

200/0701

**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**

(H12-新興-11)

平成 13 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 14 年 3 月

主任研究者 森島恒雄

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

主任研究者 森島恒雄 名古屋大学 教授

研究要旨 2000/2001年のインフルエンザ脳炎・脳症の発症状況について全国調査を実施し、63例の報告があった。例年に比べ発症数が少なかったのは、同年度におけるインフルエンザの流行規模が小さかったためと思われる。疫学調査から、インフルエンザの型・亜型の中で、特にA香港型で、本症の発症頻度が高いことが明らかになった。過去の脳炎・脳症のサーベイランスの情報の解析から、1990年代に入り、本症の発症数が増加している可能性も示唆された。臨床像については、今までの報告とほぼ同様であったが、致命率は従来の30%から14%（9/63）に減少しており、一部のNSAIDsの使用の制限や重症例に対する治療法の普及などが、この致命率の低下につながった可能性がある。病態の解明では、サイトカインの変動に起因する脳および全身諸臓器でのapoptosisの急速な進行が、病態の中心である可能性が示唆された。また、この変化は同時に血管内皮細胞の障害を引き起こし、血管透過性の亢進と、それに続く著明な脳浮腫につながると考えられた。インフルエンザ脳炎・脳症の予後の悪化に一部のNSAIDsが関与する可能性については、症例を増すに従って、さらに有意差が明らかになってきており、現在、これらの薬剤のインフルエンザにおける使用の禁止の措置がとられている。なぜ日本に多発するかについては、現在、国際共同研究及び遺伝子多型の解析による原因究明が予定されている。

A. 研究目的

前年度の研究に引き続き、インフルエンザ脳炎・脳症が、小児を中心に全国的な規模で発症し、重篤な予後をもたらす現状を調査することを目的とした。また、これらの解析結果に基づき、本症の病態の解明、病理学的な解析、それらに対応した治療法・予防法の確立、及び、なぜ本症がわが国で多発するかについての国際共同研究の推進などを実施することを次なる目標と設定した。これらにより得られた結果については、一般向けのガイドブックや公開講座、また医療従事者向けの診断治療の手引きなどとしてまとめ、広く公表していく予定である。

B. 研究方法

本研究では、2001年1～4月の間に発症した患者について、厚生労働省保健医療局結核感染症課において実施された一次調査63例について、詳細な二次アンケートを実施した。これは前年度と同じ形式を用いた。今までの蓄積されたデータも併せた3年間の症例の解析も実施した（1999-2001）。各分担研究者、研究協力者について、以下の研究成果の報告を得た。

1. 2001年度におけるインフルエンザのサーベイランス結果
2. インフルエンザ脳炎・脳症がいつ頃から増加したのかについて、過去の疫学調査に基づく解析
3. インフルエンザウイルスの変異が、神経病原性の増強につながるかどうかの検索
4. インフルエンザ脳炎・脳症における発症機序についての解析

5. 本症の早期診断、特に重症化の予測因子について
6. インフルエンザ脳炎・脳症重症例の治療法の確立について
7. インフルエンザ脳炎・脳症のリハビリテーション方法の確立について

以上の項目について、分担研究者および研究協力者により解析が行われた。詳しくは、各分担研究者/研究協力者の報告を参考にさせていただきたい。また、本症がわが国に多発する原因を解明するため、特に米国CDCおよび韓国、香港などの専門家と交流をほかり、本症の疫学共同調査の体制作りを進めた。

C. 研究結果

1. 疫学

最近明らかにされた平成10年厚生労働省人口動態統計の、人口10万人あたりの1～4歳の死亡原因を表1に示した。インフルエンザによるこの年齢の死亡は、第6位となっており、このほとんどが脳炎・脳症によるものと推測される。従って、インフルエンザ脳炎・脳症における乳幼児の死亡は決して稀ではないことが、全く別の視点からの報告からも確認された。

2000/2001年における一次調査の報告数は63例であった。これは同シーズンのインフルエンザの流行が極めて小規模であったことによると思われる。表2にインフルエンザ脳炎・脳症の全国調査結果の今までの報告数を記載した。表から明らかなように、各年の報告数は、その年のインフルエンザ流行の規模とほぼ一致している（2001/2002年シーズンは、まだ集計が途中であり、2002年4月現在のもので

ある)。表 3 に今までのウイルスの各型・亜型の流行規模と本症における型・亜型の頻度を示した。流行については、0~14 歳の分離報告数を基に算定した。1999 年は全体的には A 香港型に比べ、B 型の検出報告数の方が多かったにもかかわらず、脳症群においてはほとんどが A 香港型であり、脳症の発症率は約 10 対 1 で A 香港型による本症の発症頻度が高かった。2000 年においては、A 香港型と A ソ連型の流行がみられたが、流行規模としては A ソ連が約 2.5 倍であったにもかかわらず、脳症は逆に A 香港が約 2 倍の発症数であった。この結果、A 香港と A ソ連の比較では約 5 倍、A 香港が本症を発症しやすいという結果が得られた。表 2 では 0~14 歳の結果を示したが、本症の発症が集中する 0~5 歳の報告数においても約 3 倍の差が認められた。2001 年における解析の上での問題点として、1.ウイルス学的診断が、主にウイルス抗原の検出に偏り、ウイルスの分離による診断が減少していた（この年は A 型検出キットが市販され普及した）。2.従って A 香港型か A ソ連型かの鑑別ができない例が多かった（図 1 および図 2）ことである。ウイルス分離は、貴重な情報をもたらす診断法であり、引き続き実施されていくことが望ましい。

2.臨床像

表 4 に本シーズンの全国調査結果の概要を示した。63 例中死亡は 9 例で、致命率は 14%であり、それ以前の 2 年間の 30%に比べ、有意に低下していた。一方、年齢的には 2 歳がピークとなり、また 5・6 歳の比率も高かったのが特徴である（図 3）。各年齢およびウイルス型による予後については、A 香港型で重症化する傾向がみられたが、有意な差ではなかった。発症病日もインフルエンザ発熱後、当日および翌日に集中している点は今までの報告と同じである。また、最高体温と予後との関連では、39℃台が最も多く、次いで 38℃台、40℃台であった。41℃台、42℃以上は計 3 例と少なかったが、致命率は 67%と高かった。

抗ウイルス剤の使用と予後については、表 5 にまとめた。アマンタジンを投与した群としなかった群、ノイラミニダーゼ阻害剤を投与した群としなかった群と比較すると、これら抗ウイルス剤を投与した群で予後がよい傾向が認められた。ただし、症例数が少ないため、2002 年の症例を含め、最終的な解析を行いたい。

脳 CT 所見の異常は 62%に認められた。特に脳浮腫を伴うもの、低吸収域を伴うものが多く、結果として脳萎縮を示した症例も 8%に認められた。解熱剤については今シーズンは使用されなかった症例、

あるいはアセトアミノフェンのみ使用した症例が多かった。図 6 にその結果を示した。内容不明例については、現在再調査を行っている。

3.今までの 3 年間の調査のまとめ（1999-2001）

図 8 以降、および表 6 以降には臨床像その他、本年度の結果が、今までの調査結果と差が認められない項目について、1999-2001 年の 3 年間の症例の解析として示した。ウイルス学的診断症例と臨床診断のみ症例の計 293 例が中心である。発症年齢は 0~5 歳が圧倒的に多く、特に 1、2 歳に集中しているが、予後はむしろ 3 歳前後に悪い傾向がある。インフルエンザの型・亜型による重症度については、有意差は認められないが B 型にやや重い傾向がある。ただし、これは年度による差が大きい。表 6 に検査値の異常と予後を示した。血小板の低下、AST の上昇、CK の上昇、Hb の低下、Pt の延長、NH₃ の増加、尿検査における血尿・蛋白尿の存在は予後の悪化とつながっていた。血糖値では、低血糖を示す症例は非常に少なく（3.8%）、むしろ高血糖となる症例が多かった。また、NH₃ の上昇を示す例も少なかった（4.9%）。この中で、どの検査値が病初期に異常を示すかについて、重症例（死亡および重度後遺症）と軽症例（軽度後遺症および後遺症なし）について調べた。図 11 および図 12 に示すごとく AST と CK は脳症発症当日（day0）から有意に上昇していた。一方、血小板数の低下や Hb の低下は病日が進行するに従って有意な差が認められた。従って AST や CK の異常は早期診断の重要なマーカーとなり、また本症の発症のメカニズムと深く関与している可能性が示唆された。一方、血小板の低下や Hb の減少は二次的に生ずる DIC などの凝固障害や出血によるものと考えられた。図 16 に脳 CT と予後との関連をまとめた。脳浮腫、とくに著明な脳浮腫を示した症例の予後は悪かった。また、低吸収域を示す症例の予後も後遺症・死亡を含め悪かった。脳 CT 正常群の中でも、死亡および後遺症の症例が認められたが、これらは急激な病態の進行のため、経時的な脳 CT 検査が実施できなかったためと思われる。図 17 に発症病日とそれらの異常についてまとめた。

4.解熱剤のインフルエンザ脳炎・脳症への関与について

平成 12 年度までの本研究班の研究結果からインフルエンザ脳炎・脳症においてジクロフェナクナトリウムおよびメフェナム酸を使用された症例では、予後の悪化、特に死亡例が多いことを示してきた。この結果、平成 13 年 5 月 30 日厚生労働省薬事・食品衛生審議会 医薬安全対策部会において、メフ

ェナム酸では、インフルエンザに罹患した 15 歳未満の小児に対して使用しないこと、またジクロフェナクナトリウムについては、インフルエンザのみならず小児のウイルス感染症における使用はしないことが決定され、重要な医薬安全情報として公開された。図 18 に過去の 3 年間における主な解熱剤の使用とその予後について示す。アセトアミノフェンのみ使用した症例、および解熱剤を使用しなかった症例の致命率はそれぞれ 16%と 21%であった。以上から、1.ジクロフェナクナトリウムおよびメフェナム酸においては、本症の予後の悪化に関与している。2.しかし、アセトアミノフェンのみ、あるいは解熱剤を使用しなかった症例においても、本症は発症している。3.アセトアミノフェンの使用は、本症の悪化につながらない。4.その他の NSAIDs は使用症例数が少なく、有意な結果が得られていない。

図 19 に主な解熱剤と予後について、今までの分析の結果を示した。ジクロフェナクナトリウム及びメフェナム酸使用例で、有意に死亡が増加しているのが明らかである。また、図 20 について解熱剤と画像所見について解析を加えた。画像所見については、使用する解熱剤との間で明らかな関連は認めなかった。

以上から、研究班としてはインフルエンザにおいて、解熱剤を使用するのであれば、アセトアミノフェンを重ねて推奨したい。

昨年 5 月の解熱剤の使用上の規制が行われたにもかかわらず、表 8 に示すようなケースがみられている。平成 14 年 2 月、研究班として厚生労働省安全対策課に情報の徹底を依頼した。

5.本症の病態について

表 9 に Reye 症候群とインフルエンザ脳炎・脳症の差異についてまとめた。表から明らかなように、いくつかの点で本症は典型的な Reye 症候群とは異なる病像を示している。このことは以下の点で重要である。Reye 症候群がアスピリンの禁止で、米国において激減していったことは周知の事実であるが、わが国のインフルエンザ脳症においては、一部の NSAIDs の制限が患児の予後の悪化を防ぐ可能性が高い。しかし、解熱剤未使用例やアセトアミノフェンのみ使用した症例からも本症が多く発症しており、その規制だけではインフルエンザ脳炎・脳症の発症を防ぐことはできず、発症の要因は別にあると考えた方がよい。2001 年および 2002 年、これらの NSAIDs の使用が減ってきたにもかかわらず発症が減っていない(表 2)という事実がこれを証明している。

6.発症機序

現在まで、研究班として考えられている本症の発症機序について、図の 21 に示した。本症の病態の特徴は、1.インフルエンザのウイルスは脳内に認められないこと。2.血中および髄液中に高濃度のサイトカイン、特に TNF- α 、IL-6、IL-1 β の高値が認められること。また、血管内皮の障害が生じ、血管透過性の亢進につながることで、病理像や E-selectin の増加などで証明されている。この他、分担研究者水口、横田、富樫、布井、研究協力者細矢、河島らによって、サイトカインにより脳内で apoptosis が進行することが明らかになった。特に著明な脳浮腫を示す例では、急性壊死性脳症に比べて、神経細胞での apoptosis の程度は強かった。また、AST や CK の上昇およびチトクローム C の上昇が重症例で早期に起きることが示され、これは本症の早い時期にミトコンドリアの障害が進行していることを示している。一方、急性壊死性脳症では、apoptosis よりは necrosis 中心の病態であることが確認された。以上の結果は、いわゆる SIRS (全身性炎症反応症候群) にみられる病態と近似していた。

7.治療

昨年度より、インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会が別途組織され、本症の重症例の特殊治療試案が作られ、全国的な治療法の確立のための多施設共同研究が進行している。2001 年は、発症数が少なかったため、まだ治療の最終的な解析結果に基づくガイドライン作りには至っていないが、2002 年を含めて、現在、解析が進行している。特に 2002 年 1 月、前述の明らかになった病態をふまえて、新たにシクロスポリン療法を加えて治療試案を全国 3500 の病院に配布した(資料として添付)。まだ結論的なことは言えない状況であるが、2000/2001 年の致命率が 14%に低下したことは、一部の NSAIDs の禁止、およびこの重症例の治療法の試案の普及が関連している可能性がある。今後とも研究班としては、インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会の多施設共同研究を支援しつつ、最終的には本症の治療のガイドライン作りを目指したい。

8.日本での多発に関する研究

本症がなぜわが国で多発するかについては、未だ不明な点が多い。同じインフルエンザの亜型が米国や欧米で流行したにもかかわらず、本症の発症数には大きな隔りがあることが分かった。現在、米国 CDC、アジアにおいては韓国、香港などと本症の疫学国際共同研究が進行中であり、その結果が期待される。一方、本症の関連疾患の頻度の欧米との比較

について、表 11 にまとめてみた。表から明らかのように、日本人あるいは東アジア人はインフルエンザの侵襲があり、サイトカインの変動を来したとき、これらが重症化するなんらかの遺伝的な素因を持っている可能性が示唆される。この解明には、特に遺伝子多型の解析が今後、重要な課題となると思われる。

9. リハビリテーションについて

また、本症の後遺症は、約 25% の児にみられ、長期にわたる重い障害を残し、家族や社会とっても大きな負担となる。この課題については、分担研究者宮崎、共同研究者栗原らが明らかにしている。いかに神経後遺症を軽くしていくかは重要な課題であり、早期の、特に急性期におけるリハビリテーションの開始と、痙攣の予防が大きなカギとなろう。今後、さらに検討を続けていきたい。

D. 考察

インフルエンザ脳炎・脳症の疫学調査においては、本研究班による一次および二次調査の結果と、分担研究者（岡部）ら国立感染症研究所感染症情報センターがまとめたインフルエンザ定点の情報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・脳症から得られた結果は一致していた。すなわち、1. 本症の発症はインフルエンザの流行規模と一致する、2. その中でも特に A 香港型の流行の規模と一致する、ことである。従って、2001 年の本症の発症が少なかったのは、インフルエンザの流行の規模が小さかったためと推測される。今までの解析から、インフルエンザの型・亜型による予後の有意な差はないことが示されており、2001 年の死亡率（致命率）が 14% と改善したが、その理由として、一部の NSAIDs の制限及び、重症例の治療法のガイドライン（案）の普及によると推察される。また、本症は 1990 年代に入り、増加傾向にあることが宮崎分担研究者により示された。その要因については今後、明らかにしていく必要がある。一方、インフルエンザのウイルスの変異が神経病原性の増強につながるかどうかの検討では（田代分担研究者）、ウイルスの変異が直接神経病原性の増強につながるという結果は得られなかった。この結果はウイルス学的に非常に重要なものである。

インフルエンザ脳炎・脳症の発症機序については、解明が進んだ点が多い。すなわち今まで報告されてきた TNF- α を中心としたサイトカインの上昇が、どう神経障害や多臓器不全に結びつくかが次第に明らかになった。血液検査からは AST、CK、チトクローム C が重症例の早期に上昇することから、ミトコン

ドリアの透過性の亢進が示され、apoptosis の進行が示唆された。一方、これを直接的に示す所見として、脳内および全身の臓器において apoptosis が誘導されていることが明らかになった。特に水口らが示すごとく脳内で、特に高度な浮腫を伴う症例で、急速に apoptosis が進行している点は重要である。これらの両面からの検討により、サイトカインにより apoptosis が誘導され、ミトコンドリアの障害が脳内および全身の諸臓器で急速に進行していくことが、明らかとなった。また、同時に進行するこれらのサイトカインの異常は血管内皮にも障害を及ぼすことが明らかになっており、互いに関連しながら、血管透過性の亢進、すなわち脳においては脳浮腫の亢進が導かれると思われる。

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の検討は、小児科の臨床の場において非常に重要な課題である。この点について、本年度の調査結果および 2002 年度の一部（まだ症例の集計が進行中であり最終的な結果は得られていない）を加えた検討を結果に示した。それから得られたことは、やはりジクロフェナクナトリウムおよびメフェナム酸を使用した症例の予後は、年度ごとに若干の変動はあるものの、有意に致命率の悪化を示していた。平成 13 年 5 月に厚生労働省により、これらの解熱剤の使用が禁止になったにもかかわらず、誤って使われたケースも見られ、今後とも情報の普及に全力を注ぐ必要がある。

なぜ本症が日本に多発するかについては、残念ながらまだ明らかになっていない。しかしながら、結果に示したように、いくつかのインフルエンザ脳炎・脳症近縁疾患が、日本・東アジアにおいて高頻度に発症している事実がある。これらの結果から何らかの遺伝的な背景の存在が考えられる。HLA の異常によるものなのか、あるいはそれ以外の遺伝的な素因によるものなのかについては、今後の検討課題である。この解明のために研究班では、1. 環太平洋諸国との共同疫学調査を実施中であり、また、2. 倫理的な面での十分な配慮を行いながら DNA チップや SNP などを用いた、遺伝子多型の検索を行っていく予定である。もし、これらによってハイリスクの同定が可能となれば、ワクチンを用いた発症予防や抗インフルエンザ薬の早期治療などにより本症の発症あるいは重症化を未然に防ぐことができる可能性がある。

治療については、インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会において多施設の共同研究が進行中である。2001 年度は流行の規模が小さいため解析に十分な症例が集まらなかったが、1. 抗インフルエンザ薬を使用していた症例は死亡率が低かった。2. ガンマグロブリン大量療法およびステロイドパルス療法を

実施した症例の予後はそうでなかった症例に比べてよかった、という傾向がみられている。2002 年も同研究会による調査は継続されており、さらに有効な治療法についての解析が進むものと期待される。

一方、本症の 25%以上の小児が重い神経後遺症を残す。この問題を解決するため、宮崎分担研究者および栗原研究協力者により解析が進んでいる。今まで得られている結果から、1.できるだけ早期にリハビリテーションを開始すること、すなわち急性期であっても症状が落ち着いたときには後遺症の軽減を考え、リハビリテーションの早期開始を導入すること、2.脳炎・脳症後の二次性てんかんの予防が、神経学的な予後を改善し、QOL の向上を示すことが明らかにされた。また、こうしたリハビリテーションにおいては様々な分野の医療スタッフによる協力体制が必須であると思われる。全国各地にこうした施設が作られることを希望したい。

E. 結論

2000/2001 年のインフルエンザ脳炎・脳症の発症数は同シーズンのインフルエンザの流行が小規模であったため、例年よりも少なかった。今までの疫学調査からインフルエンザの中で、特に A 香港型が本症を発症しやすいことが分かった。また、1990 年代に入り、次第に発症数が増加傾向にあると思われた。臨床像については、例年の報告とほぼ同様であるが、致命率は従来 30%から 14%と有意に改善していた。本症の病態については、解析が進み、サイトカインの変動に起因する脳及び全身の apoptosis の急速な進行が病態の中心と思われた。従って、治療法の確立のためには、このサイトカインの変動の抑制及び、apoptosis の抑制が重要と思われた。一部の NSAIDs が本症の予後を悪化させる可能性については、さらに有意差が明らかになってきた。一方、インフルエンザにおけるこれらの解熱剤の使用の制限が行われ、使用症例が減少したにもかかわらず本症は依然として発症しており、発症の要因は別にあると考えられる。我が国で多発する原因について国際共同研究及び、遺伝子多型の研究が予定されている。治療法については、インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会により 2002 年の症例も加え、検討が進んでおり、治療のガイドラインとしてまとめていきたい。また、リハビリテーションの具体的な方法をまとめ、後遺症を残した患者の QOL の改善を目指したい。

F. 健康危機情報

健康危機情報としては研究班では二つの重要な報告をした。その一つは、平成 13 年 5 月に開かれた

厚生労働省医薬安全対策部会において、我々がこれまで得てきた解熱剤（ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸）がインフルエンザ脳炎・脳症の予後の悪化につながることを報告し、その結果が 15 歳未満の小児のインフルエンザ罹患中の解熱剤としてメフェナム酸の使用が原則禁忌となったこと、及び我々の報告以外の Reye 症候群の報告なども加えて 15 歳未満のウイルス感染症におけるジクロフェナクナトリウムの使用を原則的に禁止としたことの措置がなされた。第二の点としてこうした措置にもかかわらず、2002 年のインフルエンザ流行期において家に置き薬としてあったジクロフェナクナトリウムを使用した症例の死亡などが示されたため、研究班として厚生労働省に一層の情報の徹底を依頼した（平成 14 年 2 月）。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Togashi, T., Matsuzono, Y., Morishima, T., Narita, M. Acute encephalitis-encephalopathy during influenza epidemics in Japanese children. International Congress Series 1219: 609-613, 2001
2. Morishima T., Togashi T., Yokota Shunpei. et al ; Encephalitis and encephalopathy cases associated with an influenza epidemic in Japan. Clin. Infect. Dis. in press 2002.
3. 森島恒雄;インフルエンザ脳炎・脳症の疫学と発症・病態. 臨床検査 46 (2)、2002.
4. 森島恒雄;インフルエンザ脳炎・脳症. 医学のあゆみ 200 (13)、2002.
5. ウイルス感染症の征圧の歴史と展望 岡部信彦 小児内科 33:321-325, 2001.
6. インフルエンザ-ウイルスの変化と患者発生動向調査- 岡部信彦 プライマリ・ケア 24(3):225-226, 2001.
7. インフルエンザワクチンの有効性について 岡部信彦 内科 87(3):573-576, 2001
8. 感染症発生動向調査について -感染症法と感染症サーベイランス- 岡部信彦 厚生の指標 48(6):1-7, 2001.
9. 予防接種戦略の目指す方向 岡部信彦 日本内科学会雑誌 90(12):2379-2384, 2001.
10. Health Information for International Travel, 1999-2000 (CDC) 日本版監修・岡部信彦 海外法人医療基金 2001.7.
11. インターネットによるインフルエンザ患者発生の毎日報告システム 斎藤 剛、藤井紀男、桑崎俊昭、中谷比呂緋、重近範行、中村 修、進藤奈邦子、岡

- 部信彦 日本医事新報 4041:11-16, 2001.
12. 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30集(日本小児神経学会教育委員会編), 診断と治療社, p159-160, 2001.
 13. 水口雅: (最新の研究のトピックス) 急性壊死性脳症. 小児科診療, 64(8):1222-1223, 2001.
 14. 水口雅: 失神・意識障害の重症度と初期対応. 小児科, 42(8):1368-1374, 2001.
 15. 河島尚志, 山田直人, 上島肇, 柏木保代, 武隈孝治, 星加明徳. インフルエンザ脳症におけるステロイドパルス療法の効果. 東京医大雑誌 59:149-153, 2001
 16. 河島尚志, 長谷川友香, 松浦恵子, 柏木保代, 山田直人, 武隈孝治, 星加明徳. インフルエンザ脳症の臨床と治療. 小児感染免疫 13: 359-346, 2001
 17. 河島尚志, 西亦繁雄, 久保嶋慎二, 柏木保代, 武隈孝治, 星加明徳. インフルエンザ流行中の急死症例の肝病理所見. Minophagen Medical Review 46: 101-107, 2001
 18. Nakagawa, N., Kubota, R., Nakagawa, T., and Okuno, Y. Antigenic variants with amino acid deletions clarify a neutralizing epitope specific for influenza B virus Victoria group strains. J. Gen. Virol. 82:2169-2172. 2001.
 19. Nakagawa, N., Kubota, R., Morikawa, S., Nakagawa, T., Baba, K., and Okuno, Y. Characterization of new epidemic strains of influenza B virus by using neutralizing monoclonal antibodies. J. Med. Virol. 65:745-750. 2001.
 20. 奥野良信: インフルエンザの疫学と変異. 小児感染免疫, 13(4): 355-358, 2001
 21. Koyu Hara, Mayumi Shiota, Hiroshi Kido, Yasushi Ohtsu and Tetsuya Toyoda. Protease activity of influenza virus RNA polymerase PA subunit. In 'Options for the control of influenza IV. (A.D.M.E Osterhaus, A.W. Hampson and N. Cox eds.) pp 479-485, Excerpta Medica ICS 1219, Amsterdam, 2001.
 22. Mitsuo Takahashi, Tatsuo Yamada and Tetsuya Toyoda. Detection of viral antigens in the encephalopathy brain by influenza A virus. In 'Options for the control of influenza IV. (A.D.M.E Osterhaus, A.W. Hampson and N. Cox eds.) pp 615-622, Excerpta Medica ICS 1219, Amsterdam, 2001.
 23. Jun Iwahashi, Katsuro Tsuji, Tetsuya Ishibashi, Junboku Kajiwara, Yoshihiro Imamura, Ryoichi Mori, Koyu Hara, Takahito Kashiwagi, Yasushi Ohtsu, Nobuyuki Hamada, Hisao Maeda, Michiko Toyoda, Tetsuya Toyoda. Isolation of Amantadine-Resistant Influenza A Viruses (H3N2) from Patients Following Administration of Amantadine in Japan. J. Clinic. Microbiol. 39: 1652-1653, 2001.
 24. Ishibashi F, Mizukami T, Kanegasaki S, Motoda L, Kakinuma R, Endo F, Nunoi N. Improved superoxide generating ability by interferon-gamma due to splicing pattern change of transcripts in neutrophils from patients with a splice site mutation in CYBB gene. Blood 98:436-441(2001)
 25. Nunoi H, Yamazaki T, Kanegasaki S. Neutrophil cytoskeletal disease. Int J Hematol. 74:119-24 (2001)
 26. 布井博幸、水上智之、レジナ・マルカド、三淵浩、西原重剛、後藤善隆、緒方敬之、森島恒雄、中山慎一、森信二、坂田宏、森裕美、真鍋孝治、足立尚登、遠藤文夫、渡辺啓祐: インフルエンザ感染症における重症度判定のためのマーカーの検討: 小児感染免疫 13: 225-232, 2001
 27. 富樫武弘. インフルエンザ治療薬における NSAIDs の役割. Current Therapy(カレントセラピー)19(5):137-138, 2001
 28. 富樫武弘. インフルエンザ脳炎・脳症における脳障害の機序. 小児科 42(13):2060-2065, 2001
 29. Reickert, T., Sugaya, N., Fedson, D., Glezen, W., Simonen, L., Tashiro, M. Experience in Japan of the vaccination of schoolchildren against influenza. New Engl. J. Med. 2001
 30. Saito, T., Lim, W., Suzuki, Y., Kida, H., Nishimura, S.-I., Tashiro, M. : Characterization of a human H9N2 influenza virus isolated in Hong Kong. Vaccine 20: 125-133, 2001
 31. Layne, S. P., Beigelsdijk, T. J., Taubenberger, J. K., Cox, N. J., Gust, I. D., Hay, A. J., Tashiro, M., Lavanchy, D. : Global laboratory against influenza. Science 293: 1729, 2001
 32. 横田俊平. インフルエンザ関連脳症の治療. インフルエンザ 2:307-312, 2001.
 33. 横田俊平. インフルエンザ関連脳症の問題点. Current Concept in Infectious Diseases. 21:16-17, 2002.
 34. 横田俊平、黒岩毅之. インフルエンザ関連脳症とサイトカイン. Current Insights in Neurological Science 9:8-9, 2001.
 35. 森田浩之、細矢光亮、鈴木仁: 血漿交換と抗凝固療法を施行したインフルエンザ脳症の11か月男児例: Medical Postgraduates 38: 290-294, 2001

- 川崎幸彦、細矢光亮、永井真紀、萩原典之、根本健二、
36. 鈴木英樹、森田浩之、鈴木仁：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：日本小児科学会雑誌105：695-702,2001
栗原まな、他．急性脳症後遺症の検討．脳と発達33:392-399, 2001.
37. 栗原まな．インフルエンザ脳炎・脳症後遺症児に対するリハビリテーション．小児感染免疫13:367-374, 2001.

2.学会発表

1. Morishima T. Influenza-associated encephalopathy in Japan. CDC Seminar, March 4th 2002, CDC, Atlanta, USA
2. 水口雅:インフルエンザ脳症：病態と治療. 第8回東日本外来小児科学研究会,川崎,2001年3月25日.
3. 中居淑子, 伊藤雅之, 大谷恭一, 小林庸次, 成田道彦, 小沢浩, 水口雅, 高嶋幸男:インフルエンザ脳炎・脳症におけるグリアの変化とDNA断片化. 第102回日本小児科学会総会, 仙台,2001年5月20日.
4. 水口雅, 中野今治, 高嶋幸男, 中居淑子, 林雅晴, 桑島信, 吉田カツ江:急性壊死性脳症の脳病変の構造に関する病理学的研究. 第6回日本神経感染症研究会学術集会, 札幌, 2001年7月13日.
5. 池田 優, 森口直彦, 磯川貞之, 吉岡加寿夫, 片岡 知, 加瀬哲男, 奥野良信:インフルエンザワクチン接種にもかかわらずインフルエンザ脳症をきたした一例. 第33回日本小児感染症学会, 山口県宇部市 (2001, 11)
6. 因田祥子, 森島恒雄, 富樫武弘, 水口 雅, 横田俊平, 田代真人, 岡部信彦, 奥野良信, 宮崎千明:インフルエンザ脳炎・脳症全国調査－検査所見を中心に－(インフルエンザ脳炎・脳症研究班. 第33回日本小児感染症学会, 山口県宇部市 (2001, 11)
7. インフルエンザウイルス脳炎・脳症の研究 4, 豊田哲也, インフルエンザ脳炎研究会, 第49回日本ウイルス学会学術集会 (2001年11月18日～20日, 大阪)
8. 富樫武弘:小児インフルエンザ脳炎・脳症の発症病理の検討. 第16回インフルエンザ研究者交流会のシンポジウム 平成13年1月26-28日 (於沖縄本部)
9. 富樫武弘, 松蘭嘉裕, 穴倉迪彌, 岡 洋瑚, 山中 樹, 綿谷靖彦, 高橋 豊, 古山正之, 渡辺 徹, 門脇純一:小児インフルエンザ脳炎・脳症の発症病理の研究. 第26回札幌市医師会医学会 平成13年2月18日 (於札幌市)
10. 富樫武弘, 古田博文, 松蘭嘉裕, 成田光生:イン

フルエンザ脳炎・脳症の剖検所見. 第104回日本小児科学会学術集会 平成13年5月18-20日 (於仙台市)

11. Takehiro Togashi, Yoshihiro Matsuzono, Tsuneo Morishima, Mitsuo Narita.: Pathological and virological findings of influenza associated acute encephalopathy in Japanese children. 23rd International Congress of Pediatrics 2001年9月9-14日 (於 Beijing China)
12. 栗原まな、他．急性脳炎・脳症の予後：復学・障害受容に関する検討．第43回日本小児神経学会．2001.6.岡山
13. 栗原まな．インフルエンザ脳炎・脳症後遺症児に対するリハビリテーション．第33回日本小児感染症学会．2001.11.山口
14. 栗原まな．インフルエンザ脳症後遺症：急性期とその後のリハビリ．インフルエンザ脳症親の会小さないのち公開講座．2001.10.東京
15. 栗原まな．インフルエンザ脳症後遺症児に対するリハビリテーション．2001.12.名古屋

H. 知的所有権の取得状況
なし

研究班員

市立札幌病院小児科
国立感染症研究所感染症情報センター
国立感染症研究所ウイルス製剤部
横浜市立大学小児科
自治医科大学小児科
大阪府立公衆衛生研究所
福岡市立あゆみ学園
久留米大学医学部ウイルス学講座
宮崎医科大学小児科

富樫武弘
岡部信彦
田代真人
横田俊平
水口 雅
奥野良信
宮崎千明
豊田哲也
布井博幸

研究協力者

東京医科大学小児科
神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科
千葉大学医学部小児科
筑波大学小児科
埼玉県立小児医療センター感染免疫アレルギー科
名古屋大学小児科
名古屋大学小児科
名古屋大学医学部保健学科
名古屋大学大学院医学研究科医学推計・判断学

河島尚志
栗原まな
黒木春郎
須磨崎 亮
鍵本聖一
木村 宏
奥村彰久
渡邊あゆみ

大阪市立総合医療センター
山口大学小児科
長崎大学熱帯医学研究所病理
福島県立医科大学小児科

玉腰暁子
塩見正司
市山高志
岩崎琢也
細矢光亮

表 1

平成10年厚生労働省人口動態統計より
人口10万人における1～4歳の死亡原因

第1位	不慮の事故	9.3
第2位	先天奇形など	5.4
第3位	悪性新生物	2.6
第4位	肺炎	2.4
第5位	心疾患	1.8
第6位	インフルエンザ	0.9
第7位	他殺	0.8
第8位	乳幼児突然死症候群	0.8

表 2

インフルエンザ脳炎・脳症全国調査結果
(1999～2002)

1.1998/1999 :	1次調査報告数	217例
2.1999/2000 :	同	109例
3.2000/2001 :	同	63例
4.2001/2002 :	同	約120例

(2002年4月現在)

表 3

脳症例数とウイルス検出報告数 (0-14才)

シーズン	型	脳症 例数	ウイルス 検出報告数	報告数を 100とした 脳症発症率
1999	AH3N2	121	2626	4.60
	B	17	3556	0.48
2000	AH3N2	35	999	3.50
	AH1N1	17	2427	0.70

1999～2000 インフルエンザ脳炎脳症 臨床診断 293例

表4

2001年度（2000/2001年シーズン）の
全国調査結果の概要

・発症：63例
 ・死亡：9例（致命率14%）
 それ以前の30%に比べ、有意に低下した（ $P=0.010$ ）
 ・年齢：2歳がピーク、5-6歳の発症が増加していた。
 ・重症例に対する治療法
 抗ウイルス剤、ガンマグロブリン大量療法、ステロイドパルス療法がよく実施されていた。現在、横浜市大小児科で解析が進行中。

図1 2001 脳症発症時期とウイルス型（亜型）

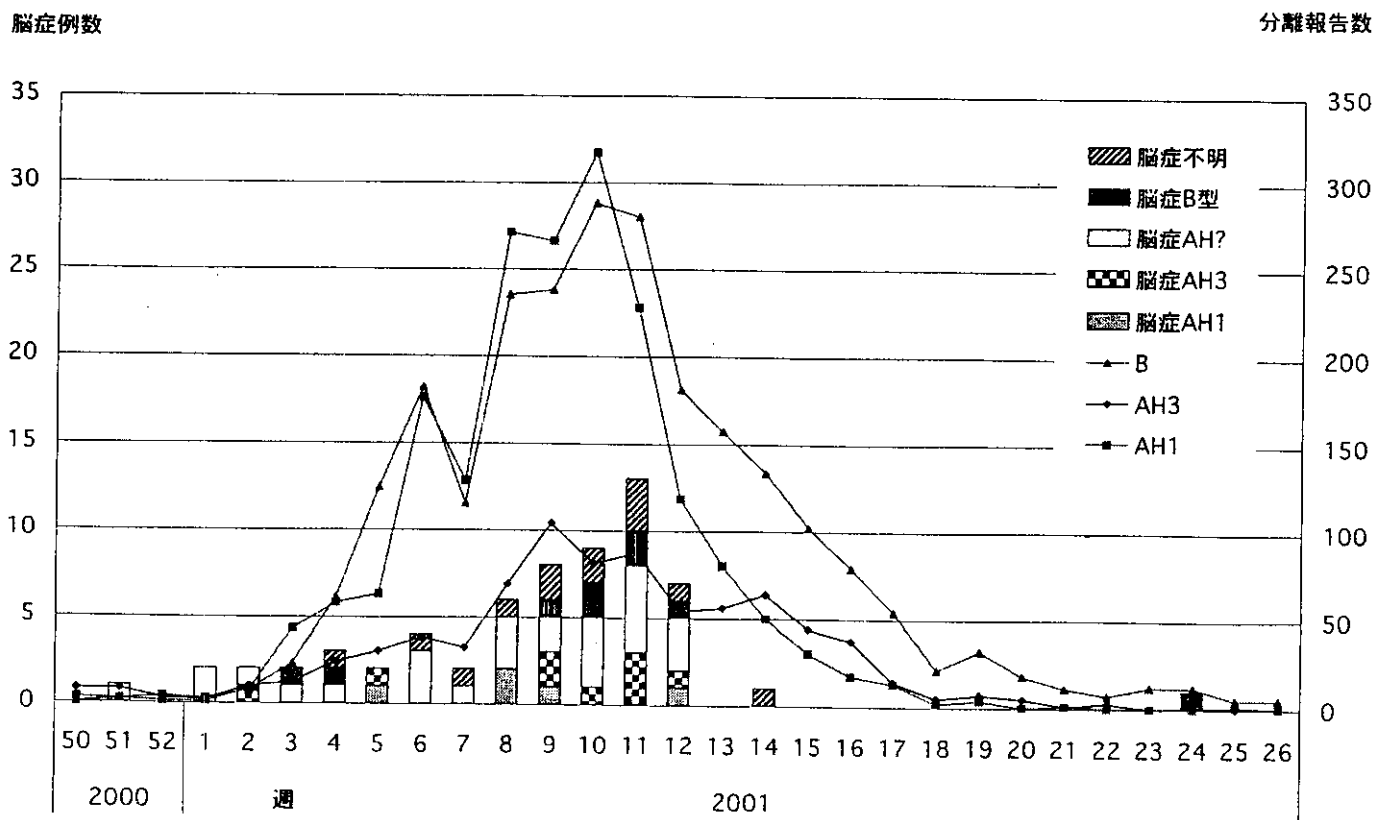
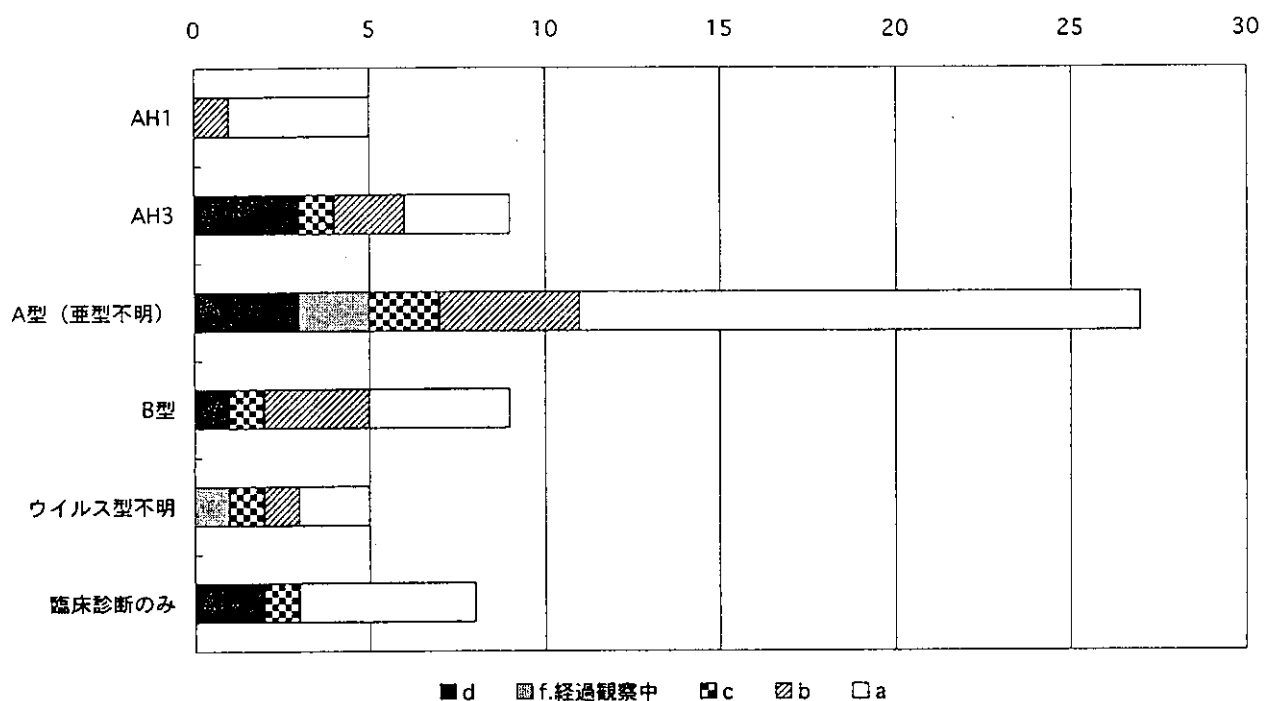


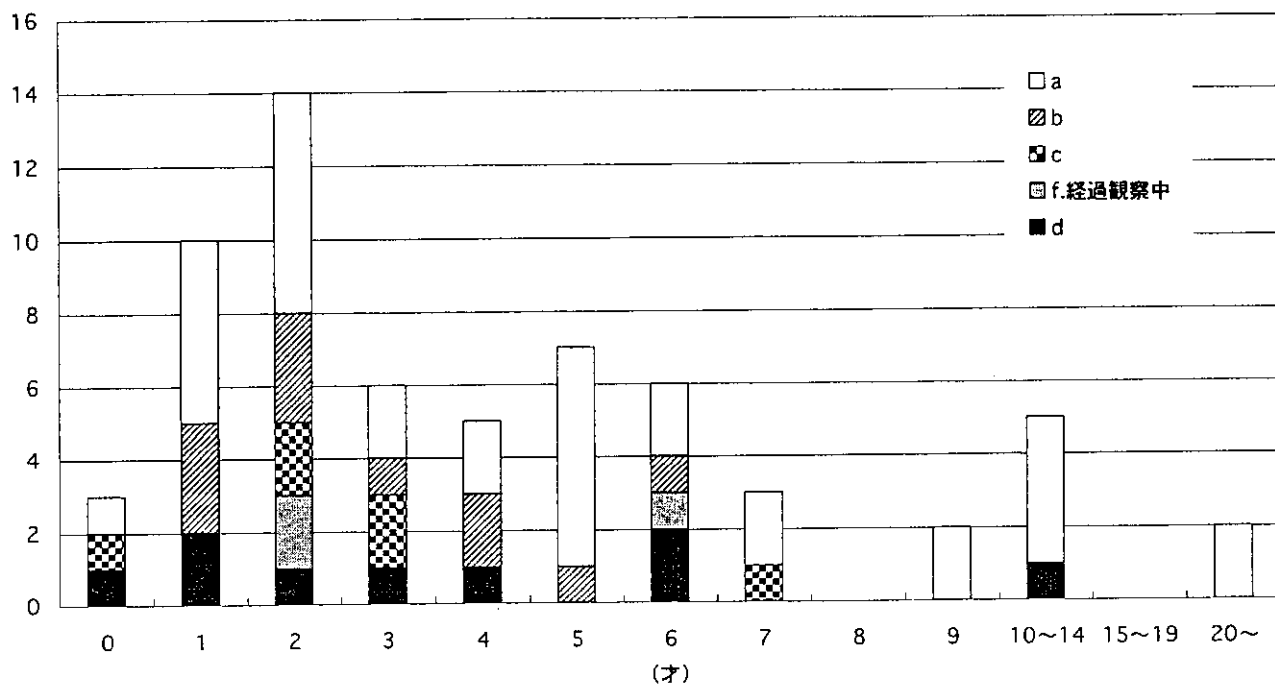
図2 脳症2001 ウイルス型と予後



a:後遺症なし、b:軽度後遺症、c:重度後遺症、d:死亡
 以下の図表についても同様

図3 脳症2001 発症年齢と予後

(例)



(例) 図4 2001脳症 発症病日と予後

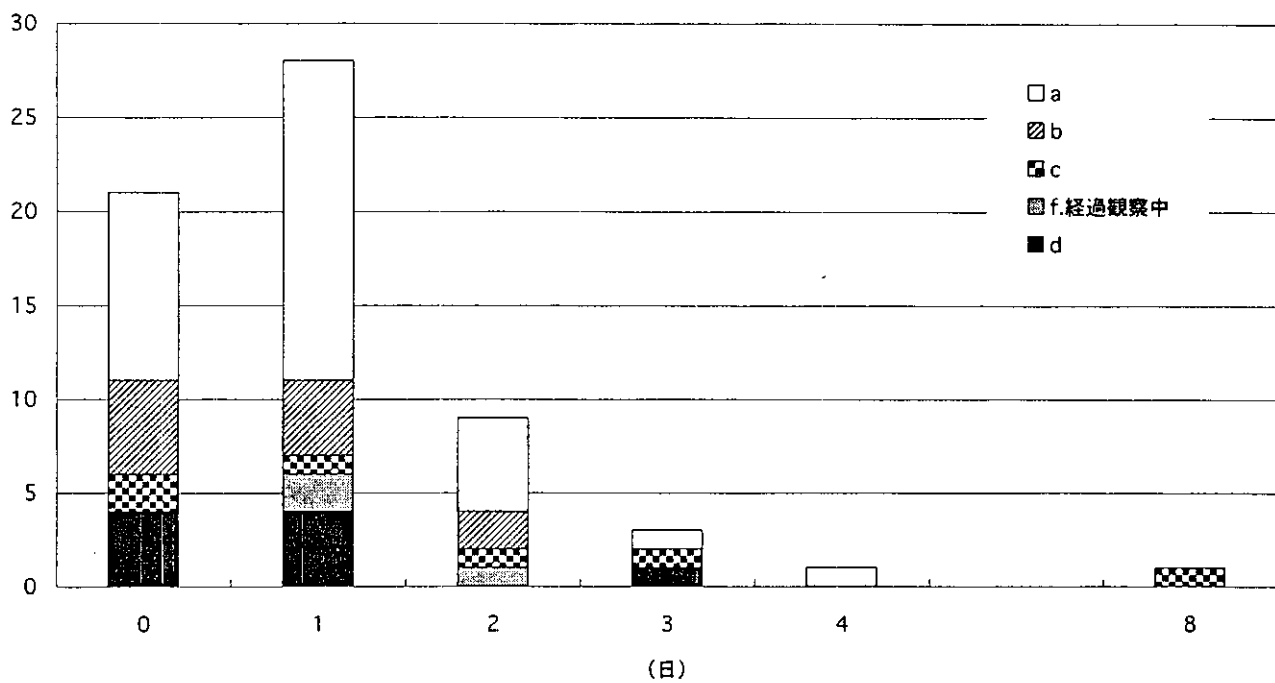


図5 2001脳症 体温と予後

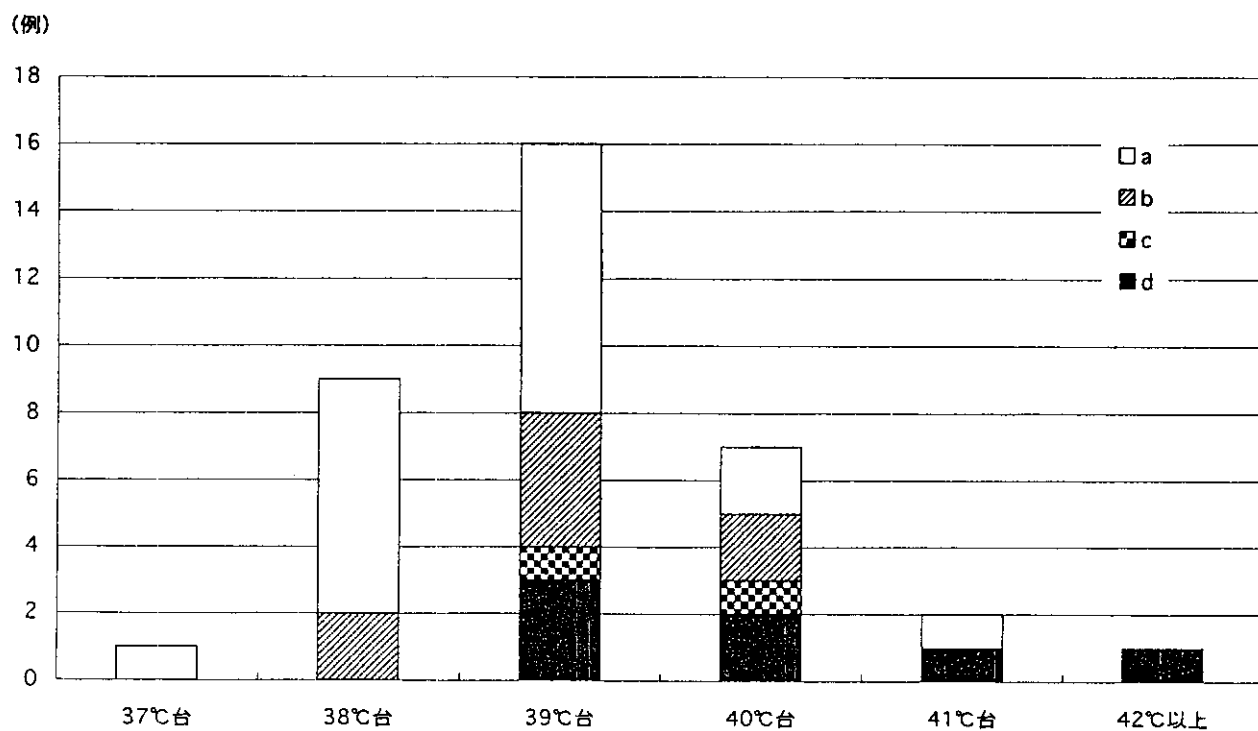


表5 抗ウイルス剤と予後 (2001)

抗ウイルス剤	計	a (a%)	b (b%)	c (c%)	d (d%)
マンガンあり	33	15 (45)	10 (30)	4 (12)	4 (12)
マンガンなし	14	8 (57)	1 (7)	2 (14)	3 (21)
ノイミダゼ阻害剤あり	10	4 (40)	4 (40)	1 (10)	1 (10)
ノイミダゼ阻害剤なし	37	19 (51)	7 (19)	5 (14)	6 (16)
両方あり	5	1 (20)	4 (80)	0 (0)	0 (0)
少なくとも一方	38	18 (47)	10 (26)	5 (13)	5 (13)
両方なし	9	5 (56)	1 (11)	1 (11)	2 (22)

図6 2001脳症 (47例) 解熱剤 (例)

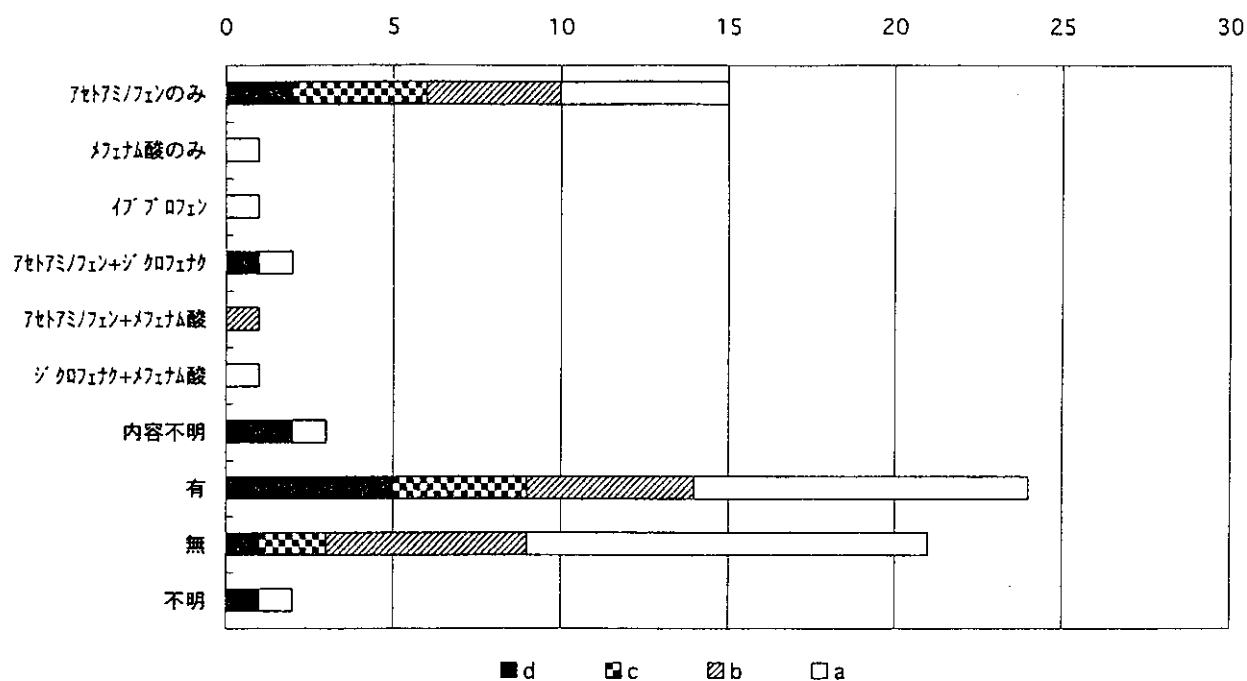


図7 2001画像所見

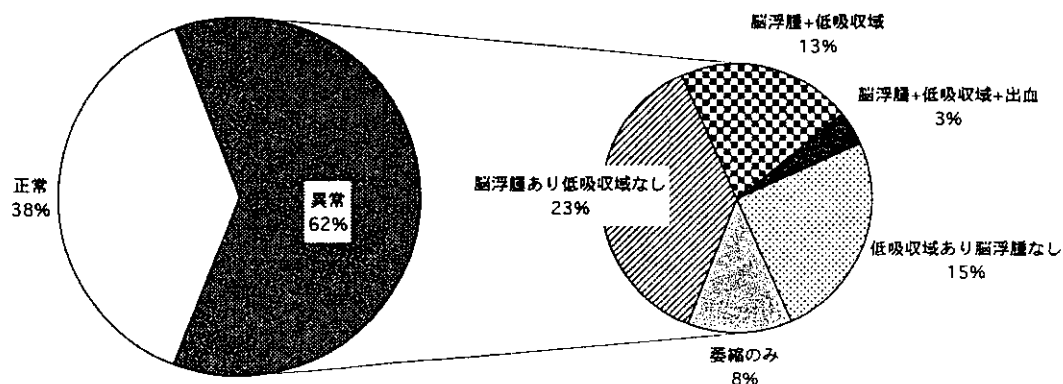
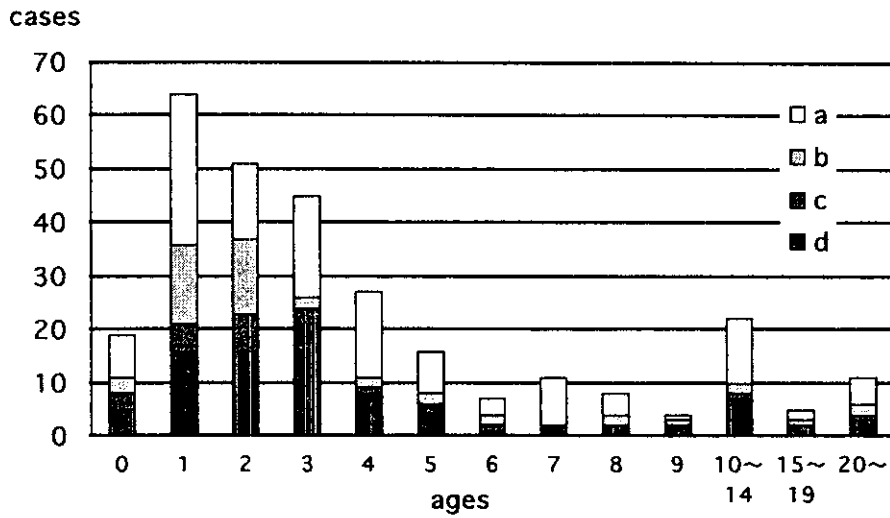
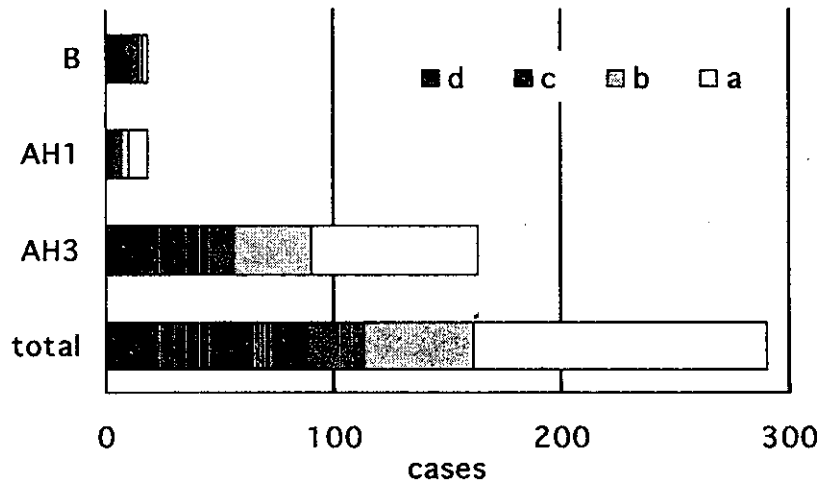


図 8 Ages and Prognosis



1999~2000 インフルエンザ脳炎脳症 臨床診断 293例

図 9 Prognosis and Influenza Subtype



1999~2000 インフルエンザ脳炎脳症 臨床診断 293例

表6 検査値の異常と予後 (1999-2001)

検査項目	a (%)	b (%)	c (%)	d (%)	計 (例)
血小板数					
≥ 15	99 (61)	35 (21)	14 (9)	15 (9)	163
($\times 10^4/\mu\text{Q}$) 15 $>$ ≥ 10	24 (50)	13 (27)	5 (10)	6 (13)	48
10 $>$ ≥ 5	14 (29)	4 (8)	7 (15)	23 (48)	48
5 $>$	4 (8)	4 (8)	2 (4)	41 (80)	51
AST					
(IU/L)					
< 150	116 (63)	39 (21)	9 (5)	19 (10)	183
150 \leq < 1000	18 (25)	14 (20)	11 (15)	28 (39)	71
1000 \leq	5 (8)	4 (7)	8 (13)	43 (72)	60
CK					
(IU/L)					
< 1000	110 (52)	48 (23)	13 (6)	42 (20)	213
1000 \leq < 2000	4 (18)	3 (14)	7 (32)	8 (36)	22
2000 \leq	8 (18)	1 (2)	6 (13)	30 (67)	45
Hb					
(g/dl)					
≥ 10	53 (54)	22 (22)	6 (6)	18 (18)	99
10 $>$ ≥ 9	5 (36)	2 (14)	3 (21)	4 (29)	14
9 $>$	0 (0)	1 (9)	1 (9)	9 (82)	11
PT					
($< 70\%$)					
正常	35 (44)	23 (29)	10 (13)	11 (14)	79
延長	19 (22)	9 (10)	10 (11)	49 (56)	87
NH3					
($\mu\text{g}/\text{dL}$)					
< 70	77 (52)	25 (17)	16 (11)	30 (20)	148
70 \leq < 200	15 (24)	13 (21)	9 (14)	26 (41)	63
200 \leq	1 (9)	0 (0)	0 (0)	10 (91)	11
血糖					
(mg/dl)					
< 50	1 (9)	1 (9)	2 (18)	7 (64)	11
50 \leq < 200	99 (54)	33 (18)	18 (10)	33 (18)	183
200 \leq	25 (27)	14 (15)	8 (9)	46 (49)	93
尿検査					
正常	91 (57)	36 (23)	19 (12)	14 (9)	160
蛋白尿	11 (21)	8 (15)	6 (11)	28 (53)	53
血尿	6 (15)	4 (10)	4 (10)	27 (66)	41
(蛋白尿+血尿)	2 (7)	4 (13)	4 (13)	20 (67)	30
CSF細胞数					
($/\mu\text{Q}$)					
≤ 8	95 (48)	43 (22)	20 (10)	40 (20)	198
8 $<$ ≤ 100	14 (41)	7 (21)	2 (6)	11 (32)	34
100 $<$	4 (44)	1 (11)	1 (11)	3 (33)	9

(a: 後遺症なし、b: 軽度後遺症、c: 重度後遺症、d: 死亡)

図 10 脳症 99~01 (340 例) 体温と予後

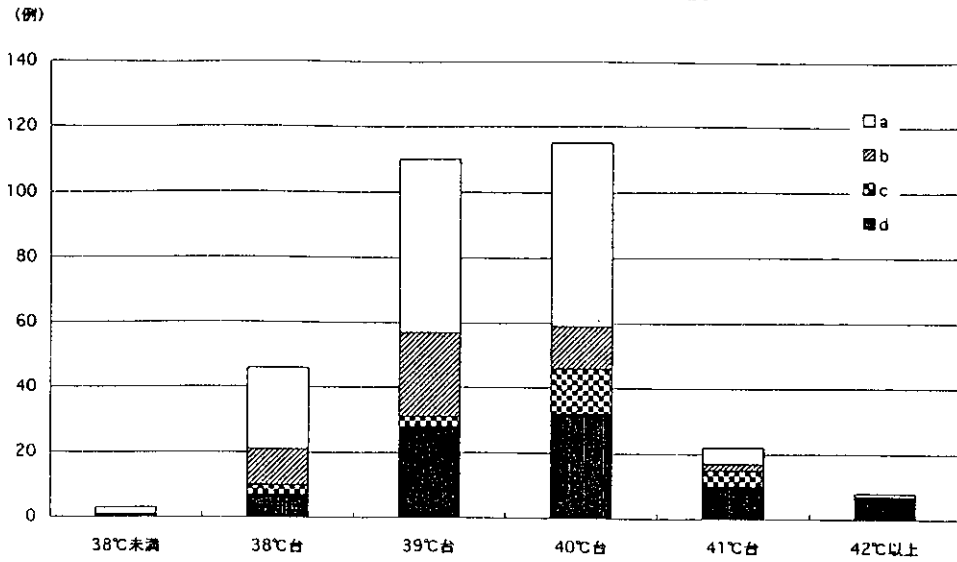


図 11 Elevation of AST (IU/ℓ) p<0.001

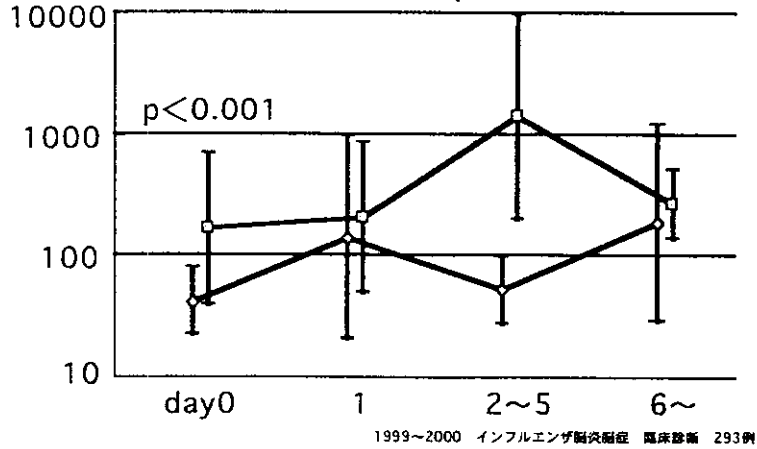


図 12 Elevation of CK (mg/dℓ)

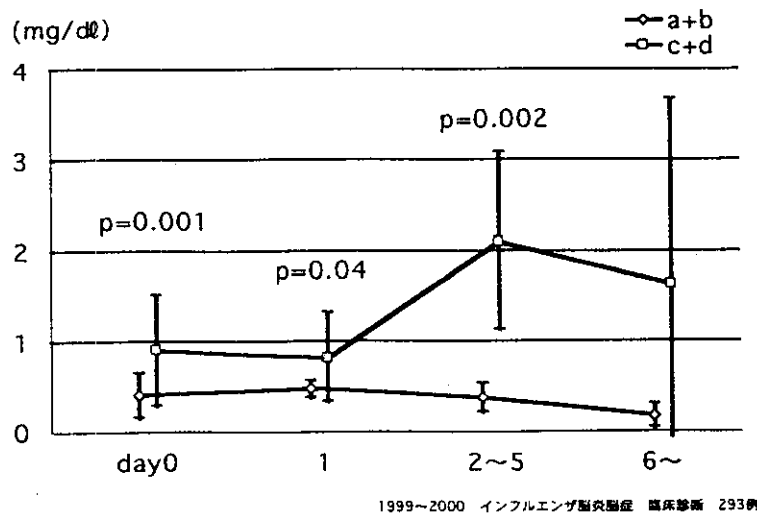
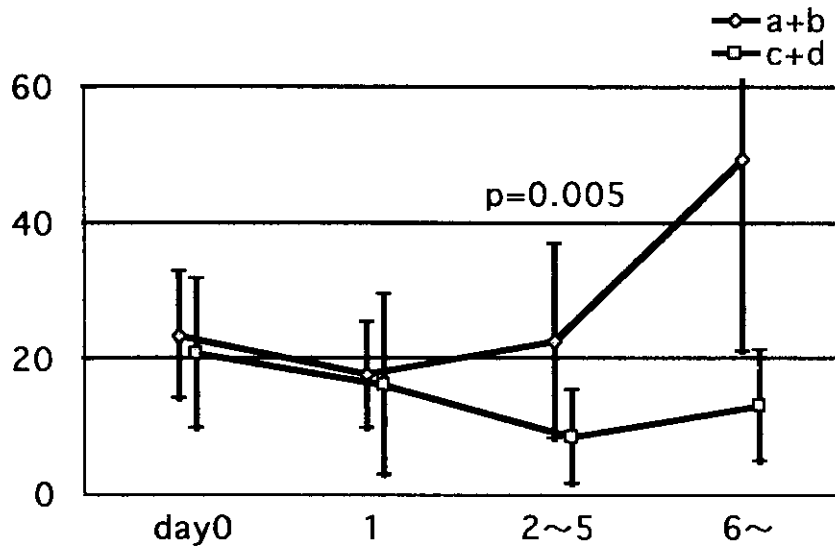
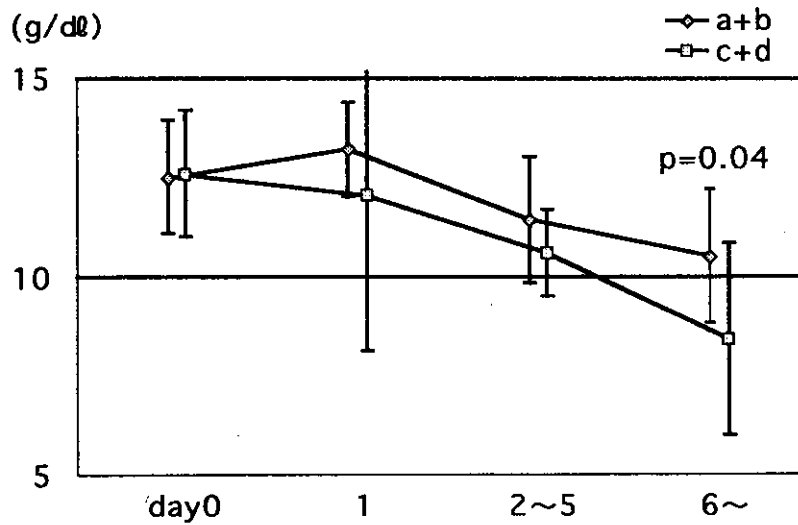


図 13 Platelet Count



1999~2000 インフルエンザ脳炎脳症 臨床診断 293例

図 14 Decrease of Hb



1999~2000 インフルエンザ脳炎脳症 臨床診断 293例

図 15 インフルエンザ脳症の画像所見

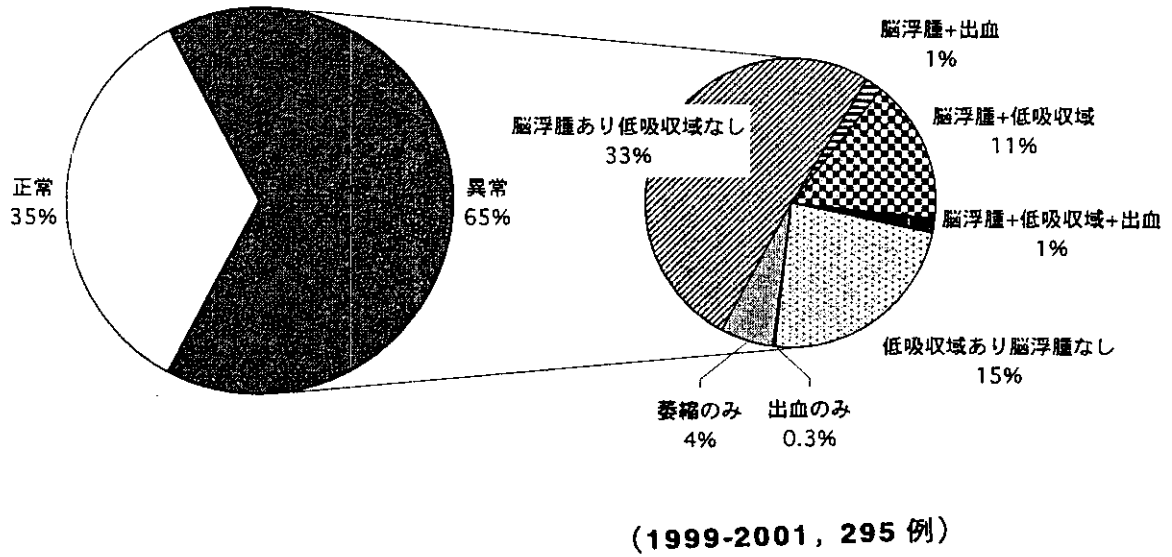


図 16 Brain CT と予後 (1999~2001)

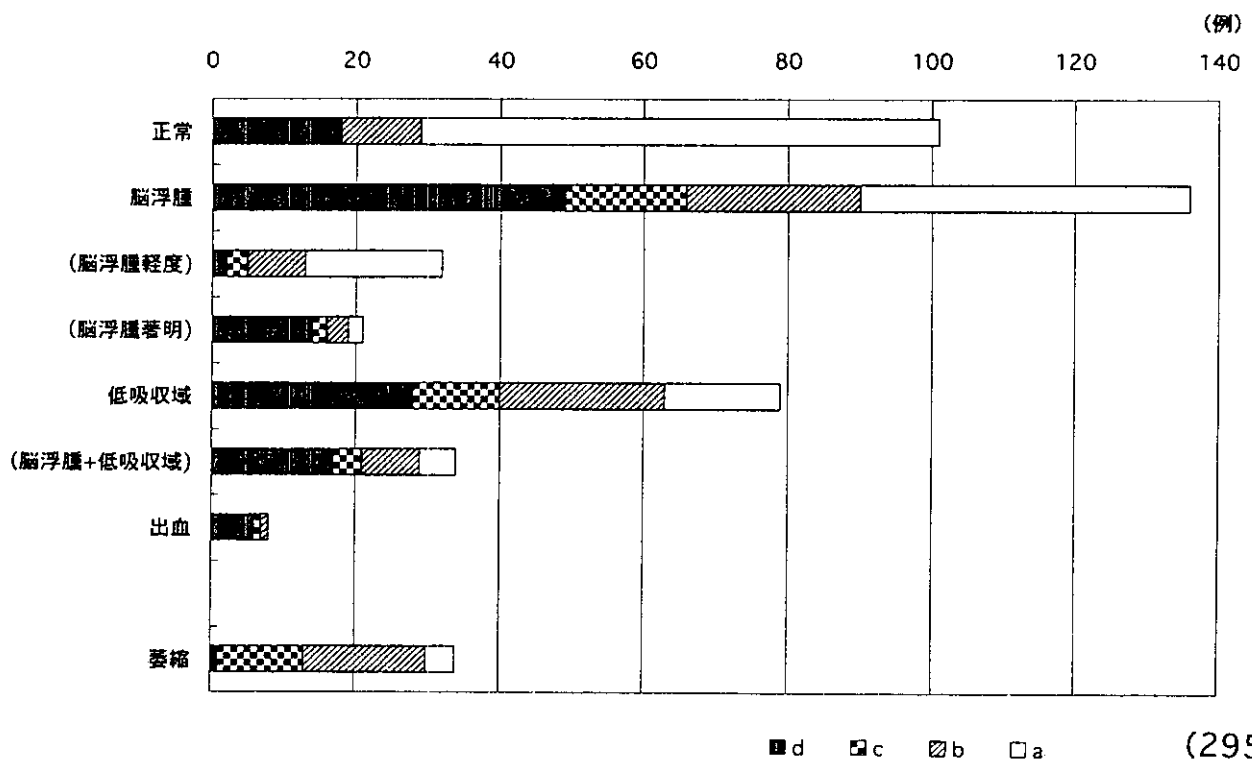


図 17 インフルエンザ脳症発症日と画像 (Brain CT)

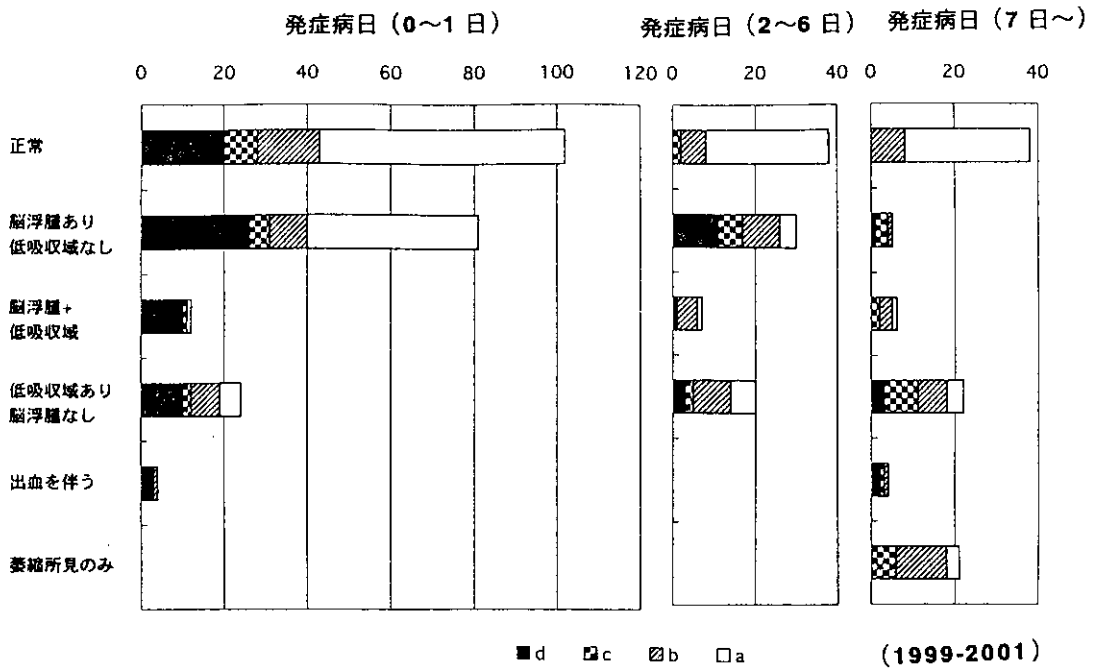


表 7 薬事・食品衛生審議会 医薬安全対策部会

平成13年5月30日

(1) メフェナム酸について
 インフルエンザに罹患した小児に対してメフェナム酸を投与しないことを原則とする。
 (インフルエンザ脳炎・脳症の予後悪化の可能性)

(2) ジクロフェナクナトリウムについて
 小児のウイルス感染症において、ジクロフェナクナトリウムの投与は、ライ症候群を起こす可能性があるため投与しない。

もし使用するとき ↓
 ライ症候群の発症に注意していく。

図 18 脳症99~01 (337例) 解熱剤 (致死率%)

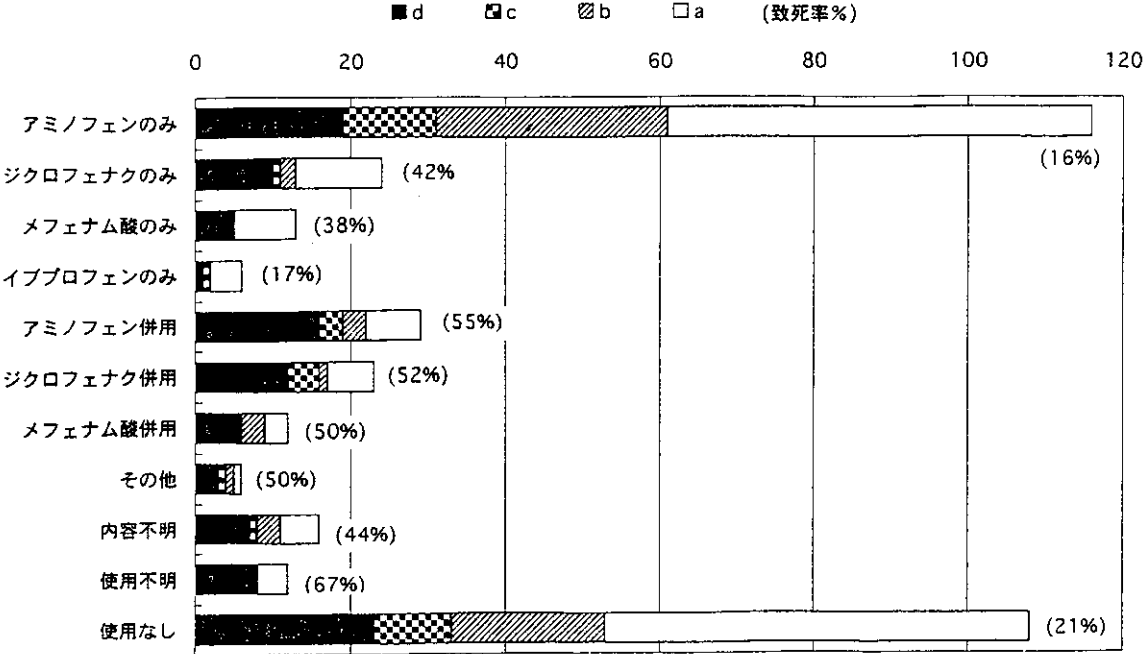


図19 インフルエンザ脳炎・脳症と解熱剤
(1999-2002)

	死亡	生存	死亡率%
アセトアミノフェン使用あり	41	139	22.8
アセトアミノフェン使用なし	53	134	28.3
P=0.22 OR=0.75			
	死亡	生存	死亡率%
ジクロフェナクNa.使用あり	25	29	46.3
ジクロフェナクNa.使用なし	68	243	21.9
P=0.0001 OR=3.08			
	死亡	生存	死亡率%
メフェナム酸使用あり	14	15	48.3
メフェナム酸使用なし	79	257	23.5
P=0.003 OR=3.04			
	死亡	生存	死亡率%
解熱剤使用なし	27	96	22.0

2002年4月8日までの報告例を含む

表8 インフルエンザ流行期における解熱剤の
使用上の問題点

- ・家庭の「置き薬」としての解熱剤（ジクロフェナクNa.・メフェナム酸など）をインフルエンザ罹患中に使用する。
- ・「かぜ」など他科受診で出された解熱剤が、インフルエンザと判明後も使われてしまう。
- ・今まで大丈夫だったからと注意しても家族が使ってしまう。

解熱剤と画像所見

