

Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saito H. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 2013; 73(1): 48-57.

Kubota T, Fukasawa T, Kitamura E, Magota M, Kato Y, Natsume J, Okumura A. Epileptic seizures induced by dexmedetomidine in a neonate. *Brain Dev* 2013; 35(4):360-362.

Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Ohta R, Kimura H, Okumura A. Human herpesvirus 6-associated encephalopathy in a child with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2013; 44(3): 155-158.

Kidokoro H, Kubota T, Hayakawa M, Kato Y, Okumura A. Neonatal seizure identification on reduced channel EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98(4): F359-361.

Nakazawa M, Okumura A, Nijima S, Yamashita S, Shimono K, Hirose S, Shimizu T. Oral mexiletine for lidocaine-responsive neonatal epilepsy. *Brain Dev.* 2013; 35(7): 667-669.

Nakano T, Okumura A, Tanabe T, Niwa S, Fukushima M, Yonemochi R, Eda H, Tsutsumi H. Safety evaluation of laninamivir octanoate hydrate through analysis of adverse events reported during

early post-marketing phase vigilance. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45(6): 469-477.

Nakata T, Ito M, Azuma Y, Otsuka K, Noguchi Y, Komaki H, Okumura A, Shiraishi K, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Ohno K. Mutations in the C-Terminal Domain of ColQ in Endplate Acetylcholinesterase Deficiency Compromise ColQ-MuSK Interaction. *Hum Mutat* 2013; 34(7): 997-1004.

Ishii A, Shioda M, Okumura A, Kidokoro H, Sakauchi M, Shimada S, Shimizu T, Osawa M, Hirose S, Yamamoto T. A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy. *Gene.* 2013; 531(2): 467-471.

## 2. 学会発表

Akihisa Okumura. Invited lecture: Proposal of semiological categorization of neonatal seizures. The 15th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, 2013.4.13.

奥村彰久、中川聡、河島尚志、清水俊明、近藤直実、森島恒雄、新型インフルエンザ死亡例調査グループ。インフルエンザに伴う予期せぬ心肺停止：パンデミック 2009 小児死亡例の実態調査から。第 116 回日本小児科学会学術集会、広島、2013.4.20

Akihisa Okumura. Current Clinical Approach to Neonatal Seizures. Pediatric Academic Societies 2013 Annual Meeting, Washington DC, USA, 2013.5.4.

Akihisa Okumura. EEG in term babies. Joint Scientific Meeting of 9th Asian

Society of Pediatric Research Congress and 20th Malaysia Society of Pediatrics Annual Congress, Kuching. Malaysia, 2013.5.9.

Akihisa Okumura. EEG in preterm babies. Joint Scientific Meeting of 9th Asian Society of Pediatric Research Congress and 20th Malaysia Society of Pediatrics Annual Congress, Kuching. Malaysia, 2013.5.9.

Akihisa Okumura. Neonatal Seizures. Diagonosis and treatment based on EEG. Joint Scientific Meeting of 9th Asian Society of Pediatric Research Congress and 20th Malaysia Society of Pediatrics Annual Congress, Kuching. Malaysia, 2013.5.11.

Akihisa Okumura, Masaharu Hayashi, Keiko Shimojima, Mitsuru Ikeno, Shinpei Abe, Jun-ichi Takanashi, Nobuhiko Okamoto, Toshiaki Shimizu, Toshiyuki Yamamoto. Whole-exome sequencing identifies FLNB variant in a unique brain malformation. 第 55 回小児神経学会総会、大分、2013.5.30.

奥村彰久. 新生児脳障害と中枢神経モニタリング. 第 55 回小児神経学会総会、大分、2013.5.31.

奥村彰久. 急性脳症をいかに理解するか : 今後の研究アプローチ 2. 脳波・aEEG 第 55 回小児神経学会総会、大分、2013.6.1.

Akihisa Okumura, Mika Nakazawa, Shinpei Abe, Toshiaki Shimizu. Attitude toward

Epilepsy after Media Coverage of Car Accidents Related to Persons with Epilepsy in Japan. 30th International Epilepsy Congress, Montreal, Canada, 2013.6.24.

奥村彰久、池野充、久田研、東海林宏道、清水俊明. 新生児発作に対するホスフェニトインの使用経験. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会、横浜、2013.7.15.

Akihisa Okumura, Mika Nakazawa, Shinpei Abe, Toshiaki Shimizu. Attitude toward Epilepsy after Media Coverage of Car Accidents Related to Persons with Epilepsy in Japan. 第 47 回日本てんかん学会学術集会、北九州、2013.10.11.

奥村彰久. 新生児の脳機能研究 第 43 回日本臨床神経心理学会、高知、2013.11.8.

奥村彰久、池野充、北村知宏、森真理、久田研、東海林宏道、清水俊明. 母体 IgM 抗体陰性であった先天性サイトメガロウイルス感染症. 第 58 回日本未熟児新生児学会、金沢、2013.12.1

## 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. 症例の背景

	二相性脳症 17 例	その他の脳症 21 例
月齢	中央値 19 (範囲 9-37)	中央値 38 (範囲 0.5-163)
男女比	12 : 5	11 : 10
けいれんの型		
群発	16	13
重積	9	8

表 2. fPHT の前に使用された抗てんかん薬

	二相性脳症	その他の脳症
ジアゼパム	8 機会	9 機会
ミダゾラム	15 機会	7 機会
フェノバルビタール	3 機会	3 機会
チオペンタール	2 機会	2 機会
バルプロ酸	1 機会	0
カルバマゼピン	0	1 機会
ビタミン B6	3 機会	0

表 3. fPHT の効果

	二相性脳症	その他の脳症
けいれん群発		
著効	13 機会	7 機会
有効	2 機会	5 機会
無効	2 機会	2 機会
けいれん重積		
著効	4 機会	5 機会
有効	2 機会	2 機会
無効	3 機会	1 機会

## Diagnosis Procedure Combination からみた

### 日本の小児患者に対する体外循環補助の実態

研究分担者 中川 聡 国立成育医療研究センター病院 集中治療科医長  
研究協力者 伏見清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野教授

#### 研究要旨

Diagnosis Procedure Combination データベースを用い、2008 年と 2009 年の合計 12 か月間（それぞれの年の 7～12 月）で、日本全国で体外循環補助療法の治療を受けた小児患者（15 歳未満）を抽出した。これらの患者で、年齢、DPC の疾患名、転帰を調べた。その結果、当該期間中に 92 例の症例を抽出した。年齢別では 0 歳の症例が 60 症例と最も多かった。全体の半数以上で心臓外科の術後の循環補助として、この治療法が行われた。呼吸補助としては 15 例に用いられた。生存率は全体で 35%、呼吸補助として用いられた群では 53%だった。この治療法が行われた施設数は 43 であり、そのうちの 26 施設ではこの調査期間に 1 例のみの症例数であった。

#### A. 研究目的

新型インフルエンザを含む新興感染症に罹患した場合、最重症の呼吸不全や急性の心不全に対しては、extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) と呼ばれる体外循環補助療法が用いられる。しかし、この治療法は、本邦のどの施設でも行えるわけではない。ことに小児患者においては、この治療法が行える施設は限定されていると予想される。この実態を把握するために、Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを用いて研究を行った。

#### B. 研究方法

DPC データベースから、治療手技として下記のコードを有する小児患者（15 歳未満）

を抽出した；

- a. 人工心肺を 2 日以上連続
- b. 経皮的な心肺補助法
- c. 補助人工心臓。

対象期間は、2008 年 7 月から 12 月までと 2009 年 7 月から 12 か月までの合計 12 か月間とした。2008 年と 2009 年の調査期間では、それぞれ 858 と 818 の急性期病院が、この DPC データベースに参加していた。抽出した患者で、年齢、DPC の主要診断群および 6 桁の疾患名、転帰を調べた。これらのデータは匿名化されており、個人の同定はできない。

また、体外循環を施行した施設での、この調査期間での施行症例数も調べた。

#### C. 研究結果

当該期間に体外循環補助療法を受けた患者数は92例であった(2008年41例、2009年51例)。年齢別では、0歳60例、1歳9例、2歳1例、3歳4例、5歳4例、6歳1例、7歳1例、9歳1例、11歳3例、12歳4例、14歳4例であった。

DPCの6桁の疾患名別の患者の内訳は、表のとおりである。92例中、半数以上の49症例が心臓手術の術後に体外循環補助療法がおこなわれたと判断された。それ以外では、非術後の循環補助(急性心筋炎など)

21例、呼吸補助(先天性横隔膜ヘルニア、肺水腫、新生児の呼吸障害など)15例、その他7例だった。生存退院した患者数は、全体で32人(35%)だった。呼吸補助として用いた群での生存率は53%であった。

これらの体外循環補助用法は全国43の施設で行われていた。調査期間の施設ごとの症例数は1~10だった。26施設では、この調査期間に1症例のみの経験であった。

表 疾患別の小児の体外循環補助療法症例数

DPC6桁疾患名	症例数	生存退院者数
<b>心臓術後の補助と判断される群</b>	<b>49</b>	<b>16 (33%)</b>
新生児乳児の先天性心疾患	32	9
その他の複雑心奇形	8	4
ファロー四徴症	4	2
房室中隔欠損症	3	0
その他の循環器系の先天性奇形	2	1
<b>循環不全(術後以外)の補助と判断される群</b>	<b>21</b>	<b>8 (43%)</b>
心筋炎	9	3
弁膜症	4	2
心不全	3	1
徐脈性不整脈	2	1
頻拍性不整脈	2	1
拡張型心筋症	1	0
<b>呼吸不全の補助と判断される群</b>	<b>15</b>	<b>8 (53%)</b>
横隔膜腫瘍・横隔膜疾患(新生児を含む)	5	2
妊娠期間短縮・低出産体重に関連する障害	3	3
肺循環疾患(肺水腫など)	3	1
外傷 肺・胸部気管・気管支損傷	1	1
呼吸器疾患その他(肺炎・急性気管支炎・急性細気管支炎、その他の呼吸器の障害、肺の先天異常)	3	0
<b>その他</b> (凝固異常その他、非ホジキンリンパ腫、血液疾患その他、腸管の先天異常、外傷・詳細不明の損傷等、敗血症)	<b>7</b>	<b>0</b>
<b>合計</b>	<b>92</b>	<b>32 (35%)</b>

## D. 考察

DPC データベースからの症例の抽出では、日本全国のすべての小児の体外循環補助症例を抽出できるわけではないが、2008年と2009年のうちの12か月の調査期間では92症例の小児患者が体外循環補助療法を受けていることが分かった。また、半数以上の症例が心臓外科手術の後の補助療法として、この治療法が行われたと判断された。インフルエンザ感染症で重篤化する場合は、心筋炎などによる心原性ショックや呼吸不全でECMO治療が必要となる。今回の調査では、急性呼吸不全でECMO治療を受けた患者が少ないことが分かった（DPCの疾患名では、肺循環疾患、肺炎・急性気管支炎・急性細気管支炎、その他の呼吸器の障害がそれに相当すると考えられる）。また、心筋炎は9症例で、術後以外の循環不全としてはECMOの最も多い適用がある疾患であった。

調査期間中に小児患者にこの治療を行った施設は43施設に上った。施設ごとの症例数は、当該期間で1～10症例とばらつきがあった。26施設では、この検討の対象となった12か月間に1症例のみの経験であった。

小児のECMO治療は、施設ごとの症例数が増加すると、その施設の成績が向上することが、海外のいくつかの報告により示されている。年間20症例以上のECMO症例がある施設では、それよりも症例数が少ない施設よりも、生命予後が改善される可能性が示唆されている。我が国においても、症例の集約化、拠点化を推進することにより、インフルエンザなどによる小児の重篤な呼吸不全や循環不全の患者の予後が改善される可能性がある。本邦では、この件に関しては、今後の検討が必要である。

## E. 結論

DPC データベース用い、我が国の小児の

体外循環補助療法の実態を調査した。小児患者では、ECMOが循環補助として用いられていることが多く、しかも心臓外科の術後管理として用いられることが多いことが分かった。当該期間に小児患者にECMOをおこなった施設数は43施設で、そのうち26施設は1症例のみの経験であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号、頁、発行年等も記入)

1. Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, et al. Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. *J Clin Virol* 2013; 56: 25-30.
2. Nakagawa S, Shime N. Respiratory rate criteria for pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Pediat Crit Care Med* 2014; 15:182.
3. 中川 聡. HFO、ARDSにおける可能性. *Clinical Engineering* 2013; 24: 47-51.
4. 中川 聡. 小児におけるECMO. *小児内科* 2013; 45: 121-123.
5. 中川 聡. 新生児・小児領域のECMO、歴史的背景と今後の課題. *INTENSIVIST* 2013; 5:315-20.
6. 柏井洋文、久保田雅也、師田信人、中川 聡. 脳炎・脳症・髄膜炎の診断と治療、頭蓋内圧モニタリングと頭蓋内圧降下療法. *小児内科* 2013; 45:224-28.

### 2. 学会発表

1. Nakagawa S. High-frequency oscillation as a rescue therapy for refractory hypoxemia in the ICU. 13<sup>th</sup> Joint Congress of Korean Society of Critical Care Medicine and Japanese Society of Intensive Care Medicine, Seoul, Korea, April 2013.

2. Nakagawa S. Acute respiratory distress syndrome. 9<sup>th</sup> Congress of Asian Society of Pediatric Research, Kuching, Malaysia, May 2013.
  3. Nakagawa S. High-frequency oscillation. 2nd Congress of Central American and Caribbean Intensive Therapy Consortium (COCECATTI II). San Jose, Costa Rica, June 2013.
  4. Nakagawa S. Myocarditis and ECMO. 1<sup>st</sup> Congress of the Asia-Pacific Chapter of Extracorporeal Life Support Organization (APELSO), Beijing, China, October 2013.
  5. Nakagawa S. Pediatric / Cardiac Case Discussion in the Pre-Congress Education / Simulation Session. 1<sup>st</sup> Congress of the Asia-Pacific Chapter of Extracorporeal Life Support Organization (APELSO), Beijing, China, October 2013.
  6. Nakagawa S. H1N1 influenza experiences in Japan. 1<sup>st</sup> Mongolian Pediatric Critical Care Workshop. UlaanBaatar, Mongolia, October 2013.
  7. 中川 聡. 日本の呼吸不全に対する ECMO、小児医療の現状と課題. 第 40 回日本集中治療医学会学術集会. 長野県松本市、2013 年 2 月.
  8. 中川 聡. Diagnosis Procedure Combination (DPC) からみた我が国の体外循環補助の実態. 第 40 回日本集中治療医学会学術集会. 長野県松本市、2013 年 2 月.
  9. 中川 聡. 小児の呼吸不全に対する ECMO 治療の現状. 日本医工学治療学会第 29 回学術大会. 横浜市、2013 年 4 月.
  10. 中川 聡. 小児の人工呼吸管理. 第 35 回日本呼吸療法医学会. 東京都新宿区、2013 年 7 月.
  11. 中川 聡. 敗血症と肺障害. 第 21 回小児集中治療ワークショップ. 東京都渋谷区、2013 年 11 月.
  12. 中川 聡. 小児インフルエンザ重症呼吸不全に対する診療戦略. 第 21 回小児集中治療ワークショップ. 東京都渋谷区、2013 年 11 月.
- 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: 山田睦子, 斎藤有希恵, 藤井洋輔  
八代将登, 野坂宜之, 吉本順子, 鷺尾洋介, 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

今回、新規開発された尿中 L-type fatty acid binding protein (L-FABP) 迅速計測スライド (シミック社、50  $\mu$ L を 15 分で解析できる) の基礎的および臨床的有用性を検討した。

対象は 22 例、生後 5 日～21 歳; 容態の不安定な患者は 5 例、比較的安定な患者は 11 例、病的意義の乏しい患者 (対照) は 5 例であった。スポット尿中の L-FABP を迅速スライド (陽性を 1+～3+に分けた)、ELISA (シミック社) にて計測して両者の相関を調べた。尿中 8-OHdG の迅速計測 (ICR-001、テクノメデイカ社)、NAG、B2M、血清 Cr の計測も同時に行った。L-FABP (迅速) は (-)～(3+) (1+が 6 例、2+が 3 例、3+が 1 例)、L-FABP (ELISA) は <3.0～1,271 ng/mL (<0.9～1,686 ng/mg Cr) であった。L-FABP (迅速) は L-FABP (ELISA) と有意に正相関した ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.001$ )。L-FABP (迅速) は ELISA での計測値 20 ng/mL (あるいは 100 ng/mg Cr) で (1+)、100 ng/mL で (2+) を示した。L-FABP (ELISA) は 8-OHdG、NAG、B2M、血清 Cr と有意相関を示さなかった。

追加の研究として、24 例 (生後 10 月～18 歳、男/女は 13/11) の容態安定 (外来フォロー中) の CKD 患者を対象に尿 L-FABP (ELISA) を計測したが、ネフローゼを再発した 2 例 (141、246 ng/mL)、重症心疾患の 1 例 (45 ng/mL) 以外は <20 ng/mL であった。もし L-FABP (迅速) を施行した場合、この 3 例以外は (-) になると推定された。加えて、インフルエンザ脳症を呈した 1 例 (2 歳女性) では入院時 L-FABP (迅速) は (-)、L-FABP (ELISA) は <3.0 ng/mL (<11.8 ng/mg Cr) であったが、その後は初期予測どおりに急性腎障害を呈さなかった。

結語: L-FABP (迅速) は 20 ng/mL (あるいは 100 ng/mg Cr) 前後で陽性を呈した (この値は急性腎障害発症予測のカットオフ値である)。その半定量値と ELISA 値は有意に正相関した。L-FABP 迅速計測スライド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。

#### A. 研究目的

生体マーカー計測の長所は非～低侵襲性、生体応答的な病態解析、患者容態の迅速評価、緊急対応などである。L-type fatty acid binding protein (L-FABP) は 2011 年に保険収載された腎臓特異的酸化ストレスマーカーであり、急性腎障害 (AKI) 発症予測、慢性腎障害 (CKD) 予測のマーカーとして知られている。

今回、我々は新規開発された尿中 L-FABP 迅速計測スライド (シミック社、50  $\mu$ L を 15 分で解析できる小型スライド; Immunochromatography を原理にしている) の基礎的および臨床的有用性を検討した。

#### B. 研究方法

##### <研究1>

対象は 22 例、生後 5 日～21 歳、男/女は 15/7 であった。容態の不安定な (入院での集中治療が必要な) 患者は 5 例 (重症心疾患、末期悪性疾患、移植後合併症、血球貪食症候群、重症新生児)、容態の比較的安定な患者は 11 例 (悪性疾患、膠原病、慢性腎障害、ネフローゼ症候群、Lowe 症候群、Dent 病など)、病的意義の乏しい患者 (対照) は 5 例であった。

スポット尿中の L-FABP を迅速計測スライド (陽性を 1+～3+に分けた)、ELISA (シミック社) にて計測して両者の相関を調べた。全身性酸化

ストレスマーカーとして知られる尿中 8-OHdG の迅速計測(ICR-001、テクノメデイカ社)、NAG、B2M、血清 Cr の計測も同時に行った。基準値は L-FABP で <10 ng/mL (<10 ng/mg Cr)、8-OHdG で <25 ng/mg Cr とした。

#### <研究 2>

対象は 24 例、生後 10 月～18 歳、男/女は 13/11 の容態安定(外来フォロー中)の CKD 児であった。CKD は Stage 1～Stage 2(eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上)であった。

スポット尿中の L-FABP を ELISA(シミック社)にて計測した(迅速計測スライドでの計測は行われなかった)。<研究 1>の結果より L-FABP(ELISA)での 20 ng/mL(あるいは 100 ng/mg Cr)が L-FABP(迅速)(1+)に相当することが示されたが(後述)、<研究 2>では基礎に CKD のあることが L-FABP(迅速)の結果に影響するのかが検討した。

#### <研究 3(前方視的検討)>

対象は 2 歳の女性である。インフルエンザ A の患者で発熱、意識障害、不随運動を呈した。脳 MRI(拡散強調画像)では両側小脳半球に高信号域(ADC 低値)が見られた。オセルタミビル、マンニトール、メチルプレドニゾロン、 $\gamma$ グロブリン、エダラボンなどの薬物療法が施行された。

ここでは入院当日の L-FABP(迅速)および L-FABP(ELISA)とその後の血清 Cr 変化との関連を検討した。

### C. 研究結果

#### <研究 1>

L-FABP(迅速)は(一)～(3+) (1+が 6 例、2+が 3 例、3+が 1 例; 陽性を示したのは不安定な患者で 5 例(5/5=100%)、比較的安定な患者で 5 例(5/11=45%)、対照で 0 例(0/11=0%)、L-FABP(ELISA)は <3.0～1,271 ng/ml (<0.9～1,686 ng/mg Cr)、8-OHdG は 5.7～643 ng/mg Cr、NAG は 1.4～30.2 U/L、B2M は 84～107,000  $\mu$ g/L、血清 Cr は 0.16～2.30 mg/dL であった。

基準値を超えた患者は L-FABP(迅速)で 10 例(10/22=45%)、L-FABP(ELISA)は 11 例(11/22=50%)、8-OHdG は 10 例(10/22=45%)、NAG は 8 例(8/22=36%)、B2M は 10 例(10/20=50%)、血清 Cr は 3(3/22=14%)であった。Lowe 症候群の 2 例、Dent 病の 1 例は(容態安定群ながら)尿 L-FABP、B2M は著明な高値を示した。

L-FABP(迅速)は L-FABP(ELISA)と有意に正相関した( $r = 0.74$ ,  $p < 0.001$ ) (図 1)。L-FABP(迅速)は大体 ELISA での計測値 20 ng/mL(あるいは 100 ng/mg Cr)で(1+)、100 ng/mL で(2

+)を示した。なお、L-FABP(ELISA)は尿中 8-OHdG、NAG、B2M、血清 Cr と有意相関を示さなかった。

#### <研究 2>

L-FABP(ELISA)は、再発のネフローゼ患者 2 名(ともに Stage 1)で 141、246 ng/mL と高値を呈した(寛解時はともに <10 ng/mL であった)。重症心疾患(Stage 2)で 45 ng/mL、システイン尿症(Stage 1)で 17 ng/mL であった。それら以外の 20 例は <10 ng/mL であった(図 2)。

#### <研究 3(前方視的検討)>

患者の入院当日の L-FABP(迅速)は(-)、L-FABP(ELISA)は <3.0 ng/mL (<11.8 ng/mg Cr)であった。尿 Cr は 25.5 mg/dL、NAG 1.2 U/L、B2M 112  $\mu$ g/L であった。

Matsui らの報告(Circ J 2012)によれば、L-FABP が 100 ng/mg Cr 以上ならばその後の AKI 発症のハイリスク群になる。この値は L-FABP(迅速)の(1+)以上に相当する。患者の血清 Cr は入院当日が 0.23 mg/dL、翌日が 0.22 mg/dL、その後も Cr は上昇せず、初期予測どおり AKI を発症しなかった。

### D. 考察

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(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が、Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)、Cystatin C、Interleukin 18、Kidney injury molecule-1(KIM-1)、および、L-FABP である。

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。加えて、L-FABP 誘導はペロキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPAR)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(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)の一翼を担うと推察される。

我々は、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および臨床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検討している。

今回の研究では、容態の不安定な(入院での集中治療が必要な)患者(5 例)は全員 L-FABP

検査(迅速)が(1+)以上を示した。(1+)は大体 ELISA での計測値 20 ng/mL あるいは 100 ng/mg Cr に相当し、これ以上が AKI 発症のハイリスク群に当たる。

一方、CKD では尿中 8-OHdG は顕著に増加することが少なかった。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、健常細胞が少なくなった腎臓では 8-OHdG 産生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 L-FABP にて腎機能の評価することの重要性が示唆された。

## E. 結論

L-FABP(迅速)は 20 ng/mL(あるいは 100 ng/mg Cr)前後で陽性を呈した(この値は急性腎障害発症予測のカットオフ値である)。その半定量値と ELISA 値は有意に正相関した。よって、L-FABP 迅速計測スライド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(本研究は菅谷 健教授(聖マリアンナ医科大学・腎臓高血圧内科)の協力のもとになされた)。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 藤井洋輔, 塚原宏一, 森島恒雄. 脳炎・脳症・髄膜炎の病態 - 脳炎・脳症とバイオマーカー. *小児内科* 45 (2): 187-190, 2013.
- (5) Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, Inui A, Fujisawa T, Komatsu H, Tsukahara H, Uemoto S, Inomata Y. Characteristics of NO cycle coupling with urea cycle in non-hyperammonemic carriers of ornithine

transcarbonylase deficiency. *Mol Genet Metab* 109 (3): 251-254, 2013.

- (6) 塚原宏一, 中務陽子, 山田睦子, 重安良恵, 吉本順子, 喜多村哲朗, 長坂博範, 森島恒雄. Early third trimesterの妊婦における血清中 NOx, ADMA(内因性 NO 合成酵素阻害因子)および酸化ストレスマーカー. *日本小児高血圧研究会誌* 10 (1): 8-15, 2013.
- (7) Tsukahara H, Fujii Y, Matsubara K, Yamada M, Nagaoka Y, Saito Y, Yashiro M, Tsuge M, Goto S, Kitamura T, Hata A, Ichiyama T, Morishima T. Prognostic value of brain injury biomarkers in acute encephalitis/encephalopathy. *Pediatr Int* 55 (4): 461-464, 2013.
- (8) Yamashita N, Tsukahara H, Tsuge M, Nagaoka Y, Yashiro M, Saito Y, Fujii Y, Oka T, Morishima T. Pathogenic mechanisms of influenza A(H1N1)pdm09 infection elucidated on gene expression profiling. *Pediatr Int* 55 (5): 572-577, 2013.
- (9) 塚原宏一. 気道炎症と酸化ストレス. *Respiratory Trends* 3 (2): 14-19, 2013.
- (10) Tsuge M, Oka T, Yamashita N, Saito Y, Fujii Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Tsukahara H, Morishima T. Gene expression analysis in children with complex seizures due to influenza A(H1N1)pdm09 or rotavirus gastroenteritis. *J NeuroVirol* 20 (1): 73-84, 2014.

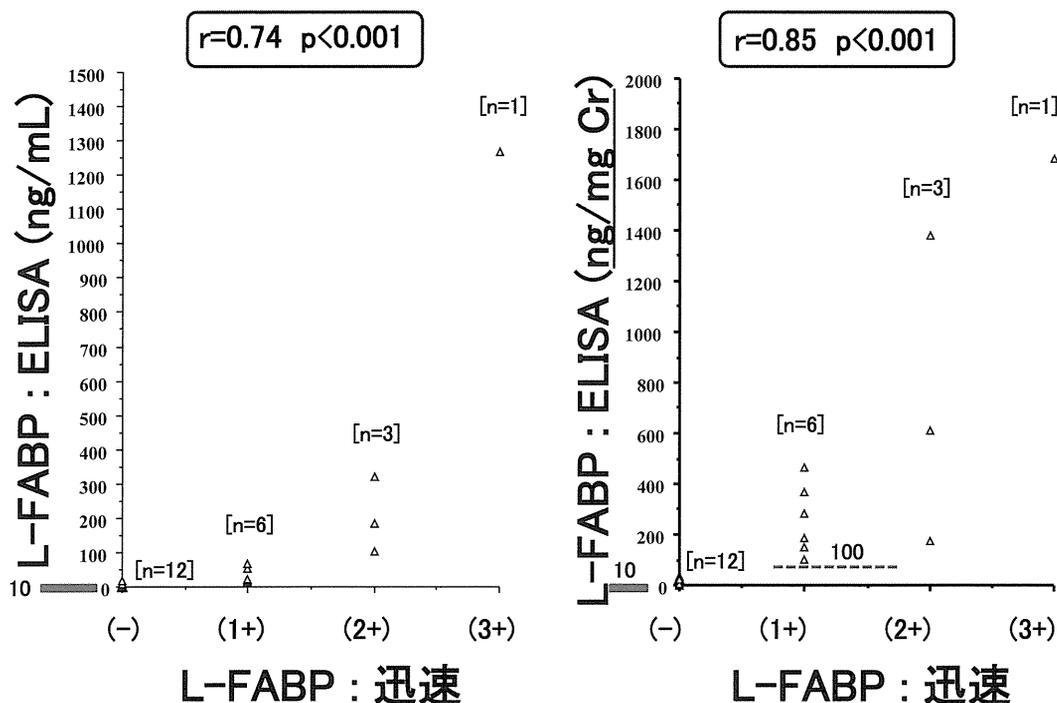
### 2. 学会発表

- (1) 塚原宏一. The Kidney in Multi-Organ Systemic Disease in Japanese Children - 新生児 AKI の特徴・評価・管理. 第 56 回日本腎臓学会学術集会, 東京, 2013 年(5 月).
- (2) 塚原宏一. 小児 CKD とバイオマーカー: 最近の進歩 - CKD とバイオマーカー. 第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会, 徳島, 2013 年(6 月).
- (3) 塚原宏一. 酸化ストレスと新生児疾患. 第 58 回日本未熟児新生児学会・学術集会, 金沢, 2013 年(12 月).

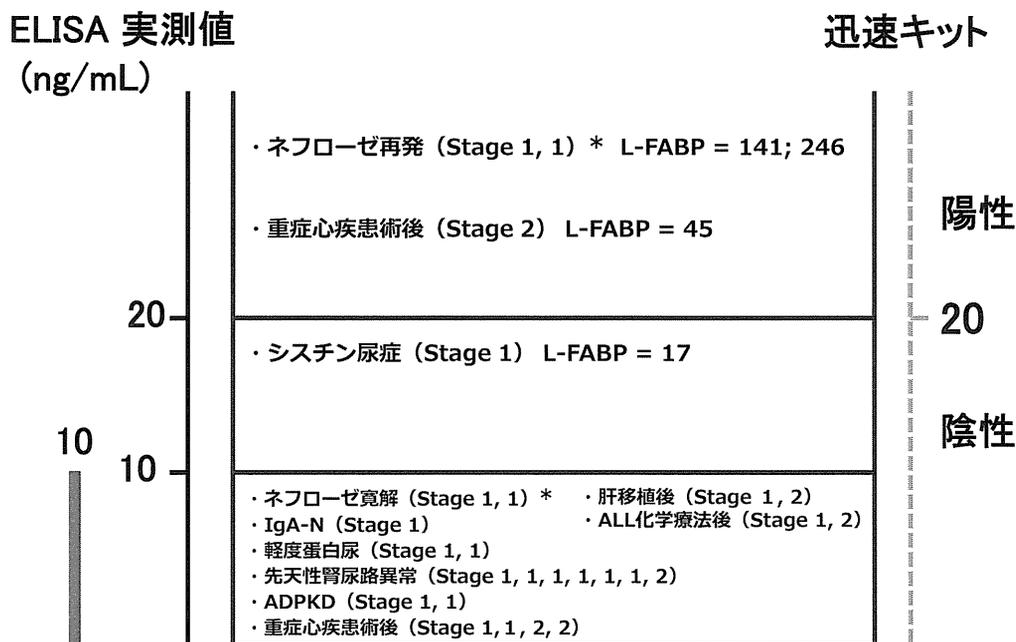
## G. 知的所有権の取得状況

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

(図1) 22例の小児患者における L-FABP (迅速&ELISA)



(図2) 24例のCKD患者における L-FABP (ELISA)



## 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の評議員に対し、重症呼吸不全に対する ECMO 治療に関するアンケート調査を行い、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

#### (1) 重症の急性呼吸不全に対する ECMO 療法に関するアンケート調査

##### 【1回目アンケート】

日本呼吸療法医学会 (96 人)  
日本集中治療医学会 (227 人)  
評議員に対するアンケート調査  
回答施設 184 施設

##### 【Q01】重症呼吸不全に対し ECMO 治療が行えますか

はい 87%

いいえ 13%

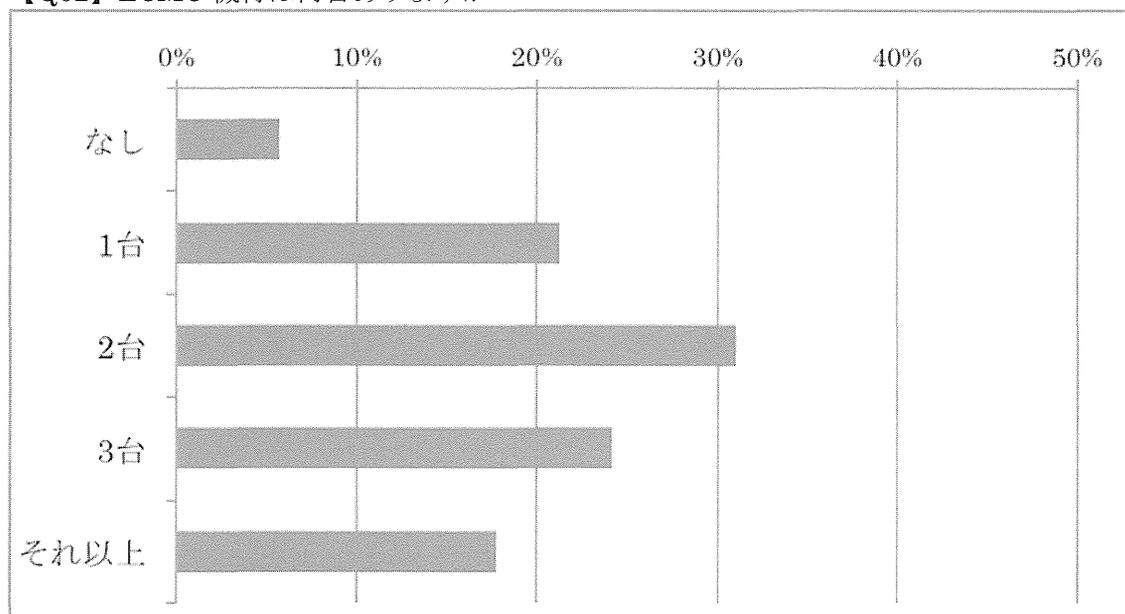
(コメント)

V-A の経験はあるが ECMO の V-V の経験は少ない

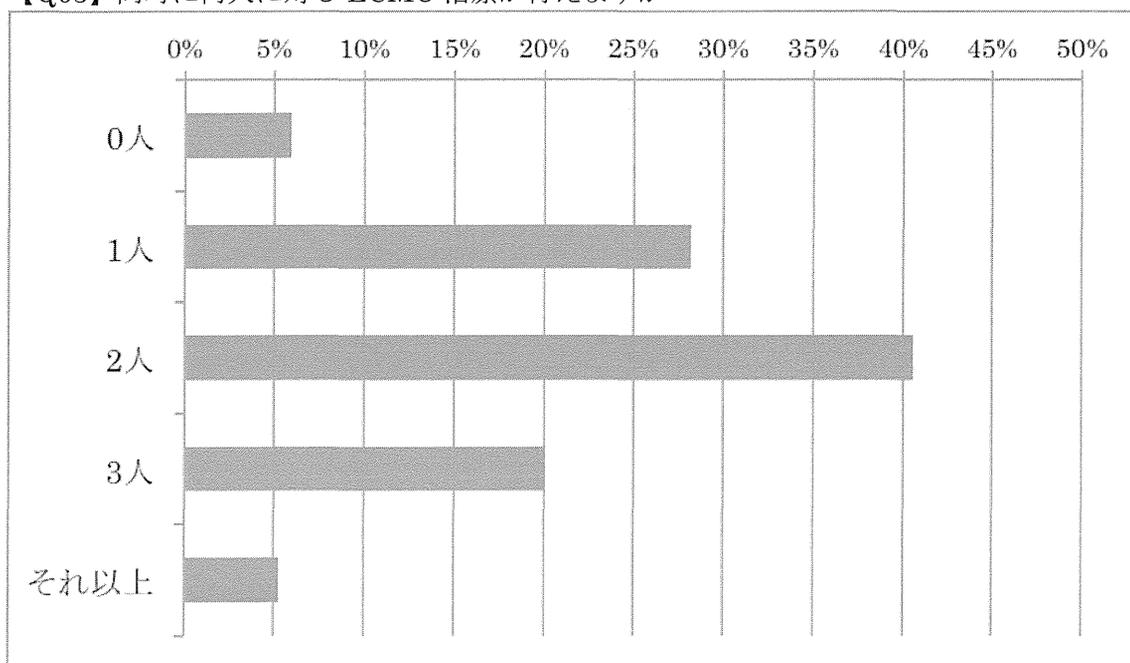
循環器専門施設、PCPS での循環不全に対する治療は頻繁に行っているが、呼吸不全の患者さんは当院の疾患対象外。が、同等の能力は保持している

循環器を中心に PCPS を行っています。呼吸不全に対する ECMO 経験はありませんが、施行は可能と思います

##### 【Q02】ECMO 機材は何台ありますか



【Q03】同時に何人に対し ECMO 治療が行えますか



(コメント)

2台で2名可能です

【Q04】小児症例への対応は可能ですか

はい 49%

いいえ 51%

(コメント)

ただし10歳以下の小児に対しては、他院から器材・回路を借りる

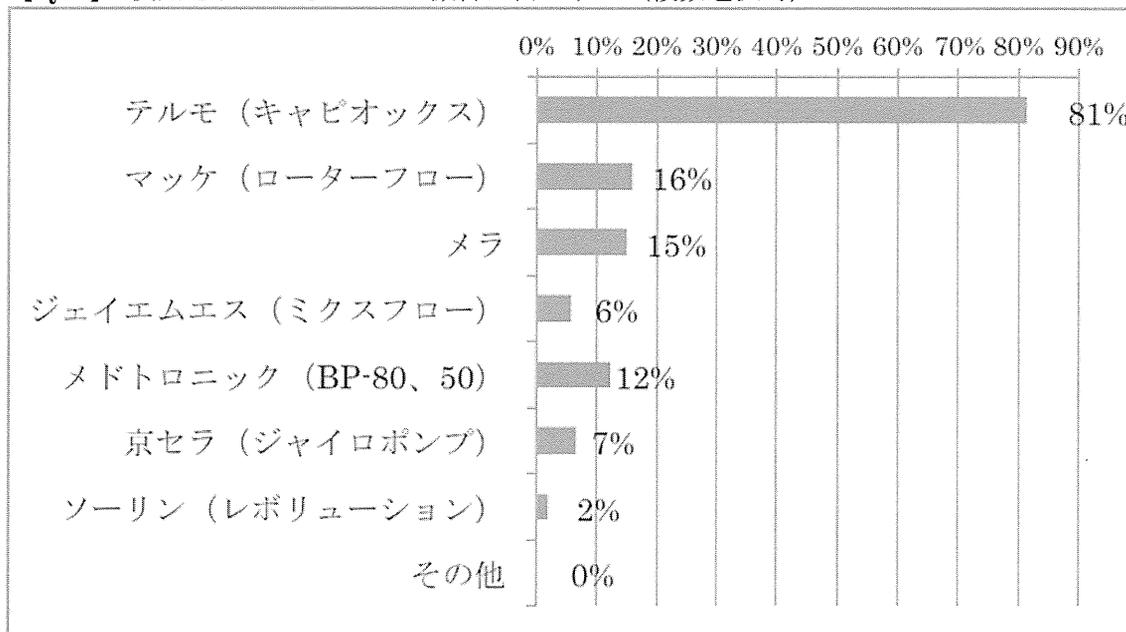
【2回目アンケート】

1 回目に回答があった 184 施設が対象

詳細な内容調査

回答施設 107 施設

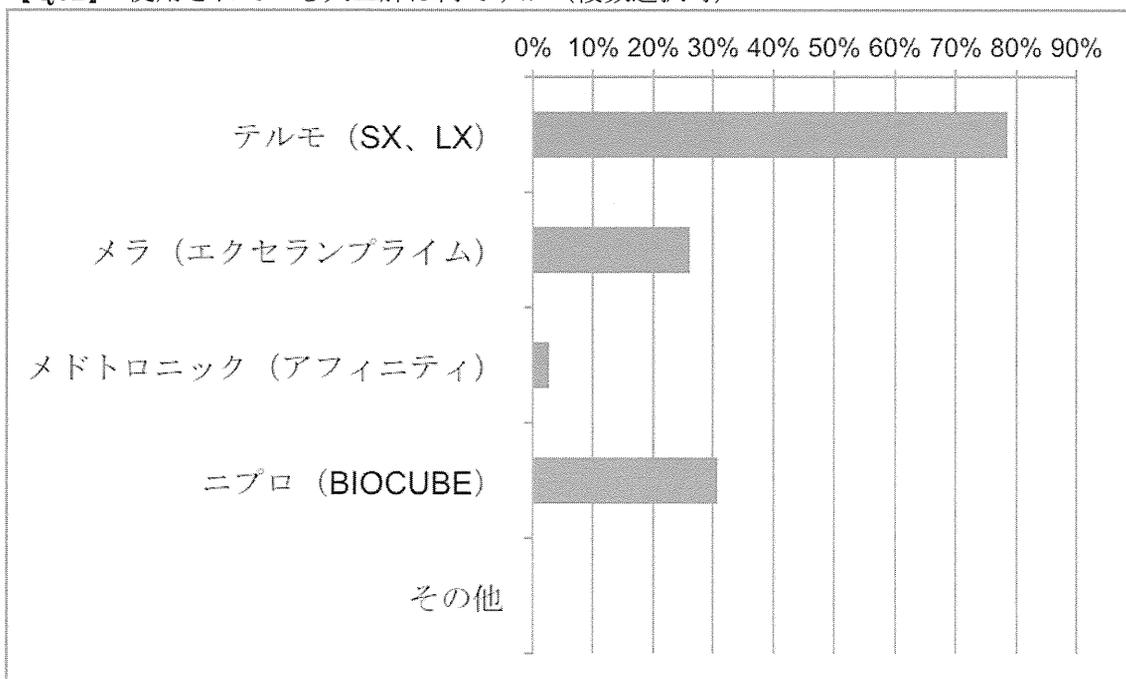
【Q01】 使用されている ECMO 機材は何ですか（複数選択可）



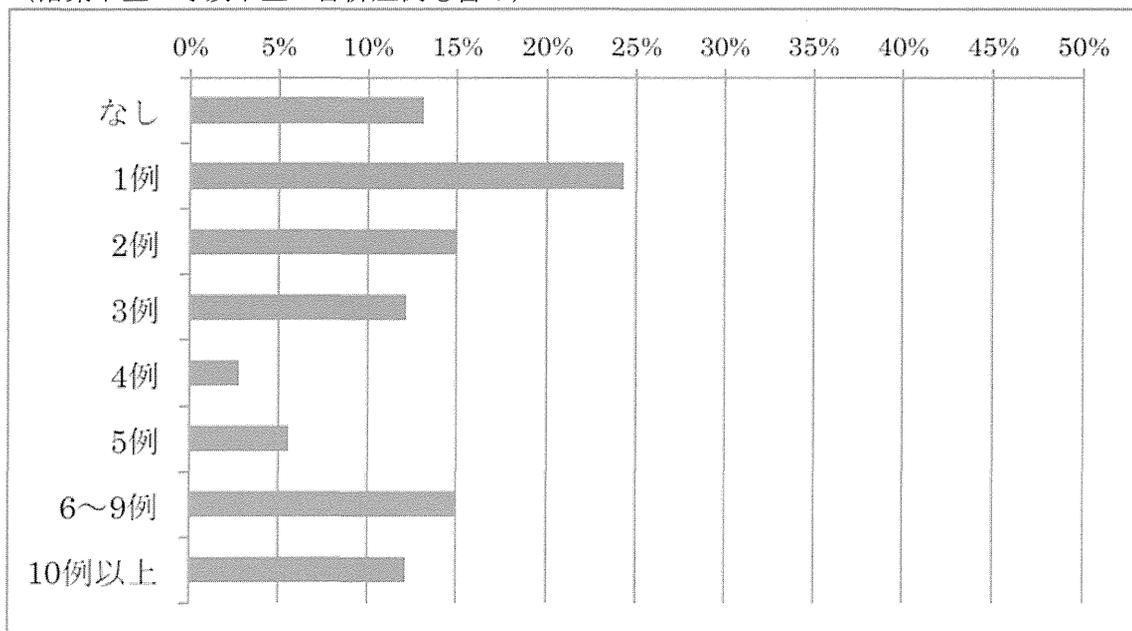
(コメント)

呼吸不全に適した器材の納入待ち

【Q02】 使用されている人工肺は何ですか（複数選択可） \*



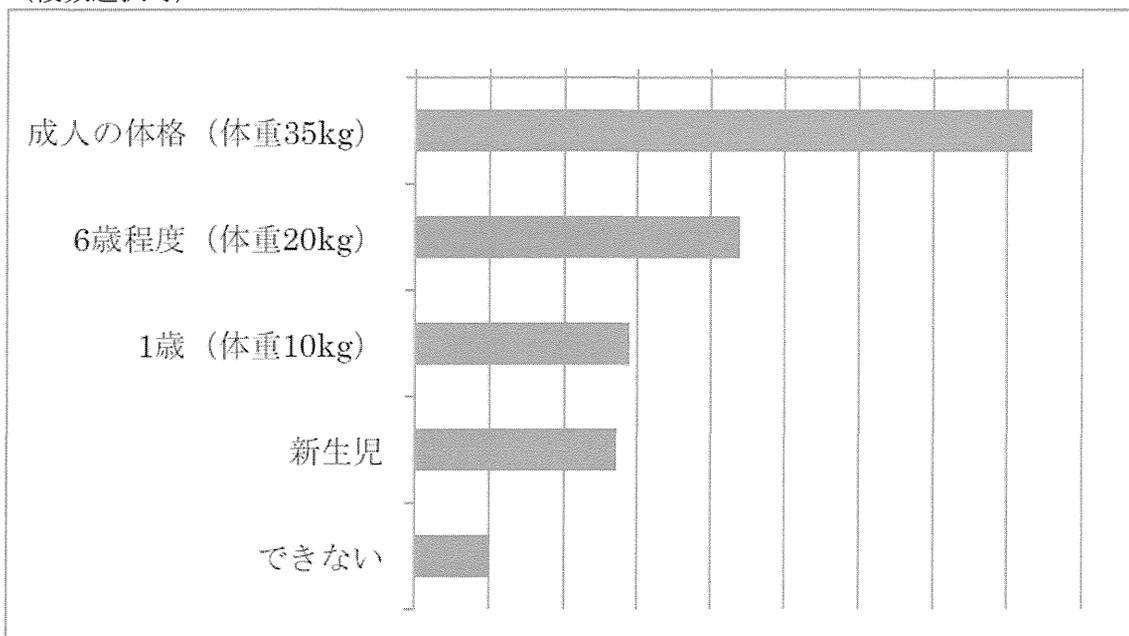
【Q03】 呼吸不全に対する ECMO の年間症例数をお答え下さい  
 (循環不全・呼吸不全の合併症例も含め)



(コメント)

1例としたが数年に1例 / 10例以上ただし PCPS

【Q04】 小児への対応は可能ですか  
 (複数選択可)

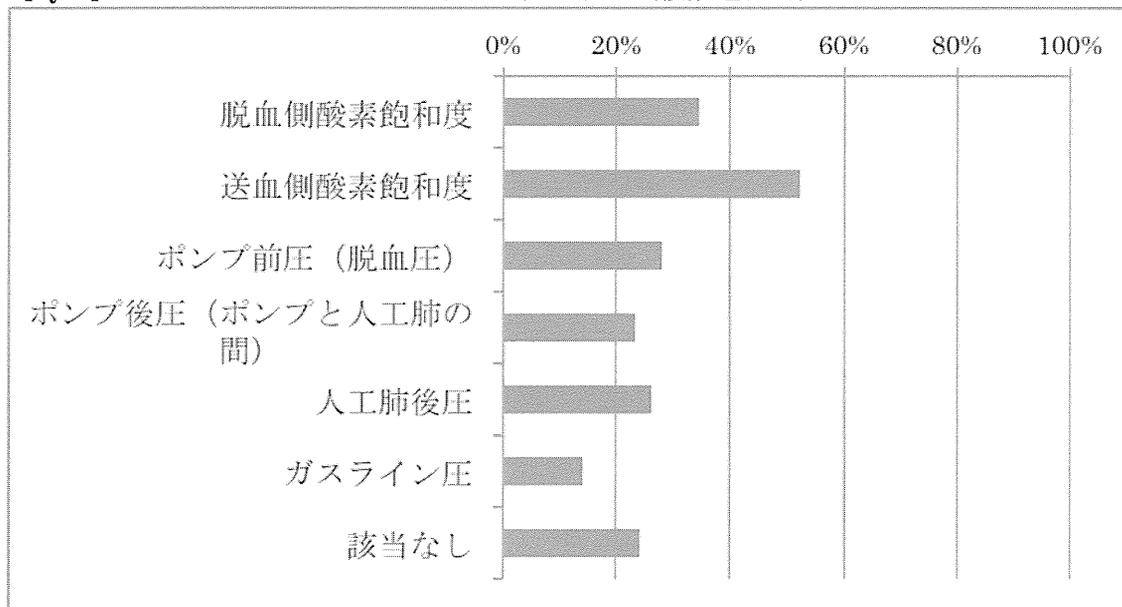


(コメント)

小児心臓外科があり新生児にも対応可能、ただし小児も成人も V-V ECMO の経験ない

【Q05】 ECMO 専用の記録用紙はありますか  
 はい 51%  
 いいえ 49%

【Q06】 モニタリングされている項目は何ですか（複数選択可）



(コメント)  
 モニタリングは可能と思われる、でもほとんどやっていない

【Q07】 今後の新型インフルエンザ症例の ECMO 依頼を受け入れられますか  
 可能 69%  
 不可能 2%  
 今は分からない 29%

(2) 海外の優秀な施設および行政機関への訪問

○イギリス・NHS (national health service)・Department of Health

イギリスにおいて ECMO 治療を行う、ECMO センターを構築した。その方法と内容を享受した。日本とは医療体制ならびに医療保険制度が異なるため、すべてを同等に行う事は不可能であるが、患者予後の改善のための進め方は参考になる。

○イギリス・グレンフィールド病院 ECMO センター

圧倒的な人員が配置されていた。ECMO スタッフは看護師、臨床工学技士で 70 名、医師も 10 名以上。治療に用いられている機材は日本では販売されていない最新型であった。非常に性能が高く、1 回路で 30 日間治療を行う事が可能である。

○イギリス・ガイズ&セントトーマス病院 ECMO センター

ロンドンを対象とした ECMO センターで、最も多くの患者を治療している。2010 年に新たに ECMO センターに指定され、急速な発展と治療成績の向上が行われた。

○スウェーデン・カロリンスカ大学病院 ECMO センター

ECMO 治療を行うための専門のセンター。すべてのスタッフが ECMO 治療を専門としており、非常にレベルの高い治療が行われている。北ヨーロッパをカバーし、EU 圏内から患者の受入を行っている。小型ジェット機で患者を ECMO を稼働した状態で搬送している。

#### D. 考察

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%で、海外の報告と比較し明らかに悪く、欧米に比べて遅れていると言わざるを得ない（オーストラリア・ニュージーランド：生存率79%、スウェーデン・カロリンスカ大学ECMOセンター：生存率92%、ELSO registry database：生存率60%以上）。

近年ECMO治療における合併症は機器の性能および技術の向上により、明らかに減少してきている。しかし、日本でインフルエンザに対して行われたECMO治療では、全例で合併症が起こっており、過去の海外の報告と比較して著しく多かった。最大の問題点はECMOセンターが本邦には存在しないため、海外施設と比較し各病院での患者症例数が少ないために、医療関係者の経験値が低いことにある。このため、治療におけるレベルが低くなっていることが疑われる。一方で現場の医師は、アンケート調査から判明したように、経験が無くとも治療が行えると考えており、世界標準の治療レベルを理解していないことが判明した。

今後、治療成績の向上を行うためには、このような状況を改善させる必要がある。そのためには適切な機材を使用すること、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。学会を通じたECMO治療の啓蒙、臨床現場でのシミュレーションラボなどを行い、全ての病院の底上げを行う必要があると思われる。

#### E. 結論

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。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。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1) 杉田慎二、小林克也、竹田晋浩。重症肺炎に対する体外式膜型人工肺（ECMO）療法。  
Medicina 2013; 50 (12);2028-31.医学書院

##### 学会発表

竹田晋浩。ECMOのup to date。教育講演。第40回日本集中治療医学会学術集会。松本2013年2月28日～3月2日

竹田晋浩。ARDSの病態解明と治療戦略。シンポジウム。第60回日本麻酔科学会第60回学術集会。札幌2013年5月23日～25日

Shinhiro Takeda. ECMO for respiratory failure in Japan. Work shop. 5<sup>th</sup> congress of the international federation for artificial organs. 横浜2013年9月27日～9月29日

竹田晋浩。ECMO。教育講演。日本体外循環技術医学会第39回大会。熊本2013年11月2日～11月3日

#### 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。

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
河合直樹 廣津伸夫 池松秀之	インフルエンザ診療マニュアル2012-2013年シーズン版	柏木 征三 郎 岩城 紀男	インフルエンザ診療マニュアル(2012-2013年版)	一般社団法人日本臨床内科医会	東京	2012	
河合直樹 廣津伸夫 池松秀之	インフルエンザ診療マニュアル2013-2014年シーズン版	柏木 征三 郎 岩城 紀男	インフルエンザ診療マニュアル(2013-2014年版)	一般社団法人日本臨床内科医会	東京	2013	
竹田晋浩	呼吸ECMOマニュアル	竹田晋浩、 市場晋吾	呼吸ECMOマニュアル	克誠堂出版	東京都	2014	1～140
杉田慎二、 小林克也、 竹田晋浩	ECMO	氏家良人	呼吸療法・呼吸管理における5 years 文献レビュー	克誠堂出版	東京都	2014	151- 168

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okumura A, Hayaishi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Shimojima K, Yamamoto T.	Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation.	Brain Dev	35(3)	274-279	2013
Okumura A, Nakazawa M, Abe S, Shimizu T.	Attitude toward epilepsy after media coverage of car accidents related to persons with epilepsy in Japan.	Epilepsy Behav	27(1)	264-266	2013