

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

川崎市における急性脳炎・脳症の届出状況 2009年～2013年

研究分担者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究協力者 三崎貴子 清水英明 川崎市健康安全研究所

研究要旨

川崎市において感染症法により届けられた急性脳炎・脳症の発生状況を把握し、検出された病原体情報と合わせて検討した。

2007年から2013年までに、川崎市において感染症法による急性脳炎として届出のあった例および定点医療機関その他から急性脳炎・脳症として検体が搬入された例の計29例を対象とし、発症年月別、性別、年齢別、病原体別の検査結果を解析した。

男女比は1.1:1.0で、小児が22例（5歳未満16例）であった。72.4%は5類感染症法としての届出があったが、27.6%は定点等からの依頼により検査を実施したものであった。検査実施数は年々増加しているものの、48.3%は病原体不明であった。発生時期は様々であるが、インフルエンザによるものは1～2月が多く、他の病原体によるものは6～10月に多かった。推定原因はインフルエンザウイルスが4例、次いでヒトヘルペスウイルス6型が3例と多かった。インフルエンザが原因とされる4例中3例は検体の搬入がなく、医療機関における病原体診断の実施の有無も不明であった。インフルエンザの4例中2例は死亡し、2例は転帰が不明であった。剖検例の届出が1例あったが、髄液、血液、便、咽頭拭い液、鼻腔拭い液で陽性であった。髄液を採取した18例のうち、PCR検査もしくは培養で陽性となったのは剖検例を含む5例のみであった。便検体で確定した症例が2例みられた。

全体像の把握するためには、積極的に経過を調査し病原体診断を実施し、病原体情報と疫学情報を結びつけることで原因究明そして治療や予防に役立てることが重要である。

A. 研究目的

我が国の感染症発生動向調査事業は昭和56年（1981年）7月から18疾病を対象に開始され、昭和62年（1987年）1月からはコンピュータを用いたオンラインシステムにおいて27疾病を対象に拡大した。平成10年（1998年）9月に「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」が成立（平成11年（1999年）4月から施行開始）し、感染症発生動向調査は同法第三章（第12条～第16条）による施策として

位置づけられた。その後複数回の一部改正を経て、平成25年（2013年）10月14日からは、一類から五類の全数および定点把握疾患の他に、厚生労働省令で定める疑似症を含めて対象疾患は全109疾患に拡大している。

我が国における急性脳炎は、2003年の感染症法一部改正（2003年11月5日施行）によって基幹定点からの報告による定点把握疾患から5類感染症全数把握疾患に変更され、診断したすべての医師は、法第12条

第1項の規定により診断から7日以内に管轄の保健所に届け出ることが義務づけられている。急性脳炎の届出対象疾患には、炎症所見が明らかでなくとも、同様の症状を呈する脳症も含まれ(熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、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)届出の時点で病原体不明なものについては、可能な限り病原体診断を行い、明らかになった場合には追加で報告することが求められている。しかしながら、必ずしも病原体サーベイランスの情報が十分に反映されているとは言えず、発生状況が正確に把握されていないことも多い。

川崎市における急性脳炎・脳症の発生状況を把握し、検出された病原体の情報と合わせて解析し、とくに原因がインフルエンザウイルスによると考えられる症例について疫学的な詳細を明らかにする。

B. 研究方法

2007年から2013年までの7年間に、川崎市において感染症法による急性脳炎として届出のあった者については国の感染症サーベイランスシステム(NESID)より情報を収集し、定点医療機関その他から急性脳炎・脳症として検体が搬入された者については健康安全研究所の検査担当者より病原体サーベイランス及び検査に関する情報を収集し、重複する症例を除いた計28例を対象として、発症年月別、性別、年齢別、病原体別の検査結果を解析した。

(倫理面への配慮)

国が実施している感染症発生動向調査事業により収集した情報を利用した調査であり、個人に係る情報は年齢、性別、居住区のみであるため、個人が特定されることはない。

研究計画の内容等は企業又は団体と直接

の関係はなく、開示すべき利益相反はない。

C. 研究結果

対象期間内の届出数は、男女比1.1:1.0(男15例、女14例)で、年齢中央値は4歳(0カ月~75歳)であった。発症は小児が22例(男13例、女9例)と、成人7例(男2例、女5例)の3.1倍であり、主に5歳未満が16例(男8例、女8例)と多かった(図1)。

全29例中、21例(72.4%)は5類感染症法としてNESIDに届出があり、うち7例(33.3%)は健康安全研究所に検体が搬入され病原体検索が試みられていた。検体を収集し検査を実施したもののNESID上に届出のなかったもの、すなわち定点等からの依頼により検査を実施したものが8例(27.6%)あった。

発生時期は様々であるが、インフルエンザによるものは1~2月が多く、他の病原体によるものは6~10月に多かった(図2)。コクサッキーB3ウイルスを原因とする1例が、12月に発生していた(表1)。

検査実施数は年々増加しているものの、半数に近い14例(48.3%)は病原体が不明として届け出られていた(図3)。このうち10例は、病原体検索を試みたにもかかわらず、原因を特定することができなかった。

推定原因が報告されている15例では、インフルエンザウイルスが4例、次いでヒトヘルペスウイルス6型が3例と多かった。

インフルエンザが原因とされる4例中1例は咽頭拭い液のPCR検査を実施しており陰性であったが、3例は検体の搬入がなく、医療機関における病原体診断の実施の有無も不明であった(表2)。インフルエンザが原因として届け出られた急性脳症の4例中2例が死亡、2例は転帰不明であった。

剖検例1例では尿を除く髄液、血液、便、咽頭拭い液、鼻腔拭い液で陽性であった。

髄液を採取された症例は 18 例であったが、PCR 検査もしくは培養で陽性となったのは剖検例を含む 5 例のみであった。

便検体により診断が確定した 2 症例は、ヒトヘルペスウイルス 6 型およびアデノウイルス 56 型が原因であった。

D . 考察

急性脳炎は、種々の病原体により引き起こされた脳組織の炎症を主な病態とする疾患群の総称である。また、急性脳症は、各種のウイルス感染症を契機として急激に発症し、意識障害など急性脳炎と類似の臨床症状を呈するが、脳組織における炎症や病原体が確認できないことがあり、診断に苦慮する場合も少なくない。いずれも小児期に多いとされており、今回の調査においても小児例が成人例のほぼ3倍であった。全年齢層における男女差は認めなかったが、小児では男児の割合が多く、急性脳炎・脳症が男児に多いとの報告と一致していた。

急性脳炎・脳症は、診断したすべての医師に届出が義務づけられているにもかかわらず、国の発生動向調査として把握できていたのは全体の72.4%に留まり、このうち健康安全研究所に検体が搬入され、病原体検索が試みられていたのはわずか33.3%であった。逆に、検査は実施されたものの届出のなかった症例も27.6%に上り、5類感染症全数把握疾患としての把握が十分になされていないことが示された。

発生時期は、インフルエンザの流行する1～2月の冬季と、アデノウイルスやエンテロウイルス感染症の流行する6～10月の夏季に多く、一般的な感染症の流行時期に一致していたが、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）や単純ヘルペスウイルスなどヘルペスウイルス科のウイルスによるものは、いずれの時期にも発生がみられた。コクサッキーウイルスを原因とする1例が12月に

発生しており、かつて夏と秋に見られたエンテロウイルス属による感染症の流行が、近年は冬まで継続することと関連している可能性も示唆された。

病原体検索を試みたにもかかわらず、原因を特定できなかった症例が10例（34.5%）にも上り、病原体の検出が困難であることが推察される。しかしながら、インフルエンザに関しては4例中3例で検体が搬入されておらず、迅速診断キット等を用いた簡易検査のみで診断されている可能性が高いことが示された。インフルエンザによる脳症は重症例が多く、全体像を把握するためにも病原体検索は非常に重要であり、合併症による重症化との鑑別は必須であると考えられる。

急性の転帰を辿り、剖検により脳症と判明した1例については、剖検を実施した医師からの届出という稀な事例であり、原因究明のためには届出のシステムも含めた検討が必要と考えられた。

中枢神経症状を呈する場合、検体として髄液を採取されることが多いが、髄液から病原体が検出されたのはわずか5例（27.8%）に留まり、便検体など他の部位からの検体の採取も重要であることが示された。

E . 結論

現時点において、感染症発生動向調査の届出のみでは正確な発生数や転帰の把握、原因の究明は未だ難しく、病原体検索を含めた情報の収集が重要と考えられた。突然死の場合など剖検時の病原体検索が原因解明の唯一の手段となることもあるため、届出疾患であることの周知徹底とともに積極的に経過を調査・報告するシステムを構築し、医療機関と行政機関の協力によって病原体情報と疫学情報を結びつけることで全体像を把握し、治療や予防に役立てることが重要と考える。

(謝辞)

発生動向調査にご協力いただきました各医療機関および市内の各区役所保健福祉センターの皆様に深謝いたします。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1 . パンデミックインフルエンザ H1N1 2009 の総括 小児内科 45(11):1965-1970, 2013 .
- 2 . Takashita E, Fujisaki S, Kishida N, Xu H, Imai M, Tashiro M, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in four seasons during pandemic and post-pandemic periods in Japan. Influenza Other Respir Viruses. 2013;7(6):1390-9 .
- 3 . Mitamura K, Shimizu H, Yamazaki M, Ichikawa M, Nagai K, Katada J, Wada A, Kawakami C, Sugaya N. Clinical evaluation of highly sensitive silver amplification immunochromatography systems for rapid diagnosis of influenza. J Virol Methods . 2013;194(1-2):123-8 .
- 4 . Mitamura K, Kawakami C, Shimizu H, Abe T, Konomi Y, Yasumi Y, Yamazaki M, Ichikawa M, Sugaya N. Evaluation of a new immunochromatographic assay for rapid identification of influenza A, B and A(H1N1)2009 viruses. J Infect Chemother. 2013;19(4):633-8 .

2 . 学会発表

三崎貴子、岡部信彦 川崎市における急性脳炎・脳症の届出状況 第56回日本小児神経学会総会.2014年5月.浜松市(予定)

G . 知的所有権の取得状況

なし

