

# 千葉市における急性脳炎・脳症患者からのウイルス検出状況 (2016～2024 年)

清水 幸恵、神谷 美里、瀬野 智史、近藤 文、

荒井 健二、田中 俊光、横井 一

(環境保健研究所 健康科学課)

**要 旨** 2016 年から 2024 年までの 9 年間に搬入された急性脳炎・脳症（疑いを含む）125 例のウイルス検査を実施した結果、73 例から 28 種類のウイルスが検出された。検出されたウイルスは HHV-7 が 25 例と最も多く、次いで HHV-6 が 16 例であり、これらが全体の 44.6% を占めた。主な検査材料は髄液、血液、尿、咽頭ぬぐい液およびふん便・直腸ぬぐい液の 5 種類であり、咽頭ぬぐい液の検出率が 55.2% と最も高く、髄液が 9.2% と最も低かった。急性脳炎・脳症の原因ウイルスの特定には髄液からのウイルス検出が重要であるが、髄液の検出率は低いことから、可能な限り複数種類の検体を用いて検査を実施することが極めて重要である。

**Key Words** : 急性脳炎・脳症, ウイルス検出

## 1. はじめに

急性脳炎とは、ウイルスなど種々の病原体の感染により生じる脳組織の炎症に起因する疾患群の総称である<sup>1)・2)</sup>。2003 年 11 月から、急性脳炎は「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）」に基づく感染症発生動向調査事業において、5 類感染症全数把握疾患に指定されており、炎症所見が明らかではないが脳炎と同様の症状を呈する脳症もここに含まれる<sup>1)</sup>。急性脳炎の届出に病原体診断は必須ではないことから、届出症例における検出病原体は不明の報告が最も多い<sup>3)</sup>。国内における急性脳炎に関わる病原体の実態把握のため、厚生労働省は 2023 年 9 月 5 日付け事務連絡において、可能な限り地方衛生研究所等での病原体検査を実施するように求めている<sup>4)</sup>。

本市では感染症発生動向調査事業において、医療機関にご協力をいただき急性脳炎・脳症患者のウイルス検査を実施している。本稿では、2016 年から 2024 年までの 9 年間に当所に搬入された急性脳炎・脳症患者の臨床検体からのウイルス検出状況について報告する。

## 2. 材料および方法

### 2. 1 臨床検体

2016 年から 2024 年までの 9 年間に感染症発生動向調査事業に基づき当所に搬入された検体のうち、医療機関において急性脳炎・脳症またはその疑いがあると診断された 125 例の臨床検体 445 検体（髄液、血液、尿、咽頭ぬぐい液およびふん便・直腸ぬぐい液等）を検査材料とした。

### 2. 2 検索対象ウイルス

検査項目はヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス 7 型 (HHV-7)、単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)、エンテロウイルス (EV) およびムンプスウイルス (MuV) の 6 項目とし、2022 年以降は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)、2023 年以降はヒトパルボウイルス B19 (PVB19)、EB ウイルス (EBV) およびサイトメガロウイルス (CMV) を対象に加え、計 10 項目とした。さらに、患者の症状、年齢および検体の種類等に応じてその他のウイルスについても併せて検査を実施した。

### 2. 3 ウイルス遺伝子の抽出

臨床検体 200  $\mu$ L から High Pure Viral RNA Kit

(Roche) を用いてウイルス遺伝子を抽出した。ウイルス遺伝子の一部については DNaseI 処理後、SuperScriptIII (Invitrogen) にて cDNA を作製し、それぞれウイルス遺伝子検査に供した。

## 2. 4 ウイルス遺伝子の検出

リアルタイム(RT-)PCR 法にて HHV-6<sup>5)</sup>、HHV-7<sup>5)</sup>、HSV<sup>6)</sup>、VZV<sup>7)</sup>、PVB19<sup>8)</sup>、EBV<sup>9)</sup>、CMV<sup>10)</sup> および SARS-CoV-2<sup>11)</sup>、コンベンショナル RT-PCR 法にて EV<sup>12)</sup> および MuV<sup>13)</sup> の検査を実施した。また、患者の症状等に応じて実施したその他のウイルスについては、リアルタイム(RT-)PCR 法にてインフルエンザウイルス (FluV)<sup>14)</sup>、ヒトボカウイルス (HBoV)<sup>15)</sup>、ヒトメタニューモウイルス (hMPV)<sup>16)</sup>・<sup>17)</sup> および RS ウイルス (RSV)<sup>18)</sup>・<sup>19)</sup>、コンベンショナル(RT-)PCR 法にてアデノウイルス (AdV)<sup>20)</sup>、ヒトパレコウイルス (HPeV)<sup>21)</sup>・<sup>22)</sup> およびヒトライノウイルス (HRV)<sup>12)</sup> 等を実施した。

## 2. 5 シークエンスと塩基配列の解析

コンベンショナル(RT-)PCR 法で得られた AdV、EV、HPeV、HRV および MuV の PCR 産物について、ダイレクトシークエンス法により塩基配列を決定した。得られた塩基配列の解析は、MEGA6<sup>23)</sup> もしくは MEGA11<sup>24)</sup> を使用し、ClustalW でアライメント後、近隣結合法による系統樹解析を実施して遺伝子型を決定した。

## 2. 6 免疫学的検査

AdV および A 群ロタウイルス (RVA)<sup>25)</sup> については、患者の症状等に応じてふん便・直腸ぬぐい液等の検体に対しイムノクロマト法 (IC 法) を実施した。さらに IC 法で陽性となった検体については、ELISA 法による追加検査を実施した。

## 3. 結果

### 3. 1 患者の概要

感染症発生動向調査事業に基づき当所に搬入された検体のうち、医療機関において急性脳炎・脳症またはその疑いがあると診断された症例数は 125 例 (男性 56 例、女性 69 例) であった。年齢幅は 0~78 歳で、0 歳が最も多く 18 例、次いで 1 歳が 15 例であり、0~1 歳が全体の 26.4% を占めた。年齢の中央値は 5 歳 (男性 6 歳、女性 4 歳) であった。患者は通年で発生しており、5 月が最も多く 17 例であった。臨床症状は脳炎・脳症のほかに、発熱 114 例 (91.2%)、意識障害 98 例 (78.4%)、熱性けいれんおよび胃腸炎各 36 例 (28.8%)、頭痛 27 例 (21.6%)、髄膜炎 23 例 (18.4%)、けいれん 18 例 (14.4%)、下気道炎 16 例 (12.8%)、発疹 12

例 (9.6%)、肝機能障害および上気道炎各 11 例 (8.8%)、ショック 8 例 (6.4%)、腎機能障害 7 例 (5.6%)、失調 5 例 (4.0%)、リンパ節腫脹 4 例 (3.2%)、項部硬直 3 例 (2.4%)、傾眠傾向、黄疸、出血傾向、浮腫および水疱各 2 例 (1.6%) の他、てんかん発作の増悪、歩行障害、ミオクローヌス、眼球上転、異常発言、失語、無言症、講音障害、呼吸障害、嚥下障害、眼球運動障害、幻覚症状、脳浮腫、大泉門膨隆、脳梁膨大部 MRIDWI 高信号、髄液細胞数の増加、鼻汁、湿性咳、気管支喘息発作、腹部膨満、循環器障害、頻脈、尿路感染症、下肢脱力、易刺激性、自傷、他害、低 Na 血症、血小板低下、血球貪食症候群、関節炎、関節痛、両下肢痛、口内炎、結膜炎およびアシドーシスが各 1 例 (0.8%) であった。また、発熱 114 例のうち最高体温の記載があった 99 例において、最高体温は 36~42℃ (平均値 39.5℃、中央値 39.4℃) であった。

### 3. 2 ウイルスの検出と症状等の関連

125 例のうち 73 例から何らかのウイルスが検出され、その陽性率は 58.4% であった (表 1)。症例数は 2016 年が 28 例と最も多く、陽性率は最も高い 2024 年 (93.8%) を除くと、概ね 50% 程度 (40.0~66.7%) で推移していた。陽性者は男性 56 例中 32 例 (57.1%)、女性 69 例中 41 例 (59.4%) であった。

年代別の陽性者数は、0 歳が 18 例中 13 例 (72.2%)、1 歳が 15 例中 10 例 (66.7%)、2~3 歳が 23 例中 15 例 (65.2%)、4~6 歳が 18 例中 13 例 (72.2%)、7~9 歳が 19 例中 6 例 (31.6%)、10~14 歳が 13 例中 5 例 (38.5%)、15 歳以上が 19 例中 11 例 (57.9%) であった。

主な症状ごとの陽性率は、ショック 8 例中 7 例 (87.5%)、髄膜炎 23 例中 17 例 (73.9%)、熱性けいれん 36 例中 23 例 (63.9%)、上気道炎 11 例中 7 例 (63.6%)、発熱 114 例中 67 例 (58.8%)、脳炎・脳症 80 例中 47 例 (58.8%)、意識障害 98 例中 56 例 (57.1%)、下気道炎 16 例中 9 例 (56.3%)、胃腸炎 36 例中 20 例

表 1 症例数および陽性率

年	総症例数	陽性数	陰性数	陽性率 (%)
2016年	28	16	12	57.1
2017年	17	9	8	52.9
2018年	10	4	6	40.0
2019年	11	7	4	63.6
2020年	9	4	5	44.4
2021年	10	4	6	40.0
2022年	9	4	5	44.4
2023年	15	10	5	66.7
2024年	16	15	1	93.8
合計	125	73	52	58.4

(55.6%)、頭痛 27 例中 15 例 (55.6%) およびけいれん 18 例中 10 例 (55.6%) であり、ショックおよび髄膜炎を呈した患者の陽性率がやや高かった。

発熱の最高体温の平均値および中央値は、陽性者で 39.5℃ (中央値 39.5℃)、陰性者で 39.4℃ (中央値 39.3℃) であった。また、発病日と検体採取日の両方の記載があった 121 例において、発病から検体採取までの期間は、陽性者は 0～31 日 (中央値 3 日)、陰性者は 0～89 日 (中央値 2 日) であった。121 例のうち発病から 14 日以内に検体採取を行った症例は 109 例であり、陽性者 66 例、陰性者 43 例であった。

### 3. 3 症例別のウイルス検出状況

ウイルス陽性となった 73 例から 28 種類のウイルスが検出された。73 例の中には同一症例から複数のウイルスが検出された症例があったことから、延べ 92 例からウイルスが検出された (表 2)。検出されたウイルスは HHV-7 が 25 例と最も多く、次いで HHV-6 が 16 例であり、これらが全体の 44.6% (92 例中 41 例) を占めた。また、症状等に応じて実施した検査では 9 種類のウイルスが検出され、その内訳は AdV-6、FluV AH1pdm09、FluV AH3、FluV B/Vic、HBoV、hMPV、HPeV-3、HRV、RSV および RVA であった。

ウイルス陽性となった 73 例のうち、13 例 (症例 No.2～7、9、10 および 12～16) から 2 種類、3 例 (症例 No.1、8 および 11) から 3 種類のウイルスが検出された (表 3)。検出されたウイルスの組み合わせは、HHV-6 との共検出が 6 例 (症例 No.2、3 および 11～14) と最も多く、次いで HHV-7 が 4 例 (症例 No.7～9 および 11)、EBV が 4 例 (症例 No.1 および 9～11) であった。さらに、10 例 11 検体 (咽頭ぬぐい液等 9 検体、血液等 1 検体) およびふん便・直腸ぬぐい液等 1 検体) においては、同一の検体から 2～3 種類のウイルスが検出された (症例 No.3～12)。これら 11 検体から共検出されたウイルスは HHV-7 が 4 検体と最も多く、次いで EBV が 3 検体であった。また、ウイルス陽性例のうち 30 例については、複数種類の検体からウイルスが検出された。これら 30 例のうち 28 例では、複数種類の検体から同一のウイルスが検出された (症例 No.6～33)。さらに、症例 No.8 では 3 種類のウイルスがそれぞれ 2 種類の検体から検出された。これら複数種類の検体から検出されたウイルスは、HHV-6 が最も多く 6 例、次いで HHV-7 が 5 例であった。

髄液からウイルスが検出された 10 例のうち 8 例については、髄液以外の検体からも同一のウイルスが検出された (症例 No.12、14、15、19～21、24 および 32)。検体の組み合わせは、血液等およびふん便・直腸ぬぐ

表 2 検出ウイルス

検出ウイルス	症例数	検体数
ヒトヘルペスウイルス (HHV) 7型	25	30
ヒトヘルペスウイルス (HHV) 6型	16	23
EBウイルス (EBV)	7	13
ヒトラインウイルス (HRV) A型	4	4
ヒトラインウイルス (HRV) C型	4	6
インフルエンザウイルス (FluV) AH3	3	4
ヒトパレコウイルス (HPeV) 3型	3	10
インフルエンザウイルス (FluV) AH1pdm09	2	2
コクサッキーウイルスA群 (CA) 10型	2	3
コクサッキーウイルスB群 (CB) 3型	2	5
サイトメガロウイルス (CMV)	2	3
新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)	2	3
単純ヘルペスウイルス (HSV) 1型	2	2
ヒトメタニューモウイルス (hMPV)	2	2
ムンプスウイルス (MuV) G型	2	2
RSウイルス (RSV)	2	2
アデノウイルス (AdV) 6型	1	2
インフルエンザウイルス (FluV) B型Victoria系統	1	1
エコーウイルス (E) 3型	1	2
コクサッキーウイルスA群 (CA) 4型	1	1
コクサッキーウイルスA群 (CA) 6型	1	3
コクサッキーウイルスA群 (CA) 9型	1	2
コクサッキーウイルスB群 (CB) 2型	1	2
水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)	1	1
ヒトバルボウイルス (PV) B19	1	1
ヒトボカウイルス (HBoV)	1	1
ヒトラインウイルス (HRV) B型	1	1
A群ロタウイルス (RVA)	1	1

い液等が各 4 例と最多であった。一方、髄液から MuV-G および VZV が検出された各 1 例については、咽頭ぬぐい液等およびふん便・直腸ぬぐい液等の検査も実施していたが、いずれも不検出であった。髄液からウイルスが検出された全ての症例で発熱 (最高体温 37.7～41℃) があり、うち 6 例には髄膜炎があった。また、HHV-6 が検出された 2 例には熱性けいれんがあった。

データとして示していないが、1 例あたりの検査検体数は、125 例のうち 121 例が 2～5 検体、4 例が 1 検体であった。なお、1 検体のみ検査を実施した 4 例の検体は全て髄液であり、いずれも結果は不検出であった。

### 3. 4 検体別のウイルス検出状況

検体別の検査結果では、445 検体のうち 120 検体 (27.0%) からウイルスが検出された (表 4)。検出率は検体の種類によって大きな差がみられ、咽頭ぬぐい液等が 55.2% (105 検体中 58 検体) と最も高く、髄液が 9.2% (109 検体中 10 検体) と最も低かった。検体別にウイルス検出状況を比較すると、HHV-6 および HHV-7 は咽頭ぬぐい液等、EBV は血液等からの検出が多かった。HHV-6 および HHV-7 が検出された血液等のうち各 7 検体については、血漿もしくは血清の検査を実施しており、血漿では各 1 検体、血清では各 3 検体からウイルスが検出された。また、髄液では CB3、

表 3 症例別のウイルス検出状況

症例No.	咽頭ぬぐい液等	血液等	ふん便・ 直腸ぬぐい液等	髄液	尿	鼻汁
1	—	—	CA10			
	—	EBV	—			
2	HRV-A	—	—			
	HHV-6	—	—	—	—	
3	—	MuV-G	—	—	—	
	HHV-6	—	—	—		
4	RSV	—	—	—		
	FluV B/Vic	—	—	—	—	
5	HRV-A	—	—	—	—	
	HBoV	—	—	—		
6	hMPV	—	—	—		
	hMPV	—	—		—	
7	HRV-C	HRV-C	HRV-C		—	
	HHV-7	—	HHV-7	—	—	
8	HSV-1	—	—	—	—	
	AdV-6	—	AdV-6	—	—	
9	CA10	—	CA10	—	—	
	HHV-7	HHV-7 <sup>※</sup>	—	—	—	
10	EBV	EBV		—		
	HHV-7	—		—		
11	CA4	—		—	—	
	EBV	EBV		—	—	
12	EBV	EBV	EBV		—	
	—	—	—		HHV-6	
13	—	HHV-7	—		—	
	HHV-6			HHV-6		
14	PVB19			—		
	FluV AH3	—	—	—	—	
15	—	HHV-6 <sup>※</sup>	—	—	—	HHV-6
	—	HHV-6 <sup>※</sup>	—	HHV-6		
16	HRV-C	—	—	—		
	—	HPeV-3	HPeV-3	HPeV-3	HPeV-3	HPeV-3
17	HRV-C	—	—	—	—	
	—	—	—	—	—	CMV
18	SARS-CoV-2	—	SARS-CoV-2	—	—	
	CA6	—	CA6		CA6	
19	CA9	—	CA9	—	—	
	—	—	CB2	CB2	—	—
20	CB3	CB3	—	CB3		
	—	—	CB3	CB3	—	
21	CMV	—	—	—	CMV	
	E3	—	E3	—	—	
22	—	EBV	—	EBV	EBV	
	FluV AH3	—	FluV AH3	—	—	
23	HHV-6	HHV-6	HHV-6	—		
	HHV-6	HHV-6 <sup>※</sup>	—	—		
24	HHV-6	HHV-6	—	—		
	HHV-7	HHV-7 <sup>※</sup>	—	—		
25	HHV-7	HHV-7	—	—		
	HHV-7	HHV-7	—	—		
26	HHV-7	HHV-7	—		—	
	HPeV-3	—	HPeV-3	HPeV-3		
27	HPeV-3	—	HPeV-3	—	HPeV-3	

※ 血漿または血清から検出あり

(—：不検出、空欄：検査未実施)

表 4 検体別の検査実施数および検出率

検体	総検体数	検出数	不検出数	検出率 (%)
髄液	109	10	99	9.2
咽頭ぬぐい液等 (咽頭ぬぐい液、うがい液)	105	58	47	55.2
血液等 (全血、血漿、血清)	98	25	73	25.5
ふん便・直腸ぬぐい液等 (ふん便・直腸ぬぐい液、腸内容物)	82	17	65	20.7
尿	43	9	34	20.9
鼻汁等 (鼻汁、鼻咽頭ぬぐい液)	8	1	7	12.5
合計	445	120	325	27.0

表 5 検体別のウイルス検出状況

検出ウイルス	咽頭ぬぐい液等	血液等	ふん便・ 直腸ぬぐい液等	髄液	尿	鼻汁等	合計
HHV-7	21	8 <sup>※1</sup>	1				30
HHV-6	10	7 <sup>※1</sup>	1	2	3		23
EBV	3	7	1	1	1		13
HPeV-3	2	1	3	2	2		10
HRV-C	4	1	1				6
CB3	1	1	1	2			5
FluV AH3	3		1				4
HRV-A	4						4
CMV	1				2		3
CA6	1		1		1		3
CA10	1		2				3
SARS-CoV-2	2		1				3
FluV AH1pdm09	1					1	2
AdV-6	1		1				2
hMPV	2						2
HSV-1	2						2
MuV-G		1		1			2
RSV	2						2
CA9	1		1				2
E3	1		1				2
CB2			1	1			2
FluV B/Vic	1						1
HBoV	1						1
HRV-B	1						1
PVB19	1						1
VZV				1			1
CA4	1						1
RVA			1				1
合計	68	26	18	10	9	1	132 <sup>※2</sup>

※1 血漿から1検体、血清から3検体検出あり

※2 同一検体から複数のウイルスを検出した重複を含む

HHV-6 および HPeV-3 が各 2 検体、CB2、EBV、MuV-G および VZV が各 1 検体の計 10 検体からウイルスが検出された (表 5)。

### 3. 5 年別のウイルス検出状況

年別の検査結果では、2024 年に 13 種類と最も多くのウイルスが検出され、次いで 2023 年に 11 種類のウイルスが検出された (表 6)。HHV-7 は全ての年、HHV-6 は 2017 年を除く全ての年で検出された。2016 年から

2022 年までの各年で検出されたウイルスのうち、45.5 ~75.0%が HHV-6 または HHV-7 であった。FluV は 2016 年に AH1pdm09 および B/Vic が各 1 例、2017 年に AH3 が 1 例、2023 年に AH3 が 2 例、2024 年に AH1pdm09 が 1 例検出され、2018 年から 2022 年の間は検出がなかった。HPeV-3 は 2017 年、2019 年および 2023 年に検出された。CA は 2023 年に多く検出され、CA4、CA9 および CA10 が 2023 年に検出された

表 6 年別のウイルス検出状況（重複を含む）

ウイルス名	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年
AdV-6								1	
CMV								1	1
CA4								1	
CA6									1
CA9								1	
CA10								2	
CB2									1
CB3									2
E3									1
EBV								4	3
FluV AH1pdm09	1								1
FluV AH3		1						2	
FluV B/Vic	1								
HBoV				1					
HHV-6	5		2	1	2	2	1	1	2
HHV-7	7	5	1	4	1	1	1	1	4
hMPV				1					1
HPeV-3		1		1				1	
HRV-A	1				1			1	1
HRV-B		1							
HRV-C	1	1			1				1
HSV-1		1					1		
MuV-G	2								
PVB19	1								
RVA		1							
RSV			1			1			
SARS-CoV-2							1		1
VZV			1						
合計	19	11	5	8	5	4	4	16	20

ウイルスの 25%を占めた。新たな検査項目として追加した CMV および EBV は、2023 年および 2024 年に検出された。また、2024 年は HHV-6 および HHV-7 の検出が全体の 30%、EBV の検出が全体の 15%を占めた他、CA、CB および SARS-CoV-2 等の様々なウイルスが検出された。

#### 4. 考察

2016 年から 2024 年までの 9 年間において、感染症発生動向調査事業に基づき当所で行ったウイルス検査では、125 例のうち 73 例から 28 種類のウイルスが検出された。様々なウイルスが検出された一方で、同一症例から 2~3 種類のウイルスが検出された症例があり、特に HHV-6、HHV-7、EBV および HRV 等との共検出が多く認められた。このことから、検出されたウイルスは必ずしも全てが急性脳炎の原因ではなく、後述の潜伏感染によるもの、もしくは呼吸器症状等の脳炎・脳症とは無関係のウイルスを検出していた可能

性が考えられた。

各年のウイルス陽性率は、最も高い 2024 年 (93.8%) を除くと概ね 50%程度 (40.0~66.7%) で推移しており、国内の急性脳炎の届出状況と同様の傾向を示した<sup>3)</sup>。一方、2024 年のみ陽性率が高値となった要因としては、2023 年以降に検査項目に追加した EBV の検出が多かったことに加え、2022 年および 2023 年以降にそれぞれ追加した SARS-CoV-2 および CMV の検出が影響したものと考えられた。

発病から検体採取までの日数について、発病から 14 日以内を急性期とすると、この期間に検体を採取した症例の 40%近くが陰性となっていた。脳炎は原因が明らかにならない場合が多く<sup>26)</sup>、急性期に検体を採取した場合でも多くが陰性であったことから、今回の調査においては、不検出が多い原因に検体採取時期が影響した可能性は低いと考えられた。陰性となった要因としては、発病から検体採取までの間にウイルス量が検出限界以下まで減少した可能性、原因ウイルスが検索

対象外のウイルスであった可能性、病因がウイルス感染ではなかった可能性等が考えられた。

HHV-6は唾液腺、リンパ節、神経系などに持続シマクロファージ、アストログリア細胞などで持続・潜伏感染を続けることが知られている<sup>27)</sup>。また、HHV-7はCD4陽性T細胞に潜伏し、唾液腺の上皮細胞に持続感染して断続的に唾液中に排泄される<sup>27)</sup>。EBVは白血球、特にB細胞に優先的に慢性感染し<sup>28)</sup>、HSV-1は神経細胞に潜伏感染する<sup>28)</sup>。以上のことを踏まえると、今回の調査においてHHV-6およびHHV-7が咽頭ぬぐい液等、EBVが血液等から多く検出されていたが、この中には潜伏感染によるものが含まれていた可能性があると考えられた。HHV-6およびHHV-7の遺伝子を咽頭ぬぐい液から検出した場合は、既感染であることを証明するのみで病的意義はないとされる一方で、血漿中にHHV-6あるいはHHV-7の遺伝子が検出された場合は初感染もしくは再活性化の状態にあるとされる<sup>27)</sup>。HHV-6およびHHV-7において、初感染もしくは潜伏感染の判断をするためには、血漿中の遺伝子検出、ペア血清による抗体価の上昇が判断材料の一つとなる<sup>27)</sup>。今回の調査では、HHV-6およびHHV-7を検出した症例のうち各4例で血漿または血清中から遺伝子を検出しており、初感染もしくは再活性化の状態にあったことが示唆された。

急性脳炎・脳症は様々な病原体に起因する症候群であるため、発病時における感染症の流行状況に影響を受ける<sup>3)</sup>。今回の調査では28種類のウイルスを検出したが、発病時に流行していたウイルスを検出した症例が認められた。例えば、FluVは2016年にAH1pdm09およびB/Vic、2017年および2023年にAH3、2024年にAH1pdm09が検出されたが、それぞれが各シーズンに流行した亜型であり、2016年のB/VicはAH1pdm09に次ぎ多い系統であった<sup>29)</sup>。また、HPeV-3は2016年、2019年および2023年に流行があり<sup>29)</sup>、当所においても2019年および2023年に検出された。CAは2023年および2024年にCA4、CA6、CA9およびCA10が検出されたが、新型コロナウイルス感染症の流行時に減少していた手足口病およびヘルパンギーナの流行が再び認められた時期であった<sup>29)</sup>。加えて、CB2およびCB3が2024年に検出されたが、同年の無菌性髄膜炎患者から検出されていた<sup>29)</sup>。これらの検出状況を踏まえると、先述のとおり今回検出されたウイルスの中には急性脳炎・脳症の直接の原因ではないものがあるものの、発病時におけるウイルスの流行状況に影響を受けた可能性が考えられた。

急性脳炎・脳症の病因の特定には髄液からのウイル

ス検出が重要となるが、髄液のウイルス検出率は低く、今回の調査では検出率は9.2%であった。しかし、髄液からウイルスが検出されない場合であっても病因ウイルスを特定可能な場合がある。急性脳炎・脳症はウイルスの直接浸潤・増殖による一次性脳炎と、ウイルスの中枢神経系への侵入なしに自己免疫・アレルギーを介して炎症を起こす二次性脳炎がある。急性脳炎・脳症の原因ウイルスはHHV-6、HHV-7およびFluVが多いことが報告されているが<sup>3)</sup>・<sup>30)</sup>、これらのウイルスが引き起こす脳炎は、ウイルスの中枢への直接侵入と増殖によるものだけではなく、ウイルス感染により産生されるサイトカインが重要な役割を担っている<sup>31)</sup>・<sup>32)</sup>・<sup>33)</sup>。今回の調査では、髄液からウイルスが不検出であっても、血漿または血清からHHV-6の遺伝子を検出した症例およびけいれん症状を呈する症例が複数認められた。HHV-6は再活性化して脳炎を惹起し<sup>31)</sup>、けいれんの合併頻度が高いことから<sup>34)</sup>、血漿または血清からHHV-6が検出されたことにより、初感染もしくは再活性化の状態にあると評価することができる。また、けいれん症状からもHHV-6が脳炎・脳症の病因である可能性が示唆された。以上のことから、髄液からウイルスが検出されない場合であっても、その他の検体からウイルスが検出された場合は、検体の種類および症状等を加味して総合的に評価することによって、急性脳炎・脳症の病因として判断することが可能であると考えられた。ただし、急性脳炎・脳症の原因ウイルスは多様であり、ウイルスの種類によって検出に適した検査材料が異なる。このため、急性脳炎・脳症の病原体診断においては、髄液、血液、尿、咽頭ぬぐい液およびふん便・直腸ぬぐい液といった複数種類の検体からウイルス検出を試みることで、病因ウイルスを特定するために極めて重要である。

## 文 献

- 1) 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について（厚生労働省）：<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-03.html>（URLは2025年10月9日現在）
- 2) 急性脳炎（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及びリフトバレー熱を除く）国立健康危機管理研究機構：<https://id-info.jihs.go.jp/infectious-diseases/acute-encephalitis/detail/index.html>（URLは2025年10月9日現在）
- 3) 感染症法に基づく急性脳炎の届出状況、2018年1月～2023年9月（国立健康危機管理研究機構）：

- <https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/article/encephalitis/010/index.html> (URL は 2025 年 10 月 9 日現在)
- 4) 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課：急性脳炎等に係る実態把握について（協力依頼），事務連絡，令和 5 年 9 月 6 日。
  - 5) Wada K, Mizoguchi S, Ito Y, *et al.* : Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7. *Micriobiol. Immunol.*, 53, 22-29, 2009.
  - 6) 長島真美, 貞升健志, 新開敬行, 他 : 単純ヘルペス 1 型および 2 型ウイルス検査のための Multiplex Real-time PCR 法の開発. *感染症学雑誌*, 81, 549-554, 2007.
  - 7) Campsall PA, Au NH, Prendiville JS, *et al.* : Detection and genotyping of varicella-zoster virus by TaqMan allelic discrimination real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 42, 1409-1413, 2004.
  - 8) Aberham C, Pendl C, Gross P, *et al.* : A quantitative, internally controlled real-time PCR Assay for the detection of parvovirus B19 DNA. *J. Virol. Methods*, 92, 183-191, 2001.
  - 9) Niesters HG, van Esser J, Fries E, *et al.* : Development of a Real-Time Quantitative Assay for Detection of Epstein-Barr Virus. *J. Clin. Microbiol.*, 38, 712-715, 2000.
  - 10) Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, *et al.* : Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J. Infect. Dis.*, 195, 782-788, 2007.
  - 11) SARS-CoV-2 Direct Detection RT-qPCR Kit (タカラバイオ社) : [https://catalog.takara-bio.co.jp/product/basic\\_info.php?unitid=U100009449](https://catalog.takara-bio.co.jp/product/basic_info.php?unitid=U100009449) (URL は 2025 年 10 月 9 日現在) .
  - 12) 国立感染症研究所ウイルス第二部：病原体検査マニュアル手足口病 (Ver.2) , 令和 5 年 6 月.
  - 13) 国立感染症研究所ウイルス第三部：ムンプスウイルス病原体検査マニュアル, 2015 年 1 月.
  - 14) 国立感染症研究所インフルエンザ・呼吸器系ウイルス研究センター：インフルエンザ診断マニュアル (第 5 版) , 令和 5 年 8 月.
  - 15) 西川和佳子, 坂本美砂子, 横井 一 : Real-time PCR 法によるヒトボカウイルス遺伝子の検出. *千葉市環境保健研究所年報*, 25, 43-47, 2018.
  - 16) Peret TC, Boivin G, Li Y, *et al.* : Characterization of Human Metapneumoviruses Isolated from Patients in North America. *J. Infect. Dis.*, 185, 1660-1663, 2002.
  - 17) 高尾信一, 下藪広行, 柏 弘, 他 : 本邦において初めて流行が確認された小児の human metapneumovirus 感染症の臨床的,疫学的解析. *感染症学雑誌*, 78, 129-137, 2004.
  - 18) Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, *et al.* : Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J. Gen. Virol.*, 79, 2221-2229, 1998.
  - 19) Sato M, Saito R, Sakai T, *et al.* : Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. *J. Clin. Microbiol.*, 43, 36-40, 2005.
  - 20) 岡田峰幸, 小川知子, 窪谷弘子, 他 : ヘキソン領域遺伝子解析によるアデノウイルス型別法の検討. *千葉県衛生研究所年報*, 28, 15-18, 2004.
  - 21) Benschop K, Thomas X, Serpenti C, *et al.* : High Prevalence of Human Parechovirus (HPEV) Genotypes in the Amsterdam Region and Identification of Specific HPEV Variants by Direct Genotyping of Stool Samples. *J. Clin. Microbiol.*, 46, 3965-3970, 2008.
  - 22) Joki-Korpela P and Hyypiä T : Diagnosis and epidemiology of echovirus 22 infections. *Clin. Infect. Dis.*, 27, 129-136, 1998.
  - 23) Tamura K, Stecher G, Peterson D, *et al.* : MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.*, 30, 2725-2729, 2013.
  - 24) Tamura K, Stecher G and Kumar S : MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Mol. Biol. Evol.*, 38, 3022-3027, 2021.
  - 25) 国立感染症研究所ウイルス第二部：病原体検査マニュアルロタウイルス (第 2 版) , 令和元年 6 月.
  - 26) Tack DM, Holman RC, Folkema AM, *et al.* : Trends in encephalitis-associated deaths in the United States, 1999-2008. *Neuroepidemiology*, 43, 1-8, 2014.
  - 27) 国立感染症研究所感染症疫学センター：病原体検査マニュアル突発性発疹 (改訂版) , 平成 27 年 8 月.
  - 28) Kumata R, Ito J, Takahashi K, *et al.* : A tissue level atlas of the healthy human virome. *BMC Biol.*, 18, 55, 2020.

- 29) 病原微生物検出情報（国立健康危機管理研究機構）：<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/index.html>（URLは2025年10月9日現在）
- 30) 水口 雅, 前垣義弘, 星野 愛, 他:急性脳症の全国実態調査（第二回,平成29年度実施）.平成30年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備」（研究代表者：水口 雅）, 2-6, 2019.
- 31) Kawamura Y, Sugata K, Ihira M, *et al.* : Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *J. Clin. Virol.*, 51, 12-19, 2011.
- 32) Kawabe S, Ito Y, Ohta R, *et al.* : Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J. Med. Virol.*, 82, 1410-1415, 2010.
- 33) 市山高志：インフルエンザ脳症の病態解析と治療戦略. *山口医学*, 59, 5-8, 2010.
- 34) 森島恒雄：2.小児の急性脳炎・脳症の現状. *ウイルス*, 59, 59-66, 2009.