

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

Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima T; 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):941-7.

Kawashima 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.

Kawashima 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.

Kawashima H, Ishii C, Ioi H, Nishimata S, Kashiwagi Y, Takekuma K. Transaminase in rotavirus gastroenteritis. Pediatr Int. 2012;54(1):86-8.

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

邦文

河島尚志, 森地振一郎, 呉宗憲 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

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

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

河島尚志, 呉宗憲, 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

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

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, 星加明徳. 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

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