

表1 急性壊死性脳症 (ANE) と常染色体性優性急性壊死性脳症 (ADANE) の類似点

	ANE	ADANE
両側視床病変	あり	あり
内包後脚・被殻後部病変	しばしばあり	しばしばあり
脳幹被蓋病変	しばしばあり	しばしばあり
発症年齢	乳児～成人 (幼児に多い)	8か月～27歳 (幼児に多い)
先行感染	あり (40%がFlu)	あり (ときにFlu)
髄液蛋白	67%で増加	91%で増加
死亡率	>30%	25%

表2 ANE と ADANE の相違点

	ANE	ADANE
国 (症例数)	日本、台湾、韓国に多い (500例以上)	米国 (1家系16例)
遺伝性	なし (孤発例)	あり (不完全浸透のAD)
大脳白質病変	しばしば	なし
小脳半球皮質病変	きわめて稀	しばしばあり
肝機能障害	しばしば	なし?
血液凝固異常	ときにDIC、HPS	なし?
生存者の神経学的後遺症	多くは重度	3例は結婚・拳児
脳症の再発	きわめて稀	しばしばあり (6例)

表3 ANE、ADANE と本家系例の類似点

	ANE	ADANE	本家系例
両側視床病変	あり	あり	あり
脳幹被蓋病変	しばしばあり	しばしばあり	1例にあり
発症年齢	乳児～成人 (幼児に多い)	8か月～27歳 (幼児に多い)	乳児期後半
先行感染	あり (40%がFlu, 10%がHHV-6)	あり (ときにFlu)	あり (1例はHHV-6)
髄液蛋白	67%で増加	91%で増加	増加

表4 ANE、ADANE と本家系例の相違点

	ANE	ADANE	本家系例
遺伝性	なし	不完全浸透のAD	あり (形式不明)
脳症発症時の発熱	あり	あり	なし
肝機能障害	しばしば	なし?	なし
血液凝固異常	ときにDIC、HPS	なし?	なし
大脳白質病変	しばしば (側脳室周囲)	なし	あり (皮質下)
ガドリニウム増強効果	視床病変周辺に沿ってリング状	?	1例で大脳白質病変内部に線状
脳症の再発	きわめて稀	しばしばあり	なし
生存者の神経学的後遺症	多くは重度	3例は結婚・拳児	1例は後遺症なし

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

分担研究者 奥村 彰久 名古屋大学大学院医学研究科小児科学 講師

**研究要旨**

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ついて調査した。テオフィリンについては、インフルエンザ関連脳症についてその使用実態を調査し、予後との関連を調査した。オセルタミビルについては、内服後の異常言動についてその実態を調査した。インフルエンザ関連脳症 32 例のうち発症時にテオフィリンを使用していたのは 3 例であった。3 例ともけいれんを認めたがその頓挫は困難でなく、画像所見にも異常を認めず後障害を残さずに治癒した。オセルタミビルは 6121 例に投与されており、そのうち 4 例に内服後に異常言動を認めた。しかし、全例で他の薬剤を併用しており、内服継続による異常言動の再現性を認めなかった。

**A. 研究目的**

平成 9-10 年冬季にインフルエンザ関連脳症が多発して以来、その病態・診断・治療など理解が深まってきた。その過程で、インフルエンザの中枢神経合併症と薬剤との関連にも関心が向けられるようになってきた。

本邦では、テオフィリンは小児の気管支喘息に対し広く使用されている。近年テオフィリンの血中濃度は治療域にあるにもかかわらずけいれんが起きることが注目され、テオフィリン関連けいれんと呼ばれる。テオフィリン関連けいれんの特徴は、持続時間が長く抗けいれん薬に対し抵抗性で、死亡例や神経学的後障害が高率であるとの報告も多い。我々は、テオフィリンがインフルエンザ関連脳症の予後を増悪させる可能性について調査を行った。

また、平成 17 年 11 月にオセルタミビル

内服後に不慮の事故で死亡した患者の報告がなされ、社会的にも注目を浴びた。これらの症例は、オセルタミビルが原因で異常言動をきたし、それが事故に結びついたという文脈で報告された。しかし、客観的にはオセルタミビルと死亡との因果関係は不明確である。我々はオセルタミビルを内服している患者にみられた異常言動について調査し、因果関係について考察した。

**B. 研究方法**

1) インフルエンザ関連脳症とテオフィリンとの関係

名古屋大学小児科およびその関連病院において、平成 10 年 1 月から平成 17 年 3 月までの発症したインフルエンザ関連脳症 32 例について、脳症発症時のテオフィリン投与の有無を調査した。インフルエンザ関連脳症の定義は、①抗原検査などによりイン



フルエンザ感染をウイルス学的に確認されていること、②意識障害が24時間以上（早期死亡例は死亡まで）持続すること、の両者を満たすものとした。

## 2) インフルエンザに伴う異常言動とオセルタミビルとの関係

平成16年1月から平成17年3月までの間に、名古屋大学小児科の関連6病院においてオセルタミビルを処方された満15歳未満の患者数を、事務記録をもとに調査した。また、同時期にインフルエンザに伴い異常言動をきたした症例を診療録をもとに調査し、オセルタミビルおよび他の薬剤の内服などとの時間関係を調査した。

## C. 研究結果

### 1) インフルエンザ関連脳症とテオフィリンとの関係

32例の年齢は平均4.6歳（範囲1.0～13.9歳）で、男女比は16:16であった。転帰は後障害なく生存21例、後障害あり生存7例、死亡4例であった。これらの症例のうち、脳症発症時にテオフィリンの投与が行われていたのは3例（9%）であった。症例1は、1歳5カ月の男児で、発熱の翌日にけいれん重積にて発症した。画像所見には異常を認めず、4日後には意識は清明になり後障害を認めていない。テオフィリンは近医で処方されたが、その理由は不明である。症例2は、1歳1カ月の男児で、発熱のため近医を受診し、喘息性気管支炎と診断されテオフィリンを処方された。その翌日に数分の全身けいれんを起こした後に意識障害が続き、脳症と診断された。意識が清明になるまで3週間程度を要したが、画像所見には異常を認めず現在まで後障害を認めていない。症

例3は、5歳の女児で気管支喘息のためテオフィリンを内服していた。発熱した当日に数分間のけいれんの群発と意識障害を認め、脳症と診断された。約2日間で意識は清明となり、画像所見には異常を認めなかった。やはり現在まで後障害を認めていない。これら全例でけいれんの抑制は困難でなかった。

### 2) インフルエンザに伴う異常言動とオセルタミビルとの関係

調査期間内に6病院でオセルタミビルを処方されたインフルエンザの患者は6121例であった。また、同時期にインフルエンザに伴い異常言動をきたした症例は9例であった。そのうち4例がオセルタミビル内服後に異常言動をきたしていたが、他の5例では異常言動が出現する前にはオセルタミビルを内服していなかった。4例の男女比は2:2で、年齢は中央値5.9歳（範囲3.7～10.1歳）であった。全例で異常言動は発熱の翌日に出現した。異常言動の持続は2例では30分未満であったが、他の2例では数時間持続した。異常言動の内容は、つじつまの合わない言葉を話す、部屋の中を意味なく走り回る、実際にはそばに居ない人が見える、などであった。全例で後障害なく回復した。全例で抗ヒスタミン剤や解熱剤を含む複数の併用薬をオセルタミビルと前後して使用していた。また、全例で異常言動出現後もオセルタミビルの内服は継続したが、それによる異常言動の再現を認めなかった。

## D. 考察

### 1) インフルエンザ関連脳症とテオフィリンとの関係

我々のインフルエンザ関連脳症では、テ

オフィリンの内服を3例(9%)に認めた。3例ともけいれんの抑制は困難でなかったが、ある程度以上の期間にわたる意識障害を認めた。したがって、抑制困難なけいれんを特徴とするテオフィリン関連けいれんではなく、インフルエンザ関連脳症とするのが妥当であると考えた。これらの症例全てで画像異常も神経学的後障害も認めなかったことを考えると、我々の症例ではテオフィリンはインフルエンザ関連脳症の予後を増悪させなかったと考える。しかし、今後もテオフィリンとインフルエンザ関連脳症との関係については更なる調査・研究が必要であろう。

#### 2) インフルエンザに伴う異常言動とオセルタミビルとの関係

オセルタミビルは、インフルエンザに有効な薬剤として一般に広く認知されており、処方される患者の数は極めて多いと思われる。我々の調査でも多数の小児に対しオセルタミビルが処方されていた。したがって、オセルタミビルの安全性について関心がもたれるのは必然と思われる。我々の調査では、オセルタミビル内服後の異常言動については、全例で併用薬を使用していること、内服継続で異常言動に再現性がないことから、因果関係があるとはいえないと判断した。また、薬剤とは無関係にインフルエンザそのものが異常言動の原因となり得ることは明らかである。今後は、オセルタミビル内服により異常言動の発生率に変化があるかどうかの調査が必要と思われる。

#### E. 結論

現時点では、テオフィリン内服がインフルエンザ関連脳症の予後を増悪させるとい

う証拠はない。また、オセルタミビル内服後の異常言動についても因果関係があるとは言えない。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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 Dev* 2005; 27: 271-274.
- 2) Okumura A, Fukumoto Y, Hayakawa F, Nakano T, Higuchi K, Kamiya H, Watanabe K, Morishima T. Antipyretics and delirious behavior during febrile illness. *Pediatr Int* 2006; 48: 40-43.
- 3) Okumura A, Morishima T, Kubota T, Kato T. Oseltamivir and Delirious Behavior in Children with Influenza. *Pediatr Infect Dis J*, in press.
- 4) Kakizawa H, Okumura A, Suzuki Y, Natsume J, Kimura H, Negoro T, Watanabe K. Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 653-654.
- 5) 奥村彰久. テオフィリンと有熱時けいれん. *小児科臨床* 59: 223-228, 2006.
- 6) 奥村彰久. 生理検査の選択と解釈. *小児内科* 38: 155-158, 2006.
- 7) 糸見和也, 奥村彰久, 加藤徹, 藤本伸治, 根来民子, 久野邦義, 渡辺一功. 亜急性に発症して高次脳機能障害を残す脳炎・脳症. *脳と発達* 37:

467-472, 2005.

- 8) 福本由紀子、奥村彰久、伊藤浩明. テオフィリン投与中に発症した熱性けいれん. 小児科 46: 269-272, 2006.

2. 学会発表

特になし

G. 知的所有権の取得状況

特になし



## 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--

分担研究者 玉腰暁子 国立長寿医療センター

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

分担研究者 富樫武弘 市立札幌病院小児科

### 研究要旨

インフルエンザワクチンを接種していることがインフルエンザを罹患した場合に脳症発症を予防できるか否かについて調べることを目的に、昨年に引き続き 2004-05 冬に発生したインフルエンザ罹患非脳症患者と脳症罹患患者のワクチン接種率比較を試みた。脳症非発症インフルエンザ罹患患者のワクチン接種率(2回)は 28.8%(27.1-30.6)、把握された脳症発症患者では 22.7%(不明も含むすべての患者に対し、2 回接種者の割合)と非発症者でワクチン接種率が高い傾向を示した。

### A. 目的

インフルエンザ脳症は毎冬 100-200 人の乳幼児が罹患し、約 1/3 が死亡、1/3 に後遺症を残す疾患である<sup>1)</sup>。治療方法などに関するガイドラインが公表されたが、発症そのものの予防ができればベストである。そこで、インフルエンザワクチン投与がインフルエンザ脳症の発症を予防するかどうかを検討することを計画した。ワクチン投与はそもそもインフルエンザの発症を予防するために行われる。そして効果的にインフルエンザ罹患そのものを予防すれば、当然インフルエンザ脳症の予防にも結びつくこととなる。しかしここでは、少し視点を変え、インフルエンザが発症した場合にワクチン投与を受けていることがインフルエンザ脳症発症を予防するか否かについて検討した。

### B. 対象と方法

#### インフルエンザ脳症非発症罹患患者

昨年度と同様の方法で、情報収集に協力の得られる都道府県(北海道、福島県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、愛知県、三重県、大阪府、兵庫県、島根県、岡山県、山口県、高知県、福岡県、宮崎県)の小児科標榜医療機関を病院と医院に分け抽出した。抽出を無作為に行った後、班員の情報により、実際には小児を診ていない等の医療機関について入れ替えを行い、さらに班員の所属医療機関を加え計 544 施設に調査を依頼した。選択され

た医療機関に対し、郵送でインフルエンザ患者のワクチン接種歴の報告を依頼した。調査時期が予定より遅れたため、調査は前向き、後ろ向きの両方法を取り、医療機関ごとに無作為に割り当てた。前向き調査では調査票が到着した日から連続して受診したインフルエンザ患者 10 例について、後ろ向き調査では調査票が到着した日より遡って受診したインフルエンザ患者 10 例について、報告を依頼した。患者は、発症時に 0-6 歳のものに限定し、性、年齢、インフルエンザ診断日時、症状の程度、インフルエンザ診断方法、インフルエンザの型、ワクチン接種の有無、ワクチン接種年月、接種回数の記載を求め、患者を同定する情報は収集しなかった。

調査にあたっては、各対象患者への説明ならびに同意を得ることはしなかったが、名古屋大学医学部倫理委員会の審査を受け、学部長の承認を得た。研究内容については HP に掲載した。

#### インフルエンザ脳症患者

2004-05 冬に発症したインフルエンザ脳症患者に関する調査は、市川班員を中心に日本小児科学会認定医研修施設 532 施設宛に行われた。回答は 324 施設(回答率 60.9%)から送られ、症例ありは 53 施設、総報告症例数は 66 例であった。この中には、7 歳以上 17 例を含んでいる。

#### データ解析

症例群と対照群のワクチン接種率を比較した。

## C. 結果

### 症例発症状況とワクチン接種率

報告された脳症患者のワクチン接種状況は、未接種40例、1回接種3例、2回接種15例、不明8例で、ワクチン2回接種率は22.7%(12.6-32.8)となった。

### 対照回収状況

調査協力依頼をした544医療機関中、256医療機関からは回答が得られなかった。さらに、転居先不明で返送(2施設)、協力不可との回答(1施設)、診療科なし(9施設)を除いた276施設(50.7%)から回答が得られた。

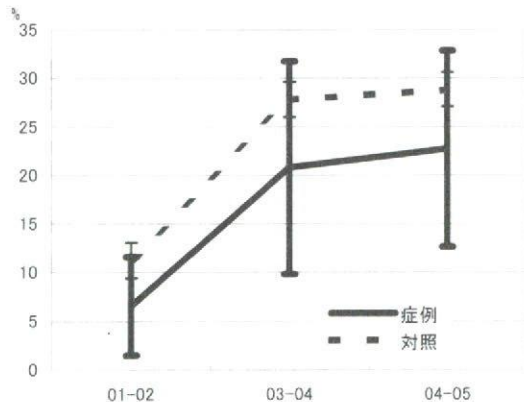
### 対照群のワクチン接種率

報告された対照2486例のワクチン接種歴は、あり881例(うち2回接種717例)、なし1188例、不明417例、未回答1例であった。2回接種率は28.8%(27.1-30.6%)であり、症例群の接種率と有意差は見られなかった。

## D. 考察

今回の調査では、症例群の把握漏れが考えられ、十分に比較検討可能なデータとはいえず、さらに収集された地域、年齢とも対照群とは異なっている。そのため、参考値程度にとどめて考える必要がある。なお、昨年度までと同様に比較した結果は上述したとおりだが、接種歴不明者を除いた場合の2回接種率は、症例群で25.9%、対照群で34.7%であった。

今までの3回の調査では、いずれも対照群のほうが症例群より接種率は高かった(図)。しかし、調査に限界を抱えており、はっきりした結論を出せるものとはならなかった。原因のひとつは、症例の少なさとその把握方法(把握漏れの可能性などを含む)にある。特に今回の調査では、症例の把握方法が今までとは変更になっており、どの程度が漏れているか推測できない



ことは、問題である。一方、対照群の把握に関しても、回収率がそれほど高くないこと、報告者に相当数の接種歴不明者を含むことは問題である。特にワクチン接種に熱心な医療機関の協力率が高かったとすれば、対照群のワクチン接種率は一般のインフルエンザ罹患患者よりも高めに推計された可能性も否定できない。

インフルエンザに罹患した場合にワクチンを接種していたことが脳症発症を予防できるかどうかについての結論は得られなかった。しかし、対照群の接種率は症例群より高く、また、ワクチンによるインフルエンザそのものの発症予防効果があるとするならば、いずれにしてもワクチン接種には一定の脳症発症予防効果があると考えられる。

## 文献

1. 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、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. 日本醫事新報 No.3953:26-28;2000.

## E. 結論

2004-05年冬の脳症発症患者と非発症インフルエンザ罹患患者のワクチン接種率を比較した。脳症患者の接種率は非発症者より低かったが有意な差ではなかった。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし



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

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**

平成 17 年 11 月、本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」には診断、治療、リハビリテーション、グリーフケアなどの内容が盛り込まれている。本ガイドラインに則した診療をおこなうことにより、診断や治療レベルの向上、予後の改善、家族と医療側の相互理解の向上に繋がることが期待される。一方どのような疾患においても、非定型的な臨床経過を辿る例や標準的診療への反応が典型的ではない場合が起こり得る。そのような現場からの情報をフィードバックすることにより、インフルエンザ脳症診療のさらなる向上に寄与することを目的とした。

**A. 研究目的**

インフルエンザ罹患に伴う中枢神経合併症について、典型的ではないと考えられた臨床例を報告し、今後のインフルエンザ、脳症患者の診療やガイドラインの活用に役立てること。

**B. 研究方法**

平成 17 年度に国立病院機構三重病院で診療したインフルエンザウイルス感染にともなう中枢神経合併症と考えられた症例で、精神症状が主であった 1 例、意識障害の判定に際して注意を要した 1 例について臨床的に検討した。

（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）精神症状を呈した 14 歳男児

中学 3 年。33 週 2460g、前置胎盤、早剥のため緊急帝王切開であったが生後 11 日で退院した。成長発達に関して異常を指摘されたことはない。3-4 歳頃に、ポケモンの TV を見てけいれんがあり、7 歳まで脳波をフォローアップし異常は指摘されなかった。

2005 年 4 月 5 日頃より咽頭痛と倦怠感があり、8 日未明 39℃ 台の発熱、午前近医でセブゾン<sup>TM</sup>、ムコスタ<sup>TM</sup>、スルガム<sup>TM</sup>（プロピオン酸系 NSAID）、ボルタレン坐剤<sup>TM</sup>の処方を受けた。インフルエンザ迅速



診断は実施せず。翌 9 日も発熱持続したため、他医を受診しオゼックス<sup>TM</sup>、テルダイン<sup>TM</sup> (テオフィリン製剤)、ホグス顆粒<sup>TM</sup>、ラックビー<sup>TM</sup>を処方された。昼食に食べたお粥の記憶が無く、母に「ご飯食べた？」と尋ねた。20 時頃に落ち着きがなくなり、胸腹部不快感を訴えた。夜間診療所を受診し、当科へ紹介入院となった。

入院時は両親に支えられていた。目の焦点は合わず、舌を呈出。会話はほとんど出来ず、突然「聞いてる？」と人を指差したりした。「今一番気になることは？」と尋ねると、「うーん、考えておく」と返答。腱反射所見診察中には「あーこれね、これね・・・」と話した。体温 37.7℃、血圧 122/72、脈拍数 120/分、呼吸困難なし、瞳孔の左右差無く対光反射正常。咽頭や心肺、腹部に異常所見無し。髄膜刺激症状無く、四肢の筋力低下も認めなかった。膝蓋腱反射、アキレス腱反射とも両側亢進していた。血液検査では特に異常を認めず、テオフィリン血中濃度は 7.25  $\mu\text{g/ml}$ 。頭部 CT 異常なし。髄液細胞数 4/3 (すべて単核球)、蛋白 24 mg/dl、糖 66 mg/dl であった。頭部 MRI 検査では、両側脳室後角深部白質に T2WI と FLAIR で高信号が認められたが、DWI は異常信号を認めなかった。MRI 所見はその後半年間経時的に変化がなく、今回の急性期所見ではないと判断した。

軽い意識障害に興奮、多動が加わった状態と考えられた。時に頭痛を訴えた。ヘルペス脳炎の可能性も考え、アシクロビルとマンニトールを開始した。ベッドで横臥していて急に興奮して立ち上がったたり、意味不明の言動が続いた。体温は入院翌日の 10 日が最高で 38℃、その後 3 日間ほど 37℃台を経て平熱となった。興奮する頻度や異

常言動は徐々に減少し、最初は不良であった水分や食事の摂取も改善してきた。入院後 2 週間からは好きな卓球の話をすることもあり、意味のある会話が増えてきた。ご家族の希望もあり、外泊を経て退院した。

インフルエンザ検査は、鼻咽頭ぬぐい液：迅速検査、ウイルス分離、PCR とも陰性。髄液：ウイルス分離、PCR とも陰性。しかし血清 HI 抗体価は、H3N2 に対して入院時 20 倍、2 週間後 640 倍、4 週間後 1280 倍と有意な上昇を認めた。単純ヘルペスウイルスは、髄液 PCR 陰性、血清抗体価も有意な変動はなかった。ウエストナイルウイルス、フラビウイルス、アデノウイルス感染の所見も認めなかった。エンテロウイルスについては、明らかな CPE は認めなかったが、培養上澄を用いて 5' 非コード領域増幅を行ったところ髄液、咽頭ぬぐい液、便検体で陽性であった。髄液について sequence 実施した結果は、EV71 と判定された。ただし血清型と不一致の報告もあるため VP4-2 領域でも検討したところ、すべての検体において RT-PCR 陰性であった。EV71 に対する血清抗体価は有意な変動はなかった。

退院後、話のつじつまが合わないことはあったが登校を試みた。本人も周囲に適応できず、その頃計画されていた学校の修学旅行には参加をとりやめた。しかし 5 月終盤頃から急激に回復傾向がみられ、6 月初旬の外来受診時は通常の会話が可能であった。発病前の学業成績は、全教科とも 5 段階の 2~3 評価であった。知能検査 (WISC-III) は、4/26; IQ 49 (VIQ 53, PIQ 55)、6/22; IQ 85 (VIQ 81, PIQ 92) と推移した。

(2) 意識障害の判定に注意を要した例  
生来健康であった 1 歳 11 ヶ月男児。けい

れんの家族歴や既往歴はない。2006年1月15日夕方に38.5℃の発熱があり、翌日も持続した。午前中に突如後に転倒しすぐ起き上がって泣くというエピソードがあった。11時30分に近医を受診し、インフルエンザA型と診断された。17時、全身性間代性けいれんを来した。およそ20分後の当院受診時も硬直性けいれんが続いており、diazepam（セルシン<sup>TM</sup>）0.7ccを3回静注し、けいれん発作は頓挫した。頭部CT検査で異常所見は認めなかった。入院し、けいれん発作再発予防の目的でmidazolam（ドルミカム<sup>TM</sup>）持続点滴療法を行った。0.16mg/kgを5分間かけて静注し、維持量は0.16mg/kg/hrとした。その後けいれん発作は無く、入院翌日昼前よりmidazolam漸減中止した。午後に脳波、MRI検査を行ったところ異常所見は認めなかった。しかし意識の回復が認められずJCS:20-30の状態が持続した。入院後の血液検査は、AST:71→428, ALT:24→172, IL-6:45→5713と推移した。けいれん後あるいは抗けいれん剤の影響による睡眠か、意識障害かの判定に非常に苦慮したが、21時頃flumazenil（アネキセート<sup>TM</sup>）使用により覚醒した。その後の臨床経過は順調な回復であった。

#### D. 考察

インフルエンザ脳症ガイドラインにあるように、脳症の診断には1. 意識障害、2. けいれん発作、3. 異常言動、がポイントとなる。しかし、精神症状を呈する可能性がある可能性も念頭において診療にあたるのが望ましいと考える。本例ではCTやMRIにおける異常画像所見は指摘できなかった。エンテロウイルスの関与も100%は否定できないが、PCR検査の総合的判断や血清抗

体価の推移からはインフルエンザウイルス感染急性期と考えた。血清や髄液中のサイトカインも検討したが、IL-6などの上昇はなかった。インフルエンザ罹患時の異常言動との関連も今後さらに検討したい。

本児は連日別の病院を受診したこともあり、痙攣の相互作用に注意すべきプロピオン酸系NSAIDとオゼックス<sup>TM</sup>、けいれんや脳症への注意が必要なテオフィリンが処方されていたことも注意すべき点である。

意識障害の程度や時間的経過は、脳症診断のために最も重要であることがガイドラインにも記載されている。ただし、重積や遷延したけいれん発作後にはpost ictal sleep（発作後の睡眠）が認められるし、今回の症例のようにdiazepamを比較的大量に要した際には、その後使用したmidazolamとの相乗効果も考えられ、小児の意識障害判定は決して容易とは限らない。適切な脳症診断のもとに治療が展開されるよう心がけたい。また、抗けいれん剤の急な中断は重篤なけいれん発作の再発に繋がる場合もあると考えられる。flumazenilのような抗けいれん剤の拮抗薬を用いる際には、その点にも注意が必要である。

#### E. 結論

インフルエンザにおける中枢神経合併症として、精神症状も念頭に置く必要がある。小児の意識障害の判定には、細心の注意をはらいたい。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. Okumura A, Nakano T, et al. Delirious behavior in children with influenza; its clinical features and EEG findings. Brain & Development 27, p271, 2005.
2. 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.
3. 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.
4. 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. 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 22 日・24 日. 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

インフルエンザにおける洋漢統合医療の試み

研究協力者 黒木春郎 外房こどもクリニック

研究要旨

小児のインフルエンザは有効な抗ウイルス薬、ワクチンの存在にもかかわらず重篤な合併症を有する。従来の治療法に加えて、宿主の免疫能への関与を考慮し漢方薬を併用する洋漢統合医療を試みた。2003年から2005年にかけて oseltamivir 単独と麻黄湯併用群で臨床経過を比較し、両者ではほぼ同等の効果を認めた。全例で経過は良好であった。麻黄湯は安全に使用可能であり、予後を良好にさせる可能性は示唆される。今後、宿主の免疫応答への影響、長期、短期の合併症など共に、麻黄湯が抗ウイルス薬を補完、代替する可能性の検討を継続する。

A. 研究目的

小児のインフルエンザは、有効な抗ウイルス薬、ワクチンが存在するにもかかわらず種々の重篤な合併症をきたすことがある。初期治療において宿主側の免疫能に働きかけることにより、良好な予後を獲得できる可能性はあると考えられる。漢方薬はそうした分野に対して歴史的な集積を有する。従来の西洋医学の医療体系の中に漢方薬を加える洋漢統合医療という考えが提唱されている。この方法による有効な治療法の標準化を目的として今回の検討を行った。

B. 研究方法

(医)永津会 齋藤病院小児科外来を受診し、鼻咽頭ぬぐい液からの迅速診断キットによりインフルエンザと確定診断され、外来での追跡が可能であった例を解析の対象とした。

2003年1-2月 83人、2004年1-3月は91人、2005年107名の外来患者を対象とした。2003年は西洋薬群(oseltamivirと気管支拡張薬、去痰剤など)の漢方薬(oseltamivirと麻黄湯)群の臨床経過を診療簿から検討。2004年は西洋薬群(oseltamivirと気管支拡張薬、去痰剤など)、漢方薬(oseltamivirと麻黄湯)と群別、2005年はoseltamivir単独と漢方薬併用群(oseltamivirと麻黄湯)とに分けた。両群は受診順に振り分け、臨床症状等の質問票の記載を保護者に依頼した。

質問票は Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIF Scale, Jacob B 2000) に準じて、臨床症状(食欲、筋肉痛・のどの痛み、不眠、咳、鼻汁、嘔吐、活動性、通園・通学・遊び)を各0-3点のスコアで評価した。他に、排尿の状態・回数、飲水回数・量、体温(朝、昼、晩に測定)、痙攣の有無、内服の状況を記載した。全例に oseltamivir を使用。漢方薬はツムラ麻黄湯エキス顆粒を3日間、投与量は0.1-0.15 g/kg/日、分3、診断時に一律に投与した。全例で抗ウイルス薬の oseltamivir (4 mg/kg/day 分2 5日間)を使用した。

C. 研究結果

2003年の症例内訳を表1に示す。麻黄湯非使用 oseltamivir 単独投与群の一例において、熱性痙攣の合併が見られた。この症例の経過は午前中に外来受診後 oseltamivir を一度内服、その日の17時ごろに熱性痙攣を来たしている。他に重篤な合併症の見られた例はなかった。全例中、抗菌薬を処方した例は4例であった。表2に症例の経過を示す。発熱初日から解熱までの期間は麻黄湯と oseltamivir 併用群は3日、oseltamivir 単独投与群が2日であった。(U検定 P=0.014)

2004年の症例内訳を表3に、体温の経過を表4に示す。体温の経過では両群間で有意差はみられなかったが、発熱の持続時間は漢方薬群でやや短

い傾向が見られた。臨床症状では全体としては両群間に有意差はみられなかったが、漢方薬群でやや良好な傾向が見られた。活動性では漢方薬群が良好な傾向がみられた。この経過は図1に示す。両群を通じて短期合併症、長期予後では特に問題となるものはなく、有害事象も認められなかった。ウイルス分離は265エピソードで施行し、122例は治療開始時と開始後3-4日目に採取した。両群をワクチン接種、未接種群に分けて解析した。これらの群での分離率に有意差は認められなかった。2005年の症例内訳を表5に示す。臨床症状の経過を図2に示す。発熱の経過(図示せず)、臨床症状で有意差は認められなかったが漢方併用群がやや良好な傾向が見られた。両群で有害事象は認められなかった。

表1 インフルエンザ症例の内訳 2003

	麻黄湯+oseltamivir 投与 (n=44)	Osetamivir 単独投与 (n=39)
平均年齢	8.1 歳	9.0 歳
(range)	(0-16 歳)	(3-18 歳)
性別	M=21, F=23	M=27, F=12
A型	42	37
B型	2	2
合併症	0/44	1/39 (熱性けいれん)

表2 インフルエンザ症例の経過 2003

	麻黄湯+ oseltamivir 投与 (n=44)	oseltamivir 単独投与 (n=39)
麻黄湯投与病日	1日(n=44)	—
Osetamivir 投与病日	—	1日(n=27)
発熱初日から解熱まで	3日(n=30)	2日(n=12)
麻黄湯+oseltamivir 投与から解熱まで	2日(n=30)	—
Osetamivir 投与から解熱まで	—	1日(n=12)

表3 インフルエンザ症例の内訳 2004

	症例数	年齢	ウイルス型
A(西洋薬)群	43例 (男21例 女22例)	1-14歳 (平均5.74歳)	全例A型

B(漢方薬)群	48例 (男24例 女24例)	1-16歳 (平均5.53歳)
---------	-----------------------	--------------------

表4 体温の経過 2004

38°C以上の体温の持続時間(h)

	A(西洋薬)群	B(漢方薬)群
平均時間	36.2	27.6
SD	27.2	24.4
SE	4.3	3.6

38°C以上の体温の発現者数(人)

病日(日)	前日	1	2	3	4	5
A(西洋薬)群	40/43	17/40	5/40	1/40	3/40	1/40
B(漢方薬)群	45/48	17/45	5/45	1/45	0/45	1/45

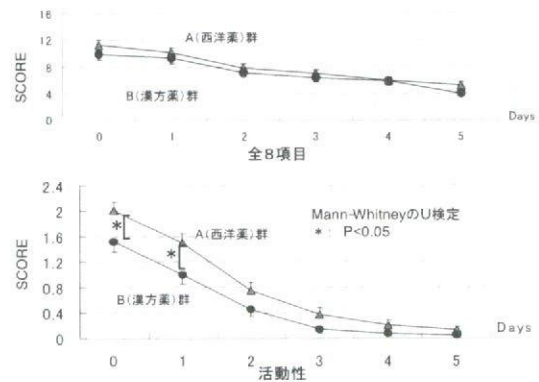


図1 臨床経過-CARIF Scale 2004

表5 症例の内訳 2005

group	症例数	インフルエンザ A/B/不明	男/女	平均年齢 ±SD
Osetamivir	55	12/42/1	31/24	6.1±3.47
Osetamivir +麻黄湯	52	13/27/2	26/26	5.8±2.92



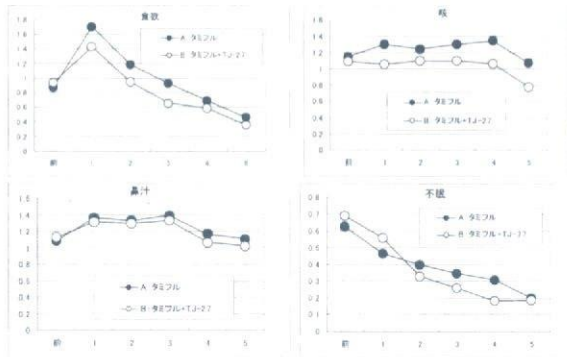


図2 臨床経過-CARIF Scale 2005

D. 考察

インフルエンザは、有効なワクチンの普及と抗ウイルス薬の登場により、その対策は格段に向上している。しかし、抗ウイルス薬である oseltamivir に対する耐性ウイルスの出現、oseltamivir 投与の適応の議論、また oseltamivir は必ずしも特効するわけではないなど抗ウイルス薬のみに依存する治療には限界も予想される。漢方薬はインフルエンザに関して歴史的集積を有し、抗ウイルス薬と併用、補完する治療法として期待しうる。インフルエンザに対して麻黄湯を選択した理由は、適応疾患であることに加え、小児によく使用されること、麻黄湯の適応となる症状が頭痛、発熱、悪寒、関節痛、筋肉痛、四肢倦怠、咳嗽、発汗傾向が見られない等インフルエンザの初期症状に類似していることによる。2003年から2005年の検討結果では、いずれも有意差はみられないものの、有熱期間、臨床症状で麻黄湯併用によりやや良好な傾向は見られた。

以上より、インフルエンザに対する初期治療において、抗ウイルス薬の適応と共に漢方薬投与の位置づけは検討しうる課題と考えられた。

E. 結論

インフルエンザに対して漢方薬の併用による治療経験を検討した。有熱期間、臨床症状において良好な結果を示し、漢方薬の併用が予後を改善させる可能性が示唆された。今後の幅広い検討を要すると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 黒木春郎、木元博史： 小児のインフルエンザと麻疹に対する洋漢統合医療の経験。小児東洋医学会誌 20: 28-30, 2005.
- (2) 黒木春郎、木元博史. インフルエンザに対する洋漢統合医療の検討。漢方と免疫・アレルギー18:48-57, 2005
- (3) 黒木春郎、木元博史. 小児のインフルエンザに対する洋漢統合医療の経験。漢方と免疫・アレルギー17. 90-96 2004
- (4) 木元博史、黒木春郎： インフルエンザに対するリン酸オセルタミビルと麻黄湯の併用効果。漢方医学 29 (4) : 166-169, 2005.
- (5) 木元博史、黒木春郎： インフルエンザ流行における漢方薬の意義。千葉県医師会雑誌 55 (11) : 33-36, 2003.
- (6) 黒木春郎、木元博史： 小児のインフルエンザと麻疹に対する洋漢統合医療の経験。千葉県医師会雑誌 55 (10) : 47-50, 2003.

2. 学会発表

- (1) Kuroki H., Kimoto H. Ichinohe S: Successful treatment of combination therapy with oseltamivir and Mao-to for influenza. Asian Society of Pediatric Research 2005. 11 Tokyo
- (2) 黒木春郎、木元博史： 第23回日本小児東洋医学会 2003/09/14 川崎. 小児のインフルエンザと麻疹に対する洋漢統合医療の経験.
- (3) 黒木春郎、木元博史： 第22回漢方免疫アレルギー研究会学術集会 2003/06/07 東京. 小児のインフルエンザと麻疹に対する洋漢統合医療の経験.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



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

研究協力者：荒川浩一 群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学

**研究要旨：**

インフルエンザ脳症発症の病態生理に、炎症性サイトカインなどが重要な役割を果たしていることが示唆されているが、その詳細は不明な点が多い。今回、インフルエンザ脳症と同様に、サイトカインストームが重要と考えられている川崎病とのサイトカインプロファイルの相違を検討した。インフルエンザ脳症7名と川崎病47名、コントロール群13名を対象に、急性期の血清を用いて17種類のサイトカイン・ケモカインを測定した。昨年、インフルエンザ脳症の患者血清の方が、川崎病より有意に高値を示したサイトカイン・ケモカインはIL-8とMCP-1であったと報告した。さらに、両疾患ともに高値を示したものはIL-6、IL-10、G-CSFであった。急性期以降経過が追えた癒癒重積型で重度の後遺症を来した1名と後遺症なく経過した1名では、これらサイトカインの経過に相違が見られた。インフルエンザ脳症でIL-8やMCP-1のケモカイン産生亢進は、CXCR1/CXCR2を発現する好中球、CCR2などを高発現する単球の接着を誘導し、その病態に強く関与する可能性が示唆され、治療へのアプローチとして重要と考えられた。

研究協力者：小林徹、井上佳也、他  
群馬インフルエンザ脳症研究班

**A. 研究目的**

インフルエンザ脳症の発症病態生理に関しては、不明な点が多い。その病態に、炎症性サイトカインであるIL-6、TNF- $\alpha$ などのサイトカインの重要性が指摘され、特に、最近の報告では、IL-6がインフルエンザ脳症の予後に重要であり、IL-6高発現が、病態下においては、神経毒性となる可能性が示唆されている。

一方、川崎病は、小児の代表的な血管炎であり、その病態に、インフルエンザ脳症と同様に、炎症性サイトカインなどのIL-1b、TNF-a、IL-2、IL-6、IL-8、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10が血中で上昇していることが示されている。また、我々は、サイトカインを早期に制御する目的で、 $\gamma$ グロブリン大量療法に加え、病初期よりステロイドを併用することの有用性を報告してきた。

両疾患において、病態生理は不明な点が多く認められているが、サイトカインストームが何らかの役割を果たしている可能性が強く示唆されている。

昨年に引き続き、これら2つの疾患においてサイトカインプロファイルに相違があるかどうかを、インフルエンザ脳症を発症した患児と川崎病発症時のサイトカインを測定し検討することを目的とした。

**B. 対象および方法**

群馬県で発症したインフルエンザ脳症患者で、治療のため3次病院として群馬大学医学部附属病院に紹介となり、ICUに入室した7名（年齢は6ヵ月から11歳）の患者で、病歴の詳細は表に示した。インフルエンザA型が5名でB型が2名である。紹介時の白血球数は4,900~15,400、LDHは262~18,722、CKが72~32,186で、画像的には軽度の脳浮腫から急性壊死性脳症（acute necrotizing encephalopathy）など種々であった。死亡は4名、重度後遺症が1名、改善が2名である。

血液は、入院時および経過が追えた一部の症例において経時的に採血した一部を血清保存した。

一方、川崎病は、群馬県内の2次病院に搬送され治療をうけた47名で、治療としてのγグロブリン製剤が投与される前の血液を採取した。コントロールは、川崎病の症例と年齢を一致し、先天性心疾患などで受診した13名の患者から採血したものとした。これらの血液は、血清に分離後、測定まで-20度にて保存した。

血中のサイトカイン測定は、Bio-Plex（日本バイオラッド社）を用い、17項目までのサイトカインを同時に測定した。

### C. 研究結果

川崎病とインフルエンザ脳症の両者が、コントロール群と比較して有意に上昇していたものはIL-6、IL-10、G-CSFで、川崎病のみ上昇していたものが、TNF-α、IL-2、IL-5、IL-17であった。一方、両疾患で上昇していたが、インフルエンザ脳症の患者血清の方が、有意に高値をしめしたものは、IL-8とMCP-1であった。

IL-7、IL-13、MIP-1b、GM-CSF、IL-4、IL-12では、両疾患で明らかな上昇は認めなかった。

インフルエンザ脳症患者の予後との関連を検討したところ、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-αが予後不良群（死亡および重度後遺症）で高値を示した。

痙攣重積型で重度の神経学的後遺症を残した1名と後遺症なく生存した2症例でサイトカ

イン・ケモカインの経過が追えることができた。その結果、IL-8、IL-6、IL-10、G-CSF、MIP-1において後遺症を残した患者においては、病初期に非常に高値であったものが、経過を経るごとに低下していた。一方、後遺症がなかった2症例において、病初期には高値ではあったが、後遺症を残した症例に比して一桁ぐらい低く、その後、日時の経過とともに低下していた。

### D. 考察と結論

インフルエンザ脳症と川崎病では、炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの両者が上昇することは、以前の報告と一致していた。一方、インフルエンザ脳症では、IL-8やMCP-1が川崎病と比しても高値であり、病態の違いの説明になる可能性が示唆された。これらのケモカインは、CXCR1/CXCR2を発現する好中球、CCR2などを高発現する単球の接着を誘導し、その病態に強く関与する可能性が示唆され、治療へのアプローチとして重要と考えられた。

### E. 研究発表

荒川浩一：インフルエンザ脳症ガイドライン小児科学会群馬地方会教育講演 2005.11（前橋）

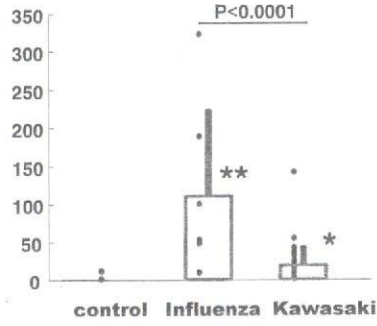
### F. 知的所有権の取得状況

なし

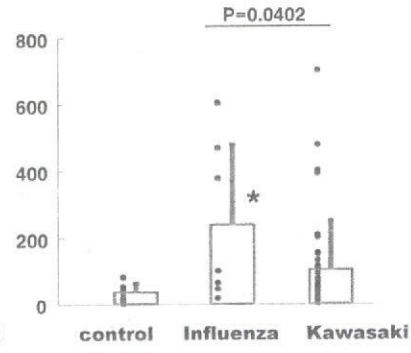
### インフルエンザ脳症

No	Age	Sex	Flu	WBC	LDH	CK	CRP	Brain-CT
1	11	boy	A	15100	18722	32186	5.8	Mild edema
2	1	boy	A	10400	262	100	3.2	Diffuse edema
3	3	boy	A	6000	9960	137	6.9	ANE
4	4	boy	A	15400	1860	182	0.1	Diffuse edema
5	5	boy	A	6400	6342	6750	0.1	ANE
6	6M	boy	B	4900	899	385	0.8	Mild edema
7	2	girl	B	11400	359	72	0.8	Mild edema

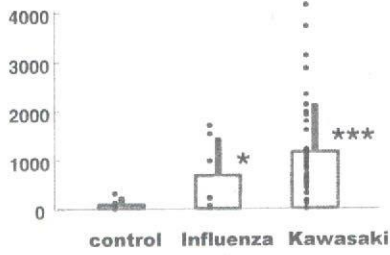
### IL-8



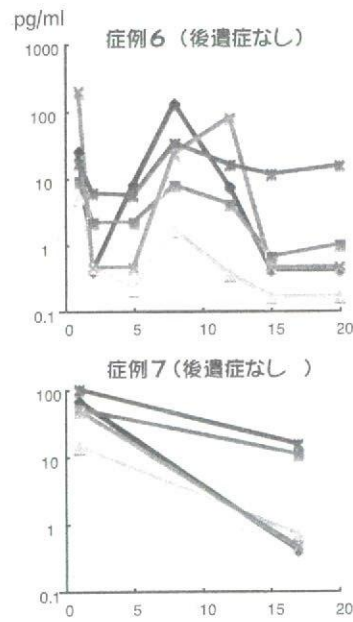
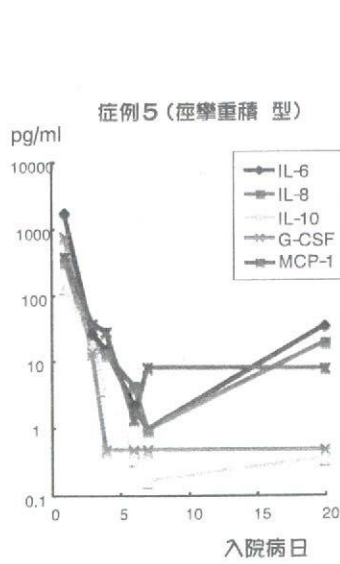
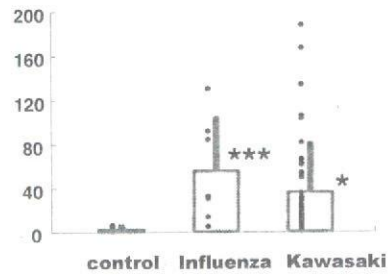
### MCP-1



### IL-6



### IL-10





厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
協力研究報告書

A 型インフルエンザウイルスの神経細胞の感染様式

研究協力者 岩崎琢也 長崎大学 熱帯医学研究所

研究要旨

インフルエンザ脳症という疾患概念の成立とともにA型インフルエンザウイルスが中枢神経組織(CNS)に本当に感染しているが問題とされた。神経病原性が明らかな *Influenza virus, A H5N1 (HK483/97)* を用いて、マウスに実験的に経鼻接種を行い、以下の3点について検討した。第1にこのウイルスが感染した細胞を病理組織学的ならびに免疫組織学的に検出できるかどうか。第2にもし1が可能であるのならば経鼻接種後どのようなルートでCNSに到達するか？第3にどの程度の時間を必要とするか？である。その結果、ウイルスが感染した神経細胞の免疫組織学的同定は可能である。主として知覚系脳神経を経てCNSに到達するが、一部運動系の脳神経も経由する。CNSの感染細胞が検出できるのは接種後3日目であり、感染初期にはCNSでは直ちに到達できていない。これまで、本邦のA型インフルエンザウイルス感染にともなうインフルエンザ脳症の剖検例を解析し、脳症におけるCNS内のウイルス増殖の否定的データを提出してきたが、今回の解析によりこの事実は肯定できる。さらに、脳症発症がCNSに経神経性には到達できない感染初期に脳症症状を呈していることよりもCNS内のウイルス増殖は否定的である。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症という疾患概念の成立とともにA型インフルエンザウイルスが中枢神経組織(CNS)に到達できるのか、到達したウイルスは神経細胞に感染できるのか、感染した神経細胞にどのような障害が発生するのかが問題とされた。細胞レベルではウイルスが単に細胞内に侵入する段階から、細胞内で増殖する段階、成熟したウイルス粒子をその細胞以外の細胞に感染させる段階まで、多段階が存在する。病理医がインフルエンザ脳症の剖検例と遭遇する場合、一時点での観察のみが可能であることより、この解析

は非常に困難であるが、これまで本邦の症例を検討してきた結果、肺組織では感染細胞が高率に検出できるのに対し、CNSには組織学的変化はあるものの、それは炎症性変化ではなく、またウイルス抗原陽性細胞は検出できないという結論に達している。しかし、われわれの方法でCNS細胞のインフルエンザウイルス感染が本当に検出できているのかという疑問が生じる。最終年度の本年度はこの疑問に答えるとともに、トリインフルエンザウイルスの気道上皮よりCNSに到達する伝播ルートに関しても解析した。

## B. 研究方法

動物実験組織：BALB/cマウスにいわゆるトリインフルエンザウイルスのInfluenza virus A/HK/483/97 (HK483, H5N1)を接種し、経時的にマウスを深麻酔下において採血し、脳組織を摘出し、4%緩衝ホルマリン溶液にて固定した。上顎組織はEDTA中にて脱灰した。固定後通常の方法によりパラフィン包埋した。薄切切片は2種類の方法で作製した。一つは数mm単位で脳ならびに上顎組織を前額断で切断し、その面のパラフィン切片を作製した。もう一つは脳全体をパラフィン包埋し、前頭葉より後頭葉に至るまであるいは左側頭葉より右側頭葉までの亜連続切片を作製した。

H5N1の抗原はこれまで報告したLSAB-peroxidase (DAKO)法により解析した。一次抗体としてはインフルエンザウイルスAのNP抗原を認識するウサギ血清を使用した。この抗体はH5N1, H1N1, N3N2のいずれのA型インフルエンザウイルスも検出でき、これまで人体剖検例の解析に使用してきた抗体である。基質にはdiamino-benzidineを使用した。なお、本実験は実験施行施設の病原体取り扱い規則に従い、動物実験に関する倫理委員会の認可後に行った。

## C. 研究結果

HK483 接種後のマウス鼻腔・肺・脳の感染細胞の局在

免疫組織化学的に使用した抗体と非接種マウスのこれらの各組織との交差反応が無いことを確認した。ついで、経鼻的に2  $\mu$ lあるいは20  $\mu$ lのウイルス液を接種し、接種2-7日にこれらの組織を解析した。接種2日後に鼻腔内にはどちらの量でも感染細胞が検出されたが、肺内の感染細胞は20  $\mu$ lの系でのみ陽性となった。接種3日後にはどちらの接種でも脳組織内にウイルス抗原陽性細胞が検出されたが、2  $\mu$ lの系ではこの時点でも肺組織には感染細胞は検出されず、接種4日後に肺が陽性となった。

2  $\mu$ lを経鼻接種したマウスCNSにおいて最初に陽性細胞が検出されるのは三叉神経節と三叉神経核であり、徐々に陽性細胞の数は増加する。経時的に観察すると最初神経細胞が陽性となり、ついで周囲のグリア細胞が陽性となる。上皮細胞もときに陽性であった。ウイルス抗原陽性細胞は接種後4日には、脳尾部と小脳吻側部に広がり、脳幹部では顔面領域を支配する脳神経核（三叉神経核、前庭神経核）、橋網様体、黒質に、さらに嗅上皮、嗅球を含めた嗅神経、視覚領、小脳皮質にも感染細胞が検出された。7日目には脳幹部尾部、小脳核、淡蒼球、視床下部に広がっていた。表に4日目と7日目の感染細胞の分布を示した。なお、組織学的にウイルスが感染した細胞は壊死に陥り、顆粒球の浸潤を伴っていた。

一方、対照として行ったH1N1ウイルス (PR8)の接種ではウイルス感染細胞は気道組織に限局し、CNSには検出されなかった。

## D. 考察

マウス感染実験において、これまで報告してきたように、経鼻接種では細胞外プロテアーゼにより成熟するH1N1ウイルスは気道組織に感染が限局し、CNSあるいは肝・心・腎・脾等の深部の組織にウイルス感染細胞が出現することはない。一方、細胞内プロテアーゼにより成熟するH5N1ウイルスでは経鼻接種後、おそらくは経神経性に中枢神経組織に、血行性に肝・心等にウイルスは体内伝播し、これらの組織でウイルス増殖が開始する。第一にこのウイルスが感染した細胞を病理組織学的ならびに免疫組織学的に検出できるかどうか。第二にもし1が可能であるのならば経鼻接種後どのようなルートでCNSに到達するか？第三にどの程度の時間を必要とするか？である。その結果、免疫組織学的にウイルスが感染した神経細胞の同定は可能であり、主として知覚系の脳神経を経てCNSに到達するものの一部運動系の脳神経



も經由する。CNS の感染細胞が検出できるのは接種後 3 日目であり、感染初期には CNS ではただちに到達できないことが明らかとなった。これまで、本邦の A 型インフルエンザウイルス感染にともなうインフルエンザ脳症の剖検例を解析してきたが、同じ抗体を

用いた免疫組織化学的解析でも CNS にはウイルス抗原が陰性であったこと、実際ウイルスが CNS 内で増殖しているわけではないことを強く支持し、かつ CNS に経神経性には到達できない感染初期に脳症症状を呈していたこともこれを支持する。

Area	Day p.i.		Area	Day p.i.	
	4	7		4	7
Olfactory bulb	2+	+/-	Pretectum	2+	2+
Olfactory ventricle	2+	-	Superior colliculus	2+	+
Lateral olfactory tract	2+	+/-	Inferior colliculus	-	2+
Anterior olfactory nuclei	+	+/-	Nuclei of lateral lemniscus	+	2+
Olfactory tubercle	+	+/-	Oculomotor nucleus	+	+
Nucleus of diagonal band	2+	+/-	Trochlear nucleus	+	+
Septum	+	+/-	Pontine nuclei	2+	+
Preoptic area	+	2+	Pontine tegmental reticular nucleus	2+	2+
Hypothalamic nuclei	+	2+	Pontine reticular formation	2+	2+
Amygdaloid nuclei	2+	+/-	Perifacial region	3+	3+
Piriform cortex	+	+/-	Perilolivary region	2+	3+
Entorhinal cortex	2+	+/-	Other region	+	2+
Hippocampus	2+	+/-	Pedunculopontine nucleus	+	2+
Lateral ventricle	2+	+/-	Superior olivary complex	+	3+
Corpus callosum	2+	-	Nuclei of trigeminal nerve		
Cerebral neocortex	2+	+	Motor	+	2+
Thalamic nuclei			Principal sensory	2+	3+
Mediodorsal nucleus	+	-	Spinal trigeminal	3+	3+
Ventral posteromedial nucleus	+	+	Facial nucleus	+/-	2+
Lateral geniculate body	+	-	Ventral cochlear nuclei	+	+
Reticular nucleus	2+	+/-	Vestibular nuclei	2+	3+
Caudate putamen	2+	+/-	Nucleus of solitary tract	3+	3+
Globus pallidus	+	2+	Dorsal motor nucleus of vagus nerve	+	2+
Zona incerta	+	+	Perihypoglossal nucleus	+	2+
Subthalamic nucleus	2+	+	Hypoglossal nucleus	+/-	2+
Entopeduncular nucleus	2+	+	Cuneate/External cuneate nucleus	2+	+
Substantia nigra	+	2+	Gracile nucleus	-	+
Ventral tegmental area	2+	2+	Inferior olive	+	+
Red nucleus, magnocellular	-	+	Medullary reticular formation	2+	3+
Periruber reticular formation	+	2+	Cervical spinal cord	+	3+
Cerebellar cortex	2+	+			
Cerebellar nuclei	+	2+			

## E. 結論

A 型インフルエンザウイルスは型によっては神経細胞で増殖可能であるが、この神経細胞にウイルスが感染した細胞は通常の免疫組織学的方法で検出可能であり、これまでのインフルエンザ脳症の剖検例でウイルス抗原が陰性であったことは少なくとも A 型インフルエンザウイルスの感染は CNS では成立していなかつと判断してよいと結論する。また、経鼻的に侵入できるインフルエンザウイルスは血行性よりも神経性に CNS 内に到達することが多く、少なくとも鼻腔感染成立後 2 日以上の間経過を必要とする。また、一度 CNS に侵入したウイルスは neuron to neuron で感染が拡大する。

## F. 研究発表

1. Nishimura N, Iwasaki T et al. in vitro and in vivo analysis of human herpesvirus-6 U90 protein expression. *J Med Virol* 2005; 75:86-92
2. Miyachi S, Iwasaki T, et al. Organization of multisynaptic inputs from prefrontal cortex to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of rabies virus. *J Neuroscience* 2005; 25:2547-56.
3. Suzuki R, Iwasaki T et al. Molecular determinants for subcellular localization of hepatitis C virus core protein. *J Virol* 2005; 79: 1271-1281
4. Ida-Hosonuma M, Iwasaki T, et al. The alpha/beta interferon response controls tissue tropism and pathogenicity of poliovirus. *J Virol* 2005; 79: 4460-9