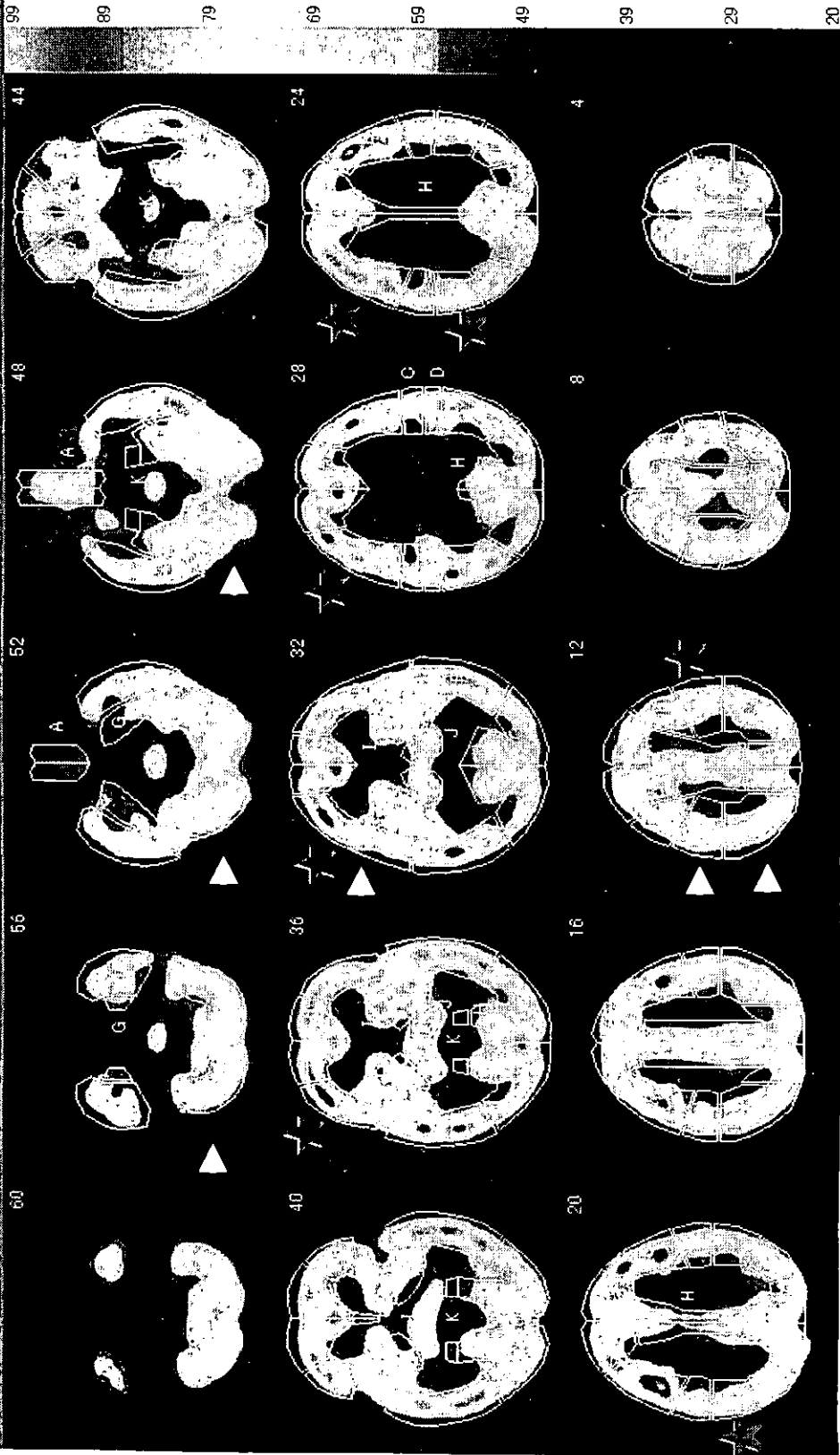


症例 2 の痙攣時の 3DSRT 解析: Tc-99m-HMPAO



現時点で推測されるインフルエンザ脳症の病態

インフルエンザウイルス

↓
気道上皮細胞への感染

↓
個体差、人種的背景

高サイトカイン血症

↓
血管内皮細胞障害

↓
個体差、人種的背景

↓
血管透過性亢進⇒脳浮腫
血流障害⇒急性壊死性脳症

↓
ミトコンドリア障害

↓
アポトーシス
多臓器不全

⇔ 末梢血細胞の活性化

↓
血球貪食

インフルエンザ脳症における血清および髄液中のチトクローム c と TNF- α 濃度の経時的検討

分担研究者 細矢光亮 福島県立医科大学 講師

研究主旨 インフルエンザ脳症の病態へのアポトーシスと炎症の関与を検討する目的で、インフルエンザ脳症の発症時、増悪期および回復期に血清および髄液を採取し、アポトーシスのマーカーとしてチトクローム c 濃度を、炎症のマーカーとして TNF- α 濃度を測定した。その結果、脳症の発症時には血液中のチトクローム c と TNF- α 濃度が高値であり、回復期には髄液中のチトクローム c 濃度が高値であった。すなわち、脳症の発症には血管内の炎症とアポトーシスが、回復期の脳萎縮には中枢神経系のアポトーシスが関与すると考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症においては、急性期には大脳、基底核、脳幹部に浮腫が、回復期にはさまざまな程度の脳萎縮がみられる。このような病態に対するアポトーシスと炎症の関与を検討する目的で、神経症状の発症時、神経症状の増悪期、および回復期に血清および髄液検体を採取し、アポトーシスのマーカーとしてチトクローム c 濃度を、炎症のマーカーとして TNF- α 濃度を測定した。

B. 研究方法

1. インフルエンザ脳症と診断した 10 例より、神経症状の発症時、神経症状の増悪期、および回復期に血清と髄液を採取した。3 例が死亡、3 例が後遺症と脳萎縮を残し、4 例が後遺症なく軽快した。
2. 血液および髄液中のチトクローム c 濃度は、エーザイ株式会社診断薬開発部において、ECLIA 法により測定した。TNF- α 濃度は、ENDOGEN 社の ELISA キットにより測定した。

C. 研究結果

1. 血清中の TNF- α 濃度は、神経症状発症時、特に予後不良群において高値であり、その後の神経症状の増悪にもかかわらず低下傾向を示し、回復期には低値であった(図1)。
2. 血清中のチトクローム c 濃度は、神経症状発症時、特に予後不良群において高値を示し、神経症状の増悪に伴い上昇し、回復期には低値を示した(図2)。
3. 髄液中 TNF- α 濃度は、予後や時期を問わず低値であった。
4. 髄液中チトクローム c 濃度は、神経症状発症時には予後不良群であっても低値であったが、最終的に脳萎縮をきたした後遺症群において回復期に著しく上昇した(図

3)。

D. 考察

急性脳症の発症には血管内の炎症とアポトーシスが関与し、回復期の脳萎縮には中枢神経系のアポトーシスが関与すると考えられた。高サイトカイン血症が血管内皮にアポトーシスを誘導し、これにより血管透過性の亢進、脳浮腫、血栓形成、虚血をきたし、その障害から回復した場合には、中枢神経にアポトーシスが誘導され脳萎縮をきたすのではないかと推測した。

E. 結論

インフルエンザ脳症患者より経時的に採取した血清および髄液を検体としてチトクローム c と TNF- α 濃度を検討した。その結果、急性脳症の発症には血管内の炎症とアポトーシスが、回復期の脳萎縮には中枢神経系のアポトーシスが関与すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

現在投稿中。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

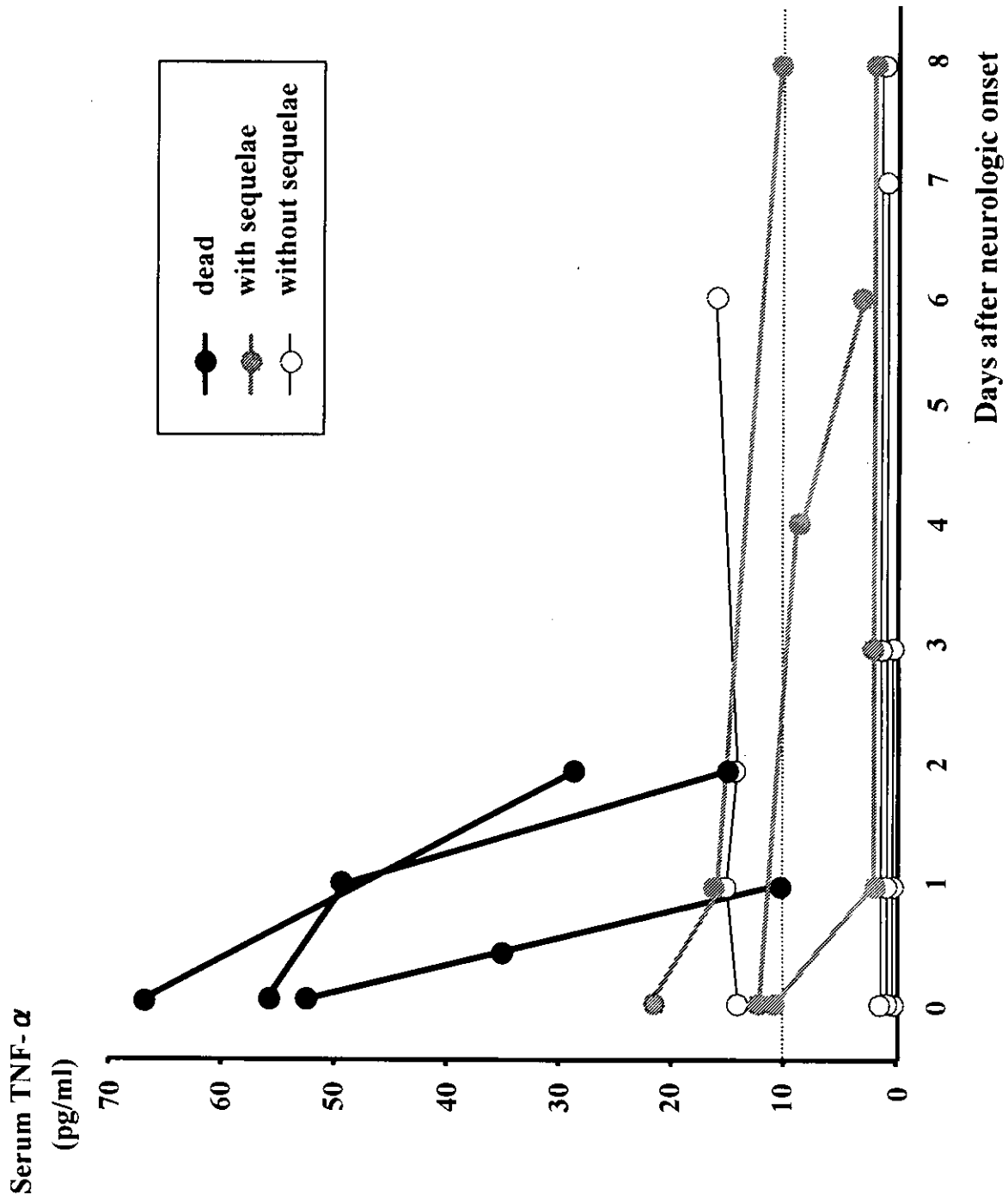


图1 血清中 TNF- α 浓度

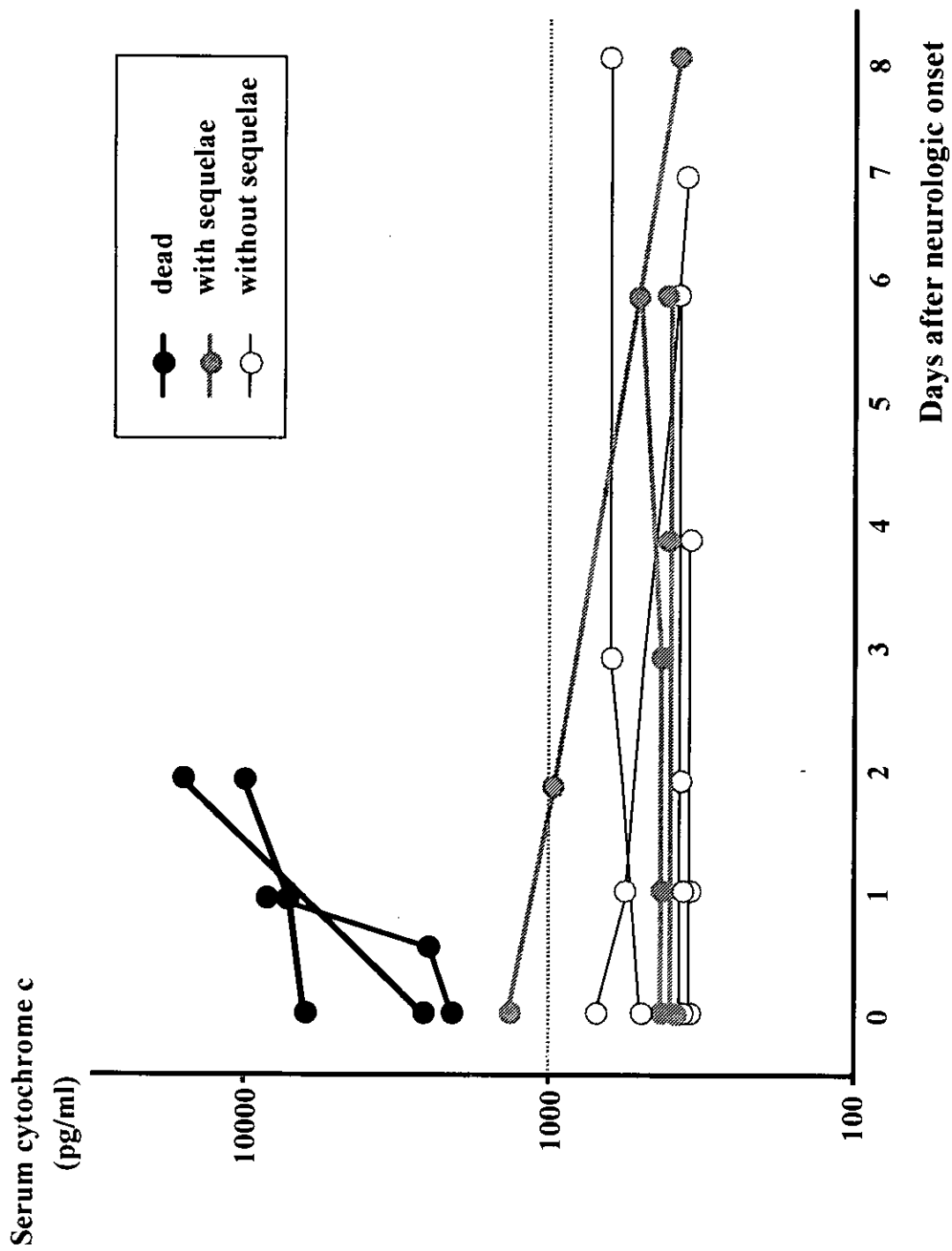


图2 血清中 cytochrome c 浓度

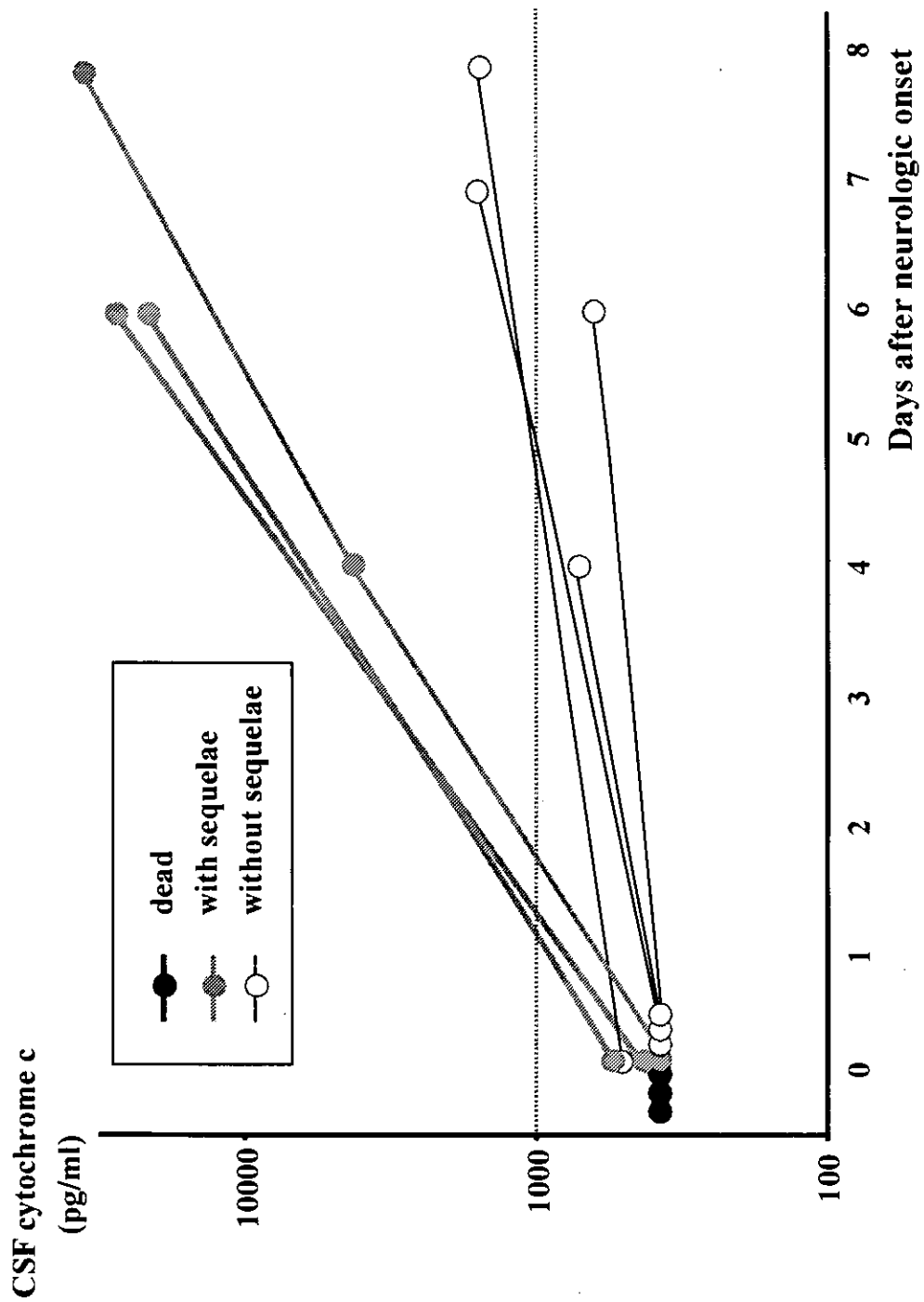


図3 髄液中 cytochrome c 濃度

インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の

確立に関する研究

主任研究者 森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学教授
研究協力者 荒川浩一 群馬大学大学院医学系小児生体防御学講師
村松一洋 群馬大学大学院医学系小児生体防御学

研究要旨 急性期にPET・SPECTを施行し脳機能評価を行ったインフルエンザ脳症の2例を経験した。2症例とも後遺症なく回復した。症例1では早期から一過性に両側大脳基底核、視床に血流、および糖代謝の低下を認めた。症例2では大脳皮質優位の血流、及び糖代謝の低下を認めた。これらの症例では、神経細胞への直接障害ではなく、血管障害を主病変とした可能性が考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は、インフルエンザ罹患に伴い痙攣、意識障害など急激かつ重篤な神経症状を来す疾患であり、その病態は不明である。今回、インフルエンザ急性期に、中枢神経系の血流および糖代謝を含めた機能評価を行うことにより、病変の特徴的な変化の有無を検討することである。

B. 研究対象と方法

【症例1】4才、男児

主訴：発熱、意識混濁

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：2003年2月17日21時ごろより発熱し40℃まで上昇。翌日11時に近医にてインフルエンザ抗原陰性。同日の17時すぎ、的外れな受け答えをするようになり、19時30分に41℃、アセトアミノフェン使用したが解熱せず、22時前医受診、インフルエンザB抗原陽性、JCSⅡ-20、意識障害を認めインフルエンザ脳症が疑われ、同日当院ICUに入院となった。

入院時現症：意識は混濁していたが、体温は40.4℃以外にバイタルサインに異常なし。瞳孔は正円同大で対光反射は正常。項部硬直を軽度認めた。深部腱反射は軽度亢進していたが、病的反射は認められなかった。

入院時検査所見：血液検査では、血小板 $13.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、PT活性52%、APTT71.3秒と血小板減少と凝固能低下を認めたが、FDPやDダイマーは正常であった。生化学検査では特に異常を認めなかった。

【症例2】6ヶ月、男児

主訴：発熱・けいれん・意識障害

周生発達歴：在胎34週、2314g

既往歴：特記事項なし

家族歴：熱性痙攣が父は12歳まで・姉は3回。

現病歴：2003年3月2日0時頃38.8℃と発熱し、市販のアスピリン服用。3時頃顔面ピクつき・眼球上転・右手強直、振戦出現したため、救急車で前医受診。チアノーゼ著明、対光反射なし、呼吸不規則で、DZP静注にて痙攣は頓挫した。アシドーシス著明、軽度脳浮腫あり。DEX・タミフル投与。同日8時過ぎ、当院ICUへ入院となった。転院時インフルエンザB抗原陽性。

入院時現症：体温39.7℃、BP93/52mmHg、HR195/分、JCSⅢ-100、扁桃肥大2度で発赤を認めた。胸部はstriderを聴取したが、腹部には特記すべき所見はなかった。瞳孔は正円同大で対光反射正常、項部硬直を軽度認めたが、深部腱反射は正常で病的反射は認めなかった。

入院時検査所見：血算には異常なく、PT活性は39%、APTT53.2秒、FDP11.8mg/ml、AST263IU/l、ALT103IU/l、LDH899IU/l、血糖104mg/dl、Ferritin4272pg/mlと異常を認めた。髄液所見には特に異常を認めなかった。

治療としては、症例1および2に対して、人工呼吸管理のもと、ミダゾラムによる鎮静、マニトールによる脳浮腫対策、特殊治療として、オセルタミビル、低体温療法、パルス療法あるいはデキサメタゾン、γグロブリン、サイクロスポリンによる強力な治療を行った。その結果、両症例とも後遺症なく完治できた。急性期と回復期の両日に頭部CTお

よび MRI、ECD-SPECT による脳血流シンチ、頭部 FDG-PET による糖代謝の検討を行った。

C. 結果

症例 1:

ECD-SPECT では、2 病日に視床、基底核に血流の低下が見られたが、10 病日には血流は著明に改善していた。頭部 FDG-PET では、2 病日のものでは全体的に取り込みは低下しており、特に基底核の取り込みの低下が顕著であった。しかし、10 病日には全体的にグルコースの取り込みは改善していた。

症例 2:

急性期の大脳皮質、特に後頭葉に血流及びグルコースの取り込み低下が認められたが、回復期には著明に改善していた。

D. 考察

インフルエンザ脳症は、急激な発熱、痙攣、意識障害をきたす疾患で、死亡したり重篤な後遺症を残すことが多い。臨床症状および CT などの画像診断から急性壊死性脳症、HSES 型、急性脳腫脹型、痙攣重積型などに臨床分類されている。

症例 1 では、頭部 CT や MRI では特異的な変化を認めなかったものの、ECD-SPECT および FDG-PET にて、急性期に一過性に大脳基底核、視床の血流および糖代謝の低下を認めた。その病変部位が特徴的なことから急性壊死性脳症の診断には至らなかったが、同様の病態が存在していた可能性が推察される。すなわち、両側視床の血流低下、糖代謝低下が、軽度で一過性であったために二次性の神経細胞の障害が認められなかったために、経過が良好であったと考えられる。急性壊死性脳症では、その低下が激烈なために非可逆性の障害を来し病態が形成されるのではないかと推察される。

症例 2 では、臨床的には痙攣重積型に分類されると思われるが、ECD-SPECT および FDG-PET にて大脳皮質を主体に血流および糖代謝が低下していたことを考慮すれば、HSES 型と同様の病態が存在していた可能性も推察される。

このように今回の症例から、インフルエンザ脳症の病態においては、神経細胞の直接的障害ではな

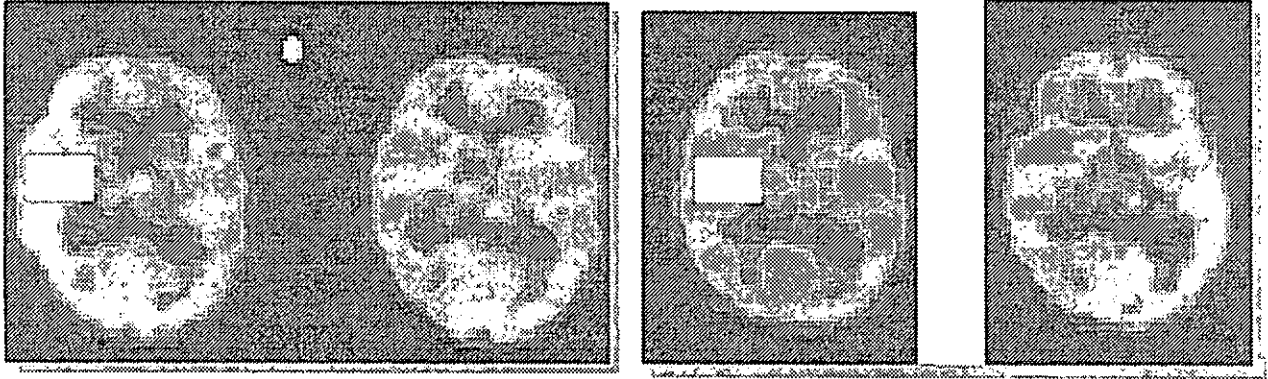
く、支配血管の障害が主な病態である可能性が示唆されたと思われ、インフルエンザ脳症の病態解明に置いて非常に興味深いと考えられた。

E. 研究発表

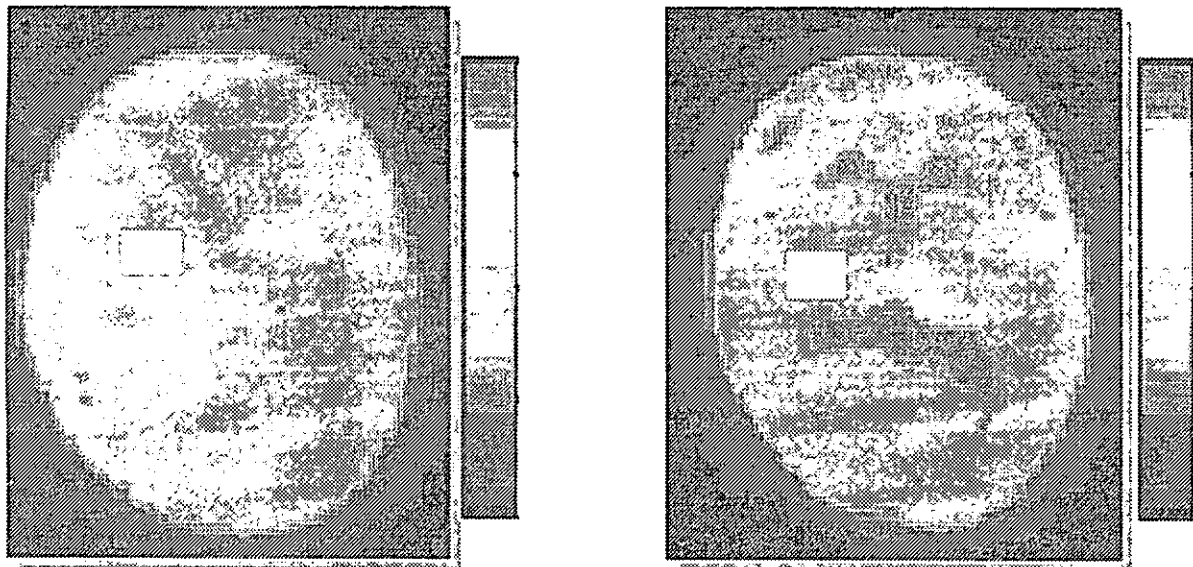
学会発表

柴徳生、滝沢琢己、荒川浩一、湯原幸弘、渡部登志雄、岡田恭典、友政剛、
PET・SPECT にて視床・基底核障害を確認したインフルエンザ脳症の一例、群馬県核医学研究会会誌 18: 17-18, 2003.

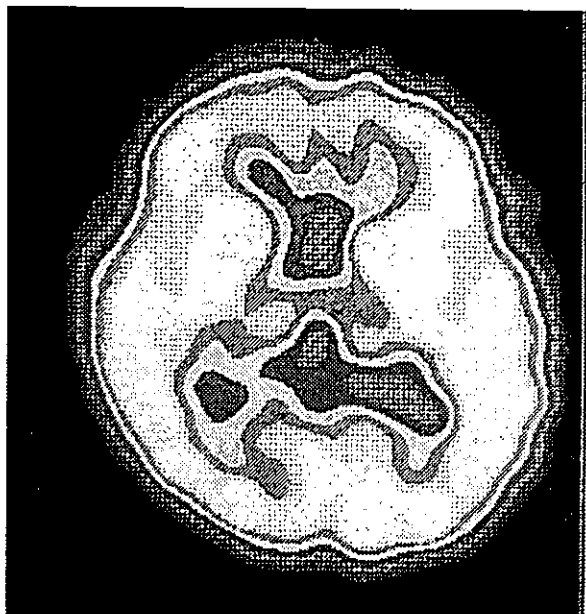
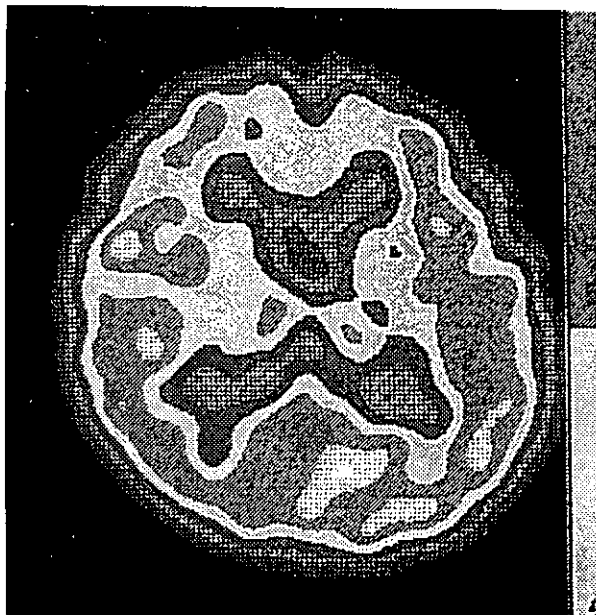
症例 1 のECD-SPECT



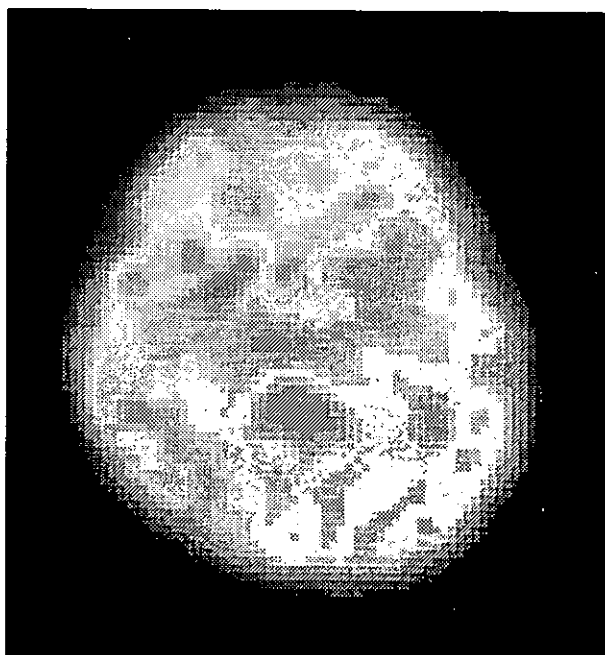
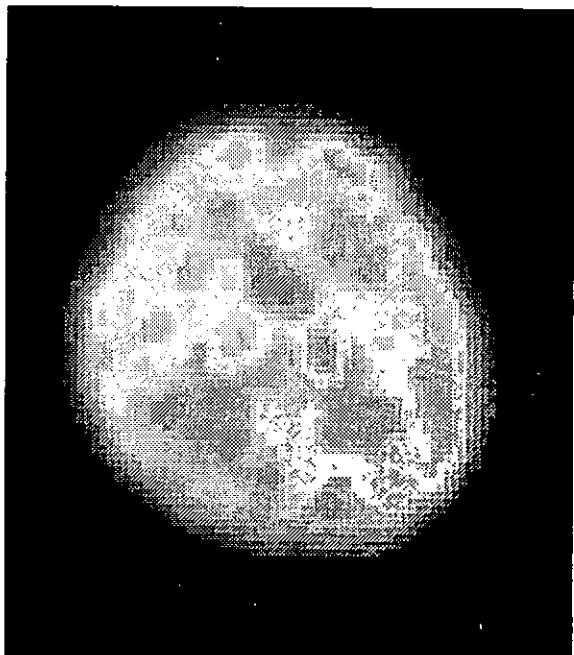
症例 1 のFDG-PET



症例 2 のECD-SPECT



症例 2 の急性期FDG-PET



A 型インフルエンザの経過中に無呼吸を呈し 人工呼吸管理を要した3ヶ月児例

主任研究者 森島 恒雄 岡山大学大学院小児医科学教授
研究協力者 前田明彦 高知大学医学部小児思春期医学教室 学内講師
綾部匡史、鈴木雅美、岡田泰助、藤枝幹也、脇口 宏

研究要旨 A 型インフルエンザ(A 香港型 H3N2)感染症に中枢性無呼吸発作を合併し、人工呼吸管理を要したが、後遺症なく回復した3ヶ月乳児例を報告する。インフルエンザ脳症において、急速な経過で心肺停止に至る例が数多く存在するが、自験例において無呼吸の原因が脳症であるか否かの断定は困難であった。速やかな呼吸管理により後遺症なく回復したが、自宅療養で保護者の目が離れがちな状況では、突然死などの重篤な事態に陥った可能性が推測され、教訓的な症例と思われた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症では、極めて急速な経過で、心肺停止に至る症例が数多く報告されている。A 型インフルエンザの経過中に、明らかな意識障害は呈さなかったが、無呼吸を来した時期を逸さずに人工呼吸管理を行うことで、後遺症なく治癒した3ヶ月児例を経験したので、報告するとともに若干の文献的考察を加える。

B. 研究方法:症例報告

C. 研究結果

症例は3カ月(修正4週)男児。主訴は、発熱・哺乳力低下。在胎26週、989gで出生。前期敗水のため帝王切開で出生。日齢9でPDAに対して結紮術施行。日齢116、2674gで退院した。兄姉4人が数日前からインフルエンザに罹患していた。

平成15年1月31日に37.9°Cの発熱・哺乳力低下を主訴に当科受診。鼻咽腔スワブでインフルエンザA型抗原陽性のためA型インフルエンザの診断で高知大学医学部小児科入院となった。

入院時、体温38.0°C、血圧90/56、心拍150/分、呼吸数44/分、意識は清明、心音収縮期雑音I度、肺野ではラ音は聴取されなかった。腹部は平坦・軟、肝脾は触知せず、咽頭発赤なく、神経学的所見として特記すべき異常はなし。項部硬直、大泉門膨隆は認めなかった。

入院時検査成績を図1に示す。血小板数は6.6万/ μ lと減少、WBCは5100/ μ lと正常で、TCholは68mg/dlと低値、血糖、ALT、AST、LDH、電解質は正常であった。入院の時点では末梢血液ガスは正常であった。

入院後臨床経過を図2に示す。A型インフルエンザ感染症と診断し、家族の同意を得てリレンザ(10mg/日分2)を生理的食塩水に溶解し吸入を開始した。第1病日(1月31日)18:00に当科入院時は、努力呼吸は認められなかった。23:00に周期性呼吸が出現、SpO₂モニタ装着。23:10、1分間程度の無呼吸出現、チアノーゼが出現、SpO₂20-30%までの低下を2-3分間ごとに繰り返すようになったため、酸素吸入5L/minを開始した。23:20、動脈血液ガス分析はPH7.305、PO₂74.8、PCO₂47.8、BE-2.2、HCO₃22.5と呼吸性アシドーシスを示した。このとき採血時には啼泣がみられ、明らかな意識障害はないと判断された。覚醒中は無呼吸なくSpO₂100%HR180/minと保たれていた。

第2病日、1:00、睡眠中SpO₂50-60%、HR70/minまでの低下をしばしば繰り返したため、気管内挿管を施行した。挿管直後、気管内分泌物は少量のみであった。人工呼吸管理開始後は、SpO₂100%、HR160/minと保たれていた。10:00、レスピレーターを外すと無呼吸が確認され、SpO₂は50%まで低下した。15:00に髄液検査を実施したが、髄液細胞数1/3 μ l、TP35mg/dl、Glu67mg/dlと正常であった。RSウイルスの重複感染を考え、鼻汁吸引液でRSウイルス抗原の迅速検査を行ったが陰性であった。胸部X線像は(図3)入院時、無呼吸発症後で著明な変化は認められず、明らかな肺炎像なども認められなかった。頭部エコー(図4)を施行したが、頭蓋内出血、明らかな脳浮腫など異常は認められなかった。無呼吸発生時の脳波記録は得られなかったが、第2病日の脳波では脳症を疑わせる大徐波などの異常所見は認められなかった。以後、SpO₂低下なく無呼吸は観察されなかった。

第3病日、11:30、激しい体動のため事故抜管したが、無呼吸はなく、再挿管せず経過観察とした。以後、呼吸状態は安定し、第3病日には解熱し、後遺症なく回復し、第7病日には退院とした。第7病日脳幹機能を評価するために聴性脳幹反応(図5)を実施したが異常は認められなかった。血清診断によりA 香港型(H3N2)の抗体上昇が確認された。

D. 考察

インフルエンザと無呼吸の関連性についての記載は、海外からの報告は皆無で、インフルエンザに無呼吸を合併した1ヶ月乳児の本邦報告例(幡谷浩史ほか:頻回の無呼吸と全身チアノーゼに陥った1ヶ月乳児のインフルエンザ, 小児科臨床 50: 1125, 1997)のみである。この例では、Influenza A (H1N1)が咽頭スワブから分離されており、第2病日から約36時間無呼吸が持続し、3日間人工呼吸管理され後遺症なく回復している。自験例との共通点として、乳児期早期例であり呼吸中枢の未熟性が推測されること、発症1-2日以内の早期に無呼吸が出現していること、痙攣、意識障害などの神経症状を欠いており、脳症の異同が断定し難いことなどが挙げられる。

自験例および報告例においては、頭部MRIなど詳細な検査が未施行であるが、いずれも中枢性無呼吸が疑われたことから、脳幹部に限局した可逆性の脳症が関与した可能性は否定できない。また、インフルエンザ脳症において、急速な経過で心肺停止に至る例が数多く存在するが、同様な無呼吸が、保護者が目を離れた隙に生じて、不幸な転帰に至る例も存在するのかもしれない。自験例では入院加療中であり、速やかな呼吸管理により後遺症なく回復したが、自宅療養で保護者の目が離れがちな状況では、突然死などの重篤な事態に陥った可能性が推測され、教訓的な症例と思われた。

E. 結論

A型インフルエンザ(A 香港型 H3N2)感染症に無呼吸発作を合併し、人工呼吸管理を要したが、後遺症なく回復した3ヶ月乳児例を報告した。

F. 健康危険情報

呼吸中枢の未熟な新生児、乳児期早期のベビーがインフルエンザに罹患した際には無呼吸の合併に留意し、厳重な監視が必要であり、入院加療も

考慮されるべきである。

G. 研究発表

(論文発表)

前田明彦、脇口宏: 薬剤耐性菌の現状と対策-難治性中耳炎をどう治療すべきか? 医学のあゆみ 206, 2003

久川浩章、前田明彦、藤枝幹也、脇口宏: 小児悪性腫瘍・難治性ウイルス感染症に対する活性化自己T細胞輸注療法. 高知県小児科医会報, 15, 39-45, 2003

森澤 豊、菊地広朗、前田明彦、久川浩章、岡田泰助、藤枝幹也、脇口宏、細川卓利、新井淳一: 乳児急性細気管支炎に対するイソプロテレノール持続吸入療法. 高知県小児科医会報, 16, 35-38, 2003

千々松郁枝、森澤豊、前田明彦、久川浩章、岡田泰助、藤枝幹也、中平光彦、竹田泰三、脇口宏: *Mycoplasma pneumoniae* の重複感染を認めた猫ひっかき病の1例. 小児感染免疫 15, 4, 419-23, 2003

岡田泰助、品原正幸、前田明彦、脇口宏: 慢性C型肝炎に対するIFN- α 療法中に網膜中心静脈閉塞症と網膜動脈の血流低下を呈した若年発症1型糖尿病の1例. 小児科臨床; 56: 47-50, 2003

前田明彦、森澤 豊、小宮智義、脇口宏: Q熱. 小児科, 44(5), 771-780, 2003

前田明彦: 麻疹. 日本医師会雑誌特別号 実践小児診療, 129(12), S188-S191, 2003

前田明彦: 突発性発疹. 日本医師会雑誌特別号 実践小児診療, 129(12), S193-S194, 2003

前田明彦: 水痘、帯状疱疹. 日本医師会雑誌特別号 実践小児診療, 129(12), S195-S197, 2003

Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, Imai S, Okano M, Morio T, Yokota S, Tsuchiya S, Yachie A, Imashuku S, Kawa

K, Wakiguchi H, and Members of the Japanese Association for Research on Epstein-Barr Virus and Related Diseases.: Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. JID, 187, 527-533, 2003.

(学会発表)

森澤 豊, 菊地広朗, 尾崎明子, 前田明彦, 久川浩章, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口 宏, 細川卓利, 新井淳一: インプロテノール持続吸入療法が奏功した乳児細気管支炎の2例. 第 63 回日本小児科学会高知地方会, 2003, 3, 高知

菊地広朗, 森澤 豊, 前田明彦, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口 宏, 細川卓利, 武市知己: 甲状腺機能亢進症の治療経過中に横紋筋融解症を合併した1例. 第 63 回日本小児科学会高知地方会, 2003, 3, 高知

松岡尚則, 松浦喜美夫, 中谷 肇, 中野琢己, 間島国博, 荒木京二郎, 小野美樹, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏: 嚢胞内出血を契機に発見された頸部リンパ管腫の1例. 第 63 回日本小児科学会高知地方会, 2003, 3, 高知

前田明彦, 山遠 剛, 森澤 豊, 藤枝幹也, 脇口宏, 池野史典, 小玉 肇, 中谷 肇, 松浦喜美夫: 急激な経過で軟部組織壊死を呈した A 群溶連菌感染症の1例. 第 63 回日本小児科学会高知地方会, 2003, 3, 高知

久川浩章, 堂野純孝, 武市知己, 森澤 豊, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏: EB ウイルスの再活性化があり, PBSCT 後に ITP を発症した PNET の1例. 第 106 回日本小児科学会学術集会, 2003, 4, 福岡

尾崎明子, 久川浩章, 森澤 豊, 前田明彦, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口 宏, 采元 純, 細川卓利: 2002 年に高知県下で流行した無菌性髄膜炎の臨床的検討. 第 106 回日本小児科学会学術集会, 2003, 4, 福岡

岡田泰助, 粟生耕太, 小野美樹, 松下賢司, 前田明彦, 脇口 宏, 武田興二, 佐藤哲也: 甲状腺機

能異常症の5例. 第 16 回高知県小児内分泌研究会, 2003, 6, 高知

前田明彦, 久川浩章, 友田隆士, 脇口 宏: 麻疹ワクチン既接種者における麻疹多発. 第 44 回日本臨床ウイルス学会, 2003, 6, 鹿児島

尾崎明子, 久川浩章, 前田明彦, 脇口 宏, 細川卓利: 2002 年高知県に流行した無菌性髄膜炎の臨床的検討. 第 44 回日本臨床ウイルス学会, 2003, 6, 鹿児島

佐藤哲也, 前田明彦, 森澤豊, 久川浩章, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口宏: 乳児期の喘鳴とサイトメガロウイルス初感染. 第 35 回日本小児感染症学会, 2003, 11, 富山

前田明彦: 市民公開講座ワクチンとこどもの未来「麻疹ワクチン」. 第 35 回日本小児感染症学会, 2003, 11, 富山

石浦嘉人, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口宏, 永野真澄, 荒木久美子: 重症心身障害児施設におけるインフルエンザワクチン接種の効果に関する分析. 第 35 回日本小児感染症学会, 2003, 11, 富山

島崎真弓, 森澤豊, 前田明彦, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口宏, 古賀真紀子: 頸部エコーが診断の契機となった prepulsless stage 大動脈炎症候群の1例. 第 55 回中四國小児科学会, 2003, 11, 徳島

三浦紀子, 粟生耕太, 前田明彦, 森澤豊, 久川浩章, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口宏, 松浦喜美夫, 松岡尚則, 岡本健: セフトリアキソン (CTRX) 長期投与によると考えられた胆石症の一例. 第 55 回中四國小児科学会, 2003, 11, 徳島

H. 知的財産権の出現・登録状況
なし

図1. 入院時 (1月31日) 検査成績

| | | | |
|------------------|----------------------------|--------|-----------------|
| RBC | 353 × 10 ⁴ / μl | CRP | 1.4 mg/dl |
| Ht | 32.2 % | TP | 4.5 g/dl |
| Hb | 10.7 g/dl | Alb | 3.6 g/dl |
| Plt | 6.6 × 10 ⁴ / μl | Glu | 110 mg/dl |
| WBC | 5100 / μl | T-Chol | 68 mg/dl |
| Band | 1 % | T-Bil | 0.7 mg/dl |
| Pol | 55 % | ALT | 22 IU/L |
| Ly | 30 % | AST | 39 IU/L |
| Mo | 9 % | LDH | 298 IU/L |
| Bas | 1 % | CK | 220 IU/L |
| Aty | 4 % | Crn | 0.2 mg/dl |
| PH | 7.394 | BUN | 8 mg/dl |
| PCO ₂ | 38.6 mmHg | Na | 135 mEq/L |
| BE | -0.5 mEq/L | K | 4.1 mEq/L |
| HCO ₃ | 23.5 mM/L | Cl | 117 mEq/L |
| PO ₂ | 94.8 mmHg | Ca | 4.5 mEq/L |
| | | 鼻咽腔 | A型インフルエンザ抗原 (+) |

図2. 臨床経過

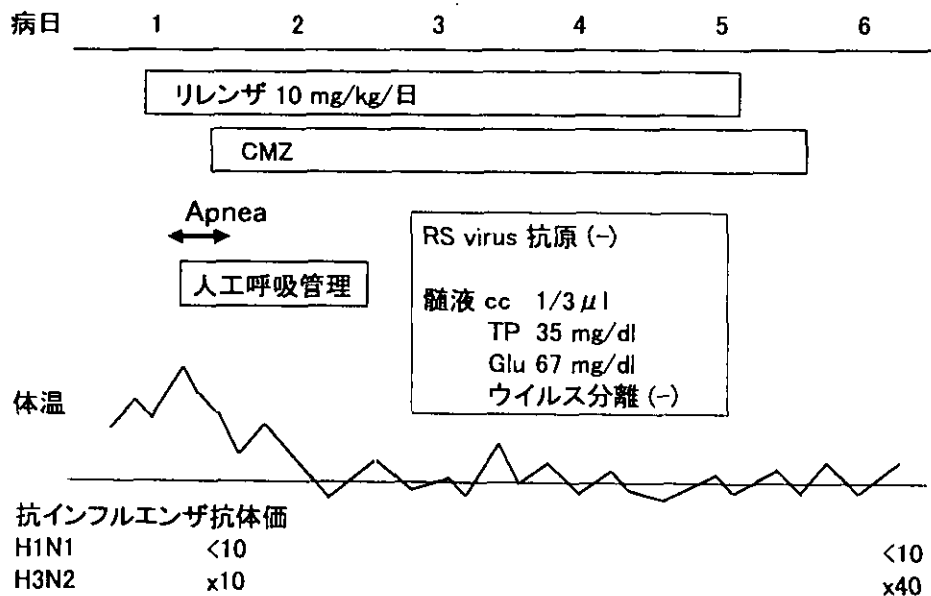
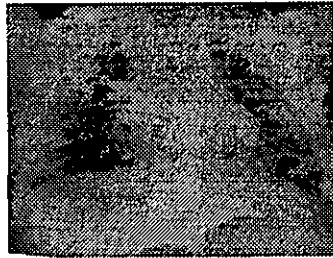


図3. 胸部X線

1月31日
入院当日



2月1日
無呼吸発症後



図4. 頭部エコー

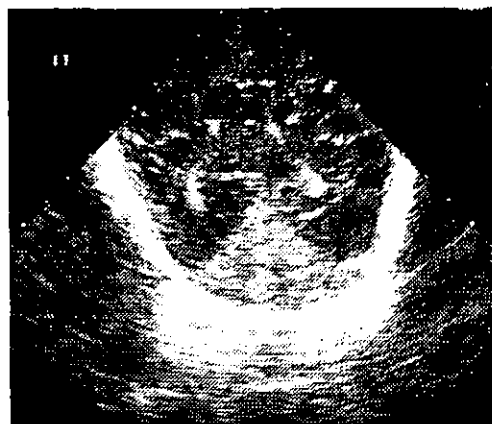
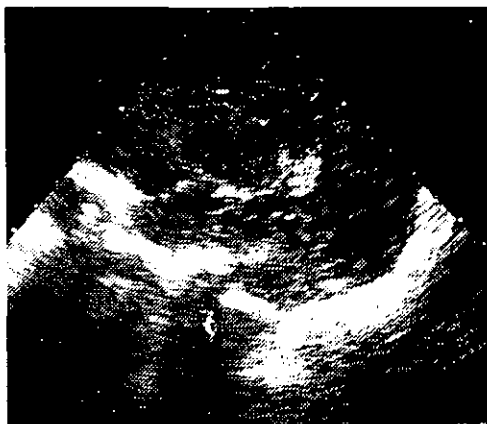
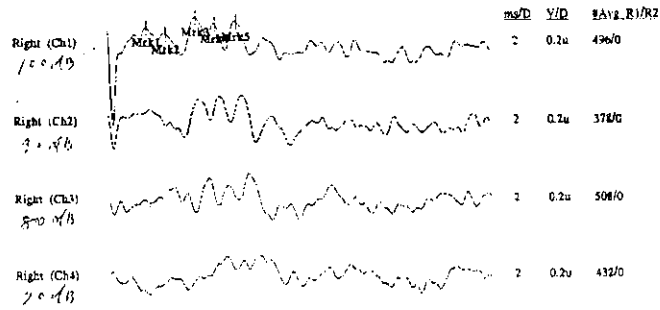
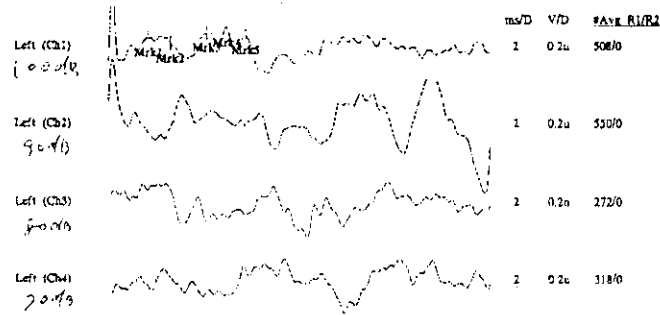


図5. 聴性脳幹反応 (ABR)

右耳



左耳



インフルエンザ脳症の発症要因としての代謝異常症の役割

分担研究者 山口清次 島根大学

研究要旨 インフルエンザ脳症は、それまで健康であった小児がインフルエンザ罹患を契機に突然意識障害などとともに発症する。その発症形態が、先天代謝異常の有機酸血症や β 酸化異常症の一部のそれと類似している。このためインフルエンザ脳症の背景にこれらの疾患が関連していないか、あるいはインフルエンザ脳症の急性期には何らかの有機酸脂肪酸の代謝異常が2次的に起こっていないかなどの疑問がある。

我々の施設には、有機酸代謝異常、 β 酸化異常症の診断を全国から依頼されている。依頼される患者の中にはインフルエンザ脳症をきたし、背景に代謝異常はないかという理由で依頼される患者も少なくない。そこで、インフルエンザ脳症をきたす患者の代謝評価をするために有機酸、脂肪酸の測定方法を確立し、またインフルエンザ脳症を起こして分析を依頼された患者の代謝プロフィールを検討した。インフルエンザ感染をきっかけに急性脳症を発症した患者は67例あった。このうち2例に有機酸代謝異常症をの所見を認めた。1例は軽症型B12依存性メチルマロン酸血症であったが、早期の適切な治療により急速に改善し現在まで後遺症なく経過している。2例目は急性脳症で死亡した後検査したが、非ケトン性ジカルボン酸尿症を示した。これは β 酸化異常症の存在を疑わせる所見である。少なくともインフルエンザ脳症の急性期に2次的に β 酸化系の代謝が抑制されていた可能性を示す。インフルエンザ脳症と考えられている症例の背景疾患として、すべてではないが、軽症型の有機酸血症あるいは脂肪酸 β 酸化異常症がかくれている可能性がある。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は、それまで健康であった小児がインフルエンザ罹患を契機に突然意識障害などとともに発症する。その発症形態が、先天代謝異常の有機酸血症や β 酸化異常症の一部のそれと類似している。このためインフルエンザ脳症の背景にこれらの疾患が関連していないか、あるいはインフルエンザ脳症の急性期には何らかの有機酸脂肪酸の代謝異常が2次的に起こっていないかなどについて解明することを目的とした。

B.C. 研究方法と結果

1) 分析方法の検討

分析は、GC/MSによる尿中有機酸分析をルチンワークとして行なっている。この他に、血中遊離脂肪酸分析による β 酸化異常症の簡便迅速診断法を確立した。これによって、MCAD欠損症、VLCAD欠損症、グルタル酸血症2型の血清を分析したところ、他の方法で異常がハッキリしなかった症例でも β 酸化異常症を精度よく診断できることを確認した。さらに2003年10月よりタンデムマスを導入したので、アシルカルニチン、アミノ酸分析法を過区立中である(現在正常値を作成中)。

2) インフルエンザ脳症を主訴に紹介された患者の代謝プロフィールの解析

2000年～2003年に、島根大学小児科へ有機酸分析を依頼された患者のうち

D.E. 考察と結論

今後は患者の食事や生活の習慣、発症からの時間による代謝プロフィールの変化などを検討するとともに、培養細胞などをもちいた代謝能の評価法を確立して体質評価をしてゆきたい。

F. 研究成果・関連業績

- 1) Shigematsu Y, Hirano S, Hata I, Tanaka Y, Sudo M, Tajima T, Sakura N, Yamaguchi S, Takayanagi M: Selective screening for fatty acid oxidation disorders by tandem mass spectrometry: difficulties in practical discrimination. *Journal of Chromatography B* 792: 63-72, 2003
- 2) Yoshino M, Tokunaga Y, Watanabe Y, Yoshida I, Sakaguchi M, Hata I, Shigematsu Y, Kimura M, Yamaguchi S: Effect of supplementation with L-carnitine at a small dose on acylcarnitine profiles in serum and urine and the renal handling of

acylcarnitines in patient with multiple acyl-coenzyme A dehydrogenation defect. Journal of Chromatography B 792: 73-82, 2003

- 3) Kimura M, Hasegawa Y, Nakagawa K, Kajita M, Watanabe K, Yamaguchi S: A sensitive method for 4-hydroxybutyric acid in urine using gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography B 792: 141-144, 2003
- 4) 山口清次: 有機酸代謝異常に基づく神経障害. 日本臨床別冊、精神医学症候群Ⅱ、p451-455、2003.
- 5) 山口清次: 有機酸代謝異常の診断と治療— 新生児マススクリーニングに向けた新しい動き. 医学のあゆみ 206 (9): 644-649、2003.
- 6) 堀大介、長谷川有紀、木村正彦、山口清次: 有機酸血症の発症時期と予後: 発症後に診断された患者の調査結果から. 日本マス・スクリーニング学会誌 13: 31-37、2003.
- 7) 山口清次: 新生児マススクリーニングの最近の動向. 日本小児科学会誌 (2003) 107: 1321-1326, 2003.
- 8) 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症のマス・スクリーニングの意義. 特殊ミルク情報 39: 12-19、2003.