
総 説

インフルエンザ脳症の病態解析と治療戦略

市山高志

山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : インフルエンザ, 急性脳症, サイトカイン, けいれん

和文抄録

「インフルエンザ脳症」は約10年前に疾患概念が提唱された比較的新しい病気である。本疾患は「インフルエンザの経過中に急性発症する意識障害を主徴とする症候群」と定義される。剖検脳では、著明な脳浮腫を認めるものの、炎症細胞浸潤やインフルエンザウイルスはみられない。従ってインフルエンザ脳炎ではなく、「インフルエンザ脳症」と命名された。当時は死亡率30%、後遺症率25%という極めて予後不良であった。その後の研究で、本疾患の病態に高サイトカイン血症が関与し、末梢血単核球の転写因子NF- κ B活性化が明らかになった。抗サイトカイン療法としてステロイドパルス療法および免疫グロブリン大量療法が提唱され、普及した現在は死亡率10%弱に低下した。しかしインフルエンザ脳症の病態は単一でないことが明らかになり、現在は高サイトカイン血症が病態の中心でない「けいれん重積型脳症」といわれるタイプが、高率に神経学的後遺症を残すことから問題となっている。このタイプの病態は長時間のけいれんによる神経細胞に対する興奮毒性が主と考えられている。従って、ステロイドパルス療法や免疫グロブリン大量療法は有効でなく、なんらかの脳保護的治療が模索されている。しかし、現時点で有効性が証明された治療法はなく、効果的な治療法開発が今後の課題である。

はじめに

インフルエンザ脳症は「インフルエンザの経過中に急性発症する意識障害を主徴とする症候群」と定義される急性脳症の総称である¹⁾。本症は約10年前に疾患概念が提唱された比較的新しい病気である。当時は病態がほとんど明らかでなく、「インフルエンザ脳炎・脳症」と呼ばれていた。その後剖検脳での病理学的研究により、著明な脳浮腫を認めるものの、脳内に炎症細胞浸潤やインフルエンザウイルスを認めないことが明らかになった。従ってインフルエンザ脳炎ではなく、「インフルエンザ脳症」と統一された。欧米に比し、本邦をはじめとする東アジアに多く発症する。小児に好発するが、近年成人例の報告も増加しつつある。これまでの研究で、インフルエンザ脳症の病態は単一でないことが明らかになった。これに伴い、本症の病型分類も試みられている²⁾。本稿では、インフルエンザ脳症のうち主要な2つの病型について病態、臨床像、治療について概説する。

高サイトカイン血症タイプ

約10年前にインフルエンザ脳症が認知され始めた頃は、このタイプが主流であった。臨床的には意識障害、けいれんといった中枢神経系症状だけでなく、肝臓や筋肉などの逸脱酵素が上昇し、出血傾向も併発しやすく、多臓器不全も稀ではない。頭部MRIでは発症早期からびまん性脳浮腫や急性壊死性脳症といわれる両側視床を中心とした病変を形成するタイ

ブ (図1) など局所性, びまん性に浮腫性病変を認める.

血液及び髄液中で炎症性サイトカインである interleukin-6 (IL-6), 可溶化したTNF受容体の細胞外ドメインでありTNF- α の真の生物学的活性を反映するとされる soluble TNF receptor1 (sTNFR1), 抗炎症性サイトカインであるIL-10などのサイトカインが高値を示す (図2) 3-5). IL-6は本症で最も鋭敏に上昇するサイトカインであり, 死亡例の一部では数万pg/mlまで上昇していた5-7). 一方, 炎症性サイトカインの産生を抑制する抗炎症性サイトカインIL-10も高度に上昇する. これは過剰な高サイトカイン血症に対する生体防御反応と考えられる. さらに脳症ではあるが, 多くの症例でサイトカイン値は髄液中に比し, 血液中で高値を示す. また末梢血単核球内の転写因子NF- κ B活性化が明らかになり7), これらの細胞が炎症性サイトカインの産生細胞となることが示唆される. さらに血液脳関門機能の攻撃因子matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) と防御因子 tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) のアンバランスが生じ, 血液脳関門機能低下状態にあることが推測される8). 高サイトカイン血症を主体とするタイプの病態を図3に示す. インフルエンザウイルスは気道上皮細胞にしか感染しない. 何らかの遺伝的要因により, 生体が炎症性サイトカインを過剰産生し, これら過剰な炎症性サイトカインが血管内皮細胞やミトコンドリアを損傷し, 脳浮腫, 多臓器不全に至ると推測される.

治療は抗サイトカイン療法としてステロイドパルス療法や免疫グロブリン大量療法が提唱され, 本邦で普及した. 約10年前のインフルエンザ脳症の死亡率は約30%だったが, これらの治療の普及などにより, 現在の死亡率は10%弱になった.

興奮毒性タイプ

近年疾患概念が確立しつつあるタイプでいくつかの名称が提唱されているが, 本稿では「けいれん重積型脳症」とする9-11). 典型例は有熱性けいれん重積で発症し, 軽微な神経症状が数日持続した後, 複雑部分発作を反復し, 神経学的後遺症 (知的障害, 情緒障害, 運動麻痺, てんかんなど) を残しやすい.

複雑部分発作出現時に頭部MRI拡散強調像で皮質下白質病変を認め, 最終的には脳萎縮となる (図4) 12). 本症と後遺症のない熱性けいれん重積群において血清および髄液中IL-6, IL-10, sTNFR1値を測定した (図5) 13). 両群において, 血清IL-6, IL-10, sTNFR1および髄液IL-6値がコントロール群に比し有意に高値だった. 脳症群の髄液IL-6値は熱性けいれん重積

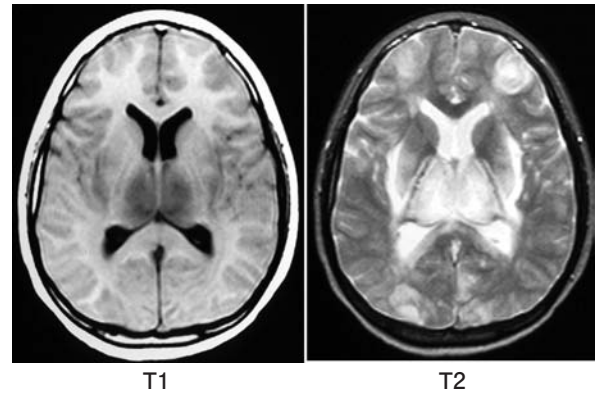


図1 急性壊死性脳症のMRI. 両側の視床, 内包, 前障や多発性的大脑皮質病変を認める.

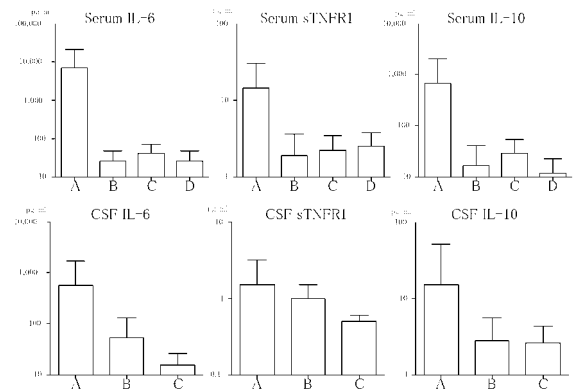


図2 インフルエンザ脳症, インフルエンザ関連熱性けいれん, 合併症のないインフルエンザの血清及び髄液中サイトカイン値
A: 脳症予後不良群, B: 脳症予後良好群, C: インフルエンザ関連熱性けいれん群, D: 合併症のないインフルエンザ群 (平均値+1SD)

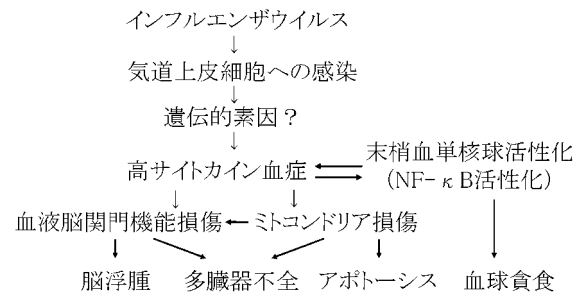


図3 高サイトカイン血症タイプの脳症の病態 (推定)

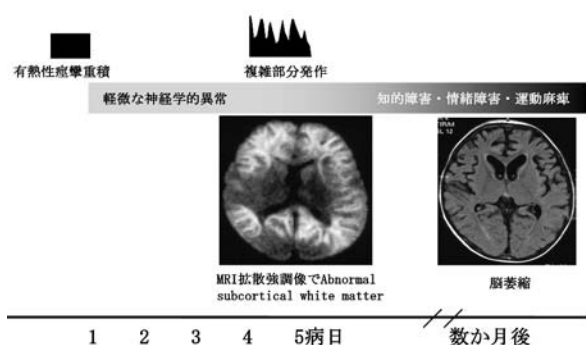


図4 けいれん重積型脳症の臨床経過

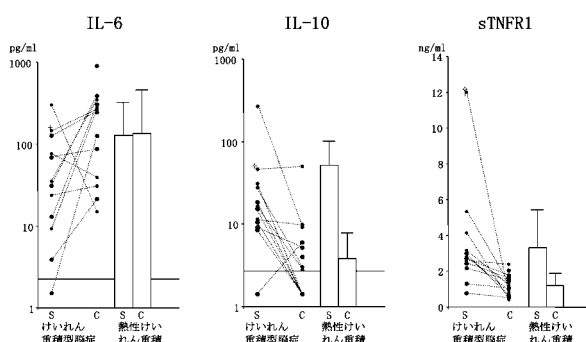


図5 けいれん重積型脳症および熱性けいれん重積における血清 (S)、髄液 (C) IL-6、IL-10、sTNFR1濃度。水平線は検出限界。点線は同一患者の同一日採取の検体を示す。
†：死亡例。熱性けいれん重積は平均値+1SD。

群に比し、有意に高値だったが、血清IL-6、IL-10、sTNFR1、髄液IL-10、sTNFR1値は両群間で有意差はなかった。髄液では大部分の症例でIL-10、sTNFR1の上昇を伴わないIL-6上昇がみられた。髄液では抗炎症メディエーターが動員されず、髄液IL-6上昇は「炎症」とは考えにくい。けいれん重積では、大脳神経細胞の酸素消費量が増大し、それに呼応して脳血流量も増加するが、けいれんが長時間持続すると脳血流量は次第に減少し、ある時点で神経細胞の酸素需要量を供給できなくなり、相対的脳虚血状態になる¹⁴⁾。またけいれん重積は興奮毒性による神経細胞損傷を来す。IL-6は虚血や興奮毒性による神経細胞損傷を保護する作用を有する^{15, 16)}。以上より本症における髄液IL-6上昇はけいれん重積による神経細胞損傷に対する保護反応と示唆される。このタイプの治療法は確立しておらず、ステロイドパルス療法や免疫グロブリン大量療法などの抗サイトカイン療法の有効性は証明されていない。脳保護の治療が試みられているが、有効性の検証が課題である。

おわりに

インフルエンザ脳症は欧米に比し本邦で多く、本邦から世界に発信した疾患概念である。今後も本邦の研究者により活発に研究され、病態解析や治療戦略が進歩し本症のさらなる予後の改善につながることを強く希望する。

文 献

- 1) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版.
- 2) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi S. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007 ; 115 : 45-56.
- 3) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998 ; 50 : 407-411.
- 4) Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. *J Neurol* 1996 ; 243 : 457-460.
- 5) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Morishima T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003 ; 35 : 59-61.
- 6) Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int* 2003 ; 45 : 734-736.
- 7) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy.

Cytokine 2004 ; 27 : 31-37.

- 8) Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2007 ; 26 : 542-544.
- 9) 塩見正司. インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム. *小児内科* 2003 ; 35 : 1676-1681.
- 10) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, Tada H, Tanabe Y, Yamanouchi H, Fujimoto S, Kato M, Kawatani M, Sudo A, Ozawa H, Okanishi T, Ishitobi M, Maegaki Y, Koyasu Y. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; 66 : 1304-1309.
- 11) Maegaki Y, Kondo A, Okamoto R, Inoue T, Konishi K, Hayashi A, Tsuji Y, Fujii S, Ohno K. Clinical characteristics of acute encephalopathy of obscure origin : A biphasic clinical course is a common feature. *Neuropediatrics* 2006 ; 37 : 269-277.
- 12) 市山高志. サイトカインからみたけいれん重積型急性脳症の病態. *脳と発達* 2008 ; 40 : 141-144.
- 13) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008 ; 30 : 47-52.
- 14) Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 1990 ; 40 (suppl 2) : 13-23.
- 15) Loddick SA, Turnbull AV, Rothwell NJ. Cerebral interleukin-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998 ; 18 : 176-179.
- 16) Ali C, Nicole O, Docagne F, Lesne S, MacKenzie ET, Nouvelot A, Buisson A, Vivien D. Ischemia-induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000 ; 20 : 956-966.

Pathophysiology and Therapeutic Strategy of Influenza-associated Encephalopathy

Takashi ICHIYAMA

Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Influenza-associated encephalopathy has been identified as a new subtype of acute encephalopathy in childhood about 10 years ago. The mortality rate of the encephalopathy is as high as 30% at the time. The researches on the encephalopathy have revealed that the affected children had hypercytokinemia and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells. Therefore methylprednisolone pulse therapy and intravenous immunoglobulin therapy as anti-proinflammatory cytokine therapies have been recommended as the treatment for the encephalopathy. The mortality rate of the encephalopathy is 10% in recent years. Further researches have demonstrated that the pathophysiology of influenza-associated encephalopathy was not single. Recently, acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus (AEFCSE) has been identified as a new subtype of influenza-associated encephalopathy. The main pathogenesis of AEFCSE is not hypercytokinemia, and the sequelae rate of this type is high. The question is how to treat for AEFCSE effectively.