

原因不明の急性脳炎（脳症を含む）の発生動向と病原体診断のための検体の確保・搬送に関する研究

研究分担者 多屋馨子（国立感染症研究所 感染症疫学センター）
研究協力者 奥野英雄（国立感染症研究所 感染症疫学センター）
研究協力者 新井 智（国立感染症研究所 感染症疫学センター）
研究協力者 佐藤 弘（国立感染症研究所 感染症疫学センター）
研究協力者 森野紗衣子（国立感染症研究所 感染症疫学センター）
研究協力者 砂川富正（国立感染症研究所 感染症疫学センター）

研究要旨

2007～2016年に感染症発生動向調査に基づいて報告された急性脳炎（脳症を含む）は3,919例であった。報告数は2013年から4年連続で増加し、2016年の報告数は716例であった。診断時の年齢中央値は5歳（0～98歳）男女比は1.25：1であった。2016年は0-4歳が最多で、各年齢ともにインフルエンザウイルスが原因病原体として最も多く報告された。2016年9月から2017年3月までに9例の原因不明急性脳炎（脳症を含む）の病原体検索が研究班で実施された。研究班からの啓発により近年、急性期検体が確保/保存されるようになってきており、検体の質も比較的良好に保たれていた。研究班では、検体の輸送に関してIATAの国際基準に則った取り扱いを行っているが、各施設で十分な周知がなされておらず、ヒトに感染性のある荷物(カテゴリ-B 相当)に関しては、一般の宅配便の利用が約款において制限されている事実が十分に周知されていないと考えられ、今後ガイドライン等で周知する必要があると考えられた。

A．研究目的

急性脳炎（脳症を含む）は感染症発生動向調査に基づく五類感染症全数把握疾患に指定され、診断したすべての医師に診断から7日以内の届出が義務づけられている。2007年～2016年の感染症発生動向調査から、急性脳炎（脳症を含む）の報告を集計し、現状分析を行うことを目的とした。

また、本研究班では、感染症発生動向調査に病原体不明のまま届け出られた急性脳炎（脳症を含む）の症例に関して、報告自治体に問い合わせを行い、報告医師と患者（保護者）の同意のもと、病原体検索を行っている。病原体検索には、検体の種類とその質の評価が必要であることから、これらの情報の周知と啓発を行うことを目的とした。

B．研究方法

感染症発生動向調査に基づいて2007～2016年の10年間に報告された急性脳炎（脳症を含む）を診断週、報告都道府県、報告患者年齢別に解析し、原因病原体の集計を行った。

2016年9月～2017年3月までに本研究班で病原体検索を行った症例に関して、検体の種類やその質を評価した。各症例について、研究班に搬入された急性期検体（髄液、血液、呼吸器由来検体、便、尿）の種類を確認した。本研究班で実施している病原体の検索方法は、日本脳炎の鑑別のために日本脳炎ウイルス特異的IgM抗体の測定（研究分担者：田島、前木）、マルチプレックスReal-time PCR法を用いた網羅的病原体遺伝子検出（研究分担者：片野）である。マルチプレックスReal-time PCR法による検索は、内因性RNA(human

GAPDH)およびDNA(beta-actin)コントロールが検出できた場合に病原体検索のための質が保たれていると評価した。（研究分担者：田島、前木、片野）。

C．研究結果

感染症発生動向調査のまとめ（急性脳炎（脳症を含む））：2007～2016年に感染症発生動向調査に報告された急性脳炎（脳症を含む）は3,919例であり、診断時の年齢中央値は5歳（0～98歳）男女比は1.25：1であった。2007～2008年の年間報告数は200例前後であったが、2009年はインフルエンザA(H1N1)pdm09によるパンデミックの影響により、526例と急増した。2010年には242例と減少したが、それ以降は徐々に増加し、2012年および2013年は、年間350例を越え、2014年には459例、2015年は511例となった。2016年は716例が報告され、2007年以降で最大の報告数となった（表1）。症状は、発熱が3,564例（90.5%）、けいれんが2,500例（63.8%）と多く、髄液細胞数の増加は983例（25.1%）、嘔吐は783例（20.0%）、頭痛は704例（18.0%）、項部硬直は449例（11.5%）で認められた。

2016年に報告された763例の年齢分布は、0-4歳が392例（51.4%）で最も多く、5-19歳が222例（29.1%）、20-59歳が75例（9.8%）、60歳以上は74例（9.7%）であった。報告された病原体は、0-4歳ではインフルエンザウイルスが9

2例と最多で、その他、ヒトヘルペスウイルス6型あるいは7型(HHV-6,7)が28例、ロタウイルス、ヒトパレコウイルスが各9例であった。病原体不明のまま届けられた症例は217例(55.4%)であった。5-19歳ではインフルエンザウイルスが107例と最も多く、続いてムンプスウイルス、マイコプラズマ、ロタウイルス、水痘-帯状疱疹ウイルス(VZV)が各3例報告された。20-59歳でもインフルエンザウイルスが21例と最も多く、60歳以上ではインフルエンザウイルスが18例、続いて単純ヘルペスウイルスが13例報告された。しかし、いずれの年齢群においても、病原体不明のまま届けられている症例が多く、0-4歳で217例、5-19歳で98例、20-59歳で41例、60歳以上で29例であった。

原因不明急性脳炎(脳症を含む)の病原体検索：2016年9月～2017年3月に、病原体不明のまま届けられた症例のうち、検査の同意が得られた9例について病原体検索を行った。9例全例で、髄液検体と血液検体(血清、全血)が採取・保管されていた。また、9例中6例で血液、髄液、呼吸器由来検体、便、尿の5種類すべてが採取・保管されており、9例中8例で3種類以上の検体が採取・保管されていた。また、検索した全ての検体で内因性のDNAコントロールが検出された。一方、9例中2例については、一部の検体の内因性RNAコントロールが検出されなかった。

D. 考察

感染症発生動向調査に基づく急性脳炎(脳症を含む)の報告数は、年々増加しており、2016年はA(H1N1)pdm09によるパンデミックの影響があった2009年の報告数を上回りサーベイランス開始後最多の報告数となった。

2016年はすべての年齢群でインフルエンザウイルスが原因病原体として最も多く報告されていた。次いで、0-4歳ではHHV6,7が、60歳以上では単純ヘルペスウイルスの報告が多かった。

病原体不明のまま届けられている症例は依然多いが、各症例ともに、急性期の検体の確保は比較的積極的に行われていた。また、内因性のDNAコントロールに関しては検索した限り全症例で検出されており、内因性RNAに関しても、ほとんどの検体で検出されていたことから、検体の採取・保管方法が適切に実施されるようになってきたことが考えられる。

しかしながら、民間の宅配便では、その約款の中でヒトに感染性のある荷物(IATA基準のカテゴリ-B相当)は、分類上危険物に該当し、危険物は取り扱わないことが規定されている。国内では、郵便や宅配便等の流通が充実している一方で、取扱い禁止品の情報が十分周知されていないことから、検体の搬送前には必ず検体を梱包する担当者に直接連絡を取り、検体の梱包方法と搬送方法を丁寧に説明している。感染性のある臨床検体等の搬送についてはガイドライン等を作成して各施設に周知し、適切な検体搬送が可能となる

よう啓発を進める必要があると考えられた。

E. 結論

2007～2016年に感染症発生動向調査に基づいて報告された急性脳炎(脳症を含む)は3,919例であり、2016年は763例であった。すべての年齢群でインフルエンザウイルスが最も多く報告されていた。2016年9月から2017年3月に病原体検索を行った病原体不明の急性脳炎(脳症を含む)9症例中6例で血液、髄液、呼吸器由来検体、便、尿の5種類すべてが採取・保管されており、全例で3種類以上の急性期検体の確保が行われていた。また、検体の質も比較的良好に保たれていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sato M, Kuroda M, Kasai M, Matsui H, Fukuyama T, Katano H, Tanaka-Taya K. Acute encephalopathy in an immunocompromised boy with astrovirus-MLB1 infection detected by next generation sequencing. J Clin Virol.78:66-70. 2016.
2. Kimura K, Fukushima T, Katada N, Shimizu H, Nakamura T, Fujimoto T, Hanaoka N, Tanaka-Taya K, Makino K. Adult Case of Acute Flaccid Paralysis with Enterovirus D68 Detected in the CSF. Neurology: Clinical Practice, Published online before print, 2016.
3. 多屋馨子. 日本脳炎は過去の病気か? ワクチンをどう使う?. 臨床とウイルス. 44 : 227-234. 2017.
4. 多屋馨子. 2015年に多発した急性弛緩性麻痺症例の概要. 臨床とウイルス. 44 : 101-106. 2016.
5. 藤本嗣人、花岡 希、多屋馨子、清水博之. エンテロウイルス D68 と関連疾患 エンテロウイルス(D68を含む)の検査方法. 臨床とウイルス. 44 : 84-89. 2016.
6. 奥野英雄、多屋馨子. わが国の急性脳炎(脳症を含む)の発生動向と今後の課題. 小児科. 56(6) : 831-837. 2015.

2. 学会発表

1. Hideo Okuno, Tomimasa Sunagawa, Saeko Morino, Hiroshi Satoh, Satoru Arai, Kazunori Oishi, Keiko Tanaka-Taya: Pathogenic agents detected among acute encephalitis and encephalopathy cases less than 5 years of age, Japan, 2011-2015. Tokyo, June 2016.
2. 奥野英雄、砂川富正、森野紗衣子、佐藤弘、新井智、大石和徳、多屋馨子 : ロタウイルスワクチン接種開始後のロタウイルス関連急性脳症報告数の推移. 第20回日本ワクチン学会学術集会. 東京 20

16年10月.

3. 奥野英雄、佐藤弘、森野紗衣子、新井智、砂川富正、大石和徳、多屋馨子：感染症発生動向調査における、急性脳炎(脳症を含む)として報告されるインフルエンザ脳症のシーズンごとの推移. 第48回日本小児感染症学会総会・学術集会. 岡山 2016年11月.

G. 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

表1.急性脳炎の届出まとめ | 2007～2015年

| 総数 (例) | 3,919 | 届け出られた症状 | |
|--------|--------------|----------|-------------|
| 2007年 | 228 | 発熱 | 3,564 90.5% |
| 2008年 | 192 | けいれん | 2,500 63.8% |
| 2009年 | 526 | 髄液細胞数増加 | 983 25.1% |
| 2010年 | 242 | 嘔吐 | 783 20.0% |
| 2011年 | 258 | 頭痛 | 704 18.0% |
| 2012年 | 371 | 項部硬直 | 449 11.5% |
| 2013年 | 369 | 死亡報告例 | |
| 2014年 | 459 | | |
| 2015年 | 511 | | |
| 2016年 | 763 | | |
| 男女比 | 1.25 : 1 | | |
| 年齢中央値 | 5歳 (範囲:0～98) | | |