

20030519

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び
予防方法の確立に関する研究

平成15年度 研究報告書

平成16年3月

主任研究者 森 島 恒 雄

（岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学 教授）

インフルエンザ脳症の発症因子の解明および診断治療予防方法の確立に関する研究

平成 15 年度研究報告書

<目次>

平成 15 年度総括研究報告

平成 15 年度インフルエンザ脳症研究班の研究成果と全体のまとめ(森島恒雄)	3
--	---

分担研究報告

1. 平成 14/15 年度インフルエンザ脳症全国調査について (森島恒雄)	11
2. 平成 14/15 および 15/16 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 (田代 真人、他)	20
3. 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 (富樫 武弘)	23
4. インフルエンザ脳症の病理学的研究 (佐多徹太郎、他)	25
5. 現行の不活化ワクチンによるインフルエンザ脳症の予防効果に関する臨床的検討 (中野 貴司)	28
6. ワクチン接種後に発症したインフルエンザ脳症の研究 (水口 雅)	30
7. インフルエンザの初期診療における洋漢統合医療の試み (黒木 春郎)	34
8. インフルエンザ脳症におけるマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析に関する研究 (木村 宏)	36
9. 分子モニタリングによるインフルエンザ脳症起因物質に関する研究(河島 尚志)	40
10. 脳内高サイトカイン状態が中枢神経・全身に及ぼす影響に関する研究 (モデル動物を用いた検討) (横田 俊平、他)	44
11. サイトカイン値による脳症と熱せん妄との鑑別に関する研究 (奥村 彰久)	47
12. インフルエンザ脳症の血清及び髄液中サイトカインに関する研究(市山 高志)	50
13. 軽症のインフルエンザ脳症について (布井 博幸)	54
14. インフルエンザ脳症における血清および髄液中のチトクロームcと TNF- α 濃度の経時的検討 (細矢 光亮)	62
15. インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究 (荒川 浩一、他)	66
16. A 型インフルエンザの経過中に無呼吸を呈し人工呼吸管理を要した 3ヶ月児例 (前田 明彦、他)	70
17. インフルエンザ脳症の発症要因としての代謝異常症の役割 (山口 清次)	76

I. 総括研究報告

インフルエンザ脳症の発症因子の解明および診断・治療・予防法
の確立に関する研究

2003 年度研究成果のまとめ

主任研究者 森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学教授

研究要旨

(1) 2002/2003 シーズンのインフルエンザ脳症の全国調査を実施し、全報告症例(1次調査と2次調査を含む)の合計は 160 例であった。死亡は 30 例(19%)で、前年に比べ、やや悪化の傾向が認められた。また、このシーズン、大阪において、インフルエンザの発熱数時間後、自宅での急死例が相次ぎ、地区の分担研究者・研究協力者を中心に疫学調査が実施された。現在までのところ急死につながる原因は確定されていない。しかし、このような治療も間に合わない急死例の発症要因の調査は重要であり、現在対象症例を全国に広げ、疫学調査を継続中である。

インフルエンザウイルスのサーベイランスによれば、2002/2003 シーズンは、例年に比べ早期に九州地方から流行が拡大していった。その 90%以上が A・香港型(主にシドニー株)であり、B型は 10%未満であった。翌 2003/2004 シーズンでは、98%が A・香港型であり、その中で前年のシドニー株から福建株への変化が認められた(田代分担研究者)2003/2004 シーズンの全国調査結果も一部報告に加えた。

(2) 2次調査に際して、治療法の内容と臨床経過を詳しく調べ、インフルエンザ脳症の重症例の有効な治療法の確立を急いでいる(横田分担研究者)。現在までのところ、ステロイドパルス療法および大量ガンマグロブリン療法が重症例に対してよく用いられ、予後の改善につながる可能性が高い。シクロスポリンも有用との報告もある(鍵本研究協力者)。その他、脳低体温療法や ATⅢ補充療法・血漿交換などの治療法も加え、多変量解析などによる有効な治療法の検討が進んでいる。最終的にはこれらの結果をまとめて、初期医療から2次・3次医療にいたる「インフルエンザ脳症の診療ガイドライン」の作製を目指している。

(3) 国際疫学共同研究については、SARS、高病原性トリインフルエンザなどの流行もあり、インフルエンザ脳症疫学調査のアジア諸国との連携は計画通りには進んでいない。しかし、米国 CDC との定期的な会議をもち、共通の「インフルエンザ脳症の定義」の下に(CDC は MMWR に我々の論文を紹介しながら米国におけるインフルエンザ脳症の調査を呼びかけている)、共同調査が開始され、米国やカナダなどからもインフルエンザ脳症の報告が増加している。特に 2003/2004 シーズンでは、米国の小児死亡が 152 例報告され、この一部がインフルエンザ脳症によると推定されており、本研究班で集積した知見(治療法を含む)を米国側に提供している現況である。

(4) 発症因子解明のためのインフルエンザ脳症ゲノムプロジェクトについては、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターとの共同研究が進行中である。岡山大学医学部ゲノム倫理審査委員会など各施設の倫理委員会の承認の下、脳症症例とインフルエンザだけで完治した症例について、SNPs による coding region 全領域の解析が進められている。本研究の進行に当たってはプライバシーの保護、インフォームドコンセントの完全な実施などについて十分な配慮が行なわれている。まだ全体として解析可能な症例数に達しておらず最終的な結論を得るにはいたっていない(中村研究分担者、木村研究協力者)。

(5) インフルエンザ脳症の発症機序の解明が進んだ。すなわち、重症例では病初期からチトクローム C の上昇が認められ、アポトーシスが脳・肝臓などの全身の諸臓器で生じているのが基本的な病態と考えられた。また回復期(症状固定期)においても、髄液中のチトクローム C の高値が示され、中枢神経

系のアポトーシスの持続的な進行が急性期後の神経障害に関与すると思われた(細矢研究分担者)。また、サイトカインについては血清中 IL-6、sTNFR1、IL-10 は脳症予後不良群で高値だった。特に死亡例では、血清中 IL-6、sTNFR1、IL-10 は著明な高値を示した。髄液中 IL-6 は予後不良群で高値を示した。以上から、これらのサイトカインが病態の悪化に強く関連していることが示唆された(市山研究分担者、木村研究分担者)。また、熱せん妄様の症状にもIL-6 が関与する可能性が示されている(奥村研究協力者)。同時に、従来の研究から血管内皮の障害が起きていることが明らかになっているが、特に両側大脳基底核や視床などに血流障害が生ずることが報告されている。特に軽症例で脳血流の異常を認めることが判明し、急性壊死性脳症の病変の形成や、軽症例の治療法を考える上で重要な報告と思われる(布井研究分担者、荒川研究協力者)。発症要因についての重要な知見として、インフルエンザ脳症の一部の症例(約 3%)に有機酸脂肪酸の代謝異常が関与している可能性が示された。その他、今まで十分解明されていない先天代謝異常症がインフルエンザ脳症の発症に関与する可能性について、今後さらに検討を続ける予定である(山口研究分担者)。

(6)インフルエンザワクチンの脳症予防効果について、2001/2002 シーズンの症例について、インフルエンザ脳症発症症例におけるワクチン接種率と同時期・同地域・同年齢のインフルエンザ罹患(脳症を発症しなかった)症例のワクチン接種率を比較するケースコントロール研究が実施された。詳細は玉腰分担研究者の報告で述べられているが、対照症例数の不足のため確定的なことがいえないのが現状である。また、インフルエンザ脳症発症例のワクチン接種歴についての症例調査では、ワクチン接種後の抗体獲得の有無と脳症発症については、抗体陰性者が多い傾向にあるものの、脳症発症時、すでに抗体陽性の例もみられるなど一定の傾向は認められていない(水口研究分担者、中野研究協力者)。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は、主に6歳以下の小児がインフルエンザに感染した時、急激に発症する。致死率が30%に達する重篤な疾患であり、インフルエンザの流行の規模により、毎年100例から数百例の発症がある。このため、社会の関心は極めて高く、小児医療の現場において、多くの問題を提示しており、その対策は社会的観点からも緊急の課題である。この研究は、遺伝子多型の解析によるハイリスクの同定と予防、治療法の確立による診療ガイドラインの作成、インフルエンザワクチンの脳症予防効果の調査の3点からなる。

1. SNPsを用いた coding 領域の全てについて、短期間で解析を完了させ、異常部位の機能を調べることにより、ハイリスク同定の診断法を確立する。今までの我々の研究から、本症の発症因子として、A.日本に多発する、B.サイトカインの異常が認められる、C.血管内皮細胞の障害が認められる、D.全身の諸臓器にミトコンドリアの障害及び apoptosis が急激に進行している、E.インフルエンザ脳症患者の一部に有機酸や脂肪酸の先天性代謝異常が認められる、F.一部の解熱剤が本症の悪化に関与し

ている、などが判明しており、複数の遺伝子多型が背景に存在する。従って SNPs による coding 領域の全てについて解析を進めることが重要である。

2. インフルエンザ脳症診療ガイドラインの作成

日常診療において本症のガイドラインの作成が初期医療・2次医療・3次医療のそれぞれの現場から強く求められている。特に重症例は、インフルエンザ発症数時間から1日で神経障害を示し、死に至る。この時、サイトカインの異常と全身臓器の apoptosis 及び血管内皮細胞の障害が生じている。これらの病態に基づき、小児救急医療部門を含めた治療方法確立の検討を急ぎ、診療ガイドラインを作成し、広く小児医療の現場に公開していく。現在、インフルエンザ流行期の小児医療は混乱しており、ガイドラインの作成は小児医療、特に小児救急医療に役立ち、国民に大きく貢献しうると思われる。

重症例の病態の解明について引き続き研究を継続する。これは、上記の治療法の確立のために必須であり、現在、「抗サイトカイン」、「抗 apoptosis」の考え方が有効な治療法の開発に結びつく可能性

が高くなっている。

3. インフルエンザワクチンが、インフルエンザ脳症の軽症化あるいは予防に役立つかどうかは、小さな子どもをもつ親の重大な関心事であり、この解明は重要である。そのステップとして A. 予防接種がインフルエンザの発症を予防する、B. 予防接種がインフルエンザの発症を予防できない場合でも、脳症の発症を予防する、C. 予防接種が脳症の発症を予防できない場合でも重症化を防ぐ、の中で、特に B と C について前方視的及び後方視的疫学研究を実施する(A については厚生労働省の他の研究班で検討が進んでおり、本研究の対象とはしないが、互いに連携を取り、研究を進める)。

B. 研究方法

(1) 全国調査の計画: 平成15年度も本症の全国調査を1次調査(都道府県からの症例報告)と2次調査(各症例の詳細なアンケート調査)に分け実施してきた。1次調査の症例のもれをカバーするため、2次調査表は1次調査により症例の報告があった医療機関以外に全国約2500の小児科を有する病院に直接アンケートを依頼した。以上は、岡山大学医学部疫学研究倫理委員会の承認を得て実施した。大阪府において、発熱後数時間で自宅において死亡する症例が4例と多発した。これらの症例の発症要因を探るため同地域において緊急の疫学調査を実施した。

(2) 発症因子解明のためのゲノムプロジェクトの進行: 現在、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター中村裕輔教授との共同研究で SNPsを用いた遺伝子多型の解析が進行しており(名古屋大学医学部および岡山大学医学部ヒトゲノム研究倫理審査委員会の承認)、インフルエンザ脳症に罹患し後遺症を残した児とインフルエンザにかかり回復した児について比較調査が進められている。

(3) ワクチンによる脳症予防効果について: ワクチンによる脳症予防効果のうち、特にインフルエンザだけを発症した児とインフルエンザ脳症を発症した児の間でインフルエンザワクチンの接種率に差があるかどうかについての検討を行なった。これは、年齢、発症日時、ウイルス型、地域を合わせたケース

コントロールスタディとして実施した。

(4) インフルエンザ脳症診療ガイドラインの作製: 現在特に重症例の治療法について慎重にその評価を行なっている。すなわち、前述の2次アンケート調査に治療経過を詳しく記載してもらうことにより、どの治療法が安全かつ有効であるかの客観的評価を進めていく。また同時に、研究班において治療法の検討のための委員会を開催し、小児救急専門家を含めさらに討議を重ねていく。

C. 研究結果

(1) 全国調査の結果: 1次調査137例、2次調査を含めて160例の報告があった。死亡率は、19%と比較的高率であった。その前の2年間で14%、16%であったのに比較検討すると、やや悪化の傾向が認められる(表1)。この原因については現在検討を進めている。大阪府において、発熱後数時間で自宅において死亡する症例が4例と多発した。病理解剖において、脳内のアストログリア細胞の活性化が認められ、神経細胞の急激なアポトーシスが進行していた(表2)。これらの症例の発症要因を探るため同地域において緊急の疫学調査を実施したが、現在まで明らかな要因は認められていない。

(2) 発症因子解明のためのゲノムプロジェクトの進行: 本症の病態として急速に進行する全身の諸臓器のアポトーシスが認められることが示された。また、発症要因の1つとして先天代謝異常症、特に脂肪酸 β 酸化異常症が背景にあることが明らかになったが、これは全体の3%程度であり、本症の発症因子すべてを説明はできない。

(3) ワクチンによる脳症予防効果について: ワクチンによる脳症予防効果のうち、特にインフルエンザだけを発症した児とインフルエンザ脳症を発症した児の間でインフルエンザワクチンの接種率に差があるかどうかについての検討を2001/2002シーズンについてレトロスペクティブに実施した。これは、年齢、発症日時、ウイルス型、地域を合わせたケースコントロールスタディとして実施した。結果は、脳症群の接種率は7%であり、インフルエンザのみの群では11%であった。しかし、コントロールの症例数が少ないためこれらは有意な差とは言えない状況である。2003/2004シーズンについて同様の調査を実施し

ていく。

(4)インフルエンザ脳症診療ガイドラインの作製:現在特に重症例の治療法について慎重にその評価を行なっている。すなわち、前日の2次アンケート調査に治療経過を詳しく記載してもらうことにより、どの治療法が安全かつ有効であるかの評価を進めていく。また同時に、研究班において治療法の検討のための委員会を開催し、小児救急専門家を含めさらに討議を重ねていく予定である。また、本ガイドラインには初期医療、インフルエンザ脳症およびインフルエンザ脳症軽症例に対する診断・治療法も含めていく予定であり、これらは common disease 診療の標準化にもつながると考えられる。

D. 考察

(1)2002/2003 シーズンは九州および西日本を中心にインフルエンザ脳症の多発が見られた。この多くは A 香港型(シドニー株)によるものであり、A 香港型が小児で流行する時、インフルエンザ脳症が多発する、とする従来の我々の報告を支持する結果であった。以上から、小児での A 香港型の流行予測から脳症の多発の危険性をあらかじめ予測することが可能である。一方、2003/2004 シーズンでは A 香港型の流行が関東以北を中心にみられたが(図3B)、流行規模が小さく、103 例の発症に留まった。また、死亡率は約 10%まで低下していた(図2B)。(2003/2004 シーズンの症例は、現在2次調査が継続しており、報告数の増加により、今後数値が変わる可能性がある)。しかし、今シーズンの流行は、シドニー株から福建株にシフトしており、来シーズンの A 香港型(福建株)の流行が危惧される。

(2)インフルエンザ脳症ゲノムプロジェクトについては、現在症例を増やして解析が進められている。あらかじめ複数の遺伝子多型の存在を仮定して進めている本研究では、本症の発症因子につながる遺伝子多型の検出の可能性はかなり高いと思われる。遺伝子多型の検出の後、異常部位の機能解析を行い、それにより診断キットの作製を目指す。これらを用いた発症前診断により本症の完全な予防が可能となる(表3)。

(3)インフルエンザワクチンがインフルエンザ脳症を

予防し得るかどうかは重要な課題ではある。引き続き厳密な疫学調査を下に結論を急ぎ、一般に公表していきたい。2002/2003 シーズンのインフルエンザ脳症患者のインフルエンザワクチン2回接種率は14%、2003/2004 シーズンは同 24%と増加しており(図5A・B)、この結果からみると、ワクチンによる脳症の完全な予防は困難な状況である。

(4)国際共同疫学調査により、米国においてもインフルエンザ脳症が存在することが明らかになった。日本で得られた知見が、米国においても活かされている(病態、疫学、診断、治療など)。今後はアジア諸国を中心に共同研究の輪を拡げていきたい。

E. 結論

インフルエンザ脳症は、致命率が約 30%から16%に改善しつつあるが、未だに重篤な予後を示している。また、2002/2003 シーズンでは、160 例、2003/2004 シーズンでは、103 例(調査継続中)と多くの発症が続いている。小児の間で A 香港型が流行する年は多くの脳症発症が予測される。今まで欧米を中心とした諸外国からはインフルエンザ脳症の報告は非常に少なかったが、本症の理解が世界的に進み、まとまった報告が散見されるようになった。インフルエンザ及びインフルエンザ脳症の存在は、冬期の小児救急医療に大きな影響を与えており、この問題の解決のためにも、本症の診療ガイドラインの作成が急務である。インフルエンザワクチンによる本症の予防効果については、最終的な結論は得られていない。少なくとも、ワクチンによって脳症の発症が完全には予防できないと思われる。したがって、完全な予防方法の確立のためには、ゲノムプロジェクトの推進により、発症要因の解明に基づく発症前診断が究極の目的となろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1)論文発表

・Isolation of influenza A H1N2 viruses from an outbreak in Yokohama city during the 2001-2002 influenza season in Japan :Chihara Kawakami, Takehiko Saito, Yoko Nakaya, Setsuko Nakajima, Tetsuya Munemura, Miwako Saikusa, Yuzo Noguchi,

- Kikushige Fujii, Mikio Takaoka, Reiko Ito, Toshinori Saito, Takato Odagiri and Masato Tashiro: Japanese Journal of Infectious Disease 56:110-113 (2003)
- ・富樫武弘: インフルエンザ脳症の病理。インフルエンザ 4(1):29-33,2003
 - ・富樫武弘: インフルエンザ流行期における鎮痛解熱薬使用の注意。日本耳鼻咽喉科学会専門医通信 74:10-11,2003
 - ・富樫武弘: インフルエンザ脳症と最近の話題。香川県小児科会誌 24:30-31,2003
 - ・富樫武弘: インフルエンザ脳炎・脳症と解熱薬小児内科 35(10):1686-1689, 2003.
 - ・Ito R, Asahi Y, Yoshikawa T, Hasegawa H, Sato Y, Inoue R, Morishima T, Kondo N, Sata T, Kurata T, Tamura S.: Roles of anti-hemagglutinin IgA and IgG antibodies in different sites of the lower respiratory tract of vaccinated mice in preventing lethal influenza pneumonia. Vaccine2003, 21:2362-2371.
 - ・Watanabe I, Ross TM, Tamura S-I, Ichinohe T, Ito S, Takahashi H, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T, Hasegawa H.: Protection against influenza virus infection by intranasal administration of C3d-fused hemagglutinin. Vaccine 2003, 21: 4532-4538.
 - ・中野貴司. 特集:インフルエンザ Q&A. 医報フジ. 第123号. (P25-28, 44-45, 47). (平成15年7月25日発行). 診療新社.
 - ・水口雅. [日常よくみる疾患と診療のポイント]神経系疾患. 鴨下重彦, 天野暉, 松尾宣武, 五十嵐隆, 松平隆光(編)実践 小児医療. 日本医師会、東京、2003, pp. 264-275.
 - ・水口雅: [最近話題の用語-知っておきたい豆知識]急性壊死性脳症. 小児科 44(4):509-510, 2003.
 - ・水口雅. 脳炎・脳症. 有馬正高, 加我牧子(編)国立精神・神経センター小児神経学講義-臨床に役立つエッセンスと最新のエビデンス-. 診断と治療社、東京、2003, pp. 77-96.
 - ・水口雅. [小児疾患診療のための病態生理, 第3版]脳炎、急性脳症、脊髄炎. 小児内科 35(Suppl):644-651, 2003.
 - ・水口雅. [小児医療の最前線:臨床編]急性脳症の診断と治療. 医学のあゆみ 206(9):665-668, 2003.
 - ・水口雅: [インフルエンザ]急性脳炎・脳症からみたインフルエンザ. 小児内科 35(10):1662-1666, 2003.
 - ・水口雅: [小児救急医療の問題点]インフルエンザ脳症の救急医療. 小児外科 35(10):1223-1228, 2003.
 - ・水口雅: [フローチャート小児救急初期対応]脳炎・脳症. 救急・集中治療 15(11):1215-1217, 2003.
 - ・水口雅: [診断の指針・治療の指針]インフルエンザ脳症. 総合臨床 52(12):3271-3272, 2003.
 - ・Mizuguchi M. Lesions of acute necrotizing encephalopathy without a concentric appearance on imaging. Neuroradiology 45(9):663, 2003.
 - ・黒木春郎, 木元博史: 小児のインフルエンザと麻疹に対する洋漢統合医療の経験. 千葉県医師会雑誌 55(10): 47-50, 2003.
 - ・黒木春郎: 小児のインフルエンザと麻疹に対する洋漢統合医療の経験. 小児東洋医学会誌 印刷中
 - ・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
 - ・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 188:690-8, 2003.
 - ・H Kawashima, Y Watanabe, T Morishima, T Togashi, N Yamada, Y Kashiwagi, K Takekuma, A Hoshika, T Mori. Nox(Nitrite/Nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. Neuropediatrics.34:137-40,2003
 - ・河島尚志,五百井寛明,山中岳, 柏木保代, 篠本雅人. インフルエンザおよびインフルエンザ脳症の治療の進歩. 化学療法の実際 19:1605-61,2003
 - ・河島尚志, 渡邊泰雄, 五百井寛明インフルエンザ脳症における一酸化窒素(NO)動態. 小児内科 35:1734-8,2003
 - ・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 15:19-24,2003
 - ・中嶋光博, 山名岳, 篠本雅人, 田口丈士, 新後関幸江, 柏木保代, 河島尚志, 星加明德. ステロ

- イドパルス療法と血漿交換療法で救命できたインフルエンザ脳症の1例。東医大誌 61:354-59,2003
- ・横田俊平:インフルエンザ脳症.チャイルドヘルス 6:798-801,2003
 - ・横田俊平:インフルエンザ脳症 病態と発症メカニズム.日本臨床 61:1953-1958,2003
 - ・横田俊平, 河島尚志:インフルエンザの治療.医学のあゆみ 206:627-632,2003
 - ・小林慈典, 河島尚志, 横田俊平:インフルエンザ脳症の特殊治療.小児内科 35:1682-1685,2003
 - ・小林慈典, 横田俊平:インフルエンザ脳症の発症機.小児内科 35:1673-1675,2003
 - ・Okumura A, Takemoto T, Ozaki T. Serum beta 2-microglobulin and neopterin levels in children with febrile illness: their relation to influenza and febrile seizures. Journal of Pediatric Neurology 1: 35-38, 2003.
 - ・Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. Pediatric Neurology in press.
 - ・奥村彰久, インフルエンザ脳炎・脳症の前駆症状としての異常行動と熱せん妄. 小児内科 35: 1730-1733, 2003.
 - ・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 2003; 35: 59-61.
 - ・Hasegawa K, Ichiyama T, Isumi H, Nakata M, Sase M, Furukawa S. NF-KB activation in peripheral blood mononuclear cells in neonatal asphyxia. Clin Exp Immunol 2003; 132: 261-264.
 - ・Ichiyama T, Hasegawa S, Umeda M, Terai K, Matsubara T, Furukawa S. Pranlukast inhibits NF-KB activation in human monocytes/macrophages and T cells. Clin Exp Allergy 2003; 33: 802-807.
 - ・Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. Pediatr Int 2003; 45: 734-736.
 - ・Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S. An immunoglobulin agent (IVIG) inhibits NF-KB activation in cultured endothelial cells of coronary arteries *in vitro*. Inflamm Res in press
- (2)学会発表
- ・富樫武弘:インフルエンザ最近の話題とワクチン。香川県小児科医会学術講演会特別講演 平成 15 年 2 月 1 日(於高松市)
 - ・宇加江進、梅津愛子、岡 洋瑚、高橋 豊、富樫武弘、山中 樹、渡辺 徹、綿谷靖彦:札幌市における小児インフルエンザワクチン接種数の調査。第 28 回札幌市医師会医学会 平成 15 年 2 月 16 日(於札幌市)
 - ・富樫武弘:インフルエンザ脳症。第 7 回奈良県外来小児科学・感染症サーベイランス研究会学術講演会 平成 15 年 2 月 22 日(於橿原市)
 - ・富樫武弘:インフルエンザウイルス脳炎・脳症、ワクチン、最近の話題。第 14 回富山難治性感染症研究会特別講演 平成 15 年 3 月 13 日(於富山市)
 - ・富樫武弘:小児インフルエンザ脳症と最近の話題。第 49 回秋田県感染症研究会特別講演 平成 15 年 9 月 19 日(於秋田市)
 - ・富樫武弘:耳鼻咽喉科医に必要な感染症の最新情報「小児のインフルエンザ」。第 17 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会 平成 15 年 11 月 15 日、16 日(於仙台市)
 - ・一戸猛志、渡邊泉、伊藤智史、千葉 文、森山雅美、田村慎一、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹:新しい粘膜ワクチンアジュバントを用いた経鼻インフルエンザワクチンの作製。第 51 回日本ウイルス学会総会。京都。平成 15 年 10 月。
 - ・長谷川秀樹、渡邊泉、森山雅美、一戸猛志、伊藤智史、田村慎一、千葉 文、倉田 毅、佐多徹太郎:インロイシン経鼻接種によるインフルエンザウイルスの感染予防の検討。
 - ・伊藤智史、一戸猛志、渡邊泉、田村慎一、千葉文、倉田 毅、佐多徹太郎、長谷川秀樹:自然免疫刺激によるインフルエンザウイルス感染の抑制。第 51 回日本ウイルス学会総会。京都。平成 15 年 10 月。
 - ・廣田良夫、藤枝恵、田中隆、前田章子、神谷齊、中野貴司(大阪市立大学院医学研究科公衆衛生学、国立療養所三重

病院). 第7回日本ワクチン学会. 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの有効性. 2003年10月18-19日. 名古屋市.

・藤枝恵、田中隆、前田章子、廣田良夫、神谷齊、中野貴司 (大阪市立大学院医学研究科公衆衛生学、国立療養所三重病院). 第7回日本ワクチン学会. 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの副反応. 2003年10月18-19日. 名古屋市.

・山内秀雄、森雅人、河口修子、山形崇倫、中川栄二、桃井真里子、江口光興、水口雅: 両側前頭葉の大脳皮質障害を示す乳幼児期発症の急性脳症. 第45回日本小児神経学会総会、福岡、2003年5月23日 (脳と発達 35(Suppl):S153, 2003)

・Yamanouchi H, Mori M, Kawaguchi N, Yamagata T, Nakagawa E, Eguchi M, Momoi M, Mizuguchi M. Acute Infantile Encephalopathy Predominantly Affecting the Bilateral Frontal Lobes. Child Neurology Society 32nd Meeting, Miami, October 1-4, 2003

・水口雅: インフルエンザ感染症と中枢神経系. 第37回横浜市東部小児科医会、横浜、2003年9月18日

・水口雅: インフルエンザ脳症: 臨床と病態. 第20回茨城県小児科医会研修セミナー、水戸、2003年10月19日

・黒木春郎、木元博史: 第22回漢方免疫アレルギー研究会 学術集会 2003/06/07 東京. 小児のインフルエンザと麻疹に対する洋漢統合医療の経験.

・黒木春郎、木元博史: 第23回日本小児東洋医学会 2003/09/14 川崎. 小児のインフルエンザと麻疹に対する洋漢統合医療の経験.

・川田潤一、原紳也、伊藤嘉規、吉川哲史、木村宏、森島恒雄. インフルエンザ脳症における末梢血のサイトカインの発現. 第106回日本小児科学会学術集会 2003.4.26 福岡

・インフルエンザ脳症の起因物質とその分子モニタリング、河島尚志 (第8回神経科学領域における分子モニタリング. 2003年10月)

・河島尚志、五百井寛明、柏木保代、山田直人、篠本雅人、武隈孝治、星加明德、渡邊泰雄. インフルエンザ脳症における髄液中 NOx とアミノ酸の検討. (第35回日本小児感染症学会. 2003年11月)

・河島尚志、五百井寛明、柏木保代、山田直人、

篠本雅人、武隈孝治、渡邊泰雄、インフルエンザ脳症におけるNOx動態 (第106回日本小児科学会学術集会. 2003年4月)

・平良良子、森美佳、塚本真貴子、有瀧健太郎、柏木保代、河島尚志、露木和光、星加明德. インフルエンザ脳症10例についての重症度別検討 (第8回日本神経感染症学会 2003年10月)

・奥村彰久、鈴木基正、植村直子、糸見和也、根来民子、渡辺一功. 熱性けいれんと異常行動および遷延性意識障害. 第106回日本小児科学会総会、福岡、2003.4.25.

・奥村彰久、根来民子、福本由起子、樋口和郎、渡辺一功. インフルエンザに伴う異常行動の臨床的特徴. 第45回日本小児神経学会総会、福岡、2003.5.23.

・市山高志、伊住浩史、松藤博紀、古川 漸. 細菌性および無菌性髄膜炎における髄液細胞での転写因子 NF- κ B 活性化について. 第15回日本神経免疫学会. 長崎. 2003.3.12-14

・市山高志. 特別講演. 小児の急性脳炎・脳症、髄膜炎-インフルエンザ脳症を中心に-. 第33回中国・四国點頭てんかん研究会. 岡山. 2003.3.29

・市山高志、伊住浩史、松藤博紀、長谷川恵子、井上 保、古川 漸. 敗血症における末梢血単核球の NF- κ B 活性化について. 第106回日本小児科学会. 福岡. 2003.4.25-27

・市山高志. シンポジウム. テオフィリンによる転写因子 NF- κ B 活性化の抑制. 第15回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜. 2003.5.12-14

・市山高志、伊住浩史、松藤博紀、古川 漸. インフルエンザ脳症における血清および髄液中サイトカイン解析と末梢血単核球 NF- κ B 活性化の検討. 第35回日本小児感染症学会. 富山. 2003.11.7-8

・柴徳生、滝沢琢己、荒川浩一、湯原幸弘、渡部登志雄、岡田恭典、友政剛、

・PET-SPECT にて視床・基底核障害を確認したインフルエンザ脳症の一例、群馬県核医学研究会会誌 18: 17-18, 2003.

・石浦嘉人、前田明彦、藤枝幹也、脇口宏、永野真澄、荒木久美子: 重症心身障害児施設におけるインフルエンザワクチン接種の効果に関する分析. 第35回日本小児感染症学会, 2003, 11, 富山

・島崎真弓、森澤豊、前田明彦、岡田泰助、藤枝幹也、脇口宏、古賀真紀子: 頸部エコーが診断の

契機となった prepulsless stage 大動脈炎症候群の
1例. 第 55 回中四国小児科学会, 2003, 11, 徳島
・三浦紀子, 粟生耕太, 前田明彦, 森澤豊, 久川
浩章, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口宏, 松浦喜美夫,
松岡尚則, 岡本健:セフトリアキソン (CTRX)長期
投与によると考えられた胆石症の一例. 第 55 回中
四国小児科学会, 2003, 11, 徳島

H. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

平成 14/15 年度インフルエンザ脳症全国調査について

主任研究者 森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学教授

研究協力者 横山裕司 二宮伸介 和田智顕 岡山大学大学院小児医科学

研究要旨 インフルエンザ脳症全国調査を実施した。各都道府県からの1次調査の報告に基づき2次調査を依頼した。また、全国の約 2500 の病院(小児科入院施設を有する)に直接2次調査用紙を発送し、1次調査にもれた症例の報告を依頼した。その結果、計 160 例の報告がなされた。これは、1998/1999 の1次調査報告数 217 例に次ぐ症例数であった。地域別には、九州、中国・四国、関西地方に多く、関東以北の症例は少なかった。患者の年齢層では、2歳にピークがあり、4歳及び7歳以上の症例が例年に比較して多かった。ウイルス型別では、「A型」57%、「B型」15%、「インフルエンザ抗原陽性(型不明)」19%であった。脳症の予後については、「後遺症なし」35%、「後遺症あり」20%、「経過観察中」23%、「死亡」19%であり、やや致命率が高い傾向にあった。脳症患者のワクチン歴の有無(不明を除く)に関しては、「無し」83%、「2回接種」14%、「1回接種」3%であった。

2004 年、インフルエンザ脳症が厚生労働省の感染症新法の見直し中で、四類の急性脳炎全数把握の対象疾患となったため、今後本症については医療施設からの直接報告が主体となると思われる。しかし、治療法・予防法の確立のためには、さらに詳細な全国調査の継続が必要となり、どのような症例調査方法が適当であるかが今後の重要な検討課題となる。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症の発症数、予後、臨床症状、治療効果などの評価は、本症の有効な治療法・予防法が確立していない現状において、重要な調査である。われわれは今まで5年間による調査で、本症の発症数が約 100~500 例であること、インフルエンザA型(香港型)による発症数が、Aソ連型・B型に比べ有意に高いことを示してきた。現在、本症の重症例の治療法は確立したものがなく、本研究班では「診療ガイドライン」として検討中であるが、約3年前から抗インフルエンザ薬、ステロイドパルス療法、大量ガンマグロブリン療法、シクロスポリン療法、脳低体温療法などが推奨されている。これらの治療法の評価を正確に行うためにも本調査は重要と考えられる。

B. 研究方法

従来同様、各地方自治体にインフルエンザ脳症の発症調査を依頼した。各地方自治体から小児科を標榜する施設や病院に対して本症の届出を依頼した。これらの、届出を受けた施設に対して2次調査用紙を発送し、その内容について検討を加えた。これらの研究班の実施する疫学調査については、岡山大学医学部疫学調査倫理委員会に諮り、そ

の承認のもとに実施した。

C. 研究結果

インフルエンザ脳症全国調査を実施した。各都道府県からの1次調査の報告に基づき2次調査を依頼した。また、全国の約 2500 の病院(小児科入院施設を有する)に直接2次調査用紙を発送し、1次調査にもれた症例の報告を依頼した。その結果、計 160 例の報告がなされた。これは、1998/1999 の1次調査報告数 217 例に次ぐ症例数であった(図1A)。地域別には、九州、中国・四国、関西地方に多く(図2A)、関東以北の症例は少なかった。患者の年齢層では、2歳にピークがあり、例年に比べて4歳及び7歳以上の症例が多かった。ウイルス型別では、「A型」57%、「B型」15%、「インフルエンザ抗原陽性(型不明)」19%であった(図3A)。脳症の予後については、「後遺症なし」35%、「後遺症あり」20%、「経過観察中」23%、「死亡」19%であり、やや致命率が高い傾向にあった(図4A)。脳症患者のワクチン歴に関しては、「無し」83%、「2回接種」14%、「1回接種」3%であった(不明を除く)(図5A)。これは、前シーズン(2001/2002)の 7%に比較して高くなっている。

2003/2004シーズンではA香港型の流行が関東

以北を中心にみられたが(図3B)、流行規模が小さく、103例の発症に留まった。また、死亡率は約10%と低下していた(図2B)。(2003/2004シーズンの症例は、現在2次調査が継続しており、報告数の増加により、今後数値が変わる可能性がある)。しかし、今シーズンの流行は、シドニー株から福建株にシフトしており、来シーズンのA香港型(福建株)の流行が危惧される。罹患年齢層はさらに拡大しつつある。また、このシーズンのインフルエンザ脳症患者のワクチン接種率は24%とさらに高かった(図5B)。

一方、大阪府を中心に、インフルエンザ発症後数時間で死亡する症例が続いた。緊急疫学調査を関西地区の研究分担者、協力者(奥野良信等)を中心に実施しているが、今まで、明らかな要因・誘因は確定されていない。

D. 考察

2002/2003シーズンは、160例と最近の中では多数の患者の報告があった。従来よりもやや高い年齢層が対象となり、19%と死亡率も比較的高かった。この差が何に起因するかは明らかではない。このシーズンの流行は、A香港型(シドニー株)が主体となっているが、西日本に比べて東日本では流行規模が小さかった。

また、海外を中心にシドニー株に変わる福建株の流行が主体となりつつある。2003/2004シーズン我が国でも今後この福建株の流行が主流になりつつある。インフルエンザ脳症の疾患としての理解が広がるにつれて、インフルエンザ発症後の急死例が報告されるようになり、剖検でインフルエンザ脳症と確定診断された。大阪府を中心にした急死例の疫学調査では明らかな要因は認められなかったが、今後全国の同様の奨励についても疫学調査を進めていく予定である。

2004年インフルエンザ脳症が四類急性脳炎全数は把握の対象疾患となった。したがって、今後各医療施設からの届出が必要となる。一方で、従来各自治体によって行われていた本症の1次調査は、この四類届出による症例把握に変わることになるが、本症の治療法・予防法の確立はまだ不十分な段階にあり、詳細な症例調査は今後も継続する必要がある。今までの2次調査に変わる調査方法も今後考慮する必要がある。

E. 結論

2002/2003シーズンは西日本を中心にA香港型が流行し、160例の発症があった。致命率は19%とこの3年間の中では最も高いものである。発症年齢も2歳にピークがあり、また4歳および7歳以上の症例が例年に比較して多かった。この中で脳症患者のワクチン接種率は、(不明を除き)「無し」83%、「2回接種」14%、「1回接種」3%であった。これは前年度の7%を上回るものである。また、まだ最終結果ではないが2003/2004シーズンの接種率は24%であった。以上から、ワクチン接種によって必ず脳症の発症を防げるというものではない。予防接種の脳症予防効果については、さらに検討を続ける必要がある。大阪府を中心に、インフルエンザ発症後数時間で死亡する症例が数多く報告された。今後、疫学調査により早期発症例の要因または誘因について全国レベルの調査を実施していく。

F. 健康危機情報

特記すべきものはなし

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
「インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防方法確立に関する研究」

	氏 名	所 属	
主任研究者	森島 恒雄	岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学	教授
分担研究者	中村 祐輔	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター	センター長
	富樫 武弘	市立札幌病院小児科	副院長
	玉腰 暁子	名古屋大学大学院医学研究科社会生命科学講座予防医学	助教授
	田代 真人	国立感染症研究所感染症ウイルス製剤部	部長
	横田 俊平	横浜市立大学医学部小児科	教授
	水口 雅	自治医科大学小児科	助教授
	佐多 徹太郎	国立感染症研究所 感染病理部	部長
	山口 清次	島根大学医学部小児科	教授
	岡部 信彦	国立感染症研究所 感染症情報センター	センター長
	布井 博幸	宮崎医科大学小児科	教授
	塩見 正司	大阪市立総合医療センター 小児救急部	部長
	市川 光太郎	北九州市八幡病院救急急病センター 小児救急医療	部長
	細矢 光亮	福島県立医科大学小児科	講師
	市山 高志	山口大学医学部小児科	講師
	研究協力者	奥野 良信	大阪府立公衆衛生研究所 ウイルス学
宮崎 千明		福岡市立西部療養センター	
河島 尚志		東京医科大学小児科	講師
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	
黒木 春郎		永津会斎藤病院小児科	
鍵本 聖一		埼玉県立小児医療センター 感染免疫アレルギー科	
木村 宏		名古屋大学医学部小児科	講師
奥村 彰久		名古屋大学医学部小児科	助手
中野 貴司		国立療養所三重病院小児科	医長
前田 明彦		高知医科大学小児科	講師
岩崎 琢也		長崎大学熱帯医学研究所 病理部	教授
荒川 浩一		群馬大学医学部小児科	講師
山田 至康		六甲アイランド病院 小児科	院長
尾内 一信		川崎医科大学小児科学第2	教授
横山 裕司		岡山大学医学部・歯学部附属病院小児科	講師
二宮 伸介		岡山大学医学部・歯学部附属病院小児科	助手

図1A 脳症年齢別患者数2002/2003

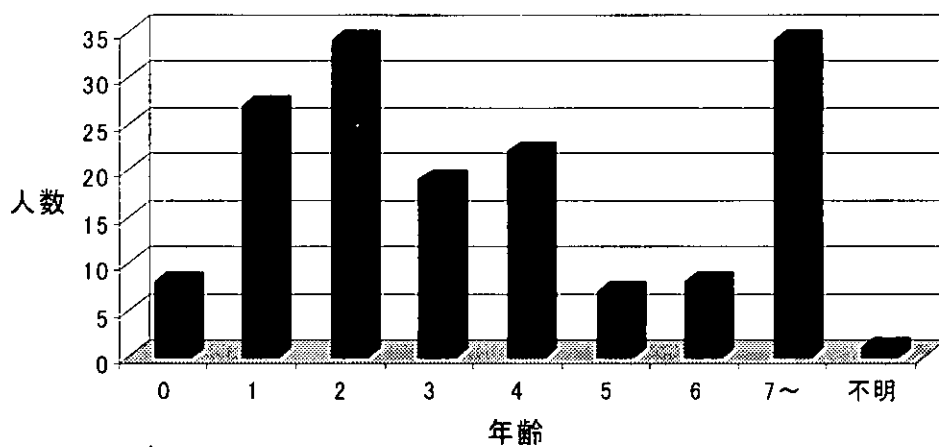


図1B 脳症年齢別患者数2003/2004

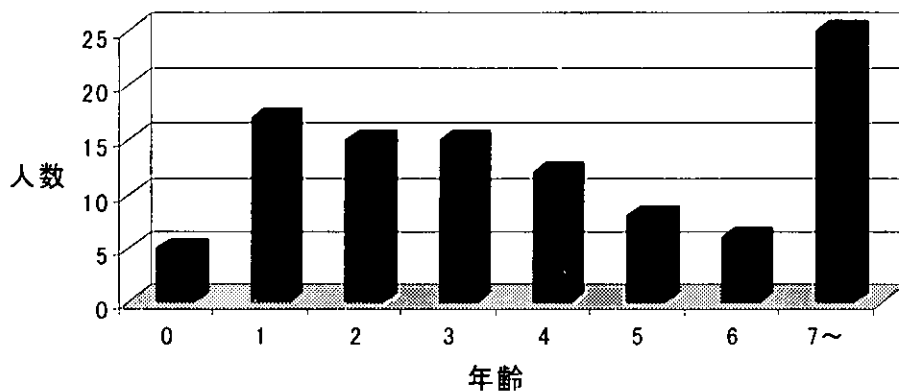


図2A 脳症地域別発症2002/2003

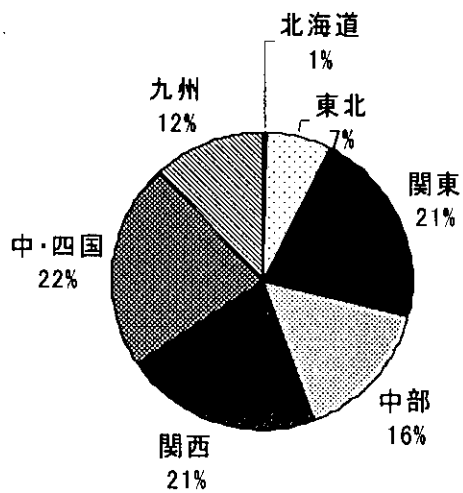


図2B 脳症地方別発症2003/2004

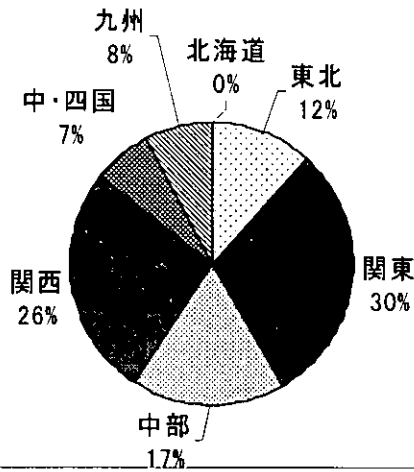


図3A ウイルス型別2002/2003

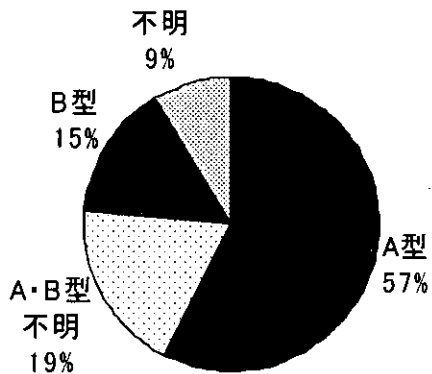


図3B ウイルス型別2003/2004

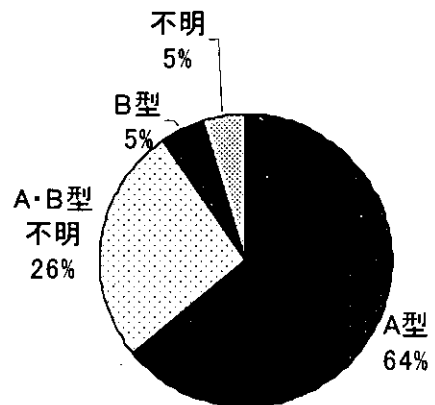


図4A 脳症予後2002/2003

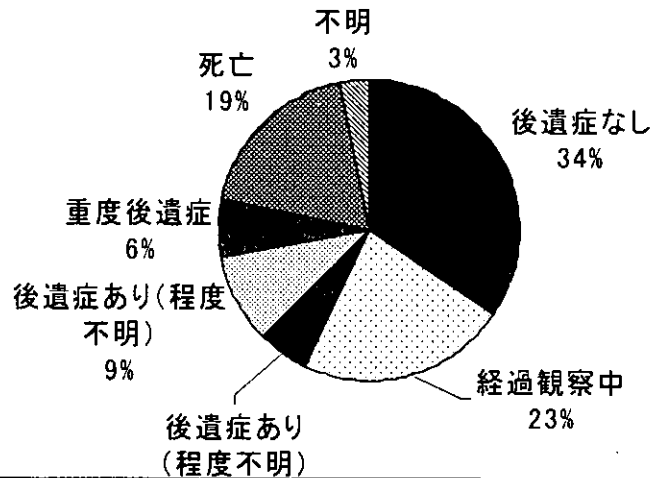


図4B 脳症予後2003/2004

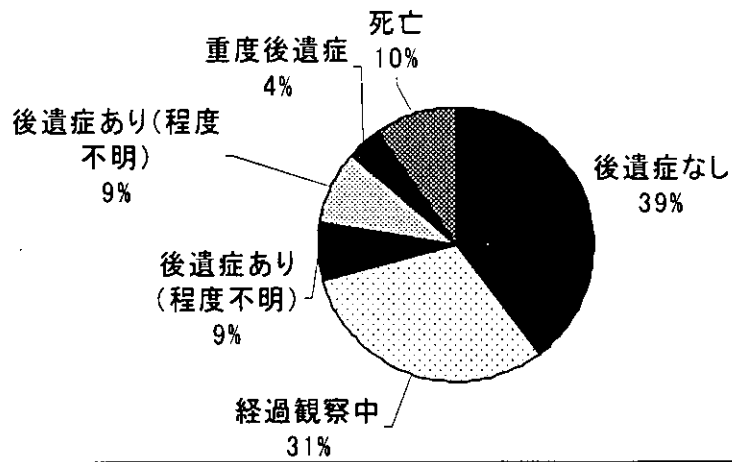


図5A 脳症患者のワクチン歴
2002/2003
(不明を除く)

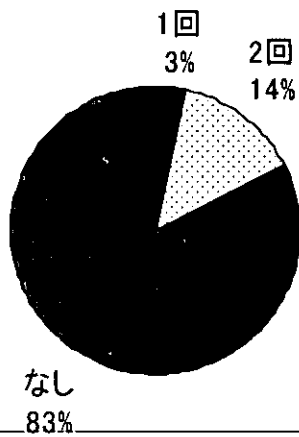


図5B 脳症患者のワクチン歴
2003/2004
(不明を除く)

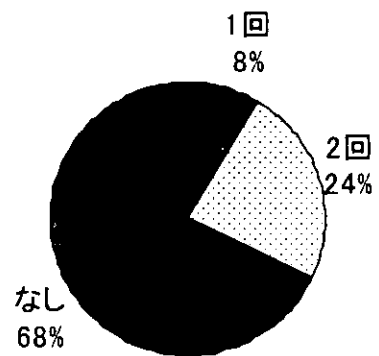


図6 インフルエンザ脳症患者数と死亡率の推移

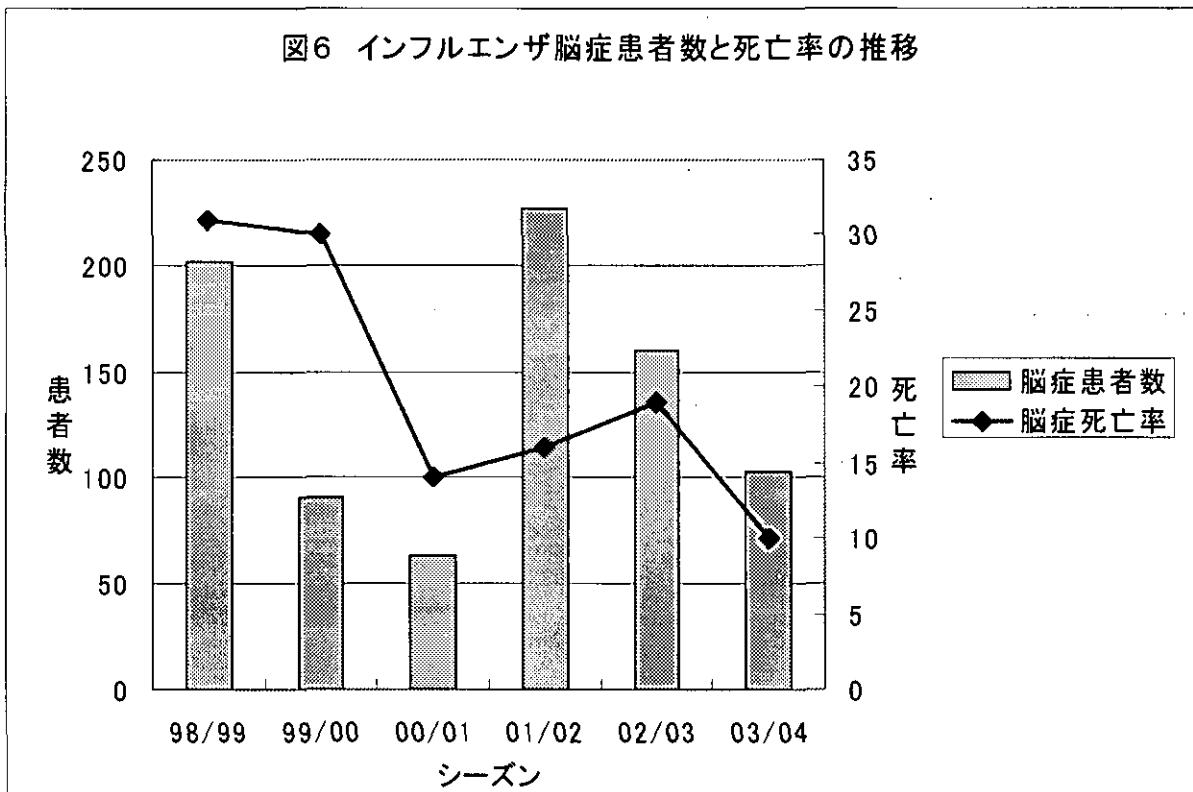


図7 インフルエンザ脳症患者のワクチン接種率の推移*

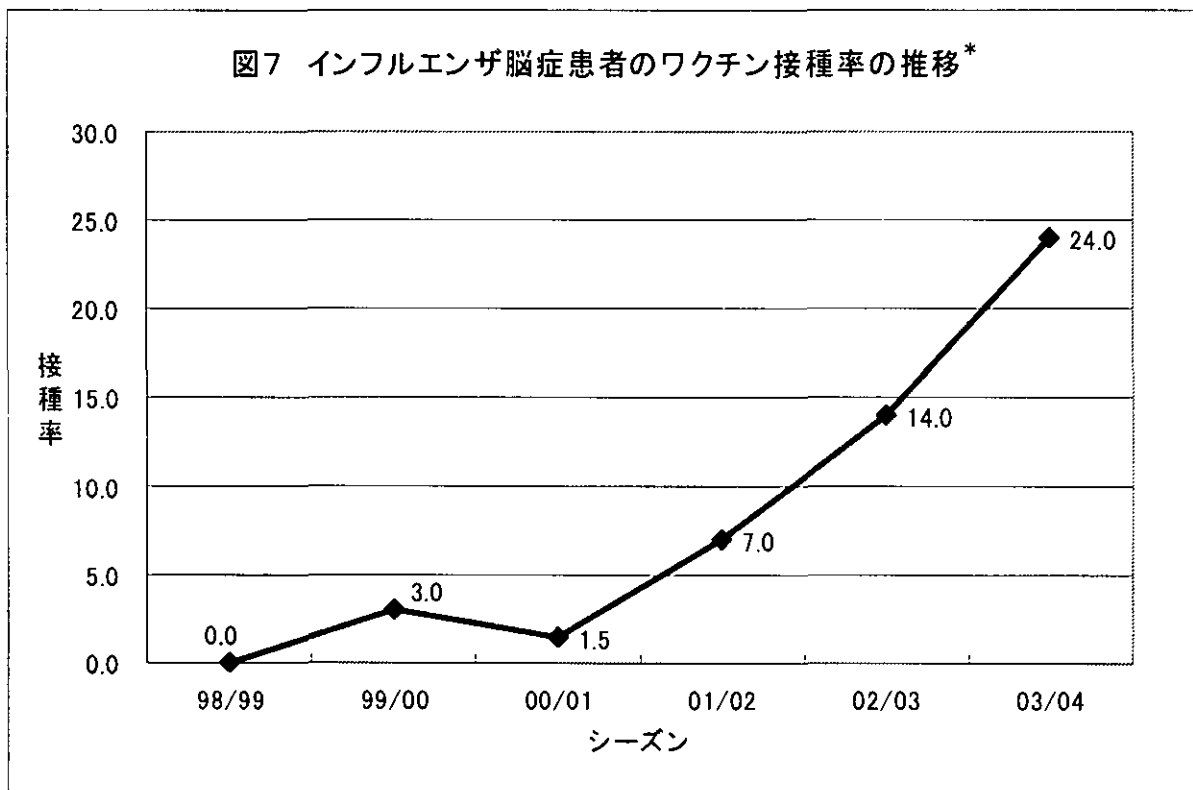


図8 インフルエンザ脳症の予後の推移

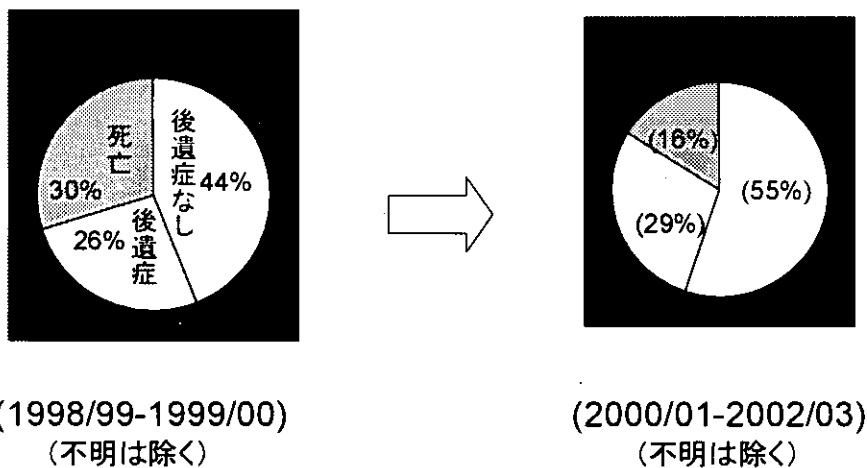


表1 インフルエンザ脳炎・脳症全国調査結果
(1999～2004)

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	117例 (227例:実数は約2倍)
5.2002/2003:	同	160例 (二次調査を含む)
6.2003/2004:	同	103例 (同)

(推定年間約100例～数100例の発症)