

20020609

厚生労働科学研究研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

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

平成12年度～14年度 総合研究報告書

平成15年3月

主任研究者 森 島 恒 雄

(名古屋大学医学部教授)

目 次

I	総合研究報告書	1
II	総括研究報告書（2002年度）	25
III	分担研究報告書（2002年度）	37

Ⅱ. 総括研究報告書（2002年度）

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 2002年度研究成果の報告

主任研究者 森島恒雄 名古屋大学 教授

研究要旨 2002年1月～4月、全国的に中規模のインフルエンザの流行があり、AH3香港、AH1ソ連、B型ga

混在した。その中で従来の都道府県からの報告に基づく症例が117例、と全国主要病院への直接アンケートの集計による110例の計227例の脳症の報告があった。インフルエンザウイルスの型・亜型別発症頻度の調査では、従来と同様に、A型、特に香港型の発症例が多かった。しかし、近年導入された抗原検出キット(A型B型の同定のみで亜型が決定されない)による病原診断が多かった。今後、新型インフルエンザの出現に対応する意味からも、脳症のような重症例には、積極的にウイルス分離を推奨するような方向性が必要であろう。予後は致命率約16%と前年(14%)とほぼ同じであり、1999年、2000年の約30%に比較し、改善傾向が見られた。特に今年度は、インフルエンザ脳症の病態解析が進んだ。すなわち、免疫病理学的検討、その他により脳・肝を中心に急速なapoptosisの進行が確認された。これらの要因としてサイトカインの過剰な反応(特にIL6、TNF- α)が、髄液中及び末梢血球中(mRNA)で認められた。一方、血清中及び髄液中に高い濃度のチトクロームCも検出され、これらから発症早期にミトコンドリアの障害が進むことが示された。また、NOxの産生が重症例の血液と髄液中に認められ、インフルエンザ脳症においてフリーラジカルが障害に関与する可能性が示唆された。このように全身及び局所において、サイトカインの活性化とそれに基づくミトコンドリアの障害が起き、apoptosisが急速に進行し、多臓器不全をもたらすメカニズムが推定された。

治療法については、上記の病態に基づき、インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会により、シクロスポリン療法を加えた改訂治療試案が出され、これらが広く使用された。一部の解熱剤(NSAIDs)が本症の予後を悪化させることが判明し、平成13年5月、これらのNSAIDsのインフルエンザにおける使用が原則禁止されたため、今年度はこれらの薬剤の使用は少なかった。しかし、家庭の置き薬を誤って使用し、死亡するなどの報告が寄せられたため、厚生労働省に状況を報告し、同省から注意喚起がなされた。

なぜ日本に多発するかについての解明のため、米国CDCなどと国際協力体制が整い、国際疫学調査が進み、米国における報告数が少ないことが改めて確認された。一方、名古屋大学医学部倫理委員会の承認の下、本症の発症要因を探るためのゲノムプロジェクトが進行中である。後遺症を残した児のリハビリテーションの方法の確立についても検討が加えられた。これらの情報公開と知識の普及を目的として、平成15年3月、親の会「小さないのち」と共催で、市民公開講座を開く一方、今まで研究班などで明らかになった情報などをわかりやすくまとめたパンフレット「インフルエンザ脳症の手引き」を作成し、一般市民や医療関係者を対象に広く配布中である。

A. 研究目的

本研究の目的は1.本症の現状を明らかにする。2.病態生理を解明する。3.本症のリスクファクターを解析し、4.それらに基づく早期診断法と有効な治療法、予防法を確立していく。また5.後遺症を残した児に、より効果的なリハビリテーションの方法の普及をはかることである。

今年度は3年間の研究期間の最後の年度として、

- 1.全国調査の実施(一部直接アンケート方式を併用)
- 2.病態、特にapoptosisに関与する病態の解明
- 3.重症例の治療法の検討
- 4.解熱剤の使用制限その後の影響の調査
- 5.国際疫学共同研究の推進
- 6.発症因子解明のゲノムプロジェクトのスタート
- 7.後遺症を残した児へのリハビリテーション

8.一般市民向け公開講座開催とパンフレットの作成などについて、研究を進めた。

B. 研究方法

1. 全国調査について

従来と同様に、都道府県に報告された症例について二次アンケート調査を実施した。一方、それとは別に全国の主要病院(小児科を標榜し、入院病床を有する施設)約2000病院に二次アンケート調査用紙を送付し、集まった結果を解析した。

2. 特にapoptosis関連の病態について研究を進めた。その中でも、脳・肝におけるapoptosisの進行、チトクロームCの推移や末梢血球中のサイトカインの発現、組織におけるNOxの産生などについて検討した。また、本症の病態に他のウイルスの増殖

が関連するか否かの検討を進めた。

3. 前述の病態の解析に基づき、脳炎・脳症治療研究会により重症例の治療試案が改訂され、特にシクロスポリン療法が加えられた。これによる治療効果の調査がなされ、重症例の治療方法の解析を実施した。
4. 2001年5月30日厚生労働省医薬安全局より、一部のNSAIDs(ジクロフェナクナトリウム及びメフェナム酸など)のインフルエンザにおける使用が原則禁止となった。2001年末からのインフルエンザの流行に伴う脳症の診療の中で、これら薬剤の使用の背景や予後についても検討を加えた。
5. 海外特に米国CDCとの研究協力が進み、海外における脳症の疫学調査が容易となった。特に米国において、MMWRに日本のインフルエンザ脳症の現状が報告され(平成15年1月)、症例調査の呼びかけがおこなわれ(同)、疫学調査が進行した。
6. 名古屋大学医学部倫理委員会において、本症のゲノムプロジェクト研究が承認された。すなわち東京大学医科学研究所ゲノム解析センターとの共同研究で、SNPsによるフルゲノム解析について、インフルエンザ脳症に罹患した重症例とインフルエンザだけで回復した小児におけるコントロールスタディとして実施することが決定した。また、DNAチップを用いた遺伝子多型の検討も開始された。
7. 本症の知識の普及のため、患者の親の会「小さないのち」との共催で、市民公開講座が開かれた(平成15年3月)。また、疾患の説明と簡単な対策を含んだ一般市民向けのパンフレットを作成した(平成15年3月)。現在、これらを広く配布中である。

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していきたい。

C. 研究結果

1. 疫学

インフルエンザの流行とインフルエンザ脳炎・脳症の発症の推移を図1にまとめた。本シーズンはインフルエンザA/H3香港型、A/H1ソ連型及びB型の混在した流行が見られた。図から明らかなように、本症の発症はA型、特にA香港型の流行時期に一致していた。また、15歳以下のウイルス分離報告数と脳症の患者の感染ウイルス型・亜型の検討を表1に示した。まず、A型とB型との比較ではA型での脳症発症頻度が約2.5倍であった。A型の脳症例の中で亜型が判明した症例の比較では、A/H3香港型の頻度がA/H1ソ連型に比較して約3倍高かった。抗原検出キットが広く使用されたため、検索症例は減っているが、以前とほぼ同様の結果が得られ、本症はA/H3香港型で高頻度に起

きることは間違いないと思われた。一方、ウイルス型別の予後については図2に示したように、差は認められていない。すなわち一旦発症すると型別にかかわらず予後はほぼ同じである。富樫及び奥野により北海道と大阪地区の脳症の検討が報告された。これらは全国的な解析とほぼ同様の傾向であった。一方、田代よりインフルエンザウイルスの変異の動向が詳細に示された。すなわち01/02年シーズンにおいてA香港型/Aソ連型/B型の比率はそれぞれ40%、40%、20%であった。新しいA型としてH1N2の亜型が確認された。また、ウイルスの変異も詳細に検討されたが、現在までの結果からは、本症の発症に、ウイルスの変異による神経毒性の増強が関連している可能性は低い。

2. 臨床像

図3に本症の発症年齢分布を示した。従来に比較して、4~6歳に小さなピークを認めた。図4に本年度のインフルエンザ脳症の予後をまとめた。死亡は16.5%とやや減少したものの、後遺症を残した例は28%と上昇しており、後遺症なく治癒した症例は55%であった。これらの結果は、99/00年、00/01年シーズンの致命率30%、後遺症率25%、完全治癒45%に比較するとやや改善しているが、依然として重篤な予後を示すことに変わりはない。図5に発熱から神経症状発現までの日数と時間を示した。特に時間の図から、発熱から神経症状発現まで数時間で発症することが改めて確認された。表2に脳症患者におけるワクチン接種歴を示した。ワクチン接種歴は14例(6%)に認められた。現在、名古屋大学大学院医学研究科玉腰らにより、インフルエンザワクチン接種を受けながらインフルエンザを発症した児における、脳症発症予防効果の検討が進められている。

3. 解熱剤の影響

表3に本年度のインフルエンザ脳症と解熱剤の使用の頻度及び予後との関連を示した。前年度、ジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸のインフルエンザにおける使用の禁止がなされたにも関わらず、家庭の置き薬が使用された症例など、これらの薬が不注意に使われ、表に示すごとくメフェナム酸では75%、ジクロフェナクナトリウムでは40%と高い致命率を示した。今年度もアセトアミノフェンでは、致命率の有意な上昇は認められなかった。

4. 脳画像所見による病型分類及び熱せん妄について
水口及び塩見らを中心に現在、脳画像所見によるインフルエンザ脳症の病型分類が進んでいる。病態や治療法、予後をよく反映させる病型分類を、さらに検討を進めて、まとめていく予定である。また、奥村、中

野により脳症の中で見られる熱せん妄の調査が進み、インフルエンザにおいてこの熱せん妄(異常な言動)の頻度が高く、脳症に進展した症例では脳波に異常が認められることが示された。

これらの臨床的な研究は、本症の早期診断や重症化の診断に重要であり、今後、診療ガイドラインとしてまとめていく際の有用な情報となる。

5. 病態に関する研究

従来の検討からインフルエンザ脳症において、サイトカインの過剰な反応及び血管内皮の障害が生じている。これらが急速な apoptosis を引き起こし、多臓器不全を発症させ、また著明な脳浮腫につながるものが明らかになっている。今年度の研究では、鍵本により肝組織におけるミトコンドリアの障害と apoptosis の急激な進行が明らかにされ、また、河島らにより NOx の重症例における高値が確認された。また、ミトコンドリア障害のマーカーであるチトクローム C の測定が布井、細矢によってなされ、脳内や全身の諸臓器における apoptosis の進行がこの点からも確認された。また、市山らによる免疫グロブリン製剤の抗炎症作用の検討がなされ、その作用機序(NF- κ B の抑制)から免疫グロブリン大量療法が本症の治療に有用であることが推定された。また、木村・森島らにより末梢血において血球中にサイトカイン遺伝子 mRNA の発現が特に IL-6 で強く認められた。

発症要因に関与する遺伝子レベルの研究では豊田らによる解析が行われ、脳炎・脳症の発症に関連する遺伝子として 9 つの遺伝子が推定された。この結果は今後、SNPs によるゲノム解析につながっていくと思われる。

岩崎らにより剖検例のウイルス病理学的解析がさらに進み、16 例の剖検組織について検討がなされた。気道組織にウイルスは限局しており神経細胞におけるインフルエンザ感染の存在は否定的であった。また、本症の発症に関与する可能性が示唆されていた HHV-6 及び HHV-7 の脳内での活性化は認められなかった。

6. インフルエンザ脳症の治療

現在、横田らによりインフルエンザ脳炎・脳症の治療法確立に向けたアンケート調査がまとめられた。今までの得られている結果からは、ガンマグロブリン大量療法やメチルプレドニゾロンパルス療法がよく用いられた。主治医の報告では、効果があるとの感想であった。しかし、これらの治療法は重症例に用いられることが多いため、非治療例と比較して予後がよいとの結果は得られていない。今後、重症度を加えた多変量解析による治療効果の判定が重要となるため、現在

準備が進んでいる。

7. インフルエンザ脳症のリハビリテーション

宮崎及び栗原によるインフルエンザ脳症のリハビリテーションの重要性が示されている。特に宮崎により脳炎・脳症重度後遺症児の社会的援助(医療・リハビリテーション・介護)のためのコストは膨大であり、社会的に大きな経済的な損失ともなるとの指摘は重要と思われた。

8. 国際疫学共同研究

米国 CDC において、日本の本症の現状を解説し、疾患の理解を得た。その後、CDC の MMWR 平成 15 年 1 月に研究班の論文紹介と米国における調査の呼びかけがなされ、02/03 年シーズンの間に 10 例の報告がなされた。これにより米国で本症は存在するものの、発症頻度は低いことが確認された。現在、韓国、香港などで同様の調査が進行中である。

9. 社会への情報の公開と知識の普及

平成 13 年及び 15 年、2 回にわたり本症の親の会「小さないのち」と共催で市民公開講座を開催した。また、水口らを中心に、本症の概要について、分かりやすくまとめたパンフレット「インフルエンザ脳症の手引き」を作成し、全国に配布中である。

D. 考察

インフルエンザのウイルス学的研究から、多くの変異が見られるものの、ヒトの神経病原性に関連した変異ではなく、A 香港型で本症の発症頻度が高いのは、臨床症状が同型で激しいことと関連すると思われた。本症は、北海道や大阪における調査と全国調査の結果がほぼ一致しており、全国的に発生する疾患である。本症の発症は、発熱後数時間以内に神経症状を認める例がかなりある。痙攣が多く認められるが、その後に意識障害が長く続く例や、熱せん妄(意味不明の言動)が痙攣に先立ち認められる症例は、脳症へ進展する危険性が高いと思われた。

予後については、致命率 16%と前年の 14%と同様に改善傾向がみられた。これは、重症例の治療法の普及と解熱剤の使用制限が関係すると思われた。解熱剤の使用については本年度もジクロロフェナクナトリウムとメフェナム酸の使用例で予後の悪化が認められた。これらの使用例は、前年の使用制限にも関わらず誤って使用されたケースが多く、今後、情報の徹底を図る必要がある。

病態については、インフルエンザ脳症では体内で何が起きているかは、ほぼ明らかになった。すなわち、全身及び局所において、サイトカインの異常に基づく

apoptosis が急速に進行し、同時に血管内皮が障害され、血管透過性が亢進し、著明な脳浮腫を起こすメカニズムが示された。特に免疫病理学的解析による脳や肝におけるミトコンドリアの障害、apoptosis の進行が、チトクロームCの血中及び髄液中での上昇などによっても確認されたのは重要である。一方、NOx による障害や免疫グロブリンによる NF-kB の抑制の機序に関する研究は、本症の治療にも関係する重要な報告と思われた。

本症の予後はやや改善したというものの、まだ死亡率約 15%と悪く、重症例の治療法の再検討が急務である。今後、早急に治療法ガイドラインの作成を急ぐ必要がある。また、本症の 25~30%の児が後遺症を残し、家族にも大きな負担を課している。リハビリテーションによる後遺症の改善や家族の負担の軽減は、重要であり、また社会経済的にみても、後遺症の軽減をはかる必要がある。

インフルエンザの予防接種が、脳症の発症を防げるかどうか、重要な課題であるが、本症の発症頻度は高くなく、そのため前方視的研究が困難な状況が続いている。現在、予防接種を受けながらインフルエンザに罹患した児における脳症予防効果についての調査が進行中である。

今後の重要な課題として、発症要因の解明のためのゲノムプロジェクトが挙げられる。昨年度の報告書にも記載したように、本症の関連疾患は日本あるいは東アジアに多発している。これらの解明のため、インフルエンザ脳症を発症した児とインフルエンザのみで回復した児における SNPs による遺伝子多型の解析が進行中である。複数の異常の存在が推定され、coding 領域のフルゲノム解析が重要で、異常部位が検出される可能性は高い。これにより機能解析が可能となり、診断キットの開発が次の課題となる。それにより、ハイリスクの発症前診断が可能となり、予防や治療による発症阻止または重症化阻止が可能となる。これらが次のステップとして最も重要と思われる。

E. 結論

インフルエンザ脳炎・脳症の解析が進み、本症はウイルスの脳内での増殖やリンパ球の浸潤はなく、インフルエンザ脳症と呼ぶべき急性脳症の病態であることが明らかになった。A 香港型による本症の多発は、神経病原性の強さというより、インフルエンザ症状の強さの結果、宿主の異常な反応が引き起こされる可能性が高い。特に本年度は、病態の解析が進行し、apoptosis の急速な進行が多面的に確認された。これらの結果は、今後重要となる重症例の治療法の再検討にも生かされていくと思われる。一部の NSAIDs によ

る本症の予後の悪化はその後の検討でも示されたが、これらの薬剤の制限により、本症における使用は激減した。治療法の普及と併せて、この 2 年間の致死率は約 15%に減少したが、まだなお高く、今後、治療法を含めた診療ガイドラインの作成が急務である。

F. 健康危機情報

前年度の解熱剤の禁止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）。また、平成 15 年 1 月、全国的に A 香港型による脳症が多発した（現在詳細を検討中）。その中で、大阪市及び大阪府において、インフルエンザ罹患後数時間で死亡する症例が多発した。この報告を受けて、研究班では、大阪地区の班員・研究協力者と連絡をとりつつ、疫学調査が同地区でなされるよう、関係機関と連絡を取った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 市山高志、松原知代、伊住浩史、古川 漸: サイトカインの動態と臨床的意義について。小児感染症 2002 ; 14 : 25-29 .
2. 栗原まな : 後天性脳脊髄障害児に対する家族の障害受容—通常学級復学例のアンケート調査を通して—。小児保健研究 61:428-435,2002
3. Morishima T, Togashi T, Yokota Shunpei et al ; Encephalitis and encephalopathy cases associated with an influenza epidemic in Japan. Clin. Infect. Dis. 35 : 512-7 , 2002.
4. 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.
5. 森島恒雄 ; インフルエンザ脳炎・脳症。医学のあゆみ 200 (13) 2002.
6. 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.
7. Ichiyama T, Shoji H, Kato M, Sawashi Y, Ozawa H, Matsubara T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in acute disseminated encephalomyelitis. Eur J Pediatr ; 161: 133-137, 2002.
8. Umeda S, Ichiyama T, Hasagawa S, Matsubara T, Furukawa S. Theophylline inhibits NF- κ B activation in human peripheral blood mononuclear cells. Int Arch Allergy Immunol ; 128: 130-135, 2002.
9. Ichiyama T, Isumi H, Yoshitomi T, Nishikawa M,

- Matsubara T, Furukawa S. NF- κ B activation in cerebrospinal fluid cells from patients with meningitis. *Neurol Res* ; 24: 709-712, 2002.
10. Kimura M, Tasaka M, Sejima H, Takusa Y, Ichiyama T, Yamaguchi S: Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and elevated interleukin-6: case report. *J Child Neurol* 17: 705-707, 2002.
 11. 市山高志: 中枢神経系炎症性疾患のサイトカイン動態. *日児誌* ; 106 : 1391-1395, 2002.
 12. 市山高志、松原知代、伊住浩史、長谷川恵子、榎田真史、古川 漸: 末梢血単核球 NF- κ B の解析. *小児感染免疫* ; 14: 364-370, 2002.
 13. Hasegawa H, Kadowaki S, Watanabe I, Aizawa H, Takahashi H, Iwasaki T, Tamura S, Kurata T, Sata T: Persistent infection of influenza virus in irradiated mice and its prevention by intranasal vaccination. *Vaccine*; 20: 1050-7, 2002.
 14. Asahi Y, Yoshikawa T, Watanabe I, Iwasaki T, Hasegawa H, Sato Y, Shimada S, Nanno M, Matsuoka Y, Ohwaki M, Iwakura Y, Suzuki Y, Aizawa C, Sata T, Kurata T, Tamura S: Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knockout mice immunized intranasally with adjuvant-combined vaccines. *J Immunol.*; 168: 2930-8, 2002.
 15. Nakamura H, Tamura S, Watanabe I, Iwasaki T, Yodoi J: Enhanced resistancy of thioredoxin-transgenic mice against influenza virus-induced pneumonia. *Immunol Lett*; 82: 165-170, 2002.
 16. 塩見正司: 小児救急医療における感染症の現況 大阪市立総合医療センターの場合. *小児内科* 34: 1469-74, 2002
 17. 河島尚志, 五百井寛明: インフルエンザ脳炎・脳症の現況. *小児内科* 34(10) : 1495-1498, 2002
 18. Kawashima H, Watanabe Y, Ichiyama T, Mizuguchi M, Yamada N, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Mori T: High concentration of serum NOx (nitrite/nitrate) obtained from patients with influenza virus-associated encephalopathy. *Pediatr International* 44(6): 705-707, 2002
 19. 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, 星加明德: インフルエンザ脳炎・脳症の臨床と治療. *小児科臨床* 55(5) : 771-779, 2002
 20. 脇口宏, 前田明彦: 血球貪食症候群とウイルス. *日本小児科学会誌* 106: 1211-16, 2002
 21. Mizuguchi, M, Takashima, S: Imaging and pathology in pediatric neurological disorders. *Neuropathology* 22(2):85-89, 2002.
 22. Mizuguchi, M, Hayashi, M, Nakano, I, Kuwashima, M, Yoshida, K, Nakai, Y, Itoh, M, Takashima, S: Concentric structure of thalamic lesions of acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology*, 44(6):489-493, 2002.
 23. 水口雅 : (知っておきたい 200 words) 急性壊死性脳症. *医学のあゆみ*、200(13):1131, 2002.
 24. 水口雅: 意識障害と脳代謝賦活薬. *小児科*、43(Suppl):82-83, 2002.
 25. 水口雅: [髄膜炎、脳炎・脳症-発症のメカニズムを探る] 急性壊死性脳症. *小児感染免疫*、14(1):41-46, 2002.
 26. 水口雅 : 急性脳症の診断と治療. *小児神経学の進歩第 31 集(日本小児神経学会教育委員会編)* 診断と治療社、p26-36, 2002.
 27. 水口雅: 小児急性脳症. *医療情報科学研究所(編) Selected Articles 2003. メディックメディア*、p1469-1480, 2002.
 28. 水口雅 : 急性脳炎・脳症の発症メカニズム. *小児科*、43(7):910-916, 2002.
 29. 水口雅: 小児の脳炎. 亀山正邦、高久史磨 (編) 今日の診断指針、第 5 版、医学書院、p1691-1692, 2002.
 30. 水口雅: ウイルス性髄膜炎、脳炎、感染後急性脳症の現況. *小児内科*、34(10):1490-1494, 2002.
 31. 原本真名、黒木春郎: インフルエンザ流行期における小児一次医療機関でのアマンタジンの使用経験. 2002 *小児科臨床* 55 : 789-793
 32. 宮崎千明: インフルエンザ. *小児科臨床* 55:585-590、2002
 33. 宮崎千明: ウイルス関連脳炎および脳症 開業医の外来小児科学. *南山堂* 313-321, 2002
 34. 栗原まな : 急性脳炎・脳症 : リハビリテーションの実際と在宅支援. *日本小児科学会雑誌* 106: 10; 1421-1426, 2002
 35. Ohtu Y, Honda Y, Sakata Y, Kato H, Toyoda T: Fine mapping of the subunit binding sites of influenza virus RNA polymerase. *Microbiol. Immunol.* 46: 167-175, 2002.
 36. Kasiwagi T, Hara K, Kohara M, Kohara K, Iwahashi J, Hamada N, Yoshino H, Toyoda T: Kinetic analysis of C-terminally truncated RNA dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 290: 1188-1194, 2002.
 37. Togashi T, Matsuzono Y, Narita M: Influenza-associated encephalopathy in Japanese

- children. *Recent Advances in Influenza Virus Research* 73-86, 2002.
38. 富樫武弘: インフルエンザ脳症. *Annual Review 神経* 114-118, 2002
 39. 富樫武弘、松園嘉裕、武越靖郎、長野奈緒子: 小児期インフルエンザ脳炎・脳症の2剖検例. *日本小児科学会雑誌* 106(1):76-80, 2002
 40. 富樫武弘: インフルエンザ脳炎・脳症. *母子保健情報* 45:56-58, 2002
 41. 富樫武弘: インフルエンザの臨床、合併症. *Current Therapy* 20:1004-1007, 2002
 42. 富樫武弘: インフルエンザ関連脳症. *臨床とウイルス* 30(4):219-223, 2002
 43. 富樫武弘: インフルエンザ: 治療薬. *小児科臨床* 55(12):2213-2216, 2002
 44. 栗原まな: 急性脳症罹患後に発症したてんかん: 重度後遺症合併例における検討. *日本小児科学会雑誌* 107: 1; 46-52, 2003
 45. 塩見正司 新世紀の感染症学 - インフルエンザ脳症 *日本臨床増刊号* 61:S100-106, 2003
 46. 前田明彦、脇口宏: ウイルス感染とアポトーシス. *小児内科*, 2003
 47. Nakai, Y, Itoh, M, Mizuguchi, M, Ozawa, H, Okazaki, E, Kobayashi, Y, Takahashi, M, Ohtani, K, Ogawa, A, Narita, M, Togashi, T, Takashima, S: Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. *Acta Neuropathol.* 105(3):233-239, 2003.
 48. 水口雅: [質疑応答] ライ症候群とインフルエンザ脳症の関連. *日本医事新報* 4106:143-144, 2003.
 49. 水口雅: 小児の急性脳症, ライ症候群. 山口徹、北原光夫(編)今日の治療指針 2003年版. 医学書院、東京, 944, 2003
 50. 水口雅: 急性壊死性脳症. *小児科*, 44(2):189-196, 2003.
 51. 水口雅: [けいれん・意識障害を起こす疾患の診療のポイント]脳炎・脳症の診療のポイント. *小児内科*, 35(2):263-265, 2003.
 52. Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hara S, Kawashima H, Okuno T, Morishima T: Absence of Associations between Influenza-Associated Encephalopathy and Human Herpesvirus 6 or Human Herpesvirus 7. *Pediatr Infect Dis J*, 22:115-119, 2003
 53. Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Morishima T, Furukawa S: Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* in press
 54. 河島尚志: 感染と宿主免疫の異常-インフルエンザ脳症. *小児感染免疫* 15, 2003(in press)
 55. Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hara S, Iriyama M, Yoshikawa T, and Morishima T: Systemic Cytokine Responses in Patients with Influenza-Associated Encephalopathy. *J Infect. Dis* in press.
2. 学会発表
1. Morishima T. Influenza-associated encephalopathy. The 2nd Japan-Germany Neuropediatric Symposium. Oct. 2000, Yonago, Japan.
 2. Morishima T. Influenza-associated encephalopathy in Japan. CDC Seminar, March 4th 2002, CDC, Atlanta, USA
 3. Mizuguchi, M., Hayashi, M., Nakai, Y., Itoh, M., Takashima, S.: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: Radiologic and pathologic features of thalamic lesions. The 9th International Child Neurology Congress and the 7th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology, Beijing, 2002年9月24日.
 4. Toyoda T: Acute encephalopathy due to influenza virus infection. 6th Annual Meeting of Japan-United States cooperative medical science program on acute respiratory infection, February 14-15, 2002 at New Orleans, USA.
 5. Kashiwagi T., Kohara M., Toyoda T: Promoter/origin of hepatitis C virus. 10th International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses -Molecular Virology and Pathogenesis, July 7-11, 2002 at San Diego, USA.
 6. Hara K, Kida H, Toyoda T: Inhibition of protease activity of influenza virus RNA polymerase PA subunit by matrix protein. XIIth International Congress of Virology, July 27-August 1, 2002 at Paris, France.
 7. Kashiwagi T, Kohara M, Toyoda T: Promoter/origin of hepatitis C virus. XIIth International Congress of Virology, July 27-August 1, 2002 at Paris, France.
 8. Togashi T, Matsuzono Y, Morishima T, Narita M: Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children. 1st European Influenza Conference Workshop 5-1 2002年10月20日~23日 於 St.-Julians, Malta
 9. Togashi T: Influenza-associated encephalopathy in Japan. 7th International Conference on Emerging Infectious Disease in the Pacific Rim 2002年10月31日、11月1日 於 Shanghai, China

10. Togashi T, Matsuzono Y, Morishima T, Narita M:
Influenza-associated encephalopathy in Japanese
children. 3rd World Congress of Pediatric Infectious
Diseases 2002年11月19日~23日 於 Santiago,
Chil

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	富樫武弘
国立感染症研究所感染症情報センター	岡部信彦
国立感染症研究所ウイルス製剤部	田代真人
横浜市立大学小児科	横田俊平
自治医科大学小児科	水口 雅
大阪府立公衆衛生研究所	奥野良信
福岡市立あゆみ学園	宮崎千明
久留米大学医学部ウイルス学講座	豊田哲也
宮崎医科大学小児科	布井博幸
研究協力者	
東京医科大学小児科	河島尚志
神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科	栗原まな
千葉大学医学部小児科	黒木春郎
筑波大学小児科	須磨崎 亮
埼玉県立小児医療センター感染免疫アレルギー科	鍵本聖一
名古屋大学小児科	木村 宏
名古屋大学小児科	奥村彰久
名古屋大学大学院医学研究科医学推計・判断学	
	玉腰暁子
大阪市立総合医療センター	塩見正司
山口大学小児科	市山高志
長崎大学熱帯医学研究所病理	岩崎琢也
福島県立医科大学小児科	細矢光亮
国立療養所三重病院	中野貴司
高知医科大学小児科	前田明彦

図 1

脳症2002 (227例) 週別発症数

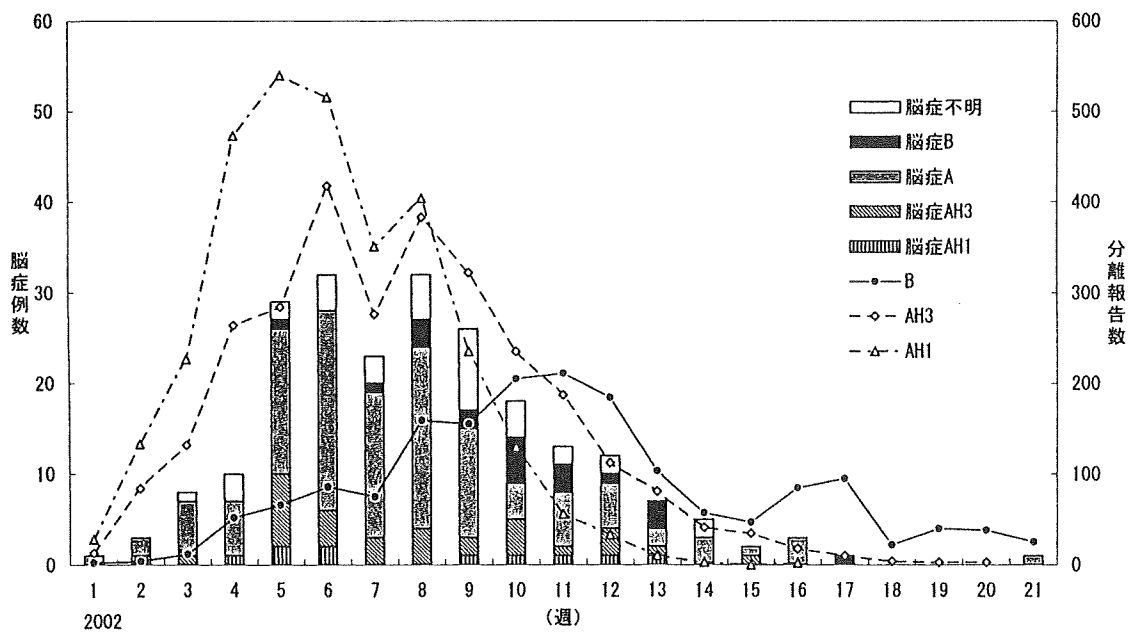


図 2

脳症2002 ウイルス型別予後

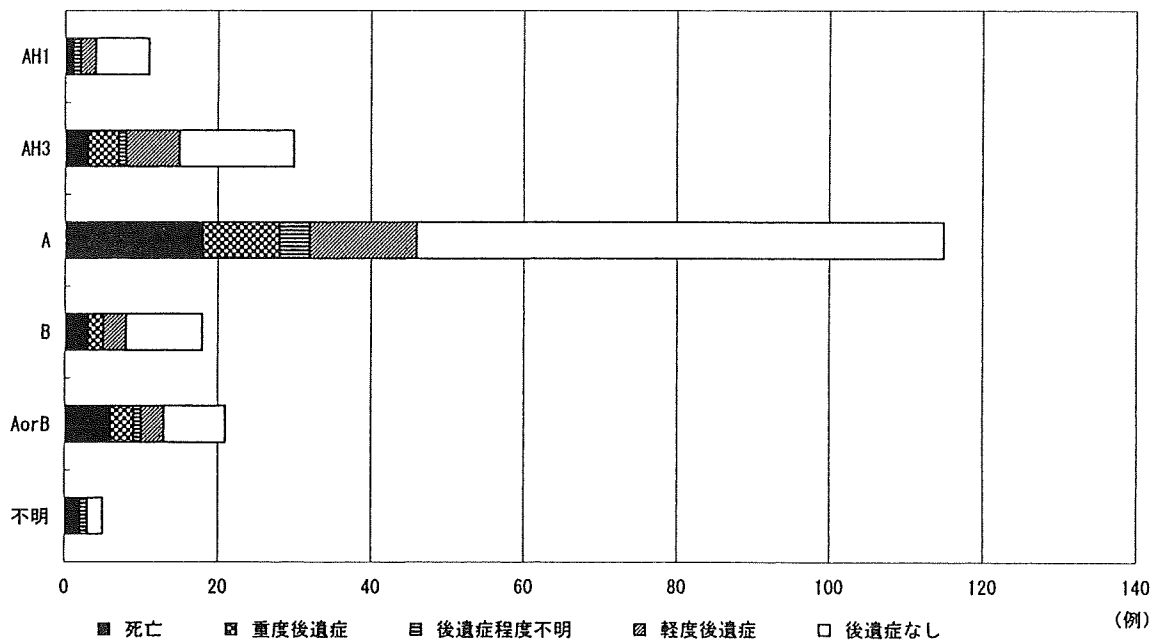


図 3

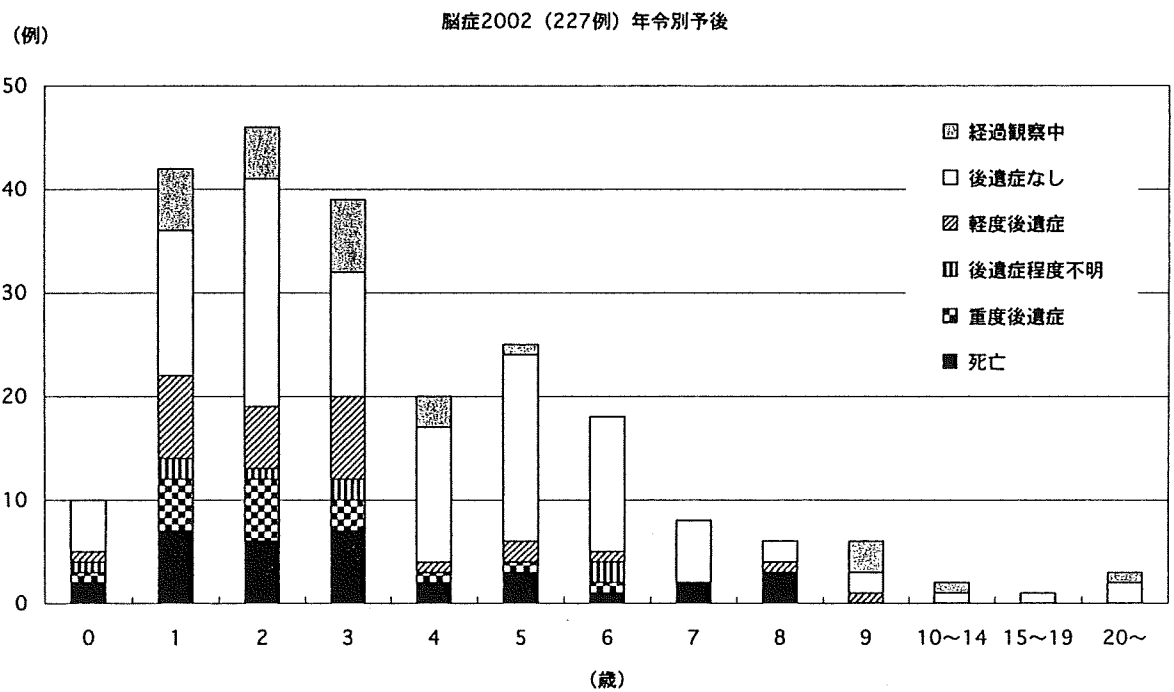


図 4

脳症2002 予後

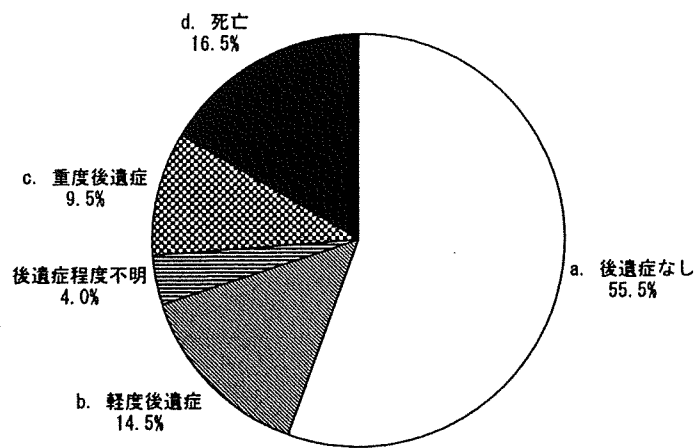


図 5

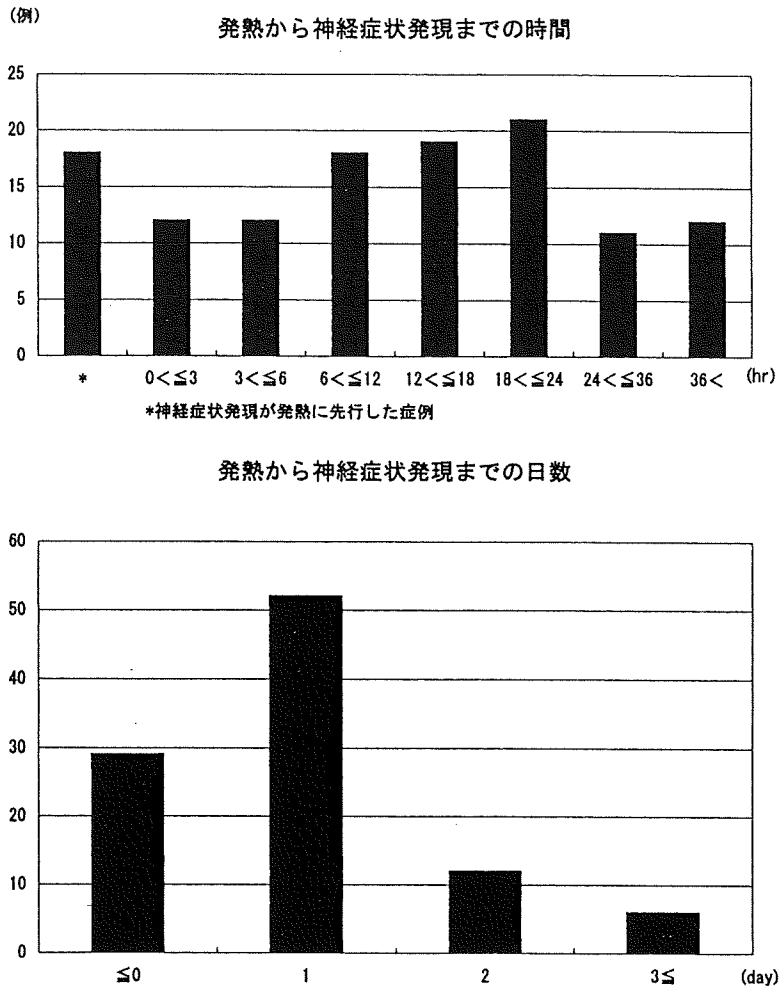


表 1

2002脳症

	脳症例数	ウイルス 分離報告数	脳症発生率 (分離報告数を100とす)
A型	170	6346	2.68
B型	20	1909	1.05

A型のうち亜型が判明した例

AH1	11	3241	0.34
AH3	32	3105	1.03

表 2

脳症2003臨床像6/4.xls

	計	後遺症なし (%)	後遺症あり (%)	経過観察中 (%)	死亡(%)
ワクチンあり	17	5 (29.4)	2 (11.8)	6 (35.3)	4 (23.5)
(2回)	3	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)
(1回)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
(回数不明)	12	4 (33.3)	1 (8.3)	6 (50.0)	1 (8.3)
なし	98	33 (33.7)	18 (18.4)	31 (31.6)	16 (16.3)
接種不明	6	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (50.0)

表 3

インフルエンザ脳炎・脳症と解熱剤 (2002)

	死亡	生存	死亡率%
アセトアミノフェン使用あり	20	104	16.1
アセトアミノフェン使用なし	10	67	13.0

P=0.54 OR=1.29

	死亡	生存	死亡率%
ジクロフェナクNa.使用あり	4	6	40.0
ジクロフェナクNa.使用なし	26	164	13.7

P=0.045 OR=4.21

	死亡	生存	死亡率%
メフェナム酸使用あり	3	1	75.0
メフェナム酸使用なし	27	169	13.8

P=0.011 OR=18.8

	死亡	生存	死亡率%
解熱剤使用なし	6	59	9.2

Ⅲ. 分担研究報告書（2002年度）

平成 13 年/14 年および 14/15 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
協力研究者 小田切孝人 国立感染症研究所
西藤岳彦 国立感染症研究所

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 13 年/14 年のインフルエンザシーズンは、平年並の流行規模であった。A/H1N1 型と A/H3N2 型がそれぞれ約 40%と主流を 2 分し、B 型が 20%を占める 3 種類の混合流行であった。A 型の流行ウイルスはほぼワクチン株と一致していたが、B 型分離ウイルスの多くはワクチン株とは 2～4 倍抗原性が変異していた。2 つの A 型ウイルス間の遺伝子再集合体である A/H1N2 型の出現が神奈川県などで確認されたが、大きな拡がりは起こっていない。A/H1N2 型の B 型では、前年までの主流を占めていた B/山形系統のウイルスと並んで、抗原性が大きく異なる B/Victoria 系統のウイルスが、シーズン後期から夏にかけて各地で散発的に流行を起こしたことが特徴である。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特に問題となるような特徴は見いだせなかった。

平成 14 年/15 年シーズンについては、例年よりも約 1 ヶ月早く流行が開始したが、全体的な流行規模は例年並みであった。本シーズンの特徴は、A/H1N1 型および A/H1N2 型の分離報告はなく、90%以上が A/H3N2 型で、残りが B 型であった点である。従って、A/H3N2 型の流行規模は前年よりも大きかったことになる。A/H3N2 型の分離ウイルスの抗原性は、ワクチン株と一致～類似するものが大半を占めたが、一部の地域からは 8 倍以上の抗原変異株の分離報告もあった。B 型はほぼ全てがワクチン株と同じ B/Victoria 系統のウイルスであった。

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必要条件であると考えられるが、ウイルスが中枢神経系に侵入して増殖したとの所見は乏しく、呼吸器のウイルス感染により誘導される生体応答が直接の原因であると見なされる。これまで患者から分離されたウイルスには、A/H3N2 型が多い傾向にはあるものの、特定の型・亜型に限定されていない。一方、狭義のインフルエンザ脳症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、昨年に引き続き、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全ての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、国立感染症研究所が予め分与した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感染研へ送付された。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。

C. 研究結果

1. 平成 13/14 年のインフルエンザシーズン

(1)平成 13/14 年のインフルエンザシーズンは、平年並の流行規模であった。流行は平成 13 年 1 月第 2 週頃より始まり、13 年 2 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が、その後 B 型の流行が散発的に初夏まで続いた。この間に日本全国で 5000 株のウイルス分離があり、このうち A/H1N1 型が約 40%、A/H3N2 型が約 40%、B 型が約 20%を

占める 1 峰性の流行パターンを示した。

(2)A/H1N1 型分離株のほとんどは抗原的にワクチン株である A/New Caledonia/20/99 株と一致していた。HA 遺伝子の解析でも A/New Caledonia/20/99 株の系統に属していた。

(3)A/H3/N2 型分離株の 95%以上は、ワクチン株である A/Panama/2007/99 株と抗原的に近似していた。一方、約 5%のウイルスは、主流のウイルスとは抗原的に若干変異した抗原変異株であった。HA 遺伝子解析では、すべての分離株は A/Sydney/5/97 類似の A/Panama/2007/99 系統のウイルスであった。約 5%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。

(4)B 型インフルエンザの流行内訳は、ワクチン株である B/Shichuan/379/99 株とはかなりずれていた。4 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、今シーズンには約 1/3 を占め、シーズン終了後にも初夏に至るまで、全国各地で散発的な流行を起こした。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。

2. 平成 14/15 年のインフルエンザシーズン

(1)平成 14/15 年のインフルエンザシーズンは、昨年よりも 1 ヶ月程度早く流行が開始したが、全体的には平年並の流行規模であった。流行は平成 14 年 12 月第 2 週頃より九州地方から始まり、徐々に北上して 15 年 1 月第 3 週のピークの後には減少傾向を示して 2 月下旬からは終息に向かっている。この間に日本全国で 7000 株のウイルス分離があったが、A/H1N1 型の分離は全く報告されていないことが、諸外国と大きく異なる流行動向であった。分離株の内訳は、A/H3N2 型が 90%以上を占め、残りの 10%未満が B 型で、ほぼ同時に流行した 1 峰性の流行パターンを示した。

(2)A/H3N2 型分離株の 90%以上は、ワクチン株である A/Panama/2007/99 株と抗原的に近似していた。一方、約 10%のウイルスは、主流のウイルスとは抗原的に 2~4 倍程度変異した抗原変異株であった。しかし、地域によっては、4 倍以上抗原性が変異したウイルスが 20~25 を占めるとの報告もあった。HA 遺伝子解析では、すべての分離株は A/Sydney/5/97 類似の A/Panama/2007/99 系統のウイルスであった。4 倍以上の抗原変異株もこの系統に含まれていたものの、HA タンパクの 155 と 156 番目のアミノ酸置換を伴う独立した枝を形成していた。

(3)B 型インフルエンザの流行は、全体の 10%未満であり、その内訳は、B/Victoria2/87 系統のワクチン株である B/Shandong/7/97 株と類似のものが大多数を占めていたが、山形株系統の B/Sichuan 株類似のウイルスも若干検出された。更に、B/Shandong/7/97

株とは 2~4 倍程度ずれた抗原変異株も出現していた。本シーズンの B 型ウイルスの特徴は、HA 遺伝子は Victoria 系統の今シーズンのワクチン株 B/Shandong/7/97 株に類似しているが、NA 遺伝子は昨シーズンのワクチン株である B/Sichuan 株に類似しており、両系統のウイルス間の遺伝子分節再集合体であることである。

(4)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 13 年/14 年のインフルエンザシーズンは平年並から若干小さな流行規模であった。最近の流行動向とは異なり、A/H1N1 型と A/H3N2 型が主流となり、これに B 型が加わった 3 種類の混合流行であった。A 型の流行ウイルスはワクチン株と一致していたが、B 型はワクチン株とは別系統の B B/Victoria 系統のウイルスが主流を占めていた。抗原解析と遺伝子解析の結果からは、A 型について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。

これに対して、平成 14/15 年シーズンは、全体としては中規模の流行ながら、A/H3N2 型が主流を占めたため、A/H3N2 型の流行規模はかなり大きかった。更に、A/H3N2 型には抗原変異株の出現も報告されており、今シーズンは A/H3N2 型の流行に伴うインフルエンザ脳症の多発が危惧された。B 型については、流行規模も例年以下で、特別な変異株の出現もなかった。HA と NA 遺伝子が交換した遺伝子分節再集合体が主流を占めたが、ワクチンの効果には影響を与えなかったと考えられる。

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 13 年/14 年のインフルエンザシーズンは平年に比べて流行規模は小さく、A/H1N1 型と B 型が主流となり、A/H3N2 型が加わった混合流行であった。A 型の流行ウイルスはほぼワクチン株と一致していたが、B 型は抗原的に変異していた。更に B/Victoria 系統のウイルスが再出現し、流行を広げる傾向を示した。一方、平成 14 年/15 年シーズンについては、全体的な流行規模は例年並みであった。本シーズンの特徴は、A/H1N1 型および A/H1N2 型の分離報告はなく、90%以上が A/H3N2 型で、残りが B 型であった点である。従って、A/H3N2 型の流行規模は前年よりも大きかつ

たことになる。A/H3N2 型の分離ウイルスの抗原性は、ワクチン株と一致～類似するものが大半を占めたが、一部の地域からは 8 倍以上の抗原変異株の分離報告もあった。B 型はほぼ全てがワクチン株と同じ B/Victoria 系統のウイルスであった。

F. 健康危機情報

特記事項無し。

G. 研究発表

無し。

大阪におけるインフルエンザ脳炎・脳症の疫学

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 過去5シーズンの大阪におけるインフルエンザ脳炎・脳症の実態を疫学的に解析した。1997/98と1998/99のAH3が流行の主流を占めたシーズンは脳炎・脳症の患者発生が多く、死亡者もこれらシーズンに集中していた。年齢別患者数を見ると、大部分が5歳以下で、特に1歳が目立って多かった。ほとんどの患者は、発症してから1日以内に神経症状を発現していた。予後は悪く、死亡者、後遺症を示した脳炎・脳症患者の割合はそれぞれ30%で、完全に回復した者は半数にも満たなかった。これらの結果は、全国調査のそれと良く一致していた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳炎・脳症は全国的に発生するが、人口の多い大阪は他地域よりも報告数が多く、また人口密度が均一なので、この疾患の実態を疫学的に調査するには適した地域である。そこで、大阪における毎年のインフルエンザ患者発生状況、ウイルス分離状況を参考にして、脳炎・脳症の発生要因を解析した。この疾患に対する社会的影響を調べるため、大阪の医師と保護者を対象にアンケート調査も実施した。

B. 研究方法

1997/98から2001/02までの5シーズンについて、インフルエンザ脳炎・脳症の患者数とそれら内容について調査した。1997/98シーズンは、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、その他のシーズンは、本研究班が全国調査した中から大阪の分を抽出して解析した。

インフルエンザ様疾患患者数とインフルエンザウイルスの分離・同定の資料は、大阪の感染症発生動向調査事業の年次報告書より得た。

小児のインフルエンザに対する意識を調べるため、2001年9月より2002年1月にかけて大阪の医師と保護者にアンケート用紙を配布し、回収したものを解析した。

C. 研究結果

1. インフルエンザ患者発生状況

大阪における過去6シーズンのインフルエンザ患者数を図1に示した。1997/98シーズンは過去10年間では最大の流行で、第5週には最高値の定点あたり73.6人を記録した。1996/97、1998/99、1999/2000のシーズンはいずれも中規模の流行で、ピーク時の定点あたり患者数はいずれも20人前後であった。最近の2000/01、2001/02シーズンは小規模流行で、定点あたり患者数が20人を超えることはなかった。

2. ウイルス分離から見たインフルエンザ脳炎・脳症

各流行シーズンの分離ウイルス数と、脳炎・脳症の患者数の相関を調べてみた（表1）。中規模以上の流行を起こした1997/98、1998/99のシーズンに患者が多く、死亡者もここに集中していた。1997/98シーズンはAH3単独の流行、また1998/99シーズンはAH3とBによる流行であったが、主流はAH3であった。脳炎・脳症の発生にAH3が深く関わっていることは、患者から分離されたウイルスの同定結果からも明らかで、原因が判明したウイルスの大部分がAH3であった（表2）。更に、脳炎・脳症の重症化にAH3が強く関与し、原因ウイルスが同定できた死亡者のすべてがこの型による感染であった（表3）。

3. 大阪のインフルエンザ脳炎・脳症の傾向

年齢別の脳炎・脳症の患者数を見ると、大部分が5歳以下で、1歳が最も多かった（図2）。発症から神経症状発現までの日数を見ると、1日が最も多く、次いで0日であり、症状の急速な悪化をうかがわせた（図3）。これら患者の転帰は、死亡、後遺症とも同数の30%で、完全に回復したものは半数にも満たなかった（図4）。以上の結果は全国調査のそれとほぼ同じ傾向で、大阪の脳炎・脳症だけに見られる特徴というものはなかった。

4. インフルエンザ脳炎・脳症に関する意識調査

昨シーズンのインフルエンザ流行前に、小児のインフルエンザに関するアンケート調査を、大阪の医師と保護者に対して実施した。調査の中に、脳炎・脳症に関する項目も加え、この疾患がマスコミ等で報道されている影響を調べた。そこで分かったことは、医師、特に小児科医が、脳炎・脳症を強く意識しながら診療しているということと、小児の保護者の多くがこの疾患を知っており、自分の子供が脳炎・脳症になるのではないかと非常に心配しているということであった。このことが、インフルエンザワクチンの小児への接種、抗インフルエンザ薬の投薬、迅速診断キットの使用等についての回答にも反映されていた。

D. 考察

大阪では 1997/98 に、インフルエンザが原因と思われる脳炎・脳症が多発し、疫学調査の必要性に迫られた。そこで、当課では脳炎・脳症の患者が入院したと思われる医療機関に電話で聞き取り調査を行ない、その実態の把握に努めた。このシーズンは、過去 10 年間では最大の大規模流行であった。大きく抗原変異した A 香港型 (H3N2) のシドニー型が流行したためと考えられる。次の 2 シーズン (1998/99、1999/2000) は中規模の、その次の 2 シーズン (2000/01、2001/02) は小規模流行であった (図 1)。

1998/99 より当研究班の全国調査が始まり、正確な脳炎・脳症の患者数と詳細な患者情報の収集が可能になった。その中から大阪の脳炎・脳症の症例を抽出し、1997/98 の分と合わせて解析した。脳症患者は 1997/98、1998/99 が多く、流行の小さい 2000/01 と 2001/02 は少なかった。脳症患者の多いシーズンは AH3 の分離数が多く (表 1)、この型が脳症の発生に強く関わっていることは、分離されたウイルスの大部分が AH3 であったことから明らかであった (表 2)。さらに、インフルエンザ脳炎・脳症による死亡者だけを見ると、原因ウイルスが判明した者はすべて AH3 に感染していた。全国調査においても、脳炎・脳症の発生と予後不良に AH3 が最も強く関連するという結果であったが、大阪ほど極端ではなかった。この疾患の存在が初めて明らかにされた十数年前の大阪では、AH3 以外の型による患者発生も報告されており、なぜ今回の調査で原因ウイルスが AH3 だけに偏ったのか、その要因をウイルス学的、疫学的に調査する必要があると考えられた。

年齢別の脳炎・脳症患者数を見ると、5 歳以下が大部分を占め、1 歳代が突出して多かった (図 2)。全国調査の報告とほぼ似通った傾向であるが、大阪だけが 1 歳に集中するというのも考えにくく、偶然の結果だと考えている。発症から神経症状発現までの日数は大部分が 1 日以下で (図 3)、全国調査と大きな違いは見られなかった。患者の予後に関しても、大阪と全国は良く一致していた (図 4)。今回の報告には間に合わなかったが、2002/03 シーズンの大阪のインフルエンザ患者で、家庭内で突然死する例が多発している。剖検例では脳浮腫等の脳炎・脳症に特徴的な所見が観察されており、今後の詳細な調査が必要と感じられた。

脳炎・脳症の存在が、医師や保護者のインフルエンザに対する認識に大きな変化をもたらしていることがアンケート調査で分かった。しかし、インフルエンザに罹患した小児の中で脳炎・脳症にまで進行する者はごく一部であり、あまり神経質になるのも混乱を招くだけであろう。この疾患に対する不安を解消するため、

発病病理を明らかにし、適切な予防、治療法の確立を急がなければならない。

E. 結論

1997/98 から 2001/02 の 5 シーズンについて、大阪のインフルエンザ脳炎・脳症の実態を疫学的に明らかにした。患者発生は流行規模に相関しており、特に AH3 による大きな流行がある年は、脳炎・脳症が多発していた。患者の年齢分布、発症から神経症状発現までの日数、転帰等は全国の状況とほぼ一致していた。

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
8. 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.
9. 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-