

Reiko Saito, MD, PhD

Associate Professor

Division of Public Health, Department of Infectious Disease Control and International Medicine Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-Ward, Niigata 951-8510, Japan

Tel: +81-25-227-2129

Fax: +81-25-227-0765

E-mail: jasmine@med.niigata-u.ac.jp**Akira Suzuki, MD, PhD, MPH**

Assistant Professor

Department of Virology, Tohoku University Graduate School of Medicine
2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

Tel: +81-22-717-8213

Fax: +81-22-717-8212

Email: suzukia@mail.tains.tohoku.ac.jp**Hiroshi Suzuki, MD, PhD**

Professor

Division of Public Health, Department of Infectious Disease Control and International Medicine Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-Ward, Niigata 951-8510, Japan

Tel: +81-25-227-2129

Fax: +81-25-227-0765

E-mail: hsuzuki@med.niigata-u.ac.jp**Masato Tashiro, MD, PhD**

Director

WHO Collaborating Center for Reference and Research on Influenza, Influenza Virus Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan
4-7-1 Gakuen, Musashi-Murayama, Tokyo 208-0011, Japan

Tel: +81-42-561-0771

Fax: +81-42-561-3315

E-mail: mtashiro@nih.go.jp**Hiroyuki Tsutsumi, MD, PhD**

Professor,

Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine
S-1 W-16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan

Tel: +81-11-611-2111

Fax: +81-11-611-0352

E-mail: tsutsumi@sapmed.ac.jp**Akihito Wada, PhD**

Chief

Research Laboratory of emerging infection
Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan

Tel: +81-3-5285-1111 Ex. 2225

Fax: +81-3-5285-1163

E-mail: awada@nih.go.jp

Hiroshi Watanabe, MD, PhD

Professor

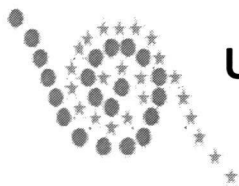
Division of Infectious Diseases, Department of Infectious Medicine, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

67 Asahi-machi, Kurume-city, Fukuoka 830-0011, Japan

Tel: +81-942-31-7549

Fax: +81-942-31-7697

Email: hwata@med.kurume-u.ac.jp



US/Japan Cooperative Medical Science Meeting 14th Acute Respiratory Infections (ARI) Panel

Agenda

January 25-26, 2010

Argonaut Hotel

495 Jefferson Street at Hyde

San Francisco, CA 94109 USA

Phone 415.563.0800

Monday, January 25th

- 7:30-8:00** **Continental Breakfast**
- 8:00-8:15** **Opening Remarks**
Dr. Michael Apicella and Dr. Tsuneo Morishima
- 8:15-10:15** **Session 1: Current situation of 2009 H1N1 pandemic influenza**
Moderators: Dr. Robert Webster and Dr. Hiroshi Kida
- 8:15-8:35 Dr. Robert Webster - Surveillance of influenza in the era of 2009 H1N1
8:35-8:55 Dr. Hiroshi Kida - For the control of avian, swine, and pandemic influenza
8:55-9:15 Dr. Yoshihiro Kawaoka - The 2009 influenza pandemic: what have we learned?
9:15-9:35 Dr. Masato Tashiro - Pandemic (H1N1) 2009 virology and threat of H5N1 pandemic
9:35-9:55 Dr. Kathryn M. Edwards - The Impact Of H1N1 Infection On Children In The US
9:55-10:15 Dr. Tsuneo Morishima - Severe complication associated with novel influenza A (H1N1) among Japanese children
- 10:20-10:40** **Coffee Break**
- 10:40-12:35** **Session 2: Understanding the Pathogenesis of 2009 H1N1 pandemic influenza**
Moderators: Dr. Kanta Subbarao and Dr. Masato Tashiro
- 10:40-11:00 Dr. Noriko Nakajima- First autopsy case with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan
11:00-11:15 Dr. Kanta Subbarao- 2009 pandemic H1N1 virus infection in mice, ferrets and African Green Monkeys
11:15-11:35 Dr. Akira Suzuki - Asymptomatic Infection of A(H1N1)pdm among healthcare workers
11:35-11:55 Dr. Daniel Perez- Fitness of Pandemic H1N1 and Seasonal influenza A viruses during Co-infection
11:55-12:15 Dr. Hiroyuki Tsutsumi - Clinical characteristics of influenza virus [A(H1N1)pdm] -associated encephalopathy in Japanese Children
12:15-12:35 Dr. Reiko Saito -Area profiling for seasonal and pandemic influenza patient occurrence using a community wide influenza registration program
- 13:00-14:00** **Working Lunch: Discussion of current H1N1 situation**

- 14:00-15:20** **Session 3: Vaccines and Antivirals for 2009 H1N1 pandemic influenza and seasonal influenza**
Moderators: Dr. John Treanor and Dr. Hiroshi Suzuki
- 14:00-14:20 Dr. John Treanor - Monitoring the effectiveness of seasonal influenza vaccines
- 14:20-14:40 Dr. Elena Govorkova - Reduced Transmissibility and Fitness of Oseltamivir-resistant pandemic H1N1/2009 Influenza Virus in Ferrets
- 14:40-15:00 Dr. Tatiana Baranovich - Dynamics of antiviral-resistant seasonal influenza A(H1N1) viruses and clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir in children with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses in Japan
- 15:00-15:20 Dr. Rafael Medina - Antigenicity of the 2009 H1N1 pandemic influenza A virus: Protection of mice by 1918-like and classical swine H1N1 based vaccines
- 15:20-15:40** **Coffee Break**
- 15:40-17:20** **Session 4: Bacterial co-infections with influenza**
Moderators: Dr. David Stephens and Dr. Hiroshi Watanabe
- 15:40-16:00 Dr. Hiroshi Watanabe - Clinical study concerning the relationship between community-acquired pneumonia and influenza in northern Thailand
- 16:00-16:20 Dr. Jonathan McCullers - MRSA superinfections following influenza
- 16:20-16:40 Dr. Kazunori Oishi - Impact of severity of 2009 pandemic influenza H1N1-associated community-acquired pneumonia among adults in Phisanulok, Thailand
- 16:40-17:00 Dr. David Stephens - PI-2 Pili among *Streptococcus pneumoniae*
- 17:00-17:20 Dr. Yukihiro Akeda - Protection of fatal secondary pneumococcal infection following influenza virus infection by pneumococcal surface protein A (PspA) immunization
- 17:00-18:00** **Argonaut Hotel hosted evening wine hour**
- 18:00** **Working Dinner Reception: Discussion of 2009 H1N1 pandemic influenza and collaborative efforts**

Tuesday, January 26th

- 7:30-8:00** **Continental Breakfast**
- 8:00-9:00** **Session 5: Influenza Basic Research**
Moderators: Dr. Daniel Perez and Dr. Hideki Hasegawa
- 8:00-8:20 Dr. Hideki Hasegawa - Intranasal immunization of H5N1 influenza vaccine with TLR3 agonist protects cynomolgus monkey against HPIV challenge
- 8:20-8:40 Dr. Kevin Legge - Plasmacytoid dendritic cells enhance mortality during lethal dose influenza virus infections by eliminating virus-specific CD8 T cells
- 8:40-9:00 Dr. Yuki Furuse - Accumulation of mutations through reassortment of influenza virus
- 9:00-10:00** **Session 6: Pneumococcal Vaccines**
Moderators: Dr. Jonathan McCullers and Dr. Kazunori Oishi
- 9:00-9:20 Dr. Moon Nahm - Pneumococcal vaccine elicits less opsonic antibody in the elderly than in young adults because it elicits little IgM antibody among the elderly
- 9:20-9:40 Dr. Akihito Wada - Serotype and sequence-type distribution among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from children in Japan prior to 7-valent conjugate vaccine introduction
- 9:40-10:00 Dr. Naruhiko Ishiwada - Expected efficacy of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia among Japanese children
- 10:00-10:15** **Coffee break**
- 10:15-11:20** **Session 7: Pulmonary Disease**
Moderators: Dr. Moon Nahm and Dr. Yoshichika Arakawa
- 10:15-10:35 Dr. Masamitsu Kono - Production of IL-17 by splenocytes of offspring delivered from PspA-immunized mother mice
- 10:35-10:55 Dr. Timothy Murphy - Interaction Between Viral and Bacterial Infection in the Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 11:00-11:15** **Scientific Summary**
Dr. Rachelle Salomon
- 11:15-11:30** **Closing Remarks**
Dr. Michael Apicella and Dr. Tsuneo Morishima
- 11:30-12:00** **Sub-committee Meetings: Review of revised ARI Panel Guidelines and identify collaborations**
- 12:00-14:00** **Working Lunch: Summary of Sub-committee Discussions**

II 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）
分担研究報告書

小児新型インフルエンザの臨床像

研究分担者 森島恒雄(岡山大学大学院小児医科学 教授)

研究要旨

【目的】2009AH1N1 新型インフルエンザ(以下新型インフルエンザ)は小児に多数の重篤な肺炎を起こした。この実態調査と病態解明および治療法の確立を目指して、以下の研究を実施した。

【対象と方法】0歳から15歳未満を対象として、①厚生労働省の報告の中から小児の肺炎によると考えられる症例につき解析を行った。また、参考として CDC による米国の小児の新型インフルエンザの情報についてもまとめた。②日本小児科学会新型インフルエンザ対策室に「重症肺炎」として届けられた症例について解析を行った。③岡山大学関連施設における小児新型インフルエンザについて解析を実施した。

【結果】わが国において小児(0～14歳)の入院は2010年3月30日の時点で13,981人であり、全年齢の79.2%を占めた。この中で肺炎による入院は、約60～70%(推定)と考えられ、約8,000～10,000人が肺炎で入院したと推定される。臨床的特徴として、インフルエンザの発熱後12～24時間以内に急速な呼吸障害および低酸素血症を示す肺炎例が多かった。「重症肺炎」は404例が届けられた。「重症肺炎」の入院は中央値7歳と年長児が多く発症していた。そのうち10%レスピレーター管理が必要であった。病態としてIgEの高値を示す症例が多く、肺炎の無い症例に比べて有意な差が認められた。また、「重症肺炎」の約40%に喘息を中心とした何らかのアレルギー素因が認められた。治療としては、酸素投与、抗インフルエンザ薬、静注ステロイド、気管支拡張剤などが早期から使用された。予後は、ARDSまで進展した症例は数例、呼吸障害による死亡は現時点では3例であり(全小児死亡は38例)、米国の小児死亡334例(18歳未満)と比べ軽かった。多くの症例は速やかに改善し、入院期間も1週間以内と軽かった。

【結論】新型インフルエンザの主な標的は小児、特に年長児であり、季節性インフルエンザでは認められないウイルス性肺炎が多発していた。一方、適切な初期治療のため重篤化する症例は欧米に比べて極めて少なかった。しかし、次のシーズンには乳幼児や高齢者の感染が増加すると考えられ、より重症の肺炎の増加に対する準備が重要である。重症肺炎の病態解析については現在、炎症性サイトカイン・ケモカイン・フリーラジカルの関与・およびDNAマイクロアレイによる宿主mRNAの発現などについての解析が進行中である。

A. 研究目的

2009AH1N1 新型インフルエンザ(以下新型インフルエンザ)は小児に多数の重篤な肺

炎を起こした。この現状と病態および治療法の解明を目指して以下の研究を実施した。

B. 研究方法

0歳から15歳未満を対象として、①厚生労働省の報告の中から小児の肺炎症例についてまとめ、解析を行った。また、参考としてCDCによる米国の小児の新型インフルエンザの情報について比較検討した。②日本小児科学会に「重症肺炎」として届けられた症例について解析を行った。③岡山大学関連施設における小児新型インフルエンザについて解析を実施した。

C. 研究結果

厚生労働省の報告によれば、2010年3月30日現在で15歳未満の新型インフルエンザによる入院は13,981人であり、全年齢の79.2%を占めた(表1)。岡山県における新型インフルエンザ小児肺炎の入院患者は約200人であり、小児人口の%から全国では約10,000人の小児肺炎の入院があったと推定される。一方、各施設の小児新型インフルエンザ入院の約60~70%が肺炎を伴ったとする報告が寄せられ、以上からも8,000~10,000人の入院数と推定される。図1に年齢別基礎疾患の保有率を示した。0~14歳では29.5%と少ないが、その中では慢性呼吸器疾患の比率が高く、また、既往歴としてアレルギー素因が有意に高率と考えられた(図3-5)。日本小児科学会へは、「重症肺炎」(定義:肺炎の臨床像・酸素投与が必要・1週間以上の入院)404例が報告され、中央値は7歳であった(図4)。この中で死亡例は3例であった。表2に現在までに明らかになった新型インフルエンザの肺炎の臨床像をまとめた。また、表3に推定される新型インフルエンザの病態についての知見をまとめた。すなわちウイルスは実験動物やヒトにおいて下気道、特に肺胞で増殖すると考えられ、またIgE-mediatedの好酸球性の炎症が惹起されていた。治療法として①まずSpO₂を測定し、②低酸素血症や呼吸

困難を示す症例にA. 適切な酸素投与、B. 抗インフルエンザ薬、C. 静注ステロイド、D. 気管支拡張剤、E. その他喀痰対策などが実施された。③レスピレーター管理は「重症肺炎」の約10%に実施された。また、ARDSへの進展は数例であった(詳細は現在調査中)。その結果、ほとんどの症例はX線上肺炎像や無気肺などを示したにもかかわらず、1週間以内に退院した。肺炎による死亡は、3例であり、小児死亡38例に占める割合は低かった。また、CDCによる米國小児死亡(18歳未満)334例の多くが呼吸器障害であったことを考えると、比較的良好な予後を示した。

小児の診療体制:岡山県では新型インフルエンザの診療体制について重症度別に病院を設定し、準備を進めた。すなわちECMOが必要なARDSや多臓器不全を示すインフルエンザ脳症に対応する高次医療機関、中等症に対応する医療機関、さらに短期の軽症例のみに対応する医療機関に分け、それぞれの連絡網を整備した(表5、図9)。その結果、表6および図10、11に示すごとく、新型インフルエンザARDSの重症例をECMOを用い、治癒させることができた。このような地域別の小児新型インフルエンザ重症例の診療体制は、各都道府県においてかなり整備が進んでいる。

D.E. 考案とまとめ

新型インフルエンザの主な標的は小児、特に年長児であり、季節性インフルエンザでは認められないウイルス性肺炎が多発した。一方、適切な初期治療のため重篤化する症例は欧米に比べて極めて少なかった。今後の課題を表7に示した。この中で特に一次診療の体制を充実させる必要がある。すなわち「トリアージ」の重要性について一般市民への重要性の周知を含め、充実させていく必要がある。また、新しく認可された抗インフルエンザ薬を含めた小児新型インフルエンザ肺炎の治療法について、ガイドラインとし

てまとめていくことが重要であろう。病態については現在、炎症性サイトカイン・ケモカイン・フリーラジカルの関与・DNA マイクロアレイによる宿主 mRNA の発現などについて研究が進行中である。次のシーズンには乳幼児や高齢者の感染が増加すると考えられ、より重症の肺炎の増加に対する準備が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T. Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. *Brain& Development* 31:158-162, 2009.
2. Kondo Y, Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, Kotani N, Morishima T. Multi-nucleated giant cell formation from human cord blood monocytes in vitro, in comparison with adult peripheral blood monocytes. *Clinical and Experimental Immunology* 158:84-90, 2009.
3. Kidokoro H, Okumura A, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K, Morishima T. Sudden unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza infection. *Pediatrics International* 51(5):742-744, 2009.
4. Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T, Morishima T. Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion

in the bilateral hemispheres.

American Journal of Neuroradiology 30:825-830, 2009.

5. Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y. Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiology and Immunology* 53(2):83-88, 2009.

2. 学会発表

1. Morishima T: Neuropsychiatric aspects of influenza. 47th Annual Meeting IDSA, Philadelphia, 2009.10.29-11.1.
2. 森島恒雄: 新型インフルエンザの合併症-急性脳症と重症肺炎-. 日本学術会議公開シンポジウム「新型インフルエンザに関する緊急公開シンポジウム」、東京、2009年12月9日.

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

表1. 新型インフルエンザの現状 (2010年3月30日現在)

- ・入院者数(0-14歳/全年齢)=13981人/17646人 (79.2%)
- ・基礎疾患としての慢性呼吸器疾患(0-14歳)/全入院数(同)
=2994人/13981人 (21.6%)
- ・重症肺炎(小児科学会対策室届け出)=404人(3月30日)
(肺炎の所見・換気投与・1週間以上の入院) 多くは1週以内に退院。
推定: 全国約5000人~10000人が肺炎で入院か?
- ・インフルエンザ脳症(小児科学会対策室届け出)=110人(3月30日)
(厚生労働省への届出は、543人 2月17日)
- ・15歳未満の小児死亡(厚生労働省への届出、38人 3月30日)
全年齢死亡者(同)198人の19% (38/198人)
- ・米国CDCの18歳未満の小児死亡例は、334人 4月3日) 多くは呼吸障害
別の統計では、小児死亡 1,200人以上との報告も(CDC)

図3. 重症肺炎・ARDS例の既往歴

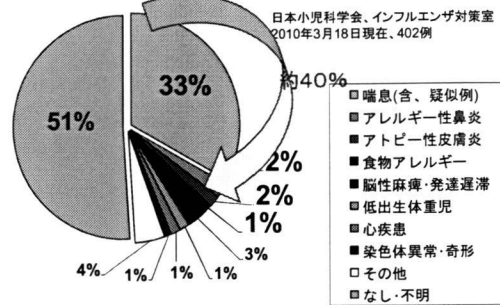


図1. 年齢別入院患者の基礎疾患保有率
厚生労働省(2010年3月23日)

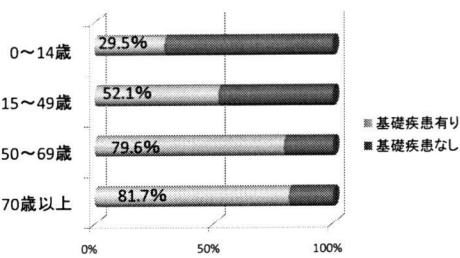


図4. Age Distribution of Reported Cases with Severe Pneumonia

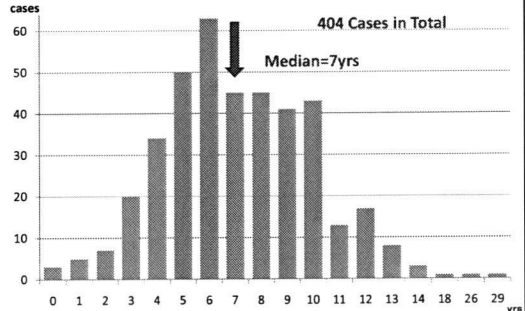


図2. 新型インフルエンザ基礎疾患の年齢別分布
—慢性呼吸器疾患—

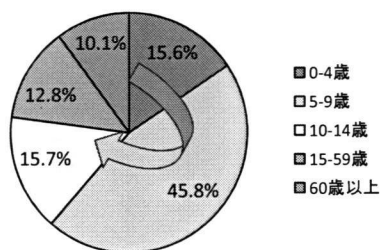


図5. 新型インフルエンザの既往

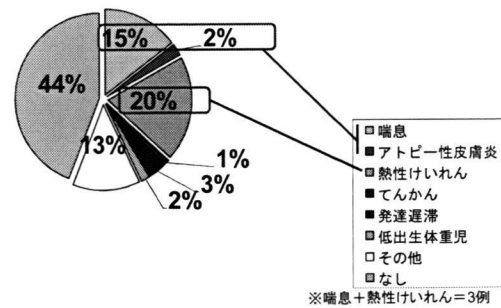


表2. 新型インフルエンザ肺炎臨床像のまとめ

- 入院症例は年長児が多かった。
- 発熱から呼吸障害発現までの時間が短かった。
- 低酸素血症の程度が強く、SpO₂測定が大切と考えられた。
- 呼吸障害はウイルス性肺炎による頻度が高かった。
- 喘息の既往が多いが、肺炎の発症と喘息の重症度は必ずしも関連しなかった。
- IgE-mediatedの好酸球性炎症が惹起されていた。

図7. アレルギー素因の関与

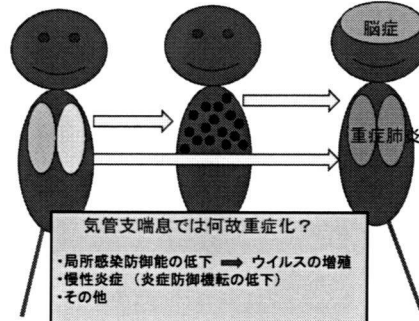


表3. 肺炎重症化の病態

- 新型インフルエンザウイルスのHA蛋白の一部が変異。
動物(フェレット、カニクイザルで肺での高い増殖性を確認 (Kawaoka, Hasegawa 2009)
小児のARDSで、気管洗浄液・気道分泌物から高濃度のウイルスを検出 (細矢ら、小児救急フォーラム2009)
- 剖検例で肺の2型細胞(肺サーファクタントを産生)にウイルスが感染。
サーファクタントの欠乏——無気肺などに関連？
- ウイルス増殖に伴い気道局所で産生されたサイトカイン・ケモカインが、強い炎症反応を起こすと想定される。
- Plastic Bronchitis の症例報告の増加 (好酸球性の炎症が起きている。)

表4. 重症肺炎の治療法

1. 先ず、SpO₂の測定。(94以下要注意)
2. 初期治療

• 適切な酸素投与	
• 抗インフルエンザ薬	
• ステロイド中等量	
• 喀痰対策	
• 気管支拡張剤など。	

有効であった	54.0%
無効であった	1.6%
どちらとも言えない	42.9%
3. さらに悪化した時
 - レスビレーター管理(届け出症例の約10%がレスビレータ管理)
 - ARDSの発症は現時点では稀。
 - 発症が予測される時、ECMOが可能な施設への搬送を考慮。

図6. 新型インフルエンザ肺炎患者のIgE値

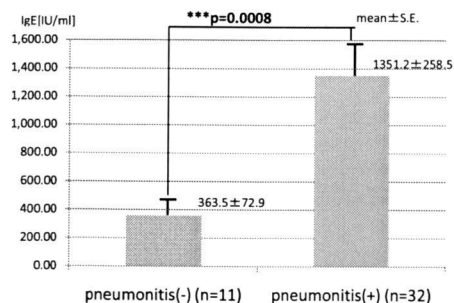


図8

治療分担 緊急の課題

岡山県内では8月末、小児のインフルエンザ患者の重症者は2病院、重症者は3病院、比較的軽い入院が必要な患者は20病院と、入院の分担を明確に決めた。表

始まりは5月末、厚生労働省のインフルエンザ研究代表を務める森島恒雄・岡山大学教授(小児科学)が呼びかけ、県内35病院の小児科の責任者、岡山県小児科の責任者に集まった。秋の流行に備

岡山県内の小児インフルエンザ患者の受け入れ

- 重症(呼吸不全など)患者は岡山大学病院、岡山県立岡山赤十字病院
- 重症(肺炎など)患者は岡山県立岡山赤十字病院、岡山県立岡山赤十字病院
- 重症(呼吸不全など)患者は岡山大学病院、岡山県立岡山赤十字病院
- 重症(呼吸不全など)患者は岡山大学病院、岡山県立岡山赤十字病院

表5.岡山県病院小児科のインフルエンザ対策

- 第1回会合: 5月26日
 - 参加施設: 35病院代表、岡山小児科医会(診療所)、行政
 - 討議内容:
 - ・新型インフルエンザの現状、
 - ・「発熱外来」の概要など
 - ・役割分担の必要性の討議
- 第2回会合: 8月25日
 - 参加施設: 35病院代表、岡山小児科医会(診療所)、行政
 - 討議内容:
 - ・新型インフルエンザ診療の役割分担の確認
 - ・休日夜間時間外診療への対応

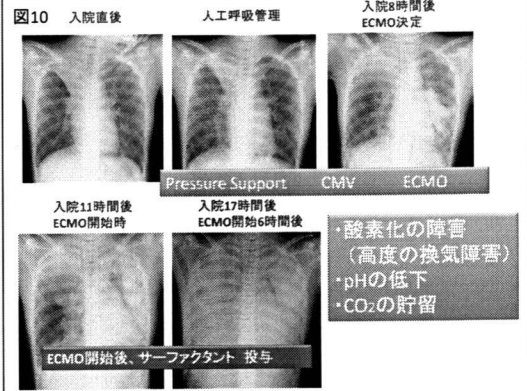


図9

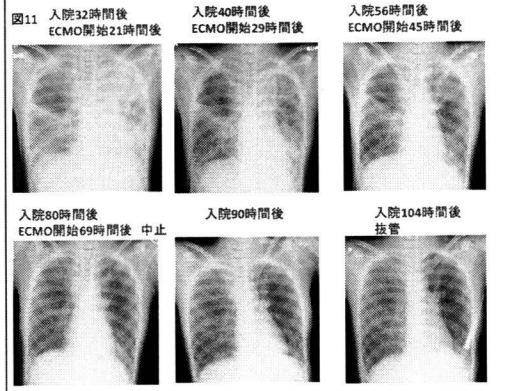
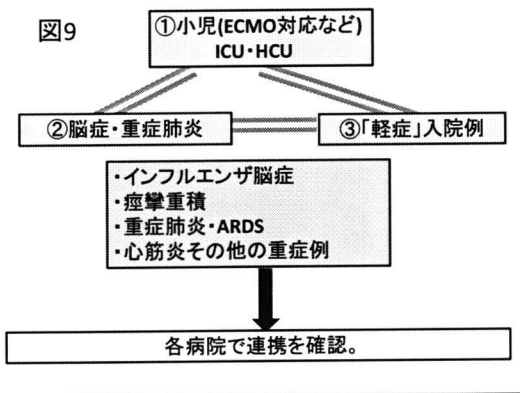


表6.岡山県におけるECMO治療例

- ・11月x日 午前発熱
- ・同日、休日夜間診療所で2時間待ちの間に、チアノーゼの出現。
- ↓
- ・R病院受診
- ・ただちにO大学搬送
- ・HCU管理(小児科+HCUチーム)
- ・レスピレーター管理
- ・肺障害が進行
- ・ECMO開始
- ・69時間後、ECMO終了。さらに2日後抜管。脳機能も異常なし。
- ・後遺症なく回復し、現在、元気に通学中。

表7.今後の課題
—新型インフルエンザから学ぶもの—

- ・パンデミックにおける「重症度と感染対策」のバランス、とくに小児診療の場で。
- ・WHO/CDCのミッションと日本での対策(WHO・CDCは常に正しいのか?)
- ・予防接種体制、とくに緊急接種のあり方 (who, when, where, how? …)
- ・ワクチン認可基準、とくに小児への安全性をいかに担保するか?
- ・小児重症例把握システムの1本化(重症肺炎・脳症・急死例・その他)
- ・小児救急医療体制の整備 (一次診療から高次医療まで)
- ・「重症肺炎」多発のメカニズムの解析と治療法の確立・標準化
- ・「新型インフルエンザ脳症」の病態解析と「改訂ガイドライン」の有効性の検証
- ・「脳症・心筋炎などの死亡例」、「自宅死亡例」などの重症例の詳細調査
- ・新型インフルエンザワクチン(輸入)への小児科学会の対応
- ・新しい抗インフルエンザ薬の使い方
- ・今後のAH1N1pdmの動向 (来シーズンの動向は?)

厚生労働科学研究費補助金（国際医学協力研究事業）
分担研究報告書

日本人小児に発症した新型インフルエンザ関連脳症の臨床的特徴

研究分担者 堤 裕幸 札幌医科大学医学部小児科学講座教授

研究要旨

札幌医科大学小児科の 5 つの関連病院（北海道立子ども総合医療・療育センター、釧路市立病院小児科、苫小牧市立病院小児科、函館市立病院小児、青森県立中央病院）において、2009 年 9 月から 11 月の間に、新型インフルエンザ関連脳症を 27 例経験した。男児が 18 例、女児が 9 例であり、年齢は 2 歳 3 ヶ月から 14 歳 6 ヶ月まで（中央値は 8 歳）であった。25 例が意識障害を呈し、けいれん、異常行動・言動がそれぞれ 12 例にみられた。画像所見では脳浮腫を含めた異常が 8 例に見られ、2 例は脳梁膨大部に一過性の病変がある MERS であった。予後は概して良好であったが、1 例が死亡、1 例が臨床的脳死、1 例が性格変化という後遺症を残した。

A. 研究目的

2009 年秋から冬にかけて新型インフルエンザの大流行があったが、季節性インフルエンザでは通常みられない小児期のウイルス性肺炎が多発した。また、脳症も季節性インフルエンザに比べ多くみられている。本研究では、当教室の関連病院で経験した新型インフルエンザに関連した脳症 27 例について解析し、その特徴を季節性インフルエンザに関連した脳症と比較した。

B. 研究方法

27 症例の年齢、性別、基礎疾患・既往歴、インフルエンザ抗原検出・PCR 検査結果、インフルエンザ発症から脳症発症までの時間、臨床症状、血液・髄液検査、画像検査、脳波検査、予後・後遺症の有無と内容などについて主治医より報告を受けた。

（倫理面への配慮）

報告においては個人を特定できないように配慮した。つまり、報告書においては患児のイニシャルを記載していただいたが、27 症例をまとめた際には個人のイニシャルは用いず、また、報告先の施設も特定できないようにした

C. 研究結果

インフルエンザの診断として 27 例全例に迅速抗原検査が行われたが、24 例が陽性で、3 例が陰性であった。新型インフルエンザウイルスに特異的な PCR 検査は抗原検査が陰性であった 3 例を含めた 8 例に施行されたが全て陽性であった。

27 症例のうち 18 例が男児、9 例が女児で男児が 67%を占めた。年齢は 2 歳 3 ヶ月から 14 歳 6 ヶ月までで中央値は 8 歳であった。最も症例数の多かった年齢

は8歳(5症例)と9歳(5症例)であった(図1)。

8例が生来健康であったが、10例が熱性けいれんの既往があり、2例がてんかん、7例が気管支喘息の加療を受けていた(図2)。ただし、気管支喘息の治療にキサンチン製剤の用いられている例は無かった。

発熱などのインフルエンザ発症から脳症発症までの時間は0時間から48時間の間に分布し、中央値は12時間であったが、興味あることに6-10時間と21-25時間に二つのピークが観察された(図3)。脳症発症前の抗インフルエンザ薬の投与は13例に行われていた。一つ目のピークに含まれる症例ではほとんど投与されていなかったが、二つ目のピークに含まれる症例ではほとんどの例で投与されていた。

臨床症状として、25例に軽度の失見当識から深昏睡までの様々なレベルの意識障害がみられた。また、けいれんと異常行動・言動がそれぞれ12例にみられた。興味ある症状として一過性で反復する視力障害が1例にみられた(図4)。

脳波検査は急性期に11例施行されたが全例に全汎性、あるいは局所性の徐波が観察された。頭部CT、あるいはMRI検査が26例に施行されたが、様々な浮腫病変を主体とした異常が8例にみられた。そのうち2例は脳梁膨大部の一過性の病変を伴う軽症の脳症、いわゆるMERS (mild encephalopathy with a reversible splenial lesion)と呼ばれるものであった。

治療は抗インフルエンザ薬が23例に、抗けいれん剤が13例に投与された。20例はメチルプレドニゾロンによるパルス療法を、6例はγグロブリンの大量療法を受けた(図5)。

予後は概して良好で24例は後遺症無く軽快したが、1例が出血性ショック脳症症候群(hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome: HSES)にて死亡、1例が急性壊死性脳症にて臨床的脳死の状態で人工呼吸器管理下にある。残りの1例は性格変化を残した(図6)。

D. 考察

札幌医科大学小児科の関連病院で新型インフルエンザによる脳症が、疑い例も含め27症例経験した。この中にはいわゆる複雑型熱性けいれんや熱譫妄なども含まれていた可能性があるが、臨床の現場で脳症疑いとして濃厚な治療を行った例である。人口規模から単純計算すると北海道で50例以上、全国では1000例近くの脳症が発生していることになる。どこまでを脳症とするかの線引きは難しいが、全国では数百例に達するかもしれない。季節性インフルエンザ関連脳症との比較では、年齢層が数歳年長になっていることが特徴で、これは肺炎の好発年齢と一致しており、新型インフルエンザが多く発症する年代に一致しているといえる。また、熱性けいれんの既往が10例と多く、気管支喘息も7例にみられたことも特徴といえる。予後は概して良かったことは、複雑型熱性けいれんや熱譫妄など含まれていたことと関係している可能性がある。今後、全国規模での検討がなされ、季節性インフルエンザ脳症の特徴との相違を明らかにするとともに、適切な診断基準、治療法の開発を行う必要がある。

E. 結論

札幌医科大学小児科の5つの関連病院において、2009年9月から11月の間に、新型インフルエンザ関連脳症を27例経

験したので、その臨床的特徴について解析し、季節性インフルエンザ関連脳症との相違について考察した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

日米医学会議 ARI 部会 (2010 年 1 月 25
-26 日、米国サンフランシスコ)

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

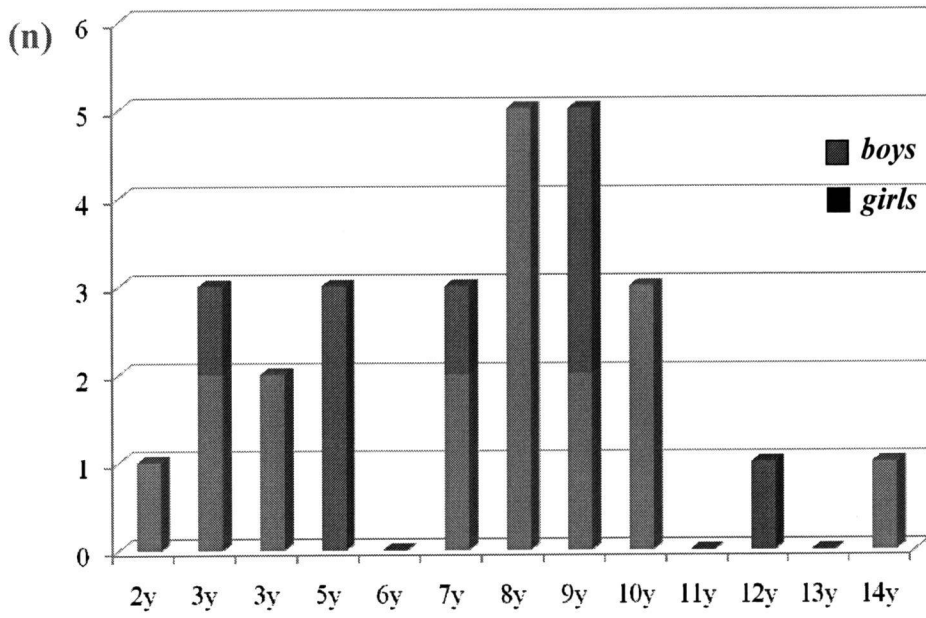


図1 年齢分布と性別

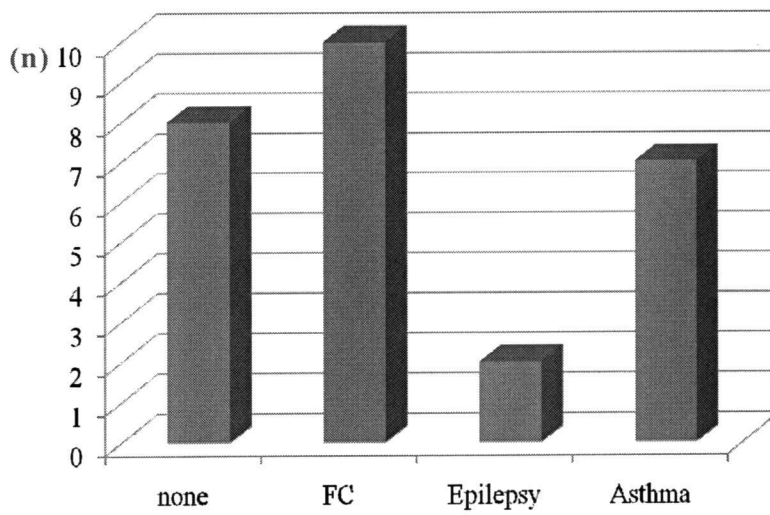


図2 既往歴と基礎疾患

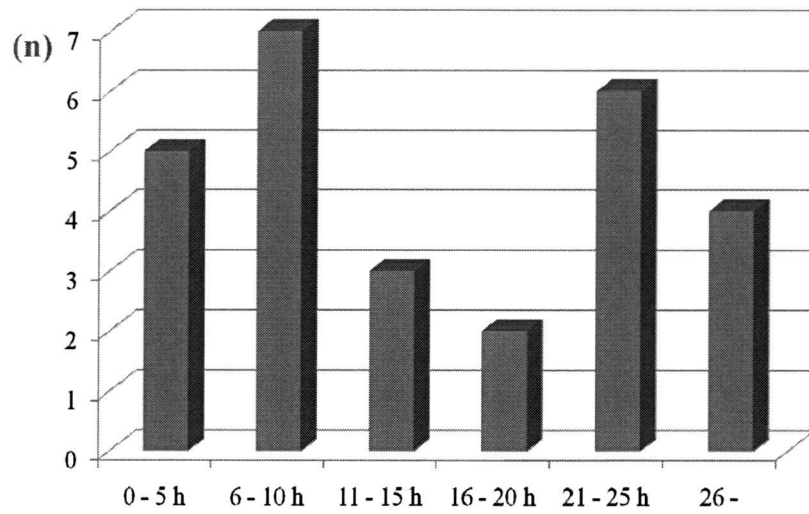


図3 インフルエンザの発病から脳症発症までの時間

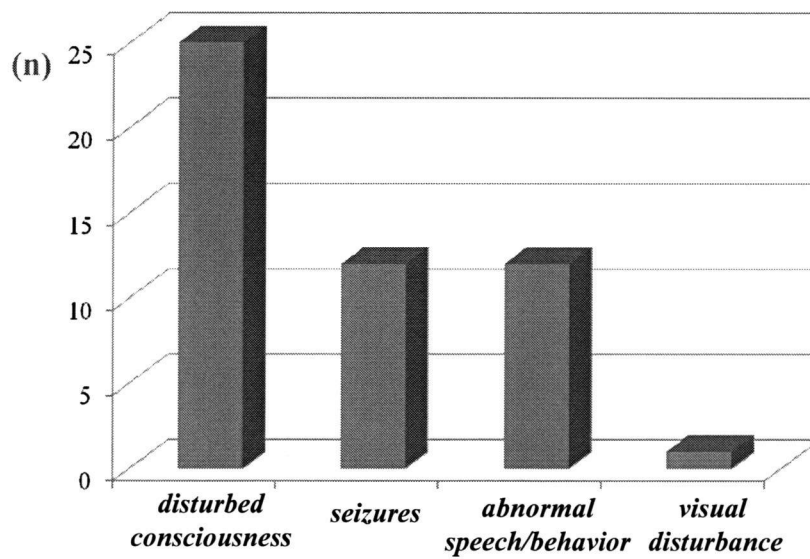


図4 脳症の臨床症状（重複あり）

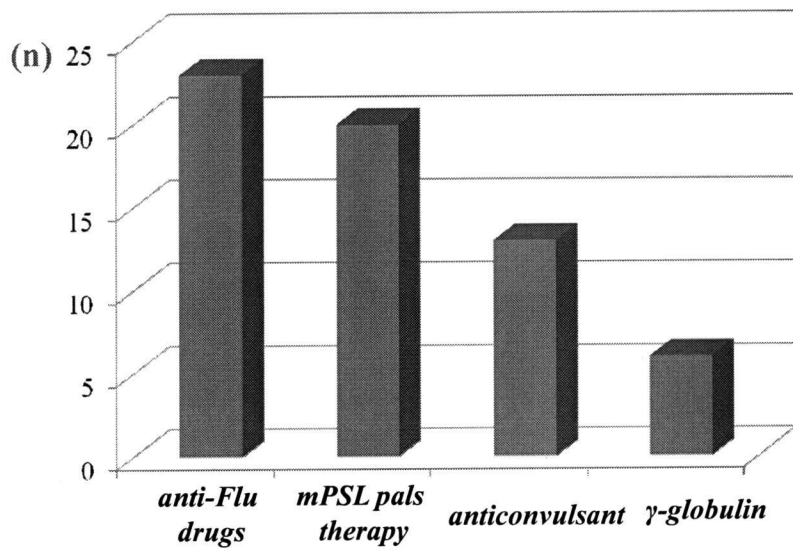


図5 脳症の治療（重複あり）

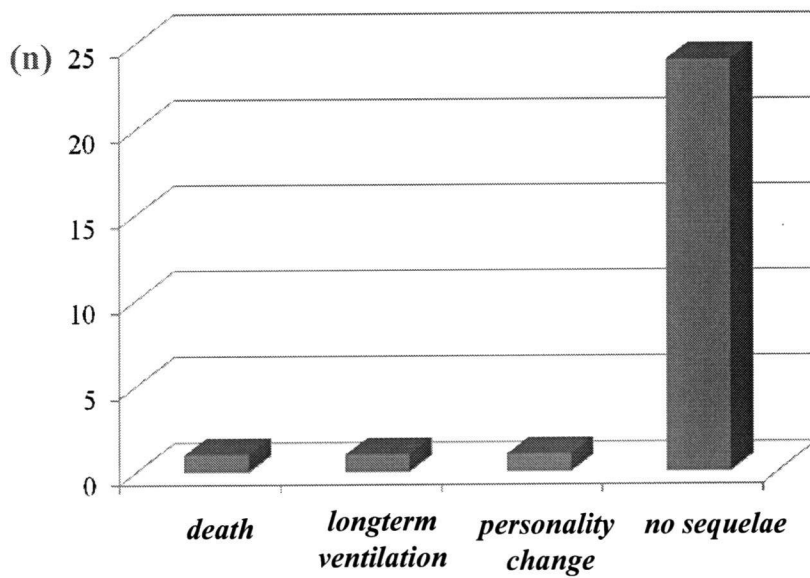


図6 脳症の予後

2008-09 インフルエンザシーズンにおける 季節性および新型インフルエンザのウイルス学的解析

研究分担者 田代真人 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター長

研究要旨 国内外で分離された季節性インフルエンザおよび新型 H5N12009 インフルエンザのウイルスについて、流行状況、抗原性の特徴、遺伝子塩基配列、病原性等の生物学的性状、抗ウイルス剤感受性などをモニターし、流行予測、ワクチン株の選定、抗ウイルス剤の使用方針、新型インフルエンザへの対応など、インフルエンザ対策への基本データを作成した。その結果、季節性インフルエンザについては例年並みの抗原変異、遺伝子変異が起こっていたが、2009年4月以来流行している新型 H5N1 ウイルスについては、殆んど均一の性状を持っており、現行の新型ワクチンが有効であると予想された。

A. 研究目的

季節性インフルエンザおよび新型インフルエンザウイルスについて、流行状況、抗原性の特徴、遺伝子塩基配列、病原性等の生物学的性状、抗ウイルス剤感受性などをモニターし、流行予測、ワクチン株の選定、抗ウイルス剤の使用方針、新型インフルエンザへの対応など、インフルエンザ対策への基本データを作成することを目的とした。

B. 研究方法

国内におけるインフルエンザ流行動向調査事業、流行予測事業およびWHO世界インフルエンザ監視ネットワークによって収集されたウイルス分離株について、抗原解析、遺伝子塩基配列、薬剤感受性試験等を実施し、さらにこれらに関する外部情報などをもと、流行状況、抗原性の特徴、遺伝子塩基配列、病原性等の生物学的性状、抗ウイルス剤感受性を検討した。

(倫理面への配慮)

ウイルス分離用検体は、インフォームドコンセ

ントのもとに患者から採取されたものであり、国のサーベイランス事業、WHO世界インフルエンザ計画に基づいたものであり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果と D. 考察

1. 2008/09 シーズンの季節性および新型インフルエンザ分離株の解析

1) ウイルス分離をもとにした流行の概要

2008/09 インフルエンザシーズンは2008年第45-46週目のA/H1N1、A/H3N2亜型およびB型株の混合流行で幕を開け、2009年第4週目にA/H1N1亜型を主流としたピークが見られた。A型の流行はその後急速に減少し、第13週目にはほぼ終息した。一方、B型の流行はA型より低レベルで始まり、第10-11週目をピークとして第21週目には終息した。

一方、3月中旬にメキシコで発生したブタ由来のA/H1N1新型インフルエンザはその後も流行を広げ、4月中旬にはが米南カリフォルニアへ波及

した。その後、瞬く間に世界中に広がり、6月11日にはWHOから『パンデミック宣言』に相当するパンデミック警戒レベルのフェーズ6が出された。本邦では、遡り疫学調査によって、5月3日神戸市での初発例が確認されているが、最初のウイルス分離は、5月8日に成田空港検疫所で捕捉されたカナダから帰国した大阪の高校生グループの患者からのもので、分離株はA/成田/1/2009(H1N1)pdmと命名された。それ以降、関西地区で相次いで新型インフルエンザウイルスが分離され、6月以降は全国各地でもウイルスが検出されるようになった。第33週には定点医療機関での週当たりのインフルエンザ様患者報告数が1.0を超え、異例ではあるが夏場のインフルエンザ流行となった。第20週以降は少数のA/H3N2亜型およびB型ウイルスとの混合流行であったが、第35週以後では、分離株のほぼ98%は新型インフルエンザA(H1N1)pdmで占められるようになった。

2008/09 シーズン最終の35週までの総分離数13,831株における分離比は、季節性A/H1N1が26%、A/H3N2が18.4%、B型が14.6%、新型A/H1N1が41%であった。

2) ウイルス抗原性および遺伝子 系統樹解析

2008/09 シーズンに全国の地方衛生研究所（地研）で分離されたウイルス株は、各地研において、国立感染症研究所（感染研）からシーズン前に配布された抗原性解析用抗体キット [A/Brisbane/59/2007 (H1N1)、A/Uruguay/716/2007 (H3N2)、B/Malaysia/2506/2004 (Victoria 系統)、B/Brisbane /3 /2007 (山形系統)] を用いた赤血球凝集抑制 (HI) 試験によって、型・亜型同定および初期抗原性解析が行われた。感染研では、これらの成績を感染症サーベイランスシステム (NESID) 経由で収集し、HI 価の違いの比率が反映されるように選択した分離株（分離総数の約5～10%に相当）

および非流行期の分離株や大きな抗原性変化を示す分離株の分与を地研から受け、それらについてフェレット参照抗血清を用いて詳細な抗原性解析を実施した。

2-1) A/H1N1 ウイルス :

抗原性解析： 国内では3536株のA/H1 亜型ウイルスが全国の地研で分離された。感染研ではこれらの国内および海外（中国、台湾、韓国、ラオス、モンゴル、ミャンマー）から収集した総数337株について、5種類のフェレット参照抗血清を用いて抗原性解析を行った。

シーズン前半（2008年9月～2009年2月）および後半（2009年3月～8月）の分離株のそれぞれ94%、85%は、参照株でワクチン株にも選定されたA/Brisbane/59/2007と抗原性が類似していた。一方、HI試験で抗A/Brisbane/59/2007血清から8倍以上減少した変異株も少数ながら検出されたが、これらが増える傾向はシーズンを通して見られなかった。

諸外国においても新型インフルエンザA(H1N1)pdmウイルスの流行が始まるまでは、季節性A/H1N1ウイルス（ソ連型）の流行が主流であり、その抗原性はわが国と同様にA/Brisbane/59/2007類似株が大半を占めていた。遺伝子系統樹解析：

HA 遺伝子の系統樹解析では、国内分離株のすべては、D35N、R188K、E273Kのアミノ酸置換をもち、その代表株であるA/Brisbane/59/2007が入る一群（クレード2B）に分類された（図1）。このクレード2のウイルスは、ノイラミニダーゼ (NA) 蛋白にオセルタミビル（タミフル[®]）耐性のマーカーH275Yをもち、感受性試験においてもオセルタミビル耐性であることが確認された（抗インフルエンザ薬耐性株の項参照）。

一方、中国での分離株の多くは、S36N、R145K、R188M、A189T、T193Kのアミノ酸置換をもち、その代表株のA/Hong Kong/1870/2008を含む群（クレード2C）に分類された（図1）。これらは、アマンタジンには耐性であるが、オセルタミビルおよびザナミビルには感受性であった。しかし、シ