

**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**

**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**

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 多屋 馨子

令和元(2019)年 5月

目 次

I . 総括研究報告

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	1
多屋 馨子	
(資料1)急性弛緩性麻痺症例(2018年)に関する臨床調査質問票	15
(資料2)急性弛緩性麻痺症例(2015年)に関する予後調査質問票	18

II . 分担研究報告

1 . 成人の急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症に関する研究	20
亀井 聡	
2 . エンテロウイルスD68(EVD68)診療におけるアレルギー医の役割に関する研究	22
八代 将登	
3 . エンテロウイルスに関連した急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症に関する研究	25
清水 博之	
4 . 急性脳炎・脳症患者のアルボウイルス実験室診断・ウイルスサーベイランス	28
前木 孝洋	
5 . 急性脳炎(脳症を含む)症例からの病原体網羅的検索に関する研究	36
藤本 嗣人	
6 . 福島県における感染症関連神経疾患の発生動向調査とその病原体検索	39
細矢 光亮	
7 . 急性弛緩性脊髄炎における神経生理検査と画像検査の関連性の解析ならびに 新たに提案された急性弛緩性脊髄炎の定義に基づく日本の症例の検討	40
吉良 龍太郎	
8 . 2018年秋の急性弛緩性脊髄炎と重症下気道感染との関連に関する研究	43
奥村 彰久	
9 . 2015年秋に多発した急性弛緩性脊髄炎の末梢神経障害	48
鳥巢 浩幸 安元 佐和	
10 . エンテロウイルスD68流行期の小児の急性弛緩性脊髄炎の神経画像所見に関する研究	52
森 壱 奥村 彰久	

III . 研究成果の刊行に関する一覧表	55
----------------------	----

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。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。

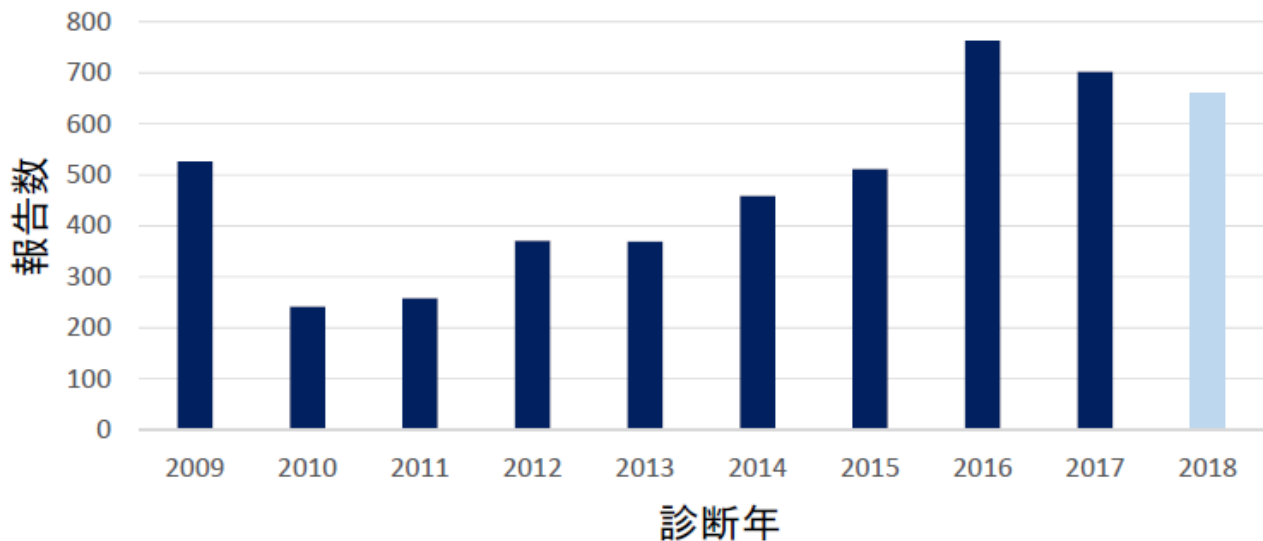


図1 感染症発生動向調査に基づき5類感染症全数把握疾患「急性脳炎（脳症を含む）」として届けられた報告数の推移 感染症発生動向調査より
(2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

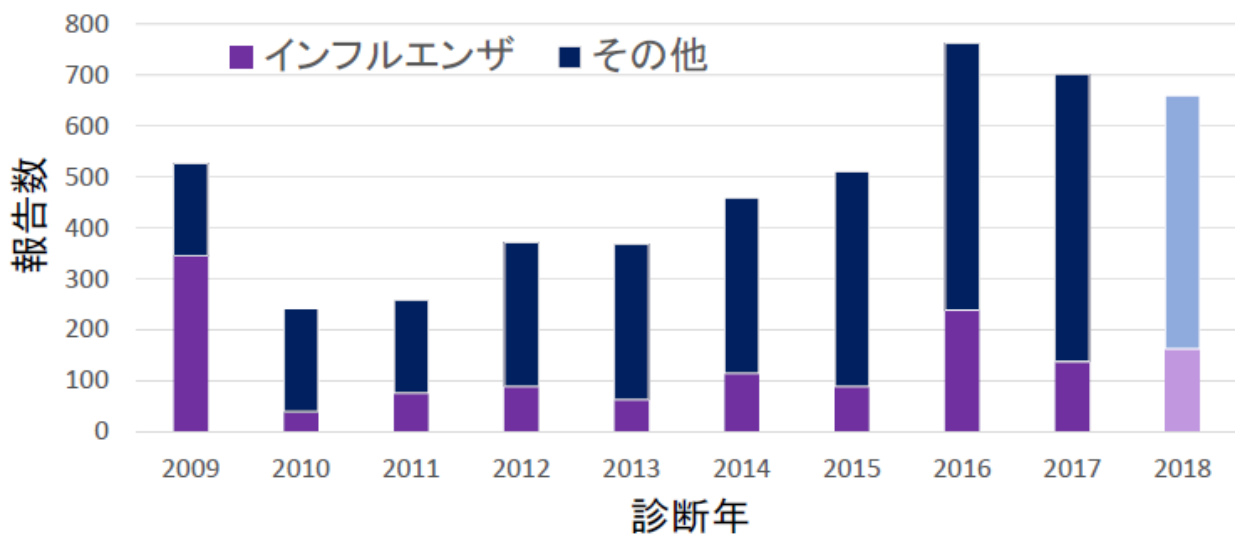


図2 「急性脳炎（脳症を含む）」として届けられた症例のうちインフルエンザ脳症の報告数 感染症発生動向調査より(2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

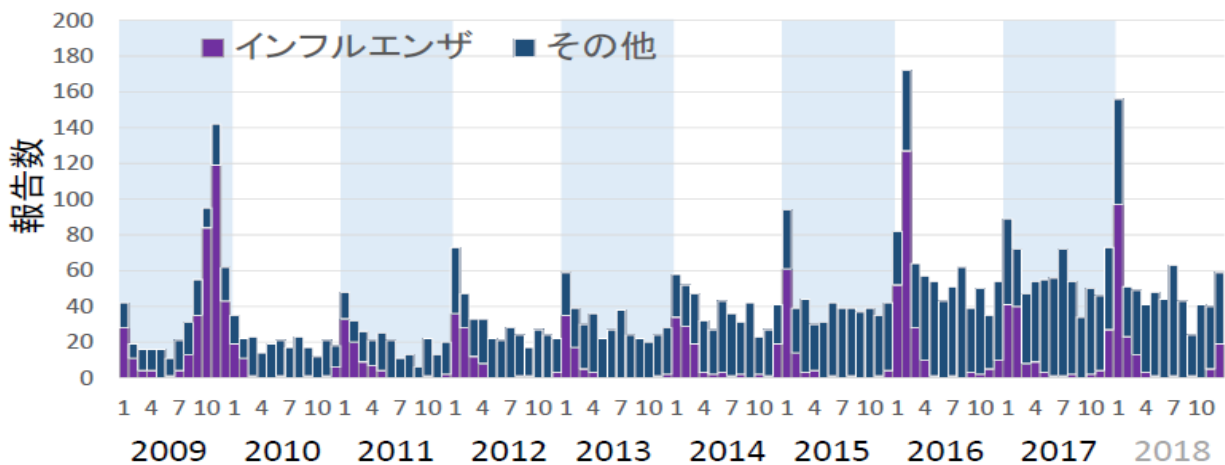


図3 「急性脳炎（脳症を含む）」として届けられた症例のうちインフルエンザ脳症とその他の原因による急性脳炎（脳症）の月別報告数 感染症発生動向調査より(2009-2018年、n=4,860)

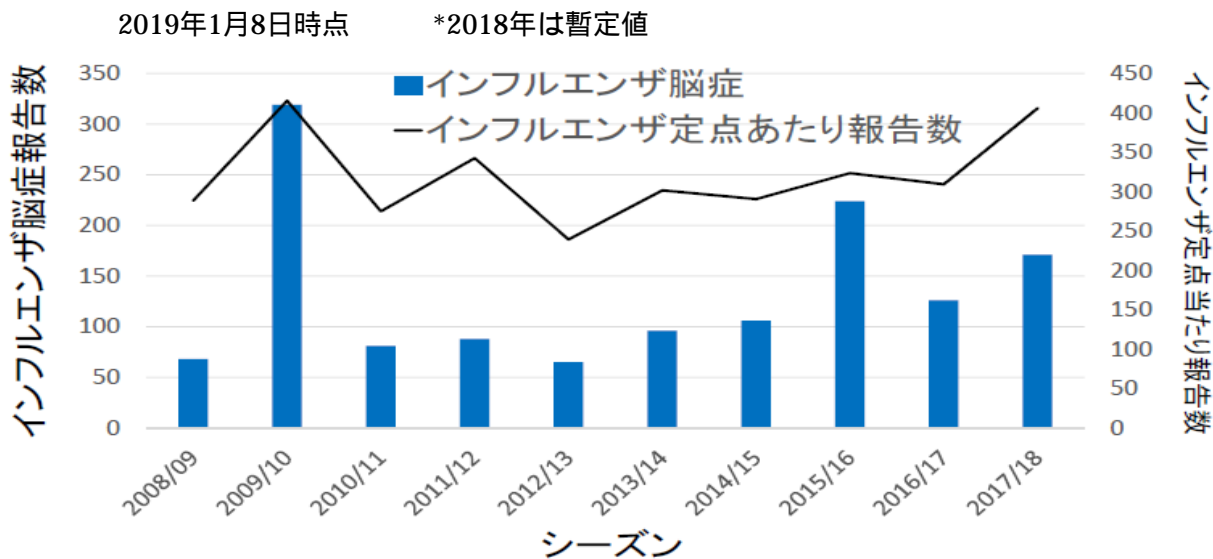


図4 インフルエンザ脳症とインフルエンザ定点あたり報告数のシーズン比較
感染症発生動向調査より (2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

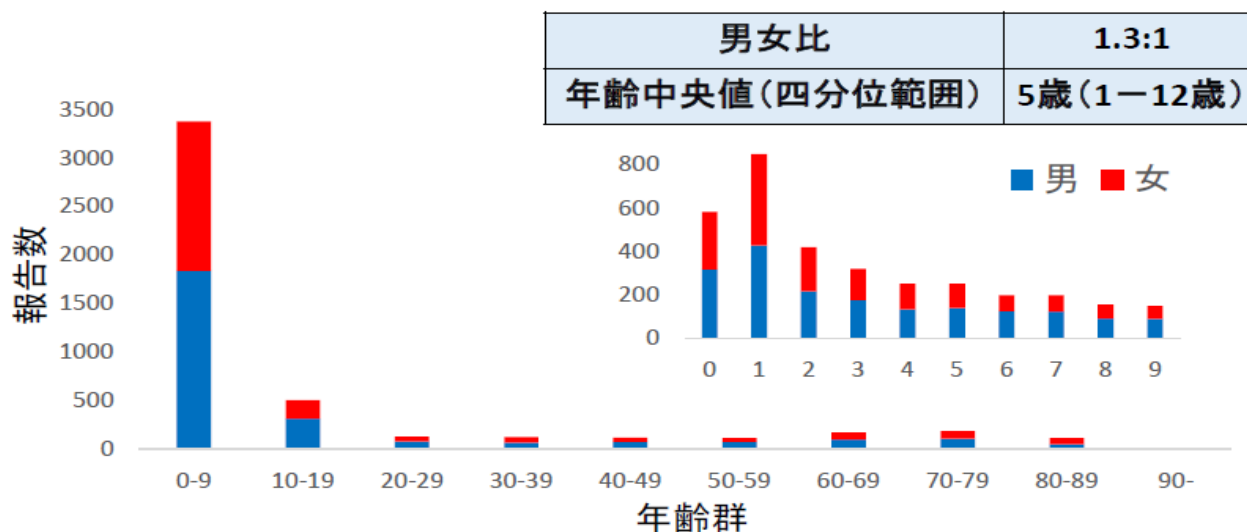


図5 性別・年齢群別急性脳炎(脳症を含む)報告数感染症発生動向調査より
(2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

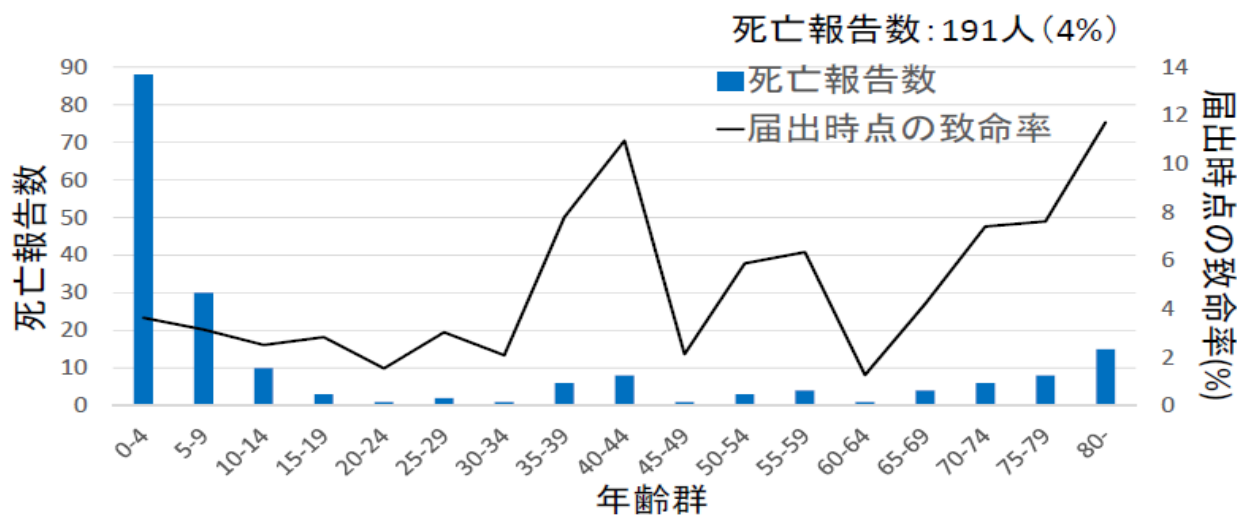


図6 年齢群別急性脳炎(脳症を含む)届出時死亡報告数と届出時点の致命率感染症発生動向調査より

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

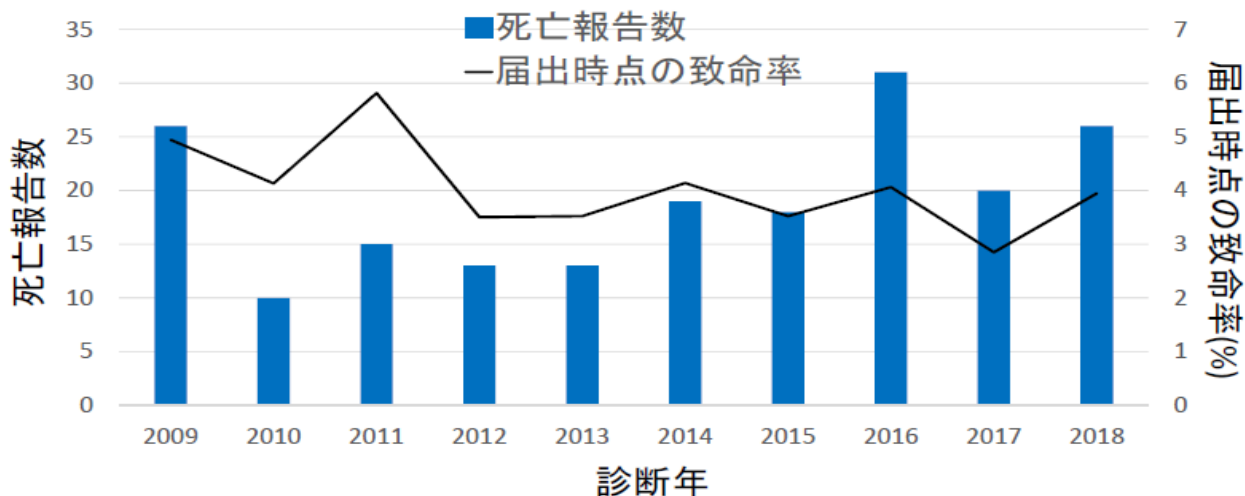


図7 報告年別急性脳炎（脳症を含む）届出時死亡報告数と届出時点の致命率感染症発生動向調査より
(2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

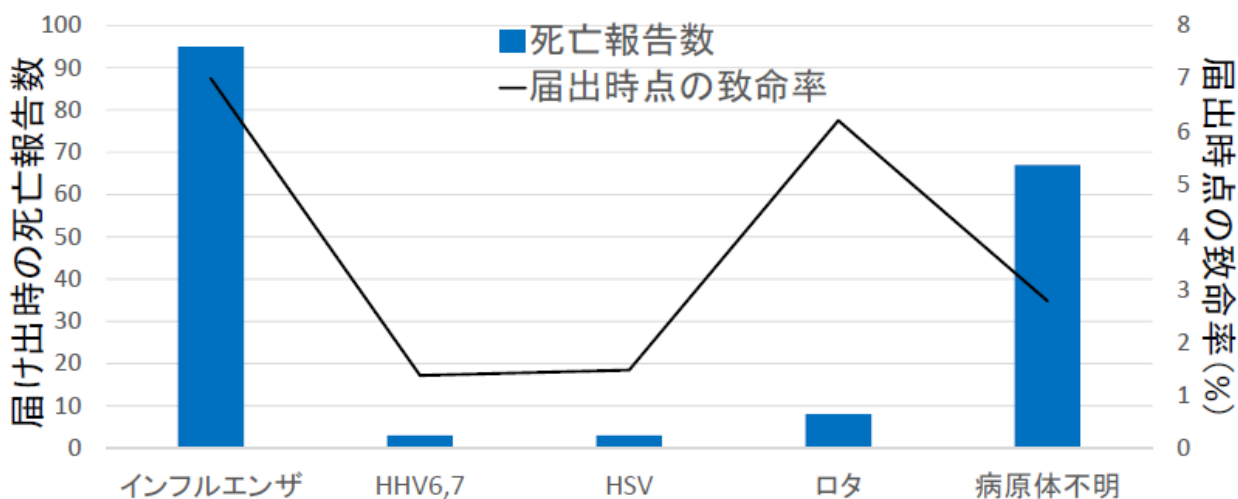


図8 病原体別急性脳炎（脳症を含む）届出時死亡報告数と届出時点の致命率
感染症発生動向調査より(2009-2018年) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

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

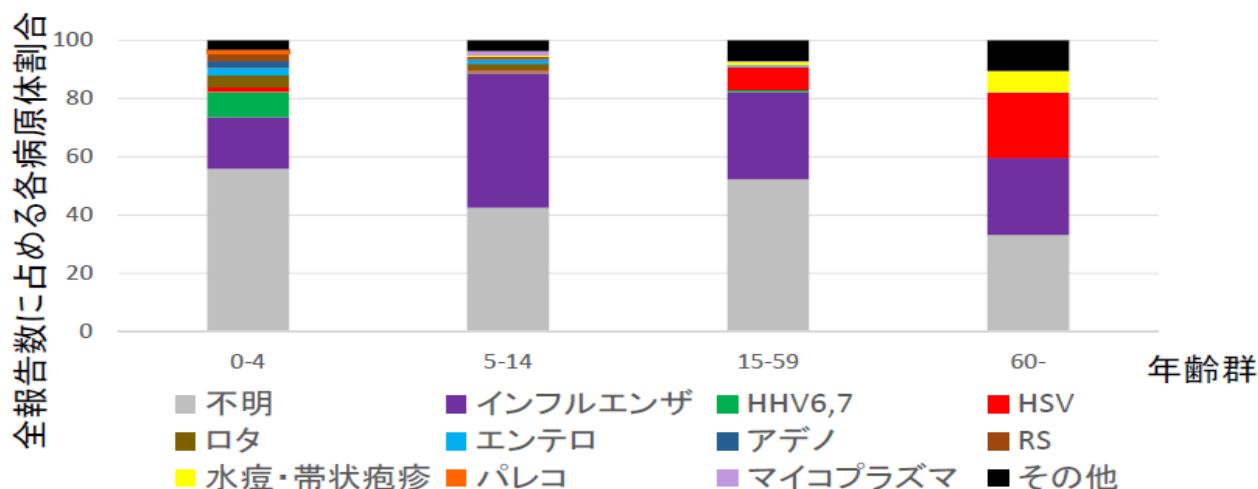


図9 年齢群別急性脳炎（脳症を含む）報告例の原因病原体 感染症発生動向調査より
 (2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

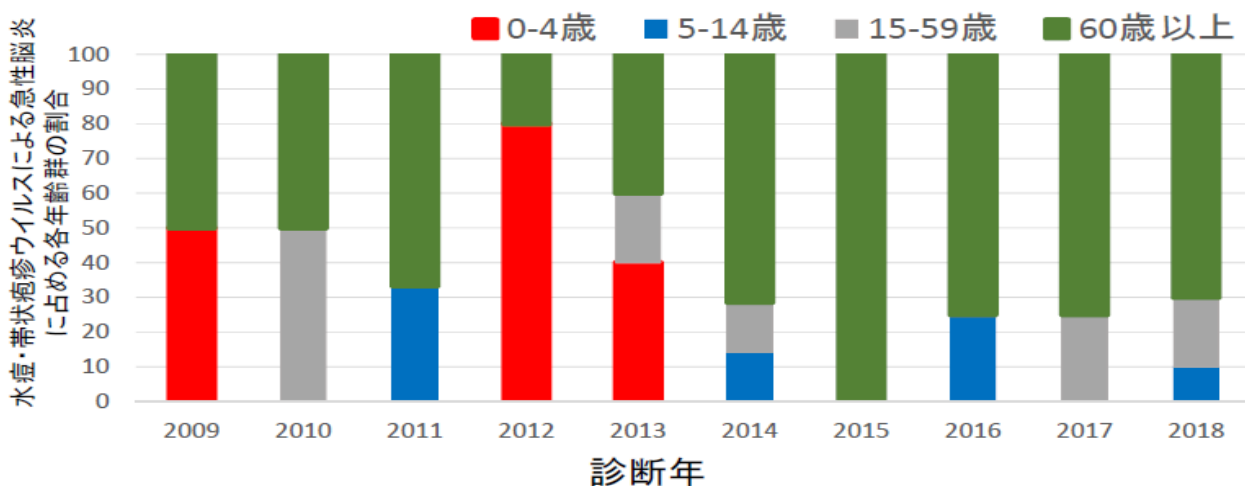


図10 水痘帯状疱疹による急性脳炎報告数の報告年別年齢群別割合感染症発生動向調査より (2009-2018年) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値 (注：2014年10月に水痘ワクチンが小児の定期接種に導入される)

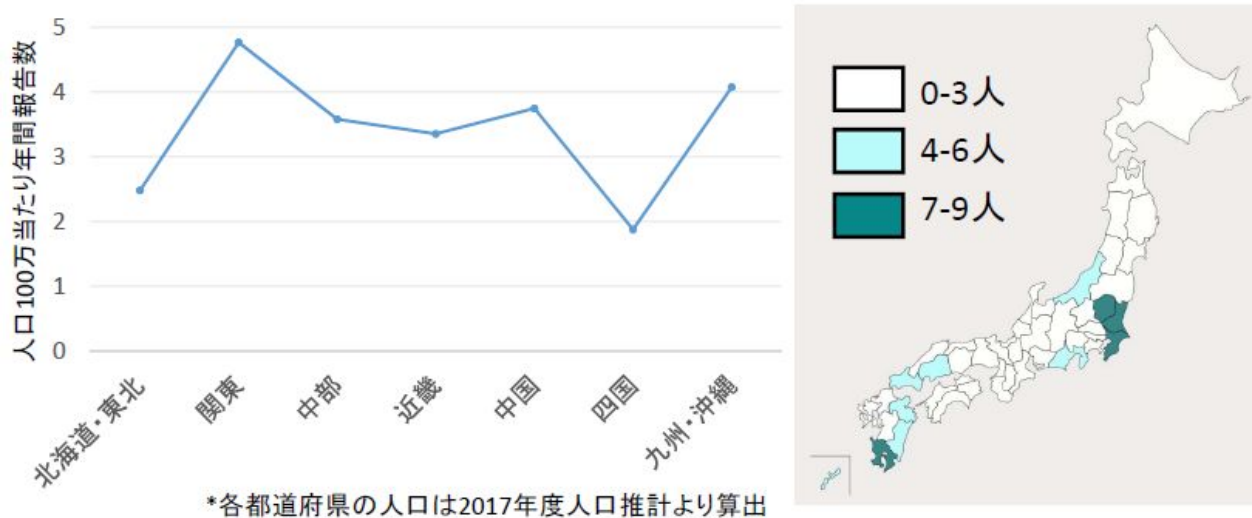


図11 報告地域別人口100万人あたり報告数 感染症発生動向調査より (2009-2018年、n=4,860) 2019年1月8日時点 *2018年は暫定値

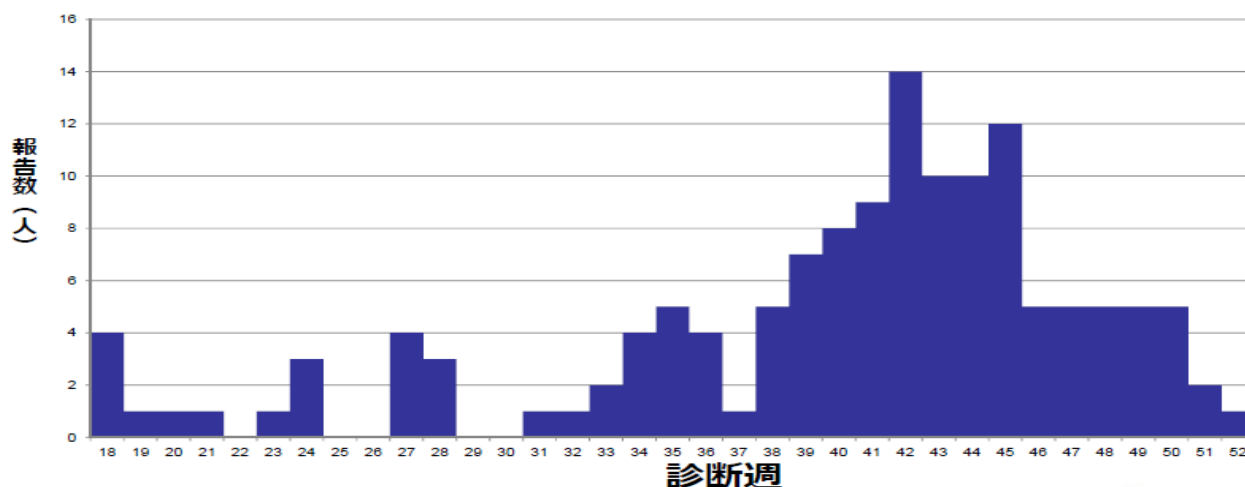


図12 診断週別急性弛緩性麻痺報告数 感染症発生動向調査より(2018年第18-52週、n=139) 2019年1月8日時点暫定値

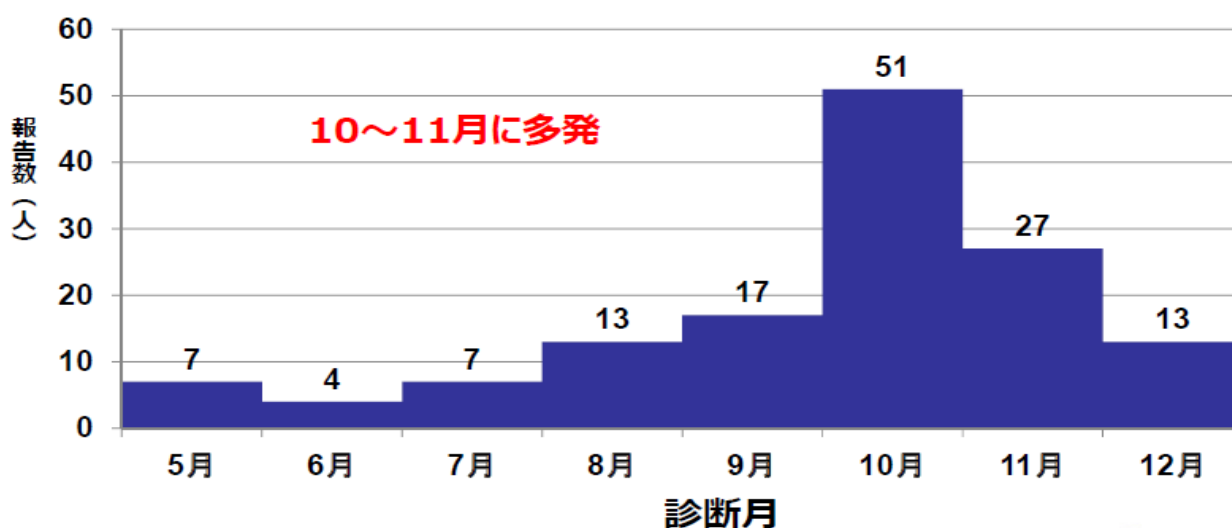


図13 診断月別急性弛緩性麻痺報告数 感染症発生動向調査より(2018年第18-52週、n=139) 2019年1月8日時点暫定値

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)

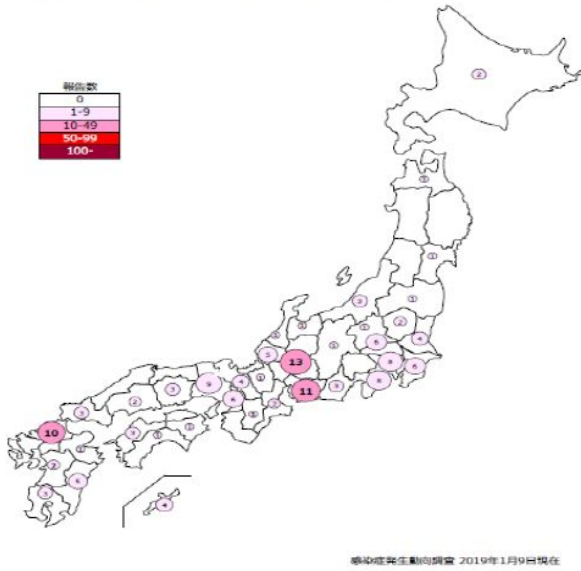


図14 都道府県別急性弛緩性麻痺報告数 感染症発生動向調査より(2018年第18-52週、n=139) 2019年1月8日時点暫定値

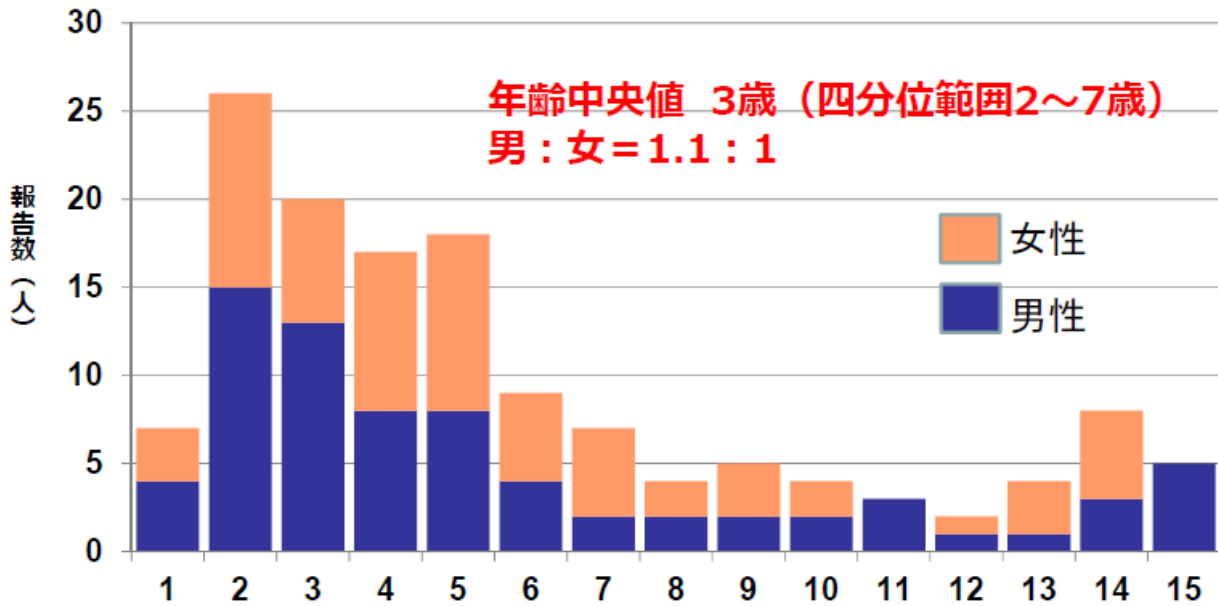


図15 年齢別男女別急性弛緩性麻痺報告数 感染症発生動向調査より(2018年第18-52週、n=139) 2019年1月8日時点暫定値

シール貼付欄

整理番号：AFP2018-()

急性弛緩性麻痺症例（2018年）に関する臨床調査質問票

記載日時： 年 月 日

調査票とともに下記資料を添付して送ってください。（添付したものをチェック）

- MRI 報告 MRI 画像（CD-ROM） 神経生理報告 神経生理データ
検査結果 病原体検索結果 予防接種記録

基礎情報

- 年齢（麻痺発症時）： 歳 月
- 性別： _____
- 居住都道府県（麻痺発症時）： _____ 都・道・府・県
- 最終臨床診断名： _____
- 神経・筋疾患既往： 無し・不明・有り：病名 _____)
- 基礎疾患
免疫不全状態（無し・不明・有り：病名 _____)
ステロイド以外の免疫抑制剤使用（半年以内）（無し・不明・有り： 年 月 日～ 年 月 日）
全身投与ステロイド使用（半年以内）（無し・不明・有り： 年 月 日～ 年 月 日）
気管支喘息（無し・不明・有り）
その他（無し・不明・有り：病名 _____)
- 急性弛緩性麻痺による入院歴：無し・不明・有り； 初回入院した時期（ 年 月 日）
- 最終退院時期（ 年 月 日）（□まだ入院中）
- この疾患による死亡：無し・不明・有り；有りなら死亡時期（ 年 月 日）
- 五類感染症「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）」として管轄の保健所に届出： 無し・有り

発症状況（麻痺症状が出現するまでの3週間以内のものとしてご記入ください）

- 前駆症状：無し 有りは以下に記載
呼吸器症状（無し・有り：咽頭痛・鼻汁・咳嗽・喘鳴）；あれば発症時期（ 年 月 日）
消化器症状（無し・有り：嘔吐・下痢・腹痛）；あれば発症時期（ 年 月 日）
その他（無し・有り： _____）；あれば発症時期（ 年 月 日）
- 発熱：無し・有り；あれば発症時期（ 年 月 日、最高体温 _____℃）
- 麻痺出現時に罹患している病気：無し・有り；あれば疾患名（ _____）

神経症状 麻痺発症日（ 年 月 日）

- 麻痺の部位：（回復時は、最も回復した時もしくは最後に確認した時を記載してください）

	右上肢	左上肢	右下肢	左下肢
①麻痺の有無	無し・有り	無し・有り	無し・有り	無し・有り
②ピーク時 MMT	（ _____年____月____日）			
③回復時 MMT	（ _____年____月____日）			

徒手筋力テスト（MMT）は別表を参考に0～5の6段階でお答え下さい（MMT:manual muscle testing※）

- 麻痺症状の発症様式：急性（24hr以内、48hr以内）・亜急性（72hr以上）・慢性（1週間～）・不明
- 急性脳炎・脳症症状の有無（意識障害やけいれんなど）：無し・有り（症状： _____）
- 感覚障害： 無し・有り（感覚の鈍麻・しびれや違和感等の異常感覚・痛み・その他 _____）、部位 _____
- 脳神経症状： 無し・有り（複視・顔面麻痺・球麻痺・その他 _____）
- 小脳症状： 無し・有り（具体的に _____）
- 不随意運動： 無し・有り（具体的に _____）
- 膀胱直腸障害：無し・有り（尿閉・便失禁・肛門括約筋反射陰性・その他 _____）
- 視神経障害： 無し・有り（具体的に _____）
- 深部腱反射：消失・減弱(部位： _____)・亢進(部位： _____)・正常・不明
- 呼吸筋麻痺：無し・有り（人工呼吸管理：無し・有り（ 年 月 日～ 年 月 日）
（□まだ人工呼吸管理中）、気管切開：無し・有り（ 年 月 日）

病原体関連

- ポリオウイルス検査実施： 無し・有り (1回目便検体・2回目便検体)
検査実施有りの場合、結果(分離：陽性・陰性・検査中、PCR：陽性・陰性・検査中)
- ポリオウイルス以外のエンテロウイルス検査実施： 無し・有り (便・血液・髄液・呼吸器検体；方法：PCR・分離)
検査実施有りの場合、結果：分離：陽性<ウイルスの種類()>・陰性・検査中；
PCR：陽性<ウイルスの種類()>・陰性・検査中
- 検出された1・2以外の病原体(細菌・ウイルスを問わず)：無し・有り・未実施
検査結果：(検査日： 年 月 日)：有り(病原体名：) (検出部位：) 検出方法()
検査結果：(検査日： 年 月 日)：有り(病原体名：) (検出部位：) 検出方法()
検査結果：(検査日： 年 月 日)：有り(病原体名：) (検出部位：) 検出方法()
検査実施機関：院内・外注検査会社・地方衛生研究所・国立感染症研究所・その他()
- 病原体検索用の検体保存：無し・有り

初回髄液検査(検査日： 年 月 日)

- 細胞数： / μ L (多形核白血球 %、単核球 %)
- 蛋白： mg/dL
- 糖： mg/dL
- 再検結果(年 月 日)：細胞数 / μ L (多形核白血球 %、単核球 %) ,蛋白 mg/dL 未検査

画像検査 (匿名化した上でCD-ROMで情報の提供をお願いします)

- 脳MRI検査：無し・有り；あれば初回検査日 年 月 日、再検日 年 月 日
- 脊髄MRI検査：無し・有り；あれば初回検査日 年 月 日、再検日 年 月 日
- Gd造影検査：無し・有り；あれば初回検査日 年 月 日、再検日 年 月 日

神経生理(検査日： 年 月 日) (匿名化した上で検査報告書の添付をお願いします)

- 神経伝導速度検査：無し・有り；あれば初回検査日 年 月 日、再検日 年 月 日
 運動神経 感覚神経 F波
- 筋電図：無し・有り；あれば初回検査日 年 月 日、再検日 年 月 日

治療方法 (該当の部分をチェックして下さい)

- γ グロブリン製剤(麻痺発症日をday0として 日目から) mPSLパルス療法(麻痺発症日をday0として 日目から)
 血漿交換療法(麻痺発症日をday0として 日目から) ICU管理
 人工呼吸管理(麻痺発症日をday0として 日目から) その他の治療() (麻痺発症日をday0として 日目から)
 治療していない

転帰 (再来なしあるいは転院の場合は、電話確認等でも構いません)

- 全経過を通じた回復傾向：無し・有り(軽度・中等度・著明)
- 60日目/最終診察時(いずれかを○)の麻痺の予後： 改善無し 軽度改善 著明な改善 麻痺なし
- 肢麻痺以外の神経症状残存： 無し 有り(症状：)

主治医(記載者)の先生の連絡先

お名前：
 貴病院名： 診療科名：
 メールアドレス：

以上です。ご協力どうもありがとうございました。

<表：徒手筋力テスト(MMT)>

5 (5/5) 正常	強い抵抗を加えても、完全に運動できる。 上肢・下肢：挙上可能
4 (4/5)	重力以上の抵抗を加えても肘関節あるいは膝関節の運動を起こすことができる。 上肢：挙上できるが弱い 下肢：膝立て可能・下腿を挙上できる
3 (3/5)	重力に拮抗して肘関節あるいは膝関節の運動を起せる。 上肢：ようやく挙上可能、保持は困難 下肢：膝立て可能、下腿の挙上は困難
2 (2/5)	重力を除外すれば、可動域で運動できる。 上肢・下肢：挙上できない（ベッド上で水平運動のみ）
1 (1/5)	筋収縮は見られるが、肘関節あるいは膝関節の動きが見られない。 上下肢：筋収縮のみ
0 (0/5)	筋収縮も見られない。(完全麻痺)

急性弛緩性麻痺症例(2015年)に関する予後調査質問票

記載日時： 年 月 日

基礎情報

1. 年齢（麻痺発症時）： 歳 月； 年齢（現在）： 歳 月
2. 性別： _____
3. 麻痺発症日： 年 月 日
4. 退院日： 年 月 日
5. 現在の社会参加： 支援を要する/要しない；具体的に：特別支援学校/特別支援学級/ _____

治療

1. 急性期人工呼吸管理： 無し・有り（開始日：2015年 月 日～ 日間）；呼吸器離脱：無し・有り；
気管切開術を要する： 無し・有り
2. 機能再建術： 無し・有り； 有りなら施行施設名： _____ 病院 _____ 科
(a) 神経移行術：施行日（ 年 月 日）；部位：左/右 上肢/下肢
(b) 遊離筋肉移植術/腱移行術：施行日（ 年 月 日）；部位：左/右 上肢/下肢
機能再建術は有効であったか： 無効・有効；具体的に： _____

神経症状と予後

1. 四肢麻痺の部位：

		右上肢	左上肢	右下肢	左下肢
現在（最終確認時）麻痺の有無		無し/有り	無し/有り	無し/有り	無し/有り
現在（最終確認時）のMMT	(年 月)				
発症時（麻痺ピーク時）のMMT	(年 月)				

2. 現在（最終確認時）、その他の神経学的後遺症：無し・有り； 脳神経症状 感覚障害 膀胱直腸障害；
具体的に： _____

現在の ADL（各評価項目に最も近い内容に○を付けてください）

評価項目	点数	内容	ピーク時	最終確認時
食事	10	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える		
	5	部分介助（例えば、おかずを切って細かくしてもらう）		
	0	全介助		
車椅子から ベッドへの移動	15	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む		
	10	軽度の部分介助または監視を要する		
	5	座ることは可能であるがほぼ全介助		
	0	全介助または不可能		
整容	5	自立（洗面、整髪、歯磨き、髭剃り）		
	0	部分介助または不可能		
トイレ動作	10	自立（衣服の操作、後始末を含む）		
	5	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する		
	0	全介助または不可能		
入浴	5	自立		
	0	部分介助または不可能		
歩行	15	45M以上の歩行、補装具の使用の有無は問わず		
	10	45M以上の介助歩行、歩行器の使用を含む		
	5	歩行不能の場合、車椅子にて45M以上の操作可能		
	0	上記以外		
階段昇降	10	自立、手すりなどの使用の有無は問わない		
	5	介助または監視を要する		
	0	不能		
着替え	10	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む		
	5	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える		
	0	上記以外		
排便コントロール	10	失禁なし、浣腸、座薬の取り扱いも可能		
	5	ときに失禁あり、浣腸、座薬の取り扱いに介助を要する		
	0	上記以外		
排尿コントロール	10	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能		
	5	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する		
	0	上記以外		

以上です。ご協力どうもありがとうございました。

記載者氏名： _____
 所属： _____
 連絡先(TEL)： _____
 E-mail： _____

成人の急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症に関する研究

研究分担者 亀井 聡 日本大学医学部 教授

神経細胞表面の受容体に対する抗体が関与した自己免疫性脳炎では早期の免疫療法の導入が推奨されており、適切な抗体診断に基づく迅速な患者の判別・治療介入により予後の向上が期待される。現在までに臨床応用可能な自己免疫性脳炎の診断と治療に対するバイオマーカーは確立されていない。自施設で患者血清・脳脊髄液に対してラット脳凍結組織を用いた免疫染色法（tissue based assay; TBA）により抗神経細胞表面抗体をスクリーニングする手法を確立した。TBAを用いて40例を超える脳炎患者の迅速抗体診断を実施した結果、本手法が自己免疫性脳炎の診断および治療効果判定に対するバイオマーカーとして利用可能と考えられた。

A．研究目的

神経細胞表面の受容体に対する抗体が関与した自己免疫性脳炎では早期の免疫療法の導入が推奨されており、適切な抗体スクリーニングに基づく迅速な患者の判別・治療介入により予後の向上が期待される。しかし、現在までに自己免疫性脳炎の診断と治療に対して臨床応用可能なバイオマーカーは確立されていない。自施設においてラット脳凍結組織を用いた免疫染色法（tissue based assay; TBA）により抗神経細胞表面抗体をスクリーニングする手法を確立し、本手法が自己免疫性脳炎の診断および治療効果判定に対するバイオマーカーとして利用可能であるかを検討した。

B．研究方法

自施設で脳炎（疑い患者、脳脊髄炎などの準じた病態を含む）と臨床診断され、本年度に同意の得られた全患者を迅速抗体スクリーニングの対象とした。患者から採取した髄液検体に対して、6 μ m厚のラット脳凍結組織切片を作製して、患者髄液中の自己抗体を一次抗体、ピオチン化抗ヒトIgG抗体を二次抗体として免疫染色を施行し、ABC法を用いて可視化した。免疫染色陽性例については、cell-based assay（CBA）法を用いて、特異抗原を特定し確定診断をした。さらに、陽性例に対しては、希釈倍率法を用いた抗体価定量法（immunoreactivity-oriented antibody titration）を用いて、抗体価の経時的追跡による治療効果判定が可能かを検討した。

（倫理面への配慮）

日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究審査会（承認番号：RK-170711-04）動物実験審査会（承認番号：AP17M049）で承認を受けている。

C．研究結果

対象として集積した脳炎患者は41例であった。全例にTBAを施行した結果、陽性を12%（5/41例）に認めた。染色性はneuropil pattern 3例、cerebellar pattern 1例、astrocytic pattern

1例であり、CBAによりNMDA受容体抗体、GAD65抗体、AQP4抗体と各々確定診断を得た。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。また、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で抗体価を追跡した結果、免疫療法による臨床症状の改善に伴い、抗体価の低下を確認した。

D．考察

2007年Dalmauらにより、原因不明であった脳炎患者から新規の細胞抗原表面抗体である抗NMDA受容体抗体の関与する脳炎が報告された。現在までにAMPA受容体、GABA受容体を含む10種類に及ぶ自己抗体の関与する脳炎が報告されている。自施設での脳炎患者に対して施行中である前向き研究の中間報告から、本手法は結果判定までの所用時間が約3日程度と早期診断が可能であり、またNMDA受容体抗体に加えて、GAD抗体、AQP4抗体など神経細胞内抗体の検出も可能であった。治療経過に対する抗体価の変化についても、治療バイオマーカーとして応用できる可能性があり、今後、さらに症例数を増やして検討していく予定である。

E．結論

TBAを用いた新規細胞表面抗体の網羅的スクリーニング及び抗体価測定は自己免疫性脳炎の診断および治療バイオマーカーになりうる。

F．研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Toi T, Nomura Y, Kishino A, Shigihara S, Oshima T, Ishikawa H, Kamei S, Miy

- azaki H. Repeated Attacks of Dizziness Caused by a Rare Mitochondrial Encephalomyopathy. *J Int Adv Otol.* 14:157-160, 2018.
3. 亀井聡:【脳炎・脳症・脊髄症の新たな展開】単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017. *神経内科* 89:282-289, 2018.
 4. 森田昭彦, 亀井聡:【認知症トータルケア】代表的な認知症疾患 神経梅毒. *日本医師会雑誌* 147:S125-S126, 2018.
 5. 亀井聡:神経疾患治療ノート 脳膿瘍. *Clinical Neuroscience* 36:1110-1111, 2018.
 6. 亀井聡:【痛み関連の神経内科疾患】脳炎・ペインクリニック 39:1145-1156, 2018.
 7. 亀井聡:【ヘルペスウイルス感染症の最近の知見】単純ヘルペスウイルス 単純ヘルペス脳炎. *臨床と研究* 95:345-352, 2018.
 8. 亀井聡:中枢神経系の細菌感染症. *Neuroinfection* 22: 77-82, 2018.
 9. 小長谷正明, 橋本修二, 田中千枝子, 久留聡, 藤木直人, 千田圭二, 亀井聡, 祖父江元, 小西哲郎, 坂井研一, 藤井直樹:薬害スモン患者の現状と課題、発症年齢による比較. *厚生の指標* 65:35-42, 2018.
2. 学会発表
 1. 秋本高義, 横田優樹, 見附和鷹, 塩原恵慈, 齋藤磨理, 二宮智子, 南紘子, 原誠, 石原正樹, 塩田宏嗣, 森田昭彦, 相澤芳裕, 齋藤佑記, 門野越, 亀井聡. 自覚的異常感覚を呈する脳梗塞についての検討. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018,5.
 2. 溝口知孝, 秋本高義, 横田優樹, 見附和鷹, 塩原恵慈, 南紘子, 石原正樹, 亀井聡. 延髄外側梗塞から延髄半側梗塞に進展した60歳代男性例. 第225回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2018,6.
 3. 江橋桃子, 秋本高義, 原誠, 森田昭彦, 中嶋秀人, 辻村隆介, 本間琢, 亀井聡. 第119回関東臨床神経病理懇話会, 東京, 2018,7.
 4. 原誠, 中嶋秀人, 秋本高義, 横田優樹, 江橋桃子, 石原正樹, 塩田宏嗣, 森田昭彦, 小川克彦, 亀井聡. 脳炎患者に対する抗神経細胞表面抗体の迅速スクリーニング診断. 第30回神経免疫学会学術集会, 郡山, 2018,9.
 5. 横田優樹, 江橋桃子, 原誠, 石原正樹, 森田昭彦, 中嶋秀人, 楠准, 亀井聡. 多発脳脊髄神経麻痺を呈した抗Gal-C抗体陽性ニューロパチーの50歳代男性例. 第226回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2018,9.
 6. 中嶋秀人, 原誠, 溝口知孝, 秋本高義, 横田優樹, 江橋桃子, 石原正樹, 塩田宏嗣, 森田昭彦, 亀井聡. 抗NMDA受容体脳炎の長期転帰患者アンケート調査. 第30回神経免疫学会学術集会, 郡山, 2018,9.
 7. 亀井聡. 次世代につなぐ脳炎の研究(会長講演). 第23回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2018,10.
 8. 石原正樹, 横田優樹, 原誠, 南紘子, 森田昭彦, 後藤雄一, 西野一三, 亀井聡. 第37回日本認知症学会学術集会, 札幌, 2018,10.
 9. 亀井聡. 成人脳炎・脳症における対応ーガイドラインを中心にー(企画セッション12 急性脳炎・脳症への対応). 第52回日本てんかん学会学術集会, 横浜, 2018, 10.
 10. 石原正樹, 齋藤磨理, 秋本高義, 原誠, 塩田宏嗣, 亀井聡. 複合的要因のもとで発症し、頭痛の性状が変化して判明したRCVSによるクモ膜下出血の一例. 第46回日本頭痛学会総会, 神戸, 2018,11.
 11. 森田昭彦, 石原正樹, 亀井聡. 脳炎・脳症・脊髄炎の動向-シンポジウム4 インフルエンザ脳症成人例の解析. 第36回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2018,11.
 12. 二宮智子, 石川晴美, 秋本高義, 塩田宏嗣, 中嶋秀人, 亀井聡, 渡辺裕樹, 林伸一, 神宝知行, 本村正勝. 3,4-DAPが奏効し癌治療を継続しえたクリーゼを伴うLambert-Eaton筋無力症候群合併肺小細胞癌の1例. 第36回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2018,11.
 13. 溝口知孝, 原誠, 森田昭彦, 中嶋秀人, 亀井聡, 渡邊美帆, 櫻井健一. 歩行失調を契機に乳癌の再発が診断されたZic4抗体陽性の80歳代女性例. 第36回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2018,11.
 14. 秋本高義, 溝口知孝, 原誠, 畑中善成, 阿部雅紀, 斉藤友衣子, 内山真, 亀井聡. 支離滅裂な独語を呈し辺縁系脳炎と鑑別を要した甲状腺クリーゼの20歳台女性例. 第227回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 2018,12
- 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

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）
 分担研究報告書

エンテロウイルスD68(EVD68)診療におけるアレルギー医の役割に関する研究

研究分担者 八代将登（岡山大学大学院小児医科学 助教）

研究要旨

エンテロウイルス D68(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。後者はしばしば臨床現場では喘息発作と診断されアレルギー医による診療を受けることが多い。アレルギー医に対し EVD68 感染症の診断の重要性と方法を啓蒙することは流行の早期把握と、重症症例診療の対策につながる。

A．研究目的

エンテロウイルス D68(EVD68)の診断に対する、現状の把握と診療を担当する小児感染症医、小児アレルギー医への啓蒙・指導

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エンテロウイルス D68(EVD68)感染症の特性や診断の重要性を啓蒙し、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、重度呼吸器症状を来す疾患の診療にはアレルギー医や感染症医が関与する事が判明した。EVD68感染症診療にはAFPを診療する小児神経科医のみならず、小児感染症医、小児アレルギー医にもおのこの役割があり、それぞれの全国学会にて発表を通して啓蒙を行った。

EVD68における小児アレルギー医の役割

- EVD68の流行を疑う
既往歴や家族歴のない気管支喘息が多発時
- 呼吸器症状重症化に備える
- 他の専門医との連携を行う
病原体診断 → 小児感染症専門医
急性弛緩性麻痺 → 小児神経専門医

EVD68における小児感染症医の役割

- 臨床像、流行状況を把握する
(喘息の既往歴、家族歴など)
- 迅速かつ正確な診断を行う
(急性期の正確な検体採取)
- 他の専門医との連携を行う
(小児アレルギー医、小児神経医)

D. 考察

エンテロウイルス D68(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。AFP 症例は小児神経科医によって、重症呼吸器症例は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。

小児アレルギー医は、既往歴や家族歴のない気管支喘息が多発した場合には、小児感染症医と連携し感染症関連の喘息症状を疑う必要がある。インフルエンザウイルスやRSウイルス、ヒトメタニューモウイルスなどが否定された場合は、ライノウイルスやエンテロウイルス D68 も鑑別に挙げる必要がある。

喘鳴を引き起こすウイルス

ウイルス	主要抗原
ライノウイルス	A,B,C
RSウイルス	A,B
コロナウイルス	NL63,HKU1,OC43,229E
メタニューモウイルス	A,B
パラインフルエンザウイルス	I, II, III, IV
エンテロウイルス	D68ほか
インフルエンザウイルス	A,B,C
ボカウイルス	
アデノウイルス	1,2,3,4,5,6,7
ポリオーマウイルス	WU,KI Malawi

RSウイルス以上に気管支喘息発症に關与するとの報告あり

歴史的に下気道後遺症を惹起する病原体と考えられていた。反復性喘鳴との関連の報告多数あり

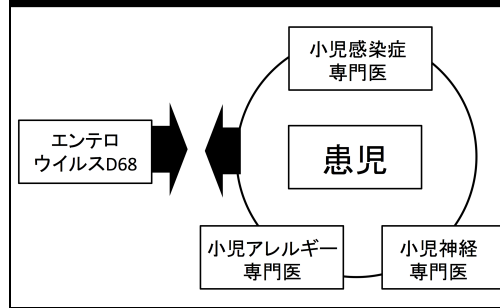
A(H1N1)pdm09流行時には、多くの気管支喘息発作や錐型気管支炎症例を認めた

Jackson DJ et al. J Allergy Clin Immunol 2016

小児感染症医は、EVD68 の流行を疑う場合には迅速かつ正確な診断を行うために、急性期の正確な検体採取を行う必要がある。

事前に EVD68 の流行が確認されれば、急性弛緩性麻痺 (AFP) の発症を懸念し、小児神経医と連携し事前に対策を練ることができる。

EVD68診療には各専門分野の連携が必要



以上より AFP 診療に当たる小児神経医のみならず、小児アレルギー医が EVD68 の特性を把握しておくことは有用であると考えます。

E. 結論

アレルギー医に対し EVD68 感染症の診断の重要性と方法を啓蒙することは流行の早期把握と、重症症例診療の対策につながることを期待される。

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

2. 学会発表

・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

・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

・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

(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

エンテロウイルスに関連した急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症に関する研究

研究分担者 清水博之

国立感染症研究所 ウイルス第二部 第二室 室長

研究協力者 吉田和央（国立感染症研究所ウイルス第二部）

研究要旨

エンテロウイルス D68 (EV-D68) 感染症の予防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の国内 EV-D68 分離株に対する中和抗体価を測定した。今回使用した 9 種類の国内免疫グロブリン製剤は、いずれも、日本の EV-D68 分離株に対する中和抗体を有していた。すべての製剤が高い EV-D68 中和活性を示したことから、各製剤は、高力価の EV-D68 中和抗体を含むことが明らかとなった。

A．研究目的

エンテロウイルスD68 (Enterovirus D68; EV-D68) は、ライノウイルスに類似したウイルス学的性状を有するエンテロウイルス(*Enterovirus D species*)として、一般的な呼吸器感染症の原因ウイルスのひとつと考えられているが、より重篤な呼吸器疾患にも関与する。また、2014年の北米、2015年の日本におけるEV-D68感染症大規模流行時の急性弛緩性麻痺(acute flaccid paralysis; AFP)および急性弛緩性脊髄炎(acute flaccid myelitis; AFM)の流行以来、EV-D68感染と中枢神経疾患との関連について注目が集まっている。日本国内で分離されたEV-D68株のウイルス学的性状解析を行い、EV-D68感染症予防・治療法開発の可能性を検討した。本年度は、日本で使用されている免疫グロブリン製剤中の、国内EV-D68分離株に対する中和抗体価を測定した。

B．研究方法

日本で使用されている代表的免疫グロブリン製剤9種類を入手した(次ページ)。そのうち、1製剤は米国非献血血液由来、1製剤はドイツの献血血液に由来する製剤で、その他7製剤は、日本の献血血液に由来する製剤であった。中和試験の接種ウイルスは、2010～2015年に日本で分離された、3種類の異なる遺伝子型(Clade A～C) に属するEV-D68分離株、各遺伝子型2株、計6株を用いた(次ページ)。免疫グロブリン製剤希釈液とEV-D68ウイルス液(約100 CCID₅₀/well)を混合し、37℃ 1時間反応した後、あらかじめRD細胞を単層培養した96 wellプレートに添加した。35℃で、6日間培養後、CPE発現の有無を検鏡により観察し、CPE発現を抑制するのに必要な免疫グロブリン製剤希釈倍率により、各製剤中の抗EV-D68中

和活性を評価した。

C．研究結果

今回使用した9種類の免疫グロブリン製剤は、いずれも、日本のEV-D68分離株6株に対する中和抗体を有していた。すべての製剤は、1024倍以上の希釈倍率で、EV-D68中和活性を示したことから、各製剤は、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分離株6株に対する中和抗体価は、製剤とウイルス株の組み合わせにより違いが認められ、ウイルス株では、2150株(Clade C)および2076株(Clade A)は多くの製剤により中和されにくく、1576株(Clade B)と2192株(Clade C)は中和されやすい傾向が認められた。EV-D68遺伝子型と中和活性に顕著な相関は認められなかった。また、海外および国内の血液に由来する免疫グロブリン製剤間で、中和抗体価、および、EV-D68株間の中和活性の傾向に顕著な違いは認められなかった。

D．考察

現在、ポリオウイルス以外のエンテロウイルスワクチン(中国におけるEV-A71ワクチンを除く)、およびエンテロウイルス感染症に対する抗ウイルス剤は実用化されておらず、重症例を含むEV-D68感染症に対する予防治療法は開発されていない。ポリオウイルスおよびエンテロウイルス感染症の発症予防における血中中和抗体の役割が知られていることから、発症期における免疫グロブリン製剤投与が、重症EV-D68感染症に対して治療効果を有する可能性について、臨床疫学的および実験室における検討が進められている。今年度の研究では、国内で用いられている免疫グロブリン製剤中の抗EV-D68中和抗体価を測定し、使用したすべての免疫グロブリ

ン製剤が、高力価の抗EV-D68中和抗体を含むことを明らかにした。

今回使用したEV-D68株は、2010～2015年に国内で分離された、3種類の異なる遺伝子型(Clade A～C)のEV-D68分離株で、近年、日本および世界各地で伝播しているEV-D68株の遺伝子型・抗原性を、ある程度反映しているものと考えられる。同じ遺伝子型に属するEV-D68分離株でも、同一免疫グロブリン製剤中による中和活性が異なる結果が得られたが、EV-D68遺伝子型と中和活性の相関関係は認められなかった。同じ遺伝子型に属するEV-D68分離株は、高いアミノ酸の相同性を有することから、異なる抗原性を規定するアミノ酸部位の同定が期待できる。

今回の結果と同様、米国の複数の免疫グロブリン製剤は、高力価の抗EV-D68中和抗体を含むことが報告されている。EV-D68に対する血清疫学的解析の報告は、いまのところ限られており、異なる地域におけるEV-D68抗体保有率は明らかではない。しかし、中国や米国での血清疫学的解析の結果や、本研究における日本国内輸血血液に由来する免疫グロブリン製剤中の抗EV-D68中和抗体の存在から、異なる地域においても、多くの成人が抗EV-D68中和抗体を保有する可能

性が示唆された。EV-D68感染マウスモデルを用いた実験により、抗EV-D68中和抗体が神経症状の発症予防に寄与する結果が報告されている。一方、EV-D68感染症発症期における免疫グロブリン製剤のヒトにおける有効性は明確ではない。本研究により、国内で使用されている免疫グロブリン製剤が、抗EV-D68中和抗体を含むことが確認されたが、EV-D68感染症に対する免疫グロブリン製剤の有効性については、今後の検討が必要とされる。

E. 結論

今回使用した9種類の国内免疫グロブリン製剤は、いずれも、日本のEV-D68分離株に対する中和抗体を有していた。すべての製剤が高いEV-D68中和活性を示したことから、各製剤は、高力価のEV-D68中和抗体を含むことが明らかとなった。本研究により、国内で使用されている免疫グロブリン製剤が、抗EV-D68中和抗体を含むことが確認されたが、EV-D68感染症に対する免疫グロブリン製剤の有効性については、今後の検討が必要とされる。

実験方法

・使用したEV-D68株

CladeA: 2076-Yamagata-2010, 2006-Yamagata-2013

CladeB: 1975-Yamagata-2010, 1576-Yamagata-2015

CladeC: 2150-Yamagata-2010, 2192-Yamagata-2010

・使用したIVIG製剤

ベニロン- I (化血研)

グロベニン- I (日本製薬)

ヴェノグロブリンIH5 (日本血液製剤機構)

ヴェノグロブリンIH10 (日本血液製剤機構)

グロブリン (化血研)

ポリグロビンN5 (日本血液製剤機構)

ポリグロビンN10 (日本血液製剤機構)

サングロポール (CSLベーリング)

ガンマガード (バクスアルタ)

採血国: 日本、献血

採血国: ドイツ、献血

採血国: アメリカ、非献血

プロトコル

↓ seed RD-A cells in 96 well plates

Next day

↓ dilute EV-D68 (100CCID₅₀/well)

↓ dilute IVIG with virus solution

↓ incubate for 1h at 37°C

↓ exchange medium of RD-A cells

↓ incubate for 6 days at 35°C

↓ observation of CPE

F . 研究発表

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. 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
2. Funakoshi Y, Ito K, Morino S, Kinoshita K, Morikawa Y, Kono T, Doan HY, Shimizu H, Hanaoka N, Konagaya M, Fujimoto T, Suzuki A, Chiba T, Akiba T, Tomaru Y, Watanabe K, Shimizu N. Enterovirus D68 respiratory infection in a children's hospital in Japan in 2015, Pediatrics International (in press) 2019
3. 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 I. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. Brain & development 2019 (in press)
4. 清水博之. エンテロウイルスD68感染症. 小児科診療「小児感染症のいまを読み解く」, 2019 (印刷中)
5. 清水博之. 感染症治療学規則の一部改正 急性弛緩性麻痺 (AFP; ポリオを除く) が五類感染症に追加. フォルマシア 55, 341, 2019
6. 藤本嗣人, 小長谷昌未, 花岡希, 清水博之. エンテロウイルス実験室診断の現状と課題. 病原微生物検出情報 39: 98-99, 2018
7. 清水博之. エンテロウイルスD68のウイルス学的性状. 神経感染症学雑誌 23, 62-66, 2018
8. 清水博之. 「エンテロウイルス (ポリオウイルスを含む)」の項を担当, 147-156, ウイルス検査法, 日本臨床ウイルス学会, 2018

9. 清水博之: エンテロウイルス. 今日の疾患辞典～検査処方例つき～ 2019 (印刷中)

2. 学会発表

- 1) Shimizu H. A cluster of cases with acute flaccid myelitis coincident with an enterovirus D68 outbreak in Japan, 2015 A respiratory “neurovirulent”? enterovirus. International Workshop on Laboratory Diagnosis for Enterovirus, Taipei, Taiwan, 23 April, 2018
- 2) Miyazaki M, Saito H, Shibata C, Yen DH, Arao Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Shimizu H, Nagata N. Development of a flaccid paralysis mouse model after infection with enterovirus D68. Europic 2018, Egmond aan Zee, The Netherlands, 3-7 June, 2018
- 3) Shimizu H. An Outbreak of Enterovirus D68 in August–December 2015 in Japan as an emerging “neurovirulent” enterovirus infection, Lessons Learned since 1998 Enterovirus A71 Epidemic in Taiwan Contributions and Implications. Taipei, Taiwan, 29 September, 2018
- 4) Saito H, Akino W, Sato H, Fujiya Y, Shibata C, Sato R, Shimizu H. Isolation of enterovirus D68 using suckling mice and the background. 乳飲みマウスによるエンテロウイルス D68 型の分離とその背景 (ポスター). 第 66 回日本ウイルス学会学術集会, 2018 年 10 月 28 日～30 日, 京都
- 5) 斎藤博之, 柴田ちひろ, 佐藤寛子, 清水博之. エンテロウイルス D68 型の乳飲みマウスでの分離例. 第 59 回日本臨床ウイルス学会, 2018 年 6 月 10 日, 大宮

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

とくに無し

H . 謝辞

中和試験に用いたEV-D68分離株を分与いただいた山形県衛生研究所の水田克己先生に深謝いたします。

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）
分担研究報告書

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

「急性脳炎・脳症患者のアルボウイルス実験室診断・ウイルスサーベイランス」

研究分担者 前木 孝洋 国立感染症研究所ウイルス第一部 主任研究官
研究協力者 田島 茂 国立感染症研究所ウイルス第一部 主任研究官

日本脳炎（Japanese encephalitis, 以下 JE）およびダニ媒介脳炎（Tick-borne encephalitis, 以下 TBE）は、それぞれ、日本脳炎ウイルスおよびダニ媒介脳炎ウイルス感染による中枢神経感染症である。JE、TBE は、近年の日本における報告数は少ないものの、生命予後および神経学的予後不良の疾患である。JE および TBE に特異的な症状や一般検査における特異的な異常所見が知られていないため、JE、TBE とともに、その診断は困難である。そのため、JE および TBE を診断するための検査が正確に実施されずに、JE および TBE が誤って「原因不明急性脳炎・脳症」と診断されている可能性が考えられる。そこで、本研究では、平成 28 年度・平成 29 年度に引き続いて、原因不明急性脳炎・脳症に対して、JE を診断するための検査を実施した。さらに、平成 28 年度から 30 年度に本研究班で解析を行った検体を用いて、TBE を診断するための検査も行った。結果、いずれの症例も、JE および TBE は否定的であると考えられた。しかし、今回検索を行ったのは、急性脳炎・脳症として届出されている症例の一部であるため、依然、正確に診断されていない JE、TBE 症例が存在する可能性が考えられる。JE、TBE とともに疾病負荷の大きい疾患であるが、有効なワクチンが開発されている。従って、JE、TBE の正確な発生数を把握し、適切な予防措置を講じるために、本研究班を継続することが重要である。

A. 研究目的

日本脳炎（Japanese encephalitis, 以下 JE）は、JEV（Japanese encephalitis virus, 以下 JEV）の感染による中枢神経感染症である。JEV はフラビウイルス科フラビウイルス属に分類され、主に、蚊（コガタアカイエカなど）による吸血により、ヒトに感染する。JEV は不顕性感染が多いことが知られている一方で、脳炎を発症した例では生命予後および生存例での神経学的予後は不良である。日本では、JEV に対するワクチン接種が行われており、近年の日本における JE の報告数は年間平均 4.5 例である（2009 年から 2018 年の 10 年間に 45 例の JE 患者が報告された）。

ダニ媒介脳炎（Tick-borne encephalitis, 以下 TBE）は、TBEV（Tick-borne encephalitis virus, 以下 TBEV）が感染することで生じる中枢神経感染症である。TBEV も JEV と同様に、フラビウイルス科フラビウイルス属に分類され、ヒトは、主に、ダニ（マダニなど）に吸血されることで感染する。JEV 同様に、不顕性感染が多い一方で、脳炎発症例の生命予後および神経学的予後は不良である。

日本ではこれまで 5 例の TBE 患者が報告されている

。TBE に対するワクチンは海外では使用されているが、日本では認可されていない。

JE および TBE の診断に関して、JE や TBE に特異的な症状や一般検査（血液検査、髄液検査、頭部 MRI 検査など）における特異的な異常所見は報告されていない。さらに、JE、TBE とともに近年の日本における報告数が少ないために、脳炎の鑑別疾患として挙がりにくい。そのため、JE および TBE を診断するための検査が正確に実施されずに、原因不明急性脳炎・脳症と診断されてしまっている可能性が考えられる。

そこで、本研究は、急性脳炎・脳症と診断された症例の中に、正確に診断されていない JE および TBE の症例が含まれていないかどうかを検索することを目的とする。

B. 研究方法

1. JEV IgM 捕捉 ELISA

ELISA には、Dengue Virus IgM Capture DxSelect（Focus 社、Product Code:

EL1500M)の抗原を、日本脳炎ワクチン参照品を希釈したものに変更したものをを用いた。方法は以下の通りである。まず、患者から採取された血清および髄液を56で30分間、非働化処理した後に、希釈液を用いて希釈し、抗ヒトIgM抗体がコーティングされたプレートにアプライした。室温で1時間反応させ洗淨した後、抗原(日本脳炎ワクチンをPBSで希釈したもの)と室温で2時間反応させた。洗淨後、ペルオキシダーゼが結合された抗IgM抗体と室温で30分間反応させた。洗淨後、基質を加え室温で8分間反応させた後、反応停止液を加え、プレートリーダー(Bio Rad社、iMark Microplate Reader)で吸光度(OD450)を測定した。

結果は、陰性コントロール血清の吸光度に対する検体の吸光度の比をIndexとして算出した。それぞれの検体を2wellずつアプライし、2wellのIndexの平均値をその検体のIndexとした。Indexが2.00を超えれば陽性、2.00を判定保留、2.00未満を陰性と判定した。

2. JEVに対する中和試験

試験前日にVero細胞を12well plateの各wellに、 3×10^5 cells/ml, 1 ml/wellで播種した。

試験当日に、非働化処理した患者血清を希釈液(MEMに2%FBSを添加したもの)で10倍に希釈し、その後2倍段階希釈した。JEV北京株を、希釈液を用いて2.00 PFU/ μ lに希釈し、これを攻撃ウイルスとした。希釈した血清75 μ lと攻撃ウイルス75 μ lを混合し、37で90分間中和反応させた。中和反応終了後、血清希釈液と攻撃ウイルス液の混合液を氷浴中に移した。Vero細胞の培養上清を除いた後、血清希釈液と攻撃ウイルス液の混合液を1wellあたり60 μ lずつ接種した。接種後、37、5%CO₂インキュベーターで90分間吸着させた。吸着の間、15分毎にティルティングを行った。吸着反応終了後、1wellあたり1.5 mlの重層培地(Eagle's MEMで調製した1%メチルセルロース溶液に2%FBSおよびL-glutamineを最終濃度2 mMで加えたもの)を加え、37、5%CO₂下で5日間培養した。培養終了後、各wellに1.0 mlの10%中性緩衝ホルマリン液(ホルマリン原液を、PBSを用いて10倍に希釈した液)を加え、手で軽く振盪した後に1時間静置した。水道水にて洗淨後、メチレンブルー染色液を各wellに1.0 mlずつ加え1時間室温で静置した。水道水にて洗淨後、プラーク数を算定した。

攻撃ウイルス液に希釈液のみを加えた細胞のプラーク数に比べ、50%以上プラーク数が減少していた血清の希釈倍率の最大値の逆数を中和抗体価とした。

3. TBEV IgM 捕捉 ELISA

EIA TBE virus IgMキット(TestLine社、Product Code: TBM096)を用いて、添付の指示書通りに行った。

患者検体は、検体量が十分である場合は2wellずつアプライし、2wellのIndexの平均を当該検体のIndexとした。検体量が十分でなかった場合には、1wellにアプライし、そのwellのIndexを当該検体のIndexとした。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所の医学研究倫理審査委員会で審査され、承認されている。

C. 研究結果

1. JEV IgM 捕捉 ELISA

平成30年度に本研究班で解析を行った21人の患者から採取された48検体のうち、47検体はJEV IgM捕捉ELISAで陰性を示し、1検体(N17-2、急性期血清)が陽性を呈した(表1)。

2. JEVに対する中和試験

JEV IgM捕捉ELISAで陽性を示した検体(急性期血清、N17-2)およびその回復期血清(N17-6)を用いてJEVに対する中和試験を実施した。結果、急性期血清(N17-2)、回復期血清(N17-6)のJEVに対する中和抗体価は、それぞれ、640倍、320倍であった(表1)。

3. TBEV IgM 捕捉 ELISA

平成30年度に本研究班で解析を行った21人の患者から採取された48検体を用いてTBEV IgM捕捉ELISAを実施した結果、全ての検体が陰性の結果を示した(表1)。

また、平成28年度、平成29年度に本研究班で、JEV IgM捕捉ELISAを実施した血清(平成28年度は4人の患者から採取された5血清、平成29年度は21人の患者から採取された34血清)を用いてTBEV IgM捕捉ELISAを実施した結果、いずれの検体も結果は陰性であった(表2、表3)。

D. 考察

JEおよびTBEの診断において、脳炎を発症した際に患者から採取された血清や髄液からJEVあるいはTBEV遺伝子が検出されることは極めて稀である。従って、「脳炎患者から採取された血清や髄液からJEVおよびTBEV遺

伝子が検出されなかった」という結果から、「当該患者の診断がJEあるいはTBEVである可能性は否定的である」という結論を導くことはできない。JEおよびTBEVを否定するためには、抗JEV抗体および抗TBEV抗体検出検査を実施する必要がある。本研究班においては、JE、TBEを正確に診断するために、JEVおよびTBEVに対する抗体検査を実施した。

平成28年度、平成29年度に引き続いて、JE V IgM捕捉ELISAを実施したところ、1検体(N17-2, 急性期血清)のみ陽性を呈した。当該患者の回復期血清(N17-6)とペアでJEVに対する中和試験を実施したところ、急性期から回復期にかけての有意な抗体価の上昇は確認できなかった(急性期血清であるN17-2、回復期血清であるN17-6の中和抗体価の中和抗体価はそれぞれ640倍と320倍であった)。N17は、2回のJEワクチン接種歴があり、JEVに対する中和抗体価はワクチン接種によって獲得したものと考えられる。

TBEは1993年に初めて、日本での発生例が北海道から報告された¹。その後、20年間以上、TBE患者の発生は報告されていなかったが、2016年に2例目のTBE患者が北海道から報告され、その後、2017年に2例、2018年に1例報告された。これまでの日本におけるTBE症例は全て北海道で発生しているが、本州でもTBEVが活動していることを示唆する報告が発表されている^{2,3}。具体的には、1948年に、東京で、脳炎患者から、TBEVに近縁のウイルスが分離されたこと²や、島根県で採取されたネズミ(TBEVの自然宿主)がTBEVに対する抗体を保有していたこと³が報告されている。従って、本州でもTBE患者が発生している可能性が考えられるため、本研究班において、TBEの診断のための検査を行ったところ、結果は全て陰性であった。

今年度、検索を行った急性脳炎脳症患者の中には、JEおよびTBE症例は含まれていないと考えられる。しかし、回復期血清が入手できず、急性期の髄液あるいは血清のみでしか検査を実施できなかった症例では、より厳密にJEおよびTBEを否定するためには、回復期血清を用いた検査を実施することが必要である。また、今回JEおよびTBEの検索を行ったのは、急性脳炎脳症として届出されている症例のごく一部である。さらに、近年の日本におけるJEおよびこれまで日本で報告されたTBE患者は成人および高齢者(大半が高齢者)である。一方、本研究班で検査を実施した対象は小児が中心である。従って、依然、正確に診断されていないJEおよびTBE症例が存在する可能性は否定できない。

JEおよびTBEともに、ワクチン接種により予防可能な疾患である。そのため、JEおよびTBEの発生数を正確に把握することで、患者が発生した地域でのワクチン接種を促進するなどの予防措置を取ることが可能である。JE、TBEともに日本における報告数は多くないものの、その疾病負荷は極めて大きい。そのため、JEおよびTBEを正確に診断し適切な予防措置を講じることが重要である。

<引用文献>

1. Takashima I, Morita K, Chiba M, et al: A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus, *Journal of Clinical Microbiology* 35: 1943-7, 1997
2. Ando K, Kuratuska K, Arima S, Hinonaka N, Honda Y, Ishii K. Studies on the viruses isolated during epidemic of Japanese B encephalitis in 1948 in Tokyo area. *Kitasato Archives of Experimental Medicine* 24: 429-41, 1952
3. Yoshii K1, Mottate K, Omori-Urabe Y, Chiba Y, Seto T, Sanada T, Maeda J, Obara M, Ando S, Ito N, Sugiyama M, Sato H, Fukushima H, Kariwa H, Takashima I. Epizootiological study of tick-borne encephalitis virus infection in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science* 73: 409-12, 2011

E. 結論

平成28年度、平成29年度に引き続いて、原因不明急性脳炎・脳症症例に対してJEの診断のための検査を実施したところ、いずれの症例もJEは否定的であった。さらに平成28年度から30年度に本研究班で解析した検体を用いてTBEに対するIgM捕捉ELISAを実施した結果、全て陰性であった。しかし、依然、正確に診断されていないJE、TBE症例が存在する可能性が考えられる。JEおよびTBEともに疾病負荷が大きく、ワクチン接種で予防可能な疾患であることを考慮すると、本研究班においてJEおよびTBEの検索を継続することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

(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

表1
平成30年度 日本脳炎ウイルス (Japanese encephalitis virus, JEV) IgM 捕捉 ELISA および中和試験、ダニ媒介脳炎ウイルス (Tick-borne encephalitis virus, TBEV) IgM 捕捉 ELISA の結果

検体番号	検体の種類	年齢 (歳) ¹	性別	発症後日数 (日)	JEV		TBEV		判定
					IgM 捕捉 ELISA Index ²	判定	中和試験 中和抗体価 ³	IgM 捕捉 ELISA Index ⁴	
N1-1	髄液	6	女	77	0.48	陰性	*	0.10 [#]	陰性
-2	血清			79	0.81	陰性	*	0.20	陰性
-6	血清			100	1.23	陰性	*	0.24	陰性
N10-1	髄液	7	女	2	0.47	陰性	*	0.12	陰性
-2	血清			4	0.73	陰性	*	0.34	陰性
-3	血清			22	0.71	陰性	*	0.42	陰性
N11-1	髄液	2	女	2	0.47	陰性	*	0.07	陰性
-2	血清			3	0.86	陰性	*	0.17	陰性
N12-1	髄液	1	男	6	0.51	陰性	*	0.10	陰性
N13-1	髄液	10	男	24	0.55	陰性	*	0.08 [#]	陰性
-2	血清			24	0.78	陰性	*	0.15	陰性
-6	血清			35	0.97	陰性	*	0.24	陰性
N14-1	血清	4	女	1	0.60	陰性	*	0.27	陰性
N15-1	髄液	5	男	1	0.45	陰性	*	0.06 [#]	陰性
-2	血清			1	0.83	陰性	*	0.22	陰性
-7	血清			35	1.16	陰性	*	0.22	陰性
N16-1	血清	1	男	3	1.18	陰性	*	0.13	陰性
-6	血清			54	0.91	陰性	*	0.18	陰性
N17-1	髄液	3	男	0	0.96	陰性	*	0.09	陰性
-2	血清			0	2.03	陽性	640	0.11	陰性
-6	血清			18	1.06	陰性	320	0.17	陰性
N18-1	髄液	7	男	1	1.03	陰性	*	0.21 [#]	陰性

-2	血清			1	1.34	陰性	*	0.13	陰性
-6	血清			8	1.09	陰性	*	0.20	陰性
N19-1	髄液	日齡 13	男	1	0.52	陰性	*	0.07 [#]	陰性
-2	血清			3	0.61	陰性	*	0.19	陰性
N20-1	髄液	1ヶ月	男	0	0.61	陰性	*	0.09 [#]	陰性
N21-1	髄液	7	男	0	0.49	陰性	*	0.07	陰性
-2	血清			0	1.03	陰性	*	0.16	陰性
-6	血清			15	0.93	陰性	*	0.32	陰性
N22-1	髄液	3	女	0	0.56	陰性	*	0.09	陰性
-2	血清			0	0.73	陰性	*	0.16	陰性
-6	血清			26	0.64	陰性	*	0.10	陰性
N23-1	髄液	2	女	56	0.49	陰性	*	0.08	陰性
-2	血清			49	1.11	陰性	*	0.14	陰性
-6	血清			66	1.48	陰性	*	0.31	陰性
N24-1	髄液	5	男	1	0.5	陰性	*	0.08	陰性
N25-1	髄液	2	男	8	0.47	陰性	*	0.08	陰性
-2	血清			8	0.62	陰性	*	0.28	陰性
N26-1	血清	11ヶ月	女	2	0.85	陰性	*	0.25	陰性
N27-1	髄液	1	男	2	0.43	陰性	*	0.09	陰性
-2	血清			2	1.73	陰性	*	0.32	陰性
-6	髄液			11	0.48	陰性	*	0.09	陰性
-8	血漿			5	1.44	陰性	*	0.28	陰性
N28-1	髄液	2	男	4	0.34	陰性	*	0.20	陰性
-2	血清			13	0.84	陰性	*	0.85	陰性
N29-1	髄液	1	女	5	0.51	陰性	*	0.11	陰性
-2	血清 1			7	0.70	陰性	*	0.43	陰性
-6	血清 2			32	0.46	陰性	*	0.26	陰性
N30-1	髄液	6	女	3	0.42	陰性	*	0.14 [#]	陰性
-2	血清			3	0.79	陰性	*	0.28	陰性

N31-1	髄液	2	女	0	0.43	陰性	*	0.05 [#]	陰性
-2	血清 1			0	1.04	陰性	*	0.12	陰性
-6	血清 2			6	0.74	陰性	*	0.12	陰性
N32-1	血清	10 ヶ月	女	7	0.65	陰性	*	0.09	陰性
N33-1	髄液	2	男	8	0.42	陰性	*	0.05	陰性
-2	血清			8	0.83	陰性	*	0.12	陰性
-10	血清 2			36	0.94	陰性	*	0.12	陰性
N34-1	髄液	15	女	2	0.81	陰性	*	0.49	陰性
-2	血清 1			2	1.00	陰性	*	0.58	陰性
-6	血清 2			45	1.13	陰性	*	0.42	陰性
N35-1	髄液	40	女	2	1.02	陰性	*	0.07	陰性
-2	血清			2	0.84	陰性	*	0.11	陰性
N36-1	髄液	10	女	0	0.36	陰性	*	*	
-2	血清 1			0	0.78	陰性	*	0.40	陰性
-6	血清 2			4 ヶ月	0.94	陰性	*	0.36	陰性
-7	髄液 2			4	0.36	陰性	*	*	
-8	血清 3			4	0.86	陰性	*	0.41	陰性
N37-1	髄液	2	女	9	0.57	陰性	*	*	
-2	血清 1			11	0.79	陰性	*	0.48	陰性
-5	血清 2			32	0.51	陰性	*	0.30	陰性
N38-1	髄液	72	女	15	0.38	陰性	*	*	
-2	血清			5	0.54	陰性	*	0.15	陰性
N39-1	髄液	5	女	2	0.40	陰性	*	0.10	陰性
-2	血清			2	0.84	陰性	*	0.17	陰性

1 患者の年齢が1歳未満の場合は、月齢または日齢を示す。

2 JEV IgM 捕捉 ELISA の Index が 2.00 を超えれば陽性と判定する。

3 JEV (北京株) に対する中和抗体価を示す。中和抗体価は、血清を加えていないコントロールの well におけるプラーク数の 50 %以上の減少を認めた血清の最大の希釈倍率の逆数で表す。*は未実施を表す。

4 TBEV IgM ELISA の Index が 1.10 を超えれば陽性と判定する。#は、1 well での解析結果を、*は未実施を表す。

表2 平成28年度に本研究班で解析を行った検体を用いた、ダニ媒介脳炎ウイルス (Tick-borne encephalitis virus, TBEV) IgM 捕捉 ELISA の結果

検体番号	検体の種類	年齢	性別	発症後日数 (日)	TBEV IgM 捕捉 ELISA*	
					Index	判定
E1-3	血清	2	女	6	0.43	陰性
E3-2	血清	31	男	2	0.25	陰性
-5	血清			25	0.16	陰性
E4-2	血清	4	女	4	0.20	陰性
E5-2	血清	4	女	6	0.14	陰性

* TBEV IgM ELISA の Index が 1.10 を超えれば陽性と判定する。

表3 平成29年度に本研究班で解析を行った検体を用いた、ダニ媒介脳炎ウイルス (Tick-borne encephalitis virus, TBEV) IgM 捕捉 ELISA の結果

検体番号	検体の種類	年齢 (歳) ¹	性別	発症後日数 (日)	TBEV IgM 捕捉 ELISA	
					Index ²	判定
E10-2	血清	1	男	2	0.33	陰性
-7	血清			14	0.24	陰性
E11-2	血清	1	男	0	0.15	陰性
-6	血清			10	0.17	陰性
E12-2	血清	10	男	1	0.10	陰性
E13-2	血清	1ヶ月	男	0	0.09	陰性
-6	血清			11	0.12	陰性
E14-2	血清	1	男	2	0.14	陰性
-6	血清			7	0.36	陰性

E15-2	血清	6	男	5	0.21	陰性
-7	血清			18	0.17	陰性
E16-2	血清	日齡 1	男	8	0.08	陰性
E17-2	血清	3	男	0	0.23	陰性
E18-1	血清	1 ヶ月	男	3	0.08	陰性
E19-2	血清	1 ヶ月	男	0	0.09	陰性
E20-2	血清	1 ヶ月	男	3	0.10	陰性
E21-2	血清	25	男	1	0.14	陰性
-6	血清			14	0.17	陰性
E22-2	血清	30	男	13	0.12	陰性
-3	血清			33	0.17	陰性
E23-2	血清	15	女	3	0.31	陰性
-3	血清			49	0.17	陰性
E24-2	血清	7	男	3	0.16	陰性
E25-2	血清	50	男	16	0.14	陰性
E26-2	血清	1 ヶ月	男	0	0.10	陰性
-6	血清			7	0.13	陰性
E27-2	血清	1 ヶ月	女	0	0.10	陰性
-6	血清			7	0.11	陰性
E28-1	血清	2 ヶ月	男	1	0.12	陰性
-5	血清			7	0.10	陰性
E29-2	血清	4	女	1	0.29	陰性
-6	血清			7	0.22	陰性
E30-2	血清	3	男	0	0.19	陰性

1 患児の年齢が1歳未満の場合は、月齢または日齢を示す。

2 TBEV IgM ELISA の Index が 1.10 を超えれば陽性と判定する。

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）
分担研究報告書

急性脳炎（脳症を含む）症例からの病原体網羅的検索に関する研究

研究分担者	藤本 嗣人	国立感染症研究所	室 長
研究協力者	花岡 希	国立感染症研究所	主任研究官
研究協力者	小長谷 昌未	国立感染症研究所	協力研究員
研究協力者	新橋 玲子	国立感染症研究所	研究員
研究協力者	森野 紗衣子	国立感染症研究所	主任研究官

研究要旨

平成 30 年(2018 年)度に発生した原因不明の脳炎患者として届けられた 37 名からの臨床検体 220 件について網羅的な病原体検出(ウイルス・細菌)を実施した。37 名中 11 名(29.7%)から脳炎の病原体を検出・同定した。検出病原体は、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であった。

A . 研究目的

脳炎(脳症)は原因不明でおわることが多く、臨床的・疫学的に問題となっている。また、民間の検査センターや病院、地衛研で検査されても原因が不明のことも多い。そこで原因不明とされた脳炎・脳症の患者検体に関して病原体を明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

【核酸抽出】様々な臨床検体200ulからHigh Pure Viral Nucleic Acid Kit（ロシユ）をDN A, RNA同時抽出した。

【Real-time 多項目検出】: FTD: Fast track Diagnosticsの4種のキットを組み合わせることによって以下の32種の病原体を検出した(スクリーニング)。試験は内在性、試験コントロールを含む。

インフルエンザウイルス A
インフルエンザウイルスH1N1
インフルエンザ ウイルスB
ライノウイルス
コロナウイルス NL63
コロナウイルス229E
コロナウイルスOC43
コロナウイルスHKU1
パラインフルエンザ 1
パラインフルエンザ 2
パラインフルエンザ 3
パラインフルエンザ 4

ヒトメタニューモウイルス A/B
ポカウイルス
肺炎マイコプラズマ
RSウイルス A/B
アデノウイルス
エンテロウイルス
パレコウイルス
単純ヘルペスウイルス 1
単純ヘルペスウイルス 2
水痘・帯状疱疹ウイルス
流行性耳下腺炎ウイルス(ムンプスウイルス)
ノロウイルスG1
ノロウイルスG2
アストロウイルス
ロタウイルス
サポウイルス
ヒトヘルペスウイルス6
ヒトヘルペスウイルス7
パルボウイルスB19
麻しんウイルス

各病原体が陽性になった場合は、個別の病原体に関して確認検査を実施した。

(倫理面への配慮)
国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査(承認番号965)で承認されており、患者の同意が得られない検体は検査から除外した。

C . 研究結果

37 名の患者から採取された 220 検体に関して病原体の網羅的検索を行ない、11 例(29.7%)か

ら脳炎の原因と考える病原体が検出された。

【エンテロウイルス】

1例はエコーウイルス 11型が喀痰に加えて、血漿からも検出された。

【ライノウイルスおよびパラインフルエンザウイルス】

ライノウイルスが4例から単独で検出され、他の1例では咽頭ぬぐい液から、ライノウイルスに加えてパラインフルエンザ3型が検出された。

【パレコウイルス】

1例でパレコウイルス5型が血清、咽頭、便および尿から検出された。糞便から41型が検出された1例の糞便でパレコウイルス1型も検出された。

【HHV-6】

1例の血清からHHV-6が検出された。

【アデノウイルス、メタニューモウイルス】

1例の咽頭ぬぐい液からアデノウイルス3型およびメタニューモウイルスが検出された。

【アデノウイルス、パレコウイルス】

1例の2回採取された糞便から、いずれもアデノウイルス41型が検出された。2回目に採取された糞便からパレコウイルス1型が検出された(上記のパレコウイルス項目にも記載したものと同一)。アデノウイルス2型および3型も検出された。

【その他：備考】

HHV-6のみが検出された患者は上記の血清から検出された1例以外の3症例で検出されたが呼吸器検体や全血検体からの検出のため病原体陽性と判定しなかった。

同様に、HHV-7のみ陽性の6症例およびHHV-6とHHV-7の両方が陽性となった1症例も

D. 考察

インフルエンザ脳症や、ヘルペス脳炎のように頻度が高い脳炎は既に、民間の検査センターや病院、地衛研で検査され、それらが見つからず病原体不明として届けられた急性脳炎(脳症をふくむ)症例からの網羅的病原体検索を実施した。

そのため、インフルエンザウイルスや単純ヘルペスウイルスのように脳炎・脳症の頻度が高い病原体は今回の研究で検出されていない。

エンテロウイルス、パレコウイルス、およびHHV-6は脳炎を引き起こすことで知られる。2018年度に、これらのウイルスが全て検出された。

エンテロウイルスは100以上の型があるが、そのうちエコーウイルス11型が検出され脳炎の病原体と考えられた。

パレコウイルスは10を超える型の存在が知られている。このうち特に1型と3型が脳炎の病原体として知られている。今回、1型が検出されたが糞便から41型との重複検出であった。5型は検出自体が希であり、重症患者から5型を検出したことは今回の研究の大きな成果として強調される。HHV-6は血球成分を含まない血清から検出された場合のみ脳炎の病原体としての意義があるとされ、今回は1例で血清から検出され脳炎の原因と考えられた。

ライノウイルスは、エンテロウイルスおよびピコルナウイルスと同じく、ピコルナウイルス科に属する。今回、4例でライノウイルスの単独検出であり、うち3例は糞便検体のみからの検出であった。通常、ライノウイルスは呼吸器感染症の病原体として知られる。今回の研究では間に合わなかったが、検出されたライノウイルスに関するウイルス学的な検討が必要と考えられた。単独検出4例中の1例は血清と咽頭ぬぐい液からの検出であり、病原体と考えられた。

アデノウイルスは脳炎の原因となることが報告されている。今回、2型、3型および41型が検出されいずれも原因となった可能性がある。2型は単独感染であったが、3型および41型はそれぞれメタニューモウイルスおよびパレコウイルス1型との重複検出である。いずれも脳炎の原因になることが報告されているウイルスであり、結果の解釈は臨床症状も含めて総合的になされるべきである。

E. 結論

脳炎患者37名から採取された220件の臨床検体について網羅的病原体検索を実施したところ、11例(29.7%)から脳炎の原因と考える病原体を検出することが可能であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1: [Hanaoka N](#), [Ito S](#), [Konagaya M](#), [Nojiri N](#), [Yasuda M](#), [Fujimoto T](#), [Deguchi T](#). Infectious human adenoviruses are shed in urine even after disappearance of urethral symptoms. PLoS One. 2019 Mar 6;14(3):e0212434.

2: [Fujimoto T](#), [Hanaoka N](#), [Konagaya M](#), [Kobayashi M](#), [Nakagawa H](#), [Hatano H](#), [Tsukahara-Kawamura T](#), [Uchio E](#), [Kaneko H](#). Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral conjunctivitis. J Med Virol. 2019 Jan 19.

3: [Matsuura K](#), [Terasaka Y](#), [Uchio E](#), [Saeki Y](#), [Fujimoto T](#), [Hanaoka N](#), [Miyazaki D](#), [Inoue Y](#). Human adenoviral type 54 kerato

conjunctivitis accompanied by stellate keratitis and keratic precipitates: two cases. BMC Ophthalmol. 2019 Jan 7; 19(1):7.

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. 2018 Dec 26.

5: Takahashi S, Metcalf CJE, Arima Y, Fujimoto T, Shimizu H, Rogier van Doorn H, Le Van T, Chan YF, Farrar JJ, Oishi K, Grenfell BT. Epidemic dynamics, interactions and predictability of enteroviruses associated with hand, foot and mouth disease in Japan. J R Soc Interface. 2018 Sep 12; 15(146).

6: Thongprachum A, Fujimoto T, Takanashi S, Saito H, Okitsu S, Shimizu H, Khamrin P, Maneekarn N, Hayakawa S, Ushijima H. Detection of nineteen enteric viruses in raw sewage in Japan. Infect Genet Evol. 2018 Sep; 63:17-23.

7: Tsukahara-Kawamura T, Fujimoto T, Gonzalez G, Hanaoka N, Konagaya M, Arashiro T, Saeki Y, Uchio E. Epidemic Keratoconjunctivitis Cases Resulting from Adenovirus Types 8 and 54 Detected at Fukuoka University Hospital between 2014 and 2015. Jpn J Infect Dis. 2018 Jul 24;71(4):322-324.

8: Tatsumi C, Iizuka S, Mita T, Wada M, Hanaoka N, Fujimoto T. First Identification of Human Adenovirus 57 (HAdV-57) in Japan. Jpn J Infect Dis. 2018 Jul 24;71(4):259-263.

9: Hashimoto S, Gonzalez G, Harada S, Osako H, Hanaoka N, Hinokuma R, Fujimoto T. Recombinant type Human mastadenovirus D85 associated with epidemic keratoconjunctivitis since 2015 in Japan. J Med Virol. 2018 May;90(5):881-889.

10: Nakamura H, Fujisawa T, Suga S, Taniguchi K, Nagao M, Ito M, Ochiai H, Konagaya M, Hanaoka N, Fujimoto T. Specific differences in circulation and

inflammatory responses in children with common respiratory adenovirus infections. J Med Virol. 2018 May; 90(5):873-880.

2. 学会発表

1: 藤本嗣人、高橋健一郎、花岡希、田村まり子、鈴木葉子、杉原茂孝、渡邊日出海。Simultaneous diagnosis of group A Streptococcus and Adenovirus of pharyngitis patients were useful for judicious antibiotic use. 第66回日本ウイルス学会学術集会。10月28 - 30日, 2018年, 京都市。

2: THONGPRACHUM Aksara, NOMURA Akiko, TAKANASHI Sayaka, FUJIMOTO Tsuguto, OKITSU Shoko, HAYAKAWA Satoshi, USHIJIMA Hiroshi. Further study of detection of enteric viruses in raw sewage in Japan. 第66回日本ウイルス学会学術集会。10月28 - 30日, 2018年, 京都市。

3: 藤本嗣人。アデノウイルスの型と疾患・流行。第59回 日本臨床ウイルス学会。6月9 - 10日, 2018年, 大宮市。

4: Kazuhiro Yoshida, Tsuguto Fujimoto, Masamichi Muramatsu, Hiroyuki Shimizu. 深層学習を用いた手足口病症状例報告数の予測。10月28 - 30日, 2018年, 京都市。

5: 川村朋子、花岡希、藤本嗣人、小長谷昌未、内尾英一。新型アデノウイルス(53,54,56型)に対する米国イムノクロマトキットの評価。角膜カンファレンス2019。2月7 - 9日, 2019年, 京都市。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

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）
分担研究報告書

福島県における感染症関連神経疾患の発生動向調査とその病原体検索

研究分担者 細矢光亮 福島県立医科大学小児科 主任教授

研究要旨 2018年の1年間に、福島県において、急性脳炎・脳症7例(HHV-6:3例、インフルエンザA:1例、マイコプラズマ:1例、不明:2例)、ADEM 0例、AFP 3例(ギラン・バレー症候群:2例、急性弛緩性脊椎炎:1例)の発生があった

A. 研究目的

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福島県内全域で継続して把握し、福島県における発生動向を明らかにする。

B. 研究方法

2014年1月より、小児入院施設のある県内全ての医療機関と連携した「福島県内における小児重症感染症等の前方視的発生動向調査」を行っている。この調査対象項目に、急性脳炎・脳症、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、急性弛緩性麻痺(AFP、GBSを含む)等を加え、感染症関連中枢神経疾患による小児の入院患者の全数を把握し、発生動向を調査する。また、可能な限り原因となった病原体を明らかにする。

(倫理面への配慮)

収集する情報は性別と年齢階級のみであり、その他の個人情報は扱わない。

C. 研究結果

2018年1月より12月までの1年間に、福島県において、脳炎脳症が7例あり、病原体は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、不明が2例であった。急性弛緩性麻痺が3例あり、ギラン・バレー症候群が2例、急性弛緩性脊椎炎が1例であった。

D. 考察

福島県内で、急性脳炎・脳症は毎年10名前後、ADEMおよびAFP(GBSを含む)は毎年0~3名が発生していた。病原体判明率は、前方視的調査開始後上昇傾向にあり、最も多いのはインフルエンザウイルスA型で、次がHHV-6

であった。インフルエンザウイルスA型は死亡率が高かったが、HHV-6は後遺症率が高かった。ADEM、AFP(GBSを含む)の発生は毎年0~3名であったが、ADEM、AFPで病原体が判明した例はなかった。

E. 結論

前方視的発生動向調査の結果、福島県内において、急性脳炎・脳症は7名、ADEMおよびAFP(GBSを含む)は3名発生したことが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

(

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

急性弛緩性脊髄炎における神経生理検査と画像検査の関連性の解析
ならびに
新たに提案された急性弛緩性脊髄炎の定義に基づく日本の症例の検討

研究分担者 吉良龍太郎 福岡市立こども病院小児神経科 科長

研究要旨：2015年に日本で多発した急性弛緩性脊髄炎(AFM)の二次調査を元に、脊髄MRI検査と神経生理検査の関連性を解析し臨床的有用性を検証した。運動神経伝導検査でM波の異常は、画像検査において、回復期の前角への病変の局在化、馬尾前根の造影効果と有意に関連していた。麻痺肢を探知するために、M波異常の感度は64%、特異度は93%で、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であることを明らかにした。2018年に提案されたAFMの中核的症例に対する定義の検討で、日本の症例の95%は8項目中で7項目以上の診断基準を満たし、この基準が妥当であることを示された。

A. 研究目的

急性弛緩性脊髄炎(acute flaccid myelitis: AFM)は2014年に米国でエンテロウイルスD68のアウトブレイクに伴い急性弛緩性麻痺(acute flaccid paralysis: AFP)の症例が多発した際に提唱された、臨床症状とMRI画像所見により診断される新しい疾患概念である。

2015年9月中旬に、我が国においてもAFPを認める小児例の多発が報告され、特にAFMの症例が多いことが判明した。2015年10月21日、厚生労働省から「急性弛緩性麻痺(AFP)を認める症例の実態把握について(協力依頼)」の事務連絡が発出された。この事務連絡により、感染症法に基づく積極的疫学調査の一環として、2015年8月～12月に発症したAFP症例の症例探査が実施された(一次調査)。一次調査で報告された症例を対象として、臨床・疫学情報に関する詳細な二次調査を行い、AFP多発の実態およびAFM患者の臨床症状および検査所見について明らかにしてきた。

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性の解析

2012年以降、世界各地からAFMの症例が相次いで報告されているが、日本では他国と比較して、末梢神経の電気生理検査が行われている症例が多い。そこで、臨床的有用性を検証するため、症例定義に含まれ標準的に行われる脊髄MRI検査と末梢神経の電気生理検査のデータを解析し両者の関連性について検討した。

新たに提案されたAFMの定義の検討

AFMの中核的症例に対する厳密な定義が2018年に提案された(Elrick MJ, et al. Clinical subpopulations in a sample of

North American children diagnosed with acute flaccid myelitis, 2012-2016. [published online November 30, 2018]. JAMA Pediatr. 2018)。日本では、ギラン・バレー症候群や脊髄梗塞、脊髄腫瘍など他の疾患の除外が行われた上でAFMの診断を行ったため、この症例定義に当てはまる症例が多くを占めるはずである。この疾患定義の妥当性について検証した。

B. 研究方法

一次調査でAFPとして報告された患者を対象に二次調査を行った。調査は、二次調査用紙の記入および画像検査・神経生理検査データの送付を担当医に依頼し、得られた情報を基に複数の班員・協力者が中央解析を行った。次に中央解析によりAFMの診断基準を満たす患者について、診療を担当した医療機関における脳脊髄画像の判読結果および退院時診断と中央解析による画像判読結果を解析した。一次調査および二次調査で用いたAFPおよびAFMの症例定義は以下の通りである。

AFPの症例定義(一次調査)

2015年8月1日以降、同年12月31日までに、急性弛緩性麻痺を認めて、24時間以上入院した者。ただし、血管障害、腫瘍、外傷などの確定診断がなされ、明らかに感染性とは異なる症例は除外。

AFMの症例定義(CSTE 2015)(二次調査)

四肢の限局した部分の脱力を急に発症(acute onset focal limb weakness)

MRIで主に灰白質に限局した脊髄病変が1脊髄分節以上に広がる

髄液細胞増多(白血球数 > 5/μL)

+ は確定、+ は疑い

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性の解析

画像検査データとして、脳幹病変の有無、急性期 (< 14d) のT2信号異常の局在 (灰白質 ± 白質)、回復期 (> 14d) の前角病変への局在化、造影効果およびその部位 (神経根、馬尾前根・後根) を罹患肢毎に検討。

神経生理検査データとして、運動神経伝導検査でM波の振幅異常 (CMAP低下、導出不能) の有無、F波出現率低下の有無、感覚神経伝導検査での振幅異常 (SNAP低下) の有無を罹患肢毎に検討。

上記の画像検査および末梢神経の神経生理検査データが検証可能な49症例に対して、両者の関連性について統計学的解析を行った。

新たに提案されたAFMの定義の検討

従来のAFMの定義を満たし、かつ他の除外診断が行われた症例の検討から、restrictively defined AFMとして以下の定義が提案された。

1. 先行する発熱またはウイルス感染症状
 2. 四肢の1肢以上、頸部、顔面、および/または球筋に、下位運動ニューロン障害パターンの筋力低下
 - a. 四肢の筋力低下は、筋緊張の低下と腱反射の低下/消失を伴うべき
 3. 裏付けとなるエビデンスとして次の少なくとも1つがある:
 - a. 脊髄MRI画像で、複数分節に及び、造影で脊髄前根の増強を伴う/伴わない、主に灰白質のT2高信号病変
 - b. 筋電図検査および神経伝導検査で運動ニューロノパチーを示す所見があり、感覚神経伝導は正常
 - c. 脳脊髄液検査で細胞増多 (白血球数 > 5個/μL)
 4. 以下は認められない:
 - a. 神経学的診察で他覚的感覚脱失 (Objective sensory deficits)
 - b. 1cmを超えるテント上の白質または皮質病変
 - c. 発熱、疾病、呼吸窮迫、代謝異常では説明できない脳症
 - d. 脳脊髄液で細胞増多がなく蛋白が正常域上限の2倍を超えて上昇
 - e. 明確な別の診断名がある
- 本研究では、2015年の日本の症例がこれらの定義を満たすかどうか検討した。

(倫理面への配慮)

二次調査を行うにあたり「国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」の承認を得た (受付番号: 655, 2015年12月24日)。

C. 研究結果

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性の解析

M波の異常は、画像検査において、回復期の前角への病変の局在化、馬尾前根の造影効果 (上肢 ± 下肢麻痺)、馬尾前根の造影効果 (下肢麻痺) と統計学的に有意に関連し、Fisher検定でp値は、それぞれ0.003、0.004、 1.62×10^{-4} であった。脳幹病変および馬尾後根の造影効果 (下肢麻痺) との関連は認められなかった。

F波の異常およびS波の異常と画像検査データとの関連はいずれも認められなかった。

画像/生理検査で異常所見があるのに麻痺がない例や画像/生理検査が正常なのに麻痺がある例を経験することから、麻痺肢を感知するための画像検査および神経生理検査の感度および特異度について検証したところ、M波異常の感度は64%、特異度は93%、F波異常の感度55%、特異度67%、初期脊髄MRI検査の病変は感度83%、特異度45%であった。

早期治療 (72時間以内) 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、両者併用の急性期の馬尾前根造影効果が出現するrelative riskは、それぞれ0.428 ($p = 7.0 \times 10^{-5}$)、0.505 ($p = 0.027$)、0.500 ($p = 0.027$) であった。脳幹病変、回復期の前角への病変の局在化などへの影響は認められなかった。

新たに提案されたAFMの定義の検討

日本においてAFMとして報告した59例をrestrictively defined AFMとして提案された3つの基準項目、5つの除外基準項目に当てはまるか検証した結果、41症例 (70%) が8つの項目全てを、15症例 (25%) が7項目を、3症例 (5%) が6項目を満たした。

D. 考察

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性の解析

画像検査ならびに末梢神経の神経生理検査データの関連性では、運動神経伝導検査のM波異常が回復期画像の病変局在化、馬尾前根の造影効果と関連していた。とくに馬尾後根の造影効果は上肢よりも下肢麻痺の症例と関連していた。神経生理学的異常と回復期における前角への病変の限局化の相関性は、前角を病変の主座としてしていると推測されるAFMの病態をよく反映していると考えられる。馬尾前根は下肢の前角細胞の末梢側であるため、造影効果は前角の炎症の強さは示唆しており、その結果、M波異常を来しやすいと思われる。

急性期の麻痺肢を感知、診断するため、M波は感度64%、特異度93%と特異度が高く、画像検査は感度83%、特異度45%と感度が高かった。これらの画像検査と神経生理検査の特性をよく理解した上で、両者を組み合わせることで診断することが重要と考えられた。

早期治療が神経画像へ与える影響について検討では、ステロイドパルス療法を受けた場合に馬尾前根の造影効果が減弱して

いた。先行研究では早期の治療的介入が麻痺の予後に影響を与えるという事実は得られなかったが、画像レベルでは炎症を抑制している可能性が示唆された。

・新たに提案されたAFMの定義の検討

新たに提案されたrestrictively defined AFMの診断基準8項目のうち、日本で厳密した2015年の症例の多くが全ての項目を満たし、7項目以上を満たした症例は95%に及んだ。この診断基準の妥当性が示されたと考えられる。しかし、感覚脱失は横断性脊髄炎との鑑別のため有用であるものの、実際に幼児では他の感覚障害との区別が難しく、基準の改訂が必要と思われた。

E. 結論

画像検査は脊髄の形態の変化を、神経生理検査は末梢神経の機能の変化を示すが、AFMにおいてもこれらの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。両者の特性をよく理解し、検査を併用することで、診断の精度が上がると考えられた。

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。

2018年に新しく提案されたrestrictively defined AFMは臨床の場においても有用と考えられた。問題点も残されており、今後の改訂が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Chong PF, Kira R, Tanaka-Taya K. Description of restrictively defined acute flaccid myelitis [letter]. JAMA Pediatr (in press)

Okumura A, Mori H, Chong PF, 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

吉良龍太郎、チョン ピンフィー：急性弛緩性脊髄炎の臨床像. NEUROINFECTION 23: 75-79, 2018

吉良龍太郎：エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺. Annual Review 神経2019. Pp. 89-96 中外医学社 2019

2. 学会発表

Kira R: Pediatric Neurology Case Studies: Infection or Autoimmunity? The 22th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. May 26, 2018, Linkou, Taiwan

吉良龍太郎：特別講演「急性弛緩性麻痺・急性弛緩性脊髄炎の疾患概念と臨床的特徴」。第32回日本小児神経学会北海道地方会 2018.10.6 札幌

吉良龍太郎：教育講演「急性弛緩性脊髄炎とエンテロウイルスD68」第50回日本小児感染症学会総会・学術集会 2018.11.10 福岡

吉良龍太郎：シンポジウム「AFM(急性弛緩性脊髄炎)って何？」AFMの臨床。第30回九州臨床神経生理研究会 2018.7.15-20 那覇

吉良龍太郎、チョンピンフィー、森 懇、奥村彰久、鳥巢浩幸、安元佐和、清水博之、楠 進、高橋利幸、藤本嗣人、花岡 希、大石和徳、多屋馨子：エンテロウイルスD68のアウトブレイクに関連した急性弛緩性脊髄炎。第121回日本小児科学会学術集会 2018.4.20-22 福岡

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

2018年秋の急性弛緩性脊髄炎と重症下気道感染との関連に関する研究

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学医学部小児科学講座 教授

研究要旨

2018年秋に東海3県では急性弛緩性脊髄炎が多発した可能性が示唆された。2015年の急性弛緩性脊髄炎の流行時には、同時期に重症呼吸器感染症の流行があったことが判明している。我々は東海3県における急性弛緩性脊髄炎と重症下気道感染症の発生状況の時間的関連について検討した。2018年11月に東海3県の6大学医学部小児科およびその関連病院に依頼し、急性弛緩性麻痺および下気道感染症の月ごとの症例数を年齢群(0-2歳、3-6歳、7-12歳、13-19歳)に分けて調査した。急性弛緩性脊髄炎は2018年9月には3例、10月には7例の発生があり、2018年秋に多発したことが明らかになった。下気道感染の入院数と急性弛緩性脊髄炎症例数との間には明らかな相関を認めなかったが、ICU管理数と急性弛緩性脊髄炎症例数との間には7-12歳および13-19歳では有意な相関を認めた。急性弛緩性脊髄炎と重症下気道感染症には明瞭な時間的関連性を認めたことから、重症下気道感染症が増加した場合に急性弛緩性脊髄炎の発症について注意喚起を行うことにより、迅速な診断や治療が可能になることが期待される。

A．研究目的

2015年にエンテロウイルスD68(EV-D68)感染症の流行に伴って急性弛緩性脊髄炎(AFM)が多発し、その関与が示唆された。また、EV-D68は以前はライノウイルスに分類されていたように、呼吸器感染症の原因ウイルスとして知られている。2015年秋には、AFMの多発と同時期に喘鳴を伴う呼吸器感染症、特に重症の症例が増加したことも判明している。我々は、2018年秋に様々な経路からAFMが多発している可能性を察知したため、緊急にAFMおよび下気道感染症の発生動向を調査した。

B．研究方法

本研究では、東海3県(愛知県・岐阜県・三重県)の6大学医学部小児科およびその関連病院を対象にした。2018年11月に以下の2つの調査票を東海3県の85病院に配布した。

1) AFM調査票

2015年1月から2018年10月までの以下の疾患の月ごとの症例数を調査

AFM・ギランバレー症候群・その他の急性

弛緩性麻痺

2) 下気道感染調査票

2016年8月～11月、2017年8月～11月、2018年8月～10月の以下の疾患の月ごとの症例数を年齢群(0-2歳、3-6歳、7-12歳、13-19歳)に分けて調査

喘息発作および喘鳴を伴う下気道感染の入院数・そのICU管理数および人工換気管理数

AFMおよび下気道感染症の発生動向をまとめるとともに、2016年8月～11月、2017年8月～11月、2018年8月～10月におけるAFMと下気道感染症との相関をPearsonの積率相関係数を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

この調査は、愛知医科大学病院倫理委員会の承認を得て施行した。患者の個人情報収集せず、症例数のみを収集した。

C．研究結果

56病院から回答を得た(回答率66%)。

AFM・ギランバレー症候群・その他の急性

弛緩性麻痺の発生動向では、2015年1月から2018年8月まで、AFMは月に0または1例の発生がほとんどであった。しかし、2018年9月に3例、10月に7例の報告があり、2018年秋にAFMが多発したことが明らかになった。ギランバレー症候群は調査期間を通じ変動を認めなかった。その他の急性弛緩性麻痺は、2018年9月および10月の報告数は、それ以外の時期に比べてやや多かった。

図1に下気道感染の発生動向を示す。入院症例数では2018年とそれ以前とに明らかな違いを認めないが、ICU管理数および人工換気管理数は2018年9月および10月にやや増加している傾向を認めた。

図2にAFMと年齢別の下気道感染との相関を示す。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歳および13-19歳では有意な相関を認めた。人工換気管理数とAFM症例数では、7-12歳でP値は0.071と有意ではないが相関する傾向を認めた。

図3に国立感染症研究所が公表している病原微生物検出情報（IASR）に掲載された2017年および2018年のEV-D68のデータを示す（<https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data/109j.pdf>、2019年1月6日アクセス）。2018年は2017年に比べて明らかにEV-D68の検出数が多く、特に秋に集中していた。

D．考察

今回の調査から、以下のようなことが考えられる。

- 1) 2018年秋には東海3県でAFMが多発した。
- 2) 同時期に学童・思春期の重症の喘鳴を伴う下気道感染症がやや増加した。
- 3) これらの事象はEV-D68感染症の流行期と一致して起きた。

このような事象は、2015年のAFM多発の際に起きた事象とよく類似している。普段は、ICU管理を必要とする下気道感染症は、学童・思春期では例外的と思われる。ICU管理や人工換気管理が必要な学童・思春期の下気道感染症が秋季に発生した場合は、EV-D68の流行の可能性を考える必要があると思われる。また、EV-D68は近年AFMの病原体と

して注目を浴びており、その診断法や治療法の開発が急務である。学童・思春期のICU管理や人工換気管理が必要な下気道感染症が発生した場合、その情報を共有することによってAFMの発生を念頭に置いた対応が可能になると思われた。

E．結論

AFMの多発と学童の重症呼吸器感染症の発生動向との間には密接な時間的関係を認めた。学童の重症下気道感染症の多発を認めた場合にはAFMの発生に警戒することが重要である。

F．研究発表

1. 論文発表

Okumura A, Ida S, Mori M, Shimizu T. Vitamin B1 Deficiency Related to Excessive Soft Drink Consumption in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(5): 838-842.

Okumura A, Ida S, Mori M, Shimizu T. Attitudes of pediatricians toward children's consumption of ionic beverages. *BMC Pediatrics* 2018; 18: 176.

Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S. A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features. *Brain Dev.* 2018; 40(10): 926-930.

Okumura A, Ida S, Mori M, Shimizu T. Parental awareness of young children's pattern of ionic beverage consumption. *Pediatr Int.* 2018; 60(10): 969-973.

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.* 2018; 66(5): 653-664.

Kurahashi H, Takami A, Murotani K, Numoto S, Okumura A. Decreased platelet count in children with epilepsy treated with valproate and its relationship to the immature platelet fraction. *Int J Hematol.* 2018; 107(1): 105-111.

Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi

M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Ann Neurol*. 2018; 83(1): 98-106.

Muto T, Nago N, Kurahashi H, Minagawa H, Okumura A. A One-Month-Old Boy With a Seizure During a Febrile Illness. *Clin Pediatr*. 2018; 57(3): 355-357.

Hatanaka M, Shimakawa S, Okumura A, Natsume J, Fukui M, Nomura S, Kashiwagi M, Tamai H. The efficacy of adrenocorticotrophic hormone in a girl with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Brain Dev*. 2018; 40(3): 247-250.

Iwayama H, Hirase S, Nomura Y, Ito T, Morita H, Otake K, Okumura A, Takagi J. Spontaneous adrenocorticotrophic hormone (ACTH) normalisation due to tumour regression induced by metyrapone in a patient with ectopic ACTH syndrome: case report and literature review. *BMC Endocrine Disorders*. 2018; 18: 19.

Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018; 9: 139-149.

Hattori F, Kawamura Y, Kawada JI, Kojima S, Natsume J, Ito K, Saito S, Kitagawa Y, Okumura A, Yoshikawa T. Survey of rotavirus-associated severe complications in Aichi Prefecture. *Pediatr Int*. 2018; 60(3): 259-263.

Goto T, Kakita H, Takasu M, Takeshita S, Ueda H, Muto D, Kondo T, Kurahashi H, Okumura A, Yamada Y. A rare case of fetal extensive intracranial hemorrhage and whole-cerebral hypoplasia due to latent maternal vitamin K deficiency. *J Neonatal Perinatal Med*. 2018; 11(2): 191-194.

Miyata K, Hori T, Shimomura Y, Joko M, Takayasu M, Okumura A. Pseudoprogression successfully treated with bevacizumab in a child with spinal pilocytic astrocytoma. *Childs Nerv Syst*. 2018; 34(11): 2305-2308.

Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev*. 2019; 41(5): 443-451.

Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H,

Numoto S, Okumura A. The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures. *Brain Dev*. 2019; 41(1): 72-76.

Okuda M, Nomura K, Kato M, Lin Y, Mabe K, Miyamoto R, Okumura A, Kikuchi S. Gastric cancer in children and adolescents in Japan. *Pediatr Int*. 2019; 61(1): 80-86.

Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev*. 2019; 41(3): 263-270.

奥村彰久、森壘 . 小児の急性弛緩性脊髄炎のMRI所見 . *Neuroinfection* 2018; 23(1): 80-83 .

2. 学会発表

奥村彰久 . 小児急性脳症診療ガイドラインのポイント . 第60回日本小児神経学会学術集会、千葉、2018年5月31日

奥村彰久 . エンテロウイルスD68流行期の急性弛緩性脊髄炎の臨床像と画像所見 . 第23回日本神経感染症学会学術大会、東京、2018年10月20日

奥村彰久 . 急性弛緩性脊髄炎・重症呼吸器感染症の発生状況とEV-D68 . 第11回愛知小児臨床研究会、名古屋、2019年3月15日

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

図1. 下気道炎の発生動向

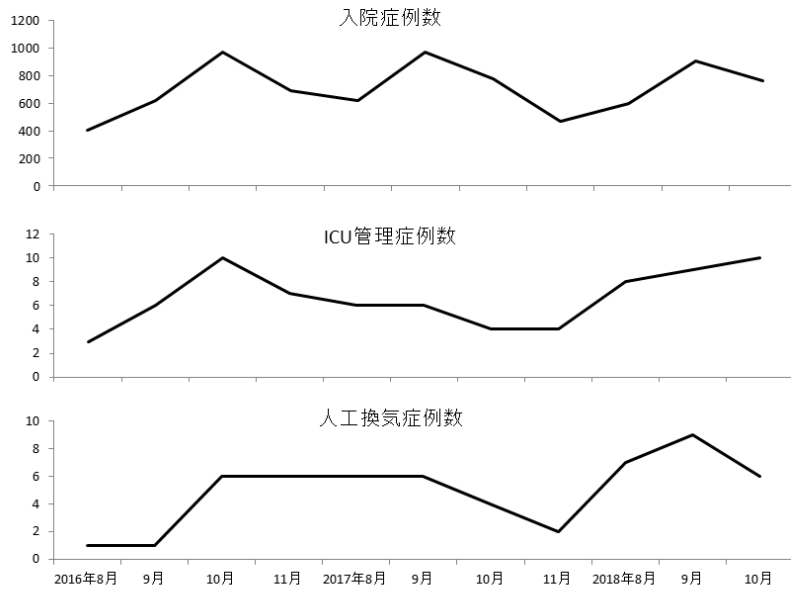


図2. 急性弛緩性脊髄炎と下気道炎との相関

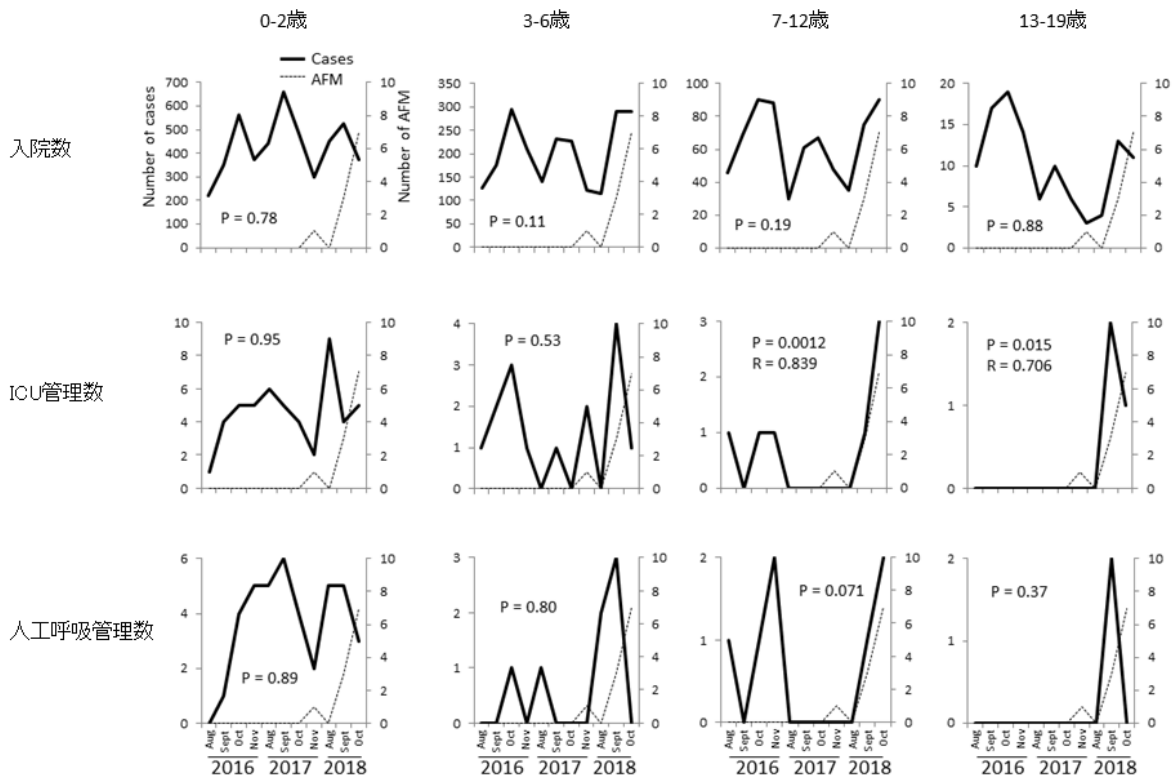
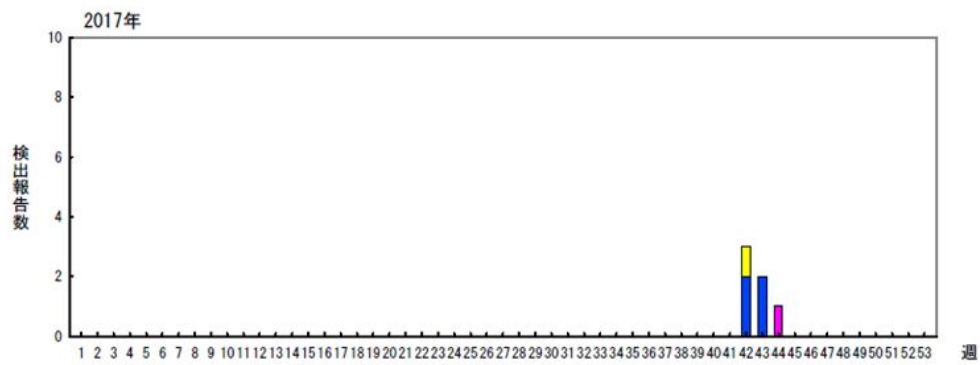
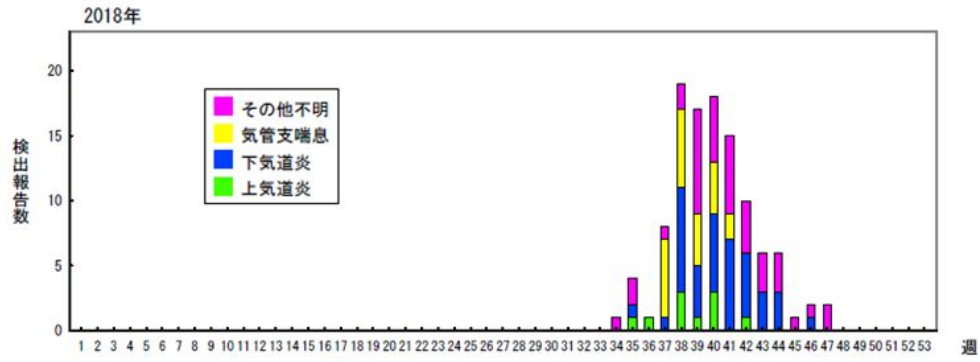


図3. エンテロウイルスD68の検出状況



2015年秋に多発した急性弛緩性脊髄炎の末梢神経障害

研究分担者 鳥巢 浩幸 福岡歯科大学 総合医学講座 小児科学分野 教授
安元 佐和 福岡大学 医学部 医学教育推進講座 教授

研究要旨

2015年秋に我が国で多発した急性弛緩性脊髄炎(AFM)症例のうち、電気生理学的検査が実施された49例について一肢ごとに検査結果を検討した。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、再検査を実施した13肢中8肢に増悪を認めた。また、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。一方、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%)で速度低下を認めた。AFMの麻痺肢は、急性期において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。

A. 研究目的

2015年秋に我が国で多発した急性弛緩性脊髄炎(acute flaccid myelitis: AFM)は、広範な脊髄病変を認めるものの、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あり、下位運動ニューロンの障害が主病態と考えられた。

我々は、電気生理学的検査の結果をもとに、2015年のAFM症例の末梢神経障害の特徴を肢別に検討した。

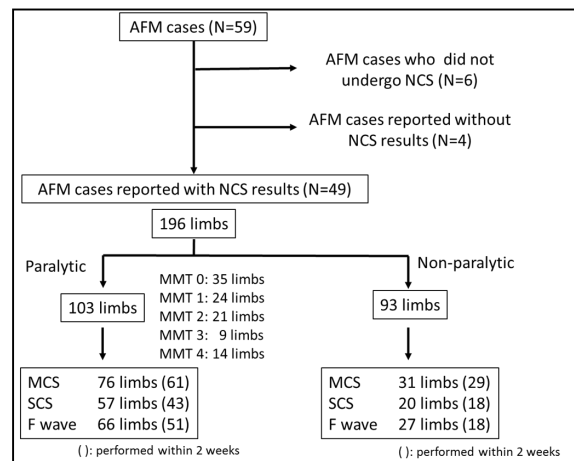
B. 研究方法

<対象> 2015~2016年に実施した急性弛緩性麻痺の全国調査で集積され、当研究班でAFMと診断した59例から電気生理検査未施行6例と検査報告書のない4例を除いた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(右図)。なお、非麻痺肢は神経症状ピーク時のMMTが5である肢とした。

<方法>

1) 対象肢の運動神経伝導検査(motor conduction study: MCS)、感覚神経伝導検査(sensory conduction study: SCS)、F波の検査結果を集積した。

2) 実施された神経生理検査自体の妥当性



あるいは結果の妥当性について、各症例の

年齢、症候、波形、測定値にもとづいて、鳥巢と安元がそれぞれに検討し、最終的に下記の評価項目を下記の評価基準のもとに確認を行なった。

評価項目

MCS :

複合筋活動電位 (compound muscle action potential: CMAP) の振幅、伝導速度、波形

SCS :

感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential: SNAP) の伝導速度、波形

F波：

最小潜時、伝導速度、出現頻度

評価基準

振幅 (MCS、SCS)

伝導速度 (MCS、SCS、F波)

最小潜時 (F波)

既存のデータ値#に照らし合わせ、最低一つの神経で-2.5SDを下回る場合、または左右で30%以上の差を認める場合に異常と判定した。

波形 (MCS、SCS)

導出不良の有無 時間的分散の有無

伝導ブロック (近位刺激と遠位刺激がある場合)の有無

F波の出現率

出現率は上肢50%未満、下肢80%未満または左右で30%以上の差を認める場合に異常と判定した。

Cai F, Zhang J. Study of nerve conduction and late responses in normal Chinese infants, children, and adults. J Child Neurol. 1997;12:13-18.

3) 確認したデータをもとに統計解析を実施し、検定には²検定、Fischerの正確確率検定、Mann-Whitney U検定を行った。統計ソフトは、IBM SPSS Statistics 22を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認(承認番号655)福岡歯科大学倫理審査委員会の承認(承認番号325)を得て実施した。

C. 研究結果

解析対象()は2週間以内

MCS 107肢(90肢)

麻痺肢 76肢(61肢)

非麻痺肢 31肢(29肢)

SCS 77肢(72肢)

麻痺肢 57肢(43肢)

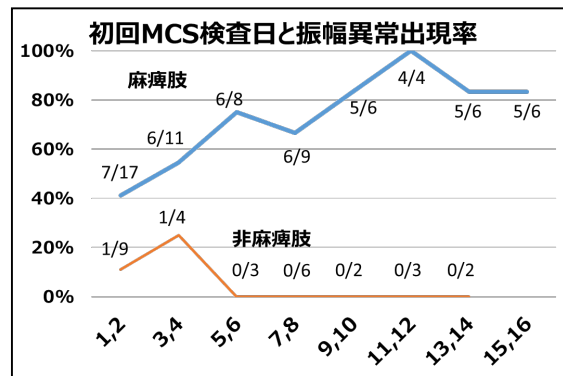
非麻痺肢 20肢(18肢)

F-wave 93肢(69肢)

麻痺肢 66肢(51肢)

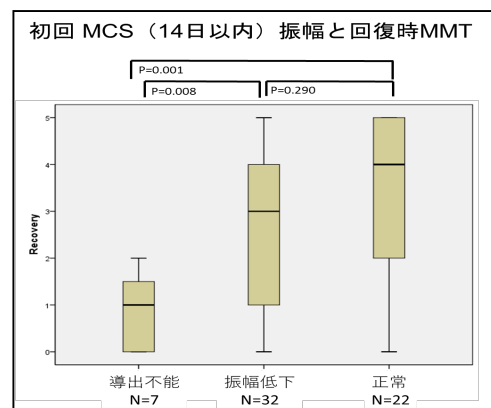
非麻痺肢 27肢(18肢)

全肢196肢のMMTの内訳と各検査の対象肢のMMTの内訳に統計学的有意差は認めなかった。



< MCS >

- 14日以内に検査された61麻痺肢では、7肢(11%)で導出不能、32肢(52%)で振幅低下、5肢(8%)で速度低下を認めた。
- 14日以内に2回目の検査を実施された13肢中8肢(62%)で悪化を認めた。また、初回検査日が発症より遅れるほど、振幅異常を示す肢の割合が上昇した(上図)。
- 同一肢の複数の神経伝導検査において、一方で正常判定、他方で異常判定を示したものが、上肢で14肢中3肢(21%)に、下肢で18肢中5肢(28%)に認められた。
- 14日以内の初回MCS結果とピーク時のMMTを検討すると、正常は平均2.09、振幅低下は平均1.31、導出不能は平均0.29であり、MCS正常肢は導出不能肢に対し、有意にピーク時のMMTが高かった(p=0.001)
- 14日以内の初回MCS結果と回復期のMMTを検討すると、正常は平均3.32、振幅低下は平均2.81、導出不能は平均0.86であった。(下図)。
- 14日以内に検査された非麻痺肢29肢中2肢に振幅低下を認めた。いずれも両下肢麻痺例の上肢であった。



< F波 >

1. 14日以内に検査された51麻痺肢では、12肢(24%)で出現なし、16肢(31%)で出現頻度低下を認めた。潜時の延長は38麻痺肢中2肢(5%)であった。
2. 14日以内の初回F波結果と回復期のM MTを検討すると、正常は平均3.43、出現率低下または消失は平均2.50で有意な関連が示された(p=0.043)。
3. 14日以内に検査された非麻痺肢18肢中6肢に出現頻度低下または消失を認めた。そのうち5肢は両下肢麻痺例の上肢であった。

< SCS >

14日以内に検査された43罹患肢では、1肢(2%)で導出不能、7肢(16%)で振幅低下、1肢(2%)で速度低下を認めた。

< 神経生理検査結果相互の関連性 >

14日以内のMCSの振幅とF波の出現頻度に関しては有意な関連性を認めなかった。

D . 考察

電気生理検査の結果から、2015年秋に日本で多発したAFM患者の麻痺肢は、急性期に運動神経遠位部の軸索型障害を認め、急性期には障害が進行することが予想された。

脊髄炎に伴う末梢神経遠位部での進行性の軸索障害は、一般的に脊髄前角細胞障害に伴う軸索変性に起因するものと予想される。しかし、一部の症例は、発症早期に遠位部の軸索障害を認めており、これらの症例を脊髄前角細胞障害による神経変性のみで説明することは困難と考える。このため、AFMでは脊髄炎に加えて、神経根や末梢神経の炎症が並存することが予想される。実際、MRIでは神経根や馬尾の造影所見が高頻度で認められており(Okumura A, Brain Dev)、末梢神経での炎症の可能性を示唆すると考えられる。

本研究では、MCSでの振幅低下の程度が急性期の筋力低下の指標となり、回復期の筋力と関連することが示された。これから、AFM予後と直接関連するものは、前角細胞障害であり、脊髄前角細胞の保護がAFMの予後改善につながると考えられる。

E . 結論

2015年に多発したAFMの麻痺肢は、急性期において進行する軸索型末梢神経障害を呈し、神経根・末梢神経における炎症の並存が示唆される。AFMでは脊髄前角細胞障害が予後を左右し、脊髄前角細胞の保護が治療のターゲットとなることが予想される。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Torisu H, Okada K: Vaccination-associated acute disseminated encephalomyelitis.. Vaccine 37:1126-29, 2019.
2. Chong PF, Sakai Y, Torisu H, Tanaka T, Fruno K, Mizuno Y, Ohga S, Hara T, Kira R: Leucine-rich alpha-2 glycoprotein in the cerebrospinal fluid is a potential inflammatory biomarker for meningitis. J Neurol Sci 392:51-55, 2018.
3. Okumura A, Mori H, Chong PF, 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, 443-451, 2019.

2. 学会発表

1. 野田麻里絵、チョン・ピンフィー、安元佐和、奥村彰久、森壘、吉良龍太郎、多屋馨子、鳥巢浩幸:
エンテロウイルス D68 に関連する急性弛緩性脊髄炎の臨床的特徴
第 60 回日本小児神経学会
2018.5.31-6.2 千葉
2. 野田麻里絵、チョン・ピンフィー、安元佐和、奥村彰久、森壘、吉良龍太郎、多屋馨子、鳥巢浩幸:
2015 年に多発した急性弛緩性脊髄炎とエンテロウイルス D68 に関連についての臨床的検討
第 23 回日本神経感染症学会
2018.10.19-20 東京
3. Nanishi E, Hoshina T, Sanefuji M, Torisu H, Okada K, Sakai Y, Ohga S: A nationwide survey of pediatric-onset Japanese encephalitis in Japan. The 9th Asian congress of pediatric infectious diseases Nov 10-12, 2018, Fukuoka
4. 安元佐和: 第 31 回臨床神経生理研究会: シンポジウム 2. 「AFM(急性弛緩性脊髄炎)って何?」 2. AFM の電気生理
2018.15-16 沖縄

- 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
1. 鳥巢浩幸：
急性弛緩性麻痺（AFP）を認める疾患の

- 鑑別
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
平成30年4月
2. 鳥巢浩幸、安元佐和：
急性弛緩性脊髄炎（AFM）の電気生理学的検査
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
平成30年4月

エンテロウイルスD68流行期の小児の急性弛緩性脊髄炎の神経画像所見に関する研究

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学医学部小児科学 教授
森 壘 東京大学医学部附属病院放射線科 准教授

研究要旨

2015年8-12月のエンテロウイルスD68流行期に発症した小児の急性弛緩性脊髄炎54例の画像所見とその経時的変化を解析した。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。髄内病変の経時的変化では、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。これらの知見は、小児の急性弛緩性麻痺の診断や病態の考察において重要である。

A．研究目的

2015年秋に小児において原因不明の急性弛緩性麻痺が多発し、同時期にエンテロウイルスD68（EVD68）の流行が判明した。米国でも2014年にEVD68の流行がみられ、同時期に急性弛緩性麻痺が多発したことが報告されている。これらのことから、厚生労働省は感染症法に基づく積極的疫学調査として、2015年8月～12月に急性弛緩性麻痺を認めて入院した症例について調査を開始した。本研究班では、厚生労働省の了解を得て二次調査を実施し、詳細な臨床情報・疫学情報を収集した。

急性弛緩性麻痺の責任病変は脊髄であり、現在ではこの病態を記述するのに急性弛緩性脊髄炎（acute flaccid myelitis, AFM）という用語が一般的になっている。AFMの神経画像所見については現在まで十分な検討が行われておらず、十分な知見が得られていない。本研究では、小児のAFMの神経画像所見を明らかにするため、研究班が二次調査で収集した神経画像をレビューし、その所見を明らかにするとともに病態に対する考察を行った。本年度は脊髄病変の経時的な変化に着目して検討を行った。

B．研究方法

2015年8-12月のエンテロウイルスD68流行期に発症した小児の急性弛緩性脊髄炎54例の画像所見とその経時的変化を解析した。（倫理面への配慮）
国立感染症研究所IRB審査済みである。

C．研究結果

今回は特に、脊髄縦走病変の範囲、脊髄横断像での位置や性状、ガドリニウム造影剤による異常増強効果やそれらの経時的変化に

注目した。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は麻痺の発症から中央値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をおかしていた。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例で灰白質と白質がともにおかされ、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、その後には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。

D．考察

今回の検討から、小児のAFMの画像所見の特徴とその経時的変化が明らかになった。すなわち、縦に長い縦走病変が特徴的であるとともに、急性期には広範な病変を呈するが徐々に病変が前角に局限することが判明した。また、造影効果では馬尾の増強効果が高率であるが、発症後早期には造影効果は低率で、やや遅れて出現することが特徴的であった。さらに、広範な脊髄病変を認めるにも関わらず麻痺の分布は一肢に局限する症例が散見され、脊髄病変の範囲と麻痺の分布との間に乖離を認めることがあるのも特徴的であった。

縦長な脊髄病変の鑑別には、炎症、脱髄、自己免疫性血管炎、非炎症性血管病変お

よび腫瘍が挙がる。それぞれ具体的には、横断性脊椎炎、HTLV-1関連脊椎炎(HAM)、視神経脊髄炎関連疾患(抗AQP4抗体陽性、抗MOG抗体陽性)、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス/抗リン脂質抗体症候群、神経Behcet病、原発性中枢神経系血管炎、ANCA関連血管炎や神経サルコイドーシス、硬膜動静脈瘻(dural AVF)、脊髄梗塞および、血管内リンパ腫(IVL)、脊髄転移ないし傍腫瘍性脊髄炎を鑑別しなければならない。病変の広がりや麻痺の部位との間には、しばしば乖離がみられ、極端な場合には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。これらの所見からは、神経脱落や脱髄などの直接の(原発性の)神経障害のみならず、静脈性浮腫などの病態も重畳していることが推察される。EVD68によるAFMの発症機序に関しては、ウイルスの直接的な感染による一次的障害と、炎症などを介在する二次的障害との可能性が考えられる。今回の検討から、脊髄病変は極めて広範であることを多く、症状の出現が急速であることを考え合わせると、一次的障害よりも二次的障害のほうが説明しやすいと思われた。

病変の経時的変化も特徴的である。髄内病変は、麻痺発症後約1週間は麻痺の分布に関わらず両側性で広範な病変を呈した。このことは、前述のごとく静脈性浮腫などの病態が関与している可能性を支持すると思われる。また、麻痺発症後1週以降は病変が前角に局限していくことが観察され、病変の主座が前角にあること、亜急性期の所見は不可逆的な障害を表すことが示唆される。増強効果の経時的変化では、麻痺発症後2日以内には低率であり、やや遅れて出現するのが特徴的であった。また、馬尾の増強効果は頸髄のみに病変を認める病変でも認められた。これらのことからAFMにおける馬尾の造影効果は、二次的障害による血液神経関門の破綻の結果である可能性が示唆された。

E. 結論

2015年8-12月のエンテロウイルスD68流行期に発症した小児のAFMの画像所見とその経時的変化を明らかにした。

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。髄内病変の経時的変化では、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。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。これらの知見は、小児の急性弛緩性麻痺の診断や病態の考察において重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nakada T, Kikuta S, Mori H, Shimizu Y, Nishijima H, Kondo K, Yamasoba T. Lo

w CT Attenuation Values of Sinonasal Benign Tumours Relative to the Brains tem Identify Schwannomas. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2018;80(1):41-50.

Kamiya K, Okada N, Sawada K, Watanabe Y, Irie R, Hanaoka S, Suzuki Y, Koike S, Mori H, Kunimatsu A, Horii M, Aoki S, Kasai K, Abe O. Diffusional kurtosis imaging and white matter microstructure modeling in a clinical study of major depressive disorder. NMR Biomed. 2018;31(7):e3938.

Gondo T, Kurihara M, Sugiyama Y, Mano T, Mori H, Hayashi T, Tsuji S. Longitudinally extensive vasogenic edema following spinal cord infarction. Neurol Clin Neurosci. 2018;6(5):143-145.

Yamaguchi N, Mano T, Ohtomo R, Ishiura H, Almansour MA, Mori H, Kanda J, Shiota Y, Taira K, Morikawa T, Ikemura M, Yanagi Y, Murayama S, Shimizu J, Sakurai Y, Tsuji S, Iwata A. An Autopsy Case of Familial Neuronal Intracellular Inclusion Disease with Dementia and Neuropathy. Intern Med. 2018;57(23):3459-3462.

Katsura M, Sato J, Akahane M, Tajima T, Furuta T, Mori H, Abe O. Single-energy metal artifact reduction technique for reducing metallic coil artifacts on post-interventional cerebral CT and CT angiography. Neuroradiology. 2018;60(11):1141-1150.

Taniguchi G, Fuse H, Okamura Y, Mori H, Kondo S, Kasai K, Takahashi Y, Tanaka K. Improvement in anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement without immunotherapy. Epilepsy Behav Case Rep. 2018;10:96-98.

Miyatake S, Sacha Schneeberger S, Koyama N, Yokochi K, Ohmura K, Shiina M, Mori H, Koshimizu E, Imagawa E, Uchiyama Y, Mitsuhashi S, Frith MC, Fujita A, Satoh M, Taguri M, Tomono Y, Takahashi K, Doi H, Takeuchi H, Nakashima M, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Tanaka F, Ogata K, Hennet T, Matsumoto N. Biallelic COLGALT1 variants are associated with cerebral small vessel disease. Ann Neurol. 2018;84(6):843-853.

Kunimatsu A, Kunimatsu N, Yasaka K, Aikai H, Kamiya K, Watadani T, Mori H,

Abe O. Machine Learning-based Texture Analysis of Contrast-enhanced MR Imaging to Differentiate between Glioblastoma and Primary Central Nervous System Lymphoma. Magn Reson Med Sci. 2019;18(1):44-52.

Okumura A, Mori H. Acute flaccid myelitis: an emerging clinical entity. Dev Med Child Neurol. 2019;61(3):290-291.

Miyano R, Kurihara M, Orimo K, MAno T, Kaburaki T, Ranaka R, Nishijima H, Ikemura M, Takahashi M, Mori H, Mutoh T, Hamada M, Hayashi T, Toda T. Severe visual impairment and subclinical encephalitis preceding clinical signs of chondritis in relapsing polychondritis. Neurol Clin Neurosci. 2018 [Epub ahead of print]

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 Inves

tigators. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. Brain Dev. 2019;41(5):443-451.

Okumura A, Mori H. Reply to "Poor clinico-radiological correlation: A hallmark of acute flaccid myelitis". Brain Dev. 2019;41(5):482.

2. 学会発表
(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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清水博之	エンテロウイルス (ポリオウイルスを含む)	日本臨床ウイルス学会、	ウイルス検査法	春恒社	東京	2018	147-156
藤本嗣人	アデノウイルス	日本臨床ウイルス学会	ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き	春恒社	東京	2018	206-211
金子久俊、 藤本嗣人	眼科領域感染症 アデノウイルス、ヘルペスウイルス	日本臨床ウイルス学会	ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き	春恒社	東京	2018	291-297
藤本嗣人	ヒトアデノウイルス	日本食品衛生協会	食品衛生検査指針	日本食品衛生協会	東京	2018	711-719
吉良龍太郎	エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺	鈴木則宏、 荒木信夫、 宇川義一、 桑原 聡、 塩川芳昭	Annual Review w 神経2019	中外医学社	東京	2019	89-96
野田麻里、 鳥巢浩幸	急性散在性脳脊髄炎		小児疾患の診断治療基準第5版	東京医学社	東京	2018	748-749

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chong PF, Kira R, Tanaka-Taya K.	Description of restrictively defined acute flaccid myelitis [letter]	JAMA Pediatr	in press		2019
Satoh H, Tanaka-Taya K, Shimizu H, Goto A, Tanaka S, Nakano T, Hotta C, Okazaki T, 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
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

<u>Okumura A, Mori H, Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K</u> ; 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
<u>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.</u>	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
<u>Funakoshi Y, Ito K, Morino S, Kinoshita K, Morikawa Y, Kono T, Doan HY, Shimizu H, Hanaoka N, Konagaya M, Fujimoto T, Suzuki A, Chiba T, Akiba T, Tomaru Y, Watanabe K, Shimizu N</u>	Enterovirus D68 respiratory infection in a children's hospital in Japan in 2015,	Pediatrics International	in press		2019
<u>Hanaoka N, Ito S, Konagaya M, Nojiri N, Yasuda M, Fujimoto T, Deguchi T.</u>	Infectious human adenoviruses are shed in urine even after disappearance of urethral symptoms	PlosOne	14(3)	e0212434	2019
<u>Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, Tsukahara-Kawamura T, Uchio E, Kaneko H.</u>	Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral conjunctivitis	Journal of Medical Virology	91(6)	1030-1035	2019
<u>Chong PF, Sakai Y, Torisu H, Tanaka T, Furuno K, Mizuno Y, Ohgasa S, Hara T, Kira R</u>	Leucine-rich alpha-2 glycoprotein in the cerebrospinal fluid is a potential inflammatory biomarker for meningitis	J Neurol Sci	392	51-55	2018
<u>Lee S, Morioka T, Chong PF, Suzuki SO, Imagi T, Murakami N, Baba H, Kira R</u>	Subcortical axonal loss with glial reactions following partial status epilepticus with neuroradiological findings of reduced subcortical diffusion	Neurol Sci	40(4)	851-855	2019
<u>Okuzono S, Fukai R, Noda M, Miyake N, Lee S, Kaku N, Sanefuji M, Akamine S, Kanno S, Ishizaki Y, Torisu H, Kira R, Matsumoto N, Sakai Y, Ohgasa S</u>	An acute encephalopathy with reduced diffusion in BRAF-associated cardio-facio-cutaneous syndrome	Brain Dev	41(4)	378-381	2019

Tsuji M, <u>Chong PF</u> , Yamashita F, Maeda K, <u>Kira R</u>	Cytotoxic lesion of the corpus callosum exclusively at the genu in a case of callosal hypogenesis	J Neuroradiol	46(3)	222-223	2019
<u>Okumura A</u> , Ida S, Mori M, Shimizu T.	Vitamin B1 Deficiency Related to Excessive Soft Drink Consumption in Japan.	J Pediatr Gastroenterol Nutr.	66(5)	838-842	2018
<u>Okumura A</u> , Ida S, Mori M, Shimizu T.	Attitudes of pediatricians toward children's consumption of ionic beverages.	BMC Pediatrics	18	176	2018
<u>Okumura A</u> , Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S.	A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features.	Brain Dev.	40(10)	926-930	2018
<u>Okumura A</u> , Ida S, Mori M, Shimizu T.	Parental awareness of young children's pattern of ionic beverage consumption.	Pediatr Int.	60(10)	969-973	2018
Kurahashi H, Takami A, Murotani K, Numoto S, <u>Okumura A</u> .	Decreased platelet count in children with epilepsy treated with valproate and its relationship to the immature platelet fraction.	Int J Hematol.	107(1)	105-111	2018
Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, <u>Okumura A</u> .	MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization.	Ann Neurol	83(1)	98-106	2018
Muto T, Nago N, Kurahashi H, Minagawa H, <u>Okumura A</u> .	A One-Month-Old Boy With a Seizure During a Febrile Illness.	Clin Pediatr.	57(3)	355-357.	2018
Hatanaka M, Shimakawa S, <u>Okumura A</u> , Naitsume J, Fukui M, Nomura S, Kashiwagi M, Tamai H.	The efficacy of adrenocorticotropic hormone in a girl with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.	Brain Dev.	40(3)	247-250	2018

Iwayama H, Hirase S, Nomura Y, Ito T, Morita H, Otake K, <u>Okumura A</u> , Takagi J.	Spontaneous adrenocorticotrophic hormone (ACTH) normalisation due to tumour regression induced by metyrapone in a patient with ectopic ACTH syndrome: case report and literature review.	BMC Endocrine Disorders.	18	19	2018
Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, <u>Okumura A</u> , Shimizu T.	Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro.	Clin Exp Neuroimmunol	9	139-149	2018
Hattori F, Kawamura Y, Kawada JI, Kojima S, Natsume J, Ito K, Saito S, Kitagawa Y, <u>Okumura A</u> , Yoshikawa T.	Survey of rotavirus-associated severe complications in Aichi Prefecture.	Pediatr Int.	60(3)	259-263	2018
Goto T, Kakita H, Takasu M, Takeshita S, Ueda H, Muto D, Kondou T, Kurahashi H, <u>Okumura A</u> , Yamada Y.	A rare case of fetal extensive intracranial hemorrhage and whole-cerebral hypoplasia due to latent maternal vitamin K deficiency.	J Neonatal Perinatal Med.	11(2)	191-194	2018
Miyata K, Hori T, Shimomura Y, Joko M, Takayasu M, <u>Okumura A</u> .	Pseudoprogression successfully treated with bevacizumab in a child with spinal pilocytic astrocytoma.	Childs Nerv Syst.	34(11)	2305-2308	2018
Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, <u>Okumura A</u>	The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures.	Brain Dev.	41(1)	72-76	2019
Okuda M, Nomura K, Kato M, Lin Y, Mabe K, Miyamoto R, <u>Okumura A</u> , Kikuchi S.	Gastric cancer in children and adolescents in Japan.	Pediatr Int.	61(1)	80-86	2019
Shima T, <u>Okumura A</u> , Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T.	A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/ encephalopathy in Japan.	Brain Dev.	41(3)	263-270	2019
<u>Torisu H</u> , Okada K	Vaccination-associated acute disseminated encephalomyelitis.	Vaccine	37	1126-29	2019
<u>Okumura A</u> , Mori H.	Reply to "Poor clinico-radiological correlation: A hallmark of acute flaccid myelitis".	Brain Dev.	41(5)	482	2019
<u>Okumura A</u> , Mori H.	Acute flaccid myelitis: an emerging clinical entity.	Dev Med Child Neurol.	61(3)	290-291	2019

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
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
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 宏, 中谷 尚子, 中尻 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NM DA型GluRに対する抗体陽 性脳炎の小児3症例	NEUROINFEC TION.	23(1)	127-133	2018
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.	NEUROINFEC TION	23(1)	121-126	2018
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年	NEUROINFEC TION	23(1)	67-74	2018
森田昭彦, 亀井聡	【認知症トータルケア】代表 的な認知症疾患 神経梅毒.	日本医師会雑誌	147	S125-S126	2018
亀井聡	神経疾患治療ノート 脳膿 瘍	Clinical Neuro science	36	1110-1111	2018
亀井聡	【痛み関連の神経内科疾患】 脳炎.	ペインクリニッ ク	39	1145-1156	2018
亀井聡	【ヘルペスウイルス感染症 の最近の知見】単純ヘルペ スウイルス 単純ヘルペス 脳炎	臨床と研究	95	345-352	2018
亀井聡	中枢神経系の細菌感染症	Neuroinfection	22	77-82	2018
八代将登	インフルエンザの治療-小児-	臨床と研究	95	19-24	2018
清水博之	エンテロウイルスD68感染症	小児科診療	in press		2019
清水博之	感染症法施行規則の一部改正 急 性弛緩性麻痺(AFP; ポリオを除く) が五類感染症に追加.	ファルマシア	55	341	2019
藤本嗣人, 小長谷昌未, 花岡希, 清水博之	エンテロウイルス実験室診 断の現状と課題	病原微生物検出 情報	39	98-99	2018
清水博之	エンテロウイルスD68のウイル ス学的性状	神経感染症学雑 誌	23	62-66	2018

藤本 嗣人、花岡 希	【腎と透析ベッドサイド検査事典】(第10章)感染マーカー、感染症検査 アデノウイルス	腎と透析 (増刊)	8484増刊	287~289	2018
門屋亮、西郷謙二郎、兼安秀信、小泉玄、中本貴人、飯田恵庸、三宅晶子、寺地真一、大淵典子、井上裕文、調 恒明、戸田昌一、岡本玲子、村田祥子、松倉幹、吉良龍太郎	当院で経験した可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症(MERS)4例の検討:2例が反復発症しそのうち1例は同胞が同時期に発症した	NEUROINFECTION	23	134-139	2018
吉良龍太郎、チョン ピンフイニ	急性弛緩性脊髄炎の臨床像	NEUROINFECT TION	23	75-79	2018
中村涼子、吉良龍太郎	私の処方2018 神経・筋疾患の処方 多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎	小児科臨床	71	814-819	2018
奥村彰久、森壘 .	小児の急性弛緩性脊髄炎のMRI所見 .	Neuroinfection	23(1)	80-83	2018

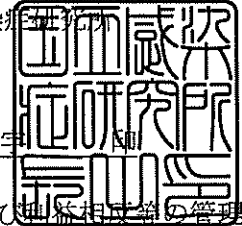
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター第三室・室長
(氏名・フリガナ) 多屋馨子・タヤケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

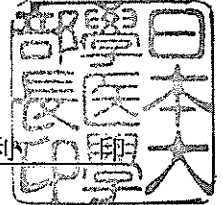
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4 月 2 日

厚生労働大臣 殿

機関名 日本大学医学部
 所属研究機関長 職名 学部長
 氏名 高山 忠利



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授
 (氏名・フリガナ) 亀井 聡 (カメイ サトシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本大学医学部附属板橋病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
 (※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

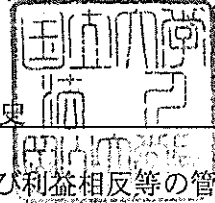
平成31年 4月 1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 岡山大学病院小児科・助教
(氏名・フリガナ) 八代 将人 ヤシロ マサト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆子



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業研究
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第二部・室長
(氏名・フリガナ) 清水 博之・シミズ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

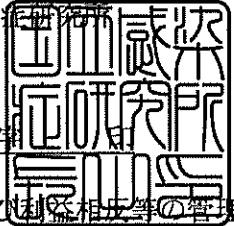
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所
 所属研究機関長 職名 所長
 氏名 脇田 隆幸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第一部 主任研究官
 (氏名・フリガナ) 前木 孝洋 (マエキ タカヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

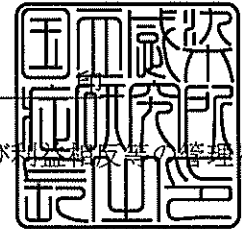
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・第四室長
(氏名・フリガナ) 藤本 嗣人・フジモト ツグト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

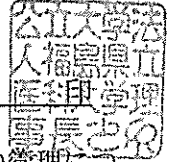
平成31年3月27日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 細矢 光亮・ホソヤ ミツアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

汚の他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

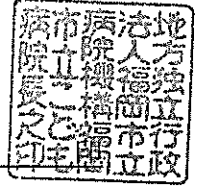
平成31年3月29日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 福岡市立こども病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 原 寿郎



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 小児神経科 科長
(氏名・フリガナ) 吉良 龍太郎 (キラ リュウタロウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---


6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月19日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 愛知医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 佐藤 啓二 

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 奥村 彰久・オクムラ アキヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山口 政俊



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 医学教育推進講座 教授
(氏名・フリガナ) 安元 佐和 ・ ヤスモト サワ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 3月 22 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 福 岡 大 学
所属研究機関長 職 名 学 長 高 橋
氏 名



次の職員の平成 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 総合医学講座 小児科学分野 教授
(氏名・フリガナ) 鳥巢 浩幸 (トリス ヒロユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

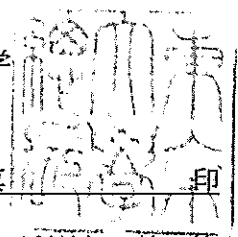
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 8 日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 五神 真



次の職員の平成 31 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・准教授
(氏名・フリガナ) 森 隼・モリ ハルシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)

当研究に係るCOIについての指導・管理の有無

有 無 (有の場合はその内容 :

)

- (留意事項)
- ・該当する口にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。