

分担研究報告書

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金「重症のインフルエンザによる肺炎・脳症診断・治療に関する研究：新規診断・治療に関する提案と検証」

分担研究報告書

急性脳症の病態：急性脳症とミトコンドリア病の急性期病態の類似性について

研究分担者 久保田雅也（国立成育医療研究センター 神経内科医長）

研究協力者 寺嶋宙（国立成育医療研究センター 神経内科医員）

柏井洋文（東京大学 大学院生）

研究要旨

インフルエンザ脳症の病態解明のため血中 ATP、乳酸、乳酸 / ATP 比について急性脳症、熱性けいれん重積での解析を行い、病初期バイオマーカーとしての有用性の検討を行った。またミトコンドリア病における解析も行い急性脳症との病態の異同を検討した。乳酸 / ATP 比は急性脳症急性期では高値、回復期で正常化するパターンが確認された。また急性脳症との鑑別が常に問題となる熱性けいれん重積と比較すると有意差を持って高値であり発症初期の病態の違いを反映している。乳酸 / ATP 比が急性脳症急性期と種々のミトコンドリア病の患者での値と有意差がなかったことはミトコンドリアを場とする共通の energy failure が起こっている可能性を示唆する。

また通常の脳症治療に加えた早期 3 剤（VB1, VB6, L-カルニチン）投与により遅発性拡散低下をともなう急性脳症(AESD)の割合が減少し軽症タイプの脳症の数が増加した。AESD の予防および軽症化に有効である可能性が考えられた。今回の 3 剤はミトコンドリアレスキューにもなっており急性脳症とミトコンドリア病の急性期病態の類似性を示唆する。

A. 研究目的

急性脳症は我が国の小児に多く、各種のウイルス感染症を契機として急激に発症し、遷延する意識障害を特徴とする。その臨床像は多彩で重症の病型はしばしば難治で、予後も不良である。近年臨床像に加え MRI 所見を加味して細分類が進み、急性壊死性脳症（ANE）、遅発性拡散低下をともなう急性脳症（AESD）などの病態解析がなされつつある。病初期に熱性けいれん重積との鑑別が困難で感度の高いバイオマーカーの検索が重要な課題となっている。昨年に引き続き血中 ATP、乳酸、乳酸 / ATP 比について急性脳症、熱性けい

れん重積での解析を行い病初期バイオマーカーとしての有用性の検討を行った。また各種ミトコンドリア病における解析も同様に行い急性脳症との病態の異同を検討した。

B. 研究方法

①血中乳酸 / ATP 比について

血中 ATP 測定は急性脳症急性期 20 例、熱性けいれん重積急性期 16 例、各種ミトコンドリア病 13 例に対して既報告の方法により木戸研究室において測定が行われた。乳酸は ATP 検体採取時に最も近い時刻の値を解析に用いた。

AESD に対する早期3剤(ビタミン B1, B6, および L カルニチン) 投与

国立成育医療研究センターにおいて **2008 年 1 月から 2013 年 12 月まで**に感染を契機とした急性脳症として入院加療を行った症例をリストアップしたところ 6 年間で合計 82 名を数えた(図 2)。脳症の診断としては、インフルエンザ脳症ガイドラインを参考に、二相目も含め“初期症状発症 24 時間以降の意識障害の遷延を認めた”症例とした。基礎疾患がなく、有熱時けいれんで発症し、AESD の可能性が考慮されて発症早期より当院で対応し、結果的に急性脳症と診断された症例に限定すると(1)2008-2010 年 10 名と(2)2011-2013 年 11 名が該当した。この 21 名に関して以下を比較した。

評価項目：早期ビタミン B1, B6, および L カルニチン投与の有無(けいれん発症 24 時間以内から投与開始)、二相目のけいれんの有無、および画像変化(bright tree appearance, BTA)。**投与量**はビタミン B1 10mg/kg, ビタミン B6 20mg/kg, L-カルニチン 30-100mg/kg である。

(倫理面への配慮)

研究及び研究結果の発表にあたっては、患者のプライバシー保護に十分配慮した。

C. 研究結果

①乳酸 / ATP 比について

図 1 に各疾患の乳酸 / ATP 比を示す。急性脳症 20 例の急性期(5.65 ± 5.55)は熱性けいれん重積 16 例急性期(1.65 ± 1.01)よりも有意に乳酸 / ATP 比は高値であった。また急性脳症急性期の乳酸 / ATP 比はミトコンドリア病 13 例のそれ(5.65 ± 5.85)と比較し有意差は認めず。

AESD に対する早期3剤(ビタミン B1, B6, および L カルニチン) 投与

2008-2013 年を (1)2008-2010 年と

(2)2011-2013 年に分けて比較すると通常の脳症治療に加えた早期3剤(ビタミン B1, B6, および L カルニチン)投与により AESD の割合が減少し軽症タイプの脳症の数が増加していることがわかった。(表 1、2、図 3、4)つまり AESD の予防および軽症化に上記 3 剤投与が有効である可能性が考えられた。この 2 群に男女比や発症月齢に有意差はない。

D. 考察

乳酸 / ATP 比は急性脳症急性期では高値、回復期で正常化した。また急性脳症との鑑別が常に問題となる熱性けいれん重積と比較すると有意差を持って高値であり発症初期の病態の違いを反映している。その値は重症例の予後と相関した。

乳酸 / ATP 比が急性脳症急性期と種々のミトコンドリア病の患者での値と有意差がなかったことはミトコンドリアを場とする共通の energy failure が起こっている可能性を示唆する。

AESD の発症の遺伝的素因として、*CPTII* や *ADORA2A* の遺伝子多型、*SCN1A* の遺伝子変異などが判明してきており、患者により発症の引き金となる病因が異なる可能性がある。今回の検討では一般的な抗けいれん薬に加えて、*CPTII* が関与する代謝障害に対する治療(ビタミン B1, L カルニチン)および *ADORA2A* に関連してはテオフィリンによりアデノシン受容体同様に抑制性の影響を受けるビタミン B6 を、間接的な効果を期待して投与を行った。ビタミン B6 に関しては、既に AESD 予防効果として推奨されており、AESD の病態の一つとされる興奮毒性に関して、グルタミン酸脱炭酸酵素を介してのグルタミン酸減少効果も期待した。

AESD の早期治療介入に関しては、ビタミン B6 投与、脳低温療法が報告されているが、現時点は早期診断が難しいことから、その介入効果の判断も難しい。通常の脳症治療に加えた早期3剤(VB1, VB6, L-カルニチン)投与により AESD

の割合が減少し軽症タイプの脳症の数が増加した。AESD の予防および軽症化に有効である可能性が考えられた。今回の3剤はミトコンドリアレスキューにもなっており興味深い。脳の血管内皮（脳血管関門）のミトコンドリア密度は他の臓器よりも高く、小児期の体重あたりの血管内皮のミトコンドリア密度は成人よりも高い。そのため種々の energy failure により小児の脳血管内皮は機能低下に陥りやすい。急性脳症の最初の障害はニューロンではなく血管内皮に起こるとするのが我々の仮説である。ただし厚生労働科学研究・水口班の調査結果からは、2010年までの統計では急性脳症の中で AESD の頻度が最も高かったとされているが、それ以降の疫学は不明であり、今回の結果の解釈は注意を要すると思われる。

E. 結論

乳酸 / ATP 比は急性脳症急性期の有用なバイオマーカーの可能性がある。また急性脳症急性期の早期3剤 (VB1, VB6, L-カルニチン) 投与により AESD の予防および軽症化に有効である可能性が考えられた。いずれも急性脳症の病態として特に脳血管内皮のミトコンドリア機能不全が病態と深く関連することを示唆すると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 論文発表

- (1) Shiihara T, Miyake T, Izumi S, Sugihara S, Watanabe M, Takanashi J, Kubota M, Kato M. Serum and CSF biomarkers in acute pediatric neurological disorders. *Brain Dev* 2014;36:489-95.
- (2) Nakashima M, Kashii H, Murakami Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Kubota M, Kinoshita

T, Saitsu H, Matsumoto M. Novel compound heterozygous PIGT mutations caused multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 3. *Neurogenetics* 2014 DOI 10.1007/s10048-014-0408-y

(3) Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 2014 in press.

(4) Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Shiomi M, Kawaguchi H, Kubota M et al. Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. *Brain Dev* 2014 in press.

(5) Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M. Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* Volume 2014, Article ID 564091, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/564091>

(6) Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: Clinical features and recent advances in research. *Pediatrics International* 2014;56:477-483.

(7) Haga N, Kubota M, Miwa Z. Hereditary sensory and autonomic neuropathy types IV and V in Japan. *Pediatrics International*. 2014 (in press)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

【特許取得】

なし

【特許出願】

なし

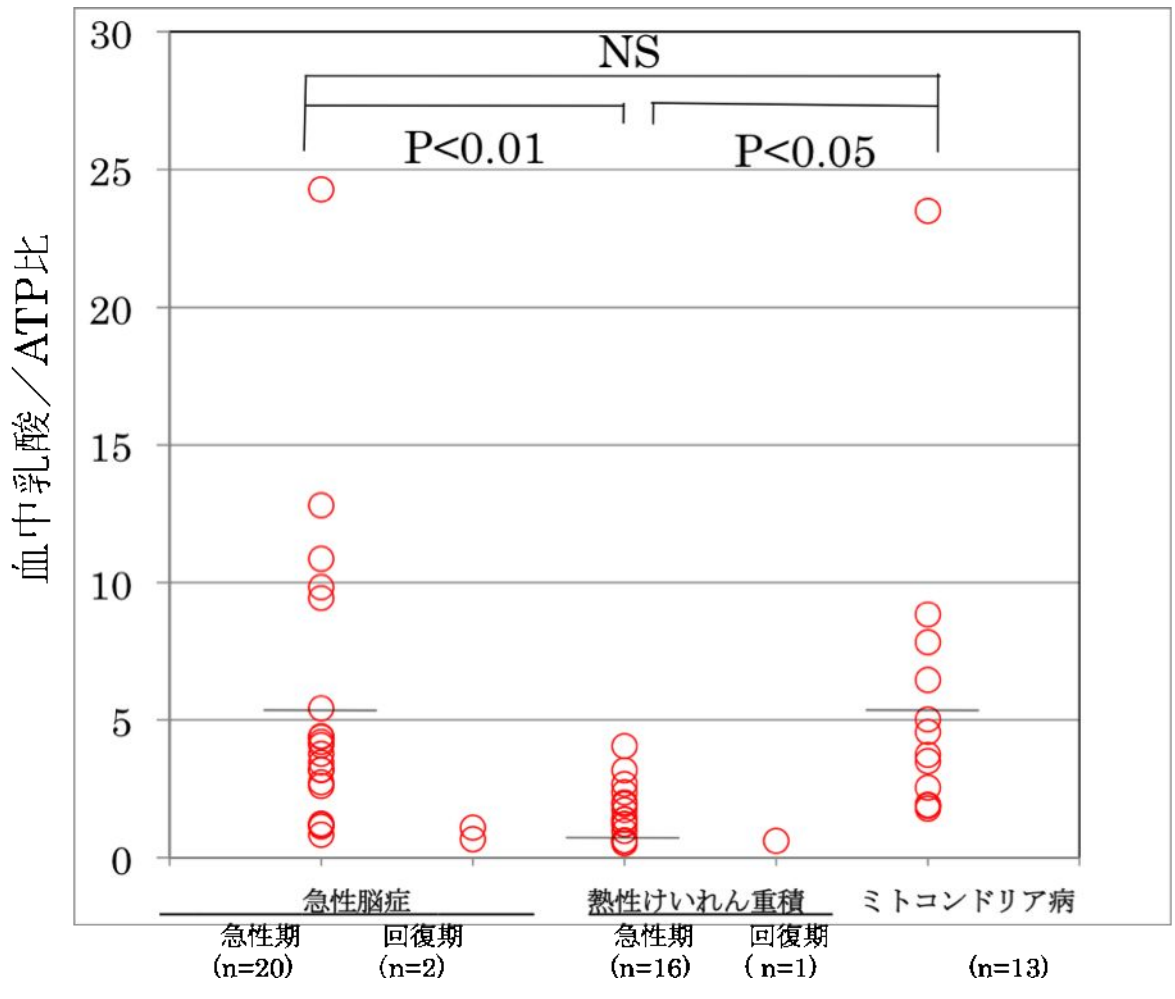


図1 各疾患の乳酸/ATP比

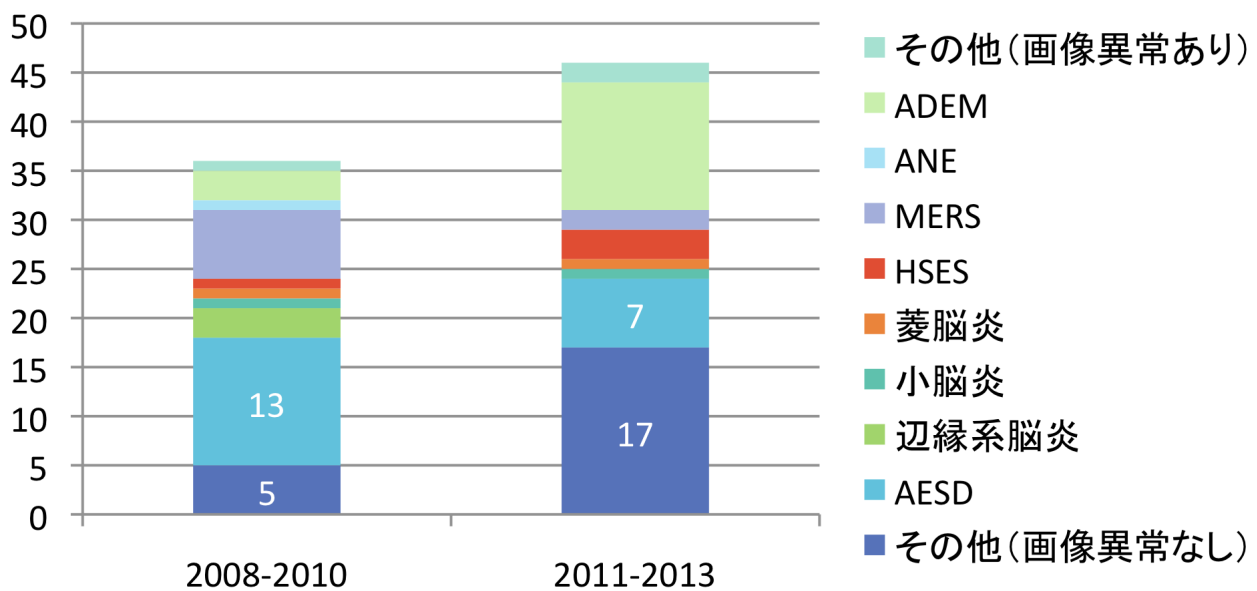


図2 成育医療研究センターにおける急性脳症・脳炎の患者数 6年間で合計82名

症例	性別	入院年	月齢(月)	感染源	けいれん	重積時間(分)	早期逸脱系酵素上昇
1	男	2008	47	flu A	status		++
2	男	2009	12	ND	status	60	++
3	女	2009	15	ND	status	120	+++
4	女	2009	19	RSV	status	>120	-
5	女	2009	21	flu A	単発	数分	-
6	女	2009	33	ND	status	20	-
7	男	2009	48	RSV	status	60	+
8	男	2009	75	fluA	status	30	+++
9	男	2010	11	HHV-6	status	50	-
10	男	2010	20	ND	status	40	++
11	男	2011	23	ND	status		++
12	男	2011	25	VZV	status	60	++
13	男	2012	18	RSV	status	>120	-
14	男	2012	21	RSV	status	50	-
15	女	2012	35	HHV-7	status	60	-
16	男	2013	11	HHV-6	status	80	+
17	男	2013	12	ND	cluster		-
18	男	2013	13	HHV-6	cluster	3回	-
19	女	2013	18	flu A	status	50	-
20	男	2013	23	HHV-6	status	30	+
21	男	2013	25	RSV	cluster		-

表1 対象となった患者のプロファイル (2008-2013年)

基礎疾患がなく、有熱時けいれんで発症し、AESDの可能性が考慮されて発症早期より当院で対応し、結果的に急性脳症と診断された症例21例。青枠はAESDであった症例。

症例	挿管 管理	ステロイド パルス	発症3日以内の治療			AEDs	二相目 けいれん	二相目 MRI	脳症タイプ	予後		
			Vit B6	Vit B1	Lカルニチン					運動障 害	知能障 害	てん かん
1	+	1~	-	-	-	PB	day7	左BTA	AESD/HHE	+	-	-
2	+	-	-	-	-	PB	day4	BTA	AESD	-	-	-
3	+	1~	-	-	-	PB	day4	BTA	AESD	+	+	+
4	+	2~	-	-	1~	PB	-	-	軽症	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	day5	BTA	AESD	-	+	-
6	+	1~	-	-	-	PHT/CBZ	day4	BTA	AESD	+	+	+
7	+	-	-	-	-	PHT/CBZ	-	-	軽症	+	-	-
8	+	1~	-	-	1~	PB	-	-	軽症	+	+	-
9	+	2~	-	-	1~	PHT/PB	-	-	軽症	一過性	-	-
10	+	1~	-	-	-	PHT/PB	day5	BTA	AESD	+	+	+
11	+	1~	-	1~	1~	PB	day4	BTA	AESD	+	+	+
12	+	1~	1~	1~	1~	PHT	-	-	軽症	一過性	一過性	-
13	+	1~	1~	1~	1~	PHT	-	-	軽症	-	一過性	-
14	+	1~	1~	1~	1~	PHT/PB	-	-	軽症	一過性	-	-
15	+	1~	1~	1~	1~	PHT/PB	-	-	軽症	-	-	-
16	-	3~	1~	1~	1~	FPHT	-	-	軽症	-	-	-
17	+	1~	1~	1~	1~	FPHT	-	-	軽症	-	-	-
18	-	-	-	-	-	FPHT	-	-	軽症	一過性	-	-
19	+	1~	1~	1~	1~	PHT	-	-	軽症	-	-	-
20	+	-	1~	1~	1~	FPHT	-	-	軽症	-	-	-
21	+	2~	1~	1~	1~	FPHT	-	-	軽症	-	-	-

症例1-10：2008-2010、症例11-21：2011-2013

投与量：ビタミンB1 10mg/kg, ビタミンB6 20mg/kg, L-カルニチン 30-100mg/kg

表2 けいれん重積型2相性脳症における早期のVB1、VB6、カルニチン投与による軽症化
BTA (bright tree appearance), PB (Phenobarbital), PHT (phenytoin), FPHT (fosphenytoin)

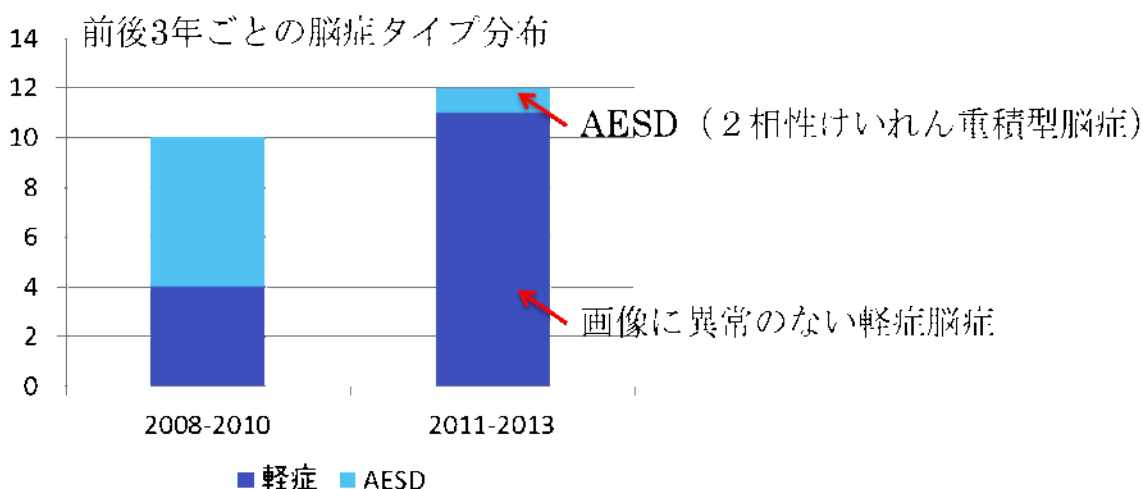


図3 2008-2010年および2011-2013年における脳症のタイプ別人数。早期3剤(VB1, VB6, L-カルニチン)投与を行った2011-2013年ではAESDが減少した。

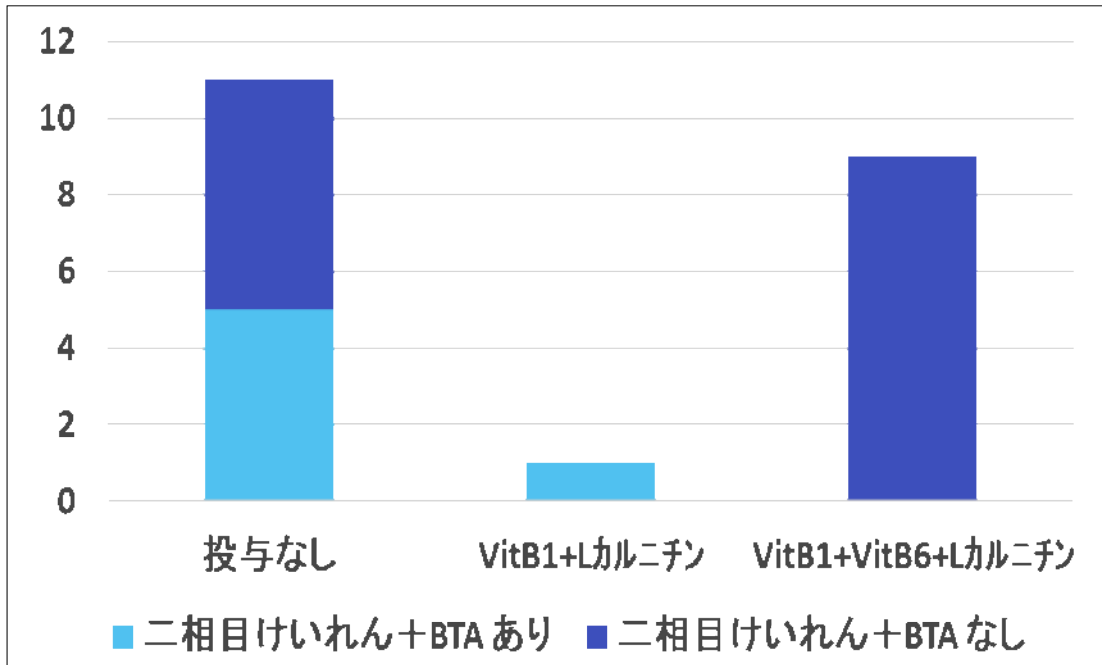


図4 薬剤投与別脳症タイプ分布。3剤投与ではAESD発症(2相目のけいれんとBTA(bright tree appearance))を認めず。