

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
総括研究報告書

エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究

研究代表者 多屋馨子 国立感染症研究所感染症疫学センター 室長

研究要旨

わが国の急性脳炎・脳症・急性弛緩性麻痺（acute flaccid paralysis：AFP）のdisease burdenを明らかにするとともに、原因病原体を検索することを目的として研究を行った。感染症発生動向調査に基づいて、2007～2016年に報告された急性脳炎（脳症を含む）は、3,919例、男女比は56：44で、年齢中央値は5歳（0-98歳）であった。年齢群毎に原因病原体に違いがあり、すべての年齢群で一定数の病原体不明例が存在した。また、届出時に既に死亡と報告された症例は176例（4%）あり、年齢群別に死亡報告割合に差が認められた。急性脳炎・脳症・AFP症例の原因病原体を同定するためには、適した時期に臨床検体を採取することが重要であり、脳炎・脳症・AFP発症早期の5点セット（血液、髄液、呼吸器由来検体、便、尿）を採取し、凍結融解を繰り返さないように小分けでマイナス70℃以下に凍結保管しておくことが、その後の病原体解明に極めて重要である。原因究明には、臨床検体の採取方法、保管方法、搬送方法について医療機関に周知することが大切である。

また、本研究班では、病原体不明急性脳炎・脳症症例から網羅的な病原体検索を実施するとともに、急性脳炎・髄膜炎・脊髄炎の中に日本脳炎（JE）が含まれていないかを確認している。研究班に検討依頼があった病原体不明急性脳炎（脳症）の39%で原因と考えられる病原体が判明し、エンテロウイルスとHHV-6Bの頻度が高かったことは、今後の病原体検索に応用可能である。また、小児の急性脳炎・脳症・AFP症例の全数把握が確実に実施可能な福島県では、小児の急性脳炎・脳症・AFP症例全数をリアルタイムに把握する前方視的発生動向調査システムが確立しており、今後の発生動向把握への貢献が期待された。2017年度の検討では、日本脳炎の紛れ込みは認められなかったが、全例の病原体不明例について検討できていないことから、今後は積極的な鑑別検査が望まれる。成人については、インフルエンザ脳症に次いで、単純ヘルペス脳炎の報告頻度が高いが、その転帰改善に貢献することを目的に、単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインの作成を行った。

2015年のエンテロウイルスD68（EV-D68）流行期に多発した急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis：AFM）症例については、臨床学的・ウイルス学的・疫学的に詳細な検討を行い、次の流行に備えるとともに、検討した結果を国際誌に発表した（Chong PF, et al: Clin Infect Dis. 66(5): 653-664, 2018.）。これらの結果をもとに、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」を作成している。2015年に国内流行したEV-D68は遺伝子型Clade Bに分類され、乳のみマウスに特徴的な弛緩性麻痺を誘導した。またEV-D68流行期に発症したAFMは左右非対称麻痺例が多く、意識変容を示す割合が低かった。また、造影MRIで増強効果を示す割合が高く、麻痺に関する予後不良例が多かった。EV-D68流行期に発症した小児AFM症例の脊髄MRI画像所見は長い縦走病変が特徴で、脊髄病変の範囲と麻痺の分布に乖離を認める症例が多かったが、急性期の両側かつ広範な病変が、徐々に前核に局限する病変に終息し、ガドリニウム造影効果はやや遅れて出現する傾向が認められた。初回MRI検査で病変が認められなくても、検査の反復や、造影剤の使用により診断することが重要である。2017年12月の厚生科学審議会感染症部会で15歳未満のAFPを全数届出疾患に導入する方針が決まり、2018年5月1日から5類感染症全数把握疾患となった。今後は、医療機関に15歳未満のAFPの全数届出を徹底するとともに、急性期の適切な検体採取が求められる。本研究班で検討してきた適切な検体採取、保存、搬送の成果により、EV-D68非流行期の2017年10月に発症したEVD68陽性AFM症例の探知に繋がったことから、本研究班で作成した「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」の活用が期待される。届けられたAFP症例の病原体検査については、ポリオウイルスは必須、非ポリオエンテロウイルスは基本的に実施することが求められている。以上のことを総合的に考えると、今後の急性脳炎・脳症・AFPサーベイランスについては、医療機関、保健所、地方衛生研究所、国立感染症研究所の連携強化が益々重要である。

研究分担者

八代将登	岡山大学大学院小児医科学 助教
亀井 聡	日本大学医学部神経内科学分野 教授
片野晴隆	国立感染症研究所感染病理部 室長
田島 茂	国立感染症研究所 ウイルス第一部 主任研究官
清水博之	国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長
細矢光亮	福島県立医科大学医学部 小児科 教授
吉良龍太郎	福岡市立こども病院 小児神経科 科長
奥村彰久	愛知医科大学医学部 小児科学 教授
安元佐和	福岡大学医学部 医学教育推進講座 教授
鳥巢浩幸	福岡歯科大学総合医学講座 小児科学分野 教授
森 壱	東京大学医学部附属病院 放射線科 准教授

A . 研究目的

わが国の急性脳炎・脳症・急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis、以下 AFP) の disease burden を明らかにするとともに、急性脳炎・脳症・AFP 症例の原因病原体を検索する。そのために適した臨床検体の採取時期、採取方法、保管方法、搬送方法を医療機関に周知することを目的とする。

病原体不明急性脳炎・脳症症例から網羅的な病原体検索を実施するとともに、急性脳炎・髄膜炎・脊髄炎の中に日本脳炎 (JE) が含まれていないかを確認することを目的とする。

2015 年に多発した AFP/急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis、以下 AFM) 症例について詳細に検討を行い、次の流行に備えるために、検討した結果をもとに、AFP を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引きを作成することを目的とする。

B . 研究方法

感染症発生動向調査 (急性脳炎・脳症) の情報を疫学的に解析し、国内外の情報を収集する (多屋、亀井、八代、細矢、研究協力者新井、佐藤、奥野、森野、砂川)。

研究分担者の地域での検討から急性脳炎 (脳症を含む) のサーベイランス届出率を調査する (細矢)。

国立感染症研究所の倫理承認 (平成 28 年承認) を経て、病原体不明として感染症発生動向調査に届けられた急性脳炎 (脳症を含む) の病原体解明を目的として、臨床・疫学情報とともに、急性期の 5 点セット (血液、髄液、呼吸器由来検体、便、尿) 及び急性期と回復期のペア血清を国立感染症研究所に搬送依頼し、multiplex real time PCR 法等により、ウイルス (ダニ媒介脳炎を含む) 細菌、真菌の網羅的検索系を開発し、病原体遺伝子の検出を行う。(片野、研究協力者新井、藤本、花岡)。

日本脳炎の紛れ込みを鑑別するために、JEV 特異的 IgM 抗体測定を行う (田島、研究協力者前木)。

2015 年に多発した急性弛緩性麻痺、呼吸器感染症症例に由来する臨床検体から、EV-D68 特異的リアルタイム RT-PCR 法等により EV-D68 を検出し、EV-D68 陽性検体の一部から培養細胞により EV-D68 株を分離し、ウイルス学的な解析を行う (清水、研究協力者藤本、花岡)。

本研究班で実施した詳細な AFP 二次調査の結果について解析を行い、2015 年秋に発生した AFP 症例の全体像をまとめ 2017 年に論文発表するとともに、この情報を基盤として、さらに詳細に臨床、疫学的に解析をすすめる。また、日本の AFP サーベイランスの構築を行う。AFP に関する手引きを日本小児科学会等と連携して作成し、医療機関に普及させるとともに、AFP の早期診断、治療に繋げるための検討を行う (多屋、吉良、奥村、森、鳥巢、安元、清水、細矢、八代、研究協力者チョン、藤本、花岡、新井、佐藤、奥野、森野)。

適切な臨床検体の採取時期・採取方法・保管・搬送方法を確立し全国の医療機関に情報

提供する（多屋、八代、細矢、亀井、清水、片野、田島、研究協力者新井、佐藤、奥野、森野、藤本、花岡）

（倫理面への配慮）

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしても、機密保護を徹底し、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万が一、個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期する。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。病原体を取り扱う実験は、国立感染症研究所で定められたバイオセーフティーの規則に則って行う。病原体不明急性脳炎・脳症の病原体検索、AFP/AFM症例の臨床疫学研究については、いずれも、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会を審査され、承認されている。

C．研究結果

【急性脳炎・脳症】

感染症発生動向調査に基づく5類感染症全数把握疾患である「急性脳炎（脳症を含む）」について発生動向を集計した。2007～2016年に報告された急性脳炎（脳症を含む）は、3,919例（図1、表1）、男女比は56：44で、年齢中央値は5歳（0-98歳）であった（図2）。年齢群毎に報告される原因病原体に違いがあり、すべての年齢群で一定数の病原体不明例が存在した（図3-1～3-4）。また、届出時に既に死亡と報告された症例は176例（4%）あり、年齢群別に死亡報告割合に差が認められた（図4）。

病原体不明として感染症発生動向調査に届けられた急性脳炎（脳症を含む）23例について検討した結果、9例から病態と何らかの関連があると考えられる病原体が検出された。内訳はパレコウイルス3型とHHV6Bが各3例とエコーウイルス、ライノウイルス、及びタイプ不明のエンテロウイルスが各1例であった。21例（53検体）について日本

脳炎ウイルスに対するIgM捕捉ELISAを、また、IgM捕捉ELISAで陽性となった検体を用いて日本脳炎ウイルスに対する中和試験を実施した。日本脳炎ウイルスIgM捕捉ELISAでは、1検体が陽性を示し、残りの52検体は陰性であった。陽性を呈した検体が採取された患者は、中和試験の結果および他の検体のIgM捕捉ELISAの結果から、日本脳炎である可能性は否定的で、平成29年度に検索を行った21人の患者には、日本脳炎症例は含まれていないと考えられた。

小児の急性脳炎・脳症・AFP症例の全数把握が確実に実施可能な福島県内において、2017年1年間にAFPの発生はなく、急性脳炎・脳症は、9例（HHV6：3例、インフルエンザA：2例、アデノウイルス：1例、ロタウイルス：1例、不明2例）であった。

成人については、インフルエンザ脳症に次いで、単純ヘルペス脳炎の報告頻度が高いが、その転帰改善に貢献することを目的に、単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインの作成を行った。

【AFP/AFM】

2015年8～12月に厚生労働省が感染症法に基づいて実施した一次調査では全国33都府県から115例の急性弛緩性麻痺症例が報告された。2015年7月以前の発症、外来で自然軽快した症例、頸椎症と診断された合計5例を除く106例について本研究班で詳細な二次調査を実施したところ、101例から回答が得られた（回答率：95%）。この内、外来で自然軽快した2例、2015年7月以前に発症していた4例、海外で発症した1例、他疾患19例（心身症9例、脊髄梗塞3例、他の非神経疾患7例）を除く75例のAFP症例について検討を行ったところ、59例（うち1例は可能性例）がAFMの症例定義に一致し、16例はAFMの症例定義に合致しなかった（ギラン・バレー症候群7例、脳炎4例、急性散在性脳脊髄炎2例、画像で脳幹病変を伴う急性脳神経障害1例、ボツリヌス症1例、小脳失調1例）。これらの結果について国際誌に研究成果をまとめ報告した（Chong PF, et al. Clin Infect Dis, 66(5), 653-664, 2018.）

また、エンテロウイルスD68（Enterovirus

D68、以下 EV-D68) 流行ピーク期に発症した小児の AFM44 例と流行終息期に発症した 6 例の臨床像を比較した結果、流行ピーク期症例は、流行終息期症例と比較して、極期の麻痺が左右非対称である割合が 77% と高く ($p = 0.001$)、意識変容を示す割合が 44 例中 1 例と低く ($p < 0.001$)。造影 MRI の増強効果を示す割合が 93% と高く ($p = 0.026$)、予後良好の割合が 18% と低かった ($p = 0.024$)。

また、小児 AFM 症例 54 例の画像所見とその経時的变化を解析した結果、脊髄病変は長い縦走病変が特徴であり、灰白質のみでなく白質にも病変を認める例が多かった。脊髄病変の範囲と麻痺の分布との間にはしばしば乖離を認め、全脊髄に病変を認めても単麻痺を示す例も稀でなかった。髄内病変の経時的变化では、急性期には両側かつ広範な病変を呈し、徐々に前角に局限する病変へ収束することを認めた。ガドリニウム造影効果は、発症後早期には稀で、やや遅れて出現する傾向を認めた。

これらの知見から、初期診断の正確性を明らかにするために、本研究班で実施した全国二次調査を元に解析を行った結果、AFM 症例 ($n=59$) の医療機関の退院時診断は AFM が 42 例(71%)、AFM 以外 17 例(29%)であり、ほぼ全例で中央解析により初回 MRI 検査で診断された縦走病変は医療機関では 25 例(42%)が診断されていなかった。20 椎体(中央値)に渡る長大病変は診断されにくく、診断されていた場合でも実際よりも短く判定されていた。

2015 年の EV-D68 国内分離株は、遺伝子型 Clade B に分類され、乳のみマウスに接種することにより、高頻度に EV-D68 が検出され、EV-D68 は乳のみマウスに特徴的な弛緩性麻痺を誘導した。国内 AFP 全数報告サーベイランス構築のために、ポリオウイルス検査も含めた世界的ポリオ AFP サーベイランスについて整理し、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」を作成した。

D . 考察

【急性脳炎・脳症】

急性脳炎(脳症を含む)の報告数は年々増加しており、全数把握疾患であることが全国の医療機関に周知されてきたことが推定される。いずれの年齢群でも病原体としてはインフルエンザウイルスが最も多いが、年齢群によってその他の原因病原体に特徴が見られた。0~98歳まで幅広く発症が報告されたが、1歳の報告が最も多く、年齢中央値は5歳であった。届出時に既に死亡と報告された症例は全体の4%であったが、高齢者では届出時の死亡割合が高い傾向が認められた。

網羅的病原体検索のための multiplex real time PCR 法により、病原体不明急性脳炎・脳症として届けられた 23 例中 9 例(39%)から原因と考えられる病原体遺伝子が検出され、高い原因究明率が得られた。特に、エンテロウイルス、HHV-6B は健康保険適用された検査方法がないため、医療機関での実施率は低い。今後はこれらの病原体検索が実施しやすい環境が構築されることが望まれる。日本脳炎についても、健康保険適用されている検査方法としては、HI 法あるいは CF 法による抗体価の測定があるが、ペア血清での検討が行われないうちに、病原体不明急性脳炎(脳症)として届けられている症例が存在している可能性がある。今年度は、病原体不明急性脳炎(脳症)として研究班に検討依頼があった症例から日本脳炎の発見はなかったが、すべての病原体不明急性脳炎について検討できている訳ではないことから、今後の検討課題である。日本脳炎ウイルスに対する IgM 捕捉 ELISA で陽性を呈した検体が採取された患者は、中和試験の結果および他の検体の IgM 捕捉 ELISA の結果から、日本脳炎である可能性は否定的と考えられた。

福島県では、小児の急性脳炎・脳症・AFP 症例全数をリアルタイムに把握する前方視的発生動向調査システムが確立しており、今後の発生動向把握への貢献が期待された。本研究班での研究は、病原体不明急性脳炎・脳症症例における微生物学的なエビデンスを提供することが期待される。また、急性脳炎の中でも、頻度が高く、転帰不良要因の一つとして、適切な抗ウイルス薬の投与の遅れが指摘されている単純ヘルペス脳炎について、単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインの作

成を行ったことで、今後の予後改善が期待される。

【AFP/AFM】

2015 年秋にわが国ではエンテロウイルス D68 (Enterovirus D68、以下 EV-D68) の流行が認められ、それと同時に小児を中心として急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis、以下 AFM) が多発した。医療機関の高い関心もあって、AFP 入院例全国二次調査は 95% の高い回収率が得られた。このうち、外来で自然軽快した症例、2015 年 7 月以前に発症していた症例、海外で発症した症例、心身症、脊髄梗塞、非神経疾患を除く 75 例の AFP 症例について検討を行ったところ、59 例 (うち 1 例は可能性例) が AFM の症例定義に一致した。詳細については、国際誌に研究成果をまとめているので、参照して欲しい (Chong PF, et al. Clin Infect Dis, 66(5), 653-664, 2018.)。また、EV-D68 の流行期に発症した AFM 症例と、流行終了後に発症した AFM 症例について比較した結果から、EV-D68 に関連する AFM は、極期の麻痺が左右非対称である割合が高く、意識変容を示す割合が低く ($p < 0.001$)、造影 MRI で増強効果を示す割合が高く ($p = 0.026$)、麻痺について予後不良例が多かった。これらの所見は EV-D68 による AFM の特徴を現していることが考えられた。

小児 AFM 症例の脊髄 MRI 画像所見は長い縦走病変、灰白質・白質の病変が多く、脊髄病変の範囲と麻痺の分布との間に乖離を認める症例が多かった。急性期には両側かつ広範な病変を呈するが、徐々に前角に限局する病変へ収束し、ガドリニウム造影効果は、やや遅れて出現する傾向を認めたことから、初回検査で病変が診断されなくても検査の反復や造影剤の使用により診断することが大切である。

2015 年に国内で流行した EV-D68 は、遺伝子型 Clade B に分類され、乳のみマウスに特徴的な弛緩性麻痺を誘導したことから、今後の麻痺の病態解明が期待される。

国内 AFP 全数報告サーベイランス構築のために作成した「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関

する手引き」を活用し、次の流行に備えたい。

急性期の検体採取法・保存法・搬送法は、神経疾患の病原体究明に重要である。病原体同定のための急性期検体採取に関しては、医師を含めたすべての関連スタッフが、検体採取の意義と各部所の役割を把握しておくことが望ましく、急性期の検体採取の必要性、複数検体の採取、採取検体の適切な保存について平時から情報を共有しておくことが重要であると考えられた。

E. 結論

わが国の急性脳炎・脳症・急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis : AFP) の disease burden を明らかにするとともに、原因病原体を検索することを目的として研究を行った。感染症発生動向調査に基づいて、2007~2016 年に報告された急性脳炎 (脳症を含む) は、3,919 例、男女比は 56 : 44 で、年齢中央値は 5 歳 (0-98 歳) であった。年齢群毎に原因病原体に違いがあり、すべての年齢群で一定数の病原体不明例が存在した。また、届出時に既に死亡と報告された症例は 176 例 (4%) あり、年齢群別に死亡報告割合に差が認められた。急性脳炎・脳症・AFP 症例の原因病原体を同定するためには、適した時期に臨床検体を採取することが重要であり、脳炎・脳症・AFP 発症早期の 5 点セット (血液、髄液、呼吸器由来検体、便、尿) を採取し、凍結融解を繰り返さないように小分けでマイナス 70℃ 以下に凍結保管しておくことが、その後の病原体解明に極めて重要である。原因究明には、臨床検体の採取方法、保管方法、搬送方法について医療機関に周知することが大切である。

また、本研究班では、病原体不明急性脳炎・脳症症例から網羅的な病原体検索を実施するとともに、急性脳炎・髄膜炎・脊髄炎の中に日本脳炎 (JE) が含まれていないかを確認している。研究班に検討依頼があった病原体不明急性脳炎 (脳症) の 39% で原因と考えられる病原体が判明し、エンテロウイルスと HHV-6B の頻度が高かったことは、今後の病原体検索に応用可能である。また、小児の急性脳炎・脳症・AFP 症例の全数把握が確実に実施可能な福島県では、小児の急性脳炎・脳

症・AFP 症例全数をリアルタイムに把握する前方視的発生動向調査システムが確立しており、今後の発生動向把握への貢献が期待された。2017 年度の検討では、日本脳炎の紛れ込みは認められなかったが、全例の病原体不明例について検討できているわけではないことから、今後は積極的な鑑別検査が望まれる。成人については、インフルエンザ脳症に次いで、単純ヘルペス脳炎の報告頻度が高いが、その転帰改善に貢献することを目的に、単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインの作成を行った。

2015 年のエンテロウイルス D68 (EV-D68) 流行期に多発した急性弛緩性脊髄炎 (acute flaccid myelitis: AFM) 症例については、臨床学的・ウイルス学的・疫学的に詳細な検討を行い、次の流行に備えるとともに、検討した結果を国際誌に発表した (Chong PF, et al: Clin Infect Dis. 66(5): 653-664, 2018.)。これらの結果をもとに、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」を作成した。2015 年に国内流行した EV-D68 は遺伝子型 Clade B に分類され、乳のみマウスに特徴的な弛緩性麻痺を誘導した。また EV-D68 流行期に発症した AFM は左右非対称麻痺例が多く、意識変容を示す割合が低かった。また、造影 MRI で増強効果を示す割合が高く、麻痺に関する予後不良例が多かった。EV-D68 流行期に発症した小児 AFM 症例の脊髄 MRI 画像所見は長い縦走病変が特徴で、脊髄病変の範囲と麻痺の分布に乖離を認める症例が多かったが、急性期の両側かつ広範な病変が、徐々に前核に限局する病変に終息し、ガドリニウム造影効果はやや遅れて出現する傾向が認められた。初回 MRI 検査で病変が認められなくても、検査の反復や、造影剤の使用により診断することが重要である。2017 年 12 月の厚生科学審議会感染症部会で 15 歳未満の AFP を全数届出疾患に導入する方針が決まり、2018 年 5 月 1 日から 5 類感染症全数把握疾患となった。今後は、医療機関に 15 歳未満の AFP の全数届出を徹底するとともに、急性期の適切な検体採取が求められる。本研究班で検討してきた適切な検体採取、保存、搬送の成果により、EV-D68 非流行期の 2017 年 10 月に

発症した EVD68 陽性 AFM 症例の探知に繋がったことから、本研究班で作成した「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」の活用が期待される。届けられた AFP 症例の病原体検査については、ポリオウイルスは必須、非ポリオエンテロウイルスは基本的に実施することが求められている。以上のことを総合的に考えると、今後の急性脳炎・脳症・AFP サーベイランスについては、医療機関、保健所、地方衛生研究所、国立感染症研究所の連携強化が益々重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表 (分担研究者の研究発表は、各分担研究報告書に記載)

1. 論文発表

- 1) Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Hanaoka N, Kusunoki S, Takahashi T, Oishi K, Tanaka-Taya K. Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators. Clinical Features of Acute Flaccid Myelitis Temporally Associated with an Enterovirus D68 Outbreak: Results of a Nationwide Survey of Acute Flaccid Paralysis in Japan, August-December 2015. Clin Infect Dis. 66(5): 653-664, 2018.
- 2) Okuno H, Yahata Y, Tanaka-Taya K, Arai S, Satoh H, Morino S, Shimada T, Sunagawa T, Uyeki TM, Oishi K.: Characteristics and outcomes of influenza-associated encephalopathy cases among children and adults in Japan, 2010-2015. Clin Infect Dis. in press 2018.
- 3) 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. Neurol Clin Pract. 7(5): 390-393, 2017.
- 4) 諸岡 雄也, 福本 瞳, 山本 剛, 喜多 修久, 西村 良美, 奥野 英雄, 新井 智, 畠

山 邦也, 平田 雅昭, 片野 晴隆, 多屋 馨子: Multivirus real-time PCRによって診断できたヒトパルボウイルスB19脳炎の1例. NEUROINFECTION. 22(1): 144-149, 2017.

- 5) 奥野英雄、多屋馨子: 日本国内での急性脳炎・脳症のサーベイランス:2007～2016年. 臨床とウイルス.45(5): 220-229, 2017.
- 6) 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(5): 227-234,2017.
- 7) 多屋馨子: エンテロウイルスD68に関連した急性弛緩性脊髄炎はどのような疾患でしょうか? 亀井 聡、鈴木則宏編著者. 神経内科 Clinical Questions & Pearls 『神経感染症』. 中外医学社.東京.2018. pp227-230
- 8) 奥野英雄: 感染症法による届け出は, どんな神経感染症ですべきでしょうか? 亀井 聡、鈴木則宏編著者. 神経内科 Clinical Questions & Pearls 『神経感染症』. 中外医学社.東京.2018.pp14-16

2. 学会発表

- 1) 多屋馨子: 小児感染症 up to date. 日本外来小児科学会春季カンファレンス2017. 2017年4月. 愛知県名古屋市
- 2) 多屋馨子: エンテロウイルスD68の検出状況と急性弛緩性麻痺(AFP)に関する全国疫学調査、2015年. シンポジウム「急性弛緩性脊髄炎～臨床的特徴とエンテロウイルスD68との関連性～」第59回日本小児神経学会学術集会. 2017年6月. 大阪府大阪市
- 3) 多屋馨子: 予防接種に関する最近の話題. 第42回吉馴学術記念講演会.2017年7月. 兵庫県神戸市.
- 4) 多屋馨子: 急性弛緩性麻痺の全国疫学調査シンポジウム「急性弛緩性脊髄炎」. 第22回日本神経感染症学会総会・学術大会.2017年10月. 福岡県北九州市.
- 5) 多屋馨子: 感染症だより～インフルエンザ、風疹、百日咳、急性弛緩性麻痺とE

VD68～.第642回日本小児科学会東京都地方会講話会. 2018年1月.東京都新宿区

- 6) 多屋馨子: 「VPDの最前線」ワクチンにより変貌する感染症～ウイルスと細菌の両面から～. 第2回石川県小児免疫・感染症セミナー.2018年2月. 石川県金沢市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
- 3.その他
特になし。

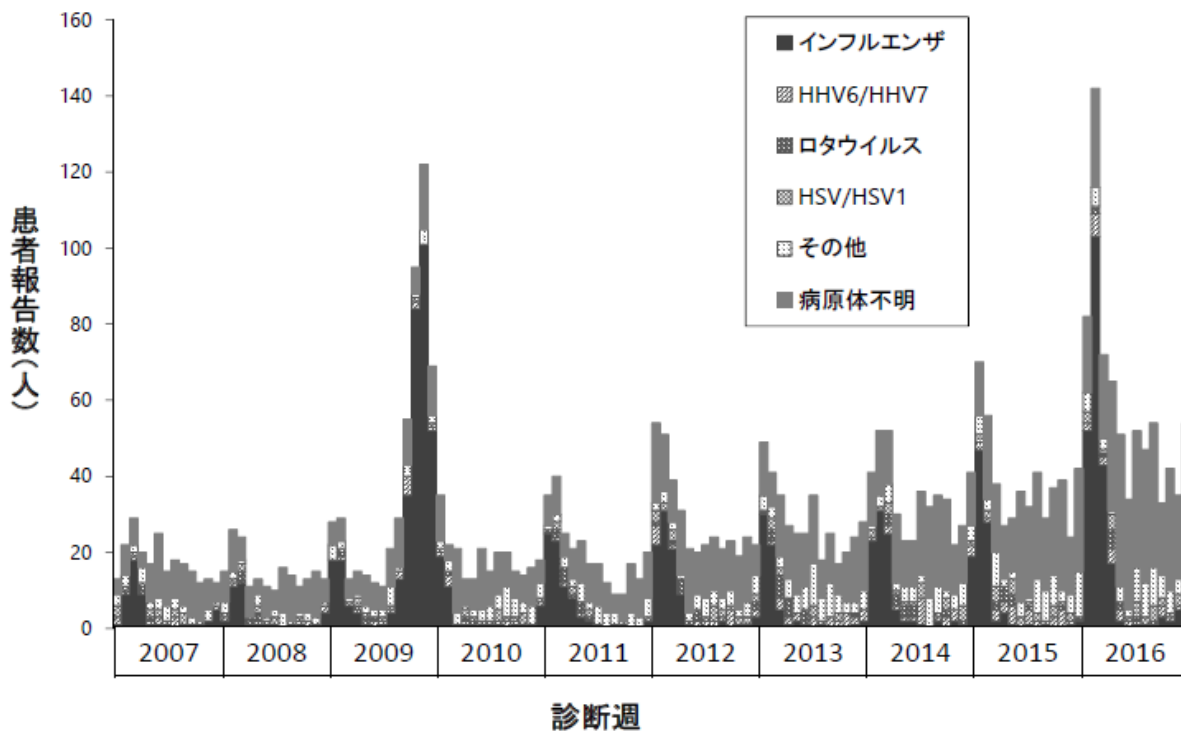


図1 急性脳炎(脳症を含む)の病原体別診断週別報告数の推移
(全年齢、2007～2016年感染症発生動向調査)

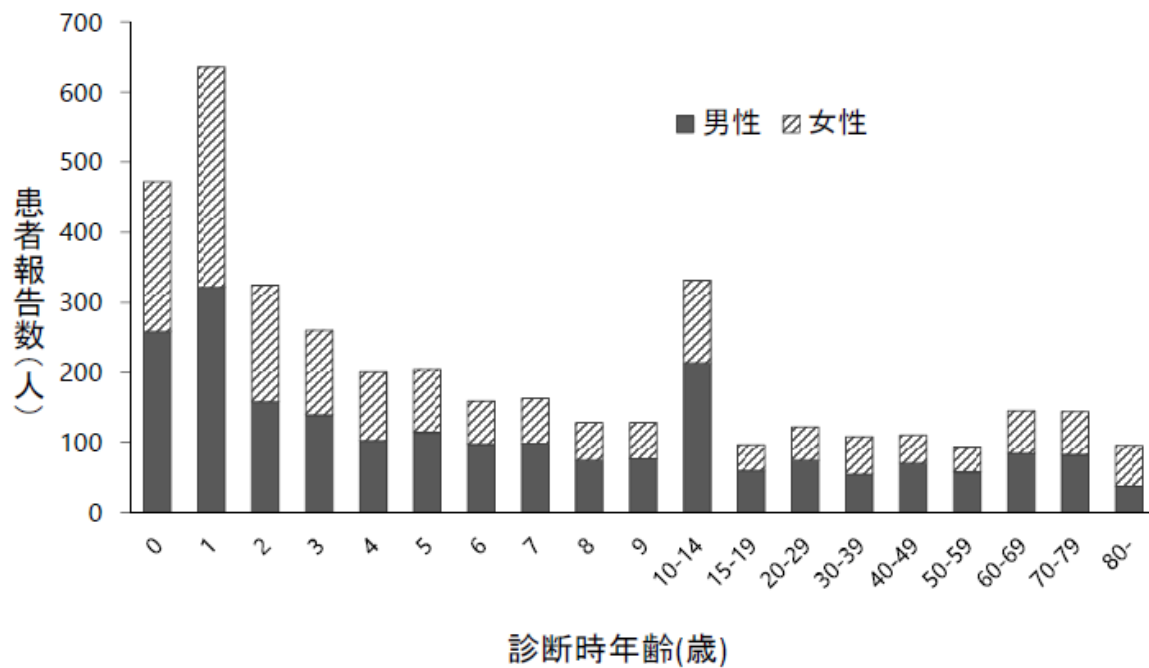
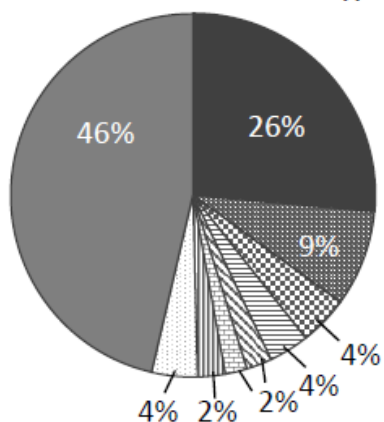


図2 急性脳炎(脳症を含む)の診断時年齢別男女別報告数の推移
(2007～2016年感染症発生動向調査)

2007-2011年

n=617



2012-2016年

n=1,276

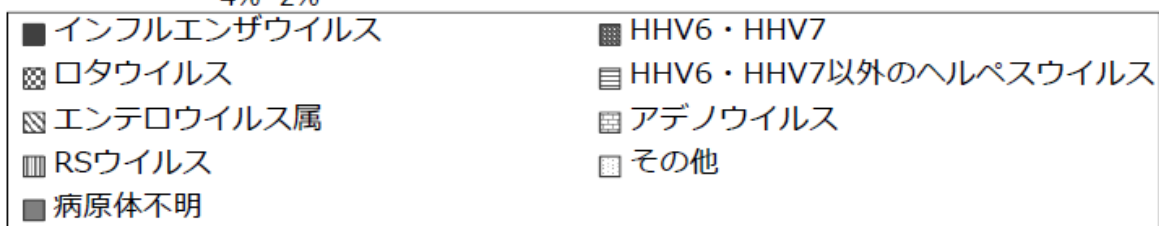
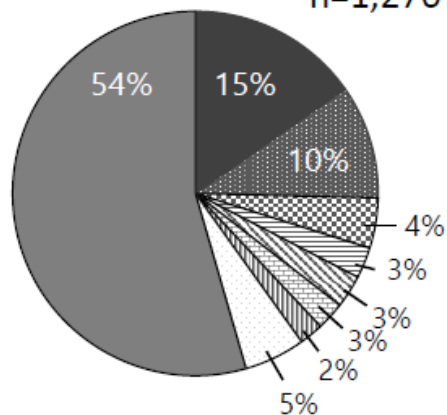
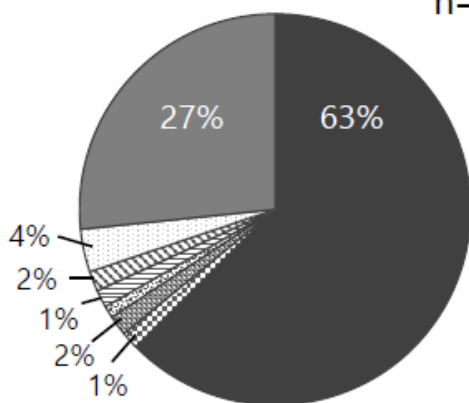


図3-1 0～4歳の急性脳炎(脳症を含む)の年代別原因病原体別内訳 (2007～2016年感染症発生動向調査)

2007-2011年

n=480



2012-2016年

n=633

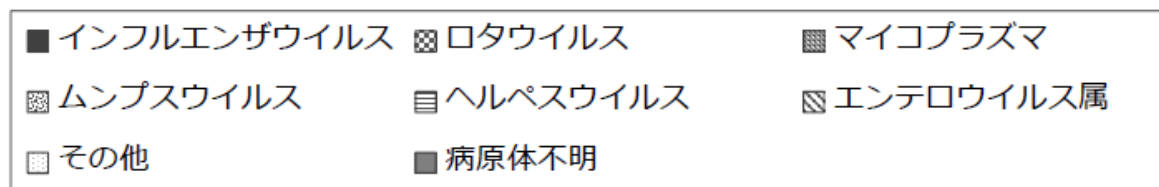
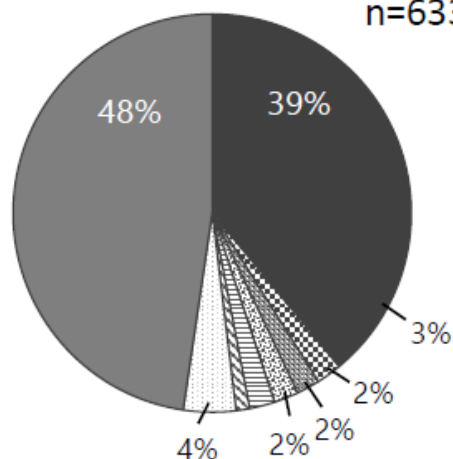
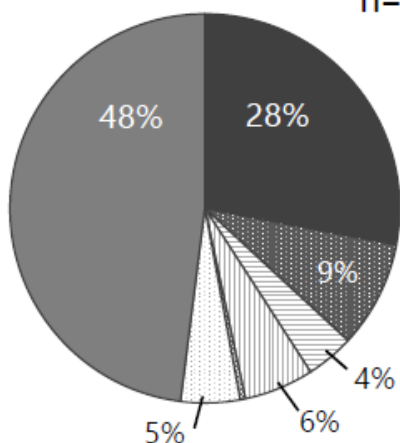


図3-2 5～14歳の急性脳炎(脳症を含む)の年代別原因病原体別内訳 (2007～2016年感染症発生動向調査)

2007-2011年

n=225



2012-2016年

n=304

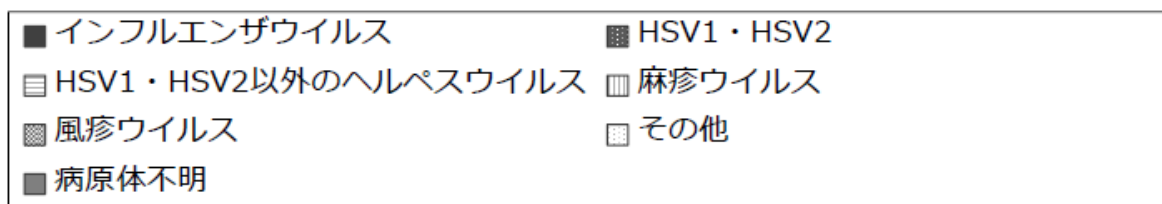
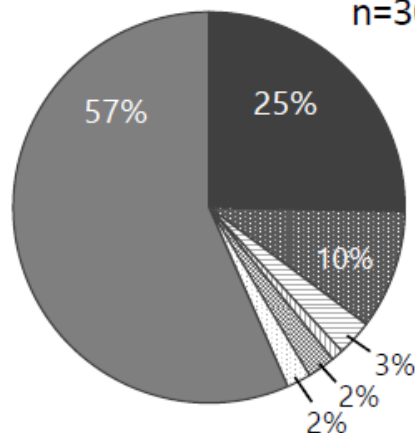
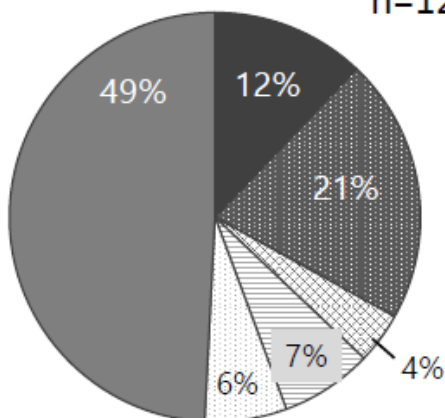


図3-3 15歳～59歳の急性脳炎(脳症を含む)の年代別原因病原体別内訳(2007～2016年感染症発生動向調査)

2007-2011年

n=124



2012-2016年

n=260

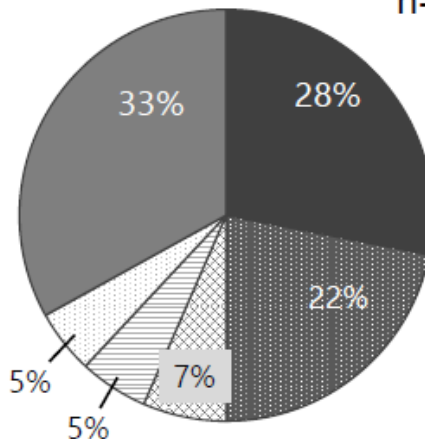


図3-4 60歳以上の急性脳炎(脳症を含む)の年代別原因病原体別内訳(2007～2016年感染症発生動向調査)

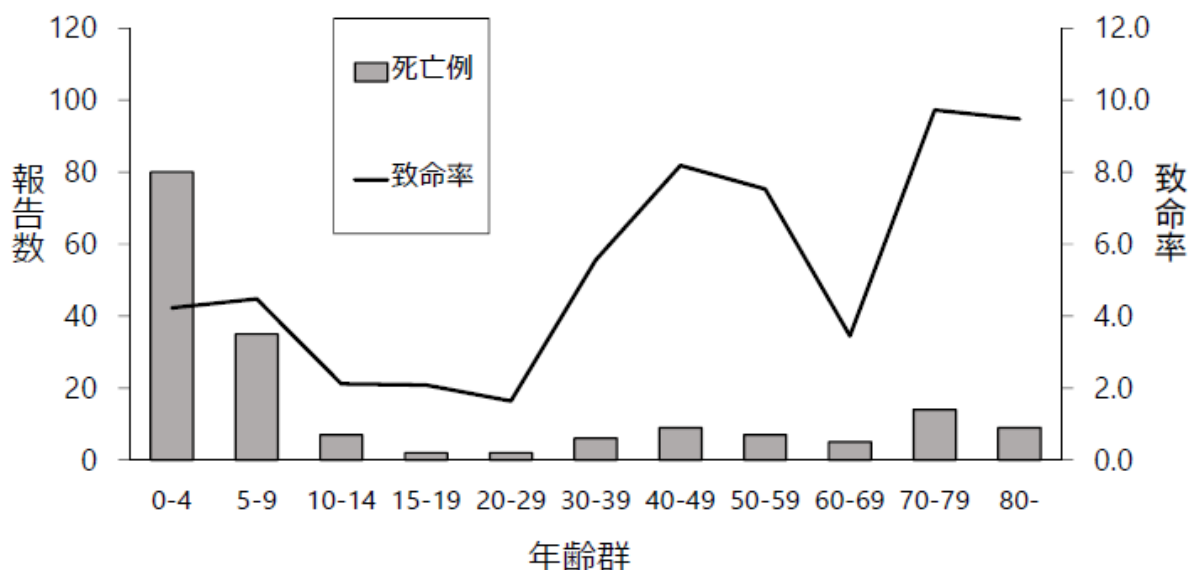


図4 年齢群別の死亡報告数と急性脳炎（脳症を含む）の報告に占める割合（2007～2016年感染症発生動向調査）

年	総数	届出時 死亡報告 (%)	インフルエンザ ウイルス		HHV6/HHV7 (突発性発疹含む)		HSV1/HSV2		ロタ ウイルス		エンテロ ウイルス属		病原体不明	
			報告数	死亡 (%)	報告数	死亡 (%)	報告数	死亡 (%)	報告数	死亡 (%)	報告数	死亡 (%)	報告数	死亡 (%)
2007～2011	1,446	77 (5.3)	542	35 (6.5)	55	2 (3.6)	63	1 (1.6)	34	3 (8.8)	23	0 (0)	634	35 (5.5)
2012～2016	2,473	99 (4.0)	593	51 (8.6)	131	2 (1.5)	115	1 (0.9)	70	5 (7.1)	46	5 (10.9)	1,256	31 (2.5)
総計	3,919	176 (4.5)	1,135	86 (7.6)	186	4 (2.2)	178	2 (1.1)	104	8 (7.7)	69	5 (7.2)	1,890	66 (3.5)

表1 報告年別主要報告病原体別の急性脳炎（脳症を含む）の報告症例数と届出時死亡報告の割合（全年齢、2007～2016年感染症発生動向調査）