ISSN 0915-5813

病原微生物検出情報 月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html

Vol.40 No. 6 (No.472)
2019年 6 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター
〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1
Tel 03 (5285) 1111

急性脳炎の病原体検索に関する地衛研の取り組み ― 茨城県 3，川崎市における急性脳炎の発生状況 2007～2018年 4，兵庫県における急性脳炎・脳症患者からのウイルス検出状況2012～2018年 5，病理の立場から見た急性脳炎・脳症 7，日本脳炎，ダニ媒介脳炎，ウエストナイル熱/脳炎，ジカウイルス病におけるフラビウイルス脳炎の鑑別 8，インフルエンザ脳症の新しい治療法について 9，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11，HHV-6 脳炎・脳症 12，単純ヘルペス脳炎の診療13，エンテロウイルス脳炎と検体採取について15，小学校で発生したサポウイルスによる集団感染性胃腸炎事例 ― 静岡県16，新生児集中治療室（NICU）におけるロタウイルス集団発生17，侵襲性髄膜炎菌感染症：血清群Wの増加，2013～2017年 ― ヨーロッパ18

（禁、無断転載）

本誌に掲載された統計資料は，1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された，患者発生および病原体検出に関するデータ，2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所，地方衛生研究所，厚生労働省医薬・生活衛生局，検疫所。

＜特集＞ 急性脳炎　2007～2018年

急性脳炎は，1999年 4 月から感染症法に基づく感染症発生動向調査の基幹定点把握疾患として，毎週患者数が報告されてきた。2003年11月の法改正で，新興感染症等，不明疾患の早期把握の必要性から，全数把握疾患に変更となった（IASR 28: 339-340, 2007）。2019年現在，4 類感染症全数把握疾患に含まれるウエストナイル脳炎，西部ウマ脳炎，ダニ媒介脳炎，東部ウマ脳炎，日本脳炎，ベネズエラウマ脳炎およびリフトバレー熱を除き，5 類感染症全数把握疾患として，診断から 7 日以内に管轄の保健所に届け出ることがすべての医師に義務づけられている。届出対象には，病原体不明の急性脳炎，同様の症状を呈する急性脳症も含まれる（以下，急性脳炎という）。熱性けいれん，代謝疾患，脳血管障害，脳腫瘍，外傷など，明らかに感染性とは異なるものは報告対象外である。また，急性脳炎の全数届出が始まった当初は，インフルエンザ脳症や麻疹脳炎など，原疾患が届出対象である場合は報告対象から除くと解釈されていたが，2004年 3 月以降はこれらも届出対象となった（届出基準はhttps://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-03.html参照）。

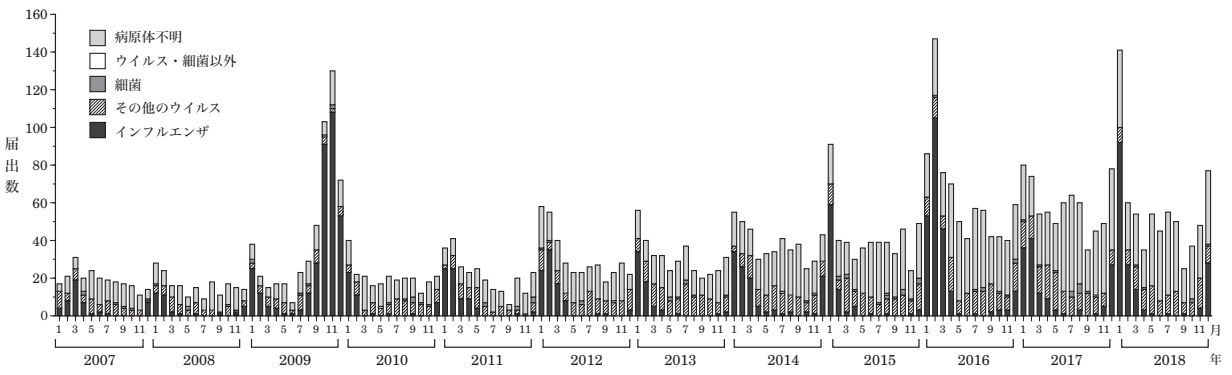
患者発生状況：2007～2018年の12年間に報告された急性脳炎は5,302人で，このうちインフルエンザ脳症が1,450人（27%）であった。病原体としては，インフルエンザ以外のウイルス1,127人（21%），細菌87人（2%），ウイルス・細菌以外 5 人（0.1%）が報告され，不明が2,633人（50%）であった（図 1）。インフルエンザ脳症と同期して冬季に報告数が多い。A(H1N1) pdm09 によるパンデミックインフルエンザが発生した2009年は前後数年と比較して，報告数が多かった（520人：うちインフルエンザ脳症343人）。2011年以降，急性脳炎の報告数は年々増加し，最近 3 年間は毎年700人前後が報告されている（2016年766人，2017年703人，2018年681人）。

性別年齢分布：男性2,952人，女性2,350人で，男性がやや多かった。1 歳（922人）が最多で，年齢中央値は 5 歳（四分位範囲：1～13歳）であった（次ページ図 2）。このうち成人（20歳以上）は1,095人で，その中では60～70代が400人（37%）を占めた。

都道府県別発生状況：最も多く報告されたのは千葉県の542人で，東京都513人，大阪府405人，神奈川県335人，埼玉県300人が続いた。最も少なかったのは島根県の 8 人で，徳島県，熊本県が各11人，宮城県12人，鳥取県14人が続いた。

原因病原体の検索：2013年11月に厚生労働省健康局結核感染症課から，感染症法に基づき医療機関から届出のあった急性脳炎のうち，病原体不明とされた症例については可能な限り地方衛生研究所（地衛研）等において病原体を検出するための検査を実施することが依頼された。それ以降，地衛研で積極的な病原体検索

図1．診断月別急性脳炎患者届出数，2007年1月～2018年12月



（感染症発生動向調査：2019年3月29日現在届出数）

（2 ページにつづく）

(特集つづき)

が実施されている（本号3,4＆5ページ）。また，地衛研での検査で病原体が確認されない場合または，地衛研等での検査が困難と判断された場合，医療機関から病原体検索の希望があれば，厚生労働科学研究班（研究代表者：多屋馨子）で日本脳炎，ダニ媒介脳炎の検査に加えて（本号8ページ），急性脳炎を起こすことが想定される病原体について，網羅的な検索が実施されている。検体は，発症早期（1週間以内）の髄液，呼吸器由来検体，便，血液が特に重要となる。すぐに検査が実施できない場合は，凍結融解を避けるために，小分けで凍結保管しておく。急性期と回復期のペア血清で抗体価の有意上昇を確認することが原因病原体の推定に有効なこともある。

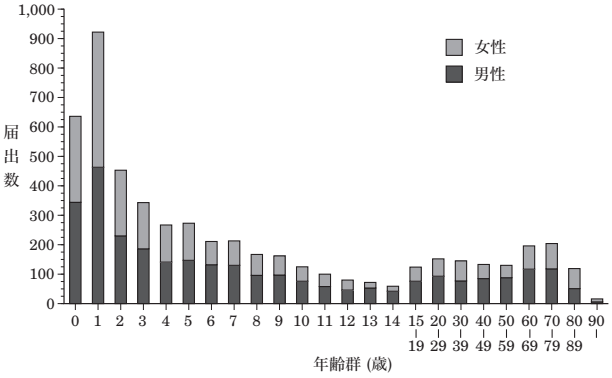
病原体別発生状況：推定された原因病原体の種類は年齢群によって異なった（図3）。いずれの年齢群も病原体不明が最多であったが，0～4歳群（2,621人）ではA型インフルエンザウイルスが最も多く，ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)，ロタウイルス，B型インフルエンザウイルス，RSウイルス，アデノウイルス，単純ヘルペスウイルス（HSV），コクサッキーウイルス（CV）が続いた。5～14歳群（1,462人）ではA型インフルエンザウイルスが最多で，B型インフルエンザウイルス，インフルエンザウイルス（型不明），ロタウイルス，マイコプラズマ，ムンプスウイルス，サルモネラが続いた。15～59歳群（684人）ではA型インフルエンザウイルスが最多で，HSV，B型インフルエンザウイルス，インフルエンザウイルス（型不明），麻疹ウイルス，ヘルペスウイルス（型不明），風疹ウイルス，水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）が続いた。60歳以上群（535人）ではHSVが最多で，A型インフルエンザウイルス，VZV，ヘルペスウイルス（型不明），B型インフルエンザウイルス，インフルエンザウイルス（型不明）が続いた。

病原体別の詳細については，特集関連記事を参照された。インフルエンザ脳症（本号9＆11ページ），HHV-6脳炎・脳症（本号12ページ），HSV脳炎（本号13ページ），エンテロウイルス（EV）脳炎（本号15ページ），ダニ媒介脳炎・日本脳炎・ジカ熱・ウエストナイル熱/脳炎（本号8ページ）。

死亡例：2007～2018年の12年間に報告された急性脳炎5,302人のうち，届出時点の死亡例は217人（10～31人/年）で，報告総数の4％であった。15歳未満は147人であり，病原体はA型インフルエンザウイルス51人，B型インフルエンザウイルス10人，ロタウイルス9人，HHV-6，インフルエンザウイルス（型不明），CV（CVA2型，CVA6型，CVB3型，型不明各1例）各4人，RSウイルス3人，アデノウイルス，EV，ムンプスウイルス，コアグラーゼ陰性ブドウ球菌各1人，不明58人であった。15歳以上は70人であり，病原体はA型インフルエンザウイルス24人，B型インフルエンザウイルス11人，インフルエンザウイルス（型不明）6人，HSV 3人，VZV，A群溶連菌，ESBL産生大腸菌，腸管出血性大腸菌O157（VT1＆VT2），つつが虫病リケッチア各1人，不明が21人であった。死亡の報告は，ほとんどが届出時点のものであり，実際にはさらに多いと推測される。

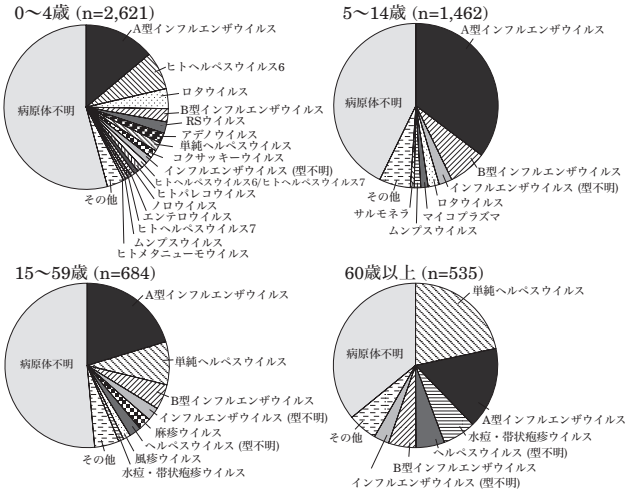
まとめ：全数届出義務があることが周知され，急性脳炎の報告数は年々増加しているが，全国では年間1,600～1,700人程度の発生が推定されていることから（本号4ページ），まだ把握されていない症例の存在が示唆される。死亡や後遺症の可能性がある重篤な疾患であり，早期の診断治療が重要となる。病原体の検出・同定は治療法・予防法を考える上で重要であり，病原体検索には，急性期の検体採取が必要となる。また，原因病原体としての評価には，臨床部門と検査部門が情報を共有することが必要となる（本号3,4＆5ページ）。医療機関・保健所・地衛研・国立感染症研究所が連携して，積極的な病原体検索と臨床・疫学情報を結びつけることで，急性脳炎サーベイランスの意義が一層高まることが期待される。

図2．急性脳炎患者の性別年齢分布，2007～2018年



（感染症発生動向調査：2019年3月29日現在届出数）

図3．急性脳炎患者届出における病原体内訳，2007～2018年



（感染症発生動向調査：2019年3月29日現在届出数）

＜特集関連情報＞

急性脳炎の病原体検索に関する地衛研の取り組み
── 茨城県

はじめに

急性脳炎は5類感染症の全数把握疾患である。診断したすべての医師に届出が義務づけられており，急性脳炎を引き起こす感染症の実態を解明することが重要な課題となっている。そのため，当所では本県医師会と連携・協議し，茨城県感染症発生動向調査事業実施要項の改定を行い，2014年から本県独自様式を用いた急性脳炎の病原体検索を実施している。

急性脳炎検査の流れ

検査工程は図に示した通りである（図1）。

保健所から検査依頼があった際は，「一類感染症，二類感染症，三類感染症，四類感染症，五類感染症，新型インフルエンザ等感染症及び指定感染症検査票（病原体）」，「急性脳炎発生届」の写しおよび「急性脳炎病歴及び症状等記入用紙」（本県独自様式）を用いて患者情報の把握に努めている。「急性脳炎病歴及び症状等記入用紙」（本県独自様式）には，髄液検査所見やMRI所見等の急性脳炎に特異的な記入欄を設けている。また，診察した医師が関与を強く疑う病原体に順位をつける欄も設けることで，検査対象となる病原体を選定する重要な情報となっている。

神経症状を呈する場合の検査は，急性脳炎の原因病原体を網羅的に判定可能なリアルタイムPCR法を確立し，導入している。さらに，呼吸器症状や胃腸炎症状を呈している場合はそれらに関与する病原体の検査も積極的に実施している。検査終了後は，診察した医師から「最終診断名及び転帰」（本県独自様式）の情報提供を受け，検査結果と紐付けを行っている。

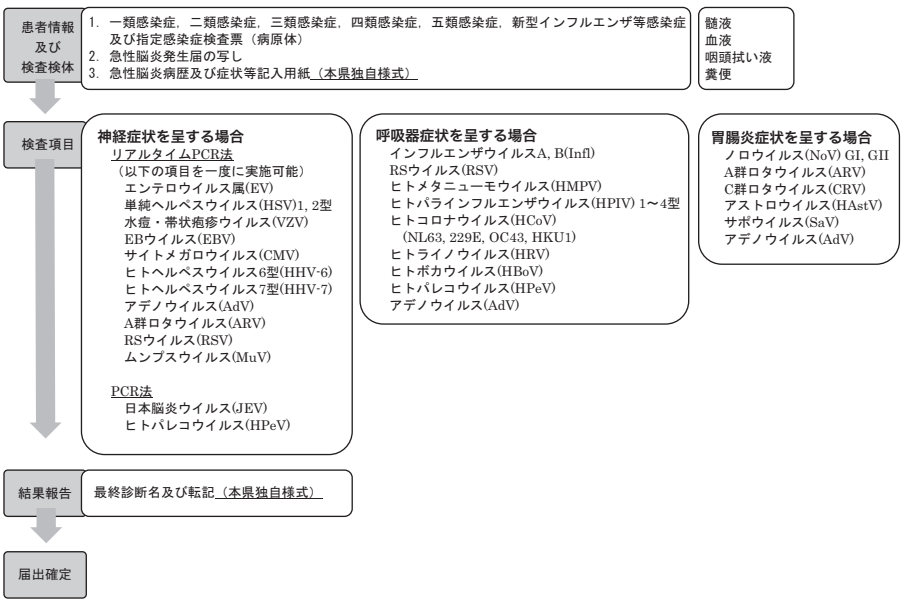


図1. 茨城県における急性脳炎検査の流れ

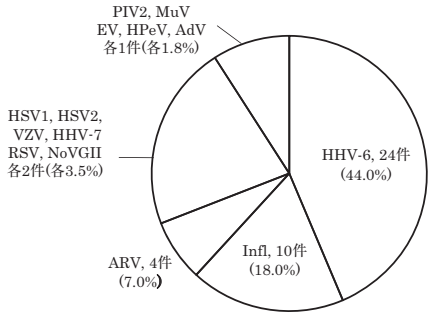


図2. 急性脳炎確定症例の検出ウイルス（n=55）
※ 重複感染を含む

検査および検出状況

過去3年間（2015年1月～2017年12月）の検査数は計215例（2015年65例，2016年66例，2017年84例）であり，年間を通じて検査依頼があり季節性はなかった。また，病原体が検出された症例は122例（56.7%）であり，3歳未満児が多く91例（74.6%）を占めた。なお，病原体が検出された中で急性脳炎と最終診断された症例は53例（43.4%）であった（表）。

急性脳炎確定症例における検出病原体は，ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6），インフルエンザウイルス，A群ロタウイルス（ARV）の順に多く，計14種のウイルスが検出された（図2）。神経症状に加えて呼吸器症状を呈した症例からはインフルエンザウイルスの他に，RSウイルス（RSV）やヒトパラインフルエンザウイルス2型（HPIV2）が，胃腸炎症状を呈した症例からはARVの他に，ノロウイルス（NoV）GIIが検出された。4症例（HHV-6, RSV, NoVGII, ARVおよびNoVGIIを検出）においては，中程度または重度の後遺症を残した。

表. 急性脳炎検査状況及び病原体検出状況

	2015年	2016年	2017年	計
急性脳炎検査数	65(男45, 女20)	66(男37, 女29)	84(男45, 女39)	215(男127, 女88)
病原体検出症例数	40(61.5%)	38(57.6%)	44(52.4%)	122(56.7%)
うち3歳未満児	32(80.0%)	23(60.5%)	36(81.8%)	91(74.6%)
うち急性脳炎の確定症例数	22(55.0%)	20(52.6%)	11(25.0%)	53(43.4%)

まとめ

急性脳炎は後遺症が残ることもある重篤な疾病であり，病原体の特定は正確な急性脳炎症例の確定に重要である。原因病原体も多岐に渡るた

め，本県では積極的に多項目の病原体検査実施および患者情報の把握に努め，正確な急性脳炎の届出に寄与している。今後も引き続き急性脳炎の病原体検索を実施し，医療機関と連携し，知見の集積に努めていきたい。

茨城県衛生研究所
後藤慶子　大橋慶子　齋藤　葵
大澤修一　本谷　匠　岩間貞樹
梅澤美穂　永田紀子　柳岡利一

＜特集関連情報＞

川崎市における急性脳炎の発生状況－2007～2018年

わが国では，2003年の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」の一部改正に伴い，急性脳炎（以下，脳症を含む）は5類感染症全数把握疾患に変更された[1)]。可能な限り病原体診断を行い報告することが求められているが，必ずしも十分に実施されているとは言えず，発生状況を正確に捉えていないことも多い。

川崎市では，2007年以降は毎年届出があるが，当初は検体が川崎市健康安全研究所（旧川崎市衛生研究所）へ搬入されず，病原体が不明となるケースもあった。逆に無菌性髄膜炎等を疑い病原体サーベイランスの一環として定点医療機関から検体が搬入され，後に急性脳炎と診断されたものの届出がなく，病原体検索のみ実施したケースもみられた。川崎市における急性脳炎の発生状況を把握するため，発生届に加え，病原体検索のみを実施した急性脳炎症例の情報も収集し解析を行った。

対象と方法

2007～2018年に川崎市に届出のあった急性脳炎115件に，病原体検索のみを行った急性脳炎13件を加え，計128件を対象として，年齢別，性別，発症年別の検査結果を解析し，川崎市内の急性脳炎の発生数を全国の届出数と比較検討した。

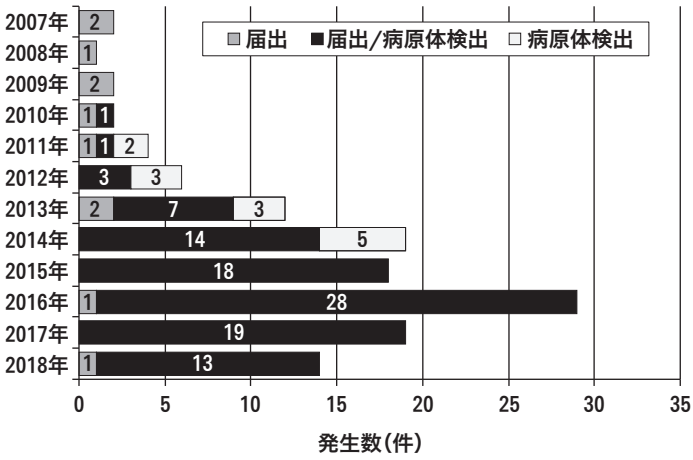


図1. 川崎市における急性脳炎発生数の年別推移 2007～2018年（n=128）

川崎市における発生状況と届出の背景

対象128件の年齢中央値は5.5歳（0か月～84歳）で，男75件，女53件と男が多く，このうち15歳未満（男55件，女38件）が計93件（72.7%）で，15歳以上（35件）の2.7倍であった。特に5歳未満（男33件，女28件）は61件と全体の47.7%を占めており，1歳が23件と最も多かった。

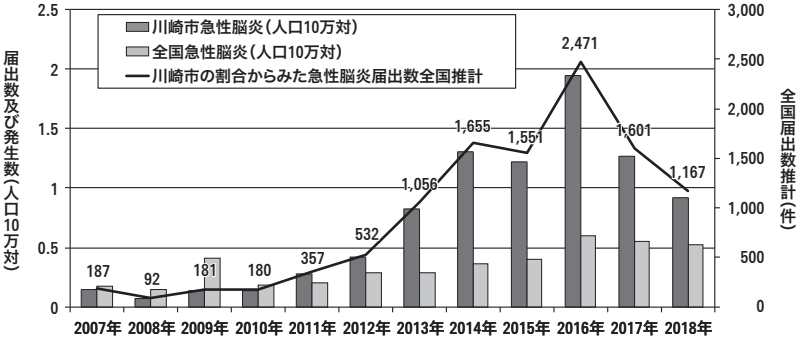
2007～2009年までの3年間は届出数が年間1～2件で，検体搬入はなかった（図1）。2010～2012年の届出数は2～3件であったものの，同時期から届出とともに検体が搬入され病原体検索も実施されるようになった。2013年は届出9件（うち病原体検索実施7件）と病原体検索のみの3件を合わせて発生数は計12件となり，2014年は届出14件（全件病原体検索実施）と病原体検索のみの5件を合わせて発生数は19件と著明に増加した。

この背景には，2013年11月22日に発出された事務連絡「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」[2)]が影響していると推察される。事務連絡には，地方衛生研究所（地衛研）等で可能な限り病原体検出を実施し，その費用は感染症発生動向調査事業負担金の対象となることが明記され，検出や検査が困難な場合は研究班において詳細な解析を行うことができる旨が記載された。これを受けて，川崎市では2013年12月5日に依頼文書を発出して市内の担当者に内容を周知し，市の感染症発生動向調査委員会内で届出と検査の実施を改めて医療機関に依頼した。

2015年以降は，医療機関で診断が確定した2件を除く全例の検体が当研究所に搬入され，確実に病原体検索が実施されるようになり，変動はあるものの発生数は年間おおむね20件前後で推移した。さらに，2017年2月14日付けで事務連絡「急性脳炎等に係る実態把握について（協力依頼）」[3)]が発出され，新たな研究事業の一つとして「エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究」（研究代表者：多屋馨子）を実施し，引き続き原因不明の急性脳炎・脳症の病因解明を行う旨の依頼があったが，発出前後で市内の急性脳炎発生数に大きな変化はなかった。

川崎市の届出割合からみた急性脳炎届出数の全国推計

過去12年間の川崎市の人口は全国の1.1～1.2%を維持しているが[4,5)]，市内の急性脳炎の発生数は2011年以降年々増加し，対人口比も全国を上回って増加している（次ページ図2）。市内で周知され，届出数が安定したと考えられる2015年以降の発生数（人口10万対）をもとに全国の届出数を推計すると，1,167～2,471（平均1,698）件と実際の511～763（平均658）件の2.6倍（平均



	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
全国届出数(件)	228	192	526	242	258	371	369	459	511	763	702	657
川崎市発生数(件)	2	1	2	2	4	6	12	19	18	29	19	14

2019年1月24日現在報告数　発生動向調査年別報告数一覧、
IDWR速報データ2018年第52週(2019年1月11日現在)より抜粋

図2. 全国及び川崎市の急性脳炎発生状況の推移と全国推計 2007−2018年

比較）となり，把握されていない多くの脳炎症例が存在することが示唆された。川崎市での発生数が年間おおむね20件程度と考えると，全国では年間1,600〜1,700件程度の発生がみられると推定され，このうち15歳未満の割合が72.7％とすると，15歳未満児の脳炎発生数は年間1,200件程度と推測される。やや古いデータではあるが，小児の急性脳炎・脳症に関する本邦での全国規模の調査によると，15歳以下の小児の急性脳炎・脳症は年間1,000例とされており[6]，現在の川崎市における届出数は，実際の発生数と大きな乖離はないものと考えられる。

病原体検索結果

対象とした128件中，当研究所に検体が搬入され，病原体検索を試みたのは118件であった。ヘルペスウイルスの検出にはmultiplex polymerase chain reaction（PCR）法で1〜7型を検出した後にシークエンス解析を行い，エンテロウイルスは共通プライマーを用いたreverse transcription polymerase chain reaction（RT-PCR）法で確認した後にシークエンス解析で同定を行っている。その他，インフルエンザウイルス，パレコウイルス，RSウイルス，ロタウイルスなどはRT-PCR法で，アデノウイルスは共通プライマーを用いたPCR法で症状や状況に応じて検出を試みている。118件中，病原体診断に至った38件のうち35件でウイルスが検出され，17件がヘルペスウイルスに属し，11件がインフルエンザウイルスであった。80件は最終的には原因病原体を確定できなかったが，47件で何らかのウイルスが検出されており，うち37件はヒトヘルペスウイルスに属していた。

病原体の検出が困難な場合や，検出されたウイルスが必ずしも病原体とは考えられない場合もあり，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およ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。

参考文献

1）厚生労働省健康局長，感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律及び検疫法の一部を改正する法律等の施行について（施行通知），平成15年11月5日，健発第1105002号，2003
2）厚生労働省健康局結核感染症課，日本脳炎及び予防接種を含む急性脳炎・脳症等の実態把握について（事務連絡），2013
3）厚生労働省健康局結核感染症課，急性脳炎等に係る実態把握について（事務連絡），2017
4）川崎市の世帯数・人口一覧，
http://www.city.kawasaki.jp/shisei/category/51-4-3-1-1-0-0-0-0.html
5）「人口推計」（総務省統計局）
https://www.stat.go.jp/data/jinsui/new.html
（2019年4月15日に利用）
6）森島恒雄，ウイルス 第1号：59−66，2009

川崎市健康安全研究所
三﨑貴子　池田史朗　丸山　絢
清水英明　岡部信彦

＜特集関連情報＞

兵庫県における急性脳炎・脳症患者からのウイルス検出状況ー2012〜2018年

兵庫県では病原体サーベイランス事業の一環として，インフルエンザや小児科定点において「兵庫県感染症発生動向調査実施要領」に基づき対象疾病から病原体検出を行っているが，従来より呼吸器疾患，発疹症や脳症についても必要に応じて同様の検査を実施している。主要症状に加えて脳炎脳症の併発を疑う患者の検体を含めると，毎年10〜20例の検体が採取されている。今回，2012〜2018年の定点医療機関から搬入された，これらの検体について実施したウイルスの検出状況を報告する。

対象および方法

2012年1月〜2018年12月の7年間に，病原体定点医療機関から提出される病原体個票に急性脳炎または脳症の記載があったのは100症例で，そのうちヘルペス脳炎疑い例は3例，インフルエンザ脳症は14例であった。けいれんや意識障害等の神経症状以外に，肺炎や上気道炎等呼吸器症状のある患者は24例，胃腸炎症状がある患者は18例，発疹症状がある患者は9例であっ

表. 急性脳炎・脳症患者検体からのウイルス検索結果

検出病原体	患者数	病原体が検出された検体数				
		咽頭ぬぐい液 鼻腔ぬぐい液 気管吸引液	便	尿	血清	髄液
ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）	6	4	2		1	2
ヒトヘルペスウイルス7（HHV-7）	5	3	2			
インフルエンザウイルスA(H1N1)pdm09	2	2				
インフルエンザウイルスA(H1N1)pdm09＋HHV-7	1	1				
インフルエンザウイルスA(H1N1)pdm09＋アデノウイルス1型	1	1				
インフルエンザウイルスAH3	1	1				
インフルエンザウイルスAH3＋HHV-6	1	1				
インフルエンザウイルスAH3＋HHV-7	1	1				
A群ロタウイルスGⅠP[8]	1		1			
ノロウイルス GⅡ.2＋ライノウイルス	1	1 （ライノ）	1 （ノロ）			
パルボウイルスB19＋サポウイルスGⅡ＋HHV-6	1	1 （B19,HHV-6）	1 （B19,サポ）	1 （B19）		1 （B19）
パレコウイルス 3型	1		1			
アデノウイルス 2型	1	1	1			
コクサッキーウイルスA2型	1	1	1			
エコーウイルス18型＋HHV-6	1	1 （HHV-6）				1 （エコー18型）
RSウイルス	3	5*				
ライノウイルス	2	2				
ライノウイルス＋EBウイルス	1	1				
ライノウイルス＋HHV-6	1	1				
ボカウイルス	2	2				
ヒトメタニューモウイルス	1	1				
水痘帯状疱疹ウイルス	1	1	1	1	1	
サイトメガロウイルス	1	1				
サイトメガロウイルス＋EBウイルス	1	1 （サイトメガロ）		1 （サイトメガロ）		1 （EB）
計	38	34	11	3	2	5

＊同一患者の咽頭ぬぐい液、鼻腔ぬぐい液、吸引痰から検出された1例を含む

た。検体は髄液が最も多く81検体，次いで咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液，気管吸引液等呼吸器由来の検体が合わせて74検体，便42検体，尿31検体，血液または血清28検体，脳や肺等の臓器の一部が5検体で，合計261検体であった。100症例の年齢は0～14歳で，0歳が最も多く19例であり，0～2歳が全体の51％を占めた。患者の症状と検体の種類に応じて検査項目を適宜変更しており，呼吸器症状には主にインフルエンザウイルス，ライノウイルス，RSウイルス，ヒトメタニューモウイルス，ヒトボカウイルスを，胃腸炎症状にはノロウイルス，ロタウイルス，サポウイルス，アストロウイルス，パレコウイルス，アデノウイルスを，発疹症状にはヒトヘルペスウイルス6（HHV-6），ヒトヘルペスウイルス7（HHV-7），エンテロウイルス，パルボウイルスB19，水痘帯状疱疹ウイルスを中心にPCR検査を実施した。

ウイルス検出状況

100例中38例（55検体）からウイルスが検出された(表)。HHV-6が10例，HHV-7が7例，インフルエンザウイルスが7例，ライノウイルスが5例，RSウイルスが3例，アデノウイルス，エンテロウイルス属，サイトメガロウイルス，EBウイルス，ヒトボカウイルスがそれぞれ2例，ノロウイルス，ロタウイルス，サポウイルス，パレコウイルス，パルボウイルスB19，水痘帯状疱疹ウイルス，ヒトメタニューモウイルスがそれぞれ1例から検出された。10例からは複数の病原体が検出され，そのうち4例はHHV-6との重複感染で，1例からはパルボウイルスB19，サポウイルス，HHV-6の3種類が検出された。ヘルペス脳炎疑いの3例中2例は髄液，1例は咽頭ぬぐい液の検査を行ったが，3例とも単純ヘルペスウイルスは検出されず，咽頭ぬぐい液からサイトメガロウイルスが検出された。インフルエンザウイルス脳症14例中7例からインフルエンザウイルスが検出された。それらはすべて鼻腔ぬぐい液等呼吸器由来検体からの検出であった。

検体別のウイルス検出状況をみると，咽頭ぬぐい液等呼吸器由来検体の陽性率は45.9％（34/74），便26.2％（11/42），尿9.7％（3/31），血液7.1％（2/28），髄液6.2％（5/81）であった。髄液からはHHV-6が2例，パルボウイルスB19，エコーウイルス18型およびEBウイルスがそれぞれ1例から検出され，これらのウイルスは病因の可能性が高いと考えられた。咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液あるいは気管吸引液のみから検出されたHHV-6やHHV-7は潜伏感染の可能性もあることから脳症との関連性については慎重な判断を要するが，けいれん等の症状を考慮することで病因解明の一助となると考えられる。100例中67例で複数の検体が採取されたが，異なる検体から同一のウイルスが検出されたのは，HHV-6（気管吸引液，便，血清），パルボウイルスB19（鼻腔ぬぐい液，便，尿，髄液），アデノウイルス2型（鼻腔ぬぐい液，便），コクサッキーウイルス（咽頭ぬぐい液，便），水痘帯状疱疹ウイルス（咽頭ぬぐい液，便，尿，血清），サイトメガロウイルス（咽頭ぬぐい液，尿）の6例（9.0％）で，他の28例は単独の検体からの検出であった。脳炎の診断に最も有用な情報を得ることができる髄液での検出率は低いことから，病因

究明のためには多くの種類の検体を採取することが必要である。

まとめ

急性脳症では脳内でのウイルス増殖が認められないとされており[1)]，病原体の特定が難しいことが指摘されている。今回の調査でもウイルスが検出された38例中22例からインフルエンザウイルス，HHV-6，アデノウイルスやサイトメガロウイルス等脳症の原因となり得る[2)]多種のウイルスが検出されている。ただ，これらのウイルスが検出された検体の種類や採取時期等の様々な要因を考慮した原因ウイルスとしての評価が必要であり，そのためには個々の検出結果について臨床現場と情報を共有しながら病原体サーベイランスを継続することで，さらなる原因ウイルスの究明が可能になると思われる。

謝辞 : 病原体サーベイランスにご協力いただいた医療機関，県疾病対策課，健康福祉事務所（保健所）の皆様に深謝いたします。

参考文献

1）森島恒雄，ウイルス 59: 59−66，2009
2）片野春隆ら，IASR 28: 341−342，2007

兵庫県立健康科学研究所
荻　美貴　高井伝仕　押部智宏　近平雅嗣

＜特集関連情報＞
病理の立場から見た急性脳炎・脳症

脳炎と脳症

中枢神経系では，ウイルス，細菌，真菌，原虫などの病原体の感染を契機として髄膜炎や脳炎，脳症などの病態がもたらされる。代謝性疾患や自己免疫性疾患などでも脳炎や脳症となることもあるが，本稿では病理の立場から，感染症による急性脳炎・脳症について概説する。

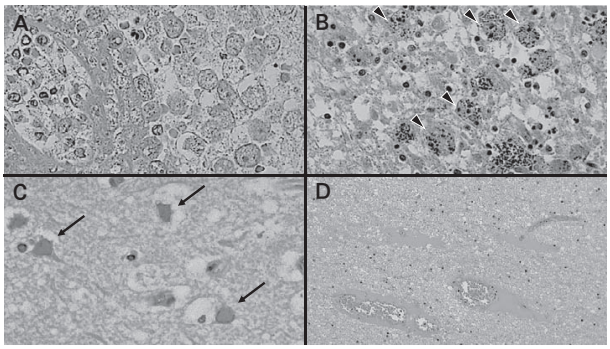
臨床的な急性脳炎・脳症では意識障害やけいれんなどの中枢神経障害を伴うが，病理学的には脳炎・脳症は組織形態をもとに区別され，形態学的観察で炎症が認められる場合に脳炎，炎症を欠く場合に脳症とされ，宿主側の反応の違いで区別される。脳炎では，宿主の脳実質に病原体が侵入，増殖することにより，神経細胞やグリア細胞などの脳固有の細胞および組織傷害がみられ，炎症細胞浸潤を伴う。一方，脳症ではHIV脳症のように宿主の免疫能が低下しているために脳実質で病原体が増殖しても宿主の免疫反応が乏しく炎症像を欠く病態があるほか，インフルエンザ脳症のように病原体の脳組織への感染は認めず，高サイトカイン血症などによる免疫系の過剰な応答と全身性の血管透過性亢進に伴う脳実質の非特異的な浮腫を伴う間接的な病態が存在する。

急性脳炎・脳症の病原体と病理組織形態

病理学的検査では脳生検，あるいは剖検により提出された脳実質から組織標本を作製し，通常のヘマトキシリン・エオジン染色による形態観察を基本とする。細菌や真菌，原虫や寄生虫による病変であれば，適切に検体が採取されている場合は通常の光学顕微鏡による観察で病原体を確認できることが多い（図A）。これらの病原体に対する組織反応は宿主の免疫状態に応じて様々であるが，病変部では脳実質の破壊や出血，壊死，好中球や，特に寄生虫感染症では好酸球を含む炎症細胞浸潤が認められる。病原体の観察には特殊染色も併用され，細菌ではグラム染色やWarthin-Starry染色，抗酸菌ではZiehl-Neelsen染色が行われる。真菌や原虫の観察にはPAS染色やGrocott染色が有用である。

ウイルス粒子は電子顕微鏡を使用しなければ観察不可能であるため，ウイルス感染症による病変を通常の光学顕微鏡で検索する場合には，感染により生じた組織反応を中心に評価する必要がある。ウイルス感染による急性脳炎では，浮腫，脳実質や血管周囲へのリンパ球優位の炎症細胞浸潤，ウイルスに感染した神経細胞が好中球やマクロファージに貪食される神経貪食像（図B）や，組織修復に伴うミクログリア結節が観察されることが多いが，これらのほとんどは非特異的所見である。単純ヘルペス脳炎や水痘帯状疱疹ウイルス脳炎など一部のウイルス感染症では核内封入体が観察されることもある（図C）。生検では検体採取可能部位は限られるが，中枢神経組織全体を採取可能な剖検の場合，日本脳炎やエンテロウイルス脳炎では脳幹や視床，基底核など，また単純ヘルペス脳炎では側頭葉から前頭葉にかけての脳底部などのように，各病原体による病変好発部位から周辺部を含めた部位の組織標本を作製することが，診断と病勢評価に重要である。インフルエンザ脳症に代表される全身の炎症反応に伴う急性脳症では，脳実質の浮腫や血管周囲の滲出液が認められる（図D）。

近年の本邦における感染症発生動向調査では，病原体の同定された脳炎・脳症のほとんどはウイルス性によるもので，インフルエンザウイルス，ヘルペスウイ



図A. アメーバ性脳炎. 大脳実質に多数のアメーバ原虫を認める. HE染色.
図B. 日本脳炎. 中脳黒質ニューロンを貪食するマクロファージ(矢頭). HE染色.
図C. 単純ヘルペス脳炎. ウイルス封入体(矢印). HE染色.
図D. インフルエンザ脳症. 脳浮腫と血管周囲の滲出液. HE染色.

ルス6, ロタウイルス, エンテロウイルス, アデノウイルス, 単純ヘルペスウイルス, 水痘・帯状疱疹ウイルスなどが原因病原体として, 脳組織あるいは他の臨床検体を用いた検査から同定されているが, およそ半数が原因不明として届出られている[1, 2]。これら原因不明の脳炎・脳症の中には十分な検索が行われなかった症例も含まれていると考えられるが, 病理学的検索が行われた場合であっても, 特異的所見に乏しく診断に難渋する症例も多い。

形態観察と病原体検索, 遺伝子検索

感染症の病理組織学的検索では, 組織形態評価を行った検体そのものから病原体を併せて検索, 評価することが可能であり, 同一検体上で病原体とその感染の結果としての組織反応, 形態変化の関係性を評価することが極めて重要である。病原体の検索には, 画像や血清学的検査を含む臨床情報と組織形態所見をもとに, 免疫組織化学や, 組織から抽出した核酸を用いた病原体遺伝子検査を併用し, 病原体に特異的なタンパク質や病原体のゲノムを検出することで診断の確度を高めることが可能である。必要に応じてウイルスの分離培養や電子顕微鏡による検索も行われる。なお, インフルエンザウイルス脳症のように全身の炎症性反応と血管透過性亢進に伴い脳症となる病態においては, 脳実質からは基本的に病原体が検出されないので注意が必要である。

参考文献

1）感染症発生動向調査 週報
https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html
2）厚生労働省科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究 平成29年度 総括研究報告書 研究代表者 多屋馨子
国立感染症研究所感染病理部
高橋健太　鈴木忠樹　片野晴隆　長谷川秀樹

＜特集関連情報＞

日本脳炎, ダニ媒介脳炎, ウエストナイル熱/脳炎, ジカウイルス病におけるフラビウイルス脳炎の鑑別

はじめに

節足動物によって媒介されるウイルスのうちフラビウイルス科フラビウイルス属に分類されるウイルスには約70種類のウイルスが知られている。ヒトに脊髄炎, 髄膜脳炎, 脳炎を起こすフラビウイルスのうち, 特に日本脳炎ウイルス（Japanese encephalitis virus: JEV）およびダニ媒介脳炎ウイルス（Tick-borne encephalitis virus: TBEV）は, わが国にも分布しており, ひとたびこれらのウイルスに感染し, 脳炎を発症すると重篤な経過をたどる。またウエストナイルウイルス（West Nile virus: WNV), ジカウイルス（Zika virus: ZV）は近年その分布域を急速に拡大し, わが国においても輸入感染症として重要である。これらのフラビウイルスにより脳炎を発症した場合, 特異的な症状および臨床検査所見に乏しいため, 臨床的に鑑別することは困難であり, 実験室診断が重要である。

フラビウイルス脳炎

1）日本脳炎（JE）: JEVは主にコガタアカイエカとブタ等の増幅動物の間で感染環を形成しており蚊の吸血によってヒトに感染する。JEは南アジアから西太平洋諸国において流行している[1)]。JEVに感染すると感染者の約100～1,000人に1人が脳炎を発症し, 致命率は20～30％であり, 回復しても20～30％は後遺症を呈する。わが国ではワクチン接種が行われており, 2009～2018年の10年間で45人（年間平均4.5人）のJE患者が報告されている。

2）ダニ媒介脳炎（TBE）: TBEVは主に*Ixodes*属のダニに吸血されることでヒトに感染する。中央ヨーロッパ諸国, ロシア, 中国等においてTBEの流行が報告されている。またわが国では北海道においてこれまでに5例のTBE患者が報告されている[2)]。その病状は発熱, 頭痛, 筋肉痛, 関節痛, 全身倦怠感, 食欲不振, 悪心, 意識障害, 弛緩性麻痺, 昏睡など様々である。TBEに対するヒト用ワクチンは海外において導入されているが, わが国では未承認である。

3）ウエストナイル熱/脳炎（WNF/WNE）: WNVは, 蚊の吸血によりヒトに感染する。WNVを媒介する蚊の種類はJEVと比較して多岐にわたる。WNVは, アフリカ, 中東, 南アジア, ヨーロッパ, アメリカ大陸に分布し, オーストラリアでは近縁のクンジンウイルス（KUNV）が分布している[3)]。わが国では, これまでにWNFの輸入症例が1例報告されているが, 国内流行は報告されていない[4)]。多くは不顕性感染（80％）に終わるが, WNFを発症すると発熱, 頭痛, 背部痛, 筋肉痛, 食欲不振などの症状が3～6日間続く。さらにWNEは感染者の約150人に1人が発症し, 激しい頭痛, 高熱, 筋力低下, 弛緩性麻痺, 方向感覚の欠如, 意識低下, 眼痛, 昏睡, 震顫およびけいれんなどの髄膜炎や脳炎症状を呈する。WNVに対するヒト用ワクチンはない。

4）ジカウイルス病（ZVD）: ZVは主にネッタイシマカやヒトスジシマカなどの吸血によってヒトに感染する。ZVDの流行地は世界の熱帯・亜熱帯地域であり, その症状と流行域からデングウイルスの重要な鑑別疾患である。感染者の約50～80％は不顕性感染であり, 発症した場合もその経過は比較的穏やかである。ほとんどは数日で軽快するが, まれに髄膜脳炎による成人の死亡例が報告されている。さらに近年の流行ではギラン・バレー症候群とZV感染との関連性が示唆されている。また妊婦におけるZVの経胎盤感染にお

表. JE患者血清がWNV, TBEVに交差反応を示した例

	IgG ELISA法	IgM 捕捉ELISA法		中和試験法		
発症後日数(日)	TBEV	WNV	JEV	TBEV	WNV	JEV
4	−	−	＋	<20	<20	80
19	＋	＋	＋	<20	160	2,560

文献7より一部改変

いて小頭症を含む先天異常が報告されている。わが国では2018年までに20例のZVD輸入症例が報告されている。ZVに対するヒト用ワクチンはない。

フラビウイルス脳炎に対する検査法と鑑別

フラビウイルス脳炎の鑑別では，問診で海外渡航歴，蚊やダニの刺咬歴およびワクチン（JE，TBE，黄熱）の接種歴を聴取することが重要である。フラビウイルス脳炎の実験室検査は，病原体検査と血清学的検査に分けられ，前者は血清や脳脊髄液からのウイルス分離あるいはウイルス遺伝子の検出を目的とし，後者はIgM捕捉ELISA，中和試験，間接蛍光抗体法等による抗ウイルス抗体の検出を目的とする。ウイルス分離材料は急性期患者の血清，血漿，髄液，尿，唾液あるいは死亡例の脳組織である。

病原体検査のうちウイルス遺伝子検査の特徴は感度と特異度が高い点である。ZVに感染した場合，高いウイルス血症を呈し，比較的長く血清や尿においてウイルス遺伝子が検出されるため遺伝子診断は有効である。しかしながらJEやTBEの場合，脳炎発症時には検体中の抗体価がすでに上昇している場合が多く，特に成人においてウイルス遺伝子の検出は難しい[5]。血清学的検査のうち，IgM捕捉ELISA法は迅速で比較的特異性が高いが，フラビウイルス間での交差性が認められる検体もある。中和試験におけるペア血清を用いた中和抗体価の4倍以上の有意な上昇は，比較的特異性が高いが，煩雑で，時間を要す。またTBEV，WNVに対する中和試験を実施するためにはBSL（biosafety level）3施設が必要であるため実施可能な施設が限られている。しかしながらTBE患者血清やJE患者血清が間接蛍光抗体法やELISA法で他のフラビウイルスと交差反応を示したために，中和試験が鑑別に重要であったことが報告されており[6,7]，フラビウイルス脳炎が疑われる症例において，患者血清が間接蛍光抗体法やELISA法で陽性を示した場合には，中和試験による鑑別診断が重要である（表）。

まとめ

フラビウイルスの血清学的診断においては交差反応が問題となるため，フラビウイルス脳炎の実験室診断においては，比較的特異性の高い中和試験が重要である。JEV，TBEV，WNVおよびZVに起因する疾患はいずれも感染症法において4類感染症に分類されているため，これらの疾患を診断した医師はただちに最寄りの保健所を通して都道府県知事に届ける必要がある。

参考文献

1）Centers for Disease Control and Prevention. Geographic Distribution of Japanese Encephalitis Virus. Available at https://www.cdc.gov/japaneseencephalitis/maps/index.html
2）Lindquist L, *et al.*, Lancet 371: 1861–1871, 2008
3）Chancey C, *et al.*, Biomed Res Int 2015: 376230, 2015
4）髙崎智彦, ウイルス 57: 199–206, 2007
5）Davis LE, *et al.*, Neurol Clin 26: 727–757, 2008
6）好井健太朗ら, IASR 38: 126, 2017
7）Maeki T, *et al.*, J Infect Chemother, 2019 [Epub ahead of print]

国立感染症研究所　ウイルス第一部
林　昌宏　前木孝洋　田島　茂
谷口　怜　西條政幸

＜特集関連情報＞

インフルエンザ脳症の新しい治療法について

インフルエンザ脳症とは

インフルエンザ脳症は，1990年代半ばより，その存在が報告され，1997/98シーズンの多発が判明し（推定500例の発症），高い致命率（約30％），後遺症率（約25％）から，解決すべき重要な課題とされてきた[1–3]。2005年，インフルエンザ脳症ガイドラインが厚生労働省研究班により示され，全国的に普及した[4]。2009年に改訂版，さらに2018年度「インフルエンザ脳症の診療戦略」として再改訂された[5]。現在，流行状況により変動するが，年間発症は100〜300例，致命率は7〜8％，後遺症は約15％と改善しつつあるが未だ十分ではない。

1．インフルエンザ脳症の病態

インフルエンザ脳症はいくつかの異なる病型・病態から成り立つ症候群である。①急速な臨床症状の増悪，びまん性脳浮腫，多臓器障害，凝固異常を伴う脳症では，全身および中枢神経内での急激かつ過剰な「炎症性サイトカイン」の産生，血管内皮障害と広範な臓器のアポトーシスが治療すべき病態の中心にある。②二相性の臨床経過を特徴とする脳症（けいれん重積型）では興奮毒性による神経細胞死が生じており，「けいれん重積状態」のコントロールが重要である。また，③先天代謝異常症が顕在化して脳症を起こす場合や④Reye症候群など「代謝異常」を主徴とする病型がある。⑤この他，予後が良好な，可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（MERS）[6]などがある。しか

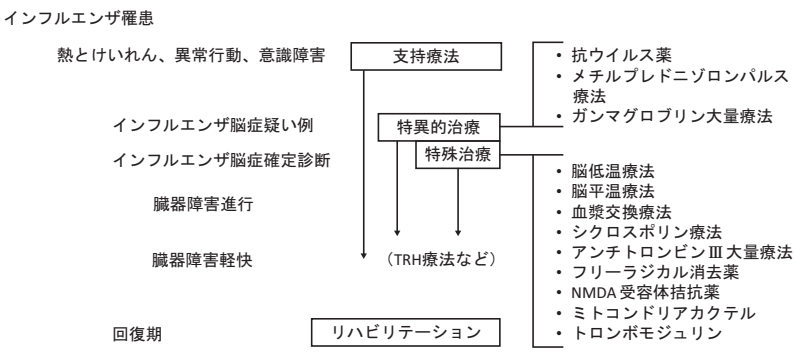


図. インフルエンザ脳症治療法の概略

しいずれの病型も，ウイルスが脳内に感染し，増殖することはなく，これが単純ヘルペス脳炎など神経細胞でウイルスが増殖する「脳炎」と本質的に異なる点であり，「抗ウイルス薬」に加えて，「抗炎症」「抗サイトカイン」などを目的とする治療法が必須となる理由である。

2．治療の概略（図）

支持療法：インフルエンザ脳症は，発症が急激で進行が早い。このため，インフルエンザ脳症と確定診断される前の段階から十分な全身管理（支持療法）を行うことが重要である。系統的全身診察，全身管理の目標，中枢神経の管理，体温の管理，高次医療施設への搬送などが含まれる。

特異的治療：インフルエンザ脳症の診断が確定，あるいは脳症の疑いと診断された段階では，特異的治療が考慮される。①抗ウイルス薬には，インフルエンザによる発熱が速やかに解熱し，病状が改善することを介しての効果が期待される。②メチルプレドニゾロンパルス療法は比較的簡便に施行でき，早期に施行するほど有効性が期待できるとされている。③ガンマグロブリン大量療法はエビデンスの蓄積は十分ではないが，従来からインフルエンザ脳症に対して広く施行され，小児科医が習熟している治療法である。

特殊療法：これまでに提案されたものに加えて，近年論文などで報告されたものを加えた。これらの治療の有効性や安全性については，今後の経験を集積して検証する必要がある。

3．集中治療室外での全身管理（支持療法）

全身状態の管理：支持療法をインフルエンザ脳症と確定診断されない段階から積極的に行うことで，二次性脳損傷を防ぐことが重要である。 PALS 20151に従い実施していく。詳細は「インフルエンザ脳症の診療戦略」を参考にしていただきたい。

中枢神経の管理：けいれんの状態を区別し，それぞれに応じた治療を行うことが推奨される。けいれんを早期に抑制するためには，原則として経静脈的治療を行うべきである。今回の改訂でけいれん重積型脳症におけるホスフェニトインなど新たな治療法が加わった。

体温の管理：40℃を超える体温は予後不良因子であり，積極的な解熱を図る。重症例では脳低温・平温療法を考慮する。使用する解熱薬はアセトアミノフェンを用いる。アスピリン，ジクロフェナク，メフェナム酸の使用は禁忌である[7]。

4．インフルエンザ脳症の特異的治療抗ウイルス薬

投与方法：4種類のノイラミニダーゼ阻害薬の中でペラミビルは注射薬であり，意識障害が高度でも使用しやすい。脳症の誘因となる気道局所の感染の拡大を抑制することが期待される。脳症自体に対する効果は証明されていない。

メチルプレドニゾロンパルス療法

投与方法：メチルプレドニゾロン30mg/kg/日を2時間かけて点滴静注する。期待される効果：本剤の中枢神経系への移行は良好で，中枢神経系内の高サイトカイン状態や高サイトカイン血症の抑制に有効と考えられる。全国調査から，同パルス療法を施行した患者のうち，早期（脳症発症1～2日目）に治療を開始した症例で予後が良好であった[8]。

ガンマグロブリン大量療法

投与方法：ガンマグロブリン1g/kgをゆっくり点滴静注する。病態からインフルエンザ脳症における高サイトカイン血症に対し有効と考えられる[9]。

5．特殊療法

インフルエンザ脳症の治療は，支持療法と特異的治療が基本である。これらに加え，現在想定されている本症のメカニズムから有効性を期待できる治療法として，以下に示す特殊治療法があげられる。これらは支持療法や特異的治療の効果が不十分な場合などで用いることが想定される。しかし，脳症に対する治療効果についての十分なエビデンスは得られていない。

1：脳低温療法/脳平温療法，2：血漿交換療法，3：シクロスポリン療法，4：アンチトロンビンⅢ大量療法，5：フリーラジカル消去薬，6：NMDA受容体拮抗薬（デキストロメトルファン），7：ミトコンドリアカクテル，8：トロンボモジュリン

ミトコンドリアカクテル[10]

上記の特殊療法の中で最近注目されているミトコンドリアカクテル療法について簡単に述べる。

ビタミンB1，ビタミンC，ビオチン，ビタミンE，コエンザイムQ10，L-カルニチンを経口投与するが，薬剤によっては経静脈的投与も可能である。少なくとも症状が安定するまで継続する。インフルエンザ脳症に伴うミトコンドリア機能異常を改善することにより，脳障害を軽減することが期待される。

6．今後の課題

予後が改善したとはいえ，現在でも高い致命率と重い後遺症を残す疾患である。今後の課題として，特殊

療法などの検討を続け，さらに良好な予後を目指すことが必要である。また，近年，成人のインフルエンザ脳症報告例が増加し，小児と成人で病像も異なることが明らかになり，今後「成人のインフルエンザ脳症」の治療法の検討が重要と思われる。今回の改訂「インフルエンザ脳症の診療戦略」については愛知医科大学奥村彰久先生を中心にした策定委員会のメンバー，関連学会，日本医療研究開発機構（AMED)「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」研究分担者などの協力によるものであり，改めて深謝申し上げたい。

参考文献

1）Morishima T, *et al.*, Clin Infect Dis 35: 512–517, 2002
2）厚生労働省インフルエンザ脳症研究班，インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究，平成15年度報告書
3）厚生労働省インフルエンザ脳症研究班，インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防方法の確立に関する研究，平成16年度総合研究報告書
4）厚生労働省インフルエンザ脳症研究班，インフルエンザ脳症ガイドライン，2005
5）インフルエンザ脳症の診療戦略：http://www.aichi-med-u.ac.jp/Pediatric_Lab/img/file5.pdf
6）Takanashi J, *et al.*, J Neurol Sci 292: 24–27, 2010
7）Nagao T, *et al.*, Pediatr Infect Dis J 27: 384–389, 2008
8）小林慈典ら，日児誌 111: 659–665, 2007
9）Ichiyama T, *et al.*, Cytokine 27: 31–37, 2004
10）Omata T, *et al.*, J Neurol Sci 360: 57–60, 2016

愛知医科大学小児科　森島恒雄

＜特集関連情報＞

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

はじめに

インフルエンザに伴って発症する急性脳症の症状・所見は多様であり，中には早期に死に至る重症例も存在する[1, 2]。またインフルエンザ脳症の報告は日本に多いが，その理由は分かっていない[3]。

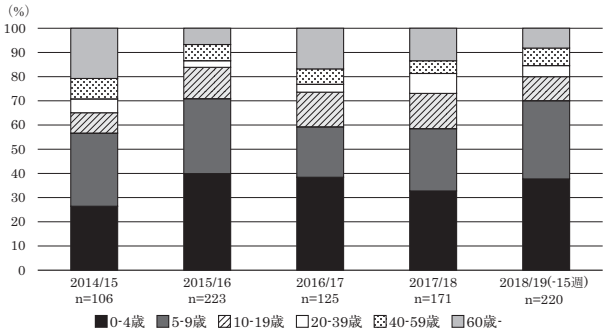


図2. 2014/15〜2018/19シーズンにおけるインフルエンザ脳症報告例の年齢群別割合

日本では，急性脳炎（脳症を含む）は感染症法に基づく感染症発生動向調査により，2003年11月から全例を届け出ることが義務付けられている。このサーベイランスにおいてインフルエンザウイルスが原因病原体であると報告されたもの（以下，インフルエンザ脳症）のうち，2014年第36週〜2019年第15週（2019年４月18日時点）に診断された症例について以下にまとめた。なお本文中の各シーズンの期間は，X/Yシーズンは X年第36週〜Y年第35週まで，2018/19シーズンのみ2018年第36週〜2019年第15週までとした。

インフルエンザ脳症報告例

2014年第36週〜2019年第15週の５シーズンに計845例の報告があった（図１）。シーズン別では2015/16シーズンは223例，2018/19シーズン（2019年第15週まで）は220例と他３シーズンと比べて報告数が多かった。インフルエンザ脳症報告数の推移はインフルエンザ定点当たり報告数と類似しており，例年11月末〜12月にかけて増加し始め，１月末〜２月上旬にかけてピークとなることが多かった。

型別ではＡ型が621例（73％）と多く，Ｂ型が138例（16％），型不明が86例（10％）であった。Ｂ型は2015/16シーズンに65例（当該シーズンの29％），2017/18シーズンに55例（同32％）が報告され，他３シーズンと比べて多かった。なお，Ｂ型はシーズン中盤から後半にかけて報告されることが多く，2018/19シーズンについては2019年第16週以降の報告および遅れ報告を確認する必要がある。また，インフルエンザ病原体サー

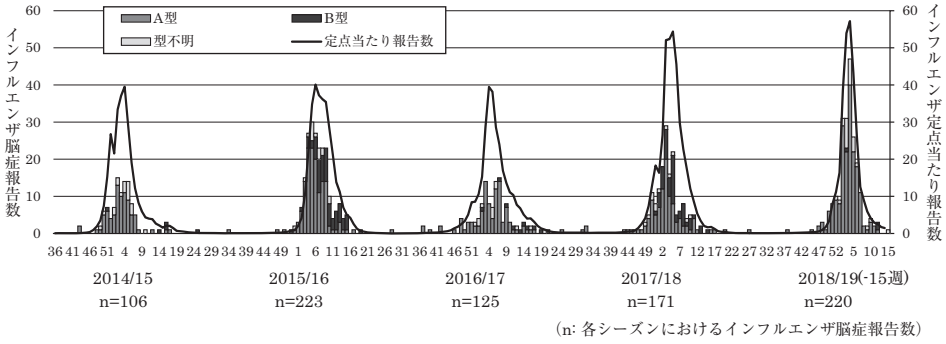


図1. インフルエンザ脳症の型別報告数およびインフルエンザ定点当たり報告数（2014年36週〜2019年15週）

表. 2014/15〜2018/19シーズンにおける年齢群別の特性比較

年齢群（歳）		0〜4	5〜19	20〜59	60〜
報告数		304	345	97	99
発熱	あり (%)	293 (96)	328 (95)	84 (87)	86 (87)
頭痛	あり (%)	5 (2)	46 (13)	20 (21)	10 (10)
嘔吐	あり (%)	25 (8)	53 (15)	15 (15)	15 (15)
痙攣	あり (%)	263 (87)	155 (45)	32 (33)	46 (46)
項部硬直	あり (%)	2 (1)	13 (4)	11 (11)	17 (17)
髄液細胞数増多	あり (%)	6 (2)	5 (1)	14 (14)	4 (4)
届出時死亡報告	あり (%)	16 (5)	17 (5)	13 (13)	13 (13)

ベイランスに登録された亜型別報告数では，各シーズンにおける主流の亜型は2014/15シーズンはA/H3，2015/16シーズンはA/H1pdm09，2016/17シーズンはA/H3，2017/18シーズンはB/山型系統，2018/19シーズンはA/H3（2019年5月13日時点）であった。

年齢中央値は7歳，四分位範囲は3〜13歳で小児の報告例が多いが，20歳以上の成人例も15〜30％を占めた（前ページ図2）。またA型の年齢中央値は6歳，四分位範囲は3〜13歳であるのに対して，B型の年齢中央値は8歳，四分位範囲は4〜34歳とB型の方が年齢中央値が高く，より高年齢の報告が多かった。年齢群別に症状を比較すると，頭痛・嘔吐は5歳以上の年齢群で多く，けいれんは0〜4歳群で多かった。発熱は全年齢群で87〜96％と高い割合で認められた。報告症例に占める届出時死亡例の割合は，20歳未満の群では5％であったのに対して20歳以上の群では13％と成人例の方が高かった[4]（表）。

制　約

本サーベイランスではインフルエンザに関する検査の実施と結果の入力は必須ではなく，病原体不明として届けられた症例の中にインフルエンザ脳症が含まれている可能性がある。また，報告例の大半が迅速抗原検出キットにより診断されており，亜型別情報が把握できないことが多い。届出後に死亡した症例の転帰を追加で報告する義務はないため，前述の致命率は過小評価である可能性がある。

謝辞：平素より感染症発生動向調査にご協力いただいている関係者の皆様に深謝いたします。

参考文献

1）Mizuguchi M, *et al.*, Acta Neurol Scand Suppl 186: 45−56, 2007
2）細谷聡史ら, IASR 40: 69−70, 2019
3）Gu Y, *et al.*, PLoS One 8: e54786, 2013
4）Okuno H, *et al.*, Clin Infect Dis 66: 1831−1837, 2018

国立感染症研究所
感染症疫学センター
新橋玲子　多屋馨子

＜特集関連情報＞

HHV-6脳炎・脳症

はじめに

Human herpesvirus 6（HHV-6）は6番目に発見されたヒトヘルペスウイルスで，二つのspeciesに分けられている。乳幼児期の熱性発疹性疾患である突発性発疹（突発疹）の起因ウイルスはHHV-6Bであり，本邦をはじめとした先進国でのHHV-6A感染は極めて稀で初感染臨床像も未だ明確になっていない。HHV-6Bの中枢神経病原性はこれまでの*in vitro*，*in vivo*研究で明らかになっており，初感染時の熱性けいれん，脳炎・脳症例に加え，臓器移植患者をはじめとした免疫不全宿主でのウイルス再活性化に伴う脳炎も問題となっている。

初感染時の脳炎・脳症

突発疹罹患時には大泉門膨隆を認めることが多く，熱性けいれんの合併率も他の熱性疾患に比べて高いため，HHV-6B発見前より突発疹起因病原体の中枢神経系への直接侵襲の可能性が示唆されていた。HHV-6B初感染時の中枢神経合併症の中で，最も重篤な合併症である脳炎・脳症は，全国調査の結果本邦で年間約60〜100例程度発生していると推計されており，HHV-6とHHV-7をまとめると，わが国ではインフルエンザウイルスに次いで2番目に多い起因ウイルスである[1]。神経症状は有熱期あるいは解熱後発疹が出現してから認められるものなど様々である。髄液中ウイルスDNA量は初感染時の脳炎・脳症例では検出率も低くその量も極めて少ない[2]。また，患者血清や髄液中バイオマーカーの解析結果から，初感染時の脳炎・脳症発症にはインフルエンザ脳症などと同様サイトカインが重要な役割を演じていることが明らかになっている。さらに，血清や髄液中IL-6濃度が神経学的後遺症の予測に有用とする報告もある[2]。

初感染時のHHV-6B脳炎・脳症について，臨床症状や神経放射線学的所見に基づき病型分類が可能になっている。当初，インフルエンザウイルスと同様にHHV-6Bが急性壊死性脳症（次ページ図A）の起因病原体として注目されたが，その後は有熱期にけいれん重積で発症し一旦意識障害が改善したのち，解熱し発疹が出現した頃に再びけいれんが群発するけいれん重積型急性脳症（AESD）との関連性が注目されている。頭部MRIの拡散強調画像では皮質下白質に高信号病変を認め，その中には前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症（次ページ図B）[3]，あるいは片側大脳半球の高信号域を認め，反対側の麻痺を呈し，その後てんかんを発症する片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群なども含まれる（次ページ図C）[3]。各脳症病型のサイトカイン解析から急性壊死性脳症の病態はサイトカインストームであるが，AESDは細胞興奮毒性が主要

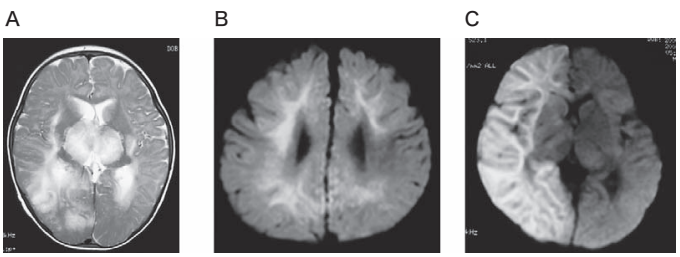


図. 初感染時HHV-6B脳炎・脳症における各臨床病型の頭部MRI所見[3]

A. 急性壊死性脳症：生後８か月の女児。突発疹有熱期のけいれん重積で発症し、血清トランアミナーゼの著明高値、頭部 MRIT2 強調画像で両側視床を中心に高信号域を認めた。後遺症として四肢麻痺を残した。
B. 前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症：突発疹有熱期のけいれん重積で発症、解熱期にも部分発作を群発した。頭部 MRI 拡散強調像で前頭葉優位に皮質下白質の高信号を認めた。左上下肢麻痺を残した。
C. 側痙攣・片麻痺・てんかん症候群：突発疹有熱期に左半身優位のけいれん重積で発症、頭部 MRI 拡散強調像で右大脳半球皮質及び皮質下に広範な高信号域を認めた。精神運動発達遅滞、左片麻痺を残した。

な病態と推察されている。

免疫不全宿主における再活性時の脳炎

造血幹細胞移植（HSCT）後のHHV-6B再活性化による合併症の中で，脳炎が最も因果関係が明確な臨床像で移植患者の死亡率上昇にもつながっているため，予防法，治療法の開発が急務となっている。本邦の報告ではその発生頻度は２～３％である[4]。脳炎発症の好発時期は移植後２週間～１カ月半頃の移植後早期に多く，リスクファクターとして男性，臍帯血移植後HLAミスマッチ，複数回の移植などが報告されているが，移植片対宿主病（GVHD）の予防薬としてのカルシニューリン阻害薬やミコフェノール酸モフェチル投与をリスクファクターにとする報告もある。また，HSCT患者だけでなく，固形臓器移植，白血病の化学療法中，drug induced hypersensitivity syndromeという重症薬疹に伴うウイルス再活性化時にも脳炎の報告があるため，移植後だけでなく他の免疫不全患者での脳炎・脳症の原因としてもHHV-6B再活性化を考慮する必要がある。移植後のHHV-6B感染に伴う脳炎は，移植後急性辺縁系脳炎（post-transplant acute limbic encephalitis: PALE）の臨床病型をとることが多く，前向性健忘，ADH不適合分泌症候群（SIADH），軽度髄液細胞数増多，側頭部の脳波異常を伴うてんかん発作，およびMRIにおける辺縁系の高信号が特徴的である[4]。このような症例の髄液中ウイルスDNA量は非常に多く，突発疹罹患時の脳炎・脳症例に比べ明らかに多量のウイルスDNAが存在している[2]。PALEは成人例がほとんどで，小児例は少ないと考えられる。

移植後HHV-6B脳炎の病態は一次性脳炎と考えられ，抗ウイルス剤投与は病態に合った治療戦略と考えられる。ウイルス特異的チミジンキナーゼを欠くHHV-6Bにはアシクロビルは無効だが，ガンシクロビル（GCV），ホスカルネット（PFA），およびシドフォビルについては抗ウイルス効果が確認されている。特にGCVおよびPFAは髄液中にウイルスDNAが検出された症例において，これらの抗ウイルス薬使用に伴いウイルスDNA量が速やかに減少，消失した報告があり，2019年３月には世界で初めて，わが国においてPFAがHSCT後HHV-6脳炎治療薬として承認された。

まとめ

HHV-6Bは，乳幼児期の初感染時だけでなく主に免疫抑制状態下にある成人での再活性化時にも脳炎・脳症の原因として注目されている。造血幹細胞移植後のHHV-6脳炎に対して，わが国で世界に先駆けPFAが抗ウイルス薬として承認されたことは特筆すべき点である。

参考文献

1）森島恒雄，小児の急性脳炎・脳症の現状，ウイルス 2009; 59: 59−66
2）Kawamura Y, *et al.*, J Clin Virol 51: 12−19, 2011
3）Kawamura Y, *et al.*, Brain Dev 35: 590−595, 2013
4）Ogata M, *et al.*, Clin Infect Dis 57: 671−681, 2013

藤田医科大学医学部　小児科学
吉川哲史

＜特集関連情報＞

単純ヘルペス脳炎の診療

はじめに

単純ヘルペス脳炎（herpes simplex encephalitis: HSE）は初期治療が患者の転帰に大きく影響するneurological emergencyであり，早期診断早期治療が重要である。単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017について概説する。

疫　学

HSEは成人における急性ウイルス性脳炎の中で最も頻度が高く，起因ウイルスが判明したウイルス性脳炎の約60％，脳炎全体の中では約15～20％を占める。日本でのHSE発生頻度は1990～2000年代の調査を通じて年間100万人あたり3.5～3.9人と推計され，その後も発生頻度は変化がないと推測される。また，HSEはどの年齢にも発症するが，50～60歳にピークが認められ，性差はなく，発症時期の季節性もない。

病　態

単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus: HSV）にはHSV1型とHSV2型があり，HSEの原因はHSV1型によることが多いが，新生児ではHSV2型によることもある。HSEの発症機序として，三叉神経節などに潜伏したHSVが再活性化して，上行性に脳に侵入して側頭葉や前頭葉に出血や壊死病変を生じることが想定されるが，通常，口唇ヘルペスや角膜ヘルペスなど先行感染は少なく皮膚・粘膜病変との関連性は明らかでない。病理組織学的には，初期にはリンパ球およびマクロファージの浸潤が認められ，進行期では血管周

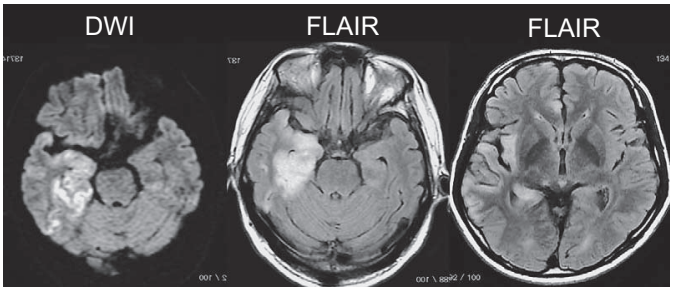


図1. HSEのMRI画像

囲性リンパ球浸潤，出血，壊死，神経細胞の核内に好酸性の封入体が認められる。

予後・転帰不良因子

抗ウイルス薬（アシクロビル）が開発される以前では単純ヘルペス脳炎の死亡率は70％以上あったが，アシクロビルが使用されるようになり死亡率は10％程度に減少した。しかし，生存者の約25％に寝たきり状態，あるいは記憶障害や人格障害などの高度後遺症を認め，完全回復あるいは後遺症が軽度で社会復帰できる患者は約半数と推定される。また，転帰不良因子として，高齢者やアシクロビル治療開始時の高度意識障害，アシクロビル治療開始の遅れがあげられる。免疫抑制状態にある易感染性宿主では単純ヘルペス脳炎の転帰が不良になることが報告されている。

症状・症候

発熱，頭痛，上気道感染症状で発症し，数日後に意識障害やけいれん，異常行動や健忘症などさまざまな高次脳機能障害を示す経過をたどるのが一般的である。しかし，病初期に発熱や頭痛がない症例も存在することに留意しておかないと，早期診断が遅れるので注意が必要である。項部硬直やケルニッヒ徴候など髄膜刺激症候は79～86％に認め，意識障害の程度は覚醒度低下から高度意識障害，幻覚・妄想，錯乱など意識の変容と様々であるが，69～100％と高頻度に認められる。また，けいれんは33～72％と中～高頻度に認められ，片麻痺や同名半盲など局在徴候は低～中頻度に認められる。

検査・診断

HSEが疑われた場合，髄液検査は確定診断に最も重要であり，禁忌でない限り必須である。髄液所見ではリンパ球優位の細胞増多，蛋白増加を認め，糖は正常である。外観は水様透明であることが多いが，赤血球やキサントクロミーを認める場合もある。稀に細胞数正常や蛋白濃度正常の症例，また糖低下を示す症例もあり注意を要する。髄液を用いたHSV DNA高感度PCR法は感度95％，特異度99％と非常に有用であり，HSEの確定診断において最も重要である。

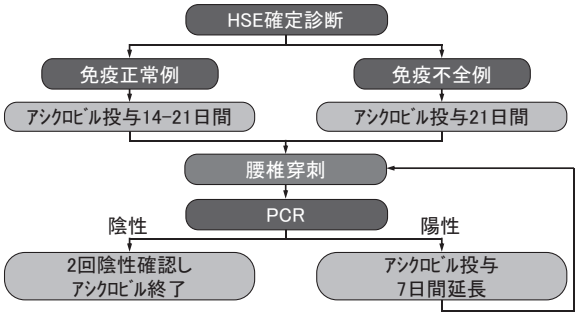


図2. HSE治療のフローチャート

側頭葉と辺縁系がHSEの好発部位であり，病初期では90％にMRIの異常が検出され，側頭葉，前頭葉（側頭葉内側面，前頭葉眼窩，島回皮質，角回）に病巣を認めることが多い。T1強調画像にて等～低信号，T2強調画像とFLAIR画像にて高信号のパターンを示すことが多い。また，病初期での病巣検出には拡散強調画像（DWI）が有用なことも多く（図1），MRI検査ではT1強調画像，T2強調画像，FLAIR画像，DWIの全てを施行することが推奨される。

脳波検査では，病初期から片側性あるいは両側性の周期性複合波，振幅の減衰，焦点性あるいは全般性の徐波，焦点性てんかん性放電など何らかの異常を認めることが多い。側頭をフォーカスとする周期性一側性てんかん型放電（periodic lateralized epileptiform discharges: PLEDs）はHSEに特徴的であるが，出現頻度は30％程度とされる。

治療指針

抗ウイルス薬としてアシクロビルが第1選択薬であり，アシクロビル10mg/kg，1日3回点滴静注し，免疫正常例では14～21日間，免疫不全例では21日間の投与を行い，髄液HSV DNA高感度PCRの陰性化を確認して終了する（図2）。HSE患者の救命率を上げ後遺症を軽減するためには，「ウイルス性脳炎が疑われるすべての患者」に対して，PCRの確定診断を待つことなくアシクロビルを投与開始することが重要であり，医療機関受診からアシクロビル開始までの時間は「6時間以内」が望ましい。

十分量のアシクロビルが投与されても髄液PCRにおいてウイルス量が減少しない場合や画像所見が拡大する場合には，治療抵抗性HSEを考慮し，アシクロビルに追加して，ビダラビン15mg/kg，1日1回点滴静注，またはホスカルネット40mg/kg，1日3回点滴静注（保険未承認）を併用することが推奨される。

成人のHSEでは副腎皮質ステロイド薬併用は確立されていないが，副腎皮質ステロイド薬はウイルス感染時の宿主免疫反応による細胞傷害性を伴う炎症反応を抑制すると考えられ，一定の医学的根拠もあり勧められる。さらに，急性散在性脳脊髄炎など副腎皮質ステロイド薬が効果的である疾患が鑑別にあがるため，実際には併用が必要である。

参考資料

日本神経感染症学会他監 「単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン2017」南江堂

日本大学医学部神経内科 中嶋秀人

＜特集関連情報＞

エンテロウイルス脳炎と検体採取について

エンテロウイルスとは

エンテロウイルスは，現在，4つのspecies（*Enterovirus A*〜*D*）に分類されており，ポリオウイルス1〜3型，コクサッキーA群ウイルス，コクサッキーB群ウイルス，エコーウイルス，さらにエンテロウイルスD68（EV-D68）型以降も含め，延べ100以上の型が報告されている （表）[1, 2]。

エンテロウイルス脳炎の臨床検体

エンテロウイルスは無菌性髄膜炎の主要な病原体であり，重篤な急性脳炎（以下，脳炎とする）発症にも関与することがある。病原体検出は脳脊髄液（髄液）を用いて行われることが多いが，脳炎の多くは原因不明で，原因が明らかにならない場合も多い[3]。エンテロウイルスはウイルス性脳炎の主要な病原体のひとつであり，適切な時期に適切な検体採取がなされることが病原体の同定には必須である。

中枢神経疾患（脳炎，無菌性髄膜炎等）の発症に関与するエンテロウイルスの臨床検体からの検出率は，ウイルス型ごとに大きく異なり，髄液検体からのエンテロウイルスA71（EV-A71）の検出率は低いが，*Enterovirus B*（エコーウイルス，コクサッキーB群ウイルス）の多くは，無菌性髄膜炎症例の髄液から高頻度に検出される[4, 5]。そのため，急性脳炎を含めた中枢神経疾患症例からのエンテロウイルス検出のためには，検出された場合に診断的価値の高い髄液だけでなく，想定されるエンテロウイルス型を考慮した発症期検体の採取（糞便，咽頭ぬぐい液）が必要とされる。エンテロウイルス急性脳炎の主要な原因ウイルスであるEV-A71の場合，咽頭（発疹）ぬぐい液および糞便検体からの検出頻度が比較的高い[4, 5]。急性灰白髄炎を引き起こすポリオウイルス検出では，糞便からのポリオウイルスの分離が世界保健機関（WHO）の標準法となっており[6]，ポリオ疑い症例（急性弛緩性麻痺）の場合には，EV-D68等他のエンテロウイルスの可能性も考慮した検体採取（糞便，咽頭ぬぐい液，髄液等）が必要とされる[7]。

さらに血清（血漿）と尿も確保することでエンテロウイルスの検出率を向上させると同時に，血清（血漿）からのエンテロウイルス検出が可能であればウイルスが全身感染を引き起こしていた証拠を得ることができる。我々はPCRによるエンテロウイルス検査の結果，他の検体からエンテロウイルスが陰性であった患者で尿検体のみ陽性となることを経験している[8]。

検体採取の時期，検体採取の器材・方法

脳炎患者が発生したら，できる限り早期に上記の検体を採取することが重要である。発症当日に臨床検体を確保するのが最も望ましい。発症から日数を経過して来院する場合，来院当日の検体確保が望まれる。

そのためには，病院において脳炎患者からの検体採取に関して誰がどのように実施するかのマニュアルを整備しておくことが望まれる。脳炎患者からの病原体検出が成功している病院は，検体採取に関する体制が整備されている傾向がみられる。咽頭ぬぐい液，糞便，髄液，血清，尿（5点セットと呼んでいる）の採取器材をセットとして自作している病院もあり，何をどのように採取・保存すれば良いかが分かりやすい点で優れている。咽頭ぬぐい液を除いて，そのままチューブに保存すればよい。咽頭ぬぐい液は，綿棒をチューブにそのまま入れて保存せず，保存液（ウイルス安定化用）の入ったチューブを用いることが望ましい。保存液入りの容器が無い場合は生理食塩水などで代用する。細菌用の寒天培地を含む採取器材を用いると，エンテロウイルスの検査が困難になるので注意する必要がある。（「急性脳炎」は感染症法における5類感染症全数把握疾患である）

検体の保管

すぐに検査できる場合は凍結せずに，冷蔵してそのまま検査に用いる。すぐに検査ができない場合は−70℃以下で保管する。検査に用いる量として最低200μLは必要であり，余裕をみて250〜300μLずつ分注して保管する方が良い。全体の容量が多い場合は小分けの分注量を多くする。尿は，全体の容量から適宜，分注する。糞便は採便容器を用いて採取すると便利である。検体間の汚染を防ぐため，同一患者からであっても複数の検体を同時に分注作業してはならない。凍結融解により検査が困難にならないよう分注してウイルスを含む可能性がある臨床検体の凍結融解回数を少なくする。

検　査

エンテロウイルスの検査は，これまでウイルス分離および分離ウイルスの中和試験を用いることが多かったが，近年は臨床検体から直接PCR−シークエンシ

表. エンテロウイルスの種と主な型

Species（種）	型（type）
Enterovirus A	Coxsackievirus A2 (CV-A2), CV-A3 〜 CV-A8, -A10, -A12, -A14, -A16, Enterovirus A71 (EV-A71), EV-A76 等
Enterovirus B	Coxsackievirus B1 (CV-B1), CV-2 〜 -B6, CV-A9, Echovirus 1 (E-1), E-2 〜E-7, E-9, E-11 〜E-21, E-24〜E-27, E-29〜E-33, Enterovirus B69 (EV-B69), EV-B73〜EV-B75 等
Enterovirus C	Poliovirus 1 (PV-1), PV-2, PV-3, CV-A1, CV-A11, CV-A13, CV-A21, CV-A22, CV-A24, EV-C95, EV-C6, EV-1096 等
Enterovirus D	EV-D68, EV-D70, EV-D94

ング反応によりエンテロウイルスを検出・同定することも多くなった。

発症後できる限り早期に採取された血清（急性期血清）と，2週間以上経って採取された血清（回復期血清）で抗体価の検査が可能な場合は，同時に検査した中和抗体価で4倍以上の上昇が確認されれば，その型のウイルス感染の間接的な証明となる。

参考文献
1）ICTV, "Genus: Enterovirus", 2019
http://www.picornastudygroup.com
2）清水博之, 日本臨床ウイルス学会編「ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き」春恒社: 147-156, 2018
3）Tack DM, *et al.*, Neuroepidemiology 43 (1): 1-8, 2014
4）藤本嗣人ら, IASR 30: 10, 2009
5）IASR 39: 89-90, 2018
6）WHO: Polio laboratory manual, 4th edition, 2004.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68762/WHO_IVB_04.10.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7）厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業. エンテロウイルス等感染症を含む急性弛緩性麻痺・急性脳炎・脳症の原因究明に資する臨床疫学研究班 : 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
https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/AFP/AFP-guide.pdf
8）Chong PF, *et al.*, Clin Infect Dis 66 (5): 653-664, 2018

国立感染症研究所　感染症疫学センター
藤本嗣人　花岡　希　小長谷昌未
高橋健一郎　多屋馨子
同　ウイルス第二部
清水博之

＜国内情報＞

小学校で発生したサポウイルスによる集団感染性胃腸炎事例 ── 静岡県

サポウイルスによる集団感染事例が，2019（平成31）年3月，静岡県内の小学校において発生したので，概要について報告する。

概要：3月1日，県内某市教育委員会から保健所あてに静岡県内の小学校で複数の生徒が嘔吐，下痢等の症状を呈しているとの連絡があった。主な臨床症状は，嘔吐8名（62%），腹痛9名（69%），下痢3名（23%），吐気2名（15%），発熱2名（15%）であった（計13名）。クラス別の患者の内訳および発症日の推移を表に示す。

検査結果：胃腸炎症状を呈した患者3名から採取した糞便について，ノロウイルスGⅠ，GⅡおよびA群ロタウイルスの遺伝子検査を行ったところ陰性であったため，サポウイルスの遺伝子検出を行った。リアルタイムRT-PCR法[1)]の結果，3検体すべてからサポウイルスが検出された。サポウイルス陽性3検体中2検体について，SV-F13, F14/SV-R13, R14プライマー[2)]によるRT-PCR増幅産物を用いてダイレクトシークエンスを行った。その結果，2検体の塩基配列は，100%一致していた。さらに本事例で検出されたサポウイルスは，カプシド領域の相同性により，GI.5に型別された（図）。

まとめ：今回の集団胃腸炎事例では，2月28日に初発の患者が1年生の教室で嘔吐し，1年生のクラスで感染が広がった可能性がある。なお，翌日に発症した1年生と3年生はきょうだいであり，家庭内での接触が感染経路の一つとして疑われた。その後に発症者のあった4年生のクラスは3年生と同じ棟に位置する。

また，本事例が発生する1～2週間前には，同一市内で本校と学区が隣接する小学校2校において集団感染性胃腸炎からA群ロタウイルスが検出されており，同時期に同一市内での異なるウイルス性胃腸炎の発生が注目された。サポウイルスは主に乳幼児の散発性下

表. クラス別患者発生状況

年月日	2019年2月28日	3月1日	3月2日	3月3日	3月4日	3月5日	3月6日	合計（名）
1年A組	1	7						8
1年B組		1						1
3年C組		1						1
4年D組						2	1	3

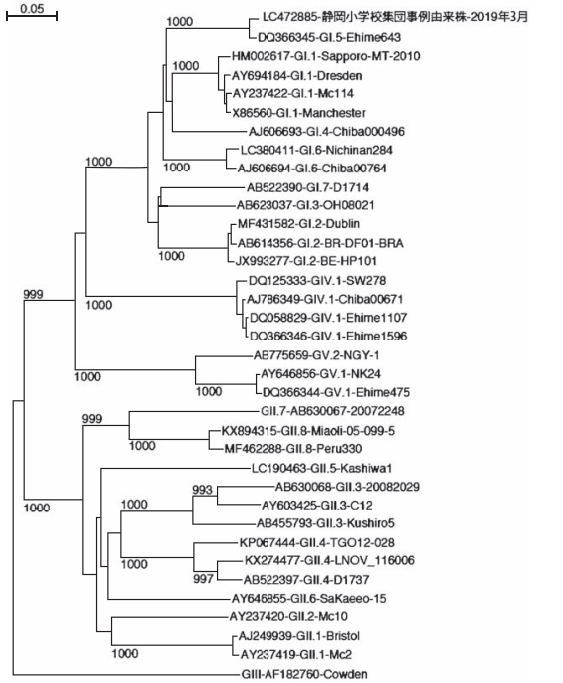


図. サポウイルスのカプシド領域（411塩基）の分子系統樹ー静岡県

痢症の起因ウイルスとして知られており，静岡県内においては，ノロウイルスやロタウイルスと比べ，集団胃腸炎事例で検出されることは少なかったが，留意する必要がある。また，サポウイルスの流行の変遷をとらえるには，遺伝子型同定を行うことが有用であるため，今後も遺伝子解析を行いながら，発生動向に注意していきたい。

参考文献

1）Oka T, *et al.*, J Med Virol 78: 1347−1353, 2006
2）Okada M, *et al.*, Arch Virol 151: 2503−2509, 2006

静岡県環境衛生科学研究所
原　稔美　酒井悠希子　大石沙織
阿部冬樹　神田　隆
静岡県御殿場保健所
太田眞由美　土屋壯一　鈴木香代子
永井しづか

＜国内情報＞

新生児集中治療室（NICU）におけるロタウイルス集団発生

2018年3月にNICUにおけるロタウイルスAの集団感染（3名）が発生し，約2週間の間隔をあけてGCU（回復室）へのロタウイルスの伝播が確認された。これらの感染確認事例からNSP4リアソータントG9P[8]が検出された。

初発は小児A。発熱（最高体温40.2℃），酸性臭の便を認めた。翌日，検査にてロタウイルス陽性。院内検査にはディップスティック栄研ロタを使用した。有症期間は4日間であった。初発例の病日3日後，小児Bに発熱（最高体温39.0℃）を認め，翌日ロタウイルス検査を実施し，陽性となった。発熱は3日間続いたが，便性は正常であった。小児Bの検査を実施する際，両となりの新生児Cと小児Dの検査も行った結果，小児Cのロタウイルス陽性を確認した。小児Cに症状は認めなかった。小児Dは検査日より4日間泥状便であったため，その後2回検査を実施したが，いずれも陰性であった。3名のロタウイルス感染が確認されたため，ロタウイルス集団発生と判断し，小児A〜Dの隔離管理，接触予防策を行った。入院制限は陽性者が3名となった日以降，3日間実施した。

NICUの隔離管理解除1週間後（初発日より15日後），GCUにおいて新たな感染を認めた。発症は小児E1で発熱（最高体温38.5℃），白色便であった。有症期間は1日。小児E1の双胎小児E2は症状なく，ロタウイルスも陰性であったが，小児E1，E2を隔離管理とし，3日間の入院制限とした。

ロタウイルス陽性小児において1名は無症候，3名はロタウイルス胃腸炎に特徴的な激しい下痢，嘔吐等は認められず，発熱が特徴的であった。なお，入院小児へのロタウイルスワクチンは従来より接種していない。

これら一連の検査に用いた6検体の便について，遺伝子検査およびロタウイルスの解析を行った。ロタウイルスsegment 9（VP7）を増幅するプライマーBeg9/End9を用いた遺伝子検査の結果は迅速検査の結果と一致した。小児Aの検体について11分節の塩基配列をNGSにて決定し，遺伝子型別を実施したところ，G9-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E2-H1であった。これまでに報告されているG9P[8]株はその他の遺伝子型が1に分類されるが，NSP4のみが2に分類されたNSP4の新規リアソータントであると考えられた。そこで，残る陽性3検体についてはVP7, VP4, VP6, NSP4の各分節の増幅と遺伝子型別を実施した。3検体はいずれもG9-P[8]-I1-E2であった（RotaC2.0）。初発児から得られたロタウイルスのVP7とNSP4に対する3検体の塩基配列はそれぞれ99.9％以上の一致率であった。したがって，今回のロタウイルス陽性4例は同一株による院内感染事例であると推測された。

NICUでは家族以外の面会はなく，自分の子供以外へのコンタクトはない。家族への体調の聞き取りを行ったところ，1家族において面会者以外で胃腸炎症状があったとの報告があったが，その入院児にロタウイルスは検出されなかった。GCUで新たな陽性者が発生し，同一のリアソータント株が検出されたことより，医療スタッフあるいは環境を介した伝播があったと推定され，感染制御のさらなる徹底が必要と思われた。

ロタウイルスが検出された小児の症状は軽微であり，胃腸炎症状が認められず発熱のみであったケースや無症候も認められた。新生児におけるロタウイルス臨床像が典型的ではなく比較的軽症であるが[1)]，院内における伝播を防ぐために，症状の有無にかかわらずスクリーニング検査を行うこと，陰性化確認も必要と考えられた。また，ロタウイルスは分節型のRNAをゲノムとして有することからリアソータントを形成しやすい。本事例ではNSP4のリアソータントであることが早期に判明したことで，その後の検出例に4分節の遺伝子型，塩基配列の一致を確認することで，同一株による伝播であることを確認することができた。なお，大阪では2019年に入りロタウイルスAのG9型の検出が続いているため，今後NSP4を含めた型別を実施し，リアソータントの出現に注視したい。

参考文献

1）Kang HN, *et al.*, Pediatr Int 60 (4): 366−371, 2018

大阪健康安全基盤研究所ウイルス課
左近直美　本村和嗣
石井記念愛染園附属愛染橋病院小児科
井石倫弘　塩見正司
大阪大学微生物病研究所感染症
メタゲノム研究分野　元岡大祐　中村昇太

＜外国情報＞

侵襲性髄膜炎菌感染症：血清群Wの増加，2013〜2017年 ── ヨーロッパ

近年，ヨーロッパ全体では侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の罹患率が減少しているが，2004年に血清群W（MenW）によるIMDが南米へ拡大した後，英国，オランダ，スウェーデンなどからもMenWの罹患率増加が報告されている。分離された菌株の多くは，multilocus sequence tyoing（MLST）法を用いた遺伝子型解析でクローナルコンプレックス 11（cc-11）に分類されており，高病原性である。MenW: cc11症例には消化器症状を示す者もあり，これは他の血清群によるIMDではまれな所見である。MenW: cc11症例の致死率は他の血清群の2倍以上で，IMD症例全体に占めるMenW: cc11症例の割合は小児よりも成人で高いとの報告がある。高病原性のMenW: cc11が英国で急速に広まったことを受けて，2015年8月，全ての13〜18歳と25歳以下の大学生を対象とした髄膜炎菌結合型ワクチン（MenACWY）プログラムが導入された。10歳代を対象としたワクチンプログラムはイタリアやオランダでも導入され，ギリシャとオーストリアでは接種が推奨されている。

この後方視的観察研究では，2016年のヨーロッパ髄膜炎菌・ヘモフィルス属菌学会（EMGM）ワークショップに参加した13のリファレンスラボ（チェコ共和国，イングランド，フィンランド，ドイツ，ギリシャ，イタリア，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，スペイン，スウェーデン，スイス）から，2013〜2017年のサーベイランスデータが提供された。内容は，IMD症例数，MenW IMD症例数，およびそれらの年齢分布に加え，2013〜2016年のcc11についてのデータである。この研究に参加した国の人口は，ヨーロッパ（EU/EFTA）全体の3分の2以上を占めた。

参加国においてIMDの報告は義務付けられており，検査診断例の割合は平均90%（範囲60〜100%）であった。リファレンスラボはEUの症例定義に従って症例数を報告した。血清群別は，精度向上のためリファレンスラボでの分析に限り，スライド凝集法またはPCR法で行った。クローナルコンプレックスの分類は，サンガー法または次世代シークエンサーを用いたMLST法で実施した。

国別の年間IMD罹患率の変化はポアソン回帰分析で算出し，p値が0.05未満の場合に統計学的有意とした。

参加国全体で2013〜2017年にIMD 10,385症例が報告され，人口10万人当たりの年間IMD罹患率（以下，IMD罹患率）の平均は0.58，MenWが全症例数の13%を占めた。イングランドにおいて，IMD罹患率（1.34）およびMenW罹患率（0.30）の最も高い値を示した。観察期間中，IMD罹患率は安定的に推移したが，MenW罹患率は0.03（2013年）から 0.11（2017年）へ有意に増加し（平均変化率35%，p＜0.002），IMD症例数に占めるMenWの割合も5%（2013年）から19%（2017年）へと有意な増加を示した。国別にみると，MenW罹患率は，オランダ（133%），ノルウェー（86%），スペイン（62%），スウェーデン（58%），スイス（44%），ドイツ（35%），イングランド（23%）で有意に増加した。2013〜2017年のIMD症例数に占めるMenWの割合は，スイス（24%），オランダ（23%），イングランド（22%）で高値であった。

2016年のIMD症例数に占めるMenWの割合は15〜24歳（18%），45〜64歳（24%），65歳以上（34%）の年齢群で高く，14歳以下（10%）と25〜44歳（9%）では平均を下回った。しかし，MenW罹患率は5歳未満（人口10万人当たり0.8）で最も高く，症例数は65歳以上（n=137）で最多であった。

2013〜2016年のMenW IMD 936症例の82%についてMLST解析が行われ，このうち80%がcc11に分類された。解析されたMenWに占めるcc11の割合は，最も低いチェコ共和国で1/6，最も高いスイスでは31/34であった。

MenW罹患率は，オーストラリアやカナダでも増加している。2015年には，日本で開催された世界スカウトジャンボリーに関連した数カ国にわたるアウトブレイクが発生し，英国由来のMenW: cc11株が原因であった。過去には，1990年代の血清群C: cc11，1960年代以降の血清群A，1970年代以降の血清群Bといった類似例があるが，これらの大陸間流行を予測することは困難であり，メカニズムは依然不明である。ただし，次世代シークエンサーでの解析によって，南米，イングランド，オランダで分離されたMenWには関連があることが判明しており，cc11は特に伝播能力が高いのかもしれない。

この研究では，MenW IMD症例は45歳以上，特に65歳以上に多かったが，この年齢群で髄膜炎菌が循環しているのか，それとも保菌している小児や10代の年齢群が高齢者への伝播の主な原因となっているのかは明らかではない。過去に20歳前後で保菌率が最も高いという報告はあるが，成人や高齢者での保菌率についての研究は稀であり，ヨーロッパにおけるMenWの流行を理解するためには，全年齢群の保菌率についての研究が必要である。ワクチンプログラムの対象，接種率，導入年は国ごとに異なるため，その効果について結論を導くには時期尚早である。理論的には，青年期を対象としたワクチン接種により集団免疫の効果が得られる。

髄膜炎菌の流行が予測困難なことやcc-11の伝播能力を考慮しつつ，ヨーロッパ諸国はそれぞれの状況に応じてワクチンスケジュールの改正等の対策を考えることになるだろう。

（Euro Surveill. 2019; 24（14）: pii=190404e）

（抄訳担当：防衛医科大学校　金山敦宏）

ISSN 0915-5813

IASR

Vol. 40 No. 6 (No. 472) June 2019
Infectious Agents Surveillance Report
https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-e.html

National Institute of Infectious Diseases and
Tuberculosis and Infectious Diseases
Control Division,
Ministry of Health, Labour and Welfare

Efforts toward investigation of pathogens for acute encephalitis by Ibaraki Prefectural Institute of Public Health 95
Trends in occurrence of acute encephalitis in Kawasaki City, 2007-2018 96
The detection of viruses from acute encephalitis/encephalopathy cases in Hyogo Prefecture, 2012-2018 97
Acute encephalitis/encephalopathy from the perspective of pathology 99
Differentiation of flavivirus encephalitis including Japanese encephalitis, tick-borne encephalitis, West Nile fever/encephalitis, and Zika virus diseas 100
New treatment methods for influenza encephalopathy 101
Summary of notified influenza encephalitis (including encephalopathy) cases to the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases, week 36 of 2014 – week 15 of 2019, Japan 103
Clinical features of encephalitis / encephalopathy during primary infection with HHV-6 and reactivation in immunodeficient hosts .. 104
Practice guidelines for the cases with herpes simplex encephalitis ... 105
Methods for specimen collection for enterovirus encephalitis 107
An outbreak of gastroenteritis due to sapovirus in an elementary school in Shizuoka Prefecture, March 2019 108
An outbreak of rotavirus at a neonatal intensive care unit (NICU) in Osaka Prefecture, March 2019 109

<THE TOPIC OF THIS MONTH>
Acute encephalitis in Japan, 2007-2018

The weekly number of acute encephalitis cases has been reported since April 1999 as a targeted disease monitored at designated sentinel sites according to the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) based on the Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases (the Infectious Diseases Control Law). In November 2003, the law was revised, and acute encephalitis was included in notifiable disease surveillance due to the need for early detection of unknown diseases such as emerging diseases (IASR 28: 339-340, 2007). As of 2019, acute encephalitis, excluding West Nile encephalitis, Western equine encephalitis, tick-borne encephalitis, Eastern equine encephalitis, Japanese encephalitis, Venezuelan equine encephalitis, and Rift Valley fever, which are included in Category IV infectious diseases, all physicians are required to notify the local public health center within 7 days from diagnosis as a Category V infectious disease. The subjects of notification include acute encephalitis of unknown pathogen and cases presenting similar symptoms (hereinafter both referred to acute encephalitis). Cases that are obviously not infectious, such as febrile seizure, metabolic disease, cerebrovascular disorder, brain tumor, or trauma, are excluded. When notifiable disease surveillance of acute encephalitis began, if the original disease was a notification target, such as influenza encephalopathy or measles encephalitis, it was excluded from the report, but it became the subject of report from March 2004.

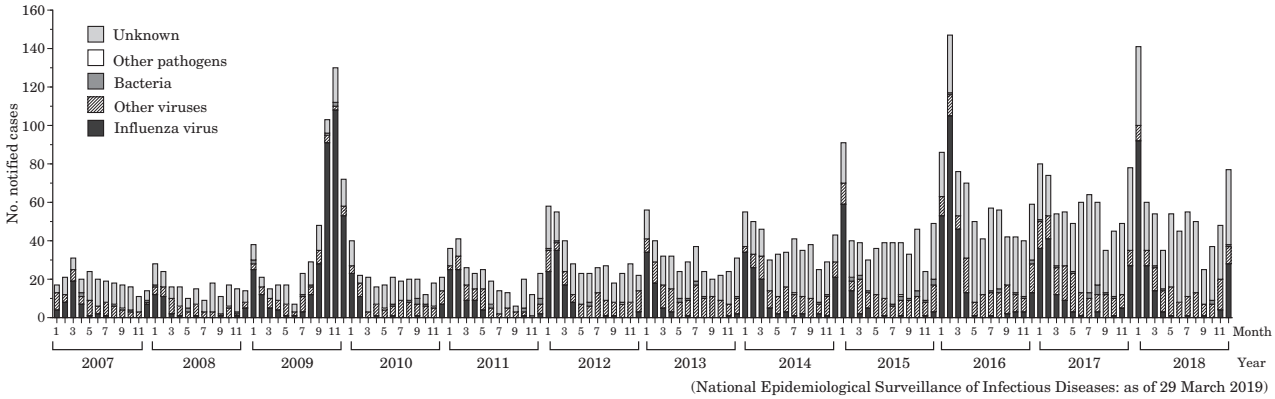
Annual and monthly incidence: In the 12 years from 2007 to 2018, 5,302 acute encephalitis cases were notified. Of those, 1,450 (27%) were influenza encephalopathy. The causative pathogens were: 1,127 (21%) virus other than influenza, 87 (2%) bacterial, 5 (0.1%) other pathogen than virus or bacterial, 2,633 (50%) unknown (Fig. 1). Many cases were notified in winter, being related to influenza encephalopathy. In 2009 during the pandemic of influenza A(H1N1)pdm09, more cases were notified than in the preceding and following years (520 cases, of which 343 were influenza encephalopathy). The notified number of acute encephalitis cases has increased each year since 2011, and approximately 700 cases have been notified each year for the last three years (766 in 2016, 703 in 2017, and 681 in 2018).

Gender and age distribution: The number of cases included slightly more males than females, 2,952 males and 2,350 females. One year olds were the most common (922 cases), and the median age was 5 years old (quartile range: age 1-13) (Fig. 2 in p. 94). Of these cases, 1,095 were in adults (20 years or older) and 400 (37%) were in their 60-70s.

Notifications by prefecture: Chiba prefecture had the most notifications, at 542 cases, followed by 513 in Tokyo, 405 in Osaka, 335 in Kanagawa, and 300 in Saitama. The fewest was 8 in Shimane prefecture, followed by 11 each in Tokushima and Kumamoto, 12 in Miyagi, and 14 in Tottori.

Investigation of pathogens: In November 2013, the Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division of the Health Service Bureau in the Ministry of Health, Labour and Welfare requested prefectural and municipal public health institutes (PHIs) to carry out tests to detect pathogens as much as possible for cases of unknown pathogens among acute encephalitis cases notified by

Figure 1. Monthly number of notified acute encephalitis cases, 2007-2018, Japan

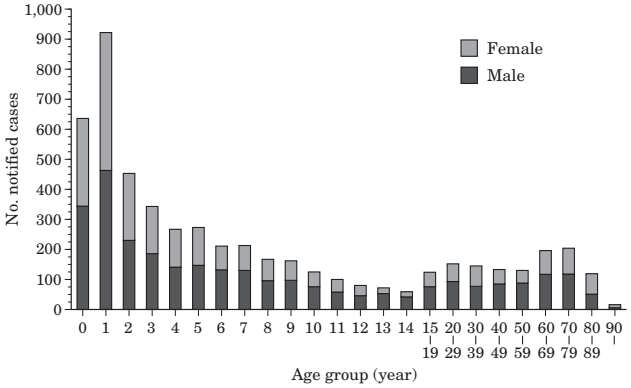


(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 29 March 2019)

(Continued on page 94′)

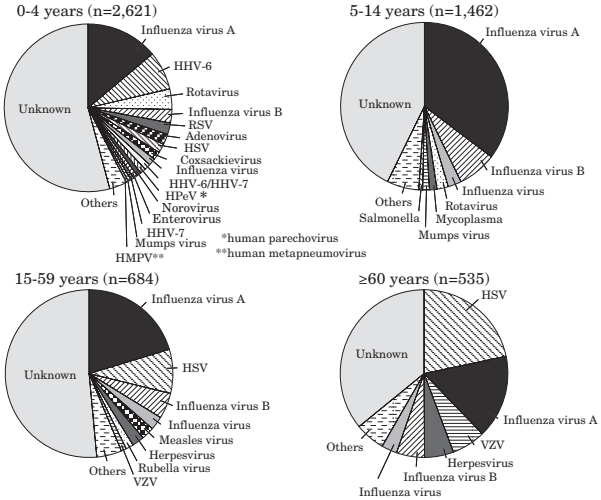
medical institutions based on the Infectious Diseases Control Law. Since then, active investigations by PHIs have been conducted (see pp. 95, 96, and 97 of this issue). If pathogens are not identified by testing or if testing at PHIs is judged as difficult, a research group funded by the Health and Labour Sciences Research Grant (represented by Dr. Keiko Tanaka-Taya), if requested, will conduct a comprehensive search for pathogens that may cause acute encephalitis, in addition to the tests for Japanese encephalitis and tick-borne encephalitis (see p. 100 of this issue). Spinal fluid, respiratory, stool, and blood samples in the early phases of onset (within a week) are of particular importance. If the investigation cannot be conducted immediately, the specimen should be subdivided and frozen in order to prevent freezing- thawing. Confirming a significant increase in antibody titers in acute and convalescent phase paired sera may be useful for estimation of the causative pathogen.

Figure 2. Age distribution of notified acute encephalitis cases by gender, 2007-2018, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 29 March 2019)

Figure 3. Detail of pathogens in acute encephalitis cases, 2007-2018, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 29 March 2019)

Notified pathogens: The suspected causative pathogens varied according to the age groups (Fig. 3). In all age groups, unknown pathogens were the most common. In the 0-4-year-old age group (2,621 cases), influenza A was the most common, followed by human herpesvirus 6 (HHV-6), rotavirus, influenza virus B, RS virus, adenovirus, herpes simplex virus (HSV), and coxsackie virus (CV). In the 5-14-year-old age group (1,462 cases), influenza virus A was the most common, followed by influenza virus B, influenza virus (not typed), rotavirus, mycoplasma, mumps virus, and *Salmonella species*. In the 15-59-year-old age group (684 cases), influenza virus A was the most common, followed by HSV, influenza virus B, influenza virus (not typed), measles virus, herpesvirus (not typed), rubella virus, and varicella-zoster virus (VZV). In the group over 60 years (535 cases), HSV was the most common, followed by influenza virus A, VZV, herpesvirus (not typed), influenza virus B, and influenza virus (not typed).

For details on each pathogen, refer to the special issue related articles: Influenza encephalopathy (see pp. 101 and 103 of this issue), HHV-6 encephalitis/encephalopathy (see p. 104 of this issue), HSV encephalitis (see p. 105 of this issue), enterovirus (EV) encephalitis (see p. 107 of this issue), and tick-borne encephalitis/Japanese encephalitis/Zika virus infection/West Nile fever, including West Nile encephalitis (see p. 100 of this issue).

Fatal cases: Of the 5,302 acute encephalitis cases notified during the 12 years from 2007 to 2018, the patients in 217 (10-31 cases/year) were dead at the time of notification, accounting for 4% of the total. Of these, 147 were in patients younger than 15 years old, and the pathogens were influenza virus A (51), influenza virus B (10), rotavirus (9), HHV-6 (4), influenza virus (not typed) (4), CV (CVA2, CVA6, CVB3, CV not typed) (4), RS virus (3), adenovirus (1), EV (1), mumps virus (1), coagulase negative *Staphylococci* (1), and unknown (58). Seventy fatal cases were in patients 15 years or older, and the pathogens were influenza virus A (24), influenza virus B (11), influenza virus (not typed) (6), HSV (3), VZV(1), Group A *Staphylococcus* (1), ESBL-producing *E. coli* (1), Enterohemorrhagic *E. coli* O157 (VT1&VT2) (1), *Rickettsia tsutsugamushi* (1), and unknown (21). Most deaths were reported at the time of notification, and it is estimated that there are more.

Conclusions: It has become well informed that notification of all cases of acute encephalitis is mandatory, and the number of notified cases is increasing year by year. However, approximately 1,600 to 1,700 cases are estimated to occur annually in Japan (see p. 96 of this issue), which suggests the existence of unrecognized cases. It is a severe disease with the possibility of death and sequelae, and early diagnosis and treatment are essential. Detection and identification of pathogens are important when considering treatment and prevention, and require sample collection in the acute phase. Furthermore, to evaluate the causative pathogens, it is necessary for the clinical and examination departments to share information (see pp. 95, 96, and 97 of this issue). The significance of acute encephalitis surveillance is further expected to increase by linking active pathogen surveillance with clinical and epidemiological information in collaboration with medical institutions, public health centers, PHIs, and NIID.

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Environmental Health and Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111