

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）
（総合）研究報告書

病原体不明脳炎・脳症の原因同定および、エンテロウイルスD68(EVD68)の診断に対する
臨床現場への啓発に関する研究

研究分担者（平成 28 年度）森島恒雄（岡山労災病院 院長、岡山大学大学院小児医科学 特命教授）
研究協力者（平成 28 年度）研究分担者（平成 29-30 年度） 八代将登（岡山大学病院小児科 助教）

研究要旨

中国・四国地区の小児科を中心に急性脳炎/脳症の病原体解析やエンテロウイルス D68(EVD68)の診断の重要性を啓発し、①急性期の検体採取の必要性、②複数検体の採取、③採取検体の適切な保存、に重点をおき指導を行った。正確な検体採取にはコメディカルとの連携が不可欠であること、および EVD68 感染症の早期診断にはアレルギー医の役割が重要であることが判明した。

1, 当院での検査系の確立

A. 研究目的

中国・四国小児科における EVD68 の早期診断体制を整備する

B. 研究方法

呼吸器症状がメインの EVD68 の確定診断のため、RT-PCR 法を岡山大学小児科で実施する体制を作る

（倫理面への配慮）

本研究は岡山大学病院倫理委員会へ申請を予定している。

C. 研究結果

EVD68 のプローブ・プライマーを作成した。測定系の確認のための EVD68-RNA positive control は国立感染症研究所ウイルス第 2 部清水博之先生にご供与いただいた。岡山大学小児科において、エンテロウイルス D68 の検出法を確立した。

D. 考察

当院は中国四国地区の基幹病院を中心に、主に小児科医を対象として急性脳炎/脳症の病原体解析の重要性を啓発し、急性期の検体採取法・保存法・感染症研究所への搬送法の指導を行っている。今回当研究室においてエンテロウイルス D68 を検出する RT-PCR 法を確立した。まず院内で施行可能な迅速診断を行

う。次に院外の検査機関や地方衛生研究所に依頼する。経過中に急性弛緩性麻痺（AFP）が出現した場合は速やかに 5 点セットを採取し国立感染症研究所へ依頼を行う。呼吸器症状が主の EVD68 の迅速な確定診断が行われることで、EVD68 の病態が明らかになることが期待される。

E. 結論

岡山大学小児科において、エンテロウイルス D68 の検出法を確立した。中国・四国小児科における呼吸器症状が主の EVD68 の確定診断に有用である。

2, 診断に有用な因子について

A. 研究目的

中国・四国小児科における病原体不明脳炎・脳症の原因同定および、エンテロウイルス D68(EVD68)の診断に対する臨床現場への啓発を行った。

B. 研究方法

中国・四国地区の小児科基幹病院、岡山・香川地区の小児感染症基幹病院、岡山地区のアレルギー疾患基幹病院において急性脳炎/脳症の病原体解析やエンテロウイルス D68(EVD68)の診断の重要性を啓発し、急性期の検体採取法・保存法・感染症研究所への搬送法の指導を行った。

(倫理面への配慮)

岡山大学病院倫理委員会へ申請を行っている。

C. 研究結果

各施設に指導を行い、現場スタッフの意見を踏まえた結果、急性期に正確に検体を採取するには、主治医とそのチームが、①急性期の検体採取の必要性、②複数検体の採取の必要性、③採取検体の適切な保存の必要性、を事前に把握・共有しておくことが不可欠であることが判明した。

D. 考察

急性脳炎/脳症の病原体解析やエンテロウイルスD68(EVD68)の診断の重要性を啓発し、急性期の検体採取法・保存法・感染症研究所への搬送法などについて指導を行った。

慌ただしい急性期の臨床現場において、検体採取を迅速かつ正確に行うことは困難であり、事前の準備が必要である。今回各施設の意見から下図の3点を事前に把握しておくことが重要であると考えた

適切な検体採取に必要な点

慌ただしい急性期の臨床現場で、正確に検体採取と保存を行うために準備しておくべきこと

実施すべきこと	対策
① 急性期の検体採取の必要性を認識する	各施設毎に担当医師を決定する
② 複数の検体を採取する	検体採取1次容器を事前に準備する
③ 採取した検体を適切に保存する(-70度)	医師のみならず、検査技師・看護師などと連携を取る

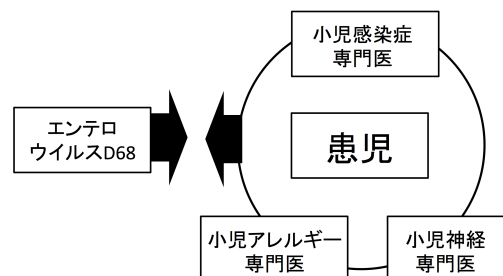
また EVD68 感染症は、急性弛緩性麻痺(AFP)を併発する特性に加えて、重度呼吸器症状を併発する特性も有しているため、喘息発作と診断されアレルギー医によって診療を受けることが多い。また、EVD68 はほかのエンテロウイルスと異なり腸管ではなく気道で増殖しやすい特性を有しており、診断には小児感染症医の役割が大きい。したがって、EVD68 診療においては各専門分野における役割があり、各々が連携を行う必要がある。

E. 結論

急性期に複数の検体を迅速に適切に採取することはもっとも重要であるが非常に困難である。医師を含めたすべての関連スタッフ

が、日頃より対応について共有しておくことが望ましい。EVD68 診療には小児神経科医、小児感染症医、小児アレルギー医が連携することで流行の早期把握と、重症症例診療の対策につながることを期待される(下図)。

EVD68診療には各専門分野の連携が必要



F. 研究発表

1. 論文発表

1, Hatayama K, Yashiro M, Morishima T. et al: Combined effect of anti-high-mobility group box-1 monoclonal antibody and peramivir against influenza A virus-induced pneumonia in mice. 2019 Mar; 91(3):361-369

2, Goto S, Yashiro M, Morishima T. et al: Epidemiology of Pediatric Acute Encephalitis/Encephalopathy in Japan. Acta Med Okayama. 2018 Aug; 72(4):351-357

3, Fujii Y, Yashiro M, Morishima T. et al: Serum Procalcitonin Levels in Acute Encephalopathy with Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion. Dis Markers. 2018 Mar.

4, Nosaka N, Yashiro M, Morishima T. et al: Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody treatment of brain edema induced by influenza infection and lipopolysaccharide. J Med Virol. 2018 mar

5, Nagaoka Y, Nosaka N, Yashiro M, et al: Local and Systemic Immune Responses to Influenza A Virus Infection in Pneumonia and Encephalitis Mouse Models. Dis Markers. 2017 Aug

6, Yamashita N, Yashiro M, Yamada M. et al: Metabolic pathway catalyzed by Vanin-1 pantetheinase plays a suppressive role in influenza virus replication in human alveolar epithelial A549 cells. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Aug; 489(4):466-471

7, Nosaka N, Tsukahara K, Yashiro M, et al: Intracranial Pressure Monitoring for Pediatric Acute Encephalopathy. Acta Med Okayama. 2017 Apr;71(2):179-180.

8, Miyazaki Y, Morishima T, Yamada M. et al: Monitoring of human herpesviruses-6 and -7 DNA in saliva samples during the acute and convalescent phases of exanthem subitum. J Med Virol. 2017 Apr;89(4):696-702.

9, Recurrent apnea in an infant with pertussis due to household transmission. Ochi M, Nosaka N, Knaup E, Tsukahara K, Kikkawa T, Fujii Y, Yashiro M, Sato K, Ugawa T, Okada A, Tsukahara H. Clin Case Rep. 2017 Jan 28;5(3):241-245.

10, Letter to the Editor regarding the paper by Sun G et al: Elevated serum levels of neutrophil elastase in patients with influenza virus-associated encephalopathy. J Neuro Sci 2015;349:190-195. Nosaka N, Hatayama K, Fujii Y, Yashiro M, Tsukahara H, Morishima T. J Neurol Sci. 2016 May

2. 学会発表

1,八代将登：エンテロウイルスD68感染症～私たちに課せられた使命～ 第23回香川岡山感染免疫懇話会 教育講演 2018年2月/岡山

2,八代将登：エンテロウイルスD68感染症における小児アレルギー医の役割 第55回日本小児アレルギー学会総会学術集会 ミニ

シンポジウム 2019年10月/岡山

3,八代将登：病原体検索のための急性期検体採取に対する当院の取り組み 第48回日本小児感染症学会 一般演題 2019年11月/福岡

4,八代将登：病因解明のためのウイルスゲノム検出の有用性と注意点 第22回香川岡山感染免疫懇話会 2017年2月/香川

5,八代将登：エンテロウイルスD68感染症～私たちに課せられた使命～ 第23回香川岡山感染免疫懇話会 教育講演 2018年2月/岡山

6,八代将登、森島恒雄ら：中国四国地区における急性弛緩性麻痺を認める症例の網羅的調査 第57回臨床ウイルス学会 2016年6月/福島

7,八代将登、森島恒雄ら：リアルタイムPCR法を用いたヘルペスウイルス定量評価の有用性 第48回日本小児感染症学会 2016年1月/岡山

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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