

201028028A

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22年度 総括・分担研究報告書

平成23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22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】

II 平成22年度 分担研究報告

1 日本の小児における新型インフルエンザ脳症の実態（全国調査結果）

森島 恒雄 9

2 感染症発生動向調査に基づくインフルエンザ脳症の疫学的検討

岡部 信彦 13

3 H1N1 新型インフルエンザおよび H5N1 鳥インフルエンザのウイルス学的解析

河岡 義裕 18

4 新型インフルエンザ小児死亡例の実態調査

奥村 彰久 21

5 新型インフルエンザ (pdm influenza H1N1 2009) 脳症に関する実態調査

河島 尚志 29

6 A/H1N1pdm 感染に伴ったインフルエンザ脳症の病理学的解析に関する研究

長谷川 秀樹 34

- 7 新型インフルエンザ脳症における血清および髄液 high mobility group box1 の動態
市山 高志 39
- 8 重症肺炎・急性脳症を合併した 2009H1N1 インフルエンザ小児例におけるサイトカインを中心とした炎症性分子の検討
伊藤 嘉規 43
- 9 生体マーカーを用いた脳炎・脳症患者の病態評価
塚原 宏一 47
- 10 新型インフルエンザにおける宿主遺伝子発現の検討
～DNA マイクロアレイによる解析～
森島 恒雄 51
- 11 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 56
- 12 代謝異常における脳症の関与
インフルエンザ脳症とそれ以外の脳症の発症形態の比較およびサイトカインの脂肪酸 β 酸化能への影響評価
山口 清次 58
- 13 急性脳症関連遺伝子の解析
水口 雅 67
- 14 インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析
蒔田 泰誠 71

III 研究成果の刊行に関する一覧

I 総括研究報告

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)

総括研究報告書

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 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 教授

研究要旨

(目的) インフルエンザ脳症の疫学調査を実施し、臨床像を明らかにする。また、病態解明から治療法・予防法を確立する。本症の発症に関与する宿主側因子を明らかにし、それに基づく発症前診断法を確立することが主な目的である。今年度は、特に 2009AH1N1 インフルエンザ(新型インフルエンザ)における脳症の疫学・臨床像・病理・病態についても研究を進めた。

(方法) ①疫学・臨床像：本研究班において、2009AH1N1 インフルエンザ脳症の全国調査を実施した。②病態：新型インフルエンザにおける脳症と肺炎について病態解析を実施した。各種サイトカイン・ケモカインなどの測定や、DNA マイクロアレイによる急性期 mRNA 発現の解析を病態解析のツールとした。③病理：新型インフルエンザ脳症の死亡例 3 例の病理像を明らかにした。また、小児の新型インフルエンザによる死亡例全 41 例の病像を明らかにした。④本症の発症にかかわる宿主側因子について SNPs 解析を実施した。

(結果と考察) ①疫学・臨床像：全国から 15 歳未満 188 例の詳細な報告が集められた。罹患年齢は季節性インフルエンザに比較して高く(中央値 7 歳)、初発神経症状は、異常行動の頻度が高かった。予後は、致命率 7%と季節性とほぼ同じであったが、後遺症率は 14%と低かった。②病態：新型インフルエンザ脳症の重症例では血小板の低下、AST・CK の著増が認められ多臓器不全が推定された。サイトカイン・ケモカイン測定の中では RANTES、HMGB1 がとくに高値を示した。③病理：剖検例の解析では、脳内における 2009AH1N1 インフルエンザウイルスの増殖は認められず、脳浮腫・脳出血・血管周囲への血漿タンパクの漏出が特徴的であった。また、小児の新型インフルエンザ死亡例全 41 例の解析で急性脳症 15 例(36%)が認められ、予期せぬ心肺停止 15 例と共に最も重要な死亡原因であった。本邦では、欧米と異なり、急性呼吸不全による小児死亡は少なく、脳症が重要な要因であることを確認した。④本症にかかわる宿主側因子として、CPT II や ADORA2A などの遺伝子異常の可能性について検討を続けている。

研究組織
研究分担者
森島恒雄(岡山大学大学院医歯学総合研究科)
岡部信彦(国立感染症研究所・感染症情報センター)
薙田泰誠(理化学研究所)
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)
水口雅(東京大学大学院医学系研究科)
市山高志(山口大学大学院医学系研究科)
奥村彰久(順天堂大学医学部)
長谷川秀樹(国立感染症研究所)
伊藤嘉規(名古屋大学附属病院)
河島尚志(東京医科大学)
新矢恭子(神戸大学大学院医学研究科)
塚原宏一(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)

らかにしてきた(炎症性サイトカインの役割、アポトーシスの関与、血管内皮細胞の障害、REDOX制御の障害など)。これらの解析から新たな治療法の確立を目指す。特に近年の研究で酸化ストレスマーカーが病態を悪化させることが明らかになりこれは新たな治療法の確立につながる。

(3)「新型インフルエンザ」による小児死亡例全41例の詳細を調査し、病態を明らかにし、また、成人を含む同脳症死亡例の病理を調べ、重症合併症の対策をたてる。

(4)H5N1高病原性鳥インフルエンザのヒト重症例の治療法は全く確立していない。インフルエンザ脳症で我々が明らかにしてきた病態(図参照)とH5N1インフルエンザ重症例とは高サイトカイン血症、COX2の高発現、SODの関与、T lymphocyteの抑制、好中球・マクロファージの活性化など類似点が多い。動物実験及び、invitro実験系を通じて「重症インフルエンザ」の「抗炎症、REDOX制御も加味した治療法」の確立を目指す。

A、研究目的

(1)これまで本研究班ではインフルエンザ脳症の1 疫学、2 臨床像、3 診断、4 治療、5 病態、6 発症素因などについて明らかにし、国民に本症の知識を広め、平成15年、厚生労働省研究班として「インフルエンザ脳症ガイドライン」を作成し、普及に努めてきた。平成21年9月、このガイドラインを改訂し、小児科医を中心に、「新型インフルエンザ」脳症などに対して全国的に広く用いられている。今年度はとくに「新型インフルエンザ」脳症の臨床像・病態・宿主の遺伝子発現・予後(改訂されたインフルエンザ脳症ガイドラインの治療効果の検証)、脳症死亡例の病理、小児死亡例の解析などについても検討を行った。

(2)従来の研究の中で、種々の病態を明

B、研究方法

(1) 全国の入院病床を有する小児科診療施設に対して「新型インフルエンザ」脳症についてアンケート調査を実施した。

(2) インフルエンザ脳症の病態解析のため、炎症性サイトカインによるアポトーシスの進行、血管内皮細胞の障害によるBBBの破壊、フリーラジカルの病態への関与、最近注目されているHMGB1の動態、REDOXの病態への関与などについて検討した。また、脂肪酸β酸化異常症など先天性代謝異常を基盤とする脳症発症のメカニズムなどを調べた。

(3) インフルエンザ脳症の発症に関与する遺伝子多型を明らかにするため、SNPs解析を実施した。また、「新型インフルエンザ」脳症と肺炎患者について急性期遺伝子発現の差異をDNAマイクロアレイ法によりmRNAの発現を比較し検討した。

(4) 「新型インフルエンザ」脳症死亡例の

病理学的検討と「新型インフルエンザ」小児死亡例全41例の詳細な調査を実施した。

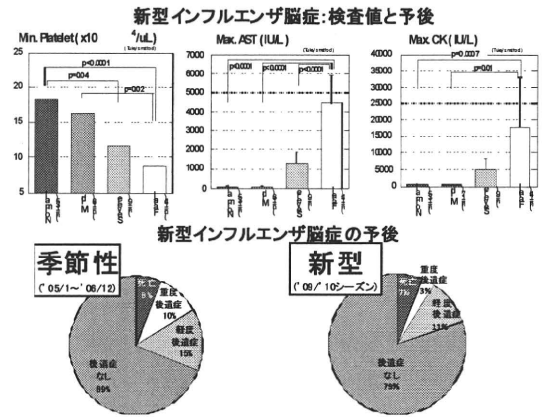
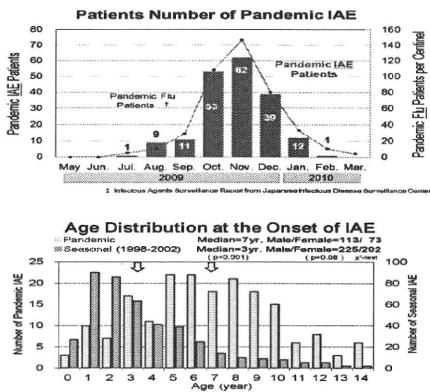
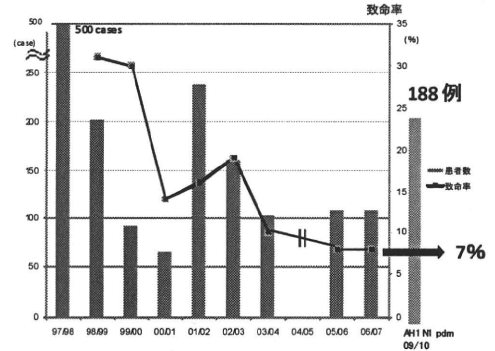
C、研究結果

(1) 「新型インフルエンザ」脳症の臨床像

全国調査の結果から以下のことが明らかになった。

平成21年7月最初の脳症患者の報告があり、同11月62例の報告をピークとし、その後漸減し、平成22年3月の報告はなかった。この月別報告数の推移は、国立感染症研究所感染症情報センターによる「新型インフルエンザ」届出患者数の推移と完全に一致していた。15歳未満の患者数は188例であり、罹患年齢の中央値は7歳と季節性脳症の3歳と比較すると有意に高かった。

インフルエンザ脳症発症数と致命率の推移(1998-)
—診療ガイドライン2009. 9月改訂—



(2) 「新型インフルエンザ」脳症の病態解析

初発神経症状としては、異常言動(熱せんもう)が季節性脳症に比べ有意に多かった。治療は平成21年9月本研究班によって示されたインフルエンザ脳症ガイドライン改訂版が全国的に広く用いられた。臨床検査では重症例で血小板の低下・ASTの上昇・CKの上昇が認められるなど、季節性インフルエンザで見られたサイトカイン・ケモカインなどによる多臓器不全が同様に認められた。予後は致命率7%、後遺症率14%であり、季節性脳症後遺症率(25%)に比べ、後遺症については有意に低下していた。以上から改訂版は有効に機能したと考えられる。

血清および髄液中のhigh mobility group box 1 (HMGB1)の動態を測定した。HMGB1はNF-κBなどの転写因子の機能発現に重要な核内DNA結合蛋白質であるとともに、壊死細胞や活性化マクロファージ・樹状細胞から分泌されサイトカインとして細胞間情報伝達物質としての機能も有する。この際、炎症のメディエーターとしての作用を有し、病態修飾などの機能が推定されている。「新型インフルエンザ」脳症の予後不良群では、正常コントロールに比較して、血清中で有意な高値を認めた。また肺炎を合併した脳症においてとくに上昇していた。これらの結果はサイトカイン・ケモカインが本症の重症化に関与することを示唆している。

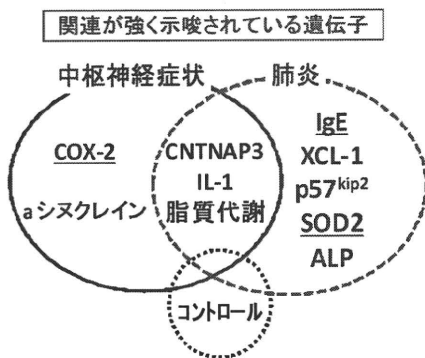
(3) インフルエンザ脳症に關与する宿主側因子

SNPs解析の結果からCPT-IIおよびADORAなどの可能性が示唆された。また、DNAマイクロアレイによる急性期遺伝子発現による解析からは、以下の図に示すように、COX-2や α シヌクレイン、CNTNAPおよび脂質代謝関連遺伝子の発現増強が認められた。とくにCOX-2の遺伝子発現の増強は、H5N1高病原性鳥インフルエンザによるヒト重症例においても確認されており、極めて重要な知見と思われた。今後症例を増やし、SNPs解析をさらに進めてきたい。

現在絞込みが進んでいる宿主側因子

- ①MAT1A：メチオニン代謝関連酵素
- ②CPT-II：カルニチン代謝関連酵素
- ③MMP-9/TIMP-1：血液脳関門基底膜障害
- ④CNTNAP-3：ニューロン・グリア interaction関連蛋白
- ⑤COX-2：プロスタグランジンEの関連酵素
- ⑥ α シヌクレイン：パーキンソン病関連蛋白
- ⑦ADORA2A多型
- ⑧rs10782486

→複数の遺伝子多型/変異の関連について解析を進めている。



(4) 「新型インフルエンザ」脳症の病理学的解析および小児死亡例全41例の調査結果

成人を含む3例の脳症患者剖検例の病理像を解析した。脳内における2009AH1N1インフルエンザウイルスの増殖は認められず、脳浮腫・脳出血・血管周囲への血漿タンパクの漏出が特徴的であった。これらは季節性脳症の病理像とほぼ同じである。

新型インフルエンザ脳症 男児死亡例の病理所見

臨床経過

第1病日:夕方から38度の発熱がみられたが、全身状態が良好であり、自宅で様子を見ていた。

第2病日:午前中に基幹院を受診し、インフルエンザA型(+)と診断されザシタミルとアセトアミノフェンを処方された。帰宅後、嘔吐・発熱が出現。基幹院へ搬送中に意識が不穏状態になった。ただし、アセトアミノフェン投与、ステロイド療法が行われた。

第3病日:呼吸回数が低下を認めため帰院後、当院ICUへ搬送された。

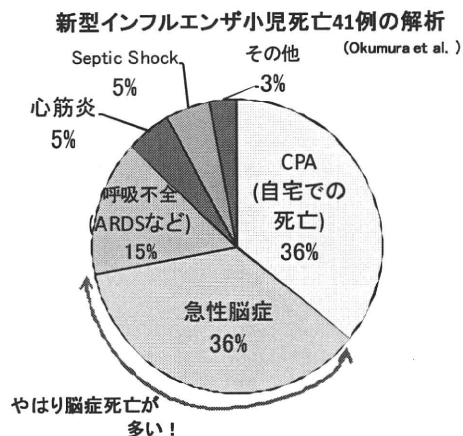
第4病日:ICUにて全身管理を行うも、多臓器不全にて死亡となった。

神経病理学的所見のまとめ

診断:インフルエンザ脳症
直接死因:脳浮腫、脳ヘルニア、続発性脳転出

(1)脳浮腫とうつ血
(2)脳ヘルニアと小脳扁桃ヘルニア
(3)続発性脳転出
(4)白質のグリア細胞の腫大
(5)脳炎や髄膜炎の所見(-)炎症細胞浸潤(-)
(6)血管壁から血漿成分が脳実質へ漏出

小児の新型インフルエンザ死亡41例の解析では急性脳症15例(36%)が認められ、予期せぬ心肺停止15例と共に最も重要な死亡原因であった。本邦では、欧米と異なり、急性呼吸不全による小児死亡は少なく、脳症が重要な要因であることを確認した。



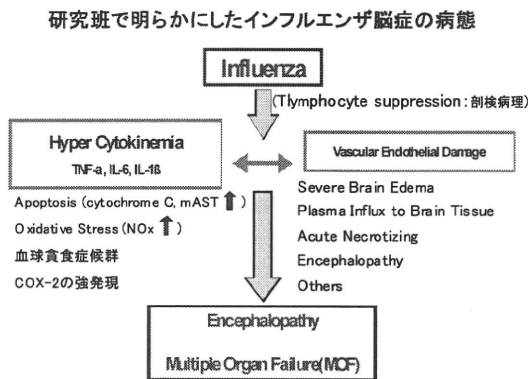
新型インフルエンザ小児死亡41例の基礎疾患・背景因子

基礎疾患 (n=41)		背景因子	
すべて	14 (34%)	熱性けいれんの既往	6 (15%)
染色体異常	1 (2%)	予防接種	
早産	4 (10%)	2009 H1N1 (n=37)	
喘息	7 (17%)	None	36 (97%)
喘息以外のアレルギー	2 (5%)	Once	1 (3%)
慢性肺疾患	4 (10%)	Seasonal flu (n=33)	
気管切開	1 (2%)	None	31 (94%)
先天性心疾患	1 (2%)	Once	2 (6%)
内分泌疾患	0	Flu患者との接触 (n=34)	
脳性麻痺	6 (15%)	すべて	15 (44%)
精神遅滞	10 (24%)	家族	8 (24%)
てんかん	8 (20%)		
神経筋疾患	1 (2%)		
免疫異常	0		
腎疾患	1 (2%)		
肥満	0		

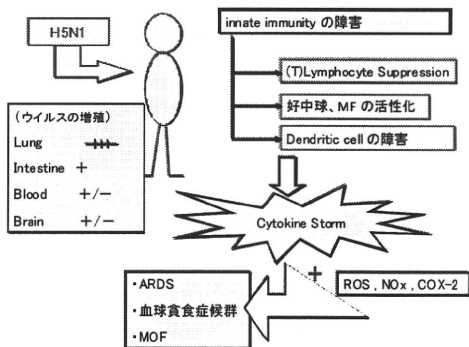
D・E、考案とまとめ

以上のごとく、「新型インフルエンザ」脳症の臨床像・病態・病理について貴重な知見を得ることができた。また、本症の宿主側因子の検討についてもSNPs解析およびDNAマイクロアレイ解析から興味深い結果を得ることができ、今後さらに検討を進めていきたい。「新型インフルエンザ」脳症の病態解析から明らかになりつつあることのひとつとして、H5N1高病原性鳥インフルエンザヒト重症例と極似する点が多いことが挙げられる。(以下の図参照)。したがって本研究の進展は将来侵入が危惧されている高病原性インフルエンザ重症例に対する診療の上で、重要な情報をもたらす可能性が高い。

インフルエンザ脳症と H5N1 高病原性鳥インフルエンザヒト重症例(類似点)



現在推測されるH5N1重症化の機序



F. 研究発表

1. 論文発表(主なもの)

- Tsuge M, Yasui K, Ichiyawa T, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Morishima T. Increase of tumor necrosis factor-alpha in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. *Microbiol Immunol.* 54(7): 417-24, 2010.
- Tadokoro R, Okumura A, Nakazawa T, Hara S, Yamakawa Y, Kamata A, Kinoshita K, Obinata K, Shimizu T. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with hemophagocytic syndrome. *Brain Dev* 2010; 32: 477-481.
- Kawashima H, Go S, Kashiwagi Y, Morishima Y, Miura T, Ushio M, Nishimata S, Takekuma K. Cytokine profiles of suction pulmonary secretions from children infected with pandemic influenza A(H1N1) 2009. *Crit Care.* 2010;14:411.
- Kawashima H, Yamanaka G, Ishii C, Kashiwagi Y, Takekuma K, Watanabe Y. Nitrite and nitrate as a new target of treatments in influenza-associated encephalopathy *J Pediatr Infect Diseases* 2010;5:171-76
- Kawashima H, Go S, et al. Extreme Efficiency of Airway Pressure Release Ventilation (APRV) in a Patient Suffering from Acute Lung Injury with Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and High Cytokines. *Indian J Pediatr.* 2010 Oct 27.
- Kawashima H, Go S, et al. Cytokine profiles of suction pulmonary secretions from children infected with pandemic influenza A(H1N1) 2009. *Crit Care.* 2010;14:411.
- Kawashima H, Suzuki K, et al. Anti-glutamate receptor antibodies in pediatric enteroviral encephalitis. *Int J Neurosci.* 2010;120:99-103.
- Kawashima H, Yamanaka et al. Nitrite and nitrate as a new target of treatments in influenza-associated encephalopathy *J Pediatr Infect*

Diseases 2010;5:171-76

- Okumura A, Abe S, Hara S, Aoyagi Y, Shimizu T, Watanabe K. Transiently reduced water diffusion in the corpus callosum in infants with benign partial epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2010; 32(7): 564-566.

- Okumura A, Morita M, Ikeno M, Abe S, Shimizu T. Acute encephalopathy in a child with secondary carnitine deficiency due to pivalate-conjugated antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(1): 92.

- Sekigawa M, Okumura A, Niiijima S, Hayashi M, Tanaka K, Shimizu T. Autoimmune focal encephalitis shows marked hypermetabolism on positron emission tomography. *J Pediatr* 2010; 156(1): 158-60.

- Ichiyama T. Acute encephalopathy/encephalitis in childhood: a relatively common and potentially devastating clinical syndrome. *Brain Dev* 2010; 32: 433-434.

- Aydin ÖF, Ichiyama T, Anlar B. Serum and cerebrospinal fluid cytokine concentrations in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 2010; 32: 463-466.

- Hasegawa S, Ichiyama T, Kohno F, Korenaga Y, Ohsaki A, Hirano R, Haneda Y, Fukano R, Furukawa S. Prostaglandin E2 suppresses β 1-integrin expression via E-prostanoid receptor in human monocytes/macrophages. *Cell Immunol* 2010; 263: 161-165.

- Nakagawa K, Kawana S, Hasegawa Y, Yamaguchi T: Simplified method for the chemical diagnosis of organic aciduria using GC/MS. *Journal of Chromatography B* 878(13-14): 942-948, 2010 (April)

- Li H, Fukuda S, Hasegawa Y, Kobayashi H, Purevsuren J, Mushimoto Y, Yamaguchi S: Effect of heat stress and bezafibrate on mitochondrial β -oxidation: Comparison between cultured cells from normal and mitochondrial fatty acid oxidation disorder children using in vitro probe acylcarnitine profiling assay. *Brain & Development* 32: 362-370, 2010 (May)

- Shinya K, Makino A, Hatta M, Watanabe S, Kim JH, Kawaoka Y. A mutation in H5 hemagglutinin that conferred human

receptor recognition is not stably maintained during duck passage. *J Gen Virol*. 91(Pt 6) 1461-3. 2010

- Nagasaka H, Okano Y, Aizawa M, Miida T, Yorifuji T, Tajima G, Sakura N, Takatani T, Sanayama Y, Sugamoto K, Mayumi M, Kobayashi K, Hirano K, Takayanagi M, Tsukahara H. Altered metabolisms of mediators controlling vascular function and enhanced oxidative stress in asymptomatic children with congenital portosystemic venous shunt. *Metabolism* 59 (1): 107-113, 2010.

- Tsukahara H, Nagasaka H, Tokuriki S, Mayumi M. Coupling of the citrulline recycling to endothelial NO production. *Mol Genet Metab* 99 (4): 438, 2010.

- 水口雅. インフルエンザ脳症の診療-ガイドライン改訂を踏まえて. *日本医事新報* 2010; 4480: 73-77.

- Kawabe S, Ito Y, Ohta R, Sofue A, Gotoh K, Morishima T, Kimura H. Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy. *J Med Virol* 82(8):1410-5, 2010

- Ichinohe T, Ainai A, Ami Y, Nagata N, Iwata N, Kawaguchi A, Suzaki Y, Odagiri T, Tashiro M, Takahashi H, Strayer D, Carter W, Chiba J, Tamura S, Sata T, Kurata T, and Hasegawa H. Intranasal administration of adjuvant-combined vaccine protects monkeys from challenge with the highly pathogenic influenza A H5N1 virus. *J Med Virol* 2010 Oct;82(10):1754-61.

- Kuroda M, Katano H, Nakajima N, Tobiume M, Ainai A, Sekizuka T, Hasegawa H, Tashiro M, Sasaki Y, Arakawa Y, Hata S, Watanabe M, Sata T. Characterization of quasispecies of pandemic 2009 influenza A virus (A/H1N1/2009) by de novo sequencing using a next-generation DNA sequencer. *PLoS One*. 2010 Apr 23;5(4):e10256.

- Sakabe S, Iwatsuki-Horimoto K, Horimoto T, Nidom CA, Le MQ, Takano R, Kubota-Koketsu R, Okuno Y, Ozawa M, Kawaoka Y. A cross-reactive neutralizing monoclonal antibody protects mice from H5N1 and pandemic (H1N1)2009 virus infection. *Antiviral Research* 88:249-255, 2010.

2. 学会発表(主なもの)

- ・ 市山高志. シンポジウム「急性脳症の診療・研究最前線」. 病態解析と治療戦略. 第52回日本小児神経学会. 福岡. 2010. 5. 20-22
- ・ 市山高志. 特別講演. 脳炎・脳症、髄膜炎トピックス. 第134回日本小児科学会徳島地方会. 徳島. 2010. 6. 12
- ・ Yamaguchi S: Heat Stress and Acute Encephalopathy in Childhood due to Inherited Organic and Fatty Acid Disorders. International Symposium on Epilepsy in Neurometabolic Diseases. Taipei, Taiwan, 2010
- ・ 水口雅: [急性脳症の診療・研究最前線] インフルエンザ脳症の最新情報. 第52回日本小児神経学会総会シンポジウム, 福岡, 2010年5月22日
- ・ 長谷川秀樹、永田典代、岩田奈緒子、辻隆裕、佐多徹太郎 新型インフルエンザウイルス A/(H1N1)pdm のフェレットにおける病原性の検討 第99回日本病理学会総会 2010年4月東京
- ・ 中島典子、羽田悟、飛梅実、片野晴隆、永田典代、長谷川秀樹、岩田奈緒子、辻隆裕、渡辺正秀、佐多徹太郎 本邦初の新型インフルエンザウイルス (A/H1N1pdm) 肺炎の剖検例 第99回日本病理学会総会 2010年4月東京
- ・ Gu Y, Shimada T, Yasui Y, Tada Y, Okabe N: National Surveillance of Influenza A(H1N1)2009 Associated Encephalopathy in Japan, 2009-2010. 6th TEPHINET Global Scientific Conference. Cape Town, December 2010

G、知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

II 分担研究報告

インフルエンザA(H1N1)2009(新型インフルエンザ)脳症全国調査結果

研究分担者 森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学 教授

研究協力者 長岡義晴 岡山大学病院小児科 助教

研究要旨

インフルエンザA(H1N1)2009(新型インフルエンザ)脳症の全国アンケート調査を実施し、明らかになった概要を以下にまとめた。

1. 新型インフルエンザ脳症の報告は、188例(15歳未満)であり、新型インフルエンザの流行規模から考えるとくに新型ウィルスで発症頻度が高いとは考えられなかった。
2. 新型脳症の発症年齢中央値は7歳で、季節性脳症の3歳に比べ有意に高かった。
3. 初発神経症状は、季節性に比べ明らかに異常言動の頻度が高かった。
4. 脳画像所見では、MRIで脳梁・脳梁膨大部に一過性の高信号を示した。
5. 予後不良例で血小板数の低下、ASTの上昇、CKの上昇が著明であり、これらは季節性と同様cytokineなどによる多臓器不全が起きたと推定される。
6. 致命率は7%であり、季節性インフルエンザ脳症とほぼ同じであったが、後遺症率は14%と季節性脳症に比べて有意に改善していた。
7. 以上の結果から、本研究班で2009年9月に改訂した「インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版」が有効に機能したと考えられる。
8. 新型インフルエンザによる15歳未満の全死亡は41例と考えられ、その中で脳症による死亡は15例(36%)と最も高く、依然としてインフルエンザ脳症がインフルエンザの合併症として最も重要な課題であると考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザA(H1N1)2009(以下新型インフルエンザ)の小児における脳症の臨床像および病態を明らかにする。

B. 研究方法

厚生労働省の本研究班において、2010年4月までに発症したインフルエンザ脳症について全国小児科入院施設を有するすべての医療機関にアンケートを依頼した。

C. 研究結果

1. 新型インフルエンザ脳症は厚生労働省研究班の集計では188人が報告された。この数年の約100例の脳症発症数と小児での流

行規模・罹患者数を考慮すると、新型インフルエンザでとくに脳症発症頻度が高いとは考えられなかった(図1)。ウィルス亜型の検討では、抗原検査でA型陽性またはPCR法でインフルエンザA(H1N1)2009陽性を新型インフルエンザとした。(この時期A型陽性患者の99%以上がインフルエンザA(H1N1)2009であった。)

2. 最初の報告は2009年7月であり、その後急速に発症が増加し、11月には62例が発症し、ピークを迎えた。その後漸減し、2010年3月以降は認められなくなった(図2)。臨床像の特徴として、新型脳症の発症年齢中央値は7歳で、季節性脳症の3歳に比べ有意

に高かった(図3)。初発神経症状は、季節性に比べ明らかに異常言動の頻度が高く(図4)、脳画像所見では、MRIで脳梁・脳梁膨大部に一過性の高信号を示す症例が多かった。予後不良例でAST、CK、フェリチンなどの異常高値を認め、季節性と同様cytokineなどによる多臓器不全が起きたと推定される(図5A, B)。

3. 予後は致命率約7%後遺症率14%であり、季節性に比べ、致命率はほぼ同じであるが、後遺症率は有意に改善していた(図6)。
4. 図7に本研究班で調査した新型インフルエンザによる小児死亡全41例の死亡原因を示す。(詳細は本報告書の奥村分担研究者の報告を参考にさせていただきたい)全死亡の36%(15例)がインフルエンザ脳症によるものであった。一方、呼吸不全(ARDS)による死亡は6例(15%)と諸外国に比べて極めて少ない死者数であった。
5. 昨年9月改訂されたガイドラインはかなり普及していた。
6. 予後は現在中間集計で致命率約7%、後遺症率14%であり季節性に比べやや後遺症の頻度が低かった。新型インフルエンザによる小児死亡41例の約1/3が脳症によると推定された。年齢は5-10歳の年長児が多く、中央値は8歳と、季節性に比べ有意に高年齢である。

図1

インフルエンザ脳症発症数と致命率の推移(1998-)
—診療ガイドライン2009. 9月改訂—

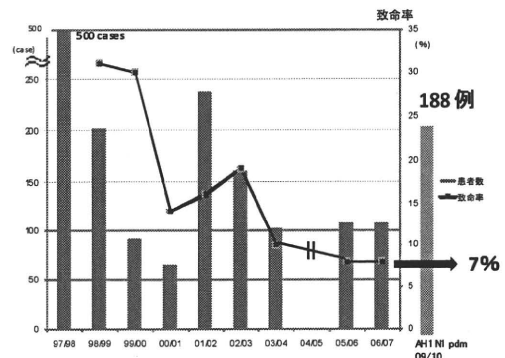


図2

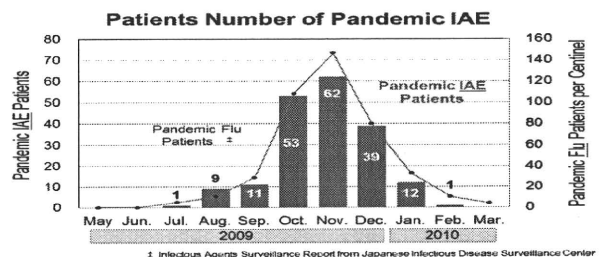


図3

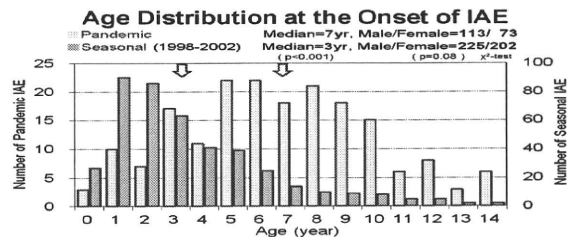


図4

Neurological Symptoms at the Onset

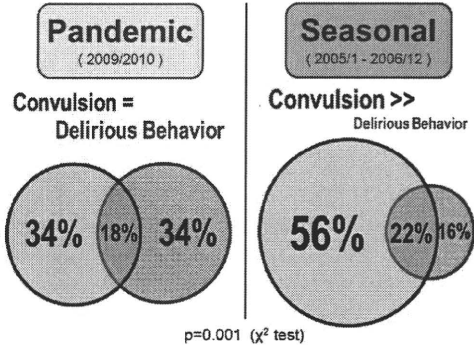


図5A

新型インフルエンザ脳症の検査所見と予後

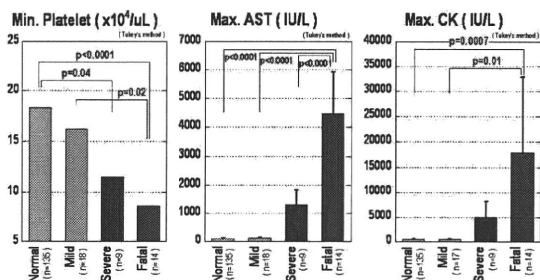


図5B

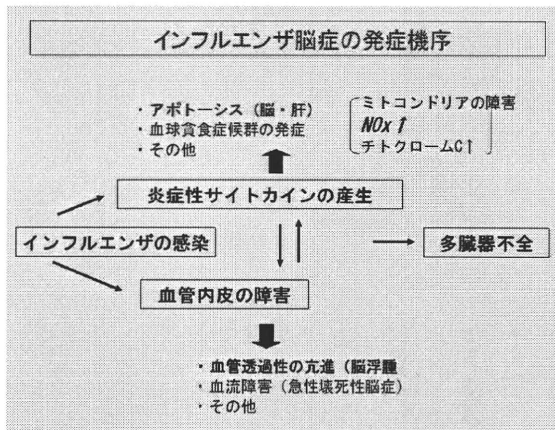


図6

新型インフルエンザ脳症の予後

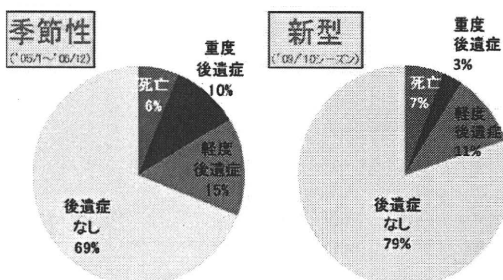
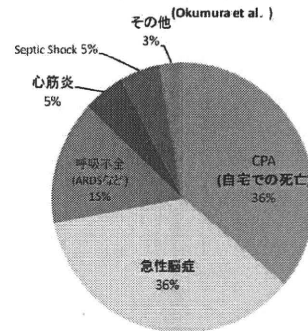


図7

新型インフルエンザ小児死亡41例の解析



D. 考察

新型インフルエンザ脳症の発症は例年に比べて多かった。とくに年長児に多い傾向を示した。この罹患年齢の違いが異常行動(熱せんもう)の多さに関連していた。本研究班により改訂されたインフルエンザ脳症ガイドラインは、本症の予後、とくに後遺症の軽減に役立っていた。しかし、インフルエンザの合併症から見たとき小児死亡例の最も高頻度に認められるのはインフルエンザ脳症であり、本症の重要性は依然として高いと考えられる。今後新たに出現すると考えられる「新型インフルエンザ」についてより有効な治療法を確立する必要がある。

E. 結論

新型インフルエンザ脳症の特徴を今後さらに検討していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsuge M, Yasui K, Ichiyawa T, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Morishima T., Increase of tumor necrosis factor-alpha in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. Microbiol Immunol., 2010; 54: 417-424.

4.

2. 学会発表

1. Nagaoka Y. Morishima T. et.al: 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Associated Encephalopathy Among Japanese Children. Option for the Control of Influenza VII. Sep.2011/Hong Kong

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2011年3月10日現在なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

感染症発生動向調査に基づくインフルエンザ脳症の疫学的検討

研究分担者 岡部信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究協力者 具 芳明（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）

島田智恵（国立感染症研究所感染症情報センター）

安井良則（国立感染症研究所感染症情報センター）

多田有希（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究要旨

【目的】感染症発生動向調査の結果を用い、季節性インフルエンザとインフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症の報告数、好発年齢、致死率などに違いがあるか検討する。

【方法】2004 年第 28 週～2010 年 13 週の期間に報告された急性脳炎・脳症報告症例のうち、インフルエンザ脳症と報告された症例のデータを検討した。

【結果】2009 年第 28 週から 2010 年第 13 週には多くのインフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症が届出されていた。インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症の致死率は季節性インフルエンザと比べ有意に低かった。年齢分布はインフルエンザ A(H1N1)2009 で有意に高かった。人口当りで見ると、季節性インフルエンザ A による脳症は 0-4 歳がピークであったが、インフルエンザ A(H1N1)2009 では 5-9 歳にピークを認めた。

【考察】インフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症報告数の多さについては、インフルエンザ脳症の注目度が高まったことによる報告バイアスが生じた可能性を考慮する必要がある。インフルエンザ脳症の疫学的な症例定義の再検討が求められる。致死率の低さも報告バイアスが影響している可能性がある。ウイルスや感染者の特性や、治療の進歩による致死率低下の可能性についてはより詳細な臨床的、疫学的検討が必要である。年齢分布の違いについては、ウイルス学的あるいは生物学的な原因の他に、インフルエンザの発症者が多かった年齢層の差が影響している可能性も考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症・脳炎（以下インフルエンザ脳症）は 2004 年 3 月より「急性脳炎・脳症」に含まれるものとして、感染症法に基づく感染症発生動向調査において全数届出の対象となった。サーベイランスの結果を元に、季節性インフルエンザとインフルエンザ A(H1N1)2009 による脳症の報告数、発症率、好発年齢、致死率など

に違いがあるか検討する。

B. 方法

感染症発生動向調査における急性脳炎・脳症の症例定義は、「①意識障害を伴って死亡した者、又は意識障害を伴って 24 時間以上入院した者、および②a. 38℃以上の高熱 b. 何らかの中樞神経症状 c. 先行感染症状のうち、少なくとも 1 つを満た

す症例で、熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する」とされている。この症例定義に基づいて届出された症例のうち、インフルエンザの診断が記載されているものをインフルエンザ脳症と定義した。感染症発生動向調査から、2004年第28週～2010年13週の期間に報告された急性脳炎・脳症報告症例のうち、インフルエンザ脳症と報告された症例のデータを検討対象とした。人口については、総務省統計局のホームページ (<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/index.htm>) より、それぞれの年の10月1日現在の推計人口を用いた。

倫理的配慮

すでに匿名化された感染症サーベイランスへの届出情報のみを扱うので、倫理的配慮は必要ない。

C. 結果

季節性インフルエンザによるインフルエンザ脳症の届出は35-55例/シーズンであったが、2009年第28週から2010年第13週の期間では330例のインフルエンザ脳症が届出されていた(図1)。

脳症の原因となったインフルエンザウイルスの型別のインフルエンザ脳症報告数および死亡例報告数を各シーズン別に示す(表1)。2004/2005年シーズンはインフルエンザBによるインフルエンザ脳症の報告が多かったが、2005/2006年シーズン以降は季節性インフルエンザAによるインフルエンザ脳症の報告が多く、2009/2010年シーズンはインフルエンザA(H1N1)2009による脳症の報告がほとんどであった。

インフルエンザ脳症例の疫学的特徴をウイルスの型別に表2に示す。季節性インフルエンザAおよびインフルエンザA(H1N1)2009では男性の報告例が多かった。インフルエンザBでは、インフルエンザA(H1N1)2009と比べ、男性のインフルエンザ脳症報告例が有意に少なかった($p=0.012$, Chi-square test)。年齢の中央値は季節性インフルエンザAおよびインフルエンザBとともに4歳、インフルエンザA(H1N1)2009では7歳であり、インフルエンザA(H1N1)2009ではより高い年齢層での発症者が多かった(季節性インフルエンザA、Bに対してそれぞれ $p<0.001$, $p=0.006$, Mann-Whitney test)。インフルエンザA(H1N1)2009での致死率は3.7%であり、季節性インフルエンザA(13.0%)、インフルエンザB(14.0%)と比べ致死率が有意に低かった(それぞれ $p=0.001$, $p=0.002$, Chi-square test)。

図2に、各シーズン別に、インフルエンザAによるインフルエンザ脳症の人口100万人当たりの年齢群別発症割合を示す。2004/2005年シーズンから2008/2009年シーズンまでは0-4歳がピークで、年齢の上昇とともに発症割合は減少していた。2009/2010年シーズン(インフルエンザA(H1N1)2009)は5-9歳にピークがあり、発症割合はこの年齢群において27.8例/100万人に達していた。0-4歳も過去のシーズンに比べ高値であった。10-14歳以降は年齢が上昇するにしたがって発症割合は減少していた。

D. 考察

インフルエンザA(H1N1)2009によるインフルエンザ脳症の届出数は季節性インフルエンザによるそれを遥かに上回っていた。パンデミック期間中にインフルエン

ザ脳症の注目度が高まっていたことを考えると、軽微な症状により注意が向けられインフルエンザ脳症として多く報告された可能性（報告バイアス）を考慮する必要がある。日本のサーベイランスシステムにおいては、不明疾患を含めアウトブレイクを迅速に探知する目的があるため、急性脳炎・脳症の症例定義がかなり緩やかであり、報告バイアスが生じやすい。インフルエンザ脳症の疫学的な検討のためには、届出項目の内容や症例定義の再検討が求められる。

インフルエンザ A(H1N1)2009 によるインフルエンザ脳症報告例では、過去の季節性インフルエンザによるインフルエンザ脳症報告例と比較して有意に致死率が低かった。その理由として、やはり報告バイアスによって軽症例が多く報告された影響を考慮する必要がある。ウイルスや感染者の特性による可能性や、治療の進歩による可能性についてはより詳細な臨床的、疫学的検討が必要である。

インフルエンザ A(H1N1)2009 によるインフルエンザ脳症においては、過去のシーズンと比べ、より高い年齢層での発症者が多かった。インフルエンザ(H1N1)2009 は、ウイルス学的あるいは生物学的な原因によって、高い年齢層の感受性が季節性インフルエンザよりも高く、脳症を発症しやすかった可能性が考えられる。一方、過去の季節性インフルエンザと比較し、インフルエンザの発症者が 5-9 歳の年齢層により多かったことがあり、インフルエンザ(H1N1)2009 の感染発症者の多さが脳症発症者の増加につながった可能性も考えられる。

E. 結論

インフルエンザ A(H1N1)2009 の流行に

伴って多くのインフルエンザ脳症症例が報告されたもの致死率は低かった。また、とくにその年齢分布が特徴的であった。今後、より正確に疫学的状況をとらえるため、インフルエンザ脳症の疫学的な症例定義について検討する必要がある。

G. 学会発表

Gu Y, Shimada T, Yasui Y, Tada Y, Okabe N: National Surveillance of Influenza A(H1N1)2009 Associated Encephalopathy in Japan, 2009-2010. 6th TEPHINET Global Scientific Conference. Cape Town, December 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

図1. 感染症サーベイランスによるインフルエンザ脳症届出症例
2004年第28週 - 2010年第13週

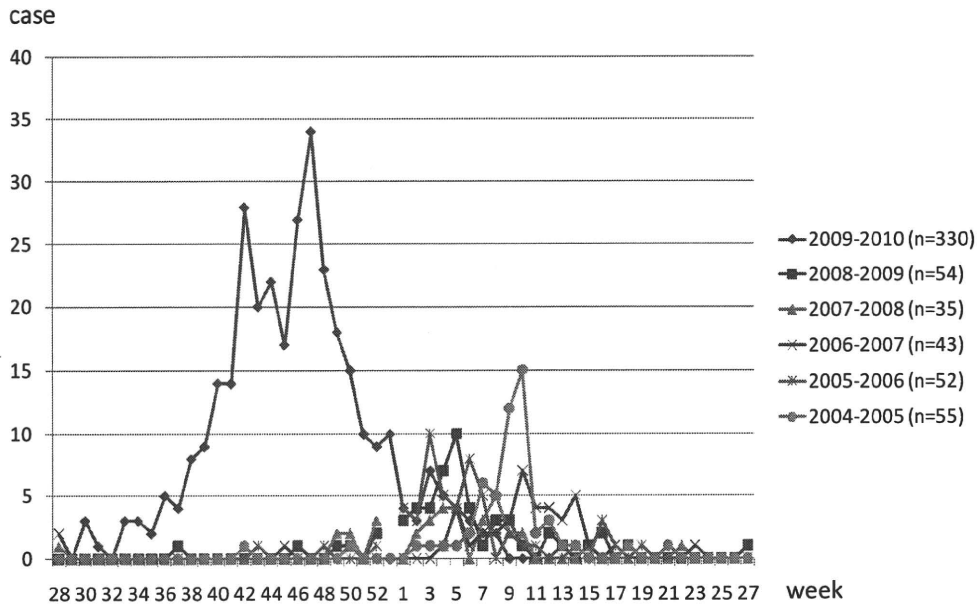


表1. ウイルス型別インフルエンザ脳症届出症例(死亡例)
2004年第28週 - 2010年第13週

	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010 (as of 13w, 2010)
A [§]	19 (2)	48 (6)	31 (2)	29 (6)	42 (6)	-
B [†]	30 (6)	4 (1)	7 (0)	1 (0)	7 (0)	1 (0)
Apdm [‡]	-	-	-	-	-	322 (12)
unknown	6 (2)	0	5 (1)	5 (0)	5 (1)	7 (0)
total	55 (10)	52 (7)	43 (3)	35 (6)	54 (7)	330 (12)

§ : Reported as influenza A from 28w in 2004 to 27w in 2009

† : Reported as influenza B from 28w in 2004 to 13w in 2010

‡ : Reported as influenza A(H1N1)pdm or influenza A from 28w in 2009 to 13w in 2010