

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)

「重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究」

分担研究報告書

題目

「病態及び解析結果からみた重症インフルエンザ肺炎・脳症治療ガイドライン作成のための根拠収集」

研究分担者 河島 尚志〔東京医科大学小児科主任教授〕

協力研究者 森地 振一郎〔東京医科大学小児科助教〕

### 研究要旨

本年度の研究から主に以下の結果が得られた。2009 pdm fl uA(H1N1)脳症の全国調査をおこなったアンケート結果をもとに、治療法などの解析を行い、深昏睡(GCS8点以下)では抗ウイルス薬の有用性が確認された。時間軸を整理してのMRI画像の解析では、48時間以内のMRIは死亡例を除き予後推測に役立たなかった。重症例におけるペラミビル投与・重症肺炎におけるAPRVは治療に試すべき治療と考えられた。神経栄養因子のBDNFは髄膜炎群と急性脳症群ではコントロール群と比較して血清・髄液ともに両群で上昇していた。脳症の疑い例を含む入院例を解析では、脳症確定群と否定群間で、髄液IL6、AST、ALT、CPKにおいて有意差を認めしたが、脳症確定群と脳症非確定群間で有意差はなかった。髄液IL-6、AST、ALT、CPKにおいて、統計学的な有意差はないが、予後不良群が高値の傾向がみられた。

重症肺炎におけるAPRV (airway

pressure release ventilation)の有用性の検討

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

熱性けいれん複雑型と鑑別困難な軽症急性脳症の検討

インフルエンザ脳症を含むインフルエンザ感染症におけるペラミビル投与の検討

### A. 研究目的

インフルエンザ脳症治療ガイドライン改訂版が作成され、すでに5年以上が経過し、この間に2009 pdm fl u Aの流行や各種薬剤の開発、特殊治療、画像解析など多くの変化があった。これらの結果を踏まえ、よりよいガイドラインを作成すると同時に、鳥インフルエンザを含めての新たなインフルエンザのパンデミックにも対応できるガイドラインあるいは体制作りとなる指針を作成する。

### B. 研究方法

2009 pdm fl uA(H1N1)脳症における治療法の解析と急性期MRIの検討

### C. 研究結果

2009 pdm fl uA(H1N1)脳症の全国調査をおこなったアンケート結果をもとに、治療法などの解析を行った。深昏睡(GCS8点以下)では抗ウイルス薬の有用性が確認された(表1)。特殊治療は重症例に多く施行されていたため、解析不能であった。また、82%にステロイドパ

ルス療法がおこなわれていた。また、時間軸を整理しての MRI 画像に解析では、48 時間以内の MRI は死亡例を除き予後推測に役立たなかった (図 1)。

重症肺炎における APRV の有用性を自験例と文献的調査を行い、多数例の報告はないため、治療指針に試すべき治療として入れるべきと考えられた。

BDNF)は髄膜炎(細菌性・ウイルス性)群と急性脳症群ではコントロール群と比較して血清・髄液ともに両群で上昇し、髄液では特に細菌性髄膜炎群が上昇していた。急性脳症群の起因ウイルス別では、血清 BDNF はインフルエンザ脳症群が RS 脳症群より有意に上昇。髄液 BDNF はインフルエンザ脳症群が他の群より有意に上昇していた。脳症のタイプ別で BDNF を比較すると血清、特に髄液検体ではサイトカインストーム型が有意に上昇(図 2)。神経学的後遺症を呈した例は、BDNF が高値例に集中。興奮毒性型の神経学的後遺症の程度(PCPC)と髄液 BDNF は正の相関性を示した。IL-6 と BDNF の相関性は、血清・髄液検体ともに正の関係を示した。

127 例の脳症多疑い例を含む入院症例を解析し、脳症確定群、脳症非確定群、脳症否定群とわけて解析し、確定群と否定群間で、髄液 IL6、AST、ALT、CPK において有意差を認めたが、非確定群と脳症否定群間、脳症確定群と脳症非確定群間で有意差はなかった。また、けいれん重責型において、予後不良群と、良好群を比較すると、性別、平均年齢、けいれんの持続時間に差はなかつたが、髄液 IL-6、AST、ALT、CPK において、統計学的な有

意差はないが、予後不良群が高値の傾向がみられる(表 2,3)。

重症例におけるペラミビル投与の有用性を示すエビデンスはないが、静注薬であること、解熱までの日数が短いことなどから使用すべきであるが、連日複数日重症例では投与が必要である。

## D. 考案

治療法では、抗ウイルス薬を早期に使用することが推奨される。また、新規採用薬剤であるペラミビル投与は、重症例では複数日投与が必要であるが、今後のエビデンスを目的に今後も情報収集が必要である。また、特殊治療は重症例に多く施行されていたため、さらなる症例検討が必要である。また、MRI 画像を含めて早期の予後を推測する指標として、BDNF 測定や、脳症確定群、脳症非確定群、脳症否定群との鑑別に MRI 以外の他の検査の解析がまたれる。

治療法では、重症肺炎における APRV は治療指針に試すべき治療として入れるべきと考えた。

## E. 研究発表

### 論文発表

- 1: Yamamoto T, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kawashima H, Kase T, Shimotsuji T. Serum immunoglobulin G subclass levels and estimated clinical severity caused by possible influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. J Infect Chemother. 2013 Oct;19(5):833-42.
- 2: Sakai E, Yamanaka G, Kawashima H, Morishima Y, Ishida Y, Oana S, Miyajima T, Shinohara M, Saitoh M, Mizuguchi M. A case

of recurrent acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus with carnitine palmitoyltransferase II variation. *Neuropediatrics*.

2013;44(4):218-21

3: Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza: our experience during the 2009 pandemic in Japan. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(5):759-60.

4: Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Morichi S, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. *J Clin Virol*. 2013;56(1):25-30.

5: Morichi S, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A, Kawashima H. Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy. *Int J Neurosci*. 2013;123(1):17-23.

#### 学会発表

1. Kawashima H. The present situation of influenza-associated encephalopathy. PAS (Pediatric Academic Societies Annual Meeting) 2013 meeting in Washington, DC (2013,5.3-5)

2. Yamanaka G, Kawashima H, Morishita N, Oana S, Ishida Y, Morichi S, Miyajima T, Hoshika A. Clinical analysis of Japanese patients with acute encephalopathy including suspected cases for 5 years. 27th

International Pediatric Association Congress of Pediatrics (2013.8) Melbourne

3. Morichi S, Kawashima H, Yamanaka G, Kashiwagi Y, Takekuma K, Hoshika A.

Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with meningitis and encephalitis/encephalopathy 27th International Congress of Pediatrics 2013 (2013.8.24-29) Melbourne, Australia

4. 河島 尚志.インフルエンザ脳症の現状 第116回日本小児科学会学術集会 {2013.4.19 - 21} 東京

5. 河島尚志.ロタウイルス感染症ー重症化の病態 杉並区小児科医会セミナー(2013.5.22)

6. 河島尚志.ウイルス性脳炎・脳症の最近の知見 第94回東京小児科医会学術集会 (2013.10.20)

7. 河島尚志.インフルエンザを含む重症ウイルス感染症の病態 仙台医師会講演会 (2013.8.25)

8. 河島尚志.インフルエンザ脳症を中心とした急性脳症の現況 日本小児神経学会関東地方会 (2013.3.9)

9. 山中岳,河島 尚志,森下那月美,藤野美佳,森地振一郎,石田悠,小穴信吾,柏木保代,宮島祐,星加明德.2005-2010年当院における脳症疑いにて入院した127例の臨床的検討ー第2報ー 第115回日本小児科学会総会 (2013.4.20)広島

10. 山中岳,森地振一郎,石田悠,小穴信吾,森島靖行,鈴木一徳,河島尚志,宮島祐,星加 明德.重度の後遺症を伴ったけいれん重積型脳症の長期予後 第56回日本小児神経学会総会(2013,5.30) 大分

#### G. 知的所有権の取得状況

なし

図 1

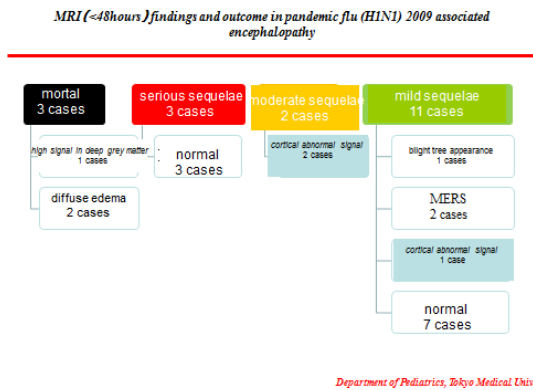


表 2

検定項目

- WBC, TP, Na, BUN, NH<sub>3</sub>, PT, FDP, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, PLT, Alb, CPK, Cr, CRP, APTT, Ddimer, -BE, Hb, AST, Fe, Glu, IL-6, Fib, AT<sub>3</sub>, CSFIL-6, ALT

	確定群	非確定群	否定群	
CSF IL-6 (pg/ml)	124.9 ± 60.4	192.6 ± 145.7	20.7 ± 6.6	**
AST (U/L)	372.7 ± 319.5	49.4 ± 6.9	39.4 ± 2.5	**
ALT (U/L)	74.6 ± 56.5	18.7 ± 3.9	12.8 ± 1.2	**
CPK (U/L)	743.5 ± 374.2	166.2 ± 31.5	210.7 ± 51.3	**
Cr (mg/dl)	0.56 ± 0.05	0.39 ± 0.04	0.31 ± 0.01	*

\*確定群VS非確定群 \*\*確定群VS否定群

図 2

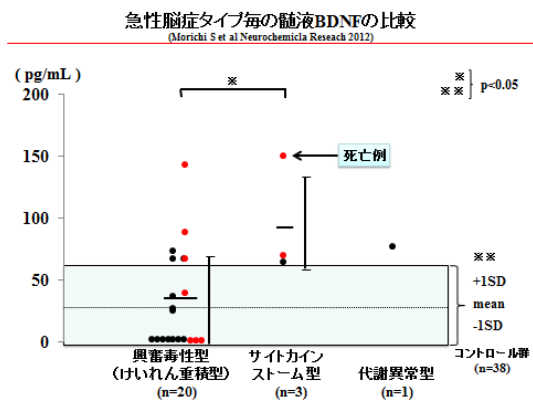


表 3

検定項目

- WBC, TP, Na, BUN, NH<sub>3</sub>, PT, FDP, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, PLT, Alb, CPK, Cr, CRP, APTT, Ddimer, -BE, Hb, AST, Fe, Glu, IL-6, Fib, AT<sub>3</sub>, CSFIL-6, ALT

	確定群	非確定群	否定群	
CSF IL-6 (pg/ml)	124.9 ± 60.4	192.6 ± 145.7	20.7 ± 6.6	**
AST (U/L)	372.7 ± 319.5	49.4 ± 6.9	39.4 ± 2.5	**
ALT (U/L)	74.6 ± 56.5	18.7 ± 3.9	12.8 ± 1.2	**
CPK (U/L)	743.5 ± 374.2	166.2 ± 31.5	210.7 ± 51.3	**
Cr (mg/dl)	0.56 ± 0.05	0.39 ± 0.04	0.31 ± 0.01	*

\*確定群VS非確定群 \*\*確定群VS否定群

表 1

深昏睡(GCS < 8)患者のプロフィール

神経学的後遺症	死亡/後遺症あり (10例)	後遺症なし (20例)	統計処理
性別 (平均 ± 標準偏差)	5.7 ± 4.36	7.1 ± 2.50	NS
性別(男:女)	5:5	15:5	NS
Plt × 10 <sup>4</sup> (/mL)	24.1 ± 8.98	24.5 ± 7.43	NS
AST (IU/L)	116.5 ± 157.6	37.8 ± 13.1	P < 0.05
CK (IU/L)	167.7 ± 108.8	103.2 ± 64.3	NS
glucose (mg/dL)	197 ± 66.2	142 ± 41.6	P < 0.05
PT-INR	1.37 ± 0.29	1.23 ± 0.18	NS

Department of Pediatrics, Tokyo Medical Univ.