

# インフルエンザ脳炎・脳症に 関する研究

(H11-新興-57)

平成11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12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・脳症に関する研究

研究者 森島恒雄 名古屋大学 教授

研究主旨：厚生省第一次全国調査で報告された1999年1-3月発症のインフルエンザ脳炎・脳症を対象に第二次アンケート調査を実施し、さらに詳細な解析を行った。報告は202例で、その約3/4はウイルス学的に証明された症例である。5歳以下が全体の80.2%を占めた。インフルエンザの発症の翌日までに78.2%が神経症状（意識障害・痙攣など）を示し、数日以内に死亡した症例が多かった。予後は、死亡31%、重度後遺症9%、軽度後遺症17%、完治43%と非常に重篤であった。特に血小板数の低下、AST/ALT/LDHの上昇、血液凝固系の異常などの検査異常を示す症例の致命率は70-80%と、予後は極めて悪かった。従来のReye症候群とは異なる病態が存在することが示唆された。

A.研究目的

小児を中心にインフルエンザに伴う重篤な中枢神経系の障害（急性脳炎・脳症、以下インフルエンザ脳炎・脳症）の報告が、近年増加している。幼児を中心に、高熱と痙攣を伴い急速に意識障害が進行し、数日で死に至る症例が相次ぎ大きな社会問題となっているが、その実態は必ずしも明らかでない。本研究は、このインフルエンザ脳炎・脳症について全国調査を実施し、実態を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

本研究では、1999～99年1～3月の間に発症した患者について、厚生省保健医療局結核感染課において初めての全国調査が実施され（第一次調査）、217例の報告があった。今回、この217例に対して、主治医にさらに詳細なアンケート調査を行い、（第二次全国調査）、本症の全体像を明らかにすることを試みた。

C.研究結果

1.インフルエンザ脳炎・脳症の疫学

全国各地での発症数は北海道から九州まで同じように発症があった（図参照）。内容が解析できた202例（男102例、女100例）の中で、インフルエンザウイルスが分離されるか、抗原（EIAキット）・PCR法で陽性が確認できた症例101例、ウイルス抗体価の有意の上昇で確認できた症例46例、周囲のインフルエンザの流行と臨床症状から診断できた症例39例などであった。その中でA型（H3N2）の感染は130例、B型の感染は17例であった（表参照）。インフルエンザA型（H3N2 香港）による本症の発生は1999年1月-2月に集中していた（図参照）。すなわち四分の三の症例がウイルス学的にインフルエンザと確定診断できた症例である。感染経路は家庭内からが41%、保育所・幼稚園・学校で流行中であったのが22%であった。

## 2. 臨床像

図に年齢別発症数を示した。図から明らかのように、1歳をピークに0～5歳が162例と全体の80.2%を占めた。一方、10～19歳14例、20歳以上は8例と稀であった。

インフルエンザの発症から神経症状の発現までの日数を図に示した。発熱と同日に痙攣や意識障害などの神経症状を示した例は55例、発熱の翌日に神経症状を示した例は103例で、合わせて78.2%がインフルエンザ発症同日か翌日に脳炎・脳症を発症している。基礎疾患のない患者が169例(83.7%)を占めた。最高体温は39-40℃台が最も多かった(図参照)。

主な症状の出現頻度は、意識障害に加え、痙攣79.7%、咳36.1%、嘔吐26.2%、鼻汁19.3%、下痢11.9%であった(表参照)。

## 3. 検査所見

検査結果の解析では表に示したように、血小板数の低下、sGOT (AST)、sGPT (ALT)、LDHなどの肝機能値の異常高値、血液凝固系検査の異常を示す例が多くみられ、これらの症例の予後は悪かった。

髄液検査では細胞増多を認めた例は100/μl以上5例(2.5%)、10/μl以上17例(8.4%)と少なく、蛋白増加も100mg/dl以上は19例(9.4%)と多くの症例は正常範囲であった。PCR法で髄液中のインフルエンザゲノムの検出を行った18例中3例(16.7%)がPCR法陽性で、他は陰性であった。

以上から、髄液中にウイルスゲノムを認め

た症例や細胞増多を示した例は、一部に過ぎなかった。

## 4. 病態

インフルエンザに伴う脳症としては、従来Reye症候群が知られている。この他、近年、急性壊死性脳症やHSES (hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome、出血性ショックを伴う脳症症候群) および、上記に該当しない一般的な急性脳炎・脳症の臨床像を示す病態など、大別して四つが認められる。主治医による病態の分類では円グラフに示した結果となった。すなわち、いわゆる広義の脳炎・脳症に含まれるとする例が多く、Reye症候群は5%と少なかった。これは検査結果の中で、Reye症候群に特徴的とされる血糖の低下やアンモニアの増加を示す症例は少なかったことと一致していた(表参照)。現在のインフルエンザ脳炎・脳症はいわゆるReye症候群とは異なる病態と考えた方がよいと思われる。

## 5. 予後

本症の予後はきわめて重篤であった。すなわち、202例中死亡61例(31%)、日常生活で介護を必要とする重度後遺症18例(9%)、同必要としない軽度後遺症33例(17%)であり、後遺症なく完治した症例は87例(43%)に過ぎなかった。表に示した以上の結果は、本症の重篤なことを示している。脳炎・脳症の発症から死亡までの日数は0～2日と短い例が多かった。

## 6. 解熱剤との関連(表参照)

インフルエンザ脳炎・脳症202例中、以

下の項目（性別、年齢、インフルエンザ、発症から脳障害発症までの期間、最高体温、予後、解熱剤の使用の有無とその種類）の記載があった181例（その中の170例が15歳以下の小児）で解熱剤と予後について検討したところ、解熱剤を使用しなかった63例中死亡16例（25.4%）、アセトアミノフェン使用例78例中死亡23例（29.5%）、ジクロフェナクナトリウム使用例25例中死亡13例（52.0%）、メフェナム酸使用例9例中6例（66.7%）、その他の解熱剤使用例22例中5例（22.7%）であった。解熱剤単剤のみ使用された症例の死亡率は、それぞれアセトアミノフェン25.0%、ジクロフェナクナトリウム40%、メフェナム酸40%であった。表にその結果を示した。以上のごとく、インフルエンザ脳炎・脳症で一部の解熱剤を使用された症例で、死亡率の上昇がみられた。

この結果には、多くの因子が関与することが予測されたため、性別、年齢、インフルエンザ発症から脳障害発症までの期間、最高体温、複数の解熱剤の影響などを含めた Logistic Model による多変量解析を行い（名古屋大学医学部保健学科 榊原教授に依頼）、解熱剤とインフルエンザ脳炎・脳症の死亡について、わずかではあるが、有意な結果を得た（表参照）。以上の結果から、解熱剤の一部について、インフルエンザ脳炎・脳症の重症化に何らかの関連がある可能性が示唆されたため、結果を厚生省医薬安全局に報告した。症例数が少なく、多変量解析における有意差もわずかであることから、今後さらなる調査が必要と思われる。

#### D. 考察

以上の如く、ウイルス学的に確認された小児を中心としたインフルエンザ脳炎・脳症は全国的に認められ、重篤な病態を示している。また、集中治療の機能を持った設備やスタッフの整った病院においても、有効な治療法を見出せない現状である（コメント参照）。このように本症の治療法および予防については未だ確立していない。この大きな理由として脳障害の発生するメカニズムが不明なことが挙げられる。今後の研究課題として、海外での本症の発生状況、剖検例の詳細な病理学的解析などについて検討を進めていく必要がある。また、リスクファクターがより明確になるように、プロスペクティブな視点を加えた疫学調査も重要である。今回の報告例の中でインフルエンザワクチンの接種を受けた症例はなかったが、ワクチンのインフルエンザ脳炎・脳症の予防効果は不明であり、この点についても至急明らかにする必要がある。

#### E. 結論

インフルエンザ脳炎・脳症は小児を中心に全国的に発生している。今回、202例の解析を行ったが、実数はこの数を上まわると考えられる。本症の死亡率は約30%と極めて高く、また多くの症例がインフルエンザ発症後間もなく神経症状を示し、死亡している。

検査結果から、血小板の減少、肝機能値の上昇、血液凝固検査の異常などが予後不良の危険因子として明らかになった。また、病態として従来の Reye 症候群とは異なる病態が大部分を占めることも示された。今後、有効

な治療法、予防法の確立に向け、早急に対策を立てる必要がある。

本調査にご協力いただいた先生方、ウイルス分離などウイルス学的解析にご援助いただいた各都道府県の衛生研究所の先生方などに深謝いたします。

#### 研究協力者

札幌市立札幌病院小児科	富樫 武弘
横浜市立大学小児科	横田 俊平
大阪府立公衆衛生研究所	奥野 良信
福岡市立心身障害者福祉センター	
	宮崎 千明
国立感染症研究所ウイルス製剤部	
	田代 真人
国立感染症研究所感染症情報センター	
	岡部 信彦
厚生省保険医療局結核感染症課	
	葛西 健

#### F.研究発表

##### 1.論文発表

- (1) 伊藤嘉規他:インフルエンザ関連脳炎・脳症の小児11例の検討。日本小児科学会雑誌、103(12):1210-1214、1999.
- (2) Ito Y, et al. : Detection of Influenza Virus RNA by Reverse Transcription-PCR and Proinflammatory Cytokines in Influenza-Virus-Associated Encephalopathy. Journal of Medical Virology 58:420-425, 1999.
- (3) 森島恒雄他: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 3953:26-28, 2000.
- (4) 森島恒雄:インフルエンザ脳炎・脳症の病態と戦略。総合臨床 49(2):300-305, 2000.

##### 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

## インフルエンザの診断

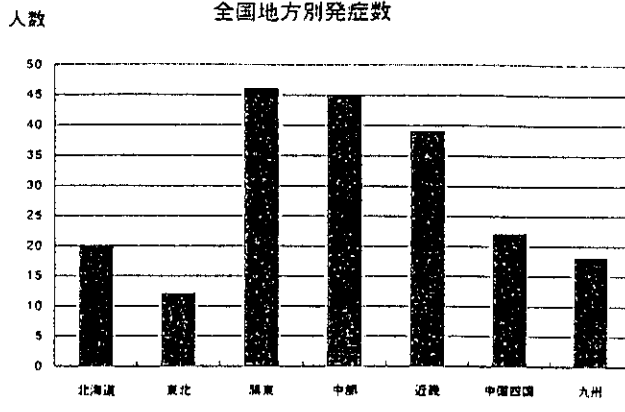
- ①ウイルスの分離・抗原・PCRの全部又は一部が陽性 101例
- ②ウイルス抗原価の有意の上昇・①は未施工又は陰性 46例
- ③周囲のインフルエンザの流行有り・臨床症状 39例
- ④臨床症状から推定 14例
- ⑤未記入 2例

計 202例

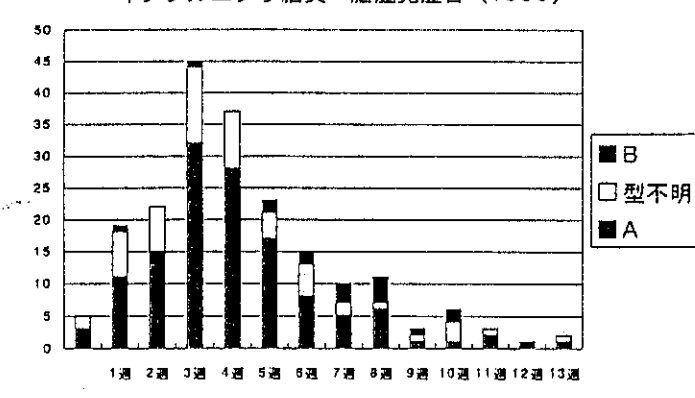
インフルエンザA型(H3N2): 130例  
インフルエンザB型 : 17例

男子: 102例  
女子: 100例

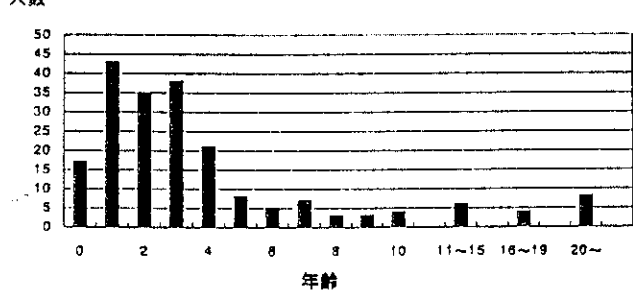
## 全国地方別発症数



## インフルエンザ脳炎・脳症発症日 (1999)



## インフルエンザ脳炎・脳症 年齢別発症数



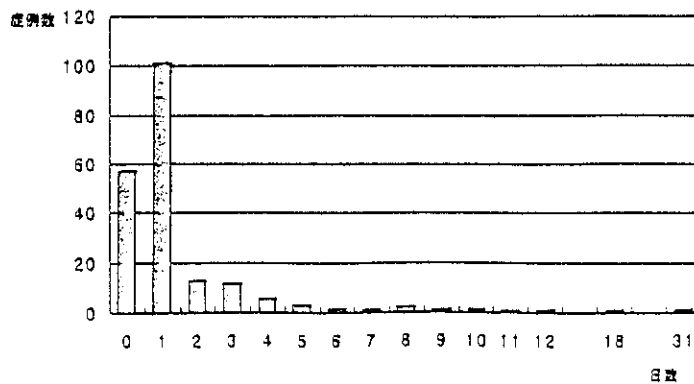
## インフルエンザは何処で感染したのか?

### 流行状況調査

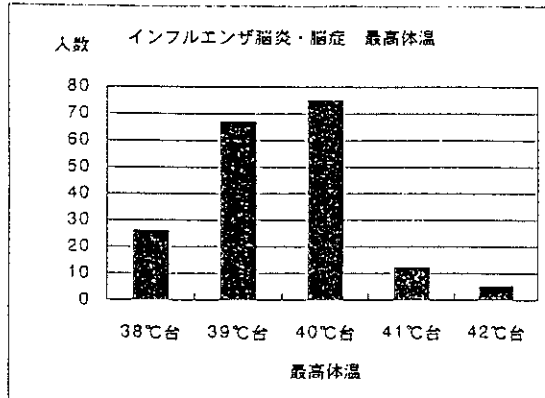
- a. 家庭内にインフルエンザ患者有り 41.6%
- b. 保育所、幼稚園、学校で流行 22.8%
- c. その他 5.4%
- d. 周囲の流行無し又は不明 19.8%

家族からの感染が最も多い

## 脳炎発症までの日数



主な症状の出現頻度



主な症状	有	(%)
けいれん	161	(79.7)
咳	73	(36.1)
嘔吐	53	(26.2)
鼻汁	39	(19.3)
下痢	24	(11.9)
頭痛	19	(9.4)
全身倦怠感	15	(7.4)
咽頭痛	12	(5.9)
悪心	10	(5.0)
腹痛	6	(3.0)
筋痛	4	(2.0)
めまい	3	(1.5)
関節痛	2	(1.0)
眼痛	2	(1.0)
その他	20	(9.9)

検査異常値と予後1

AST	例数	(%)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
1000(IU/L) ≤	42	20.8	3 7.1	3 7.1	5 11.90	31 73.8
500 ≤	13	6.4	5 38.5	0 0.0	0 0.00	8 61.5
100 ≤	51	25.2	18 35.3	14 27.5	6 11.76	13 25.5
<100	86	42.6	56 65.1	15 17.4	7 8.14	8 9.3
平均(IU/L)	2148.9		349.6	1192.4	1047.4	5386.9

ALT	例数	(%)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
1000(IU/L) ≤	30	14.9	2 6.7	2 6.7	3 10.00	23 76.7
500 ≤	16	7.9	5 31.3	1 6.3	2 12.50	8 50.0
100 ≤	33	16.3	11 33.3	6 18.2	3 9.09	13 39.4
<100	112	55.4	64 57.1	22 19.6	10 8.93	16 14.3
平均(IU/L)	1094.8		172.9	586.6	723.2	2708.6

LDH	例数	(%)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
2000(IU/L) ≤	57	28.2	6 10.5	2 3.5	6 10.53	43 75.4
1000 ≤	35	17.3	12 34.3	15 42.9	4 11.43	4 11.4
600 ≤	44	21.8	23 52.3	7 15.9	3 6.82	11 25.0
<600	55	27.2	40 72.7	8 14.5	5 9.09	2 3.6
平均(IU/L)	3974.3		909.9	2051.3	2456.2	9506.1

## 検査異常値と予後2

血小板		例数	(%)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
低下有	<5万/ $\mu$ l	37	18.3	2	5.4	2	5.41
	5万 $\leq$ <10万	37	18.3	11	29.7	3	8.1
	10万 $\leq$ <15万	29	14.4	18	62.1	7	24.1
低下無		85	42.1	52	61.2	19	22.4
平均(万/ $\mu$ l)		13.22		17.63	14.41	12.56	7.29

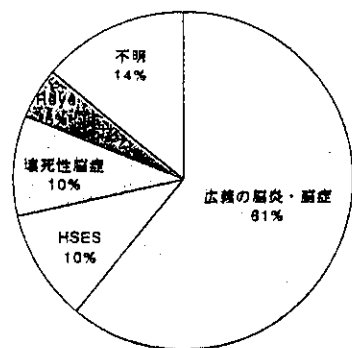
  

プロトロンビン時間		例数	(%)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
延長	<70%or $\geq$ 15sec	58	28.7	13	22.4	3	5.2
正常		45	22.3	18	40.0	14	31.1
平均(sec)		27.66		14.18	18.55	15.67	45.24
(%)		58.0		70.2	85.0	61.0	32.3

NH3		例数	(%)	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)
	100 $\mu$ g/dl $\leq$	23	11.4	6	26.1	3	13.0
	80 $\leq$	12	5.9	2	16.7	3	25.0
	<80	95	47.0	45	47.4	12	12.6
平均( $\mu$ g/dl)		77.3		61.5	61.8	71.6	105.4

## 病態別頻度



(主治医の推定による)

## インフルエンザ脳炎・脳症の予後

A:後遺症なし	87例(43%)
B:軽度後遺症あり	33例(17%)
C:重度後遺症あり*	18例(9%)
D:死亡	61例(31%)
不明3例	計 199例(100%)

\*日常生活に支障あり介護を必要とする

インフルエンザ脳炎・脳症の診療にあたり何かお気づきの点がありましたらご記入下さい。

- ・有効な治療法がないため対症療法に終始し、自分の無力さを感じた。
- ・今年も状況が同じであるなら、今から冬が怖い。
- ・現時点では医療は無力である。
- ・重症例はあまりに急激に進行するため、救命は不可能という印象をうけた。
- ・予防法・早期治療法の必要性を痛感した。
- ・その他

—— 主治医のコメントより ——

## インフルエンザ脳炎・脳症 今後の課題

1次・2次全国疫学調査から本症が幼児を中心に高い死亡率と重い後遺症を残していることが明らかになった。  
また発病のメカニズムは不明であり、治療法・予防方法は未だ確立していない。

↓ 今後の課題として

- (1) プロスペクティブな視点を加えた全国調査の継続  
— リスクファクターを明確にする
- (2) 病態解明のための臨床研究  
— なぜ日本に多いのか、なぜインフルエンザに合併するのか?
- (3) 治療法の確立  
— 多施設での同じプロトコールによる治療法の検討
- (4) 予防法法の検討  
— ワクチンによる予防効果の検討



解熱剤	生存 n=129	死亡 n=52
解熱剤の使用なし	47( 74.6%)	16( 25.4%)
アセトアミノフェン (単剤) + α	51( 75.0%) 4( 40.0%) * 計55( 70.5%)	17( 25.0%) 6( 60.0%) ** 計23( 29.5%)
ジクロフェナクナトリウム (単剤) + α	9( 60.0%) 3( 30.0%) a) 計12( 48.0%)	6( 40.0%) 7( 70.0%) aa) 計13( 52.0%)
メフェナム酸 (単剤) + α	3( 60.0%) 0( 0%) 計 3( 33.3%)	2( 40.0%) 4(100.0%) #) 計 6( 66.7%)
その他の解熱剤 (単剤) + α	13( 86.7%) 4( 57.1%) b) 計17( 77.3%)	2( 13.3%) 3( 42.9%) bb) 計 5( 22.7%)

\*) ジクロフェナクナトリウム 2  
解熱剤その他 2

a) アセトアミノフェン 2  
解熱剤その他 1

b) アセトアミノフェン 2  
ジクロフェナクナトリウム 1  
解熱剤その他 1

\*\*) ジクロフェナクナトリウム 2  
メフェナム酸 2

ジクロフェナクナトリウム +  
メフェナム酸 2

aa) アセトアミノフェン 2  
アセトアミノフェン + メフェ  
ナム酸 2  
解熱剤その他 3

#) アセトアミノフェン 2  
ジクロフェナクナトリウム +  
アセトアミノフェン 2

bb) ジクロフェナクナトリウム 3

#### Logistic Modelによる多変量解析

	Odds Ratio	95%CI
アセトアミノフェン	1.03	0.48- 2.24
ジクロフェナクナトリウム	3.05	1.09- 9.21(P=0.048)
メフェナム酸	4.6	1.03-20.49(P=0.045)
その他の解熱剤	0.71	0.21- 2.48

(性別, 年齢, 最高体温, 神経障害発症までの日数を調整)

19990492

以降のページは雑誌／図書等に掲載された論文となりますので  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

**インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査**

森島恒雄, 富樫武弘, 横田俊平, 奥野良信, 宮崎千明, 田代真人, 岡部信彦  
葛西健

日本医事新報. 3953 号 Page 26-28, 2000

**Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR  
and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated  
encephalopathy**

Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, Shibata M, Ishiwada N, Kuroki H,  
Furukawa S, Morishima T

J Med Virol 1999 Aug;58(4):420-5

**インフルエンザ脳炎・脳症の病態と戦略**

森島恒雄

総合臨床. 49 巻 2 号 Page 300-305, 2000.02