

16. 三重県におけるヒトコロナウイルスの地域流行および 流行疫学特性の解析

○矢野拓弥 赤地重宏（三重県保健環境研究所）

【研究目的】

ヒトコロナウイルス（Human coronavirus: HCoV）は一般的には鼻風邪を主とする呼吸器症状を呈する急性呼吸器感染症である¹⁾。しかし国内における HCoV の動向把握は進んでおらず、蔓延防止や治療に必要な流行動態や病態等の流行疫学に関する知見が欠如している。そこで HCoV 感染症に関して地域における流行動態の把握を行い、得られた知見を基に予防啓発等の情報発信に努めることで県民の健康と公衆衛生の質の向上の一助とする。

【研究の必要性】

現在、ヒトにおいて主に流行している HCoV は、 α コロナウイルスの 229E および NL63、 β コロナウイルスの OC43 および HKU1 の 4 種である²⁾。コロナウイルスには他にも 2002～2003 年に中国を中心に感染が拡大した Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS コロナウイルス)³⁾ や 2012 年以降、ヒトへの感染は限定的であるものの中東で患者発生がみられた Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS コロナウイルス) が挙げられる。MERS コロナウイルスは 2015 年には、韓国において病院内での集団感染が発生し、重症化が懸念されたことから、各国において防疫措置が講じられ、大きな社会問題となった⁴⁾。

HCoV はインフルエンザウイルスのような全国規模の調査は実施されておらず、国内の患者発生状況や病態の把握は部分的なものに留まっており、HCoV 感染症の流行疫学に関する知見は非常に乏しい。そこで、我々は本県における HCoV の地域流行や病態に関する知見の収積に取り組み、地域における小児の呼吸器感染症対策の推進の一助となるよう HCoV 感染症の流行疫学特性の究明に努めることにした。

【研究計画】

三重県における HCoV の流行動態や病態等の流行疫学特性を把握するために下記の項目について検討した。

1) 三重県における HCoV 検出状況の把握

三重県感染症発生動向調査事業において 2013 年 1 月～2018 年 12 月に呼吸器症状を呈し県内の医療機関を受診した小児患者を主な対象者とした。医療機関において対象者から採取した臨床検体（咽頭拭い液、鼻汁、気管吸引液）を用いて、HCoV 種別（OC43、HKU1、229E、NL63 および MERS コロナウイルス）の遺伝子の検出あるいは遺伝子配列

解析による種別同定を行い、本県における HCoV 検出状況を調査した。

2) HCoV 種別における流行季節性および病態の把握

検体採取月別の HCoV 種別の検出状況から、流行季節および年周期性等の HCoV に関する流行疫学特性を調査した。医療機関からの患者調査票を基に、HCoV が検出された患者の病態（診断名、体温）を調べた。

【実施内容・結果】

三重県感染症発生動向調査事業において 2013 年 1 月から 2018 年 12 月に呼吸器症状を呈し県内の医療機関を受診した患者 1289 名を対象（インフルエンザと診断された者は除く）とした。採取年別の対象者数は 2013 年 237 名、2014 年 206 名、2015 年 198 名、2016 年 263 名、2017 年 219 名、2018 年 166 名であった（表 1）。対象者から採取した臨床検体（鼻汁、咽頭拭い液、気管吸引痰）を用いて HCoV の特異的遺伝子の検出を実施した。対象者の臨床検体から抽出した RNA は使用時まで -80°C に保存し、HCoV 遺伝子の検出は PCR 法⁵⁻⁷⁾により実施した。HCoV 遺伝子（HCoV 種別：OC43、HKU1、229E、NL63、MERS コロナウイルス）が検出された患者を HCoV 陽性者とした。また、重複検出を調べるため他の呼吸器系ウイルス（C 型インフルエンザウイルス、RSウイルス、ヒューマンメタニューモウイルス、パラインフルエンザウイルス（1～4 型）、エンテロウイルス、ライノウイルス、パレコウイルス、ボカウイルス、アデノウイルス）を調査対象とした。

表1 採取年別のHCoV種別検出状況(2013年～2018年)

採取年	対象者数	※HCoV種別				※※HCoV陽性者数(%)
		OC43	HKU1	229E	NL63	
2013	237	30	1	0	0	31(13.1)
2014	206	6	1	1	3	11(5.3)
2015	198	3	5	0	0	8(4)
2016	263	7	2	4	0	13(4.9)
2017	219	11	0	0	0	11(5)
2018	166	0	4	2	4	10(6)
計	1289	57(67.9)	13(15.5)	7(8.3)	7(8.3)	84(6.5)

※ HCoV陽性者(84名)の種別検出状況(%)

※※ 検体採取年別のHCoV陽性者数(%)

①採取年別の HCoV 種別検出状況

採取年別の HCoV 種別検出結果を表 1 に示した。HCoV 検査を実施した結果、1289 名中 84 名（6.5%）から HCoV の特異的遺伝子が検出された。HCoV 陽性者 84 名の種別検出状況は、OC43（5 名：67.9%）、HKU1（13 名：15.5%）、229E（7 名：8.3%）、NL63（7 名：8.3%）であった。検体採取年別の HCoV 陽性者数は 2013 年 31 名（13.1%）、2014 年 11 名（5.3%）、2015 年 8 名（4%）、2016 年 13 名（4.9%）、2017 年 11 名（5%）、2018 年 10 名（6%）であった。なお、今回の調査において、MERS コロナウイルスは検出されていない。

表2 年齢別のHCoV種別検出状況(2013年～2018年)

採取年	対象者数	HCoV種別				HCoV陽性者数(%)
		OC43	HKU1	229E	NL63	
0歳	288	16	5	2	3	26(9)
1歳	413	20	4	2	4	30(7.3)
2歳	210	5	2	1	0	8(3.8)
3-4歳	221	9	2	0	0	11(5)
5歳～	157	7	0	2	0	9(5.7)

②年齢別の HCoV 種別検出状況

採取年齢別の HCoV 陽性者の年齢は 0 歳（26 名：9%）、1 歳（30 名：7.3%）、2 歳（8 名：3.8%）、3～4 歳（11 名：5%）、5 歳以上（9 名：5.7%）であった（表 2）。

HCoV 陽性者の検体採取月別の累積集計を図 1 に示した。検体採取月の検出内訳は、HCoV 陽性者から検出されたいずれの HCoV 種別も初冬から春季（11 月～4 月）を中心に検出されたが、少数であるが夏季～初秋（8 月～9 月）においても検出がみられた。

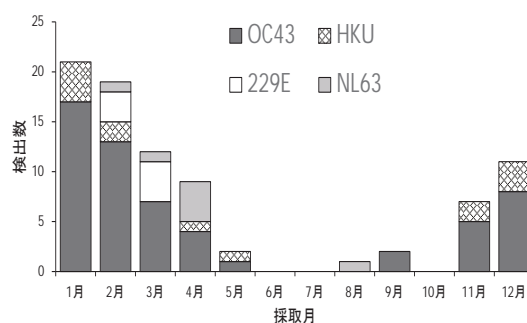


図1 採取月別HCoV種別検出数 (2013年-2018年)

③地域別の HCoV 種別検出状況

調査期間中の地域別の HCoV 検出状況を比較するために北勢地域（桑名、四日市市等）、鈴鹿市、亀山市、津市、松阪地域（松阪市等）、伊賀市、伊勢志摩地域（伊勢市、鳥羽市等）に区分したところ、各市および各地域で調査数に偏りはあるものの、OC43 が主に検出される傾向がみられ、次いで HKU1 が多く検出されていた（表 3）。

表3 地域別HCoV検出状況(2013年-2018年)

地域	検査数	HCoV種別				検出数
		OC43	HKU1	229E	NL63	
北勢地域 (四日市市、桑名市、いなべ市、朝日町、菟野町)	27	1	2			3
鈴鹿市	114	10	1			11
亀山市	924	36	7	6	5	54
津市	61	5		1	1	7
松阪地域 (松阪市、大台町、明和町)	17					0
伊賀市	1					0
伊勢志摩地域 (伊勢市、鳥羽市、南伊勢町、玉城町)	145	5	3		1	9
計	1289	57	13	7	7	84

④臨床診断名別の HCoV 種別検出状況

臨床診断名別の HCoV 種別検出状況を表 4 に示した。気管支炎 37 名（44%）が最も多く、次いで咽頭炎 24 名（28.6%）、細気管支炎 12 名（14.3%）、喉頭炎 6 名（7.1%）、RS ウイルス感染症 2 名（2.4%）、扁桃炎 2 名（2.4%）、上気道炎 1 名（1.2%）の順であった。

表4 臨床診断名のHCoV種別検出状況(2013年～2018年)

臨床診断名	HCoV種別				HCoV 陽性者数(%)
	OC43	HKU1	229E	NL63	
気管支炎	27	5	3	2	37(44)
咽頭炎	16	4	2	2	24(28.6)
細気管支炎	7	3	2	0	12(14.3)
喉頭炎	2	1	0	3	6(7.1)
RSウイルス感染症	2	0	0	0	2(2.4)
扁桃炎	2	0	0	0	2(2.4)
上気道炎	1	0	0	0	1(1.2)
計	57(67.9)	13(15.5)	7(8.3)	7(8.3)	84

⑤体温別の HCoV 種別検出状況

HCoV 陽性者の受診時の平均体温は $38.4 \pm 1.24^{\circ}\text{C}$ であった。体温別の分布状況は 36°C 台 12 名（14.3%）、 $37 \sim 37.4^{\circ}\text{C}$ 4 名（4.8%）、 $37.5 \sim 37.9^{\circ}\text{C}$ 7 名（8.3%）、 $38 \sim 38.4^{\circ}\text{C}$ 14 名（16.7%）、 $38.5 \sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 11 名（13.1%）、 $39 \sim 39.4^{\circ}\text{C}$ 14 名（16.7%）、 $39.5 \sim 39.9^{\circ}\text{C}$ 17 名（20.2%）、 40°C 台 5 名（6%）であった。

⑥他の呼吸器系ウイルスとの重複検出例

HCoV が検出された 84 名中 58 名（69%）は HCoV の単独検出であったことに対して、26 名は HCoV を含む 2 種類（21 名；25%）あるいは 3 種類（5 名；6%）のウイルスが同時

に検出された。HCoVの検出を含む2種類のウイルスが重複検出されたウイルスの内訳は、ライノウイルス 10名、RSウイルス 4名、パラインフルエンザウイルス 1型 3名、ヒューマンメタニューモウイルス 1名、ボカウイルス 1名、C型インフルエンザウイルス 1名、パラインフルエンザウイルス 4型 1名の計 21名であった。3種類（HCoV 検出を含む）のウイルスが重複検出された計 5名の検出内訳は、RSウイルス+ライノウイルス 3名、ヒューマンメタニューモウイルス+ライノウイルス 1名およびパラインフルエンザウイルス 1型+ライノウイルス 1名であった。

【考察と今後の課題】

三重県における過去 5年間の HCoV 種別の検出状況（2013年～2018年）を調査した結果、1289名中 84名（6.5%）から HCoV が検出され、各種別における検出時期および臨床所見等の流行疫学に関する以下の知見を得ることができた。

HCoV陽性者はインフルエンザウイルスの流行時期と同時期の冬季～春季（1月～4月）あるいは秋季～初冬（9月、11月～12月）に確認された。検出されたHCoV種別は、OC43（67.9%）が最も多く、2013年から2017年までは継続的に検出されており、毎年のように流行を繰り返す傾向がみられていたが、2018年には1名も検出されず、流行像に変化がみられた。一方で前年の2017年にはOC43が11名から検出され、他のHCoV種は検出されていない。本調査において2018年にOC43の検出が認められなかった明確な理由は不明であるものの、前年の2017年にOC43が多数検出されていたこととの関連性に注目される。本調査において他のHCoV種のHKU1、229E、NL63はいずれも少数の検出であったため、流行状況に関する詳細を述べることは難しく、今後の継続的なHCoV動向調査による種別検出状況の蓄積による解析が必要である。

今回、調査協力者の大部分を占めた亀山市は、県内で人口の多い北勢地域および中勢地域と関わりの深い地域に位置している。本調査結果から亀山市と他の地域との検出傾向が比較的一致していたことは、南北に長い三重県内の HCoV の動向を捉えるうえで、亀山市は地理的にも条件を満たしている地域であると考えられた。

HCoV陽性者は、気管支炎が最も多く、次いで咽頭炎および細気管支炎が主な臨床診断名であった。HCoV陽性者は下気道炎だけでなく上気道炎症状からも多く検出されているので、簡易迅速診断キットが普及していないHCoV感染症は臨床所見による鑑別診断は困難であると思われる。また、38.5℃以上の発熱者は56%（84名中47名）を占めたが、36℃台の陽性者も12名（14.3%）存在していた。このことは発熱を伴わない比較的軽微な症状で、医療機関を受診することなく治癒する患者症例の存在を伺うことができ、検体収集の面においてもHCoVの流行像を捉えることが困難となっている現状を示唆するものと考えられた。

HCoV が検出された 84名中、58名（69%）は HCoV の単独検出であったが、26名（31%）は、他のウイルスとの重複検出例であった。これらの重複検出例の臨床的意義の検証は、さらなる継続的な調査で明らかにしていくことが今後の課題である。

本調査研究および今後の継続的な調査で得られるHCoVの流行像や病態に関する知見は県民および県内の関係機関等へ迅速に情報発信することでHCoV感染拡大防止の予防啓発に役立つのみならず、依然として未解明な部分の多いHCoV感染症の流行疫学の究明のため継続的なモニタリングの重要性を示している。

【参考文献】

- 1) 松本一郎, 高橋清美, 山高毅久: ウイルス検査各論 コロナウイルス. 臨床検査MOOK ウイルスの臨床検査, **28**, 120-124(1988).
- 2) Susanna K. P. Lau, Paul Lee, Alan K. L. Tsang, Cyril C. Y. Yip, Herman Tse, Rodney A. Lee, Lok-Yee So, et al : Molecular Epidemiology of Human Coronavirus OC43 Reveals Evolution of Different Genotypes over Time and Recent Emergence of a Novel Genotype due to Natural Recombination, J Virol, **85**, 11325-11337(2011).
- 3) Breiman RF, et al : Role of China in the quest to define and control severe acute respiratory syndrome. Emerg Infect Dis **9**, 1037-1041(2003).
- 4) 国立感染症研究所: 中東呼吸器症候群 (MERS), 2015年11月現在, 病原微生物検出情報, **36**, 231-232(2015).
- 5) 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).
- 6) 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).
- 7) 白戸憲也: MERSコロナウイルスの検査法について, (病原微生物検出情報, **36**, 239-240(2015).

【謝 辞】

本稿を終えるにあたり、研究助成を頂きました公益財団法人大同生命厚生事業団に深謝致します。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定点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。

【経費使途明細】

使 途	金 額
DNA シーケンス解析 (手数料)	15,000 円
遺伝子増幅試薬	268,596 円
電気泳動用試薬・消耗品類 (エチジウムブロマイド染色液、泳動用アガロース、パラフィルム)	16,404 円
合 計	300,000 円
大同生命厚生事業団助成金	300,000 円