

201420011A・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)

「重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究」

平成24～26年度 総合研究報告書
及び
平成26年度 総括・研究分担報告書

平成27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 特命教授)

目 次

I 平成24－26年度 総合研究報告

重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究	森島 恒雄	1
-------------------------------------	-------	---

平成24－26年度 分担研究報告

1 重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究	森島 恒雄	12
2 H5N1 およびパンデミックウイルスのウイルス学的解析	河岡 義裕	19
3 重症インフルエンザ病態解明へのアプローチ ―剖検例からわかること―	長谷川 秀樹	23
4 重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究 (重症肺炎・脳症の実験病理学的研究)	新矢 恭子	30
5 マウスインフルエンザウイルス(H1N1)感染モデルでの炎症基盤解析	松川 昭博	33
6 重症例の治療効果および予後に関する検討	池松 秀之	37
7 川崎市における急性脳炎・脳症の届出状況 2009年～2014年	岡部 信彦	42
8 感染症発生動向調査に基づいた2012/2013、2013/2014、2014/2015 各シーズンのインフルエンザの発生動向と海外論文の検討	多屋 馨子	49

- 9 インフルエンザ脳症の診断および治療に関する研究
奥村 彰久 58
- 10 喘息モデルマウスを用いた A(H1N1)pdm09 感染による気管支喘息重症化の病態解析
長谷川 俊史 68
- 11 病態及び解析結果からみた重症インフルエンザ肺炎・脳症治療ガイドライン作成の
ための根拠収集
河島 尚志 72
- 12 小児重症ウイルス感染症における多因子解析
宮入 烈 78
- 13 メタボローム解析を用いたウイルス性脳症患者血清中のバイオマーカー候補の検
討
伊藤 嘉規 83
- 14 インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析
蒔田 泰誠 87
- 15 生体マーカーを用いた重症インフルエンザの病態解析と治療開発
—尿中バイオマーカーの迅速検査についての検討—
塚原 宏一 90
- 16 インフルエンザ成人重症例の病態と診療体制整備
竹田 晋浩 93
- 17 日本の体外循環補助療法の実態とウイルス性疾患による重症呼吸不全に対する
体外循環補助療法の可能性
中川 聡 98

II 平成26年度 総括研究報告

重症インフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究

森島 恒雄 101

平成26年度 分担研究報告

1 川崎市における急性脳炎・脳症の届出状況 2009年～2014年

岡部 信彦 112

2 09/10シーズン以降のインフルエンザ脳症の実態

奥村 彰久 119

3 感染症発生動向調査に基づいた2014/2015シーズンのインフルエンザの発生動向と海外論文の検討

多屋 馨子 126

4 H5N1およびパンデミックウイルスのウイルス学的解析

河岡 義裕 132

5 重症インフルエンザ病態解明へのアプローチ ―剖検例からわかること―

長谷川 秀樹 135

6 重症例の治療効果および予後に関する検討

池松 秀之 140

7 インフルエンザ肺炎モデルにおける抗HMGB1抗体の治療効果

森島 恒雄 144

8 メタボローム解析を用いたウイルス性脳症の新規バイオマーカー候補の探索

伊藤 嘉規 148

9 小児重症ウイルス感染症における多因子解析

宮入 烈 152

- 10 生体マーカーを用いた重症インフルエンザの病態解析と治療開発
ー尿中バイオマーカーの迅速検査についての検討ー
塚原 宏一 156
- 11 喘息モデルマウスを用いた A(H1N1)pdm09 感染による気管支喘息発作重症化の
病態解析
長谷川 俊史 158
- 12 インフルエンザウイルス (H1N1) 及び二次性細菌性肺炎のエピジェネティクス解析
松川 昭博 162
- 13 インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析
蒔田 泰誠 164
- 14 病態及び解析結果からみた重症インフルエンザ肺炎・脳症治療ガイドライン作成の
ための根拠収集
河島 尚志 167
- 15 インフルエンザ成人重症例の病態と診療体制整備
竹田 晋浩 171
- 16 新型インフルエンザ等に対する診療体制整備 WHO はじめ国外との連携体制
清水 直樹 174
- 17 ウイルス性疾患による重症呼吸不全に対する膜型人工肺を用いた体外循環補助療
法 (extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) の可能性
中川 聡 183

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧

Ⅱ 平成 26 年度 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）
平成 26 年度総括研究報告

重症インフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究

研究代表者 森島恒雄（岡山大学大学院 特命教授）

研究要旨

平成 26 年度は 2009 年パンデミックにおける小児の重症肺炎の解析が進んだ。具体的には、喘息マウスモデルにインフルエンザウイルス AH1pdm を感染させ、季節性インフルエンザに比較して、局所の炎症性サイトカイン/ケモカインの増加や肺炎の重症化が確認された。また、病理学的には ARDS を発症している場合、全身の SIRS の病態が肺障害に関与する可能性も示唆され、必ずしもウイルスの増殖だけが重症肺炎を引き起こすわけではないことが示された。一方、インフルエンザ脳症については、毎年小児を中心とした発症が報告されている。2015 年第 8 週までに 93 人が報告されており、9 歳以下の小児が約 6 割を占めている。本症の中で、近年サイトカインストームを伴わない痙攣重積型脳症（二相性脳症）が増加しているが、ガイドライン治療に抵抗する症例でホスフェニトインが有効かつ安全であることが示された点は、大きな進歩である。この他、小児重症ウイルス感染症における多因子解析よりインフルエンザ呼吸器関連の重症化予測因子として、結成総蛋白低値と LDH 高値が重要であるとの結果が得られている。

「新型インフルエンザ」特に AH7N9 の広がりが危惧される中、診療体制の整備のため WHO および諸外国での連携が進んだ。具体的には、WHO/SARI コースに研究分担者を派遣し、重症肺炎診療における国内の体制整備に役立てることができた。また、小児・成人とも ECMO などによる重症例の診療体制整備のための研究も進んだ。

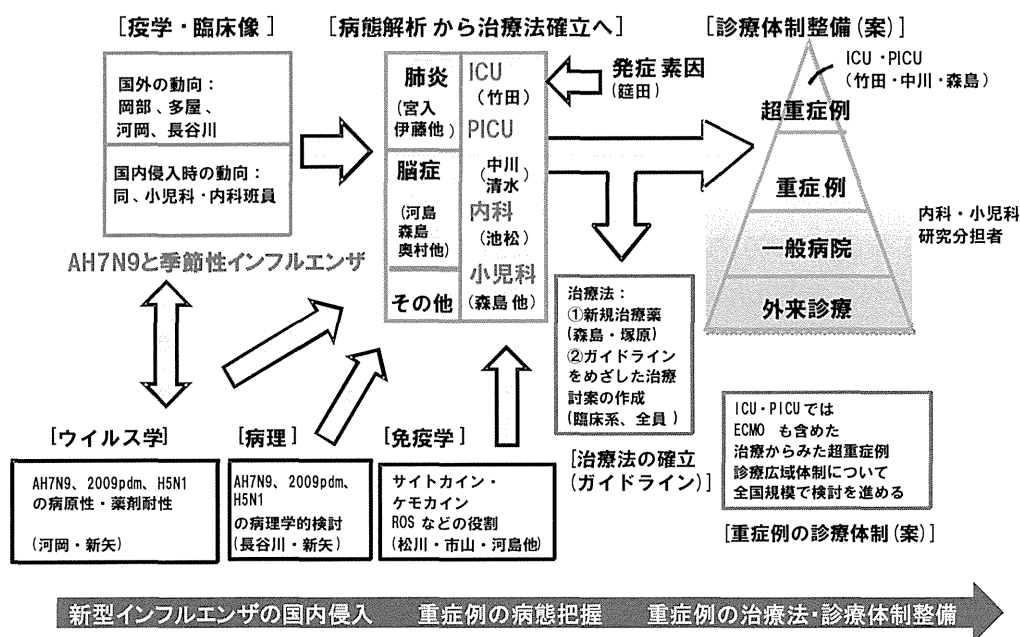
エピジェネティクス解析からインフルエンザウイルス感染により産生される type-I Interferon によって、誘導される SETDB2 はインフルエンザウイルス感染後の二次性細胞菌性肺炎のターゲットと考えられた。

新規治療薬の開発においては、すでに重症インフルエンザ肺炎などにおいて病態悪化に関与することが本研究班で明らかにされている HMGB1 に対するモノクローナル抗体がマウスの致死性インフルエンザ肺炎に対して単独で致死率を著明に改善することを示すことができた。マウスとヒトにおいて、HMGB1 はほぼ組成が一致しており、この抗体による重症例の治療は、今後大きく前進するものと期待される。

A. 研究目的

図1. 平成26年度研究組織体制・役割について図に示した。

平成26年度研究組織と役割の概要



目的

新型インフルエンザに備えて、肺炎・脳症・多臓器不全など重症例の海外動向・臨床像・病態などを解析し、重症化に備えた「診療ガイドライン」を作成する。これは「既存の治療薬」で進める。同時に病態解析に基づく重症インフルエンザに対する新規治療薬を開発する。各分野研究者の共同研究を通じて、高病原性インフルエンザに速やかに対応する「既存の治療薬」を用いた治療法を検討する。また関連学会と連携し、「診療ガイドライン」の作成・改訂を進める。従来の抗インフルエンザ薬が無効の場合を想定し、抗炎症・抗酸化作用を有する重症インフルエンザ治療薬を開発する。

期待される成果

1. AH7N9、AH5N1 などを含む高病原性インフルエンザの臨床像・病態を明らかにし速やかに有効な治療法を確立し、「診療ガイドライン」作成による一般診療への普及を目指す。これは「新型インフルエンザ」による国民の健康被害(重症化阻止)を最小限にすることができる。
2. 関連学会など協力組織を作り「新型インフルエンザ」に対する連携を強化することで、インフルエンザ以外の重症感染症の国内侵入が起きていた時にも応用が可能となる診療基盤を作ることができる。
3. 「新型インフルエンザ」において、抗インフルエンザ治療薬の効果が低いと推定される時、重症化を防ぎうる新規

治療薬(抗炎症・抗酸化・抗サイトカインなどの効果を示すチオレドキシニン・抗HMGB1抗体などの臨床応用を検討中)によりインフルエンザ重症化による致命率を低下させることができる。また、既存の抗インフルエンザウイルス薬との併用で相乗効果も期待できる。

4. 上記の抗炎症・抗酸化・抗サイトカ

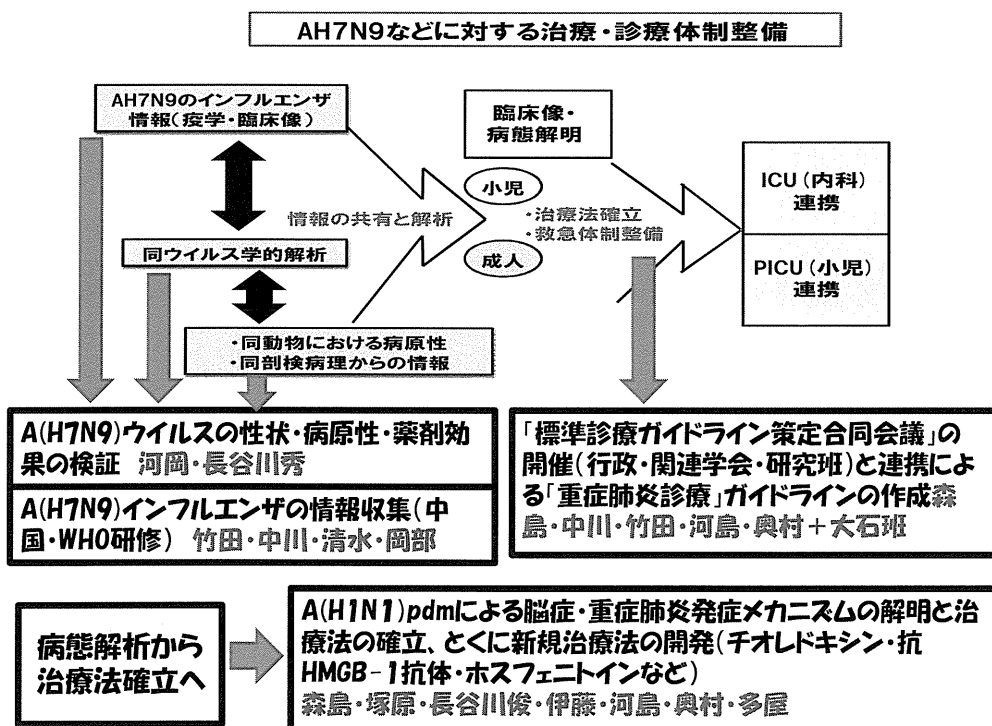
インの治療薬の開発は、従来使われているステロイド(脳症のガイドラインでも使用中)に代わるものとして、現在有効な抗ウイルス薬がなく、サイトカインストームが重症化に関与すると考えられる重症ウイルス感染症(MERS や SFTS など)の治療にも効果を上げることが期待できる。

B. 研究方法

本研究組織の特徴として、疫学・基礎ウイルス学・病理学・免疫学・小児および成人感染症学・小児神経学・小児尾および成人集中治療学の専門家が集まり、包

括的な研究を進めることにある。主な役割について図2に示した。したがって、研究方法については各分担研究者の報告を参考にしていただきたい。

図2.



C. 結果

1. インフルエンザ重症肺炎の病態解析：平成26年度は2009年パンデミックにおける小児の重症肺炎の解析が進んだ。具体的には、喘息マウスモデルにインフルエンザウイルスAH1pdmを感染させ、季節性インフルエンザに比較して、局所の炎症性サイトカイン/ケモカインの増加や肺

炎の重症化が確認された。また、病理学的にはARDSを発症している場合、全身のSIDSの病態が肺障害に関与する可能性も示唆され、必ずしもウイルスの増殖だけが重症肺炎を引き起こすわけではないことが示された。

2. インフルエンザ脳症：インフルエンザ脳症については、毎年小

児を中心とした発症が報告されている。2015年第8週までに93人が報告されており、9歳以下の小児が約6割を占めている。本症の中で、近年サイトカインストームを伴わない痙攣重積型脳症（二相性脳症）が増加しているが、ガイドライン治療に抵抗する症例でホスフェニトインが有効かつ安全であることが示された点は、大きな進歩である。この他、小児重症ウイルス感染症における多因子解析よりインフルエンザ呼吸器関連の重症化予測因子として、結成総蛋白低値とLDH高値が重要であるとの結果が得られている。一方、興味深いことにAH7N9の肺炎の重症化については、喫煙が重症化阻止であるとの臨床的な報告がされているが、それを支持するような研究結果が得られている。

3. 重症インフルエンザの診療体制整備：

「新型インフルエンザ」特にAH7N9の広がりが危惧される中、診療体制の整備のためWHOおよび諸外国での連携が進んだ。具体的には、WHO/SARIコースに研究分担者を派遣し、重症肺炎診療における国内の体制整備に役立てることができた。また、小児・成人ともECMOなどによる重症例の診療体制整備のための研究も進んだ。その中で、特記すべきことは厚生労働省担当部局・同関連研究班（森島班・大石班）・関連学会が参加する組織を作ることができ、この中で成人の肺炎に対する診療ガイドラインが作成されたことである。この組織を継続・進展させることで「新型インフルエンザ」など重症インフルエンザの対策を速やかに立てることができる。詳細は、以下の図3に示す。

図3.

「新型インフルエンザ」診療のための組織化

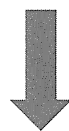
ポイント

- ・事前からの病態解明
- ・「既存薬」によるガイドライン策定(想定)
- ・新規治療薬の開発
- ・速やかなる連携組織の構築※

※「新型インフルエンザ等に対する標準診療ガイドライン策定のための合同会議」

厚生労働省＋対応研究班、関連学会

(日本感染症学会、日本小児科学会、
日本呼吸器学会、日本集中治療学会、その他)



ガイドラインの作成・改訂とその他

4. インフルエンザにおける免疫応答：
エピジェネティクス解析からインフルエンザウイルス感染により産生される

type-I Interferonによって、誘導されるSETDB2はインフルエンザウイルス感染後の二次性細胞菌性肺炎のターゲットと

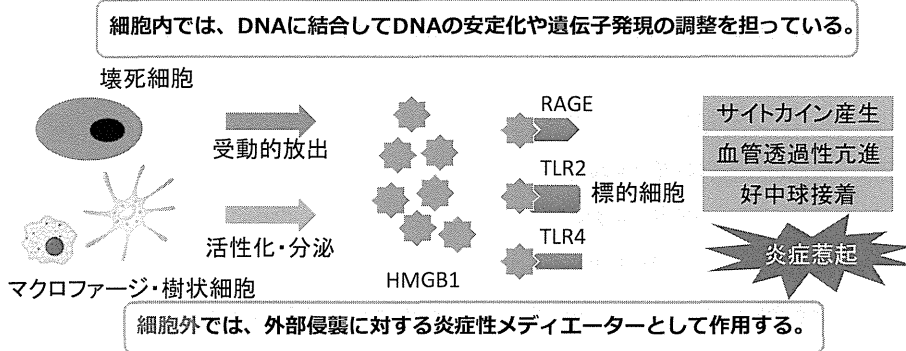
考えられた。

5. 新規治療薬の開発：

新規治療薬の開発においては、すでに重症インフルエンザ肺炎などにおいて病態悪化に関与することが本研究班で明らかにされているHMGB1(図4)に対するモノクローナル抗体がマウスの致死性インフル

エンザ肺炎に対して単独で致死率を著明に改善することを示すことができた。マウスとヒトにおいて、HMGB1はほぼ組成が一致しており、この抗体による重症例の治療は、今後大きく前進するものと期待される。結果の概略を図5に示した。

High-Mobility Group Box-1 (HMGB1) とは

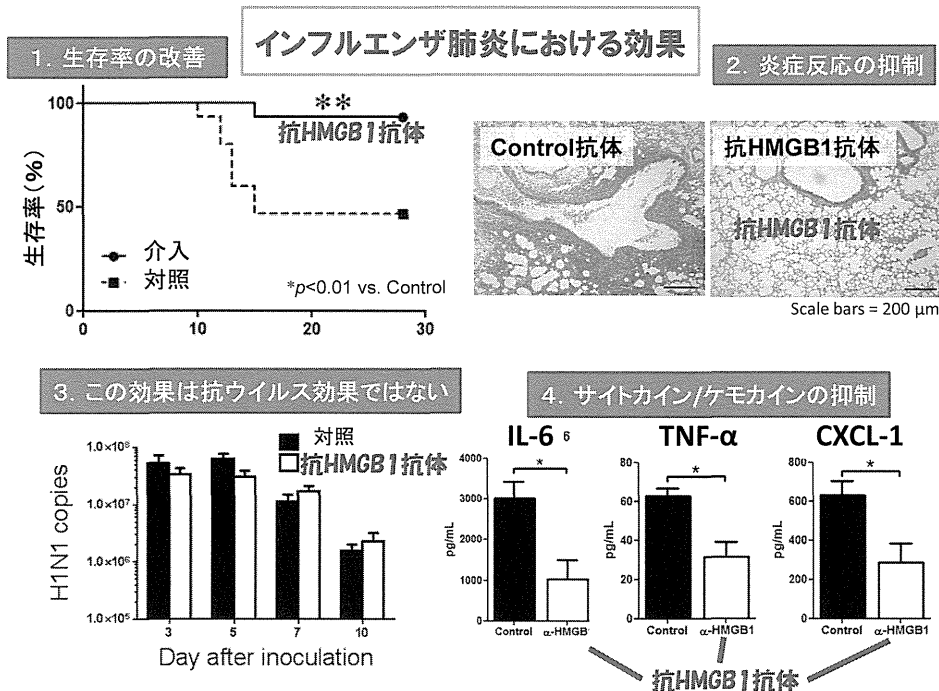


重症インフルエンザにHMGB1が関与

- ・重症インフルエンザ肺炎への関与
Ito Y et al. Cytokine 2011
- ・インフルエンザ脳症への関与
Momonaka H et al. Brain Dev. 2014

抗HMGB1抗体の
治療への応用

図5.



D. 考察

AH1pdmにおける気管支喘息児の肺炎の悪化は、ウイルス学的特徴によるものであった。一方、従来の研究班の研究結果から DNA マイクロアレイ解析では宿主の遺伝子発現において、肺炎患児において酸化ストレスマーカーの高発現や IgE 関連遺伝子群の高発現が確認されており、こうした宿主側の反応との結果肺炎の重篤化が引き起こされたと考えられる。これらは、治療法を考えるうえで重要な知見と考えられた。

また、インフルエンザ脳症については、毎年 100~200 例の発症が推定される結果となっている。その中で、サイトカインストームが主体となる病態は、早期の治療の効果もあり重症例が減っているが、サイトカインストームが起きない痙攣重積型（二相性脳症）の比率が増加している。この型は、ガイドライン治療に反応しない例が多く、治療に難渋しているが、今回ホスフェニトインの有効性・安全性が確認された。これは、本症の治療上大きな進歩と考えられる。

インフルエンザ重症例の診療体制の整備に向けて、WHO が中国で主催したワークショップに清水分担研究者を派遣することができた。海外での AH7N9 などを想定した重症例の治療方法を参考にするうえで、重要な事項である。また、「新型インフルエンザ等に対する標準診療ガイドライン策定のための合同会議」を厚生労働省担当部局・同関連研究班・関連学会の代表者の参加で、開催することができた。その結果、成人のインフルエンザ肺炎に対する診療ガイドラインを作成することができた。今後、さらに成人のインフルエンザ脳症のガイドラインの策定や現存のガイドラインの改訂などにつながることを期待される。

新規治療薬の開発については、抗 HMGB1

抗体が有用であることが明らかになった。HMGB1 は、種々の病態の悪化に繋がることが示されている。抗インフルエンザ薬の効果が低いと予測される AH7N9 や AH1pdm 薬剤耐性株などに対する有効な治療薬になる可能性が高く、現在ヒトへの臨床応用を準備中である。

E. 結論

上記のように、多くの面で優れた研究成果を得ることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Tsuge M, Oka T, Yamashita N, Saito Y, Fujii Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Tsukahara H, Morishima T. Gene expression analysis in children with complex seizures due to influenza A(H1N1)pdm09 or rotavirus gastroenteritis. *J NeuroVirol* 20 (1): 73-84, 2014.
- Yamayoshi S, Yamada S, Fukuyama S, Murakami S, Zhao D, Uraki R, Watanabe T, Tomita Y, Macken C, Neumann G, Kawaoka Y. Virulence-affecting amino acid changes in the PA protein of H7N9 influenza A viruses. *J Virol* 88:3127-3134, 2014.
- Neumann G, Macken CA, Kawaoka Y. Identification of amino acid changes that may have been critical for the genesis of A(H7N9) influenza viruses. *J Virol* 88:4877-4896, 2014.
- Sakai-Tagawa Y, Ozawa M, Yamada S, Uchida Y, Saito T, Takahashi K, Sugaya N, Tashiro M, Kawaoka Y. Detection sensitivity of influenza rapid diagnostic tests. *Microbiol Immunol* 58:600-606, 2014.
- Tsukahara H. Oxidative stress biomarkers: Current status and future

perspective.

In "Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders", ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 87-113.

• Yashiro M, Tsukahara H, Morishima T. Thioredoxin therapy: Challenges in translational research.

In "Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders", ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 233-252.

• Tsukahara H, Yashiro M, Nagaoka Y, Morishima T.

Infectious and inflammatory disorders.

In "Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders", ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 371-386.

• Nagasaka H, Tsukahara H, Miida T. Oxidative stress in inherited metabolic diseases.

In "Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice - Pediatric Disorders", ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 387-404.

• 清水直樹

新生児重症呼吸不全に対する ECMO 救急・集中治療、Vol.26, No.11, 2014, pp1484-91

• 清水直樹

ECMO : 小児、新生児を中心に INTENSIVIST、Vol.7, No.1, 2015, pp93-100

• Nosaka N, Yashiro M, Yamada M, et al. Anti-High Mobility Group Box-1 Antibody Treatment Provides Protection against Influenza A Virus (H1N1)-Induced Pneumonia in Mice. Crit Care Med (投稿中)

• Tsuge N, Oka T, Yamashita N, et al. Gene

expression analysis in children with complex seizures due to influenza A(H1N1)pdm09 or rotavirus gastroenteritis. J Neurovirol.2014;20(1):73-84.

• Xu Y, Ito T, Fushimi S, Takahashi S, Itakura J, Kimura R, Sato M, Mino M, Yoshimura A, Matsukawa A. Spred-2 deficiency exacerbates

lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation in mice. PLoS One. 2014 Oct 2;9(9):e108914

• Momonaka H, Hasegawa S, et al. High mobility group box 1 in patients with 2009 pandemic H1N1 influenza-associated encephalopathy. Brain Dev. 2014; 36: 484-8.

• Hasegawa S, Matsushige T, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of visinin-like protein-1 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Brain Dev. 2014;36: 608-12.

• Kajimoto M, Hasegawa S, et al. An 11-year-old girl with recurrent bacterial meningitis due to liquorrhea caused by bone malformation of the skull base. Brain Dev. 2014, 36: 637-40.

• Takahashi K, Hasegawa S, et al. Serum tau protein level serves as a predictive factor for neurological prognosis in neonatal asphyxia. Brain Dev. 2014, 36: 670-5.

• Inamura N, Miyashita N, Hasegawa S, et al. Management of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia: Utility of measuring serum lactate dehydrogenase level. J Infect Chemother. 2014; 20: 270-3.

• Okada S, Hasegawa S, et al. A novel de novo mutation of β -cardiac myosin heavy chain gene found in a twelve-year-old boy with hypertrophic cardiomyopathy. J Genet.

- 2014; 93: 557-60.
- Inoue H, Hasegawa S, et al. Traumatic head injury mimicking AESD. *Pediatr Int.* 2014, 56: e58-61.
 - Hasegawa S, Wakiguchi H, et al. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during seasonal H1N1 infection. *Cytokine.* 2014, 69; 206-210.
 - Kittaka S, Hasegawa S, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in human herpesvirus-6–infected infants with or without febrile seizures. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 716-21.
 - Maeba S, Hasegawa S, et al. Successful treatment of corticosteroid with antiviral therapy for a neonatal liver failure with disseminated herpes simplex virus infection. *Am J Perinatol Rep.* 2014, in press.
 - Okada S, Hasegawa S, et al. Acute pericardial effusion representing the TNF- α -mediated severe inflammation but not the coronary artery outcome of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2014; 29:1-6.
 - Hasegawa S, Matsushige T, et al. A nationwide survey of opsoclonus-myooclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev.* 2014, in press.
 - Wakiguchi H, Hasegawa S, et al. The relationship between T cell HLA-DR expression and intravenous immunoglobulin treatment response in Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2014, in press.
 - Kimura H, Hasegawa S, et al. Molecular evolution of the VP1, VP2, and VP3 genes in human rhinovirus species C. *Sci Rep* 2015, in press.
 - Wakiguchi H, Hasegawa S, et al. Long-lasting non-IgE-mediated gastrointestinal cow's milk allergy in infants with Down syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015, in press.
 - 岡部信彦: パンデミックインフルエンザ H1N1 2009 の総括 小児内科 45(11):1965-1970, 2013.
 - Takashita E, Fujisaki S, Kishida N, Xu H, Imai M, Tashiro M, Odagiri T; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Characterization of neuraminidase inhibitor-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in four seasons during pandemic and post-pandemic periods in Japan. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;7(6):1390-9.
 - Mitamura K, Shimizu H, Yamazaki M, Ichikawa M, Nagai K, Katada J, Wada A, Kawakami C, Sugaya N. Clinical evaluation of highly sensitive silver amplification immunochromatography systems for rapid diagnosis of influenza. *J Virol Methods.* 2013;194(1-2):123-8.
 - Mitamura K, Kawakami C, Shimizu H, Abe T, Konomi Y, Yasumi Y, Yamazaki M, Ichikawa M, Sugaya N. Evaluation of a new immunochromatographic assay for rapid identification of influenza A, B and A(H1N1)2009 viruses. *J Infect Chemother.* 2013; 19(4):633-8.
 - Morichi S, Yamanaka G, Ishida Y, Oana S, Kashiwagi Y, Kawashima H. Brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 levels in the serum and cerebrospinal fluid of children with viral infection-induced encephalopathy. *Neurochem Res* 39(11):2143-2149, 2014

- ・ Kashiwagi Y, Kawashima H, Suzuki S, Nishimata S, Takekuma K, Hoshika A. Marked elevation of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid obtained from patients with rotavirus-associated encephalopathy. *J Clin Lab Anal*, 2014 Aug 17. doi: 10.1002/jcla.21774,2014
- ・ Ishida Y, Kawashima H, Morichi S, Yamanaka G, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T. Brain magnetic resonance imaging in acute phase of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Neuropediatrics* 46(1):20-5. 2015
- ・ 呉宗憲, 河島尚志, 柏木保代, 武隈孝治. インフルエンザ脳症における鼻汁中サイトカインプロファイル. *小児感染免疫* 26 (1) 21-29,2014
- ・ 千田裕美, 村岡 正裕, 山宮麻里, 井上なつみ, 木場由希子, 篠崎絵里, 前田文恵, 水野和徳, 井上巳香, 前馬秀昭, 酒詰忍, 太田和秀, 谷内江昭宏, 河島尚志. 二相性けいれんと MRI での拡散能低下を呈した RS ウイルス脳症の 1 例. *小児感染免疫* 26 (2) 241-246,2014
- ・ 河島尚志, 山中岳, 森地振一郎. インフルエンザ脳症の最近の話題 減少傾向にある、というのは本当か. *小児内科* 46(9):419-1420,2014
- ・ 河島尚志. ウイルス性脳炎・脳症の最近の知見 インフルエンザ、RS、ロタなど. *東京小児科医会報* 32 (3) : 3643,2014
- ・ Kawai, N. et al., Increased symptom severity but unchanged neuraminidase inhibitor effectiveness for A(H1N1)pdm09 in the 2010-2011 season: comparison with the previous season and with seasonal A(H3N2) and B. *Influenza Other Respi Viruses*, 2013 ; 7(3):448-55.
- ・ 河合直樹、廣津伸夫、池松秀之. インフルエンザ診療マニュアル 2014-2015 年シーズン版. *日本臨床内科医会誌* 29 巻 2 号臨時付録 1-49, 2014
- ・ Niizuma T, Okumura A, Kinoshita K, Shimizu T. Acute encephalopathy associated with human metapneumovirus infection. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67(3): 213-215.
- ・ Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, Miyawaki T, Okabe N, Sata T, Mizuguchi M. Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 E coli O111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014; 82(7): 564-572.
- ・ Kato T, Tsuji T, Hayakawa F, Kubota T, Kidokoro H, Natsume J, Watanabe K, Okumura A. A new electroencephalogram classification with reduced recording time in asphyxiated term infants. *Brain Dev* 2014; 36: 372-379.
- ・ Tsuji T, Okumura A, Kidokoro H, Hayakawa F, Kubota T, Maruyama K, Kato T, Oshiro M, Hayakawa M, Watanabe K. Differences between periventricular hemorrhagic infarction and periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2014; 36(7):555-562.
- ・ Ando N, Okumura A, Kobayashi S, Negishi Y, Hattori A, Okanishi T, Abe S, Ikeno M, Igarashi A, Saitoh S, Shimizu T. Fulminant encephalopathy with marked brain edema and bilateral thalamic lesions. *Neuropediatrics* 2014; 45(4): 256-260.
- ・ Natsume J, Maeda N, Itomi K, Kidokoro H, Ishihara N, Takada H, Okumura A, Kubota T, Miura K, Aso K, Morikawa T, Kato K, Negoro T, Watanabe K. PET in Infancy Predicts Long-Term Outcome during Adolescence in Cryptogenic West Syndrome. *Am J Neuroradiol* 2014;

35(8):1580-1585.

• Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M. Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 564091.

• Igarashi A, Okumura A, Komatsu M, Tomita O, Abe S, Ikeno M, Saito M, Nakazawa T, Shimizu T. Amplitude-integrated EEG revealed nonconvulsive status epilepticus in children with non-accidental head injury. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18(6): 806-810.

• Kurahashi N, Tsuji T, Kato T, Ogaya S, Umemura A, Yamada K, Kurahashi H, Maruyama K, Takeuchi T, Kubota T, Saitoh S, Natsume J, Okumura A. Thalamic lesions in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Neurol* 2014; 51(5): 701-705.

• Nakazawa M, Akasaka M, Hasegawa T, Suzuki T, Shima T, Takanashi JI, Yamamoto A, Ishidou Y, Kikuchi K, Niiijima S, Shimizu T, Okumura A. Efficacy and safety of fosphenytoin for acute encephalopathy in children. *Brain Dev* 2014 in press.

• Hasegawa S, Wakiguchi H, Okada S, Gui Kang Y, Fujii N, Hasegawa M, Hasegawa H, Ainai A, Atsuta R, Shirabe K, Toda S, Wakabayashi-Takahara M, Morishima T, Ichiyama T. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during seasonal H1N1 infection. *Cytokine*. 2014 Oct;69(2):206-10. Epub 2014 Jul 6.

• Watanabe T, Zhong G, Russell CA,

Nakajima N, Hatta M, Hanson A, McBride R, Burke DF, Takahashi K, Fukuyama S, Tomita Y, Maher EA, Watanabe S, Imai M, Neumann G, Hasegawa H, Paulson JC, Smith DJ, Kawaoka Y. Circulating avian influenza viruses closely related to the 1918 virus have pandemic potential. *Cell Host Microbe*. 2014 Jun 11;15(6):692-705.

• Sakai K, Ami Y, Tahara M, Kubota T, Anraku M, Abe M, Nakajima N, Sekizuka T, Shirato K, Suzaki Y, Ainai A, Nakatsu Y, Kanou K, Nakamura K, Suzuki T, Komase K, Nobusawa E, Maenaka K, Kuroda M, Hasegawa H, Kawaoka Y, Tashiro M, Takeda M. The host protease TMPRSS2 plays a major role in in vivo replication of emerging H7N9 and seasonal influenza viruses. *J Virol*. 2014 May;88(10):5608-16. Epub 2014 Mar 5.

• 中島典子、佐藤由子、片野晴隆、長谷川秀樹 ウイルス性肺炎 病理と臨床 32(10): 1146-1153, 2014.10

• Kato T, Nishida T, Ito Y, Murase M, Murata M, Naoe T. Correlations of programmed death 1 expression and serum IL-6 level with exhaustion of cytomegalovirus-specific T cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Immunol*, 288(1-2):53-59, 2014.

• Hara S, Kawada J, Kawano Y, Yamashita T, Minagawa H, Okumura N, Ito Y. Hyperferritinemia in Neonatal and Infantile Human Parechovirus-3 Infection in Comparison with Other Infectious Diseases. *J Infect Chemothe*, 20(1):15-9, 2014.

• Yamashita Y, Ito Y, Isomura H, Takemura N, Okamoto A, Motomura K, Tsujiuchi T, Natsume A, Wakabayashi T, Toyokuni S, Tsurumi T. Lack of presence of the human cytomegalovirus in human glioblastoma.

Modern Pathol, 27(7):922-9, 2014.

・ Kawano Y, Kawada J, Ito Y. Epstein-Barr Virus MicroRNAs in Plasma as Potential Biomarkers for Chronic Infections. J Infect Dis 209:1298-1300, 2014.

・ Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey M, Sato Y, Suzuki M, Ito Y, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab for the Treatment of EBV-Associated T- and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. Clin Cancer Res, 20(19); 5075-84, 2014.

2. 国際会議学会発表

省略(各分担研究者の報告参照)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

インフルエンザ治療剤として特許出願中

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

川崎市における急性脳炎・脳症の届出状況 2009年～2014年

研究分担者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長

研究協力者 三崎貴子 清水英明 川崎市健康安全研究所

研究要旨

本研究は、川崎市において感染症法により届けられた急性脳炎・脳症の発生状況を把握し、検出された病原体情報と合わせて検討することを目的として実施した。調査対象に関する情報および検査結果の収集は2014年1月から12月であるが、昨年度の調査結果に加えて検討を行った。

2007年から2014までの8年間に、川崎市において感染症法による急性脳炎として届出のあった例および定点医療機関その他から急性脳炎・脳症として検体が搬入された計48例を対象とし、発症年月別、性別、年齢別、病原体別の検査結果を解析した。

対象48例中、35例（72.9%）は5類感染症法としての届出があり、うち60.0%は川崎市健康安全研究所で検査を実施されていた。とくに2014年は、全例に病原体検索を実施されていた。対象の男女比は1.3:1.0で、小児が37例（5歳未満20例）と成人（11例）の3.4倍であった。検査実施数は年々増加しているものの25例（50.0%）は病原体不明で、うち17例は病原体検索を試みたが原因を特定することができなかった。発生時期は様々であるが、インフルエンザによるものは1～2月が多く、他の病原体によるものは7月と9月に多かった。病原体検索が未実施の例も含めると、推定原因としてはインフルエンザウイルスが7例と最も多かったが、このうち3例は検体の搬入がなく、医療機関における病原体診断の実施の有無も不明であった。インフルエンザの7例中2例は死亡し、4例は転帰が不明であった。髄液を採取した34例（70.8%）のうち、PCR検査もしくは培養で陽性となったのは剖検1例を含む6例（17.6%）のみであった。特殊な例として、コクサッキーウイルスA2型による脳炎の突然死1例（剖検例）とパルボウイルスB19型による基礎疾患（遺伝性球状赤血球症）のある脳炎発症例1例を認めた。川崎市における急性脳炎・脳症の届出数の対人口比は全国を上回って増加しており、これをもとに全国の届出数を推計すると、2014年は1653件と実際の届出数の3.6倍に上り、把握されていない多くの脳炎・脳症の症例が存在することが示唆される。

全体像の把握とともに、原因不明の病原体についてはさらに原因を特定するための検査を行い、病原体検索を含めた情報を収集することが重要である。また、届出疾患であることの周知徹底とともに積極的に経過を調査して病原体診断を実施し、病原体情報と疫学情報を結びつけることで原因究明そして治療や予防に役立てることが重要である。

A. 研究目的

我が国の感染症発生動向調査事業は昭和56年（1981年）7月から18疾病を対象に開始され、昭和62年（1987年）1月からはコンピュータを用いたオンラインシステムにおいて27疾病を対象に拡大した。平成10年（1998年）9月に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」が成立（平成11年（1999年）4月から施行開始）し、感染症発生動向調査は同法第三章（第12条～第16条）による施策として位置づけられた。その後複数回の一部改正を経て、平成25年（2013年）10月14日からは、一類から五類の全数および定点把握疾患の他に、厚生労働省令で定める疑似症を含めて対象疾患は全109疾患に拡大している。

我が国における急性脳炎は、2003年の感染症法一部改正（2003年11月5日施行）によって基幹定点からの報告による定点把握疾患から5類感染症全数把握疾患に変更され、診断したすべての医師は、法第12条第1項の規定により診断から7日以内に管轄の保健所に届け出ることが義務づけられている。急性脳炎の届出対象疾患には、炎症所見が明らかでなくとも、同様の症状を呈する脳症も含まれ（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）、届出の時点で病原体不明なものについては、可能な限り病原体診断を行い、明らかになった場合には追加で報告することが求められている。しかしながら、必ずしも病原体サーベイランスの情報が十分に反映されているとは言えず、発生状況が正確に把握されていないことも多い。

川崎市における急性脳炎・脳症の発生状

況を把握し、検出された病原体の情報と合わせて解析し、とくに原因がインフルエンザウイルスによると考えられる症例について疫学的な詳細を明らかにする。

B. 研究方法

2007年から2014年までの8年間に、川崎市において感染症法による急性脳炎として届出のあった者については国の感染症サーベイランスシステム（NESID）より情報を収集し、定点医療機関その他から急性脳炎・脳症として検体が搬入された者については健康安全研究所の検査担当者より病原体サーベイランス及び検査に関する情報を収集し、重複する症例を除いた計48例を対象として、発症年月別、性別、年齢別、病原体別の検査結果を解析した。また、川崎市内の急性脳炎届出数を全国の届出数と比較検討した。

（倫理面への配慮）

国が実施している感染症発生動向調査事業により収集した情報を利用した調査であり、個人に係る情報は年齢、性別、居住区のみであるため、個人が特定されることはない。

研究計画の内容等は企業又は団体と直接の関係はなく、開示すべき利益相反はない。

C. 研究結果

対象48例中、35例（72.9%）は5類感染症法としてNESIDに届出があり、うち21例（60.0%）は健康安全研究所に検体が搬入され病原体検索が試みられていた（図1）。検体を収集し検査を実施したもののNESID上に届出のなかったもの、すなわち定点等からの依頼により検査を実施したものが13

例 (27.1%) あった。

年齢別、性別の内訳は、男 27 例、女 21 例 (男女比 1.3:1.0) で、年齢中央値は 7 歳 (0 カ月～83 歳) であった (図 2)。発症は小児が 37 例 (男 23 例、女 14 例) と、成人 11 例 (男 4 例、女 7 例) の 3.4 倍であり、主に 5 歳未満が 20 例 (男 9 例、女 11 例) と多かった。

検査実施数は年々増加しているものの、25 例 (50.0%) は病原体が不明であった。うち 17 例 (68.0%) は病原体検索を試みたにもかかわらず、原因を特定することができなかった (表 1)。

発生時期は様々であるが、インフルエンザによるものは 1～2 月が多く、他の病原体によるものは 7 月と 9 月に多かった。コクサッキー B3 ウイルスを原因とする 1 例が、12 月に発生していた。病原体検索が未実施の例も含めると、推定原因としてはインフルエンザウイルスが 7 例と最も多かったが、このうち 3 例は検体の搬入がなく、医療機関における病原体診断の実施の有無も不明であった (表 2)。インフルエンザの 7 例中 2 例は死亡し、4 例は転帰が不明であった。

検体として髄液を採取されたのは 34 例 (70.8%) で、このうち PCR 検査もしくは培養で陽性となったのは 6 例 (17.6%) のみであった (表 3)。

特殊な例として、コクサッキーウイルス A2 型による脳炎の突然死 1 例とパルボウイルス B19 型による基礎疾患のある脳炎発症例 1 例を認めた。コクサッキーウイルス A2 型による突然死例では、剖検時に髄液、血液、咽頭拭い液、鼻腔拭い液、便、尿を採取し、PCR 検査を実施され、尿を除くすべての検体でコクサッキーウイルス A2 型が陽性であった。本症例は、剖検を実施した医師から届出がなされたという稀な事例であった。パルボウイルス B19 型による脳炎例は、基礎疾患に遺伝性球状赤血球症を持

ち、採取された髄液、血清、咽頭拭い液すべての検体で、PCR 検査の結果パルボウイルス B19 型が陽性であった。

川崎市における急性脳炎・脳症の届出数は、2010 年以降年々増加しており、対人口比も同様に増加が見られる (図 3)。川崎市の届出数の対人口比をもとに全国の届出数を推計すると、2014 年は 1653 件と実際の 459 件の 3.6 倍となった。

D. 考察

急性脳炎・脳症は、診断したすべての医師に届出が義務づけられている。しかしながら、国の発生動向調査として把握できていたのは全体の 72.9% に留まり、検査は実施されたものの届出のなかった症例が 27.1% に上り、5 類感染症全数把握疾患としての把握が十分になされていないことが示された。NESID に届出のあった症例のうち、健康安全研究所に検体が搬入され病原体検索が試みられていたのは 60.0% であったが、とくに 2013 年から 2014 年にかけては届出とともに積極的に病原体検出が試みられており、市内における届出の周知が徹底してきたと考えられる。

急性脳炎は、種々の病原体により引き起こされた脳組織の炎症を主な病態とする疾患群の総称である。また、急性脳症は、各種のウイルス感染症を契機として急激に発症し、意識障害など急性脳炎と類似の臨床症状を呈するが、脳組織における炎症や病原体が確認できないことがあり、診断に苦慮する場合も少なくない。いずれも小児期に多いとされており、今回の調査においても小児例が成人例の 3.4 倍であり、5 歳未満児が全体の 41.7% を占めていた。全年齢層における男女差は 1.3:1.0 とやや男性が多かったが、小児では 1.6:1.0 と男児の割合が多く、急性脳炎・脳症が男児に多いとの報告と一致していた。