

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17290

研究課題名（和文）国内におけるパレコウイルスA3の前方視的疫学調査

研究課題名（英文）Prospective epidemiologic study of parechovirus-A3 in Japan

研究代表者

相澤 悠太 (Aizawa, Yuta)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：90808453

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の小児入院施設全国ネットワークによって、全国的な分布だけでなく、一部の地域におけるパレコウイルスA(PeV-A)感染症の局所的流行を継続的につかむことが可能になった。また、新型コロナウイルス感染症の流行によって激減した患者数が、2022年に感染対策や行動制限の緩和に伴い再増加していることも明らかにした。系統樹解析では、2019年流行株の3つの枝のうち1つに2020年以降のウイルス株が収束しており、ウイルス株の選択が生じている可能性が示唆された。さらに、本研究の体制とPeV-Aの検出状況をウェブサイトで更新情報を公開し、本研究に参加していない施設の医療者にも情報を共有できるようにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症や髄膜脳炎を発症して入院する新生児、生後4か月未満の早期乳児に焦点をあてて、パレコウイルスA感染症患者の入院数の実態を全国的な視点と地域の視点から明らかにした。研究中に新型コロナウイルス感染症の流行が起こったため、様々な感染症の動向がかわる中でパレコウイルスA感染症患者の発生数への影響も明らかにした。さらに、その情報を広く共有することで、研究に参加していない施設や患者にも、適切な診断が行われようという意味で有益な情報を得られるウェブサイトを作成した。

研究成果の概要（英文）：Our national surveillance network established by this study could reveal national and regional epidemiology of parechovirus-A (PeV-A) infection. The number of the patients with PeV-A infection decreased by coronavirus disease 19 epidemic; however, the number increased after lifting the strict infection control and prevention measures against coronavirus disease 19 in 2022. The phylogenetic analysis revealed that the virus strains during the years 2020-2022 converged into one clade among 3 clades formed by the virus strains in 2019, suggesting virus selection pressure. Furthermore, our findings are publicly open through the website, sharing the updated information to those who do not participate in our study.

研究分野：小児感染症

キーワード：パレコウイルス 敗血症 新生児 早期乳児 疫学

1. 研究開始当初の背景

パレコウイルス A (PeV-A: Parechovirus-A) は、ピコルナウイルス科に分類され、現在 19 の遺伝子型が知られている。その中でも 2004 年に日本から初めて報告されたパレコウイルス A3 (PeV-A3) は、新生児や早期乳児 (主に生後 3 か月未満) に敗血症や脳髄膜炎を起こす。脳白質障害による重大な神経学的後遺症、更には突然死を含めた致死例も報告されている。PeV-A3 の認知度が上がるにつれ、日本各地や世界各国から報告が増加し、小児領域の新興感染症として最も注目を集めているウイルスの 1 つである。国内では 2-3 年ごと、欧州では 2 年ごとに流行することが知られており、夏季から秋季に集中する。しかし、PeV-A 感染症の診断には血清・髄液を用いたリアルタイム PCR (polymerase chain reaction) 法が一般的であるが、市販の検査や外注検査は存在せず、PeV-A3 感染症を疑ってもリアルタイム PCR 法を実施できる施設は限られている。さらに、それぞれの施設で作られた PCR 検査によって実施されているのが現状である。そのため、これまでの PeV-A3 感染症の報告は、検査可能な地域を中心に症例報告や小規模の流行の報告しかなかった。海外では、本疾患の重要性から国レベルのサーベイランスデータが米国や英国から報告され始めている。国内では国立感染症研究所から PeV-A3 の検出数が公開されているが、これは基幹定点病院からの届け出を基に作成されている。新生児・早期乳児の PeV-A3 感染症は重症化しやすいため、重症小児を診療する医療機関に集中する傾向があり、基幹定点病院のデータのみでは必ずしも PeV-A3 感染症の疫学の実態を反映しているとは限らない。また、地方衛生研究所のデータが集約されて公開されるまで一定の時間を要している。PeV-A3 感染症は流行しない年には検出数はほぼゼロのため、疫学情報は診断と適切な管理のために PeV-A3 感染症では特に重要である。さらに、臨床現場で疫学情報を活用するためには、PeV-A3 が検出された際の迅速な情報の公開と共有が重要になる。

以上より、国内のデータはあるものの、新生児・早期乳児の PeV-A3 による重症感染症の疫学の実態は不明であり、その分子疫学もまた明らかでない。日本において、PeV-A3 感染症が「いつ」「どの地域から」「どのように広がり」「どの地域から」「どのように終息していくのか」について、その流行のダイナミクスはわかっていない。また、日本国内の各地域から得られた PeV-A3 の遺伝子解析および系統樹解析のデータは存在せず、流行とウイルスの変異の関係はわかっていない。

2. 研究の目的

- ・新生児・早期乳児の PeV-A3 感染症の日本の流行状況を、小児の重症患者を診療する国内 11 か所、12 の小児科専門医療施設から把握する。
- ・PeV-A3 の検出状況を迅速に公開し、診療の参考になる有益な疫学情報を提供するプラットフォームを確立する。
- ・PeV-A3 の遺伝子解析により、ウイルスの変異と流行の関係を明らかにする。

3. 研究の方法

【対象】感染症を疑い入院した新生児・4 か月未満の乳児

【除外基準】血液・尿・髄液細菌培養陽性症例、ウイルス迅速検査で他のウイルス感染症が証明された症例

【研究場所】新潟大学小児科と各研究協力施設(NTT 東日本札幌病院、宮城県立こども病院、国立成育医療研究センター、東京都立小児総合医療センター、千葉県立こども病院、長野県立こども病院、あいち小児保健医療総合センター、静岡県立こども病院、兵庫県立こども病院、福岡市立こども病院、沖縄県立南部こども医療センター)

【手順】

検体採取と検査：児の入院時の血清 (最低 0.5 mL)、髄液 (最低 0.5 mL、採取されている場合)、糞便 (1cm 角程度) を -20 に凍結保存。その後、新潟大学でリアルタイム PCR 法で PeV-A の同定、VP1 領域のシーケンスをして遺伝子型の同定を行う。リアルタイム PCR の際には、PeV-A と臨床症状だけでは区別しにくいエンテロウイルスについても検査を行う。さらに、PeV-A3 陽性の際には糞便を用

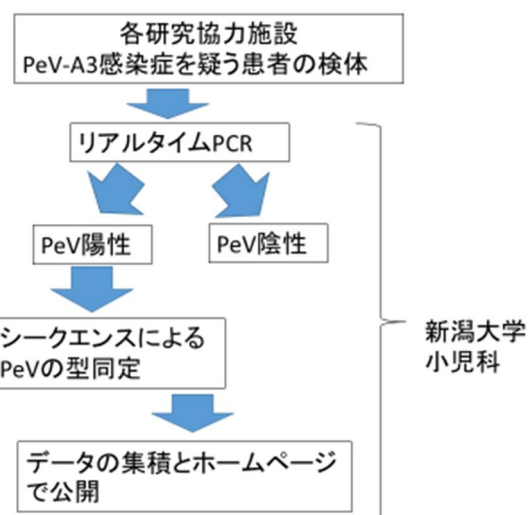


図. 患者発生、検体の解析、結果の分析までの流れ

いてウイルス分離も行う。

臨床情報の把握

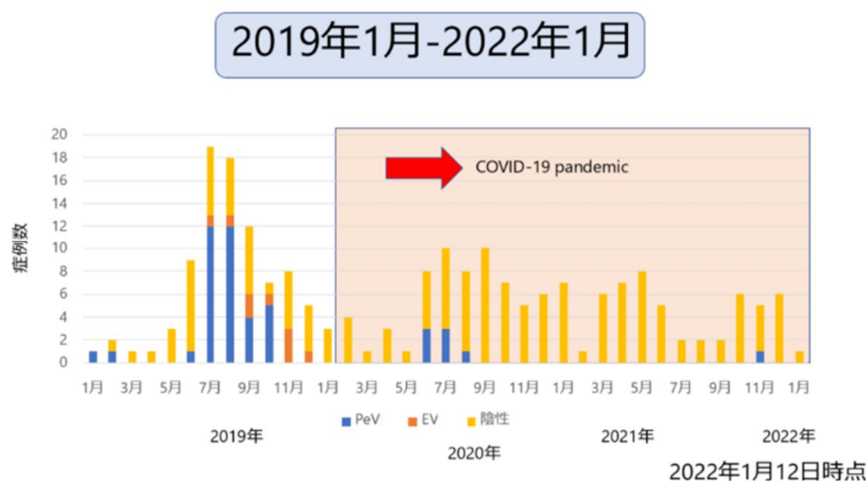
児の病歴、家族の sick contact の有無、入院時のバイタルサイン、身体所見（発疹、手掌と足底の紅斑、腹部膨満の有無など）検査所見（白血球数と分画、CRP、肝逸脱酵素、髄液細胞数とその分画など）入院後の経過（治療を含めて）の記録

データの集積、専用ホームページにおいて PeV-A3 患者発生に関するデータの公開、遺伝子系統樹解析

4. 研究成果

264 人が対象として本研究に組み込まれ、PeV-A 感染症 71 人、エンテロウイルス感染症 10 人であった。検出された PeV-A 感染症は、6 月と 7 月に最多であり、従来の流行時期であった。1 年目は国内の小児入院施設における本疾患の疾病負荷の全体像をつかんだ。36 例の患者発生があり、西日本から東日本へ広がる様子を観察でき、今後再現性があるか注目した。しかし、本研究 2 年目から新型コロナウイルス感染症の流行が重なり、多くのウイルス感染症が激減し、PeV-A も例外ではなかった。その影響を強く受け、当初の想定とは異なり、新型コロナウイルス感染症流行中の PeV-A 感染症の疫学状況を観察することになった。2 年目は 6-8 月に沖縄県のみで 7 例の患者発生を確認した。3 年目は兵庫県で 1 例のみ患者が発生し、その時期は夏ではなく 11 月の秋であった。4 年目は、PeV-A 感染症の症例数の再増加がみられた。患者発生は 5-7 月に九州地区に限局して 22 症例が発生した。9 月にも 5 例の患者発生がありそのうち 3 例は東京、愛知と高知で 1 例ずつであり、8 月はゼロであった。新型コロナウイルス感染症の第 7 波がその時期に重なったため、再流行のきざしをみせた PeV-A 感染症があまり全国に拡散しきらなかったことが推測された。新型コロナウイルス感染症のパンデミックに対する厳格な感染対策や行動制限が緩和され、他の疾患が再増加を見せているが、PeV-A 感染症も例外ではなく、早期乳児の敗血症もパンデミック前に戻る可能性があることが示唆された。

本研究の小児入院施設全国ネットワークによって、一部の地域における PeV-A 感染症の局所的流行を継続的につかむことができています。また、PeV-A の遺伝子型は 3 型が 97% を占めたが、9 月の 2 例は 4 型であった。遺伝子型の同定は PeV-A 感染症の疫学をさらに明確にすることも示唆された。系統樹解析では、2019 年流行株の 3 つの枝のうち 1 つに 2020 年以降のウイルス株が収束しており、ウイルス株の選択が生じている可能性が示唆された。さらに、本研究の体制と PeV-A の検出状況もウェブサイトで継続的に更新情報を公開し、本研究に参加していない施設の医療者にも情報を共有できるようにした（下図は本研究ウェブサイト公開情報から転載）。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Aizawa Y, Kasamatsu T, Nagasawa K, Watanabe K, Saitoh A	4. 巻 227
2. 論文標題 Molecular Evolution and Epidemiology of Parechovirus-A3 in Japan, 1997-2019	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 288-294
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/infdis/jiac213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相澤悠太
2. 発表標題 新潟県における23年間のパレコウイルスA3の分子進化疫学
3. 学会等名 第62回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相澤悠太
2. 発表標題 早期乳児の発熱に対する網羅的ウイルス診断
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相澤悠太
2. 発表標題 国内の小児入院施設における新生児、早期乳児のパレコウイルスA3感染症の前方視的疫学調査 第1報
3. 学会等名 第61回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相澤悠太
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症流行中の国内における新生児・早期乳児のパレコウイルス感染症
3. 学会等名 第126回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 相澤悠太
2. 発表標題 新生児・早期乳児のパレコウイルスA3感染症の前方視的疫学調査（シンポジウム）
3. 学会等名 第63回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>小児のパレコウイルス感染症 https://www.med.niigata-u.ac.jp/ped/parechovirus/ 相澤悠太, 太刀川潤, 幾瀬樹, 羽深理恵, 齋藤昭彦, 渡邊香奈子, 諸岡雄也, 古野憲司, 朴崇娟, 水野由美, 川口直樹, 原卓也, 砂川富正. 福岡県・大分県からの新生児・早期乳児のパレコウイルスA3感染症の症例集積の報告. IASR 43; 234-235, 2022</p>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------