

## 小児科領域における難治性疾患

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

キーワード：インフルエンザ，インフルエンザ脳症，ガイドライン，急性脳症，サイトカイン

### Influenza-associated encephalopathy

Tsuneo Morishima

Department of Pediatric, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

#### はじめに

小児科領域における難治性疾患は，多領域に亘る．例えば難治性の血液・腫瘍疾患や，重篤な先天性疾患あるいは先天代謝異常症などがある．ここではその中で「インフルエンザ脳症」を取り上げ，現状を紹介したい．

インフルエンザ脳症は，インフルエンザの感染に伴い，急速に進行する神経障害と定義される．無治療では，致死率約30%，後遺症率約25%と非常に重篤な予後を示す．インフルエンザの感染は，引き金となるが，脳の中ではウイルスは増殖せず，感染によって産生されたサイトカイン・ケモカインなどによって，脳障害や多臓器不全が起きると考えられる．1990年代半ばより，インフルエンザに伴う神経症状を示し，死亡する報告が集積し，1998/99年シーズン（A香港型が小児で大流行したシーズン）では，約100例が死亡したことが明らかになった．それを契機に「厚生労働省インフルエンザ脳症研究班；主任研究者森島恒雄」が1999年に組織された<sup>1)</sup>．全国調査などの結果，本症の高い致死率（前述）などが明らかになり，また神経症状と同時に多臓器不全が生ずる病態が確認された<sup>2)</sup>．その後，現在まで研究体制が続き，疫学・臨床像・病態・診断・治療・発症に関与する宿主側因子の解明などが進行中である．

#### インフルエンザ脳症の現状

インフルエンザ脳症は，毎年100～500例の報告があ

る．2005年11月厚生労働省研究班（主任研究者森島恒雄）によりガイドラインが示された．その結果，ガイドライン<sup>3)</sup>に示された治療法が広く全国で用いられるようになり，致死率は30%から10%以下に改善した（図1，2）．その後，新たなエビデンスを加えて，「新型インフルエンザ」流行期，2009年9月ガイドライン改訂版が出された．

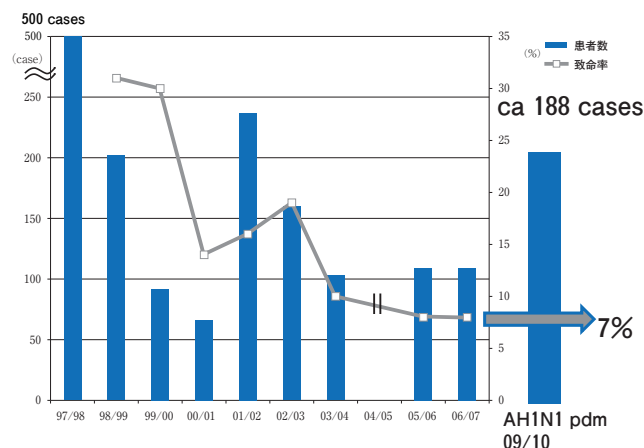


図1 インフルエンザ脳症の発症数と致死率の推移

ガイドラインの改訂を行った．2009年9月

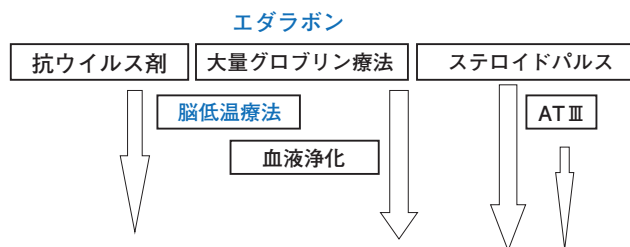


図2 インフルエンザ脳症の治療

平成23年6月受理  
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話：086-235-7247 FAX：086-221-4745  
E-mail：morishim@md.okayama-u.ac.jp

## インフルエンザ脳症の臨床像, 診断, 治療, リスクファクター

インフルエンザの発熱に伴い, 数時間から1日以内に, ①けいれん, ②意味不明な言動, ③意識障害などの神経症状が現れる. 同時に急速に意識障害が進行する. 典型的な例では, 神経症状の進展と共に, 多臓器不全が出現する. 腎障害 (血尿), 胃腸障害 (下痢), 肝機能障害, 凝固障害 (出血傾向) も見られる.

### 1. 診断

インフルエンザ感染の診断が基本であり, 加えて, ①意識障害があること: Japan coma scale (JCS) で20程度, ②頭部CT検査で, びまん性低吸収域・局所性低吸収域・脳幹浮腫・皮髄境界不鮮明など, 脳障害を示す所見があることが, 確定診断となる (図3). その他, ③MRI検査や脳波検査などが重要である. 特にMRI拡散強調画像が早期診断に有用である.

### 2. 治療

2005年, 厚生労働省研究班により, 「インフルエンザ脳症ガイドライン」ができた. さらに2009年その「改訂版」が出され, 全国に広く普及している. その概要は, ①まず全身状態を改善すること, とくに酸素投与や, 脱水, ショック状態の改善, 循環動態の管理, など, ②けいれんをしっかり止めることも重要である. この①, ②の段階で必要ならば, 人工呼吸管理を行う. ③脳症に対する治療としては, A. 抗インフルエンザ薬 (タミフル, リレンザなど), B. ステロイドパルス療

法 (ステロイド大量療法), C. ガンマグロブリン大量療法などを行い, 症例によりD. 脳低温療法 (34~35度前後) E. 脳圧を下げる治療, F. 血液浄化療法 (交換輸血) などを選択する (図2). そのほか改訂版では, 最新の治療が示されている.

### 3. 予後

1998~2001年ごろは, 約30%が死亡し, 25%に後遺症が残った. ガイドラインの普及後は, 死亡は10%未満 (7~8%), 後遺症は20~25%と改善しつつある. 神経後遺症を少しでも軽減するため, 早期のリハビリテーションの開始も重要なポイントである.

### 4. リスクファクター

本症のリスクファクターについて多変量解析を行い, ①有意差を認めた項目: 尿検査異常 (血尿・蛋白尿), AST (500IU/L以上), 血糖 (150mg/dl以上), 薬剤 (ジクロフェナクNa) 使用, ②多変量解析で比較的重要と思われた項目: 高体温, 血小板 (10万/ $\mu$ l以下), 低血糖 (50mg/dl以下), CT異常 (浮腫, 低吸収域, 出血), 薬剤 (メフェナム酸) の使用, などが明らかになった<sup>4)</sup>.

## インフルエンザ脳症の病態

本症は, 前述のように予後不良の疾患であり, この病態の解明・発症因子, および治療法・予防方法の確立は, 重要な課題である. インフルエンザ脳症の病態として, 我々はすでに炎症性サイトカイン, 特にIL-6とTNF- $\alpha$ が病態の悪化に関与すること<sup>5,6)</sup>, また全身

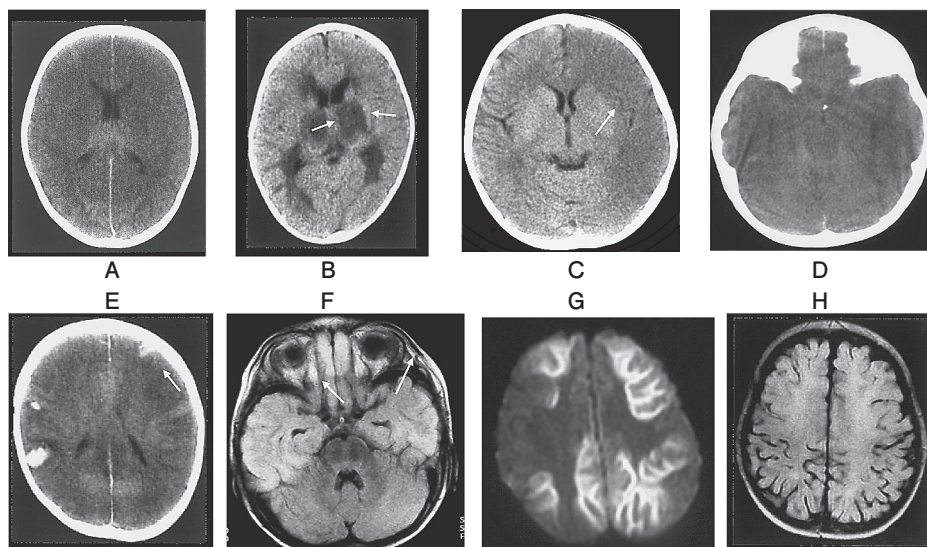


図3 インフルエンザ脳症の Brain CT/MRI 画像

の臓器における apoptosis の急速な進行と血管内皮障害による血液脳関門 (BBB) の破壊が生じていることなどを示してきた (図 4)。近年, それに加えて NOx, ROS の関与や, MMP-9 の活性化による神経細胞の障害や血液・脳関門破壊の機序が明らかになっている (図 4)。

インフルエンザ脳症で見られる脳血管門障害のマーカーとなりうる MMP-9 (matrix metalloproteinases-9) (血管の基底膜を選択的に分解する) とその阻害因子である TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1) について, 教室の研究結果から, MMP-9 が脳症の組織破壊, 特に血管内皮細胞の障害に関与すること, その結果, 脳浮腫が進行し, 脳症の病態形成につながることを示唆された。インフルエンザ脳症発症児では, この MMP-9 を抑制する TIMP-1 の発現の抑制が起きていることが明らかになっており, 教室の Tsuge らは, TNF- $\alpha$  のマウスへの投与により, 全身よりも数時間早く脳内の神経細胞や血管内皮細胞で MMP-9 の活性化がおきていることを示した<sup>7)</sup>。これは, 感染後, 多臓器不全に先立ち神経症状が早期に出現するインフルエンザ脳症の特徴をよく現している。

### インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与

潜在化している先天代謝異常がインフルエンザ感染を機会に脳症として発症することもある。インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与について, タンデムマスによるスクリーニングを, また, GC/MS による有機酸代謝分析およびグリセロール関連代謝産物の分析を実施し, 本症での先天代謝異常の関与について調べ, 代謝異常は 2.9%, 疑い例は 9.6% であった。またその他の脳症に比べ血中カルニチン濃度が低い傾

向がみられた。宿主側発症因子として CPT II などの関与も示唆されている。

### ま と め

2005 年のガイドラインにより示された, ステロイドパルス療法など治療効果で本症の予後はかなり改善した (図 1)。しかしまだ, 致死率は 8~9%, 後遺症率は 20% と悪く, さらに治療法を改善する必要がある。その際, 抗サイトカイン・抗炎症の治療法に加えて, フリーラジカルの抑制や REDOX の制御が今後の重要な課題となるだろう。現在岡山大学病院小児科には, 中国四国地方からインフルエンザ脳症を含む小児の急性脳炎・脳症の重症例が紹介され, 治療に当たっている。全国の施設に比べ, 良好な治療成績を得ることができており, これは岡山大学病院全体のご支援の結果と考えられ, 深謝いたします。

### 文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」平成 12 年度~平成 14 年度総合研究報告書 (主任研究者 森島恒雄)。
- 2) Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, Okabe N: Collaborative Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis (2002) 35, 512-517.
- 3) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班 (研究代表者 森島恒雄): インフルエンザ脳症ガイドライン (2005)。
- 4) Nagao T, Morishima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N: Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. Pediatr Infect Dis J (2008) 27, 384-389.
- 5) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matsubara T, Furukawa S: Analysis of cytokine levels and NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. Cytokine (2004) 27, 31-37.
- 6) Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hara S, Iriyama M, Yoshikawa T, Morishima T: System cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. J Infect Dis (2003) 188, 690-698.
- 7) Tsuge M, Yasui K, Ichiyama T, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Morishima T: Increase of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain. Microbiol Immunol (2010) 54, 417-424.

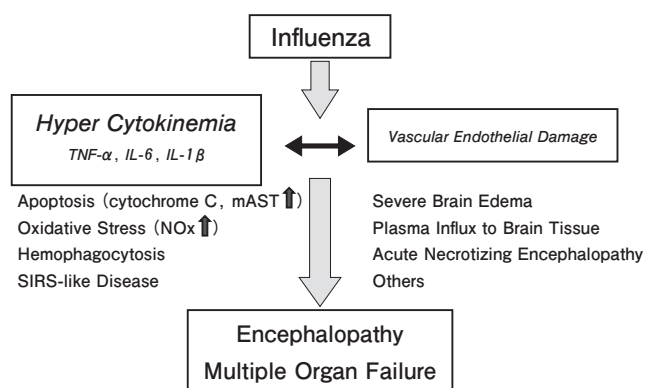


図 4 インフルエンザ脳症の病態