

## トピックス

## 2. エンテロウイルス D68 の疫学 ～急性弛緩性麻痺を中心に～

多屋 馨子

国立感染症研究所 感染症疫学センター

2015年秋にわが国では、エンテロウイルス D68 の検出数が増加するとともに重症の気管支喘息患者および急性弛緩性麻痺症例の多発が認められた。当時のわが国では、WHO 加盟 194 か国中 174 か国で実施されている AFP サーベイランスを実施していない国であったが、2018年5月から「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）」が感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患に指定され、15歳未満の急性弛緩性麻痺症例は診断後7日以内に全例を管轄の保健所に届け出ることが義務づけられた。2018年10月頃から AFP の報告数が増加し、5～11月に98例が届けられた。就学前の幼児期の報告が多く、年齢中央値は4歳であった。

### はじめに

エンテロウイルスはピコルナウイルス科エンテロウイルス属に分類され、エンベロープを持たない一本鎖 RNA ウイルスである。エンテロウイルス D-68（以下、EVD68）は *Enterovirus D* に分類され、1962年に米国カリフォルニア州で呼吸器疾患の小児から見つかった。

EVD68 感染症は感染症法に基づくサーベイランス対象疾患に含まれていないため、このウイルスを検出することを目的としたサーベイランスは実施されていない。そのため、他疾患、特に上気道炎、下気道炎、気管支喘息といった呼吸器疾患患者の呼吸器由来検体から検出される場合が多く、検出された場合は、病原微生物検出情報 (IASR) 事務局に情報提供され、集計結果が国立感染症研究所のホームページ (<http://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/4563-iasrgtopics.html>, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/510-iasr/graphs/2293-iasrgv4.html>) に公表されている。

### 連絡先

〒162-8640  
東京都新宿区戸山 1-23-1  
国立感染症研究所 感染症疫学センター  
TEL: 03-5285-1111  
FAX: 03-5285-1129  
E-mail: ktaya@niid.go.jp

わが国では2015年秋に、急性弛緩性麻痺 (Acute flaccid paralysis, 以下 AFP) 症例の多発<sup>1)</sup> と重症の気管支喘息発作による入院例の多発<sup>2)</sup> が探知された。前年の2014年には、欧米で重症下気道感染症とポリオ様麻痺の多発が大きな話題になっており、急性弛緩性脊髄炎 (Acute flaccid myelitis, 以下 AFM) の概念が提唱されていたことから、日本でも同様のアウトブレイクが発生していることが想定された。そこで、厚生労働省は「急性弛緩性麻痺 (AFP) を認める症例の実態把握について (協力依頼)」という事務連絡を發出し、感染症法に基づく積極的疫学調査の一環として、AFP の症例探査が実施された (一次調査)。また、一次調査で報告された症例を対象として、「国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」の承認を得て、詳細な二次調査を厚生労働科学研究班 (研究代表者: 多屋馨子) で実施した。その結果は論文を参照して欲しい (Chong PF, Kira R, Mori H, et al, Clin Infect Dis 2018)<sup>1)</sup>。また、次の流行に備えて、厚生労働科学研究班 (研究代表者: 多屋馨子) では、「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)<sup>3)</sup> を作成し、厚生労働省は、2018年5月から「急性弛緩性麻痺 (急性灰白髄炎を除く)」を5類感染症全数把握疾患に指定し、15歳未満の AFP 症例を診断した医療機関には、診断後7日以内に管轄の保健所に届け出ることが義務づけられた。EVD68 は主に呼吸器疾患の原因ウイルスであるが、本稿では主に神経疾患に絞って概説したい。

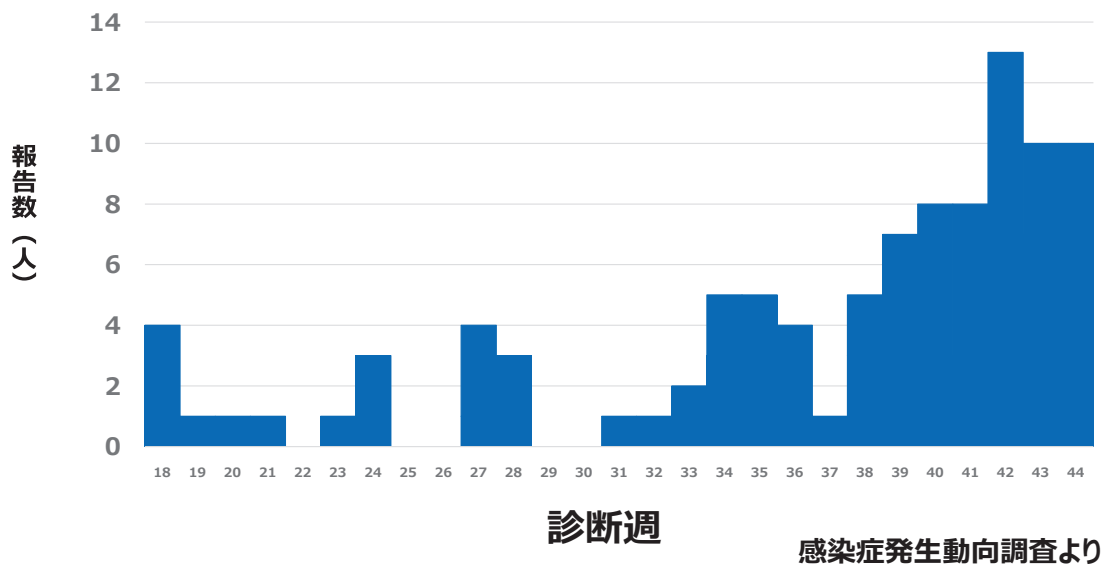


図1 診断週別 急性弛緩性麻痺報告患者数 (2018年 第18～44週)  
(N = 98)

### 2015年わが国におけるAFP症例の多発

前述した全国調査により、2015年8～12月に115例のAFP症例が探知された(一次調査)。そのうち101例については詳細な二次調査に協力が得られた。脊髄MRI画像所見をセントラルレビューし、臨床症状、検査所見、神経生理学的検査所見について検討した結果、75例が症例定義(2015年8～12月に発症し、24時間以上入院した急性弛緩性麻痺症例で、明らかに感染性でない血管障害、腫瘍、外傷、代謝障害等を除く)に合致した。また、2014年に米国で提唱されていたAFMの症例定義に照らし合わせた結果、59例のAFM症例と16例の非AFM症例(ギラン・バレー症候群:7例、急性脳炎:4例、ADEM:2例、Acute cranial nerve dysfunction with brainstem lesions on imaging:1例、乳児ボツリヌス症:1例、小脳失調症:1例)が探知された。AFPの報告は33都府県からなされ、このうちAFMは23都府県から報告された。年齢中央値は4歳で、成人例は数例含まれたものの、15歳以下が中心であった。髄液細胞数増多は麻痺発症早期でないと検出できないこと、脊髄MRIでは脳幹から腰髄、馬尾に至るまで、非常に長い縦走病変が認められることが明らかとなった<sup>1)</sup>。また、EVD68の検出時期とAFM発症時期が重なっていたことも明らかとなった<sup>1)</sup>。

### 2018年5月から始まった感染症発生動向調査に基づくAFPサーベイランス

感染症法に基づいて、2018年5月から、「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に導入され、「ア15歳未満 イ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 ウ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」の3つ全てを満たした場合には、診断後7日以内に管轄の保健所に届け出ることが義務づけられた。

日本はWHO西太平洋地域(WPR)に含まれているが、WPRの中では唯一AFPサーベイランスを実施していない国であったが、それが解消されたことになる。WPRでは2000年にポリオ根絶が達成されており、日本ではポリオワクチンの高い接種率もあってポリオが再興することは考えがたいが、WHOに加盟する194か国中174か国で実施されている世界AFPサーベイランスにおいては、ギラン・バレー症候群を含む15歳未満の全てのAFP患者から、麻痺発症後14日以内に、24～48時間の間隔をあけて、2回便検体を採取して、ポリオウイルスの検査を実施することが求められている。

AFPを起こす疾患は、ポリオ以外にも多数存在する。その一つとして、AFMが挙げられるが、その他、急性脳脊髄炎、急性脊髄炎、ギラン・バレー症候群、急性横断性脊髄炎、Hopkins症候群等もAFPを認める。

また、病原体検索には、検体採取のタイミングが極めて重要である。急性期(麻痺発症後できるだけ早期、麻痺初発日が望ましい)に、5点セット(血液、髄液、呼吸器由来検体、便、尿)を採取し、各検体2つ以上に分注して-70℃以下に凍結保管しておくことで、原因病原体の同定に結びつく可能性がある。麻痺発症から時間が経過した検体からの病原体検索は極めて困難であり、これらの情報が臨床医に届くことが重要である。日本ではその存在は考えがたいが、ポリオウイルスの否定は必須であることから、24

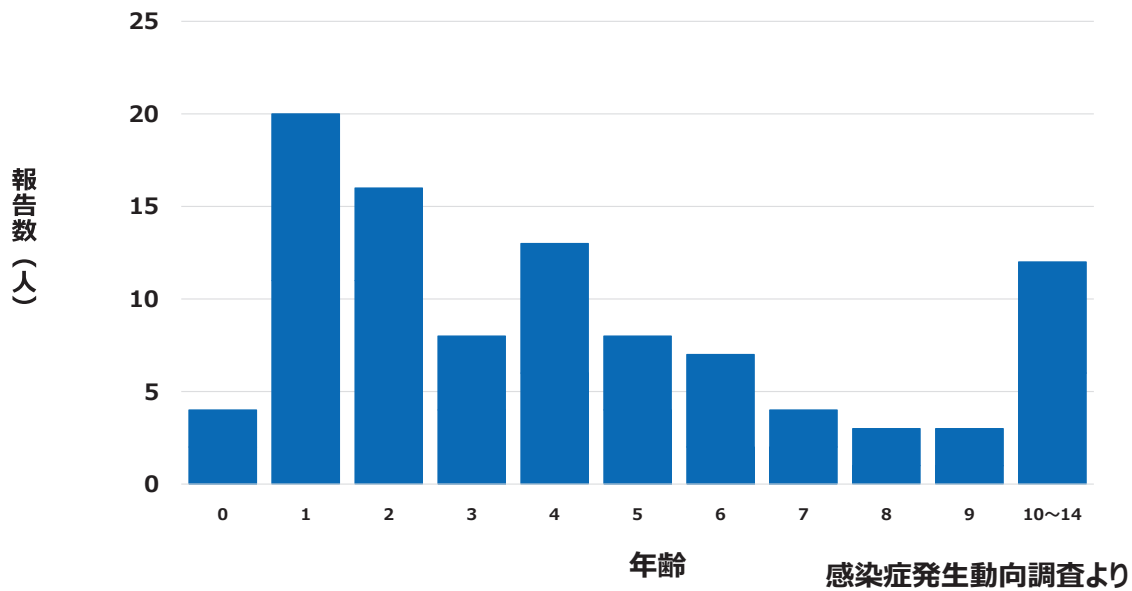


図2 年齢別 急性弛緩性麻痺報告患者数 (2018年第18~44週)  
(N = 98)

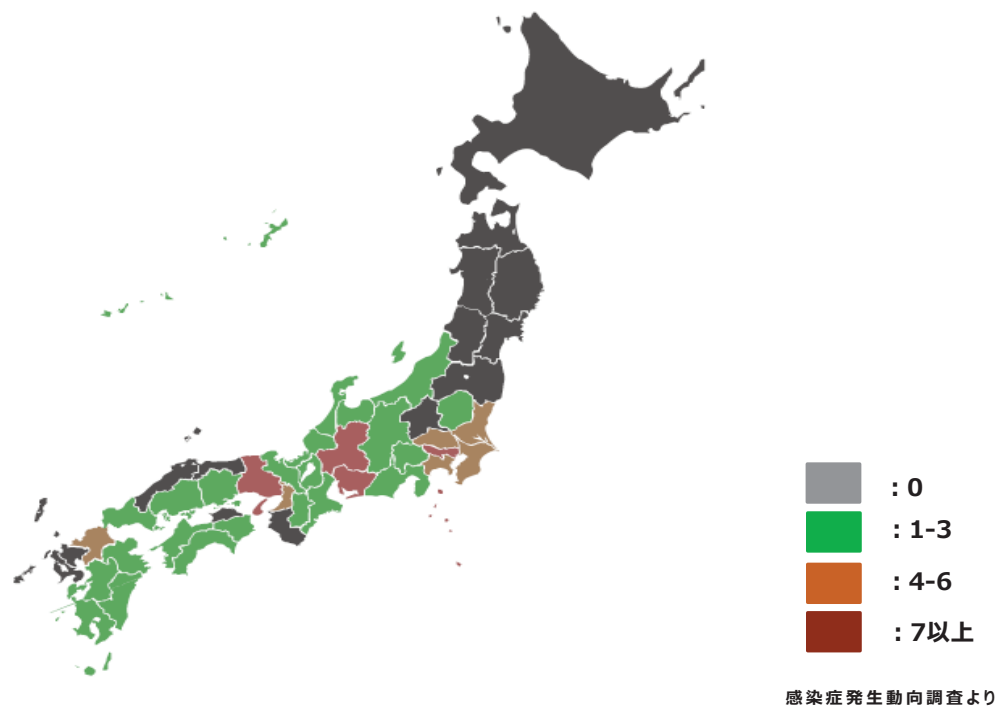


図3 報告都道府県別 急性弛緩性麻痺報告患者数 (2018年第18~44週)  
(N = 98)

時間以上あけて2回糞便検体を採取しておくことも忘れてはならない事項である。

EVD68の検出を求める場合は、麻痺発症早期の呼吸器由来検体が必須である。髄液、血液、便、尿から稀に検出されることはあるものの、基本的には呼吸器由来検体が重要となる。神経症状を認める患者から呼吸器由来検体や便検体を採取することは、これまでほとんど実施されてこな

かったことから、臨床医との連携を強化し、適切な時期に、適切な種類の検体を採取・凍結保管することで病原体検出の可能性が高まることを引き続き情報提供していくことが大切である。

2018年5月1日(第18週)から11月4日(第44週)までに98例のAFP症例が届けられた(2018年11月7日現在暫定値)。第40週頃から報告数が増加し始めているこ

とがわかる (図1)。年齢中央値は4歳で就学前の幼児期に多く、関東以西の都府県から報告された (図2, 3)。届出対象が15歳未満のAFPのため、15歳以上の症例探知は行われていない。

#### おわりに

2018年は欧米でもAFMの多発が報告されており<sup>4,5)</sup>、EVD68, EVA71を含めて多数の病原体が検出されている。現状では麻痺の予後は良好とは言えない。日本でも、AFPサーベイランスが法律に基づいて開始されたことから、詳細な疫学情報が明らかになる可能性がある。さらに、適切な検体を適切な時期に採取・凍結保管しておくことにより原因病原体が明らかになる可能性があり、今後の治療、予防に繋がることを期待される。

本稿に関連し、開示すべき利益相反状態にある企業等はありません。

#### 参考文献

1) Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Hanaoka N, Kusunoki S, Takahashi T, Oishi K, Tanaka-Taya K; AFM collaborative study investigators. Clinical Features of Acute Flaccid Myelitis Temporally Associated with an

Enterovirus D68 Outbreak: Results of a Nationwide Survey of Acute Flaccid Paralysis in Japan, August-December 2015. *Clin Infect Dis* 66(5):653-664, 2018.

- 2) Korematsu S, Nagashima K, Sato Y, Nagao M, Hasegawa S, Nakamura H, Sugiura S, Miura K, Okada K, Fujisawa T. "Spike" in acute asthma exacerbations during enterovirus D68 epidemic in Japan: A nationwide survey. *Allergol Int.* 2018 Jan;67(1):55-60.
- 3) 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」研究班 (研究代表者: 多屋馨子): 急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き. 平成30 (2018) 年4月
- 4) McKay SL, Lee AD, Lopez AS, Nix WA, Dooling KL, Keaton AA, Spence-Davison E, Herlihy R, Clark TA, Hopkins SE, Pastula DM, Sejvar J, Oberste MS, Pallansch MA, Patel M, Routh JA. Increase in Acute Flaccid Myelitis - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Nov 16; 67(45): 1273-1275.
- 5) Elrick MJ, Gordon-Lipkin E, Crawford TO, Van Haren K, Messacar K, Thornton N, Dee E, Voskertchian A, Nance JR, Muñoz LS, Gorman MP, Benson LA, Thomas DL, Pardo CA, Milstone AM, Duggal P: Clinical Subpopulations in a Sample of North American Children Diagnosed With Acute Flaccid Myelitis, 2012-2016. *JAMA Pediatr.* 2018 Nov 30. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4890. [Epub ahead of print]

## Epidemiology of enterovirus D68 infection — Focusing on acute flaccid paralysis —

**Keiko TANAKA-TAYA**

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

In autumn 2015, the detection number of enterovirus D68 increased in Japan, and many cases of severe bronchial asthma and acute flaccid paralysis were observed. At that time, among WPR countries Japan was a country not implementing AFP surveillance, which was implemented in 174 countries in 194 WHO member countries. Since May 2018, "acute flaccid paralysis (excluding poliomyelitis)" was introduced into the notification diseases based on the Infectious Disease Law. Acute flaccid paralysis cases under 15 years old were reported to the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) system within 7 days after the diagnosis. From around October 2018, the number of AFP reports has increased. Many cases were preschool children, and the median age was 4 years old.