

750. 2001.
10. 奥野良信：高齢者のインフルエンザ予防策（一週一話）. 日本医事新報、4040：85、2001
 11. 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
 12. 奥野良信：インフルエンザウイルス（分担執筆）. 感染症研究のいま（大阪大学新世紀セミナー）（本田武司、生田和良、堀井俊宏編）、p.51 - 57、大阪大学出版会、2001
 13. Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S., Okuno, Y., Miyazaki, C., Tashiro, M., and Okabe, N. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin. Infect. Dis. 35:512-517. 2002.
 14. Okamoto, S., Kawabata, S., Nakagawa, I., Okuno, Y., Goto, T., Sano, K., and Hamada, S. Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of *Streptococcus pyogenes* infection in mice. J. Virol. 77: 2003. (in press)
 15. Nakagawa, N., Kubota, R., Nakagawa, T., Okuno, Y. Neutralizing epitopes specific for influenza B virus Yamagata group strains are in the "Loop". J. Gen. Virol. 84:709-713. 2003. (in press)
 16. 奥野良信：インフルエンザウイルスの分離・同定. インフルエンザ、3(4)：49 - 53、2002
 17. 奥野良信、馬場宏一：小児のインフルエンザに対する医師と保護者の意識調査. 日本医事新報、4095：27-32、2002
 18. 奥野良信、中川直子、加瀬哲男、森川佐依子、馬場宏一、山本威久、岡藤輝男、岡本健治、和田和夫：A型、B型の鑑別が可能なインフルエンザ迅速診断キット「ポクテム インフルエンザ A/B」の評価. 医学と薬学、48：895-904、2002
- (2) 学会発表
1. 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）
 2. 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）
 3. 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）
 4. 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）
 5. 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）
 6. 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）
 7. 弓指孝博、木村朝昭、奥野良信：高齢者におけるインフルエンザワクチン接種後の HI および中和抗体の経時的推移について. 第42回日本臨床ウイルス学会、名古屋（2001、6）
 8. 岡本成史、川端重忠、中川一路、奥野良信、浜田茂幸：インフルエンザウイルス及び A 群レンサ球菌により引き起こされる劇症型感染症の発症とそのメカニズム. 第49回日本ウイルス学会総会、大阪市（2001、11）
 9. 廣野ゆかり、鈴木和宏、赤堀 泰、黒澤良和、久保田律子、鈴木定彦、奥野良信：インフルエンザウイルスに対するヒト型モノクローナル抗体の作製. 第49回日本ウイルス学会総会、大阪市（2001、11）
 10. 齋藤紀幸、安岐昌子、一口 毅、天辻康夫、馬場宏一、森川佐依子、加瀬哲男、奥野良信：インフルエンザ A/B 検出迅速診断キットの開発. 第49回日本ウイルス学会総会、大阪市（2001、11）
 11. 加瀬哲男、森川佐依子、奥野良信、馬場宏一：2000/2001年シーズンを通しての1小児科におけるインフルエンザの観察. 第49回日本ウイルス学会総会、大阪市（2001、11）
 12. 中川直子、奴久妻聡一、呉 笑山、中川俊正、奥野良信、林皓三郎：B型インフルエンザウイルス Yamagata タイプの抗原性変異の解析. 第49回日本ウイルス学会総会、大阪市（2001、11）
 13. 奥野良信：インフルエンザの疫学とウイルス変異. 第33回日本小児感染症学会、山口県宇部市（2001、11）
 14. 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）
 15. 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）
16. 加瀬哲男、森川佐依子、奥野良信、馬場宏一：
RT-PCR と RFLP を用いた Victoria 系統 B 型イン
フルエンザウイルスの検出．第 43 回日本臨床ウ
イルス学会、秋田（2002、6）
17. 加瀬哲男、森川佐依子、奥野良信、馬場宏一、
前田章子：市中 1 小児科で過去流行 4 シーズン中
にみられた同一血清型インフルエンザウイルスの
再感染．第 50 回日本ウイルス学会総会、札幌市
（2002、10）
18. 中川直子、前田章子、久保田律子、奥野良信：
B 型インフルエンザウイルス Victoria タイプの抗
原性変異の解析．第 50 回日本ウイルス学会総会、
札幌市（2002、10）
19. 熊谷卓司、永井和重、古川秀嗣、長田伸夫、奥井
登代、伊木繁雄、矢野昭起、中山哲夫、奥野良信、
堤裕幸：乳幼児のインフルエンザワクチン接種に
おける特異的免疫反応．第 6 回日本ワクチン学会
学術集会、千葉市（2002、11）
20. 鎌田誠、永井崇雄、熊谷卓司、庵原敏昭、岡藤輝
夫、落合仁、崎山弘、鈴木英太郎、鳥越貞義、宮
田章子、中山哲夫、奥野良信．小児におけるイン
フルエンザワクチンの軽症化効果の検証．第 6 回
日本ワクチン学会学術集会、千葉市（2002、11）

表1. インフルエンザ脳炎・脳症の発生状況（大阪）

流行シーズン	分離ウイルス数（12～3月）				インフルエンザ脳炎・脳症 患者発生状況	
	AH1	AH3	B	合計	患者数	死亡数
1997/98	1(0.3)	367(99.7)	0(0)	368(100)	19	8
1998/99	0(0)	419(65.5)	221(34.5)	640(100)	20	6
1999/2000	353(74.8)	119(25.2)	0(0)	472(100)	7	1
2000/2001	16(25.4)	27(42.9)	20(31.7)	63(100)	6	1
2001/2002	53(53.0)	42(42.0)	5(5.0)	100(100)	5	1
合計	423(25.7)	974(59.3)	246(15.0)	1643(100)	57	17

（ ）内の数字は、各年度の分離合計数を100とした場合の各型の分離パーセント

表2. インフルエンザ脳炎・脳症の原因ウイルス（大阪）

流行シーズン	患者数	原因ウイルス				
		AH1	AH3	A（キット）	B	不明
1997/98	19	0	10	0	0	9
1998/99	20	0	11	0	2	7
1999/2000	7	1	2	3	0	1
2000/2001	6	0	1	5	0	0
2001/2002	5	0	3	1	1	0
合計	57	1	27	9	3	17

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）

流行シーズン	死亡者数	原因ウイルス			
		AH1	AH3	B	不明
1997/98	8	0	2	0	6
1998/99	6	0	3	0	3
1999/2000	1	0	1	0	0
2000/2001	1	0	1	0	0
2001/2002	1	0	1	0	0
合計	17	0	8	0	9

図1 インフルエンザ患者数（大阪）

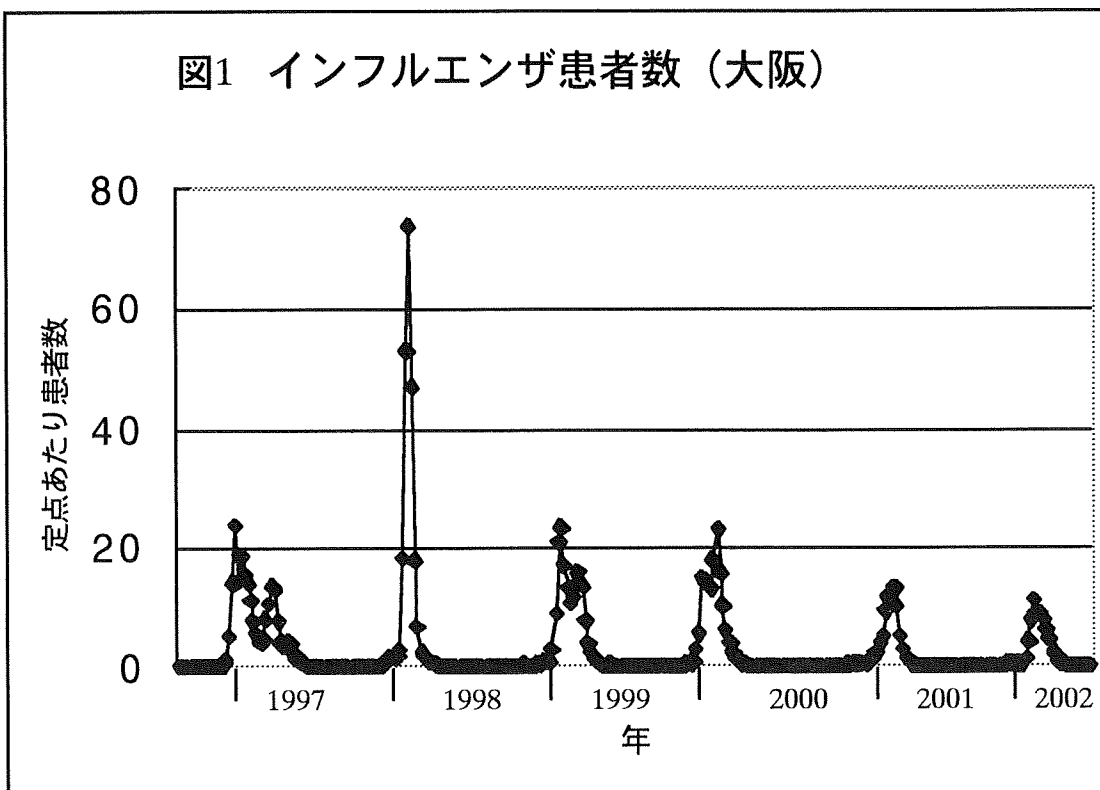


図2. 年齢別インフルエンザ脳炎・脳症患者数（大阪）

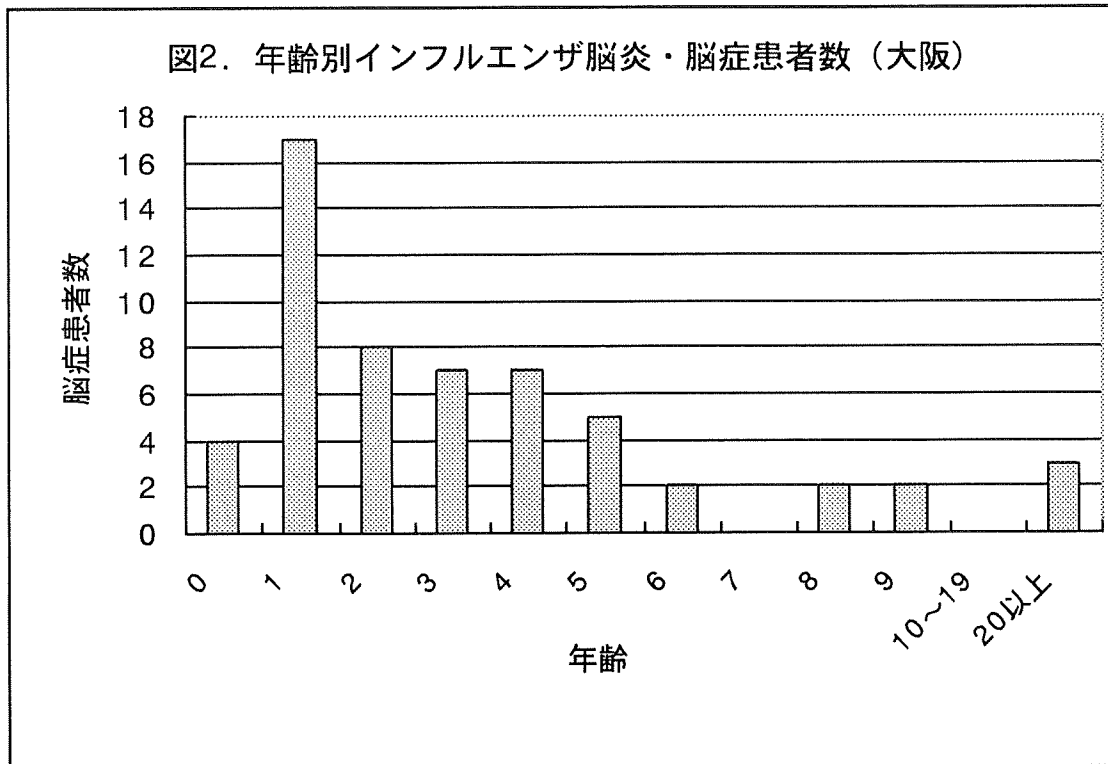


図3. 発症から神経症状発現までの日数（大阪）

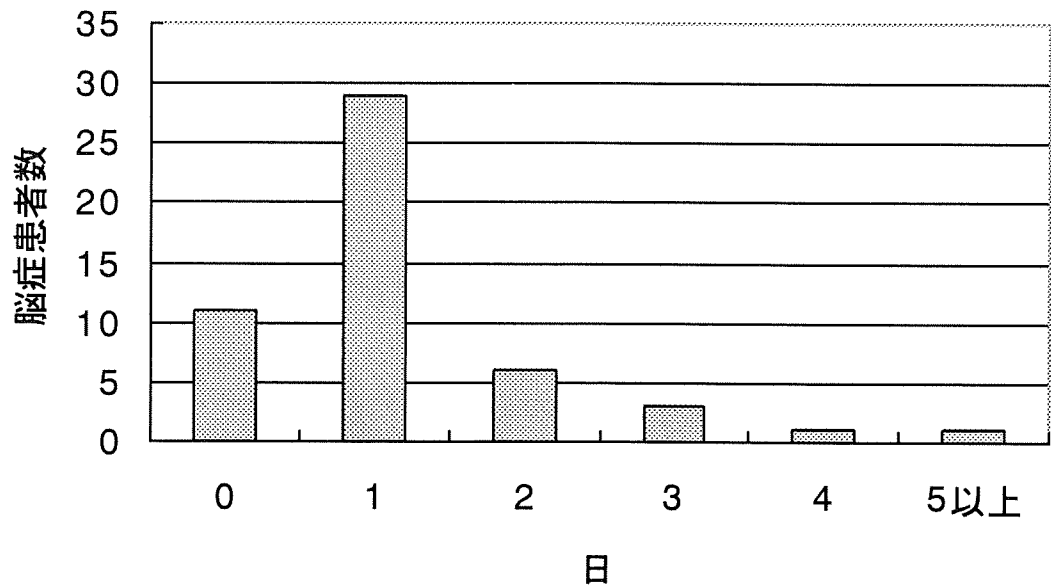
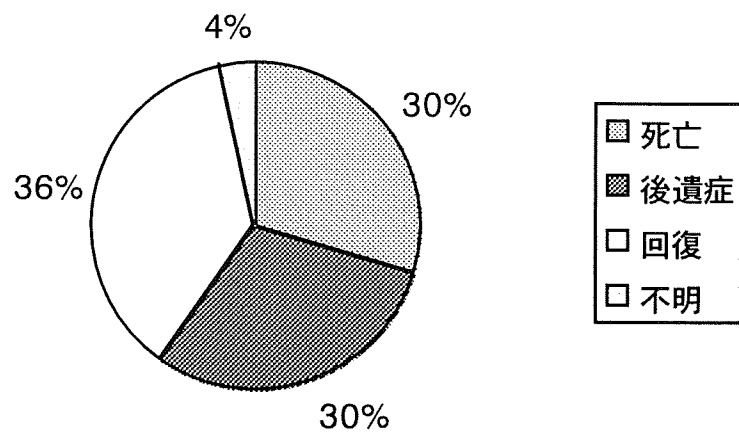


図4. インフルエンザ脳炎・脳症患者の転帰（大阪）



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版者名	出版地	出版年	ページ
奥野良信	地方衛生研究所のインフルエンザへの関わり	岡部信彦	インフルエンザのすべてーその臨床最前線ー	新興医学出版社	東京	2000	44-47
奥野良信	インフルエンザウイルス	本田武司、生田和良、堀井俊宏	感染症研究のいま	大阪大学出版会	大阪	2001	51-57

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 sequence.	J. Clin. Microbiol.	38	3467-3469	2000
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
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
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
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	645-652	2000
奥野良信	最新のインフルエンザウイルス診断法ー疫学調査の立場からー	小児科診療	63	2089-2092	2000
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

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
奥野良信	高齢者のインフルエンザ予防策	日本医事新報	4040	85	2001
奥野良信	インフルエンザの疫学と変異	小児感染免疫	13	355-358	2001
Morishima, T., Togashi, T., Yokota, S., Okuno, Y., Miyazaki, C., Tashiro, M., Okabe, N.	Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan.	Clin. Infec. Dis.	35	512-517	2002
Okamoto, S., Kawabata, S., Nakagawa, I., Okuno, Y., Goto, T., Sano, K., Hamada, S.	Influenza A virus-infected hosts boost an invasive type of <i>Streptococcus pyogenes</i> infection in mice.	J. Virol.	77	in press	2003
Nakagawa, N., Kubota, R., Nakagawa, T., Okuno, Y.	Neutralizing epitopes specific for influenza B virus Yamagata group strains are in the "Loop".	J. Gen. Virol.	84	709-713	2003
奥野良信	インフルエンザウイルスの分離・同定	インフルエンザ	3	49-53	2002
奥野良信、馬場宏一	小児のインフルエンザに対する医師と保護者の意識調査	日本医事新報	4095	27-32	2002
奥野良信、中川直子、加瀬哲男、森川佐依子、馬場宏一、山本威久、岡藤輝男、岡本健治、和田和夫	A型、B型の鑑別が可能なインフルエンザ迅速診断キット「ポクテム インフルエンザA/B」の評価	医学と薬学	48	895-904	2002

北海道における小児期インフルエンザ脳炎・脳症の発症状況

分担研究者 富樫武弘 市立札幌病院 副院長

研究要旨 1994/95 から 2001/02 に亘る 8 回のインフルエンザシーズンに、北海道で発症したインフルエンザ脳炎・脳症の実態を調査した。8 シーズンで 89 例（年平均 11.1 例）発症し、男 51、女 38（男女比 1.3:1）、平均年齢は 3.8 ± 2.5 歳、発熱から神経症状開始までの間隔は 1.7 ± 1.7 日であった。転帰は死亡 33 例（37.1%）、後遺症 17 例（19.1%）、軽快 39 例（43.8%）であった。臨床症状は発熱が 100%意識障害が 98.9%にみられ、痙攣が 76.4%にみられた。発症者数の推移を年次別にみると、全国のインフルエンザ様疾患の発症数と平行しており、とくに A(H3N2)の流行の多寡に依存しているとの傾向がみられた。

A. 研究目的

インフルエンザの流行期にみられる小児期急性脳炎・脳症の、北海道における年次別発症状況を検討し、全国的に纏められる発症状況と比較することを目的とする。また各シーズンにおける亜型の分離状況と脳炎・脳症の発症状況を比較して、亜型との関連を検討することを目的とする。

B. 研究方法

小児科医が常勤し、小児科の入院ベッドを保有している施設は北海道に 93 ある。この施設の小児科責任者に対し、インフルエンザ流行の終焉する 3 月下旬ないし 4 月上旬にアンケート調査を行った。内容はその地方のそのシーズンのインフルエンザの流行状況、脳炎・脳症を含めた重症合併症で入院した患者の有無である。脳炎・脳症の発症ありと返答のあった施設には、さらに二次アンケートを送付してその症例の詳細を聞いた。期間は 1994/95 シーズンから 2001/02 シーズンまでの 8 シーズンである。

市立札幌病院ではこれと同じシーズン中に、小児科外来を訪れた高熱を訴える患者の鼻咽頭スワブを採取して、北海道衛生研究所あるいは札幌市衛生研究所に送付している。いずれかの施設でインフルエンザウイルスを分離同定して、その結果はその都度報告されている。

C. 研究結果

1. インフルエンザ脳炎・脳症の発症状況

2000/01 シーズンの 3 例から 1997/98 シーズンの 22 例まで合計 89 例発症し年平均 11.1 例であり、男 51 例、女 38 例で男女比は 1.3:1 であった。年齢は 9 カ月から 12 歳に発症し、平均年齢は 3.8 ± 2.5 歳で 5 歳未満の児は 62 例で 69.7%を占めていた。発熱から神経症状の開始までの期間の平均は 1.7 ± 1.7 日であった。転帰は死亡が 33 例（37.1%）、後遺症が 17 例（19.1%）、軽快が 39 例（43.8%）であった。（表 1）（図 1）

2. 臨床症状と検査所見

発熱は 100%意識障害は 98.9%に、痙攣は 76.4%にみられた。脳波、脳 CT、MRI の異常所見はそれぞれ 84.8、74.1、56.7%に、血清 AST/ALT、LDH、CPK 異常はそれぞれ 50.6、47.7、37.5%に、血糖上昇は 49.3%にみられた。血液凝固系異常は 30.7%に、髄液細胞上昇は 21.4%に、血清アンモニアは 6.1%にみられた。（表 2）

3. インフルエンザ流行状況と脳炎・脳症の発症状況

国立感染症研究所感染症情報センターでは、インフルエンザ発生報告定点からの報告に、都道府県の教育委員会から報告される学校現場のインフルエンザ様疾患患者数を加えて、インフルエンザ様疾患患者数の年次推移を報告している。この年次推移を 1987/88 シーズンから 2001/02 シーズンの 15 シーズンを図示すると、1994/95 シーズンのように 1,000 万を超える大流行の年もあり、また 1993/94 シーズンのように 200 万を下回る年もあった。これに 1994/95 シーズン以降 8 シーズンに、北海道で発症した脳炎・脳症数、死亡者数を図に加えて示した。（図 2）

D. 考察

厚生科学研究「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」班（主任研究者森島恒雄名大教授）は、1999/00 シーズンから各シーズンの 1 月から 3 月に発症した脳炎・脳症症例を全国規模で集計している。これによると、1999 年は 217 例発症して 58 例死亡（死亡率 26.7%）、2000 年は 109 例発症して 31 例死亡（死亡率 28.4%）、2001 年は 63 例発症して 9 例死亡（死亡率 14.3%）、2002 年は 227 例発症して 33 例死亡（死亡率 14.5%）と纏められた。筆者の纏めた北海道の症例数はそれぞれ 11、7、3、15 であり、北海道の症例数を大略 20 倍すると全国の症例数と推定されるとの以前からの提唱が裏打ちされることとなった。

1994/95 シーズンから実施してきた北海道における 8 シーズンの推移をみると、脳炎・脳症の発症はイ

ンフルエンザ様疾患患者数の多寡すなわち流行の大きさに平行しているとの傾向がうかがわれた。さらに市立札幌病院小児科で同定された亜型分離数から分析すると、インフルエンザウイルス A(H3N2)の流行の規模に依存している傾向がうかがわれた。

研究班の4シーズンに亘る研究で浮上した問題点は、1) インフルエンザ脳炎・脳症の発症メカニズムは何か、2) 日本人に多く発症する理由は何か、欧米人には発症していないのか、3) 解熱剤として使用されたNSAIDsは発症に関与しているのか、あるいは予後にどのように関与しているのか、4) 現行の不活化ワクチンは発症予防に効果があるのか、5) 治療法の確立、の5点である。発症メカニズムに関しては不明の域を出ないが、全身の血管内皮細胞障害が候補に挙がっている。2)に関しては欧米とのコントロールスタディが始まっており、3)に関しては厚生科学研究班がスタートした。4)については他の研究グループとも連絡して早急に結論を出さなければならない。治療法に関してはこの研究班とは別に「インフルエンザ脳炎・脳症の治療研究会」を組織して、インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療(試案)を印刷して、全国の主だった施設に配布している。

E. 結論

1994/95 シーズンから8シーズンに亘って調査したインフルエンザ脳炎・脳症は、北海道で年平均11.1例であり、各年度全国の発症数は北海道における発症数の約20倍と推定した。インフルエンザウイルスの亜型については、B、A(H1N1)、A(H3N2)いずれの型でも発症しているが、A(H3N2)の流行規模に依存していると推定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 著書

- a. 筆者氏名: Takehiro Togashi, Yoshihiro Matsuzono, Mitsuo Narita.

論文タイトル名: Influenza-associated encephalopathy in Japanese children.

書籍全体の編集者名: Yukiharu Hayase, Kiyotake Tobita

書籍名: Recent Advances in Influenza Virus Research 2002

出版社: Research Singpost

出版地: Fort P.O. Trivandrum-695 023, India

出版年: 2002年

ページ: 73-86

- b. 筆者氏名: 富樫武弘

論文タイトル名: インフルエンザ脳症

書籍全体の編集者名: 柳澤信夫、篠原幸人、岩田誠、清水輝夫、寺本 明

書籍名: Annual Review 神経 2002

出版社: 中外医学社

出版地: 東京

出版年: 2002年

ページ: 114-118

2) 雑誌

- a. 富樫武弘、松蘭嘉裕、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
- b. 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
- c. 富樫武弘: インフルエンザの臨床、合併症。Current Therapy (カレントセラピー) 20(10):1004-1007,2002
- d. 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
- e. 富樫武弘: インフルエンザ: 治療薬。小児科臨床 55(12):2213-2216,2002

2. 学会発表

- 1) 富樫武弘: インフルエンザ脳症。第43回臨床ウイルス学会シンポジウム「ウイルス感染に伴う脳炎・脳症」 2002年6月6日、7日(於秋田市)
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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, Chile

知的財産の有無

なし

図 1

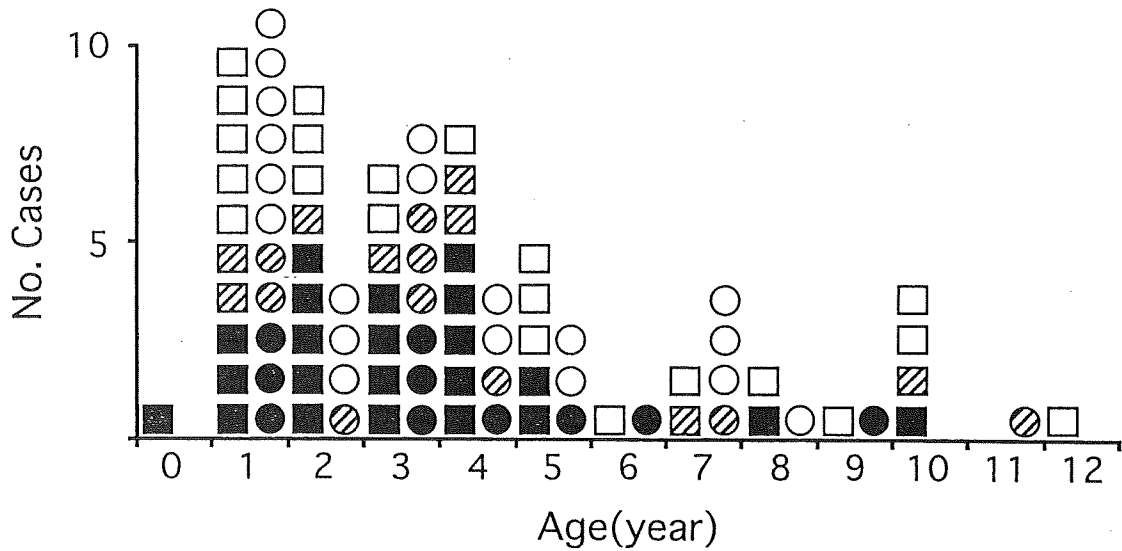


図1：インフルエンザ脳症の年次別、性別、予後別発症状況（北海道）

□：男、○：女 ■●：死亡、⊗：後遺症、□○：軽快

図 2

インフルエンザ様疾患患者数（感染症週報から全国）と
インフルエンザ脳症の発症頻度（94/95～01/02、北海道）

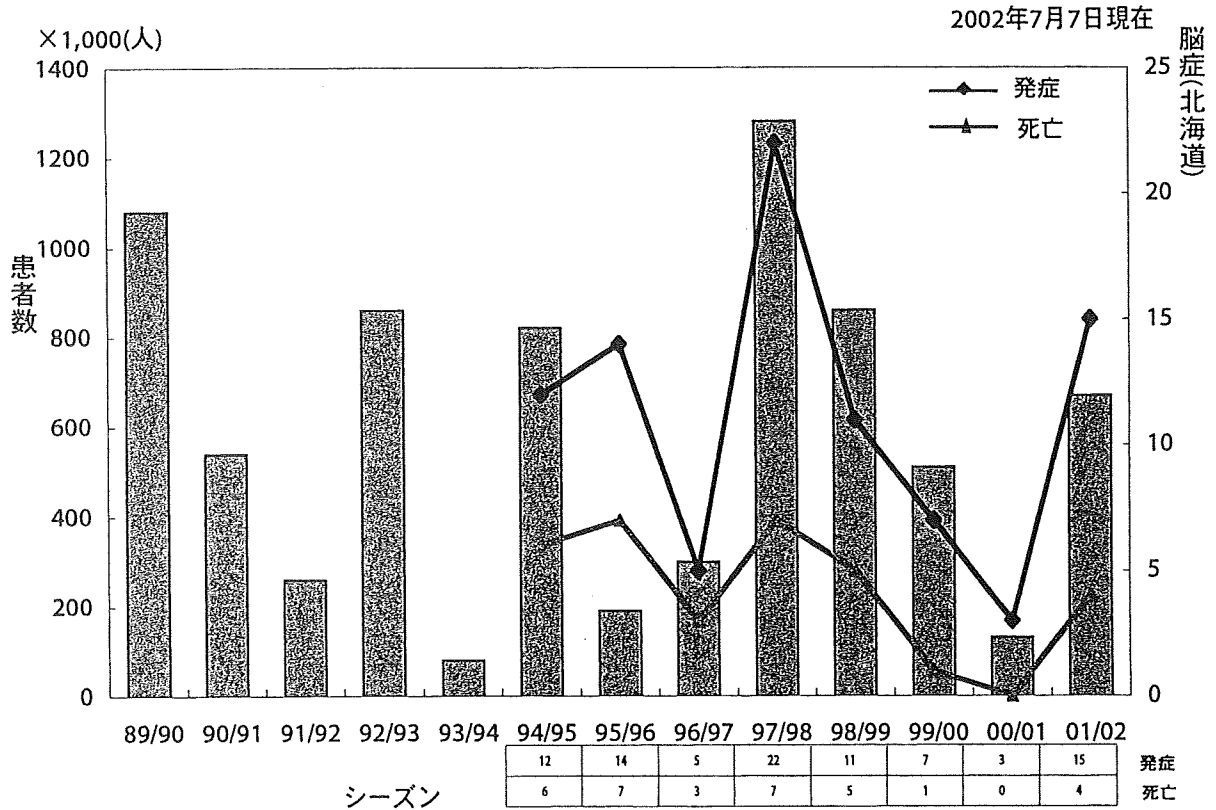


表1 インフルエンザ流行期の小児期脳炎・脳症
(北海道、1994/95～2001/02、8シーズン)

	'94/95	'95/96	'96/97	'97/98	'98/99	'99/00	'00/01	'01/02	合計
北海道における インフルエンザ の流行	A1,A3, B	A1,A3	A3,B	A3	A3,B	A3,A1	B, A1, A3	A1,A3, B	
症例	12	14	5	22	11	7	3	15	89
性(男/女) (性比)	9/3	9/5	3/2	15/7	6/5	3/4	1/2	5/10	51/38 (1.3:1)
平均年齢 (歳)	3.1 (1-9)	3.9 (1-10)	5.0 (0-12)	4.5 (1-11)	2.5 (1-4)	3.9 (1-8)	4.9 (2-7)	5.1 (1-9)	3.8±2.5 (0-12)
発熱-神経 症状(日)	2.5 (1-6)	2.9 (0-10)	3.2 (2-5)	1.2 (0-3)	0.8 (0-1)	1.1 (0-4)	1.0 (0-2)	1.6 (0-5)	1.7±1.7
転帰									
死亡	6	7	3	7	5	1	0	4	33(37.1%)
後遺症	3	2	1	6	1	1	0	3	17(19.1%)
軽快	3	5	1	9	5	5	3	8	39(43.8%)

表2 インフルエンザ流行期の小児期脳炎・脳症
(北海道、1994/95～2001/02、8シーズン)

臨床症状	% (例)	検査所見	% (例/検査数)
発熱	100 (89)	脳波異常	84.8 (56/66)
意識障害	98.9 (88)	脳CT異常	74.1 (60/81)
痙攣	76.4 (68)	脳MRI異常	56.7 (17/30)
咳嗽	48.3 (43)	AST/ALT異常	50.6 (45/89)
鼻汁	37.1 (33)	血糖上昇	49.3 (37/75)
悪心	13.5 (10)	LDH上昇	47.7 (42/88)
頭痛	4.5 (4)	CPK上昇	37.5 (33/88)
疲労感	4.5 (4)	凝固系異常	30.7 (27/88)
		髄液細胞上昇	21.4 (15/70)
		アンモニア上昇	6.1 (5/82)

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 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

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。今年度は、千葉県内で発症したインフルエンザ脳症症例を通し、アマンタジン投与にもかかわらず発症した脳症に対する治療、Heat shock と脳症発症との関連、脳症の病勢把握における画像診断の有用性について検討を行った。その結果、アマンタジン無効例に対しては、オセルタミビル、 γ グロブリン大量、ステロイドパルスの併用療法が有効であった。また、脳症の一部の症例で病初期に Heat shock に特徴的な異常白血球が出現し、その関与が示唆された。さらに、MRI 拡散強調画像が脳症病勢の把握に有効であった。

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。インフルエンザ感染症は、急性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。従ってその臨床上的対応と、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、脳症の病像と臨床上的の問題点を提起し、対応策を提示することを目的とした。

B 研究方法

本年度は、千葉県内で発症したインフルエンザ脳症症例を通して、以下の検討を行った。

- 1) アマンタジン投与後に発症した脳症症例に対する治療
- 2) 脳症と Heat Shock との関連性
- 3) 脳症病勢把握における MRI 拡散強調画像の有用性

各症例に関しては、症例を報告するにあたり、家族に十分な説明を行い、了解を得た。プライバシー保護に関しては、十分な配慮を行った。

C 研究結果

- 1) アマンタジン投与後に発症したインフルエンザ脳症の1例

背景

A 型インフルエンザの治療には小児では M2 蛋白阻害剤であるアマンタジンが使用されている。我々はアマンタジン投与後に発症した A 型インフルエンザ脳症例を経験した。症例を呈示し、今後の臨床における問題点を提起したい。

症例

1 歳 5 ヶ月女児

家族歴：3 歳兄が平成 13 年 3 月 2 日、近医にて抗原

診断にて、インフルエンザ A と診断されアマンタジンを内服し、翌日より解熱した。

既往歴：特記事項なし インフルエンザワクチンは兄弟ともに未接種であった。

現病歴：平成 13 年 3 月 5 日昼より、突然の発熱。近医受診、インフルエンザ A の診断（抗原診断）、アマンタジン処方。夕分より内服開始。翌日、発熱持続。13:30 より、上下肢硬直、眼球上転の痙攣が出現、1 分で消失。近医受診、Diazepam にて対処。15:30、2 度目の同様の痙攣が出現し、近医より当院紹介。諸検査後インフルエンザ脳症と考え入院加療を行った。来院時、痙攣持続。意識：痛み刺激に反応なし。体温：39.8℃、多呼吸、頻脈認める。咽頭発赤。脳波：high voltage, slow wave を認める。頭部 CT：著明な浮腫、左右差なし。入院時検査結果：WBC 6800, CRP 0.5, GOT 43 GPT 19 LDH 483 UN 8.9 CRE 0.3 Na 135 K 3.9 Cl 104 CPK 168 BS 145。髄液検査；細胞数 2/3、糖 94, 蛋白 11。

入院後の経過：入院後痙攣持続し、人工呼吸管理を併用。鎮静には μ -A チオペンタール、バンクロニウムを使用。大量ヒト免疫グロブリン（1g/kg）、デキサメサゾン（0.15mg/kg × 4/day）、グリセロール（10ml/kg × 4/day）、メシル酸ナファモスタット（0.1mg/kg/hr）の投与により治療開始。1 病日でアマンタジンを内服開始しているが、その後 3 日間発熱が持続していた。3 病日よりオセルタミビルに変更したところ、5 病日に解熱した。8 病日、人工換気より離脱。17 病日、神経学的後遺症なく退院。

ウイルス学的検討

入院時の咽頭ぬぐい液よりインフルエンザ A/H3 型ウイルスが検出された。耐性株の検索のために分離ウイルスについて M 遺伝子の一部をダイレクトシーケンシングにより塩基配列を決定、解析した。M2 タンパクの 26,27,30,31,34 番目のアミノ酸に、アマンタジン耐性に関与することが報告されているアミノ酸への変異は認められなかった。髄液からのウイルス分離は陰性

であった。

2) Heat Shock との異同の検討を通じた病態の解明と臨床上の課題

背景

Hemorrhagic shock and encephalopathy (HSES) はショックと多臓器不全を伴う急性脳症で、インフルエンザ関連脳症の約 10%に関与すると報告されている(2000 全国調査)。一方この HSES と heat shock との間の関連性は 1990 年代から指摘されている。

方法と結果

北澤、本多らは千葉県東葛地区の小児医療の中核施設である旭中央病院小児科にて、HSES 10 例を報告し、そのうち 3 例では A 型インフルエンザウイルスの感染が証明された。又、他の一例もインフルエンザ様疾患であった。インフルエンザ感染が証明された 3 例(症例 1,2,3)に関して以下にその概略を記す。3 症例ともワクチンは未接種、症例 1,3 において学校、家族内での流行が見られた。A 型インフルエンザ感染の証明は、症例 1 は血清抗体価の上昇(A,H3N2)、症例 2 は髄液ウイルス RNA(A/H3)が陽性、症例 3 は鼻汁でウイルス抗原陽性

症例 1 では電気あんか、症例 2 ではこたつの使用といずれも overheating の関与が考えられる。最高体温は症例 1,3 で 42℃以上、症例 2 で 40.7℃であった。3 症例ともショック状態に高体温が合併していた。放射状過分葉をもつ異常白血球は botryoid leukocyte とよばれ、heat stroke に特徴的である。病初期に出現し、24-48 時間で消失する。症例 1,2,3 においていずれも病初期にこの botryoid leukocyte がみられた。

3) 知的後遺症を残したインフルエンザ B 型による脳症の 1 例

背景

脳症の病勢把握をどのように評価していくのかは確立しておらず、治療方針を決定していくうえで、判断に悩む場合も多く、血液データ、画像診断等による評価基準が求められている。

症例

3 歳女兒

主訴

発熱、意識障害、

家族歴、既往歴

特記すべきことなし

現病歴

平成 14 年 3 月 19 日より感冒様症状あり、21 日昼に全般性けいれんが出現、このとき、体温 39.7℃、熱性痙攣重積と診断され、当科入院となった。血清抗体価より、後にインフルエンザ B 型(<10→20 倍)と診断。髄液細胞数は正常、ウイルス分離も陰性であった。入院後、アマンタジンで治療を開始するも、発熱

持続したため、入院翌日にオセルタミビルに変更した。痙攣は一度頓挫したが、覚醒時にもかかわらず、視線が合わず、発語も認めなかった。入院時の CT では、軽度の脳浮腫を認めるのみであった。入院 5 日目に再び痙攣が出現したため、MRI を撮影したところ、拡散強調画像で、後頭葉以外の広範囲の障害を認めたため、ステロイドパルス療法を併用した。以後、徐々に全身状態は改善、現在、運動面は問題ないが有意語は認めていない。

D 考察

1) 症例は、兄にアマンタジンを投与した 3 日後にインフルエンザ脳症を発症している。これはアマンタジン耐性ウイルスによる感染を疑わせる経過である。ウイルス学的検索では、既知の耐性機序を有するウイルスは検出されていない。従って、今回の症例は新しい耐性機序を有するウイルスの感染による可能性もある。あるいは今回の症例によりアマンタジン投与ではインフルエンザ脳症の発症を予防できない場合もあることを検討しなければならないであろう。今回の症例の兄弟共にワクチンは未接種であったことを考えると、脳症発症以前のインフルエンザ感染の予防、軽減という観点からワクチンはさらに普及されるべきであろう。今後、インフルエンザの治療において、抗ノイラミニダーゼ阻害剤が広く使用されることが予想される。こうした薬剤もいずれは耐性を獲得することも考えなければならない。インフルエンザの臨床において、疫学背景、臨床診断と共に抗原診断を併用し、抗ウイルス薬の使い方の検討を今後要するであろう。(ウイルス学的検索は千葉県衛生研究所小川知子氏、岡田峰幸氏によった。)

2) 臨床症状、経過、所見よりこの 3 症例は heat stroke とほぼ同様の病態と考えられる。また、体温調節障害を考えさせる基礎疾患の存在や overheating の病歴もこれらの症例の病態に高体温の関与が強く示唆される。インフルエンザ脳症の少なくとも一部は、heat stroke と同一の病態と考えられ、又 botryoid leukocyte の存在はこの疾患の初期診療に有用である。

3) MRI 拡散強調画像は、病勢の把握に有用であった。入院後、4 病日に再び症状の悪化を認め、5 病日よりステロイドパルス療法を行ったが、効果は明らかでなかった。ステロイドパルスの開始時期について基準の必要性を感じた。

E 結論

今後は、今回の検討結果を証明していくためにも、症例の集積が必要である。

F 健康危険情報

特記すべきことなし

関連文献

1. 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. 1999 Journal of Medical Virology 58 420-425
2. 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.
3. 武田紳江, 中村明. 1999. A 型インフルエンザのアマンタジン療法. 小児科 40 990-994
4. 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. 1999 小児感染免疫 11 109-112
5. K Kitazawa, A Honda, T Maemoto, N Inakawa, K Kawate. Botryoid neutophils in unexpected heat stroke. 1999 Arch Dis child 81 194
6. 北澤克彦, 本多昭仁, 前本達男, 稲川直浩, 清水直樹, 島崎洋成. Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome の3死亡例. 1996 小児科臨床 49.2421-2426
7. 戸石悟司, 黒木春郎, 小川知子, 岡田峰幸. アマンタジン投与後に発症したインフルエンザ脳症の一例. 2001 第33回日本小児感染症学会プログラム・抄録集 81
8. 原木真名, 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
9. 黒木春郎. 急性脳炎・脳症. 2001 小児科診療 64.1785-1789

インフルエンザ脳症で重要と考えられる臨床的事項に関する研究

研究協力者 中野貴司 国立療養所三重病院臨床研究部 国際保健医療研究室長

研究要旨 インフルエンザ脳症に関して、特に臨床的に重要と考えられる課題について検討した。インフルエンザ罹患時に異常言動を呈した患者では、脳波の徐波化という共通した所見があった。予防接種歴のある脳症死亡例を経験し、ワクチン接種後の抗体が上昇していなかった。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は、インフルエンザ発症早期（多くは 0-2 日以内）の時期に、けいれんや意識障害で始まり、しばしば死に至り後遺症を残す重篤な疾患である。欧米諸国に比べて日本での報告例が多いが、発症メカニズムの詳細は解明されていない。私たちはインフルエンザ罹患小児、あるいはインフルエンザ脳症例について臨床的に重要と考えられる事項に着目し分析することにより、有効な予防や治療法の検討に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

国立療養所三重病院で診療した症例について、下記の 2 項目につき臨床的検討を行った。

- ① 1999/2000, 2000/2001, 2001/2002, 2002/2003 の 4 流行シーズンに三重病院で入院治療を行ったインフルエンザ患者の中で、異常言動を呈した症例を対象とした。けいれんや意識消失発作を認めた症例は、今回の検討から除外した。症状の概要、検査所見など臨床的事項を中心に検討した。
- ② 三重病院で経験した重篤なインフルエンザ脳症症例について、ウイルス学的、血清学的に検討した。

（倫理面への配慮）

個々の患者の個人情報特定されないよう十分に注意した。解析に使用した診療情報についても、個人の人権やプライバシーが侵害されないよう、その取り扱いに配慮した。

C. 研究結果

① 異常言動症例について；

明らかな異常言動の症例は 8 例であった。男児 6 例/女児 2 例で、年齢は 4 歳から 12 歳に分布した。A 型インフルエンザによるもの 5 エピソード、B 型によるもの 4 エピソード（1 例は A 型、B 型それぞれの罹患時に異常言動を呈した）であった。発熱から異常言動発現までの経過は 6-27 時間で病初期に多く、A 型罹患時にはより早期に出現していた。異常言動の内容は、映像的な幻覚幻視的訴え、うわご

と、応答不良などであったが、8-22 時間で回復し脳症に進展した症例は無かった。全症例で症状発現後なるべく早期（24 時間以内）に脳波検査を実施したところ、6 例（75%）で基礎波が徐波化しており 2-4Hz の高振幅徐波が主体であった。脳波所見は再検時には正常化していた。その後、てんかんを発症した症例は無かった。

② インフルエンザ脳症症例について；

症例は 3 歳 4 ヶ月女児。平成 14 年 1 月 9 日と 2 月 2 日にインフルエンザワクチン接種歴があった。平成 14 年 4 月 8 日夜より 39℃前後の発熱が認められ、翌 9 日午前 10 時すぎに眼球固定を伴う全身性強直性痙攣を来し、救急車にて当院へ搬送された。入院時、両上肢屈曲、両下肢伸展位、ジアゼパム 5mg 静注により一旦痙攣はおさまった。しかし意識障害は持続し、痙攣も反復した。迅速検査でインフルエンザ A 型陽性、咽頭ぬぐい液からは AH3 ウイルスが分離された。血液検査にて GOT 346, GPT104, LDH 1296, CPK 156、髄液検査は細胞数 2/3, 蛋白 25 であった。脳波検査で後頭部優位にびまん性の高振幅徐波を認めたが、入院直後の頭部 CT 検査は明らかな異常を認めなかった。オセルタミビル、マンニトール、デキサメサゾン、フェノバルビタール、抱水クロラールを投与した。夜間痙攣発作はなかったが、発熱は 42℃まで上昇した。翌朝の CT 検査にてびまん性の脳浮腫あり。血液検査所見は、GOT 5823, GPT2484, LDH 19889, CPK 5935 と増悪した。突然呼吸停止、心停止をきたし死亡した。入院時のインフルエンザ血清抗体価は AH1, AH3, B すべて 10 倍未満であった。患児の妹（同様にワクチン接種歴あり）も同時期にインフルエンザ AH3 に罹患したが、合併症は来さずに回復した。妹の抗体価もインフルエンザ発病時には有意に上昇しておらず、回復期に AH3 に対する抗体が上昇した。

D. 考察

小児のインフルエンザ罹患時は、重篤な合併症である脳症以外に、熱性けいれんの頻度も高いとされている。また本研究班のこれまでの研究成果より、脳症発症前には異常言動など共通した前駆症状が認められることが報告されている。今回の私たちの 8 症例では、幸い重篤な脳症に至った患者は居なかったが、共通に認められた脳波の徐波化は脳の活動低下を示唆していた。インフルエンザ罹患による何らかの悪影響が中枢神経系に及んでいる可能性があると考えられた。

インフルエンザ脳症で死亡したワクチン接種歴のある 3 歳児を経験した。本児は発症時（2 回目接種 2 ヶ月後）の時点で HI 法による抗インフルエンザ抗体は陰性であった。接種歴のあるインフルエンザ脳症児のデータをさらに集積し、検討する必要があると考える。

E. 結論

インフルエンザ罹患時に異常言動を呈した症例においては、脳波で基礎波の徐波化が特徴的所見であった。けいれんを認めない症例で本所見が得られ、解熱時も異常言動を呈した症例があり、本症状は高熱によるもうろう状態ではなくインフルエンザに伴う神経症状の可能性が高いと考えた。

乳幼児に対するインフルエンザワクチン接種による罹患や合併症の予防効果については、いまだ結論は得られていない。脳症を予防する方法が何か有るのかを含めて、さらに今後の検討が必要な課題である。

F. 健康危機情報

脳症は、よく知られた重篤な合併症であるが、インフルエンザ罹患時には異常言動などの神経症状にも注意する必要がある。予防接種による脳症発症の予防効果に関しては、今後の検討が必要である。

G. 研究発表

1.論文発表；無し

2.学会発表；

- ① 中野貴司，庵原俊昭，神谷齊．第 34 回日本小児感染症学会．インフルエンザ罹患時に異常言動が認められた症例に関する検討．2002 年 11 月 8-9 日．札幌市．
- ② 中野貴司，伊藤美津江，庵原俊昭，神谷齊，落合仁．第 34 回日本小児感染症学会．インフルエンザ脳症で死亡したインフルエンザワクチン接種歴のある 3 歳女児例．2002 年 11 月 8-9 日．札幌市．

H.知的財産権の出願，登録状況

無し

1. 臨床症状、検査所見からインフルエンザウイルスの中樞神経系への作用を考察

- ・インフルエンザ罹患時に、脳症には至らないまでも異常言動をきたした症例に着目し、名古屋大学との共同研究として15例(平均年齢78ヶ月)をまとめた。
- 軽度の脳波異常(徐波の混入)を13例で認めた。

【症例】M.H. 17歳、女性

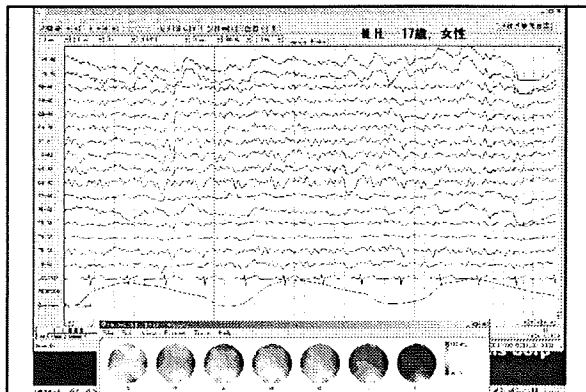
【主訴】発熱、いつもに比べてボーッとしている感じ

【現病歴】2003年1月26日38.8℃の発熱あり近医を受診。インフルエンザの臨床診断にてオセルタミビル投与されたが、1月27日も38℃の発熱が続き、いつもに比べてボーッとしている感じがあるため入院治療目的で当科へ紹介となった。入院時のバイタルサインは正常、意識レベルはJCS I-1で応答は正常に出来た。迅速検査にてインフルエンザA型陽性。頭部CT正常。

【脳波所見】覚醒時の基礎波で7Hz前後の徐波が頭頂から後頭に目立ち、3-5Hzの δ - θ 波混入も認められた。発作波は認めず。

【臨床経過】1月28日には解熱し、ボーとした感じも1-2日の経過で改善した。脳波再検予定。

*入院時抗体：H1N1 40倍、H3N2 10倍未満、B 10倍未満
(今シーズンの予防接種歴無し)



【症例】R.T. 2歳10ヶ月、男児

【主訴】発熱、うわごと(ハエがとんでいるなど)を言った

【家族歴】母と1歳5ヶ月の弟が1/27よりインフルエンザ

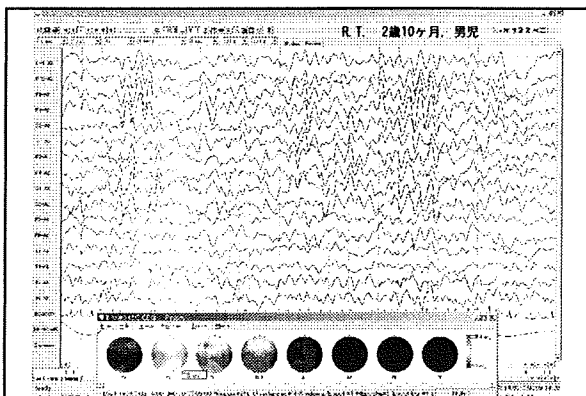
【現病歴】2003年1月28日朝38.5℃の発熱あり近医を受診。迅速検査でインフルエンザA型陽性。夕方よりオセルタミビル投与された。発熱は40.2℃まで上昇し、夜間も39℃前後の発熱が持続した。(アセトアミノフェン坐薬は、9時、18時半、29日0時半に使用)

29日朝6時頃に、うわごとで「ハエがとんでいる」などと言い、臀部や大腿部の痛みを訴え、当科へ紹介入院。バイタルサイン、血糖、血液電解質などは正常で、意識レベルはJCS:0であった。

【脳波所見】ややうとうとした状態の基礎波は5-6Hzの θ 波が主体で、閉眼時でもリズムのため徐波化と考えた。発作波は認めず。

【臨床経過】1月31日より無熱。脳波再検予定。

*入院時抗体：H1N1 10倍未満、H3N2 10倍未満、B 10倍未満
(予防接種歴無し)



【今後の研究計画、検討課題(1)】

1. インフルエンザが中枢神経系に及ぼす悪影響

- ・急性期脳波→徐波化の頻度、他疾患との比較検討
- ・インフルエンザ罹患時には、異常言動が軽度あるいは無くても脳波異常を認めるのでは?
- ・インフルエンザ流行と熱性けいれんの疫学調査
- ・インフルエンザ流行と年長児における熱性けいれん頻度
- ・インフルエンザウイルスが中枢神経系に悪影響を及ぼすとすれば、その機序は?
- ・中枢神経系に及ぼす障害の程度を評価でき、治療に役立たせることができるようなマーカーは無いのか?

2. インフルエンザワクチン接種は、
脳症の発症予防、予後改善に有効か？

- ・ 2002年4月に、予防接種歴のある脳症死亡例（3歳，女児）を経験した。
- ・ 本児では、接種後の抗体価は上昇していなかった。
- ・ 他の施設でも接種歴のある脳症例の報告が見られている。

【今後の研究計画，検討課題（2）】

2. 脳症対策としてのインフルエンザワクチンの評価

- ・ 接種歴の正確な把握→診療ガイドラインに盛り込む
- ・ 低年齢児でも予防接種により抗体は確実に上昇するのか
→抗体測定法（HI法の使用血球，分離株に対する抗体）
- ・ 抗体獲得した児でも脳症を発症するのか
→発病早期の抗体測定を診療ガイドラインに盛り込む
- ・ 抗体獲得すれば，インフルエンザ罹患を予防できるのか
→接種児が発症した際の抗体検討を開始した
- ・ 脳症発症児の接種歴，抗体価については，すでに研究班へ報告された症例の分析も有用と考えられる。

予後不良例の脳画像所見に基づくインフルエンザ脳症の新病型分類案

研究協力者	塩見正司	大阪市立総合医療センター	小児救急科
共同研究者	外川正生	大阪市立総合医療センター	小児内科
	川脇 寿	大阪市立総合医療センター	小児神経内科
	富和清隆	大阪市立総合医療センター	小児神経内科
	岡崎 伸	大阪市立総合医療センター	小児神経内科

研究要旨 インフルエンザ脳症を死亡または後遺症例の脳画像検査所見から検討すると複数の型に分類することが可能である。著者らは以前に分類案を報告したが、その後の症例の増加、他の原因による小児急性脳症の知見などから、新分類案を報告する。新分類案ではインフルエンザ脳症を4病型に分類した。1.急性壊死性脳症型（ANE型）、2.hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome型（HSES型）、3.急性脳腫脹型（ABS型）、4.痙攣重積型（SE型）である。各病型は発症機序、治療法、予後とも関連すると考えられる。ANE型は発症後半日程度で両側視床に限局性病変が出現する。HSES型は発症時はCTでは正常で、1-3日後に両側大脳皮質の広汎な低吸収化、皮髄境界の不明瞭化、脳浮腫が出現し、回復期にはcortical laminar necrosisがみられる。すなわち、HSES型では大脳皮質主体の広汎な虚血性変化がみられる。ABS型は意識障害で発症した時に、すでに、脳腫脹から脳ヘルニアを呈しており、小脳扁桃ヘルニアで急死する例が多い。しかし、急性脳腫脹自体は可逆性で、急死例であっても死亡直前まで中枢神経症状を呈さない例も多く、急死例の解剖所見では脳浮腫と肺水腫がみられるが、神経細胞の変化は乏しい。SE型は持続型の痙攣重積後に後遺症を残し、両側前頭葉、片側大脳半球などの分布で、急性期脳浮腫、後に萎縮となる。各病型は他の小児急性脳症でもみられ、インフルエンザ脳症に固有の変化ではない。

A.研究目的

インフルエンザ脳症の主な特徴は、それまでは健康な小児が、インフルエンザ発症後0-2日に、39℃を超える高熱時に意識障害や痙攣で発症し、短時間で昏睡状態に進み、肝機能障害、播種性血管内凝固症候群（DIC）を伴う症例では死亡率が高い、1-5歳に多い、死亡・後遺症は各々30%程度であるというものである¹⁾。しかしながら、脳画像検査から検討すると複数のパターンが見られる。急性期の剖検例が乏しく、病理像からの検討が困難な点からも、画像所見から脳の病態を推察することは重要である。

B.研究方法

大阪市立総合医療センターに入院し、死亡あるいは後遺症を残したインフルエンザ脳症の脳CT、MRI、脳波などを検討し、病型分類を試みる。

C.研究結果

当院における1998-2003に予後不良であった16例のインフルエンザ脳症について検討し、1.急性壊死性脳症型（ANE型）、2.hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome型（HSES型）、3.急性脳腫脹型（ABS型）、4.痙攣重積型（SE型）の4病型に分類が可能であった。16例を分類するとANE7例（死亡4例）、HSES型5例（死亡1例）、ABS型2例（死亡1例）、

SE型2例（死亡なし）であった。以下に、各病型の特徴を記す。

①急性壊死性脳症型（ANE）：水口が報告した両側視床に病変を有する脳症で²⁾、大脳白質、小脳、脳幹にも左右対称の病変が存在することも多い（図1）。CT上病変は発症後12時間以内に出現する（図2）。病変が小さい例では予後良好例もみられる。肝機能障害、DICなどがみられるが程度は様々である。視床病変、脳幹病変が大きい例、多臓器障害が重篤な例は生命予後不良である（図3）。

②hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome（HSES）型：典型例では高熱、ショック状態、下痢、意識障害、痙攣で発症し、短時間で昏睡となる。画像変化は少し遅れて1日-3日後には出現し、CTでは大脳皮質と白質の分離不良と低吸収、浮腫がみられる（図4）。MRI拡散強調画像（DWI）では早期から大脳皮質に広汎な高信号がみられ、慢性期にはMRIのT1強調画像でcortical laminar necrosisが明瞭となる（図7）。基底核にも病変が生じうるが、視床の異常はすくない。すなわち、HSES型は心停止後の全脳虚血や脳梗塞などの虚血性脳障害と同様の時間経過で画像所見が変化し、その脳病変は広汎な虚血性病変と思われる。また、この型はhemorrhagic shock and

encephalopathy(HSE,Levin³)や熱射病(heat stroke)と同様に、発症後半日～1日 で DIC や肝・腎機能障害などの多臓器障害が明かとなる。多臓器障害による死亡率が高いが、脳浮腫が進行して死亡する例もある。一方、同様の脳画像所見であっても脳以外の臓器障害が軽い場合もある。

当院で脳圧モニター下に脳低体温療法、バルビタール療法、サイクロスポリン A、大量ガンマグロブリン療法、デキサメサゾン、ATIIIなどで救命された症例の体温、血圧、脳圧の経過、画像の変化を示す(図5,図6)。この例では発症時の脳CTは正常であったが2日後には皮質の低吸収化がみられ、脳浮腫が進行し、頭蓋内圧は60mmHgまで亢進したが、体温を35℃から33.5℃に下げ、マンニトール、一時的過換気などで頭蓋内圧低下を試み、救命することができ、独歩可能な状態にまで回復した。

③急性脳腫脹型(ABS型): 大脳全体の著明な浮腫がみられるが、脳ヘルニアを生じるまではショックや呼吸不全はなく、状態の悪化時にはすでに脳浮腫が著明にみられる。この型は脳ヘルニア発症直前まで意識が保たれていると思われる。虚血性脳障害のような神経細胞障害に起因する浮腫ではなく、脳浮腫は可逆的であり、脳ヘルニアを起こしても後遺症なく回復する場合もある。急死例では著明な脳浮腫、脳ヘルニア、肺水腫がみられるが、神経細胞の変化は乏しい。

インフルエンザに罹患し、死亡した状態で発見され、当院病理部の剖検で脳浮腫と小脳扁桃ヘルニア、肺水腫がみられた例、脳浮腫から扁桃ヘルニアを生じたが救命され、後遺症が軽微であった症例(図8)を経験し、本病型を追加した。また、2002～2003 インフルエンザシーズンに大阪で睡眠中に急死した6例中、大阪大学医学部法医学教室で剖検が行われた3例も同様の所見であった。

④痙攣重積型: インフルエンザの経過中に持続型痙攣重積で発症し、画像では急性期に片側痙攣では対側の片側半球性浮腫(図9)、全汎性痙攣では両前頭葉の浮腫など、脳葉単位の広がりをもつ低吸収域と腫脹(脳葉性浮腫)をきたし、やがて萎縮となる⁴⁾。テオフィリンは痙攣の持続と脳血流低下をもたらし、本病型と関連している場合がある。肝機能障害はあっても軽度である。本病型の生命予後はよく、後遺症は運動障害よりも知能障害が問題になることが多い。

脳葉性浮腫の特徴としては、出現時期が発症後4日以後のことも多い、浮腫のピークは第2病週にくる、数ヵ月後には萎縮が明瞭となることがあげられる。MRIのT1強調やT2強調画像での信号変化は小さいことが多い。拡散強調画像やFLAIR法で病変部の描出が可能な場合もある。SPECTでは急性期に血流増加、後には低下を示す。病理学的には選択的神経細胞壊死であ

り、内皮細胞やグリヤの変化が少ないため、画像上の変化が小さいのであろう⁵⁾。

⑤その他の病型

上記以外にも、⑤1-2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、⑥痙攣重積で発症し、気管内挿管による呼吸管理が必要であったが24時間以内に著明に回復する例(熱性痙攣)、⑦発症後4-5日以後に痙攣、意識障害で発症し、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。

D.考察

1. 急性脳症における脳の病態と分類

小児の急性脳症はインフルエンザ・突発性発疹・麻疹などの高熱を伴う疾患の経過中に意識障害をきたす疾患で、脳には炎症はなく、非特異的な脳浮腫がみられ、脳以外の臓器障害も重篤で、死亡や神経学的後遺症が多いと理解されてきた。わが国ではかつて「疫痢」がよく知られていたが、その原因、病態などは解明されないまま、現在ではまれな疾患になっている。また、Reye症候群はオーストラリア病理学者Reyeが提唱した肝臓の脂肪変性と脳腫脹を特徴とする急性脳症の一つであるが⁶⁾、米国で多発し、注目された。典型例はインフルエンザ罹患中にアセチルサリチル酸を服用していた年長児が、インフルエンザ発病後3-5日程度して、嘔吐、意識障害で発症、高アンモニア血症、低血糖、肝機能異常を伴い、重症例では除皮質肢位、除脳肢位と進行し、死亡すると理解されている。疫学的にアセチルサリチル酸が原因とされ、その投与が禁止されてからは極めてまれな疾患となった。Hemorrhagic shock and encephalopathyは英国のLevinが1980年に報告したもので³⁾、高熱と関連し、heat strokeに類似した病態と考えられている。Reye症候群とhemorrhagic shock and encephalopathyは肝機能などの臨床検査値から診断される傾向にあり、臨床医は脳の病理については関心が薄い。しかし、多臓器不全の管理は進歩しており、脳自体の病態が重要な問題となっている。Reye症候群の脳はび慢性脳浮腫で壊死はみられないとされる⁷⁾。一方、hemorrhagic shock and encephalopathyは皮質優位の広汎な壊死や小出血がみられる⁸⁾。近年の知見によれば、Reye症候群は高アンモニア血症による可逆的な脳浮腫と理解するのが最も近く、また、Reye症候群の重症例は高アンモニア血症が必発であった。一方、hemorrhagic shock and encephalopathyについてはheat strokeとの類似が指摘されてきた。高温下においた幼若ラットでは高熱に伴う皮質優位の血液脳関門の透過性亢進とそれによる壊死がみられ、類似した病態と考えられる⁹⁾。また、小児のheat stroke例で虚血性変化を示す大脳のcortical laminar necrosisがみられたという報告が