

Technologies)とEASE SYSTEM(NIH)で解析した。

C. 研究結果

インフルエンザ患者9例を対象に急性期検体として発症後(発熱後)平均1.1日目、回復期検体として解熱後2.9日の血液を採取した。全血よりRNA抽出、cRNA合成後、インフルエンザ感染小児における遺伝子の発現について、マイクロアレイを用いて網羅的解析を行い以下の結果を得た。

- 1) インフルエンザの急性期には、200の遺伝子の発現が有意に増強しており、20の遺伝子が有意に抑制されていた。
- 2) これらの遺伝子を機能別に分類したところ、インフルエンザの急性期に発現が亢進している遺伝子は、免疫反応に関係したものが多かった(図1)。
- 3) 熱性痙攣群と中枢神経系合併症のなかった群とを比較したところ、合併症の無い群に比べ、22の遺伝子の発現が増強し、7つの遺伝子が減弱していた。

D. 考察

インフルエンザ脳症の発症機序については未だ不明な点が多いが、サイトカインを介した炎症反応の亢進や血管内皮細胞の障害に引き続いた多臓器不全が示唆されてきた。我々は、定量的RT-PCR法を用い、インフルエンザ脳症患者の末梢血中において、炎症性サイトカインであるIL-6およびTNF α 遺伝子の高発現が見られることを報告してきた。これらのことは、脳症ではsystemicに活性化T細胞やマクロファージなどの免疫担当細胞が活性化していることを示している。また、熱性痙攣群でも末梢血中のTNF α の発現が亢進していることも明らかにし、インフルエンザ脳症と熱性痙攣の間には連続した発症病理が存在すると考えられた。

このように定量的RT-PCR法は鋭敏かつ再現性の高い優れた手法であるが、解析する遺伝指数の数に限りがあり、関連を予想した特定の遺伝子のみの解析しかできないこと、相互の関連がわかりにくいなどの欠点があった。

マイクロアレイ法は従来の遺伝子発現解析法と比べ、以下の様な有利な点がある。

- 1) 多数の遺伝子を解析できるため、いままで思いもよらなかった遺伝子の関与を発見できる可能性がある。

- 2) 発現の亢進に留まらず、発現低下・抑制もとらえることができる。

- 3) 単一遺伝子の発現のみならずクラスター解析を行うことで、遺伝子群、経路の活性化・抑制を見いだすことができる。

今回我々は、インフルエンザ患者を対象にマイクロアレイ法による患者末梢血中の遺伝子発現解析を行った。インフルエンザの急性期には、200の遺伝子の発現が有意に増強しており、20の遺伝子が有意に抑制されていた。発現が亢進していた遺伝子は主として免疫反応に関係した遺伝子群であった。熱性痙攣群では、合併症の無い群に比べ、22の遺伝子の発現が増強していた。発現増強していた遺伝子の中で、いくつかのものはインフルエンザ関連中枢神経合併症と関連している可能性があり興味を持たれる。今後これらの遺伝子について、定量的RT-PCR法や蛋白レベルの解析で発現を確認すべきと考えられる。

マイクロアレイ法によって得られた知見は、本症の発症・重症化機序の解明に役立つばかりか、急性期に発現が亢進している遺伝子に注目して、脳症の早期診断に応用できるかもしれない。

E. 結論

インフルエンザ患者を対象にマイクロアレイ法による患者末梢血中の遺伝子発現解析を行った。同法による網羅的遺伝子発現解析はインフルエンザ脳症の発症機序・重症化の解明および早期診断法開発に有用と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, 2005

- 2) Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hara S, Iriyama I, Yoshikawa T, Morishima T. Systemic Cytokine Responses in Patients with Influenza-Associated Encephalopathy. *J Infect Dis* 188:690-8, 2003
- 3) Kimura H, Futamura M, Ito Y, Ando Y, Hara S, Sobajima H, Nishiyama Y, Morishima T. Relapse of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88:F483-F486, 2003
- 4) Kawada J, Kimura H, Morishima T. Influenza Virus and Febrile Convulsions. *J Infect Dis* 189:564-5, 2004
- 5) Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hoshino Y, Tanaka-Kitajima N, Ando Y, Futamura M, Morishima T. Comparison of real-time and nested PCR assays for detection of herpes simplex virus DNA. *Microbiol Immunol* 48:411-5, 2004
- 6) Kawada J, Kimura H, Ito Y, Ando Y, Tanaka-Kitajima N, Hayakawa M, unoi H, Endo F, MD, Morishima T. Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 190:494-8, 2004
- 7) Kimura H, Ihira M, Enomoto Y, Kawada J, Ito Y, Morishima T, Yoshikawa T, Asano Y. Rapid detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid: comparison between loop-mediated isothermal

amplification and real-time PCR. *Med Microbiol Immunol* 194:181-5, 2005

- 8) 安藤嘉浩 木村 宏. 神経炎症疾患の特殊治療—抗ウイルス薬の作用機序と使い方 *小児内科* 36:1059-62, 2004
- 9) 川田潤一 木村 宏. 中枢神経系疾患とウイルス感染症 *小児科診療 特大号 新しい臨床ウイルス学* 68:2041-6, 2005
- 10) 木村 宏. ヘルペスウイルス感染の病原診断 臨床と研究 特集 ヘルペスウイルス感染症—最新の診療 82:1443-7, 2005

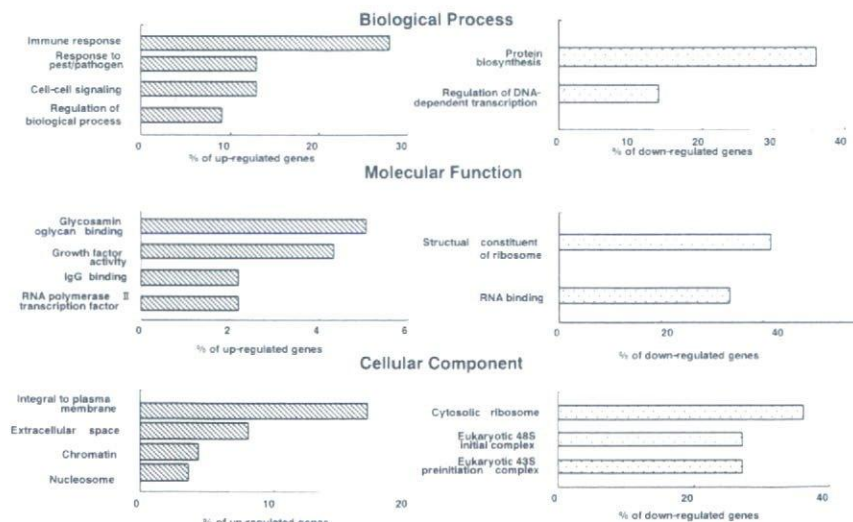
2. 学会発表

- 1) 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、福岡、2003. 4. 26
- 2) 木村宏、川田潤一、西川和夫、森島恒雄、インフルエンザ感染に伴う神経合併症例のマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析、第53回日本ウイルス学会、横浜、2005. 11. 20-22
- 3) 木村宏、シンポジウム 単純ヘルペスウイルスによる神経感染症～再発・遷延化に関する問題とその対応～小児における再熱・遷延化単純ヘルペス脳炎の臨床、第10回日本神経感染症学会、東京、2005. 10. 20-21

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1. インフルエンザ急性期に発現・減弱していた遺伝子の機能的分類



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病態および病因の解明に関する研究

分担研究者 布井博幸 宮崎大学医学部小児科 教授

研究要旨

インフルエンザ脳症のように極めて急速に症状が起こり、死に至る疾患概念がよく理解できず、15年から17年度にかけて apoptosis と TLR などの初期免疫機構の面から研究を行った。その結果、血中 cytochrome c が明らかに上昇していることから、全身臓器の高サイトカイン血症による apoptosis が病態の中核をなす事を提案した。またその原因の一つとして、TLR3 に変異を見出したことから、インフルエンザ RNA ウイルスに対する防御機構の一つである初期免疫機構の反応の遅れがインフルエンザ脳症の原因の一つであると考えに至った。これらの初期免疫機構の解明はまだ始まったばかりであり、まだ多くの分子機構にその原因があると思われ、引き続き病因解明が必要だろうと考えている。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症患者の治療に当たって、この病気が極めて急速に症状が進み、死亡に至る疾患であるという概念を病態と病因から理解することが、研究の目的である。インフルエンザ脳症では、ウイルスが脳組織、髄液や血液中にも認められず、脳浮腫や全身の激しい多臓器不全が起こってくることから、何らかの細胞死（アポトーシス）が起こっているのではないかと考え、血中 cytochrome c を種々の疾患患者から採血させていただき、比較検討した。また、アポトーシスを誘導する原因としてサイトカインの上昇も考えられたが、個人差や人種差が大きいことから遺伝的背景があるものと考え、特に TLR などの初期免疫機構の何らかの変異が関与して知るのでないかと考え遺伝子解析を行って、変異の意義の確認を行った。

B. 研究方法

1) アポトーシスの指標となる cytochrome c を血中で測定する。実際には全国から集まったインフルエンザ脳症患者の種々の病期の血清を保管し、インフルエンザ罹患者および非罹患者と cytochrome c と他の指標（サイトカイン、血管内皮誘導物質）についても比較する。

2) また RNAvirus の初期認識機構についてそこに関わる遺伝子から、TLR3, 7/8, 9, RIG-I について患者ゲノムから、各々の塩基配列決定を行い、変異の有無を確かめた。同時に変異を in vivo 系に持ち込み、変異遺伝子のコードする蛋白の機能解析を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析には十分なインフォームドコンセントを得て行った。

C. 研究結果

血中 cytochrome c はコントロールと比較すると明らかに増加しており($p < 0.001$)、TNF が $p = 0.003$ で IL-8 が $p = 0.016$ と有意な上昇を示していることが分かった(表1)。

一方 TRL 遺伝子解析については3名でインフォームドコンセントが得られ、内1名で TLR3 のヘテロの変異 (F303S) を見出した。この変異 TLR3 発現細胞では刺激によるシグナル伝達が起こらず機能欠失型であった。この変異には Dominant Negative 効果は認められなかったが、TLR3 に容量依存性の活性上昇があること mutant TLR3 に弱いながら wild TLR3 に干渉作用が認められた(図1)。

表1：インフルエンザ脳症患者と血中サイトカイン

図1：TLR3 の容量依存的活性化と mutant TLR3 による抑制傾向

図2：RNA ウイルスに対する初期免疫機構

D. 考察

インフルエンザ脳症は血中 cytochrome c が明らかに上昇していることから、高サイトカイン血症の基に何らかの臓器のアポトーシスがおこり、ウイルス血症もなく、急速な多臓器不全が起こる疾患であることが初めて明らかとなった(表1)。さらに、我々は、RNA ウイルスの初期防御機構である TLR3 遺伝子に、インフルエンザ脳症を起こした患者でヘテロの変異 (F303S) を検出した。この変異 TLR3 は、発現実験から刺激によるシグナル伝達が起こらず、機能欠失型であった。この変異には Dominant Negative 効果は認められなかったが、TLR3 に容量依存性の活性上昇があること mutant TLR3 に弱いながら wild TLR3 に干渉作用が認められることから、この変異が初期免疫機構に何らかの影響を与えていると考えた(図1)。

E. 結論

我々はインフルエンザ脳症患者の臨床的解析から、一部の患者で TLR3 変異を見出し、この疾患が何らかの初期免疫異常を基に、高サイトカイン血症を起こし、各臓器の apoptosis を惹起しているのではないかと考えている。インフルエンザ脳症では初期免疫機構(図2)の一部が病因に関与する可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号、頁、発行年等も記入)

1) 小児感染免疫 13:225-232,2001:インフルエンザ感染症における重症度判定のためのマーカーの検討。

2) *Pediatr Int.* 2005;47:175-9.: Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy.

3) *Arch Dis Child.* 2006, in press.: Prognostic predictive values of serum cytochrome c, cytokines, and other laboratory measurements in acute encephalopathy with multiple organ failure.

4) *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:467-70.: Cytochrome c and tumor necrosis factor-alpha values in serum and cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy.

5) *Clin Immunol* 2006, in press. A missense mutation of the Toll-like receptor 3 gene in a patient with influenza-associated encephalopathy.

2. 学会発表

なし

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

特になし

表1

Markers	Normal	without IE	with IE	P value
Cytochrome c	<0.05 ng/ml	0.3 ± 0.7 (42)	26.8 ± 19.5 (11)	<0.001
TNF-α	0 pg/ml	0.9 ± 3.7 (17)	11.6 ± 17.1 (5)	0.003
IL-8	1.2 – 16.7 pg/ml	17.3 ± 16.1 (16)	339.8 ± 400.2 (8)	0.016
IL-6	0 – 149 pg/ml	49.8 ± 156.7 (17)	55.5 ± 125.7 (6)	0.35
sTM	11 – 20 ng/ml	1.4 ± 0.8 (27)	17.4 ± 19.8 (6)	0.39
sFas	1-3.9 ng/ml	1.4 ± 0.8 (29)	1.7 ± 0.5 (6)	0.52
sE-selectin	20-60 ng/ml	76.6 ± 43.7 (42)	133.7 ± 0.5 (6)	0.99

图2

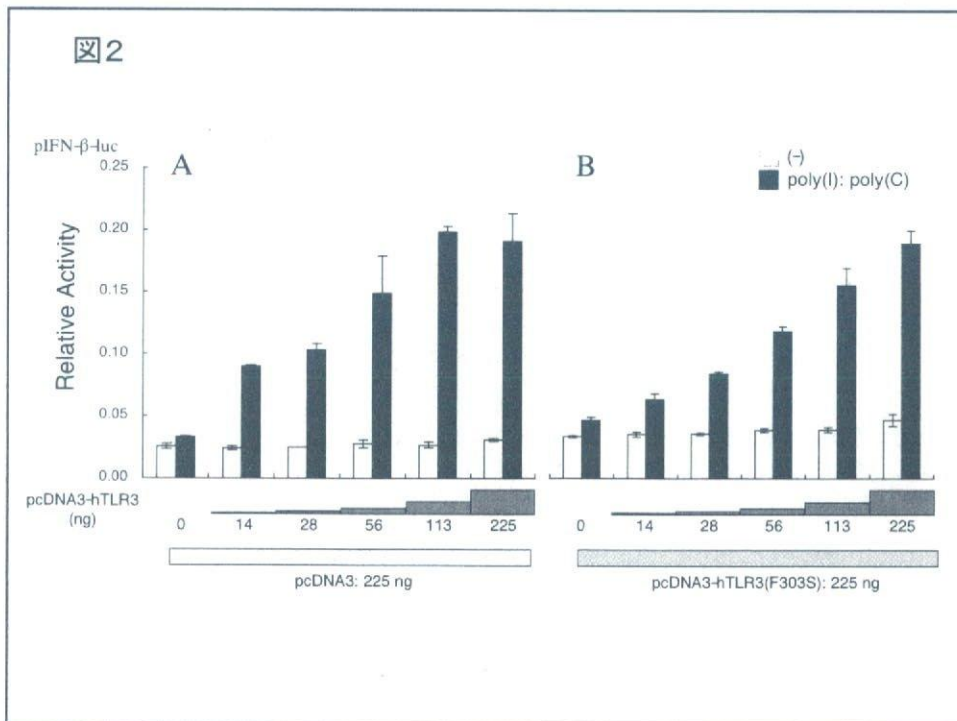
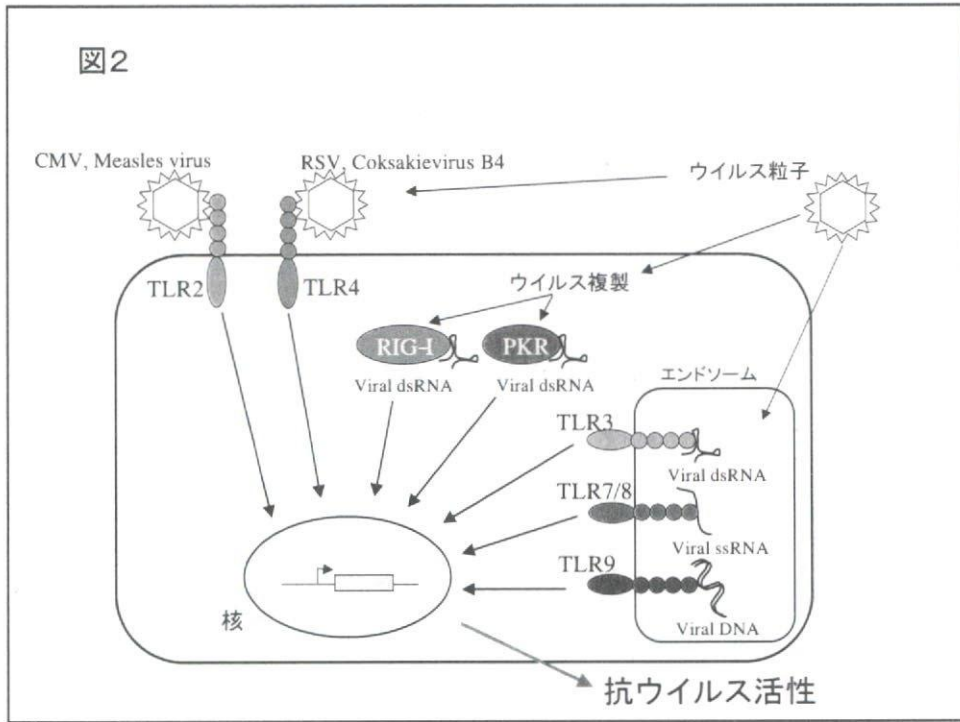


図2



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後遺症に対するリハビリテーション

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 部長
宮崎千明 福岡市立西部療育センター 所長

研究要旨

インフルエンザ脳症後遺症児に対するリハビリテーションは、他の原因による急性脳症・脳炎による後遺症児のリハビリテーションと基本方針は同じであり¹、脳性麻痺児などのリハビリテーションと共通するものも多い。小児のリハビリテーション・療育・教育の資源やシステムは地域ごとに異なり、本項に記載されるような体制が整っている地域が多いとは言えない。病院主治医や医療ソーシャルワーカー(地域連携室)は地域の実情を把握し、退院後の療育・相談・リハビリテーション施設との橋渡し役を務める。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は高率に後遺症を残す疾患であり、後遺症に対するリハビリテーション(リハ)の確立は必須なものである。我々は後遺症に対するリハについてまとめた。

B. 研究方法

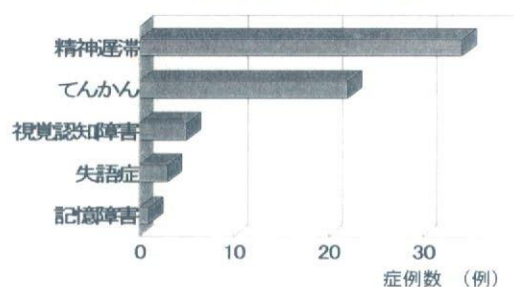
神奈川県リハ病院において行ったリハの状況を調査し、まとめた。

C. 研究結果

1. 後遺症

本研究班の結果から、インフルエンザ脳症の予後として、急性期死亡例が30%、後遺症例が25%であった²。身体障害としては運動麻痺、嚥下障害、視力・聴力障害がみられ、精神障害としては、精神遅滞とてんかんが多いが、症状の種類、程度はさまざまである。

後遺症：精神障害



2. てんかんと高次脳機能障害

急性脳症罹患後に発症するてんかんは、発作のコントロール不良例が多い³。てんかんの発症時期は急性脳症罹患後10カ月以内が多い。難治例(1日1回以上の発作例)が半数近くあり、発作型は複数の部分発作や、強直発作・ミオクローニー発作を主体とする全般発作(特に複数の全般発作)が多い。難治例では「生活の質 quality of life」を重んじ、発作が日常生活に支障を来さない限りは抗てんかん薬の使用量を抑え、発作との共存をはかることも必要となる。難治例以外では1種類の部分発作が多い。抗てんかん薬としてはバルプロ酸、クロナゼパム、フェニトイン、カルバマゼピン、クロバザムなどが用いられ、時にはACTH療法も試みられる。治療に難渋する例では、小児神経専門医やてんかん専門医に相談・紹介するこ

とを勤める。

また、明らかな知的障害(精神遅滞)以外にも、視覚認知障害、記憶障害、注意集中障害、脱抑制などの高次脳機能障害を伴うことがある。

3. リハビリテーションの理念と実際

1) チームアプローチ

リハビリテーションにおいては、チームアプローチが望ましい。子どもへのリハビリテーションと並行して、突然生じた子どもの障害にとまどう家族に寄り添い、家族が障害を受けいれながらリハビリテーションや新たな子育てに積極的に向かっていけるよう、家族支援の視点を大切にす。多種の専門職がそろっていない地域も多いので、その場合は関わるスタッフが周辺領域をカバーする。

リハビリテーションにおけるチームアプローチ



2) リハビリテーションプログラム

医療が中心となる急性期にも、呼吸理学療法や関節拘縮予防のための可動域訓練などが可能であれば行う。てんかんや水頭症などの治療、排痰・吸引指導、筋緊張緩和薬などの投与、粗大運動訓練、日常生活動作訓練、福祉機器の作製、摂食嚥下訓練や言語訓練を必要に応じて行う。心理発達検査による評価なども行いながら、家族が障害を受容していくための支援を行う。ソーシャルワーカー(役)は、いろいろな地域の医療・福祉・教育情報を家族に提供し、在宅生活に向けて環境調整をする。

4. フォローアップと社会復帰

後遺症例では長期のフォローアップが必要となる。てんかん治療がポイントの一つであるが、それ以外の面では脳性麻痺などの発達障害児へのリハビリテーションと共通点が多い。

主治医は定期的に診察し、ソーシャルワーカーらと連携して各地域にある療育センター等へ紹介し、療育の継続を支援する。特に、病院退院時、就園(就学)、復園(復学)などの節目では、医療関係者と福祉・教育関係者、家庭の連携が必要である。

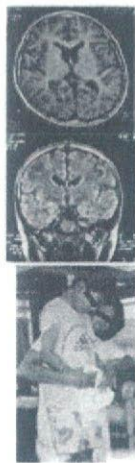
インフルエンザ脳症の発症が1歳を頂点とした幼児に多いため、退院後に初めて子ども集団に参加する児もあるだろう。保育集団での問題点として、保育内容が理解できない、運動ができない、移動に困る、不器用、不注意などがありうる。小児の障害状況を客観的に把握し、障害児保育の制度を利用したの保育園(幼稚園)の他、地域の実情に応じて、障害児通園施設や療育センター等の利用も考慮する。

5. 社会的負担と医師の援助

急性期の治療費以外にも、後遺症が重い場合、てんかん治療やリハビリテーション等の医療費・交通費、装具・生活福祉機器費、通園施設費、各種福祉手当等、保護者の介護負担など、公私ともに大きな社会的負担が生じる。主治医は患者家族の個人負担軽減のため、身体障害者手帳や療育手帳、障害児医療証の取得、特別児童扶養手当や障害児福祉手当などの福祉サービス利用の手助け(診断書の作成等)を行う。

参考文献

- 1) 栗原まな, 他. 急性脳症後遺症の検討. 脳と発達 2001. 33: 392-99
- 2) 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
- 3) 栗原まな, 他. 急性脳症罹患後に発症したてんかん: 重度後遺症合併例における検討. 日誌 2003. 107: 46-52
- 4) 栗原まな, 他. てんかん患者の Mobility 低下に関する検討. てんかん研究 2000. 18: 3-9
- 5) 栗原まな, 他. 後天性脳脊髄障害児に対する家族の障害受容—通常学級復学例のアンケート調査を通して—. 小児保健研究 2001. 428-35.
- 6) Drotar D, et al. The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation: a hypothetical model. Pediatrics 1975. 56: 710-17



中等度知的退行と高次脳機能障害を残した例

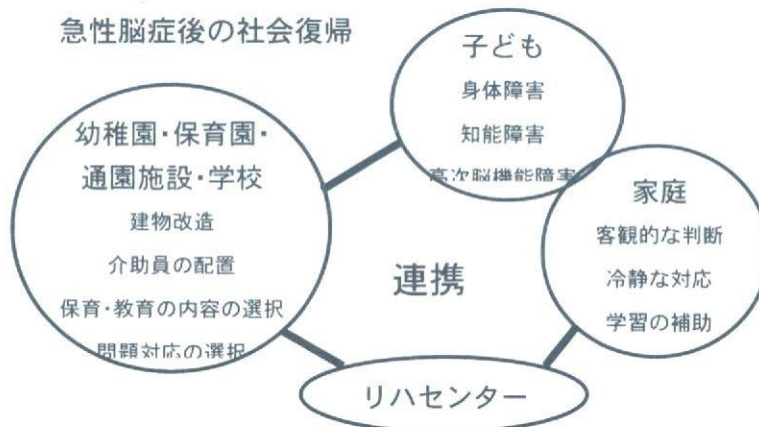
医療	医療精査、てんかん治療
理学療法	応用歩行練習
作業療法	日常生活動作訓練
言語療法	失語症(構音障害)の訓練
心理療法	視覚認知障害・失行の訓練
学級教師	復学へ向けての学習
体育療法	粗大運動・失行の訓練
ケースワーカー	復学への支援

重度の身体障害・知的退行を残した例



医療	医療精査、てんかん治療、経管栄養指導
理学療法	関節可動域訓練、排痰訓練、装具作製
言語療法	摂食訓練
心理療法	刺激に対する反応の向上 家族の障害受容
ケースワーカー	家族の障害受容、在宅への支援

急性脳症後の社会復帰



- 脳症罹患児への教育の情報
- 問題点を共有する仲間の存在

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（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 教授）

研究要旨

本年度の最も重要な課題はインフルエンザ脳症ガイドラインの作成であった。平成 17 年 11 月末ガイドラインは完成し、各方面に配布され、また、いろいろなホームページで公開されている。本ガイドラインは初期診療、診断、治療、リハビリテーション、グリーフケアから成り、それぞれの専門家が十分な時間をかけて作成したものである。ただ、本症が日本に症例が集中しており、また、海外での知見が得られない状況下であり、まだ完全なものではなく、今後エビデンスを重ねてより完成された物にしていきたい。また、本症の発症要因の検討が開始されたのも重要な点である。すなわち東京大学医科学研究所を中心に本症を発症した児の SNP s 解析が始まった。もし、重要な SNP が発見されれば本症の発症前診断から予防・早期治療が可能となり診療上大きな進歩となる。一方、病態の解明もさらに進み、神経障害血管内皮細胞の障害の機序などが明らかになりつつある。

研究目的

インフルエンザ脳症は主に幼児がインフルエンザに感染し、急激に発症する脳症である。無治療では致命率が 30% に達する。毎年 100 例以上の発症があり、この問題の解決は重要な課題である。本年度の主な研究目的は 1 診療ガイドラインの完成、2 本症の病態の解明、3 病態解明に基づく宿主側の発症要因の解明にむけた研究のスタートなどである。

1 診療ガイドラインの作成

特に今年度はインフルエンザ脳症ガイドラインを完成させることを最大の目的とした。それに関連して、インフルエンザ脳症の

リスクファクターの検討も行った。また、この 2 年間の症例治療法とその効果について解析を行った。

2 インフルエンザ脳症のリハビリテーション、グリーフケアの検討

インフルエンザ脳症の重篤な予後は、その家族に大きな負担を強いている。我々はインフルエンザ・脳症家族の会「小さないのち」の代表も研究協力者に加え、また看護師、臨床心理士なども参加し、死亡例に対する医療者側からのグリーフケアのあり方、及び後遺症例に対するリハビリテーションの取り組みなどについて多面的な検討を加えた。またこの内容をガイドラインに組み込んだ。

3 インフルエンザ脳症の疫学

本年度発症例の疫学調査を実施した。また、国立感染症研究所感染症情報センターに寄せられた発症動向調査の患者集計結果と比較をした。一方、1980年代のインフルエンザ脳症の発症頻度と1990年代、2000年以降を比較すると本症が1990年代後半より増加傾向にあるかどうかの疫学的検討がなされた。

4 インフルエンザ脳症の発症機序に関する検討

以前より炎症性サイトカインによる障害及び血管内皮細胞の機能障害が主な病態であることが明らかになっているが、それによりアポトーシスが急激に進行することが示されている。また、血管内皮細胞の障害の機序の検討も重要である。一方、マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析による遺伝子発現の研究は、種々の炎症性マーカーの活性化などを解明することを目的とした。

5. インフルエンザワクチンが本症を予防できるかどうかの検討を実施した。

6 インフルエンザ脳症発症因子の解明

本症の発症に宿主側の要因が関与することが示唆されている。この研究は、本症の急激に進行する重症例などを発症前に診断し、発症予防につなげることが可能となる重要な研究テーマである。東京大学医科学研究所との共同研究であるSNPs解析などを開始した。

研究方法と研究結果

1. リスクファクターの検討とインフルエンザ脳症ガイドラインの作成

インフルエンザ脳症の予後に関連する因子について、多変量解析および単変量解析を実施した。その結果、ジクロフェナク Na など

のNSAIDsの使用や、41度以上の高熱、AST、低血糖、血尿・蛋白尿などが予後不良に関与する因子と推定された。ガイドラインにこれらの内容を加えた。また、2年間の症例の調査で、本症の予後の改善に有効な治療法について検討し、ステロイドパルス療法などの有用性が示され、その結果をガイドラインに加えた。ただし、解析に必要な症例がまだ充分でなく、今後もさらに継続した調査が必要である。2-3年後をめどに本ガイドラインの改訂をめざしたい。その他、ガイドラインの作成にあたっては、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、ガイドラインの作成に向けた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、「診療ガイドライン」を作成した（平成17年11月）。

2. インフルエンザの疫学調査について、制度が変更になり、脳炎・脳症の全例報告が義務化されるようになった。これは、新たな病原による脳炎・脳症の把握や、突発的な事態にも対応できるため、一つの前進と評価したい。一方、まだ全例報告の理解が進まず、一部の症例把握にとどまる現状もある。また、症例の詳しい2次調査が実施しにくい点もある。したがって、研究班としては、従来に準じた疫学調査を実施しながら、この発生動向調査システムの完全な運用に協力していきたい。一方、インフルエンザ脳症が何頃から増加したかについては不明な点が多かった。今回、1980年代存在したが、1990年代後半になり、増加傾向をとったことが明らかになった。

3. インフルエンザ脳症におけるグリーフケアとリハビリテーション

インフルエンザ脳症は予後の悪い疾患で

あり、亡くなったあるいは重い後遺症を残した児の家族の負担は重い。インフルエンザ脳症家族の会「小さいのち」のアンケートを実施し、死亡に至る過程で、家族の医療従事者や医療行為に対する感情をまとめた。医療者に対する要望（してもらいたい事、うれしかった事、不満を覚えたことなど様々な項目）が寄せられた。これらの中には、ちょっとした医療者側の配慮からカバーできるものも多かった。また、落ち着いた後、家族の来院をしやすくするためのグリーフカードも重要な試みで、今後普及に努力したい。

4. インフルエンザ脳症の発症機序のなかで、とくに血管内皮細胞の障害に注目した。MMP-9の発現の亢進は、血管内皮のバリア機能障害につながる。とくにMMP-9を本来抑制するTIMP-1の本症での機能低下が示された意義は大きい。またマイクロアレイを用いた遺伝子発現の研究は、脳症症例での解析は進んでいないが、インフルエンザとインフルエンザに痙攣を合併した児に、種々の炎症関連蛋白の発現に差が認められた。今後、脳症の児と痙攣のみの児との差についても検討していくことで、病態の核心にせまりうる可能性もある。

5. インフルエンザワクチンの脳症予防効果

3年間の調査の結果、脳症の患児のワクチン接種率は、常にインフルエンザのみ発症した児の接種率を下回ったが、その差は有意なものではなかった。しかし、厚生労働省加地班の結果は、ワクチンによる有意な感染予防効果（25-30%）を示しており、本症の重篤さを考えると、ワクチン接種の意義はあると考える。

6. 発症素因の解析

今まで明らかにしてきた多くのエビデンス

は、宿主側に「脳症の起こしやすさ」の要因があることが示唆されている。東京大学医科学研究所において本症を発症した児とインフルエンザのみで終わった児とのSNPs解析が進行中である。一部に可能性があるSNPがあるが、さらに症例を蓄積し検討を続けたい。またTLR-3の発現異常が本症の発症に関与するとの結果もえられた。

考察・結論

以上、多くの方々の協力で、インフルエンザ脳症ガイドラインが完成した。ただ、本症の多くは日本の症例であり、海外での報告は少なく、ガイドラインについても海外での知見が得られないのが現状である。今後、さらに検討を重ね、数年後の改訂に向けて討論を積重ねていきたい。また、発症要因の解明は本症の発症前診断に基づく予防に繋がる。さらなる多面的な検討が急務である。

健康危険情報

なし

研究発表

各分担報告を参考にさせていただきたい

IV. 平成 17 年度分担研究報告

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予後に関わる因子の検討

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）
協同研究者 長尾隆志（岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学）
和田智顕（岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学）
石田敏章（岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学）
山下信子（岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学）
萬木章（岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学）
二宮伸介（岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学）
津田敏秀（岡山大学大学院医歯学総合研究科同予防医学）

研究要旨

インフルエンザ脳症の診療のためにガイドラインの作成が求められてきた。そのため、本症のリスクファクターについて、ロジスティック回帰分析法を用いて検討した。多変量解析の結果、p 値、高オッズ比で予後不良の重要な因子は、血尿・蛋白尿、AST 500IU 以上、血糖 500mg/dl 以上、ジクロフェナク Na の使用などであった。その他にも、最高体温 41 度以上、血小板低下、低血糖、下痢、脳 CT 上の変化などが重要と考えられた。これらの結果は、本症のガイドライン作成上重要と思われた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症ガイドラインの作成に役立つためインフルエンザ脳症の予後不良因子を検討した。

B. 対象と方法

1998/1999 から 2001/2002 の 4 シーズンにインフルエンザ脳症を発症し、厚生労働省インフルエンザ脳症研究班に 2 次調査で報告された中で 15 歳未満の予後が判明している 442 症例のインフルエンザ脳症発症

時の患者背景・症状・検査所見・使用薬剤などについて検討した。検討因子として、患者背景、症状、血液検査、その他の検査、使用薬剤と分類し計 22 因子に関してロジスティック回帰分析を用い解析した（表 1）。次いで、単変量解析で有意差を認めた 10 因子と、患者背景から年齢、性別、ウイルス型、アレルギー歴、予防接種歴を加えた計 15 因子に関して多変量解析をおこなった。解析方法はロジスティック回帰分析で、強制投入法で実施した。

C. 結果

単変量解析で有意差を認めた因子を表 2,3 に示す。最高体温に関しては、39℃未満を基準とした 40~41℃、41℃以上のオッズ比、下痢、血尿・蛋白尿、CT 異常に関しては、示した異常がない場合に対して、異常がある場合のオッズ比で示した。AST、CK、PLT、BS に関して基準値に対するオッズ比で示した。ジクロフェナク、メフェナム酸は使用した場合のオッズ比を示した。単変量解析では 23 因子中 10 因子で、5%水準で有意差を認めた。次いで、多変量解析を 16 因子について行った結果(表 4)、有意差が出た因子を表 5 に示した。血尿または蛋白尿が陽性、AST500 以上の高度上昇、150mg/dl 以上の高血糖、ジクロフェナク Na の使用した場合のオッズ比、と 95%信頼区間をそれぞれ示した。その他、p 値では有意差は認められなかったもののオッズ比が高く、重要と考えられた因子は、最高体温、血小板減少、低血糖、CT 異常、メフェナム酸の使用などである(表 6)。

D. まとめと考察

①多変量解析で有意差を認めた因子；血尿または蛋白尿、AST 高度高値、高血糖、ジクロフェナクの使用 ②多変量解析で比較的重要と考えられた因子；高体温、血小板減少、低血糖、CT 検査異常、メフェナム酸使用、③単変量解析でのみだが有意差を認めた因子；下痢、AST 軽度高値、CK 高度高値。従来から予後不良因子の可能性を指摘されている ALT・LDH・Cr・NH₃・PT などは多重共線性の問題や欠損値が多かったことから、今回の解析には用いなかった。

高体温(特に 41℃以上)は予後不良因子と考えられますが、解熱剤(ジクロフェナク・メフェナム酸)の使用は避けるべきであり、冷却またはアセトアミノフェンを使用するべきであるという以前からの方針は今回の解析でも妥当であると考えられる。脳障害に加えて、早期から腎機能障害・DIC などの多臓器不全を認める症例は予後不良だった。

これらの解析は、ガイドラインを作成する上で重要と考えられた。

表1 検討因子

患者背景

年齢、性別、予防接種歴、既往歴(アレルギー・熱性痙攣)、ウイルス型

症状

最高体温、痙攣・異常行動・関節痛・下痢、初発症状(痙攣・意識障害)

血液検査

PLT・AST・CK・BS

その他の検査

尿検査、CT

使用薬剤

アセトアミノフェン・ジクロフェナク酸・メフェナム酸

計22因子をロジスティック回帰分析(SPSS)を用い解析した。

表2 単変量解析で有意差を認めた因子1

因子	オッズ比	95%信頼区間	p	
最高体温(°C)	<39	1		
	40-41	3.15	1.06-9.36	0.04
	41≧	11.25	3.34-37.86	<0.001
下痢	無	1		
	有	2.23	1.05-4.72	0.04
血尿・蛋白尿	無	1		
	有	9.65	4.87-19.10	<0.001
CT(浮腫・出血・低吸収域)	無	1		
	有	4.24	2.34-7.70	<0.001

表3 単変量解析で有意差を認めた因子2

因子	オッズ比	95%信頼区間	p	
AST(IU/l)	<100	1		
	100-500	2.41	1.40-4.15	0.001
	500≧	9.43	4.96-17.93	<0.001
CK(IU/l)	<200	1		
	1000≧	5.77	2.81-11.85	<0.001
PLT(万/μl)	<10	10.79	5.87-19.85	<0.001
	10≧	1		
BS(mg/dl)	<50	11.28	2.23-57.10	0.003
	50-150	1		
	150≧	4.41	2.51-7.76	<0.001
ジクロフェナク	無	1		
	有	3.66	1.77-7.60	0.001
メフェナム酸	無	1		
	有	2.58	1.08-6.14	0.03

表4 多変量解析検討因子

① 選択因子

患者背景

年齢、性別、ウイルス型、アレルギー既往歴、予防接種歴

症状

最高体温、下痢

検査所見

PLT・AST・CK・BS、尿検査、CT

使用薬剤

アセトアミノフェン・ジクロフェナク・メフェナム酸

計16因子

② 解析方法

ロジスティック回帰分析(SPSS)

(強制投入法)

表5 多変量解析結果
(有意差を認めた因子)

因子	オッズ比	95%信頼区間	p
血尿・蛋白尿	無	1	
	有	7.96	1.78-35.92
AST(IU/l)	<100	1	
	500≧	7.88	1.15-54.00
BS(mg/dl)	50-150	1	
	150≧	4.73	1.10-20.30
ジクロフェナク	無	1	
	有	16.34	1.27-210.18

表6 多変量解析結果
(比較的重要と考えられた因子1)

因子	オッズ比	95%信頼区間	p	
最高体温(°C)	<39	1		
	39-40	11.72	0.31-442.40	0.18
	40-41	15.65	0.42-577.88	0.14
	41≧	42.61	0.98-1851.87	0.05
PLT(万/μl)	<10	3.79	0.55-26.24	0.18
	10≧	1		
BS(mg/dl)	<50	28.79	0.34-2372.98	0.14
	50-150	1		

表7 多変量解析結果
(比較的重要と考えられた因子2)

因子		オッズ比	95%信頼区間	p
CT(浮腫・出血・低吸収域)	無	1		0.17
	有	2.59	0.68-9.90	
メフェナム酸	無	1		0.09
	有	9.44	0.70-127.73	

単変量解析でのみ有意差を認めた因子

1. 下痢症状の有無 (オッズ比: 2.28, p: 0.46)
2. AST上昇(100-500IU/l) (オッズ比: 1.76, p: 0.45)
3. CK上昇(200-1000IU/l) (オッズ比: 1.03, p: 0.97)
(1000IU/l \leq) (オッズ比: 1.08, p: 0.94)

表8 まとめ

1. インフルエンザ脳症の予後に関わる因子の検討を実施した。

- ①多変量解析で有意差を認めた尿検査異常(血尿・蛋白尿)、AST(500IU/l \leq)、BS(150mg/dl \leq)、薬剤(ジクロフェナク)使用
 - ②多変量解析で比較的重要と考えられた高体温、PLT(<10万/ μ l)、BS(<50mg/dl)、CT検査異常(浮腫・低吸収域・出血)、薬剤(メフェナム酸)使用
 - ③単変量解析でのみだが有意差を認めた下痢、AST(100-500IU/l)、CK(1000IU/l \leq)がインフルエンザ脳症の予後不良因子として重要だと考えられた。
2. 上記の因子は、臨床の場においてインフルエンザ脳症発症時に比較的簡便に把握可能である。
3. その他、予後不良因子の可能性を指摘されているALT・LDH・Cr・NH₃・PT は多重共線性の問題や欠損値が多かったことなどから、今回の解析には用いなかった。今後さらに検討していく予定である。

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

2004/05 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 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 第1室長

研究要旨

2004/05 シーズンは全国で5971株が分離され、定点あたりの患者数から見た流行規模では過去10シーズン中3番目の大きさであった。当該シーズンはB型が流行の主流であり、B型が全分離数の56%を占め、次いでA/H3が4.1%、A/H1が3%と3種類のウイルスの混合流行であった。A/H1N1ウイルスは小さいながら2シーズンぶりの流行で、ワクチン株A/New Caledonia/20/99 (A/NC/99, H1N1) 類似株が殆どであった。A/H3N2ウイルスはシーズン前半は前シーズンの主流流行株であったA/Fujian (福建) /411/2002 様株 (代表株はA/Wyoming/3/2003) が多く分離されたが、後半になるにしたがって抗原性の変化したA/California/7/2004 類似株が大半を占めるようになった。流行の主流を占めたB型は分離株の99%は山形系統株で、Victoria 系統株は少数のみ分離された。一方、国内の分離状況とは異なり、欧米諸国では分離数の35-46%がVictoria 系統、南半球諸国では55%がVictoria 系統株であり、諸外国ではB型の流行は山形系統からVictoria 系統へ移行する傾向が見られた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は、A型、B型いずれのインフルエンザウイルスに感染した際にも発症するが、特にA/香港型での発生頻度が高く、重症例も多いことが解明されている。一方、ワクチン接種そのものはインフルエンザ脳症の発症を阻止できないが、インフルエンザの罹患そのものを減らすことによって、インフルエンザ脳症の発生リスクを下げる事が示唆されている。従って、インフルエンザ脳症の発生頻度および臨床像、検査解析結果との関連性を検討する際に、どの型、亜型のウイルスが流行したのか、またワクチン株との抗原性の異同を明確にすることは、非常に重要である。そこで、2004/05 シーズンのインフルエンザ流行ウイル

ス株の性状を解析した。

B. 研究方法

全国74カ所の地方衛生研究所で分離されたウイルス株について、代表的な物を感染研に送付してもらった。これらについて、多くの参照株ウイルスに対するフェレット感染血清を用いたHI試験により抗原解析をおこなった。またHA遺伝子の塩基配列を決定し、このデータから、Neighbor-joining法で各ウイルス株の相対的距離を算出した。

C. 結果及び D. 考察 と E. 結論

1) 流行の概要：

2004/05 シーズンは全国で5971株が分離さ