

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）
平成26年度分担研究報告書

川崎市における急性脳炎・脳症の届出状況 2009年～2014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

本研究は、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することを目的として実施した。調査対象に関する情報および検査結果の収集は2014年1月から12月であるが、昨年度の調査結果に加えて検討を行った。

2007年から2014までの8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計48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。

対象48例中、35例（72.9%）は5類感染症法としての届出があり、うち60.0%は川崎市健康安全研究所で検査を実施されていた。とくに2014年は、全例に病原体検索を実施されていた。対象の男女比は1.3:1.0で、小児が37例（5歳未満20例）と成人（11例）の3.4倍であった。検査実施数は年々増加しているものの25例（50.0%）は病原体不明で、うち17例は病原体検索を試みたが原因を特定することができなかった。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7月と9月に多かった。病原体検索が未実施の例も含めると、推定原因としてはインフルエンザウイルスが7例と最も多かったが、このうち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7例中2例は死亡し、4例は転帰が不明であった。髄液を採取した34例（70.8%）のうち、PCR検査もしくは培養で陽性となったのは剖検1例を含む6例（17.6%）のみであった。特殊な例として、コクサッキーウイルスA2型による脳炎の突然死1例（剖検例）とパルボウイルスB19型による基礎疾患（遺伝性球状赤血球症）のある脳炎発症例1例を認めた。川崎市における急性脳炎・脳症の届出数の対人口比は全国を上回って増加しており、これをもとに全国の届出数を推計すると、2014年は1653件と実際の届出数の3.6倍に上り、把握されていない多くの脳炎・脳症の症例が存在することが示唆される。

全体像の把握とともに、原因不明の病原体についてはさらに原因を特定するための検査を行い、病原体検索を含めた情報を収集することが重要である。また、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して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2014年までの8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48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。また、川崎市内の急性脳炎届出数を全国の届出数と比較検討した。

(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48例中、35例(72.9%)は5類感染症法としてNESIDに届出があり、うち21例(60.0%)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(図1)。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13

例(27.1%)あった。

年齢別、性別の内訳は、男27例、女21例(男女比1.3:1.0)で、年齢中央値は7歳(0カ月~83歳)であった(図2)。発症は小児が37例(男23例、女14例)と、成人11例(男4例、女7例)の3.4倍であり、主に5歳未満が20例(男9例、女11例)と多かった。

検査実施数は年々増加しているものの、25例(50.0%)は病原体が不明であった。うち17例(68.0%)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(表1)。

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7月と9月に多かった。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。病原体検索が未実施の例も含めると、推定原因としてはインフルエンザウイルスが7例と最も多かったが、このうち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)。インフルエンザの7例中2例は死亡し、4例は転帰が不明であった。

検体として髄液を採取されたのは34例(70.8%)で、このうちPCR検査もしくは培養で陽性となったのは6例(17.6%)のみであった(表3)。

特殊な例として、コクサッキーウイルスA2型による脳炎の突然死1例とパルボウイルスB19型による基礎疾患のある脳炎発症例1例を認めた。コクサッキーウイルスA2型による突然死例では、剖検時に髄液、血液、咽頭拭い液、鼻腔拭い液、便、尿を採取し、PCR検査を実施され、尿を除くすべての検体でコクサッキーウイルスA2型が陽性であった。本症例は、剖検を実施した医師から届出がなされたという稀な事例であった。パルボウイルスB19型による脳炎例は、基礎疾患に遺伝性球状赤血球症を持

ち、採取された髄液、血清、咽頭拭い液すべての検体で、PCR検査の結果パルボウイルスB19型が陽性であった。

川崎市における急性脳炎・脳症の届出数は、2010年以降年々増加しており、対人口比も同様に増加が見られる(図3)。川崎市の届出数の対人口比をもとに全国の届出数を推計すると、2014年は1653件と実際の459件の3.6倍となった。

D. 考察

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。しかしながら、国の発生動向調査として把握できていたのは全体の72.9%に留まり、検査は実施されたものの届出のなかった症例が27.1%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。NESIDに届出のあった症例のうち、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60.0%であったが、とくに2013年から2014年にかけては届出とともに積極的に病原体検出が試みられており、市内における届出の周知が徹底してきたと考えられる。

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3.4倍であり、5歳未満児が全体の41.7%を占めていた。全年齢層における男女差は1.3:1.0とやや男性が多かったが、小児では1.6:1.0と男児の割合が多く、急性脳炎・脳症が男児に多いとの報告と一致していた。

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7～9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25例（50.0%）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7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。さらに原因不明の病原体については、原因を特定するための検査を実施し、今後の治療や予防に結びつけることが重要である。また、4例は転帰が不明であったため、予後の把握のためにも、経過に関する情報を収集するシステムも必要と考えられた。

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、髄液を採取した34例中わずか6例（17.6%）であった。急性脳炎や脳症の場合、必ずしも髄液中に病原体が存在するとは限らず、便検体など他の複数の部位からの検体の採取が重要であることが示された。

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る。基礎疾患を有する重症例の把握のためには、収集すべき情報の内容についても検討が必要である。

川崎市においては、急性脳炎・脳症の届出数は2010年以降年々増加しており、とくに2013年以降は飛躍的に増加している。さらに、2013年11月に厚生労働省健康局結核感染症課より事務連絡「日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症等の実態把握について」が発出され、原因不明の急性脳炎・脳症の病因解明のための積極的な病原体検索の実施が市内の各保健所及び健康安全研究所に周知され、届出と病原体検索の双方を積極的にすすめているところである。川崎市の人口は全国のほぼ1.1%で、2007年より変化がみられないが、脳炎・脳症の届出数の対人口比は全国を上回って増加している。川崎市の届出数の対人口比をもとに全国の届出数を推計すると、2014年は1653件と実際の届出数の3倍以上となり、把握されていない多くの脳炎・脳症の症例が存在することが示唆される。全体像を把握し、今後の治療や予防に役立てるためには、さらに正確な発生数の把握と病原体検索の実施が必須と考えられる。

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をより積極的に収集する必要がある。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、さらに病原体を追求するため

の手段を検討し、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 . 岡部信彦: 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

- 1 . 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
- 2 . Takako Misaki, Takahiro Oshima, Aya Maruyama, and Nobuhiko Okabe. Acute Encephalitis and Encephalopathy surveillance in Kawasaki city. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2015/5/14-17. Taipei (予定)

G . 知的所有権の取得状況

なし

	NESID	NESID/ 病原体検出	病原体検出	計
男	6	12	9	27
女	8	9	4	21
計	14	21	13	48

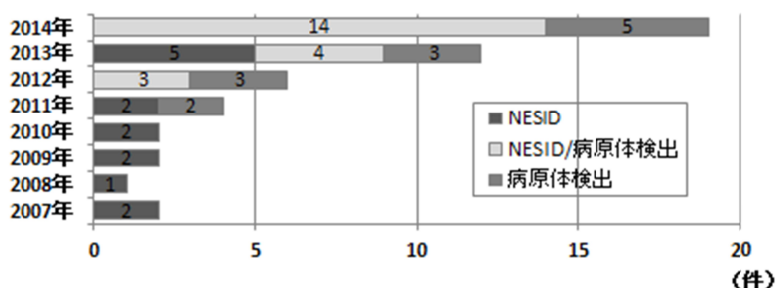


図1 2007年～2014年 急性脳炎・脳症届出方法別の発生数

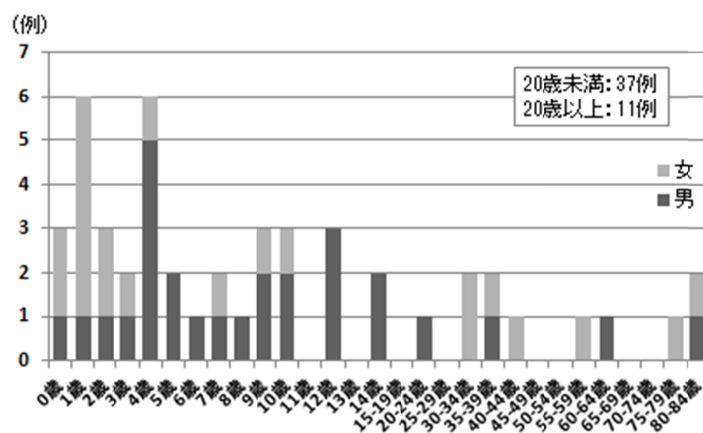


図2 2007年～2014年 急性脳炎・脳症 年齢別性別発生状況 (n=48)
年齢中央値7歳(0カ月～83歳)

表1 2007年～2014年 急性脳炎・脳症月別推定原因の内訳 (n=48)

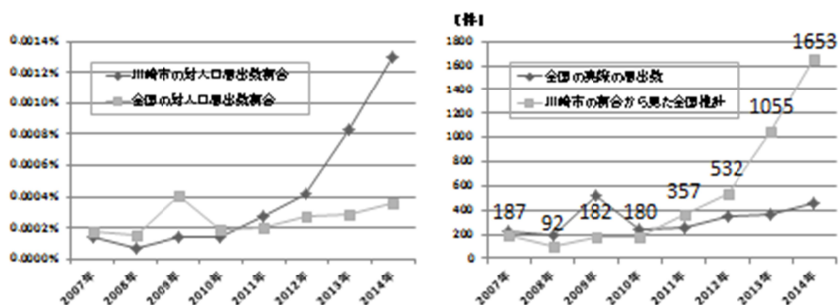
	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	総計
インフルエンザウイルスA型(AH1pdm)	1												1
インフルエンザウイルスB型(山形系統)	2												2
単独ヘルペスウイルス		1					1						2
ヘルペスウイルス6型				1			1		2				4
ヘルペスウイルス7型					1						1	1	3
EBウイルス				1									1
サイトメガロウイルス		3		1					1				5
アデノウイルス56型									1				1
コクサッキーウイルスA2型						1							1
コクサッキーウイルスB3型												1	1
パルボウイルスB19型							1						1
A群ロタウイルス			1										1
陰性	3	1	1	1	1	2	2	2	2		2		17
不明(検査未実施)	1	1	1				1	1		2		1	8
総計	7	6	3	4	2	3	6	3	6	2	3	3	48

表2 2007年～2014年 急性脳炎・脳症 インフルエンザ推定例(n=7)

年	月	年齢	性別	原因	転帰	備考
2009	1	4	男	A型インフルエンザ	死亡	病原体診断なし 発病当日に死亡
2009	7	7	男	インフルエンザ (AH1pdm)	不明	病原体診断なし
2011	2	4	男	A型インフルエンザ	不明	病原体診断なし
2013	2	75	女	インフルエンザ	死亡	迅速診断キットでA型陽性 咽頭拭い液のPCR検査陰性 肺炎、肺膿瘍を合併(血液、痰、尿より ブドウ球菌検出) 糖尿病(未治療)
2014	1	5	男	A型(AH1pdm)	回復	咽頭拭い液PCR検査陽性
2014	1	6	男	B型(山形系統)	不明	唾液(陰性)、咽頭拭い液PCR検査陽性
2014	1	80	男	B型(山形系統)	不明	鼻汁PCR検査陽性

表3 2007年～2014年 急性脳炎・脳症 年別検体採取部位(n=48)

検体採取部位	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	総計
髄液、咽頭拭い液、血液、糞便、尿、鼻腔拭い液							1		1
髄液、咽頭拭い液、血清、糞便					1	1		4	6
髄液、咽頭拭い液、血清、鼻汁								1	1
髄液、咽頭拭い液、血清								4	4
髄液、咽頭拭い液、便					1	5	2		8
髄液、咽頭拭い液				1				3	4
髄液、血清							1	3	4
髄液							5	1	6
咽頭拭い液、血清、直腸拭い液					1				1
咽頭拭い液、血清							1		1
咽頭拭い液							1	1	2
血清								1	1
鼻汁								1	1
不明	2	1	2	1	1		1		6
総計	2	1	2	2	4	6	12	19	48



	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
川崎市急性脳炎・脳症届出数	2	1	2	2	4	6	12	19
全国急性脳炎・脳症届出数	228	192	528	242	258	349	358	459
川崎市人口	1389443	1390270	1409558	1425512	1430773	1439184	1448198	1481043
全国人口	12903000	129084000	129032000	129057000	127759000	127515000	127298000	127131900

図3 2007年～2014年 急性脳炎・脳症届出数と全国推計