

201123010 A・B

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21～23年度 総合研究報告書  
平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年3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21-23年度 総合研究報告

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

#### 平成21-23年度 分担研究報告

- 1 感染症発生動向調査に基づいた2009/2010年シーズン～2011/2012年シーズン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 10
- 2 新型インフルエンザ脳症の臨床的特徴と宿主遺伝子発現解析  
森島 恒雄 26
- 3 インフルエンザ A/H1N1 2009pdm による小児の死亡の実態  
奥村 彰久 35
- 4 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 44
- 5 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 52
- 6 新型インフルエンザ脳症のサイトカイン解析  
市山 高志 62
- 7 重症肺炎・急性脳症を合併したインフルエンザ小児例における炎症性分子動態の網羅的検討  
伊藤 嘉規 70
- 8 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 80

9 代謝異常における脳症の関与

山口 清次 84

10 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 99

11 高病原性鳥インフルエンザウイルス感染による重症感染症モデル（サル）の解析

新矢 恭子 103

12 急性脳症関連遺伝子の解析

水口 雅 104

13 インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析

蒔田 泰誠 106

II 平成 23 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 109

平成 23 年度 分担研究報告

1 感染症発生動向調査に基づいた 2010/2011 年シーズン、2011/2012 年シーズン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 114

2 インフルエンザ A/H1N1 2009pdm による突然死例の臨床像

奥村 彰久 128

3 インフルエンザ脳症における特殊治療の実態と効果の検討

河島 尚志 132

- 4 ウイルス性脳症の病理学的解析に関する研究  
長谷川 秀樹 137
- 5 H1N1 2009 pdmによる呼吸器合併症の病態に関する研究  
市山 高志 144
- 6 重症肺炎・急性脳症を合併したインフルエンザ小児例における補体アナフィラトキシンの関与  
伊藤 嘉規 148
- 7 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 153
- 8 代謝異常における脳症の関与 ～サイトカインの $\beta$ 酸化系に及ぼす影響～  
山口 清次 156
- 9 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 163
- 10 高病原性鳥インフルエンザウイルス感染による重症感染症モデル（サル）の解析  
新矢 恭子 165
- 11 中枢神経症状を示したロタウイルス及びインフルエンザの宿主遺伝子発現の解析  
森島 恒雄 166
- 12 急性脳症関連遺伝子の解析  
水口 雅 171
- 13 インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析  
蒔田 泰誠 173

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧

## Ⅱ 平成 23 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

主任研究者： 森島恒雄 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 教授

#### 研究要旨

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・治療法・予防法の確立を目的として以下の研究を行なった。

#### <疫学・臨床像>

本年度のインフルエンザ脳症の報告数は80例で、9歳以下が全報告数の7割を占め、4歳以下の症例で痙攣の記載が多いことは例年と同様であった。インフルエンザAH1N1 2009pdmによって死亡した小児例の死因は予期せぬ心肺停止と急性脳症が多く、基礎疾患を有する症例は少なかった。インフルエンザ発症の当日もしくは翌日に心肺停止が起きており、高度の血液ガス分析異常を認めていた。新型インフルエンザ脳症では、ワクチン未接種では予後が不良であった。ステロイドパルス療法は全例で行われており、2相性痙攣では予後不良であった。AST高値と高血糖は有意に予後不良因子で、抗ウイルス薬は有意に後遺症を減らしていた。インフルエンザH1N1pdm感染関連インフルエンザ脳症の剖検例では感度の高いPCR法でもウイルスゲノムは同定されなかった。一方、原因不明の脳炎脳症例の原因同定のため、multivirus real-time PCRは有効であった。

#### <病態>

H1N1 2009pdmは季節性H1N1に比し、炎症性サイトカインの産生が少ないが、喘息モデルマウスでは強い炎症を惹起することが示唆された。2009H1N1インフルエンザの小児例において、急性期・回復期の血清検体におけるアナフィラトキシンの濃度を比較し、アナフィラトキシンの過剰産生が炎症性物質の産生増大に関与することが示唆された。病初期に脳脊髄液中の脳障害マーカーであるS100B、Tau、GFAPを計測し点数表示することは、急性脳炎・脳症の重度後遺症発現を推定に有効であった。in vitro probe assayを用いて、サイトカインと細胞の $\beta$ 酸化能を評価し、 $\beta$ 酸化能の脆弱性はサイトカインによる $\beta$ 酸化障害の増悪が起きうる可能性が示唆された。H5N1ウイルスのPA蛋白質がサイトカイン高誘導に関与し、マウスに対する高病原性化に影響を与えていることが明らかとなった。サルを用いたインフルエンザ重症肺炎モデルでは二峰性発熱・リンパ球減少を認め、IFN- $\gamma$ ・IL-1 $\beta$ ・TNF- $\alpha$ の関与が示唆された。また、マウスを用いたインフルエンザ脳症モデルマウスの作成を行ない、脳浮腫の程度の計測などを行なった。

### <宿主遺伝子発現・遺伝子多型>

中枢神経症状を認めたインフルエンザとロタウイルス胃腸炎の小児例について、DNA マイクロアレイ法を用いて急性期の遺伝子発現の違いを検討し、ウイルス感染に伴う宿主免疫応答の違いがあることを明らかにした。電位感受性 Na チャネル遺伝子の変異と急性脳症の関連性について検討し、SCN1A 遺伝子を数%に認め、急性脳症の危険因子の一つであることを明らかにした。中枢神経症状を示したインフルエンザ小児患者の末梢血で高発現であった遺伝子について一塩基多型(SNP)を用いて、全ゲノム領域を対象とした解析(GWAS)を行なった(蕙田)。現時点では有意な SNP は検出されていない。

#### 研究分担者(所属)

森島恒雄(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)  
岡部信彦(国立感染症研究所・感染症情報センター)  
蕙田泰誠(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(名古屋大学付属病院)  
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)

#### A. 研究目的

(1)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するとともに、「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 月に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」脳症などに対しても全国的に広く用いられている。

前年度は「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を中心に行った。

今年度はそれらの知見についてさらに詳細な検討を進めた。また、病態解析や宿主遺伝子発現についても研究を進めた。

(2)本研究班はこれまでの研究を通じて、インフルエンザ脳症の種々の病態を明らかにしてきた。(炎症性サイトカインやアポトーシスの関与、血管内皮細胞の障害、レドックス制御の障害など)。これらの病態解析の結果から新たな治療法の確立を目指す。

(3)「新型インフルエンザ」脳症の疫学的調査および小児死亡例の詳細を調査し、その病態を明らかにする。また、患者検体を用いて、サイトカインや炎症性分子動態・遺伝子発現解析・神経障害マーカーの検討を行なう。

(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の病態と H5N1 インフルエンザ重症例の病態とは類似点が多く、高サイトカイン血症、COX2 の高発現、T リンパ球の抑制、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、in vitro 実験系を通じて H5N1 高病原性鳥インフルエンザも含めた「重症インフルエンザ」の治療法の確立を目指す。

(5)インフルエンザ脳症に関与する遺伝的背景の解明のため、SNPs を用いた遺伝子多型の解析を行ない、ハイリスク群の予測を可能としていく。

以上を目的として研究を遂行した。

## B. 研究方法

### (1) インフルエンザ脳症の疫学調査

国立感染症情報センターに届け出があったインフルエンザ脳症の症例の解析・検討を行なった。

### (2) 新型インフルエンザによる突然死の検討

新型インフルエンザ感染による突然死例の臨床情報を収集し患者背景や血液ガス検査や画像データの検討を行なった。

### (3) インフルエンザ脳症アンケート調査による特殊治療の実態と効果の検討

全国調査によって得られたインフルエンザ脳症患者の情報をもとにワクチン・特殊治療・病型ごとの予後について検討した。

### (4) 新型インフルエンザ脳症の剖検検体を用いたウイルス抗原の検索

剖検検体を用いて免疫染色およびPCRを用いてウイルス抗原の検索を行なった。

### (5) 新型インフルエンザ感染によるサイトカイン産生の検討

気道上皮細胞および気管支喘息モデルマウスへの新型インフルエンザ感染を行ない、上清およびBAL中のサイトカイン測定を行なった。

### (6) インフルエンザ脳症における血清中のサイトカイン・アナフィラトキシンの動態の検討

インフルエンザ脳症患者の血清検体を用いて27種類のサイトカイン・ケモカイン測定とアナフィラトキシンの測定を行い解析した。

### (7) 髄液中の脳障害マーカーを用いた病態評価の検討

急性脳症患者の髄液検体を用いて脳障害マーカーであるS100B, GFAP, Tauを測定し重症度との比較検討を行なった。

### (8) サイトカインとβ酸化系の解析

In vitro probe assayを用いてIL-1, IL-6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ などのサイトカインを添加した際の代謝異常患者由来の細胞のβ酸化能を解析した。

### (9) インフルエンザ高病原性化のメカニズムの

## 検討

リバースジェネティクスによって得られた種々のウイルス株をヒト末梢血マクロファージに感染させサイトカイン量を測定した。

### (10) 高病原性鳥インフルエンザによるウイルス性肺炎モデルの作成

サルを用いてインフルエンザウイルス肺炎の感染モデルを作成し、サイトカイン遺伝子発現の解析を行なった。

### (11) 中枢神経症状を示したインフルエンザウイルスおよびロタウイルスの宿主遺伝子発現の解析

中枢神経症状を伴ったロタウイルス胃腸炎とインフルエンザの患者末梢血RNA検体を用いてマイクロアレイ法による網羅的遺伝子発現解析を行なった。

### (12) インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析

インフルエンザ脳症を発症した小児DNAサンプルを用いて、本研究班ですでに明らかにした急性期の末梢血で高発現していた遺伝子について遺伝子上のSNP解析を行なった。また、急性脳症の末梢血DNAを用いて電子感受性Naチャンネル遺伝子変異を解析した。

## C. 研究結果

### (1) インフルエンザ脳症の疫学調査

2010/2011シーズンのインフルエンザの流行はインフルエンザA(H1N1)2009が主流であった。2010/2011シーズンのインフルエンザ脳症の報告数は80例で、9歳以下が全報告数の7割を占め、4歳以下の症例で痙攣の記載が多いことは例年と同様であった。

### (2) 新型インフルエンザによる突然死の検討

インフルエンザAH1N1 2009pdmによって死亡した小児例の死因は予期せぬ心肺停止と急性脳症が多く、基礎疾患を有する症例は少なかった。インフルエンザ発症の当日もしくは翌日に心肺停止が起きており、高度の血液ガス分析異常を認めていた。

### (3) インフルエンザ脳症アンケート調査による

## 特殊治療の実態と効果の検討

新型インフルエンザ脳症では、ワクチン未接種では予後が不良であった。ステロイドパルス療法は全例で行われており、2相性痙攣では予後不良であった。AST高値と高血糖は有意に予後不良因子で、抗ウイルス薬は有意に後遺症を減らしていた。

### (4) 新型インフルエンザ脳症の剖検検体を用いたウイルス抗原の検索

インフルエンザ H1N1pdm 感染関連インフルエンザ脳症の剖検例では感度の高い PCR 法でもウイルスゲノムは同定されなかった。一方、原因不明の脳炎脳症例の原因同定のため、multivirus real-time PCR は有効であった。

### (5) 新型インフルエンザ感染によるサイトカイン産生の検討

気道上皮細胞に対する新型インフルエンザ感染は季節性インフルエンザにくらべて、IL-1 $\beta$ 、IL-6 mRNA 発現は少なく、培養上清 IL-8 濃度は高値であった。気管支喘息モデルマウスでは、新型インフルエンザ感染によって、BAL中の IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  の産生が多かった。

### (6) インフルエンザ脳症における血清中のサイトカイン・アナフィラトキシンの動態の検討

血清中のアナフィラトキシンの濃度は重症度別に有意差はなかった。C5a と IL-2、C4a と IL-1ra・Eotaxin・MCP-1・PDGFbb・VEGF、C3a と IFN- $\gamma$  の間に相関を認めた。

### (7) 髄液中の脳障害マーカーを用いた病態評価の検討

病初期に脳脊髄液中の脳障害マーカーである S100B、Tau、GFAP を計測し点数表示することは、急性脳炎・脳症の重度後遺症発現を推定に有効であった。

ウスの作成を行ない、脳浮腫の程度の計測などを行なった。

### (8) サイトカインと $\beta$ 酸化系の解析

in vitro probe assay を用いて、サイトカインと細胞の $\beta$ 酸化能を評価し、 $\beta$ 酸化能の脆弱性はサイトカインによる $\beta$ 酸化障害の増悪が

起きうる可能性が示唆された。

### (9) インフルエンザ高病原性化のメカニズムの検討

H5N1 ウイルスの PA 蛋白質がサイトカイン高誘導に関与し、マウスに対する高病原性化に影響を与えていることが明らかとなった。

### (10) 高病原性鳥インフルエンザによるウイルス性肺炎モデルの作成

サルを用いたインフルエンザ重症肺炎モデルでは二峰性発熱・リンパ球減少を認め、IFN- $\gamma$ ・IL-1 $\beta$ ・TNF- $\alpha$  の関与が示唆された。また、マウスを用いたインフルエンザ脳症モデルマ

### (11) 中枢神経症状を示したインフルエンザウイルスおよびロタウイルスの宿主遺伝子発現の解析

中枢神経症状を認めたインフルエンザとロタウイルス胃腸炎の小児例について、DNA マイクロアレイ法を用いて急性期の遺伝子発現の違いを検討し、ウイルス感染に伴う宿主免疫応答の違いがあることを明らかにした。

### (12) インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析

電位感受性 Na チャネル遺伝子の変異と急性脳症の関連性について検討し、SCN1A 遺伝子を数%に認め、急性脳症の危険因子の一つであることを明らかにした。中枢神経症状を示したインフルエンザ小児患者の末梢血で高発現であった遺伝子について一塩基多型 (SNP) を用いて、全ゲノム領域を対象とした解析 (GWAS) を行なったが、発症リスクとの有意な関連は見られなかった。

## D・E 考察・結論

以上のように、新型インフルエンザ脳症の臨床像・病態・病理について新たに貴重な知見を得ることができた。また、宿主側の免疫反応の検討では SNPs 解析および DNA マイクロアレイ解析を進めることで発症関連遺伝子を絞りこんでいくことができている。今後さらに検討を進めていく。

新型インフルエンザ脳症の病態は H5N1 高

病原性鳥インフルエンザヒト重症例と多くの点で類似しており、本研究の知見は、将来侵入が危惧されている高病原性鳥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。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Deaths associated with pandemic (H1N1) 2009 among children, Japan, 2009–2010. *Emerg Infect Dis.*; 17:1993–2000, 2011.

Ito Y, Torii Y, Ohta R, Imai M, Hara S, Kawano Y, Matsubayashi T, Inui A, Yoshikawa T, Nishimura N, Ozaki T, Morishima T, Kimura H. Increased levels of cytokines and high-mobility group box 1 are associated with the development of severe pneumonia, but not acute encephalopathy, in 2009 H1N1 influenza-infected children. *Cytokine.*; 56:180–7, 2011.

Kawashima H, Go S, Nara S, Miura T, Ushio M, Miyahara A, Kashiwagi Y, Hoshika A, Miyata K. 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.* 78:348–50, 2011.

Sugawara T, Ohkusa Y, Ibuka Y, Kawanohara H, Taniguchi K, Okabe N. Real-time prescription surveillance and its application to monitoring seasonal influenza activity in Japan. *J Med Internet Res.* 16;14, 2012.

Shinya K, Makino A, Tanaka H, Hatta M, Watanabe T, Le MQ, Imai H, Kawaoka Y. Systemic dissemination of H5N1 influenza A viruses in ferrets and hamsters after direct intragastric inoculation. *J Virol.* 85:4673–8, 2011.

Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Shirabe K, Fukano R, Ichiyama T. Serum and cerebrospinal fluid cytokine profile of patients with 2009 pandemic H1N1 influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine.*54:167–72,2011.

Ainai A, Tamura S, Suzuki T, Ito R, Asanuma H, Tanimoto T, Gomi Y, Manabe S, Ishikawa T, Okuno Y, Odagiri T, Tashiro M, Sata T, Kurata T, Hasegawa H. Characterization of neutralizing antibodies in adults after intranasal vaccination with an inactivated influenza vaccine. *J Med Virol.*;84:336–44,2012.

Tsukahara H, Fujii Y, Hayashi Y, Morishima T. Multiple biomarkers for oxidative stress in patients with brain disorders. *J Neurol Sci.* 313:196, 2012.

以上、代表的論文を記した。詳細については各分担発表を参考にさせていただきたい。

## 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

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

「感染症発生動向調査に基づいた 2010/2011 年シーズン、2011/2012 年シーズンのイ  
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」

分担研究者：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：安井良則、島田智恵、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：

感染症発生動向調査による 2010/2011 年シーズンおよび 2011/2012 年シーズン（2012 年第 6 週まで）それぞれの日本国内におけるインフルエンザの発生動向とインフルエンザ脳症の報告とその解析結果について示す。2010/2011 年シーズンのインフルエンザの流行は、全シーズンに引き続いてインフルエンザ A (H1N1) 2009 が主流であり、2011 年第 4 週に流行のピークを迎えた。一方、AH3 亜型や B 型の流行もみられており、それぞれ 2011 年第 11 週と第 16 週を中心とした小さな流行の山を形成していた。シーズンを通じた推計受診患者数は 1,380 万人（95%信頼区間：1,346 万人～1,414 万人）であり、前シーズンの約 2070 万人から大幅に減少したが、年齢群別で減少がみられたのは 20 代以下だけであり、30 代、40 代はほぼ不変であることに加えて、50 代以上はかえって増加した。2011/2012 年シーズンのインフルエンザの流行は、これまでのところ AH1pdm09 の検出はわずか 0.2%にとどまり、発症者から検出されたウイルスの大半を AH3 亜型が占めている。第 5 週に定点当たり報告数が 42.62 と 40.00 を超えたが、これは 1999 年 4 月に現在のインフルエンザのサーベイランス体制が始まって以来では 2004/2005 年シーズンに次いで 2 度目であり、推計受診患者数は約 211 万人（95%信頼区間：194 万人～229 万人）と 2006 年から推計受診患者数の統計を開始してから初めて 200 万人を上回った。まだ流行は継続しているが、その規模は大きなものとなると予想される。まだシーズン途中であることから各年齢群の推計受診患者数は前シーズンを下回っているものの、70 歳以上のみは既に昨シーズンを大幅に上回っていることは、高齢者でのインフルエンザの罹患者が増加していることは、重症例や超過死亡数の増加に繋がるものと危惧される。

2010/2011 年シーズンのインフルエンザ脳症の報告数は 80 例（年齢 0～85 歳、年齢中央値 6 歳）であり、前シーズンの新型インフルエンザの流行期間中の報告数を大きく下回ったが、本報告が始められた 2003/2004 年シーズン以降の季節性インフルエンザが流行した各シーズン報告数を上回った。9 歳以下で全報告数の 7 割近くを占めているが、9 歳以下の各年齢群では、発症例に大きな偏りはなかった。また、4 歳以下の発症例では痙攣の記載が多いことは例年と同様であった。2011/2012 年シーズンのインフルエンザ脳症の報告数はこれまでに 39 例であるが、今後さらに増加するものと思われる。原因ウイルスの型別について記載されていない例も少なくないが、おそらく AH3 亜型ウイルスの感染が原因である例が少なくないと思われる。両シーズン共に、感染症発生動向調査によるインフルエンザ脳症の報告数がインフルエ

ンザの流行の推移に一致して増減し、4歳以下の発症例では痙攣の記載が多いことは例年と同様であった。

#### A. 研究目的・背景

国立感染症研究所感染症情報センターでは、1999年4月より全国約5000箇所のインフルエンザ定点医療機関（うち小児科定点医療機関約3000箇所）より週毎のインフルエンザの発生状況が都道府県、政令市を通じて報告され、そのデータ集計を行い、シーズン毎のインフルエンザの発生動向の解析を行っている。一方、急性脳炎は2003年11月に4類定点把握疾患から5類全数把握疾患に変更となり、2004年3月からはインフルエンザ脳症も同疾患による届出対象となった<sup>1)</sup>。

2009/2010年シーズンは、2009年に発生した新型インフルエンザ《インフルエンザA(H1N1)2009》が世界的に流行し、我が国でもこれまでの季節性インフルエンザの流行とは異なって、そのピークは11月下旬(2009年第48週)となり、推計受診患者数も2000万人を上回った。

その翌シーズンである2010/2011年シーズンは再びインフルエンザA(H1N1)2009が流行の主流を閉めたが、A/H3N2やB型インフルエンザの流行もみられた。また、2011/2012年シーズンでは、2シーズン連続して流行の主流であったインフルエンザA(H1N1)2009の感染発症例が殆どみられなくなり、A/H3N2が発症者から検出されるウイルスの大半を占め、またB型の検出割合も増加してきている(2012年第6週現在)。

本稿では、2010/2011年シーズンと2011/2012年シーズンの2シーズンにわたるインフルエンザの流行状況とインフルエンザ脳症の報告(急性脳炎の報告例のうち原因がインフルエンザとされているもの)について、感染症発生動向調査結果に基づいた解析結果を示し、考察を行う予定である。

#### B. 方法

全国約5000箇所のインフルエンザ定点医療機関(うち小児科定点約3000箇所)より都道府県、政令市を通じて週毎のインフルエンザの発生状況が報告されており、感染症情報センターでデータを集計している。そのデータを活用して、2010/2011年シーズンと2011/2012年シーズン(2012年第6週まで)両シーズンのインフルエンザの発生動向の分析を行った。また、全国の地方衛生研究所及び検疫所から送られてくる病原体検出結果の中のインフルエンザウイルス分離報告についての集計・解析を行った。

インフルエンザ脳症に関しては、2010/2011年シーズンと2011/2012年シーズン(2012年第6週まで)に全国の医療機関から5類全数把握疾患として都道府県、政令市を通じて送られてくる急性脳炎の報告例のうち、インフルエンザ脳症と診断されたもののみを抽出して集計・解析を行った。

#### C. 結果

##### 1) 2010/2011年シーズンのインフルエンザの発生動向(暫定値)について:

感染症発生動向調査によると、全国約5000か所のインフルエンザ定点医療機関からの報告数に基づいた定点当たり報告数は、2010年第42週以降継続的に増加し、同年第50週(12月13~19日)に1.41(患者報告数6,758)と初めて1.00を上回り、2011年第4週に31.88(患者報告数157,381)と同シーズンの最高値となった。その後定点当たり報告数は継続的な減少がみられたが、2011年第10~11週、2011年第15~16週とそれぞれ2週連続して増加が認められ、2つの小さなピーク

(第 11 週定点当たり報告数 17.25、第 16 週定点当たり報告数 7.56) を形成した後は再び減少に転じ、同年第 22 週に 0.82 と 1.00 を下回って流行は収束していった (図 1)。2010 年第 36 週～2011 年第 35 週までの定点当たり累積報告数の全国平均値は 276.09 (総患者累積報告数 1,350,006) であり、都道府県別では沖縄県 486.44、福岡県 447.53、大分県 447.23、宮崎県 442.40、山口県 399.89、愛知県 378.15、長崎県 373.58、長野県 358.74、佐賀県 354.15、埼玉県 335.18 の順であった。定点当たり累積報告数が 300.00 を上回ったのは 17 県であり、中部および九州地域で流行の大きな県が多かった (図 2)。

同期間中の累積の推計受診患者数は 1,380 万人 (95%信頼区間 : 1,346 万人～1,414 万人) であり、性別では男性 702 万人 (95%信頼区間 : 684 万人～720 万人)、女性 677 万人 (95%信頼区間 : 660 万人～694 万人)、年齢群別では 5～9 歳約 355 万人、10～14 歳約 211 万人、0～4 歳約 191 万人、20～29 歳約 155 万人、30～39 歳約 153 万人、40～49 歳約 99 万人、15～19 歳約 78 万人の順となっている (図 3)。新型インフルエンザが大きく流行した前シーズンと比較すると 20～29 歳の年齢群を含めてそれ以下の年齢群では大幅な減少がみられているものの、30～39 歳 (155 万人→153 万人)、40～49 歳 (100 万人→99 万人) の年齢群ではほぼ不変であり、50～59 歳以上の年齢群では逆に増加が見られた。

2010 年第 36 週以降 2011 年第 35 週までに全国の地方衛生研究所で検出・報告されたインフルエンザウイルスは 11,940 件であり、ウイルス型別では AH1 亜型 (A ソ連型) 0 件 (0.00%)、AH1pdm09 6,250 件 (52.3%)、AH3 亜型 (A 香港型) 3,847 件 (32.2%)、B 型 1,843 件 (15.4%) となっている。AH1pdm09 が半数以上を占めているが、AH3

亜型も全体の 3 割を超えていた。定点当たり報告数がシーズン中の最高値となり、最もインフルエンザの流行が大きかった 2011 年第 4 週前後では AH1pdm09 が多数検出されていたが、同年第 7～10 週の期間では AH3 亜型が、第 11 週以降では B 型の検出数が多くなっており、2 つの小さな流行のピーク形成に関連しているものと思われる (図 4)。

## 2) 2011/2012 年シーズンのインフルエンザの発生動向 (暫定値) について :

2012 年第 6 週現在までのデータに基づいて記述する。感染症発生動向調査によると、全国約 5000 か所のインフルエンザ定点医療機関からの報告数に基づいた定点当たり報告数は、2011 年第 42 週以降継続的に増加し、同年第 49 週 (12 月 5～11 日) に 1.11 (患者報告数 5,447) と初めて 1.00 を上回り、2012 年第 5 週に 42.62 (患者報告数 209,974) と今シーズンの最高値を記録した (図 1)。2011 年第 36 週～2012 年第 6 週までの定点当たり累積報告数の全国平均値は 164.91 (総患者累積報告数 812,133) であり、都道府県別では愛知県 285.16、福井県 272.68、三重県 258.18、高知県 240.48、岐阜県 233.02、山口県 220.78、香川県 211.77、岩手県 207.43、宮城県 200.13、静岡県 195.68 の順であった。インフルエンザの流行開始が早かった地域が高値を示しているが、まだインフルエンザの流行は続いており、今後まだ大きく変化していくものと予想される。

今シーズン最も週別の報告数の多かった 2012 年第 5 週の推計受診患者数は約 211 万人 (95%信頼区間 : 194 万人～229 万人) であり、2006 年から推計受診患者数の統計を開始してから初めて 200 万人を上回った。2011 年第 36 週～2012 年第 6 週までの累積の推計受診患者数は 810 万人 (95%信頼区間 : 780 万人～840 万人) であり、性別では男性 411

万人（95%信頼区間：395万人～427万人）、女性396万人（95%信頼区間：380万人～411万人）、年齢群別では5～9歳約212万人、10～14歳約133万人、0～4歳約122万人、30～39歳約85万人、40～49歳約62万人、20～29歳約54万人、15～19歳および50～59歳が共に約37万人、70歳以上約36万人の順となっている。まだ途中経過であるが、70歳以上のみは既に昨シーズンの推計値（約24万人）を上回っている（図5）。

2010年第36週以降2011年第35週までに全国の地方衛生研究所で検出・報告されたインフルエンザウイルスは2,501件であり、ウイルス型別ではAH1亜型（Aソ連型）0件（0.00%）、AH1pdm09 6件（0.2%）、AH3亜型（A香港型）2,184件（87.3%）、B型311件（12.4%）となっている。これまでのところ、過去2シーズンとは異なってAH1pdm09の割合は著しく低下し、AH3亜型が検出ウイルスの大半を占めているが、B型の検出割合も徐々に増加してきている（図6）。

### 3) 感染症発生動向調査による2010/2011年シーズンのインフルエンザ脳症の報告（暫定値）について：

感染症発生動向調査では、インフルエンザ脳症は、感染症法に基づく五類感染症の全数届出疾患である急性脳炎に含まれるものとして、診断したすべての医師に診断から7日以内に届け出ることが義務づけられている。（急性脳炎の届出基準：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-03.html>）。この報告は、2003年3月から開始されているが、2003/2004年シーズンでは5例、2004/2005年シーズンでは53例、2005/2006年シーズンでは51例、2006/2007年シーズンでは42例、2007/2008年シーズンでは34例のインフルエンザ脳症の報告があった。これらはす

べて季節性インフルエンザの罹患を原因とするものである。2010年第36週～2011年第35週の期間中に感染症発生動向調査に急性脳炎として報告があり、その原因がインフルエンザによるものとされたのは80例（年齢0～85歳、年齢中央値6歳）であった（表1）。これは前シーズンの新型インフルエンザの流行期間中の報告数（285例）を大きく下回るものであったが、本報告が始められた2003/2004年シーズン以降の季節性インフルエンザが流行した各シーズンの最多報告数（2004/2005年シーズン53例）を上回った。2010年第39週に1例目の報告があり、その後第48週以降毎週報告されるようになり、インフルエンザの報告数の増減にほぼ一致してインフルエンザ脳症の報告数の増減が観察された（図7）。

男性40例、女性40例で男女比は1:1であり、年齢別では1歳児、2歳児、6歳児がそれぞれ8例と多く、4歳児、5歳児、8歳児がそれぞれ6例であった。年齢群別では0～4歳が28例（35.0%）、5～9歳が26例（32.5%）、10代が8例（10.0%）であった（図8）。ウイルスの型別ではA型63例（78.8%）、B型16例（20.0%）、型別不明1例（1.3%）の順であり、A型の亜型別ではAH1pdm09が27例（33.8%）、AH3が14例（17.5%）、亜型不明22例（27.5%）であった（図9）。

ほぼ全ての症例で意識障害が認められており、4歳以下では85.7%（24例）に痙攣の記載があった。心肺停止と記載のあった2例（いずれもB型インフルエンザ）を含む7例の死亡が報告されている（AH3亜型2例、AH1pdm亜型1例、A型亜型不明2例、B型2例）（表1）。

### 4) 感染症発生動向調査による2011/2012年シーズンのインフルエンザ脳症の報告（暫定値）について：

2012年第6週現在の時点で、2011年第36週～2012年第6週の期間中に感染症発生動向調査に急性脳炎として報告があり、その原因がインフルエンザによるものとされたのは39例（年齢1～83歳、年齢中央値7歳）であった（表1）。2011年第40週、第50週、2012年第2週にそれぞれ1例の報告があり、2012年第3週以降はインフルエンザの報告数の増加に伴ってインフルエンザ脳症の報告数も急増している（図10）。

男性22例（56.4%）、女性17例（43.6%）であり、年齢別では4歳児7例、7歳児4例、1歳児と8歳児が共に3例報告されている。年齢群別では0～4歳が14例（35.9%）、5～9歳が13例（33.3%）、10代が7例（17.9%）であった（図11）。ウイルスの型別ではA型26例（66.7%）、B型4例（10.3%）、型別不明9例（23.1%）の順であり、A型の亜型別ではAH1pdm09が1例（2.6%）、AH3が4例（10.3%）、亜型不明21例（53.8%）であった（図12）。

大半の症例で意識障害が認められており、4歳以下では78.6%（11例）に痙攣の記載があった。これまでに3例の死亡が報告されている（A型亜型不明2例、型不明1例）（表2）。

#### D. 考察

2010/2012年シーズンのインフルエンザの流行は、前シーズンに引き続いて2009年に発生したインフルエンザA（H1N1）2009が中心となったが、AH3亜型やB型の流行もみられ、どちらかというところ混合流行であった。同シーズンの流行の最大のピークは2011年第4週であり、その前後ではAH1pdm09が最も多く検出報告されているが、その後第11週、第16週にも小さなピークを形成し、それぞれAH3亜型、B型が多く検出されている時期に相当していることから、3種類のインフルエンザウイルスの流行のピークの時期が

異なっていたものと考えられる。推計受診患者数が前シーズンの約2070万人から約1380万人と大幅に減少したが、年齢群別で減少がみられたのは20代以下だけであり、30代、40代はほぼ不変であることに加えて、50代以上はかえって増加した。これは2シーズン続けて流行したインフルエンザA（H1N1）2009のウイルスであるAH1pdm09の抗原性がほぼ不変であったことや、これまでの季節性インフルエンザであるAH3亜型やB型が流行したことにも関連しているものと思われる。

2011/2012年シーズンのインフルエンザの流行は、前シーズンである2010/2011年シーズンとは異なり、これまでのところAH1pdm09の検出はわずか0.2%にとどまり、発症者から検出されたウイルスの大半をAH3亜型が占めている。第5週に定点当たり報告数が42.62と40.00を超えたが、これは1999年4月に現在のインフルエンザのサーベイランス体制が始まって以来では2004/2005年シーズンに次いで2度目であり、まだ流行は継続しているが、その規模は大きなものとなると予想される。累積の推計受診患者数はこれまでに800万人を超えているが、年齢群別では14歳以下が6割以上を占め、成人では30代が最も多いのはこれまでの季節性インフルエンザの流行と同様である。一方、まだシーズン途中であることから各年齢群の推計受診患者数は前シーズンを下回っているものの、70歳以上のみは既に昨シーズンを大幅に上回っていることは、4シーズンぶりにAH3亜型が流行の中心となっていることと関連があると思われる。高齢者でのインフルエンザの罹患が増加していることは、重症例や超過死亡数の増加に繋がるものと危惧される。

両シーズン共に、感染症発生動向調査によるインフルエンザ脳症の報告数がインフルエ

ンザの流行の推移に一致して増減することは、これまでの流行時と同様であった。2011/2012年シーズンのインフルエンザ脳症の報告数は80例であり、新型インフルエンザによるパンデミックが発生した前シーズンよりは減少がみられたものの、これまでの季節性インフルエンザの流行シーズンよりは多かった。これについては、前シーズンに続いてインフルエンザA(H1N1)2009が流行の中心であったことと関連があるとも考えられるが、ウイルス型別をみるとAH3亜型やB型を原因とする症例も少なからず認められており、他の原因についても今後更に検討していく必要があると思われる。9歳以下で全報告数の7割近くを占めているが、9歳以下の各年齢群では、発症例に大きな偏りはなかった。また、4歳以下の発症例では痙攣の記載が多いことは例年と同様であった。

2011/2012年シーズンのインフルエンザ脳症の報告数はこれまでに39例であるが、今後さらに増加するものと思われる。原因ウイルスの型別について記載されていない例も少なくないが、おそらくAH3亜型ウイルスの感染が原因である例が少なくないと思われる。4歳の発症例が7例と最多であるが、年齢中央値が7歳と前シーズンよりも1歳上回っており、5～9歳からの報告例も30%を上回っていたことは、前シーズンと同様であった。また、4歳以下の発症例では痙攣の記載が多いことも例年と同様であった。もっとも、まだインフルエンザの流行は継続しており、原因ウイルスや年齢分布の解析は、今後更に報告数が増加してから改めて行なっていく必要がある。

インフルエンザ脳症が5類全数報告疾患である急性脳炎の中でインフルエンザを原因とするものとして報告されるようになってから9シーズンを迎えているが、インフルエンザ脳症に特化した届出票は存在せず、発症の経

過、原因ウイルスの検索、検査結果等の詳細については不明である場合が多く、インフルエンザ脳症の解析を行うには十分であるとは言いがたい。小児にいける急性脳炎で最も多いのはインフルエンザ脳症であることは近年明らかになってきている。インフルエンザ脳症の発生状況を正確に把握し、その病態の解明を進めていくためには、インフルエンザ脳症として報告を集めていくことも含めて検討していく必要があると思われる。

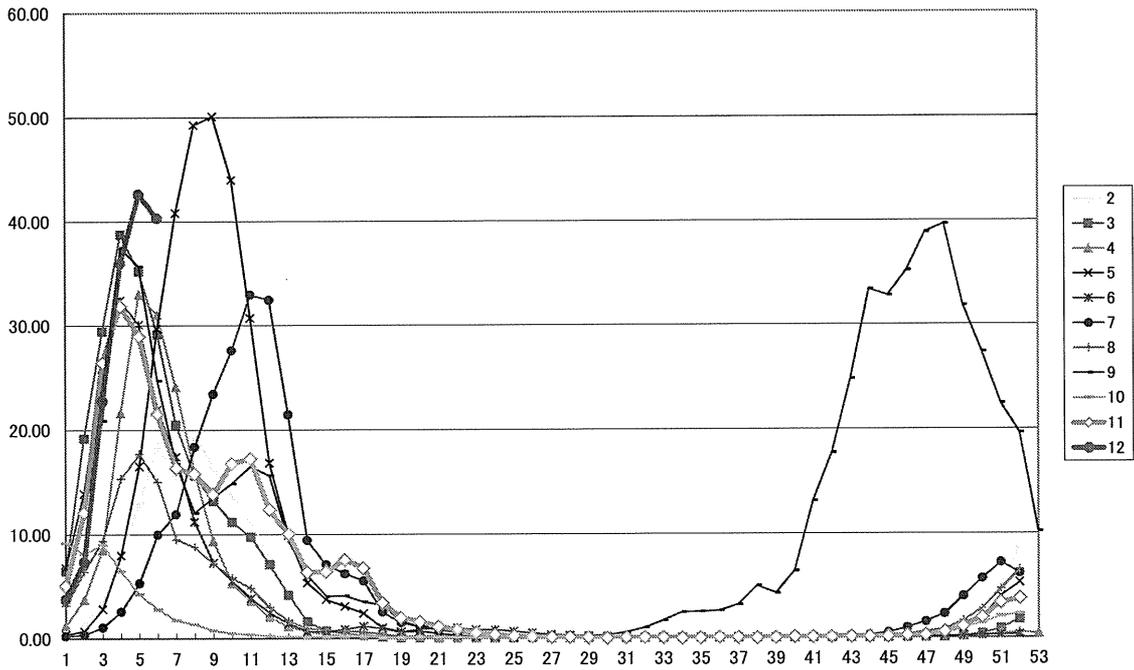


図 1. 2002～2012 年第 6 週インフルエンザ定点当たり報告数週別推移（暫定値）

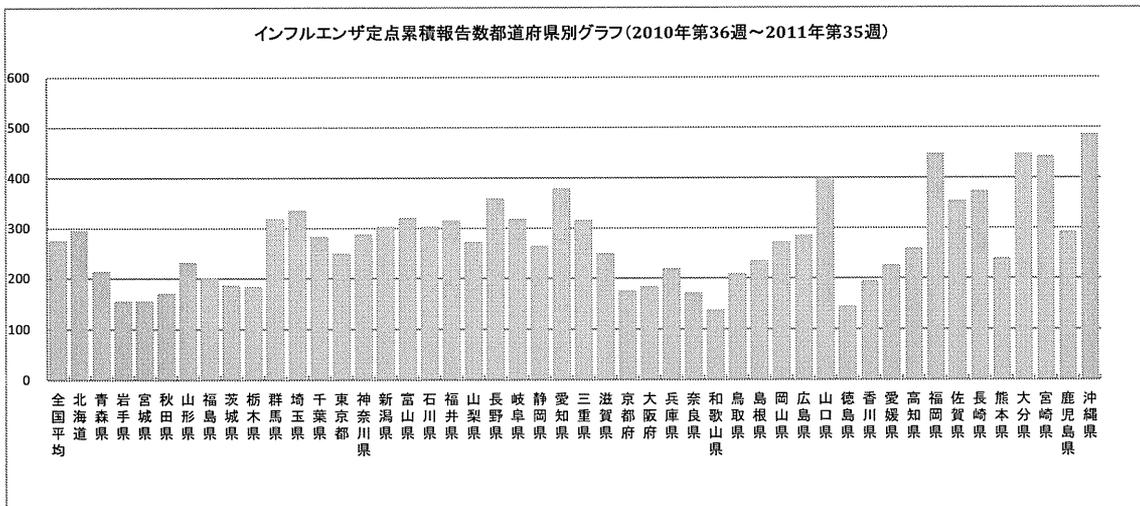


図 2. 2010 年第 36 週～2011 年第 36 週インフルエンザ定点当たり累積報告数県別グラフ（暫定値）（定点当たり累積報告数の全国平均は 276.09、累積患者報告数 1,350,006）

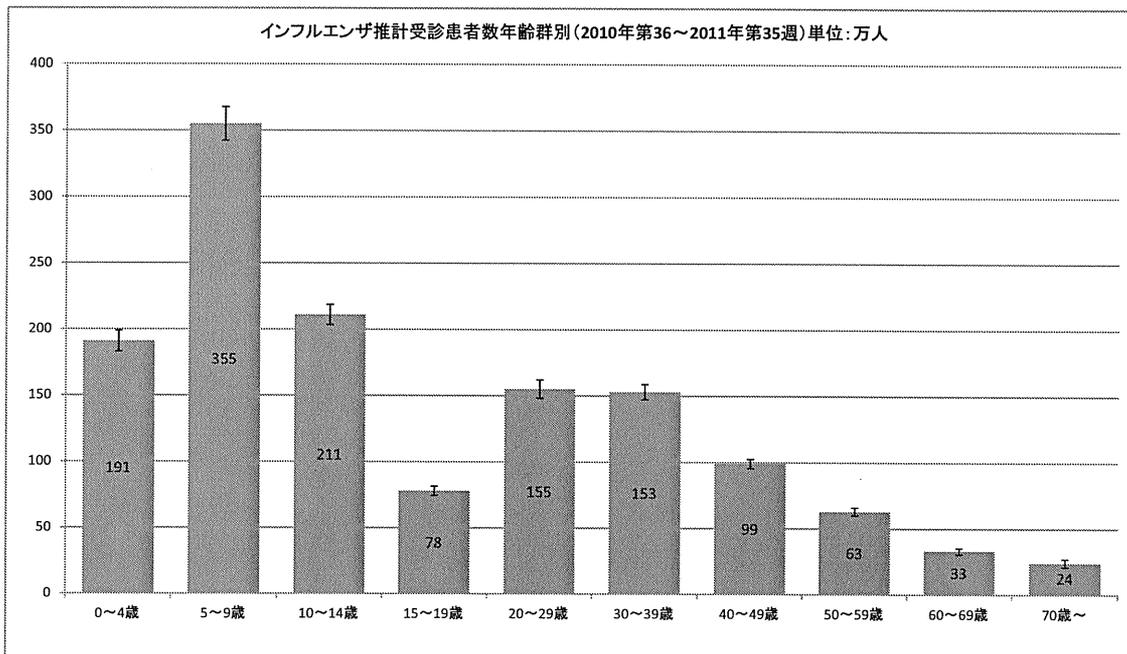


図 3. インフルエンザ累積推計受診患者数年齢群別 (暫定値) (2010 年第 36 週～2011 年第 35 週 : 各年齢群の 95%信頼区間をグラフに示す、総累積推計受診患者数は 1,380 万人)

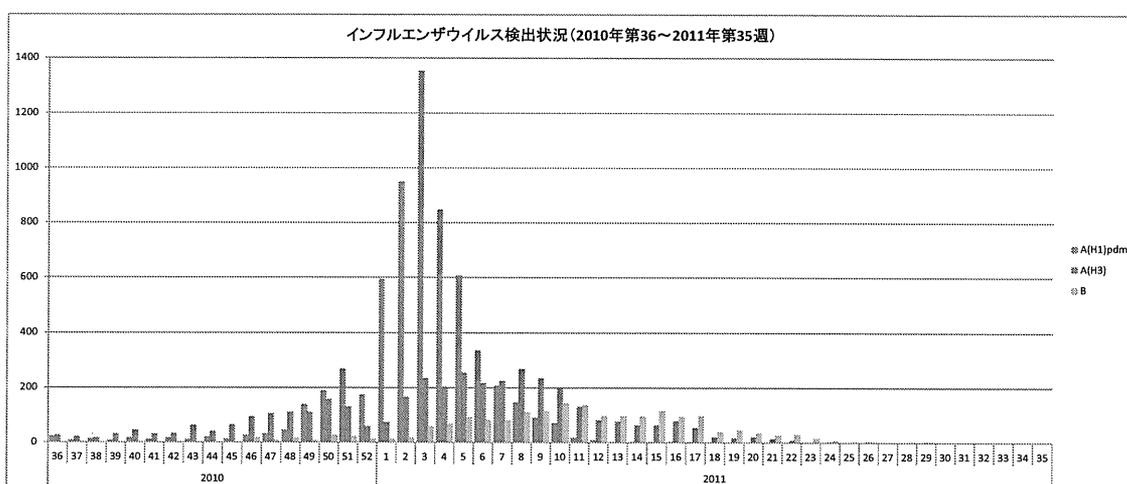


図 4. インフルエンザウイルス検出報告数週別推移 (暫定値) (2010 年第 36 週～2011 年第 35 週、総検出数=11,940)

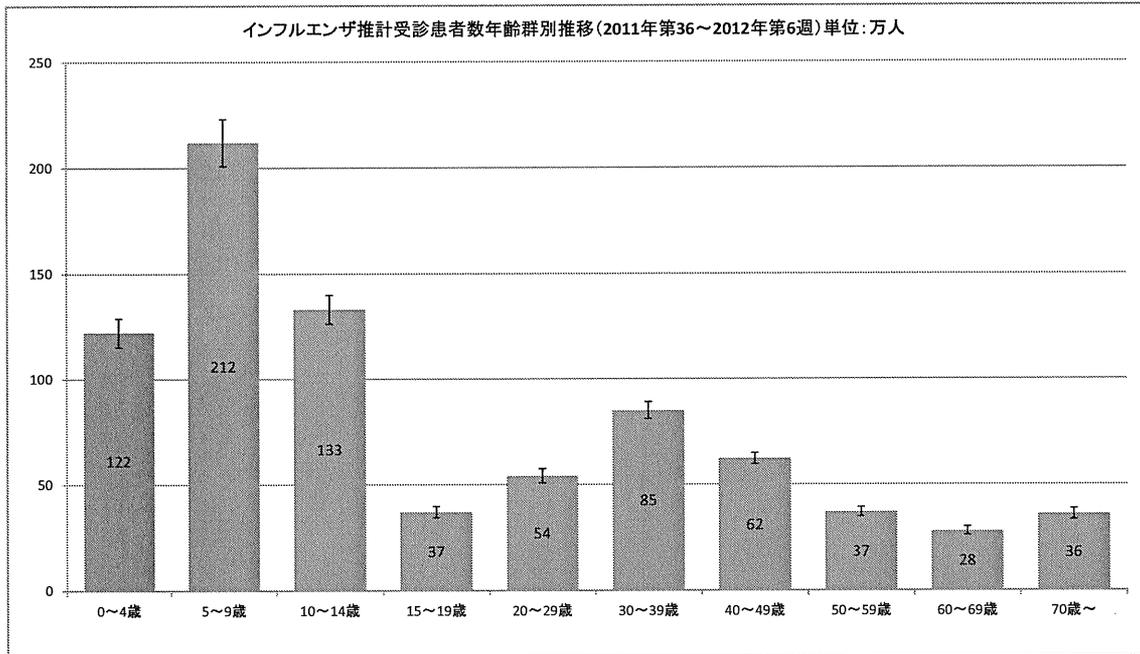


図 5. インフルエンザ累積推計受診患者数年齢群別 (暫定値) (2011 年第 36 週～2012 年第 6 週 : 各年齢群の 95%信頼区間をグラフに示す、総累積推計受診患者数は 810 万人)

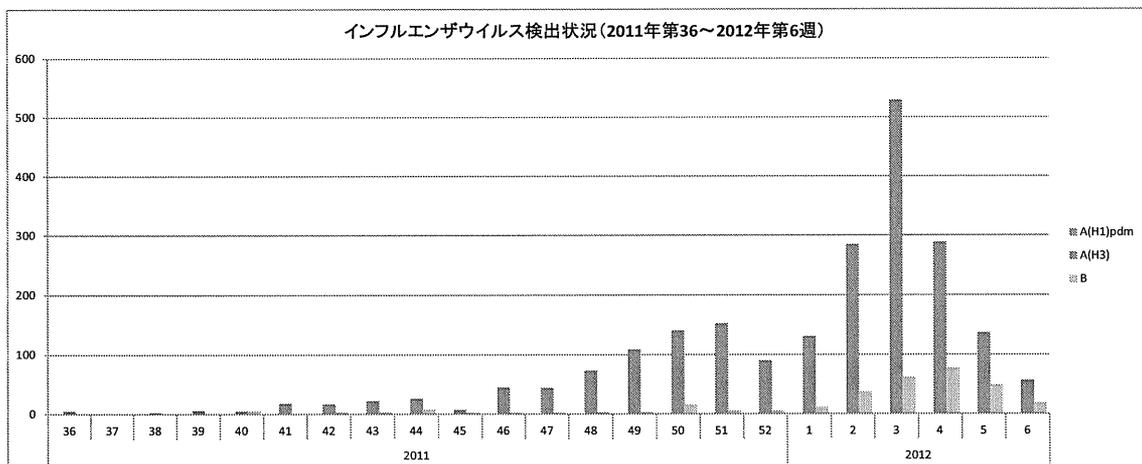


図 6. インフルエンザウイルス検出報告数週別推移 (暫定値) (2011 年第 36 週～2012 年第 6 週、総検出数=2,501)

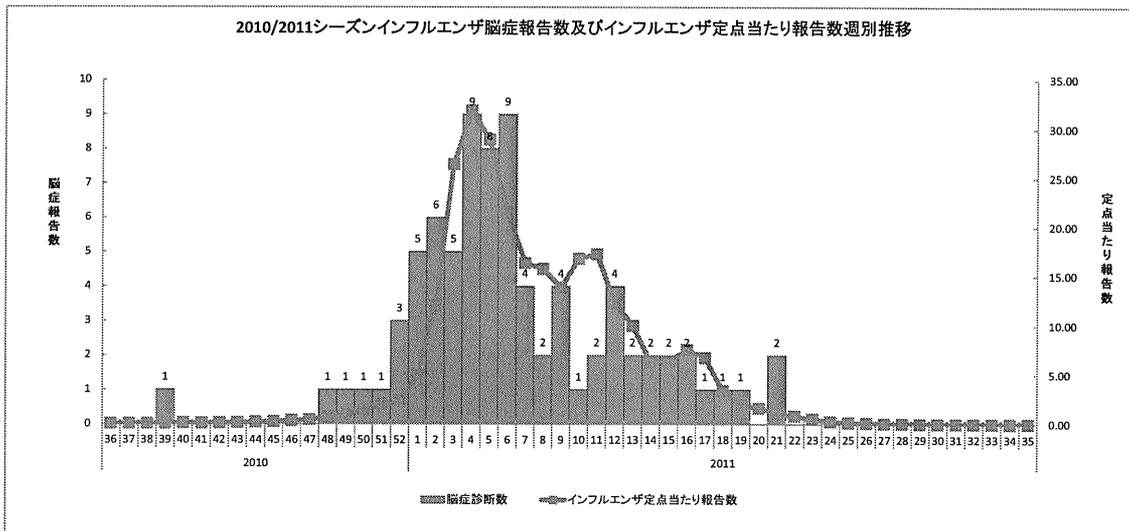


図7. 2010/2011年シーズンインフルエンザ脳症報告数およびインフルエンザ定点当たり報告数週別推移（暫定値）（インフルエンザ脳症累積報告数=80）

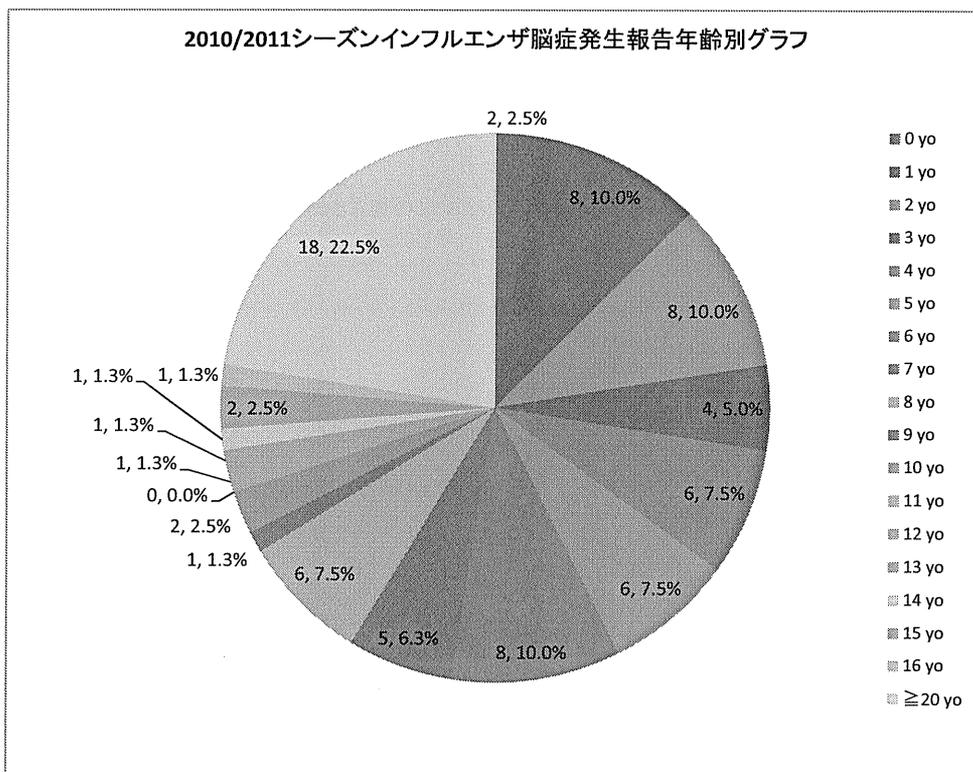


図8. 2010/2011年シーズンインフルエンザ脳症発生報告年齢別グラフ（暫定値）