

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）  
分担研究報告書

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との概ね同様であった。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に符号化されており、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。基礎疾患を認められたのは 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思われた。

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 Fl uA 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, Nijima 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 (/ $\mu$ 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