

るのみならず，脳室上衣から脳実質内へも進行するため，ウイルスは脳全域を侵すことになるであろう。

参考文献

1. Carr, M.J., Spalding, L.J., Goldie, R.G., Henry, P.J. 1998. Distribution of immunoreactive endothelin in the lungs of mice during respiratory viral infection. *Eur. Respir. J.* 11: 79-85.
2. Gao, P., Watanabe, S., Ito, T., Goto, H., Wells, K., McGregor, M., Cooley, A.J., Kawaoka, Y. 1998. Biological heterogeneity, including systemic replication in mice, of H5N1 influenza A virus isolates from humans in Hong Kong. *J. Virol.* 73: 3184-3189.
3. Hawke, S., Stevenson, P.G., Freeman, S., Bangham, C.R. 1998. Long-term persistence of activated cytotoxic T lymphocytes after viral infection of the central nervous system. *J. Exp. Med.* 187: 1575-1582.
4. Graham, M.B., Braciare, V.L., Braciare, T.J. 1994. Influenza virus specific CD4+ T helper type 2 T lymphocytes do not promote recovery from experimental virus infection. *J. Exp. Med.* 180: 1273-1282.
5. Kido, H., Yokogoshi, Y., Sakai, K., Tashiro, M., Kishino, Y., Fukutomi, A., Katunuma, N. 1992. Isolation and characterization of a novel trypsin-like protease found in rat

- bronchiolar epithelial Clara cells. A possible activator of the viral fusion glycoprotein. *J. Biol. Chem.* 267: 13573-13579.
6. Kobayashi, Y., Horimoto, T., Kawaoka, Y., Alexander, D.J., Itakura, C. 1996. Neurological studies of chickens infected with highly pathogenic avian influenza viruses. *J. Comp. Pathol.* 114: 131-147.
 7. Miyoshi, K., Wolf, A., Harter, D.H., Duffy, P.E., Gamboa, E.T., Hsu, K.C. 1973. Murine influenza virus encephalomyelitis. 1. Neuropathological and immunofluorescence findings. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 32: 51-71.
 8. Mori, I., Diehl, A.D., Chauhan, A., Ljunggren, H.G., Kristensson, K. 1999. Selective targeting of habenular, thalamic midline and monoaminergic brainstem neurons by neurotropic influenza A virus in mice. *J. Neurovirol.* 5: 355-362.
 9. Narayan, O. 1972. Pathogenesis of lethal influenza virus infection in turkeys. 2. Central nervous system phase of infection. *J. Comp. Pathol.* 82: 139-146.
 10. Narayan, O. 1972. Pathogenesis of lethal influenza virus infection in turkeys. 1. Extraneural phase of infection. *J. Comp. Pathol.* 82: 129-137.
 11. Patterson, S., Gross, J., Oxford, J.S. 1988. The intracellular distribution of influenza virus matrix protein and nucleoprotein in infected cells and their relationship to

- haemagglutinin in the plasma membrane. *J. Gen. Virol.* 69: 1859-1872.
12. Reinacher, M., Bonin, J., Narayan, O., Scholtissek, C. 1983. Pathogenesis of neurovirulent influenza A virus infection in mice. Route of entry of virus into brain determines infection of different populations of cells. *Lab. Invest.* 49: 656-692
 13. Shinya, K., Silvano, F.D., Morita, T., Shimada, A., Nakajima, M., Ito, T., Otsuki, K., Umemura, T. 1998. Encephalitis in mice inoculated intranasally with an influenza virus strain originated from a water bird. *J. Vet. Med. Sci.* 60: 627-629.
 14. Stephensen, C.B., Blount, S.R., Schoeb, T.R., Park, J.Y. 1993. Vitamin A deficiency impairs some aspects of the host response to influenza A virus infection in BALB/c mice. *J. Nutr.* 125: 823-833.
 15. Takahashi, M., Yamada, T., Nakajima, S., Nakajima, K., Yamamoto, T., Okada, H. 1995. The substantia nigra is a major target for neurovirulent influenza A virus. *J. Exp. Med.* 181: 2161-2169.
 16. Wells, M.A., Albrecht, P., Ennis, F.A. 1981. Recovery from a viral respiratory infection. 1. Influenza pneumonia in normal and T-deficient mice. *J. Immunol.* 126: 1036-1041.
 17. Yamada, T., Yamanaka, I., Nakajima, S. 1996. Immuno-

histochemistry of a cytoplasmic dynein (MAP1C)-like molecule in rodent and human brain tissue: an example of molecular mimicry between cytoplasmic dynein and influenza A virus. *Acta Neuropathol.* 92: 306-311.

付図説明

ウイルス接種当日抗血清投与群 (B群)

写真1: 気管支粘膜は壊死, 剥離し, 壊死性の好中球が付着している (4日後採材) .

写真2, 3: 気管支粘膜上皮は再生し, 下組織には線維芽細胞の増生とBALTの活性化が指摘される (14日後採材) .

ウイルス接種1日後抗血清投与群 (C群)

写真4: 気管支粘膜は壊死し, 腔内に好中球が堆積している (4日後採材) .

写真5: 気管支周囲の炎症が肺胞間質へと波及傾向を示す (4日後採材) .

写真6, 7: 粘膜固有層に線維芽細胞が増生し, 器質化様病態を示している (14日後採材) .

ウイルス接種2日後抗血清投与群 (D群)

写真8: 気管支腔に好中球が堆積し, 周囲にリンパ球が浸潤している (4日後採材) .

写真9, 10, 11: グリア細胞は崩壊し, これら傷害グリア細胞の

細胞質に抗原陽性反応が認められる（4日後採材）。

写真12：気管支粘膜は再生し，固有層に線維芽細胞が増生している（14日後採材）。

写真13：グリア細胞は増数し，囲管性細胞浸潤が認められる（14日後採材）。

写真14：ウイルス抗原陽性細胞はわずかに認められるに過ぎない（14日後採材）。

ウイルス接種3日後抗血清投与群（E群）

写真15， 16：気管支粘膜は激しく傷害され，気管支周辺の炎症が間質へと波及している（4日後採材）。

写真17， 18：グリア細胞増生巣，グリア細胞の濃縮と神経細胞の変性萎縮が観察される。これらの核，細胞質は抗原陽性反応を示す（4日後採材）。

写真19， 20：間脳第三脳室近位部，集簇するグリア細胞は萎縮し，これらからウイルス抗原が検出される（4日後採材）。

写真21：線条体における髄膜炎（4日後採材）。

ウイルス接種当日4回連続抗血清投与群（F群）

写真22：気管支粘膜の分泌亢進と周囲のリンパ球浸潤が見られるが，粘膜の壊死はなく，炎症も軽度である（4日後採材）。

写真23：間脳における軽度の髄膜炎（14日後採材）。

ウイルス接種4日後抗血清投与群（G群）

写真24：気管支粘膜は崩壊し，膿性壊死物が付着している（4日後採材）。

写真25：気管支周囲の炎症が周辺に拡散し，重篤な間質性肺炎像を呈している（4日後採材）。

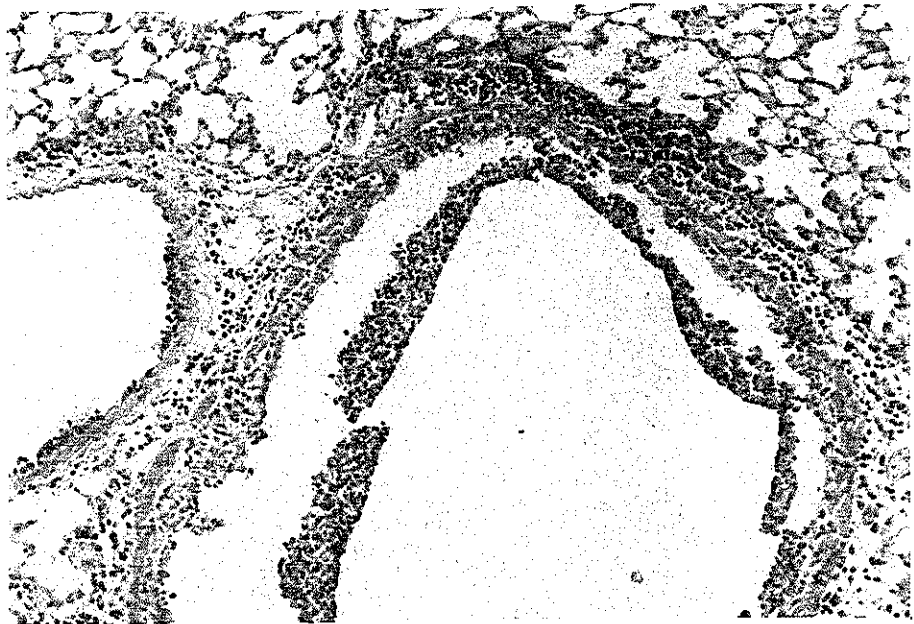
写真26， 27：囲管性細胞浸潤とグリア細胞の増数が見られる。グリア細胞の核は濃縮，崩壊し，好塩基性微細顆粒状物として観察される。同部のグリア細胞ならびに神経細胞はウイルス抗原陽性である（4日後採材）。

写真28：線条体における髄膜炎像（4日後採材）。

表1 検索材料

| 症例 | ウイルス | 抗血清投与日 | 抗血清投与回数 | 採材日 |
|----|------|--------|---------|--------|
| A群 | 1 | — | — | 4 |
| | 2 | — | — | 4 |
| | 3 | — | — | 14 |
| | 4 | — | — | 14 |
| | 5 | — | — | 36 |
| B群 | 1 | + | 0 | 4 |
| | 2 | + | 0 | 4 |
| | 3 | + | 0 | 14 |
| | 4 | + | 0 | 14 |
| | 5 | + | 0 | 36 |
| C群 | 1 | + | 1 | 4 |
| | 2 | + | 1 | 4 |
| | 3 | + | 1 | 14 |
| | 4 | + | 1 | 14 |
| | 5 | + | 1 | 36 |
| D群 | 1 | + | 2 | 4 |
| | 2 | + | 2 | 4 |
| | 3 | + | 2 | 14 |
| | 4 | + | 2 | 36 |
| E群 | 1 | + | 3 | 4 |
| | 2 | + | 3 | 4 |
| F群 | 1 | + | 0 | 4 (連続) |
| | 2 | + | 0 | 4 (連続) |
| | 3 | + | 0 | 4 (連続) |
| | 4 | + | 0 | 4 (連続) |
| | 5 | + | 0 | 4 (連続) |
| G群 | 1 | + | — | 4 |
| | 2 | + | — | 4 |
| H群 | 1 | — | 0 | 4 |
| | 2 | — | 0 | 14 |
| | 3 | — | 0 | 36 |

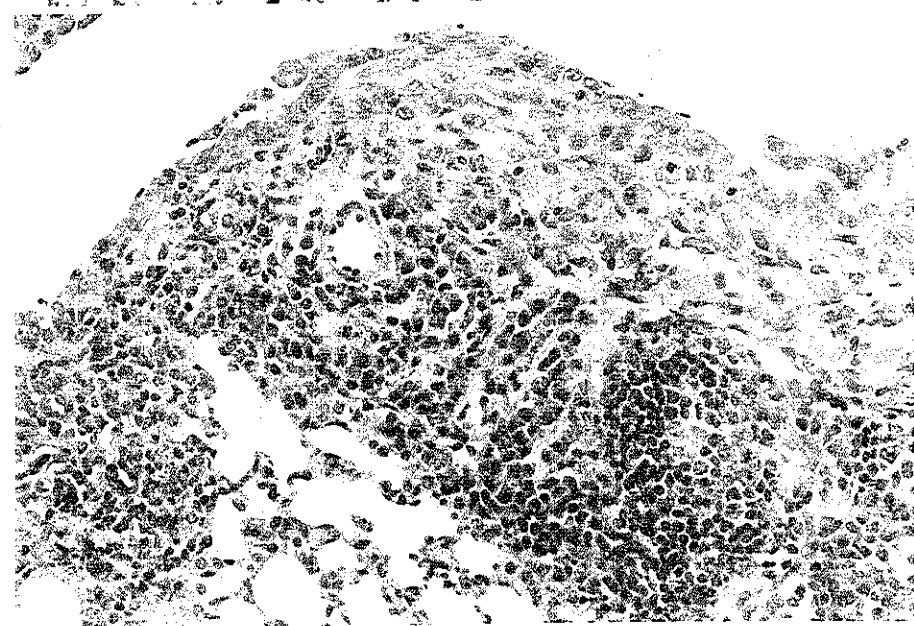
B群



1

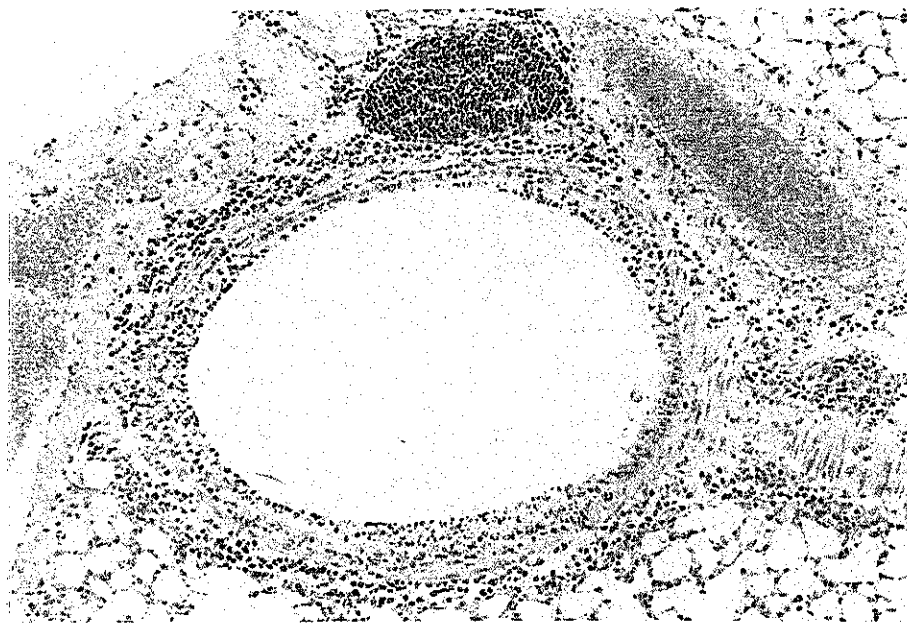


2

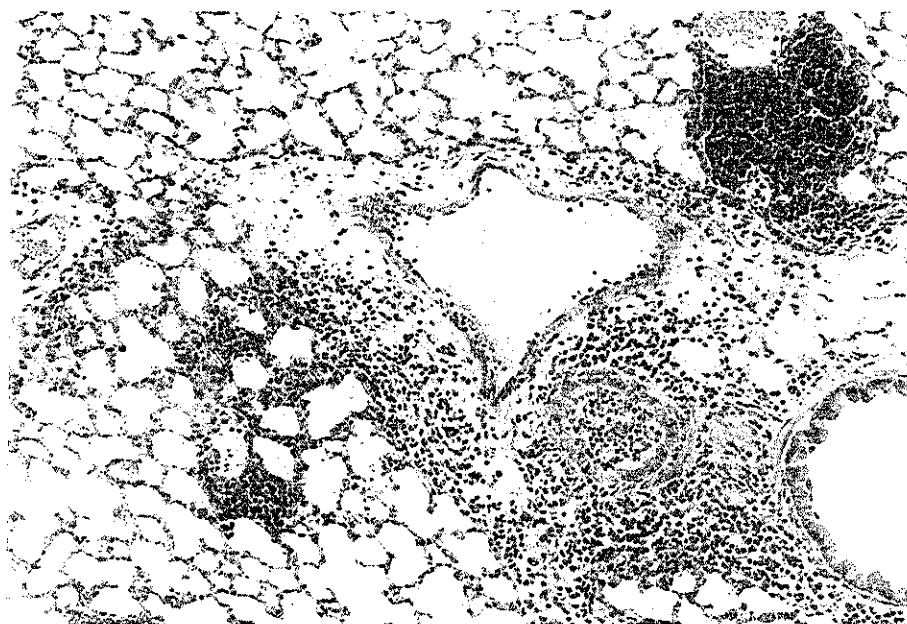


3

C4群

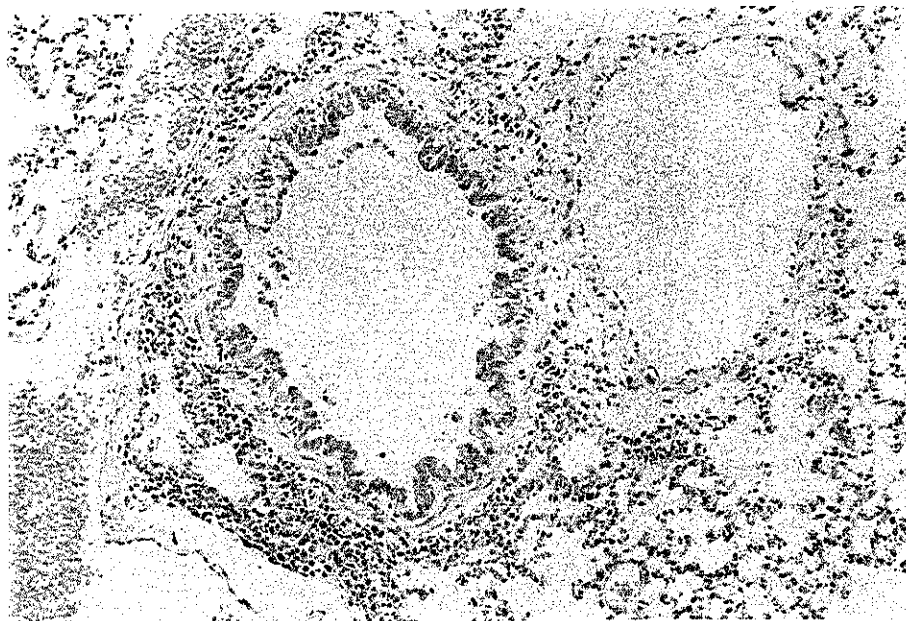


4

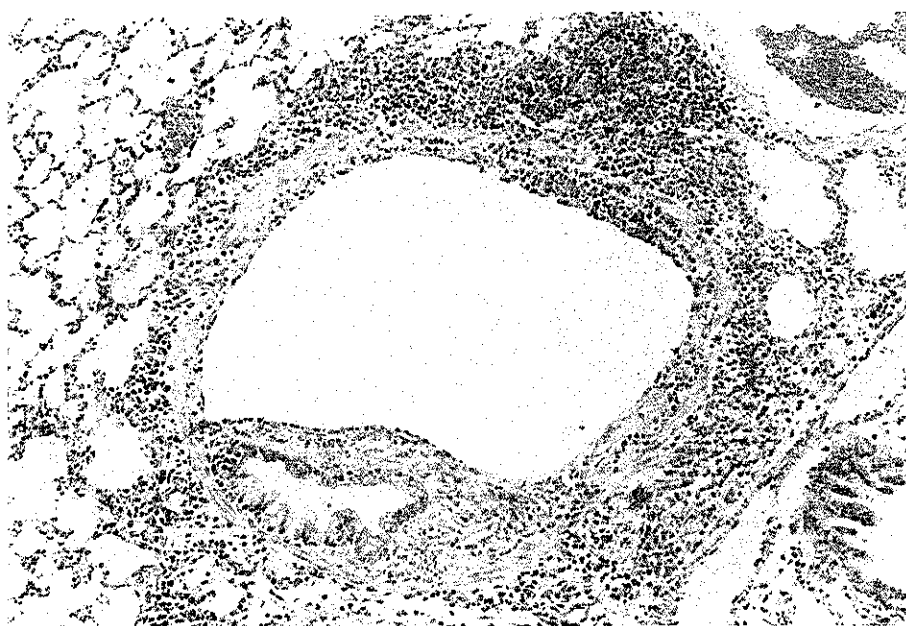


5

C14群

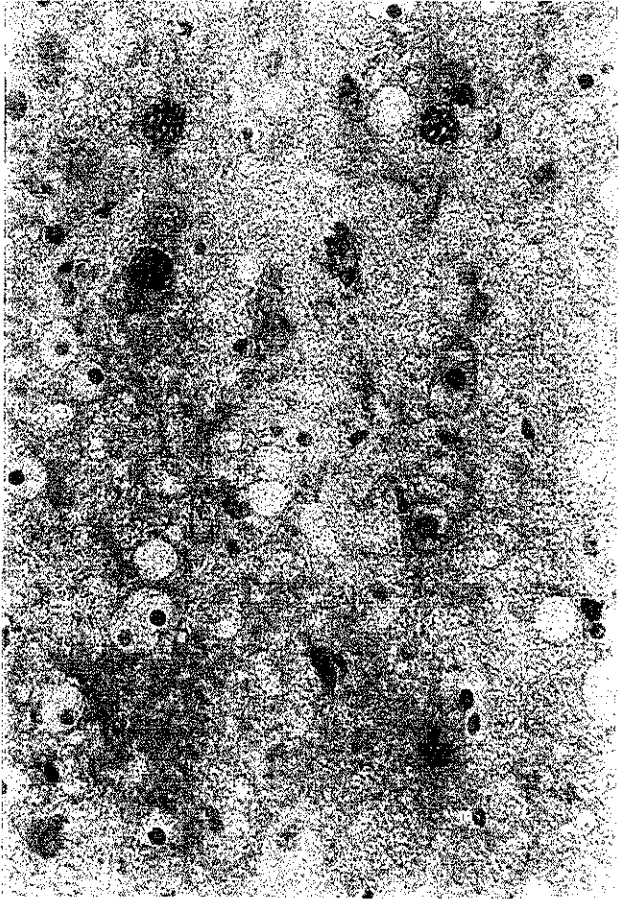
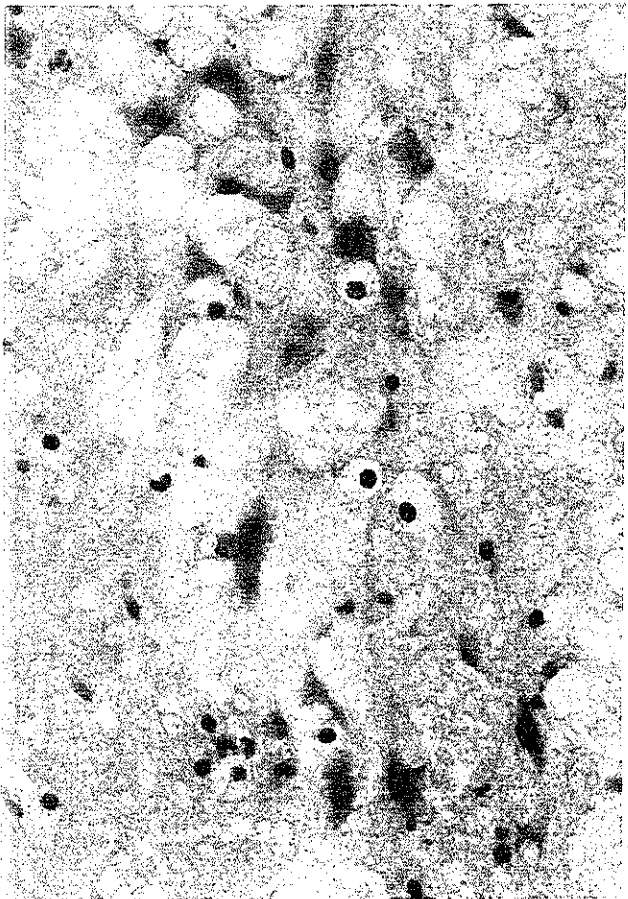
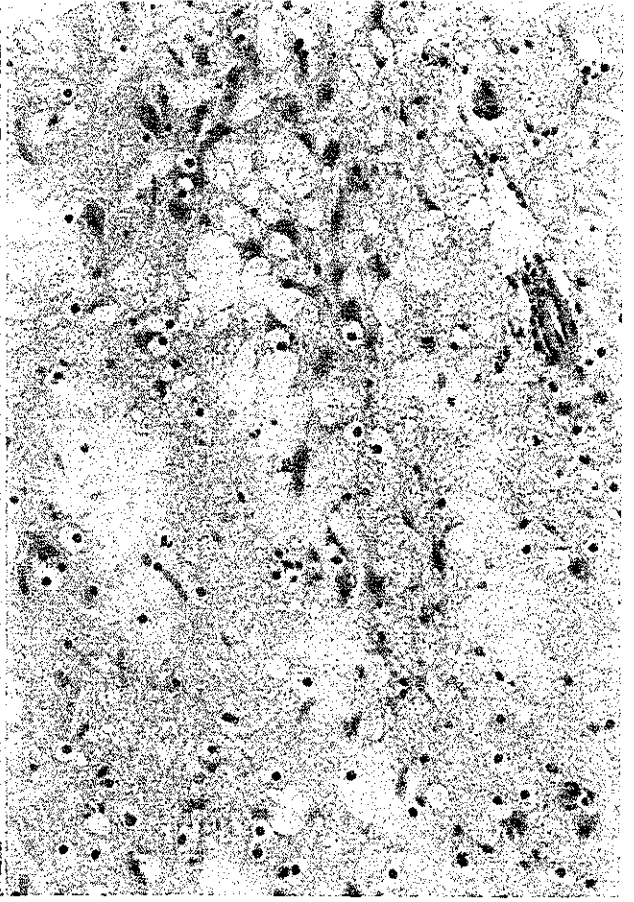
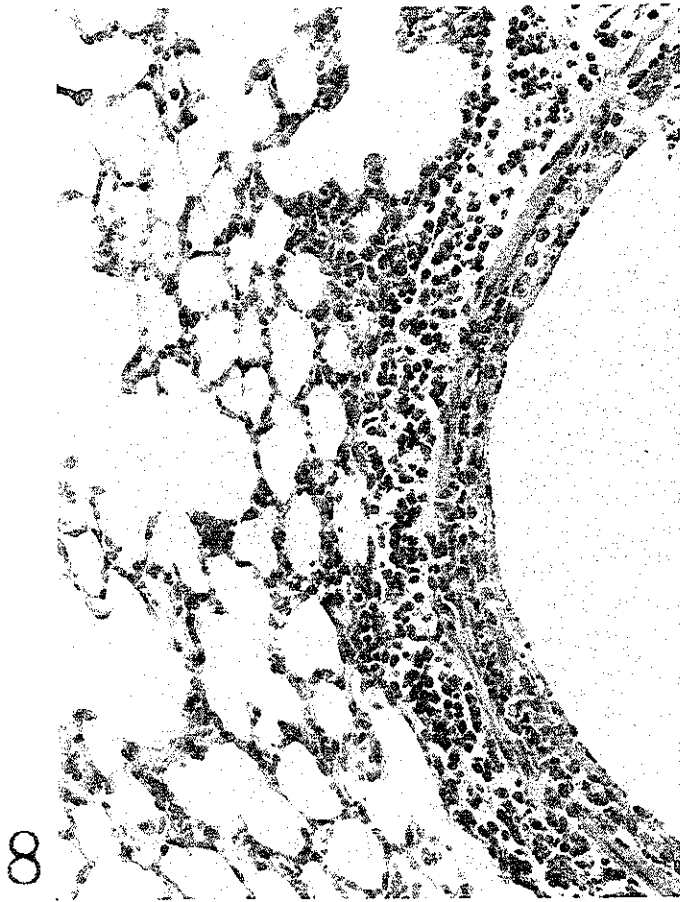


6

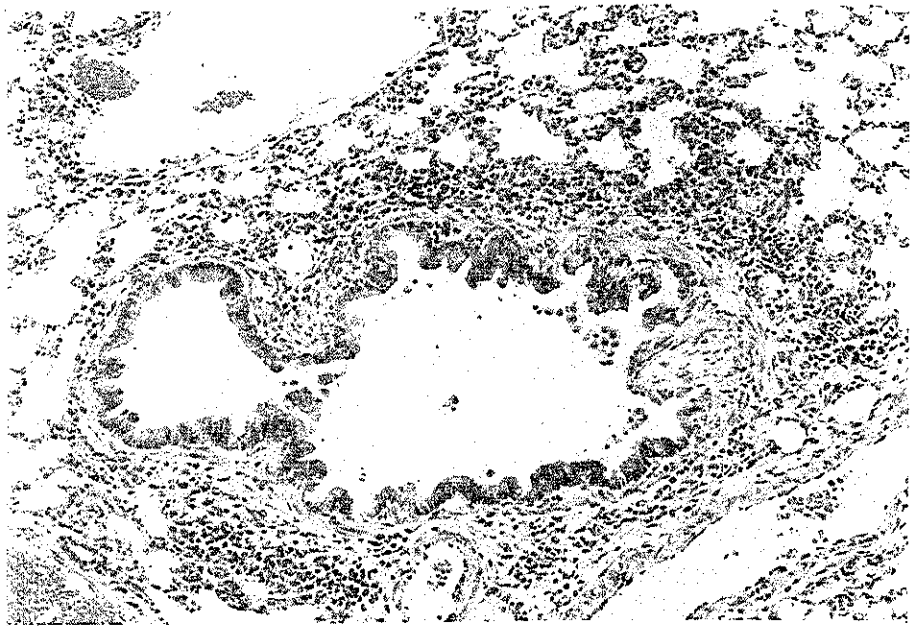


7

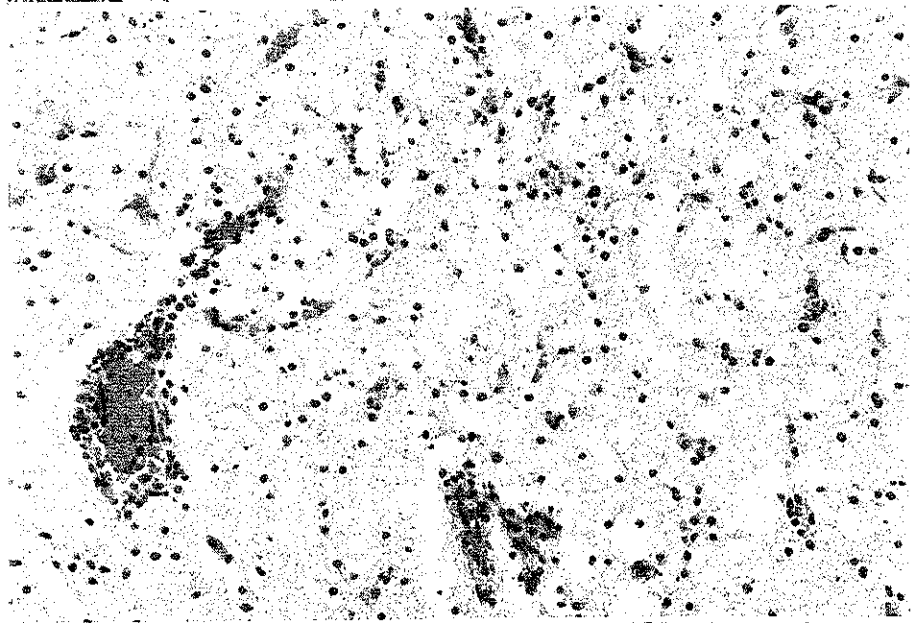
D4群



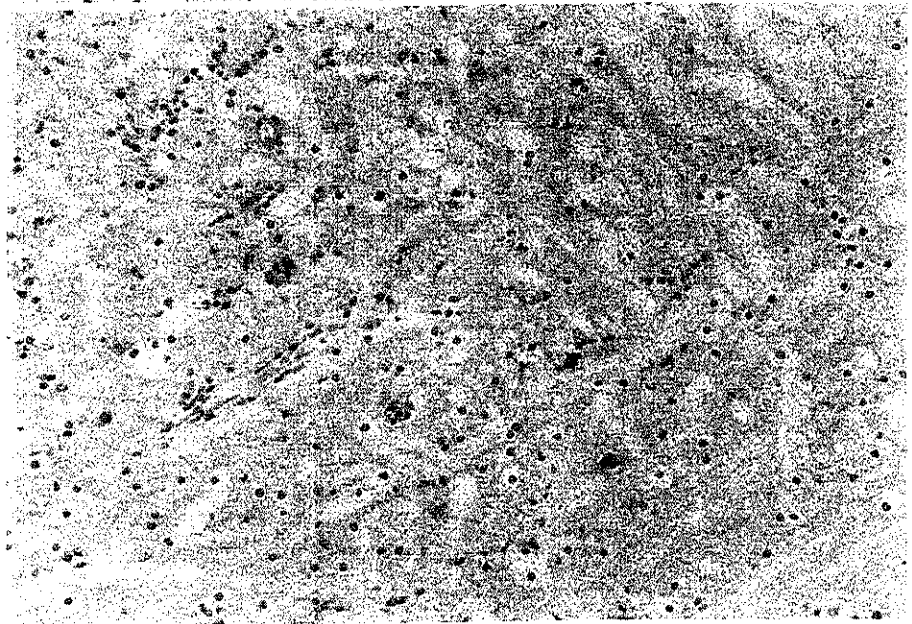
D14



12



13



14

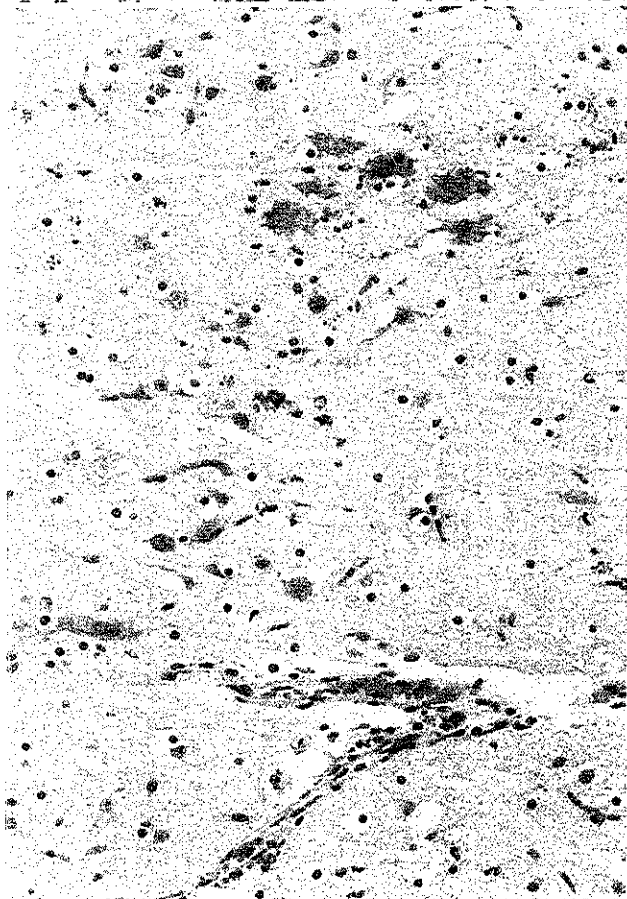
E4群



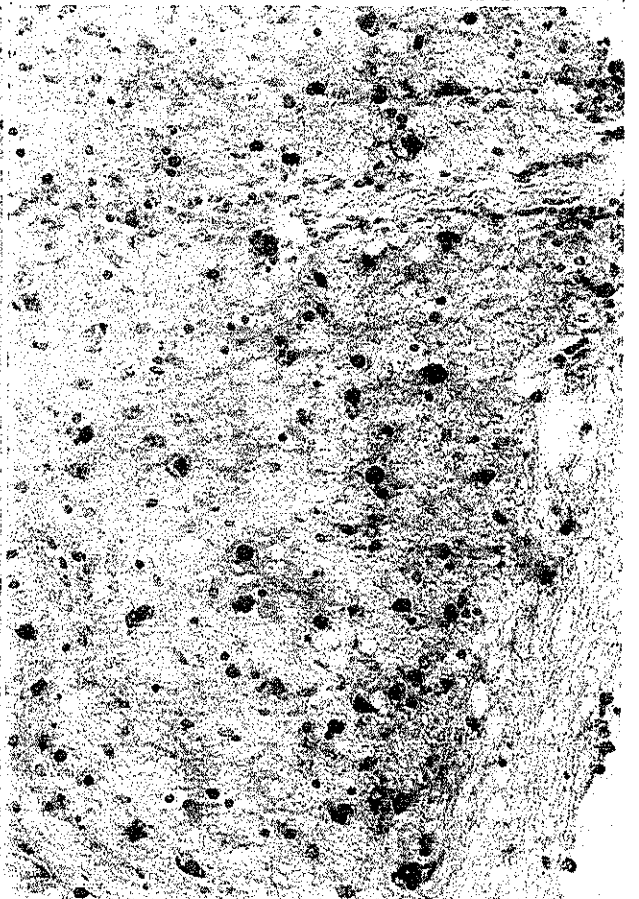
15



16

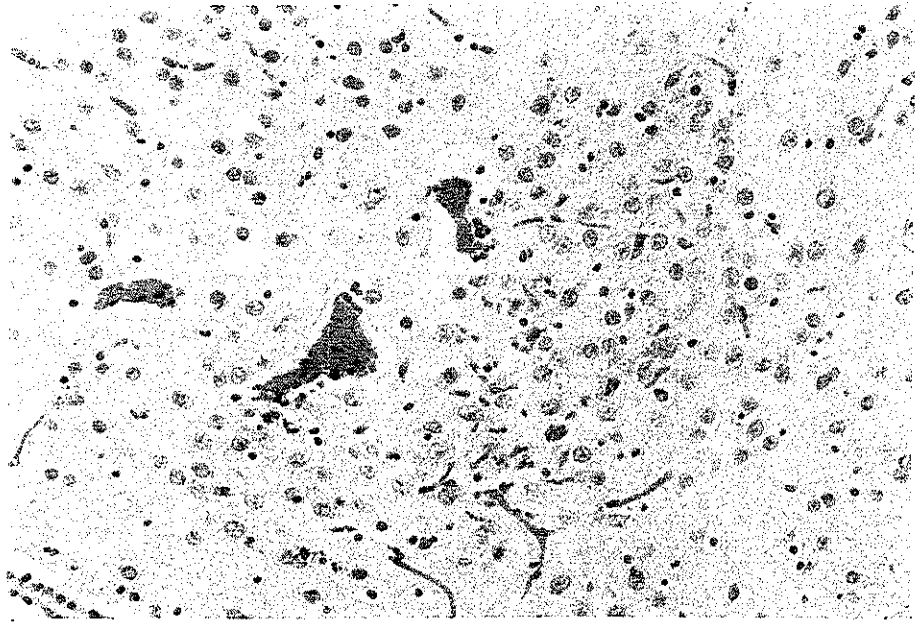


17

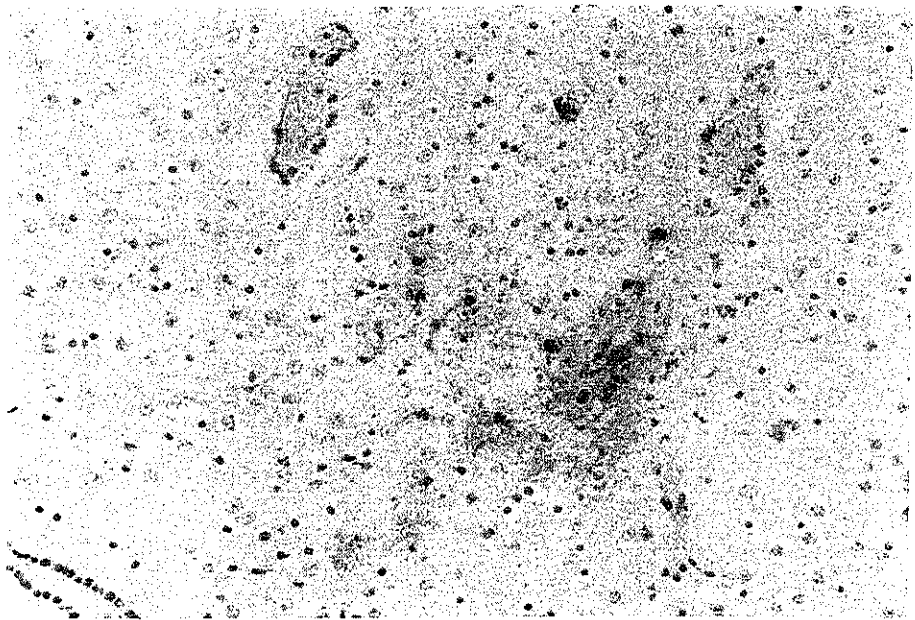


18

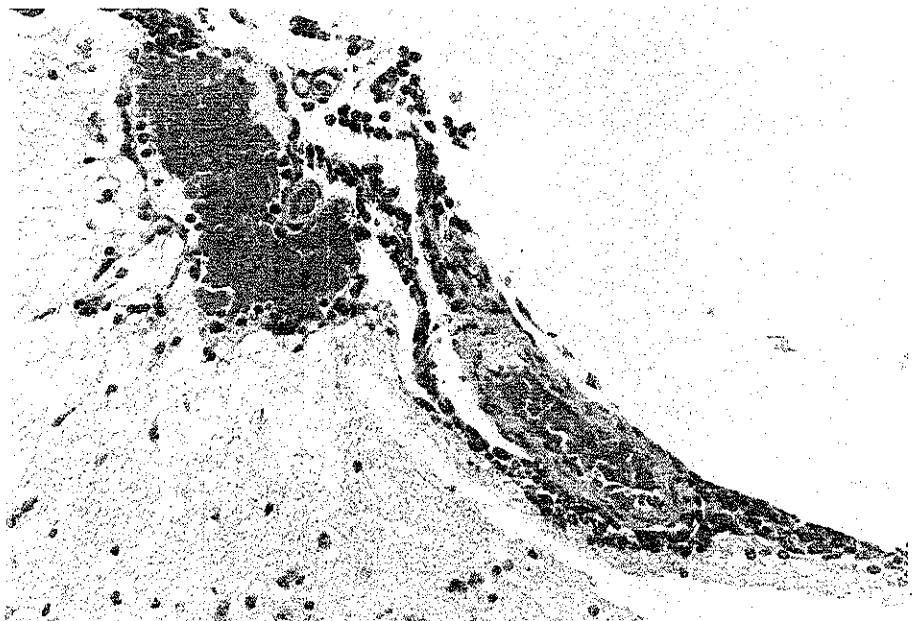
E4群



19

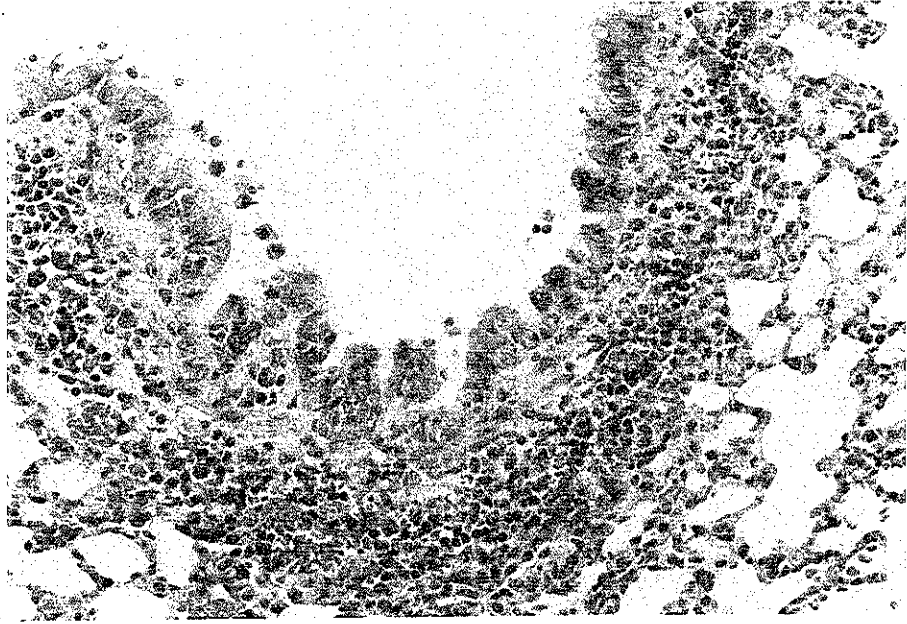


20

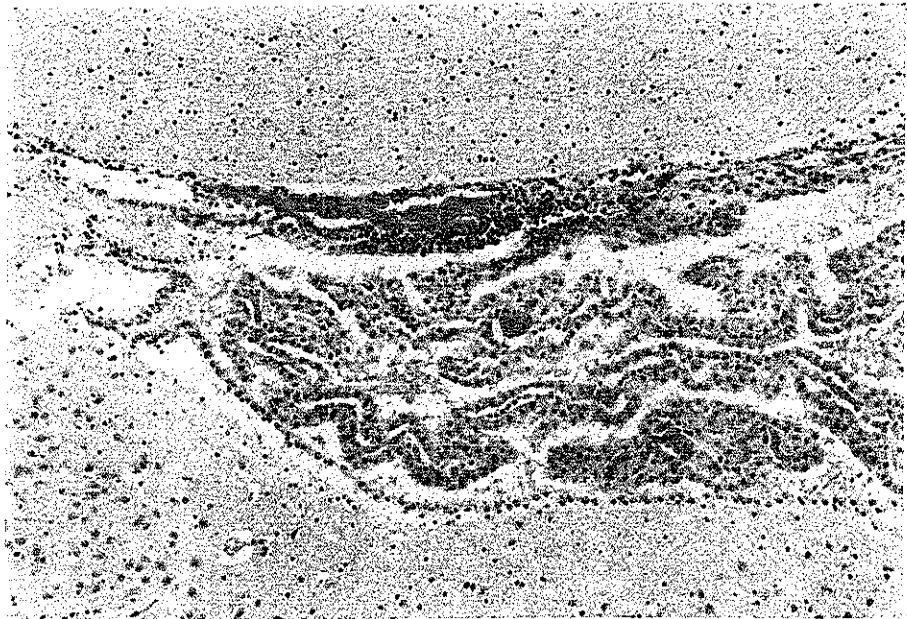


21

F14群

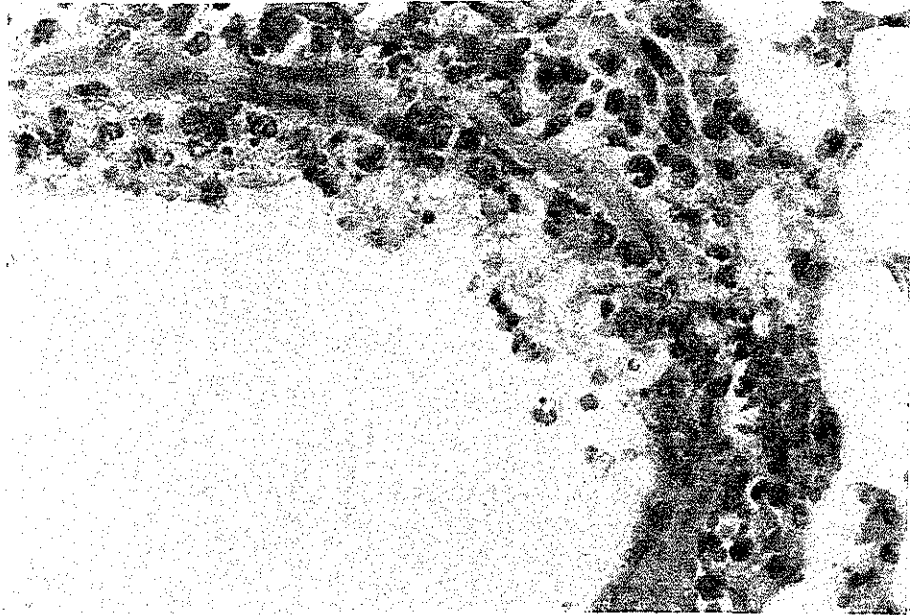


22

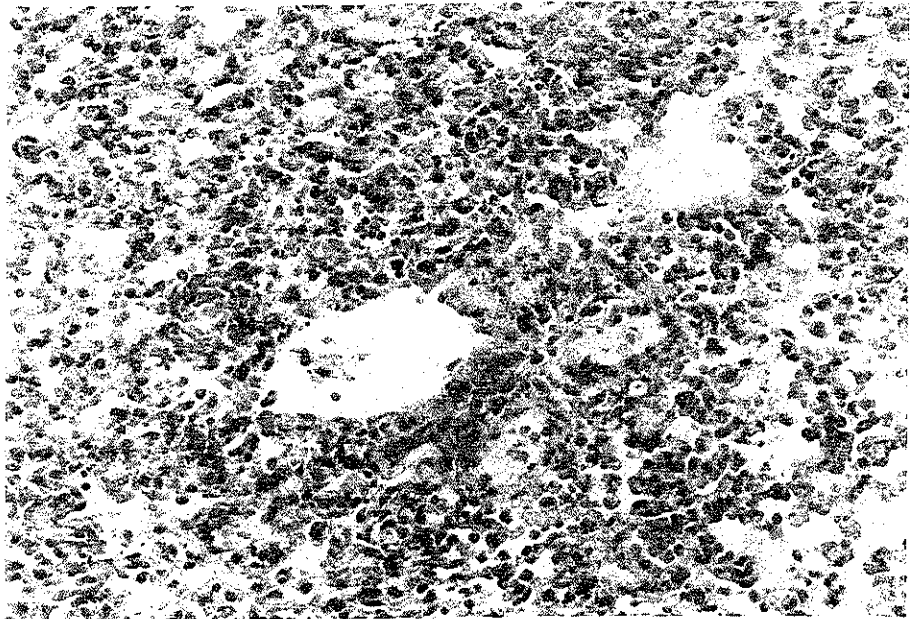


23

G4群

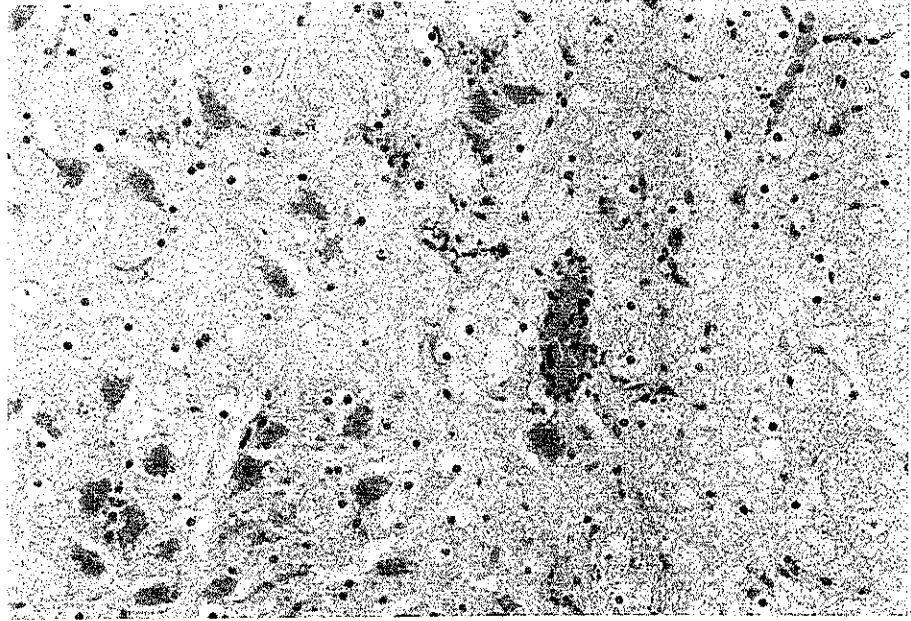


24

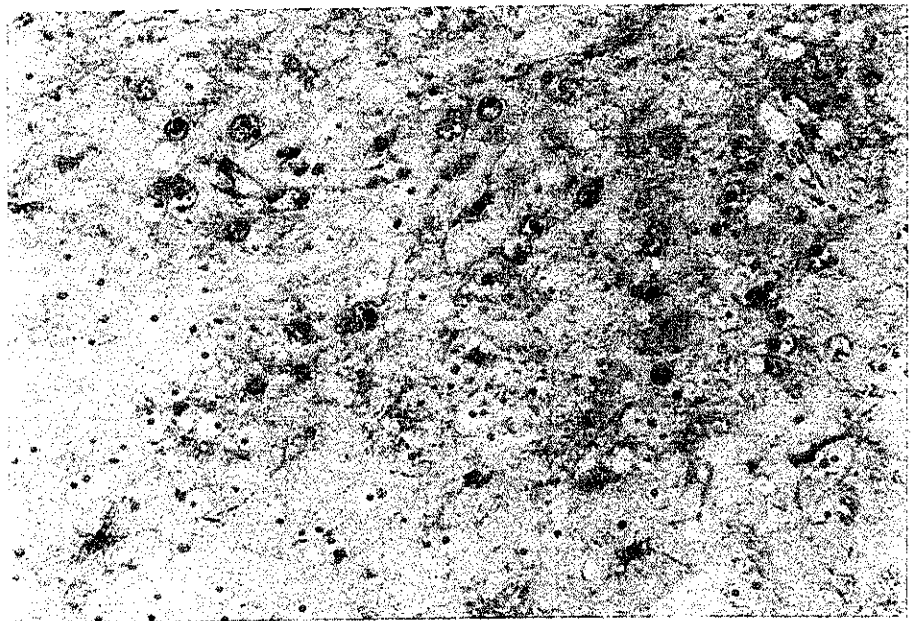


25

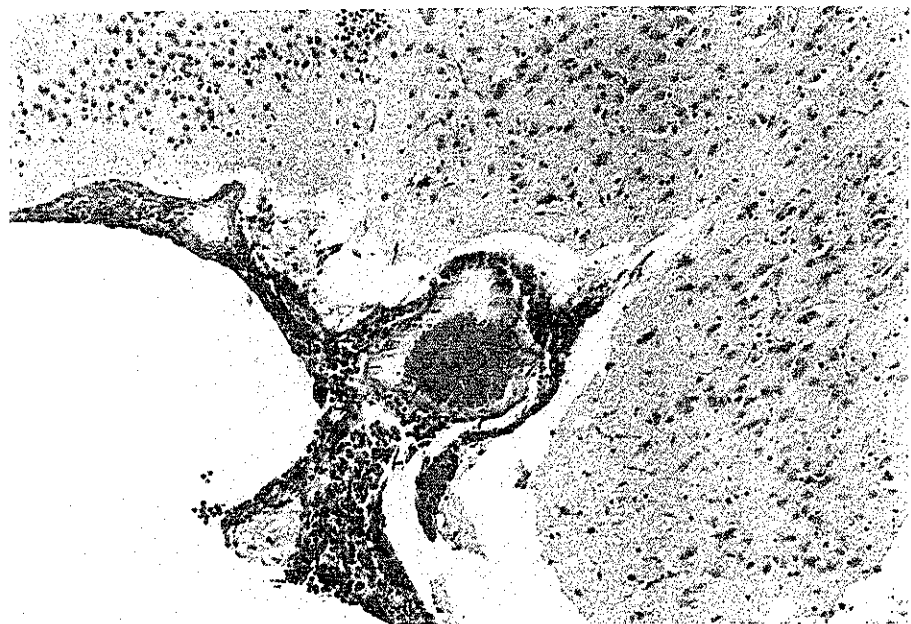
G4群



26



27



28

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）分担研究報告書

パンデミー・間パンデミーインフルエンザのサーベイランスに関する調査研究班（平成11年度）

インフルエンザ流行中に発症した小児急性脳炎・脳症の発症状況に関する研究
分担研究者 富樫武弘 市立札幌病院理事

研究要旨 北海道内で、インフルエンザ流行中に発症した小児期急性脳炎・脳症は、5シーズンで64例（年平均12.8例）であった。男42例、女22例、0歳9ヵ月から12歳に発症し平均年齢は3.8歳、発熱から神経症状発現まで平均1.9日であった。転帰は、死亡28例（43.8%）、後遺症28例（20.3%）、軽快23例（35.9%）であった。鼻咽頭粘膜で増殖したウイルスがウイルス血症で全身諸臓器に散布され、血管内皮細胞（endothelial cells）が障害されて、この疾患を発症するものと考察した。

A. 研究目的

インフルエンザ流行中に発症した小児期急性脳炎・脳症（以下本症と略す）の発症状況を調査して、発症頻度、予後不良因子を検討する事を目的とした。

B. 研究方法

1994/95シーズンから1998/99シーズンまでの5シーズンに亘って、北海道内で発症した本症の発症状況を調査した。方法は小児科医が常駐しており、入院施設をもつ北海道内の94施設に対するアンケート方式で行った。まずその地方のインフルエンザの流行状況と、本症で入院した症例の有無を聞いた。ありと返答した施設にはさらに二次アンケート用紙を送付して症例の詳細を聞いた。

市立札幌病院小児科は以前から厚生省のインフルエンザ流行予測事業の検体検査定点となっており、年間を通じて外来を訪れる高熱を有する小児からウイルスを分離するため鼻咽頭スワブを採取してきた。検体を北海道衛生研究所に送付してここでMDCK細胞で分離同定を行った。

C. 研究結果

北海道では1994/95シーズンは順にA（H1N1）、A（H3N2）、Bの流行があり12例、1995/96シーズンは順にA（H1N1）、A（H3N2）の流行があり14例、1996/97シーズンはA（H3N2）、Bの流行があり5例、1997/98シーズンはA（H3N2）の流行があり22例、1998/99シーズンはA（H3N2）、Bの流行があり11例の本症の発症が確認された。合計は64例（年平均12.8例）、男42例、女22例（男女比1.9：1）、0歳9ヵ月から12歳までに発症し平均年齢は3.8歳であり5歳未満児が47例（73.4%）を占めた（図1）。発熱から神経症状発現までの期間は平均1.9日であった。転帰は死亡28例（43.8%）、神経学的後遺症あり13例（20.3%）、軽快23例（35.9%）であった（表1）。

発熱と意識障害が64例全例（100%）にみられ、痙攣が51例（79.7%）、咳嗽、鼻汁がそれぞれ32例（50.0%）、25例（39.1%）にみられた。検査所見は脳波異常が37/45（82.2%）、脳CT異常が41/56（73.2%）、脳MRI異常が11/17（64.7%）、AST/ALT異常が39/64（60.9%）、LDH上昇が33/64（51.6%）、血糖上昇が30/53（47.6%）、SPK

上昇が23/64 (35.9%)、凝固系異常が20/64 (31.3%)、髄液細胞増多が14/48 (29.2%)、アンモニア上昇が4/60 (6.7%)にみられた(表2)。致死率の高い順にみると凝固異常が最も高く16/20 (致死率80.0%)、血清CPK上昇15/23 (致死率65.2%)、血清AST/ALT上昇25/41 (致死率61.0%)、脳CT異常が21/41 (致死率51.2%)と続いた。

64例中脳脊髄液中ウイルスゲノム陽性9例、鼻咽頭スワブからのウイルス分離陽性18例、血清抗体価有意上昇16例であり9例の重複があることから、34例(53.1%)がウイルス学的にインフルエンザウイルスとの関連が証明された(表3)。

D. 考察

北海道においてインフルエンザの流行に一致して5~22例の本症の発症が把握された。本症が万遍なく本邦で発症したものとすると、シーズンごとに100~500例の発症ということになる。いったん発症すると病勢が急速に進展する場合が多く、治療手段も対症的な方法しかない。生命予後がきわめて悪く本症の発症病理の解明と有効な治療法が待たれる。インフルエンザ初感染の乳幼児に発症する事、発熱から発症が急速な事、脳CTやMRIで視床から脳幹にかけて左右対称の変化がみられる事、しばしば出血性素因を伴う事、極めて急速な経過で発症死亡した2症例の血清、髄液中IL-6、TNF- α が極めて高値であった事、うち1例の剖検所見などを総合的に考察すると、鼻咽頭粘膜で増殖したウイルスが、ウイルス血症を介して全身の血管内皮細胞(vascular endothelial cells)を障害をひきおこした結果本症に至ると考察した。ウイルス血症を介するならば、ワクチン接種によってウイルスに対する中和抗体を、あらかじめ血中に賦与するすると本症への進展が防がれる筈である。幼小児に対するワクチン接種が近年普及してきた。本症の全国規模の調査とワクチンの有効性調査が緊急の課題である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 富樫武弘、松園嘉裕、板倉 治、成田光生。インフルエンザ流行中にみられる小児期脳炎・脳症患者の脳脊髄液中IL-6、TNF- α 。日本小児科学会雑誌103(1): 16-19, 1999
- 2) 富樫武弘。かぜ症候群-普通感冒とインフルエンザ。小児科診療62(3): 329-332, 1999
- 3) 富樫武弘。小児の治療指針、インフルエンザ。小児科診療62(増): 29-31, 1999
- 4) 富樫武弘。インフルエンザワクチンの現状とその有効性。Medical Digest Vol.48 No.5: 6-9, 1999
- 5) Takehiro Togashi. Influenza-associated acute encephalitis/encephalopathy in childhood.. Asian Medical Journal 42(8):382-389,1999
- 6) 富樫武弘。インフルエンザに備える、インフルエンザ脳症。JIM9(11): 993-995, 1999
- 7) 富樫武弘、古田博文、松園嘉裕、武越靖郎、穴倉迪彌、長野奈緒子。インフルエンザ流行期に発症した小児急性脳炎・脳症。日本小児科学会雑誌103(12): 1202-1209, 1999

8) 富樫武弘。インフルエンザ一疾患とその変貌。遺伝54(1):52-55, 2000

9) 富樫武弘。小児の脳炎・脳症の治療。総合臨牀49(2):306-309, 2000

10) 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、他。インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査。日本医事新報N03953:26-28, 2000

2. 学会発表

1) 富樫武弘、松園嘉裕、穴倉迪彌、他。インフルエンザ流行中の小児期脳炎・脳症。第102回日本小児科学会学術集会 平成11年4月23日~25日(於東京都)

2) 富樫武弘、松園嘉裕、成田光生。インフルエンザ流行中にみられる小児期脳炎・脳症剖検例の病理所見。第40回日本臨床ウイルス学会 平成11年5月13日~14日(於大阪府)

3) 富樫武弘。インフルエンザ流行中に発症する小児期脳炎・脳症。第31回日本小児感染症学会教育講演 平成11年10月29日~30日(於福島市)

4) 綿谷靖彦、山中 樹、富樫武弘。インフルエンザワクチンの効果。第3回日本ワクチン学会 平成11年11月20日~21日(於名古屋市)