

平成 12 年度厚生科学研究

インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び
病態に関する研究班（厚生省インフルエンザ脳炎・脳症研究班）

1999/2000 年シーズンにおける

インフルエンザ脳炎・脳症二次調査の概要

研究班員・研究協力者名簿

研究班員

氏名	所属
森島恒雄	名古屋大学医学部保健学科
富樫武弘	市立札幌病院小児科
水口 雅	自治医科大学小児科
横田俊平	横浜市立大学小児科
田代真人	国立感染症研究所感染症ウイルス製剤部
岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター
奥野良信	大阪府立公衆衛生研究所ウイルス室
宮崎千明	福岡市立あゆみ学園

研究協力者

市山高志	山口大学小児科
岩崎琢也	国立感染症研究所感染病理部
大槻則行	小田原市立病院小児科
河島尚志	東京医科大学小児科
木村 宏	名古屋大学小児科
栗原まな	神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科
黒木春郎	千葉大学医学部小児科
塩見正司	大阪市立総合医療センター
豊田哲也	久留米大学医学部ウイルス学講座
布井博幸	熊本大学小児科
細矢光亮	福島県立医科大学小児科
渡邊あゆみ	名古屋大学医学部保健学科

二次調査の概要：

二次調査に先立って行われた一次調査の結果、109 例のインフルエンザ脳炎・脳症の患者が報告され、主治医にアンケート用紙を発送し、二次調査を実施した。その結果、91 例（83%）の回答を得た（平成 12 年 11 月 4 日現在）。その内訳は男子 46 例、女子 45 例で、平均年齢は 6.1 歳であった。86%はインフルエンザの感染が証明された症例であった。インフルエンザの型別予後から見ると、全国的な流行規模から見てインフルエンザ A 型 H1（ソ連型）に比べて A 型 H3（香港型）の方が脳炎・脳症を発症しやすく、また予後も悪い傾向があった。91 例全体の予後については、死亡が 27 例（30%）、重度後遺症 7 例（8%）、軽度後遺症 15 例（16%）と非常に悪く、後遺症なく治癒した症例は 42 例（46%）に過ぎなかった。インフルエンザの発症（発熱）から神経症状の発現までは 0～1 日が大多数で急速に意識障害が進行した。この結果は、昨年度と全く同様であった（これらの結果は次ページ以下の図表にまとめた）。

インフルエンザ脳炎・脳症の原因および病態について：

- (1) 米国など諸外国における発症状況の共同調査、
 - (2) 病理学的な解析、
 - (3) 詳細なケースコントロールスタディの実施、
 - (4) 発症病理におけるウイルス学および免疫学的研究
- などが現在進行中である。

(1) については米国の一部の州における調査ではインフルエンザ脳炎・脳症は存在するが、発症頻度は日本に比べ低いと推定される。今後、米国、ヨーロッパ、アジアの国々における同様の調査を予定している。(2) 病理学的な検討では著明な脳浮腫、脳および全身の血管の器質的または機能的な障害、血球貪食症候群などが見られる。一方、本症は一部の症例を除き Peyer 症候群とは明らかに異なる疾患群と推定される。(3) については現在、米国との共同研究が進行中であり、大規模な調査の準備に入っている。(4) ウイルス学および免疫学的研究は現在進行中であるが、まだ明確な結果は得られていない。

インフルエンザ脳炎・脳症の治療法の確立に向けて：

現在、本症においては有効な治療法、予防方法が確立していないのが現状である。今シーズンのインフルエンザの流行に向けて脳炎・脳症の全国規模での治療法の検討を行う準備が完成し、早い時期に治療法の確立を目指したい。別紙のごとくパンフレットを作成し、全国の医療機関に近日中に配布する予定である。

本症の重症化における解熱剤の関与について：

本年度の二次調査において別紙のごとく、ジクロフェナクナトリウムについては投与された患者において致命率（死亡率）の上昇が認められた。さらに詳細な調査が必要と考えられる。

インフルエンザの診断

(1) ウイルス分離陽性	29 例 (H3:21 例、H1:7 例、不明 1 例)
(2) ウイルス抗原陽性	30 例
(3) PCR 法陽性	4 例 (H3:1 例、H1:1 例、不明 2 例)
(4) HI 抗体の有意上昇	15 例 (H3:10 例、H1:5 例)
(5) 臨床症状+周囲の流行	6 例
(6) 臨床症状のみ	5 例
(7) 未記入	2 例
計	91 例 (男:46 例、女 45 例)

(A.H3 : 37 例、A.H1 : 16 例、B : 0 例)

亜型別予後

亜型	a	b	c	d	計
A.H3	18 例	9 例	2 例	8 例 (22%)	37 例
A.H1	8 例	3 例	4 例	1 例 (6.3%)	16 例

インフルエンザ脳炎・脳症の予後

A.後遺症なし	42 人	46%
B.軽度後遺症 (日常生活可)	15 人	16%
C.重度後遺症※ (日常生活不可)	7 人	8%
D.死亡	27 人	30%
計	91 人	100%

※介護を必要とする。

感染経路

1.家族の発症	39 例
2.保育所・幼稚園・学校で流行	27 例
3.地域で流行	2 例
4.無し	16 例
5.不明	15 例

初発神経症状

	(人)	(%)
a.意識障害	40	45.5%
b.痙攣	50	56.8%
c.見当識障害	5	5.7%
d.その他	11	12.5%

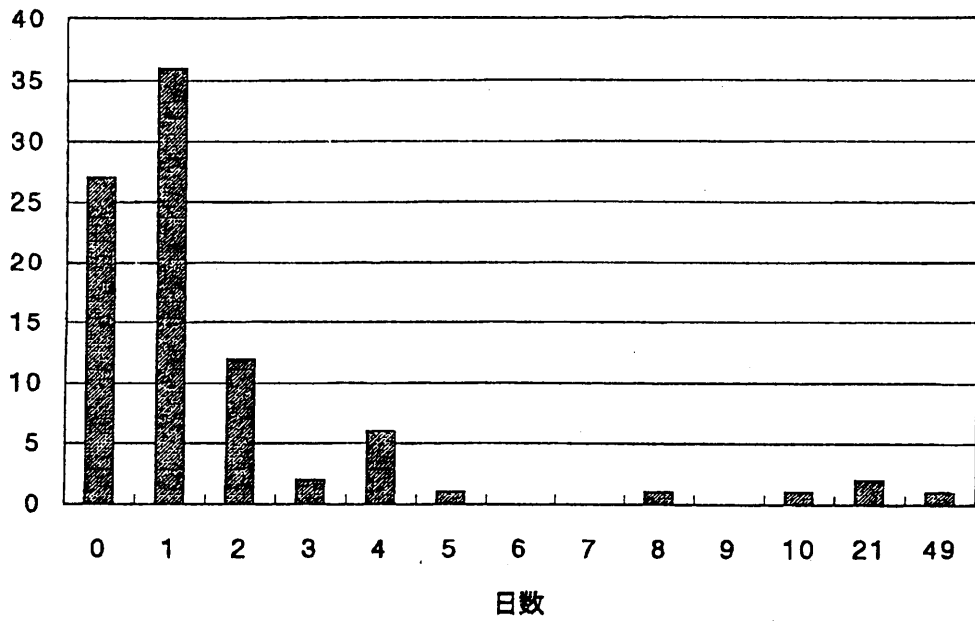
検査結果と予後

- 1.血小板数の低下 (特に10万/ μ 以下)
- 2.AST/ALT/LDHの上昇
- 3.血液凝固検査の異常
- 4.血清クレアチニン (Cr) の上昇
- 5.その他

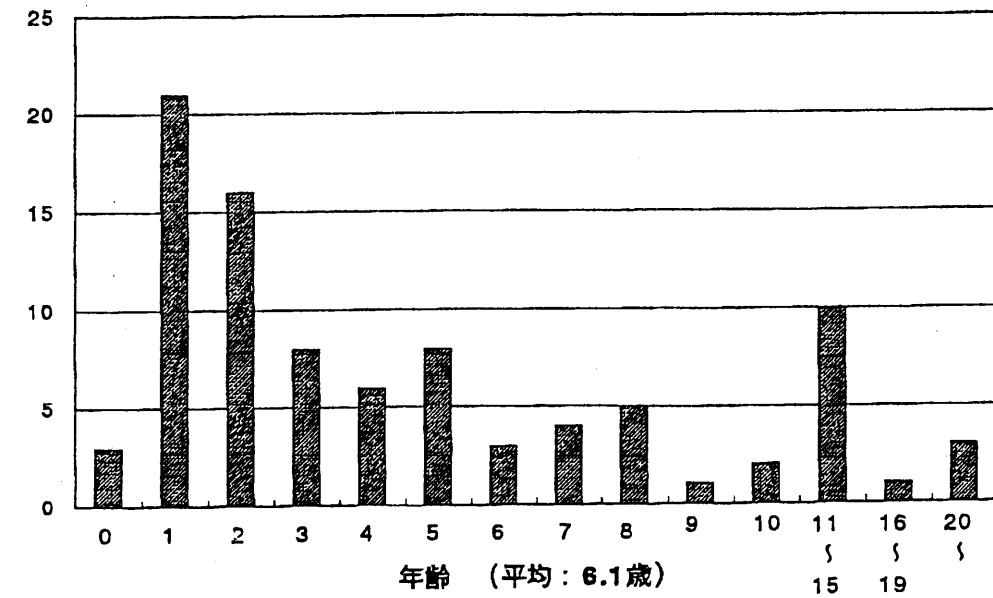
臨床症状

	(人)	(%)
痙攣	63	71.6%
咳嗽	41	46.6%
嘔吐	27	30.7%
鼻汁	22	25.0%
全身倦怠感	17	19.3%
頭痛	14	15.9%
見当識障害	10	11.4%
咽頭痛	7	8.0%
悪心	7	8.0%
下痢	8	9.1%
出血傾向	6	6.8%
腹痛	5	5.7%
関節痛	4	4.5%
腰痛	4	4.5%
幻視・幻覚	2	2.3%
めまい	1	1.1%
眼痛	0	0.0%
その他	17	19.3%

(人) インフルエンザ発症から神経症状発現までの日数

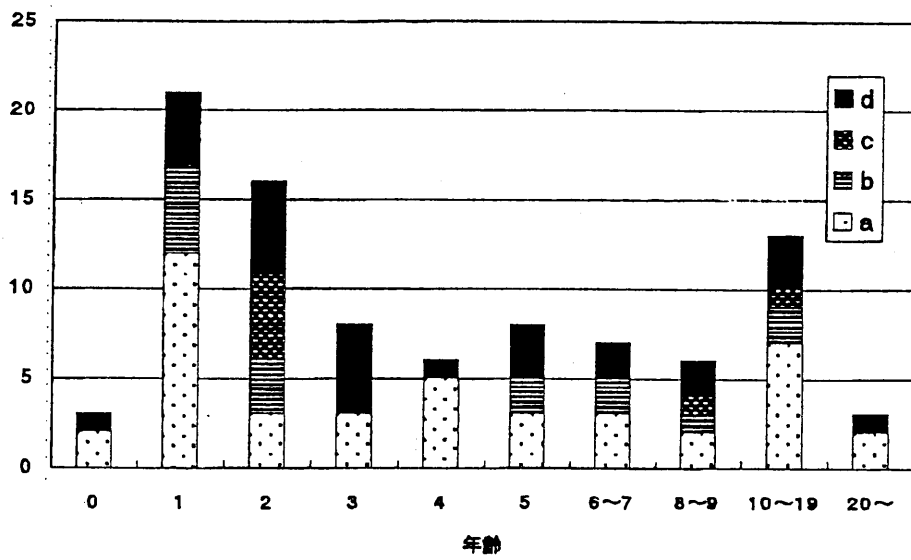


(人) インフルエンザ脳炎・脳症の年齢別発症数



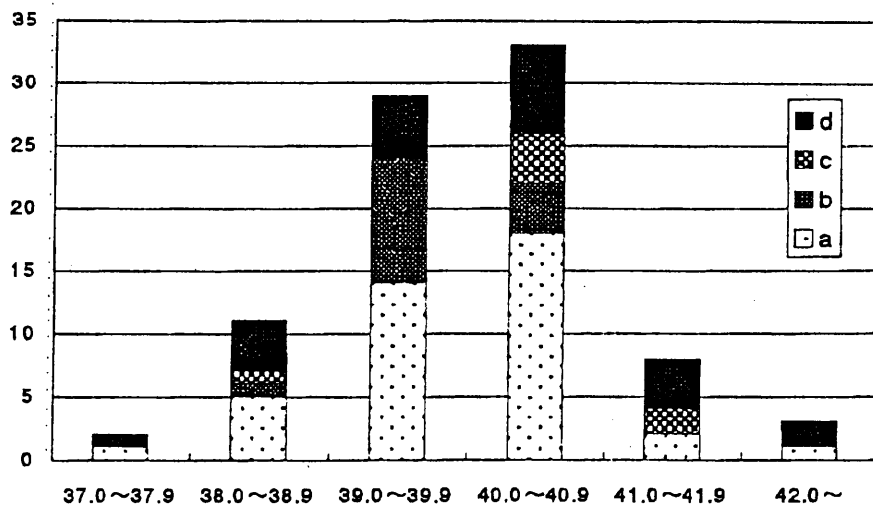
(人)

年齢と予後



(人)

発熱と予後



インフルエンザ脳炎・脳症における解熱剤の影響

		生存 n=57	死亡 n=15
解熱剤使用	無	19 (33.3%)	3 (20%)
	有	38 (66.7%)	12 (80%)
アセトアミノフェン	(n=36)	32 (88.9%)	4 (11.1%)
ジクロフェナクナトリウム	(n=12)	5 (41.7%)	7 (58.3%)
メフェナム酸	(n=8)	6 (75.0%)	2 (25.0%)
その他の解熱剤	(n=6)	3 (50.0%)	3 (50.0%)

Logistic Model (SPSS)による多変量解析 (性、月齢、最高体温、発症までの日数を調整)			
	Odds Ratio	95%CI	
アセトアミノフェン	0.21	0.04-1.03	p=0.0548
ジクロフェナクナトリウム	13.86	2.22-86.40	p=0.0049
メフェナム酸	0.88	0.12-6.31	p=0.8956
その他の解熱剤	1.87	0.19-18.68	

(参考) 1998~1999年シーズンデータ

表1

解熱剤	生存 n=129	死亡 n=52
解熱剤の使用なし	47 (74.6%)	16 (25.4%)
アセトアミノフェン (単剤) + α	51 (75.0%) 4 (40.0%) 計55 (70.5%)	17 (25.0%) 6 (60.0%) 計23 (29.5%)
ジクロフェナクナトリウム (単剤) + α	9 (60.0%) 3 (30.0%) 計12 (48.0%)	6 (40.0%) 7 (70.0%) 計13 (52.0%)
メフェナム酸 (単剤) + α	3 (60.0%) 0 (0%) 計 3 (33.3%)	2 (40.0%) 4 (100.0%) 計 6 (66.7%)
その他の解熱剤 (単剤) + α	13 (86.7%) 4 (57.1%) 計17 (77.3%)	2 (13.3%) 3 (42.9%) 計 5 (22.7%)

表2 Logistic Modelによる多変量解析

	Odds Ratio	95%CI
アセトアミノフェン	1.03	0.48- 2.24
ジクロフェナクナトリウム	3.05	1.09- 9.21 (P=0.048)
メフェナム酸	4.6	1.03-20.49 (P=0.045)
その他の解熱剤	0.71	0.21- 2.48

(性別, 年齢, 最高体温, 神経障害発症までの日数を調整)