

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月10日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591389

研究課題名（和文）小児期急性脳症の早期診断および予後予測に関する多施設共同研究

研究課題名（英文）A multicenter study on early diagnosis and prognostic prediction of acute encephalopathy in childhood

研究代表者

楠原浩一（KUSUHARA KOICHI）

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：20243941

研究成果の概要（和文）：

小児期急性脳症および関連疾患の発症早期の尿中 β 2-ミクログロブリン(BMG)値の検討を多施設共同研究として行った。尿中BMGを急性脳症、複雑型熱性痙攣、異常行動の3群で比較すると、平均BMG値は急性脳症群が明らかに高く、複雑型熱性痙攣群、異常行動群と続いたが、3群間に統計学的有意差は認められなかった。急性脳症のタイプと尿中BMGの相関は認めなかった。入院時の尿中BMG値著増例の多くは死亡あるいは最重度の後遺症を残した。急性脳症例での死亡群、最重度後遺症群では早期の尿中BMG値が有意に高く、早期の尿中BMG値の上昇は脳症の予後不良因子と考えられた。

研究成果の概要（英文）：

A multicenter study to evaluate urine β 2-microglobulin (BMG) levels at early phase of childhood encephalopathy and related disorders was performed. Among patients with encephalopathy (Group A), complex febrile convulsion (Group B) and abnormal behavior (Group C), mean BMG level was highest in Group A, followed by Group B. However, BMG levels were not significantly different among the 3 groups. Correlation between types of encephalopathy and urine BMG levels was not observed. Most of the patients showing extremely high level of urine BMG had fatal outcome or severe sequelae. Among the patients with encephalopathy, urine BMG levels were significantly higher in fatal cases and cases with severe sequelae, indicating that elevated urine BMG level at early phase was a poor prognostic factor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：脳症、小児、診断、予後、多施設共同研究

1. 研究開始当初の背景

急性脳症は、主にウイルス感染を契機として急性に広範囲の脳機能障害がおり、意識障害、けいれんなどの症状を呈する疾患で、病理学的には、炎症所見を伴わない脳実質の非炎症性浮腫を呈する。インフルエンザ脳症をはじめとする小児期の急性脳症は、わが国において頻度が高く、死亡や重篤な後遺症につながることから、極めて重要な疾患群である。文部科学省科学研究費基盤研究(A)「小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究」(研究代表者：森島恒雄岡山大学教授)による全国調査では、2005年および2006年の2年間で急性脳炎・脳症1082例が確認され、急性脳症が多くを占めた。一次調査の回収率から年間1000例近い症例が発生しているものと推定された。同調査において、感染症の診断が明らかな急性脳症の中で最も患者数が多かったのはインフルエンザ脳症で、各年約120名が確認され、次いでヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)およびHHV-7脳症が多かった。

小児期の急性脳症の代表的な疾患であるインフルエンザ脳症は、欧米諸国に比べてアジア諸国とくにわが国において発生頻度が高く、わが国を中心に研究が進められている。これまでに、インフルエンザ脳症の予後不良因子として、AST上昇、低血糖、血尿/蛋白尿、解熱剤としてのジクロフェナク使用の4つが明らかにされている(Nagao et al: *Pediatr Infect Dis J* 2008)。しかし、インフルエンザ脳症以外の急性脳症ではこのような検討はされておらず、また国外では急性脳症の予後不良因子そのものの検討が行われていない。診断の面では、急性脳症の発症時にはウイルス感染症に伴う複雑型熱性けいれんとの鑑別がしばしば困難であるが、両者を良好に鑑別する生体指標は、インフルエンザ脳症を含めて明らかにされていない。小児期急性脳症の治療は、インフルエンザ脳症の治療法研究をもとに発展し、メチルプレドニゾロン・パルス療法、ガンマグロブリン大量療法などが行われているが、その一方で、本症を発症早期に診断し正確な予後予測を行うことは難しく、適切な治療を早期に開始するために、病態を反映した識別力の高い生体指標が必要である。

このような背景から、研究代表者らは、小児期急性脳症の早期診断や予後予測に関する多施設共同研究を組織した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、急性脳症との鑑別が問題となる複雑型熱性けいれん、ウイルス感染症に伴う各種神経症状における生体指標を比較し、急性脳症の早期診断に有用な指標を明らかにすること、および急性脳症症例を予後

別にグループ分けして生体指標の解析を行うことにより、急性脳症の予後と関連している指標を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 症例の集積と検体の採取

多施設共同研究に参加している各施設にて対象患者を集積し、インフォームドコンセントの得られた被検者より尿、血液、髄液を採取・保存した。検体の保存が困難な測定項目については、各参加施設で解析を行う。感染症の診断は、抗原迅速診断キット、血清抗体価、微生物核酸検出などにより行った。

<対象>

① 小児期急性脳症患者：インフルエンザ脳症、HHV-6脳症などの感染症関連脳症患者およびそれ以外の急性脳症患者

② 感染症に合併して、複雑型熱性けいれん、異常行動、幻覚、せん妄などの急性脳症との鑑別が必要な神経症状やその他の神経症状を呈した患者

(2) 生化学的指標の解析

尿中 β 2-ミクログロブリン(BMG)の測定：尿中のBMGをクレアチニン(Cr)とともに測定し、Cr当量を算定した。検体は入院当日に採取した。なお、ステロイドパルス療法実施症例では、治療開始より前に採取した。

(3) 臨床データの収集

被検者の臨床データ(年齢、性別、基礎疾患、病型、血液所見、髄液所見、尿所見、画像所見、治療法、臨床経過、予後など)を集積しデータベース化した。

4. 研究成果

研究期間中に小児217例(男：女1.3、入院時年齢：4か月～14歳、平均7歳10か月)が集積され、そのうち、急性脳症患者は78例、複雑型熱性けいれん患者は97例、異常行動患者は42例であった。発症時の年齢は急性脳症例で平均42か月、複雑型熱性けいれん例で平均27か月であった。異常行動例は95か月と小学生以上に多い傾向があった。急性脳症の内訳は、インフルエンザ脳症11例、HHV-6脳症11例、ロタウイルス脳症4例、その他の脳症59例であった。平均発症年齢は、HHV-6やロタウイルス脳症で16か月と低い傾向にあった。

尿中BMGを急性脳症、複雑型熱性けいれん、異常行動の3群で比較すると、平均BMG値は急性脳症群が明らかに高く、複雑型熱性けいれん群、異常行動群と続いた。しかし、統計学的有意差は認められなかった(図1)。

急性脳症患者のBMGを病型別にみると、HHV-6、ロタウイルス脳症でやや高い傾向が見られたが、病型間に明らかな差は認められなかった(図2)

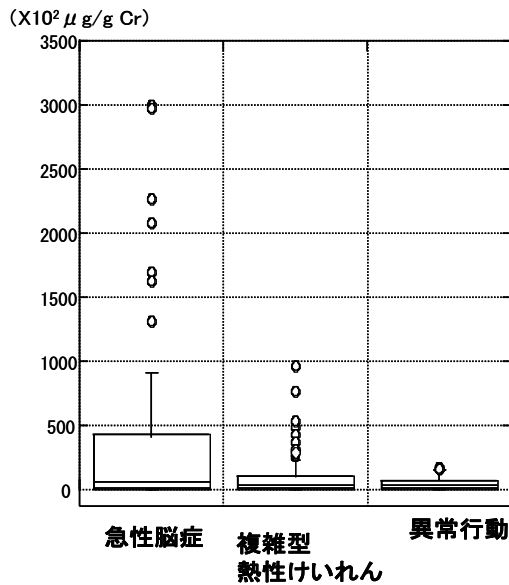


図1 尿中 BMG 補正値の急性脳症、複雑型熱性けいれん、異常行動での比較

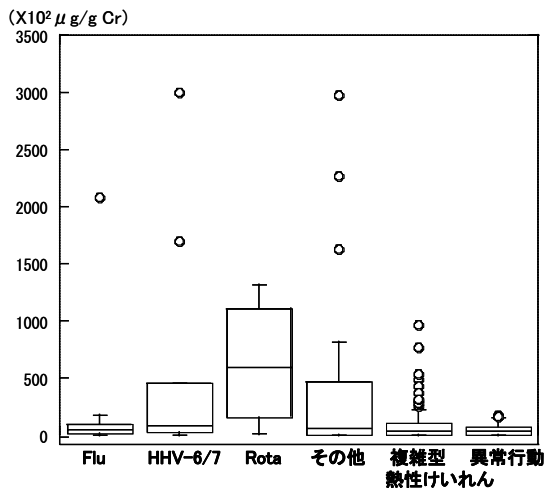


図2 尿中 BMG 補正値の病型別の比較

尿中 BMG 異常高値例は、インフルエンザ脳症 1 例、HHV-6 脳症 2 例、ロタウイルス脳症 1 例、その他の脳症 3 例で、臨床病型として急性壊死性脳症 1 例、出血性ショック脳症 3 例を認めた。いずれも 1-2 歳の発症で、4 例が死亡しており、予後不良であった。

尿中 BMG と急性脳症症例の神経学的予後について検討を行った。予後は Glasgow outcome scale を用いて検討した。1 は死亡例で、7 例。2 は最重度後遺症で 6 例 3 が重度後遺症で 14 例、4 が軽度後遺症で 6 例、5 が回復で 34 例であった。図 3 に示したように、尿中 BMG の検討では、有意に予後と相関することが示され (Kruskal-Wallis 検定 $p < 0.001$)、死亡群、重度後遺症群は回復群と比較し、有意に高いことが示された (Mann-Whitney 検定 $p < 0.01$)。

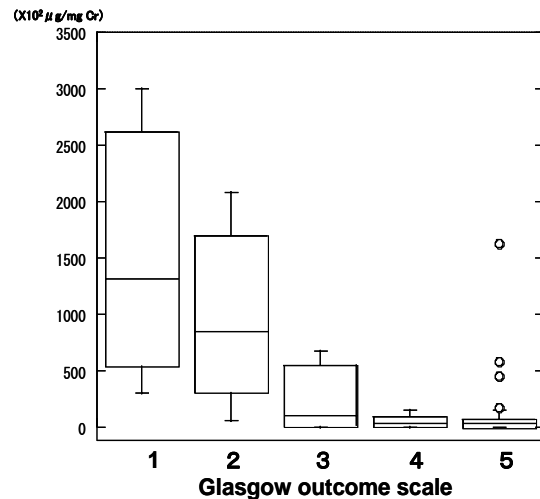


図3 予後別尿中 BMG 補正値

尿中 BMG 補正値の感度を下げる要因の一つに、高サイトカインではない病因の脳症が混入していることが考えられる。けいれん重積型脳症のプロファイルを検討したところ、低い値でも重度後遺症を呈していることが分かり、感度を上げるためには、このような症例の扱いをどのようにするかを検討する必要があると考えられた。一方、軽度の脳症として分類される MERS は、本調査では 9 例が報告され、いずれも予後は良好であったが、1 例のみ 500 を超える高値を示した。

図 4 に、尿中 BMG 補正値を急性脳症のタイプ別に解析した結果を示したが、有意な傾向は見いだせなかった。

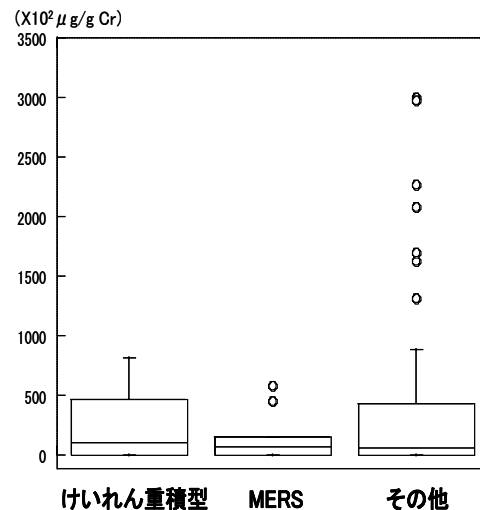


図4 急性脳症のタイプ別と尿中 BMG 補正値

<本研究の参加施設>

むつ総合病院小児神経科、宮城県立こども病院神経科、亀田メディカルセンター小児科、長野県立こども病院神経科、藤田保健衛生大学医学部小児科、大阪医科大学小児科、川崎

医科大学小児科、鳥取大学医学部脳神経小児科、島根大学医学部小児科、山口大学大学院医学系研究科小児科学分野、山口赤十字病院小児科、大分大学医学部小児科、大分県立病院小児科、国立病院機構別府医療センター小児科、唐津赤十字病院小児科、北九州市立医療センター小児科、国立病院機構小倉病院小児科、北九州市立八幡病院小児救急センター九州厚生年金病院小児科、福岡大学医学部小児科、福岡徳洲会病院小児科、国立病院機構福岡東医療センター小児科、国立病院機構福岡病院小児科、済生会福岡総合病院小児科、福岡赤十字病院小児科、千早病院小児科、福岡市立こども病院・感染症センター、九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野、産業医科大学医学部小児科

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

① Saito M, Kajiwar H, Iida K, Hoshina T, Kusuhara K, Hara T, Yoshida S: Systemic cytokine response in moribund mice of streptococcal toxic shock syndrome model. *Microb Pathog* 50: 109-113, 2011. 査読有

② Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, Kusuhara K, Ohshima K, Okada S, Kobayashi M, Ohara O, Hara T: Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31: 309-314, 2011. 査読有

③ Nishio H, Kanno S, Onoyama S, Ikeda K, Tanaka T, Kusuhara K, Fujimoto Y, Fukase K, Sueishi K, Hara T. Nod1 ligands induce site-specific vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1093-1099, 2011. 査読有

④ Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, Shirabe K, Fukano R, Ichiyama T: Serum and cerebrospinal fluid cytokine profile of patients with 2009 pandemic H1N1 influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 54:167-172, 2011. 査読有

⑤ Hasegawa S, Mori N, Satomi M, Jiang DP, Hotta H, Matsushige T, Ichiyama T: Interferon production by cells infected with subacute sclerosing panencephalitis

(SSPE) virus or measles virus. *Cytokine* 56:676-679, 2011. 査読有

⑥ Kawamura Y, Sugata K, Ihira M, Mihara T, Mutoh T, Asano Y, Yoshikawa T: Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. *J Clin Virol* 51:12-19, 2011. 査読有

⑦ Hoshina T, Kusuhara K, Takimoto T, Saito M, Hara T: Identification of bacterial pathogens in pediatric community-acquired lower respiratory tract infection using a simplified procedure of sputum sampling and examination: comparison between hospitalized children with and without underlying diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29: 519-525, 2010. 査読有

⑧ Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, Kira R, Torisu H, Ihara K, Sakai Y, Sanefuji M, Pipo-Deveza JR, Silao CL, Sanchez BC, Lukban MB, Salonga AM, Hara T: PDI as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet* 127: 411-419, 2010. 査読有

⑨ Ikeda K, Yamaguchi K, Tanaka T, Mizuno Y, Hijikata A, Ohara O, Takada H, Kusuhara K, Hara T: Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 160: 446-455, 2010. 査読有

⑩ Inoue H, Hoshina T, Kinjo T, Saito M, Kusuhara K, Hara T: Toxic shock syndrome-like exanthematous disease in a 2-month-old infant. *Pediatr Int* 52: e86-88, 2010. 査読有

⑪ Yoshikawa T, Asano Y, Takahashi Y: Detection of DNA of six human herpesviruses in the cerebrospinal fluid of immunocompetent non-herpetic acute limbic encephalitis patients. *Microbiol Immunol* 54:471-474, 2010. 査読有

⑫ Goto K, Sanefuji M, Kusuhara K, Nishimura Y, Shimizu H, Kira R, Torisu H, Hara T :

Rhombencephalitis and Coxsackievirus A16. *Emerg Infect Dis* 15: 1689-1691, 2009. 査読有

⑬ Kusuhara K, Ohga O, Hoshina T, Saito M, Sasaki Y, Ishimura M, Takada H, Fujita M, Hara T: Disseminated Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in a patient with gp91phox (-) chronic granulomatous disease 25 years after vaccination. *Eur J Pediatr* 168:745-744, 2009. 査読有

⑭ Hoshina T, Kusuhara K, Saito M, Hara T, Mitsuura S, Yano T, Aoki T, Hara T: Cytomegalovirus-associated protein-losing enteropathy resulting from lymphangiectasia in an immunocompetent child. *Jpn J Infect Dis* 62: 236-238, 2009. 査読有

⑮ Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S: Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 256:1846-1850, 2009. 査読有

⑯ Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, Fujita A, Usui C, Sugata K, Suga S, Hashimoto S, Asano Y: Exanthem subitum-associated encephalitis: nationwide survey in Japan. *Pediatr Neurol* 41:353-358, 2009. 査読有

[学会発表] (計1件)

①石井雅宏、楠原浩一、他:
ウイルス関連脳症の早期診断に関する多施設共同研究. 第16回日本神経感染症学会. 平成23年11月4日, 学術総合センター, 東京.

[図書] (計1件)

①楠原浩一. 遅発性ウイルス感染症 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) 病理. In: 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版, 2010:274-277.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

楠原 浩一 (KUSUHARA KOICHI)
産業医科大学・医学部・教授

研究者番号: 20243921

(2) 研究分担者

下野 昌幸 (SHIMONO MASAYUKI)
産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 00248569
(H22-23)

保科 隆之 (HOSHINA TAKAYUKI)
九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 30398078

井上 普介 (INOUE HIROSUKE)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号: 90467902
(H21)

(3) 連携研究者

山口 清次 (YAMAGUCHI SEIJI)

島根大学・医学部・教授

研究者番号: 60144044

吉川 哲史 (YOSHIKAWA TETSUSHI)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号: 80288472

市山 高志 (ICHIYAMA TAKASHI)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 20263767

島川 修一 (SHIMAKAWA SHUICHI)

大阪医科大学・大学病院・助教

研究者番号: 40465620