

- Brain Dev. 2012, in press.
2. Hasegawa S, Wakiguchi H, Hirano R, Okazaki F, Kudo K, Ichiyama T. Tau protein levels in children do not increase during severe asthma attack-induced hypoxic conditions. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012, in press.
 3. Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Takahara M, Kajimoto M, Momonaka H, Ishida C, Tanaka S, Morishima T, Ichiyama T. Serum soluble CD163 levels in patients with influenza-associated encephalopathy. *Brain Dev*. 2012, in press.
 4. Matsushige T, Inoue H, Fukunaga S, Hasegawa S, Okuda M, Ichiyama T. Serum neurofilament concentrations in children with prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci*. 2012, in press.
 5. Kudo K, Hasegawa S, Suzuki Y, Hirano R, Wakiguchi H, Kittaka S, Ichiyama T. $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D(3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012; 132:290-294.
 6. Inoue H, Matsushige T, Hasegawa S, Abe A, Iida Y, Inoue T, Ichiyama T. Elevation of tau protein levels in the cerebrospinal fluid of children with West syndrome. *Epilepsy Res*. 2012, in press.
 7. Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, Ichiyama T, Okumura A. Pertussis-associated encephalitis/encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurol Sci*. 2012; 320: 145-8.
 8. Haneda Y, Kando N, Yasui M, Kobayashi T, Maeda T, Hino A, Hasegawa S, Ichiyama T, Ito K. Ovomucoids IgE is a better marker than egg white-specific IgE to diagnose boiled egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 1681-2.
 9. Shimomura M, Hasegawa S, Seki Y, Fukano R, Hotta N, Ichiyama T. Intravenous immunoglobulin does not increase Fc γ RIIB expression levels on monocytes in children with immune thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol*. 2012; 169: 33-7.
 10. Abe Y, Hashimoto K, Iinuma K, Ohtsuka Y, Ichiyama T, Kusuhara K, Nomura K, Mizuguchi M, Aiba H, Suzuki Y, Mizusawa H, Hosoya M. Survey of subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *J Child Neurol*. 2012; 27: 1529-33.
 11. Wakamoto H, Takahashi Y, Ebihara T, Okamoto K, Hayashi M, Ichiyama T, Ishii E. An immunologic case study of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev*. 2012; 34: 763-7.
 12. Hasegawa S, Ichiyama T, Sonaka I, Ohsaki A, Okada S, Wakiguchi H, Kudo K, Kittaka S, Hara M, Furukawa S. Cysteine, histidine and glycine exhibit anti-inflammatory effects in human coronary arterial

- endothelial cells. Clin Exp Immunol. 2012; 167: 269-74.
13. Tanaka N, Emoto T, Suda H, Kunihiro Y, Matsunaga N, Hasegawa S, Ichiyama T. High-resolution computed tomography findings of influenza virus pneumonia: a comparative study between seasonal and novel (H1N1) influenza virus pneumonia. Jpn J Radiol. 2012; 30: 154-61.
 14. Arakawa M, Okamoto-Nakagawa R, Toda S, Tsukagoshi H, Kobayashi M, Ryo A, Mizuta K, Hasegawa S, Hirano R, Wakiguchi H, Kudo K, Tanaka R, Morita Y, Noda M, Kozawa K, Ichiyama T, Shirabe K, Kimura H. Molecular epidemiological study of human rhinovirus species ABCs from patients with acute respiratory illnesses in Japan. J Med Microbiol. 2012; 61(Pt 3): 410-9.
 15. Yüksel D, Ichiyama T, Yilmaz D, Anlar B. Cerebrospinal fluid apolipoprotein E levels in subacute sclerosing panencephalitis. Brain Dev. 2012; 34: 298-301.
 16. Inoue H, Orita T, Matsushige T, Hasegawa S, Ichiyama T. Klinefelter's syndrome complicated with West syndrome in a 4-month-old boy. Brain Dev. 2012; 34: 148-50.
 17. 原 正美, 松原知代, 長谷川俊史, 古川 漸. ダニアレルゲン簡易キット「ダニ検査用マイティチェッカー」の使用経験. 小児保健研究 2012; 71: 773-779.
 18. 荘司貴代, 鈴木 陽, 澤井俊宏, 松井亨, 長谷川俊史, 西尾寿乗, 岩田 敏, 尾内一信. 小児感染症専門医育成プログラム. 小児科臨床 2012; 65: 503-506.
 19. 長谷川俊史. 好酸球性肺炎, 過敏性肺炎. 大関武彦, 古川 漸, 横田俊一郎, 水口 雅. 今日の小児治療指針 第15版, 東京, 2012年; pp381-382.
 20. 長谷川俊史. 全身性炎症性症候群. 大関武彦, 古川 漸, 横田俊一郎, 水口 雅. 今日の小児治療指針 第15版, 東京, 2012年; pp285-286.
- ## 2. 学会発表
- 1 Hasegawa S, Okada S, Hasegawa H, Ainai A, Shirabe K, Toda S, Ikemoto K, Sasaki K, Ichiyama T. Cytokine Profiles in Bronchoalveolar Lavage in a Mouse Model of Bronchial Asthma during H1N1 2009 Infection. 17th Asian Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory and Immunology. Taipei, 10月19-21日, 2012年
 - 2 長谷川俊史, 岡田清吾, 市山高志, 調恒明, 戸田昌一. 喘息モデルマウスを用いた新型インフルエンザ感染による気管支喘息発作重症化の病態解析. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 11月29日-12月1日, 2012年.
 - 3 長谷川俊史, 松重武志, 梶本まどか, 井上裕文, 百中 宏, 市山高志. インフルエンザ脳症における血清可溶性CD163濃度の検討. 第44回日本小児感染症学会・学術集会, 小倉, 11月24-25日, 2012年.
 - 4 井上裕文, 長谷川俊史, 松重武志, 梶本まどか, 百中 宏, 高原みどり, 市山高志. インフルエンザ脳症における血清 soluble CD163 の検討. 第17回日本神経感染症学会総会・学術集会. 京都, 10月19-20日, 2012年.
 - 5 平野玲史, 長谷川俊史, 脇口宏之, 市山高志, 戸田昌一, 岡本玲子, 調 恒

明. 当科における気管支喘息発作入院症例のウイルス学的検討. 第 49 回日本小児アレルギー学会, 大阪, 9 月 15-16 日, 2012 年.

- 6 長谷川俊史, 岡田清吾, 橘高節明, 平野玲史, 市山高志, 調恒明, 戸田昌一, 岡本玲子, 長谷川秀樹, 相内 章. ヒト気道上皮細胞におけるウイルス感染によるサイトカイン産生の検討 — 新型インフルエンザおよびエンテロウイルス 68 感染と小児気管支喘息発作増悪の関与について —. 第 49 回日本小児アレルギー学会, 大阪, 9 月 15-16 日, 2012 年.
- 7 長谷川俊史, 平野玲史, 岡田清吾, 市山高志. アトピー性皮膚炎患者における末梢血 natural killer (NK) 細胞数の検討. 第 49 回日本小児アレルギー学会, 大阪, 9 月 15-16 日, 2012 年.
- 8 井上裕文, 松重武志, 梶本まどか, 原田紗和子, 長谷川俊史, 市山高志. West 症候群における髄液タウ蛋白の動態. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 4 月 20-22 日, 2012 年.
- 9 百中宏, 中司謙二, 岡田清吾, 井上裕文, 梶本まどか, 松重武志, 長谷川俊史, 市山高志. 新型インフルエンザ脳症における血清及び髄液 high mobility group box 1 (HMGB1) 濃度の検討. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 4 月 20-22 日, 2012 年.
- 10 橘高節明, 市山高志, 伊藤嘉規, 梶本まどか, 松重武志, 長谷川俊史, 大淵典子, 鈴木英太郎, 河野祥二. HHV-6 関連熱性けいれん患者における血清 MMP-9 および TIMP-1 の検討. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 4 月 20-22 日, 2012 年.

G. 知的所有権の取得状況

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

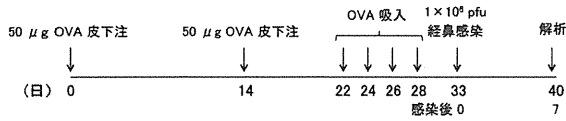


図 1 本研究のプロトコール

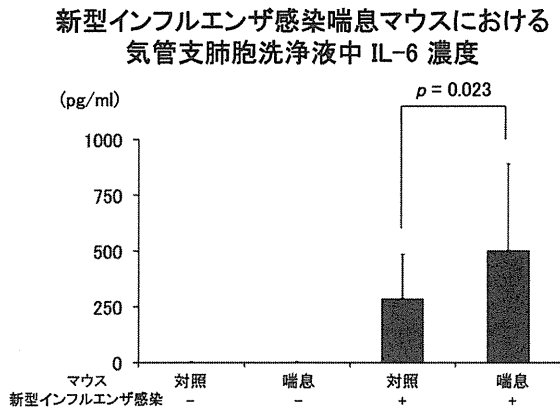


図 2 新型インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中 IL-6 濃度

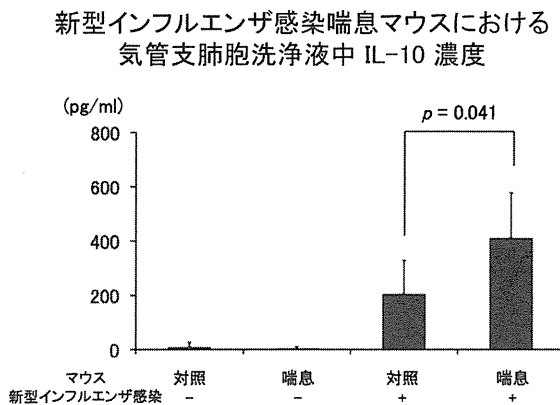


図 3 新型インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中 IL-10 濃度

新型インフルエンザ感染喘息マウスにおける
気管支肺胞洗浄液中 TNF- α 濃度

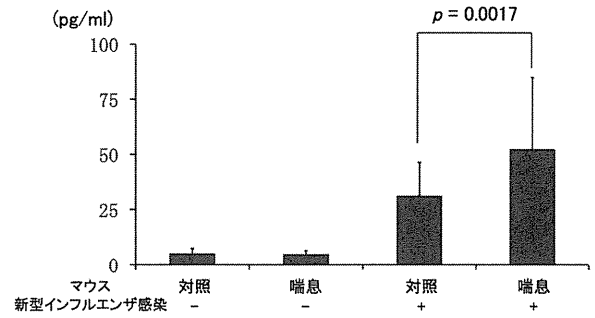


図 4 新型インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中 TNF- α 濃度

新型インフルエンザ感染喘息マウスにおける
気管支肺胞洗浄液中 IFN- γ 濃度

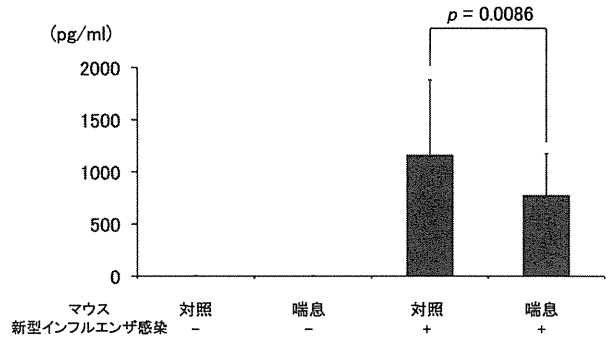


図 5 新型インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中 IFN- γ 濃度

新型インフルエンザ感染喘息マウスにおける
気管支肺胞洗浄液中ウィルスカ価

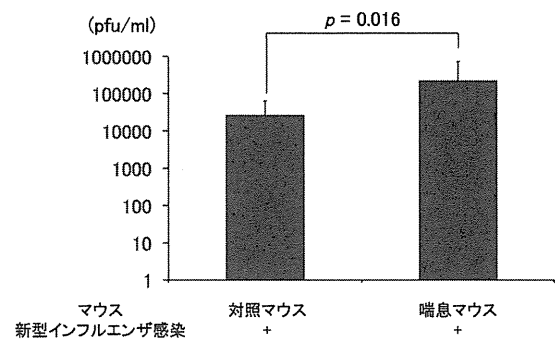


図 6 新型インフルエンザ感染後肺胞洗浄液中ウィルスカ価

Immunoblot による抗神経抗体検出の試み

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

近年、急性脳炎・脳症における自己抗体（抗神経抗体）の関与が注目されている。しかし、精密な抗神経抗体の検出は容易でなく、実施できる施設に限られる。我々は premade membrane を使う immunoblot を用いる簡便な方法で、抗神経抗体の検出を試みた。ヒト対照脳を用いた免疫組織化学染色にて抗神経抗体の存在が推定されている 4 例について、Immunoblot を施行した。その結果、3 例について過剰バンドを認め抗神経抗体の存在が示唆された。Immunoblot は感度には限界があるが、簡便で陽性反応的中率が高い可能性があり、抗神経抗体の検出方法の一つとして使用できると考えた。

A. 研究目的

近年、急性脳炎・脳症における自己抗体（抗神経抗体）の関与が注目されている。特に精神症状が特徴的である辺縁系脳炎については、いくつかの異なる抗神経抗体が関与することが明らかになりつつある。これらの自己抗体の検出には、培養細胞に標的となる抗原分子を発現させてそれに対する抗体を検出する方法が一般的である。この方法は生体内に近い条件で抗体の関与を評価することができるが、その実施は容易でなく実施できる施設は限られている。一方、premade membrane を使う immunoblot は抗神経抗体の簡便な測定に有用である可能性がある。我々は、premade membrane を用いて Immunoblot による抗体検出を試みた。

B. 研究方法

以下の 3 症例の急性期および遠隔期の血清について、抗神経抗体の検出を試みた。

症例 1：5 歳女児。急速に進行する舞蹈病・バリスムを 3 回反復し、いずれもステロイドパルス療法が有効であった。抗核抗体、Lupus anticoagulant、抗 ds-DNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 sm 抗体、抗 CLβ2GPI 抗体、抗基底核抗体は全て陰性。

症例 2：13 歳男児。亜急性に増悪するけいれん・意識障害・異常行動で発症し、辺縁系脳炎と診断された。

症例 3：11 歳女児。SLE で入院中に舞蹈様運動・アカシジアが出現し、ステロイドパルス療法が有効であった。

症例 4：5 歳男児。1 か月前から行動異常・

性格異常が出現した。その後をけいれん発作が出現し、徐々に1日10回以上まで増加した。脳血流SPECTにて前頭葉優位の血流増加を認め、自己免疫性脳炎と診断した。

Immunoblotは、ヒト脳組織由来のタンパクを電気泳動したpremade membraneを用いた。被験血清を50倍に希釈してincubationした後、Biotin-Streptoavidin法にて染色し判定した。

なお、4症例とも、ヒト対照脳を用いた免疫組織化学染色にて、抗神経抗体の存在が推定されている。

C. 研究結果

図に結果を示す。

症例1・3・4では急性期および遠隔期の血清で矢印に示すような過剰なバンドが染色され、抗神経抗体の存在が示唆された。症例2では通常染色される以外の過剰バンドを認めなかった。

D. 考察

今回対象とした4例は、免疫組織化学染色の結果からは抗神経抗体を持っていた可能性がある。一方、Immunoblotでは3例に陽性と思われる所見を認めた。この結果は、Immunoblotは感度には限界があるが、陽性反応的中率は高い可能性があると思われた。抗神経抗体の証明には様々な測定法における再現性の確認が不可欠である。Immunoblot単独による判定には限界があり、免疫組織化学染色などの複数の検出法を組み合わせる必要がある。

Immunoblotの利点としては、次のような点が考えられる。まず、特定のエピトープを標的としないため、未知のエピトープに対する抗体を検出し得る。また、抗体が単クローン性なのか、多クローン性なのか判別できる可能性がある。さらに、抗体が結合したタンパクの分子量をもとに、エピト

ープの同定ができる可能性がある。

E. 結論

抗神経抗体の存在が推定される症例において、Immunoblotによる検出を試みた。Immunoblotの陽性率はあまり高くないと思われたが、他の方法にはない利点もあり抗神経抗体の検出方法の一つになり得ると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Okumura A, Tsuji T, Kubota T, Ando N, Kobayashi S, Kato T, Natsume J, Hayakawa F, Shimizu T. Acute encephalopathy with 2009 pandemic flu: Comparison with seasonal flu. *Brain Dev* 2012; 34(1): 13-19.

Okumura A, Uematsu M, Imataka G, Tanaka M, Okanishi T, Kubota T, Sudo A, Tohyama J, Tsuji M, Ohmori I, Naiki M, Hiraiwa-Sofue A, Sato H, Saitoh S, Shimizu T. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012; 53(1): 79-86.

Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi J, Nagata R, Okumura A, Kashii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS). *Brain Dev* 2012; 34(2): 124-127

Oikawa N, Okumura A, Oyama S, Baba H, Shimizu T, Kato A. A 15-month-old boy with reduced consciousness and convulsion. *J Clin Virol* 2012; 53(4): 276-279.

Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi J, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012; 34(5): 337-343.

Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, Ichiyama T, Okumura A. Pertussis-associated encephalitis/encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurol Sci* 2012; 320(1-2): 145-148.

Hayashi N, Okumura A, Kubota T, Tsuji T, Kidokoro H, Fukasawa T, Hayakawa F, Ando N, Natsume J. Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 2012; 34(8): 632-639.

Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J. Transient reduced diffusion in the cortex in a child with prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2012; 34(9): 773-775.

Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T; collaborating study group on influenza-associated encephalopathy in Japan. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. *J Med Virol* 2012; 84(8): 1151-1156.

Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T; The Collaborating Study Group On Influenza-Associated Encephalopathy In Japan. Treatment of pandemic influenza A

(H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Scand J Infect Dis* 2012; 44(12): 941-947.

2. 学会発表

Akihisa Okumura, Tetsuo Kubota, Motomasa Suzuki, Tatsuya Fukazawa, Shinpei Abe, Mitsuru Ikeno, Mariko Hosozawa, Toshiaki Shimizu, Masaharu Hayashi. Autoimmune Encephalitis Proven by Immunohistochemical Study. 第 54 回日本小児神経学会総会、札幌、2012.5.17

Akihisa Okumura. Neonatal EEG in determining risk to the preterm brain. Joint congress of the 12th International Child Neurology Congress and the 11th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, Australia, 2012.6.1.

奥村彰久、池野充、久田研、東海林宏道、清水俊明. *TUBA1A* 変異による滑脳症・脳室拡大・小脳低形成の 1 剖検例. 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会、さいたま、2012.7.10.

奥村彰久. 新生児および乳幼児の発作— aEEG による評価—. 第 46 回日本てんかん学会、東京、2012.10.10.

Akihisa Okumura, Keiko Shimojima, Tetsuo Kubota, Shinpei Abe, Shintaro Yamashita, Katsumi Imai, Tohru Okanishi, Hideo Enoki, Tatsuya Fukasawa, Takuya Tanabe, Toshiaki Shimizu, Toshiyuki Yamamoto. PRRT2 Mutation in Japanese Children with Benign Infantile Epilepsy. 第 46 回日本てんかん学会、東京、2012.10.11.

奥村彰久. Hemorrhagic shock
andencephalopathy. 第 595 回日本小児科
学会東京都地方会講話会、東京、
2012.10.13.

奥村彰久. 新生児発作の神経画像所見. 第
7 回小児神経放射線研究会、京都、
2012.10.27.

奥村彰久. 小児急性脳症の脳波. 第 17 回日
本神経感染症学会総会、京都、2012.10.19.

奥村彰久. 新生児および小児における
amplitude-integrated EEG の臨床応用. 第
42 回日本臨床神経生理学会・学術大会、東
京、2012.11.10.

Akihisa Okumura, Keiko Shimojima ,
Tetsuo Kubota , Shinpei Abe, Shintaro

Yamashita , Katsumi Imai, Tohru Okanishi,
Hideo Enoki, Tatsuya Fukasawa, Takuya
Tanabe, Shino Shimada, Leanne M
Dibbens, Toshiaki Shimizu, Toshiyuki
Yamamoto. *PRRT2* Mutation in Japanese
Children with Benign Infantile Epilepsy.
The 16th Annual Meeting of American
Epilepsy Society, San Diego, CA, USA ,
2012.12.2.

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

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・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など重症インフルエンザの発症機序の解明とそれに基づく治療法・予防法の確立に関する研究

「小児期中枢神経感染症、特に急性脳症における脳由来神経栄養因子（BDNF）の検討」

研究分担者 河島尚志 東京医科大学小児科・准教授

研究要旨

脳由来神経栄養因子である BDNF は精神科領域、特にうつ病患者の反応性低下や治療薬に対する薬剤性反応との関連が報告されるなど、神経系細胞の存続および維持と密接に関係し、高次脳機能と関連するとされる。特に、小児科領域では、乳幼児期脳障害の neurotrophin としての作用が検討されている。今回、インフルエンザ脳症を含む小児中枢神経感染症での検討を行った。細菌性髄膜炎では早期に血清及び髄液 BDNF が上昇。コントロール群での血清 BDNF は低年齢で高く、また髄液中ではほぼ感度以下であった。中枢神経感染症罹患時に、BDNF 値をモニタリングすることは診断あるいは疾患の鑑別の一助となる可能性があるが、その予後改善との関連は見いだせなかった。これらの結果は、おそらくは BDNF は低濃度ではアポトーシスを誘導し、高濃度では神経可塑性に働くことと関連すると推測される。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症の予後改善のための治療法として、サイトカイン、フリーラジカルをターゲットとした各種の特殊治療が試みられ、死亡率は減少し一定の効果をあげ、死亡例は明らかに減少した。しかし、未だに後遺症を残す例は少なくない。今回インフルエンザ脳症を含めた中枢神経感染症における後遺症と、神経細胞の可塑性に関与する脳由来神経栄養因子（Brain-derived neurotrophic factor、以下 BDNF と略）との関連について検討した。

B. 研究方法

対象期間は 2006 年 1 月～2010 年 12 月までの 5 年間で、当院に入院した中枢神経感染症に罹患した患児 42 例の血清及び髄

液 BDNF を測定した。測定検体の採取は、入院初日に行った。コントロール群では、血清検体は非炎症性疾患にて入院もしくは定期外来に通院中の患児 108 例（ 45.1 ± 46.4 か月）、また髄液検体は非中枢神経疾患にて入院した患児 38 例（ 34.9 ± 44.1 か月）とした。対象疾患の内訳は、髄膜炎群：18 例（細菌性：6 例、ウイルス性：12 例）、急性脳症群：24 例である。これら対象群の髄液および血清濃度を ELISA 法で用いて測定した。

（倫理面への配慮）

東京医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

コントロール群での血清 BDNF 値は 9299.5 ± 6413 ng/dl であった。次に髄液

検体でのコントロール群は、38 例中 31 例 (82%) が感度以下であり、 25.7 ± 34.2 ng/dl であった。髄膜炎群は、細菌性では 6 例中全例で髄液中 BDNF は上昇していた (270 ± 113 ng/dl)。ウイルス性は、髄液 BDNF は 39.7 ± 31.8 ng/dl で、12 例中 6 例 (50%) は感度以下であった。急性脳症群は、 57.9 ± 27.0 ng/dl で 24 例中 11 例 (46%) が感度以下であった。血清 BDNF はコントロール群と比較すると、細菌性髄膜炎群は 6 例全例で上昇しており (18268.3 ± 5313.2 ng/dl)、またウイルス性髄膜炎群では 12 例中 10 例 (83%) で上昇していた (13700.9 ± 4989.3 ng/dl)。また急性脳症群では 24 例中 19 例 (81%) でコントロール群より上昇していた (13077.6 ± 4218.9 ng/dl)。髄膜炎群の 2 群を比較すると細菌性はウイルス性より有意に上昇していた。

一方、急性脳症において予後との検討を行ったが、BDNF 高値ほど予後不良であった。

D. 考察

BDNF は精神科領域、特にうつ病患者の反応性低下や治療薬に対する薬剤性反応との関連が報告されてきている。BDNF は神経系細胞の存続および維持と密接に関係し、高次脳機能と関連するとされ、小児科領域では、乳幼児期脳障害の neurotrophin としての作用 (特に自閉症、レット症候群および外傷性脳損傷等) が検討されている。

中枢神経感染症、特に細菌性髄膜炎では早期に血清及び髄液 BDNF が上昇していた。コントロール群での血清 BDNF は低年齢で高く、また髄液中ではほぼ感度以下であった。中枢神経感染症罹患時に、BDNF 値をモニタリングすることは診断あるいは疾患の鑑別の一助となる可能性があるが、その予後改善との関連は見いだせなかった。これらの結果は、おそらくは BDNF は低濃度ではアポトーシスを誘導し、高濃度では神経可

塑性に役立つことと関連すると推測された。

E. 結論

BDNF の予後との関連は明確でなかったが、中枢神経感染症、特に細菌性髄膜炎では早期に血清及び髄液 BDNF が上昇する。中枢神経感染症罹患時に、BDNF 値をモニタリングすることは診断あるいは疾患の鑑別の一助となる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

英文

- ①Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima T; Collaborating study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan. Treatment of endemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(12):941-7.
- ②Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima T; collaborating study group on influenza-associated encephalopathy in Japan. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. *J Med Virol.* 2012;84(8):1151-6.
- ③Kawashima H, Kashiwagi Y, Ioi H, Morichi S, Oana S, Yamanaka G, Takekuma K, Hoshika A, Sawai J, Kato Y. Production of chemokines in respiratory syncytial virus infection with central nervous system manifestations. *J Infect Chemother.* 2012;18(6):827-31.
- ④Kawashima H, Ishii C, Ioi H, Nishimata S, Kashiwagi Y, Takekuma K. Transaminase in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Int.* 2012;54(1):86-8.

⑤Moriguchi S, Kawashima H, Ioi H, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Hoshika A. High production of interleukin-10 and interferon- γ in influenza-associated MERS in the early phase. *Pediatr Int.* 2012 ;54(4) :536-8.

邦文

⑥河島尚志, 森地振一郎, 吳宗憲 各ワクチンの現状と話題 インフルエンザワクチン脳症, ARDS を防げるか 小児科診療 75:671-676, 2012

⑦河島尚志, 柏木保代, 森地振一郎【新薬展望 2012】 (第 III 部) 治療における最近の新薬の位置付け<薬効別> 新薬の広場 抗ウイルス薬 医薬ジャーナル 48 : 325-332, 2012

⑧河島尚志, 森地振一郎, 山中岳. 治療「インフルエンザ脳症の治療 インフルエンザ 13(3), 175-81, 2012

⑨河島尚志, 吳宗憲, 鈴木慎二. 小児疾患の診断治療基準 第 4 版 インフルエンザ 小児内科 44 増刊号 : 324-5, 2012

⑩森地振一郎, 河島尚志, 土方妙恵 HHV-6 感染に関連した二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 (AESD) に対して脳

低温療法を施行した自験例の検討. 日本小児救急医学会雑誌 11(3) :359-66, 2012

⑪森地振一郎, 河島尚志, 奥村彰久百井寛明, 小穴信吾, 山中岳, 河島尚志, 星加明德. 発熱から神経症状発現までの時間からみた pandemic influenza A (H1N1) 2009 脳症の病型と予後との関連 *NEURO・INFECTION* 17(1) :142-7, 2012

⑫高野 智子, 田尻 仁, 柏木 保代, 河島尚志. 新型インフルエンザ肺炎における血清サイトカインの検討日本小児救急医学会雑誌 11 (1) :63-67, 2012

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

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・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患者血清を用いた代謝物プロファイリング

分担研究者 伊藤 嘉規 名古屋大学医学部小児科学・講師

研究要旨 インフルエンザ脳症の新規バイオマーカーを探索する目的で、インフルエンザ脳症22例と神経合併症のないインフルエンザ22名の急性期・回復期の血清検体中の代謝物プロファイリングをメタボローム解析により行った。CE-TOFMS装置による測定結果から、174ピークに候補物質が付与され、49の物質で定量が可能であった。脳症群(急性期)では、コントロール群(急性期)と比較して、4種類の代謝物質の平均値に有意な上昇がみられ、他方、3種類で有意な低下が認められ、これらの代謝物が早期診断の新規バイオマーカー候補と考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症では、感染に伴って惹起されるサイトカインなどの炎症性物質が病態に関与するとの報告があるが、なぜ脳症が起こるのか、どのようにして病態が進展するのかは明らかにされていない。病態に関連する新規のバイオマーカーの探索は臨床上的意義が大きい。メタボローム解析は、代謝物質の網羅的挙動を解析することにより、臓器障害の影響を評価できるため、疾患関連バイオマーカーの探索手法として注目されている。私共は、本症における中枢神経障害の早期診断・予後予測に関する新規バイオマーカーの探索を目的として、本症患者の血清検体を用いてメタボローム解析を行った。本症で血清中の低分子代謝物質の網羅的解析を行った報告はなく、新しい側面から本症の解析をすることが期待される。

B. 研究方法

1. インフルエンザ脳症と診断した患者 12 名と神経合併症のないインフルエンザ患者(コントロール群)22名の急性期および回復期血清を採取し、比較検討した(計 68 検体)。
2. CE-TOFMS 装置(キャピラリー電気泳動時間飛行型質量分析, Agilent Technologies)を用いてカチオンモード、アニオンモードによる測定を行った。
3. 検出されたピークは自動積分ソフトウェアを用いて、ピーク情報を得た後、代謝物質データベースに登録された物質との照合・検索を行った。
4. 主成分分析、階層クラスター分析、代謝経路の描出を行った。
5. 定量系のあるものでは定量値を算出し同様に比較を行った。

6. 解析結果を群間で比較し、バイオマーカー候補の検討を行った。

C. 研究結果

1. 血清 68 検体について、CE-TOFMS によるメタボローム解析を行い、174 ピークに候補物質が付与された。
2. 検出されたピークを用いて主成分分析を行った(Data not shown)。階層クラスタリングを行い、HeatMap 表示させた結果を図 1 に示した。
3. 候補化合物について、解糖系/糖新生、ペントースリン酸経路、クエン酸回路、尿素回路、プリン代謝経路、ピリミジン代謝経路、ニコチン酸・ニコチンアミド代謝経路および各種アミノ酸代謝経路に描画した(Data not shown)。
4. 49 の物質で定量が可能であった。これらのうち、脳症群(急性期)では、コントロール群(急性期)と比較して、N⁸-Acetylspermidine など 4 種類の代謝物質の平均値に有意な上昇がみられ、他方、β-Ala を含む 3 種類で有意な低下が認められた(図 2)。

D. 考察

メタボローム解析により、コントロール群と比較して脳症群で有意に変動していた物質は、インフルエンザ脳症の早期診断のバイオマーカー候補と考えられた。バイオマーカー候補物質のなかで、代謝物質の経路図から、その意義が推定できるものについては、単独の定量系を構築し、検体数を増やすことにより、その意義を検証していくことが重要と考えられる。

E. 結論

インフルエンザ脳症の患者血清を用いた代謝物プロファイリングを行い、脳症群で有意な変動を示した代謝物は、新しいバイオマーカー候補と考えられた。今後、より詳細な解析を行い、その意義を確認する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirai Y, Yamamoto T, Kimura H, Ito Y, Tsuji K, Miyake T, Morizane S, Suzuki D, Fujii K, Iwatsuki K. Hydroa vacciniforme is associated with increased numbers of Epstein-Barr virus-infected T-cells. *J Invest Dermatol* 132(5):1401-1408, 2012
- 2) Isobe Y, Aritaka N, Setoguchi Y, Ito Y, Kimura H, Hamano Y, Sugimoto K, Komatsu N. T/NK cell type chronic active Epstein-Barr virus disease in adults: an underlying condition for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoma. *J Clin Pathol*, 6(3):278-282, 2012
- 3) Kawabe S, Ito Y, Gotoh K, Kojima S, Matsumoto K, Kinoshita T, Iwata S, Nishiyama Y, Kimura H. Application of flow cytometric in situ hybridization assay to Epstein-Barr virus-associated T/natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Cancer science* 103(8):1481-1488, 2012
- 4) Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H, Ichiyama T, Okumura A. Pertussis-associated encephalitis / encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurol Sci*, 320:145-148, 2012.
- 5) Ito Y, Kimura H, Maeda Y, Hashimoto C, Ishida F, Izutsu K, Fukushima N, Isobe Y, Takizawa J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Okamura S, Kobayashi H, Yamaguchi M, Suzumiya J, Hyo R, Nakamura S, Kawa K, Oshimi K, Suzuki R. Pretreatment EBV-DNA copy number is predictive of response and toxicities to SMILE chemotherapy for extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Clin Cancer Res*, 18(15):4183-4190, 2012
- 6) Kawada J, Arai N, Nishimura N, Suzuki M, Ohta R, Ozaki T, Ito Y. Clinical

Characteristics of Norovirus Gastroenteritis among Hospitalized Children in Japan. *Microbiol Immunol*, 56(11):756-759, 2012

- 7) Ito Y, Kawamura Y, Iwata S, Kawada J, Yoshikawa T, Kimura H. Demonstration of type II latency in T lymphocytes of Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, published online: 7 September 2012
- 8) Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Ohta R, Kimura H, Okumura A. Human Herpesvirus 6-Associated Encephalopathy in a Child with Dravet Syndrome. *Neuropediatrics*, published online: 03 October 2012
- 9) Kawada J, Ito Y, Torii Y, Kimura H, Iwata N. Remission of juvenile idiopathic arthritis with primary Epstein-Barr virus infection. *Rheumatology*, published online: October 30, 2012
- 10) Kato K, Otake H, Tagaya M, Takahashi Y, Ito Y, Hama A, Muramatsu H, Kojima S, Naganawa S, Nakashima T. Progressive hearing loss following acquired cytomegalovirus infection in an immunocompromised child. *Am J Otolaryng*. 34(1):89-92, 2013
- 11) Kawada J, Kitagawa Y, Iwata N, Ito Y. Clinical characteristics of influenza virus infection in juvenile idiopathic arthritis patients treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. published online: Oct 16. 2012

2. 学会発表

- 1) 伊藤嘉規、鳥居ゆか、森内浩幸、木村宏、先天性・周産期感染症 (TORCH) に関する全国アンケート調査、第 115 回日本小児科学会学術集会、福岡、2012.4.21-22
- 2) 河野好彦、木村宏、後藤研誠、鈴木道雄、鳥居ゆか、伊藤嘉規、患者血漿中 EB ウイルス由来 mRNA 定量を応用した EB ウイルス関連疾患バイオマーカーの探索、第 86 回日本感染症学会総会、長崎、2012.4.25-26
- 3) Kawano Y, Iwata S, Gotoh K, Suzuki M,

- Torii Y, Kawada J, Kimura H, Ito Y, Plasma viral microRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active EBV infection. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Seoul, Korea, 2012.5.17-19
- 4) Kawada J, Ito Y, Torii Y, Kimura H, Iwata N, Remission of juvenile idiopathic arthritis with primary Epstein-Barr virus infection. International Congress on Oncogenic Herpesvirus and Associated Disease, Philadelphia, USA, 2012.8.1-4
 - 5) Honma K, Imai K, Kanae C, Ishida H, Ito Y, Kojima S, Yokosuka T, Kanegane H, Morio T, Sasahara Y, Fujikawa T, Harigae H, Hayashi Y, Ohara O, Clinical features and immunological abnormalities of GATA2 deficiency in Japan, 15th Biennial Meeting of the European Society for immunodeficiencies, Florence, Italy, 2012.10.3-6
 - 6) Kawano Y, Iwata S, Kawada J, Kimura H, Ito Y, Plasma viral microRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection. IDWeek 2012, San Diego, USA, 2012.10.17-22
 - 7) Horiuchi H, Torii Y, Ito Y, Kimura H, Clinicoepidemiological States of Congenital Cytomegalovirus Infections: A Nationwide Survey in Japan. CMV meeting 2012, San Francisco, USA, 2012.10.29-11.2
 - 8) 河野 好彦、岩田 誠子、川田 潤一、神谷 泰子、鈴木 道雄、鳥居 ゆか、木村 宏、伊藤 嘉規、慢性活動性 EB ウイルス感染症における EB ウイルス由来 miRNA 血漿中バイオマーカーとしての応用、第 60 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.11.13-15
 - 9) 伊藤嘉規、河村吉紀、岩田誠子、川田潤一、吉川哲史、木村宏、EB ウイルス関連血球貧食性リンパ組織球症例におけるウイルス感染細胞の性状を中心とした病態解析、第 44 回日本小児感染症学会総会学術集会、北九州、2012.11.24-25
 - 10) 鈴木道雄、鳥居ゆか、神谷泰子、河野好彦、川田潤一、木村宏、伊藤嘉規、肝移植後小児におけるインフルエンザワクチンの有効性・安全性の検討(成人例との比較)、第 44 回日本小児感染症学会総会学術集会、北九州、2012.11.24-25
 - 11) 河辺慎司、川田潤一、伊藤嘉規、木村宏、岩田直美、水痘罹患後に血球貧食性リンパ組織球症を続発した1例、第 44 回日本小児感染症学会総会学術集会、北九州、2012.11.24-25
 - 12) 加納友環、吉松豊、村上佳津美、森口直彦、内野清子、田中智之、伊藤嘉規、ヒトパルボウイルス B19 脳炎の1女児例、第 44 回日本小児感染症学会総会学術集会、北九州、2012.11.24-25
 - 13) Kato S, Miyata T, Ito Y, Tomita A, Kinoshita T, Nakamura S, A case of cytotoxic molecule-positive Epstein-Barr virus (EBV)-associated T-cell lymphoma followed by chronic active EBV infection-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder 14 years later, T-cell lymphoma forum, San Francisco, USA, 2013.1.24-26
- 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

抗酸化ストレスの治療への応用

研究分担者 松川昭博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・病理学

研究要旨

レドックス制御蛋白チオレドキシシン (TRX) によるマウス
インフルエンザ肺炎の治療効果

A. 研究目的

ウイルス性肺炎の病態悪化に、酸化ストレスが関与することが示唆されている。マウス H1N1 インフルエンザ感染モデルを用いて、抗酸化物質チオレドキシシン (TRX) による H1N1 インフルエンザ肺炎の治療効果を検討した。

B. 研究方法

C57BL/6 マウスに A/PR8/34 (H1N1) を経鼻的に感染させ、TRX 投与による生体変化を観察した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、岡山大学動物実験指針に基づき、3R の原則に従って実施した。

C. 研究結果

H1N1 によるマウス生存率は、TRX 投与によりマウス生存率は改善した。この時、肺臓でのウイルス量に変化はみられなかったが、肺での好中球浸潤は有意に減少し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中や肺抽出液中の炎症性サイトカイン TNF α やケモカイン CXCL1 産生量は

低下した。肺で発現する酸化ストレスマーカー (d-ROMs) は減少し、抹消血中の hydroperoxide も低下した。気管支上皮細胞株 MLE-12 に H1N1 を感染させた時に産生される TNF α や CXCL1 は TRX-1 で濃度依存性に減少した。

D. 考察

TRX-1 は抗本抗炎症作用と抗酸化作用によりインフルエンザ肺炎は軽減したものと考えられる。

E. 結論

TRX の補充療法は、インフルエンザ感染後の抗炎症治療戦略になる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yashiro M, Tsukahara H, Matsukawa A, Yamada M, Fujii Y, Nagaoka Y, Tsuge M, Yamashita N, Ito T, Yamada M, Matsutani H, Yodoi J, Morishima T. Redox-active protein thioredoxin-1 administration

ameliorates influenza A virus (H1N1)-induced acute lung injury in mice. Crit. care Med. 2013, 41(1):171-181.

2. 学会発表

- 1) 松川昭博：炎症の発現・制御におけるサイトカインシグナル伝達 第101回日本病理学会総会（企画招待講演） 2012年4月26-28日
- 2) 荻野哲也、平麻美、伏見聡一郎、松川昭博：酸化ストレスによる白血球細胞の分化とERKのリン酸化の修飾 第101回日本病理学会総会（企画招待講演） 2012年4月26-28日
- 3) MATSUKAWA A. Negative regulation of cytokine signaling in inflammation. The 5th International symposium for future technology creating better human health and society. March

15-16, 2012, Okayama (Invited Speaker)

- 4) Ito T, Yoshimura A, Matsukawa A : Spred-2 negatively regulates influenza A virus (H1N1)-induced pneumonia. 99th Annual Meeting, The American Association of Immunologists, May 4-8, 2012, Boston, USA

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

生体マーカーを用いた重症インフルエンザの病態解析と治療開発

－ 尿中バイオマーカーの迅速検査についての検討 －

研究分担者 塚原宏一

研究協力者: 林 優子、山田睦子、野坂宜之、斎藤有希恵、吉本順子

藤井洋輔、八代将登、津下 充、森島恒雄

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学)

研究要旨

L型脂肪酸結合蛋白(L-type fatty acid binding protein; L-FABP)は2011年に保険収載された腎臓特異的ストレスマーカーである。今回、小児患者を対象にして、新規開発された尿中L-FABP迅速キットの有用性を検討した。

対象は13名、1か月～21歳、男/女は8/5であった。危急患者は3名、その他の重症患者は7名、病的意義の乏しい「対照」は3名であった。尿中L-FABP(迅速およびELISA)、尿中8-OHdG(迅速)、尿中NAG、血清Crを計測した。

結果: L-FABP検査(迅速)については、大体20 ng/mL以上(ELISA値)で陽性所見(1+以上)を呈した。異常値を呈した患者はL-FABP(迅速)で7名(1+が4名、2+が2名、3+が1名)、L-FABP(ELISA)で8名(Cr比でも同じ8名)、8-OHdGで4名、NAGで5名、血清Crで3名であった。L-FABP(迅速)にて陽性を呈したのは腎障害を含む重症疾患の児に限られた。腎障害患者では全身レベルの酸化ストレス指標である尿中8-OHdGは顕著な増加を示さなかった。

結論: L-FABP検査(迅速)の腎障害の検出感度は良好と思われた。生体応答的機序により腎臓特異的に発現する尿中マーカーを用いて腎機能を評価することの重要性が示唆された。

A. 研究目的

生体マーカー計測の長所は非～低侵襲、生体応答的な病態解析、患者容態の継続評価、動物実験との双方向性、迅速診断による緊急対応などである。

L型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)は2011年に保険収載された腎臓特異的ストレスマーカーである(図1)。今回、小児患者を対象にして、新規開発された尿中L-FABP迅速キットの有用性を検討した。

B. 研究方法

尿中L-FABPの迅速キットは50 μ Lを15分で解析できる小型スライドである(シミック社、東京)。陽性所見の程度を目視により1+～3+で表した(標準ラインと比べて薄ければ1+、同程度であれば2+、濃ければ3+)。尿中

L-FABPはELISA(シミック社)でも計測した。全身性酸化ストレスマーカーである尿中8-OHdGの迅速検査(ICR-001、テクノメデイカ社、横浜)、尿中NAG、血清Crも計測した。

尿中L-FABP、8-OHdG、NAG、血清Crの基準値をそれぞれ(ー)、<10 ng/mL(<10 ng/mg Cr)、<30 ng/mg Cr、<10 U/L、<1.2 mg/dLとした。

対象は13名、1か月～21歳、男/女は8/5であった。危急患者は3名(表中では星印で示した)、その他の重症患者は7名、病的意義の乏しい「対照」は3名であった(表1)。

<倫理面への配慮>

被験者の保護者に研究の目的と内容を詳しく説明し、同意が得られた方のみを対象にした。検体はすべて暗号で表示しなおしてから検査を開始した。データ保存についても個人が特定されないように十分に配慮した。

C. 研究結果

結果を範囲で表す。L-FABP(迅速)は(一)～(3+)、L-FABP(ELISA)は<3.0～1271 ng/mL(<4.3～1686 ng/mg Cr)、8-OHdGは5.7～108 ng/mg Cr、NAGは1.7～30.2 U/L、血清Crは0.16～2.30 mg/dLであった(表1)。

L-FABP(迅速)については、大体20 ng/mL以上(ELISA)で陽性所見(1+以上)を呈した。

異常値を呈した患者はL-FABP(迅速)で7名(1+が4名、2+が2名、3+が1名)、L-FABP(ELISA)で8名(Cr比でも同じ8名)、8-OHdGで4名、NAGで5名、血清Crで3名であった。L-FABP(迅速)にて陽性を呈したのは腎障害を含む重症疾患の児に限られた。

L-FABP(迅速)で(1+)以上であった7名はすべてELISAでも異常高値を示し、半定量値とELISA値は正相関した。その7名において8-OHdG、NAGが異常高値を示したのは、それぞれ3名(43%)、4名(57%)であった。

腎不全の3名のL-FABP(迅速、ELISAとも)は異常高値であったが、8-OHdGは高くなかった。新生児Dent病(疑)の乳児ではL-FABP(迅速)は(1+)であったが、別に計測した健常の弟(双児)では(一)であった。

D. 考察

米国NIHによれば、生体マーカーは「病態生理学的な裏づけのもとに測定され、治療介入による薬理的応答を評価しうる客観的指標」と定義される。

生体マーカーは疾患の危険度の評価、早期スクリーニング、患者の層別化と予後予測、治療介入に対する反応性評価などの領域で、臨床医の大きな手助けになると期待されている。侵襲性がほとんどなく、継続的に評価できることは小児には福音である。

2012年3月、腎疾患に関する国際的ガイドライン策定を目指して設立されたKidney Disease: Improving Global Outcome(通称KDIGO)によりClinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury(AKI)が発表された。AKIについては5つの生体マーカーが推奨された。Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)、Cystatin C、Interleukin 18、Kidney injury molecule-1(KIM-1)、および、L-FABPである。

我々は、とりわけ早期診断性に長けたL-FABPの尿中排泄を計測することで、小児患者のAKIを早期予測できるかどうか基礎的検討を進めている。さらに、最近開発された迅速キットを併用することで、診療の現場で重症度評価、患者層別化を行うことができるかどうか検討している。

L-FABPは脂肪酸負荷、内因性・外因性有害物負荷、酸化障害、虚血障害などによって腎近位尿細管細胞で誘導され、有害物や不要物をペロキシゾームに担送する蛋白質である。Dent病は腎尿細管細胞ペロキシゾームの先天性機能障害を特徴とする。

ところで、L-FABP誘導はペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体(peroxisome proliferator-activated receptor)刺激でも起こる。そのリガンドであるフィブラート、チアゾリジン(ともに糖脂質代謝改善薬)によってもL-FABP発現は増強する。L-FABP誘導は、これらの薬剤の多方面作用(とくに抗酸化作用)の一翼をなすと推察される。

今回の研究では、L-FABP検査(迅速)で(1+)以上であった(異常高値を示した)7名はすべて、腎障害を含めた重症疾患児であった。その7名のうち代表的な酸化ストレスマーカーである8-OHdG、腎近位尿細管傷害マーカーであるNAGが異常高値を呈したものはそれぞれ43%、57%にすぎなかった。L-FABP検査(迅速)の腎障害の検出感度は良好と思われた。

慢性腎不全を含めた慢性病態では尿中8-OHdGは顕著には増加しないことが多い。尿中8-OHdGが全身レベルの酸化環境を反映して平均化されるのか、病的に健常細胞が少なくなった腎臓では8-OHdGも少なくなるのか明らかでないが、生体応答的機序により腎臓特異的に発現する尿中マーカーを用いて腎機能を評価することの重要性が示唆された。

E. 結論

L-FABP検査(迅速)は大体20 ng/mL以上(ELISA値)で陽性所見を呈した。その半定量値とELISA値は正相関した。個々患者で検討すると、L-FABP計測のターゲットは(8-OHdGとは異なり)腎臓特異的と推察された。L-FABP(迅速)は緊急を要する医療現場で(不便な環境でも)応用可能と期待された。

今後、L-FABP検査(迅速)がその後の腎機能の推移を予知するのに有用であるかどうか検証する予定である(なお、本研究は菅谷健博士(聖マリアンナ医科大学・腎臓高血圧内科)のご協力のもとになされた)。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kawatani M, Hiratani M, Kometani H, Nakai A, Tsukahara H, Tomoda A, Mayumi M, Ohshima Y. Focal EEG abnormalities might reflect neuropathological characteristics of pervasive developmental disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. Brain

Dev 34 (9): 723-730, 2012.

(2) Nagasaka H, Miida T, Inui A, Inoue I, Tsukahara H, Komatsu H, Hiejima E, Fujisawa T, Yorifuji T, Hiranao K, Okajima H, Inomata Y. Fatty liver and anti-oxidant enzyme activities along with peroxisome proliferator-activated receptors γ and α expressions in the liver of Wilson's disease. *Mol Genet Metab* 107 (3): 542-547, 2012.

(3) Yashiro M, Tsukahara H, Matsukawa A, Yamada M, Fujii Y, Nagaoka Y, Tsuge M, Yamashita N, Ito T, Yamada M, Masutani H, Yodoi J, Morishima T. Redox-active protein thioredoxin-1 administration ameliorates influenza A virus (H1N1)-induced acute lung injury in mice. *Crit Care Med* 41 (1):166-176, 2013.

(4) Nakatsukasa Y, Tsukahara H, Tabuchi K, Tabuchi M, Magami T, Yamada M, Fujii Y, Yashiro M, Tsuge M, Morishima T. Thioredoxin-1 and oxidative stress status in pregnant women at early third trimester of pregnancy: Relation to maternal and neonatal characteristics. *J Clin Biochem Nutr* 52 (1): 27-31, 2013.

(5) Nagasaka H, Okano Y, Kimura A, Mizuochi T, Sanayama Y, Takatani T, Nakagawa S, Hasegawa E, Hirano K, Mochizuki H, Ohura T, Ishige-Wada M, Usui H, Yorifuji T, Tsukahara H, Hirayama S, Ohtake A, Yamato S, Miida T. Oxysterol changes along with cholesterol and vitamin D changes in adult phenylketonuric patients diagnosed by newborn mass-screening. *Clin Chim Acta* 416: 54-59, 2013.

(6) Nagasaka H, Miida T, Yorifuji T, Hirano K, Inui A, Fujisawa T, Tsukahara H, Hayashi H, Inomata Y. Metabolic improvements in intrahepatic porto-systemic venous shunt presenting various metabolic abnormalities by 4-phenylacetate. *Clin Chim Acta* 2013 (in press).

(7) 塚原宏一. 知っておきたい内科症候群 - 急性腎炎症候群 *内科* 109 (6): 1390-1392, 2012.

(8) 塚原宏一. 酸化ストレスの生体マーカー.

小児感染免疫 24 (2): 181-189, 2012.

(9) 塚原宏一, 吉本順子, 宮島悠子, 横内恵子, 長岡義晴, 森島恒雄. 早産新生児の循環動態変化とそれに基づいた輸液管理. *日本小児体液研究会誌* 4: 15-23, 2012.

2. 学会発表

(1) 塚原宏一. DW high/ADC low の可逆性脳梁膨大部病変の発見とその後の展開 - 先行感染の病原としてのロタウイルス/インフルエンザウイルス. 第17回広島県東部小児感染・免疫研究会, 福山, 2012年(6月).

(2) 塚原宏一. 小児科領域における酸化ストレス関連疾患とその評価法. 第8回中国・四国喘息研究フォーラム, 岡山, 2012年(9月).

(3) 齊藤有希恵, 津下 充, 藤井洋輔, 長岡義晴, 八代将登, 塚原宏一, 森島恒雄. サイトカインによる肺血管内皮細胞機能障害のメカニズム. 第44回日本小児感染症学会, 小倉, 2012年(11月).

(4) 中務陽子, 塚原宏一, 山田睦子, 藤井洋輔, 森島恒雄. Early third trimester における妊婦の血清 Thioredoxin (TRX)-1 および酸化ストレス環境の評価. 第44回日本小児感染症学会, 小倉, 2012年(11月).

(5) 中務陽子, 塚原宏一, 森島恒雄. 妊娠28週前後の妊婦における血清 thioredoxin-1 および酸化ストレス環境の評価. 第57回日本未熟児新生児学会, 熊本, 2012年(11月).

(6) 林 優子, 塚原宏一, 村岡倫子, 齊藤有希恵, 藤井洋輔, 八代将登, 鷲尾佳奈, 嶋田 明, 小田 慈, 森島恒雄. 血液・腫瘍疾患を有する小児における尿を用いた病態評価 - 酸化ストレスマーカーの計測. 第85回日本小児科学会岡山地方会, 岡山, 2012年(12月).

G. 知的所有権の取得状況

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

インフルエンザ成人重症例の病態と診療体制整備

研究分担者

竹田晋浩

日本医科大学付属病院集中治療室・准教授

研究要旨

インフルエンザによる重症呼吸不全症例は適切な管理ができる病院での治療が必要で、重症例には体外式膜型人工肺（ECMO）による治療が必要である。しかし本邦では ECMO 治療の成績は海外と比べ半分以下の生存率であった。原因は世界標準の機材が整備されていない、医療従事者の ECMO 治療に対する経験が少ない、などが挙げられた。また海外の優秀な施設への訪問から、本邦の現状との違いが浮き彫りにされた。これらの結果から本邦の現状では次のパンデミック時に H5N1 のような重症型インフルエンザが発症した場合、ECMO による治療はその効果を発揮できないであろうと推察される。そのためには適切な機材を使用し、適切な管理を提供できる専門スタッフの養成と体制作りが不可欠である。

A. 研究目的

インフルエンザによる重症呼吸不全症例は適切な管理ができる病院での治療が必要である。特に従来の人工呼吸管理では対応できないほどの重症例には体外式膜型人工肺（ECMO）による治療が必要である。しかし本邦では ECMO 治療の実態が把握されていない。よってパンデミック時の適切な診療体制を構築するために現状の把握と世界の進んだ治療施設の体制を把握する。

B. 研究方法

2009H1N1 による重症呼吸不全症例への ECMO 治療の実態を調査。日本呼吸療法医学会と日本集中治療医学会からの症例

登録に参加した施設からのデータを解析する。

海外の優秀な施設を訪問し、責任者と会談を持ち、日本の現状との差を確認する。

（倫理面への配慮）

疫学調査であり、個人を特定する情報は無い。また海外施設への訪問も特に患者個人に関係するものではない。

C. 研究結果

本邦での 2010 年度の ECMO を使用した重症インフルエンザ肺炎患者の生存率は 36%（14 例中 5 例）であった。しかもすべての症例で抗インフルエンザ薬が使われていた。