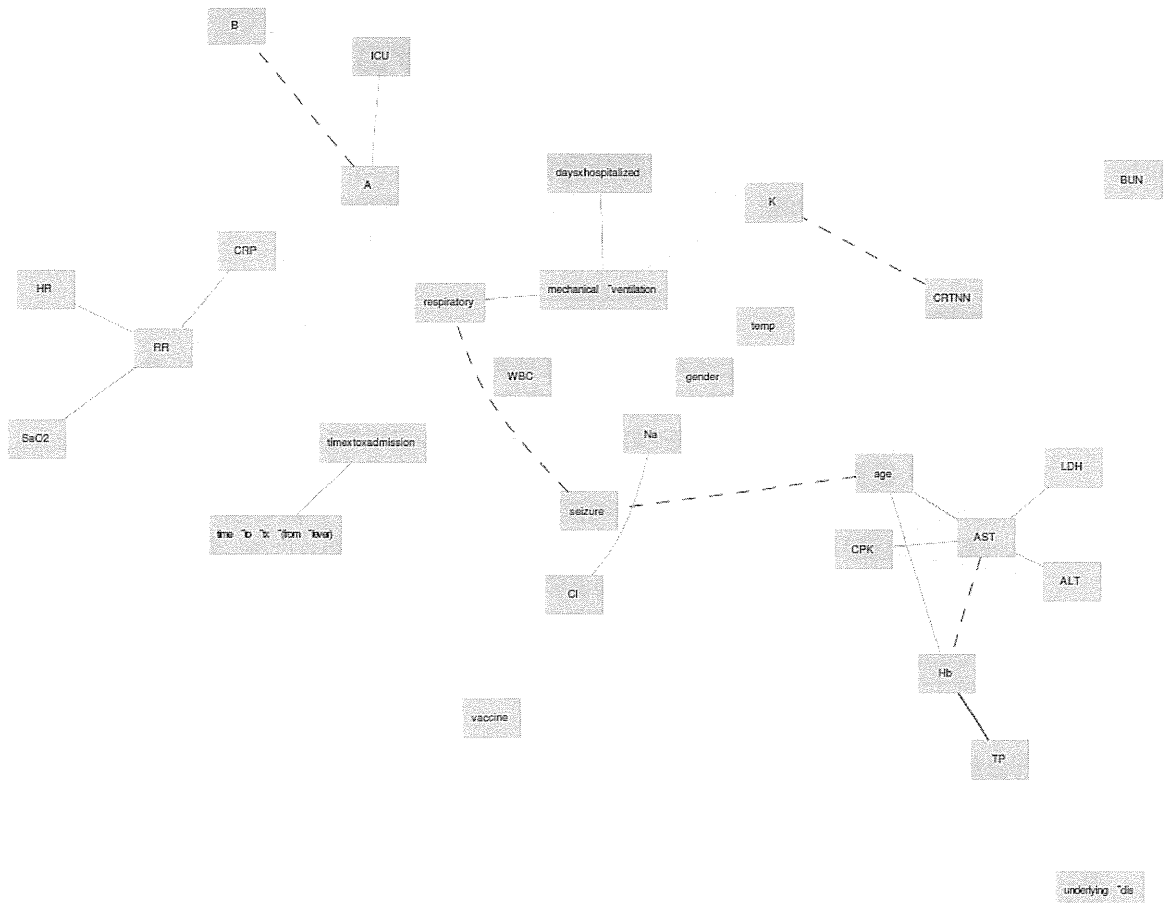
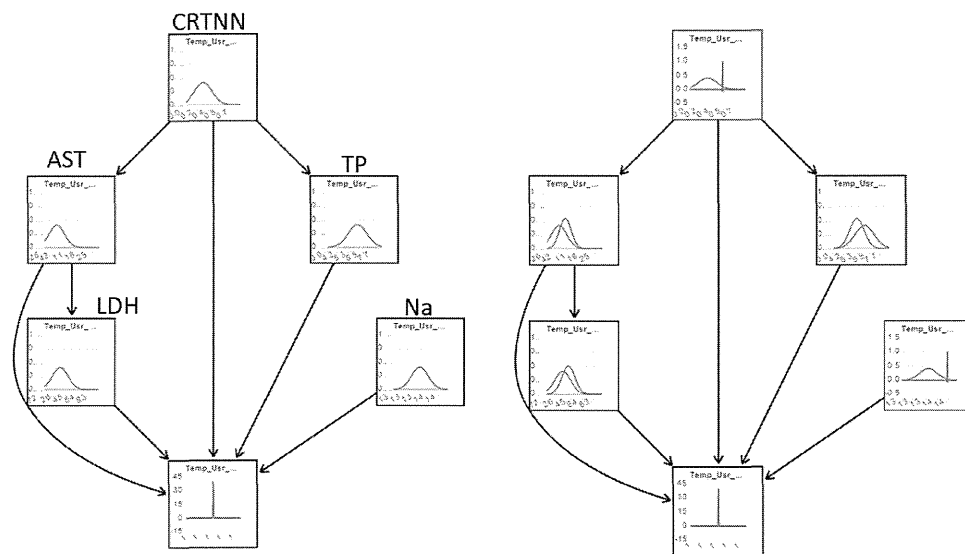


集中治療室管理を要したインフルエンザ症例の多因子解析結果（上 相関関連図：実践は強い相関関係、破線は比較的弱い相関関係を示し、暖色は正の相関、寒色は負の相関を示す）



集中管理を要したインフルエンザ症例データを用いたバイズ式ネットワーク図。入院時の腎機能・肝機能から重症化を予測する一助になることが示された。



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, 藤井洋輔, 八代将登, 野坂宜之, 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-FABP)は腎臓特異的ストレスマーカーである。今回、インフルエンザ脳症の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。2例のインフルエンザ脳症患者(2歳女性、1歳男性)を対象に、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。この2例では入院時L-FABP(迅速)は(-)、L-FABP(ELISA)は<3.0 ng/mL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いことが示された。今後は、急性脳症にこだわらず多くの最重症例(その後に急性腎障害を呈するような症例)での検討が必要であると考えられた。

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。今回、インフルエンザ脳症の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。

酸化ストレスマーカーである尿中8-OHdGの迅速検査(ICR-001、テクノメディカ社、横浜)、尿中NAG、血清Crも計測した。尿中L-FABP、8-OHdG、NAG、血清Crの基準値がそれぞれ(-)、<10 ng/mL(<10 ng/mg Cr)、<30 ng/mg Cr、<10 U/L、<1.2 mg/dLであることが今までの研究結果より示されている。

また、Matsuiら(Circ J 2012)によれば、L-FABPが100 ng/mg Cr以上ならばその後の

急性腎障害(AKI)発症のハイリスク群となる。この値はL-FABP(迅速)の(1+)以上に相当する。今回、Matsuiらの結果をAKI発症の予測基準として採用した。

(倫理面への配慮)

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

2例のインフルエンザ脳症患者を対象に、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。

1例目は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。オセルタミビル、マンニトール、メチルプレドニゾロン、 γ グロブリン、エダラボンなどの薬物療法が施行された。

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

2例目は1歳の男性である。インフルエンザAの患者で、発熱、痙攣重積、呼吸不全を呈した。ペラミビル、マンニトール、メチルプレドニゾン、γグロブリン エダラボンなどの薬物療法が施行された。

患者の入院当日のL-FABP(迅速)は(-)、L-FABP(ELISA)は<3.0 ng/mLであった。また、尿NAG 3.1 U/L、B2M 934 μg/L、8-OHdG 72.3 ng/mg Cr(高値)であった。患者の血清Crは入院当日が0.24 mg/dL、翌日が0.15 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

今までの研究結果により以下のことが明らかにされている。(1)L-FABP(迅速計測)は20 ng/mL(または100 ng/mg Cr)前後で陽性を呈する(この値は急性腎障害発症予測のカットオフ値である)。(2)L-FABP(迅速計測)の半定量値とELISA値は有意に正相関する。(3)容態の安定した慢性腎疾患の児において、L-FABP(ELISA)は20 ng/mLを超えない。

今回の研究では、インフルエンザ脳症を呈した2例(2歳女性、1歳男性)では入院時L-FABP(迅速)は(-)、L-FABP(ELISA)は<3.0 ng/mL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いことが示された。

E. 結論

急性脳症を呈した患者で入院時にL-FABP(迅速計測)が陰性の症例は、当初の予測どおり急性腎障害を呈さなかった。今回は2例のみの検討であり、今後は、急性脳症にこだわらず多くの最重症例(その後に急性腎障害を呈するような症例)での検討が必要であると考えられた。

F. 研究発表

<論文発表>

(1) Tsukahara H. Oxidative stress biomarkers: Current status and future perspective(分担).

In “Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice – Pediatric Disorders”, ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 87–113.

(2) Yashiro M, Tsukahara H. Morishima T. Thioredoxin therapy: Challenges in translational research(分担).

In “Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice – Pediatric Disorders”, ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 233–252.

(3) Tsukahara H. Yashiro M, Nagaoka Y, Morishima T.

Infectious and inflammatory disorders(分担).

In “Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice – Pediatric Disorders”, ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 371–386.

(4) Nagasaka H, Tsukahara H. Miida T. Oxidative stress in inherited metabolic diseases(分担).

In “Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice – Pediatric Disorders”, ed. Tsukahara H, Kaneko K. Springer, Berlin, Germany, 2014; 387–404.

<学会発表>

(1) 塚原宏一.

一酸化窒素(NO)と腎疾患(教育講演).

第49回日本小児腎臓病学会学術集会(秋田). 2014年, 6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

喘息モデルマウスを用いた A(H1N1)pdm09 感染による 気管支喘息発作重症化の病態解析

研究分担者 長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・准教授
研究協力者 大賀正一 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・教授
松重武志 山口大学医学部附属病院・講師
脇口宏之 山口大学医学部附属病院・診療助教
岡田清吾 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野・助教
市山高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター・副院長

研究要旨

【背景】研究分担者らはこれまでに 2009 年に流行した新型インフルエンザ (A(H1N1)pdm09) 感染は喘息マウスにおいて非喘息マウスに比し、呼吸器症状を重篤化させている可能性を報告してきた。

【方法】本研究では A(H1N1)pdm09 と季節性インフルエンザ感染における喘息マウスの気管支肺胞洗浄液 (BAL) 中初期免疫応答 (感染後 3 日) について検討する。

【結果】①季節性感染では喘息マウスにおいて BAL 中活性化 NK 細胞数が非喘息マウスに比して有意に低値であった。②A(H1N1)pdm09 感染では喘息マウスにおいて BAL 中活性化 CD8⁺T 細胞数が非喘息マウスに比して有意に低値であった。③A(H1N1)pdm09 感染では喘息マウスにおいて非喘息マウスに比し、BAL 中 IL-6、TNF- α および IFN- γ 濃度が有意に高値で、さらにウイルスカ価も高値であった。

【結論】これまでの研究結果とあわせ A(H1N1)pdm09 感染喘息マウスでは季節性に比して、NK 細胞、CD8⁺T 細胞の細胞性免疫の活性化誘導が弱く、感染後早期から気管支喘息重症化の病態に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

研究分担者らはこれまでに 2009 年に世界的に大流行した新型インフルエンザ (A(H1N1)pdm09) 感染は季節性と異なって喘息マウスにおいて非喘息マウスに比し、肺で強いサイトカイン産生およびウイルス増殖を示し、呼吸器症状を重篤化させている可能性を報告してきた。本研究ではさらなる病態解明のため A(H1N1)pdm09 と季節性インフルエンザ感染における喘息マウスの気管支肺胞洗浄液 (BAL) 中初期免疫応答

(感染後 3 日) について検討する。

B. 研究方法

Balb/c マウスを用いて卵白アルブミン (OVA) により喘息モデルマウスを作製し、A(H1N1)pdm09 および季節性インフルエンザウイルス (A/H1N1/Puerto Rico 株) を経鼻感染させ (1×10^5 pfu/20 μ L/マウス)、感染後 3 日に炎症細胞浸潤 (CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞および NK 細胞)、BAL 中サイトカイン濃度 (cytometric bead array 法)

およびウイルス力価（プラークアッセイ法）について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究では培養細胞およびマウスを使用する。マウスの感染実験に関しては敷地内に動物実験施設があり、研究を行っていく上で同施設内の倫理的かつ技術的な講習を受講し、研究計画審査を受け、承認を得たあと本研究を遂行した。

C. 研究結果

①季節性感染では喘息マウスにおいて BAL 中活性化 NK 細胞数が非喘息マウスに比して有意に低値であった（図 1）。② A(H1N1)pdm09 感染では喘息マウスにおいて BAL 中活性化 CD8 陽性 T 細胞数が非喘息マウスに比して有意に高値であった（図 2）。③ A(H1N1)pdm09 感染では喘息マウスにおいて非喘息マウスに比し、BAL 中 IL-6（図 3）、TNF- α および IFN- γ （図 4）濃度が有意に高値で、さらにウイルス力価（図 5）も有意に高値であった。

D. 考察

これまでの研究分担者らの研究結果とあわせ A(H1N1)pdm09 感染喘息マウスでは季節性に比して、NK 細胞、CD8 陽性 T 細胞の細胞性免疫の活性化誘導が弱く、感染後早期から気管支喘息 重症化の病態に関与している可能性が示唆された。IFN- γ については感染後 3 日と 7 日の結果に乖離があり、また産生細胞など不明な点もあるため今後更なる病態解析および予防法の確立が必要である。

E. 結論

これまでの研究結果とあわせ、A(H1N1)pdm09 感染喘息マウスでは季節性に比して、感染後早期から強いサイトカイン

産生およびウイルス増殖がおり、気管支喘息重症化の病態に関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Momonaka H, Hasegawa S, et al. High mobility group box 1 in patients with 2009 pandemic H1N1 influenza-associated encephalopathy. *Brain Dev.* 2014; 36: 484-8.
2. Hasegawa S, Matsushige T, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of visinin-like protein-1 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev.* 2014, 36: 608-12.
3. Kajimoto M, Hasegawa S, et al. An 11-year-old girl with recurrent bacterial meningitis due to liquorrhea caused by bone malformation of the skull base. *Brain Dev.* 2014, 36: 637-40.
4. Takahashi K, Hasegawa S, et al. Serum tau protein level serves as a predictive factor for neurological prognosis in neonatal asphyxia. *Brain Dev.* 2014, 36: 670-5.
5. Inamura N, Miyashita N, Hasegawa S, et al. Management of refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*: Utility of measuring serum lactate dehydrogenase level. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 270-3.
6. Okada S, Hasegawa S, et al. A novel de novo mutation of β -cardiac myosin heavy chain gene found in a twelve-year-old boy with hypertrophic cardiomyopathy. *J Genet.* 2014; 93: 557-60.

7. Inoue H, Hasegawa S, et al. Traumatic head injury mimicking AESD. *Pediatr Int.* 2014, 56: e58-61.
 8. Hasegawa S, Wakiguchi H, et al. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid from a mouse model of bronchial asthma during seasonal H1N1 infection. *Cytokine.* 2014, 69: 206-210.
 9. Kittaka S, Hasegawa S, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in human herpesvirus-6-infected infants with or without febrile seizures. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 716-21.
 10. Maeba S, Hasegawa S, et al. Successful treatment of corticosteroid with antiviral therapy for a neonatal liver failure with disseminated herpes simplex virus infection. *Am J Perinatol Rep.* 2014, in press.
 11. Okada S, Hasegawa S, et al. Acute pericardial effusion representing the TNF- α -mediated severe inflammation but not the coronary artery outcome of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol.* 2014; 29:1-6.
 12. Hasegawa S, Matsushige T, et al. A nationwide survey of opsoclonus-myoclonus syndrome in Japanese children. *Brain Dev.* 2014, in press.
 13. Wakiguchi H, Hasegawa S, et al. The relationship between T cell HLA-DR expression and intravenous immunoglobulin treatment response in Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 2014, in press.
 14. Kimura H, Hasegawa S, et al. Molecular evolution of the VP1, VP2, and VP3 genes in human rhinovirus species C. *Sci Rep* 2015, in press.
 15. Wakiguchi H, Hasegawa S, et al. Long-lasting non-IgE-mediated gastrointestinal cow's milk allergy in infants with Down syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015, in press.
- ## 2. 学会発表
1. Hasegawa S. Serum and CSF levels of MAP2 in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) patients. European Paediatric Neurology Society Research Meeting, 2014. 9. 12 ~13, Bucharest, Romania
 2. 脇口宏之, 長谷川俊史, 他. 喘息モデルマウスを用いた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 117 回日本小児科学会学術総会 2014. 4. 11-13. 名古屋
 3. 長谷川俊史, 脇口宏之, 他. モデルマウスを用いたインフルエンザ感染による喘息発作重症化の病態解析 新型と季節性の比較. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2014. 5. 9 ~11, 京都.
 4. 脇口宏之, 長谷川俊史, 他. 間質性肺炎とマクロファージ活性化症候群を合併した若年性皮膚筋炎患児のサイトカインプロファイル. 第 24 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2014. 10. 3 ~5, 仙台
 5. 脇口宏之, 長谷川俊史, 他. 全身性エリテマトーデスとシェーグレン症候群を合併したクラインフェルター症候群の 1 例. 第 24 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2014. 10. 3 ~5, 仙台
 6. 兼安秀信, 長谷川俊史, 他. MAP 療法前

に4種3剤の生ワクチンを同時接種した多関節型若年性特発性関節炎の1歳児。第24回日本小児リウマチ学会総会・学術集会 2014.10.3~5, 仙台。

7. 長谷川俊史, 脇口宏之, 他. 喘息モデルマウスを用いたインフルエンザ感染に対する細胞性免疫応答の検討 第46回日本小児感染症学会総会・学術総会 2014.10.18-19, 東京.
8. 長谷川俊史, 脇口宏之, 他. 喘息モデルマウスを用いたインフルエンザ感染に対する初期免疫応答の検討. 第51回日本小児アレルギー学会 2014.11.8-9, 四日市, 三重

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

図1 BAL中活性化NK細胞(感染後3日)

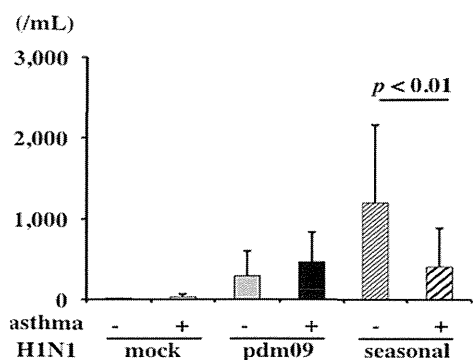


図2 BAL中活性化CD8陽性T細胞(感染後3日)

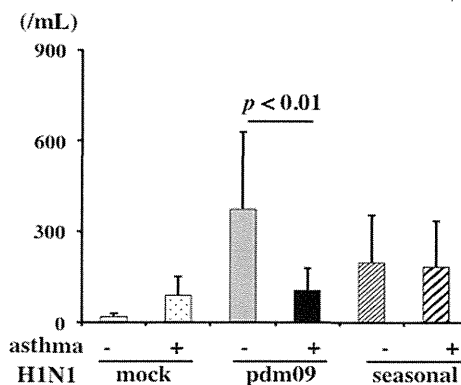


図3 BAL中IL-6濃度(感染後3日)

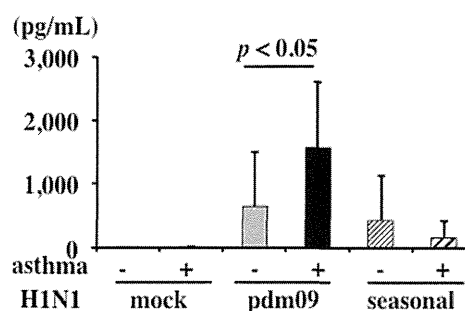


図4 BAL中IFN- γ 濃度(感染後3日)

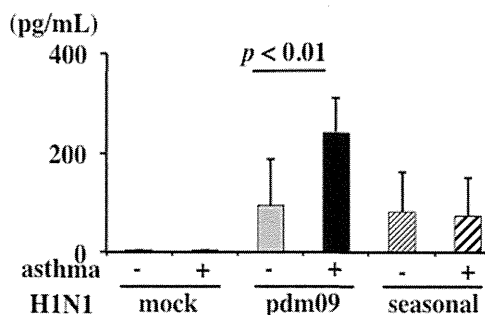
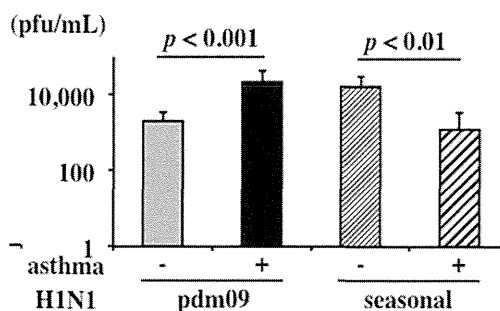


図5 BAL中ウイルスカ価(感染後3日)



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

インフルエンザウイルス(H1N1)及び二次性細菌性肺炎のエピジェネティクス解析

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免疫病理学・教授

研究要旨

インフルエンザウイルス感染により産生される type-I Interferon によって誘導される SETDB2 は、インフルエンザウイルス感染後の二次性細菌性肺炎のターゲットと考えられる。

A. 研究目的

インフルエンザウイルス感染症は、毎年継続して感染流行を起こし、社会活動にも大きな影響を与えている。さらに数年から数十年ごとに新型のヒトインフルエンザの出現とその新型ウイルスのパンデミックが起こっており、2009 年にも新型インフルエンザ(H1N1)が発生し、世界中で猛威を振ったのは我々の記憶に新しい。インフルエンザウイルス感染単独による死亡率は低いが、インフルエンザウイルス感染症は細菌性肺炎などの二次感染の危険性を高め、二次感染を併発すると死亡率は飛躍的に上昇する。インフルエンザウイルス感染症による死亡原因に関する疫学調査では 1918 年のスペイン風邪では死者の 80%以上、2009 年の新型インフルエンザでも死者の 50%以上が二次性細菌性肺炎で死亡していることが報告されている。そこで二次性細菌性肺炎の感受性を規定する因子を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

野生型および Spred-2 欠損マウスに A/PR8/34(H1N1)を経鼻的に感染させ、その

5 日後に肺炎球菌を経気管的に投与し、感染後の生体反応を比較検討した。

（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

マイクロアレイシステムを用いた解析にて、type-I IFN (IFN-I) またはインフルエンザウイルスの刺激を受けた気道上皮細胞やマクロファージでは、H3K9 のメチル化(転写抑制)を誘導する酵素の一つである SET domain, bifurcated 2 (SETDB2)の有意な上昇を認めた。この SETDB2 はヒストン修飾に関わる酵素の中ではH1N1 感染により唯一有意な発現上昇を認める酵素であった。H1N1 感染で死亡した患者の剖検肺の検討でも、気道上皮細胞やマクロファージにSETDB2の発現が認められた。また、SETDB2 の上昇は type-I Interferon (IFN-I) 依存性で、IFN-I のレセプター欠損 (IFN- \cdot R K0) マウスは、二次性細菌性肺炎の原因菌として最も頻度の高い肺炎球菌を用いて作成した二次性細菌

菌性肺炎モデルでは、野生型 (WT) マウスと比較して有意な生存率の改善を認めた。

一郎、松川昭博：間質性肺炎モデルにおける Spred-2 の役割 第 103 回日本病理学会総会 2014. 4. 24-26. 広島

D. 考察

H1N1 感染での SETDB2 の発現上昇は二次性細菌性肺炎に対する感受性のマーカーとなりうる。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

E. 結論

インフルエンザウイルス感染により産生される type-I Interferon によって誘導される SETDB2 は、インフルエンザウイルス感染後の二次性細菌性肺炎のターゲットと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Xu Y, Ito T, Fushimi S, Takahashi S, Itakura J, Kimura R, Sato M, Mino M, Yoshimura A, Matsukawa A. Spred-2 deficiency exacerbates lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation in mice. PLoS One. 2014 Oct 2;9(9):e108914

2. 学会発表

- 伊藤利洋、板倉淳哉、河原明奈、小田晋輔、伏見聡一郎、松川昭博：インフルエンザ (H1N1) 感染症ならびに二次性細菌性肺炎のエピジェネティクス解析 第 103 回日本病理学会総会 2014. 4. 24-26. 広島
- 板倉淳哉、小田晋輔、河原明奈、佐藤美和、美野愛、伏見聡一郎、伊藤利洋、松川昭博：Spred2 欠損マウスにおける敗血症抵抗性のメカニズム 第 103 回日本病理学会総会 2014. 4. 24-26. 広島
- 水田亮、伊藤利洋、板倉淳哉、伏見聡

インフルエンザ脳症の遺伝子多型解析

研究分担者 菫田泰誠

理化学研究所 統合生命医科学研究センター・グループディレクター

研究要旨

インフルエンザ脳症の発症に関連する遺伝子を、全ゲノム領域を対象とした一塩基多型（SNP）解析にて同定し、インフルエンザ脳症の発症リスクを事前に予測するツールを開発することを目的としている。本年度は、日本人小児インフルエンザ脳症患者 72 例（ケース群）及び日本人一般集団 934 例（コントロール群）の全ゲノム関連解析（GWAS）で既に得られている SNP の遺伝子型の情報に基づいて、「ジェノタイプ・インピュテーション（遺伝子型予測）」の手法を用いて関連遺伝子領域を探索した。インピュテーションにより、解析対象の SNP を約 250 万箇所を増やすことができ、新たに得られた SNP（imputed SNP）の情報をを用いた関連解析において、21 箇所の SNP が GWAS 有意水準（ 5.0×10^{-8} ）をクリアした。しかしながら、21 箇所全ての SNP において、インピュテーションで予測された遺伝子型と実際の遺伝子型との間に不一致が認められた。すなわち、GWAS 及び imputed SNP による GWAS では、インフルエンザ脳症の発症に関連する SNP を検出することはできなかった。

A. 研究目的

日本においてインフルエンザの学童罹患数は、年間 50 万から 100 万人である。そのうち 100 から 300 人がインフルエンザ脳症を合併する。インフルエンザ脳症の死亡率は 30%前後と高く、生存例においても重篤な後遺症を残す症例が多いため社会的関心が高まっている。

インフルエンザ脳症の詳細な発症機序は不明であるが、日本人での報告が多いことから遺伝的因子が関与していると考えられる。本研究では、インフルエンザ脳症の発症リスクに関連する遺伝子を同定するため、一塩基多型（SNP）を用いて、全ゲノム領域を対象とした関連解析（genome-wide association study: GWAS）を行う。インフルエンザ脳症の発症における遺伝的背景を解明することができれば、ハイリスク群を事前に特定することができ、ワクチン接種

等の積極的な予防が可能となる。また、感受性遺伝子の同定は、インフルエンザ脳症の新たな治療法の開発にもつながることが期待される。

B. 研究方法

研究対象

インフルエンザ脳症を発症した 1 歳以上の日本人小児 85 症例。

SNP 解析

本年度は、日本人小児インフルエンザ脳症患者 72 例（ケース群）及び日本人一般集団 934 例（コントロール群）の GWAS で既に得られている約 50 万箇所の SNP の遺伝子型の情報を基にして、「ジェノタイプ・インピュテーション（遺伝子型予測）」の手法を用いて関連遺伝子領域を探索した。

(倫理面への配慮)

I. 研究等の対象とする個人の人権擁護

本研究に同意するか否かは本人（対象が16歳未満の場合は、本人及び代諾者）の自由意志に委ねられ、同意しない場合であってもいかなる不利益も被ることはないことを保証する。本研究は連結可能匿名化を行う。個人識別情報は、担当者が厳重に保管・管理し、外部へは決して提供しない。また、同意はいつでも撤回できることを保証する。同意が撤回された場合は、すみやかにDNA検体をオートクレーブにかけ廃棄する。

II. 研究への参加者に理解を求め同意を得る方法

検体の提供を受ける際には、説明文書を用いて提供者（16歳未満の場合は、提供者及び代諾者）との質疑応答を経て、本研究について十分に理解されたことを確認した後、同意を得る。説明文書では、本研究の意義、目的、遺伝子解析などについて解説し、プライバシーの保護の方法、提供者の権利、研究に協力することの利益と不利益、本研究終了後の検体の取り扱い方針について説明する。同意をいただいた方には、同意書に自署をお願いする。同意書は、鍵のかかるロッカーにて厳重に保管・管理する。

III. 研究によって生じる個人への不利益ならびに危険性と科学的な貢献の予測

本研究の成果により、インフルエンザ脳症の感受性遺伝子が同定されれば、ハイリスク群をスクリーニングすることが可能となる。インフルエンザの感染予防に対してはワクチンの接種という非常に有効な予防法が存在するため、ハイリスク群に対しては積極的にワクチン接種をすすめることにより、インフルエンザ脳症の罹患を予防することが可能となる。

また、感受性遺伝子の同定は、その遺伝

子またはカスケードをターゲットとした新たな治療法の確立にも貢献すると確信する。

個人識別情報の漏洩により人権の侵害を被る可能性があるが、本研究では、担当者が個人識別情報を厳重に保管・管理し、個人情報・プライバシーの保護には万全をつくす。

インフルエンザ脳症は、ほとんどが10歳までの発症であり、遺伝的背景を研究することは、患者の健康に対して利益はあるものの、その後の社会的な不利益や危険性があるとは考えられない。

IV. 遺伝カウンセリング体制の整備

個人識別情報の管理に記したように、本研究の結果を提供者が知ることにより、提供者や血縁者の生命の危機を回避できる可能性がある。この場合には、遺伝子情報を提供者や家族に報告する可能性がある。そのような遺伝情報を知るとは、生命危機を回避することを目的にしているため、患者及び家族の利益となるが、そのことを正確に理解し、受け入れることを支援するために日本遺伝カウンセリング学会認定医が遺伝カウンセリングを行う体制を整備している。

V. 研究終了後のDNA検体の取り扱い

提供者の承諾が得られた場合に限り、将来の本研究以外のインフルエンザ脳症に関連した医学研究に用いることがある。ただし、その場合は連結不可能匿名化を行う。研究終了後のDNA検体の保管に関しては、説明文書を用いて提供者（16歳未満の場合は、提供者及び代諾者）に十分説明する。

研究終了後のDNA検体の保管を承諾されなかった場合には、すみやかに検体をオートクレーブにかけ破棄する。

C. 研究結果

インピュテーションにより、解析対象の SNP を約 250 万箇所を増やすことができ、新たに得られた SNP (imputed SNP) の情報を用いた関連解析において、21 箇所の SNP が GWAS 有意水準 (5.0×10^{-8}) をクリアした。しかしながら、21 箇所全ての SNP において、インピュテーションで予測された遺伝子型と実際の遺伝子型との間に不一致が認められた。

D. 考察

ジェノタイプ・インピュテーションとは、実際のゲノム解析で得られた約 50 万箇所の SNP の遺伝子型情報と、公共データベース 1000 Genomes に登録されている全ゲノム上の数百万箇所の SNP 情報を基に、専用の遺伝子型予測ソフト MaCH-Admix を用いて、実際に解析した SNP の近傍にある SNP の症例毎の遺伝子型を遺伝統計学的に推定する方法であるが、インフルエンザ脳症の発症に関連する SNP を検出することはできなかった。

E. 結論

GWAS 及び imputed SNP による GWAS では、インフルエンザ脳症の発症に関連する SNP を検出することはできなかった。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

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 山中 岳 [東京医科大学小児科講師]

森地 振一郎 [東京医科大学小児科助教]

研究要旨

- ① 回復期のSPECTとMRIの併用により急性脳症の長期予後予測が可能であるが、急性期のSPECT所見から急性脳症と複雑型熱性けいれんなどと鑑別することは困難であった。
- ② てんかんで見出される電位依存性イオンチャンネルに関連した遺伝子変異が、急性脳症の予後不良因子の一つとして考えられ、抗けいれん薬や鎮静薬剤の使用法に慎重な検討が必要である。
- ③ インフルエンザ脳症の一部の患者ではHMGB1が関与した病態を伴っている。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症は初期には死亡率が 30% に達する予後不良な疾患であったが、近年の死亡率は 7-8% まで減少している。しかし、後遺症が残る患児も多数経験されるいまだ予後不良の疾患である。このため、現状で得られている知見よりさらに病態解析・診断・治療を blush up する必要がある。診断上では熱性けいれん複合型との鑑別が常に臨床上問題となる。今回、脳血流シンチの診断的有用性および、てんかん性脳症の代表である Dravet 症候群に対して、感染性脳症の特異治療である脳低温療法を施行し、その病態の差を検討した。さらに、病態や後遺症との関連を知るため、インフルエンザ脳症における High-mobility group box 1 (HMGB1) を検討した。

B. 研究方法

- ① 急性脳症と熱性けいれん重積との鑑別 :
^{99m}Tc-SPECT 等の有用性の検討

2005 年 1 月～2010 年 12 月の 6 年間に急性脳症の疑いにて当院に入院した 127 例を対象に脳症が確定群、非確定群、否定群に分類し検討を行った。JCS10 以上の意識障害が 12 時間以上遷延し、脳波・頭部 MRI・SPECT にて異常所見を認めた症例を脳症確定群とし、脳症非確定群は、意識障害 (JCS10 以上) は遷延しなかったが、脳波にて高振幅徐波などの急性脳症を支持する所見を認めたか、画像所見にて異常所見を認めた例とした。前述のいずれも認めなかった例を、脳症否定群とした。各種血液検査並びに SPECT の結果と予後を総合し統計処理した。

- ② てんかん性脳症と感染性の急性脳症の類似点の検討

急性脳症を発症した Dravet 症候群に対して mild BHT を含む集中治療を行い、自験例と髄液サイトカインの変動を感染性

急性脳症と比較検討した。

症例は 13 か月の男児。生後 3 か月から無熱性けいれんを認め、10 か月までに有熱時のけいれん重積を繰り返し、遺伝子検査で *SCN1A* 遺伝子異常が確認された。生後 13 か月時に 80 分持続するけいれん重積が出現したため、急性脳症の合併を考慮しガンマグロブリン療法とステロイドパルス療法を施行した。第 2 病日より 35°C を目標とした BHT 開始した。経過中のサイトカインプロファイリングを感染性急性脳症と比較した。

③ High-mobility group box 1 (HMGB1) の検討

感染の初期免疫応答として、PAMPs と DAMPs がサイトカイン誘導の第 1 段階のシグナルを伝えと考えられ、特に DAMPs の代表として、炎症関連タンパク質 High-mobility group box 1 (HMGB1) がある。インフルエンザ脳症において関与を知るため、血清中ならびに髄液で ELISA にて測定した。

C. 研究結果

① 脳症疑いにて入院した患児の約 1 割が脳症確定群、約 2 割は脳症非確定群であった。脳症非確定群の短期予後については良好であった。SPECT のみ異常所見が確認された例は、脳波異常を認めない例が多かった。重度後遺症を伴った例は全例が脳症確定群のけいれん重積型脳症であり、髄液中 IL-6、AST、ALT、CPK が高い傾向を認めた。脳症非確定群は、脳症確定群、否定群との比較において、クレアチニンを除く入院時検査所見、性別、発症年齢など臨床像に差異はみられなかった

急性期の SPECT による複雑型熱性けいれ

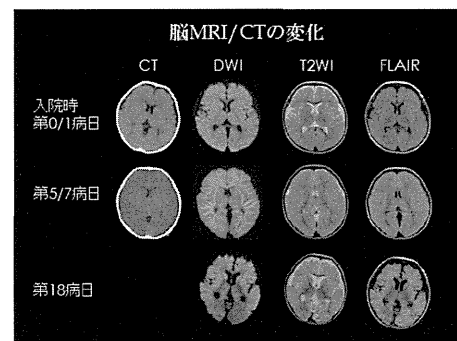
んなどの良性疾患と鑑別することは困難であった。回復期 SPECT は MRI と併用することで急性脳症の長期予後予測に有用であった(表)。

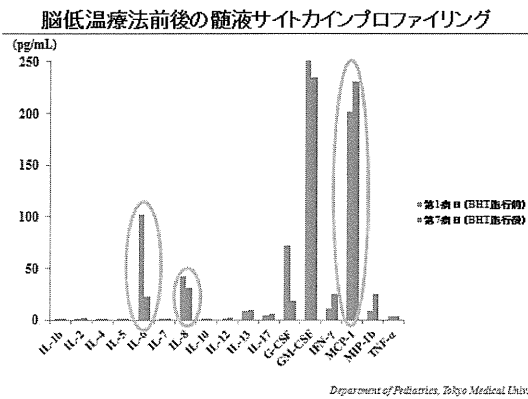
Case	F/M	Age (months)	Previous infection	PH	FH	Duration of convulsions (min)	EEG (Outcome)	MRI (Outcome)	SPECT (Outcome)
1	M	107	FluA	ELBW	-	-	HSV	NP (0)	F, ItP (2)
2	F	6	HHV-6	-	-	40 >	It.HSV	NP (5)	It.F-T (6)
3	M	8	HHV-6	-	FS	15, 5	NP (5)	NP (54)	It.F-P (7)
4	M	10	HHV-6	-	FS	20, 2	NP (5)	NP (5)	F, ItP (5)
5	M	14	RS	RA	-	60 >	HSV	NP (2)	It.Lobe patchy (2)
6	M	13	ND	-	Epilepsy	60	SW, Asym	NP (4)	It.F-P, ItP-T (2)
7	F	48	ND	FS	-	40	HSV (7)	HIA (7)	F-P (6)
8	M	109	ND	-	-	-	NP (2)	NP (4)	F-P (6)
9	F	11	FluA	-	-	10	HSV	NP (0)	NP (13)
10	F	11	FluA	-	-	15, 1	NP (9)	NP (6)	NP (5)
11	F	22	FluB	-	-	3	O.HSV	NP (2)	NP (1)
12	M	76	FluB	-	Epilepsy	-	SW	NP (2)	NP (0)
13	M	106	FluB	FL, AD70	epilepsy	1	NP (1)	NP (11)	NP (6)
14	M	47	ND	RA	-	-	HSV	A. cyst	NP (5)
15	M	13	FluB	-	FS	5, 3, 3	HSV	NP (13)	-
16	M	23	FluB	-	-	30	SW	NP (3)	-
17	M	13	HHV-6	-	FS	30	HSV	NP (11)	-
18	M	59	RS	ELBW	-	60	DSW	NP (1)	-
19	F	4	Nara	-	-	3	NP	NP (0)	-
20	F	17	ND	-	Epilepsy	30	Asym	NP (21)	-
21	F	53	ND	-	FS	40	It.HSV	NP (11)	-

ND: not detected, HS: not possible, ELBW: extremely low body weight, RA: bacterial meningitis, FS: febrile seizure, HIA: high-intensity area, NP: non-specific, SW: severe, Asym: asymmetric, HIA: high intensity area, A. cyst: abscess, It: involved, T: temporal, C: occipital

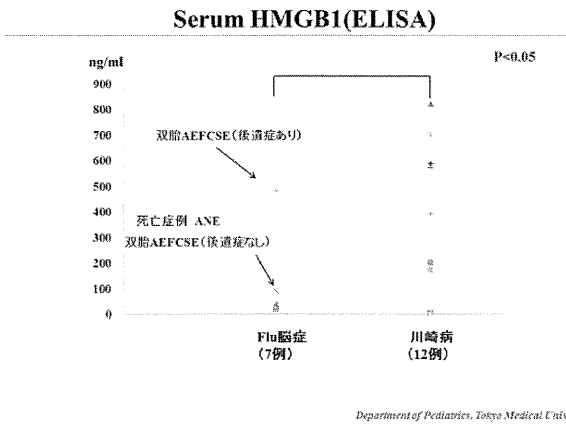
② Dravet 症候群では、第 1 病日までの頭部 MRI では拡散強調像を含め、特記すべき異常を認めなかったが、第 5 病日に拡散強調像で脳皮質化白質に広範な拡散能の低下を認め、bright tree appearance が認められ、両側視床にも高信号が認められた。第 18 病日では全体的に脳実質の萎縮が認められた(図参照)。

サイトカインプロファイリングは BHT 前後の髄液において、Dravet 脳症、感染性急性脳症例ともに BHT を開始してから炎症性サイトカインの IL-6 の速やかな低下が、ケモカインの代表である IL-8 は緩徐に低下した。ケモカインである MCP-1 が感染性急性脳症では上昇していたが、Dravet 脳症例では上昇していなかった(図参照)。





④ HMGB1は血清中ではインフルエンザ脳症患児は一部の予後不良例で上昇でのみ著増していた。髄液中も一部の予後不良患者でのみ上昇していたが、化膿性髄膜炎よりは低値であった。これらよりインフルエンザ脳症の一部の患者ではHMGB1が関与したpathwayによる病態を伴っていると考えられる(図参照)。



D. 考案

回復期のSPECTとMRIの併用により急性脳症の長期予後予測が可能であったが、急性期のSPECTでは急性脳症と複雑型熱性けいれんなどと鑑別することは困難であった。熱性けいれん(複合型)においても急性期にSPECTの異常が認められるとの報告があり、急性期の脳血流評価の難しさを示唆していた。

また、ヒトてんかんで見出される遺伝子

異常のうち、電位依存性イオンチャンネルに関連した遺伝子変異は Dravet 症候群、熱性けいれんプラスなど多岐に報告されている。このため、感染罹患時の急性脳症の予後因子として、急性脳症に関連した電位依存性イオンチャンネル遺伝子変異が推測される。電位依存性ナトリウムチャンネル α サブユニット 1 型蛋白をコードする *SCN1A* 遺伝子では、重篤度の大きく異なる複数種のでんかんで既に 200 を超える数の疾患変異が報告されており頻度が高く、薬剤による中毒が起こりやすいとされる。*SCN1A* 遺伝子異常をもつ急性脳症に対し抗けいれん薬や鎮静薬剤の使用法に慎重な検討が必要である。

インフルエンザ脳症の一部の予後不良の患者では HMGB1 が関与した病態を伴っていることも知れた。

E. 研究発表

論文発表

- Morichi S, Yamanaka G, Ishida Y, Oana S, Kashiwagi Y, Kawashima H. Brain-derived neurotrophic factor and interleukin-6 levels in the serum and cerebrospinal fluid of children with viral infection-induced encephalopathy. *Neurochem Res* 39(11):2143-2149, 2014
- Kashiwagi Y, Kawashima H, Suzuki S, Nishimata S, Takekuma K, Hoshika A. Marked elevation of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid obtained from patients with rotavirus-associated encephalopathy. *J Clin Lab Anal*, 2014 Aug 17. doi: 10.1002/jcla.21774, 2014
- Ishida Y, Kawashima H, Morichi S, Yamanaka G, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T. Brain magnetic resonance

imaging in acute phase of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in children. *Neuropediatrics* 46(1):20-5. 2015

4. 吳宗憲, 河島尚志, 柏木保代, 武隈孝治インフルエンザ脳症における鼻汁中サイトカインプロファイル. *小児感染免疫* 26 (1) 21-29, 2014
5. 千田裕美, 村岡 正裕, 山宮麻里, 井上なつみ, 木場由希子, 篠崎絵里, 前田文恵, 水野和徳, 井上巳香, 前馬秀昭, 酒詰忍, 太田和秀, 谷内江昭宏, 河島尚志. 二相性けいれんと MRI での拡散能低下を呈した RS ウイルス脳症の 1 例. *小児感染免疫* 26 (2) 241-246, 2014
6. 河島尚志, 山中岳, 森地振一郎. インフルエンザ脳症の最近の話題 減少傾向にある、というのは本当か. *小児内科* 46(9):419-420, 2014
7. 河島尚志. ウイルス性脳炎・脳症の最近の知見 インフルエンザ、RS、ロタなど. *東京小児科医会報* 32 (3) : 3643, 2014

学会発表

1. 河島尚志. ウイルス性疾患の重症化における免疫病態. 第 18 回小児免疫リウマチ研究会 2014
2. 山中岳, 石田悠, 春日晃子, 森下那月美, 竹下美佳, 森地振一郎, 小穴信吾, 柏木保代, 宮島祐, 河島尚志. 99mTc-ECD SPECT にて集積像低下を伴った有熱時けいれんの検討 第 117 回日本小児科学会学術集会 2014
3. 山中岳, 竹下美佳, 小穴信吾, 石田悠, 森地振一郎, 宮島祐, 齋藤真木子, 水口雅, 廣瀬伸一, 河島尚志. 重度後遺症を伴ったけいれん重積型急性脳症 5 例の脳症関連遺伝子の解析 第 56 回日本小児神経学会

学術集会 2014

4. 齋藤真木子, 石井敦士, 井原由紀子, 星野愛, 寺嶋宙, 久保田雅也, 山中岳, 河島尚志, 菊池健二郎, 雨宮馨, 亀井淳, 廣瀬伸一, 水口雅けいれん重積型急性脳症におけるナトリウムチャンネル SCN1A および SCN2A 変異解析 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014
5. Morichi S, Yamanaka G, Ishida Y, Oana S, Kawashima H. Expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cerebrospinal fluid and plasma of children with acute meningitis and encephalopathy. 7th IGAKUKEN International Symposium on “Fever, Inflammation, and Epilepsy” 2014
6. 森地振一郎, 志村優, 長尾竜兵, 佐藤智, 西亦繁雄, 柏木保代, 河島尚志, 村山圭予防接種を契機に肝不全が悪化したミトコンドリア DNA 枯渇症候群の 1 例 第 20 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 2014
7. 森地振一郎, 山中岳, 小穴信吾, 石田悠, 柏木保代, 河島尚志 RS ウイルス脳症における後遺症の検討 第 4 回小児呼吸器ウイルス感染症研究会 2014
8. 森地振一郎, 森下那月美, 竹下美佳, 石田悠, 小穴信吾, 山中岳, 柏木保代, 河島尚志 急性脳症を含む中枢神経感染症の髄液サイトカインプロファイリングの検討—Th17 系サイトカインとケモカインの変動を中心に— 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会 第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会 2014

G. 知的所有権の取得状況

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外科系集中治療科・特任教授

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。全国の救命救急センターに対し、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。

ECMO 患者空輸搬送のための自衛隊航空機動衛生隊合同訓練。

シミュレーション・トレーニング。

症例登録の解析。

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）全国救命救急センターに対するアンケート調査

265 施設 回答 45 施設（17%）

【Q01】重症呼吸不全に対し ECMO 治療が行えますか

はい 98%、いいえ 2%

【Q02】ECMO 機材は何台ありますか

1 台 11%、2 台 36%、3 台 24%、それ以上 29%

【Q03】同時に何人に対し ECMO 治療が行えますか

1 人 11%、2 人 38%、3 人 38%、それ以上 13%

【Q04】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）
なし 20%、1 例 16%、2 例 24%、3 例 9%、
4 例 11%、5 例 4%、6～9 例 9%、10 例以上 7%

【Q05】小児への対応は可能ですか

（複数選択可）

成人の体格 62%、6 歳程度 31%、1 歳 24%、
新生児 13%、できない 29%

【Q06】ECMO 専用の記録用紙はありますか

ある 38%、ない 62%

【Q07】 今後の新型インフルエンザ症例の ECMO 依頼を受け入れできますか
可能 78%、不可能 4%、今はわからない 18%

現場の医師は、アンケート調査から判明したように、経験が無くて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。

(2) ECMO 患者空輸搬送のための自衛隊航空機動衛生隊合同訓練
約 2 時間の機上訓練を行った。気管挿管され人工呼吸および、ECMO が装着された患者シミュレーターを ECMO プロジェクト搬送コンソールにのせ、さらにコンソールをストレッチャーにのせた状態で機動衛生ユニット内にて訓練を行った。患者頭部は飛行機進行側とした。ECMO はクリアプライムのみであった。参加者を 4 つの班に分け、ユニット内訓練は各班約 15 分ずつ 2 回行った。訓練内容は脱血不良、回路内血栓や空気のシナリオを行った。内部には通常 3 人の衛生機動隊員がおり、3 人ずつ参加者が入ることとなったが、ドクターカー内部での訓練よりも広く、必要時の膜交換や回路交換は行えることができるスペースがあると考えられた。

(3) シミュレーション・ラボ
千葉大学医学部附属病院 クリニカルスキルズセンターにて開催
8 施設、24 名の参加。インストラクター：8 施設、33 名（医師 21 名、看護師 7 名、臨床工学技士 5 名）。

(4) 日常診療における ECMO 症例登録
28 施設、171 症例

1) ECMO 離脱

死亡	57 (33%)
生存	113 (66%)
未登録	1 (データ漏れ)

2) 生存退院

死亡	85 (50%)
生存	76 (44%)
未登録	10 (これらは入院中など)

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、

2009 年の新型インフルエンザに対する成績よりは改善しているものの、依然として治療におけるレベルが低くなっていることが疑われる。

(5) 海外の有名施設からの情報収集ならびに研修

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。日本も参考にすべき点が多々あるが、各施設で始めることは困難で、行政の指導の下に行われるべきであると思われる。

D. 考察

現場の医師は、アンケート調査から判明したように、経験が無くて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。

自衛隊航空機でのドクターカー内部での訓練よりも広く、必要時の膜交換や回路交換は行えることができるスペースがあると考えられた。

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、2009 年の新型インフルエンザに対する成績よりは改善しているものの、依然として治療におけるレベルが低くなっていることが疑われる。

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

市場晋吾、清水直樹、竹田晋浩. 重症呼吸不全に対する **Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)**. 日本集中治療医学会雑誌 2014; 21: 313-322

青景聡之、竹田晋浩. 重症インフルエンザ治療と **extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)**. 日本集中治療医学会雑誌 2014; 21: 478-480

竹田晋浩、青景聡之. 進化した呼吸管理 **ECMO**. 日本呼吸器内科学会雑誌 2014; 3: 777-782.

青景聡之、竹田晋浩. 重症呼吸不全に対する **ECMO** 治療について。医療機関における新型インフルエンザ等対策 ミニマム・エッセンシャルズ。監修：岡部信彦、編集：田辺正樹、

大曲貴夫。南山堂。71-76,2014,10,1. 青景聡之、竹田晋浩。ECMO。実践シミュレーション教育。監修：志賀隆、編集：武田聡、万代康弘、池山貴也。メディカル・サイエンス・インターナショナル。

256-263,2014,7,7.

青景聡之、竹田晋浩。ARDS Berlin その後。ECMO ができる施設、するべきでない施設。INTENSIVIST 2015; 7: 101-4

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。

新型インフルエンザ等に対する診療体制整備

WHO はじめ国外との連携体制

研究分担者 清水直樹

東京都立小児総合医療センター 救命・集中治療科 部長

研究要旨

WHO/SARI コースは感染症・集中治療の広汎な内容を包括したコースであり、集中治療基盤強化など国内パンデミック対策指針への応用も可能である。小児呼吸不全死亡は3割程度の減数に留っており、インフルエンザ以外にもRSVや百日咳等の感染による preventable death が潜在している可能性があった。わが国小児呼吸ECMO実施率も単施設症例ボリュームも少なく、診療品質を担保できない。搬送時期を失わない症例集約とECMO診療拠点化を実現するために、小児重症呼吸不全の転送基準策定と情報共有、ECMO搬送体制の整備が喫緊の課題である。

A. 研究目的

新型インフルエンザ等により惹起された小児重症呼吸不全に対する体外式膜型人工肺 extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 等を含めた診療体制整備につき、World Health Organization (WHO) はじめ国外との連携体制を含めて検討することを目的とし、以下2項目の研究を実施した。

- 1) WHO が提供する SARI コース (regional training for clinical management of avian influenza A (H7N9) and other causes of severe acute respiratory infection) に参加し、アジア各国における展開と展望等につき報告する。
- 2) 小児重症呼吸不全に対するECMO診療の提供体制ならびに小児呼吸ECMOのcandidate 潜在と転帰にかかる研究を行う。

B. 研究方法

1) WHO/SARI コースの展開について

2014年5月に中国で開催されたWHO/SARI コースに参加し、H7N9等にかかる疫学情報を得るとともに、新型インフルエンザ等のパンデミックに備えた診療体制の地域整備にかかる教育体制について検討した。

さらに、同年9月にベトナムで開催された同コースにファカルティとして参加し、国内事情を加味したWHO/SARI コースの適正化と、国家全土への普及過程につき検討した。

2) 小児重症呼吸不全とECMO診療体制

わが国の小児死亡原因における呼吸不全の位置づけと、新型インフルエンザをはじめとした各種呼吸器感染症による小児死亡の疫学について検討した。

さらに、わが国の小児重症呼吸不全患者に対するECMO診療提供状況を国際比較し、