

表3) F市(人口140万人)で小児リハビリテーションが可能な
医療機関・福祉施設

○公的施設

- F市立心身障害福祉センター
- F市立S療育センター
- 肢体不自由児通園施設F市立A学園
- F県立K園(肢体不自由児施設)

○私立医療機関

- Fリハビリテーション病院
- T病院
- Sリハビリテーション病院
- K大病院・F大病院・小児病院等は原則として急性期のみ

インフルエンザ感染時の染色体転座検出の試み

研究分担者 布井博幸 宮崎大学医学部生殖発達学講座 小児科学分野教授

研究要旨 これまでの研究でインフルエンザ脳症では、高サイトカイン血症のもと、全身の臓器でアポトーシスが起きていることを血中 cytochrome c を測定することで、証明してきた。この結果、血球でも同様なアポトーシスが起きているのではないかと考え、インフルエンザ感染が確認され、発熱期間にある 11 名の患者で、これまで報告されていた小児急性リンパ性白血病でよく検出される TEB (ETV=TEL) / AML1 (RUX1) (12:21) 染色体転座は検出を試みた。同時に、BCR/ABL (9:22)、と小児骨髄白血病でよく検出される AML1 / MTG8 (EVI-1) (8:21) の染色体転座についても検出を試みた。その結果、いずれの染色体転座も認められなかった。さらに検体数を増やしての検討が必要である。

A. 研究目的

インフルエンザ感染症が起きている時には、種々のサイトカインが上昇し、全身倦怠や筋肉痛、時に DIC、横紋筋融解症、そして、それらの極型としてインフルエンザ脳症が考えられている。我々はこれまで、インフルエンザ脳症では高サイトカイン血症のもと、全身の臓器でアポトーシスが起きていることを血中 cytochrome c を測定することで、証明してきた。今回、第 32 回日本小児感染症学会 平成 12 年 11 月 24 日、東京で金沢大学 小児科の西村良成らが発表したインフルエンザ感染の際 Tel/AML1 染色体転座が検出されるとの報告 (1) をうけ、インフルエンザ罹患時の患者で小児白血病の際良く観察される染色体

転座が検出されるかもしれないと考え、小児白血病で良く観察される 3 種類の染色体転座 (図 1) の有無を検討した。

B. 研究方法

迅速検査でインフルエンザ感染症が確認された患者の末梢単核球分画を分離し、抽出した mRNA を用いた。PCR primer としては小児急性リンパ性白血病で見られる TEB (ETV=TEL) / AML1 (RUX1) (12:21) 転座検出のために TEB1/TEAM1 と TEB12/TEAM3 を、BCR/ABL (9:22) 転座検出のために BCR1/ABL1 と BCR2/ABL2 と小児骨髄白血病で見られる AML1 / MTG8 (EVI-1) (8:21) 転座検出のため AML1-F3/MTG8-R2 と AML1-F4/MTG8-R1 の 2nd PCR までの 2 組みの

Primer を作成し、検出を行った。陽性コントロールとして既に各々の転座が証明されている患者さんの保存サンプルを用いた。反応は、RT にて cDNA を作成後 Taq polymerase を用いて第一回目の PCR は 30 cycle で、第二回目の PCR は 20 cycle で行い、agarose gel にて生成物を確認した。

対象は男女比 7 : 4、年齢は 2.2 歳から 21 歳 (平均 6 歳)、発熱より 2 ~ 3 日目有熱期の計 11 名であり、内 3 名は入院、他の 9 名は外来時に採血させてもらった、2008 年 2 月中旬より 3 月中旬までの患者である。

(倫理面への配慮)

白血病関連遺伝子については遺伝性ではないので、特に倫理委員会の承諾は受けていないが、患者および家族に検査の了承を得、患者が特定できないようにして行った。

C. 研究結果

11 名のインフルエンザ感染症が確認された患者血液から mRNA を抽出し、第一および第二 PCR まで行ったが、結果は 2nd PCR の結果を示す。図 2 の様に、小児急性リンパ性白血病でよく検出される TEB (ETV=TEL) / AML1 (RUX1) (12:21)、BCR / ABL (9:22)、と小児骨髄白血病でよく検出される AML1 / MTG8 (EVI-1) (8:21) の癒合遺伝子はいずれも検出出来なかった。

D. 考察

第 32 回日本小児感染症学会 (平成 12 年 11 月 24 日、東京) での金沢大学小児科の西村良成らのデータによると TEL / AML1 の健常時での検出率は臍帯血で 0/80 名 (0%)、小児で 0/70 名 (0%)、成人で 3/68 名 (4.4%) であり、インフルエンザ感染時には、発熱時 4/19 名 (21%)、非発熱時 0/70 名 (0%) となったと報告している。この現象

の解釈として著者らは 1) 何らかのアポトーシス亢進のあらわれか、2) 一時的であれ感染で白血病関連遺伝子が形成される事実は、白血病発症を考える上で興味深いとしている。

一方 Eguchi-Ishimae らは (2) 白血病株でアポトーシス誘導性の TEL / AML1 染色体断裂と融合が起こること、また末梢血では 13/147 (8.8%) で、それが 20 歳以上では 11/99 (11.1%) で、20 歳以下で 2/48 (4.2%) で、臍帯血では 1/67 (1.5%) で陽性であったと述べている。

我々は西村良成らのデータからはインフルエンザ感染時に約 20% の確立で、また Eguchi-Ishimae らは正常でも 8% で、20 歳以下だと半分の 4% に、臍帯血では更に半分の 1.5% で Tel / AML1 の癒合遺伝子を検出しているが、我々は 11 名の平均 6 歳のインフルエンザ感染患者から Tel / AML1 癒合遺伝子を繰り返し確認することは出来なかったが、もっと対象の患者数を増やして確認したいと考えている。

E. 結論

インフルエンザ感染の結果、脳症をはじめ、種々の生体反応が惹起されている。今回西村らや Eguchi-Ishimae らのデータから血球系でもアポトーシス刺激のもと、Tel / AML1 などの癒合遺伝子形成が惹起されているのではないかと考えと見え、小児白血病で多く見られる 3 つの癒合遺伝子について検出を試みたが、11 例の検討では検出出来なかった。今後検体を増やして検討したいと考えている。

参考文献

1. 第 32 回日本小児感染症学会 (東京) 抄録 B-12, 2000
2. Blood 2001, 97:737-743

F. 研究発表

1. 布井博幸, ヒト (H1, H3) と鳥 (H5N1) インフルエンザウイルスによる重症感染症の病態と発症機序の違い. 医学のあゆみ 224 (11) :832-833, 2008

2. 学会発表

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

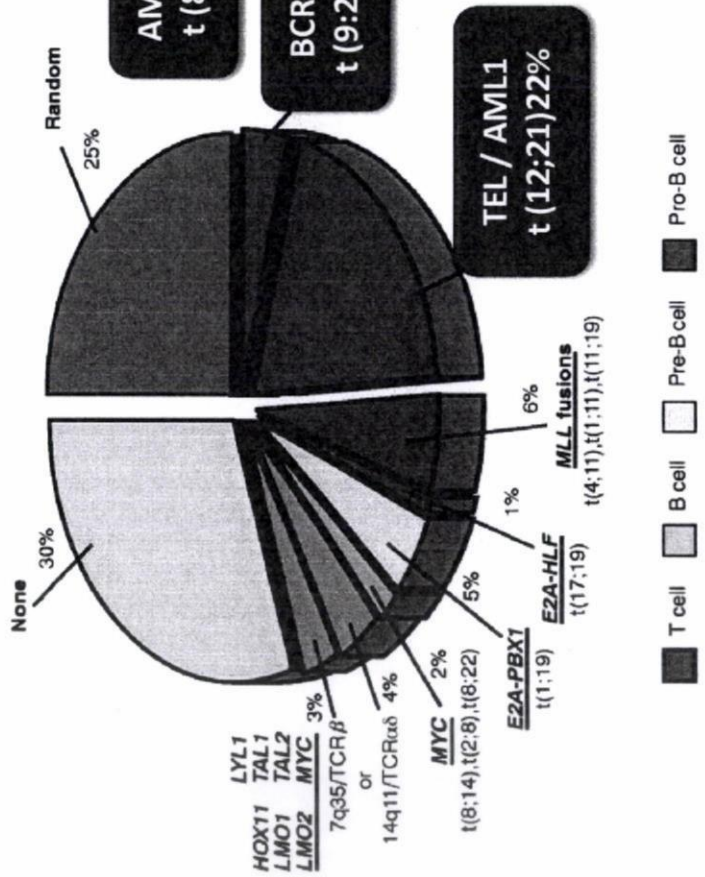
小児白血病関連癒合遺伝子の発見頻度

Science 1997: 278; 1059 - 1064

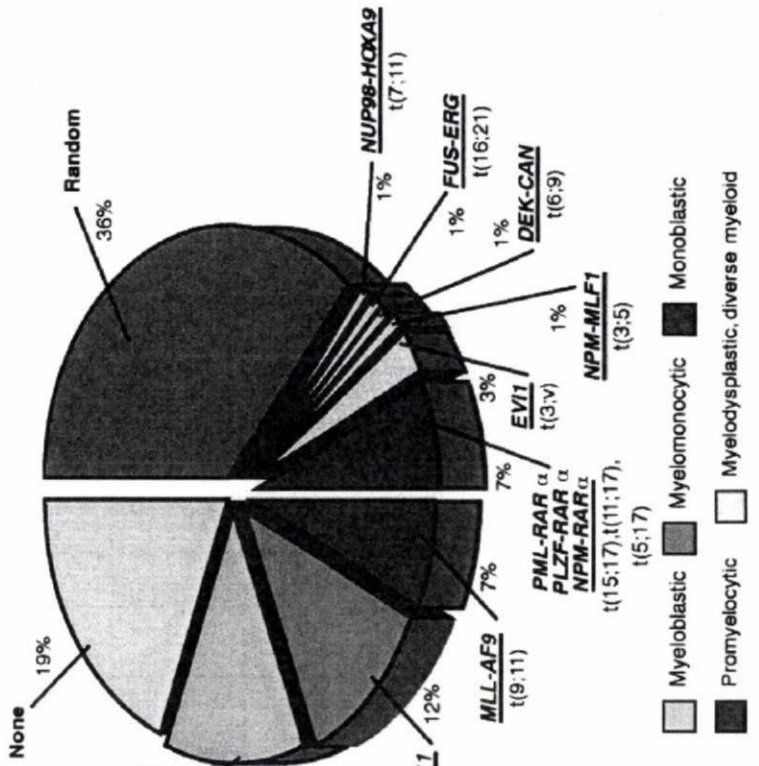
TEL/AML1: t(12;21)
 BCR / ABL: t(9;22),
 MLL/LTG4: (4;11)(q21;q23),
 MLL/LTG9: t(9;11)(q22;q23),
 MLL/LTG19: t(11;19)(q23;p13.3)

AML1/EVI1: t(3;21),
 AML1 / MTG8: t(8;21),
 DEK/CAN: t(6;9),
 PML/RARA: t(15;17), T(11;17), 5(15;17)
 E2A/PBX1: t(1;19),

ALL



AML



インフルエンザウイルス感染症時における 3白血病関連融合遺伝子の2nd PCR検出結果



TEL / AML1 t (12;21) 22%	AML / MTG8 t (8;21) 12%
BCR-ABL t (9;22) 4%	AML関連
ALL関連	

インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与 発熱ストレスの脂肪酸 β 酸化系に及ぼす影響について

分担研究者 山口清次（島根大学医学部小児科・教授）

研究協力者 李紅、Jamiyan P、虫本雄一、小林弘典、長谷川有紀
（島根大学医学部小児科）

研究要旨

インフルエンザ脳症の発症形態は、脂肪酸 β 酸化異常症の発症形態に類似点がある。健康な小児が発熱などを契機に急性脳症におちいることが少なくない。また脂肪酸代謝酵素遺伝子の異常を示したインフルエンザ脳症も報告されている。そこで培養皮膚線維芽細胞を高温下で培養して、*in vitro* probe assay という手法でアシルカルニチンプロファイルを検討し、発熱ストレスの β 酸化に与える影響を調べた。その結果、高温下では β 酸化系は全体的に活性化すること、長鎖脂肪酸代謝に障害のある細胞では長鎖脂肪酸の β 酸化が抑制されることがわかった。この β 酸化系の抑制は、急性脳症の発症に関与する可能性があり、インフルエンザを含む高熱疾患では病初期に長鎖脂肪酸代謝の負荷を軽減する治療が望ましい。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症の背景因子として、代謝異常の関わりを検討するために、インフルエンザ脳症の患者について、有機酸・脂肪酸代謝異常のスクリーニングを行った。有機酸・脂肪酸代謝異常の患者は、ふだん正常と変わらぬ生活をしていながら、感染などを契機に急性経過をとることが少なくないからである。

またインフルエンザ脳症と代謝異常の関わりで、脂肪酸代謝関連酵素の体質が罹患を機に急性脳症を起こし、インフルエンザ罹患の早い時期から高熱とともに発症し急性経過をとることが多い。原因は解明されていないが、一部の患者で背景因子として先天代謝


異常の存在が知られている。

先天代謝異常のうち脂肪酸有機酸代謝異常などでは、安定しているときは正常に見えるが、感染などのストレスを契機に代謝不全におちいり急性脳症に発展することがあり、発症形態にはインフルエンザ脳症と類似点がある。実際に、脂肪酸代謝異常の CPT2 欠損症の保因者でインフルエンザ脳症を発症した症例をきっかけに、 β 酸化系の脆弱性を持つ人の中には、インフルエンザのような高熱のストレスが急性脳症のトリガーになりうるという報告がある。そこで我々は、培養皮膚線維芽細胞を高熱環境で培養し、培養液中に分泌されたアシルカルニチンプロファイルから、発熱ストレスの β 酸化系へ

の影響を検討した。

B. 研究方法

1. in vitro probe assay

タンデムマスを用いる「in vitro probe assay」(Ventura F V, et al. J Inher Metab Dis, 1997; Sim, K.G, et al. Mol. Genetics Metab, 2002; Okun JG, et al. BBA, 2002) によって脂肪酸β酸化能を評価した。すなわちカルニチンを十分量加えた培養皮膚線維芽細胞の培地に、基質としてパルミチン酸 (またはオクタン酸) を負荷して 96 時間培養した後、培養メディウム中のアシルカルニチンをタンデム型質量分析計 (タンデムマス) で分析した。その原理を  に示している。

2. 温度条件

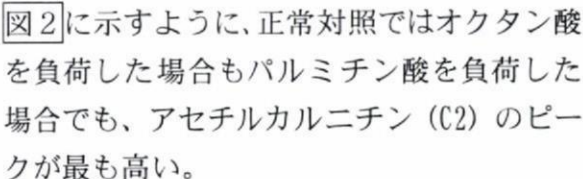
基質を加えて 96 時間培養する環境温度を 37℃ のほかに 41℃ で培養した。

3. 培養細胞

正常対照 6 例、長鎖脂肪酸アシル-CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 8 例、中鎖脂肪酸アシル-CoA 脱水素酵素 (MLCAD) 欠損症 3 例の培養細胞を用いた。

C. 研究結果

1. In vitro probe assay による脂肪酸代謝異常の評価

37℃ の環境下で、正常対照と、脂肪酸代謝異常症である VLCAD 欠損症、MCAD 欠損症のアシルカルニチンプロファイルと比較した。 に示すように、正常対照ではオクタン酸を負荷した場合もパルミチン酸を負荷した場合でも、アセチルカルニチン (C2) のピークが最も高い。

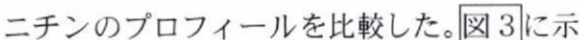
VLCAD 欠損症では、オクタン酸を負荷した場合は目立ったピークは見られなかった。パルミチン酸を負荷した場合、C16、C14、C12 などの長鎖のアシルカルニチンが高かった。

パルミチン酸もオクタン酸負荷でも、C2 は正常よりも低い傾向がみられた。アセチルカルニチン (C2) の低値はアセチル-CoA の産生が低下していることを間接的に示す。

MCAD 欠損症では、C8、C4 などの中鎖脂肪酸由来のアシルカルニチンが蓄積していた。特にオクタン酸を負荷したとき、その傾向はより顕著であった。C2 は、MCAD 欠損症でも正常対照よりも低値であった。

以上の所見から、この実験方法はそれぞれの脂肪酸代謝の障害をよく反映する方法であることが確かめられた。

2. 高熱環境下でのアシルカルニチンプロファイルの変化

培養環境を 37℃ と 41℃ にしてアシルカルニチンのプロファイルと比較した。 に示すように、正常対照は、高温環境 (41℃) ではアセチルカルニチン (C2) が増加し、一方中鎖-長鎖のアシルカルニチン (C4、C6、C8、C10-C16) は同等または減少傾向がみられた。このことは高温下では中鎖から長鎖までβ酸化が亢進することが推測された。

VLCAD 欠損症は、高温環境では C2 が増加し、中鎖アシルカルニチン (C4、C6、C8、C10) は減少傾向を示した。一方、長鎖のアシルカルニチン (C14、C16) は正常とは反対に有意の増加がみられた。このことは、長鎖脂肪酸代謝障害を持つ細胞では、高温環境下では長鎖脂肪酸のβ酸化が抑制されることを示唆する。

MCAD 欠損症は、高温環境下において、C2 が増加し、中鎖-長鎖 (C4-C16) は同等または減少していた。この結果は、MCAD 欠損症では高温環境ではβ酸化系が全般的に亢進することを示す。

D. 考察

インフルエンザ脳症は、発熱の初期から急

性経過をとって発症することが多い。一方、脂肪酸代謝異常症は、健康にみえる小児が発熱、感染、下痢、過労などを契機に急性脳症、ライ症候群様の経過で発症することが多い。両者は、発症形態の点で類似点がある。

またインフルエンザ脳症患者の遺伝子解析で、長鎖脂肪酸β酸化酵素の一つであるCPTII 遺伝子の異常を同定した症例も報告されている (Chen Y, et al. FEBS Letter, 2005; Yao DB, et al, Hum Mut, 2008)。そこで本研究で、発熱ストレスのβ酸化系への影響を調べた。影響を強調するために、中鎖脂肪酸代謝異常と長鎖脂肪酸代謝異常の患者の細胞に発熱ストレスを加えてβ酸化能を評価した。

その結果、高熱下では一般的にβ酸化系は活性化するが、長鎖脂肪酸の代謝は抑制される可能性がある。インフルエンザ脳症の発症予防のためには、インフルエンザの初期段階で、特に長鎖脂肪酸のβ酸化系を保護するような対策をとることが効果的かも知れない。例えば、ブドウ糖の輸液、カルニチン投与、高脂血症薬剤 (脂肪酸代謝促進作用) などである。

E. 結論

発熱ストレスは、β酸化系を活性化する傾向があり、一方、特に長鎖脂肪酸代謝に脆弱な体質では、長鎖脂肪酸のβ酸化には抑制的に働き、急性代謝不全におちいる可能性がある。インフルエンザの初期段階で脂肪酸β酸化を保護するような治療は効果的かもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yotsumoto Y, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Endo M, Fukao T, Yamaguchi S: Clinical and molecular investigations of

Japanese cases of glutaric acidemia type 2. *Molecular Genetics and Metabolism* 94: 61-67, 2008 (3月)

2) Jamiyan P, Hasegawa Y, Kobayashi H, Endo M, Yamaguchi S: Urinary organic metabolite screening of children with influenza-associated encephalopathy for inborn errors of metabolism using GC/MS. *Brain & Develop* 30: 520-526, 2008.

3) 四本由郁, 長谷川有紀, 山口清次, 安達昌功: インフルエンザ脳症の発症を機に発見されたビタミン B₁₂ 反応型メチルマロン酸血症の3歳男児例. *小児科診療* 71(4): 726-729, 2008 (4月)

4) 山口清次: 先天代謝異常マススクリーニング検査: 新しい動き. *産婦人科治療* 96(増刊): 840-845, 2008 (4月)

5) 真々田容子, 村田敬寛, 矢口歩美, 長谷川有紀, 鈴木徹臣, 幸田恭子, 那須野聖人, 渡邊敏明, 山口清次, 石黒 精: 牛乳蛋白アレルギー一児に発症したアミノ酸調整粉末哺育によるピオチン欠乏症. *アレルギー* 57(5): 552-557, 2008

6) 四本由郁, 長谷川有紀, 小林弘典, 内田由里, 山口清次, 石川順一, 塩見正司: 脂肪酸代謝障害の所見を示したセレウス菌食中毒に伴う急性脳症の5歳男児例. *日児誌*, 113(1): 75-78, 2009 (1月)

2. 学会発表

1) Yamaguchi S: Newborn screening in Japan: introduction of tandem mass spectrometry and diagnostic supports. *SCL International Symposium, Seoul, September 2008*

2) 虫本雄一, 小林弘典, 遠藤 充, 長谷川有紀, 山口清次: SIDS 様症状で発症する脂肪酸代謝異常症: 中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症日本人症例の発症形態の検討.

第14回日本SIDS学会, 岐阜, 2008年3月

3) 吉川陽子, 長谷川由紀, 遠藤 充, 山田健治, 小林弘典, 山口清次: 非典型的な発症形態を示した有機酸・脂肪酸代謝異常症例の検討. 第111回日本小児科学会学術集会, 東京, 2008年4月

4) 虫本雄一, 長谷川有紀, 遠藤 充, 小林弘典, 山口清次: ピオチン欠乏症による2次性マルチプルカルボキシラーゼ欠損症7例の検討. 第111回日本小児科学会学術集会, 東京, 2008年4月

5) 李 紅, 遠藤 充, 小林弘典, 長谷川有紀, 福田誠司, 山口清次: Bezafibrate and heat stress alter the β -oxidation capacity in VLCAD deficiency. 第111回日本小児科学会学術集会, 東京, 2008年4月

6) 山口清次, 虫本雄一, 吉川陽子, 四本由郁, 小林弘典: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の新生児期発症例の臨床所見と予後. 第44回日本周産期・新生児医学会総会, 横浜, 2008年7月

7) 長谷川有紀, 小林弘典, 虫本雄一, 山田健治, 山口清次: 有機酸・脂肪酸代謝異常症の自然歴について. 第35回日本マス・スクリーニング学会・第30回技術部会, 松江, 2008年8月

8) 内田由里: インフルエンザ脳症における先天代謝異常症の関連. 第5回出雲小児感染症カンファレンス, 2008年11月

G. 知的所有権の取得状況

特許取得、実用新案登録：該当なし

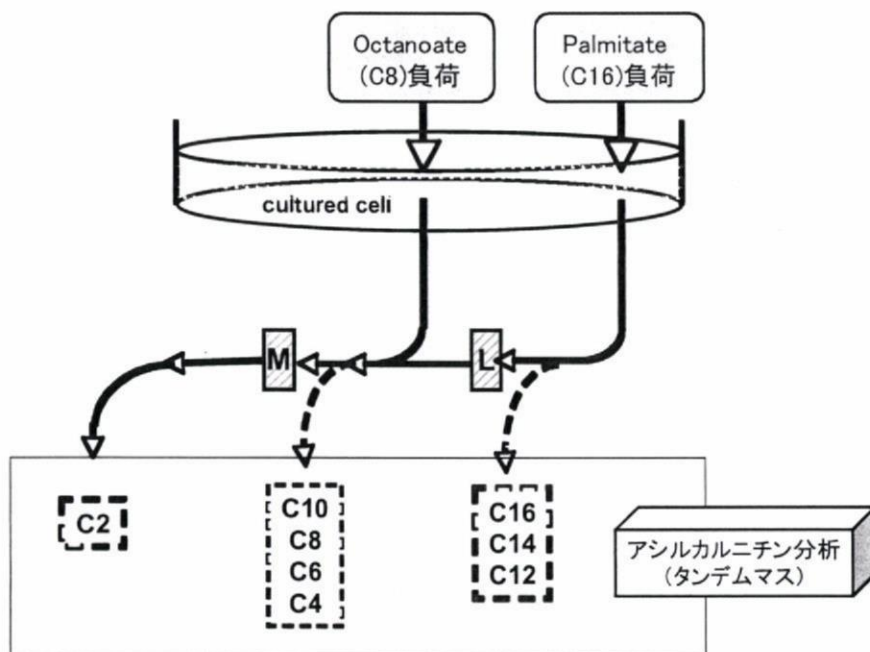


図1. In vitro probe assay による β 酸化代謝評価

培養細胞のメディアムに、基質としてパルミチン酸（またはオクタン酸）を添加して96時間培養して、メディアム中のアシルカルニチンをタンデムマスで測定する。略字：C2、C4、C6・・・C14、C16＝アシルカルニチンのアシル基の炭素鎖長を示す。C2はアセチルカルニチン、C16はパルミトイルカルニチンである；M＝中鎖脂肪酸 β 酸化酵素；L＝長鎖脂肪酸 β 酸化酵素。Lの部位が障害を受けるとC16、C14など長鎖アシルカルニチンが蓄積する。Mの部位が障害を受けるとC10、C8など中鎖アシルカルニチンが蓄積する。

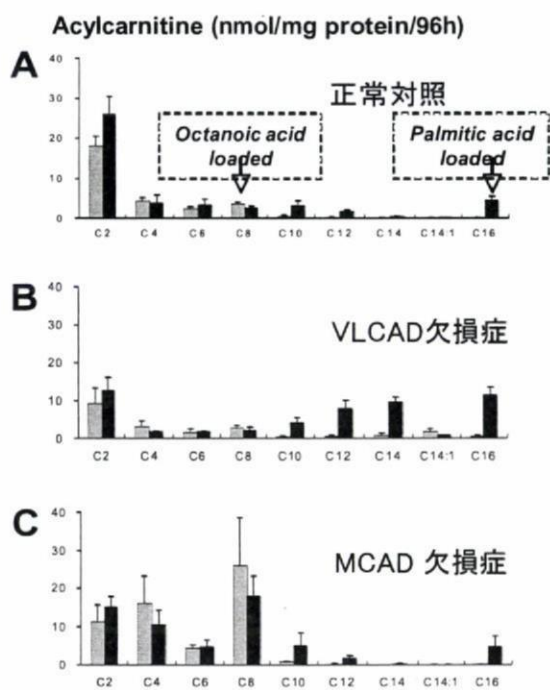


図2. パルミチン酸負荷およびオクタン酸負荷によるアシルカルニチンプロフィール

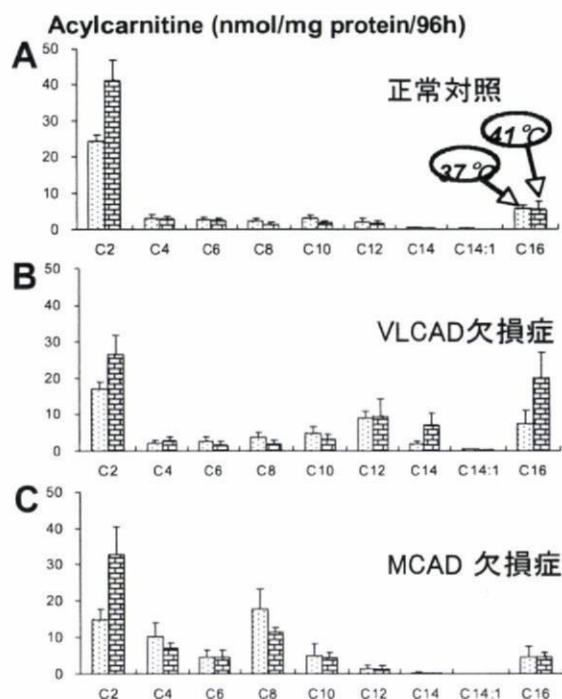


図3. 高熱環境下のアシルカルニチンプロフィールの変化 (パルミチン酸負荷)

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

けいれん重積型急性脳症における血清 neurofilament の解析

研究分担者 市山高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・准教授

研究要旨

【目的】neurofilament は神経細胞を構成する主要な細胞骨格蛋白である。インフルエンザ脳症の 1 病型であるけいれん重積型急性脳症の病態を血清 neurofilament の動態から解析した。

【方法】対象はけいれん重積型急性脳症 8 例（second seizure なし 4 例、second seizure あり 4 例）。正常対照群 9 例。血清 neurofilament の測定は凍結保存血清を用い、ELISA 法で行った。

【成績】正常対照群の血清 neurofilament 値は 1.61 ± 1.04 ng/mL だった。けいれん重積型急性脳症は全例で 2~7 病日より血清 neurofilament 値が上昇した。死亡した 2 例では最高 1,896 ng/mL、1,448 ng/mL と著明に上昇した。いわゆる second seizure を有し、second seizure 発症前の血清が解析できた 3 例中 1 例で血清 neurofilament 値の上昇を認めた。

【結論】けいれん重積型急性脳症において 2~7 病日より血清 neurofilament 値が上昇したことは本症による神経細胞傷害を示唆した。preliminary な研究であるが second seizure 発症前の血清 neurofilament 値の測定で本症発症を予測しうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

neurofilament (NF) は神経細胞を構成する主要な細胞骨格蛋白であり、NF-L、NF-M、NF-H の 3 つのサブユニットからなっている。NF は軸索損傷、変性、神経細胞脱落の特異的なバイオマーカーであり、髄液や血清中濃度の上昇は神経細胞の損傷を示唆する。中でもリン酸化型 NF-H はプロテアーゼに抵抗性であり、神経損傷の際に安定して ELISA 法で検出することができる。

インフルエンザ脳症ではその免疫病態として高サイトカイン血症が明らかにされて

いる。しかし、インフルエンザ脳症の病型は一様でなく、高サイトカイン血症では説明できない病型も存在する。けいれん重積型急性脳症の病態はいまだ明らかでない。本症の病態を血清中リン酸化型 NF-H の面から検討したので報告する。

B. 研究方法

対象はけいれん重積型急性脳症 8 例（表 1）。本症の定義は 1) 発熱時の 30 分以上の痙攣重積または群発で発症し、その後意識障害や麻痺が遷延、2) 数日後の頭部 MRI 拡

散強調像で皮質下白質病変を主とする所見を認めたものとした。原因はA型インフルエンザウイルス1例、ヒトペルペスウイルス6型(HHV-6)2例、ロタウイルス1例、1型1例、大腸菌1例、不明2例だった。初発熱性けいれん重積発症日を第1病日とした。けいれん重積型急性脳症群の血清は経時的に採取し、-70℃に保管した。予後は死亡2例、後遺症6例だった(表1)。正常小児9例(平均±SD、1.3±1.0歳)を対照群とした。血清リン酸化型NF-H濃度はサンドイッチタイプのELISAキット(EnCor Biotechnology社、USA)を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は保存血清を用いた研究であり、個人名等の個人情報は保護され、公表はされないことより倫理面への影響はない。

C. 研究結果

正常対照群の血清NF-H値は 1.61 ± 1.04 ng/mLだった。けいれん重積型急性脳症は全例で2~7病日より血清NF-H値が上昇した(図1)。死亡した2例では最高1,896 ng/mL、1,448 ng/mLと著明に上昇した(図2)。いわゆるsecond seizureを有し、second seizure発症前の血清が解析できた3例中1例で血清NF-H値の上昇を認めた。

D. 考察

近年NF測定は、成人領域で微細な神経傷害の有無の診断、治療効果判定、予後予測、鑑別診断に有用であることが報告されている。しかしながら、小児領域での報告は、少ない(Blennow et al. 2001; Kristjánsdóttir et al. 2001; Osterlundh et al. 2008; Matsushige et al. 2008)。過去のNFの報告を下記に要約する。①微細な神経傷害の有無の診断：アマチュアボクシングで髄液中NF-Lが増加する

(Zetterberg et al. 2006)。電気けいれん療法後で髄液NF-Lの増加は認めない(Zachrisson et al. 2000)。サッカーのヘディングで髄液中NF-Lの増加は認めない(Zetterberg et al. 2007a)。②鑑別診断：Parkinson症候群の鑑別に髄液NF-H値が有用である(Brettschneider et al. 2006)。③治療効果の判定：正常圧水頭症で髄液NF-L値はshunt後に減少する(Tullberg et al. 2007)。AIDS痴呆症候群で髄液NF-L値は治療により減少する(Abdulle et al. 2007; Mellgren et al. 2007)。④病勢の評価・予後予測：多発性硬化症で髄液NF-H高値は予後不良である(Petzold et al. 2005)。くも膜下出血後の神経学的予後は髄液NF-L値と相関する(Nylén et al. 2006)。心停止後の神経学的後遺症は髄液NF-L値と相関する(Rosén et al. 2004)。筋萎縮性側索硬化症の診断と予後予測に髄液NF-L値が有用である(Zetterberg et al. 2007b)。Guillain-Barré症候群の予後因子として髄液NF-H値が有用である(Petzold et al. 2006)。

けいれん重積型急性脳症において2~7病日より血清NF-H値が上昇したことは本症による神経細胞傷害を示唆した。preliminaryな研究であるがsecond seizure発症前の血清NF-H値の測定で本症発症を予測しうる可能性が示唆された。

E. 結論

けいれん重積型急性脳症において初回けいれん重積から数日後より血清NF-H値が上昇した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Honda R, Ichiyama T, Maeba S, Sunagawa S, Furukawa S. Male siblings with tibia-metacarpal type of

- chondrodysplasia punctata without maternal factors. *Brain Dev* 2008; 30: 301-304.
2. Asada K, Ichiyama T, Okuda Y, Okino F, Hashimoto K, Nishikawa M, Furukawa S. Cytokine levels in sputum of patients with tracheostomy and profound multiple disabilities. *Cytokine* 2008; 42: 71-76.
 3. Ichiyama T, Matsushige T, Siba P, Suarkia D, Takasu T, Miki K, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect* 2008; 56: 376-380.
 4. Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, Iwaki T, Iyoda K, Fukuda K, Makata H, Matsubara T, Furukawa S. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008; 196: 147-152.
 5. Nagao T, Morishima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 384-389.
 6. Ichiyama T, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsushige T, Hirano R, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes induce macrophage inflammatory protein-1 in human monocytes/macrophages. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 148: 147-153.
 7. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.
 8. Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Inuzuka T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* 2008; 44: 149-153.
 9. Fukano R, Matsubara T, Inoue T, Gondo T, Ichiyama T, Furukawa S. Time lag between the increase of IL-6 with fever and NF- κ B activation in the peripheral blood in inflammatory myofibroblastic tumor. *Cytokine* 2008; 44: 293-297.
 10. Matsushige T, Ichiyama T, Anlar B, Tohyama J, Nomura K, Yamashita Y, Furukawa S. CSF neurofilament and soluble TNF receptor 1 levels in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 2008; 205:155-159.
 11. Honda R, Ichiyama T, Sunagawa S, Maeba S, Hasegawa K, Furukawa S. Inhaled corticosteroid therapy reduces cytokine levels in sputum from very preterm infants with chronic lung disease. *Acta Paediatr* 2009; 98: 118-122.
 12. Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection-associated acute otitis media. *Pediatr Int* in press
 13. Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Susumu F. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in human herpesvirus-6 encephalopathy. *Brain Dev* in press
 14. Sunagawa S, Ichiyama T, Honda R, Fukunaga S, Maeba S, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia. *Brain Dev* in press

15. Motoyama M, Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Shiraishi M, Furukawa S. Clinical characteristics of benign convulsions with rotavirus gastroenteritis. *J Child Neurol* in press
16. Ichiyama T, Kajimoto M, Matsushige T, Shiraishi M, Suzuki Y, Furukawa S. Mononuclear cell subpopulations in CSF and blood of children with bacterial meningitis. *J Infect* in press
17. Hashimoto K, Ichiyama T, Hasegawa M, Hasegawa S, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes induce monocyte chemoattractant protein-1 in human monocyte/macrophages via maitogen activated protein kinase and NF- κ B pathways. *Int Arch Allergy Immunol* in press
18. Kajimoto M, Ichiyama T, Ueno Y, Shiraishi M, Hasegawa M, Furukawa S. Enhancement of activated β 1-integrin expression by prostaglandin E2 via EP receptors in isolated human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease. *Inflamm Res* in press
19. Suzuki Y, Ichiyama T, Ohsaki A, Hasegawa S, Shiraishi M, Furukawa S. Anti-inflammatory effect of 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ in human coronary arterial endothelial cells: implication for treatment of Kawasaki disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* in press
20. Fukunaga S, Ichiyama T, Maeba S, Okuda M, Nakata M, Sugino N, Furukawa S. MMP-9 and TIMP-1 in the cord blood of premature infants developing BPD. *Pediatr Pulmonol* in press
21. Kawahara N, Hasegawa S, Hashimoto K, Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Characteristics of asthma attack with long-term management for bronchial asthma. *Pediatr Int* in press
- ## 2. 学会発表
1. Ichiyama T, Makata M, Uchi R, Takekawa T, Matsubara T, Furukawa S. Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin in comparison with dexamethasone in vitro: implication for treatment of Kawasaki disease. The 9th International Kawasaki Disease Symposium. Taipei, Taiwan. 2008. 4. 10-12
 2. 市山高志、久保田雅也、伊藤嘉規、梶本まどか、松重武志、古川漸. Human herpesvirus-6 脳症における血清および髄液サイトカイン解析. 第 111 回日本小児科学会学術集会. 東京. 2008. 4. 25-27
 3. 市山高志、松重武志、梶本まどか、伊予田邦昭、古川漸. 溶血性尿毒症症候群 (HUS) 脳症におけるサイトカインおよび MMP-9、TIMP-1 解析. 第 50 回日本小児神経学会. 東京. 2008. 5. 28-31
 4. 市山高志、庄司紘史、高橋幸利、松重武志、梶本まどか、古川漸. 非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液サイトカイン解析: 単純ヘルペス脳炎との比較検討. 第 13 回日本神経感染症学会. 東京. 2008. 10. 10-11
 5. 市山高志、松重武志、梶本まどか、友近喜代子、白石昌弘、古川 漸. 細菌性髄膜炎における髄液および血液中単核球サブセットの解析. 第 40 回日本小児感染症学会. 名古屋. 2008. 11. 15-16
 6. 市山高志. 特別講演. 感染症に伴う小児神経疾患トピックス. 第 113 回日本小児科学会山口地方会. 宇部. 2008. 12. 7
 7. 市山高志、橋本邦生、長谷川真成、平野玲司、長谷川俊史、古川漸. シンポジウム. 単球/マクロファージにおける cysteinyl leukotriene による MIP-1 α 、MIP-1 β 産生

とその制御. 第45回日本小児アレルギー学会. 横浜. 2008. 12. 13-14

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. けいれん重積型急性脳症群の臨床的特徴

Patient No.	Age/Gender	Causative agents	Second seizures (Day)	MRI (Day)	Outcome
Group A					
1	1yr5mo/F	Rotavirus	-	4	Death
2	6mo/M	Adeno 1	-	2	Death
3	2yr7mo/M	influenza A	-	6	HHE
4	10mo/F	?	-	3	Severe tetraplegia
Group B					
5	2yr1mo/M	?	5	5	Autistic MeR
6	1yr9mo/F	<i>Escherichia coli</i>	4	5	Severe tetraplegia
7	1yr1mo/F	HHV6	4	4	HHE
8	1yr7mo/M	HHV6	6	6	HHE

HHE, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome; MeR, mental retardation.

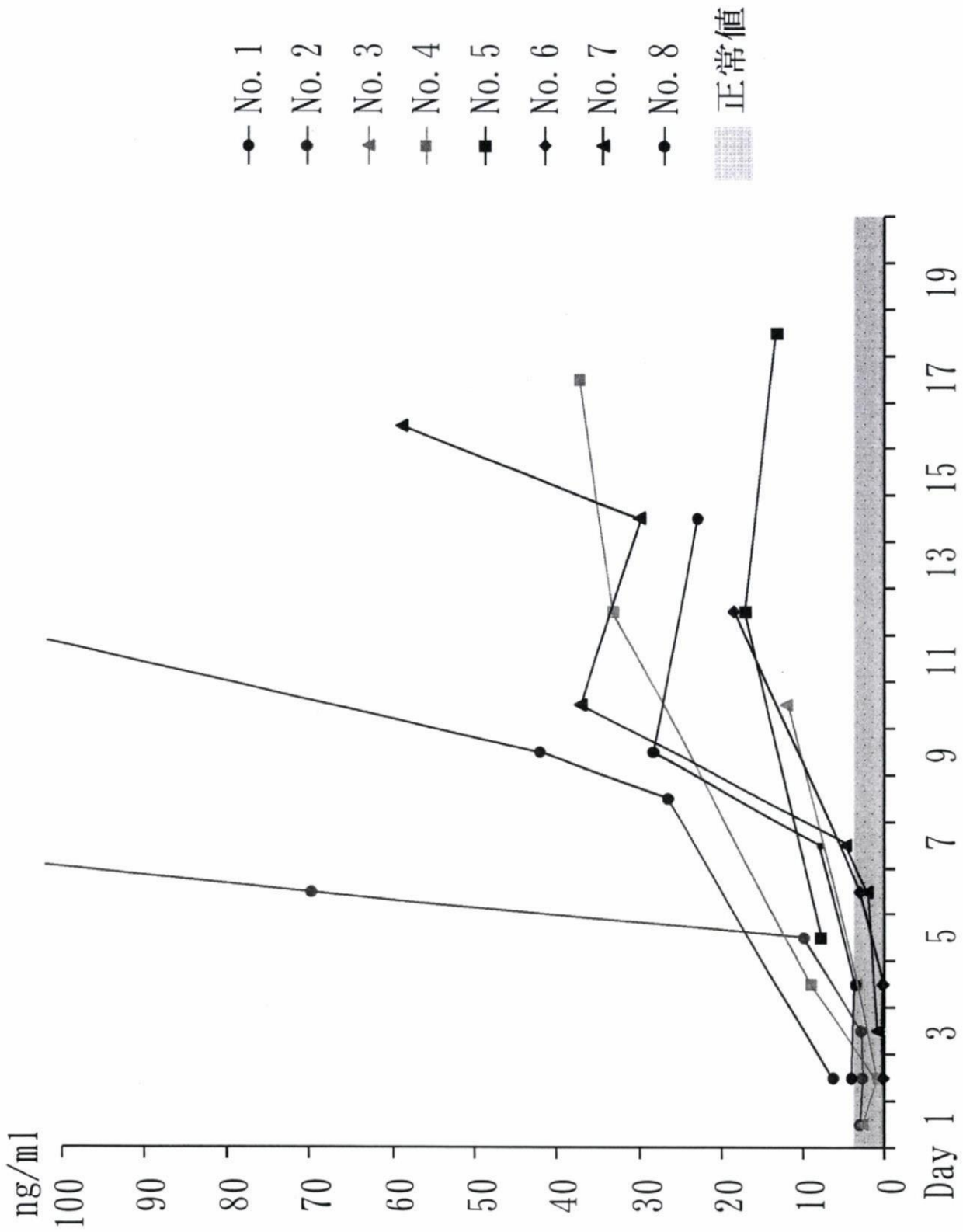


図1. けいれん重積型急性脳症の血清neurofilament値

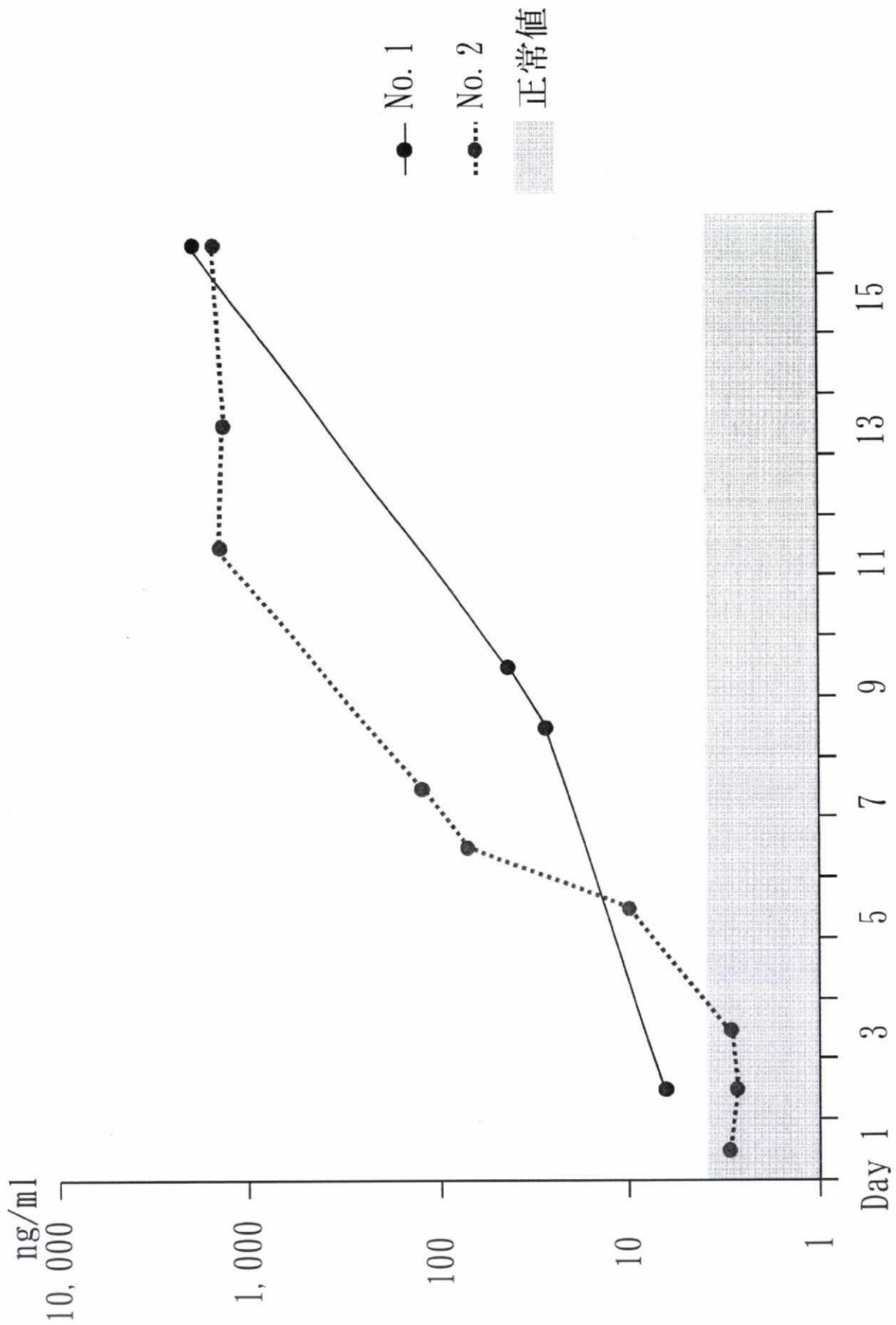


図2. けいれん重積型急性脳症死亡例の血清neurofilament値

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ガイドラインに関するアンケート調査

研究分担者 水口 雅 東京大学大学院医学系研究科発達医科学・教授
(アンケート集計)

研究代表者 森島恒雄 岡山大学大学院医歯薬総合研究科小児医科学・教授
(アンケート実施)

研究要旨

インフルエンザ脳症ガイドライン（2005年11月刊行）に関するアンケート調査を、日本全国の病院小児科医を対象として、2008年1月～3月に行った。現場の貴重な意見が集まり、その多くはガイドライン改訂に際し取り入れるべきものと考えられた。

A. 研究目的

厚生労働省のインフルエンザ脳症研究班は2005年11月にインフルエンザ脳症ガイドラインを刊行した。本ガイドラインはインフルエンザ脳症に関する診断・治療のエビデンスが乏しい段階で作成されたものであり、今後の改訂を通じて、より良いガイドラインに変えてゆく必要がある。そのためには研究を通じてエビデンスをさらに積み重ねることとともに、ガイドラインを使用した医療現場の意見を適切に反映することが必要である。

本研究は、ガイドラインに関する病院小児科医師の見解を広く日本全国から集め、その内容を分析することを目的として行った。

B. 研究方法

「インフルエンザ脳症ガイドライン」は次の5章から成る。

- I. インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応
- II. インフルエンザ脳症の診断指針
- III. インフルエンザ脳症の治療指針
- IV. インフルエンザ脳症のリハビリテーション
- V. (インフルエンザ)脳症におけるグリーフケア

本研究では、本ガイドラインの各章における問題点を尋ねるアンケート調査を行った。対象は日本全国の、小児科を有する病院とした。アンケート用紙は各病院に郵送