頭、粘膜、皮膚等であり、脂肪吸引切除などの外科手術も侵入門戸とされている^{*2}。

スーパー抗原はヒトのT細胞を非特異的に活性化し、生体からの多量のサイトカインを産生誘導する毒素ファミリーである。GAS菌の産生する外毒素 (SPE) は、スーパー抗原としてSTSSの発症の引き金を引くと

考えられている^{*3}。多くのGAS菌由来スーパー抗原は主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex; MHC) クラスII分子とT細胞β鎖の可変性N末端ドメインで非特異的にクロスリンクし、その後のCD28二量体との結合により、大量のIL-2、IFN-γ、TNF-αなどの炎症性サイトカイン産生を誘導する^{*1}。

アメリカの研究報告によれば、侵襲性感染症由来と咽頭炎由来のGASのM1型株あるいはM3型株のPFGE (パルスフィールドゲル電気泳動) によるDNAパターンが一致した所見から、咽頭炎由来株として病原性の高いGASクローンの蓄積が示唆されている^{*4}。しかしながら、STSS患者との家庭内濃厚接触者はしばしば患者と同一菌を保有しているものの、STSSを含む重症感染症を起こすことはまれとされている^{*5}。この所見からSTSSの病態を菌の病原性だけで説明することは困難である。可能な説明としてヒトのMHCを規定するhuman leukocyte antigen (HLA) クラスIIの遺伝子多型がGAS由来のスーパー抗原に対する反応性に影響する可能性が示唆された。その後HLA-DQα1ドメインへのスーパー抗原結合部位の遺伝子多型により、GAS由来の外毒素との結合とT細胞への抗原提示能が違うことが明らかになっている^{*6}。

GAS咽頭炎とSTSSの発生動向

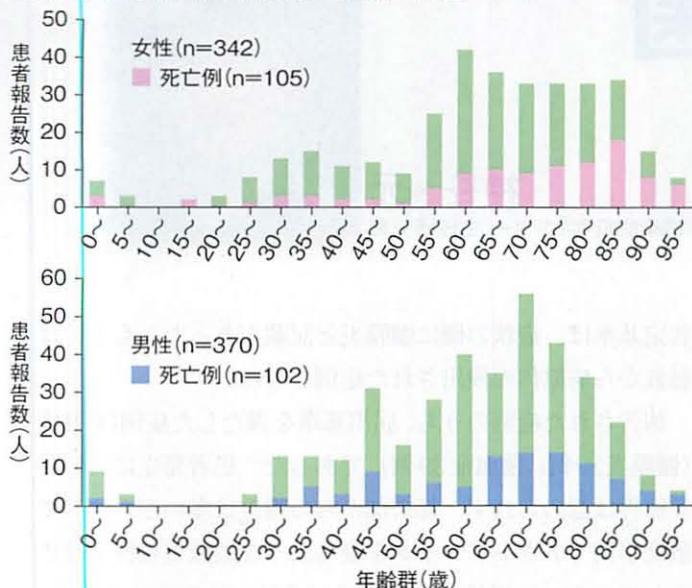
日本では、GAS咽頭炎は小児科定点報告の5類感染症である。全国約3000カ所の小児科定点からのGAS咽頭炎の

表 STSSの原因血清群別患者報告数 (2012~14年)

診断年	血清群*							患者報告数						
	A群		B群		C群		G群		その他	群不明				
2012	154	(45)	10	(5)	5	(3)	58	(18)	1	(1)	14	(2)	241	(74)
2013	114	(34)	16	(7)	5	(1)	59	(18)	—	—	7	—	201	(60)
2014	143	(34)	31	(9)	8	(3)	76	(23)	4	(3)	12	(3)	270	(73)
総計	411	(113)	57	(21)	18	(7)	193	(59)	5	(4)	33	(5)	712	(207)

() 内は届出時点の死亡例数、*群別患者報告数は重複あり

図1 STSSの年齢群別患者報告数(2012~14年)

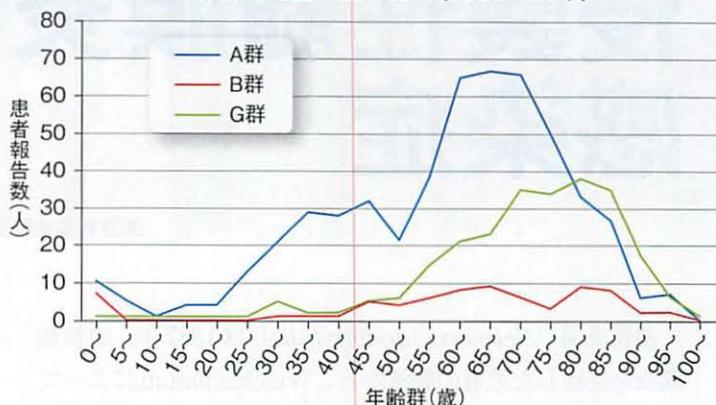


年間患者報告数は、11～14年はそれぞれ26万4043、27万6090、25万3089、30万3160例であった^{*7}。季節変動性があり、冬から春にかけて患者数が増加する。

一方、STSSは5類全数把握疾患であり、06年4月以降はGASのみならず、GAS以外のβ溶血性レンサ球菌によるSTSSも届出対象となった。STSSの届出基準は、「β溶血性レンサ球菌が血液または通常無菌的な部位あるいは臓器から検出され」、かつ「ショック症状」に加え「肝不全、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群(DIC)、軟部組織炎、全身性紅斑性発疹、中枢神経症状のうち二つ以上」を満たすことである。

12～14年の原因菌の血清群別のSTSS患者報告数を表に示した。11年以降症例数は増加し、15年は第45週時点で365例とさらに増加している。12～14年の患者の年齢中央値は67歳であり、5歳以下の小児例も少数認めている(図1)。全患者712例中、届出時点での死亡例は207例(29%)であった。死亡例の年齢中央値は72歳で、その68%は発病から3日以内に死亡していた。12～14年におけるSTSS症例の原因菌はA群(58%)が最も多く、G群(27%)が増加傾向にある(表)。同様の傾向が世界的に認められている^{*8,9}。病態を血清型別に比較すると、B群に比較してA群とG群によるSTSS症例では軟部組織感染症の割合が多い。GBSは垂直感染により新生児に髄膜炎を起こすが、GBSによる劇症型感染症もSTSSとして届出の対象になる。また、06～14年のSTSS患者の発症年齢を血清型別に比較した(図2)。A群、B群、G群によるSTSS患者

図2 STSSの血清型別発症年齢の比較(2006~14年)



の年齢中央値は64歳(IQR:47～75)、65歳(IQR:53～78)、76歳(IQR:63～83)であった。A群によるSTSS患者の年齢分布は30～45歳と60～70歳に二峰性のピークを示している。一方、B群によるSTSS患者では、5歳未満の小児と40歳以上の成人における緩やかな分布が認められる。小児患者数より成人患者数が圧倒的に多いことが分かる。G群によるSTSS患者の年齢分布では、小児および50歳未満の成人で少数であり、その大半は50歳以上の成人であった。また、G群によるSTSS患者の年齢はA群、B群より高齢であることが明らかである。



STSSの病像や患者年齢分布は原因菌の血清群によって異なる。また、少なくともGASによるSTSSの病態には、宿主側のHLAクラスIIの遺伝子多型が影響すると考えられる。現時点で近年のSTSS症例の増加の原因は不明であるが、原因菌の血清群別の解析が必要と考えられた。MM

謝辞 感染症発生動向調査に携わる医療機関や自治体などの関係各位のご協力に深く感謝申し上げます。本稿をまとめるにあたりご助言をいただいた国立感染症研究所細菌第一部大西真部長、池辺正義主任研究官、同感染症疫学センターの砂川富正第二室長、同FETPの藤谷好弘先生に感謝申し上げます。

*1 Reglinski M, Sriskandan S: Virulence 5: 127-136, 2014
 *2 Bryant AE, Stevens DL: Streptococcus pyogenes. Principles and Practice of Infectious Diseases (Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ eds), Elsevier Saunders, 2015, p2285-2299.
 *3 Llewelyn M: Clin Infect Dis 41 (Suppl 7) S445-448, 2005
 *4 Kiska DL et al: J Infect Dis 176: 992-1000, 1997
 *5 Robinson KA et al: Emerg Infect Dis 9: 443-447, 2003
 *6 Llewelyn M et al: J Immunol 172: 1719-1726, 2004
 *7 IASR. 溶血性レンサ球菌感染症 2012～2015年6月Vol.36, No.8 (No.426)
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-vol36/5869-iasr-426.html>
 *8 Lamagni TL et al: Clin Infect Dis 57: 682-688, 2013
 *9 Rantala S: Eur J Clin Microbiol Infect Dis 33: 1301-1310, 2014

侵襲性髄膜炎菌感染症

神谷 元

国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官



髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) は1887年、急性髄膜炎を発症した患者の髄液から、Weichselbaumによって初めて分離された。大きさは0.6～0.8 μ m、グラム陰性の双球菌で、非運動性である。患者のみならず、健常者の鼻咽頭からも分離される。ヒト以外からは分離されず、自然界の条件では生存不可能である。くしゃみなどによる飛沫感染により伝播するが、保菌をしても全く症状が出ない人から上気道症状のような軽い症状、まれに高熱や頭痛、嘔吐、意識障害（髄膜炎）や皮膚の発疹などを伴う敗血症等の重い症状を呈する人まで、誰がどのような症状を呈するかは事前には分からない。

国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学

1999年以降、髄膜炎菌性髄膜炎が感染症発生動向調査システム (NESID) に報告されてきたが、2013年4月、髄膜炎に髄膜炎菌による敗血症を加えた「侵襲性髄膜炎菌感染症」が全数把握の5類感染症疾患として報告されることになった*1。また、髄膜炎菌感染症は重症度が高く、患者発生時には感染拡大防止のため迅速に積極的疫学調査を実施する必要があることから、患者を診断した医師は15年5月より、患者の氏名・住所等の個人情報を含め診断後ただちに保健所に報告しなければならないと感染症法上の取り扱いが変更された（変更前は7日以内）。なお、13種類ある血清群のうち、四つの血清群（A/C/Y/W群）に対するワクチン（4価髄膜炎菌ワクチン）が14年7月に国内製造認可をうけ、15年5月18日より販売開始された。

本稿では、国内における侵襲性髄膜炎菌感染症の発生状況を、侵襲性髄膜炎菌サーベイランス開始後の13年第13週から14年第52週までにNESIDに報告された症例をまとめる形でご紹介する。なお、髄膜炎の

判定基準は、症状の欄に髄膜炎と記載があった、もしくは髄液から病原体の検出された症例とした。

報告された症例のうち、届出基準を満たした症例は59例（髄膜炎20例、菌血症39例）であった。患者発生において季節性は認められず、都市部からの報告は多いが、すべて散发事例でアウトブレイクを疑うような地域集積性も認められていない。男性が全体のほぼ3分の2を占めていた。臨床所見は、髄膜炎症例では発熱（90%；18/20）の頻度が最も高く、次いで頭痛（70%；14/20）、意識障害（70%；14/20）の順であった。菌血症症例でも発熱（90%；35/39）の頻度が最も高く、次いでショック（41%；16/39）、意識障害（38%；15/39）の順であった。

年齢中央値は56歳（範囲0～93）、男性が37例（63%）であった。50～60代に一峰性のピークを認めたが、10～30代の若年層の症例も認めた。届出時点での死亡例は11例（19%；11/59）あり、内訳は髄膜炎で3例（15%；3/20）、菌血症で8例（21%；8/39）となっている。患者や死亡例が幅広い年代で認められるのは、低年齢層や高齢者に患者・死亡者が集積する肺炎球菌感染症などほかの侵襲性感染症疾患と異なり、本疾患の特徴となっている（図1）。

前述のように、日本でも本疾患に対してワクチンによる予防が可能となったが、そのワクチンは限られた血清群に対してのみ有効なため、国内の血清群の状況を把握することは非常に重要である。今回報告された患者の原因菌の血

図1 侵襲性髄膜炎菌感染症患者*の性別と年齢の分布
2013年4月～2014年12月(n=59)

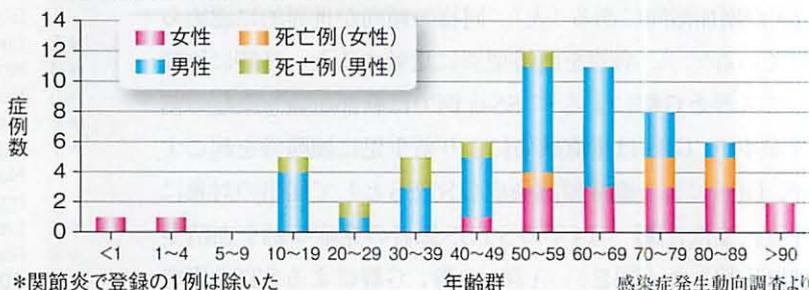
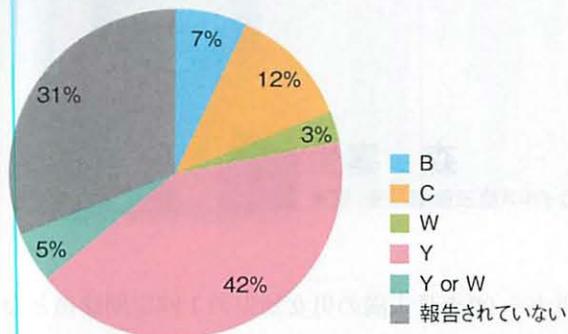


図2 侵襲性髄膜炎菌感染症患者の原因菌検出検体と血清群分布
2013年4月～2014年12月(n=59)



髄膜炎菌が検出された検体の割合は、血液 71% (42/59)、髄液 17% (10/59)、血液及び髄液 10% (6/59)、組織(脳) 2% (1/59)であった。なお、この集計は、NESID に血清群が登録されていなくても、国立感染症研究所細菌第一部で血清群が判定されていた症例について、同部からの情報を提供いただき含めたものである。

血清群別の割合は、Y 群 42% (25/59)、C 群 12% (7/59)、W 群 3% (2/59)、Y もしくは W 群 5% (3/59)、B 群 7% (4/59)、不明 31% (18/59) となっており、4 価髄膜炎菌ワクチン(A/C/Y/W 群)含有血清群の割合は 63% (37/59) であった (図2)。

人口推計による 14 年 11 月 1 日現在の日本の総人口を分母として、14 年の年間罹患率 (annual incidence rate) を算出すると、10 万当たり 0.028 となった。これは、諸外国 [アメリカ: 0.28 (2009)、ヨーロッパ: 0.92 (2009)、オーストラリア 1.2 (2009)] *2 と比較して非常に低い値となっている。ただし、本疾患の致死率は 19% であり、他の先進国のそれと変わらず、患者数は少ないものの、罹患すると重症化しやすいという点で、やはり十分注意・対策が必要な疾患であることを再認識する結果となった。

国際的イベント等によるリスクの増加

国内において、髄膜炎菌によるアウトブレイク事例は 11 年 5 月の B 群による宮崎での事例*3 以後認められていないが、国内で開催されたイベントが原因で複数の患者が発生する事例が最近報告された。イベントは第 23 回世界スカウトジャンボリー (WSJ2015) で、世界 155 の国と地域から約 3 万 4000 人、日本から約 6000 人のスカウトが参加した*4,5。参加したイギリス・北スコットランド隊のスカウトが 8 月 8 日、帰国途中で髄膜炎菌性髄膜炎を発症した。2 例目は同じく北スコットランド隊のスカウトで 8 月 11 日に発症し、その後スカウトの 3 例目も報告された。これらのうち少なくとも 1 例の血清群は現在一部の欧州諸国で

流行している W 群 (ST-11) であると判明している。スコットランド公衆衛生部局 (Health Protection Scotland) は積極的疫学調査を実施し、判明した濃厚接触者に対して抗菌薬予防投与とワクチン接種を行い、さらにイギリスからの全参加者に対して健康監視のための情報提供を行った。しかし、その後 WSJ2015 参加者 (8 月 13 日に抗菌薬予防内服を行った北スコットランド隊のスカウト) の親類で、来日歴のない人が 4 例目の確定例として報告された。同じく 8 月 18 日、WSJ2015 に参加していたスウェーデン隊スカウト 1 人が髄膜炎菌感染症と診断された、とスウェーデン公衆衛生当局が発表した。当局はスウェーデンから WSJ2015 へ参加した全員に対して情報提供と、抗菌薬予防投与のための速やかな医療機関受診を勧めている。

本事例は参加者の多い国際的な大会に関連し、複数の国で発生した髄膜炎菌感染症事例であったが、健康成人の髄膜炎菌保菌率が低い (0.4%) 日本であっても*6、保菌率が高い (一般に 8 ~ 25% 程度と言われている) 諸外国の人たちと感染伝播のリスクとして知られている一つ屋根の下での同居生活や、大人数が集まる場所 (大学等の寮、バー、様々なイベントなど) での飲み物の回し飲み等のかなり濃厚な接触が行われると、保菌、発症のリスクになる可能性があることを示した事例であった。今後日本で開催される国際的なイベントにおいて、髄膜炎菌感染症の発生も十分念頭に置いた対策が必要である。国内での患者発生状況や血清群の動向についてのサーベイランスの継続、ワクチンを用いた予防、患者発生時の濃厚接触者における症状の早期探知と早期治療介入等が重要である。 **MA**

謝辞 感染症発生動向調査にご協力いただいている地方感染症情報センター、保健所、衛生研究所、医療機関の皆さまに心より感謝申し上げます。また、本稿を作成するに際し、多大なご協力をいただきました国立感染症研究所細菌第一部高橋英之氏、同実地疫学専門家養成コース (Field Epidemiology Training Program: FETP) の福住宗久先生、金井瑞恵先生に深謝いたします。

*1 IASR 34 : 361-362, 2013
 *2 Halperin SA et al : Vaccine 30S : B26-36, 2012
 *3 IASR 32 : 298-299, 2011
 *4 ecdc Rapid Risk Assessment
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Meningococcal-disease-scouts-EU-August-2015.pdf>
 *5 HPS Weekly Report, 18 August 2015, Volume 49 No 2015/33
<http://www.hps.scot.nhs.uk/documents/ewr/pdf2015/1533.pdf>
 *6 Lancet 369 (9580) : 2196-2210, 2007

風疹



森 嘉生

国立感染症研究所 ウイルス第三部第二室 室長

2008年に風疹が感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患に指定されて以来、11年までは年間400例以下の患者報告にとどまっていたが、12年、13年に全国的な流行が発生したことにより、それぞれ年間2386例および1万4344例と患者が急増した(図1)。この流行に伴う先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome ; CRS) の患者報告は45例にのぼった。14年以降は再び患者報告数が少なくなっている。本稿では12～13年に風疹が日本で流行した背景と、今後の風疹流行の可能性について解説したい。

風疹およびCRS

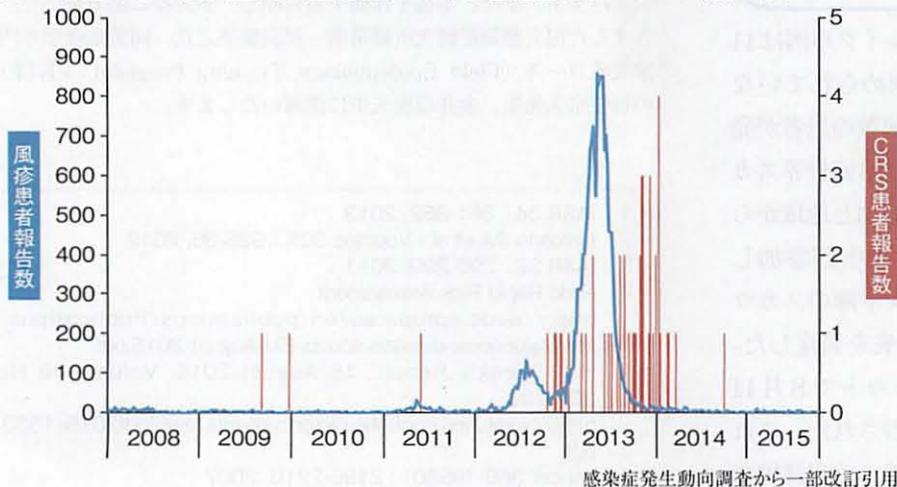
風疹は風疹ウイルスの感染による急性熱性発疹性疾患であり、日本では春から初夏にかけての発生が多い。15～30%は不顕性感染に終わるとされ、顕性感染であっても一般的に予後良好である。風疹が最も問題となるのは、妊娠20週までの女性に風疹ウイルスが感染すると、眼、耳、心臓等に先天性の障害を持つCRSの児が出生することにある。日本では1990年代頃まで約5年周期で大規模な風疹流行が発生してきたが、95年度より風疹含有ワクチンが生後12

カ月以上～90カ月未満の男女幼児の1回定期接種となり(2005年度まで)、06年度からは対象年齢を広げ2回接種も導入されたことで流行規模が縮小し、流行間隔も延長してきている。

2012～13年の風疹流行

近年の風疹流行の状況は、一般的に考えられてきた小児感染症としての風疹のそれとは大きく変化してきている。流行のピークであった13年には風疹患者の約75%を男性が占め、特に20～40代が多かった(男性患者の約8割)。女性患者においては平均的な出産可能年齢である20～30代が約6割を占めた(図2)。この患者分布は風疹含有ワクチン定期予防接種制度の変遷と関係が深い。すなわち、これらの集団は定期接種の機会がなかった世代または接種機会があっても接種率が低かった世代に該当する。一方、小児においては06年度から原則として麻疹風疹混合ワクチン(MR)による2回接種が導入されたことで、患者発生が非常に少なくなっている。本流行においては働き盛りの成人患者が多かったことから、推定感染場所が明らかとなった症例の中では、職場での感染が最も多く報告されている*1。

図1 風疹および先天性風疹症候群(CRS)患者報告数(2008～15年第42週)

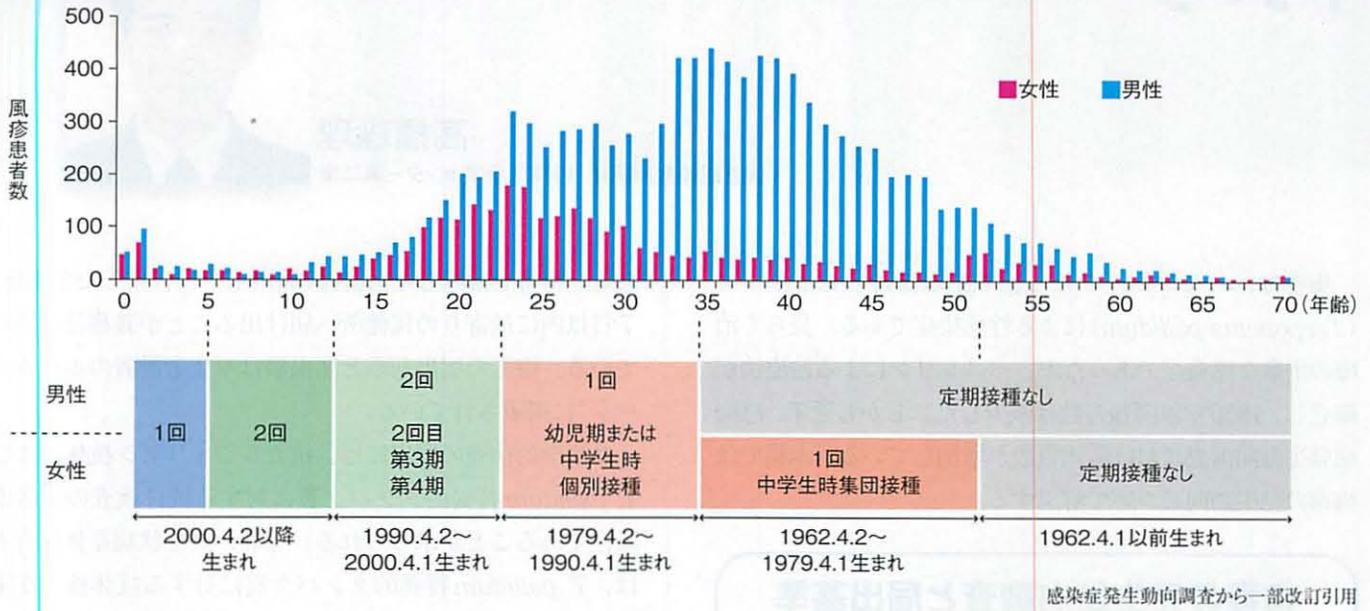


感染症発生動向調査から一部改訂引用

12～14年に報告のあったCRS患者45例の母親についての調査によると、妊娠中に風疹を発症した場合が多かったが、不顕性感染でもCRS児が出生した例(4例)があった。母親のワクチン接種歴は「なし」または「不明」が約80%を占め、ワクチン接種歴があった場合でも1回接種のみであった。

ウイルス遺伝子解析の結果からは12～13年に流行した風疹ウイルスのほとんどが東南アジアで流行している

図2 2013年の性別・年齢別風疹患者報告数(上段)と風疹の定期予防接種制度の変遷(下段)



ウイルスと近縁であることが分かった。また、複数系統のウイルスが存在することから、海外から複数回にわたって日本に持ち込まれていることが示唆された。

風疹の世界的な状況

世界ワクチン接種行動計画(The Global Vaccine Action Plan: GVAP) 2011-2020に基づいて、WHO等を中心に風疹制御の活動が活発化している。本計画では15年末までにWHO 6地域のうち2地域、20年末までに5地域で風疹排除を達成することが目標として掲げられている。「排除」とはその地域から土着のウイルスがいなくなることを意味する。南北アメリカ地域では15年に風疹排除達成が宣言された。一方で14年までに風疹含有ワクチンが定期接種化された国は73%にとどまり、アフリカ、南アジア、東南アジアを中心にいまだにワクチンが導入されていない国々が多く存在する*2。

日本における風疹対策

13年の風疹流行をうけ、厚生労働省は「風しんに関する特定感染症予防指針」を策定した。本指針の目標は「早期に先天性風しん症候群の発生をなくすとともに、平成32年

度(2020年度)までに風しんの排除を達成すること」であり、それを達成するために、サーベイランスや予防対策の強化等いくつかの対策が示されている。また、迅速に行政対応できるよう、診断した医師は可能な限り24時間以内に発生届出を行うことが求められるようになった。予防対策としては、現在行われている風疹含有ワクチンの定期予防接種について、2回の接種のいずれも接種率95%以上を達成し、それを維持することを目標としている。また、今回の流行で問題となった成人に対しては風疹に対する抗体検査やワクチンの任意接種を推奨することとしている。

感染症流行予測調査事業において、国民の風疹抗体保有率の調査が行われている。流行が終息した14年の調査では、風疹に免疫のない人が成人男性にまだまだ多く残されていることが判明している。15年にはアジアに拠点を持つ企業で成人男性の集団発生があったが、企業、産業医、行政等による連携で地域への流行を食い止めた事例がある*3。今後も周辺諸国の流行に伴って日本に風疹ウイルスが持ち込まれる可能性があることから、流行を防ぐためには成人を中心とした予防対策と、持ち込まれた際に即座に発見し、対応できる体制の構築が重要である。

*1 国立感染症研究所: IASR 36: 117-119, 2015
 *2 WHO: IVB Database, 3 March 2015
 *3 加藤博史ら: IASR 36: 126-128, 2015

梅毒



高橋琢理

国立感染症研究所 感染症疫学センター第二室

梅毒は、スピロヘータの一種である梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*) による性感染症である。長らく治療の困難な感染症であったが、ペニシリンによる治療法が確立し、1950年以降報告数は減少した。しかし近年、感染症発生動向調査における報告数が増加している。本稿では梅毒の発生動向について解説する。

梅毒の発生動向調査と届出基準

法律により定められた梅毒患者数の全数届出は、48年の性病予防法施行に伴い開始された。99年4月に感染症法が施行され、現在、梅毒は全数報告対象の5類感染症に位置付けられている。

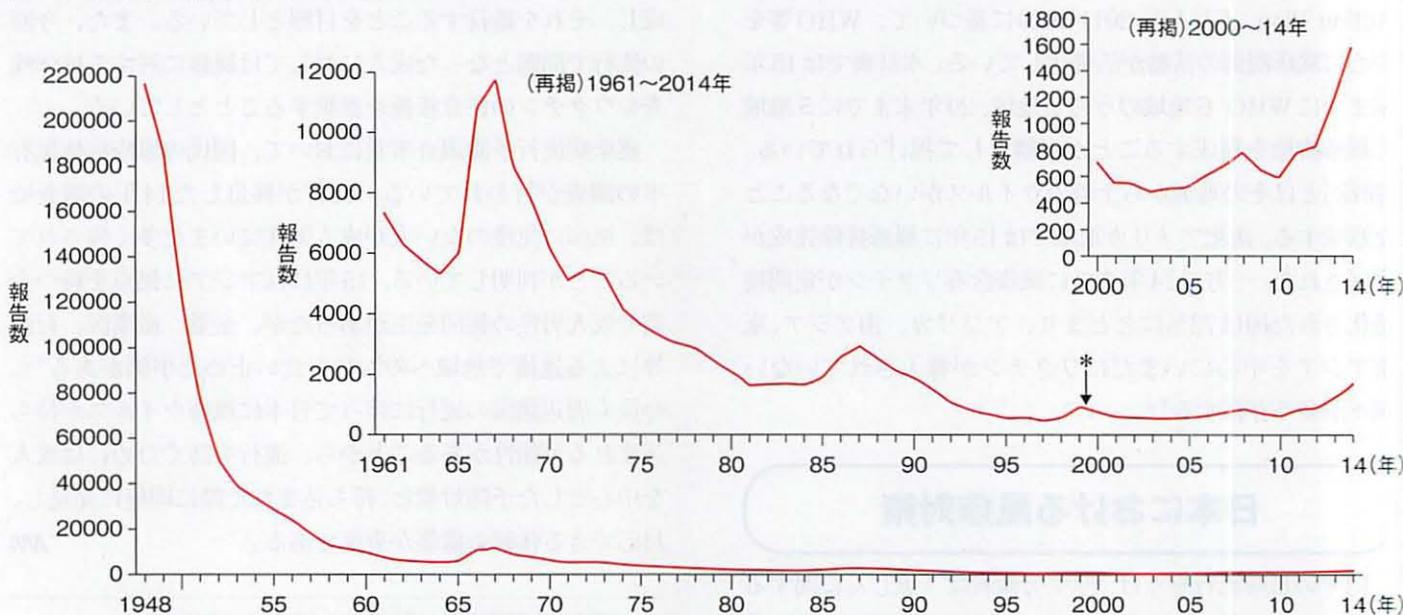
梅毒は、患者と無症状病原体保有者の両者が届出対象で

ある。梅毒を診断した医師は、届出基準に合致した全例を、7日以内に最寄りの保健所へ届け出ることが義務付けられている。梅毒の届出基準と届出票は厚生労働省のホームページ*に掲載されている。

血清学的検査の届出には、抗カルジオリピン抗体および *T. pallidum* 特異的タンパク質に対する抗体検査の両者が陽性であることが求められる。なお、無症状病原体保有者は、*T. pallidum* 特異的タンパク質に対する抗体検査が陽性であり、かつ、抗カルジオリピン抗体検査が16倍以上（自動化法は16単位以上）の症例が届出対象となる。

病期ごとの典型的症状には、早期顕症Ⅰ期には初期硬結や硬性下疳（潰瘍）、無痛性の鼠径部リンパ節腫脹が含まれる。早期顕症Ⅱ期には梅毒性バラ疹や丘疹性梅毒疹、扁平コンジローマなどが含まれる。晩期顕症にはゴム腫、心血

図 梅毒患者の報告総数、1948～2014年



*1948～99年3月は性病予防法に基づく伝染病統計、1999年4月～は感染症法に基づく感染症発生動向調査(2015年1月15日現在報告数)

管症状、神経症状、眼症状などが含まれる。なお、先天梅毒は届出基準が異なる点に注意が必要である。

発生動向

日本の梅毒報告は48年から減少し、感染症法施行以後では、2003年が最も少ない年間報告数（509例）であった。その後、10年より再び増加傾向にある（図）。

感染経路としては、これまで男性における同性間性的接触を感染経路とする症例の増加が確認されていたが、直近の3年間に着目すると、男女ともに異性間性的接触を感染経路とする症例の増加が確認された。男性（同性間）・男性（異性間）・女性（異性間）のそれぞれの報告増加率について見ると、過当たり報告数は、13～15年（第43週まで）がそれぞれ、男性（同性間）は8.6、10.8、11.3であったのに対し、男性（異性間）は6.2、8.7、14.7、女性（異性間）は4.5、7.3、13.3と、男女ともに異性間での増加傾向が示された。

15年第1～43週（14年12月29日～15年10月25日）までに診断され報告された梅毒症例を前年同時期と比較すると、15年は第43週までに2037例の報告があり（15年10月28日時点集計による暫定値）、前年同時期の1.5倍であった。性別は男性1463例、女性574例でそれぞれ前年同時期の1.4倍、2.0倍となり、特に女性の増加がやや顕著であった。

感染経路別では、男性（異性間）が615例（昨年同時期比1.7倍）、男性（同性間）が487例（同1.0倍）の報告であった。また、女性（異性間）は405例（同2.1倍）であった。

病型は早期顕症梅毒が、男性で990例（同1.6倍）、女性で323例（同2.4倍）とそれぞれ増加した。女性の年齢分布は15～35歳が全体に占める割合が約4分の3を超えた（437例：76%）。特に20～24歳が177例（同2.7倍）と最も全体に占める割合の高い年齢群であった。

また、先天梅毒が10例（昨年同時期9例）報告されており、母子伝播による先天梅毒報告の増加が懸念される。

今後の啓発が必要

男性同性間性的接触（Men who have sex with men：MSM）での流行が懸念されていたが、近年は異性間での

感染増加にも注意が必要であると考えられる。

梅毒は多彩な症状を呈するため、咽頭炎や口内炎等の口腔内病変や、早期顕症梅毒の病期から眼症状や神経症状が見られる症例も報告されている。また、外来受診時は発熱のみの症例や、無症候期で臨床症状が見られない症例、また、ウインドウ・ピリオドにより血清学的検査が陽性とならない場合も考えられる。さらに、梅毒をはじめとする性感染症では、感染の可能性があった行動歴等について、患者の自己申告が消極的になる可能性も考えられる。そのため、これまで以上に、典型的な症状を示さない梅毒があること、また、誰でも梅毒に罹患している可能性があることを念頭に置くことが重要である。

患者を診断した場合は、患者本人の治療のみにとどまるのではなく、患者のパートナーについても検査を勧め、必要に応じて治療も勧めることが、感染の連鎖を断ち切るためには重要である。

さらに、梅毒に対する啓発も重要である。具体的には、不特定多数の人との性的接触はリスク因子であり、その際にコンドームを適切に使用しないことがリスクを高めること、オーラルセックスやアナルセックスでも感染すること、梅毒は終生免疫を得られず再感染することなどが啓発のポイントとして挙げられる。感染が疑われる症状が見られた場合には、早期に医師の診断・治療を受けることを周知することも大切である。

梅毒の発生動向は、臨床からの確実な報告によって把握される。梅毒症例を診断した際には、最寄りの保健所への確実な報告をお願いしたい。なお、発生動向調査における届出基準は、臨床における診断・治療等の指針とは異なる性質であることに留意をいただきたい。 MM

謝辞 感染症発生動向調査に携わる医療機関や自治体等の関係者の皆様のご協力に深く感謝致します。また、本稿をまとめるにあたり助言をいただいた国立感染症研究所細菌第一部大西真部長、同感染症疫学センター大石和徳センター長、砂川富正第二室長、山岸拓也主任研究官、有馬雄三主任研究官の各先生方に感謝致します。

* <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-11.html>

ノロウイルス



片山和彦

国立感染症研究所 ウイルス第二部第一室 室長

ノロウイルス感染症とは、カリシウイルス科ノロウイルス属のノーウォークウイルスによって引き起こされる感染症で、5類感染症小児科定点把握疾患に位置付けられている感染性胃腸炎の一つである。冬季に多発する非細菌性食中毒の原因ウイルスとしてよく知られ、病因物質別集計における食中毒患者数では、第1位を記録し続けている。ヒトに感染するノロウイルスは世界中に広く分布し、先進国、発展途上国を問わず、年間数十万人から数百万人に及ぶ患者を発生させ続けている。

ノロウイルスの分類

カリシウイルス科には五つのウイルス属がある。ノロウイルス属、サポウイルス属、ベシウイルス属、ラゴウイルス属、ネボウイルス属である。ノロウイルス属にはノーウォークウイルス種が存在する。ウイルスは通常種名で呼称するので、本来ならば種名のノーウォークウイルスと言うのが正しいのだが、多くの学術論文では、ノロウイルスがウイルスの名前として使用されている。本稿では慣例に従いノロウイルスを用いる。

ノロウイルスには五つの遺伝子群（G I～G V）がある

が、ヒトに感染するのはG Iの9種類の遺伝子型、G IIの19種類の遺伝子型、G IVの1種類の遺伝子型の計29種類のノロウイルスである。これらをヒトに感染するノロウイルス（human norovirus：HuNoV）とする。これら以外は動物に感染するノロウイルスで、動物種のバリアを超えてヒトに感染することはない。

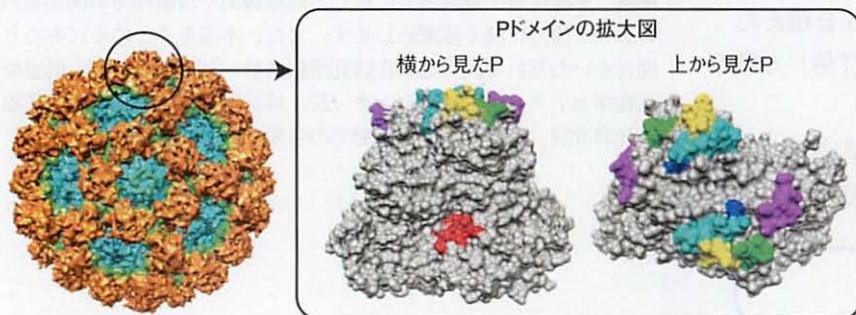
ノロウイルスの構造・感染様式

ノロウイルスは直径約38nm（10万分の38mm）と非常に小さい球形のウイルスである。HuNoVの表面には小さな突起物がたくさんある（図1）。この部分は、外に出っ張っている部分という意味で、プロトルーディングドメイン（Pドメイン）と呼ばれている。Pドメインには、ヒトの抗体が認識する部分があり、この部分のアミノ酸配列が多様性に富むため、HuNoVは多様な抗原性を示すと考えられている（図1）。Pドメインには、組織結合血液型抗原（HBGA）という糖鎖が結合するポケットがある。HBGA自体はHuNoVの粒子を取り込むレセプターではないが、腸管表面に分泌されている粘液の層（ムチン層）に沢山含まれており、HuNoVはHBGAに結合することで、腸管表面に引っかかることができる。その後、ウイルスは粘液の中をブラウン運動で進み、最終的にHuNoVの取り込みに関与するレセプターを持つ細胞の中に取り込まれると考えられている。

HuNoVの流行パターン

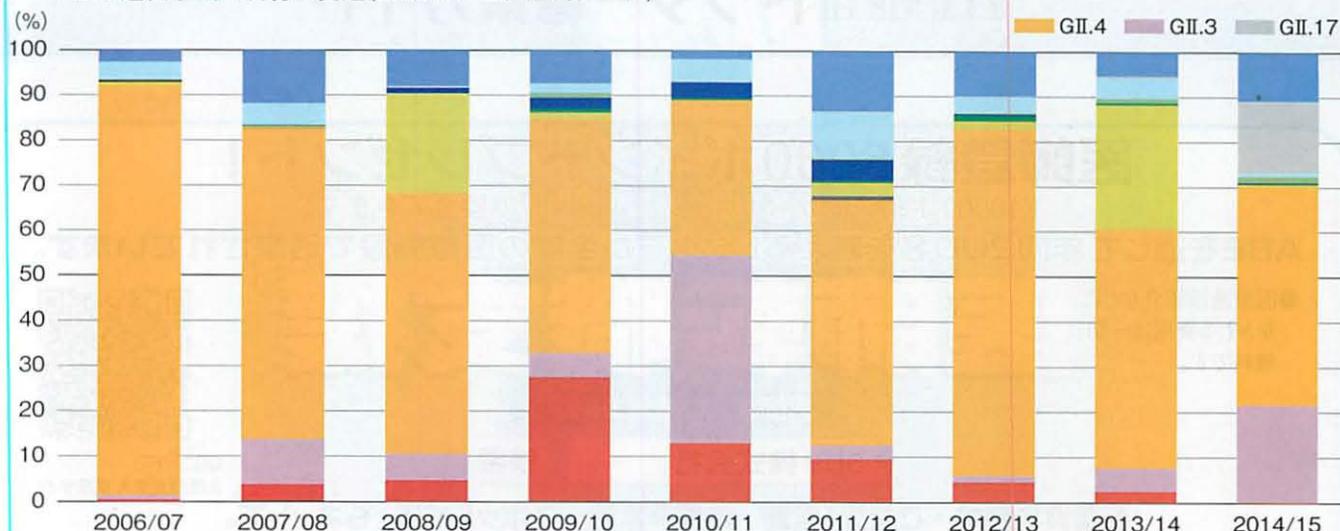
HuNoVによる感染性胃腸炎の発生動向は、毎年ほぼ同様な流行パターンで推移し、12月中～下旬に患者数が急増しピークを迎える。年末年始に一旦下が

図1 HuNoV遺伝子型の変遷とウイルス粒子表面の抗原性変化



HuNoVと同様の形状をしたウイルス様中空粒子のクライオ電子顕微鏡画像（自然科学研究機構生理学研究部・村田和義先生提供）。○印はPドメインを示した。拡大図の着色部分は、ヒトの抗体が結合する部分を示した。

図2 HuNoV遺伝子型の流行の変遷(2006/07~2014/15シーズン)



った後、1月半ばに向かつて再び増加し、その後減少するという二峰性のピークになっている。例年、11月中旬から報告数は増加するが、10月下旬～11月初旬（第42～44週頃）の報告数の上がり方が早く、かつ定点当たり報告数が5人を突破するまでの時間が早いと流行が大きくなる傾向がある。実際、2006年や12年は定点当たり報告数5人を突破するまでの時間が早く、大流行となった。

2006/07シーズン以降のHuNoV遺伝子型流行の変遷を図2に示した。2006/07シーズンにはG II.4が大流行し、全体の90%以上を占めていた。それから徐々に減少し、2010/11シーズンはG II.4が35%となり、G II.3に主要流行株の座を一時的に明け渡した。しかし、次の年にはG II.4が再び増加し、2012/13シーズンにはG II.4 Sydney 2012という新しい亜型が確認され、大流行した。2014/15流行シーズンの終わりに主要流行株となったG II.17は、近年の主要流行株であったG II.4とほぼ完全に入れ替わったため、不顕性感染として継続しながら2015/16シーズンまで残る可能性が高く、2015/16シーズンにはG II.17が流行すると予測している。

新規遺伝子型G II.P17-G II.17 Kawasaki 2014

2014/15シーズンに検出されたG II.17の正式名は「G II.P17-G II.17 Kawasaki 2014」である。このG II.17 Kawasaki 2014は、以前から存在していたG II.17と大幅にカプシドタンパク質（VP1）部分の遺伝子配列が異なり、さらにRdRp領域を含むORF1の配列は、人類が初めて出

合う全く新規の遺伝子であるため、新しい遺伝子番号G II.P17が与えられるなど、新型ウイルスと表現可能なウイルスである。抗原性が大きく変化したG II.17 Kawasaki 2014が2015/16シーズンに流行すると、これまでのG II.4の感染によって獲得した抗体や他の免疫による防御システムを持っていたとしても、とても感染しやすい無防備な状態になっていると考えられ、例年以上に注意が必要である。

やっかいなことに、G II.17 Kawasaki 2014は、3歳未満65歳以上の年齢層に保険適用されているHuNoVの簡易検査キットで検出されにくいとの報告がある。医療機関では、HuNoVの診断を簡易検査キットに頼るのではなく、臨床所見でHuNoV感染症を判断する必要がある。臨床所見でHuNoV感染症が疑われる場合は、手指衛生や嘔吐物処理などの基本的なHuNoVの二次感染防止対策をしっかりと実施するように指導することが大切である。

近年、厚生労働省が各研究助成金や科学研究費助成事業のサポートを受け、ようやくヒトに感染するHuNoVを試験管内で増殖させるシステムや、遺伝子操作をしてウイルスの複製を調べるシステムが開発された。まだ広く普及していないが、今後のHuNoVワクチン開発や消毒薬の開発、抗ウイルス薬開発の加速が期待されている。また、日本医療研究開発機構（AMED）の研究補助金を受け、日本を中心として、アジア諸国の流行状況を調べる大規模なHuNoVの疫学調査と、流行の時系列マップをデータベース化する試みも進行中であり、これらの情報を利用したHuNoV流行予測プログラムの開発が進行中である。