

による脳症患者は報告されなかった。

### 3. 脳症による死亡者の原因ウイルス(表2)

脳症による死亡者は、97/98、98/99、02/03の3シーズンで目立って多かった。死亡の原因ウイルスは、不明を除いてすべてAH3であった。脳症患者63名中、死亡者は23名で、致命率は36.5%であった。

## D. 考察

日本で最初にインフルエンザ脳症が報告されたのは大阪で、今から15年以上前のことである。その後、1997/98シーズンに大阪で再び

脳症が多発し、全国的にも注目される疾患となった。次のシーズンから全国的な調査が開始され、日本のどの地域においても脳症が発生していることが明らかになった。

大阪の脳症を日本の他地域と比較し、類似した点と、大きく違う点のあることが分かった。脳症患者の年齢分布、発症してから神経症状が出現するまでの時間には大きな違いはみられなかった。特に致命率は、全国平均とほぼ同じであった。一方、脳症の原因ウイルスについては、大阪ではほとんどがAH3であるのに対し、全国的にはAH1やBによる脳症もかなり多く報告された。この違いを説明できる理由は、現時点では見つからない。また、大阪府内において、脳症患者が北部に偏って多いのも気になるところである。

02/03シーズンの脳症の急死例は、同じシーズン中に他地域でも報告はあったが、大阪のように多発した地域はなかった。また、このシーズン以外にはほとんど報告がなく、この特異な現象について説明できる材料はない。ウイルスがこのシーズンだけ

特別に変異したということもなかった。

大阪の脳症は全国的に見ても特異な形で発生することがあり、これが大阪特有の地域性を反映したものか、別の要因があるのか興味のあるところである。最近では脳症の発生が少なく、社会的な関心も薄れているが、ウイルスが抗原変異して大流行すると必ず脳症が多発すると考えられる。警戒を怠ってはならない。

## E. 結論

大阪のインフルエンザ脳症の発生状況は、日本の他地域と違う特徴があった。特に、脳症の原因ウイルスはAH3に偏っていた。

## 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. 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.
3. 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
4. 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
5. 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

6. Nakagawa, N., Kubota, R., and Okuno, Y. Variation of the conserved neutralizing epitope in influenza B virus Victoria group isolated in Japan. J. Clin. Microbiol.43:4212-4214. 2005.
7. Kase,T., Morikawa,S., Okuno, Y., Ito, F., Taniguchi, K. Isolation of influenza virus type AH3 from a traveler returning from Vietnam in July 2005 in Osaka, Japan. JJID 58(6):395-396. 2005.
8. 奥野良信：世界のインフルエンザ何が変わってきたのか。総合臨床、54(2)：234-238、2005
9. 奥野良信：インフルエンザウイルスについて。チャイルドヘルス、8(11)：4-6、2005
10. 高橋和郎、奥野良信：インフルエンザワクチンの効果と新しいワクチン。医薬ジャーナル、41(12)：124-128、2005

G. 知的財産権の出願、登録状況

なし。

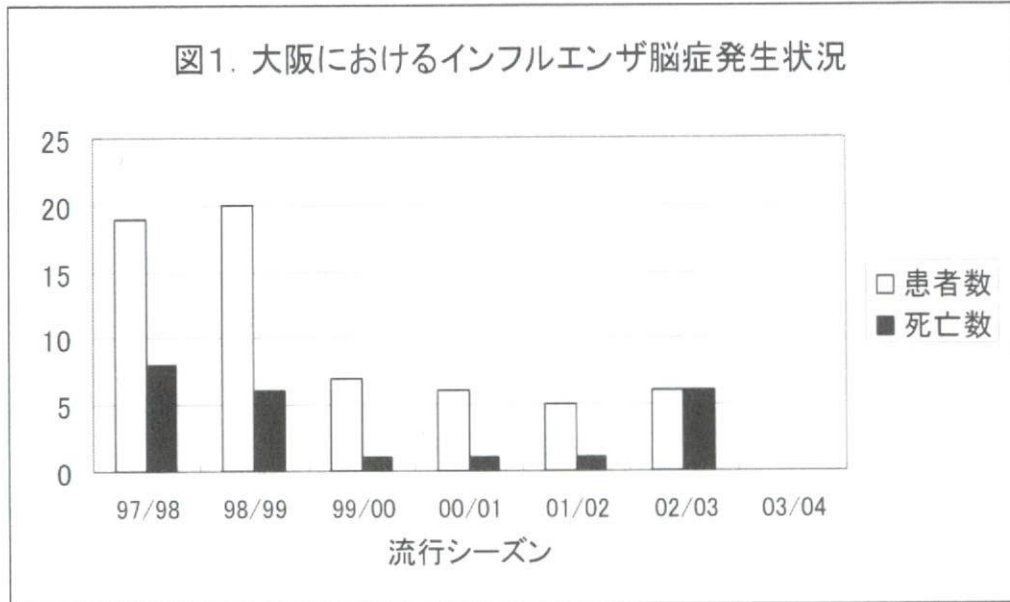


表1. インフルエンザ脳症の原因ウイルス(大阪)

流行シーズン	患者数	原因ウイルス				
		AH1	AH3	A(キット)	B	不明
97/98	19	0	10	0	0	9
98/99	20	0	11	0	2	7
99/00	7	1	2	3	0	1
00/01	6	0	1	5	0	0
01/02	5	0	3	1	1	0
02/03	6	0	6	0	0	0
合計	63	1	33	9	3	17

表2. インフルエンザ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	A(キット)	B	不明
97/98	8	0	2	0	0	6
98/99	6	0	3	0	0	3
99/00	1	0	1	0	0	0
00/01	1	0	1	0	0	0
01/02	1	0	1	0	0	0
02/03	6	0	6	0	0	0
合計	23	0	14	0	0	9

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

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

分担研究者 宮崎千明 福岡市立西部療育センター

**研究要旨**

インフルエンザ脳症は1歳を頂点に発症し、小児の脳炎・脳症の30%（原因判明例の66%）を占め、予後不良の例数が多かった。1997-2003年の間に福岡市で年間平均1名（全国で年間平均約100名と推定）のインフルエンザ脳症後遺症児がリハビリテーション目的に療育期間を受診した。インフルエンザ流行と熱性痙攣とインフルエンザ脳症の発症月の分布はよく一致していた。1980年代からインフルエンザ流行に一致する脳炎・脳症の山が観察されていたが、近年その傾向が顕著になっていた。

**A. 研究目的**

インフルエンザ脳症の重要性を疫学的に解析する。

**B. 研究方法**

1999-2000年および、2001-02年に厚生労働省予防接種研究班で行われた小児急性神経系疾患（AND）調査を用いて、脳炎・脳症に占めるインフルエンザの疫学的重要度、熱性痙攣との関連を解析した。

福岡市Aセンターの受診者データからインフルエンザ脳症後遺症児の状態像を検討した。国が行っている感染症発生動向調査（旧感染症サーベイランス）報告などを用いて、急性脳炎・脳症報告が、インフルエンザ、風疹などの感染症流行と一致するかどうかを解析した。

（倫理面への配慮）

個人名が特定できないよう配慮した。

**C. 研究結果**

AND調査4年間で338件の脳炎・脳症例の報告があり、原因としてインフルエンザが30%を占めた。原因判明例のみでは66%がインフルエンザによるものであった。インフルエンザ脳症は1歳を頂点に発症していた。原因ウイルス別予後では、インフルエンザ脳症は麻疹やHHV-6などと同等であったが、母数が多いため予後不良例数が最も多かった。

同じくAND調査では、熱性痙攣全体、インフルエンザによる熱性痙攣、インフルエンザ脳症の3者の月別報告の山は完全に一致した。また脳症と熱性けいれんの年齢分布が近似していた。

1997-2003年の7年間に7例のインフルエンザ脳症後遺症児がリハビリテーション目的で福岡市Aセンターを受診した。運動麻痺、精神遅滞、てんかんを合併する重度後遺症例が多かった。他の感染症による後

天性脳障害児と比しても重度の後遺症児が多かった。

1981年～2000年までの感染症発生動向調査で、脳炎・脳症・脳脊髄炎の報告のパターンと、インフルエンザや、風疹などの感染性疾患の流行パターンを比較した。

1982年、87年、92年、93年などの脳炎・脳症の山は、主に風疹流行と一致した。一方、インフルエンザ AH3 流行の山と、脳炎・脳症・脳脊髄炎の冬季の小さな報告の山がしばしば一致していた。1982年の脳炎・脳症の高い山は風疹とインフルエンザ流行の両者が相加的に関与した可能性がある。AH1 流行の6シーズン中や B 流行の山と一致する山もあるが、顕著でなかった。

#### D. 考察

ワクチンの定期接種によって麻疹や風疹の流行は抑制され、麻疹脳炎や風疹脳炎が激減してきた。その中でインフルエンザ、HHV-6などのヘルペス属ウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルスなどがめだつようになった。中でもインフルエンザは全脳炎・脳症例の30%、原因が判明した例だけに限ると66%を占めており、今や脳炎・脳症を起こす代表的疾患となった。

インフルエンザ脳症の予後は決してよくなく、麻疹や HHV-6 脳炎と同等であったが、患者数が多いため、予後不良例数は他の疾患より非常に多い。

リハビリテーション目的で福岡市の療育施設を訪れる後遺症児の障害は重かった。全国で推計すると、年間約100名の後遺症児が療育機関を訪れることになる。

インフルエンザ罹患に伴う熱性痙攣は比較的年長児にも多くみられ、持続時間が長く、意識障害や遷延する場合があります、脳症との鑑別が常に問題になる。今回、インフルエンザによる熱性痙攣とインフルエンザ脳症の発症月や山の高さは非常によく一致

した。但し、インフルエンザ脳症の男女比が1.25:1であるのに対し、インフルエンザによる熱性痙攣は1.79:1とより男性に多い傾向がある。因みに脳炎・脳症全体では男女比は1.13:1、熱性痙攣全体では1.41:1であった。つまり、熱性痙攣の方が脳炎・脳症より男女差が明確である。従ってインフルエンザによる熱性痙攣と脳症とは病態的に連続している可能性はあるものの、男女差などの宿主要因の差があることが示唆される。また熱性痙攣による小児の入院症例に占めるインフルエンザの割合の大きさも明らかとなった。

感染症発生動向調査の脳炎・脳症・脳脊髄炎の山は、他の流行性疾患と違って例数も少なく、流行パターンも一定しないので解析が難しい。今回、他の感染性疾患、特にインフルエンザと風疹に注目して、1981年から2000年までを見てみると、大きな山は風疹、小さく鋭い山はインフルエンザ AH3 に一致するものが多かった。近年インフルエンザ脳症が注目されるようになってきたが、1980年代から見られたものと思われる。

#### E. 結論

インフルエンザ脳症はその発生数や予後から小児の脳炎・脳症に極めて重要な位置を占めるようになった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

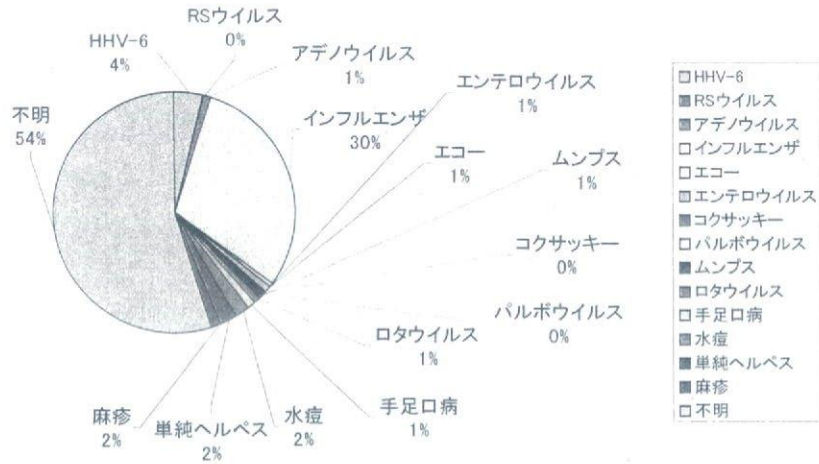
宮崎千明：小児の急性神経系疾患、  
小児科診療 67(11):2057-2062,2004

#### G. 知的所有権の取得状況

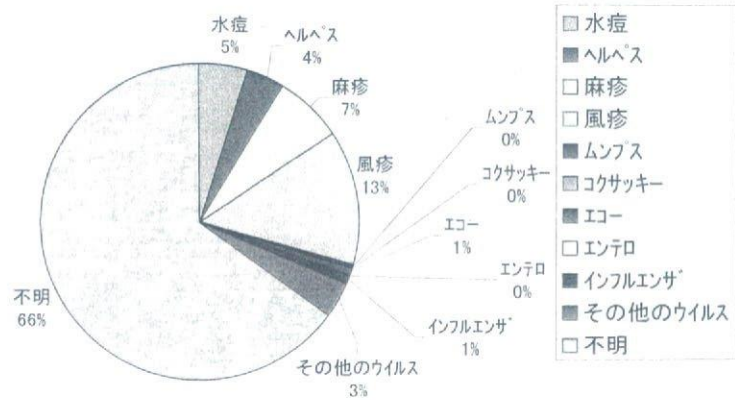
なし

## 小児急性神経系疾患(AND)調査

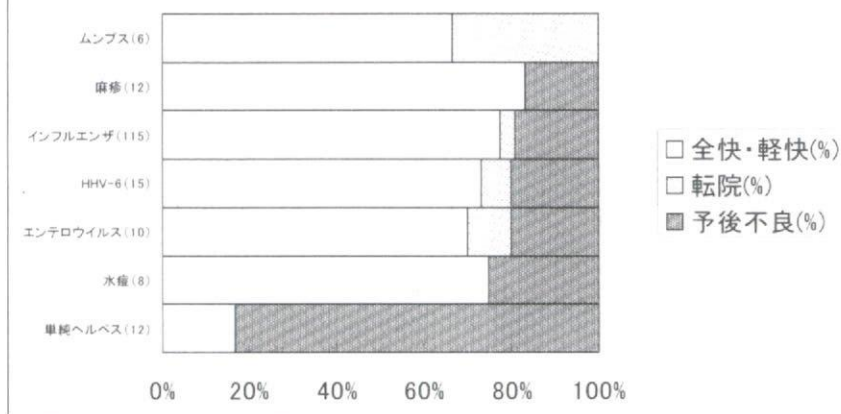
99-02脳炎・脳症における病原体の割合(例数:388件)



91-92AND調査:脳炎・脳症における病原体の割合(例数238件)



99-02AND:脳炎・脳症(予後5件以上)



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

## インフルエンザ脳症の診断、治療、予防に関する研究

研究協力者：中野貴司（国立病院機構三重病院 臨床研究部 国際保健医療研究室長）

### 研究要旨

初年度は、現行の不活化インフルエンザワクチンの罹患予防効果について血清抗体の観点から検討した。予防接種歴を有する児が迅速診断キットでインフルエンザと診断された際の発熱当日あるいは翌日の血清 HI 抗体価を測定した結果、予防閾値とされる 40 倍以上を示す例が多かった。また、研究期間中に三重病院で診療したインフルエンザの合併症について臨床的に検討した結果、典型的な脳症はもちろんであるが精神症状や呼吸不全へも注意する必要があると考えられた。

### A. 研究目的

インフルエンザ脳症の適切な診断と治療、またワクチンによる予防の可能性について、臨床的側面から検討すること。

### B. 研究方法

平成 15 年度は、予防接種歴があつてインフルエンザに罹患した場合の発症早期血清抗体価について、三重県下 7 医療機関における共同研究を実施した。迅速診断で A 型インフルエンザと診断された児（13 歳未満）の中で、当該シーズン前に 2 回の予防接種歴がある児（2 回の接種間隔は 2 週間以上 45 日以内、2 回目接種から発症までの期間は 2 週間以上）に対して、発熱当日あるいは翌日に採血し血清 HI 抗体価を測定した。本研究を実施した 2002/2003 シーズンは全国的に AH1 の流行はほとんど皆無（分離株は春先に 1 例のみ）、三重県内でも分離された A 型ウイルスはすべて AH3

で、本研究には好都合であった。

また、インフルエンザ脳症の適切な診断と治療に役立てることができるよう、本研究期間中に三重病院で診療したインフルエンザ脳症あるいはそれに順ずる病態を呈した児について、臨床的検討を行った。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報特定されることのないように十分注意するとともに、解析に用いたデータについても個人の人権やプライバシーが侵害されることのないよう、取り扱いに配慮した。

### C. 研究結果

（1）予防接種歴を有する児のインフルエンザ発症時 HI 抗体価

予防閾値といわれる HI 抗体価 40 倍以上の児が占める割合が、1-6 歳児で 77.3%（66 例中 51 例が HI 抗体価 40 倍以上）、7-12 歳児では 90.0%（10 例中 9 例が HI 抗体価



40倍以上)であった。

(2) 三重病院で診療した症例について

2004/05 流行シーズンは、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 例の合併症を経験した。1 例は 2 歳 6 ヶ月女児であった。典型的なインフルエンザ脳症「けいれん重積型」の臨床経過であった。発熱とけいれんで発症し暫くは小康状態であったが、数日後にけいれんの群発が始まり、MRI 検査 DWI, FLAIR, T2WI で特徴的な高信号域が認められた。

もう 1 例は 8 歳 6 ヶ月男児、呼吸不全が主症状であった。本児は既往歴として 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, NH<sub>3</sub> 34)。その後、脳性麻痺、けいれん発作、発達障害の後遺症を残した。現病歴は、2005 年 2 月に発熱し B 型インフルエンザと診断された。その後多呼吸が出現し、O<sub>2</sub>マスク 5L 酸素投与下でも PaO<sub>2</sub>は 44.8mmHg であり、当院へ搬送された。AST, ALT の高値、血小板減少を認めた。胸部レントゲンと CT 検査では両肺に浸潤影を認めたが、多呼吸、低酸素血症の程度に比べれば軽度であった。ステロイドパルス療法を開始して数時間後には呼吸状態と SpO<sub>2</sub>の改善が認められ、著効を呈した。

2005 年 4 月には、およそ 2 ヶ月にわたって精神症状を呈した 14 歳男児例を経験した。ウイルス学的にはペア血清により AH3 HI 抗体価の有意な変動を示した。

#### D. 考察

三重県下で共同研究を実施したが、迅速キットにより A 型インフルエンザと診断した予防接種歴を有する患者の発症時抗体価は、予防閾値とされる HI 抗体 40 倍以上の症例が相当数あった (70-90%)。この理由として、ワクチン株と流行株の抗原変異あるいは現行の不活化ワクチンによる予防効果の限界が考えられる。現在、流行株を用いた中和抗体価も併せて検討中である。

B 型インフルエンザによるけいれん重積型脳症の病状経過は、2005 年 11 月に研究班により刊行されたインフルエンザ脳症ガイドラインに記載されているものと非常に合致しており、ガイドラインの臨床現場での有用性が確認された。

同じく B 型ウイルスによる呼吸不全を呈した 8 歳 6 ヶ月男児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った。三重県下で継続調査をしたところ、2005/06 流行シーズンに 2 例のインフルエンザ A 型に合併した呼吸不全の症例があり、パルス療法が著効を示した。症状や検査所見について比較検討する予定である。

精神症状を呈した 14 歳男児は、ウイルス学的にはペア血清による AH3 HI 抗体価の有意な変動のみであったが、インフルエンザウイルス感染に伴う中枢神経合併症の一病型の可能性が考えられた。

今後の研究方向として、インフルエンザによる最近数年間の入院例について解析を進めている最中である。集中的な治療を要する脳症はもちろん入院治療の適応であるが、他の入院理由として熱性けいれんと異常言動が多かった。このことから、イン

フルエンザは中枢神経に悪影響をおよぼす感染症であることが示唆される。2005年11月には、オセルタミビルによる異常言動や合併症の可能性を示唆する学会報告（第37回日本小児感染症学会）もあったが、インフルエンザの経過中に出現する異常言動や突然死はインフルエンザウイルス感染そのものによる可能性も高い。今後さらなる検討を継続したい。

## E. 結論

インフルエンザは中枢神経合併症をはじめ小児期における大きな疾病負担であり、その予防に心がけたい。現行の不活化ワクチンにより期待される効果と今後克服すべき課題についても検討に努めたい。2005年11月に刊行されたインフルエンザ脳症ガイドラインを活用して、今後も標準的診療とそのレベルアップに心がけたい。

## F. 研究発表

(論文発表)

1. 大熊和行、中野貴司、他：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 16. P11, 2004.
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 4. P1537, 2004.
3. 落合仁、中野貴司、他。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 57. P2029, 2004.
4. Okumura A, Nakano T, et al. Delirious behavior in children with influenza; its clinical features and EEG findings. Brain & Development 27,

p271, 2005.

5. 大熊和行、中野貴司、他：2002/2003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 17. P3, 2005.
6. 落合仁、中野貴司、他：2002/2003シーズンにおける保育園・幼稚園でのインフルエンザの流行とワクチンの有効性。小児科臨床 58巻. P2175, 2005.
7. 中野貴司：弱毒生ワクチンと経鼻不活化ワクチン。日本医師会雑誌 134. P1939, 2006.  
(学会発表)
1. 廣田良夫、中野貴司、他。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。名古屋市。
2. 藤枝恵、中野貴司、他。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。名古屋市。
3. 落合仁、中野貴司、他。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。岡山。
4. 落合仁、中野貴司、他：第108回日本小児科学会学術集会。03/04シーズンにおける保育園・幼稚園でのインフルエンザの流行とワクチンの効果。2005年4月。東京。

## G. 知的所有権の取得状況

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）  
分担研究報告書

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

分担研究者 前田明彦 高知大学医学部小児思春期医学 講師

**研究要旨**

一次から三次救急を分担する病院小児科において、迅速抗原診断キットでインフルエンザと診断された患者の入院理由を後方視的に検討した。1999年～2005年の入院のべ患者のうちインフルエンザの診断で入院した者は66例（2.4%）であった。脳症トリアージを目的とした小児が入院例の1/3と大きな部分を占めていた。このうち14%に相当する3例が脳症と診断されたが、後遺症を遺した者や死亡例は認められなかった。

注目すべき症例としてA型インフルエンザ(AH3N2)感染症に中枢性無呼吸発作を合併し、人工呼吸管理を要した3ヶ月乳児例が認められた。また、インフルエンザに伴って敗血症、もやもや病と診断された者が含まれていた。他疾患の偶然の合併についても忘れてはならない。

**A. 研究目的**

1998/99シーズンからインフルエンザウイルス抗原の迅速診断キットが導入され、ベッドサイドでの簡便・客観的な診断が可能となった。脳症の存在が広く認知されるようになったのもこの10年間であり時期を同じくしている。

インフルエンザ脳症の小児科診療に与える臨床的インパクトを把握することを目的に、迅速診断導入後の6年間の高知大学医学部附属病院小児科に入院したインフルエンザの患者を対象に入院理由の年次推移について調査し解析を行った。当施設は、35床で、1999年4月から高知市の救急輪番体制を分担しており、月に5～10日の頻度

で、三次医療に加え一次および二次救急医療も行っている。従って、高知市（人口33万人）および近隣町村を含めた医療圏の比較的重症なインフルエンザ診療の現状を正確に反映すると考えられる。

**B. 研究方法**

高知大学病院小児科に迅速診断キットでインフルエンザと診断された患者のうち、入院治療を必要とした者についてカルテから情報を収集し、後方視的に入院患者の性別、年齢、入院理由、基礎疾患、痙攣や譫妄、異常行動の有無、臨床経過、予防接種歴、治療内容について検討した。なお、当

科では、院内感染予防を目的に、流行期には入院前に有熱患者全員に対して鼻咽腔インフルエンザ抗原を検索している。

### C. 研究結果

当科における 1999 年以降の 6 年 3 カ月間の入院のべ患者数は、合計 2,738 例で、うちインフルエンザの診断で入院した者は 66 例 (2.4%) であった (表 1)。

患者年齢は、0 歳が 14 例で最多であり、次いで 1 歳 10 例、2 歳、3 歳それぞれ 7 例の順であった (表 1)。性別は、男 40 例、女 26 例であった。

入院患者のウイルス血清型別の年次推移を表 2A に示す。いずれの年度においても B 型よりも A 型インフルエンザと診断された患児の方が多く入院していた。高知県衛生研究所報から集計した、インフルエンザ定点報告患者数と、分離ウイルスの内訳を表 2B に示す。入院患者数はシーズン毎の流行サイズとほぼ対応していたが、2000/01 シーズンの流行は、B 型が優位であったにも関わらず A 型の入院が上回っていた。

数時間の経過観察目的の患者は外来扱いで診療を行っているため対象から除外した。入院日数は 2～31 日間、平均 8.6 日間で中央値は 7 日間であった。

入院の理由は、脳症のトリアージを目的とした入院が最多で 22 例 (33%)、基礎疾患の増悪が懸念されたための入院が 21 例 (32%)、基礎疾患を理由とした入院が 14 例 (21%) 認められ、これら 3 つのカテゴリーが全体の 86% と大部分を占めていた。

基礎疾患のために入院した児の詳細は表 3 に示すとおりで、先天性心疾患、気管支喘息、白血病、汎下垂体機能低下症、神経性無食欲症、てんかんなどが上位を占めて

いた。

インフルエンザの合併症を理由に入院した例 14 例の内訳を表 4 に示した。肺炎、クループがそれぞれ 4 例であった。

注目すべき例として A 型インフルエンザ (A 香港型 H3N2) に中枢性無呼吸発作を合併し、人工呼吸管理を要したが、後遺症なく回復した 3 ヶ月乳児例 (図 1) が認められた。インフルエンザ脳症において、急速な経過で心肺停止に至る例が数多く存在するが、自験例において無呼吸の原因が脳症であるか否かの断定は困難であった。速やかな呼吸管理により後遺症なく回復したが、自宅療養で保護者の目が離れがちな状況では、突然死などの重篤な事態に陥った可能性が推測され、教訓的な症例と思われた。

脳症トリアージが目的の患者 22 例のうち痙攣を認めたものが 20 例、痙攣後に意識障害が遷延したものが 6 例、異常行動・言動が 6 例に認められた (表 5)。

上記の 22 例のうちで脳症と診断された者は 3 例で、1 歳、2 歳、4 歳の男児であった (表 6)。全例が A 型インフルエンザであった。1 歳児例のみが 2 回ワクチン接種歴が確認された。経過中に、2～7 回と複数回の痙攣発作が認められ、4 歳児例を除く 2 例は病前に痙攣の既往が認められた。4 歳児例のみに異常言動がみられた。意識障害の持続期間はそれぞれ 2 日間、3 日間、7 日間で、昏睡に至った者はなく、傾眠程度の軽いものであった。髄液検査で異常を呈した者はなく、全例軽度の脳浮腫以外に画像上の変化はみられなかった。いずれの例も血小板減少、トランスアミナーゼ上昇を示さず、後遺症を残さない軽症例であった。治療として、抗インフルエンザ薬が 3 例、メチルプレドニンパルス療法が 1 例、 $\gamma$ グ

ロブリン大量療法が1例、グリセオール投与が3例に対して行われていた。

インフルエンザの診断が得られたが、偶発的に他の疾患が発見されたケースとして、肺炎球菌による敗血症が1例に、もやもや病が1例に認められた。後者は、2歳男児例で、けいれんと6日間持続する意識障害が持続し、インフルエンザ脳症との鑑別に難渋した。頭部MRI・MRA検査、脳血管撮影でモヤモヤ病に合併した脳梗塞と確定診断された。

#### D. 考察

脳症に多大な注意を払いはじめた「迅速診断時代」の小児インフルエンザ診療の実情を明らかにするために、1999年以降を対象に検討を行った。

迅速診断キットでインフルエンザと診断された入院患者の入院理由を後方視的に検討した結果、受診時に、けいれん、意識障害、異常行動・言動を認め、脳症の可能性が示唆された小児が22例で入院例の1/3を占めていた。第一線病院では、基礎疾患の増悪を理由とする入院例は多くないと予想され、脳症トリアージ目的の例がさらに大きな割合を占める施設が多いと思われる。

脳症トリアージ目的の患児のうち、14%に相当する3例が脳症と最終診断され、幸いにも後遺症を遺した者や死亡例はなかったが、今回行った治療が自然経過を変えたか否かについては不明である。今回の検討では、異常行動のみで脳症と診断された者はなく、脳症例の3例ともに痙攣に加えて2日以上持続する意識障害を伴った。

教訓的な事例として、インフルエンザと診断されたが、肺炎球菌による敗血症を合併していた例、インフルエンザ脳症が疑わ

れたが、モヤモヤ病と確定診断された例が認められた。流行期には外来受診などに際してウイルスに暴露される機会も多いため、インフルエンザが合併疾患として認められるケースは少なくないと思われる。インフルエンザが単に Byplayer である可能性も考慮し、十分な鑑別診断が重要と思われた。

#### E. 結論

インフルエンザ診療において、脳症が広く認知されるようになった影響は極めて大きく、脳症のトリアージ目的の入院は小児科診療の大きな部分を占めていることが示された。今後、脳症に対する嚴重な経過観察・早期介入により、予後が改善される可能性が期待される。一方で、迅速診断によってインフルエンザの診断は簡便に確定できるが、他疾患の存在についても考慮する姿勢も忘れてはならない(図2)。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

石原正行, 前田明彦ほか: 臨床的ライ症候群に多臓器不全を伴い、血漿交換と持続的血液濾過透析を同時施行し救命し得た3歳の女児例. 日本小児腎不全学会雑誌, 24, 88-90, 2004

前田明彦, 脇口宏: 外来でできる迅速検査・迅速診断キット. 先端シリーズ 34. 小児科の新しい流れ 259-263, 2005年

前田明彦, 友田隆士, 久川浩章, 石浦嘉人, 脇口 宏: 麻疹生ワクチンの効果持続と接種法. 小児科, 45(9), 1554-1560, 2004.

前田明彦, 脇口宏: 単純ヘルペスウイルス感染症. 小児科診療 68: 2168-75, 2005

前田明彦, 脇口宏: インフルエンザ. 健康教室 57 (1): 2006

前田明彦, 佐藤哲也, 脇口宏: EBV 感染症  
の疫学. 日本臨床 64: 609-12, 2006

## 2. 学会発表

佐藤哲也, 前田明彦, 脇口宏: 迅速診断導  
入後のインフルエンザ入院例に関する検討.  
第 37 回日本小児感染症学会 2005 年 11 月  
三重

浜田義文, . . . , 前田明彦ら: 発生動向調査  
からみた高知県における感染症の一側面.  
第 67 回日本小児科学会高知地方会. 2005  
年 4 月高知

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 2. 実用新案登録  
いずれもなし

表1. 患者数と年齢分布

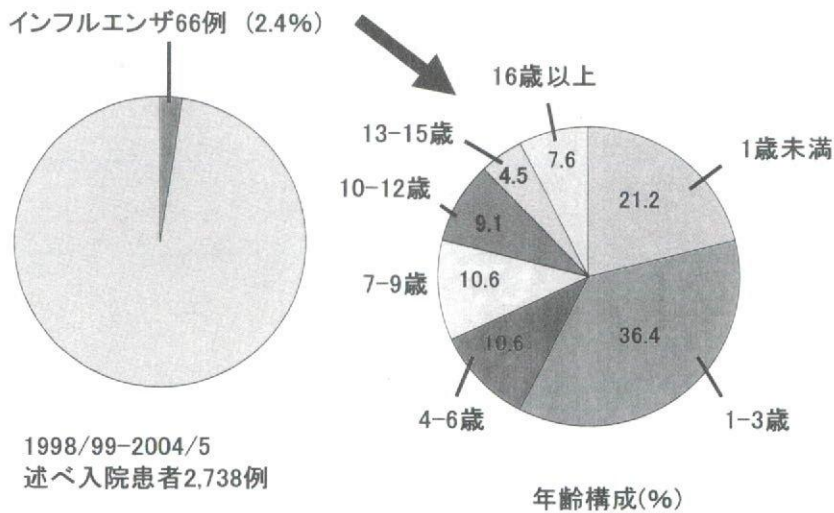


表2A. 入院患者数の年次推移

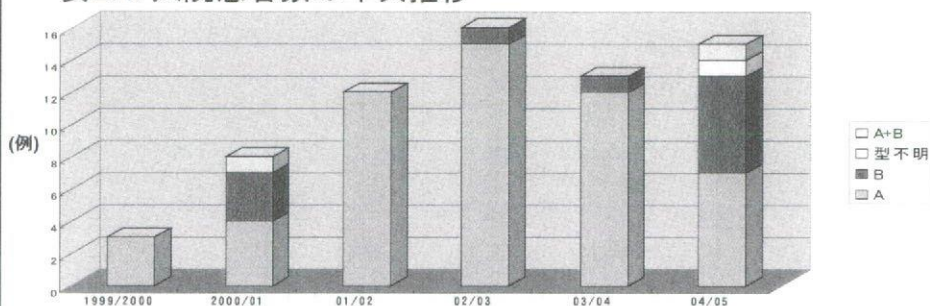


表2B. 高知県の患者数(折れ線グラフ)と分離されたウイルス血清型(棒グラフ)

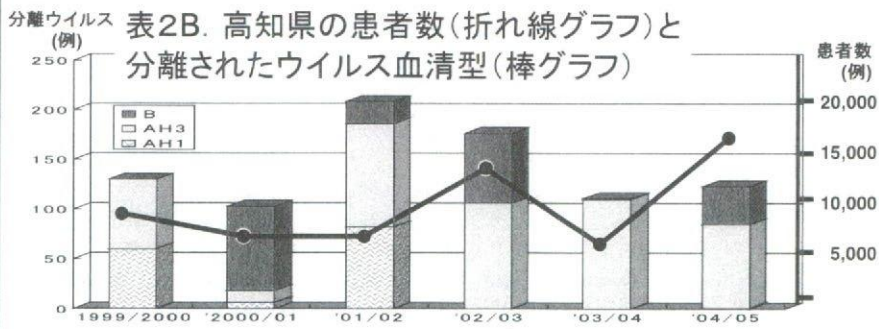


表3. 基礎疾患を理由に入院した21例(32%)の内訳

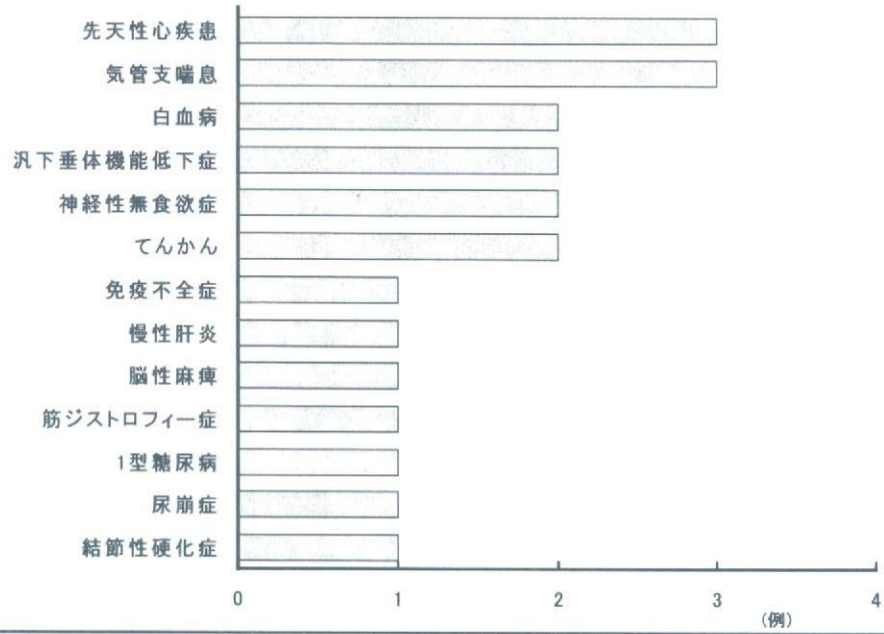


表4. 合併症を理由に入院した14例(21%)の内訳

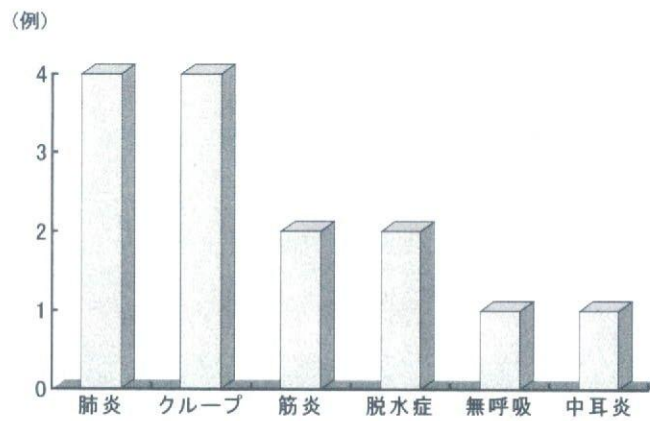




表5. 脳症のトリアージを目的とした入院22例(33%)

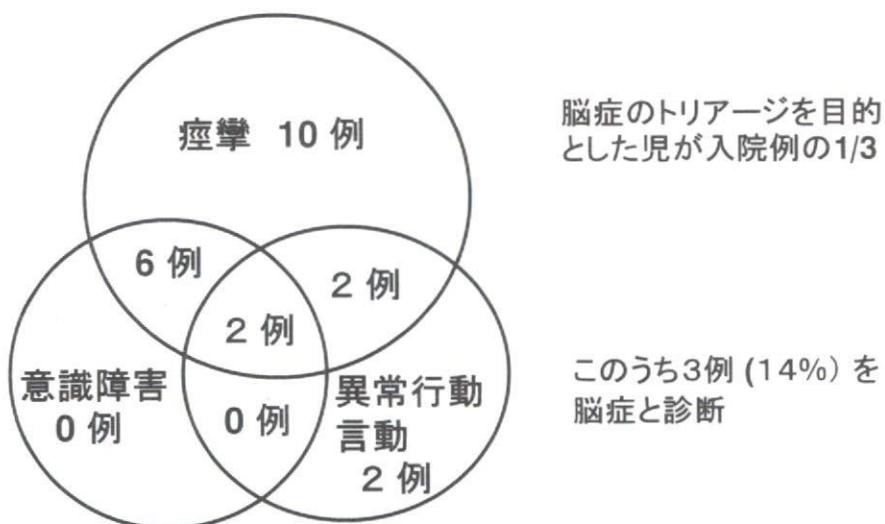
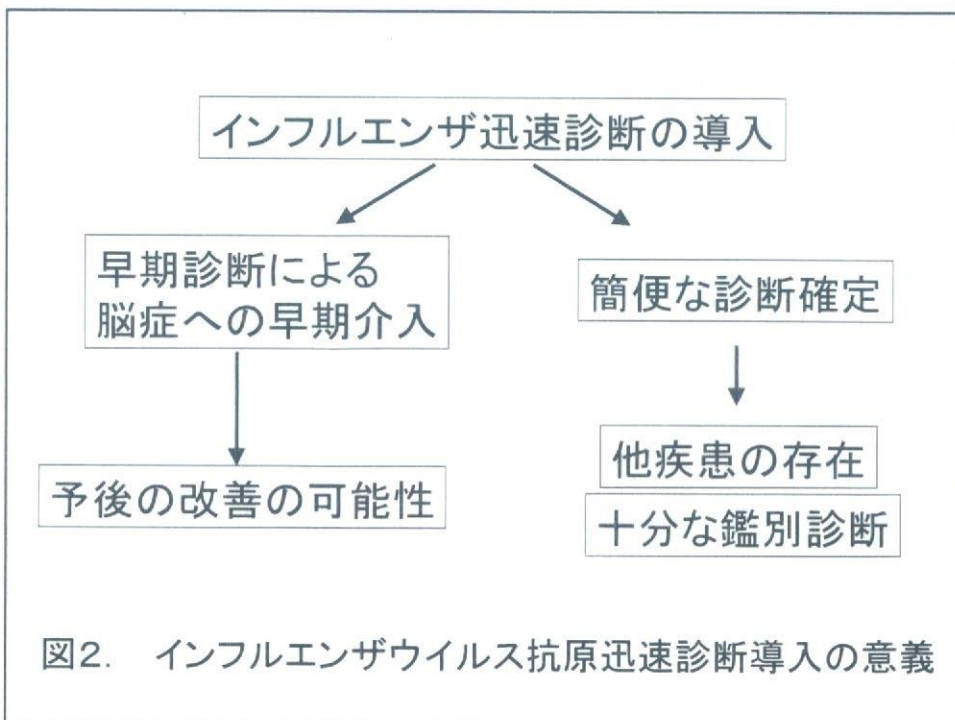
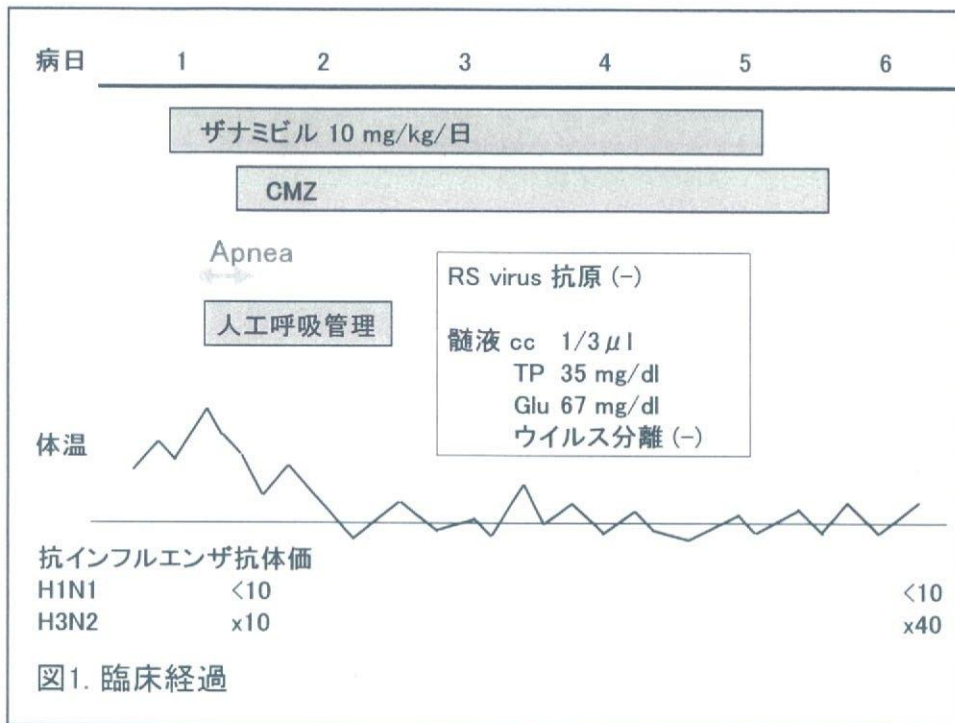


表6. 脳症 例のまとめ

症例	年齢	性別	痙攣回数	意識障害	異常言動	ワクチン	型	治療	後遺症
1	1歳	男	6回	7日	-	+	A	1,2	-
2	2歳	男	7回	2日	-	-	A	1,2,3	-
3	4歳	男	2回	3日	+	-	A	1,2	-

治療 1: タミフル  
2: グリセオール  
3: メチルプレドニンパルス



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

インフルエンザ脳症に対する治療法の研究

分担研究者 横田俊平 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 教授

研究要旨

インフルエンザ脳症は、当初約 30%が死亡し、約 25%が重度の後遺症を残す疾患であった。「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療」の普及により、2002/03 シーズンでは死亡率は約 14%と半減し、この傾向はさらに強まり、2004/05 シーズンには約 12%まで減少した。そこで2004/05 シーズンと2005/06 シーズンについて全国調査を実施したところ、メチルプレドニゾン・パルス療法と大量γグロブリン療法がもっとも頻用されている治療法であり、脳低体温療法や血漿交換療法などは特殊な施設に限られていることが判明した。またメチルプレドニゾン・パルス療法は早期に実施する方はより効果を発揮することも判明した。これらのことから、2006 年に作成した「インフルエンザ脳症ガイドライン」では、早期診断と早期にメチルプレドニゾン・パルス療法の導入を図ることを推奨することとなった。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は、当初約 30%が死亡し、約 25%が重度の後遺症を残す疾患であった。2001 年に当時の報告を調べ効果が認められたとする報告を収集し、また発症病理・病態に照らして適切な治療法であると判断されたものを「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療」としてまとめ、全国約 3,500 施設に配布した。このことにより、本症の治療に統一的な流れを作ることができ、その後インフルエンザ脳症の患児に遭遇した施設ではこの「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療」を参考に治療が遂行されるようになった。その結果、2002/03 シーズンでは死亡率は約 14%と半減し、この傾向はさらに強まり、2004/05 シーズンには約 12%まで減少した。そこで 2004/05 シーズンと 2005/06 シーズンについて全国調査を実施し、本症に

対して全国でどのような治療が選択されているか、どの治療法の効果がより大きいのか、治療法適用の時期はいつがよいか、などについてアンケート調査を試み、その結果を「インフルエンザ脳症ガイドライン」に盛り込むべく、統計学的解析を行った。

B. 研究方法

100 床以上の入院病床を有し、小児科医が常勤している全国約 3,500 施設にアンケートを行い、インフルエンザ脳症患児の診療を行って施設を抽出した。ついで、インフルエンザ脳症患児の診療を行った施設に対してその治療方法、患児の病状の変化、検査値の変化、用いた治療法の時期などについて、経時的に記載する形式のアンケートを実施した。

### C. 研究結果

- 1)メチルプレドニゾロン・パルス療法と大量 $\gamma$ -グロブリン療法がもっとも頻用されている治療法であり、脳低体温療法、血漿交換療法、大量 AT-III 療法、サイクロスポリン療法などは特殊な施設に限られていることが判明した。
- 2)ついで患児の性別、年齢、発症病日、入院病日、意識障害の有無などについて、A 群:改善・軽度後遺症群と B 群:重度後視床・死亡群とに分けて解析を行ったところ、意識障害の進行例のみ B 群に多くみられる傾向にあった。
- 3)入院時検査所見では、入院時の AST, LDH 値が高いほど予後が悪い結果をえた。
- 4)検査所見の最高(最低)値と予後の関係を検討したところ、AST 最高値、血小板最低値、LDH 最高値、CK 最高値のそれぞれが多ければ多いほど B 群となることが判明した。
- 5)意識障害に対して用いた大量 $\gamma$ -グロブリン療法は、A 群と B 群との間で予後に関して有意差を得ることはできなかった。
- 6)他方、メチルプレドニゾロン・パルス療法は、意識障害に対し A 群と B 群との間に明らかに有意差が存在し、適用例は A 群に多くみられることが判明した。
- 7)ついで、大量 $\gamma$ -グロブリン療法とメチルプレドニゾロン・パルス療法について、治療開始日と転帰について解析を行ったところ、メチルプレドニゾロン・パルス療法は1日目より2日目、2日目より3日目の方が予後不良であることが判明した。

### D. 考察

以上の知見を踏まえて、「インフルエンザ脳症の治療指針」を作成した。

### インフルエンザ脳症の治療指針

インフルエンザ脳症は、発症が急激で症状の進行も早い予後不良の疾患である。「全身および中枢神経内の急激かつ過剰な炎症性サイトカイン産生」が病態の中心にあることが明らかとなっており、したがって治療に際しては、全身状態を保つ「支持療法」と共に、高サイトカイン状態を可能な限り早期に沈静化させることを目標にした「特異的治療」が不可欠である。インフルエンザ脳症の治療には、早期診断と共に特異的治療を早期に開始することが重要である。

ただし、本指針に掲げた治療法は、現在考えられている本症の病態から有効性が推測されているものであり、中には有効性が確認されていないものも含まれる。また薬剤の適応、用法用量が規定から外れる治療法も含まれる。そのため、本指針に記載された治療法を実施する場合には、患児の家族に十分な説明を行い治療実施の同意を得ることが必要である。

この治療指針の項では、第一に「1. 支持療法」に対する考え方と実際の対応方法・手技・手順について述べ、第二に診断指針にそって「インフルエンザ脳症」と診断された場合の「2. 特異的治療」「3. 特殊治療」について述べる。本指針では、「特異的治療」として (A)抗ウイルス薬、(B)メチルプレドニゾロン・パルス療法、(C) $\gamma$ -グロブリン大量療法を取りあげた。

2002/03シーズンおよび2003/04シー