

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 β 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

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

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>

新型インフルエンザ流行期のインフルエンザ脳症は 285 例報告があり、9 割が 15 歳未満で中央値は 7 歳であった。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。新型インフルエンザ脳症は季節性に比べ、「年長児」に有意に多く、「男児」に多い傾向だった。脳症発症時の神経症状では、季節性では「けいれん」が多く、新型では「異常行動」が多かった。新型インフルエンザ脳症で、頭部 MRI 上、「脳梁部の異常信号」を呈する例があり、異常行動との関連性が考えられた。新型の死亡例・重度後遺症例では、後遺症のない群に比べ、AST、CK が有意に上昇しており、季節性同様、サイトカインストームの影響が示唆された。新型インフルエンザ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。突然死例は発症早期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は熱性痙攣の既往をもつ症例が多かった。死亡例は発症早期に神経症状を認め、異常行動を伴う児は予後良好であった。ワクチン未接種では予後不良であった。ステロイドパルス療法は全例で行われていた。抗ウイルス薬は有意に後遺症を減らしていた。新型インフルエンザ脳症の剖検脳よりインフルエンザウイルスゲノムは検出されなかった。原因不明の脳炎脳症例の原因同定のため、multivirus real-time PCR が有効であった。

<病態>

新型インフルエンザ脳症予後不良群では血清・髄液でのサイトカイン・ケモカイン・血清 HMGB1 濃度が有意に高値であった。気道上皮細胞に対する新型インフルエンザ感染は、IL-1 β 、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への新型インフルエンザ感染によって、BAL中の IL-6,IL-10,TNF- α の産生が増加した。新型インフルエンザによる重症肺炎の病態に Th2 サイトカインの関与を明らかにした。HMGB1 は重症例で上昇し 10 種類のサイトカインと有意な相関を認めた。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がサイトカイン・ケモカインとの間に相関を認めた。急性脳症における病初期に脳脊髄

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。酸化ストレスマーカーについては迅速検査が有効である可能性が示唆された。背景疾患として発見された代謝異常はインフルエンザ脳症において多く発見された。β酸化能の脆弱性はサイトカインによるβ酸化障害の増悪が起きうる可能性が示唆された。インフルエンザ脳症でみられる血液中の TNF-α の増加は早期に脳で MMP-9 を増加させ、脳血管透過性亢進を起こすことを明らかにした。

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。また、インフルエンザに対する抗体療法の可能性を示唆した。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-γ・IL-1β・TNF-α の関与が示唆された。

<宿主遺伝子発現・遺伝子多型>

DNA マイクロアレイによる「新型インフルエンザ」脳症・肺炎の急性期に発現する mRNA を明らかにした。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。

インフルエンザ脳症において CPT II 遺伝子の熱感受性多型は、急性脳症における危険因子であった。ADORA2A 遺伝子多型は AESD の危険因子であった。SCN1A 遺伝子変異を数%に認め、急性脳症の危険因子であることを明らかにした。日本人小児インフルエンザ脳症患者およびコントロールによる GWAS において P 値が genome-wide significance を満たす SNP はみられなかった。CPT2、PTGS2、HPGD、SNCA 上の SNP の関連解析では発症リスクとの有意な関連は見られなかった。

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)
蓮田泰誠(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)

明を通じた有効な治療法の確立が喫緊の課題である。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発症要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。

(2)本症の病態(サイトカイン・ケモカインによる脳障害および多臓器不全)をさらに解明を進めることで、より有効な治療法を確立する。特にフリーラジカルによる障害や血液・脳関門の破壊における MMP9/TIMP-1 の役割が明らかになり、これらの制御が予後の改善につながる。また、治療法が確立していない(年間約1000例)小児急性脳炎・脳症全体(年間約

A. 研究目的

(1)インフルエンザ脳症の予後は悪く、病態解

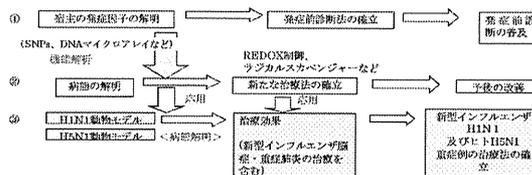
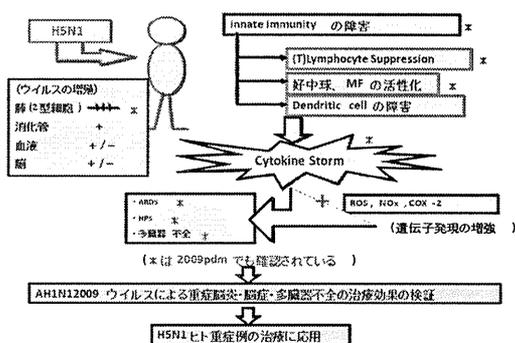
1000例)の治療法に、重要な情報を提供できる。

(3)「新型インフルエンザ」脳症の疫学的調査を行ない、臨床像および病態を速やかに解明し、予防・治療に役立てる。「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。本症の病態の解明は、インフルエンザによる「重症肺炎」などの治療法確立にも役立つ可能性が高い。

(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)宿主側の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断・早期治療の重要性が増している。インフルエンザ脳症に関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。発症因子としての宿主側因子の解明は、発症前診断およびインフルエンザ感染後の早期治療につながり、本症の予後を劇的に改善しうる。

H5N1 ヒト重症化の機序解明から治療へ



B. 研究方法

(1)2009/2010～2011/2012 シーズン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疫学調査

国立感染症情報センターで集計した2009/2010～2011/2012シーズンのインフルエンザの発生動向と病原体検出結果の集計・解析を行なった。またインフルエンザ脳症の症例について質問票による症例情報を収集し解析・検討を行なった。

(2)新型インフルエンザ脳症と季節性インフルエンザ脳症の臨床像の比較検討

全国調査によって得られた季節性インフルエンザ脳症と新型インフルエンザ脳症の臨床的特徴について比較検討した。

(3)インフルエンザ AH1N12009pdm による小児の死亡の実態

新型インフルエンザ感染による突然死41例の臨床情報を収集し患者背景・臨床症状・検査や画像データの検討を行なった。

(4)新型インフルエンザ脳症に関する実態調査

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患者背景・臨床症状・ワクチン・特殊治療・病型ごとの予後について検討した。

(5)インフルエンザ脳症の病理学的解析に関する研究

インフルエンザ AH1N1pdm 感染により死亡した剖検検体を用いて免疫染色および定量的PCRによるウイルス抗原の検索を行なった。また、不明脳炎・脳症に対する multivirus real-time PCR による網羅的ウイルス検出の有効性について検討した。

(6) 新型インフルエンザ感染におけるサイトカイン解析

新型インフルエンザ脳症の血清・髄液中のサイトカインの測定を行なった。また、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。

(7) 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炎症分子動態の網羅的検討

新型インフルエンザによる肺炎および脳症患者の血清・髄液検体を用いて 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・HMGB1 濃度の測定を行い解析した。

(8) 生体マーカーを用いた脳炎・脳症患者の病態評価の検討

急性脳症患者の血清や髄液検体を用いて脳障害マーカーである S100B, GFAP, Tau や酸化ストレスマーカーである NOx, ADMA, 8-OhdG, acrolein-lysine を測定し重症度との比較検討を行なった。

(9) 代謝異常における脳症の関与とサイトカインとβ酸化系の解析

インフルエンザ脳症とその他の脳症について、患者の動向、発見された疾患、代謝プロフィールを比較、検討した。In vitro probe assay を用いて IL-1, IL-6, IFN γ , TNF α 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酸化能を分析した。

(10) 高サイトカイン血症モデルマウスにおける血液脳関門と MMP-9・TIMP-1 の動態解析
マウスにサイトカインを静注し高サイトカイン血症モデルを作成し、エバンスブルーによる血液脳関門の破綻の程度と脳内の MMP-9・TIMP-1 の動態について検討した。

(11) 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

H5N1 ウイルス・サイトカインを多量に誘導する A/Vietnam/UT3028II/03 clone 2 と誘導の少ない A/Indonesia/UT3006/05 およびリバース

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。また、マウスでの病原性を検討した。また、複数の HA の共通エピトープを認識する融和抗体のインフルエンザにたいする防御効果を検討した。

(12) 高病原性鳥インフルエンザによる重症感染症モデルの作成

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、臨床的・ウイルス学的・病理学的および分子生物学的解析を行なった。また、基礎実験としてマウス等を用いた脳症モデルの作成を行なった。

(13) 新型インフルエンザによる肺炎および脳症における宿主遺伝子発現解析

新型インフルエンザ肺炎群と脳症群の患児の急性期および回復期の末梢血 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い、両群の比較を行なった。

(14) 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。

(15) インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析

急性脳症の末梢血DNAを用いて carnitine palmitoyltransferase II (CPT II)、アデノシン A2A 受容体 (ADORA2A)、Ran 結合蛋白 2 (RANBP2)、電子感受性 Na チャネル遺伝子について候補遺伝子アプローチによる遺伝子解析を行なった。

また、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 SNPs 解析を行なった。GWAS において P 値の小さい上位 78 SNP の検証を行なった。また、インフルエンザ脳症との関連が報告されている SNP や岡山大学で実施された DNA マイクロアレイ解析で急性期の末梢血で高発現していた遺伝子上の SNP

解析を行なった。

C. 研究結果

(1)2009/2010～2011/2012 シーズン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疫学調査

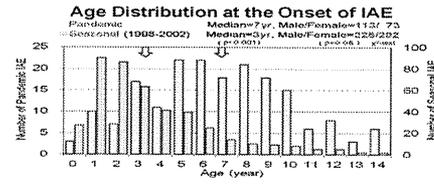
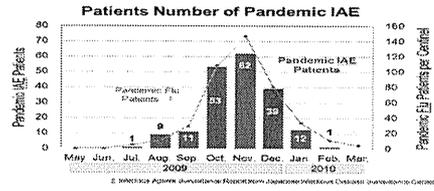
日本国内の新型インフルエンザは 2009 年第 33 週から流行が開始し 29 週間の流行を認めた。2010/2011 シーズンのインフルエンザの流行はインフルエンザA(H1N1)2009 が主流であった。2011/2012 シーズンは大半を AH3 亜型が占めていた。

新型インフルエンザ流行期のインフルエンザ脳症は 285 例報告があり、9 割が 15 歳未満で中央値は 7 歳であった。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。

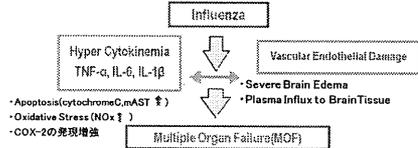
(2) 新型インフルエンザ脳症と季節性インフルエンザ脳症の臨床像の比較検討

新型インフルエンザ脳症は季節性に比べ、「年長児」に有意に多く、「男児」に多い傾向だった。脳症発症時の神経症状では、季節性では「けいれん」が多く、新型では「異常行動」が多かった。新型インフルエンザ脳症で、頭部 MRI 上、「脳梁部の異常信号」を呈する例があり、異常行動との関連性が考えられた。新型の死亡例・重度後遺症例では、後遺症のない群に比べ、AST、CK が有意に上昇しており、季節性同様、サイトカインストームの影響が示唆された。

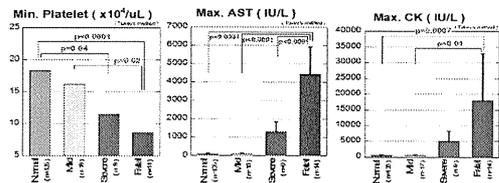
「新型」インフルエンザ脳症の全国調査



「新型」インフルエンザ脳症の臨床像・病態



「新型」インフルエンザ脳症の検査結果と予後



(3)インフルエンザ AH1N12009pdm による小児の死亡の実態

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。急性脳症死亡例は急激な神経症状および全身状態の悪化が特徴的であった。突然死例は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 男児死亡例の病理

著明な脳浮腫、脳幹浮腫から第四脳室内に出血を認めた

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: 午前中に某病院を受診し、インフルエンザA型(+)と診断され、ガナビルとアセトアミノフェンを処方された。帰宅後、痙攣様運動が出現し、某病院へ搬送中に59分、不運状態になった。たまたま、γ-グロブリン療法、ステロイドパルス療法を施行。

第3病日: 呼吸回数が増え、低下を認めためたため挿管後、当院ICUへ搬送された。

第4病日: ICUで全身管理を行うが、多臓器不全にて死亡された。

神経病理学的所見のまとめ

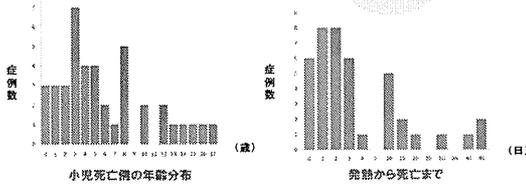
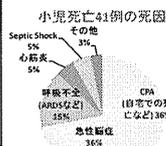
診断: インフルエンザ脳症
直接死因: 脳浮腫、脳ヘルニア、缺血性脳幹出血

被覆及び電位後の組織所見 脳の組織所見(GFAP染色)

(1) 脳浮腫とうっ血
(2) 脳ヘルニアと小脳扁桃ヘルニア
(3) 缺血性脳幹出血
(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

「新型インフルエンザ」による小児死亡全例の解析

・ 詳細な小児死亡例の全例調査を実施した。
 ・ CPA (自宅での死亡など)と同様、インフルエンザ脳症による死亡は36%と多かった。
 ・ ARDSなど呼吸不全による死亡は、米国などに比較して極めて少なかった。
 ・ 発熱から死亡までの日数は短く、また年齢分布は0~6歳と乳幼児多く認められた。
 この網羅的調査は世界的に高い評価を受けた。
 (Okumura et al. Emerg Infect Dis J 2011)



(4) 新型インフルエンザ脳症に関する実態調査
 男児に多く、熱性痙攣の既往をもつ症例が多かった。死亡例は発症早期に神経症状を認めていた。異常行動を伴うのは予後良好であった。MRI で脳梁膨大部病変が後遺症なし群の半数に見られた。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。

(5) インフルエンザ脳症の病理学的解析に関する研究

気管支上皮にウイルス抗原を免疫組織染色にて認めた。肺胞上皮への感染は確認できなかった。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 を行ない、16 例中 7 例で有効であった。

(6) 新型インフルエンザ感染におけるサイトカイン解析

脳症予後不良群では血清・髄液 IL-6、血清 IL-10、血清 sTNFR1、血清 IFN- γ ・血清 HMGB1 濃度が有意に高値であった。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 β 、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- α の産生が多かった。

(7) 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炎症性分子動態の網羅的検討

Th2 サイトカインは重症肺炎の病態に特徴的であった。HMGB1 は重症例で上昇し 10 種類のサイトカインと有意な相関を認めた。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- γ の間に相関を認めた。

(8) 生体マーカーを用いた脳炎・脳症患者の病態評価の検討

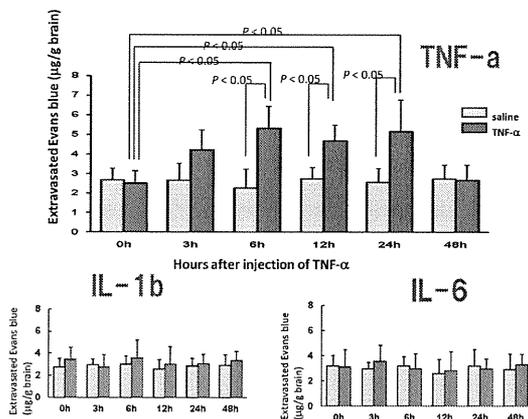
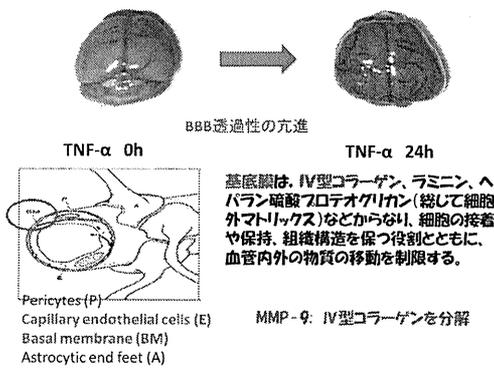
病初期に脳脊髄液中の脳障害マーカーである S100B、Tau、GFAP を計測し点数表示することは、急性脳炎・脳症の重度後遺症発現を推定に有効であった。酸化ストレスマーカーについては迅速検査が有効である可能性が示唆された。

(9) 代謝異常における脳症の関与およびサイトカインと β 酸化系の解析

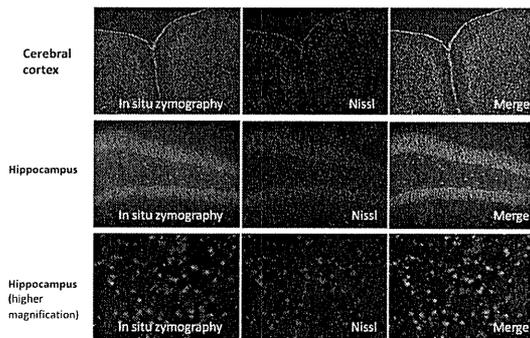
背景疾患として発見された代謝異常はその他の急性脳症に比べてインフルエンザ脳症のほうが、頻度が高かった。in vitro probe assay を用いて、サイトカインと細胞の β 酸化能を評価し、 β 酸化能の脆弱性はサイトカインによる β 酸化障害の増悪が起きうる可能性が示唆された。

(10) 高サイトカイン血症モデルマウスにおける血液脳関門と MMP-9・TIMP-1 の動態解析
 血液中の TNF- α の増加は脳血液脳関門の透過性を亢進させた。脳内で MMP-9 および TIMP-1 が増加し、血液中よりも脳内で早期に MMP-9 が増加した。神経細胞や血管内皮細胞で早期に MMP-9 が増加することを明らかにした。

サイトカイン静脈内投与後の脳血管透過性の変化



MMP-9は大脳皮質や海馬の神経細胞で活性化していた。



(11) 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

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。また、亜型間交差中和抗体は H5N1 インフルエンザに対して高い予防・治療効果を認め、AH1N12009pdm ウイルスに対して予防効果を認め、抗体療法の可能性を示唆した。

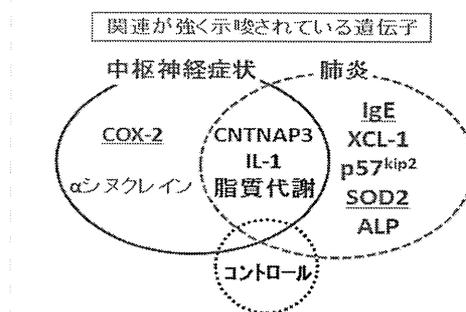
(12) 高病原性鳥インフルエンザによる重症感染症モデルの作成

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- γ ・IL-1 β ・TNF- α 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。

(13) 新型インフルエンザによる肺炎および脳症における宿主遺伝子発現解析

中枢神経群と肺炎群では、はつげんが増加している遺伝子の機能は共通するものが多い傾向にあった。しかし、alpha-Synuclein や PTGS2 といった、中枢神経群でのみ発現増加している遺伝子が存在した。



(14) 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。

(15) インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析

CPT II 遺伝子の熱感受性多型は、急性脳症における危険因子であった。ADORA2A 遺伝子多型は AESD の危険因子であった。

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った。

日本人小児インフルエンザ脳症患者およびコントロールによる GWAS において P 値が genome-wide significance を満たす SNP はみられなかった。CPT2、PTGS2、HPGD、SNCA 上の SNP の関連解析では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

- (1)インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版により「新型インフルエンザ」脳症の予後を改善することができた。
- (2)「新型インフルエンザ」小児死亡例の全例調査により、その実態を明らかにし、次期のパンデミックに役立つ情報を得ることができた。
- (3)年間約1000例発症する小児の急性脳炎・脳症治療法開発に本研究班の結果を役立てることができる。
- (4)脅威となっているH5N1高病原性鳥インフルエンザヒト感染例に対する治療法について、本研究で得られた知見は基本的な治療戦略を立てることに役立つ。
- (5)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。
- (6)「新型インフルエンザ」により米国でも成人を含めた重症インフルエンザ脳症の報告が多く、治療法について問い合わせが続いている。世界的に本研究班のガイドラインは貢献している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

論文発表・学会発表が多く、重複を避けるため各分担研究者の報告を参照していただきたい。

- (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(本研究班:主任研究者森島恒雄)
- (2)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.

- (3)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): 449-452delCTGA is a Common Mutation in Japanese Patients with MCADD. *Molecular Genetics and Metabolism* 96: 77-79, 2009
- (4)Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, Aiba H, Maegaki Y, Yamamoto H, Tanabe T, Noda E, Imataka G, Kurahashi H: Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009; 31: 221-227.
- (5)Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases. *Microbiol Immunol.* 2009; 53: 277-280.
- (6)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.
- (7)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
- (8)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.

(9) Tsuge M, Yasui K, Ichiyawa T, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Morishima T. Increase of tumor necrosis factor- α in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. *Microbiol Immunol.* 54: 417-24, 2010.

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

(11) 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.

(12) Okumura A, Morishima T et al. Deaths Associated with Pandemic (H1N1) 2009 among Children, Japan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1993-2000.

(13) Ito Y, Morishima T et al. 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.

(14) Shinya K, Makino A, Hatta M, Watanabe S, Kim JH, Hatta Y, Gao P, Ozawa M, Le QM, Kawaoka Y. Subclinical Brain Injury Caused by H5N1 Influenza Virus Infection. *J Virol.* 2011;85:5202-7.

(15) Suzuki T, Hasegawa H et al. A novel function of the N-terminal domain of PA in assembly of influenza A virus RNA polymerase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;414:719-26.

(16) Nakajima N, Sato Y, Katano H, Hasegawa

H, Kumasaka T, Hata S, Tanaka S, Amano T, Kasai T, Chong JM, Iiduka T, Nakazato I, Hino Y, Hamamatsu A, Horiguchi H, Tanaka T, Hasagawa A, Kanaya Y, Oku R, Oya T, Sata T. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Mod Pathol.* 2011 Aug 26.

H. 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 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」

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 2009/2010 年シーズン以降今シーズン（2011/2012 年シーズン）までの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す。日本国内での新型インフルエンザ《インフルエンザ A (H1N1) 2009》の本格的な流行の開始は 2009 年の 8 月（第 33 週）からであり、流行のピークは第 48 週（定点当たり報告数 39.64）、流行の期間は 2010 年第 10 週までの 29 週間であった。流行の規模は過去 11 シーズン中では最大であったものの、そのピークは過去の季節性インフルエンザの流行を超えるものではなく、その一方で流行期間は最長であった。2009 年第 28 週から 2010 年第 10 週までの累積の推計受診患者数は約 2,066 万人であった。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。70 歳以上のみは既に昨シーズンを大幅に上回っている。感染症発生動向調査の急性脳炎の届出の一環として報告されているインフルエンザ脳症は、2009 年第 28 週以降 2010 年第 3 週までの 28 週間では、37 都道府県から、計 285 例が報告された。同期間中のインフルエンザウイルスの流行状況を考えると、A 型（亜型不明）および型別不明のものも含めて、その大半が AH1pdm によるものであったと推察される。年齢別にみると、90.5%（258 例）が 15 歳未満の症例であり、年齢中央値は 7 歳（範囲 1 カ月 ～ 72 歳）、最も症例が多かったの

は7歳（39例、13.7%）、次いで8歳（33例、11.6%）であった。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。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。

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。

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。

2009年4月に新型インフルエンザの発生が明らかとなり、その後世界的流行となり、日本国内でも同年第48週を流行のピークとして推計受診患者数が2000万人を超える大流行が発生した。その結果同じ亜型であるA/H1N1（Aソ連型）は世界中で殆ど検出されなくなり、国内でもA型インフルエンザではA/H1N1pdm09、A/H3N2の2種類の亜型ウイルスとB型による流行が発生するようになった。本稿では、新型インフルエンザの大流行が発生した2009/2010年シーズン以降今シーズン（2011/2012年シーズン）までのインフ

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た2009/2010年シーズン～2011/2012年シーズン（2012年第6週まで）合わせて3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。2009年の新型インフルエンザの流行時には、これらの情報に加えてインフルエンザ脳症報告例を対象として、報告自治体もしくは自治体の許可を得た上で報告医療機関に予め作成した質問票（資料1）を送付し、回答を得た136例のうち、遺伝子迅速診断検査

法（PCR 検査法）にて新型インフルエンザを発症していたことが確定されている 120 例に対して更に解析を行った。

C. 結果

1) 2009/2010 年シーズン、2010/2011 年シーズン、2011/2012 年シーズンそれぞれでのインフルエンザの発生動向（暫定値）について：

ア) 2009/2010 年シーズンのインフルエンザの発生動向

本来であれば 2009 年第 36 週以降のインフルエンザの状況を記述すべきであるが、ここでは 2009 年に発生した新型インフルエンザパンデミックに関連した国内流行について記述する。新型インフルエンザは 2009 年 5 月 16 日に国内第 1 例の発生が報告されたが、インフルエンザ定点からの報告数は減少が続き、実際に報告数が増加し始めたのは第 28 週（7 月 6 日～12 日）からであり、その後第 33 週（2009 年 8 月 10 日～16 日）に定点当たり報告数は 1.00 を超え、第 48 週にピーク（定点当たり報告数 39.63）を迎え、その後減少傾向が続き、2009 年第 9 週には定点当たり報告数は 1.00 を下回った。定点当たり報告数が 1.00 を上回っている期間を流行期間とした場合、今回の流行期間は 29 週間であった（図 1）。2009 年第 28 週から 2010 年第 10 週までの累積の推計受診患者数は約 2,066 万人（95%信頼区間：2,046 万人～2,086 万人）（暫定値）であり、流行のピークは 1999/2000 年シーズン以降の 11 シーズン中では 2004/2005 年シーズン（定点あたり報告数 50.07）、2003/2004 年シーズン（同 40.00）に次いで 3 番目であったが、流行の規模は 11 シーズン中では最大であった。年齢群別では 5～9 歳 25.3%、10～14 歳 23.1%、15～19 歳 13.6%、0～4 歳 11.1%、20～29 歳 10.6%、30～39 歳 7.5%の順となっている（図 2）。

患者報告数が増加し始めた 2009 年第 28 週以降では、2010 年第 10 週までに 29,145 件のインフルエンザウイルスの検出が報告され、AH1 亜型（A ソ連型）18 件（0.06%）、AH3 亜型（A 香港型）153 件（0.52%）、B 型 35 件（0.12%）、AH1pdm（新型インフルエンザウイルス）28,939 件（99.29%）とインフルエンザウイルスの検出報告数の大半を AH1pdm が占め、インフルエンザと臨床診断された患者の殆どが新型インフルエンザによるものであったと推定される。

イ) 2010/2011 年シーズンのインフルエンザの発生動向

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）。

2010/2011 年シーズン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。

ウ) 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。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）。

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 4）。

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。

2) 2009/2010 年シーズン、2010/2011 年シーズン、2011/2012 年シーズンそれぞれでのインフルエンザ脳症の報告（暫定値）について：

ア) 2009/2010 年シーズンのインフルエンザ脳症の報告

2009 年は、第 1～27 週の季節性インフルエンザの流行が認められた期間のインフルエンザ脳症の報告数は 48 例であり、大半が新型インフルエンザによる流行が始まった 2009 年第 28 週以降 2010 年第 3 週までの 28 週間では、37 都道府県から、計 285 例が報告された。この 285 例について、インフルエンザウイルスの型及び亜型別にみると、AH1pdm（新型インフルエンザウイルス）240 例、A 型（亜型不明）38 例、B 型 1 例、型別不明 6 例であり、AH1pdm によるものが 84%を占めた（図 5）。同期間中のインフルエンザウイルスの流行状況を考えると、A 型（亜型不明）および型別不明のものも含めて、その大半が AH1pdm によるものであったと推察される。年齢別にみると、90.5%（258 例）が 15 歳未満の症例であり、年齢中央値は 7 歳（範囲 1 カ月～72 歳）、最も症例が多かったのは 7 歳（39 例、13.7%）、次いで 8 歳（33 例、11.6%）であった。

次に、これらを対象として、質問票（資料1）

を送付し、回答を得た136例のうち、遺伝子迅速診断検査法（PCR検査法）にて新型インフルエンザを発症していたことが確認された120例に対する解析結果を示す。120例の年齢分布は1～70歳（中央値7歳）であり、男性74例、女性46例である。57例に基礎疾患や既往歴を認め、その内訳は熱性けいれん24例、気管支喘息16例などであった。気管支喘息16例のうち現在治療薬の投与が行われているのは5例であり、そのうちテオフィリン製剤が投与されていたのは1例であった。全例に意識障害を認め、発熱から意識障害出現までの期間は0日（同日）が29例、1日が66例、2日が14例、3日が4例、4日が2例であったが、6, 7, 8日との回答もそれぞれ1例ずつ認めた（中央値1日）。1例では発熱と意識障害の時間関係が不明であり、1例は発熱の1日前に意識障害をきたしていた。意識障害の持続時間が記載されていた116例中では、48時間以上が40例、24～48時間が17例、12～24時間が30例、12時間未満が29例であった。けいれんは66例に認められ、うち26例はけいれん重積を認めた。異常行動や異常言動は81例に認められた。脳症に関する検査として脳波検査が施行されていたのは95例で、うち66例で高振幅徐波などの所見を認めていた。頭部CT検査または頭部MRI検査が施行されていた118例のうち、いずれかの検査で何らかの所見を認めたのは62例であった。頭部CT検査では脳浮腫を認めた症例が多く、予後不良例では視床や脳幹に低吸収域を認めた症例もあった。頭部MRIではT2強調画像や拡散強調画像で脳梁膨大部などに高信号領域を認めたとの回答が複数例あった。（表1）。

118例に対して抗インフルエンザウイルス薬が投与されており、その内訳はオセルタミビル80例、ザナミビル17例で、21例ではこの2剤が短期間もしくは全期間で併用されていた。解熱剤は63例で使用されていたが、イブプロフェンが投与されていた1例と不明の2例

を除きすべてアセトアミノフェン製剤であった。

インフルエンザ脳症に対する治療としてステロイドパルス療法が97例と多くの症例で行われており、他にγグロブリン療法（49例）、脳低体温療法（12例）などが行われていた。18例（15%）ではこれらのいずれも行われていなかった。36例において脳症以外の合併症を認めたとの回答が得られた。その内訳は気管支炎もしくは肺炎28例、気管支喘息発作4例、低Na血症2例、腎不全2例、心不全2例、多臓器不全1例などとなっていた。転帰についての回答が得られた117例のうち、死亡7例、後遺症ありが14例、治癒・軽快が96例となっていた。後遺症をきたした14例のうち内容が記載されていた13例すべてにおいて精神神経障害を認めたが、8例では身体障害（運動麻痺、失調など）の合併も認められた（表2）。

イ) 2010/2011年シーズンのインフルエンザ脳症の報告

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3）。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6）。

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。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 7)。

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 3)。

ウ) 2011/2012 年シーズンのインフルエンザ脳症の報告 (2012 年第 6 週まで)

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 4)。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 8)。

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。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。

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 4)。

D. 考察

2009 年 4 月にその存在が明らかとなった新型インフルエンザは、5 月には国内での発生例が報告されたが、インフルエンザ定点からなる感染症発生動向調査において実際に患者報告数の増加がみられたのは 7 月の下旬 (2009 年第 28 週) からであり、日本国内において新型インフルエンザの流行が始まったのは 8 月 (2009 年第 33 週) からであった。新型インフルエンザの国内での初発例から流行開始までに約 3 か月を要したことは、国内で最初に集団発生例が相次いだ兵庫県や大阪府での対策によるところが大きいのと思われるが、いずれにせよ、本格的な流行に備えた医療体制等の対策の整備のためには有利に働いたものと考えられる。また、流行の規模はこれまでの季節性インフルエンザと比べても大きかったものの、流行の指標となる定点当たり報告数は、第 48 週にピーク (定点当たり報告数 39.63) を迎えたが、その値は現在と同じ形態のインフルエンザ定点によるサーベイランスが始まってからの 11 シーズン中では 3 番目の高さであり、流行規模の割には高いものではなかった。一方、流行の開始からピークまでの期間は 15 週間と過去 11 シーズン中では最も長く、定点当たり報告数が 1.00 を超えていた期間を流行期間とした場合の流行期間は 29 週間と同じく最長であった。2009 年に日本国内でみられた新型インフルエンザの流行は、国内侵入後に本格的な流行となるまでに時間を要し、また流行の規模は季節性インフルエンザよりも大きかったものの、短期間に患者発生数が急増することなく、反対に流行期間は長くなった。この流行