

神奈川県衛生研究所研究報告

第53号（令和5年12月）

目 次

総説

わが国の予防接種制度と予防接種で予防可能な疾患（VPD）に関する最近の話題 多屋馨子	1
---	---

短報

感染症の監視と予防に関する調査研究

神奈川県域の咽頭炎患者から検出されたA群溶血レンサ球菌の薬剤感受性と 薬剤耐性遺伝子の保有状況の解析（2015～2021年度） 伊達佳美，岡村 文，三谷詠里子，鈴木美雪，大屋日登美， 古川一郎	10
神奈川県における急性脳炎発生動向（2014～2022年） 大屋日登美，木村睦未，松永涼夏，伊藤 舞，内藤智貴， 横山涼子，畔上栄治，高井麻実，加藤美奈子，丸山 絢， 廣富匡志，新井智博，井村香織，金沢聡子，関戸晴子， 多屋馨子	17

食品と医薬品の安全・安心に関する調査研究

果実加工品中のパツリン分析法の検討及び汚染実態調査 福光 徹，井本真理子，熊坂謙一	24
--	----

くらしの安全・安心に関する調査研究

相模川水系河川における有機フッ素化合物の存在実態調査 仲野富美，佐藤 学，上村 仁	29
--	----

資料

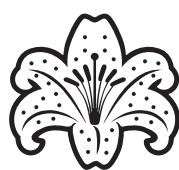
感染症の監視と予防に関する調査研究

神奈川県衛生研究所における新型コロナウイルスの検査対応について －2020年1月～2023年3月－ 鈴木理恵子，佐野貴子，近藤真規子，日紫喜隆行，高橋淳子， 渡邊寿美，豊倉いつみ，渡邊大地，稲田貴嗣，中島直樹， 政岡智佳，古川一郎，櫻木淳一	34
神奈川県におけるレジオネラ症発生動向（2017年～2022年） 木村睦未，松永涼夏，内藤智貴，大屋日登美，関戸晴子	39

食品と医薬品の安全・安心に関する調査研究

食品中の異物に対する理化学検査事例について（2019年度～2022年度） 垣田雅史，内山陽介，萩尾真人，福光 徹，林 孝子， 桑原千雅子，熊坂謙一	44
いわゆる健康食品からビンボセチンが検出された事例 岩橋孝祐，羽田千香子，外館史祥，甲斐茂美，大橋直彦， 桑原千雅子	47

他誌掲載論文抄録（令和4年4月～令和5年3月）	51
-------------------------------	----



県の花：山ゆり

神奈川県衛生研究所（令和5年度）

多 屋 馨 子	柏 木 弘 子
中 井 信 也	富 川 整
関 戸 晴 子	酒 井 貴 子
大 屋 日登美	櫻 木 淳 一
上 村 仁	宮 原 香代子

神奈川県衛生研究所研究報告編集員（令和5年度）

酒 井 貴 子（編集長）	最 上 恵美子
木 村 睦 未	中 嶋 直 樹
稲 田 貴 嗣	三 橋 正 浩
宮 澤 眞 紀	栗 野 由梨佳
片 山 丘（事務局）	

神奈川県衛生研究所研究報告第53号

令和5年12月発行

編 集	神奈川県衛生研究所
発 行	〒253-0087 茅ヶ崎市下町屋 1-3-1 TEL 0467-83-4400
印 刷	株式会社 シーケン 〒244-0842 横浜市栄区飯島町 1439 TEL 045-893-5171 (代)

総説

わが国の予防接種制度と予防接種で 予防可能な疾患（VPD）に関する 最近の話題

多屋馨子

Recent Topics on the Immunization System and Vaccine-Preventable Diseases

Keiko TANAKA-TAYA

Key Words : vaccine, vaccine preventable disease (VPD),
Immunization Law, Routine immunization

はじめに

感染症対策で最も重要なことは、まずその感染症を「知る」ことである。ワクチンが開発されている疾患の場合、「ワクチンを接種すること＝予防接種」が予防の基本であるが、ワクチンが開発されていない疾患については、「知識のワクチン」、すなわちその感染症を「知る」ことが、極めて重要な感染症対策となる。

感染症が成立するための3つの要因は、「感染源」、「感染経路」、「感受性」であるが、これらのうち一つでも欠けると感染症は成立しない。予防接種は「感受性」対策の一つであり、あらかじめ免疫を獲得しておくことで、発症を予防し、発症したとしても重症化を予防することがその目的である。中には感染予防を目的とするワクチンもある。本項では日本の予防接種制度を紹介するとともに、予防接種で予防可能な疾患（vaccine preventable disease: VPD）の発生動向とワクチンとの関連について考えてみたい。

日本の予防接種制度

日本の予防接種制度には、予防接種法に基づいて実施される定期接種と臨時接種（表1）¹⁾に加えて、これらには含まれていない任意接種がある。任意接種として実施されているワクチンの中には、おたふくかぜワクチンや帯状疱疹ワクチンのように、定期接種化に

向けた検討が行われているワクチンもある。

2023年7月現在、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）に基づいて製造販売承認され、国内で接種可能なワクチンの種類を表2に示す。定期接種の対象は予防接種法施行令（政令）で定められているため、対象者以外が受ける場合は任意接種となる。予防接種の制度は日々更新されるため、常に最新情報を入手して、知識を新しくしておく必要がある。その際、次に挙げる機関のホームページ等が参考になる。

- 厚生労働省（Ministry of Health, Labor and Welfare）²⁾
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）³⁾
- 国立感染症研究所（National Institute of Infectious Diseases: NIID）⁴⁾
- 日本小児科学会（Japan Pediatric Society: JPS）⁵⁾
- 公益財団法人予防接種リサーチセンター（Public Foundation of Vaccination Research Center）⁶⁾
- 一般社団法人日本ワクチン産業協会⁷⁾

海外の予防接種制度

日本では患者発生がないが、海外では流行が繰り返されている感染症は多数存在する。2023年7月現在、新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019: COVID-19）の流行で制限されていた国内外の人の移動が復活してきていることから、海外旅行や海外赴任前に、海外の感染症発生動向と予防接種制度について情報を入手しておくことは極めて重要である。また、必要なワクチンは渡航の1か月前までに済ませておきたい。渡航前に必要な予防接種（トラベラーズワクチン）については、次に挙げる機関のホームページ等が参考になる。

- 厚生労働省検疫所：海外旅行者のための感染症情報（FORTH）⁸⁾
- 世界保健機関（World Health Organization: WHO）⁹⁾

WHO⁹⁾のホームページ「Immunization data」には、各国の予防接種率、VPDの発生状況、ワクチンの導入状況や予防接種スケジュール等が国別に記載されており、参考となる。神奈川県衛生研究所でも海外渡航の際に注意すべき感染症について情報提供に努めている¹⁰⁾。

表 1 予防接種法に基づく接種制度（第 31 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会（令和 5 年 1 月 25 日開催）より引用抜粋

	定期接種	臨時接種		
根拠	予防接種法 第5条第1項	予防接種法 第6条第1項	予防接種法 第6条第2項	予防接種法 第6条第3項
趣旨等	平時のまん延予防 ・ A 類:集団予防 ・ B 類:個人予防	疾病のまん延予防上緊急の必要		A 類疾病のうち全国的かつ急速なまん延により国民の生命・健康に重大な影響を与える疾病のまん延予防上緊急の必要 ※新型インフルエンザ等感染症等を想定
主体	市町村長	市町村長又は 都道府県知事 (都道府県知事が市町村長に指示)	市町村長又は 都道府県知事 (厚労大臣が指示)	市町村長又は 都道府県知事 (厚労大臣が指示)
対象者の決定	政令	都道府県知事	厚労大臣	厚労大臣
費用負担	○市町村実施 A 類:地方交付税9割 B 類:地方交付税3割	○都道府県実施 国 1/2 都道府県 1/2 ○市町村実施 国 1/3 都道府県 1/3 市町村 1/3	○都道府県実施 国 1/2 都道府県 1/2 ○市町村実施 国 1/2 都道府県 1/4 市町村 1/4	国が全額
自己負担	実費徴収可	自己負担なし（B 類疾病のうち当該疾病にかかった場合の病状の程度を考慮して厚労大臣が定めるものについては実費徴収可		自己負担なし
公的関与	A 類: 勸奨○ 努力義務○ B 類: 勸奨× 努力義務×	A 類: 勸奨○(政令で定めるものは除く) 努力義務○(政令で定めるものは除く) B 類: 勸奨○(政令で定めるものは除く) 努力義務○（B 類疾病のうち当該疾病に罹った場合の病状の程度を考慮して厚労大臣が定めるものについては努力義務なし/左記以外の B 類疾病については、政令で定めるものは除く）		勸奨○(政令で定めるものは除く) 努力義務○(政令で定めるものは除く)

予防接種で予防可能な疾患（VPD）とワクチン開発

薬機法に基づいてワクチンが製造販売承認されているウイルス感染症には、麻疹、風疹、水痘、ロタウイルス感染症、B型肝炎、ポリオ、日本脳炎、インフルエンザ、ヒトパピローマウイルス感染症、新型コロナウイルス感染症、流行性耳下腺炎、黄熱、带状疱疹、天然痘、エムボックス、A型肝炎、狂犬病があり、細菌感染症には結核、ジフテリア、破傷風、百日咳、肺炎球菌感染症、インフルエンザ菌 b 型感染症、髄膜炎菌感染症がある（表 2）。

日本ではまだ接種できないが、国内外で研究・開発が進められているワクチン、既に海外では接種が可能となっているワクチンには、デング熱、RS ウイルス感染症、エンテロウイルス A71 感染症、エボラウイルス病、ダニ媒介脳炎等に対するワクチンがある。今後は日本でも接種可能なワクチンが増えることが期待

されている。

SCARDA（Strategic Center of Biomedical Advanced Vaccine Research and Development for Preparedness and Response）¹¹⁾とは

新型コロナワクチンの開発では、海外が先行したこともあり、今後のパンデミックに備えた世界トップレベルのワクチン開発拠点の形成を目的として、2022 年 3 月 22 日に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development: AMED）内に、先進的研究開発戦略センター（SCARDA：スカーダ）が設立された。産学官と臨床現場を連携することで、ワクチンの研究開発を一層推進することが目標であり、今後の新規ワクチン開発の加速と日本初・日本発のワクチンが期待されている。

表2 国内で接種可能なワクチンの種類（2023年7月現在）
（国家備蓄されている痘そうワクチン（痘そう予防）、A(H5N1)亜型、A(H7N9)亜型のインフルエンザワクチンを除く）

ワクチンの種類	病原体の種類	予防接種法に基づく定期接種/臨時接種ワクチン
生ワクチン	細菌	乾燥BCGワクチン
	ウイルス	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
	ウイルス	乾燥弱毒生麻しんワクチン
	ウイルス	乾燥弱毒生風しんワクチン
	ウイルス	乾燥弱毒生水痘ワクチン
	ウイルス	経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン
	ウイルス	5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン
不活化ワクチン/ トキソイド	ウイルス	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)
	細菌	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド
	細菌	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
	ウイルス	不活化ポリオワクチン
	細菌/ウイルス	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン
	ウイルス	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
	ウイルス	インフルエンザHAワクチン
	細菌	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
	細菌	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
	ウイルス	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウバ細胞由来）
	ウイルス	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
	ウイルス	組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
	細菌	肺炎球菌ワクチン
	ウイルス	組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン
mRNAワクチン	ウイルス	コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）
ワクチンの種類	病原体の種類	予防接種法には基づかない任意接種ワクチン
生ワクチン	ウイルス	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン
	ウイルス	黄熱ワクチン
	ウイルス	乾燥弱毒生水痘ワクチン（帯状疱疹予防）
	ウイルス	乾燥細胞培養痘そうワクチン(エムボックス予防)
不活化ワクチン/ トキソイド	細菌	沈降破傷風トキソイド
	細菌	成人用沈降ジフテリアトキソイド
	ウイルス	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン
	ウイルス	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン
	細菌	4価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
	細菌	4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）
	ウイルス	乾燥組換え帯状疱疹ワクチン
	細菌	沈降15価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
定期接種を定められた年齢以外で受ける場合		

※ 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルスb型混合ワクチンは、2023年3月27日に製造販売承認されたが、2023年7月現在、まだ販売はなされていない。

※※ 経鼻弱毒生インフルエンザワクチンは、2023年3月27日に製造販売承認されたが、2023年7月現在、まだ販売はなされていない。

※※※ コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）は、2022年9月30日をもって臨時接種終了

※※※※ 4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）は、2024年3月末をもって供給停止予定

※※※※※ 成人用沈降ジフテリアトキソイドは、2023年12月16日の有効期限をもって販売中止予定

予防接種で予防可能な疾患（VPD）の発生動向

ワクチンの効果は、疫学研究によって明らかにされることが多いが、VPDの発生動向の変化から明らかになることも多い。天然痘はワクチンによって根絶された唯一の疾患であり、次の根絶目標としてポリオが挙げられている。それに続いて麻疹のelimination（排除）も世界が目指す目標となっている。国内では最近新たに定期接種に導入された水痘ワクチンやロタウイ

ルスワクチンの効果で、患者数が激減している。わが国では、感染症法に基づく感染症発生動向調査によって、様々な感染症のサーベイランスが実施されているが、神奈川県衛生研究所は神奈川県の基幹感染症情報センターとして、神奈川県の感染症発生動向について、週報・月報を発行し、ホームページ上で情報発信するとともに予防啓発を行っている¹²⁾。

感染症法に基づく届出対象疾患と、国内の予防接種制度、神奈川県での年間届出数（一例として、COVID-19 流行後の 2022 年と、流行前の 2019 年）を示す（表 3）¹³⁾。VPD の発生動向は定期接種 / 臨時接種への導入の有無や接種率によって大きく左右される。国内発生は少なくとも、高い接種率を維持して

いかなければならない疾病も多く、海外渡航前に特に受けておきたいワクチンもある。国内外の発生動向を注視しながら、必要回数のワクチンを受けて、あらかじめ当該疾病の発症を予防しておくことが重要となる。

表 3 感染症法に基づく感染症発生動向調査対象疾病と予防接種制度及び COVID-19 流行前後での神奈川県での年間届出数
(2023 年 7 月現在)

類型	疾病名	国内で使用可能なワクチンの有無(接種制度)	COVID-19流行前 神奈川県での年間届出数: 2019年 ¹²⁾ (神奈川県の感染症より引用)	COVID-19流行後 神奈川県での年間届出数: 2022年 ¹²⁾ (神奈川県の感染症より引用)
一類感染症	エボラ出血熱	なし	0	0
	クリミア・コンゴ出血熱	なし	0	0
	痘そう	有(国家備蓄)	0	0
	南米出血熱	なし	0	0
	ペスト	なし	0	0
	マールブルグ病	なし	0	0
	ラッサ熱	なし	0	0
二類感染症	急性灰白髄炎	有(定期接種 A 類疾病)	0	0
	結核	有(定期接種 A 類疾病)	1,484	1,015
	ジフテリア	有(定期接種 A 類疾病)	0	0
	重症急性呼吸器症候群 (病原体がコロナウイルス属 SARS コロナウイルスであるものに限る)	なし	0	0
	中等呼吸器症候群 (病原体がベータコロナウイルス属 MERS コロナウイルスであるものに限る。)	なし	0	0
	鳥インフルエンザ(H5N1)	有(国家備蓄)	0	0
	鳥インフルエンザ(H7N9)	有(国家備蓄)	0	0
三類感染症	コレラ	なし	1	0
	細菌性赤痢	なし	3	0
	腸管出血性大腸菌感染症	なし	189	222
	腸チフス	なし	6	1
	パラチフス	なし	2	1
四類感染症	E 型肝炎	なし	49	67
	ウエストナイル熱	なし	0	0
	A 型肝炎	有(任意接種)	41	8
	エキノコックス症	なし	0	0
	エムボックス	有(任意接種)	0	1
	黄熱	有(任意接種)	0	0
	オウム病	なし	1	0
	オムスク出血熱	なし	0	0
	回帰熱	なし	0	0
	キャサナル森林病	なし	0	0

(続き－１)

類型	疾病名	国内で使用可能なワクチンの有無(接種制度)	COVID-19流行前 神奈川県での年間届 出数: 2019年 ¹²⁾ (神奈川県の感染症 より引用)	COVID-19流行後 神奈川県での年間届 出数: 2022年 ¹²⁾ (神奈川県の感染症 より引用)
四類感染症	Q熱	なし	0	0
	狂犬病	有(任意接種)	0	0
	コクシジオイデス症	なし	0	0
	ジカウイルス感染症	なし	0	0
	重症熱性血小板減少症候群(病原体がフレボウイルス属SFTSウイルスであるものに限る。)	なし	0	0
	腎症候性出血熱	なし	0	0
	西部ウマ脳炎	なし	0	0
	ダニ媒介脳炎	なし	0	0
	炭疽	なし	0	0
	チクングニア熱	なし	0	0
	つつが虫病	なし	21	26
	デング熱	なし	36	7
	東部ウマ脳炎	なし	0	0
	鳥インフルエンザ(鳥インフルエンザ(H5N1及びH7N9)を除く)	なし	0	0
	ニパウイルス感染症	なし	0	0
	日本紅斑熱	なし	0	3
	日本脳炎	有(定期接種A類疾病)	0	0
	ハンタウイルス肺症候群	なし	0	0
	Bウイルス病	なし	0	0
	鼻疽	なし	0	0
	ブルセラ症	なし	0	0
	ベネズエラウマ脳炎	なし	0	0
	ヘンドラウイルス感染症	なし	0	0
	発しんチフス	なし	0	0
	ボツリヌス症	なし	0	0
	マラリア	なし	6	1
	野兔病	なし	0	0
	ライム病	なし	0	0
	リッサウイルス感染症	なし	0	0
	リフトバレー熱	なし	0	0
	類鼻疽	なし	0	0
	レジオネラ症	なし	152	116
	レプトスピラ症	なし	0	1
	ロッキー山紅斑熱	なし	0	0

(続き－2)

類型	疾病名	国内で使用可能なワクチンの有無(接種制度)	COVID-19流行前 神奈川県での年間届 出数: 2019年 ¹²⁾ (神奈川県の感染症 より引用)	COVID-19流行後 神奈川県での年間届 出数: 2022年 ¹²⁾ (神奈川県の感染症 より引用)
五類感染症(全数把握疾患)	アメーバ赤痢	なし	81	39
	ウイルス性肝炎 (E型肝炎及びA型肝炎を除く。)	有 (定期接種 A 類疾病) : B 型肝炎	20	20
	カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症	なし	207	123
	急性弛緩性麻痺 (急性灰白髄炎を除く。)	なし	3	4
	急性脳炎 (ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く。)	一部有(定期接種 A 類疾病、B 類疾病、任意接種)	65	27
	クリプトスポリジウム症	なし	0	0
	クロイツフェルト・ヤコブ病	なし	11	12
	劇症型溶血性レンサ球菌感染症	なし	71	57
	後天性免疫不全症候群	なし	71	38
	ジアルジア症	なし	3	0
	侵襲性インフルエンザ菌感染症	有(定期接種 A 類疾病)	38	13
	侵襲性髄膜炎菌感染症	有(任意接種)	6	0
	侵襲性肺炎球菌感染症	有(小児：定期接種 A 類疾病、高齢者：定期接種 B 類疾病)	207	82
	水痘(入院例に限る。)	有(定期接種 A 類疾病)	41	29
	先天性風しん症候群	有(定期接種 A 類疾病)	0	0
	梅毒	なし	273	519
	播種性クリプトコックス症	なし	12	8
	破傷風	有(定期接種 A 類疾病)	3	3
	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症	なし	0	0
	バンコマイシン耐性腸球菌感染症	なし	2	2
	百日咳	有(定期接種 A 類疾病)	548	19
	風しん	有(定期接種 A 類疾病)	291	1
	麻しん	有(定期接種 A 類疾病)	94	1
	薬剤耐性アシネトバクター感染症	なし	0	2

(続き－3)

類型		疾病名	国内で使用可能なワクチンの有無 (接種制度)
五類感染症 (定点把握疾患)	インフルエンザ/新型コロナウイルス感染症定点	インフルエンザ（鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザ等感染症を除く。）	有(定期接種 B 類疾病)
		新型コロナウイルス感染症(病原体がベータコロナウイルス属のコロナウイルス（令和二年一月に中華人民共和国から世界保健機関に対して、人に伝染する能力を有することが新たに報告されたものに限る。）	有(臨時接種)
	小児科定点	R S ウイルス感染症	なし
		咽頭結膜熱	なし
		A群溶血性レンサ球菌咽頭炎	なし
		感染性胃腸炎	なし
		水痘	有(定期接種 A 類疾病)
		手足口病	なし
		伝染性紅斑	なし
		突発性発しん	なし
		ヘルパンギーナ	なし
		流行性耳下腺炎	有(任意接種)
	眼科定点	急性出血性結膜炎	なし
		流行性角結膜炎	なし
	性感染症定点	性器クラミジア感染症	なし
		性器ヘルペスウイルス感染症	なし
		尖圭コンジローマ	有(定期接種 A 類疾病)
		淋菌感染症	なし
五類感染症 (定点把握疾患)	基幹定点	感染性胃腸炎（病原体がロタウイルスであるものに限る。）	有(定期接種 A 類疾病)
		クラミジア肺炎(オウム病を除く。)	なし
		細菌性髄膜炎（インフルエンザ菌、髄膜炎菌、肺炎球菌を原因として同定された場合を除く。)	なし
		マイコプラズマ肺炎	なし
		無菌性髄膜炎	一部有(定期接種 A 類疾病、定期接種 B 類疾病、任意接種)
		ペニシリン耐性肺炎球菌感染症	有(小児：定期接種 A 類疾病、高齢者：定期接種 B 類疾病)
		メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症	なし
		薬剤耐性緑膿菌感染症	なし

予防接種後副反応疑い報告制度と健康被害救済制度

ワクチンは常に有効性と安全性の両輪で考える必要がある。日本には予防接種法に基づく予防接種後副反応疑い報告制度があり、接種後の一定期間に届出対象の症状を診断した医師は、厚生労働大臣へ報告（送付先は医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA））することが義務づけられている¹⁴⁾。報告内容は、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会（部会長：森尾友宏）、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（調査会長：岡 明）（合同開催）で審議され、結果は厚生労働省のホームページに公開されている¹⁵⁾。

また、予防接種後副反応疑い報告制度とは別に、接種後に健康被害が生じた場合は、予防接種法に基づく健康被害救済制度¹⁶⁾がある。実施主体である市町村（特別区）に申請された後、都道府県を経て厚生労働省に進達される。厚生労働省では疾病・障害認定審査会 感染症・予防接種審査分科会で審議の結果、その健康被害が予防接種を受けたことによるものであると厚生労働大臣が認定したときは、医療費、医療手当、障害児養育年金、障害年金、死亡一時金、遺族年金、遺族一時金、葬祭料等が給付される。

おわりに

ワクチン開発がまだなされていない疾患が多い中、「予防接種」は感染症を予防する上で、最も特異的かつ最も有効な方法の一つである。COVID-19 の流行で「予防接種」への注目が集まった。これまで世界中で広く使用されてきた生ワクチンや不活化ワクチンとはモダリティの異なる mRNA ワクチン、あるいはウイルスベクターワクチンが開発され、短期間で実用に至ったことは、特筆すべき成果であった。しかし、これらの偉業は、無から作り上げられたものではなく、平時からの地道な研究とそれに基づく試行錯誤があったからこそ、緊急時の危機対応としてその役割を果たしたといえる。

すべての医薬品に副作用があるように、ワクチンにも副反応はあり、これをゼロにすることは困難である。一方、感染症予防を考える上で、予防接種は必要不可欠である。SCARDA の設立がわが国のワクチン開発の機動力となってワクチン研究が益々発展し、日本発のワクチン開発に繋がることを期待する。予防できる疾病で重症化する人が一人でも少なくなることを願っている。

文献

- 1) 厚生労働省：第 31 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会（令和 5 年 1 月 25 日開催）資料（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 2) 厚生労働省：予防接種情報
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/index.html（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医療用医薬品の添付文書情報
https://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 4) 国立感染症研究所感染症疫学センター：日本の予防接種スケジュール
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j/2525-v-schedule.html>（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 5) 公益社団法人日本小児科学会：予防接種・感染症
http://www.jpeds.or.jp/modules/general/index.php?content_id=5（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 6) 公益財団法人予防接種リサーチセンター。
<https://www.yoboseshu-rc.com/>（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 7) 一般社団法人日本ワクチン産業協会。
<http://www.wakutin.or.jp/>（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 8) 厚生労働省検疫所 FORTH：海外で健康に過ごすために。
<https://www.forth.go.jp/index.html>（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 9) 世界保健機関（WHO）:Immunization data
<https://immunizationdata.who.int/listing.html?topic=&location=>（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 10) 神奈川県衛生研究所：海外での感染症予防について。
https://www.pref.kanagawa.jp/sys/eiken/003_center/0004_topics/230713_Foreign.htm（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 11) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED): 先進的研究開発戦略センター(SCARDA).
https://www.amed.go.jp/program/list/21/busyo_index.html（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 12) 神奈川県衛生研究所：感染症情報センター。
https://www.pref.kanagawa.jp/sys/eiken/003_center/03_center_main.htm（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 13) 神奈川県衛生研究所：2022 年神奈川県の感染症 PART I 2022 年神奈川県感染症発生動向調査の概要。
https://www.pref.kanagawa.jp/sys/eiken/005_databox/0512_kansensyo/R04/kanagawa_kansenR04_1.pdf（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 14) 厚生労働省：予防接種法に基づく医師等の報告のお願い
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/index.html（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 15) 厚生労働省：厚生科学審議会（予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会）。
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingikousei_284075.html（2023 年 7 月 23 日アクセス）
- 16) 厚生労働省：予防接種健康被害救済制度について。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_kenkouhigaikyusai.html（2023 年 7 月 23 日アクセス）

Recent Topics on the Immunization System and Vaccine-Preventable Diseases

Keiko TANAKA-TAYA

While there are many infectious diseases for which vaccines have not yet been developed, “vaccination” is one of the most specific and effective methods of preventing vaccine-preventable diseases (VPDs). The rapid development of mRNA and viral vector vaccines against COVID-19 was a breakthrough achievement. However, these remarkable achievements did not arise from nothing, and they have fulfilled their role as a crisis response in the event of an emergency thanks to daily research efforts, along with trials and errors based on them.

Just as all drugs have side effects, vaccines have adverse events, and they are difficult to eliminate. On the other hand, when considering the prevention of infectious diseases, vaccination is essential. The establishment of SCARDA will serve as a driving force for the development of vaccines in Japan, and a large number of studies on vaccines and VPDs will continue to advance, leading to the development of Japan-original vaccines.

The incidences of many infectious diseases have decreased as a result of the COVID-19 epidemic. I would also like to introduce the trends of infectious diseases in Kanagawa Prefecture, before and after the COVID-19 epidemic.

短報

神奈川県域の咽頭炎患者から検出された A 群溶血レンサ球菌の薬剤感受性と薬剤耐性遺伝子の保有状況の解析 (2015 ～ 2021 年度)

伊達佳美, 岡村文, 三谷詠里子, 鈴木美雪,
大屋日登美*, 古川一郎

Analysis of antimicrobial susceptibility and antimicrobial resistance genes of group A *Streptococcus* isolated from pharyngitis patients in Kanagawa Prefecture (April, 2015 - March, 2021)

Yoshimi DATE, Aya OKAMURA,
Eriko MITANI, Miyuki SUZUKI,
Hitomi OHYA and Ichiro FURUKAWA

緒言

A 群溶血レンサ球菌 (以下, GAS) は呼吸器系感染症, 特に咽頭炎をはじめとする上気道感染症の代表的な起因菌であり, 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく 5 類感染症小児科定点報告の対象となっている。従来, GAS を原因とする感染症の治療には第 1 選択薬としてペニシリン系抗菌薬 (PCs) が選択されていた¹⁾。しかし, 他の呼吸器系感染症の治療にマクロライド系抗菌薬 (MLs) が高頻度で使用されることや, PCs に対してアレルギーマをもつ患者に対して, MLs が第 2 選択薬として使用されるようになったことなどに伴い, GAS の MLs に対する耐性化が問題となった²⁾。GAS の MLs に対する耐性機序は, 2 つのメカニズム, すなわち, 薬剤排出機構によるものと, 薬剤標的部位の修飾によるものが考えられている¹⁻³⁾。薬剤排出機構による耐性は, 14, 15 員環の MLs に耐性を与える *mefA* 遺伝子が関与し, M 耐性と呼ばれる。他方, 薬剤標的部位の修飾による耐性は, *ermTR* および *ermB* 遺伝

子が関与し, MLs の作用標的である 23S rRNA のメチル化酵素を作り出す。この酵素は MLs のほか, リンコマイシン系抗菌薬 (LCMs) やストレプトグラミン系抗菌薬の streptogramin B の結合も阻害し, 耐性を与えるとされ, MLSB 耐性と呼ばれる¹⁻³⁾。

日本における MLs 耐性の GAS の出現は, 1970 年頃とされ, それ以前の 1963 年頃からテトラサイクリン系抗菌薬 (TCs) 耐性の GAS が報告されている⁴⁾。GAS の TCs 耐性は, 獲得された TCs 耐性遺伝子である *tetM* および *tetO* が関与し, これらは, MLs 耐性遺伝子をもつ特定の T 血清型の同じトランスポゾン上に位置するとされる³⁾。さらに近年度, 全国のサーベイランス調査から GAS のキノロン系抗菌薬 (QLs) である levofloxacin (LVFX) 耐性株が報告されている⁵⁾。そこで, 神奈川県域の近年における市中の GAS の薬剤耐性化を把握する目的で, 2015 年度以降に分離した小児の咽頭炎患者に由来する GAS の薬剤感受性試験と薬剤耐性遺伝子の保有状況について解析を行ったので報告する。

方法

1. 検体

2015 年 4 月から 2022 年 3 月までに, 神奈川県内小児科定点医療機関から送付された GAS 咽頭炎患者の咽頭ぬぐい液から, 当施設で分離した GAS の 635 株を供試した。

2. 血清型別

すべての供試菌は, Lancefield の群別で A 群を確認したのち, T 蛋白抗原の型 (T 血清型) を A 群溶血レンサ球菌 T 型別用免疫血清「生研」(デンカ)により決定した。

3. 薬剤感受性試験

供試菌 635 株のうち, 各年度に選定した計 102 株について, 「ドライプレート栄研」(栄研化学)を用い, 微量液体希釈法にて各種抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定薬剤は, β -ラクタム系抗菌薬として, PCs の 2 剤 (penicillin G (PCG) / ampicillin (ABPC)), セフェム系 3 剤 (cefazolin (CEZ) / cefepime (CFPM) / ceftriaxone (CTR)), カルバペネム系 1 剤 (meropenem (MEPM)) の計 6 剤について, さらに, グリコペプチド系抗菌薬として vancomycin (VCM), MLs として 2 剤 (azithromycin (AZM) / clarithromycin (CAM)), LCMs として clindamycin (CLDM), TCs として minocycline (MINO) および QLs として 2 剤 (LVFX / gatifloxacin (GFLX)), 以上計 13 剤とし, 米国

CLSI M100-S30 に準拠し、感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) の判定を行った。ただし、CEZ は cefotaxime (CTX) の基準に従った。

4. 薬剤耐性遺伝子の検索

すべての供試菌から DNA の抽出を行い、MLs 耐性遺伝子である *mefA*, *ermTR* および *ermB*, 並びに、TCs 耐性遺伝子である *tetM* および *tetO* について、各遺伝子を標的とした PCR を実施した。DNA の抽出は、5% 血液寒天平板培地上の集落を 100 μ l の TE buffer (pH8.0) に懸濁し、ヒートブロックで 95℃ 10 分間加温後、微量高速冷却遠心機で 14000rpm 5 分間遠心し、上清を鋳型とした。PCR に使用したプライマーは、*mefA*, *ermTR* 及び *ermB* については Green ら⁶⁾, *tetM* および *tetO* については Eleonora ら⁷⁾ の報告に基づき作製し、反応試薬は TaKaRa Ex Taq (タカラバイオ) を用いた。反応条件は、95℃ 30 秒の後、95℃ 30 秒、*mefA*, *ermTR*, *ermB* および *tetM* は 52℃ 30 秒、*tetO* は 55℃ 30 秒、72℃ 1 分を 30 サイクル、その後 72℃ 1 分とした。PCR 産

物について 2% アガロースゲルを用いて電気泳動を行い、標的となる遺伝子の有無を確認した。

結果

1. 薬剤感受性試験と耐性遺伝子

薬剤感受性試験の結果、102 株はすべて β -ラクタム系抗菌薬、すなわち PCs, セフェム系およびカルバペネム系の 6 剤に加えて、グリコペプチド系抗菌薬に対して感性を示す一方、MLs, LCMs, TCs および QLS に対して中間 (I) または耐性 (R) を示す株が確認された (表 1)。

薬剤耐性試験で I または R 判定を耐性としたときの、耐性株の T 血清型、MIC (μ g/ml) および検出された薬剤耐性遺伝子を、年度別に示した (表 2, 表 3, 表 4)。

MLs では、102 株中 31 株が耐性であり、耐性率は 30.4% であった。MLs 耐性 31 株のうち、22 株から M 耐性遺伝子の *mefA* が検出され、そのうちの 13 株は、2016 年度に検出された。*mefA* が検出された株の血清型の内訳は、2015 ~ 17 年度は T1 型 15 株

表 1 供試株の年度別薬剤感受性試験結果

分離年度	2015	2016	2017	2018	2019	2020-21	計
検体数	18	18	18	18	18	12	102
薬剤感受性試験 MIC (μ g/ml)							
β-ラクタム系 (BLs)							
ペニシリン系 (PCs)							
PCG (>0.12)	0	0	0	0	0	0	0
ABPC (>0.25)	0	0	0	0	0	0	0
セフェム系 (CEPs)							
※CEZ (第 1 世代) (>0.5)	0	0	0	0	0	0	0
CTR (第 3 世代) (>0.5)	0	0	0	0	0	0	0
CFPM (第 4 世代) (>0.5)	0	0	0	0	0	0	0
カルバペネム系							
MEPM (>0.5)	0	0	0	0	0	0	0
グリコペプチド系 (GPs)							
VCM (>1)	0	0	0	0	0	0	0
マクロライド系 (MLs)							
CAM (I:0.5 R: $\geq$ 1)	R:4	R:13	R:3	R:4	I:1 R:3	R:2	I:1 R:30
AZM (I:1 R: $\geq$ 2)	R:4	R:13	R:3	R:4	R:4	R:2	R:31
リンコマイシン系 (LCMs)							
CLDM (I:1 R: $\geq$ 2)	R:1	0	R:1	R:3	R:1	R:3	R:9
テトラサイクリン系 (TCs)							
MINO (I:4 R: $\geq$ 8)	I:1 R:1	I:1 R:1	I:2	R:2	0	R:1	I:4 R:5
キノロン系 (QLs)							
LVFX (I:4 R: $\geq$ 8)	0	R:1	I:3	0	I:1	R:1	I:4 R:2
GFLX (I:2 R: $\geq$ 4)	0	R:1	0	0	0	R:2	R:3

※ CEZ は CTM、MINO は TC の基準に従った
I: 中間 R: 耐性

および T4 型 3 株であったが、2018 年度以降は T25 型 4 株であった。これら *mefA* が検出された株の CAM の MIC は 0.5 ~ 16 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、9 株から MLSB 耐性遺伝子の *ermTR* または *ermB* が検出され、その血清型の内訳は、T12 型 3 株、T28 型および TB3264 型が各 2 株、並びに T1 型および T9 型が各 1 株で、そのうちの 7 株は 2018 年度以降に検出された。また、これら MLSB 耐性遺伝子検出株は、すべて LCMs の CLDM にも耐性を示し、加えて、CAM の MIC が $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ と、*mefA* が検出された株より高度な耐性を示した (表 2)。

表 2 年度別の MLs 耐性株の T 血清型、MIC ($\mu\text{g/ml}$) および耐性遺伝子

分離年度 n=102	検出数	T血清型	MLs		LCMs	MLS耐性遺伝子
			CAM(I:0.5 R:≥1)	AZM(I:1 R:≥2)	CLDM(I:0.5 R:≥1)	
2015	3	T1	16	≥8		mefA
	1	T12	≥32	≥8	≥1	ermB
2016	11	T1	8or16	≥8		mefA
	2	T4	8	≥8		mefA
2017	1	T1	8	≥8		mefA
	1	T4	8	≥8		mefA
	1	T28	≥32	≥8	≥1	ermB
2018	1	T1	≥32	≥8	≥1	ermTR
	1	T9	≥32	≥8	≥1	ermB
	1	T28	≥32	≥8	≥1	ermB
	1	T25	16	≥8		mefA
2019	1	TB3264	≥32	≥8	≥1	ermTR
	2	T25	8or16	≥8		mefA
	1	T25	0.5	≥8		mefA
2020-21	2	T12	≥32	≥8	≥1	ermB
	1	TB3264	≥32	≥8	≥1	ermB
総数	31 (30.4%)	R I	30 1	31	9	M耐性※ 22(21.6%) MLS耐性※ 9(8.8%)

I: 中間 R: 耐性

※ M 耐性 (*mefA*) MLSB 耐性 (*ermTR*, *ermB*)

TCs では、MINO に耐性であったのは 102 株中 9 株、耐性率は 8.8%であった。これら TCs 耐性株からは、すべて TCs 耐性遺伝子が検出され、そのうち、T4 型 4 株からは *tetM* および *tetO* の両方が検出された。TCs 耐性株のうち、MLs 耐性遺伝子も検出され

表 3 年度別の TCs 耐性株の T 血清型、MIC ($\mu\text{g/ml}$) および耐性遺伝子

分離年度 n=102	検出数	T血清型	MINO (I:4 R: ≥ 8)	TCs耐性 遺伝子	MLs耐性 遺伝子
2015	1	T4	4	<i>tetO</i>	
	1	T12	≥ 8	<i>tetM</i>	<i>ermB</i>
2016	1	T28	≥ 8	<i>tetM</i>	
	1	T4	4	<i>tetM</i>	<i>mefA</i>
2017	1	T4	4	<i>tetM</i>	<i>mefA</i>
2018	2	T4	4	<i>tetM</i>	<i>tetO</i>
		T9*		<i>tetM</i>	<i>ermB</i>
2020	1	T28	≥ 8	<i>tetM</i>	
2021	1	UT	≥ 8	<i>tetM</i>	
総数	9		R 4 I 5		
	(8.8%)				

* 薬剤感受性試験で TCs 感受性であったが TCs 耐性遺伝子を検出
I: 中間 R: 耐性

た血清型の内訳は、T4 型 2 株、T12 型 1 株、さらに、薬剤感受性試験で MINO に耐性ではないが、*tetM* が検出された T9 型 1 株であった (表 3)。

QLs では、LVFX および GFLX のいずれか、または両方に耐性であった株を QLs 耐性株としたとき、QLs 耐性株は 102 株中 7 株あり、耐性率は 6.9%であった。血清型別にみると、QLs 耐性 7 株のうち、T28 型 2 株はいずれも、LVFX および GFLX に R を示し、T12 型 1 株は GFLX には R であったが LVFX に I を示した。その他 4 株は、いずれも LVFX に I であったが GFLX に感性であった。また、4 株から MLs および TCs の耐性遺伝子が検出され、その内訳は、T4 型 1 株が *mefA*, *tetM* および *tetO*, T12 型 1 株が *ermB*, T28 型 2 株が *tetM* であった (表 4)。

表 4 年度別の QLs 耐性株の T 血清型、MIC ($\mu\text{g/ml}$) および耐性遺伝子

分離年度 n=102	検出数	T血清型	LVFX(I:4 R: ≥ 8)	GFLX(I:2 R: ≥ 4)	検出耐性遺伝子
2016	1	T28	≥ 8	≥ 4	<i>tetM</i>
2017	1	T4	4		<i>mefA</i> , <i>tetM</i> , <i>tetO</i>
	1	T6	4		
	1	T11	4		
2019	1	T6	4		
2020	1	T12		≥ 4	<i>ermB</i>
	1	T28	≥ 8	≥ 4	<i>tetM</i>
総数	7 (6.9%)	R I	2 4	3	

I: 中間 R: 耐性

2. MLs, TCs 耐性遺伝子の保有状況と T 血清型

2015 ~ 21 年度に検出された 635 株について、耐性遺伝子の保有状況を年度別に示した (表 5)。対象となる薬剤の、耐性遺伝子を保有するものを耐性株とした場合、MLs 耐性株は 193 株あり、耐性率は 30.4%, このうち M 耐性が 20.5%, MLSB 耐性は 9.9%であった。検出年度度の推移をみると、MLs の耐性率は、2015 ~ 16 年度ではいずれも 40.5 ~ 40.6%であったが、2017 年度は 33.9%, 2018 ~ 19 年度では 20.6 ~ 20.5%で、そのうち、*mefA* を保有する M 耐性の割合は、2015 年度では 32.2%, 2017 年度は 20.2%さらに 2019 年度では 12.6%と、いずれも減少傾向であった。一方、TCs の耐性株は 79 株あり、耐性率は 12.4%で、各年度 7.9% ~ 16.7%で推移していた。

図 1 および図 2 に、前期として 2015 ~ 17 年度 346 株および後期として 2018 年度以降 289 株の、T 血清型並びに MLs および TCs 耐性遺伝子の保有状況を示した。検出された T 血清型は、UT を含めて 13 種類あり、検出が多い順に、前期は、T1 型 101 株 (29.2%), 次いで T3 型 55 株 (15.9%) 続いて T12

表5 供試株の耐性遺伝子の保有状況 (2015～2021年度)

	検出年度						計
	2015	2016	2017	2018	2019	2020-21	
菌株数	121	101	124	126	151	12	635
MLs 耐性 (%)	49(40.5)	41(40.6)	42(33.9)	26(20.6)	31(20.5)	4(33.3)	193(30.4)
M耐性 (%)	39(32.2)	36(35.6)	25(20.2)	11(8.7)	19(12.6)		130(20.5)
<i>mefA</i>	39	36	25	11	19		130
MLS _B 耐性 (%)	10(8.2)	5(4.9)	17(13.7)	15(11.9)	12(7.9)	4(33.3)	63(9.9)
<i>erm</i> TR	4	2	3	7	6	1	23
<i>erm</i> B	6	3	14	8	6	3	40
TCs 耐性 (%)	19(15.7)	8(7.9)	16(12.9)	21(16.7)	13(8.6)	2(16.7)	79(12.4)
<i>tet</i> M + <i>tet</i> O	2	2	2	8	1		15
<i>tet</i> M	7	5	14	8	4	2	40
<i>tet</i> O	10	1		5	8		24

型 46 株 (13.3%)、後期は、T4 型 67 株 (23.2%)、次いで TB3264 型 64 株 (22.1%) 続いて T1 型 43 株 (14.9%) と、前期と後期では、検出される T 血清型の割合が異なる傾向にあった。薬剤耐性遺伝子の保有状況と T 血清型別にみると、*mefA* の保有率は、前期では T1 型が最も高く 69.3% (101 株中 70 株)、次いで T25 型 47.8% (23 株中 11 株) であったが、後期では T25 型 60.7% (28 株中 17 株)、次いで T1 型 11.6% (43 株中 5 株) と、後期の T1 型の *mefA* の保有率は、前期と比べて大きく減少した。また、*ermB* および *tetM* の両方を保有する T12 型は、前期では 26.1% (46 株中 12 株)、後期では 19.5% (41 株中 8 株)、さらに、*ermTR* を保有する TB3264 型は、前期は 12.5% (32 株中 4 株)、後期が 17.2% (64 株中 11 株) と、これらは他の T 血清型と比べて特定の薬剤耐性遺伝子の保有率が高い傾向にあった。加えて、T28 型は、前期は 8 株中 7 株 (87.5%)、後期は 12 株中 8 株 (66.7%) が何らかの耐性遺伝子を保有しており、T4 型は、*mefA*、*ermB*、*tetM* および *tetO* のいずれか、または複数組み合わせで保有している株が、前期では 79.4% (37 株中 29 株) あったが、後期では 64.2% (67 株中 43 株) がいずれの耐性遺伝子も保有していなかった。

考察

薬剤感受性試験の結果、供試 102 株はすべて β -ラクタム系抗菌薬に感性を示した。国内の調査において、 β -ラクタム系抗菌薬に耐性株は認められておらず⁵⁾、JANIS (院内感染対策サーベイランス) の GAS の抗菌薬感受性においても、これまで PCG、ABPC、CTX に対して耐性株の報告はないが、2016 年には

PCG あるいは ABPC に判定不能が報告されており⁸⁾、今後も動向を注視する必要がある。

MLs は、1952 年に精製された erythromycin (EM) に始まり、1984 年以降、抗炎症作用など非抗菌作用を期待した少量長期療法が注目され、わが国でも慢性副鼻腔炎の治療として、MLs の少量長期投与が推奨された⁹⁾。2012 年には小児に処方された経口抗菌薬うち、MLs の割合が 58.2% と、小児呼吸器感染症領域において MLs が高率に処方され、EM に対する耐性率も 40～80% の高い耐性率を示した⁹⁾。このような状況の中、2016 年に薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが策定され、抗微生物薬の適正使用を最重要分野の一つとして抗微生物薬適正使用の手引きが出版され、抗菌薬の適正使用をすることが求められた。海外では既に MLs 耐性株の検出は低く推移しており、地域の薬剤の使用状況により耐性株の検出率が異なることが指摘されている³⁾。

1998 年～2013 年における神奈川県域の GAS の MLs 耐性率は、1998～2000 年では 4.5% であったが、その後増加し、2003～06 年で 40%、2007～10 年で 73.2%、2011～13 年で 65.2% を示し、このうち、検出された T1 型の 89.2% が EM 耐性株であったと報告している¹⁰⁾。本研究では 2015 年以降、MLs 耐性率は減少傾向にあったが、その理由として、2015～17 年度に最も多く検出された T1 型は、高率に *mefA* を保有していたが、2018 年度以降、*mefA* を保有する T1 型が減少したことが一因と考えられた。また、T1 型の EM 耐性率から、その多くが *mefA* を保有していたと推測され、2015 年度より前から *mefA* を保有する T1 型が流行していたと考えられた。さらに、2016 年以降、抗微生物薬適正使用の手

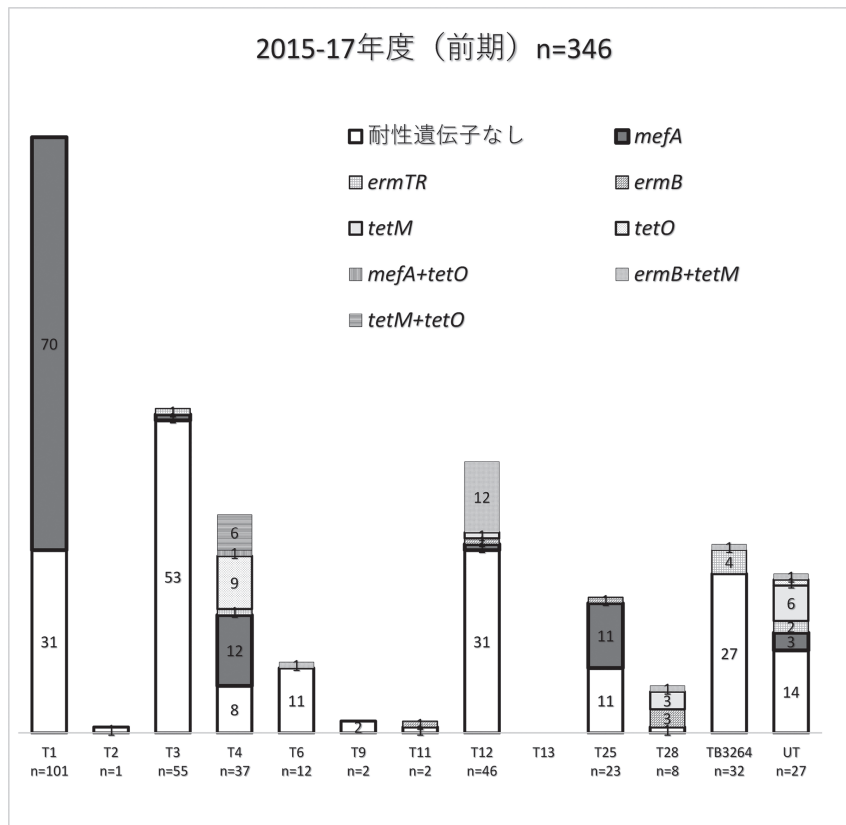


図 1 供試株の T 血清型と MLs, TCs 耐性遺伝子の保有状況（前期）

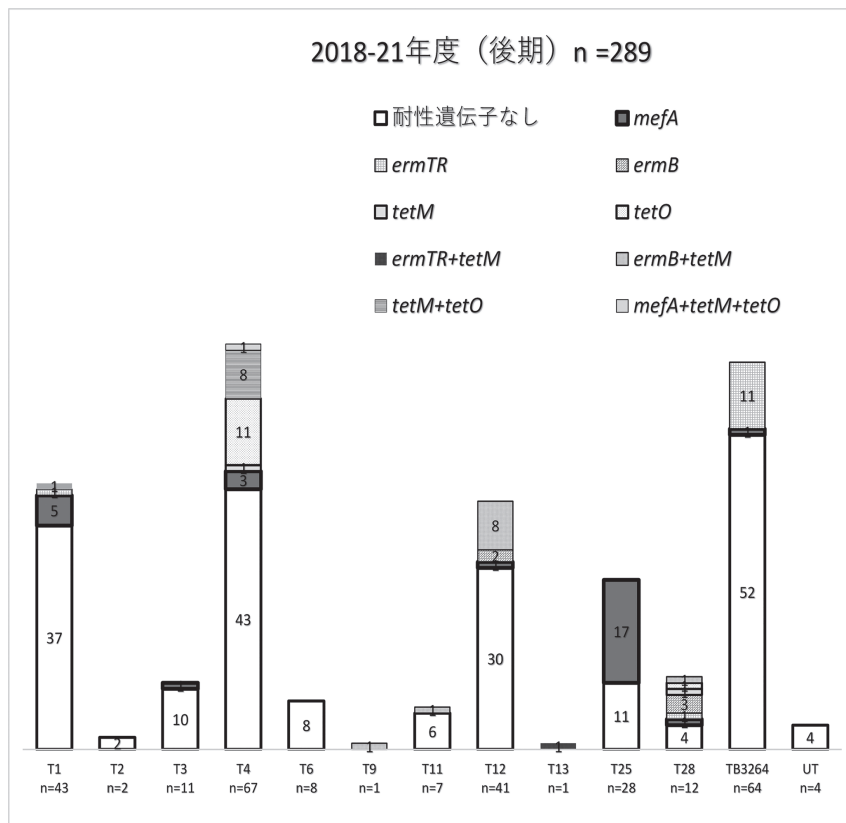


図 2 供試株の T 血清型と MLs, TCs 耐性遺伝子の保有状況（後期）

引きなどにより、県内の抗菌薬の使用が控えられたと仮定すれば、2018年度以降のMLsの耐性率低下に影響した可能性が考えられた。

1979年に全国各地から収集されたGASの薬剤感受性およびT血清型は、薬剤耐性株はTCsが最も多く、T血清型別の耐性状況は、T12型は多剤耐性、T6型は2剤耐性、T4型はTCs単独耐性およびT1型が比較的感受性との報告がある¹¹⁾。現在は、TCsの8歳以下への小児への使用は禁忌であり、小児の呼吸器系の疾患にTCsが使用される機会は減少したと推察されるが、本研究において、TCs耐性株は、毎年度一定の割合で検出されており、*tetM*および*tetO*を保有するGASが、県域でなお、継続して存在していると考えられた。また、本研究におけるGASのT血清型と保有する耐性遺伝子の関係、つまり、T1型およびT25型は*mefA*、T12型は*ermB*および*tetM*、並びにTB3264型は*ermTR*を保有する割合が、他のT血清型よりも高い傾向にあることから、T血清型と保有する耐性遺伝子に何らかの関連があったと考えられた。さらに、T4型、T12型およびT28型は、QLsに中間または耐性を示した上、複数の薬剤耐性遺伝子を保有する株が検出されていることから、これらのT血清型が多剤耐性になりやすい傾向にあると考えられた。MLsおよびTCs耐性遺伝子は、対象となる薬物に暴露されなくなった場合に欠落する可能性があること、細菌間で可動であること、さらに、*ermB*および*tetM*、並びに*mefA*および*tetO*の組み合わせによる遺伝的関連などについては報告されているが^{3, 7)}、T血清型と耐性遺伝子の保有のメカニズムは不明な部分もあり、今後の調査、研究により解明されることが期待される。加えて、今回、QLsの薬剤耐性遺伝子に関しては調査をしていないが、GASにおけるQLsの薬剤耐性機構は解明されており³⁾、今後の研究により詳細な解析が可能となると考えられる。

本研究により、神奈川県域で検出されたGASのT血清型と保有する薬剤耐性遺伝子は、経時的に変化することが明らかになった。2020年以降、新型コロナウイルスの世界的な大流行時には、県域のみならず、全国のGASの分離数が大きく減少した¹²⁾。この流行が終息した後のGASのT血清型や薬剤耐性遺伝子の保有状況は、新型コロナウイルス流行時に使用された薬剤の影響を受けると考えられる。今後、調査を継続し、神奈川県域における流行状況および薬剤耐性化の動向を明らかにすることが重要である。

謝辞

本研究は一部において、神奈川県公衆衛生協会令和3年度調査研究助成金を受けて実施した。

検体採取において、ご協力頂いた医療機関の方々に深謝いたします。

(令和5年9月1日受理)

参考文献

- 1) 荻田純子ら：最近10年度間のA群溶血性連鎖球菌における薬剤感受性、とくにマクロライド耐性の年度次推移について、感染症学雑誌, **79**, 11, 871-876 (2005)
- 2) 生方公子：呼吸器感染症原因微生物の質的变化による薬剤耐性化, 日治療会誌, **54**, 2, 69-94 (2006)
- 3) University of Oklahoma health sciences center: *Streptococcus pyogenes* Basic Biology to Clinical Manifestations, Mechanisms of Antibiotic Resistance, 749-792 (2022)
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報, A群レンサ球菌と耐性菌 (1985)
(<https://idsc.niid.go.jp/iasr/CD-ROM/records/02/01103.htm>) (2023年5月31日アクセス)
- 5) 及川加奈ら：2018年度5月からの1年度間に当院小児科において分離された *Streptococcus pyogenes* のT血清型と抗菌薬感受性 - 過去5回の調査成績との比較 -, 医学検査, **71**, 2, 193-200 (2022)
- 6) Green NM et al :Genetic diversity among type emm28 group A *Streptococcus* strains causing invasive infections and pharyngitis, J Clin Microbiol. **43**, 8, 4083-91 (2015)
- 7) Eleonora Giovanetti et al: Presence of the *tet* (O) gene in Erythromycin- and Tetracycline-resistant strains of *Streptococcus pyogenes* and linkage with either the *mef* (A) or the *erm* (A) gene, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **47**, 9, 2844-2849 (2003)
- 8) JANIS: 公開情報 2016年1月～12月年報 (全集計対象医療機関), 院内感染対策サーベイランス検査部門
(https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf) (2023年5月31日アクセス)
- 9) 西尾洋介ら：見直そう、マクロライドの使い方,

小児感染免疫, 28, 4, 311-318 (2016)

- 10) 大屋日登美：神奈川県域におけるA群溶血レンサ球菌の薬剤感受性(1998-2013), 第73回日本公衆衛生学会総会抄録集, 1201-7, 533 (2014)
- 11) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報, A群溶連菌の薬剤感受性と菌型(1981)
〈<https://idsc.niid.go.jp/iasr/CD-ROM/records/02/01103.htm>〉(2023年度5月31日アクセス)
- 12) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報, A群溶血性レンサ球菌T血清型割合, 2019～2023年
〈<https://kansen-levelmap.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data56j.pdf>〉(2023年度5月31日アクセス)

短報

神奈川県における急性脳炎発生動向 (2014～2022年)

大屋日登美¹, 木村睦未¹, 松永涼夏^{1*}, 伊藤舞¹,
内藤智貴¹, 横山涼子², 畔上栄治², 高井麻実²,
加藤美奈子², 丸山絢³, 廣富匡志³, 荒井智博³,
井村香織⁴, 金沢聡子⁴, 関戸晴子¹, 多屋馨子⁵

Surveillance of Acute encephalitis in Kanagawa prefecture, 2014 -2022

Hitomi OHYA, Mutsumi KIMURA,
Suzuka MATSUNAGA, Mai ITO,
Tomotaka NAITOH, Ryoko YOKOYAMA,
Eiji AZEGAMI, Asami TAKAI, Minako KATO,
Aya MARUYAMA, Masashi HIROTOMI,
Tomohiro ARAI, Kaori IMURA,
Satoko KANAZAWA, Haruko SEKIDO
and Keiko TANAKA-TAYA

はじめに

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（以下、感染症法）に基づく医師の届出「急性脳炎（ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く）」の定義¹⁾によると、「急性脳炎とは、ウイルスなど種々の病原体の感染による脳実質の感染症であり、炎症所見が明らかではないが、同様の症状を呈する脳症もここには含まれる」と記載されている。また、臨床的特徴は、「多くは何らかの先行感染を伴い、高熱に続き、意識障害や痙攣が突然出現し、持続する。髄液細胞数が増加しているものを急性脳炎、正常であるものを急性脳症と診断することが多いが、その臨床症状に差はない。」¹⁾とされる。

1 神奈川県衛生研究所企画情報部
〒253-0087 茅ヶ崎市下町屋1-3-1

1*前神奈川県衛生研究所企画情報部
2横浜市衛生研究所感染症・疫学情報課
3川崎市健康安全研究所感染症情報センター
4相模原市衛生研究所
5神奈川県衛生研究所

感染症法に基づく感染症サーベイランスシステム（National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases：NESID）において、急性脳炎は5類感染症全数把握疾患に位置付けられており、4類感染症全数把握疾患に含まれるウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎およびリフトバレー熱を除く急性脳炎を呈するもので、診断から7日以内に管轄の保健所に届け出ることがすべての医師に義務づけられている。届出対象には、病原体不明の急性脳炎、インフルエンザ脳症のように急性脳炎と同様の症状を呈する急性脳症も多く含まれるため、急性脳症も含めてここでは、急性脳炎とする。¹⁾

急性脳炎の発生動向は、全数届出疾患であることが医療機関等に周知され、届出数が年々増加している。全国の急性脳炎発生動向については、国立感染症研究所で解析・報告を行っているが²⁾、神奈川県（全県）における詳細な発生動向の解析はなされていない。

そこで、神奈川県内の急性脳炎発生動向を把握するために、2014～2022年の9年間にNESIDに届出があった急性脳炎について、診断年別、性別、年齢群別、病原体別、保健所別に発生動向を解析した。また、その間に新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019：COVID-19）の流行があったことから、その流行との関連を調べるため、COVID-19流行前後（2020年前後）の比較を行った。

対象と方法

NESIDに基づいて、2014年第1週～2022年第52週に神奈川県内の医療機関から届出があった急性脳炎383例を対象とした。2014～2021年データは2022年7月28日時点のデータを、2022年データは2023年5月15日時点のデータをそれぞれ用いた。また、全国の届出症例のうち、2014～2021年は感染症発生動向調査事業年報（厚生労働省健康局結核感染症課・国立感染症研究所感染症疫学センター）³⁾から、2022年は感染症発生動向調査週報（Infectious Diseases Weekly Report: IDWR）2022年第1週～第52週⁴⁾からそれぞれ引用した。保健所別の人口は、国勢調査（神奈川県人口統計調査結果「神奈川県の人口と世帯」⁵⁾）の結果を用いて算出した。

結果

1. 診断年別・月別

2014～2022年の9年間に届出された急性脳炎は全国で5,137例、このうち神奈川県からの届出は383

例（7.5％）であった。全国で届出数が多かった年は、2019年959例、2016年763例、2017年702例の順であった。神奈川県では、2016年74例、2019年65例、2017年48例の順で多かった。届出が多かった年は、全国、神奈川県とも冬季（1月、2月）に

届出が多く認められた。2016年は2月にピークが、2019年は1月と11～12月に二峰性のピークが見られた。COVID-19の流行中は、流行前に比べ届出数が減少していた（図1）。

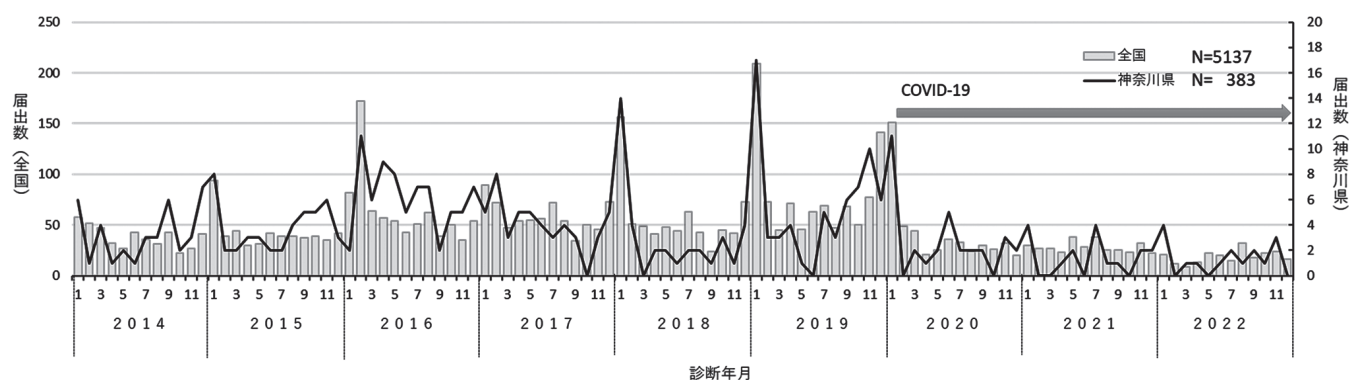


図1 診断月別急性脳炎患者届出数 全国と神奈川県の比較（2014～2022年）

（感染症向調査年報 2014-2021, 週報 2022）

2. 性別・年齢分布

性別では、383例中男性213例（55.6%）、女性170例（44.4%）で男性のほうが多かった。診断年別に性別を比較してみたところ、神奈川県の急性脳炎届出症例は、COVID-19流行前の2014～2019年で2017年、2018年を除き、男性の方が多かった。一方、COVID-19流行後はいずれの年も女性の方が多かった（表1）。

年齢分布は、年齢中央値4歳（0歳～93歳）であった。年齢群別では、10歳未満が266例で最も多く全体の69.5%を占めた。そのうち、1歳が81例（30.5%）で最も多く、次いで0歳が45例（16.9%）、2歳が36例（13.5%）であった（図2）。10歳未満が占める割合が最も多い傾向は、COVID-19流行前後で変わらなかった（図3）。

表1 診断年別、性別届出数（神奈川県、2014～2022年）

診断年	報告数 合計	男性		女性	
		報告数	（ % ）	報告数	（ % ）
2014	39	23	（ 59.0 ）	16	（ 41.0 ）
2015	45	30	（ 66.7 ）	15	（ 33.3 ）
2016	74	49	（ 66.2 ）	25	（ 33.8 ）
2017	48	24	（ 50.0 ）	24	（ 50.0 ）
2018	36	15	（ 41.7 ）	21	（ 58.3 ）
2019	65	42	（ 64.6 ）	23	（ 35.4 ）
2020	32	15	（ 46.9 ）	17	（ 53.1 ）
2021	17	3	（ 17.6 ）	14	（ 82.4 ）
2022	27	12	（ 44.4 ）	15	（ 55.6 ）
合計	383	213	（ 55.6 ）	170	（ 44.4 ）

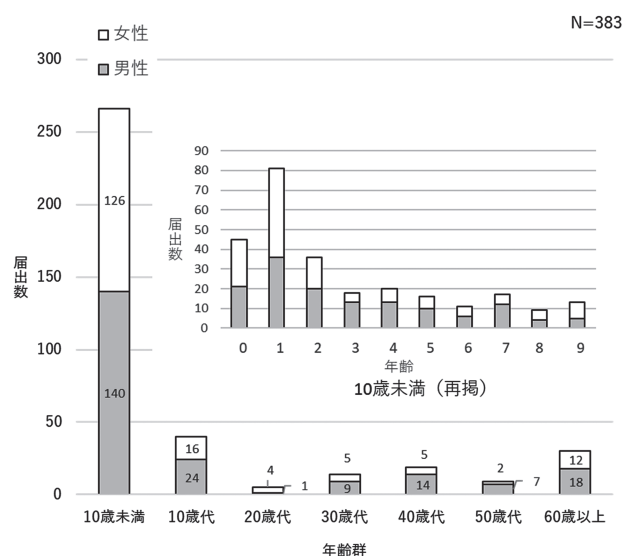


図2 年齢群別・性別届出数（神奈川県、2014～2022年）

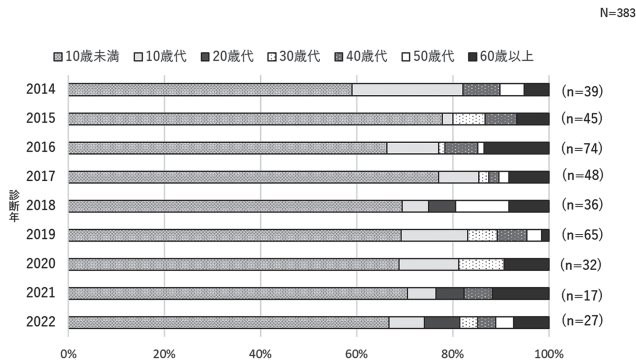


図3 診断年別・年齢群別報告割合
(神奈川県, 2014~2022年)

3. 診断年別・病原体別

診断年毎に検出されている病原体をみると、いずれの年も病原体不明の割合が多く、次いでインフルエンザウイルスが2021年と2022年を除いて多かった(表2)。また、原因病原体がインフルエンザウイルスと届出された症例85例の中ではA型が多く(A型65例, B型15例, 型不明5例), 2016年はA型11例, B型7例でともに多かった(図4)。なお, COVID-19流行中の2021年, 2022年は原因病原体がインフルエンザウイルスと届出された症例はなかった。2022年は新型コロナウイルス(重症急性呼吸器

症候群)コロナウイルス-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2)による急性脳炎が4例届出された。その他, 突発性発疹の原因ウイルスであるヒトヘルペスウイルス6, 7 (human herpesvirus 6, 7: HHV-6, 7), 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV), 水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV), アデノウイルス, ロタウイルス, RSウイルス (respiratory syncytial virus: RSV)などが届出された。細菌の届出は少なかった(3例, 0.8%) (表2)。

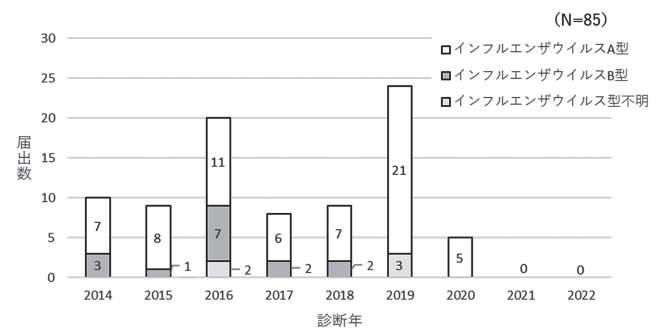


図4 届出されたインフルエンザウイルスの型
(神奈川県, 2014~2022年)

表2 診断年別・検出病原体(神奈川県, 2014~2022年)

検出病原体*	2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
総届出数	39	(100.0)	45	(100.0)	74	(100.0)	48	(100.0)	36	(100.0)	65	(100.0)	32	(100.0)	17	(100.0)	27	(100.0)	383	(100.0)
病原体不明	26	(66.7)	31	(68.9)	45	(60.8)	29	(60.4)	21	(58.3)	31	(47.7)	22	(68.8)	14	(82.4)	14	(51.9)	233	(60.8)
インフルエンザウイルス	10	(25.6)	9	(20.0)	20	(27.0)	8	(16.7)	9	(25.0)	24	(36.9)	5	(15.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	85	(22.2)
HHV-6,7	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(4.2)	2	(5.6)	4	(6.2)	3	(9.4)	0	(0.0)	5	(18.5)	17	(4.4)
HSV	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.2)	0	(0.0)	3	(4.6)	0	(0.0)	1	(5.9)	2	(7.4)	9	(2.3)
VZV	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(2.1)	2	(5.6)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(3.7)	7	(1.8)
アデノウイルス	0	(0.0)	2	(4.4)	1	(1.4)	2	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.7)	6	(1.6)
ロタウイルス	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.3)
RSV	0	(0.0)	2	(4.4)	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.3)
SARS-CoV-2	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(14.8)	4	(1.0)
その他ウイルス	2	(5.1)	1	(2.2)	2	(2.7)	1	(2.1)	1	(2.8)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	9	(2.3)
細菌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)

* HHV-6, 7: human herpesvirus 6, 7 (ヒトヘルペスウイルス6, 7), HSV: herpes simplex virus (単純ヘルペスウイルス), VZV: varicella zoster virus (水痘帯状疱疹ウイルス), RSV: respiratory syncytial virus (RSウイルス)

4. 年齢群別・検出病原体

届出された病原体について年齢群別に比較したところ, いずれの年齢群も病原体不明が最も多かった。病原体が届出された症例のうち, 0歳ではHSVとHHV-6, 7が最も多く, 次いでインフルエンザウイルスとアデノウイルスであったが, それ以外のすべての年齢群でインフルエンザウイルスが最多であった。特に5~9歳群ではインフルエンザウイルスが41%と多かった。1~4歳群では, インフルエンザウイルス

に次いでHHV-6, 7が多く, アデノウイルス, ロタウイルス, RSV, SARS-CoV-2, その他のウイルス, 細菌が検出されていた。20歳以上では, インフルエンザウイルス以外にはHSVとVZVが多かった。VZVは60歳代以上群で17%と多かった。SARS-CoV-2が検出されたのは, 1~4歳群で2例, 5~9歳群で1例, 10歳代群で1例であり, 20歳以上の届出はなかった(図5)。

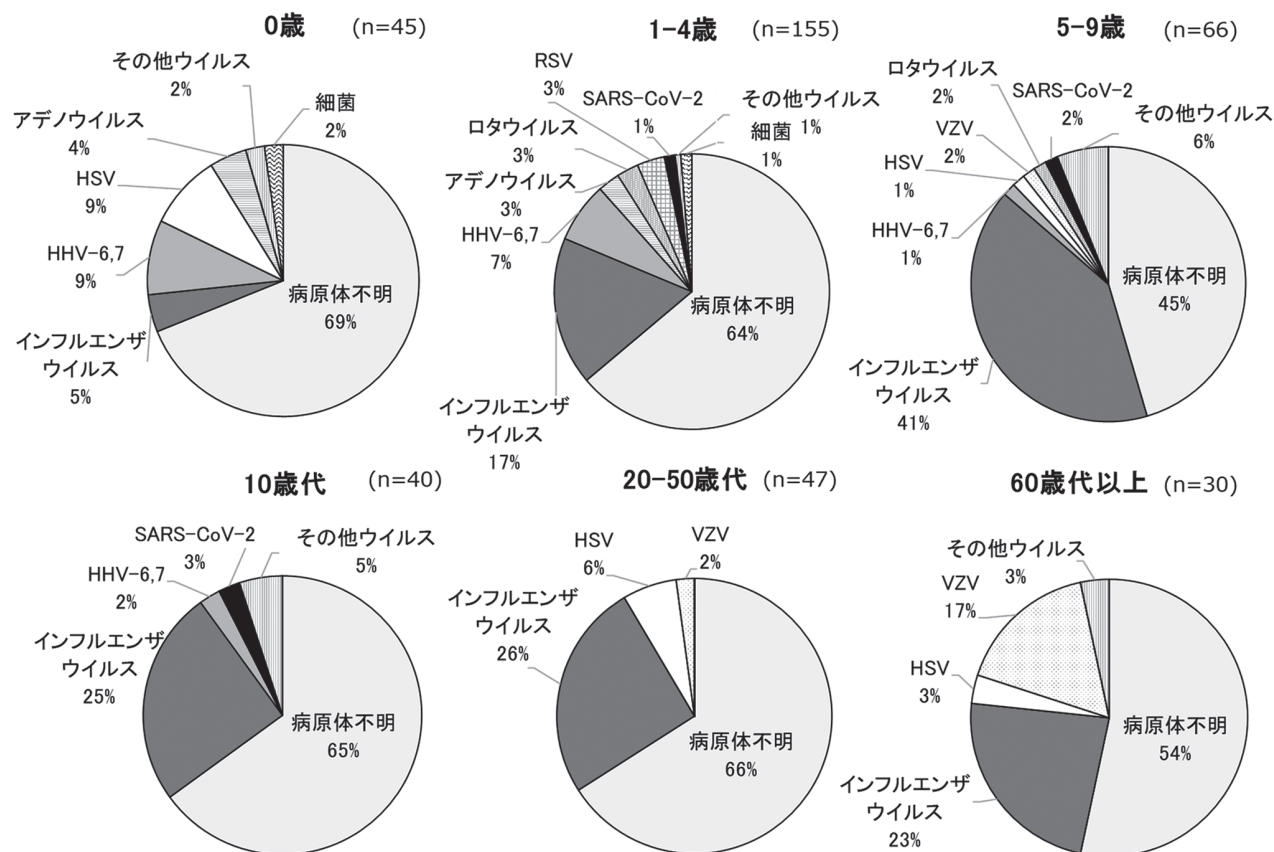


図5 急性脳炎患者届出における年齢群別検出病原体内訳（神奈川県，2014～2022年）

5. 診断年別・保健所別届出数

診断年別に保健所別届出数を人口10万対で比較したところ，県内では，2014～2019年のいずれの年も川崎市からの届出が多かった．特に届出数が多かった2016年，2019年では，県域（除く横浜市，川崎市，相模原市）のうち複数の保健福祉事務所から届出があった．県内で最も届出数が多かった2016年の保健所別届出数（人口10万対）は，川崎市1.96，秦野センター管轄（秦野市，伊勢原市）1.86，小田原保健福祉事務所管轄（小田原市，箱根町，真鶴町，湯河原町）1.68，藤沢市1.65であった．なお，2014～2022年に茅ヶ崎市，足柄上センター管轄，鎌倉保健福祉事務所管轄，三崎センター管轄からの届出はなかった（表3）．

考察

神奈川県における急性脳炎の届出数は全国の約10%弱を占め，季節性は全国とほぼ同様で，1月から2月にピークを認めた．全国で最も届出数の多かった2019年は，全国，神奈川県ともに二峰性のピークを示しており，これは2019/20シーズンのインフルエンザの流行開始が早かった⁶⁾ことが影響しているもの

と考えられた．

国立感染症研究所と厚生労働省健康局結核感染症課が毎月発行している病原微生物検出情報（Infectious Agents Surveillance Report: IASR）によると，NESIDに基づいて2007～2018年の12年間に報告された急性脳炎は5,302例で，このうちインフルエンザ脳症が1,450例（27%）を占め，型別にはA型インフルエンザウイルス検出例が最も多かった．²⁾この傾向は今回の神奈川県の報告でも同様であった．

また，Kasaiらにより実施された2014～2017年の小児の急性脳症1,115例の全国的な疫学調査にて，原因病原体の中では，インフルエンザウイルスが最も多く，次いでHHV-6,7，ロタウイルスの順で，病原体不明は47.1%であった．⁷⁾今回の神奈川県内の報告でも，急性脳炎の原因病原体として届出されたウイルスの中では，インフルエンザウイルス（85例，22.2%）が最も多く，次いでHHV-6,7（17例，4.4%），HSV（9例，2.3%），VZV（7例，1.8%），アデノウイルス（6例，1.6%），ロタウイルス（5例，1.3%），RSV（5例，1.3%）であった．成人を対象とした海外の調査によると，英国では原因病原体としてHSVが多く，次いでVZV，病原体不明が37%を占めた．^{8,9)}

表3 診断年別・保健所別届出数（人口10万対）（神奈川県，2014～2022年）

保健福祉事務所及びセンター・ 保健所名*	診断年								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
横浜市	0.57	0.51	0.70	0.64	0.43	0.61	0.19	0.08	0.05
川崎市	0.97	1.22	1.96	1.27	0.93	1.58	1.18	0.78	0.78
相模原市	0.28	0.14	—	0.14	0.55	0.83	0.28	—	0.69
横須賀市	0.49	0.49	0.25	0.25	0.25	—	—	—	—
藤沢市	—	—	1.65	—	—	0.93	0.23	—	—
茅ヶ崎市	—	—	—	—	—	—	—	—	—
平塚	—	0.31	0.31	0.63	—	0.32	—	—	—
平塚 秦野センター	—	—	1.86	—	—	0.37	—	—	—
鎌倉	—	—	—	—	—	—	—	—	—
鎌倉 三崎センター	—	—	—	—	—	—	—	—	—
小田原	—	0.84	1.68	—	—	1.29	1.73	0.87	1.31
小田原 足柄上センター	—	—	—	—	—	—	—	—	—
厚木	—	0.38	—	—	—	0.38	—	—	—
厚木 大和センター	—	—	0.31	—	—	0.31	—	—	—
県内全域	0.43	0.49	0.81	0.52	0.39	0.71	0.35	0.18	0.29

* 保健福祉事務所及びセンター・保健所（所管市町村）：茅ヶ崎市（茅ヶ崎市・寒川町），平塚（平塚市・大磯町・二宮町），秦野センター（秦野市・伊勢原市），鎌倉（鎌倉市・逗子市・葉山町），三崎センター（三浦市），小田原（小田原市・箱根町・真鶴町・湯河原町），足柄上センター（南足柄市・中井町・大井町・松田町・山北町・開成町），厚木（厚木市・海老名市・座間市・愛川町・清川村），大和センター（大和市・綾瀬市）

フランスでは，原因病原体としてHSVが最も多く，次いでVZV，*Listeria monocytogenes*であり，病原体不明の症例が42%であった。^{10,11)}

神奈川県内急性脳炎届出例の原因病原体は，年齢群によって傾向が異なっていた。インフルエンザウイルスは，すべての年齢群で多く，20歳未満ではHHV-6,7，アデノウイルス，ロタウイルス，RSV，SARS-CoV-2などが検出された。20歳以上ではHSVとVZVが検出され，特に高齢者ではVZVの割合が高かった。20歳以上の年齢群においては，インフルエンザを除き，HSV，VZVが多いという英国，フランスの報告⁸⁻¹¹⁾と同様の傾向であった。

また，病原体不明割合を見ると，神奈川県では国内外の調査⁷⁻¹¹⁾よりも高かった。このことは，対象全て病原体検索を行った臨床疫学調査の結果とNESIDの届出の仕組みとの違いによるものと考えられた。急性脳炎は診断後7日以内の届出が義務付けられていることから，それ以降に原因病原体が判明することも多く，原因病原体は不明として届出される症例が多い。²⁾ 8日以降に原因病原体が判明した場合は，保健所に追加届出を実施していただくことで，病原体不明の割合が減少することが期待される。

原因病原体を明らかにすることは，適切な治療に繋がることに加えて，ワクチンのある病原体ではその接種の啓発に繋がるほか，ワクチン未開発の病原体につ

いてはその開発の契機となることから，公衆衛生対策上，重要なファクターと考えられる。

神奈川県と全国の発生動向は同様の傾向がみられていることから，神奈川県内の急性脳炎の発生動向を調査することは全国の傾向を推察することにも繋がる。病原体不明を減少させるためには，適切な時期に適切な部位から臨床検体を採取し，すぐに検査実施機関に冷蔵状態で搬送するか，あるいは速やかに-70℃以下で凍結保管し，凍結融解を繰り返さないように注意して，検査実施機関に搬送することが重要である。¹²⁾ 臨床検体は，急性期の5点セット（血液，髄液，呼吸器由来検体，便，尿）と，急性期と回復期のペア血清を採取することが重要で，医療従事者（医師，看護師，臨床検査技師等）の理解と連携が不可欠である。あらかじめ検体採取用セットを準備しておくことで，病原体検出率を上げることが報告されている。¹³⁾

なお，診断年別・保健所別の届出数（人口10万対）については，2014～2019年で人口の多い川崎市，横浜市からの届出が多く，神奈川県全域で届出数が多い年は，県域でも多かった。急性脳炎・脳症は重症疾患のため，住所地以外の自治体にある医療機関を受診することもある。地域による届出数の違いは，二次，三次医療機関が存在する保健所管内からの届出が多くなる可能性があることを考慮する必要があると思われる。

まとめ

急性脳炎の神奈川県内発生動向を把握するため、神奈川県において2014～2022年の9年間にNESIDへ届出された急性脳炎について診断年別、性別、年齢群別、病原体別、保健所別の解析を行った。全国で届出が多かった年には、神奈川県でも届出が多く、季節性に同様の発生動向が認められた。年齢群別では、10歳未満の届出が多く、性別ではCOVID-19流行前は男性、流行後は女性のほうが多かった。原因病原体は、病原体不明が6割と最も多かったが、病原体別ではインフルエンザウイルス、HHV-6,7、HSV、VZV、アデノウイルス、ロタウイルス、RSV、SARS-CoV-2が続き、細菌が検出された症例は少なかった。また、COVID-19流行後は急性脳炎の届出数が減少し、病原体別では2021年、2022年ともにインフルエンザウイルス検出例の届出がなかった。2022年にはSARS-CoV-2による急性脳炎の届出が4例あった。SARS-CoV-2による急性脳炎の届出は20歳未満のみで、20歳以上からの届出はなかった。保健所別では、人口10万対での比較をしたところ、県内にて届出の最も多かった2016年は川崎市に次いで秦野センター管轄、小田原保健福祉事務所管轄からの届出が多く、県域での拡がりが見られた。

地方感染症情報センターの役割としては、NESIDに基づいて届出された感染症情報を解析すること、そして県民へわかりやすく情報を還元することである。また、今後の治療や予防・原因究明に役立てるため病原体検査に協力していただけるよう、急性脳炎の発生届の報告があった際には、早期に管轄保健所・保健福祉事務所と地方衛生研究所、医療機関の連携をとることが重要である。保健所・保健福祉事務所から医療機関に発症早期の臨床検体を採取し、適切な温度条件で地方衛生研究所へ検体を搬送することを情報提供していただくことができれば、地方衛生研究所では病原体検索のための検査の実施が可能になり、原因病原体の解明に繋がる。

今回のように、急性脳炎の発生動向をまとめて報告することにより、全数届出疾患であることが医療機関等に周知され、原因病原体の検索の重要性と、適切な検体採取方法を情報提供することで、今後の急性脳炎サーベイランスの充実に繋がることを期待する。

謝辞

本研究は令和4年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「急性弛緩性麻痺等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を

含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究（研究代表者：多屋馨子）」の一環として実施した。

神奈川県感染症発生動向調査事業にご協力いただきました各医療機関、神奈川県健康医療局医療危機対策本部室、各保健所・保健福祉事務所等の方々に深謝いたします。

（令和5年9月1日受理）

文献

- 1) 厚生労働省：急性脳炎（ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く）感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について
〈<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-03.html>〉（2023/6/10 アクセス）
- 2) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報月報、**40**, 93-110（2019）
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課・国立感染症研究所感染症疫学センター：感染症発生動向調査事業年報
〈<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2270-idwr/nenpou/11637-idwr-nenpo2021.html>〉（2023/5/12 アクセス）
- 4) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査週報IDWR
〈<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr-dl/2022.html>〉（2023/5/12 アクセス）
- 5) 神奈川県：神奈川県の人口と世帯
〈<http://www.pref.kanagawa.jp/docs/x6z/tc30/jinko/jimkotosetai.html>〉（2023/6/7 アクセス）
- 6) 厚生労働省、国立感染症研究所：感染症週報2019年第52週
〈<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2019/idwr2019-52.pdf>〉（2023/6/11 アクセス）
- 7) Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi J, *et al.*: Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017, *Brain Dev.*, **42**, 508-514（2020）

- 8) Granerod J, Ambrose H, Davies N, Clewley J, Walsh A, Morganet D, *et al.*: Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicenter, population-based prospective study, *Lancet Infectious Diseases*, **10**, 835-844 (2010)
- 9) Granerod J, Cousens S, Davies N W.S., Crowcroft N S. and Thomas S L.: New estimates of incidence of encephalitis in England, *Emerging Infectious Diseases*, **19**, 1455-1462 (2013)
- 10) Mailles A and Stahl Jean-Paul, on behalf of the Steering Committee and the Investigators Group, Infectious encephalitis in France in 2007: A national prospective study, *Clinical Infectious Diseases*, **49**, 1838-1847 (2009)
- 11) Mailles A, Argemi X, Birond C, Fillatre P, De Broucker T, Buzele B, *et al.*: Changing profile of encephalitis: Results of a 4-year study in France, *Infectious Diseases Now*, **52**, 1-6 (2022)
- 12) 多屋馨子：急性弛緩性麻痺（AFP）と急性弛緩性脊髄炎（AFM）オーバービュー，*脳と発達*, **52**, 254-258 (2020)
- 13) 八代将登：AFP 症例の病原体診断には「周到的な準備」と「現場の連携」が不可欠である—非流行期に診断された EV-D68 関連 AFM 症例の検討から—, *IASR*, **41**, 29-30 (2020)
〈<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2499-related-articles/related-articles-480/9430-480r08.html>〉 (2023/6/11 アクセス)

短報

果実加工品中のパツリン分析法の検討
及び汚染実態調査

福光徹¹, 井本真理子², 熊坂謙一¹

Survey of patulin contamination in
processed fruit products using a
high-sensitive analytical method

Toru FUKUMITSU, Mariko IMOTO
and Kenichi KUMASAKA

緒言

パツリンは *Penicillium* 属, *Aspergillus* 属等の真菌が産生する毒素であり, りんご果汁を汚染するカビ毒として国際的に規制の対象となっている. 国内では, 清涼飲料水の成分規格として, りんごの搾汁及び搾汁された果汁のみを原料とする清涼飲料水 (以下, りんご搾汁等) に対し, パツリンの含有量が 0.050 ppm を超えるものであってはならないとされている.

国内におけるパツリンの汚染実態調査については, ぶどうやブルーベリー加工品から検出されたとの報告¹⁾もあるが, りんご以外の果実加工品を対象とした報告は少ない. また, パツリンの通知試験法²⁾は清涼飲料水を対象としており, 他の加工品にも対応可能な分析法の報告も少ない. そこで, 様々な果実加工品に対応可能な簡便かつ高感度なパツリン分析法を検討したうえで, パツリンについて規格基準が定められていない果実加工品, すなわち, りんご搾汁等を除く果実加工品を対象にパツリンの汚染実態調査を行ったので報告する.

方法

1. 試薬

パツリン標準溶液は, 富士フイルム和光純薬 (株) 製のパツリン (マイコトキシン試験用) をアセトニトリルに溶かし, 調製した. 内部標準溶液は, 林純薬工業 (株) 製の安定同位体標識パツリン (パツリン

-¹³C₃) 酢酸エチル溶液をアセトニトリルで希釈し, 調製した. アセトニトリルは富士フイルム和光純薬 (株) 製の残留農薬・PCB 試験用 (濃縮 300) 又は LC/MS 用, 酢酸アンモニウムは Merck 社製の LC/MS 用を用いた. 多機能カラムは Romer 社製の MultiSep 228 AflaPat, ろ過用フィルターは Merck 社製のマイレクス-LG (孔径 0.20µm, 直径 13 mm, 親水性, PTFE) を用いた. 水は Merck 社製 Milli-Q Integral 5 で精製した超純水を使用した.

2. 装置及び測定条件

ホモジナイザーは日本精機 (株) 製バイオミキサー BM-2, 振とう機はタイテック (株) 製 SR-2s, 遠心分離機は (株) 久保田製作所製 6200 を用いた. LC-MS/MS 装置及び測定条件は表 1 及び表 2 に示した.

表 1 装置及び測定条件

LC	
装置	ACQUITY UPLC I-Class PLUS (Waters社)
カラム	ACQUITY UPLC BEH C18 (Waters社) 2.1 mmI.D.×100 mm, 粒子径1.7 µm
ガードカラム	ACQUITY UPLC BEH C18 VanGuard Pre-column (Waters社) 2.1 mmI.D.×5 mm, 粒子径1.7 µm
カラム温度	40℃
移動相	2 mM酢酸アンモニウム水溶液 - アセトニトリル (95 : 5) 混液
流量	0.35 mL/min
注入量	5 µL
MS/MS	
装置	Xevo TQ-XS (Waters社)
キャピラリー電圧	1 kV
イオン源温度	150℃
脱溶媒ガス温度	500℃
コーンガス流量	150 L/hr
脱溶媒ガス流量	1,000 L/hr
イオン化法	エレクトロスプレーイオン化, ネガティブモード (ESI-)
分析モード	選択反応モニタリング (SRM)

表 2 保持時間及び MS/MS 条件

分析対象	保持 時間 (分)	Precursor ion (<i>m/z</i>)	Product ion (<i>m/z</i>)	
			定量	確認
パツリン	2.1	153.1	109.1	81.1
パツリン- ¹³ C ₃	2.1	156.1	111.1	82.1

1 神奈川県衛生研究所 理化学部
〒 253-0087 茅ヶ崎市下町屋 1-3-1
2 神奈川県健康医療局生活衛生部生活衛生課

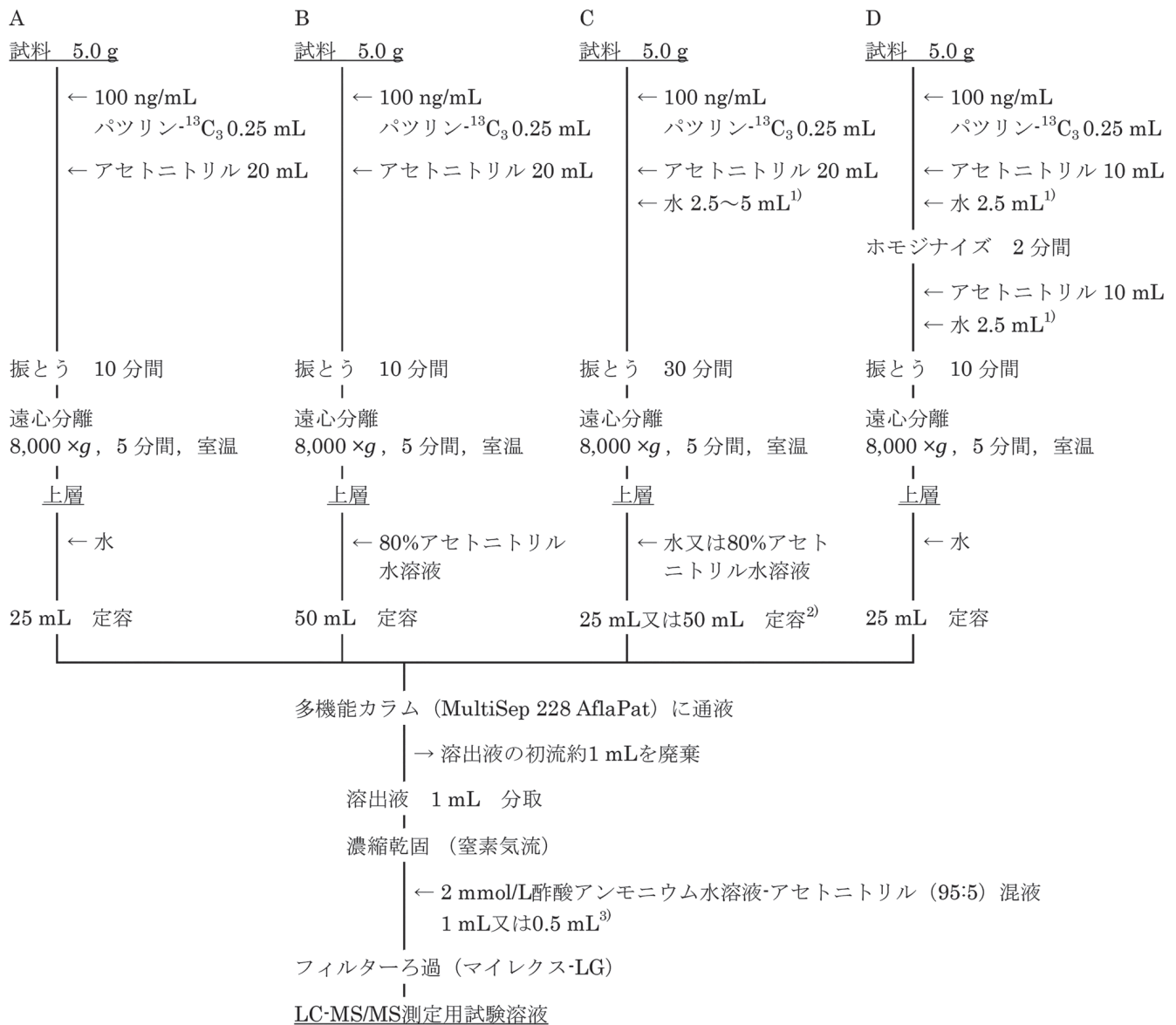


図1 試験溶液の調製方法

A: 清涼飲料水

B: 食酢

C: ペースト等 (果肉を含有する清涼飲料水の一部を含む)

D: ジャム等

1) アセトニトリルのみでは抽出溶媒中での試料の分散が不十分な場合に水を添加

2) 上層が 25 mL 未満の場合は水で 25 mL に定容, 25 mL を超える場合は 80%アセトニトリル水溶液で 50 mL に定容

3) 多機能カラム精製前に 25 mL に定容した場合は 1 mL, 50 mL に定容した場合は 0.5 mL を添加

3. 試験溶液の調製

試料の形態及び性質を考慮し, 図1のA~Dに示す4種類の試験溶液調製方法を用いた.

4. 定量

各標準溶液を 2 mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル (95:5) 混液で希釈し, パツリン-¹³C₃ を各 1 ng/mL 含む 8 濃度の検量線用パツリン標準溶液 (0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10 及び 20

ng/mL) を調製し, 内部標準法によりパツリンを定量した.

5. 妥当性評価及び添加回収試験

りんごジュースを対象試料とし, 食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン³⁾に従い本分析法の妥当性評価を実施した. 試料への添加濃度は基準値に相当する 50 ng/g とし, 2 併行, 5 日間の添加回収試験により併行精度 (RSD, 目標値:

15% 以下)、室内精度 (RSD, 目標値: 20% 以下) 及び真度 (回収率, 目標値: 70 ~ 120%) を評価した。また、添加濃度に相当する標準溶液 10 ng/mL と比較し、選択性 (目標値: 試料の妨害ピーク面積が標準溶液のピーク面積の 1/10 以下) を評価した。りんごジュース以外の試料については、本分析法の定量限界値に相当する 1 ng/g を添加濃度とし、回収率のみを確認した。なお、各試料に添加したパツリン- $^{13}\text{C}_3$ の回収率は、検量線用パツリン標準溶液におけるパツリン- $^{13}\text{C}_3$ のピーク面積値との比較により算出し、目標値を 40% 以上³⁾とした。

6. 汚染実態調査試料

神奈川県内に流通する果実加工品 (清涼飲料水を含む) 47 検体を対象とした。りんご搾汁等を除くりんご加工品に加え、国内外で検出事例のある果実の加工品^{1,4)}を中心に調査対象を選定した。液体及びペースト状の検体については均一化後、ジャム及び果肉の塊を含む検体についてはフードプロセッサーで細切均一化後、分析に用いた。

結果及び考察

1. 分析法の検討

1.1 測定方法の検討

通知試験法²⁾では定性及び定量に HPLC (UV 検出器) を用いるが、選択性及び感度の向上のため、本検討では LC-MS/MS により測定することとした。LC-MS/MS 測定においては、試料由来成分によりイオン化効率が影響を受ける可能性があることから、パツリン- $^{13}\text{C}_3$ を用いた内部標準法により定量することとした。

1.2 抽出溶媒の検討

通知試験法²⁾は試料に対し酢酸エチルで液液抽出を行うが、ジャムのような糖分の多い固体試料の場合、酢酸エチル中に十分に分散させることは難しいと想定された。そこで、水と混和性のあるアセトニトリルを抽出液として検討した。アセトニトリルに抽出液量として 20% 以上となるように水を加えてホモジナイズすると、ジャムを良好に分散させることができたことから、ジャム以外の試料も含め、抽出にアセトニトリルを用いることとした。

1.3 多機能カラムによる精製方法の検討

多機能カラムを用いることで、アセトニトリル抽出液を簡便に精製可能と報告されている⁵⁾。そこで、本検討においても多機能カラムを採用することとした。このカラムは総アフラトキシンの通知試験法⁶⁾でも用いられており、カラムに試料抽出液を通液すると、夾

雑物はカラムに保持されることで遅れて溶出し、目的物質はカラムに保持されず常に一定の濃度で溶出することから、初期の溶出液の精製度が高い⁶⁾。

カラムの使用条件の検討のため、通液時のアセトニトリル濃度がパツリン- $^{13}\text{C}_3$ の回収率に与える影響を確認した。メーカー推奨の通液時の組成がアセトニトリル及び清涼飲料水 (75:25) の混液であることから、アセトニトリル-水混液におけるアセトニトリル濃度を 75% 以上として検討を行った。その結果、アセトニトリル濃度 75 ~ 85% の場合、90 ~ 95% 程度と良好な回収率が得られたが、アセトニトリル 100% の場合、回収率は 1% 未満であった。以上のことから、通液時のアセトニトリル-水混液におけるアセトニトリル濃度を約 80% に調整することとした。

なお、初期の溶出液の精製度が高いことを考慮し、溶出液の初流 1 mL を採り、窒素乾固後、2 mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル (95:5) 混液に溶かしたところ、溶解液が白濁することがあった。初流に多機能カラム由来成分が溶出した可能性を考え、初流約 1 mL を廃棄し、続く 1 mL を採り、先と同様に操作したところ、白濁は認められなかった。以上のことから、初流約 1 mL を廃棄することとした。

1.4 試料の種類に応じた試験溶液調製方法の検討

試料が清涼飲料水の場合、アセトニトリルを添加し、振とうにより抽出する方法を検討した。果汁濃度が高い場合、試料とアセトニトリルが完全には混和せず 2 層に分離したため、遠心分離後に上層を採り、水で定容することとした。アセトニトリル添加から上層を採るまでの操作は、繰り返し実施した方がパツリンの回収率は高くなると考えられるが、本分析法ではパツリン- $^{13}\text{C}_3$ により定量値を補正するため、簡便性を考慮して本操作は 1 回限りとした。(図 1 の方法 A)

試料が食酢の場合、図 1 の方法 A に従い実施したところ、パツリン- $^{13}\text{C}_3$ の回収率が 40% 未満となることがあった。多機能カラム通液時の食酢の濃度が影響している可能性を考え、遠心分離後の上層を 80% アセトニトリル水溶液で 50 mL に定容し、通液時の試料濃度を 1/2 とした。その結果、回収率の改善が認められた。(図 1 の方法 B)

試料がペースト状の場合、図 1 の方法 A に従い実施したところ、試料によってはアセトニトリル中の分散が不十分であった。果肉を含む一部の清涼飲料水も同様であった。これら試料については抽出時にアセトニトリルだけでなく水も添加することで、分散性が向上した。しかし、水を添加することにより遠心分離後の上清が 25 mL を超える試料もあった。その場合は、

表3 パツリン添加回収試験結果

試料	試験溶液の調製方法 ^{*1}	回収率 ^{*2} (%)	
		パツリン	パツリン- ¹³ C ₃
洋なしジュース	A	102.6	52.5
ぶどうジュース	A	105.0	70.5
ぶどうジャム	D	108.3	59.3
ブルーベリーペースト	C	97.6	67.4
りんごコンポート	C	103.2	60.7
りんご酢	B	108.6	74.3

*1 図1 参照

*2 試料への添加濃度 パツリン：1 ng/g, パツリン-¹³C₃：5 ng/g
 定量 パツリン：内部標準法
 パツリン-¹³C₃：標準溶液のピーク面積値と比較

表4 果実加工品のパツリン汚染実態調査結果

果実	分類	検体数		検出量 ^{*2} (ppm)
		調査数	検出数 ^{*1}	
ぶどう	清涼飲料水	7	(2)	
	食酢	3		
	ジャム	2		
りんご	食酢	3		
	ソース類	3		
	ジャム	1		
	コンポート	1		
ブルーベリー	ペースト	3		
	清涼飲料水	2	(1)	
	ジャム	1		
ぶどう	清涼飲料水	3	(1)	
	ジャム	2	(1)	
ざくろ	清涼飲料水	5	2 (1)	0.001
洋なし	清涼飲料水	3		
もも	清涼飲料水	3		
パイナップル	清涼飲料水	3		
クランベリー	清涼飲料水	2		

定量限界値：0.001 ppm

*1 定量限界値未満は()内に示した

*2 定量限界値以上検出例のみ示した

図1の方法Bと同様に、80%アセトニトリル水溶液で50 mLに定容した。(図1の方法C)

ジャム等、振とうだけでは十分な抽出が困難な試料の場合は、ホモジナイズにより抽出した。ジャムについては「1.2 抽出溶媒の検討」で示した試料の分散性を考慮し、抽出液量として水が20%となるようにアセトニトリル及び水を添加した。(図1の方法D)

2. 妥当性評価及び添加回収試験

りんごジュースを用いた妥当性評価の結果は、真度102.8% (パツリン-¹³C₃回収率71.4%)、併行精度0.61%、室内精度1.7%であり、選択性を含めてガイドライン³⁾の目標値を満たした。このことから、本分析法は通知試験法²⁾と同等の性能を有すると考えられ

た。りんごジュース以外の添加回収試験の結果は表3に示した。定量限界値に相当する添加濃度(1 ng/g)において、表3に示す6試料すべてが回収率の目標値を満たした。また、本濃度においてS/N比は10以上を満たし、検量線は $r^2 \geq 0.999$ を満たす良好な直線性を示した。以上のことから、本分析法は本調査に適用可能と判断した。

なお、本調査対象の47検体について、パツリン-¹³C₃の回収率は51.9%～86.5%であり、すべて目標値を満たしたことから、本分析法の採用は妥当であったと考えた。

3. 汚染実態調査

汚染実態調査結果を表4に示した。定量限界値以上のパツリンが検出されたのは47検体のうち、ざくろジュース2検体のみであった。りんご搾汁等以外についてパツリン汚染が確認されたが、検出量は2検体ともに0.001 ppmであり、りんご搾汁等における基準値の1/50とごく微量であった。本調査結果を考慮すると、通常の摂取であれば健康に影響を与える懸念はないと考えられるが、汚染された果実の長期保存や果実の損傷部位の利用など、取扱いによってはカビ毒の汚染を拡大させる可能性も否定できない。今後も引き続き、汚染実態を調査、把握していく必要があると考えられる。

謝辞

本調査は令和4年度神奈川県健康医療局生活衛生部生活衛生課先行調査事業にて実施した。

本調査の企画調整、試料の選定等にご尽力くださいました神奈川県健康医療局生活衛生部生活衛生課の田中陽子氏、餅田智行氏、沢登涼子氏、石原美登里氏及び川口拓郎氏並びに神奈川県食肉衛生検査所の岡垣夏美氏に深謝いたします。また、試料の分析等にご協力くださいました神奈川県衛生研究所の萩尾真人氏及び北出杏子氏に深謝いたします。

(令和5年9月1日受理)

文献

- 1) 田端節子：東京都におけるカビ毒に関する調査研究，東京都健康安全研究センター研究年報，65，13-24 (2014)
- 2) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知：清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について，食安発1222第4号，平成26年12月22日
- 3) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知：食品中

に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの一部改正について，食安発 1224 第 1 号，平成 22 年 12 月 24 日

- 4) Nan, M., Xue, H., and Bi, Y.: Contamination, detection and control of mycotoxins in fruits and vegetables, *Toxins*, **14**, 309 (2022)
- 5) 広島市衛生研究所生活科学部：りんごジュース中のパツリン分析法の検討, 広島市衛生研究所年報, **27**, 56-57 (2008)
- 6) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知：総アフラトキシンの試験法について，食安発 0816 第 1 号，平成 23 年 8 月 16 日

表 2 測定対象物質及びモニターイオン

測定対象物質	略称	炭素数	モニターイオン (定量)	モニターイオン (定性)	内部標準物質*	内部標準物質の モニターイオン
Perfluorobutanesulfonic acid	PFBS	C4	299 > 80	299 > 99	$^{13}\text{C}_3$ -PFBS	302 > 99
Perfluoropentanesulfonic acid	PFPeS	C5	349 > 80	349 > 99		
Perfluorohexanesulfonic acid	PFHxS	C6	399 > 80	399 > 99	$^{13}\text{C}_3$ -PFHxS	402 > 99
Perfluoroheptanesulfonic acid	PFHpS	C7	449 > 80	449 > 99		
Perfluorooctanesulfonic acid	PFOS	C8	499 > 80	499 > 99	$^{13}\text{C}_8$ -PFOS	507 > 99
Perfluorononanesulfonic acid	PFNS	C9	549 > 80	549 > 99		
Perfluorodecanesulfonic acid	PFDS	C10	599 > 80	599 > 99		
Perfluorododecanesulfonic acid	PFDoS	C12	699 > 80	699 > 99		
Perfluoropentanoic acid	PFPeA	C5	263 > 219	—	$^{13}\text{C}_5$ -PFPeA	268 > 223
Perfluorohexanoic acid	PFHxA	C6	313 > 269	313 > 119	$^{13}\text{C}_5$ -PFHxA	318 > 273
Perfluoroheptanoic acid	PFHpA	C7	363 > 319	363 > 119	$^{13}\text{C}_4$ -PFHpA	367 > 322
Perfluorooctanoic acid	PFOA	C8	413 > 369	413 > 169	$^{13}\text{C}_8$ -PFOA	421 > 376
Perfluorononanoic acid	PFNA	C9	463 > 419	463 > 219	$^{13}\text{C}_9$ -PFNA	472 > 427
Perfluorodecanoic acid	PFDA	C10	513 > 469	513 > 269	$^{13}\text{C}_6$ -PFDA	519 > 474
Perfluoroundecanoic acid	PFUnDA	C11	563 > 519	563 > 319	$^{13}\text{C}_7$ -PFUnDA	570 > 525
Perfluorododecanoic acid	PFDoDA	C12	613 > 569	613 > 369	$^{13}\text{C}_2$ -PFDoA	615 > 570
Perfluorotridecanoic acid	PFTTrDA	C13	663 > 619	663 > 419		
Perfluorotetradecanoic acid	PFTTeDA	C14	713 > 669	713 > 469	$^{13}\text{C}_2$ -PFTTeDA	715 > 670
Perfluorohexadecanoic acid	PFHxDA	C16	813 > 769	813 > 569		
Perfluorooctadecanoic acid	PFODA	C18	913 > 869	913 > 669		

*: 各 PFAS の定量に用いた内部標準物質

2. 測定対象物質及び内部標準物質

測定対象物質はペルフルオロスルホン酸類 8 物質及びペルフルオロカルボン酸類 12 物質とした。内部標準物質は安定同位体 ^{13}C で標識された PFAS 12 物質を用いた。対象とした PFAS と内部標準物質を表2に示した。

3. 標準溶液、試薬、器材

PFAS 混合標準溶液は、Wellington Laboratories 製の標準溶液 PFAC-MXC 及び内部標準溶液 MPFAC-C-ES を用いた。標準溶液は適宜メタノールで希釈して使用した。

メタノール及び超純水は富士フイルム和光純薬製 PFOS・PFOA 用試薬を用いた。アセトニトリルは富士フイルム和光純薬製又は関東化学製 LC/MS 用試薬を、アセトンは富士フイルム和光純薬製残留農薬・PCB 試験用（濃縮 5000）試薬を用いた。25% アンモニア水及び酢酸ナトリウムは富士フイルム和光純薬製特級試薬を使用した。

固相カラムは Oasis WAX Plus Short Cartridge (充填剤量 225 mg, 粒子径 60 μm , Waters 製) を用いた。LC/MS/MS 測定用バイアル及びキャップはポリプロピレン製のものを使用した。抽出に使用するガラス器具は可能な限りアセトンで予め洗浄したものを使用した。

表 3 LC/MS/MS 分析条件

LC装置	ACQUITY UPLC H-class (Waters製)
分析カラム	ACQUITY UPLC BEH C18 column (2.1×100mm, 1.7 μm , Waters製)
リテンションギャップ カラム	ACQUITY UPLC BEH C18 column (3.0×50mm, 1.7 μm , Waters製)
カラム温度	40°C
注入量	2 μL
移動相	A: アセトニトリル B: 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液
グラジエント条件	B 99% (0-0.5 min) -70% (0.5-5 min) - 35% (8-8.5 min) -5% (9.5-12min) - 99% (12-16 min) (直線グラジエント)
流量	0.35 mL/min
MS装置	Xevo TQ-S micro (Waters製)
イオン化法	ESI(-)
イオン源温度	120°C
脱溶媒温度	550°C
キャピラリー電圧	0.5kV
測定モード	MRMモード

4. 分析法及び妥当性評価

分析法は水質管理目標設定項目の検査法⁵⁾に準じて、固相抽出-LC/MS/MS法を用いた。固相カラムは 0.1% アンモニア・メタノール溶液 4 mL, メタノール 4 mL, 超純水 4 mL の順に通液してコンディショニングした。試料 500 mL に 0.1 mg/L 内部標準溶液 MPFAC-C-ES 50 μL を加え混和した後、流速 5

mL/min で通水（吸引）した。通水後、固相カラムは窒素ガスで 15 分間通気乾燥した後、通水方向とは逆方向に 0.1% アンモニア・メタノール溶液 5 mL で抽出物を溶出させた。溶出液を遠心エバポレーターを用いて 0.5 mL 以下になるまで濃縮した後、メタノールを加えて 0.5 mL としたものを試験溶液とし、LC/MS/MS 測定を行った。定量法は内部標準法を用いた。測定対象物質、モニタリーオン及び測定対象物質と定量に用いた内部標準物質の組合せは表2に、LC/MS/MS の分析条件は表3に示した。

妥当性評価は水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン⁶⁾に準じて行った。超純水に混合標準溶液を 1 ng/L となるように添加した試料及び水道水に混合標準溶液を 10 ng/L となるように添加した試料をそれぞれ5併行で分析し、真度 (%) 及び併行精度 (RSD%) を評価した。なお、水道水は神奈川県衛生研究所実験室にて採取したものを使用した。

結果および考察

1. 分析法の妥当性評価

ブランク試料として用いた水道水を測定したところ、複数の PFAS が低濃度 (1 ~ 2 ng/L) で検出された。そのため、水道水への添加濃度は含有成分の影響を受けない濃度として 10 ng/L と設定した。評価は添加試料の定量値から添加前の試料の定量値を差し引いたものを用いて実施した。超純水への添加濃度は定量下限値の 1 ng/L とした。妥当性評価結果は表4に示した。超純水添加試料では真度 70.4 ~ 115.9%, 併行精度 (RSD%) 1.1 ~ 8.8%, 水道水添加試料では真度 74.5 ~ 116.3%, 併行精度 (RSD%) 0.9 ~ 10.6% となり、すべての物質が水道水質検査方法の妥当性評価ガイドラインの目標値を満たし、良好な結果が得られた。

2. PFAS 存在実態調査

各採水地点の検出結果を表5に示した。

河川水では 20 物質中 8 物質 (PFBS, PFHxS, PFOS, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA) が、水道水では 7 物質 (PFHxS, PFOS, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA) が検出された。検出された PFAS は、ペルフルオロスルホン酸類は炭素数 8 以下、ペルフルオロカルボン酸類は炭素数 9 以下の物質であり、炭素鎖長の長い PFAS は検出されなかった。現在、長鎖の PFAS の代替品として炭素数 6 以下の短鎖の PFAS が製造・使用されている^{4,7)}。また、長鎖の PFAS は疎水性が高く、河川水よりも底質中に多く存在することが報告されている⁷⁾。

PFAS の近年の使用状況や物理的性状から、相模川の河川水中からは短鎖の PFAS が多く検出されたものと推察された。

表 4 妥当性評価結果

測定対象物質	超純水添加		水道水添加	
	真度 (%)	併行精度 (RSD%)	真度 (%)	併行精度 (RSD%)
PFBS (C4)	100.1	1.1	99.8	1.4
PFPeS (C5)	97.2	2.6	101.5	0.9
PFHxS (C6)	102.2	4.0	102.3	2.1
PFHpS (C7)	99.8	2.5	100.4	1.8
PFOS (C8)	101.9	4.9	99.2	3.5
PFNS (C9)	88.9	4.7	85.2	4.0
PFDS (C10)	71.9	5.0	75.6	4.9
PFDoS (C12)	70.4	2.6	74.5	4.8
PFPeA (C5)	101.7	2.3	101.4	1.6
PFHxA (C6)	108.1	3.5	99.0	1.9
PFHpA (C7)	105.6	2.3	100.4	2.5
PFOA (C8)	106.9	2.4	101.5	2.7
PFNA (C9)	113.3	4.2	102.2	4.6
PFDA (C10)	100.3	2.7	105.1	5.2
PFUnDA (C11)	105.5	2.7	105.3	8.2
PFDoDA (C12)	104.3	3.4	103.9	10.0
PFTTrDA (C13)	101.3	7.3	101.9	7.9
PFTeDA (C14)	110.0	3.3	105.1	8.9
PFHxDA (C16)	115.9	7.3	112.4	10.6
PFODA (C18)	114.8	8.8	116.3	7.6

添加濃度は超純水添加は 1 ng/L、水道水添加は 10 ng/L とし、5 併行で実施した

河川水から検出された PFAS の合計値の濃度範囲は 1.5 ~ 28 ng/L であった。PFAS の合計値を地点別で比較すると、地点 No.9 (相模川本川, 8 物質検出, 28 ng/L), No.16 (永池川, 7 物質検出, 26 ng/L), No.8 (鳩川, 8 物質検出, 22 ng/L) が比較的検出濃度が高かった。一方、本川や支川の比較的上流の地点 No.1 (小鮎川, 1 物質検出, 1.5 ng/L), No.2 (小鮎川, 1 物質検出, 2.6 ng/L), No.3 (道志川, 1 物質検出, 1.7 ng/L), No.4 (相模川本川, 2 物質検出, 3.0 ng/L) 及び No.5 (中津川, 1 物質検出, 2.2 ng/L) では検出濃度も低く、検出された物質数も少なかった。住宅や工場等が多い下流域の地点は上流域の地点に比べ検出濃度が比較的高い傾向であることが示された。

水道法では PFOS 及び PFOA は水質管理目標設定項目として位置付けられ、暫定目標値が 2 物質の合計値として 50 ng/L 以下と設定されている。また、PFHxS は目標値が未設定ではあるものの要検討項目に位置付けられている。これらの 3 物質について、PFOS は河川 17 地点中 12 地点で検出され、検

表 5 各採水地点における PFAS 検出濃度 (検出された物質のみ)

(単位 : ng/L)

地点 No.	PFBS (C4)	PFHxS (C6)	PFOS (C8)	PFPeA (C5)	PFHxA (C6)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFOS及び PFOAの 合計値	PFAS 合計値**
1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.5	ND	1.5
2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.6	ND	2.6
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.7	ND	1.7
4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.3	1.6	1.3	3.0
5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.2	ND	2.2
6	ND	ND	1.6	ND	ND	1.0	1.5	2.0	3.1	6.1
7	ND	1.0	1.2	ND	ND	ND	ND	1.4	1.2	3.7
8	1.1	3.7	5.5	2.2	3.1	2.0	3.0	2.5	8.5	22
9	1.1	4.1	4.8	2.4	3.2	2.1	3.5	8.1	8.3	28
10	ND	3.4	2.1	ND	1.8	1.0	1.7	1.8	3.7	12
11	ND	1.2	1.3	ND	ND	ND	1.7	1.6	2.9	5.8
12	ND	2.1	2.8	1.2	1.3	1.3	2.0	1.7	4.8	12
13	ND	ND	2.7	2.1	2.1	1.7	2.7	2.5	5.4	14
14	1.0	1.4	2.3	1.6	1.8	1.5	2.5	2.5	4.8	14
15	ND	1.0	2.6	1.9	2.1	1.7	2.7	2.9	5.3	15
16	ND	3.3	7.5	2.9	3.1	2.0	3.4	3.5	11	26
17	ND	2.7	4.0	1.7	2.1	1.4	2.4	2.2	6.4	17
18*	ND	1.0	1.9	1.6	1.6	1.1	1.7	1.3	3.6	10

ND : 定量下限値 (1ng/L) 未満

* : 地点 18 は水道水試料

** : 各 PFAS の検出濃度の合計

出濃度は 1.2 ~ 7.5 ng/L の範囲であった。PFOA は 12 地点で検出され、検出濃度が 1.3 ~ 3.5 ng/L で、PFHxS は 10 地点で検出され、検出濃度は 1.0 ~ 4.1 ng/L であった。PFOS 及び PFOA の検出濃度の合計値は 1.2 ~ 11 ng/L であり、いずれの地点においても、暫定目標値 50 ng/L を超過しなかった。水道水 (No.18) における検出濃度についても、PFOS 1.9 ng/L、PFOA 1.7 ng/L、PFHxS 1.0 ng/L であり、PFOS 及び PFOA の合計値 3.6ng/L についても目標値の 1/10 未満の結果であった。

当所では国内外で PFOS の規制が開始される以前の 2008 年 7 月にも相模川水系河川 17 地点において PFOS 及び PFOA の実態調査¹⁾を実施している。この調査から 13 年が経過し、今回の調査では相模川の PFOS 及び PFOA の濃度は減少している実態が示された。前回の調査における検出濃度は PFOS 5.1 ~ 28 ng/L、PFOA 5.0 ~ 17 ng/L (定量下限値 5 ng/L) であった。比較的下流域の地点で PFOS 及び PFOA が検出されており、地点別の傾向は今回調査の PFAS

の合計値の結果と類似していた。前回調査で比較的检测濃度が高かった地点は、No.8 (さくら橋、PFOS 28 ng/L、PFOA 17 ng/L、2 物質の合計 45 ng/L)、No.16 (平泉橋、PFOS 27 ng/L、PFOA 13 ng/L、2 物質の合計 40 ng/L) であった。今回調査におけるこの 2 地点の検出濃度は、No.8 は PFOS 5.5 ng/L、PFOA 3.0 ng/L、2 物質の合計 8.5 ng/L で、No.16 は PFOS 7.5 ng/L、PFOA 3.4 ng/L、2 物質の合計 11 ng/L であり、検出濃度は前回に比べ低い結果であった。国内外での規制が開始して 10 年以上経過し、当該物質を含有している製品はかなり減少していると考えられる。河川周辺の住宅や施設等から排出される量が減少したことにより、検出濃度が減少したものと推察された。一方で、PFAS は難分解性物質で、環境中での残留性は非常に高いことが知られている^{1-4,7)}。今回の結果では、PFOS 及び PFOA は前回の調査に比べて検出濃度は減少したものの、低濃度では検出されていた。今後も相模川における PFAS のモニタリングは長期的に実施し、水中濃度レベルの推移を把握す

ることは非常に重要と考えられた。

現在、水環境中の PFAS の規制については、国内外で水質基準の整備が進行している。個別の PFAS の規制に加え、複数の PFAS の合計値を「総 PFAS」として規制することも検討されている。今後追加される規制に対応するため、今回の測定対象物質以外の PFAS についても、分析条件を整備することは喫緊の課題である。飲料水の安全性確保のため、水源河川や水道水の PFAS については、測定対象物質を増やして継続して監視していくことが必要と考える。

(令和 5 年 9 月 1 日受理)

文献

- 1) 上村仁, 仲野富美: 相模川水系河川水中の有機フッ素化合物 (PFOS, PFOA) の分析, 神奈川衛研報告, **39**, 14-17 (2009)
- 2) Kobayashi, N., Takagi, S., Kinoshita, T., Sakata, O., Nakano, F., Watanabe, N. et al., : Development and validation of an analytical method for simultaneous determination of perfluoroalkyl acids in drinking water by liquid chromatography/tandem mass spectrometry, JWET, **20** (6), 219-237 (2022)
- 3) 食品安全委員会: ファクトシート「パーフルオロ化合物」
<https://www.fsc.go.jp/factsheets/index.data/f03_perfluoro_compounds.pdf> (2023/5/10 アクセス)
- 4) 高木総吉, 吉田仁: 水道水中におけるペルフルオロ及びポリフルオロアルキル化合物の分析法検討, 水道協会雑誌, **90** (6), 2-15 (2021)
- 5) 水質管理目標設定項目の検査方法, 平成 15 年 10 月 10 日, 検水発第 1010001 号 (最終改正: 令和 5 年 3 月 24 日, 薬生水発 0324 第 1 号)
- 6) 水道水質検査方法の妥当性評価ガイドライン, 平成 24 年 9 月 6 日, 健水発 0906 第 1 ~ 4 号 (最終改正: 平成 29 年 10 月 18 日薬生水発 1018 第 1 ~ 4 号)
- 7) 川上博之, 福島綾子, 三木崇, 古川昌範: 有機フッ素化合物の実態解明に関する調査研究 (第 4 報), 福井県衛生環境研究センター年報, **12**, 60-63 (2013)

資料

神奈川県衛生研究所における新型コロナウイルスの検査対応について － 2020 年 1 月～ 2023 年 3 月－

鈴木理恵子, 佐野貴子, 近藤真規子, 日紫喜隆行*,
高橋淳子, 渡邊寿美, 豊倉いつみ,
渡邊大地, 稲田貴嗣, 中島直樹,
政岡智佳, 古川一郎, 櫻木淳一

A summary of SARS-Cov-2 testing at Kanagawa Prefectural Institute of Public Health (January, 2020 - March, 2023)

Rieko SUZUKI, Takako SANO,
Makiko KONDO, Takayuki HISHIKI*,
Junko TAKAHASHI, Sumi WATANABE,
Itsumi TOYOKURA, Daichi WATANABE,
Takatsugu INADA, Naoki NAKAJIMA,
Tomoka MASAOKA, Ichiro FURUKAWA
and Junichi SAKURAGI

新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）は、2019 年 12 月に中国武漢市で初めて患者が確認され、短期間のうちに世界中でパンデミックを引き起こした。

神奈川県衛生研究所（以下、当所）をはじめとする全国の地方衛生研究所（以下、地衛研）では、COVID-19 発生当初から検査対応にあたっていた。検査の主軸を担っていた地衛研では、市中での感染者数増加に伴い連日最大限の PCR 検査を実施していた。しかし PCR 検査の必要数には足りておらず、厚生労働省からは PCR 検査処理数の増加が常に求められていた。2020 年 5 月頃より新型コロナウイルス（以下、SARS-CoV-2）遺伝子検査の試薬や機器の承認・販売が始まり、地衛研以外でも検査が可能となり、SARS-

CoV-2 検査の多くは医療機関や民間検査センターが担うようになった。また、抗原検査キットの販売が開始され、SARS-CoV-2 検査は様々な検査手法で実施が可能となり、当所における SARS-CoV-2 検査対応は収束するかのようになっていった。しかし 2020 年 12 月以降、英国においてスパイクタンパク質の N501Y 変異と 69, 70 番目のアミノ酸欠損 (del 69-70) を持ち、感染力が強いとされたアルファ株 (B.1.1.7 系統株) が報告された。さらに南アフリカでは、感染力も強く免疫逃避能を有する株とされたベータ株 (B.1.351 系統株)、ブラジル帰国者からガンマ株 (P.1 系統株) など、感染性や伝播性の増加や抗原性の変化がみられる「懸念すべき変異株 (Variant of Concern: VOC)」(以下、VOC) が相次いで報告されるようになった。このことにより 2021 年の SARS-CoV-2 検査は、SARS-CoV-2 の有無のみならず、変異株遺伝子検索も重要な検査業務となっていった。2021 年 5 月以降は、デルタ株 (B.1.617 系統株) も加わり、変異株の状況を把握するため 2021 年 2 月から 12 月にかけてリアルタイム PCR による変異株調査が実施された。検索対象とした主なウイルス変異遺伝子は N501Y (アルファ株・ベータ株), E484K (ベータ株), L452R (デルタ株) 等で、流行状況に応じて検索対象遺伝子の追加や変更を行った。しかし、様々な変異株が出現するため一部の変異遺伝子の検索だけでは、変異株の動向を把握しにくい状況となっていた。COVID-19 発生以降、ほとんどの地衛研は、感染研に抽出 RNA を送付し、全ゲノム解析を委託して変異株の動向の把握に寄与してきたが、2021 年 3 月より、当所でも搬入された陽性例の 10%程度について、全ゲノム解析を実施することとし、神奈川県内における SARS-CoV-2 変異株の調査を始めた。さらに 2021 年 12 月には、スパイクタンパク質に 30 か所以上のアミノ酸変異を有するオミクロン株 (B.1.1.529 系統株) が出現したことで、全ゲノム解析数を徐々に増加させ、2022 年 4 月からは変異株遺伝子検索に代わって、全ゲノム解析が可能な検体の全例について解析を実施する体制に変更した。また、神奈川県では、市中の流行株及び変異株の動向を調査する目的で、2022 年 2 月から、県内 4 か所の医療機関を重症例定点医療機関として定め、重症例発生時に随時検体が搬入される「重症例モニタリング調査」を開始した。さらに、2022 年 7 月からは、県内 13 か所の定点医療機関より各定点月 2 回、SARS-CoV-2 陽性検体が搬入される「定点モニタリング調査」を実施した。

変異株の動向は世界中が注視し、SARS-CoV-2

神奈川県衛生研究所 微生物部

〒 253-0087 茅ヶ崎市下町屋 1-3-1

*現 国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター

〒 162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

の全ゲノム解析は世界中で行われている。当所での解析情報は、感染研のCOG-JPシステム及びGlobal Initiative on Sharing Avian Influenza Data(GISAID)の両サイトに登録を行い、国内及び国際的にゲノム解析情報と変異動向の共有化を図っている。

2023年3月末現在では、SARS-CoV-2の全ゲノム解析により変異株の動向を調査することが、微生物部における主たる業務となっている。

本感染症の発生以降、わが国では感染症法上の2類感染症に相当する感染症として取り扱われ、医療、行政、個人と各々で様々な対応が行われてきたが、2023年5月8日以降は、5類感染症として移行することが決定した。

本稿では、新型コロナウイルス発生当初から2023年3月までの3年3か月に及ぶ当所の微生物部における新型コロナウイルス検査対応状況、依頼検査数、全ゲノム解析状況をまとめた。

【2020年1月から3月(2019年度)】

2020年1月6日付、厚生労働省健康局結核感染症課より事務連絡「中華人民共和国湖北省武漢市における非定型肺炎の集団発生にかかる注意喚起について」が発出された。1月15日には、国立感染症研究所(以下、感染研)において我が国初の感染者が確認され、神奈川県在住者であることが報道された。1月18日には、感染研のコンベンショナルPCR法(以下、RT-PCR)による検査法がWeb公開され、1月24日には地衛研向けの2019-nCoV検査マニュアルが配布、同時にRT-PCR用のプライマーが感染研より配布された。続いて1月28日には、RT-PCRおよびリアルタイムPCR法の陽性コントロール、1月30日にはリアルタイムPCR試薬が配布された。当所では、試薬入手直後より各PCR反応系の確認を行い、RT-PCRによる検査は1月29日から、リアルタイムPCR法による検査は1月31日から検査が可能となり、検体搬入に備え受け入れ体制を整備した。1月31日には、1月15日に感染が確認された1例目の接触者の検体が搬入されたが、本件についてはRT-PCRを用い、検体搬入当日に検査結果の報告を行った。2月3日にはダイヤモンドプリンセス号(以下、DP号)が横浜に寄港し、船内には多くの新型コロナウイルス感染者が乗船しているであろうと報道されていた。厚生労働省及び検疫所より検査協力の要請があり、翌4日よりDP号の乗船者・乗務員等の検体が搬入され、リアルタイムPCR法により検査を実施し、速やかに結果の報告を行った。このDP号内の乗船者・乗務員

資料

クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号に関する支援活動に従事した皆さまへ

クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号における支援活動については、3月1日、すべての乗客・乗員の下船が完了し、オペレーションに大きな一区切りができました。2月3日のクルーズ船の横浜港入港後、支援活動に当たっていただいた関係者の皆さまに対して、心より御礼を申し上げます。

クルーズ船の内外では、連日、検疫、感染防止策の徹底、発症者の診察、健康確認、PCR検査の検体採取、医療機関等への搬送、医薬品等の物資の提供、Wi-Fi等生活環境の整備、下船した方の宿泊施設での受入れに至るまで、クルーズ船の船長やクルーの方々を含め、多くの機関、団体、企業、専門家等の参画の下、業務が展開されたと聞いています。現場では、さまざまな困難があったと思います。それぞれの関係者の皆さまが、状況に応じて適切な対応を考え抜き、協力を重ねながら一つひとつの問題を解決することで、ここまでの状況に至ることができました。

皆さまには、感染のリスクがある中、強い精神的なストレスに晒されながら、使命をもって支援活動にあたってくださいました。ご家族、ご友人、職場の同僚を始め、周りの方々にも大きなご心配をおかけしたと思います。新型コロナウイルス感染症の国内での感染拡大を食い止めたい、そして船内で不自由な生活を過ごされた乗客・乗員の方々に健康に日常生活へ戻ってほしいという皆さまの強い気持ちと、献身的な努力なくして、このクルーズ船での検疫は実行し得ませんでした。重ねて、心から感謝を申し上げます。本当にありがとうございました。

すべての乗客・乗員の下船が完了したことで、クルーズ船における新型コロナウイルス感染症対策は大きな一区切りを迎えました。しかし感染症との戦いはまだ終わっていません。皆さまは、クルーズ船を離れ、既に元の持ち場に帰っていただいていると思いますが、それぞれの立場で新型コロナウイルス感染症対策及び感染拡大防止に引き続きご支援、ご協力いただけますようお願い申し上げます。末筆ながら、今後の皆さまのさらなるご活躍を深くお祈り申し上げます。

令和2年3月18日

厚生労働大臣

加藤勝信

等に関する検査対応は、2月15日まで続いた。DP号から下船した患者及び乗務員は、県内の複数の医療機関に入院隔離されたことから、退院に向けての陰性確認検査の対応にも追われた。並行してDP号乗船者検体からのウイルス分離培養や全ゲノム解析により武漢株(Clade 19A)であること決定し、報告¹⁾を行った。

DP号への一連の対応について、3月18日付厚生労働大臣より各関係機関にお礼状(資料)が届けられ、過去に例を見ない感染症に関わっていることや、収束する気配が全く見えない状況を再認識した。

2月から3月にかけては、第1波(2020年2月から5月頃)の始まりの時期であり、欧州を含めた海外からの帰国者や市中においても感染者が増加し、疑い例や陽性者の陰性確認検査、陽性者の接触者調査に伴うクラスター調査など、保健福祉事務所職員、衛生研究所職員とともに検体の搬送や検査に追われる日が続いた。第1波の主流株は、武漢株ではなく欧州型と呼ばれるB.1.1系統株(Clade 20A)であった。

図1には、2020年1月から2023年3月までの検査依頼ごとに集計した検体搬入状況を示した。初期の段階では、ウイルス感染の有無についての遺伝子検査が多かった。その後、変異株検査、全ゲノム検査、モニタリング検査等に内容が変化した。

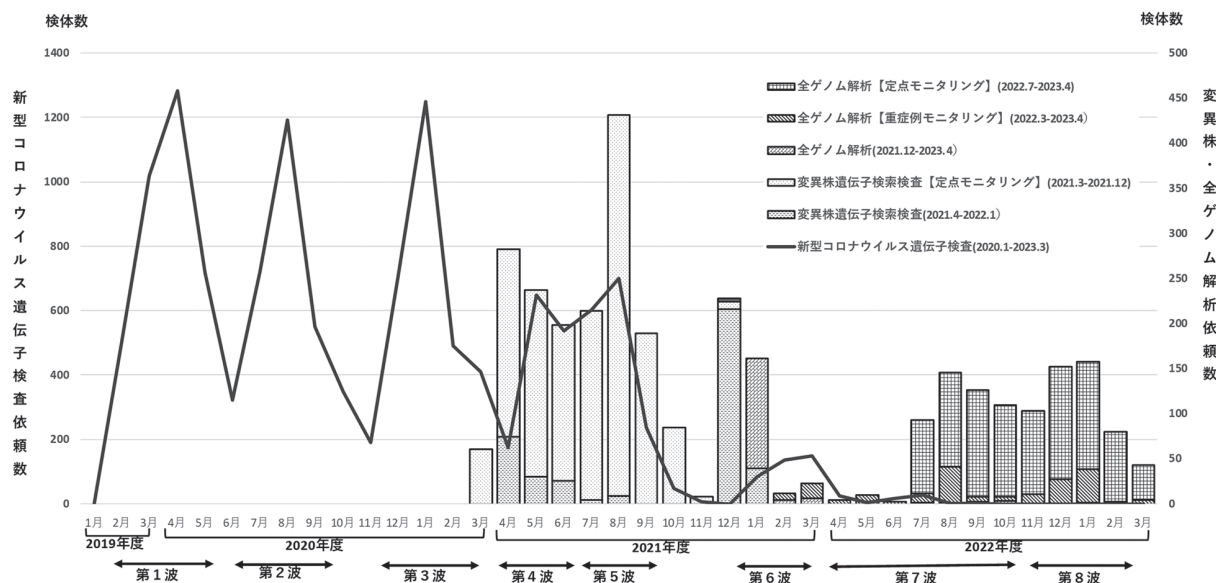


図 1 神奈川県衛生研究所における新型コロナウイルス感染にかかる依頼ごとの検査数 - 2020.1 ~ 2023.3 -

【2020 年 4 月から 2021 年 3 月 (2020 年度)】

発生初期から 4 月までの SARS-CoV-2 の遺伝子検査は、鼻咽頭ぬぐい液等の検体から核酸を抽出した後、リアルタイム PCR 法により SARS-CoV-2 の遺伝子検出を行っていた。この際に使用する器材、試薬のほとんどは海外製品を使用しており、SARS-CoV-2 の世界的な流行により、様々な海外製の物品が入手困難となることが想定された。当所における器材、試薬等の備蓄は、食中毒、麻疹、風疹等の流行に備え行なっていたため、この時点での不足はなかったが、今後も長期にわたり器材、試薬の供給状態が安定しないことを見据え、5 月より国内の試薬メーカーより販売された RNA 抽出不要リアルタイム試薬への切り替えを行った。この試薬の切り替えにより、検査手順の簡素化、検査所要時間の短縮が計られ、保健福祉事務所等への結果報告に要する時間が大幅に短縮された。

6 月には、第 2 波 (2020 年 6 月から 10 月頃) による流行が始まった。接待を伴う飲食店などの繁華街を中心とした感染拡大、医療機関や福祉施設などのクラスターによる検査数が増加した。11 月には、第 3 波 (2020 年 12 月から 2021 年 2 月頃) の流行があり、第 1 波、第 2 波と比べ感染者数は増加し、重症化リスクの高い高齢者への感染が目立った。流行の主流は、第 1 波の B.1.1 系統株から B.1.1.284 系統、B.1.1.214 系統 (Clade 20B) に主流株に置き換わった。2020 年 12 月、英国で報告されたアルファ株 (B.1.1.7 系統株 Clade 20I) の出現を受け、12 月搬入検体よりアルファ株に特有な N501Y 変異遺伝子の検索を開始

し、2021 年 2 月に県内で初のアルファ株が確認された。その後、アルファ株は短期間に感染拡大し、第 4 波 (2021 年 3 月から 6 月頃) の主流株となった。

【2021 年 4 月から 2022 年 3 月 (2021 年度)】

この時期、アルファ株 (N501Y 変異等)、ベータ株 (E484K 及び N501Y 変異等)、ガンマ株 (E484K 変異等) など変異株が相次いで報告されたことを受け、2021 年 3 月より、変異株モニタリング調査が開始された。本調査は、県内 18 か所の定点医療機関より月 2 回、SARS-CoV-2 検査陽性例の残検体が搬入され、リアルタイム PCR 法により変異遺伝子の検出を行い、アルファ株を中心とした変異株のモニタリングを行っていた。併せてスパイクタンパク質 (RBD) の受容体領域接合部位を含むアミノ酸領域 334-700 番の塩基配列の解析をサンガーシーケンス法で行い、2021 年 5 月には、ベータ株 (B.1.351 系統株) による感染例をいち早く探知することができ、速やかに行行政機関へ情報還元した。このことにより、患者居住地周辺で発生した COVID-19 患者への変異株監視を強化することができた。また、次世代シーケンサーによる全ゲノム解析は、4 月から搬入された陽性例の 10%を目安とし実施することとなり、2021 年度より、当所に求められる新型コロナウイルス検査は、SARS-CoV-2 のウイルスの有無の検索から、変異株遺伝子の動向をモニタリングすることに大きく変化した。その後、L452R 変異を特徴とするデルタ株 (AY.29 系統株) (Clade 21J) による第 5 波 (2021 年 7 月から 9 月頃) が発生した。10 月 25 日付厚生労働省より、

デルタ株に置き変わりが進み感染者数が減少していることから変異株 PCR 検査は必須ではないと、事務連絡が出されたことから、本県の変異株モニタリング調査は、12 月初旬に中断された。

11 月 26 日、WHO はオミクロン株 (B.1.1.529 系統株) を VOC に位置づけた。オミクロン株は、これまでの株より伝染性は強いが、病原性、重症化リスクともに低いとされていた。11 月 30 日、国内初のオミクロン患者が確認されたことから、帰国時の航空便同乗者への検査、陽性例の検査等が強化され、再び変異株 PCR と新たに全症例の全ゲノム解析の実施要請があった。これを受け、12 月より県内の陽性例の検体搬入がされ、全ゲノム解析の実施が始まった。当時、県内で全ゲノム解析を実施していた施設は、当所と川崎市健康安全研究所のみであったことから、この 2 施設が県内の陽性例の解析にあたった。しかし、オミクロン株による感染者の急増により、「全症例について」全ゲノム解析から「可能な限り」全ゲノム解析を実施することに変更され、県内の他の地衛研でも全ゲノム解析を実施するようになり、間もなく検査依頼数は減少した。この時期は、第 6 波 (2022 年 1 月から 3 月頃) にあたる時期で、主流株は BA.1 系統 (Clade 21K) や BA.2 系統 (Clade 21L) であった。

【2022 年 4 月から 2023 年 3 月 (2022 年度)】

2022 年 2 月 10 日付の厚生労働省からの事務連絡により、重症度等の知見を集積・監視するために、重症例及び死亡例については、可能な限り全例に対して、全ゲノム解析を行うとの要請があった。これに基づき、本県では、3 月より県内 4 か所の医療機関を重症例モニタリング定点とし、全ゲノム解析による重症化モニタリング調査を開始した。さらに 7 月には、県内 13 か所の定点医療機関を設け、月 2 回の定点モニタリング調査を実施した。検体はいずれも医療機関で SARS-CoV-2 陽性が確認された残検体液である。第 7 波 (2022 年 4 月から 9 月頃) は、2 月に南アフリカで報告された BA.5 系統株 (Clade 22B) が主流株であり、第 8 波 (2022 年 11 から 2023 年 2 月頃) は種々のオミクロン株 (BA.1 系統株、BA.2 系統株等) の組み換え体が出現し、BA.2.75 系統株や XBB 系統株等も検出されていた。2022 年 2 月から 2023 年 3 月までに全ゲノム解析のために当所に搬入された検体は、重症例 141 検体、定点モニタリング 860 検体の合計 1,001 検体であった。新型コロナウイルス N 遺伝子の Ct 値が 30 未満であった 939 検体についてゲノム解析検査を実施した。ゲノム解析の結果は、通常 Lineage (系統) で示されるが、数多くの Lineage が存在したため、

それらを大きく Clade (系統群) に分け、図 2 とし、Lineage による解析及び検出数を表に示した。

2021 年の後半の流行株であったデルタ株の 21J (AY.29 系統) は、2022 年 2 月以降の全ゲノムによるモニタリング調査開始後は検出されず、オミクロン株の 21K (BA.1 系統)、21L (BA.2 系統) が流行株であった。2022 年 7 月、オミクロン株は 22B (BA.5 系統) へと置換が進み、9 月には、BA.2 系統からの変異株である 22D (BA.2.75 系統) も検出され始めた。2023 年 1 月以降は、22D、22E、22F など複数の系統株が検出されていた (図 2)。2022 年度に最も多く検出されたのは、Clade 22B (BA.5 系統) の株であり (表)、2022 年夏以降に始まった新型コロナウイルス第 8 波の主流の遺伝子型であった。

2023 年 3 月末現在、SARS-CoV-2 の全ゲノム解析は、当所の微生物にとって主たる業務である。SARS-CoV-2 は、未だ短期間に多くの変異株の出現が報告されている状況である。新たな変異株の侵入を感知し、感染拡大への注意喚起、防止対策等おこなうためには、全ゲノム解析によるモニタリング調査を継続する必要がある。

最後に、検体の搬送や情報の収集にご協力いただきました各保健福祉事務所の方々、本事業にご尽力いただきました県医療危機対策本部室の方々、ゲノム解析においてご支援をいただきました国立感染症研究所病原体ゲノムセンターの先生方に深謝いたします。

(令和 5 年 9 月 1 日受理)

文献

- 1) 日紫喜隆行, 高崎智彦: 新型コロナウイルス陽性検体からのウイルス分離, 臨床とウイルス, 49(4), 218-223 (2021)

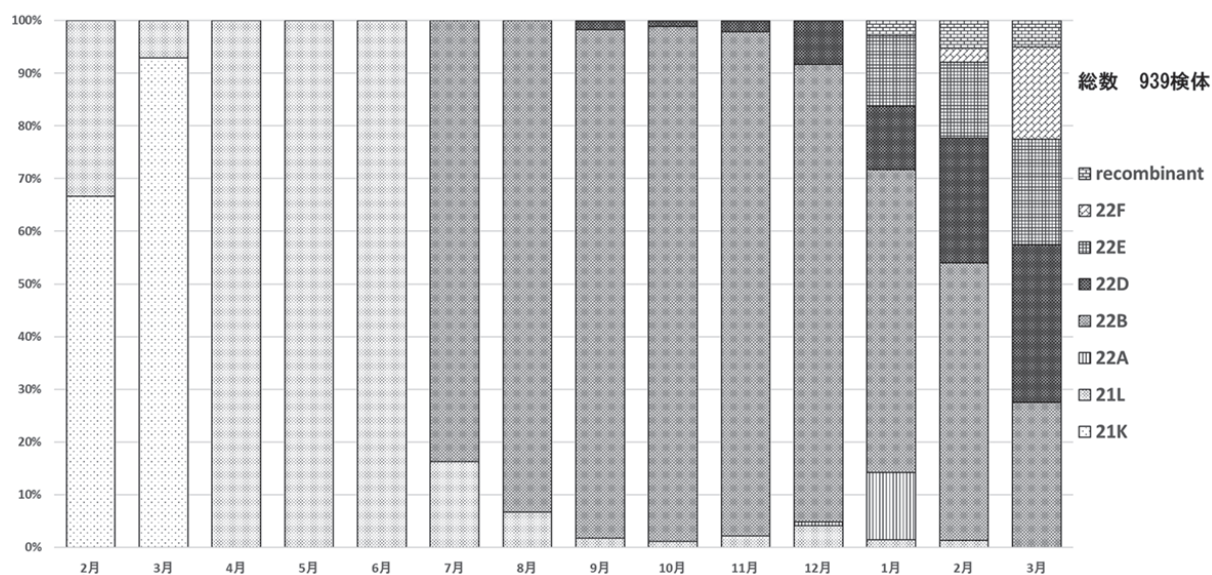


表 SARS-CoV-2 全ゲノム解析 重症例・定点モニタリング調査結果の系統分類 - 2022.2 ~ 2023.3 -

Clade (系統群)	検出数	Lineage(系統) (検出数詳細)									
21K	15	BA.1.1	(15)								
21L	51	BA.2	(22)	BA.2.10	(2)	BA.2.12.1	(2)	BA.2.18	(3)	BA.2.24	(6)
		BA.2.3	(4)	BA.2.3.1	(2)	BA.2.3.20	(3)	BS.1.1	(6)	CM.8	(1)
22A	1	BA.4.6	(1)								
22B	756	BA.5	(6)	BA.5.1	(31)	BA.5.1.1	(1)	BA.5.1.2	(2)	BA.5.1.3	(2)
		BA.5.1.5	(1)	BA.5.2	(203)	BA.5.2.1	(140)	BA.5.2.3	(1)	BA.5.2.6	(23)
		BA.5.2.9	(1)	BA.5.2.12	(5)	BA.5.2.18	(1)	BA.5.2.20	(2)	BA.5.2.21	(1)
		BA.5.2.27	(1)	BA.5.2.28	(2)	BA.5.2.35	(3)	BA.5.2.43	(3)	BA.5.3	(1)
		BA.5.3.1	(2)	BA.5.5	(5)	BA.5.5.1	(4)	BA.5.6	(1)	BE.1	(2)
		BE.1.1	(4)	BE.1.1.2	(1)	BF.1	(4)	BF.2	(2)	BF.5	(184)
		BF.5.1	(3)	BF.7	(32)	BF.7.4.1	(11)	BF.7.5	(2)	BF.7.14	(1)
		BF.7.15	(5)	BF.10	(1)	BF.11	(7)	BF.11.5	(1)	BF.12	(1)
		BF.13	(1)	BF.14	(1)	BF.21	(2)	BF.25	(1)	BF.26	(4)
		BQ.1	(8)	BQ.1.1	(33)	BQ.1.3	(1)	CQ.2	(1)	CR.1.3	(1)
22D	64	BA.2.75	(3)	BA.2.75.5	(1)	BM.1.1	(1)	BM.4.1.1	(4)	BN.1	(12)
		BN.1.1	(1)	BN.1.2	(13)	BN.1.3	(18)	BN.1.5	(2)	BN.1.9	(1)
		BR.2	(2)	BR.3	(1)	CH.1.1	(3)	CH.1.1.1	(1)	CH.1.1.3	(1)
22E	38	BQ.1	(2)	BQ.1.1	(13)	BQ.1.1.4	(1)	BQ.1.1.10	(1)	BQ.1.1.18	(10)
		BQ.1.2	(1)	BQ.1.22	(1)	BQ.1.24	(1)	BQ.1.25	(1)	BQ.1.28	(3)
		BQ.1.5	(1)	BQ1.1.18	(3)						
22F	8	XBB.1.5	(6)	XBB.1.9.1	(2)						
recombinant	6	XBC.1	(1)	XBJ	(4)	XBK	(1)				

資料

神奈川県におけるレジオネラ症発生 動向 (2017 年～ 2022 年)

木村睦未, 松永涼夏*, 内藤智貴,
大屋日登美, 関戸晴子

Surveillance of Legionellosis in Kanagawa prefecture, 2017-2022

Mutsumi KIMURA, Suzuka MATSUNAGA,
Tomotaka NAITOH, Hitomi OHYA
and Haruko SEKIDO

レジオネラ症は *Legionella pneumophila* をはじめとするレジオネラ属菌による細菌感染症であり, 主な病型として重症のレジオネラ肺炎と軽症のポンティアック熱が知られている. 特に高齢者や新生児では肺炎を起こす可能性が通常より高く, 注意が必要である¹⁾. 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (以下, 感染症法) の四類感染症全数把握疾患となっており, 診断した医師は直ちに最寄りの保健所に届出なければならない²⁾.

今回, 神奈川県における最近のレジオネラ症発生動向について把握するため, 2017 年から 2022 年の計 6 年間の報告について解析を行った. また, レジオネラ症発生動向への新型コロナウイルス感染症の流行の影響の有無についても併せて検討したので報告する.

神奈川県衛生研究所企画情報部では, 感染症法の規定に基づいた地方感染症情報センターの業務を担っている. 地方感染症情報センターでは, 感染症法で定められた感染症について, 感染症サーベイランスシステム (NESID; National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease. 以下, NESID) を用いたデータ確認, 国への報告, 分析および公表を行っている. NESID は, 感染症法に基づく医師・獣医師からの届出を中央データベースで一元管理し, 患者情報と病原体情報の収集・分析・公表を行うための国のシステムである.

本解析では, 2017 年から 2022 年までに神奈川県

において報告があったレジオネラ症の NESID データ計 706 件を, 2023 年 4 月 22 日にダウンロードして用いた.

報告数の年別推移 (全国との比較)

2017 年から 2022 年におけるレジオネラ症報告数について, 全国³⁻⁸⁾ 計 12,512 件および神奈川県計 706 件の年別推移を比較した (図 1).

調査期間中のいずれの年も全国の報告数 (1,733 ~ 2,316 件) の 5.1 ~ 6.6% (103 ~ 152 件) を神奈川県が占め, 47 都道府県で 2 ~ 4 番目に多かった. 全国・神奈川県ともに報告数は 2017 年から 2019 年にかけて増加傾向を示したが, 2020 年に減少し, その後横ばいとなった.

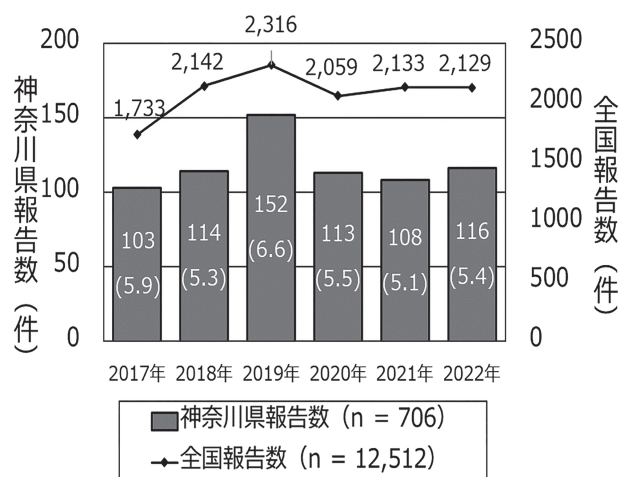


図 1 レジオネラ症報告数の年別推移
(全国・神奈川県, 2017 年～ 2022 年)

注: 神奈川県報告数の下の () 内の数字は,
全国の報告数に占める神奈川県の報告数の割合 (%) を示す.

年別診断月別報告数

年間を通しての発生動向を把握するため, 年別および診断月別に集計した (図 2). 神奈川県におけるレジオネラ症報告数は, 夏と秋に多く, 冬に減少する傾向が見られた.

病型別報告数の割合

病型別に報告数の割合を集計した. 肺炎型が 89.5% (632 件), ポンティアック熱型が 8.8% (62 件), 無症状病原体保有者が 1.7% (12 件) であった.

性別年代別報告数

性別および年代別の報告数を集計した (図 3). 男性は 535 件, 女性は 171 件で, 男性の報告が多かった.

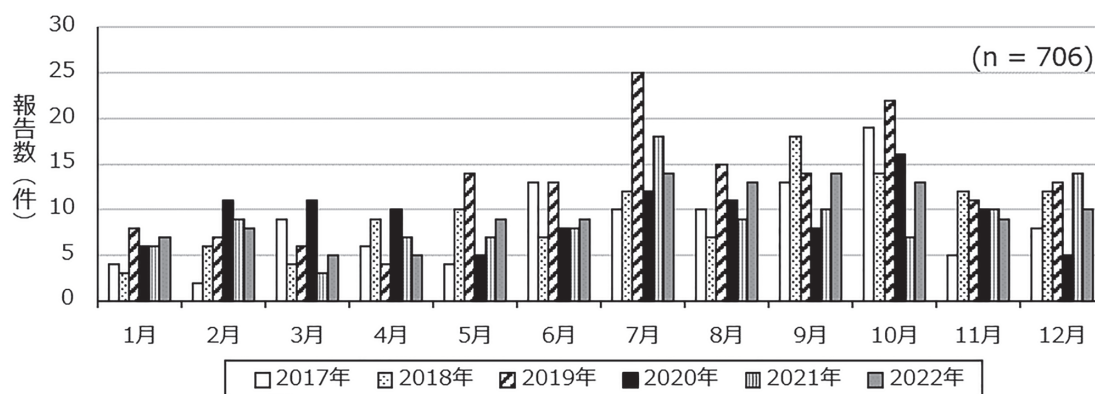


図2 レジオネラ症の年別診断月別報告数（神奈川県，2017年～2022年）

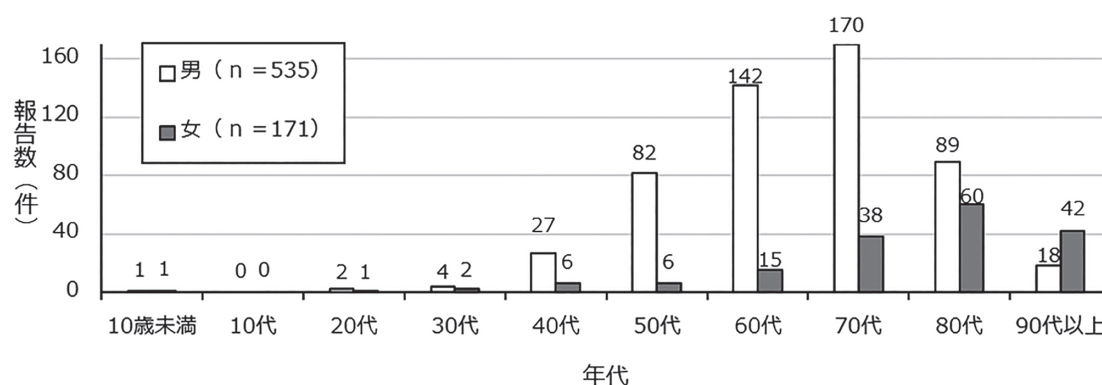


図3 レジオネラ症の性別年代別報告数（神奈川県，2017年～2022年）

年代別では男性は70代が、女性は80代が最も多かった。

職業別報告数の割合

全報告数 706 件のうち 15 歳未満 2 件を除く 704 件の患者職業について、日本標準職業分類⁹⁾に従い分類して、職業別報告数の割合を調べた。

無職が 49.4% (348 件)、分類不能が 7.1% (50 件)、不明が 8.9% (63 件) で、職業では建設・採掘職が 7.7% (54 件)、輸送・機械運転職が 5.4% (38 件) の順で多かった。

血清群別報告数の割合

Legionella pneumophila は、抗原性の違いにより 15 種の血清群に分けられる¹⁰⁾。神奈川県における血清群別報告数の割合を集計した。

Legionella pneumophila が分離され血清群の記載があったのは 69 件であった。その内訳は血清群 1 が 63 件 (91.3%)、血清群 2 が 1 件 (1.4%)、血清群 5 が 3 件 (4.3%)、血清群 6 が 1 件 (1.4%)、血清群 1 と 7 の同時検出が 1 件 (1.4%) であった。

感染経路（推定および確定）別報告数の割合

感染経路（推定および確定）別の報告数の割合を解

析した（図 4）。2 つの感染経路が挙げられていた 12 事例および 3 つの感染経路が挙げられていた 1 事例はそれぞれの感染経路に計上し、計 720 件の感染経路を集計した。

多い順に感染経路不明が 62.8% (452 件)、水系感染が 28.1% (202 件)、塵埃感染が 5.3% (38 件)、その他が 3.9% (28 件) であった。

水系感染 202 件の詳細をみると、多い順に、温泉・公衆浴場が 77 件、その他 / 不明が 68 件、自宅浴室

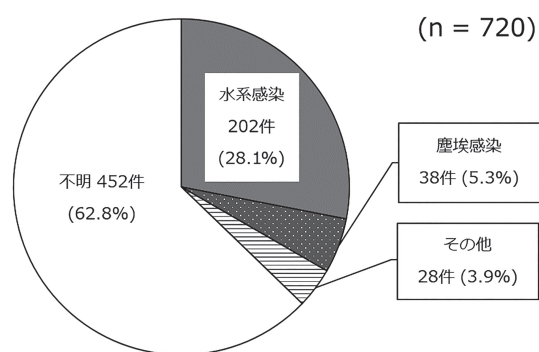


図4 レジオネラ症の感染経路（推定および確定）別報告数・割合（神奈川県，2017年～2022年）

注：複数感染経路の事例はそれぞれに計上した。

が26件、高齢者福祉施設が12件、加湿器が9件、共同風呂（寮の風呂、院内入浴施設など）が7件、エアコンが3件であった。

感染地域（推定および確定）別報告数

感染した地域（推定および確定）別に集計した（図5）。国内では、その他の都道府県／複数都道府県／都道府県不明の125件を除き、神奈川県が426件、東京都が18件、静岡県が12件、山梨県および群馬県が各4件の順で多かった。国外が12件、国内および国外が2件であった。国外で最も多かったのは中国で、2017年から2022年の間に4件の報告があった。感染地域が不明だったのは103件であった。

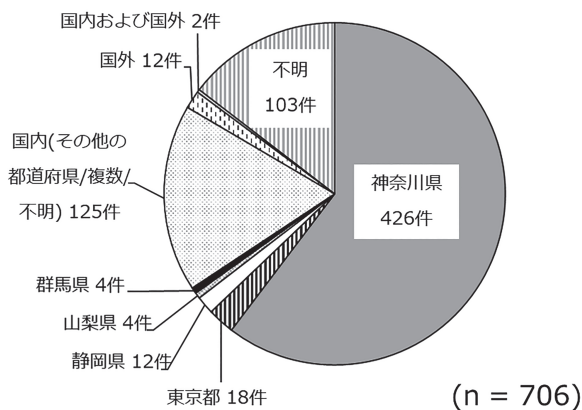


図5 レジオネラ症の感染地域（推定および確定）別報告数（神奈川県，2017年～2022年）

地域別報告数の割合の年別推移

神奈川県を、政令指定都市である横浜市・川崎市・相模原市、保健所設置市である横須賀市・藤沢市・茅ヶ崎市、県所管域（神奈川県内の市町村のうち政令指定

都市と保健所設置市を除く地域）の7つの地域に分け、地域別報告数の割合の年別推移を集計した（図6）。

レジオネラ症報告数の割合は、2018年を除き、横浜市（33.6%～38.9%）、県所管域（21.4～28.4%）、川崎市（15.5～19.7%）の順で多かった。2018年は横浜市（30.7%）、川崎市（29.8%）、県所管域（24.6%）の順で多かった。

2017年から2022年までのNESIDデータを用いて、神奈川県におけるレジオネラ症の発生動向を解析した。

レジオネラ症報告数の年別推移では、全国と同様、2017年から2019年にかけて増加した後、2020年に減少し、その後横ばいとなった。インフルエンザ¹¹⁾等の呼吸器感染症では2020年に急激に報告数が減少したが、レジオネラ症の報告数は漸減するに留まった。新型コロナウイルス感染症の流行による「三つの密（密閉空間、密集場所、密接場面）」回避や「人と人との距離の確保」等の感染症対策¹²⁾は、ヒトからヒトへ感染するインフルエンザのような疾患には大きく影響を与えたが、ヒトからヒトへの感染はなく環境から感染する¹⁾レジオネラ症にはあまり影響を与えなかったものと推察された。

国立感染症研究所の報告によると、全国における2011年第1週から2021年第35週のレジオネラ症報告数の解析¹³⁾では、夏と秋に多く冬に少ないという季節性がみられた。病型は肺炎型が最も多く（約95%）報告されていた。性別では20代以降の全年代において女性より男性の報告が多く、年齢分布は男性で60代が、女性で80代が最も多かった。感染経路としては水系感染が32.5%、塵埃感染が5.7%であることが示されている。また、全国における2007年1月1日から2016年12月31日のレジオネラ症報告

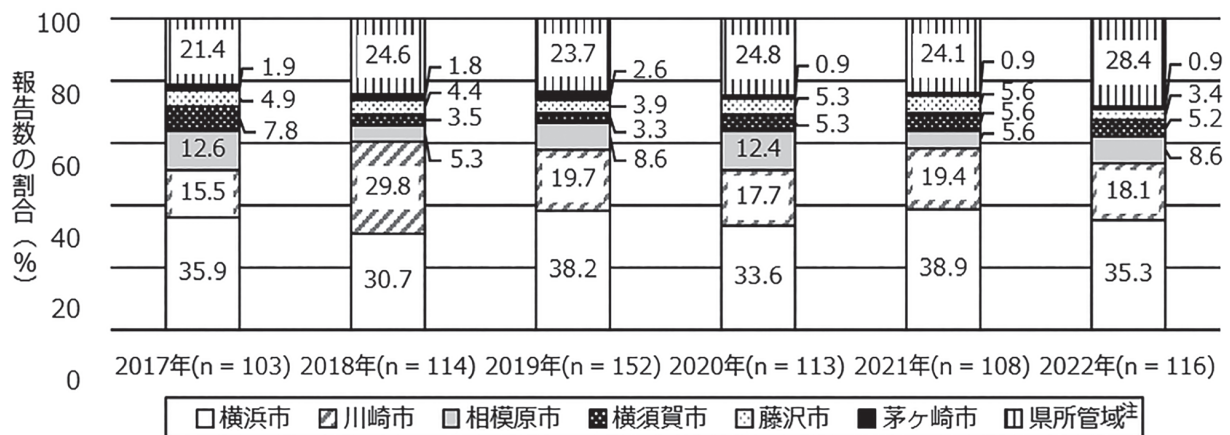


図6 レジオネラ症の地域別報告数の割合の年別推移（神奈川県，2017年～2022年）

注：「県所管域」は神奈川県内の市町村のうち横浜市、川崎市、相模原市、横須賀市、藤沢市、茅ヶ崎市を除く地域

数の解析¹⁴⁾では、レジオネラ症の職業別報告数の割合は、無職が49.4%、分類不能が11.0%、不明が5.9%で、職業では建設・採掘職が8.4%、輸送・機械運転職が4.7%の順で多かったと報告されている。血清群別報告数では、2014年3月末現在、レジオネラ・レファレンスセンターで収集したレジオネラ症臨床分離株316株のうち血清群1が262株(82.9%)と多くを占めていた¹⁵⁾。

本解析において、神奈川県におけるレジオネラ症発生動向では、年別診断月別報告数・病型別報告数の割合・性別報告数・職業別報告数の割合・血清群別報告数の割合・感染経路別報告数の割合は全国と同様の傾向であることが示された。一方、年代別報告数では、男性の報告数が最も多い年代が70代で、全国の60代に比べ高かった。これについては引き続きデータを収集して、原因の解析を行う必要がある。

感染経路としては、入浴施設が関連する事例は国内で報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾が、本解析でも温泉・公衆浴場などの入浴施設の利用により感染した事例が約1割(720件中77件)を占めていた。また、入浴施設だけでなく、加湿器・エアコンといった入浴とは無関係の感染経路も少数報告された。レジオネラ症には多様な感染源があることが報告されており¹⁹⁾、入浴施設以外にも注意が必要であることが示された。

感染地域は多くが神奈川県であったことから、日常生活や近隣地域で感染する事例が多いことが推察された。一方、県外や国外で感染した事例もあり、旅行や出張においても注意が必要である。

地域別報告数は神奈川県の人口割合(横浜市40.9%、川崎市16.7%、相模原市7.9%、横須賀市4.1%、藤沢市4.8%、茅ヶ崎市2.7%、県所管域23.0%)²⁰⁾と同様の傾向であった。人口割合が多い地域ほど、レジオネラ症の報告数が多い傾向が認められた。

2020年に始まった新型コロナウイルス感染症の流行による影響は、神奈川県におけるレジオネラ症報告数を漸減するに留めた。しかし、2023年5月、新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけが五類感染症に変更されたため、人流が戻り、温泉の利用などレジオネラ属菌に曝露する機会が増加することが予想される。また、2017年から2019年にかけては増加傾向にあったことから、レジオネラ症報告数が再び増加する可能性がある。地方感染症情報センターとして、今回の解析で得られた結果を元に積極的な注意喚起に努めるとともに、今後さらなるデータ収集・解析を行っていききたい。

謝辞

最後に感染症発生動向調査事業にご協力いただきました各医療機関、医療危機対策本部室、各保健所等、各保健福祉事務所の方々に深謝いたします。

(令和5年9月1日受理)

文献

- 1) 厚生労働省：レジオネラ症
 <https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_00393.html> (2023/6/10 アクセス)
- 2) 厚生労働省：感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について(レジオネラ症)
 <<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-39.html>> (2023/6/11 アクセス)
- 3) 国立感染症研究所：2017年 感染症発生動向調査事業年報 第1-1表
- 4) 国立感染症研究所：2018年 感染症発生動向調査事業年報 第1-1表
- 5) 国立感染症研究所：2019年 感染症発生動向調査事業年報 第1-1表
- 6) 国立感染症研究所：2020年 感染症発生動向調査事業年報 第1-1表
- 7) 国立感染症研究所：2021年 感染症発生動向調査事業年報 第1-1表
- 8) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査週報 2022年第51・52週(第51・52合併号)
- 9) 総務省：日本標準職業分類(平成21年12月統計基準設定)
 <<https://www.soumu.go.jp/toukei-toukatsu/index/seido/shokgyou/21index.htm>> (2023/6/9 アクセス)
- 10) 国立感染症研究所：病原体検出マニュアル レジオネラ症(令和2年9月1日改訂)
- 11) 国立感染症研究所：インフルエンザ 2020/21シーズン, IASR, **42**, 239-241 (2021)
- 12) 内閣官房：基本的対処方針に基づく対応
 <<https://corona.go.jp/emergency/>> (2023/7/5 アクセス)
- 13) 国立感染症研究所：レジオネラ症の届出状況, 2011年第1週～2021年第35週
 <<https://www.niid.go.jp/niid/ja/legionella-m/legionella-idwrs/10791-legionella-20211201.html>> (2023/4/23 アクセス)
- 14) 国立感染症研究所：我が国のレジオネラ症の発生

動向調査における概要 2007.1.1 ～ 2016.12.31
< <https://www.niid.go.jp/niid/ja/legionella-m/legionella-idwrs/7638-legionella-20171030.html> > (2023/6/9 アクセス)

- 15) 国立感染症研究所：レジオネラ症とは
< <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/530-legionella.html> >
(2023/7/5 アクセス)
- 16) 近真理奈ほか：日帰り温泉施設におけるレジオネラ症集団発生事例－埼玉県, IASR, **34**, 157-158 (2013)
- 17) 安部悦子ほか：旅館の入浴施設を原因としたレジオネラ症集団発生事例－山形県, IASR, **34**, 159-160 (2013)
- 18) 吉田孝子ほか：複数回にわたり感染源と疑われた日帰り入浴施設のレジオネラ属菌検査と衛生指導－奈良県, IASR, **37**, 206-208 (2016)
- 19) 倉文明ほか：レジオネラ症－最近の多様な感染源, IASR, **34**, 169-170 (2013)
- 20) 神奈川県：人口と世帯（令和 5 年 6 月 1 日現在 神奈川県計・県内市区町村）
< https://www.pref.kanagawa.jp/documents/14449/jinkotosetai_r5_6.xlsx > (2023/7/28 アクセス)

資料

食品中の異物に対する理化学検査事例
について(2019年度~2022年度)

垣田雅史, 内山陽介, 萩尾真人, 福光徹,
林孝子*, 桑原千雅子, 熊坂謙一

Physical and chemical analysis for
foreign matter found in food
(April, 2019 - March, 2023)

Masashi KAKITA, Yosuke UCHIYAMA,
Masahito HAGIO, Toru FUKUMITSU,
Takako HAYASHI*, Chikako KUWAHARA
and Kenichi KUMASAKA

はじめに

衛生研究所では県内所管の各保健福祉事務所等から相談のあった食品の苦情に対して、微生物部あるいは理化学部が詳細な苦情品の検査を実施している。このうち、理化学部ではプラスチックや金属等の混入異物に対して、主に機器分析等の理化学検査を担当している。

2019年度から2022年度までの4年間に、理化学部が担当した異物検査の件数は12件であり、年3件程度で推移している。異物の種類としては、金属、プラスチック、ヒトの歯及び歯科材料である詰め物、原材料由来と考えられる筋繊維やピーナッツなど、様々な物質が推定された(表)。これらの事例の中から、事例8及び事例9の2事例について報告する。

方法

1. 形態観察

異物及び対照品は、実体顕微鏡(SZX16, オリンパス)により観察した。また、検体の厚さはマイクロメータ(M110-25, (株)ミットヨ)により測定した。

2. フーリエ変換赤外分光光度計(FT-IR)による分析

装置はFT/IR-4700(日本分光(株))を使用した。測定方法はATR法とした。

3. エネルギー分散型蛍光X線分析装置(蛍光X線)による分析

装置はEDX-8000((株)島津製作所製)を使用した。測定範囲はNa-Uとした。

野菜スープ中のビニール様異物(事例8)

野菜スープのレトルトパウチから出てきたビニール様異物について検査を実施した。異物は「く」の字型に折れ曲がった状態で発見されており、広げたところ長径約6cm、短径約3cmの半楕円形であり、半透明黄褐色であった(図1a, b)。ラップフィルムより

表 異物混入事例に対する理化学検査実施状況(2019年度~2022年度)

事例No.	年度	異物混入食品	異物の形態	推定結果
1	2019	ピーナッツ	乳白色~茶褐色の硬い異物	ピーナッツ
2	2019	タピオカドリンク	プラスチック片様の異物	プラスチック
3	2019	乳飲料	ボタン様の異物	プラスチック
4	2019	チキンナゲット	白色のゴム様異物	鶏もも肉の筋繊維
5	2020	ピーナッツ	乳白色の硬質な異物	ヒトの歯
6	2020	キャンデー	破片状の異物	節足動物、金属、石及びガラスではない
7	2020	肉団子	針金様の異物	鉄、マンガン及びクロムを主成分
8	2021	野菜スープ	半楕円形様の異物	ポリエチレン
9	2021	大つぶ貝握り寿司	多角形様の異物	コンポジットレジン
10	2021	豚タン炒め	円柱様の異物	歯の一部
11	2022	クロワッサン	棒状の異物	脊椎動物の骨
12	2022	松前漬	釘様の異物	非磁性の合金(ステンレス)

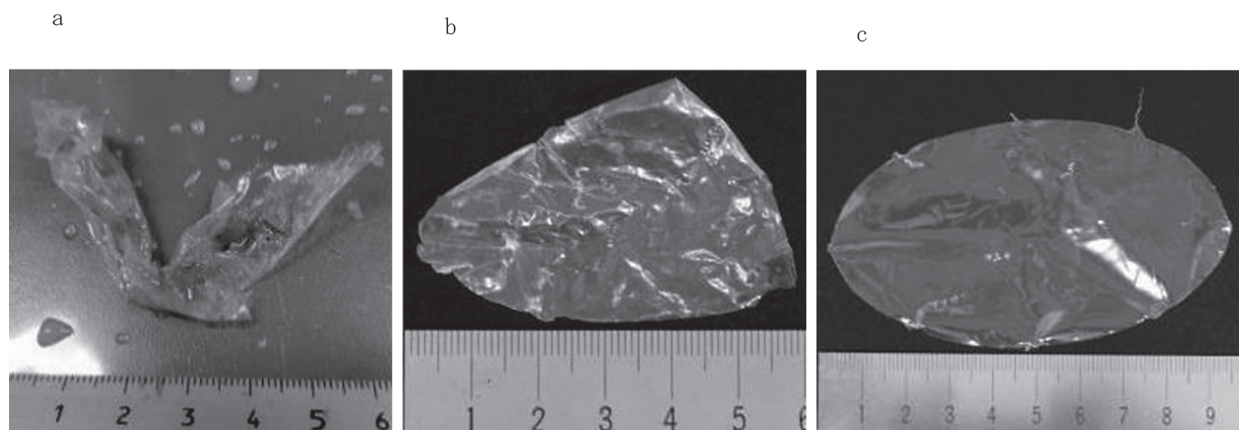


図1 異物及び対照品

a 異物, b 異物の一部(洗浄後), c 対照品

厚く硬い質感があり、一部に折れ曲がった部分があった。保健福祉事務所による調査では、異物の発見場所の周囲には類似したものはなく、当該異物が野菜スープに混入していた可能性を否定できなかった。また、製造所内にある各種資材等の調査において、ポリ袋を外装するビニール袋の一部が異物に類似していたことから、対照品として併せて検査を行うこととした(図1c)。

異物及び対照品の厚みをそれぞれ任意の3点について測定したところ、異物は平均0.039 mm、対照品は平均0.027 mmであった。FT-IRによる分析において、異物及び対照品の赤外吸収スペクトルでは2920及び2850 cm^{-1} 付近に鋭く大きいC-H伸縮振動と1470、1460、730及び720 cm^{-1} 付近に鋭いC-H変角振動が認められた。これらはいずれも CH_2 に由来する吸収であり¹⁾、ポリエチレン製品のスペクトルと高い相関を示した(図2)。このことから異物及び対照品はポリエチレン製のフィルムと推定された。

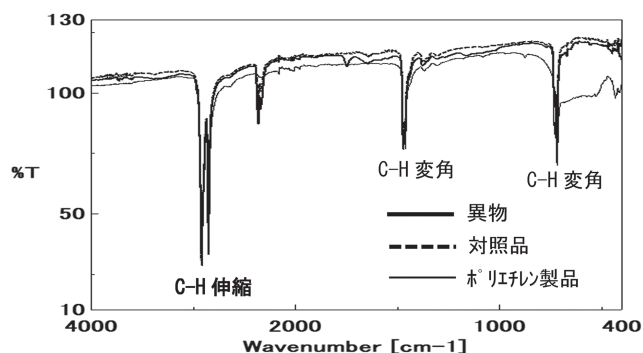


図2 異物、対照品及びポリエチレン製品の赤外吸収スペクトル

大つぶ貝握り寿司中の異物(事例9)

大つぶ貝握り寿司を喫食中に発見された異物2個(異物1及び異物2)について検査を実施した。異物1及び異物2は長径×短径がそれぞれ約7 mm×6 mm及び約5 mm×4 mm、厚さが共に2 mm程度で多角形状であり、色調はやや黄色味を帯びた白色であった。一方の面は平滑、他方の面は凹凸が観察された(図3a～d)。また、異物の外観は歯科用の詰め物であるコンポジットレジンに類似していると考えられた。そこで、2種類のコンポジットレジンに対照品とした。併せて、つぶ貝の一種であるエゾボラの貝殻も対照品とした。

蛍光X線による分析結果では、異物1、異物2及び2種類のコンポジットレジンの主要検出元素は測定範囲においてBa及びSiであり、他にAlが検出され、検出元素の構成が類似していた。その他に異物1及び異物2ではS、P及びCaなどが検出された。一方、貝殻の主要検出元素はCaであり、異物の主要検出元素とは異なっていた。そのため、異物はつぶ貝などの貝殻とは異なる物質であると推定された。FT-IR分析にて、異物1及び異物2の赤外吸収スペクトルでは1000 cm^{-1} 付近にケイ酸塩のSi-O伸縮振動に由来すると考えられる吸収及び2800～3000 cm^{-1} 付近に炭化水素のC-H伸縮振動に由来すると考えられる吸収が認められた(図4a, b)。2種類のコンポジットレジンの赤外吸収スペクトルについても、異物1及び異物2の持つ上記2つの特徴的な吸収が認められており、高い相関を示した。

以上の異物1及び異物2に関する測定結果は、茅島らの報告²⁾でコンポジットレジンと同定した歯様小片の構成元素や赤外吸収スペクトルの特徴と似ていた。コンポジットレジンを構成するフィラーはケイ酸塩ガ

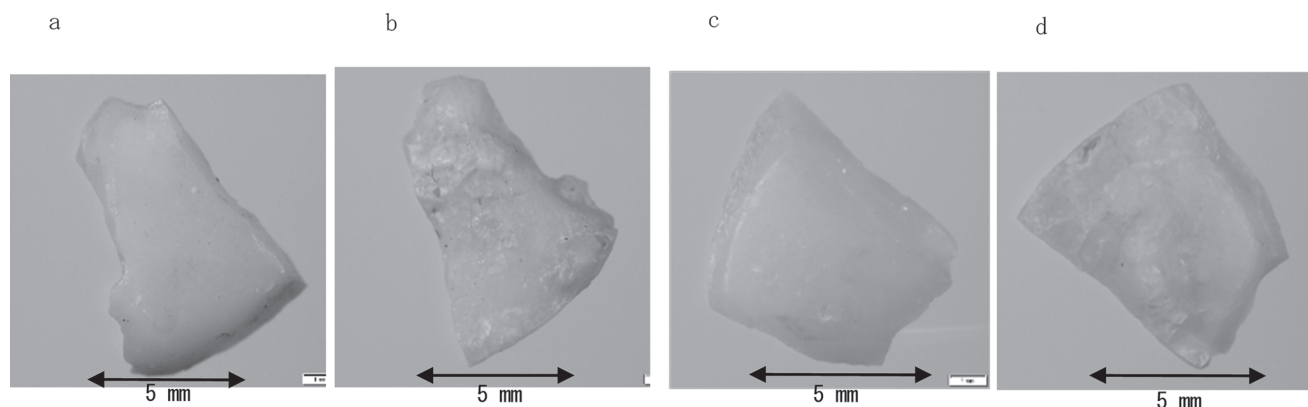


図3 異物1及び異物2

a 異物1の平滑面, b 異物1の凹凸面, c 異物2の平滑面, d 異物2の凹凸面

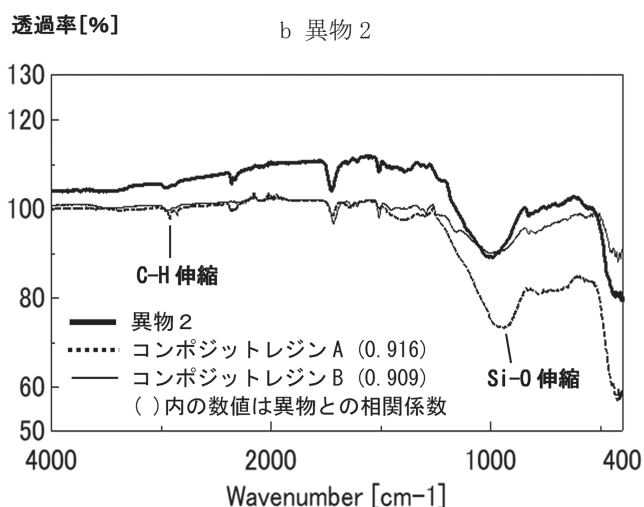
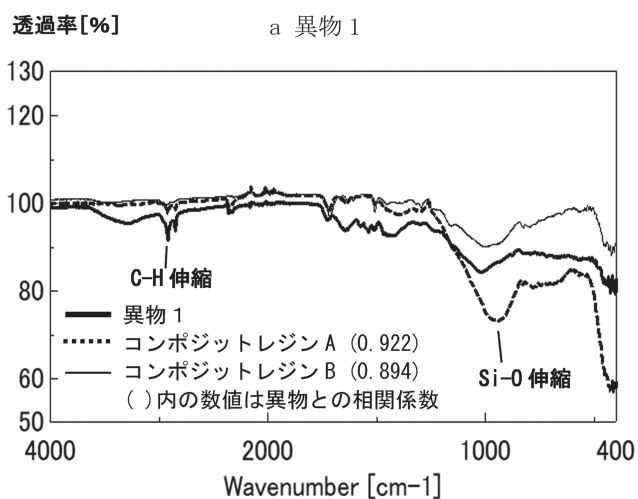


図4 異物1及び異物2とコンポジットレジンA, Bとの比較

ラスで構成され、X線造影性を付与するためにBaなどの酸化物を配合している³⁾。蛍光X線分析で異物から検出されたBa, Si及びAlは、フィラーの構成元素と類似していた。また、FT-IR分析でケイ酸塩及び炭化水素に由来すると考えられる吸収は、ケイ酸塩ガラス及び合成樹脂の複合材料であるコンポジットレジンの特徴を反映していた。これらのことから、異物はコンポジットレジンと推定された。

おわりに

食品中の異物の理化学検査では、常に限られた検体情報の中で、異物の外観や形態などを手掛かりに機器分析や定性分析等を選択し、検査を実施している。そのため、平時から検査事例を蓄積、共有していくことにより、より迅速かつ信頼性の高い異物検査を実施したいと考えている。

(令和5年9月1日受理)

参考文献

- 1) 高山森：食品衛生検査指針 理化学編 追補 2019 第10章異物, pp.200-204, 公益社団法人日本食品衛生学会, 東京 (2019)
- 2) 茅島正資, 観公子, 下井俊子, 井部明広：食品苦情事例 (平成19年度), 東京都健康安全研究センター研究年報, 59, 245-251(2008)
- 3) 中畠裕, 西山典宏, 宮崎隆, 米山隆之, 石川邦夫, 今井弘一ほか：スタンダード歯科理工学 一生物材料と歯科材料— 第6版, pp.73, 学建書院, 東京 (2016)

資料

いわゆる健康食品からビンポセチンが 検出された事例

岩橋孝祐, 羽田千香子, 外館史祥,
甲斐茂美*, 大橋直彦, 桑原千雅子

Analysis of Vinpocetine in a Dietary Supplement

Takahiro IWAHASHI, Chikako HADA,
Fumiaki SOTODATE, Shigemi KAI,
Naohiko OHASHI and Chikako KUWAHARA

近年の健康志向への関心の高まりから、多種多様な健康食品が流通している。目的に合った保健機能食品を適正に摂取することは健康の維持・増進を期待できるが、いわゆる健康食品、特に違法に医薬品成分が検出された事例では、健康被害も報告されている¹⁾。このような健康被害を未然に防止することを目的に、当所では当県健康医療局生活衛生部薬務課（以下、薬務課）と協力し、健康食品への医薬品成分の添加の有無について、調査している。また、医薬品成分が検出された製品については、流通防止及び注意喚起等の対応につなげている。²⁻⁴⁾

検出された成分が医薬品に該当するかどうかは令和2年3月31日付け薬生監麻発0331第9号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示」⁵⁾中の別添1の専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト等を参考に総合的に判断する。2023年2月17日の大阪府での健康食品からの医薬品成分の検出事例⁶⁾に伴い、同日新たにビンポセチン（図1）が専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）に追加された。当所においても同時期に検査した製品の内、痩身効果（ダイエット）を標ぼうした1検体からビンポセチンが検出されたので、その事例について報告する。

神奈川県衛生研究所 理化学部
〒253-0087 茅ヶ崎市下町屋1-3-1
*前 理化学部

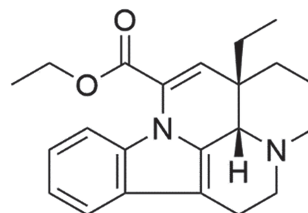


図1 ビンポセチンの化学構造式

当該検体は図2に示したとおり、1シートに15錠包装で2シートの計30錠が1商品に入っており、摂取目安量として1日1錠から2錠と記載されていた。まず、試験法は厚生労働省通知⁷⁾に準じて、検体を粉末にし、均一化した試料を約0.6 gとり、メタノールに溶解し、図3に示した方法で、試料溶液を調製した。また、ビンポセチン標準品20 mgをメタノールに溶かし、ビンポセチン標準溶液(5 μg/mL)とした。試料溶液と標準溶液を表1の条件により測定したところ、両液ともに保持時間約11.1分にピークを認め、UVスペクトルも一致したことから、ビンポセチンの含有が疑われた（図4）。



図2 ビンポセチンが検出された検体外観

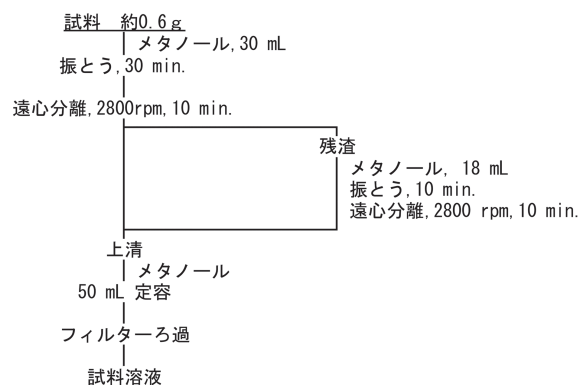


図3 検体の抽出方法

表 1 LC/PDA によるスクリーニング条件

装置	ACQUITY UPLC (Waters)
カラム	ACQUITY UPLC HSS T3 (Waters) 2.1 mmI. D. × 100 mm, 粒子径 1.8 μ m
カラム温度	40°C
移動相	A: 0.1%リン酸水溶液 B: アセトニトリル
グラジエント送液条件	(A : B) 95 : 5 (0-1 min) → 71 : 29 (9 min) → 17 : 83 (18-23 min)
流量	0.45 mL/min
注入量	1 μ L
検出器	ACQUITY UPLC e λ PDA Detector (検出波長 210 nm, 測定波長 200-400 nm)

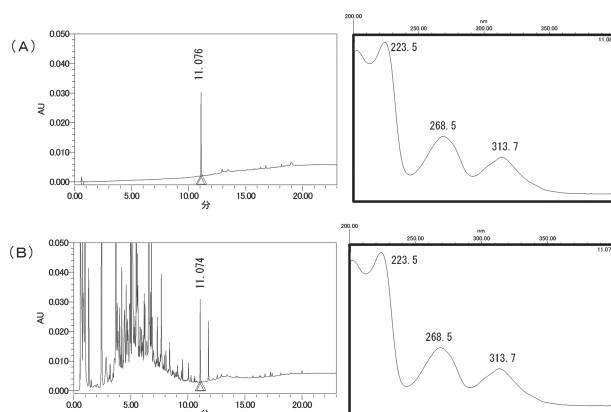


図 4 ビンボセチン標準溶液及び試料溶液の LC/PDA のクロマトグラム及びビンボセチンの UV スペクトル
(A) ビンボセチン標準溶液, (B) 試料溶液

次に、試料溶液及び標準溶液をメタノールで適宜希釈し、表 2 の条件により LC/MS/MS 法で測定した。試料溶液及び標準溶液は保持時間約 16.6 分にピークを認め、分子イオンピーク (m/z 351.2) を含むマススペクトルも一致した。Q3 スキャンでは分子イオンピーク以外の特徴的なフラグメントイオンが認められなかったことから、プロダクトイオンスキャンを実施し、特徴的なフラグメントイオン (m/z 280.1 等) を含むプロダクトイオンスペクトルの一致を確認した (図 5)。

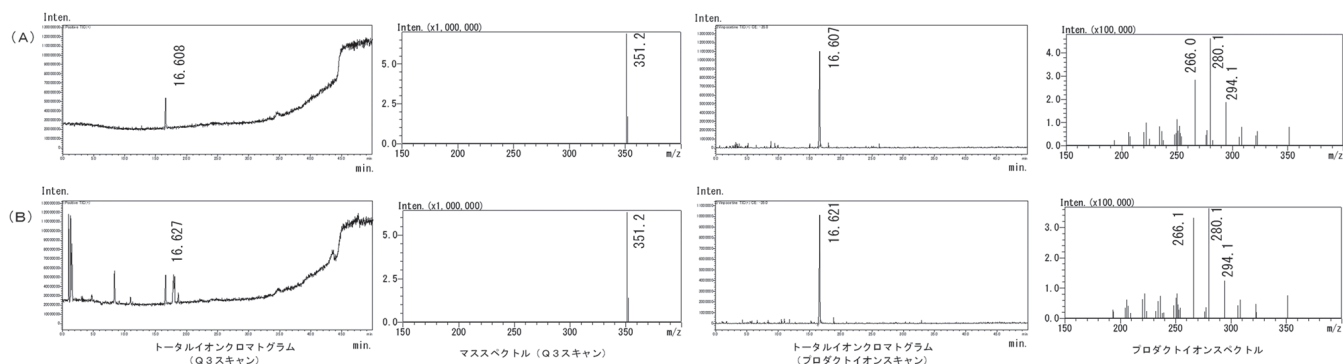


図 5 ビンボセチン標準溶液及び試料溶液の LC/MS/MS のクロマトグラム及びビンボセチンのマススペクトル
(A) ビンボセチン標準溶液, (B) 試料溶液

表 2 LC/MS/MS によるビンボセチン定性条件

装置	Nexera X2 UHPLC 及び LCMS-8050 質量分析計 (島津製作所)
カラム	Atlantis T3 (Waters) 2.1 mmI. D. × 150 mm, 粒子径 3 μ m
カラム温度	40°C
移動相	A: 0.1%リン酸水溶液 B: アセトニトリル
グラジエント条件	(A : B) 90 : 10 (0-2 min) → 10 : 90 (42-50 min)
流量	0.3 mL/min
注入量	0.5 μ L
インターフェイス温度	300°C
DL 温度	250°C
ネブライザーガス流量	3 L/min
ヒーティングガス流量	10 L/min
ヒートブロック温度	400°C
ドライビングガス流量	10 L/min
イオン化法	ESI 法, ポジティブモード
測定モード	Q3 スキャン
Q3 スキャン範囲	m/z : 120 ~ 650
測定モード	プロダクトイオンスキャン
プリカー Сайオン	m/z : 351.2
コリジョンエネルギー	-35.0V
プロダクトイオンスキャン範囲	m/z : 100 ~ 1000

ビンボセチンの定量法は、山崎らの方法⁸⁾ に準じて実施した。図 6 に示した方法で試料溶液を調製し、表 3 の条件により LC/PDA 法で定量した結果、0.4 mg/錠であった。

我が国ではビンボセチンは過去に、医療用医薬品として慢性脳循環障害による諸症状の改善を目的として使用されていたことがある。しかし、再評価で有効性が確認できないとして、現在は国内では医薬品として使用されていない。依然として海外では医薬品又はサプリメントとして販売されているが、健康被害や乱用につながるおそれが高いとして、原則として個人での輸入が禁止されている⁹⁾。当該検体は過去に使用されていた慢性脳循環障害による諸症状の改善を目的とした医薬品等に比べ、ビンボセチンの含有量は少ない。しかしながら、健康食品は摂取目安量を超えて摂取する場合もあり、健康被害につながるおそれがある。

また、試料溶液の LC/PDA 法のクロマトグラムからはビンボセチン以外のピークが多数検出された (図 4 (B))。ライブラリ検索を行ったところ、その保持

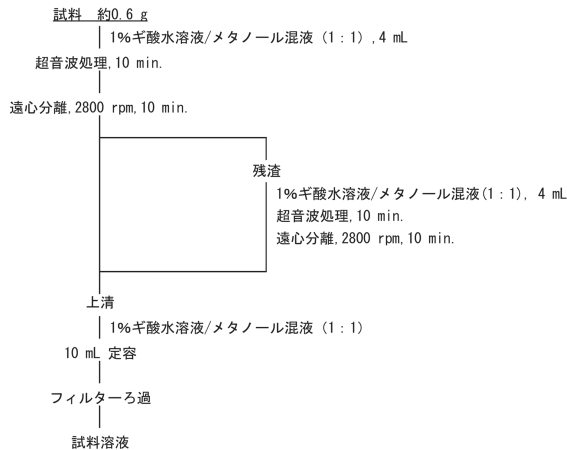


図6 ピンボセチンの抽出方法

時間及びUVスペクトルからセンノシドA及びセンノシドBの含有が疑われた。センノシドA及びセンノシドBは、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）に該当する植物で、生薬でもある「センナ」の含有成分である。さらに、緩下剤として使用されている医薬品の有効成分でもある。しかし、成分としてのセンノシドA及びセンノシドB、またセンナの茎等は専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）に該当しない。そこで、センナ（果実、小葉、葉柄及び葉軸）の存在を確認するため、両成分の定性試験及び実体顕微鏡を用いて形態学的な特徴を観察した。センノシドA及びセンノシドBの定性試験は第十八改正日本薬局方¹⁰⁾ 医薬品各条センナ末の定量法に準じてLC/PDA法により実施し、両成分を確認した。しかし、鏡検では、センナの形態学的な特徴は確認できなかった。このことから、当該検体はセンノシドA及びセンノシドB（成分）は含有しているが、専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）に該当するセンナの含有は認められなかった。

本事例では、新たに専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）に追加されたピンボセチンだけでなく、緩下剤の有効成分としても使用されているセンノシドA及びセンノシドBを同時に検出した。当該製品は、かつて医薬品として使用されていた製品に比べると含有量は少ないがピンボセチンを含むことから、健康被害を起こすおそれがある。また、同時に検出されたセンノシドA及びセンノシドBとの相互作用も確認されていないことから、さらに注意が必要と考える。本結果については薬務課に報告し、記者発表が行われた。

今後も健康被害を起こすおそれがある様々な医薬品成分等がいわゆる健康食品に添加されることは考えら

表3 LC/PDAによるピンボセチン定量条件

装置	ACQUITY Arc (Waters)
カラム	ACQUITY UPLC BEH C18 (Waters) 2.1 mm I.D. × 50 mm, 粒子径 1.7 μm
カラム温度	40℃
移動相	A: 10 mmol/L 炭酸水素アンモニウム緩衝液 (pH10.0) B: アセトニトリル
グラジエント送液条件	(A : B) 50 : 50 (0-2 min) → 5 : 95 (3-5 min)
流量	0.4 mL/min
注入量	1 μL
検出器	ACQUITY Arc 2998 PDA Detector (検出波長278 nm, 測定波長210-400 nm)

れるため、新たな状況にも迅速に対応できるよう、検査体制を強化・維持していく必要がある。

(令和5年9月1日受理)

文献

- 1) 厚生労働省：インターネット等で購入した未承認医薬品等・健康食品（医薬品成分含む）の健康被害情報、
https://www.mhlw.go.jp/stf/kinkyu/diet/musyounin_00005.html(2023/04/21 アクセス)
- 2) 熊坂謙一，小島尚，土井佳代，佐藤修二：健康食品に添加されていた経口血糖降下薬グリベンクラミドの検出事例，薬学雑誌，123，1049-1054 (2003)
- 3) Kenichi KUMASAKA, Nobuo KAWAHARA, Kayo DOI, Takashi KOJIMA, Yukihiro GODA: Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 56(2), 227-230 (2008)
- 4) 神奈川県：健康食品等による健康被害について，
<https://www.pref.kanagawa.jp/docs/n3x/yakumu/info/kenkoushokuhin.html>(2023/04/21 アクセス)
- 5) 「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示」，薬生監麻発 0331 第9号，令和2年3月31日，厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知
- 6) 大阪府：医薬品成分が検出された健康食品について，
<https://www.pref.osaka.lg.jp/hodo/index.php?site=fumin&pageId=45666>(2023/04/21 アクセス)
- 7) 「ヒドロキシチオホモシルデナフィルの分析方法

について」，薬食監麻発 0301 第 8 号，平成 22 年 3 月 1 日，厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知

- 8) 山崎翠，長谷川貴志，高橋和長，印南佳織，吹譯友秀，吉田智也：いわゆる健康食品中のビンカミン及びビンボセチンの分析法確立と含有量調査，千葉県衛生研究所年報，**66**，77-80(2017)
- 9) 「脳機能の向上等を標ぼうする医薬品等を個人輸入する際の取扱いについて」，薬生監麻発 1126 第 3 号，平成 30 年 11 月 26 日，厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知
- 10) 第十八改正日本薬局方，厚生労働省告示第 220 号，令和 3 年 6 月 7 日

他誌掲載論文抄録

(令和4年4月～令和5年3月)

Nationwide and long-term molecular epidemiologic studies of mumps viruses that circulated in Japan between 1986 and 2017

(1986年から2017年に日本で流行したムンプスウイルスの全国的かつ長期的な分子疫学的研究)

Minoru Kidokoro (国立感染研), Teiichiro Shiino (国立国際医療研究C), Tomohiro Yamaguchi (岐阜東濃保), Eri Nariai, Hiroe Kodama (石川保環C), Keiko Nakata (大安研), Takako Sano (神奈川衛研), Keiko Gotou (茨城衛研), Tomoko Kisu (仙台医療C) Tomomi Maruyama (岐阜保環研), Yumani Kuba (沖縄衛環研), Wakako Sakata, Teruaki Higashi (北九州市保環研), Naoko Kiyota, Takashi Sakai, Shunsuke Yahiro (熊本保環研), Akira Nagita (水島中央病院), Kaori Watanabe, Chika Hirokawa (新潟保環研), Hirotsune Hamabata (アワセ第一医院), Yoshiki Fujii, Miwako Yamamoto (広島市衛研), Hajime Yokoi, Misako Sakamoto (千葉市環保研), Hiroyuki Saito, Chihiro Shibata (秋田健環C), Machi Inada, Misako Fujitani (奈良保研C), Hiroko Minagawa, Miyabi Ito (愛知衛研), Akari Shima (佐賀衛薬C), Keiko Murano, Hiroshi Katoh, Fumihiko Kato, Makoto Takeda (国立感染研), Shigeru Suga (三重病院) and The Surveillance Team for Mumps Virus in Japan., Front. Microbiol. 2022; 13: 728831. doi: 10.3389/fmicb.2022.728831

日本では、おたふくかぜワクチンが任意接種であり、接種率が低いことから(30～40%)、依然として、大規模なおたふくかぜの集団発生が4～5年毎に発生している。本研究では、おたふくかぜワクチン定期接種への導入に向けて、日本におけるムンプスウイルス(MuV)の全国的および長期的な分子疫学的傾向を明らかにすることを目的とした。さらに、次世代シーケンスで全ゲノム解析を行い、SH領域遺伝子シーケンスによる従来のジェノタイプ解析との結果を評価した。1986年から2017年までに25都道府県から収集されたムンプス臨床検体およびMuV分離株から1,064のSH遺伝子配列を解析した。その結果、B(110), F(1), G(900), H(3), J(41), L(9)が同

定され、優勢な遺伝子型は1980年代から10年毎に変化していることが分かった。遺伝子型Gは2000年代初頭から寡占的に流行しており、SH領域シーケンスにより、遺伝子型Gで7つのクレードが特定された。結果の検証のため、次世代シーケンスを使用して、遺伝子型Gの分離株77株について全ゲノム解析を行ったところ、5つのクレードが特定され、日本のクレード(JPC)-1, -2, -3, -4, -5として指定した。JPC-1および-3で遺伝子型G分離株の80%以上が占められた。JPC-2と-5は、この研究において日本で新たに特定されたクレードであった。次世代シーケンスを用いた全ゲノム解析は従来のSH領域シーケンスから得られた結果よりも正確であり、分子疫学研究のための強力なツールであることが分かった。

Natural mutation in the regulatory gene (*srrG*) influences virulence-associated genes and enhances invasiveness in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strains isolated from cases of streptococcal toxic shock syndrome

(劇症型溶血レンサ球菌感染症患者から分離された *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* において、制御遺伝子(*srrG*)の自然変異は、病原性関連遺伝子に影響を与え、侵襲性を高める)

Tadayoshi Ikebe¹, Hitoshi Otsuka², Kazuki Chiba³, Yu Kazawa³, Takahiro Yamaguchi⁴, Rumi Okuno⁵, Yoshimi Date⁶, Mari Sasaki⁷, Junko Isobe⁸, Makoto Ohnishi⁹, Yukihiro Akeda⁹

¹Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan.

²,Department of Public Health Sciences, Yamaguchi Prefectural Institute of Public Health and Environment, Yamaguchi, Japan.

³Division of Microbiology, Fukushima Prefectural Institute of Public Health, Fukushima, Japan.

⁴,Division of Microbiology, Osaka Institute of Public Health, Osaka, Japan.

⁵,Department of Microbiology, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Tokyo, Japan.

⁶,Division of Microbiology, Kanagawa Prefectural Institute of Public Health, Kanagawa, Japan.

⁷,Laboratory of Microbiology, Oita Prefectural Institute of Health and Environment, Oita, Japan.

⁸,Department of Bacteriology, Toyama Institute of Health, Toyama, Japan.

⁹,Department of Bacteriology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan.
eBioMedicine, 6(81), 104133(2022)

Streptococcus dysgalactiae subspecies *equisimilis* (SDSE) は、劇症型溶血レンサ球菌感染症 (STSS) の重要な原因菌であり、侵襲性の STSS-SDSE 分離株と非侵襲性の SDSE 分離株の違いを特定することは効果的な治療やワクチンの開発においても不可欠なものである。本研究では国立感染症研究所および各都道府県から集めた株を用い、侵襲性の STSS-SDSE 分離株と非侵襲性の SDSE 分離株の侵襲性の違いに関与する遺伝子を特定した。まず、過去に侵襲性に関連する報告がある *csrS/csrR* の塩基配列を特定し、侵襲性 79 株および非侵襲性 34 株の SDSE 分離株について *csrS/csrR* の塩基配列を決定し、これらの遺伝子の変異頻度の評価を行った。その結果、15 株 (19.0%) の侵襲性の SDSE が *csrS/csrR* の様々な部位に欠失または点変異を有し、非侵襲性株は全て変異がないことが判明した。しかし、残りの 64 株に変異がみられないことから、*csrS/csrR* 変異株で上昇する 2 つの病原性遺伝子 (*sagA* および *slo*) の発現を評価したところ、*sagA* の発現量の多い 2 株が確認され、これらと非侵襲性株との全ゲノム配列について比較した結果、*sagA* 遺伝子と同じ方向に転写される、3 つの直列反復配列と 1 つの逆方向配列からなる低分子 RNA (sRNA) の変異を特定した。この sRNA は *srrG* (streptolysin S regulatory RNA in GGS) と呼ばれ、*srrG* の特定部位が変異することにより、プロモーターとしての機能を失い、*sagA* の発現を高めることを、遺伝子の変異株を作製し、変異株を接種したマウスの病原性発現試験により明らかとした。

Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* isolates in nonpregnant adults with Streptococcal Toxic Shock Syndrome in Japan in 2014 to 2021

(2014 年から 2021 年までの日本における非妊娠成人劇症型溶連菌性レンサ球菌感染症分離株の血清型分布と抗菌薬耐性について)

Tadayoshi Ikebe¹, Rumi Okuno², Yumi Uchitani², Mami Takano³, Takahiro Yamaguchi⁴, Hitoshi Otsuka⁵, Yu Kazawa⁶, Shohei Fujita⁶, Ayaka Kobayashi⁶, Yoshimi Date⁷, Junko Isobe⁸, Emi

Maenishi⁸, Makoto Ohnishi¹, Yukihiro Akeda¹; Working Group for Beta-Hemolytic Streptococci in Japan

¹National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan.

²Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Tokyo, Japan.

³Oita Prefectural Institute of Health and Environment, Oita, Japan.

⁴Osaka Institute of Public Health, Osaka, Japan.

⁵Yamaguchi Prefectural Institute of Public Health and Environment, Yamaguchi, Japan.

⁶Fukushima Prefectural Institute of Public Health, Fukushima, Japan.

⁷Kanagawa Prefectural Institute of Public Health, Kanagawa, Japan.

⁸Toyama Institute of Health, Toyama, Japan.
Microbiol Spectr 11(2), 2, 14(2023)

日本における B 群溶血性レンサ球菌 (GBS) による劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) の発生は、年々増加しており、深刻な問題となっている。さらに近年では、STSS の治療に用いられるペニシリンおよびクリンダマイシンの耐性株が報告されている。しかし、STSS の原因となる GBS について、100 株以上の分離株を解析した報告はない。そこで、2014 年から 2021 年にかけて日本で発生した非妊娠成人患者を含む STSS 患者から分離された 268 株の GBS の血清型分類と薬剤感受性試験を行った。血清型分類の結果、最も多い血清型は Ib 型であり、次いで血清型 V, III, Ia 型で、これらの型は分離株の 80% 以上を占めた。また、薬剤感受性試験の結果、7 株がペニシリン G に耐性であり、17.9% (48 株) がクリンダマイシンに耐性であった。ペニシリン耐性 GBS のうち、クリンダマイシン耐性株は 71.4% (5 株) であった。STSS の患者数を減らすためには、GBS ワクチン、特に六価型のワクチンを接種することが予防のため不可欠であり、このデータがそれを裏付ける重要な資料となった。

The cell transformation assay: A historical assessment of current knowledge of applications in an integrated approach to testing and assessment for non-genotoxic carcinogens

(細胞形質転換アッセイ: 非遺伝毒性発がん性物質の検査と評価への統合的アプローチにおける適用に関する現知識の歴史的評価)

Annamaria Colacci * (Agency for Prevention, Environment and Energy), Raffaella Corvi (European Commission, Joint Research Centre),

Kiyomi Ohmori (Kanagawa Prefectural Institute of Public Health, Yokohama National University), Martin Paparella (Medical University of Innsbruck), Stefania Serra (Agency for Prevention, Environment and Energy), Iris Da Rocha Carrico (European Commission, Joint Research Centre), Paule Vasseur (Universite de Lorraine) and Miriam Naomi Jacobs (UK Health Security Agency)

* Corresponding author

International Journal of Molecular Sciences, 24(6), 5659 (2023)

細胞形質転換アッセイ (CTA) の開発の歴史を説明し、その起源から新しいトランスクリプトームに基づく CTA までの in vitro 細胞形質転換の概要を提供した。この知識の応用は、イニシエーションとプロモーションに対応するさまざまな種類の CTA を、非遺伝毒性発がん物質の試験と評価の統合アプローチ (IATA) 内にメカニズムベースで組み込む方法を検討するために活用される。さまざまな CTA モデルは、IATA の主要なイベントを対象としたアッセイ評価に基づいて、IATA の先行手順に従い、如何に適切に適合可能であるかを特定するものである。この過程は、プレスクリーニング トランスクリプトームアプローチ、そして炎症、免疫破壊、有糸分裂シグナル伝達、細胞傷害などの初期の重要なイベントにおける評価である。CTA モデルは、腫瘍形成につながる持続的な増殖と形態の変化という後の主要なイベントに対応する。前駆物質の重要なイベントとそれぞれの CTA に関する相補的な重要なバイオマーカーがマッピングされ、非遺伝毒性の発がんプロセスの複雑性、特にヒトにおける非遺伝毒性の発がん性化学物質を検出する能力を表すための構造化されたメカニズム的アプローチが関連する IATA に提供される。

Special issue "Advances in mechanism based toxicity and hazard assessment of NGTxC chemicals"

(特集「NGTxC 化学物質のメカニズムに基づく毒性とハザード評価の進歩」)

Miriam N. Jacobs * (UK Health Security Agency), Annamaria Colacci * (Agency for Prevention, Environment and Energy)

*Special Issue Editor

International Journal of Molecular Sciences (ISSN 1422-0067) (2023)

This special issue belongs to the section "Molecular Toxicology".

多くの製品および規制分野で公衆衛生をより良く保護するための非遺伝毒性発がん性化学物質のハザード

評価に対処するには規制上のギャップがあり、このギャップに対処するには代替法のメカニズムに基づくアプローチが必要である。この特別号は、非遺伝毒性発がん性 (NGTxC) 化学物質の危険性評価における最近の進歩に焦点を当てており、以下に関する論文が含まれる。

1. 関連するメカニズムと作用機序に対処しうるアッセイの開発とスクリーニングされた化学物質、免疫応答および炎症バイオマーカー、特にサイトカイン放出の測定、有害反応に対する適応性を区別するための細胞骨格の修飾、がん特異的なキナーゼの活性化、個々の細胞ベースの分子ベースのアッセイでは対処できない組織レベルでの複雑さに真に対処できる 3D モデル。
2. NGTxC に関連する定量的および定性的パスウェイに基づくアプローチ。
3. 発がん過程における主要なバイオマーカーのメカニズムを理解するための、ヒトの臨床データからの分子標的の応用。
4. メカニズムと作用機序の人間との関連性についての議論。例えば、げっ歯類の CAR/PXR や肝臓腫瘍におけるペルオキシソーム増殖/PPAR の誘導は、ヒトには関係がないと無視されていることに関して、全体的な観点における考察。
5. 化学物質の非遺伝毒性発がん性に対するウイルスの増強効果。

これらに該当する論文として下記が掲載された。

Gene expression over time during cell transformation due to non-genotoxic carcinogen treatment of Bhas 42 cells

(Bhas 42 細胞の非遺伝毒性発癌物質処理による細胞形質転換中の経時的な遺伝子発現)

大森清美* (神奈川衛研, 横浜国立大学), 亀井飛鳥 (神奈川県立産業技術総合研究所), 渡邊由紀 (かながわサイエンスアカデミー), 阿部啓子 (神奈川産総研, 東京大学)

* Corresponding author

International Journal of Molecular Sciences, 23, 3216 (2022)

Electrophysiological Effect of Citreoviridin on Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes (ヒト iPS 細胞由来心筋細胞に対するカビ毒シトレオビリジンの電気生理学的影響)

内山陽介 (神奈川衛研), 山崎大樹 (国立衛研), 小林直樹 (麻布大), 諫田泰成 (国立衛研), 小西良子 (東京農業大)

食品衛生学雑誌, 63(6), 210-217 (2022)

シトレオビリジン (CTV) は, *Penicillium*

citreonigrum を含むさまざまな真菌によって産生されるカビ毒である。CTV は神経毒性を特徴としているが、心臓に悪影響を与える可能性のある衝心脚気やケシャン病との関連が疑われている。 *in vivo* 及び *in vitro* で実験動物の心臓および心筋細胞における CTV の影響が報告されているが、ヒトの心筋細胞に対する CTV の影響はまだ完全には理解されていない。本研究では、ヒトの心臓に対する CTV の直接的な影響を、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CMs) を使用した多電極アレイ (MEA) によって検討した。MEA の結果は、30 $\mu\text{mol/L}$ の CTV の直接曝露が hiPSC-CMs の拍動を止めたこと、Field potential duration および 1st peak amplitude は 10 $\mu\text{mol/L}$ の CTV で短縮されたことを明らかにした。hiPSC-CMs の拍動停止前に、スパイク間の間隔の長さは 2 倍から 4 倍に変化していた。これらの結果は、CTV がヒト心筋細胞の電気生理学的活性に直接影響を及ぼしたことを示唆している。この研究は、カビ毒に関連する食品の安全性を確保するための CTV のヒトへの直接的影響に対するリスク分析に貢献することが期待できる。

Characterization of synthetic turf rubber granule infill in Japan: polyaromatic hydrocarbons and related compounds

(日本における人工芝ゴムチップの特性評価：多環芳香族炭化水素類及び関連化合物)

西以和貴 (神奈川衛研), 河上強志 (国立衛研), 酒井信夫 (国立衛研), 小濱とも子 (国立衛研), 久保田領志 (国立衛研), 井上薫 (国立衛研), 五十嵐良明 (国立衛研), *Science of The Total Environment*, **842**, 156684 (2022)

欧米では人工芝の充填剤の健康影響について調査されているが、日本での実態は不明である。この問題を解決するため、日本国内の人工芝フィールドで使用される前のゴム製充填剤中の 46 種類の多環芳香族炭化水素 (PAHs) 及び関連化合物の濃度を分析した。調査試料は、試料供給者から得た情報に基づき、廃棄タイヤ、工業用ゴム、これらの製品の組み合わせまたは未確認成分 (混合物 / 不明)、人工芝用に特別に製造された合成ゴム、特殊用途の熱可塑性エラストマー (TPE) の 5 つのカテゴリーに分けた。工業用ゴムの試料は、スチレンブタジエンゴム、天然ゴム、エチレンプロピレンジエンゴム (EPDM) の混合物であった。合成ゴムのサンプルは EPDM のみから構成されていた。合成ゴムと TPE のサンプルからは、数種類の PAHs がわずかに検出されるか、まったく検出されなかった。しかし、廃棄タイヤと工業用ゴムの試料からは、ベンゾ [a] ピレン、シクロペンタ [cd] ピレン、その他 30 種類の化合物が検出された。この 2 つのカ

テゴリーを比較すると、廃棄タイヤは工業用ゴムに比べて対象化合物の濃度が高いことがわかった。これは、工業用ゴム試料のほとんどに EPDM が含まれており、廃棄タイヤ試料には含まれていないことに起因していると考えられた。本研究で得られた最大 PAHs 濃度は、これまで海外で報告されたゴム製充填剤中 PAHs 濃度と同程度かそれよりも低かった。また、欧州化学品庁 (ECHA) の健康リスク評価に用いられた 8 種類の PAHs の合計濃度は、ECHA の調査結果よりも本研究のものが低かった。さらに、4 種類の模擬生体液 (胃液、腸液、唾液、汗) を用いて溶出試験を実施した。その結果、すべての化合物の実際の溶出量は、定量下限値未満であった。本論文は、ゴム製充填剤中 PAHs のリスク評価のための基礎データを提供するものである。

Simultaneous determination of seven β_2 -agonists in livestock products using an LC-MS/MS system (LC-MS/MS を用いた畜産食品中の β 作動薬 7 種の一斉分析)

林 孝子 (神奈川衛研), 浜瀬健司 (九州大学)

Chromatography, **43**, 101-109, (2022)

DOI: 10.15583/jpchrom.2022.005

動物用医薬品として残留基準が設定されているクレンブテロール、ラクトパミン、ジルパテロールを含む β 作動薬 7 種の LC-MS/MS による一斉分析法を開発した。試料はアルカリ性条件下で酢酸エチル抽出を行い、無水硫酸ナトリウムによる脱水後、ヘキサン脱脂、C18 による分散固相精製を行い試験溶液とした。セミマイクロ ODS カラムを固定相とし、1% から 100% アセトニトリルの 10 分間のグラジエント溶離により、各化合物は 5-8 分の間に溶出した。畜産食品を用いた添加回収試験による真度は 60.1-103.5%、精度は併行精度が 1.26-8.94%、室内精度は 1.93-10.55% と良好な再現性が得られた。本分析法を用いた残留実態調査により、国内に流通している輸入食品からラクトパミンのピークが検出された。LC-MS/MS/MS 測定により、ラクトパミンの保持時間に定量範囲未満ではあるが明確なピークが確認され、ラクトパミンが流通輸入食品に残留していることが示された。本研究で開発した LC-MS/MS による β 作動薬一斉分析法および LC-MS/MS/MS によるラクトパミン分析法により、微量の β 作動薬を食品試料から検出可能な実用性のある高感度分析を達成した。


~~~~~

**Bulletin of Kanagawa Prefectural Institute of Public Health (Bull. Kanagawa  
Ins. of P.H.) is an official periodical on reseach works at Kanagawa  
Prefectural Institute of Public Health and is publishued, as  
a rule, annually. All communications relating to the  
publication should be addressed to the  
Editorial Board.**

**Editorial Board  
KANAGAWA PREFECTURAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH  
1-3-1 Shimomachiya, Chigasaki 253-0087  
JAPAN**

# Bulletin of Kanagawa Prefectural Institute of Public Health No.53 (December, 2023)

---

## CONTENTS

### Review

- Recent Topics on the Immunization System and Vaccine-Preventable Diseases  
Keiko TANAKA-TAYA ..... 1

### Short reports

- Surveillance study on monitoring and prevention of infectious disease**  
Analysis of antimicrobial susceptibility and antimicrobial resistance genes of group  
A Streptococcus isolated from pharyngitis patients in Kanagawa Prefecture ( April, 2015-March, 2021 )  
Yoshimi DATE, Aya OKAMURA, Eriko MITANI, Miyuki SUZUKI, Hitomi OHYA  
and Ichiro FURUKAWA ..... 10
- Surveillance of Acute encephalitis in Kanagawa prefecture, 2014 -2022  
Hitomi OHYA, Mutsumi KIMURA, Suzuka MATSUNAGA, Mai ITO, Tomotaka NAITOH,  
Ryoko YOKOYAMA, Eiji AZEGAMI, Asami TAKAI, Minako KATO, Aya MARUYAMA,  
Masashi HIROTOMI, Tomohiro ARAI, Kaori IMURA, Satoko KANAZAWA, Haruko SEKIDO  
and Keiko TANAKA-TAYA ..... 17
- Surveillance study to assure safety of food products and medicine**  
Survey of patulin contamination in processed fruit products using a high-sensitive analytical method  
Toru FUKUMITSU, Mariko IMOTO and Kenichi KUMASAKA ..... 24
- Surveillance study on the safety of living**  
Survey of perfluoroalkyl acids in water of Sagami River  
Fumi NAKANO, Manabu SATO and Hitoshi UEMURA ..... 29

### Data

- Surveillance study on monitoring and prevention of infectious disease**  
A summary of SARS-Cov-2 testing at Kanagawa Prefectural Institute of Public Health  
( January, 2020 - March, 2023 )  
Rieko SUZUKI, Takako SANO, Makiko KONDO, Takayuki HISHIKI,  
Junko TAKAHASHI, Sumi WATANABE, Itsumi TOYOKURA, Daichi WATANABE,  
Takatsugu INADA, Naoki NAKAJIMA, Tomoka MASAOKA, Ichiro FURUKAWA  
and Jyunichi SAKURAGI ..... 34
- Surveillance of Legionellosis in Kanagawa prefecture, 2017-2022  
Mutsumi KIMURA, Suzuka MATSUNAGA, Tomotaka NAITOH,  
Hitomi OHYA and Haruko SEKIDO ..... 39
- Surveillance study to assure safety of food products and medicine**  
Physical and chemical analysis for foreign matter found in food ( April, 2019 - March, 2023 )  
Masashi KAKITA, Yosuke UCHIYAMA, Masahito HAGIO, Toru FUKUMITSU,  
Takako HAYASHI, Chikako KUWAHARA and Kenichi KUMASAKA ..... 44
- Analysis of Vinpocetine in a Dietary Supplement  
Takahiro IWAHASHI, Chikako HADA, Fumiaki SOTODATE,  
Shigemi KAI, Naohiko OHASHI and Chikako KUWAHARA ..... 47

- 
- Abstracts of original papers by research staffs (April, 2022 - March, 2023) ..... 51
-