

発生時期は、インフルエンザの流行する1～2月の冬季と、アデノウイルスやエンテロウイルス感染症の流行する7～9月の夏季に多く、一般的な感染症の流行時期に一致していたが、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）や単純ヘルペスウイルスなどヘルペスウイルス科のウイルスによるものは、いずれの時期にも発生がみられた。コクサッキーウイルスを原因とする1例が12月に発生しており、かつて夏と秋に見られたエンテロウイルス属による感染症の流行が、近年は冬まで継続することと関連している可能性も示唆された。

病原体検索を試みたにもかかわらず、原因を特定できなかつた症例が25例（50.0%）にも上り、病原体の検出が困難であることが推察される。しかしながら、インフルエンザに関しては7例中3例で検体が搬入されておらず、迅速診断キット等を用いた簡易検査のみで診断されている可能性が高いことが示された。インフルエンザによる脳症は重症例が多く、全体像を把握するためにも病原体検索は非常に重要であり、合併症による重症化との鑑別は必須であると考えられる。さらに原因不明の病原体については、原因を特定するための検査を実施し、今後の治療や予防に結びつけることが重要である。また、4例は転帰が不明であったため、予後の把握のためにも、経過に関する情報を収集するシステムも必要と考えられた。

中枢神経症状を呈する場合、検体として髄液を採取されることが多いが、髄液から病原体が検出されたのは、髄液を採取した34例中わずか6例（17.6%）であった。急性脳炎や脳症の場合、必ずしも髄液中に病原体が存在するとは限らず、便検体など他の複数の部位からの検体の採取が重要であることが示された。

急性の転帰を辿り、剖検により脳症と判明した1例については、剖検を実施した医師からの届出という稀な事例であり、原因究明のためには届出のシステムも含めた検討が必要と考えられる。基礎疾患を有する重症例の把握のためには、収集すべき情報の内容についても検討が必要である。

川崎市においては、急性脳炎・脳症の届出数は2010年以降年々増加しており、とくに2013年以降は飛躍的に増加している。さらに、2013年11月に厚生労働省健康局結核感染症課より事務連絡「日本脳炎及び予防接種後を含む急性脳炎・脳症等の実態把握について」が発出され、原因不明の急性脳炎・脳症の病因解明のための積極的な病原体検索の実施が市内の各保健所及び健康安全研究所に周知され、届出と病原体検索の双方を積極的にすすめているところである。川崎市の人口は全国のほぼ1.1%で、2007年より変化がみられないが、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いる。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件と実際の届出数の3倍以上となり、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。全体像を把握し、今後の治療や予防に役立てるためには、さらに正確な発生数の把握と病原体検索の実施が必須と考えられる。

E. 結論

現時点において、感染症発生動向調査の届出のみでは正確な発生数や転帰の把握、原因の究明は未だ難しく、病原体検索を含めた情報をより積極的に収集する必要がある。突然死の場合など剖検時の病原体検索が原因解明の唯一の手段となることもあるため、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・報告するシステムを構築し、さらに病原体を追求するため

の手段を検討し、医療機関と行政機関の協力によって病原体情報と疫学情報を結びつけることで全体像を把握し、治療や予防に役立てることが重要と考える。

(謝辞)

発生動向調査にご協力いただきました各医療機関および市内の各区役所保健福祉センターの皆様に深謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

2. 学会発表

1. 三崎貴子、岡部信彦 川崎市における急性脳炎・脳症の届出状況 第56回日本小児神経学会総会. 2014年5月. 浜松市
2. Takako Misaki, Takahiro Oshima, Aya Maruyama, and Nobuhiko Okabe. Acute Encephalitis and Encephalopathy surveillance in Kawasaki city. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2015/5/14-17. Taipei (予定)

G. 知的所有権の取得状況

なし

	NESID	NESID/ 病原体検出	病原体検出	計
男	6	12	9	27
女	8	9	4	21
計	14	21	13	48

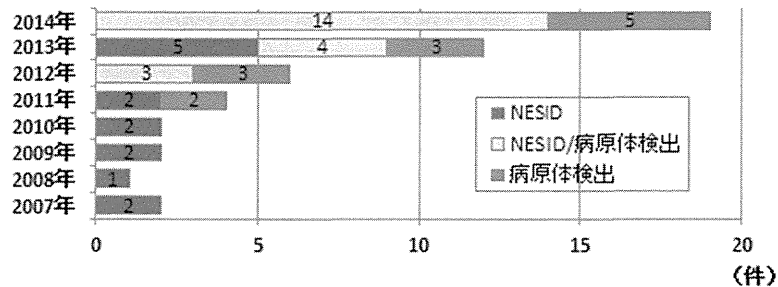


図1 2007年～2014年 急性脳炎・脳症届出方法別の発生数

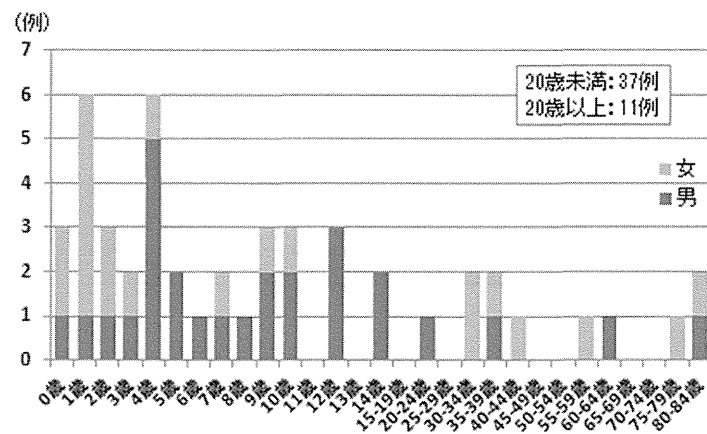


図2 2007年～2014年 急性脳炎・脳症 年齢別性別発生状況 (n=48)
年齢中央値7歳(0カ月～83歳)

表1 2007年～2014年 急性脳炎・脳症月別推定原因の内訳 (n=48)

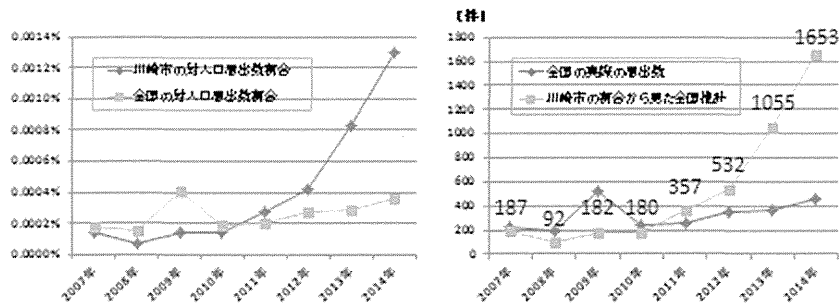
	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	総計
インフルエンザウイルスA型(AH1pdm)	1												1
インフルエンザウイルスB型(山形系統)	2												2
単独ヘルペスウイルス		1					1						2
ヘルペスウイルス6型				1			1		2				4
ヘルペスウイルス7型					1						1	1	3
EBウイルス				1									1
サイトメガロウイルス		3		1					1				5
アデノウイルス56型									1				1
コクサッキーウイルスA2型							1						1
コクサッキーウイルスB3型												1	1
パルボウイルスB19型								1					1
A群ロタウイルス				1									1
随性	3	1	1	1	1	2	2	2	2		2		17
不明(検査未実施)	1	1	1				1	1		2		1	8
総計	7	5	3	4	2	3	5	3	5	2	3	3	48

表2 2007年～2014年 急性脳炎・脳症 インフルエンザ推定例(n=7)

年	月	年齢	性別	原因	経過	備考
2009	1	4	男	A型インフルエンザ	死亡	病原体診断なし 発病当日に死亡
2009	7	7	男	インフルエンザ (AH1pdm)	不明	病原体診断なし
2011	2	4	男	A型インフルエンザ	不明	病原体診断なし
2013	2	75	女	インフルエンザ	死亡	迅速診断キットでA型陽性 咽頭拭い液のPCR検査陰性 肺炎、肺膿瘍を合併(血液、痰、尿より ブドウ球菌検出) 糖尿病(未治療)
2014	1	5	男	A型(AH1pdm)	回復	咽頭拭い液PCR検査陽性
2014	1	6	男	B型(山形系統)	不明	髄液(陰性)、咽頭拭い液PCR検査陽性
2014	1	80	男	B型(山形系統)	不明	鼻汁PCR検査陽性

表3 2007年～2014年 急性脳炎・脳症 年別検体採取部位(n=48)

検体採取部位	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	総計
髄液、咽頭拭い液、血液、糞便、尿、鼻腔拭い液							1		1
髄液、咽頭拭い液、血清、糞便					1	1		4	6
髄液、咽頭拭い液、血清、鼻汁								1	1
髄液、咽頭拭い液、血清								4	4
髄液、咽頭拭い液、便					1	5	2		8
髄液、咽頭拭い液				1				3	4
髄液、血清							1	3	4
髄液							5	1	6
咽頭拭い液、血清、直腸拭い液					1				1
咽頭拭い液、血清							1		1
咽頭拭い液							1	1	2
血清								1	1
鼻汁								1	1
不明	2	1	2	1	1		1		8
総計	2	1	2	2	4	5	12	19	48



	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
川崎市急性脳炎・脳症届出数	2	1	2	2	4	8	12	19
全国急性脳炎・脳症届出数	228	192	528	242	268	349	358	459
川崎市人口	1389443	1390270	1409558	1425512	1430773	1439184	1448196	1481043
全国人口	129033000	129084000	129032000	129057000	127759000	127515000	127298000	127131800

図3 2007年～2014年 急性脳炎・脳症届出数と全国推計

09/10 シーズン以降のインフルエンザ脳症の実態

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学医学部小児科・教授

研究要旨

FluA 2009pdm の流行に伴ってインフルエンザ脳症に再び注目が集まるようになったが、09/10 シーズン以降のインフルエンザ脳症の実態の報告は少ない。我々は東海小児神経研究会のデータベースから過去 5 シーズンのインフルエンザ脳症の実態を検討した。症例数は 35 で、男女比は 20:15、発症時年齢は中央値 51 か月であった。原因となったウイルスは、A 型 25 例、B 型 9 例、型不明 1 例であった。脳症のサブタイプは急性壊死性脳症 1 例、二相性脳症 5 例、膨大部病変を伴う脳症 11 例、出血性ショック脳症症候群 2 例、辺縁系脳炎 1 例、その他 15 例であった。転帰は、後障害なし 22 例、後障害あり 9 例、死亡 4 例であった。5 シーズン間の臨床像の相違は少なく、過去 5 シーズンのインフルエンザ脳症の臨床像は従来のもものと概ね同様であった。ウイルスの型では A 型に伴う症例で後障害が多い傾向であった。死亡例は 4 例で、急速な神経症状および全身状態の悪化が特徴であった。

A. 研究目的

2009 年にいわゆる新型インフルエンザ (FluA 2009pdm) が大流行し、我々の調査で日本の小児の死因として急性脳症が多いことが明らかになった。インフルエンザ脳症は流行したインフルエンザウイルスの株によって臨床像が変化することが経験的に知られている。したがって、FluA 2009pdm の出現によってインフルエンザ脳症の臨床像が影響を受けた可能性がある。我々は、東海小児神経研究会に集積したデータを用いて 09/10 シーズン以降のインフルエンザ脳症の実態を調査した。

B. 研究方法

本研究は、東海小児神経研究会のデータベースに登録されている患者情報から、以下の条件に合致する情報の提供を受けて研究を行った。

- 1) 09/10 シーズンから 2013-14 シーズンまでの 5 シーズンに発生した急性脳症
- 2) 迅速抗原診断などでインフルエンザ感染を確認

東海小児神経研究会は、愛知県 4 大学小児科およびその関連病院が参加している急性脳炎・脳症の研究組織であり、毎年調査票を用いて急性脳炎・脳症の症例の登録を行っている。症例の妥当性については、毎

年研究会を行って討論を行って検証している。

(倫理面への配慮)

今回の研究では東海小児神経研究会のデータベースから既存のデータの提供を受けて研究を行った。入手したデータは個人情報が入り、対応表は入手しないため個人情報は厳重に保護されている。この研究については愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

5 シーズンでインフルエンザ脳症と診断した症例は 35 例であった。男女比は 20 : 15 で、発症時年齢は中央値 51 か月 (範囲 10~171 か月) であった。基礎疾患を認めたのは 8 例 (先天異常 2、ネフローゼ症候群 2、知的障害 1、脊髄性筋萎縮症 1、脳腫瘍術後 1、食物アレルギー 1) であった。

脳症の原因となったウイルスは、A 型 25 例 (H1N1 9 例、H3N2 1 例、不明 15 例)、B 型 9 例、型不明 1 例であった。脳症のサブタイプは急性壊死性脳症 (ANE) 1 例、二相性脳症 (AESD) 5 例、膨大部病変を伴う脳症 (MERS) 11 例、出血性ショック脳症症候群 (HSES) 2 例、辺縁系脳炎 1 例、その他 15 例であった。転帰は、後障害なし 22 例、後障害あり 9 例、死亡 4 例であった。

表 1 にシーズンごとのインフルエンザ脳症の臨床的特徴を示す。シーズンごとの症例数は 4~9 例であり、シーズンによる差は少なかった。発症年齢にもシーズンによる相違は明らかでなかった。急性脳症のサブタイプは様々であり、特定の傾向を認めなかった。また、転帰にもシーズンごとの差は少なかった。これらのことから、過去 5 シーズンにおいては、インフルエンザ脳症の臨床像においてシーズンによる差は顕著でないと考えられた。

表 2 にウイルスの型による急性脳症の相違を示す。A 型と B 型とでは発症年齢には明らかな差を認めなかった。しかし、急性脳症のサブタイプでは、A 型では予後が不良である ANE・AESD・HSE が認められたが、B 型ではこれらのサブタイプは皆無であった。転帰も A 型では 25 例中 10 例が予後不良であったが、B 型では予後不良であったのは 9 例中 2 例のみであった。

表 3 に調査期間中の死亡例のまとめを示す。死亡例は 4 例であり、男女比は 1 : 3 であった。原因ウイルスは A 型 3 例、B 型 1 例であった。脳症の発症は第 2 病日が多かった。けいれんを 2 例で認めたが、異常言動を認めた症例はなかった。3 例は脳症の発症から半日以内に昏睡に陥っており、3 日以内に 3 例が死亡したことから、急激に神経症状および全身状態の悪化が進んだことが窺われた。入院時の検査値では一部に逸脱酵素の上昇などを認めるがその程度は重篤ではなく、入院時にその後の急速な増悪を予想することは困難であると思われた。

D. 考察

インフルエンザの流行株による急性脳症の相違については現在まで十分な知見が累積していない。一般には A 型が流行したシーズンには急性脳症の症例数が多く、予後不良例も多いことが知られているが、その客観的な裏付けとなるデータは不十分である。

今回の研究では、愛知県を中心とする東海地方においては、過去 5 シーズンにおいては急性脳症の臨床像にはシーズンによる相違は明らかでなかった。この理由の一つは、09/10 シーズンの Fl uA 2009pdm の大流行以降は、インフルエンザ流行株に著しい変化がなかったことが挙げられる。また、Fl uA 2009pdm 流行時に発生した急性脳症も、他の型の流行に伴ったものと比べて重症で

あったという知見はない。したがって、過去 5 シーズンのインフルエンザ脳症の臨床像は、従来の報告と概ね一致していると思われる。

従来からインフルエンザ A 型に伴う脳症は B 型に伴う脳症に比べて重症度が高いとされている。我々のデータでも、A 型に伴う脳症では後障害や死亡と関連するサブタイプである ANE・AESD・HSES を認めたのに対し、B 型に伴う脳症ではこのようなサブタイプは認めなかった。ただし、我々の検討では症例数が少ないため、このような結果の再現性についてより多くの症例に基づく解析が必要である。

過去 5 シーズンにおけるインフルエンザ脳症の死亡例は 4 例であった。以前の報告と同様にこれらの症例は発症後に急激な神経症状や全身症状の増悪を認めたのが特徴的であった。一方、入院時の検査所見は異常を認めても高度なものではなく、その時点で重篤な予後を予測するのは困難であった。我々の FluA 2009pdm に伴う死亡例の調査でも、急性脳症の死亡例は極めて進行が速く治療の困難さが明らかであった。今後はこのような症例の予測と効果的な治療法の検討が必要であると思われる。

E. 結論

09/10 シーズン以降の 5 シーズンで 35 例のインフルエンザ脳症が発生した。年齢の中央値は 65 か月で、基礎疾患を持つ児が 23%であった。15 例は非特異的な脳症でサブタイプの分類が困難であった。サブタイプの中では MERS が 11 例で最多であった。死亡は 4 例で、後障害を 9 例に認めた。死亡例は、サブタイプ分類が困難な例が多かった。急激に意識障害と多臓器不全が進行していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

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, Niijima S, Shimizu T, Okumura A. Efficacy and safety of fosphenytoin for acute encephalopathy in children. *Brain Dev* 2014 in press.

2. 学会発表

五十嵐鮎子, 奥村彰久, 安部信平, 池野充, 山城雄一郎, 清水俊明. 抗アクアポリン4

抗体陽性であった急性散在性脳脊髄炎の一例. 第116回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014. 4. 13.

城所博之, 奥村彰久, 辻健史, 久保田哲夫, 安藤直樹, 伊藤祐史, 小川千香子, 山本啓之, 石原尚子, 加藤徹, 早川文雄, 齋藤伸治, 夏目淳. 新生児単純ヘルペス脳炎における脳病変の局在. 第56回小児神経学会総会、浜松、2014. 5. 29.

大野敦子, 鈴木基正, 糸見和也, 辻健史, 久保田哲夫, 奥村彰久, 安藤直樹, 齋藤伸治, 夏目淳. 病初期に後頭部皮質優位に病変を呈し、その後 Bright Tree Appearance を示した3症例. 第56回小児神経学会総会、浜松、2014. 5. 29.

中澤美賀, 奥村彰久, 赤坂真奈美, 長谷川毅, 鈴木智典, 嶋泰樹, 高梨潤一, 山本敦子, 石堂雄毅, 菊池健二郎, 新島新一, 清水俊明. 急性脳炎・脳症の発作に対するホスフェニトインの有効性. 第56回小児神経学会総会、浜松、2014. 5. 29.

星野愛, 齋藤真木子, 久保田雅也, 高梨潤一, 豊島光雄, 宮本晶恵, 奥村彰久, 水口雅. 急性壊死性脳症における遺伝的素因 HLA タイピング及びサイトカイン遺伝子多型解析(第2報). 第56回小児神経学会総会、浜松、2014. 5. 29.

中原絵理, 佐久間啓, 林雅晴, 鈴木智典, 清水俊明, 奥村彰久. 疫学的解析から推定される基底核脳炎の多様性(第一報). 第56回小児神経学会総会、浜松、2014. 5. 29.

堀いくみ, 根岸豊, 服部文子, 安藤直樹, 早川文雄, 辻健史, 久保田哲夫, 奥村彰久, 夏目淳, 齋藤伸治. 重症・劇症型脳症の臨

床的検討. 第 56 回小児神経学会総会、浜松、
2014. 5. 30.

石渡久子, 神山潤, 中島啓介, 奥村彰久.
可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎・脳
症(MERS)に小脳炎を合併し、小脳症状が遷
延した 1 例. 第 56 回小児神経学会総会、浜
松、2014. 5. 30.

奥村彰久. 小児の脳炎・脳症: 最近の話題.
第 311 回日本小児科学会北陸地方会・第 9
回日本小児科学会福井地方会、福井、
2014. 6. 8.

Akihisa Okumura, Atsushi Ishii, Mutsuki
Shioda, Hiroyuki Kidokoro, Masako
Sakauchi, Shino Shimada, Toshiaki
Shimizu, Makiko Osawa, Shinichi Hirose,
Toshiyuki Yamamoto. A Recurrent KCNT1
Mutation in Two Sporadic Cases with

Migrating Partial Seizures. The joint
congress of the 16th annual meeting of
Infantile Seizure Society and the 16th
annual congress of the Turkish Child
Neurology Association, Cappadocia,
Turkey, 2014. 6. 24.

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

表 1. シーズンごとのインフルエンザ脳症の特徴

	09/10	10/11	11/12	12/13	13/14
例数	9	6	8	8	4
男女比	5:04	2:04	6:02	5:03	2:02
年齢（月）*	69 (13-145)	77 (16-102)	58 (29-102)	38 (28-87)	106 (10-171)
ウイルス	A/H1N1 7 例 A 不明 2 例	A/H1N1 2 例 A 不明 2 例 B 2 例	A/H3N2 1 例 A 不明 5 例 B 1 例 不明 1 例	A 不明 4 例 B 4 例	A 不明 2 例 B 2 例
サブタイプ	ANE 1 例 AESD 3 例 MERS 3 例 HSES 1 例 その他 1 例	MERS 1 例 その他 5 例	AESD 1 例 MERS 4 例 HSES 1 例 その他 2 例	AESD 1 例 MERS 2 例 辺縁系脳炎 1 例 その他 4 例	MERS 1 例 その他 3 例
転帰**	あり 4 例 なし 5 例	死亡 1 例 あり 3 例 なし 2 例	死亡 2 例 あり 2 例 なし 4 例	死亡 1 例 なし 7 例	なし 4 例

* 中央値（範囲）を示す

** あり：後障害あり、なし：後障害なし

表 2. ウイルスによるインフルエンザ脳症の相違

	A 型（25 例）	B 型（9 例）
年齢（月）*	51 (10-145)	87 (30-171)
サブタイプ	ANE 1 例、AESD 5 例、MERS 9 例、 HSES 2 例、辺縁系脳炎 1 例、 その他 7 例	MERS 2 例、その他 7 例
転帰	死亡 3 例、後障害あり 7 例、 後障害なし 15 例	死亡 1 例、後障害あり 1 例、 後障害なし 7 例

* 中央値（範囲）を示す

表 3. 死亡例のまとめ

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢・性	4 歳 女	6 歳 男	2 歳 女	2 歳 女
基礎疾患	ネフローゼ	食物アレルギー	なし	なし
ウイルス	Flu B	Flu A	Flu A	Flu A
脳症発症	第 2 病日	第 2 病日	第 2 病日	第 3 病日
けいれん	なし	単発	群発	なし
異常言動	なし	なし	なし	なし
昏睡まで	24 時間	<数時間	2 時間	約半日
死亡まで	3 日	2 日	2 週間	1 日
サブタイプ	その他	HSES	その他	その他
WBC (/ μ l)	19800	13800	18500	10700
AST (IU/l)	126	56	85	49
ALT (IU/l)	118	26	28	25
LDH (IU/l)	632	369	519	397
CK (IU/l)	132	74	167	473
BUN (mg/dl)	44	15.6	17	18
Na (mEq/l)	136	132	132	131
Glu (mg/dl)	49	221	256	131
PT	INR 1.65	43.5 %	INR 1.22	INR 1.10

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

研究分担者 多屋馨子 国立感染症研究所感染症疫学センター・室長
研究協力者 安井良則 大阪府済生会中津病院臨床教育部・部長
研究協力者 砂川富正 国立感染症研究所感染症疫学センター・室長
研究協力者 奥野英雄 国立感染症研究所感染症疫学センター・研究員

研究要旨

感染症発生動向調査による 2014/2015 シーズン（2015 年第 8 週まで）の日本国内におけるインフルエンザおよびインフルエンザ脳症の発生動向およびインフルエンザによる入院サーベイランスの結果について示す。また、海外情報として、米国の季節性インフルエンザワクチンならびに抗ウイルス薬の考え方について翻訳した。

2014/2015 シーズンのインフルエンザの定点当たり報告数は 2015 年第 4 週に 39.42 と今シーズンの最高値となったが、推計受診患者数は第 2 週の約 206 万人が最多であった。2015 年第 8 週までに 3,767 検体のインフルエンザウイルスの検出が報告されており、その 95%以上が A/H3 亜型であり流行の中心であると考えられる。インフルエンザ脳症は 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 割を占めた。全国約 500 箇所の基幹定点病院からのインフルエンザによる 2015 年第 8 週までの累積入院報告数は 10,828 人であった。60 歳以上の入院割合は 61.7%と昨シーズンよりも大幅に増加しており、高齢者の推計受診患者数の割合の増加を反映しているものと思われる。

A. 研究目的

1999 年 4 月より全国約 5,000 箇所のインフルエンザ定点医療機関（小児科定点約 3,000、内科定点約 2,000）から都道府県、政令市を通じてインフルエンザの発生状況が週毎に報告されている。国立感染症研究所感染症疫学センターではデータ集計を行い、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きた。また、

2012 年 9 月からは、インフルエンザに起因した入院症例数について、全国約 500 箇所の基幹定点から報告（入院サーベイランス）が始まっている。更に、2003 年 11 月 5 日から急性脳炎（脳症を含む）が定点把握疾患から全数把握疾患に変更されたが、インフルエンザ脳症はこの中に含まれて報告されている。

2009/2010 シーズン、2010/2011 シーズンの 2

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)pdm2009、以下A/H1N1pdmという。》が日本国内ではインフルエンザの流行の中心となった。次いで2011/2012シーズン、2012/2013シーズンの2シーズンはインフルエンザA/H3N2亜型（以下、A/H3N2という。）が流行の中心となり、2013/2014シーズンは再びA/H1N1pdmが流行の中心となったが、B型インフルエンザの流行もシーズン後半から長く続いた。

本稿では、2014/2015シーズンのインフルエンザの流行状況とインフルエンザの入院サーベイランス、インフルエンザ脳症（急性脳炎（脳症を含む）の報告例のうち、インフルエンザを原因として届けられたもの）の発生動向について、主に2015年第8週までの集計と解析結果の報告と考察を行う。

また、米国の2014/15シーズンのインフルエンザワクチン、抗ウイルス薬の考え方について文献による検討を行った。

B. 研究方法

全国約5,000箇所のインフルエンザ定点医療機関（小児科定点約3,000、内科定点約2,000）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、感染症疫学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、2014/2015シーズン（2015年第6週まで）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届けられる病原体検出結果からインフルエンザウイルス分離・検出報告について集計・解析を行った。インフルエンザに関連する入院例については、2014/2015シーズン（2015年第8週まで）に全国の基幹定点から報告されたデータを集計し解析を行った。インフルエンザ脳症に関しては、急性脳炎（脳症を含む）の報告例のうち、インフルエンザを原因として届けられたもののみを抽出して集計・解析を行った。

米国の状況については、①Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2014-15 Influenza Season. MMWR. ②Antiviral Drugs. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Information for Health Care Professionals. ③Vaccine Effectiveness – How Well Does the Flu Vaccine Work? Questions & Answers を翻訳した。

C. 研究結果

1) 2014/2015シーズンのインフルエンザの発生動向（暫定値）について：

インフルエンザの定点当たり報告数は、2014年第43週以降継続的に増加し、前シーズン（2013/2014シーズン）より3週間早い2014年第51-第48週に全国的な流行開始の指標である1.00を上回って1.90となった。その後定点当たり報告数は急増して第52週には26.63（患者報告数130,971）と高い値となり、2015年第1週は一旦減少がみられたもののその後再び増加して2015年第4週に39.42（患者報告数195,025）と最高値となった。インフルエンザの定点当たり報告数はその後大きく減少し、2015年第8週現在8.26（患者報告数40,817）となった（図1）。

定点当たり報告数が最も多かった2015年第4週の都道府県別の定点当たり報告数は宮崎県（86.05）、鹿児島県（78.59）、山口県（75.12）、熊本県（71.68）、大分県（71.57）、佐賀県（70.03）、沖縄県（65.16）、福井県（63.13）の順となっており、九州地方に高い地域が集中していた。一方、12月中は関東地方や近畿地方からの報告が多かった。

2014年第36週～2015年第8週までの累積の推計受診患者数は1,344万人（95%信頼区間：1,315～1,733万人）であり、性別では男性666

万人（95%信頼区間：651万人～681万人）、女性678万人（95%信頼区間：663万人～693万人）、年齢群別では5～9歳約238万人、10～14歳約196万人、30代約152万人、40代約140万人、0～4歳約136万人、20代約132万人、70歳以上約107万人の順であった（図2）。14歳以下の割合は41.7%であり、2013/2014シーズン（51.3%）よりも少なかった。週別の推計受診患者数をみると、第4週が最高値を示した定点当たり報告数とは異なり、2015年第2週の約206万人が最多であり、次いで第3週（約201万人）、第4週（約192万人）の順であった。

2014年第36週～2015年第8週までに国内では3,767検体のインフルエンザウイルスの検出が報告されており、A/H3N2が3,598件（95.5%）、B型142件（3.8%）、A/H1N1pdm27件（0.7%）の順となっており（図3）、これまでのところ患者由来検体から検出されたウイルスの大半がA/H3N2である。なお、検出されているB型インフルエンザウイルスの大半が山形系統である。

2) インフルエンザの入院サーベイランスの解析結果について（暫定値）：

全国約500箇所の基幹定点からのインフルエンザによる入院例の報告数は、2015年第3週が1,812人と2014/2015シーズンでは最も多く、2014年第36週以降2015年第8週までの累積報告数は10,828人となった。累積報告数の年齢群別内訳は、80歳以上4,061人（37.5%）、0～4歳1,929人（17.6%）、70歳代1,753人（16.2%）、60代863人（8.0%）、5～9歳851人（7.9%）の順となっており、70歳以上の高齢者の割合が53.7%と半数以上を占め、60歳以上は61.7%を占めていた（図4）。

入院時の状況についてはICU入室334人、人工呼吸器装着268人、頭部の検査（CT検査、脳波、MRI検査）1,124人（一部重複あり）となっているが、これらのいずれにも該当しない例が9,375人（84.5%）と大半であった。

3) 感染症発生動向調査による2014/2015シーズン

のインフルエンザ脳症の報告について（暫定値）：

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（脳症を含む）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-kansensho/u11/01-05-03.html>）。

2014年第36週～2014年第8週に感染症発生動向調査に急性脳炎（脳症を含む）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93人（年齢0～90歳、年齢中央値8歳）であった。インフルエンザ脳症は、2014年第43週に2例の報告があり、その後、インフルエンザ定点からの患者報告数の増加に伴い、2014年第48週から継続的に報告され、2015年第2週には15人と、週あたりの報告数は最多となった（図5）。暫定値ながら、インフルエンザ定点あたり報告数は2015年第4週にピークを迎えているため、インフルエンザ脳症の報告数も今後は減少していくものと予想される。

性別の内訳は、男性61人（65.6%）、女性32人（34.4%）であり、男性が多かった。年齢別では小児は4歳児、5歳児がともに8人（8.6%）で最多であり、0～4歳で27人（29.0%）、5～9歳で28人（30.1%）と10歳未満の症例が半数以上を占めた。また、60歳以上の症例は16人（17.2%）であった（図6）。インフルエンザウイルスの型別ではA型75人（80.6%）、うちAH1pdm09が1人、AH3N2が5人、亜型不明が69人）、B型1人（1.1%）、型別不明17人（18.3%）となっており、A型が多数を占め、B型はほとんど見られなかった（図7）。

4) 米国CDCのインフルエンザに関する文献検索

2014/15シーズンのACIPの勧告についてワクチンと抗ウイルス薬について翻訳し、米国での考え方について検討した。

D. 考察

本報告書は2015年第8週時点までの情報をまとめたものであり、2014/15シーズンのインフルエンザの流行状況についてはあくまでも暫定的である。

2014/2015シーズンのインフルエンザの流行は、例年よりもその立ち上がり早く、特に人口の多い関東地方や近畿地方では12月中にかなり大きな流行となった。インフルエンザ定点あたり報告数のピークは2015年第4週であり、これはA型インフルエンザが流行の中心である場合には例年と同様であるが、一方で推計受診患者数が最も多かったのは2015年第2週であり、両者は一致しなかった。これは今シーズンの流行は成人層での患者発生割合が高く、また学校が冬休み中であっても成人層においては患者の増加がみられたこと、またインフルエンザ定点は小児科定点の割合が高く、小児科からの報告数の影響を強く受けること等が反映されたものであり、実際には小児科、内科の定点数の影響を排除して解析されている推計受診患者数の推移の方がより流行のピークの時期を反映しているものと推測される。

2014/2015シーズンはこれまでのところA/H3N2亜型が患者由来検体から検出されたウイルスの95%以上と大半を占めており、昨シーズン(2013/2014シーズン)に最も多く検出されていたA/H1N1pdmは1%に満たない。また、B型インフルエンザウイルスも現時点では3.8%と昨シーズンよりも大幅にその割合を減少させている。今シーズンのインフルエンザの流行の中心はA/H3N2亜型であると考えて差し支えないと思われるが、今後B型インフルエンザの検出割合がある程度増加すると予想される。

入院サーベイランスをみると、2014/2015シーズンの60歳以上の入院割合が61.7%と40%台の前半であった昨シーズンを大幅に上回っているのは、高齢者の推計受診患者数の割合の増加を反映しているものと思われる。また、推計受診患者数の中に占める60歳以上の割合に比して、入院患者

数に占める同年齢群の割合が大幅に高くなる傾向については、変わりはなかった。今後インフルエンザの流行において高齢者の患者発生割合が高い傾向にあるシーズンでは、流行の規模と比較して重症者の割合が増加し、入院患者数も増加するものと推察される。

2014/2015シーズンのインフルエンザ脳症の報告数は、暫定値ながら2015年第8週までに93人であった。インフルエンザ定点の報告数はピークを過ぎているが、遅れ報告も含めると、今後も報告数は増加することが予想される。インフルエンザ脳症の型別内訳をみると、2014/2015シーズンでの流行を反映してA型が多くを占めていた。

米国では生後6か月以上の全ての人に対してワクチン接種を推奨しているが、2013/2014シーズンと2014/2015シーズンのワクチン株が同じであったことから、2013/2014シーズンにワクチンを受けたことがある小児では1回接種で良いとされていた。また2~8歳の小児について、直ちに接種が可能ならば生ワクチンの優先的な使用勧告が述べられていた。これらが日本と異なる。抗ウイルス薬についてはオセルタミビルとザナミビル以外に2014年12月19日にペラミビルが成人に対して承認された。ワクチンの有効性に関して、Q&A形式で一般の人にわかりやすい情報提供を行っていた。

E. 結論

- ・2014/2015シーズンのインフルエンザの流行は、2015年第4週にインフルエンザの定点当たり報告数が39.42となり、今シーズンの最高値となった

- ・一方、推計受診患者数が最多となったのは2015年第2週(約206万人)であり、流行のピークは第4週よりも前であったと推察される

- ・2014/2015シーズンは2015年第8週までに国内では3,767検体のインフルエンザウイルスの検出が報告されており、その95%以上がA/H3N2亜型で占められており流行の中心と考えられる

- ・全国約 500 箇所の基幹定点となっている病院からのインフルエンザによる入院例の報告は、2015 年第 8 週までの累積で 10,828 人(暫定値)であった
- ・60 歳以上の入院割合は 61.7%であり、昨シーズンの報告割合よりも大幅に増加している
- ・インフルエンザ脳症の報告数は2015年第8週までに93人(暫定値)で、9歳以下の小児が55人(59.1%)と半数以上を占めていた。
- ・米国では生後6か月以上の全ての人にインフルエンザワクチンの接種が推奨されており、生ワクチンの使用、小児の接種回数については日本と異なっていた。また、ワクチンの有効性についてわかりやすい情報をCDCのHPに掲載していた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

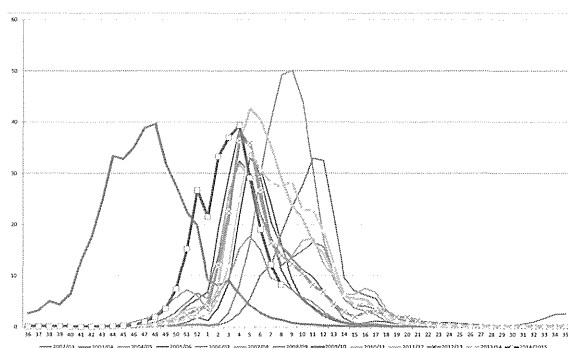


図 1. 2002/2003 シーズン～2014/2015 シーズンインフルエンザ定点当たり報告数週別推移(2014/2015 シーズンは 2015 年第 8 週まで；暫定値)

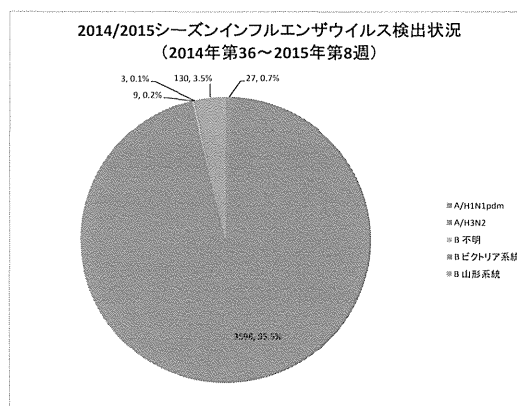


図 3. 2014/2015 シーズンインフルエンザウイルス検出状況(2014 年第 36 週～2015 年第 8 週；総検出数-3,767)(暫定値)

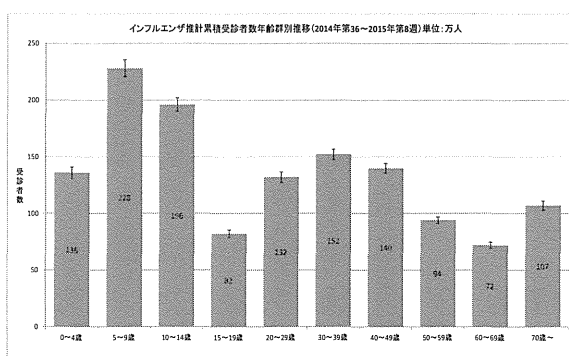


図 2. 年齢群別インフルエンザ累積推計受診患者数(暫定値)(2014 年第 36 週～2015 年第 8 週；各年齢群の 95%信頼区間をグラフに示す)

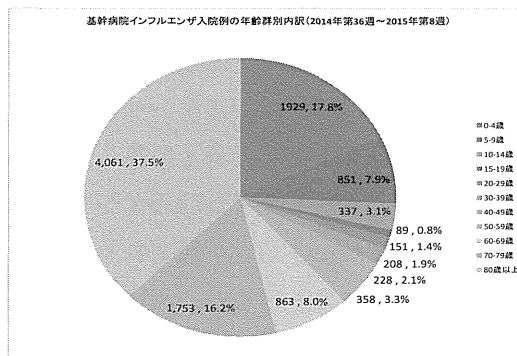


図 4. インフルエンザ入院患者の累積報告数の年齢群別割合(基幹定点からの報告)(2014 年第 36～2015 年第 8 週、累積報告数 10,828)(暫定値)

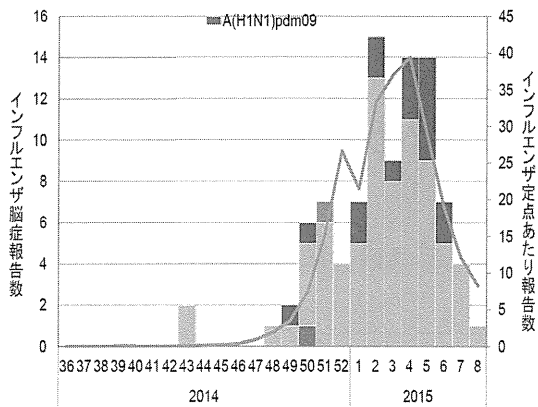
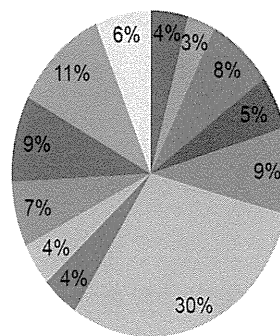


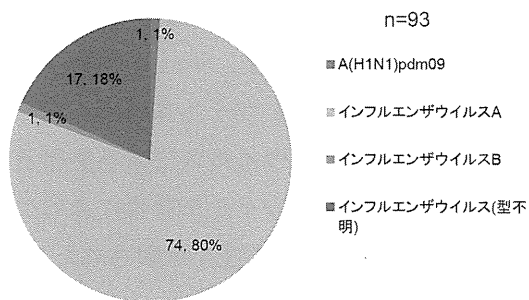
図 5. 2014/2015 シーズンのインフルエンザ脳症報告数およびインフルエンザ定点あたり報告数週別推移(暫定値)
(2014 年第 36 週～2015 年第 8 週)



n=93

- 0歳
- 1歳
- 2歳
- 3歳
- 4歳
- 5～9歳
- 10～14歳
- 15～19歳
- 20～39歳
- 40～59歳
- 60～79歳
- 80歳以上

図 6. インフルエンザ脳症年齢別報告割合
(暫定値)(2014 年第 36 週～2015 年第 8 週)



n=93

- A(H1N1)pdm09
- インフルエンザウイルスA
- インフルエンザウイルスB
- インフルエンザウイルス(型不明)

図 7 インフルエンザ脳症ウイルス型別
(暫定値)(2014 年第 36 週～2015 年第 8 週)

H5N1 およびパンデミックウイルスのウイルス学的解析

研究分担者 河岡義裕 東京大学医科学研究所・教授

研究要旨

平成 25 年春、中国で H7N9 鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染した。H7N9 ウイルス感染例の疫学的な特徴は、高齢者男性の発症が多く、喫煙歴や慢性呼吸器疾患の合併が見られることである。そこで、喫煙マウスモデルを用いて喫煙と H7N9 ウイルス感染との関連を検討した。その結果、タバコ煙暴露群は、コントロールの空気暴露群と比較して H7N9 ウイルス感染に対して抵抗性を示した。タバコ煙暴露により、H7N9 ウイルスによる気管支の炎症の抑制効果が認められたことから、H7N9 ウイルス感染によるケモカインの発現誘導をタバコ煙暴露が阻害する可能性が示唆された。

A. 研究目的

鳥インフルエンザウイルス A(H7N9)は、平成 25 年 3 月末に中国で初めてヒト感染例が報告されて以来、確定診断された数だけでも 622 人もの感染例が報告されている（平成 27 年 3 月 1 日現在）。このうち、147 人が平成 27 年に入ってからわずか 2 カ月の間に感染・発症しており、パンデミックに発展する危険性が危惧されている。致死率は季節性インフルエンザと比較して非常に高く、警戒が必要である。昨年度、当研究グループはヒトから分離された H7N9 インフルエンザウイルスの病原性を明らかにした (Watanabe et al. Nature, 26: 551-555, 2013)。ヒト分離株はサルの肺でも良く増えたことから、ヒトでの病原性が高いことを反映していると考えられる。さらに、フェ

レットを用いた実験によって、H7N9 ウイルスは限定的ながら呼吸器飛沫を介して感染することが分かった。H7N9 ウイルス感染例の疫学的な特徴は、高齢者男性での発症が多く、喫煙歴や慢性呼吸器疾患の合併が見られる。そこで本年度は、喫煙マウスモデルを用いて喫煙と H7N9 ウイルス感染との関連を検討した。

B. 研究方法

喫煙曝露システム (INH06-CIG01A, M・I・P・S 社製) を用いて 180 日間のタバコ煙暴露を C57BL/6 マウスにおこない、喫煙マウスモデルを作製した。タバコ煙暴露群のコントロールとして空気暴露群も同時に作製した。ヒトから分離した A/Anhui/1/2013

(H7N9)株(10^3 PFU)を経鼻感染し、14日間の体重モニタリングと、感染2日目と5日目に肺を採取しウイルス力価の測定、病理解析、マイクロアレイ解析をおこなった。

(倫理面への配慮)

動物実験は、東京大学医科学研究所実験動物委員会の承認のもと、東京大学動物実験規則に従って実施した。

C. 研究結果

感染前のタバコ煙暴露群の肺には炎症細胞の浸潤がみられたが、慢性閉塞性肺疾患(COPD)に特徴的な肺胞壁の破壊は顕著ではなかった。喫煙マウスモデルの作成中のタバコ煙暴露群は、空気暴露群と比較してやや体重増加も抑制されていた。しかし、H7N9ウイルス感染後は、タバコ煙暴露群に比較して空気暴露群の方が体重減少は大きく、生残率も低かった。一方で、肺のウイルス力価はこの2群間に明らかな差は認められなかった。国立感染症研究所感染病理部による組織学的な解析の結果、2群ともに気管支上皮と肺胞にウイルス感染細胞が分布していた。しかし、ヘマトキシリン・エオシン染色で、炎症細胞の分布を比較すると、空気暴露群のほうが、気管支周囲の炎症細胞の浸潤が強かった。この組織学的な相違についてさらに検討するために、肺の遺伝子発現解析をおこなった。感染2日目と5日目の肺から抽出したRNAのマイクロアレイ解析の結果、空気暴露群では、ウイルス感染によって多くの遺伝子発現の変動がみられた。タバコ煙暴露群では、少数の遺伝子だけが発現変動していた。さらに、細胞浸潤に関連するケモカイン CCL24 と CXCL3 は、空気暴露群では発現上昇してい

たが、タバコ煙暴露群では、ほとんど変化していなかった。

D. 考察

喫煙マウスは、我々の予想に反して、H7N9ウイルスの攻撃に対して抵抗性を示した。H7N9ウイルス感染による気管支の炎症に対して、タバコ煙暴露による抑制効果が示唆された。タバコ煙暴露は、H7N9ウイルス感染によるケモカインの発現誘導を阻害する可能性が示唆された。今後は、これらのケモカインのH7N9感染による肺の炎症における役割を解析し、喫煙によるインフルエンザ病原性の抑制効果のメカニズムを解明する予定である。

E. 結論

タバコ煙暴露群は、コントロールの空気暴露群と比較してH7N9ウイルス感染に対して抵抗性を示した。タバコ煙暴露がH7N9ウイルス感染によるケモカインの発現誘導を阻害している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表
該当なし

G. 知的所有権の取得状況
該当なし