

200931043A

厚生労働科学研究費補助金  
(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)

「インフルエンザ脳症など重症インフルエンザの発症機序の解明と  
それに基づく治療法、予防法の確立に関する研究」

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22年5月

研究代表者 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21年度 総括研究報告

インフルエンザ脳症など重症インフルエンザの発症機序の解明とそれに基づく治療法、  
予防法の確立に関する研究

森島 恒雄 1

インフルエンザ脳症ガイドライン 【改訂版】

8

### II 平成21年度 分担研究報告

1 新型インフルエンザにおける急性脳症の臨床像について

森島 恒雄 53

2 感染症発生動向調査に基づいた2009年第28週以降のインフルエンザの発生動向と  
同時期のインフルエンザ脳症の報告について

岡部 信彦 59

3 インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析

中村 祐輔 69

4 H5N1重症例におけるウイルス学的解析

河岡 義裕 72

5 自然免疫刺激による過剰サイトカイン誘導に関する研究

長谷川 秀樹 74

6 高病原性鳥インフルエンザウイルス感染による重症肺炎モデル（サル）の解析

新矢 恭子 79

7 インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与

山口 清次 80

8	インフルエンザ脳症の発症におけるレドックスの役割と治療への応用	塚原 宏一	87
9	新型インフルエンザ脳症のサイトカイン解析	市山 高志	92
10	新型インフルエンザ脳症における髄液・血清中の炎症性サイトカイン濃度の比較	伊藤 嘉規	99
11	ウイルス関連急性脳症における病態解析	河島 尚志	106
12	二相性脳症の予後因子および治療効果の検討	奥村 彰久	109
13	インフルエンザ脳症ガイドライン改訂と新型インフルエンザ	水口 雅	116
III	研究成果の刊行に関する一覧		123

# I 総括研究報告

インフルエンザ脳症など重症インフルエンザの発症機序の解明と  
それに基づく治療法、予防法の確立に関する研究

研究代表者 森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学 教授

研究要旨

【目的】インフルエンザ脳症の疫学調査・臨床像を明らかにし、病態を解明することから治療法・予防法を確立すること、また、宿主の側の発症因子の解明、およびそれに基づく発症前診断法を確立することを目的である。今年度は特に 2009AH1N インフルエンザ(以下新型インフルエンザ)についても、実態調査も含め、研究を進めた。

【方法】(1)疫学・臨床像：新型インフルエンザの疫学および新型インフルエンザ脳症の臨床像について、厚生労働省への「急性脳炎」として届出があった症例の解析、および本研究班による全国の小児科入院施設に対してアンケート調査を実施した。(2)病態：新型インフルエンザ脳症のサイトカイン・ケモカインやフリーラジカルの関与について検討を行った。(3)病型：近年症例が増加しているインフルエンザ脳症の中の「けいれん重積型＝二相性脳症」の予後因子および治療効果を検討した。(4)ガイドライン：インフルエンザ脳症ガイドラインを本研究班により改訂した(2009年9月)。新型インフルエンザ脳症における改訂ガイドラインの有用性を検証した。(5)H5N1：高病原性鳥インフルエンザウイルスの動物実験モデル(サルを用いた重症肺炎モデル)を作成し、病理学的な検討を加えた。さらに、このウイルスがヒト末梢血由来マクロファージにおけるサイトカイン誘導能および増殖性について検討した。(6)先天代謝異常の関与：インフルエンザ脳症における先天代謝異常(特に有機酸・脂肪酸代謝異常の関与)について検討した。また、培養細胞により代謝経路の障害について検討を加えた。(7)SNP 解析：宿主側の発症因子の解明のためインフルエンザ脳症(季節性)における遺伝子多型の解析を行った。

【結果】(1)疫学・臨床像：新型インフルエンザ脳症は季節性に比べ、高い頻度を示した。中間集計であるが、162例の報告(中間報告)があった。中央値は7歳であり、有意に高い年齢層が脳症を発症した。神経学的症状として、季節性の痙攣の78%に対して、新型では異常言動(熱せん妄)を示す症例が56%にのぼった。重症例は、CKなど季節性同様、サイトカインによる多臓器不全が起きていると推定された。予後は、致命率約4~5% (推定値)、後遺症率約14%であり、季節性に比べて、やや軽症であった。(2)病態：新型インフルエンザ脳症ではIL-6、IL-12では血清中のサイトカイン濃度が高く、一方、IFN- $\gamma$ 、MCP-1では髄液中で高い濃度を示した。これらのサイトカインは脳症の病型により差が認められた。(3)病型：けいれん重積型(二相性)脳症においては、予後不良因子として人口呼吸管理の有無・脳症発症翌日の意識障害の程度、AST・LDHの高値が有意であった。本型におけるステロイドパルス療法や大量ガンマグロブリン療法の有効性については確認できなかった。(4)ガイドライン：2009年9月本研究班で改訂されたガイドラインは新型インフルエンザ脳症に広く用いられていた。(5)H5N1：高病原性鳥インフルエンザウイルスの動物実験モデル(サルを用いた重症肺炎モデル)を作成でき、現在肺水腫など病理学的検討を進めている。また、H5N1ウイルスは必ずしもヒト末梢血由来マクロファージにおいて高い増殖性や高いサイトカイン・ケモカイン誘導能を示すわけではないことが示された。(6)先天代謝異常の関与：インフルエンザ脳症に比較し、それ以外の急性脳症で先天代謝異常の疑う所見が多かった。有機酸・脂肪酸代謝異常のみられる確率は、本症ではインフルエンザ以外の脳症に比べて低い傾向であった。(7)SNP 解析：遺伝子Xの上のSNPについて、新たに得られた日本人小児インフルエンザ脳症患者13名のDNAサンプルをジェノタイピングし、追加サンプルを合わせて解析した結果、 $p=3.6 \times 10^{-6}$  およびオッズ比=128(95%信頼区間、7.00-2,330)を示した。今後症例を増やした解析が必要であった。以上、インフルエンザ脳症について多面的な検討の結果、重要な知見が得られた。

## 研究組織

### 研究分担者

岡部信彦（国立感染症研究所）

中村祐輔（東京大学医科学研究所）

河岡義裕（東京大学科学研究所）

山口清次（島根大学医学部）

水口雅（東京大学大学院）

市山高志（山口大学大学院）

長谷川秀樹（国立感染症研究所）

奥村彰久（順天堂大学医学部）

伊藤嘉規（名古屋大学医学部附属病院）

河島尚志（東京医科大学）

新矢恭子（神戸大学大学院）

塚原宏一（福井大学医学部附属病院）

## A. 研究目的

インフルエンザ脳症は無治療では致命率約30%、後遺症約25%と非常に重篤な予後の疾患である。本研究は、インフルエンザ脳症の疫学調査・病態の解明・宿主発症因子の解明・高病原性鳥インフルエンザなどへの治療法の応用などを目的とした。特に、今年度新型インフルエンザのパンデミックにおいて小児の脳症および重症肺炎がわが国で多発した。これら新型インフルエンザの現状調査、特に神経合併症の調査も本研究班の緊急の課題となった。

(1) H1N1 新型インフルエンザにより、小児特に年長児を中心に多数の脳症が報告されている。これら新型インフルエンザ脳症の現状調査(疫学、臨床像、治療効果など)を中心に実施することを第一の目的とした。また、2009年9月本研究班により改訂されたガイドラインの有効性について検討した。

(2) 本研究班の目的として、インフルエンザ脳症の宿主側発症因子の解明(SNP s や DNA マイクロアレイ)を進め、それに基づく発症前診断を可能にすることを目的とし

た。また、先天代謝異常の本症における役割を明らかにすることを目標とした。

(3) インフルエンザ脳症の病態として特に重要なサイトカイン・ケモカイン・フリーラジカルの関与について、新型インフルエンザ脳症を含め解析を進め、新しい診断治療法の確立を目指した。また、ヒト新型インフルエンザの病態の解明のため動物実験モデルを作成することとした。

(4) AH5N1 高病原性鳥インフルエンザについてサルなどの動物実験モデルを作成し、肺水腫などヒト感染例にみられる特徴的な病態について解析を進めていく。また、H5N1 ヒト感染例にみられる高サイトカインの病態について、季節性インフルエンザとの差を明らかにする。これにより、現在確立していない高病原性鳥インフルエンザヒト感染における治療法の確立を目指す。

(5) 近年増加が報告されているインフルエンザ脳症の中のけいれん重積型(二相性脳症)の予後因子(リスクファクター)について明らかにし、新しい治療法の確立に向けた研究を進めた。

## B. 研究方法

(1) 疫学・臨床像：新型インフルエンザの疫学および新型インフルエンザ脳症の臨床像について、厚生労働省への「急性脳炎」として届出があった症例の解析、および本研究班による全国の小児科入院施設を有する2,818病院に対してアンケート調査を実施した。(2) 病態：新型インフルエンザ脳症のサイトカイン・ケモカインやフリーラジカルの関与について検討を行った。(3) 病型：近年症例が増加しているインフルエンザ脳症の中の「けいれん重積型＝二相性脳症」の予後因子および治療効果を検討した。(4) ガイドライン：インフルエンザ脳症ガイドラインを本研究班により改訂した(2009年9月)。新型インフルエンザ脳症における改

訂ガイドラインの有効性を検証した。

(5)H5N1：高病原性鳥インフルエンザウイルスの動物実験モデル(サルを用いた重症肺炎モデル)を作成し、病理学的な検討を加えた。さらに、このウイルスがヒト末梢血由来マクロファージにおけるサイトカイン誘導能および増殖性について検討した。(6)先天代謝異常の関与：インフルエンザ脳症における先天代謝異常(特に有機酸・脂肪酸代謝異常の関与)について検討した。また、培養細胞により代謝経路の障害について検討を加えた。(7)SNP解析：宿主側の発症因子の解明のためインフルエンザ脳症(季節性)における遺伝子多型の解析を行った。

### C. 研究結果

(1)疫学・臨床像：新型インフルエンザ脳症は季節性に比べ、やや高い頻度を示した。中間集計であるが、全国から162例の報告があった。中央値は7歳であり、有意に高い年齢層が脳症を発症した。神経学的症状として、季節性の痙攣の78%に対して、新型では異常言動(熱せん妄)を示す症例が56%にのぼった。重症例の多くは、AST・CKの上昇が見られ、血小板が低下していた。以上から、季節性同様サイトカインによる多臓器不全が起きていると推定された。予後は中間集計においては、6例の死亡(約4%)が報告され、推定致命率約4~5%、後遺症率約14%であり、季節性に比べて、やや軽症と思われた。(2)病態：新型インフルエンザ脳症ではIL-6、IL-12では血清中のサイトカイン濃度が高く、一方、IFN- $\gamma$ 、MCP-1では髄液中で高い濃度を示した。これらのサイトカインは脳症の病型により差が認められた。(3)病型：けいれん重積型(二相性)脳症においては、予後不良因子として人口呼吸管理の有無・脳症発症翌日の意識障害の程度、AST・LDHの高値が有意であった。ステロイドパルス療法や大量ガンマ

グロブリン療法の有効性については確認できなかった。(4)ガイドライン：2009年9月本研究班で改訂されたガイドラインは新型インフルエンザ脳症に広く用いられていた。(5)H5N1：高病原性鳥インフルエンザウイルスの動物実験モデル(サルを用いた重症肺炎モデル)を作成でき、現在肺水腫など病理学的な検討を進めている。また、H5N1インフルエンザウイルスは必ずしもヒト末梢血由来マクロファージにおいて高い増殖性や高いサイトカイン・ケモカイン誘導能を示すわけではないことが明らかになった。(6)先天代謝異常の関与：インフルエンザ脳症に比較し、それ以外の急性脳症が先天代謝異常の疑える所見が多かった。また、有機酸・脂肪酸代謝異常のみられる確率は、インフルエンザ脳症ではそれ以外の脳症に比べて低い傾向であった。これら代謝異常症患者由来培養細胞においてアスピリン存在下で長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化が抑制される可能性が示唆された。(7)SNP解析：遺伝子Xの上のSNPについて、新たに得られた日本人小児インフルエンザ脳症患者13名のDNAサンプルをジェノタイプングし、GWASサンプルおよび追加サンプルを合わせて解析した結果、 $p=3.6 \times 10^{-6}$ およびオッズ比=128(95%信頼区間、7.00-2,330)を示した。最終結果を得るためには、更なる症例数に基づく解析が必要となる。

### D. 考察

インフルエンザ脳症について多面的な研究を進めた。特に今年度大きな問題となった新型脳症について疫学・臨床像・病態を初めて明らかにした。

(1)新型インフルエンザによる小児の急性脳症の臨床像および病態を明らかにした。すなわち、季節性インフルエンザに比較して①罹患年齢が高く、②神経学的初発症状として、熱せん妄の頻度が高い。③重症例で

は季節性の脳症と同じサイトカインによる多臓器不全が生じ、④全体としての予後(中間集計)は季節性よりやや良い、などの結果を得て、これらを社会に公表した。⑤今後、次期の新型インフルエンザ流行時、乳幼児の低年齢層へ感染が拡大した時、脳症がより重篤になる可能性も注意すべき点として示した。

(2) 2009年9月本研究班において、「インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版」を完成させ、普及に努めた。現在この改訂版は本症の診断・治療の上で全国的に広く、医療の最前線で用いられている。また、改訂ガイドラインが新型脳症に広く用いられ、有効であることを確認した。

(3) インフルエンザ脳症の中で、難治性といわれている「けいれん重積型」脳症の臨床像および予後悪化因子を明らかにした。これにより、本型の治療法の開発を通じて、予後の改善につながると思われる。

(4) インフルエンザ脳症の発症因子の解明を進めている。SNP「X」について、症例を追加し宿主側の因子を解明できれば、発症前診断が可能となり、本症の予後の改善に大きく役立つが、最終結果にはさらに多くの症例による検討が必要である。

(5) こうしたインフルエンザ脳症の多面的な解析は、病原性の高い「新型インフルエンザ、H5N1鳥インフルエンザなど」のヒト重症例に対する治療法の検討の上で重要な情報を得ることが出来ると考えられる。

## E. 結論

(1) 新型インフルエンザ脳症は、162例(中間集計)と季節性インフルエンザよりもやや多い症例が報告されている。年長児が熱せん妄を主症状として発症していた。改訂版インフルエンザ脳症ガイドラインは治療法として有効に機能していると考えられ、致命率は中間集計で約4%であった。また、新型インフルエンザ脳症重症例では季節性

と同じく、サイトカイン・ケモカインが上昇していた。

(2) 現在新型インフルエンザの実験動物モデルを用いて、重症肺炎のモデルを作成し、好酸球性の炎症を惹起することを確認した。

(3) 宿主側発症因子の解明についてはSNP「X」について再検討を実施中である。また、チオレドキシンの関与についても今後マウスモデルを用い、検証を続ける予定である。

(4) AH5N1高病原性鳥インフルエンザのサルによる病態解析が進み、肺水腫など臓器不全のモデルが出来た。今後このモデルを用いてヒトの高サイトカイン血症による多臓器不全、特に肺障害の治療法の検討が進むと思われる。ヒトマクロファージを用いた感染実験では、炎症性サイトカインのプロファイルやウイルス増殖能については季節性インフルエンザウイルスと大きな差を認めなかった。このことは改訂版ガイドラインが有効に機能する理論的根拠となる。

上記のようにインフルエンザ脳症、特に新型インフルエンザ脳症について多面的な研究を推進し、有用な情報を得ることが出来た。特に、インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版が新型インフルエンザ脳症の治療に役割を果たすことが出来たのは一定の成果と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版 2009.9月厚生労働省研究班(主任研究者 森島恒雄)

2. 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.



3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Nagao T, Morisima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 27 (5):384-9, 2008.
8. Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 26(6):542-4, 2007.
9. Fukumoto Y, Okumura A, Hayakawa F, Suzuki M, Kato T, Watanabe K, Morishima T. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications. *Brain Dev*. 29(7):425-30, 2007.
10. Morichi S, Kawashima H, Ioi H, Ushio M, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Watanabe Y. Cerebrospinal fluid NOx (nitrite/nitrate) in RSV-infected children with CNS symptoms. *J Infect*. 59(4),299-301.2009
11. Kawashima H, Ioi H, Ushio M, Yamanaka G, Matsumoto S, Nakayama T. Cerebrospinal fluid analysis in children with seizures from respiratory syncytial virus infection. *Scand J Infect Dis*. 41(3), 228-31. 2009.
12. Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, Miida T, Ohura T, Kobayashi K, Saheki T, Hirano K, Takayanagi M, Yorifuji T. Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin deficiency even during the silent period. *Mol Genet Metab* 97 (1): 21-26, 2009.
13. Purevsuren J, Kobayashi H, Hasegawa Y, Mushimoto Y, Li H, Fukuda S, Shigematsu Y, Fukao T, Yamaguchi S: A novel molecular aspect of Japanese patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD): c.449-452delCTGA is a common mutation in Japanese patients with MCADD.

Molecular Genetics and Metabolism 96(2): 77-79, 2009 (February)

14. 四本由郁, 長谷川有紀, 小林弘典, 内田由里, 山口清次, 石川順一, 塩見正司. 脂肪酸代謝障害の所見を示したセレウス菌食中毒に伴う急性脳症の 5 歳例. 日本小児科学会雑誌 113(1): 75-78, 2009 (1 月)
15. 竹谷 健, 吉川陽子, 内田由里, 葛西武司, 安田謙二, 金井理恵, 山口清次. 小児の発熱性疾患におけるプロカルシトニンの臨床的意義の検討. 小児科臨床 62 (6): 1129-1135, 2009 (6 月)
16. 小林弘典, 虫本雄一, 山口清次. ESI-MS/MS と培養細胞を用いた in vitro probe acylcarnitine profiling assay による脂肪酸  $\beta$  酸化能の評価. JSBMS Letters 34(2): 21-26, 2009 (6 月)
17. Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M, Ohura T, Tsuchiya S. Molecular analysis of a presymptomatic case of carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. Brain & Development, 2009 (in press)
18. Korematsu S, Kosugi Y, Kumamoto T, Yamaguchi S, Izumi T. Novel mutation of early, perinatal-onset, myopathic-type very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediatric Neurology 41(2): 151-153, 2009 (August)
19. Purevsuren J, Fukao T, Hasegawa Y, Kobayashi H, Li H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S. Clinical and molecular aspects of Japanese patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency. Molecular Genetics and Metabolism 98(4): 372-377, 2009 (December)

20. Kajimoto M, Ichiyama T, Ueno Y, Shiraishi M, Hasegawa M, Furukawa S. Enhancement of activated  $\beta_1$ -integrin expression by prostaglandin E<sub>2</sub> via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease. Inflamm Res 2009; 58: 224-228.
21. Matsushige T, Ichiyama T, Kajimoto M, Okuda M, Fukunaga S, Furukawa S. Serial cerebrospinal fluid neurofilament concentrations in bacterial meningitis. J Neurol Sci 2009; 280: 59-61.
22. Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis. J Child Neurol 2009; 24: 557-561.
23. Takayanagi M, Nishimura H, Matsuzaki Y, Ichiyama T, Umehara N, Watanabe H, Kitamura T, Ohtake M. Acute encephalopathy associated with influenza C virus infection. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 554.
24. Sato A, Mizuguchi M, Mimaki M, Takahashi K, Jimi H, Oka A, Igarashi T. Cortical gray matter lesions in acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus. Brain Dev (Tokyo) 2009; 31(8): 622-624.
25. Trinh QD, Izumi Y, Komine-Aizawa S, Shibata T, Shimotai Y, Kuroda K, Mizuguchi M, Ushijima H, Mor G, Hayakawa S: H3N2 influenza A virus replicates in immortalized human first trimester trophoblast cell lines and induces their rapid apoptosis. Am J Reprod Immunol 2009; 62(3): 139-146.

## 2. 学会発表

1. 鈴木俊輔、柏木保代、五百井寛明、小穴信吾、山中岳、河島尚志、宮島祐、武隈孝治、星加明德:ロタウイルス関連痙攣患者における髄液サイトカインプロファイリングとアミノ酸の検討、第112回日本小児科学会学術集会(2009.4.17~19)
2. 五百井寛明、河島尚志:重症RSウイルス感染症における髄液サイトカインプロファイリング、第5回SUDを含む重篤RSウイルス感染者の実態調査研究会(2009.6.20)
3. 高野智子、丸山朋子、清水真理子、木村貞美、野間治義、植田仁、楠本義雄、河島尚志、田尻仁:肝機能障害を伴った新型インフルエンザ(H1N1亜型)の4歳男児例、第41回日本小児感染症学会総会(2009.11.14-15)
4. 呉宗憲、河島尚志、柏木保代、武隈孝治、星加明德:インフルエンザウイルス感染における鼻汁中サイトカインの検討、第164回東京医科大学医学会総会(2009.11.7)
5. 塚原宏一、徳力周子、川谷正男、畑郁江、眞弓光文、眞山義民、長坂博範. 一酸化窒素、酸化ストレスの生体マーカーの現況と今後の展望. 第6回Heme Oxygenase研究フォーラム, 京都, 2009年(8月).
6. 市山高志、松重武志、梶本まどか、友近喜代子、白石昌弘、古川 漸. 細菌性髄膜炎における髄液および血液中単核球サブセットの解析. 第112回日本小児科学会学術集会. 奈良. 2009.4.17-19
7. 市山高志、高橋幸利、松重武志、梶本まどか、古川 漸. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における血清 metalloproteinase-9 と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 の動態. 第51回日本小児神経学会. 米子. 2008.5.28-30
8. 市山高志. シンポジウム. MMP-9 と TIMP-1 からみた脳炎・脳症. 第14回日本神経感染症学会. 宇都宮. 2009.10.16-17
9. 市山高志. 特別講演. 感染症に伴うけいれん性疾患. 第79回日本小児科学会大分地方会. 大分. 2009.12.6
10. 市山高志. 特別講演. 感染症に伴う小児神経疾患トピックス. 第85回日本小児科学会香川地方会. 高松. 2009.12.12

## 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

# インフルエンザ脳症ガイドライン

**【改訂版】**

平成 21 年 9 月

厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班

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それに基づく  
発症前診断方法の確立に関する研究」班

## インフルエンザ脳症ガイドライン改訂にあたって

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それに基づく

発症前診断方法の確立に関する研究」

研究代表者 岡山大学大学院小児医科学 森島恒雄

平成17年11月、インフルエンザ脳症のガイドラインを公表してから、約4年が経過しました。このガイドラインは日本の国内で幅広く用いられてきました。無治療では約30%であった致命率がこの数年8~9%と改善しました。しかし、その一方、後遺症を残す子どもは約25%と変化はなく、相変わらず重篤な疾患であることには変わりはありません。その後病態の解明はさらに進み、新たな知見を加えてガイドラインの改訂を行うことにいたしました。

改訂にあたり、医師以外の様々な立場の人にも外部評価委員会として意見を伺い、ガイドラインをさらに良いものにすべく努力を続けてまいりました。また、ガイドラインの作成には多くの領域の専門家の方々に協力をいただきました。約2年間の検討の結果、この改訂版が完成いたしましたのでお届けいたします。ご一読いただければ幸いです。

改訂にあたり、大きな変更点として(1) けいれん重積型インフルエンザ脳症の病像が明らかになるなど、新しいインフルエンザ脳症の定義が必要となり、その点を変更しました。(2) 支持療法を、重篤な患者を前にして、積極的に行う治療法として重要性を強調しました。(3) 特異的治療に可能な限りエビデンスを加えました。(4) リハビリテーション及びグリーフケアの項で脳症家族の会「小さないのち」の意見をさらに広く取り入れました、などが挙げられます。

ただし、今回示した治療法の中にも、まだ十分なエビデンスが確立していないものも含まれます。この点にご留意いただき、ご家族の十分な了解のもと、治療を選択していただければ幸いです。

現在、我が国において新型インフルエンザが猛威をふるっています。平成21年9月初旬の段階で、すでに19例の脳症の報告があります。基本的な病態は季節型インフルエンザ脳症と大きな違いは無いと考えられますが、今後、患者数の増加が危惧されます。本ガイドライン改訂版の普及により、脳症に罹患した子どもたちの予後が少しでも改善することを願いたいと思います。本ガイドラインに関するご意見・ご質問をお待ちします。

平成21年9月

厚生労働省 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それに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班

【研究代表者】

森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学

【研究分担者】

岡部信彦 国立感染症研究所  
中村祐輔 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター  
河岡義裕 東京大学医科学研究所  
山口清次 島根大学医学部小児科  
水口 雅 東京大学大学院発達医科学  
市山高志 山口大学大学院小児科  
長谷川秀樹 国立感染症研究所  
奥村彰久 順天堂大学医学部小児科  
伊藤嘉規 名古屋大学医学部小児科  
河島尚志 東京医科大学小児科  
新矢恭子 神戸大学大学院ウイルス学  
塚原宏一 福井大学医学部小児科

インフルエンザ脳症ガイドライン改訂委員会

奥村彰久 順天堂大学医学部小児科 (I 章担当)  
中野貴司 国立病院機構三重病院小児科 (I 章担当)  
塩見正司 大阪市立総合医療センター感染症センター (II 章担当)  
市山高志 山口大学大学院小児科 (II 章担当)

水口 雅 東京大学大学院発達医科学 (総括、II 章担当)  
鍵本聖一 埼玉県立小児医療センター総合診療科 (III 章担当)  
河島尚志 東京医科大学小児科 (III 章担当)  
布井博幸 宮崎大学医学部小児科 (III 章担当)  
和田智顕 国立病院機構福山医療センター小児科 (III 章担当)  
植田育也 静岡県立こども病院小児集中治療科 (III 章担当)  
山内秀雄 埼玉医科大学小児科 (III 章担当)  
栗原まな 神奈川県総合リハビリテーションセンター (IV 章担当)  
宮崎千明 福岡市立西部療育センター (IV 章担当)  
山田至康 順天堂浦安病院救急診療科 (V 章担当)  
坂下裕子 インフルエンザ脳症の会・小さないのち (V 章担当)

インフルエンザ脳症ガイドライン評価委員会

岩田 力 東京家政大学児童学科 (代表)  
大平雅之 仁邦法律事務所  
鍵本聖一 埼玉県立小児医療センター総合診療科  
阪井裕一 国立成育医療センター総合診療部  
坂下裕子 インフルエンザ脳症の会・小さないのち  
中村通子 朝日新聞大阪本社  
宮澤会美香 インフルエンザ脳症の会・小さないのち  
山田至康 順天堂浦安病院救急診療科  
吉川秀人 宮城県立こども病院神経科  
渡部誠一 土浦協同病院小児科

## はじめに

インフルエンザに伴って発症する急性脳症を示す用語としては、「インフルエンザ関連脳症 (influenza-associated encephalopathy)」が最も正確である。いっぽう、通称として「インフルエンザ脳症」と表記されることも多い。本ガイドラインでは、「インフルエンザ脳症」という用語を用いて記述する。

### インフルエンザ脳症の定義

最近 10 年余のインフルエンザ脳症の研究の進歩により、インフルエンザ脳症はきわめて多様であることが明らかになった<sup>1-4</sup>。早期に死亡に至る重症例から、脳症かどうかの判断が難しい軽症例まで、その臨床像はさまざまである。特に近年その存在が明らかになった亜急性・二相性の経過を辿る脳症の臨床経過は、従来の急性脳症の概念とは大きく異なっている。

インフルエンザ脳症の診断は経過中あるいは回復期や死亡後に下されることもあり、必ずしも発症後早期に確定診断できるとは限らない。また、軽症のインフルエンザ脳症と複雑型熱性けいれんや熱せん妄との境界は必ずしも明瞭であるとは限らない。いっぽう、昏睡のような重度の神経症状や検査値異常があり、インフルエンザ脳症の疑いが濃厚な場合は、確定診断前に集中治療を開始することを本ガイドラインでは妨げない。

このガイドラインでは、インフルエンザ脳症を以下のように定義する。

#### A. 必須の項目

##### 1. 急性発症の、意識障害を主徴とする症候群

急性脳症による意識障害は、ほとんどの場合、一定程度(傾眠ないしせん妄)以上の重症度と一定程度(12~24 時間)以上の持続時間を有する。しかし、二相性の経過をとる症例がしばしばあり、この場合、発症後早期の意識障害は一過性でも、後に意識障害の増悪が起きる場合がある。

##### 2. インフルエンザのウイルス学的診断

わが国の臨床現場では、迅速診断キットを用いたインフルエンザ抗原検査がもっとも広く使われるが、ウイルス分離やウイルス RNA 遺伝子検査、ペア血清による抗インフルエンザ抗体価測定も含める。迅速診断キットには一定の頻度で偽陰性・偽陽性が起きることがあるため、確実ではない。特に脳症の症例については、可能であれば複数病因の確定(例えば、迅速診断キットとウイルス分離)が実施できれば理想的である。

#### B. 参考となる項目

1. 発症:インフルエンザに続発する。一般に有熱期に発症する。

2. 臨床症状:しばしばけいれんや頭蓋内圧亢進症候(嘔吐、意識障害、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常、肢位・運動の異常など)をともなう。

3. 検査所見:しばしば血液学的、生化学的な異常所見(多くは非特異的)を伴う。髄液細胞数は正常範囲内であることが多い。

4. 頭部画像所見:頭部 CT・MRI でさまざまなパターンの浮腫性変化が描出されることが多い。

5. 予後:しばしば死亡や神経学的後障害をもたらす。

6. インフルエンザの診断には、周囲での流行状況など疫学的関連事項も参考になる。

#### C. 除外項目

意識障害をきたす他の疾患を除外する。

(II 章 1. 診断の項を参照)

#### 参考文献

1. Mizuguchi M, et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; 186: 45-56.
2. Takanashi J, et al. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2007; 256: 86-9.
3. Tada H, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004; 63: 1854-8.
4. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997; 19: 81-92.



# I. インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応

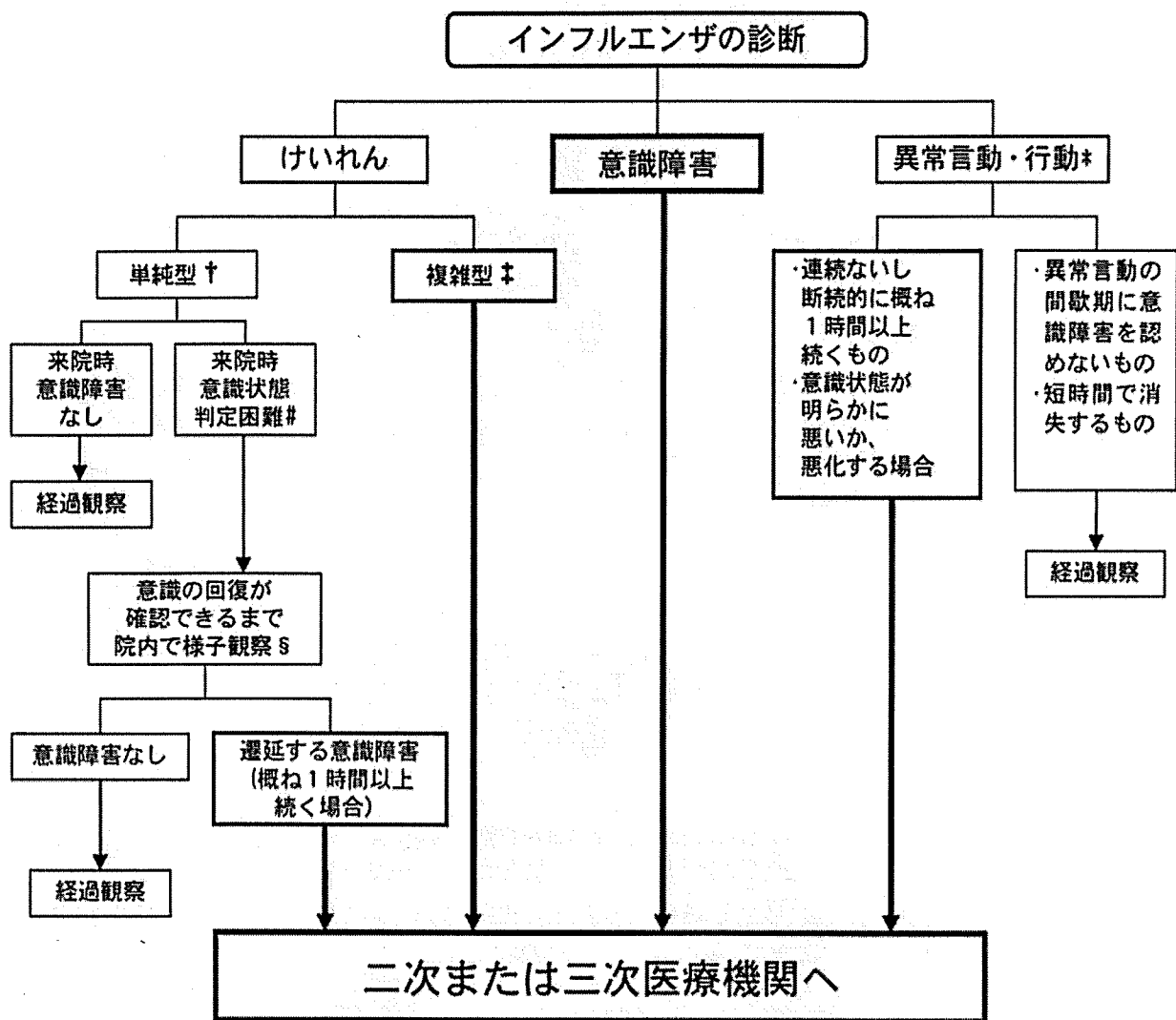


図1 初期対応フローチャート

† 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4, 5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1~3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る。  
帰宅後に神経症状の再燃あるいは新しい症状が出現した場合は、必ず再診するよう確実に指示する。  
特に、二相性の脳症では3~5日後にけいれんや意識障害が出現することがあることを伝える。  
現時点では二相性の脳症を早期に診断する方法は知られていない。

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受診を促すこと。

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<sup>17</sup>。その一方で、こうした神経症状がインフルエンザ脳症の初発症状として出現することも知られている<sup>18</sup>。したがって、けいれんや異常言動・行動が脳症によるものかどうかの判断は重要であるが、実際には必ずしも容易であるとは限らない。第1章では、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、どのような場合に「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、第2章「インフルエンザ脳症の診断指針」に記載した。なお、本ガイドラインにもとづいた一次医療機関の対応では、オーバートリアージになることがあり得る。しかしインフルエンザ脳症の重症度と、早期診断・早期治療により予後を改善できる可能性に鑑みれば、許容できると思われる。

## 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「インフルエンザ抗原検査（いわゆる迅速診断キット）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があり、周囲の流行状況や急な高熱などの臨床症状をもとに暫定的に診断することもある。このような場合は、抗原検査の再検査やウイルス分離、ペーア血清抗体価の測定などにより、診断を確定することが望ましい。

## 2. 初発神経症状（図1）

インフルエンザ関連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

「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<sup>8</sup>。インフルエンザ罹患時に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。軽度の意識障害は診断が容易でない場合があり得る。意識が清明であるという確信が持てない場合は、二次または三次医療機関へ紹介することを考慮する。

意識レベルの判定法を表1～3に示す。わが国ではJapan Coma Scaleが広く用いられている。Japan Coma Scaleは多くの医療従事者が知っており、理解もしやすい。一方、近年は成人ではGlasgow Coma Scaleが用いられることが多くなり<sup>9</sup>、その乳幼児用改訂版も知られている<sup>10</sup>。実際には、どちらでも使い慣れているものを使用すればよいと思われる。

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	刺激しないで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)

表3. Glasgow Coma Scale

Glasgow Coma Scale <sup>9</sup>		Glasgow Coma Scale 乳児用改訂版 <sup>10</sup>	
活動	最良反応	活動	最良反応
E 開眼(Eye Opening)		E 開眼(Eye Opening)	
自発開眼	4	自発開眼	4
声かけで開眼	3	声かけで開眼	3
痛み刺激で開眼	2	痛み刺激で開眼	2
開眼せず	1	開眼せず	1
V 発語(Verbal Response)		V 発語(Verbal Response)	
見当識良好	5	機嫌よく喃語を喋る	5
混乱した会話	4	不機嫌	4
不適切な言葉	3	痛み刺激で泣く	3
言葉にならない音声	2	痛み刺激でうめき声	2
発声せず	1	声を出さない	1
M 運動(Motor Response)		M 運動(Motor Response)	
命令に従う	6	正常な自発運動	6
疼痛部位の認識可能	5	触れると逃避反応	5
痛み刺激で逃避反応	4	痛み刺激で逃避反応	4
異常な四肢の屈曲反応	3	異常な四肢の屈曲反応	3
異常な四肢の伸展反応	2	異常な四肢の伸展反応	2
動かさない	1	動かさない	1

記載例：E3+V2+M4=9

## B. けいれん

インフルエンザ罹患時にけいれんを認めた場合、熱性けいれんの分類に準じて単純型・複雑型（複合型）に分け、それぞれについて対応を示した。インフルエンザ脳症に伴うけいれんは、本質的には熱性けいれんとは異なり、最も注意すべきはけいれん後の意識障害である。意識障害については前項を参照していただきたい。

- (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、を指す。

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され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へ紹介する。

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へ紹介する。

- (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)を指す。

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、脳症へ進展しない異常言動・行動との鑑別が必要である<sup>3</sup>。

本指針では、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<sup>1</sup>。一方で、異常言動の间歇期には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<sup>11</sup>。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へ紹介する適応となる。

表4、5に異常言動・行動の例を示した<sup>2</sup>。

表4. 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「小さないのち」アンケート調査より)

- 
- ① 両親がわからない、いない人がいると言う(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。
-