

## インフルエンザ脳炎・脳症における解熱剤の影響

(2000 年度)

平成 12 年 11 月 公表

	生存 n=57	死亡 n=15
解熱剤使用	無 (n=22)    19 (86.4%)	3 (13.6%)
	有 (n=50)    38 (76.0%)	12 (24.0%)
	不明 (n=12)    5 (41.7%)	7 (58.3%)
アセトアミノフェン	(n=36)    32 (88.9%)	4 (11.1%)
ジクロフェナクナトリウム	(n=12)    5 (41.7%)	7 (58.3%)
メフェナム酸	(n=8)    6 (75.0%)	2 (25.0%)
その他の解熱剤	(n=6)    3 (50.0%)	3 (50.0%)

Logistic Model (SPSS)による多変量解析 (性、月齢、最高体温、発症までの日数を調整)			
	Odds Ratio	95%CI	
アセトアミノフェン	0.21	0.04-1.03	p=0.0548
ジクロフェナクナトリウム	13.86	2.22-86.40	p=0.0049
メフェナム酸	0.88	0.12-6.31	p=0.8956
その他の解熱剤	1.87	0.19-18.68	

## インフルエンザ脳炎・脳症における解熱剤の影響

(2000 年度追加調査後の成績)

2000 年度の二次調査の中で、解熱剤使用不明症例及び内容不明例について再調査を厚生省に依頼し、以下の結果を得た。

		生存 n=64	死亡 n=27
解熱剤使用	無 (n=24)	18 (75.0%)	6 (25.0%)
	有 (n=65)	46 (70.8%)	19 (29.2%)
	不明 (n=2)	0 (0.0%)	2 (100.0%)
アセトアミノフェン	(n=45)	36 (80.0%)	9 (20.0%)
ジクロフェナクナトリウム	(n=16)	7 (43.8%)	9 (56.3%)
メフェナム酸	(n=13)	8 (61.5%)	5 (38.5%)
その他の解熱剤	(n=7)	3 (42.9%)	4 (57.1%)

Logistic Model (SPSS)による多変量解析 (性、月齢、最高体温、発症までの日数を調整)			
	Odds Ratio	95%CI	
アセトアミノフェン	0.66	0.200~2.17	p=0.49
ジクロフェナクナトリウム	5.23	1.38~19.80	p=0.015
メフェナム酸	1.94	0.43~8.68	p=0.38
その他の解熱剤	7.57	0.84~68.33	p=0.071

## インフルエンザの臨床経過中に発症した脳炎・脳症の重症化と解熱剤 (ジクロフェナクナトリウム)の使用について

### 1. これまでの経緯

(1) 重篤な疾病であるインフルエンザ脳炎・脳症については、平成11年度より、「インフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学的研究班」(班長：森島恒雄名古屋大学医学部教授)において、その発症機序等の解明のための研究(厚生科学研究)が行われている。

(2) 11年度の同研究では、インフルエンザ脳炎・脳症例181例についての解析が行われたが、特に52例の死亡例のうち、ジクロフェナクナトリウム又はメフェナム酸の使用群と未使用群とを比較した結果、使用群について、わずかながら有意に死亡率が高いと報告された。

#### (参考)

1. 我が国のインフルエンザの学童における罹患数は、年間50万～100万人とされ、このうち、脳炎・脳症となる症例(インフルエンザ脳炎・脳症)は100～300人、その死亡率は30%前後とされている。

2. ジクロフェナクナトリウム製剤は、慢性関節リウマチ、腰痛症等の鎮痛・消炎剤、解熱剤の効能効果を有しており、小児に適用を持つ解熱剤として承認されている効能効果は次のとおり。

- ア. 他の解熱剤では効果が期待できない場合の急性上気道炎の緊急解熱
- イ. 他の解熱剤の投与が不可能な場合の急性上気道炎の緊急解熱

### 2. 今年度の調査結果

12年度の調査では、91例のインフルエンザ脳炎・脳症発症例について検討が行われ、ジクロフェナクナトリウム使用群と他の解熱剤使用群とを比較した結果、使用群について昨年より高い有意性をもって、死亡率が高い(他の解熱剤使用群38例中5例に対しジクロフェナクナトリウム使用群12例中7例)ことが示された。

また、今年度の調査では、頭部断層撮影(CTスキャン)や剖検による病理学的検査が行われ、脳血管に損傷が生じていることが特徴的に見出された。なお、これらの症例での解熱剤の使用状況については調査中である。

### 3. 今回の対応

(1) 厚生省においては、明確な因果関係は認められないものの、次の理由から、インフルエンザ脳炎・脳症患者に対するジクロフェナクナトリウムの投与を禁忌とすることとし、本日、ジクロフェナクナトリウムを含有する解熱剤を製造、販売する関係企業(別紙のとおり)に対し、使用上の注意の改訂、「緊急安全性情報」の作成及び医療機関等への配布を指示した。

ア. ジクロフェナクナトリウム使用群については、昨年度に引き続き今年度も有意に死亡率が高いことが示されたこと、

イ. ジクロフェナクナトリウムは血管内皮の修復に関与する酵素を抑制する作用が強いことが海外の臨床的研究において報告されている。一方、今年度の調査で報告された脳炎・脳症に特徴的な脳血管の損傷が見出されたことを考え併せると、その修復を遅らせるおそれがあること

(2) また、インフルエンザ脳炎・脳症の重症化と解熱剤との因果関係等について、更なる調査研究を実施する予定である。

#### (照会先)

医薬安全局安全対策課  
工藤、郡山  
TEL(03)3503-1711  
内線 2757, 2752

別紙

内服剤  
(25mg)

ボルタレン錠 (日本チバガイギー)  
アデフロニック錠 (大洋薬品)  
イリナトロン錠 (辰巳化学)  
サフラック錠 (日本新薬)  
サンナックス錠 (三恵薬品)  
ジクロフェナクナトリウム錠「ホクエイ」  
(大原)  
シーコレン錠 (日医工)  
ソファリン錠 (日本ケミファ)  
ソレルモン錠 (東和薬品)  
ダイスバス錠 (ダイト)  
チカタレン錠 (イセイ)  
ドセル錠 (日本化薬)  
ニフレリール錠 (模範)  
ネリオジン錠 (帝国化学)  
バレタン錠 (東菱)  
フェナドシン錠 (竹島製薬)  
プレシン錠 (沢井製薬)  
ボナフェック錠 (日新山形)  
ボラボミン錠 (鶴原)  
ボルマゲン錠 (大正薬品)  
ヨウフェナック錠 (陽進堂)  
ワンフェロン錠 (東邦新薬)  
プロフェナチンカプセル (菱山)

坐剤  
(12.5mg,25mg,50mg)

ボルタレンサポ (日本チバガイギー)  
アデフロニックズポ (大洋薬品)  
アナバン坐剤 (富士化学)  
ジクロフェノン坐剤 (オリエンタル)  
ネリオジン坐剤 (帝国化学産業)  
ピナナック坐剤 (東光薬品工業)  
フェナシドン坐剤 (竹島)  
フェニタレン坐剤 (長生堂製薬)  
ベギータ坐剤 (シオノケミカル)  
ボナフェック坐剤 (日新山形)  
ボラボミン坐剤 (鶴原)  
ボルマゲン坐剤 (大正薬品工業)  
ボンフェナック坐剤 (京都薬品工業)  
メクロフェン坐剤 (日本ガレン)  
メリカット坐剤 (太田製薬)  
アスピゾンズポ (協和薬品)  
ジフェナック坐剤 (小林化工)  
ジクロニックズポ (大興製薬)

## 日本小児科学会理事会見解

お知らせ

日本小児科学会理事会からインフルエンザにおける解熱剤の使用について以下のような見解が発表されておりますのでお知らせいたします。

### インフルエンザ脳炎・脳症における解熱剤の影響について

インフルエンザに関連しておこる脳炎・脳症に対するジクロフェナクナトリウム及びメフェナム酸の使用について、本学会の見解は以下のとおりである。

1999、2000年のインフルエンザ脳炎・脳症研究班（森島恒雄班長）の報告では、解熱剤を使用していない症例でもインフルエンザ脳炎・脳症は発症しており、その死亡者が5分の1を占めているところから非ステロイド系消炎剤が脳炎・脳症を引き起こしていることは証明されていない。

しかし、1999年のデータに比して2000年のデータではインフルエンザ脳炎・脳症が発症した場合の致命率についてはジクロフェナクナトリウムは有意差を持って高くなっている。一方、メフェナム酸に関しては2000年の調査でははっきりした傾向は認められなかった。

また、他の非ステロイド系消炎剤の使用については、調査症例数が少なく、現段階でその関連性が明確になっていないので、さらに調査が必要である。

一般的に頻用されているアセトアミノフェンによる本症の致命率の上昇はなく、インフルエンザに伴う発熱に対して使用するのであればアセトアミノフェンがよいと考える。

以上より一部の非ステロイド系消炎剤はインフルエンザ脳炎・脳症の発症因子ではないが、その合併に何らかの関与をしている可能性があり、インフルエンザ治療に際しては非ステロイド系消炎剤の使用は慎重にすべきである。

今後も本症の原因を含めてさらに研究班の継続した調査を要望する。

平成12年11月12日  
日本小児科学会理事会

厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
分担研究報告書

小児期インフルエンザ脳炎・脳症の剖検所見

分担研究者 富樫武弘 市立札幌病院 副院長

研究要旨 小児期に発症するインフルエンザ脳炎・脳症（以後本症と略する）の発症機序を解明するために、急激に発症して急速な臨床経過で死亡した2例の剖検材料を、病理学的、ウイルス学的に検索した。得られた脊髄、延髄に共通して見られた病理学的所見は、血管原性浮腫、血管の硝子化、血漿蛋白の血管外への漏出、血管内線維素性血栓であった。このほか間質性肺炎、脾臓リンパ濾胞壊死、壊死生腸炎がみられた。ところが病理学的に著変が見られた脊髄、延髄にはウイルス、ウイルス抗原は存在しなかった。これらの所見と以前に報告した脳脊髄液中の炎症性サイトカイン高値の所見から、全身の血管内皮細胞(vascular endothelial cells)障害が血液脳関門(blood brain barrier)破壊へと進展し、この疾患発症に至るものと推定した。

A. 研究目的

インフルエンザの臨床経過中に、急速に進展する中枢神経症状を呈する小児期急性脳炎・脳症の発症機序を解明する事を目的とする。

B. 研究方法

1994/95 シーズンと 1998/99 シーズンに本症を発症し、急速な経過で死亡した2例の剖検諸臓器の病理所見を検索し、更にウイルス学的検索を行った。

症例1. YH 2歳 11月 男児（千歳市在住）

出生歴、既往歴、予防接種歴いずれも特記すべき事ない。インフルエンザワクチンの接種歴なし。

現病歴：平成7年1月31日、発熱、咳嗽、下痢あり近医を受診、2日後の2月2日に急速に意識障害が出現し、千歳市立病院小児科を受診し即入院となった。入院後ショック状態に陥り全身集中管理を行ったが、入院2時

間後に死亡した。経過中の最高体温は41.4℃に達した。家族内にインフルエンザ様疾患あり、千歳市地方では当時インフルエンザA(H3N2)の流行があった。血液生化学検査の異常値は末梢血小板3.3万/ $\mu$ l、AST691mIU/ml、ALT130mIU/ml、LDH3711mIU/ml、アンモニア108mg/mlであった。髄液細胞64/ $\mu$ l、髄液蛋白272mg/ml（死後採取）であった。

症例2. RY 5歳 男児（旭川市在住）  
出生歴、既往歴、予防接種歴いずれも特記すべき事ない。インフルエンザワクチンの接種歴なし。

現病歴：平成10年2月5日夕方から37℃台の発熱、咳嗽、腹痛あり、近医によりインフルエンザといわれた。当時旭川地方ではインフルエンザA(H3N2)の流行があった。2月6日午後9:30から38℃台の発熱あり、嘔吐、頭痛とともに眼球上転、四肢硬直する全身痙攣が出現し持続した。午後10:30頃旭川市立病院救急外来受診、ジアゼパム静注にて痙攣

厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
分担研究報告書

が停止したが、意識障害は持続し呼びかけ、痛みに反応せず、対光反応鈍で小児科転科となった。転科時多呼吸、意識レベル JCS200-300、脳 CT 像に脳全体に軽度浮腫を認め、グリセオールを使用した。2月7日午前 0:30 再度全身痙攣、呼吸状態悪化し同 1:30 気管内挿管、強心剤などの全身管理にも拘わらず同 3:40 死亡した。血液生化学検査での異常値は血小板 11.2 万/ $\mu$ l、AST93mIU/ml、ALT51mIU/ml、CK160U/l、血糖 253mg/dl であった。髄液細胞 9/ $\mu$ l、蛋白 24mg/dl、糖 128mg/dl であった。

剖検材料

剖検諸臓器はホルマリン固定しパラフィン包埋後、薄片をガラス上に固定して以後の検索を行った。病理学的検索は鳥取大学島田章則、新矢恭子先生、ウイルス学的検索は国立感染症研究所倉田 毅、岩崎琢也先生によった。

脳脊髄液、凍結臓器

脳脊髄液、凍結臓器のウイルス学的検索は、北海道大学喜田 宏、国立感染症研究所 根路銘国昭先生によった。

C. 研究結果

1. 病理学的所見 (HE 染色)

症例 1

1) 脊髄：グリア細胞の反応を伴う血管原性浮腫、血管壁の硝子変性、血漿蛋白の血管外への漏出、微小繊維素血栓 (図 1, 2)

2) 肺：間質性肺炎

3) 脾臓、大腸：リンパ濾胞壊死

症例 2

1) 延髄：グリア細胞の反応及び一部の神経細胞変性を伴う血管原性浮腫、血管壁の硝子変性、血漿成分の血管外への漏出、微小繊維素血栓 (図 3, 4)

2) 肺：間質性肺炎、微小繊維素血栓 (図 5)

3) 脾臓：リンパ濾胞壊死 (図 6)

4) 小腸：壊死性腸炎 (腸陰窩壊死) (図 7)

2. ウイルス学的所見

症例 1：RT-PCR 法により脳脊髄液中にインフルエンザ A(H3N2) の HA ゲノムを検出。

症例 2：肺パラフィン包埋薄片を用いた免疫染色によって、気管支上皮細胞にインフルエンザウイルス A の NP ポリペプチドに対するモノクローナル抗体に反応する抗原を検出。(図 8)

症例 1 の脊髄、症例 2 の延髄いずれもウイルス抗原を検出せず。症例 2 の脳脊髄液および凍結脳乳剤からのウイルス分離は陰性であった。

D. 考察

今回提示した 2 症例はともにインフルエンザ流行期に、極めて急速に発症し、入院当日に死亡した本症に典型的な臨床経過をとった例である。両症例に共通した病理学的特徴は、

1) 中枢神経系の血管原性浮腫、血管壁の硝子変性、血漿蛋白の血管外への漏出、微小繊維素血栓、2) 間質性肺炎、3) 脾臓のリンパ濾胞壊死であった。また症例 2 で小腸の陰窩壊死 (壊死性腸炎) の所見が得られた。ウイルス学的には症例 1 で脳脊髄液中にウイルスゲノムを検出したものの、症例 1 の脊髄、症例 2 の延髄からはウイルス抗原を検出しな

厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
分担研究報告書

かった。ウイルスは症例2に示したように肺の気管支上皮細胞に到達して増殖したものの、中枢神経系に感染し増殖した証拠は一切得られなかった。

筆者らは本症に罹患した小児の脳脊髄液中の IL-6、TNF- $\alpha$  濃度を測定して別に報告した。これによると、両サイトカイン共に、急速に進行して短期間に死亡した2症例で極めて高値であり、比較的緩徐な経過をとった2症例では中程度上昇の値をとった。

前述した病理所見と脳脊髄液中のサイトカインの上昇所見とから、全身の血管障害就中血管内皮細胞 (vascular endothelial cells) 障害が本症の発症機転であると推定される。特に血管障害が中枢神経系で起こった場合に、血液脳関門 (blood brain barrier) が破壊されて本症発症に至るものと推定される。血管内皮細胞は血液凝固因子を多量に含み、また各種サイトカインの産生部位でもある。前述した中枢神経系の各種の病理所見と共に、小腸陰窩壊死所見も血管内皮細胞障害の結果生じたものと考察して矛盾しない。血管内皮細胞由来のE-セレクトインが、本症に罹患した患児の血清中で上昇しているとの報告もこの推定を支持している。

インフルエンザウイルスが、直接血管内皮細胞に感染して上述の障害が起きたものか、あるいはウイルスが他の細胞に感染して、間接的に血管内皮細胞障害を起こしたものは、現在のところ不明の域を出ない。今回得られた諸臓器につき血管系を含めてウイルス抗原の検索を行ったが、肺気管支上皮細胞を除いていずれも陰性であった。トリインフルエン

ザである家禽ペストのウイルスの標的細胞が血管内皮細胞であり、全身の血管内凝固所見が共通して見られる点は、本症の発症機転を考える上で興味深い所見である。

Takahashi らは本症の剖検脳組織にウイルス抗原を証明したが、ウイルスが増殖した結果本症発症に至ったものではないと考察している。確かに本症は発熱発来から極めて早期に発症 (平均 1.9 日) し、その後の経過も極めて急激である。また本症の脳 CT、MRI 画像の特徴的変化は視床から脳幹に至る左右対称の変化である。これらの所見はウイルスが中枢神経内で増殖した後に本症に至るものとは考えられない。

厚生省科学研究「インフルエンザ脳炎・脳症の疫学的研究」班 (班長森島恒雄名古屋大学教授) は 1998/99、1999/00 の2シーズンに亘って、本症の全国規模の発症調査を行った。この研究班は、本症の臨床経過中に非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) (1998/99 シーズンはメフェナム酸とジクロフェナク Na、1999/00 シーズンはジクロフェナク Na) が解熱目的に使用された症例の死亡率が有意に高いと報告した。これを受けて厚生省医薬安全局安全対策課は、本症患者に対しジクロフェナク Na の投与を禁忌とし、この薬剤の製造、販売企業に「緊急安全情報」の作成と医療機関への配布を指示した。また日本小児科学会理事会は、「インフルエンザ治療に際して一部の NSAIDs を慎重に使用すべきである」とのお知らせを学会員全員に出した。ジクロフェナク Na は、血管内皮の修復に関与する酵素のシクロキシゲナーゼ (とくに Cox-2) を



厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
分担研究報告書

抑制する作用が強いとの研究報告があり、血管内皮細胞障害を本症の発症機序とするならば、本剤の使用禁止は順当な勧告といえる。一方一部の NSAIDs が本症発症の原因となるとの指摘がある。上記研究班は本症発症と NSAIDs 投与の時間的関係を明らかに出来なかったものの、全く解熱剤使用のなかった児から両シーズンそれぞれ 34.8%、30.6%に本症が発症していることから、NSAIDs の本症原因説に対して否定的である。さらにくわしい発症機序の究明と解熱剤の関与の究明は今後の課題である。

本症の発症報告が欧米諸外国から少ない点に関してはコントロールスタディが必要である。一旦本症が発症した場合に予後が極めて悪いことから、治療法の確立と現行の不活化ワクチンの予防効果に関する検討が急務である。

#### E. 結論

2例の剖検所見から本症は、インフルエンザウイルスの増殖に伴って引き起こされた、全身の血管内皮細胞 (vascular endothelial cells) の障害の結果生じた血液脳関門 (blood brain barrier) 破壊を発症機序と推定した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 富樫武弘：小児の脳炎・脳症—インフルエンザ—。総合臨牀 49(2)：306-309, 2000
- 3) 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 No3953:26-28, 2000

4) Takehiro Togashi, Yoshihiro Matsuzono, Mitsuo Narita: Epidemiology of influenza-associated encephalitis-encephalopathy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. Pediatrics International 42(2):192-196, 2000

5) 富樫武弘：小児のインフルエンザ脳炎・脳症。Medical Corner 19(3)：15-16, 2000

6) 富樫武弘：インフルエンザの現状と脳炎・脳症。小児科診療 63(7)：1007-1011, 2000

7) Takeshi Kasai, Takehiro Togashi, Tsuneo Morishima: Encephalopathy associated with influenza epidemics. Lancet 355:1558-1559, 2000

8) 富樫武弘：インフルエンザと脳炎・脳症。インフルエンザのすべて—その臨床の最前線—：93-96, 2000 (編者 岡部信彦、新興医学出版社 東京)

9) 富樫武弘：インフルエンザ脳症。医学のあゆみ 194(12)：925, 2000

10) 富樫武弘：インフルエンザにかかったら。チャイルドヘルス 3(10)：778-780, 2000

11) 富樫武弘：インフルエンザ脳炎・脳症。日本臨床 58(11)：2741-2742, 2000

12) 富樫武弘：インフルエンザの臨床学、A型インフルエンザ。小児科診療 63(12)：2051-2053, 2000

##### 2. 学会発表

- 1) 富樫武弘、松菌嘉裕、成田光生、穴倉迪彌：インフルエンザ脳炎・脳症の予後に影響する因子の解析。第 103 回日本小児科学会学

厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
分担研究報告書

術集会 平成 12 年 4 月 14 - 16 日（於和歌山市）

2) 富樫武弘：インフルエンザ脳炎・脳症の現状と対策。第 5 回日本神経感染症研究会サテライトセミナー 平成 12 年 7 月 14、15 日（於名古屋市）

3) 富樫武弘：特別講演「インフルエンザ最近の知見とワクチン」。日本小児科学会北海道地方会第 51 回ブロック大会 平成 12 年 8 月 27 日（於札幌市）

4) T. Togashi, Y. Matsuzono, T. Morishima, S. Yokota : Acute encephalitis-encephalopathy during influenza epidemics in Japanese children. Options for the Control of Influenza IV 23-28 September, 2000 (Hersonissos, Crete, Greece)

5) 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、他：インフルエンザ脳炎・脳症全国調査結果（厚生省インフルエンザ脳炎・脳症研究班）。第 48 回日本ウイルス学会学術集会 平成 12 年 10 月 12 - 14 日（於津市）

6) 富樫武弘：ランチョンセミナー「インフルエンザ脳炎・脳症の現状と治療」。第 32 回日本小児感染症学会 平成 12 年 11 月 24、25 日（於東京都）

7) 古田博文、富樫武弘、内藤広行、福島直樹：1999/2000 シーズン中に 3 回 A 型インフルエンザを発症した一例。第 32 回日本小児感染症学会 平成 12 年 11 月 24、25 日（於東京都）

図 1. 症例 1 の脊髄：血管原性浮腫、血管壁硝子化、血漿成分漏出

図 2. 症例 1 の脊髄：微小繊維素血栓

図 3. 症例 2 の延髄：血管原性浮腫、血管壁硝子化、血漿成分漏出

図 4. 症例 2 の延髄：微小繊維素血栓

図 5. 症例 2 の肺：間質性肺炎、微小繊維素血栓

図 6. 症例 2 の脾臓：リンパ濾胞壊死

図 7. 症例 2 の小腸：壊死性腸炎（腸陰窩壊死）

図 8. 症例 2 の肺：気管支上皮細胞のインフルエンザウイルス A 特異抗原（NP ポリペプチド）に対するモノクローナル抗体を使用、国立感染症研究所岩崎琢也先生による）

图 1

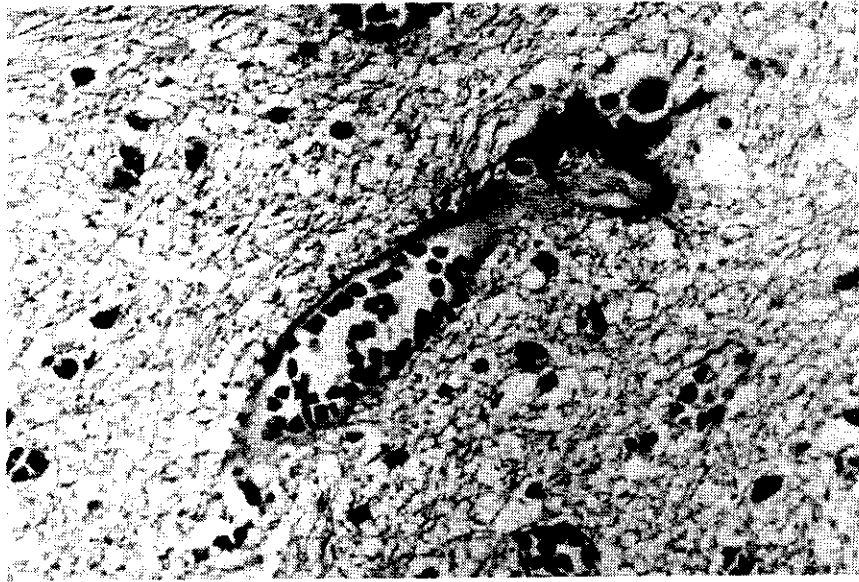


图 2

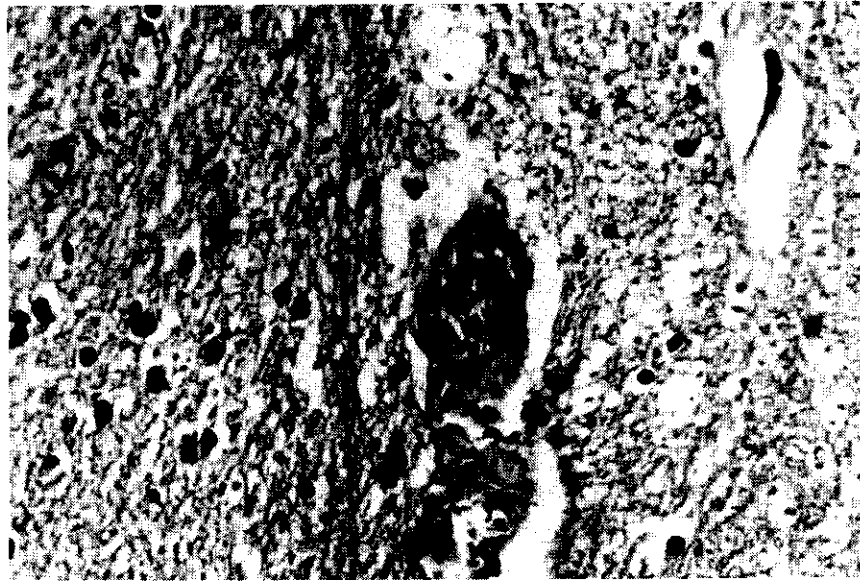
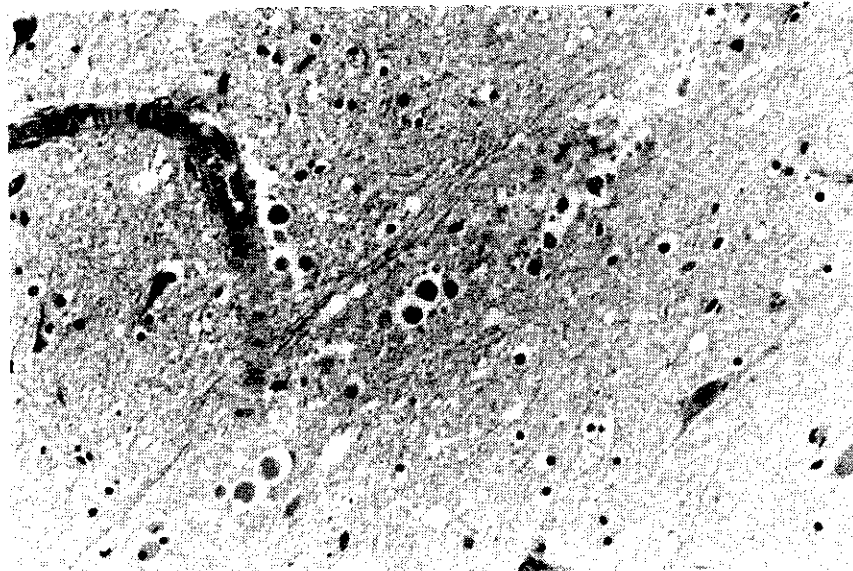
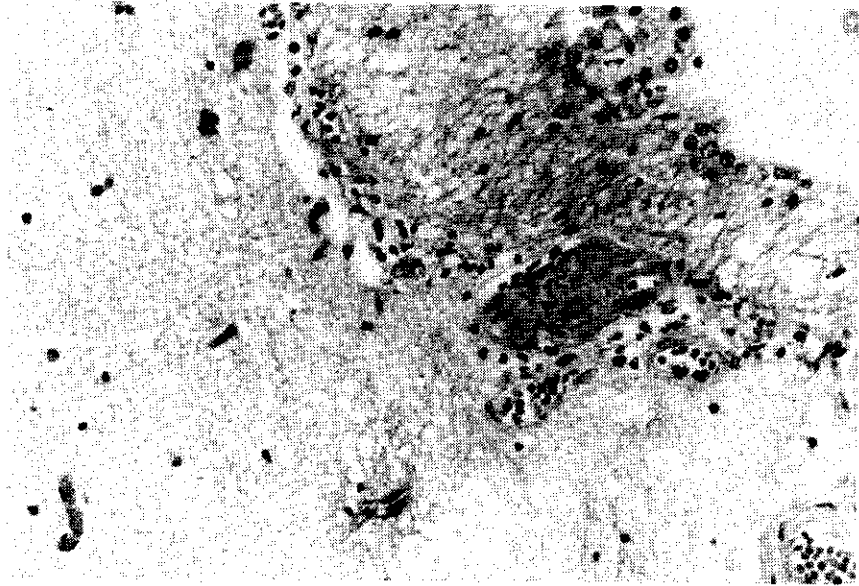


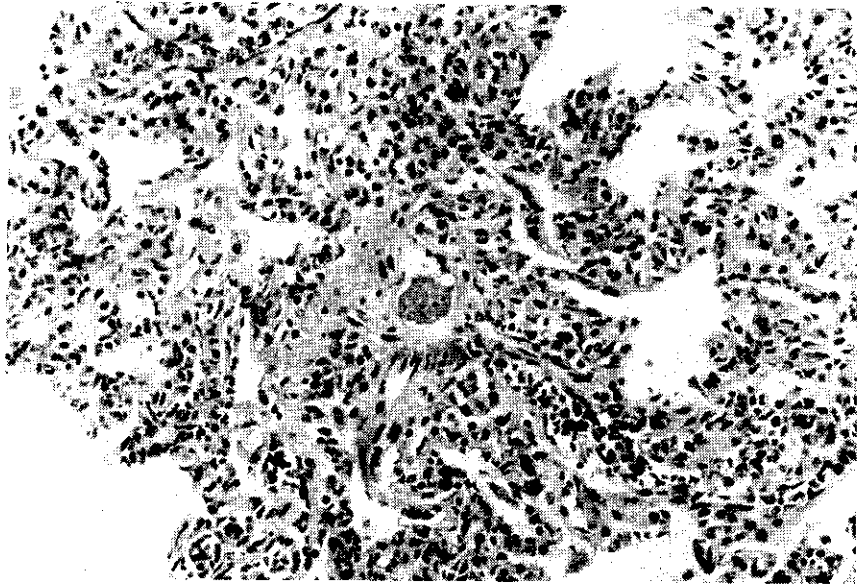
图 3



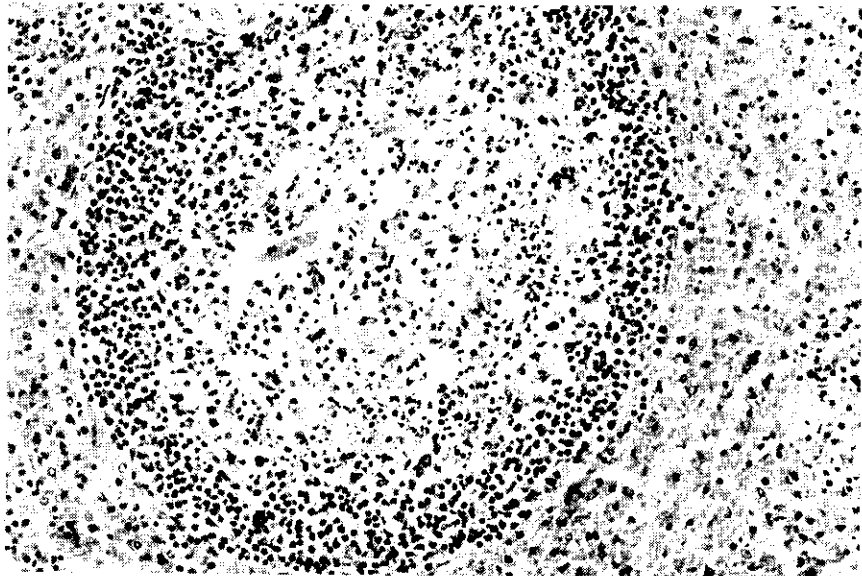
☒ 4



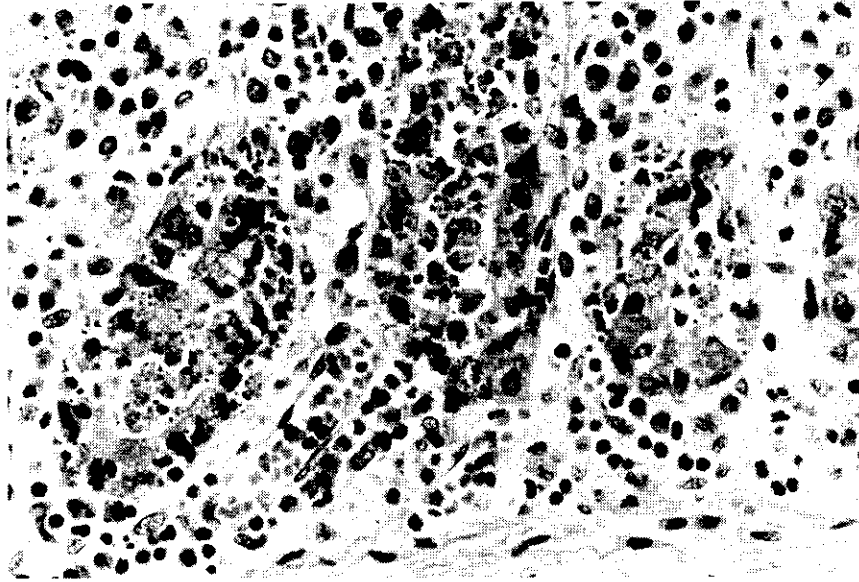
☒ 5



☒ 6



☒ 7



☒ 8



急性壊死性脳症の神経病理学的研究

分担研究者 水口 雅 自治医科大学小児科 助教授

研究要旨 急性壊死性脳症の視床病変は頭部 CT、MRI 上、しばしば同心円状の構造を示す。その病理学的背景を解明する目的で、急性期剖検例の脳病変の病理組織学的に観察した。その結果、脳病変は不規則な形ではあるが層構造を示すことを病理学的にも確認できた。さらに病変は脳表から深部に向かい、穿通する動脈に沿って進行してゆくことが判明した。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症剖検例の多くに共通して見られる脳病理所見は血管周囲への血漿の漏出である。とくに急性壊死性脳症（ANE）では血液脳関門の破綻が顕著で、浮腫性壊死による局所性病変が両側の視床、脳幹被蓋など特定の部位に生じやすい。いっぽう ANE の視床病変には神経放射線学的に①MRI 上の同心円状の構造、②造影CTでの ring 状増強効果などの特徴があるが、その病理学的背景は明らかになっていない。

本年度の研究においては、ANE における画像と病理を対応させ、病変形成機序に関する手がかりを得るため、急性期剖検例の脳病変の構造について詳細な病理組織学的検討を行った。

B. 研究方法

急性脳症のため急性期に死亡し、頭部 CT と剖検の所見にもとづき ANE と確定診断された 2 症例を対象とした。

症例 1. 1 歳男、発熱後 3 日間、神経症状（痙攣）発症後 29 時間で死亡。

症例 2. 3 歳男、発熱後 4 日間、神経症状（意識低下）発症後 3.5 日間で死亡。

これらの症例の脳の組織標本を作製し、hematoxylin & eosin (HE)、Kluver-Barrera、Bodian などの染色を行って観察した。

C. 研究結果

今回観察した ANE 脳症剖検例の脳、脳幹においては、病変の内外に不規則な形ではあるが、層状の構造が認められた。

病変の外部では、脳表から病変の境界に近づくにしたがい、はじめは動脈のうっ血が、つぎに動脈周囲腔への血漿漏出が見られた。病変の内部では動脈より毛細管のうっ血が目立ち、動静脈・毛細管周囲への出血を伴った。病変の辺縁から中心に向かって組織レベルでは髄鞘の淡明化から軸索の喪失・組織の粗鬆化へと進行した。細胞レベルではオリゴデンドロサイトの腫脹から神経細胞・グリア細胞・血管内皮細胞の壊死へと進んだ。

D. 考察

今年度の研究で対象とした 2 症例の脳病変では、不規則な形の層構造が認められた。病変の障害度は辺縁から深部に向かって強まっていた。また病変は脳表から深部に穿通

する動脈の走行に沿って進行する傾向を示した。これらの所見は ANE の病態生理を解明する鍵になると考えられる。

本研究の限界として、対象となった 2 症例が非常に急激な経過で死亡し MRI を施行できなかったため、剖検所見と MRI 所見を直接、比較検討することができなかった。しかし ANE の MRI において冒頭に述べた視床病変の同心円状構造が認められる率はきわめて高いので、他の多くの ANE 症例においても、今回の 2 症例で観察されたものと類似の層構造が存在することは推測しうる。

#### E. 結論

ANE の急性期の脳病変を病理学的に観察した結果、不規則な形ではあるが層構造が認められ、画像所見との対応がある程度ついた。

#### F. 健康危惧情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 水口雅：小児神経学—最近の展望—炎症性疾患。小児神経学の進歩第 29 集、診断と治療社、東京、148-149, 2000.

2) 水口雅：インフルエンザ関連脳炎・脳症—病態と治療—。小児科、41(9):1586-1593, 2000.

3) 水口雅：Reye 症候群、Reye 様症候群。領域別症候群シリーズ 30・神経症候群 V、日本臨牀社、東京、506-509, 2000.

4) 水口雅：小児急性壊死性脳症。領域別

症候群シリーズ 30・神経症候群 V、日本臨牀社、東京、527-530, 2000

##### 2. 学会発表

1) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy. The 2nd Japan-Germany Neuropediatric Symposium. Yonago, 2000/10/27.

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
水口雅	小児神経学－最近の展 望－炎症性疾患。	日本小児神経学 会教育委員会	小児神経学 の進歩 第 29 集	診断と治療 社	東京	2000	148-149
水口雅	Reye 症候群、Reye 様症 候群。		領域別症候 群シリーズ 30・神経症候 群V	日本臨牀社	東京	2000	506-509
水口雅	小児急性壊死性脳症。		領域別症候 群シリーズ 30・神経症候 群V	日本臨牀社	東京	2000	527-530
水口雅	小児急性脳症。		医療情報科学研 究所	Selected Articles 2001	メディック メディア	東京	2000

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
水口雅	インフルエンザ関連脳炎・脳症－ 病態と治療－。	小児科	41(9)	1586-1593	2000



厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
分担研究報告書

平成11年／12年シーズンに流行したインフルエンザウイルスの性状解析

分担研究者 田代 真人 国立感染症研究所ウイルス製剤部長  
協力研究者 小田切孝人 国立感染症研究所ウイルス第1部呼吸器系ウイルス室長  
西藤 岳彦 国立感染症研究所ウイルス第1部呼吸器系ウイルス室主任研究官

**研究要旨** 脳症インフルエンザ脳症の発生状況とそのシーズンに流行したインフルエンザウイルスの型・亜型との関連性、および患者から分離されたウイルスにおける特異的な性状変化の有無の解明を最終目的として、主に血清学的手法による抗原解析及び赤血球凝集素（HA）遺伝子上の塩基配列変化から検討した。

平成11年／12年のインフルエンザシーズンは平年並みの流行規模で、A/H1N1型が主流となったA/H3N2型との混合流行であり、B型は全く流行しなかった。流行ウイルスはほぼワクチン株と一致していた。抗原解析と遺伝子解析の結果からは、例年に比べて本シーズンの流行ウイルス株には問題となるような特徴は見いだせなかった。

**A. 研究目的**

インフルエンザ脳症の発症にはインフルエンザウイルスの感染が一義的に必要条件であると考えられる。しかし、これまで患者から分離されたウイルスは特定の型・亜型に偏ってはいない。一方、狭義のインフルエンザ脳炎患者から分離されたウイルスには、特異的な遺伝子変異の存在が示唆されているが、その詳細及び普遍性については不明である。

そこで、脳症インフルエンザ脳症の発生状況とそのシーズンに流行したインフルエンザウイルスの型・亜型との関連性、および患者から分離されたウイルスにおける特異的な性状変化の有無について、主に血清学的手法による抗原解析及び赤血球凝集素（HA）遺伝子上の塩基配列変化から検討した。

**B. 研究方法**

インフルエンザウイルス流行動向調査事業

により各地方衛生研究所を中心に分離されたウイルス株について、まず地方衛生研究所において、型・亜型の同定、およびワクチン株を含む参照ウイルスに対する抗原変異をインフルエンザ型別・亜型別診断キットを用いた赤血球凝集抑制（HI）試験により解析した。この結果が国立感染症研究所に送られ、更に詳細な抗原解析と遺伝子解析を必要とするウイルス株が国立感染症研究所へ送付された。また、インフルエンザ脳炎・脳症患者から分離されたインフルエンザウイルスについても、その一部が国立感染症研究所に送付された。

国立感染症研究所では、これらのウイルス分離株について、WHO 標準株および国内外の代表的なウイルス株に対するフェレット感染血清を用いて更に詳細な抗原解析を行い、またHA遺伝子についてRNA塩基配列を決定して、標準株からの遺伝子変異および遺伝学的な系統を検討した。

厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
分担研究報告書

C. 研究結果

1) 平成11/12年のインフルエンザシーズンは、中規模、平年並みのインフルエンザ流行があった。

流行は平成11年12月第2週頃より始まり、12年1月第3週のピークの後に減少傾向を示して3月中旬には終息した（図1）。

この間に日本全国で8220株のウイルス分離があり、このうちA/H1N1型が6109株（62%）、A/H3N2型が3097株（37%）を占める1峰性の流行パターンを示した。一方、B型は殆ど流行せず、分離数はわずかに14株（0.2%）を占めるに留まった（図2）。

2) A/H1N1型分離株の多くは抗原的にワクチン株であるA/Beijing/262/95株または抗原的に4～32倍ずれた抗原変異株であるA/New Caledonia/20/99株に類似しており、それぞれ約50%ずつを占めていた（図3、表1）。

HA遺伝子の解析では、多くの分離株が昨年までの流行の主流を占めていたA/Beijing/262/95株とは異なる系統であるA/New Caledonia/20/99株の系統に属していたが、上記の抗原性の違いと遺伝子変異上の近縁関係とは特に関連は認められなかった。一方、90年代の全般に主流を占めており、抗原的にも大きく異なるA/Bayern/07/95株系統に属するウイルスが、少数ながら関東地方を中心に広がっていた（図4）。

3) A/H3N2型分離株の90%以上は、ワクチン株であるA/Sydney/5/97、これと抗原性は大きく変異していない南半球向けの

WHO ワクチン推奨株 A/Moscow/10/99 および実際のワクチン株 A/Panama/2007/99 と抗原的に近似していた。一方、約1%のウイルスは、主流のウイルスとは抗原的に大きく変異した抗原変異株であった（図5）。

HA遺伝子解析では、すべての分離株はA/Sydney/5/97から派生した

A/Panama/2007/99系統のウイルスであった。約1%の抗原変異株もこの系統に含まれていたものの、独立した枝を形成していた（図6）。

4) B型インフルエンザの流行がなかったので、ウイルスは14株しか分離されておらず、その内訳は、ワクチン株であるB/Yamanashi/166/98株と近縁のものが3株であり、残りが南半球用のワクチン株とされたB/Shichuan/379/99に近かった（表2）2年前に東アジアに再出現した90年代初頭の流行株に由来するB/Victoria2/87系統のウイルスは分離されなかった。

抗原解析結果は、HA遺伝子の変異に基づく系統関係と良く一致していた（図7）。

5) インフルエンザ脳症患者から分離されたウイルスについては、実験室内の交叉汚染による検査結果の混乱を避けるために、インフルエンザシーズンを避けて、今後解析を行う予定である。

D. 考察

平成11年/12年のインフルエンザシーズンは平年並みの流行規模であった。最近の流行動向とは異なり、A/H1N1型が主流となったA/H3N2型との混合流行であり、B型は全く流行しなかった。流行ウイルスは

厚生科学研究費補助金（厚生省科学特別研究事業）  
分担研究報告書

ほぼワクチン株と一致していたが、あまり大きな変異を持たない抗原性変異株が少数派として出現していた。抗原解析と遺伝子解析の結果からは、例年に比べて本シーズンの流行ウイルス株には問題となるような特徴は見いだせなかった。

今後、インフルエンザ脳症患者から分離されたウイルス株と、非脳症インフルエンザ患者から分離されたウイルス株について、詳細に比較検討する必要がある。

#### E. 結論

平成11年／12年のインフルエンザシーズンは平年並みの流行規模で、A/H1N1型が主流となったA/H3N2型との混合流行であり、B型は全く流行しなかった。流行ウイルスはほぼワクチン株と一致していた。抗原解析と遺伝子解析の結果からは、例年に比べて本シーズンの流行ウイルス株には問題となるような特徴は見いだせなかった。

#### F. 健康危機情報

この研究主題に関しては、特記事項無し。

#### G. 研究発表

1. Reickert, T., Sugaya, N., Fedson, D., William, G., Simonen, L., Tashiro, M., : Experience in Japan of the vaccination of schoolchildren against influenza. New Engl. J. Med. 2001 (in press)
2. Okada, H., Sato, A. T., Katayama, A., Higuchi, K., Shichijo, K., Tsuchiya, T., Takayama, N., Takeuchi, Y., Abe, T.,

Okabe, N., and Tashiro, M. Comparative analysis of host responses related to immunosuppression between measles patients and vaccine recipients with live attenuated measles vaccines. Arch. Virol. (in press)

3. Kato, A., Ohnishi, Y., Kohase, M., Saito, S., Tashiro, M., and Nagai, Y. : The smallest Y2 of Sendai virus C proteins is fully capable of both counteracting the anti-viral action of interferons and inhibiting viral RNA synthesis. J. Virol. 76 2001 (in press)

4. Umino, Y., Tashiro, M., : Inhibition of rubella virus growth by Fungizone. Vaccine 19: 1369-1372, 2001

5. Takeuchi, K., Miyajima N., Kobune, F., and Tashiro, M. : Comparative nucleotide sequence analyses of the entire genomes of B95 a cell-isolated and Vero cell-isolated measles viruses from the same patient. Virus Genes 20 : 253-257 2000

6. Okada, H., Kobune, F., Sato, T.A., Kohama, T., Takeuchi, Y., Abe, T., Takayama, N., Tsuchiya, T. and Tashiro, M. : Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients. Arch. Virol. 145 : 905-920 2000

7. Takeda, M., Takeuchi, K., Miyajima, N., Koabune, F., Ami, Y., Nagata, N., Suzuki, Y., Nagai, Y. and Tashiro, M. : Recovery of pathogenic measles virus from cloned cDNA.

厚生科学研究費補助金 (厚生省科学特別研究事業)  
分担研究報告書

J. Virol. 74 : 6643-6647 2000

8. Hasan, M.K., Kato, A., Muranaka, M., Yamaguchi, R., Sakai, Y., Hatano, I., Tashiro, M. and Nagai, Y. : Versability of the accessory C protein of Sendai virus: contribution to virus assembly as an additional role. J. Virol. 74 : 5619-5628 2000

9. Nishimura, H., Itamura, S., Iwasaki, T., Kurata, T., and Tashiro, M. : Characterization of human influenza A (H5N1) virus infection in mice: neuro-, pneumo- and adipotropic infection. J. Gen. Virol. 81: 2503-2510 2000

10. Yamamoto, A., Nakayama, M., Tashiro, M., Ogawa, T., and Kurane, I. : Hydroapatite-coated nylon beads as a new reagent to develop a particle agglutination assay for detecting Japanese encephalitis virus-specific antibodies. J. Clin. Virol. 19: 195-204, 2000

11. Fukuda, K., Takahashi, K., Iwata, Y., Mori, N., Gonda, K., Horimoto T., Sawada, T., Tashiro, M., Yamaguchi, K., Niwa, S., and Shigeta, S. : Immunological and PCR analyses for Borna disease virus in psychiatric patients and blood donors in Japan. J. Infect. Dis. 39: (in press)

12. 田代真人 遺伝子改変ウイルスによるワクチン開発: トリ H5N1 型インフルエンザウイルスの弱毒化 19 1 : 58-64 2000

13. 田代真人 インフルエンザの問題点と対策 治療学 34 1 : 5-9 2000

14. 田代真人 インフルエンザ: 前進するインフルエンザ対策: 新型インフルエンザをめぐって  
看護学雑誌 64 1 : 79-83 2000

15. T. Saito, M. Tashiro : Vaccines and therapeutics against Influenza. Pediatrics International 42 2 2000

16. 田代真人 最大級の流行病インフルエンザ 総合臨床 49 2 : 221-223 2000