

ノート

三重県における呼吸器症状を呈した小児患者からの エンテロウイルス D68 型の動向 (2013 年 1 月～2016 年 6 月)

矢野拓弥, 前田千恵, 楠原 一, 赤地重宏

Detection of Enterovirus D68 Type from Children with Respiratory Symptoms in Mie Prefecture (January, 2013～June, 2016)

Takuya YANO, Chie MAEDA, Hajime KUSUHARA and Shigehiro AKACHI

三重県感染症発生動向調査事業において、2013年1月～2016年6月までに三重県内の医療機関を受診した呼吸器症状を呈する小児患者795名を対象にエンテロウイルスD68型 (EV-D68) の動向を把握するため調査を実施した。調査対象者795名中7名 (0.9%) からEV-D68が検出され、採取年別のEV-D68陽性者数は2013年3名、2015年4名であった。EV-D68陽性者は秋季 (9～10月) に検出される傾向が認められた。EV-D68陽性者の臨床診断名は気管支炎2名、喘息様気管支炎3名、細気管支炎1名、喉頭炎1名であった。EV-D68感染症との関連性が疑われている喘息発作は本調査の対象者からも検出されており関連性が注目される。また急性弛緩性麻痺 (AFP) との関連性は、今後の全国規模の積極的かつ継続的な調査で明らかにされることが期待される。

キーワード：急性呼吸器感染症，エンテロウイルス D68 型 (EV-D68)，喘息様気管支炎，急性弛緩性麻痺 (AFP)

はじめに

ヒトのエンテロウイルス (EV) は遺伝子型により A～D (species) に分類され、エンテロウイルス D68 型 (EV-D68) は D 群に属する¹⁻³⁾。EV-D68 は、1962 年に米国カリフォルニア州において気管支炎や肺炎の小児患者 (4 名) から初めて分離されたウイルスであるが、これまで検出数が少なく、極めて稀な呼吸器感染症の原因ウイルスの一つであると考えられてきた^{4,5)}。わが国では、2005～2010 年までは毎年数例のみの報告であった。2010 年、2013 年および 2015 年には夏季から初秋にかけて 100 例以上の報告があったが、2015 年はこれまでを上回る 285 例の報告数⁶⁻⁸⁾となった。病原性に関しては急性弛緩性麻痺 (AFP)^{9,10)}および喘息発作における入院例が報告され^{11,12)}、EV-D68 との関連が疑われた。そこで我々は、三重県内の小児の急性呼吸器疾患患者の EV-D68 感染症の動向を調査したので以下に報告する。

対象と方法

1. 調査対象

2013 年 1 月～2016 年 6 月の間に三重県感染症発生動向調査事業において、県内の医療機関を受診した呼吸器症状を呈する小児患者 795 名 (インフルエンザと診断された患者を除く) から得られた患者臨床検体 (鼻汁、咽頭拭い液、気管吸引液) を EV-D68 調査の対象とした。

採取年別の検査数は 2013 年 237 名、2014 年 206 名、2015 年 198 名、2016 年 (1～6 月) 154 名であった (表 1)。

2. EV-D68 および他の呼吸器系ウイルスの検出

患者臨床検体から抽出した RNA は使用時まで -80℃ に保存し、国立感染症研究所のウイルス検査マニュアル¹³⁾による EV およびライノウイルス (HRV) 遺伝子の検出を実施した。検出された EV の型同定には、同検査マニュアル¹³⁾に準じて VP4-VP2 領域の遺伝子について塩基配

列を決定し、BLAST解析によるEVの型同定を行った。

EV以外の呼吸器系ウイルスの検出には、国立感染症研究所のウイルス検査マニュアルおよび論文で公表されている方法に準拠した。検出を試みたウイルスはインフルエンザウイルスC型¹⁴⁾、RSウイルス¹⁵⁾、ヒューマンメタニューモウイルス¹⁶⁾、パラインフルエンザウイルス¹⁷⁻¹⁹⁾、コロナウイルス^{19,20)}、ボカウイルス^{21,22)}を対象とし、各ウイルスの特異的遺伝子をPCR法により検出を試みた。

なお、対象となった小児の保護者から患者情報および患者検体の使用に関する承諾書への署名を得た。検査が依頼された医療機関において記入された調査票（患者情報）の使用にあたっては、倫理的配慮として、個人情報保護などに留意し実施した。

結果

1. EV-D68の検出状況

2013年1月～2016年6月の間に採取された小児患者795名の検体についてEV-D68検査を実施した結果、男児3名、女児4名の計7名(0.9%)からEV-D68が検出された(表1, 2)。検体採取年別のEV-D68陽性者数は2013年3名、2015年4名であった。

これらのEV-D68陽性者の検出月は2013年9月(1名)、10月(2名)、2015年は9月(4名)であった。検出されたEV-D68陽性者の年齢構成は3歳児4名、4歳児2名、9歳児1名で3歳児未満の年齢では検出されていない。今回、EV-D68が検出された2013年の3名については、HRVとの重複検出例であった(表2)。

表1. 患者検体採取年別のEV-D68陽性者数(2013年1月～2016年6月)

採取年	対象者数	陽性者数 (%)
2013年	237	3 (1.3)
2014年	206	0 (0)
2015年	198	4 (2)
2016年(1-6月)	154	0 (0)
計	795	7 (0.9)

2. EV-D68陽性者の臨床診断名および発熱の程度

EV-D68陽性者の臨床診断名は気管支炎2名、喘息様気管支炎3名、細気管支炎1名、喉頭炎1名であった(表2)。

EV-D68陽性者の医療機関受診時の平均体温は $38.3\pm 1.2^{\circ}\text{C}$ であった。体温別では 36°C 台1名、 37°C 台2名、 38°C 台2名、 40°C 台2名であった(表2)。

考察

国立感染症研究所の感染症サーベイランスシステム(NESID)の集計によると、2010～2016年6月までの国内のEV-D68陽性者は549名^{7,8)}

(2016年6月末現在)であった。EV-D68陽性者の検体採取年別内訳は2010年129名、2011年3名、2012年1名、2013年122名、2014年9名、2015年285

表2. EV-D68陽性者の患者情報(2013年1月～2016年6月)

検体No.	年齢	性別	採取日	臨床診断名	受診時体温	検出ウイルス
1	3歳	女	2013. 9.24	気管支炎	38.2°C	EV-D68 & HRV
2	3歳	女	2013. 10. 9	気管支炎	40.0°C	EV-D68 & HRV
3	4歳	女	2013. 10.25	喘息様気管支炎	37.6°C	EV-D68 & HRV
4	4歳	女	2015. 9.14	喉頭炎	40.0°C	EV-D68
5	3歳	男	2015. 9.17	細気管支炎	36.9°C	EV-D68
6	3歳	男	2015. 9.18	喘息様気管支炎	38.0°C	EV-D68
7	9歳	男	2015. 9.29	喘息様気管支炎	37.7°C	EV-D68

EV-D68: エンテロウイルスD68型
HRV: ヒトライノウイルス

名, 2016年(1~6月)0名で, 2010年, 2013年, 2015年にEV-D68陽性者が増加していた. 本調査(2013~2016年)においても, 2013年3名, 2015年4名からEV-D68陽性者が確認されており, 全国規模の流行が推察された. また, 伊藤らの報告¹²⁾によると三重県津市の医療機関において2015年9月21日から同年10月17日の間の入院症例を対象にEV-D68調査が実施された. 調査対象者27名中10名(37%)からEV-D68が検出されており, EV-D68陽性者は2015年10月4日までの間に検体が採取された患者に集中していた. それ以降に採取された検体からはEV-D68は検出されていない. このことは本県の感染症発生動向調査事業で呼吸器症状を呈した患児からEV-D68が検出された時期と一致していた(表2).

また, 同調査事業において, 呼吸器症状以外の患者から2015年9月の不明発疹症患者(2歳: 女児), 2015年10月の無菌性髄膜炎疑い患者(3歳: 男児)の呼吸器部位より採取した検体からEV-D68が検出されており, 2015年における県内への浸潤が推測された. 米国では, 2014年にミズーリ州とイリノイ州で呼吸器疾患患者から, 1,153名のEV-D68陽性者が確認され, そのうち14名の死亡例が報告されており²³⁾, 重症化の可能性に注視が必要である.

日本小児アレルギー学会は近年のEV-D68の流行に伴い, 喘息入院例を対象にした全国調査を行っており²⁴⁾, EV-D68との関連性が注目される. 喘息に関して斎藤ら²⁵⁾は, アレルギー等の喘息体質を有する小児がHRVに罹患すると気道狭窄等による重症化を引き起こすリスクが高まり, HRVが喘息発症の重要な因子であることを示唆している. 本調査においてEV-D68が検出された7名中3名が, HRVとの重複検出例であり, そのうち1名の患児は喘息性気管支炎であった. この患児のアレルギーおよび他の基礎疾患等の患者情報は不明であるが, EV-D68とHRVの重複検出における臨床的意義の究明が必要であると考えられる.

また, 米国コロラド州ではEV-D68によるアウトブレイクが起こり, その関連の小児患者がAFPあるいは脳神経機能異常を呈していたと報告されている²⁶⁾. 国内においても症例数は少ないもののAFPの散発例が報告^{9,10)}され, EV-D68との関連性が疑われている. 厚生労働省はAFPの重篤度を懸念し, 各自治体へ積極的疫学調査の協力依頼を通達²⁷⁾しており, EV-D68とAFPとの関連性は, 今後の全国規模の積極的かつ継続的な調査で明らかにされることが期待される.

謝 辞

三重県感染症発生動向調査事業で検体採取を担当された医療機関の諸先生方および関係各位にお礼申し上げます.

文 献

- 1) Features Soile Blomqvist, Carita Savolainen, Laura Raman, Merja Roivainen, et al : Human Rhinovirus 87 and Enterovirus 68 Represent a Unique Serotype with Rhinovirus and Enterovirus, *J Clin Microbiol*, **40**, 4218-4223 (2002).
- 2) M. Steven Oberste, Kaija Maher, David Schnurr, Mary R. Flemister, et al: Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses, *J Gen Virol*, **85**, 2577-2584 (2004).
- 3) Richter Razafindratsimandresy, Marie-Line Joffret, Francis Delpeyroux, Jean-Michel Heraud: First Full Genome Sequence of a Human Enterovirus A120, Isolated in Madagascar, *Genome Announc*, **2**, e00568-14(2014).
- 4) Schieble JH, Fox VL, Lennette EH: A probable new human picornavirus associated with respiratory disease, *Am J Epidemiology*, **85**, 297-310 (1967).
- 5) Centers for Disease Control and prevention: Clusters of Acute Respiratory Illness Associated with Human Enterovirus 68 --- Asia, Europe, and United States, 2008-2010, **60**, 1301-1304(2011).
- 6) Ikeda T, Mizuta K, Abiko C, Aoki Y, et al : Acute respiratory infections due to enterovirus 68 in Yamagata, Japan between 2005 and 2010, *Microbiol Immunol*, **56**, 139-143 (2012).
- 7) 国立感染症研究所感染症疫学センター : IASR 過去の集計表ウイルス (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/230-iasr-data/5492-iasr-table-v-p.html>).
- 8) 国立感染症研究所感染症疫学センター : 年別ウイルス検出状況、由来ヒト : エンテロウイルス (2) , 2012~2016年 (<http://www0.nih.go.jp/niid/idsc/iasr/Byogentai/Pdf/data60j.pdf>).
- 9) Patrick Ayscue, Keith Van Haren, Heather Sheriff, Emmanuelle Waubant, et al: Acute Flaccid Paralysis with Anterior Myelitis- California, June 2012-June 2014, *MMWR Early Release on the MMWR website* <http://www.cdc.gov/mmwr>.2014 / **63**, 903-906 (2014).
- 10) 島津幸恵, 久恒有里, 池田周平, 東久保 靖他 : エンテロウイルスD-68型が検出された小児・乳児の4症例ー広島県, 病原微生物検出情

- 報, **35**, 295-296(2014).
- 11) 伊藤健太, 堀越裕歩, 舟越 優, 寺川敏郎 他 : エンテロウイルスD68型が検出された小児4症例—東京都, 病原微生物検出情報, **36**, 193-195(2015).
 - 12) 伊藤卓洋, 中村晴奈, 東 礼次郎, 桑原 優 他 : 2015年秋における小児の喘息発作入院増加とエンテロウイルスD68型流行との関連—三重県津市, 病原微生物検出情報, **36**, 250-252(2015).
 - 13) 国立感染症研究所 : 無菌性髄膜炎病原体検査マニュアル (<http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/AsepticMening.pdf>).
 - 14) 国立感染症研究所 : インフルエンザ診断マニュアル (第3版) 平成26年9月 (<http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/Influenza2014.pdf>).
 - 15) 国立感染症研究所 : RS ウイルス (<http://www0.nih.go.jp/niid/reference/RS-manual.pdf>).
 - 16) 国立感染症研究所 : ヒューマンメタニューモウイルス 平成20年7月 (<http://www0.nih.go.jp/niid/reference/hMPV-manual.pdf>).
 - 17) 国立感染症研究所 : パラインフルエンザウイルス検査マニュアル 平成21年7月 (<http://www0.nih.go.jp/niid/reference/PIV-manual.pdf>).
 - 18) Aguilar J. C, M. P. Pérez-Breña, M. L. Garcia, N. Cruz et al : Detection and identification of human parainfluenza viruses 1, 2, 3, and 4 in clinical samples of pediatric patients by multiplex reverse transcription- PCR, *J Clin Microbiol* , **38**, 1191-1195 (2000).
 - 19) W. Y. Lam, Apple C. M. Yeung, Julian W. Tang, Margaret Ip et al : Rapid multiplex nested PCR for detection of respiratory viruses, *J Clin Microbiol* , **45**, 3631-3640 (2007).
 - 20) Susanna K. P. Lau, Patrick C. Y. Woo, Cyril C. Y. Yip, Herman Tse et al : Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong, *J Clin Microbiol* , **44**, 2063-2071 (2006).
 - 21) 国立感染症研究所 : ポカウイルス検査マニュアル 平成21年7月 (<http://www0.nih.go.jp/niid/reference/HBoV-manual.pdf>).
 - 22) 矢野拓弥, 前田千恵, 小林章人, 赤地重宏 他 : Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法によるポカウイルス迅速検出法の検討, 三重保環研年報, 15(通巻第58号), 32-36(2013).
 - 23) Midgley CM, Jackson MA, Selvarangan R, George Turabelidze, et al: Severe respiratory illness associated with enterovirus D68 - Missouri and Illinois, 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **63**, 798-799 (2014).
 - 24) 是松聖悟, 三浦克志, 長谷川俊史, 長尾みづほ 他 : エンテロウイルスD68型流行期における小児気管支喘息発作例の全国調査, 病原微生物検出情報, **37**, 31-33(2016).
 - 25) 斎藤博之, 佐藤寛子, 秋野和華子, 藤谷陽子 他 : 1年にわたる気管支炎・肺炎の流行と検出ウイルスの推移—秋田県, 病原微生物検出情報, **32**, 233-234(2011).
 - 26) Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, Wallace A et al : A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, *Lancet*, **385**, 1662-1671(2015).
 - 27) 厚生労働省健康局結核感染症課, 【事務連絡】急性 弛緩性麻痺 (AFP) を認める症例の実態把握について (協力依頼) (http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20151021_AFP.pdf).