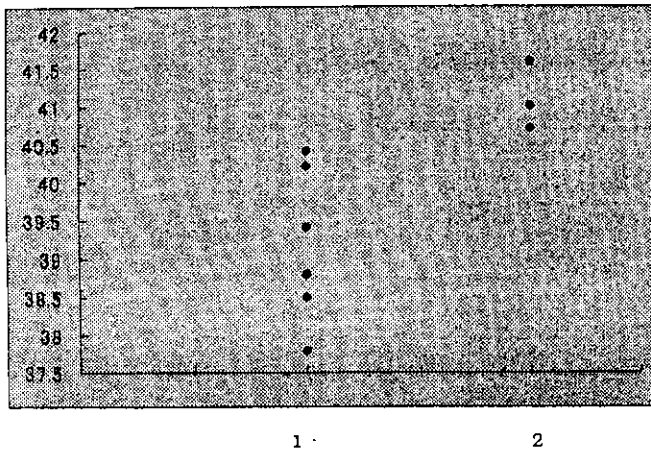
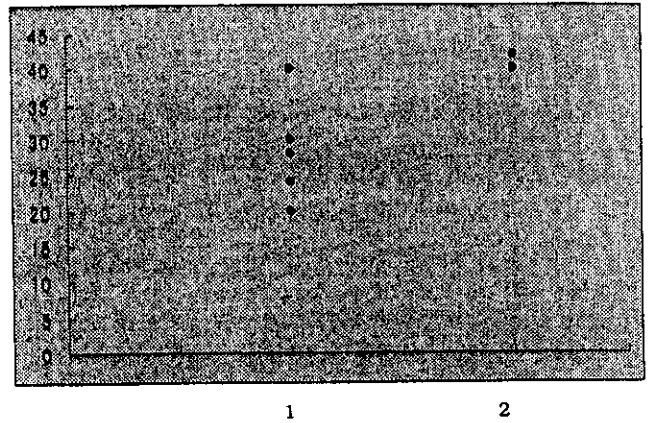


- 1: 熱性痙攣複合型, 軽症脳炎 (後遺症なし) インフルエンザ陽性
 2: 重症脳炎 (全例死亡) インフルエンザ陽性

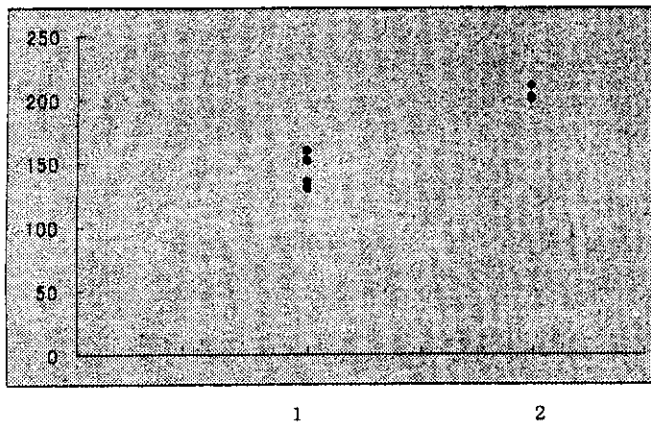
体温



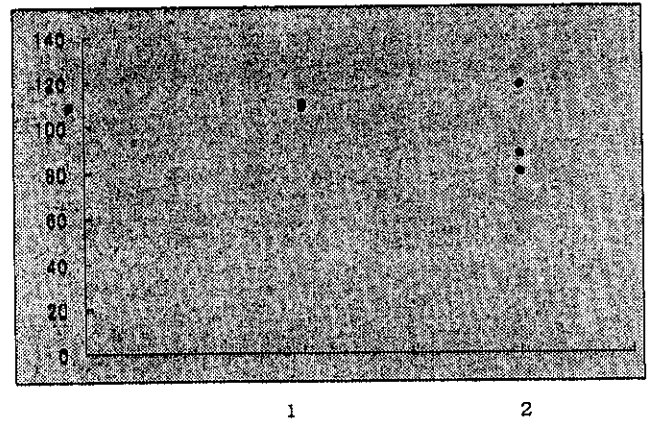
呼吸数



脈拍



血圧



name	disease	病理番号	HE staining	HSP 60 staining	HSP 60 staining
SM	influenza encephalopathy	T00-02131	広範な肝細胞壊死	3+	肝細胞著明に染まる(壊死部は逆に染色がうすい). 血管内皮細胞, リンパ球も陽性
KK	influenza encephalopathy	T98-1429	広範な肝細胞壊死と脂肪滴	3+	肝細胞著明に染まる(壊死部は逆に染色がうすい)
OJ	influenza encephalopathy (Rye syndrome)	p-98-50	一部の肝細胞に脂肪滴	-	肝細胞は染まらない
TY	PSC (primary sclerosing cholangitis)	T95-9013	胆管中心の炎症	±	限局性に肝細胞が陽性
FS	AIH (autoimmune hepatitis)	T99-7867	慢性肝炎	±	限局性に肝細胞が陽性, Kupfer 細胞, リンパ球陽性
KT	Schwachman syndrome, IDDM	T95-1641	慢性肝炎	1+	限局性に肝細胞が陽性
?	hepatoma	T00-7785		1+	肝細胞は染まらない, 一部のリンパ球が陽性
OK	HB hepatitis	T99-8833	慢性肝炎	2+	肝細胞が均一に薄く染色

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 岩崎琢也

共同研究者 佐多徹太郎、長谷川秀樹、佐藤由子
国立感染症研究所感染病理部

研究要旨 インフルエンザ脳症はインフルエンザウイルスに感染した乳幼児が神経症状を発症し、重篤な臨床症状を示し、中枢神経系のウイルス感染が確認されない場合を示す疾患概念と考えられる。本邦では 1998/99・1999/2000 年に多数の症例が報告され、その病態ならびに発症決定因子、治療、予後の解明が必要とされている。本研究においては本邦剖検例のウイルス病理学的検討を行い、致死感染例におけるインフルエンザウイルス感染の局在を解析した。例の剖検例を検索したが、中枢神経組織において、ウイルス増殖を示すウイルス構造蛋白が検出された症例は認められなかった。また、2例で行ったウイルス遺伝子の検出も陰性であった。また、組織学的に古典的なウイルス脳炎の組織像は認められなかった。以上の結果より、中枢神経症状は中枢神経組織内のウイルス増殖のための直接原因であるとは考えられず、他の要因が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

インフルエンザ流行期に神経学的症状が急性発症し、重篤な症状に陥り死亡している乳幼児のウイルス病理学的解析を行い、ウイルス、特にインフルエンザウイルス感染の有無並びにその局在を明らかにする。

B. 材料と方法

人体剖検例:1998年/99年ならびに1999/2000年に本邦でなくなられた乳幼児剖検例のうち、本研究班脳炎・脳症病理検討会に提示された症例のうち、脳ならびに気道（扁桃、気管、肺）、さらには他の組織のパラフィン包埋ブロックあるいは薄切切片を各施設の病理医あるいは臨床医に国立感染症研究所においてウイルス病理学的解析を行うことについて依頼をした。さらに同時期に国立感染症研究所感染病理部に検索依頼された症例も含めた。

ウイルス病理学的解析:各施設において作製されたホルマリン固定パラフィン包埋組織切片において、HE等の通常の光学的解析ならびに抗インフルエンザウイルスA型ヌクレオ蛋白抗体を用いた免疫組織学的解析を行った。

免疫組織学的解析はパラフィン切片をキシレンで脱パラフィン、エタノールで親水化し0.05%CaCl₂を含む0.025%トリプシン処理を37°C30分行った。その後、0.3%H₂O₂/メタノール溶液中で室温30分、内因性ペルオキシダーゼ活性を不活化し正常ヤギ・ウマ血清と室温5分間反応後、一定濃度に希釈したと抗インフルエンザウイルスA型ヌクレオ蛋白抗体（ウサギ血清・マウス単クローン抗体）で一晩4°Cにて反応させた。PBS洗浄後、ビオチン標識抗ウサギ免疫グロブリン抗体あるいは抗マウス免疫グロブリン抗体と反応、更

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

に洗浄後、ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンと反応させた。結合した抗体の局在は DAB を基質として酵素反応を行うことにより可視化した。更にヘマトキシリンで対比染色を行った。

C. 結果

剖検例：最終的に 9 例について検討を行った。患児の年齢は生後 10 ヶ月より 5 才までであった。

凍結組織の解析：これらの剖検例のうち、脳の凍結組織が入手できた例は 3 例あり、MDCK 細胞を用いたウイルス分離を試み、さらに一部より RNA を抽出し、インフルエンザウイルス A 型ならびに B 型について、ヌクレオプロテインの遺伝子領域をターゲットとした RT-PCR 解析も行った。ウイルスならびにウイルスゲノムが検出された例は無かった。

組織：残念ながら、上部気道組織からのパラフィン包埋組織は入手されなかった。いただいた肺・気管・扁桃組織においてインフルエンザウイルスのヌクレオプロテイン抗原の免疫組織学的検索をしたところ、7 例中 2 例の肺において、一部の気管支上皮の核ならびに細胞質が陽性となった。これらの例では気管支内腔の浸出と口中球の浸潤が認められた。一部の例でも肺組織にリンパ球の小集簇が認められる例が存在したが、これらの例においてはウイルス抗原は検出できなかった。

脳組織、一部の例において脳の代わりに脊髄組織においてウイルス抗原の検出を行ったが、ウイルス抗原陽性細胞は認められなかった。また、これらの例ではウイルス脳炎にみ

られる、神経細胞質からの Nissl 顆粒の消失、神経細胞の核濃縮、神経貪食現象、神経細胞周囲の顆粒球浸潤、血管周囲の単核細胞浸潤は認められなかった。そのかわり、一部の症例において、血管壁にマクロファージの浸潤がみられる例があった。

D. 考察

現在までに解析した 9 例において、中枢神経組織内でインフルエンザウイルスが増殖していることを示唆する所見は得られていない。したがって、神経症状はウイルス増殖に直接由来しているわけではないことが判明した。今までに行った解析では神経症状を引き起こす変化としては血管壁のマクロファージ浸潤ならびにその周囲の浮腫があげられるが、これらの変化は他のウイルス感染でも認められており、特異的変化とはいきれない。しかし、この血管系病変は神経症状を説明しうる変化であるかもしれず、さらに検討していきたい。

今回、インフルエンザウイルス A 型について主として解析をしたが、これは現在までインフルエンザ脳症に関与しているウイルスが A 型が大部分であるためである。今後 B 型についても解析していく予定である。

E. 結論

インフルエンザ脳症の診断がついて死亡した症例において、ウイルス病理学的にインフルエンザウイルスの感染を下気道の上皮に認めることがあるが、多くの例では病理組織材料からはウイルス感染が証明されないことが

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

多い。

脳症の中樞神経組織の病変はいわゆるウイルス性脳炎の所見は認められず、インフルエンザウイルスの病変内での増殖に由来することを示唆する所見はない。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuo K, Iwasaki T, Asanuma H, Yoshikawa T, Chen Z, Tsujimoto H, Kurata T, Tamura S: Cytokine mRNAs in the nasal-associated lymphoid tissue during influenza virus infection and nasal vaccination. *Vaccine* 18: 1344-1350, 2000

Hasegawa H, Kadowaki S, Takahashi H, Iwasaki T, Tamura S, Kurata T: Protection against influenza virus infection by nasal vaccination in advance of sublethal irradiation. *Vaccine* 18: 2560-2565, 2000

Matsuo K, Yoshikawa T, Asanuma H, Iwasaki T, Hagiwara Y, Chen Z, Kadowaki S, Tsujimoto H, Kurata T, Tamura S: Induction of innate immunity by nasal influenza vaccine administered in combination with an adjuvant (cholera toxin). *Vaccine* 18: 2713-2722, 2000

Nishimura H, Itamura S, Iwasaki T, Kurata T, Tashiro M: Characterization of human influenza A (H5N1) virus infection in mice:

neuro-, pneumo- and adipotropic infection. *J Gen Virol* 81:2503-2510, 2000

Ando Y, Iwasaki T, Terao K, Nishimura H, Tamura S: Conjunctivitis following accidental exposure to influenza B virus/Shangdong/07/97. *J Infect* in press.

Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, Harashima A, Hatano I, Suzaki Y, Yoshii K, Yoshii T, Nomoto A, Kurata T. 2001. Comparison of neuropathogenicity of poliovirus type 3 in transgenic mice bearing the poliovirus receptor gene and cynomolgus monkeys. *Vaccine* (in press).

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

急性脳症後遺症に対するリハビリテーション

研究協力者 栗原まな 神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科部長

研究要旨 急性脳症後遺症に対するリハビリテーション(リハ)を目的として紹介された22例に対し、脳症発症までの既往歴、脳症発症状況、治療・リハの内容、機能的自立度 functional independence measure:FIM を用いた機能の経時的評価を比較検討した。既往歴、発症状況においては各群間に有意差は認められなかった。リハの内容は初期にはてんかんの治療、経管栄養・排痰・吸引指導など医療面の対応と粗大運動訓練が中心であり、機能の改善に応じて認知訓練等に移行していったが、FIM による評価はリハに有用であった。

A. 研究目的

急性脳症後遺症に対するリハビリテーション(リハ)を目的に当科を紹介されてくる患者が増えているが、そのリハについての報告は少ない。そこで今回は、急性脳症罹患後の機能障害の変化と当院での支援状況について検討し、診療に役立てることを目的とした。

B. 対象および方法

対象は、小児期発症の、ウイルス性ないしは原因不明の急性脳症によって生じた後遺症のリハを目的に、当院を紹介された22例で、男14例・女8例、急性脳症発症年齢は8ヵ月-15歳3ヵ月(平均3歳8ヵ月)、脳症発症から当院受診までの期間は1-6ヵ月(平均1.9ヵ月)、脳症発症から現在までの期間は7ヵ月-16年(平均5年)である。

対象を、後遺症別に4群に分類した。I群は、知能低下がない群、II群は軽度知能低下を残した群(知能指数IQ 50-70)、III群は最重度知能低下を残した群(IQ25未満)、IV群は最重度知能低下と運動障害の重複障害を残した

群である。

各群ごとに、脳症発症までの既往歴、脳症発症状況(発症時年齢、原因、意識障害の程度と持続期間)、急性期の治療(脳圧コントロール等の一般的治療は除外)、現症(身体障害、精神障害、運動機能、検査所見:脳波・頭部画像)、機能的自立度 functional independence measure:FIM¹⁾の改善度(現在のFIM-入院時FIM)およびFIMの下位項目の変化を検討した。

FIMは自立機能の定量法で、表1に示す18評価項目に対し、全介助1点から完全自立7点までの評価基準で評価し、合計点を算出する。自立機能は全介助の18点から完全自立の126点の範囲で表される。

さらに当院で行ったリハの内容を呈示した。すなわち機能障害を身体障害(主なものとして運動障害と嚥下障害)と精神障害(主なものとして知能低下と認知障害)に分け、さらに合併症(てんかん、水頭症、硬膜下血腫)を考慮に入れて、機能改善の経過とそれに対応したリハの内容を示した。

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. 結果

I 群は 2 例、II 群は 4 例、III 群は 8 例、IV 群は 8 例であった。

①脳症発症までの既往歴：

III・IV 群で喘息と熱性けいれんの既往が多かったが、有意差は得られなかった。

②脳症発症状況：

1)発症時年齢の平均は、I 群 1 歳 1 カ月、II 群 4 歳 2 カ月、III 群 6 歳 4 カ月、IV 群 1 歳 5 カ月であった。

2)当院入院期間の平均は、I 群 0.4 カ月、II 群 2.6 カ月、III 群 3.0 カ月、IV 群 3.6 カ月であった。

3)脳症の原因は、インフルエンザ等のウイルス感染も認められたが、不明の例が多く、各群間で有意差はなかった。Reye 症候群は各群にみられたが、各群間に有意差はなかった。

4)急性期の意識障害の程度と持続期間は、I 群からIV 群になるにつれて重症で長くなっており、各群ごとにまとまっていた(図 1-a)。

③急性期の治療：

各群間で差は認められなかった。

④現症：

1)I 群は 2 例ともに軽度片麻痺が認められたが、歩行は実用化しており、知能低下や合併症はなかった。

2)II 群は軽度の知能低下に認知障害を合併している例が多く、歩行は実用化していた。

3)III 群は最重度知能低下を呈し、一部に認知障害を合併していた。全例にてんかんが合併していた(難治例 2 例)。運動機能では、2 例が伝い歩きに留まり、6 例で歩行が実用化

していた。

4)IV 群は全例寝たきりの状態で、知能は最重度低下、てんかんは 7 例に合併していた(難治例 3 例)。経管栄養は 5 例で施行されていた。硬膜下血腫が認められた(図 1-b)3 例の内 2 例で、血腫除去が行われた。

5)検査所見：

脳波所見では、III・IV 群でてんかん性発作波の出現が多かった。また脳萎縮が著明で硬膜下血腫の認められた症例では頭皮上脳波は平坦であった。

頭部画像所見は、I 群からIV 群になるにつれて萎縮が明らかとなっていた。

⑤FIM の変化：

1)FIM の改善度(表 2)：

各群の平均は I 群 107 ± 1.4 、II 群 83.3 ± 11.3 、III 群 31.5 ± 8.9 、IV 群 0 であった。t 検定にて I 群と IV 群の間で 1%の、II 群と IV 群の間で 5%の有意差が認められた。

2)FIM の下位項目の変化(図 2)：

急性期にはいずれの群も FIM は 18 点と全介助レベルであった。現在の FIM は I 群(図 2-a)はほぼ正常に回復していた。II 群(図 2-b)ではセルフケアが半介助レベル、社会的認知とコミュニケーションが全介助レベルであった。III 群(図 2-c)では移動・移乗が半介助レベル、他の項目が全介助レベルで、IV 群(図 2-d)は全介助の 18 点に留まっていた。

⑥機能障害に応じた当院におけるリハの内容(図 3)：

機能障害と合併症の改善の経過により、I ~IV 群は図中の太矢印のように示された。

機能障害に応じたリハの特徴として、寝た

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

きり状態の段階では合併症の治療や経管栄養・排痰・吸引指導等の医療面の支援と、関節可動域訓練・排痰訓練等の理学療法および言語聴覚士による嚥下・摂食訓練が中心であった。粗大運動能力の改善や医療的ケアの減少に伴い、歩行訓練・日常生活動作(ADL)訓練・認知訓練・失語症の治療に移行していった。また子どもが後天性障害をもったことに対する家族の落胆は大きく、障害を容易に受容することができないため、障害受容に対する支援も大切であった。障害受容に対しては、すべてのスタッフが支援にあたるが、中でも臨床心理士による心理的支援とケースワーカーによる情報提供や環境調整が大切であった。

IV群は、急性脳症生存例の予後としては最も不良な群であるが、この群では、患児と家族を一体として支援し、精神面の安定を含めた「生活の質 quality of life」の向上を目標とすることが大切であった。

D. 考按

意識障害の程度が重く、持続期間が長い程、後遺症が重度になることは従来の報告と一致し^{2) 3)}、このような例では後遺症が重度になることを予測してリハを行うことが大切である。またⅢ・Ⅳ群においてはてんかんの発症が多かったが、脳症後に発症するてんかんは難治性のことも多く⁴⁾、てんかんが原因となって機能低下をきたす例もあることから⁵⁾、脳症発症早期からの十分な観察と、てんかん発症早期からの適切な治療が必須である。

頭部画像所見では、障害が重度なⅢ・Ⅳ群において脳萎縮が著明で、さらにⅣ群の3例

においては硬膜下腔の拡大による橋静脈の断裂の結果、著明な硬膜下血腫が認められたことは特記すべきことと思われた。

当院での入院期間はⅠ群からⅣ群になるにつれて長くなっていたが、これは障害が重度になる程リハに要する時間が長くなり、家族が障害を受容し、在宅生活に戻るまでに準備が必要なことを示している。

米国で開発された FIM は、信頼性、妥当性が確認された ADL の尺度として世界各国に普及し、日常臨床での使用に加えて、医学的リハの効果判定や国際比較のための有用な道具として広く活用されている。

今回行った FIM による機能の定量的評価は、リハ内容の決定やリハ効果の判定に有益で、また両親への指導や就学に際してのアドバイスに有用であった。FIM は誰もが簡便に評価できる方法であり、小児科医が日常診療において用いることを薦めたい。

今回対象を後方視的に4群に分けたが、脳症発症早期の段階ではいずれの群も状態像やリハの内容は同じであった。しかし時間の経過とともに、改善が著明なⅠ群からほとんど改善のみられないⅣ群まで、症例により差が認められるようになっていった。そしてリハの内容も機能障害や合併症の内容に応じて変化していった。

E. 結論

患児の訓練においては、各専門領域によるチームアプローチが有益であったが、これらの専門領域による支援が受けられる施設は現在のところ非常に限られていると思われ、今

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

後リハ施設の拡充・充実が望まれる。

また急性脳症については、現在のところ急性期の治療に重点がおかれているが、急性脳症の発症を予防するための対策の充実が早急に求められる。さらに発症例においては長期の経過観察と予後について、多施設共同で、全国レベルで研究を行っていくことが必要であろう。

【文献】

1)Data Management Service of the Uniform Data System for Medical Rehabilitation and the Center for Functional Assessment Reserch, 著、千野直一、監訳、医学的リハビリテーションのための統一データセット利用の手引き、東京：慶応義塾大学医学部リハビリテーション科、1990.

2)富樫武弘、古田博文、松菌嘉裕、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、日児誌 1999;103:1202-9.

3)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 2000; 49:300-5.

4)奈良隆寛、浜野晋一郎、野崎秀次、ら、急性脳炎・脳症のてんかん発症について－潜伏期をもたない群の位置づけ－、脳と発達 2000;32:261-7.

5)栗原まな、熊谷公明、中江陽一郎、てんかん患者の Mobility 低下に関する検討、てんかん研究 2000;18:3-9

F. 研究発表

1. 論文発表

・栗原まな、ら、急性脳症後遺症の検討、脳と発達、投稿中.

・栗原まな、ら、後天性障害に対する障害受容の検討、小児保健研究、投稿中.

2. 学会発表

・栗原まな、急性脳症後遺症に対するリハビリテーションアプローチ、第42回日本小児神経学会総会ワークショップ、2000.6.8.大阪

・栗原まな、ら、急性脳症罹患後のてんかんに関する検討、第34回日本てんかん学会、2000.9.22.東京

・栗原まな、ら、後天性障害に対する障害受容の検討、第47回日本小児保健学会、2000.11.17.高知

【図表の説明】

表1：FIM 評価項目およびFIM 評価基準

FIM 評価項目

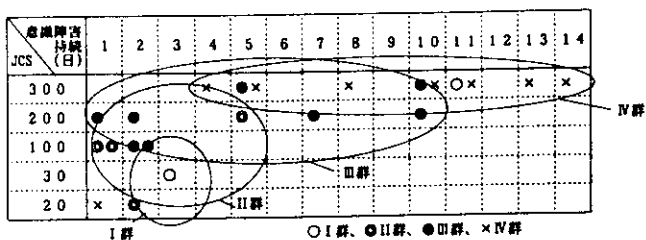
セルフケア	1. 食事 2. 整容 3. 清拭 (入浴) 4. 更衣 (上半身) 5. 更衣 (下半身) 6. トイレ動作
排泄	7. 排尿 8. 排便
移乗	9. 移乗 (椅子・車椅子) 10. トイレ動作 11. 浴槽移乗
移動	12. 移動 13. 階段
コミュニケーション	14. 理解 15. 表出
社会的認知	16. 社会的交流 17. 問題解決 18. 記憶

FIM 評価基準

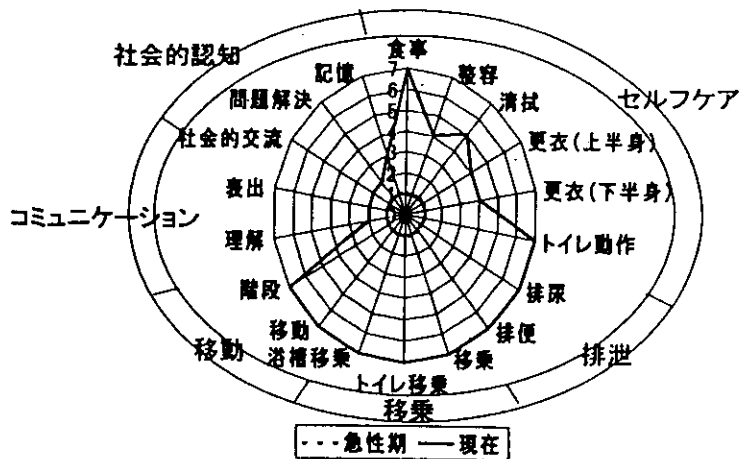
FIM 段階	
7 完全自立	補助具や介助なしに自立している
6 修正自立	自立しているが、補装具を用いるか、時間がかかるか、安全性の考慮が必要である
5 監視または準備	監視、助言を必要とするか、必要物品などの準備をしてもらう
4 最小介助	75%以上を自分で行う 手で触れる程度の介助
3 中等度介助	50%以上75%未満を自分で行う
2 最大介助	25%以上50%未満を自分で行う
1 全介助	25%未満しか自分で行わない

図 1 :

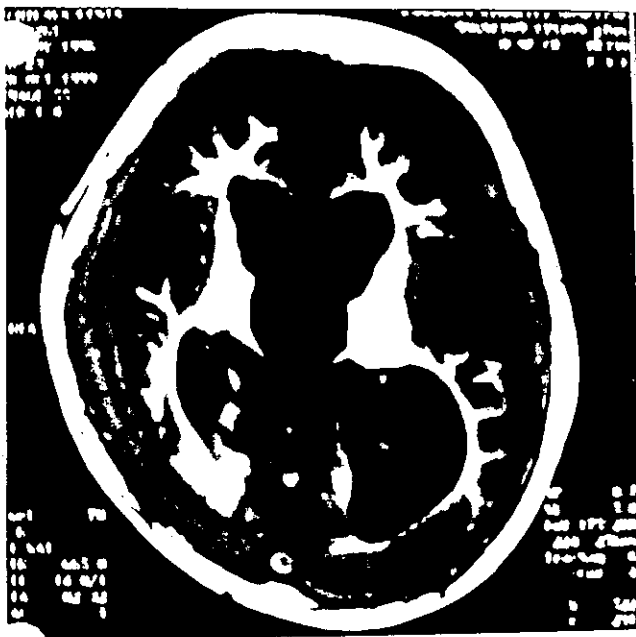
a) 脳症発症時の意識障害の程度・持続期間
と予後の関係



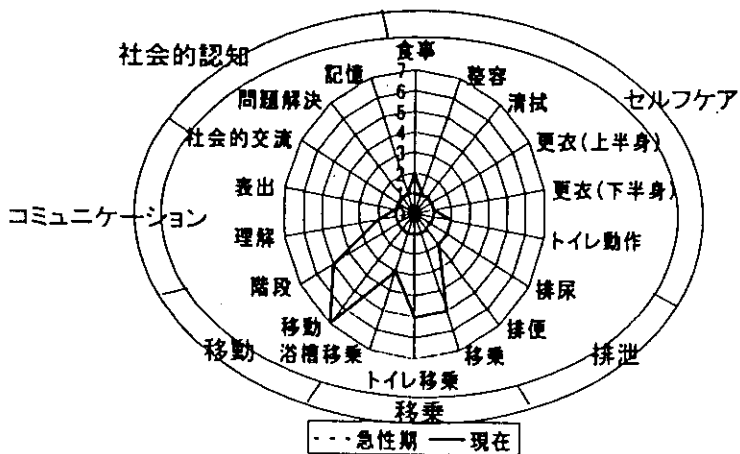
b) II 群



b) IV 群例の現在の頭部 MRIT₁ 強調画像



c) III 群



d) IV 群

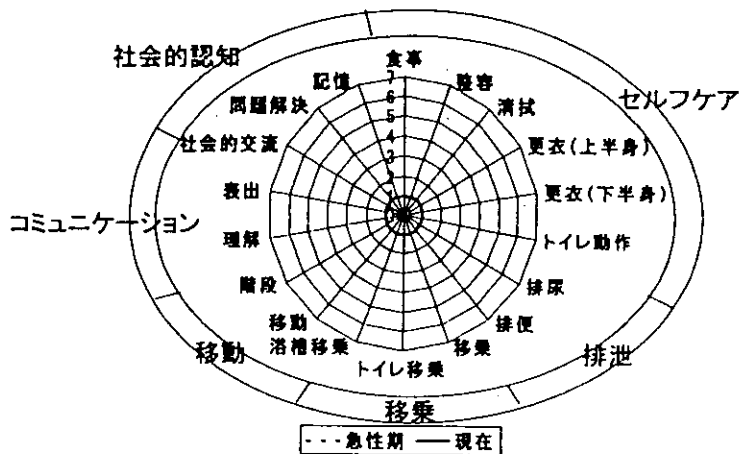


図 2 : FIM の下位項目の変化。

a) I 群

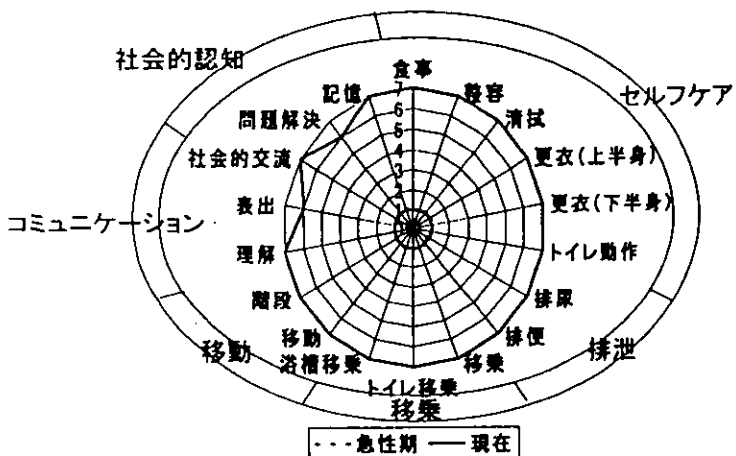


図 3：機能障害に応じたリハの内容。

身体障害	機能障害	精神障害	合併症	全群における機能改善の経過	医師	理学療法士	作業療法士	リハビリテーションの内容 言語聴覚士 臨床心理士	教師	ケースワーカー
運動障害 寝たきり	嚥下障害	認知症 最重症	てんかん 水頭症 硬膜下血腫	I群 II群 III群 IV群	血液・尿検査 頭部画像検査 脳波検査 合併症の治療 てんかんの治療 水頭症下管理 脳腫瘍管理 栄養管理 経管栄養導入 排泄管理 褥瘡予防 器具の処方	関節可動域訓練 排泄訓練 寝返り訓練 車いす作製への支援	食事動作訓練 食事刺激 食事・更衣・排泄動作訓練	嚥下・摂食訓練 コミュニケーション獲得訓練 コミュニケーションの成立訓練 失語症の治療	学習 復学への調整	情報提供 在宅への調整
座位		認知障害			立位訓練 外傷予防ヘルメットの作製への支援			刺激への反応向上 刺激への理解の向上 認知訓練		
伝い歩き		軽度			歩行訓練					
歩行		正常								

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

インフルエンザ脳症の臨床分類の試み

研究協力者 塩見 正司 大阪市立総合医療センター

研究要旨 インフルエンザに合併する神経合併症の中で、発熱後数日以内に発症し、持続する意識障害やけいれんなど呈する例では髄液細胞の増多はなく、脳炎ではなく、脳症と考えられ、インフルエンザ脳症とよばれる。我々は予後不良例を臨床像や画像所見から、6型に分類し、考察を加えた。すなわち、①急性壊死性脳症－脳幹型：脳幹や視床の低吸収と腫大が特徴で病変の境界が不明瞭、AST/LDHの著増、血小板減少を伴い、死亡率が高い。②急性壊死性脳症－病変限局型：両側の視床、大脳白質、小脳、脳幹に対称的に境界明瞭な病変を生じるもの、AST/LDHの上昇の程度はさまざま、予後は重度後遺症～正常回復。③全大脳型：大脳全体に浮腫像を呈し、死亡するもの。④血球貪食症型：肝機能の著明な上昇、DICを合併するが、画像上脳幹視床病変はなく、大脳皮質に出血巣がみられるもの。⑤遅発性皮質型：短い痙攣とその後意識障害をきたす。発症後数日は正常だが、その後大脳皮質全体に低吸収を呈し、浮腫は軽度で、その後萎縮が明瞭となる。AST/LDHの程度は様々。重度後遺症を残す。⑥けいれん重積型：長時間持続する痙攣があり、画像では片側大脳浮腫、両側前頭葉浮腫、両側側頭葉浮腫など、脳葉単位の浮腫が特徴。急性壊死性脳症や痙攣重積型は突発性発疹などにもみられるなど、各病型はインフルエンザに固有ではない。病型分類はインフルエンザ脳症の病態の理解に役立つと考えられる。

【1】はじめに

インフルエンザの中枢神経合併症で高熱のある病初期に発症する例は髄液細胞の増多はなく、剖検所見からも炎症は乏しく急性脳症であり、インフルエンザ脳症とよばれる¹⁾。全国調査では²⁾ 1-4歳に多く、発熱当日～翌日に発症する、痙攣が多い、再発例・家族例はまれで、死亡・後遺症各30%をしめる。臨床的に hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE) や Reye 症候群と診断されているものもあるが、診断根拠は不明確である。

木村清次は急性脳症の急性期から集中治療部の協力の下に、可能な限り脳MRI検査を行い、脳画像所見から急性脳症の分類を試み³⁾、インフルエンザ脳症・脳炎についても発表している⁴⁾。我々もインフルエンザ脳症の病態を理解するため、木村による画像からの分類

を参考に分類を試みた。

【2】対象と結果

1995年1月～2000年1月に入院した、インフルエンザ脳症で死亡または後遺症を残した10例を臨床経過と画像から分類した。ウイルス検査ではインフルエンザA H3が7例、インフルエンザBが2例、不明が1例であった(表)。

①急性壊死性脳症－脳幹型：興奮症状や短いけいれんの後に、意識障害を来し、数時間で呼吸停止にいたる型で、脳幹や視床の低吸収と腫大が特徴である(図1)。急性壊死性脳症－病変限局型とは画像上視床・脳幹病変が広汎であるなどの相違がある。発症後半日～1日程度で肝機能の著明な上昇をきたす、3例あった。

②急性壊死性脳症－病変限局型：両側の視床、大脳白質、小脳、脳幹に対称的に境界明瞭な

病変を生じるもの（図2）、肝機能の上昇の程度は軽度で、DICの合併はなかった。2例あった。

③全大脳型：大脳全体に浮腫像を呈し、死亡した例があった（図3）。

④血球貪食症候群（HPS）型：意識障害、肝機能の著明な上昇、DICを合併するが、画像上脳幹視床病変はなく、大脳皮質に出血巣がみられた1例（図4）。

⑤遅発性皮質型：短い痙攣とその後意識障害をきたす。発症後数日は正常だが大脳皮質全体に低吸収を呈し、浮腫は軽度で、その後萎縮が明瞭となる。肝機能障害の程度は様々で、2例あった（図5）。

⑥けいれん重積型：インフルエンザの経過中に持続型けいれん重積で発症し、画像では発症数日は正常で、その後両前頭葉の浮腫をきたし、やがて萎縮となった1症例があった。この例は治療域濃度のテオフィリンが病態に関連していると考えられた。厳密には急性脳症よりも痙攣重積症というべきであろう（図6）。

また、インフルエンザに伴う中枢神経合併症で後遺症を残さなかったものには⑦1-2日間の軽度意識障害をきたすが画像は正常で、早期に回復するもの、⑧発症後4-5日以後に痙攣で発症し、肝機能異常やDICはなく、生命予後は良好で脳炎と考えられるもの、などが類型化できる。

【3】臨床病型分類に対する考察

①急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood, ANE)

ANEは水口らが報告した急性脳症の1型で

ある^{5), 6)}。その特徴は病理学的に両側視床、上部脳幹被蓋、大脳白質、小脳などに浮腫性壊死と呼ばれる病変がみられることである。両側視床や上部脳幹被蓋にみられる点は亜急性壊死性脳症とよばれる Leigh 脳症の病変分布に類似し、しかも、脳血管関門 (BBB) の局所的な破綻から血管内の血漿成分が漏出している像 (dysoris (oris=barrier) とよばれる) も類似している。Leigh 脳症は延髄や脊髄にも病変がみられる点が異なり、また、症状が再燃、寛解する点など異なっている。しかし、dysoris と表現される病理所見は Leigh 脳症、Wernicke 脳症と ANE だけのものであり⁵⁾、ANE も何らかの解糖系・電子伝達系への影響を背景にしているのではないだろうか。

ANEの予後は様々であり、死亡率は30%程度と報告されている。水口はANEの予後は連続的な分布で、線を引くことはできないという考えであるが、臨床の間では死亡する可能性の高い症例を分けた方がよいと考え、CT上脳幹に浮腫・低吸収をきたす例を分けた。水口は予後不良因子として、①1歳未満、②入院児の筋緊張低下、対光反射消失、血圧低下、③小脳・脳幹病変、④AST/LDH異常高値（正常上限の3倍以上）、⑤血小板減少、⑥髄液蛋白の異常高値（100mg/dl以上）をあげている⁷⁾。

ANEの視床病変はCTでは発症24時間後には観察されるが、発症時は正常例もある。また、予後不良例はAST/LDHは1000以上に上昇するが、発症時は軽度異常のことが多い。したがって、ヘルペス脳炎における髄液HSV-PCRのような疾患特異的なマーカーがな

い現状では、ANEを否定するには、発症後24時間以後もCTや血液検査を繰り返すことが必要である。

②全大脳型

当院病理部の剖検例で、1995年のソ連型流行時に他院入院中に突然死した症例の脳はび慢性浮腫と扁桃ヘルニアのみであった。

（小林庸次、私信）ウイルス検査では証明されなかったが母親が発熱しているなどインフルエンザ脳症の可能性が高い。全大脳型とした症例は剖検できていないが、び慢性脳浮腫のみが死因で、肝臓の変化も乏しい症例が該当するのではないだろうか。

③血球貪食症候群

我々の症例のように、皮質に多発性出血巣を有するインフルエンザ脳症の報告はなく、特殊な症例である。インフルエンザ脳症に高サイトカイン血症がみられることから⁸⁾、インフルエンザに合併するANEでHPS像も矛盾しないが、多くはない。また、TNF α やINF γ の高値が病態に関与しているとされる家族性Haemophagocytic lymphohistiocytosisの病理像⁹⁾はANEとも我々の例ともことなり、脳浮腫が主であり、高サイトカイン血症のみがインフルエンザ脳症を説明できるとは思えない。

④遅発性大脳型

我々の2症例はいずれも複数の短い痙攣と意識障害が転送され、バルビタール療法を行った。1例は意識状態が改善し、4日後抜管したところが、同日再び悪化し、遅発性神経細胞壊死が疑われた。別の1例は呼吸管理下でCT上の変化から診断したもので、意識状

態は観察できなかった。本病型について木村らは、中毒性か、代謝性か、もしくは他の要因が関与するのかが明らかではないとしながら、いずれにしる脳症発症後48時間以後にCT異常が現れてくるので神経細胞障害が原因ではないかと考察している³⁾。

⑤痙攣重積型

小児にみられるHemiconvulsion Hemiparesis(HH)症候群は発熱に伴う片側性持続性痙攣重積で発症し、急性期は罹患側半球の著明な脳浮腫と血流増加、慢性期の半球性の脳萎縮という特徴的な病像を呈する。発熱原因にはHHV6、インフルエンザなどいろいろである。HHの原因として、血管病変が示唆されたが、証明されたものはなく、急性期に罹患側半球の血流増加をみる点は血管病変とは逆の現象である。筆者はHHは痙攣重積そのものによる変化であり、半球性という特殊な病変分布をとるのは、神経細胞の痙攣活動の分布に一致するためであろうと考えている。痙攣重積で急性期に著明な浮腫、慢性期に萎縮するという変化が両側前頭葉全体や両側側頭葉全体といった分布(lobar edemaと仮称)をとる場合も痙攣重積そのものによる変化と考えている¹⁰⁾。これまで脳病変の分布に示されてきた血管支配域—分水嶺や神経組織別のvulnerabilityからは説明が困難であり、何らかの神経線維の連絡により、神経細胞の痙攣活動によるエネルギー需要の過剰のため相対的虚血状態となり、このような分布をとったと考えている。この病型は高サイトカイン血症や血管障害が原因と目されている多くのインフルエンザ脳症とは異なる機序が考えられ

るが、臨床的にはインフルエンザ脳症と報告されているのが現状である。

我々の症例はテオフィリンを内服しており、血中濃度は治療域であった。厳密には急性脳症というよりも、テオフィリンが関連した痙攣重積症であったと考えられたが、同様の画像所見でインフルエンザ脳症として報告されている症例が散見される。テオフィリンが関連した痙攣重積症では、“lobar edema”に加えて、さらに、脳浮腫の peak が 1 週間後程度にみられる特徴があり、後遺症を残すことが多い¹¹⁾。インフルエンザ脳症の報告例には痙攣重積症自体で後遺症を残した症例が含まれているであろうし、テオフィリンの関与も過小評価してはならない。

⑥ Reye 症候群と hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE, Levin)

これまで急性脳症の中で最も有名であった Reye 症候群は、アスピリンの消費の減少とともにほとんど報告されなくなった。米国では 1980 年以後に多数発見された先天性代謝異常が急性脳症に多くみられることも指摘されている。インフルエンザ流行中にアスピリン服用者にみられた Reye 症候群は明確な疾患概念であったが、それを除けば、Reye 症候群の概念は極めて不明瞭である¹²⁾。

Levin らが 1983 年に提唱した HSE の特徴は、多くが乳児にみられ、高熱、意識障害、けいれんで発症し、水様下痢、ショック、DIC、肺や腸からの出血、ヘモグロビン、血小板の減少、肝機能障害、腎機能障害が急激に進行する症候群で、多くは死亡したり、後遺症を残す。もっとも典型的な病像は冬季に前夜は

比較的元気であった 6 ヶ月以下の乳児が深夜高熱とショック状態で発見されるというもので、わが国ではまれな疾患であろう。急性壊死性脳症で脳幹病変を伴うものはショック症状を呈し、HSE の診断基準を満たすものがあるが、24 時間以後の脳 CT で視床病変が出現すれば、ANE と診断すべきである。

【4】おわりに

インフルエンザ脳症は近隣諸国から少数の報告はあるものの、わが国に固有と云ってほどの疾患である。その病態の解明には剖検例の詳細な検討が必要であるが、剖検例が少ないこと、剖検例の多くは脳死後の変化が強いこと、後遺症例の中には剖検例とは病態を異にする例があること、などが問題点であろう。

CT、MRI などの画像所見は病変の分布と時間的な推移を観察できる点に特徴がある。急性脳症における画像所見の研究は充分なされているとは言い難い。経過が急激であり、全身状態が悪いため長時間の検査や反復検査は困難であり、大学病院などの研究主体の医療施設に入院することが少ないためであろう。

我々は臨床病型分類は臨床の現場で予後の予測や病態の理解に役立ち、やがては病型別の発症機序の研究、治療法の選択や効果判定に必要であろうと考えた。これまでの他施設での報告をみるとインフルエンザ脳症の死亡例は急性壊死性脳症脳幹型と全大脳型が多数をしめ、長時間持続するけいれん重積後に知能障害・片麻痺など大脳皮質に由来する後遺症を残した症例にはけいれん重積型の画像を示すものが多いのでありと考えている。

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

学会発表

インフルエンザ脳症の病型分類

大阪市立総合医療センター 小児内科、小児救急科 岩合晃子、塩見正司、迫正廣、尾崎元、澤田好伴、外川正生、藤田敬之助

第 31 回日本小児感染症学会総会 福島市・福島ビューホテル 平成 11 年 10 月 29 日

論文発表

インフルエンザ脳症～臨床病型分類の試み～

塩見正司 小児科臨床 53:1739-1746, 2000

インフルエンザ脳症～臨床病型分類の試み～小児科臨床

参考文献

1. 塩見正司、井藤尚之、杉田隆博ほか. インフルエンザ B 型ウイルス感染にともなった 2 例の急性脳炎と 1 例の急性脳症. 大阪市勤務医師会年報 20:99-102, 1992
2. 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平ほか. 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 号、26-28 2000
3. 木村清次、根津敦夫、大槻則行他. 感染に伴う急性脳症 35 例の臨床的検討. 脳と発達. 30 : 244-249, 1998
4. Kimura S, Ohtuki N, Nezu A, et al : Acta Paediatrica Japonica. 40 : 264-270, 1998
5. Mizuguchi, M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute. encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev;19: 81-92, 1997

6. Mizuguchi, M. Abe, J. Mikkaichi, K. Noma, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions J Neurol Neurosurg Psychiatry ;58: 555-561 1995
7. 水口 雅. 急性壊死性脳症—最近の進歩と今後の展望—. 脳と発達 30:189-196. 1998
8. Togashi, T. Matsuzono, Y. Narita, M. Epidemiology of influenza-associated encephalitis-encephalopathy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. Pediatr Int ;42: 192-196, 2000
9. Henter JI, Nennesmo I Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Pediatr. ;130:358-65 1997
10. 塩見正司. ウイルス感染に合併する脳炎と脳症. 小児神経学の進歩. 第 28 集、診断と治療社. 2000
11. 前垣義弘、小枝達也、河原仁志、竹下研三. heophylline による喘息治療中に発症した急性脳症の 2 小児例—臨床的特徴ならびに CT 経過—. 脳と発達 1993; 25 : 277-282
12. Orłowski, J P. Whatever happened to Reye's syndrome? Did it ever really exist? Crit Care Med 1999;27:1582-1587

表1 インフルエンザ感染が証明され、予後不良であった脳症(1994/95~1999/00)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
年齢, 性	1y, 男	1y, 女	1y, 男	3y, 男	11m, 男	2y, 女	1y, 男	1y, 男	4y, 男	1y, 女
原因ウイルス	AH3	AH3	?(AH3?)	AH3	B	AH3	AH3	AH3	AH1	AH3
予後	死亡	死亡	死亡	死亡	重度 後遺症	重度 後遺症	中等度 後遺症	重度 後遺症	中等度 後遺症	軽度 後遺症
発熱日	1998/ 1/27	1999/ 1/28	1999/ 1/28	1998/ 1/28	1999/ 4/4	1995/ 1/7	1999/ 1/26	1996/ 12/24	1999/ 12/28	2000/ 1/5
発熱~ 神経症状	1日	0.5日	1日	1日	1.5日	1日	2日	1日	0.5日	2日
神経症状 神経症状 画像異常	0.5日	0.5日	5時間	0.5日	0.5日	1.5日	2日 以降	2.5日	4日 以降	2日
痙攣	+	+	+	+	+	+	++	+++	+?	+
意識障害	300	300	30	300	100	200	200	300	300	100
下痢	+		+	+						
剖検所見			ANE							
脳症型別	ANE- 脳幹	ANE- 脳幹	ANE-脳 幹	全大脳	ANE-限 局	HPS	痙攣 重積	遅発性 皮質型	遅発性 皮質型	ANE- 限局

表2 検査成績

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
WBC	9640	8700	2600	17000	2710	3900	13400	10200	17200	6900
Hb(min)	6.7	9	10.8	11	9.4	5.9	9.7	9	13.5	10
plate(×1000)	26	31	57	44	88	21	191	114	54	173
プロトロンビン%		49%	13%		90%	18%	13%	83%		
AST(max)	25360	17720	20000	541	156	16646	261	121	5627	327
LDH(max)	18210	21200	27000	2629	843	22444	874	684	7943	913
NH3	110	66		48		96	60		18	16
BUN	27.3	25.2	30.6	36.9	23		18.3		22	23
フェリチン	29000	7909		13725		7200	463		4041	2518
髄液ネオプテリン	277	113	128	99	140			83.1	158	406
血清ネオプテリン	500	98.9	359	1640	176		97	185	178	371
可溶性IL2-R	2400			1650						
髄液細胞数	0/3	1/3	1/3	3/3	8/3	3/3	3/3	3/3	1/3	2/3
蛋白増加					191					66
脳症型別	ANE-脳幹	ANE-脳幹	ANE-脳幹	全大脳	ANE-限局	HPS	痙攣重積	遅発性 皮質型	遅発性 皮質型	ANE-限局

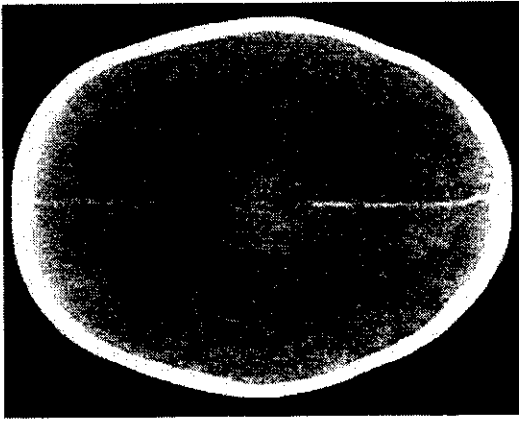


图3全大脳型

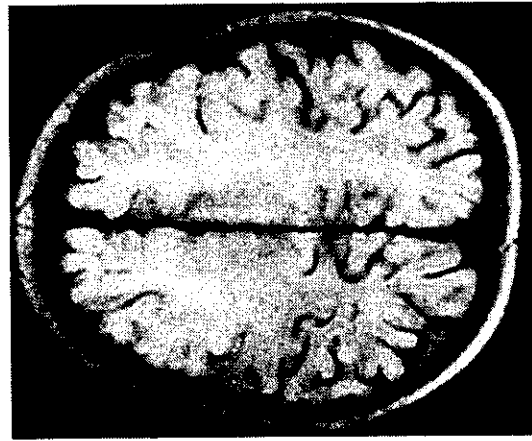


图6癱攣重積型

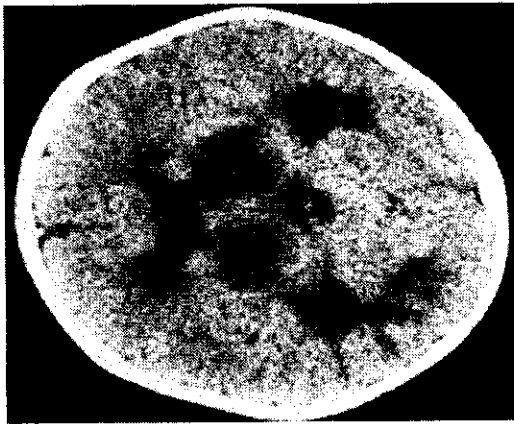


图2壊死性脳症限局型



图5遅発性皮質型

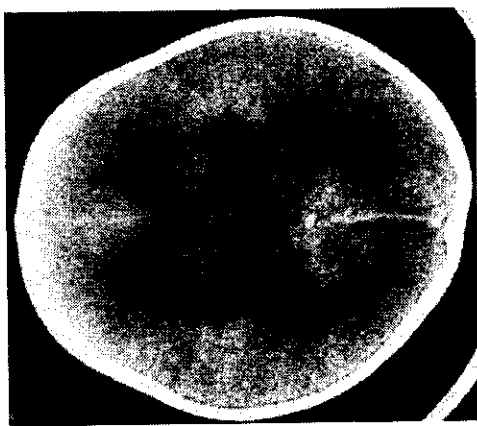


图1壊死性脳症脳幹型

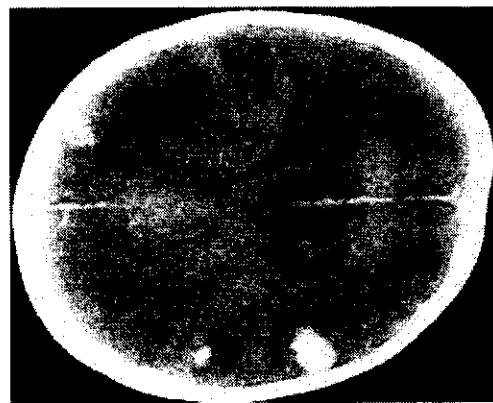


图4血球貪食型

髄液中および血清中サイトカインの動態

研究協力者 市山高志 山口大学小児科
小沢 浩 東京都立八王子小児病院小児内科
遠藤彰一 国立療養所香川小児病院小児科

研究要旨 インフルエンザ脳炎・脳症患児 9 名の急性期における髄液中および血清中サイトカインを測定した。IL-6 は血清で 6/7 例、髄液で 5/7 例に上昇がみられた。TNF- α は血清で 1/7 例、髄液で 3/7 例に上昇がみられた。sTNFR1 は血清で 2/7 例、髄液で 2/7 例に上昇がみられた。これらの値は血清、髄液を同時に採取し得た 5 名において血清に比し髄液で高値の傾向を認めた。血清中 sE-selectin は 3/7 例で上昇を認めた。入院 2 日目に死亡した A 香港型急性壊死性脳症例の経時的な血清中サイトカインの検討では、IL-6、sTNFR1 の異常高値が持続し、IL-10 も急速に上昇したが、sIL-2R、IFN- γ は軽度上昇にとどまった。インフルエンザ脳炎・脳症の病状は一様でないため、まとめて病態を論じることはできないが、IL-6、TNF- α 、sTNFR1 が血清に比し髄液で高値の傾向を認めたことからこれらは中枢神経系でも産生されていることが示唆された。また血清中 sE-selectin の結果から一部の症例で血管内皮細胞傷害が示唆された。経時的に検討した 1 例の血清中サイトカインの動態からは単球・マクロファージの著明な活性化が示唆された。

A. 研究目的

インフルエンザ脳炎・脳症の病態は未だ明らかではない。本症の免疫病態を検討するため血清中および髄液中サイトカイン、可溶性サイトカイン受容体；TNF- α 、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1)、インターロイキン 6 (IL-6)、IL-10、インターフェロン γ (IFN γ) soluble E-selectin (sE-selectin)、soluble IL-2 receptor (sIL-2R) を測定した。

B. 研究方法

対象は 1995 年 1 月～2000 年 12 月までに山口大学医学部附属病院小児科、東京都立八王子小児病院、国立療養所香川小児病院に入院したインフルエンザ脳炎・脳症 9 例を対象とした。患者の両親に研究の趣旨を説明し、同意を得て採取した血清および髄液を用いた。

サイトカイン、可溶性サイトカイン受容体の測定は ELISA キット (sTNFR1 は Bender MedSystems 社、それ以外は R&D Systems 社) を使用して行った。

C. 研究結果

IL-6 は血清で 6/7 例、髄液で 5/7 例に上昇が見られた。TNF- α は血清で 1/7 例、髄液で 3/7 例に上昇が見られた。sTNFR1 は血清で 2/7 例、髄液で 2/7 に上昇が見られた。これらの値は血清、髄液を同時に採取し得た 5 名において血清に比し髄液で高値の傾向を認めた (図 1)。血清中 sE-selectin は 3/7 例で上昇を認めた。入院 2 日目に死亡した A 香港型急性壊死性脳症例の経時的な血清中サイトカインの検討では、IL-6、sTNFR1 の異常高値が持続し、IL-10 も急速に上昇したが、sIL-2R、IFN- γ は軽度上昇にとどまった (表

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

1)。

D. 考察

インフルエンザ脳炎・脳症の病状は一様でないため、まとめて病態を論じることはできないが、IL-6、TNF- α 、sTNFR1 が血清に比し髄液で高値の傾向を認めたことからこれらは中枢神経系でも産生されていることが示唆された。また血清中 sE-selectin の結果から一部の症例で血管内皮細胞傷害が示唆された。経時的に検討し得た 1 例の血清中サイトカインの動態からは単球・マクロファージの著明な活性化が示唆された。以上よりサイトカインが本症の免疫病態を修飾していると考えられた。

E. 結論

インフルエンザ脳炎・脳症患児の髄液中および血清中で様々な炎症性サイトカインが産生されており、中枢神経系内でサイトカインが産生されている症例や血管内皮細胞傷害が示唆される症例など、その免疫病態は一様ではないことが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitami T, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S Elevated cerebrospinal fluid level of ciliary neurotrophic factor in acute disseminated encephalomyelitis. J Neurol Sci 177:146-149, 2000.

2) Matsubara T, Matsuoka T, Katayama K,

Yoshitomi T, Nishikawa M, Ichiyama T, Furukawa S, Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients. Scand J Infect Dis 32:471-474, 2000.

2. 学会発表

1) 市山高志、林 隆、西河美希、吉富友美、伊住浩史、古川 漸. インフルエンザ脳炎・脳症の髄液中サイトカイン. 第 20 回山口県小児神経研究会

表1. 急性壊死性脳症10歳男児の血清中サイトカインの経時的推移

	IL-6	TNF- α	sTNFR1	IFN γ	IL10	sEselectin	sIL2R
3/12 20時	1,232	9.27	14.3	24.2	320	90	964
3/13 2時	3,738	31.5	18.3	14.2	ND	83.3	1130
3/13 6時	2,166	23.6	9.93	12.4	508	52.6	1090
正常参考値	<3.1	<4.4	<2	<8	<2	50.0 \pm 9.9	220-530

鼻汁ウイルス分離でH3N2 (+)

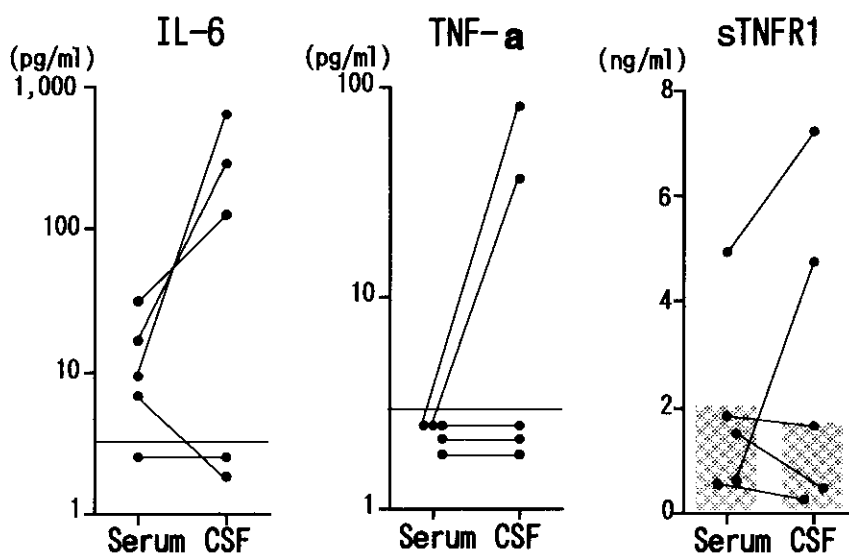


図1. 血清および髄液中サイトカイン

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
Ichiyama T et al.	Elevated cerebrospinal fluid level of ciliary neurotrophic factor in acute disseminated encephalomyelitis.	J Neurol Sci	177	146-149	2000
Matsubara T et al.	Mononuclear cells and cytokines in the cerebrospinal fluid of echovirus 30 meningitis patients.	Scand J Infect Dis	32	471-474	2000