

16. 富山県におけるRSウイルス感染症と流行ウイルスの分子疫学

○小淵正次（富山県衛生研究所）

【背景と目的】

RSウイルス（RSV）感染症は、毎年冬季に乳幼児を中心に流行を繰返し、細気管支炎や肺炎を引き起こすこともある小児の重要な呼吸器疾患である。2014年には、全国定点医療機関からの患者報告数がピーク時（12月、第50週）に8000人/週を超えて過去最大の流行となった（1）。一方、2010年カナダにおいてウイルス粒子表面のG蛋白をコードする遺伝子に72塩基の繰返し配列の挿入がみられるON1が報告されて以来、その変異ウイルスは世界各国に広がった。わが国でも2012/13年シーズンに少数ながらON1の検出が報告されている（2）。そこで、富山県内のRSV感染症の流行におけるON1の関わりを明らかにするために、RSV感染症患者数の経年推移と急性呼吸器感染症（ARI）罹患児の検体より検出されたRSVについて遺伝子型等の詳細を調べた。

【材料と方法】

患者の発生動向

富山県感染症発生動向調査に基づく県内小児科29定点からの報告により、2012年1月～2016年5月における週別RSV感染症患者数を集計した。

ウイルスの検出・同定

2013年10月～2016年5月の期間中、県内3か所の小児科医療機関においてARI罹患児から鼻腔ぬぐい液を採取し、22種類の呼吸器ウイルスを対象としたduplexリアルタイムRT-PCR法（3）によりRSVを検出・同定した。

ウイルス遺伝子の解析

RSV陽性検体について、PCR法（4）によりウイルスゲノムのG蛋白遺伝子領域を増幅し、ダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定した。さらに、これら塩基配列についてNJ法によりG蛋白遺伝子第2可変領域の分子系統樹解析を行い、ウイルスの遺伝子型を決定した。

【結果】

富山県における RSV 感染症患者の発生状況

2011年～2013年における小児科定点からのRSV感染症患者報告数は年間500～700人程度であったが(2011年:533人、2012年:741人、2013年:620人)、2014年には1049人となり過去最多であった。この年は9月(第36週)から患者数が増加して12月(第48週)にピークに達し、ピーク時の定点当たり患者数は3.93人で、前年の同時期(1.34人/定点)の2.9倍であった(図1)。2015年の患者報告数は前年とほぼ同数の1139人であったが、立ち上がりは2週間ほど早く、ピーク時には定点当たり4.45人となった。

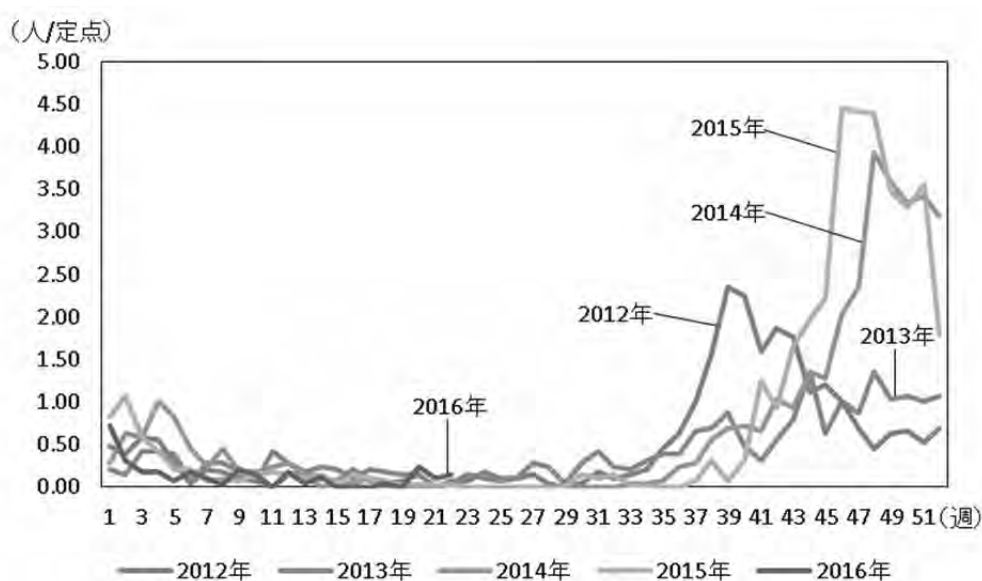


図1. 過去5年間の週別患者報告数

RSV の検出

調査期間中、ARI 罹患児から採取された571検体のうち73検体からRSVが検出された。その内訳は、2013/14年シーズン(6月から翌年5月まで)12検体、2014/15年シーズン23検体、2015/16年シーズン38検体であった。いずれのシーズンも夏季からウイルスが検出され始め、11月をピークに春季まで継続的に検出された(図2)。一方、シーズンによって流行株のサブグループに違いが見られた。すなわち、2013/14年および2014/15年シーズンはサブグループA(RSV-A)がサブグループB(RSV-B)より多く検出され、2014/15年シーズンはRSV-Aの割合が67%から74%に増加した。しかし、2015/16年はその割合はほぼ半々で(RSV-A:47%、RSV-B:53%)、前シーズンと比較してRSV-Bの割合が増加した(図2)。

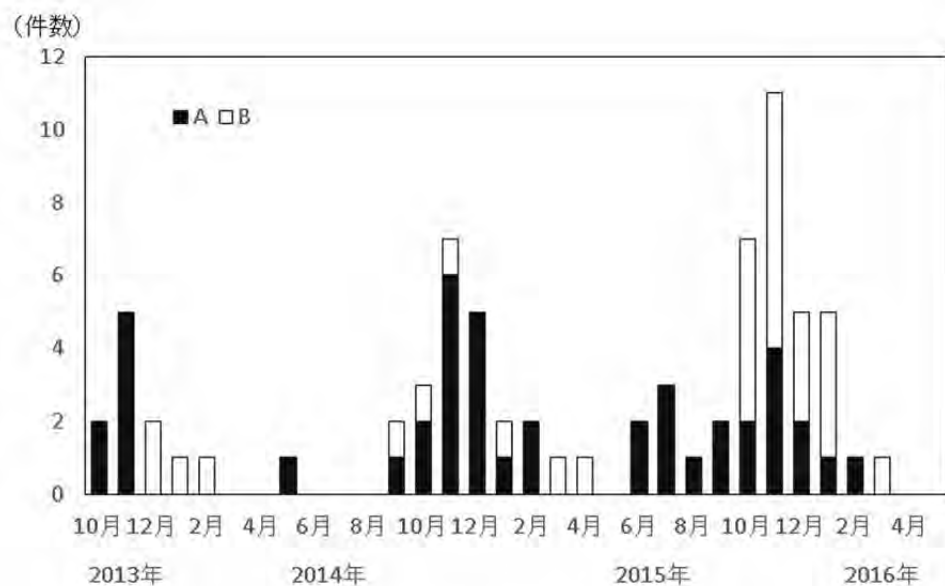


図2. サブグループ別RSV検出数

RSV 流行株の系統樹解析

2013/14年および2014/15年シーズンのいずれも、RSV-A 流行株の遺伝子型はNA1とON1であったが、ON1の割合は50% (4/8) から94% (16/17) に急増した(図3)。さらに、2015/16年シーズンでは解析した株は全てON1であった(10/10)。一方、調査期間中に検出されたRSV-B 流行株の遺伝子型はすべてBA9であった(データ未掲載)。

【考察】

本研究により、2014/15年シーズンに富山県内でRSV 感染症患者数が急増し、RSV 流行株の遺伝子型がNA1からON1にとってかわり、ON1が主流行株になったことが明らかになった。ウイルス粒子表面に突出するG蛋白は中和抗体の標的抗原であり、ON1はその可変領域に繰返し配列の挿入がみられることから、この抗原変異株の流行が患者数の増加につながった可能性が示唆された。一方、2014/15年シーズンに続いて2015/16年シーズンも患者報告数が多かった一因として、過去2シーズン流行が小さかったRSV-Bが当該ウイルスに感受性の乳児間で広がったことが考えられる。

乳児の半数以上が1歳までに本ウイルスに感染し、ほぼ100%が2歳までに感染することから、流行ウイルスは1~2年の周期でかわることが予想される。したがって、今後も富山県内におけるRSVの動向を監視する必要がある。

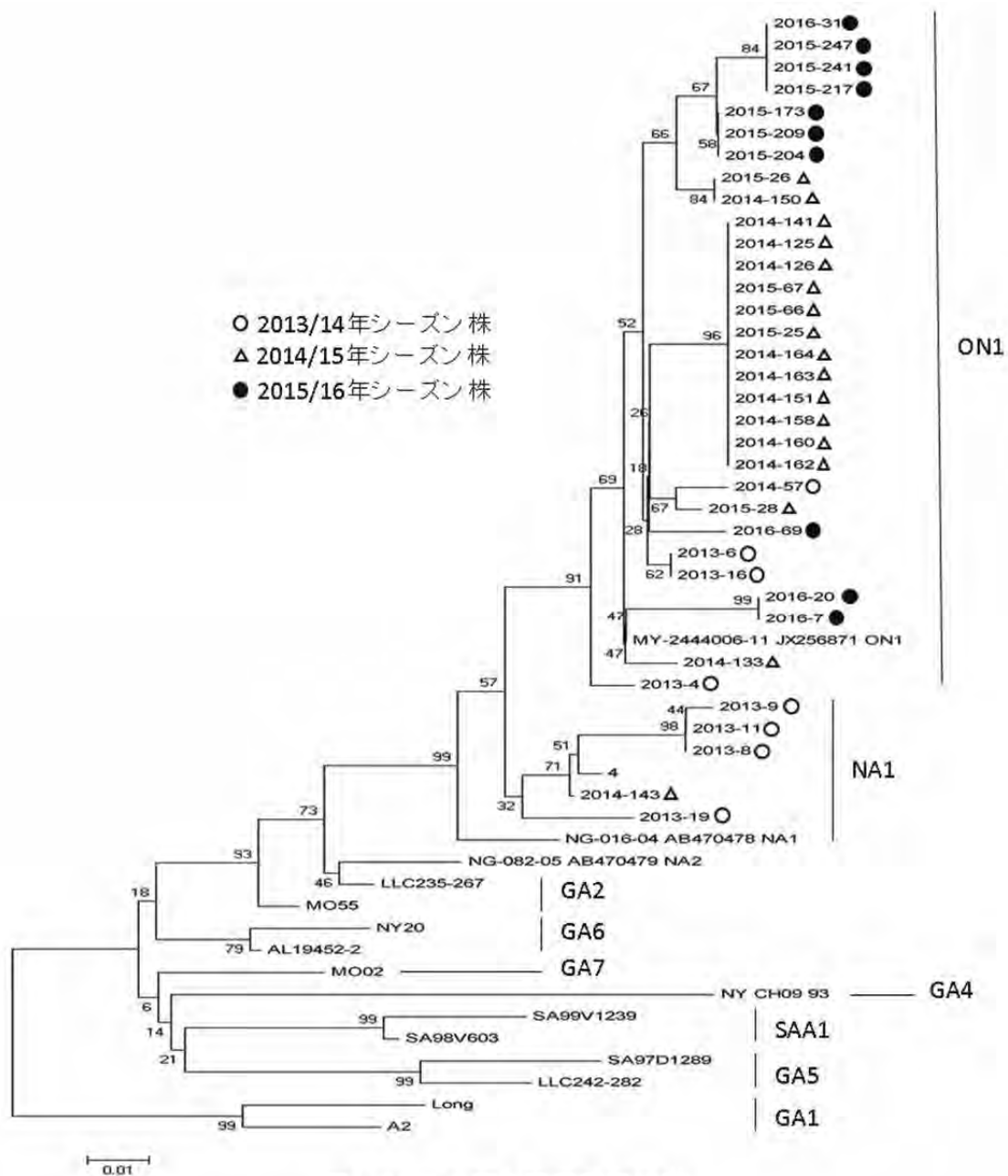


図3. RSV-A G蛋白遺伝子系統樹

【謝辞】

本研究の実施にあたり、臨床検体の採取にご協力いただいた小栗小児科医院の小栗絢子先生、八木小児科医院の八木信一先生ならびにしんたにこどもクリニックの新谷尚久先生に深謝いたします。

【参考文献】

1. 国立感染症研究所, IDWR <http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr.html>
2. 齋藤玲子ら, IASR 35: 136, 2014
3. Obuchi *et al.*, Jpn J Infect Dis 68:259-261, 2015
4. Parveen *et al.*, J Clin Microbiol 44:3055-3064, 2006

【経費使途明細】

使途	個数	金額
消耗品費		
逆転写酵素 (TaKaRa)	1	32,400円
DNAポリメラーゼ (TaKaRa)	1	25,515円
ウイルス核酸精製キット (QIAGEN)	3	95,029円
DNAシーケンシングキット (アプライドバイオシステムズ)	1	147,074円
合計		300,018円
大同生命厚生事業団助成金		300,000円