

愛知県におけるインフルエンザ脳症の動向に関する研究

研究分担者 奥村 彰久 愛知医科大学医学部小児科

研究要旨

東海小児神経研究会の調査結果に基づき、2015/16 シーズンから 2020/21 シーズンまでのインフルエンザ脳症の動向を検討した。2015/16 シーズンから 2019/20 シーズンでは毎年 10 例程度のインフルエンザ脳症の症例が発生していたが、2020/21 シーズンではインフルエンザ脳症の症例は皆無であり、極めて例外的であった。2015/16 シーズンおよび 2017/18 シーズンはインフルエンザ B 型が起炎病原体である症例が比較的多かったが、それ以外のシーズンでは、インフルエンザ A が起炎病原体の大半を占めていた。脳症のタイプでは、MERS が最も多いシーズンが多く、AESD は毎年 1~2 例程度の発生数であった。ANE は 2 例、HSES は 1 例と少数にとどまった。転帰は後障害なしが比較的多いシーズンが多いが、2017/18 シーズンは後障害ありが相対的に多かった。2019/20 シーズンまでのインフルエンザ脳症の発症は、流行の規模や流行したウイルス型の影響は受けてはいるが、著しい変化がなかったと思われた。一方、新型コロナウイルス感染症の流行に伴うインフルエンザの激減は、インフルエンザ脳症の発症にも強く影響した。ウイルス型と急性脳症のタイプや転帰との関係については今後の研究が必要である。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症のシーズンごとの発生状況は、インフルエンザの流行の規模や流行したインフルエンザウイルスの型などの様々な因子に影響されることが推測される。また、2020 年以降の新型コロナウイルス感染症のパンデミック以降、全世界でインフルエンザの流行が見られなくなるというこれまでに経験したことがない変化が訪れた。本研究では、東海小児神経研究会が毎年収集している小児の急性脳症のデータに基づき、インフルエンザ脳症の動向について検討した。

B. 研究方法

東海小児神経研究会は、愛知県の 4 大学（名古屋大学・名古屋市立大学・藤田医科大学・愛知医科大学）およびその関連病院の小児科が自発的に参加している小児急性脳症の研究会で、毎年秋にその前年に発生した急性脳症の症例の情報を収集している。担当医が臨床的に急性脳炎・脳症と診断した症例について、質問紙を用いて患者の背景情報・起炎病原体・神経症状・急性脳症の型・検査値および頭部 MRI 所見・転帰などの情報を集積してきた。本研究では、2015/16 シーズンから 2020/21 シーズンまでの小児急性脳症のうち、迅

速抗原検査などによってウイルス学的にインフルエンザが起炎病原体と判定された症例について情報を解析した。急性脳症の型については、神経症状や画像所見などに基づいて、けいれん重積型二相性脳症（AESD）・可逆性脳梁膨大部病変を持つ軽症脳炎・脳症（MERS）・急性壊死性脳症（ANE）・出血性ショック脳症症候群（HSES）・その他に分類した。転帰は、後障害なし・後障害あり・死亡の 3 つに分類した

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行した。本研究では臨床情報を収集するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報については匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。

C. 研究結果

調査結果を表 1 に示す。2015/16 シーズンから 2019/20 シーズンでは毎年 10 例程度のインフルエンザ脳症の症例が発生していたが、2020/21 シーズンではインフルエンザ脳症の症例は皆無であり、極めて例外的であった。男女比はシーズンによって相違はあるが、明瞭な性差はないと推定

された。症例の年齢はシーズンによって相違があるが、幼児期から学童期の症例が多くを占めていた。

インフルエンザウイルスの型は流行したウイルスの型に影響される。2015/16 シーズンおよび2017/18 シーズンはインフルエンザ B 型の流行が比較的顕著なシーズンであったことが判明しているが、同シーズンでインフルエンザ B 型が起炎病原体である症例が比較的多かった。それ以外のシーズンでは、ウイルス型が判明している症例の中ではインフルエンザ A が起炎病原体の大半を占めていた。

脳症のタイプでは、MERS が最も多いシーズンが多く、AESD は毎年 1~2 例程度の発生数であった。ANE は 2 例、HSES は 1 例と少数にとどまった。転帰は後障害なしが比較的多いシーズンが多いが、2017/18 シーズンは後障害ありが相対的に多かった。

D. 考察

インフルエンザ脳症の発症動向やその内訳は、インフルエンザの流行状況の影響を受けることが推測される。2009/10 シーズンはいわゆる新型インフルエンザの流行で、インフルエンザ脳症の報告が他のシーズンによって著しく多かったとされているが、報告バイアスの影響を考える必要がある。以前の我々の調査では 2009/10 シーズンはインフルエンザ脳症の症例数はやや多い程度で、流行の規模と見合う程度であった。本研究の結果でも 2015/16 シーズンから 2019/20 シーズンまでは、シーズンによるある程度の相違はあるものの、インフルエンザ脳症の発症動向には著しい変化はないと推定した。一方、2020/21 シーズンは新型コロナウイルス感染症の影響で、インフルエンザの流行自体が全世界的にみられないという極めて特異な状況であった。我々の調査でもインフルエンザ脳症の発症は皆無であり、インフルエンザの流行がなかったことを反映していると思われた。

インフルエンザの発症は、幼児期から学童期に多いとされている。今回の調査でも幼児期および学童期の発症例が大半を占めており、これまでの報告と相違を認めなかった。ウイルス型については、その同定方法に課題がある。日本では迅速抗原診断キットが広く普及しており、抗体価やウイルス分離による同定はあまり行われていない。迅速抗原診断キットの中にはウイルス型を判別できないものもあり、その決定が困難なことが稀でない。しかし、そのような問題点を考慮しても、流行したインフルエンザウイルスの型とインフルエンザ脳症の起炎ウイルスの型とはある程度の相関があると思われる。しかし、現在までイン

フルエンザ脳症の発症確率やその重症度がウイルス型の影響を受けるか否かについては明確な結論が得られていない。この点を明らかにするためには、ウイルス型を同定できる迅速抗原診断キットの普及が求められる。

急性脳症のタイプは、起炎病原体によって異なる傾向があることが知られている。これまでの研究では、インフルエンザ脳症では MERS が最多で AESD がそれに次ぐのに対し、HHV-6 感染に伴う急性脳症では AESD が最多で MERS は比較的低率であることが報告されている。本調査でもシーズンによる相違はあるが、インフルエンザ脳症では MERS が最多である傾向が確認された。重症の症例が多い ANE や HSES はそれぞれ 2 例、1 例と少数であった。また、以前からインフルエンザ脳症では、既知の急性脳症のタイプに当てはまらない症例が少なくないことが知られている。本症例でも、その他に分類される症例が多かった。その原因としては、インフルエンザ脳症では明瞭な画像異常を伴わないことが少なくないことが挙げられる。現在の急性脳症症候群の分類は画像所見に依存する部分が大きいため、このような症例の扱いが問題である。

小児急性脳症診療ガイドラインの普及などにより、インフルエンザ脳症の転帰は、改善傾向であると推定されている。死亡例は 59 例中 4 例 (6.7%) であり、従来の報告と同様であった。生存例 55 例のうち後障害は 23 例 (41.8%) に認められ、転帰は必ずしも良好とは限らなかった。転帰と起炎ウイルスの型との関係は現在まで十分に解明されていない。我々の従来の研究でも A 型と B 型との間で明瞭な差を認めず、今後の検討が必要と思われた。

E. 結論

2019/20 シーズンまでのインフルエンザ脳症の発症は、流行の規模や流行したウイルス型の影響は受けてはいるが、著しい変化がなかったと思われた。一方、新型コロナウイルス感染症の流行に伴うインフルエンザの激減は、インフルエンザ脳症の発症にも強く影響した。ウイルス型と急性脳症のタイプや転帰との関係については今後の研究が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S. A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile

- children. *Pediatr Int.* 2021; 63(1): 102-103.
- 2) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2021; 154: 105319.
 - 3) Okumura A, Kitai Y, Arai H. Magnetic resonance imaging abnormalities during the neonatal period in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Pediatr Neonatol.* 2021; 62(5): 567-568.
 - 4) Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated antibiotics in patients with epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021; 117: 107883.
 - 5) Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. *Neonatology.* 202; 118(3): 301-309.
 - 6) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age. *Pediatr Neurol.* 2021; 121: 56-58.
 - 7) Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021; 122: 108220.
 - 8) Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okanishi T, Tanaka R, Kuki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, Okumura A. Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16(1): 5.
 - 9) Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsuoka S, Okumura A. Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackie virus A10. *Pediatr Int.* 2021; 63(1): 104-105.
 - 10) Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H. Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. *Neurology.* 2021; 96(16): e2070-e2077.
 - 11) Chong PF, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Sato T, Kimura J, Ohga S, Tanaka-Taya K, Kira R. Clinical and electrophysiological features of acute flaccid myelitis: A national cohort study. *Clin Neurophysiol.* 2021; 132(10): 2456-2463.
2. 学会発表
 - 1) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: What is aEEG? The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
 - 2) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: aEEG in Children. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
 - 3) 奥村彰久、沼本真吾、東慶輝、倉橋宏和. バルプロ酸を内服中でのてんかん患者におけるカルニチン補充の効果. 第54回日本てんかん学会学術集会、名古屋、2021.9.23-25.
 - 4) 奥村彰久. 小児急性脳炎・脳症の変遷：全国調査から. 第25回日本神経感染症学会学術大会、名古屋、2021.10.1.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表1. 2015/16シーズンから2020/21シーズンのインフルエンザ脳症

シーズン	症例数	男女比	年齢 (月) *	ウイルス型	脳症のタイプ	転帰
2015/16	10	5 : 5	50.5 (14-98)	A 型 7 例	AESD 2 例	後障害なし 6 例
				B 型 3 例	MERS 4 例	後障害あり 2 例
					HSES 1 例	死亡 1 例
					その他 3 例	
2016/17	11	7 : 4	131 (16-171)	A 型 7 例	AESD 1 例	後障害なし 5 例
				不明 4 例	その他 10 例	後障害あり 5 例 死亡 1 例
2017/18	8	2 : 6	39 (13-111)	A 型 2 例	AESD 2 例	後障害なし 2 例
				B 型 4 例	MERS 1 例	後障害あり 6 例
				不明 2 例	その他 5 例	
2018/19	19	11 : 8	84 (14-147)	A 型 13 例	AESD 2 例	後障害なし 12 例
				B 型 1 例	MERS 6 例	後障害あり 5 例
				不明 5 例	その他 11 例	死亡 2 例
2019/20	11	6 : 5	62 (20-156)	A 型 8 例	AESD 1 例	後障害なし 5 例
				不明 3 例	MERS 5 例	後障害あり 5 例
					ANE 2 例	不明 1 例
					その他 3 例	
2020/21	0	NA	NA	NA	NA	NA

* : 中央値 (範囲) で表示

AESD : けいれん重積型二相性脳症、MERS : 可逆性脳梁膨大部病変を持つ軽症脳炎・脳症、HSES : 出血性ショック脳症症候群、ANE : 急性壊死性脳症、NA : 該当なし