

高齢者インフルエンザ脳症の1剖検例

吉村 元¹⁾ 今井 幸弘²⁾ 別府美奈子¹⁾ 尾原 信行¹⁾ 小林 潤也¹⁾
 葛谷 聡¹⁾ 山上 宏¹⁾ 川本 未知¹⁾ 幸原 伸夫^{1)*}

要旨：症例は76歳男性である。インフルエンザA型感染症発症直後に高度の意識障害を呈し、その後急激にDICやショック、多臓器不全も合併した。インフルエンザ脳症(IAE)と診断し、オセルタミビル投与、ステロイドパルス療法を施行するも効果無く、発症から24時間強で死亡した。剖検では大脳に著明な浮腫とアメーバ様グリアのびまん性増加をみとめたが、炎症細胞浸潤は無かった。また、インフルエンザウイルスA・H3香港型が剖検肺から分離され、保存血清中のIL-6は35,800pg/mlと著明高値であった。本症例の臨床経過、検査所見、病理所見は小児IAE典型例と同様であり、成人でも小児と共通した病態機序でIAEをきたしうる。

(臨床神経, 48:713-720, 2008)

Key words：インフルエンザウイルスA型, インフルエンザ脳症, IL-6, 高齢者, 神経病理所見

はじめに

インフルエンザ脳症(influenza-associated encephalopathy, 以下IAE)は近年我が国から小児例が数多く報告され、国際的にもその疾患概念が確立しつつある症候群である。主に5歳以下の乳幼児に発症し、典型例ではインフルエンザA・H3香港型感染症による発熱から1日以内に急速に進行する意識障害や痙攣で発病し、肝不全や腎不全といった多臓器不全やDICを合併して、高率に死亡もしくは神経学的後遺症を残す^{1)~3)}。その病態生理は完全には解明されていないが、小児例の病理学的検討では大脳には著明な浮腫をみとめるが炎症細胞浸潤は無く、インフルエンザウイルスもみとめない⁴⁾。一方で、患者の血中および髄液中にはIL-6をはじめとする炎症性サイトカインが増加していることから^{5)~7)}、現在ではウイルスの直接浸潤ではなく、cytokine stormにともなう全身の血管透過性亢進やapoptosisが主な病態であると考えられている。

成人例の報告は疑診例もふくめて少数の報告がある^{8)~23)}。臨床像が小児例とはことなっているものもあり、また病理所見までふくめて小児例との異同を論じているものは無い。このため成人でIAEとされているものが、小児のIAEと共通の病態機序によるものであるかはこれまで明らかではなかった。今回われわれは小児IAEときわめて類似した激しい臨床経過をたどった成人高齢者IAEの1例を経験し、剖検による病理学的検索もおこなった。これまで報告されている成人IAE症例との比較検討をふくめて報告する。

症 例

76歳 男性。

主訴：意識障害。

既往歴：糖尿病(食事運動療法のみでHbA1c 6.5%程度)、高尿酸血症、Brugada症候群(心電図異常のみで不整脈や失神の既往はなし)。

現病歴：200X年12月28日夕方より悪寒があり、歩行時のふらつきや、パンの包み紙も一緒に食べようとする異常行動がみられた。29日「風邪をひいた」とつらそうにいいながら、19時30分に一人で入浴。20時30分に家族がみに行くと、浴槽の中で嘔吐、便失禁して呼びかけに応答がないため21時当院へ救急搬送された。

入院時現症：身長170cm、体重62kg。血圧90/40mmHg、脈拍127/分・整、体温38.6℃。意識レベルはGCS-E1V1M2、下顎呼吸で除脳肢位をとっていた。瞳孔は両側3mm同大正円で、対光反射は両側緩慢。結膜に貧血や黄疸なし。項部硬直なし。胸部聴診上異常なし。腹部は平坦・軟。下腿に浮腫なし。来院時皮疹はみとめなかったが、痛み刺激を加えた部位に容易に紫斑ができる易出血状態であった。

入院時検査所見：血液検査は、血算ではWBC 3,400/ μ l、Plt 9.1×10^4 / μ lと軽度の白血球減少と血小板減少をみとめ、TT 57%と低下しておりDICの合併がうたがわれた。貧血はみとめなかった。一般生化学検査ではAST 97IU/l、ALT 68IU/l、LDH 418IU/l、CPK 227IU/lと軽度上昇をみとめ、腎機能はBUN 18mg/dl、Cr 1.4mg/dlと正常上限であった。

*Corresponding author: 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科 [〒650-0046 兵庫県神戸市中央区港島中町4丁目6番地]

¹⁾神戸市立医療センター中央市民病院神経内科

²⁾同 臨床病理科

(受付日：2008年2月22日)

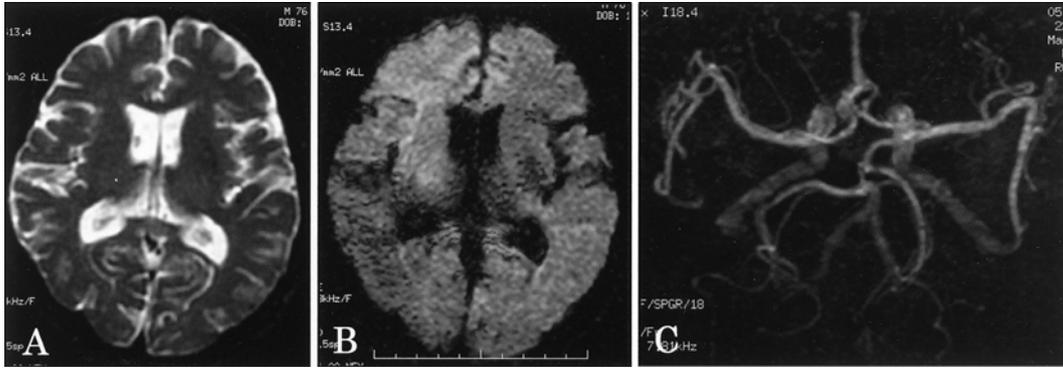


Fig. 1 Brain MRI and MRA on admission
Brain MRI and MRA shows no abnormal findings.
A: T2-weighted image (EPI, TR 7,999/TE 103)
B: Diffusion-weighted image (EPI, TR 7,999/TE 103)
C: MR angiography

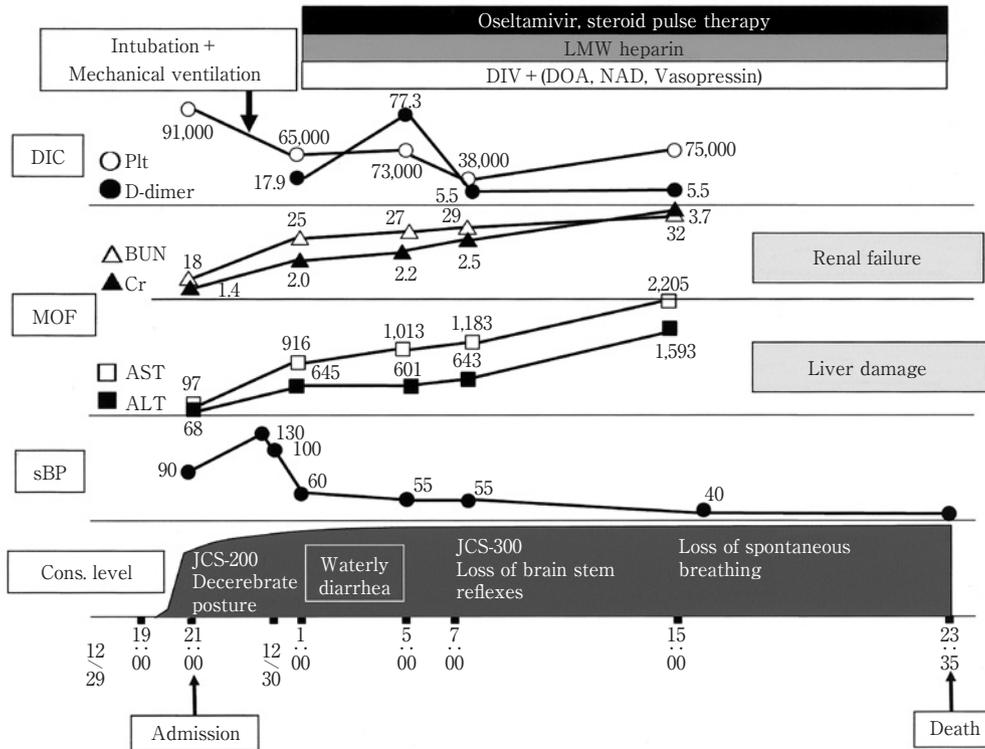


Fig. 2 Clinical course

Plt (μl), D-dimer (μg/ml), BUN (mg/dl), Cr (mg/dl), AST (IU/l), ALT (IU/l), sBP (mmHg) = systolic blood pressure, Cons. = consciousness, LMW heparin = low molecular weight heparin, DOA = dopamine, NAD = norepinephrine

Amylase 97IU/l と正常, Glu 167mg/dl, NH₃ 65μg/dl であり低血糖や高アンモニア血症はみとめず, CRP 0.9mg/dl と炎症所見は極軽度であった. 髄液検査では細胞数 3/mm³, 蛋白 54 mg/dl, 糖 100mg/dl と軽度蛋白増加をみとめるのみで, 髄液培養でも細菌・真菌・結核菌は検出されなかった. 2回の血液培養でも細菌は検出されなかった. インフルエンザ迅速

診断キットにて鼻汁のインフルエンザ A 型抗原陽性であった. 頭部 CT では明らかな異常所見なし. 頭部 MRI でも T₂ 強調画像や拡散強調画像で脳実質内に異常信号域はみとめず, 頭部 MRA でも頭蓋内主幹動脈に異常はみとめなかった (Fig. 1).

入院後経過 (Fig. 2) : 入院時検査所見よりインフルエンザ

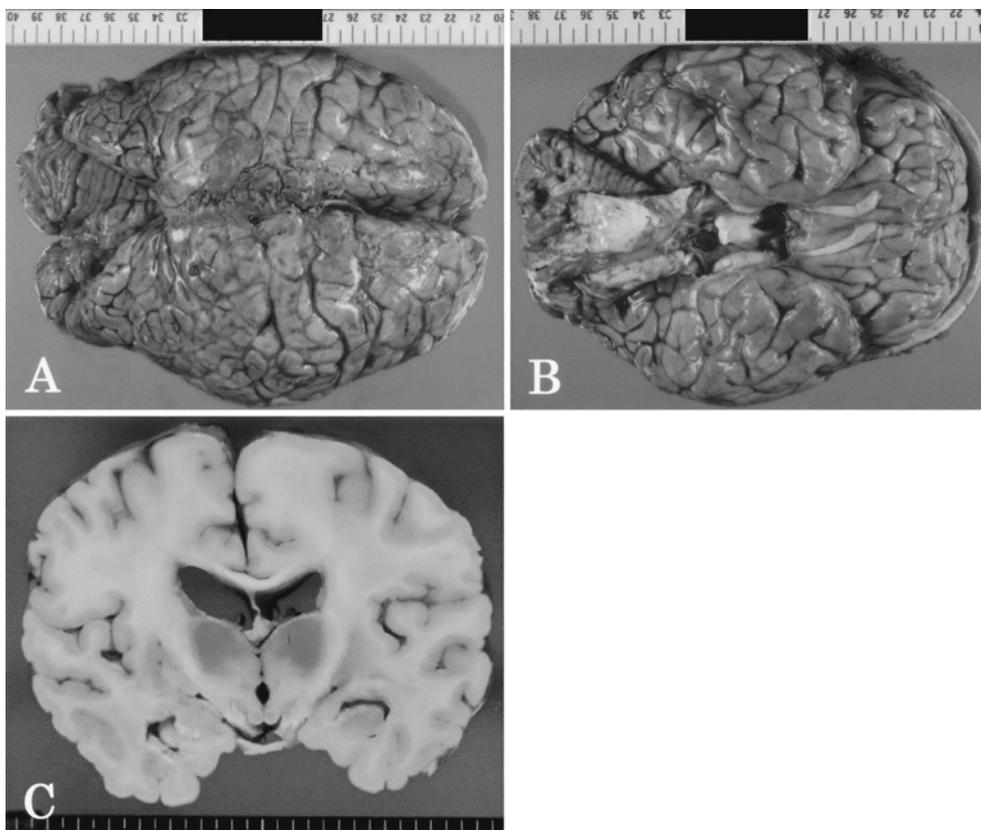


Fig. 3 Macroscopic pictures of the brain

The appearance of the brain from above (A) and below (B), and a coronal section of the cerebrum (C) show marked brain edema.

ウイルス A 型感染にともなう急性の意識障害であり、臨床的にインフルエンザ脳症と診断した。また、来院 4 時間後にフォローアップした血液検査では $\text{Plt } 6.5 \times 10^4/\mu\text{l}$, $\text{D-dimer } 17.9 \mu\text{g/ml}$, $\text{AST } 916\text{IU/l}$, $\text{ALT } 645\text{IU/l}$, $\text{LDH } 1,641\text{IU/l}$, $\text{CPK } 1,256\text{IU/l}$, $\text{Amylase } 441\text{IU/l}$, $\text{BUN } 25\text{mg/dl}$, $\text{Cr } 2.0\text{mg/dl}$ と血小板減少の進行と D-dimer の上昇, AST, ALT, LDH, CPK, Amylase の急激な上昇と腎機能の悪化をみとめ、DIC と多臓器不全の急速な進行も合併した。

来院時より高度の意識障害があり下顎呼吸であったためすみやかに気管内挿管して人工呼吸管理とした。また、来院 4 時間後に収縮期血圧が急に 60mmHg に低下してショック状態となり、大量の水様下痢も出現したため、以後は輸液負荷と昇圧剤(ドパミン、ノルアドレナリン、バソプレシン)の投与も極量までおこなった。DIC に対しては低分子ヘパリンを投与した。以上のような支持療法をおこないながらインフルエンザ脳症に対する特異的治療としてオセルタミビル投与(150mg/日)とステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1g/日)を施行した。入院後も意識レベルは改善せず、30 日 7 時(来院 10 時間後)には GCS-E1V1M1 となり脳幹反射も消失し、15 時(来院 18 時間後)には自発呼吸も停止した。血圧はショック状態を脱せず、多臓器不全の進行も食い止めることができず、30 日 23 時(来院 26 時間後)死亡した。死後家

族の同意をえて病理解剖をおこなった。

剖検所見(死後 9 時間 40 分): 脳は重量が $1,430\text{g}$ と重く、肉眼的には高齢者にしては脳溝が詰まっており浮腫状で、小脳扁桃ヘルニアもみとめた(Fig. 3)。組織学的には大脳および小脳白質に著明な浮腫を示す海綿状変化と、びまん性のグリア細胞増加、腫大をみとめたが、炎症細胞浸潤はみとめなかった(Fig. 4A)。この変化はとくに小脳白質で著明であった。また、アメーバ様に腫大したグリア細胞は免疫染色で GFAP (Dako N1506) 陽性であった(Fig. 4B)。CD68 (Dako N1577) 陽性細胞はみとめなかったが、固定条件の影響がうたがわれた。大脳皮質の組織学的変化はめだたなかったが、海綿状変化が皮質深部におよんでいる部分もみられた。基底核は広汎に軟化しており、海綿状変化を示した。橋には $2 \times 2.5\text{cm}$ の出血巣をみとめ、小脳皮質にも広範な軟化をみとめた。大孔に嵌頓していた小脳扁桃にも軟化壊死をみとめた。気管支・肺では、炎症細胞反応は軽度でうっ血水腫と一部で小出血をみとめた。また、気管支粘膜表面と肺胞腔内には Gram 陽性球菌・桿菌コロニーもみとめたが、これらは末期・死後の変化と考えられた。肝臓(940g)は実質に好酸性変性をみとめたが、脂肪変性はみとめなかった。骨髄では血球貪食像をみとめた。さらに全身出血傾向(前胸部・両側上腕紫斑、口腔・鼻腔内出血、後腹膜血腫、両側腸腰筋内出血、結腸粘膜下血腫)もみと

めた。

剖検時に採取した脳・肺・肝臓・腎臓すべての臓器から LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法と MDCK 細胞をもちいたウイルス分離でインフルエンザ A・H3 香港型が検出されたが、これは剖検中に手袋や解剖器具を変えるなどの措置をとらなかったために一番最初に取り出した肺に感染していたウイルスが他の臓器にもコンタミネー

ションをおこした可能性が否定できなかった。保存髄液からは LAMP 法・ウイルス分離でもインフルエンザウイルスは検出されなかった。

また、保存血清でサイトカインを測定したところ IL-6 35,800pg/ml (0.221~4.62) と著明高値で、IL-1 β 27.6pg/ml (<0.567), TNF- α 19.6pg/ml (1.50~12.0) も高値であった。IL-1 α <7.80 (<0.78), IL-2<15.6pg/ml (<15.6), IL-12<0.78 pg/ml (<3.15) は正常であった。

考 察

本症例はインフルエンザウイルス A・H3 香港型感染症発症とほぼ同時に異常行動を呈し、その約 1 日後に急激に高度の意識障害をきたして DIC やショック、多臓器不全も合併した。オセルタミビル投与やステロイドパルス療法、全身管理をおこなったが効果はなく、意識障害をきたしてから 24 時間強で死亡した。剖検では大脳に炎症細胞浸潤をとまなわない著明な浮腫とアミーバ様グリアのびまん性増加をみとめ、保存血清中の IL-6 が著明高値であった。

我が国の多数の小児例を検討した厚生労働省インフルエンザ脳症研究班によるインフルエンザ脳症ガイドライン (以下ガイドライン)³⁾によると、IAE は「インフルエンザにともなう急性の意識障害」と定義され、診断基準では①インフルエンザ迅速抗原検査が陽性で、② JCS-20 以上の意識障害もしくは頭部 CT 上異常所見 (びまん性低吸収域、局所性低吸収域、脳幹浮腫、皮髄境界不鮮明) があり、③意識障害をきたすその他の疾患が除外できたばあいを確定診断例としている。したがって本症例は IAE 確定診断例と考えられる。なお、本症例では来院時の頭部画像上異常所見をみとめなかったが、IAE では来院時の頭部画像が正常でも、数時間後に急激な脳浮腫で死亡することもあるとされ、来院時の画像所見のみから診断を否定することはできない。

小児 IAE では発熱から 1 日以内に神経症状が出現するのが 80% を占め、主な初発神経症状としては意識障害、痙攣、異常言動・行動があり、異常言動・行動は oral tendency や幻視・幻聴などの大脳辺縁系の異常を示唆するものが多い²⁾。さらに、DIC や多臓器不全も合併して急激に経過し、約 30% が死亡し、約 25% に後遺症を残すとされている²⁾。よって本

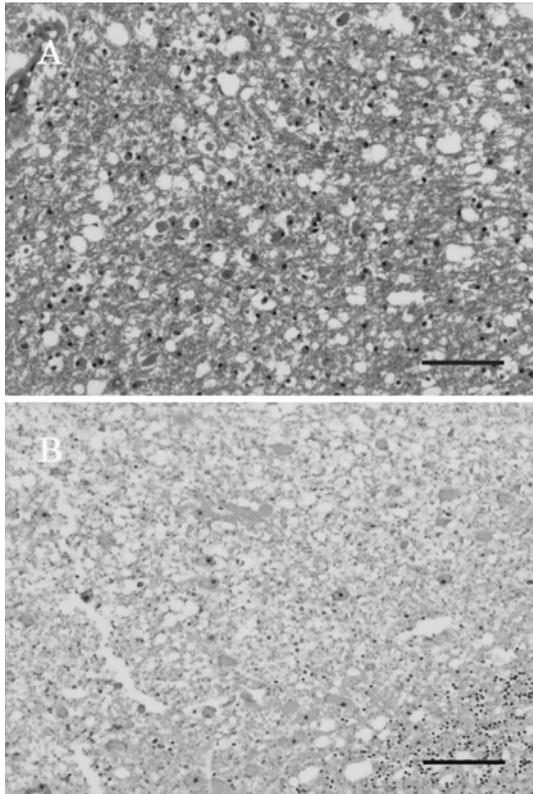


Fig. 4 Photomicrographs of the brain

A (Hematoxylin and eosin stain): Marked spongiosis of the cerebral white matter and diffuse increase of glial cells without inflammatory cell infiltration

B (GFAP immunohistochemistry): Positive cytoplasmic staining of astrocytes in the cerebellar white matter

Scale bars indicate 100 μ m.

Table 1 Pathological findings of influenza-associated encephalopathy in childhood⁴⁾

- ① massive brain edema (often accompanying tonsillar herniation)
- ② no inflammatory cell infiltration in the brain
- ③ hyalinization of vessel walls in the brain and plasma influxes from vessels to the brain parenchyma (often also seen in systemic small vessels)
- ④ fibrin thrombus in the brain and outside the brain
- ⑤ Hemophagocytosis (RBC, WBC) is commonly seen. (influenza-associated hemophagocytosis)
- ⑥ Inflammatory change in bronchi and lungs is mild.
- ⑦ Lymph node swelling and necrosis of lymphoid follicles in the spleen and GI tract are seen.
- ⑧ Antigens of influenza virus or other viruses are negative in the brain.
- ⑨ Rapid progression of apoptosis of neurons and hepatocytes, and activation of astroglia are seen.

Table 2 Summary of the reported cases of adult influenza-associated encephalopathy

Author	Age/Sex	Type of influenza virus	Interval between fever and neurological symptoms	Neurological symptoms	Organ dysfunction	DIC	CSF cell (/mm ³)/protein (mg/dl)	Brain CT/MRI	IL-6 (pg/ml) in CSF	Therapy	Outcome	Autopsy
Honda et al ⁸⁾	65/F	A	< 1 day	myoclonus, cons.dist.	liver damage	-	3/87	CT: no abnormal findings	n.d.	-	moderate disability	-
Hakoda et al ²³⁾	32/F	A	4 days	cons.dist., conv.	-	-	normal/normal	CT/MRI: no abnormal findings	n.d.	isolation + n.d.	severe disability	-
Iimura et al ⁹⁾	25/M	B	2 days	delusion, hallucination, cons.dist., sexual disinhibition, etc.	liver damage	-	normal/n.d.	CT/MRI: no abnormal findings	n.d.	ACV, Ig	good recovery	-
Iijima et al ¹⁰⁾	27/M	A	1 day	conv., cons.dist.	-	-	352/80	CT (on day 3): patchy low-attenuation areas in both thalami MRI T2WI (on day 3): high signal lesions in the bilateral thalami, brain stem, and deep white matter	4378 (CSF)	PCR - ACV, steroid pulse therapy	severe disability	-
Suzuki et al ¹¹⁾	19/M	A	9 days	cons.dist., s.e.	liver damage, renal failure (delayed)	-	55/85	CT (on day 8): marked brain edema	n.d.	PCR - ACV, oseltamivir	death	-
Ishigami et al ¹²⁾	35/M	A	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-	death	+
Sakurai et al ¹³⁾	43/F	A	1 day	cons.dist., abnormal behavior	liver damage	+	n.d.	CT/MRI (on day 1): marked brain edema	589 (serum)	oseltamivir, steroid pulse therapy, IVIg, hypothermia, AT III	good recovery	-
Takano et al ¹⁴⁾	35/F	A	n.d.	s.e.	liver damage, renal failure, heart failure, MOF	+	n.d.	CT (on acute phase): multifocal low-attenuation areas in the cerebral cortex and subcortical white matter MRI T2WI (on chronic phase): multifocal high signal lesions in the cerebral cortex and subcortical white matter and low signal lesions in the bilateral basal ganglia and thalami	n.d.	n.d.	n.d.	-
Ozaki et al ¹⁵⁾	58/F	A	< 1 day	cons.dist., Icthemiparesis, conv.	n.d.	n.d.	n.d.	MRI T2WI (on day 5): high signal lesions in the right thalamus and globus pallidus	n.d.	ACV	severe disability	-
Takahashi et al ¹⁶⁾	28/F	A	n.d.	cons.dist.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	oseltamivir, steroid pulse therapy, IVIg, Cs, hypothermia	good recovery	-
Ichihara et al ¹⁷⁾	19/M	unknown	3 days	cons.dist., s.e.	liver damage (delayed)	n.d.	6/66	CT (on day 1): brain edema MRI T2WI/FLAIR/DWI: multifocal high signal lesions in the cerebral cortex, subcortex, basal ganglia, and pons	135 (CSF)	ACV, steroid, IVIg	moderate disability	-
Ueda et al ¹⁸⁾	19/M	A	1 day	conv., cons.dist.	n.d.	n.d.	normal/normal	MRI DWI: high signal lesion in the splenium of the corpus callosum	n.d.	oseltamivir	good recovery	-
Kawashima et al ¹⁹⁾	80/F	B	1 day	cons.dist., dysarthria, conv.	n.d.	n.d.	n.d./114	MRI DWI/FLAIR: symmetrical high signal lesion in the corpus callosum	n.d.	steroid pulse therapy	moderate disability	-
Ueda et al ²⁰⁾	23/M	unknown	1 day	cons.dist., s.e.	n.d.	n.d.	1.7/194	MRI T2WI/FLAIR: high signal lesions in the bilateral cerebral deep white matter	n.d.	oseltamivir, steroid pulse therapy	good recovery	-
Kutoku et al ²¹⁾	27/F	A	9 days	conv., cons.dist.	myocarditis, liver damage, renal failure, MOF	+	220/197	CT (on day 1): no abnormal findings MRI T2WI/FLAIR/DWI: high signal in the cerebral cortex and abnormal enhancement on the surface of the cerebrum and midbrain	n.d.	steroid pulse therapy, IVIg	death	-
Kuroda et al ²²⁾	78/F	A	n.d.	cons.dist.	liver damage	+	n.d.	CT (on day 2): symmetrical high-attenuation areas in the bilateral globus pallidus	n.d.	oseltamivir, plasma exchange, steroid, HOT	moderate disability	-
Our case	76/M	A	1 day	abnormal behavior, cons.dist.	liver damage, renal failure, MOF	+	3/54	CT/MRI: no abnormal findings	35,800 (serum)	PCR - oseltamivir, (serum) isolation - steroid pulse therapy	death	+

n.d. = not described

CSF = cerebrospinal fluid, cons.dist. = consciousness disturbance, conv. = convulsion, s.e. = status epilepticus, MOF = multiple organ failure,

ACV = aciclovir, Ig = immunoglobulin, IVIg = high-dose intravenous immunoglobulin, Cs = ciclosporin, AT III = high-dose AT III therapy, HOT = hyperbaric oxygen therapy

症例の臨床経過は小児 IAE 典型例と同様である。

インフルエンザ脳症研究班病理検討会が示している死亡した小児例 15 例の病理学的検討の概要 (Table 1)⁴⁾によると、脳には炎症細胞浸潤をとまなわない高度の脳浮腫とアストロサイトの活性化をみとめる他、気管支や肺の炎症性変化は軽度で、血球貪食像がしばしばみとめられるとされている。本症例の剖検所見もこれらに合致しており、病理学的にも小児 IAE と矛盾しない。ただ、小児例では一般的に脳内にインフルエンザ抗原はみとめないとされているが、本症例では剖検時に採取した脳・肺・肝臓・腎臓すべての臓器から PCR・ウイルス分離でインフルエンザ A・H3 香港型が検出された。しかし、これは前述の通りコンタミネーションの可能性が否定できない。だが、一方で IAE でも実際に髄液や脳をふくむ臓器からインフルエンザウイルスが検出された症例の報告もある^{23)~26)}。本当に IAE 症例の脳内にインフルエンザウイルスをみとめないのであるのかについては、免疫組織化学染色等による検討が今後必要であると考えられる。

現在 IAE は、インフルエンザウイルス感染によって惹起された cytokine storm にともなう全身の血管透過性亢進や apoptosis が主な病態であると考えられており、患児血清および髄液中の IL-6, IL-1 β , TNF- α 等の炎症性サイトカインが高値であることが報告されている^{5)~7)}。とくに血清 IL-6 値は重症度や予後と相関するとされている⁵⁾。本症例でも IL-6, IL-1 β , TNF- α が上昇しており、とくに IL-6 はきわめて高値で予後も不良であった。

以上より本症例は臨床経過、検査所見、病理所見ともにこれまで報告されている小児 IAE 典型例 (hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome 型)²⁷⁾²⁸⁾と同様であり、cytokine storm という共通した病態機序によるものと考えられる。これまでも成人 IAE 症例の報告は時にみられるが、病理所見までふくめて小児例との異同を論じたものは無い。インフルエンザ感染が検査上確認された 19 歳以上のインフルエンザ脳症 (もしくは脳炎)としてこれまで報告されているのは、われわれが渉猟しえたかぎり学会報告をふくめ 16 例であった^{8)~23)} (Table 2)。年齢は 19~80 歳で、成人例でもインフルエンザ A 型感染にともなうものが圧倒的に多く、発熱から 1 日程度で意識障害や痙攣をきたして脳症を発症し、時に臓器障害や DIC を合併して、死亡もしくは後遺症を残すことが多い。髄液検査では蛋白増加はみとめても細胞数は正常であることが多く、頭部画像では正常から脳浮腫のみを呈するもの、小児の急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy)²⁹⁾類似の画像を呈するもの (視床・基底核・脳幹・大脳白質病変)、脳梁膨大部病変を呈するものなど様々である。血清もしくは髄液中の IL-6 が測定されている 4 例ではいずれも高値で、髄液中からインフルエンザウイルスが検出されたのは 4 例中 1 例のみである。これら 16 例の中で鈴木ら¹¹⁾や久徳ら²¹⁾の症例は発熱から 9 日後に神経症状が出現しており、髄液細胞数も明らかに上昇し、インフルエンザ症状が一度軽快した後の発症であったり、心筋炎を合併したりと臨床像も他の症例とはことなっている。このため、ここでいう IAE

とはことなった病態の可能性もある。また、Ishigami ら¹²⁾も剖検例を報告しているが、これは拘置所で急死した男性を法医解剖した特殊なものである。詳細な臨床経過や検査所見は不明で、海馬の毛細血管周囲にリンパ球浸潤をみとめた点において病理所見も小児例とはことなっている。しかし、われわれの症例もふくめてその他の成人例の小児との類似性より、成人にもインフルエンザ感染を契機とした cytokine storm により小児と共通した病態機序の IAE が起こりえると考えられ、本例は臨床経過や検査所見のみならず病理所見での類似性も示したはじめてのものである。

IAE の治療に関して、ガイドライン³⁾では全身管理である支持療法に加え、特異的治療として①オセルタミビル、②ステロイドパルス療法、③ γ グロブリン大量療法の 3 つが挙げられており、特異的治療が無効のばあいには特殊治療として①脳低体温療法、②血漿交換療法、③シクロスポリン療法、④アンチトロンビン III (ATIII) 大量療法を考慮するとされている。しかし、小児例で有効性が確認されているのはステロイドパルス療法のみである³⁾。本症例のような重症例に対しては、ステロイドパルス療法のみで救命や後遺症の軽減を期待するのは難しい。症例数は少ないが成人例でも特異的治療の他に脳低体温療法や ATIII 大量療法を併用して良好な回復を示した症例も報告されている¹³⁾¹⁶⁾。今後は特異的治療のみでは十分な治療効果がえられない重症例に対しては、積極的に特殊治療を試みて予後の改善を図るべきと考える。また治療を迅速に始めるためには、成人においてもインフルエンザ流行期の発熱をとまなう急性の意識障害の鑑別診断に IAE を挙げてインフルエンザ抗原検査を実施することが重要である。

成人 IAE 症例は未だ報告数が少なく詳細に不明な点も多いため、今後さらなる症例の集積と分析が望まれる。

本論文の要旨は第 12 回日本神経感染症学会総会 (2007 年 10 月、福岡) で発表した。

文 献

- 1) Kasai T, Togashi T, Morishimra T: Encephalopathy associated with influenza epidemics. *Lancet* 2000; 355: 1558
- 2) Morishimra T, Togashi T, Yokota S, et al: Encephalitis and encephalopathy associated with influenza epidemics in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 512—517
- 3) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳症ガイドライン 2005
- 4) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳症の発症要因の解明と治療および予防方法の確立に関する研究。平成 15 年度 研究報告書
- 5) Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, et al: Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology* 2001; 57: 295—299
- 6) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al: Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis* 2003; 188: 690—698
- 7) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, et al: Cerebrospinal fluid

- and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 59—61
- 8) 本多義明, 清水千枝, 武田太郎: 四肢のミオクロームスおよび脳波上三相性波をきたしたインフルエンザ脳症. *神経内科* 1999; 51: 101—103
 - 9) 飯村東太, 中山道規, 後藤健文ら: 急性妄想状態を呈したインフルエンザ脳症の1例. *精神医学* 2001; 43: 77—79
 - 10) Iijima H, Wakasugi K, Ayabe M, et al: A case of adult influenza A virus-associated encephalitis: magnetic resonance imaging findings. *J Neuroimaging* 2002; 12: 273—275
 - 11) 鈴木真紗子, 菊池貴彦, 斉藤 晃ら: インフルエンザ脳症が疑われた19歳男性. *岩手県立病院医学会誌* 2004; 44: 131—136
 - 12) Ishigami A, Kubo S, Ikematsu K, et al: An adult autopsy case of acute encephalopathy associated with influenza A virus. *Legal Medicine* 2004; 6: 252—255
 - 13) 櫻井岳郎, 木村暁夫, 田中優司ら: 集学的初期治療により治癒した成人インフルエンザ脳症の1例. *臨床神経* 2007; 47: 639—643
 - 14) 高野誠一郎, 吉田英史, 人見健文ら: MRIでT2低信号領域を認めたインフルエンザ脳炎の1例 (会). *臨床神経* 1999; 39: 901
 - 15) 小崎真規子, 松村和浩, 村井理恵ら: 片側性の視床病変を認めインフルエンザ脳炎が疑われた成人の1例 (会). *神奈川医学会誌* 2001; 28: 41
 - 16) 高橋 均, 北岸英樹, 植嶋利文ら: 成人発症インフルエンザ脳症の1救命例—血中サイトカインの変動を中心として (会). *日本救急医学会誌* 2002; 13: 532
 - 17) 市原和明, 石川晴美, 三木健司ら: MRI上多巣性病変を呈したインフルエンザ脳症の成人例 (会). *Neuroinfection* 2004; 9: 92
 - 18) 上田海香, 平良 剛, 豊見永辰美ら: 脳梁膨大部に限局するMRI異常信号を認めたインフルエンザ脳症の1症例 (会). *沖縄医学会誌* 2004; 43: 95
 - 19) 鞍嶋美佳, 足立 正, 植田圭吾ら: 頭部MRI上脳梁に異常を認めた成人発症インフルエンザ脳症の1例 (会). *臨床神経* 2005; 45: 703
 - 20) 上田治夫, 峯田春之, 南部泰孝ら: 成人インフルエンザ脳症の1例 (会). *臨床神経* 2005; 45: 775
 - 21) 久徳弓子, 村上龍文, 砂田秀芳: 劇症型心筋炎を合併し, 脊髄, 馬尾に造影所見を認めたA型インフルエンザ脳炎の1例 (会). *Neuroinfection* 2007; 12: 235
 - 22) 黒田 宙, 山内 聡, 工藤大介ら: インフルエンザ関連血球貪食症候群および脳症に対し, リン酸オセルタミビル, 血漿交換, 高圧酸素療法が奏功した一例 (会). *Neuroinfection* 2007; 12: 238
 - 23) Hakoda S, Nakatani T: A pregnant woman with influenza A encephalopathy in whom influenza A/Hong Kong virus (H3) was isolated from cerebrospinal fluid. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1041—1045
 - 24) Fujimoto S, Kobayashi M, Uemura O, et al: PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* 1998; 352: 873—875
 - 25) Gooskens J, Kuiken T, Claas EC, et al: Severe influenza resembling hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *J Clin Virol* 2007; 39: 136—140
 - 26) Takahashi M, Yamada T, Nakashita Y, et al: Influenza virus-induced encephalopathy: clinicopathologic study of an autopsied case. *Pediatr Int* 2000; 42: 204—214
 - 27) 塩見正司, 外川正生, 石川順一ら: インフルエンザ脳症の急性期臨床神経画像所見. *日本臨床* 2006; 64: 1887—1896
 - 28) Levin M, Pincott JR, Hjelm M, et al: Hemorrhagic shock and encephalopathy: clinical, pathologic, and biochemical features. *J Pediatr* 1989; 114: 194—203
 - 29) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 555—561

Abstract**An elderly autopsy case of influenza-associated encephalopathy**

Hajime Yoshimura, M.D.¹⁾, Yukihiro Imai, M.D.²⁾, Minako Beppu, M.D.¹⁾,
Nobuyuki Ohara, M.D.¹⁾, Junya Kobayashi, M.D.¹⁾, Akira Kuzuya, M.D.¹⁾,
Hiroshi Yamagami, M.D.¹⁾, Michi Kawamoto, M.D.¹⁾ and Nobuo Kohara, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital

²⁾Department of Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital

Influenza-associated encephalopathy (IAE) usually occurs in children aged <5 years. Adult cases of IAE are very rare and, thus far, no definite adult autopsy case has been reported. Here, we present the first definite adult autopsy case of IAE. A 76-year-old man presented with sudden coma a day after the onset of fever caused by infection with influenza type A virus. Soon after admission, his condition was complicated by DIC, shock, and multiple organ failure, and he was diagnosed with IAE. Oseltamivir administration and steroid pulse therapy were performed but these proved to be ineffective. The patient died about 24 hours after the onset of encephalopathy. The autopsy revealed massive brain edema and diffuse increase of amoeboid glias without inflammatory cell infiltration. Influenza type A/Hong Kong virus (H3) was isolated from his lungs. Serum IL-6 level was extremely high (35,800 pg/ml; normal, 0.221-4.62 pg/ml). The clinical course, and the laboratory and pathological findings of this adult case resembled those of a typical childhood-onset IAE, suggesting the same pathogenesis. During the influenza season, IAE should be taken into account for differential diagnosis in adult patients with altered mental status and fever.

(Clin Neurol, 48: 713—720, 2008)

Key words: influenza type A virus, influenza-associated encephalopathy, IL-6, elderly, neuropathology
