

表1. 新型インフルエンザ脳症群 (Group A) と非脳症群 (Group B) の臨床的特徴

	Patient No.	Age/Gender	Diagnosis	Outcome
Group A	1	8y2m/F	HSES	Death
	2	30y0m/F	HSES	Death
	3	8y0m/F	ANE	Brain death
	4	7y0m/M	MERS	Improving
	5	5y8m/M	MERS	?
	6	12y2m/M	MERS	No sequelae
	7	2y5m/F	MERS	No sequelae
	8	5y2m/F	?	MeR
	9	4y8m/M	AEFCSE	MeR, tetraplegia
	10	14y0m/M	NHLE	No sequelae
	11	13y0m/F	Delayed encephalopathy	No sequelae
	12	10y0m/F	Mild encephalopathy	No sequelae
	13	9y11m/F	Mild encephalopathy	No sequelae
	14	4y8m/M	Mild encephalopathy	No sequelae
	15	6y0m/M	Mild encephalopathy	No sequelae
	16	8y0m/M	Mild encephalopathy	No sequelae
Group B	1	8y8m/M	Delirium	No sequelae
	2	11y11m/M	Delirium	No sequelae
	3	11y7m/M	Delirium	No sequelae
	4	3y5m/F	Post-ictal state	No sequelae
	5	3y9m/F	Post-ictal state	No sequelae
	6	1y11m/F	Post-ictal state	No sequelae
	7	8y0m/F	Post-ictal state	No sequelae
	8	4y11m/M	Subclinical seizure	No sequelae
	9	7y4m/M	Tic	No sequelae

HSES: Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome ANE: Acute necrotizing encephalopathy
MERS: Clinically mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenial lesions
AEFCSE: Acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus
NHLE: Non-herpetic limbic encephalitis MeR: Mental retardation

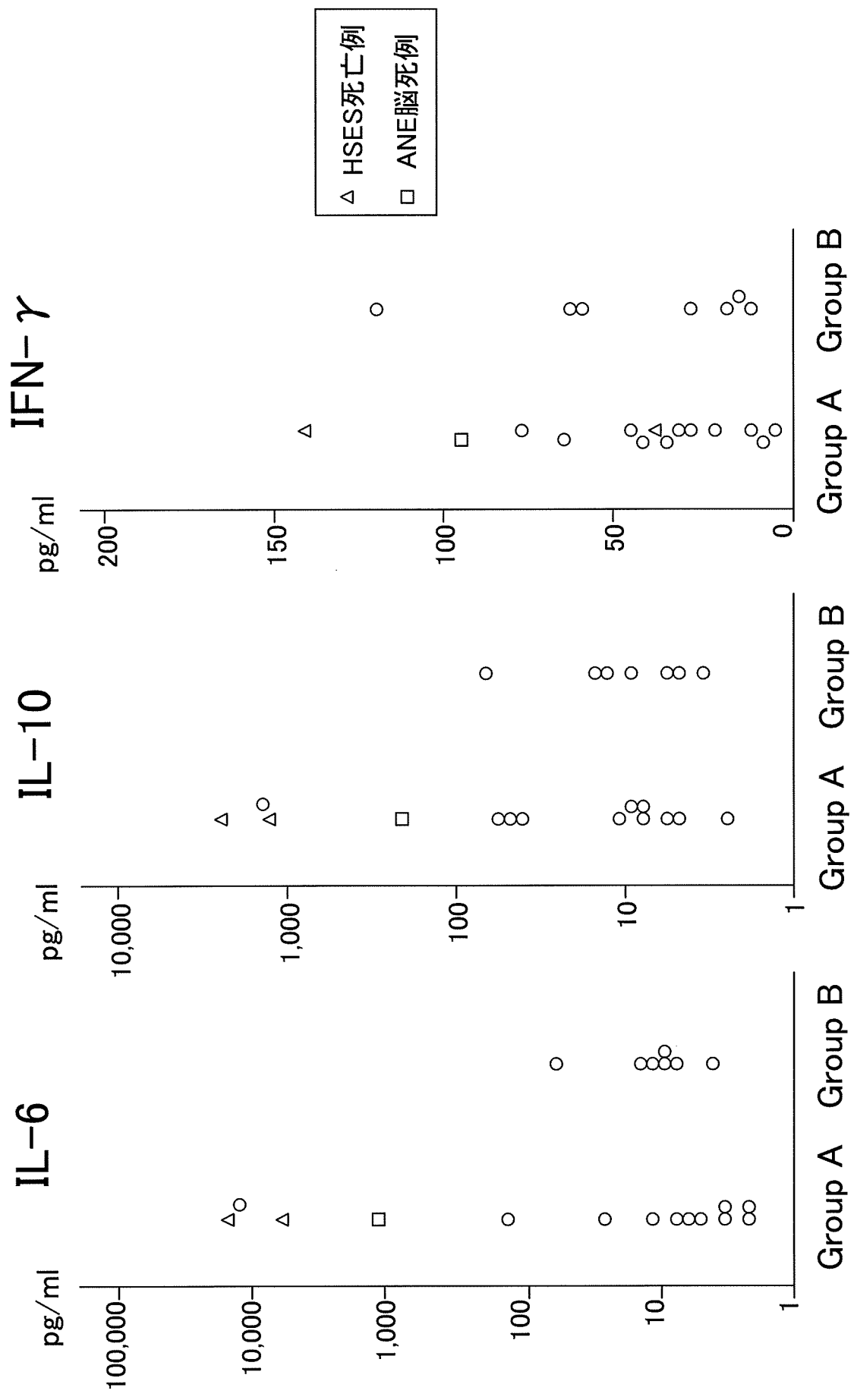


图1. 血清IL-6, IL-10, IFN- γ 浓度

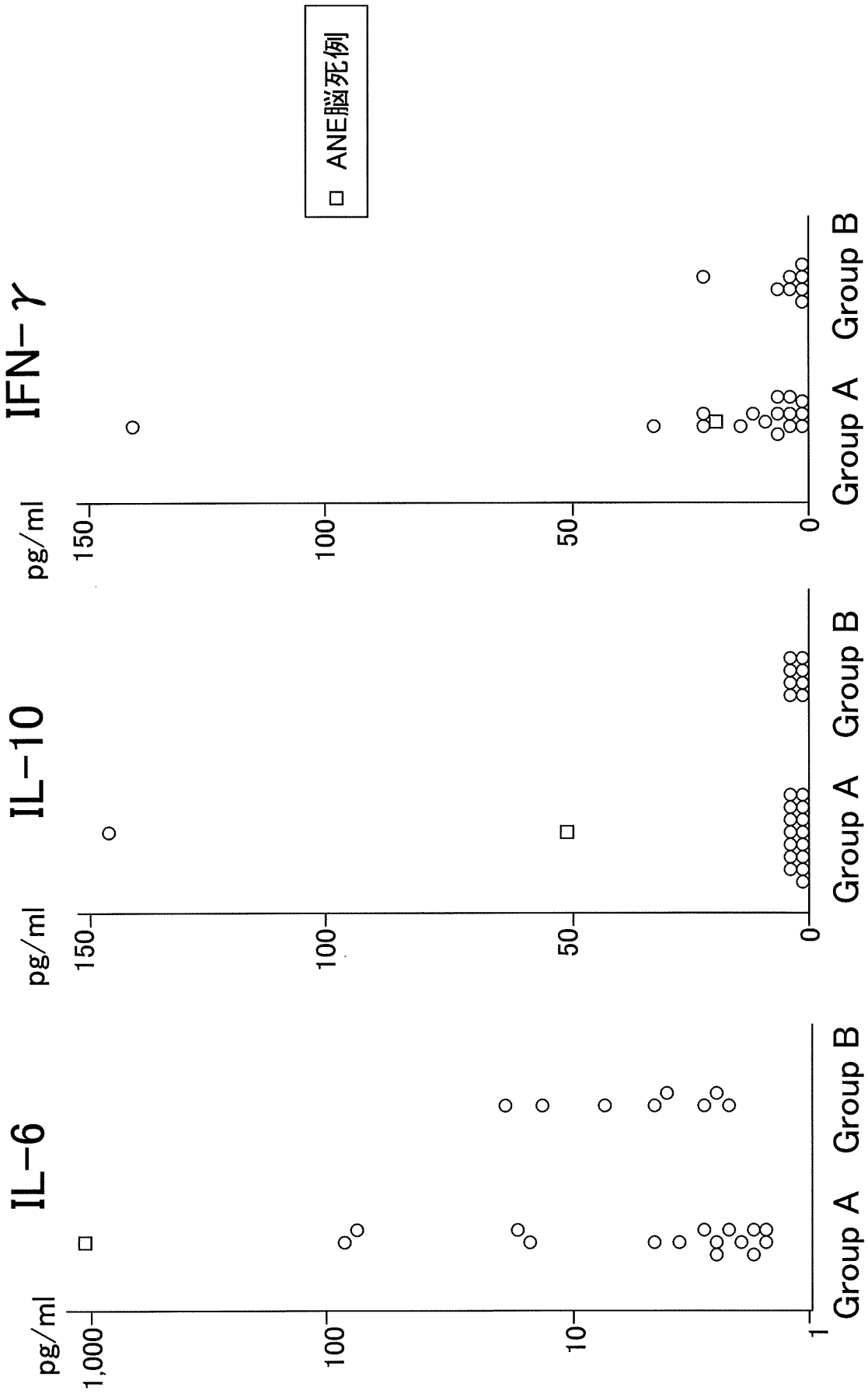


图2. 髓液IL-6, IL-10, IFN-γ 濃度

新型インフルエンザ脳症における髄液・血清中の 炎症性サイトカイン濃度の比較

研究分担者 伊藤 嘉規 名古屋大学医学部小児科学・助教

研究要旨 新型インフルエンザ脳症の病態について検討する目的で、新型インフルエンザ脳症7例について、急性期の髄液・血清ペア検体中の炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ , MCP-1) を測定した。IL-6、IL-10、IL-12では、血清中のサイトカイン濃度が髄液中のサイトカイン濃度より上昇している一方、IFN- γ 、MCP-1では髄液中の濃度が高い傾向があり、炎症性サイトカインの偏在が認められた。偏在するサイトカインがどのように病態に関与するか今後の検討が必要である。

A. 研究目的

平成21年8月頃から流行した新型インフルエンザ(H1N1)において、流行の拡大に伴って、重症肺炎・急性脳症の報告が増大した。新型インフルエンザに伴う急性脳症は小児科領域での患者の割合が多く、治療法の確立のために病態の解明が重要な課題である。これまで季節性インフルエンザに伴う急性脳症においてIL-6をはじめとした炎症性サイトカインが病態に影響していると報告されているが、新型インフルエンザ脳症においても同様の病態が認められるのか興味深い。そこで、新型インフルエンザ脳症の急性期の髄液・血清のペア検体を用いて、炎症性サイトカインの濃度を測定し、病態の解析を試みた。

B. 研究方法

1. 新型インフルエンザ脳症と診断した患者の急性期における髄液・血清ペア検体を用いた。
2. 上記検体中のインターロイキン(IL)-1 β 、IL-6、IL-10、IL-12(p70)、インターフェロン(IFN)- γ 、Monocyte Chemotactic Protein (MCP)-1の濃度を測定した。比較検討のため、単純ヘルペスウイルス(HSV)脳炎と診断した3名の患者の急性期における髄液・血清ペア検体中のHSV DNAを定量した。
3. 1でHHV-6を定量した髄液・血清ペア検体中のサイトカインおよびマトリックス分解酵素を測定した。サイトカインはカラーコードビーズを用いたアッセイ(Bio-Plex サスペンションアレイ、BIO-RAD)により同時測定した。
4. 各サイトカインの健常成人における血清濃度は、IL-1 β : <10 pg/mL、IL-6: <4.0

pg/mL、IL-10: <5.0 pg/mL、IL-12: <7.2 pg/mL、IFN- γ : <0.1 pg/mL、MCP-1: <149 pg/mL。

C. 研究結果

1. インフルエンザ脳症7例は、平均年齢 6.4歳(2歳~9歳)、男/女は5/2、すべての症例で意識障害を認め、2例で肺炎を合併していた。
2. 髄液・血清中のサイトカイン濃度の比較では、IL-1 β 、髄液 vs 血清(中央値)、1.54 vs 1.77 (pg/mL)、 $p=0.949$ ； IL-6、75.6 vs 18.1 (pg/mL)、 $p=0.085$ ； IL-10、26.6 vs 4.00 (pg/mL)、 $p=0.048$ ； IL-12、13.6 vs 6.12 (pg/mL)、 $p=0.048$ ； IFN- γ 、98.3 vs 123 (pg/mL)、 $p=0.406$ ； MCP-1、192 vs 438、 $p=0.142$ であった(図1)。
3. IL-6、IL-10、IL-12では、血清中のサイトカイン濃度が髄液中のサイトカイン濃度より高い一方、IFN- γ 、MCP-1では髄液中の濃度が高い傾向があり、炎症性サイトカインの偏在が認められた(図1)。

D. 考察

季節性インフルエンザ脳症急性期における髄液や血清中の炎症性サイトカイン濃度の検討では、IL-6、腫瘍壊死因子 α の上昇が中枢神経障害を引き起こす要因の1つとして知られている。今回は、新型インフルエンザ脳症例において、IL-6を含む6種類の炎症性サイトカインの濃度を検討した。

急性期の髄液・血清のペア検体を測定することにより、測定したサイトカインの偏在が明らかとなった。IFN- γ 、MCP-1といった髄液中で産生が優位なサイトカインが中枢神経障害に

大きな役割を果たすのか、あるいは血清中で産生が優位な IL-6、IL-10、IL-12 が病態形成にどのように関わるのか今後の検討が必要である。

E. 結論

新型インフルエンザ脳症において、急性期の髄液・血清ペア検体における 6 種類の急性期炎症性サイトカイン濃度を比較した。これらのサイトカインの濃度は髄液と血清では異なる分布を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada K, Mizoguchi S, Ito Y, Kawada J, Yamauchi Y, Morishima T, Nishiyama Y, Kimura H, Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7, *Microbiol Immunol*, 53(1):22-29, 2009
- 2) Tanaka-Kitajima N, Iwata N, Ando Y, Sakurai H, Iwami M, Tsuzuki K, Kondo M, Ito Y, Kimura H, Acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 2 in a 3-year-old Japanese boy, *Eur J Pediatr* 168(9):1125, 2009
- 3) Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Maruyama K, Yagasaki H, Kojima S, Kimura H, Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus coinfection in three toddlers with prolonged illnesses. *J Med Virol* 81(8):1399-402, 2009
- 4) Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Nishiyama K, Iwata S, Iwatsuki K, Gotoh K, Kojima S, Ito Y, Nishiyama Y. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 200(7):1078-87, 2009
- 5) Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S, Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* 31(10):731-8, 2009
- 6) Iwata S, Wada K, Tobita S, Gotoh K, Ito Y, Demachi-Okamura A, Shimizu N, Nishiyama Y, Kimura H. Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus (EBV)-Related Gene Expression in Patients with Chronic Active EBV Infection. *J Gen Virol* 91(1):42-50, 2010
- 7) Harai T, Kanegane H, Ito Ya, Ito Yo,

Miyawaki T. Acute cerebellar ataxia associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Int in press*

- 8) Funahashi Y, Iwata S, Ito Y, Kojima S, Yoshikawa T, Hattori R, Gotoh M, Nishiyama Y, Kimura H. Multiplex Real-time PCR Assay for Quantifying BK Polyomavirus, JC Polyomavirus, and Adenovirus DNA Simultaneously. *J Clin Microbiol in press*
 - 9) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Nakamura T, Kaneko K, Kiuchi T, Hisami Ando H, Kimura H. Immunologic and Virologic Analyses in Pediatric Liver Transplant Recipients with Chronic High Epstein-Barr Viral Loads. *J Infect Dis in press*
 - 10) 伊藤嘉規. 単純ヘルペスウイルス感染症: 小児科ピクシス 11 抗菌薬・抗ウイルス薬の使い方:152-157, 中山書店, 2009
- ##### 2. 学会発表
- 1) 木村宏、岩田誠子、後藤研誠、河邊慎司、小島勢二、伊藤嘉規、FISH 法による EBV 感染細胞同定の確立と EBV 感染症解析への応用、第 112 回日本小児科学会学術集会、奈良、2009.4.17-19
 - 2) 後藤研誠、伊藤嘉規、岩田誠子、河邊慎司、小島勢二、無症候性高 EB ウイルス血症が長期間持続する生体肝移植後小児例の臨床的・基礎的検討、第 112 回日本小児科学会学術集会、奈良、2009.4.17-19
 - 3) 細野治樹、大城誠、伊藤嘉規、後天性 CMV 感染症の経過中に EBV 感染を起こした超低出生体重児の 1 例、第 112 回日本小児科学会学術集会、奈良、2009.4.17-19
 - 4) 伊藤嘉規、高倉俊二、一山智、木村宏、リアルタイム PCR 法による EBV・CMV 定量法の標準アプリケーション開発に向けた多施設共同試験、第 83 回日本感染症学会総会、東京 2009.4.23-24
 - 5) 河邊慎司、伊藤嘉規、後藤研誠、小島勢二、木村宏、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対しガンシクロビルによる治療を行った 3 症例、第 246 回日本小児科学会東海地方会、名古屋、2009.5.10
 - 6) 河邊慎司、伊藤嘉規、後藤研誠、木村宏、FISH 法による EBV 感染細胞同定法の確立と慢性活動性 EBV 感染症診断への応用、第 50 回日本臨床ウイルス学会、高知、2009.6.13-14

- 7) 岩田誠子、矢野翔子、牛島洋子、伊藤嘉規、磯部泰司、杉本耕一、西山幸廣、木村宏、EBV 関連 T/NK リンパ腫株における Bortezomib による apoptosis 誘導、第 24 回ヘルペスウイルス研究会、裾野、2009.7.2-4
- 8) 河邊慎司、後藤研誠、伊藤嘉規、岩田誠子、山内洋平、西山幸廣、木村宏、Flow cytometric *in situ* hybridization 法による EBV 感染細胞の迅速定量・同定法の確立と慢性活動性 EBV 感染症への応用、第 24 回ヘルペスウイルス研究会、裾野、2009.7.2-4
- 9) 河邊慎司、伊藤嘉規、木村宏、HSV-1・HHV-6・HHV-7 同時定量システムの急性脳炎・脳症診断への応用と HHV-6 脳症におけるウイルス DNA・サイトカイン局在の検討、第 16 回ヘルペス感染症フォーラム、札幌、2009.8.21
- 10) 伊藤嘉規、全血検体を使用した EBV、CMV および HHV-6 同時定量システムの移植後感染症診断への応用、第 13 回多摩ウイルス感染症研究会、東京、2009.9.19
- 11) 河邊慎司、伊藤嘉規、鳥居ゆか、後藤研誠、夏目淳、早川昌弘、小島勢二、木村宏、ガンシクロビル治療を行った症候性先天性サイトメガロウイルス感染症例の検討、第 13 回東海小児感染症研究会、名古屋、2009.10.3
- 10) 木村宏、河邊慎司、後藤研誠、伊藤嘉規、岩田誠子、西山幸廣、FISH 法を用いた EBV 関連リンパ増殖性疾患の非侵襲診断および病態解析、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.10.25-27
- 11) 河邊慎司、伊藤嘉規、太田里永子、後藤研誠、川田潤一、木村宏、HHV-6 脳症における髄液・血清中のウイルス DNA・サイトカインの局在、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.10.25-27
- 12) 岩田誠子、牛島洋子、伊藤嘉規、西山幸廣、木村宏、Bortezomib に誘導される EBV 関連 T/NK リンパ腫における apoptosis の検討、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.10.25-27
- 13) 伊藤嘉規、岩田誠子、吉川哲史、西山幸廣、木村宏、Multiplex Real-time PCR 法による BK virus・JC virus・Adenovirus 同時同定システムの確立、第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009.10.25-27
- 14) 後藤研誠、伊藤嘉規、河邊慎司、鈴木英太郎、木村宏、肝移植後小児例におけるインフルエンザワクチンの有効性・安全性に関する検討、第 41 回日本小児感染症学会総会・学術集会、福井、2009.11.14-15
- 15) 羽根田泰宏、橋本邦生、平野玲史、白石昌弘、竹川剛史、長谷川俊史、伊藤嘉規、市山高志、Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)様の経過にサイトメガロウイルス再活性化を伴った 1 例、第 41 回日本小児感染症学会総会・学術集会、福井、2009.11.14-15
- 16) Ito Y, Kawabe S, Ohta R, Sofue A, Ando F, Kimura H. Comparison of the cerebrospinal fluid levels and serum concentrations of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in children with HHV-6 encephalopathy. 12th International CMV/BetaHerpesvirus Workshop, Boston, 2009. 5.10-14.
- 17) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Kimura H. Immunologic and virologic analyses in pediatric liver transplant recipients with chronically high Epstein-Barr virus loads. The 34th International Herpesvirus Workshop, Ithaca, U.S.A. 2009.7. 25-31.
- 18) Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Iwata S, Kawabe S, Gotoh K, Ito Y, Nishiyama Y. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric *in situ* hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. The 34th International Herpesvirus Workshop, Ithaca, U.S.A. 2009.7. 25-31.
- 19) Kawabe S, Ito Y, Ohta R, Sofue A, Gotoh K, Kimura H. Localization of viral DNA and cytokines in children with human herpesvirus 6 encephalopathy. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus infections, Kobe, 2009.10.6-8.
- 20) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Kimura H. Restricted EBV gene expression in pediatric liver transplant recipients with chronic high Epstein-Barr viral loads. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of

Human Herpesvirus infections, Kobe, 2009.10.6-8.

- 21) Iwata S, Yano S, Ushijima Y, Ito Y, Isobe Y, Sugimoto K, Nishiyama Y, Kimura H. Bortezomib kills EBV-associated T/NK lymphoma cells by inducing apoptosis. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus infections, Kobe, 2009.10.6-8.
- 22) Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Iwata S, Kawabe S, Gotoh K, Ito Y, Nishiyama Y. Identification of EBV-infected lymphocyte subtypes by a novel FISH assay in EBV-associated T/NK lymphoproliferative diseases. 114th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus infections, Kobe, 2009.10.6-8.

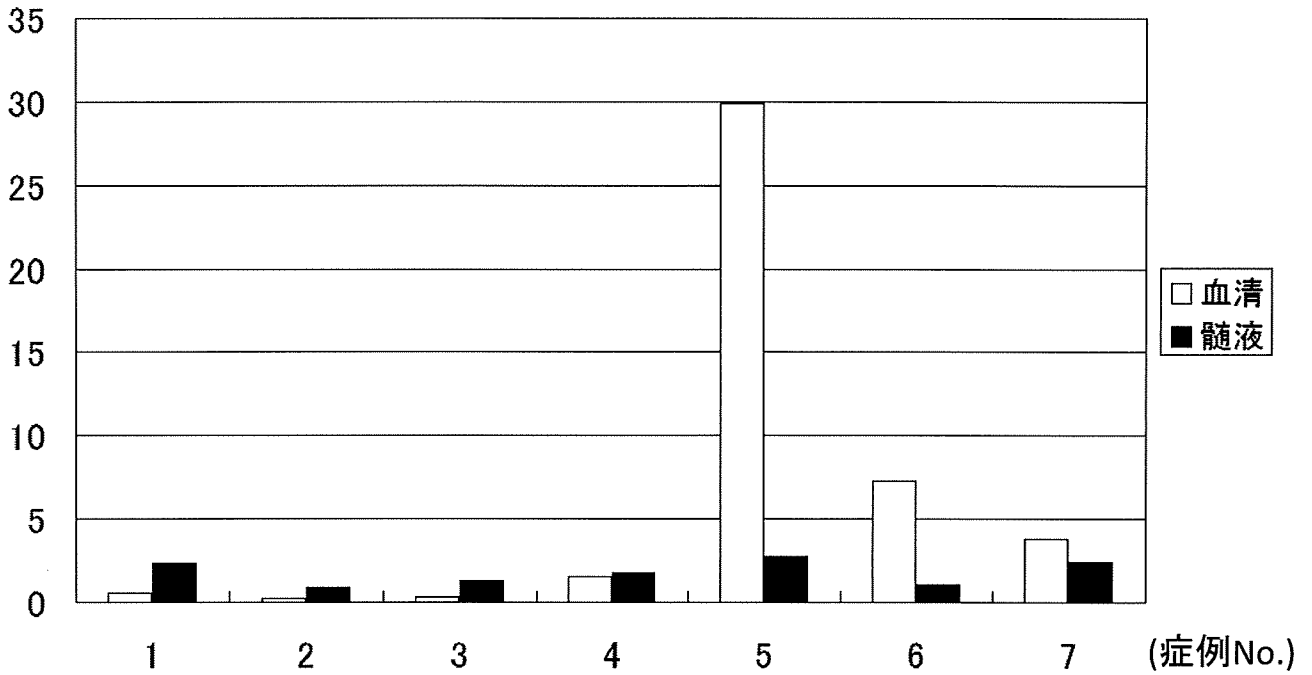
G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

(図1) 髄液・血清ペア検体におけるサイトカイン濃度

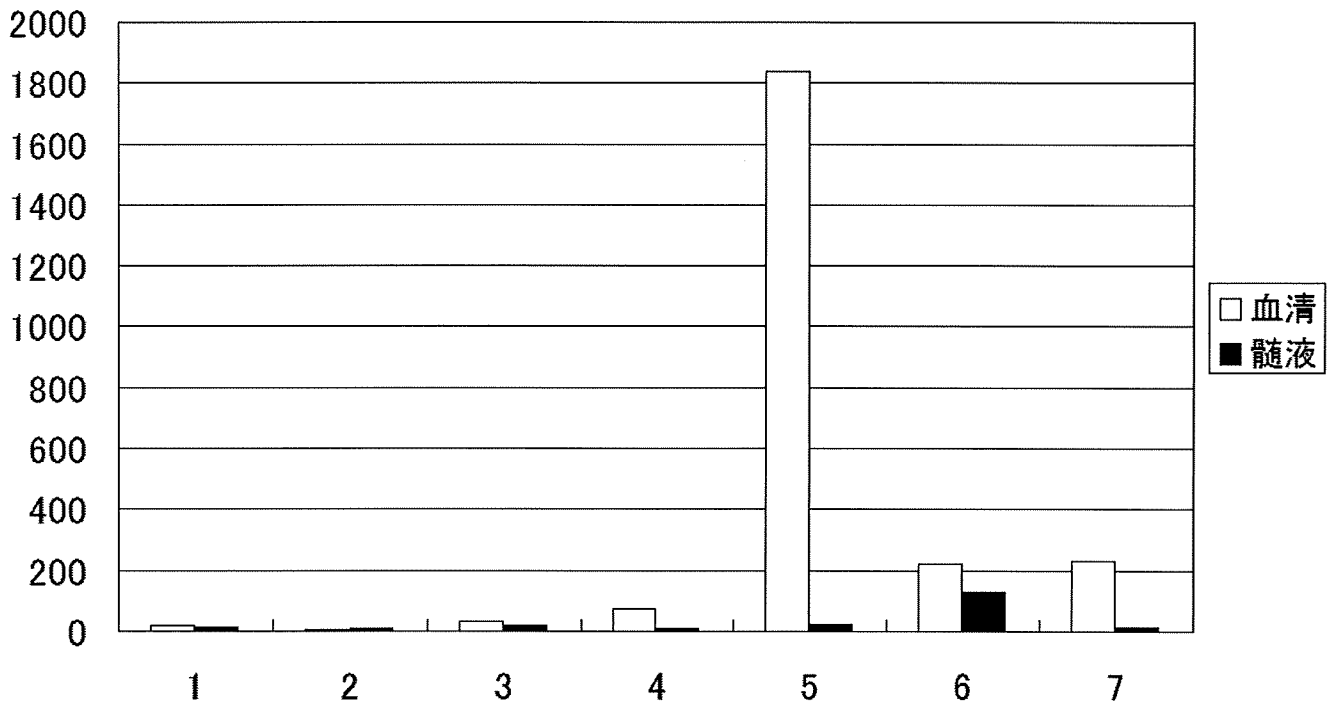
A. IL-1 β

[pg/mL]

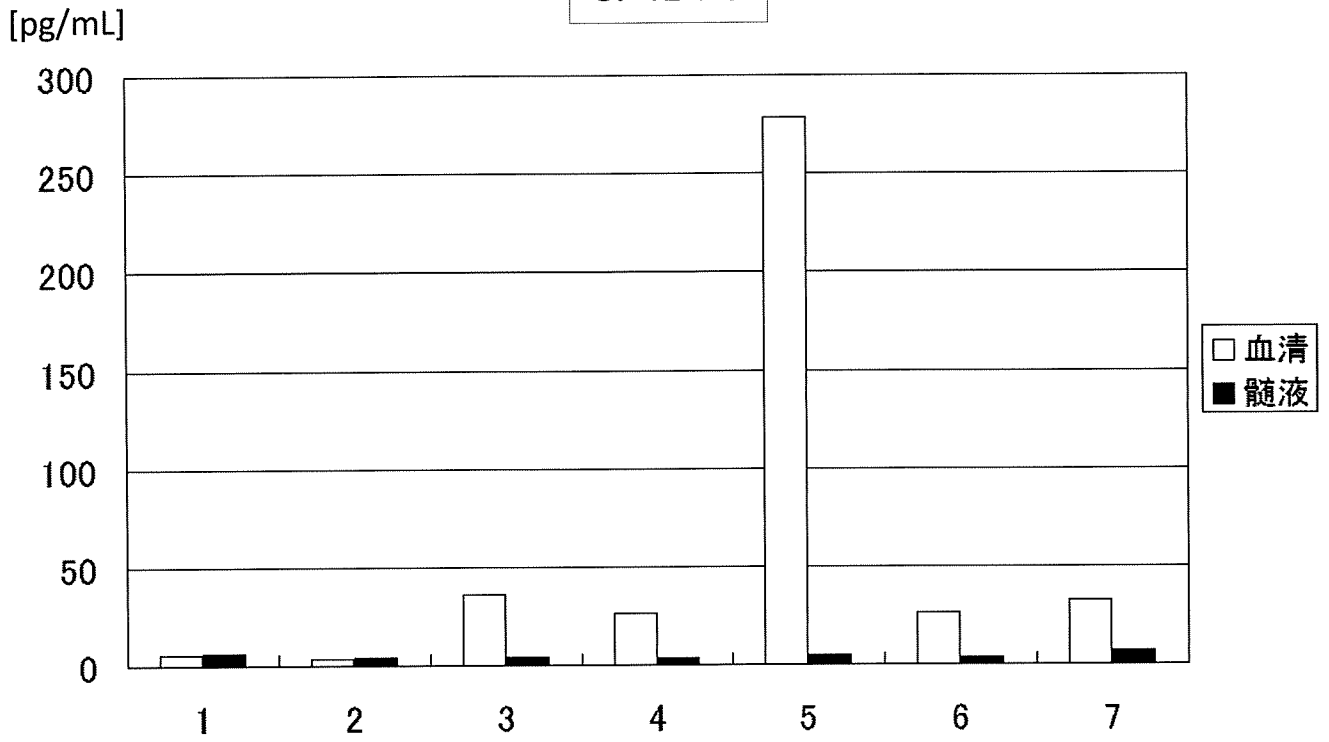


B. IL-6

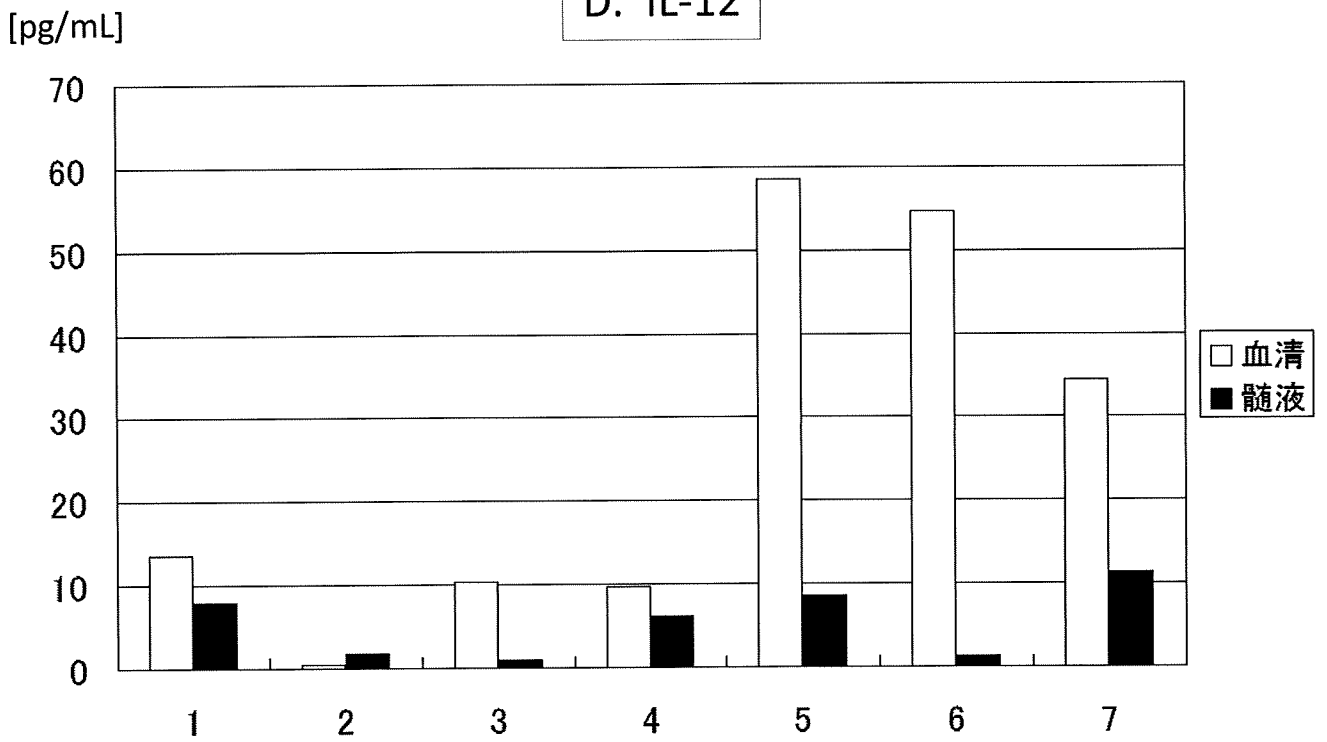
[pg/mL]



C. IL-10

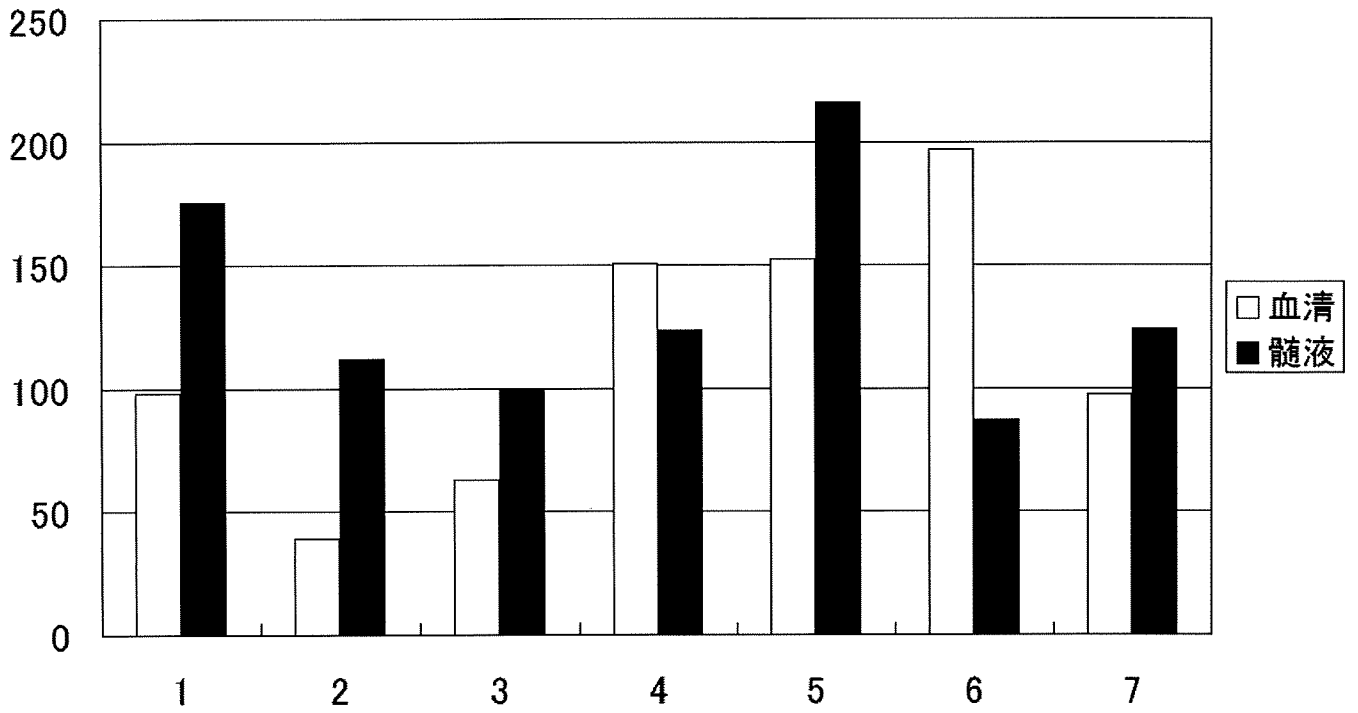


D. IL-12



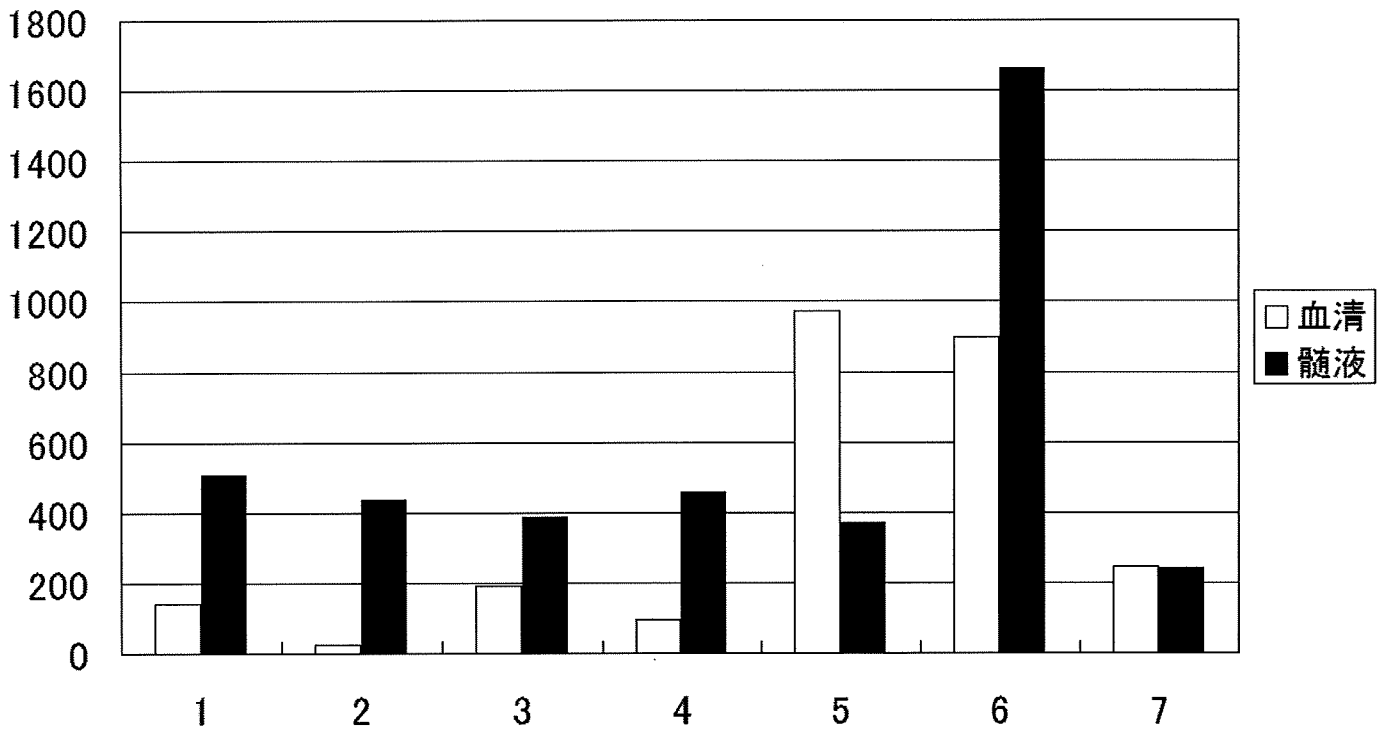
E. IFN- γ

[pg/mL]



F. MCP-1

[pg/mL]



ウィルス関連急性脳症における病態解析

研究分担者 河島尚志 東京医科大学小児科・講師

研究要旨

本邦においてインフルエンザ脳症は5歳以下の小児を中心にここ10年多発している。一方、HHV-6、7やロタウィルス関連脳症などインフルエンザ以外のウィルスの関与する脳症の存在も知られてきている。今回、ロタウィルス関連脳症と中枢神経症状を伴うRS感染症に注目しサイトカインやアミノ酸、フリーラジカルなどの検討を行なった。RS関連の中枢神経症状を呈した患者は、サイトカインやNOxなどから、① hypoxic type、② metabolic impairment-type、cytokine storm-type、excitotoxicity typeの4群に分けられると考えられた。インフルエンザ脳症と異なり、さらに低酸素性脳症のtypeの存在が確認された。一方、インフルエンザ脳症と同様にその病態にサイトカインの関与とフリーラジカルの病態への関与が知れた。また、ロタウィルス脳症において神経障害にグルタミン酸による神経障害が推察された。

A. 研究目的

本邦においてインフルエンザ脳症が5歳以下の小児を中心にここ10年多発している。有効な治療として抗サイトカイン療法などが行なわれ、予後は確実に改善してきている。一方、HHV-6、7、あるいはロタウィルス関連脳症などの存在も知られてきている。しかしながら、インフルエンザ脳症以外のこういった脳症における病態の詳細な検討はされていない。こういった疾患群に対しインフルエンザ脳症と同様の治療がなされてきており、インフルエンザ以外のウィルスでの病態解析をすることは急務となっている。そこで、今回、ロタウィルス関連脳症と中枢神経症状を伴うRS感染症に注目しサイトカインやアミノ酸、フリ

ーラジカルなどの検討を行なった。

B. 研究方法

ロタウィルス関連脳症と中枢神経症状を伴うRS感染症患者より凍結保存してあった髄液中のサイトカイン、アミノ酸、NOについて、それぞれ、BioPlexによるマルチサイトカインアッセイあるいはCLEA法、HPLC、Grise法により検討を行なった。

（倫理面への配慮）

対象となった患者においては、入院時に研究への承諾を得、発表などにおいて患者の匿名化を行ない倫理面への配慮を行なった。

C. 研究結果

ロタウィルス関連けいれんでは、脳症例においてグルタミン酸の上昇が認められた。中枢神経症状を伴う RS 感染症では、全例で髄液中の NOx は高値であった。さらに、9 例中 5 例で RSV 遺伝子が検出され、すべて subgroup A であった。陽性例の内、3 例は excitotoxicity type、1 例は cytokine storm type、1 例は metabolic error type であった。遺伝子が検出されなかった例は生後 1 カ月前後で、低酸素血症を伴っていた。一方、髄液中の IL-6 は excitotoxicity type あるいは cytokine storm type で高値であった。

D. 考察

RS 関連の中枢神経症状を呈した患者は、サイトカインや病像などから、①hypoxic type、②metabolic impairment-type、cytokine storm-type、excitotoxicity type の 4 群に分けられると考えられた。インフルエンザ脳症と異なり、低酸素性脳症の type の存在が確認された。一方、インフルエンザ脳症と同様にサイトカインとフリーラジカルの病態への関与が知れた。

また、ロタウィルス脳症においては神経障害にグルタミン酸による神経障害が推察された。

E. 結論

インフルエンザ脳症以外の脳症においてもインフルエンザ脳症と類似の病態がおきていることが確認され、インフルエンザ脳症に対する治療の適応が有用である可能性が示唆された。今後、脳症における前方視的調査を踏まえ有効性の確認の調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Morichi S, Kawashima H, Ioi H, Ushio M, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Watanabe Y. Cerebrospinal fluid NOx (nitrite/nitrate) in RSV-infected children with CNS symptoms. *J Infect*. 59(4),299-301. 2009

2) Kawashima H, Ioi H, Ushio M, Yamanaka G, Matsumoto S, Nakayama T. Cerebrospinal fluid analysis in children with seizures from respiratory syncytial virus infection. *Scand J Infect Dis*. 41(3),228-31. 2009

3) 森雅亮、河島尚志、中村秀文、中川雅生、楠田聡、佐地勉、堤裕幸、横田俊平、伊藤 進：RS ウィルス感染予防を必要とする小児に関する全国調査の解析 *日児誌*, 113 : 1046-1048, 2009

2. 学会発表

1) 鈴木俊輔、柏木保代、五百井寛明、小穴信吾、山中岳、河島尚志、宮島祐、武隈孝治、星加明德：ロタウィルス関連痙攣患者における髄液サイトカインプロファイリングとアミノ酸の検討、第 112 回 日本小児科学会学術集会(2009.4.17~19)

2) 五百井寛明、河島尚志：重症 RS ウィルス感染症における髄液サイトカインプロファイリング、第 5 回 SUD を含む重篤 RS ウィルス感染者の実態調査研究会(2009.6.20)

3) 森地振一郎、河島尚志、五百井寛明、牛尾方信、山中岳、柏木保代、武隈孝治、星加明德、渡邊泰雄：中枢神経症状を呈した RS ウィルス感染症の髄液所見からみた病態分類、第 23 回日本小児救急医学会(2009.6.19-20)

4) 五百井寛明、河島尚志、森地振一郎、石田悠、小穴信吾、牛尾方信、山中岳、柏

木保代, 武隈孝治, 星加明德: 中枢神経症状を呈した RS ウィルス感染症のサイトカインプロファイル、第 14 回日本神経感染症学会(2009.10.15-16)

5) 高野智子、丸山朋子、清水真理子、木村貞美、野間治義、植田仁、楠本義雄、河島尚志、田尻仁: 肝機能障害を伴った新型インフルエンザ(H1N1 亜型) の 4 歳男児

例、第 41 回日本小児感染症学会総会(2009.11.14-15)

6) 吳宗憲、河島尚志、柏木保代、武隈孝治, 星加明德: インフルエンザウィルス感染における鼻汁中サイトカインの検討、第 164 回東京医科大学医学会総会(2009.11.7)

二相性脳症の予後因子および治療効果の検討

研究分担者 奥村彰久 順天堂大学医学部小児科・准教授

研究要旨

二相性けいれんと遅発性拡散能低下を伴う急性脳症(以下 AESD) の問題点の一つに予後が不良であることが挙げられる。しかし AESD スペクトラムの予後予測因子や、治療の有効性は十分に明らかになっていない。我々は AESD スペクトラムの予後予測因子および治療の有効性を検討した。東海小児神経研究会で把握した急性脳症 196 名のうち、臨床的に AESD スペクトラムと診断した 33 例について後方視的に検討した。後障害としての精神遅滞が軽度以下かつ運動障害が軽度以下のものを予後良好、これに該当しないものを予後不良と定義した。予後不良群で、経過中の人工呼吸管理・脳症発症翌日の意識障害が有意に高率であった。また、最高 AST 値・最高 LDH 値が予後不良群で有意に高値であった。ステロイドパルス療法あるいは何らかのステロイド治療と予後との間には明らかな関係を認めなかった。大量 γ グロブリン療法を施行された症例は予後不良群に有意に高率であったが、これは重症度による治療選択バイアスと考えられた。今回の検討では、AESD スペクトラムに対しステロイドや γ グロブリンが予後を改善する根拠は示されなかった。

A. 研究目的

二相性けいれんと遅発性拡散能低下を伴う急性脳症(以下 AESD)は、MRI 拡散強調画像の普及に伴って近年明確に概念化された急性脳症の一亜型である。これまでの報告から、しばしばけいれん重積で発症すること、発症翌日には意識障害が改善するが数日後に再増悪する二相性の臨床経過を呈しやすいこと、MRI では発症後早期には異常を認めず発症後 4-7 日に皮質下白質に拡散能低下を呈することが特徴である。しかし、二相性の経過を辿らない例や、発症時のけいれんが短い症例の報告も稀でなく、これ

らを含めて AESD スペクトラムと考えることが妥当であると考えられる。

AESD スペクトラムの問題点の一つに予後が不良であることが挙げられる。しかし AESD スペクトラムの予後予測因子や、治療の有効性は十分に明らかになっていない。我々は AESD スペクトラムの予後予測因子および治療の有効性を検討した。

B. 研究方法

1998 年 1 月から 2009 年 5 月までに東海小児神経研究会で把握された急性脳症 196 名のうち、臨床的に AESD スペクトラムと

診断した 33 例について後方視的に検討した。AESD スペクトラムの診断は、意識障害やけいれんなどの中枢神経症状とその経時的变化、拡散強調画像での bright tree appearance 所見などから総合的に行った。調査票を担当医に配布し、患者背景・臨床経過・検査所見・治療内容・転帰の情報を収集した。後障害としての精神遅滞が軽度以下かつ運動障害が軽度以下のものを予後良好、これに該当しないものを予後不良と定義した。その結果、18 例が予後良好、15 例が予後不良であった。

なお、臨床情報の収集に当たっては、個人を特定できる情報を除外して行い、倫理面に配慮した。

統計学的解析には、Mann-Whitney の U 検定およびカイ 2 乗検定を用いた。

C. 研究結果

表 1 に臨床症状と予後との関係を示す。予後不良群で、経過中の人工呼吸管理・脳症発症翌日の意識障害が有意に高率であった。また、発症時のけいれん重積は有意差には達しなかったが、予後不良群で高率の傾向であった。その他の臨床症状は、2 群間で明らかな差を認めなかった。

表 2 に検査結果と予後との関係を示す。入院時の検査値は 2 群間で有意差を認めなかった。経過中の最重症値では、最高 AST 値・最高 LDH 値が予後不良群で有意に高値であった。また、最高 BUN 値は有意差には達しなかったが、予後不良群で高値の傾向であった。MRI での両側病変の割合は、2 群間で差を認めなかった。

表 3 に治療と予後との関係を示す。発症 48 時間以内に治療開始例は 9 例であった。有意差を認めなかったが、治療開始までの日数は予後不良群で短い傾向であった。ステロイドパルス療法あるいは何らかのステロイド治療と予後との間には明らかな関係

を認めなかった。大量 γ グロブリン療法を施行された症例は予後不良群に有意に高率であった。48 時間以内に施行された治療法については、2 群間に明らかな差を認めなかった。

D. 考察

今回の研究で、AESD スペクトラムの予後不良因子としては、けいれん重積による発症、経過中の人工呼吸管理の必要性、翌日の意識障害、最重症時の AST・LDH 高値が上げられた。これらの因子は、脳症の重症度そのものを表現しているものと思われる。また、これらの多くは発症後比較的早い時点で判明するため、早期介入や治療法の選択に有用である可能性があると思われた。

現時点では AESD スペクトラムの早期診断は必ずしも容易ではない。今回の調査でも、発症 48 時間以内の早期治療開始例は約 4 分の 1 に過ぎなかった。治療内容はステロイドパルスや γ グロブリン治療など症例によって様々であった。今回の調査では、ステロイドパルスおよびその他の何らかのステロイド投与と予後との間に明瞭な相関はなく、ステロイド投与が予後を改善する証拠は得られなかった。また、大量 γ グロブリン療法は予後不良群で高率であったが、これは重篤な症状を呈した症例でより高率に大量 γ グロブリン療法が施行されたことによるバイアスであると推定される。また、48 時間早期治療でも予後との相関は明らかでなかった。したがって今回の検討では、明らかな有効性を示す治療法は見出すことができなかった。

E. 結論

AESD スペクトラムの半数は神経学的予後が不良であった。AESD スペクトラムの予後不良因子としては、けいれん重積によ

る発症、経過中の人工呼吸管理、翌日の意識障害、最重症時のAST・LDH高値が挙げられた。今回の検討では、AESDスペクトラムに対しステロイドやγグロブリンが予後を改善する根拠は示されなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T. Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. *Brain Dev* 2009; 31(2): 158-62.

Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, Aiba H, Maegaki Y, Yamamoto H, Tanabe T, Noda E, Imataka G, Kurahashi H. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009; 31(3): 221-227.

Okumura A, Suzuki M, Kidokoro H, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T. The spectrum of acute encephalopathy with reduced diffusion in the unilateral hemisphere. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13 (2): 154-159.

Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T, Morishima T. Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres. *Am J Neuroradiol* 2009; 30(4): 825-830.

Okumura A, Abe S, Kidokoro H, Mizuguchi

M. Acute necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases. *Microbiol Immunol* 2009; 53(5): 277-280.

Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123(6): e1052-1058.

Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A. Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2009; 31(8): 594-599.

Okumura A, Komatsu M, Kitamura T, Matsui K, Sato T, Shimizu T, Watanabe K. Usefulness of single-channel amplitude-integrated electroencephalography for continuous seizure monitoring in infancy: A case report. *Brain Dev* 2009; 31(10): 766-770.

Okumura A, Lee T, Shimojima K, Hisata K, Shoji H, Takanashi J, Yamamoto T, Shimizu T, Barkovich AJ. Brainstem disconnection associated with nodular heterotopia and proatlantal arteries. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A(11): 2479-2483.

Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y. Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiol Immunol* 2009; 53(2): 83-88.

Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, Magota M, Kawabe S, Kando N, Yamaguchi H, Natsume J, Negoro T,

Watanabe K. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. *Brain Dev* 2009; 31(6): 414-418.

Sakai R, Okumura A, Shimizu T, Marui E. Current explanations regarding febrile seizures provided by pediatricians in Tokyo. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(8): 651-652.

Kidokoro H, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Maruyama K, Kubota T, Suzuki M, Natsume J, Watanabe K, Kojima S. Chronologic Changes in Neonatal EEG Findings in Periventricular Leukomalacia. *Pediatrics* 2009; 124(3): e477-e484.

Kidokoro H, Okumura A, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K, Morishima T. Sudden unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza infection. *Pediatr Int* 2009; 51(5): 742-744.

Abe S, Okumura A, Mukae T, Nakazawa T, Nijima SI, Yamashiro Y, Shimizu T. Depressive tendency in children with growth hormone deficiency. *J Paediatr Child Health* 2009; 45(11): 636-640.

Ikeno M, Okumura A, Hayakawa M, Kitamura Y, Suganuma H, Yamashiro Y, Shimizu T. Fatty acid composition of the brain of intrauterine growth retardation rats and the effect of maternal docosahexaenoic acid enriched diet. *Early Hum Dev* 2009; 85(12): 733-735.

Sekigawa M, Okumura A, Nijima S,

Hayashi M, Tanaka K, Shimizu T. Autoimmune focal encephalitis shows marked hypermetabolism on positron emission tomography. *J Pediatr* 2010; 156(1): 158-60.

2. 学会発表

Akihisa Okumura. Absences: nosology. Franco-Japanese Expert Meeting, Tokyo, 2009.1.19.

奥村彰久. 新生児・乳幼児の発作性疾患— aEEG の意義— 関東神経生理検査技術研究会 第 39 回日曜講習会、東京、2009.1.25.

奥村彰久. 急性脳症 わかっていること、いないこと. 第 384 回富士宮市医師会学術講演会、富士宮、2009.3.19.

奥村彰久、安部信平、斎藤雅子、小松充孝、北村知宏、松井こと子、佐藤俊彦、清水俊明. Amplitude-integrated EEG を用いた小児のてんかん発作のモニタリング. 第 112 回日本小児科学会総会、奈良、2009.4.19

奥村彰久、高梨潤一、山本俊至、下島圭子、安部信平、斎藤雅子、中澤友幸、清水俊明. Brainstem Disconnection の 1 例. 第 51 回日本小児神経学会総会、米子、2009.5.28.

奥村彰久、辻健史、鈴木基正、糸見世子、久保田哲夫、城所博之、早川文雄、安部信平、斎藤雅子、清水俊明. 両側半球に拡散能低下を来たす急性脳症の再検討. 第 51 回日本小児神経学会総会、米子、2009.5.28.

奥村彰久、安部信平、斎藤雅子、中澤友幸、新島新一、清水俊明. 頻回にけいれんを繰り返す急性脳症に対する

amplitude-integrated EEG を用いた持続脳波モニタリング. 第 51 回日本小児神経学会総会、米子、2009.5.28.

奥村彰久. 発達期の脳障害と脳波 一周産期脳障害と急性脳症を中心にー 第 40 回記念日曜講習会、東京、2009.6.21.

奥村彰久、安部信平、小松充孝、斎藤雅子、清水俊明. 二相性のけいれんと遅発性拡散能低下を伴う急性脳症に対する amplitude-integrated EEG を用いた持続脳波モニタリング. 第 43 回日本てんかん学会総会、弘前、2009.10.23.

奥村彰久. 小児のけいれん～熱性けいれんから脳症まで～ 第 22 回栃木県のこどもの成長を考えるフォーラム、宇都宮、2009.10.29.

奥村彰久、安部信平、池野充、荒川千賀子、石井和嘉子、遠藤あゆみ、小平隆太郎、瀧上達夫、藤田之彦. パレコウイルス感染が証明された新生児脳炎の 1 例. 第 39 回胎児・新生児神経研究会、浜松、2009.11.7.

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. 臨床症状と転帰

	予後良好群 (n=18)	予後不良群 (n=15)	
診断時月齢	15 (4-40)	25 (8-92)	NS
男児	10 (56%)	10 (67%)	NS
熱性けいれんの既往	2 (11%)	3 (20%)	NS
熱性けいれんの家族歴	8 (44%)	2 (13%)	NS
解熱剤使用	6/16 (38%)	3/12 (25%)	NS
経過中人工呼吸管理	0	4 (22%)	p < 0.05
発症時けいれん重積	6 (33%)	11 (73%)	p = 0.052
脳症発症翌日意識障害	9 (50%)	14 (93%)	p < 0.01
異常言動	2 (11%)	4 (27%)	NS
ショック	2 (11%)	0	NS

表 2. 検査結果と転帰

	予後良好群 (n=18)	予後不良群 (n=15)	
入院時 AST (IU/L)	43.5 (28-235)	38 (28-568)	NS
入院時 LDH (IU/L)	336 (249-699)	387 (264-752)	NS
入院時 Na (mEq/L)	134 (126-142)	135 (129-139)	NS
入院時 BUN (mg/dL)	10.9 (5-39.1)	12 (7-18)	NS
入院時 PLT($\times 10^4/\mu\text{L}$)	23.1 (9.9-49.2)	32.9 (12.5-58.3)	NS
入院時 Glu (mg/dL)	173.5 (41-356)	166 (87-440)	NS
最高体温 (°C)	40.0 (36.6-40.9)	39.7 (38.3-41.3)	NS
Max. AST (IU/L)	79 (35-239)	129 (88-4225)	p < 0.01
Max. LDH (IU/L)	538 (316-1381)	815 (264-5560)	p < 0.05
Max. Na (mEq/L)	133.5 (126-141)	132 (126-139)	NS
Max. BUN (mg/dL)	11.7 (7-24)	13.5 (7-28)	p = 0.054
Min. PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	14.5 (11.3-44.5)	18.0 (3.2-41.5)	NS
Max. Glu (mg/dL)	157 (79-356)	82 (113--301)	NS
Min. Glu (mg/dL)	81 (1-113)	82 (57-91)	NS
MRI 両側病変	13 (72%)	12 (80%)	NS

表 3. 治療と転帰

	予後良好群 (n=18)	予後不良群 (n=15)	
治療開始までの日数	5 (0-6) n=14	2 (1-9) n=13	NS
ステロイドパルス療法	5 (28%)	6 (40%)	NS
何らかのステロイド使用	13 (72%)	11 (73%)	NS
大量 γ グロブリン療法	3 (17%)	9 (60%)	p < 0.05
ステロイドパルス療法 (発症 48 時間以内)	2 (11%)	0	NS
何らかのステロイド使用 (発症 48 時間以内)	4 (22%)	4 (27%)	NS
大量 γ グロブリン療法 (発症 48 時間以内)	1 (6%)	2 (13%)	NS