

**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**

**急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する
網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する
臨床疫学研究**

令和 元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 多屋 馨子

令和 2(2020)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究	1
多屋馨子	
II. 分担研究報告	
1. エンテロウイルスD68のウイルス学的解析に関する研究	7
清水博之、吉田和央、水田克巳	
2. 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	11
藤本嗣人、花岡 希、小長谷昌未、新橋玲子、森野紗衣子、新井 智	
3. フラビウイルスに起因する脳炎の調査	15
林 昌宏、前木孝洋	
4. 地衛研における検査・病原体解析に関する研究	20
四宮博人	
（参考資料）IASR2月号特集関連記事（急性弛緩性麻痺(AFP)特集）IASR 41(2): 11-12	
地方衛生研究所におけるAFP病原体検査の現状と課題	25
5. 成人の急性自己免疫性脳炎に関する研究	27
原 誠	
6. 病原体判明のための検体採取の実態に関する研究	29
八代将登	
7. 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	32
細矢光亮	
8. 急性弛緩性脊髄炎における腕神経叢MRIの検討	33
吉良龍太郎	
9. 2018年に発生した急性弛緩性脊髄炎の神経画像所見に関する研究	36
奥村彰久、森 壱	
10. 2018年に多発した急性弛緩性脊髄炎の神経生理学的特徴に関する研究	41
鳥巢浩幸、安元佐和	
11. 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症の原因究明に関する研究	44
森 壱	
12. 急性脳炎（脳症）・急性弛緩性麻痺の発生動向と病原体診断のための検体の確保・搬送に関する研究	46
多屋馨子、新橋玲子、新井 智、森野紗衣子、砂川富正	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	54

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

急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた
原因及び病態の究明、治療法の確立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

感染症発生動向調査に基づいて報告された急性脳炎（脳症を含む）の報告数は経年的に増加し、2019年は959人が報告された。年齢中央値は4歳で、病原体は不明が最多で、次いでインフルエンザウイルスであった。原因病原体は年齢群により特徴が認められた。原因不明として報告された急性脳炎・脳症18人から採取された臨床検体100件について網羅的な病原体検索をしたところ8人（44.4%）から病態と関連する可能性がある病原体が検出された。また、急性期と回復期のペア血清が得られた原因不明の急性脳炎・脳症症例22人について検討した結果、日本脳炎およびダニ媒介脳炎は含まれていないと考えられた。自己免疫性脳炎の診断を目的に髄液中の抗神経抗体検出系を確立し、脳炎患者25人中5人から抗神経抗体を検出し、リアルタイムに抗体価の推移を追跡した結果、全例で治療に伴い抗体価の低下を確認でき、自己免疫性脳炎診療ガイドライン作成、てんかん診療ガイドライン作成のための資料となった。

感染症発生動向調査に基づいて2019年第49週までに報告されたAFPは216人で、2018年秋に多発が認められた。2019年は2018年と比較して報告数が少なかった。原因病原体として最も多く報告されたのはEV-D68で、ポリオウイルスが検出された症例はなかった。弛緩性麻痺は単麻痺、対麻痺、四肢麻痺と様々で、上肢より下肢に多く、8%で呼吸筋麻痺が報告された。2018年秋に多発したAFP症例について全国調査を実施した結果、脳幹病変を40人中14人に認め、そのうち8人に脳幹症状を認めた。全脊髄またはほぼ全脊髄に病変を認めたのは23人であったが、麻痺の分布は四肢麻痺から単麻痺までさまざまであった。病変の広がりや発症後6日目までは灰白質と白質を含む広範な病変が多く、発症後7日以降に白質に限局していく傾向を認めた。ガドリニウム造影効果は、麻痺出現後0-2日では21人中12人に増強効果を認めたのみであったが、麻痺出現後3日以降では増強効果が高率であった。2018年のAFM症例の神経生理学的特徴は、M波振幅の低下とF波出現率の低下であり、2015年AFM症例と同様に運動神経の軸索型障害を呈していると考えられた。腕神経叢MRI画像所見の検討では、末梢神経の腫脹と高信号を認めた。AFMの病態に脊髄だけでなく末梢神経も関与していることが初めて示された。治療法を検討するために、国内免疫グロブリン製剤に含まれる抗EV-D68中和抗体の測定を実施したところ、国内免疫グロブリン製剤9製剤中すべての製剤に高力価の中和抗体が含まれていることが明らかとなった。

急性脳炎・脳症・AFPの届出症例について、地衛研で行っている病原体検査数と陽性数、及び病原体の種類等が明らかにされた。研究班からの啓発により急性期検体が確保/保存されるようになってきているが、小児科臨床現場では、「複数の部位からの検体採取」、「超低温冷凍庫への正確な保存」、「保健所への届出」などが不十分であることが明らかとなった。また、AFP由来検体の病原体検査フローの問題点を検討し、病原体検出マニュアル作成を進めた。研究班では、検体の輸送に関してIATAの国際基準に則った取り扱いを行っているが、各施設で十分な周知がなされておらず、ヒトに感染性のある荷物（カテゴリーB相当）に関しては、一般の宅配便の利用が約款において制限されている事実が十分に周知されていなかった。

感染症発生動向調査に基づく急性脳炎・脳症・AFPの補足率を検討することを目的に、小児入院施設のある福島県内全ての医療機関と連携して急性脳炎・脳症、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性弛緩性麻痺（AFP、GBSを含む）等の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、発生動向を調査し、可能な限り原因となった病原体を明らかにした。

急性脳炎・脳症・AFPの原因究明には網羅的な病原体検索が不可欠であるが、健康保険で実施可能な検査は限られており、病原体不明の症例が多い。網羅的な病原体検索を実施し、病原体に特徴的な症状・所見を、神経専門医を交えて基礎・臨床・疫学の3方面から検討解析し、病原体不明例を一人でも少なくすることで治療法・予防法の構築に繋がることを期待される。

研究分担者・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

清水博之・国立感染症研究所ウイルス第二部 室長
藤本嗣人・国立感染症研究所感染症疫学センター 室長

林 昌宏・国立感染症研究所ウイルス第一部 室長
四宮博人・愛媛県立衛生環境研究所 所長

原 誠・日本大学医学部神経内科学講座 助教

八代将登・岡山大学病院小児科 助教

細矢光亮・福島県立医科大学医学部小児科学講座 主任教授

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講座 教授

安元佐和・福岡大学医学部医学教育推進講座 教授

鳥巢浩幸・福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野 教授

森 壘・東京大学医学部附属病院 准教授

A. 研究目的

2015 年秋に多発した急性弛緩性脊髄炎（以下、AFM）ならびにエンテロウイルス D68（以下、EV-D68）感染症との関連について解析し（Chong PF, et al, Clin Infect Dis. 2018）、2018 年に「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」（以下、手引き）を作成した（厚労科研多屋班）。2018 年 5 月から、感染症法に基づく感染症発生動向調査の一環として、「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）」が 5 類感染症全数把握疾患となり、15 歳未満の AFP 症例は管轄の保健所への届出が義務づけられた結果、2018 年 10～11 月にかけて AFP 症例が増加していることが明らかとなった。米国や英国でも同時期に AFM 症例の多発が報告されている。

そこで、本研究班では、2015 年と 2018 年に多発した AFP について全国調査を実施し、詳細に解析するとともに、AFP の原因ウイルスの一つとして検討されている EV-D68 に対する治療法の可能性を検討し、基礎的・臨床疫学的視点から予後改善に繋がれるような方法の検討を目的とする。特に AFM については病態に不明点も多く、本研究班で実施した全国調査の結果を基に、AFM の神経生理学的特徴を明らかにし、神経障害の病態を推定するとともに、2015 年に多発した AFM 症例と 2018 年に多発した AFM 症例について比較検討する。また、神経画像レビュー、病変の経時的变化の検討、上腕神経叢 MRI 等を用いた検討を行うことで神経障害の病態解明に繋げることを目的とする。

感染症発生動向調査に基づいて保健所に届けられた急性脳炎・脳症、AFP については、全国の地方衛生研究所（地衛研）で病原体検索が実施され

ているが、本研究班では地衛研との連携を強化し、地衛研における病原体検索の現状を調査する。また、地衛研での検討で原因が見つからなかった、あるいは検索が実施されていない症例については、日本脳炎（JE）、ダニ媒介脳炎（TBE）の鑑別と、自己免疫性脳炎を鑑別する方法を確立し、網羅的病原体検索を実施することで、一人でも多くの原因究明に繋げることを目的とする。自己免疫性脳炎の診断法の開発を目的に、ラット脳凍結切片に対して患者髄液を用いた免疫組織化学を行い、自己抗体を検出するとともに、髄液から検出される抗神経抗体の検出及び抗体価定量法を確立し、臨床応用への発展とその有用性を評価することを目的とする。

AFP・急性脳炎・脳症のサーベイランスを強化し、その病態解明のために詳細な検討を行うとともに、病原体検索における課題を整理し、検体採取のあり方、保管・搬送方法の確立、検査・診断法及び手順を確立し、国内検査フローの改善を図ることを目的とする。

研究分担者の所属する地域においては、AFP・急性脳炎・脳症の全数把握を実施することで、感染症発生動向調査による補足率から全国の症例数を推計するとともに、臨床現場における病原体検索のための検体採取の実態を明らかにして、現状の改善に繋げることを目的とする。

B. 研究方法

【研究の対象】

5 類感染症全数把握疾患「急性脳炎（脳症を含む）」として届けられた症例年間約 250～700 人の内、病原体不明（年間約 100～300 人）の症例で研究班での検査に同意が得られた症例：網羅的な病原体遺伝子検索と抗 JEV、TBEV 特異的 IgM 抗体測定を実施する。5 類感染症全数把握疾患「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）」として届けられた症例年間約 150～200 人（2020 年 1-3 月は報告数少数）の内、病原体不明の症例で研究班での検査に同意が得られた症例：網羅的な病原体遺伝子検索の対象とする。

5 類感染症全数把握疾患「急性脳炎（脳症を含む）」「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）」として届けられた症例について臨床疫学的に解析し、国内の disease burden を明らかにする。

2015 年および 2018 年に発症した AFP 症例ならびに研究期間中に発症した AFP 症例：詳細な臨床疫学解析の対象とする。

【研究期間】

2015 年ならびに 2018 年に多発した AFP 症例について詳細な検討を行うとともに、研究期間中に発症した AFP 症例について詳細な検討を行う（2019～2021 年度）

急性脳炎・脳症・AFP に関するサーベイランス結果をまとめて国内の disease burden を明らかに

する(2019~2021年度)

全国の医療機関に病原体検索の重要性を啓発し、検体採取の方法、保管、搬送方法を普及させることで、病原体検索の効率上昇に繋げる(2019~2021年度)

地方衛生研究所との連携を強化すると共に、病原体不明の急性脳炎・脳症・AFP 症例から採取された臨床検体を用いてエンテロウイルス感染症、日本脳炎、ダニ媒介脳炎の鑑別を行うとともに、網羅的な病原体検索を行う(2019~2021年度)

3年間の研究成果を基に「手引き」改定する(2021年度)

【研究方法・役割分担】

2015年、2018年に多発したAFP 症例について臨床症状、病原体検索、神経画像所見、神経生理学的所見について詳細な解析を行い、AFM の病態解明を行うとともに、早期診断、治療に繋げるための検討を行う(多屋、吉良、奥村、鳥巢、安元、森、八代、細矢、清水、藤本、研究協力者 チョン)

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、国内外の情報を収集するとともに、国内の急性脳炎・脳症・AFP の disease burden を明らかにする(多屋、清水、藤本、研究協力者 新井、新橋、森野、島田、砂川)

研究分担者の地域での検討から急性脳炎・脳症・AFP について全数把握を行い、感染症発生動向調査の補足率を検討するとともに、医療者の意識調査と、病原体検索の重要性について啓発を行う。(細矢、八代)

自己免疫性脳炎の診断方法を確立するために、抗神経抗体測定系を確立し、臨床応用に繋げる(亀井、原)

地方衛生研究所における急性脳炎・脳症・AFP の病原体検索の現状を明らかにするとともに、研究班との連携を密にして、一人でも多くの病原体不明急性脳炎・脳症・AFP の病原体検索を行う。(四宮、清水、藤本、林、多屋、研究協力者 花岡、前木、新井、新橋)

適切な臨床検体の採取時期・採取方法・保管・搬送方法を全国の医療機関に普及させるとともに、網羅的な病原体解析を行う。で病原体不明であった症例については、国立感染症研究所の倫理承認(平成31年承認)に基づいて、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、網羅的な病原体遺伝子の検出を行うとともに、日本脳炎、ダニ媒介脳炎の紛れ込みを鑑別するために、特異的IgM抗体測定を行う。EVが検出された症例についてはウイルス学的な解析を行う(多屋、清水、藤本、林、四宮、研究協力者 新井、新橋、森野、前木、花岡)

(倫理面への配慮)

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしても、機密保護を

徹底し、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万が一、個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期する。連結可能匿名化ができる連続した番号を本研究の提供者個々のIDとし、研究者間の臨床データなどのやりとりはすべてこのIDを運用して行う。病原体を取り扱う実験は、国立感染症研究所で定められたバイオセーフティ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

感染症発生動向調査に基づいて報告された急性脳炎(脳症を含む)の報告数は経年的に増加し、2019年は959人が報告された。年齢中央値は4歳で、病原体は不明が最多で、次いでインフルエンザウイルスであった。原因病原体は年齢群により特徴が認められた。原因不明として報告された急性脳炎・脳症18人から採取された臨床検体100件について網羅的な病原体検索をしたところ8人(44.4%)から病態と関連する可能性がある病原体が検出された。また、急性期と回復期のペア血清が得られた原因不明の急性脳炎・脳症症例22人について検討した結果、日本脳炎およびダニ媒介脳炎は含まれていないと考えられた。

感染症発生動向調査に基づいて2019年第49週までに報告されたAFPは216人で、2018年秋に多発が認められた。2019年は2018年と比較して報告数が少なかった。原因病原体として最も多く報告されたのはEV-D68で、ポリオウイルスが検出された症例はなかった。弛緩性麻痺は単麻痺、対麻痺、四肢麻痺と様々で、上肢より下肢に多く、8%で呼吸筋麻痺が報告された。2015年秋と2018年秋に多発したAFP症例について全国調査を実施した結果、脳幹病変を40人中14人に認め、そのうち8人に脳幹症状を認めた。全脊髄またはほぼ全脊髄に病変を認めたのは23人であったが、麻痺の分布は四肢麻痺から単麻痺までさまざまであった。病変の広がりには発症後6日までは灰白質と白質を含む広範な病変が多く、発症後7日以降に白質に局限していく傾向を認めた。ガドリニウム造影効果は、麻痺出現後0-2日では21人中12人に増強効果を認めたのみであったが、麻痺出現後3日以降では増強効果が高率であった。2018年のAFM症例の神経生理学的特徴は、M波振幅の低下とF波出現率の低下であり、2015年AFM症例と

同様に運動神経の軸索型障害を呈していると考えられた。腕神経叢 MRI 画像所見の検討では、末梢神経の腫脹と高信号を認めた。AFM の病態に脊髄だけでなく末梢神経も関与していることが初めて示された。

治療法を検討するために、国内免疫グロブリン製剤に含まれる抗 EV-D68 中和抗体の測定を実施したところ、国内免疫グロブリン製剤 9 製剤中すべての製剤に高力価の中和抗体が含まれていることが明らかとなった。

急性脳炎・脳症・AFP の届出症例について、地衛研で行っている病原体検査数と陽性数、及び病原体の種類等が明らかにされた。研究班からの啓発により急性期検体が確保/保存されるようになってきているが、小児科臨床現場では、「複数の部位からの検体採取」、「超低温冷凍庫への正確な保存」、「保健所への届出」などが不十分であることが明らかとなった。また、AFP 由来検体の病原体検査フローの問題点を検討し、病原体検出マニュアル作成を進めた。研究班では、検体の輸送に関して IATA の国際基準に則った取り扱いを行っているが、各施設で十分な周知がなされておらず、ヒトに感染性のある荷物（カテゴリー B 相当）に関しては、一般の宅配便の利用が約款において制限されている事実が十分に周知されていなかった。

感染症発生動向調査に基づく急性脳炎・脳症・AFP の補足率を検討することを目的に、小児入院施設のある福島県内全ての医療機関と連携して急性脳炎・脳症、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性弛緩性麻痺（AFP、GBS を含む）等の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、発生動向を調査し、可能な限り原因となった病原体を明らかにした。

D. 考察

急性脳炎・脳症・AFP の原因究明には網羅的な病原体検索が不可欠であるが、健康保険で実施可能な検査は限られており、病原体不明の症例が多い。網羅的病原体検索を実施し、病原体に特徴的な症状・所見を、神経専門医を交えて基礎・臨床・疫学の 3 方面から検討解析し、病原体不明例を一人でも少なくすることで治療法・予防法の構築に繋がることが期待される。症状・所見とともに総合的に検討することで急性脳炎・脳症・AFP の disease burden を明らかにすることが期待される。また、AFM との関連が指摘されている EV-D68 や EV-A71 等を含めた網羅的病原体検索を適切な検体を収集することで実施し、診断の質向上を図るとともに、AFP 検体採取を含む検査フロー、役割分担、具体的な検査方法を記載した「急性弛緩性麻痺病原体検査マニュアル」を作成する。以上のことから、AFP・急性脳炎・脳症についての原因

を分子疫学的視点から明らかにすることが期待される。また、病原体検索情報の活用・提供により、臨床・検査側双方の円滑なコミュニケーションを図り、今後の治療や予防・原因究明に役立てることが期待される。

原因不明とされる AFM の病態の一部が明らかになった。AFM の病態を究明することで、AFM の新規発症例の正確な診断が可能になることが期待されるとともに、追跡調査等により、実態把握を実施することで、予後改善に繋がる治療法の構築を目指す。本研究班の成果は AFM の診断において重要であり、「手引き」の改訂に必須である。本研究班での解析結果をもとに、2018 年に作成した「手引き」を更に改善し、次の流行に備えて早期診断・予後/病因解明・効果的な治療法の導入に資することが期待される。

研究成果を急性脳炎・脳症・AFP の原因究明のための知見として社会に役立て、急性脳炎・脳症・AFP の診断・治療のための基礎資料として活用するために、研究成果を学術雑誌や学術集会、国立感染症研究所のホームページ等を通して広く公表することによって、啓発に繋げることが期待される。また、原因不明の急性脳炎・脳症症例においては日本脳炎およびダニ媒介脳炎を鑑別に挙げて検査を行うことが重要であることを発信するとともに、本研究班で得られた成果を医療機関に還元するとともに、原因となった病原体検索を徹底するよう依頼することで、調査の精度をさらに高めたい。自己免疫性脳炎については、本研究班で開発した抗体価定量法を用いて、脳炎症状と抗体価推移の相関を追跡することで、臨床応用可能な治療効果判定の指標として利用することが期待される。

E. 結論

初年度である令和元年度は急性脳炎・脳症、AFP の国内発生動向について疫学情報・病原体情報を中心にまとめ、病原微生物検出情報（IASR）に公表した。原因不明の急性脳炎・脳症と診断された 22 人から採取された検体を用いて日本脳炎およびダニ媒介脳炎の実験室診断のための検査（IgM 捕捉 ELISA）を実施した結果、全て陰性であった。日本脳炎およびダニ媒介脳炎に対する IgM 抗体価の測定を行うことで、正確な発生数把握への寄与とともに、臨床医への啓発を行った。原因不明とされた急性脳炎・脳症症例から採取された検体に関して 32 種の病原体をリアルタイム PCR 法で網羅的にスクリーニングし、陽性の検体をさらに精査することで、検討症例の 44% で原因病原体の推定に繋げることができた。また、自己免疫性脳炎の診断を目的に髄液中の抗神経抗体検出系を確立し、脳炎患者 25 人中 5 人から抗神経抗体を検出し、リアルタイムに抗体価の推移を追跡した結果、全例で治療に伴い抗体価の低下を確認でき、自己免

疫性脳炎診療ガイドライン作成、てんかん診療ガイドライン作成のための資料となった。

2015年と2018年に多発したAFM症例の詳細な検討により、AFM症例における腕神経叢MRIの検討は完了し、2015年秋に多発したAFM症例の予後調査と脊髄MRIの十分な検討が可能であった2018年発症AFP症例44人についての臨床的特徴の解析については継続中である。脊髄MRIの所見とその経時的変化について、病変の広がり・脊髄内の病変局在・ガドリニウム造影の増強効果を検討し、「手引き」改訂の資料にするとともに、エンテロウイルス感染症の実態把握、臨床現場での検体採取・検体保存に関する啓発を行った。AFPに由来する検体を用いたポリオウイルスおよび非ポリオエンテロウイルス(NPEV)等の検査フローについて、問題点を整理し、感染研、地衛研、厚生省等の担当者と検討を進め、AFP病原体検出マニュアルの作成を進めるとともに、メディア等からの問い合わせに対応した。また、治療法開発の一環として、国内免疫グロブリン製剤中の抗EV-D68抗体価を測定するとともに、国内分離株に対する中和抗体価を測定した。

研究分担者の所属する中国・四国地方の小児科基幹病院で急性脳炎・脳症・AFPの届出制度と原因病原体検索に関するアンケート調査を行い、病原体検索の必要性について啓発を行った。

研究分担者の所属する福島県で急性脳炎・脳症、AFPの全数サーベイランスの強化を行った結果、初年度は急性脳炎・脳症が6人(A型インフルエンザウイルス3件、マイコプラズマ2件、不明1件)、AFPが2人(原因不明のギラン・バレー症候群)報告された。EV-D68が関与した急性脳炎・脳症、急性弛緩性麻痺の症例はなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chong PF, Yoshida T, Yuasa S, Mori H, Tanaka-Taya K, Kira R. Acute flaccid myelitis with neuroradiological finding of brachial plexus swelling. *Pediatr Neurol.* (in press)
2. Chong PF, Nakamura R, Haraguchi K, Katano H, Tanaka-Taya K, Kira R. Disseminated cortical and subcortical lesions in neonatal enterovirus 71 encephalitis. *J Neurovirol.* (in press)
3. Chong PF, Kira R, Tanaka-Taya K. Description of Restrictively Defined Acute Flaccid Myelitis. *JAMA Pediatr.* 173(7), 702, 2019.
4. Hatayama K, Goto S, Yashiro M, Mori H, Fujimoto T, Hanaoka N, Tanaka-T

aya K, Zuzan T, Inoue M. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in a non-epidemic setting. *ID Cases.* 17, e00549, 2019.

5. 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
6. 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.
7. 多屋 馨子. 【小児神経学-現在から未来へ】各論 新しい疾患概念 急性弛緩性麻痺 新たな5類感染症. *小児内科.* 52巻3号, 385-389, 2020.
8. 新橋玲子, 多屋馨子, 土橋西紀, 高橋琢理, 砂川富正, 森野紗衣子, 新井 智, 鈴木 基. 感染症発生動向調査における急性弛緩性麻痺報告例のまとめ. *IASR.* 41, 3-25, 2020.
9. 多屋 馨子. 脳炎・脳症・脊髄炎の動向-4 「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. *神経治療学.* 36巻3号, 269-273, 2019.
10. 多屋 馨子, 吉良 龍太郎, チョン・ビンフイー, 鳥巢 浩幸, 安元 佐和, 細矢 光亮, 八代 将登, 奥村 彰久, 森 壘, 清水 博之, 新橋 玲子, 新井 智, 花岡 希, 藤本 嗣人. 「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. *NEUROINFECTION.* 24巻1号, 58-66, 2019.
11. 新橋玲子, 多屋馨子. 急性脳炎(脳症を含む)サーベイランスにおけるインフルエンザ脳症報告例のまとめ. *IASR.* 40, 103-104, 2019.

2. 学会発表

1. 多屋馨子. 脊髄炎に関する最近のトピックス 急性弛緩性脊髄炎の臨床特徴. 第60回日本神経学会学術大会, 2019/5/23, 大阪府大阪市
2. 多屋馨子. 急性弛緩性麻痺: 新たな5類感染症全数把握疾患 急性弛緩性麻痺(AFP)と急性弛緩性脊髄炎(AFM): オーバービュー. 第61回日本小児神経学会学術集会, 2019/5/31, 愛知県名古屋市
3. 多屋馨子. 感染症法届出基準改正によりわかってきたこと 急性弛緩性麻痺(AFP)サーベイランスとエンテロウイルスD68. 第68回日本感染症学会東日本地方会/第66回日本化学療法学会東日本支部合同学会. 2019/10/18, 宮城県仙台市
4. 多屋馨子. ぜひ知っておきたい神経感染症の診断・治療update届出の必要な新しい神経感染症「急性弛緩性麻痺(急性灰白髄炎を除く)」の診断と治療. 第37回日本神経

治療学会学術集会, 2019/11/7, 神奈川県横浜
市

**H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)**

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

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のウイルス学的解析に関する研究

研究分担者 清水博之 国立感染症研究所 ウイルス第二部

研究協力者 吉田和央 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

研究協力者 水田克巳 山形県衛生研究所

研究要旨

エンテロウイルス D68(EV-D68)感染症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 9 種類を入手し、2010 年～2015 年に日本で分離された EV-D68 分離株 6 株に対する中和抗体価を測定した。9 製剤とも、256 倍より高い希釈倍率で、EV-D68 中和活性を示したことから、高力価の EV-D68 中和抗体を含むことが明らかとなった。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、EV-D68 株に対する中和活性の傾向に顕著な違いは認められなかった。

2018 年 5 月に、急性弛緩性麻痺(AFP)が、感染症法の五類感染症全数把握疾患に追加されたが、AFP 症例からの検体採取や実験室診断については依然多くの課題が残されている。国立感染症研究所および地方衛生研究所の検査担当者等により、AFP 検体からの検査フローの検討を進め、検体採取を含む検査フロー、役割分担、具体的な検査方法を記載した「急性弛緩性麻痺病原体検査マニュアル」作成を進めた。世界各地で発生・拡大しているワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行のリスクを考慮し、AFP 症例のポリオウイルス検査を国立感染症研究所で実施する体制の整備を進めた。

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きた。しかし、近年の調査・研究により、EV-D68 は、より重篤な呼吸器感染症にも関与する可能性が高く、また、2014年の米国、2015年の日本におけるEV-D68感染症流行時に発生した急性弛緩性麻痺・急性弛緩性脊髄炎症例の多発により、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。

EV-D68感染症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中の、国内EV-D68分離株に対する中和抗体価の測定・評価を継続した。日本では、2018年5月に、急性弛緩性麻痺 (acute flaccid paralysis; AFP) が、感染症法の五類感染症全数把握疾患に追加され、今後より正確かつタイムリーなAFP発生動向の把握が期待できる。その一方、AFP症例からの検体採取や実験室診断については依然多くの課題が残さ

れており、AFP病原体サーベイランス体制の整備が求められている。

B . 研究方法

日本で使用されている免疫グロブリン製剤9種類を購入し、2010年～2015年に日本で分離されたEV-D68分離株6株に対する中和抗体価を測定した。9製剤のうち、7製剤は日本国内の献血由来、1製剤はドイツの献血由来、1製剤は米国の非献血由来であった。使用したEV-D68分離株は、2010年から2015年にかけて国内で分離された6株で、異なる3種類のEV-D68遺伝型 (Lineage1/CladeC、Lineage2/CladeB、Lineage3/CladeA)、それぞれ2株を含む。RD細胞におけるEV-D68によるCPE発現を抑制するのに必要な免疫グロブリン製剤の希釈倍率により、各製剤の抗EV-D68中和活性を評価した。

2018年5月より、AFPが五類感染症全数報告対象疾患となり、内外の現状を踏まえた検査体制の整備が進められている。「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」では、糞便検体からのポリオウイルス検査は必

須であり、エンテロウイルスA71やAFP発症への関与が強く疑われているEV-D68を含む非ポリオエンテロウイルス (NPEV) についても、可能な限り検査を実施することが推奨されている。しかし、AFP症例に由来する検体の検査を担当している地方衛生研究所から、「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」のみでは、どのような検体を用いて、どこまで検査を行うのが不明瞭であるとの声が多く寄せられている。そのため、国立感染症研究所 (感染研) のAFP検査担当者および地方衛生研究所 (地衛研) の代表により、AFP由来検体のポリオウイルスおよびNPEV検査に関する現状と問題点を整理し、今後の検査の方向性について検討を行った。

(倫理面への配慮)

人体から分離した微生物の分析等を行う研究であり、「人を対象とする」研究には該当しない。
本研究で使用する病原体は、感染研病原体等完全管理規定等に基づき、適切なバイオリスク管理の下で取り扱った。

C . 研究結果

国内で入手可能な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、256倍より高い希釈倍率で、EV-D68中和活性を示したことから、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遺伝子型と中和活性に顕著な関連性は認められなかったが、同一遺伝子型に属するEV-D68株に対して、中和抗体価が明らかに異なる免疫グロブリン製剤が認められた。また、海外 (米国非献血、ドイツ献血)、あるいは、国内 (献血) で採血した血液に由来する免疫グロブリン製剤間で、製剤中の中和抗体価および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。

2019年7月に開催された衛生微生物技術協議会第40回研究会の際、シンポジウムにおいて、国内AFPサーベイランスの背景と現状について説明を行うとともに、感染研のAFP検査担当者および地衛研の代表により、AFP由来検体のポリオウイルスおよびNPEV検査に関する現状と問題点を整理し、今後の検査の方向性について検討した。糞便検体からのポリオウイルス分離・同定検査を必須とし、糞便、咽頭拭い液等の検体からのエンテロウイルス遺伝子検査を推奨検査とする方向で、会議参加者の一定の合意が得られたことから、感染研および地衛研の

担当者により、検体採取を含む検査フローおよび具体的な検査方法を記載した「急性弛緩性麻痺病原体検査マニュアル」作成を進めることとした。

2019年7月の打合せ時点では、糞便検体からのポリオウイルス分離・同定検査は、可能な範囲でWHOによる標準的検査法に準拠して、地衛研で実施することを想定していた。しかし、パプアニューギニア、フィリピン等WHO西太平洋地域を含む世界各地において、ワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行が頻発し、日本へのポリオウイルス伝播リスクの増加が懸念される状況が生じた。そのため、厚労省結核感染症課から、国内AFPサーベイランス導入後のウイルス検査のうちWHO標準法によるポリオウイルス検査については、国内唯一のWHO認定ポリオウイルス実験施設である感染研ウイルス第二部で実施する可能性について打診があり、現在、すべてのAFP症例のポリオウイルス検査を感染研で実施する体制の整備を進めている。

D . 考察

海外の免疫グロブリン製剤については、EV-D68に対する中和抗体を含むとの報告があるが、今回使用した国内で入手可能な免疫グロブリン製剤すべてが、EV-D68中和抗体を含むことが、本研究により明らかとなった。EV-D68感染症における抗EV-D68中和抗体投与の有効性は、動物実験レベルでの報告はあるが、ヒトにおける治療効果は明らかではなく、治療効果が認められなかったという臨床研究事例の報告もある。EV-D68流行時におけるAFP症例でも、EV-D68陽性例の頻度は、それほど高くない、他の要因によるAFP発症の可能性もある。そのため、AFP等重篤な中枢神経疾患に対するEV-D68中和抗体の治療効果については、慎重な解析・評価が必要とされる。

2018年5月より、AFPが五類感染症全数報告対象疾患となり、検査体制の整備が進められているが、AFP症例からの検体採取や実験室診断については依然多くの課題が残されている。感染研および地衛研の検査担当者による検討の結果、糞便検体からのポリオウイルス分離・同定検査を必須とし、糞便、咽頭拭い液等の検体からのエンテロウイルス遺伝子検査を推奨検査とする検査フロー概要について合意が得られ、具体的な検査方法を記載した「急性弛緩性麻痺病原体検査マニュアル」作成を開始した。その後、世界各地で発生・拡大しているワクチン由来ポリオウイルスによるポリオ流行による、日本へのポリオウイルス伝播リスク増加に対応するため、すべてのAFP症例のポリオウイルス検査をWHO認

定ポリオウイルス検査施設である感染研ウイルス第二部で実施する体制の整備を進めている。EV-D68検出を含むNPEV検査については、地衛研で検査を実施することが想定されていることから、「AFP病原体検査マニュアル」では、検体採取、検体の輸送、結果の報告等を含めた、地衛研と感染研の役割分担を明確にする必要がある。

E . 結論

- (1) 国内で使用されている免疫グロブリン製剤 9 製剤中の EV-D68 中和抗体価を測定した。いずれの製剤も高い EV-D68 中和抗体を含有することが明らかとなった。
- (2) 「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」の内容を感染研および地衛研の検査担当者等により検討し、検体採取を含む検査フロー、役割分担、具体的な検査方法を記載した「AFP 病原体検査マニュアル」作成を開始した。

F . 研究発表

1. 論文発表
 - (1) Hoa-Tran TN, Nguyen AT, Dao ATH, Kataoka C, Ta HTT, Nguyen HTV, Takemura T, Nguyen TTT, Vu HM, Nguyen TTH, Shimizu H. Genetic characterization of VP1 of coxsackieviruses A2, A4, and A10 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam in 2012–2017: endemic circulation and emergence of new HFMD-causing lineages. Arch Virol 165: 823-834, 2020
 - (2) Ushioda W, Kotani O, Kawachi K, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Hasegawa H, Shimizu H, Takahashi K, Nagata N. Neuropathology in Neonatal Mice After Experimental Coxsackievirus B2 Infection Using a Prototype Strain, Ohio-1. J Neuropathol Exp Neurol 79: 209-225, 2020
 - (3) Takechi M, Fukushima W, Nakano T, Inui M, Ohfuji S, Kase T, Ito K, Kondo K, Maeda A, Shimizu H, Hirota Y. Nationwide Survey on Pediatric Inpatients of Hand, Foot and Mouth Disease, Herpangina, and Associated Complications during Epidemic Period in Japan: Estimated Number of Patients and Factors Associated with Severe Cases. J Epidemiol 29: 354-362, 2019
 - (4) 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, Pediatr Int 61:768-776, 2019
 - (5) 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 Dev, 2019
 - (6) Apostol LN, Shimizu H, Suzuki A, Umami RN, Jiao MMA, Tandoc A 3rd, Saito M, Lupisan S, Oshitani H. Molecular characterization of enterovirus-A71 in children with acute flaccid paralysis in the Philippines. BMC Infect Dis 19: 370, 2019
 - (7) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画の現状と病原体サーベイランス. 病原微生物検出情報 41: 21-23, 2020
 - (8) 永田典代、長谷川秀樹、清水博之、斎藤博之. エンテロウイルス感染による急性弛緩性麻痺の病理. 病原微生物検出情報 41: 25-27, 2020
 - (9) 藤本嗣人、花岡 希、多屋馨子、清水博之. 急性弛緩性麻痺(AFP)を認める症例からの EV-D68、EV-A71の検出方法を含めた非ポリオエンテロウイルス検査. 病原微生物検出情報 41: 28-29, 2020
 - (10) 崎山 弘、城 青衣、梅本 哲、清水博之、大石和徳. 全国調査による定期予防接種の累積接種率調査: 2017年・2018年調査. 外来小児科 22: 462-470, 2019
 - (11) 清水博之. 「エンテロウイルス」の項を担当、大曲貴夫監修. 【今日の疾患辞典】 デジタル版 Current Decision Support (CDS), 2019
 - (12) 清水博之、「ポリオ」の項を担当、西條政幸編、グローバル時代のウイルス感染症、204-208、日本医事新報社、2019
 - (13) 清水博之. エンテロウイルスD68感染症と中枢神経疾患. 臨床とウイルス 47: 210-217, 2019
 - (14) 藤本嗣人、花岡 希、小長谷昌未、高橋健一郎、多屋馨子、清水博之. エンテロウイルス脳炎と

検体採取について. 病原微生物検出情報 40:
107-108, 2019

- (15) 清水博之. 手足口病の流行周期と原因エンテロウイルス. チャイルドヘルス 22: 40-43, 2019
- (16) 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」 82,769-774, 2019
- (17) 清水博之. 感染症予防規則の一部改正 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

2. 学会発表

- (1) Shimizu H. A Turning Point in Global Polio Eradication -Residual risk and vaccine strategies- The annual conference of pathogenic microbiology and biosafety. Shantou, Guangdong, China, 16 October 2019
- (2) 清水博之. ポリオ根絶計画の現状と実験室診断. 2019年度 希少感染症診断技術研修会 2020年1月29日、東京
- (3) 清水博之. 世界ポリオ根絶計画最終段階におけるワクチン戦略. 第23回日本ワクチン学会学術集会シンポジウム3: 国際化とワクチン, 2019年12月1日、東京
- (4) 清水博之. ポリオウイルス感染性を有する可能性のある検体のバイオリスク管理 —現実的な対策に向けて— 第19回日本バイオセーフティ学会総会・学術集会. ワークショップ1 ポリオ根絶の最終段階戦略とその実施計画, 2019年11月19日、東京
- (5) 斎藤博之、秋野和華子、佐藤寛子、藤谷陽子、柴田ちひろ、田中貴子、佐藤了悦、佐藤進、清水博之. 乳飲みマウスを用いたガンマグロブリン製剤のエンテロウイルス D68 型に対する

中和能の検討. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 2019年10月29日-31日、東京

- (6) 吉田和央、村松正道、水田克巳、清水博之. 日本で分離されたエンテロウイルス D68 株に対する IVIG 製剤の中和活性の測定 (ポスター). 第67回日本ウイルス学会学術集会, 2019年10月29日-31日、東京
- (7) 永田典代、宮崎誠、斎藤博之、柴田ちひろ、ドゥアンイェンハイ、荒尾雄二郎、岩田(吉河)奈織子、清水博之、長谷川秀樹. マウスモデルにおけるエンテロウイルス D68 の神経病原性. 第67回日本ウイルス学会学術集会, 2019年10月29日-31日、東京
- (8) 清水博之. 急性弛緩性麻痺症例から検出されるエンテロウイルスとその検査. 衛生微生物技術協議会 第40回研究会 シンポジウム II 2019年7月11日熊本市民会館
- (9) 清水博之. エンテロウイルス D68 感染症と中枢神経疾患. 第60回臨床ウイルス学会. シンポジウム1 「未知・既知のウイルス感染症の病態を解く」, 2019年5月25日、ウインクあいち、名古屋
- (10) 斎藤博之、柴田ちひろ、佐藤寛子、清水博之. ガンマグロブリン製剤のエンテロウイルス D68 型に対する中和能. 第60回臨床ウイルス学会. 2019年5月25日、ウインクあいち、名古屋

G . 知的財産権の出願・登録状況

特に無し

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

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	協力研究員
研究協力者	森野 紗衣子	国立感染症研究所	主任研究官
研究協力者	新井 智	国立感染症研究所	主任研究官

研究要旨

2019年の急性脳炎・脳症患者18名の臨床検体100件について網羅的な病原体検索をしたところ8名(44.4%)で病態と関連する可能性がある病原体が検出された。検出病原体は、重複検出を含めるとHHV-6(1例)、Parechovirus(1例)、Enterovirus(1例)、パルボウイルスB19(1例)、アデノウイルス(4例)、ライノウイルス(2例)、およびコロナウイルスNL63(1例)と同定された。アデノウイルスが検出された4名のうち2名は単独検出であり、病態との関連が示唆された。

A．研究目的

急性脳炎（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急性脳炎・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（ロシュ）を用いてウイルスゲノムを抽出した。

【Real-time 多項目検出】：FTD: Fast track Diagnosticsの4種のキットを組み合わせて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ウイルス 1
パラインフルエンザウイルス 2

パラインフルエンザウイルス 3
パラインフルエンザウイルス 4
ヒトメタニューモウイルス A/B
ボカウイルス
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
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
麻疹ウイルス

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

18例の患者から採取された100検体に関して病原体の網羅的検索を行ない、8例(44.4%)から急性脳炎・脳症の原因となりえる病原体が検出された。

【HHV-6】

1例の急性期血清からHHV-6が検出された。

【パレコウイルス】

1例でパレコウイルス1型が糞便および尿から検出された。

【エンテロウイルス】

1例はコクサッキーウイルスA16型が糞便から検出された。

【パルボウイルスB19】

1例で急性期血清および喀痰からパルボウイルスB19が検出された。

【アデノウイルス】

2症例から検出された。1例は急性期血清から2型が、1例は咽頭検体および糞便検体から3型が検出された。

【ライノウイルス】

ライノウイルスが2例から検出されたがアデノウイルス5型およびコロナウイルスが検出された症例からの重複検出であった。

【コロナウイルス】

1症例で咽頭検体からコロナウイルスNL63が検出された。ライノウイルスとの重複検出であった。

【その他】

HHV-7が咽頭検体から検出された2症例がみられたが、病態との関連は低く、病原体検査陰性と判定した。

D. 考察

インフルエンザ脳症や、ヘルペス脳症のように頻度が高い脳炎・脳症は既に、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(脳症を含む)症例からの網羅的病原体検索を実施した。

その結果、予想されたとおり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、

今回の研究でも検出された。

エンテロウイルスは100以上の型があるが、そのうちコクサッキーウイルスA16型が検出され脳炎の病原体であることが示唆された。

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と尿から検出された。

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、エンテロウイルスと同じピコルナウイルス科に属する。今回、2例から検出されたが他の病原体との重複検出であった。

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型と3型が単独で検出され、急性脳炎・脳症との関連が強く示唆された。

E. 結論

2019年に原因不明の急性脳炎・脳症として検査依頼があった18症例からの100件の臨床検体について網羅的病原体検索を実施した。その結果、8名(44.4%)で病態と関連する可能性がある病原体が検出された。検出病原体は、重複検出を含めHHV-6(1例)、Parvovirus(1例)、Enterovirus(1例)、パルボウイルスB19(1例)、アデノウイルス(4例)、ライノウイルス(2例)、およびコロナウイルスNL63(1例)と同定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1: Tsukahara-Kawamura T, Hanaoka N, Konagaya M, Uchio E, Fujimoto T. Characteristic of slow growth in cell culture of adenovirus type 54 causing nationwide outbreak epidemic keratoconjunctivitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s10384-020-00727-2. [Epub ahead of print]

2: Takahashi K, Gonzalez G, Kobayashi M, Hanaoka N, Carr MJ, Konagaya M, Nojiri N, Ogi M, Fujimoto T. Pediatric Infections by Human mastadenovirus C Types 2, 89, and a Recombinant Type Detected in Japan between 2011 and 2018. *Viruses*. 2019 Dec 6;11(12). pii: E1131. doi: 10.3390/v11121131. PubMed PMID: 31817764.

3: Miyazaki M, Hara K, Takayoshi T, Kawase T, Nakagawa Y, Arai T, Sugimoto T, Nishiyama K, Gonzalez G, Hanaoka N, Fujimoto T, Yasutomo Y, Yokono K. Epidemic Myalgia Associated with Human Parechovirus Type 3 Infection. *Intern Med.* 2020 Mar 1;59(5):739-744. doi: 10.2169/internalmedicine.3326-19. Epub 2019 Oct 31. PubMed PMID: 31666464.

○ 4: Gonzalez G, Carr MJ, Kobayashi M, Hanaoka N, Fujimoto T. Enterovirus-Associated Hand-Foot and Mouth Disease and Neurological Complications in Japan and the Rest of the World. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 20;20(20). pii: E5201. doi: 10.3390/ijms20205201. Review. PubMed PMID: 31635198.

5: Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Tsukahara-Kawamura T, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatano H, Ikuta K, Fujimoto T. Conjunctivitis Due to the Human Adenovirus Type 2 Variant Identified during Epidemic Keratoconjunctivitis Surveillance in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2019 Sep 19;72(5):353-355. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.064. Epub 2019 Jul 31. PubMed PMID: 31366858.

○ 6: Hatayama K, Goto S, Yashiro M, Mori H, Fujimoto T, Hanaoka N, Tanaka-Taya K, Zuzan T, Inoue M. Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in a non-epidemic setting. *IDCases.* 2019 May 3;17:e00549. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00549. eCollection 2019. PubMed PMID: 31193053.

7: Funakoshi Y, Ito K, Morino S, Kinoshita K, Morikawa Y, Kono T, Doan YH, Shimizu H, Hanaoka N, Konagaya M, Fujimoto T, Suzuki A, Chiba T, Akiba T, Tomaru Y, Watanabe K, Shimizu N, Horikoshi Y. Enterovirus D68 respiratory infection in a children's hospital in Japan in 2015. *Pediatr Int.* 2019 Aug;61(8):768-776. doi:10.1111/ped.13903. Epub 2019 Aug 22. PubMed PMID: 31136073.

8: Takahashi K, Fujimoto T, Hanaoka N, Tamura M, Suzuki Y, Sugihara S. Useful manifestations to detect adenovirus in children with upper respiratory infections: A retrospective study. *J Med Virol.* 2019 Apr 25. doi: 10.1002/jm

v.25492. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31021428.

9: Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeki Y, Hanaoka N, Fujimoto T, Uchio E. Evaluation of adenovirus amplified detection of immunochromatographic test using tears including conjunctival exudate in patients with adenoviral keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Apr;257(4):815-820.

10: 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 Jun;91(6):1030-1035. doi: 10.1002/jmv.25404. Epub 2019 Jan 28. PubMed PMID: 30659635.

○ 11: 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.* 2019 May;41(5):443-451. doi:10.1016/j.braindev.2018.12.001. Epub 2018 Dec 26. PubMed PMID: 30594353.

○ 12: 藤本 嗣人, 花岡 希, 小長谷 昌未, 高橋健一郎, 多屋馨子, 清水博之. エンテロウイルス脳炎と検体採取について. *I ASR Vol. 40 p107-108*:2019年 6月号

2. 学会発表

1. 藤本 嗣人. アデノウイルス型別法の20年間における変遷への対応. 第20回 アデノウイルス研究会. 7月6日, 2019年, 京都市.
2. 藤本 嗣人. アデノウイルスの疫学情報. 第56回 日本眼感染症学会 イブニングセミナー7月6日, 2019年, 京都.
3. 花岡 希, 伊藤 晋, 藤本 嗣人. 尿道炎患者から分離されたアデノウイルス7型の解析. 第93回 日本感染症学会. 4月5日, 2019年, 名古屋市.
4. 花岡 希, 高橋 健一郎, 藤本 嗣人. アデノウイルスワクチンの現状と課題. 第23回ワクチン学会. 11月30日, 2019年, 東京都.
5. 高橋 健一郎, 花岡 希, 鈴木 葉子, 杉原 茂孝, 藤本 嗣人. 小児急性咽頭炎に

- 対する臨床症状に基づいたアデノウイルス抗原迅速検査の効果的な使用法の検討 . 日本感染症学会東日本地方会学術集会 . 10月17日 , 2019年 , 仙台市 .
6. 花岡 希、藤本 嗣人 . オゾン化アルコール消毒剤「アルタント」の抗アデノウイルス活性について . 日本感染症学会東日本地方会学術集会 . 10月17日 , 仙台市 .
 7. 花岡 希、吉田 英一、藤本 嗣人 . オゾン化アルコール消毒剤「アルタント」、オゾン化ノンアルコール消毒剤「イソタント」の抗アデノウイルス活性について . 環境感染症学会 : 2020年2月14日 (金) (横浜市)
 8. 佐渡 一成、花岡 希、藤本 嗣人 . 仙台市での流行性角結膜炎関連アデノウイルスの流行型情報に関する調査 : 仙台のアデノウイルス流行型情報 . 日本眼感染症学会 . 7月5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

フラビウイルスに起因する脳炎の調査

研究分担者 林 昌宏 国立感染症研究所ウイルス第一部 室長
研究協力者 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
研究協力者 中山絵里 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 谷口 怜 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 西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部 部長

研究要旨

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ともに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での特徴的な異常所見は知られていないため、JE および TBE の診断は困難である。従って、JE および TBE を診断するための検査が行われなかったために、JE あるいは 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、原因不明急性脳炎・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 あるいは TBE 症例が含まれていないかどうかについて解析を行った。22 人の原因不明急性脳炎・脳症患者から採取された 52 検体に対して JEV IgM 捕捉 ELISA 法を、51 検体に対して TBEV IgM 捕捉 ELISA 法を実施した。結果、全ての検体が陰性であった。今回検索が行われたのは、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ため、依然、正確に診断されていない JE あるいは TBE 症例が存在する可能性が考えられる。JE, TBE ともに疾病負荷の大きい疾患であるものの、有効なワクチンが開発されている。従って、本研究を継続することによって JE, TBE の正確な発生数を把握し、JE, TBE に対して適切な予防措置を講じ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、脳炎を発症した場合、患者の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 5 例である（2010 年から 2019 年の 10 年間に 50 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

属に分類される。ヒトは、主に、ダニ（マダニなど）に吸血されることで TBEV に感染する。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ものの、日本では認可されていない。

JE および TBE の診断において、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。そのために、JE および TBE が、診断のための検査が適切に実施されないため

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した。

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時間反応させ洗浄した後、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。洗浄後、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。洗浄後、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。

結果の判定には、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算出したIndexを用いた。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. 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

22人の原因不明急性脳炎・脳症患者から採取された52検体を用いてJEV IgM捕捉ELISAを実施した。結果は全て陰性であった(表1)。

2. TBEV IgM捕捉ELISA

22人の原因不明急性脳炎・脳症患者から採取された51検体を用いてTBEV IgM捕捉ELISAを実施した。結果は全て陰性であった(表1)。

D．考察

JEおよびTBEの診断において、患者が脳炎を発症した時期に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TBE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して陰性であることを証明する必要がある。本研究班においては、JEおよびTBEを正確に診断するために、原因不明急性脳炎・脳症患者から採取された血清および髄液を用いて、JEVおよびTBEVに対する抗体検査を実施した。

今回解析を行った原因不明急性脳炎・脳症患者の中にはJEと考えられる症例は含まれていなかった。しかし、次に示す理由から、本研究班で解析が行われなかった急性脳炎・脳症症例の中に、正確に診断されていないJE症例が存在する可能性が考えられる。<理由：2019年には10例のJE症例が発生したこと(うち2例は2020年に報告)、今回解析の対象としたのは、原因不明急性脳炎・脳症として届け出られている症例のうちのごく一部であること、近年の日本におけるJE患者の大半は高齢者であるのに対して、本解析の主な対象は小児であったこと。>以上のことから、原因不明急性脳炎・脳症患者に対してJEの検索を継続することが、正確なJEの発生数を把握するために重要である。

本解析の対象とした原因不明急性脳炎・脳症患者には、TBEと考えられる症例も含まれていなかった。JE同様に、今回解析を行ったのは原因不明急性脳炎・脳症症例の一部であること、および、今回の解析の主な対象が小児であること(これまで日本で報告されているTBE患者5名は全員成人である)から、依然、正確に診断されていないTBE症例が存在する可能性が考えられる。さらに、これまで日本で報告されたTBE症例は全て北海道からであるため、北海道以外の地域ではTBE診断のための検査が行われないことが多い。そのため、本研究は、北海道以外の地域で発生しているTBE症例を発見するためにも重要である。

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。JEおよびTBEは、いずれも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。従って、本研究による原因不明急性脳炎・脳症症例に対するJEおよびTBEの検

索を継続し、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。

E . 結論

原因不明急性脳炎・脳症症例から採取された検体を用いて、JE および TBE 診断のための検査を行った。結果、いずれの検体も陰性であった。しかしながら、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は否定できない。今後も、原因不明急性脳炎・脳症症例に対してJE および TBE の検索を継続することが、JE および TBE の正確な発生数を把握し、適切な対策を行う上で重要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

・Maeki T, Tajima S, Ikeda M, Kato F, Taniguchi S, Nakayama E, Takasaki T, Lim CK, Saijo M. Analysis of cross-reactivity between flaviviruses with

h sera of patients with Japanese encephalitis showed the importance of neutralization tests for the diagnosis of Japanese encephalitis. Journal of Infection and Chemotherapy, 25:786-90, 2019.

2. 学会発表 該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

表 1
 令和元年度 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)	性別	発症後日数(日)	JEV IgM 捕捉 ELISA		TBEV IgM 捕捉 ELISA	
					Index ¹	判定	Index ²	判定
AE1-1	髄液	10	男	0	0.52	陰性	0.10	陰性
AE1-2	血清			0	1.21	陰性	0.29	陰性
AE2-1	髄液	1	女	1	0.70	陰性	0.10	陰性
AE2-2	血清			1	0.87	陰性	0.22	陰性
AE2-6	血清			8	0.83	陰性	0.31	陰性
AE3-1	血清	11	女	1	0.88	陰性	0.21	陰性
AE4-1	髄液	1	女	3	0.63	陰性	0.10	陰性
AE4-2	血清			3	1.00	陰性	0.19	陰性
AE5-1	髄液	1	男	1	0.44	陰性	0.10 [#]	陰性
N15-2	血清			1	0.63	陰性	0.15	陰性
AE6-1	血清	3	男	3	1.11	陰性	0.25	陰性
AE7-1	髄液 1	66	男	0	0.55	陰性	0.11	陰性
AE7-2	血清 1			5	1.60	陰性	0.12	陰性
AE7-3	血清 2			32	0.91	陰性	0.13	陰性
AE7-4	髄液 2			18	0.49	陰性	0.12	陰性
AE8-1	血清	6	女	2	0.81	陰性	0.33	陰性
AE9-1	髄液	74	男	7	0.58	陰性	*	陰性
N17-2	血清			4	0.60	陰性	0.16	陰性
N17-6	血清			23	0.54	陰性	0.14	陰性
AE10-1	髄液	30	男	7	0.49	陰性	0.11	陰性
AE10-2	血清			7	0.60	陰性	0.15	陰性
AE10-6	血清			45	0.62	陰性	0.29	陰性
AE11-1	髄液	11	男	5	0.54	陰性	0.10	陰性
AE11-2	血清			0	0.84	陰性	0.37	陰性
AE12-1	髄液	2	男	2	0.53	陰性	0.08	陰性
AE12-1	血清			4	0.57	陰性	0.26	陰性
AE13-1	髄液	0	男	1	0.62	陰性	0.08	陰性
AE13-2	血清	(日齢 3)		2	0.71	陰性	0.12	陰性

AE14-1	髄液	14	男	0	0.58	陰性	0.08	陰性
AE14-2	血清			0	1.53	陰性	0.14	陰性
AE15-1	髄液	6	女	3	0.53	陰性	0.11	陰性
AE14-2	血清			4	1.32	陰性	0.20	陰性
AE16-1	髄液	21	女	22	0.72	陰性	0.12	陰性
AE16-2	血清 1			4	0.71	陰性	0.15	陰性
AE16-6	血清 2			23	0.86	陰性	0.15	陰性
AE17-1	髄液	3	男	2	0.60	陰性	0.10	陰性
AE14-2	血清			2	0.86	陰性	0.17	陰性
AE18-1	髄液	62	男	3	0.63	陰性	0.14	陰性
AE14-2	血漿			1	0.86	陰性	0.16	陰性
AE19-1	髄液	7	男	2	0.59	陰性	0.11	陰性
AE19-2	血清 1			2	0.86	陰性	0.16	陰性
AE19-6	血清 2			12	1.24	陰性	0.23	陰性
AE19-7	血清 3			19	1.14	陰性	0.21	陰性
AE20-1	髄液	4	女	3	0.63	陰性	0.10	陰性
AE20-2	血清 1			3	1.15	陰性	0.16	陰性
AE20-5	血清 2			17	1.23	陰性	0.21	陰性
AE21-1	髄液	2	M	0	0.82	陰性	0.10	陰性
AE21-2	血清 1			0	0.84	陰性	0.15	陰性
AE21-6	血清 2			19	0.84	陰性	0.19	陰性
AE22-1	髄液	5	M	9	0.63	陰性	0.09	陰性
AE22-2	血清 1			0	0.88	陰性	0.15	陰性
AE22-6	血清 2			16	0.94	陰性	0.17	陰性

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

2 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、*は検査を実施していないことを表す（検体量が不足していたため）。

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

地衛研における検査・病原体解析に関する研究

研究分担者 四宮 博人 愛媛県立衛生環境研究所 所長

研究要旨

地方衛生研究所（以下、地衛研）における急性脳炎・脳症及び急性弛緩性麻痺（以下、AFP）の病原体検査の実態を明らかにするとともに、研究班と連携して、病原体不明急性脳炎・脳症・AFPの病原体検索を行うことを目的とし、今年度は地衛研における病原体検査の現状について調査を実施した。その結果、2017年～2019年の急性脳炎・脳症届出症例の約7割について何らかの病原体検査が実施され、そのうちの約5割で陽性所見が得られていることが明らかにされた。特に、エンウイルス属、HSV-1,2、HHV6,7、ヒトパレコウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、ムンプスウイルス、インフルエンザウイルス、VZVの検査が多くの地衛研で実施されていた。AFPについても、2018年、2019年に届出のあった症例について、病原体検査された症例数と陽性症例数が判明した。今後の治療や予防・原因究明に役立てるためには、正確な臨床情報と疫学情報のさらなる把握及び病原体検索の実施、そして臨床・検査側双方のコミュニケーションが必須と考えられる。

A．研究目的

地方衛生研究所（以下、地衛研）における急性脳炎・脳症及び急性弛緩性麻痺（以下、AFP）の病原体検索の現状を明らかにするとともに、研究班と連携して、病原体不明急性脳炎・脳症・AFPの病原体検索を行う。今年度は地衛研における病原体検査について実態調査を実施する。

B．研究方法

急性脳炎・脳症について病原体検査の種類や内容について、調査を実施する。AFPについては、5類感染症に指定された際に、病原体検査に関する調査を実施した（地衛研全国協議会実施）。その結果を取りまとめたものが、IASR 2020年2月号（AFP特集号）に掲載された（添付参考資料）。地衛研でのAFP病原体検査数、検査陽性率、検査方法等が明らかにされたが、どの検体から何の病原体が検出されたかは明らかではないため、今回その点を中心に調査を実施した。

（倫理面への配慮）

今年度は紙面調査が主であり、個人情報も扱わないので倫理審査を必要としない。

C．研究結果

全国83か所の地衛研中81施設のから回答があった（2020年3月31日時点、回答率97.6%）。内訳は、都道府県型46施設（大阪健康安全基盤研究所の天王寺センターと森ノ宮センターからはそれぞれ回答があり、合計47施設）、政令指定都市型（以下、政令市）18施設、中核市・特別区型（以下、中核市等）

17施設である。調査結果について、項目別に以下に記す。

1．急性脳炎・脳症（5類）の病原体検査に関する地衛研での実施状況

「基本的に全例病原体検査を実施している」が18施設（22%）、「届出症例毎に状況に応じて病原体検査を実施している」が40施設（49%）、「基本的に病原体検査は実施していない」が23施設（28%）で、71%の施設では届出症例に対して何らかの病原体検査を実施していた（図1）。地衛研のタイプ別では、都道府県型が最も実施率が高く、政令市、中核市等の順で実施率が低く、特に中核市型ではほとんど実施されていなかった。

2．急性脳炎・脳症（5類）の届出に病原体検査が必須ではないにも関わらず検査を実施している理由

病原体検査を実施している理由については、「当該地衛研が検査を重要と考えている」、及び「医療機関からの要請」が多く、「厚労省からの要請」及び「自治体（本庁）からの要請」が次に多かった（図2）。「その他」としては、「保健所からの要請」が6施設から回答された。

3．地衛研における急性脳炎・脳症（5類）届出症例の病原体検査数と陽性数

2017年～2019年に届けのあった679～952症例のうち、527～595症例が地衛研で病原体検査され（平均検査率72%）、その48%から何らかの病原体が検出されていた（表1）。

4．地衛研における急性脳炎・脳症検査の病原体の種類

急性脳炎・脳症（5類）届出症例の検査は

実施していないが、病原体定点からの検体に「脳炎・脳症」と記載されたものについては病原体検査を実施していると回答した施設が3か所あり、図1の58施設と合わせ、合計61施設で脳炎・脳症の検査が行われていた。これらの施設でどのような病原体の検査が行われているかに関しては、図3に示すように、エンテロウイルス属（61施設）が最も多く、次いで、HSV-1,2(51)、HHV6,7(49)、ヒトパレコウイルス(47)、ライノウイルス(46)、アデノウイルス(44)、ムンプスウイルス(42)、インフルエンザウイルス(41)、VZV(39)が多くの施設で検査されていた。他方、ESBL産生大腸菌、A群溶連菌、サルモネラ、腸管出血性大腸菌などは少なかった。「その他」としては、日本脳炎(5)、EBウイルス(4)があげられた。

5 .AFPの病原体検査に関する地衛研での実施状況

2018年、2019年に届けのあった141症例、78症例のうち、地衛研で病原体検査された症例数、及びそのうち何らかの病原体が検出された陽性症例数を求めた。検体種類別の検査数と陽性数、及び陽性症例毎の検出病原体種についても回答を求めた。結果の取りまとめを行っている。

D . 考察

2003年の感染症法の一部改正に伴い、急性脳炎（脳症を含む）は5類感染症全数把握疾患に変更された。届出基準に病原体検査は必須ではないため、原因病原体については必ずしも十分に捉えていないことも多い。2013年発出の厚生労働省事務連絡「日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症等の実態把握について」、さらに2017年発出の同事務連絡「急性脳炎等に係る実態把握について（協力依頼）」により、可能な限り、地衛研等において病原体を検出するための検査を行うことが推奨されたが、実態については不明な点も多い。

今回の調査で（回答81/83施設）、届出症例の少なくとも72 %について何らかの病原体検査が実施され、そのうちの48 %で陽性所見が得られていることが明らかにされた。特に、エンテロウイルス属、HSV-1,2、HHV6,7、ヒトパレコウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、ムンプスウイルス、インフルエンザウイルス、VZVの検査が多くの地衛研で実施されていた。検査方法としては、PCRプラスDNAシーケンスとリアルタイムPCRが多く、一部PCR単独も用いられていた。

2018年から5類感染症全数把握疾患となったAFPについても届出基準に病原体検査は必須ではないため、病原体検査状況を把握するため、2018年、2019年に届けのあった症例について、同様の調査を実施した。

今後の治療や予防・原因究明に役立てるためには、正確な臨床情報と疫学情報のさらなる把握及び病原体検索の実施、そして臨床・検査側双方のコミュニケーションが必須

と考えられる。

E . 結論

地衛研における急性脳炎・脳症及びAFPの病原体検査に関する実態調査を行い、急性脳炎・脳症届出症例の約7割、AFP届出症例のほとんどについて、原因病原体に関する検査が行われていることが明らかにされた。

F . 研究発表

1. 論文発表

四宮博人、山下孝育、水田克巳、岸本 剛、高崎智彦、皆川洋子、飯島義雄、望月 靖、梶原淳睦、貞升健志、横山栄二：地方衛生研究所における AFP 病原体検査の現状と課題、IASR, 41(2):11-12, 2020.

2. 学会発表

四宮博人：地方衛生研究所におけるAFP及びRSウイルス感染症の病原体検査、シンポジウムII「急性弛緩性麻痺(AFP)・RSウイルス」、衛生微生物技術協議会第40回研究会、2019.7.10-11、熊本

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. 地方衛生研究所において何らかの病原体検査を実施したAFP症例と検査陽性率（2018年12月中旬時点）

地衛研	AFP届出症例数 (検査実施地衛研数)	陽性数 (率)
都道府県 (48*)	86 (31*)	28 (32.6%)
政令市 (19)	41 (14)	20 (48.8%)
中核市等 (16)	0 (0)	0 (0%)
合計 (83)	127(45)	48 (37.8%)

*大阪健康安全基盤研究所は2か所（森ノ宮センター、天王寺センター）を集計

図1. AFP検査検体の種類別検体数と陽性数

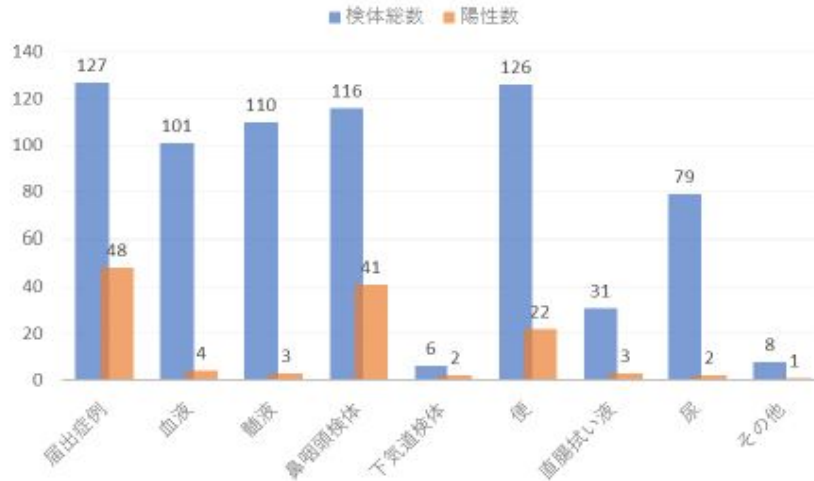
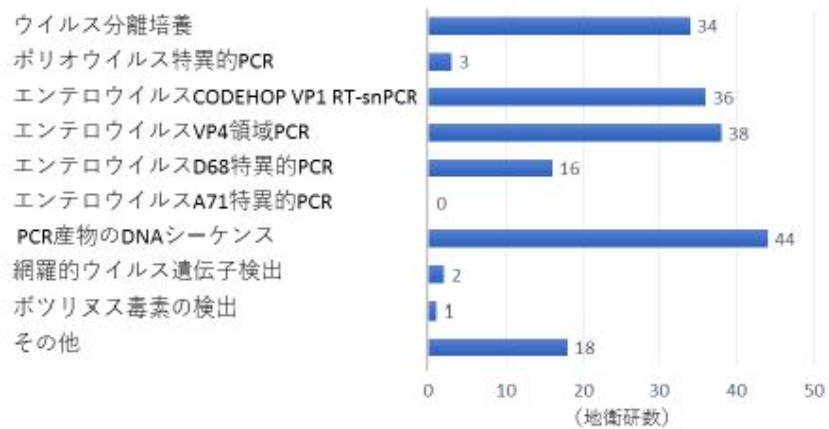


図2. AFP病原体検査を実施した地衛研における検査法



* AFP届出症例（127例）の検査を実施した45施設における検査法（図中の数字は実施した施設数を示す）

図1. 急性脳炎・脳症届出症例の病原体検査に関する地方衛生研究所の方針

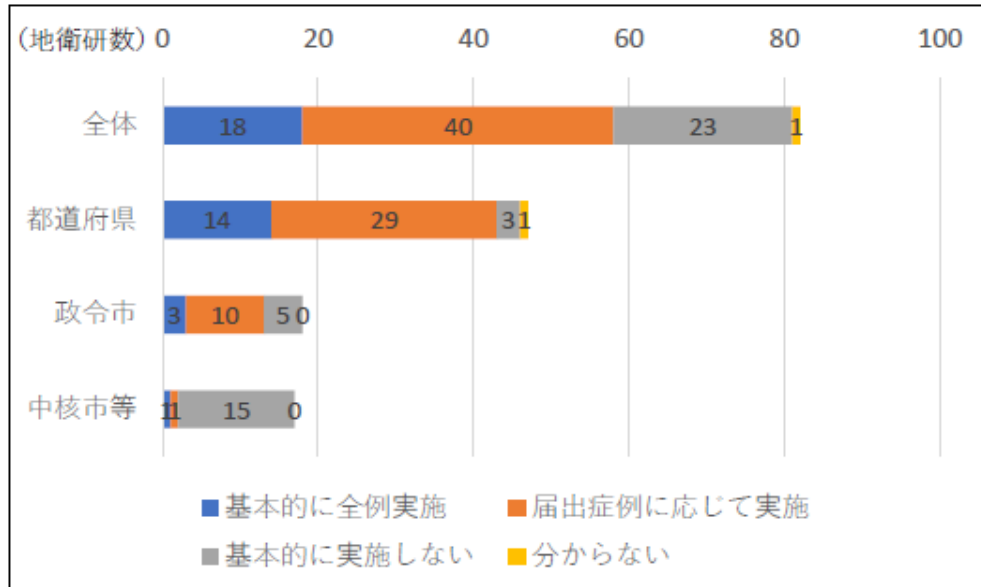


図2. 急性脳炎・脳症の届出基準に病原体検査が必須でないが検査を実施している理由（複数選択可）

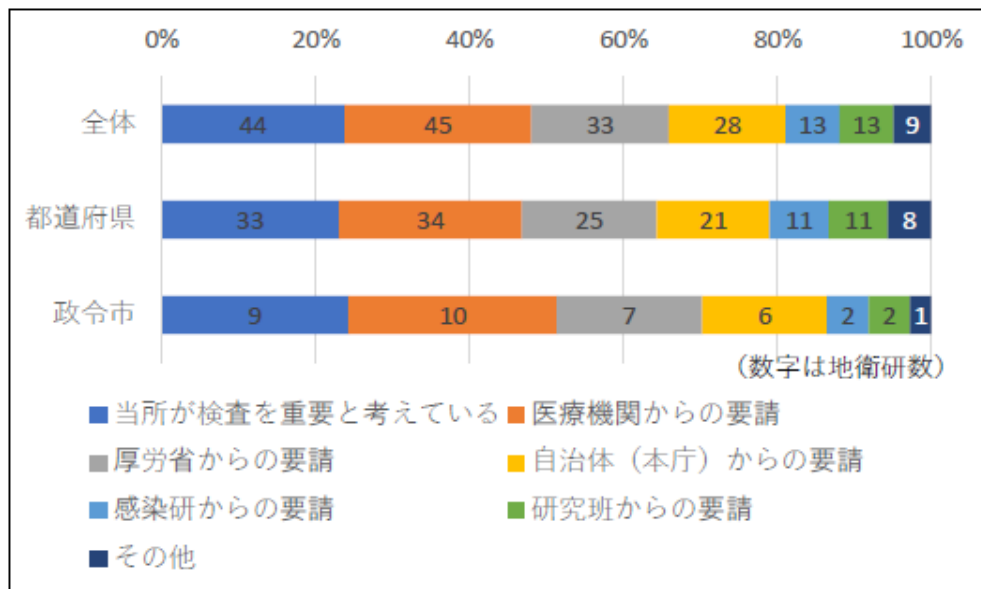


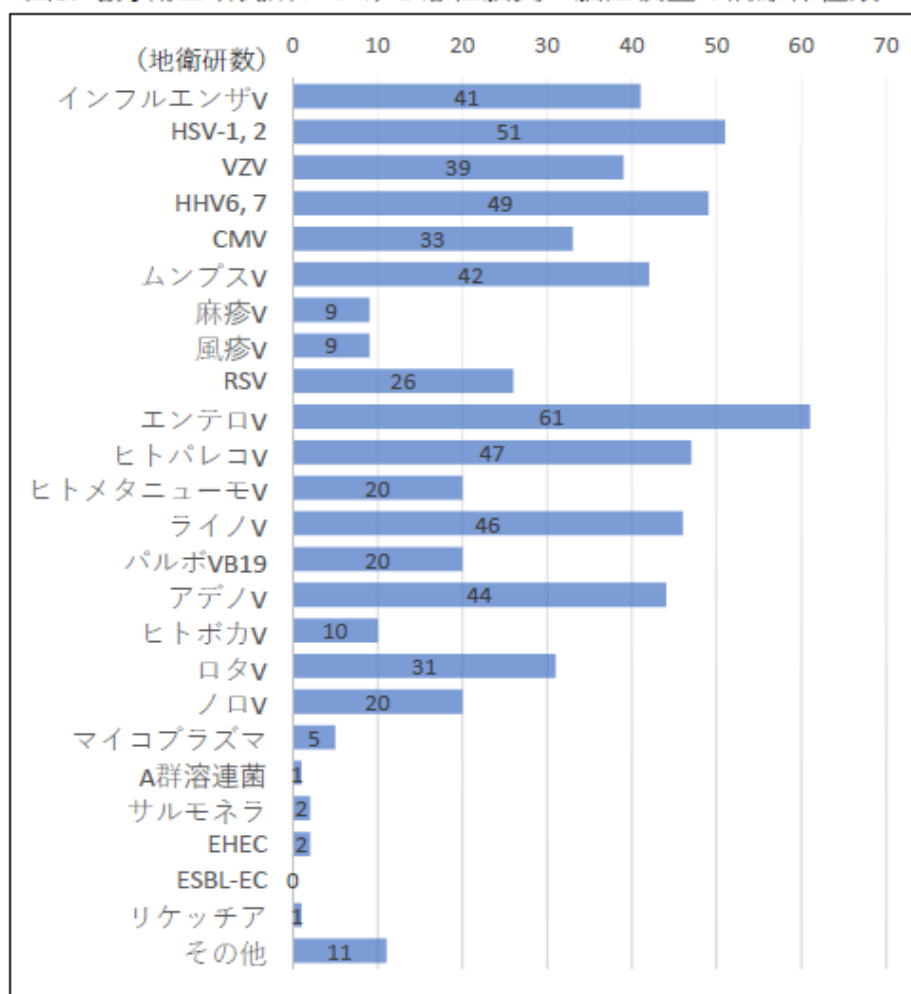
表1. 地方衛生研究所における急性脳炎・脳症届出症例の病原体検査数と陽性数

年次	届出症例数	検査症例数*	陽性症例数 (陽性率)
2017年	702	595	291 (48.9%)
2018年	679	527	230 (43.6%)
2019年	952	565	288 (51.0%)

*回答82地衛研の合計数

地衛研タイプ別内訳（都道府県、政令市、中核市等）（2017年：595 = 447, 144, 4; 2018年：527 = 409, 112, 6; 2019年 = 421, 142, 2）

図3. 地方衛生研究所における急性脳炎・脳症検査の病原体種類



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

成人の急性自己免疫性脳炎に関する研究

研究分担者 原 誠 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 助教

研究要旨

自己免疫性脳炎患者では、抗神経抗体が病態形成に主要な役割を有し、本抗体の検出体制を分担者は自施設において確立した。本年度の研究では、ラット脳組織を用いた患者髄液の免疫組織化学的手法による新規神経抗体価の定量法を開発し、その臨床応用としてリアルタイムで抗体価の推移を追跡し、治療効果判定のマーカーとして利用可能かを検討した。結果は5例の新規 NMDA 受容体脳炎患者に対してリアルタイムに髄液抗体価の推移を経時的に追跡したところ、免疫療法の経過とともに全例で NMDA 受容体抗体価の低下を認め、臨床症候との改善と相関を示した。本手法を用いた抗体価定量は治療効果判定のマーカーとして利用可能な可能性がある。

A . 研究目的

自施設で既に確立した自己免疫性脳炎患者髄液中の抗神経抗体の検出法を発展させ、自己抗体の抗体価定量法を確立し、臨床応用への発展とその有用性を評価する。

B . 研究方法

既に自施設で確立したラット脳組織を用いた髄液中の抗神経抗体検出法 (tissue-based assay) を応用して髄液抗体価定量法を確立する。具体的には、髄液の検出限界希釈倍率を抗体価として定義する手法 (fluorescence value oriented antibody titration) を確立する。さらに本抗体価定量法を用いて自己免疫性脳炎患者の髄液抗体価を経時的に追跡し、免疫療法の経過と抗体価の推移を評価する。

(倫理面への配慮)

対象患者へは研究参加にあたり書面による同意を得ている。また、本研究で用いる髄液量は少量であるため、通常診療で得られた残検体で遂行可能である。

C . 研究結果

脳炎患者25例中新規に5例の抗神経抗体陽性脳炎患者を検出し、全例で抗NMDA受容体脳炎と診断し、リアルタイムに抗体価の推移を追跡した。全5例において免疫療法施行後に髄液抗体価の低下：中央値8倍(4-16倍)が確認された。

D . 考察

抗神経抗体は診断のみならず、病態形成においても主要な役割を有することが明らかにされている。しかし、抗神経抗体の検出法に確立されたものがなく、脳炎診療において抗体価の推移と病勢との関連については限定的な報告にとどまり、十分に検討さ

れてこなかった。自施設で確立したtissue-based assay法は、髄液中の抗神経抗体の存在を迅速かつ網羅的に検出可能であり、また本手法を応用させたfluorescence value oriented antibody titrationの開発により、抗体価の経時的追跡が可能になり、脳炎診療への応用を実現した。実際に本抗体価測定法で5例のNMDA受容体脳炎患者の抗体価の推移をリアルタイムに追跡したところ、治療に伴う臨床症状の改善と抗体価の推移が相関する傾向が示され、さらに検討を進めていく予定である。自己免疫性脳炎診療における治療効果判定の指標として本手法が有用である可能性があり、さらに検討を進めていく。

E . 結論

本抗体価定量法を用いて、脳炎症状と抗体価推移の相関を追跡することで、臨床応用可能な治療効果判定の指標として利用することが期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Nakajima H, Unoda K, Hara Makoto. Severe relapse of anti-NMDA receptor encephalitis 5 years after initial symptom onset. e NeurologicalSci 2019;16:100199.

2) Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, Ariño H, Armangue T, Simabukuro M, Iizuka T, Hara Makoto, Saiz A, Sotgiu S, Dalmau J, Graus F. Neurology 2020;94:e217-224.

2. 学会発表

1) 原誠, 中嶋秀人, 亀井聡 . シンポジウム12 自己免疫性脳炎の診療 update新しい自己免疫性脳炎1 : DPPX抗体関連脳炎およびその他の新規自己免疫性脳炎 . 第37回日本神経治療学会学術集会

2019年11月7日，横浜

2) 原誠，廣瀬聡，溝口知孝，秋本高義，横田優樹，江橋桃子，石原正樹，森田昭彦，中嶋秀人．卵巣未熟奇形腫を合併しSOX1抗体が共陽性であったNMDA受容体脳炎の10歳代女性例．第31回日本神経免疫学会学術集会 2019年9月27日，千葉

3) 廣瀬聡，原 誠，溝口知孝，秋本高義，横田優樹，江橋桃子，石原正樹，森田昭彦，小川克彦，中嶋秀人．抗NMDA受容体脳炎の再発と長期予後の検討．第24回日本神経感染症学会総会・学術大会 2019年10月11日，東京

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

病原体判明のための検体採取の実態に関する研究

研究分担者 八代将登 岡山大学病院 小児科 助教

研究要旨

急性脳炎/脳症および急性弛緩性麻痺の原因究明のためには複数の部位から検体を採取し、速やかに - 70 度に保存することが必要である。中国・四国地区の小児科基幹病院における検体採取の実態を調査した結果、臨床現場では、「複数の部位からの検体採取」、「超低温冷凍庫への正確な保存」、「保健所への届出」などが不十分であることが判明した。今後、学会や講習会を通して周知していく必要がある。

A . 研究目的

エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺や急性脳炎・脳症の病原体の同定は臨床的に非常に有用であるが、その検出率は高くない。急性期に血液や髄液のみならず呼吸器由来検体や便など、複数の検体を採取し、速やかに - 70 度に保存することが、慌ただしい臨床現場では困難であることが推察される。小児科臨床現場での検体採取の実態を明らかにすることを目的として調査を行った。

B . 研究方法

中国四国地区の小児科基幹病院 を対象とし、急性弛緩性麻痺、急性脳炎/脳症の初発時の検体採取に關与するスタッフ（医師、看護師、臨床検査技師）へアンケート調査を行った。各疾患において、5つの項目（採取する検体の項目、検体採取の担当者、検体採取時の防護具、検体の保存方法、届出の現状）について調査した。

岡山大学病院、津山中央病院、岡山医療センター、岡山赤十字病院、倉敷中央病院、福山市民病院、福山医療センター、広島市民病院、岩国医療センター、香川県立中央病院、松山赤十字病院、高知医療センター、（一部未回収）。

（倫理面への配慮）

本研究は人を対象とする医学研究以外の研究であり倫理審査委員会への申請は不要である。なお、本アンケート調査では個人の同定は困難であり、個人情報保護されている。また、アンケートの内容に非人道的な質問は含まれていない。

C . 研究結果

アンケート回答者の属性を図1に示す。勤続年数は1年目の初期研修医が多く、初期および後期研修を含めると約6割であった。職種では回答者のほとんどは医師であった。

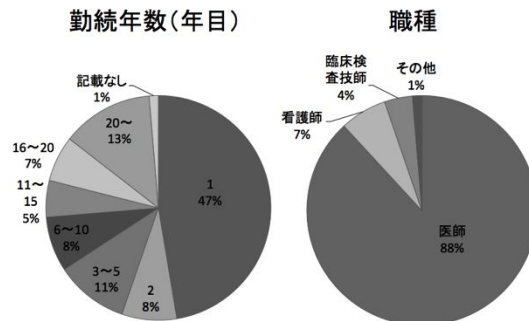


図1、アンケート回答者の属性

急性脳炎/脳症および急性弛緩性麻痺における採取検体項目について図2に示す。病原体診断のための検体採取は全例には施行されていないかった。

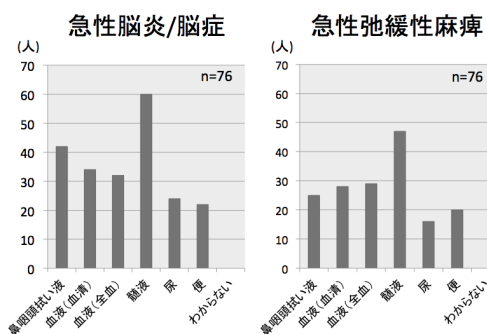


図2、各疾患における採取検体項目

採取検体は両疾患ともに髄液が最も多かった。急性脳炎/脳症では、髄液に次いで鼻咽頭拭い液が採取されていたが、急性弛緩性麻痺では鼻咽頭拭い液の採取率は低かった（4番目）。いずれの疾患においても、尿と便の採取率は3分の1以下であった。すべての項目において急性脳炎/脳症の方が検体

採取率が高かった。一方で便の採取率はほとんど差がなかった。

検体採取担当者について図3に示す。急性脳炎/脳症や急性弛緩性麻痺症例に対して検体採取担当者を決めていると回答したものは10名(13.2%)であった。担当者の内訳は、医師が3名(感染症担当医1名、主治医2名)、臨床検査技師が7名であった。

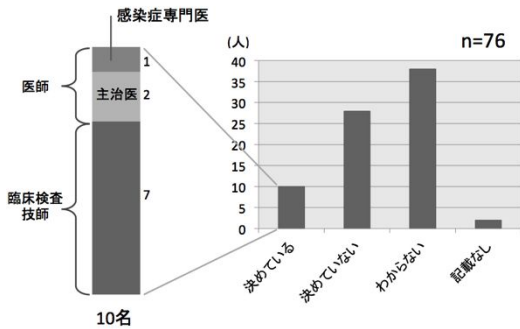


図3、検体採取担当者

検体採取時の防護具について図4に示す。回答者の約4分の3は急性脳炎/脳症および急性弛緩性麻痺に対し病原体検索のための検体採取の経験があった。検体採取時の防護具の着用は全例には施行されていなかった。

検体採取時の防護具については、マスクと手袋が多く使用されていた。髄液採取時にはガウンと帽子の着用がほかの検体と比較して多く見られた。

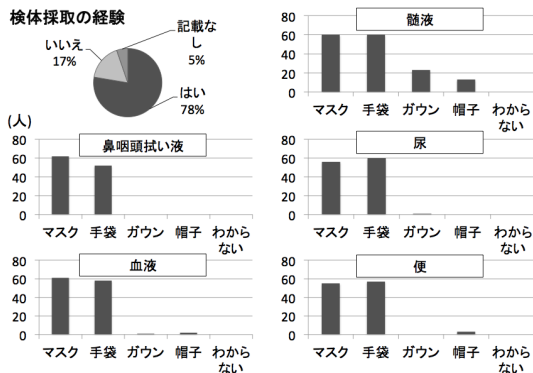


図4、検体採取時の防護具について n=76

検体の分注と冷凍保存について図5に示す。回答者の約4分の3が採取検体の分注を行っていた(もしくは分注を依頼していた)。回答者の約5分の3は院内の検体保存用の冷凍庫の存在を把握していた。

検体保存温度について図6に示す。原因病原体検索のための検体保存温度は約4分の3が、「わからない」または「記載なし」であった。疾患別の回答も同様であり、-70-80は10名程度であった。

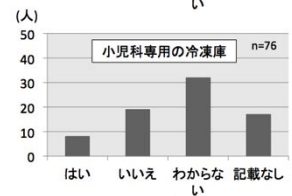
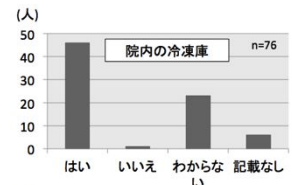
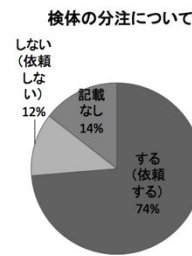


図5、検体の分注と冷凍保存

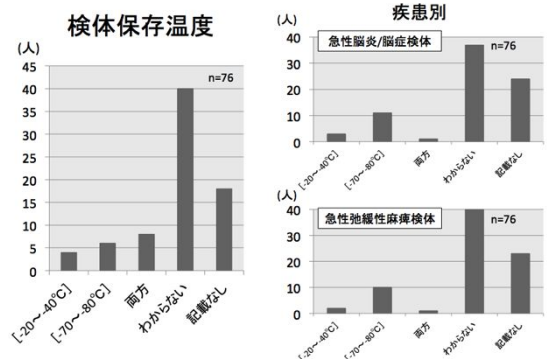


図6、検体保存温度

保健所への届出状況について図7に示す。急性脳炎/脳症および急性弛緩性麻痺のいずれも届出を行っていない割合が届出を行っている割合の2倍以上であった。

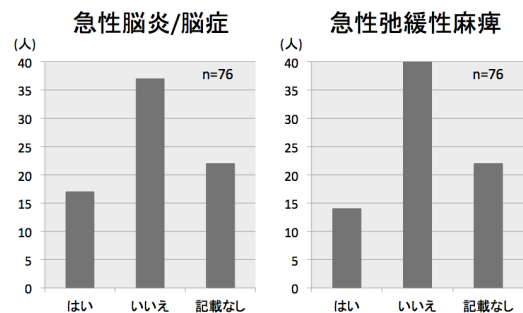


図7、保健所への届出状況(疾患別)

D. 考察

図2の結果より、急性脳炎/脳症、急性弛緩性麻痺の病原体検索のための検体はいずれも髄液が最も多かった。これは神経症状が主であるためと考えられる。急性脳炎/脳症で鼻咽頭拭い液が2番目に多かったのは、インフルエンザ/脳症では便はあまり採取されておらず、消化管で増殖する病原体で迅速診断キットが存在しないもの(エンテロウイルスなど)が鑑別に挙げられていない可能性が示唆された。急性弛緩性麻痺症例では比較的、便が採取されているのは、ポリオが鑑別に挙げられている可能性が示唆された。また急性弛

緩性麻痺症例で鼻咽頭拭い液の採取率は低値であり、エンテロウイルスD68の関与が見過ごされることが懸念される。

すべての項目において急性弛緩性麻痺症例の方が検体採取率が低かったのは、感染症を契機に急性弛緩性脊髄炎が発症する病態が十分に浸透していない可能性が示唆された。

図3の結果から、多くの施設では担当者を決定していないことが判明した。急性脳炎/脳症や急性弛緩性麻痺は希な疾患であり、準備をしていないと慌ただしい急性期の現場では検体採取を取りこぼす可能性が高くなるため、事前に担当者を決めておくことが望ましい。

図4の結果から、検体採取者は防護具として主にマスクと手袋を用いていた。これらは感染予防として使用されるが、マスクの着用は唾液の拡散を防ぐため、検体の安定性の保持のためにも有用である。マスクおよび手袋は検体採取時には全例の着用が求められる。

臨床現場の4人に3人が検体採取の経験があるため、多くの医療者に啓蒙しなければならない。

図5の結果から、4人に3人が検体の分注を行っており(依頼しており)、分注の必要性は比較的浸透していた。回答者には小児科に所属していない研修医や複数科を担当するコメディカルが含まれているため、「わからない」との回答が多く見られたと推察される。

図6の結果から、検体を超低温冷凍庫に保存しているのは約1割であった。原因病原体にはRNAウイルスの可能性を含むため、超低温冷凍庫に保存しなければならないことは、臨床現場には浸透しておらず、せっかく採取した検体が正確に保存できていなかった可能性が示唆される。この点についても今後啓蒙を強化する必要がある。

図7の結果より、急性脳炎/脳症と急性弛緩性麻痺のいずれの疾患も、届出疾患であるにもかかわらず届出の率が届出をしない率のほぼ半分と非常に低値であった。これは回答者に医師以外が含まれていたことと、研修医が多く含まれていたことが関係しているかもしれない。しかしコメディカルであれ、研修医であれ、届出が必要な疾患は把握しておくべきであり、こちらも今後の啓蒙の強化が必要である。

これらの疾患を経験した医療従事者は今回の調査項目について十分理解しているが、医療従事者(とくに医師)は職場の移動が頻回であるため、施設の習慣として十分に定着していないと考えられる。正確な検体採取・保存のシステムが施設に定着するために、看護師や臨床検査技師との連携が期待される。

E . 結論

臨床現場では、原因病原体検索のための複数の検体採取や正確な検体保存の方法の知識が不十分であり、学会や講習会を通して周知していく必要がある。

る。

F . 研究発表

1. 論文発表

1, Kazuki Hatayama, Shinichiro Goto, Masato Yashiro, Harushi Mori, Tsuguto Fujimoto, Nozomu Hanaoka, Keiko Tanaka-Taya, Tomoka Zuzan, Masaru Inoue, Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in a non-epidemic setting ID Cases 17(2019) e00549

2, Yosuke Fujii, Masato Yashiro, Mutsuko Yamada, Tomonobu Kikkawa, Nobuyuki Nosaka, Yukie Saito, Kohei Tsukahara, Masanori Ikeda, Tsuneo Morishima, and Hirokazu Tsukahara Serum Procalcitonin Levels in Acute Encephalopathy with Biphaseic Seizures and Late Reduced Diffusion. Dis Markers. 2018. Mar

3, Shinichiro Goto, Nobuyuki Nosaka, Takashi Yorifuji, Tomoaki Wada, Yosuke Fujii, Masato Yashiro, Yosuke Washio, Kosei Hasegawa, Hirokazu Tsukahara, and Tsuneo Morishima Epidemiology of Pediatric Acute Encephalitis/Encephalopathy in Japan. Acta Med Okayama. 2018 Aug; 72(4):351-357

4, 八代将登 特集 急性弛緩性麻痺, 「AFP症例の病原体診断には「周到な準備」と「現場の連携」が不可欠である-非流行期に診断されたEV-D68関連AFM症例の検討から-」, IASR. Vol.41 No.2 (2020.2), 29-30, 2020

2. 学会発表

愛媛県微生物学ネットワーク(NAME), 2019年10月10日、愛媛

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

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査

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

2019年4月より2019年3月までの1年間に、福島県において、急性脳炎・脳症の発生が6例あり、病原体はインフルエンザAが3例、マイコプラズマが2例、不明が1例であった。同期間に、急性弛緩性麻痺の発生が2例あり、何れもギラン・バレー症候群であった。エンテロウイルスD68の関与が疑われる症例はなかった。

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調査する。

B．研究方法

福島県の小児が入院できる病院より急性脳炎・脳症、急性弛緩性麻痺の入院患者をメーリングリストで年齢、性別で送ってもらい集計する。

（倫理面への配慮）

年齢、性別、診断名のみ集計しており、個人を同定できる情報は一切収集していない。

C．研究結果

2019年4月より2019年3月までの1年間に、福島県において、急性脳炎・脳症が6例（病原体はインフルエンザAが3例、マイコプラズマが2例、不明が1例）、急性弛緩性麻痺が2例（ギラン・バレー症候群が2例）発生した。急性脳炎・脳症、急性弛緩性麻痺共にエンテロウイルスD68の関与が疑われる症例はなかった。

D．考察

福島県内で、急性脳炎・脳症は毎年10名前後、急性弛緩性麻痺（GBSを含む）は毎年0～3名発生している。急性脳炎・脳症の病原体判明率は、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である。一方、急性弛緩性麻痺（GBSを含む）の病原体は不明なものが多く、エンテロウイルスD68の関与が証明された例は未だない。

E．結論

前方視的発生動向調査の結果、2019年度に、福

島県内において、急性脳炎・脳症は6例、急性弛緩性麻痺（GBSを含む）は2例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

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

急性弛緩性脊髄炎における腕神経叢MRI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

急性弛緩性脊髄炎（AFM）は主に灰白質が障害される長大な脊髄病変を神経放射線学的特徴し、その発症メカニズムとして前角ニューロンの障害が示唆されている。AFM 急性期の3人の患者に対して、脊髄MRIに加え、上腕神経叢MRI（冠状断short-tau inversion recovery (STIR) シーケンス）を行った。その結果、患者全例において、脊髄MRI上の長大な灰白質異常に加え、腕神経叢MRIで末梢神経の腫脹と高信号を認めた。脊髄病変とともに示される腕神経叢の信号異常は、AFMの病理が末梢神経の神経根、神経幹、および神経索に波及していることを示唆しており、AFMの病態に脊髄だけでなく末梢神経も関与していることが初めて示された。

A．研究目的

急性弛緩性脊髄炎（AFM）は近年疾患名が提唱されたポリオ様の症候群で、主に小児が罹患し高率に神経学的後遺症を残す。2014年の急性弛緩性麻痺の多発に際し、米国疾病対策センター（CDC）は、急性限局性四肢筋力低下、脊髄MRIおよび脳脊髄液所見を診断基準とするAFMの定義を提案した。AFMの病理学的な発症メカニズムは解明されていないが、現在まで得られている知見により、前角細胞の傷害が病態生理学として指摘されている。

経時的なMRI所見は、急性期には灰白質に主に限局する広範囲の不明瞭なT2高信号を示す脊髄長大病変、亜急性期には脱力を示す四肢に対応する脊髄前角に限局する病変を示す。馬尾の造影は、AFMで一般的に報告されるもう1つの神経画像的な特徴である。罹患した四肢の神経伝導検査では、通常、感覚神経の異常はなく運動神経のneuronopathyを示す所見が見られるが、現在のところ確固たる証拠はない。

MRI short-tau inversion recovery (STIR) シーケンスは、均一で信頼性の高い曲面の脂肪抑制と広い有効視野を得ることが可能で、様々なタイプのニューロパチーで報告されている。今回、AFMにおける末梢神経の障害を明らかにするため、急性期のAFM患者の腕神経叢MRIを検討した。

B．研究方法

先行する発熱後に深部腱反射低下を伴う弛緩性の上肢麻痺を急性に呈し、AFMならびに腕神経叢障害が疑われ、脊髄MRI（横断および矢状断T1、T2強調シーケンス）に加え、上腕神経叢MRI（冠状断short-tau inversion recovery (STIR) シーケンス）が施行

された3例を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

公表にあたり文書による説明と同意を得た。

C．研究結果

症例1：3歳男児。先行する呼吸器症状の後に右上肢の単麻痺で発症した。意識障害、脳神経障害、感覚障害、膀胱直腸障害はなかった。右上肢は弛緩し深部腱反射は減弱。2病日のMRIで主に灰白質病変を伴う脊髄の腫脹と広範囲の縦走病変の存在、および右前角と馬尾のガドリニウム増強が見られた。腕神経叢損傷の診断で経口ステロイド治療を受けた。1年後に他院を受診し、右上肢と上肢帯の著しい筋力低下と筋萎縮があり、腰椎穿刺は行われていなかったが、症例定義に基づいてAFMと後方視的に診断された。

症例2：4歳女児。前駆症状として発熱があり、右上肢痛と右上肢の単麻痺で発症。神経学的所見として上腕二頭筋の腱反射減弱を伴う右上肢の筋力低下を認めた。髄液検査では髄液細胞増多を認め、タンパクは正常であった。末梢神経伝導検査では、運動および感覚神経伝導速度は正常で複合筋活動電位が低下しており、脊髄運動神経のneuronopathyが示された。9病日の脊髄MRIはC2-T1レベルの灰白質病変、前神経根のガドリニウム増強を示し、20病日には右前角に限局する病変を認め、AFMと診断された。気道由来検体を含む検体からエンテロウイルスD68は検出されなかった。

症例3：5歳女児。発熱、頭痛、嘔吐の前駆症状の後に急性右上下肢麻痺を呈した。整形外科クリニックから腕神経叢損傷の疑いで発

症6日後に紹介受診。右上肢の弛緩性麻痺と右腸腰筋の軽度筋力低下を認めた。髄液検査では髄液細胞増多を認めた。脊髄MRIはC1-L1レベルに縦走する灰白質病変を示し、2週間後に病変は右前角に限局した。また馬尾の増強も認め、AFMと診断した。

腕神経叢MRI

3例に行われた腕神経叢のMRIの結果は以下の通りであった。

症例1：2病日に行われたMRI STIRシーケンスで右腕神経叢の腫脹と高信号を認めた。

症例2：9病日のSTIRシーケンスは、右上肢の単麻痺であったにもかかわらず、両側腕神経叢に同時に、腫脹と高信号を示した。

症例3：6病日にSTIRシーケンスで右腕神経叢の腫脹と高信号を認めた。

D . 考察

AFM患者では急性期に脊髄病変と同時に腕神経叢病変も併存していることが神経画像により初めて示された。これによりAFMの病態生理における末梢神経の関与が示唆された。AFM患者のMRIにおける脊髄灰白質の主な局在と神経生理学的所見はneuronopathyを示している。本研究により、症例2に見られるような非麻痺肢にさえ、急性期の腕神経叢の関与が示され、AFM病変が神経根、神経幹、および索へ波及していることが明らかになった。

ギラン・バレー症候群は、AFMと同様に急性弛緩性麻痺を引き起こす末梢性炎症性多発ニューロパチーで、馬尾の軟膜の造影と時に神経根の肥厚を呈す。神経根から前角ニューロンに戻る逆行性に進んで両側性脊髄前角病変が引き起こされた軸索型ギラン・バレー症候群の1重症例が最近報告された。しかしながら、この症例では急性期における広範な脊髄灰白質病変は観察されていない。したがって、本研究で検討した、脊髄および腕神経叢の特徴的な神経放射線学的所見を呈する3症例は、ギラン・バレー症候群とは異なる病態生理を示唆している。

腕神経叢の長いセグメントの拡大と腫脹のMRI所見は、圧迫または牽引性損傷、放射線、腫瘍またはその化学療法、および慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーや多巣性運動ニューロパチーなどを含む炎症性疾患の症例で報告されている。AFMの中核症状は運動優位で、麻痺肢の分布はポリオのように1肢から4肢に及ぶが、患者は麻痺肢や首の痛みをも同時に訴えるため、腕神経叢損傷、滑膜炎、捻挫などと診断を誤ることがしばしばある。臨床医は、診断を誤らないようにするため、神経学的症状と神経画像所見のみに頼るのではなく、神経叢障害の診断に慎重を期すべきであろう。

MRIでH型の不明瞭な灰白質病変を示す横断性脊髄炎や視神経脊髄炎など他の神経疾患とAFMを鑑別するために、上肢麻痺の患者における腕神経叢の神経放射線学的変化は神経画像上の特徴である可能性がある。

E . 結論

急性期のAFMでは脊髄だけでなく神経叢を形成する末梢神経にも病変が見られる。上肢麻痺を呈すAFMが疑われる患者に脊髄および腕神経叢の両方のMRIを用いた神経放射線学的評価を臨床医は検討する必要がある。

F . 研究発表

- 論文発表
 - Chong PF, Yoshida T, Yuasa S, Mori H, Tanaka-Taya K, Kira R: Acute flaccid myelitis with neuroradiological finding of brachial plexus swelling. *Pediatr Neurol*.(in press)
 - Chong PF, Nakamura R, Haraguchi K, Katano H, Tanaka-Taya K, Kira R: Disseminated cortical and subcortical lesions in neonatal enterovirus 71 encephalitis. *J Neurovirol* (in press)
 - Chong PF, Kira R, Tanaka-Taya K: Description of restrictively defined acute flaccid myelitis. *JAMA Pediatr* 173(7):702, 2019
 - 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：麻痺。臨床と研究 96: 1071-1075, 2019
 - 吉良龍太郎：エンテロウイルス感染症と急性弛緩性脊髄炎。臨床と微生物 47(1):78-85, 2020
 - 吉良龍太郎：急性弛緩性麻痺症例の臨床鑑別と症状。病原微生物検出情報 41(2):19-20, 2020
 - 吉良龍太郎：エンテロウイルスD68感染症による急性弛緩性麻痺症例に関する臨床的考察。日本小児科学会雑誌(印刷中)
- 学会発表
 - 吉良 龍太郎、多屋 馨子：分野別シンポジウム 新興・再興感染症のいま「エンテロウイルスD68感染症」。第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.19-21 金沢
 - チョンピンフィー、吉良龍太郎：【緊急企画】急性弛緩性麻痺：新たな5類感染症全数把握疾患 急性弛緩性脊髄炎の臨床像：2018-2019の動向。第61回日本小児神経学会学術集会 2019.5.31-6.2 名古屋

**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

2018年に発生した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

2018年のエンテロウイルス D68 流行期に発症した急性弛緩性脊髄炎 44例の画像所見とその経時的変化を解析した。2015年の症例と同様に、長大な脊髄縦走病変が特徴であり、急性期には灰白質のみでなく白質にも病変を認める例が多かった。脊髄縦走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た。脊髄病変の経時的変化では、急性期には灰白質と白質を含む広範な病変を呈し、徐々に灰白質に限局する病変へと収束する傾向を認めた。ガドリニウム造影効果は、発症後早期には比較的低率で、やや遅れて出現する傾向を認めた。これらの知見は、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

日本では、2015年にエンテロウイルスD68 (EVD68) 感染症の流行に伴って急性弛緩性脊髄炎 (AFM) が多発した。本研究班では、AFMの全国調査を行い、詳細な臨床情報・疫学情報を解析した。我々は頭部および脊髄MRIのレビューを行い、AFMでは以下のような特徴があることを報告した。

- ・長大な縦走病変が高率である。
- ・急性期には広範な病変を呈し、徐々に病変が前角に限局する
- ・造影検査では馬尾の増強効果が高率であるが、発症後早期には増強効果は低率である。
- ・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。

日本では、2018年秋にもEVD68感染症の流行とAFMの多発を認めた。本研究班は再び全国調査を行い、詳細な臨床情報・疫学情報を収集した。本研究では、2018年に発生したAFMの神経画像をレビューし、その所見を検討した。

B . 研究方法

対象は、2018年秋に発生したAFM症例のうち、脊髄MRIの十分な検討が可能であった

44例である。画像データは担当医からCD-ROMなどの電子媒体によって提供された。その所見を2名の判読者がそれぞれ独立して判読し、その後協議を行って最終的な所見を記載した。症例の年齢は中央値51.5か月(範囲、4~148か月)で、男女比は19:25であった。

今回検討したのは以下の事項である。

- 1) 頭部MRI所見
- 2) 脊髄縦走病変の範囲
- 3) 脊髄内の病変の広がりとその経時的変化
- 4) ガドリニウム造影の増強効果とその経時的変化

脊髄内の病変の広がりには、「灰白質 + 白質」と「灰白質のみ」に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理委員会の承認を受けて施行した。すべての画像データは国立感染症研究所に保管されており、本研究以外の目的では閲覧できない。

C . 研究結果

頭部MRIは40例で検討可能であった(表1)。脳幹病変は14例で認め、そのうち8例で脳幹症状を認めた。

縦走病変の範囲は、全脊髄またはほぼ全脊髄にわたる長大病変を23例に認めた(表2)。頸髄のみが7例、頸胸髄または胸髄のみが5例、胸腰髄は2例であり、頸髄の病変が高率であった。全脊髄またはほぼ全脊髄に病変を認めた23例の麻痺の分布は、四肢麻痺が9例である一方で単麻痺が6例であり、脊髄病変の範囲と麻痺の分布が合致しない例も稀でなかった。

脊髄内の病変の広がりを経時的変化を表3に示す。麻痺出現から6日までは灰白質+白質の広範な病変が主体であるが、麻痺出現から7日以降では灰白質のみの病変が主となり徐々に病変が限局していく傾向を認めた。

ガドリニウム造影は41例で施行された。その経時的変化を表4に示す。増強効果を認めたのは、麻痺発症から0~2日では21例中12例(57%)、3~6日では14例中5例(64%)、7~13日では15例中12例(80%)のように、やや遅れて増強効果が出現する傾向があった。また、馬尾の増強効果が高率であったが、前根や実質内の増強効果を認める症例が散見された。

D . 考察

今回の検討から、2018年に発生したAFMの画像所見の特徴は、2015年のAFMと類似していた。すなわち、長大な縦走病変が高率であり、急性期には灰白質および白質を含む広範な病変を呈し、徐々に病変が灰白質に限局する傾向があった。また、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った。ガドリニウム造影では、馬尾の増強効果が高率で、増強効果を認める割合は発症後早期には比較的低率であった。したがって、2015年のAFMの画像所見の特徴には再現性があり、AFMに共通する所見であると思われる。

AFMの画像所見は、神経症状の発症機序の考察に示唆を与える。急性期に広範な病変を認め、その一部は神経症状を伴わないことが多いことは、急性期の病変の一部は可逆的な病態を示していることを示唆する。ガドリニウム造影の増強効果がやや遅れて出現することや、主たる病変から離れた馬尾に高

率であることも、病変の一部は二次的なものであることと合致すると思われる。現在までAFMの病態は、ウイルスの直接的侵襲が主体であるとの考えが一般的であるが、画像所見からはそのすべてが直接的侵襲の結果であるとは考えにくい。AFMの発症機序については、様々な視点から解析する必要があると思われる。

E . 結論

2018年に発症したAFM44例の画像レビューを行った。2015年のAFMと同様に、急性期には広範な病変を呈するが、徐々に灰白質に病変が限局化することが特徴的であった。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Okumura A, Mori H, Chong PF, 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.
2. Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S. Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate. *Brain Dev* 2019; 41(6): 516-521.
3. 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.
4. Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T; Norovirus-associated Encephalitis/Encephalopathy Collaborative Study investigators. A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev* 2019; 41(3): 263-270.
5. Hori I, Tsuji T, Miyake M, Ueda K,

Kataoka E, Suzuki M, Kobayashi S, Kurahashi H, Takahashi Y, Okumura A, Yoshikawa T, Saitoh S, Natsume J. Delayed Recognition of Childhood Arterial Ischemic Stroke. *Pediatr Int* 2019; 61(9): 895-903.

6. Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Kurahashi H, Natsume J, Saitoh S, Yoshikawa T, Fukao T, Hirayama M, Takahashi Y. Respiratory illness and acute flaccid myelitis in the Tokai district in 2018. *Pediatr Int*. 2020; 62(3): 337-340.

2. 学会発表

1. 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、2019.3.15.
2. 沼本真吾、倉橋宏和、岩山秀之、佐藤敦志、久保田雅也、椎原隆、岡西徹、田中竜太、九鬼一郎、福山哲弘、奥村彰久 . 結節性硬化症における急性脳症/重症けいれん重積(第1報) 発症群における臨床像 .第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019.5.31.
3. 沼本真吾、倉橋宏和、岩山秀之、佐藤敦志、久保田雅也、椎原隆、岡西徹、田中竜太、九鬼一郎、福山哲弘、柏木充、奥村彰久、池野充、久保田一生、赤坂真奈美、三牧正和 . 結節性硬化症における急性脳症/重症けいれん重積(第2報) リスク因子 . 第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019.5.31.
4. 倉橋宏和、沼本真吾、奥村彰久、加藤耕治、遠山美穂、荻朋男、星野愛、水口雅 . 可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳症におけるMYRF関連遺伝子の解析 .第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019.5.31.
5. 奥村彰久 . 新生児単純ヘルペス脳炎 . 第24回日本神経感染症学会学術大会、東京、2019.10.11
6. Akihisa Okumura, Hirokazu Kurahashi, Shingo Numoto. Serum Carnitine Levels of Children with Epilepsy: Related Factors Including

Valproate. 第53回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019.11.1.

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．頭部MRI所見

所見	大脳	小脳	中脳	橋	延髄
異常あり	1	1	3	10	12
異常なし	39	39	37	30	28
検査なし	4	4	4	4	4

表2．縦走病変の範囲と麻痺の分布

麻痺の分布	縦走病変の範囲				
	全脊髄 ほぼ全脊髄	頸髄のみ	頸胸髄 胸髄のみ	胸腰髄	特定できず
四肢	9	2	2	0	3
一側上肢と 両下肢	1	0	0	0	0
両上肢と一 側下肢	1	0	0	0	0
両上肢	4	2	1	0	1
両下肢	1	1	0	1	3
片側上下肢	1	0	0	0	0
片側上肢	5	2	2	0	0
片側下肢	1	0	0	1	0

表3．脊髄内病変の広がりの経時的変化

	麻痺出現からの日数					
	0-2 (23例)	3-6 (18例)	7-13 (19例)	14-20 (17例)	21-27 (5例)	28-55 (15例)
灰白質 + 白質	15	11	4	3	0	1
灰白質のみ	5	6	11	13	5	11
病変なし	1	0	0	1	0	1
特定できず	2	1	4	0	0	2

表4．造影効果の経時的変化

	麻痺出現からの日数					
	0-2 (21例)	3-6 (14例)	7-13 (15例)	14-20 (17例)	21-27 (4例)	28-55 (11例)
造影効果なし	9	5	3	4	0	0
馬尾	7	8	10	9	3	10
前根	5	5	8	9	2	4
後根	0	1	0	0	0	0
脊髓実質	3	1	2	1	1	0

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

2018年に多発した急性弛緩性脊髄炎の神経生理学的特徴に関する研究

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

急性弛緩性麻痺サーベイランスの報告をもとに、2018年秋に多発した急性弛緩性脊髄炎患者の神経生理学的特徴を解析した。対象は、14病日以内に神経伝導検査が実施された、15歳未満の小児25例（男7女17、発症年齢中央値3.8歳）。初回検査において、M波では、83%の症例で遠位潜時正常、73%で伝導速度正常、80%で導出不能または振幅低下を認めた。F波では出現頻度の低下を71%に認めた。感覚神経伝導検査では、91%が潜時正常、伝導速度正常であった。2018年のAFM症例の神経生理学的特徴は、2015年のAFM症例と同様に、運動神経の軸索型障害を呈していた。

A. 研究目的

急性弛緩性脊髄炎(acute flaccid myelitis:AFM)は、急性脊髄炎のうち、急性弛緩性麻痺を主徴とする脊髄炎を指し、症候とMRIでの脊髄病変の存在で定義される臨床的な症候群である。

AFMは、2014年より世界中で多発し、わが国でも2015年秋に多数の症例が報告された。このため、国立感染研究所が中心となり、急性弛緩性麻痺患者の全国調査が実施され、59例のAFM患者が集積された。調査の結果、「多くのAFM患者が、MRI上広範な脊髄病変を認めるものの、感覚障害を伴わない、四肢の弛緩性麻痺を呈していた」ことが明らかになった。また、「国内でAFMが多発した期間と国内のエンテロウイルスD68の流行が関連していた」ことも明らかになった（Chong PF, et al, Clin Infect Dis, 2018）。さらに、電気生理学的検査結果の検討から、急性弛緩性麻痺の病態は、主に運動神経の軸索型障害であることが明らかになった。

その後、15歳未満の急性弛緩性麻痺は、国が定める5類感染症全数把握疾患となり、2018年5月よりサーベイランスが開始されたが、同年秋に急性弛緩性麻痺を呈する患者が多数報告されたことから、再び国立感染研究所が中心となり、患者調査が実施され、患者の臨床情報が集積された。

本研究は、2018年に多発した急性弛緩性麻痺症例のうちAFMであった症例の電気生理学的検査結果を解析することにより、2018年のAFMの神経生理学的特徴を明らかにし、神経障害の病態を推定するとB.

B. 研究方法

対象：2018年8月1日以降、同年12月31日までに、急性弛緩性麻痺サーベイランスで報告された症例*のうち、当研究班でAFMと診断**され、電気生理学的検査が実施されたもの

*急性弛緩性麻痺の届け出基準
(以下の3つをすべて満たす)

- 1.15歳未満
2. 急性の弛緩性の運動麻痺症状を伴って死亡した者、又は当該症状が24時間以上消失しなかった者
3. 明らかに感染性でない血管障害、腫瘍、外傷、代謝障害などでないこと、及び痙性麻痺でないこと

**AFM（確定例）の定義

とをみたすもの

四肢の限局した部分の脱力を急に発症

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

方法：

1) 各症例の発症時の年齢、臨床症候（発症時の筋力、症状ピーク時の筋力、回復時の筋力）、神経生理検査***の結果を集積した。

***検討した神経生理検査

運動神経伝導検査 (motor conduction study: MCS)、感覚神経伝導検査 (sensory conduction study: SCS)

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の

とに確認を行った。

評価項目

MCS：M波の潜時（遠位）、振幅、伝導速度。F波の最短潜時、出現頻度。

SCS：感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential: SNAP) の潜時、伝導速度。

評価基準

潜時、振幅、伝導速度

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 ($|L-R|/\max(L, R) \geq 0.3$) を認める場合に異常と判定した。

F波の出現率

出現率は上肢50%未満、下肢80%未満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) 確認したデータを元に統計解析を実施し、検定には χ^2 検定あるいはFischerの正確確率検定を行った。統計ソフトは、IBM SPSS Statistics 26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965）福岡歯科大学倫理審査委員会の承認（承認番号495）を得て実施した。

C . 研究結果

解析症例は小児25例（男8、女17）、発症年齢は中央値3.8歳（1 - 12歳）であり、神経症状発症からピークまでの日数は中央値2日（四分位範囲 1-4）であった。また、ピーク時の麻痺の型は、単麻痺7例（28%）、二肢麻痺5例（20%）、三肢麻痺1例（4%）、四肢麻痺12例（48%）であった。解析症例の上記特徴は、集積されたAFM症例全体と比較して有意な差を認めなかった。

初回神経生理検査が7病日以内に実施されたのは21例（75%）、14病日以内は25例（89%）であった。

<M波>

14病日以内にMCSを実施された25例のうち、M波導出不能は2例（8%）、振幅低下は18例（72%）、正常は5例（20%）であった。また、導出不能例を

除いて、M波遠位潜時の延長は4例（17%）、伝導速度の低下は6例（27%）に認められた。

肢別ごとの解析では、麻痺肢において、M波導出不能肢は3肢（6%）、振幅低下は26肢（55%）、正常18肢（38%）であった。また、導出不能例を除いて、M波遠位潜時の延長は5肢（12%）、伝導速度の低下は7肢（17%）に認められた。

麻痺肢と非麻痺肢との比較では、振幅低下の割合においてのみ有意な差を認めた（振幅低下+導出不能：麻痺肢61% vs 非麻痺肢18%）。

<F波>

14病日以内にF波検査を実施された24例のうち、F波の頻度低下（導出不能を含む）を17例（71%）に認めた。導出不能例を除いて、最短潜時延長を2例（17%）で認めた。

肢別ごとの解析では、麻痺肢において、頻度低下を33肢（77%）に認めた。導出不能例を除いて、最短潜時延長を3肢（10%）で認めた。

麻痺肢と非麻痺肢との比較では、頻度低下の割合においてのみ有意な差を認めた（頻度低下：麻痺肢77% vs 非麻痺肢5%）

<SCS>

14病日以内にSCSを実施された24例のうち、導出不能は1例であった。また、導出不能例を除いて、潜時の延長は2例（9%）、伝導速度の低下は2例（9%）に認められた。

肢別ごとの解析では、麻痺肢において、導出不能肢は1肢（6%）であり、導出不能肢を除いて、潜時の延長は2肢（5%）、伝導速度の低下は2肢（5%）に認められた。

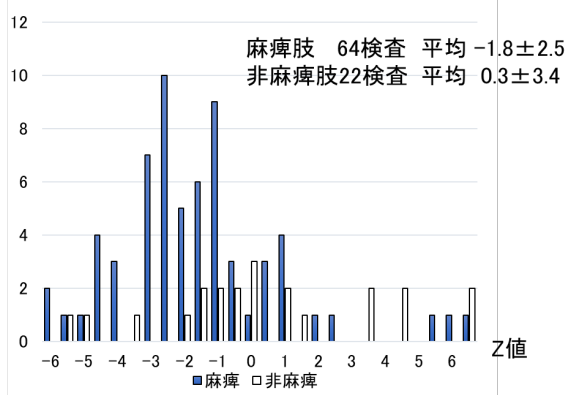
麻痺肢と非麻痺肢との比較では、有意差のある項目はなかった。

D . 考察

2018年に我が国で多発したAFMの主な神経生理学的特徴は、潜時延長と伝導速度低下を伴わない、M波の振幅低下、F波の出現率の低下、SCSは正常であり、「感覚神経の障害を伴わない、運動神経の軸索型障害」であった。

M波に関する検査項目を既存のデータ#をもとに算出したZ値を用いて詳細に検討すると、麻痺肢の遠位潜時、伝導速度の分布はおおむね0付近を中心とする一峰性の分布で、非麻痺肢と有意な差はないが、振幅では、麻痺肢の分布がマイナス側に移動していた（図）。このことは、AFM患者の麻痺肢の運動神経は、電気生理学的検査で正常と判定されても、一定の障害を受けている可能性が示唆された。

図 急性弛緩性脊髄炎症例のM波振幅（Z値）の分布



発症2週間以内の初回神経伝導検査(正中、尺骨、脛骨、腓骨神経)の遠位刺激によるM波の振幅のZ値をすべて集計

2018年AFM症例の電気生理学的特徴は、2015年AFM症例で認められた特徴と同じであり、基本的に同じ病態の疾患であることが推測された。ただし、2018年AFM症例と2015年AFM症例を肢別に詳細に比較すると、M波の振幅、伝導速度、SCSでの潜時、速度で有意な割合の差はなかったが、F波の頻度では、2018年AFM症例が2015年AFM症例よりも、低下を示す割合が高かった（2018年AFM 77% vs 2015年AFM 55%）。

2015年AFMと2018年AFMの臨床的特徴の差異は、疾患と関連する病原体の影響を受けると考えられる。ただし、2015年はAFMの概念が一般に知られていなかった時期であり、2018年とは事情が大きく異なるため、発症から診断までの経過に差異があると予想される。実際、1週間以内に初回の神経生理検査を行った割合は、2018年の75%（21/28）と2015年の49%（20/41）は大きく異なり、F波頻度低下の割合もこの影響を考慮する必要がある。

E . 結論

2018年に我が国で多発したAFMの主たる神経生理学的特徴は、潜時延長と伝導速度低下を伴わない、M波の振幅低下、F波の出現率の低下、SCSは正常であり、「感覚神経の障害を伴わない、運動神経の軸索型障害」であり、2015年に多発したAFMと同様であった。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Nanishi E, Hoshina T, Sanefuji M, Kadoya R, Kitazawa K, Arahata Y, Sato T, Hirayama Y, Hirai K, Yanai M, Nikaido K, Maeda A, Torisu H, Okada K, Sakai Y, Ohga S: A nationwide survey of pediatric-onset Japanese encephalitis in Japan. Clin Infect Dis 68:2099-2104, 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: 2015年秋に多発した急性弛緩性脊髄炎の末梢神経障害
第61回日本小児神経学会2019.5.31-6.2 名古屋

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

急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症の原因究明に関する研究

研究分担者 森 壘 東京大学医学部附属病院 准教授

研究要旨

・2018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44例の画像所見とその経時的変化を解析した。
・2018年のAFMの画像所見は、2015年のAFMの画像所見と概ね類似していた。これまでの知見の再現性が確認された。
・2018年では、初回脊髄MRI施行が早くなり、造影の施行率も高くなった。「AFMの手引き」の効果と思われる。

A．研究目的

2018年秋に、2015年と同様に小児における原因不明の急性弛緩性脊髄炎（AFM）が多発した。そこで、厚生労働省は感染症法に基づく積極的疫学調査として、臨床情報・疫学情報を収集した。本研究では、2018年流行の小児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、2015年流行のものと比較を行った。

B．研究方法

2018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44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

2018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疑い167例のうち、AFMと診断した44例の画像所見とその経時的変化を解析した。44例の年齢は中央値51.5か月（範囲4～148か月）、男女比は19：25であった。最初の脊髄MRIは麻痺の発症から中央値2日（IQR 1～5.5日）で撮像されていた。44例中40例（91%）で造影MRIが施行されており、初回のMRIは中央値3日（IQR 1.8～10.3日）で行われていた。大脳病変や小脳病変は1例（3%）で認めた。中脳、橋および延髄病変はそれぞれ3例（8%）、10例（25%）および12例（30%）であった。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23例（52%）では脊髄縦走病変は全脊髄に及んでいた。頸髄のみ、頸胸髄のみ、胸腰髄のみは7例（16%）、5例（11%）および2例（5%）であり、病変局在が特定できないものは7例（16%）いた。灰白質＋白質病変は麻痺出現後0～2日にピークがあり（15/23例65%）、1例では2か月以上に遷延していた。造影増強効果は

麻痺出現後7～13日（12/15例80%）および21日以降（15/15例100%）に二峰性のピークがあり、馬尾神経根病変は長期に継続する傾向にあった。

D．考察

2015年の54例と、今回2018年の44例との比較では、初回脊髄MRI施行日が有意に早まり（中央値5日→2日）、造影MRI施行率も高い（69%→91%）ことが分かった。一方、画像所見については、頭蓋内病変の頻度、脊髄病変の長軸方向の分布および短軸方向の分布、麻痺出現後の病変消長や造影異常増強効果の変化などに有意な差は認めなかった。

E．結論

2018年のAFMの画像所見は、2015年のAFMの画像所見と概ね類似していた。これまでの知見の再現性が確認された。

2018年では、初回脊髄MRI施行が早くなり、造影の施行率も高くなった。「AFMの手引き」の効果と思われる。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Pin Fee Chong, Takeshi Yoshida, Shota Yuasa, Harushi Mori, Keiko Tanaka-Taya, Ryutaro Kira: Acute flaccid myelitis with neurological finding of brachial plexus swelling. *Pediatr Neurol*. 2020 in press.

2. Hatayama K, Goto S, Yashiro M, Mori H, Fujimoto T, Hanaoka N, Tanaka-Taya K, Zuzan T, Inoue M: Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in a non-epidemic setting. *IDCases*. 17:e00549, 2019.

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

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

**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）・急性弛緩性麻痺の発生動向と病原体診断のための検体の確保・搬送に関する研究

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

研究要旨

2010～2019年に感染症発生動向調査に基づいて報告された急性脳炎（脳症を含む）は5,313人であった。報告数は経年的に増加し、2019年の報告数は959人であった。診断時の年齢中央値は4歳で、小児例が大半を占めた。病原体不明が最多（34～57％）で、次いでインフルエンザウイルス（17～40％）であった。原因病原体の内訳は年齢群により異なり、パレコウイルス、ロタウイルス、RSウイルス、ヒトヘルペスウイルス6、7は小児で多く、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスは成人、特に高齢者に多かった。肺炎マイコプラズマは5～14歳群に多かった。

2018年第18週から全数報告になったAFPについては、2019年第49週までに216人（2018年141人、2019年75人：暫定値）が報告された。年齢中央値は4歳で男女差はなかった。原因病原体として最も多かったのはエンテロウイルスD68であった。その他としてコクサッキーウイルス、エコーウイルス、エンテロウイルスが報告された。ポリオウイルスが検出された症例の報告はなかった。単麻痺24％、対麻痺42％、4肢麻痺19％で麻痺は上肢より下肢に多かった。呼吸筋麻痺8％、顔面神経麻痺11％が報告された。神経症状以外では、発熱（42％）が最多で、咳・鼻汁（29％）が続いた。

研究班からの啓発により近年、急性期検体が確保/保存されるようになってきている。研究班では、検体の輸送に関してIATAの国際基準に則った取り扱いを行っているが、各施設で十分な周知がなされておらず、ヒトに感染性のある荷物（カテゴリーB相当）に関しては、一般の宅配便の利用が約款において制限されている事実が十分に周知されていないと考えられ、今後ガイドライン等で周知する必要があると考えられた。

A．研究目的

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

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

B．研究方法

急性脳炎（脳症を含む）は2010～2019年に、AFPはサーベイランスが開始された2018年第18週から2019年第49週の期間に報告された症例について集計し、診断週、年齢、原因病原体等について解析した。

本研究班で実施している病原体の検索方法は、日本脳炎・ダニ媒介脳炎の鑑別のためのウイルス特異的IgM抗体の測定（研究分担者・研究協力者：林、前木）、Real-time PCR法を用いた網羅的病原体遺伝子検出（研究分担者・研究協力者：藤本、花岡）である。

C．研究結果

感染症発生動向調査のまとめ

・急性脳炎（脳症を含む）

2010～2019年に5,313人が報告された（2020年4月23日時点暫定値）。報告数は経年的に増加しており、2019年は959人であった（図1）。0～4歳、5～14歳、15～59歳、60歳以上のいずれの年齢群においても報告数は経年的に増加した（図2）。原因病原体として報告割合の高かった、インフルエンザウイルス、単純ヘルペスウイルス、その他（インフルエンザウイルス、エンテロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、パレコウイルス、マイコプラズマ、ロタウイルス、RSウイルスを除く病原体）のいずれの原因病原体においても、報告数は概ね経年的に増加した（図3）。

報告例の年齢中央値は4歳、四分位範囲は1～13歳であり、小児例が大半を占めた（図4）。単年齢別では1歳が最多であり、次いで0歳の報告が多かった。2歳以降20歳頃まで、年齢が上がるにつれて報告数は減少した。

報告された原因病原体のうち、各年齢群において病原体不明が最多であり（報告割合；34～57%、図5）、次いでインフルエンザウイルスが多かった（17～40%）。その他の原因病原体の内訳は年齢群により異なり、パレコウイルスの報告は0～4歳群のみであり、ロタウイルス、RSウイルスも0～14歳の小児のみから報告された。ヒトヘルペスウイルス6、7と報告された235人中225人（96%）は0～4歳群であった。一方、単純ヘルペスウイルスは成人、特に高齢者に多く、231人中132人（57%）は60歳以上、53人（23%）は15～59歳であった。水痘・帯状疱疹ウイルスの報告も高齢者に多く、56人中35人（63%）が60歳以上であった。肺炎マイコプラズマと報告された27人中24人（89%）は5～14歳群であった。

・急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）

集計期間に216人が報告され、2018年は141人、2019年は75人であった（図6、2019年12月18日時点暫定値）。

年齢中央値は4歳（四分位範囲2～9歳）で男児（110人）と女児（106人）はほぼ同数であった（図7）。

47人で58種の病原体の検出が報告された（表1）。最も多かったのはエンテロウイルスD68で14人、その他のエンテロウイルスとしてコクサッキーウイルス13人、エコーウイルス3人、エンテロウイルス型不明1人が報告された。AFPとして報告され、ポリオウイルスが検出された症例の報告はな

かった。弛緩性麻痺は単麻痺が52人（24%）、対麻痺が90人（42%）であり上肢（23人、11%）よりも下肢（67人、31%）に多かった。4肢麻痺は42人（19%）、呼吸筋麻痺は17人（8%）、顔面神経麻痺は23人（11%）で報告された。神経症状以外の症状は、発熱が91人（42%）と最も多く、次いで咳・鼻汁が63人（29%）であった。

・検体送付に関わる輸送プロセス

2019年度に研究班に検討依頼があったのは22人であった。問い合わせから検体輸送の日程を決定するまで平均3.2日（中央値2日、95%CI 2.07-4.29）、実際に検体が届くまで8.7日（中央値5日、95%CI 2.84-14.49）を要した。多くのケースで問い合わせから5日以内に研究班で検体を受取り、病原体検索へ移行することができた。

D．考察

・急性脳炎（脳症を含む）

感染症発生動向調査における急性脳炎（脳症を含む）の報告数は経年的に増加しており、2019年の報告数はこれまでで最多となった。報告数増加の原因について考察するために、年齢群、病原体別に各年の報告数を集計した。小児と成人の各年齢群において報告数は経年的に増加しており、特定の年齢群での報告数増加はみられなかった。また、代表的な原因病原体別の報告数はいずれも経年的に増加し、特定の病原体における報告数の増加はみられなかった。今後は、報告地域や、より詳細な病原体別報告数について検討をすすめていく予定である。

原因病原体の種類と割合は年齢群による違いがみられた。医療機関や検査機関において、これらの各年齢群別の特徴を把握し、病原体検査内容を検討することが重要であると考えられた。

本調査には以下の制限がある。発生届に記載された内容が原因病原体として集計されており、その基準は報告者により様々である。届出以降の病原体検査結果を追記する義務がないため、届出後の検査で病原体が検出されている例が病原体不明として集計されていることが予想される。

・急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）

世界保健機関は、ポリオ以外の原因によるAFPの罹患率が15歳未満の小児100,000人あたり年間1人と推測していることから、この発生頻度をAFPサーベイランスの感度

を評価する指標として推奨している。日本のAFP 予想報告数は年間 154 人（2018 年 10 月 1 日時点の国勢調査人口より計算）であり、2018 年は基準を満たす報告数であったが、2019 年は予想報告数の約半数であった（2019 年第 49 週時点）。

AFP に関連する病原体としてコクサッキーウイルス A16、エンテロウイルス A71、エンテロウイルス-D68 等の関連が疑われており、今回の集計においても前述の病原体の検出が報告された。

病原体不明のまま届けられている症例は依然多いが、各症例ともに、急性期の検体の確保は比較的積極的に行われていた。

検体送付に関わる輸送プロセス

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

これらの点について、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)検査においても大きな課題となり迅速な検体搬送が難しくなっている。今後、各分野の専門家と協議のうえ、国民に広く受け入れられる形で変更が進むことが望まれる。

E . 結論

2010～2019 年に感染症発生動向調査に基づいて報告された急性脳炎（脳症を含む）は 5,313 人であり、報告数は経年的に増加し、2019 年は 959 人が報告された。年齢中央値は 4 歳であった。病原体不明が最多で、次いでインフルエンザウイルスであった。原因病原体の内訳は年齢群により異なった。

2018 年第 18 週～2019 年第 49 週に感染症発生動向調査に基づいて報告された AFP は 216 人で、2019 年は 2018 年の約半数であった。原因病原体として最も多かったのはエンテロウイルス D68 であった。ポリオウイルスが検出された症例の報告はなかった。麻痺は上肢より下肢に多く、呼吸筋麻痺、顔面神経麻痺も報告された。

研究班からの啓発により近年、急性期検体が確保/保存されるようになってきている。研究班では、検体の輸送に関して IATA の国際

基準に則った取り扱いを行っているが、各施設で十分な周知がなされておらず、ヒトに感染性のある荷物（カテゴリーB相当）に関しては、一般の宅配便の利用が約款において制限されている事実が十分に周知されていないと考えられ、今後ガイドライン等で周知する必要があると考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 新橋玲子、多屋馨子、土橋西紀、高橋琢理、砂川富正、森野紗衣子、新井智、鈴木基. 感染症発生動向調査における急性弛緩性麻痺報告例のまとめ. IASR. 41, 3-25, 2020.
2. 新橋玲子、多屋馨子. 急性脳炎（脳症を含む）サーベイランスにおけるインフルエンザ脳症報告例のまとめ. IASR. 40, 103-104, 2019.
3. 多屋馨子. 【小児神経学-現在から未来へ】各論 新しい疾患概念 急性弛緩性麻痺 新たな5類感染症. 小児内科. 52巻3号, 385-389, 2020.
4. 多屋馨子. 脳炎・脳症・脊髄炎の動向-4 「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. 神経治療学. 36巻3号, 269-273, 2019.
5. 多屋馨子, 吉良 龍太郎, チョン・ピョンフイー, 鳥巢 浩幸, 安元 佐和, 細矢 光亮, 八代 将登, 奥村 彰久, 森 壱, 清水 博之, 新橋 玲子, 新井智, 花岡 希, 藤本 嗣人. 「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. NEUROINFECTIO. 24巻1号, 58-66, 2019.

2. 学会発表

1. 新橋玲子、花岡希、小長谷昌末、藤本嗣人、前木孝洋、林昌宏、新井智、北本理恵、森野紗衣子、多屋馨子. 急性脳炎・脳症の原因病原体検索. 令和元年度 希少感染症診断技術研修会. 東京. 2020年1月
2. 多屋馨子. 脊髄炎に関する最近のトピックス 急性弛緩性脊髄炎の臨床特徴. 第60回日本神経学会学術大会, 2019/5/23, 大阪府大阪市
3. 多屋馨子. 急性弛緩性麻痺: 新たな5類感染症全数把握疾患 急性弛緩性麻痺 (AFP)と急性弛緩性脊髄炎 (AFM): オーバービュー. 第61回日本小児神経学会学術集会, 2019/5/31, 愛知県名古屋市
4. 多屋馨子. 感染症法届出基準改正によりわかってきたこと 急性弛緩性麻痺(AFP)サーベイランスとエンテロウイルスD68. 第68回日本感染症学

会東日本地方会/第66回日本化学療法学会東日本支部合同学会. 2019/10/18, 宮城県仙台市

5. 多屋馨子. ぜひ知っておきたい神経感染症の診断・治療update届出の必要な新しい神経感染症「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）」の診断と治療. 第37回日本神経治療学会学術集会, 2019/11/7, 神奈川県横浜市

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

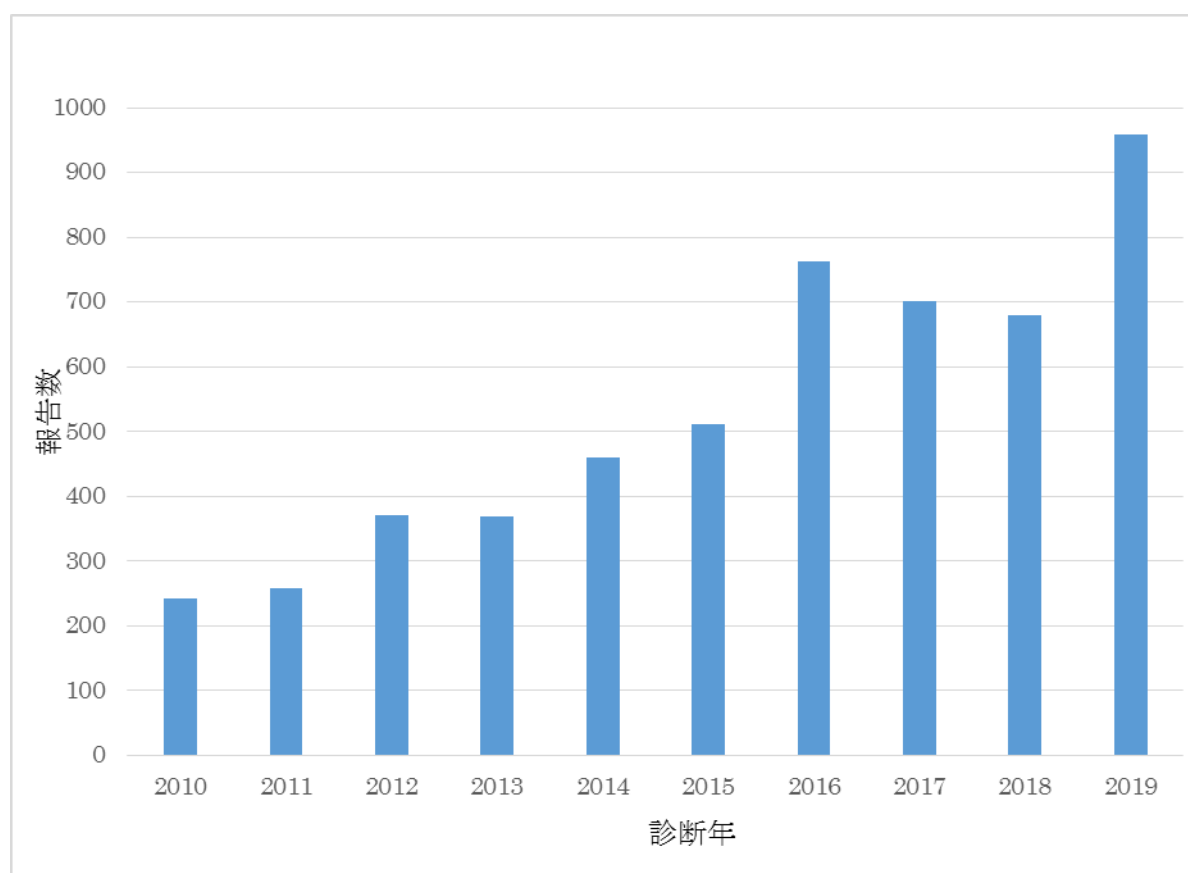


図1 . 診断年別の急性脳炎（脳症含む）報告数（2010年第1週～2019年第52週）

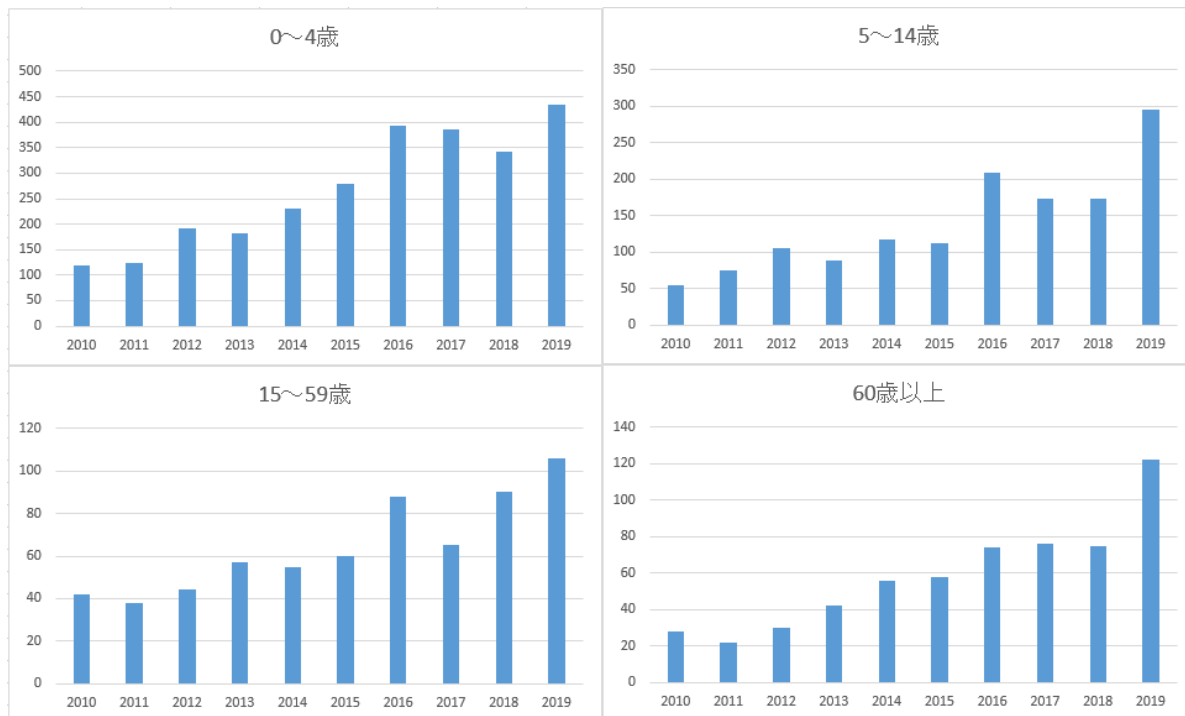


図 2 . 年齢群・診断年別の急性脳炎（脳症含む）報告数（2010年第1週～2019年第52週）

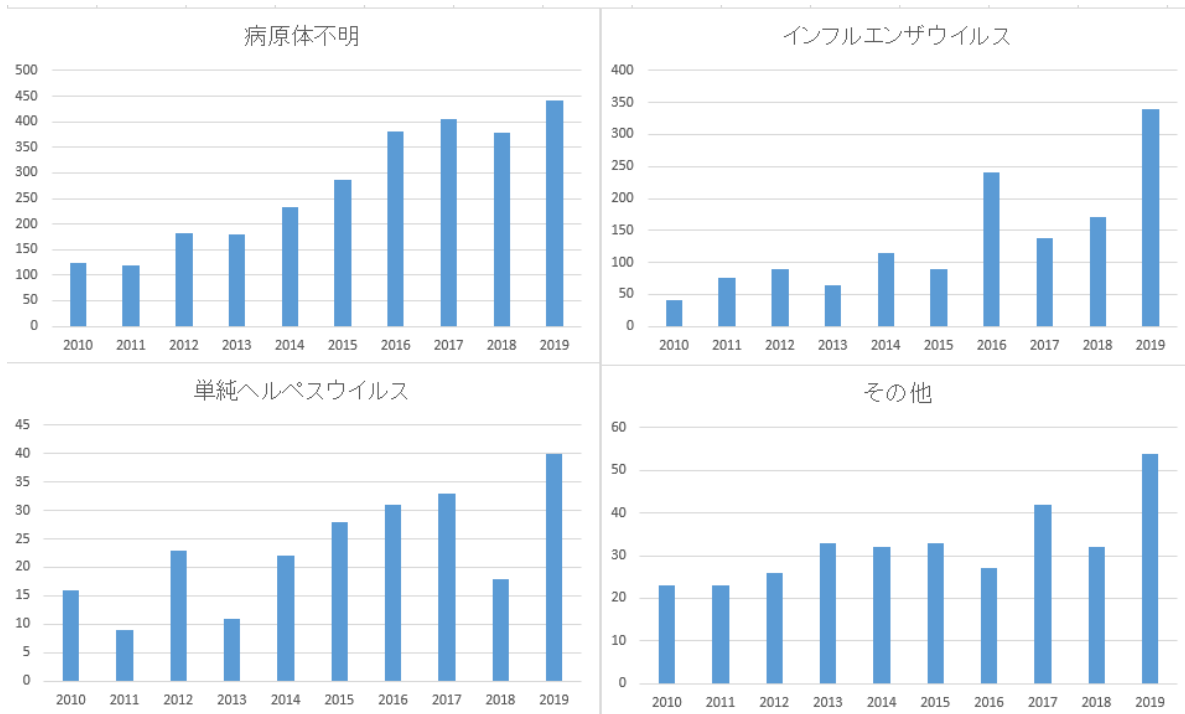


図 3 . 主要な原因病原体・診断年別の急性脳炎（脳症含む）報告数（2010年第1週～2019年第52週）

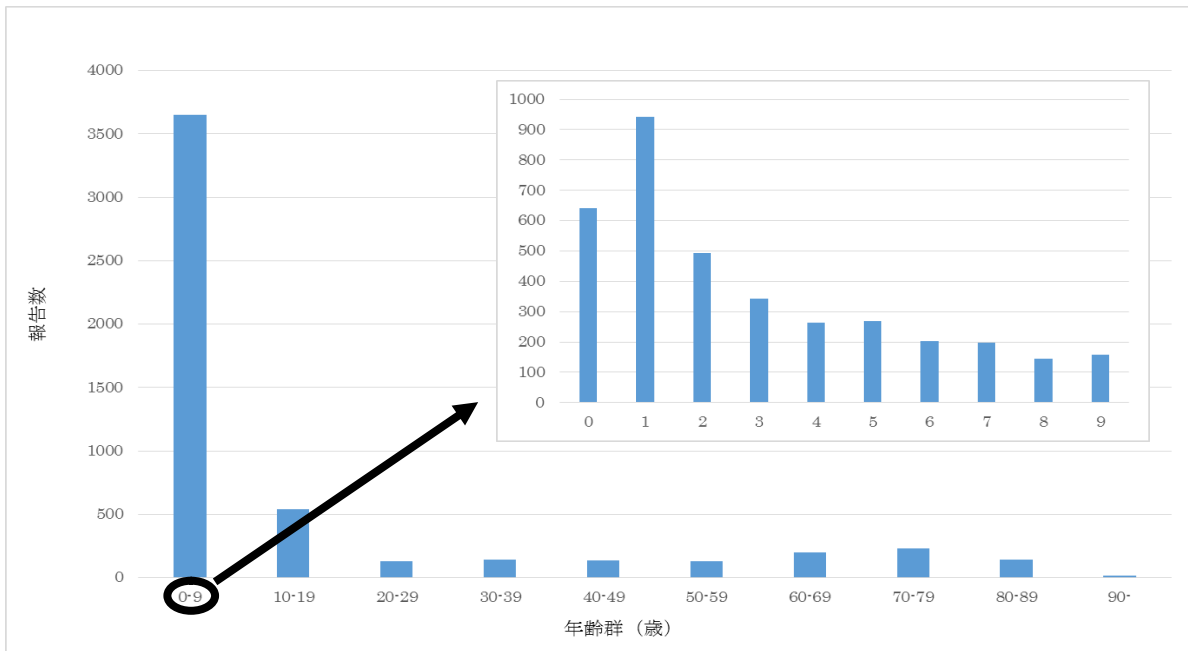


図 4 . 年齢群別の急性脳炎（脳症含む）報告数（2010 年第 1 週～2019 年第 52 週）

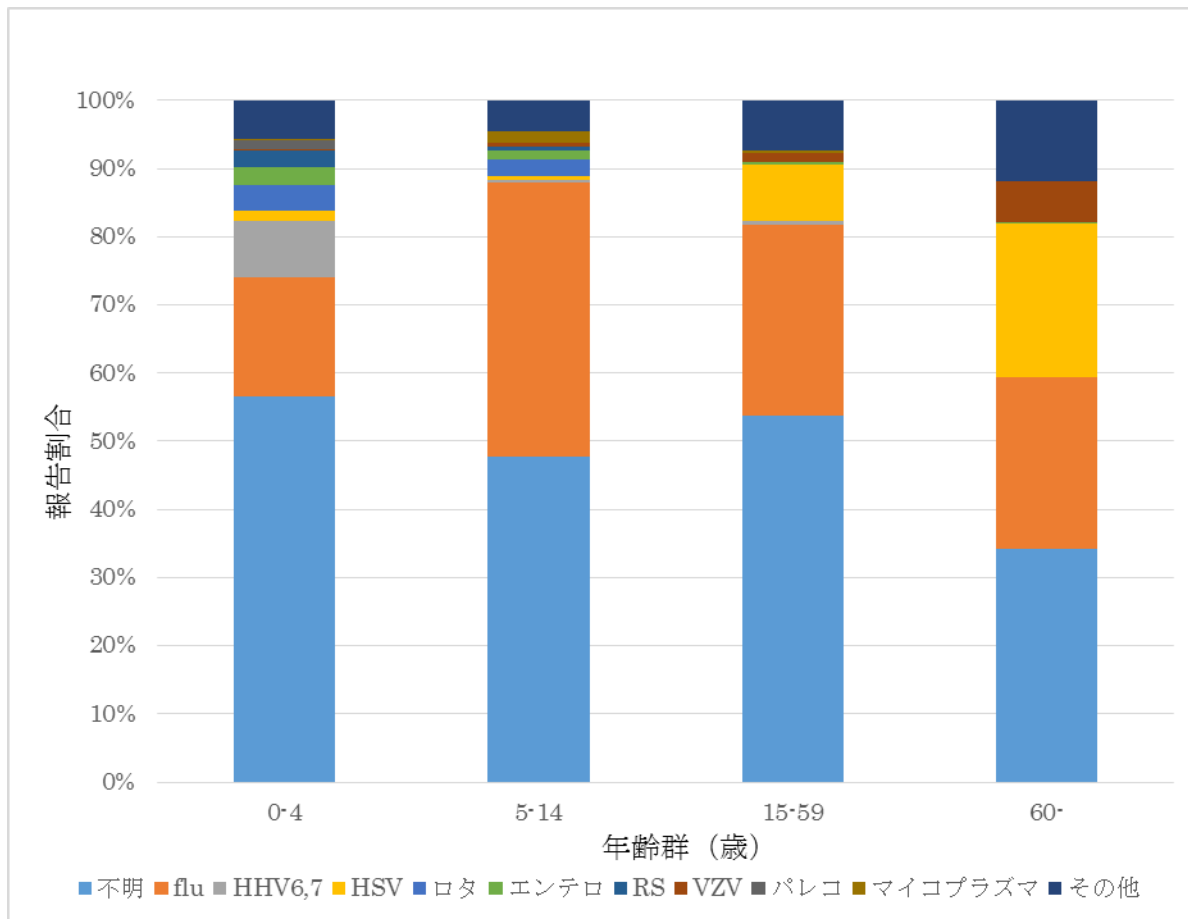


図 5 . 年齢群・原因病原体別の急性脳炎（脳症含む）報告数（2010 年第 1 週～2019 年第 52 週）

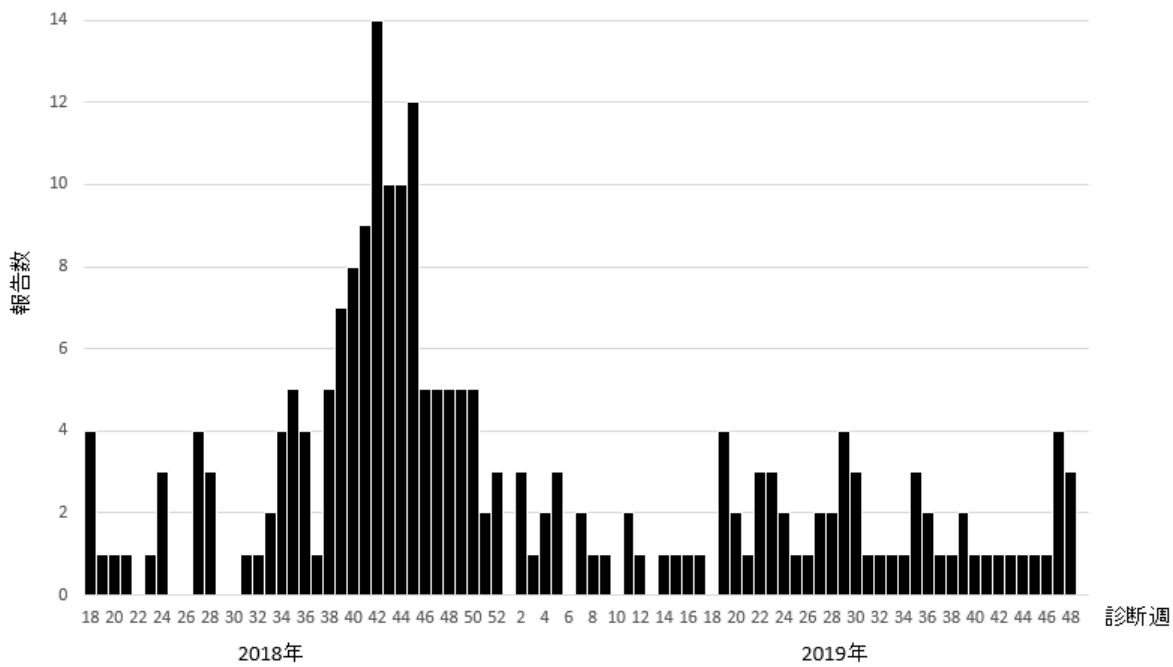


図 6 . 診断週別の急性弛緩性麻痺報告数 (2018 年第 18 週 ~ 2019 年第 49 週)

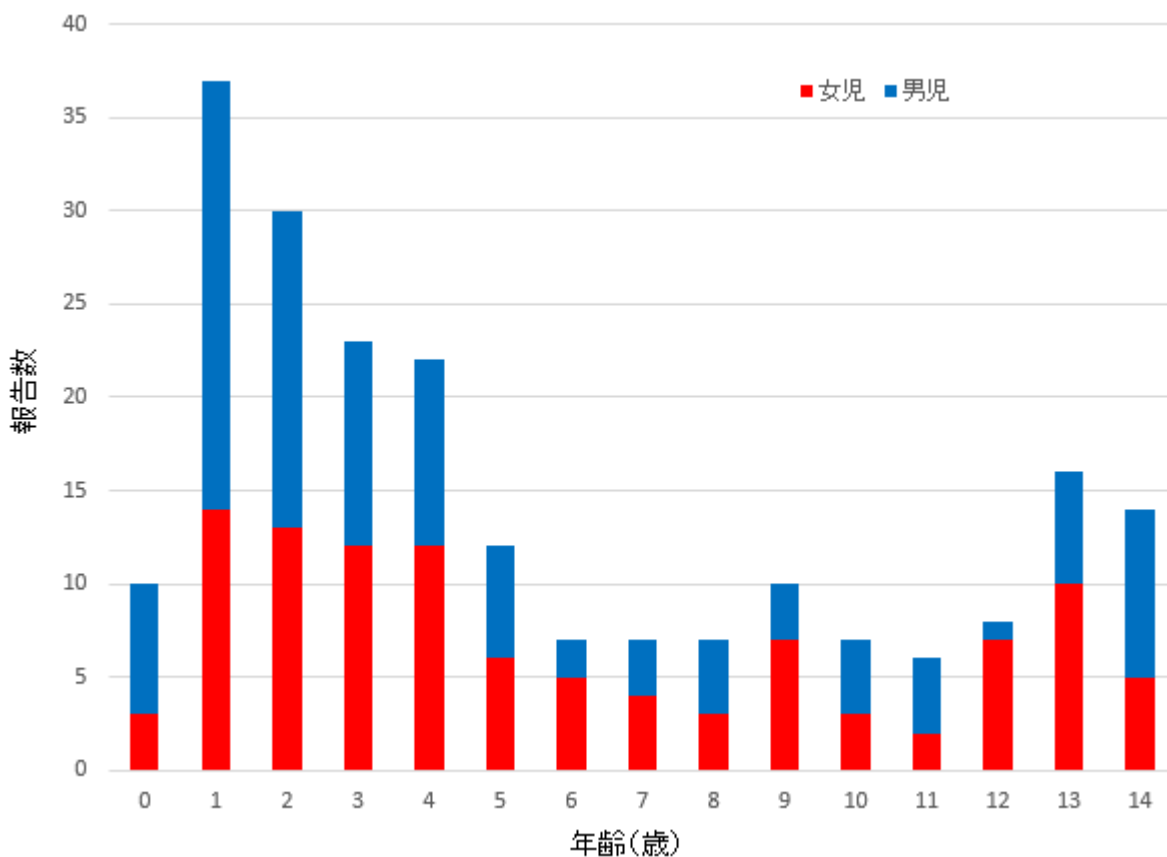


図 7 . 急性弛緩性麻痺報告例における男女別の年齢分布 (2018 年第 18 週 ~ 2019 年第 49 週)

	n (%)
検出された病原体（重複を含む）	
エンテロウイルス D68	14
コクサッキーウイルス	13
エコーウイルス	3
エンテロウイルス型不明	1
ライノウイルス	10
パレコウイルス	7
アデノウイルス	4
カンピロバクター	2
その他	4
神経症状と神経学的所見	
弛緩性麻痺	
単麻痺	
上肢	32 (15)
下肢	20 (9)
対麻痺	
上肢	23 (11)
下肢	67 (31)
片麻痺	
3肢	9 (4)
4肢	15 (7)
顔面	42 (19)
呼吸筋	23 (11)
深部腱反射低下	17 (8)
膀胱直腸障害	117 (54)
意識障害	37 (17)
感覚障害	18 (8)
小脳症状	37 (17)
不随意運動	9 (4)
	4 (2)
その他症状	
発熱	91 (42)
咳・鼻汁	63 (29)
喘鳴	11 (5)
嘔吐	19 (9)
下痢	14 (6)

表1．急性弛緩性麻痺報告例における検出病原体と症状内訳（2018年第18週～2019年第49週）

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
Nakajima H, Hara Makoto, Morita A, Kamei Satoshi.	Neurologic Complications of Varicella-Zoster Virus Infection.	Thomasini Ronaldo Luis	Human Herpesvirus Infection - Biological Features, Transmission, Symptoms, Diagnosis and Treatment.	Intech Open	London, UK	2019	1-11
清水博之.	「エンテロウイルス」の項を担当.	佐藤寿彦	【今日の疾患辞典】デジタル版	株式会社プレジジョン	東京	2019	オンライン
清水博之.	「ポリオ」の項を担当.	西條政幸	グローバル時代のウイルス感染症	日本医事新報社	東京	2019	204-208
林 昌宏	世界における節足動物媒介性ウイルス(フラビウイルス)感染	西條政幸	グローバル時代のウイルス感染症	日本医事新報社	東京	2019 .	15-20

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, Yoshida T, Yuasa S, Mori H, Tanaka-Taya K, Kira R.	Acute flaccid myelitis with neuroradiological findings of brachial plexus swelling.	Pediatr Neurol			(in press)
Chong PF, Nakamura R, Haraguchi K, Katano H, Tanaka-Taya K, Kira R.	Disseminated cortical and subcortical lesions in neonatal enterovirus 71 encephalitis.	J Neurovirol			(in press)
吉良龍太郎	エンテロウイルスD68 感染症による急性弛緩性麻痺症例に関する臨床的考察	日本小児科学会雑誌			(印刷中)
Hoa-Tran TN, Nguyen AT, Dao ATH, Kataoka C, Ta HTT, Nguyen HT V, Takemura T, Nguyen TTT, Vu HM, Nguyen TTH, Shimizu H.	Genetic characterization of VP1 of coxsackieviruses A2, A4, and A10 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam in 2012–2017: endemic circulation and emergence of new HFMD-causing lineages.	Arch Virol	165	823-834	2020

Kawakami S, Akamine S, <u>Chong PF</u> , Yamashita F, Maeda K, Takahashi T, <u>Kira R.</u>	Isolated cranial neuritis of the oculomotor nerve: Expanding the MOG phenotype?	Mult Scler Relat Disord	41	102040	2020
Maeda K, <u>Chong PF</u> , Yamashita F, Akamine S, Kawakami S, Lee S, <u>Kira R.</u>	Influenza-associated encephalopathy with focal late reduced diffusion circumscribing a pre-existing cortical lesion.	J Neuroradiol	47(3)	241-243	2020
Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, Ariño H, Armangue T, Simabukuro M, Iizuka T, <u>Hara Makoto</u> , Saiz A, Sotgiu S, Dalmau J, Graus F.	Hashimoto encephalopathy in the 21st century.	Neurology	94	e217-224	2020
Miyazaki M, Hara K, Takayoshi T, Kawase T, Nakagawa Y, Arai T, Sugimoto T, Nishiyama K, Gonzalez G, <u>Hanaoka N</u> , <u>Fujimoto T</u> , Yasutomo Y, Yokono K.	Epidemic Myalgia Associated with Human Parechovirus Type 3 Infection.	Intern Med.	59(5)	739-744	2020
<u>Okumura A</u> , Numoto S, Iwayama H, Kurahashi H, Natsume J, Saitoh S, Yoshikawa T, Fukao T, Hirayama M, Takahashi Y.	Respiratory illness and acute flaccid myelitis in the Tokai district in 2018.	Pediatr Int	62(3)	337-340	2020
Tsukahara-Kawamura T, <u>Hanaoka N</u> , <u>Konagaya M</u> , Uchio E, <u>Fujimoto T</u> .	Characteristic of slow growth in cell culture of adenovirus type 54 causing nationwide outbreak epidemic keratoconjunctivitis in Japan.	Jpn J Ophthalmol	doi: 10.1007/s10384-020-00727-2.	Epub ahead of print	2020
Ushioda W, Kotani O, Kawachi K, Iwata-Yoshikawa N, Suzuki T, Hasegawa H, <u>Shimizu H</u> , Takahashi K, Nagata N.	Neuropathology in Neonatal Mice After Experimental Coxsackievirus B2 Infection Using a Prototype Strain, Ohio-1.	J Neuropathol Exp Neurol	79	209-225	2020
林 昌宏	わが国における Dengue 熱ウイルス感染症の最近の動向	臨床免疫・アレルギー科	73(2)	209-214	2020
吉良龍太郎.	エンテロウイルス感染症と急性弛緩性脊髄炎.	臨床と微生物	47(1)	78-85	2020
吉良龍太郎.	急性弛緩性麻痺症例の臨床鑑別と症状.	病原微生物検出情報(IASR)	41(2)	19-20	2020
四宮博人、山下孝育、水田克巳、岸本 剛、高崎智彦、皆川洋子、飯島義雄、望月靖、梶原淳睦、貞升健志、横山栄二.	地方衛生研究所における A/FP 病原体検査の現状と課題.	病原微生物検出情報(IASR)	41(2)	11-12	2020

清水博之.	世界ポリオ根絶計画の現状と病原体サーベイランス.	病原微生物検出情報(IASR)	41	21-23	2020
新橋玲子、多屋馨子、土橋酉紀、高橋琢理、砂川富正、森野紗衣子、新井 智、鈴木基.	感染症発生動向調査における急性弛緩性麻痺報告例のまとめ.	病原微生物検出情報(IASR)	41	3-25	2020
多屋 馨子.	【小児神経学-現在から未来へ】各論 新しい疾患概念 急性弛緩性麻痺 新たな5類感染症.	小児内科	52巻3号	385-389	2020
永田典代、長谷川秀樹、清水博之、斎藤博之.	エンテロウイルス感染による急性弛緩性麻痺の病理.	病原微生物検出情報(IASR)	41	25-27	2020
藤本嗣人、花岡 希、多屋馨子、清水博之.	急性弛緩性麻痺(AFP)を認める症例からのEV-D68、EV-A71の検出方法を含めた非ポリオエンテロウイルス検査.	病原微生物検出情報(IASR)	41	28-29	2020
八代将登.	AFP症例の病原体診断には「周到的準備」と「現場の連携」が不可欠である.	病原微生物検出情報(IASR)	41(2)	29-30	2020
安元佐和	電気生理検査の読み方・考え方	小児内科	Vol.52 No.3	339-343	2020
Apostol LN, Shimizu H, Suzuki A, Umami RN, Jiao MMA, Tandoc A 3rd, Saito M, Lupisan S, Oshitani H.	Molecular characterization of enterovirus-A71 in children with acute flaccid paralysis in the Philippines.	BMC Infect Dis	19	370	2019
Chong PF, Kira R, Tanaka-Taya K.	Description of Restrictively Defined Acute Flaccid Myelitis.	JAMA Pediatr.	173(7)	702	2019
Fujimoto T, Hanaoka N, Konagaya M, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatanoh H, Tsukahara-Kawamura T, Uchio E, Kaneko H.	Evaluation of a silver-amplified immunochromatography kit for adenoviral conjunctivitis.	J Med Virol.	91(6)	1030-1035	2019
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.	Pediatr Int	61	768-776	2019

Gonzalez G, Carr MJ, Kobayashi M, Hanaoka N, Fujimoto T.	Enterovirus-Associated Hand-Foot and Mouth Disease and Neurological Complications in Japan and the Rest of the World.	Int J Mol Sci.	20(20)	pii: E5201.	2019
Hatayama K, Goto S, Yashiro M, Mori H, Fujimoto T, Hanaoka N, Tanaka-Taya K, Zuzan T, Inoue M.	Acute flaccid myelitis associated with enterovirus D68 in a non-epidemic setting.	ID Cases.	17	e00549	2019
Hishiki T, Kato F, Nio Y, Watanabe S, Wen Tan NW, Yamane D, Miyazaki Y, Lin CC, Suzuki R, Tajima S, Lim CK, Saijo M, Hijikata M, Vasudevan SG, Takasaki T.	Stearoyl-CoA desaturase-1 is required for flavivirus RNA replication.	Antiviral Res.	165	42-46	2019
Hori I, Tsuji T, Miyake M, Ueda K, Kataoka E, Suzuki M, Kobayashi S, Kurahashi H, Takahashi Y, Okumura A, Yoshikawa T, Saitoh S, Natsume J.	Delayed recognition of childhood arterial ischemic stroke.	Pediatr Int	61(9)	895-903	2019
Kaneko H, Hanaoka N, Konagaya M, Tsukahara-Kawamura T, Kobayashi M, Nakagawa H, Hatanoh H, Ikuta K, Fujimoto T.	Conjunctivitis Due to the Human Adenovirus Type 2 Variant Identified during Epidemic Keratoconjunctivitis Surveillance in Japan.	Jpn J Infect Dis	72(5)	353-355	2019
Kato F, Nio Y, Yagasaki K, Suzuki R, Hijikata M, Miura T, Miyazaki I, Tajima S, Lim CK, Saijo M, Takasaki T, Hishiki T.	Identification of inhibitors of dengue viral replication using replicon cells expressing secretory luciferase.	Antiviral Res.	172	104643	2019
Kawai Y, Nakayama E, Takahashi K, Taniguchi S, Shibasaki KI, Kato F, Maeki T, Suzuki T, Tajima S, Saijo M, Lim CK.	Increased growth ability and pathogenicity of American- and Pacific-subtype Zika virus (ZIKV) strains compared with a	PLoS neglected tropical diseases	13(6)	e0007387	2019
Kyaw, AK, Ngwe Tun MM, Nabeshima T, Buerano C, Ando T, Inoue S, Hayasaka D, Lim CK, Saijo M, Thu HM, Thant KZ, Morita K.	Japanese encephalitis- and dengue- associated acute encephalitis syndrome cases in Myanmar.	Am J Trop Med Hyg.	100(3)	643-646	2019

Lee S, Morioka T, <u>Chong PF</u> , Suzuki OS, Imagi T, Murakami N, Baba H, <u>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
Maeki T, Tajima S, Ikeda M, Kato F, Taniguchi S, Nakayama E, Takasaki T, <u>Lim CK</u> , Saijo M.	Analysis of cross-reactivity between flaviviruses with sera of patients with Japanese encephalitis showed the importance of neutralization tests for the diagnosis of Japanese encephalitis.	Journal of Infection and Chemotherapy.	25	786-790	2019
Matsui T, Kinoshita N, Maeki T, Kutsuna S, Nakamura K, Nakamoto T, Ishikane M, Tajima S, Kato F, Taniguchi S, <u>Lim CK</u> , Saijo M, Ohmagari N.	Dengue Virus Type 2 Infection in a Traveler Returning from Saudi Arabia to	Japan. Jpn J Infect Dis.	72(5)	340-342	2019
Migita H, Ueno T, Tsukahara-Kawamura T, Saeiki Y, <u>Hanaoka N</u> , <u>Fujimoto T</u> , Uchio E.	Evaluation of adenovirus amplified detection of immunochromatographic test using tears including conjunctival exudate in patients with adenoviral keratoconjunctivitis.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	257(4)	815-820	2019
Morita A, Ishihara M, <u>Kamei S</u> , Okuno H, <u>Tanaka-Taya K</u> , Oishi K, Morishima T.	Nationwide survey of influenza-associated acute encephalopathy in Japanese adults.	J Neurol Sci.	399	101-107	2019
Nakajima H, Unoda K, <u>Hara Makoto</u> .	Severe relapse of anti-NMDA receptor encephalitis 5 years after initial symptom onset.	Neurological Sci.	16	100199	2019
Nanishi E, Hoshina T, Sanefuji M, Kadoya R, Kitazawa K, Arahata Y, Sato T, Hirayama Y, Hirai K, Yanai M, Nikaido K, Maeda A, <u>Torisu H</u> , Okada K, Sakai Y, Ohga S.	A nationwide survey of pediatric-onset Japanese encephalitis in Japan.	Clin Infect Dis	68	2099-2019	2019
Ogawa K, Akimoto T, <u>Hara Makoto</u> , Morita A, Fujishiro M, Suzuki Y, Soma M, <u>Kamei Satoshi</u> , Nakajima H.	Clinical Study of Thirteen Patients with Spinal Cord Infarction.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	28	104418	2019

<u>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.</u>	Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan.	Brain Dev	41(5)	443-451	2019
<u>Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S</u>	Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate.	Brain Dev	41(6)	516-521	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, Ohga S.</u>	An acute encephalopathy with reduced diffusion in BRAF-associated cardio-facio-cutaneous syndrome.	Brain Dev	41(4)	378-381	2019
<u>Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T.</u>	A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan.	Brain Dev	41(3)	263-270	2019
<u>Tajima S, Shibasaki KI, Taniguchi S, Nakayama E, Maeki T, Lim CK, Saijo M.</u>	E and prM proteins of genotype V Japanese encephalitis virus are required for its increased	Heliyon.	5(11)	e02882	2019
<u>Takahashi K, Gonzalez G, Kobayashi M, Hanaoka N, Carr MJ, Konagaya M, Nojiri N, Ogi M, Fujimoto T.</u>	Pediatric Infections by Human mastadenovirus C Types 2, 89, and a Recombinant Type Detected in Japan between 2011 and 2018.	Viruses	doi: 10.3390/v11121131	1131	2019
<u>Takahashi K, Fujimoto T, Hanaoka N, Tamura M, Suzuki Y, Sugihara S.</u>	Useful manifestations to detect adenovirus in children with upper respiratory infections: A retrospective study.	J Med Virol.	doi: 10.1092/jmv.2019.5492.	Epub ahead of print	2019
<u>Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Okumura A.</u>	The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures.	Brain Dev	41(1)	72-76	2019
<u>Takechi M, Fukushima W, Nakano T, Inui M, Ohfuji S, Kase T, Ito K, Kondo K, Maeda A, Shimizu H, Hirota Y.</u>	Nationwide Survey on Pediatric Inpatients of Hand, Foot and Mouth Disease, Herpangina, and Associated Complications during Epidemic Period in Japan: Estimated Number of Patients and Factors Associated with Severe Cases.	J Epidemiol	29:	354-362	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
林 昌宏	日本脳炎ウイルス及びウエストナイルウイルスの近年の動向	日獣会誌	72	727-733	2019
吉良龍太郎	麻痺	臨床と研究	96	1071-1075	2019
崎山 弘、城 青衣、梅本哲、 <u>清水博之</u> 、大石和徳.	全国調査による定期予防接種の累積接種率調査: 2017年・2018年調査.	外来小児科	22	462-470	2019
<u>清水博之</u> .	エンテロウイルスD68感染症と中枢神経疾患.	臨床とウイルス	47	210-217	2019
<u>清水博之</u> .	手足口病の流行周期と原因エンテロウイルス.	チャイルドヘルス	22	40-43	2019
<u>清水博之</u> .	エンテロウイルスD68感染症.	小児科診療	82	769-774	2019
<u>清水博之</u> .	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
新橋玲子、 <u>多屋馨子</u> .	急性脳炎(脳症を含む)サーベイランスにおけるインフルエンザ脳症報告例のまとめ.	病原微生物検出情報(IASR)	40	103-104	2019
<u>多屋 馨子</u> .	脳炎・脳症・脊髄炎の動向-4 「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.	神経治療学	36巻3号	269-273	2019
<u>多屋 馨子</u> , <u>吉良 龍太郎</u> , <u>チョン・ビンフィー</u> , <u>鳥巢浩幸</u> , <u>安元 佐和</u> , <u>細矢光亮</u> , <u>八代 将登</u> , <u>奥村 彰久</u> , <u>森 壘</u> , <u>清水 博之</u> , <u>新橋 玲子</u> , <u>新井 智</u> , <u>花岡 希</u> , <u>藤本 嗣人</u>	「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	NEUROINFECTIOUS	24巻1号	58-66	2019
野田麻里絵、 <u>鳥巢浩幸</u> .	急性散在性脳脊髄炎.	小児内科	51	467-470	2019
<u>藤本嗣人</u> 、 <u>花岡 希</u> 、 <u>小長谷昌未</u> 、 <u>高橋健一郎</u> 、 <u>多屋馨子</u> 、 <u>清水博之</u> .	エンテロウイルス脳炎と検体採取について.	病原微生物検出情報(IASR)	40	107-108	2019

IASR2月号特集関連記事（急性弛緩性麻痺(AFP)特集）IASR 41(2): 11-12

地方衛生研究所におけるAFP病原体検査の現状と課題

世界保健機関(WHO)は、ポリオ対策の観点から、各国で急性弛緩性麻痺（以下、AFP）を発症した15歳未満の患者を把握し、当該患者に対してポリオに罹患しているか否かの検査を実施することでポリオが発生していないことを確保することを求めている。

我が国においても、AFPを発症した15歳未満の患者に対してポリオウイルス検査が確実に実施されることを担保するために、2018年5月1日より「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く。）」が五類感染症（全数把握）の対象とされた¹。これと関連して、同年4月に、厚生労働科学研究費補助金研究班においてとりまとめられた「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」²（以下、「手引き」）が公表され、AFPの届出に活用するようという自治体宛の事務連絡が発出された。

しかしながら、本「手引き」は51ページに及ぶ詳細なもので、「実際にどこまでの検査を行うのか」という問い合わせが多く、地方衛生研究所（以下、地衛研）から寄せられたことから、地衛研全国協議会感染症対策部会として、「地衛研におけるAFP病原体検査」に関するアンケートを実施した（2018年12月4日～17日）。

全ての地衛研（83施設）から回答があり、アンケート回答時点までに地衛研での検査対象となったAFP届出症例は127例で、2018年の全AFP届出数141の90.1%に相当した。83施設中、18施設は地衛研（自治体）の方針としてAFP病原体検査を実施していなかったが、他の地衛研(12)、国立感染症研究所(5)、大学病院(1)に検査を依頼していた。すなわち、届出されたAFP症例は全て何らかの病原体検査を受けたと考えられる。表に示すように、127例の検査を実施したのは45施設で、全国の約半数の地衛研がAFP病原体検査を経験していた。127例中何らかの陽性結果を示したのは48例で、陽性率は37.8%であった（ただし、この45施設で実施された検査項目は同一ではない）。「手引き」では、AFP検査検体として5点セット（血液、髄液、呼吸器由来検体、便・直腸拭い液、尿）を求めているが、検体別の検査陽性率を調べると、鼻咽頭由来検体で陽性率が最も高く、便検体がこれに続き、血液、髄液、尿では陽性率が低かった（図1）。病原体の検出方法としては、分離培養、ポリオウイルスを含むエンテロウイルス検出、PCR産物のDNAシーケンスが、多くの検査実施地衛研で行われていた（図2）。また、AFPとの関係が疑われているエンテロウイルスD68^{3, 4}特異的検出も3割程度の検査実施地衛研で実施されていたが、ボツリヌス毒素検出はほとんど行われていなかった。

また、自由記載意見によると、多くの地衛研はAFP病原体検査の第一義的目的はポリオウイルスの否定であると感じており、このことと「手引き」に記載されているAFPの原因病原体に関する探索的検査との乖離が大きく、そのため、地衛研によって対応（検査項目）が大きく異なってきている。今後、行政検査として実施する病原体検査項目を整理する必要があると考えられる。

四宮博人、山下孝育
水田克巳
岸本 剛
高崎智彦
皆川洋子
飯島義雄
望月 靖
梶原淳睦

愛媛県立衛生環境研究所
山形県衛生研究所
埼玉県衛生研究所
神奈川県衛生研究所
愛知県衛生研究所
神戸市環境保健研究所
岡山県環境保健センター
福岡県保健環境研究所

引用文献

1. 「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」研究班（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）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 2018年
2. 厚生労働省健康局結核感染症課長通知（健感発0410第1号）2018年
3. Messacar K, et al. Enterovirus D68 and acute flaccid myelitis-evaluating the evidence for causality. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(8):e239-e247.
4. Hixon AM, et al. A mouse model of paralytic myelitis caused by enterovirus D68. *PLoS Pathog.* 2017;13(2):e1006199.

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 隆字



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立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・室長
(氏名・フリガナ) 多屋 肇子・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

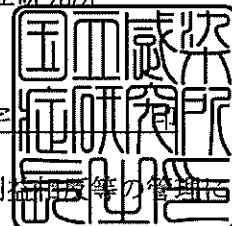
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

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 隆字



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立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:)

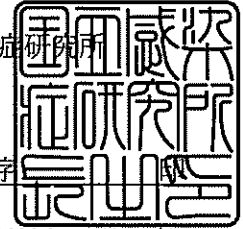
(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 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



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立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・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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (①当該企業と共同研究契約を締結、研究情報を共有、協力又は研究情報予備技術を供与していることについて、その企業名及び研究概要に関する情報を研究班の中で最低限、分担研究者と共有すること。②当該企業と秘密保持に係る条項を共同研究契約に含めていることについて、その企業名及び研究概要に関する情報を研究班の中で最低限、分担研究者と共有すること。)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

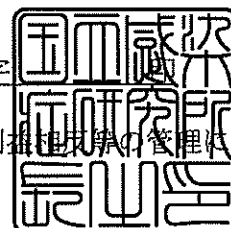
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月17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 隆字



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立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1部・室長
(氏名・フリガナ) 林 昌宏・イム チャンガン

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。



令和2年3月26日

厚生労働大臣 殿

機関名 愛媛県立衛生環境研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 四宮 博人



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 愛媛県立衛生環境研究所 所長
(氏名・フリガナ) 四宮 博人 (シノミヤ ヒロト)
- 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。

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



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 客員教授
 (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。

2020年 3 月 23 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



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 助教
(氏名・フリガナ) 原 誠 (ハラ マコト)

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"/>	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。

令和 2年 4月 1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法大岡山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史 印



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立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・助教
(氏名・フリガナ) 八代 将登・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 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。

令和2年3月26日

厚生労働大臣 殿

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



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部小児科学講座・主任教授
(氏名・フリガナ) 細矢 光亮・ホソヤ ミツアキ
- 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"/>	福島県立医科大学	<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。

令和2年4月9日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長)
(国立保健医療科学院長) 殿

機関名 福岡市立

所属研究機関長 職名 院長

氏名 原 寿郎



印

次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究

3. 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"/>		<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。

2020年4月2日

厚生労働大臣 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 祖父江 元



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立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) 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 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"/>	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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input 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。

令和2年3月31日

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 朔 啓二郎



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立に資する臨床疫学研究
- 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。

2020年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 福岡歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 裕 印



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療法の確立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"/>	学校法人福岡学園	<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。

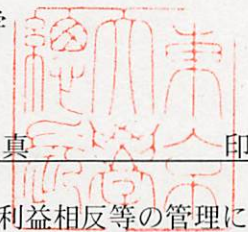
令和2年6月11日

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 印



次の職員の令和元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 急性弛緩性麻痺、急性脳炎・脳症等の神経疾患に関する網羅的病原体検索を含めた原因及び病態の究明、治療方法の確立に資する臨床疫学研究
- 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 壘・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。