

図1 Multivirus real-time PCR の概要

Multivirus real time PCR は、multiplex Taqman real time PCR を応用した網羅的ウイルス検出キットで、感染病理部で独自に開発したものである(Katano et al. J Med Virol 2011 83:322-330)。各ウイルスの probe-primer セットを 96 穴プレートに配し、Fam と Hex の二つの蛍光標識プローブを使用することで、ひとつの well で 2 種類のウイルスを検出できるよう設計されている。また、同一プレート上で定量線を作成し、各ウイルス量がだまかに計測可能である。各 probe-primer セットは約 100bp のウイルス核酸断片を検出できるよう設計されており、パラフィン切片から抽出した核酸など、断片化した核酸にも対応可能である。各 well の probe-primer セットに上記核酸(RNA, DNA)を加え、キアゲン社 Quantitect multiplex One step RT-PCR kit を用いて反応を行ない、ABI PRISM 7900HT Sequence Detection System でデータの採取を行う。

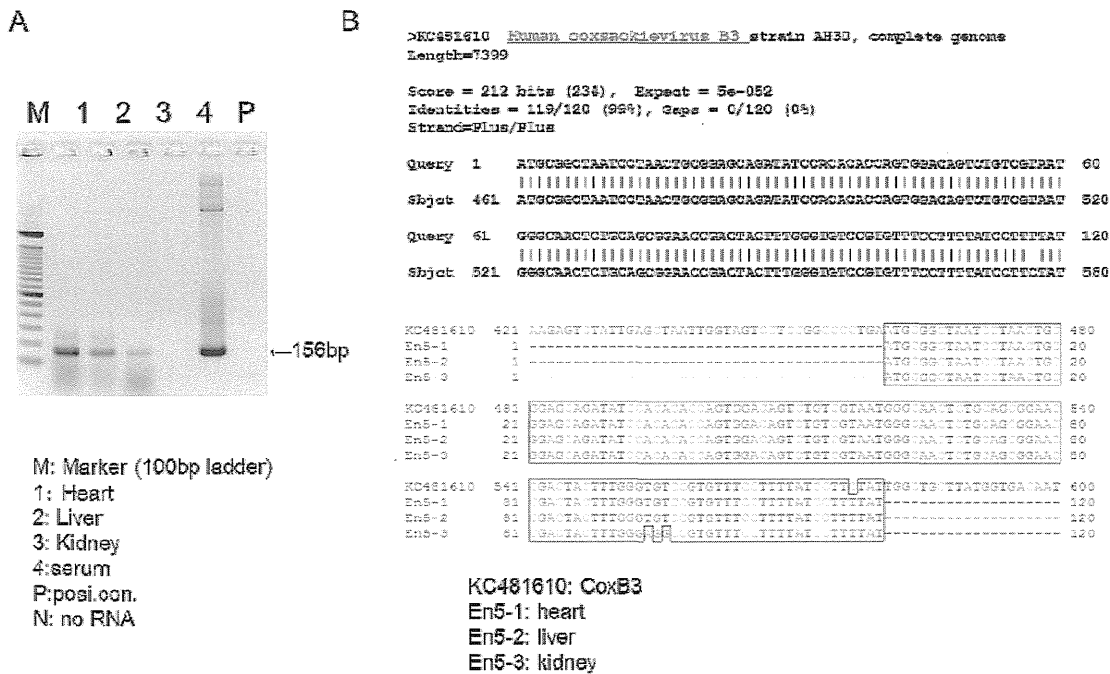


図2 症例5 (P5) のエンテロウイルス様核酸断片の検索結果。

Multivirus real-time PCR では pan-entovirus の probe, primer セットが陽性となったため、同 primer を用いた RT-PCR を施行し、目的のサイズにバンドを得た (A)。これらの PCR 産物の核酸配列をダイレクトシーケンス法で決定した(B)。心臓、肝臓、腎臓から得られたいずれの核酸配列は Coxsackievirus B3 と 99%の相同性があった。腎臓では 2カ所に変異が認められている。

(参考資料)

## 脳炎における **Multivirus real time PCR** 用のサンプルについて

### 【サンプル種類】

必須サンプル: 髄液、または、脳生検

次に推奨されるサンプル: 全血、血清、咽頭ぬぐい液

参考サンプル: 尿、便など、他の体液

### 【採取法、保存法】

髄液: 急性期が望ましく、必要量は 0.2ml 以上。採取後、血清チューブ等に密封して直ちに-80°C保存。ドライアイスと共に輸送。

脳生検: 下記 URL 参照。米粒大の組織で十分だが、確実に病変部を含んでいることが必要。採取後、血清チューブ等に密封して直ちに-80°C保存。ドライアイスと共に輸送。<http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/334/dj3341.html>

全血、咽頭ぬぐい液、尿などの体液: 急性期が望ましく、必要量は 0.2ml 以上。採取後、血清チューブ等に密封して直ちに-80°C保存。ドライアイスと共に輸送。

血清: 急性期が望ましく、必要量は 0.2ml 以上。回復期も採取しておけば抗体検査も可能。採取後、血清チューブ等に密封して直ちに-80°C保存。ドライアイスと共に輸送。

便: 急性期が望ましく、必要量は 0.5g 程度。乳剤にしても可。採取後、血清チューブ等に密封して直ちに-80°C保存。ドライアイスと共に輸送。

### 【輸送法】

輸送前に、感染研側担当者に連絡を取り、輸送内容、日時を事前に打ち合わせる。

融解せずに、病原体輸送専用容器を用い、3重包装後、「ウイルスを移しやすい物質カテゴリーB」としてドライアイスと共に輸送する。カテゴリーBの輸送容器については下記 URL を参照。

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/biorisk-guidance/947-youkisb.html>

カテゴリーBの輸送方法にはゆうパックを利用する方法と、他の輸送業者（日通航空、近鉄ロジスティクス・システムズ）を利用する方法がある。

不明脳炎症例における網羅配列解読・病原体データベースの作成

研究分担者	黒田 誠	国立感染症研究所	病原体ゲノム解析研究センター	センター長
研究協力者	関塚剛史	国立感染症研究所	病原体ゲノム解析研究センター	主任研究官
研究協力者	高崎智彦	国立感染症研究所	ウイルス第一部	室長
研究協力者	片野晴隆	国立感染症研究所	感染病理部	室長

### 研究要旨

全国の医療機関から症状・所見とともに適切な時期に臨床検体を収集し、日本脳炎ウイルスの病原体診断を実施するとともに、原因究明を目的としてエンテロウイルスを含めた網羅的な病原体検索を行い、日本脳炎患者の予後ならびに急性脳炎・脳症、ADEM の実態・病因解明に資することを目的とする。分担研究者は、急性脳炎・脳症の原因究明を目的とした次世代シーケンサーによる網羅的病原体検索を担当した。

本年度は9名の不明脳炎患者（P1-P9）について、網羅的病原体検索が必要と判断された検体の検査を行った。患者P1, P2 の髄液からそれぞれ Human coxsackievirus B4 を検出し、その高度な塩基変異の特性から、従来法の PCR 検査では特定不可能であることが推察された。この結果は、網羅的病原体検索法にて精度よく病原体鑑別ができた好事例となった。他検体についても網羅的病原体検索を施行したが、残念ながら特筆すべき病原体を見つけることが出来なかった。患者検体から調整した DNA/RNA の質が悪い検体も散見され、保管・送付法による問題であろうか、検査対象外とせざるを得なかった。網羅的病原体検索法は革新的な微生物検査法ではあるが、少しでも不明症例を効率良く解明するためには病院からの検体送付法・臨床情報の収集等の基本的な作業手順を正確に遵守することも必要である。また、どの微生物検査法を駆使しても不明として判定される症例について、検体採取部位の再検討や、そもそも感染症が起因するのかどうかを議論することも必要であろう。今後、検査症例数を増やして正確な情報提供に尽力し、総合的なデータベース作成に取り組む予定である。

### A. 研究目的

本研究班では、原因不明の急性脳炎・脳症、予防接種後急性脳炎・脳症、ADEM 症例から症状・所見とともに臨床検体を収集し、日本脳炎の鑑別を実施すると共に、急性脳炎・脳症の原因究明を目的として網羅的な病原体検索を行い、脳炎・脳症、ADEM の実態・病因解明に資することを目的とする。

全国の医療機関から症状・所見とともに適切な

時期に臨床検体を収集し、日本脳炎ウイルスの病原体診断を実施するとともに、原因究明を目的としてエンテロウイルスを含めた網羅的な病原体検索を行い、日本脳炎患者の予後ならびに急性脳炎・脳症、ADEM の実態・病因解明に資することを目的とする。

### B. 研究方法

#### 1) 臨床検体の収集と微生物検査の流れ役割分担

研究代表者の多屋と研究分担者の倉根は感染研の研究分担者高崎、片野、黒田との連携を密にして、原因究明に適切な臨床検体が感染研に届けられるよう調整し、医療機関と感染研、感染研各部を結ぶ情報交換システムを確立し、医療機関と感染研間で迅速な情報共有が可能となるようシステムを構築する。

保健所に報告された急性脳炎、厚生労働省に報告された脳炎・脳症、ADEM の患者の症状・所見に基づき統一的な方法で収集し解析すると共に、適切な臨床検体（血液（急性期と回復期のペア）、髄液、鼻咽頭ぬぐい液、便、尿）が感染研に届けられるよう調整し、また、日本脳炎として報告された患者の予後（転帰）については、厚生労働省と連携して調査を実施する。

収集した検体（髄液、血清、鼻咽頭ぬぐい液、尿、便）から微生物検査を行う。検査の流れは、日本脳炎ウイルス（研究分担者：高崎智彦）→ 包括的ウイルス PCR 検査（研究分担者：片野晴隆）→ 次世代シーケンサーによる網羅的病原体検査（研究分担者：黒田誠）の順に遂行し、不明症例を積極的に解明していく。具体的には、高崎は、日本脳炎特異的 IgM 抗体補足 ELISA 法を用いて、髄液及び血清中の抗日本脳炎 IgM 抗体を測定することで日本脳炎の鑑別を行う。日本脳炎が否定であるならば、感染研の片野は real-time PCR 法を用いて、網羅的なウイルス検索を実施する。それでも病原体が判明しなかった場合、黒田は次世代シーケンサーにより大量の核酸配列を網羅的に解読し、従来法で特定できない易変異性 RNA ウイルスや未知のウイルスの検索を行う（図 1）。感染研・病原体ゲノム解析研究センターにベンチトップ型・次世代シーケンサー MiSeq（本研究課題でリース賃借）と情報解析サーバーが整備されている。

2 年間で症例を蓄積し、結果をまとめ、長期的な視野に立ってこれらの疾患の原因究明に資する病原体検索を全国的な規模で実施継続していく体制の構築、継続について検討する。

## 2) 次世代シーケンサーによる網羅的病原体検索

研究分担者：片野から臨床検体由来の精製 DNA/RNA を引き継ぎ、Multivirus-PCR 法でも検出できなかった病原体の検出を遂行する（図 2）。

### • DNA-seq (DNA の網羅的解読)

片野から提供された DNA 1 ng をもとに、Illumina NEXTERA XT DNA sample Prep kit にて網羅配列解読用の DNA ライブラリーを作成した。

### • RNA-seq (RNA の網羅的解読)

片野から提供された RNA ~10 ng をもとに ScriptSeq V2 RNA-seq library preparation kit にて網羅配列解読用のライブラリーを作成した。

### • 配列解読

調整したライブラリーを ベンチトップ型次世代シーケンサー MiSeq にて 150 mer x 150 mer のペアエンド法で解読した。検体あたり、およそ~300 万本の解読リードを得られるよう調整した。

### • 配列解析

解読リードには患者由来のヒト配列が含まれており、倫理規定上、削除して以降の解析から除外する必要がある。Bwasw リードマッピング法にてヒトゲノム配列 (hs\_ref\_GRCh37.p2) にマッピングし、マッピングされなかったリードを病原体候補とした。megablast 法にて NCBI nt データベースに配列照合し、MEGAN 5 にて各リードを生物種ごとに分類した。病因論が明確なウイルス種を優先的に検索し、ウイルスが検出されなかった場合には細菌性の症例であったかどうか検討した。

(倫理面への配慮)

試料提供者の個人情報、検体を提出する医療機関において削除され、試料には患者 ID がつけられる。医療機関で急性脳炎・脳症、ADEM 等、本研究班で対象となる患者から検体を採取する場合は、各医療機関の倫理委員会にて本研究の承認を受けたのちに、インフォームドコンセントが得られた患者のみの検体解析を行う。緊急の対応が必要であったり、各医療機関の倫理委員会で検討できない場合は、感染研の倫理委員会で包括的に審査されるものとする。

連結可能匿名化ができる連続した番号を本研

究の提供者個々の ID とし、研究者間の臨床データなどのやりとりはすべてこの ID を運用して行う。

申請者には ID が付けられた検体と添付の情報が送付される。個人を特定するための対応表は医療機関が保管する(連結可能匿名化)。したがって、申請者において個人を特定することはできないようにする。本計画は国立感染症研究所・ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会にて承認を受けた (H25/9/25 No. 445)。

## C. 研究結果

### 1) 急性脳炎検体からの病原体検査法の検討

研究分担者：片野による Multivirus-real-time PCR 法はウイルスを対象とした包括的な PCR 検査法であり、急性脳炎の病原体検出にも威力を発揮し期待できるシステムである。しかしながら、一般的に PCR 法ではプライマーが合致しない病原体は検出できず、いずれの方法でも不明症例になるケースが見受けられる。そこで、研究分担者：黒田誠はメタゲノム解析法による網羅的病原体検索により、取りこぼした病原体をも検出する役割を担当している。

同一試料の DNA/RNA を用い、Multivirus real-time-PCR 法と網羅的病原体検索法の特異性・感度に違いが見られるか検討した (図 3)。結果、Multivirus real-time -PCR と網羅的病原体検索法で結果が一致した検体 (09-93, 09-175, 11-77, 11-90) があり、双方とも良好な微生物検査であることを示した。また、Multivirus real-time -PCR で検出できなかった検体 (07-74, 12-15, 12-65) について、網羅的病原体検索法により急性脳炎に関連するウイルスを検出できた。逆に、網羅的病原体検索法では検出できなかった検体 (08-79) もあり、双方の検査を遂行することで、より確からしい結果を示すことができると考えられた。

網羅的病原体検索法の DNA-seq と RNA-seq の両方を試みた結果、特異性・感度ともに RNA-seq のほうが良好であり、以後の検査には

RNA-seq を基本にして検査することとした (図 3)。

### 2) 本研究課題で収集した急性脳炎・脳症検体の病原体検索

基本、日本脳炎ウイルスが陰性で、Multivirus-real-time PCR でも不明症例になった検体のみ網羅的病原体検査法を執り行った。

#### ・ 症例 1 (P1)

42 歳、急性脳炎症例、髄液から Human coxsackievirus B4 の配列 2 本を検出した (図 4)。

#### ・ 症例 2 (P2)

生後 1 ヶ月、無菌性髄膜炎、髄液から Human coxsackievirus B4 の配列 146 本を検出した (図 5)。

症例 1 と 2 は同一の医療機関からの依頼検体であったことと発症時期が数日しか変わらないため、同一の Human coxsackievirus B4 による発症かどうか検討すべく、得られた解読リードを用いて塩基レベルで Human coxsackievirus B4 の評価を行った。Human coxsackievirus B4 の検出リード数は 2 本と少ないが、結果、P2 の Human coxsackievirus B4 と同一の塩基アレルであることが示唆され、同等の類縁株にて急性脳炎を発症した可能性が示唆された (図 6)。

#### ・ 症例 3-6 (P3, P4, P5, P6)

P5 は Multivirus real-time -PCR にて Human coxsackievirus B3 が原因であることが確定されたため、網羅的病原体検査法は行わなかった。P3, P4, P6 について網羅的病原体検査法を行ったが、特筆すべき病原体候補は検出されなかった (図 7)。

#### ・ 症例 7, 8 (P7, P8)

Multivirus real-time -PCR にて内因性コントロール (GAPDH,  $\beta$ -actin) が陰性であったため、網羅病原体検索は施行しなかった。

#### ・ 症例 9 (P9)

特筆すべきウイルスは検出されなかった (図

8、9)。髄液、血清、全血から *Bacteroides* 等、腸内細菌が多く検出された。血清、全血から Torque teno virus が検出された（全身性の炎症時によく検出される）。また、血清、全血から Parovo-like hybrid virus UC3 が検出されたが、精製キットの溶液のコンタミとして知られるウイルス配列であった。尿から、*Bacteroides* 等の腸内細菌だけでなく、*Staphylococcus aureus* が顕著に多く検出された。尿路感染症として尿から十分に分離可能だった可能性があった。しばしばコンタミに起因する *S. epidermidis* 表皮ブドウ球菌とは異なる配列であり、本症例では黄色ブドウ球菌による可能性もあるかもしれない。鼻咽頭から、*Moraxella* が一番多く、他、鼻咽頭の常在菌とおぼしき *Neisseria*, *Haemophilus*, *Streptococcus* (A 群ではない) が常在菌として検出された。便から、特筆すべき細菌の検出はなかった。

#### D/E. 考 察・結 論

Multivirus real-time -PCR 法（研究分担者：片野晴隆）と網羅的病原体検索法（研究分担者：黒田誠）の感度・特異性を比較したところ、双方の検査を遂行することで、より確からしい結果を示すことができた。脳炎・脳症の原因として HHV-6 等の DNA ウイルスも想定されるが、DNA ウイルスをターゲットとする場合においても、DNA-seq よりも RNA-seq のほうが感度もよく、RNA ウイルスも守備範囲に入れるためには RNA-seq が一番効率のよい検査法であることが示唆された。本年度は 9 名の不明脳炎患者 (P1-P9) のうち、P1, P2 髄液からそれぞれ Human coxsackievirus B4 を検出し、網羅的病原体検索法は精度の高い病原体鑑別法であることを示すことができた。

不明脳炎・脳症の解明には、臨床情報・検査法を含む総合的な基盤データベースの構築が不可欠であり、少しでも不明症例を効率良く検査・解

析することが先決である。本研究班の検査チームの一員として、検査数を効率よく増やしながらか、ひとつひとつ網羅的病原体検索に取組み、研究班員への情報提供に尽力したい。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 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）

該当なし

## 網羅検査法としてのメタゲノム解析

～新興・再興感染症対策～  
従来の検査法で特定できない病原体を想定

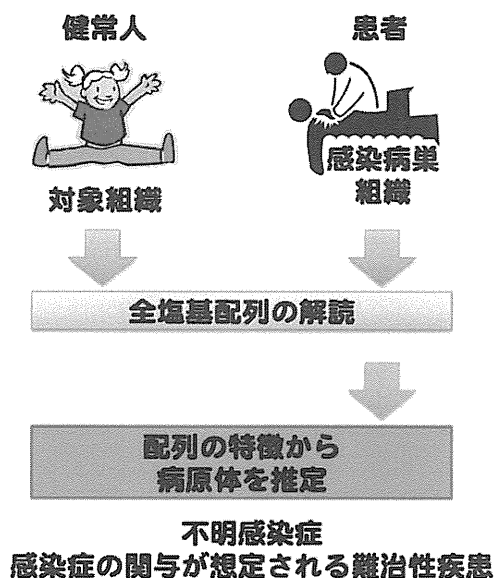


図1 次世代シーケンサーによる網羅的病原体検査法の基本的概念図  
患者由来検体から検出される特徴的な配列を用い、総合的に病原体候補を特定していく。

## Detection of potential pathogens by deep sequencing

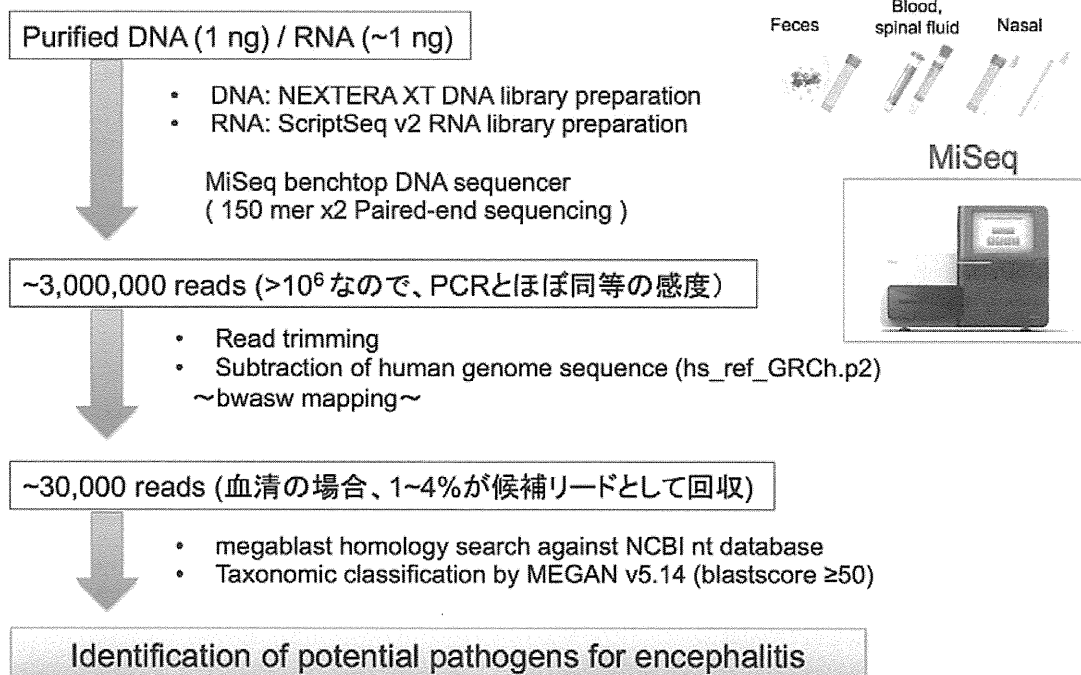
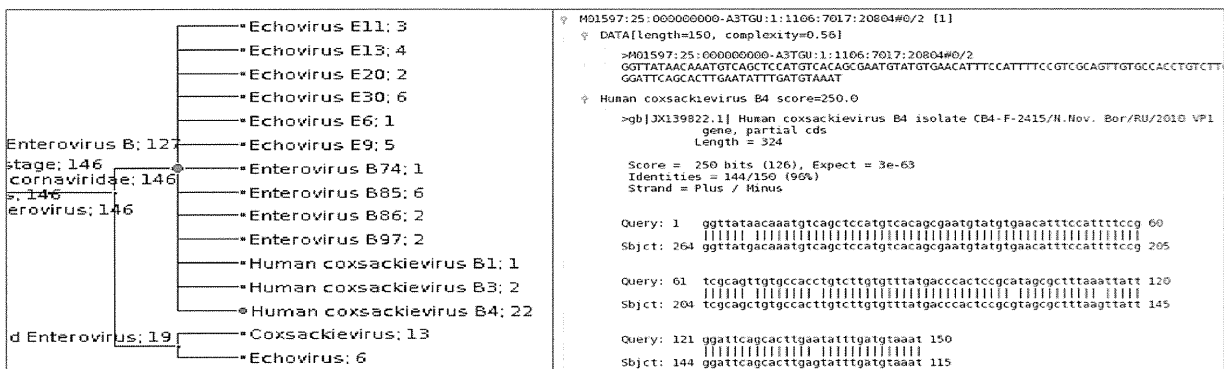


図2 次世代シーケンサーによる網羅的病原体検査法の流れ図





患者 No.	検体の種類	都道府県	性別	診断時年齢	臨床診断名	発症年月	日本脳炎	網羅的 PCR	次世代シーケンサー
P2	髄液	東京都	男	1 か月	無菌性髄膜炎	2013 年 10 月	陰性 (PCR, I g M)	有意なウイルスは無し。	coxsackievirus B4
	血清	東京都	男					陰性 (I g M)	未検



- ◇ 髄液から Coxsackievirus を Total 146本検出し、特に B4 が一番多かった。
- ◇ P1 と同様に、ヒト由来の配列が少なく、髄膜炎等で見られる細胞増多は無かったと思われる。

図 5 症例 2 (P2) の網羅的病原体検索の結果。Multivirus real-time -PCR では不明であったが、網羅的病原体検索法にて髄液 RNA から Human coxsackievirus B4 を大量に検出した。

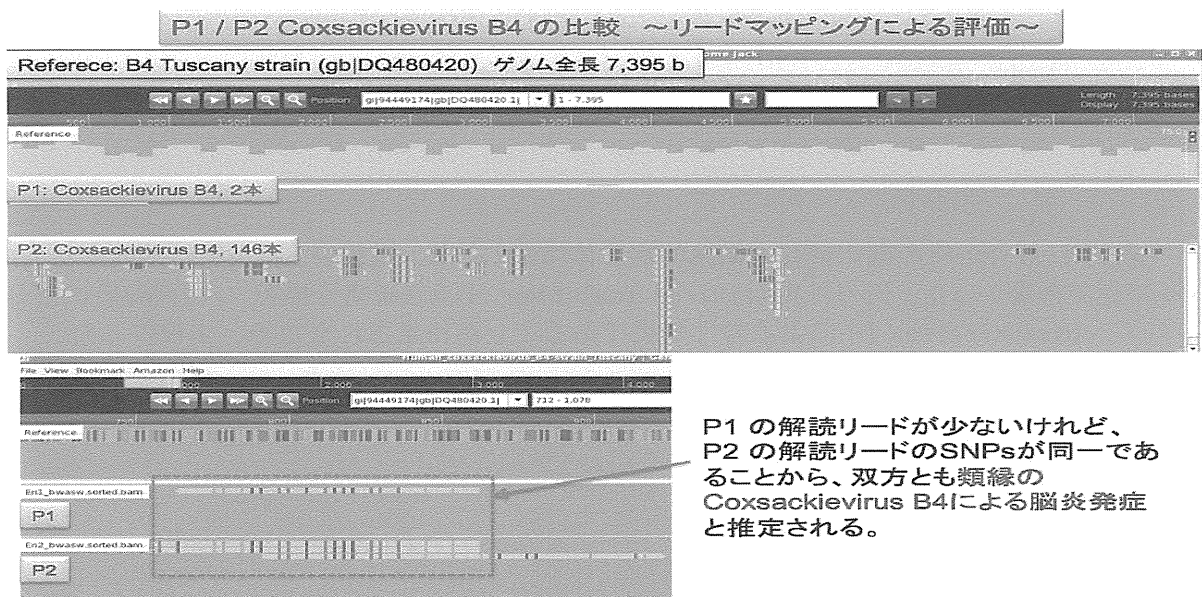


図 6 症例 1 (P1) と症例 2 (P2) で検出された Human coxsackievirus B4 を塩基レベルで比較した。Tuscany 株ゲノムを参照配列としたリードマッピングの結果、P1, P2 とともに類縁の Human coxsackievirus B4 であることが示唆された。

患者No.	検体の種類	都道府県	性別	診断時年齢	臨床診断名	発症年月	日本脳炎	網羅的PCR	次世代シーケンサー
P3	髄液	東京都	女	1か月	無菌性髄膜炎	2013年10月	陰性 (PCR, I g M)	有意なウイルスは無し。	Pigeon avian nephritis virus
P4	髄液	東京都	男	3歳	無菌性髄膜炎	2013年10月	陰性 (PCR, I g M)	有意なウイルスは無し。	有意な病原体の検出無し
	血清	東京都	男				陰性 (I g M)	未検	未検
P5	血清	沖縄県	男	10日	急性脳炎	2013年10月	陰性 (I g M)	陰性	未検
	心臓	沖縄県	男				CoxB3 1.8x10E5	未検	
	肝臓	沖縄県	男				CoxB3 4.8x10E3	未検	
	腎臓	沖縄県	男				CoxB3 4.5x10E1	未検	
	全血	沖縄県	男				未検	未検	
P6	髄液	秋田県	女	9歳	急性脳炎	2013年11月	陰性 (PCR, I g M)	有意なウイルスは無し。	有意な病原体の検出無し
	血漿	秋田県	女				陰性 (I g M)	未検	未検
	全血 (溶血)	秋田県	女					有意なウイルスは無し。	Torque teno midi virus

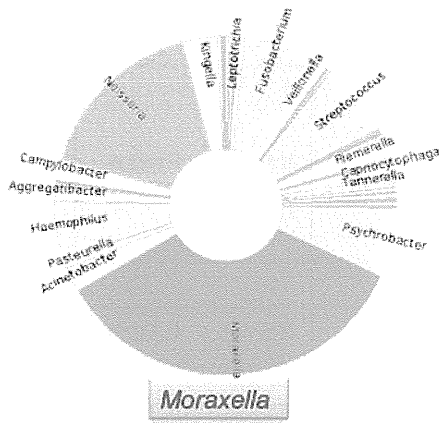
◇ P3 - P5 のNGS未検査 (Multivirus-PCR で CoxB3確定のため)  
 ◇ P6は有意な病原体無し  
 ◇ P7, P8 は検体の状態が悪い(内因性コントロール未検出)

図7 症例3-6 (P3-6)の臨床情報と網羅的病原体検索の結果。髄膜炎、脳炎等に関連する病原体候補を特定できなかった。P5はMultivirus real-time -PCR (研究分担者:片野晴隆)にてHuman coxsackievirus B3による急性脳炎であることが特定されたため、未検にした。

患者 No.	検体の種類	都道府県	性別	診断時年齢	臨床診断名	発症年月	日本脳炎	網羅的 PCR	次世代シーケンサー
P9	髄液	福岡県	女	3 歳	急性脳症	2013 年 12 月		有意なウイルスは無し。	<i>Bacteroides</i> 、腸内細菌が多く検出
	咽頭ぬぐい液	福岡県	女					有意なウイルスは無し。	<i>Moraxella</i> が一番多く、他、鼻咽頭の常在菌とおぼしき <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Streptococcus</i> (A 群ではない)
	ふん便 (生便)	福岡県	女					有意なウイルスは無し。	特筆すべきことはあまりない
	尿	福岡県	女					有意なウイルスは無し。	<i>Staphylococcus aureus</i> が顕著に多く検出
	血清	福岡県	女					有意なウイルスは無し。	Torque teno virus, <i>Bacteroides</i> 、腸内細菌が多く検出
	血液	福岡県	女					有意なウイルスは無し。	Torque teno virus, <i>Bacteroides</i> 、腸内細菌が多く検出

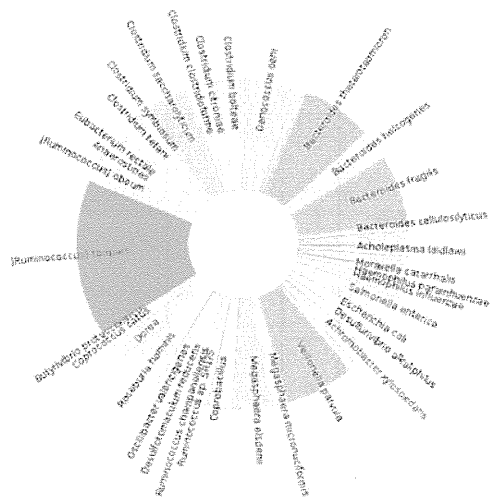
図 8 症例 9 (P9) の臨床情報と網羅的病原体検索の結果。髄膜炎、脳炎等に関連する病原体候補を特定できなかった。

鼻咽頭 NP (細菌 402,643リード)

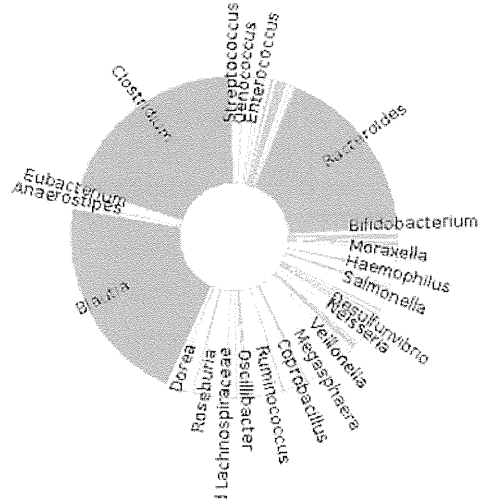


髄液 SF (細菌 699リード)

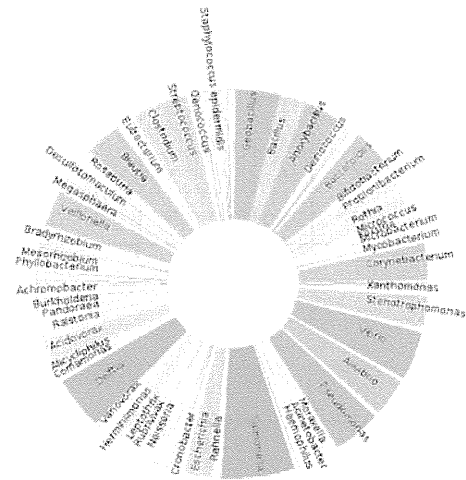
Bacteroides等、腸内細菌が多い



全血 BL (細菌 20,440リード)

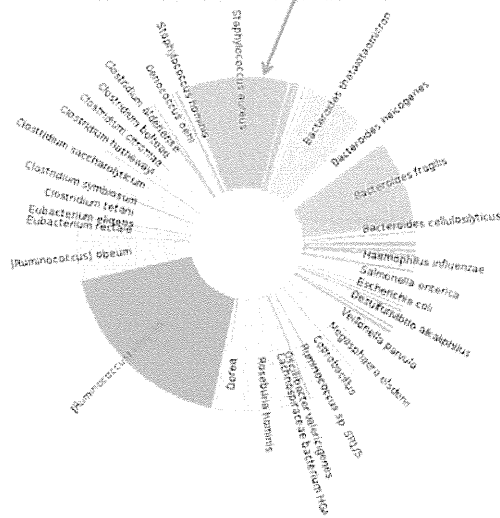


血清 SE (細菌 1,089リード)



尿 UR (細菌 12,651リード)

S. aureus 黄色ブドウ球菌



便 FC (細菌 325,357リード)

3歳時の便としては健全のようである。  
腸管ウイルス感染も無し。

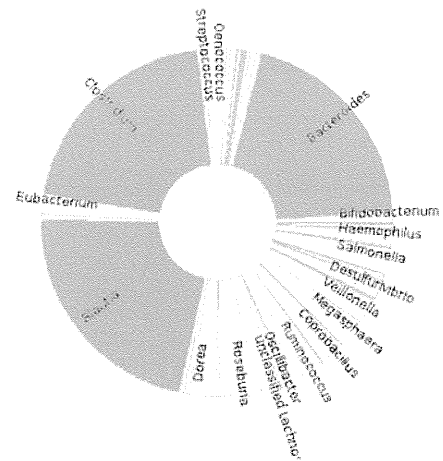


図9 症例9 (P9)の網羅的病原体検索 RNA-seq による検出細菌の存在分布

### Ⅲ. 研究成果の 刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
亀井 聡	化膿性髄膜炎	水澤英洋, 鈴木則宏, 梶 龍児 ほか	今日の神経疾患治療指針 第2版	医学書院	東京	2013	418-425
亀井 聡	細菌性髄膜炎	矢崎義雄, 伊藤貞嘉, 水澤英洋ほか	内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	2195-2199
亀井 聡	結核性髄膜炎	矢崎義雄, 伊藤貞嘉, 水澤英洋ほか	内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	2199-2200
亀井 聡	脳膿瘍	矢崎義雄, 伊藤貞嘉, 水澤英洋ほか	内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	2200-2202
亀井 聡	静脈洞感染症	矢崎義雄, 伊藤貞嘉, 水澤英洋ほか	内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	2202
亀井 聡	脊髄硬膜外膿瘍	矢崎義雄, 伊藤貞嘉, 水澤英洋ほか	内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	2203-2204
亀井 聡	その他の細菌感染症	矢崎義雄, 伊藤貞嘉, 水澤英洋ほか	内科学第10版	朝倉書店	東京	2013	2204-2205
亀井 聡	成人の急性細菌性髄膜炎		感染症症候群(第2版) 下巻	日本臨床社	大阪	2013	93-98
亀井 聡	成人の細菌性髄膜炎		神経症候群(第2版) I	日本臨床社	大阪	2013	725-730
亀井 聡	単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1), 2型(HSV-2)		神経症候群(第2版) I	日本臨床社	大阪	2013	536-540
亀井 聡	結核菌		神経症候群(第2版) I	日本臨床社	大阪	2013	812-816
亀井 聡	嗜眠性脳炎	平田幸一ほか	南山堂医学大事典	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	髄膜炎	平田幸一ほか	南山堂医学大事典	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	化膿性髄膜炎	平田幸一ほか	南山堂医学大事典	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	真菌性髄膜炎	平田幸一ほか	南山堂医学大事典	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	脳真菌症	平田幸一ほか	南山堂医学大事典	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	単純ヘルペス脳炎	水澤英洋ほか	今日の診断指針(第7版)	医学書院	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2. 髄膜炎・脳炎・脳症. 概説	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	

亀井 聡	2-1. 化膿性髄膜炎	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2-2. ウイルス性髄膜炎	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2-3. 結核性髄膜炎	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2-4. クリプトコッカス髄膜炎	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2-5. その他の亜急性髄膜炎	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2-6. 単純ヘルペス脳炎	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2-7. 日本脳炎	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2-8. 他の急性脳炎	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2-9. 脳膿瘍	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	
亀井 聡	2-10. 神経梅毒(脳梅毒)	平山恵造監修. 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹	臨床神経内科学改訂6版	南山堂	東京	2014(印刷中)	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokomichi H, Kurihara S, Yokoyama T, Inoue E, Tanaka-Taya K, Kono S, Yamagata Z.	The Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Vaccine Does Not Increase the Mortality Rate of Idiopathic Interstitial Pneumonia: A Matched Case-Control Study.	PLoS One	9(2)	DOI: 10.1371/journal.pone.0088927	2014
多屋 馨子	【予防接種】副反応報告と救済制度	公衆衛生	78巻2号	86-92	2014
多屋 馨子	風しんの流行にいかに対応するか	日本小児科医会会報	46号	109-115	2013

多屋 馨子	ウイルス感染症の病態と予防 急性発疹症を中心に ウイルス感染症のサーベイランスとワクチンに関する最近の話題	日本皮膚科学会雑誌	123巻13号	2992-2995	2013
多屋 馨子	【新しい母子健康手帳とその活用】 新しい変更点 予防接種欄の変更	チャイルドヘルス	16巻12号	847-851	2013
多屋 馨子	【予防接種Q&A】 麻疹ワクチンの必要性 麻疹は怖い病気だと聞きました、医療の進んだ現在でも状況は同じでしょうか	小児内科	45巻増刊	377-378	2013
多屋 馨子	【予防接種Q&A】 麻疹わが国の麻疹の現状と問題点	小児内科	45巻増刊	370-376	2013
多屋 馨子	【ICTが知っておきたい感染対策”私の視点・私の予測”論点・要点2013】 風疹の流行とワクチン	INFECTION CONTROL	22巻12号	1185-1192	2013
多屋 馨子	【2013年 感染症の流行と新展開】 感染症トピックス ウイルス風疹・先天性風疹症候群	Medical Technology	41巻12号	1290-1294	2013
多屋 馨子	【キャンパスにおける感染症の管理】 大学での麻疹・風疹・水痘・ムンプスの集団発生を予防するために必要な知識	CAMPUS HEALTH	50巻2号	3-8	2013
多屋 馨子	Advanced Communication 風しんの定期接種の制度が年代によって異なると聞きました。男女別の予防接種を受けた年齢(年代)と受けていない年齢(年代)を教えてください	ワクチンジャーナル	1巻1号	34-35	2013
多屋 馨子	【予防接種法改正 予防接種とワクチンの現状】 副反応報告制度	小児科	54巻12号	1615-1630	2013
多屋 馨子	【変貌を遂げつつあるわが国の予防接種体制】 ワクチンで予防できる感染症のわが国での発生状況	日本医師会雑誌	142巻8号	1723-1728	2013
多屋 馨子	【予防接種-法改正で何が変わった?-】 副反応・有害事象報告制度はどう変わったか	小児科臨床	66巻9号	1859-1869	2013



多屋 馨子	【ワクチン療法の最新事情】 おたふくかぜワクチンの重要性	医薬ジャーナル	49巻8号	1957-1963	2013
多屋 馨子	話題の疾患と治療 最近の風疹の流行と対策	感染・炎症・免疫	43巻1号	81-90	2013
Tsuge M, Yashiro M, Morishima T.et.al	Gene expression analysis in children with complex seizures due to influenza A(H1N1)pdm09 or rotavirus gastroenteritis.	J Neurovirology	20(1)	73-84	2014 Feb
Momonaka H, Morishima T, Ichiyama T.et al	High mobility group box 1 in patients with 2009 pandemic H1N1 influenza-associated encephalopathy.	Brain Dev	29		2013 Jul
Okada S, Hasegawa S, Morishima T, Ichiyama T.et.al	Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in a mouse model of bronchial asthma and H1N1 2009 infection.	Cytokine	63(2)	194-200	2013 Aug
Yamashita N, Yashiro M, Morishima T.et. al	Pathogenic mechanisms of influenza A(H1N1)pdm09 infection elucidated on gene expression profiling.	Pediatr Int	55(5)	572-7	2013 Oct
Tsukahara H, Fujii Y, Yashiro M, Morishima T.et. al	Prognostic value of brain injury biomarkers in acute encephalitis/encephalopathy.	Pediatr Int	55(4)	461-4	2013 Aug
Nakatsukasa Y, Tsukahara H, Yashiro M, Morishima T.et.al	Clinicoepidemiologic status of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan.	Pediatr Infect Dis J	32(6)	699-70	2013 Jun
Nakatsukasa Y, Tsukahara H, Tabuchi K, Tabuchi M, Magami T, Yamada M, Fujii Y, Yashiro M, Tsuge M, Morishima T.	Thioredoxin-1 and oxidative stress status in pregnant women at early third trimester of pregnancy: relation to maternal and neonatal characteristics.	J Clin Biochem Nutr	52(1)	27-31	2013 Jan
Yashiro M, Tsukahara H, Morishima T.et. al	Redox-active protein thioredoxin-1 administration ameliorates influenza A virus (H1N1)-induced acute lung injury in mice.	Crit Care Med	41(1)	171-81	2013 Jan

Hasegawa S, Morishima T, Ichiyama T. et. al	Serum soluble CD163 levels in patients with influenza-associated encephalopathy.	Brain Dev	35(7)	626-9	2013 Aug
Okumura A., Morishima T. et.al	Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan.	J Clin Virol	56(1)	25-30	2013
亀井 聡	細菌性髄膜炎.	臨床と研究	90(12)	1717-1722	2013
亀井 聡	抗NMDA受容体脳炎	ペインクリニック	34(7)	977-985	2013
亀井 聡	抗NMDA受容体脳炎の診断と治療	日本臨床	71(5)	904-912	2013
亀井 聡	抗NMDAレセプター抗体と辺縁系脳炎.	Current Insights in Neurological Science	19-20	22-23	2013
亀井 聡	髄膜炎診療ガイドライン	感染症道場	2(4)	32-36	2013
亀井 聡	「神経・精神疾患診療マニュアル」V. よく見られる神経疾患B. 感染性・炎症性疾患. 髄膜炎.	日本医師会雑誌	142・特別号(2)	S166-S169	2013

## IV. 研究成果の 刊行物・別刷

## ワクチンで予防できる感染症のわが国での発生状況

多屋馨子

キーワード●感染症法, 感染症発生動向調査, VPD

### ■ はじめに

ワクチン先進国であったわが国は、いつのまにかワクチン・ギャップと呼ばれるワクチン後進国になっていた。ワクチン接種後の副反応が大きく取り上げられた1990年代、それまでわが国で次々と開発された新しいワクチンが海外で広く使われるようになる一方で、国内では長い間新しいワクチンの開発・承認がなされなかった。

この状態を改善すべく、2000年代後半から次々と新しいワクチンが薬事承認され、ワクチンの数としては先進国に近づきつつあるが、混合ワクチンの数が少ないことや、まだ国内では使えないワクチンも多く、課題は残されている。

### Ⅰ わが国で接種可能なワクチンの種類

2013年9月現在、わが国で接種可能なワクチンは27種類(うち1種類は2013年6月18日に薬事承認されたワクチンで、11月1日から定期接種化の予定)で、国家備蓄を合わせると29種類ある(表1)。2008年以降に接種可能になったワクチンは11種類である。

### Ⅱ わが国で接種できないワクチンの種類

2013年9月現在、国内では薬事承認された

ワクチンがないため、医師が個人輸入などで接種を行っているワクチンを記載した(表2)。製造販売承認申請・審査に関する新しい情報は常に入手していく必要がある。

### Ⅲ 感染症発生動向調査

感染症法に基づく「感染症」には、すべての医師がすべての患者の発生について最寄りの保健所に届出を行う感染症と、指定された医療機関が届出を行う感染症がある。医師からの届出があつて初めて患者の発生動向を把握し、対策につなげることができることから、届出はきわめて重要である。予防接種の効果判定や定期接種化の必要性の検討など、国の感染症対策につながる重要な資料となっている。厚生労働省の「感染症法に基づく医師の届出のお願い」に報告対象疾病と報告基準、届出票が掲載されている<sup>1)</sup>。

### Ⅳ ワクチンで予防できる感染症の発生動向

#### 1. ワクチンで予防できる感染症 (vaccine preventable diseases ; VPD)

1999年第14週~2011年までの報告数を表3(全数把握疾患)と表4(定点把握疾患)に示す<sup>2)</sup>。感染予防、発症予防、重症化予防とその目的は異なっており、接種すれば100%予防が

Surveillance of vaccine preventable diseases in Japan

Keiko Tanaka-Taya : Division of Immunization Program, Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

国立感染症研究所感染症疫学センター第三室室長