



HOKKAIDO
UNIVERSITY

日本におけるダニ媒介脳炎の現状と課題

好井 健太郎

北海道大学 大学院獣医学研究院
公衆衛生学教室

今、北海道でダニが持っている感染症が大きな話題に！！

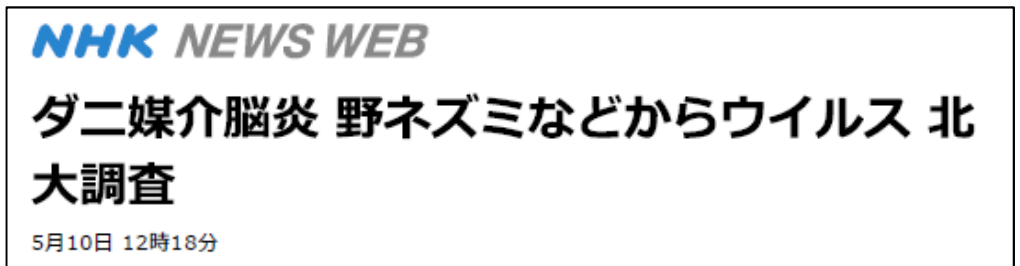
2016年8月：23年ぶり2例目となる ダニ媒介脳炎患者報告（死亡）



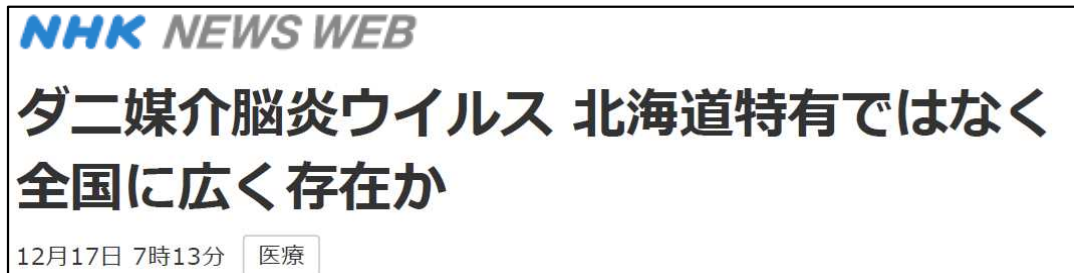
2017年7、8月： 3、4例目となる患者報告



2017年5月：札幌におけるダニ媒介 脳炎ウイルス感染動物の確認



2017年12月：道外におけるダニ媒 介脳炎ウイルス分布の可能性



今、北海道でダニが持っている感染症が大きな話題に！！

よく出る質問

- どうして23年間ぶりに突然、感染者が2年も連続で出たの？
 - 昔より感染のリスクが高くなっているの？
 - ウイルスの流行地域が道南から広がってるの？
 - ウイルスを持っているダニが増えたの？
- ウイルスはずっと昔から北海道の広域に存在している！
 - 今まで診断に至らなかった感染者が、表に出てくるようになっただけ！



日本におけるダニ媒介脳炎の現状と課題

- TBEの一般情報と国内におけるTBE患者の発生
- TBEの診断と新規診断法開発
 - a) 感染者の診断体制の確立、及び感染状況調査
 - b) 動物を対象としたTBEV流行巣調査



日本におけるダニ媒介脳炎の現状と課題

- TBEの一般情報と国内におけるTBE患者の発生
- TBEの診断と新規診断法開発
 - a) 感染者の診断体制の確立、及び感染状況調査
 - b) 動物を対象としたTBEV流行巣調査

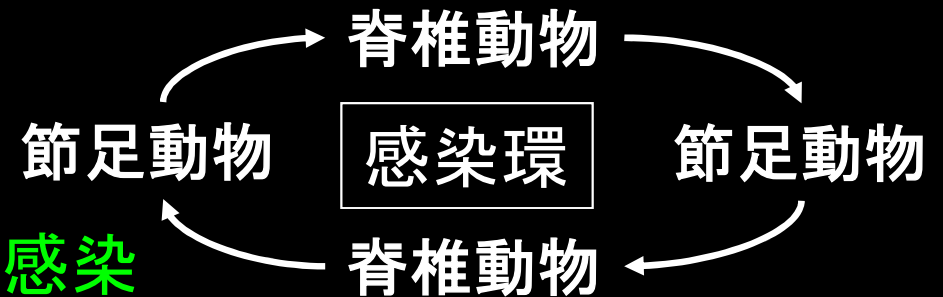


フラビウイルス感染症

フラビウイルス科フラビウイルス属：

節足動物媒介性ウイルス

→ヒト・ウマ・家畜・鳥類・野生動物に感染



人獣共通感染症として重要なフラビウイルス感染症

フラビウイルス	媒介節足動物	症状	病原巣動物	
ダニ媒介脳炎 (TBE)	ダニ	脳炎	野生げっ歯類	北海道で患者発生・ 流行巣確認
日本脳炎	蚊	脳炎	豚、鳥類	日本は全国的に常在地
ウエストナイル熱	蚊	発熱、脳炎	鳥類	
黄熱	蚊	肝炎、出血熱	ヒト、サル	
デング熱	蚊	発熱、出血熱	ヒト、(サル)	
ジカ熱	蚊	発熱、小頭症？	ヒト	

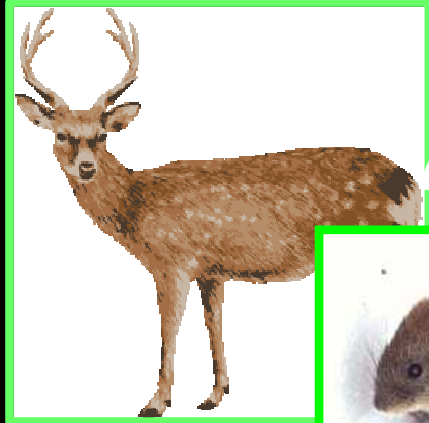
ダニ媒介脳炎ウイルス(TBEV)の感染環

7

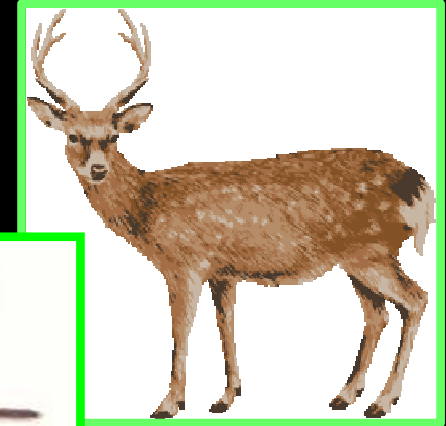
野生動物
(主に小型野生哺乳類)

マダニ

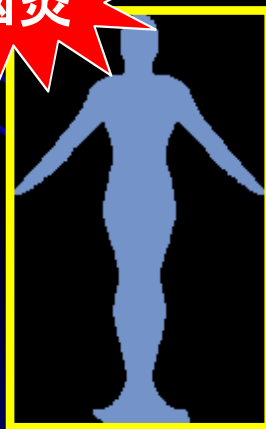
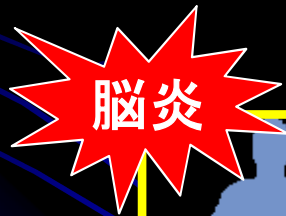
経齢間伝達
経卵巣伝達



Tick bite



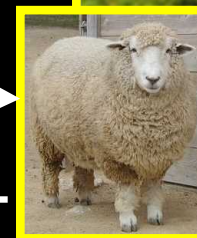
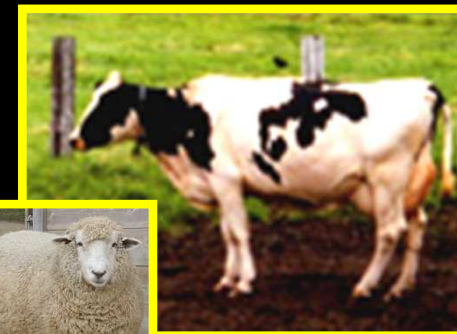
Tick bite



ヒト



脳炎



家畜・伴侶動物
(無症状~脳炎)

生乳(非加熱乳)



ダニ媒介脳炎(TBE)の疫学



Subtype

ヨーロッパ型

シベリア型

極東型

症状

重篤度低い
二峰性発熱

やや重篤な脳炎
持続感染あり

重篤度高い
急性髄膜脳炎

致死率

1 ~ 2 %

2 ~ 3 %

20 ~ 60 %

(中央ヨーロッパ脳炎)

(ロシア春夏脳炎)

ダニ媒介脳炎(TBE): 一般情報

臨床症状

- 発症初期の症状(潜伏期間 7-14日): 頭痛、発熱、関節痛、筋肉痛etc.
重症化時には、精神錯乱・昏睡・痙攣および麻痺等の**脳炎症状**
- 後遺症: 40~60%で知覚障害、運動障害等が残る

治療法

- 特異的な治療法は存在しない(対症療法のみ)
- 免疫グロブリン製剤が有効との報告もあるが、副作用が懸念

予防法(ワクチン)

- 海外では製造されており、疫学的に有効であることが実証
- **日本では未認可**



日本でのダニ媒介脳炎(TBE)患者の発生:1948年

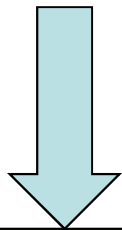
昭和23年:東京近辺での日本脳炎流行

日本脳炎疑い患者293例から26株のウイルスを分離

→ 24株は日本脳炎ウイルス(JEV)

2株(Negishi, K13)が、TBEVに近縁の抗原性を示す。

(JEVと明らかに異なる) (1951. Honda *et al.*)



1992. Venugopal *et al.* 遺伝子解析からTBEVと同定

☆2株とも小児患者由来 → 国内感染の可能性高い



日本でのダニ媒介脳炎(TBE)患者の発生:1993年

1例目の確定診断症例

患者概要(北海道発表)

- (1) 年齢及び性別:30代(女性)
- (2) 渡島保健所からの報告:感染(ダニ刺咬)推定地域は道南圏域
- (3) 症状:発熱、吐気、頭痛、痙攣発作、意識障害等の脳炎症状
→ 一命はとりとめる。
- (4) その他:渡航歴無し

血清学的診断: 病日6, 抗体価 = 640 → 病日43, 抗体価 = 2560

中和試験によるペア血清での抗TBEV抗体の有意な上昇によりTBEと診断



日本でのダニ媒介脳炎(TBE)患者の発生:2016年

2例目の確定診断症例

患者概要(北海道発表)

- (1) 年齢及び性別:40代(男性)
- (2) 札幌市保健所からの報告:感染(ダニ刺咬)推定地域は道内
- (3) 症状:発熱、筋肉痛、麻痺、意識障害、痙攣、髄膜炎、脳炎
→ ダニによる吸血後、約1ヶ月後に死亡
- (4) その他:渡航歴無し

血清学的診断: 病日3, 抗体価 < 25 → 病日10, 抗体価 > 3200

中和試験によるペア血清での抗TBEV抗体の有意な上昇によりTBEと診断



日本でのダニ媒介脳炎(TBE)患者の発生:2017年

3例目の確定診断症例

患者概要(北海道発表)

- (1) 年齢及び性別:70代(男性)
- (2) 市立函館保健所からの報告:感染(ダニ刺咬)推定地域は道南圏域
- (3) 症状:ダニ媒介性感染症を疑われる症状(発熱、筋肉痛、頭痛etc)
→ 重篤化し脳炎様症状を呈し死亡

血清学的診断: 6/20 血清 抗体価 = 50 → 7/3 血清 抗体価 = 800

中和試験によるペア血清での抗TBEV抗体の有意な上昇によりTBEと診断



日本でのダニ媒介脳炎(TBE)患者の発生:2017年

4例目の確定診断症例

患者概要(札幌市発表)

- (1) 年齢及び性別:70代(男性)
- (2) 札幌市保健所からの報告:感染(ダニ刺咬)推定地域は道内
- (3) 症状:発熱、頭痛、意識障害、脳炎 → 一命はとりとめる。

血清学的診断: 7/18 血清 抗体価 = 800
→ 7/31 血清 抗体価 $\geq$ 12800

中和試験によるペア血清での抗TBEV抗体の有意な上昇によりTBEと診断



日本におけるダニ媒介脳炎の現状と課題

- TBEの一般情報と国内におけるTBE患者の発生
- TBEの診断と新規診断法開発
 - a) 感染者の診断体制の確立、及び感染状況調査
 - b) 動物を対象としたTBEV流行巣調査



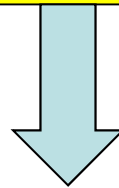
日本でのダニ媒介脳炎対応のための課題

- TBEVの流行巣の分布や、人や動物の感染状況等の流行状況の実態を明らかにする必要性がある！

問題点：TBEの診断体制の未整備

TBEVは三種病原体であり、BSL-3等、諸々の実施環境を要する。

殆どの研究・検査機関において、診断が実施できない！
(可能なのは北大と国立感染症研究所のみ)

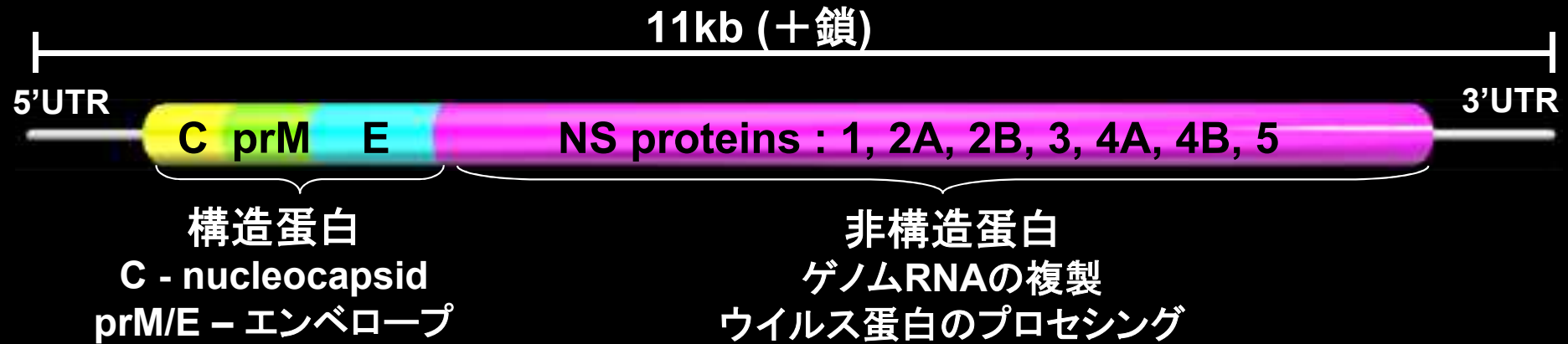


簡便で汎用性の高い新規診断法が求められていた。

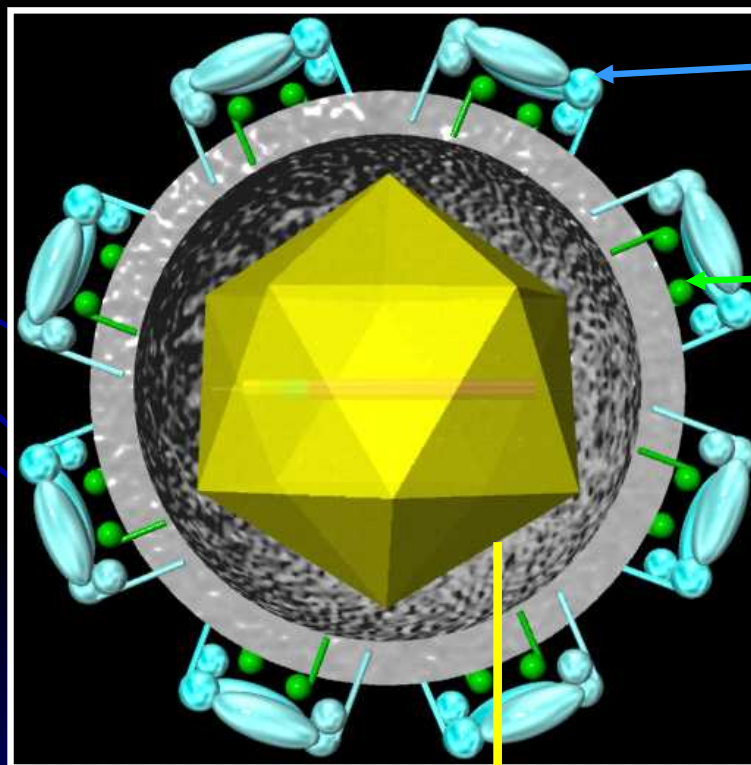


フラビウイルスの遺伝子RNA構造

17



フラビウイルスのウイルス粒子構造



E

細胞への侵入に重要
主要な抗原エピトープを持つ

M

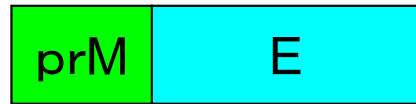
細胞内で前駆体 (prM)として生成
E の成熟を補助

直径 30-50 nm
密度 1.19 g/cm³

nucleocapsid (C)

簡便な新規診断法の開発 ~ウイルス様粒子 (SPs)~

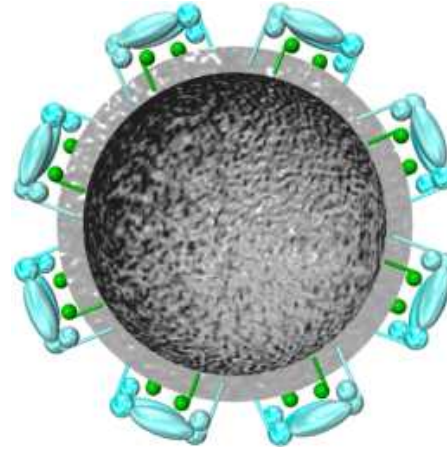
エンベロープ膜蛋白遺伝子



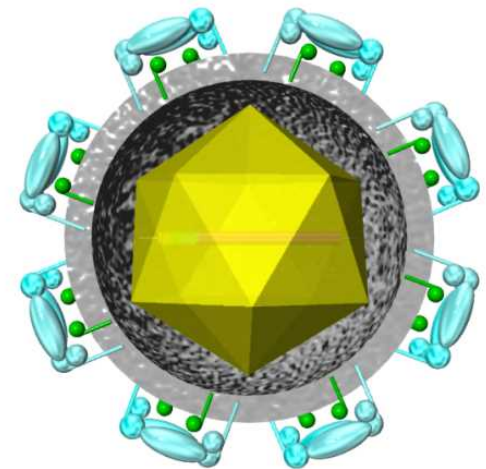
prM/E
発現

哺乳動物細胞

分泌



ウイルス様粒子:
Subviral particles (SPs)

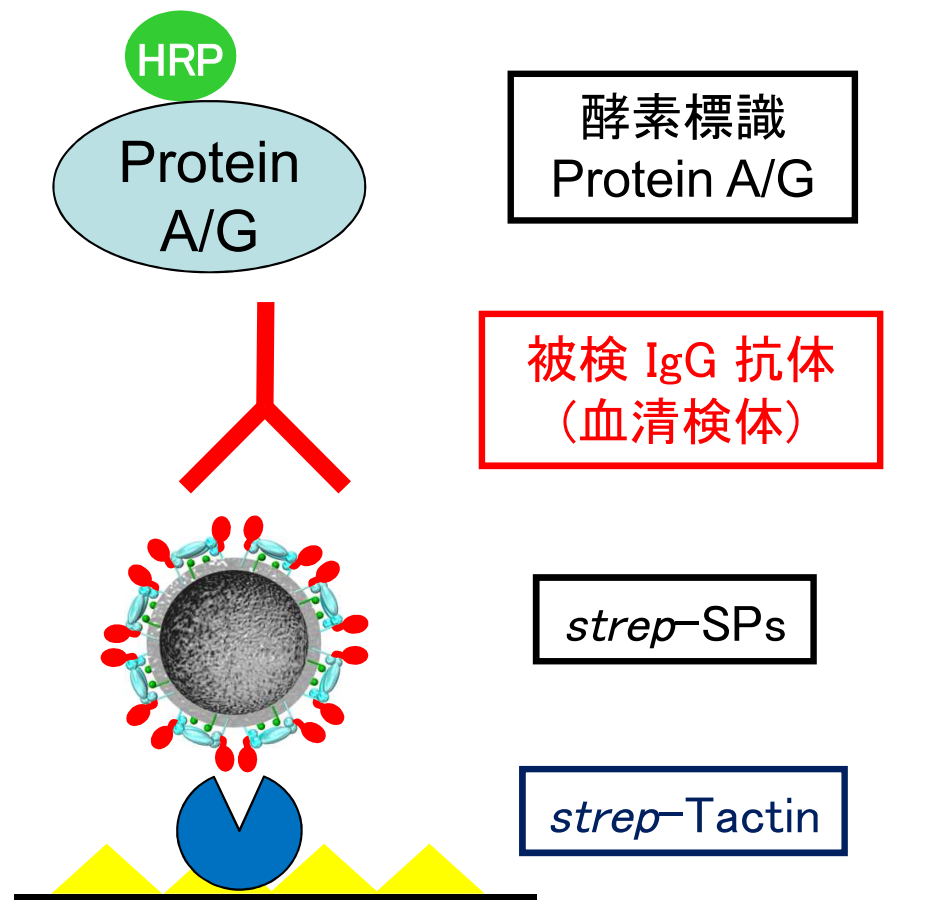


感染性ウイルス粒子

ウイルス用粒子 (SPs):

- 本来のウイルス粒子のE蛋白と同様の抗原性状を保持
- ゲノムを持たず子孫ウイルスを産生しない
→ 感染性ウイルスの代替として安全に使用可能

Multi-species SP-ELISAの開発と診断成績



Protein A/G により幅広い哺乳動物種の
IgG 抗体を検出可能に。

ヒト: 流行地域のTBE疑い患者

中和試験	SP-ELISA		total
	+	-	
+	78	4	82
-	1	24	25

敏感度 = 95.1% 特異度 = 96.0%

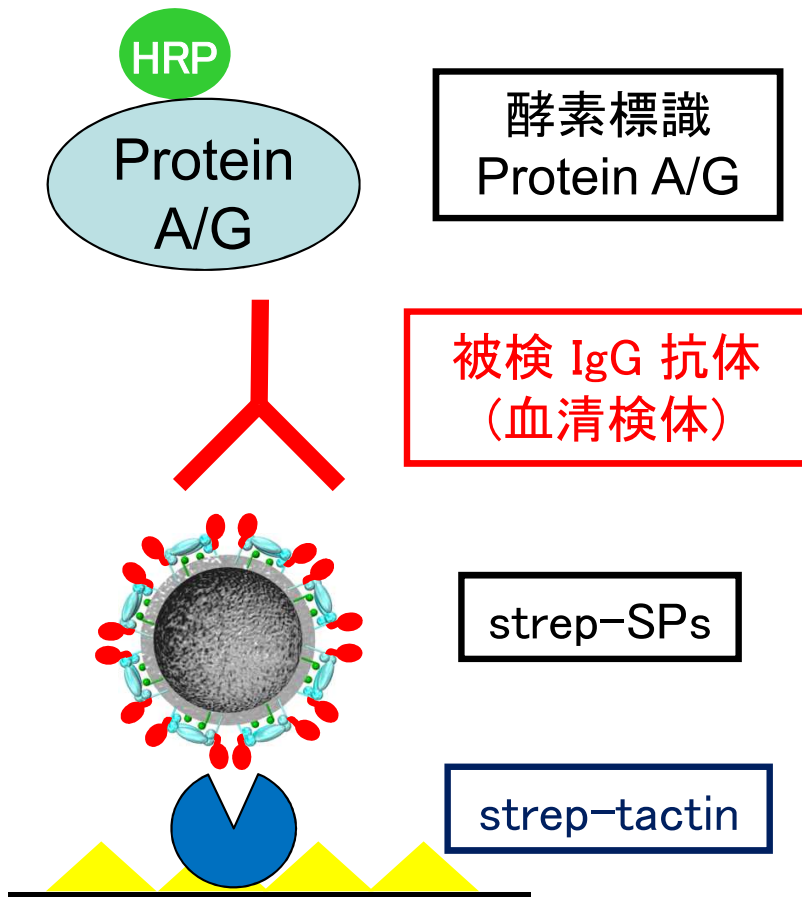
* 2016、2017年患者も、このELISAにより陽性と判定

野鼠: TBE流行地域で捕獲

中和試験	SP-ELISA		total
	+	-	
+	30	1	31
-	1	42	43

敏感度 = 96.8% 特異度 = 97.7%

Multi-species SP-ELISAの血清診断・調査への応用



- 高い診断特異性・感度を持つ
 - 通常の実験室で実施可能 (BSL-3が不要)
 - 様々な動物種に適用可能
 - 安価で特別な試薬を必要としない
 - 容易に多検体処理可能
- 簡易診断として有用！

地方の衛生研究所・検査機関へ導入

患者の診断や、野生・伴侶動物を対象とした流行巣調査へ



日本におけるダニ媒介脳炎の現状と課題

- TBEの一般情報と国内におけるTBE患者の発生
- TBEの診断と新規診断法開発
 - a) 感染者の診断体制の確立、及び感染状況調査
 - b) 動物を対象としたTBEV流行巣調査



TBEの診断体制(これまで)

臨床的にTBEが疑われる場合



感染研・北大に連絡
血液(+血清)、髄液を採取

ウイルス検査

抗体検査

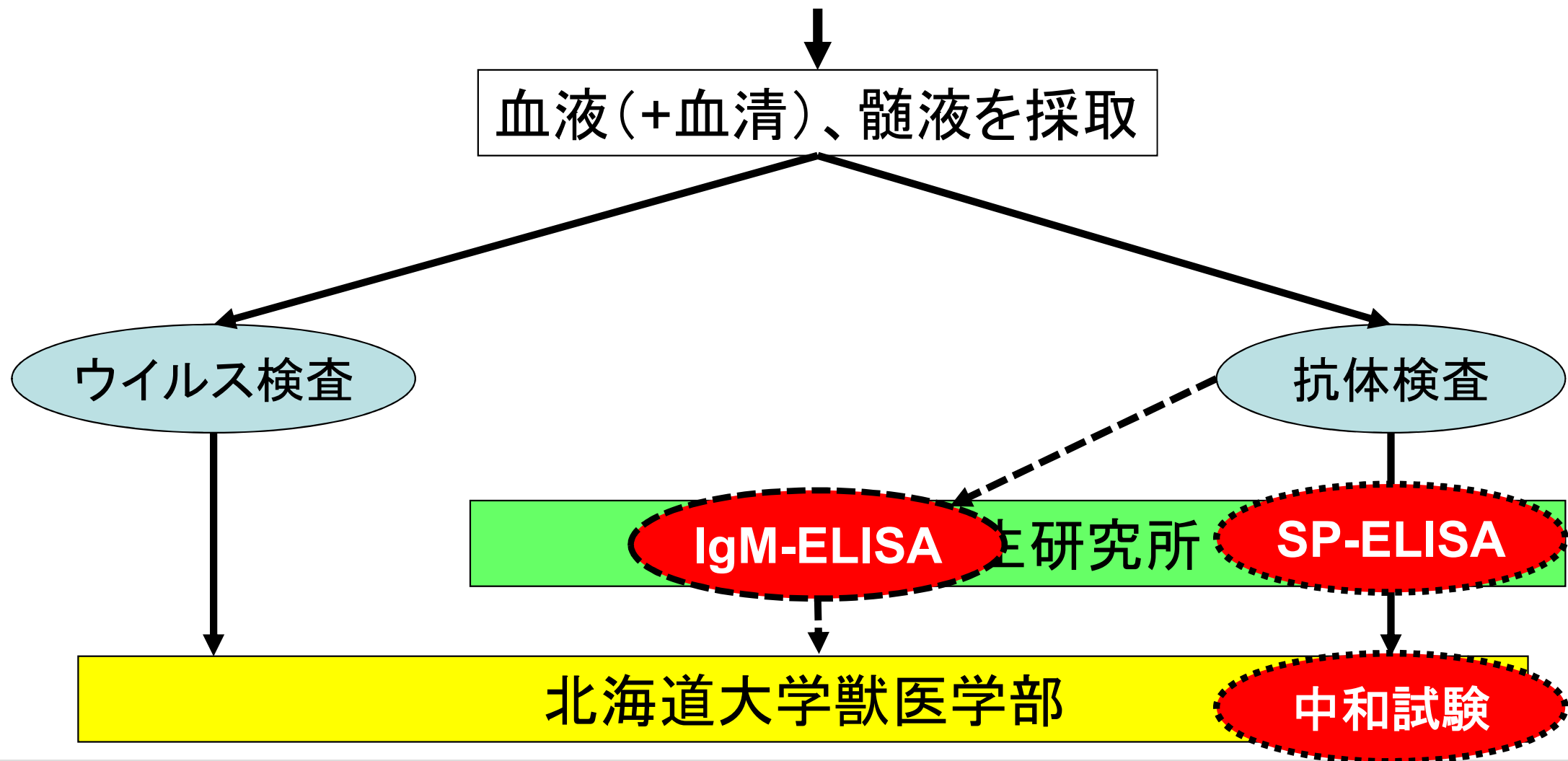
地方衛生研究所

北海道大学獣医学部(+ 国立感染症研究所)



TBEの診断体制：道と北大の連携体制

臨床的にTBEを含むダニ媒介性疾患が疑われる場合



→ 2017年の国内3、4例目の症例の診断へ！！

今、北海道でダニが持っている感染症が大きな話題に！！

よく出る質問

➤ どうして23年間ぶりに突然、感染者が2年も連続で出たの？

→ 今まで診断に至らなかった感染者が、表に出ててきた。

2016年の2例目：

診療された医師達の真摯な対応によるもの

2017年の3, 4例目：

北海道が、TBEを含むダニ媒介性感染症の診断体制を整備した成果によるもの



過去のダニ媒介性疾患疑い患者の遡及調査

稟告や臨床症状等から鑑別を要するもの

ダニによる刺咬歴が明らかな場合（北海道）：ライム病

病原体：*Borrelia burgdorferi*（細菌）

初期症状：発熱、筋肉痛、関節痛

（刺咬部に限局的な遊走生紅斑が高率に見られる）

→ 病原体の全身播種により、髄膜炎・脳炎を引き起こす。

抗生物質による治療が有効

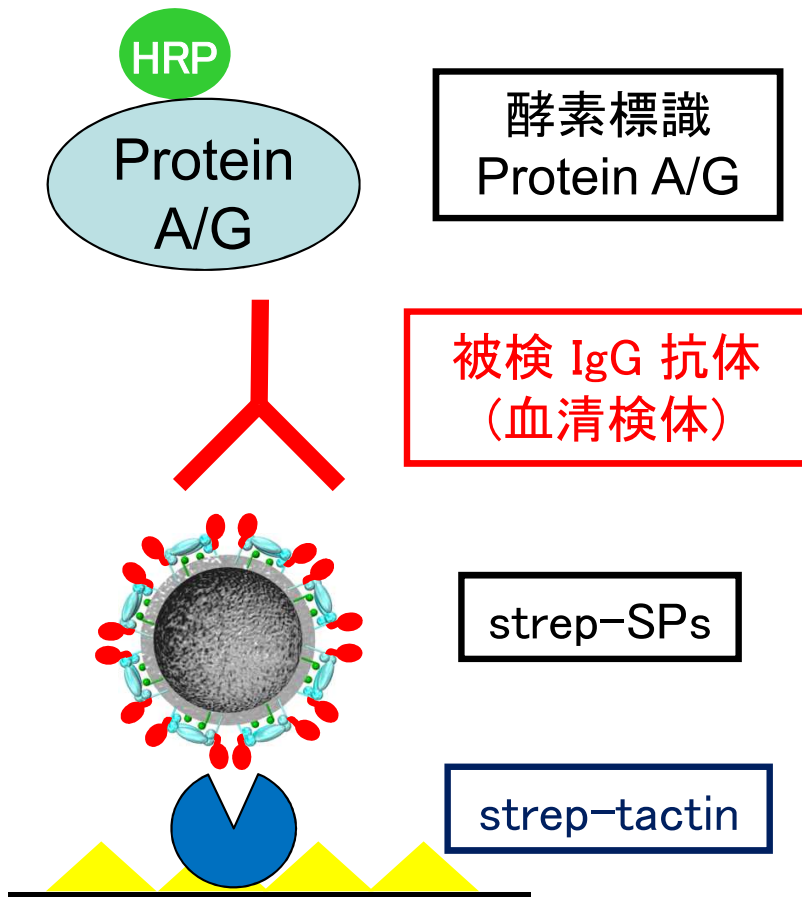


日本におけるダニ媒介脳炎の現状と課題

- TBEの一般情報と国内におけるTBE患者の発生
- TBEの診断と新規診断法開発
 - a) 感染者の診断体制の確立、及び感染状況調査
 - b) 動物を対象としたTBEV流行巣調査



Multi-species SP-ELISAの血清診断・調査への応用



- 高い診断特異性・感度を持つ
 - 通常の実験室で実施可能 (BSL-3が不要)
 - 様々な動物種に適用可能
 - 安価で特別な試薬を必要としない
 - 容易に多検体処理可能
- 簡易診断として有用！

地方の衛生研究所・検査機関へ導入

患者の診断や、野生・伴侶動物を対象とした流行巣調査へ



総括：日本におけるダニ媒介脳炎(TBE)

- 北海道：広い地域にかけてTBEV流行巣は存在
実際に脳炎患者も発生している
- 過去に東京でのTBEV感染患者がいた。
西日本にもTBEV(-like virus)の流行巣あり？

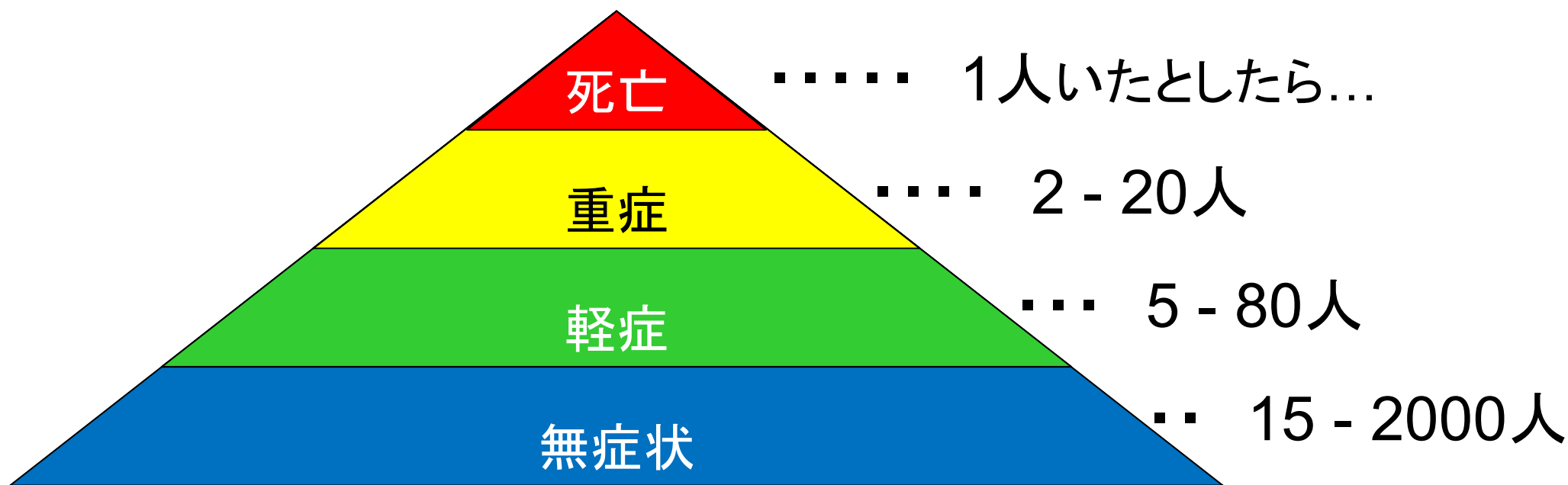
- 北海道を中心に流行巣は変わらず存在していて、
人が感染する可能性は依然としてある。
- 何故24年間で4例しか報告がないのか？



何故24年間で4例しか報告がないのか？

~~実際に4人しかTBEVに感染していなくて、
その4人共が、重症化して脳炎を呈するに至った。~~

- 他にも感染者はいたと考えて然るべき！
(無症状感染者 ～ 軽症患者 ～ 重症患者)



何故24年間で4例しか報告がないのか？

~~実際に4人しかTBEVに感染していなくて、
その4人共が、重症化して脳炎を呈するに至った。~~

- 他にも感染者はいたと考えて然るべき！
(無症状感染者 ～ 軽症患者 ～ 重症患者)

何故、他に感染者が見つかっていないのか？



- 医療関係者も含めて認知度が低い(誰も疑わない・調べない)
- TBEの診断体制の未整備(診断できる機関が限定される)



まとめ：日本におけるダニ媒介脳炎の現状と課題

北海道を中心に流行巣は変わらず存在していて、
人が感染する可能性は依然としてある。

- 十分な周知・啓発活動を行い、診断体制を確立し、
- 人における感染状況の詳細を明らかにするとともに
- 適切な予防対策（ワクチン導入等）を検討していく



Acknowledgement

32

(敬称略)

北海道大学大学院獣医学研究科

公衆衛生学教室

橋本 信夫

高島 郁夫

苅和 宏明

小林 進太郎

石塚 万里子

横澤 香菜

所属学生の皆さん

野生動物学教室

坪田 敏男

佐鹿 万里子

北海道道立衛生研究所 感染症部ウイルスグループ

北海道保健福祉部 健康安全局地域保健課

帯広畜産大学

今井 邦俊

山口大学 共同獣医学部

前田 健、下田 宙

(株)野生動物保護管理事務所関西分室

片山 敦司

国立感染症研究所

森川 茂, 木村 昌伸, 堀田 明豊, 今岡 浩一
大西 真, 川端 寛樹, 佐藤(大久保) 梢



HOKKAIDO UNIVERSITY