

ダニ媒介性脳炎： 日本に潜在する感染のリスクと課題

長崎大学 感染症共同研究拠点
研究部門

好井 健太郎

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、感染者が毎年連続で出てくるようになったの？
 - 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！
 - 今まで見過ごされてきた感染者が、表に出てくるようになっただけ！

ダニ媒介性脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題

Topic

- 1) **ダニ媒介性脳炎の一般情報**
- 2) 日本におけるダニ媒介性脳炎患者発生
- 3) ダニ媒介性脳炎対応のための課題



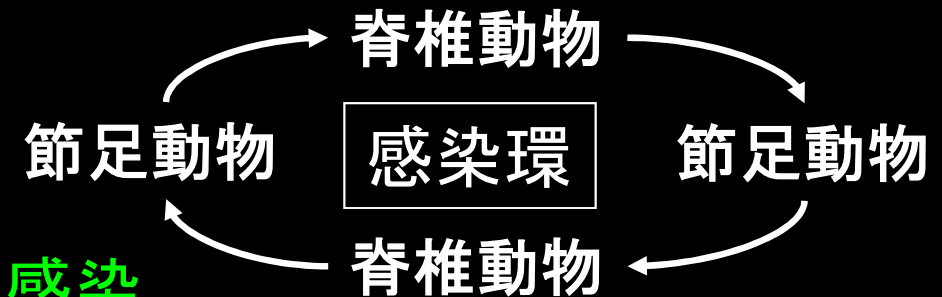
フラビウイルス感染症

4

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	
ダニ媒介性脳炎 (TBE)	ダニ	脳炎	野生げっ歯類	北海道で患者発生・ 流行巣が常在
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	

ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)の感染環

5

野生動物
(主に小型野生哺乳類)

マダニ

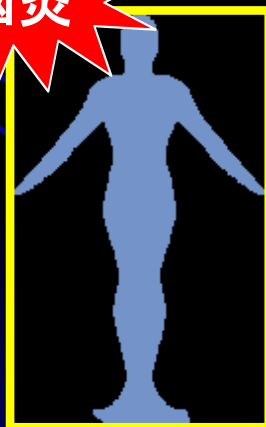
経齢間伝達(脱皮)
経卵巣伝達(卵)



Tick bite



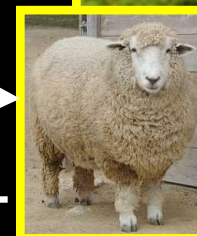
Tick bite



ヒト



脳炎



家畜・伴侶動物
(無症状~脳炎)

生乳(非加熱乳)・
生チーズ(生乳由来)

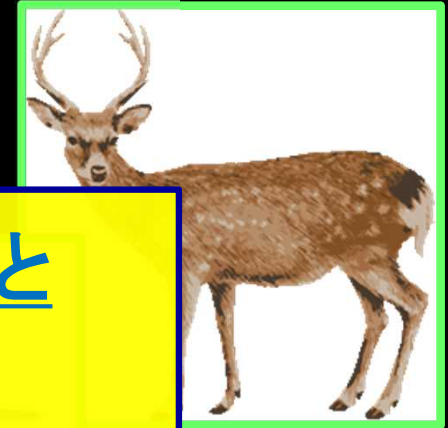
ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)の感染環

6

野生動物
(主に小型野生哺乳類)

マダニ

経齢間伝達(脱皮)
経卵巣伝達(卵)



地域において、感染環が形成されると
ウイルスを根絶するのは不可能



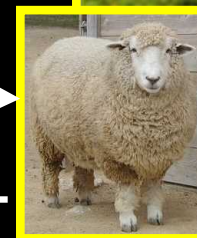
ヒト



Tick bite



家畜・伴侶動物
(無症状~脳炎)



生乳(非加熱乳)・
生チーズ(生乳由来)

ダニ媒介性脳炎ウイルス(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(脱皮)
経卵巣伝達(卵)

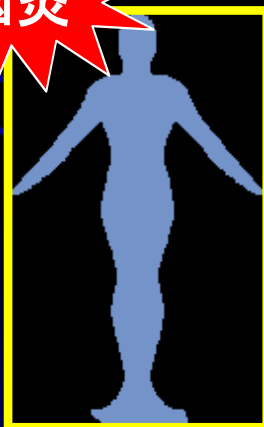


Tick bite

感染したイヌ・ネコから直接(噛み傷、ひっかき傷)で、
人に感染することはありません！

* 西日本のSFTSでは接触感染の可能性あり...

脳炎



ヒト

Tick bite

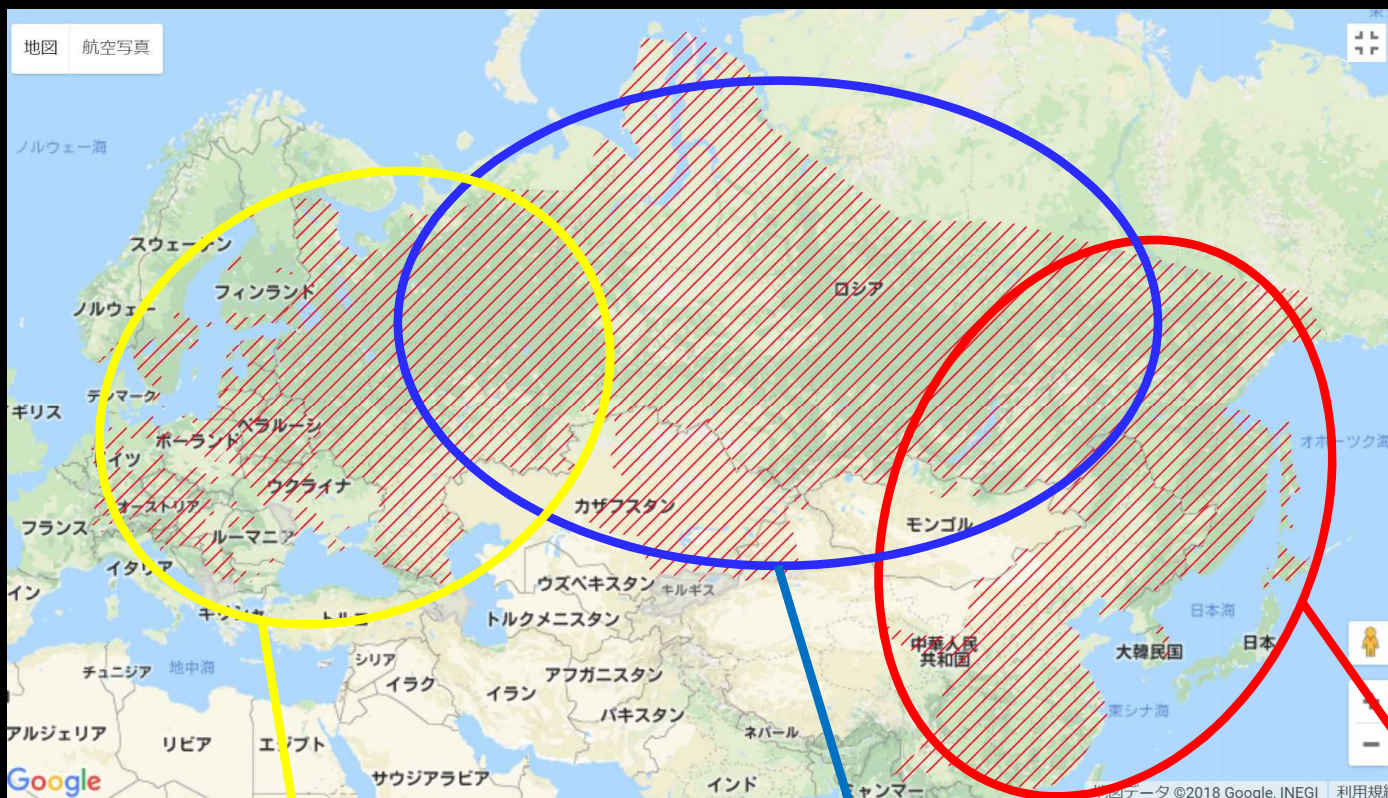


家畜・伴侶動物
(無症状~脳炎)



生乳(非加熱乳)・
生チーズ(生乳由来)

ダニ媒介性脳炎(TBE)の疫学



TBE – The Book
(2017)

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)

ダニ媒介性脳炎(TBE)の臨床症状

- ウイルス保有マダニの吸血後の発症率:5-30%
 - 発症までの潜伏期間:7-14日間
 - 発症初期の症状: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
(20-60%)
 - 後遺症:40～60%で知覚障害、運動障害等が残る
- 動物ではイヌや馬で脳炎症例が報告されている。(大部分は無症状)

ダニ媒介性脳炎(TBE)の治療

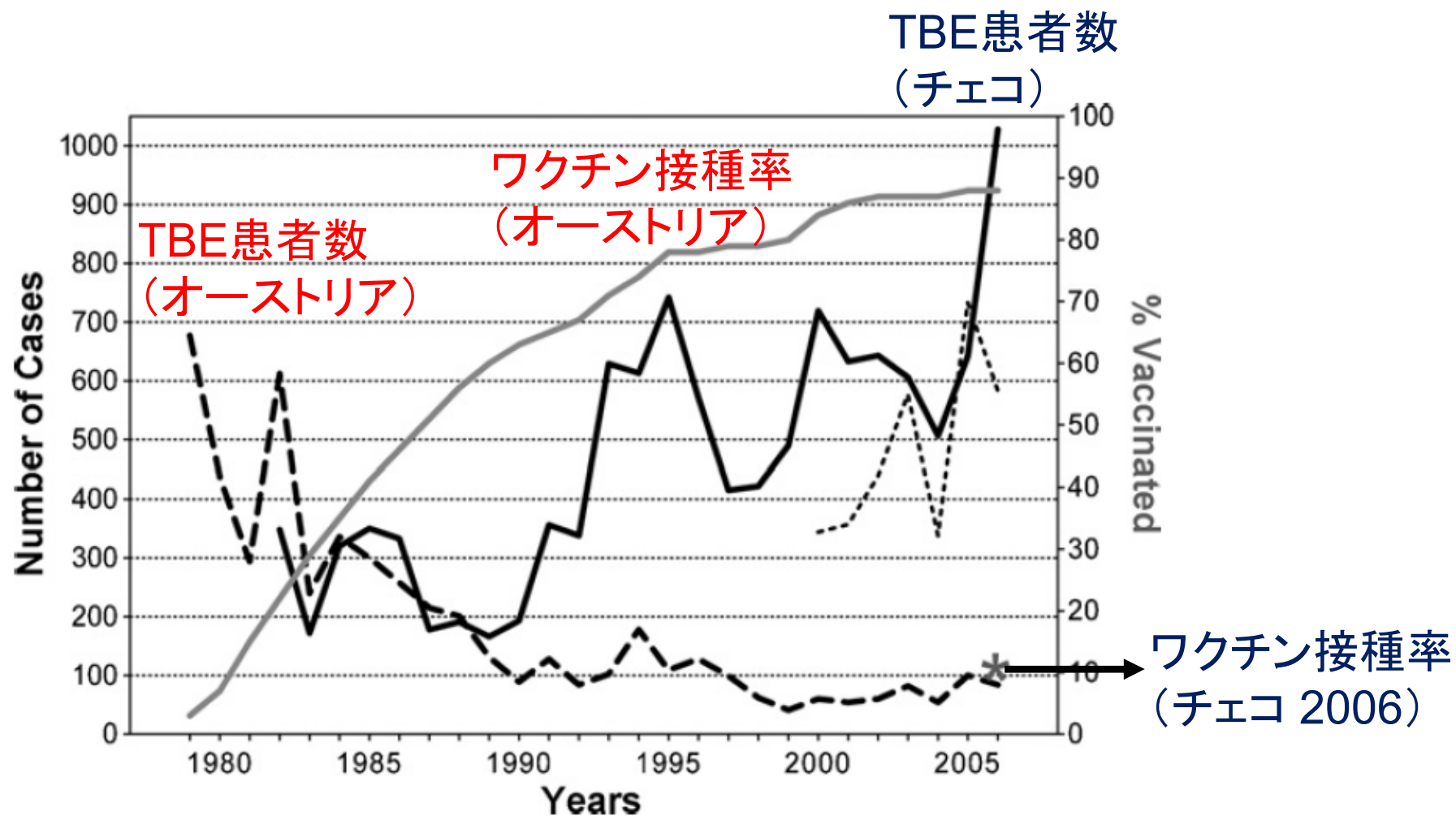
- 特異的な治療法は存在しない
- ウイルス特異的免疫グロブリンが有効との報告もあるが、近年の研究では副作用が懸念され、推奨はされていない。
- 対症療法のみ

ダニ媒介性脳炎(TBE)に対するワクチン

	FSME-IMMUN	Encepur	TBE-Moscow	Encevir	Sen Tai Bao
製造会社	Pfizer (オーストリア)	GSK (イギリス)	FSUE IPVE (ロシア)	Microgen (ロシア)	CNBG (中国)
ウイルス サブタイプ	ヨーロッパ型	ヨーロッパ型	極東型	極東型	極東型
接種可能年齢	1才～	1才～	3才～	3才～	N/A
接種回数	2回目:1-3 ヶ月後 3回目:5-12 ヶ月後	2回目:1-3 ヶ月後 3回目:9-12 ヶ月後	2回目:1-7 ヶ月後 3回目:12ヶ月後	2回目:1-7 ヶ月後 3回目:12ヶ月後	N/A

*** 但し、日本では未認可**（北海道では市立札幌病院とおひげせんせいのこどもクリニックでワクチン接種が可能）

ヨーロッパ型ワクチン接種とTBE患者発生(オーストリア)



オーストリアではワクチンにより、TBE患者数は激減

ダニ媒介性脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題

Topic

- 1) ダニ媒介性脳炎の一般情報
- 2) 日本におけるダニ媒介性脳炎患者発生
- 3) ダニ媒介性脳炎対応のための課題



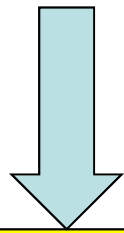
日本でのダニ媒介性脳炎(TBE)患者の発生:1948年

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louping ill virusと同定
(TBE血清型群のウイルス／TBEVの1遺伝子型)

☆2株とも小児患者由来 → 国内感染の可能性高い

日本国内におけるダニ媒介性脳炎(TBE)患者の発生



- ・ 1993年 道南地方において国内初の症例
- ・ 2016年 札幌市において2例目となる症例
：国内初の死亡症例
- ・ 2017年 7月 3例目症例(死亡)・函館市
8月 4例目症例・札幌市
- ・ 2018年 6月 5例目症例(旭川)

日本でのダニ媒介性脳炎(TBE)患者の発生:1993年

発生報告地:道南圏域 (発生届 渡島保健所)

脳炎患者の略歴

患者:女性 30歳台

既往症;日本脳炎ワクチン接種歴あり(学童時)、海外渡航歴なし

脳炎患者の病歴

平成5年10月 39度台の発熱、吐気、頭痛、髄膜刺激症状

痙攣発作、意識障害等の脳炎症状、挿管し人工呼吸

11月 回復

日本でのダニ媒介性脳炎(TBE)患者の発生:1993年

当初の臨床診断

(ダニによる刺咬歴は不明)

髄液検査: 無菌性髄膜炎

→ ヘルペスウイルス(HSV)脳炎を想定

→ HSV抗体は陰性

→ 除外診断として日本脳炎ウイルス(JEV)抗体検査へ

脳炎患者の血液・髄液抗体検査成績

	Anti-JEV				Anti-TBEV
	IgG-ELISA	IgM-ELISA	HI	Neutralization test	Neutralization test
Serum (day 6)	1600	<100	20	10	640
Serum (day 43)	16000	<100	160	20	2560
Spinal fluid (52 day)	1600	<10	20	NT	NT

→ TBE感染と確定診断

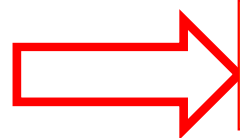
Dr. Morita *et al*

日本におけるダニ媒介性脳炎(TBE)

脳炎患者の略歴

患者：女性 30歳台

既往症；日本脳炎ワクチン接種歴あり(学童時)、海外渡航歴なし



患者は、日本国内(北海道)においてTBEVに感染した!?

TBE患者居住地付近の動物の血清学的調査(1994)

周辺農場の牛54頭の検査

→ TBEV抗体陰性

周辺農場の犬9頭の検査

→ 8/9 で抗TBEV抗体陽性

Dog No.	中和抗体価	
	JEV	TBEV
1	80	>1280
2	20	>1280
3	40	640
4	10	NT
5	80	>1280
6	10	>1280
7	<10	>1280
8	20	>1280
9	10	>1280

イヌを歩哨動物としたTBEの疫学調査(1995)

Dog No.	date				
	4/22	5/4	5/13	5/20	5/27
4	<20	160	80	40	80
5	<20	<20*	640	320	160
6	<20	80	80	80	80
8	<20	<20	<20	<20*	160
9	<20	<20	<20	<20*	160

*TBEV was isolated from blood



ヤマトマダニからのウイルス分離

ダニ種	発育 ステージ	性別	捕集 マダニ数	マダニ プール数	陽性 プール数
<i>Ixodes ovatus</i>	成ダニ	♀	300	15	2
	成ダニ	♂	300	15	0
合計			600	30	2



野鼠における抗体調査 (1995-1996)

種族	陽性数/総数	
	1995年	1996年
<i>Apodemus speciosus</i>	2/11	2/13
<i>Myodes rufocanus</i>	3/16	11/79
<i>Apodemus argenteus</i>	1/11	0/26
<i>Rattus norvegicus</i>	1/4	1/1
<i>Sorex unguiculatus</i>	0/2	0/4
<i>Sorex</i> spp.	ND	0/2
合計	7/44(15.9%)	14/125(11.2%)



A. speciosus

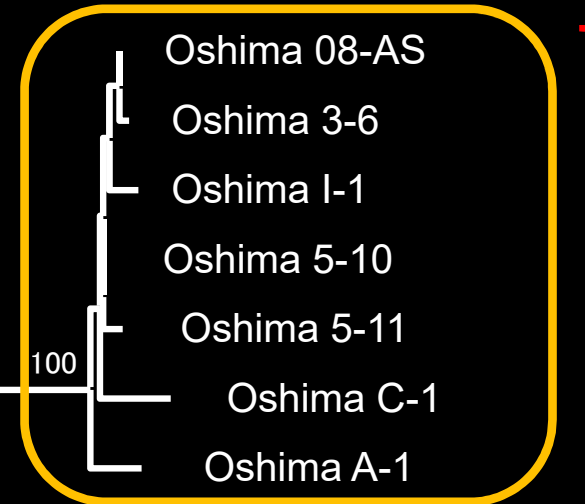


M. rufocanus

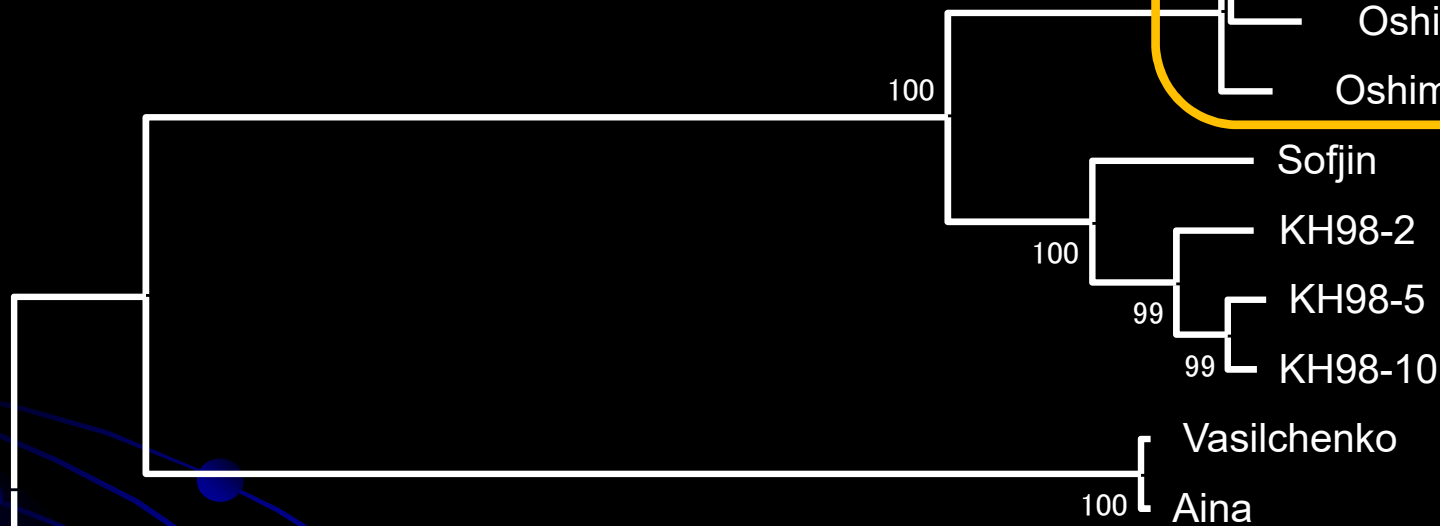
TBEVの遺伝子RNAの系統樹

北海道分離株は病原性の高い極東型に属する

北海道分離株



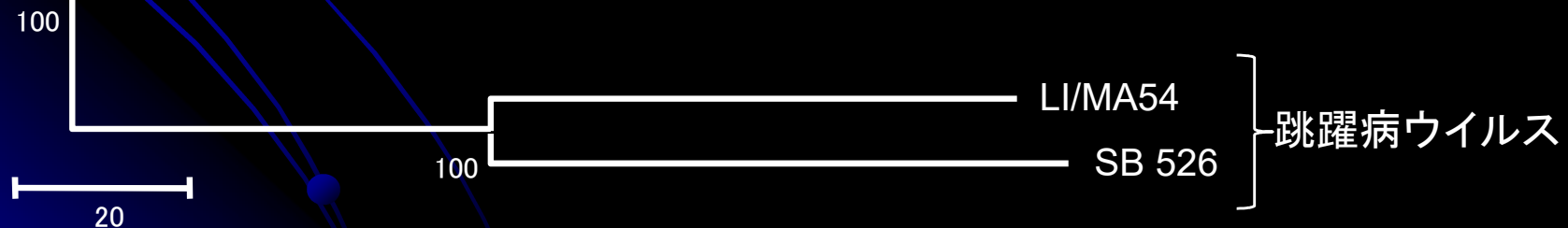
極東型



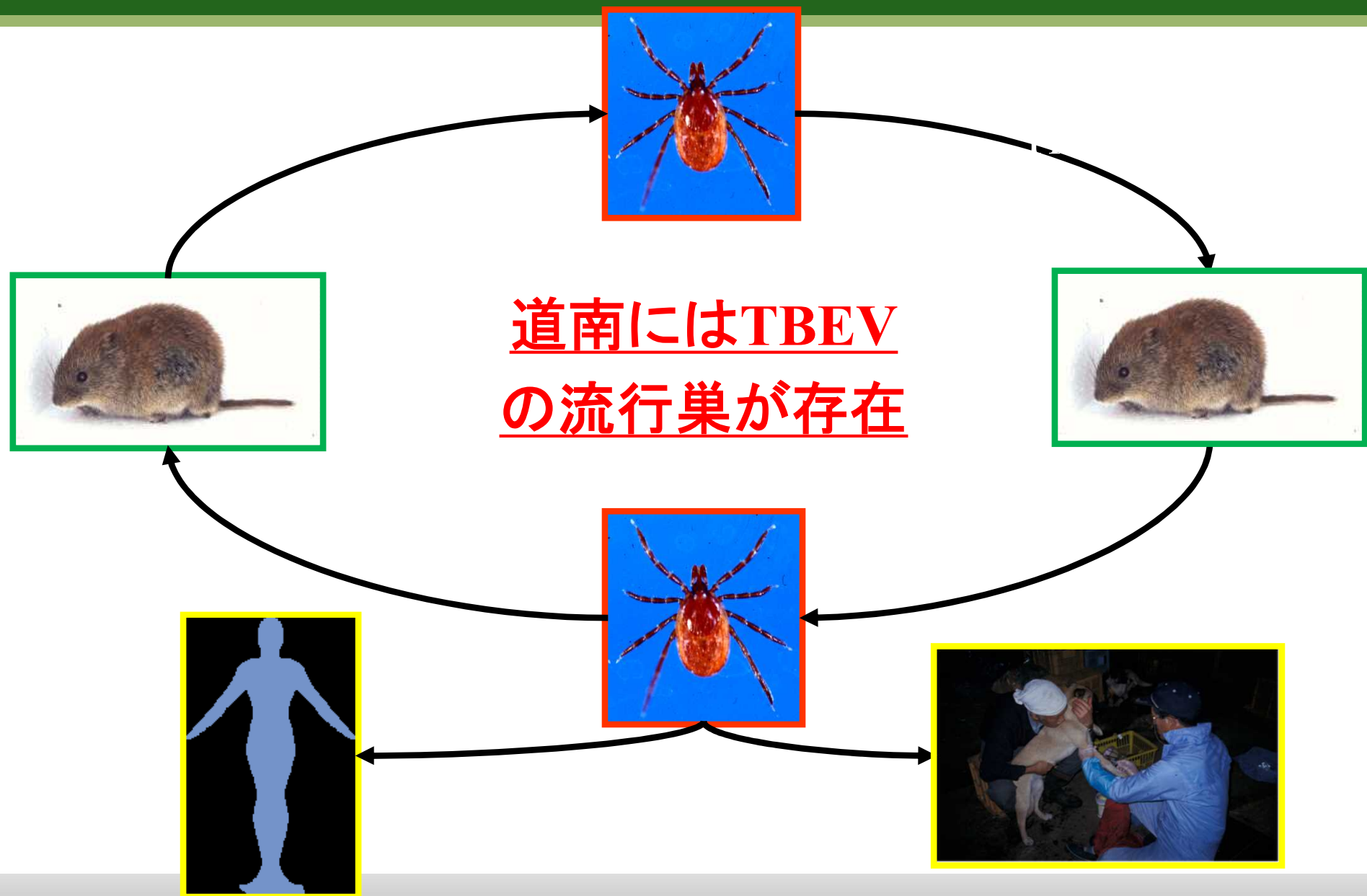
シベリア型



ヨーロッパ型



ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBEV)の感染環



日本でのダニ媒介性脳炎(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

日本でのダニ媒介性脳炎(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

日本でのダニ媒介性脳炎(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)推定地域は道央圏
- (3) 症状:発熱、頭痛、意識障害、脳炎 → 一命はとりとめる。

日本でのダニ媒介性脳炎(TBE)患者の発生:2018年

5例目の確定診断症例

患者概要(旭川市発表)(6/1の段階)

- (1) 年齢及び性別:40代(女性)
- (2) 旭川市保健所からの報告:感染(ダニ刺咬)推定地域は道北圏
- (3) 症状:発熱、意識障害、髄膜炎脳炎 → 一命はとりとめる。

ダニ媒介性脳炎：日本に潜在する感染のリスクと課題

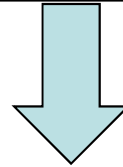
Topic

- 1) ダニ媒介性脳炎の一般情報
- 2) 日本におけるダニ媒介性脳炎患者発生
- 3) **ダニ媒介性脳炎対応のための課題**



日本でのダニ媒介性脳炎対応のための課題

- 北海道で患者が発生しており、
- 本州でも過去に感染患者がいた。



- TBEVの流行巣の分布(どこにウイルスがいるの?)や、
- 人や動物の感染状況の実態(どれくらい感染しているの?)
を明らかにする必要性がある！

問題点:

- 医療関係者も含めてTBEの事が世間に知られていない
- TBEの診断体制の未整備（診断できる施設が限定される）

ダニ媒介性脳炎(TBE)の診断

感染症法に基づく診断基準

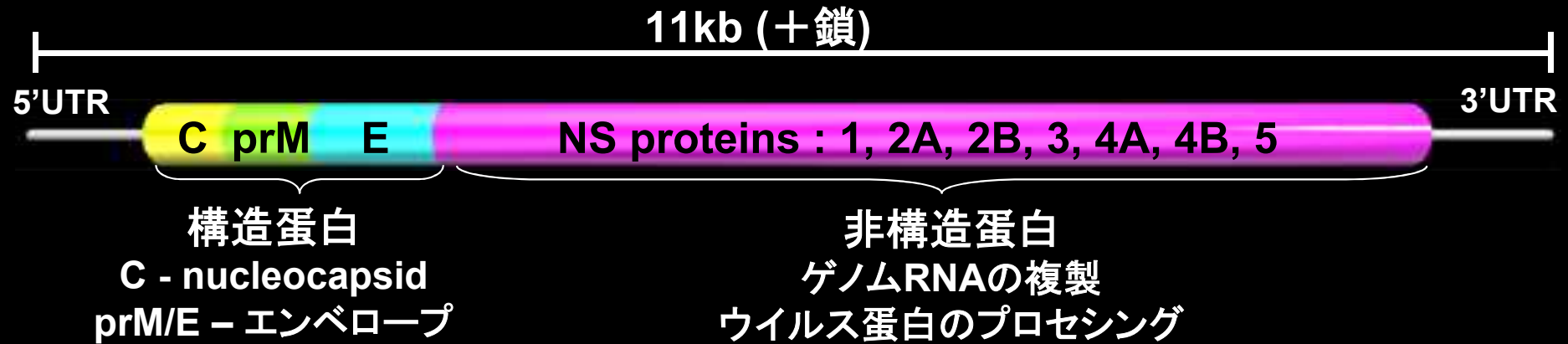
- ウイルス分離・同定 → 検出されることは稀
- PCRによる遺伝子の検出 → 検出されることは稀
- IgM抗体の検出 → ヨーロッパ産のキットが利用可能
* 但しIgM抗体は感染初期のみ検出可能
- 中和試験による抗体の検出 → BSL-3施設が必要
(ペア血清による抗体価の上昇) TBEVは三種病原体

検体や施設の点から法定診断が困難な事が多い。

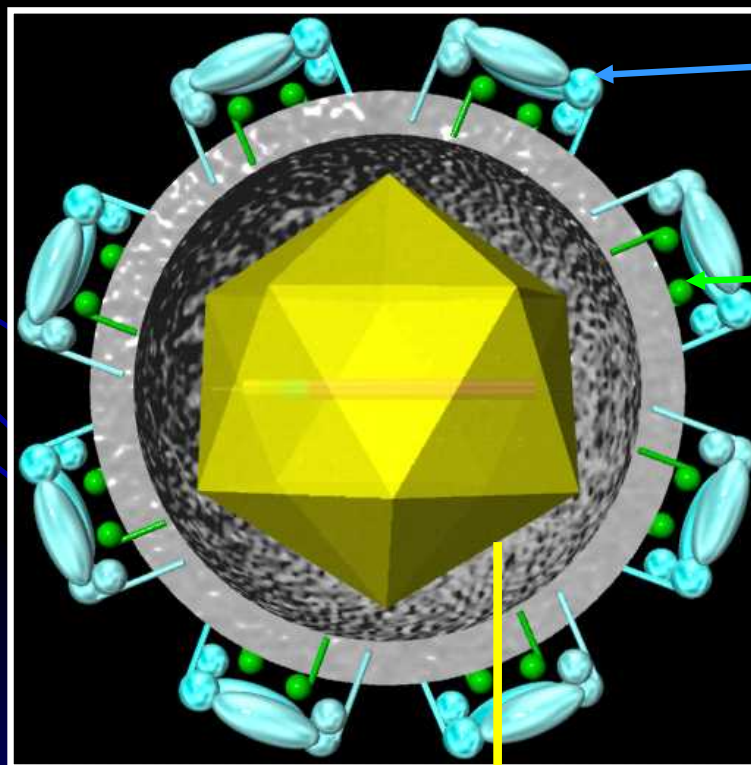
→ 簡便で汎用性の高い新規診断法 の必要性！

フラビウイルスの遺伝子RNA構造

33



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питープを持つ

M

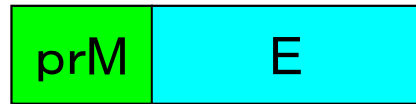
細胞内で前駆体 (prM)として生成
E の成熟を補助

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)~

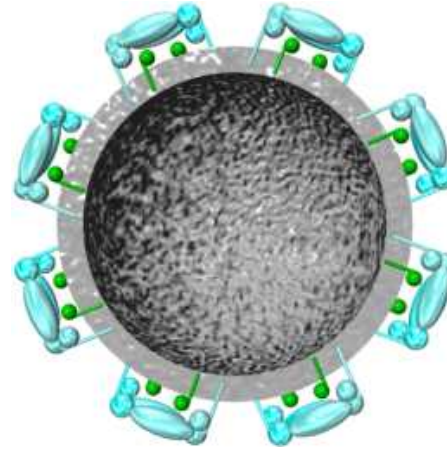
エンベロープ膜蛋白遺伝子



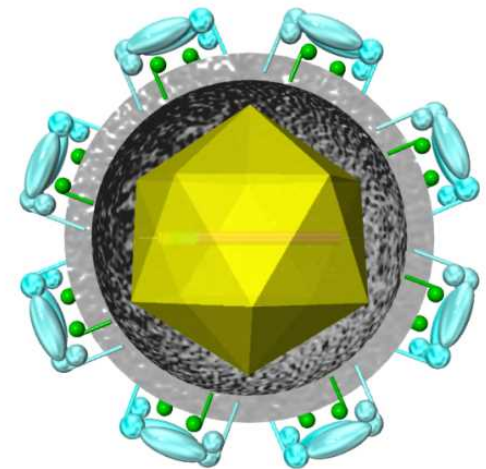
prM/E
発現

哺乳動物細胞

分泌



ウイルス様粒子:
Subviral particles (SPs)

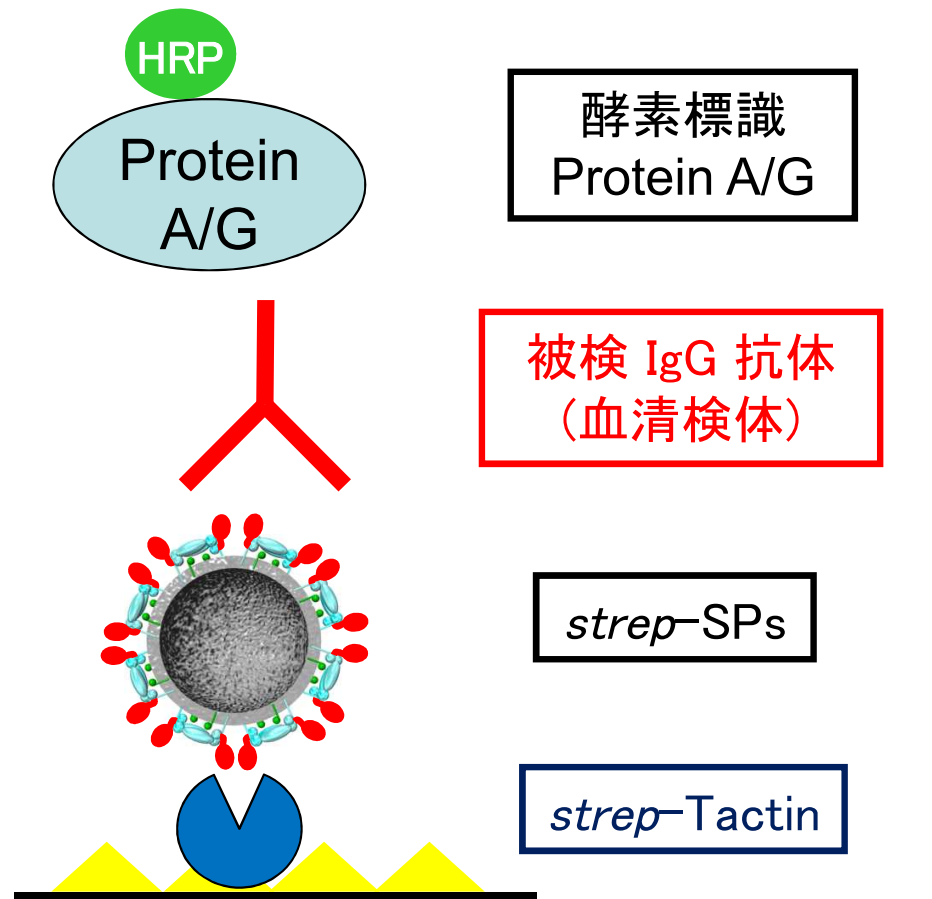


感染性ウイルス粒子

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-IgG-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%

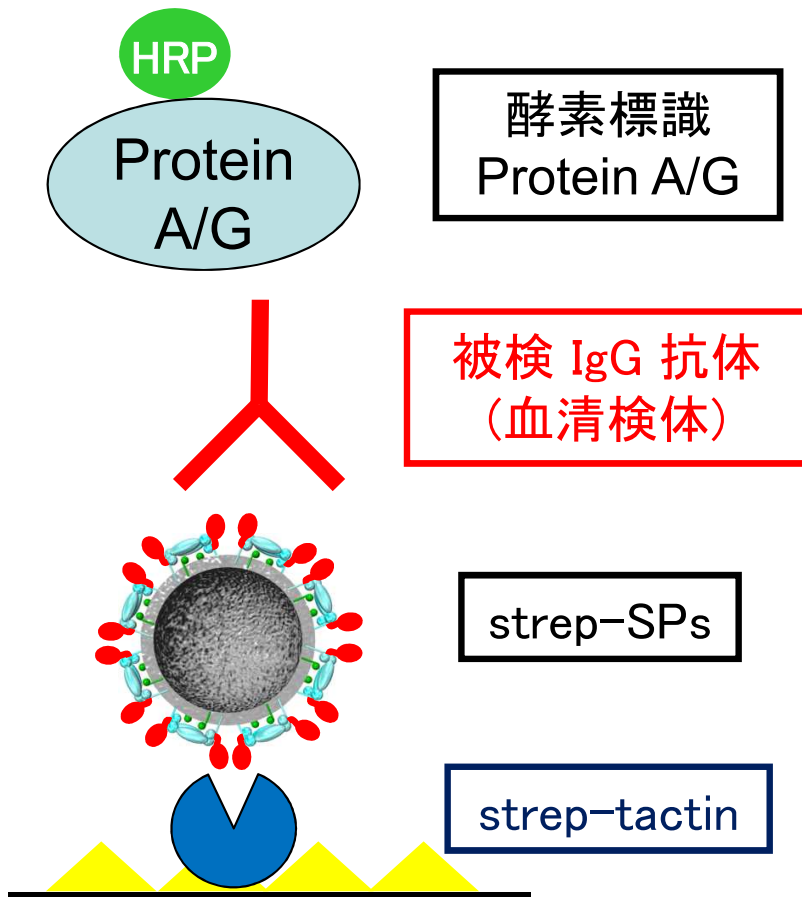
* 2016, 2017年患者も、このELISAにより陽性と判定

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-IgG-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

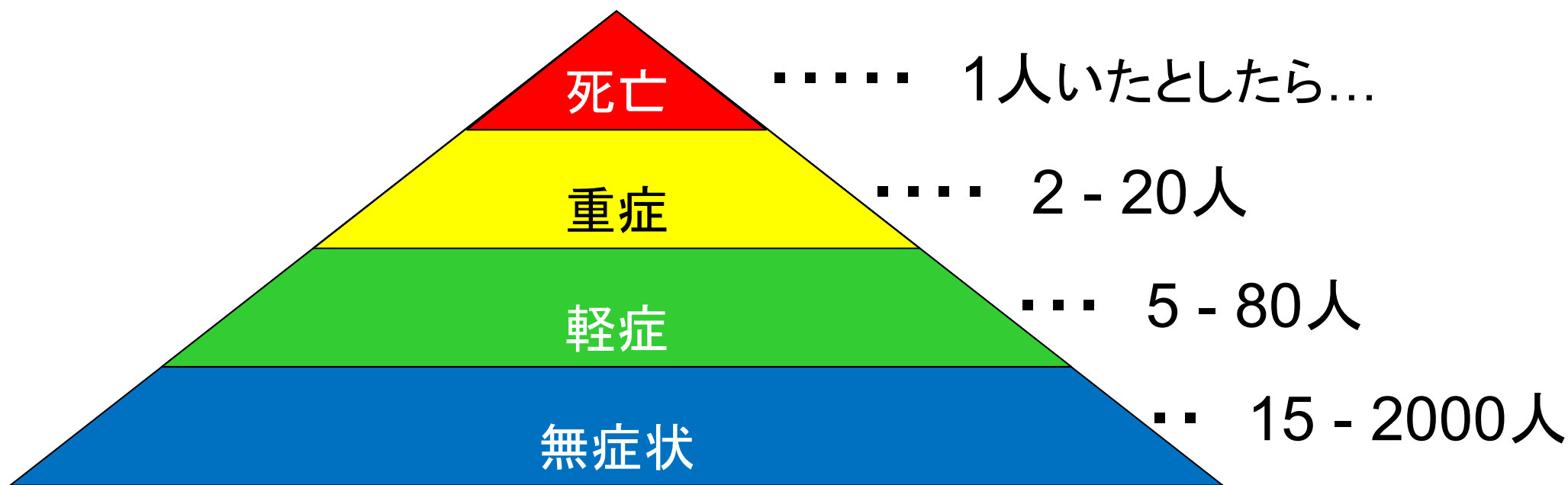
小括：日本におけるダニ媒介性脳炎(TBE)

- 北海道：道内で広く流行巢が存在
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。
道外にも広い地域でTBEV(-like virus)の流行巢あり？
- TBEVは哺乳動物(ヒト)への適応により高病原性化し得る。
 - 北海道(道外にも?)に流行巢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25年間で5例しか報告がないのか？

何故25年間で5例しか報告がないのか？

~~実際に5人しかTBEVに感染していなくて、
その5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)



過去のダニ媒介性疾患疑い患者の遡及調査

国立感染症研究所保有のライム病疑いの行政検査検体の内、髄膜脳炎を呈した患者検体について、TBEV中和試験による遡及調査

- 検体採取年：2010～2017年
 - 地域：北海道を含む全国
 - 年齢：10歳代～80歳代
 - 検体数：81名・158検体（血清・髄液）
- ⇒ TBEV抗体陽性：1名・2検体（有意な抗体価上昇あり）
（2012年・北海道・80歳代 男性）

過去にも見逃されていたTBE患者はいた！

北部方面隊自衛官を対象としたTBEV抗体保有状況調査

道内駐屯所に勤務する **35歳~** の健康診断に併せて

- 過去のダニ刺咬歴等のアンケート調査
- TBEV抗体の保有状況調査及び、

対象者:291名

マダニの刺咬歴あり:92名(31.6%)

TBEV抗体陽性:2名

Age (years)	Tick bite In 10 years	Antibody titer [†]	
		TBEV	JEV
42	3 times	80	<20
48	Once	40	<20

マダニに吸血される機会の多い人の中に無症状感染者がいた

何故25年間で5例しか報告がないのか？

~~実際に5人しかTBEVに感染していなくて、
その5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(診断できる施設が限定される)

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