

ズンの全国調査から、「特異的治療」の中でも(B)メチルプレドニゾン・パルス療法の有効性が明らかとなった。このことから、本研究班としてはメチルプレドニゾン・パルス療法を推奨する。一方、主治医の「有効であった」との回答が多く、また全国調査の中で最も多く施行されていた(C)γ-グロブリン大量療法も「特異的治療」に加えている。

これらの「特異的治療」にもかかわらず病状の改善を図ることができない場合には、「3.特殊治療」(A)脳低体温療法、(B)血漿交換療法、(C)シクロスボリン療法、(D)アンチトロンビンⅢ大量療法の実施を考慮する。しかし、これらの治療法の効果については、本症の病態から有効性が推測されるが、そのエビデンスは得られていない。また、これらの特殊治療の実施は、いずれも三次・高次病院との連携・転送が必要となり、それぞれの地域の実情に合った連携システムの構築が望まれる。

1. 支持療法

2. 特異的治療

- ・抗ウイルス薬(オセルタミビル)
- ・メチルプレドニゾン・パルス療法
- ・γ-グロブリン大量療法

3. 特殊治療

- ・脳低体温療法
- ・血漿交換療法
- ・シクロスボリン療法

・アンチトロンビンⅢ大量療法

1. 支持療法

本症の治療において、全身状態の管理は重要である。この支持療法は、後述の特異的治療とともに大きな役割を果たす。

1. 心肺機能の評価と安定化

1)緊急の心血管系評価:意識レベルの評価、呼吸状態の把握、循環系の異常サインの把握
2)モニタリング:体温、呼吸数、血圧、SpO₂、心電図など

3)気道の確保:気道の開放、呼吸状態の把握
4)換気確保(自発呼吸で十分な換気が確保されない場合):pCO₂は正常域(35-50mmHg)とし、極端な過換気は行なわない。

5)酸素投与:SpO₂ 90-95%を保持できるように努める。極端な変動は避ける。

6)静脈ルートの確保

7)補液の開始

① 循環血漿量の確保:生食または乳酸リンゲルを用いる。

・代償性ショックのとき:心筋炎が否定できないときは10 ml/kg量、それ以外は20 ml/kg量をショックから離脱するまで適時(1回5~10分かけて)繰り返す。
・血圧が安定したら、その後は初期輸液、補正、維持輸液へ移行。

・末梢循環不全を認めたら、DOBないしDOA 5 μg/kg/minで開始。

・血圧が安定しない場合:エピネフリン(0.1%ボスミン®)0.01 mg/kg IV/IOか0.1 mg/kg気管内投与 DOBないしDOA 5 μg/kg/minで開始。

② 電解質の補正

・Naの急激な低下(1日12mEq/l以上)を避け

る(低張の維持輸液は危険、電解質のモニタは必須)。

・低 Ca に対して塩化カルシウム 20 mg/kg IV 投与。

③ 酸塩基平衡: 急激な補正は避ける。NaHCO₃ の投与は必ずしも必要ない

④ 血糖値: 100~150 mg/dl を保つ。

8) 血圧の維持: ショックに対して DOA か DOB (5 μg/kg/min) を開始し、血圧をモニタリングしつつ増減する。

1. けいれんの抑制と予防

1) 今まさに起きている発作を抑制するのに一般的に用いられる薬剤・投与量・投与経路は以下のごとくである。坐薬はこの目的には適さない。

薬剤名	投与量	投与経路
ジアゼパム	0.5-1mg/kg	緩徐に静注
フェニトイン	20mg/kg	1mg/kg/分以下の速度で緩徐に静注
フェノバルビタール	20mg/kg	筋注
ミダゾラム	0.2-0.3mg/kg	緩徐に静注

1) 発作予防目的の抗けいれん薬は重症度を考慮して投与する。単発あるいは短い発作が数回であれば過剰な薬剤投与は控え、重積や著しい群発の場合は強力な抗てんかん薬の投与が必要である。

薬剤名	投与量	投与経路
ミダゾラム	0.1-0.5mg/kg/時	持続点滴
フェノバルビタール	20-30mg/kg/日	分 2-3 で筋注
チオペンタール*	2-5mg/kg/時	持続点滴
ベントバルビタール*	1-5mg/kg/時	持続点滴
チアミラール*	2-5mg/kg/時	持続点滴

*できれば、集中治療室にて呼吸管理下で

行う。脳波モニタリングも必要。

3. 脳圧亢進の管理

1) D-マンニトール (20% マンニトール®2.5~5ml/kg) を 1 時間で点滴静注する。これを 1 日に 3~6 回繰り返す。

* 低血糖のとき、グリセオールの使用で症状の悪化をみることがある。

4. 体温の管理

1) 身体の冷却方法: 腋下温で 40°C を越える場合には解熱を図る。衣服は薄着とし、頭部・腋下・そけい部のアイスパック・送風・冷拭などを行う。

2) 解熱剤: アセトアミノフェン 10 mg/kg/回 (経口、座薬) を使用してよい。

* アスピリン、ジクロフェナク Na、メフェナム酸は禁忌である。

5. 搬送: 患者の状態から、より高次の医療機関での治療が必要などときには緊密な連携のもと患者の搬送をおこなう。

2. インフルエンザ脳症の特異的治療法

A. 抗ウイルス薬(オセルタミビル)

投与方法

オセルタミビル 2mg/kg/回 (最大量 75mg) を 1 日 2 回、原則 5 日間投与を行う。

意識障害例に対しては、胃管を使用して投与する。

注意事項

オセルタミビルについては、1 歳未満の乳児に対する安全性及び有効性は確立していない。しかし、2004 年の日本小児科学会薬事委員会の中間報告など、乳児でのオセルタミビル使用市販後調査では重篤な副作用は報告さ

れていない。したがって、現段階では脳症を発症した1歳未満の乳児に対してもオセルタミビル使用が望ましいと考える。しかし、1歳未満の乳児に使用するには、患児の家族に十分な説明を行い同意を得る必要がある。

期待される効果

インフルエンザ発症後48時間以内に投与することにより有熱期間を短縮する効果がある。インフルエンザ脳症では原則として中枢神経系内にウイルスの増殖は認められないが、脳症の誘引となる気道局所の感染の拡大を抑制することが期待される。

B. メチルプレドニゾロン・パルス療法

投与方法

メチルプレドニゾロン 30mg/kg/day (最大量1g/day)を2時間かけて点滴静注する。これを原則3日間連続して行う。

ステロイド薬による血栓形成の予防として、パルス療法終了翌日までヘパリン 100～150IU/kg/dayによる抗凝固療法を併用する。

注意事項

- ・血圧の変動が認められることがあるため、パルス療法開始時から終了後2時間頃まで、適時血圧測定を行う。血圧変動時は点滴静注時間を延長する。
- ・投与前より血圧が高い例では、パルス療法の代わりに水溶性プレドニン 2mg/kg/dayを行う。
- ・適時、尿糖チェックを行う。高血糖に注意が必要である。
- ・投与前または投与期間中に眼圧の測定を行う。

期待される効果

メチルプレドニゾロンの中枢神経系への移行は良好で、中枢神経系内の高サイトカイン

状態や高サイトカイン血症の抑制に有効と考えられる。また脳浮腫を軽減する効果もある。

*2002/03、2003/04シーズンの全国調査の解析から、メチルプレドニゾロン・パルス療法を施行した患者のうち、早期(脳症発症1～2日目)にメチルプレドニゾロン・パルス療法を行った症例で予後が比較的良好であったというデータが得られた(図1)。エビデンスは限られているが、特に予後不良と予想される例には早期のメチルプレドニゾロン・パルス療法が望まれる。

C. ガンマグロブリン大量療法

投与方法

ガンマグロブリン 1g/kgを10～15時間かけて点滴持続静注する。

(ガンマグロブリン使用量は患児の状態に応じて適宜変更する)

注意事項

特に治療開始初期にアナフィラキシーを生じることがあり、注意深い観察とバイタルサインのチェックが必要である。

期待される効果

インフルエンザ脳症の経過中に生じる高サイトカイン血症に対して有効と考えられる。

しかし、脳症に対する治療効果についてまだ十分なエビデンスは得られていない。

3. インフルエンザ脳症の特殊治療

インフルエンザ脳症の治療に関する過去の調査では、以下の特殊治療を実施した例は少数であり、脳症に対する治療効果についてはまだ十分なエビデンスは得られていない。本治療の実施にあたっては、一定の経験が必要であり、高次医療施設で行うことが望ましい。

A. 脳低体温療法

実施方法

ブランケット冷却加温システムを使用し、体温を 33.5～35.5℃、脳温(鼓膜温)を 33.5～35.5℃に維持する。低体温実施期間は3日間以上、7日間以内程度を目安とする。

脳波で $\delta \Rightarrow \theta$ 波がみられれば復温を開始する。復温は、画像所見、髄液所見を参考として 0.5℃/12 時間と緩徐に行う。血小板減少、凝固系の変化などは復温時に問題を起しやすいため、ゆっくり復温することが重要である。また、経管栄養もあわせて開始する。

麻酔は導入時には、強い麻酔作用と頭蓋内圧降下作用を期待してペントバルビタールを用いる。体温が安定期に入ればミダゾラムへ変更する。筋弛緩剤も併用する。

期待される効果

過剰な免疫反応および代謝を抑制し、神経障害の拡大を阻止することを目的とする。

B. 血漿交換療法

実施方法

1日1回の血漿交換の処理量は循環血漿量とし、回路の体外循環量による血漿交換の効率を考慮すると、3日間で全血漿の置換が行われることになるので、3日間を1クールとして実施する。置換液は、未知の感染因子の混入をなるべく回避するため、凍結新鮮血漿(FFP)は用いずに、5% アルブミン液を使用する。しかし凝固異常が認められる場合には、FFP を用いることもある。ヘパリンや、凝固異常がある場合にはフサンを用いて抗凝固療法を行う。

循環血漿量：体重(kg) × 1000/13 × (1-Ht(%)/100)

期待される効果

高サイトカイン血症の改善により、細胞障害・組織障害の進行を阻止する可能性がある。

C. シクロスポリン療法

投与方法

シクロスポリン 1～2 mg/kg/日を持続点滴静注する。7日間は継続して投与を行い、患者の状態・検査所見から、投与の継続または中止を決定する。

(シクロスポリンの血中濃度は、肝不全、腎不全時には上昇することに注意)

期待される効果

高サイトカイン血症によるアポトーシスを抑制し、臓器障害の進行を阻止することを目的とする。

D. アンチトロンビン(AT)-Ⅲ大量療法

投与方法

播種性血管内凝固因子症候群(DIC)を伴ったインフルエンザ脳症に対し、ATⅢ 250 単位/kg(1時間)点滴静注とし、5日間連続投与する。ヘパリン療法は ATⅢの効果を抑制するので併用しない。

期待される効果

インフルエンザ脳症の臓器障害では、血管内皮障害が重要な役割を担っている。血管内皮の障害による二次的な凝固線溶系の異常とそれに続く好中球の活性化による組織障害に対して有効であると考えられる。

E. 結論

けいれん、意識障害で来院した患児について、迅速診断法でインフルエンザ・ウイルスの同定が行われたならば、「インフルエンザ脳症ガイドライン」に沿って患児の病態の評価を行い、その後できるだけ早期にメチルプレドニゾ

ロン・パルス療

法を実施すべきである。なお、メチルプレドニゾン・パルス療法は高血圧症、眼圧の上昇例には禁忌である。それ以外であれば、この方法による有害事象の発生はほとんどないと考えてよい。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

インフルエンザ脳症の病型分類と各型の問題点

分担研究者 水口 雅 東京大学医学部附属病院小児科 助教授

研究要旨

インフルエンザ脳症を主な病態にもとづいて3群に大別し、各群について現在までの研究成果と問題点を総括した。第1群（代謝異常）では脂肪酸・有機酸代謝異常症の症例が見いだされ、治療薬としてのグリセロールの使用が問題視された。第2群（サイトカインの嵐）では複数の症候群の診断基準が曖昧なため、包括的な分類を確立し得なかったが、メチルプレドニゾン・パルス療法などの導入により治療成績は向上した。第3群（痙攣重積型）に関する知見は急速に増え、新たな疾患概念として確立しつつあるが、早期診断の開発と治療効果の評価が今後の課題である。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は複数の症候群を含む不均一な病態である。したがって包括的な病型分類を確立し、病型ごとに適切な診断基準と治療方針を作ることは、インフルエンザ脳症研究の主目的のひとつである。

インフルエンザ脳症を頭部画像所見や臨床所見にもとづいて包括的に分類する試みは、1990年代に木村（横浜市立大学）

や塩見（大阪市立総合医療センター）により始められた。厚生労働省インフルエンザ脳症研究班（以下、本研究班）発足後は塩見のほか水口（自治医科大学、のち東京大学）、奥村（名古屋大学）らも病型分類研究に参画し、各々の立場からの分類案を提唱した。

各研究者による分類は大筋では類似している。しかし頭部画像所見と臨床所見をどう組み合わせるか、どちらに比重を

置くか、臨床所見のうちどれを最重要とみなすかなどについては研究者間に意見の不一致が残っている。また、個々の研究者の見解も臨床経験の蓄積と研究の進歩にともない、経年的に変化してきている。

本稿では平成17年度末の時点における私の病型分類を示し、各型でいま問題になっているポイントを明確にするよう試みた。

B. 方法

本研究班の平成15～17年度班会議における発表と研究報告書を資料として、インフルエンザ脳症の病型分類を行い、各型における問題点を整理した。

C. 結果と考察

インフルエンザ脳症を3群に大別し、各群をさらに分類し、問題点を提示する。

1. 代謝異常を主な病態とする群

a. 各種の先天代謝異常症

脂肪酸・有機酸などの代謝に関わる遺伝性の代謝異常症で、ほとんどは単一酵素の欠損症である。狭義の急性脳症ではないが、実用的な見地からは広義の急性脳症に含め

た方が良いと考えられる。実際、インフルエンザ脳症の数～10%を占めるという。

b. 古典的Reye症候群

現在では稀であり、各種の先天代謝異常症がすべて適切に除外診断された場合、真の古典的Reye症候群が残るのか（幻の症候群と化したのではないか？）という疑問が国内外で出ている。本研究班の中にも、この症候群の存在を無視する意見と、まだ一定数の発症があるとする意見がある。

c. 問題点

この群は顕著な肝機能異常、低血糖、高アンモニア血症など血液生化学検査における異常所見を特徴とする。これらの所見を有する症例において、グリセロールを脳浮腫治療薬として用いることの危険性が本研究班で討議された。理論的には危険と考えられるが、実際の臨床例に関する知見は乏しい。この危険性を脳症一般に対しどこまで汎化して考慮すべきかが明確でなく、診療ガイドラインにどう記載するかが難しい。

2. サイトカインの嵐を主な病態とする群

a. 急性壊死性脳症（ANE）

頭部画像所見（両側視床の対称性病変）

が本症候群に特徴的なため、診断は容易で、疾患概念の輪郭も明確である。しかし同一ないし類似の所見を呈する他の脳症も報告されている（水口ら、平成17年度報告書参照）。2000年の治療指針発表後も、ANEの予後は相変わらず不良である。副腎皮質ステロイド治療を画像所見出現前に受けると有効である可能性を示唆する症例が最近、報告された。「脳症の疑い」ないし「けいれん後昏迷」の時期における治療内容を今後さらに検討する余地があるかも知れない。

b. Hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群 (HSES)

高熱、下痢、出血傾向、DIC、腎不全、高Na血症などの臨床症状・検査所見により特徴づけられる。しかし、すべての症例がこれらの全部を有する訳ではなく、どの所見が最も重要（本質的）で、診断基準に必須と考えるかは、研究者により見解が分かれる。したがって非定型例の診断には疑義があり、疾患概念の輪郭が不明確である。頭部画像では大脳皮質のびまん性浮腫を呈する例が多いが、「びまん性皮質型」と本症候群が同一という訳ではない。

c. Reye 様症候群

肝機能障害という非特異的検査所見で定義づけられる、きわめて不明確な症候群である。頭部画像検査では全脳のびまん性浮腫を示しやすい。Reye 様症候群とオーバーラップする概念として「全大脳型」（画像所見から定義）、「急性脳腫脹型」（臨床経過から定義）などがある。しかし前者は HSES や痙攣重積型の最重症型と区別がつかず、後者の診断基準も明確とは言い難い。

d. 問題点

本群を包括的に分類する（カテゴリ間の境界線を明瞭に引き、全症例がどのカテゴリに入るかを明確にする）試みはいまだ成功していない。現段階では ANE（明確なカテゴリ）、HSES（明確でないが特徴あるカテゴリ）、その他（Reye 様症候群を含む）に三分するのが実用的と考える。

治療面では近年、本群の患者の多くでメチルプレドニゾロン・パルス療法に代表される治療法が効果を挙げてきている。しかし ANE に代表される難治性の病型、治療不応性の症例も存在するので、炎症性サイトカインの阻害薬など新たな治療

法を模索する方向も、今後の検討に値する。

3. 痙攣損傷を主な病態とする病型(痙攣重積型急性脳症)

a. 両側前頭葉を主として障害する乳幼児の急性脳症 (AIEF)

b. hemiconvulsion-hemiplegia 症候群

c. その他の痙攣重積型急性脳症

痙攣重積型急性脳症に関する認識は平成 15～17 年度の研究を通じ、大いに深まった。臨床経過の特徴(第 1 病日の痙攣重積、第 4 病日頃の部分発作群発、その後の大脳皮質機能低下)、頭部画像の特徴(第 1 病週における大脳皮質の局所性浮腫とその分布(lobar edema, centro-occipital sparing, bright tree appearance)、第 2 病週以降に進行する皮質の萎縮と血流低下)が明らかにされた。AIEF は新しい症候群として提唱された。テオフィリン製剤の内服、静注が痙攣重積型のリスクファクターとなる可能性が示唆された(ただし統計学的証明には至っていない)。第 1 病週における髄液サイトカインの増加、第 2 病週以降における髄液チトクローム C の増加など、病態生理を示唆する所見も蓄積された。

d. 問題点

通常、痙攣重積型は第 1～3 病日には熱性痙攣複合型と鑑別し得ない。この時期における早期診断法の開発が今後の研究課題である。また、脳浮腫がびまん性に広がってしまった最重症例(テオフィリン関連の症例に多い)における第 2 群との区別の基準をどう定めるかも問題である。治療については、第 4 病日以降におけるパルス療法などの治療がすでに広まっているが、その有効性の評価は困難である。フリーラディカルスカベンジャーなど、他の治療薬の可能性も、今後検討すべき問題である。

D. 研究発表

省略(平成 17 年度報告書参照)。

インフルエンザワクチンの脳症予防効果程度の推定

分担研究者	玉腰暁子	国立長寿医療センター
主任研究者	森島恒雄	岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学
分担研究者	富樫武弘	市立札幌病院小児科
	奥野良信	大阪府立公衆衛生研究所感染症部
	宮崎千明	福岡市立西部療育センター

研究要旨

今までに得られているデータを元に全小児がインフルエンザワクチンを接種した場合に発症を防ぐことのできる脳症患者数を推定した。インフルエンザ発症者に占めるワクチン接種者の割合を30%、脳症発症者に占めるワクチン接種者の割合を20%、ワクチン接種者における発症予防効果を25%、現状での脳症発症者を年間100人と仮定したところ、全ての小児がワクチンを接種した場合には、約45名の脳症発症を予防できる可能性が示唆された。

A. 目的

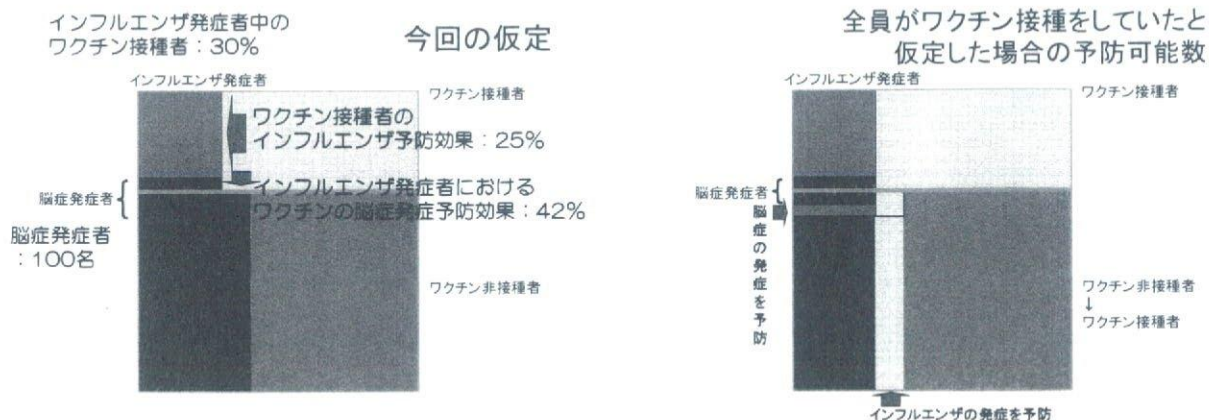
インフルエンザ脳症は毎冬100-200人の乳幼児が罹患し、約1/3が死亡、1/3に後遺症を残す疾患である¹⁾。治療方法などに関するガイドラインが公表されたが、発症そのものの予防ができればベストである。そこで、仮に全国の小児(0-6歳)すべてがワクチンを接種したとしたら、何人程度の発症が予防できる可能性があるのか、今までのデータを用い推定した。

種者の割合を30%、インフルエンザ脳症発症者に占める同割合を20%と仮定した。このことより、インフルエンザ発症者における脳症発症に対するワクチン接種のORは0.58と推計され、脳症発症予防効果を42%とした。ワクチン接種者におけるインフルエンザ発症予防効果(非接種者の発症率に比べどれだけ発症せずにすんだかを示す)は加地らの報告²⁾で0.76とされていることより25%、インフルエンザ脳症患者の発生数は、年間100人と仮定した。

B・C. 方法と結果

今までの3回の調査の結果から概数として、インフルエンザ発症者(脳症非罹患)に占めるワクチン接

種者全員がワクチンを接種した場合に上述した割合でインフルエンザの発症、ならびに脳症の発症が予防できるとすると、100名の発症者中



45名は罹患せずに済むと推測された。

D. 考察

非常にラフな検討を試み、ワクチン接種によりインフルエンザの発症、ならびに脳症の発症が一定割合で予防できると仮定すれば、現在発生しているインフルエンザ脳症患者の45%が罹患せずに済むと考えられた。しかし、この数年、ワクチン接種率は上昇傾向にある。ワクチンに相当程度の脳症発症予防効果があるとすれば、脳症発症者数は減少してもよいと考えられるにもかかわらず、そのような傾向は見出されていない。実際にはワクチン株とその年の流行株の不一致もあること、仮定に用いた数字が確実ではないこと、などから、性急に結論を出すことは困難と考えられる。

個人情報保護意識の高まりから、特に症例に関する調査が困難になりつつある。しかし、正確なデータに基づかねば、公衆衛生上必要な施策を検討することはできない。今後は、インフルエンザならびに脳症患者の発生状況、小児のワクチン接種状況を一定のフォーマットで収集することを検討することも必要と考えられる。

文献

1. 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、他. インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. 日本医事新報 No.3953:26-28;2000.
2. 加地正郎ら. 乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究. 平成14年度厚生科学研究費補助金研究報告書.

E. 結論

全小児がインフルエンザワクチンを接種した場合に発症予防できる脳症患者数を推定したところ、年間約45名の脳症発症を予防できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

玉腰暁子. インフルエンザ脳症とインフルエンザワクチン. 小児科診療 2004; 67: 1919-1924.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

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

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

平成15年度：インフルエンザ脳症の急性期にPET・SPECTを施行し脳機能評価を行った。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、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。

平成16-17年度：インフルエンザ脳症発症の病態生理に、炎症性サイトカインなどが重要な役割を果たしていることが示唆されているが、その詳細は不明な点が多い。今回、インフルエンザ脳症と同様に、サイトカインストームが重要と考えられている川崎病とのサイトカインプロファイルの相違を検討した。インフルエンザ脳症7名と川崎病47名、コントロール群13名を対象に、急性期の血清を用いて17種類のサイトカイン・ケモカインを測定した。インフルエンザ脳症の患者血清の方が、川崎病より有意に高値を示したサイトカイン・ケモカインはIL-8とMCP-1、両疾患ともに高値を示したものはIL-6、IL-10、G-CSFであった。急性期以降経過が追えた痙攣重積型で重度の後遺症を来した1名と後遺症なく経過した2名では、これらサイトカインの経過に相違が見られた。インフルエンザ脳症でIL-8やMCP-1の産生亢進は、好中球、単球の接着を誘導し、その病態に強く関与する可能性が示唆され、治療へのアプローチとして重要と考えられた。

研究協力者 村松一洋
小林 徹
井上佳也
群馬大学大学院医学系小児生体防御学

インフルエンザ脳症の発症病態生理に関しては、不明な点が多い。その病態に、炎症性サイトカインの重要性が指摘され、特に、IL-6 高発現が、病態下においては、神経毒性となる可能性が示唆されている。

一方、川崎病は、小児の代表的な血管炎であり、その病態に炎症性サイトカインなどが血中で上昇していることが示されている。

このように、両疾患において、その病態にサイトカインストームが何らかの役割を果たしている可能性が強く示唆されている。我々は、これら2つの疾患においてサイト

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。

カインプロファイルに相違があるかどうかを、両疾患の血清中サイトカインを測定し検討することを目的とした。

B. 研究対象と方法

平成15年度

【症例1】4才、男児

主訴：発熱、意識混濁

インフルエンザ脳症（B型）で、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、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

インフルエンザ脳症（B型）で、AST 263 IU/l、ALT 103 IU/l、LDH 899 IU/l、Ferritin 4272 pg/mlと異常を認めた。

治療としては、両症例とも全身管理と特異療法により後遺症なく完治できた。急性期と回復期に頭部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。

平成16-17年度

群馬県で発症したインフルエンザ脳症患者で、群馬大学医学部附属病院ICUに入室した7名（年齢は6ヵ月から11歳）の患者でインフルエンザA型が5名でB型が2名である。画像的には軽度の脳浮腫から急性壊死性脳症（acute necrotizing encephalopathy）など種々であった。死亡は4名、重度後遺症が1名、改善が2名である。血液は、入院時および経過が追えた一部の症例において経時的に採血した一部を血清保存した。

一方、川崎病は、群馬県内で治療をうけた47名で、治療としてのγグロブリン製剤が投与される前の血液を採取した。コントロールは、川崎病の症例と年齢を一致し、先天性心疾患などで受診した13名の患者から採血した。血中のサイトカイン測定は、Bio-Plex（日

本バイオラッド社）を用い、17項目までのサイトカインを同時に測定した。

C. 結果

平成15年度

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。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。

平成16-17年度

川崎病とインフルエンザ脳症の両者が、コントロール群と比較して有意に上昇していたものはIL-6、IL-10、G-CSFで、川崎病のみ上昇していたものが、TNF-α、IL-2、IL-5、IL-17であった。一方、両疾患で上昇していたが、インフルエンザ脳症の患者血清の方が、有意に高値をしめしたものは、IL-8とMCP-1であった。

IL-7、IL-13、MIP-1b、GM-CSF、IL-4、IL-12では、両疾患で明らかな上昇は認めなかった。

インフルエンザ脳症患者の予後との関連を検討したところ、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-αが予後不良群（死亡および重度後遺症）で高値を示した。

痙攣重積型で重度の神経学的後遺症を残した1名と後遺症なく生存した2症例でサイトカイン・ケモカインの経過が追えることができた。その結果、IL-8、IL-6、IL-10、G-CSF、MIP-1において後遺症を残した患者においては、病初期に非常に高値であったものが、経過を経るごとに低下していた。一方、後遺症がなかった2症例において、

病初期には高値ではあったが、後遺症を残した症例に比して一桁ぐらい低く、その後、日時の経過とともに低下していた。

D. 考察と結論

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。

インフルエンザ脳症と川崎病では、炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの両者が上昇することは、以前の報告と一致していた。一方、インフルエンザ脳症では、IL-8やMCP-1が川崎病と比しても高値であり、病態の違いの説明になる可能性が示唆された。これらのケモカインは、CXCR1/CXCR2を発現する好中球、CCR2などを高発現する単球の接着を誘導し、その病態に強く関与する可能性が示唆され、治療へのアプローチとして重要と考えられた。

E. 研究発表

学会発表

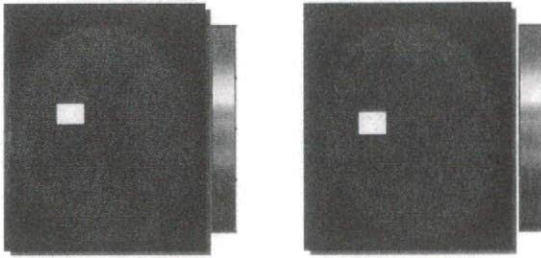
1) 柴徳生、滝沢琢己、荒川浩一、湯原幸弘、渡部登志雄、岡田恭典、友政剛、PET・SPECTにて視床・基底核障害を確認したインフルエンザ脳症の一例、群馬県核医学研究会会誌18; 17-18. 2003.

2) 荒川浩一：インフルエンザ脳症ガイドライン、小児科学会群馬地方会教育講演 2005. 11 (前橋)

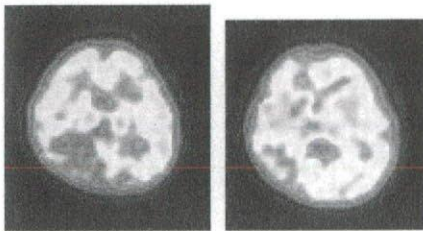
F. 知的所有権の取得状況

なし

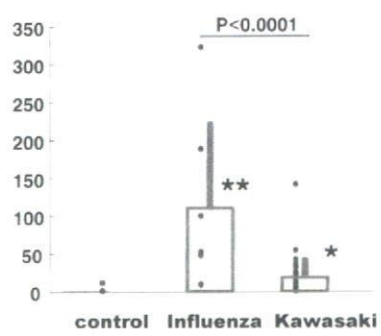
症例 1 FDG-PET



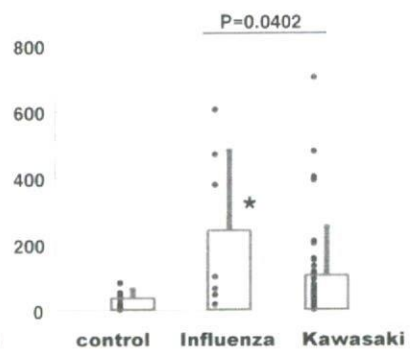
症例 2 の急性期FDG-PET



IL-8



MCP-1



厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

インフルエンザ脳症の病態解明を目指した基礎的、臨床的研究

研究分担者 細矢光亮（福島県立医科大学・講師）

研究要旨

インフルエンザ脳症の神経症状発症時、増悪期、回復期に血清および髄液を採取し、炎症のマーカーとして炎症性サイトカインを、アポトーシスのマーカーとしてチトクローム c を測定した。その結果、インフルエンザ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ことが示された。急性脳症の予後と急性期の各種血液マーカーを比較すると、血液中のチトクローム c が死亡や後遺症などの重篤な予後を予測する因子として最も優れていた。以上より、インフルエンザ脳症においては、ウイルスの感染に伴い血管内で炎症性サイトカインが産生され、血管内皮細胞がアポトーシスをきたした症例では重篤となり、高度後遺症や死亡の転帰をとるのではないかと考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症の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。

また、急性脳症の予後予測因子を検討する目的で、急性脳症の予後と神経症状発症時の各種生化学マーカー、炎症性サイトカイン、チトクローム c などの検査成績とを比較した。

B. 研究方法

I. 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

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。

II. 予後予測因子の検討

- 1) 急性脳症と診断した 29 例より、神経症状の発症時（発症日）、および神経症状の増悪期（発症翌日）に血液を採取した。11 例が死亡、6 例が後遺症を残し、12 例が軽快した。原因となった感染症は、インフルエンザウイルスが 13 例、ヒトヘルペスウイルス 6 型が 2 例、ロタウイルスが 1 例、エンテロウイルスが 1 例で、原因不明が 12 例であった。
- 2) 血液一般検査では、ほとんどの施設で緊急検査が可能な、AST、ALT、LDH、Hb、Cr を指標として選択した。炎症の指標として、血清中 TNF- α 、s TNF-R1、IL-6 を選択し、市販の ELISA キットを用いて測定した。アポトーシスの指標として、血清中チトクローム c 濃度を ECLIA 法により測定した。ROC 解析により、各種血液マーカーの予後予測能力を比較した。

C. 研究結果

I. 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（図 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た。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。髄液中 TNF- α 濃度は常に低値であった。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、脳萎縮をきたした後遺症群においては回復期に著

しく上昇した。

II. 予後予測因子の検討（図 2）

「死亡と後遺症」の予後予測因子としては、チトクローム c、s TNF-R1、AST、IL-6、TNF- α が優れていた。特に、チトクローム c の正診率が高かった。「死亡」の予後予測因子としては、Hb、Cr、s TNF-R1 が優れていた。病初期に血清中チトクローム c (>45 ng/ml)、s TNF-R1 (>2000 ng/ml)、AST (>58 IU/dl)、IL-6 (>60 ng/ml)、TNF- α (>15 ng/ml) が「死亡と後遺症」を予測する感度は、それぞれ 93%、79%、82%、77%、60%、特異度は、それぞれ 100%、89%、83%、100%、100%であった。

D. 考察

インフルエンザ脳症の発症時、TNF- α とチトクローム c の濃度は、血液中で高値であり、髄液中では上昇がないことから、脳症の発症には血管内の炎症とアポトーシスが関与すると推定された。回復期、チトクローム c 濃度は血液中では低値であったが、髄液では後遺症をきたした例で著明に増加したことから、脳萎縮には中枢神経系のアポトーシスが関与すると推定された。

急性脳症の重症例（死亡と後遺症）では、発症時にアポトーシスのマーカーであるチトクローム c と炎症のマーカーである TNF- α 、s TNF-R1、IL-6 が血液中において高値を示した。特に、血中チトクローム c が「死亡と後遺症」の予後予測因子として優れていた。これは、急性脳症の重症化に、血管内皮細胞のアポトーシスが関与することを示唆した。急性脳症の死亡例では、病初期に Hb と Cr が高値を示した。これは、大量の血漿が血管外に漏出したために、血液の

濃縮と腎血流量の低下を来たしたためと考えられた。

E. 結論

インフルエンザ脳症においては、ウイルスの感染に伴い血管内で炎症性サイトカインが産生され、血管内皮細胞がアポトーシスをきたした症例では重篤となり、高度後遺症や死亡の転帰をとるのではないかと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiroyuki Morita, Mitsuaki Hosoya, Asako Kato, Yukihiro Kawasaki, Hitoshi Suzuki. Laboratory characteristics of acute encephalopathy with multiple organ dysfunctions. Brain & Development, 27:477-482, 2005.
- 2) Mitsuaki Hosoya, Hiroyuki Nunoi, Muneo

Aoyama, Yukihiro Kawasaki, Hitoshi Suzuki. Cytochrome c and tumor necrosis factor- α values in serum and CSF of patients with influenza-associated encephalopathy. Pediatric Infectious Disease Journal, 24:467-470, 2005.

- 3) Mitsuaki Hosoya, Yukihiro Kawasaki, Masahiko Katayose, Hiroko Sakuma, Masakatsu Watanabe, Etsuo Igarashi, Muneo Aoyama, Hiroyuki Nunoi, Hitoshi Suzuki. Prognostic predictive values of serum cytochrome c, cytokines, and other laboratory measurements in acute encephalopathy with multiple organ failure. Archives of Disease in Childhood, in press, 2006.

G. 知的所有権の取得状況

なし

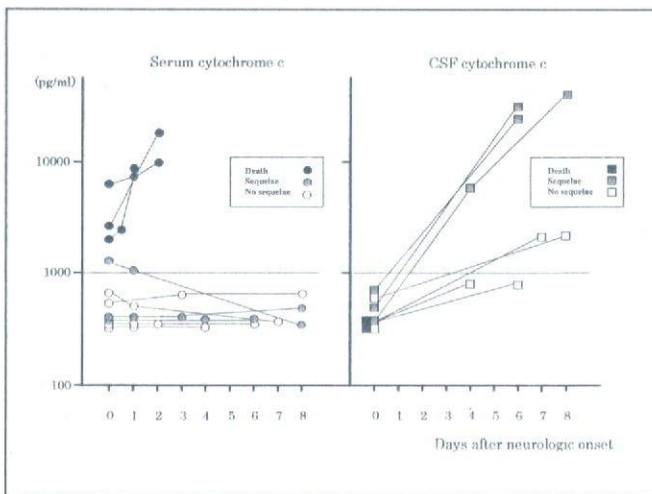


図1 血液及び
髄液中チトクロームc濃度

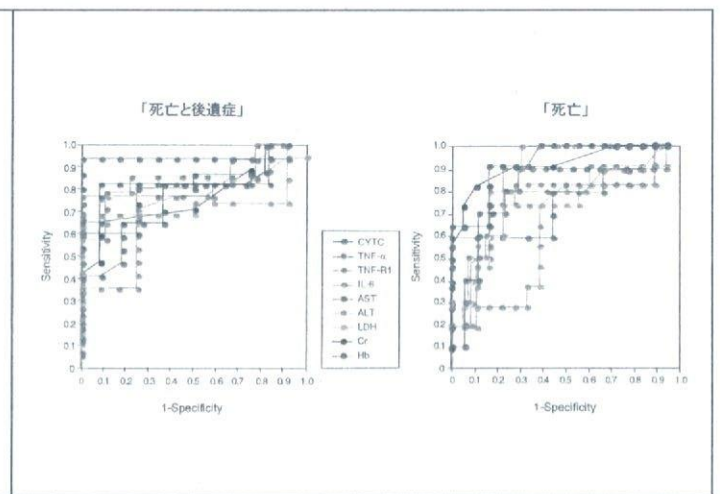


図2 予後予測因子

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

インフルエンザ脳症の免疫病態に関する研究

分担研究者 市山高志 山口大学小児科・講師

研究要旨

目的:インフルエンザ脳症の病態をサイトカイン解析および matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)、tissue inhibitors of metalloproteinases 1 (TIMP-1) の動態から解析した。

方法:対象はインフルエンザ脳症、インフルエンザ関連熱性痙攣、合併症のないインフルエンザ、疾患コントロールとして伝染性単核球症 (EB ウイルス感染症)、RS ウイルス感染症。方法は急性期の髄液中および血清中サイトカイン (IL-6、TNF- α 、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1)、IL-10、interferon- γ 、IL-2、IL-4、soluble E-selectin (sE-selectin)) および血清 MMP-9、TIMP-1 値を CBA 法、ELISA 法で測定した。

結果:血清中 IL-6、sTNFR1、IL-10、髄液中 IL-6 は脳症予後不良群で有意に高値だった。血清 MMP-9 では脳症予後不良群が合併症のないインフルエンザ、正常対照群に比し、有意に高値だった。合併症のないインフルエンザは、EB ウイルス感染症、RS ウイルス感染症に比し、血清 MMP-9 と MMP-9/TIMP-1 比は有意に高値で、血清 TIMP-1 有意に低値だった。結論:血清中 IL-6、sTNFR1、IL-10、髄液中 IL-6 は重症度の指標になりうることが示唆された。インフルエンザウイルス感染では MMP-9、TIMP-1 のアンバランスが生じ、脳血管関門機能が低下しやすい状態にあることが示唆された。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症の免疫病態を検討するため血清中および髄液中サイトカインを測定した。さらに本症の病態における脳血管関門機能の関与を血清 matrix metalloproteinase-9(MMP-9)および tissue inhibitors of metalloproteinases 1 (TIMP-1) の面から解析した。

(IL-6、TNF- α 、interferon- γ 、IL-2、IL-4、IL-10)、ELISA キット (sTNFR1、sE-selectin、MMP-9、TIMP-1) を使用して行った。

(倫理面への配慮)

本研究は血清および髄液を用いた実験であり、個人名は特定されず、倫理面への影響は皆無である。

B. 研究方法

対象はインフルエンザ脳症 (IE) 35 例、インフルエンザ関連熱性痙攣 (IFS) 20 例、合併症のないインフルエンザ (Flu) 46 例、疾患コントロールとして伝染性単核球症 (EB ウイルス感染症) 8 例、RS ウイルス感染症 37 例。方法は Cytometric Bead Array

C. 研究結果

血清中 IL-6、sTNFR1、IL-10 は IE 予後不良群で、IE 予後良好群、IFS、Flu に比し、有意に高値だった。特に死亡 5 例では血清中 IL-6、sTNFR1、IL-10 は著明な高値を示し、死亡例を除いた IE 予後不良群に比しても

有意に高値だった。血清中 sE-selectin は IE 予後不良群の一部の症例で高値だった。髄液中 IL-6 は IE 予後不良群で、IE 予後良好群、IFS に比し、有意に高値だった。血清 MMP-9 では脳症予後不良群（死亡 7 例、後遺症 10 例、計 17 例）が Flu、正常対照群に比し、有意に高値だった。血清 TIMP-1 では脳症予後不良群が脳症予後良好群（18 例）、IFS、正常対照群に比し、有意に高値だった。脳症予後良好群、IFS の血清 TIMP-1 は正常対照群に比し、有意に低値だった。Flu は、EB ウイルス感染症、RS ウイルス感染症に比し、血清 MMP-9 と MMP-9/TIMP-1 比は有意に高値で、血清 TIMP-1 有意に低値だった。

D. 考察

インフルエンザ脳症の病型は一様でないが、予後不良例で血清 IL-6、sTNFR1、IL-10 及び髄液中 IL-6 が有意に高値であり、重症度の指標になりうる可能性が示唆された。MMP-9 は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲン IV を分解する。一方、TIMP-1 は MMP-9 活性を阻害する。従って脳血管関門に対し、MMP-9 は攻撃因子、TIMP-1 は防御因子である。インフルエンザウイルス感染では EB ウイルス感染症や RS ウイルス感染症に比し、MMP-9 上昇にも関わらず TIMP-1 が低値であり、脳血管関門機能が低下しやすい状態にあることが示唆された。従って、容易に熱性痙攣や脳症に発展しやすい可能性が示唆された。

E. 結論

インフルエンザ脳症の病態にサイトカインおよび血清 MMP-9、TIMP-1 の関与が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表 (first author のみ)

- 1) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Morishima T, Furukawa S. 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.
- 2) Ichiyama T, Hasegawa S, Umeda M, Terai K, Matsubara T, Furukawa S. Pranlukast inhibits NF- κ B activation in human monocytes/macrophages and T cells. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 802-807.
- 3) Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int* 2003; 45: 734-736.
- 4) Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin inhibits NF- κ B activation and affects Fc γ receptor expression in monocytes/macrophages. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369: 428-433.
- 5) Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S. An immunoglobulin agent (IVIG) inhibits NF- κ B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries *in vitro*. *Inflamm Res* 2004; 53: 253-256.
- 6) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-37.
- 7) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Ishikawa Y, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin does not increase Fc γ RIIB expression in