

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

らインフルエンザウイルスが分離あるいは 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・脳症は 91 例、このうち A(H3N2) 型 74 例、B 型 17 例であり、1997/98 シーズンの 75 例を上回る過去最高の報告数であった。年齢分布は 1997/98 シーズン同様 1～3 歳までの幼児に多くみられた。また報告された時点で死亡が明らかであったものは A(H3N2) 型 7 名、B 型 2 名であった。

インフルエンザに合併する脳症としてライ症候群の存在がよく知られているが、小児に対する解熱剤としてサリチル酸製剤の使用を 1980 年代から控えるようになってから以降、欧米でもわが国でもライ症候群の発生は急速に減少した。感染症サーベイランスによれば、1987 年以降毎冬 12～3 月におけるライ症候群の発生報告数は、1987/88 シーズンの 10 例を除きいずれも 1 桁台であり、近年のインフルエンザ流行期間中の脳炎・脳症の増加は、ライ症候群に該当しない脳炎・脳症によるものと判断される。

1999/2000 シーズンの研究班調査は本報告書の中で別に報告されるが、2000. 1. 1-3. 31 の期間の調査では、全国で 142 例の本症が報告され、そのうち 109 例が該当例とされている。年齢、予後などは 1998/99 と同様の傾向であるが、全シーズンに比較してやや少ない報告数となっている。1999/2000 シーズン中に、地研において急性脳炎・脳症患者の咽頭や髄液からインフルエンザウイルスが分離・検出されたとの報告は 65 例で、このうち A(H3N2) 型 34 例、A(H1N1) 型 31 例であった。1998/99 シーズン中は 91 例の報告であり、

ここでも数的な減少傾向がみられている。1998/99 シーズンのインフルエンザウイルスは 91 例のうち A(H3N2) 型 74 例、B 型 17 例であったが、1998/99 シーズンの H1N1、H3N2 のウイルスの分離比率は、ほぼ 6:4 で A 型連型 (H1N1) の割合が高かった。しかしこのシーズンの脳炎・脳症についていえば、発症者の中では H3N2 が多い傾向がみられた。

2000/01 シーズンの脳炎脳症の発生状況に関する報告は研究班としてはまだまとめられていない。2001 年 3 月末時点で地研において急性脳炎・脳症患者の咽頭や髄液からインフルエンザウイルスが分離・検出されたとの報告は 12 例である。このうち A(H3N2) 型 2 例、A(H1N1) 型 4 例、B 型は 6 例である。小規模な流行が反映され報告数そのもの減少したものと考えられる。またその中でも B 型の流行が反映され、発症者の中では B 型が多かったものと考えられるが、詳細な分析は今後届けられる報告と併せて行われる。

D. 考察と結論

我が国のサーベイランスデータは、インフルエンザの流行期間中には、幼児を中心として急性脳炎・脳症が多く発生するということを明確に示している。

病原体サーベイランスからは、インフルエンザ感染の存在が病原診断された急性脳炎・脳症例は、1996/97 19 例、97/98 74 例、98/99 91 例、99/00 65 例、00/01 12 例（平成 13 年 3 月末現在）となっている。流行規模が大きかった 97/98、98/99 には、脳炎・脳症患者数の増加が見られたが、99/00 には減少傾向

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

が見られ、00/01 では本報告書作成時点で 12 例と急減している。この現象は、インフルエンザの流行規模を反映していることはもちろんであるが、一方、本症に関する理解がすすみ、早期診断、治療法の改善、および未解決ながらも予防的な考えが普及してきたことも一因であると考えられる。

本症についてインフルエンザウイルスの型の発生の発生をみても、これもほぼ流行規模と一致しており、そのシーズンの優勢のウイルスによる発症が多い傾向にある。99/00 については、H1 の流行がやや優勢にも関わらず発症者の中での割合は H3 に多く見られていたが、00/01 については、H1 によるものは少なく、むしろ B が優勢であった。

これらの傾向については現時点で断定的なことは言えず、今後も患者発生サーベイランス、病原体サーベイランスなどを継続し、監視していくことが必要である。

また本研究の分担研究者は、次年度の予定として、サーベイランスデータの分析の継続に加えて、これまで研究班が行った症例調査について、疫学的見地からさらに検討を深める予定にしている。

なお海外においては目下のところインフルエンザに関連した小児の急性脳炎脳症の発生は散発例の報告にとどまっており、多発したとの報告はない。本邦において最近顕著となったこのインフルエンザシーズンにおける小児の脳炎脳症の多発は我が国独特の現象であるのか、もしそうであるならその要因となるものは何か、あるいは海外では今のところそれに気づかれていないものであるのか、など

不明な点が多い。海外ことに欧米あるいは近隣アジア諸国と、本症の動向につき情報の交換も今後重要である。

E. 研究発表

1. 脳炎・脳症をめぐる最近の話題 疫学-サーベイランス情報- 岡部信彦 脳と発達 32:137-141, 2000.
2. インフルエンザのサーベイランス 岡部信彦 臨床とウイルス 28(1):35-40, 2000.
3. Influenza surveillance system of Japan and acute encephalitis and encephalopathy in the influenza season. Okabe N, Yamashita K, Taniguchi K and Inouye S. Pediatrics International 42:184-191, 2000.
4. インフルエンザのすべて -その臨床の最前線- 編集 岡部信彦 新興医学出版 2000.7.
5. インフルエンザ流行の社会的影響 岡部信彦 臨床と研究 77(12):2291-2295, 2000.
6. サーベイランスから推測される新型インフルエンザウイルス発生の可能性 岡部信彦 小児科診療 63(12):2134-2137, 2000.
7. インフルエンザワクチン 岡部信彦 インフルエンザ Q&A P.86-100 編集:永武毅 医薬ジャーナル社 2000.12.
8. 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 3953:26-28, 2000.
9. インフルエンザ-今冬の流行予測 進藤奈邦子、岡部信彦 感染と抗菌薬 3(4):311-316, 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

大阪におけるインフルエンザ脳炎・脳症の疫学的研究

分担研究者 奥野良信 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課長

研究要旨 大阪におけるインフルエンザ脳炎・脳症の実態を明らかにするため、過去3シーズンの患者発生状況を疫学的に解析した。3年間で、患者数は45名、死亡者数は15名であった。死亡者の年齢は、既往歴に心疾患のある1名を除いてすべて5歳以下であった。発症から死亡までの日数をみると、1997/98シーズンはすべて3日以内であったが、次の1998/99シーズンは著明に延長していた。脳炎・脳症の原因ウイルスは、大部分がA香港型（AH3）であった。

A. 研究目的

大阪では以前よりインフルエンザ脳炎・脳症の存在が知られていたが、その実態についてはほとんど分かっていなかった。最近、全国的にもこの疾患が多発していることが明らかになり、社会的にも大きな問題となってきた。そこで、患者発生数の多い大阪で疫学調査を行ない、インフルエンザの流行と脳症との関係を解析して発生要因を明らかにしようとした。

B. 研究方法

患者発生数の基礎資料：インフルエンザ様疾患患者数は、大阪府・市が共同で実施している結核・感染症発生動向調査事業の報告書より集計した。インフルエンザ脳炎・脳症の患者数は、1997/98シーズンに関しては当ウイルス課で把握した分について電話で聞き取り調査を行ない、1998/99と1999/2000シーズンに関しては厚生省が実施した「インフルエンザ脳炎・脳症の患者発生動向調査」の資料から求めた。

ウイルス分離と同定：検査は、当ウイルス課と大阪市立環境科学研究所で実施した。大

阪の各医療機関より送られてきて患者検体を用いてウイルス分離を行なった。分離されたウイルスの型別は、国立感染症研究所より送付されたフェレットの標準抗血清を用いて行なった。

C. 研究結果

患者発生状況：インフルエンザ様疾患患者数、分離ウイルス数と脳炎・脳症の発生数との相関を調べた（表1）。インフルエンザ様疾患患者数は感染症発生動向調査の患者定点より報告された患者数を、インフルエンザシーズンである12月から3月までの分を集計したものである。1997/98シーズンは、患者数としては1999/2000シーズンよりも若干少なかったが、ピーク時の定点あたりの患者数は70人を超え、過去20年間では最高の値であった。分離ウイルスは、ほとんどがA香港型（AH3）であった。1998/99シーズンは2峰性の患者発生パターンを示し、第1のピークは第4週の定点あたり23.2人、第2のピークは第10週の定点あたり16.2人であった。分離されたウイルスは、前半がA香港型、後半がB型であり、第1のピークを形成したの

は A 香港型で第 2 のピークを形成したのは B 型であることがわかった。1999/2000 シーズンは、年末より定点あたり 10 人を超えたが、ピークは第 4 週の 23.0 人であった。流行期には、A ソ連型 (AH1) も A 香港型も分離されたが、主流は A ソ連型であった。脳炎・脳症の患者数と死亡者数は、1997/98 シーズンと 1998/99 シーズンとは大きな差はなかったが、1999/2000 シーズンはどちらも大幅に減少した。

脳炎・脳症の原因ウイルス：3 シーズンの間に脳炎・脳症として報告された 45 名の原因ウイルスを調べてみた (表 2)。不明を除き、どのシーズンも A 香港型が大部分を占めた。

脳炎・脳症による死亡者の原因ウイルス：脳炎・脳症によって死亡したとされた 15 名の原因ウイルス等を調べてみた (表 3)。死亡者の年齢は、1997/98 シーズンの 8 歳の 1 例を除き、すべて 5 歳以下であった。発症してから死亡するまでの日数をみると、1997/98 シーズンではすべて 3 日以内であったが、1998/99 シーズンでは 2 日の 1 例を除き、他は 7 日以上であった。ウイルス学的診断は 6 症例だけで実施できたが、すべて A 香港型であった。

1997/98 シーズンの脳炎・脳症死亡例：このシーズンは A 香港型の単独流行であったが、抗原変異の大きなウイルス (シドニー型) による流行であったため、短期間に多数の患者発生があった (図 1)。流行のピークに前後して多くの脳炎・脳症が報告され、実態調査を行なう必要性に迫られた。そこで、患者に

関するできるだけ多くの情報を得るため、主治医に電話で問い合わせた。その結果、インフルエンザ脳炎・脳症によって死亡したと思われる症例が 8 名含まれていることがわかった (表 4)。ウイルス分離のできた症例は 2 名だけであったが、状況証拠等により主治医はそれらをインフルエンザ脳炎・脳症と診断していた。症状では痙攣、意識障害が大部分の患者に認められ、また出血傾向を示す者もいた。患者以外にも、家族内の誰かがインフルエンザに罹患している例が多かった。

D. 考察

インフルエンザ脳炎・脳症がいつから存在していたのかは明らかでないが、大阪では十数年前から脳症が多発していたことを当課の前田らが報告している (前田章子他：臨床とウイルス、Vol. 20、p 13-18、1992)。最近になって、この疾患が日本各地から報告されるようになり、社会的にも大きな関心を生んだため全国的な調査研究を行なう必要性が出てきた。

本研究班では 1998/99 シーズンより全国レベルでの疫学調査を行ない、患者数と死亡者数の把握に努めた。大阪における 1998/99 と 1999/2000 シーズンの数値も、全国調査の大阪の分を抽出したものである。1997/98 シーズンは、当課で把握した患者について主治医から詳細を聞き出したもので、そのシーズンの患者をすべて集計したものではない。しかし、脳炎・脳症の患者の大部分は大阪の基幹病院に入院してくると思われるので、それらの病院と日頃から密接に連絡を取り合ってい

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

る当課が得た情報は、それ程実態とずれていないとは思えない。

分離ウイルス数と型別は、そのシーズンの流行規模と流行型を反映していると考えられる（表1）。それによると、1997/98 シーズンはAH1の単独流行、1998/99 シーズンはAH3とBが2:1の割合で流行、1999/2000 シーズンはAH1がAH3の3倍以上の割合で流行したものと推測される。ところが原因ウイルスは、圧倒的にAH3が多かった（表2）。特に死亡者のうち、ウイルス学的診断ができた6名はすべてAH3が原因であった（表3）。全国的にみると、AH1やBによる死亡者も出ているが、やはり死亡の原因ではAH3が圧倒的に多かった。AH3はインフルエンザ脳炎・脳症の重症化と深く関わっている可能性があり、この型による大きな流行のある年は要注意であると思われた。

この疾患は症状が急速に悪化するのが特徴で、1997/98 シーズンの死亡者は、すべてが発症してから3日以内であった。ところが1998/99 シーズンは、死亡までの日数が大幅に延長していた。1997/98 シーズンは、インフルエンザ脳炎・脳症の存在が始めて広く認識されたシーズンで、患者に対して適切な対応を取るのが遅れた可能性がある。次のシーズンにはこの疾患に対する理解が深まり、早期に濃厚な治療が行なわれたものと推測される。また、このシーズンからアマンタジンが認可されたのも影響したと考えられる。2001年からはA型、B型の両方に有効なノイラミダーゼ阻害剤も認可され、また迅速診断キットが広く使用されるようになり、今後はイン

フルエンザ脳炎・脳症の予防も可能になると期待される。

E. 結論

大阪における過去3シーズンのインフルエンザ脳炎・脳症の実態を明らかにした。3年間で45名の患者発生があり、15名が死亡していた。死亡例のうち原因ウイルスが判明したものは、すべてA香港型であった。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Nakagawa, N., Kubota, R., Nakagawa, T., and Okuno, Y. Heterogeneity of influenza B virus strains in one epidemic season differentiated by monoclonal antibodies and nucleotide sequences. *J. Clin. Microbiol.* 38:3467-3469. 2000.
2. 奥野良信：インフルエンザワクチンの現況. *医学のあゆみ*, 192:1186-1187, 2000
3. 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：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. 奥野良信：新型インフルエンザウイルスによる大流行とその対策. *Makoto (別冊)*, 111:1-7, 2000
5. 奥野良信：インフルエンザワクチンの製造と課題. *日本胸部臨床*, 59(9):645-652, 2000
6. 奥野良信：最新のインフルエンザウイル

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

ス診断法—疫学調査の立場から—。小児科診療、63(12)：2089—2092、2000

7. 奥野良信：地方衛生研究所のインフルエンザへの関わり（分担執筆）。インフルエンザのすべて—その臨床の最前線—（岡部信彦編）、p.44-47、新興医学出版社、2000

(2) 学会発表

1. 森川佐依子、前田章子、加瀬哲男、奥野良信、馬場宏一：乳幼児におけるインフルエンザ感染—臨床像と中和抗体との関連—。第15回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、静岡県三島市(2000. 4)
2. 森川佐依子、前田章子、加瀬哲男、奥野良信：乳幼児におけるインフルエンザの臨床像と中和抗体との関連。第41回日本臨床ウイルス学会、広島(2000. 5)
3. 馬場宏一、前田章子、森川佐依子、加瀬哲男、奥野良信、上田重晴：1999/2000年インフルエンザ流行期（門真市）におけるウイルス分離状況—ワクチン群と非ワクチン群の比較。第48回日本ウイルス学会総会、三重県津市(2000. 10)
4. 奥野寿臣、馬場宏一、森川佐依子、前田章子、奥野良信：乳幼児におけるインフルエンザ不活化ワクチン噴霧接種法の検討。第48回日本ウイルス学会総会、三重県津市(2000. 10)
5. 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、奥野良信、宮崎千明、岡部信彦、田代真人：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総会、三重県津市(2000. 10)

6. 中川直子、久保田律子、中川俊正、奥野良信：B型インフルエンザウイルスVictoriaタイプの中和エピトープの解析。第48回日本ウイルス学会総会、三重県津市(2000. 10)
7. 多屋馨子、宮川広実、天羽清子、指原淳志、廣田 努、前田章子、奥野良信、山西弘一、岡田伸太郎：小児におけるインフルエンザワクチン有効性に関する検討(1999/2000シーズン)。第4回日本ワクチン学会学術集会、横浜市(2000. 11)

表1. インフルエンザ脳炎・脳症の発生状況(大阪府)

流行シーズン	インフルエンザ様疾患患者数(12~3月)	分離ウイルス数(12~3月)				インフルエンザ脳炎・脳症発生状況	
		AH1	AH3	B	合計	患者数	死亡数
1997/98	27910	1	367	0	368	19	8
1998/99	20333	0	419	221	640	20	6
1999/2000	29727	353	119	0	472	6	1

表2. インフルエンザ脳炎・脳症の原因ウイルス(大阪府)

流行シーズン	患者数	原因ウイルス			
		AH1	AH3	B	不明
1997/98	19	0	10	0	9
1998/99	20	0	11	2	7
1999/2000	6	1	2	0	3
合計	45	1	23	2	19

表3. インフルエンザ脳炎・脳症による死亡者の原因ウイルス(大阪府)

流行シーズン	番号	年齢	死亡までの日数	診断名	ウイルス学的診断		
					分離	抗原検出	血清診断
1997/98	1	5	1	Reye症候群			
	2	3	3				
	3	1	3	HSES	AH3		
	4	3	2	HSES	AH3		
	5	2	1				
	6	8	1				
	7	1	2				
	8	3	2				
1998/99	1	1	7	急性壊死性脳症			
	2	1	2	Reye症候群			
	3	1	11				
	4	1	25		AH3		
	5	2	27	HSES	AH3		AH3
	6	1	11			AH3	
1999/2000	1	4	2	急性壊死性脳症	AH3		

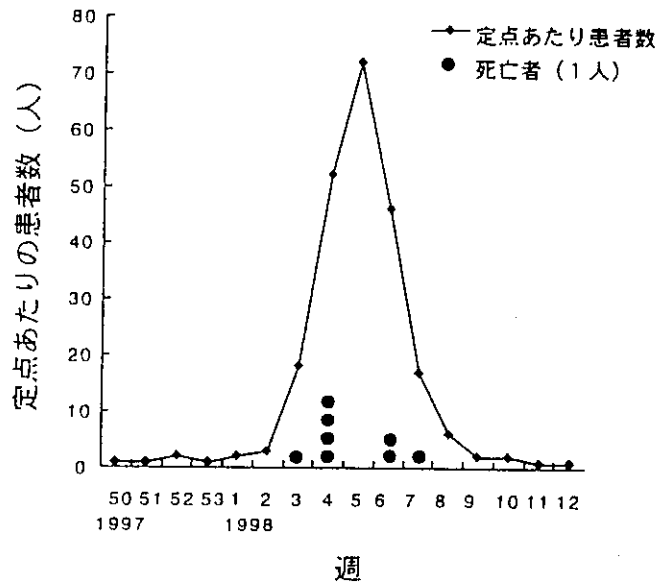


図1. 1997/98シーズンのインフルエンザ様疾患患者数とインフルエンザ脳炎・脳症の死亡者数(大阪府)

表4. 1997/98シーズンのインフルエンザ脳炎・脳症死亡例(大阪府)

症例番号	年齢	性別	発症日時	死亡までの日数	症状	ウイルス分離	特記事項
1	5	女	98・1・18	1	痙攣、意識障害、脳浮腫	陰性	母親、姉発熱、本人Reye症候群と診断される、姉からウイルス(H3N2)分離される
2	3	女	98・1・24	3	嘔吐、意識障害、口腔内出血	ND	
3	1	男	98・1・27	3	痙攣、意識障害、出血傾向著明	陽性(H3N2)	母親発熱、本人HSESと診断される
4	3	男	98・1・29	2	痙攣、意識障害、出血傾向著明	陽性(H3N2)	両親と4人の兄弟発熱、本人HSESと診断される
5	2	男	98・1・29	1	痙攣、意識障害	陰性	剖検にて脳浮腫、小脳扁桃ヘルニア認める
6	8	男	98・2・8	1	痙攣、意識障害、肺炎	陰性	既往歴に心疾患あり
7	4	女	98・2・12	2	意識障害	陰性	弟が発熱
8	3	男	98・2・15	2	痙攣(一)、意識障害(一)	陰性	病院到着後、数時間で死亡

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

小児急性神経系疾患（Acute Neurological Disorder：AND）調査における
脳炎・脳症・ライ症候群とインフルエンザとの関連に関する研究

分担研究者 宮崎千明 福岡市立あゆみ学園 園長

研究要旨 1985年から1995年におけるANDの調査報告より、インフルエンザ脳炎・脳症が注目される以前の脳炎・脳症・ライ症候群の季節的な発生状況を検討した。脳症とライ症候群は通年性にみられるが1～3月の冬季に比較的多い傾向がみられた。脳炎は4～6月に多く認められ、過去の風疹、麻疹等の流行を反映していると考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳炎・脳症が注目されるようになる以前にも、インフルエンザが関与していると思われる脳炎あるいは脳症は多く見られていたのだろうか。冬季における脳炎・脳症の発症数を厚生省予防接種研究班のANDの調査報告より検討することを試みた。

B. 研究方法

厚生省予防接種研究班によるANDの中から脳炎・脳症・ライ症候群を取り上げて回顧的に解析した。過去の調査の対象・集計方法などが異なるため、単純な比較・検討は困難であるが、発症月に関して調査集計されている報告を対象とした。

また過去の感染症発生動向調査（感染症サーベイランス）の結果について、脳・脊髄炎と麻疹、風疹、インフルエンザ様疾患などの発生動向を比較検討した。

C. 研究結果

85～86年、87～88年、91～92年の症例数を脳炎（表1）、脳症（表2）、ライ症候群（表

3）、脳症とライ症候群を合計したもの（表4）について発症月を3ヵ月毎に分けて示した。推定原因がインフルエンザとされたものを（ ）内に例数で示した。

表5には81年以降の脳炎または脳症症例の中で推定原因が明示されているものをあげた。

脳炎は通年性にみられるが4～6月の3ヵ月に多く、冬季と夏季がそれに続く。麻疹、風疹、水痘、ムンプス、単純ヘルペスなど、原因として特定できるものが脳症に比して多く含まれる。

脳症およびライ症候群も通年性にみられたが、冬季（1月～3月）に比較的多い傾向がみられた。脳症の原因ウイルスは不明なものが多い。85～86年調査ではインフルエンザはその他のウイルス（8例）の中に分類されたと考えられ、実数は不明であるが、その後の調査ではインフルエンザが実数として記載されている。特にAND調査報告総数が少なかった94～95年調査調査で脳炎・脳症を合わせて15例が報告され、原因が特定できたもののなかで最も多い症例数を示している

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

のが注目される。（表5）

一方、1981年から継続されている感染症発生動向調査（感染症サーベイランス）の結果では脳・脊髄炎において1982年から83年、1987年から88年、1992年から93年における山が見られる。（図）

年度により流行に差が見られ、かつ脳炎・脳症の代表的な原因疾患になる麻疹や風疹等の流行と比較したところ、風疹流行に比較的よく一致していた。麻疹、流行性耳下腺炎との相関は認められなかった。1983年以降は毎年1月に小さな山がみられインフルエンザとの関連が示唆される。1998,99年にはインフルエンザ流行に一致する脳・脊髄炎の集積が見られた。

D. 結論

今回検討した1985年から95年のAND調査においては脳症・ライ症候群は冬季に多かった。脳炎は4～6月を山として7～9月にも多く、これは前者が風疹、麻疹、水痘などの流行、夏はエンテロウイルスが関与していると考えられる。近年麻疹や風疹流行規模の減衰に伴い、水痘、HSV、突発性発疹、インフルエンザ等の関与が相対的に大きくなってきていると考えられる。

表1 脳炎の発症月と症例数（人）

調査年	1～3月	4～6月	7～9月	10～12月
85～86年	90	137	111	63
87～88年	116(0)	155	100	70
91～92年	33(0)	57	42	31
94～95年	46(6)	32	23	20

注：1～3月の（ ）は推定原因がインフルエンザとされた例数

表2 脳症の発症月と症例数（人）

調査年	1～3月	4～6月	7～9月	10～12月
85～86年	60	60	44	44
87～88年	49(3)	34	41	32
91～92年	24(2)	20	13	18
94～95年	38(9)	22	23	26

注：1～3月の（ ）は推定原因がインフルエンザとされた例数

表3 ライ症候群の発症月と症例数（人）

調査年	1～3月	4～6月	7～9月	10～12月
85～86年	19	13	14	13
87～88年	17(2)	2	10	4
91～92年	9(2)	4	4	2
94～95年	3(1)	5	0	2

注：1～3月の（ ）は推定原因がインフルエンザとされた例数

表4 脳症+ライ症候群の発症月と症例数（人）

調査年	1～3月	4～6月	7～9月	10～12月
85～86年	79	73	58	57
87～88年	66(5)	36	51	36
91～92年	33(4)	24	17	20
94～95年	49(10)	37	23	22

注：1～3月の（ ）は推定原因がインフルエンザとされた例数

表5 脳炎・脳症の主な原因ウイルス別症例数（人）の推移(1981-95)

調査年	風疹	麻疹	水痘	HSV	ムンプス	エンテロ	インフルエンザ	AND 症例総数
81-82	96	38	27	14	7		7	9,714
85-86	34	46	32	36	14			21,604
87-88	113	28	35	31	9	3	3	15,770
91-92	32	17	12	9	1	2	2	11,405
94-95	8	8	8	10	4	9	15	8,100

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」研究報告書

研究協力者 細矢光亮 福島県立医科大学 講師

研究要旨 1986年から2000年までの15年間に、福島県内において急性脳炎／脳症と診断された105例について、疫学的検討を行なった。病因が判明した症例は46例（43.4%）で、内訳はインフルエンザウイルス11例、ヒトヘルペスウイルス6型5例、水痘／帯状疱疹ウイルス5例、風疹ウイルス5例、麻疹ウイルス4例、マイコプラズマ4例などであった。脳炎／脳症の予後不良因子としては、意識障害が遷延すること、肝機能障害、腎機能障害、凝固異常などの多臓器障害を有すること、病初期より頭部画像所見および脳波所見上異常を有することが挙げられた。原因不明の59例について、1986-1990年、1991-1995年、1996-2000年の3期に分け、月別発症数をみると、いずれの時期に於いても1-2月を中心とする冬期にピークが存在した。インフルエンザに関連する脳炎／脳症は、1990年代中頃から一般に認識されるようになったが、このことはインフルエンザ脳症がそれ以前から既に存在していたことを示唆するものと思われた。

A. 研究目的

近年、インフルエンザに関連した急性脳炎／脳症の発症が問題になっている。また、PCR法を初めとする診断技術の開発により、従来は原因不明とされてきた症例での原因検索が可能になってきた。そこで、急性脳炎／脳症と診断された症例について、その病因、臨床像、予後などを再調査し、病因の変遷と予後を検討することを目的とした。

B. 研究方法

福島県内で小児の入院可能な25施設を対象としてアンケート調査を行ない、1986年から2000年までの15年間に、ライ症候群を除いた急性脳炎／脳症と診断された105例について、病因、臨床症状、検査所見、治療法、予後などを調査した。脳炎／脳症の診断は、急激な経過で発症した脳機能の全般的な低下で、遷延する意識障害を有するものとした。

診断は、ウイルス分離、血清学的診断、ウイルス抗原検出（EIA法、ラテックス凝集法）、ウイルス遺伝子検出（PCR法）などの方法によった。

予後は、神経学的後遺症のない群（Ⅰ群）、神経学的後遺症を残した群（Ⅱ群）、死亡の転帰をとった群（Ⅲ群）に分けて検討した。

C. 研究結果

急性脳炎／脳症症例の年齢別、年別、月別発症者数を図1、2、3に示した。

病因が判明したのは46例（43.4%）であった（表1）。病因判明率は、1986年から1990年までが45.8%、1991年から1995年までが41.2%、1996年から2000年までが44.7%と、年代間に大きな差はなかった。

内訳は、インフルエンザ11例、ヒトヘルペスウイルス6型5例、水痘5例、風疹5例、麻疹4例、マイコプラズマ4例、百日咳4例、

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

単純ヘルペス 3 例、エンテロウイルス 2 例、
ロタウイルス 1 例、パルボウイルス B19 ウイ
ルス 1 例であった。

判明した病因を年代別に見ると、1986 年
から 1995 年までは風疹、水痘、麻疹、百日
咳、マイコプラズマが多く、1996 年から 2000
年には、これらに起因する脳炎／脳症は減少
し、インフルエンザ、ヒトヘルペスウイルス
6 型、エンテロウイルスによるものが増加し
た。

原因不明の 59 例について、1986-1990 年、
1991-1995 年、1996-2000 年の 3 期に分け、
月別発症数をみると（図 4）、いずれの時期
に於いても 1-2 月を中心とする冬期にピー
クが残在した。

予後不良因子としては、意識障害が遷延
すること（表 2）、血液検査での肝機能障害、
腎機能障害、凝固異常などの多臓器障害を
示唆する所見が有ること（表 3）、および病初期
より頭部画像所見および脳波所見上異常が有
ること（表 4）が挙げられた。

D. 考察

最近 15 年間で、麻疹、風疹、水痘、百日
咳等の感染症の流行が減少するのに伴い、こ
れらに起因する脳炎／脳症が減少してきてい
る。一方、ウイルス感染症の診断法が進歩し
たことにより、ヒトヘルペスウイルス 6 型、
エンテロウイルス、ロタウイルス、パルボウ
イルス B19 ウイルスなどが病因として判明し
た脳炎／脳症がみられるようになった。しか
し、この 15 年間で病因判明率に向上はみら
れなかった。

近年、インフルエンザに関連した脳炎／
脳症が注目され、福島県においても 1997 年
よりインフルエンザ脳症の診断がみられるよ
うになった。しかし、病因の判明しなかった
症例の、月別発生を観察すると、1980 年代
より冬期に発生のピークが見られることは、
既にこの時期からインフルエンザ脳症が存在
していたことを示唆すると思われる。

治療法の進歩にかかわらず、この 15 年間
で予後の改善はみられていない。脳炎／脳症
の予後不良因子として、意識障害が遷延する
こと、肝機能障害、腎機能障害、凝固異常な
どの多臓器障害を有すること、病初期より頭
部画像所見および脳波所見上異常を有するこ
とが挙げられた。このような危険因子のある
症例では、より早期からの積極的な治療が必
要であると思われた。また、予防可能な疾患
に対しては、ワクチンの接種率を向上させ、
予防に努める必要があると考えられた。

E. 結論

この 15 年間に、ワクチン接種の普及した
麻疹や風疹による脳炎／脳症が減少した。一
方、保存的治療法が進歩したにもかかわらず
脳炎／脳症の予後には改善がみられていない。
インフルエンザ脳症への対策として、ワクチ
ン接種によりその発症を減少させ得るか否か
を、早急に検討する必要があると思われる。

F. 研究発表

福島県下における小児期発症急性脳炎・脳
症 105 例の疫学的臨床的検討。日児誌、掲載
予定。

表1 年代別にみた病原判明率

	1986-1990例(%)	1991-1995例(%)	1996-2000例(%)
病原の判明した症例	11/24 (45.8)	14/34 (41.2)	21/47 (44.7)
風疹ウイルス	2/ 5 (40.0)	3/ 5 (60.0)	0/ 5 (0.0)
水痘带状疱疹ウイルス	1/ 5 (20.0)	3/ 5 (60.0)	1/ 5 (20.0)
麻疹ウイルス	2/ 4 (50.0)	1/ 4 (25.0)	1/ 4 (25.0)
百日咳	3/ 4 (75.0)	1/ 4 (25.0)	0/ 4 (0.0)
マイコプラズマ	1/ 4 (25.0)	3/ 4 (75.0)	0/ 4 (0.0)
インフルエンザウイルス	0/11(0.0)	0/11(0.0)	11/11 (100)
HHV-6	0/ 5 (0.0)	1/ 5 (20.0)	4/ 5 (80.0)
ヘルペスウイルス	2/ 3 (66.6)	1/ 3 (33.3)	0/ 3 (0.0)
エンテロウイルス	0/ 2 (0.0)	0/ 2 (0.0)	2/ 2 (100)
EBV	0/ 1 (0.0)	1/ 1 (100)	0/ 1 (0.0)
ロタウイルス	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	1/ 1 (100)
パルボウイルスB19	0/ 1 (0.0)	0/ 1 (0.0)	1/ 1 (100)

表2 各群における初発時とその後に見られた臨床症状

		全体 例(%)	I群 例(%)	II群 例(%)	III群 例(%)
初 発 症 状	発熱	63/105 (60.0)	32/52 (61.5)	22/38 (57.9)	9/15 (60.0)
	痙攣	27/105 (25.7)	12/52 (23.1)	11/38 (28.9)	4/15 (27.2)
	意識障害	13/105 (12.4)	6/52 (11.5)	4/38 (10.5)	3/15 (20.0)
	嘔吐	12/105 (11.4)	3/52 (5.8)	6/38 (15.8)	3/15 (20.0)
	頭痛	7/105 (6.7)	4/52 (7.7)	2/38 (5.3)	1/15 (6.7)
	歩行障害	2/105 (1.9)	1/52 (1.9)	1/38 (2.6)	0/15 (0.0)
症 状	有熱期間 (日)	5.0±4.9	4.0±3.6	5.7±5.8	6.9±6.5
	痙攣	91/105 (86.7)	45/52 (86.5)	31/38 (81.6)	15/15 (100)
	意識障害を 有した期間(日)	7.6±6.8	4.3±2.1	9.2±4.7	12.1±8.6

表3 各群における入院時検査成績の比較

		全体 例(%)	I群	II群	III群	
白血球数 (mm ³)		12,856±10,161	12,608±8,477	12,108±6,670	15,721±19,804	N.S
CRP (mg/dl)		1.9±2.6	1.3±2.2	2.6±3.2	2.1±2.2	N.S
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)		26.5±13.1	29.6±14.7	25.7±9.1	20.4±13.3	N.S
肝機能障害		28/101 (27.7)	9/48 (18.8)	15/38 (39.5)	6/15 (40.0)	N.S
血清Cr (mg/dl)		0.62±0.43	0.49±0.25	0.60±0.37	1.08±0.70	P<0.01
髄	細胞数 (/3)	32.8±95.9	62.2±142.2	10.6±15.4	9.6±10.5	N.S
	蛋白濃度 (mg/dl)	58.2±80.0	41.1±26.0	39.9±32.8	143.6±169.3	N.S
液	糖濃度 (mg/dl)	74.4±27.4	69.9±23.1	74.2±27.6	89.9±38.5	N.S
脳波異常あり		67/ 97 (69.1)	30/50 (60.0)	26/36 (72.2)	11/11 (100)	N.S
DIC		16/ 99 (16.1)	1/48 (2.1)	3/36 (8.3)	12/15 (80.0)	P<0.05

表4 各群における頭部画像所見と脳波所見

		全体 例(%)	I群 例(%)	II群 例(%)	III群 例(%)
CT所見	脳浮腫	68/94 (72.3)	37/49 (75.5)	20/32 (62.5)	11/13 (84.6)
	脳梗塞	14/94 (14.9)	0/49 (0.0)	10/32 (31.3)	4/13 (30.8)
	視床部LDA	5/94 (5.3)	0/49 (0.0)	4/32 (12.5)	1/13 (7.7)
	硬膜下水腫	1/94 (1.1)	0/49 (0.0)	1/32 (3.1)	0/13 (0.0)
	頭蓋内出血	2/94 (2.1)	0/49 (0.0)	2/32 (6.3)	0/13 (0.0)
脳波所見	高振幅徐波	9/70 (12.9)	3/33 (9.1)	3/27 (11.1)	3/10 (30.3)
	平坦波	11/70 (15.7)	0/33 (0.0)	4/27 (14.8)	7/10 (70.0)

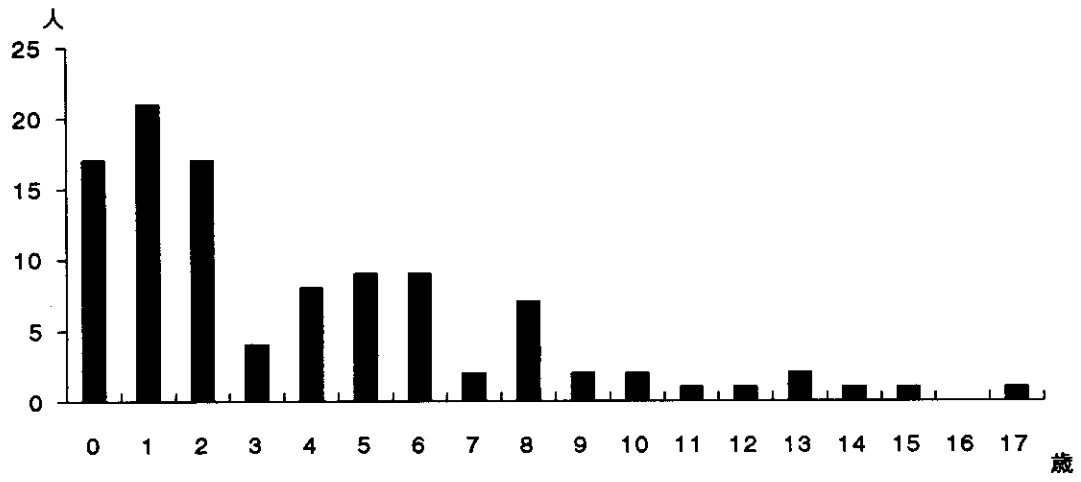


図1 年齢分布

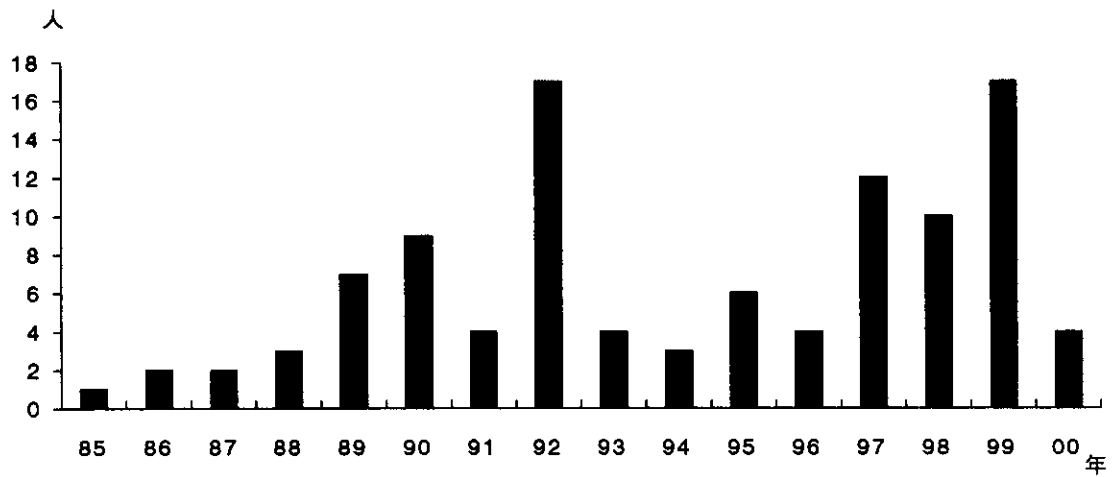


図2 年別発生数

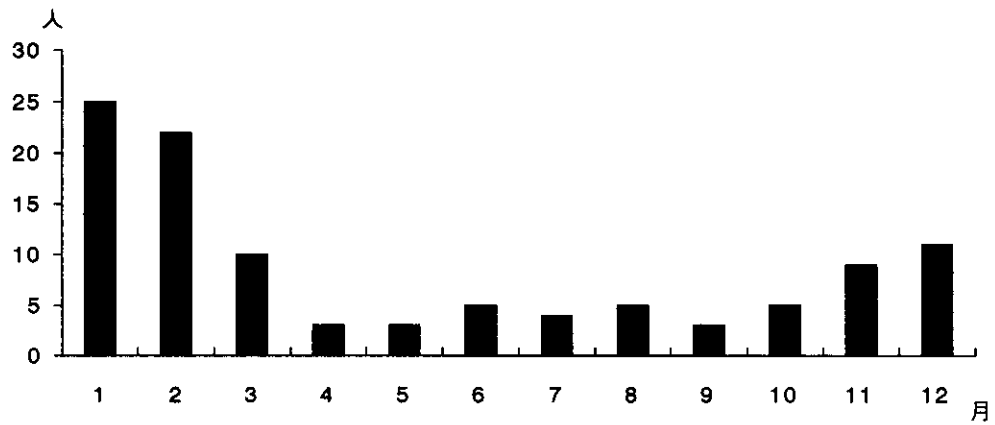


図3 月別発生数

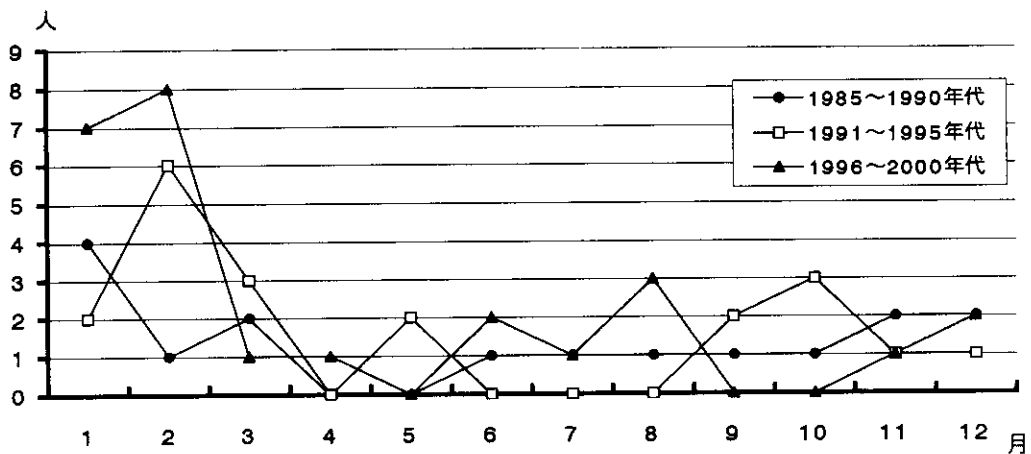


図4 原因不明例の年代別に見た月別発症数

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

研究協力者 黒木春郎 千葉大学医学部小児科

研究要旨 小児医療においてインフルエンザは重要な疾患の一つである。インフルエンザには脳炎・脳症を始めてとした重篤な合併症も多く見られ、その臨床上的対応が緊急の課題である。インフルエンザ感染症に対する臨床検討では、疫学的・臨床的診断における抗ウイルス薬（アマンタジン）の投与は有効であった。インフルエンザ脳炎・脳症例を検討し本疾患にはウイルスの直接浸潤以外に、炎症性サイトカインの関与が考えられた。1999年1-3月発症のインフルエンザ脳炎・脳症を対象にさらに詳細な解析を行った。報告は202例で、5歳以下が全体の80.2%をしめた。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、死亡31%と予後は非常に重篤だった。

A. 研究目的

小児医療においてインフルエンザは重要な疾患である。脳炎、脳症をはじめとした重篤な合併症を有し、予後が極めて不良なものも含まれる。

現状では十分な予防策が不足する以上、例年の流行は避けられない。従ってその臨床上の対応と、重篤な合併症の一つである急性脳炎・脳症の病像の解明が急務である。本研究では急性脳炎、脳症の病像を明らかにしたうえで、臨床での対応策を提示することを目的とした。

B. 研究方法

小児科外来診療において、疫学的・臨床的にインフルエンザと診断された症例に関して、抗ウイルス薬（アマンタジン）を投与した。投与群と非投与群に置いてその臨床効果を比較検討した。

インフルエンザ脳症の症例の病態を、ウイルス分離、サイトカインの測定等、各方面から検討した。

1999～99年1～3月の間に発症した患者について、さらに詳細なアンケート調査を行い、インフルエンザ脳炎・脳症の全体像を明らかにすることを試みた。

C. 研究結果

疫学的・臨床的検討における抗ウイルス薬（アマンタジン）の投与に関して、小児科三次医療施設である千葉県こども病院感染科にて55例に関して検討した。臨床診断によりインフルエンザと診断された症例に対して、アマンタジンの投与し、48時間以内ならば有意に解熱期間を短縮させることが明らかであった。遷延例は細菌の二次感染と、48時間以降の投与例。副反応は1/55例で不眠のみであった。

小児科一次医療機関においてもインフルエンザ流行期に疫学的・臨床的に診断した131例にアマンタジンを投与し、臨床効果を検討した。同様に投与群において有意な有熱期間の短縮が見られた。臨床診断でのアマンタジン投与は有用な方法であり、臨床の実際での抗

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

ウイルス対策を示した。

インフルエンザ脳炎・脳症の症例の一例からは髄液からウイルスが分離された。この症例は高熱を呈してから 24 時間以内に呼吸停止を来し人工呼吸管理下 2 ヶ月後に死亡した、極めて重篤、急激な経過をたどった一例であった。他の症例からはウイルス分離、ウイルスゲノムが同定された頻度は少なかった。これらの症例において血漿中 IL-6 が高い濃度を示した。このことはインフルエンザ脳炎・脳症の病態に、ウイルスの中樞神経系への直接浸潤以外に炎症性サイトカインが関与することを示唆する。この検討での脳炎・脳症例は全例ワクチン未接種であり、本疾患の予防におけるワクチンの重要性が示唆された。

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、ウイルス分離、抗原（EIA キット）・RCR 法で陽性が確認できた症例 101 例、ウイルス抗原価の有意の上昇で確認できた症例は 46 例であった。A 型（H3N2）130 例、B 型 17 例であった。5 歳以下が全体の 80.2%をしめた。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%と非常に重篤だった。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。

考案

インフルエンザ流行期における臨床上の対応は疫学的・臨床的診断による抗ウイルス薬の投与を検討するべきであろう。

インフルエンザ脳炎・脳症は急激な経過と重篤な予後を有する疾患である。臨床での対応策の検討が急務であるが、

同時にワクチンの普及による予防策も考慮されなければならない。

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Y Ito, T Ishiyama, H Kimura, M Shibata, N Ishiwada, H Kuroki, S Furukawa, T Morishima.	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
武田紳江、黒崎知道、 中村明	A型インフルエンザ流行期に おける塩酸アマンタジンの使 用経験	感染症学雑誌	74	6-11	2000
武田紳江、中村明	A型インフルエンザのアマン タジン療法	小児科	40	990-994	1999
星野直、黒崎知道、 玉井和人、小林一彦	髄液からウイルスが分離され た重篤なインフルエンザ脳症 の1例	小児感染免疫	11	109-112	1999

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

研究協力者 河島尚志 東京医科大学小児科 講師

研究要旨 インフルエンザ脳症の病態解明のためインフルエンザ脳症患者の内、Hemorrhage shock and encephalopathy(HSES)の2例、Reye 症候群と臨床的に診断された1例の肝像を組織学的に検討を行った。HSES2例は電顕にて mitochondria の変形、腫大ならびに cristae の消失を認めた。臨床的に Reye 症候群と診断された症例は、光顕にて細胞質が泡沫状となり、脂肪沈着と考えられた。これら3例の肝組織学的な検索から、インフルエンザ脳症では mitochondria の機能の破綻が病態の一つに関与している可能性が示唆された。さらに、HSESと診断された2症例において肝細胞に Heat Shock Protein(HSP60)が他の肝疾患に比べ肝細胞に著明に発現していた。また、臨床的には同疾患にステロイドパルス療法中に脳波上改善が認められること、予後不良群で早期のバイタルサインに差を認めた。

A. 研究目的

- ①肝病理所見の検討を行い肝臓病変からインフルエンザ脳症の病態解明を試みる。
- ②予後不良の早期パラメータとステロイドパルス療法の効果の検討を行う。

B. 研究方法

- ①HE 染色ならびに電子顕微鏡写真にて肝臓を組織学的に検討した。さらに Heat Shock Protein (HSP)60 抗体を用いた免疫染色を行い、他の肝疾患と比較した。
- ②ステロイドパルス療法中の脳波の検討並びに予後不良患者のバイタルサイン上での早期のパラメータを検討した。

C. 研究結果

- ①肝生検は3例とも家族の同意の元に死亡直後速やかに行った。HSESの2症例では肝細胞の massive necrosis を認めた。特に中心静脈周囲に necrosis とうっ血が著明であった。肝細胞の細胞質はやや淡明化していた。

また類洞に炎症性細胞浸潤はなかった。電顕では明瞭に mitochondria の腫大と変形を認め、cristae は崩壊し、matrix は lucent となり dense bodies も消失していた。炎症性細胞の浸潤は認めなかった。2症例ともにウイルス粒子は認められなかった。臨床的に Reye 症候群と診断された症例は HE 染色で、部分的に肝細胞内泡沫状の空胞形成が認められ、脂肪滴と推察された。一部に single cell necrosis が認められ、好酸体を認め、急性肝炎所見とも考えられた。一方、免疫染色では Heat Shock Protein 60 が HSES とされた2症例において肝細胞が著明に染まった。

(表)

- ②ステロイドパルス療法中に脳波上の改善を認めることを確認した。また、予後不良患者（死亡患者）と軽症患者とバイタルサインにおいて頻脈と体温に明らかな差を認めた。

(図)

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

D. 考察

インフルエンザ脳症の病態解明のため肝組織の病理像を検討した。インフルエンザ脳症には Reye 症候群，出血性ショック脳症症候群，急性壊死性脳症を含むとされている。今回検討の 2 例は発熱後 24 時間以内に意識障害を認め，その後の臨床経過や検査結果は酷似しており，HSES に一致していた。これら 2 症例の肝組織所見は広範囲の necrosis を認め，電顕では mitochondria の膨大と cristae の消失を認めた。一方，臨床的 Reye 症候群と診断された症例では，脂肪変性を認め Reye 症候群の光顕像に一致した。これらの結果より mitochondria の変化がインフルエンザ脳症の病態の一つである可能性が示唆された。さらに HSP 強陽性も mitochondria の障害によるものを単に反映している可能性もあるが，HSP の異常な発現が病態に関与している可能性も推察された。

臨床的にはステロイドパルス療法が一定の効果を認める可能性が示唆された。さらに，初診時の脈拍 180/分以上，40.5℃以上が予後不良であり，SIRS の病態を早期に見極めることで集学的治療を早期に開始できると考えられた。

G. 研究発表

論文

①河島尚志他：インフルエンザ流行中の急死例における肝病理所見。小児感染免疫 12：

185-190, 1999

②河島尚志他：インフルエンザ脳炎・脳症における経時的脳波変化 - ステロイドパルス療法の有用性 -。東京医大雑誌 59, 2001 (in press)