

期が早まってもポリオ生ワクチン1回目の累積接種率に負の影響がなかったと判断できる。

DPT ワクチン 1 回目接種に関しては、改正結核予防法施行前の全国累積接種率調査結果が存在しないため、累積接種率の変化を直接的に比較することはできない。しかし、2003 年に 2-6 歳児 900 名を対象とした調査結果によれば、DPT ワクチン 1 回目の接種率は生後 3 ヶ月から立ち上がり 6 ヶ月で最も高くなり、その後次第に低下していた。我々の調査では、生後 4 ヶ月で接種者数が最も多く、生後 5 ヶ月が次いでいた。これより、BCG ワクチンの接種時期が早期化しても、DPT ワクチン 1 回目の累積接種率に負の影響はなかったように推測される。

改正結核予防法施行により、きわめて短い準備期間で、移行措置もなく BCG ワクチンの接種時期が早まったにもかかわらず、ポリオ生ワクチン1回目の接種率にも DPT ワクチン 1 回目の接種率にも何ら負の影響を与えることなく、生後 6 ヶ月に達するまでに 95 %以上の BCG ワクチン累積接種率を達成しできたことは、各市区町村の予防接種関係者の多大な努力の賜と考えられた。今後は接種漏れ者を早期に発見して接種を勧奨できる体制を整備するとともに、BCG ワクチンの早期接種が DPT ワクチン及びポリオ生ワクチンの接種率にどのような影響を与えているかを引き続き検証する必要がある。

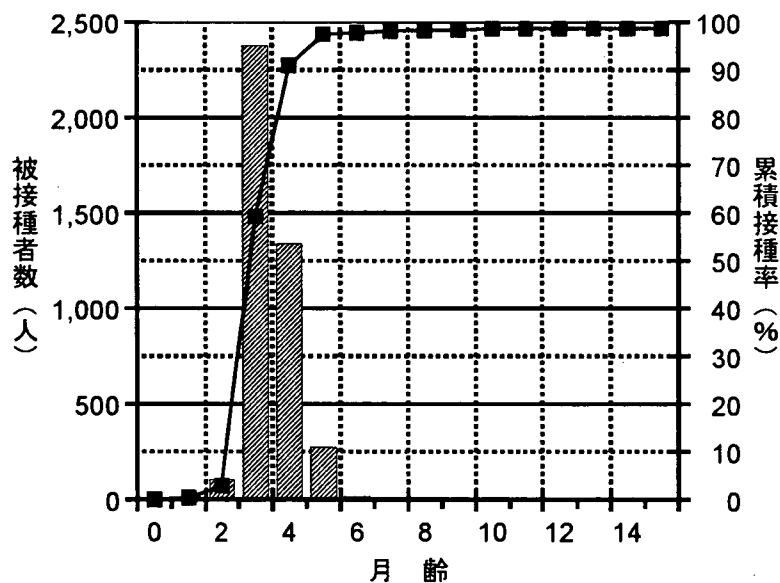


図 1. 2007 年調査による BCG ワクチンの月齢別接種者数及び累積接種率

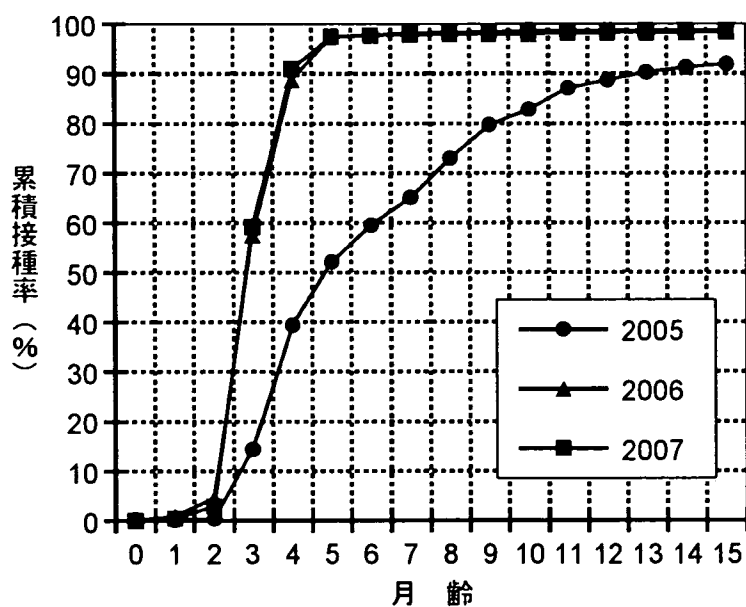


図 2. BCG ワクチンの調査年別累積接種率：2005-2007 年

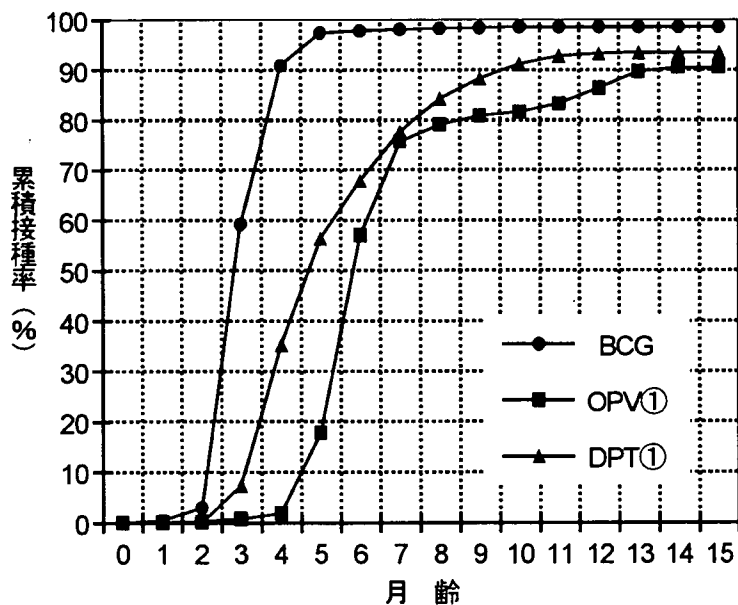


図 3. 2007 年調査による BCG ワクチン，ポリオ生ワクチン 1 回目，
DPT ワクチン 1 回目の累積接種率

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究
分担研究報告書

日本脳炎ウイルス感染症積極的サーベイランス
沖縄県における急性ウイルス性脳炎・無菌性髄膜炎強化サーベイランス

主任研究者: 岡部信彦 国立感染症研究所 感染症情報センター長
協力研究者: 砂川富正 国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官
中島一敏 国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官
多屋馨子 国立感染症研究所 感染症情報センター第三室室長
佐藤 弘 国立感染症研究所 感染症情報センター第三室研究員
山本(上野)久美 国立感染症研究所感染症情報センター第三室研究員
譜久山民子 沖縄県福祉保健部健康増進課 課長
糸数 公 沖縄県福祉保健部健康増進課
糸数清正 沖縄県衛生環境研究所衛生科学班
玉那覇康二 沖縄県衛生環境研究所衛生科学班
中村正治 沖縄県衛生環境研究所衛生科学班
只野昌之 琉球大学医学部病原生物学分野

研究要旨

平成 17(2005)年 5 月 30 日厚生労働省によりだされた「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」の勧告により、沖縄県では、同年度日本脳炎ワクチン(JEVac)の積極的な接種を中止した。一方、ブタにおける抗日本脳炎抗体陽性率は例年ほぼ 100%となり、時にヒトの症例も発生(平成 3(1991)年以降 4 名)していることから、日本脳炎ウイルス(JEV)感染症の積極的な把握を目的とし、沖縄県全県的な急性脳炎及び無菌性髄膜炎の強化サーベイランスを構築した。本強化サーベイランスは、感染症法に基づく国の感染症発生動向調査の強化、と位置づけ、県内基幹定点病院、保健所、県庁、沖縄県衛生環境研究所衛生科学班、琉球大学医学部病原生物分野、国立感染症研究所感染症情報センター間での症例情報、病原体検索用の臨床検体伝達のネットワークを構築した。本年(平成 19(2007)年)度は 3 年目の事業運用となる。

本年度は調査期間を 4 月 1 日から 12 月 31 日までと拡大して、計 10 例の報告を受けたが JEV 感染はなかった。臨床診断の内訳は、5 例の無菌性髄膜炎、5 例の急性脳炎・脳症であった。病原体検索の結果、無菌性髄膜炎症例のうち、2 例の臨床検体から Echo30 ウイルスが分離された。急性脳炎症例の臨床検体からは、病原体は検出されなかった。なお、得られた検体採取量が少なかったことから、国立感染症研究所、琉球大学への検体分与は不可能であり、本年度は行われなかった。

従来の調査を補完する目的で行われた、同じ協力医療機関における積極的症例探査においては(調査対象期間本年 1 月 1 日～12 月 8 日)、13 例の急性脳炎(疑い例を含む)が検出された。うち 1 例のみが従来調査で検査されたものであった。周辺情報の調査からは引き続き一部地域の日本脳炎ウイルスの活動性が示唆された。

積極的症例調査より、本サーベイランスの強化改善が必要な点が確認されたが、本研究で構築されたネットワークは日本脳炎ウイルス感染症の把握に非常に有益であり、さらにそれ以外の感染症に対する危機管理上も有益である。今後も、改善、強化しながら継続する必要があると考えられた。

A. 研究背景と目的

平成 17(2005)年 5 月 30 日厚生労働省によりだされ

た「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて」の勧告により、沖縄

県では、現在日本脳炎ワクチンの積極的な接種を実施していない。しかし、この厚生労働省の措置はあくまで副反応への懸念からの行政判断であり、日本脳炎の感染リスクと予防接種の効果を考慮したものではなかった。沖縄県は、歴史的にも日本脳炎ウイルスの浸淫地域と考えられており、平成 3(1991)年には米軍基地内で3名の患者発生、同 10(1998)年には1名の報告があった。人の感染源となるブタの日本脳炎ウイルス感染状況調査によると、今年も陽性率は低いながら抗体陽性ブタが確認されており、県内の日本脳炎患者発生が懸念される。一方で、日本脳炎の診断は必ずしも容易では無いと考えられている。事実、上記 4 症例は商業の衛生検査所で施行された臨床検査では診断が着いておらず、全て琉球大学医学部ウイルス学講座で病原体診断がついたものである。

治療可能かつ重篤な急性脳炎として、単純ヘルペス脳炎があるが、その検査室診断に必要な「髄液中のウイルス検出」は健康保険適応となっておらず、確定診断は容易ではなかった。

日本脳炎ウイルス感染の一部は無菌性髄膜炎の経過をたどる。無菌性髄膜炎の殆どは自然治癒するが、近年、アジア各国で EV71 による重篤な中枢神経感染が報告されているが、今年、隣の台湾での発生が確認されている。

医療機関からの迅速報告、積極的な病原体検索を通して、沖縄県における日本脳炎ウイルス感染症の現状を把握する事を主目的、単純ヘルペス脳炎、エンテロウイルスによる無菌性髄膜炎及び脳炎の発生状況の把握を副目的として、平成 17(2005)年 9 月、感染症法に基づく急性脳炎、無菌性髄膜炎の強化サーベイランスを開始した。本年度はその 3 年目である。

なお、本年度はこれまでの調査に加えて、①未報告の不明脳炎患者の掘り起こしや残検体有の場合再検調整、②強化サーベイランス期間以外の脳炎等患者の発生状況探査調査により、本調査を補完する目的で、各協力医療機関における急性脳炎・無菌性髄膜炎の積極的症例探査を別途、実施することとした(調査2)。

B. 研究方法

(調査1:従来)の調査)

沖縄県福祉保健部健康増進課及び国立感染症研究所感染症情報センターが主体となり、感染症法に基づく感染症発生動向調査を強化する枠組みを用いた。下

記調査期間に下記調査医療機関に入院した、疑い例を含む無菌性髄膜炎及び急性脳炎・脳症の症例を、診断後直ちに医療機関から保健所へ報告し、ウイルス検索目的の臨床検体を沖縄県環境衛生研究所へ提出して頂いた。(図 1)病原体検索は、沖縄県衛生研究所衛生科学班、琉球大学医学部病原生物分野(旧ウイルス学講座)、国立感染症研究所感染症情報センターで分担して行われた。検査結果は、保健所が各医療機関へフィードバックした。

調査期間

平成 19(2007)年 4 月 1 日から 12 月 31 日

症例報告協力医療機関

沖縄県内の全基幹病院定点となっている医療機関: 県立北部病院、県立中部病院、県立南部医療センター、中頭病院(以上沖縄本島)、県立宮古病院(宮古島)、県立八重山病院(石垣島)

症例の報告、情報伝達、検体の搬送

症例診断後(病原体診断確定を待たずに)、直ちに医療機関から保健所への報告を求めた。症例情報は、沖縄県福祉保健部健康増進課がとりまとめ、感染症情報センターが共有した。病原体検索のための臨床検体は、保健所を通じ沖縄県環境衛生研究所へ搬送、分注保管されたのち、必要に応じ、琉球大学医学部病原生物分野(旧ウイルス学講座)、国立感染症研究所感染症情報センターへ一部の検体を搬送することとした。検査結果情報は、県健康増進課が取りまとめ、保健所を通じて医療機関へ還元された。

・ 報告対象症例

平成 19(2007)年 4 月 1 日から 12 月 31 日の間に、沖縄県内の基幹病院に入院した、「急性ウイルス性脳炎が疑われる症例」及び「無菌性髄膜炎症例」。症例定義に関しては、感染症発生動向調査における、日本脳炎、急性脳炎、ウエストナイル熱、無菌性髄膜炎の届け出基準(資料1)をもとにした。ただし、病原体検索結果を必要ない、とした。

・ 報告項目

症例人口動態情報、曝露・リスク要因関連情報、症状・経過・診断検査情報などを症例報告様式(資料 2)にて報告を求めた。また、第一報以外

に、第二報、転帰確定時報告を求めた。医療機関における検体採取と検体搬送に関しては、検体採取及び搬送ガイドライン(資料 3)を作成し、保健所、協力医療機関へ配布した。

検査項目及び病院にて実施する検査

無菌性髄膜炎及び急性脳炎の病原体検索として、医療機関で実施、もしくは外注で実施可能な検査は、各医療機関で実施することを推奨した。本調査における検査実施機関では、病原体診断上重要でかつ健康保険適応とならないウイルス分離や遺伝子増幅法(PCR等)にて実施することを原則とした。

- ・ 本調査において検索対象とした病原体
 - 無菌性髄膜炎;日本脳炎ウイルス、(ウエストナイルウイルス)、エンテロウイルス
 - 急性脳炎;日本脳炎ウイルス、(ウエストナイルウイルス)、単純ヘルペスウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス

下記の項目については、各医療機関で実施することを推奨した。

- ・ 必要に応じた細菌学的検索
- ・ ペア血清による抗体価検査
- ・ 抗単純ヘルペスウイルス IgG 抗体価の髄液:血清比検査(2-3週間程度空けたペアにて実施)

各検査実施機関における検査項目と方法

- ・ 沖縄県衛生環境研究所

材料および方法

(1) ウイルス分離

供試材料は感染症発生動向調査(動向調査)に基づき、平成19(2007)年4月1日から12月31日までに県内の7医療機関において、無菌性髄膜炎及び急性ウイルス性脳炎と臨床診断又は疑われた患者の髄液、血清(急性期)、便検体をウイルス分離に供した。

ウイルス分離は、髄液及び便を定法に従い処理した後、単層培養した HeLa、Hep-2、RD 及び VeroE6 および Vero9013 細胞に接種し、1週間隔で3代盲継代培養後、細胞変性効果(CPE)の有無を確認した。分離されたウイルスの型別同定は、国立感染症研究所より分与された中和用プール血清 EP95、デンカ生研の E~G、L~N プール血清及び CoxA9 単味血清の9種類の抗エンテロウイルス血清を用いて中和試験を行った。

(2) ウイルス RNA 抽出

患者の髄液検体の 100 μ l から QIAamp Viral RNA Mini Kit(QIAGEN)を用いて RNA の抽出を行った。乾固後の RNA は 30 μ l の BufferAVE に溶解し、RNA 抽出液として用いた。

(3) ウイルス遺伝子増幅法(PCR法)

ア エンテロウイルスの検出

RNA 抽出液5 μ l を RT-PCR Taq Mix 液(Super Script One-Step RT-PCR with Platinum Taq ; Invitrogen)45 μ l に加え、48 $^{\circ}$ C30分、94 $^{\circ}$ C2分反応させた後94 $^{\circ}$ C30秒、50 $^{\circ}$ C30秒、65 $^{\circ}$ C60秒の条件を35サイクル、65 $^{\circ}$ C15分反応させる One-Step RT-PCR 法で行った。

プライマーは5'NCR から VP2 領域の約 650bp を増幅するプライマーペア(EVP4, OL68-1)を用いた。

イ 日本脳炎ウイルスの検出

1stPCR は RNA 抽出液5 μ l を RT-PCR Taq Mix 液(Super Script One-Step RT-PCR with Platinum Taq ; Invitrogen)45 μ l に加え、53 $^{\circ}$ C30分、94 $^{\circ}$ C2分反応させた後 94 $^{\circ}$ C60秒、53 $^{\circ}$ C60秒、72 $^{\circ}$ C60秒の条件を35サイクル、72 $^{\circ}$ C15分反応させる One-Step RT-PCR 法で行った。さらに、Nested PCR は 1stPCR 液2 μ l を Nested PCR Taq Mix 液(Premix Taq ; Takara)45 μ l に加え、94 $^{\circ}$ C2分反応させた後 94 $^{\circ}$ C60秒、53 $^{\circ}$ C60秒、72 $^{\circ}$ C60秒の条件を25サイクル、72 $^{\circ}$ C15分反応させた。

今回は、検出感度を上げるために2組のプライマーペアを用いた。

1stPCR に使用したプライマーは約 381bp を増幅するプライマーペア(JE8k, JEER)と、約 292bp を増幅するプライマーペア(JEen37s, JEen329c)を用い、Nested PCR プライマーでは約 326bp を増幅するプライマーペア(JE8kinner-S, JEERinner-C)と、約 203bp を増幅するプライマーペア(JEen98s, JEen301c)を用いた。

ウ PCR産物(テンプレート)の確認

テンプレート8 μ l とローディングバッファー2 μ l を混和し、2%アガロースゲルで電気泳動を行い、泳動後のゲルを 0.5 μ g/ml のエチジウムブロマイド染色液で染色した後、紫外線照射で写真撮影し、バンドの確認を行った。

(3) 日本脳炎の抗体検査

提供された血清については、感染症流行予測事業

様式に従って、日本脳炎の HI 抗体価および 2ME 抗体価を測定した。

- ・ 琉球大学医学部病原生物学分野

(1) 患者材料

沖縄県衛生環境研究所にて保存された無菌性髄膜炎及び急性ウイルス性脳炎と診断あるいは疑われた症例の髄液をウイルス分離に供するものとした。

(2) 細胞

ヒトシマカ由来 C6/36 細胞株は 1mM の非必須アミノ酸、10% 牛胎児血清 (FBS) を含むイーグル変法最少必須培地 (E-MEM) を用いて 28°C で培養した。ヒト咽頭癌由来 HEp-2 細胞株およびハムスター腎由来 BHK-21 細胞株は 10% FBS 含 E-MEM を用いて 37°C で培養するものとした。

(3) JEV 分離

試験管培養の C6/36 細胞に 50 から 100 μ l の患者材料を接種し、観察を続けながら 2 週間毎に計 3 回盲継代培養する予定とした。各盲継代培養の後に、培養上清の一部を BHK-21 細胞に接種し、抗 JEV ウサギ血清を 1 次抗体とした間接酵素抗体法にて免疫染色して JEV の検出を行うものとした。

(4) その他のウイルスの分離

24 ウェルプレートに培養した HEp-2 細胞に患者材料 (50 μ l / ウェル) を接種し、CPE の出現を指標として 2 週間毎に計 3 回盲継代培養の予定とした。

- ・ 国立感染症研究所感染症情報センター

(1) ウイルス DNA の検出

患者の髄液 200 μ l から DNA extraction キット (Wako) を用いて DNA の抽出を行うものとした。乾固後の DNA は 50 μ l の Buffer に溶解し、DNA 抽出液として用いた。DNA 抽出液の 10 μ l をテンプレートとして PCR を行うこととした。

ヒトヘルペスウイルス 8 種類の内、HHV-8 以外の 7 種類のヒトヘルペスウイルスについては無菌性髄膜炎、急性脳炎の原因ウイルスとして可能性が否定できないが、臨床検体の量、臨床症状等を勘案して、特に頻度の高いものとして 3 種類 (単純ヘルペスウイルス 1 型: HSV-1 及び 2 型: HSV-2、ヒトヘルペスウイルス 6: HHV-6 variant A 及び HHV-6 variant B) について semi-nested PCR により特異的増幅を予定した。PCR

の反応容量及び温度条件等は「病原体検出マニュアル (国立感染症研究所/地方衛生研究所全国協議会)」に記載。

(2) 抗体の検出

患者の血清検体から市販キット (デンカ生研) を用いて添付の説明書に従い、単純ヘルペスウイルスに対する IgG 及び IgM 抗体の検出を予定した。

情報の取り扱い

- ・ 直接病院との情報 (及び検体) 交換は管轄保健所が行った。
- ・ 一次情報の保管、管理は全て沖縄県福祉保健部健康増進課が行った。
- ・ 結果のとりまとめ及び解析は、沖縄県福祉保健部健康増進課及び感染研情報センターが行った。

法的根拠と倫理的側面

本調査は、感染症法に基づく感染症発生動向調査の報告の強化と、同法の規定に基づき実施される、感染症対策のために県が主体となり実施する調査である。そのため、文部科学省・厚生労働省発「疫学研究に関する倫理指針」の適応範囲外と位置づけられるが、一時情報 (個票) は全て沖縄県福祉保健部健康増進課が管理し、本調査以外の目的では使用しない。また、発表など情報還元においては、個人が特定されないよう十分注意する。

(調査 2: 急性脳炎・無菌性髄膜炎の積極的症例探査)

調査 1 と同じ症例報告協力医療機関に入院した無菌性髄膜炎及び急性脳炎症例の状況を、調査員が医療機関に直接出向き、カルテ等のチェックを実施する。加えて、周辺情報の収集として、在沖米軍における同様な事例の有無についても情報収集を行う (統計には含めず)。

調査対象期間

平成 19 (2007) 年 1 月 1 日から 12 月 31 日 (1 年間)

症例報告協力医療機関

調査 1 と同様に、沖縄県内の基幹病院定点となっている全医療機関: 県立北部病院、県立中部病院、県立南部医療センター、中頭病院 (以上沖縄本島)、県立宮

古病院(宮古島)、県立八重山病院(石垣島)

症例探査、情報伝達、検体の搬送

当該医療機関に県を通して「脳炎・無菌性髄膜炎」の病名(疑い例を含む)が登録された患者の入院・外来カルテ供覧を依頼。実際に調査員が医療機関を訪れカルテより情報収集。脳炎(疑い例を含む)については全例カルテの内容を十分チェックし、無菌性髄膜炎(疑い例を含む)については、一部は数のみカウントすることとした。症例情報は、沖縄県福祉保健部健康増進課がとりまとめ、国立感染症研究所感染症情報センターが共有し、可能な限り調査1とのつき合わせを実施する。病原体検索に提供可能な臨床検体の存在が確認された場合は、調査1での検査を実施する。

C. 研究結果

(調査1)

症例報告

本調査に参加した医療機関より 10 症例が報告された。(表2) 報告様式に記載された、報告時診断名は、無菌性髄膜炎(疑い含む)5 例、急性ウイルス性脳炎(疑い)4 例、その他脳症 1 例であった。急性脳症の 1 例は、ウェルニッケ脳症(コルサコフ症候群疑)と後に臨床診断された。地理的分布としては、沖縄本島北部が 1 例、中部が 2 例、南部が 4 例、宮古群が 3 例であった。

病原体検索結果

・ 沖縄県衛生環境研究所

(1) ウイルス分離状況

無菌性髄膜炎症例

無菌性髄膜炎(疑い含む)と臨床診断された症例の髄液5検体中2検体から、RD、VeroE6 細胞でウイルスが分離された。ウイルスは、Echo30 が 2 例であった。

血清は2検体のみウイルス分離に供されたが分離されなかった。

急性ウイルス性脳炎症例

髄液5検体、血清2検体、便1検体のいずれからもウイルスは分離されなかった。

(2) ウイルス遺伝子検出状況

エンテロウイルス及び日本脳炎ウイルス遺伝子の検出を患者の髄液10検体、血清 4 検体および便1検体についてPCR法で試みたが、いずれも検出されなかった。

(3) 日本脳炎の抗体検査

提供された血清6検体を HI 抗体価および2ME 抗体価について測定したが、2ME 感受性陽性検体は検出されなかった。また、ペア血清が採れた急性脳炎の2例からは、有意な抗体価の上昇は認められなかった。また、当初、無菌性髄膜炎として届けられたうちの1例は、ペア血清を用いての抗体検査(顕微鏡凝集試験:MAT)にて、レプトスピラ症(推定感染血清型は *Leptospira sp.* serovar Hebdomadis)と診断された。

・ 琉球大学医学部病原生物学分野

採取検体量が少ないため検体分与が出来ず、検査を実施しなかった。

・ 国立感染症研究所感染症情報センター

採取検体量が少ないため検体分与が出来ず、検査を実施しなかった。

(調査2)

症例報告および周辺情報

積極的症例探査により、調査1と同じ医療機関において脳炎(疑い例を含む)13 例および無菌性髄膜炎(疑い例を含む)が 55 例検出された(図 3)。脳炎に関する地理的情報としては、沖縄本島北部より4 例、中部より6 例、南部より2 例、宮古島より1 例、八重山諸島からは0であった。さらにこの13例について見ると、ヘルペス脳炎とされた2例、結核性髄膜炎疑いとされた1 例、インフルエンザ脳炎疑いとされた3例(76歳、8歳、50歳:死亡)以外に、6例が原因不明の脳炎とされていた(図 4)。調査1との厳密なすり合わせは容易ではなかったが、調査1における症例番号10番が、図4における症例番号13番と同一であり、日本脳炎、エンテロウイルス感染ともに否定された。しかし、調査1において脳炎との臨床診断がありながら、調査2において検出されなかった、あるいはその逆の患者が複数存在した。

周辺情報の収集のためにインタビューを行った在沖

縄米軍関係者からは、調査2の対象期間において、米軍軍人軍属に1例のトキソプラズマ髄膜炎および4例の無菌性髄膜炎の発生があったとの予備的な情報が得られた。無菌性髄膜炎のうち2例からはエンテロウイルスが検出されている(詳細不明)。また、沖縄本島北部地域より、2プールの蚊採取群で日本脳炎ウイルス遺伝子が検出されたとの非公式情報が得られた。

流行曲線

以上の調査2の情報に基づいて描いた沖縄県における平成19(2007)年1月1日～12月8日現在の急性脳炎(疑い例を含む)の流行曲線が図5である(米軍1名を含む)。これによると、毎月1例程度の発生があることが示唆され(ベースライン)、2007年については夏季ではなく11月に患者発生ピークを迎えている(3例)。

D. 考察

本研究では、感染症発生動向調査強化のため、新たな関係機関:医療機関、公衆衛生行政、検査研究機関のネットワークが構築された。日本脳炎ウイルス感染症は、医療機関と商業衛生検査機関だけで、症例を高い精度で診断することは容易ではないと思われ、ラボと密接に繋がった今回のネットワークは極めて重要であると考ええる。

平成17(2005)年の17例、同18(2006)年報告の20例同様、同19(2007)年の10例では日本脳炎ウイルス感染症はいなかった。

米軍の情報などからも、コガタアカイエカに関連して日本脳炎ウイルスの活動が継続していることは懸念すべき材料である。積極的症例探査の結果からも、沖縄県内では通念的に急性脳炎の発生が示唆されたことから、サーベイランス時期の拡大が必要かもしれない。逆に、例年、沖縄では、ブタの抗日本脳炎ウイルス抗体陽性率の上昇は5～6月頃に確認されるが、近年、例年より遅い8月によく50%以上の陽性率となるなど、ブタにおける日本脳炎の感染や流行の疫学が変化している兆しがある。このことが、ヒトの感染機会に影響を与えている可能性は考えられる。すなわち、総合的に、依然、沖縄県内においては日本脳炎ウイルスの活動はあり、警戒・対応を要する状況ではあるが、リスクの高い地域(高リスク地域)は限定されてきている可

能性があり、高リスク地域を検出し、そのような地域での防疫策強化の必要性が考えられる。

昨年の調査(調査1)では、報告様式の記載状況が改善し、臨床経過を報告する第二報の報告も増え、徐々にではあるが、本サーベイランスの運用状況が改善していると考えられた。しかしながら、今年度の従来調査(調査1)のみにて、日本脳炎ウイルス感染症を十分に鑑別しているか検討が必要であるとの結果が調査2(積極的症例探査)との比較により示唆された。3年目の同事業は、サーベイランスへの不参加や検体の未提出が顕著であったかも知れず、その理由について調査し、改善する必要がある。医療機関と保健所、県庁、検査協力機関との双方向のコミュニケーション強化がとにかく必要と考えられた。

現時点において、組織培養による日本脳炎ワクチンの導入や、定期予防接種の再勧奨に関しては不明である。本研究の強化サーベイランスは引き続き必要性が高いと考える。また、本研究で構築した新たなネットワークは、日本脳炎ウイルス感染症の把握以外においても、地域の感染症対策推進や感染症危機管理においても有益であり、積極的な強化、活用が望ましいと考える。

[制約]

・基幹病院にて実施するため、全県の症例を完全に把握するものではない。

E. 結論

平成17(2005)年、同18(2006)年に続き、沖縄県における日本脳炎ウイルス感染症の発生状況、ウイルス性脳炎、無菌性髄膜炎の病原体把握目的で、全県的な無菌性髄膜炎・急性脳炎の強化サーベイランスを実施し、積極的な病原体検索を行った。日本脳炎ウイルス感染は確認できなかったが、2例の無菌性髄膜炎の原因と考えられるウイルスが同定された(Echo30)。しかしながら、積極的症例探査では、未報告の脳炎症例の存在が検出され、かつ日本脳炎ウイルスの活動は引き続き継続していることが示唆された。今後も、同サーベイランスの強化、改善を行い、積極的な日本脳炎ウイルス感染の把握が必要である。

参考文献:

F. 謝辞

本研究に全面的なご協力を頂いた、下記の医療機関及び沖縄県保健所に深謝します。

- ・ 沖縄県立北部病院
- ・ 沖縄県立中部病院
- ・ 沖縄南部医療センター
- ・ 中頭病院
- ・ 沖縄県立宮古病院
- ・ 沖縄県立八重山病院
- ・ 沖縄県北部保健所
- ・ 沖縄県中部保健所
- ・ 沖縄県中央保健所
- ・ 沖縄県南部保健所
- ・ 沖縄県宮古保健所
- ・ 沖縄県八重山保健所

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1: 症例情報・検査情報と臨床検体搬送

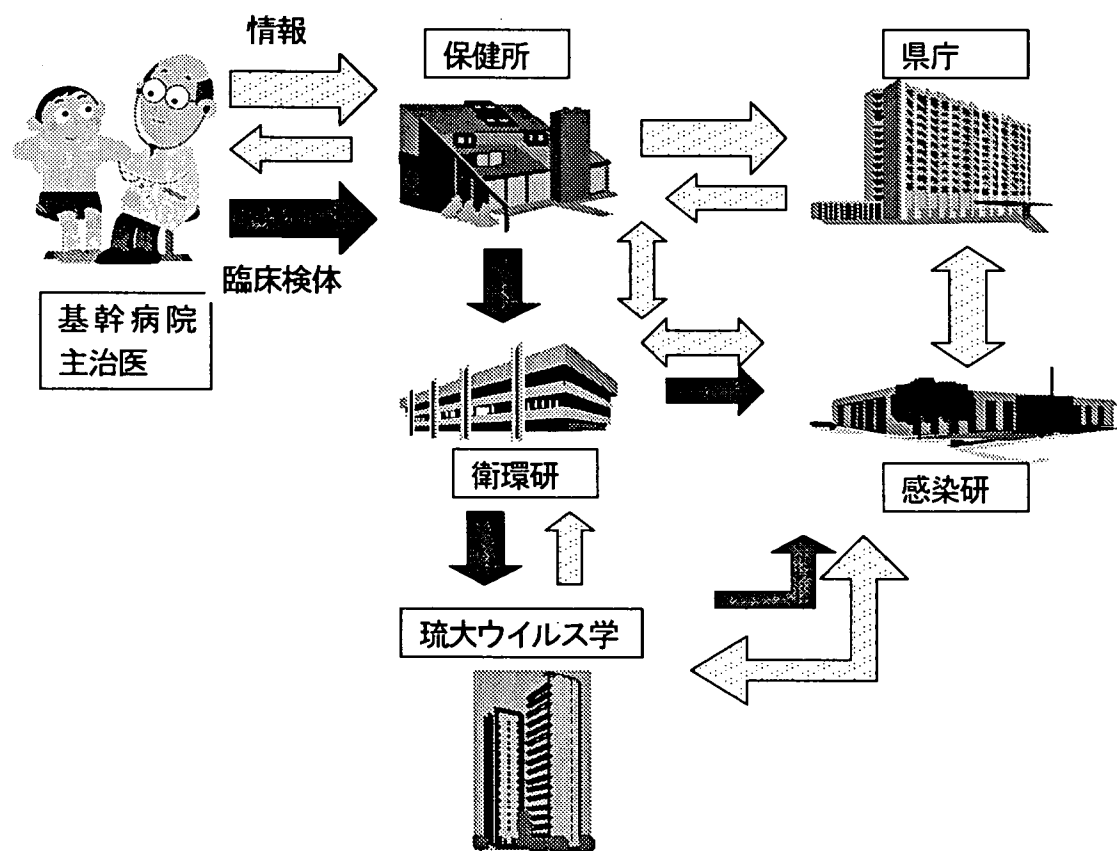


図2: 報告症例一覧(調査対象期間1:平成19(2007)年4月1日~12月31日)

番号	年齢	性別	地域	疾患名	検体名	採取日	ウイルス分離	PCR結果		日本脳炎抗体検査		備考(症状)
								JE	EV	HI	2ME	
1	6	M	中部	急性脳炎	髄液	4月11日	5/9培養(-)	-	-			発熱、嘔吐
2	10	F	南部	急性脳炎	髄液	4月20日	5/23培養(-)	-	-			発熱、頭痛
3	6	M	中部	無菌性髄膜炎	髄液	5月8日	6/1培養(-)		-			発熱、嘔吐、腹痛、上気道炎
4	19	F	南部	無菌性髄膜炎	髄液	7月14日	8/17培養(RD+) Echo30	-	-			発熱、嘔吐、頭痛
5	32	F	南部	無菌性髄膜炎	髄液	7月14日	8/17培養(RD+) Echo30	-	-			発熱、嘔吐、頭痛
6	59	M	南部	ウエルニッケ脳症 (コルサコフ症候群疑)	髄液	8月31日	9/27培養(-)	-	-			意識障害
7	12	M	北部	無菌性髄膜炎 レプトスピラ症	髄液	10月2日	10/22培養(-)	-	-			抗体検査によりレプトスピラ症と判定
					血清	10月2日	10/22培養(-)	-	-	80	40	
8	76	M	宮古	無菌性髄膜炎	髄液	10月12日	量不足で培養できず	-	-			発熱、意識障害
					血清	10月12日	11/12培養(-)	-	-	320	160	
9	80	M	宮古	急性脳炎	髄液	12月11日	1/10培養(-)	-	-			発熱、意識障害
					血清	12月11日	1/10培養(-)	-	-	160	160	
					血清	12月25日				160	80	
10	62	F	宮古	急性脳炎	髄液	12月12日	1/10培養(-)	-	-			発熱、意識障害、 頸部硬直
					血清	12月12日	1/10培養(-)	-	-	<10	<10	
					便	12月14日	1/10培養(-)	-	-			
					血清	1月10日				<10	<10	

(情報は報告様式内容に基づく): 番号7の症例についてのレプトスピラ検査詳細は本文中に記載。

図3:積極的症例探査の結果一覧(調査対象期間 1:平成 19(2007)年 1月 1日~12月 8日)

医療機関所在地	急性脳炎数	無菌性髄膜炎数	その他	総数	うちACV使用数*	うちタミフル使用数
石垣島	0	5	2	7	2	0
宮古島	1	5	1(ADEM)	7	2	0
本島北部	4	3	0	7	2	1
本島中部(A病院)	3	9	0	12	3	0
本島中部(B病院)	3	17	0	20	1	0
本島南部	2	16	0	18	2	0
計	13	55	3	71	12	1

*ACV=アシクロビル

**黄色部分はカルテを閲覧可能であった情報部分(他は数のカウントのみ)

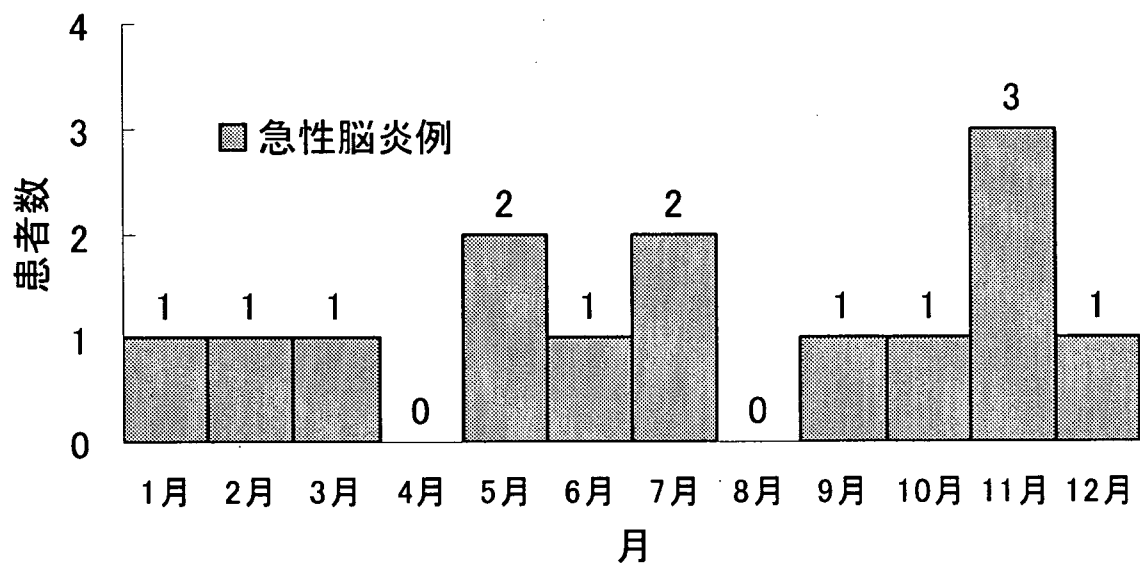
図4:積極的症例探査により得られた脳炎(疑い例を含む)患者一覧
(調査対象期間:平成19(2007)年1月1日~12月8日)

番号	発症時の年齢	性別	居住市町村	職業・主な滞在場所(保育園等)	入院日	退院日	日本脳炎予防接種歴	痙攣の内容	意識レベル低下あり	臨床診断名
1	82	女性	うるま市	無職	1月10日	1月25日	なし	痙攣なし	あり	ウイルス性脳炎が原因のSIADH
2	76	女性	名護市	農業	3月18日	3月28日	不明	痙攣なし	あり	インフルエンザ脳症疑い
3	1	男性	北谷町	保育園	5月7日	5月14日	不明	全身性痙攣	あり	ウイルス性脳炎
4	59	男性	那覇市	有(不明)	5月31日	8月23日	不明	不明	あり	原因不明の脳炎
5	39	女性	浦添市	不明	6月6日	6月18日	不明	痙攣なし	あり	原因不明のウイルス性脳炎
6	8	男性	うるま市	小学生	7月3日	7月5日	不明	不明	あり	インフルエンザ脳症疑い
7	68	女性	名護市	無職	7月23日	8月10日	不明	痙攣なし	あり	ヘルペス脳炎
8	70	男性	本部町	無職	9月28日	10月29日	不明	全身性痙攣	あり	ヘルペス脳炎
9	72	女性	うるま市	なし	10月2日	10月13日	不明	不明	あり	原因不明脳炎疑い
10	50	女性	名護市	施設職員	11月5日	12月10日	不明	痙攣なし	あり	結核性髄膜炎疑い
11	50	男性	うるま市	工員	11月6日	12月7日に死亡	不明	全身性痙攣	あり	インフルエンザ脳炎
12	31	男性	うるま市	会社員	11月21日	11月26日	不明	痙攣なし	あり	原因不明脳炎疑い
13(*)	62	女性	宮古島市	飲食店勤務	12月6日	12月8日現在入院中	不明	局所性痙攣	あり	脳炎

*調査1における症例10番と同一(日本脳炎およびエンテロウイルス共に陰性)

図5:調査2に基づく、沖縄県内における急性脳炎(疑い例を含む)の流行曲線

(調査対象期間:平成19(2007)年1月1日~12月8日)(N=14:米軍から得られた情報の1例を含む)



資料1:感染症法における報告基準

日本脳炎

《定義》

フラビウイルス科に属す日本脳炎ウイルスの感染による急性脳炎である。ブタが増幅動物となり、蚊が媒介する。

《臨床的特徴》

感染後1～2週間の潜伏期を経て、急激な発熱と頭痛を主訴として発症する。その他、初発症状として全身倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹痛も存在する。その後、症状は悪化し、項部硬直、羞明、意識障害、興奮性の上昇、仮面様顔貌、筋硬直、頭部神経麻痺、眼振、四肢振戦、不随意運動、運動失調、病的反射が出現する。知覚障害はまれである。発熱は発症4～5日に最も高くなり、発症後1週間程度で死亡する例が多い。熱はその後次第に低下する。致命率は約25%、患者の50%は後遺症を残して回復、25%はほぼ完全に回復する。

《届出基準》

- 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの
 - ・病原体の検出
例、血清、髄液からの日本脳炎ウイルスの分離など
 - ・病原体の遺伝子の検出
例、PCR法など
 - ・病原体に対する抗体の検出
例、血清または髄液中の日本脳炎ウイルス特異的IgM抗体の存在
血清抗体価の上昇(IgG抗体価がペア血清で4倍以上の上昇)など

急性脳炎(ウエストナイル脳炎及び日本脳炎を除く)

《定義》

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る。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。

《臨床的特徴》

多くは何らかの先行感染を伴い、高熱に続き意識障害やけいれんが突然出現し、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。

《届出基準》

- 意識障害を伴って24時間以上入院した者、あるいは24時間未満に死亡した者で、かつ、以下の一つまたはそれ以上の症状を有するもの
 - ・38度以上の発熱
 - ・何らかの中樞神経症状

・先行感染症状

- 熱性けいれん、代謝疾患、脳血管性疾患、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する。
- 可能な限り病原体診断を行い、明らかになったものは病原体名、検体の種類及び検査方法を記載する。なお、上記基準に該当する脳症も含める。

《備考》

- ・ 他の届出基準に該当する感染症(インフルエンザ、手足口病、流行性耳下腺炎等)による急性の脳炎・脳症についても、急性脳炎としての届出が必要となる。その際には、二重の届出となる(脳症を発症したインフルエンザについて、定点医療機関においては、インフルエンザ及び急性脳炎の届出が必要となり、定点医療機関以外では急性脳炎のみが届出の対象となる等)。
- ・ ウエストナイル脳炎又は日本脳炎の診断がついている場合には、急性脳炎としての届出は必要ない。ただし、急性脳炎の届出後に、ウエストナイル脳炎又は日本脳炎の診断がついた場合には、ウエストナイル脳炎又は日本脳炎としての届出が必要となり、結果として二重の届出となる。

ウエストナイル熱(ウエストナイル脳炎含む)

《定義》

フラビウイルス科に属するウエストナイルウイルスによる感染症で、蚊によって媒介される。

《臨床的特徴》

2～14日の潜伏期の後に高熱で発症する。発熱は通常3～6日間持続する。同時に頭痛、背部の痛み、筋肉痛、食欲不振などの症状を有する。約半数で発しんが胸部、背、上肢に認められる。リンパ節腫張通常認められる。症状は通常1週間以内で回復するが、その後倦怠感が残ることも多い。特に高齢者においては、上記症状とともにさらに重篤な症状として、激しい頭痛、方向感覚の欠如、麻痺、意識障害、痙攣等の症状が出現し脳炎、髄膜炎を発症することがある。特に米国では重篤な例で筋力低下が約半数に認められている。

《届出基準》

- 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの
 - ・病原体の検出
例、ウエストナイルウイルスの血液や脳脊髄液からの分離
 - ・病原体の遺伝子の検出
例、PCR法等によるウエストナイルウイルス遺伝子の血液や脳脊髄液中での検出
 - ・抗体の検出
例、ウエストナイルウイルス特異的IgMの血液や脳脊髄液中での検出
ウエストナイルウイルス特異的IgGの検出とペア血清における4倍以上の上昇

無菌性髄膜炎

《定義》

種々のウイルス感染による髄膜炎の感染症である。

《臨床的特徴》

発熱、頭痛、嘔吐を主な特徴とするが、新生児や乳児などでは臨床症状が明らかではないことが多い。項部硬直、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候などの髄膜炎刺激症状が見られるが同じく新生児や乳児などではこれらが明らかではないことも多い。

《届出基準》

- 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下の2つの基準を全て満たすもの
 - 1. 以下の臨床症状を呈するもの
 - ・発熱、頭痛、嘔吐を主な特徴とする
 - ・項部硬直、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候などの髄膜炎刺激症状
(いずれも新生児や乳児などでは臨床症状が明らかではないことが多い)
 - 2. 以下の検査所見を有すること
 - ・髄液細胞数の増加(単核球優位であることが多い)かつ、髄液蛋白量、糖量が正常であるもの
- 上記の基準は必ずしも満たさないが、診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、病原体診断や血清学的診断によって当該疾患と診断されたもの

《備考》

原因となる病原体が病原体診断や血清学的診断によって判明した場合には、病原体の名称についても併せて報告すること

通し番号	
(県庁記入欄)	

無菌性髄膜炎・急性ウイルス性脳炎(いずれか一方に○) 症例報告様式
第一報・第二報・第()報(いずれかひとつに○)

医療機関名		主治医名		記載者名		記入日	
症例情報		症例イニシャル		病院の症例ID			
生年月日		性別		居住市町村			

曝露要因・既往歴等

予防接種歴(接種済みは○、未接種は×をつける。母子手帳等を参照すること)		日本脳炎()回(最終の接種日: 年 月)	
麻しん(接種日: 年 月)、風しん(接種日: 年 月)、流行性耳下腺炎(接種日: 年 月)			
発症前1か月の海外渡航歴	あり(渡航先: 、 年 月)・なし	職業	
推定される感染源や類似症例との接触歴	あり(詳細:)・なし		
基礎疾患	あり()・なし	発症前1か月服用薬	あり()・なし

症状・経過

発症日	年 月 日	臨床診断・鑑別診断名					
現病歴						初診時バイタル	
初診時症状	発熱	あり(最高 °C)・なし	痙攣	あり(全身性、局所型;持続時間: 分)・なし	意識レベル	JCS()	GCS()
その他症状と経過							
治療	*抗ウイルス剤については必ず記載のこと						
画像所見 脳波所見							
転帰	回復・後遺症()・死亡						

検査情報

	月日	血液血清												尿		髄液				
		WBC(分画)	Hct	Plt	CRP	アンモニア	GOT	GPT	CPK	血糖	総蛋白(Alb)	BUN	Cre	PT	RBC	蛋白	細胞(多:単)	糖	蛋白	
初診時	/																			
入院時	/																			
経過時	/																			
髄液血液同時採取	/																			

病院で実施もしくは外注した病原体検査結果(ヘルペス抗体価の髄液/血清比、他ウイルス抗体価など)

--

*スペースが足りない場合は別紙を添付のこと、退院時サマリー等の添付も可

資料3: 沖縄県におけるウイルス性脳炎・髄膜炎強化サーベイランス検体採取及び搬送ガイドライン

無菌性髄膜炎や急性ウイルス性脳炎の病原体診断を正確に行うためには、病原体の検出(ウイルス分離、遺伝子増幅法によるウイルス遺伝子の検出)が特に重要であるが、そのカギとなるのは、良い臨床検体の確保である。特に髄液中は、そのウイルス量が非常に少ない上、失活・変性しやすく、温度管理がポイントとなる。具体的には、検体採取後すぐに冷蔵すること、完全な低温(冷蔵)管理下で検体を搬送すること、検体採取から48時間以内に検体を分注すること、分注した検体は-80度で一気に冷凍すること(-20℃では冷凍しない)、凍結融解は最小限とすること、などである。

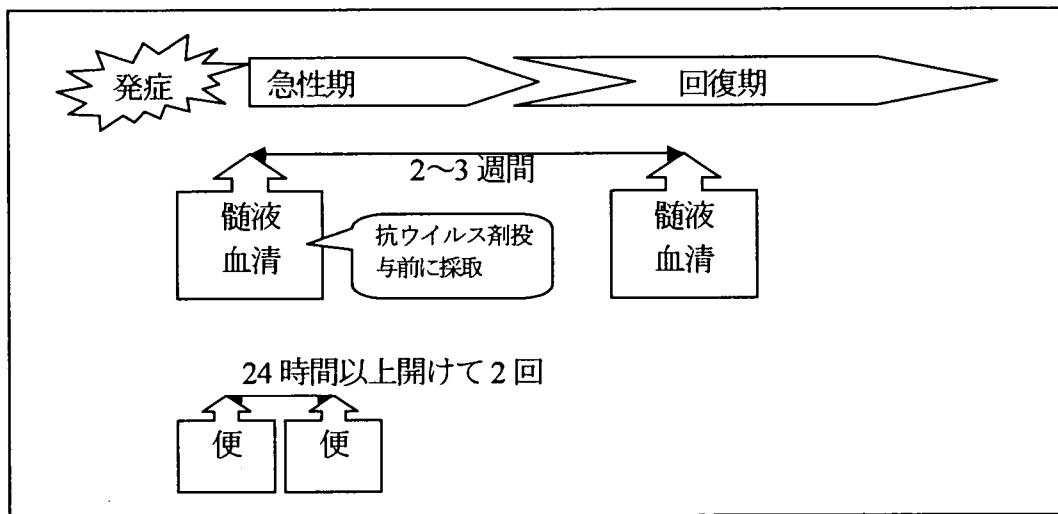
今回、無菌性髄膜炎、急性ウイルス性脳炎の診断精度を少しでも高め、患者診療や公衆衛生向上に役立てるために、本ガイドラインを作成した。医療機関、保健所、県衛環研においては、本ガイドラインを参照に、臨床検体取り扱いには十分注意して頂きたい。

本ガイドラインの対象となる検体

「沖縄県におけるウイルス性脳炎・髄膜炎強化サーベイランス」において、協力検査実験機関(沖縄県衛生環境研究所(以下、県衛環研)、琉球大学医学部感染分子生物学講座病原生物学分野(旧ウイルス学講座、以下、琉大ウイルス学)、国立感染症研究所感染症情報センター(以下、感染研情報センター))で検査を実施する臨床検体、ペア髄液、ペア血清、便検体がこれに当たる。

尚、健康保険診療で実施可能な検査(単純ヘルペス IgG 抗体価の髄液/血清比、血清ウイルス抗体価(ペア IgG、IgM)など)は、可能な限り医療機関で実施すること。

推奨される検体採取スケジュール



急性期と回復期(急性期採取日から2-3週間後)に髄液と血清を採取する。急性期検体は可能な限り抗ウイルス剤投与前に採取する。また、便は急性期に2回、24時間以上間隔を開けて採取する。

検体採取時の注意点(医療機関向け)

下記の検体のうち、髄液は、特に注意深い温度管理とより迅速な搬送が必要となる。採取後直ちに冷却、冷蔵、保健所を経由し直ちに搬送し、採取から48時間以内に県衛環研で分注、-80℃で急速凍結する必要がある。他の検体と同時に搬送できれば合理的であるが、必ずしも同時搬送にこだわらず、適切な温度管理の下迅速な搬送が重要である。

1, 髄液

- ・ 採取量: 3ml 以上採取が望ましい。
- ・ 採取直後の検体は直ちに冷蔵する(採取直後のスピッツを氷中で冷却するのが望ましい)
- ・ 通常の冷凍庫やドライアイスなどで冷凍しない
- ・ 冷蔵庫等で保管し、直ちに最寄りの保健所へ連絡する。

2, 血清

- ・ 採取量: 3~5ml 以上採取が望ましい。
- ・ 髄液採取日と同日に採血する。
- ・ 採取直後の検体は、速やかに冷蔵する。
- ・ 通常の冷凍庫やドライアイスなどで冷凍しない
- ・ 冷蔵庫等で保管し、直ちに最寄りの保健所へ連絡する。

3, 便

- ・ 保健所から供与の容器にて採取する。
- ・ 採取直後の検体は、速やかに冷蔵する。
- ・ 通常の冷凍庫やドライアイスなどで冷凍しない
- ・ 冷蔵庫等で保管し、直ちに最寄りの保健所へ連絡する。

検体の取り扱いと搬送に関して(保健所向け)

搬送において重要な点が、温度管理と迅速性である。全ての検体について、患者からの採取から 48 時間以内に県衛環研に届ける事が可能な場合には、検体採取後直ちに冷蔵庫に保存し、4℃(保冷剤入り)で輸送する。48 時間以上輸送することが不可能な場合は、検体採取後(血清、髄液は 3 本以上に分注の上)直ちに施設内で-70℃以下の冷凍庫に保存し、冷凍(ドライアイス)にて輸送する。ドライアイスは密閉した容器に入れな~~い~~こと。梱包の方法は県衛環研に照会する。

- ・ 髄液や血清を採取時刻から 48 時間以内に衛環研に届けることができない場合は、保健所にて 3 本以上のクライオチューブに分注(できれば各 1ml 以上)し、-80℃で急速冷凍すること。一旦-80℃で冷凍後の搬送は、ドライアイスを用いた冷凍搬送を行うこと。
- ・ 便検体は分注の必要はない。

県衛環研での検体の取り扱い

髄液、血清を分注、-80℃で凍結した上で、琉球大学医学部旧ウイルス学講座只野助教授へ連絡し、髄液と血清を各一本分与する。また、髄液、血清各一本ずつをドライアイスとともに、国立感染症研究所感染症情報センター第三室多屋馨子室長宛に着払いで送付する。

検体のラベル確認

検体の取り違えが行わないように、検体搬送の各段階において、ラベルの確認を行うこと。ラベルには、病院名、患者名(患者 ID)、採取日、検体名が書かれていること。

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究
分担研究報告書

民間(私)企業を巻き込んだ麻しん排除運動の戦略に関する研究

主任研究者 岡部信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長
協力研究者 佐々木経世 イーソリューションズ株式会社

研究要旨

厚生労働省が推進する「麻しん排除計画」に従い、麻しん予防接種の普及啓発を、ターゲットとなる第三期(中学1年生)・第四期(高校3年生)に対して実行するための戦略策定を行った。

限られた予算で効果的にアプローチするため、環境省温暖化防止国民運動「チーム・マイナス6%」の原理・原則を活用し、民間(私)企業を巻き込む方策を提示するとともに、賛同企業と同時期に統一メッセージを発信するため統一ロゴ案、キャンペーン実施施策案、実行計画案の検討も行った。

A. 研究目的

厚生労働省の策定した「麻しん排除計画」に従い、平成20年度より第三期(中学1年生)・第四期(高校3年生)へ麻しん予防接種の接種機会を積極的に付与するため、生活者への周知が必要となる。本研究は、ターゲットとされる三期、四期と、彼らに影響力を持つ親/祖父母への普及啓発を、民間(私)企業を巻き込み、効果的に行う方策を提示することを目的としている。

(別添1参照)

B. 研究方法

本研究は、平成17～19年度にわたる環境省国民運動「チーム・マイナス6%」、富山県における精神障害者への理解促進に向けた厚生労働省補助事業「富山うつプロジェクト」の事例分析を中心に行った。具体的には、「チーム・マイナス6%」の企画立案・プロジェクトマネジメントの原理・原則や、「富山うつプロジェクト」における企業連携の仕組みを、本戦略の

策定において活用した。

C. D. 研究結果・考察

・戦略①

ターゲットを明確にした
効果的アプローチ策

健康に関する情報取得方法として、ターゲットである第三期・第四期の多数は、親/祖父母からの情報に強く影響を受けているため、影響力の大きい親/祖父母を通じた「認知」「理解」を促す情報経路が有効だと考えられる。一方、親/祖父母は、TVや新聞などマスメディアの影響を強く受けるものの、企業HPなどのニューメディアや、知人間での情報交換等リアルメディアによる情報経路も影響があり、それらを活用した情報戦略でも十分認知を挙げることが可能と考えられる。チーム員200万人、参加企業・団体1万7,000社を越え、取組の一つの「クールビズ」では、認知度96%を達成した、「チーム・マイナス6%」では、上記で想定した情報経路より情報が発信されていることが