

小児とインフルエンザ —インフルエンザによる脳炎・脳症—

岡 部 信 彦

Acute encephalitis/encephalopathy among young children in influenza season in Japan

Nobuhiko OKABE

はじめに

毎年インフルエンザのシーズンになると肺炎などの重症例の入院数が増加し、疫学的統計の上では超過死亡という現象（死因は確定されないまでも、ある期間の死亡数がその平均的な幅を上回る現象）のあることが知られている。我が国の最近のインフルエンザシーズンの中でも超過死亡現象のあることが、感染症情報センターにおける調査によっても再確認されている。一方神経合併症としてインフルエンザに伴う急性脳炎・脳症の発生については、Reye 症候群との関連を除いてこれまでの教科書などでは稀な合併症として記載されているにすぎない。Reye 症候群の成因は不明であるが、水痘、インフルエンザなどのウイルス感染に加えて、発症にアスピリンの使用が関係するであろうとする疫学的調査が欧米で報告され、米国では1985年インフルエンザや水痘に罹患したときには小児にサリチル酸剤をなるべく使用しないように提言し、以後 Reye 症候群の発生数は減少した。我が国でもそれを受け、サリチル酸系薬剤の使用にあたっては Reye 症候群の合併に関する注意が促されるようになり、小児に対する解熱剤としてのアスピリンの使用は一般に控えられるようになり、またそれと相前後してわが国における Reye 症候群の発生も減少した。

しかし最近インフルエンザ流行シーズンに小児の間で急性脳炎・脳症の発生が多くみられることが小児科医あるいは臨床ウイルス関係者から指摘されるようになり²⁾³⁾、我が国における感染症サーベイランスの中からもこの点がさらに明らかとなってきた⁴⁾。またこれと平行してインフルエンザ脳炎・脳症として報告がなされている症例の中には、髄液からウイルスが分離あるいは PCR 法などによりインフルエンザウイルスゲノムが髄液中に証明されるなど、中枢へのインフルエンザウイルスの侵襲が示唆される症例の報告もみられる^{2)~6)}。

小児にみられる急性脳炎と脳症

急性脳炎・脳症の確定診断は病理所見によってなされるものであるが、すべての診断を病理所見にゆだねるわけにはいかない。そこで突然の高熱に引き続いて発熱開始日あるいはその後の数日間内にさまざまな程度の意識障害を呈する一連の疾患について、この時に得られた髄液に細胞数増多あるいは蛋白量の上昇などの炎症所見が証明された場合を臨床的に急性脳炎、反対に炎症が明らかではないものを同じく急性脳症として区別することが多い。しかし急性脳炎と急性脳症について、臨床症状からの鑑別診断は不可能である。病原診断法の進歩から、炎症所見が確認されない急性脳症からも病原物質あるいはその遺伝子などが検出されることがあるようになった一方、急性脳炎と診断されるものであっても現在の方法ではやはり病原を見出すことが出来ないものも依然としてある。今後は病因を考慮した新たな疾患分類が必要となってくるであろうと思われるが、現在のところこれらの症候群は、急性脳炎・脳症として一括総称されている。

急性感染症として種々のウイルス性感染症では、時としてこの急性脳炎・脳症を合併することがある。Reye 症候群、hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome (HSES)、急性壊死性脳症なども広い概念としてこの急性脳炎・脳症の中に含まれることが多い。従ってインフルエンザ脳炎・脳症と称されるものの中にはこれらの一連の疾患も含まれることになるが、通常 Reye 症候群は独立して診断されることが多い。

最近のわが国のインフルエンザの状況

1999年3月までの我が国のインフルエンザ発生状況に関するサーベイランスは、主に感染症サーベイランス事業（厚生省）によって行われており、全国約2,500カ所小児科を中心とした内科小児科診療機関（定点）の協力を得てインフルエンザ様疾患患者数の報告がなされ、これについて国立感染症研究所感染症情報センター（感染症情報センター設

立以前は国立予防衛生研究所感染症学研究室)でデータをまとめていた。1999年(平成11年)4月からは新しく制定された「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症新法)」に基づいた4類感染症(定点把握疾患)としてのサーベイランスが、全国の小児科3000、内科2000、合計5000カ所からなるインフルエンザ定点からの届け出によって行われることになった。感染症サーベイランス事業から知ることが出来る最近のわが国のインフルエンザの状況は、流行の程度とそのピークの時期はその年によって異なるが、毎年第48-50週頃(11月下旬から12月上旬)から少数の患者発生が始まり、翌年の第2-12週頃(1-3月頃)に流行的発生となり4-5月にかけて減少していくというパターンとなっている。図1は、最近10年分のインフルエンザ様疾患の発生状況について1定点1週間あたりの平均患者数として表したものであり、国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ(<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>)に掲載してあるものを引用したものである。

1997年から1998年にかけてのシーズン(1997/98シーズン)では、1997年11,12月にはほとんどインフルエンザ様疾患患者の発生報告がなかったが1998年第3週から急激に増加、第5週では定点あたりの患者数は50人を超え、1987年に本疾患のサーベイランスを開始して以来最高の患者数が報告されている。しかしこれをピークに第7週からは報告患者数は低下傾向に転じ、10-12週にかけて流行は消退した。すなわち1998年には極めて短い期間に爆発的に全国各地で大流行がみられてすぐに消え去ったという点が特徴的であった。

インフルエンザウイルスの分離状況については、全国各地の地方衛生研究所で毎年分離されているインフルエンザウイルスについて感染症情報センターでその成績をまとめ

ている。このところの主な流行株はA(H1N1)型、A(H3N2)型、B型の3種類のそれぞれの組み合わせ、あるいは単一株での流行となっている。1997/98シーズンに分離されたインフルエンザウイルスのほとんど(97.9%)はA(H3N2)型で、抗原分析が行われたものの約半数は世界各地で流行がみられたA(H3N2)/シドニー型とほぼ一致するものであった⁴⁾。

1998/99シーズンは、1998年の11,12月に少数の患者発生がみられ、1999年に入ってから急速にその数が増加、第3-4週でピークとなった後に急速に減少傾向に転じた。しかし第6-9週に一時横這いとなり、第10週より今度はゆっくりとしたペースで第15週にかけて減少してゆき、全体の発生状況は1997/98シーズンを下回るものであった。分離ウイルスは流行当初はA(H3N2)/シドニー型がほとんどであったが、1999年1月下旬より次第にB型が主流となり、3月にはほとんどB型に置き換わった⁵⁾。

図2-a)⁷⁾は、1987-1999年の毎年のインフルエンザ様疾患患者の報告数の推移およびその年の主な流行株となったインフルエンザウイルス株を記載したものである。

インフルエンザの流行と急性脳炎・脳症

図2-b)⁷⁾は、わが国の感染症サーベイランス事業によって過去12シーズンに全国約500の病院定点から報告された脳・脊髄炎患者(そのほとんどは病原診断がついていない急性脳炎および脳症で、急性脳症にはReye症候群として報告されたものを含んでいる)報告数を示したものである。同じく感染症サーベイランス事業によって得られたインフルエンザ様疾患患者報告数との比較を(図2aと図2b)してみると、これまでは両者に明らかな関係はみられていなかったが、1998年1-2月にはインフルエンザ様疾患の急激な増加と脳・脊髄炎の増加の一致が明瞭に見られ

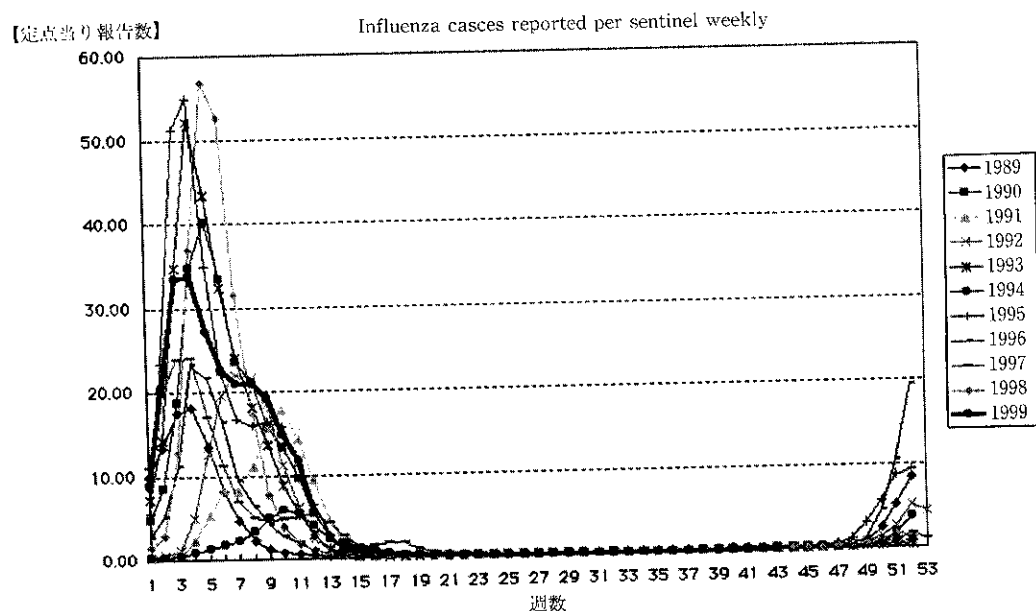


図1 1989-1999年のインフルエンザ発生状況(感染症サーベイランス情報)

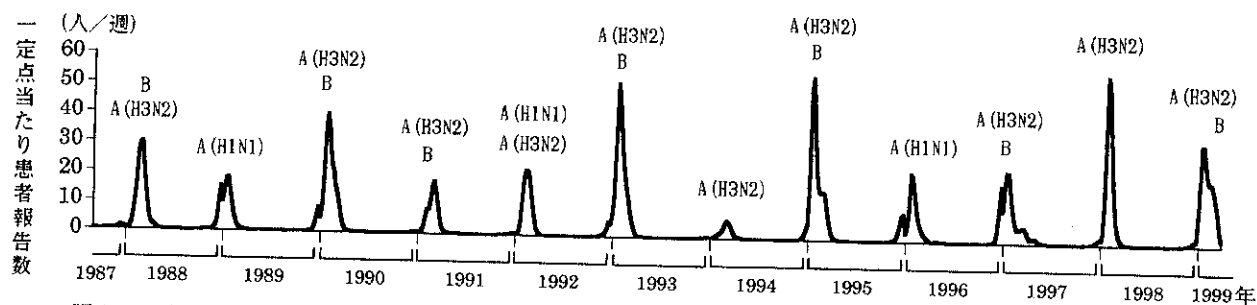


図2 a インフルエンザ様疾患患者報告数の推移, 1987年第36週～1999年第13週 (感染症サーベイランス情報)
(各シーズン500以上検出された型を多い順に上から記載した: 病原微生物検出情報)

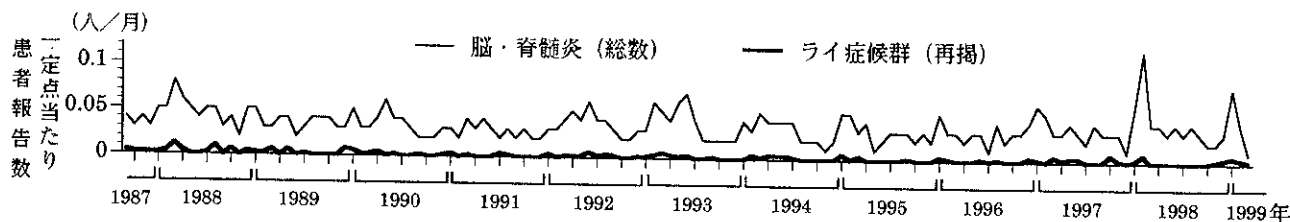


図2 b 脳・脊髄炎*患者報告数の推移, 1987年9月～1999年3月 (感染症サーベイランス情報)

ている。またこの傾向は、1999年1～2月も同様である。

定点サーベイランスにおけるインフルエンザ患者および脳・脊髄炎患者数はいずれも病原微生物を検出した上での診断ではないが、1997/98年および1998/99年のインフルエンザシーズンには、病原は不明であるが急性脳炎・脳症患者の発生数が増加したといえる。同じく1997/98シーズン中に、各地の地方衛生研究所等で咽頭や髄液中からインフルエンザウイルスが分離同定あるいはRT-PCRによりウイルスゲノムが検出されたと報告された急性脳炎・脳症患者数は74例であり、1996/97シーズンの19例を上回る過去最高の報告数であった。これらの年齢は0～4歳までの乳幼児に多く、ことに1～3歳で全脳炎・脳症患者数の半数以上を占めている。また報告された時点で死亡が明らかであったものは、74例中11例であった。

1998/99シーズンでは、インフルエンザウイルスが分離同定あるいはウイルスゲノムが検出されたと報告された急性脳炎・脳症患者数は91例で、1997/98シーズンの75例をさらに上回った。年齢分布は1997/98シーズンと同様1～3歳までの乳児に多くみられた。また報告された時点で死亡が明らかであったものは91例中9例で、型別の内訳はA (H3N2)型74名 (うち死亡7名)、B型17名 (うち死亡2名)であった⁴⁷⁾。

1998年7月には厚生省によって「インフルエンザと脳炎・脳症に関する研究会」が組織され (会長: 田代真人博士, 著者は共同研究者として参加) 同年の状況について疫学・臨床・微生物学的方面から検討が行われた。同研究会では、1997/98シーズンにおけるわが国のインフルエンザ脳炎・脳症による死亡者は、100～200人程度あったことを推計した。

さらに1998/99シーズンのインフルエンザ脳炎・脳症の発生状況の詳細について、厚生省は全国都道府県 (政令市・特別区を含む) 及び日本医師会などを通じ全国の医療機関

に患者発生報告の協力依頼を行い、全国規模での調査を開始、この調査のための研究班 (インフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学的研究班 (主任研究者・森島恒雄博士, 著者は共同研究者として参加) を発足させた。まだ最終報告はまとまっていないが、これまでのところ1999.1.1～3.31の期間の調査では、全国で238例の本症が報告され、217例を該当例とした。この217例のうち完全に回復したものの86例、後遺症の残ったものの56例、死亡は58例であった。年齢階級は5歳までに全体の82.5%が含まれており、中央値は3歳、0歳台は17例で、4歳 (23例) より少なく5歳 (9例) より多かった。詳細は、追って研究班より報告されるが、これまでの調査結果の概要は、厚生省のホームページに掲載されている (http://www.mhw.go.jp/houdou/1106/h0625-2_11.html)。

インフルエンザ流行中の脳炎・脳症と Reye 症候群の関係

Reye 症候群は急性脳症の中でも全身の臓器ことに肝の脂肪変性とミトコンドリアの変化が見られることを特徴とするものであり、診断は肝生検などによる組織学的検索により肝脂肪変性が証明された確定 Reye 症候群と、臨床症状と臨床検査所見よりその可能性が強く疑われる臨床的 Reye 症候群とに分けて診断される。その成因は不明であるが、水痘、インフルエンザなどのウイルス感染に加えて、発症にアスピリンの使用が関係するであろうとする疫学的調査が欧米で報告され、米国では1985年、インフルエンザや水痘に罹患したときには小児にサリチル酸剤をなるべく使用しないように提言し、その後ライ症候群の発生数は減少した。我が国でもそれを受け、サリチル酸系薬剤の使用にあたってはライ症候群に関する注意が促されるようになり、一般に小児に対する解熱剤としてアスピリンの使用は

控えられるようになった。

我が国では昭和57年から Reye 症候群に関する厚生省調査研究班が組織され（歴代主任研究者・山下文雄博士、堀誠博士、北川照男博士）平成8年度報告書（重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症と薬剤に関する調査研究）では、1）臨床診断を含む Reye 症候群は平成2（1990）年から平成8（1996）年まではほぼ一定であり平成元（1988）年以前に比してその発症数は減少していること、2）すでにサリチル酸製剤が使用されなくなっていることでこれらの原因としてサリチル酸製剤を原因として疑うことは困難であること、3）インフルエンザ様疾患の患者数の多い月には Reye 症候群も多発しておりアスピリンとは無関係にインフルエンザ感染は Reye 症候群発症の誘因となる可能性のあること、4）代謝異常やその他の疾患との鑑別が重要であること、などが最終結論として述べられている⁹⁾。また最近の米国の報告では、1980年以降ライ症候群は急激に減少したこと、現在では極めて稀になったためライ症候群に類似する治療可能な先天性代謝異常症などとの広範な鑑別診断を行うべきであること、などが述べられている⁹⁾。

上記のサーベイランス事業では、先にも述べたように全国約500の病院定点から Reye 症候群を含む脳・脊髄炎患者数が報告されており、最近になってインフルエンザシーズンには急性脳炎・脳症患者数は増加していることが明らかとなったが、1997/98シーズンにインフルエンザ感染がウイルス学的に確定した急性脳炎・脳症74例のうち Reye 症候群は1例、1998/99シーズンでは同じく91例中4例が Reye 症候群として報告されているにすぎない。図2bには、急性脳・脊髄炎として報告された患者数に加えて、その中から Reye 症候群として記載されてある患者数についても示した。サーベイランスデータによれば、1987年以降毎年12-3月の流行時期における Reye 症候群の発生報告数は1987/88年の10例を除いていずれも1桁台に安定しており、インフルエンザ流行期間中の脳炎・脳症の増加に伴って Reye 症候群報告数が増加したという状況にはないと判断出来る。

最近の学会等でインフルエンザとの関連性を持って発表された急性脳炎・脳症の中には Reye 症候群例も含まれているが、これまでのところその実数は少ない。第31回日本小児感染症学会が1999年11月に福島において開催され（会長・鈴木仁博士）、実に14演題32例のインフルエンザ関連脳炎・脳症が各方面より発表討論されたが、講演内容を聞く限りではそのうち Reye 症候群が疑われたものは1例のみであった¹⁰⁾。

おわりに

以上の我が国のサーベイランスデータは、インフルエン

ザの流行期間中には、幼児を中心として急性脳炎・脳症が多く発生するということを明確に示している。海外においては目下のところインフルエンザに関連した小児の急性脳炎・脳症の発生は散発例の報告にとどまっており、多発したとの報告はない。本邦において最近顕著となったこのインフルエンザシーズンにおける小児の脳炎・脳症の多発は我が国独特の現象であるのか、もしそうであるならその要因となるものは何か、あるいは海外では今のところそれに気づかれていないものであるのか、など不明な点は多い。各方面の協力による、本症への予防と対策はもとより、病因解明などに関する臨床的、基礎的、疫学的研究の強力な推進が必要である。

謝 辞

著者が発表したサーベイランスデータは、それぞれの臨床医、地方衛生研究所、保健衛生行政担当者をはじめとする各方面の方々の不断の協力により成り立っているものである。日頃サーベイランス事業に関係して頂いている数多くの方々に、改めてこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

文 献

1. 進藤奈那子ほか：1997/1998シーズンインフルエンザサーベイランス解析結果。
第47回日本感染症学会東日本地方会総会 1998.11. 東京都
2. 松原和樹ほか：インフルエンザ流行期に経験した急性中枢神経合併症の3症例について
— 髄液中ウイルスゲノムの証明 —
第27回日本小児感染症学会 1995.11. 和歌山市
3. 前田章子, 加瀬哲男, 峰川好一：1989-1991年大阪府下でのインフルエンザの流行—脳症の多発—
臨床とウイルス 20: 13-18, 1992.
4. 国立感染症研究所・厚生省：特集「インフルエンザ」 病原微生物検出情報19: 272-273, 1998.
5. Fujimoto S. et al.: PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. Lancet 352: 873-875, 1998.
6. 田中俊光ほか：インフルエンザウイルス A (H3N2) 型が髄液から分離された脳炎の1例。
病原微生物検出情報 19: 75-76, 1998.
7. 国立感染症研究所・厚生省：特集「インフルエンザ」 病原微生物検出情報 20: 289-290, 1999.
8. 北川照男：厚生科学研究「重篤な後遺症をもたらす原因不明の急性脳症と薬剤に関する調査研究」
平成8年度研究事業報告書 1997.3.
9. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, et al.: Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. New Eng. J. Med. 340: 1377-82, 1999.
10. 第31回日本小児感染症学会 1999.10. 福島市