

予後

	No. of patient (%)			Odds ratio to 1-5yr(95% CI)	
	<1yr	1-5yr	6-15yr	<1yr	6-15yr
Mortality					
-no./total no.(%)	6/28(21.4)	74/331(22.4)	17(20.5)	1.0(0.3-2.6)	0.9(0.5-1.7)
Existence of sequelae					
-no./alive no.(%)	9/22(40.9)	96/257(37.4)	15/66(22.7)	1.2(0.4-3.0)	0.5(0.3-1.0)
Severity of sequelae					
-no./total sequelae no.(%)	5/9(55.6)	33/96(34.4)	6/15(40.0)	2.4(0.5-11.5)	1.3(0.4-4.4)
severe sequelae*	4/9(44.4)	63/96(65.6)	9/15(60.0)	0.4(0.1-4.0)	0.8(0.2-2.8)
mild sequelae					

*require personal help for daily life activities

6～15歳では後遺症なしの割合が多い

初診時検査所見

	No. of patient /total no. (%)			Odds ratio to 1-5yr(95% CI)	
	<1yr	1-5yr	6-15yr	<1yr	6-15yr
blood					
AST \geq 100IU/L	8/23(34.8)	111/290(38.3)	13/68(19.1)	0.9(0.3-2.3)	0.4(0.2-0.8)
AST \geq 500IU/L	1/23(4.3)	44/290(15.2)	6/68(8.8)	0.3(0.0-1.9)	0.5(0.2-1.4)
CPK \geq 1000IU/L	4/21(19.0)	27/264(10.2)	5/60(8.3)	2.1(0.5-7.2)	0.8(0.3-2.3)
PT \leq 70%	3/8(37.5)	45/80(56.3)	12/21(57.1)	0.5(0.1-2.5)	1.0(0.4-3.1)
Platelet counts \leq $10 \times 10^4 / \mu\text{L}$	4/21(19.0)	51/272(18.8)	9/65(13.8)	1.0(0.3-3.4)	0.7(0.3-1.6)
Platelet counts \leq $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$	2/21(9.5)	24/272(8.8)	2/65(3.1)	1.1(0.0-5.3)	0.3(0.1-1.5)
urine					
hematuria or proteinuria	2/21(9.5)	77/180(42.8)	13/55(23.6)	0.1(0.0-0.7)	0.4(0.2-0.9)
CSF*					
WBC counts \geq 8/ μL	3/20(15.0)	22/217(10.1)	10/53(18.9)	1.6(0.3-6.3)	2.1(0.8-5.0)
protein level \geq 50mg/dl	2/18(11.1)	25/212(11.8)	10/50(20.0)	0.0(0.0-4.6)	1.9(0.8-4.5)

*Cerebrospinal fluid

#1歳未満では血尿・蛋白尿の出現頻度が少ない

#6～15歳ではASTの上昇、血尿・蛋白尿の出現頻度が少ない

初回頭部CT所見

	No. of patient (%)			Odds ratio to 1-5yr(95% CI)	
	<1yr	1-5yr	6-15yr	<1yr	6-15yr
normal	10/22(45.5)	110/282(39.0)	32/62(51.6)	1.3(0.5-3.4)	1.7(0.9-3.0)
edema	9/22(40.9)	145/282(51.4)	25/62(40.3)	0.7(0.3-1.7)	0.6(0.4-1.2)
low density area	5/22(22.7)	35/282(12.4)	2/62(3.2)	2.1(0.6-6.5)	0.2(0.0-1.0)
hemorrhage	2/22(9.1)	2/282(0.7)	1/62(1.6)	14.0(1.3-149.4)	2.3(※)

※Cornfield limits invalid

#1歳未満では出血が出現しやすい
 #6～15歳では低吸収域が出現しにくい

北海道における小児期インフルエンザ脳症の発症状況

（10 シーズンのまとめ）

分担研究者 富樫武弘 市立札幌病院 病院長

研究要旨

1994/95 から 2004/05 に亘る 10 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症の実態を調査した。10 シーズンで 103 例（年平均 10.3 例）発症し、男 58、女 45（男女比 1.3:1）、平均年齢は 4.5 ± 2.9 歳、発熱から神経症状開始までの間隔は 1.6 ± 1.7 日であった。転帰は死亡 35 例（34.0%）、後遺症 20 例（19.4%）、軽快 48 例（46.6%）であった。臨床症状は発熱が 100%、意識障害が 99.0%にみられ、痙攣が 74.8%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、とくにインフルエンザ 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、脳症を含めた重症合併症で入院した患者の有無である。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 2003/04 シーズンまでの 10 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. インフルエンザ脳症の発症状況

2003/04 シーズンの 2 例から 1997/98 シーズンの 22 例まで合計 103 例発症し年平均 10.3 例であり、男 58 例、女 45 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 4.5±2.9 歳で 5 歳未満の児は 70 例で 68.0%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 1.6±1.7 日であった。転帰は死亡が 35 例 (34.0%)、後遺症が 20 例 (19.4%)、軽快が 48 例 (46.6%) 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 99.0%に、痙攣は 74.8%にみられた。脳波、脳 CT、MRI の異常所見はそれぞれ 83.5、74.5、57.1%に、血清 AST/ALT、LDH、CPK 異常はそれぞれ 50.5、45.1、43.6%に、血糖上昇は 49.4%にみられた。血液凝固系異常は 30.0%に、髄液細胞上昇は 20.0%に、血清アンモニアは 8.5%にみられた。(表 2)

3. インフルエンザ流行状況と脳症の発症状況

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。この年次推移の 1996/97 シーズンから 2003/04 シーズンの 8 シーズンを横軸に、北海道の脳症発症数を縦軸にして図示すると、 $R=0.8018$ 、 $p=0.017$ (回帰分析) であった。(図 2)

4. インフルエンザ脳症患者のワクチン接種歴

1994/95 シーズンから 2003/04 シーズンまでの 10 シーズンで脳症を発症した 103 例のうち、インフルエンザ不活化ワクチン接種歴の判明している例は 87 例であり、うち 84 例が未接種で、シーズン前に 2 回接種の確認されたものは 3 例であった。(表 3)

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岡

山大教授) 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 10 シーズンの推移をみると、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。とくに最近 8 シーズンの推移をみるとさらにその傾向がはっきりしている。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 6 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携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。

最近アメリカ合衆国から、18歳未満のインフルエンザ患者の間に罹患後極めて早期に死亡する症例が多発しているとの報告がみられる（CDC、MMWR）。本症との関連で共同研究が必要である。

E. 結論

1994/95 シーズンから 10 シーズンに亘って調査したインフルエンザ脳症は、北海道で年平均 10.3 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、なし
- 2) 雑誌

a . Takehiro Togashi, Yoshihiro Matsuzono, Mitsuo Narita, Tsuneo Morishima : Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. *Virus Research* 103:75-78, 2004

b. Hisashi Kawashima, Tsuneo Morishima, Takehiro Togashi, Shunpei Yokota, Gaku Yamanabe, Hiroaki Ioi, Yasuo Kashiwagi, Kouji Takekuma, Akinori Hoshika and Yasuo Watanabe : Extraordinary changes in excitatory amino acid levels in cerebrospinal fluid of influenza-associated encephalopathy of children. *Neurochemical Research* 29(8):1537-1540, 2004

2. 学会発表、講演会

- 1) 宇加江進、梅津愛子、岡 洋瑚、高橋豊、富樫武弘、山中 樹、渡辺 徹：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 29 回札幌市医師会医学会平成 16 年 2 月 15 日（於札幌市）
- 2) 富樫武弘：インフルエンザウイルスとインフルエンザ b 菌感染症－ワクチンの現状と展望－。岡山県ワクチン学術講演会（平成 16 年 8 月 27 日、於岡山市）
- 3) 富樫武弘：鶏インフルエンザ。第 84 回日本交通医学会北海道地方会招聘講演（平成 16 年 9 月 4 日、於札幌市）
- 4) 富樫武弘：インフルエンザ脳症の現状。山形地方小児科集団会特別講演（平成 16 年 10 月 22 日、於山形市）
- 5) 富樫武弘：インフルエンザ脳症の現状。イブニングセミナー 1. インフルエンザの臨床、予防と治療の問題点。第 36 回日本小児感染症学会（平成 16 年 11 月 12 日、13 日於東京都）

G. 知的財産の有無

なし

表1

インフルエンザ脳症

(北海道 1994/95～2003/04 10シーズン)

	'94/95	'95/96	'96/97	'97/98	'98/99	'99/00	'00/01	'01/02	'02/03	'03/04	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	A3 B	A3 B	
症 例	12	14	5	22	11	7	3	15	12	2	103
性(男/女) (性比)	9/3	9/5	3/2	15/7	6/5	3/4	1/2	5/10	7/5	0/2	58/45 (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)	5.0 (1-9)	6.5 (1-12)	4.5±2.9
発熱-神経症状 (日)	2.5 (1-6)	2.9 (1-10)	3.2 (2-5)	1.2 (0-3)	0.8 (0-1)	1.1 (0-4)	1.0 (0-2)	1.6 (0-5)	0.5 (0-1)	0.0 (0)	1.6±1.7
転帰											
死亡	6	7	3	7	5	1	0	4	2	0	35(34.0%)
後遺症	3	2	1	6	1	1	0	3	3	0	20(19.4%)
軽快	3	5	1	9	5	5	3	8	7	2	48(46.6%)

図1 インフルエンザ脳症発症数
(性別、年齢別、予後別)
(北海道 1994/95～2003/04 10シーズン)

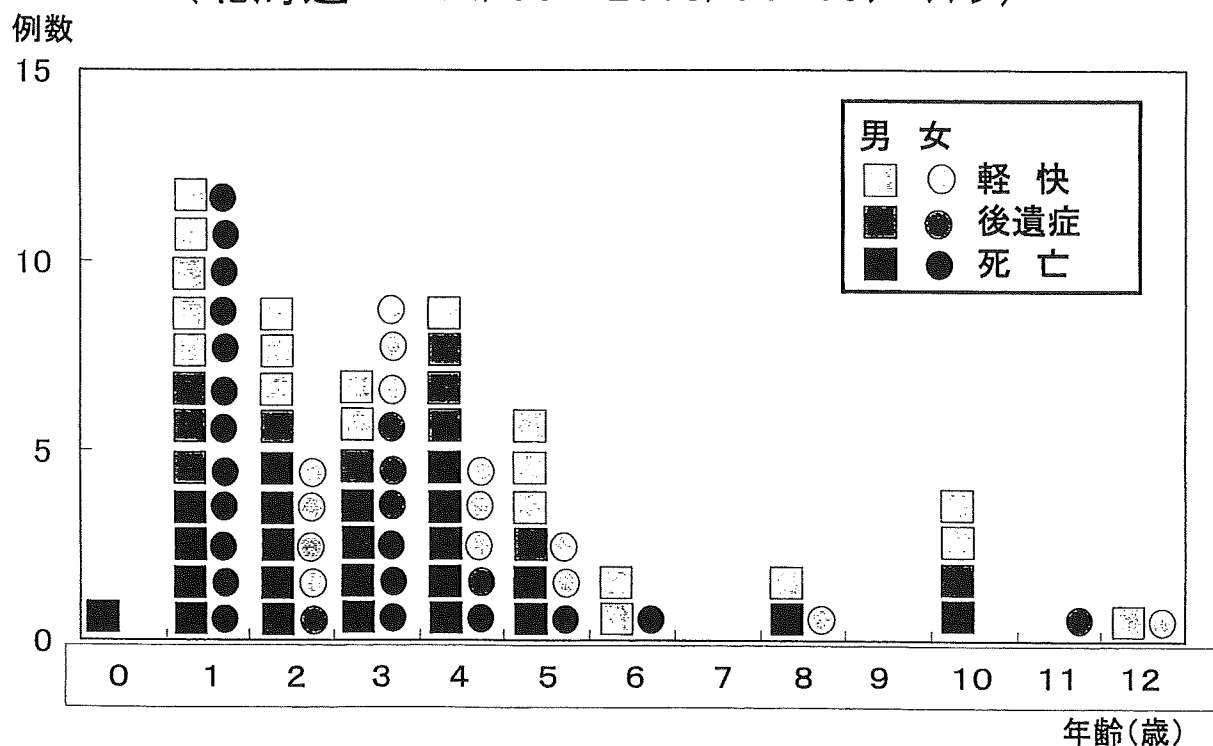


表2 インフルエンザ脳症患者の臨床症状と検査所見
(北海道 1994/95～2003/04 10シーズン)

臨床症状	% (例)	検査所見	% (例/検査数)
発熱	100 (103)	脳波異常	83.5 (66/79)
意識障害	99.0 (102)	脳CT異常	74.5 (70/94)
痙攣	74.8 (77)	脳MRI異常	57.1 (20/35)
咳嗽	48.5 (49)	AST/ALT異常	50.5 (52/103)
鼻汁	37.6 (38)	血糖上昇	49.4 (43/87)
悪心	11.7 (12)	LDH上昇	45.1 (46/102)
頭痛	5.0 (5)	CPK上昇	43.6 (44/101)
疲労感	4.5 (4)	凝固系異常	30.0 (30/100)
		髄液細胞上昇	20.0 (15/75)
		アンモニア上昇	8.5 (8/94)

図2 全国インフルエンザ様疾患発生患者数と
北海道脳症報告数の相関

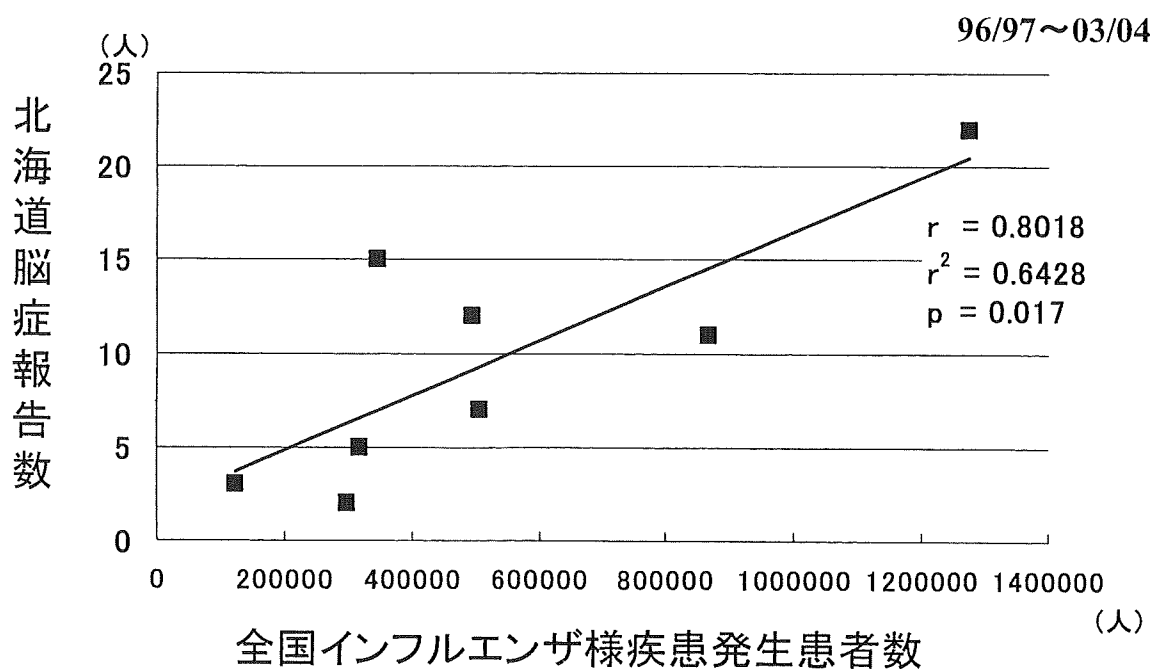


表3 インフルエンザ脳症患者のワクチン接種歴

年度	例数	ワクチン(-)	不明	ワクチン(+) 2回接種
1994/95	12	10	2	
1995/96	14	11	3	
1996/97	5	4	1	
1997/98	22	19	3	
1998/99	11	11*	0	
1999/00	7	5	2	
2000/01	3	2	1	
2001/02	15	12	2	1
2002/03	12	8*	2	2
2003/04	2	2	0	0
計	103	84	16	3**

*: ワクチン1回接種(6日、14日後に発症死亡)

** : いずれも軽快

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

2003/04 シーズンのインフルエンザウイルス流行株の解析

分担研究者 田代真人 (国立感染症研究所ウイルス第3部長)
協力研究者 小田切孝人 (国立感染症研究所ウイルス第3部)
協力研究者 西藤岳彦 (国立感染症研究所ウイルス第3部)
協力研究者 小淵正次 (国立感染症研究所ウイルス第3部)

研究要旨

我が国におけるインフルエンザ流行に関して、地方衛生研究所で分離された5028株のウイルス株について、抗原解析、遺伝子解析を行い、その流行動向を検討した。分離株数から見た流行規模は昨年の64%と中程度であった。ウイルス型、亜型別に見るとA/H3N2が94%、B型が6%と2種類の混合流行で、A/H1N1は全国で5株が分離されたのみでここ2シーズン流行は見られていない。当該シーズンの流行株の特徴は、前シーズン後半から増えてきた変異株A/Fujian(福建)/411/2002(A/H3N2)様株が流行の主流を占めたこと、およびB型の流行が2シーズンぶりにVictoria系統から山形系統に戻ったことである。同様の傾向は欧米諸国および南半球諸国でも見られている。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症の発生は、A型、B型のいずれでも発生するが、A/香港型ウイルス感染との関連性が高いことが明らかになっている。そこで、我が国におけるインフルエンザ流行の実態と、流行ウイルスの性状を解析し、インフルエンザ脳症発生の背景、疫学的解析のための基本資料の作成を行った。

B. 研究方法

74カ所の地方衛生研究所を中心とて、各地の観測医療機関から送付された検体から分離されたウイルスについて、標準血清を

用いた抗原解析によってスクリーニングをかけ、その結果を感染研ウイルス第3部へ送付してもらった。これに基づいて、更に分離ウイルス株の送付を依頼し、これらに関して、多数の抗血清を用いた詳細な抗原解析、遺伝子塩基配列の決定とその解析を行った。

C. 研究結果と考察

1 流行の概要:

2003/04シーズンは全国で5028株が分離され、分離株数から見た流行規模は昨年の64%と中程度であった。ウイルス型、亜型別に見るとA/H3N2が94%、B型が6%と2種

類の混合流行で、A/H1N1 は全国で5株が分離されたのみでここ2シーズン流行は見られていない。当該シーズンの流行株の特徴は、前シーズン後半から増えてきた変異株 A/Fujian (福建) /411/2002 (A/H3N2) 様株が流行の主流を占めたこと、およびB型の流行が2シーズンぶりに Victoria 系統から山形系統に戻ったことである。同様の傾向は欧米諸国および南半球諸国でも見られている。

高病原性 H5N1 鳥インフルエンザの流行：
2003年12月から翌年4月にかけて高病原性 H5N1 鳥インフルエンザの流行が日本を含む東アジア諸国の家禽で大流行し、ベトナムやタイではヒトへも感染し現時点の公式発表では43例の感染者と31名の死者が出ている。わが国でも79年ぶりの高病原性鳥インフルエンザの発生で、山口、大分、京都の養鶏場およびペットとして飼われていたチャボへの感染などで総数約27万羽におよぶ家禽が失われた。わが国では汚染養鶏場周辺への立ち入り制限、物流移動制限や消毒など流行拡大防止・封じ込め対策が徹底されたことにより、4月の終息宣言以降、新たな流行の発生は起こっていない。

WHO-H5 レファレンスセンターを兼務する感染研ウイルス3部第1室は、ベトナムの感染者や山口県の流行発生養鶏場関係者から採取した検体の検査依頼を受け、RT-PCR、ウイルス分離、中和試験による抗体検出などの感染診断を実施した。その結果、山口県においては H5N1 ウイルスへの感染を疑う所見は全く見られなかったが、京都府においては、養鶏場の処理にあたった職員4名が不顕性感染を受けた可能性が示唆された。一方、ベトナム患者の検体からは数例

で H5 陽性が見られ、それらから数株の H5N1 ウイルスが分離された。感染研ではこの分離株および動物衛生研究所から分与された京都株をリバースジェネティクス法で弱毒化した高増殖株を直ちに作製し、試作ワクチンの開発を行った。

2 ウイルス抗原解析

当該シーズンに全国の地衛研で分離されたウイルス株は、感染研からシーズン前に配布された抗原解析用抗体キット (A/New Caledonia/20/99 (A/NC/99, H1N1)、A/Moscow/13/98 (H1N1)、A/Panama/2007/99 (A/PA/99, H3N2)、A/熊本/102/2002 (H3N2)、B/Johannesburg/5/99 (山形系統)、B/山東/7/97 (Victoria 系統)) を用いた赤血球凝集抑制 (HI) 試験で、各地衛研において型別同定および抗原解析が行われた。感染研ではこれらの成績をもとにして、HI 価の違いの比率が反映されるように選択した分離株 (分離総数の約5%に相当する) について、A/H1N1 ウイルスには4種類、A/H3N2 ウイルスおよびB型ウイルスにはそれぞれ7および8種類のフェレット参照抗血清を用いてさらに詳細な抗原解析を行った。

1) A/H1N1 ウイルス：2003/04 シーズンは H1N1 ウイルスは5株のみ分離され、解析した3株のうち1株はワクチン株 A/NC/99 様であり、2株は HA 蛋白の抗原領域 B の140番目のアミノ酸がグルタミン酸 (K140E) である A/Peru/2223/2003 変異株に類似していた。一方、諸外国においてもこの亜型による流行はほとんどなく、少数分離された株もワクチン株 A/NC/99 様で、特別な変異株の出現は観察されなかった。

2) A/H3N2 ウイルス：地衛研での解析では、分離株の98%は A/福建/411/2002 株に抗原

性が類似した代表株 A/熊本/102/2002 抗血清とよく反応し、A/H3 流行株の大半は A/福建/411/2002 様株であることが示された。しかし、これら分離株の約 70%は依然として前シーズンのワクチン株 A/PA/99 に対する抗血清ともよく反応していた。感染研における解析でも A/福建/411/2002 様株が大半を占めていたが、どの参照抗血清に対しても反応性の低い変異株も約 9%の割合で見られた。また、解析した分離株のすべては A/福建/411/2002 類似株に特徴的な HA 蛋白のアミノ酸置換 (155T および 156H) が見られた。

一方、諸外国においては A/福建/411/2002 株やわが国が選定したワクチン株 A/Wyoming/3/2003 から HI 試験で 4~8 倍以上抗原変異した株が徐々に増えていく傾向が見られ、流行が半年ずれている南半球では A/H3 分離株の 74%は A/Wellington/1/2004 で代表される変異株であった。さらに、A/Wellington/1/2004 を抗原として作製したフェレット抗血清は最近の分離株に比較的広く交叉反応することから WHO は 2005 シーズンの南半球のワクチン株として A/Wellington/1/2004 様株を推奨した (WER, 79, 369-376, 2004)。

3) B 型ウイルス: B 型インフルエンザウイルスには、B/山形/16/88 で代表される山形系統と B/Victoria/2/87 で代表される Victoria 系統がある。2003/04 シーズンは 2 シーズンぶりに山形系統株が B 型の主流となり、Victoria 系統株は沖縄で 4 株が分離されたのみであった。

山形系統分離株の約 83%はワクチン株 B/上海/361/2002 様であり、約 9%は変異株であった (図 2)。孵化鶏卵分離株 (B/静岡

/58/2004 で代表される) の中には、すべての参照抗血清に対して低い反応性を示すものが見られた (表 3)。しかし、これらを MDCK で分離し増殖させると、抗 B/上海/361/2002 フェレット抗血清のホモ価と同程度の反応性を示した。この違いは孵化鶏卵分離株では HA 蛋白の 198 番目のアミノ酸がアスパラギンで (198N)、この部位に糖鎖が新たに付加されたことにより抗原性が変化したためと推定された。一方、沖縄地区で少数分離された Victoria 系統株は、いずれのフェレット参照抗血清に対しても反応性は低かったが、最近の日本の代表株である B/鹿児島/11/2002 株に対する高度免疫羊血清にはホモ価より 4 倍低い反応であったことから、抗原変異が起こっている可能性が示唆された。諸外国においても B 型ウイルスの流行は同様の傾向が見られており、山形系統株の 93%は B/上海/361/2002 様であり、流行の小さかった Victoria 系統株は代表株 B/香港/330/2001 から抗原変異した株が増える傾向が見られている。

(II) ウイルス HA 遺伝子の解析

1) A/H1N1 ウイルス: 2003/04 シーズンはワクチン類似株が 5 株しか分離されなかったことや、世界的にも大きな変化は見られなかったことから、A/H1 ウイルスの系統樹の掲載は割愛する。

2) A/H3N2 ウイルス: A/H3N2 ウイルスの HA 遺伝子の系統樹は 3 群に分類することができ、それらは HA 蛋白の 155、156 番目のアミノ酸に特徴的な配列を持っている。すなわち、2002/03 シーズンまでのワクチン株であった A/Panama/2007/99 と同じ HQ 群、B/浜松/248/2002 で代表される TQ 群、および A/福建/411/2002 で代表される TH 群であ

る。この TH 群は前シーズンの分離株が多く入る A/熊本/102/2002 および A/Wyoming/3/2003 で代表される群と南半球のワクチン株である A/Wellington/1/2004 で代表される群に細分されるが、2003/04 シーズンの分離株の大半は後者に分類された。しかし、これら 2 つの群の抗原性には大きな差は見られなかった。さらに、TH 群の中には A/H1N1 の変異株で見られた K140E アミノ酸置換を持つ株 A/広島市/14/2004 が含まれ、これと類似した株は台湾や米国でも分離されている。

3) B 型ウイルス：B 型ウイルスは系統樹上からも前述したように Victoria 系統と山形系統に大別される。2003/04 シーズンの主流となった山形系統株は、B/Johannesburg/5/99、B/四川/379/99 で代表される群とワクチン株 B/上海/361/2002 で代表される 2 群に分かれ、これらは抗原的にも大きく異なっている。当該シーズンの分離株のすべては B/上海/361/2002 群に入り、その傾向は前シーズンから見られていた。一方、Victoria 系統は B/香港/330/2001 で代表される群と 2002/03 シーズンのワクチン株 B/山東/7/97 (box) や B/Brisbane/32/2002 で代表される群に分かれるが、2003/04 シーズンの分離株は後者に分類された。

E. 結論

我が国におけるインフルエンザ流行に関して、地方衛生研究所で分離された 5028 株のウイルス株について、抗原解析、遺伝子解析を行い、その流行動向を検討した。分離株数から見た流行規模は昨年の 64% と中等程度であった。ウイルス型、亜型別に見る

と A/H3N2 が 94%、B 型が 6% と 2 種類の混合流行で、A/H1N1 は全国で 5 株が分離されたのみでここ 2 シーズン流行は見られていない。当該シーズンの流行株の特徴は、前シーズン後半から増えてきた変異株 A/Fujian (福建) /411/2002 (A/H3N2) 様株が流行の主流を占めたこと、および B 型の流行が 2 シーズンぶりに Victoria 系統から山形系統に戻ったことである。同様の傾向は欧米諸国および南半球諸国でも見られている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Saito, T., W. Lim, and M. Tashiro.:
Attenuation of a human H9N2 influenza virus in mammalian host by reassortment with an avian influenza virus. *Arch. Virol* 149:1397-1407, 2004

Saito, T., Nakaya, Y., Suzuki, T., Ito, R., Saito, T., Saito, H., Takao, S., Sahara, K., Odagiri, T., Murata, T., Usui, T., Suzuki, Y., and Tashiro, M.:

Antigenic alteration of influenza B virus associated with loss of a glycosylation site due to host-cell adaptation. *J. Med. Virol.* 74:336-343, 2004

T. Iwasaki, S. Itamura, H. Nishimura, Y. Sato, M. Tashiro, T. Hashikawa, T. Kurata.:

Productive infection in the murine

central nervous system with avian influenza A (H5N1) after intranasal inoculation. Acta Neuropathol. 108: 485-492, 2004.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

2005年流行シーズンに経験したB型インフルエンザウイルス感染に伴う中枢神経合併症に関する研究

研究協力者：中野貴司（国立病院機構三重病院 国際保健医療研究室長）

研究要旨

2005 流行シーズンに当院で経験した、ウイルス学的に確定診断された B 型インフルエンザ症例の中で、合併症を来した 2 例について報告する。1 例は典型的なインフルエンザ脳症で病型分類はけいれん重積型、もう 1 例は代謝障害との関連や治療法を検討するうえで参考となる経過であった。今後もインフルエンザ脳症症例の臨床データ集積に努めたい。

A. 研究目的

2005 流行シーズンには、全国的にインフルエンザ B 型の流行が認められた。咽頭ぬぐい液よりウイルスが分離された確定診断例において、2 例の合併症を当院で経験した。1 例は典型的なインフルエンザ脳症の臨床経過であった。もう 1 例は典型的な脳症ではなかったが、インフルエンザ脳症の発症機序、代謝障害との関連、治療法を検討するうえで参考になると考え報告する。

B. 研究方法

国立病院機構三重病院で診療した B 型インフルエンザウイルス感染に伴う中枢神経合併症と考えられた 2 例について、臨床経過、検査所見、治療についてまとめた。インフルエンザ迅速診断キットは、(株) タウンズ製造の「キャピリア Flu A, Flu B」を使用し、ウイルス分離は三重県保健環境研究部で実施した。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報については特にその管理

に注意し、個人が特定されることないよう配慮した。また各種検査と治療については、診療行為としての妥当性、必要性について十分に説明し、保護者から（可能な場合は本人からも）インフォームドコンセントを得たうえで実施した。

C. 研究結果

①症例 1

症例 1 は 2 歳 6 ヶ月女児である。1 歳 11 ヶ月時に熱性けいれんの既往歴があるが、成長発達に異常を指摘されたことは無い。インフルエンザの予防接種歴は無い。2005 年 2 月 24 日 19 時頃より 39.2℃の発熱を認めた。25 日午前 4 時頃、眠っていて全身性硬直性けいれんを来し、救急車で当院へ搬送された。けいれんは約 1 分間持続し四肢にチアノーゼを認めたが、病院到着時には頓挫していた。入院時理学的所見では、啼泣していたが目線をあわせることが可能であった。麻痺や深部腱反射の異常は無く、病的反射は認めなかった。入院時検査所見

を表1に示した。入院時はインフルエンザ迅速テスト陰性であったが、翌日に再検査したところB陽性であった。後日、鼻咽頭ぬぐい液よりB型インフルエンザウイルスが分離された。

臨床経過を図1に示した。入院翌日にはインフルエンザ迅速検査陽性と判明したため、オセルタミビル投与を開始した。入院後徐々に解熱傾向にあり、うまく立位ができないという訴えはあったが、当初はインフルエンザに伴う熱性けいれんと考えていた。第4病日から2峰性の発熱を認め、再度けいれんが出現した。今回のけいれん発作は反復し、3日間で8回におよんだ。しかし、発作間歇期に明らかな意識障害はなく、発語や笑顔もあった。髄液検査を実施したが、細胞数2/3、蛋白20mg/dl、インフルエンザウイルス分離&PCRとも陰性、単純ヘルペスウイルスPCR陰性であった。脳波所見では、基礎波に左右差があり、左側に徐波(50-100 μ V, 2-3Hz δ 波)が目立った。右側は4-5Hz θ 波であった。CT所見には異常を認めなかった。MRI検査では、DWIで特に顕著な大脳皮質下部、尾状核、被核外側、海馬の高信号域が認められた(図2)。FIAIR画像(図3)、T2WI(図4)でも高信号域が認められた。

ミタゾラム、マンニトール、バルプロ酸にて治療し、けいれんは第7病日以降認めなかった。ミタゾラム、マンニトールは漸減中止した。音に過敏な易興奮性の状態がしばらく持続したが、徐々に軽快した。立位や歩行が不可であったが、リハビリテーションを続行し、発症から2ヶ月が経過しようとしている現在も入院継続中であるが、立位とつたい歩きは可能となり、徐々に運動機能は改善中である。脳波では基礎波に左右差がありspikeも認めるが、MRI所見

は著明に軽快し異常信号や萎縮はほとんど指摘できない程度となった。

②症例2

症例2は8歳6ヶ月男児である。6歳6ヶ月時、原因不明の急性脳炎の既往がある。それまでに成長や発達の問題を指摘されたことはなく、元気に幼稚園に通っていた。2003年1月、発熱4日目に、けいれん重積、意識障害を発症、人工呼吸管理された。脳炎と診断(髄液細胞数103/3(N:L=35:68)、蛋白158mg/dl)されたが、インフルエンザやHSVなど原因ウイルスは同定出来なかった。低血糖、高アンモニア血症は認めなかった(血糖106mg/dl, NH₃34)。その後、脳性麻痺、痙攣発作、発達障害の後遺症を残した。座位は可能であったが、立位や歩行は不能となった。栄養は、NGチューブによる経管栄養であった(エンシュアリキッド1000kcal/日)。ほぼ毎年インフルエンザ予防接種を行っており、今シーズン前も2回の接種歴があった。

2005年2月4日に37℃台の発熱が出現し、翌5日に近医でB型インフルエンザと診断されタミフルの内服を開始した。夕方になり体温は40.8℃まで上昇し、周囲への反応は鈍くなりぼうっとした状態であった。けいれん発作が2回出現した(いつもと比べて特に重症な発作ということはない)。発熱とぼうっとした状態は続き、6日未明には頻呼吸となり近医を受診した。受診時、痙攣発作(眼球上転・上肢挙上・下肢屈曲)が出現し、ジアゼパム座薬(6mg)を使用した。けいれんはおさまったが、低酸素血症が持続し、O₂マスク5L酸素投与下でもPaO₂は44.8mmHgであり、当院へ搬送された。

入院時の体温は40.1℃、呼吸数は40-50回/分と頻呼吸を認めた。血圧100/60mmHg。

SpO₂はO₂マスク8L酸素投与下でようやく80%台を維持できる状態であった。胸部聴診では、前胸部中央でwheez/stridorを聴取し、左右の背側下肺野で呼吸音が減弱していた。当科入院時の検査所見を表2に示した。AST, ALTの高値、血小板減少を認めた。鼻咽頭からB型インフルエンザウイルスが分離された。CRPは上昇しており、図5に示すように胸部レントゲンとCT検査で、両肺に肺炎像を認めた。

肺炎像は認めしたが、そのみで頻呼吸、低酸素血症の程度と病状の経過が完全には説明できるものではなく、B型インフルエンザウイルス感染に伴う合併症が進行中であると考え、ステロイドパルス療法を行なった。抗インフルエンザ剤は前医からのものを継続し、抗菌薬(PIPC/TAZ)を投与した。パルス療法を開始して数時間後には、呼吸状態とSpO₂の改善が認められ始めた。低酸素血症は数日の経過で、酸素投与を中止できるまで改善した。5日目以降は体温が38℃を超えることはなかった。検査および画像所見の改善を確認して、抗菌剤(PIPC/TAZ)を中止した。末梢血の血小板数は、入院5日目までは5-6万台に低下していたが、8日目には28万と増加した。意識レベルも徐々に改善したが、インフルエンザ発症前の状態とほぼ同等になるまでには10日以上の日数を要した。入院7, 9, 12日目に痙攣発作が出現したが、以前と同様の発作型で持続時間や頻度も変わりがなかった。症例2の臨床経過を図6に示した。

低血糖や高アンモニア血症は認めなかったが、2度にわたってウイルス感染に伴うと考えられる中枢神経症状が出現したので、代謝障害の存在も疑い、有機酸・アミノ酸・脂肪酸代謝検査を島根大学医学部小児科に依頼した。その結果、遊離カルニチンの低

値が認められ、遊離カルニチン分画排泄率を検討したところ4.1%と文献上の正常値2.1を上回っていた。カルニチンの投与を開始しながら、原発性(先天代謝異常)と続発性(バルプロ酸の影響や低栄養など)の鑑別を進めているところである。

D. 考察

症例1は、塩見らの分類によればインフルエンザ脳症~けいれん重積型に合致する。入院時は通常の単純型熱性けいれんのように思われたが、3日後からけいれんが群発しMRIおよび脳波でも明らかな異常所見を認めた。初回のけいれんから3日後のけいれん群発までの期間は、徐々に解熱傾向にあり意識障害や神経学的異常には気付かなかった。後から考えれば、立位ができないという所見は有意であったのであるが、通常の熱性けいれんでも発作後やジアゼパムの影響によるフラツキが認められることはあり、その時点での脳症という診断は困難であった。臨床経過を詳細に観察することの重要性を再認識した。

けいれんは何度も反復したが、発作間歇期の意識は保たれており進行性の病状ではなかった。ステロイドパルス療法などは行わなかった。現在も身体機能異常は改善しつつある段階であり、神経学的後遺症の程度についてはまだわからないが、本症例にどのような治療を行えば最も予後を改善できたのかという点も大切な検討課題である。どのような症状を目安に各種治療法を選択すれば良いのかのかについては、多数のインフルエンザ脳症例に対して実施された治療と予後について解析することが必要であろう。抗インフルエンザウイルス剤により、脳症への病状進展の予防や軽症化ができるのかについても、データの蓄積が

必要である。

症例2のカルニチン低値については、バルプロ酸投与や低栄養、腎障害（2年前の脳炎罹患あるいは他の原因により出現）などによる二次性のものなのか、もともと代謝障害が存在していたのかについては、未だ確定はできていない。しかし、今回のB型インフルエンザ罹患時に身体がカルニチン欠乏状態にあったことは確実である。カルニチン欠乏があったためにインフルエンザ感染に伴い今回のような症状が出現したのであれば、脳症の発症機序や病態を検討するうえで、とても重要な事項であると考ええる。また、インフルエンザ脳症重症化予測因子であるAST上昇や血小板減少を認められた本症例において、パルス療法施行直後から病状の改善が認められたことは、脳症に対する治療法の検討に際して参考となると考えた。

E. 結論

ウイルス学的にインフルエンザ感染が確定され、かつ診断基準に合致した脳症合併症例について、その臨床経過、治療、予後についてデータを集積し解析することが、今後も大切である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 大熊和行、松村義晴、矢野拓弥、杉山明、中山治、中野貴司、神谷齊。2001/2002年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザHAワクチンの有効性と安全性。小児感染免疫。第16巻、1号。P11-20、2004年4月。

2. 中野貴司。乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫効果。小児科。第45巻、第9号。P1537-1542、2004年8月。金

原出版。

3. 落合仁、庵原俊昭、中野貴司。保育園・幼稚園におけるインフルエンザの流行とインフルエンザワクチン有効性の検討-2001/2002年シーズン-。小児科臨床。第57巻、第9号。P2029-2034、2004年9月。

2. 学会発表

1. 落合仁、庵原俊昭、中野貴司、神谷齊。（落合小児科医院、国立病院機構三重病院小児科）第107回日本小児科学会学術集会。02/03シーズンにおける保育園・幼稚園でのインフルエンザ流行とワクチンの有効性。2004年4月9日-11日。岡山。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得、実用新案登録、その他
なし

表1. 症例1の入院時検査所見

<ul style="list-style-type: none"> 末梢血一般 <ul style="list-style-type: none"> WBC 8000 /μl RBC 421万 /μl Hb 11.7 g/dl Ht 34.7 % Plt 24.4万 /μl 尿所見 <ul style="list-style-type: none"> 潜血 (-) 糖 (-) 蛋白 (-) インフルエンザ抗原(鼻咽頭) A Bともに陰性 <p>(入院翌日に再検したところ、A陰性、B陽性であった) ~後日、鼻咽頭粘膜ぬぐい液よりB型インフルエンザウイルスが分離された。</p> 	<ul style="list-style-type: none"> 生化学 <ul style="list-style-type: none"> T.P. 6.2 g/dl T.Bil 0.7 mg/dl GOT 53 IU/L GPT 18 IU/L LDH 714 IU/L CPK 329 IU/L BUN 14.4 mg/dl Cre 0.36 mg/dl Na 138 mEq/dl K 3.9 mEq/dl Cl 102 mEq/dl Ca 8.4 mEq/dl Mg 2.2 mEq/dl CRP 0.82 mg/dl
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

図1. 症例1の臨床経過

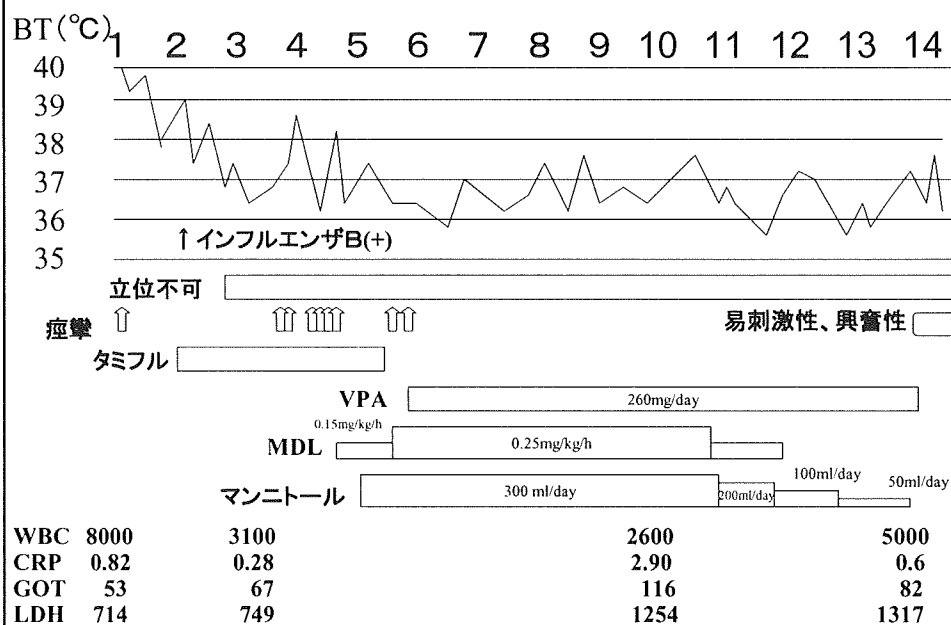
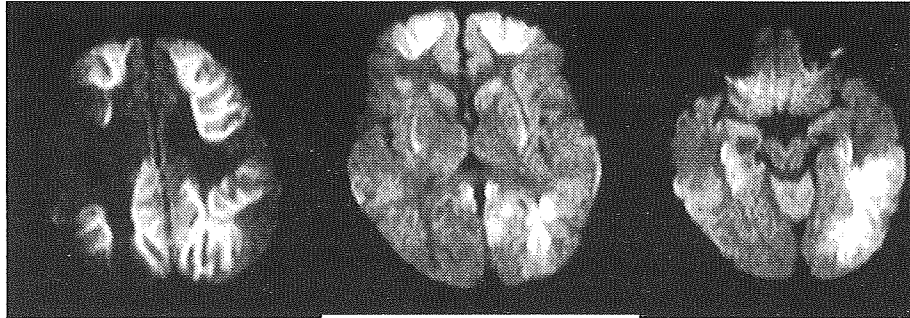
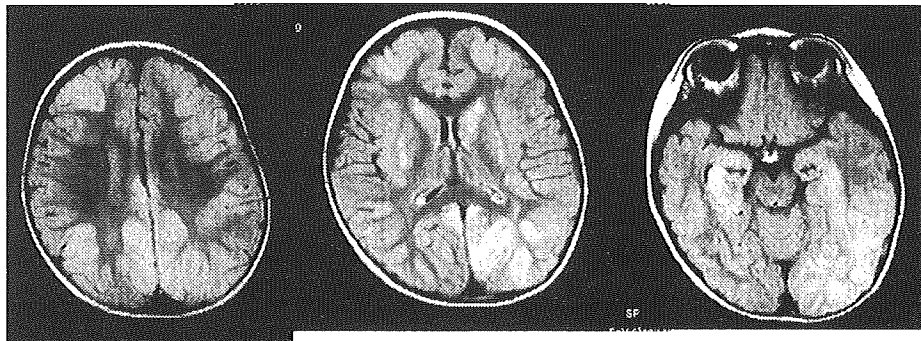


図2. 入院5日目MRI～拡散強調画像



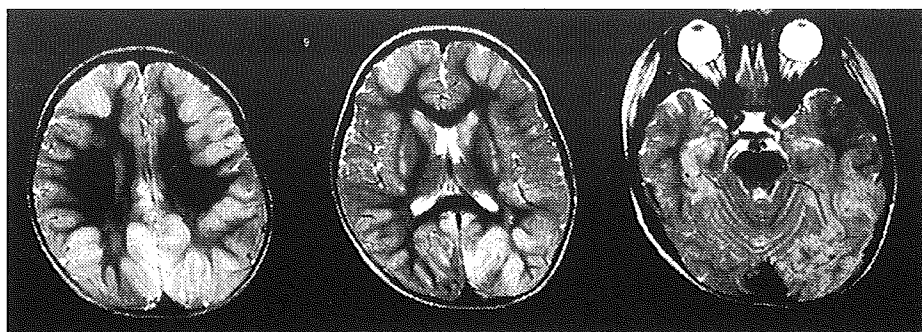
- 拡散強調画像で、前頭葉、後頭葉の脳皮質下部の顕著な線状の高信号域が認められる。また、尾状核、被核外側、海馬にも高信号域が認められる。

図3. 入院5日目MRI～FLAIR画像



- FLAIR画像で後頭葉の脳皮質、尾状核、被核外側に高信号域が認められる。

図4. 入院5日目MRI～T2 強調画像



- T2 WIでFLAIR画像と同部位に高信号域が認められる。

表2. 症例2の入院時検査所見

【生化学】	BUN 12.4	【血算】
TP 6.7	Cr 0.65	WBC 6900
Alb 3.31	Ca 8.2	Hb 13.1
T. Bil 1.89	P 2.9	Ht 37.4
<u>AST 427</u>	NH3 16	<u>Plt 6.3万</u>
<u>ALT 152</u>	Glu 98	
LDH 666	<u>CRP 5.11</u>	【静脈血液ガス】
ALP 645		pH 7.415 pO ₂ 28.5
CK 131	【薬物血中濃度】	pCO ₂ 39.0 HCO ₃ 24.5
<u>γGTP 872</u>	PB 29.04	
Na 138	VPA 84.15	【インフルエンザ】
K 3.4	PH 7.61	<u>迅速検査でB型陽性</u>
Cl 100	(すべて治療域)	<u>ウイルス分離陽性</u>