

図5. 症例2の入院時胸部レントゲンと胸部CT写真

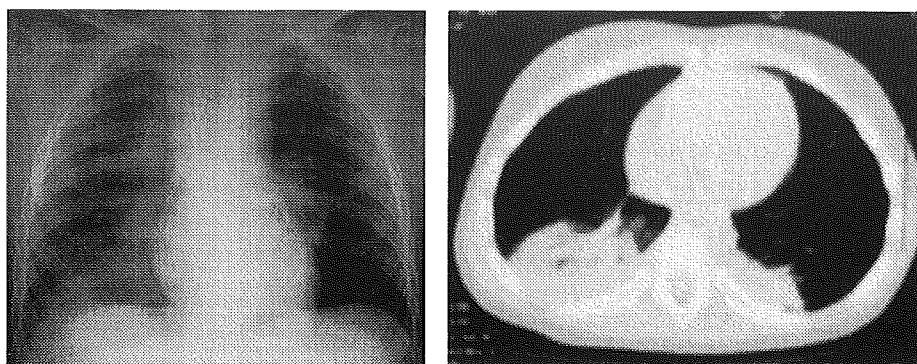
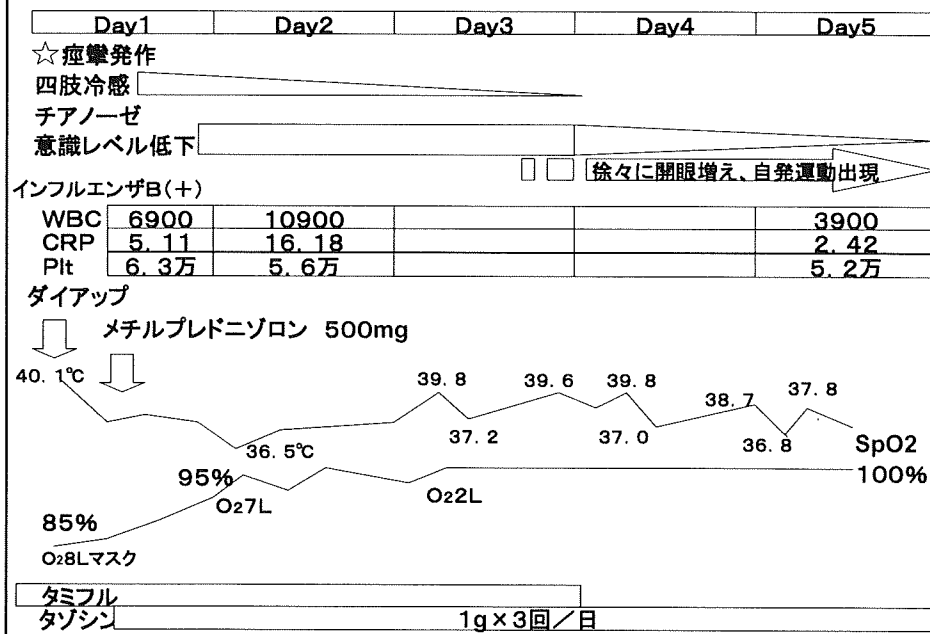


図6. 症例2の臨床経過



インフルエンザ脳症の疫学的重要度に関する研究

研究協力者 宮崎千明 福岡市立西部療育センター・センター長

研究要旨

小児の急性神経系疾患（Acute Neurological Disorders: AND）調査のうち、1999-2000年、2001-2002年の2調査を抽出し、急性脳炎・脳症におけるインフルエンザ脳症の疫学的重要度を解析した。報告された388例中、インフルエンザが30%を占め、原因判明例（175例）の中では66%を占めた。予後不良例は約20%であり、予後不良例数もインフルエンザが最も多かった。原因不明の脳炎・脳症例の解析では、冬季と初夏に二つの山を観察し、複数の原因が介在していると推測された。テオフィリン関連のけいれんや脳症が冬季中心に10例報告され、乳児3例がみられた。

A. 研究目的

ワクチンにより予防可能な麻疹や風疹による脳炎が激減する中、インフルエンザ脳症が小児の急性脳炎・脳症に占める重要性が増している。現時点におけるインフルエンザ脳症の疫学的な重要度について分析した。

B. 研究方法

厚生労働省予防接種研究班の中で全国約10カ所を対象に実施されてきた小児急性神経系疾患（AND18疾患）の最近2回の調査（1999-2004年対象）をもとに、15歳未満の小児の急性脳炎および脳症の原因ウイルス別発生状況と予後について解析した。併せて2001-02年調査からテオフィリン関連症例を抽出して検討した。

（倫理面への配慮）

全て個人が特定できない情報をもとに解析した。

C. 研究結果

4年間に388件の急性脳炎および脳症が報告された。インフルエンザが30%（117例）、HHV-6（突発性発疹）4%、エンテロウイルス系3%、単純ヘルペスウイルス、水痘、麻疹が各2%、その他、アデノウイルス、RSウイルス、ロタウイルス、パルボウイルスなどが報告され、54%はなお原因不明であった（図1）。原因が判明した175例中では、インフルエンザが66%を占めた。（図2）

原因ウイルス別に脳炎・脳症の予後を見ると、5例以上例数がある疾患では、単純ヘルペスウイルスやロタウイルスで予後が悪く（死亡+後遺症）、インフルエンザは麻疹、HHV-6、水痘、エンテロウイルスと近似した（図3）。

インフルエンザを原因とするAND疾患の月別発生では1月を頂点として12月から4月まで分布し、熱性けいれんが最も多かつ

た(図4)。年齢別分布では1歳を頂点に0歳から年長児まで広く分布した(図5)。

原因不明の脳炎・脳症213例の発症月や発症年齢を検討した。12-1月と、5-6月の二つの山があり(図5)、年齢は1歳を頂点として幅広く分布した(図6)。

2年間でテオフィリン関連症例が10例報告された(表1)。12月と1月で5例、11月から4月までに8例の症例がみられた。年齢では生後3か月の症例が3例みられ、他は幅広く分布した。男女差はなかった。

D. 考察

小児急性神経系疾患は1970年代から調査が行われているが、インフルエンザ脳症が多発するようになる以前の1991-92年の調査では、風疹(13%)、麻疹(7%)、水痘5%、HSV4%、エンテロウイルス系2%インフルエンザ1%、不明66%であった(図7)。小児急性脳症の原因判明率は当時10%前後であり、急性脳炎・脳症の中心はワクチン予防可能疾患であった。2001-02年調査ではじめて急性脳症の原因判明率が50%を超え、インフルエンザがその中心を占めるようになった。

インフルエンザ脳症は単純ヘルペス脳炎に比べれば予後はよいが、麻疹その他の脳炎などに比して決して予後良好とはいえない。また、例数が多いため、結果的に予後不良例の実数もインフルエンザが最も多くなっている。本解析で森島班研究より予後がよかったのは、遷延する熱性けいれんを軽症の脳症として報告された例が多かったのではないかと推測される。冬季には多数のインフルエンザによる熱性けいれんが比較的幅広い年齢で見られているが、熱性けいれんは1歳を頂点とし、脳症は4歳以下に集中している。

原因不明例の検討では季節的に二つの山が観察されたこと、予後は単純ヘルペスと水痘の中間に位置したこと、年齢分布の広さなどから、少なくとも2つ以上の原因が不明のまま隠れていることが推測された。

E. 結論

現在、インフルエンザ脳症は、小児の急性脳炎・脳症の30%(原因が判明例の中では2/3)を占める重要な疾患になった。予後不良例数も第1位であり、疫学的、社会的重要度が非常に大きくなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

宮崎千明：小児の急性神経系疾患。小児科診療67(11)：2057-2062, 2004

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

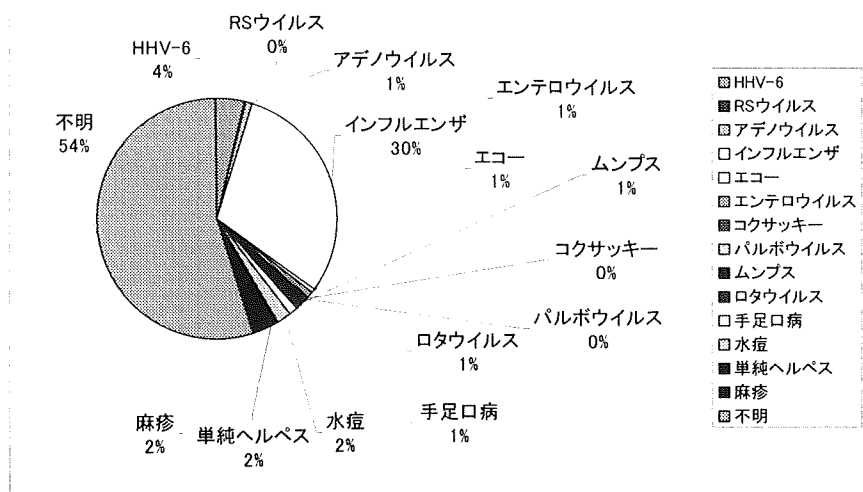
なし

3. その他

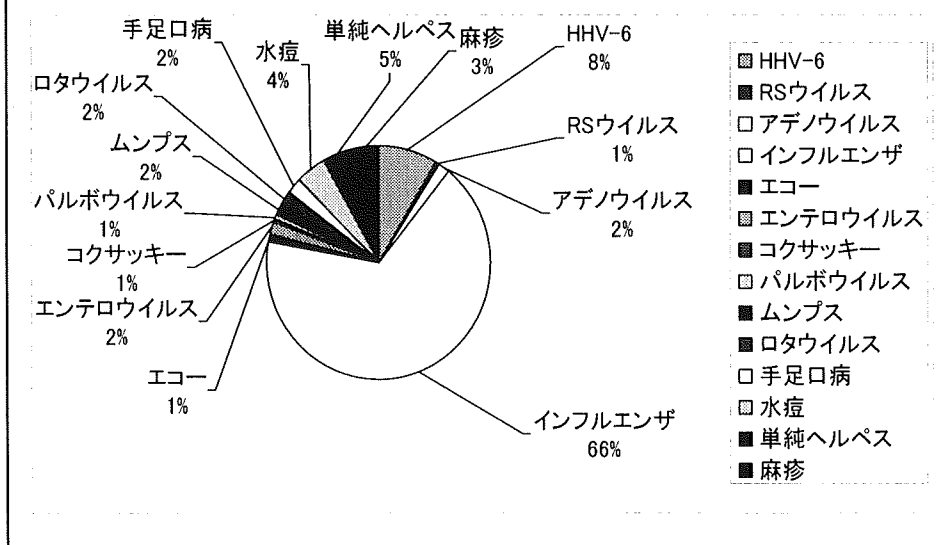
なし

小児急性神経系疾患(AND)調査

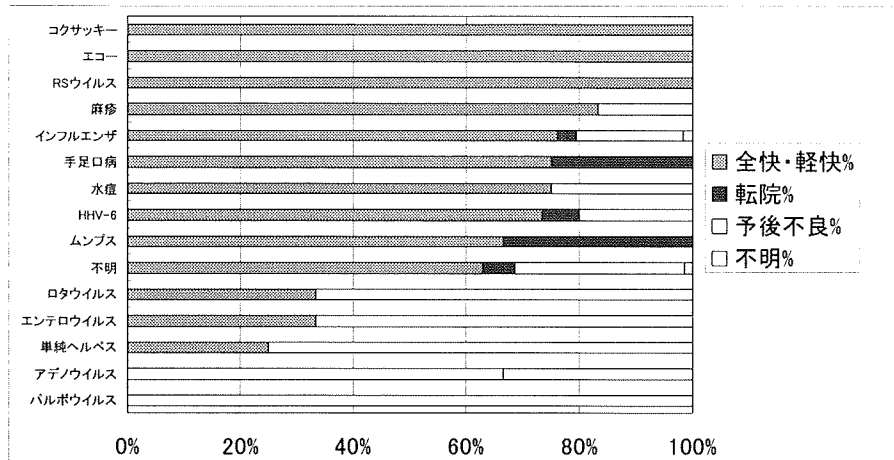
99-02脳炎・脳症における病原体の割合(例数:388件)



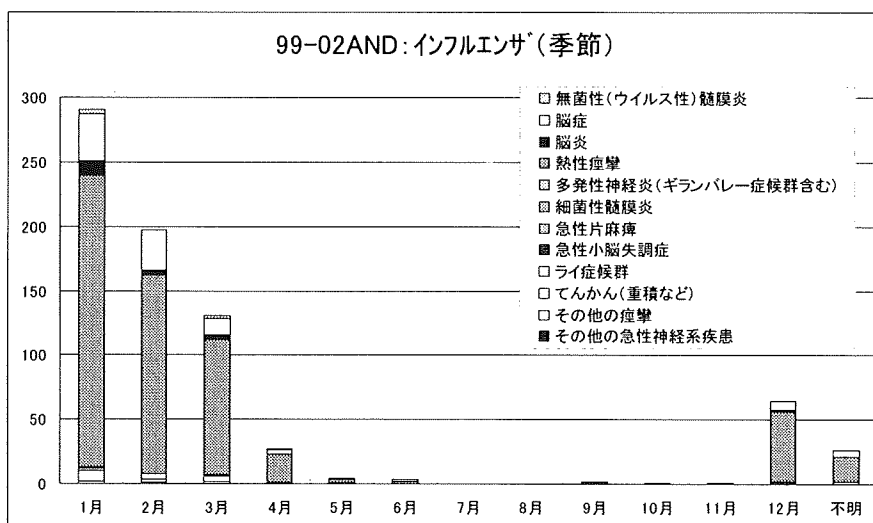
小児急性神経系疾患原因が判明した脳炎・脳症213例

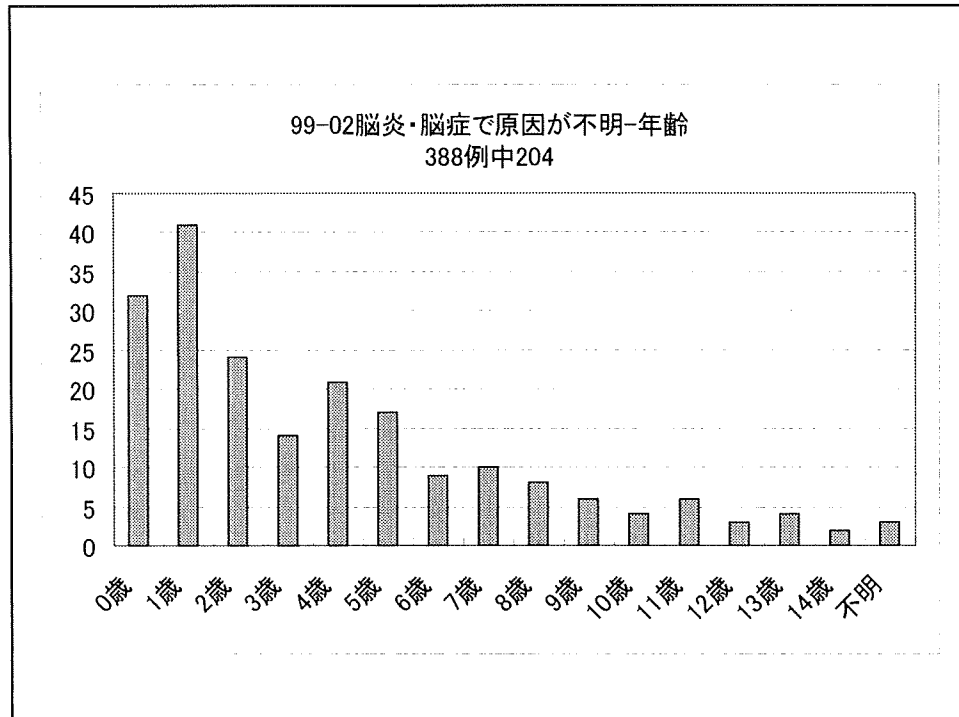
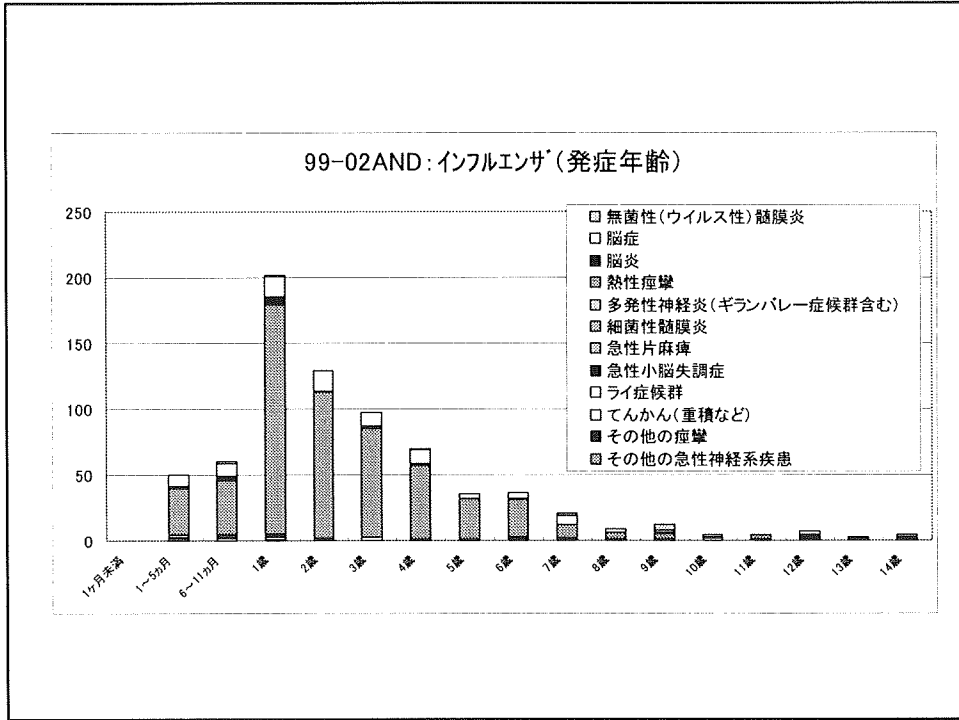


脳炎・脳症の原因別予後

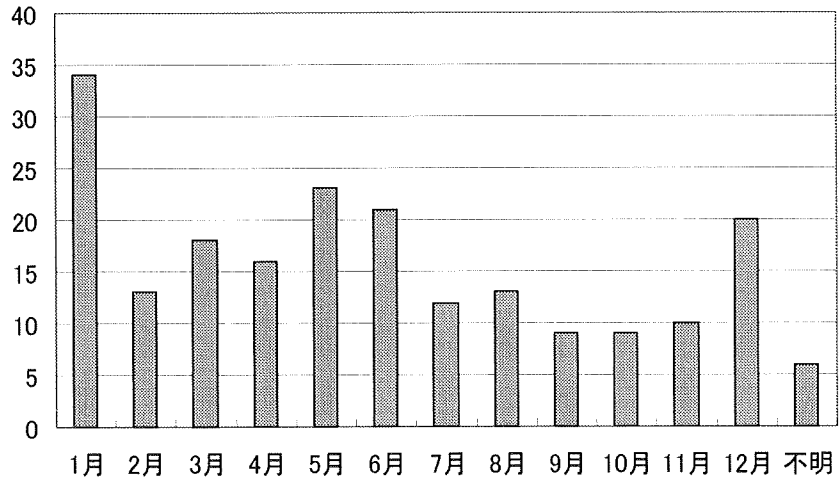


99-02AND: インフルエンザ(季節)





99-02脳炎・脳症で原因が不明-季節
388例中204



91-92AND調査:脳炎・脳症における病原体の割合(例数238件)

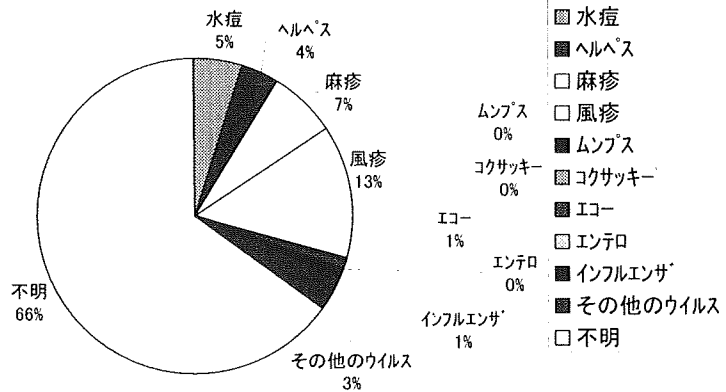


表 AND2001-02:テオフィリン関連症例

| 年齢 年 | 性別 | 発病 年月 | 診断名 | 原因名1 | 転帰 |
|---------|----|----------|------------|-----------------|-----|
| 3ヶ月 | 女 | 0101 | その他の痙攣 | テオフィリン中毒 | 全快 |
| 3ヶ月 | 男 | 0101 | その他の痙攣 | テオフィリン中毒 | 全快 |
| 5歳 | 男 | 0106 | てんかん(重積など) | テオフィリン | 軽快 |
| 4歳 | 男 | 0201 | その他の痙攣 | 喘息でテオドール服用中 | 全快 |
| 8歳 | 女 | 0203 | 熱性痙攣 | 不明・テオドール内服 | 軽快 |
| 12歳 | 男 | 0204 | 脳症 | 不明・テオフィリン関連けいれん | 後遺症 |
| 5歳 | 女 | 0209 | 脳症 | テオフィリン関連 | 軽快 |
| 1歳 | 女 | 0211 | てんかん(重積など) | 痙攣重積、テオドール使用 | 軽快 |
| 3歳 | 女 | 0212 | 脳症 | インフルエンザ テオフィリン | 軽快 |
| 3ヶ月 | 男 | 0212 | その他の痙攣 | テオフィリン | 軽快 |

大阪におけるインフルエンザ流行状況と最近の脳症急死例

| | | |
|-------|------|-------------------|
| 分担研究者 | 奥野良信 | 大阪府立公衆衛生研究所感染症部長 |
| 共同研究者 | 安井良則 | 国立感染症研究所感染症情報センター |
| | 藤井史敏 | 堺市保健所 |
| | 砂川富正 | 国立感染症研究所感染症情報センター |
| | 塩見正司 | 大阪市立総合医療センター |
| | 坂下裕子 | 小さいのち |

研究要旨：平成 14 年から 15 年の冬季シーズンにおいて、大阪ではインフルエンザ罹患後に急性に死亡した例が 6 例報告された。我々は許可を得て 3 例の児の保護者に対して直接聞き取り調査を行い、インフルエンザワクチン接種歴はないこと、痙攣・意識障害の兆候はみられなかったこと、インフルエンザ発症後亡くなるまで特に目立った兆候はなく、最後まで児が急変すると予測できなかったこと等を明らかにした。また、解剖所見からは、3 例共にインフルエンザ脳症を発症して亡くなったと考えられた。今回の調査では、児の急変を予測する兆候や、このような急性の経過を辿るインフルエンザ脳症発症の発症要因としての共通項目を明らかにすることはできなかった。今後更に同様の症例に対する調査を積み重ねていく必要がある。加えて、最近の大阪におけるインフルエンザ流行状況と、インフルエンザ脳症発生状況を勘案してこれら急性死亡例について考察してみた。

A. 研究目的

平成 14 年から 15 年の冬季シーズンにおいて、大阪ではインフルエンザ罹患後急性死亡例が 6 例報告された（表 1）。その報告によると、全例シーズン前のインフルエンザワクチン接種歴のない、簡易検査等で A 型インフルエンザと診断された男児であり、1 例を除くと 3 歳以下の基礎疾患のない幼児であった。これら 5 例は症状発現後 48 時間以内に医療機関に入院することなく

死亡しており、これまでインフルエンザ脳症発症時に多くの例で指摘されてきた痙攣や譫妄等は、認められていないとのことであった。今回我々は同様の症例が大阪において続出したことを重視し、その詳細を明らかにすることを目的として、これら死亡例の保護者に対する聞き取り調査を行った。

さらに、大阪におけるインフルエンザの流行状況と脳症患者の発生状況を調査し、急性死亡例の発生要因を調べるため

の資料とした。

B. 研究方法

患者発生数の基礎資料：大阪におけるインフルエンザ患者数（定点当たり報告数）は、大阪府・市・東大阪市・高槻市が共同で実施している結核・感染症発生動向調査事業の報告書より集計した。インフルエンザ脳炎・脳症の患者数は、1997/98 シーズンに関しては大阪府立公衆衛生研究所で把握した分について電話で聞き取り調査を行ない、98/99 シーズン以降に関しては、厚生省が実施した「インフルエンザ脳炎・脳症の患者発生動向調査」の資料から求めた。

02/03 シーズンはインフルエンザ脳症によると思われる急性死亡例が多発したため、これらについて独自に調査した。

ウイルス分離と同定：検査は、大阪府立公衆衛生研究所、大阪市立環境科学研究所、堺市衛生研究所で実施した。大阪の各医療機関より送られてきて患者検体を用いてウイルス分離を行ない、分離されたウイルスの型別は、国立感染症研究所より送付されたフェレットの標準抗血清を用いて判定を行なった。

02/03 シーズン急死例の疫学調査：保護者に連絡をとり、許可をいただいた方に対して家庭を訪問した。当該児の生誕歴や家族の既往歴等の各種項目を盛り込んだ調査票を予め作成し、概ねその項目に則って聞き取り調査を行った。特にインフルエンザ発症から死亡に至るまでの経過については、詳細な調査を行うことが必要であり、医療機関受診時のカルテについても、保護者の許可を得た上でそのコピーを入手し、調査資料とした。また、児が解剖され

ていた場合は、やはり保護者の同意のもと、解剖担当者、病理組織検索担当者に協力を依頼し、訪問による聞き取り調査を行った。得られたデータ、調査結果については、急激に死に至った我が子に何が起こったのかを少しでも知る手がかりにさせていただくために、全て保護者達に還元することとした。

C. 研究結果

1. 大阪のインフルエンザ流行状況

最近の大阪のインフルエンザ患者発生状況を日本全国のそれと比較した(図1)。大阪の定点あたり患者数は、97/98 シーズンを除いて全国平均よりも若干低くなる傾向があった。97/98 シーズンは、大きく抗原変異したAH3のシドニータイプが大流行し、大阪では定点あたり70以上と過去最高を示した。98/99 シーズン以降は、小規模から中規模の流行となっている。

分離されたウイルスの型は、AH3が主流であり、流行の小さかった99/00シーズンから01/02シーズンにかけては、AH1も大きな割合を占めた(図2)。B型はほぼ隔年で分離された。インフルエンザ脳症の多発した97/98、98/99、02/03シーズンは、AH3の割合が大きかった。

2. 大阪におけるインフルエンザ脳症発生状況

97/98、98/99シーズンに多数の脳症患者と死亡者が報告されたが、それ以降の報告数は減少した(図3)。02/03シーズンには6例の急性死亡例の存在が我々の独自の調査で明らかにされた。これら死亡例は全員が迅速診断キットでA型と診断されており、またこのシーズンにおいては大阪において分離されたA型インフルエンザウイルスが全てAH3であったこ

とより、おそらく6例全例がAH3の感染によって脳症を発症したと考えられた。これら6例を加えて、97/98シーズンから02/03シーズンにかけて大阪で発症したインフルエンザ脳症の原因ウイルスを解析した(図4)。脳症患者の半数以上(52%、33例)がAH3であり、キットでA型と判明した14%(9例)疫学情報を加味するとAH3である可能性が高く、AH3が脳症の原因ウイルスとして大きな割合を占めた。AH1とBの検出は少なかった。死亡例だけを調べると、さらに極端な結果となり、70%(14例)がAH3で他は全て不明であった。

3. 急性死亡例の実態調査

許可を得て、調査を行ったのは3例であった。3例とも死後に解剖が行われていた。以下に1例ごとの調査結果を記す。

[症例1]

3歳3か月男児、平成11年9月9日生
出生歴：在胎39週、出生時体重3000g、

出生時仮死なし

発育・発達歴：異常なし

居住地：大阪市淀川区

生活歴：生後6か月より保育園通園

身長：90cm 体重：13.5kg

既往歴：アトピー性皮膚炎(生後3か月より)、突発性発疹(生後7か月)、水痘(8か月)、麻疹(1歳10か月)、ムンプス(2歳10か月)、突発性発疹時に熱性痙攣の既往あり、これまで明らかなインフルエンザ罹患歴なし

常用内服薬：なし

予防接種歴：

BCG(生後5か月)、DPT(1期2回接種および追加接種終了)、ポリオ(2

回終了)

☆インフルエンザワクチン：これまでインフルエンザワクチンの接種経験はなし

病歴：平成14年12月27日、午前0時頃に38.5℃の発熱を認めた。その日の朝、起床時と同じ体温であったために、午前11時頃に母親に連れられてかかりつけのSクリニックを受診(体温39.6℃)、簡易キットにてインフルエンザAと診断された。点滴、吸入療法施行後、リン酸オセルタミビルその他の内服薬を処方され、14時頃に帰宅した。この時患児は意識明瞭であり、通常通り歩行可能であった。帰宅後昼食を摂り、処方された薬剤のうちリン酸オセルタミビルのみを内服し、ビデオをみながら入眠した。母親は目の届く範囲内で家事等をしながら時折様子をみていたが、眠ったと判断していた。16時頃に患児が右側臥位となり、鼻汁を流したまま呼吸停止状態となっていることに母親が気づき、救急搬送を依頼、16時34分にY病院に搬送され、ただちに救命措置が施されたが反応はなく、17時15分に死亡確認された。

Sクリニックでの治療および処方：

①医療機関内での処置

ア) 点滴注射：ネオフィリン3.7mg/体重kgを3号輸液にて点滴投与

イ) 吸入：インターール1/2A + メプチン0.2ml

②内服処方：

ア) タミフル(リン酸オセルタミビル)散

イ) アスベリン(ヒベンス酸チペピジン)DS

ウ) ポララミン (マレイン酸クロルフェニラミン) Sy

エ) テルバンス (テオフィリン徐放剤) DS

オ) メプチン (塩酸プロカテロール) Sy

カ) ムコサール (塩酸アンブロキシソール) DS

キ) ザジデン (フマル酸ケトチフェン) Sy

※処方薬の中で、児が実際に内服したものはリン酸オセルタミビルのみであった。

③解熱剤：全経過を通じて、解熱剤は使用されていない。

[症例 2]

1歳7か月男児、平成13年6月6日出生歴：在胎36週2日、出生時体重2238g、

1卵生双生児、出生時仮死なし

発育・発達歴：異常なし

居住地：大阪府吹田市

生活歴：保育園通園歴なし

体重：10.3kg

既往歴：気管支喘息（生後より）、突発性発疹（生後7か月）、これまで明らかなインフルエンザ罹患歴はなし

常用内服薬：

アトック (フマル酸ホルモテロール) DS

ムコダイン (カルボシステイン) 細粒

ペリアクチン (塩酸シプロヘプタジン) 散

オノン (プランルカスト水和物) DS

テオドール (テオフィリン徐放剤) DS

予防接種歴：

BCG (生後3か月)、DPT (1期3回終了)、麻疹 (1歳時)、風疹 (1歳時)、ポリオ (2回終了)

☆インフルエンザワクチン：これまでインフルエンザワクチンの接種経験はなし

病歴：平成15年1月19日午前10時頃に自宅にて39℃の発熱を認めた。日曜日でもあったため、医療機関受診はせずに、13時頃に喘息により普段から内服している薬剤を内服し、14時頃まではビデオを眺めたりしていた。その後入眠したが、17時前頃に顔面蒼白、呼吸停止していることに両親が気づき、救急搬送を依頼した。ドクターズカーが到着し、そのまま医師により自宅にて救命措置が実施されたが、既に死後硬直が認められていたこともあり、17時11分に自宅にて死亡確認された。医療機関受診：全経過を通じて、医療機関受診はされていない。解熱剤も使用されていない。

[症例 3]

2歳5か月男児、平成12年8月12日生

出生歴：在胎39週、出生時体重3216g、出生時仮死なし

発育・発達歴：異常なし

居住地：大阪市旭区

生活歴：生後20か月より保育園通園
身長：89cm 体重：13.5kg

既往歴：アレルギー歴なし、生後13か月時に前額部打撲・切創（近医にて縫合）、突発性発疹（生後15か月）、水痘（17か月）、麻疹（1歳10か月）、突発疹発症時に熱性痙攣

の既往あり、これまで明らかなインフルエンザ罹患歴なし。

常用内服薬：なし

予防接種歴：

BCG（生後5か月）、DPT（1期3回接種および追加接種終了）、麻疹（生後12か月で終了）、ポリオ（1回終了）

☆インフルエンザワクチン：これまでインフルエンザワクチンの接種経験はなし

病歴：平成15年2月2日午前9時頃に38℃の発熱があり、頭痛および下痢（泥状便）も認められた。休日でもあり、様子を見ていたが、その後体温は上昇傾向であったため、19時30分に母親に連れられてY病院を受診した。受診時体温は40℃あり、診察の後に採取された鼻汁に対する簡易検査にてインフルエンザAと診断された。リン酸オセルタミビルその他の薬剤を処方され、21時にタクシーで帰宅した。この時児は意識清明であり、タクシーの中でもよくしゃべっていた。21時30分に粥を食べ、ポカリスエットを飲み、処方薬1回量を全て内服した。22時頃に布団に入り入眠したが、翌2月3日午前0時30分頃に一旦目覚め、歩いて母親のところに行き、ポカリスエットをコップ半分程飲み、再び乳眠した。同日午前5時30分に母親が起床したときには、いつも眠っている姿勢（うつ伏せ）で眠っていると思われたので、そのままにしておいた。6時頃に母が児の頸部に触れてみたが、暖かいと感じた。6時30分に父親が出勤前に児に触れたところ、硬直しており、またチアノーゼが認められた。両親は心肺停止状態と判断し、心臓マッサージ・人

工呼吸を施行しつつ、救急隊に通報を行った。午前7時2分に大阪市立総合医療センター救命救急センターに搬送されたが、児は既に死後硬直した状態であり、午前7時18分に死亡確認された。

Y病院での治療および処方：

①医療機関内での処置：

特になし

②内服処方：

ア) タミフル（リン酸オセルタミビル）散

イ) アストミン（リン酸ジメモルファン）Sy

ウ) アスベリン（ヒベンス酸チペピジン）Sy

エ) ポララミン（d-マレイン酸クロルフェニラミン）Sy

③解熱剤：全経過を通じて、解熱剤は使用されていない。

[解剖所見]

上記3例ともに死後解剖に臥されていた。症例1および2は大阪大学医学部法医学教室にて解剖され、症例3は大阪市内で行政解剖を実施されていた。病理組織学的検索は、3例ともに大阪府立母子センターにて行われた。所見の詳細を以下に記す。概略は表1に記す通りである。

1) 主要解剖所見（肉眼的所見）

ア) 症例1：

・肺うっ血中等度、浮腫は高度であった。

・脳うっ血・浮腫は高度（重量1360g）、特に延髄および橋のうっ血が強度であった。

・脳ヘルニアの所見は認められなかつ

た。

イ) 症例 2:

- ・肺うっ血高度、浮腫中等度。
- ・肝、脾、腎のうっ血は高度。
- ・脳浮腫は著明(重量 1140g)であり、脳幹部のうっ血は高度であった。
- ・脳ヘルニアの所見は認められなかった。

ウ) 症例 3:

- ・死斑が前面および背面に認められた。
- ・肺うっ血、浮腫は中等度であり、気管支内に膿汁が認められた。
- ・脳浮腫は高度(重量 1400g)であり、テント切痕ヘルニアを認めた。

2) 病理組織学的所見

ア) 症例 1:

- ・肺所見：うっ血を認め、所々にマクロファージの浸潤がみられた。細気管支の粘膜は僅かに肥厚し、周囲にリンパ球、好中球の浸潤を認めた。
- ・心臓所見：殆ど異常所見はみられなかった
- ・肝臓所見：血管周囲の細胞核に変性があり、類洞にリンパ球浸潤が認められた。

脳所見：神経組織学的には浮腫は軽度であり、神経細胞は殆ど損傷を認めなかった。髄膜炎・脳炎の所見はみられなかった。脳腫脹は認められたが、明らかな脳ヘルニアは確認されなかった。大脳・橋を中心に広範囲に渡って小円形細胞の増加が認められた。特殊染色である GFAP 染色では、び慢性に星状細胞の変性と星状突起の退縮が認められた。

イ) 症例 2:

- ・肺所見：うっ血、浮腫あり、リンパ球浸潤が軽度認められた。軽度気管支炎像を認めた。
- ・心臓所見：軽度リンパ球浸潤あり、心筋炎の所見は認められなかった。
- ・脳所見：脳腫脹は認められたが、明らかな脳ヘルニアは確認されなかった。特に脳幹部に強いうっ血が認められた。大脳に小円形細胞の増加がみられた。また、一部に変性した神経細胞が存在した。GFAP 染色では、大脳白質の一部に星状細胞の変性と星状突起の退縮が認められた。

ウ) 症例 3:

- ・肺所見：うっ血、軽度の浮腫が認められた。
- ・脳所見：うっ血あり。髄膜炎、脳炎の所見は認められず、全体にび慢性に小円形細胞の増加がみられた。GFAP 染色では、び慢性に星状細胞の変性と星状突起の退縮が認められた。

[共通項について]

1) 患者情報:

- ・年齢は 1 歳~3 歳の低年齢幼児であった。
- ・全例突発性発疹の既往があった。
- ・生後よりインフルエンザワクチン接種歴は 1 度もなかった。
- ・今回が始めてのインフルエンザ罹患であった。

2) 臨床症状・経過:

- ・インフルエンザによる発熱発症後、死亡までの期間が 24 時間以内と非常に短時間であった。
- ・発熱以外の特異的な症状は殆ど認めら

れず、それ程重篤感はなかった。

- ・痙攣、意識障害、譫妄といった症状は認められなかった。

3) 薬剤内服状況：

- ・全経過を通じて解熱剤は使用されなかった。
- ・症例1および3ではリン酸オセルタミビルが使用されていたが、症例2では同薬剤は内服していなかった。
- ・症例1および2ではテオフィリン製剤が投与されていたが、症例3では使用されなかった。

4) 解剖所見：

- ・脳以外の臓器で明らかな死亡原因と考えられる所見は認められなかった。
- ・全例脳浮腫が認められた。
- ・脳の組織学的所見では、び慢性に小円形細胞の増加がみられた。
- ・脳組織の特殊染色では、星状細胞の変性および星状突起の退縮が認められた。

D. 考察

1) 大阪のインフルエンザ流行状況

97/98 シーズン、AH3 の大きな抗原変異により大阪でもインフルエンザが大流行し、インフルエンザ脳症が多発した。全国的にもインフルエンザ脳症と思われる症例が報告され、その実態を明らかにすべきだという機運が高まった。次のシーズンより研究班が組織され、全国的な調査が始まった。

大阪のインフルエンザ脳症は 97/98 と 98/99 シーズンに多数報告され、その後は減少傾向にあった。AH3 の流行規模に左右されていたことは、インフルエンザ患者発生状況とウイルス分離状況から見ても明白であると思われる。インフルエンザ脳症患者から分離されたウイルスの

大部分が AH3 であったことも、このことを裏付けているものと考えられる。尤も、全国的には AH1 や B によるインフルエンザ脳症も結構報告されているにも関わらず、大阪ではかなり脳症の原因ウイルスが AH3 に偏っている印象が強い。この理由は不明であるが、04/05 シーズンでは B 型ウイルスの流行に伴って大阪でも B によるインフルエンザ脳症の死亡例が報告されており、大阪の脳症が他の地方と特に変わっているとは考え難い。

2) 急性死亡例の実態調査

大阪では平成 14 年から 15 年の冬季シーズンにおいて、インフルエンザ罹患後急性死亡例が 6 例報告されたが、全例痙攣、譫妄などの症状を呈したとの報告がなく、特に重篤な基礎疾患のない 1~3 歳の 5 例においては、発症後 48 時間以内に死亡していた。我々は大阪におけるこれら急性死亡例の原因がインフルエンザ、あるいはインフルエンザ脳症によると考えるべきかどうか、もしそうであるとしても、医療機関に入院することもできずに急激な経過を辿った誘因はあるのか、等を明らかにできないかと考え、調査に着手した。詳細な調査を実行できた 3 例においては、その解剖所見からは、脳以外に特異的な所見は認められず、インフルエンザ脳症を発症して死に至ったと考えて差し支えないと思われた。脳所見からは、従来重症のインフルエンザ脳症に比較的多く認められてきた、塩見の分類で示されているところの急性壊死性脳症型 (ANE) や Hemorrhagic Shock and Encephalopathy Syndrome (HSES) 型ではなく、急性脳浮腫型 (ABS) 脳症

が、これら 3 例において発生していた可能性が高いと考えられる。しかしながら 3 例中、剖検所見上脳ヘルニアを認めたものは症例 3 のみであり、他は肉眼的所見、組織学的所見上のどちらからも脳ヘルニアを示す所見は得られなかった。3 例ともにインフルエンザ脳症を発症し、急激な死の転帰をたどったが、その直接の死亡原因が全て脳浮腫による脳ヘルニアであるとは言い切れないと思われる。3 例ともに認められた脳組織内における小円形細胞の増加、星状細胞の変性および突起の退縮が児の死亡とどのように関わっているのか、その解明には今後とも治験を積み重ねていかなければならないと思われる。

今回の大阪の 5 例が全員男児であり、インフルエンザワクチン未接種であったことは興味深い。我々が調査しえた 3 例では、これまでインフルエンザワクチンの接種歴が全くなく、その上今回インフルエンザ初回発症であったことが確認されている。これまでインフルエンザワクチン接種児においてもインフルエンザ脳症が発症していると報告されているが、特に今回のように死に至る程の重症例において、インフルエンザワクチン接種歴、インフルエンザ既往歴について、事例の積み重ねと解析が必要であると思われる。

調査した 3 例は、全て発熱発症後 24 時間以内に急性に死の転帰をとっていたが、保護者に対する詳細な聞き取りからも、痙攣、意識障害、譫妄といったインフルエンザ脳症を示唆する所見は感知されていなかった。保護者からは、自分達が子どもの異常に気付くの

が遅れたのだろうかとの質問が必ず聞き取り調査の席上、我々に発せられた。しかし 3 例の経過から、他の大半の一般的な経過を辿って入院・加療を要することなく治癒していくインフルエンザ発症例の経過との相違を早期に検知し、急変・死亡を回避することは現時点では不可能に近いといわざるを得ない。

3 例は全て解熱剤は使用されておらず、その他 3 例に共通する薬剤は、抗インフルエンザ薬も含めても見出されなかった。

今回のようにこれまで重篤な基礎疾患もなく、比較的健康に生活していた幼児が突然に急変し、死に至るインフルエンザ脳症発症例の兆候を経過中に検知し、その進行を回避することは、現時点では困難である。そしてこれらのインフルエンザ脳症発症を予防するために、3 例に共通する何らかの共通項を検索したが、検討例数が少ないこともあり、3 例に共通し、このような急性に経過するインフルエンザ脳症発症に関連する可能性の高い要因を明らかにすることは残念ながらできなかった。

我が子を亡くした保護者の悲しみ、悔しさは当事者ではない限り察することなどできない。その記憶も新しいままにこのような調査を速やかに実行することは困難であることを今回の調査を通じて我々は痛感した。しかしながら急激に死に至る経過をとり、入院も不可であり、医療機関からの情報が殆ど得られない例については、このようなインフルエンザ脳症の発症要因、兆候を明らかにするためには、今後も保

護者に協力していただき、詳細な聞き取り調査を繰り返し、調査検討数を積み重ねていく必要がある。我々のこのような調査が、これからも発症するであろうインフルエンザ脳症による急性死亡の発症要因を近い将来明らかにするための一助となるとともに、何故に子どもが亡くなったか納得できないままとなっている保護者にとって、少しでも有意義な情報を提供できることに繋がっていくことができれば幸いである。

E. 結論

大阪におけるインフルエンザ脳症は97/98と98/99シーズンに多発し、02/03シーズンには在宅中に急死する特異な症例が6例確認された。3例につき聞き取り調査等で実態の把握に努めたが、それまでのインフルエンザ脳症とは違う共通した特徴は認められなかった。

F. 研究発表

1. Nakagawa, N., Kubota, R., Maeda, A., and Okuno, Y. Influenza B virus victoria group with a new glycosylation site was epidemic in Japan in the 2002–2003 season. *J. Clin. Microbiol.* 42:3295–3297. 2004.
2. Okamoto, S., Kawabata, S., Fujitaka, H., Uehira, T., Okuno, Y., Hamada, S. Vaccination with formalin-inactivated influenza vaccine protects mice against lethal influenza *Streptococcus pyogenes* superinfection. *Vaccine* 22:2887–2893. 2004.

3. Kumagai, T., Nagai, K., Okui, T., Tsutsumi, H., Nagata, N., Yano, S., Nakayama, T., Okuno, Y., Kamiya, H. Poor immune responses to influenza vaccination in infants. *Vaccine* 22:3404–3410. 2004.
4. Kase, T., Morikawa, S., Okuno, Y., Maeda, A., Baba, K. Reinfection with antigenically similar influenza virus observed at a pediatric clinic in Osaka from December 1998 to April 2002. *Proceedings of the International Congress on Options for the control of influenza V.* 304–307. 2004.
5. Okamoto, S., Kawabata, S., Nakagawa, I., Okuno, Y., Goto, T., Sano, K., and Hamada, S. A model of invasive type of *Streptococcus pyogenes* infection after intranasal superinfection in influenza A virus-infected mice. *Proceedings of the International Congress on Options for the control of influenza V.* 733–736. 2004.
6. Okamoto, S., Kawabata, S., Terao, Y., Fujitaka, H., Okuno, Y., Hamada, S. The *Streptococcus pyogenes* capsule is required for adhesion of bacteria to virus-infected alveolar epithelial cells and lethal bacteria-viral superinfection. *Infect. Immun.* 72:6068–6075. 2004.
7. 奥野良信：インフルエンザの疫学、サ

- ーベイランス(国内). 最新医学、59:
42-47、2004
8. 奥野良信: ワクチン学入門—予防接種
で免疫ができるまで—. 小児内科、377
-381、2004
 9. 奥野良信: SARS を考慮した今冬のイ
ンフルエンザ対策について. Sysmex
Journal、26:106-113、2004
 10. 奥野良信: インフルエンザの脅威.
臨床病理レビュー特集号 129:93-
101、2004
 11. 奥野良信: インフルエンザ生ワクチ
ン. 総合臨床、53(6):1866-1870、
2004
 12. 奥野良信: 海外で必要なワクチン—
その他の海外で必要なワクチン—.
小児科診療、67(11):1961-1965、
2004

図1. 日本と大阪のインフルエンザ患者発生状況

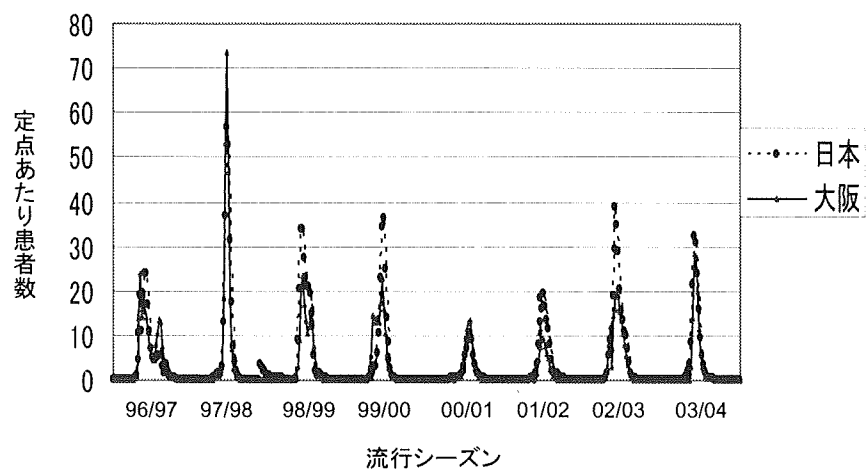


図2. 大阪のインフルエンザウイルス分離状況

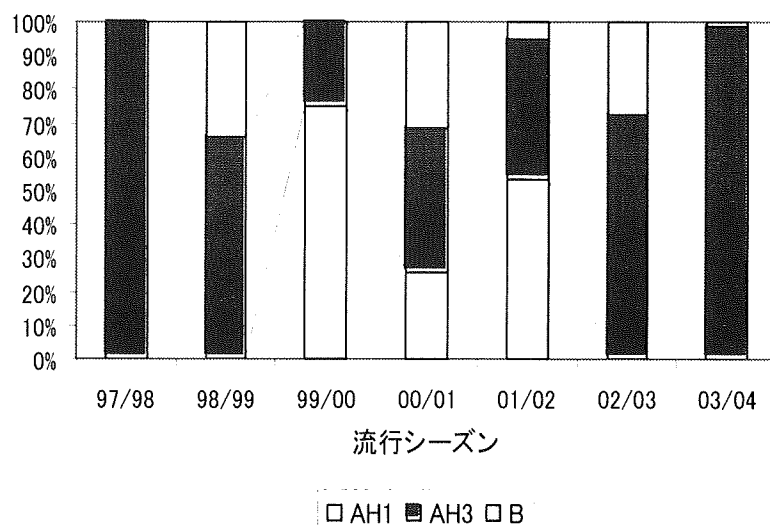


図3. 大阪におけるインフルエンザ脳症発生状況

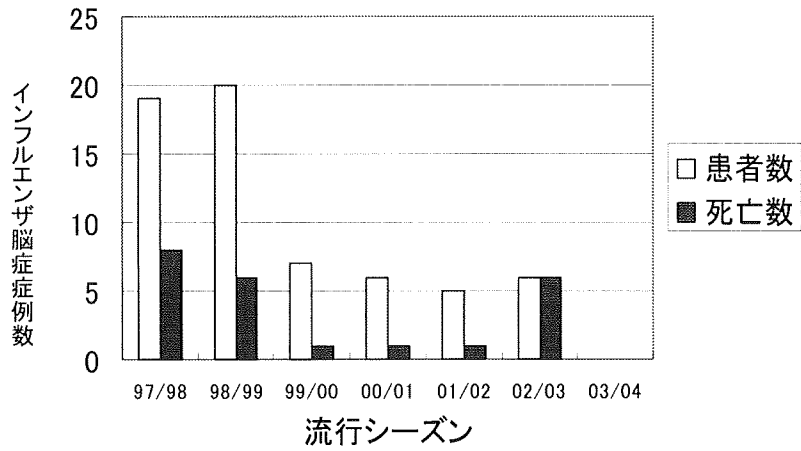


図4. インフルエンザ脳症と死亡例の原因ウイルス(大阪)

