

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Y. Ohtsu, Y. Honda and T. Toyoda.	Fine mapping of the subunit binding sites of influenza virus RNA polymerase.	A.D.M.E Osterhaus, A.W. Hampson and N. Cox	Options for the control of influenza IV.	Elsevier	Amsterdam	2001年	463-469
K. Hara, M. Shiota, H. Kido, Y. Ohtsu and T. Toyoda.	Protease activity of influenza virus RNA polymerase PA subunit.	A.D.M.E Osterhaus, A.W. Hampson and N. Cox	Options for the control of influenza IV.	Elsevier	Amsterdam	2001年	479-485
M. Takahashi, T. Yamada and T. Toyoda.	Detection of viral antigens in the encephalopathy brain by influenza A virus.	A.D.M.E Osterhaus, A.W. Hampson and N. Cox	Options for the control of influenza IV.	Elsevier	Amsterdam	2001年	615-622

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
K. Hara, M. Shiota, H. Kido, Y. Ohtsu, T. Kashiwagi, J. Iwahashi, N. Hamada, K. Mizoue, N. Tsumura, H. Kato, T. Toyoda.	Influenza virus RNA polymerase PA subunit is a novel serine protease with Ser624 in the active site.	Genes to Cells	6	87-98	2001年
J. Iwahashi, K. Tsuji, T. Ishibashi, J. Kajiwara, Y. Imamura, R. Mori, K. Hara, T. Kashiwagi, Y. Ohtsu, N. Hamada, H. Maeda, M. Toyoda, T. Toyoda.	Isolation of Amantadine-Resistant Influenza A Viruses (H3N2) from Patients Following Administration of Amantadine in Japan.	J. Clinic. Microbiol.	39	1652-1653	2001年
K. Hara, T. Kashiwagi, Y. Ohtsu, K. Masunaga, Y. Akasu-Tsujii, N. Tsumura, H. Kato, J. Iwahashi, N. Hamada, M. Toyoda, T. Toyoda	Molecular evolution of Human echovirus 9 isolated from patients with aseptic meningitis in Northern Kyushu during the summer of 1997.	Microbiol. Immunol.	45	717-720	2001年
豊田哲也	インフルエンザ脳炎・脳症における HLA 抗原	日本医事新報	4028	99-100	2001年
辻 克郎、岩橋 潤、今村宜寛、吉本静志、梶原淳睦、石橋哲也、森 良一、山田達夫、豊田哲也	A 型インフルエンザウイルスに対する塩酸アマンタジンの使用の問題点	ウイルス	51	123-134	2001年

## 対称的な脳葉性浮腫を示した発熱を伴う痙攣重積の6症例とインフルエンザ脳症の病型分類における「痙攣重積型」の重要性について

研究協力者	塩見正司	大阪市立総合医療センター	小児救急科
共同研究者	外川正生	大阪市立総合医療センター	小児内科
	川脇 寿	大阪市立総合医療センター	小児神経内科
	富和清隆	大阪市立総合医療センター	小児神経内科
	尾崎 元	大阪市立総合医療センター	小児内科

**研究要旨** 発熱に伴う片側性痙攣重積症では痙攣側に片麻痺の後遺症を残すことがあり、Hemiconvulsion-Hemiparesis syndrome として知られている。痙攣とは対側の大脳半球の急性期の浮腫と慢性期の萎縮が特徴である。一方、我々は後遺症を残した発熱を伴う痙攣重積症で両側前頭葉、両側側頭葉といった分布で急性期に各々の脳葉全体に浮腫、慢性期に萎縮という特徴を有する症例について検討した。その結果、脳葉単位の浮腫（脳葉性浮腫）は後遺症を残した発熱に伴う痙攣重積症の特徴と考えられた。脳葉性浮腫は痙攣自体による選択的神経細胞傷害の特異な所見ととらえ、これを予防するための治療管理法の検討が急がれるべきである。インフルエンザ脳症の病型分類上で、脳葉性浮腫を呈する一群を「痙攣重積型」ととらえることは容易である。この病型は熱性痙攣の延長線上にあるとも考えると、痙攣重積症の急性期治療の重要性が自ずから明かとなる。

### 目的

発熱を伴う片側性痙攣重積では痙攣側の片麻痺を遺すことがある（Hemiconvulsion-Hemiparesis syndrome、HH 症候群と略<sup>1)</sup>）。CT や脳血流 SPECT では、麻痺と対側の大脳半球は急性期には半球全体が浮腫を示し血流が増加するが、その後は半球性萎縮をきたし、血流は低下する<sup>2)</sup>。半球性病変分布から血管病変が疑われてきたが証明されていないし、片側性前、中、後大脳動脈が同時に異常をきたす疾患も考えがたい。一方、我々は同様に発熱を伴う痙攣重積で両側前頭葉、両側側頭葉といった左右対称の脳葉に浮腫がみられる例を経験し、「脳葉性浮腫-lobar edema」と仮称した<sup>3) 4)</sup>。今回、左右対称性の脳葉性浮腫を示した6例について検討した。

### 結果

#### 臨床像

表1に示すように、6症例について検討した。症例1:10ヵ月、男、麻疹、両側前頭葉、症例2:9ヵ月、女、突発疹、両側前頭葉、症例3:8ヵ月、男、両側前頭葉、症例4:2歳、女、喘息性気管支炎、両側前頭葉、両側頭頂葉、症例5:3歳、男、喘息性気管支炎、両側頭頂葉、両側側頭葉、症例6:インフルエンザ AH3、1歳、男、両側前頭葉。いずれの症例も全身の持続性痙攣重積が1時間以上持続していた。また、突発疹の2例は解熱後にも反復する痙攣があった。症例4,5,6はテオフィリン使用例で、症例4は初回経口薬処方、症例5は初回持続点滴、症例6は反復して経口薬処方を受けていた。いずれの症例もテオフィリン濃度は治療域であった

（各々3.5,15,9.5  $\mu\text{g/ml}$ ）。後遺症は症例1,2,3は痙攣四肢麻痺、症例4,5は麻痺はないが、重度知能障害と難治性てんかん、症例6は軽度知能障害を遺している。検査成績は表2に示す。急性脳症で異常がみられるLDHは $740 \pm 662 \text{IU/L}$ 、血小板数は $167 \pm 72 \times 1000$ と分布は広く、髄液中のネフテリンは症例1-4で測定したが、 $9-236 \mu\text{mol/l}$ と一定しなかった。表には示していないが症例4は低血糖（血糖20mg/dl）の合併もあった。いずれの症例も痙攣重積症を発症後に当院へ転院し、呼吸管理下にバルビタール療法、冷却マットによる体温管理を中心に治療を行った。

#### 画像所見

図1は麻疹に合併した痙攣重積症で四肢麻痺の重度後遺症を残した症例1である。CTの変化をみると、第1,2病日には異常が明かでないが、第5病日から両側前頭葉が低吸収となり、浮腫がみられる。第6病日の造影CTでは前頭葉の血管が拡張を示し、血流の増加を伺わせる。第10病日に浮腫は最大となり、以後両側前頭葉が萎縮した。図2-1は突発疹で痙攣重積となり後遺症をのこした症例2で、急性期のMRIでは唯一、DWIのみに両側前頭葉の信号変化がみられ、第14病日の脳血流で同部の血流減少がみられ、3ヵ月後に両側前頭葉の萎縮が明瞭である。図3は症例5のCTの経過を示す。喘息性気管支炎でテオフィリンの点滴中に全身性痙攣重積が2時間あり、脳葉性浮腫は第9病日に両側側頭葉に最も著明である。MRIでみると第18病日の検査ではFLAIRのみに明瞭な信号変化がみられ、T1,T2ではgyrusの消失、皮髄境界不明瞭な

どがみらるが、脳梗塞のような明瞭な信号変化はみられない。しかし、回復期の側頭葉の萎縮は明瞭である。図 4 はインフルエンザ AH3 感染時に痙攣重積をきたした後遺症を残した症例 6 で、テオフィリンを内服していた。急性期第 4 病日までは CT は正常であったが、第 14 病日の MRI・FLAIR 像では両側前頭葉に高信号がみられ、第 36 病日の CT で同部に萎縮が明瞭である。

#### <考察>

我々は脳葉性浮腫—lobar edema を脳葉全体にみられる急性期の浮腫と慢性期の萎縮をさし、これまでの痙攣重積症に研究で明かとなった点も加えると、表 4 のような特徴をもつと考えている。

痙攣重積では神経細胞の代謝は亢進し energy demand は増大するが、これと coupling して脳血流は増加する。しかし、相対的な energy supply の低下が神経細胞障害を惹起する。NMDA 受容体を介してグルタミン酸などの興奮性伝達物質の働き、カルシウムの神経細胞内への移動に伴う多数の酵素の活性化が神経細胞死を来すことが明かとなり、apoptosis の関与も知られている<sup>5)</sup>。海馬の神経細胞が特に脆弱であることが知られるが、mesial temporal sclerosis との関連で海馬領域に研究が集中しすぎているきらいがある。

一方、発熱に伴う痙攣重積症では片麻痺の後遺症を残す例があり、Gastaut らは HHE 症候群とよび<sup>1)</sup>、Aicardi は熱性痙攣そのものが原因になっている例が多いことを指摘<sup>6)7)</sup>、病理学的にも裏付けがあった<sup>8)9)</sup>。しかし、痙攣そのものが半球性に広汎な萎縮を来すことには懐疑的な報告も多く、血管攣縮や急性脳症が原因とする考察が多かった<sup>10)</sup>。近年の画像検査の進歩により、痙攣そのものが半球性異常の原因とする報告が増加している<sup>11)</sup>。

今回報告した両側性に分布する脳葉性浮腫が痙攣によって生じるという報告は見いだせなかったが、興奮した神経細胞の分布が画像上の病変分布で示されると仮定すると両側半球を連絡する神経線維により、両側脳葉性分布も説明可能であると考え、脳葉性浮腫こそが痙攣重積症に伴う特異な画像所見と考えるに至った。

痙攣による神経細胞傷害では、発熱、低血圧、低血糖、低酸素が傷害を増強する<sup>9)</sup>発熱はさらに神経細胞の代謝を亢進させる、後 3 者はエネルギー供給を落とす、さらに、テオフィリンは痙攣を長期化させ、脳血流を低下させる作用があり<sup>12)13)</sup>脳葉性浮腫を生じやすくさせると考えられる。発熱に伴う痙攣重積症に脳葉性浮腫がみられること、また、今回テオフィリンに関連した例が 3 例あった点も脳葉性浮腫と痙攣との密接な関係を示唆している。テオフィリンと低血糖という 2 つの悪化因子を有する症例もあった。

画像上の特徴としては神経細胞傷害の強い症例は浮腫もつよく、萎縮も明かで、MRI 上の T1,T2 の変化も生じるが、傷害の軽度の症例では MRI の信号変化は不明瞭であり、FLAIR 法で明かな例もみられるが、もっとも明瞭な変化は発症早期の Diffusion weighted image(DWI)法であろう<sup>11)</sup>。このことは脳葉性浮腫が脳梗塞にみられるような T2 の延長を示す変化が少なく、後に嚢胞化するようなことがない点などは重要な相異であり、脳葉性浮腫が神経細胞選択的な変化を示しているとも考えられよう。MRI で信号変化をみるよりも CT 上の浮腫の変化を経時的に観察する方が脳葉性の分布が明らかになることも多い。一次運動野、感覚野は虚血による傷害に抵抗性があり<sup>14)</sup>、脳葉性浮腫でも一次運動野が spare されている例もある(図 4 参照)。また、発症後の経過日数により画像が変化するので経過を追って繰り返して検査を行うことが大切である。画像検査には CT、MRI さらに造影の有無、DWI、FLAIR などの撮像法の違い、脳血流 SPECT など多種類あり、その意義も異なるため、どの時期にどの検査を行うべきであるかを検討するのも今後の課題である。血流は発症後 1 週間は増加する、DWI は発症早期から 2 週間程度は高信号を呈する、CT にみられる浮腫は 1 週間後で最大になると考えている。

脳葉性浮腫が痙攣重積症による神経細胞傷害の特徴であると仮定するとこれまでインフルエンザ<sup>15)</sup>や麻疹<sup>16)</sup>の経過中に生じ、急性脳症・慢性脳症と報告された症例は実は痙攣重積症による変化であったことがわかる。痙攣重積症の最重症例では全般的な萎縮がみられるが、その中の脳葉性浮腫の部分は痙攣自身による神経細胞傷害を示し、残りの部分は痙攣に伴う低酸素等の傷害と解釈することも可能である。また、我々は化膿性髄膜炎の症例で片側性脳浮腫を経験したが(未発表)、中枢神経感染症にも痙攣重積症自身による後遺症があることを示すことが可能となる。また、脳葉性浮腫を痙攣重積症による傷害のマーカーと捉えることで、その予防法、特に痙攣重積症の早期抑制、遅発性神経細胞死の防止など治療法の開発にも役立つであろう。

我々はインフルエンザ脳症の画像を詳細に観察することで病型分類を提唱した。この中で痙攣重積型は脳葉性浮腫が特徴であることを指摘した<sup>2)</sup>。視床病変が特徴である急性壊死性脳症型、大脳全般の浮腫が特徴の全大脳型、脳葉性浮腫を特徴とする痙攣重積型の 3 型が後遺症を残したインフルエンザ脳症の多くをしめると考えているが、多数例を検討し、病型別に薬剤の関与などの発症因子、特殊治療の効果などが明らかにされるべきであろう。

<結語>

1. 両側性脳葉性浮腫を示した 6 症例を報告した
  2. いずれも乳幼児で、麻疹 1 例、突発性発疹 2 例、インフルエンザ 1 例
  - 喘息性気管支炎 2 例の発熱にともなう全身性痙攣重積症で、3 例はテオフィリン投与例（濃度は治療域）であった
  3. 両側前頭葉、側頭葉、頭頂葉にみられ、後頭葉にはなかった
  4. 浮腫は痙攣重積後 1 週間程度で最大になる
  5. MRI の T2WI での信号変化は不明瞭(4/6)、FLAIR で高信号(4/6)
  - 急性期の DWI の高信号が最も明瞭(3/3)である
  - おそらく急性期は血流増加、以後は血流減少
  6. 後遺症は 5/6 で重度知的障害、3/6 で重度運動障害、3/6 で難治性てんかんがみられた
- 脳葉性浮腫は発熱を伴う痙攣重積症で後遺症を残した例にみられる。急性脳症と診断されることも多いが、痙攣重積により脳傷害を来した一群と認識すべきである。

本報告の要旨は第 43 回日本小児神経学会総会（岡山市、平成 13 年 6 月 8 日）にて発表した。

参考文献

1. Gastaut, H., Poirier, F., Payan, H., Salamon, G., Toga, I., Vjgouroux, M. : H. H. E. syndrome: Hemiconvulsion hemiplegia. epilepsy. *Epilepsia*. 1:418-447.1960
  2. 田中 佳子, 中西, 洋子, 浜野晋一郎, 奈良 隆寛, 相原 敏則, 急性小児片麻痺における脳血流シンチグラフィの経時的変化について *脳と発達* 1994;26:68-73
  3. 塩見正司. ウイルス感染に関連する急性脳炎と急性脳症. *小児神経学の進歩* 第 28 集, 診断と治療社. 2000
  4. 塩見正司. インフルエンザ脳症—臨床病型分類の試み. *小児科臨床*. 2000;53:1739-1746 2000
  5. Men S, Lee DH, Barron JR, Munoz DG. Selective neuronal necrosis associated with status epilepticus: MR findings. *AJNR*. 2000;21:1782-3.
  6. Aicardi J. Febrile convulsions. *Epilepsy in children.*, 2nd Ed.. New York: Raven Press, 1994:212-232.
  7. Aicardi J, Chevrie JJ. Febrile convulsions: neurological sequelae and mental retardation. In: Brazier MAB, Coceani F, eds. *Brain dysfunction in infantile febrile convulsions*. New York: Raven Press, 1976:247-257.
  8. Vosskamper, M. Schachenmayr, W. Cerebral hemiatrophy: a clinicopathological report of two cases with a contribution to pathogenesis and differential diagnosis. *Clin Neuropathol*. 1990;9: 244-250
  9. Meldrum BS. Secondary pathology of febrile and experimental convulsions. In: Brazier MAB, Coceani F, eds. *Brain dysfunction in infantile febrile convulsions*. New York: Raven Press, 1976:213-222
  10. 片岡健吉, 中川嘉洋, 北條博厚, 山崎 駿, 望月康弘, 中野省三. 急性小児片麻痺の経時的 CT 所見. *脳と発達* 1982; 14 : 566-78.
  11. Freeman JL, Coleman LT, Smith LJ, Shield LK. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: characteristic early magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol* 2002 ;17:10-6
  12. 平野幸子 テオフィリン関連けいれん *小児科* 1994;35:1385-1391
  13. 前垣 義弘, 小枝 達也, 河原 仁志, 竹下 研三. Theophylline による喘息治療中に発症した急性脳症の 2 小児例—臨床的特徴ならびに CT 経過—*脳と発達* 1993; 25 : 277-282.
  14. 水野晋二, 後藤裕夫, 星博昭, 他痙攣重積に伴う低酸素脳症の 2 幼児例 *核医学* 1998;35:141-146
  15. Sato S, Kumada S, Koji T, Okaniwa M. Reversible frontal lobe syndrome associated with influenza virus infection in children. *Pediatr Neurol* 2000 Apr;22(4):318-21
- 本多明子, 柴田理恵, 安西有紀, 草川功, 大矢達男. 聴覚失認, 画像上側頭葉に限局する病変を呈した麻疹脳炎の 1 女児例. *脳と発達* 2000;32:509-514

表1 両側性脳葉性浮腫を呈した症例

症例	1	2	3	4	5	6
年齢・性	10m,M	9m,F	8m,M	2y,F	3y,M	1y,M
感染症	麻疹	突発疹	突発疹	喘気	喘気	InfAH3
発症病日	第4	第3	第2	第1	第11	第2
痙攣型	全身	全身	全身	全身	全身	全身
持続時間	90分	1-2時間	1-2時間	75分	120分	60分
入院遅れ	有り	なし	なし	なし	なし	有り
重積再燃	有り	なし	有り	なし	なし	なし
テオフィリン	—	—	—	経口(初)	静注(初)	経口(複)
テオ濃度	—	—	—	3.5	15	9.5
予後						
後遺症	四肢麻痺	運動知能	運動知能	知能障害	知能障害	DQ60
てんかん	なし	なし	なし	難治性	難治性	なし

表2 両側性脳葉性浮腫を呈した症例

症例	1	2	3	4	5	6
感染症	麻疹	突発疹	突発疹	喘気	喘気	InfAH3
WBC	6600	1300	5200	6400	2600	10200
PLT(×1000)	70	90	179	217	192	251
AST	111	152	132	175	150	158
LDH	885	1088	622	711	1306	386
CK	74	465	367	6886	2661	440
フェリチン	1330	852	107	46	1350	468
sIL2R	2830	2880	1170	NT	1590	NT
血清ネオプテリン	121	112	78	18	77	92
髄液ネオプテリン	123	236	71	9	NT	NT
血漿Phe	40.8	NT	NT	47.5	52.5	157.4
血漿Tyr	23.2	NT	NT	36.7	38.4	50.1

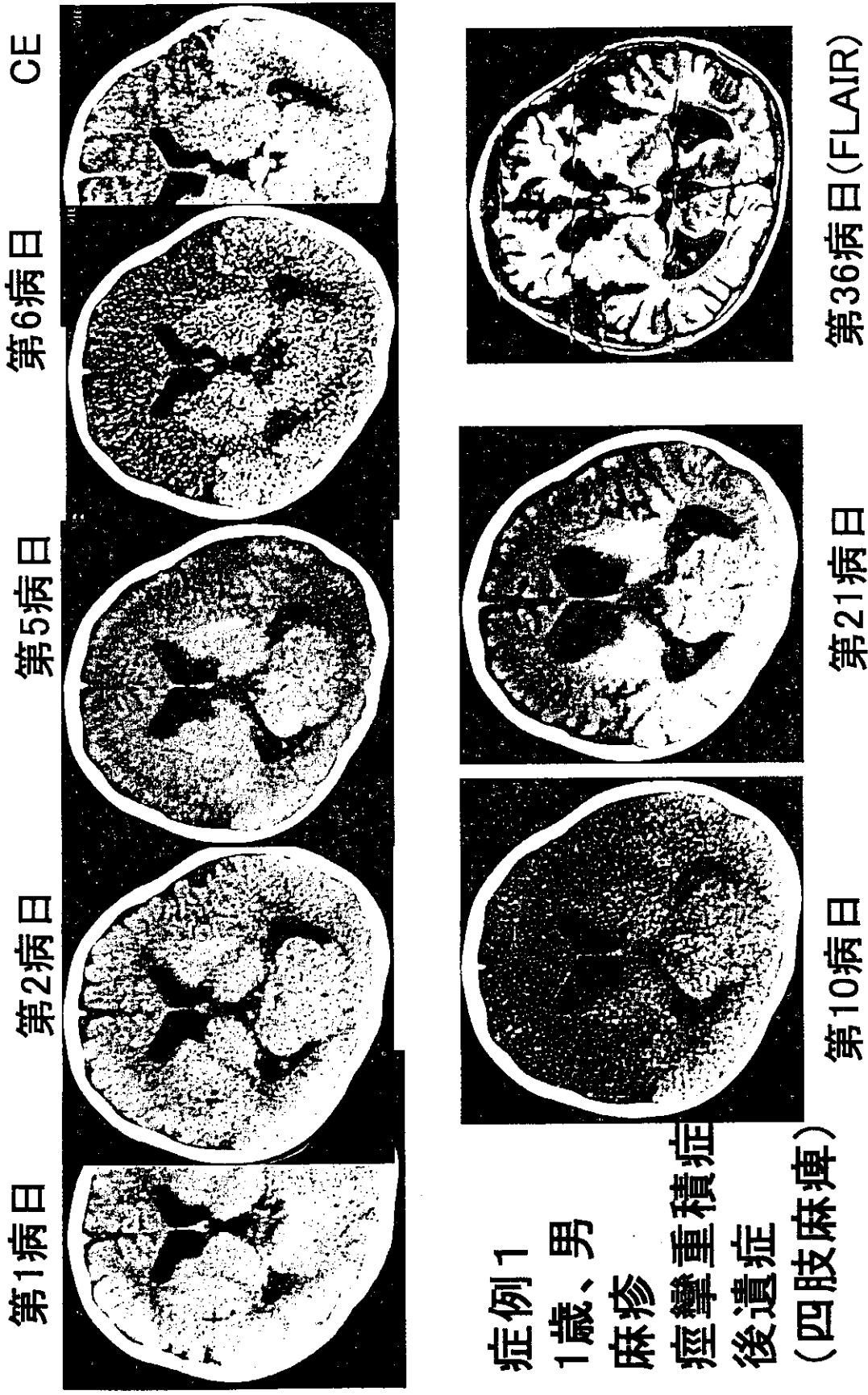
表3 両側性脳葉性浮腫を呈した症例 画像所見

症例	1	2	3	4	5	6
年齢・性	10m,M	9m,F	8m,M	2y,F	3y,M	1y,M
感染症	麻疹	突発疹	突発疹	喘気	喘気	InfAH3
CT						
浮腫分布	両前頭	両前頭	両前頭	両前頭 右頭頂	両側頭 両頭頂	両前頭
浮腫最大	9日	—	—	5日	8日	—
MRI						
T1WI	N	N	N	++	N	N
T2WI	N	N	N	++	+	N
FLAIR	++	N	N	++	++	+
DWI高信号	NT	+	+	+	NT	NT
層状皮質壊死	—	—	—	+	—	—
脳血流SPECT	NT	回復期低下	NT	NT	NT	NT

N: 正常、NT: not tested

表4 脳葉性浮腫の特徴

- ・発熱をともなう痙攣重積症—後遺症の症例にみられる脳葉単位に広がる急性期の浮腫と回復期の萎縮
- ・両側前頭葉などの対称性、または、片側半球性の分布をとる
- ・片側半球性例はHH(E) \*症候群(Hemicconvulsion-Hemiparesis-(Epilepsia) syndrome, Gastaut)に一致
- ・脳葉単位の変化は血管支配とは一致しない
- ・痙攣性興奮のため代謝の亢進した神経細胞の広がりを示すと考えられ、いろんな神経伝導路を介して痙攣が局在することが病変の分布を決定している
- ・浮腫は最初の数日は明瞭ではなく 1 週間程度で最大となる。これは一部は遅発性神経細胞死を示すものと考えられる
- ・興奮している神経細胞の選択性壊死と考えられ、病理学的には第 2-4 層の壊死が強い、
- ・一次運動野、感覚野、視覚野は傷害を免れることがある
- ・画像では CT や T1WI で laminar necrosis 所見を示すことがある。
- ・MRI では T2 や T1 の変化は小さく、DWI でもっとも明瞭な高信号を示す
- ・MRA や SPECT、造影 CT、MRI では急性期に病変部の血流増加を示すが、回復期では代謝の低下を反映し、血流は減少する
- ・テオフィリンは痙攣の持続を長期化させ、血流を減少させる作用があり、脳葉性浮腫像を生じやすい
- ・脳葉性浮腫の軽症例では神経学的に後遺症を残す例でも急性期に様々な神経放射線検査で画像上明瞭な異常を示さず、回復期に脳葉単位の萎縮としてとらえられる例もある



第1病日

第2病日

第5病日

第6病日

CE

症例1  
 1歲、男  
 麻疹  
 痙攣重積症  
 後遺症  
 (四肢麻痺)

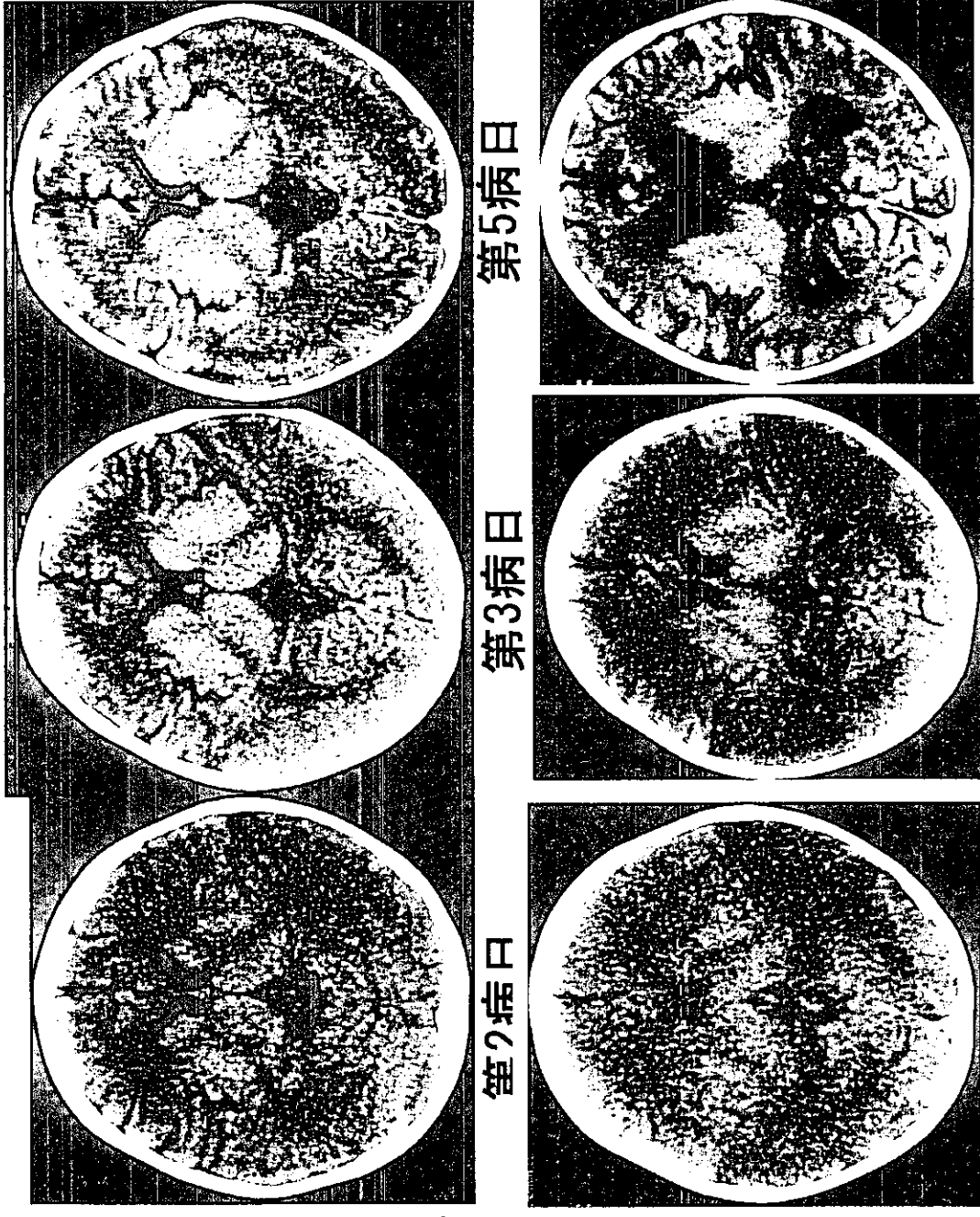
第10病日

第21病日

第36病日(FLAIR)

图 1

症例 5  
 3歳、男  
 発熱十  
 痙攣重積症  
 テオファイリン  
 投与中  
 (13.0mg/L)

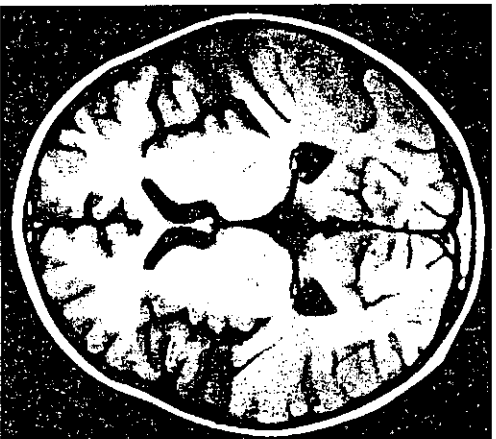


第2病日  
 第3病日  
 第5病日  
 第9病日  
 第16病日  
 第55病日

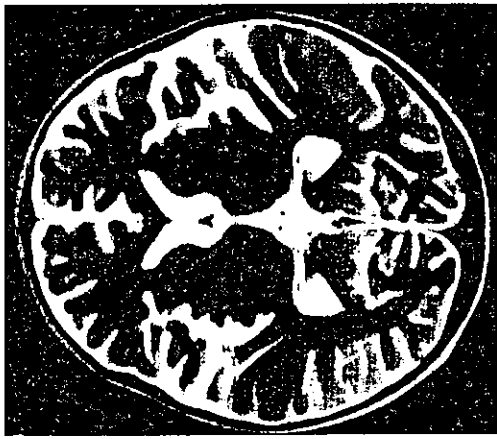
図 2-1



症例 5  
 3歳、男  
 発熱＋  
 痙攣重積症  
 テオファイリン  
 投与中  
 (13.0mg/L)



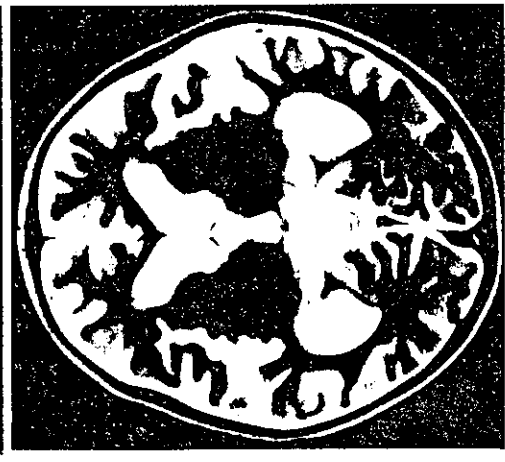
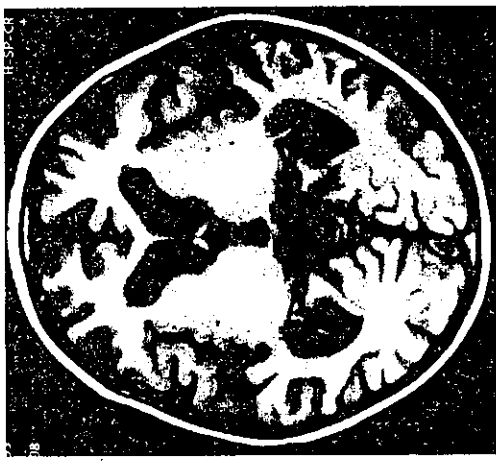
T1WI



T2WI



FLAIR

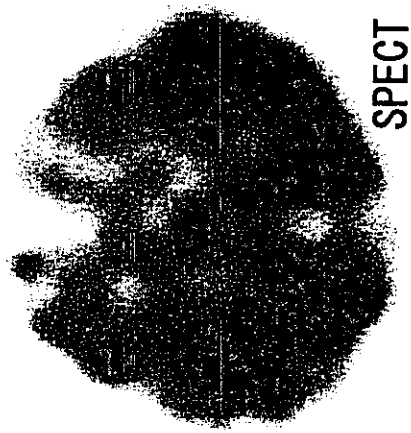


4カ月後

第18病日 図 2-2

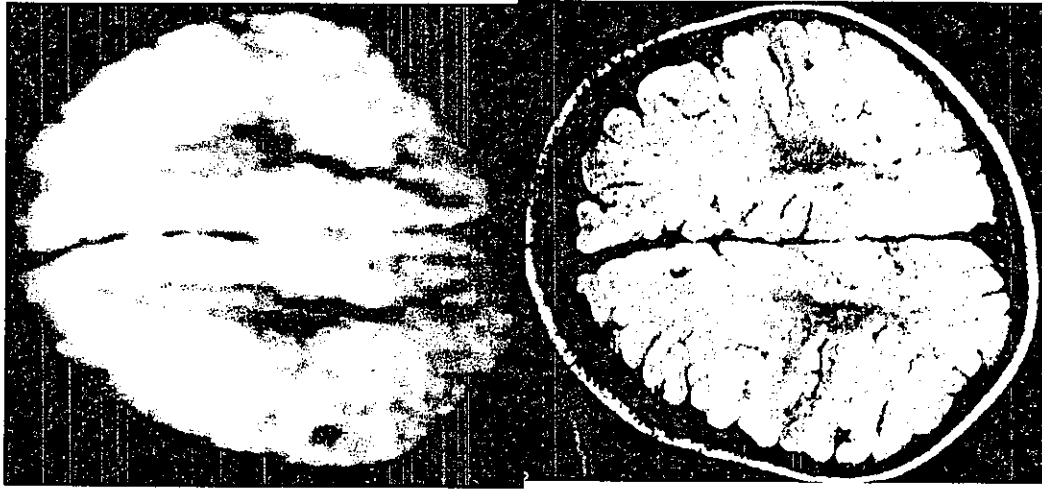
症例 3

8ヵ月、男  
突発性発疹十  
痙攣重積症

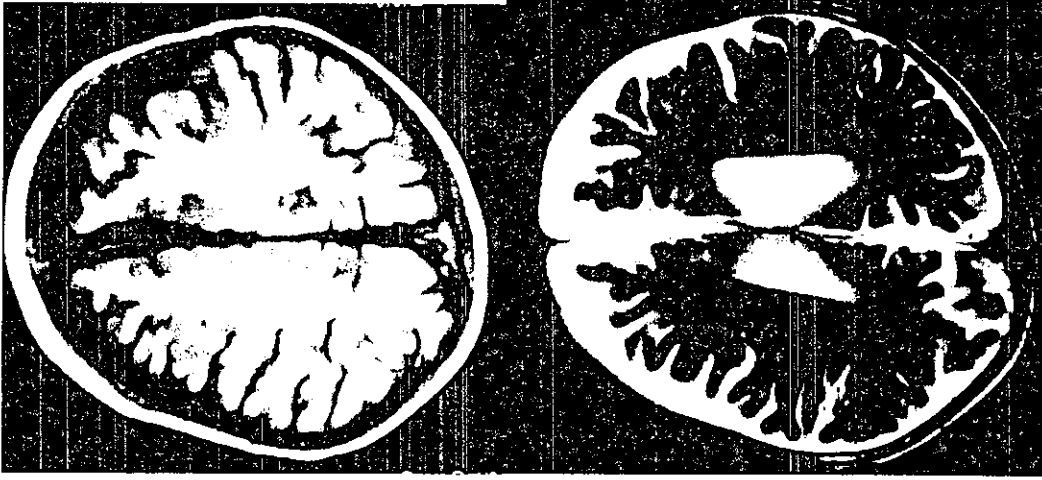


SPECT

第14病日

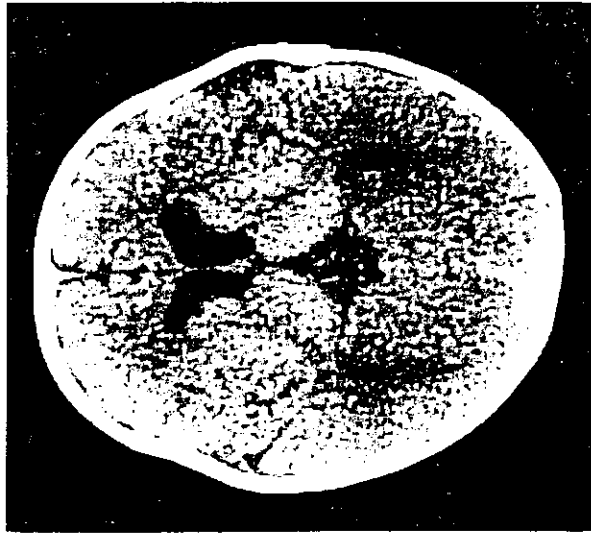


第8病日

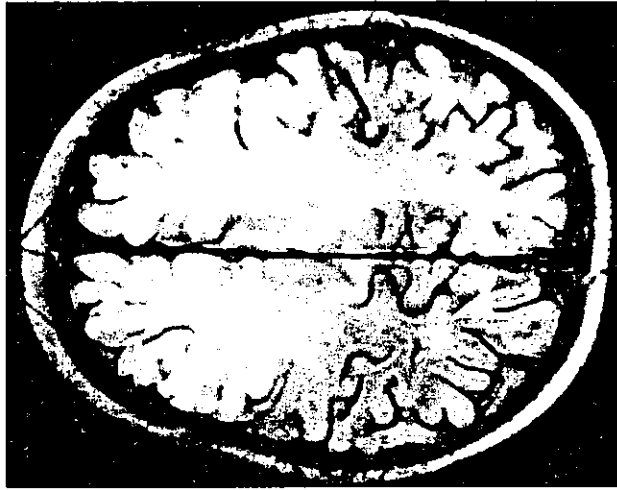


3ヵ月後

図 3



第2病日



第14病日



第36病日

図 症例6：1歳，男，インフルエンザ（AH3）

1/26 17時発熱、テオファイリン内服、

1/27 13時けいれん重積、意識障害あり近医で挿管後

16時入院 JCS 300 テオファイリン 9.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$

第14病日のFLAIR像で両側前頭葉の高信号、第36病日CTで両側前頭葉の萎縮を認める

図 4



図5 参考症例 7歳、女、痙攣重積症 中心溝付近が spareされている

## 急性脳症の予後予測因子の検討

研究協力者 細矢光亮 福島県立医科大学 講師

**研究要旨** 急性脳症12例について、臨床経過と、画像所見、血液／髄液の一般検査所見およびサイトカイン濃度を比較し、予後予測因子を検討した。その結果、死亡例においては生存例に比較して、発症早期に血中／髄液中sTNF-R1、IL-6濃度、血中クレアチニン値、髄液中蛋白濃度が高値を示し、発症後に画像上の脳浮腫の進行、AST/ALT/LDH値の上昇、血小板減少などの多臓器障害の増悪が観察された。すなわち、急性期に行われる一般検査の中では、血中クレアチニン値と髄液中蛋白濃度が予後予測因子として優れていると考えられた。

### A 研究目的

急性脳症の予後は、急激な経過で早期に死に至る症例、生存するが重篤な後遺症を残す症例、病前にほぼ回復する症例など様々である。発症早期に予後を予測し得る因子があれば、治療法の選択やその効果判定に有効と考えられる。また、発症早期の予後予測因子は、急性脳症の発症病理に深く関わっているものと思われる。そこで、発症早期に血液あるいは髄液検体を採取保存した急性脳症12例について、臨床経過と、画像所見、血液／髄液一般検査所見およびサイトカイン濃度などを比較し、予後予測因子を検討した。

### B 研究方法

対象：平成7年から平成13年まで期間に、福島県内の医療機関において急性脳症と診断された症例のうち、神経症状発症後、比較的早い時期に血液／髄液検体を採取し保存された12症例を対象とした（表1）。年齢は7か月から5歳4か月で、平均2歳1か月、性別は男児8例、女児4例であった。発症時期は1-3月が6例、5月と7月がそれぞれ2例、4月と11月がそれぞれ1例であった。予後は、死亡が5例（1群）、重篤な後遺症を残したものが4例（2群）、軽度障害あるいはほぼ正常に回復したものが3例（3群）であった。病因の検索では、インフルエンザウイルスが3例、HHV-6が2例で、ロタウイルスとアデノウイルス3型が同時に検出されたのが1例であった。基礎疾患を持つものは、ダウン症候群と低出生体重児の2例であった。解熱剤使用が確認されたのは8例で、アセトアミノフェンが4例、メフェナム酸が6例であった。2例においては両者が使用されていた。

12症例を予後により1-3群に分け、次の因子について検討した。（1）頭部CT及びMRI画像の、急性期画像所見と経時的な変化。（2）急性期の血液検査所見（ヘモグロビン、血小板、AST、LDH、BUN、クレアチニン、アンモニア、血糖）、髄液検査所見（細胞数、蛋白）、および血液検査所見の経時的変化（血

小板、クレアチニン、AST）。（3）急性期の血中および髄液中サイトカイン濃度（sTNF-R1、IL-6、IFN-g、E-selectin）。

### C 研究結果（表2、図1-4）

発症後極初期の画像所見からは、予後を予測することは困難であった。しかし、死亡例では発症翌日には著しい脳浮腫像が認められた。一方、生存例では脳浮腫の進展は著明では無かった。生存例のうち、重篤な後遺症を残した症例は、回復期に脳に萎縮を来した。発症時の検査所見と予後を比較すると、死亡例では生存例に比較して、血中クレアチニン値の高値（ $>1\text{ mg/dl}$ ）と髄液中蛋白濃度の増加（ $>100\text{ mg/dl}$ ）がみられた。血液検査所見の経時的変化では、死亡例では発症1-2日に血清クレアチニンが高値となり、発症3日以降血小板減少（ $<5\text{ 万/ml}$ ）が持続した。血清ASTが発症2-3日に高値とならない（ $<100\text{ IU/dl}$ ）症例の予後は良好であった。急性期の血中および髄液中サイトカイン濃度の検討では、死亡例においてIL-6、sTNF-R1が高値であり、髄液中濃度より血中濃度が高値であった。

### D 考察

インフルエンザ脳症例の解析から、白血球の増加、ヘモグロビンの低下、AST/ALT/LDHの上昇、アンモニアの高値、クレアチニンの上昇、血液凝固異常などを示す症例の予後が悪いこと、また、予後不良例で血中および髄液中サイトカインが高値であることが報告されている。我々は、臨床上インフルエンザ脳症と同様の病態を呈する急性脳症において、画像所見、血液／髄液一般検査所見、サイトカイン濃度などを検討し、その予後と比較することにより、予後予測因子を検討した。その結果、予後不良例では、血中／髄液中サイトカイン（IL-6、sTNF-R1）濃度、血中クレアチニン値、髄液中蛋白濃度が発症早期より高値であり、その後、画像上の脳浮腫の進行、AST/ALT/LDH値の上昇、

血小板減少などの多臓器障害の増悪が観察された。すなわち、急性期に行われる一般検査では、血中クレアチニン値と髄液中蛋白濃度が予後予測因子として優れていると考えられた。

急性脳症の予後はさまざま、急性期の臨床症状だけではその予後を推定し得ない。インフルエンザ脳症に対しいろいろな特殊療法が試みられているが、いつ治療を開始すべきかの判断はむずかしく、また、その治療に真に効果があったのかの判定も困難である。今回の検討は、発症早期の血中クレアチニン値や髄液中蛋白濃度の上昇が、急性脳症の予後不良例を予測する可能性があることを示しており、今後これらがインフルエンザ脳症においても予後予測因子であるのか否か検討する必要があると思われた。

発症早期の血中および髄液中サイトカイン濃度の検討では、死亡例において IL-6、sTNF-R1 が高値であり、髄液中濃度より血中濃度が高値であった。これは、急性脳症の発症機序を考えた場合、血中のサイトカインが重要であることを示している。すなわち、血管内の炎症、血管障害が初期の病態形成に関与している可能性が高い。血管障害が著しい場合には、血管透過性の亢進、血清蛋白の髄腔への漏出、髄液蛋白増加、あるいは腎血流量減少、血中クレアチニン値の上昇、蛋白尿/血尿を引き起こし、さらにその後、全身の虚血性障害、あるいは虚血再灌流障害として、脳浮腫や脳萎縮、組織逸脱酵素の上昇、血球減少、凝固異常などをもたらすのではないだろうか。これらの点についても、今後の検討が必要である。

## E 結論

急性脳症 12 例について、発症時の各種検査成績と予後を比較し、予後予測因子を検討した。その結果、急性期に行われる一般検査の中では、血中クレアチニン値と髄液中蛋白濃度が予後予測因子として優れていると考えられた。また、急性脳症の病態形成には、サイトカインによる血管障害が関与すると推測された。

## 研究成果の刊行に関する一覧表 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
森田浩之、細矢光亮、鈴木仁	血漿交換と抗凝固療法を施行したインフルエンザ脳症の 11 か月男児例	Medical Postgraduates	38	290-294	2001 年
川崎幸彦、細矢光亮、永井真紀、萩原典之、根本健二、鈴木英樹、森田浩之、鈴木仁	福島県下における小児期発症急性脳炎／脳症 105 例の疫学的臨床的検討	日本小児科学会雑誌	105	695-702	2001 年

表1 急性脳症12例の臨床像

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7	症例8	症例9	症例10	症例11	症例12
性別	女児	男児	男児	男児	男児	男児	女児	男児	女児	女児	男児	男児
発症時年齢	1歳11か月	4歳9か月	9か月	3歳5か月	2歳7か月	11か月	2歳10か月	7か月	9か月	5歳4か月	1歳3か月	11か月
発症時期	3月	2月	1月	3月	7月	5月	5月	11月	4月	3月	7月	3月
基疾患	なし	ダウン症候群	なし	なし	なし	なし	なし	低出生体重児	なし	なし	なし	なし
解熱剤	7/17/7/21	7/27/4/4	不明	不明	7/27/4/4	7/17/3/1/21	7/27/4/4	なし	なし	7/17/3/7/21	7/27/4/4	7/17/3/7/21
転帰	死亡	死亡	死亡	死亡	死亡	右片麻痺 てんかん	重症四肢麻痺 精神発達遅滞	重症四肢麻痺 精神発達遅滞	左不全片麻痺 精神発達遅滞	軽度運動障害	軽快	軽快
退院までの経過	16日	8日	2日	約1か月	8日	約1か月	約2か月	約2か月	約1か月	16日	26日	15日
初発感染症状	発熱	発熱、咳嗽	鼻汁、嘔吐 白色水様便	発熱	発熱、咳嗽	鼻汁、発熱	発熱、咳嗽	咳嗽、発熱	発熱	発熱	発熱	咳嗽
初発神経症状	間代性痙攣	左強直性痙攣	眼球上方偏視	不穏状態	不穏状態	右強直性痙攣	意識障害	間代性痙攣	眼球上方偏視	意識障害	間代性痙攣	強直性痙攣
合併症	呼吸不全 肝機能障害	呼吸不全 MOF DIC	循環不全 脱水 MOF	呼吸不全 DIC MOF	呼吸不全 DIC MOF	肝機能障害	肝機能障害 ARDS	肝機能障害 DIC 呼吸不全	肝機能障害	肝機能障害	肝機能障害	軽度肝機能障害
発症時CT	脳浮腫	脳浮腫	明かな浮腫なし	脳浮腫	脳浮腫	軽度脳浮腫 左半球LDA	脳浮腫 視床小脳LDA	脳浮腫	脳浮腫 右後頭部LDA	視床LDA	視床LDA	右半球脳浮腫
病原体名	不明	不明	0/1/1/1	1/2/1/2/1 A型	不明	HHV-6	1/2/1/2/1 B型	不明	HHV-6	不明	不明	1/2/1/2/1 A型
採取検体	-	-	便	血清	-	血清	血清	-	血清・脳液	-	-	脳髄液 血清
診断方法	-	-	抗原陽性	H抗体上昇	-	血清 IgM抗体上昇	血清 IgM抗体上昇	-	血清・脳液 PCR陽性	-	-	PCR陽性 H抗体上昇

図1 血中クレアチニン値の経時的変化

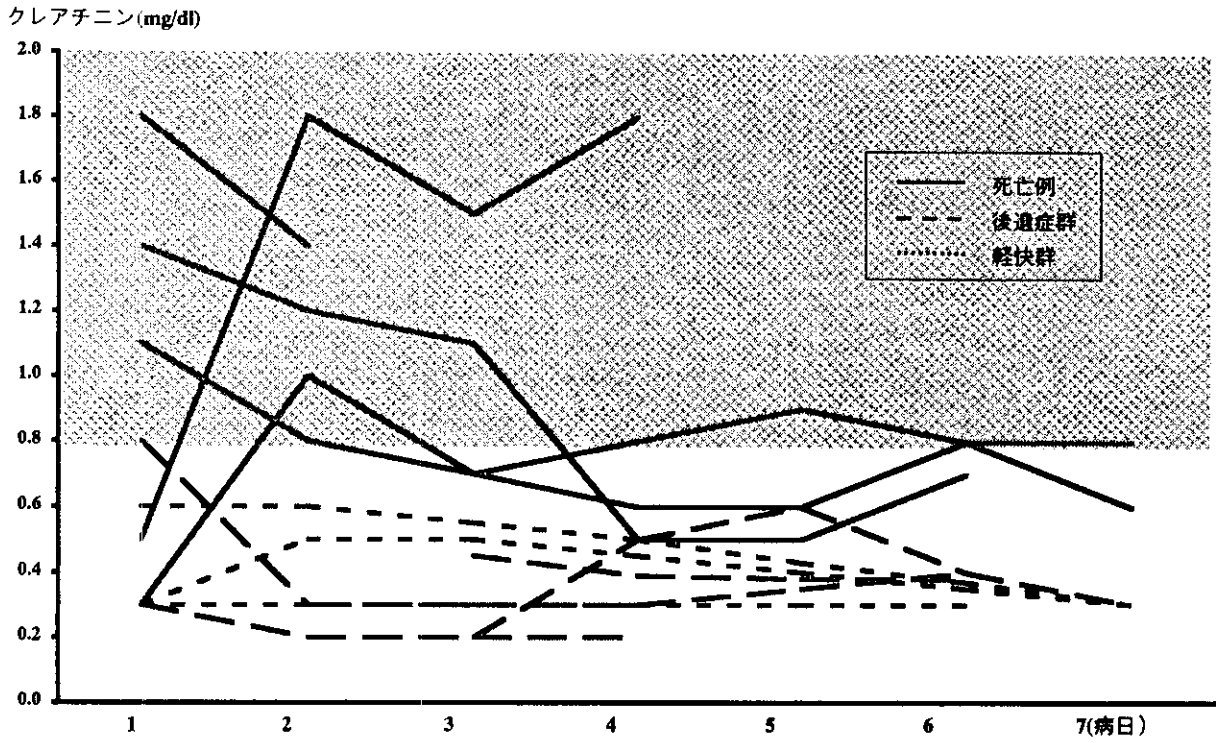


図2 血中AST値の経時的変化

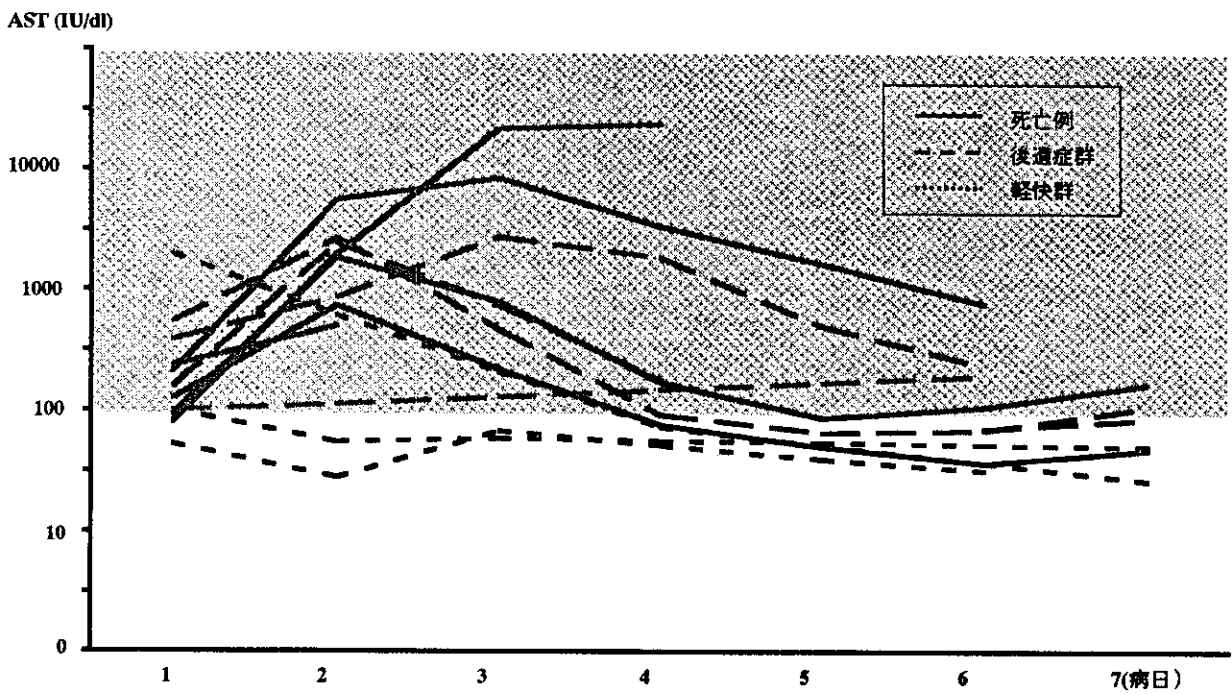




図3 血小板数の経時的変化

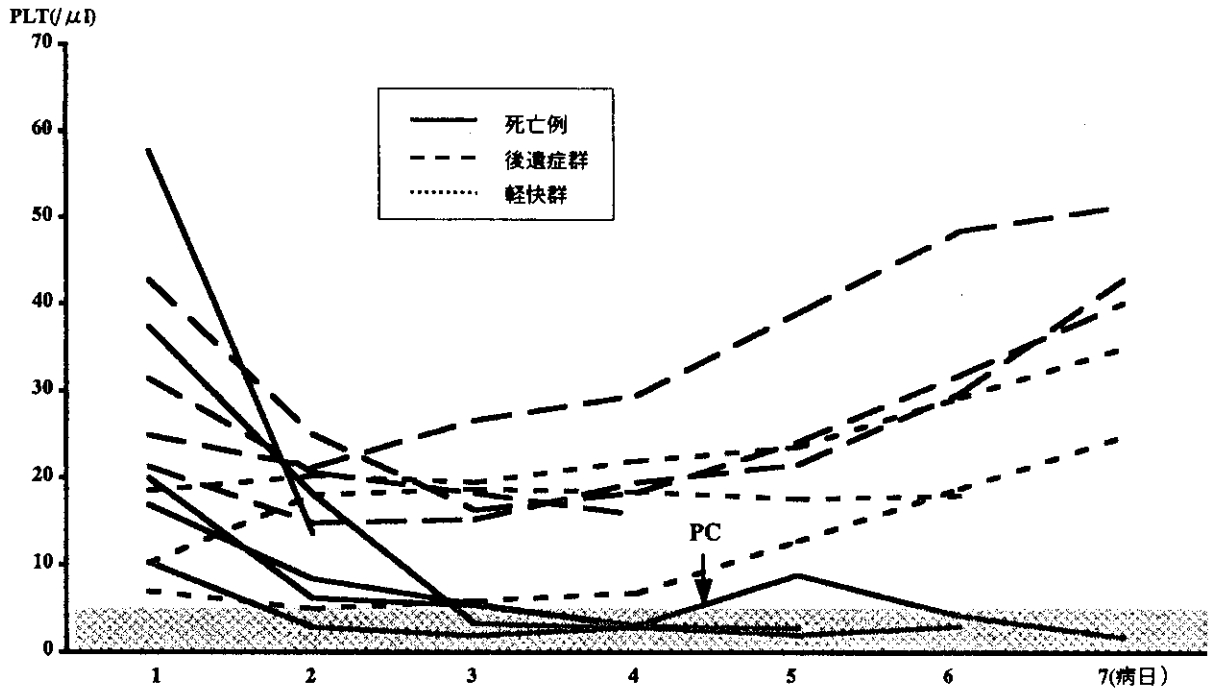
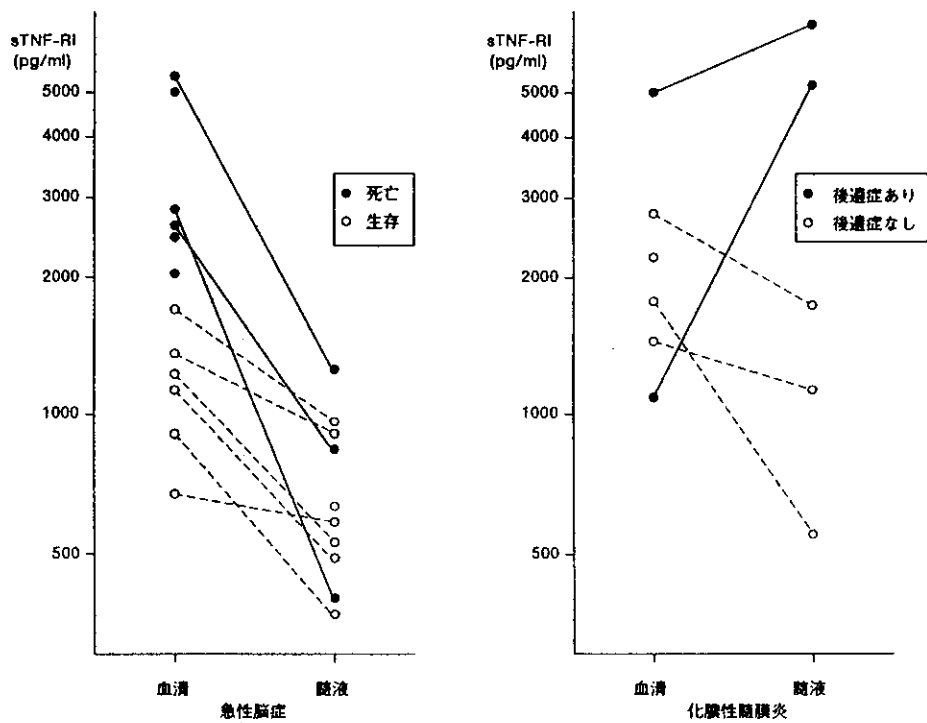


図4 血中および髄液中sTNF-R1濃度



## インフルエンザ脳症に関する研究

研究協力者 河島尚志 東京医科大学小児科 講師

**研究要旨** インフルエンザ脳症において血管内皮細胞の障害と高サイトカイン血症がしばしば認められ、病態の中心であることが想定されている。このことを前提として、今回は、①インフルエンザ脳症患者で一酸化窒素（NO）が病態に関与しているか、②血管内皮細胞はインフルエンザ感染により各種サイトカインを産生するか、③抗ウイルス薬はウイルス量を実際に減少させるかの3点について調査ならびに検討を行った。結果①インフルエンザ脳症において NOx の高値例が多いことが知れた。②血管内皮細胞のインフルエンザ感染実験において thrombomodulin ならびに heat shock protein の発現を確認できた。③鼻汁中のウイルス量はアマンタジン服用群ではウイルス量は減少していなかった。

### A. 研究目的

- ①インフルエンザ脳症患者で一酸化窒素（NO）が病態に関与しているかを調査した。これはインフルエンザ脳症において高サイトカイン血症がしばしば認められ、その病態の中心であることが想定されている。高サイトカイン血症は細胞質内の NK- $\kappa$ B を介して iNOS の転写亢進に働き、NO の産生に働く。ショック状態では、NO は酸素と結合し、ONOO<sup>-</sup>（パーオキシナイトライト）となり、細胞組織レベルにおいて DNA 鎖切断がおこり、これにより核蛋白のリボシル化と NAD や ATP の減少がおこり、細胞死が起き、循環障害や細胞破壊がおこるとされている。このため、インフルエンザ脳症での最終的な細胞ならびに組織破壊に NO が関与していることが推察される。
- ②血管内皮細胞においてインフルエンザ感染後、実際に各種のサイトカインを発現するのを知ることは重要な問題であり、さらに血管内皮細胞の障害が凝固系への影響を及ぼしていないかを検討した。同時に mitochondria にある DNA の修復に働く分子シャペロンである heat shock protein の発現も検討した。
- ③また、脳症の治療として抗ウイルス薬が使用されているが、ウイルス量は減少していることを確認することは重要である。このため、鼻汁中のウイルス量を経時的に測定した。

### B. 研究方法

- ①NO の測定は血清 100  $\mu$ L 中の NO<sub>2</sub> と NO<sub>3</sub> の値を HPLC-UV system を用いて Griess 法により測定した。対照はインフルエンザ脳症、インフルエンザに伴う熱性痙攣、インフルエンザ肺炎、インフルエンザ単独、高サイトカイン血症として、化膿性髄膜炎、インフルエンザが原因以外の脳炎、脳症とした。
- ②血管内皮細胞の感染は VE cell にインフルエンザウイルスを感染させ、RNA 抽出後に messenger level で測定した。IL-6、TNF- $\alpha$  は light cycler にて housekeeping gene には  $\beta$ -actin を用いた。heat

shock protein 60 と thrombomodulin は泳動後に画像処理で取り込みを行い定量化し測定した。

- ③鼻汁を 2ml の生食で回収し、鼻汁中のウイルス量を light cycler にて測定した。

### C. 研究結果

- ①インフルエンザ脳症において NO<sub>2</sub> の高値例が多いことが知れた（表 1）。一方、インフルエンザ単独や熱性痙攣合併例、化膿性髄膜炎では高値を示さなかった。他の原因による脳炎、脳症では NO<sub>3</sub> が高値を示す例が多かった。NO<sub>2</sub> が高値を示した脳炎はインフルエンザと HHV-6 によるものであった。
- ②血管内皮細胞のインフルエンザ感染実験において thrombomodulin ならびに Heat Shock Protein の発現を確認できた。thrombomodulin の産生は感染後 3 時間をピークに認めた。一方、heat shock protein は 48 時間をピークに発現した。IL-6 ならびに TNF- $\alpha$  は今回の系では検出されなかった。
- ③鼻汁中のウイルス量はアマンタジン服用群ではウイルス量は全く減少していなかった。

### D. 考察

インフルエンザ脳症ならびに HHV-6 による脳炎において NO<sub>2</sub> ないし NO<sub>3</sub> が高値である事が知れた。HHV-6 は血管内皮細胞に感染することが知られている。一方、インフルエンザ脳症において病理学的に血管内皮細胞の障害（透過性亢進）が示されており、これらの脳炎・脳症の病態が共通の経路により脳障害がおきている可能性が示唆された。このことは NO 阻害剤の治療的可能性を示唆した。

インフルエンザの血管内皮細胞の感染では thrombomodulin が産生され、heat shock protein は分子シャペロンであるが、thrombomodulin の発現より遅れて発現した。脳症の凝固異常は血管内皮細胞の感染が起点になる可能性が考えられた。

抗ウイルス薬に効果についての実験では、アマンタ

ジン服用群では鼻汁中のウイルス量で見ると、効果は少なかった。

#### E. 結論

インフルエンザ脳症において血管内皮細胞におけるインフルエンザの直接感染が thrombomodulin などに影響し、血管内皮細胞の障害がおり、サイトカイン系が活性化し、最終的に NO を介した組織障害が進んでいくという経路が病態の一つとして推察された。アマンタジンの効果に関しては今後も follow up が必要であり、今後 neuramidase 阻害剤についての検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ①河島尚志,山田直人, 上島肇, 柏木保代, 武隈孝治, 星加明德. インフルエンザ脳症におけるステロイドパルス療法の効果. 東京医大雑誌 59:149-153, 2001
- ②武隈孝治, 河島尚志, 柏木保代, 久保島慎二, 芹沢博美, 西亦繁雄, 宮島祐, 山田直人. インフルエンザ流行中の死亡症例の検討. 日本医事新報. 4051 : 25-32, 2001
- ③河島尚志, 長谷川友香, 松浦恵子, 柏木保代, 山田直人, 武隈孝治, 星加明德. インフルエンザ脳症の臨床と治療. 小児感染免疫 13 : 359-346, 2001
- ④河島尚志, 西亦繁雄, 久保嶋慎二, 柏木保代, 武隈孝治, 星加明德. インフルエンザ流行中の急死症例の肝病理所見. Minophagen Medical Review 46 : 101-107, 2001

##### 2. 学会発表

- ①インフルエンザ脳炎・脳症3例の肝組織におけるHSPの発現. 第104回日本小児科学会総会 2001年5月
- ②インフルエンザ脳炎・脳症の臨床. 第33回日本小児感染症学会(宇部) 2001年11月23日

病名	転帰	NO2	NO3	NOX	IL-6	痙攣
<b>インフルエンザ(痙攣)</b>						
インフルエンザ脳症	死亡	18.37	122.693	136.067	65	20分
インフルエンザ脳症	死亡	9.376	487.04	496.41	89300	15分
インフルエンザ痙攣重積(無熱性)	後遺症なし	19.6	168.679	188.36	16.9	2, 2, 2分
インフルエンザ痙攣後意識障害	後遺症なし	10.45	68.632	79.077	18.2	1分
インフルエンザ, FC(complex type)	抗痙攣剤	12.49	61.746	74.237	22.3	1分
インフルエンザ脳症	後遺症なし	9.944	115.679	125.744	11.1	20分以上
インフルエンザ痙攣重積	後遺症なし	7.132	107.32	114.452		30分?
インフルエンザ脳炎, 複雑部分発作	抗痙攣剤	6.267	215.63	221.898		
インフルエンザ脳症	軽度障害	4.831	391.49	396.32	287	30分
インフルエンザ, FC, IRDS, CP, 喘息	後遺症なし	4.503	149.096	153.599	3	2分
インフルエンザ痙攣重積	後遺症なし	2.99	48.676	51.666	6.4	10, 10分
インフルエンザ痙攣重積	後遺症なし	2.771	154.973	157.744	52.2	

**インフルエンザ(痙攣)**

インフルエンザ単独	後遺症なし	4.876	169.142	174.018		
インフルエンザ単独	後遺症なし	4.753	196.566	201.319		
インフルエンザ肺炎	後遺症なし	4.343	188.71	193.053		

**化膿性髄膜炎**

化膿性髄膜炎(GBS)	軽度障害	7.742	161.396	169.138	5950	
化膿性髄膜炎(H.Influ)	後遺症なし	7.849	91.244	99.093	86.9	
化膿性髄膜炎(H.Influ)	軽度障害	5.384	178.954	184.338	2	
化膿性髄膜炎(H.Influ)	後遺症なし	4.615	89.868	94.483	3.1	
化膿性髄膜炎(H.Influ), 敗血症	後遺症なし	6.133	110.684	116.817	1.6	

**インフルエンザ以外の急性脳症**

エンテロウイルス脳炎	死亡	2.194	160.812	163.006		
エンテロウイルス脳炎	軽度障害	3.648	231.82	235.47		
麻疹脳炎	重度障害	3.213	147.777	150.99		
急性脳症	重度障害	4.401	67.354	71.755		
HHV-6による急性脳症	重度障害	40.51	344.94	385.45		
口タによる急性脳症	重度障害	4.525	695.64	700.17		
脳炎		4.876	240.51	245.331		
脳炎		4.605	230.68	235.289		
脳炎		3.002	104.525	107.527		
脳炎	後遺症なし	2.309	237.47	239.774		