

令和元年6月20日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20392

研究課題名(和文) 有熱性のけいれん性疾患における平温療法の有効性

研究課題名(英文) Efficacy of the normothermia therapy in febrile convulsive disease

研究代表者

星出 まどか(梶本まどか)(HOSHIDE, Madoka)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30610878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、二相性けいれんと遅発性拡散能低下をきたす急性脳症と熱性けいれん重積の急性期に血液および髄液中のHMGB-1濃度を測定し、予後を反映するマーカーとなるかを検討した。また平温療法は急性脳炎脳症に有効であるか検討した。結果、急性期のHMGB-1濃度は予後を反映するマーカーとならなかった。研究内容を修正し、低体温療法がAESDに対して有効であるかどうか検討した。AESD14例に対して低体温療法施行群と非施行群に分け、後遺症を比較検討した。てんかん発症の有無については有意差は認められなかった($p=0.06$)。しかし、検討の余地はまだあるため症例数を増やし、遠隔期で再度検討する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性脳症は病態の解明および治療が飛躍的に向上してきているが、いまだに重度の後遺症をきたす疾患であることは変わらない。今回の研究内容では低体温療法の有効性について不透明なままの結果となったが、脳症発症後の後遺症をできるだけ軽減させるためにも低体温療法や平温療法がどの病態に対してどの程度有効であるか今後も解明していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：We measured blood and cerebrospinal fluid HMGB-1 levels for acute phase of cute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion and febrile status epilepticus. We examined whether it could become the marker which reflected a prognosis. Also, we considered whether the normothermia therapy was effective for acute encephalitis/encephalopathy. As a result of examination, the HMGB-1 concentrations of the acute phase were proved not to become the marker who reflected a prognosis. We revised study contents, and hypothermia therapy considered whether it was effective for AESD. We divided it into depressed body temperature therapy enforcement group and the non-enforcement group for an AESD 14 cases and weighed sequelae. The significant difference was not found about the presence or absence of epilepsy-prone ($p=0.06$). However, because there is still it, the room for examination gains number of cases, and there is the need to examine again in a remote phase.

研究分野：小児神経

キーワード：低体温療法 平温療法 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 熱性けいれん 後遺症
てんかん 脳波異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

熱性けいれんは38以上の発熱に伴って乳幼児期に起こる発作で、中枢神経感染症(髄膜炎、脳炎など)、代謝異常(低血糖、電解質異常など)、その他明らかな発作の原因疾患がないものをいう。一般小児救急外来において熱性けいれんは頻度の高い疾患である。我が国における熱性けいれんの有病率は7~8%で、欧米諸国の2~4%に比し高率で、予後は良好である。熱性けいれんは単純型と複合型に分けられ、複合型は、部分発作起始か発作中に部分発作症状を示す、発作持続時間が10~15分以上と長い、24時間以内に反復する、のうちの一つ以上の項目が当てはまる場合と定義される。本邦では30~40%が複合型に分類され、30分以上の重積状態となるのは5%である^[文献]。

一方、有熱性のけいれん重積をみた際には急性脳症も鑑別に挙げて対応する必要がある。しかし、小児のけいれん重積症例では、抗けいれん薬の影響や小児の特性から意識障害の有無の判断が困難なことがあり、急性脳症か熱性けいれん重積症かの判断に苦慮することが少なくない。急性脳症で傷害を受けた脳神経細胞は他臓器と異なり発症前と同程度まで回復することは困難である。発症前まで回復したとしても、その後獲得していく神経学的予後(運動・精神的・知的発達予後)は決して楽観視はできない。急性脳症発症後は、できるだけ早急にかつ有効な治療を開始し、神経細胞の損傷を最小限に食い止めることが重要である。

急性脳症では原疾患の治療に並行して脳保護目的で脳低温療法^[文献]、エダラボン投与^[文献]、抗けいれん薬投与などの有効性が報告されている。脳低温療法は全身体表冷却により、34-35を48-72時間持続し、復温していく治療である。様々な神経細胞の保護効果、脳の活動低下、脳代謝を抑制し酸素、ブドウ糖、アデノシン三リン酸などの消費を減らす、再灌流障害予防、脳内Ca²⁺イオンの恒常性を改善、グルタミン酸の濃度および恒常性を保つ、フリーラジカルの上昇を防ぎ遅発性神経細胞障害性アポトーシスを予防する可能性が示されている^[文献]。

一方で熱性けいれんで、発熱時の解熱薬投与により熱性けいれんの再発予防が可能か検討した研究は、質の高いランダム化比較試験が多い。結論はいずれも解熱薬が熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはない^[文献]。

脳低温療法は新生児低酸素性脳症、成人蘇生後脳症で長くとも6時間以内の導入で有効性が期待されている^[文献]。小児急性脳症においても試験的導入が進んでいる。しかし、エビデンスのある詳細な方法は確立しておらず、合併症(心拍出量低下、血圧変動、凝固異常、免疫抑制など)を来しやすいため集中治療管理が行える施設での施行が望ましい。本課題は脳低温療法が積極的に施行できない臨床現場、あるいは急性脳症か熱性けいれんか判断に迷う状況下で36-37に積極的に解熱を行う事で合併症が少なく、尚且つ後遺症が最小限に食い止められるかを検討するものである。

急性脳症はその画像や病態によって脳腫脹型、急性壊死性脳症、Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome、けいれん重積型急性脳症などに分類される。そのタイプでもその多くが発熱、けいれんで発症し、熱性けいれんとの鑑別が困難である場合がある。後遺症を最小限にする上でもけいれんのコントロールは重要となる。けいれんのコントロールはジアゼパム、ミダゾラム、チオペンタールなどを使用するが、コントロールが困難な場合には脳低温療法は強力な抗けいれん作用を認める^[文献]。

High mobility group box 1 (HMGB1)は、非ヒストン核蛋白の主要成分であり、転写調節因子と知られていたが、近年、敗血症性ショックの晩期に炎症性メディエーターとして作用し、致死的な病態形成に関与することが明らかになってきた。申請者は新型インフルエンザ脳症の病態にHMGB1の関与を示唆され、新型インフルエンザ脳症におけるサイトカイン・ストームの主座は髄液中ではなく血液中にあると考えた^[文献]。

また、報告では、HMGB1およびサイトカインネットワークは小児の熱性けいれんの発生に寄与し、小児の脆弱、発達神経系に熱性けいれんやその後のてんかん発生を防止または制限するサイトカインおよびHMGB1をターゲットと抗炎症療法の潜在的な役割が示唆されている^[文献]。他の報告でも、急性及び慢性痙攣モデルを用いて、ニューロンとグリアから遊離されたHMGB1が、自然免疫において重要な受容体、Toll-like receptor 4 (TLR4)に結合することで活性化される、新しいてんかん発生経路として、HMGB1とてんかん発作時のけいれんとの関与が報告されている^[文献]。

本申請課題は、申請者らがこれまでの研究において遂行してきた小児中枢神経炎症性疾患の病態解析の発展的研究となるものである。血中・髄液中のHMGB1を測定し、体温によって有意差がでるか、平温療法はどの程度有効であり、また副作用を最小限にとどめられるかを検討することで、高度な設備が要求される脳低温療法が施行できない施設でも中枢神経炎症性疾患の治療の選択肢を増やす可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では急性脳炎・脳症、熱性けいれんの治療前後での血液・髄液のHMGB1、各種サイト

カイン濃度を ELISA 法によって解析し、その推移やけいれんのコントロール状況、脳波所見、合併症などの短期の治療予後と体温との相関をみることで HMGB1 が有熱性のけいれん性疾患の短期予後予測マーカーとなりうる可能性について検証することを第1目標とする(平成28年度)。さらに、その後の神経発達予後を検証することで長期治療予後への影響を検証することを第2の目標とする(平成29年度)。最終的には、これらの知見を統合させ、簡便な平温療法(体温36台)で、最小限の合併症で積極的に解熱させることが有効であることが証明されれば、集中治療設備を伴わない施設でも有熱性のけいれん性疾患の治療の選択肢を1つ増やすことができる。

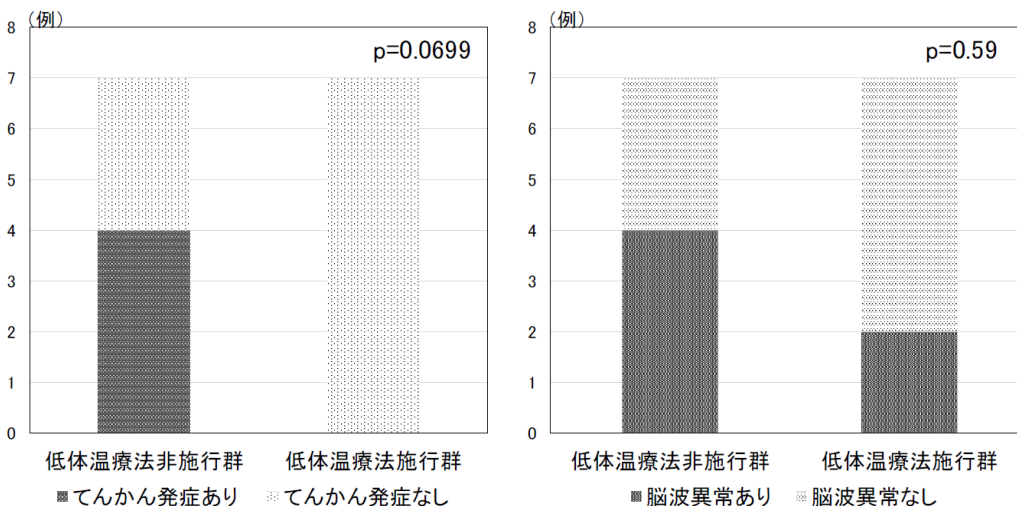
3. 研究の方法

有熱性のけいれん重積で、脳低温療法(34台)、冷却マットを用いた積極的クーリング(以下、平温療法、36台)、解熱剤の使用前後における、血液および髄液中の HMGB1 濃度を解析し、解熱法における HMGB1 の推移と合併症の有無について検討する。脳神経細胞に影響を与えるパラメーターとして頭部 MRI または CT で異常信号域や脳浮腫の程度などで形態的評価を、脳波で機能的評価を、発達検査で運動面・知的評価を、合併症の評価としてはバイタル、血液検査などを使用する。具体的には以下の検討を順次進める。有熱性のけいれん性疾患に対する HMGB1 の短期予後予測マーカーの適用可能性を検証する。解熱方法の違い、程度によって短期合併症の有無と長期神経発達予後に対して有意差があるかどうかを調べる。脳低温療法と平温療法のそれぞれの適応となる疾患の検討を行い、一般臨床への応用を検討する。

4. 研究成果

1998年3月から2016年11月の間に有熱性のけいれん重積ために山口大学医学部附属病院に入院した患児がメインで、今後、本研究に保護者の同意が得られた児に限り、髄液および血清中の HMGB1 濃度を ELISA キットを用いて測定した。熱性けいれん重積3検体、熱性けいれん重積で平温療法施行者2検体、けいれん重積型急性脳症10検体、けいれん重積型急性脳症で脳低温療法施行者23検体、急性脳症で平温療法施行者4検体で施行した。体温、けいれんの持続時間、解熱方法で有意差は認められなかった。検体数が少ないため、脳低温療法施行者と平温療法施行者で合併症の検討は困難であったが、平温療法施行者は脳低温療法施行者に比し、鎮静によるトラブル(呼吸器系、循環器系)、凝固障害、肺炎、電解質異常、感染症の合併が少ない傾向であった。前年度までの研究では急性期の HMGB1 濃度と熱性けいれん重積、二相性けいれんと遅発性拡散能低下をきたす急性脳症の予後を反映するマーカーとならなかった。低体温療法は急性脳症ガイドラインで、特殊治療としてあげられているが、有効性の有無については議論の余地があるため、研究内容を修正し、低体温療法が AESD に対して有効であるかどうか後方視的に検討した。基礎疾患のある症例を除いた AESD14例に対して低体温療法施行群と非施行群に分け、後遺症の評価を比較検討した。PCPCは両群で有意差は認められなかったが、てんかん発症の有無については有意差が認められなかったものの、 $p=0.06$ であり、症例数を増やし、また慢性期の遠隔期で再度検討する必要があると考えた。低体温療法と平温療法の2群に分けての検討は、症例数が少なく、統計解析ができなかった。

低体温療法の有無と後遺症(脳症後てんかん発症・脳波異常の持続)



< 引用文献 >

- Ryujin F, et al. Electroencephalographic characteristics in patients with febrile status epilepticus. No to Hattatsu. 2015; 34: 14-6.
- Kawano G, et al. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis:

pivotal effect of early and delayed cooling. Arch Dis Child 2011; 96: 936-41.
河島尚志ほか. フリーラジカルとサイトカインからみたインフルエンザ脳症におけるラジカルスカベンジャー使用経験. 小児臨. 2008; 61: 1639-43.
Natsume A, et al. Committee for guideline of febrile seizure. No to Hattatsu 2015; 47: 131-4.
河野剛. クローズアップ脳炎・脳症・髄膜炎<急性脳炎・脳症の特殊治療>脳低温療法. 小児内 2013; 45: 229-233.
Bennett AE, et al. Therapeutic hypothermia for status epilepticus: A report, historical perspective, and review. Clin Neurol Neurosurg. 2014; 126: 103-9.
Momonaka H, et al. High mobility group box 1 in patients with 2009 pandemic H1N1 influenza-associated encephalopathy. Brain Dev. 2014; 36: 484-8.
Choi J, et al. Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures. J Neuroinflammation. 2011; 8: 135.
Maroso M, et al. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. Nat Med. 2010; 4: 413-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

星出 まどか, 是松 聖悟, 宮田 理英, 三牧 正和, 村松 一洋, 宮本 雄策, 山中 岳, 下川 尚子, 山内 秀雄. 静注用抗けいれん薬の安全使用に関する調査. 脳と発達 (査読有り). 2019; 51: 15-8. DOI: <https://doi.org/10.11251/ojjsn.51.15>

宮本 雄策, 村松 一洋, 星出 まどか, 宮田 理英, 三牧 正和, 山中 岳, 下川 尚子, 是松 聖悟, 山内 秀雄. 小児脳波検査時の薬物鎮静に関する調査. 脳と発達 (査読有り). 2019; 51: 19-23. DOI: <https://doi.org/10.11251/ojjsn.51.19>

Mizutani M, Hasegawa S, Matsushige T, Ohta N, Kittaka S, Hoshide M, Kusuda T, Takahashi K, Ichihara K, Ohga S. Distinctive inflammatory profile between acute focal bacterial nephritis and acute pyelonephritis in children. Cytokine (査読有り). 2017; 99: 24-9. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.06.012.

Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, Tanaka Y, Tanaka K, Inoue T, Horino A, Ohmura K, Kumakura A, Takei Y, Hirabayashi S, Kajimoto M, Uchida T, Yamazaki S, Shiihara T, Kumagai T, Kasai M, Terashima H, Kubota M, Mizuguchi M. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. J Neurol Sci(査読有り).2016;15:272-6.
DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.040.

Kibata T, Suzuki Y, Hasegawa S, Matsushige T, Kusuda T, Hoshide M, Takahashi K, Okada S, Wakiguchi H, Moriwake T, Uchida M, Ohbuchi N, Iwai T, Hasegawa M, Ichihara K, Yashiro, M, Makino N, Nakamura Y, Ohga S. Coronary artery lesions and the increasing incidence of Kawasaki disease resistant to initial immunoglobulin. Int J Cardiol (査読有り). 2016; 1; 214:209-15. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.017.

Yamada H, Ohta H, Hasegawa S, Azuma Y, Hasegawa M, Kadoya R, Ohbuchi N, Ohnishi Y, Okada S, Hoshide M, Ohga S. Hum Vaccin Immunother(査読有り). 2016 ; ;12(11):2772-2776. DOI: 10.1080/21645515.2016.1208329.

他 5 件

〔学会発表〕(計 30 件)

井上 裕文, 日高 一平, 向野 文貴, 星出 まどか, 岡 桃子, 松重 武志, 長谷川 俊史. aEEG を用いた神経救急疾患の管理. 第 13 回日本てんかん学会中国四国地方会. 2019.2.16.

松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか, 木村 献, 高橋 一雅, 長谷川 俊史. 小児有熱性けいれん重症例におけるスペクトリン分解産物の解析. 第 52 回日本てんかん学会学術集会. 2018.10.26.

井上 裕文, 向野 文貴, 星出 まどか, 岡 桃子, 松重 武志, 長谷川 俊史. 脱力発作を主体とした非典型West症候群の1例. 第52回日本てんかん学会学術集会. 2018.10.25

井上 裕文. Epileptic spasmsを臨床発作型としない非典型West症候群3例の特徴. 第7回山口県小児神経発達研究会. 2018.9.27.

榊原 亜有美, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡 桃子, 松重 武志, 長谷川 俊史. 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症に対する脳低温療法の有効性の検討. 第132回日本小児科学会山口地方会. 2018.7.1.

松重 武志, 向野 文貴, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡 桃子, 高橋 一雅, 長谷川 俊史. 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症におけるCalpain依存性細胞死の検討. 第60回日本小児神経学会学術集会. 2018.5.31.

縄田 慈子, 向野 文貴, 井上 裕文, 星出 まどか, 松重 武志, 大西 佑治, 鈴木 康夫, 飯田 恵庸, 橘高 節明, 水谷 誠, 長谷川 俊史. 脳低温療法中にClostridium difficile関連腸炎を発症した1歳女児例. 山口小児消化器学術講演会. 2018.2.8.

向野 文貴, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡 桃子, 松重 武志, 長谷川 俊史. 小児神経救急疾患におけるamplitude integrated EEGの有用性. 第131回日本小児科学会山口地方会. 2017.12.17

向野 文貴, 井上 裕文, 星出 まどか, 松重 武志, 縄田 慈子, 大西 佑治, 鈴木 康夫, 飯田 恵庸, 橘高 節明, 水谷 誠, 長谷川 俊史. 脳低体温療法施行中にClostridium difficile関連腸炎によるseptic shockをきたした1歳女児例. 第49回日本小児感染症学会学術集会. 2017.10.22

井上 裕文, 星出 まどか, 松重 武志, 野村 貞宏, 藤井 博則, 寺地 真一, 長谷川 俊史. 急性副鼻腔炎から硬膜下膿瘍に波及した13歳女児例. 第22回日本神経感染症学会. 2017.10.13.

井上 裕文, 向野 文貴, 星出 まどか, 松重 武志, 太田 陽香, 水口 剛, 松本 直通, 長谷川 俊史. 遊走性焦点発作を契機に診断したPCDH19関連てんかんの女児例. 第28回日本小児神経学会中国・四国地方会. 2017.7.15.

井上 裕文, 増田 祐, 松永 敦美, 星出 まどか, 川田 典子, 岡崎 史子, 脇口 宏之, 松重 武志, 野村 貞宏, 藤井 博則, 寺地 真一, 長谷川 俊史. 急性副鼻腔炎から硬膜下膿瘍に波及した13歳女児例. 第130回日本小児科学会山口地方会. 2017.7.2.

松重 武志, 井上 裕文, 星出 まどか, 岡 桃子, 高橋 一雅, 長谷川 俊史. West症候群における髄液スペクトリン分解産物の解析. 第59回日本小児神経学会. 2017.6.16.
星出 まどか, 宮田 理英, 三牧 正和, 是松 聖悟, 山内 秀雄. 小児神経領域の医療安全を求めて～静注用抗けいれん薬の安全使用に向けて～. 第59回日本小児神経学会学術集会. 2017.6.15.

星出 まどか, 宮田 理英, 是松 聖悟, 山内 秀雄, 井上 裕文, 松重 武志, 長谷川 俊史. 山口県における静注用抗けいれん薬の安全使用に関する調査報告. 第129回日本小児科学会山口地方会. 2016.12.18.

星出 まどか, 井上 裕文, 濱野 弘樹, 是永 優乃, 市村 卓也, 松重 武志, 大賀 正一. 発症時に, 良性乳児けいれんと診断され, West症候群に移行した2例. 第50回日本てんかん学会学術集会. 2016.10.7-9.

井上 裕文, 濱野 弘樹, 星出 まどか, 松重 武志, 河野 祥二, 高橋 幸利, 大賀 正一. 髄液中サイトカイン濃度の特異な経過を認めたIgA血管炎による急性脳症の一例. 第27回日本小児神経学会中国四国地方会. 2016.7.16.

岡田 裕介, 松藤 博紀, 梶本 まどか, 鳴海 宏子, 岡崎 史子, 堀田 紀子, 伊藤 智子, 立石 浩, 藤田 京子, 内田 正志. 当院における5年間の急性脳炎・脳症例の疫学的, 臨床的検討. 第58回日本小児神経学会学術集会. 2016.6.3-5.

梶本 まどか, 井上 裕文, 小林 光, 向野 文貴, 山田 紘子, 岡 桃子, 松重 武志, 野村 貞宏, 高梨 潤一, 野崎 洋明, 才津 浩智, 松本 直通, 大賀 正一. 頭蓋内圧亢進状態で発症したmegalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cyst類似の画像を呈した女児例. 第58回日本小児神経学会学術集会. 2016.6.3-5.

宮田 理英, 星出 (梶本) まどか, 是松 聖悟, 山内 秀雄. 抗けいれん薬の安全使用. 第58回日本小児神経学会学術集会. 2016.6.3-5.

他 10 件

〔図書〕(計 1 件)

梶本 まどか, 松重 武志, 大賀 正一. 小児の神経免疫疾患の治療はどうすればよいか. 中山書店. アクチュアル 免疫性神経疾患 - 病態と治療のすべて 総集編 辻省次. 中山書店. 2016 年出版. 1480 - 6. (査読無)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：松重 武志

ローマ字氏名：(MATSUSHIGE, Takeshi)

研究協力者氏名：井上 裕文

ローマ字氏名：(INOUE, Hirofumi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。