

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 【急性脳炎・脳症】感染症発生動向調査に基づいて2009～2018年（暫定値）の10年間に届出された急性脳炎（脳症を含む）4,860例について解析を行った。パンデミックインフルエンザが発生した2009年は前後数年と比較すると多く（約500例）、2010年以降報告数が増加し、ここ数年は年間約700例であった。冬期に増加し、インフルエンザ脳症の報告と同期した。報告症例は小児に多いが、届出時死亡割合は成人に多かった。インフルエンザ脳症とロタウイルス脳症の届出時点の致命率は同等であった。原因病原体不明が49%で、インフルエンザウイルス（28%）が最多で、HHV-6,7、HSV、ロタ、エンテロウイルスが続いた。年齢群により原因病原体が異なった。2014年の水痘ワクチン定期接種化により小児の水痘帯状疱疹ウイルスによる急性脳炎が激減し、定期接種化後は60歳以上が7割以上を占めた。

病原体不明として検討依頼があった急性脳炎症例 37 例（220 件）について Real-time PCR 法による網羅的検査により脳炎（脳症）と関連が疑われる 32 種の病原体をスクリーニングし、陽性になった場合には個別の病原体確認検査を実施した結果、11 例(29.7%)から脳炎の原因と考えられる病原体（エンテロウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、パレコウイルス、HHV-6、アデノウイルス、メタニューモウイルス）を検出・同定した。病原体不明として届けられた急性脳炎症例の中に、日本脳炎およびダニ媒介脳炎の症例が含まれていないかどうかを検索するために、日本脳炎ウイルス（JEV）に対する IgM 捕捉 ELISA ならびにペア血清で中和試験を実施した結果、いずれの患者も日本脳炎は否定的であった。平成 28 年度からの 3 年間に病原体不明として本研究班に検討依頼があった急性脳炎・脳症患者から採取された検体で、ダニ媒介脳炎に対する IgM 捕捉 ELISA を実施した結果、ダニ媒介脳炎も否定的であると考えられた。

急性脳炎（脳症）・急性弛緩性麻痺（acute flaccid paralysis: AFP）の原因病原体同定には、適した時期の臨床検体採取が重要で、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-70℃以下に凍結保管しておくことが極めて重要である。全国の医療機関に病原体診断の啓発を進めるとともに、分担研究者が所属する地域（特に、岡山・香川地区）では、2015 年の AFP 多発時に、エンテロウイルス D68 (EV D68) 感染症が流行したこと、EV-D68 は感染時に喘息様症状を呈することから、小児感染症と小児アレルギー医に対し、EV-D68 診断の重要性を啓発し、急性期の検体採取法・保存法・病原体検索を実施する研究所等への搬送法を伝達した。また、分担研究者が所属する福島県では、感染症関連中枢神経疾患等による小児の入院患者の全数を県内全域で継続して調査した結果、2018 年度は急性脳炎・脳症 7 例、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）0 例、AFP（ギラン・バレー症候群：GBS を含む）3 例の発生があり、病原体検索で HHV-6 が 3 例、インフルエンザ A が 1 例、マイコプラズマが 1 例検出された。

EV 感染症に伴う髄膜炎や脳脊髄炎と鑑別を要する病態として、自己免疫介在性脳炎などが挙げられる。これらの疾患の診断は決して容易ではないが、適切な治療介入が転帰の改善に貢献することから、診断のための指針の構築やバイオマーカーやデバイスなどのツールの開発が急務である。脳炎と臨床診断された 41 例に対して tissue based assay (TBA) による神経細胞表面抗体を検索した結果、陽性を 12% (5/41 例) に認めた。スクリーニング結果判定までの中央値は 3 日 (2～5 日) であり、迅速な抗体診断が可能であった。早期診断と治療を要する脳炎診療において、本邦では自己免疫介在性脳炎の診断指針は確立されておらず、特に自己抗体の診断は結果の判定に数週の時間を要する。TBA による神経細胞表面抗体検索の手法は NMDA 受容体抗体を含む 10 種類以上の抗体を一度にスクリーニング可能で、未知の神経細胞表面抗体も検出しうる。TBA による神経細胞表面抗体スクリーニングは自己免疫が関与する脳炎の診療に寄与すると考える。さらに cell-based assay (CBA) で、NMDA 受容体抗体、GAD65 抗体、AQP4 抗体と確定診断を得た。NMDA 受容体抗体陽性であった 2 例に対して経時的に immunoreactivity-oriented antibody titration を用いた抗体価追跡を行い、免疫療法による臨床症状の改善に伴う抗体価の低下を確認することができた。TBA による神経細胞表面抗体検索は、成人の AFP、急性脳炎・脳症の鑑別に極めて有用であり、迅速診断・治療経過の観察にも有用なバイオマーカーとなりうる。さらに症例数を増やし検討を進める予定である。

研究要旨 【急性弛緩性麻痺】2018年5月から感染症法に基づいて始まったAFPサーベイランスの実施にあたり、本研究班で作成した「手引き」を国立感染症研究所のホームページに掲載した。2018年5-12月に139例が報告され、10～11月にAFP症例の多発を探知した。年齢中央値は3歳（四分位範囲2-7歳）で、男女比は1.1：1であった。日本小児科学会の協力を得て、入院施設を有する小児医療機関を対象に緊急の全国調査を実施した。同時に2015年症例の長期予後調査を行った。2018年の急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis: AFM）と下気道感染症との関連性について、研究分担者が所属する地域（東海3県）で調査した結果、下気道感染の入院数とAFM症例数との間には明らかな相関を認めなかったが、ICU管理数とAFM症例数との間には7-12歳及び13-19歳で有意な相関を認め、人工換気管理数とは7-12歳で有意ではないが相関傾向を認めた。

AFMの麻痺は予後不良例が多く、改善に資する治療法の検討の必要性から、2015年のEVD68流行期に発症した小児AFMについて詳細な解析を行った。末梢神経の電気生理検査は脊髄前角の病変をよく反映し、診断あるいは予後予測に有用であった。AFMの厳密な定義が2018年に海外から提案された。日本の症例（2015）の95%は8つの診断基準項目のうち7項目以上満たしており、日本のAFM症例は十分に除外診断が行われており、この基準が妥当であることを示した。2015年のAFM症例で、M波異常は、回復期の前角への画像病変の局在化、馬尾前根の造影効果と統計学的に有意に関連していた。脳幹病変及び馬尾後根の造影効果、F波異常およびS波異常と画像検査結果との関連はいずれも認めなかった。2015年秋のAFM症例は、広範な脊髄病変を認めるが、横断性の脊髄症状に乏しく、四肢の弛緩性麻痺が主たる症状で、下位運動ニューロン障害が主病態と考えられる。当研究班でAFMと診断した49例の麻痺肢103肢と非麻痺肢93肢のうち、電気生理検査が実施された肢の検査結果から末梢神経障害の特徴を解析した結果、14日以内の運動神経伝導検査では、61罹患肢中7肢（11%）で導出不能、32肢（52%）で振幅低下、4肢（7%）で速度低下を認め、13肢中8肢に増悪を認めた。初回のM波の振幅と回復期のMMTには有意な関連が認められた（ $p = 0.001$ ）。感覚神経伝導検査では、43罹患肢中1肢（2%）で導出不能、7肢（16%）で振幅低下、1肢（2%）で速度低下を認め、AFMの麻痺肢は、急性期に進行する軸索型末梢神経障害を呈し、脊髄前角細胞障害の程度が予後を左右すると考えられた。このため、脊髄前角細胞の保護がAFM治療のターゲットとなると考えられた。

麻痺発症72時間以内の早期治療が神経画像へ与える影響について検討したところ、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、両者併用は有意に急性期の馬尾前根造影効果の出現と相関しており、relative riskは、それぞれ0.428、0.505、0.500であった。AFMにおいて末梢神経の電気生理検査は脊髄前角の病変をよく反映しており、診断あるいは予後予測に有用と考えられた。AFMへのステロイドの使用について議論はあるが、馬尾前根の造影の減弱が見られており治療効果が得られる可能性が示唆された。

EV-D68感染症治療への応用の可能性を検討するため、日本で使用されている免疫グロブリン製剤9種類について、2010～15年に日本で分離された3種類の異なる遺伝子型のEV-D68分離株6株を用いて中和抗体価を測定した結果、高いEV-D68中和活性（1:1024以上）を示し、高力価のEV-D68中和抗体を含むことが明らかとなった。EV-D68感染症に対する免疫グロブリン製剤の有効性の検討が必要である。

2015年秋に発症した小児AFM症例54例の年齢は中央値4歳（範囲0～12歳）、男女比は32：22であった。最初の脊髄MRIは麻痺発症から中央値5日（範囲0～38日）で撮像されていた。全小児例で脊髄縦走病変は脊髄中心灰白質に病変を認めた。うち26例では脊髄縦走病変は全脊髄に及んでいた。6例では四肢筋力低下がある一方、7例では単肢筋力低下であった。38例で灰白質と白質の両者に病変を認め、四肢の筋力低下はより重症な傾向があった。急性期では、脊髄病変はT2強調像において両側性で境界不明瞭に広がる高信号域として認めた。亜急性期には、病変は境界明瞭となり、前角へ収束した。亜急性期での四肢麻痺の分布は画像所見の分布と一致した。ガドリニウム造影剤投与は37例に施行され、29例で馬尾に異常増強効果を認めた。この造影増強効果は発症2日以内では不明瞭であり、その後顕在化する症例がほとんどであった。22例では脊髄病変と連続する脳幹病変も認めた。これらの知見は、小児のAFPの診断や病態の考察において重要である。画像所見の経時的変化では、髄内病変は麻痺発症後0～6日では全例で「両側性・広範」であったが、発症後7日以降ではほとんどの症例で「両側性・前角限局」または「片側性・前角限局」であった。ガドリニウム造影効果は、麻痺出現後0-2日では、造影を施行した10例中4例に増強効果を認めたのみであったが、麻痺出現後3日以降に造影を施行した症例では増強効果が高率に認められた。AFM小児例の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。髄内病変は、急性期には両側かつ広範な病変を呈し、徐々に前角に限局する病変へ収束した。馬尾のガドリニウム造影効果の頻度が高いが、発症後早期には稀で、やや遅れて出現する傾向を認めた。

研究分担者

亀井 聡	日本大学医学部神経内科学分野 教授
八代将登	岡山大学大学院小児医科学 助教
清水博之	国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長
前木孝洋	国立感染症研究所 ウイルス第一部 主任研究官
藤本嗣人	国立感染症研究所 感染症疫学センター 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 主任教授
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 (脳症) の中に日本脳炎 (JE)、ダニ媒介脳炎が含まれていないかを確認することを目的とする。

自己免疫性介在脳炎は、適切な治療介入が転帰の改善に貢献することから、診断のための指針の構築やバイオマーカーやデバイスなどのツールの開発を目的とする。

2015 年秋の 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、その病態を明らかにすることを目的とする。また、次の流行に備えるために作成した「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 (以下、手引き)」を普及させ、2018 年 5 月から感染症法に基づく感染症発生動向調査として始まった AFP サーベイランスの結果を解析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・AFP) の情報を疫学的に解析し、情報を収集する (多屋、研究協力者: 新橋、森野、佐藤、新井、砂川)。

研究分担者の所属する地域 (福島県) での検討から入院した急性脳炎・脳症・AFP について全数調査を実施し、病原体検索を実施する (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、網羅的病原体検索を実施し、病原体遺伝子の検出を行う。(藤本、研究協力者: 花岡、小長谷、新井、新橋、森野)。

日本脳炎およびダニ媒介脳炎の紛れ込みを鑑別するために、JEV ならびにダニ媒介脳炎ウイルス特異的 IgM 抗体測定を行う (前木、研究協力者: 田島)。

脳炎と臨床診断された症例に対して tissue based assay (TBA) による神経細胞表面抗体を検索しする (亀井、研究協力者: 森田)。

国内で使用されている免疫グロブリン製剤の中に、エンテロウイルス D68 (以下、EV-D68) に対する中和抗体が含まれるかどうかについて検討を行う (清水、研究協力者: 吉田)。

2015 年に実施した AFP 二次調査の結果について詳細に解析を行い、2015 年秋に多発した AFM の病態について神経生理学的所見、画像所見から解析し、病態について詳細に検討する (吉良、奥村、森、鳥巢、安元、多屋、研究協力者: チョン)。

適切な臨床検体の採取時期・採取方法・保管・搬送方法を医療機関へ情報提供し、中国四国地方の小児科医療機関への情報伝達を実施し、急性脳炎・脳症・AFP 症例の探知を行う。(八代)。

2018 年秋に多発した AFP 症例について検討するために、国立感染症研究所の倫理承認 (平成 31

年承認)を経た上で、日本小児科学会の協力(岡田、細矢)を得て入院施設を有する小児科医療機関を対象に全国調査を実施し、症例を診療した医療機関に対して、詳細な二次調査を実施する。また、2015年秋に発症したAFP症例の長期予後調査についても、同時に実施する(多屋、研究協力者:北本、田中、佐藤)。

(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・行政検査で実施されなかった症例に対する病原体検索については、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(平成28年承認、平成31年承認)。

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解析した。

急性脳炎(脳症を含む)の届出基準は、意識障害を伴う死亡や24時間以上の入院に加えて、発熱、中枢神経症状、先行感染症状の少なくとも一つを満たすもののうち、血管障害・腫瘍など感染症以外の病態によるものを除外する、と規定されている。症状が揃った時点で、原因病原体の精査等の結果を待たずに、診断後7日以内に届出を行うため、他の症候群サーベイランス同様、疾患の増加を早くに探知することが可能である。急性脳炎についてサーベイランスを強化している国は稀で、特定の病原体に関わらず急性脳炎が届出疾患となっている日本以外の国は、調べた限り英国、インドのみであった。

2009年~2018年までの10年間に報告された急性脳炎(脳症を含む)報告数を示す(図1)。総報告数は4,860例、2018年は2019年1月8日時点の暫定値である。インフルエンザのパンデミックが発生した2009年の報告数は526例であり、前後数年と比較すると多かった(2007年228例、2008年192例、2010年242例、2011年258例)。2013年以降、報告数が増加し、最近数年間の年間報告数は約700例であった(2012年371例、2013年369例、2014年459例、2015年511例、2016年763例、2017年702例、2018年657例暫定値)。

原因病原体が判明しているものの中で最も報告頻度の高いインフルエンザ脳症について検討すると、2009年は、その他の年と比較してインフルエンザ脳症の割合が高かった(図2)。

月別報告数をみると、例年冬季に報告数が増加し、インフルエンザ脳症の報告数の増加と同期した(図3)。

インフルエンザ脳症報告数とインフルエンザ定点あたり報告数を示す。インフルエンザ定点あたり報告数に大きなシーズン差は認められなかったが、インフルエンザ脳症の報告数はシーズン毎に異なっていた(図4)。

男女比、年齢分布を示す。男女比は1.3:1でやや男性に多く、年齢中央値(四分位範囲)は5歳(1-12歳)であった。ピークは1歳、次に多いのが0歳で、2歳以降10代までは年齢が上がるにつれて徐々に報告数が減少した(図5)。

届出時に既に死亡していた症例数と年齢群別症例数に占める届出時死亡割合を記載した(図6)。死亡報告数は症例数の多い小児で多く報告されていたが、届出時点で既に死亡と報告された割合は成人の方が高かった。40代、50代の死亡症例について、特定の病原体が検出されている傾向は見られなかった。総死亡報告数は10年間で191例(報告数全体の4%)であったが、届出後に死亡した場合、転帰の情報が更新されていない可能性がある。この10年間で急性脳炎(脳症を含む)死亡例の報告割合に差は認められなかった(図7)。

報告数が多かった報告病原体4種(インフルエンザウイルス、HHV-6,7,HSV,ロタウイルス)と、病原体不明例の届け出時死亡報告数と致命率を示す。インフルエンザ脳症が死亡報告数、致命率ともに高い。ロタウイルス脳症は死亡報告数は10年間で8例とインフルエンザ脳症に比べると少ないが、致命率はインフルエンザ脳症同等で高かった(図8)。

届けられた原因病原体を示す。複数種類の病原体が記載されているものはそれぞれに集計した。約半数の症例で病原体は不明、原因病原体が記載されているもののうち、最多はインフルエンザウイルスで28%であった。次に、ヒトヘルペスウイルス(HHV)6,7, HSV、ロタウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス、RSウイルス、その他ヘルペスウイルス(EBV,サイトメガロウイルス)、水痘帯状疱疹ウイルス、パレコウイルス、マイコプラズマが続いた(表1)。

年齢群別にみると、5-14歳群以外では病原体不明が最も多く、5-14歳群ではインフルエンザウイルスが最多であった。パレコウイルスの報告があったのは0-4歳群のみで、RSV、ロタウイルスも小児(0-4歳群と5-14歳群)のみから報告された。ただし、15歳以上群でこれらの病原体が検査されているかについては不明である。HHV6,7は全年齢群で報告されたが、0-4歳群で多かった。一方、単純ヘルペスウイルス(HSV)は成人例に多く、特に60歳以上群ではインフルエンザに次いで2番目に多い原因病原体であった(図9)。

水痘・帯状疱疹ウイルスによる急性脳炎報告例の年齢内訳を示す。2014年10月に水痘ワクチンが小児の定期接種に導入されたが、2014年以降0-4歳群の報告はなかった。水痘・帯状疱疹ウイルスによる脳炎の報告割合はこの10年間1%前後で推移しており大きな変化はなかった。小児の割合が減少し、60歳以上の報告割合が増加した。2014年以降の水痘・帯状疱疹ウイルスによる急性脳炎の70%以上が60歳以上であった(図10)。

この10年間で急性脳炎(脳症を含む)は全都道府県から報告されており、多い地方は関東、少ないのは四国であった(図11)。

研究分担者の研究結果については、研究要旨に記載した。詳細は各分担研究報告書を参照のこと。

【AFP/AFM】

2018年5月から感染症法に基づく感染症発生動向調査に5類感染症全数把握疾患として、「急性弛緩性麻痺(急性灰白髄炎を除く)」が導入され、すべての医師に、15歳未満のAFP(ギラン・バレー症候群:GBSを含む)を診断した場合は、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た。WHO西太平洋地域で唯一AFPサーベイラン

スを実施していなかったわが国においてもAFPサーベイランスが法律に基づいて実施されることになった。小児人口当たりのGBSの症例数から、日本では年間161例のAFP症例が発生することがWHOにより推定されている。

2018年第18~52週までに139例(2019年1月9日現在暫定値)が報告された(図12)。2018年第39週頃から報告数が増加し始め、2018年10月にピークが見られ、10~11月に多発していた(診断月10月:51例)(図13)。2019年は第15週までに16例(暫定値)が報告された。

地域別では、東海地方と九州からの報告数が多く、北海道・東北地方からの報告は少なかった(図14)。

年齢別男女別の報告数を示す(図15)。年齢中央値は3歳(四分位範囲2-7歳)で、男女比は1.1:1であった。16歳以上の症例は報告対象ではないため、把握できていない。

これを受けて、平成31年1月に国立感染症研究所の倫理承認を得た上で、日本小児科学会の協力のもと、入院施設を有する小児科医療機関を対象に、2018年5-12月のAFP症例の診療数について全国調査を実施した。症例を経験したと回答があった医療機関に二次調査用紙を郵送し、2015年に実施した時と同様の症例調査を実施した。MRI画像、神経生理学的検査、病原体検査、その他の検査結果について詳細な調査を実施した。解析については、2019年度から開始となった新規研究班(研究代表者:多屋馨子)で解析を実施する。

また、長期予後調査の重要性から、2015年に発症したAFP症例の主治医を対象に現在の麻痺の状態について調査を実施した。

研究分担者の研究結果については、研究要旨に記載した。詳細は各分担研究報告書を参照のこと。

D. 考察

【急性脳炎・脳症】

急性脳炎(脳症を含む)の報告数は、最近3年間については約700例で一定となり、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く、冬期に増加した。年齢群によって、原因病原体の分布に違いがあった。男性が女性よりやや多く、年齢は小児に多く、1歳の報告が最多で、年齢中央値は5歳

(四分位範囲1-12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、小児より成人で届出時の死亡割合が高かった。

届け出られた原因病原体はインフルエンザウイルスが最も多かったが、次いでHHV-6,7、HSV、ロタウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス、RSウイルスが続いた。水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)による急性脳炎は、2014年に水痘ワクチンが小児の定期接種に導入されて以降、小児のVZVによる脳炎が激減し、70%以上が60歳以上の症例となった。病原体別の届出時点の致命率をみると、インフルエンザ脳症は数、致命率ともに高かったが、ロタウイルス脳症は数は少ないものの、インフルエンザ脳症と同等の致命率であった。

研究分担者の研究の考察については、研究要旨に記載した。詳細は各分担研究報告書を参照のこと。

【AFP/AFM】

2015年秋に多発したAFM症例について、画像所見、神経生理学的検査所見から詳細な検討を行った結果、急性期に進行する軸索型末梢神経障害を呈し、脊髄前角細胞障害の程度が予後を左右すると考えられた。このため、脊髄前角細胞の保護がAFM治療のターゲットとなると考えられた。

特徴的な画像所見についても明らかになってきており、今後の更なる調査が期待される。

また2018年秋に多発したAFP症例の二次調査結果も届き始めており、2015年秋に多発した時のAFP症例の長期予後調査の結果と併せて解析し、予後改善に向けた治療法の構築が期待される。

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。

研究分担者の研究の考察については、研究要旨に記載した。詳細は各分担研究報告書を参照のこと。

E. 結論

【急性脳炎・脳症】

感染症発生动向調査に基づいて2009～2018年(暫定値)の10年間に届出された急性脳炎(脳症を含む)4,860例について解析を行った。2010年以降報告数が増加し、ここ数年は年間約700例であった。報告症例は小児に多いが、届出時死亡割合は成人に多かった。インフルエンザ脳症とロタウイルス脳症の届出時点の致命率は同等であった。原

因病原体不明が約半数で、インフルエンザウイルス(28%)が最多で、HHV-6,7、HSV、ロタ、エンテロウイルスが続いた。年齢群により原因病原体が異なった。2014年の水痘ワクチン定期接種化により小児の水痘帯状疱疹ウイルスによる急性脳炎が激減し、定期接種化後は60歳以上が7割以上を占めた。

病原体不明として検討依頼があった急性脳炎症例37例(220件)について網羅的病原体検査を実施した結果、約30%から脳炎の原因と考えられる病原体(エンテロウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、パレコウイルス、HHV-6、アデノウイルス、メタニューモウイルス)を検出・同定した。病原体不明として届けられた急性脳炎症例の中に、日本脳炎およびダニ媒介脳炎の症例は含まれていなかった。

急性脳炎(脳症)・急性弛緩性麻痺(acute flaccid paralysis: AFP)の原因病原体同定には、適した時期の臨床検体採取が重要で、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-70以下に凍結保管しておくことが極めて重要である。小児感染症と小児アレルギー医に対し、EV-D68診断の重要性を啓発し、急性期の検体採取法・保存法・病原体検索を実施する研究所等への搬送法を伝達した。また、福島県で感染症関連中枢神経疾患等による小児の入院患者の全数を県内全域で継続して調査した結果、2018年度は急性脳炎・脳症7例、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)0例、AFP(ギラン・バレー症候群:GBSを含む)3例の発生があり、病原体検索でHHV-6が3例、インフルエンザAが1例、マイコプラズマが1例検出された。

鑑別を要する病態として、自己免疫介在性脳炎が挙げられるが、診断は決して容易ではなく、適切な治療介入が転帰の改善に貢献することから、診断のための指針の構築やバイオマーカーやデバイスなどのツールの開発が急務である。tissue based assay(TBA)による神経細胞表面抗体を検索した結果、陽性を12%(5/41例)に認めた。スクリーニング結果判定までの中央値は3日(2～5日)であり、迅速な抗体診断が可能であった。TBAによる神経細胞表面抗体検索の手法はNMDA受容体抗体を含む10種類以上の抗体を一度にスクリーニング可能で、未知の神経細胞表面抗体も検出しうる。TBAによる神経細胞表面抗体スクリーニングは自己免疫が関与する脳炎の診療に寄与するとともに、成人のAFP、急性脳炎・脳症の鑑別に極めて有用であり、迅速診断・治療経過の観察にも有用なバイオマーカーとなりうることから、さらに症例数を増やし検討を進める必要がある。

【AFP/AFM】

2018年5月から感染症法に基づいて始まったAFPサーベイランスの実施にあたり、本研究班で作成した「手引き」を国立感染症研究所のホームページに掲載した。2018年5-12月に139例が報告され、10～11月にAFP症例の多発を感知した。年齢中央値は3歳（四分位範囲2-7歳）で、男女比は1.1：1であった。日本小児科学会の協力を得て、入院施設を有する小児医療機関を対象に緊急の全国調査を実施した。同時に2015年症例の長期予後調査を行った。東海3県で調査した結果、ICU管理数とAFM症例数との間には7-12歳及び13-19歳で有意な相関を認め、人工換気管理数とは7-12歳で有意ではないが相関傾向を認めた。

AFMの麻痺は予後不良例が多く、改善に資する治療法の検討の必要性から、2015年のEVD68流行期に発症した小児AFMについて詳細な解析を行った。末梢神経の電気生理検査は脊髄前角の病変をよく反映し、診断あるいは予後予測に有用であった。AFMの厳密な定義が2018年に海外から提案され、日本の症例(2015)の95%は8つの診断基準項目のうち7項目以上満たしており、日本のAFM症例は十分に除外診断が行われており、この基準が妥当であることを示した。2015年のAFM症例で、M波異常は、回復期の前角への画像病変の局在化、馬尾前根の造影効果と統計学的に有意に関連していた。2015年秋のAFM症例は、広範な脊髄病変を認めるが、横断性の脊髄症状に乏しく、四肢の弛緩性麻痺が主たる症状で、下位運動ニューロン障害が主病態と考えられた。当研究班でAFMと診断した49例について、電気生理検査が実施された肢の検査結果から末梢神経障害の特徴を解析した結果、初回のM波の振幅と回復期のMMTには有意な関連が認められた。AFMの麻痺肢は、急性期に進行する軸索型末梢神経障害を呈し、脊髄前角細胞障害の程度が予後を左右すると考えられた。このため、脊髄前角細胞の保護がAFM治療のターゲットとなると考えられた。

麻痺発症72時間以内の早期治療が神経画像へ与える影響について検討したところ、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法、両者併用は有意に急性期の馬尾前根造影効果の出現と相関していた。AFMにおいて末梢神経の電気生理検査は脊髄前角の病変をよく反映しており、診断あるいは予後予測に有用と考えられた。AFMへのステロイドの使用については、馬尾前根の造影の減弱が見られており治療効果が得られる可能性が示唆された。

EV-D68感染症治療への応用の可能性を検討するため、日本で使用されている免疫グロブリン製剤9種類について、3種類の異なる遺伝子型のEV-D68分離株を用いて中和抗体価を測定した結果、高いEV-D68中和活性(1:1024以上)を示し、高力価のEV-D68中和抗体を含むことが明らかとなった。

2015年秋に発症した小児AFM症例54例全小児例で脊髄縦走病変は脊髄中心灰白質に病変を認めた。うち26例では脊髄縦走病変は全脊髄に及び、6例では四肢筋力低下がある一方、7例では単肢筋力低下であった。38例で灰白質と白質の両者に病変を認め、四肢の筋力低下はより重症な傾向があった。急性期では、脊髄病変はT2強調像において両側性で境界不明瞭に広がる高信号域として認められた。亜急性期には、病変は境界明瞭となり、前角へ収束した。亜急性期での四肢麻痺の分布は画像所見の分布と一致した。ガドリニウム造影剤投与37例中29例で馬尾に異常増強効果を認めたが、発症2日以内では不明瞭であり、その後に顕在化する症例がほとんどであった。22例では脊髄病変と連続する脳幹病変も認められた。画像所見の経時的変化では、髄内病変は麻痺発症後0～6日では全例で「両側性・広範」であったが、発症後7日以降ではほとんどの症例で「両側性・前角限局」または「片側性・前角限局」であった。ガドリニウム造影効果は、麻痺出現後0-2日では、造影を施行した10例中4例に増強効果を認めたのみであったが、麻痺出現後3日以降に造影を施行した症例では増強効果が高率に認められた。髄内病変は、急性期には両側かつ広範な病変を呈し、徐々に前角に限局する病変へ収束した。馬尾のガドリニウム造影効果の頻度が高いが、発症後早期には稀で、やや遅れて出現する傾向を認めた。

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, Tanaka-Taya K. Description of restrictively defined acute flaccid myelitis [letter] JAMA Pediatr. in press 2019
- 2) Satoh H, Tanaka-Taya K, Shimizu H, Goto A, Tanaka S, Nakano T, Hotta C, Okazaki T, Itamochi M, Ito M, Okamoto-Nakagawa R, Yamashita Y, Arai S, Okuno H, Morino S, Oishi K. Polio vaccination coverage and seroprevalence of poliovirus antibodies after the introduction of inactivated poliovirus vaccines for routine immunization in Japan. Vaccine. 37(14):1964-1971, 2019.
- 3) Morita A, Ishihara M, Kamei S, Okuno H, Tanaka-Taya K, Oishi K, Morishima T. Nationwide survey of influenza-associated

- acute encephalopathy in Japanese adults. J Neurol Sci. 399:101-107, 2019.
- 4) Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K; Acute Flaccid Myelitis Collaborative Study Investigators. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. Brain Dev. 41(5):443-451, 2019.
 - 5) 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. 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 : 653-664, 2018.
 - 6) 多屋 馨子. AFP サーベイランスとは何でしょうか. Up-to-date 子どもの感染症. 6(1): 16-18. 2018.
 - 7) 多屋 馨子. エンテロウイルス D68 の疫学 急性弛緩性麻痺を中心に. ウイルス. 68(2): 161-164, 2018.
 - 8) 永瀬 静香, 親里 嘉展, 多屋 馨子, 高橋 幸利, 新井 智, 奥野 英雄, 黒田 誠, 高崎 智彦, 荻 美貴, 近平 雅嗣, 押部 智宏, 中谷 尚子, 中 尻 智史, 米谷 昌彦. 詳細な検索によりウイルス感染の関与が示された抗 NMDA 型 GluR に対する抗体陽性脳炎の小児 3 症. NEUROINFECTION. 23(1): 127-133, 2018.
 - 9) 森野 紗衣子, 多屋 馨子, 砂川 富正, 大石 和徳. 感染症法に基づく全数届出疾患である水痘入院例からみた神経合併症に関する検討. NEUROINFECTION. 23(1): 121-126, 2018.
 - 10) 多屋 馨子. 「急性弛緩性脊髄炎」急性弛緩性麻痺の全国疫学調査の実施-2015. NEUROINFECTION. 23(1): 67-74, 2018.

2. 学会発表

- 1) 多屋 馨子, シンポジウム 急性弛緩性麻痺の新たな動向 急性弛緩性麻痺(AFP)サーベイランス. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2018 年 10 月. 東京都江戸川区.
- 2) 多屋 馨子. シンポジウム 脳炎・脳症・脊髄炎の動向. 「手引き」に基づくエンテロウイルス D68 の関与が疑われる急性弛緩性脊髄炎の診断・検査・治療について. 第 36 回日本神経治療学会学術集会. 2018 年 11 月. 東京都江東区
- 3) 多屋 馨子. 風疹と EV68 についての緊急提言. 第 50 回日本小児感染症学会総会・学術集会.

第 9 回アジア小児感染症学会. 2018 年 11 月. 福岡県福岡市.

- 4) 多屋 馨子. 新たに全数報告対象となった疾患 (百日咳・急性弛緩性麻痺) のサーベイランスと予防ワクチン. 第 50 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 第 9 回アジア小児感染症学会. 2018 年 11 月. 福岡県福岡市.
- 5)
- 6)

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 感染症発生動向調査に基づき5類感染症全数把握疾患「急性脳炎（脳症を含む）」として届けられた報告数の推移 感染症発生動向調査より
(2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

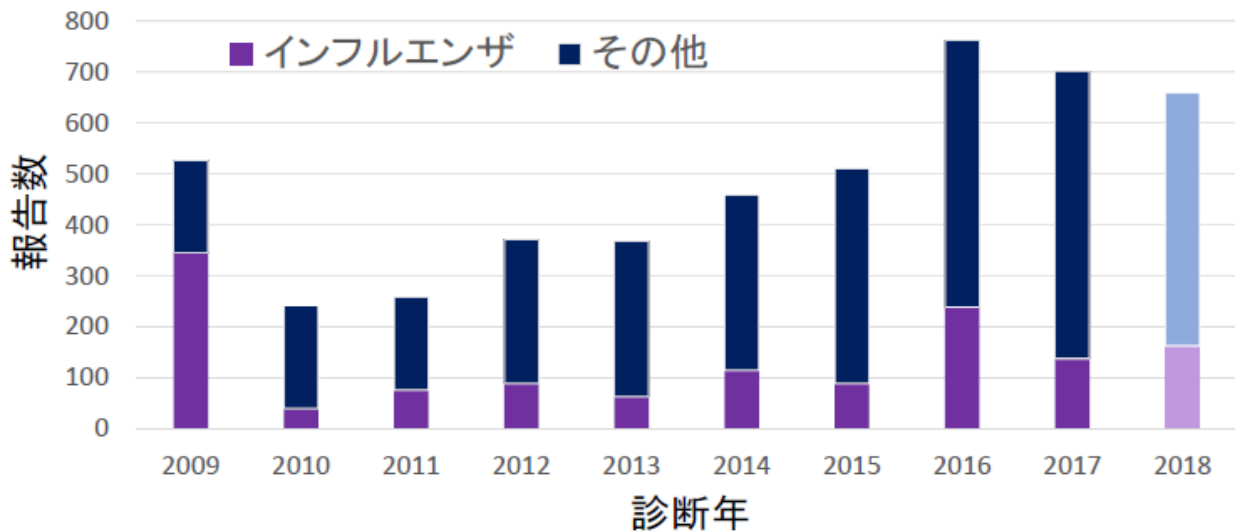


図2 「急性脳炎（脳症を含む）」として届けられた症例のうちインフルエンザ脳症の報告数 感染症発生動向調査より(2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

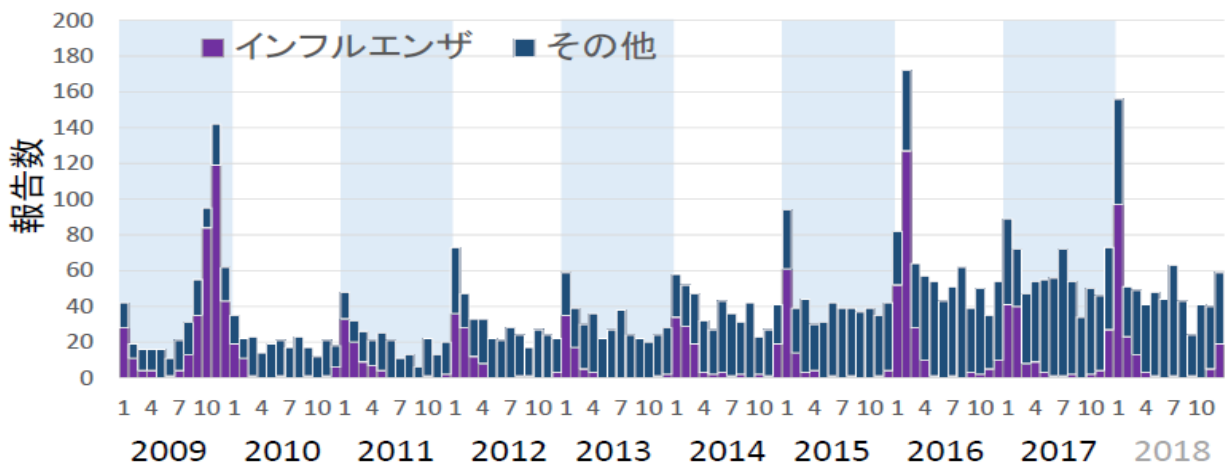


図3 「急性脳炎（脳症を含む）」として届けられた症例のうちインフルエンザ脳症とその他の原因による急性脳炎（脳症）の月別報告数 感染症発生動向調査より(2009-2018年、n=4,860)

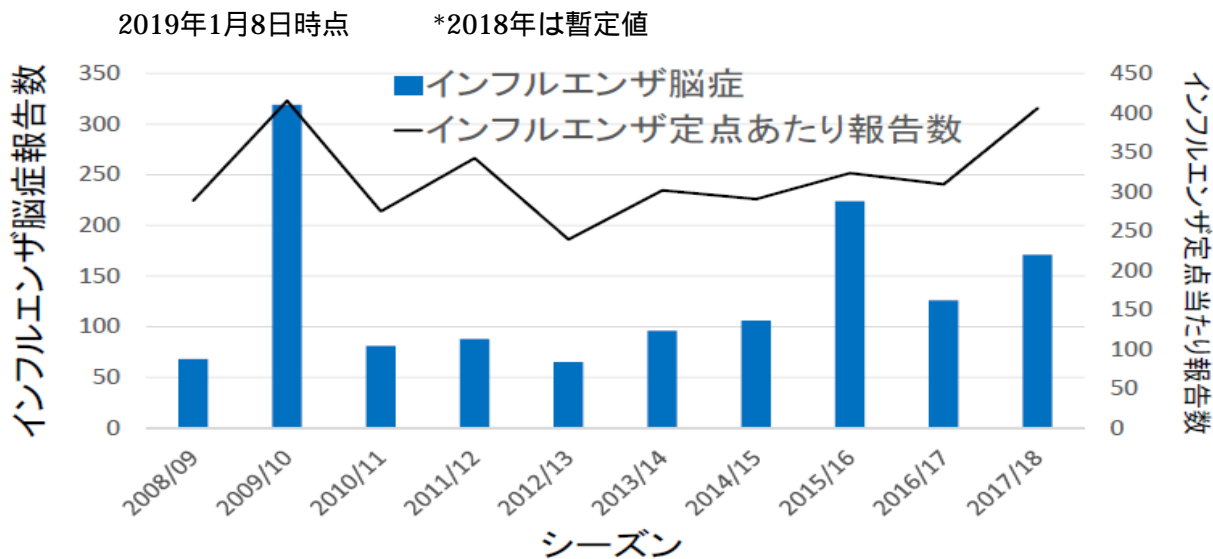


図4 インフルエンザ脳症とインフルエンザ定点あたり報告数のシーズン比較
感染症発生動向調査より (2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

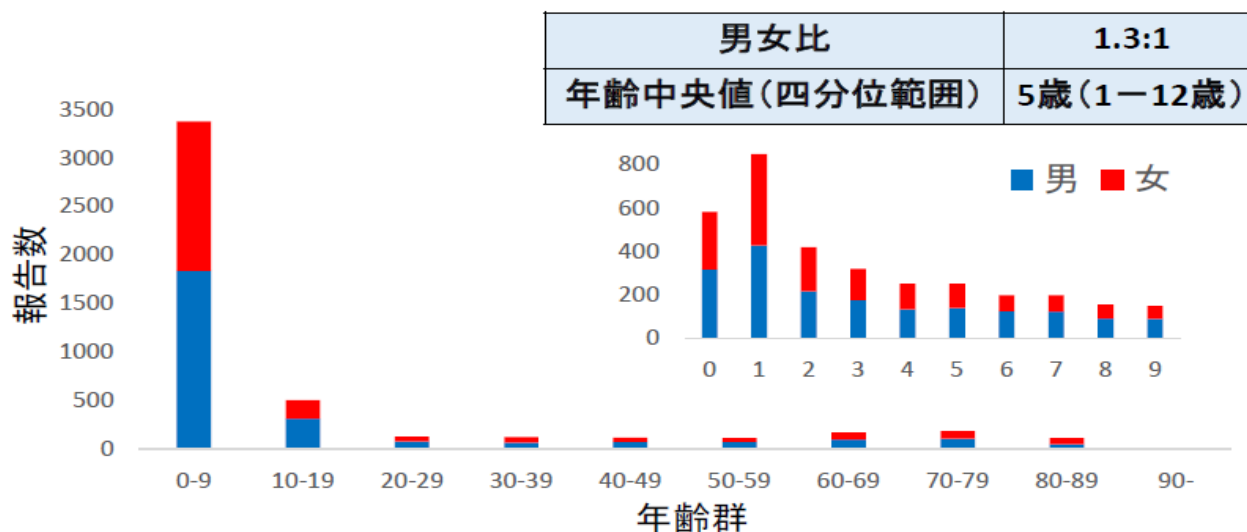


図5 性別・年齢群別急性脳炎(脳症を含む)報告数感染症発生動向調査より
(2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

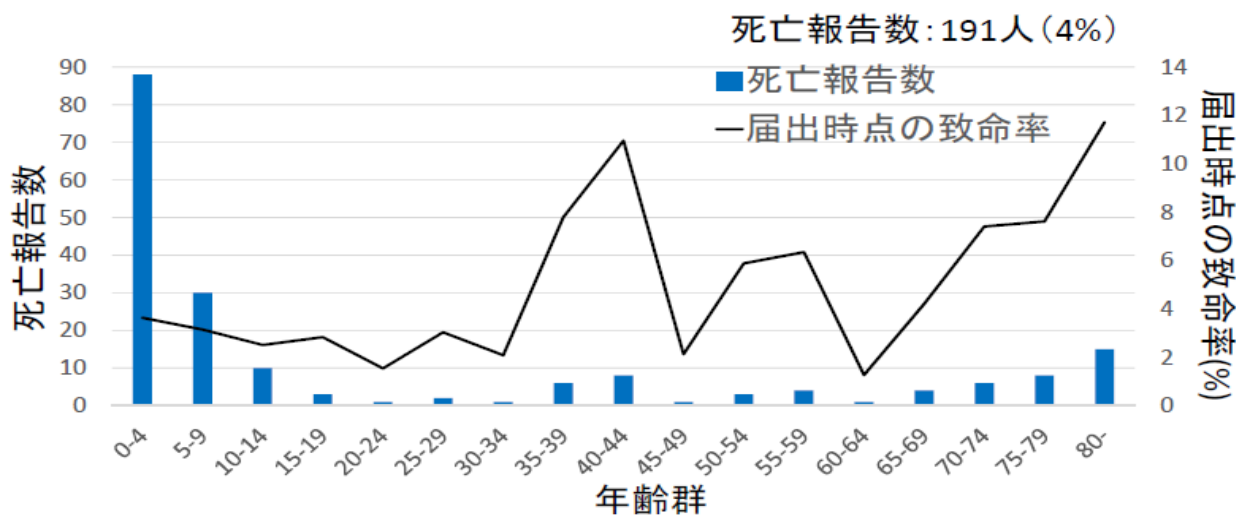


図6 年齢群別急性脳炎(脳症を含む)届出時死亡報告数と届出時点の致命率感染症発生動向調査より

(2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

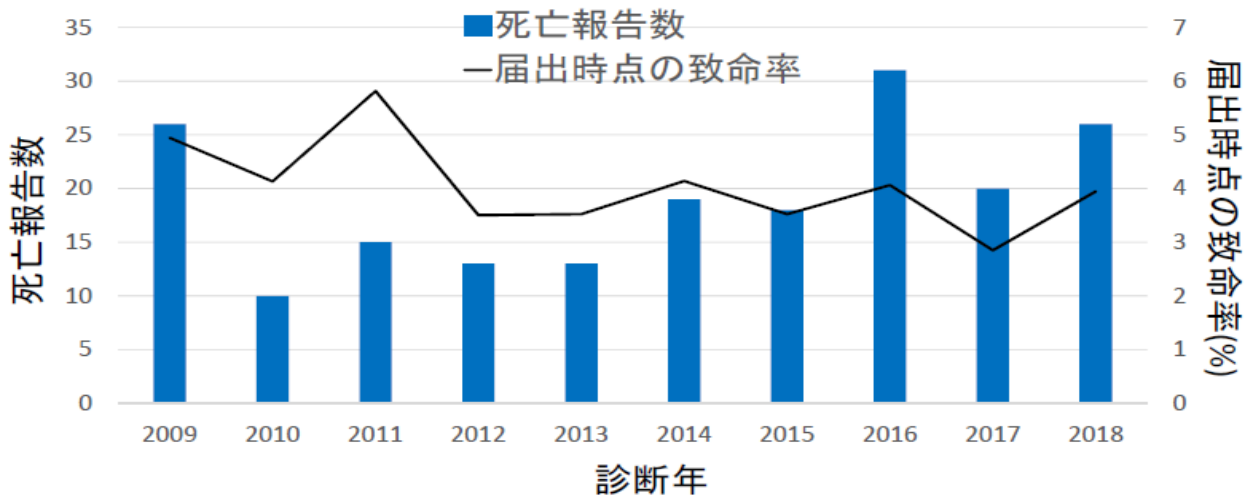


図7 報告年別急性脳炎（脳症を含む）届出時死亡報告数と届出時点の致命率感染症発生動向調査より
(2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

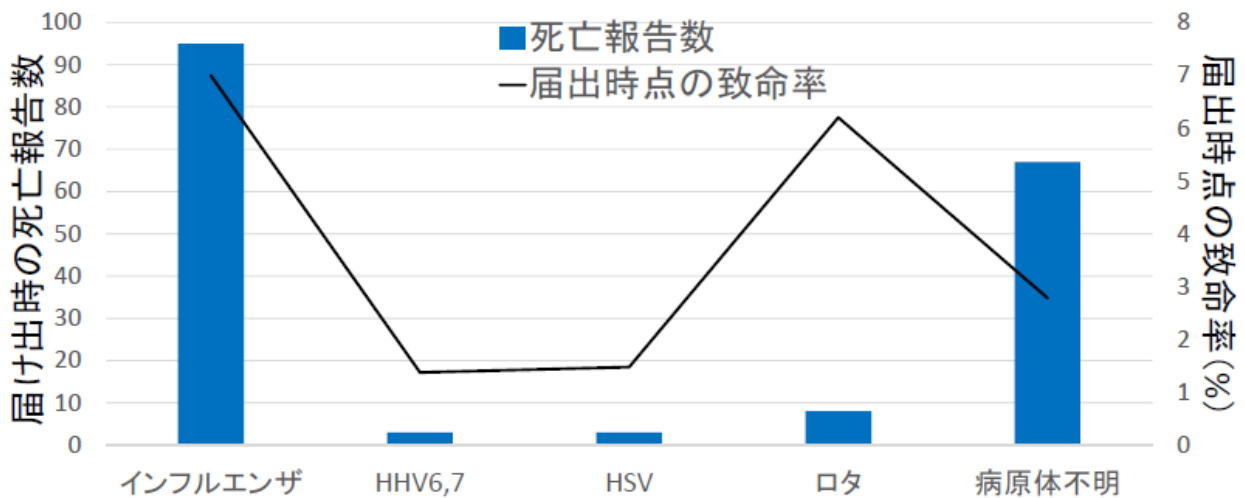


図8 病原体別急性脳炎（脳症を含む）届出時死亡報告数と届出時点の致命率
感染症発生動向調査より(2009-2018年) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

表1 急性脳炎（脳症を含む）報告例の原因病原体内訳 感染症発生動向調査より
 (2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

病原体不明	2405 (49%)	その他
インフルエンザウイルス	1358 (28%)	麻疹ウイルス
HHV6,7	218 (4%)	風疹ウイルス
HSV	203 (4%)	ムンプスウイルス
ロタウイルス	129 (3%)	肝炎ウイルス
エンテロウイルス	83 (2%)	リケッチア
アデノウイルス	66 (1%)	A群β溶連菌
RSウイルス	64 (1%)	大腸菌
その他ヘルペスウイルス	63 (1%)	サルモネラ
水痘・帯状疱疹ウイルス	55 (1%)	緑膿菌
パレコウイルス	28 (0.6%)	セラチア
マイコプラズマ	22 (0.5%)	カンピロバクター
その他	190 (4%)	黄色ブドウ球菌
		肺炎球菌
		結核菌
		カンジダ

*複数の病原体が記載されているものはそれぞれ集計

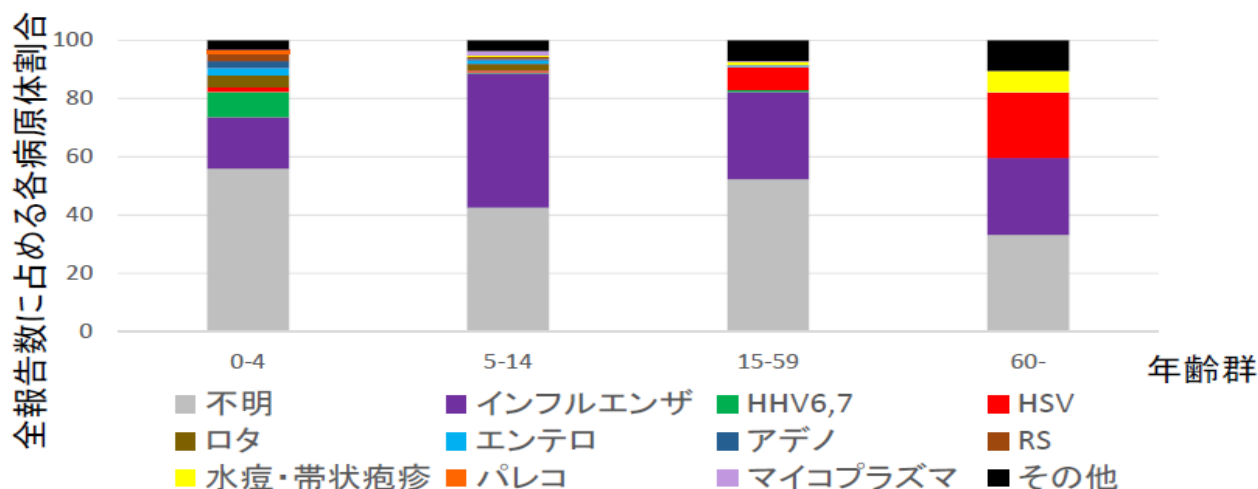


図9 年齢群別急性脳炎（脳症を含む）報告例の原因病原体 感染症発生動向調査より
 (2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

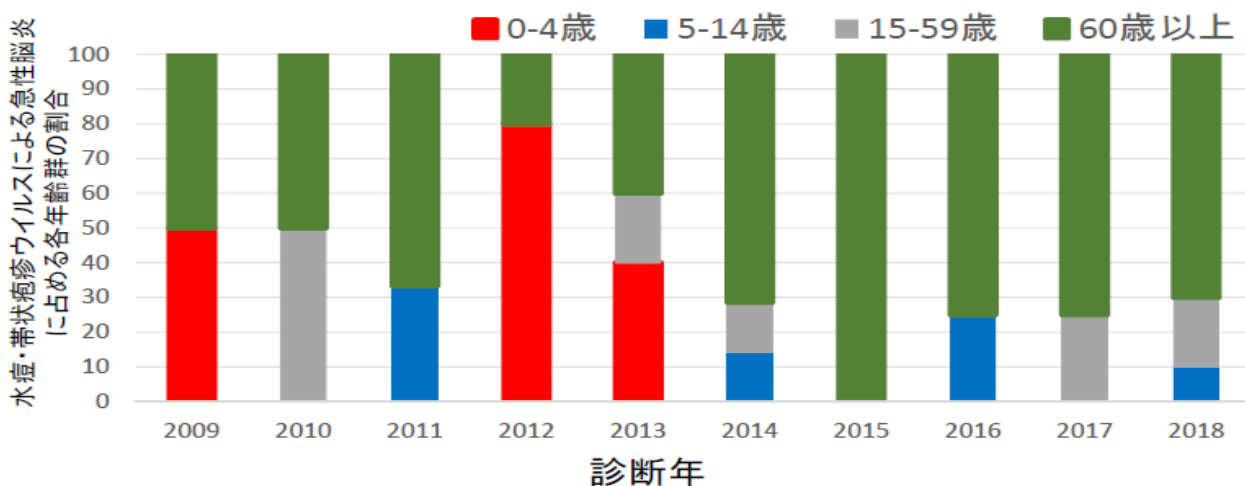


図10 水痘帯状疱疹による急性脳炎報告数の報告年別年齢群別割合感染症発生動向調査より (2009-2018年) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値 (注：2014年10月に水痘ワクチンが小児の定期接種に導入される)

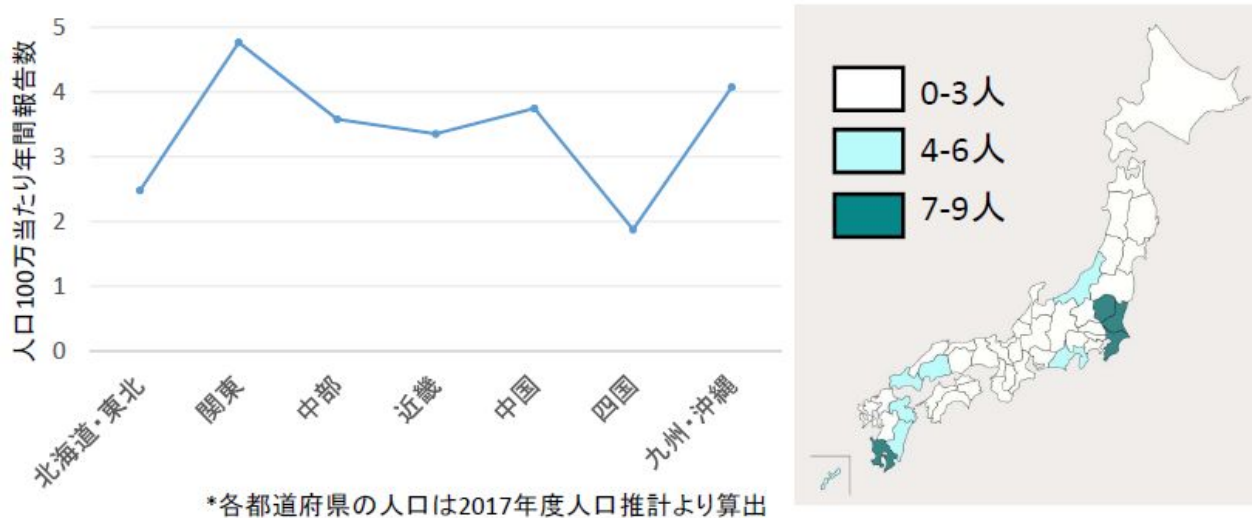


図11 報告地域別人口100万人あたり報告数 感染症発生動向調査より (2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

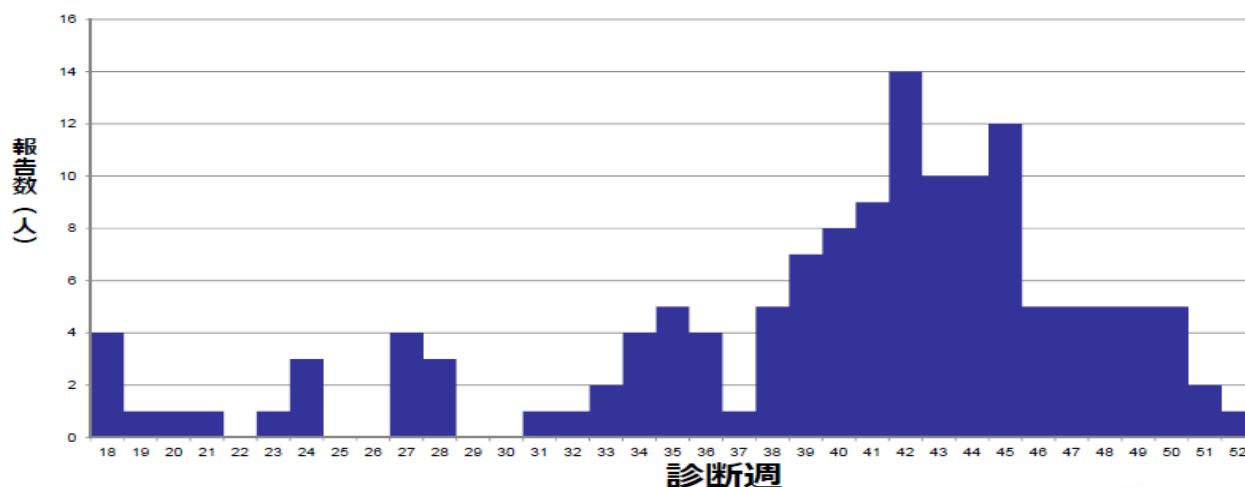


図12 診断週別急性弛緩性麻痺報告数 感染症発生動向調査より(2018年第18-52週、n=139) 2019年1月8日時点暫定値

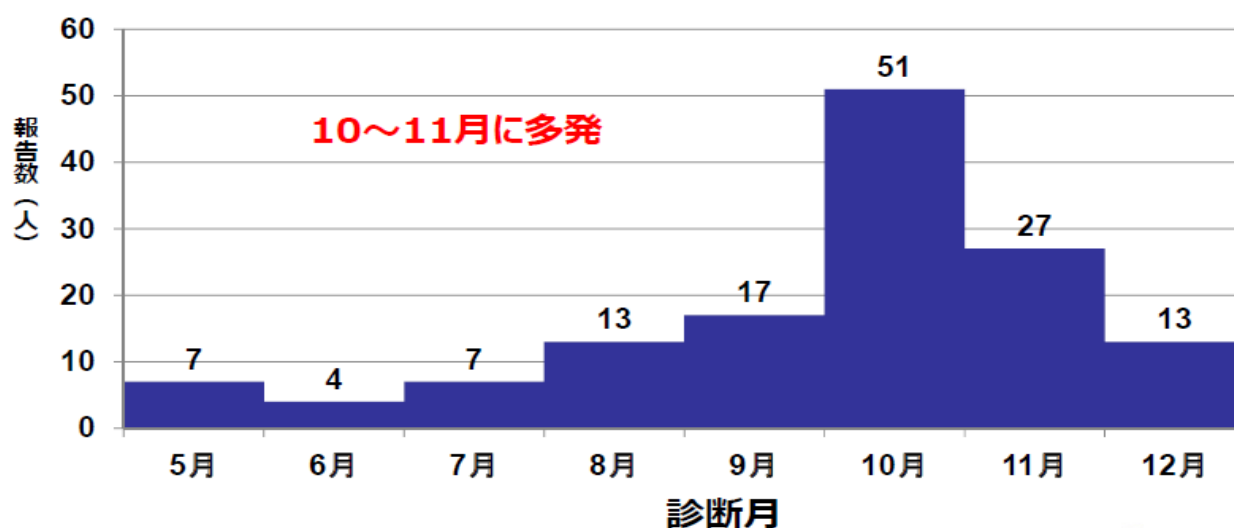


図13 診断月別急性弛緩性麻痺報告数 感染症発生動向調査より(2018年第18-52週、n=139) 2019年1月8日時点暫定値

都道府県別急性弛緩性麻痺累積報告数, 2019年 第18~52週 (n=139)

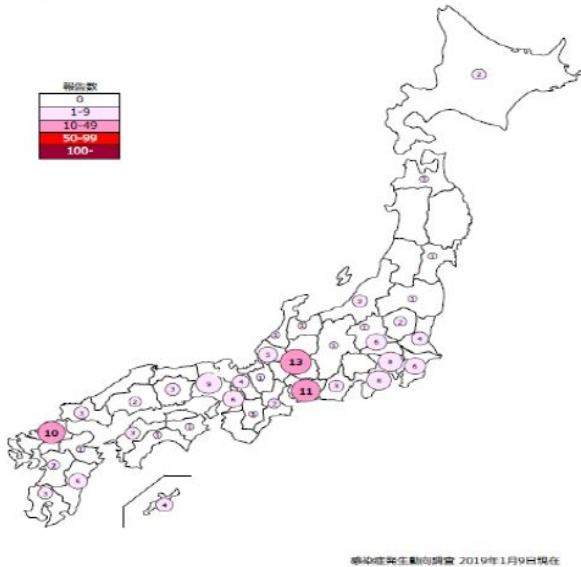


図14 都道府県別急性弛緩性麻痺報告数 感染症発生動向調査より(2018年第18-52週、n=139) 2019年1月8日時点暫定値

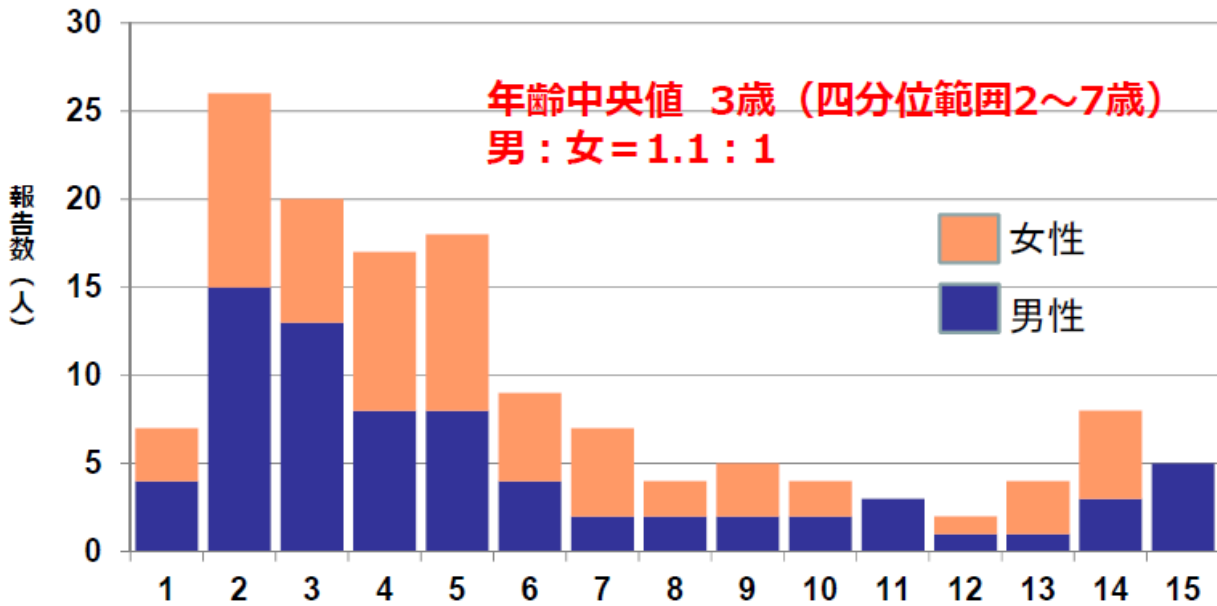


図15 年齢別男女別急性弛緩性麻痺報告数 感染症発生動向調査より(2018年第18-52週、n=139) 2019年1月8日時点暫定値