

201024085A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準作成のための疫学研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐久間 啓

平成23（2011）年 5月

## 目 次

### I. 総括研究報告

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準作成のための疫学研究 佐久間啓	----- 1
--	---------

(資料1) AERRPSおよび類縁疾患の症例に関するアンケート調査用紙  
(資料2) 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の解説

### II. 分担研究報告

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の非典型例に関する研究 斎藤義朗, 佐久間啓	----- 12
--	----------

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 16
---------------------	----------

### IV. 研究成果の刊行物・別刷

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準作成のための疫学研究

研究代表者 佐久間 啓（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部研究員）

研究要旨

難治頻回部分発作重積型急性脳炎（以下 AERRPS）の臨床的特徴を明らかにし、その診断基準を作成するため、全国の小児神経科医に対するアンケート調査を行い、文献報告例を含めた 15 症例を対象として臨床症状、検査所見、治療、予後などについて検討した。その結果、過去の報告とほぼ一致した結果が得られたことから、従来の暫定的な診断基準は概ね妥当であることが示された。しかし急性期の発熱、画像所見、治療に対する反応性などいくつかの点で修正が必要なことが明らかになり、これらの結果を元に新たな診断基準を作成した。また有効性が示されている治療法が広く実践されるようになり、急性期の重篤な経過にも関わらず比較的良好な予後を示す症例が見られるようになっている点は注目すべきである。

研究分担者 斎藤 義朗（国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科医長）

A. 研究目的

難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）は、主に学齢期の小児に見られる原因不明の脳炎である。極めて難治かつ頻回の部分けいれんが数ヶ月にわたって持続し、長期間のバルビタール麻酔によるけいれん抑制を要する。知的障害、精神症状、不随意運動等を合併し、予後は不良である。我が国で発見された新しい疾患概念であり、同様の報告は海外からも散見されるが様々な呼称が用いられ統一されていなかった。2001年に我々は両者を包括した概念として AERRPS を提唱し、最近は国際的にも認知されつつある。

現在までに約 100 例が報告されているが、頻度の低い疾患で社会的認知度は低い。原因不明の脳炎として診断確定に至らない例も存在すると推定される。多くの症例で知的障害

や精神症状などの後遺症が残り、これらが社会復帰の妨げとなっているため疾病による社会的損失は大きい。従って疾患概念を確固たるものにし、実態解明を進めることは重要な意義がある。

我々は報告例などを元に本疾患の臨床像をまとめて暫定的な診断基準を作成した。しかし診断基準が適切であるかどうかを検証する必要性が指摘されている。AERRPS の原因は未だ不明であるため、疾患の独立性を確固たるものとするためには、多数例の解析に基づいた特異性の高い診断基準を作成する必要がある。また本疾患は、既知の疾患概念である抗 NMDA 受容体脳炎、自己免疫性辺縁系脳炎、嗜眠性脳炎、高次脳機能障害を伴う亜急性脳症などと類似性が認められ、これらとの区別はしばしば困難である点も問題である。そこで本研究は AERRPS と類縁疾患との共通点および相違点を明らかにし、これらのデータに基づいて最終的に AERRPS の診断基準を作成することを目的とする。

## B. 研究方法

AERRPS ならびに類縁疾患の症例を対象とした前方視的研究を行った。ただし今年度の検討では統計学的解析に必要な症例数を集積するのが困難と考えられたため、2007～2010 年の間に我が国で報告された症例を含めることとした。なお研究期間は当初は開始時より1年間を予定していたが、上記の理由により当院倫理委員会の承認を得た上で5年間に延長した。

対象は、以下の疾患に罹患し本研究への参加に同意が得られた18歳未満の患者とした。

A) AERRPS：暫定診断基準を満たす症例

B) AERRPS 類縁疾患：抗 NMDA 受容体脳炎，自己免疫性辺縁系脳炎，嗜眠性脳炎，高次脳機能障害を伴う亜急性脳症

まず全国の主要な医療機関における小児神経科医のリストアップを行った。小児神経科医の大部分は日本小児神経学会に所属しており、同学会の名簿を元にリストを作成したが、急性疾患を診療する可能性のない開業小児科や療育施設に所属する医師ならびにパラメディカルスタッフはリストから除外した。その結果、計 996 名がリストアップされた。なお従来の小児神経学領域の全国調査は日本小児神経学会の専門医のみを対象に行われるものがほとんどであったが、我々は全ての学会員を対象とした結果、従来法と比較して2～3倍の数の医師をカバーし、我が国における症例を可能な限り網羅するためには極めて重要な作業であった。

本研究は日本小児神経学会の共同研究支援委員会に申請し承認を得た（承認番号：10-01、平成 22 年 5 月 24 日承認）。また本研究に関する一般公開ホームページ

(<http://square.umin.ac.jp/AERRPS/>) を作成し、関係医療機関に周知をはかるとともに、研究の内容を一般市民にも広く広報すること

を心がけた。

次にリストアップした医療機関に臨床情報調査のためのアンケートを送付した。調査内容は大まかに以下の項目からなる。

1) 患者背景：年齢、性別、既往歴、家族歴、発症の誘因など

2) 臨床症状：初発症状、けいれん・意識障害・精神症状・記憶障害・運動障害・知能障害等の有無と詳細

3) 検査所見：血液・髄液（一般検査、サイトカイン等バイオマーカー、自己抗体など）、脳波・脳画像所見等

4) 治療内容：免疫調整療法、抗てんかん薬等

5) 予後：神経学的後遺症、社会復帰状況等

研究期間中に上記 A) B) に該当する対象患者が発生した場合は、診療医師は患者に本研究への参加の意思を確認し、同意が得られた場合は診療医師がカルテ等の記録を元に診療情報を調べて記載したのち、研究代表者に送付した。同時に血液・髄液中のサイトカイン・ケモカインをはじめとするメディエーターや神経組織に対する自己抗体等バイオマーカーの測定を行った。これに関しては臨床情報に関するアンケートとは別に文書による同意を取得し、検体は研究代表者に送付され解析に供された。同意が得られなかった場合、診療医師は研究代表者に年齢・性別・診断名のみを通知し、これは発症率の推定などを目的とした疫学的データとして利用された。

集積された臨床情報は、研究代表者が主に患者背景・検体検査、治療内容・予後を、研究分担者は臨床症状と検体以外の検査を担当して解析した。バイオマーカーの測定は研究代表者が実施した。結果の解釈にあたっては研究協力者である栗屋豊（聖母病院）、塩見正司（大阪市立総合医療センター）らと共に討議を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経センター倫理委員会に疫学研究として審査を申請し承認を得た(「難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断基準作成のための疫学研究」、承認番号:21-9-事2、平成22年1月22日承認)。

インフォームドコンセントについては、診療医師が研究内容を説明したうえで同意を取得した。対象はいずれも未成年者であるため、基本的に代諾者から同意を得たが、同意能力がある場合は本人から同意を取り、それ以外の未成年者についてもわかりやすい言葉で十分説明し、理解が得られるよう努めた。

本研究への参加は任意であり、参加することに同意しても、患者の意思によりいつでも撤回できること、研究に参加しなくても、あるいは同意を撤回しても、治療上いかなる不利益も受けることなどを説明文書に明記した。なお本研究は介入研究ではなく、診療の過程で得られた臨床情報に基づいて行われるため、患者がこうむる危険性や不利益は特にないと考えられた。

個人情報各診療機関において完全に匿名化したうえで研究代表者に送付された。なお研究概要、アンケート用紙、家族への説明同意文書等の文書はホームページからダウンロードできるようにしたが、個人情報に関するセキュリティを考慮し、これらの文書は全てパスワードによる保護を行った。

### C. 研究結果

2010年12月までの時点で集まった症例は5例で、内訳はAERRPS2例、自己免疫性辺縁系脳炎1例、抗NMDA受容体脳炎1例、嗜眠性脳炎1例であった。なお医療機関にアンケートを送付したのは11月であり、これらは実質的に1ヶ月間での症例数である。この他に2007年から2010年までの4年間に我

が国で21例のAERRPS症例が報告されており、このうち学会抄録など臨床情報の記載が十分でなかった8例を除いた13例も今回の研究の対象に含めた。これらを合わせた計15例のAERRPS症例を対象とした。なお関連疾患は各1例のためAERRPSとの比較検討を行うことはできなかった。

15例の臨床症状と検査所見を表1に示す。発症は男児にやや多く、幼児-学童が中心だった。全例で発熱を認めたが、発熱の原因が明らかであったものは3例のみであった。初発症状は大部分がけいれんで、精神症状や不随意運動で発症した例はなかった。発作症状は大部分が眼球偏位、顔面間代であった。髄液細胞増加は半数以上、脳波以上は全例(ほとんどが高振幅徐波)で認められたが、MRIで病初期から異常を認めた例は少なかった。

表1 臨床症状と検査所見

年齢	1-13歳(中央値5歳)
性別	男11:女4
先行する発熱	15/15
発熱から神経症状出現までの日数	0-6日(中央値4日)
初発症状	けいれん 意識障害
発作症状	眼球偏位 顔面間代 四肢間代 無呼吸
髄液細胞増加	8/11(7-16/mm <sup>3</sup> )
脳波異常	11/11
MRI異常	4/11

治療と予後を表2に示す。全例で抗けいれん薬の持続静注量法が行われていた。最初はmizazolamが使用される場合が多いが、多くの場合は効果不十分でbarbiturateの大量持続静注を要していた。またphenobarbital大

量療法の実施率が4割と高かった。mPSLパルス療法をはじめとする免疫調整療法は半数近くで併用されていた。予後は大部分が知的障害を残したが、最重度知的障害を認めたのは2例のみで、急性期に重篤な経過を呈したにもかかわらずIQ80以上で社会復帰を遂げた例もあった。後遺症としてのてんかんは全例に認められたが、適切な抗てんかん薬の投与によりけいれんが抑制された例もあった。

表2 治療と予後

治療	
Barbiturate 持続静注	12/15
Midazolam 持続静注	10/15
Phenobarbital 大量療法	6/15
mPSL パルス療法	6/15
人工呼吸管理	10/10
後遺症	
知能障害	8/11
運動障害	4/10
てんかん	9/9

#### D. 考察

表3にAERRPSの暫定診断基準を示す。今回の検討では従来の報告と概ね一致する経過が見られた。具体的には発症年齢、潜伏期間、初発症状、けいれんの発作症状、髄液・脳波・MRI等の検査所見等である。このことは、暫定診断基準の内容が概ね妥当であることを示している。一方で修正すべき点もいくつか見いだされた。例えば15例中3例はmidazolamが奏効しbarbiturateの持続静注を要さず、このような症例は決して稀ではないと考えられた。従ってbarbiturateの頸静脈的持続投与を必要とするという従来の記述を変更する必要があるかもしれない。また後遺症としてのてんかんは必発ではあるものの、適切な治療により抑制される可能性がある点も再考を要する。急性期の発熱は参考項目に

含まれているが、全例に見られることから必須項目に含めるべきと考えられる。画像所見における前障や視床の信号異常は頻度は低いものの自己免疫性辺縁系脳炎などではあまり見られない所見であることから、参考項目に加える意味がある。

表3 AERRPSの暫定診断基準

#### 1 主要項目

- 1) けいれんや神経疾患を基礎に持たない小児に、けいれんまたは意識障害で急性発症
- 2) 複雑部分発作・二次性全般化発作が頻発、重積し、1週~数ヶ月持続。けいれん抑制にはバルビツレートの経静脈的持続投与により脳波をburst-suppressionに維持することが必要（稀にミダゾラム著効例あり）
- 3) 上述発作が抑制されぬまま難治な部分てんかんに移行

#### 2 参考項目

- 1) 先行感染を有し、2~10日後に神経症状が出現
- 2) 急性期の発熱
- 3) 髄液細胞数または蛋白の軽度上昇（細胞数・蛋白の増加がない場合にもIL-6、ネオプテリンなどの増加例があり）
- 4) 脳波所見：間欠時脳波では急性期に高振幅徐波、その後（多）焦点性棘（徐）波が出現、起始焦点はときに変動、発作時脳波は局所起始でときに二次性全般化
- 5) MRI所見：急性期では正常~軽度脳浮腫、回復期では全般性脳萎縮（ときに急性期MRIのFLAIR画像で海馬などに高信号所見）
- 6) 後遺症として難治性部分てんかんの他、知的障害、記憶障害、精神症状や行動障害、重症例で一部運動障害を残す

治療と予後に関しては、従来の報告との相違点が明らかとなった。本疾患の予後は不良であり、特に急性期症状が重篤である場合は後遺症として高率に重度の知的障害と運動障害を残すのが一般的であった。今回の検討でも知的障害の頻度は高かったが、急性期に極めて重篤な経過を示したにもかかわらず比較的軽度の後遺症にとどまる症例は従来あまり見られなかった点である。その要因として、急性期の積極的な治療により脳障害が軽減されている可能性がある。我々は本疾患に対して脳波モニタリングを行いながら電氣的けいれん活動が抑制されるまで十分量の抗けいれん薬を使用すること、急性期以降はphenobarbital 大量療法などを併用しながら静注薬からの離脱をはかること、免疫調整療法が有効である可能性などを強調してきた。その結果、今回の検討ではこれらを実践した症例が以前より多くなっており、この方法により予後が改善する可能性を示唆するものとして興味深い。

## E. 結論

15例のAERRPS症例の臨床的特徴を解析した結果、従来の報告と概ね一致した結果が得られた。従って従来の暫定診断基準は概ね妥当と考えられ、その骨子を大きく変更する必要はないが、一方で本研究から明らかになった画像所見の特徴などを鑑みて一部修正を行い、新たな診断基準を作成した（別紙2参照）。またphenobarbital 大量療法など本症に有効と考えられる治療法が広く行われるようになっており、同時に重症度から予想されるよりも良好な予後を示す症例が報告されてきていることと関連がある可能性がある。

## F. 健康危険情報

該当事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakuma H, Sugai K, Sasaki M. Acute nonparaneoplastic limbic encephalitis in childhood: a case series in Japan. *Pediatr Neurol.* 2010;43:167-72.
- 2) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand.* 2010;121:251-6.
- 3) 佐久間啓. 小児の自己免疫性脳炎. *日本小児科学会雑誌.* 2010;114:1665-72.
- 4) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎. *小児内科.* 2011;43:506-8.
- 5) 佐久間啓. 粟屋福山症候群. *小児科診療.* 2011;74:986-90.

### 2. 学会発表

- 1) Sakuma H, Saito Y, Sugai K, Sasaki M. Infection-associated encephalitis / encephalopathy in Japanese children. 14<sup>th</sup> International congress of immunology. 2010. 8. 23-27, Kobe.
- 2) 佐久間啓. 自己免疫性脳炎. 第53回日本小児神経学会関東地方会. 2010. 9. 11, 東京.

## H. 知的所有権の出願・登録情報

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

(資料1) AERRPS および類縁疾患の症例に関するアンケート

施設名

識別番号

発症年月

年

月

記載年月

年

月

1 診断

難治頻回部分発作重積型急性脳炎

急性辺縁系脳炎

抗 NMDA 受容体脳炎

嗜眠性脳炎

高次脳機能障害を呈する亜急性脳症

その他

2 患者背景

発症時年齢

歳

ヵ月

性別  男  女

既往歴

特記事項なし  熱性痙攣  てんかん  発達遅滞  発達障害

その他神経疾患

自己免疫疾患

3 発症の誘因

先行感染

なし  インフルエンザ  突発性発疹  水痘  RSV 感染症

マイコプラズマ  溶連菌  その他

潜伏期間

日

その他の誘因

4 症状

意識障害

あり  なし

Japan coma scale

けいれん

なし

全般発作

全身性强直間大発作  ミオクローニー発作  欠神発作

部分発作

眼球偏位  顔面間代  片側四肢間代  強直

意識減損のみ  無呼吸

発作頻度

1回のみ

不随意運動  ミオクローヌス  舞踏運動  アテトーゼ  バリズム  ジストニア

口部ジスキネジア

精神症状

幻覚  興奮  攻撃性  うつ状態  性格変化  情動易変性

行動障害

多動  自閉  性的異常行動

高次脳機能障害

失語  失行  失認

自律神経症状

血圧変動  頻脈/徐脈  膀胱直腸障害

その他

知的退行  記憶障害  睡眠障害  常同運動  中枢性無呼吸  頭痛

運動麻痺  感覚障害  小脳性失調  視覚症状  眼球運動障害



5 合併症

- 腫瘍 卵巣奇形腫 神経芽細胞腫 胸腺腫 その他
- 自己免疫疾患 SLE Sjögren 症候群 橋本病 その他
- その他

5 検査所見

- 血液 汎血球減少 播種性血管内凝固 CRP 上昇(10mg/dL 以上)
- 肝機能障害(AST,ALT 100 以上) 腎機能障害(Cre 2.0 以上)

- 髄液 細胞数 / $\mu$ L タンパク mg/dL
- オリゴクローナルバンド 陰性 陽性 IgG index

- ウイルス学的検査 インフルエンザウイルス HSV HHV-6 HHV-7 EBV
- VZV RSV Rotavirus その他

サイトカイン等

- |      |              |       |       |       |              |              |       |        |
|------|--------------|-------|-------|-------|--------------|--------------|-------|--------|
|      | IL-1 $\beta$ | IL-6  | IL-8  | IL-10 | TNF $\alpha$ | IFN $\gamma$ | NSE   | ネオプテリン |
| 血清   |              |       |       |       |              |              |       |        |
| 髄液   |              |       |       |       |              |              |       |        |
| (単位) | pg/mL        | pg/mL | pg/mL | pg/mL | pg/mL        | pg/mL        | mg/dL | ng/mL  |
| 自己抗体 |              |       |       |       |              |              |       |        |

- 抗 NMDA 受容体(NR1-NR2)抗体 抗 VGKC 抗体
- 抗 GAD 抗体 抗神経抗体(Hu, Ri, Ma 等)
- 抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体 血清 髄液 抗 GluR $\delta$ 2 抗体 血清 髄液

- 脳波 正常 全般性高振幅徐波 局在性徐波 周期性放電(PLEDs 等)
- てんかん性異常波 その他

- 脳 MRI 信号異常 部位 海馬・扁桃核 前障・外包・島皮質 大脳基底核 視床
- 大脳白質 大脳皮質 脳幹 小脳
- 脳浮腫 脳萎縮 その他

6 治療

- 抗けいれん薬 なし バルピタール酸持続静注 ミダゾラム持続静注 ジアゼパム静注
- フェニトイン静注 リドカイン持続静注 その他静注
- 抗ウイルス剤 なし アシクロビル オセルタミビル その他
- 副腎皮質ステロイド なし メチルプレドニゾロン・パルス療法 デキサメサゾン プレドニゾロン
- ガンマグロブリン大量療法 あり なし
- 血漿交換療法 あり なし
- 免疫抑制剤 シクロフォスファミド タクロリムス その他
- その他 エダラボン その他
- 脳低温療法 あり なし
- 人工呼吸管理 あり なし

7 予後

発症後経過観察期間

年            月

転帰

治癒  外来治療中  入院治療中  死亡  フォロー中断

運動障害

歩行可能  自力坐位可能  寝たきり

知的障害

$IQ \geq 80$    $70 \leq IQ < 80$    $55 \leq IQ < 70$    $40 \leq IQ < 55$    $20 \leq IQ < 40$    $IQ < 20$

てんかん

なし

年1回未満  月1回～年1回  週1回～月1回  1日1回～週1回  毎日

ご協力誠にありがとうございました。

## (資料2)

### 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の解説

佐久間 啓 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部研究員)

#### A. 疾患の歴史的背景

1986年に栗屋・福山らは、1) けいれんの既往なく、発熱とともに急性に発症し、急性期群発、重積化する難治な複雑部分発作および二次性全般化を主徴とする、2) 急性期より回復・慢性期までこれらの発作が持続し、いつから後遺症としてのてんかん発作が発症したか判断が難しい、3) 各種精力的な検索をしても原因不明、などの特徴を持つ脳炎・脳症後てんかんの存在を指摘し、1986年に「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」として報告した。一方1988年に塩見らは、急性期にバルビタール療法以外では抑制できない、規則的に反復するけいれんが特徴である脳炎を「頻回の痙攣を伴う脳炎」として報告した。2001年に我々は両者を包括した英語名として **Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)** が提唱し、さらに2007年になって統一された日本語名を難治頻回部分発作重積型急性脳炎とした。

#### B. 疫学

有病率は不明であるが、過去に50例以上の症例報告があり、さらに原因不明の脳炎・脳症あるいはてんかんと診断されているケースも相当数あると思われる。性差は明らかでなく、年齢は小児では1歳から15歳まで幅広く分布し成人例も存在する可能性がある。家族発症例は報告されていない。既往歴は熱性痙攣や軽度の発達遅滞を除いて、神経学的異常を持たない健常児に発症する。

#### C. 臨床症状

大多数の例で発熱を伴う先行感染を認め、具体的にはインフルエンザや上気道炎など非特異的なウイルス感染が多い。先行感染の2〜10日(平均5日)後に神経症状が出現し、初発症状はけいれんまたは意識障害である。急激に発症して1週間程度でピークに達した後徐々に改善するという一峰性の経過を示すのが通例である。病期に関して、発症後バルビタール静注を要する時期を脳炎期、以後をてんかん期と呼び便宜的に区別している。

発熱はほぼ例外なく認められ、脳炎期に感染など明らかな原因を欠く持続性の発熱が見られる例もある。また間欠的に発熱する症例では、発熱に伴ってけいれんが群発するという経過が特徴的である。

##### a) けいれん

難治かつ頻回の部分発作が本疾患の中核症状であり、部分発作のない例は本症とは言えない点を明記したい。具体的な症候としては、眼球偏位、片側顔面間代が特徴的である。これらのいずれかより始まった後に片側肢の間代けいれん、さらには二次性全般化へと進展するパターンが多い。左右非対称の強直発作や向反発作も見られる。また運動症状を伴わず意識減損、無呼吸、顔面紅潮のみを呈する場合もある。発作の多くは微細な症状であるため臨床的に見逃されている可能性があり、発作頻度を正確に把握するためには急性期に1時間以上連続して脳波記録を行い発作時脳波を捉えることが望まれる。

個々のけいれんの持続時間は1～5分と短いものが多く、薬物を使用しなくても自然に頓挫しうる。しかし発症後頻度が急速に増加し、1週間以内にピークに達する際には15分に1回以上と極めて頻発する。5～15分の周期でけいれんが規則的に反復するパターンは本症に特徴的である。

けいれんは極めて難治であり、特に脳炎期には通常の抗てんかん薬はほとんど奏効しない。ジアゼパムやフェニトインの効果はあっても一過性で、ミダゾラム持続静注でも完全に抑制できない場合が多い。この時期にはペントバルビタールなどのバルビツレート持続静注が唯一有効な治療と考えられている。けいれんの完全抑制にはペントバルビタールで5mg/kg/時以上の大量投与を必要とする場合が多く、脳波をburst suppressionあるいはcomplete suppressionにまで到達させなければならない。

脳炎期早期にはバルビツレートを僅かに減量するだけでもけいれんを誘発し、これらの薬剤に対する高い依存性を示すが、やがて徐々にバルビツレートの減量が可能となる。しかしこの間も発作が完全に抑制されることはまずない。通常脳炎後てんかんにおいては、脳炎発症後数ヶ月～数年の潜伏期を経ててんかんを発症するのが一般的であるが、本症では潜伏期を持たず、脳炎期からてんかん期へ連続的に移行するのが重要な特徴である。後遺症としてのてんかんの症状も脳炎期と同様の部分発作である場合が多い。

#### b) その他の神経症状

意識障害を認める場合が多いが、多くは群発するけいれんあるいは薬物による鎮静の影響により、意識障害の程度を正確に把握することは困難である。脳炎期後半の回復過程になると、大多数の例で知能障害が明らかとなる。この時期には情動不安定・性格変化などの精神症状、記憶障害、多動・自閉などの行

動異常、失認などの高次脳機能障害を認める場合があるが、辺縁系脳炎のように初発症状として現れることはない。一部では一過性の不随意運動を認める場合がある。

#### D. 検査所見

##### a) 血液・尿検査

本症に特異的な異常所見はなく、発症時には一般血液・尿検査は正常である場合が多い。乳酸・ピルビン酸、アンモニア、アミノ酸分析、有機酸分析等の代謝学的検査はいずれも正常である。フェリチンの上昇を認める例が多く、慢性炎症の存在を反映している可能性がある。

##### b) 髄液検査

髄液では脳炎期に単核球優位の軽度の細胞増加を約半数に認め、蛋白上昇を認める例もある。神経特異的エノラーゼ(NSE)は軽度上昇にとどまり、本疾患では神経細胞の崩壊は顕著でないことを示唆している。またネオプテリンの上昇例が多く、Th1リンパ球の活性化を見ている可能性がある。

##### c) ウィルス・免疫学的検査

単純ヘルペスウィルスをはじめとする各種ウィルスは髄液でPCR法やウィルス分離等を行っても検出されない。従って先行感染は認めるものの本症の病態はウィルスの直接浸潤ではなく、感染後の自己免疫機序に基づいている可能性が高い。炎症性サイトカインであるIL-6が髄液で上昇する場合があるが高度の上昇は稀である。自己抗体として抗グルタミン酸レセプターε2(GluRε2)抗体が約半数で陽性となるが、これが病態に直接関連するかどうかについては今後の研究を待つ必要がある。

##### d) 脳波

脳波検査は本症の診断に必須である。脳炎期には他の脳炎と同様に全般性の高振幅徐波

を示す場合が多い。発作時脳波は棘波またはθ波がバースト状に出現し、周辺に拡大して二次性全般化する場合もある。発作焦点は一定の傾向を有さず大脳全体に幅広く分布し、同一記録内で複数の起始部位を有したり、交代性けいれんを認める場合もある。5～15分の周期で1～5分のけいれんが規則的に反復する様子が捉えられることがある。てんかん期には多焦点性棘波が出現し、棘波の焦点はしばしば移動する。

#### e) 神経画像

脳MRIは特徴的な異常所見に乏しい。脳炎期には軽度の浮腫を除き異常を認めない場合が多い。海馬、扁桃体など辺縁系にT2強調画像やFLAIR法で高信号の病変を認める場合があるが、本疾患に特徴的と言えるものではない。両側前障に高信号を認める例があり、また大脳皮質・白質に散在性の高信号を認めたとする報告もある。てんかん期には多くの症例で全般性の脳萎縮が認められる。

#### E. 治療

脳炎期にはけいれんは極めて難治であり、先に述べたようにバルビツレートの大量持続静注がけいれん抑制に唯一効果を期待できる治療である。この方法でも完全抑制には至らない場合もあるが、何らかの効果を示す場合が多い。一方ベンゾジアゼピン系静注薬の効果はあっても一過性または部分的で、稀に著効例を認める程度である。リドカインやフェニトインの静注も無効である。

長期間にわたるバルビツレート大量持続静注は、呼吸循環抑制に加え敗血症等の重症感染症や無気肺などの深刻な合併症をもたらす。しかし同剤を僅かに減量するだけでもけいれんが再発して再増量を余儀なくされる場合が多い。時間の経過とともに易けいれん性は徐々に弱まることが多く、バルビツレート

の減量が可能となる。この段階で静注薬からの離脱をはかる際に、非経静脈的フェノバルビタール大量療法がしばしば有効である。またてんかん期に入ると臭化カリウム、ゾニサミド、クロナゼパムなどが一定の有効性を示す場合が多いが、カルバマゼピン、バルプロ酸は無効である。

本疾患の原因として免疫学的機序が推定されることから、ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン静注療法などが試みられている。急性辺縁系脳炎の場合のような著明な効果は期待できないが、一部で有効例が報告されている。血漿交換や脳低温療法が試みられたケースは報告されていない。

#### F. 予後

てんかんを残す点は本疾患の必須事項であるが、これらはいずれも難治であり抗てんかん薬を用いても完全に抑制できない場合が多い。てんかんの発作型は脳炎期と同様に部分発作が中心である。

またてんかん以外の神経学的後遺症も高率である。多くの例で知的障害を残し、その程度は様々である。また性格変化や情動不安定などの精神症状、記憶障害、多動、失認などを認める場合もある。運動障害は知能障害と比べ相対的に頻度は低いが、重症例では歩行不能など重度の運動障害を残す。

#### G. 鑑別診断

本疾患は今のところ原因不明であり、診断のためには既知の疾患を除外することが前提となる。具体的には各種の急性脳炎やウィルス関連脳症、代謝性疾患、てんかんなどで、これらを否定するために一般血液・髄液検査の他にウィルス・代謝学的検査、各種炎症マーカーや自己抗体、さらに脳波・頭部MRI・SPECTなどが行われるべきである。

この中でもいわゆる辺縁系脳炎と呼ばれ

る一群との鑑別が最も問題になる。これらの中には傍腫瘍性辺縁系脳炎、急性可逆性（非ヘルペス性）辺縁系脳炎（ARLE）、若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎（AJFNHE）が含まれる。本疾患で腫瘍の合併が報告された例はない。ARLEの一部は抗voltage-gated K<sup>+</sup> channel(VGKC)抗体陽性の急性辺縁系脳炎と考えられ、AJFNHEは卵巣奇形種を伴い抗NMDAレセプター抗体陽性の急性辺縁系脳炎とほぼ同一であることがわかってきているが、本疾患で今までこれらの自己抗体を測定したケースはない。しかしARLEとAJFNHEは一般に精神症状または記憶障害で発症するが本疾患でこのようなことはない。また治療への反応性に関しても、ARLEはステロイドなどの免疫調整療法によく反応し、AJFNHEでも腫瘍摘出にステロイドを併用することにより改善するなどいずれも予後良好とされているが、本疾患では免疫調整療法への反応は乏しく、大部分で神経学的後遺症を残す点も大きな違いである。さらに本疾患ではけいれんが中核症状であり、けいれんの特徴が均一かつ特異的であることに着目すると、その独自性が浮き彫りになると考えられる。本疾患では脳波所見などより、病変は辺縁系に限らずより広範な部位が傷害されていることが示唆される。

#### H. 文献での報告

我が国ではこれまでに症例報告を中心に70例以上が確認されている。さらに本疾患と類似の症例は海外でもいくつか報告されている。本疾患における難治頻回の痙攣重積はrefractory status epilepticusと表現されている場合が多く、ヨーロッパからの報告ではcatastrophicという用語がしばしば用いられる。また原因については脳炎後てんかんあるいはてんかん性脳症として捉えられている報告が多いが、Kramerらは発症機序を考慮し

て「脳炎」という解釈を示している。これら全てが本疾患と同一であるわけではないが、少なくとも類似の疾患は世界中に存在する可能性は高い。

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の非典型例に関する研究

研究分担者 齋藤 義朗（国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科医長）

研究代表者 佐久間 啓（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部研究員）

研究要旨

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の非典型例として、①類似の臨床経過を示したが、最終的に急性辺縁系脳炎と診断された例、②画像上著しい破壊性病変を認めた重症例、③血球貪食症候群を合併した例、の3例を取り上げて検討した。本症の中には多彩な臨床像を呈する症例が存在することが確認された。一方で、これらは本疾患の病態生理に関する様々な示唆を与える重要な症例とも考えられた。

A. 研究目的

現在、AERRPS の診断は臨床的診断基準に基づいて行われるが、その際に臨床的特徴はAERRPS に極めて類似するものの厳密には診断基準を満たさない症例にしばしば遭遇する。これらの中には急性辺縁系脳炎や抗 NMDA 受容体脳炎など AERRPS の近縁疾患と診断され、相互のオーバーラップを示唆する症例が多い。一方で、既知の疾患のいずれにも該当せず、AERRPS の非典型例としか言いようがない症例も少なからず存在する。これらの症例を個別に検討することで、AERRPS という疾患概念の枠組みを再検証する。

B. 研究方法

対象は2006年から2010年に我が国において「AERRPS との関連が疑われるが診断基準を満たさない」症例として報告された2例と、AERRPS に血球貪食症候群を合併した1例である。

C. 研究結果

症例①：9歳男児。発熱に伴う意識障害で発

症し、その後けいれんと精神症状も出現。けいれんは重積状態となり薬剤抵抗性の複雑部分発作や全身強直間代発作が頻発したため pentobarbital の持続静注を必要とした。髄液ではタンパクが軽度上昇し、また血清フェリチンが異常高値を示した。経過中 MRI にて両側前障に FLAIR 高信号を呈する病変を一過性に認めた。神経学的後遺症を残さず治癒した。  
症例②：11歳男児。発熱4日目よりけいれん重積状態となり、顔面を含む半身けいれんが頻発。Thiopental 大量投与により発作は抑制されたが、減量により再燃し難治な経過を示した。MRI にて両側後頭葉と海馬に FLAIR 高信号域を認めた。内科的治療ではけいれんのコントロールがつかないため、発作の主な焦点と推定された左後頭葉の切除術を行った。病理所見は皮質・白質の海綿状変性と、好中球を中心とした炎症性細胞浸潤、ミクログリア結節を認めた。

症例③：12歳女児、入院5日前から発熱、頭痛があり、入院3日前に白血球  $2700/\mu\text{l}$ 、血小板  $10.9$  万/ $\mu\text{l}$  と血球減少があり、翌日には白血球  $1900/\mu\text{l}$ 、血小板  $7.4$  万/ $\mu\text{l}$  まで低下

した。入院当日、全身性強直性痙攣が出現、翌日に自発呼吸停止し人工呼吸器管理となった。当初辺縁系脳炎を疑ったが、片側顔面の部分発作の重積状態となり、脳波では suppression burst を呈し、チオペンタール持続投与 (9mg/kg/h) を約 2 ヶ月間行い、発作抑制に至った。遷延する発熱、血球減少、高フェリチン血症 (23000ng/ml)、高トリグリセリド血症 (298mg/dl)、可溶性 IL-2 レセプター (4400U/ml)、骨髄での血球貪食像から、HLH (Hemophagocytic lymphohistiocytosis) と診断し、ステロイド、シクロスポリンで治療した。

#### D. 考察

症例①は難治なけいれんから AERRPS が疑われたが、画像所見などから最終的に急性辺縁系脳炎と診断された症例である。急性辺縁系脳炎、抗 NMDA 受容体脳炎、嗜眠性脳炎などはいずれも発症に自己免疫の関与があり、臨床的特徴の一部が AERRPS とオーバーラップすることから、我々は AERRPS をこれらの自己免疫性脳炎の近縁疾患と位置づけている。中でも急性辺縁系脳炎は辺縁系由来のけいれんが主要症状の一つであり、これらが難治化する例では AERRPS との鑑別が問題となる。急性辺縁系脳炎では精神症状と記憶障害が特徴的であるが、AERRPS ではこれらの症状は少なくとも急性期に前面に出ることは稀であり、臨床症状から概ね鑑別は可能である。しかしその線引きは曖昧であり、明確化する必要があるのは事実である。欧米では急性辺縁系脳炎の診断において抗 Hu 抗体や抗 VGKC 抗体など自己抗体の証明が重視されるが、我が国においてはウイルス性脳炎など他の原因による脳炎も急性辺縁系脳炎の概念に含まれる結果、その疾患概念が拡大解釈される傾向にあると思われる。相互の重複を避けるためにはより疾患特異的なマーカーを確立することが重要である。

症例②は臨床経過からは重症 AERRPS と考えられるが、画像上著しい破壊性病変を認めた症例である。なお同様に AERRPS に類似した経過を示したが大脳皮質に著しい信号異常を呈した症例も報告されている。一般に AERRPS における神経画像所見は、海馬・前障・視床などに T2 延長病変が出現することは知られているが、甚だしい異常を呈することは少ない。本症例ではてんかん外科手術が実施され病理組織が得られているが、強い壊死と炎症細胞浸潤が認められ画像所見と一致する所見であった。AERRPS における神経病理学的所見の報告はなく、本例で見られた病理所見が AERRPS と異質なもののなのか、程度の差こそあれ AERRPS に共通してみられるものののかは不明である。しかし AERRPS の背景に炎症の存在が疑われていることから、重篤な例ではこのような破壊性変化を呈する可能性は否定できない。

症例③は血球貪食症候群を合併した症例で、この場合も②と同様に「既知の神経疾患を除外する」という規定に抵触する恐れがある。しかし血球貪食症候群は神経疾患ではなく、神経系の合併症は数多く認めるがこれらに対しては髄膜炎など独立した疾患名の併記を認めている。また AERRPS の症例の中には血清フェリチンやネオプテリンの上昇など食細胞系の異常な活性化を示す検査所見を呈することが少なくなく、AERRPS の病態生理が血球貪食症候群と密接に関連している可能性も否定できない。これらの事実から本症例は AERRPS と診断することが可能と判断したが併存疾患の問題に関しても今後の症例の集積を通じて検討を重ねたい。

#### E. 結論

AERRPS の中でも多彩な臨床像を呈する症例が存在することは、一方では AERRPS という疾患概念の独立性にさらなる検討の余地が



あることを示しているが、病態生理に関する  
様々な示唆を与える重要な症例とも考えられ  
た。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakuma H, Awaya Y, Shiohira M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M.	Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis.	Acta Neurol Scand	121	251-6	2010
Sakuma H, Sugai K, Sasaki M.	Acute nonparaneoplastic limbic encephalitis in childhood: a case series in Japan.	Pediatr Neurol	43	167-72	2010
佐久間啓	小児の自己免疫性神経疾患 脳炎を中心に.	日本小児科学会雑誌	114	1665-72	2010
佐久間啓	特異な脳炎・脳症後てんかんの一群 (栗屋-福山)	小児内科	43	506-8	2011
佐久間啓	栗屋福山症候群	小児科診療	74	986-90	2011

# Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis

Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand*: 2010; 121: 251–256.

© 2009 The Authors Journal compilation © 2009 Blackwell Munksgaard.

**Objective** – We conducted a nationwide multicenter study in Japan to elucidate the clinical and laboratory characteristics of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS). **Materials and methods** – Clinical and laboratory features, treatment, and outcome were assessed using a structured questionnaire. **Results** – Twenty-nine children were enrolled in the study. Refractory and repetitive partial seizures accompanied by fever were the cardinal clinical features. Partial seizures consisted principally of eye deviation or facial twitching, being periodically repeated during the acute phase. These seizures were refractory to conventional anticonvulsants and were only suppressed by high-dose intravenous barbiturate administration. Rhythmic activities on electroencephalography and non-specific cerebral atrophy on neuroimaging were common. Serum or cerebrospinal antibodies against GluR $\epsilon$ 2 were positive in six patients. General prognosis was unfavorable due to intractable epilepsy and cognitive deficits. **Conclusion** – Based on the peculiar and homogenous features, AERRPS can be regarded as a distinct clinical entity.

**H. Sakuma<sup>1</sup>, Y. Awaya<sup>2</sup>,  
M. Shiomi<sup>3</sup>, H. Yamanouchi<sup>4</sup>,  
Y. Takahashi<sup>5</sup>, Y. Saito<sup>1</sup>, K. Sugai<sup>1</sup>,  
M. Sasaki<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Seibo International Catholic Hospital, Tokyo, Japan; <sup>3</sup>Department of Infectious Diseases, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan; <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan; <sup>5</sup>National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

Key words: AERRPS; epilepsy; status epilepticus

H. Sakuma, Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawa-Higashicho, Kodaira, Tokyo, Japan  
Tel.: +81 42 341 2711  
Fax: +81 42 344 6745  
e-mail: sakumah@ncnp.go.jp

Accepted for publication March 11, 2009

## Introduction

Acute encephalitis/encephalopathy in children is often associated with seizures, and status epilepticus (SE) is one of the presenting symptoms. In most cases, seizures appear transiently during the acute phase and can be controlled by standard therapy. However, 2.7–6.7% of the central nervous system (CNS) infection results in the evolution of epilepsy (1). This ‘post-encephalitic’ epilepsy is characterized by intractable partial seizures associated with mesial temporal sclerosis and cognitive impairment (2). Post-encephalitic epilepsy is observed after a latent period of several months or years (3).

In contrast, in some cases with intractable epilepsy following encephalitis exists, without any latent period. This population was first recognized by Awaya et al. in 1986, and has been subsequently reported in Japan as ‘acute encephalitis with

refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)’ (4, 5). AERRPS has three cardinal features in common: (i) acute encephalitis of unknown origin, without underlying developmental delay or prior unprovoked seizures; (ii) presenting with repetitive and refractory partial seizures during the acute phase, referred to as ‘refractory partial SE’, which is followed by, (iii) continuous transition to intractable epilepsy without a latent period. It is distinct from encephalitis or acute neurological insults of known origin (shown in Table 1). AERRPS has not been perceived in Western countries, although it is widely recognized in Japan. Moreover, systematic analyses with regard to detailed clinical characteristics of AERRPS have not been performed.

In the present study, we describe the clinical characteristics of 29 patients with AERRPS based on the data of the first nationwide multicenter study conducted in Japan. These cases have some

**Table 1** Differential diagnosis of AERRPS

<i>Viral encephalitis and virus-associated encephalopathy</i>	
	Herpes simplex encephalitis
	Japanese encephalitis
	Acute necrotizing encephalopathy
	Acute encephalopathy with late reduced diffusion
	Acute infantile encephalopathy
	Predominating over frontal lobe
<i>Acute limbic encephalitis</i>	
	Paraneoplastic
	Non-paraneoplastic
	Anti-VGKC antibody associated
	Anti-NMDA-R antibody associated
	Miscellaneous
<i>Metabolic encephalopathy</i>	
	Organic aciduria
	Urea cycle disorder
	Fatty acid oxygenation disorder
	Mitochondrial disease
<i>Epilepsy</i>	
	Rasmussen's encephalitis
	Migrating partial seizures in infancy
	Other known acute neurological insults

peculiar features in common; such as acute onset of extremely refractory and repetitive partial seizures, presumed autoimmune inflammatory pathomechanism, and poor neurological outcomes.

### Patients and methods

Among acute encephalitis of unknown origin in childhood, AERRPS was defined as those fulfilling three aforementioned features. Acute neurological illnesses of known origin (shown in Table 1) were extensively studied and thus were excluded.

This is a retrospective, multicenter, questionnaire-based study. First, we inquired from principal medical institutions whether or not they had experience on cases identical to or analogous to AERRPS. Of 85 institutions consulted, 22 of them responded to us. Then, we sent a detailed multiple-choice-based questionnaire to these institutions, and they agreed to participate in our study. The items in the questionnaire included patient profiles, precipitating factors before onset, seizure types and their duration, concomitant neurological symptoms, blood and cerebrospinal fluid (CSF) studies, electrophysiological and neuroradiological findings, treatments and their efficacy, and outcomes.

There were 39 cases collected from 22 hospitals between 1990 and 2006. After a careful review of the cases, 10 were concluded not to be identical to AERRPS and thus excluded for the following reasons: one had no partial seizure; four required neither intravenous barbiturates nor benzodiazepines to alleviate seizures; two did not develop

subsequent epilepsy; three were diagnosed as acute limbic encephalitis; and one had insufficient medical records. Consequently, 29 patients fulfilled the criteria for AERRPS and were included in the study. Tables S1–S3 detail the clinical characteristics and investigations of the patients with AERRPS. Clinical details of Patients 22–24 have been reported previously (6). Case reports of patients 7, 9, 12, 14, 29, and 25 have also been published elsewhere in Japanese journals. Because of the retrospective nature of the study, written informed consent was not always acquired.

Seizures were classified according to the revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures from the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (7). Routine blood and CSF studies, electroencephalography (EEG) and magnetic resonance (MR) imaging were performed in all patients. Serum and CSF antibodies against glutamate receptor epsilon 2 subunit (GluR $\epsilon$ 2) were analyzed as previously described (8). With respect to the efficacy of treatment, we used the following scale according to the reduction in seizure frequency: complete (seizure free), excellent (seizure reduction of 75% or more), good (50–75% reduction), and poor (50% or less reduction).

### Results

#### Patient profiles

Among the 29 patients (M:F = 19:10), the age of disease onset ranged from 1 to 14 years ( $6.8 \pm 4.0$ ). Fourteen patients were at their school age. The family histories of the patients were unremarkable. Four patients had experienced febrile convulsions but none had underlying epilepsies or other neurological abnormalities.

#### Precipitating factors

Out of the 29 patients, 26 bore evidence of antecedent febrile illness before the onset of neurological symptom. The latency between antecedent fever and the onset of neurological symptoms was  $4.9 \pm 2.3$  days (range: 2–10 days).

#### Characteristics in the acute phase

The acute phase was defined as the period during which patients presented with persistent fever or necessitated continuous anticonvulsant infusion to suppress seizures or both as described below. The duration of this phase ranged from 15 to 312 days.