

# インフルエンザ脳炎・脳症の 臨床疫学的観点からの緊急研究

(H10-新興-57)

平成10年度厚生科学研究費補助金  
(新興・再興感染症研究事業)  
研究成果報告書

平成11年3月

主任研究者 森 島 恒 雄  
(名古屋大学医学部教授)

厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
研究報告書

インフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学的観点からの緊急研究

研究者 森島恒雄 名古屋大学 教授

研究要旨：近年報告が増加している小児のインフルエンザ関連脳炎・脳症について緊急の実態調査を行った。1997-98年冬季小児の死亡例は推定100例以上にのぼった。また確定診断のついた本症の調査では致命率は約20%であった。このように頻度が高く、また予後が悪い疾患であり、有効な治療法、予防法の確立が急務であると思われる。

A.研究目的

インフルエンザに伴う中枢神経系の障害は従来地域別の報告例はあるものの全国規模あるいは広域にわたる詳細な調査は今までみられなかった。近年、特に1997-98年、1998-99年冬季わが国においてA型インフルエンザ（H3N2, Sydney株）の大きな流行がみられ、社会的な問題となった。成人においては特に老人を中心に主に肺炎による多くの死亡例が報告された。一方、小児においては高熱と痙攣を伴い急速に意識障害が進行するインフルエンザ関連急性脳炎・脳症の報告が相次いだ。本研究の目的はこれら小児のインフルエンザに伴う急性脳炎・脳症の実態調査を行い、それに基づいて現在有用な病態診断法や有効な治療・予防法がない本症において対策を立ていくことである。

B.研究方法

まずインフルエンザの流行状況および患者の実態が把握し易い8都道府県について1997-98年冬季におけるインフルエンザ関連脳炎・脳症の15歳以下の死亡例の検討を行った。北海道、千葉県、神奈川県、愛知県、三重県、大阪府、福岡県、熊本県の感染症対策の中心的メンバーに以下のアンケート内容をインフルエンザ脳炎・脳症による死亡例の報告のあった施設に発送と

りまとめを依頼した。データの収集には患者のプライバシーを尊重し主治医によるアンケートの記載を行った。

また、今までのインフルエンザ関連急性脳炎・脳症の報告は、必ずしもウイルス学的にインフルエンザ感染が証明された症例ばかりではなく病因が不明な例も数多く含まれており、正確な本症の実態の把握が困難であった。以上から、上記の8都道府県の中からさらに愛知県と千葉県を選び1997-98年冬季におけるウイルス学的に確定診断されたインフルエンザ関連急性脳炎・脳症の実態調査を行った。インフルエンザの診断は嘔頭あるいは髄液からのインフルエンザウイルスの分離、PCR法による嘔頭血液、髄液からのウイルスRNAの検出（名古屋大学で主に実施）、EIAによるウイルス抗原の検出およびベア血清によるA型インフルエンザウイルス（H3N2）に対する抗体価の有意な上昇とした。

C.研究結果

1.インフルエンザ関連急性脳炎・脳症小児死亡例（15歳以下）は8都道府県で34例に及んだ。時期は1998年1月及び2月に集中していた。年齢は2歳が最も多く1-5歳が多数を占め、平均4.1歳であった。約80%に40℃以上の高熱が認められた。神

厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
総括研究報告書

経症状の発現は発熱と同日か翌日に集中しており（77%）、多くは痙攣を伴った。急速に意識レベルが悪化し、発病後1-3日で死亡した。その病態を分類すると、(1) Reye 症候群、13% (2) Hemorrhagic shock and Encephalopathy (HSE)、33% (3) 広義の急性脳炎・脳症、47%

(4) 急性壊死性脳炎、7%であった。インフルエンザの診断は咽頭からのウイルス分離6例、PCR法3例、血清抗体の上昇8例、臨床症状のみ17例であった。

2. 愛知県及び千葉県における病因診断の確定した小児インフルエンザ脳炎・脳症の実態調査結果：1997-98年冬季において愛知県及び千葉県における小児（15歳以下）の確定診断のついたインフルエンザ脳炎・脳症は36例であった。年齢は2歳が最も多く（10例）次いで1歳、3歳、6歳が各5例で、平均4.4歳であった。診断は咽頭からのウイルス分離9例、PCRによるインフルエンザゲノムの検出は14例、EIAによる抗原検出は2例、A型インフルエンザ（H3N2）に対する有意な抗体価の上昇は30例に認められた。全例に39℃以上の高熱と上気道症状が認められ、発熱から神経症状（痙攣及び意識障害）発現までの日数は2日以内が全体の約90%を占めた。臨床症状では発熱に加え嘔吐20%、頭痛20%、痙攣75%、などが認められた。検査結果としては細胞の異常ほぼ100%、頭部CTの異常（主に脳浮腫）が60%、AST/ALT/LDHの上昇は症例の約60%に認められた。アンモニアの上昇は1例に認めただけである。髄液所見は多くの例で細胞の増多や髄液中の蛋白の増加が認められなかった。ウイルス学的に診断がついたこれら36名の内で長期的に予後が追跡できた症例は33例でその内後遺症なく治癒したものの17例

（52%）神経後遺症を残したものの9例（27%）、死亡例7例（21%）であった。以上の結果から確定診断のついたインフルエンザ脳炎・脳症の予後はきわめて悪く、致命率は約20%と考えられた。これら36例の患者の中でワクチンの接種者は認められなかった。

#### D. 考察

今回調査した8都道府県の15歳以下の小児の人口の合計は全国の約31%にあたる（福岡県については福岡市及びその近郊に限った）。今回の34名という死亡数から全国的に約100名の小児のインフルエンザ脳炎・脳症による死亡があったと推定が可能であろう。今回のアンケート調査からもれた症例もかなりあり、さらに実数は多いものと考えられる。また愛知県及び千葉県における36例の確定診断のできたインフルエンザ脳炎・脳症の小児例の調査から本症の致命率は約20%と考えられた。以上から本症の頻度かなり高く、予後もきわめて悪いことが半明した。

#### E. 結論

1. 日本全体の約31%をカバーする8都道府県で34例のインフルエンザ脳炎・脳症による死亡が確認され、インフルエンザの大流行に際して小児においては全国的に多くの死亡例があることが推測される。また、愛知県及び千葉県でのウイルス学的に確定診断がついた本症の調査で約20%の致命率であった。以上の2つの調査結果から考えると1997-98年の冬季、インフルエンザ脳炎・脳症小児例は全国で数百例（約500例?）、また死亡例はその20%の約100例であったと推測される。このように本症はきわめて重篤でまた死亡者数や多数の後遺症を残すにもかかわらず、今日まで有効な治療法は確立していない現状である。現在、1998-99年冬季における本症のさらに詳細な調査を実施中である。今後、このような調査を全国的な規模で行う

厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
総括研究報告書

必要がある。また重症例の病態、神経障害発現のメカニズムの解明を行うことから有効な予防法と治療法を確立することが急務と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 森島恒雄：インフルエンザの検査室診断, Modern physician 18(11): 1327-30, 1998
- (2) 森島恒雄他：平成10年度予防接種委員会報告書  
「1997-98年シーズンにおける小児インフルエンザ脳炎・脳症死亡例のアンケート調査」1999年3月
- (3) Morishima T, et al.  
Influenza associated encephalopathy in children.  
Abstract. in Japan-United States Cooperative Medical Science Program on Acute Respiratory Infection. the 2nd Joint-Meeting. Yamashina, JAPAN, 1999

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

19980510

報告書 続き[1]は下記に掲載

インフルエンザの検査室診断. インフルエンザのすべて—その臨床最  
前線(臨床編)

森島恒雄

Modern Physician. 18 卷 11 号, pp.1327-1330, 1998

# 1997-98年シーズンにおける小児インフルエンザ脳炎・脳症 死亡例のアンケート調査

森島恒雄 富樫武弘 黒木春郎 横田俊平 藤本伸治 庵原俊昭 杉田隆博 奥野良信  
楠原浩一 布井博幸

名古屋大学保健学科 札幌市立札幌病院小児科 千葉大学小児科 横浜市立大学小児科  
名古屋市立大学小児科 国立療養所三重病院 大阪市立都島保健所 大阪府立公衆衛生  
研究所 九州大学小児科 熊本大学小児科

## 目的

1997-98年冬季、全国的に小児を中心にインフルエンザA型 (H3N2 Sydney株) の流行が認められた。この時期に一致して急性脳炎・脳症が多発し、多くの死亡例も報告された。しかし、従来よりインフルエンザに関連した脳炎・脳症及びその死亡例の報告は限られた地域別であり全国規模での調査報告はないのが現状である。今回、北海道、千葉県、神奈川県、愛知県、三重県、大阪府、福岡県、熊本県の8都道府県でのインフルエンザ脳炎・脳症の小児死亡例についてアンケート調査を行いその実態を明らかにした。

## 対象と方法

前述の8都道府県において、15歳以下の小児のインフルエンザ脳炎・脳症死亡例について各病院にアンケートを送り集計を行った。アンケートの内容は患者の年齢、性別、インフルエンザ発症から神経症状発現及び死亡までの日数、病態、肝機能、凝固系、髄液などの検査の異常及び病因診断法である。インフルエンザの診断はウイルス分離、PCR陽性例及び血清学的に証明できた症例及び、周囲の流行状況と臨床症状からインフルエンザの関連を強く疑った症例を含めた。また脳炎・脳症以外の死亡原因、急性肺炎や心筋炎などの可能性についても調べた。

## 結果

8都道府県から34名の15歳以下の小児死亡例の報告があった。時期は1998年1月及び2月に集中していた。男女比は18/16で、年齢は2歳が最も多く1-5歳が多数を占めた (図1)。約80%に40℃以上の高熱が認められた。神経症状の発現は発熱と同日か翌日に集中しており (77%)、多くは痙攣を伴った。急速に意識レベルが悪化し、発病後1-3日で死亡した (図2)。34名の中で肺炎及び心筋炎が死亡の直接原因と考えられた症例は1例のみであり、脳障害が死亡の原因と考えられた。その病態として、(1) Reye症候群、(2) Hemorrhagic Shock and Encephalopathy (HSE)、(3) 広義の急性脳炎・脳症、(4) 急性壊死性脳炎のどれに属するか調べたところ、Reye症候群 13%、HSE 33%、広義の脳炎・脳症 47%、急性壊死性脳炎 7%であった (図3)。インフルエンザの診断は咽頭からのウイルス分離6例、PCR法3例、血清抗体の上昇8例、臨床症状のみ17例であった。主な検査異常は表1に示した。

## 考案

今回調査した8都道府県の15歳以下の小児の人口の合計は全国の約31%にあたる (福岡県については福岡市及びその近郊に限った)。今回の34名という死亡数から全国的に約

100名の小児のインフルエンザ脳炎・脳症による死亡があったと推定が可能である。今回のアンケート調査からもれた症例もかなりあり、さらに実数は多いものと考えられる。本調査とは別に行われた愛知県／千葉県共同研究の中で、確定診断のついたインフルエンザ脳炎・脳症の致命率は約20%であった。したがって、死亡数から逆算した小児の急性脳炎・脳症の全体数はかなり多いものと考えられる。このように小児におけるインフルエンザ脳炎・脳症は非常に予後が悪くまた症例数も多い。本症の病態の解明と治療・予防法の確立が急務であると思われる。本調査に協力いただいた8都道府県の諸先生方に深謝致します。

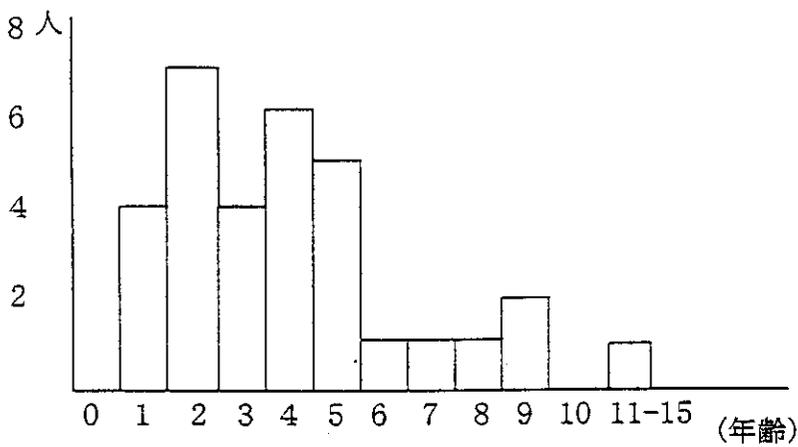


図1 インフルエンザ脳炎・脳症年齢別死亡者数

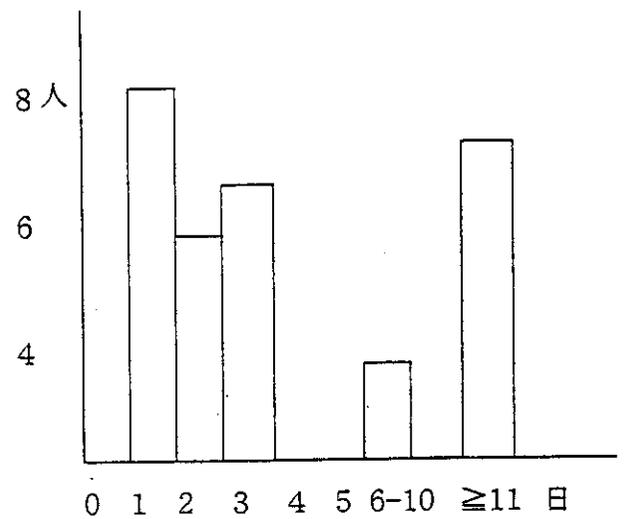


図2 インフルエンザ発症から死亡までの日数

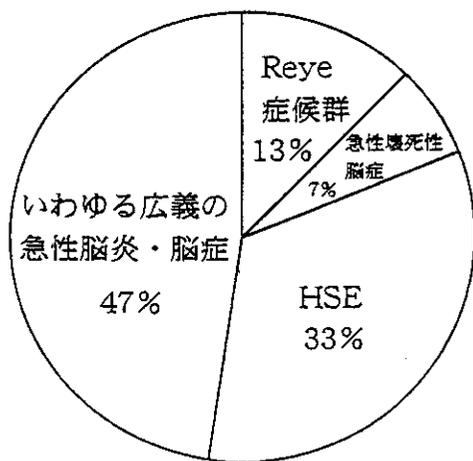


図3 インフルエンザ脳炎・脳症の病態

表1 主な検査異常と診断方法

検査	異常あり	なし	不明
肝機能異常 (AST, ALT, LDHの高値)	85%	12%	3%
凝固障害、DIC	48%	30%	22%
髄液細胞増多	3%	33%	64%
インフルエンザの診断			
	1. ウイルス分離		6例
	2. PCR法		3例
	3. 血清抗体の上昇		8例
	4. 臨床症状のみ		17例

# Influenza-associated Encephalopathy in Japan

Morishima T., Ito Y., Kuroki H., Kimura H. and Kurosaki T.

Department of Pediatrics, Nagoya University School of Medicine and School of Health Science. Department of Pediatrics, Chiba University School of Medicine and Chiba Kaihama Hospital, JAPAN

Besides respiratory illness, a wide spectrum of the central nervous system (CNS) involvement has been observed during influenza virus infections. Acute encephalitis or encephalopathy occurs at the height of influenza illness and may progress to death. The pathogenesis of CNS damage is, however, unclear.

In 1997/1998 winter, there was an outbreak of influenza A (H3N2) virus in Japan. At the same time, many cases of acute encephalitis/encephalopathy syndrome were reported among children with flu-like illness. The aim of our study is to investigate the clinical features of virologically confirmed influenza-associated encephalitis/encephalopathy and to clarify the pathogenesis of brain damage.

In Aichi and Chiba Prefecture (total population of 2 prefectures is approximately 10% of Japan), we studied 36 patients ages 1-13 years (19 boys and 17 girls) in whom influenza A virus-associated encephalopathy was diagnosed between Dec. 1997 and Feb. 1998. The diagnosis was based on the virus isolation, antigen detection, PCR assay and/or antibody rise to influenza A(H3N2) virus.

After the onset of high fever, the patients developed neurological signs (convulsion and unconsciousness) within 2 days. Cough(50%), vomit(21%), headache(21%) were frequently associated. In laboratory examinations, besides abnormality of EEG and brain CT, elevation of AST/ALT was found in 60% of the cases, however, elevation of NH<sub>3</sub> was found in only one case. Abnormal CSF findings (pleocytosis or proteinosis) were present in 2 children. Disseminated intravascular coagulation (DIC) was found in 8 patients. Prognosis of the disease was extremely poor; the mortality was 21%(7 patients) and severe neurological sequela was found 9 children (28%). None of the affected children received influenza vaccination.

Then, we quantified cytokines and soluble cytokine receptors in plasma and CSF of 9 patients using an enzyme-linked immunosorbent assay. The CSF concentration of soluble tumor necrosis factor receptor -1 was elevated in two patients and IL-6 was elevated in one patient. On the other hand, the plasma concentration of IL-6 were elevated in 4 of 9 patients. Thus, proinflammatory cytokines and soluble cytokine receptors may mediate the disease. The high plasma concentration of IL-6 could be an indicator of the progression to encephalopathy.

In conclusion, influenza-associated encephalitis/encephalopathy is not a rare disease and the prognosis was extremely poor. It is possible that the systemic reaction to IL-6 and/or other cytokines contributes to the development of brain damage.