

「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

インフルエンザ H1N1pdm09 脳症の全国調査の解析により深昏睡（GCS8 点以下）での抗ウイルス薬の有用性が確認された。また、急性期 MRI は死亡例を除き予後推測に役立たなかった。脳症を含む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 BDNF は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。また、一部の脳症の患者において HMGB1 の関与した病態を伴っていた。脳症の疑い例を含む入院例の解析では、脳症確定群と否定群間で、髄液 IL-6、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。回復期の SPECT と MRI の併用により予後予測が可能であった。電位依存性イオンチャネルに関連した遺伝子変異も、急性脳症の予後不良因子の一つとして考えられた。

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 H1N1 pdm 2009 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、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対応できるガイドラインや指針を作成することが必要である。特に、重症例の病態解析・診断・治療の bluish up が求められる。特に、病態解析や診断上における熱性けいれん複合型との鑑別は臨床大きな問題となっている。

B. 研究方法

以下の点についての検討を行いガイドライン改訂のための検討を行った。

H1N1pdm09 脳症における治療法の解析と急性期 MRI の検討

重症肺炎における APRV (airway pressure release ventilation) や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安全性や有効性の検討

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) ・High-mobility group box 1 (HMGB1) からみた病態解析

熱性けいれん複雑型と急性脳症の鑑別法の検討

てんかん性脳症と感染性急性脳症の類似点の検討

C. 研究結果

H1N1pdm09 脳症脳症の全国調査をもとに解析を行い、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(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。時間軸を整理しての MRI 画像解析では、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、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。ペラミビル投与の有用性を示すエビデンスはないが、連日複数日重症例では投与が必要である。

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。起因ウイルス別では、血清・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していた(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。

HMGB1 は血清中ではインフルエンザ脳症患者は一部の予後不良例で著増していた(図 3)。

127 例の脳症多疑い例を含む入院症例を、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 IL-6、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ったが、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た(表 2)。急性期の SPECT により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。Dravet 症候群では、第 5 病日に拡散強調像で bright tree appearance が認められ、両側視床にも高信号が認められた。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 4)。

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標とした情報収集が必要である。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・HMGB1 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。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。

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。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てんかんで既に 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、*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。

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.

6: 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

7: 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

8: 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

9. 呉宗憲, 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

10. 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

11. 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

12. 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) : 36-43 , 2014

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 27nd 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—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— 第 2 報— 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) 大分総会 (2013, 5.30)

11. 河島尚志. ウィ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

12. 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

13. 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

14. 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

15. 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

16. 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

17. 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

18. 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

表 1

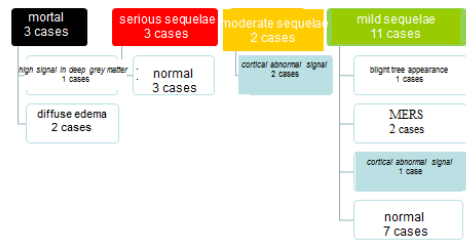
深昏睡(GCS<8)患者のプロフィール

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 ⁴ (/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.

図 1

MRI (<48hours) findings and outcome in pandemic flu (H1N1) 2009 associated encephalopathy



Department of Pediatrics, Tokyo Medical Univ.

図 2

急性脳症タイプ毎の髄液BDNFの比較 (Morichi S et al Neurochemia Reseach 2012)

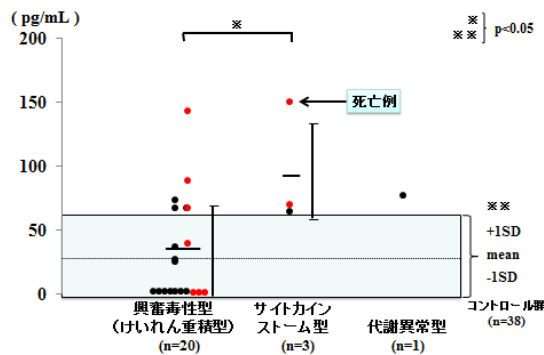
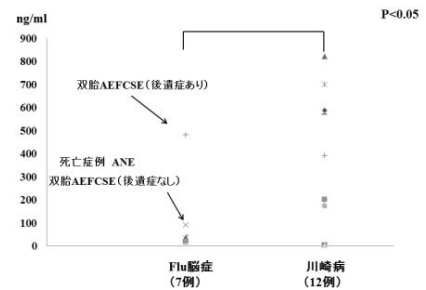


図 3

Serum HMGB1 (ELISA)



Department of Pediatrics, Tokyo Medical Univ.

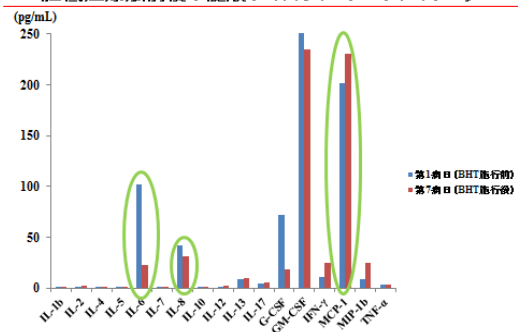
表 2

検定項目	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 4

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.