

第17回みちのくウイルス塾(2018/7/14-15於仙台)

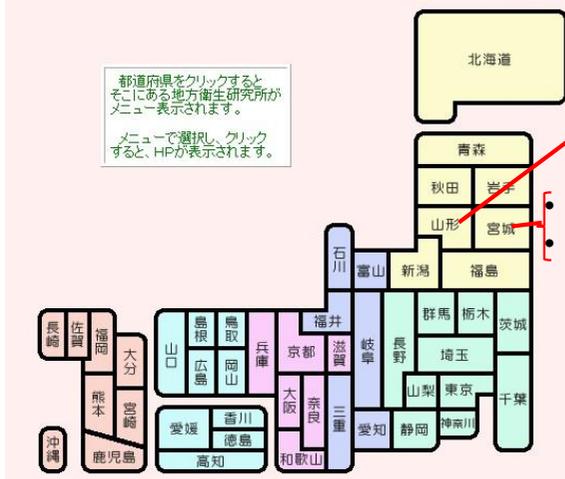
## Yamagata, Japanから ウイルス感染症対策への貢献を目指して



山形県衛生研究所  
水田 克巳  
(みずた かつみ)

### 地方衛生研究所マップ (名簿はこちら)

都道府県をクリックすると  
そこにある地方衛生研究所が  
メニュー表示されます。  
メニューで選択し、クリック  
すると、HPが表示されます。



山形県衛生研究所

宮城県保健環境センター  
仙台市衛生研究所

⇒85の地方衛生研究所

## Public Health Laboratory とは？

Public health laboratories are governmental reference laboratories that protect the public against diseases and other health hazards.

(The free Encyclopedia Wikipediaより  
:https://en.wikipedia.org/wiki/Public\_health\_laboratory2018May28)



ウイルス感染症からpublicを守る最前線の実験(研究)室



感染症対策の進歩への調査・研究面からの貢献

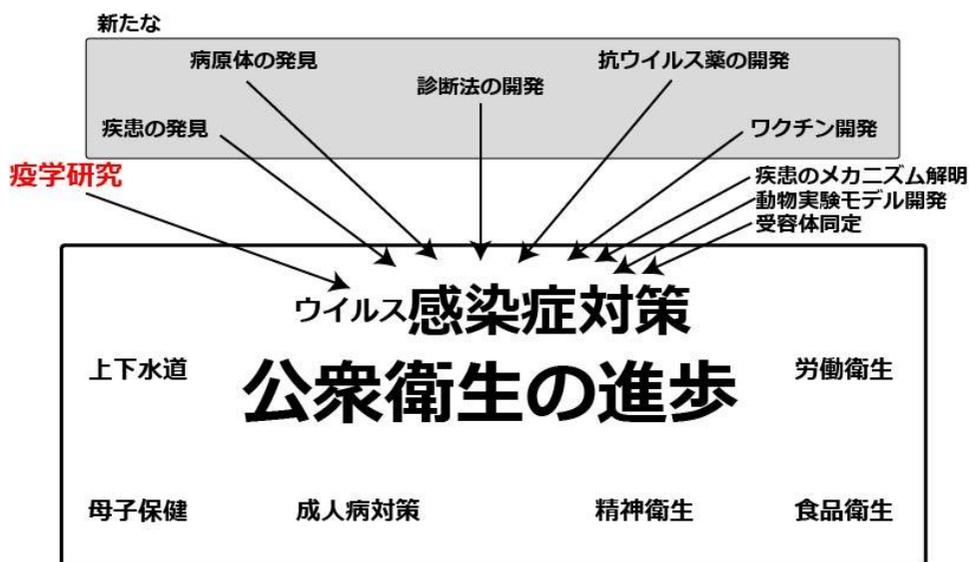


図 ウイルス感染症対策の進歩への貢献にはさまざまなアプローチがある

(2015年6月6日  
読売新聞)



(2014年8月2日読売新聞)



(2014年9月5日  
読売新聞)

(2013年2月15日読売新聞)

(2016年2月3日読売新聞)

2013年1月に初めて  
確認され、2015年7月  
までに130名の感染者  
のうち36例が死亡  
(致死率28%)

病原体等	名物	疾患名物	注
三種病原体等	D フレボウイルス属	SFTSウイルス	重症熱性血小板減少症候群
	D フレボウイルス属	リフトバレーウイルス(別名リフトバレー熱ウイルス)	リフトバレー熱
	D フラビウイルス属	オムスクヘモラジックフィバーウイルス(別名オムスク出血熱ウイルス)	オムスク出血熱
	D フラビウイルス属	キャサヌルフォレストウイルス	
	D フラビウイルス属	ティックボーンエンセファリシス	
	D フルセラ属	アボルタス(別名ウシ痘ウイルス)	
	D フルセラ属	カニス(別名イヌ痘ウイルス)	
	D フルセラ属	スイス(別名イヌ痘ウイルス)	
	D フルセラ属	メリチンシス(別名マルニバウイルス)	
	D フルセラ属	ニバウイルス	
D ヘニバウイルス属	ヘニバウイルス		
D ヘニバウイルス属	ペニバウイルス		
D ベータコロナウイルス属	MERSコロナウイルス	中東呼吸器症候群	
D マイコバクテリウム属	ツベルクルーシス(別名結核菌)	結核	
D リケッチア属	ジャポニカ(別名日本紅斑熱リケッチア)	日本紅斑熱	
D リケッチア属	ロウゼキイ(別名オシロイソトシキリケッチア)	オシロイソトシキリ熱	
D リケッチア属	リケッチイ(別名ロッキー山紅斑熱リケッチア)	ロッキー山紅斑熱	
D レイビウイルス属	レイビウイルス		
インフルエンザウイルス	G インフルエンザウイルスA属	インフルエンザウイルスA	
	F インフルエンザウイルスB属	インフルエンザウイルスB	
	G インフルエンザウイルスC属	インフルエンザウイルスC	
	G インフルエンザウイルスD属	インフルエンザウイルスD	
	F インフルエンザウイルス	インフルエンザAウイルス(血清型がH7N9のもの)*	特定鳥インフルエンザ
F インフルエンザウイルスA属	インフルエンザAウイルス(新型インフルエンザ等感染症の病原体)	新型インフルエンザ等感染症	
G エンテリビア属	コリー(別名大腸菌)(腸管出血性大腸菌に限る)	腸管出血性大腸菌感染症	

2013年3月4日に重症熱性血小板減少症候群が追加された。

2015年1月21日に中東呼吸器症候群が指定感染症から二類感染症となった。

2015年1月21日に鳥インフルエンザ(H7N9)が指定感染症から二類感染症となった。



(結核BSL3検査)

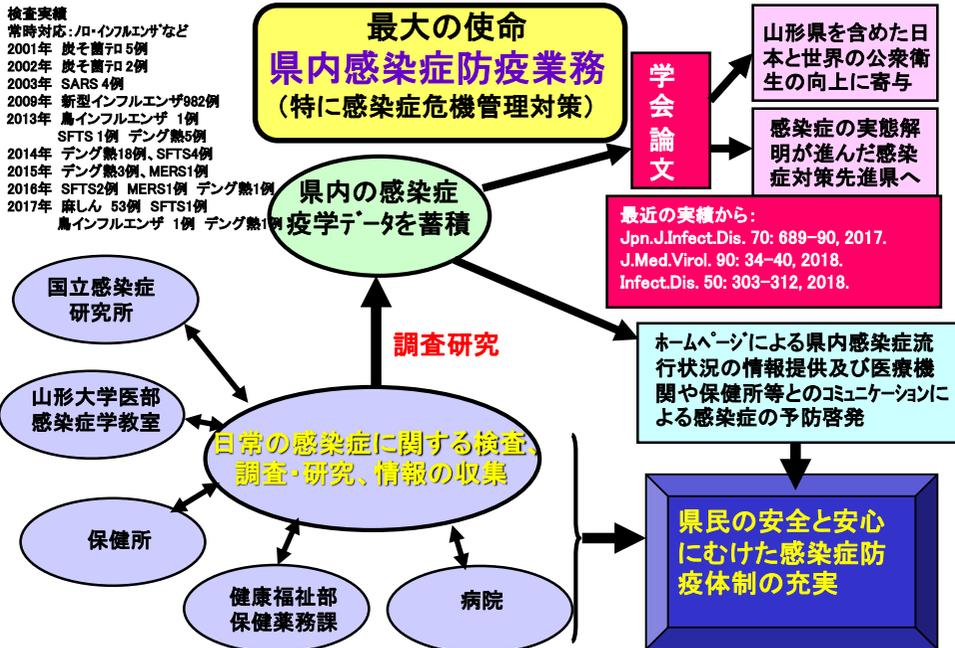


(ウイルスBSL2検査)



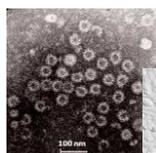
(2015年7月9日MERSコロナウイルスのBSL3検査)

## 山形県衛生研究所 微生物部活動フロー



## 呼吸器ウイルスを検出する古典的な方法

- Electron microscopy

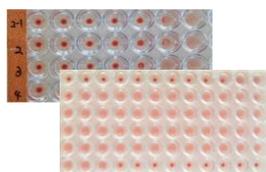


- Cell culture/Virus isolation

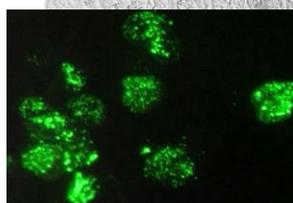
2012-2016mizu RS on Hep-2



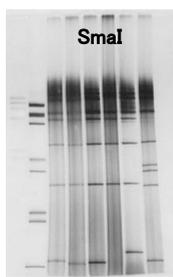
- Serology



- Immunofluorescence method



## 遺伝子をターゲットに呼吸器ウイルスを検出・解析する方法

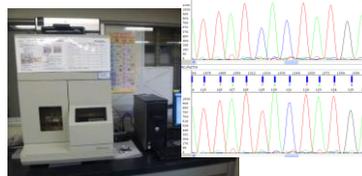


Digesting the DNA using restriction enzymes  
:restriction fragment length polymorphism (RFLP)

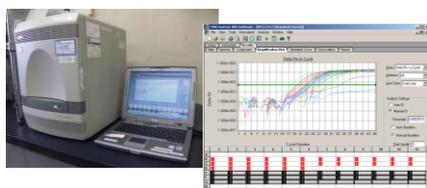
PCR



Sequence



Real-time PCR



Next-generation-sequence

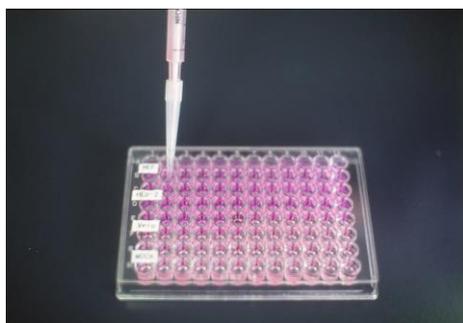


マイクロプレート(変)法による多数の検体からの  
ウイルス分離と分離株の解析

↓  
山形におけるウイルス性急性気道感染症  
流行疫学の解明

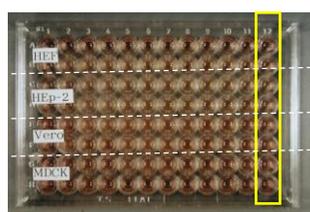
↓  
山形における感染症・公衆衛生対策  
の向上へ貢献

↓  
日本を含むアジア地域における感染症対策  
の向上へ貢献

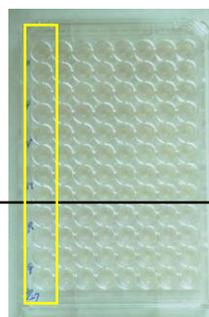


我々は、小児のウイルス性急性気道感染症の疫学を解明するため、鼻咽頭拭い液からのマイクロプレート法によるウイルス分離を行ってきた。

2001年、原法のHEF,HEp-2,VERO,MDCK細胞に加えて、RD-18SとGMK細胞を加えた改良型マイクロプレート法により、特にエンテロウイルスの分離率が向上し、簡易同定法を確立した。



マイクロプレート法の原法(HHVMプレート)



RD18S  
GMK

マイクロプレート変法(HHVMRGプレート)

(Int.J.Infect.Dis.7:138-142,2003)

## インフルエンザウイルス増殖による細胞変性効果

コントロール細胞



黒い点状に見える  
部分が細胞変性効果

## ウイルス別 細胞別 分離数 (2004-05)

Virus	Cell line	Cell line						Total
		HEF	HEp-2	VeroE6	MDCK	RD-18S	GMK	
Flu	AH1				2			2
	AH3				244			244
	B				107			107
	C				28			28
Para	1			71	23			89
	2			41				41
	3			23	101			115
hMPV				79				79
RS		35	84	17		2	3	109
Mumps			2	31			41	43
Entero	CoxA2					29		29
	CoxA4					55		55
	CoxA6					31		31
	CoxA16				4	1	7	7
	CoxB1			25	16		39	41
	CoxB3	2	12	11			12	17
	CoxB4		2	2			5	5
	CoxB5	1	17	10			16	21
	Echo3	32				28		34
	Echo7	39			9	38	6	46
Echo16	13				20		21	
Ad	1	53	42	44		4	15	64
	2	53	53	42		6	14	64
	3	74	34	38		4	5	80
	5	12	13	13		3	6	18

(Jpn.J.Infect.Dis. 61:196-201,2008)

## 山形県におけるウイルス分離結果(2004-2005)

Virus	2004												2005												
	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	
Flu	AH3	36	30	17	6								6	41	49	10	10			2	1			15	21
	AH1													1	1										
	B												9	50	31	9	3								
	C																								
Para	1																								
	2																								
	3																								
	4																								
hMPV																									
RS																									
Mumps																									
Entero	CoxA2																								
	CoxA4																								
	CoxA6																								
	CoxA14																								
	CoxA16																								
	CoxB1																								
	CoxB3																								
	CoxB4																								
	CoxB5																								
	Echo3																								
Echo7																									
Echo16																									
Polio1-3																									
Parecho																									
Rhino																									
Ad	1																								
	2																								
	3																								
	4																								
	5																								
	6																								
HSV																									
CMV																									

マイクロプレート法により、山形県における広汎な呼吸器ウイルスの流行状況を、年間を通じて、明らかにすることができた。

⇒“市中ウイルス感染症”を年間を通じて、検体数をこなすことで、“ウイルス分離”によってサーベイランスする。

(Jpn.J.Infect.Dis. 61:196-201,2008)



⇒ウイルス分離株は半永久に保存、増殖させることができる。これら分離株は長期にわたる疫学研究、抗原性や受容体の解析、ワクチンや抗インフルエンザ薬の開発、血清疫学調査などウイルス感染症のコントロールにおいて重要な研究資源であり、また研究の可能性を広げるものである！

**Microbiology and Immunology**  
 Microbiol Immunol 2013; 57: 400-405  
 doi: 10.1111/1368-0421.12041

**NOTE**

**Molecular epidemiology of Coxsackievirus A16 strains isolated from children in Yamagata, Japan between 1988 and 2011**

Katsumi Mizuta<sup>1</sup>, Chieko Abiko<sup>1</sup>, Yoko Aoki<sup>1</sup>, Tatsuya Ikeda<sup>1</sup>, Yoko Matsuzaki<sup>2</sup>, Seiji Hongo<sup>2</sup>, Tsutomu Itagaki<sup>3</sup>, Noriko Katsushima<sup>4</sup>, Akira Ohmi<sup>5</sup>, Hidekazu Nishimura<sup>6</sup> and Tadayuki Ahiko<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Yamagata Prefectural Institute of Public Health, Tokamachi 1-6-6, Yamagata, 990-0031, Japan, <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Yamagata University Faculty of Medicine, 846-Nishi 2-2, Yamagata, 990-9580, Japan, <sup>3</sup>Yamanobe Pediatric Clinic, Yamanobe 2808-14, Yamagata, 990-0091, Japan, <sup>4</sup>Katsushima Pediatric Clinic, Misumidate 4-4-12, Yamagata, 990-2461, Japan and <sup>5</sup>Virus Research Center, Sendai Medical Center, Sendai, 983-8520, Japan

**CVA16**  
**1988-2011 (24 years)**

Journal of Medical Microbiology (2014), 63, 1356-1362

Contents lists available at ScienceDirect  
**Virus Research**  
 journal homepage: www.elsevier.com/locate/virusres

**Stability of the seven hexon hypervariable region sequences of adenovirus types 1-6 isolated in Yamagata, Japan between 1988 and 2007**

Katsumi Mizuta<sup>1</sup>, Yoko Matsuzaki<sup>2</sup>, Seiji Hongo<sup>2</sup>, Akira Ohmi<sup>5</sup>, Michiko Okamoto<sup>6</sup>, Hidekazu Nishimura<sup>6</sup>, Tsutomu Itagaki<sup>3</sup>, Noriko Katsushima<sup>4</sup>, Hitoshi Oshitani<sup>7</sup>, Akira Suzuki<sup>8</sup>, Yuki Furuse<sup>9</sup>, Masahiro Noda<sup>8</sup>, Hirokazu Kimura<sup>8</sup> and Tadayuki Ahiko<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Yamagata Prefectural Institute of Public Health, Tokamachi 1-6-6, Yamagata 990-0031, Japan, <sup>2</sup>Center of Clinical Nursing, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata 990-9580, Japan, <sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata 990-9580, Japan, <sup>4</sup>Virus Research Center, Clinical Research Institute, Sendai Medical Center, Sendai 983-8520, Japan, <sup>5</sup>Yamanobe Pediatric Clinic, Yamagata 990-0091, Japan, <sup>6</sup>Department of Virology, Shinjuku University School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan, <sup>7</sup>Department of Virology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 262-8601, Japan, <sup>8</sup>Fukushima Pediatric Clinic, Yamagata 990-2462, Japan, <sup>9</sup>Department of Virology, Shinjuku University School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan

**Ad**  
**1988-2007 (20 years)**

Journal of Medical Microbiology (2014), 63, 1356-1362

**Molecular epidemiology of enterovirus 71 strains isolated from children in Yamagata, Japan, between 1990 and 2013**

Katsumi Mizuta<sup>1</sup>, Yoko Aoki<sup>1</sup>, Yohei Matoba<sup>1</sup>, Kazuo Yahagi<sup>1</sup>, Tsutomu Itagaki<sup>2</sup>, Fumio Katsushima<sup>3</sup>, Yuriko Katsushima<sup>3</sup>, Sueshi Ito<sup>4</sup>, Seiji Hongo<sup>5</sup> and Yoko Matsuzaki<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Yamagata Prefectural Institute of Public Health, Yamagata, Yamagata, Japan, <sup>2</sup>Yamanobe Pediatric Clinic, Yamanobe, Yamagata, Japan, <sup>3</sup>Katsushima Pediatric Clinic, Yamagata, Yamagata, Japan, <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Shonai Hospital, Tsuruoka, Yamagata, Japan, <sup>5</sup>Department of Infectious Diseases, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Yamagata, Japan

**EV71**  
**1990-2013 (24 years)**

Journal of Medical Microbiology (2014), 63, 1356-1362

**WILEY**

**RESEARCH ARTICLE**

**Detection of Saffold viruses from children with acute respiratory infections in Yamagata, Japan, between 2008 and 2015**

Tsutomu Itagaki<sup>1</sup>, Yoko Aoki<sup>1</sup>, Yohei Matoba<sup>1</sup>, Shizuka Tanaka<sup>1</sup>, Tatsuya Ikeda<sup>1</sup>, Yoko Matsuzaki<sup>2</sup> and Katsumi Mizuta<sup>3</sup>

**Saffold**  
**2008-2015 (8 years)**

Journal of Medical Microbiology (2014), 63, 1356-1362

実際に、私たちは、ウイルス分離、血清疫学調査、抗原解析、PCR法による増幅、シーケンス解析、遺伝子型解析などを通じて長期にわたるウイルス感染症の疫学研究を実施してきた。

# Molecular epidemiology of enterovirus 71 strains isolated from children in Yamagata, Japan, between 1990 and 2013.

Journal of Medical Microbiology (2014), 63, 1356–1362

DOI 10.1099/jmm.0.079699-0

Molecular epidemiology of enterovirus 71 strains isolated from children in Yamagata, Japan, between 1990 and 2013

Katsumi Mizuta,<sup>1</sup> Yoko Aoki,<sup>1</sup> Yohei Matoba,<sup>1</sup> Kazue Yahagi,<sup>1</sup> Tsutomu Itagaki,<sup>2</sup> Fumio Katsushima,<sup>3</sup> Yuriko Katsushima,<sup>3</sup> Sueshi Ito,<sup>4</sup> Seiji Hongo<sup>5</sup> and Yoko Matsuzaki<sup>5</sup>

Correspondence  
Katsumi Mizuta  
mizutak@pref.yamagata.jp

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Yamagata Prefectural Institute of Public Health, Yamagata, Yamagata, Japan

<sup>2</sup>Yamanobe Pediatric Clinic, Yamanobe, Yamagata, Japan

<sup>3</sup>Katsushima Pediatric Clinic, Yamagata, Yamagata, Japan

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Shonai Hospital, Tsuruoka, Yamagata, Japan

<sup>5</sup>Department of Infectious Diseases, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Yamagata, Japan

(J.Med.Microbiol.63:1356–1362,2014)

## 東アジアにおけるエンテロウイルス71型感染症の流行 (病原微生物検出情報Vol. 30 p. 9–10:2009年1月号)

### はじめに



エンテロウイルス71型(EV71)は、手足口病の主要な原因ウイルスのひとつで、コクサッキーウイルスA16型(CA16)などコクサッキーA群ウイルスの一部とともにA群エンテロウイルスに属している。

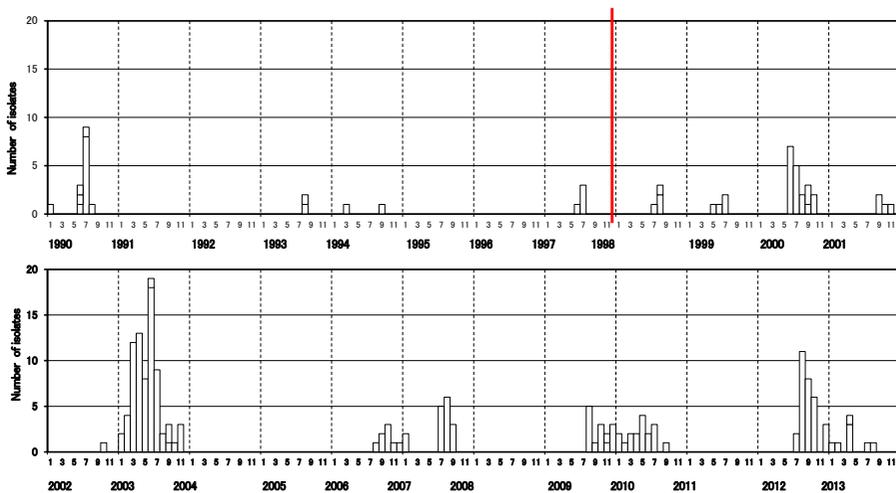
手足口病は、口唇粘膜および手足の指先にあらわれる発疹を特徴とする発熱性疾患で、予後の良い一般的なエンテロウイルス感染症だが、1990年代後半以降、東アジア地域では、EV71による大規模な手足口病の流行時に小児の急性死症例が多発し、大きな社会問題となっている。

2008年の3～6月には、中国本土で、大規模な手足口病流行が発生し、とくに安徽省では、短期間に20名以上の急性死症例が報告された。重症化の頻度は異なるが、2008年の手足口病流行は、中国本土だけでなく、シンガポール、香港、モンゴル、ベトナム、台湾等でも報告されている。EV71による手足口病は、CA16による手足口病の臨床症状と区別できないが、EV71による手足口病流行時には、無菌性髄膜炎や脳炎等、中枢神経合併症の頻度が高くなることが、わが国の調査でも明らかになっている。そのため、手足口病重症例・急性脳炎のサーベイランスとともに、EV71感染症の病原体サーベイランスが重要である。

**EV71はアジアの問題！**



## 1990年から2013年までの月別EV71分離数

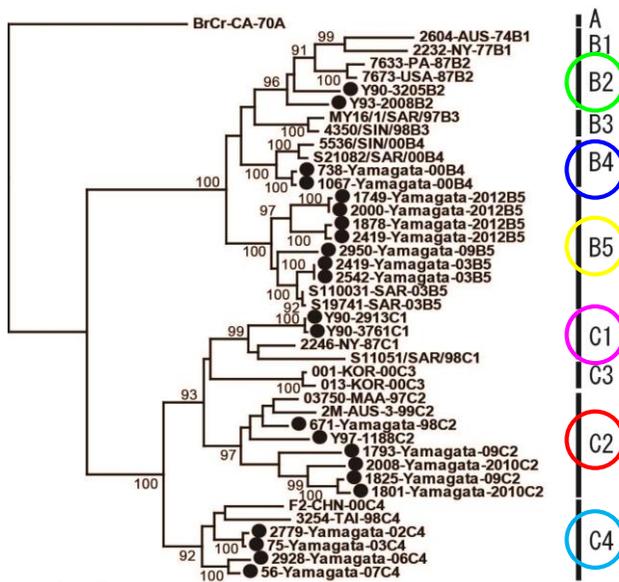


N=240 (1997年までは仙台医療センターで分離)  
⇒うち223株を遺伝子解析に使用

(J.Med.Microbiol.63:1356-1362,2014)

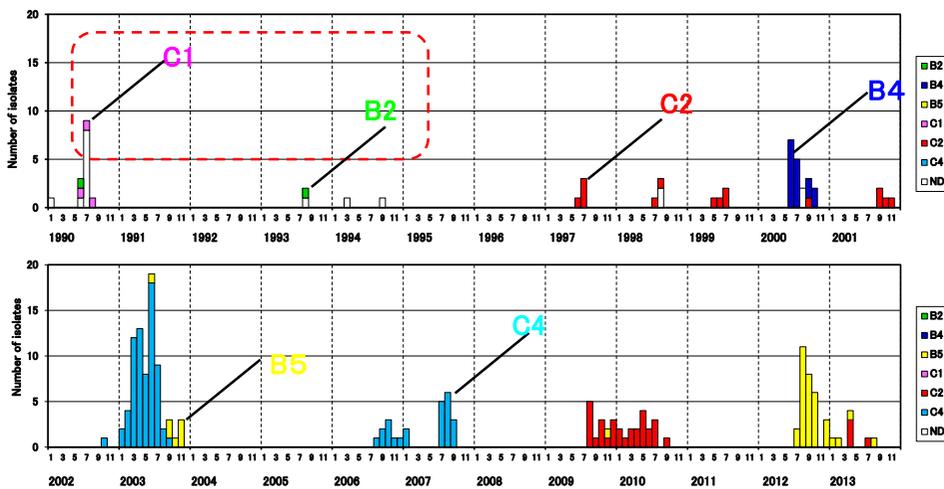
## 山形におけるEV71の遺伝子解析結果(VP1)

●山形には報告されている11の遺伝子型のうち、1990年から2013年の24年間に6つの遺伝子型が存在した。



(J.Med.Microbiol.63:1356-1362,2014)

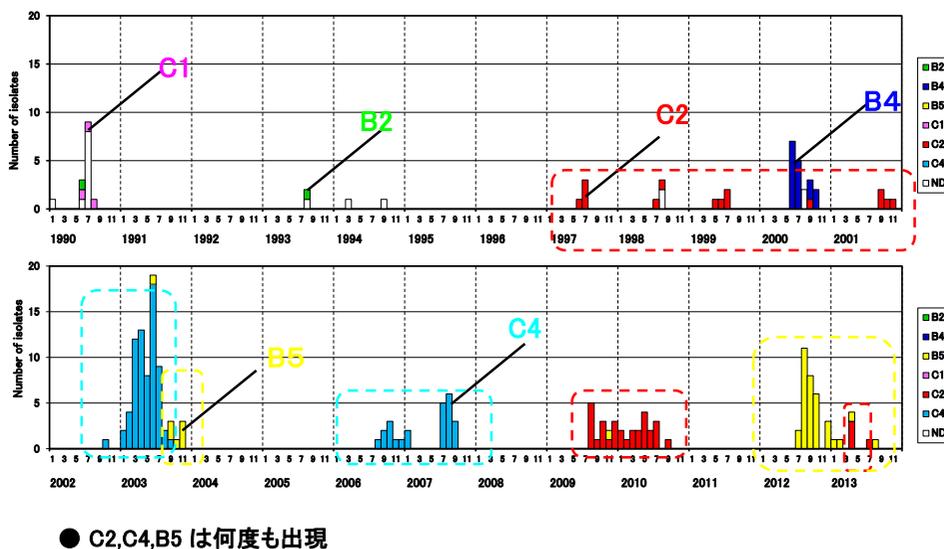
## 山形県で流行したEV71の遺伝子型の変遷



●C1,B2 は20世紀中に消失

(J.Med.Microbiol.63:1356-1362,2014)

## 山形県で流行したEV71の遺伝子型の変遷



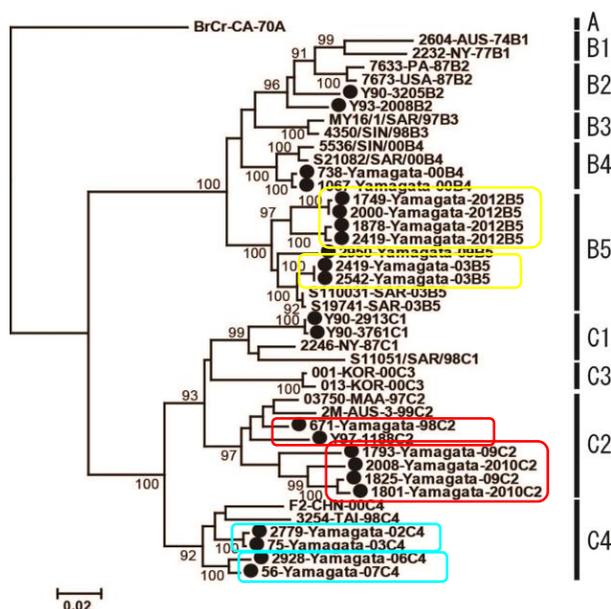
(J.Med.Microbiol.63:1356-1362,2014)

## 山形におけるEV71の遺伝子解析結果(VP1)

● C2, C4, B5 は変異(進化)しながら再出現している。

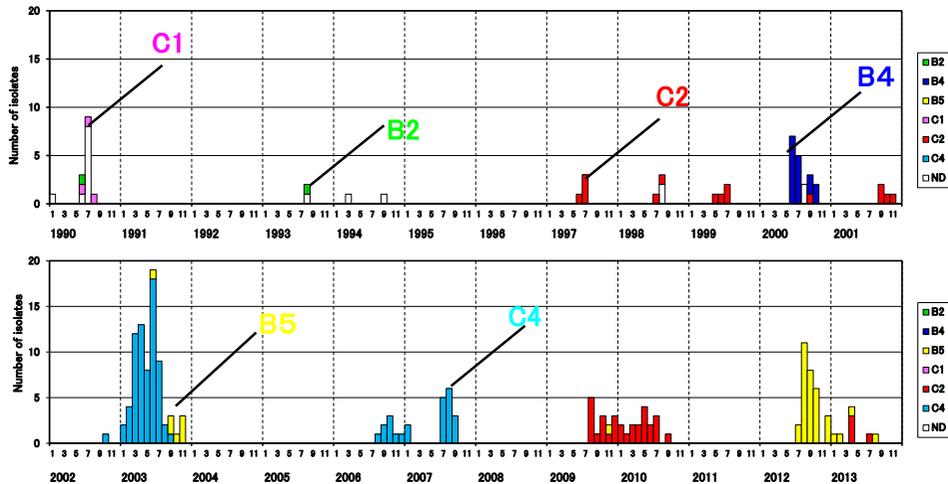
例:

- 2003年と2012-13年のB5のヌクレオチド相同性は94-95%
- 1997-2001年と2009-2010年のC2の相同性は90-95%
- 2002-2003年と2006-2007年の相同性は95-96%



(J.Med.Microbiol.63:1356-1362,2014)

## 山形県で流行したEV71の遺伝子型の変遷



山形というコミュニティで遺伝子型の経時的変化をみると、C1・B2⇒C2⇒C2・B4⇒C4・B5⇒C4⇒C4⇒C2⇒B5・C2と次々と変遷している様子が観察された。

(J.Med.Microbiol.63:1356-1362,2014)

## EV71遺伝子型の分布(アジア環太平洋地域)

	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Singapore																
Malaysia																
Australia					B2		C1	C1	C1	C1	C1	C1		C1	C1,C2	C1
Taiwan																
Korea																
China																
Hong Kong																
Vietnam																
Thailand																
Japan																
Yamagata, Japan										B2,C1			B2			

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Singapore	B4	B3,C1	B3	B4	B4	C1,B4								
Malaysia	B3,B4,C1,C2	C1	B4,C1	B4,C1	B4,C1	C1	B5,C1							
Australia		C1	B3,C2	B4,C1	B4,C1	C1	C1	C4						
Taiwan								C4	C4					
Korea				C3					C4					
China				C4	C4	C4	C4	C4	C4	C4	C4	C4	C4	C4
Hong Kong	C3	C4												
Vietnam														
Thailand						C1			C1,C4,C5					
Japan	B3,B4,C2		C2						C4		C4	B5,C2	C2	C2
Brunei										B5				
Yamagata, Japan	C2	C2	C2	B4,C2	C2	B5	C4,B5			C4	C4		B5,C2	C2

- 20世紀終盤までほとんどデータはない
- 山形と同じ遺伝子型が前後して広く環太平洋地域に分布 ⇒ EV71がヒトの移動とともに行き来しているのであろう

(J.Med.Microbiol.63:1356-1362,2014)

## EV71遺伝子型の分布(アジア環太平洋地域とヨーロッパ)

	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Singapore																
Malaysia																
Australia					B2			C1	C1	C1	C1	C1		C1	C1,C2	C1
Taiwan																
Korea																
China																
Hong Kong																
Vietnam																
Thailand																
Japan																
Yamagata, Japan											B2,C1		B2			
France														C1		
Hungary																
Netherlands		B2	B2	B2			B2	B2	C1		C1	C1		C1	C1	
Germany																
United Kingdom																

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Singapore	B4	B3,C1	B3	B4	B4	C1,B4								
Malaysia	B3,B4,C1,C2	C1	B4,C1	B4,C1	B4,C1	C1	B5,C1							
Australia			B3,C2	B4,C1	B4,C1	C1	C1	C4						
Taiwan								C4						
Korea								C4	C4					
China				C3	C4	C4	C4	C4	C4					
Hong Kong	C3	C4												
Vietnam														
Thailand							C1							
Japan	B3,B4,C2		C2											
Brunei														
Yamagata, Japan	C2	C2	C2	B4,C2	C2	B5	C4,B5							
France			C1	C1,C2			C1							
Hungary				C1				C1,C4						
Netherlands	C1,C2		C2	C2	C1	C1		C1,C2	C1	C1,C2				
Germany	B2		C1	C1	C1			C1						
United Kingdom		B2	C1,C2	C1	C1			C1						

- アジア環太平洋地域では遺伝子型BとCがともに分布するのに対しヨーロッパではCが多い、  
 遺伝子型C4はアジア環太平洋地域には広く分布するが、ヨーロッパはC1とC2が多い。  
 ⇒遺伝子型の分布が異なる(ヒトの移動に関連?) (J.Med.Microbiol.63:1356-1362,2014)

## New Introductions of Enterovirus 71 Subgenogroup C4 Strains, France, 2012

Isabelle Schuffenecker, Cécile Henquell,  
Audrey Mirand, Marianne Coste-Burel,  
Stéphanie Marque-Juillet, Delphine Desbois,  
Gisèle Lagathu, Laure Bornebusch,  
Jean-Luc Bailly, and Bruno Lina

In France during 2012, human enterovirus 71 (EV-A71) subgenogroup C4 strains were detected in 4 children hospitalized for neonatal fever or meningitis. Phylogenetic analysis showed novel and independent EV-A71 introductions, presumably from China, and suggested circulation of C4 strains throughout France. This observation emphasizes the need for monitoring EV-A71 infections in Europe.

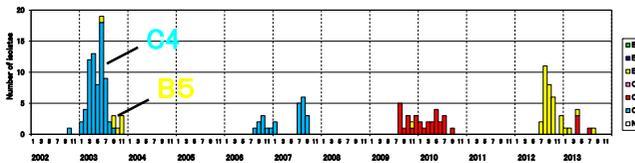
(Emerg.Infect.Dis.20:1343-1346,2014)

# EV71の抗原解析

2004年、感染症流行予測調査に同意していただいた山形県民(1~73歳まで80名)のEV71各遺伝子型に対する中和抗体価から一部抜粋

ID	Age(yr)	Subgenogroup of challenge virus :						
		A	B2	B4	B5	C1	C2	C4
20040009	1	1:16	1:64	1:64	1:32	1:16	1:16	1:16
20040201	2	1:2048<	1:1024	1:1024	1:2048<	1:1024	1:1024	1:2048
20040210	2	1:128	1:128	1:256	1:128	1:128	1:256	1:256
20040213	2	1:128	1:128	1:128	1:128	1:128	1:256	1:256
20040207	3	1:64	1:32	1:32	1:32	1:32	1:64	1:64
20040505	5	1:16	1:32	1:64	1:64	1:32	1:8	1:32
20040509	5	1:8	1:32	1:32	1:32	1:32	1:16	1:32
20040608	6	1:32	1:64	1:128	1:256	1:64	1:128	1:256
20040609	6	1:8	1:32	1:32	1:64	1:8	1:16	1:16
Guinea Pig immunized by B2		1:2048<	1:2048<	1:2048<	1:2048<	1:1024	1:2048	1:512
Guinea Pig immunized by C1		1:512	1:512	1:256	1:512	1:512	1:128	1:512

⇒遺伝子型が異なっても抗原性は大きな違いはなく、麻しん同様、免疫原性が高いワクチンを作成すれば、重症化が阻止できるのではないかと。



(Vaccine 27:3153-3158,2009)

## Passive protection against lethal enterovirus 71 infection in newborn mice by neutralizing antibodies elicited by a synthetic peptide

Damian Guang Wei Foo, Sylvie Alonso, Vincent Tak Kwong Chow, Chit Laa Poh\*

Department of Microbiology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, MD4, 5 Science Drive 2, Singapore 117597, Singapore

Received 27 March 2007; accepted 5 June 2007

Available online 10 June 2007

### 2.1. Viruses

EV71 strain 41 (5865/SIN/00009) from the subgenogroup B4 was presented as the homologous strain in mice immunization and challenge studies. Representative EV71 strains (EV71/MS/7423/87) from the subgenogroup B2; 2933-Yamagata-03 from the subgenogroup B5; 1585-Yamagata-01 from the subgenogroup C2; and 75-Yamagata-03 from the subgenogroup C4 were presented as heterologous strains in challenge studies [1]. Viruses were grown in rhabdomyosarcoma

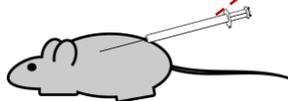
Table 1  
Survival rates of suckling mice from challenge with homologous or heterologous EV71 strains

EV71 subgenogroups	Mouse antisera <sup>a</sup>	Survival (%)
B2 <sup>b</sup>	Anti-EV71	100
	Anti-SP70	80
B4 <sup>c</sup>	Anti-EV71	100
	Anti-SP70	80
B5 <sup>c</sup>	Anti-EV71	100
	Anti-SP70	80
C2 <sup>c</sup>	Anti-EV71	100
	Anti-SP70	70
C4 <sup>c</sup>	Anti-EV71	100
	Anti-SP70	70

<sup>a</sup> One day after EV71 challenge (1000 TCID<sub>50</sub> per mouse), suckling mice were administered with antisera from mice immunized with the heat-inactivated EV71 strain 41 (anti-EV71) or synthetic peptide SP70 (anti-SP70) and monitored until 21 days postinfection. Each group contained six mice.

<sup>b</sup> Homologous EV71 strain.

<sup>c</sup> Heterologous EV71 strains.

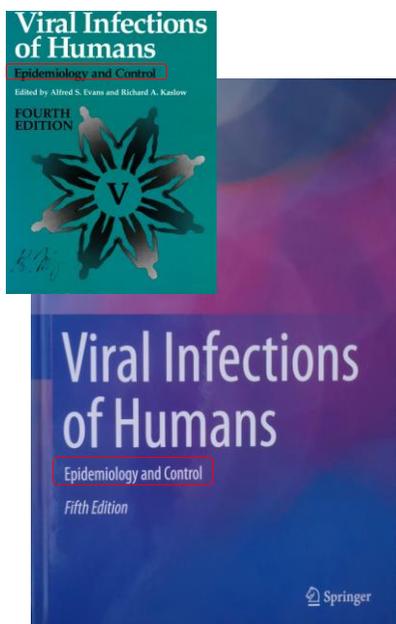


遺伝子型B4で作成したペプチドワクチンは、B2, B5, C2 and C4に対しても有効であった。

Public Health Laboratoryとして機能するためには、単に病原体を検出するだけではなく、ウイルス分離・血清学的検査・(RT-)PCR法・シーケンス解析・網羅解析法などを駆使して

- ・感染症の実態(疫学)はどうなっているのか？
- ・地域流行があるのか？
- ・流行は、国あるいは海外にも広がりがあるのか？
- ・海外から輸入された病原体(輸入例)なのか？
- ・遺伝子型はどうなっているのか？
- ・過去のウイルスと比較して変異があるのか？
- ・変異がある(遺伝子型が異なっている)としたら、抗原性は同じなのか違うのか(ワクチンとの関連)？
- ・薬剤耐性があるのか？

といった感染症コントロールにつながるような付加価値をつけることが大切！



2014年

#### Part II Viruses Causing Acute Syndromes

6 Adenoviruses .....	99
Xiaoyan Lu, Amita Joshi, and Phyllis Flomenberg	
7 Alphaviruses: Equine Encephalitis and Others .....	123
Scott C. Weaver and Ann M. Powers	
8 Arenaviruses: Lassa Fever, Lujo Hemorrhagic Fever, Lymphocytic Choriomeningitis, and the South American Hemorrhagic Fevers .....	147
Daniel G. Bausch and James N. Mills	
9 Bunyaviruses: Hantavirus and Others .....	173
Alexander N. Freiberg, Dennis A. Bente, and James W. Le Duc	
10 Coronaviruses .....	199
Arnold S. Monto, Benjamin J. Cowling, and J.S. Malik Peiris	
11 Enteroviruses and Parechoviruses: Echoviruses, Coxsackieviruses, and Others .....	225
M. Steven Oberste and Susan I. Gerber	
12 Enteroviruses: Enterovirus 71 .....	253
Mong How Ooi and Tom Solomon	
13 Enteroviruses: Polio .....	277
Olen M. Kew	
14 Filoviruses: Marburg and Ebola .....	337
Thomas G. Ksiazek	

**“New polio”**



## 東京都医学総合研究所小池先生との共同研究

### レセプターを組み込んだトランスジェニックマウスの確立

W3-4-03 Establishment of EV71 vaccine efficacy test using human SCARB2 transgenic mice

Satoshi Koike<sup>1)</sup>, Ayumi Imura<sup>1)</sup>, Yui Sudaka<sup>1)</sup>, Ayako Takashino<sup>1)</sup>, Kyosuke Kobayashi<sup>1)</sup>, Ken Fujii<sup>1)</sup>, Hidekazu Nishimura<sup>2)</sup>, Katsumi Mizuta<sup>3)</sup>

1) Neurovirology project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2) Sendai Virus Center, Sendai Medical Center, 3) Department of Microbiology, Yamagata Prefectural Institute of Public Health

### 重症化のメカニズムの解析

W2-4-06

Attachment receptors negatively affect neurovirulence and positively affect *in vitro* replication of Enterovirus 71

Kyosuke Kobayashi<sup>1)</sup>, Yui Sudaka<sup>1)</sup>, Ayako Takashino<sup>1)</sup>, Katsumi Mizuta<sup>2)</sup>, Satoshi Koike<sup>1)</sup>

1) Neurovirology Project, Department of Genome Medicine, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2) Department of Microbiology, Yamagata Prefectural Institute of Public Health

第65回日本ウイルス学会 2017年10月24-26日

Fujii K., Sudaka Y., Takashino A., Kobayashi K., Kataoka C., Suzuki T., Iwata-Yoshikawa N., Kotani O., Ami Y., Shimizu H., Nagata N., Mizuta ., Matsuzaki ., and Koike S. :VP1 amino acid residue 145 of enterovirus 71 is a key residue for its receptor attachment and resistance to neutralizing antibody during cynomolgus monkey infection. *J.Virol.* (in press)

## パレコウイルス3型による流行性筋痛症・筋炎

山形県衛生研究所  
所長

水田 克巳



〒990-0031 山形県山形市十日町1-6-6  
☎023-627-1358 ☎023-641-7486 Email: mizutak@pref.yamagata.jp

## パレコウイルスA3型

•1999年に愛知県内で発熱、胃腸炎症状、一過性下肢麻痺症状を呈した1歳の糞便検体から分離(A308-99株:論文発表は2004年)。

•その後、胃腸炎、呼吸器疾患、発疹症、無菌性髄膜炎、などの患者から検出されている。

•特に、新生児の敗血症、乳児突然死症候群、脳炎などの報告が多い。

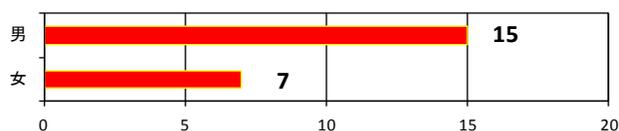
⇒小児における病原性については報告があるが、成人の病気との関連については報告がない。

## 2008年の成人筋痛症の地域流行

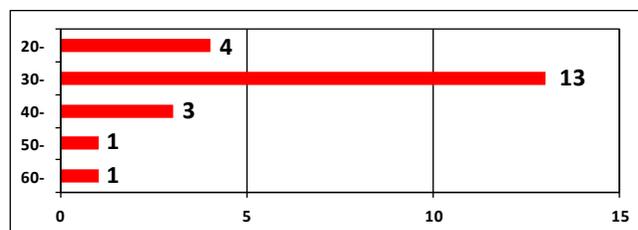
発生時期

2008年6月-7月 (1名は8月)

性別



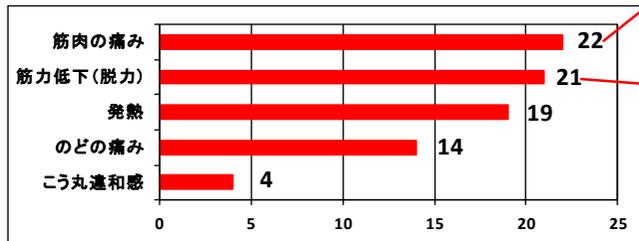
年齢別



子育て世代に多い?

## 2008年の成人筋痛症の地域流行

### 臨床症状



100%

特に四肢の近位筋に強い



⇒臨床診断（神経内科）は流行性筋痛症

### 筋痛症の患者様の経験談から

晩から発熱し、手を握ろうとすると痛みがあり、通常の風邪とは違うと初めから思いました。

翌日、職場へ自動車を運転して行きましたが、階段の上り下りが辛く、また、いつものカバンが非常に重く感じられ、「カバンを床において歩く」を何度も繰り返し、仕事場に行きました。

仕事場では、ビンの蓋が開けられず、また、マジックのキャップが外せませんでした。

早速、病院（神経内科）を受診しました。その際の握力は10kg以下でした。

血液検査では、筋肉の炎症を示す結果（CKの上昇）がありました。

### 8.1.3 Pleurodynia (Epidemic Myalgia, Bornholm Disease)

Pleurodynia is described as fever with accompanying chest and upper abdominal pain. It is characterized by abrupt onset of fever and lower chest pain, sometimes preceded by malaise, headache, and anorexia [13, 97, 268]. The chest pain may be located on either side or substernally, is intensified by movement, and may last from 2 days to 2 weeks. Abdominal pain resulting from involvement of the diaphragm occurs in approximately half the cases; in children, this often takes the place of chest pain and may be the chief complaint. The syndrome was first described after an outbreak on the island of Bornholm in Denmark. Epidemic pleurodynia or Bornholm syndrome is usually caused by group B coxsackieviruses. Less commonly, this syndrome may be caused by echoviruses and group A coxsackieviruses. A recent outbreak of epidemic pleurodynia caused by coxsackievirus B3 included clinical descriptions of pain with deep inspirations [100]. These findings may indicate inflammation of the pleura as part of this syndrome. The illness is self-limited, and recovery is complete with no long-term sequelae.

**Viral Infections of Humans, Epidemiology and Control 5<sup>th</sup> ed.p242**

## 病原ウイルスの探索

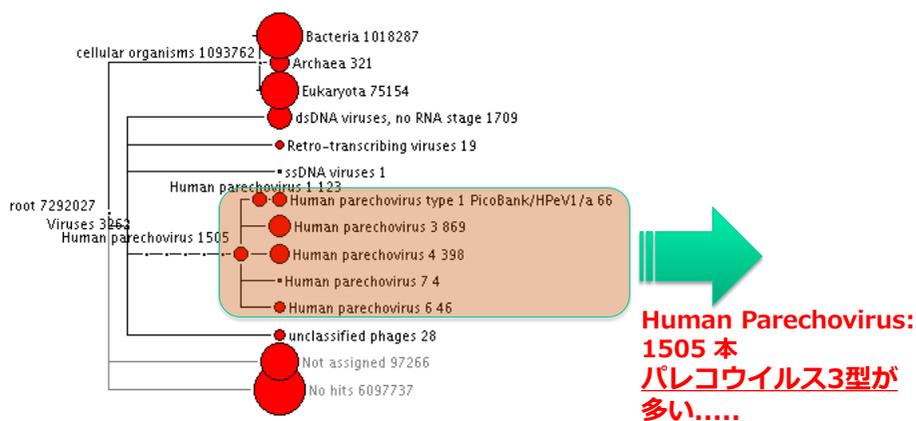
- ウイルス分離  
HHVe6MRGプレート  
(HEF, HEp-2, VeroE6, MDCK, RD-18S, GMK)  
→GMKで細胞変性効果?なるも継代できず
- RT-PCR法による遺伝子検出  
Enterovirus  
Parechovirus 1, 2  
Mumps  
→何も検出できず



2004年  
マイクロプレート変法  
(HHVe6MRGプレート)

**その後およそ2年間原因不明のままとなった**

1361・便の病原体候補  
～ blastn検索(核酸配列)～



全解読リード数: 13,596,374 本

(国立感染症研究所ゲノム解析研究センター黒田先生の網羅解析のデータから)

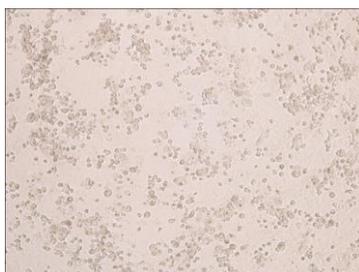
## 病原ウイルスの再分離



1443-Yamagata-2008  
LLC-MK2 (感染研分与)



1443-Yamagata-2008  
● LLC-MK2 (新潟県保健環境科学研究所分与)



1443-Yamagata-2008  
Slam/Vero (九州大分与)

患者番号	咽頭拭い液または便からのウイルス分離		血清
	咽頭拭い液	便	
1	咽頭 (-) 便 (-)	咽頭 (-) 便 (+)	(-)
2	実施せず	実施せず	(-)
3	実施せず	実施せず	(-)
4	実施せず	実施せず	(+)
5	咽頭 (-) 便 (-)	咽頭 (-) 便 (-)	実施せず
6	実施せず	実施せず	(-)
7	実施せず	実施せず	(-)
8	咽頭 (-) 便 (+)	咽頭 (+) 便 (+)	(+)
9	咽頭 (-) 便 (+)	咽頭 (+) 便 (+)	(-)
10	咽頭 (-) 便 (+)	咽頭 (-) 便 (+)	(-)
11	咽頭 (-) 便 (+)	咽頭 (-) 便 (+)	(-)
12	咽頭 (-) 便 (-)	咽頭 (-) 便 (-)	(-)
13	咽頭 (+) 便 (-)	咽頭 (+) 便 (+)	(-)
14	咽頭 (-) 便 (+)	咽頭 (+) 便 (+)	(-)
15	咽頭 (-) 便 (-)	咽頭 (+) 便 (+)	実施せず
16	咽頭 (-) 便 (-)	咽頭 (-) 便 (-)	(-)
17	咽頭 (-) 便 (-)	咽頭 (-) 便 (-)	(-)
18	咽頭 (-) 便 (+)	咽頭 (実施せず) 便 (+)	(-)
19	咽頭 (-) 便 (-)	咽頭 (実施せず) 便 (-)	(-)
20	実施せず	実施せず	(-)
21	実施せず	実施せず	(-)
22	実施せず	実施せず	(+)

## 病原ウイルスの再探索

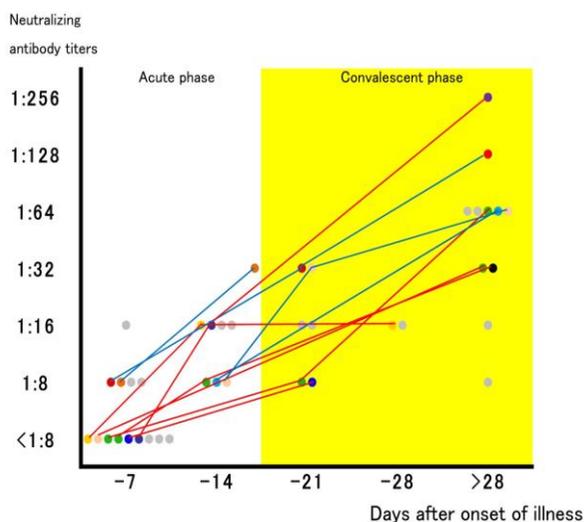
咽頭拭い液または便からのウイルス分離陽性・・・7名

咽頭拭い液または便からのゲノム増幅検出・・・9名

発症3日以内の血清からのゲノム増幅検出・・・3名

⇒いずれかの方法で11名からパレコウイルスA3型を検出

## HPeVA3 に対する中和抗体の動き



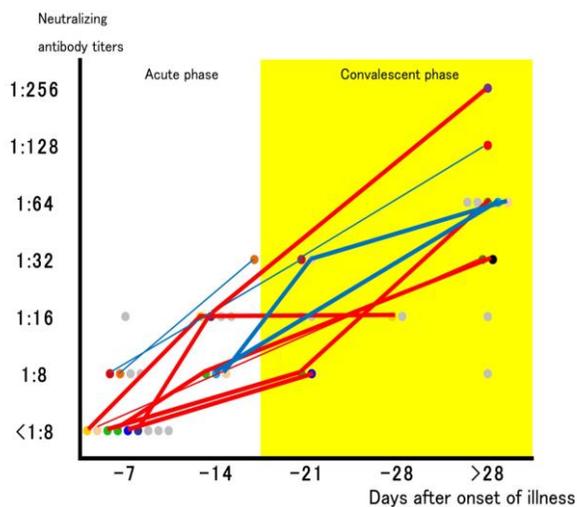
陽性化・・・6

4倍以上の抗体価上昇  
・・・4

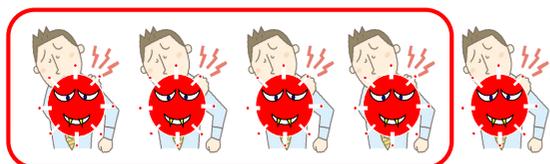


ウイルス分離・RT-PCR  
法及び抗体検査で14名  
でパレコウイルス3型感  
染を確認。

## HPEVA3 に対する中和抗体の動き (2)



特に7名の患者で、  
ウイルスを検出し、かつ抗体の陽  
性化または抗体価  
の上昇を確認。



この7名は、発症の急性期にHPeVA3に感染



⇒HPeVA3は成人の流行性筋痛症をおこす？



## その他の検査結果

患者番号	性	検査結果		
		CPK (正常範囲: M:60-287,F:45-163 IU/L)	CRP(正常範囲: ミカロビン (正常範囲: 0-0.3 mg/dl) M-60,F-35 ng/ml)	
1	男	222	2.3 ↑*	66.0 ↑
2	女	66	1.5 ↑	26.0
3	男	201	0.8 ↑	146.0 ↑
4	男	239	0.5 ↑	66.0 ↑
5	男	1334 ↑	5.0 ↑	138.8 ↑
6	男	277	2.0 ↑	73.0 ↑
7	女	581 ↑	0.1	110.0 ↑
8	男	283	4.4 ↑	83.0 ↑
9	女	262 ↑	0.7 ↑	81.0 ↑
10	男	693 ↑	0.4 ↑	230.0 ↑
11	男	782 ↑	1.1 ↑	124.4 ↑
12	男	321 ↑	0.2	201.0 ↑
13	女	166 ↑	0.9 ↑	121.6 ↑
14	女	426 ↑	0.2	253.4 ↑
15	男	1048 ↑	1.9 ↑	193 ↑
16	男	88	6.8 ↑	29
17	女	45	0.7 ↑	18
18	男	355 ↑	0.9 ↑	87 ↑
19	男	165	1.7 ↑	31
20	男	1598 ↑	0.5 ↑	75.2 ↑
21	女	43	5.5 ↑	35
22	男	556 ↑	4.9 ↑	26.8

\*正常範囲より高値

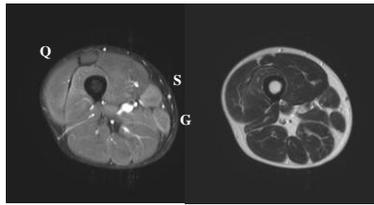
CPK高値・・・12名  
(骨格筋・心筋・平滑筋・脳に高度に存在し、これらの組織が破壊されると上昇)

CRP高値・・・19名  
(炎症疾患、組織破壊疾患で上昇)

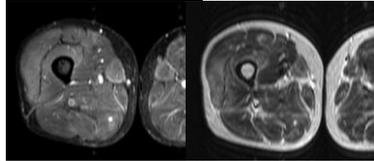
ミカロビン高値・・・16名  
(筋細胞が急激に大量に破壊される<筋大手術後や多発性筋炎など>と上昇)

MRIで筋肉にT2強調画像

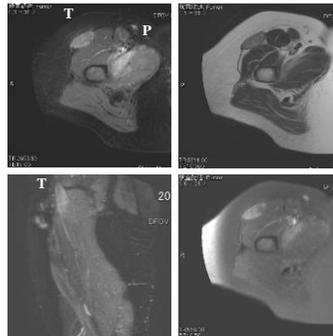
⇒病態としては、炎症性筋炎



左：STIR像 右T2強調像  
 症例1（右大腿）：STIR像で右縫工筋(S)、薄筋(G)、  
 大腿四頭筋(Q)に淡い高信号域あり。軽度の浮腫状変化



左：STIR像 右：T2強調像  
 症例2（右大腿）：STIR像とT2強調像にて大腿の広  
 範囲に淡い高信号域が散在。



左上：STIR横断像  
 左下：STIR冠状断像  
 右上：T2強調像  
 右下：Gd造影像

症例3（右大腿）：恥骨筋(P)、縫工筋(S)、大腿  
 筋腹理筋(T)にSTIR像とT2強調像で高信号あり  
 Gd造影効果不整だが比較的強く造影される。

図 症例1,2,3の筋MRI（大腿）

**CK上昇が軽いことから筋膜炎や血管炎などの筋周囲の炎症の可能性も考えられるが、CK上昇が強い例ではT2強調像の高信号域・・・もあることから・・・筋炎の可能性が高い。**

栗村正之ほか：神経内科：86:307-314,2017.

## まとめ

**パレコウイルスA3型は、小児の病気のみならず、成人の筋痛症の原因ウイルスとしても認識する必要がある。**

### Epidemic Myalgia in Adults Associated with Human Parechovirus Type 3 Infection, Yamagata, Japan, 2008

Katsumi Mizuta, Makoto Kuroda, Masayuki Kurimura, Yoshikazu Yashita, Tsuyoshi Sekizuka, Yoko Aoki, Tatsuya Ikeda, Chieko Ahiko, Masahiro Noda, Hirokazu Kimura, Tetsuya Mizutani, Takeo Kato, Toru Kawanami, and Tadayuki Ahiko

Human parechovirus has rarely been shown to cause clinical disease in adults. During June–August 2008, a total of 22 adults sought treatment at Yonezawa City Hospital in Yamagata, Japan, for muscle pain and weakness of all

extremities. Genetically related to previously identified human parechovirus types 22 and 23, respectively, these viruses were recently reclassified and renamed (1,2). In 1999, HPeV3 was identified from a 1-year-old child with transient myoclonic jerks and diarrhea in Texas (3). Candidate

(米国疾病対策センター英文雑誌  
 2012年11月号)

(2012年10月31日読売新聞山形版)



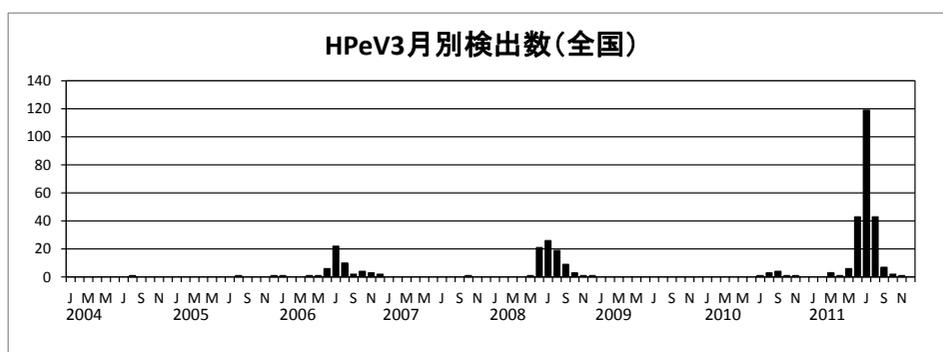
## 疑問点（仮説）

•成人から成人へパレコウイルス3型の感染が広がったとは考えにくい。

•事実、2008年は全国的にパレコウイルス3型が小児の間で流行していた。

⇒次回のパレコウイルスA3型の小児における流行期に成人筋痛症が観察されるのではないだろうか？

### 全国のパレコウイルスA3型の月別検出数



NESID (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases) system

## 山形で2011年6-8月にパレコウイルスA3型を検出した 小児の臨床診断

年齢	臨床診断					合計
	上気道炎	ウイルス性 発疹	口内炎	胃腸炎	その他*	
0	1	2		1		4
1	7	2		1	1	11
2	1	3	1	2	1	8
3	1	3	1		1	6
4		1	1			2
5	1	1	1			3
6	2					2
10			1			1
合計(%)	13(35.2%)	12(32.4%)	5(13.5%)	4(10.8%)	3(8.1%)	37(100%)

\*ヘルパンギーナ、手足口病

(J.Clin.Virol.58:188-193,2013)

## 山形で2011年6-8月に発生した 成人筋痛症症例

患者番号	年齢(性)	発症日	主な症状	HPeV3検出:		
				咽頭拭い液	便	血清
1	38(男)	7月9日	筋肉痛, 筋力低下, 睾丸 付近の違和感, 発熱	分離(-), RT-PCR(+)	分離(+), RT-PCR(+)	RT-PCR (-)
2	41(男)	7月10日	筋肉痛, 筋力低下, 睾丸 付近の違和感, 咽頭痛	分離(-), RT-PCR(+)	分離(+), RT-PCR(+)	RT-PCR (-)
3	41(男)	7月14日	筋肉痛, 筋力低下, 発 熱, 咽頭痛	分離(-), RT-PCR(-)	分離(+), RT-PCR(+)	RT-PCR (+)
4	31(男)	7月19日	筋肉痛, 筋力低下, 発熱	分離(+), RT-PCR(+)	分離(+), RT-PCR(+)	RT-PCR (-)
5	35(男)	8月8日	筋肉痛, 筋力低下, 咽頭 痛	分離(-), RT-PCR(+)	分離(+), RT-PCR(+)	RT-PCR (+)

注) Case4では、二人の子供が父親の筋痛症発症の1週間前に  
上気道炎症状を呈し、これらの子供からもパレコウイルスA3型  
を分離した。

(J.Clin.Virol.58:188-193,2013)

### 山形株 (2008年、2011年) と参照株のVP1による 系統樹解析 (NJ法)



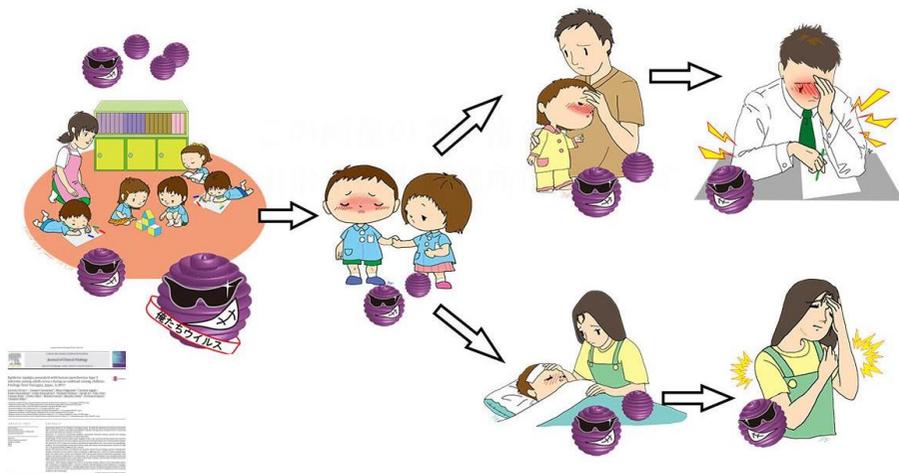
←2008年の株

←2011年の株

- 2株を除き、2008年と2011年株は明瞭に分かれる。
- 同年の株間のヌクレオチドは、例外を除き99-100%の相同性 (2008-2011年株間では94-96%)。
- 2008年、2011年ともに、筋痛症症例から検出された株と小児からの検出株の間に100%配列一致株あり。
- Case4と二人の子供からの分離株の配列は完全に一致。

- 、● : 2008年山形株 (○筋痛症)
- 、■ : 2011年山形株 (□筋痛症)
- ◁ : 2011年Case4の子供の分離株

(J.Clin.Virol.58:188-193,2013)



2-3年毎に小児の間でパレコウイルスA3型が流行し、小児が家庭にウイルスを持ち込むと、親が感染して、その一部が筋痛症を発症して神経内科を受診しているのだろう。

Show additional filters

Display Settings:  Summary, Sorted by Recently Added

Send to:

Article types

More ...

Text availability

Abstract

Free full text

Full text

Publication dates

5 years

10 years

Custom range...

Species

Humans

Clear all

Show additional filters

Results: 2

Epidemic myalgia associated with human parechovirus type 3 infection among adults occurs during an outbreak among children: findings from Yamagata, Japan, in 2011.

1. Mizuta K, Yamakawa T, Nagasawa H, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Shimizu Y, Ito S, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Kuroda M, Noda M, Kimura H, Ahiko T.

J Clin Virol. 2013 Sep;58(1):188-93. doi: 10.1016/j.jcv.2013.05.019. Epub 2013 Jun 20.

PMID: 23791478 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Epidemic myalgia in adults associated with human parechovirus type 3 infection, Yamagata, Japan, 2008.

2. Mizuta K, Kuroda M, Kurimura M, Yahata Y, Sekizuka T, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Noda M, Kimura H, Mizutani T, Kato T, Kawanami T, Ahiko T.

Emerg Infect Dis. 2012 Nov;18(11):1787-93. doi: 10.3201/eid1811.111570.

PMID: 23095469 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#)

[Related citations](#)

## PubMed でキーワード myalgia、parechovirusを入れても山形からの論文2本しかヒットしない(2014年10月8日現在)

June 10, 2014

THE EIKEN NEWS

No. 172

### 山形から世界に先駆けて報告した “パレコウイルス3型による成人の筋痛症”は山形だけの病気なのか？

2012年の衛研ニュース(No.165)で、私たちは、“流行性筋痛症をおこす病原体が特定されました！”という記事掲載しました。2008年6-8月にかけて、20-40歳代の若年成人を中心に、発熱や咽頭痛などの感冒症状に加え、腕や足の筋肉の痛み・脱力を感じる患者さんが多くこの病気の原因ウイルスがパレコウイルス3型であること約3年がかりで証明できた、というものでした。

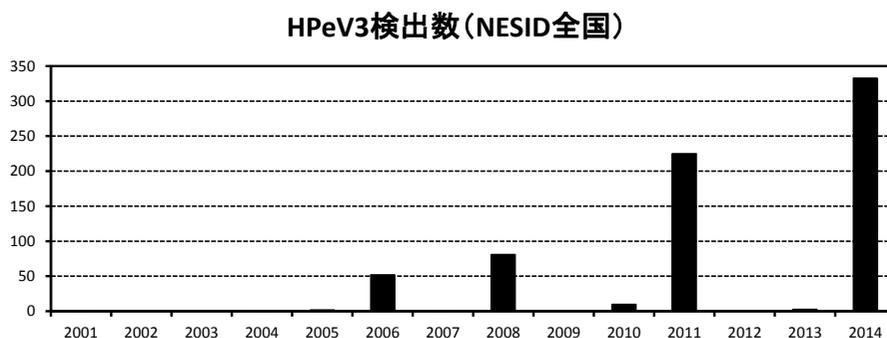
パレコウイルス3型は主として小児の間で急性気道感染、発疹症、などをおこす一方、生後間もない乳児で敗血症といった重症感染症を起こすことが知られています。全国では2006年、2008年、2011年に患者報告数が多く2-3年おきに、夏を中心に流行することがわかっています。

2011年の6-8月の流行では、山形県内でも上気道炎、発疹症、口内炎、胃腸炎、の小児からパレコウイルス3型が検出されました。同時に、この期間に31-41歳の男子5名が県立中央病院神経内科を受診して筋痛症と診断され、私たちはこれらすべての患者さんからパレコウイルス3型を検出しました。この中の1人の男性(子どもは見えませんがお父さん)については、二人の子どももお父さん筋痛症発症の直前に感冒様の症状を示していたため検査したところ、どちらからもウイルスが検出されました。これらの結果から、私たちは、2-3年おきに小児の間でパレコウイルス3型感染症が流行し、感染した子どもが家庭内ウイルスを持ち込むと、子どもから感染した大部分の成人は不顕性感染(症状を示さない)か感冒様症状程度の軽症(この程度だともちろん神経内科を受診することはありません)となり、一部の成人が筋痛症を発症して、びくびくして神経内科を受診しているのではないかと推測しています。

2014年夏はもしかすると3年ぶりに小児でパレコウイルス3型の流行があるかもしれません。小児で流行があれば、恐らく成人の筋痛症の患者発生もあるはずですが、ただし、集団で発生があれば見つけやすいのですが、散发ですと感染症は考えにくく、かつ、この病気は1週間以内で治るので“何だったのだろう？”で終わってしまうことも多いと考えられます。もし山形以外の地からパレコウイルス3型による筋痛症の公式な報告がなされれば、この病気はついに山形の風土病というレッテルから解放されることになります。そしてさらには、私たちの山形における観察が普遍的に正しいことが証明される、つまり私たちの研究が科学(サイエンス)として世の中で認められることになるのです。(所長 水田克巳)

(衛研ニュース2014年6月10日号)

## 全国のパレコウイルス3型の月別検出数



- ・次の小児におけるHPeV3流行時に成人筋痛症の患者がいるかどうか（再現性の確認）
- ・小児で筋痛症の患者がいるかどうか

## 2014年の筋痛症（疑い）症例一覧

症例 (n=5)	年齢/性	初発日 (入院期間)	主な症状	パレコウイルス3型検出			生化学検査
				咽頭	便	血清	
症例1	9 / M	2014/7/7 (7月9-14日)	筋肉痛, 発熱, 咽頭痛	分離(+), RT-PCR(+)	実施せず	RT-PCR(-)	CPK 3719 (高値), Myoglobin 1127 (高値)
症例2	2 / M	2014/8/5 (8月7-11日)	立ちあがらな い, 下痢	分離(-), RT-PCR(+)	分離(-), RT-PCR(+)	実施せず	
症例3	12 / M	2014/8/5 (8月8-12日)	筋肉痛, 発熱, 下痢	分離(-), RT-PCR(+)	分離(+), RT-PCR(+)	実施せず	
症例4	44 / M	2014/8/9 (8月12-19日)	筋肉痛, 脱力, 発熱, 口内炎	分離(-), RT-PCR(+)	分離(-), RT-PCR(+)	RT-PCR(-)	CPK 874 (高値)
症例5	30 / F	2014/8/16 (入院なし)	筋肉痛, 脱力, 発熱	分離(+), RT-PCR(+)	実施せず	RT-PCR(-)	CPK 522 (高値)

- ・7-8月に5例の筋痛症（疑い）症例からHPeV3を検出
- ・症例4 & 5は30-40代の成人例で、感冒様症状に加え、筋肉痛・脱力・CPKの上昇が認められる典型例。
- ・症例1 & 3は小児で初めての症例で、発熱に加え筋肉痛を認め、症例1ではCPKやMyoglobinの高値もあった。
- ・症例2は2歳であり筋肉痛を訴えることができないが、可能性あり。

## Isolation and identification of a novel human parechovirus

Miyabi Ito,<sup>1</sup> Teruo Yamashita,<sup>1</sup> Hideaki Tsuzuki,<sup>1</sup> Naokazu Takeda<sup>2</sup> and Kenji Sakae<sup>1</sup>

Correspondence  
Miyabi Ito  
itoyami@crest.crc.nie.jp

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Aichi Prefectural Institute of Public Health, Nagare 7-6, Tsujimachi, Kita-ku, Nagoya, Aichi 462-8576, Japan

<sup>2</sup>Department of Virology II, National Institute of Infectious Disease, Tokyo, Japan

A cytopathic agent (A308/99) was isolated using Vero cells from a stool specimen of a 1-year-old patient with transient paralysis. The agent was approximately 28 nm in diameter with a distinct

All the HPeV-3 patients but 1, whose age was unknown, were infants aged under 2 years and most of them (32 patients) were infants aged under 4 months (Fig. 3), suggesting that the main reason for their infection with HPeV-3 was that they did not receive maternal IgG antibodies from their mothers. Twenty-one HPeV-3 patients were diagnosed as having acute febrile illness (unidentified fever). The clinical diagnoses of the other patients were categorized as respiratory tract diseases (7 patients), aseptic meningitis (5 patients), exanthematous diseases (3 patients), pharyngo-conjunctival fever (2 patients), infectious gastroenteritis (1 patient), and herpangina (1 patient), demonstrating that HPeV-3 is associated with various kinds of diseases, as previously described (2). The main clinical symptom was fever, which was seen in 39 (98%) patients, and 15 patients (38%) had only fever without other apparent symptoms. The other symptoms were gastroenteritis in 7 patients (18%), upper respiratory syndrome in 7 patients (18%), eruption in 5 patients (13%), central nervous system syndrome in 5 patients (13%), and lower respiratory syndrome in 2 patients (5%). One patient had gait disorder, and another patient had myocarditis and cardiovascular disorder.

Jpn. J. Infect. Dis., 62, 2009

### Laboratory and Epidemiology Communications

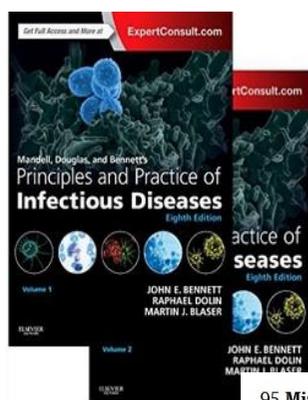
#### Epidemic of Human Parechovirus Type 3 in Hiroshima City, Japan in 2008

Miwako Yamamoto\*, Kazuhiko Abe, Katarina Kunitori, Etsuko Kunii, Fumiaki Ito, Yoshio Kasama, Yoshiaki Yoshioka, and Mamoru Noda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Biological Science, Hiroshima City Institute of Public Health, Hiroshima 733-8650, and  
<sup>2</sup>Division of Biomedical Food Research, National Institute of Health Sciences, Tokyo 158-8501, Japan

Communicated by Takaji Wakita

(Accepted April 8, 2009)



## Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8<sup>th</sup> edition Elsevier Saunders, 2015

### Myositis/epidemic myalgia

- 95 Mizuta K, Kuroda M, Kurimura M, et al.: Epidemic myalgia in adults associated with human parechovirus type 3 infection, Yamagata, Japan, 2008. *Emerg Infect Dis.* 18:1787-1793 2012 [PMID: 23095469](#)
- 96 Mizuta K, Yamakawa T, Nagasawa H, et al.: Epidemic myalgia associated with human parechovirus type 3 infection among adults occurs during an outbreak among children: findings from Yamagata, Japan, in 2011. *J Clin Virol.* 58:188-193 2013 [PMID: 23791478](#)

## Items: 4

1. [Epidemic myalgia and myositis associated with human parechovirus type 3 infections occur not only in adults but also in children: findings in Yamagata, Japan, 2014.](#)  
Mizuta K, Yamakawa T, Kurokawa K, Chikaoaka S, Shimizu Y, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Ito S, Aoki Y, Matoba Y, Tanaka S, Yahagi K.  
Epidemiol Infect. 2015 Nov 20;1-5. [Epub ahead of print]  
PMID: 26584624  
[Similar articles](#)
2. [Human parechovirus infections and child myositis cases associated with genotype 3 in Osaka City, Japan, 2014.](#)  
Yamamoto SD, Ikeda A, Naito T, Hosaka T, Miyazato Y, Sumimoto SI, Kohdera U, Ono A, Kubo H, Iritani N.  
J Med Microbiol. 2015 Sep 9. doi: 10.1099/jmm.0.000167. [Epub ahead of print]  
PMID: 26358716  
[Similar articles](#)
3. [Epidemic myalgia associated with human parechovirus type 3 infection among adults occurs during an outbreak among children: findings from Yamagata, Japan, in 2011.](#)  
Mizuta K, Yamakawa T, Nagasawa H, Itagaki T, Katsushima F, Katsushima Y, Shimizu Y, Ito S, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Kuroda M, Noda M, Kimura H, Ahiko T.  
J Clin Virol. 2013 Sep;58(1):188-93. doi: 10.1016/j.jcv.2013.05.019. Epub 2013 Jun 20.  
PMID: 23791478  
[Similar articles](#)
4. [Epidemic myalgia in adults associated with human parechovirus type 3 infection Yamagata, Japan, 2008.](#)  
Mizuta K, Kuroda M, Kurimura M, Yahata Y, Sekizuka T, Aoki Y, Ikeda T, Abiko C, Noda M, Kimura H, Mizutani T, Kato T, Kawanami T, Ahiko T.  
Emerg Infect Dis. 2012 Nov;18(11):1787-93. doi: 10.3201/eid1811.111570.

2名の子ど  
もと1名の  
成人

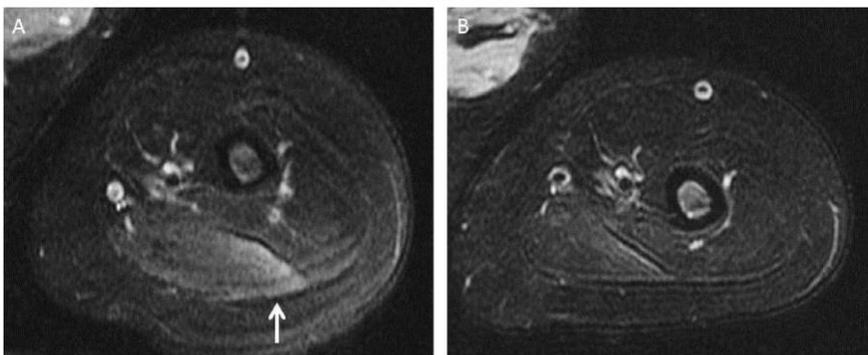


Figure 1. MRI of the left upper extremity. (A) T2-weighted image with fat suppression without contrast material, performed the day after admission, showing mildly increased signal intensity in the triceps (arrow). (B) The increased signal intensity had improved on T2-weighted imaging with fat suppression at 10 days after admission. Note a decrease in the size of the left upper extremity during the clinical course.

2016年11月に発熱・筋肉痛・筋力低下で入院した28歳、妊娠36週、の症例。3歳の息子から感染？

帝王切開にて無事出産し、ベビー・胎盤・臍帯血・羊水・母乳からのウイルス検出なし。

Creatine kinaseの上昇なく、筋炎よりも筋膜炎ではないか。

Shinomoto et al. Int.J.Infect.Dis.59:22-24,2017.



## HPeVA3のVP1による 系統樹解析

- 大きく2つのクラスターに分かれる
- クラスターにかかわらず筋痛症(○)とよくみられる小児感染症(●)をおこす
- 日本の株に近い株が世界各地から報告されている

⇒日本以外にも筋痛症はあるのではないかな？

