

急性弛緩性麻痺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 神奈川県衛生研究所 所長

研究要旨：急性脳炎・脳症

急性脳炎・脳症は全数届出疾患であることが周知され、届出数が増加している。2018年1月-2023年9月に届出された症例は全国で3,288例で、2023年はヒトパレコウイルス陽性の届出が増加した。ウイルス・細菌核酸多項目同時検出（髄液）が健康保険収載された時期と重なったこととヒトパレコウイルスの数年毎の流行に伴う脳炎の増加を捉えている可能性が考えられた。2023年度に網羅的病原体検出依頼のあった4人（臨床検体28検体）について検討した結果、コロナウイルスOC43やヒトヘルペスウイルス（human herpesvirus:HHV）-7遺伝子が検出され、臨床所見とあわせて検討中である。日本脳炎やダニ媒介脳炎が含まれていないかIgM捕捉ELISA法で解析を行った結果、4人とも陰性であった。福島県においては2014-2023年に108例が届出され、約半数で原因ウイルスが同定された。神奈川県では2014-2022年に383例（全国の7.5%）が届出され、診断年、性、年齢群、病原体、新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019: COVID-19）の流行前後で発生動向の比較を行った。中四国地方でも、COVID-19流行前後で後方視的検討を行った結果、年齢中央値は2歳で女兒に多い傾向があり、COVID-19流行後は、SARS-CoV-2、ライノ/エンテロウイルス（enterovirus:EV）、パラインフルエンザウイルス3型が検出され、FilmArray検査法導入の影響が推察された。COVID-19流行後は重症例が多く、SARS-CoV-2の影響が懸念された。HHV-6はCOVID-19流行の影響を受けていなかった。臨床的に自己免疫性脳炎が疑われるが既知の自己抗体がいずれも陰性である症例の中には、ウイルス性脳炎が含まれる可能性があり、髄液細胞数 $10/\mu\text{L}$ 以上の「増加あり」群と $10/\mu\text{L}$ 未満の「増加なし」群で比較検討したところ、増加あり群では髄液中蛋白、CXCL13、IFN- γ 、IL-6、IL-8、IL-10、CXCL10、TNF α が有意に高値を示し、幅広い免疫系分子が変動していることはウイルス性脳炎の所見に一致するパターンであり、ウイルス性脳炎の可能性を考慮して積極的な検索を行う必要があると考えられた。成人の急性脳炎の診療ガイドラインの策定・改訂に向けて、自己免疫性脳炎の臨床スペクトラムの拡がりについて、髄液中の神経抗体を検索した症例について臨床像を解析した結果、神経抗体陽性かつ潜在性の進行を呈した症例の症候は、記憶障害から当初認知症と臨床診断されていた例があり、全例でLGI1抗体が陽性であった。LGI1抗体陽性の自己免疫性脳炎では多くが辺縁系脳炎の病型を示すが、認知症類似の経過を辿るLGI1抗体陽性脳炎の一群の存在が明らかになった。研究班からの啓発で近年、急性期検体が確保/保存されるようになってきている。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、依然として各施設で十分な周知がなされておらず、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を周知する必要があると考えられた。

研究要旨：急性弛緩性麻痺

ワクチン由来ポリオウイルス（poliovirus:PV）によるポリオ再流行やポリオ以外のEV感染による急性弛緩性麻痺（Acute Flaccid Paralysis:AFP）の流行リスクが懸念されているが、日本では2015年の急性弛緩性脊髄炎（Acute Flaccid Myelitis:AFM）の多発を契機に、2018年5月から5類感染症全数把握疾患となり、15歳未満のAFP症例を診断した医師は7日以内に保健所への届出が義務づけられた。2018年第18週-2023年第39週までに感染症発生動向調査に基づいて届出されたAFPは364例で、2018年に2度目のAFM多発を感知したが、2020年以降COVID-19の流行で多くの感染症の発生が減少し、2018年以外はWHOが予想した年間症例数の154人を下回った。2021-22年にAFMと関連疾患の増加を認めたが、COVID-19流行後の報告数は少なく、2021年は報告制度開始以降最低の報告数となった。2022年はやや増加し、2023年第39週までで前年を上回る45例が報告された。2021年度から「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第2版」に基づき、AFP症例由来の糞便検体からPV否定試験を国立感染症研究所（感染研）において実施し、PVの直接検出法の改良および検証を行った。地方衛生研究所（地衛研）ではAFPの病原体検査について全国調査を実施した。2018-21年調査と同様に2020-22年調査でもAFP届出症例のほとんどが地衛研で原因病原体検査が行われていた。2018-22年で最も多く検査された検体は便・直腸拭い液で、次いで鼻咽頭拭い液であった。何らかの病原体が検出される割合が最も高いのは鼻咽頭拭い液、次いで便・直腸拭い液で、血液、髄液、尿では低かった。2018-22年届出症例のうち116例からのべ171のウイルスが検出され、コクサッキーウイルスが最も多く、ライノウイルス、EV-D68、EBV、CMV、HHV-6、-7がこれに続いた。EV-D68は20.7%の症例

から検出されたが、2018年と2022年に集中していた。EV-D68は、鼻咽頭拭い液からの検出が71.4%を占め、その他の検体からの検出は少なかった。PVが検出された症例はなかった。2019-2022年のAFP症例の保健所届出実態の把握を目的に、全国の小児神経専門医を対象に緊急全国調査（一次調査）を実施した結果、145例（この内届出基準を満たす症例は137例）のAFPが報告されたが、保健所に届出をしたと回答があったのは41例（30%）に留まった。AFPの迅速な探知と原因究明のためには当該疾患の発生届提出の周知徹底が重要である。コクサッキーウイルスA2が検出され経過中に出血病変を伴ったAFMの一例を経験した。EV-A71やD68以外の非ポリオEVによるAFPの情報から、非典型的な症状、画像所見を呈するAFMの症例があることが明らかになった。福島県においては、AFPは2014年-2023年の10年間に13例報告され、内訳はギラン・バレー症候群（Guillain-Barre Syndrome:GBS）が12例、原因不明AFMが1例で、EVの関与が証明されたものはなかった。緊急全国調査（二次調査）に回答があった症例の神経生理学的特徴を解析した結果、AFMでは全例で典型的な軸索型運動神経障害を認め、GBSでは一部は脱髄型運動神経障害、一部は軸索型運動神経障害、一部はF波のみ頻度低下の所見を示した。後天性脱髄症候群（Acquired demyelinating syndrome:ADS）では多くがAFMと同様の軸索型運動神経障害を呈し、非典型的な神経生理学的特徴が認められた。今後、ADSとAFMの鑑別方法の慎重な検討が必要と考えられた。2019-2022年に報告されたAFP症例の画像所見を検討し、Diagnostic criteria for AFMに基づく所見との整合性を検討した結果、最終診断でAFMとなった6例全例で長大な脊髄病変を呈し、急性期には前角優位の広範で均一な脊髄病変を認め、馬尾の造影効果は前根優位で、画像所見の特徴は過去のAFM症例の特徴と合致した。MOG関連疾患・急性散在性脳脊髄炎や急性横断性脊髄炎とは、画像所見でAFMと相違を認めたことから、AFMの診断における画像所見の有用性が再確認された。

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

有田峰太郎
国立感染症研究所ウイルス第二部室長
花岡 希
国立感染症研究所感染症危機管理研究センター主任研究官
林 昌宏
国立感染症研究所ウイルス第一部室長
高梨さやか
国立感染症研究所感染症疫学センター室長
四宮博人
愛媛県立衛生環境研究所所長
佐久間 啓
公益財団法人東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野プロジェクトリーダー
原 誠
日本大学医学部内科学系神経内科学分野准教授
八代将登
岡山大学医学部小児医科学客員研究員
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
地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市立こども病院小児神経科副院長
奥村彰久
愛知医科大学医学部小児科学講座教授
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 塁
自治医科大学医学部放射線医学講座教授
Chong Pin Fee（チョン ピンフィー）
九州大学病院小児科助教

A. 研究目的

背景：急性脳炎（脳症を含む）（以下、急性脳炎・脳症）および急性弛緩性麻痺（Acute flaccid paralysis: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。急性脳炎・脳症は原因が不明な場合が多く、地衛研や民間検査センター、病院等で病原体等の検査が実施されても原因が不明のままで、日本脳炎（Japanese encephalitis: JE）、ダニ媒介脳炎（Tick-borne encephalitis: TBE）、自己免疫性脳炎との鑑別も必要となる。新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019: COVID-19）流行後は、インフルエンザに加えて様々な感染症の発生動向が変化し、急性脳炎・脳症の発生動向も大きく変化した。また、COVID-19に伴って様々な中枢神経合併症が報告されるようになった。一方、2015年の急性弛緩性脊髄炎（Acute flaccid myelitis: AFM）の多発を契機に、2018年5月からAFPが5類感染症全数把握疾患に追加されたが、感染症発生動向調査に基づいて報告されるAFP症例数はCOVID-19の流行以前から少なく、世界保健機関（World Health Organization:WHO）が日本の小児人口から推定しているAFP症例数とは大きな隔りがある。2022年秋にエンテロウイルスD68（EV-D68）陽性のAFP症例が病原微生物検出情報（IASR）に報告されたことから緊急全国調査を実施することとなった。

研究目的：

急性脳炎・脳症とAFPの報告を集計し、現状分析を行うことを目的とした。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。

急性脳炎・脳症は原因が不明な場合が多く、臨床的に問題となっている。近年、健康保険収載されている網羅的病原体探索法が普及し、民間の検査センターや病院、地衛研等で病原体等の検査が実施されているが、原因が

不明のままのことも多い。そこで本研究では、原因病原体不明とされた急性脳炎・脳症の患者検体に関して、多項目の病原体探索を実施し、関連する病原体を明らかにすることを目的とした。また、原因病原体不明の急性脳炎・脳症と診断されている症例の中に、診断されていない JE および TBE の症例が含まれているか否かを解析することを目的とした。

COVID-19 流行の前後で、急性脳炎・脳症の原因病原体の疫学的変化について検討することを目的とした。さらに個々の症例の臨床検査データ、画像検査所見、施行された治療法について後方視的に調査することを目的とした。

神奈川県における急性脳炎・脳症届出症例について、年齢群、COVID-19 流行前後、病原体毎に調査し、発生動向を明らかにすることを目的とした。

重症感染症等による小児の入院患者の全数を全県的に継続して把握し、福島県における重症の感染症や感染症関連疾患の発生動向を明らかにする目的で、2014 年 1 月から、小児入院施設のある県内全ての医療機関と連携して「福島県内における小児重症感染症等の前方視的発生動向調査」を行っている。本研究ではこの調査対象項目の中にある急性脳炎・脳症、熱性痙攣重積、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、AFP (ギラン・バレー症候群 Guillain-Barre Syndrome : GBS を含む) について、福島県における小児の入院患者の全数を把握し、発生動向およびその原因を調査することを目的とした。

自己免疫性脳炎とウイルス性脳炎との鑑別に髄液細胞数が有用であるかどうかを明らかにすることを目的とした。

成人の急性脳炎のうち、自己免疫性脳炎について臨床スペクトラムの拡がりについて新たな知見を創出することを目的とした。

地方衛生研究所における急性脳炎・脳症及び AFP の病原体検査について実態調査を実施することを目的とした。

2022 年の EV-D68 陽性の AFP 症例の報告を受けて、日本小児神経学会の協力で小児神経専門医を対象に、2019-2022 年の AFP 症例数と保健所への届出数を緊急調査し、届出数が少ない要因を検討することを目的とした。

2019-2022 年に発症した AFP 症例において、Diagnostic criteria for AFM を用いた診断と画像所見との相関を明らかにすることを目的とした。

AFM の診断では、脊髄の MRI 病変の存在の確認が必要であり、その有用性は極めて高い。我々は 2015 年および 2018 年に多発した AFM 症例の画像を検討し、特徴があることを既に報告した。今回は、2019-2022 年に発症した AFP 症例において、診断基準を用いた診断と画像所見との相関について検討することを目的とした。

2019-2022 年に発生した小児 AFP 患者を対象とする「急性弛緩性麻痺に関する全国実態調査」の二次調査で集積された患者臨床情報を用いて、同時期に発生した、平時における小児 AFP 患者を神経生理学的視点から解析し、その特徴を明らかにすることを目的とした。

2019-2022 年までの AFM と関連疾患の動向を調査することを目的とした。

COVID-19 のパンデミックにより、インフルエンザを含め様々なウイルス感染症の流行状況に変化がもたらされた。本研究では、COVID-19 流行前後にあたる 2019 年以降の AFM を含む AFP の発生動向について全国調査

を行い、EV-A71 や D68 以外の非ポリオ EV に関連した AFM の臨床像について症例を集積し検討することを目的とした。

現在、国内 AFP 病原体サーベイランスにおいて、国立感染症研究所は AFP 症例由来糞便検体からのポリオウイルス否定試験を担当している。この中で、検査の主たる対象である EV の検出方法の標準化が求められていることからこれを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2015 年ならびに 2018 年に多発した AFP 症例の解析結果をもとに、2022 年に発症した AFP 症例と比較検討を行うとともに、二次調査結果をもとに 2019-2022 年に発症した AFP 症例について詳細な検討を行う。医療機関・地衛研・感染研との連携を強化し、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 EV 感染症、JE、TBE、自己免疫性脳炎・脳症の鑑別を行い、網羅的な病原体検索を行う。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。

令和 4 年度に AFP に関する手引き第 2 版を全国の地方衛生研究所に送付した。WPRO への AFP 報告が 2022 年 1 月から開始となり、報告数が少ないことについて指摘をうけたこと、2022 年秋に EV-D68 の検出増加を感知し、AFP 症例の報告もあったことから、2019-2022 年発症 AFP 症例の緊急全国調査(一次調査)を実施し、保健所への届出状況を確認するとともに、協力可能な医療機関には二次調査を依頼した。令和 4 年度から開始した緊急全国調査について詳細な情報収集(二次調査)を行い、2019-2022 年に発症した AFP 症例の病態について解析するとともに、AFP の届出数の補足率(保健所への届出状況)を把握するとともに、全数報告であることを周知する。これらの結果をもとに、厚生労働省と連携して手引きの改定を行い、令和 6 年度には、手引き第 3 版を作成する。急性脳炎・脳症の原因究明(病原体検索)に資する手引きを作成する。

【役割分担】

① AFP として届出された全症例の PV 検査を感染研で、これまで関連が指摘されている EV-D68 等を含めた非ポリオ EV 等の病原体検索を地衛研で実施することになったことに伴う、医療機関、保健所や地衛研への技術的支援を実施する(有田、花岡、四宮、高梨、多屋、研究協力者:大屋、佐野、島田、池上、FETP、新井)

② AFP の病原体検査の扱いに関する現状と課題に関して医療機関、保健所、地衛研等を対象とした調査を実施する(四宮、細矢、八代、高梨、多屋、研究協力者 大屋、佐野)

③ AFP 症例の病態を究明するとともに、詳細な二次調査により治療及び予後に関する実態を把握し、原因を分子疫学的視点から明らかにする(吉良、チョン、鳥巢、奥村、森、多屋、研究協力者 安元、大屋、佐野)。

④ 2015 年、2018 年および 2022 年に発症した AFP 症例について、詳細な臨床疫学解析の対象とする(2022 年発症の AFP 症例の解析と 2019-2022 年発症の AFP 症例探索は研究班のメンバー全員で取り組む)。

⑤ 最終年度には AFP サーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き第 3 版を作成する(吉良、チョン、鳥巢、奥村、森、佐久間、有田、花岡、四宮、細矢、八代、高梨、多屋、研究協力者 安元、新井、島田、池上、FETP、

大屋、佐野)。

⑥ 急性脳炎・脳症として届けられた症例年間約 300-900 人の内、病原体不明(年間約 100-300 人)の症例を対象に、適切な検体を収集し、診断の質の向上を図るとともに、JE、TBE、自己免疫性脳炎を鑑別するとともに、網羅的かつ詳細な病原体遺伝子検索の対象とすることで、原因を分子疫学的視点から明らかにする(花岡、林、有田、四宮、原、佐久間、高梨、多屋、研究協力者:前木、新井)。

⑦ 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発生動向調査を疫学的に解析し、捕捉率を把握するとともに、実態把握を実施する(細矢、八代、高梨、多屋、研究協力者:島田、有馬、池上、FETP、大屋)。

⑧ 令和 6 年度に急性脳炎・脳症の原因究明(特に病原体検索)に資する手引きを作成することを目的として検討を進める(研究班全員)。

(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、各実施機関で定められたバイオセーフティーの規則に則って行う。病原体不明急性脳炎・脳症の病原体検索については、国立感染症研究所人を対象とする生命科学・医学系研究倫理委員会承認されている(令和 4 年 9 月 29 日承認、受付番号 1404)。AFP に関する緊急全国調査については、神奈川県衛生研究所倫理委員会承認されている(令和 5 年 1 月 18 日承認: R4-4)。

C. 研究結果

- 2014-2022 年に神奈川県内で届出された 383 例の急性脳炎・脳症の発生動向についてまとめるとともに、発症早期の臨床検体を適切に採取し、適切な温度条件で地方衛生研究所へ検体を搬送することの重要性について報告した(大屋、多屋、他)。
- 2019-22 年に発症した AFP に対して緊急全国調査(一次調査)を実施した結果、保健所への届出が症例定義を満たした症例の 30%であることが判明した(豊倉、多屋、他)。
- AFP 症例由来の糞便検体から PV 否定試験の結果をまとめ、PV 直接検出法の感度の検証および試験条件の改善を行った(有田、他)。
- 様々な臨床検体 200 μ l から High Pure Viral Nucleic Acid Kit (ロシュ)を用いて DNA、RNA 同時抽出した。FTD: Fast track Diagnostics の 4 種のキットを組み合わせることによって以下の 32 種の病原体を検出した(スクリーニング)。試験は内在性、試験コントロールを含む。また、新型コロナウイルスも、「感染研・地衛研専用」SARS-CoV-

2 遺伝子検出・ウイルス分離マニュアル

(https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/SARS-CoV-2_gene_detect_and_isolation_manual_Ver1.1.pdf)に従って検査した。その結果、2023 年度に本研究班に解析以来のあった 4 名からの臨床検体 28 件について網羅的な病原体検出(ウイルス・細菌)を実施し、複数の検体から、コロナウイルス OC43 やライノウイルス、HHV7 の存在が示唆された(花岡、他)。

- 今回解析の対象とした、原因不明の急性脳炎・脳症と診断された患者 4 人には JE および TBE の患者は含まれていないと考えられた(林、他)。
- 2018 年 1 月 1 日から 2023 年 9 月 30 日までに診断され、感染症発生動向調査に基づいて報告された急性脳炎・脳症症例は 3,288 例であった。2023 年はヒトパレコウイルス陽性の脳炎(脳症)の報告数が前年までに比べ増加し、ウイルス・細菌核酸多項目同時検出(髄液)が保険収載された時期と重なり、検出機会の増加が影響した可能性と、ヒトパレコウイルスの数年毎の流行に伴う重症例である脳炎の増加を捉えている可能性とが考えられた。2018 年第 18 週-2023 年第 39 週までに感染症発生動向調査に基づいて報告された AFP は 364 例で、2018 年以外は予想報告数の 154 人を下回った。COVID-19 の流行が始まった 2020 年以降、報告数は少なく、2021 年は報告制度が開始されて以降最低の報告数となった。2022 年は報告数がやや増加し、2023 年第 39 週までで前年を上回る 45 例が報告された。ポリオウイルスが検出された症例の報告はなかった(高梨、他)。
- 2022 年までの AFP の届出症例について、地衛研で行っている病原体検査の実態と検出された病原体種を明らかにした(四宮、他)。
- 髄液細胞数「増加あり群」では「増加なし」群と比較して髄液中蛋白、CXCL13、IFN- γ 、IL-6、IL-8、IL-10、CXCL10、TNF α が有意に高値を示した(佐久間、他)。
- 当科で髄液中の神経抗体検索を実施した自己免疫性脳炎疑い例または鑑別を要する患者 512 例の臨床像について詳細を検討したところ、神経抗体陽性で潜在性の進行を呈した患者を 13 例に認めた。うち 4 例は記憶障害が前景で認知症と臨床診断されており、全例 LGI1 抗体が陽性であった(原、他)。
- COVID-19 流行前後では感染症の流行状況を反映して原因病原体は大きく異なっていた。流行状況に加えて FilmArray など検査法の影響が推察される。急性脳炎・脳症の病態は概ね同様であった。COVID-19 流行以降に重症例が多く、SARS-CoV-2 の影響が懸念される。HHV-6 は COVID-19 流行の影響を受けていなかった(八代、他)。
- 福島県において、急性脳炎・脳症は 2014 年 1 月-2023 年 12 月の 10 年間に 108 例が報告され、その約半数で原因ウイルスが同定された。AFP は 2014-2023 年の 10 年間に 13 例報告された。内訳は、GBS が 12 例、原因不明の急性弛緩性脊髄炎が 1 例で、EV の関与が証明されたものはなかった(細矢、他)。
- AFP 全国調査の一次調査では 131 例の回答が得られた。二次調査に協力した 53 例の疫学情報を解析し、診断基準に満たさない 4 例を除外した。AFP を

呈する臨床症候群の年度別報告数は 2019 年 10 例 (GBS 3、後天性脱髄性症候群 (ADS) 7)、2020 年 6 例 (GBS 3、ADS 3)、2021 年 12 例 (AFM 2、GBS 4、ADS 6)、2022 年 25 例 (AFM 4、GBS 12、ADS 9) であった。非ポリオ EV 関連の AFM に関して、コクサッキーウイルス A2 が検出され経過中に出血病変を伴った急性脊髄炎の一例を報告した (吉良、他)。

- AFM6 例、MOG 関連疾患・ADEM9 例、急性横断性脊髄炎 1 例、GBS1 例において臨床症状と画像所見との関係を検討した。AFM の 6 例は、全例で長大な脊髄病変を呈し、前角優位だが急性期には白質を含む広範で均一な病変を認め、馬尾の造影効果は前根優位で、過去の AFM 症例の特徴と一致していた (奥村、他)。
- AFM では典型的な軸索型運動神経障害を認め、GBS では脱髄型運動神経障害と軸索型運動神経障害が混在したが、典型的所見を示した。一方、後天性脱髄疾患では、AFM と同様の軸索型運動神経障害を呈し、非典型的な神経生理学的特徴を認めた (鳥巣、他)。
- 2019-2022 年に報告された AFP の症例の画像所見を検討し、Diagnostic criteria for AFM に基づく所見との整合性を検討した。AFM の診断における画像所見の有用性が確認された (森、他)。
- AFP 緊急全国調査の中間解析では、二次調査に参加した 57 例の疫学情報を解析でき、診断基準に満たさない 10 例を除外した。AFP を呈する臨床症候群の年度別報告数は 2019 年 8 例 (GBS 3、後天性脱髄性症候群 [ADS] 5)、2020 年 4 例 (GBS 3、ADS 1)、2021 年 11 例 (AFM 2、GBS 4、ADS 5)、2022 年 24 例 (AFM 4、GBS 12、ADS 8) であった (チョン、他)。

D. 考察

研究班からの啓発により近年、急性脳炎・脳症の急性期検体が確保/保存されるようになってきているが、学術集会や学術雑誌を通して、原因不明の急性脳炎・脳症症例においては JE および TBE を鑑別に挙げて検査を行うこと、正確な病原体検索のためには急性期の血清および髄液、回復期の血清、急性期の 5 点セット (全血、髄液、呼吸器由来検体、便、尿) が必要であること、病原体情報の活用・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の重要性を発信していく必要がある。福島県や神奈川県での急性脳炎・脳症や AFM の発生頻度から、全国における発生頻度を推測でき、クラスターが発生した場合には、いち早く感知することが可能となる。COVID-19 流行前後で急性脳炎・脳症の原因病原体の種類が異なることが明らかとなった。感染症サーベイランスを通して、急性脳炎・脳症の流行予測などにも貢献できる可能性がある。病原体探索を継続し、関連する病原体を明らかにすることで、病原体毎の特徴が明らかとなり、早期診断や予防・治療に繋がる可能性もある。自己免疫性脳炎と診断された症例の中で、髄液細胞数増加を示す例については、髄液蛋白や多種類の炎症性サイトカイン・ケモカインが高値を示すことが多いことから、ウイルス性脳炎が紛れている可能性があり、積極的な病原

体検索を行う必要があることが推察された。本研究で得られた成果は今後、診療ガイドライン作成のための基礎資料として活用することが期待される。検体の輸送に関しては、IATA の国際基準に則って感染性のある荷物 (カテゴリー B 相当) の搬送が、一般の宅配便の利用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、なお一層、手引き等で周知する必要があると考えられた。

AFP、AFM については、緊急全国調査 (二次調査) の情報の精度を高め最終解析まで行うことにより、COVID-19 のパンデミックにより AFM、とくに EV-D68 関連 AFM の発生動向に変化があったかを知ることができ、非ポリオ EV に関連した AFM について病原体毎の臨床像の違いが明らかになれば、アウトブレイク時の早期対応に役立つと考えられる。MOG 関連疾患・ADEM や急性横断性脊髄炎などの類似した疾患と AFM とでは画像所見に相違があり、これらの鑑別に画像検査は有用であることが全国調査で明らかとなり、今後はより適切な画像検査を行うために、撮像条件やタイミングの提案が有用と思われる。これらの結果を日本小児神経学会、日本神経感染症学会、日本公衆衛生学会等で発表することで、多くの臨床医に情報共有することが可能となり、「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第 3 版」の作成に活かせると思われる。病原体検索については、PV は感染研で、その他の EV を含む病原体検索を地衛研で実施することで、日本における AFP サーベイランスの充実に有効であると考えられる。日本では 2015 年と 2018 年に AFM が多発した後、2019-20 年は発症が非常に少なくなり、2021-22 年に微増した。COVID-19 流行期と重なり、標準予防策の強化、人の移動制限による影響が示唆された。2019-22 年の AFP の全国緊急調査の結果から症例定義を満たした AFP 症例の保健所への届出が少ないことが判明したことから、全国の小児科医が多く読む国内雑誌に一次調査の結果を投稿したが、現在査読中である。それ以外にも、日本公衆衛生学会や日本神経感染症学会、日本小児神経学会等で発表することで AFP が全数届出疾患であることを周知するとともに、病原体検索の重要性を伝えていくことが大切と考える。AFP 症例の届出について周知することで WHO が推定している日本の AFP 症例数に近づけられることが期待され、保健所への届出があれば、その後のポリオウイルスの否定、病原体診断に繋げられる可能性がある。

E. 結論

急性脳炎・脳症は全数届出疾患であることが周知され、届出数が増加していることに加えて、網羅的な病原体検査が健康保険収載されたことで、原因病原体が判明した症例の届出が増加した。JE や TBE は検査した症例全例で陰性であった。COVID-19 流行前後で急性脳炎・脳症の発生動向が変化した。自己免疫性脳炎が疑われる症例の中に、ウイルス性脳炎が含まれる可能性があり、積極的な検索を行う必要があると考えられた。認知症類似の経過を辿る LGI1 抗体陽性脳炎の一群の存在が明らかになった。検体輸送に関して IATA の国際基準に則った取り扱いについて周知する必要がある。

感染症発生動向調査に基づいて届出された AFP 症例数が少なく、は 364 例で、2018 年に 2 度目の AFM 多発

を採知したが、2020 年以降 COVID-19 の流行で多くの感染症の発生が減少し、2018 年以外は WHO が予想した症例数の 154 人を下回った。2021-22 年に AFM と関連疾患の増加を認めたが、COVID-19 流行後の報告数は少なく、2021 年は報告制度開始以降最低の報告数となった。2022 年はやや増加し、2023 年第 39 週までで前年を上回る 45 例が報告された。2021 年度から「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第 2 版」に基づき、AFP 症例由来の糞便検体から PV 否定試験を国立感染症研究所（感染症研）において実施し、PV の直接検出法の改良および検証を行った。地方衛生研究所（地衛研）では AFP の病原体検査について全国調査を実施した。2018-2021 年調査と同様に 2020-2022 年調査でも AFP 届出症例のほとんどが地衛研で原因病原体検査が行われていた。2018-2022 年で最も多く検査された検体は便・直腸拭い液で、次いで鼻咽頭拭い液であった。何らかの病原体が検出される割合が最も高いのは鼻咽頭拭い液、次いで便・直腸拭い液で、血液、髄液、尿では低かった。2018-2022 年届出症例のうち 116 例からのべ 171 のウイルスが検出され、コクサッキーウイルスが最も多く、ライノウイルス、EV-D68、EBV、CMV、HHV-6、-7 がこれに続いた。EV-D68 は 20.7%の症例から検出されたが、2018 年と 2022 年に集中していた。EV-D68 は、鼻咽頭拭い液からの検出が 71.4%を占め、その他の検体からの検出は少なかった。PV が検出された症例はなかった。2019-2022 年の AFP 症例の保健所届出実態の把握を目的に、全国の小児神経専門医を対象に緊急全国調査（一次調査）を実施した結果、145 例（この内届出基準を満たす症例は 137 例）の AFP が報告されたが、保健所に届出をしたと回答があったのは 41 例（30%）に留まった。AFP の迅速な採知と原因究明のためには当該疾患の発生届提出の周知徹底が重要である。2019-20 年は COVID-19 流行期と重なり、AFM の発症が非常に少なかったが、2021-22 年に増加した。日本では 2015 年と 2022 年に AFM が多発した後、2019-20 年は発症が非常に少なくなり、2021-22 年に微増したことが判明した。コクサッキーウイルス A2 が検出され経過中に出血病変を伴った AFM の一例を経験した。EV-A71 や D68 以外の非ポリオ EV による AFP の情報から、非典型的な症状、画像所見を呈する AFM の症例があることが明らかになった。福島県においては、AFP は 2014-2023 年の 10 年間に 13 例報告され、内訳は GBS が 12 例、原因不明 AFM が 1 例で、EV の関与が証明されたものはなかった。緊急全国調査（二次調査）に回答があった症例の神経生理学的特徴を解析した結果、AFM では全例で典型的な軸索型運動神経障害を認め、GBS では一部は脱髄型運動神経障害、一部は軸索型運動神経障害、一部は F 波のみ頻度低下の所見を示した。後天性脱髄症候群（Acquired demyelinating syndrome : ADS）では多くが AFM と同様の軸索型運動神経障害を呈し、非典型的な神経生理学的特徴が認められた。今後、ADS と AFM の鑑別方法の慎重な検討が必要と考えられた。2019-2022 年に報告された AFP 症例の画像所見を検討し、Diagnostic criteria for AFM に基づく所見との整合性を検討した結果、最終診断で AFM となった 6 例全例で長大な脊髄病変を呈し、急性期には前角優位の広範で均一な脊髄病変を認め、馬尾の造影効果は前根優位で、画像所見

の特徴は過去の AFM 症例の特徴と合致した。MOG 関連疾患・急性散在性脳脊髄炎や急性横断性脊髄炎とは、画像所見で AFM と相違を認めたことから、AFM の診断における画像所見の有用性が再確認された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

研究分担者の研究発表は、分担研究報告書に記載したとおりである。

1. 論文発表

- 1) 多屋 馨子：臨床医のための神経病理再入門 エンテロウイルス D68 関連急性弛緩性脊髄炎. Clinical Neuroscience. 41(9)；1122-1124, 2023
- 2) 多屋 馨子：【節足動物が媒介する感染症】日本脳炎. 日本医師会雑誌. 52(4) 396-398, 2023.
- 3) 大屋日登美、木村睦未、松永涼夏、伊藤舞、内藤智貴、横山涼子、畔上栄治、高井麻実、加藤美奈子、丸山絢、廣富匡志、荒井智博、井村香織、金沢聡子、関戸晴子、多屋馨子：神奈川県における急性脳炎発生動向（2014 ～ 2022 年）。神奈川県衛生研究所研究報告. 53；17-23, 2023.

2. 学会発表

- 1) 藤本 嗣人、新橋 玲子、花岡 希、小長谷 昌未、新井 智、森野 紗衣子、三輪 晴奈、前木 孝洋、林 昌宏、高梨 さやか、多屋 馨子：日本における原因不明急性脳炎・脳症患者からの病原体検索（2017～2019年）。第72回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第70回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会. 2023年10月（東京都文京区）
- 2) 多屋馨子：急性脳炎・脳症、急性弛緩性麻痺の病原体検索～適切な検体採取・保管の重要性. 衛生微生物技術協議会第43回研究会. 2023年7月（岐阜県岐阜市）
- 3) 竹田 洋子、佐々木 彩、七浦 仁紀、三輪 晴奈、花岡 希、新井 智、榊原 崇文、藤本 嗣人、多屋 馨子、野上 恵嗣：ヒトパレコウイルス1型、サイトメガロウイルスの混合感染を認めた Guillain-Barre syndrome の1例. 第65回日本小児神経学会学術集会. 2023年5月（岡山県岡山市）

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