

学位論文の全文の要約

Cyclosporine for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion

(けいれん重積型急性脳症におけるシクロスポリン療法の有効性に関する検討)

Yoshihiro Watanabe

渡辺 好宏

Department of Pediatrics

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 発生成育小児医療学

(Doctoral Supervisor: Shumpei Yokota, Professor)

(指導教員：横田 俊平 教授)

Cyclosporine for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion

(けいれん重積型急性脳症におけるシクロスポリン療法の有効性に関する検討)

1. 序論

けいれん重積型急性脳症（二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症：Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)) は、急性脳症の中で最も頻度が高く、神経学的後遺症を残す率が高い (Takanashi et al, 2006; Takanashi, 2009a).

AESD に対する治療は、病原体に関わらずインフルエンザ脳症ガイドラインに準じて施行されることが多いが、現時点で有効な治療法はない (Mizuguchi et al, 2007).

シクロスポリン療法 (CsA) は、急性脳症における神経細胞のアポトーシスを抑制し、細胞障害、組織障害の進行を阻止することが期待され、インフルエンザ脳症ガイドラインでは特殊治療として記載されている (森島ら, 2010).

本研究では、AESD に対する CsA の有効性について検討することを目的とした。

2. 実験材料と方法

対象は 2004 年 1 月から 2012 年 12 月までの期間に横浜市立大学附属市民総合医療センターに入院し、AESD と診断された症例とし、診療録を用いて、臨床経過、検査データ、頭部 MRI 所見、予後について後方視的に検討した。

AESD の診断は、発熱 24 時間以内の有熱時けいれんで発症し、3-6 病日にけいれんの再発、意識障害の増悪を認め、3-9 病日に頭部 MRI 拡散強調画像で、皮質下白質高信号を認めるものとした。

対象を 2011 年 3 月以前の AESD 症例で CsA を投与されていない A 群と、2011 年 4 月以降の AESD 症例で CsA を投与されている B 群に分類した。

頭部 MRI 所見は拡散強調画像の信号異常の局在により、前頭葉優位型、片側大脳半球型、びまん性型の 3 群に分類した。

AESD に対する治療として、CsA はインフルエンザ脳症ガイドラインに準じて施行した。他の治療法としては、症例に応じてメチルプレドニゾロンパルス療法やエダラボン療法、脳低体温療法を選択した。

神経学的予後の判定は発症後 6 カ月の時点で行い、Pediatric Cerebral Performance Category scale (PCPC) および Pediatric Overall Performance Category scale (POPC) を用いて評価した (Fiser, 1992)。症例全体に加え、AESD の軽症例と考えられている前頭葉優位型を除いた症例についても A 群と B 群間での予後について比較した。

統計分析は Mann-Whitney 検定、および Fisher の正確検定を用いて A 群と B 群間での背景因子や検査データ、および神経学的予後について検定し、5%を有意水準とした。

3. 結果と考察

患者背景の詳細を表 1 に示す。

対象症例は男児が 5 例、女児が 9 例の全 14 例であり、A 群が 8 例、B 群が 6 例であった。

臨床経過、検査データについては、両群間に有意差を認めなかった。

頭部 MRI 所見は、A 群では前頭葉優位型が 3 例、片側大脳半球型が 2 例、びまん性型が 3 例であり、B 群では前頭葉優位型が 1 例、片側大脳半球型が 2 例、びまん性型が 3 例であった。

治療については、CsA は B 群で 6 例全例に施行した。CsA 以外の治療法については両群間で有意差を認めなかった。

CsA は 3-14 日間 (中央値 7.5 日間) 行った。副作用は 3 例で高血圧を呈したが、その他の重大な副作用は認めなかった。

PCPC の結果を表 2 に示す。A 群では、1 点が 3 例、2 点が 2 例、3 点が 3 例であり、B 群では、1 点が 4 例、2 点が 1 例、3 点が 1 例であった。症例全体 ($p=0.293$) および前頭葉を除いた症例 ($p=0.180$) のいずれにおいても、両群間で有意差を認めなかった。

POPC の結果を表 3 に示す。A 群では、1 点が 2 例、2 点が 3 例、3 点が 3 例であり、B 群では、1 点が 4 例、2 点が 2 例であった。症例全体 ($p=0.072$) では、両群間で有意差を認めなかったが、前頭葉を除いた症例で比較した場合、 $p=0.020$ と両群間で有意差を認めた。

表 1 患者背景（主論文より著者改編）

	A群 (n = 8)	B群 (n = 6)	p value
月齢	15 (10–32)	21.5 (9–31)	0.477
性別			
男児	3	2	0.657
女児	5	4	
初回けいれん持続時間 (分)	55 (5–170)	45 (20–180)	0.948
再発けいれんの病日	5 (3–6)	5.5 (3–6)	0.783
再発けいれんから治療開始まで (時間)	10.5 (1–16)	16 (3–24)	0.173
頭部MRI分類			
前頭葉優位型	3	1	0.406
片側大脳半球型	2	2	0.594
びまん性型	3	3	0.529
病原体			
インフルエンザ	5	2	0.296
Human herpes virus type 6	2	2	0.594
Epstein-Barr virus	0	1	0.429
不明	1	1	0.692
治療			
シクロスポリン	0	6	N.A.
メチルプレドニゾロンパルス	7	6	0.571
ガンマグロブリン	0	0	-
エダラボン	7	6	0.571
脳低体温療法	2	0	0.308

表 2 PCPC による神経学的予後（主論文より著者改編）

A群				B群		
1	2	3	PCPC score	1	2	3
2	1	0	前頭葉優位型	1	0	0
1	1	0	片側大脳半球型	1	1	0
0	0	3	びまん性型	2	0	1
3	2	3	全症例 $p = 0.293$	4	1	1
1	1	3	前頭葉優位型を除いた症例 $p = 0.180$	3	1	1

表 3 POPC による神経学的予後（主論文より著者改編）

A群				B群		
1	2	3	POPC score	1	2	3
2	1	0	前頭葉優位型	1	0	0
0	2	0	片側大脳半球型	1	1	0
0	0	3	びまん性型	2	1	0
2	3	3	全症例 $p = 0.072$	4	2	0
0	2	3	前頭葉優位型を除いた症例 $p = 0.020$	3	2	0

本研究では、前頭葉優位型を除いた場合、CsAを施行したB群のPOPCはCsAを施行していないA群と比較し、有意に低値であった。両群間では、患者背景および検査データ、CsA以外の治療について有意差はなく、前頭葉優位型を除いたAESD症例においてCsAの投与はPOPCの改善に対して有効であると考えられた。前頭葉優位型ではAESD軽症例と考えられており（Yamanouchi et al, 2006a; Yamanouchi and Mizuguchi, 2006b）、CsAはAESD重症例に対しての有効な治療法であると考えられた。

AESDの病態は、けいれん重積に起因する神経興奮毒性による遅発性神経細胞死が関与していると考えられている（Mizuguchi et al, 2007; Tadokoro et al, 2010; Takanashi et al, 2006; Takanashi et al, 2009b; Tanuma et al, 2010）が、CsAは、その神経保護作用によりAESDにおける神経細胞死を防ぎ、予後を改善すると考えられる（Bradham et al, 1998; Gijtenbeek et al, 1998; Hui et al, 2010; 芝崎・内野, 2004; Snyder et al, 1998; Uchino et al, 2003; Yokota et al, 2000）。

AESD症例の死亡率は5%未満と低く、軽症例では、数週間から数カ月の経過で皮質機能の改善をみる症例を認めるが、一方で、重症例では様々な範囲での神経学的後遺症を残すことが言われている（Mizuguchi et al, 2007）。

サイトカインの嵐を主病態とする急性脳症に対しては、炎症性サイトカインを抑制する治療法が有効であると考えられている（Mizuguchi et al, 2007）が、AESDに対して、ステロイド治療や脳低体温療法などの有効性については確立していない（Hayashi et al, 2012; Kawano et al, 2011; 中川ら, 2011）。デキストロメトर्फアンとCsAの併用での治療により予後が改善した可能性のあるAESD症例が報告されている（Matsuo et al, 2013）が、AESD症例に対するCsAの有効性を検討した報告はなく、本研究が初めての報告となる。

CsAの副作用としては、腎機能障害や高血圧、神経症状など様々な事象が起こり得る（Gijtenbeek et al, 1999; Groen, 1988, 1989; Walker and Brochstein, 1988）が、本研究では、高血圧以外の重大な副作用は認めず、副作用のためにCsAを中止することはなかった。

今回の我々の研究の結果により、片側大脳半球型やびまん性型のAESDの症例において、CsAを施行することにより、神経学的予後を改善する効果が期待できると考えられた。

キーワード：

けいれん重積型急性脳症，治療，シクロスポリン

引用文献

Bradham, CA., Qian, T., Streetz, K., Trautwein, C., Brenner, DA., Lemasters, JJ. (1998). The mitochondrial permeability transition is required for tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis and cytochrome *c* release. *Mol Cell Biol.* 18, 6353-6364.

Fiser, DH. (1992). Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr.* 121. 68-74.

Gijtenbeek, JM., van, den, Bent, MJ., Vecht, CJ. (1999). Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol.* 246, 339-346.

Groen, de, PC. (1988). Cyclosporine, low-density lipoprotein, and cholesterol. *Mayo Clin Proc.* 63, 1012-1021.

Groen, de, PC. (1989). Cyclosporine: review and its specific use in liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* 64, 680-689.

Hayashi, N., Okumura, A., Kubota, T., Tsuji, T., Kidokoro, H., Fukasawa, T., Hayakawa, F., Ando, N., Natsume, J. (2012). Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev.* 34, 632-639.

Hui, KK., Liadis, N., Robertson, J., Kanungo, A., Henderson, JT. (2010). Calcineurin inhibition enhances motor neuron survival following injury. *J Cell Mol Med.* 14, 671-686.

Kawano, G., Iwata, O., Iwata, S., Kawano, K., Obu, K., Kuki, I., Rinka, H., Shiomi, M., Yamanouchi, H., Kakuma, T., Takashima, S., Matsuishi, T., Research Network for Acute Encephalopathy in Childhood. (2011). Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child.* 96, 936-941.

Matsuo, M., Maeda, T., Ono, N., Sugihara, S., Kobayashi, I., Koga, D., Hamasaki, Y. (2013). Efficacy of dextromethorphan and cyclosporine a for acute encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 48, 200-205.

Mizuguchi, M., Yamanouchi, H., Ichiyama, T., and Shiomi, M. (2007). Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol. Scand.* 115, 45-56.

森島恒雄，岡部信彦，中村祐輔，河岡義裕，山口清次，水口雅，市山高志，長谷川秀樹，奥村彰久，伊藤嘉規，河島尚志，新矢恭子，塚原功一，中野貴司，塩見正司，鍵本聖一，布井博幸，和田智顕，植田育也，山内秀雄，栗原まな，宮崎千明，山田至康，坂下裕子，岩田力，大平雅之，阪井裕一，中村通子，宮澤会美香，吉川秀人，渡部誠一，厚生労働省新興・再興感染症「インフルエンザ脳症など重症インフルエンザの発症機序の解明とそれに基づく治療法，予防法の確立に関する研究」班（2010）. インフルエンザ脳症ガイドライン（改訂版）. *小児感染免疫* 21, 421-466.

中川拓，藤田杏子，佐治洋介，丸山あずさ，永瀬裕明（2011）. 脳低温／平温療法は難治性てんかん重積状態で発症する急性脳症による神経学的後遺症を低減する. *脳と発達* 43, 459-463.

芝崎太，内野博之（2004）. 虚血による神経細胞死とカルシニューリン. シクロフィリン. *Biotherapy* 18, 115-125.

Snyder, SH., Sabatini, DM., Lai, MM., Steiner, JP., Hamilton, GS., Suzdak, PD. (1998). Neural actions of immunophilin ligands. *Trends Pharmacol Sci.* 19, 21-26.

Tadokoro, R., Okumura, A, Nakazawa, T., Hara, S., Yamakawa, Y., Kamata, A., Kinoshita, K., Obinata, K., Shimizu, T. (2010). Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with hemophagocytic syndrome. *Brain Dev.* 32, 477-481.

Takanashi, J. (2009a). Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev.* 31, 521-528.

Takanashi, J., Tada, H., Terada, H., Barkovich, A.J. (2009b). Excitotoxicity in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 30, 132-135.

Takanashi, J., Oba, H., Barkovich, A.J., Tada, H., Tanabe, Y., Yamanouchi, H., Fujimoto, S., Kato, M., Kawatani, M., Sudo, A., Ozawa, H., Okanishi, T., Ishitobi, M., Maegaki, Y., and Koyasu, Y. (2006). Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology.* 66, 1304-1309.

Tanuma, N., Miyata, R., Kumada, S., Kubota, M., Takanashi, J., Okumura, A., Hamano, S., Hayashi, M. (2010). The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev.* 32, 435-439.

Uchino, H., Ishii, N., Shibasaki, F. (2003). Calcineurin and cyclophilin D are differential targets of neuroprotection by immunosuppressants CsA and FK506 in ischemic brain damage. *Acta Neurochir Suppl.* 86, 105-111.

Walker, R.W., Brochstein, J.A. (1988). Neurologic complications of immunosuppressive agents. *Neurol Clin.* 6, 261-278.

Yamanouchi, H., Kawaguchi, N., Mori, M., Imataka, G., Yamagata, T., Hashimoto, T., Momoi, M.Y., Eguchi, M., Mizuguchi, M. (2006a). Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol.* 34, 93-100.

Yamanouchi, H., Mizuguchi, M. (2006b). Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF): a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. *Epilepsy Res.* 70, S263-268.

Yokota, S., Imagawa, T., Miyamae, T., Ito, S., Nakajima, S., Nezu, A., Mori, M. (2000). Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatr Int.* 42,

197-203.

論文目録

I 主論文

Cyclosporine for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion

Yoshihiro WATANABE : Pediatrics International in press

II 副論文

インフルエンザウイルス H1N1(2009)による急性脳症の臨床的検討

渡辺好宏, 辻恵, 鮫島希代子, 和田敬仁, 井合瑞江, 山下純正, 林拓也,
相田典子, 小坂仁 :

脳と発達 第44巻第1号 35頁～40頁 平成24年1月発行

III 参考論文

1. Monitoring the brain metabolites of children with acute encephalopathy caused by the H1N1 virus responsible for the 2009 influenza pandemic: a quantitative in vivo (1) H MR spectroscopy study

Moyoko TOMIYASU, Noriko AIDA, Yoshihiro WATANABE, Kana MORI,
Kazuo ENDO, Kouki KUSAKIRI, Jeff KERSHAW, Takayuki OBATA,
Hitoshi OSAKA:

Magnetic Resonance Imaging Vol.30, No.10, Page1527-1533, 2012 Dec

2. インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学研究

藤田利治, 藤井陽介, 渡辺好宏, 小坂仁, 和田敬仁, 森雅亮, 横田俊平 :

薬剤疫学 第15巻2号 73頁～92頁 平成22年12月発行