

原著

エコーウイルス 11 髄膜炎の小児例：
神戸市 2 施設の後方視的観察研究 2023～2024

久保萌加¹⁾ 濱畑啓悟²⁾ 森 愛³⁾ 野本竜平³⁾
磯目賢一¹⁾ 川崎 悠¹⁾ 岩田あや¹⁾ 松原康策¹⁾

要旨 2022～2023年に欧州の数か国で新規変異型（new lineage 1）エコーウイルス 11（E11）が流行し、罹患した新生児の死亡例が複数報告された。しかし、近年の日本の小児期 E11 感染症の疫学や、E11 の遺伝子情報は不明な点が多い。本研究の目的は、2023～2024年に神戸市 2 施設に入院した E11 による髄膜炎例の臨床的特徴を記述し、検出された E11 の塩基配列を解析することである。対象児は 2023 年 9 月に 1 例、2024 年 8～11 月に 5 例の計 6 例（男児 4 例）であった。発症齢は 7 日～9 歳で、5 例は 2 か月未満であった。全例 4 日以内に解熱し、肝逸脱酵素の上昇を認めず、後遺症なく退院した。E11 の VP1 と VP4/2 領域の系統樹解析で、2024 年の 5 株中 4 株（80%）は new lineage 1 に属し、残り 2 株は非 new lineage 1 に分類され、これら 2 群内の遺伝子相同性はともに高かった。本研究において、研究期間中の E11 髄膜炎例の臨床経過は良好であったこと、原因ウイルスの塩基配列は 2 群あり、2024 年の神戸の流行に欧州由来の new lineage 1 株が関与したことが示された。

緒 言

エコーウイルス 11（echovirus 11：E11）はエンテロウイルス（enterovirus：EV）属に含まれ、小児に無症候性感染から心筋炎や、髄膜炎・脳炎などの中枢感染症まで、幅広い病態を引き起こす¹⁾。また新生児に感染すると、一部の症例で急性肝不全などを合併し、致死的になる。2022 年 7 月から 2023 年 4 月にフランスで、急性肝不全を伴う敗血症性ショックを起こした新生児 9 例

のうち 7 例が死亡したと報告された²⁾。2022～2023 年の致命率は 2016～2021 年と比較して高く、2022～2023 年流行株はウイルス遺伝子の組換えによって出現した新規変異株（new lineage 1）と同定された²⁾。その後欧州各国から同様の重症新生児 E11 感染例の報告が相次ぎ^{3～5)}、2023 年に World Health Organization⁴⁾ と欧州 Centers for Disease Control and Prevention⁵⁾ から注意が喚起された。一方、スペイン⁶⁾ やポーランド⁷⁾ での調査においては、2022～2023 年の全

Key words：エコーウイルス 11，無菌性髄膜炎，多項目病原体遺伝子検査，新生児，new lineage 1

1) 神戸市立西神戸医療センター小児科 2) 神戸市立医療センター中央市民病院小児科

3) 神戸市健康科学研究所第 2 衛生研究部

連絡先：松原康策 〒651-2273 神戸市西区梶台 5-7-1 神戸市立西神戸医療センター小児科

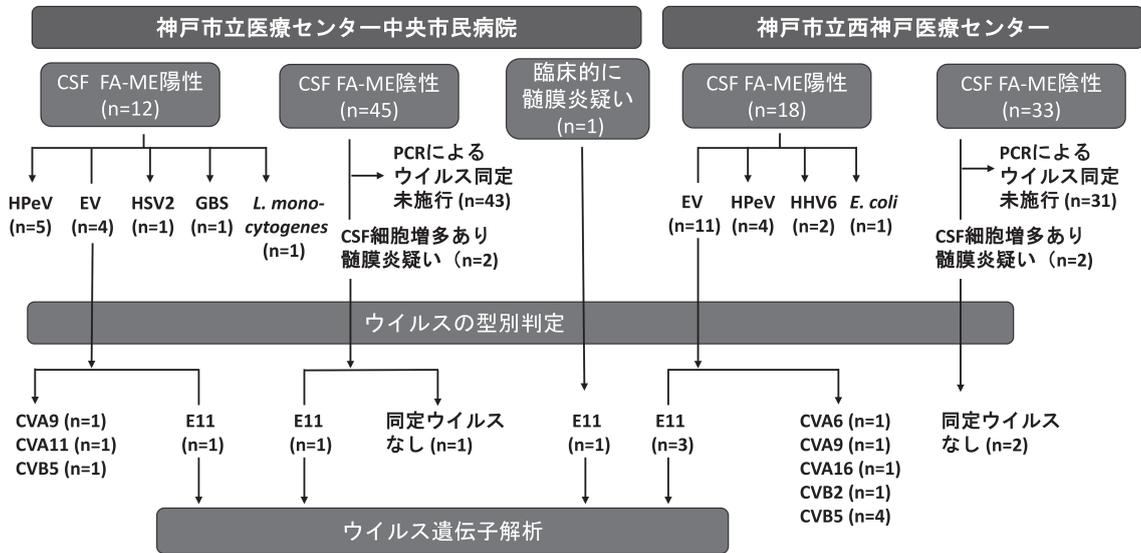


図1 本研究の対象患者の組み入れのアルゴリズム

CSF : cerebrospinal fluid, FA-ME : FilmArray meningitis/encephalitis panel, HPeV : human parechovirus, EV : enterovirus, HSV2 : herpes simplex virus type 2, HHV6 : human herpesvirus 6, E11 : echovirus 11, CVA : coxsackievirus A, CVB : coxsackievirus B, GBS : group B *streptococcus*, *L. monocytogenes* : *Listeria monocytogenes*, *E. coli* : *Escherichia coli*

EV 属中の E11 感染症の発生率や重症化率は、それ以前の時期と比較して相違は認められず、その病原性については不明な点が多い。

日本でも 2024 年に E11 感染症によって急性肝不全、播種性血管内凝固症候群、高フェリチン血症などを合併し死亡した新生児が 3 例報告され⁸⁾、2024 年 12 月に日本小児科学会⁹⁾と厚生労働省¹⁰⁾から注意が喚起された。しかし E11 感染症は全国規模の系統的サーベイランスは実施されていないため、重症新生児 E11 感染の発生動向や、集団における E11 感染症の自然発生率を推定することは難しい。一方、無菌性髄膜炎の病原体サーベイランスが継続的に実施されており、2024 年には EV 属中で E11 が最も多い原因ウイルスであることが示されている¹¹⁾。しかし、これらの無菌性髄膜炎を引き起こした E11 株が近年欧州で流行した new lineage 1 に分類されるのか、また、その臨床的特徴については十分明らかにされていない。本研究では、神戸市の 2 つの地域中核施設において、2023～2024 年に経験した E11 髄膜炎の小児例を対象に、それらの臨床的

特徴を示し、原因ウイルスの遺伝子の特徴、特に new lineage 1 との相同性を解析することを目的として、後方視的研究を実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

2023 年 1 月 1 日から 2024 年 12 月 31 日までに、神戸市立西神戸医療センター小児科と神戸市立医療センター中央市民病院小児科において、髄膜炎を疑って脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) 検査をした小児のうち、その後のウイルス解析で E11 が同定された症例を研究対象とした (図 1)。研究開始時期の設定は、multiplex PCR 法による CSF 中の多項目病原体遺伝子関連検査 (FilmArray 髄膜炎・脳炎パネル [以下、FA-ME] : ビオメリュー・ジャパン社、東京) が 2022 年末に 2 施設で導入され、髄膜炎を疑う全例に FA-ME を用いた病原体検索を開始した時期を基に 2023 年 1 月からとした。また、髄膜炎を疑って CSF 採取を試みたが、採取が困難であったため、CSF 以外の検体 (血液、便、咽頭ぬぐ

表1 研究対象例のエコーウイルス 11 同定検体と VP 領域別同定状況, および塩基配列の特徴

症例	1			2	3	4			5	6
	脳脊髄液	咽頭 ぬぐい液	便	咽頭 ぬぐい液	脳脊髄液	脳脊髄液	咽頭 ぬぐい液	便	脳脊髄液	脳脊髄液
ウイルス同定検体										
培養細胞による ウイルス分離	陰性	陽性	陽性	陽性	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性	陽性
遺伝子検査 VP1 領域	+	+	+	+	+	ND	ND	ND	+	+
遺伝子検査 VP4/2 領域	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
New lineage 1	No			Yes	Yes	Yes*			No	Yes
ウイルス番号	230167v			240184v	240233v	240251 VP 4 2			240280v	240288v

*VP4 2 解析による (その他の症例は VP1 と VP4 2 解析の両方の解析による), ND: not detected

い液) を用いてウイルス検索し, E11 が同定された 1 例も対象に加えた (図 1). オプトアウトによる研究参加拒否の申し出があった症例を除外規定とした.

2. 患者情報の収集方法

電子診療録から, 対象患者の背景 (在胎週数, 出生体重, 住所 [市, 区まで], 発症年齢, 性別, 同胞の有無, 発症時期の家族内の感染状況), 臨床データ (症状, バイタルサイン, 血液検査および CSF 検査, 画像検査), 治療と経過 (治療薬の種類と投与期間, 合併症の有無, 予後) を抽出し, 後方視的に検討した.

3. CSF 検査結果の評価基準

既報¹²⁾に基づき, CSF 中の細胞数は生後 0 か月では $15/\mu\text{L}$, 生後 1 か月では $9/\mu\text{L}$ を正常上限に, 糖値は生後 0 か月では 25 mg/dL , 生後 1 か月では 27 mg/dL を正常下限に, 蛋白値は生後 0 か月では 127 mg/dL , 生後 1 か月では 99 mg/dL を正常上限に定義した. 生後 2 か月以上では正常値を成人と同じ範囲 (細胞数: $0\sim 5/\mu\text{L}$, 糖値: $50\sim 80\text{ mg/dL}$, 蛋白値: $15\sim 45\text{ mg/dL}$) に定義した.

4. ウイルス学的検査方法

対象 6 症例 (詳細は後述) について, CSF, 咽頭ぬぐい液および便検体を Vero-E6 細胞, RD-18S 細胞および RD-A 細胞に接種しウイルスの分離を試みた. その結果, 1 例の咽頭ぬぐい液, 4 例の CSF からウイルスの分離に成功した (表 1). 分離された E11 の 5 株から QIAamp Vi-

ral RNA mini kit (QIAGEN 社) を用いて RNA を抽出し, Joffret らの方法¹³⁾ に従いゲノム全長を RT-PCR によって増幅した. 増幅産物から QIAseq FX DNA Library Kit (QIAGEN 社) を用いてショットガンライブラリを作製し, iSeq i100 (Illumina) でリードデータを取得した. 取得したリードデータから SPAdes v3.15¹⁴⁾ を用いてアセンブリを実施し, 各株 7,300 bp 前後のゲノム配列を構築し, そこから VP1 領域全長を抽出した. 既報⁸⁾ を参考に NCBI に登録された日本, ヨーロッパ, 中国, 米国の E11 検体を選定し, それらの VP1 配列 (332 bp) と MAFFT¹⁵⁾ によるアライメント解析を実施し, IQ-TREE (<http://iqtree.cibiv.univie.ac.at/>) を用いて最尤法による系統樹を作製した. 神戸市健康科学研究所感染症部では, EV 感染症が疑われる検体においては, ウイルス検出の感度を上げるために, VP1 領域と VP4/2 領域との両者の PCR 検査 (国立健康危機管理研究機構のマニュアル¹⁶⁾) を実施している. 今回 VP1 の配列が同定できず, VP4/2 領域の配列で E11 と判定した症例が 1 例あった (表 1) ため, 既報²⁾ で使用された E11 のうち, ゲノム全長が登録されている検体から VP4/2 領域を抽出して, VP1 と同様の方法で系統樹を作製した.

5. 研究倫理

本報告は神戸市立西神戸医療センターの倫理委員会 (承認番号: 2024-42, オプトアウト期間: 2024 年 11 月 5 日から 2025 年 1 月 31 日まで) と

表2 エコーウイルス 11 感染症 6 例の臨床的および人口統計学的特徴

症例	1	2	3	4	5	6
発症年月 (発症週数)	2023年9月 (第37週)	2024年8月 (第32週)	2024年9月 (第37週)	2024年10月 (第41週)	2024年10月 (第43週)	2024年11月 (第44週)
発症年齢	34日	29日	50日	9歳	29日	7日
性別	M	M	F	M	M	F
在胎週数	39週6日	37週4日	37週0日	40週2日	39週1日	39週2日
出生体重	2,938 g	2,860 g	2,366 g	3,316 g	3,138 g	3,100 g
併存症	なし	なし	なし	なし	なし	心房中隔欠損症
最高体温 (°C)	38.6	39.2	39.0	39.0	38.2	39.4
最高脈拍数 (/分)	165	180	180	87	175	200
嘔吐	なし	あり	なし	あり	なし	なし
発熱, 嘔吐以外の 症状	哺乳不良, 末梢冷感	哺乳不良, 網状皮斑, 末梢冷感	両下肢の シバリング	頭痛, 項部硬直	哺乳不良	哺乳不良, 末梢冷感
同胞	あり	あり	あり	あり	あり	あり
家族内有熱者	あり (同胞)	あり (母)	あり (同胞)	あり (同胞)	あり (母, 同胞)	なし
発熱期間 (日)*	4	3	1	3	2	3
入院期間 (日)	5	5	5	5	5	6
抗菌薬治療	ABPC と CTX を3日間	ABPC と CTX を3日間	ABPC と CTX を3日間	CTX と VCM を3日間	なし	ABPC と CTX を4日間
抗ウイルス薬治療	なし	なし	acyclovir を 3日間	なし	なし	acyclovir を 4日間
臨床診断	無菌性髄膜炎	無菌性髄膜炎疑い	無菌性髄膜炎	無菌性髄膜炎	無菌性髄膜炎	無菌性髄膜炎
ICU 管理	なし	なし	なし	なし	なし	なし
転帰	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快

ABPC : ampicillin, CTX : cefotaxime, VCM : vancomycin, ICU : intensive care unit

*37.5°C以上が持続している期間

神戸市立医療センター中央市民病院の倫理委員会 (承認番号 : zn25310, オプトアウト期間 : 同上) の承認を受けている。

II. 結 果

2年間の研究期間中, 2施設で合計108例の小児が髄膜炎を疑われてCSFを用いたFA-ME検査を受け, そのうち30例(28%)が何らかの病原体が陽性であった(図1)。これら30例のうち, EV陽性は15例(50%)で最も多く, そのうち4例がE11と同定された(図1)。各年のEV中, 最多の血清型は2023年 coxsackievirus B5 (5/9例), 2024年 E11 (3/6例)であった。また, FA-ME検査が陰性であったが臨床的および検査学的に髄膜炎を疑ってCSF中のウイルス検査を実施した4例のうち1例からE11が検出された。さらに, 臨床的に髄膜炎を疑ってCSF

採取を試みたが採取困難であったため, CSF以外の検体でE11が同定された1例(症例2)を合わせて, 研究対象児は合計6例であった(図1, 表2)。除外規定に該当する症例はなかった。

6症例の臨床症状と人口統計学的データを表2に示す。発症時期については1例が2023年9月に, 5例が2024年8月から11月であった。CSF検査をした対象児におけるE11髄膜炎例の占める割合は, 2023年(1/64:1.6%)と比較して, 2024年(3/44:6.8%)は顕著に増加した。発症地域は5例が神戸市の別々の区で, 残り1例は神戸市西区に隣接する三木市であり, 発症時期と併せて相互に伝播した可能性は乏しく, いずれも孤発例と判断した。性別は2:1で男児が多く, 全例正期産児であった。発症年齢は生後2か月以内の低月齢が5例と多かった。全例初診時に発熱を認めしたが, 4日以内に解熱した。9歳児を除く5例に頻

表3 エコーウイルス11感染症6例の検査結果

症例		1	2	3	4	5	6
末梢血検査	白血球数 (/μL)	9,900	6,400	6,800	17,900	6,700	8,200
	血小板数 (×10 ⁴ /μL)	38.8	29.4	40.9	48.4	17.9	28.6
	CRP (mg/dL)	0.57	1.0	0.0	0.15	2.8	0.2
	血糖 (mg/dL)	98	90	87	116	87	119
	AST (IU/L)	32	32	42	21	19	32
	ALT (IU/L)	15	18	24	26	13	11
	T-Bil (mg/dL)	1.2	0.5	0.6	0.5	8.6	6.5
	LDH (IU/L)	346	297	281	334	214	326
脳脊髄液検査	細胞数 (/μL)	10	NA	182	170	3	4
	多核球数 (/μL)	8	NA	152	53	2	2
	単核球数 (/μL)	2	NA	30	117	1	2
	糖 (mg/dL)	48	NA	52	57	44	66
	蛋白 (mg/dL)	52	NA	55	57	61	124
FA-R panel	陽性, RV/EV	陽性, RV/EV	NA	陽性, <i>M. pneumoniae</i>	陽性, RV/EV	NA	
FA-ME panel	陽性, EV	NA	陽性, EV	陰性	陽性, EV	陽性, EV	

CRP : C-reactive protein, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, LDH : lactate dehydrogenase, NA : not assessed, FA-R : FilmArray respiratory panel, FA-ME : FilmArray meningitis/encephalitis panel, EV : enterovirus, RV : human rhinovirus, *M. pneumoniae* : *Mycoplasma pneumoniae*

脈を認めた。感染経路は5例が発熱者の家族からの伝播が推定された。1例(症例6)は日齢5に母児ともに退院し、日齢7での発症であったが、出生した産院のスタッフや同室の母児、同胞も含む家族内に発熱者はなく感染経路は不明であった。治療は5例に抗菌薬を、2例に抗ウイルス薬を用いた。最終診断は5例が無菌性髄膜炎、1例は無菌性髄膜炎疑いで、全例後遺症なく6日以内に軽快退院した。退院後定期的な経過観察をしていないが、症例2がパラインフルエンザウイルス感染症で短期入院した以外、再入院例はない。

6症例の血液検査とCSF検査の結果を表3に示す。白血球数は1例が15,000/μL以上であったがその他は上昇はなかった。CRPは全例陰性または軽度陽性であった。肝逸脱酵素の上昇は全例認めなかった。CSFの細胞数は、生後0か月の2人(症例5, 6)が増多を認めず、生後1か月の1人(症例1)も10/μLと異常値下限であった。CSFの糖値と蛋白値は、症例4で軽度の蛋白値上昇を認めた以外は、評価可能な5例のすべてで正常であった。FA呼吸器パネルを実施した4症例のうち3例にhuman rhinovirus/EVが同定された。FA呼吸器パネルで*Mycoplasma*

*pneumoniae*が同定された1例(症例4)は入院9日前に発熱と咳嗽があり、近医でminocyclineの処方を受け、翌日には解熱し咳嗽は軽減した。入院当日に新たに発熱し、頭痛と嘔吐を伴い、髄膜炎の診断で入院した。入院時の胸部X線写真では肺炎像を認めなかった。入院時のCSFを用いたPCR検査(既報のmultiplex PCR法¹⁷⁾)で*M. pneumoniae*は同定されなかった。

【ウイルス学的検査結果(表1, 図2, 図3)】

VP1領域配列(332 bp)の系統解析(図2)によって、2024年発症の5例中3例は欧州で検出されたnew lineage 1^{2,3,6)}に分類された。これら3例のVP1領域配列は、関東の既報3例⁸⁾とともに高い相同性を示した。また、VP4/2領域配列の系統解析結果(図3)は、VP1領域の系統樹と類似した樹形を示しており、VP4/2領域配列の系統解析でもnew lineage 1の判定が可能であると考えられた。したがって、ウイルス分離ができずVP1領域が決定できなかった症例4に関しても、new lineage 1に属すると推定された。一方2023年発症の1例と2024年の1例はnew lineage 1ではなかったが、これら2株の塩基配列の相同性は高かった(図2, 図3)。また、非

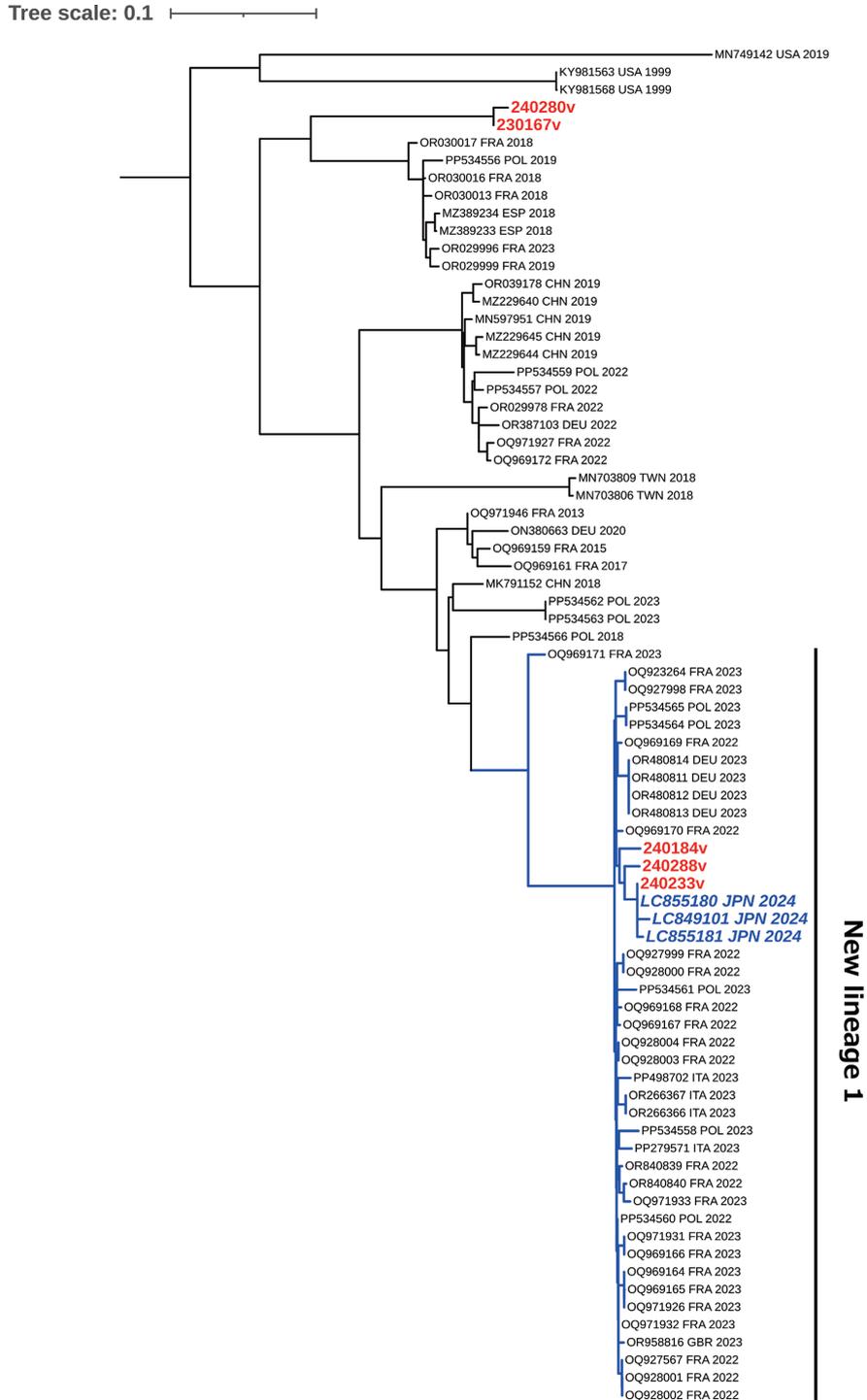


図2 エコーウイルス II の VP1 配列に基づく系統樹

赤字の太字は本研究の5症例株（VP1領域を用いたPCR法でウイルスを同定できなかった1例を除く5株で解析）を示す。既報⁸⁾を参考に、NCBIに登録された日本（青字の斜体字は関東からの報告3株⁸⁾）、ヨーロッパ、中国、米国のE11検体を選定し比較した。New lineage 1に属するcladeを青線で示す。

Tree scale: 0.1

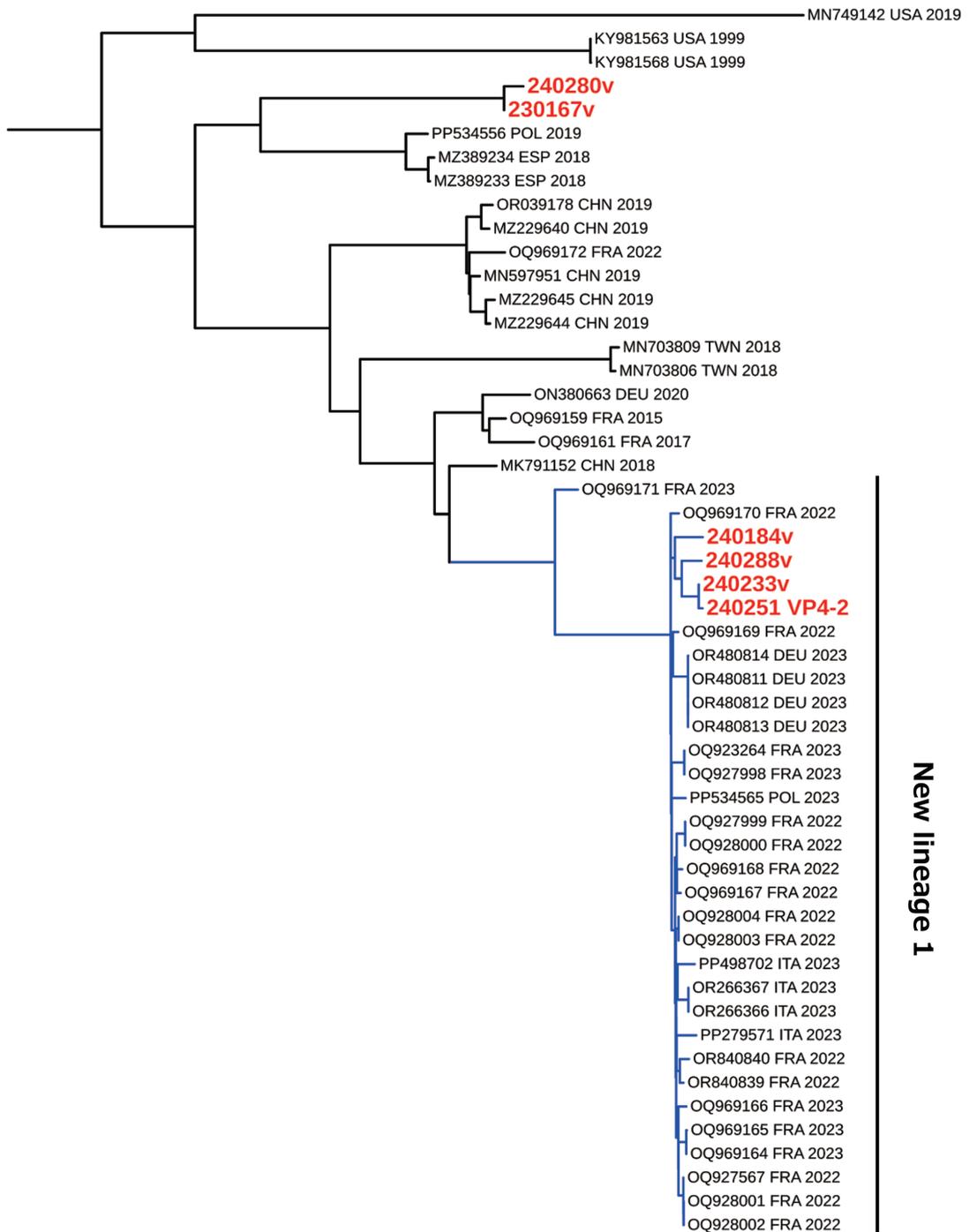


図3 エコーウイルス 11 の VP4/2 配列に基づく系統樹

赤字の太字は本研究の6症例株を示す。既報⁸⁾を参考に、NCBIに登録されたヨーロッパ、中国、米国のE11検体を選定し比較した。New lineage 1に属するcladeを青線で示す。

new lineage 1 の 2 例も含め、全 6 例とも既報⁶⁾の D5 群に分類された。

III. 考 察

本研究では 2023 年に 1 例、2024 年に 5 例の E11 髄膜炎 (1 例は髄膜炎疑い) を経験し、それらの臨床的およびウイルス学的特徴を報告した。2024 年は 2023 年比で発症数が増加し E11 が EV 髄膜炎の最多血清型であったが、この現象は全国の登録情報¹¹⁾に一致する。本研究の重要な所見の一つは、同定された E11 株のゲノム配列に基づき、2022～2023 年に欧州で流行したウイルス株のゲノム情報と比較できたことである。2024 年の 5 株中 4 株 (80%) は new lineage 1 に属し、4 株間の塩基配列は極めて類似していた。一方、2023 年と 2024 年の各 1 株は new lineage 1 ではなかったが、これらの 2 株の塩基配列も極めて類似していた。これらの結果から、神戸市における E11 髄膜炎ウイルスには、2024 年に初めて伝播したと推定される new lineage 1 株群と、2023 年に確認された非 new lineage 1 株群の 2 群が存在することが示された。また、関東の新生児例⁸⁾と神戸市の事例の new lineage 1 に属する株は系統樹上で近傍の枝に配置されており (図 2, 図 3)、限定的な配列しか比較できていないものの、同一系統の E11 が 2024 年に国内で拡散した可能性が示唆された。日本で確認された new lineage 1 は欧州株群に属するが、地理的近隣の中国で 2018～2019 年に流行した D5 群¹⁸⁾とは異なるため、2023～2024 年に増加した欧州からの旅行者によって持ちこまれたと推測されている⁸⁾。現時点では、欧州以外で new lineage 1 株の感染例が確認されたのは日本が初めてである。

本研究におけるもう一つの重要な所見は、近年の国内外の E11 感染例の予後との違いである。本研究の 6 症例は中枢神経感染症を呈したものの、全例が後遺症なく軽快した。同様に埼玉県の新施設で 2024 年秋に発症した E11 髄膜炎 9 例 (日齢 30～76 発症) も全例軽快している¹⁹⁾。また、日本の 2018～2024 年に病原体検出情報システムに登録された 2024 年 (11 月 27 日時点の集計) E11 感染 44 例のうち、重症と分類される髄

膜炎 (9 例) や脳炎・脳症 (2 例) の割合は多くはない²⁰⁾。これらとは対照的に、関東で 2024 年に報告された新生児 3 例は、急性肝不全、播種性血管内凝固症候群、高フェリチン血症などで死亡している⁸⁾。また、2022～2023 年にフランスで報告された重症新生児 E11 感染症 9 例 (うち 4 症例は CSF からの同定) のうち、7 例が急性肝不全で死亡している²⁾。2023 年 7 月時点の欧州からの報告では、フランス、北イタリア、スペイン、クロアチア、スウェーデンから 19 例の重症新生児 E11 感染例が集積され、このうち 9 例が死亡している⁵⁾。しかし同じ欧州内でも、スペインでは 2022～2023 年の E11 感染例の重症度は 2018～2019 年と比較して相違を認めず⁶⁾、ポーランドでは 2022～2023 年の E11 感染の小児 9 例中 1 例のみが重症肝炎で、重症化率はそれ以前と比較して有意な相違はない⁷⁾。本研究も含めこれらの国内外の情報を総合すると、new lineage 1 を一定の割合で含む近年の E11 感染症の臨床スペクトラムは、幅広いことが示唆された。

New lineage 1 感染による死亡報告例^{2, 3, 8, 21)}から重症化に関連する宿主側危険因子を検討すると、(1) 生後 2 週間以内の発症、(2) 男児、(3) 早産児、(4) 新生児早期の母児感染または母胎感染の 4 つがあげられる。死亡例の発症日齢においては、フランス (7 例)²⁾、北イタリア (2 例)^{3, 21)}、日本 (3 例)⁸⁾はいずれも 8 日以内の発症で、さらに全例男児である。早産児についてはフランス (7 例)²⁾、北イタリア (2 例)^{3, 21)}の全例に該当する。また、出生直前の母胎感染の場合、移行抗体も少なく、ウイルス血症に対する免疫防御を困難にする病態が推定される²²⁾。実際にフランスで死亡した 7 例のうち、評価できていない 1 組の双胎を除き 5 例²⁾と北イタリアの 1 例²¹⁾に母胎感染または母児感染が確認されている。一方、本研究の new lineage 1 感染症 4 例には日齢 7 の早期新生児例が含まれるが、正期産の女児であり、周産期の母に感染兆候はなく、危険因子は日齢のみであった。他の 3 例は日齢 29 以降の発症で、早産児例は含まなかったため予後が良好であった可能性が考えられた。しかし、上記にあげた宿主側 4 つの危険因子はいずれも、new lineage 1 が同定

される以前の E11 株においても指摘されている^{23~25)}ため、new lineage 1 株に特異性が高いのか E11 株全般に該当するののかについては十分に解明されていない。

本研究の 2 例では髄液の細胞数増多を認めず、FA-ME を用いなければ無菌性髄膜炎と診断できなかった。低月齢児の無菌性髄膜炎では髄液細胞増多を認めないことは複数の報告で指摘されており^{26, 27)}、FA-ME が無菌性髄膜炎の迅速診断に有用であることが確認された^{28, 29)}。一方、FA-ME 陰性の 1 例において、臨床症状や検査所見を基に髄膜炎を疑い、従来の PCR 法で検査したところ CSF から E11 が同定されたことから、FA-ME の限界も示された^{28, 29)}。無菌性髄膜炎の全国調査¹¹⁾で原因ウイルスが E11 と同定されている症例のうち、神戸市健康科学研究所からの報告は 2023 年 3 例中 1 例 (33.3%)、2024 年 28 例中 5 例 (17.9%) (1 例は本研究に含まれない神戸市内の他施設症例) である。

2024 年 1 月 1 日現在の神戸市人口 (1,497,802 人、<https://www.city.kobe.lg.jp>) が、日本の人口 (124,885,175 人、https://www.soumu.go.jp/main_content/000959267.pdf) の 1.2% であることからすると、上記の検出率は極めて高い。これは、当地域に限定して E11 髄膜炎が流行したというよりは、FA-ME によって積極的に把握したためと考える。このことは同時に、未診断の E11 感染症が多数潜在することを推定させる。

9 歳の症例 4 では、9 日前に *M. pneumoniae* 感染が先行していた。入院時の CSF の PCR 検査が陰性であっても髄膜炎の原因として *M. pneumoniae* の関与を否定することはできない³⁰⁾が、抗菌薬で速やかに解熱し入院前 6 日間無熱であった臨床経過からその可能性は乏しいと考えた。また、本症例では PCR 検査において VP4/2 領域のみで陽性となり、その部分の塩基配列から E11 と同定された。さらに、同時期に同定された他の E11 株の VP4/2 領域の塩基配列の相同性から new lineage 1 と判明した。一般に VP1 領域の塩基配列は多様性に富み、遺伝子解析をすることで、同定とウイルス型の決定を同時に行うことが可能なため汎用されている¹⁶⁾。一方で、

VP4/2 領域のほうが塩基配列の保存性が高く、PCR の増幅感度は高いことから、EV の遺伝子検査においてはそれぞれの領域を対象とした PCR 検査を併用することが有用と考えられる¹⁶⁾。また、本症例は new lineage 1 株が新生児や早期乳児期のみならず、従来の E11³¹⁾と同様に学童期にも髄膜炎を引き起こすことを示した。New lineage 1 による髄膜炎の学童期の報告は 6 歳児の 1 例⁷⁾のみであるため、本症例は感染疫学的に重要な情報を提供している。

本研究にはいくつかの限界がある。研究機関が神戸市の 2 施設であり症例数が限られ、全国の疫学に反映できない点である。また症例の組み入れ基準が髄膜炎に限定していることも、小児期 E11 感染症の全体像の理解に限界がある。しかし前述の通り原因ウイルスを積極的に検索したことによって、他地域より多くの E11 髄膜炎例を集積でき、ウイルスのゲノム情報を解析したことと併せて、近年の国内外の E11 感染症と比較検討できた意義は大きい。日本では無菌性髄膜炎は感染症発生動向調査の対象疾患であり、重症例やアウトブレイクを認めた場合、本研究のようにウイルスの詳細な遺伝学的解析が新規の流行を把握する契機になりうる。

結 論

2023~2024 年に神戸市内 2 施設で経験した E11 髄膜炎 6 症例の病原体のゲノム解析によって、2024 年の 5 症例中 4 例が 2022~2023 年に欧州で流行した new lineage 1 と判明し、同年の発症数増加に関与したことが示された。6 例中 5 例が新生児期や乳児期早期に発症したが、全例後遺症なく軽快退院した。これらの良好な予後は、欧州や国内の他施設で急性肝不全などで死亡した新生児例^{2, 3, 8, 21)}とは対照的であった。現在、生後 3 か月以下の重症 E11 感染症例を対象に全国調査³²⁾が始まり、本感染症の疫学や危険因子が解明されることが待たれる。

利益相反

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

著者役割

久保萌加, 松原康策は, 研究の着想, データ取得, 論文作成の中心を担い, 投稿原稿の最終承認を行った. 濱畑啓悟, 磯目賢一, 川崎 悠, 岩田あやはデータ取得において相応の貢献があり, 論文の内容に関わる批判的校閲に関与し投稿原稿の最終承認を行った. 森 愛, 野本竜平はウイルス学的データ分析および解釈において相応の貢献があり, 論文の内容に関わる批判的校閲に関与し投稿原稿の最終承認を行った.

文 献

- 1) Cherry JD, Krogstad P : Enterovirus, Parechovirus, and Safford virus infections. In: Remington and Klein's Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. 8th Edition. (Wilson CB, et al eds). Elsevier, Philadelphia, pp782-827, 2016
- 2) Grapin M, Mirand A, Pinquier D, et al : Severe and fatal neonatal infections linked to a new variant of echovirus 11, France, July 2022 to April 2023. *Euro Surveill* 28 : 2300253, 2023
- 3) Piralla A, Borghesi A, Di Comite A, et al : Fulminant echovirus 11 hepatitis in male non-identical twins in northern Italy, April 2023. *Euro Surveill* 28 : 2300289, 2023
- 4) World Health Organization (WHO) : Enterovirus-echovirus 11 infection—the European Region. Geneva: WHO. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON474> (2025年2月1日参照)
- 5) European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) : Epidemiological update: Echovirus 11 infections in neonates. 2023-7-16. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-echovirus-11-infections-neonates>
- 6) Fernandez-Garcia MD, Garcia-Ibañez N, Camacho J, et al : Enhanced echovirus 11 genomic surveillance in neonatal infections in Spain following a European alert reveals new recombinant forms linked to severe cases, 2019 to 2023. *Euro Surveill* 29 : 2400221, 2024
- 7) Gad B, Kłosiewicz P, Oleksiak K, et al : Intensified circulation of echovirus 11 after the COVID-19 pandemic in Poland: Detection of a highly pathogenic virus variant. *Viruses* 16 : 1011, 2024
- 8) Ikuse T, Matsui T, Shoji K, et al : Neonatal acute liver failure cases with echovirus 11 infections, Japan, August to November 2024. *Euro Surveill* 30 : 2400822, 2025
- 9) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会 : 新生児におけるエコーウイルス 11 による重症感染症に関する注意喚起. 2024年12月1日
- 10) 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課 : 新生児におけるエコーウイルス 11 型 (E-11) 感染症の発生について (注意喚起及び情報提供依頼). 2024年12月3日
- 11) 週別無菌性髄膜炎患者からの主なウイルス分離・検出報告数, 2020~2025年. <https://kansens-levelmap.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data16j.pdf> (2025年2月16日参照)
- 12) Thomson J, Sucharew H, Cruz AT, et al : Cerebrospinal fluid reference values for young infants undergoing lumbar puncture. *Pediatrics* 141 : e20173405, 2018
- 13) Joffret ML, Polston PM, Razafindratsimandresy R, et al : Whole genome sequencing of enteroviruses species A to D by high-throughput sequencing: application for viral mixtures. *Front Microbiol* 9 : 2339, 2018
- 14) Pribelski A, Antipov D, Meleshko D, et al : Using SPAdes de novo assembler. *Curr Protoc Bioinformatics* 70 : e102, 2020
- 15) Katoh K, Standley DM : MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Mol Biol Evol* 30 : 772-780, 2013
- 16) 手足口病 病原体検査マニュアル. 令和5年6月 Ver.2. <https://id-info.jihs.go.jp/relevant/manual/010/HFMdis20230704.pdf> (2025年3月28日参照)
- 17) Kamachi K, Yoshino S, Katsukawa C, et al : Laboratory based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: evidence for *Bordetella pertussis* infection in preteens and teens. *New Microbes New Infect* 8 : 70-74, 2015
- 18) Ying L, Qiang S, Jinbo X, et al : Genetic variation and evolutionary characteristics of Echovirus 11: new variant within genotype D5 associated with neonatal death found in China. *Emerg Microbes Infect* 13 : 2361814, 2024
- 19) Ohnishi T, Sato R, Tanaka R, et al : Endemic

- echovirus 11 meningitis in young infants in Japan, autumn 2024. *Pediatr Infect Dis J* 44 : e238-e239, 2025
- 20) 国立感染症研究所 感染症疫学センター地方衛生研究所全国協議会：病原微生物検出情報システムに登録されたエンテロウイルス属及びエコーウイルス11の記述疫学, 2018-2024年(2024年11月28日現在). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/entero/680-idsc/13033-info-241211.html> (2025年2月1日参照)
- 21) Loconsole D, Centrone F, Sallustio A, et al : Echovirus 11 lineage I and other enteroviruses in hospitalized children with acute respiratory infection in Southern Italy, 2022-2023. *Int J Infect Dis* 146 : 107091, 2024
- 22) Modlin JF : Perinatal echovirus infection: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Rev Infect Dis* 8 : 918-926, 1986
- 23) Modlin JF : Perinatal echovirus infection: insights from a literature review of 61 cases of serious infection and 16 outbreaks in nurseries. *Rev Infect Dis* 8 : 918-926, 1986
- 24) Khetsuriani N, Lamonte A, Oberste MS, et al : Neonatal enterovirus infections reported to the National Enterovirus Surveillance System in the United States, 1983-2003. *Pediatr Infect Dis J* 25 : 889-893, 2006
- 25) Wang P, Xu Y, Liu M, et al : Risk factors and early markers for echovirus type 11 associated haemorrhage-hepatitis syndrome in neonates, a retrospective cohort study. *Front Pediatr* 11 : 1063558, 2023
- 26) Seiden JA, Zorc JJ, Hodinka RL, et al : Lack of cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with enterovirus infections of the central nervous system. *Pediatr Emerg Care* 26 : 77-81, 2010
- 27) Mizuno S, Kusama Y, Otake S, et al : Epidemiology of pediatric meningitis and encephalitis in Japan: a cross-sectional study. *Microbiol Spectr* 12 : e0119224, 2024
- 28) Tansarli, GS, Chapin KC : Diagnostic test accuracy of the BioFire[®] FilmArray[®] meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 26 : 281-290, 2020
- 29) Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, et al : Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine* 44 : 101275, 2022
- 30) Bowen GS, Fisher MC, DeForest A, et al : Epidemic of meningitis and febrile illness in neonates caused by ECHO type 11 virus in Philadelphia. *Pediatr Infect Dis J* 2 : 359-363, 1983
- 31) Narita M, Itakura O, Matsuzono Y, et al : Analysis of mycoplasmal central nervous system involvement by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 14 : 236-237, 1995
- 32) 厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課：エコーウイルス11型 (E-11) 感染症の実態把握について (協力依頼). 2025年2月6日

**Echovirus 11 meningitis in childhood: A retrospective observational study
at two institutions in Kobe, Japan 2023-2024**

Moeka KUBO¹⁾, Keigo HAMAHATA²⁾, Ai MORI³⁾, Ryohei NOMOTO³⁾
Kenichi ISOME¹⁾, Yu KAWASAKI¹⁾, Aya IWATA¹⁾, Kousaku MATSUBARA¹⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center*
- 2) *Department of Pediatrics, Kobe City Medical Center General Hospital*
- 3) *Health Research Department 2, Kobe Institute of Health*

In 2022-2023, an epidemic caused by a new variant, designated as new lineage 1, of echovirus 11 (E11) emerged in several European countries, and several deaths of affected neonates were reported. However, the current epidemiology of childhood E11 infection in Japan and the genomic information of the causative E11 remain to be fully elucidated. The aim of this study was to describe the clinical features of children with E11 meningitis, who were hospitalized at two institutions in Kobe, Japan, in 2023-2024, and to analyze the nucleotide sequence of the viruses detected. A total of six patients (four boys) were identified: one in September 2023 and five in August-November 2024. The age of onset ranged from seven days to nine years, and five patients were less than two months old. All patients became afebrile within four days, showed no elevation of liver enzymes, and were discharged from the hospital without sequelae. Phylogenetic analysis of the VP1 and VP4/2 regions of E11 revealed that four of the five strains (80%) in 2024 belonged to new lineage 1 and the other two were classified as non-new lineage 1, exhibiting high genetic homology within each group. The study showed that the clinical course of E11 meningitis cases during the study period was favorable, and that while there were two groups of E11 meningitis-causing pathogens, the new lineage 1 strain from European countries contributed to the 2024 epidemic in Kobe.

Key words : aseptic meningitis, echovirus 11, multiplex polymerase chain reaction-based testing, neonate, new lineage 1

(受付：2024年3月2日，受理：2025年4月15日，受付No. 1102)

* * *