

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

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。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。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

急性脳症と熱性けいれん重積との鑑別 :  
<sup>99m</sup>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。

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 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。

### 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ると考えられ、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

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

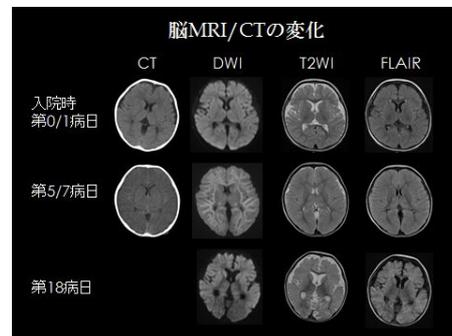
んなどの良性疾患と鑑別することは困難であった。回復期 SPECT は MRI と併用することで急性脳症の長期予後予測に有用であった(表)。

Case	F/M	Age (months)	Preceding infection	PH	FH	Duration of convulsions (min)	EEG (Interictal)	MRI (Interictal)	SPECT (Interictal)
1	M	107	FluA	ELBW	-	-	HSV	NP (0)	F, ILP (2)
2	F	6	HHV-6	-	-	40 >	IL-HSV	NP (5)	IL-F-T (8)
3	M	8	HHV-6	-	FS	15, 5	NP (5)	NP (14)	rt-F-P (7)
4	M	10	HHV-6	-	FS	20, 2	NP (6)	NP (5)	F, rLP (8)
5	M	14	RS	RA	-	60?	HSV	NP (2)	IL-labre patchy (2)
6	M	13	ND	-	Epilepsy	60	SW, Asym	NP (4)	IL-F-P, rt-P-T (2)
7	F	48	ND	FS	-	40	HSV (7)	HIA (7)	F-P (8)
8	M	109	ND	-	-	-	NP (2)	NP (4)	F-P (8)
9	F	11	FluA	-	-	10	HSV	NP (0)	NP (13)
10	F	11	FluA	-	-	15, 1	NP (0)	NP (6)	NP (5)
11	F	22	FluB	-	-	3	O.HSV	NP (12)	NP (1)
12	M	78	FluB	-	Epilepsy	-	SW	NP (2)	NP (3)
13	M	108	FluB	FS, AD/HD	depression	1	NP (1)	NP (11)	NP (5)
14	M	47	ND	RA	-	-	HSV	A. cyst	NP (3)
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	D.SW	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	IL-HSV	NP (11)	-

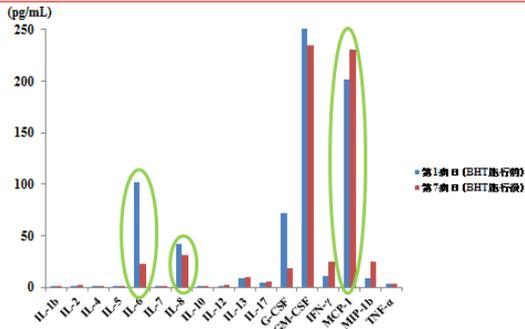
ND: not detected; NP: not particular; ELBW: extremely low body weight; EB: bronchial asthma; FS: febrile seizure; HS: high-voltage slow waves; SW: slow waves; Asym: asymmetric; HIA: high intensity area; A. cyst: aneurysmal cyst; F: frontal; T: temporal; Q: occipital

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大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)。



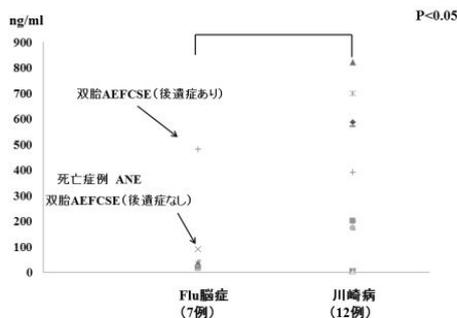
### 脳低温療法前後の髄液サイトカインプロファイリング



Department of Pediatrics, Tokyo Medical Univ.

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)。

### Serum HMGB1(ELISA)



Department of Pediatrics, Tokyo Medical Univ.

## 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):419-1420, 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

