

200500649B

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17年度 研究報告書

平成18年 3 月

主任研究者 森 島 恒 雄

（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 教授）

目 次

I. 平成17年度 総合研究報告		
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17年度研究成果のまとめ	主任研究者 森島恒雄	1
II. 平成15-17分担研究報告		
1 大阪におけるインフルエンザ脳症発症状況とその特徴		
	奥野 良信	35
2 インフルエンザ脳症の医学的重要性に関する疫学的研究		
	宮崎 千明	39
3 インフルエンザ脳症の診断、治療、予防に関する研究		
	中野 貴司	43
4 インフルエンザ脳症の存在が小児科診療に与えるインパクトについて		
	前田 明彦	46
5 インフルエンザ脳症に対する治療法の研究		
	横田 俊平	54
6 インフルエンザ脳症の病型分類と各型の問題点		
	水口 雅	61
7 インフルエンザワクチンの脳症予防効果程度の推定		
玉腰 暁子、森島 恒雄、富樫 武弘、奥野 良信、宮崎 千明		65
8 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		
	荒川 浩一	67
9 インフルエンザ脳症の病態解明を目指した基礎的、臨床的研究		
	細矢 光亮	71
10 インフルエンザ脳症の免疫病態に関する研究		
	市山 高志	74
11 インフルエンザ関連脳症の早期診断における脳波・IL-6の有用性に関する研究		
	奥村 彰久	77
12 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		
	河島 尚志	81
13 病態の解明、特に先天代謝異常との関連に関する研究		
	山口 清次	85
14 アポトーシスとミトコンドリアと脳圧降下剤— インフルエンザ脳症における関与について		
	鍵本 聖一	88
15 インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析		
	中村 祐輔	92

16	インフルエンザ中枢神経合併症例におけるマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析に関する研究	木村 宏	95
17	インフルエンザ脳症病態および病因の解明に関する研究	布井 博幸	98
18	インフルエンザ脳症後遺症に対するリハビリテーション	栗原 まな、宮崎 千明	103
III. 平成17年度総括研究報告			
	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	主任研究者 森島 恒雄	107
IV. 平成17年度分担研究報告			
1	インフルエンザ脳症の予後に関わる因子の検討	森島 恒雄	111
2	2004/05シーズンのインフルエンザウイルス流行株の解析	田代 真人 小田切 孝人	115
3	感染症発生動向調査に基づいた2005/06シーズンまでの過去3シーズンの国内におけるインフルエンザの発生動向とインフルエンザ脳症の発生報告について	岡部 信彦、安井 良則、多屋 馨子、上野 久美	119
4	2005/2006シーズンの大阪におけるインフルエンザ流行状況	奥野 良信	133
5	04-05期におけるインフルエンザ脳症の発生実態及び治療効果に関する調査	市川 光太郎	136
6	亜急性に発症し、MR拡散強調画像で広範な病変を認め、精神発達障害を残したインフルエンザ脳症の1例	富樫 武弘	141
7	感染症発生動向調査におけるインフルエンザ流行と脳炎・脳症報告との関連に関する研究	宮崎 千明	143
8	迅速診断導入後のインフルエンザ入院例に関する検討(2)	前田 明彦	145
9	急性壊死性脳症と似て非なる脳症の同胞発症例	水口 雅	152
10	インフルエンザの中枢神経合併症とテオフィリン・オセルタミビルとの関係に関する研究	奥村 彰久	157

11	インフルエンザワクチンはインフルエンザ脳症の発症を予防できるか？ —2004-05 冬の症例接種率との比較から—	玉腰 暁子	161
12	インフルエンザ脳症診療の注意点に関する研究 —精神症状を呈した例、意識障害判定に注意を要した例、の報告—	中野 貴司	163
13	インフルエンザにおける洋漢統合医療の試み	黒木 春郎	167
14	インフルエンザ脳症発症時のサイトカインプロファイル： 川崎病との比較に関する研究	荒川 浩一	170
15	A型インフルエンザウイルスの神経細胞の感染様式	岩崎 琢也	173
16	D-galactosamine/lipopolysaccharide を用いた apoptosis の誘導と cytochrome c の 細胞内移行及び細胞外流出の観察	横田 俊平	177
17	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	河島 尚志	179
18	インフルエンザ脳症の血液脳関門機能に関する研究	市山 高志	183
19	インフルエンザ脳症患者 70 名の代謝解析：特にグリセロール代謝産物について	山口 清次	186
20	H1N1インフルエンザウイルスのヒト血管内皮細胞への感染とアポトーシスの誘導	細矢 光亮	189
21	インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析	中村 祐輔	195
22	インフルエンザ脳症病態および病因の解明に関する研究	布井 博幸	198
23	熱性痙攣合併症したインフルエンザ患者のマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析 に関する研究	木村 宏	203
24	家族への支援に関する研究	栗原 まな	207
25	インフルエンザ脳症のグリーフケアガイドライン作成の検討 森島 恒雄、山田 至康、坂下 裕子、藤井 史敏、 安井 良則、黒川 雅代子、瀬藤 乃里子、井上 ひとみ		209

I. 平成 15-17 年度 総合研究報告

インフルエンザ脳症の発症因子の解明及び
診断・治療・予防法の確立に関する研究
平成15-17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

インフルエンザ脳症は、主に6歳以下の幼児がインフルエンザに感染した時、急激に発症する脳症である。致命率が30%、後遺症が25%に達する重篤な疾患であり、毎年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大きな問題を提示しており、その対策の確立は緊急の課題である。

- (1) インフルエンザ脳症の動向について全国アンケート調査を実施した。小児の急性脳炎・脳症におけるインフルエンザ脳症は、病因別で、最も頻度が高く、重要な位置を占めていた（宮崎班員）。また、インフルエンザ脳症の各治療法の解析が行われた（市川、横田班員）。これらの結果を後述のガイドラインに生かした。
- (2) インフルエンザ脳症の病態を検討し、①高サイトカイン血症と急激に進行する apoptosis および、②血管内皮細胞の障害とそれによる著明な脳浮腫、が主な病態であることが判明した。また、脳CTやMRI 拡散強調画像が、インフルエンザ脳症のタイプ別分類や早期確定診断に有用なことを示し（水口、塩見、奥村 班員）などこれらをガイドラインの「診断・治療」の参考とした。③フリアラジカル と NOx が病態形成に関与していることも明らかになった（市山、河島 班員）。④
- (3) 以上にに基づき、それぞれの専門家の検討を経て2005年11月末、インフルエンザ脳症ガイドラインを作成・公表した。全国都道府県担当部所への発送、各学会雑誌へ掲載、全日本小児科学会会員への配布、ホームページへの掲載などにより普及をめざした。現在、このガイドラインは一般診療の現場で広く用いられている。
- (4) インフルエンザ脳症の海外の動向を知るため、国際的なネットワークを構築中である。米国CDCによる調査では、2003/04シーズンに米国で多発したインフルエンザによる小児死亡の中に、脳症が含まれていることが示されるなど、国際的に本症の存在が認識される一方、治療法などの情報提供依頼が続いている。
- (5) インフルエンザ脳症の発症因子の解明のため、東京大学医科学研究所中村祐輔教授との共同研究で、脳症患者におけるSNPsの解析を実施した。本研究は岡山大学ヒトゲノム倫理委員会の承認の下に行われた。その結果非常に高い有意差を示すSNPsが明らかになりつつある。また、TLR3の異常やTIMP-1の機能低下も示され、複合的な要因の存在

が示唆されている（布井、市山 班員）。

- (6) インフルエンザワクチンの脳症予防効果（玉腰・富樫 班員）について、検討した。インフルエンザが確認された児（非脳症）と脳症患者におけるワクチン接種率に有意な差は認められなかったが、常に脳症患者の接種率は下回っており、インフルエンザ感染そのものを防ぐ効果（厚生労働省 加地班・有意差あり）を併せて考えると、ワクチン接種の意義はあると思われた。
- (7) 本症の予後は悪く、死亡または重篤な後遺症を残す児は依然として多い。このため、家族に対するグリーフケアは重要である。本研究班ではインフルエンザ・脳症家族の会「小さなのち」の協力の下、グリーフケアの家族の側からみた現状を明らかにガイドラインにグリーフケアの項目を設け、今後、両分野への対策を確立していくことが重要であることを示唆した（栗原、山田、坂下、黒川、瀬藤、井上 研究協力者）

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は、主に6歳以下の幼児がインフルエンザに感染した時、急激に発症する脳症である。致命率が30%、後遺症が25%に達する重篤な疾患であり、毎年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大きな問題を提示しており、その対策の確立は緊急の課題である。

1. 診療ガイドラインの作成：インフルエンザ脳症では、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重症例の治療方法確立および初期救急医療上重要な早期診断の手引きなどの検討を開始した。本症の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こととした。

2. 病態の解明とゲノムプロジェクト：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可能性が極めて高い。従来有病態解明を進めるとともに SNPs による coding 領域の全てについて解析を進めることにより、発症前診断に基づく完全な発症予防が可能となる。この研究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である。

3. 国際疫学共同研究：世界的に「インフルエンザ脳症」の疾患概念が理解され、共通の診断基準の下、疫学調査が重要となっている。実際に米国など本症の発症が報告されるようになった。我が国のこれまでの疫学・病態調査結果及び治療法の検討の結

果が、米国を含む世界のインフルエンザ脳症患者の診療に貢献しうる可能性が高い。

4. インフルエンザワクチンの脳症予防効果の疫学的研究: 予防接種を行っていても、インフルエンザに罹患した時、脳症への進展を予防できるか否かについて、ケースコントロール調査を行なった。

B. 研究方法

1. 全国調査の継続:

平成 11 年度より本症の全国調査を実施してきた。今後も、ウイルス亜型による頻度の差、臨床像の推移、各治療効果の検討、及びワクチンの予防効果などの評価のために今後も詳細なアンケート症例調査を継続していきたい。このアンケート調査については岡山大学医学部疫学研究倫理委員会の承認を得ている。

2. 治療法の確立及びガイドラインの作成: インフルエンザ脳症の重症例の治療にあたる中核施設から研究班員・研究協力者としての参加を募り、本症の治療法の検討会を複数回実施した(平成 15-17 年度)。その結果をふまえ、次シーズンにおける治療方針の有効性について前方視的に検討を行った(平成 16、17 年度)。この結果をふまえ、「診療ガイドライン」を作成した(平成 17 年度)。

3. ゲノムプロジェクトの開始:

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で、重篤な脳症を発症した小児患者約 100 例(予定)及びコント

ロールとしてインフルエンザのみで治癒した小児約 100 例(予定)について、SNPs を用いて、全 coding 領域について解析を行い、遺伝子多型の存在を明らかにする。本プロジェクトでは、予め複数の遺伝子多型の存在を推定しており、本年度これを確認していく。また、可能であれば、今後、遺伝子多型の解析で異常が認められた部位における機能解析を直ちに実施し、ハイリスク同定のための診断キットを作成するに移る。本研究にあたり、既に岡山大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究及び疫学研究倫理委員会の承認を得ている。

4. インフルエンザワクチンの脳症予防効果の疫学的研究:

平成 16/17 年シーズンまで 3 シーズンにおける前方視的疫学研究を実施した。すなわち、本シーズンの脳症患者のワクチン接種率をインフルエンザのみで治癒した患者のワクチン接種率と比較をした。この調査において、ワクチンが、インフルエンザの発病を阻止できなかった症例において、脳症への重症化が予防できるかどうかの最終的結果が得られることがを検討した。本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 平成 16 年度のインフルエンザ脳症患者は 102 例であり(17 年度は調査中)、死亡率(致命率)は 11%であった。これは、このシーズンがインフルエンザの流行規模が小さかったことが影響している。予後については、私共は今まで重症例に対する治療法(案)を提案してきたが、その結果、

やや死亡率を低下させることができた（約30%から約15%、平成16年度は11%）。しかし、未だ予後は悪く、完全な治療法としては確立していない。一方、大阪での急死例の疫学調査では、詳細な検討が行なわれたにもかかわらず、特定の誘因を明らかにすることはできなかった。全国的な調査では、地域による急死例の集積は認められていない。

インフルエンザの初期対応とくに初期救急の場において、脳症か否かの早期診断が重要である。特に小児救急医療・集中治療の施設の分野と共同で診療ガイドライン（初期対応・診断・治療・リハビリテーション・予防・グリーフケアの各部門）を完成させた。

（2）本症の病態解析：これまで、本症の疫学に加え、臨床像、検査所見（血液・尿検査及び画像診断など）、病理、病態（サイトカインの異常、血管内皮の障害、apoptosisの進行など）などについて、明らかにしてきた。特に高サイトカインの状態から、apoptosisが急激に惹き起こされる過程が、さらに明らかになったと思われる。これらサイトカインの病態解析に加えて、脳症患者の一部に有機酸・脂肪酸β酸化代謝異常が認められたのは、特に重要である。前述の発症メカニズムのなかで、これらの代謝が関連し、先天的に異常を示す児では、インフルエンザ感染を契機に、脳症を発症する危険性が高いことが示された。海外での研究結果及び治療法・予防法が、応用できないのが現状であり、わが国独自の研究と対策が必要である。

（3）ゲノム解析：なぜこの病態に至るのかについて、今までの研究結果から、脳症の発症因子としては、ウイルス側の要因ではなく、主に宿主の側、特に遺伝子多型の存在が背景として考えられる。少なくとも複数の遺伝子多型の存在を推定しており、それが複雑に関連し、病態が決定されると思われる。これを解明するためには、SNPsを用いて全てのcoding領域を短期間に解析する必要がある。このため、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で、現在、全国的に症例が集まり、このゲノム解析の研究が進んでいる。またTLRの異常やDNAチップによるRNA発現の解析も進んでいる。

（4）米国でインフルエンザによる小児の死亡が多発しており、米国側からもインフルエンザ脳症が含まれることが示されている（米国CDCより）。両国で、数回の会議を開き、現在の日米の研究結果が示された。具体的には、昨シーズン米国では、152例のインフルエンザによる小児死亡が報告された。重症呼吸器疾患による死亡が多かったが、意識障害や痙攣を有する症例や、ショックを伴った死亡例などもあり、脳症による死亡例の存在がクローズアップされている。まだ、米国小児救急部門（ER）での本症の認識が低く、さらに多くの症例が隠れている可能性がある。今後、引き続き共同疫学研究として進めていく意義は大きい。また、ヨーロッパやアジア各国での脳症症例の報告も増加しており、世界的な国際疫学共同研究がのぞまれている。

（5）インフルエンザワクチンの脳症予防

効果については、脳症患者全体のワクチン接種率（2回接種）は常に対照としたコントロール群（インフルエンザのみ発症）の接種率はより多かったが有意差は認められなかった。以上から、ワクチンを接種後、インフルエンザを発症した場合、脳症への進展を予防する効果については、有意差を認めなかったが、感染そのものを防止することを併せて考えると、ワクチン実権の意義はあると考える。

D. E. 考察と結論

（1）診療ガイドラインの作成：重症例の治療方法確立、および初期救急医療上重要な早期診断の手引きなどの検討を急ぎ、診療ガイドラインとしてまとめ、広く小児医療の現場に公開した。平成15-17年の症例のアンケート調査結果と病態解析から、いかに全身で進行する apoptosis を抑制し、高サイトカイン血症状態を回避するかが重症例の治療法の根幹となった。一方、リハビリテーション方法の普及や、患者の遺族を含めたグリーフケア検討部会によるグリーフィングのあり方の検討などもきわめて重要であり、これらも項目に加えた。

（2）ゲノムプロジェクト：SNPsを用いた coding 領域の全てについて、症例の遺伝子多型の検索が進んでいる。現在までの知見から、複数の遺伝子多型が背景に存在する可能性が高い。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必須である。異常部位存在の確認と、その異常に基づく機能異常を解析し、発症前診断に基づく完全な発症予防と、より有効な治療法の開発が可能となる。

（3）国際疫学共同研究：世界的に「インフルエンザ脳症」の疾患概念が理解され、共通の診断基準の下、国際疫学調査が重要となっている。実際に米国など世界各国から本症が報告されるようになった。特に米国では、2003-04 シーズン中の小児のインフルエンザによる死亡が150例を超え、大きな社会問題となり、この中で脳症の存在が示唆されており、日本における脳症の解析の結果に高い関心が寄せられている。我が国のこれまでの疫学・病態調査結果及び治療法の検討の結果が、世界の脳症患者の診療に貢献しうる可能性が高い。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

（1）「インフルエンザ脳症ガイドライン」2005年11月公表

（2）Okumura A, Nakano T, Fukumoto Y, Higuchi K, Kamiya H, Watanabe K, Morishima T. Delirious behavior in children with influenza: its clinical features and EEG findings. *Brain* 27(4), 271-274, 2005.

（3）Fukuda M, Kitaichi K, Abe F, Fujimoto Y, Takagi K, Takagi K, Morishima T, Hasegawa T. Altered brain penetration of diclofenac and mefenamic acid, but not acetaminophen, in Shiga-like toxin II-treated mice. *J Pharmacol Sci*. 97(4), 525-32, 2005.

（4）Nunoi H, Mercado MR, Mizukami T, Okajima K, Morishima T, Sakata H, Nakayama S, Mori S, Hayashi M, Mori H, Kagimoto S, Kanegasaki S, Watanabe K, Adachi N, Endo F. Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Int*, 47(2), 175-179, 2005

（5）Togashi T, Matsuzono Y, Narita M,

- Morishima T. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002. *Virus Res.* 103(1-2), 75-8, 2004
- (6) Kawashima H., Morishima T., Togashi T., Yokota S., Yamanaka G., Ioi H., Kashiwagi Y., Takekuma K., Hoshika A., Watanabe Y. Extraordinary changes in excitatory amino acid levels in cerebrospinal fluid of influenza-associated encephalopathy of children. *Neurochem Res.* 29(8):1537-40, 2004.
- (7) 森島恒雄 「インフルエンザ脳症」
臨床神経学 44 (11) : pp.965-969, 2004.
- (8) Kawada J., Kimura H., Ito Y., Hara S., Iriyama M., Yoshikawa T., Morishima T. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J. Infect. Dis.*, 188(5):690-8, 2003.
- (9) Kawashima H., Watanabe Y., Morishima T., Togashi T., Yamada N., Kashiwagi Y., Takemura K., Hoshika A., Mori T. Nox(nitrite/nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Neuropediatrics.* 34(3):137-40, 2003.
- (10) Kawada J., Kimura H., Hara S., Ito Y., 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.* 22:115-9, 2003.
- (11) 森島恒雄 「インフルエンザ脳症」
脳の科学 25 : 985-989, 2003
- (12) Kaneoka H., Uesugi N., Moriguchi A., Hirose S., Takayanagi M., Yamaguchi S., Shigematsu Y., Yasuno T., Sasatomi Y., Saito T. Cartitine palmitoyltransferase II deficiency due to a novel gene variant in a patient with rhabdomyolysis and ARF. *Am J Kidney Dis* 45 (3): 596-602, 2005.
- (13) Ichiyama T., Morishima T., Suenaga N., Kajimoto M., Matsubara T., Furukawa S. Analysis of serum soluble CD40 ligand in patients with influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci* 2005; 239: 53-57.
- (14) Ichiyama T., Ueno Y., Isumi H., Niimi A., Matsubara T., Furukawa S. Intravenous immunoglobulin inhibits NF- κ B activation and affects Fc γ receptor expression in monocytes/macrophages. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: 428-433.
- (15) Ichiyama T., Ueno Y., Isumi H., Niimi A., Matsubara T., Furukawa S. An immunoglobulin agent (IVIG) inhibits NF- κ B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries *in vitro*. *Inflamm Res* 2004; 53: 253-256.
- (16) Ayukawa H., Matsubara T., Kaneko M., Hasegawa M., Ichiyama T., Furukawa S. Expression of CTLA-4 (CD152) in peripheral blood T cells of children with influenza virus infection including encephalopathy in comparison with respiratory syncytial virus infection. *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 151-155.
- (17) Ichiyama T., Morishima T., Isumi H., Matsufuji H., Matsubara T., Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-37.
- (18) Tada H., Takanashi J., Barkovich AJ., Oba H., Maeda M., Tsukahara H., Suzuki M., Yamamoto T., Shimono T., Ichiyama T., Taoka T., Sohma O., Yoshikawa H., Kohno Y. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Neurology* 63: 1854-1858.
- (19) 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.
- (20) Yoneshima Y., Ichiyama T., Ayukawa H., Matsubara T., Furukawa S. Fosfomycin inhibits NF- κ B activation in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 589-592.
- (21) 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.

(22) Kawashima H, Amaha M, Ioi H, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Sasamoto M, Takekuma K, Hoshika A, Watanabe Y. Nitrite/nitrate (NOx) and zinc concentrations in influenza-associated encephalopathy in children with different sequela. 30(3):311-4. 2005

(23) Kawashima H, Togashi T, Yamanaka G, Nakajima M, Nagai M, Aritaki K, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A. Efficacy of plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza-associated encephalopathy. *J Infect.* 51(2):E53-6. 2005

(24) Kawashima H, Inage Y, Ogihara M, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Mori T, Watanabe Y. Serum and cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in patients with rotavirus gastroenteritis induced convulsion. *Life Sci.* 74(11):1397-405. 2004

(25) Kawada J, Kimura H, Morishima T. Influenza Virus and Febrile Convulsions. *J Infect Dis* 189:564-5, 2004

H. 知的所有権の取得状況

なし

インフルエンザ脳症ガイドライン

厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班

新興・再興感染症「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」班

主任研究者

森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学

分担研究者・研究協力者

富樫武弘 市立札幌病院小児科

中村祐輔 東京大学ヒトゲノム解析センター

横田俊平 横浜市立大学小児科

田代真人 国立感染症研究所

岡部信彦 国立感染症研究所

奥野良信 大阪府立公衆衛生研究所

布井博幸 宮崎大学医学部小児科

山口清次 島根大学医学部小児科

細矢光亮 福島県立医科大学小児科

市川光太郎 北九州市立八幡病院

水口 雅 東京大学大学院小児科

河島尚志 東京医科大学小児科

塩見正司 大阪市立総合医療センター

市山高志 山口大学医学部小児科

玉腰暁子 名古屋大学大学院社会生命科学

佐多徹太郎 国立感染症研究所

木村 宏 名古屋大学大学院ウイルス学

山田至康 六甲アイランド病院小児科

宮崎千明 福岡市立西部療育センター

黒木春郎 外房こどもクリニック

鍵本聖一 埼玉県立小児医療センター
総合診療科

岩崎琢也 長崎大学熱帯医学研究所

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

奥村彰久 名古屋大学大学院小児科

前田明彦 高知大学医学部小児科

中野貴司 国立病院機構三重病院小児科

荒川浩一 群馬大学小児生態防御学

尾内一信 川崎医科大学第2小児科学

藤井史敏 堺市保健所医療対策課

安井良則 国立感染症研究所

坂下裕子 小さないのち代表

黒川雅代子 龍谷大学短期大学部

瀬藤万里子 神戸大学附属病院小児科

井上ひとみ 石川県立看護大学

多屋馨子 国立感染症研究所

岡田晴恵 国立感染症研究所

二宮伸介 岡山大学大学院小児医科学

山下信子 岡山大学大学院小児医科学

長尾隆志 岡山大学大学院小児医科学

和田智顕 岡山大学大学院小児医科学

インフルエンザ脳症ガイドラインの作成にあたって

「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」

主任研究者 岡山大学大学院小児医科学 森島恒雄

インフルエンザ脳症は主に5歳以下の乳幼児に発症し、インフルエンザ発病後の急速な病状の進行と予後の悪さを特徴とする疾患です。そのため小さな子どもを持つ親の関心も高く、社会的に大きな注目を集めています。一方、インフルエンザという日常遭遇する疾患の合併症であるため、流行時期の小児科診療上も、大きな問題を提示しています。このような状況から、インフルエンザ脳症の対策、とりわけ診療ガイドラインの作成とその普及は、私共研究班に課せられた最重要課題の一つでした。作成にあたっては、使いやすく、また多くの症例の臨床情報や、病態解析などから得られた新しい知見に基づく診療が可能となるように努力しました。

このガイドラインの構成は、(1) 初期対応（インフルエンザの診療に当たる一次医療機関において、いかにインフルエンザ脳症を疑うか、また二次・三次の医療機関への搬送を考えるか）(2) インフルエンザ脳症の診断、(3) 同治療指針、に加え、懸命な治療にもかかわらず不幸にして後遺症を残した児に対するリハビリテーションの項目(4) や、子どもを亡くした遺族に対するグリーフケア(5) も含まれています。

このガイドラインの内容は、可能な限り、エビデンスに基づくものとしましたが、治療法などの中にはまだ症例の経験が少なく、有効性が充分検証されていないものも一部含まれています。それらは、治療効果の症例報告があり、本症の病態から有効性が類推される治療法などです。また基本となる治療法の中にも、指定の適応・用法・用量から外れるものもあります。したがって、治療開始にあたっては、ご家族に充分な説明を行い、ご理解を得るようにしてください。

この診療ガイドラインは、まだ完全なものではありません。さらに症例の検討を続けて、新しい治療法の開発や、新たな病態解析の進歩などを基にした診療内容などを取り入れるなど、今後も改訂のための努力を続ける必要があります。症例を経験された施設はぜひ私共までご連絡ください。またこの内容について忌憚のないご意見をいただければ幸いです。

このガイドラインの作成は、別紙にある研究班員・協力者の多大な努力によるものです。インフルエンザ脳症診療の一助になれば幸いです。また全国の小児科医の先生方、インフルエンザ脳症家族の会「小さいのち」のご協力にあらためて深謝いたします。

(2005年11月)

I. インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応	1
II. インフルエンザ脳症の診断指針	5
III. インフルエンザ脳症の治療指針	12
IV. インフルエンザ脳症後遺症に対するリハビリテーション	17
V. (インフルエンザ)脳症におけるグリーフケア	20

I. インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応

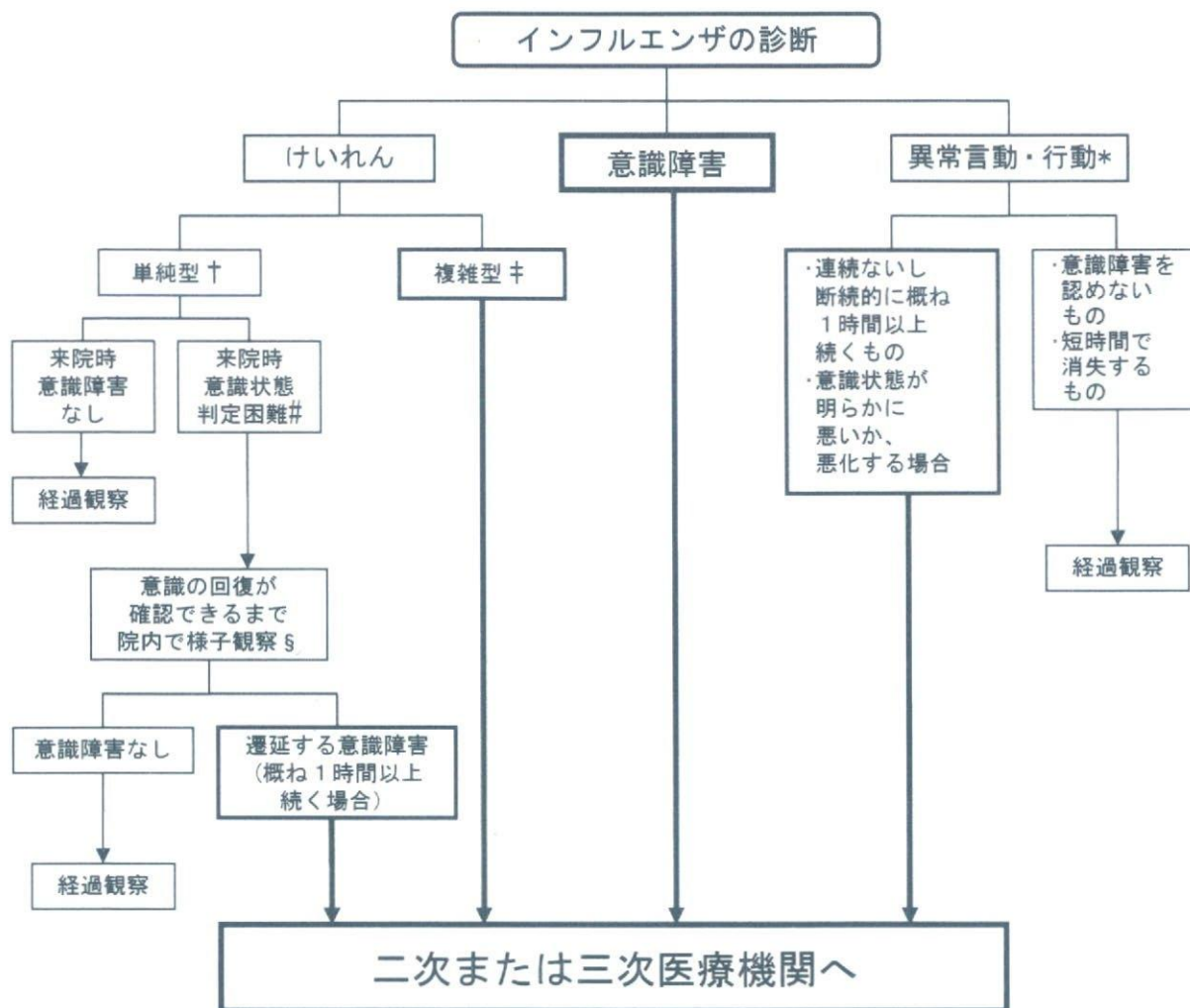


図1 初期対応フローチャート

†単純型とは・・・①持続時間が15分以内 ②繰り返しのないもの ③左右対称のけいれん
ただし、けいれんに異常言動・行動が合併する場合には単純型でも二次または三次医療機関に紹介する。

‡複雑型とは・・・単純型以外のもの
インフルエンザに伴う複雑型熱性けいれんについては、脳症との鑑別はしばしば困難なことがある。

* 異常言動・行動については表3を参照。

postictal sleep(発作後の睡眠)や、ジアゼパム等の抗けいれん剤の影響による覚醒困難などを含む。
明らかな意識障害が見られる場合や悪化する場合は速やかに二次または三次医療機関に搬送する。
意識障害の判定法については表1,2を参照。

§ 医師または看護師により定期的にバイタルサインのチェックを行う。

経過観察・・・ここでいう経過観察とは、その時点では脳症のリスクが低いと思われる場合であり、
その後神経症状の再燃あるいは新しい症状が出現した場合は、必ず再診するよう指示する。

補) 電話で問い合わせがあった場合、発熱に何らかの神経症状が伴う場合は必ず受診を促すこと。

インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応

インフルエンザ罹患時にはけいれんを合併しやすく、またしばしば異常言動・行動も認められる¹⁻³。その一方で、それらの神経症状がインフルエンザ脳症の初発症状でもあることから、神経症状の重症度の判定に苦慮することがある。

本項では、インフルエンザ罹患時に何らかの神経症状（意識障害、けいれん、異常言動・行動）を伴って、一次医療機関を受診した場合、どのような症例が「二次・三次医療機関への紹介」の適応となるのかについて概要を示した。この初期対応からインフルエンザ脳症の疑いとして紹介を受けた医療機関での対応については、次項「インフルエンザ脳症の診断指針」に記載した。

1. インフルエンザの診断

本ガイドラインでは、インフルエンザの診断は「迅速抗原検査（いわゆるインフルエンザ診断キット）：陽性」を基本とする。しかし、インフルエンザ発症初期には抗原検査がしばしば陰性を示すことから、周囲の流行状況、発熱などの臨床症状などから診断されることもある。

2. 初発神経症状（図1）

インフルエンザ脳症の主な初発神経症状として、意識障害、けいれん、異常言動・行動があげられる。インフルエンザにこれらの神経症状を合併して一次医療機関を受診した場合の初期対応を図1に示した。

A. 意識障害

インフルエンザ脳症は「インフルエンザに伴う急性の意識障害」と定義され、「意識障害」はインフルエンザ脳症の神経症状の中で最も重要なものである⁴。インフルエンザウイルスの感染に伴い、明らかな意識障害が見られる場合は、速やかに二次または三次医療機関へ紹介する。

意識レベルの判定法を表1、2に示した。

表1. Japan Coma Scale

III	刺激をしても覚醒しない状態
300	痛み刺激にまったく反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
100	痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
II	刺激すると覚醒する状態
30	痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと、辛うじて開眼する
20	大きな声または体をゆさぶることにより開眼する
10	普通の呼びかけで容易に開眼する
I	刺激しなくても覚醒している状態
3	自分の名前、生年月日がいえない
2	見当識障害がある
1	意識清明とはいえない

表 2. 乳幼児の意識レベル判定法

III	刺激をしても覚醒しない状態
300	痛み刺激にまったく反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
100	痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
II	刺激すると覚醒する状態(刺激をやめると眠り込む)
30	呼びかけを繰り返すと、辛うじて開眼する
20	呼びかけると開眼して目を向ける
10	飲み物を見せると飲もうとする。あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う
I	刺激しないでも覚醒している状態
3	母親と視線が合わない
2	あやしても笑わないが、視線は合う
1	あやすと笑う。ただし不十分で、声を出して笑わない

(坂本吉正：小児神経診断学. 金原出版, 東京, 1978)

B. けいれん

けいれんについては、単純型・複雑型(複合型)という熱性けいれんの分類に準じて分け、それぞれについて対応を示した。

- (1) 単純型とは、①持続時間が15分以内、②繰り返しのないもの、③左右対称のけいれん、をさす。

単純型の場合、来院時意識障害がなければ経過観察でよいが、しばしば postictal sleep(発作後の睡眠)の状態で来院することがあり、この場合、意識の回復が確認できるまで病院内で様子観察することが必要である。患児が覚醒し意識障害がないことが確認できれば経過観察としてよいが、概ね1時間以上覚醒が見られなければ、二次または三次医療機関へ紹介する。なお「1時間」はあくまで目安であり、紹介の判断は担当医にゆだねられる。経過観察の途中で明らかな意識障害が認められた場合や意識障害の増悪が見られた時は、速やかに二次または三次医療機関に紹介する。

けいれんに異常言動・行動が合併する場合には、単純型でも二次または三次医療機関に紹介する。

- (2) 複雑型とは、単純型以外のけいれん(持続時間の長いけいれん、繰り返すけいれん、左右非対称のけいれんなど)をさす。

インフルエンザに伴って複雑型けいれんを認めた場合は、脳症との鑑別が困難なことがあるため、意識障害の有無に関わらず、二次または三次医療機関へ紹介する。

インフルエンザ罹患時には、年長児でも熱性けいれんをおこしやすくなるため、本ガイドラインでは「患児の年齢」を複雑型けいれんの判断項目としていない。

C. 異常言動・行動

インフルエンザ脳症の初期には異常言動・行動がしばしば認められ、熱せん妄との鑑別が問題となる³。

本ガイドラインでは、インフルエンザに伴い異常言動・行動が認められた場合、①連続ないし断続的に概ね1時間以上続くもの、②意識状態が明らかに悪いか悪化するものを、二次または三次医療機関へ紹介する適応とした¹。一方で、意識障害を認めないもの、または異常言動・行動が短時間で消失する場合は経過観察の適応とした⁵。ここでの「1時間」もあくまで目安であり、紹介の判断は担当医にゆだねられる。

また前項（B. けいれん）にも示したとおり、異常言動・行動とけいれんが合併した場合は、二次または三次医療機関に紹介する適応となる。

表3に異常言動・行動の例を示した²。

表3. インフルエンザ脳症における前駆症状としての異常言動・行動の例

（インフルエンザ脳症患者家族の会「小さいのち」アンケート調査より）

-
- ① 両親がわからない、いないがいると言う（人を正しく認識できない）。
 - ② 自分の手を噛むなど、食べ物と食べ物でないものとを区別できない。
 - ③ アニメのキャラクター・象・ライオンなどが見える、など幻視・幻覚的訴えをする。
 - ④ 意味不明な言葉を発する、ろれつがまわらない。
 - ⑤ おびえ、恐怖、恐怖感の訴え・表情
 - ⑥ 急に怒りだす、泣き出す、大声で歌いだす。
-

* 上記の症状は、大脳辺縁系の障害との関連が示唆されている。

文献

1. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症の早期診断に関する臨床的研究. 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 平成12年度～14年度 総合研究報告書
2. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究. 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 平成12年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書
3. Okumura A, et al. Delirious behavior in children with influenza: its clinical features and EEG findings. *Brain Dev* 2005. 27(4): 271-74.
4. 森島恒雄, 他. 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* 2000(3953): 26-28.
5. 柏木充, 他. 高熱に際しせん妄が出現した症例の鑑別診断. *脳と発達* 2003. 35(4): 310-15.