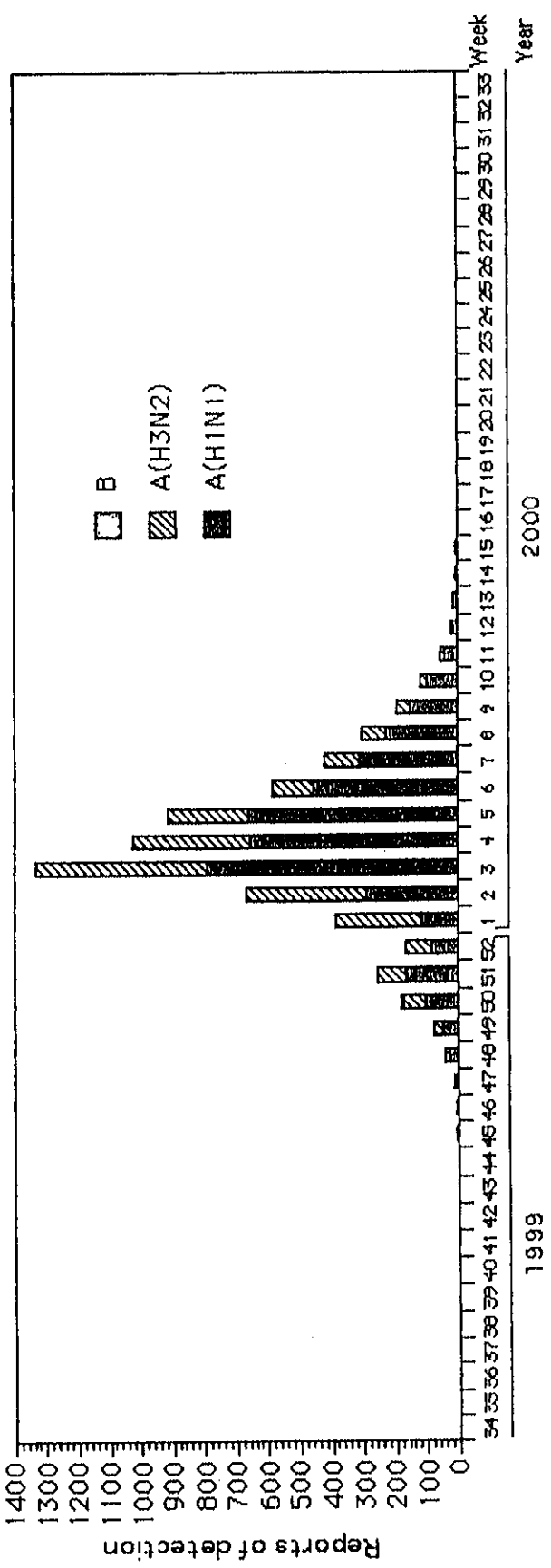
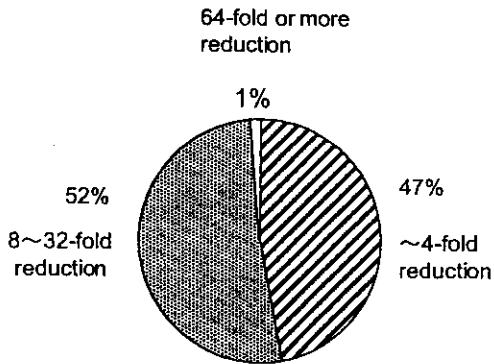


Weekly reports of influenza virus isolation, 1999-2000
 (Infectious Agents Surveillance Report: Data based on the reports received before August 29, 2000 from public health institutes)

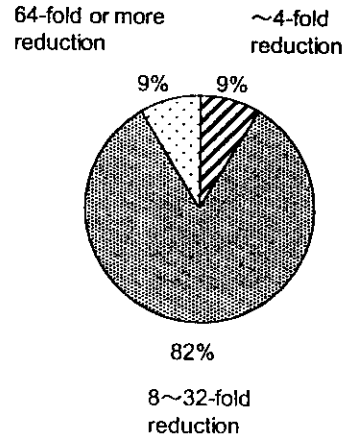


Influenza A (H1N1) in 99/00 season

Primary characterization at local lab.
with anti-A/Beijing/262/95 serum

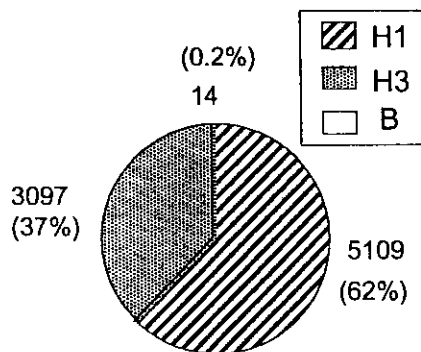


Profile of the strains collected
by NIID for further analysis

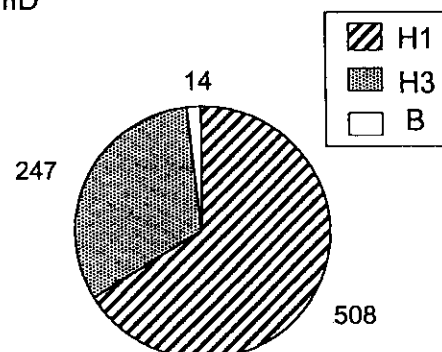


Isolation of influenza viruses in 99/00 season in Japan

Numbers and subtypes of isolates

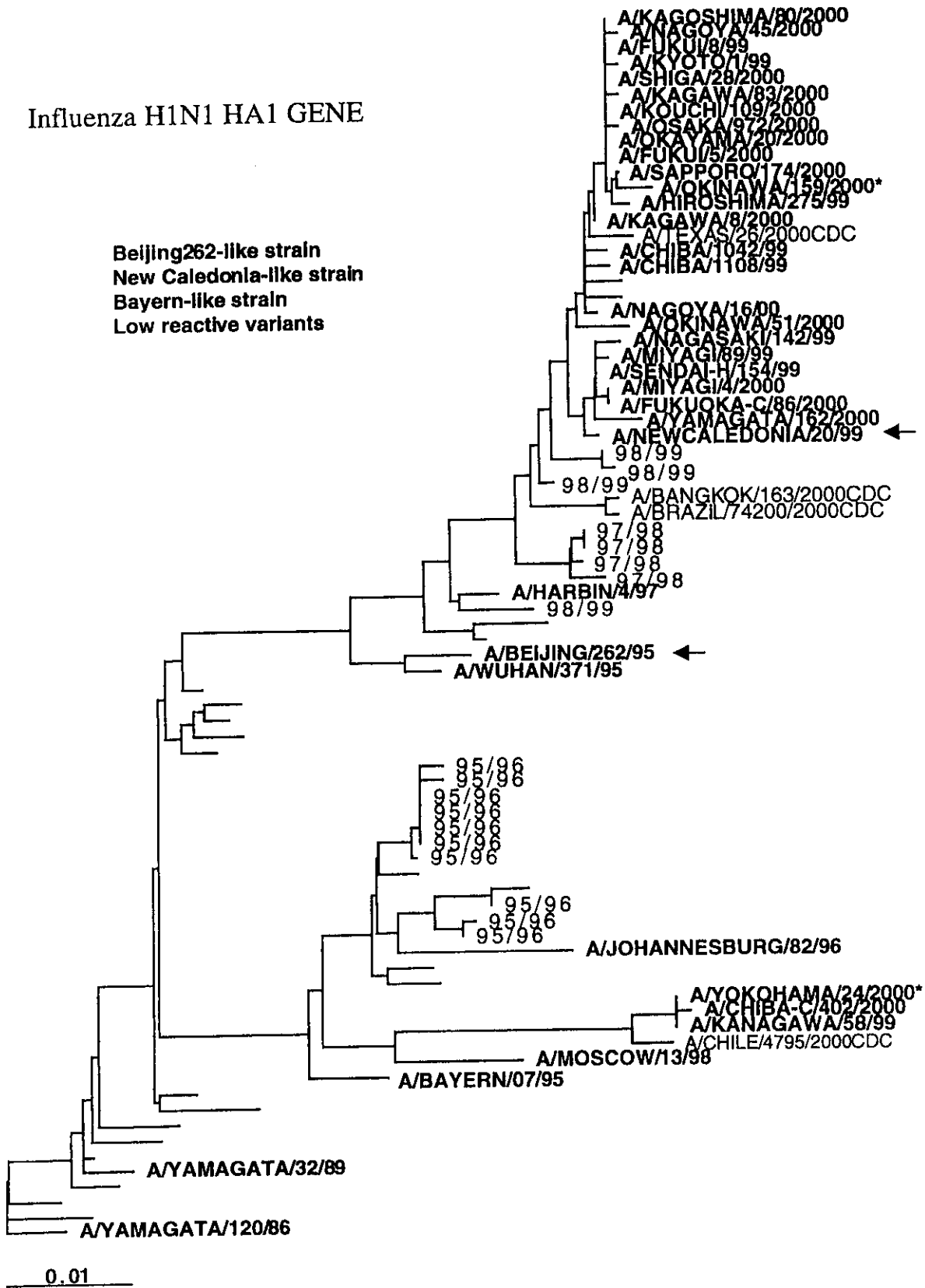


Numbers of isolates collected
for further characterization by
NIID



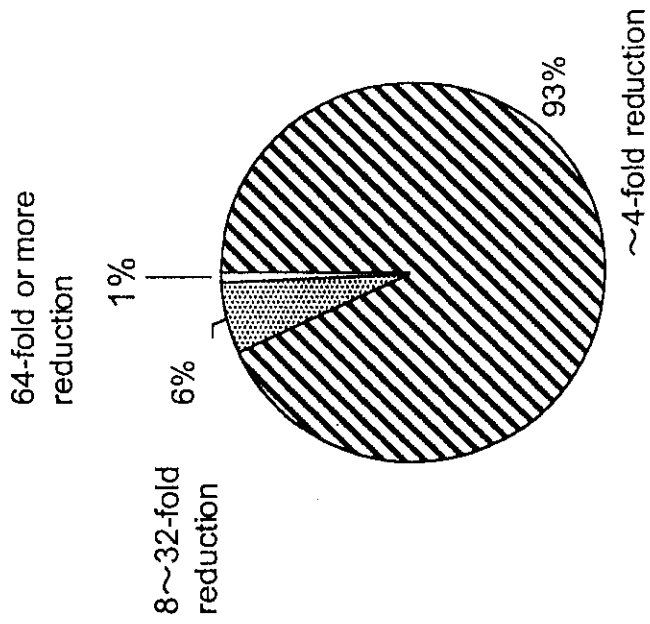
Influenza H1N1 HA1 GENE

Beijing262-like strain
New Caledonia-like strain
Bayern-like strain
Low reactive variants

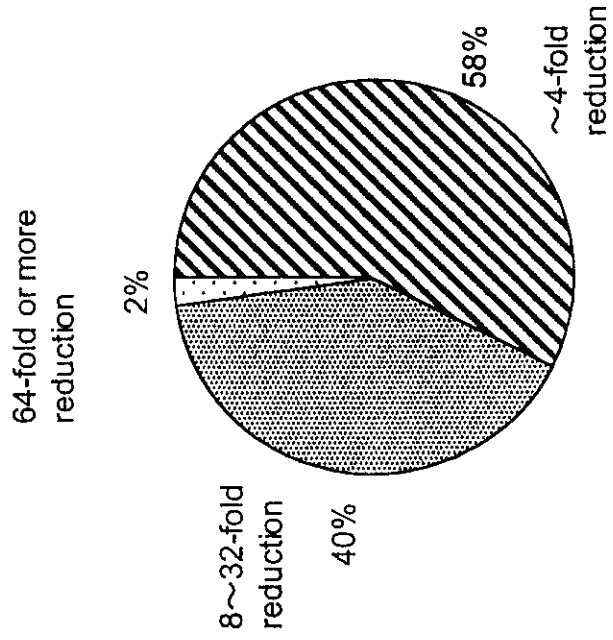


Influenza A (H3N2) in 99/00 season

Primary characterization at local labs
with **anti-Sydney/5/97** antiserum

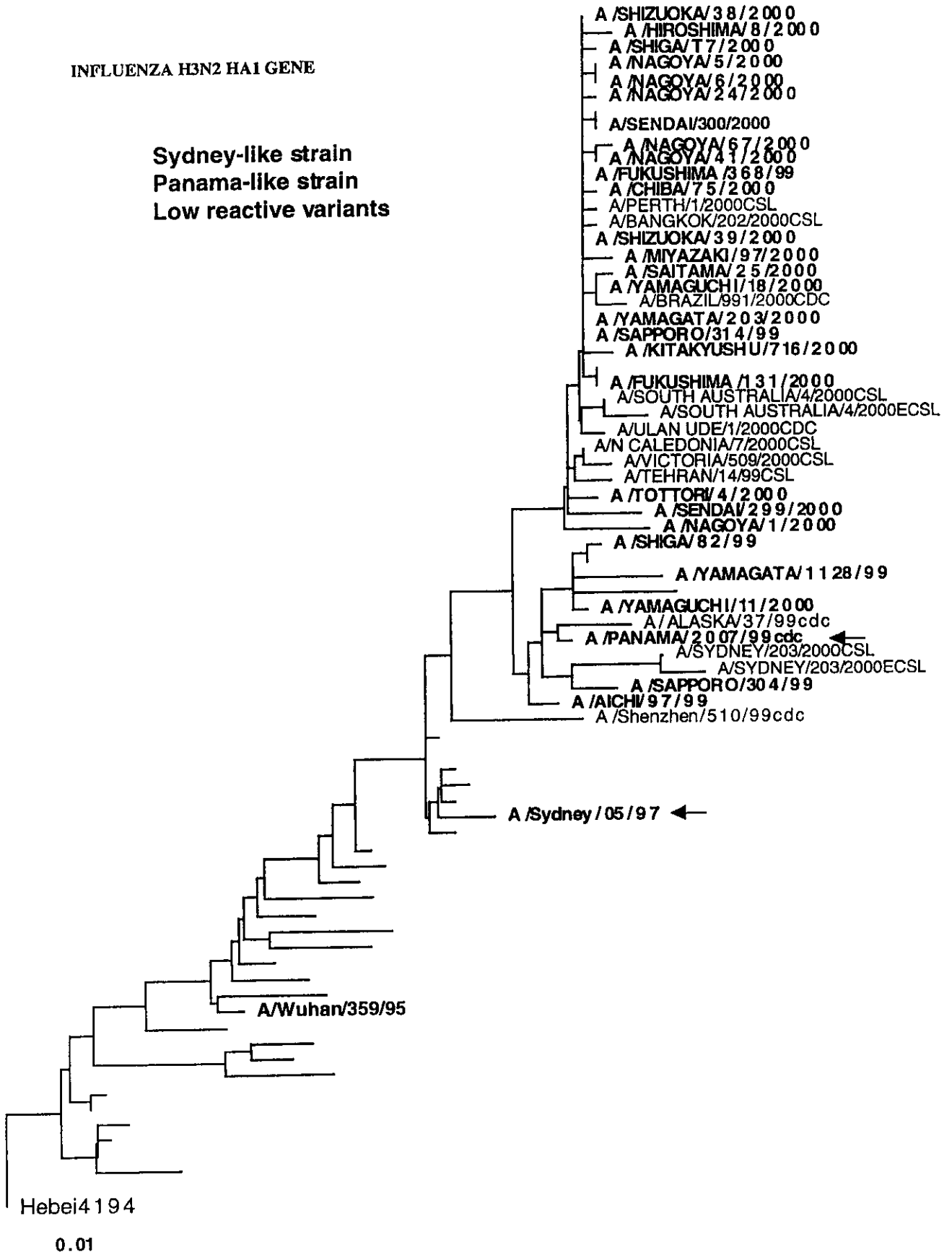


Profile of the strains collected
by NIID for further analysis



INFLUENZA H3N2 HA1 GENE

Sydney-like strain
Panama-like strain
Low reactive variants



INFLUENZA Type B HA1 GENE

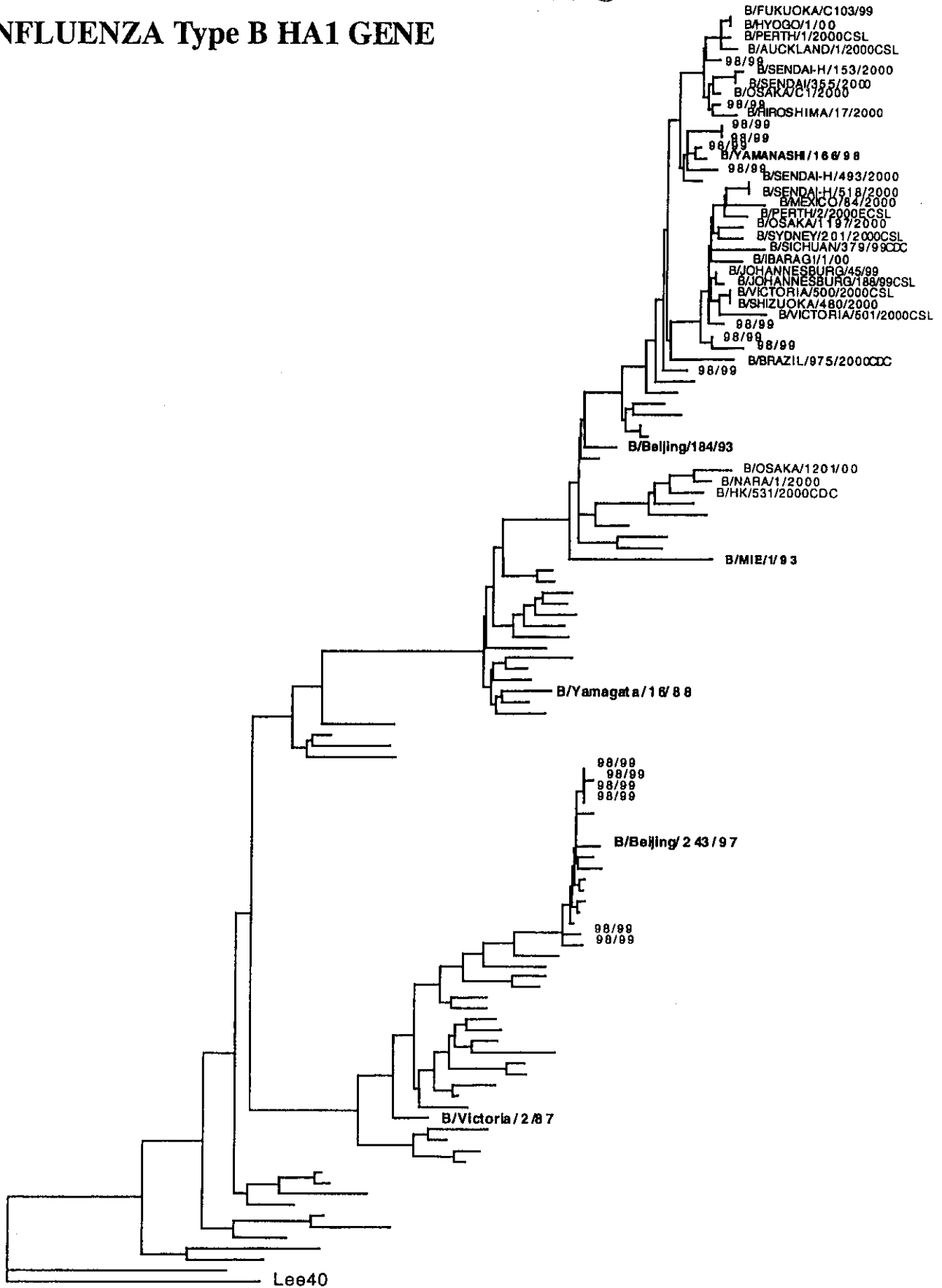


表 ①

Antigenic analysis of H1N1 viruses of 1999/2000 Flu season in Japan

Antigens	Post-infection ferrat antiserum against						Passage history
	Beijing/282/95	Harbin/4/97	N.Caledonia/20	Bayern/7/95	Johannesburg/82/96	Moscow/13/98	
A/Beijing/282/95	1280	1280	1280	160	40	160	E6
A/Harbin/4/97	640	2560	1280	160	160	160	E9
A/New Caledonia/20/99	320	320	1280	40	80	40	E5
A/Bayern/7/95	40	20	80	5120	5120	2560	EX+5
A/Johannesburg/82/96	40	80	160	5120	5120	2560	E7
A/Moscow/13/98	40	80	80	5120	2560	2560	E5
Number of strains analyzed	340						
Beijing/262-like strains	72						
A/YAMAGUCHI/8/2000	640	640	5120	160	80	160	MDCKX
A/FUKUOKA/C-48/2000	320	1280	2560	80	40	80	MDCK3
A/KAGAWA/83/2000	320	640	1280	40	10	40	MDCKX
A/HYOGO/32/2000	320	640	1280	10	20	80	MDCK2
A/SHIGA/202/2000	320	640	1280	160	80	80	MDCK2
A/MIYAZAKI/10/2000	320	640	1280	80	40	80	MDCK3
A/Auckland/3/00 E3	320	640	1280		40	40	E3
N.Caledonia-like strains	241						
A/SAITAMA/29/2000	320	640	5120	80	40	80	MDCK3
A/HYOGO/30/2000	320	320	2560	40	20	80	MDCK3
A/SHIGA/23/2000	160	640	5120	80	40	80	MDCK3
A/KUMAMOTO/10/2000	160	640	2560	80	40	80	MDCK2
A/SAITAMA/131/99	160	1280	1280	40	20	40	MDCK3
A/HIROSHIMA/278/99	160	80	1280	10	<10	20	MDCK2
A/Johannesburg/12/00 EX	160	640	1280		80	80	EX
A/Bangkok/20/00 E7	160	320	640		80	20	E7
A/YAMANASHI/35/2000	80	1280	2560	160	40	160	Ca2/MDCK1
A/OKINAWA/76/2000	80	640	1280	40	10	40	MDCK2
A/HIROSHIMA/274/99	80	40	640	<10	10	10	E3
A/NAGASAKI/142/2000	80	40	320	20	<10	<10	MDCK4
A/Christchurch/5/00 E3	80	160	640		<10	40	E3
A/NAGOYA/45/2000	40	640	1280	160	80	160	MDCK3
A/NAGOYA/16/2000	40	160	1280	80	20	80	MDCK3
A/FUKUOKA/C61/2000	40	160	1280	10	10	20	MDCK2
A/KUMAMOTO/42/2000	40	80	640	10	10	10	MDCK3
A/CHIBA/1042/99	20	80	320	<10	<10	<10	MDCK2
A/SENDAI-H/K256/2000	20	160	640	10	<10	10	MDCKX
A/KYOTO/1/99	10	320	1280	10	10	20	MDCK3
Moscow/13-like strains	15						
A/KANAGAWA/70/2000	10	<10	40	2560	2560	5120	MDCK2
A/KANAGAWA/58/99	40	10	80	5120	2560	2560	MDCK2
A/CHIBA/c402/2000	20	10	80	2560	2560	1280	MDCK2
A/YOKOHAMA/24/2000E	10	10	40	1280	640	1280	E3
Variants	11						
A/NAGASAKI/148/200	80	80	160	<10	<10	10	MDCK4
A/NAGASAKI/147/99	80	160	160	40	20	40	MDCK3
A/NAGASAKI/143/2000	40	20	160	<10	<10	<10	MDCK4
A/YAMAGATA/175/2000	20	160	160	10	<10	10	MDCK4
A/FUKUOKA/C-86/2000	20	40	160	20	20	20	MDCK3
A/New Caledonia/13/00 E2	20	80	160		40	<10	E2
A/YAMAGATA/180/2000	10	160	160	10	<10	10	MDCK4
A/YAMAGATA/173/2000	10	80	160	10	<10	10	MDCK4
A/MIYAGI/4/2000	10	20	80	<10	<10	<10	MDCK3
A/SAPORO/174/2000	<10	40	80	<10	<10	10	MDCKX
A/OKINAWA/159/2000	<10	<10	40	<10	<10	<10	MDCKX
A/MIYAGI/3/2000	<10	<10	40	<10	<10	<10	MDCK3
Strains for human serology							

表 ②

Antigenic analysis of Type B viruses of 1999/2000 Flu season in Japan.

Antigens	Passage history						
	BEIJING/184/93	HARBIN/07/94	YAMANASHI/166/98	KOUCHI/193/99	BEIJING/243/97	SHANGDONG/07/97	
B/BEIJING/184/93	80	80	160	40	20	10	E7
B/HARBIN/07/94	160	320	320	80	20	10	E9
B/YAMANASHI/166/98	320	320	1280	160	20	<10	E6
B/BEIJING/243/97	<10	10	<10	<10	160	320	E7
B/SHANGDONG/07/97	<10	<10	<10	<10	160	640	E8
B/FUKUOKA/C-103/99	80	160	320	160	80	40	MDCK2
B/AICHI/132/99	80	160	320	160	40	20	MDCK4
B/SENDAI/355/00	40	80	320	160	160	80	MDCK4
B/HYOGO/1/00	20	160	160	160	40	<10	MDCKX
* B/HIROSHIMA/17/00	80	80	160	40	<10	<10	MDCK4
B/OSAKA/1201/00	40	80	160	160	40	20	MDCK3
B/SENDAI-H/153/00	40	80	160	160	40	40	MDCK3
* B/SHIZUOKA/480/2000	10	20	80	80	<10	<10	E2
B/IBARAGI/1/00	20	20	40	320	20	20	MDCKX
B/SENDAI-H/493/00	20	40	40	320	40	40	MDCK4
B/SENDAI-H/518/00	20	20	40	320	40	20	MDCK4
B/OSAKA /C1/00	20	40	40	160	40	20	MDCK3
B/OSAKA/1197/00	10	20	40	80	10	<10	MDCK3
* B/NARA/1/00	<10	20	40	80	<10	<10	MDCK3

* Strains for human serology

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

インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究

分担研究者 横田俊平 横浜市立大学 教授

研究要旨 インフルエンザ脳炎・脳症は、インフルエンザ流行期に最近わが国で多発する乳幼児の中樞神経合併症である。病態の成立には依然不明なことが多く、疾患概念もその辺縁は明確でない。発熱から 48 時間以内に痙攣・意識障害が起こるが、亡くなった患児の家族の協力を得て痙攣発症前に共通する前駆症状が存在することが明らかになった。70 例中 30 例に前駆症状を認め、その内容は幻視・幻覚、怒り、おびえ、恐怖、感情失禁さらには Kluver-Bucy 症候群を思わせる異常行動が特徴であった。これらの症状は側頭葉・大脳辺縁系の興奮性障害に相当し、疾患特異性のある症状で脳炎・脳症の早期判断に有用であり、また感染ウイルスの中樞神経へのアクセスが嗅神経を介して嗅球へ到達する経路である可能性を示唆していた。

A. 研究目的

インフルエンザ流行期に、発熱して間もなく突然痙攣・意識障害を呈する中樞神経合併症があり、インフルエンザ脳炎・脳症と呼ばれる。約 30%が死亡し約 25%が後遺症を残すという予後不良の疾患であることから、一昨年より本研究班を中心に病態解明と治療法の確立を目的に調査研究が進められている。この結果、本症はインフルエンザウイルス感染と密接な関連があり、5 歳以下の乳幼児に発生し、発熱から 48 時間以内に痙攣を起こし短時間のうちに死亡の転帰をとることが多い。その重症性に留意し、早期診断と特殊治療の早期導入が予後改善に不可欠であることから、今回発症前に共通して認められた前駆症状について検討を加えた。

B. 研究方法

インフルエンザ脳炎・脳症で死亡した子どもをもつ 70 家族へ調査用紙を配付し、

発熱から痙攣までの間に出現した異常行動について自由記載方式により回答を得た。

このうち 29 例の家族から、患児が痙攣・意識障害に至る前に、さまざまな異常言動があったことが報告された。記載された個々の異常行動の記載内容について検討を行った結果、6 種類の言動パターンに分類されることが判明した。インフルエンザ脳炎・脳症の前駆症状とも言うべきこの異常言動について、神経内科学的立場から解析を加えた。患児の年齢、診断、予後についても検討を行った。

C. 研究成果

1. 患者背景

29 例の患児の診断は、ライ症候群 1 例、出血性ショック脳症 1 例の他 27 例はインフルエンザ脳炎・脳症であった。1 歳台が 4 例、2 歳台が 6 例、3 歳台が 10 例、4 歳台が 4 例、5 歳台が 1 例、6 歳以上が 4 例であった。研究班によるインフルエンザ脳

炎・脳症の集計では 0～2 歳がもっとも多いことが特徴であったが、今回の調査は言語的理解が可能であることが条件となったので、比較的年齢が高かったものと考えられた。

予後については、29 例中死亡 15 例、残り 14 例すべてが後遺症を残した。

2. 前駆症状

前駆症状の内容について分析したところ、大きく 6 種類に分類できた。

- (1) 自分の手を嘔む、食べ物と食べ物ではないものの区別ができない。

例：自分の手を、ハムだ、ポテトだと言って齧りついた。

解説：サルの側頭葉を切除すると認められる Kluver-Bucy 症候群が同様の症候 (oral tendency) を呈することから、「側頭葉局在症候群」の一症候と考えられた。

- (2) 映像的な幻覚・幻視的訴え

例：「象が来た」「セーラームーン!」「お家へ帰りたい」と一方的に話した。

例：ついていないテレビ画面をみて「猫が来る」「お花畑がたくさんある」と口走った。

例：指が勝手に動き、「ピカチュウ!」と言った。

例：「ライオンが・・・」「トラが・・・」とうわ言のように言った。

例：「ピカチュウ!」と言って、凄い力で暴れた。

解説：情動に訴える視覚的異常、幻覚・幻視。これは大脳基底核、辺縁系、視角連合野、脳幹などの興奮により起こる。視角伝

導路は外側膝状体から第一次視角皮質へ至る primary visual pathway と、上丘、視床枕、尾状核、被殻、前障、扁桃体などと視角連合野との連絡線維があり、両者による側頭葉皮質の興奮の結果、幻視・幻覚症状が発現する。

- (3) 恐怖感の訴え・言葉・表情

例：今まで聞いたことのないような声で呻き、すごくおびえた表情。

例：「目が回る」と言いながら、おびえた表情でずっと喋り続けた。

例：看護婦をみて、ひどく恐ろしいものを見たかのように震えていた。

例：今、怖い夢をみたと飛び起きた。

解説：恐怖を特徴とする情動障害は大脳辺縁系とくに扁桃体の興奮性機能障害による症状と推定される。

- (4) 怒り、泣き出す、大声で歌い出す、ニヤリと笑う、など。

例：痙攣が始まる直前、何もしていないのに怒りだした。

例：繰り返し夜中に歌い出したり、ニヤリと笑ったりした。

例：咳の後、意味なく枕に頭を打ち付けて、キャーキャー叫んだ。

例：痙攣の合間に自分の手をみて「何だ、これ」と言って、高笑いしながらベッドの柵に手を強く打ち付けていた。

例：何ものかに向かって突然しゃべり始めた。

解説：「怒り」も「恐怖」に近い情動障害で、これも前述の解説と同様、扁桃体に含む大脳辺縁系の興奮性情動障害により起こ

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

る情動異常とされる。

(4) 夢をみる、うわ言を言う、大声で歌う。

例：意味不明な言葉を叫んだり、泣いたりした。

例：誰かをしかるように「め、め」と何度も言っていた。

例：病院で突然奇声をあげた。

例：自分の言いたいことだけを言い続け、言葉のやり取りができなかった。

例：頭を耳にこすりつける仕種を繰り返した。

例：小学校の校歌やテレビの CM の歌を大声で歌っていた。

例：突然赤ちゃんのような喋り方で、訳の分からないことを喋った。

例：いろいろ話し続けたり、歌ったりしていた。

例：落ち着きなく、キョロキョロ、フラフラし、その後もキヤー、ワーと奇声。

例：突然、数を数え始めた。

例：知っている言葉をとりとめなく喋っていた。

解説：大声で歌ったりすることを特徴とする行動異常。側頭葉を中心とした大脳基底核～辺縁系の障害。音楽の中核は右側頭葉と推定されており、同部位またはその周辺の興奮性障害と推定される。

(5) 意識障害

例：突然倒れ込み、「目が回る」と叫び、その後意味不明の言葉を喋った。

例：ベッドの上に突然立ち上がり、暴れる、唸る、まともなことも言った。

例：意味不明な言葉を繰り返した。

解説：脳幹部～基底核～視床～辺縁系の異常で、昨今「limbic system encephalitis」の概念で語られる異常。意識障害を伴っているようであり、脳幹網様体を含む広範な部位の脳症状と考えられる。

D. 考察

小児期には熱性疾患が多く、発熱時にはしばしば「うわ言」を発する。今回インフルエンザ脳炎・脳症の診断が得られた 70 例中 29 例において患児が痙攣・意識障害に至る前に、インフルエンザによる高熱の中で「うわ言」のようなさまざまな異常言動をいわば前駆症状として呈していたことを家族が明確に記憶していた。他の髄膜炎・脳炎、あるいは脳症において同様の報告はなく、本症に比較的特異な所見と考えられたため、熱性疾患における「うわ言」であるのか否か、本症の早期診断に有用性はないか、病態の理解に役立つ所見か否か、などについて検討を加えた。

個々例の異常行動は多少の異様さは認められたものの、必ずしも「うわ言」として捉えられないものではなかった。しかし 29 例について全体として検討すると、きわめて類似した共通の所見を呈していた。すなわち 29 例の異常言動は 6 種のパターンに分類でき、いずれも側頭葉から辺縁系にかけての興奮性の機能障害と捉えることができた。

側頭葉・辺縁系の病的異常に関しては最近の神経内科学の進歩により、診察上認め

られる臨床症状が明らかになり、特有な聴覚障害、視角障害、言語障害、味覚・嗅覚障害、記憶障害、側頭葉てんかん、情動、摂食性行動障害として捉え病巣の局在診断の助けになっている。

情動異常の具体的な症状は Adams の教科書によると、1) 幻想・幻視などの知覚異常と錯誤などの認識異常、2) 感情表現の抑制の不全、3) 感情の不安定さと病的哄笑、号泣、4) 激怒、攻撃的反応、5) 性的態度の変化、6) 間脳型てんかん、7) 内因性の恐怖感、苦悶、うつ状態、躁状態の 7 つに分類されている。今回のインフルエンザ脳炎・脳症前駆症状の多くはここに掲げた情動異常に一致することは明らかである。

すなわち今回の調査で、回答を得た 29 例の患児が呈した異常言動にはきわめて類似した共通性があり、決して高熱による「うわ言」ではなく、側頭葉から辺縁系の異常な興奮性を示唆する所見であった。このことは本症ではインフルエンザウイルスの感染後、中枢神経系の特定部位に興奮性の異常が生じ、その後に中枢神経系全体の機能不全（頭部 CT スキャンによる脳浮腫）に至ることが一般的な病像として描くことができる。

このことは次の 2 点の推察を可能にする。第一点は、異常言動が前駆症状として認識されていることから、今後早期診断の一助となり得ることである。側頭葉～辺縁系の機能的興奮により発現する臨床症状を言語化、視覚化することにより、一般臨床医の診断の助けにする努力が必要であろう。

第二点は、これまでまったく不明であった病態の理解に有用な情報である点である。辺縁系の主要な線維連絡は海馬を発し脳弓を経て中隔野へ、また乳頭体から視床前核群へ至る経路（海馬系線維経路）の他に、扁桃体-中隔野-嗅球の線維連絡（嗅覚系・扁桃線維経路）がある。ところでインフルエンザウイルス増殖の主要部位は鼻粘膜である。本ウイルスの特性として粘膜破壊性が極めて高い点が挙げられるが、嗅粘膜は鼻粘膜の特定部位として存在しているため、鼻粘膜破壊と同時に嗅粘膜の破壊も進行することは言うまでもない。

嗅粘膜は嗅粘膜細胞で成り立っているが、嗅粘膜細胞の間には 1000 万個ないし 2000 万個の嗅覚受容器細胞が散在している。この受容器細胞はそれぞれ 1 個のニューロンであり、したがって嗅粘膜は身体のうちで神経系が外界にもっとも接近していることになる。嗅覚ニューロンは頭蓋底篩板をつきぬけて嗅系球体で線維を乗り換えた後、嗅球に達する。嗅球は大脳辺縁系の嗅覚系・扁桃線維経路の始点になる部位であり、以上の考察から明らかなように、鼻粘膜における嗅覚ニューロンの刺激・活性化が直接大脳辺縁系の興奮状態を惹起する可能性が高いことを示唆している。

実際、単純ヘルペスウイルス脳炎はこの嗅覚ニューロンを経て側頭葉に達した単純ヘルペスウイルスによる側頭葉脳炎（limbic encephalitis）の代表的疾患であり、鳥インフルエンザウイルスをマウス鼻粘膜に感染させると嗅覚ニューロンを介

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

して脳炎を惹起することができる。

ところで今回の調査では前駆症状が認められた患児の年齢は、インフルエンザ脳炎・脳症の発症が0～2歳に集中してみられるのに対し、前駆症状を呈した例の約2/3の症例が3歳以上であった。異常言動について検討した今回の調査目的の性質上、言語表現が可能な年齢が対象となったことが原因と考えられた。自己表現が未熟である0～2歳時において側頭葉・辺縁系の機能的興奮が生じた場合、前駆症状として臨床的にどのような所見が得られるのか検討することは今後重要な問題であろう。

以上より、インフルエンザ脳炎・脳症には前駆症状が存在し、言語表現が可能な年齢では特有の異常言動が観察される。この前駆症状は大脳の特有の部位、側頭葉から辺縁系にかけての機能的な興奮性を表しており、この異常が脳炎・脳症の起点となっていることが推定される。また異常言動を呈する患児の予後は今回の調査から必ずしも良好ではない可能性があり、今後検討を要する。

意味不明な言動まとめ

意味不明な言動	年齢	予後	時間経過	その他
「落ちちゃう！」誰か叱るように「め、め」と何度も言っていた。	1歳11ヶ月	死亡	痙攣の最中	インフ
「目が回る」と言っていた。 「象が来た」「セーラーMoon」「お家に帰りたい」とうわごとの様に。	3歳7ヶ月	後遺症	痙攣前 痙攣後、翌朝	ライ
「目が回る」という。母親をわからない。ずっと喋り続ける。普段言わないような言葉遣いやいろんなことを混沌と喋る。錯乱状態でぎゃーぎゃー叫び、抵抗し続ける。	4歳8ヶ月	後遺症	痙攣の6時間前から	インフA
「赤ちゃんが・・・」と意味不明な言葉を突然見えているように話す。	3歳	死亡	痙攣前	インフB
意味不明なことを叫んだり泣いたりした。	2歳3ヶ月	後遺症	痙攣後	インフ
「何だこれ」といって笑いながらベッド柵に手をバンバン打ち付ける。	3歳8ヶ月	後遺症	痙攣の合間 翌朝	インフA
がたがた震えて訳のわからない言葉を口走る。	3歳2ヶ月	死亡	痙攣後	インフ
今まで聞いたことのないような声でうめき、すごく怯えた表情。	3歳3ヶ月	死亡	意識消失直前	インフ
躁状態	8歳	後遺症	?	インフ
何もしていないのに怒り出した。	2歳5ヶ月	死亡	痙攣直前	インフ
ゲームボーイをしているように指が動き「ピカチュウ」といったり「ばあちゃん、ママは」と言ったり。痙攣後菓の投与始めてから宇宙人がいるなどという。	7歳9ヶ月		痙攣前	インフ
自分の手をハムだポテトだと言ってかじりつく。	2歳10ヶ月	後遺症	痙攣後	インフ
ボーっとして何かつぶやく。	2歳3ヶ月	死亡	痙攣後	インフA
校歌、テレビのCMなどを大声で口走る。	8歳	後遺症	?	インフA
頭を傾け耳を肩にこすりつける。かなりぐずった。	1歳0ヶ月	死亡	痙攣前	インフA
わけのわからない唸り声をあげたり腕を振り回す。	3歳11ヶ月	後遺症	痙攣・目覚め後	インフ
突然倒れ込み「目が回る」といった後小さく叫んで急に意味不明な言葉（アイウエオをばらばらにしたような）を数秒間言った。	3歳5ヶ月	死亡	痙攣直前	インフ
急に赤ちゃんのような喋り方で「にゅにゅにゅ」	5歳1ヶ月	死亡	痙攣直前	ライ
「ライオンが、とらが・・・」とうわごとのように言う。	4歳1ヶ月	死亡		インフ
夜中歌を歌ったりした。ニヤリと笑ったりしていた。	4歳6ヶ月	後遺症	痙攣前	インフ
病室で医師や看護婦を恐ろしいものを見たように怯えベッドの柵を握りしめる。	2歳6ヶ月	死亡	痙攣後	インフ
いろいろ話し続けたり歌ったり	2歳7ヶ月	後遺症	痙攣後	インフA
キャーともワーともつかない奇声をあげた。	1歳11ヶ月	死亡	発熱前	インフ
何かに向かって突然話し始める（全く分からない言葉）。突然立ち、暴れるうなる。	3歳5ヶ月	死亡	痙攣なし 意識障害前	インフ
突然数を数え始めた。	3歳2ヶ月	後遺症	痙攣前	インフ
「ピカチュウ」といって子どもとは思えない凄力で暴れた。	3歳	死亡	?	ライ
枕を頭に打ち付け「キャー」という。	1歳3ヶ月	死亡	痙攣なし 意識障害前	インフ (HSE)
「今怖い夢を見た」	4歳9ヶ月	後遺症	痙攣前	インフ
意味不明な言葉	7歳6ヶ月	後遺症	痙攣の合間	インフ

◇ 前駆症状の神経学的解析

なんらかの前駆症状を示した 29 例について、その前駆症状の内容を家族に記載してもらったところ、6 種類の傾向に分類された。それぞれの神経学的な意義を分析した。

1. 自分の手を嘔む、食べ物と非食べ物とを区別できない:

▽自分の手を、ハムだ、ポテトだと言って嘔みついた。

→oral tendencies といい、どんな対象でも口で調べるあるいは食べ物でないものまですべて口に持っていく異常行動で、「側頭葉局在症候群」の特徴的な症状と推定されている。両側側頭葉切除後のサルで認められた症候 (Kluver-Bucy 症候群) に共通性がある。

2. セーラームーン、ピカチュウ、象、ライオン、など映像的な幻視・幻覚的訴え:

▽「象が来た」「セーラームーン」「おうちへ帰りたい」と一方的に話す。(恐怖?)

▽ついていないテレビ画面をみて「猫が来る」「お花畑がたくさんある」と口走る。

▽指が勝手に動き、「ピカチュウ」と言った。

▽「ライオンが・・・」「トラが・・・」とうわごとのように言った。(恐怖?)

▽「ピカチュウ」と言って、すごい力で暴れた。子どもの力とは思えなかった。

→情動に訴える視覚的異常、幻視、幻覚=大脳基底核 (尾状核、被殻) 辺縁系、視覚連合野、脳幹などの興奮により起こる。視覚伝導路は外側膝状体から第一次視覚皮質へ至る primary visual pathway (主要神経線維) と、上丘、視床枕、尾状核、被殻、前障、扁桃体などと視覚連合野との連絡神経線維があり、両者による側頭葉皮質の興奮の結果、幻視・幻覚様症状が発現すると推定される。

3. おびえ、恐怖、恐怖感の訴え・言葉・表情:

▽今まで聞いたことのないような声でうめき、すごくおびえた表情。

▽意味不明な言葉を叫んだり、泣いたりしていた。

▽「目が回る」という。ずっと喋り続ける。ぎゃーぎゃー叫び続ける。

▽看護婦を見て、恐ろしいものを見たかのように震えていた。

▽今、怖い夢をみた、と告げた。

→恐怖を特徴とする情動障害=大脳辺縁系、とくに扁桃体 (amygdala) の興奮性機能障害による症状と推定される。

4. 怒り出す、泣き出す、大声で歌い出す、ニヤリと笑う:

▽けいれんが始まる直前、何もしていないのに怒り出した。

▽夜中に歌を歌ったり、ニヤリと笑ったりした。

▽咳をした後、枕を頭に打ち付けていた。キャーと泣き叫んだ。

▽けいれんの合間に自分の手をみて「何だ、これ」と言って、笑いながらベッドの柵に強く打ち付けていた。

▽何かに向かって突然喋り始めた。

→「怒り」も「恐怖」に近い情動障害で、これも前述と同様、扁桃体を含む大脳辺縁系の興奮性障害により起こる情動異常と推定される。

5. 夢をみる、うわごとを言う、大声で歌う:

▽誰かを叱るように「め、め」と何度も言っていた。

▽病院で奇声をあげた。

▽自分の言いたいことを言い続けた。言葉のやり取りができなかった。

▽頭を耳にこすり付けるしぐさを繰り返した。

▽小学校の校歌やテレビのCMの歌を大声で歌っていた。

▽突然赤ちゃんのような喋り方で訳の判らないことをしゃべった。

▽いろいろ話し続けたり、歌ったりしていた。

▽落ち着き無くキョロキョロ、フラフラ、その後もキャーともワーともつかない奇声。

▽突然、数を数え始めた。

▽知っている言葉をとりとめなくしゃべっていた。

→大声で歌を歌ったりすることを特徴とする異常行動=側頭葉を中心とした大脳基底核～辺縁系の障害。音楽の中樞は右側頭葉と推定されており、同部位またはその周辺の興奮性障害と推定される。

6. 意識障害:

▽ 突然倒れ込み「目が回る」、その後小さく叫んで意味不明の言葉を数秒間しゃべった。

▽ ベッドの上に突然立ち、暴れる、うなる、まともなことも言う。

▽ 意味不明の言葉を繰り返した。

→脳幹部～基底核～視床～辺縁系の異常: limbic system encephalitis

意識障害を伴っているようであり、脳幹網様体を含む広範な脳症と考えられる。

◇ 今後さらに必要な調査内容

1. 70 例の対象者のうち、29 例については今回分析されたが、その内容はある程度言語発達のある年齢の子どものものと思われた。残りの 41 例は異常な言動がなかったのか、それとも言語的表現ができない年齢、状態であったのか? 70 例全例の年齢と異常言動の内容との対応をさせる必要がある。
2. 異常な言動の時間的経緯を知る必要がある。発熱からどのくらい時間が経って異常言動がはじまったか? けいれんととの時間的關係はどうか? 異常言動を引き起こす誘引があったか?
3. 異常な言動と予後との關係を調査する必要がある。異常言動の種類、程度により予後が異なるか? もしも辺縁系の異常が顕著でその子どもが解剖に付されていたならば、その担当病理医に辺縁系の詳しい調査を依頼したいと思います。

Neurology of emotional disturbances

I. Disturbances of emotionality due to:

A. Perceptual abnormalities (illusions and hallucinations)

B. Cognitive derangements (delusions)

II. Disinhibition of emotional expression

A. Emotional lability

B. Pathologic laughing and crying

III. Rage reactions and aggressivity

IV. Apathy and placidity

A. Kluver-Bucy syndrome

B. Other syndromes

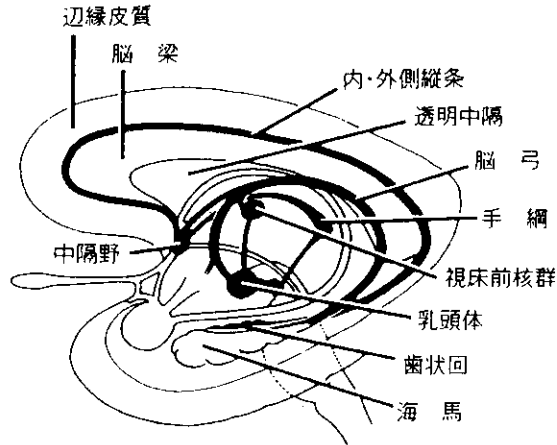
V. Altered sexuality

VI. "Diencephalic" epilepsy

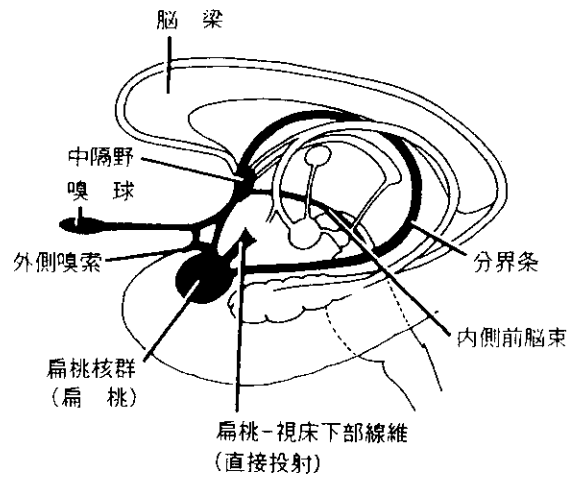
VII. Endogenous fear, anxiety, depression, and euphoria

辺縁系の主要な線維連絡

A. 海馬系の線維連絡



B. 嗅覚系および扁桃の線維連絡



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

インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究班

分担研究者 岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長
共同研究者 山下 和予 同上主任研究官
進藤奈邦子 同上
斎藤 剛仁 同上研究員
赤塚 昌江 同上技術補助員

研究要旨 本研究班は、インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態の解明を目的として構成された。分担研究者は、このうち疫学的調査、ことに背景としての我が国におけるインフルエンザの流行状況、および病原体サーベイランスなどの中に含まれるインフルエンザ脳炎・脳症についてまとめる部分を担当することになった。ここでは研究初年度として 1999/2000、2000/2001 インフルエンザシーズンについてこれまでに得られた結果などについて報告するものである。

A. 研究目的

小児におけるインフルエンザの重篤な合併症として脳炎・脳症などの中枢神経合併症があり、近年これらの重症例の報告が増加していることが明らかになってきた。感染症サーベイランスの中では、1997/98 インフルエンザシーズンにおける急性脳炎・脳症の増加がみられ、重症例の報告が増加していることを指摘してきた（病原微生物検出情報 IASR Vol. 19, No. 12）。1998/99 シーズンも 1997/98 シーズンと同様に、インフルエンザ様疾患の急激な増加と脳・脊髄炎の増加の一致が明らかであった（IASR Vol. 20, No. 12）。

1998 年 7 月には厚生省「インフルエンザと脳炎・脳症に関する研究会」が組織され、同研究会では、1997/98 シーズンにおけるわが国のインフルエンザ脳炎脳症による死亡者は、100-200 人程度あったことを推計した（分担研究者もその一員として参加）。

さらに 1998/99 シーズンのインフルエンザ脳炎脳症の発生状況の詳細について、厚生省

は全国都道府県（政令市・特別区を含む）及び日本医師会などを通じ全国の医療機関に患者発生報告の協力依頼を行い、全国規模での調査を開始、この調査のための研究班（研究班長・森島恒雄教授、分担研究者もその一員として参加）を発足させた。同研究班の 1999. 1. 1-3. 31 の期間の調査では、全国で 238 例が報告され、217 例を本症該当例とした。

本研究班は、小児におけるインフルエンザの重篤な合併症として脳炎・脳症などの中枢神経合併症の実態を解明し、その対策に寄与するための提言をすることを目的として組織された。分担研究者は、このうち背景としての我が国におけるインフルエンザの流行状況、および病原体サーベイランスなどの中に含まれるインフルエンザ脳炎・脳症についてまとめる部分を担当することになった。

B. 研究方法

わが国では 1987 年より約 2,500 の小児科・内科定点（主に小児科）で「インフルエンザ様

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

疾患」の患者サーベイランスが行われているが、1999年4月の感染症法施行に伴い、成人におけるインフルエンザ発生動向も把握するため、「インフルエンザ定点」約5,000定点が定められた（小児科約3,000定点に、成人におけるインフルエンザ動向を把握するため内科約2,000定点が加えられた）。インフルエンザ定点からの情報は最終的に国立感染症研究所感染症情報センター（情報センター）に集められ、集計、そして情報の還元がなされている。インフルエンザ患者発生状況は主にここから得られるが、インフルエンザ脳炎・脳症はサーベイランス対象疾患ではないため、このシステムから報告はなされない。

インフルエンザウイルスの分離状況は、全国の地方衛生研究所（地研）で分離されたウイルスの状況が同じく情報センターに集められ、集計、情報の提供が行われている。この中にはインフルエンザ脳炎・脳症をはじめ、重篤な合併症を伴った症例からのウイルス分離例も含まれており、これらは臨床診断をウイルスの分離同定によって確認された症例であるといえる。

分担研究者らは、以上の情報より例年のインフルエンザの状況をまとめ、また病原体サーベイランスなどの中にも含まれるインフルエンザ脳炎・脳症を抽出することにより、本研究班として収集されたデータとの比較等を行い、より詳細な疫学的データを提供するものである。

倫理面への配慮：本研究では、現段階では個人が特定できるようなデータを取り扱うこ

とは原則としてない。仮に個人が特定されるような情報が含まれたとしても、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万一個人的情報が本研究の中にも含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

1997年から1998年にかけてのシーズン（1997/98シーズン）では、1997年11、12月にはほとんどインフルエンザ様疾患患者の発生報告がなかったが1998年第3週から急激に増加、第5週では定点あたりの患者数は50人を超え、1987年にインフルエンザのサーベイランスを開始して以来最高の患者数が報告されている。しかしこれをピークに第7週からは報告患者数は低下傾向に転じ、10-12週にかけて流行は消退した。すなわち1998年には極めて短い期間に爆発的に全国各地で大流行がみられてすぐに消え去ったという点が特徴的である。地研などで分離されたインフルエンザウイルスのほとんど（97.9%）はA(H3N2)型で、抗原分析が行われたものの約半数は世界各地で流行がみられたA(H3N2)/シドニー型とほぼ一致するものであった。

1998/99シーズンは、1998年の11、12月に少数の患者発生がみられ、1999年に入ってから急速のその数が増加、第3-4週でピークとなった後に急速に減少傾向に転じた。しかし第6-9週に一時横這いとなり、第10週より今度はゆっくりとしたペースで第15週にかけて減少してゆき、全体の発生状況は

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

1997/98 シーズンを下回るものであった。分離ウイルスは流行当初は A(H3N2)/シドニー型がほとんどであったが、1999 年 1 月下旬より次第に B 型が主流となり、3 月にはほとんど B 型に置き換わった。

1999/2000 シーズンは、1999 年 11、12 月にはインフルエンザ患者の発生報告がほとんどなかったが 2000 年第 3 週から急激に増加、第 4-6 週でピークとなった。しかし第 7 週から低下傾向に転じ、次第に流行は消退している。流行のパターンは 1997/1998 年シーズンに似たものであったが、規模はそれを下回るものであった。流行の中心となったウイルスも 1997/1998 シーズンとは異なり、A 香港型(H3N2)と A ソ連型(H1N1)が混合して流行した。H1N1、H3N2 のウイルスの分離比率は、ほぼ 6:4 で A ソ連型(H1N1)の割合が高かった。なお A 香港型はそれまでと同様、シドニー型が中心であった。B 型はごく少数の発生にとどまっていた。

2000/2001 シーズンは、まだ最終的にまとめられていないが、患者発生は、過去 5 シーズンに比べ立ち上がりが遅く、2001 年第 5 週になって初めて流行期に入った。第 7~8 週に報告数が倍増、その後に患者数が増加している。過去 5 年間の同時期と比較すると、インフルエンザ定点当たり報告数はやや多くなっているが、これは例年よりも流行のピークが遅れているためであり、定点当たり報告数のピーク値は流行の大きかった 95 年や 98 年と比較すると、この時点で 5 分の 1 以下となっている。分離ウイルスは、これまでのところ A/ソ連(H1N1)型が 1,017 件、A/香港

(H3N2)型が 304 件、B 型が 971 件報告されている。

「インフルエンザと脳炎・脳症に関する研究班」では、1997/98 シーズンにおけるわが国のインフルエンザ脳炎・脳症による死亡者は 100~200 人程度であったと推計している。1997/98 シーズン中に地研においてインフルエンザウイルスが分離同定あるいは RT-PCR によりウイルスゲノムが検出されたと報告された急性脳炎・脳症患者数は 74 例(ライ症候群 1 例を含む)であり、1996/97 シーズンの 19 例を上回る過去最高の報告数であった。年齢は 1~3 歳が 43 例(58%)で 5 歳以上は少ない。報告された時点で死亡が明らかであったものは、74 例中 11 例であった。

1998/99 シーズンのインフルエンザ脳炎・脳症の発生状況の詳細について、全国規模での調査を開始、この調査のための研究班(研究班長・森島恒雄名古屋大学教授)が発足した。同研究班の 1999.1.1-3.31 の期間の調査では、全国で 238 例の本症が報告され、217 例を該当例としている。約 80%はインフルエンザ様の症状現れた当日か翌日に脳炎・脳症の症状をおこしている。そのうち完全に回復したもの 43%、軽度の後遺症の残ったもの 17%、重度の後遺症の残ったもの 9%、死亡は 31%であった。年齢は 5 歳までに全体の 80.5%が含まれており、中央値は 3 歳で、そのほとんどが日常は健康な子どもたちであった。剖検が行われた死亡例の病理学的所見は、ライ症候群とは異なるものであった。1998/99 シーズン中に、地研において咽頭や髄液中か