

形態は、新型インフルエンザ発生前の目標とそれほど遠くはなく、おそらく我が国での新型インフルエンザによる重症化率、死亡率の低減に寄与していると思われる。

2010/2011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800万人を超えており、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。

感染症発生動向調査によって報告されるインフルエンザ脳症は、急性脳炎の届け出基準に基づいているため、必ずしも従来のインフルエンザ脳症の定義に当てはまらない症例が含まれている可能性は否定できない。しかしながら2003年3月から同じ基準による届け出が行われてきており、過去の季節性インフルエンザの流行シーズンと比較すると2009年の新型インフルエンザの流行によるインフルエンザ脳症の発生報告数は、感染症発生動向調査では2009年第28週～2010年第3週の29週間に285例と大幅な増加がみられた。これまでの季節性インフルエンザでは、0～4歳からの報告数が多かったが、2009年の新型インフルエンザでは5～9歳の年齢群からの報告数が多く、その中心は7歳児、8歳児であり、発生年齢が季節性インフルエンザよりも高い傾向にあったものと考えられる。合わせて調査票を作成して届け出のあった症例に対する追加調査を行ったが、これは感染症発生動向調査の届け出のみでは臨床経過や重症度等は不明であり、より詳細な疫学情報を収集し、迅速に還元することは今回の新型インフルエンザの流行に際して極めて有用である判断したためである。回答があり、新型インフルエンザであることが確定した120例の分析結果をみると、発熱から意識障害出現までの期間が1日以内と比較的短期間の症例が多くを占めていることが明らかである一方で、意識障害の持続時間が12時間未満の症例が29例と少なからず存在しており、今後他の検

査結果や臨床経過も合わせて、インフルエンザ脳症の判断の適正に関する検討も必要であると思われる。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡部信彦、多田有希、安井良則：急性脳炎・脳症の疫学 日本臨床 69(3) : 411-416、2011.

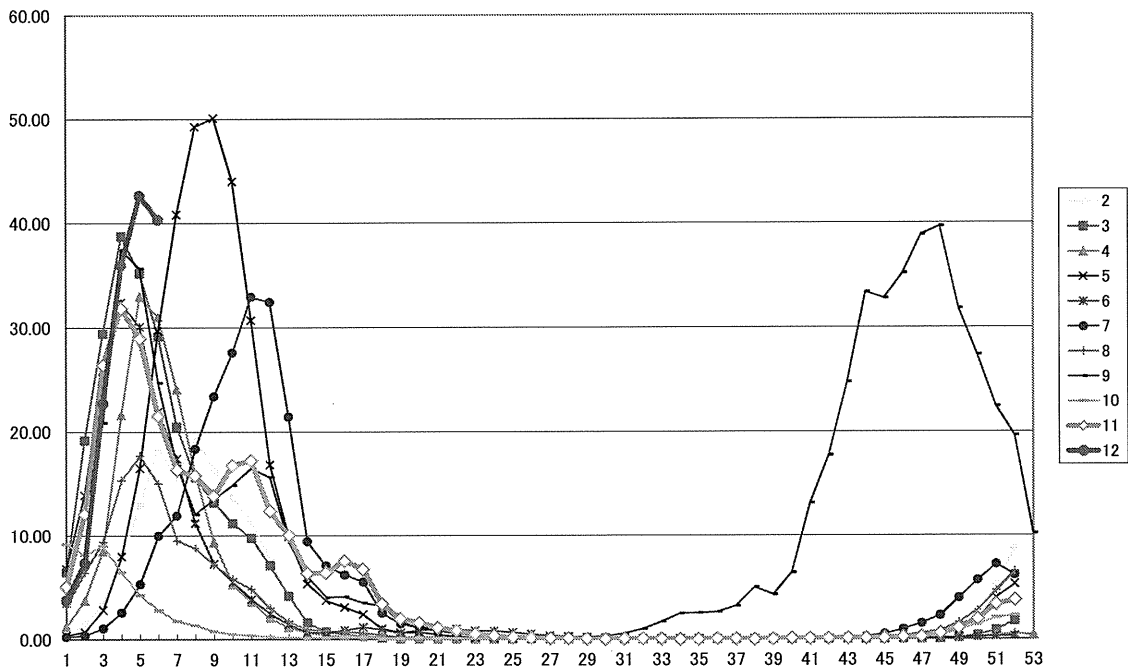


図 1. 2002～2012 年第 6 週インフルエンザ定点当たり報告数週別推移（暫定値）

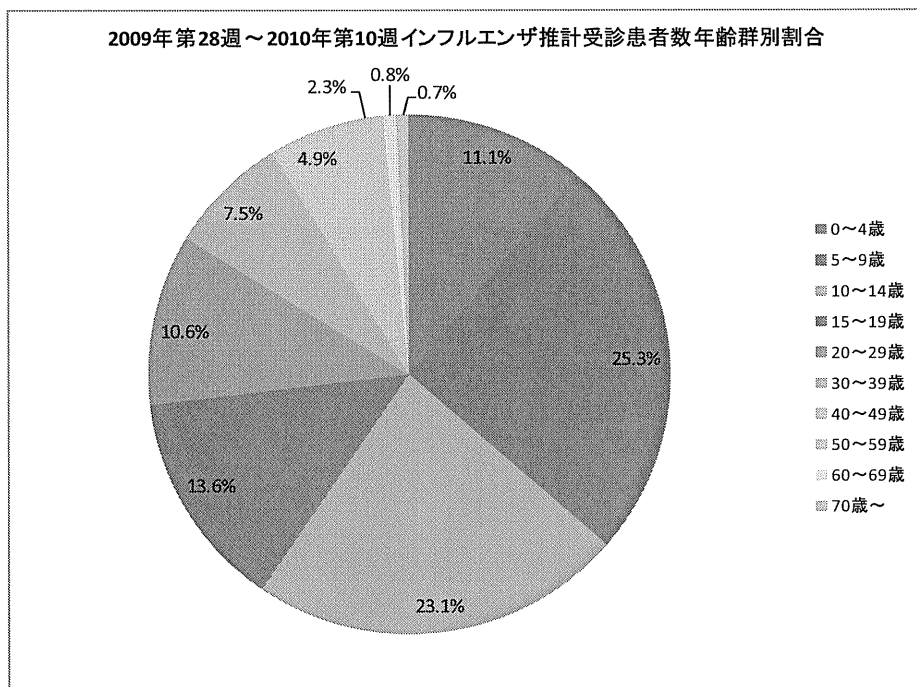


図 2. インフルエンザ累積推計受診患者数（暫定値）年齢群別割合（2009 年第 28 週～2010 年第 10 週、同期間の累積推計受診者数=約 2,066 万人）

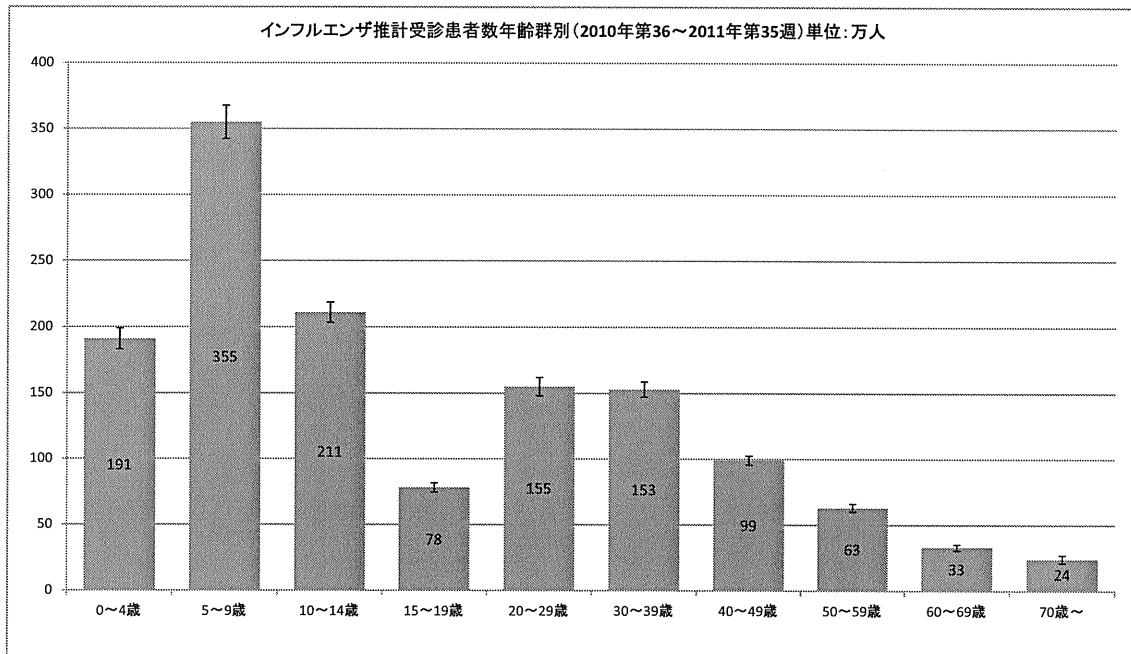


図 3. インフルエンザ累積推計受診患者数年齢群別 (暫定値) (2010 年第 36 週～2011 年第 35 週 : 各年齢群の 95%信頼区間をグラフに示す、総累積推計受診患者数は 1,380 万人)

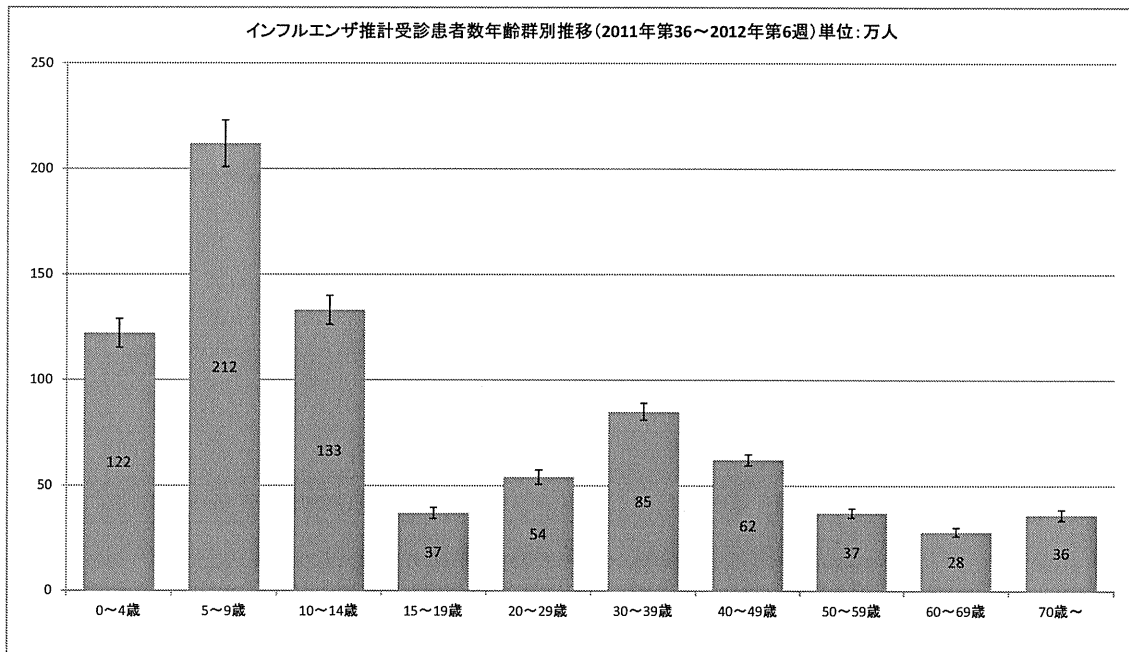


図 4. インフルエンザ累積推計受診患者数年齢群別 (暫定値) (2011 年第 36 週～2012 年第 6 週 : 各年齢群の 95%信頼区間をグラフに示す、総累積推計受診患者数は 810 万人)

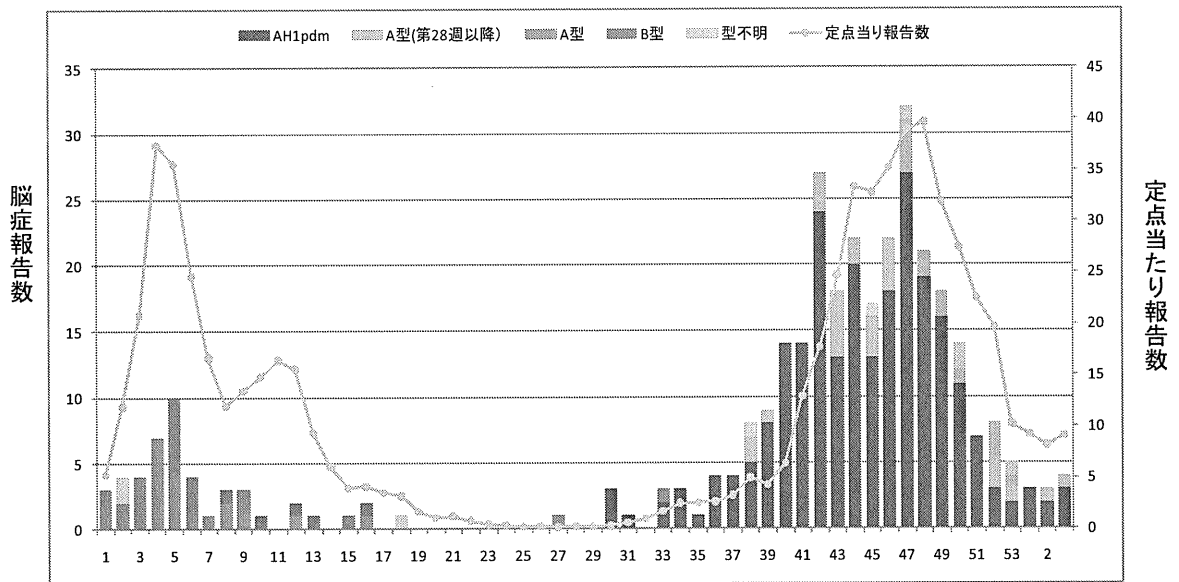


図 5. インフルエンザ脳症報告数およびインフルエンザ定点あたり報告数の推移 (n=333, 2009 年第 1~2010 年第 3 週)

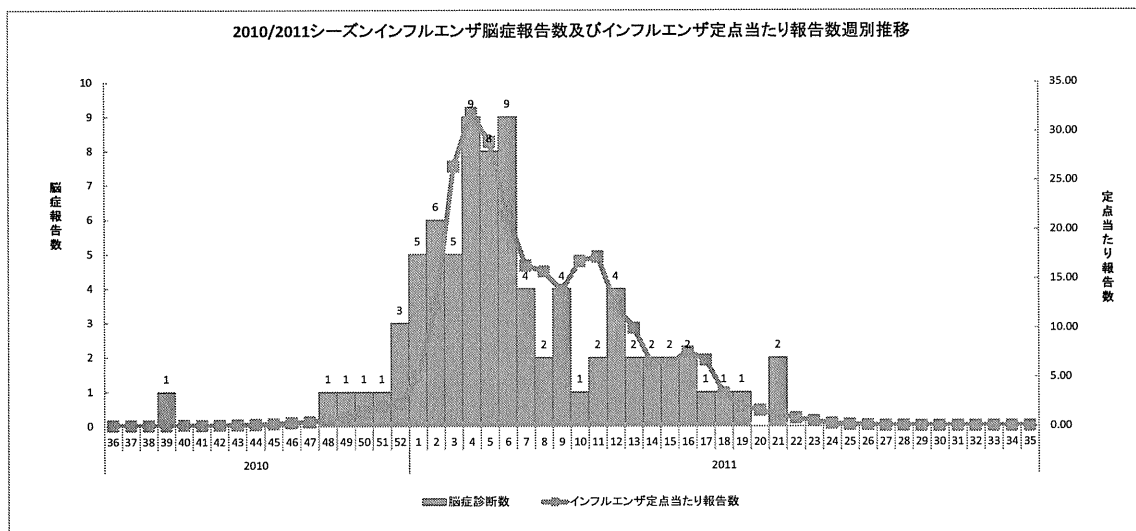


図 6. 2010/2011 年シーズンインフルエンザ脳症報告数およびインフルエンザ定点あたり報告数週別推移 (暫定値) (インフルエンザ脳症累積報告数=80)

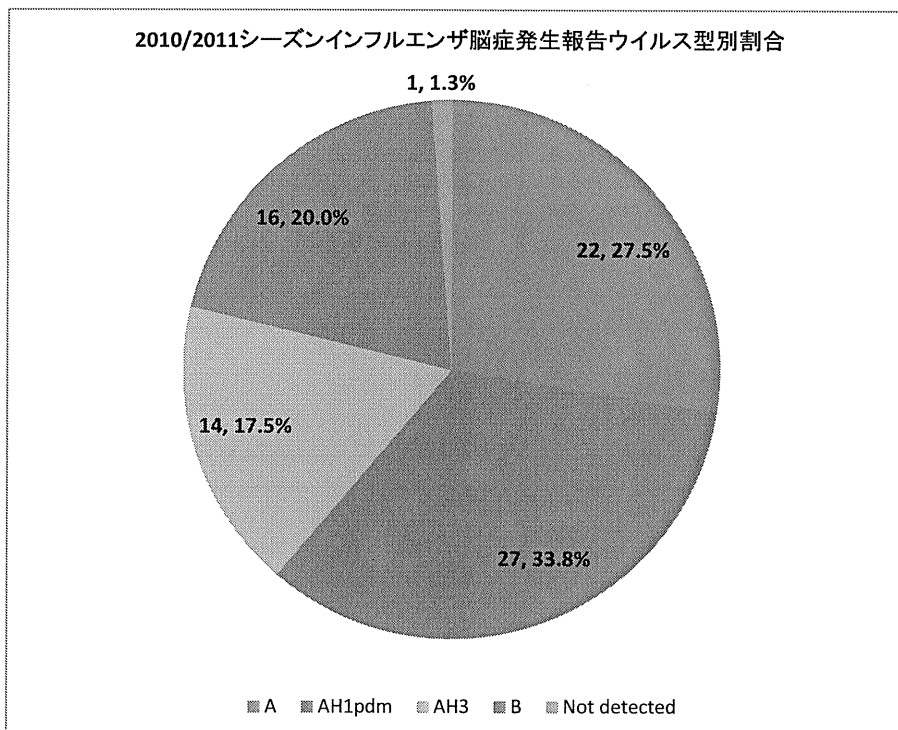


図 7. 2010/2011 年シーズンインフルエンザ脳症発生報告数のウイルス型別割合（暫定値）

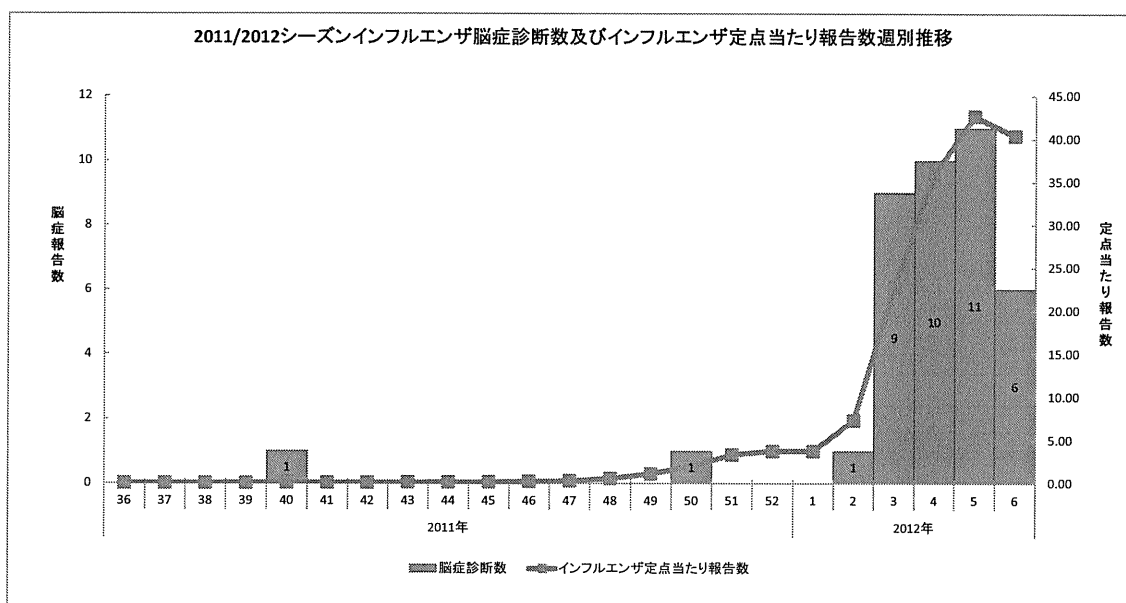


図 8. 2011/2012 年シーズンインフルエンザ脳症報告数およびインフルエンザ定点当たり報告数週別推移（暫定値）（インフルエンザ脳症累積報告数=39）

背景	
年齢(中央値)	1～70歳(7歳)
性別	男性74(62%)、女性46(38%)
基礎疾患・既往歴あり	57/119(48%)(熱性けいれん 24、気管支喘息 16)
季節性インフルエンザワクチン接種(回数)	0回 27/33(82%)、1回 4/33(12%)、2回 2/33(6%)
新型インフルエンザワクチン接種	0回 34/37(92%)、1回 2/37(5%)、2回 1/37(3%)
症状	
意識障害	120/120(100%)
発熱から意識障害までの期間(中央値)	-1～8日(1日)
けいれん	66/120(55%)
異常行動・言動	81/120(68%)
検査所見	
脳波検査で所見あり	66/95(69%)
頭部CT検査で所見あり	64/105(61%)
頭部MRI検査で所見あり	30/90(33%)

表 1. インフルエンザ A (H1N1) pdm による急性脳症 120 例の臨床像 (背景と症状)

治療	
抗インフルエンザ薬の使用	118/119(99%)
投与された抗インフルエンザ薬	オセルタミビル80/118(68%)、ザナミビル17/118(14%)、両者の併用21/118(18%)
発熱から投与開始までの期間(中央値)	-1～6日(1日)
意識障害発症日と投与開始日の関係	意識障害出現の前日までに投与開始23/112(21%)、同日に投与開始72/112(64%)、翌日以降に投与開始16/112(14%)
解熱剤の使用	63/119(53%)
ステロイドパルス療法	97/120(81%)
γグロブリン療法	49/120(41%)
脳低体温療法	12/120(10%)
アンチトロンビンⅢ大量療法	5/120(4%)
血漿交換	2/120(2%)
シクロスポリン療法	2/120(2%)
人工呼吸器の使用	32/120(27%)
合併症、転帰	
脳症以外の合併症あり	36/118(31%)
うち肺炎、気管支炎	28/36(78%)
転帰	死亡 7/117(6%)、後遺症あり 14/117(12%)、治療・軽快 96/117(82%)
入院日数(死亡例を除き情報の得られた50例)(中央値)	2～56日(9.5日)

表 2. インフルエンザウイルス A (H1N1) pdm による急性脳症 120 例の臨床像 (治療、転帰、合併症)

No.	年齢	性別	ウイルス	診断年月日	診断週	都道府県	症状・他	死亡報告
1	57	女	AH3	20100927	39	東京都	発熱、意識障害	
2	5	女	AH3	20101205	48	京都府	発熱、意識障害、不随意運動	
3	67	男	AH3	20101207	49	神奈川県	発熱、意識障害	
4	40	男	A	20101217	50	神奈川県	発熱、意識障害	
5	6	女	A	20101221	51	埼玉県	意識障害	
6	7	男	A	20101229	52	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
7	69	女	AH3	20101231	52	大阪府	発熱、意識障害	
8	5	女	A	20101231	52	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
9	21	男	AH1pdm	20110106	1	佐賀県	発熱、意識障害	
10	8	男	AH1pdm	20110107	1	愛知県	発熱、意識障害、肺炎	
11	36	女	A	20110107	1	愛知県	発熱、意識障害	
12	5	男	AH1pdm	20110108	1	新潟県	発熱、意識消失発作	
13	42	男	AH3	20110109	1	新潟県	発熱、意識障害	○
14	4	女	A	20110110	2	神奈川県	発熱、意識障害	
15	4	女	AH1pdm	20110110	2	佐賀県	痙攣、意識障害	
16	13	男	AH1pdm	20110111	2	佐賀県	発熱、意識障害	
17	27	男	AH1pdm	20110113	2	東京都	発熱、痙攣、意識障害、失計算	
18	36	女	AH1pdm	20110113	2	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
19	2	女	A	20110113	2	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
20	7	女	A	20110117	3	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
21	1	男	AH1pdm	20110117	3	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
22	1	女	A	20110119	3	静岡県	発熱、痙攣、意識障害	
23	14	男	AH1pdm	20110120	3	三重県	発熱、意識障害	
24	68	女	AH1pdm	20110121	3	岩手県	発熱、意識障害	
25	46	男	A	20110124	4	東京都	発熱、意識障害	
26	85	女	A	20110125	4	群馬県	発熱、痙攣、意識障害	
27	2	女	AH1pdm	20110125	4	鳥取県	発熱、痙攣、意識障害	
28	8	男	A	20110126	4	埼玉県	発熱、痙攣、意識障害	
29	7	男	AH1pdm	20110126	4	東京都	発熱、意識障害	
30	4	女	AH3	20110127	4	栃木県	痙攣、意識障害	
31	3	男	A	20110128	4	栃木県	発熱、痙攣、意識障害	
32	3	男	AH1pdm	20110128	4	長野県	発熱、痙攣、意識障害	
33	1	女	不明	20110129	4	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
34	2	女	AH1pdm	20110201	5	北海道	発熱、痙攣、意識障害、出血傾向	
35	15	女	A	20110201	5	兵庫県	発熱、痙攣、意識障害	○
36	2	女	AH1pdm	20110201	5	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
37	16	女	AH1pdm	20110203	5	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	○
38	5	男	AH1pdm	20110204	5	香川県	発熱、意識障害	
39	8	女	A	20110205	5	新潟県	発熱、痙攣、意識障害	
40	1	女	AH1pdm	20110205	5	岐阜県	発熱、痙攣、意識障害	
41	61	男	A	20110205	5	高知県	発熱、意識障害	○
42	1	女	AH1pdm	20110207	6	千葉県	発熱、痙攣	
43	10	男	AH1pdm	20110207	6	千葉県	意識障害	
44	36	男	AH1pdm	20110207	6	東京都	発熱、意識障害	
45	7	男	A	20110207	6	新潟県	発熱、痙攣、意識障害	
46	10	女	AH3	20110208	6	東京都	発熱、意識障害	
47	78	男	AH1pdm	20110208	6	長野県	発熱、意識障害	
48	2	男	AH1pdm	20110208	6	愛媛県	発熱、痙攣、意識障害	
49	4	男	A	20110210	6	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
50	1	男	AH1pdm	20110211	6	静岡県	発熱、意識障害	
51	5	男	AH1pdm	20110216	7	岩手県	発熱、痙攣、意識障害	
52	15	女	AH1pdm	20110216	7	長野県	発熱、痙攣、意識障害	
53	27	女	B	20110218	7	神奈川県	発熱、意識障害	
54	4M	男	A	20110219	7	大阪府	痙攣、意識障害	
55	8	女	B	20110222	8	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
56	36	女	AH3	20110224	8	大阪府	発熱、痙攣、意識障害	
57	6	男	B	20110228	9	千葉県	発熱、意識障害	
58	2	男	B	20110228	9	福岡県	発熱、痙攣、意識障害、異常行動	
59	4	女	AH1pdm	20110304	9	静岡県	発熱、痙攣、意識障害	
60	5	男	B	20110305	9	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
61	8	男	AH3	20110312	10	三重県	発熱、痙攣、意識障害	
62	2	男	A	20110318	11	栃木県	発熱、痙攣、意識障害	
63	2	女	AH3	20110318	11	静岡県	発熱、痙攣、意識障害、右下肢麻痺	
64	3	男	AH3	20110323	12	静岡県	発熱、痙攣、意識障害	
65	12	男	B	20110324	12	兵庫県	意識障害	
66	6	女	A	20110325	12	千葉県	意識障害、異常行動	
67	11M	男	B	20110325	12	京都府	発熱、痙攣、意識障害	
68	6	男	AH3	20110401	13	北海道	発熱、意識障害	○
69	1	女	B	20110402	13	福岡県	発熱、痙攣、意識障害	
70	6	女	B	20110404	14	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
71	4	女	B	20110409	14	岐阜県	発熱、心肺停止	○
72	6	男	B	20110416	15	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
73	1	女	B	20110416	15	鹿児島県	発熱、心肺停止	○
74	6	男	AH3	20110419	16	栃木県	発熱、痙攣、意識障害	
75	6	男	B	20110420	16	茨城県	発熱、痙攣、意識障害	
76	8	男	B	20110426	17	茨城県	発熱、痙攣、意識障害	
77	84	女	A	20110506	18	愛知県	発熱、意識障害	
78	7	女	AH3	20110510	19	京都府	発熱、意識障害	
79	3	女	B	20110524	21	新潟県	発熱、痙攣、意識障害	
80	9	女	B	20110525	21	茨城県	意識障害	

表3. 2010/2011年シーズンインフルエンザ脳症報告一覧

No.	年齢	性別	ウイルス	診断年月日	診断週	報告都道府県	症状・他	死亡報告
1	9	男	不明	20111008	40	福岡県	発熱、痙攣、意識障害	
2	2	女	不明	20111212	50	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
3	4	男	不明	20120110	2	北海道	発熱、痙攣、意識障害	
4	3	男	A	20120116	3	東京都	発熱、痙攣、意識障害	
5	14	女	A	20120117	3	青森県	発熱、意識障害	
6	3	男	不明	20120117	3	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
7	7	男	AH3	20120119	3	千葉県	発熱、痙攣、意識障害	
8	37	男	B	20120120	3	神奈川県	発熱、痙攣、意識障害	
9	5	女	A	20120121	3	広島県	発熱、痙攣、意識障害	
10	8	男	A	20120121	3	福岡県	発熱、痙攣、意識障害	
11	1	女	A	20120122	3	京都府	発熱、痙攣、意識障害	
12	22	女	A	20120122	3	鹿児島県	頭痛、嘔吐、せん妄、見当識障害、多弁	
13	5	女	A	20120123	4	広島県	発熱、意識障害	
14	4	女	不明	20120124	4	埼玉県	発熱、意識障害	
15	7	女	AH3	20120125	4	愛知県	心肺停止	
16	4	女	A	20120125	4	宮崎県	発熱、痙攣、意識障害	
17	12	男	不明	20120126	4	千葉県	発熱、頭痛、痙攣、意識障害	
18	27	女	A	20120127	4	茨城県	発熱、意識障害	
19	9	女	A	20120127	4	千葉県	発熱、意識障害	
20	6	男	A	20120127	4	大分県	発熱、痙攣、意識障害	
21	10	女	A	20120128	4	北海道	発熱、意識障害	
22	7	女	B	20120128	4	京都府	発熱、頭痛、嘔吐、意識障害	
23	15	男	A	20120130	5	神奈川県	発熱、意識障害	
24	11	男	A	20120131	5	千葉県	発熱、痙攣、意識障害、ショック状態	
25	8	男	B	20120201	5	新潟県	意識障害	
26	8	男	不明	20120202	5	北海道	発熱、痙攣、嘔吐、意識障害	○
27	6	男	AH3	20120202	5	茨城県	発熱、意識障害	
28	1	男	A	20120202	5	茨城県	発熱、痙攣、意識障害	
29	2	女	A	20120202	5	京都府	発熱、痙攣、意識障害	
30	4	女	AH1pdm09	20120203	5	北海道	発熱、痙攣、意識障害	
31	4	男	A	20120203	5	東京都	発熱、意識障害	
32	4	男	A	20120204	5	福島県	発熱、痙攣、	
33	7	男	A	20120204	5	京都府	発熱、頭痛、意識障害	
34	4	男	A	20120206	6	埼玉県	発熱、意識障害	○
35	12	男	不明	20120206	6	大阪府	痙攣、意識障害	
36	83	女	AH3	20120207	6	茨城県	発熱、痙攣、意識障害	
37	11	男	B	20120208	6	新潟県	発熱、意識障害	
38	1	男	不明	20120209	6	千葉県	発熱、痙攣、	
39	55	女	A	20120210	6	北海道	発熱、痙攣、意識障害	○

表 4. 2011/2012 年シーズンインフルエンザ脳症報告一覧（2011 年第 36 週～2012 年第 6 週現在）

新型インフルエンザによる急性脳症として届出いただいた症例について問い合わせいたします

NESID登録ID 年齢 歳 ヶ月 性別 男 女

医療機関名 届出医師名

基礎疾患	1. 基礎疾患・既往歴 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (<input type="checkbox"/> 熱性けいれん (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型) <input type="checkbox"/> 無熱性けいれん <input type="checkbox"/> てんかん <input type="checkbox"/> 発達障害 <input type="checkbox"/> その他 ()) (注)単純型:持続時間が15分以内・繰り返しなし・左右対称、複雑型:単純型以外	
	2. 発熱を認めた日 2009年 月 日	3. 意識障害の出現日 2009年 月 日
症状	4. 意識障害の程度 <input type="checkbox"/> JCS20以上 <input type="checkbox"/> JCS10 <input type="checkbox"/> JCS10未満 <input type="checkbox"/> なし	
	5. 意識障害の持続時間 <input type="checkbox"/> 48時間以上 <input type="checkbox"/> 24-48時間 <input type="checkbox"/> 12-24時間 <input type="checkbox"/> 12時間未満	
	6. けいれん <input type="checkbox"/> あり (出現日 月 日 けいれん重積 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし) <input type="checkbox"/> なし (注)けいれん重積:けいれん発作が30分以上持続した状態もしくはけいれん発作を繰り返して30分以上完全回復しない状態	
	7. 異常言動 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
	8. 異常行動 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
診断	9. インフルエンザの診断根拠 <input type="checkbox"/> 臨床診断のみ <input type="checkbox"/> 検査診断あり 検査診断ありの場合 インフルエンザ抗原迅速診断 <input type="checkbox"/> 陽性 (<input type="checkbox"/> A型 <input type="checkbox"/> B型 <input type="checkbox"/> その他) <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未施行 新型インフルエンザRT-PCR <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未施行 その他の方法 <input type="checkbox"/> 施行 (その結果 <input type="checkbox"/> 陽性 <input type="checkbox"/> 陰性) <input type="checkbox"/> 未施行	
	10. 脳波 <input type="checkbox"/> 所見あり (所見内容) <input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 未施行	
	11. 頭部CT <input type="checkbox"/> 所見あり (所見内容) <input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 未施行	
	12. 頭部MRI <input type="checkbox"/> 所見あり (所見内容) <input type="checkbox"/> 所見なし <input type="checkbox"/> 未施行	
	13. その他の検査 () (所見内容)	
	14. その他の原因による脳炎・脳症を除外するための検査 <input type="checkbox"/> 施行 () <input type="checkbox"/> 未施行	
投与薬剤や治療法	15. 抗インフルエンザ薬 <input type="checkbox"/> 投与あり (開始日 月 日 <input type="checkbox"/> タミフル <input type="checkbox"/> リレンザ) <input type="checkbox"/> 投与なし	
	16. 解熱剤 <input type="checkbox"/> 投与あり (薬剤名) <input type="checkbox"/> 投与なし	
	17. 抗けいれん薬 <input type="checkbox"/> 投与あり (薬剤名) <input type="checkbox"/> 投与なし	
	18. ステロイドパルス療法 <input type="checkbox"/> 実施あり <input type="checkbox"/> 実施なし	
	19. γグロブリン療法 <input type="checkbox"/> 実施あり <input type="checkbox"/> 実施なし	
	20. 脳低体温療法 <input type="checkbox"/> 実施あり <input type="checkbox"/> 実施なし	
	21. 血漿交換療法 <input type="checkbox"/> 実施あり <input type="checkbox"/> 実施なし	
	22. シクロスポリン療法 <input type="checkbox"/> 実施あり <input type="checkbox"/> 実施なし	
	23. アンチトロンピンⅢ大量療法 <input type="checkbox"/> 実施あり <input type="checkbox"/> 実施なし	
	24. 人工呼吸器の使用 <input type="checkbox"/> 使用あり <input type="checkbox"/> 使用なし	
	25. その他 ()	
転帰等	26. 転帰 <input type="checkbox"/> 治癒・軽快 <input type="checkbox"/> 後遺症あり <input type="checkbox"/> 死亡	
	27. 入退院 <input type="checkbox"/> すでに退院 (入院日数 日) <input type="checkbox"/> 入院中	
	28. 脳症以外の合併症 <input type="checkbox"/> あり (内容:) <input type="checkbox"/> なし	
	29. 後遺症:身体障害 <input type="checkbox"/> あり (内容:) <input type="checkbox"/> なし	
	30. 後遺症:精神障害 <input type="checkbox"/> あり (内容:) <input type="checkbox"/> なし	

転帰につきましては再度お尋ねさせていただくかもしれません。
この度は貴重なお時間をいただき、ご協力ありがとうございました。

資料 1. 2009年新型インフルエンザによって脳症を発症した症例に対する問い合わせ票

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

分担研究者

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

研究協力者

山下信子 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 助教

津下 充 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 助教

長岡義晴 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 助教

研究要旨

(1) 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

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た。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特に新型ウイルスで発症頻度が高くはなかった。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。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。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。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た。致死率は 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%と有意に季節性脳症に比べて改善していた。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」が有効であった。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。

(2) 新型インフルエンザにおける宿主遺伝子発現の検討

新型インフルエンザによる呼吸器症状(肺炎)と中枢神経症状(けいれん、意識障害)を認めた患者の全血の遺伝子発現解析を行なった。

肺炎群・中枢神経症状群で共に上昇した遺伝子には Contactin associated protein like 3 (CNTNAP3), Oleoyl-ACP hydrolase (OLAH), IL-1 type 1 receptor (IL1R)があった。また肺炎群では alkaline phosphatase (ALP), Fc fragment of IgA (FCAR), Acyl-CoA synthetase long-chain family member 1 (ACSL1), Phospholipid scramblase 1(PLSCR1), Superoxide dismutase 2 (SOD2)、中枢神経症状群では Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2)と Alpha-synuclein (SNCA)の上昇が特徴的であった。GO 解析では 'innate immune response' や 'response to lipopolysaccharide' 関連カテゴリーが両群で共通して上昇し、'T cell activation' や 'mRNA processing' 関連カテゴリーが肺炎群で低下した。

(3) 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比較

痙攣を伴ったロタウイルス胃腸炎、痙攣を伴ったインフルエンザを対象として末梢血の遺伝子発現解析を行い、比較検討した。インフルエンザでのみ IL-1R や Bcl-2 などのアポトーシス関連遺伝子と AP-1 などの T 細胞受容体を介したシグナル伝達関連遺伝子の発現が変化した。免疫系以外では両ウイルスでともに発現が増加した遺伝子には SMAD family や cationic amino acid transporter、thrombomodulin などがあり、インフルでのみ発現増加した遺伝子には CNTNAP3 や calmodulin などがあった。

神経症状を合併するロタウイルス胃腸炎とインフルエンザの発症機序の間には、ウイルス感染に伴う宿主免疫応答の違いがあり興味深い結果であった。

(4) 高サイトカイン血症モデルマウスにおける脳血管透過性変化と MMP-9・TIMP-1 の動態

血液中の TNF- α の増加により脳血管透過性は亢進し、MMP-9 は血中に比べ、脳および髄液中で早期に増加した。MMP-9 を不活化させる tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) は脳内で増加した。MMP-9 は主に大脳皮質および海馬における神経細胞と、血管内皮細胞で増加した。神経細胞での MMP-9 の早期増加は、インフルエンザ脳症における神経症状の早期出現を説明しうる。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は無治療では致命率 30%、後遺症率 25%と非常に重篤な予後の疾患である。特に 2009 年春から世界的に感染拡大を起こした 2009H1N1pdm インフルエンザ(以下新型インフルエンザ)の感染によって、小児の脳症および重症肺炎が多発した。これら新型インフルエンザによる急性脳症の疫学的調査と病態の解明・宿主発症因子の解明は緊急の課題である。我々は、全国調査による解析によって新型インフルエンザ脳症の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

全国調査で新型インフルエンザの感染によって重症肺炎や呼吸窮迫症候群などの呼吸器症状を多く認めるという臨床的な特徴があった。一方で、インフルエンザ脳症も季節型インフルエンザと同頻度で認められた。これらの臨床症状の違いはウイルスに対する宿主免疫反応の違いに起因する可能性が考えられ、マイクロアレイ法による遺伝子発現解析を行ないその比較を行なった。

また、日本で発生する小児の急性脳炎脳症

患者は年間約 1000 例あり、インフルエンザ脳症、HHV-6 脳症、ロタウイルス脳症が全体の 40%を占めている。ウイルスの種類によって予後が異なることが報告されるようになり、その病態の違いを明らかにすることは重要である。われわれは神経症状を呈したインフルエンザとロタウイルス胃腸炎の児の遺伝子発現の比較についてマイクロアレイ法を用いて検討した。

インフルエンザ脳症では TNF- α 、IL-6、IL-1 β などの高サイトカイン血症によって脳の血管内皮細胞が障害をうけ、血液脳関門が破綻することが、脳浮腫を形成すると考えられている。このメカニズムの解明のため、高サイトカイン血症モデルマウスを作成し、脳血管透過性の変化と、血液脳関門の破壊に関与していることで注目されている MMP-9 の動態について検討した。

B. 研究方法

(1) 新型インフルエンザ脳症全国調査

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。

(2) 新型インフルエンザにおける宿主遺伝子発現の検討

2009H1N1pdm 感染に伴う(1)肺炎群、(2)中枢神経症状群(けいれん and/or 意識障害)(3)コントロール群(合併症なし)の3群で、末梢血より RNA 抽出、cRNA 合成を行なった。アレイは Human Genome U133 Plus 2.0 gene chip array (Affymetrix) を使用し、それぞれの患者における(急性期/回復期)の比を用いて、発現強度を比較した。解析は Subio platform software (Subio Inc., Japan)と DAVID 6.7(Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery)を使用した。

※本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会に申請し承認を得た。研究課題名「小児期の神経症状を伴う難治性ウイルス感染症の遺伝子発現の解析」

(3) 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比較

急性期に痙攣や意識障害を伴ったインフルエンザとロタウイルス胃腸炎を対象とした。本人、両親への説明と同意を得た上で、急性期および回復期の末梢血 2.5ml を採血した。採血管は PAXgene 採血管(PreAnalytix 社)を使用した。Paxgene Blood RNA system (PreAnalytix 社)を用いて全血より total RNA を抽出した。RNA 純度は、260/280 が 1.8~2.2 までのサンプルを解析に用いた。cDNA 合成、cRNA 合成、ラベリングを行い、アレイは Human Genome U133 Plus 2.0 Array (Affimetrix 社, 54675 遺伝子搭載)を使用した。ハイブリダイゼーション、洗浄、染色、測定は GeneChip system (Affimetrix 社)を使用した。遺伝子解析ソフトウェアは Subio Platform (Subio 社)を使用した。

※本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会に申請し承認を得た。

研究課題名「小児期の神経症状を伴う難治性ウイルス感染症の遺伝子発現の解析」

(4) 高サイトカイン血症モデルマウスにおける脳血管透過性変化と MMP-9・TIMP-1 の動態

生後 8 週の C57BL6 マウスの雄の尾静脈より Tumor necrosis factor- α (TNF α)、Interleukin-1 β (IL-1 β)、Interleukin-6 (IL-6) をそれぞれ 100 μ g/kg 静脈内投与した。投与後 0, 3, 6, 12, 24, 48 時間後にマウスから脳、血液、髄液を採取した。脳血管透過性の測定はエバンスブルー色素法を用いて解析した。MMP-9 および TIMP-1 蛋白量の測定は ELISA を用いて測定した。MMP-9 の酵素活性はゼラチンザイモグラフィ法を用いて検討した。MMP-9 の脳における局在については、免疫細胞染色を用いて検討した。本研究においては、岡山大学大学院医学研究科動物実験指針に従い実験を行った。また、ヒト由来の検体は、取り扱っていない。

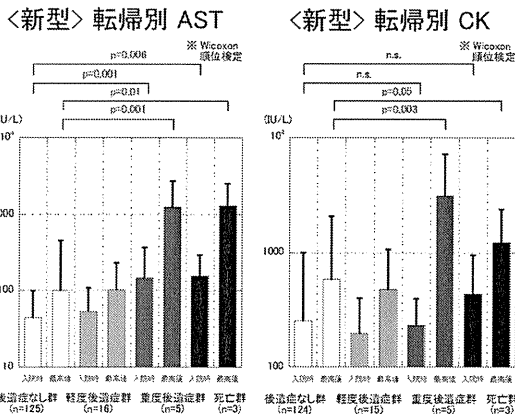
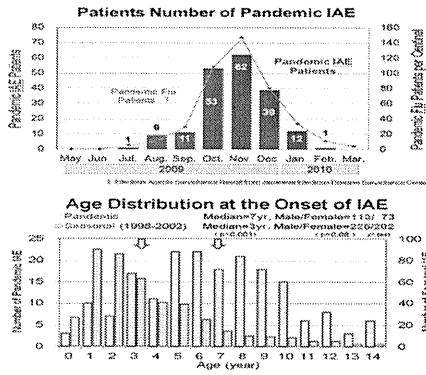
C. 研究結果

(1) 新型インフルエンザ脳症全国調査

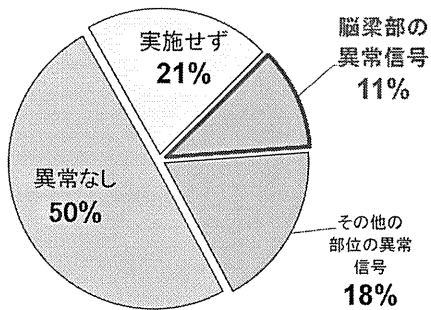
新型インフルエンザ脳症は厚生労働省研究班の集計では 188 人が報告された。

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。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、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。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。

「新型」インフルエンザ脳症の全国調査



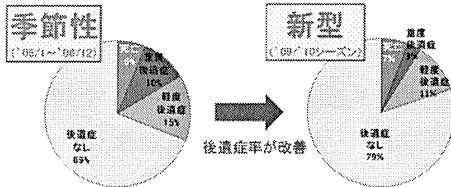
<新型> 頭部MRI所見



「新型インフルエンザ」脳症のまとめ

- ・2010年3月末現在、188例が報告されていた。
- ・「新型インフルエンザ」脳症は、季節型に比べ年長児に多かった。
- ・初期神経症状として、新型では「異常行動」が多く、発症年齢分布の差が影響していると考えられた。
- ・頭部MRI所見で「脳梁異常」を呈する例があり、異常行動との関連が示唆された。
- ・死亡例が13例(7%) 後遺症例が23例(14.4%)であった。
- ・後遺症は季節性に比較してやや少なかった。
- ・死亡群と重度後遺症群では、治療経過中のAST、CKの上昇が著明で、季節性同様、新型インフルエンザ脳症の病態にサイトカインの関与が推定された。

新型インフルエンザ脳症の予後



(2) 新型インフルエンザにおける宿主遺伝子発現の検討

1) 発現が上昇していた遺伝子

発現が2倍以上、有意に上昇していた遺伝

子は中枢神経群で352遺伝子、肺炎群で523遺伝子あった。中枢神経症状群と肺炎群に共通していた主な遺伝子として、Contactin associated protein like 3 (CNTNAP3), Oleoyl-ACP hydrolase (OLAH)、IL-1 type 1 receptor (IL1R)があげられた。肺炎群で上昇していたものは、alkaline phosphatase (ALP), Fc fragment of IgA (FCAR), Acyl-CoA synthetase long-chain family member 1 (ACSL1), Phospholipid scramblase 1(PLSCR1), Superoxide dismutase 2 (SOD2)があげられた。中枢神経症状群で上昇していた遺伝子は、Prostaglandin endoperoxide synthase 2 (PTGS2) と Alpha-synuclein (SNCA)であった。

2) 発現が低下していた遺伝子

発現が2倍以下に有意に低下していた遺伝子は、肺炎群では3625遺伝子存在したが、中枢神経症状群では非常に少なかった。Chemokine (C motif) ligand 1(XCL1、気管支喘息の気道過敏性と関連)、cyclin-dependent kinase inhibitor 1C (p57 Kip2) (CDKN1C、低酸素血症と関連)が、臨床症状との関連が示唆されるものであった。Fc fragment of IgE, high affinity I, receptor for (FCER1A)と Histamine receptor H4 (HRH4)といった遺伝子は、フラグの関係で単一の transcript でしか評価することはできていないが、肺炎患者のアレルギー素因との関連が示唆された。

中枢神経症状群で高発現していた遺伝子

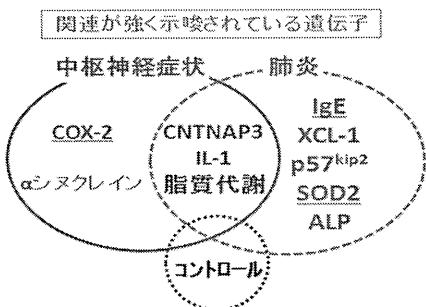
Probe ID	Fold Change (CNS group/control)	Gene Symbol	Gene Title
244295_at	22.1	CNTNAP3	Contactin associated protein-like 3
223796_at	18.3	CDKN1C	Cyclin dependent kinase inhibitor 1C (p57 Kip2)
202226_at	13.8	ARHGAP3	Rho GTPase-activating protein 3
212748_at	9.3	OLAH	Oleoyl-acyl-CoA hydrolase
208177_at	7.3	ARG1	Arginase 1
250195_at	6.4	IL13	Interleukin 13
202918_at	6.0	IL1R1	Interleukin 1 receptor type 1
230748_at	6.0	PTGS2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2
230900_at	5.8	H3F3	Hepatitis core protein
214433_at	5.5	SELEBP1	Selenium binding protein 1
233126_at	5.4	OLAH	Oleoyl-ACP hydrolase
220864_at	5.3	LPRN1	Leucine rich repeat neuronal 1
205522_at	5.0	SLC4A1	Solute carrier family 4, anion exchanger, member 1
204450_s.at	4.9	SNCA	Synuclein, alpha (non-A4 component of amyloid precursor)
202846_at	4.8	IL1R1	Interleukin 1 receptor type 1
1585673_at	4.6	FCGR2A	Fc fragment of IgG, low affinity IIa receptor (CD32)
211573_x.at	4.6	TGM2	Transglutaminase 2 (transglutaminase, glutamylglutaminyltransferase)
235564_at	4.5	ZNF117	Zinc finger protein 117
204791_x.at	4.4	DIG2	Dismodulin 2
1254607_s.at	4.3	PTGS2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2

肺炎で高発現していた遺伝子

Probe ID	Fold Change (Rheungin) Gene Symbol	Gene Title	
165724_s_at	31.4	ALPL	Alkaline phosphatase, liver/bone/kidney
344395_at	23.7	CNTNAP3	Contactin-associated protein-like 3
219875_s_at	16.6	CLAH	Oleoyl-ACP hydrolase
223766_at	16.4	CNTNAP3	Contactin-associated protein-like 3
206454_at	15.1	BMX	BMX non-receptor tyrosine kinase
211307_s_at	13.6	FCAR	Fc fragment of IgA receptor for
206177_s_at	10.9	ARG1	Arginase, liver
206877_at	9.8	MAX1	MAX1 demucation protein 1
155640_s_at	9.1	VNN1	Vanin 1
216783_s_at	9.0	ALPL	Alkaline phosphatase, liver/bone/kidney
207275_s_at	8.9	ACSL1	Acyl-CoA synthetase long-chain family member 1
225956_at	8.0	SIFA1L2	Signal-induced proliferation associated 1 like 2
211972_s_at	8.7	IL1R2	Interleukin 1 receptor, type II
205403_at	8.6	IL1R2	Interleukin 1 receptor, type II
232529_at	8.4	PRKXK2	Prkxmedin 2
211044_s_at	7.9	DUSP1	Dual-specificity phosphatase 1
202946_at	7.6	IL1R1	Interleukin 1 receptor, type I
229646_at	7.5	LRG1	Leucine-rich repeat-2-type protein 1
233126_s_at	7.4	CLAH	Oleoyl-ACP hydrolase
230170_at	7.2	GSM1	erythrostatin1

図1. ロタウイルス胃腸炎関連痙攣とインフルエンザ感染性痙攣でともに発現上昇した遺伝子群(上位15位)

Fold Change	Gene Symbol	Gene Title
8.817967	SMAD5	SMAD family member 5
5.005193	SLC7A14	solute carrier family 7, member 14
4.3912787	TRPV4	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4
4.3112717	VNN3	vanin 3
3.918711	CRHBP	corticotropin releasing hormone binding protein
3.7705514	THBD	thrombomodulin
3.6393318	PCDHB1	protocadherin beta 1
3.5614233	THBD	thrombomodulin
3.4642692	CA4	carbonic anhydrase IV
3.3074696	IL1R2	interleukin 1 receptor, type II
3.2682364	HAL	histidine ammonia-lyase
3.0161598	ESPN	espin
2.8705611	ABHD5	abhydrolase domain containing 5
2.7256444	GLP1R	glucagon-like peptide 1 receptor
2.641089	BCL6	B-cell CLL/lymphoma 6



2) インフルエンザ感染性痙攣でのみ発現上昇した遺伝子

インフルでのみ発現増加した遺伝子には、細胞増殖や分化を制御する上皮成長因子受容体(EGFR)のリガンドの一つである amphiregulin, 中枢神経系に発現する免疫グロブリン様神経接着分子で、軸索伸長やシナプス形成に関与する CNTNAP-3 やアポトーシス抑制遺伝子である olfactomedin などの遺伝子が発現増加していた。

3) GO 解析

中枢神経群と肺炎群で共通している GO category が多く含まれていた。T細胞に関わる GO category と mRNA processing に関わる GO category が多いことが特徴としてあげられた。

(3) 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比較

1) ロタウイルス胃腸炎関連痙攣とインフルエンザ感染性痙攣でともに発現上昇した遺伝子

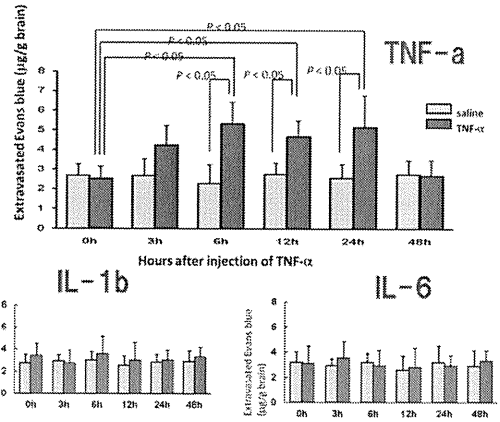
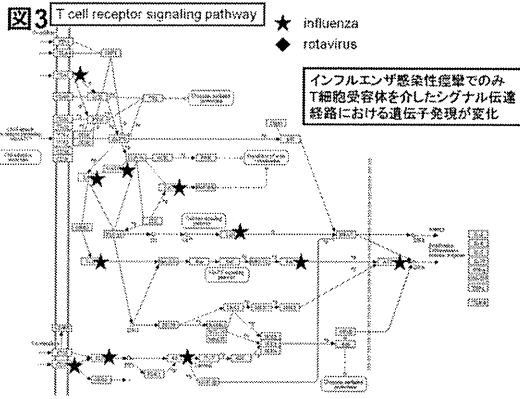
両ウイルスでともに発現が増加した遺伝子には TGF-β modulator である SMAD や cationic amino acid transporter、Vascular non-inflammatory molecule, corticotropin releasing hormone(CRH)結合蛋白, thrombomodulin などの発現増加を認めた。

図2. インフルエンザ感染性痙攣でのみ発現上昇した遺伝子群(上位15位)

Fold Change	Gene Symbol	Gene Title
24.251873	AREG	amphiregulin
16.411036	LOC643792	contactin associated protein-like 3 pseudogene
15.193056	CNTNAP3	contactin associated protein-like 3
11.009863	BMX	BMX non-receptor tyrosine kinase
9.482262	OLFM4	olfactomedin 4
9.027362	MAP1B	microtubule-associated protein 1B
8.936178	CALML5	calmodulin-like 5
8.826438	ARG1	arginase, liver
8.415258	IRS2	insulin receptor substrate 2
8.377502	ARHGAP20	Rho GTPase activating protein 20
8.352651	DNAH6	dynein, axonemal, heavy chain 6
7.8399854	KIT	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog
7.5615706	IL18R1	interleukin 18 receptor 1
7.253908	SLC7A1	solute carrier family 7, member 1
7.252025	LRAT	lecithin retinol acyltransferase

3) Gene Ontology 解析

特に免疫関連した遺伝子群について解析した。有意な遺伝子変化を認めた遺伝子について検討したところ、インフルエンザ感染性痙攣でのみ IL-1R や Bcl-2 などのアポトーシス関連遺伝子と AP-1 などT細胞受容体を介したシグナル伝達関連遺伝子の発現が変化していた。これらはロタウイルス胃腸炎関連痙攣では見られない変化であり、ウイルスによって宿主遺伝子発現に違いがあることが示唆された。



2) 脳内での MMP-9、TIMP-1 蛋白量の変化
 TNF-α を静脈内投与後の脳における MMP-9、TIMP-1 蛋白量を測定した結果、MMP-9 は、投与後3時間をピークに有意に増加した。一方、TIMP-1 は投与後 12 時間をピークに増加した。

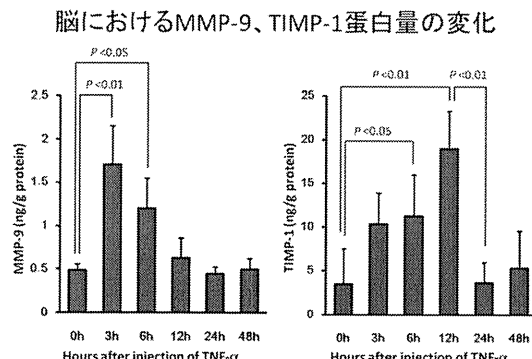


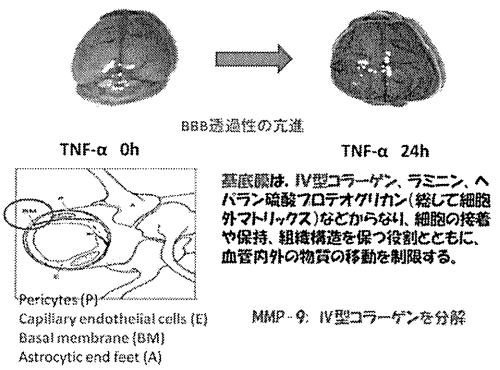
図4 Apoptosis pathway
 ★ influenza
 ◆ rotavirus
 インフルエンザ感染性症候でのみ Apoptosis経路の遺伝子発現が変化

(4) 高サイトカイン血症モデルマウスにおける脳血管透過性変化と MMP-9・TIMP-1 の動態

1) サイトカイン静脈内投与後の脳血管透過性の変化

野生型マウスに IL-1β、TNF-α、IL-6 をそれぞれ静脈内投与した後の脳血管透過性を検討した。その結果、IL-1βと IL-6 は脳血管透過性を亢進させなかったが、TNF-αは、6～24 時間後に有意に増加した。以上より、TNF-αが脳血管透過性を亢進させようと考える、以後の実験を TNF-αを用いて行なった。

サイトカイン静脈内投与後の脳血管透過性の変化



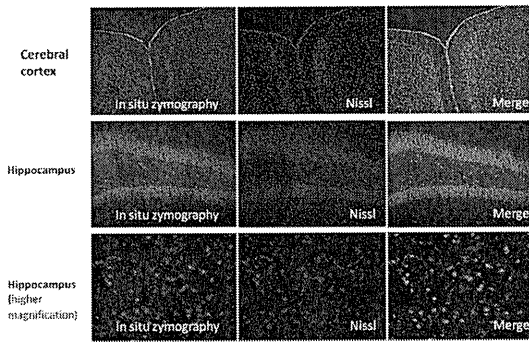
3) 脳、血清、髄液における MMP-9 活性の時間的变化とその相違

TNF-α の投与後の脳、血清、髄液の MMP-9 活性の変化を解析した結果、脳と髄液においては投与後 3 時間で増加し、血清では投与後 6 時間で増加した。

4) 脳における MMP-9 の局在の観察

脳内で増加した MMP-9 の局在について検討した結果、MMP-9 の局在と Nissl 染色は一致し、大脳皮質および海馬の神経細胞における MMP-9 の増加を認めた。また、claudin-5 染色と一致しており、血管内皮細胞での MMP-9 の増加を認めた。

MMP-9は大脳皮質や海馬の神経細胞で活性化していた。



D・E.考察・結論

新型インフルエンザの脳症は季節性に比べ、多数の報告があった。罹患年齢層は有意に高く、異常言動を示す率が高いのはそのためと考えられる。MRI における脳梁の異常所見もこれに一致する。重症例で炎症性サイトカイン・ケモカインの関与が示唆され、改訂されたインフルエンザ脳症のガイドラインはこの病態に対する対応は可能である。予後は比較的良好であったが、低年齢層への感染拡大に伴い、新型インフルエンザ脳症の重症度も上がる可能性がある。

新型インフルエンザ(2009H1N1pdm)には、肺炎・呼吸窮迫症候群などの呼吸器症状を多く認めるという臨床的な特徴があった。一方で、インフルエンザ脳症も季節型インフルエンザと同頻度で認められていた。インフルエンザによる肺炎と脳症との間の宿主の遺伝子発現の違いについてDNA マイクロアレイ法で明らかにした。臨床症状と関連があると考えられるいくつかの遺伝子・遺伝子群について、有意差があり、臨床症状と関連が示唆されるものが存在した。特に中枢神経症状群の PTGS2 と SNCA の発現の上昇、肺炎群の FCAR や SOD2 などが、病態を考える上で興味深いと考えられた。

また、神経症状を認めたインフルエンザと神経症状を認めたロタウイルス胃腸炎との間の宿主の遺伝子発現の違いについても検討し、インフルエンザ群ではアポトーシス関連遺伝子やT細胞受容体を介したシグナル伝達関連

遺伝子の発現が変化しており、ウイルスによって宿主遺伝子発現に違いがあることが示唆された。

血液中の TNF- α の増加によって脳血管透過性が亢進し、脳、血清および髄液で MMP-9 が増加することを明らかにしたことは、インフルエンザ脳症の病態において、サイトカインによって増加した MMP-9 が血液脳関門の破綻の一因を担っている可能性を示唆している。

また、血清に比べて脳や髄液で早期に MMP-9 が増加することは血液脳関門の早期破綻や神経症状の早期発現に影響している可能性が示唆された。

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)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.
- (4)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.
- (5)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.

(6) 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.

(7) 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.

(8) 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.

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

2. 学会発表

(1) 津下 充、齋藤有希恵、長岡義晴、八代将登、山下信子、安井耕三、森島恒雄
小児の急性脳炎・脳症における宿主遺伝子発現の検討
第 112 回日本小児科学会学術集会
2009 年 4 月奈良

(2) 長岡義晴、齋藤有希恵、津下 充、八代将登、山下信子、安井耕三、森島恒雄
新型インフルエンザ脳症と従来型インフルエ

ンザ脳症の臨床像の比較

第 112 回日本小児科学会学術集会

2009 年 4 月奈良

(3) 津下 充、岡 剛史、齋藤有希恵、長岡義晴、八代将登、山下信子、安井耕三、森島恒雄
小児の急性脳炎・脳症における宿主遺伝子発現の検討 —神経症状を伴ったロタウイルス感染性胃腸炎における網羅的遺伝子発現解析— 第 57 回日本ウイルス学会学術集会 2009 年 10 月 東京

(4) Tsuge M, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Yasui K, Morishima T.

Increase of tumor necrosis factor- α in blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in brain: implications in pathogenesis of influenza associated encephalopathy

The Infectious Diseases Society of America
47th annual meeting, 77.1085, 2009

Philadelphia, PA, U.S.A.

(5) Yamashita N, Morishima T et al.

Gene expression profiling in patients with respiratory or central nervous system manifestations during the 2009 H1N1 influenza infection. *Option for the Control Influenza VII*, 3-7 Sep. 2010

(6) 山下信子, 津下充, 齋藤有希恵, 長岡義晴, 藤井洋輔, 八代将登, 塚原宏一, 森島恒雄
2009 新型インフルエンザの宿主遺伝子発現の検討 第 114 回日本小児科学会学術集会 東京 2011 年 8 月

(7) 八代将登, 藤井洋輔, 齋藤有希恵, 長岡義晴, 津下充, 山下信子, 塚原宏一, 松川明博, 森島恒雄
インフルエンザ肺炎におけるレドックス制御蛋白チオレドキシシン(TRX)の治療効果 第 114 回日本小児科学会学術集会 東京 2011 年 8 月

(8) 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

(9) Yamashita N., Morishima T. et al

Gene expression profiling in patients with respiratory or central nervous system manifestations during the 2009 H1N1 influenza infection. International Union of Microbiological Societies 2011

Sep.2011/Sapporo

(10) Yashiro M., Morishima T. et al.

Thioredoxin-1 suppresses lung inflammation and oxidative injury in influenza virus-induced pneumonia in mice..International Union of Microbiological Societies 2011

Sep.2011/Sapporo

(11) Nagaoka Y., Morishima T. et al. Serum oxidative stress markers and cytokine profiles in pediatric patients with pandemic influenza viral pneumonia. International Union of Microbiological Societies 2011

Sep.2011/Sapporo

(12) 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

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 A/H1N1 2009pdm による小児の死亡の実態

研究分担者 奥村彰久 順天堂大学医学部小児科・准教授

研究要旨

インフルエンザ A/H1N1 2009 pdm (pH1N1) によって 2010 年 3 月末までに死亡した満 20 歳未満の死亡例 41 例の実態調査を行った。死因は調査チームのコンセンサスによって判断し、予期せぬ心肺停止（突然死）、急性脳症、呼吸不全、心筋炎、ゼプシス、偶発に分類した。死亡例の男女比は 25 : 16 で、平均年齢は 59 か月であった。基礎疾患は呼吸器系 9 例、神経系 11 例に認めた。死因は、予期せぬ心肺停止 15 例、急性脳症 15 例、呼吸不全 6 例、心筋炎 2 例、ゼプシス 2 例、偶発 1 例で、突然死と急性脳症が多く、呼吸不全による死亡は少数であった。また、呼吸不全による死亡例は基礎疾患を持つ児がほとんどであった。

pH1N1 による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。過半数の症例で脳幹病変が確認され、重篤な神経症状および全身状態の悪化と関連していた可能性が示唆された。

pH1N1 感染による突然死例は、1 例を除き基礎疾患を持っておらず、Flu 発症の翌日までに急変する例が多かった。突然死の発症は日中に多く、約半数の例で生存確認から心肺停止までの間隔が 30 分以内であった。搬送直後の血液ガス分析値は著しい異常を呈していた。

救命の可能性があると思われた症例はなく、インフルエンザに伴う小児の死亡を防ぐには、ワクチンなどによるインフルエンザの予防が重要であると思われる。

A. 研究目的

インフルエンザウイルス A/H1N1 2009 pdm (pH1N1) は、2009 年春に北米から流行が拡大し、同年 5 月に日本でもその感染が確認された。その後、pH1N1 は日本全体に急速に広まり、小児にも多くの患者が発生した。海外では重症肺炎などの呼吸器合併症で多数の死亡例が報告され、社会的にも多くの注目を集めた。pH1N1 による小児

死亡例の実態調査は、今後の新型インフルエンザに対する対策を考える上で重要な資料となる。厚生労働省研究班の森島班と近藤班は合同で調査チームを結成し、死亡例の実態を調査した。また、死因として多くを占めた急性脳症・予期せぬ心肺停止（突然死）の臨床像を調査した。