

201024105A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**重症・難治性急性脳症の
病因解明と診療確立に向けた研究**

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水口 雅

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究	
水口 雅	3
診断基準	11
急性脳症の全国実態調査	13
II. 分担研究報告	
ヒトヘルペスウイルス6型に伴う痙攣重積型急性脳症に関する研究	
岡 明	37
Dravet 症候群における急性脳症	
奥村彰久	41
新型インフルエンザ感染後に幻覚妄想状態が遷延し血液、髄液中 oseltamivir 濃度が高値であった 15 才女児例	
久保田雅也	47
痙攣重積後急性脳症に続発するてんかんの特徴	
斎藤義朗	51
神経画像による急性脳症の診断・病態解析に関する研究	
高梨潤一	55
重症・難治性急性脳症の病因解明へ向けた遺伝子解析	
廣瀬伸一	59
急性脳症 40 例の臨床的検討	
山形崇倫	67
先天性副腎皮質過形成に合併する急性脳症	
山内秀雄	75
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	77
IV. 研究成果の刊行物・別刷	85

I. 総括研究報告

重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究

研究代表者 水口 雅（東京大学大学院医学系研究科 発達医科学 教授）

研究要旨

重症・難治性急性脳症の病因を解明し診療を確立する目的で、急性壊死性脳症（ANE）と遅発性拡散低下をともなう急性脳症(AESD)に重点を置いて研究を行った。ANE、AESD および可逆性脳梁膨大部病変をともなう軽症脳炎・脳症(MERS)の診断基準を作成し、全国アンケート調査を行って罹病率を推定し、年齢、先行感染の病原体、予後が症候群により異なることを明らかにした。急性脳症の遺伝学的解析を進め、複数の遺伝子の変異・多型の関与を解明した。ANE、AESDの重症度スコアと症例データベースの作成に着手した。

研究分担者

岡明（杏林大学医学部教授）
奥村彰久（順天堂大学医学部准教授）
久保田雅也（国立成育医療研究センター
病院医長）
齋藤義朗（国立精神・神経医療研究セン
ター病院医長）
高梨潤一（亀田総合病院部長）
廣瀬伸一（福岡大学医学部教授）
山形崇倫（自治医科大学医学部教授）
山内秀雄（埼玉医科大学医学部教授）
研究協力者
齋藤真木子（東京大学大学院医学系研究
科助教）
星野英紀（国立成育医療研究センター
病院医員）
高橋寛（東京大学医学部附属病院助教）

A. 研究目的

急性脳症は小児期に多く、各種のウイルス感染症を契機として発症する。罹病率は低い、急激に発症し、しばしば治療に抵抗して死亡をもたらしたり、特有の後遺症を生じてリハビリテーションを困難とする

ため、医学的・社会的に大きな問題である。

急性脳症の臨床像は多彩である。最重症の病型は多臓器不全を合併し難治性で致死率が30%に及ぶのに対し、軽症の病型は無治療で軽快する。急性脳症の分類には病原ウイルスによる分類（インフルエンザ脳症、HHV-6脳症など）と臨床病理学的特徴にもとづく分類（急性壊死性脳症（以下ANE）、遅発性拡散低下をともなう急性脳症（以下AESD）など）がある。このうちインフルエンザ脳症に関しては1999年以来、新興・再興感染症研究インフルエンザ脳症研究班が研究を進め、2009年には改訂版インフルエンザ脳症ガイドラインを刊行した。しかし従来、HHV-6など他のウイルス性急性脳症に関する全国的・組織的研究は乏しい。またインフルエンザ脳症ガイドラインに示された治療方針は現在、ANE、AESDなどの病型に関わらず画一的であり、軽症例で過剰な治療となる可能性がある反面、重症例における効果はしばしば不十分である。

研究代表者らはANEの疾患概念を1995年に提唱・確立し、その後もAESDやその近縁概念・亜型の分類・整理を進め、各々の病理・病態を解明してきた。その成果と

して最近、急性脳症の分類に関する研究者間のコンセンサスがおおよそ得られた。本研究は、このような機運をとらえ、重症・難治性の病型の診断・治療の確立・向上を目指す。ANE、AESD など個々の病型（症候群）ごとに診断基準を作成し、臨床・検査・画像所見を集積・解析し、重症度判定のためのマーカーを見だし、治療法の共同研究のプロトコール・システムを準備する。さらにANE、AESDの遺伝要因解明のため、遺伝子研究の検体を収集し、解析を進める。

B. 研究方法

急性脳症の代表的病型（症候群）として、下記の4つがある。

- (1)急性壊死性脳症（ANE）
- (2)遅発性拡散低下を呈する急性脳症（AESD）
- (3) Hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群(HSES)：脳症、高体温、低血圧、出血傾向。診断基準がやや不明確であり、再検討を要する。
- (4) 可逆性脳梁膨大部病変をともなう軽症脳炎・脳症（MERS）：典型群は軽症。

班員で検討した結果、ANEとAESDを主な対象とした。MERSについても診断基準を作って、アンケート調査にかけることとした。HSESについては別の計画を組み、山内らが取り組むこととした。

1. 診断基準の作成（水口、奥村、高梨）

過去の論文およびインフルエンザ脳症ガイドライン所収の診断基準をもとに、検討・改訂を行った。

2. アンケート調査（水口ほか全員）

上記診断基準を用いて、おおまかな罹病率推定の参考とする目的で2010年6月、小児科入院病床を有する日本全国の小児科専門医研修病院(520施設)を対象として、簡易なアンケート調査を実施した。調査項目は以下のとおりである。

I. 2007年4月以降の3年間において診療した急性脳症の症例数。

II. 各症例の発症年月、年齢、性別、病型、病原ウイルス、予後

3. 遺伝学的研究（水口、廣瀬、山形）

従来の研究結果から急性脳症の多くの病型は多因子遺伝と推測される。今年度は各

病型の遺伝子解析用検体を収集しつつ、候補遺伝子（CPT-II、SCN1A、RANBP2など）に標的を絞った解析を行った。

4. 重症度スコアの作成と症例データベース作成（奥村、高梨ほか全員）

班会議で議論の結果、AESDとANEの各々につき独自の方法を進めることとした。

4-A. AESDの重症度スコアとデータベース（高梨、齋藤、山内ほか全員）

AESDでは発症直後の数日間、確定診断できない例がほとんどである。このため急性期の重症度スコア作成には試行錯誤が予想され、データベースも詳細な情報を要する。その反面、罹病率が高いため、症例数の確保は比較的容易である。これらの理由により、全国アンケート調査でなく班員・研究協力者の施設の症例を集積して詳細なデータベース（臨床、検査、画像）を構築し、これを用いて重症度スコアの作成と評価を行うこととした。

4-B. ANEの重症度スコアとデータベース（奥村、水口）

ANEについては従来の研究により発症直後の診断が可能であり、予後予測因子（重症度スコアの構成因子）についても見通しが立っている。その一方、ANEの罹病率は近年低く、症例数が少ない。これらの理由により、重症度スコアは過去に構築されたデータベースをもとに作成し、その妥当性の検討を、全国アンケートの二次調査で集めた症例を対象に行うこととした。

なお、AESDとANEの治療法の共同研究に向けたプロトコール案の作成と、登録システムの立ち上げは、平成23年度の研究課題である。平成22年度はデータベース作成と連動した形で、その準備作業を進めた。

【倫理面への配慮】

急性脳症の疫学調査については、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得て実施した。遺伝子解析に関しては、東京大学大学院医学系研究科・医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会における審査を受け、承認を得て実施した。本人及び保護者に対し、当該の検査の目的、不利益、危険性について十分に説明し同意を得られた場合についてのみ研究を進めた。

C. 研究結果

1. 診断基準の作成

ANE、AESD および MERS の 3 病型に関する診断基準が定められた（添付資料、東京大学発達医科学ホームページ）。

2. アンケート調査：急性脳症の疫学

265 病院より回答があった。急性脳症でない症例（急性散在性脳脊髄炎など）を除外した後、集計された急性脳症の患者数は 983 人であった。調査期間が 3 年間、アンケート回収率が約 50%であることを考慮すると、日本国内における急性脳症の 1 年あたり症例数（罹病率）は 400 人から 700 人の範囲内と推定された。

性別は男児 497 人（51%）、女児 477 人（49%）とほぼ同数であった。年齢分布は広く、思春期にまで及んだが、0～3 歳の乳幼児に最も多かった。平均 4.0 歳、標準偏差 3.7 歳、中央値 3 歳であった。

病原別ではインフルエンザが 263 人（27%）と最も多く、ついで HHV-6（168 人、17%）、ロタウイルス（40 人、4%）、RS ウイルス（17 人、2%）、ムンプス（9 人、1%）の順であった。腸管出血性大腸菌、サルモネラなどの細菌が 16 人（2%）、マイコプラズマが 9 人（1%）に見られた。また重複感染（HHV-6 と RSV、ロタウイルスとキャンピロバクターなど）が 5 人に見られた。

予後は、治癒が 552 人（56%）、後遺症（軽／中）が 218 人（22%）、後遺症（重）が 133 人（14%）、死亡が 55 人（6%）であった。

2-a AESD の疫学

AESD は全病型の中で最も頻度が高かった（282 人、29%）。性別は男児 114 人（41%）、女児 167 人（59%）であった。年齢分布は乳幼児期に集中していた（図 1）。平均 1.7 歳、標準偏差 2.1 歳、中央値 1 歳であった。病原別では HHV-6 が 108 人（38%）と断然多く、ついでインフルエンザ（27 人、10%）、HHV-7（5 人、2%）、ロタウイルス（4 人、2%）、RS ウイルス（4 人、2%）の順であった。細菌感染症はなかった。予後は、治癒が 81 人（29%）、後遺症（軽／中）が 116 人（41%）、後遺症（重）が 71 人（25%）、死亡が 4 人（1%）と、後遺症が多く死亡が少なかった。

AESD:年齢

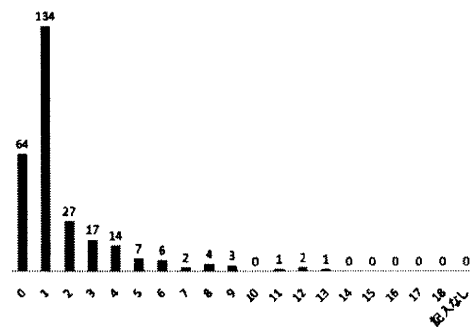


図 1 AESD の年齢分布

2-b ANE の疫学

ANE は全病型の中で第 3 位の頻度であった（39 人、4%）。性別は男児 23 人（59%）、女児 16 人（41%）であった。年齢分布は乳幼児期に多いが、AESD より高年齢側にずれていた（図 2）。平均 3.3 歳、標準偏差 3.4 歳、中央値 2 歳であった。病原別ではインフルエンザが 16 人（41%）と断然多く、HHV-6（8 人、20%）がこれに次いだ。細菌感染症はなかった。予後は、治癒が 5 人（13%）、後遺症（軽／中）が 9 人（23%）、後遺症（重）が 13 人（33%）、死亡が 11 人（28%）と、死亡と後遺症がともに多く、治癒は少なかった。

ANE:年齢

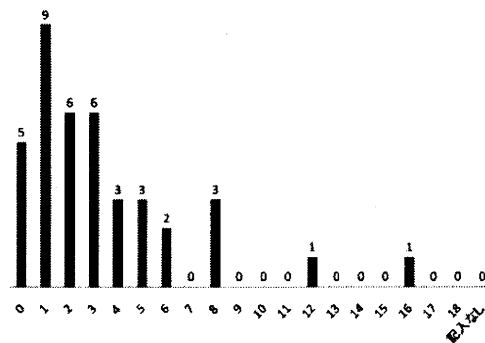


図 2 ANE の年齢分布

2-c MERS の疫学

MERS は AESD について第 2 位の頻度であった（153 人、16%）。性別は男児 80 人（52%）、女児 69 人（45%）であった。年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均 5.6 歳、標準偏差 3.7 歳、中央値 5 歳と、AESD や ANE より高年齢であった。病原別ではインフルエンザが 53 人（34%）と最も多く、ロタウイルス（18 人、

12%)、ムンプス (6 人、4%) がこれに次いだ。HHV-6 (3 人、2%) は少なかった。細菌感染症が 5 例 (3%) あった。予後は、治癒が 138 人 (90%)、後遺症 (軽/中) が 11 人 (7%) であり後遺症 (重) と死亡はともに零、予後良好であった。

2-d インフルエンザ脳症の疫学

インフルエンザウイルスは全病原中で最も多かった (263 人、17%)。性別は男児 153 人 (58%)、女児 109 人 (42%) であった。年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均 6.3 歳、標準偏差 3.4 歳、中央値 6 歳と、高年齢であった。病型別では MRES が 53 人 (20%) と最も多く、AESD (27 人、10%)、ANE (16 人、6%) がこれに次いだ。予後は、治癒が 199 人 (76%)、後遺症 (軽/中) が 22 人 (8%)、後遺症 (重) が 22 人 (8%)、死亡が 18 人 (7%) と、急性脳症全般と同等か、それより良かった。

2-e HHV-6 脳症の疫学

HHV-6 は全病原中で 2 番目に多かった (168 人、27%)。性別は男児 73 人 (43%)、女児 95 人 (57%) であった。年齢分布は 0 歳と 1 歳に集中していた。平均 0.8 歳、標準偏差 1.1 歳、中央値 1 歳と低年齢であった。病型別では AESD が 108 人 (64%) と圧倒的に多く、ANE (8 人、5%)、MERS (3 人、2%) は少なかった。予後は、治癒が 85 人 (50%)、後遺症 (軽/中) が 48 人 (28%)、後遺症 (重) が 28 人 (17%)、死亡が 3 人 (2%) と、死亡は少ないものの後遺症が多かった。

3. 遺伝学的研究

平成 22 年 12 月までに AESD 約 70 例、ANE 約 20 例の末梢血由来 DNA 検体 (一部は cDNA も) を入手し、冷凍保存した。同時に臨床情報 (概要) を入手し、連結可能匿名化したうえで、鍵のかかった保管庫に保存した。これらの検体を用いて、以下の候補遺伝子に関し、解析を行った。

3-a. CPT-II

近年、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT-II) 遺伝子多型がインフルエンザ脳症の死亡例・重症例に関与すると報告された。われわれは本研究で、種々の先行感染症にともなう急性脳症症例における CPT-II 遺伝子型を調べた。対象は、

AESD または ANE の 29 日本人症例である。CPT-II 遺伝子エクソン 4 の F352C 多型の頻度は、対照群より症例群で有意に高かった。F352C の C アレルを持つ患者は全例、V368I の I アレルと M647V の M アレルを有した。この CIM ハプロタイプは CPT-II 活性を FIM ないし FVM ハプロタイプの 3 分の 1 に落とす。CIM ハプロタイプの頻度は、症例と対照の間で有意差があったが、AESD と ANE の間では差がなかった。この結果は CIM アレルを少なくとも 1 つ有する事が、先行感染の種類に関わらず、急性脳症発症の危険因子であることを示した。

3-b. RANBP2

日本人 ANE の全症例 (兄妹例、再発例を含め) で RANBP2 遺伝子のエクソン 10 ~14 およびエクソン 20 に変異はなかった。

3-c. アデノシン受容体

本研究により、アデノシン受容体 2A (ADORA2A) 遺伝子多型が、テオフィリン使用例・非使用例を含めた AESD の危険因子である可能性を強く疑わせる結果が集積されつつある。現在、発現解析・機能解析を行っており、これらの結果と合わせて平成 23 年度に論文化する予定である。

3-d. SCN1A

急性脳症の 90 症例について各種のイオンチャンネル遺伝子変異・多型を検討したところ、3 例に SCN1A 遺伝子変異を検出した。臨床病型は 3 例とも異なっていることから、本遺伝子変異が複数の病型の危険因子となりうることが示唆された。

4. 重症度スコアと症例データベース作成

4-A. AESD の重症度スコアとデータベース

AESD では発症直後の数日間、確定診断できない例がほとんどである。このため急性期の重症度スコア作成には試行錯誤が予想され、データベースも詳細な情報を要する。その反面、罹病率が高いため、症例数の確保は比較的容易である。これらの理由により、全国アンケート調査でなく班員・研究協力者の施設の症例を集積して詳細なデータベース (臨床、検査、画像) を構築し、これを用いて重症度スコアの作成と評価を行うこととした。

4-B. ANE の重症度スコアとデータベース

ANE については水口、奥村が過去の研究において古い症例 (2007 年以前) のデータ

ベースをすでに作ったので、これを利用して重症度スコアの要素となる所見を抽出した。その結果、入院時ショック（あり2点、なし0点）、髄液蛋白（> 100mg/dl 2点、60-100mg/dl 1点、< 60mg/dl 0点）、血小板数（< 5万/ μ l 2点、5万/ μ l \leq <10万/ μ l 1点、 \geq 10万/ μ l 0点）、脳幹病変（あり2点、なし0点）の組み合わせ（合計）により判定するのが、予後予測に最も適切と考えられた。なお、このスコアの妥当性、有用性を検証するため、現在、当研究班のアンケート調査の二次調査を行って、新しい症例（2007年以降）での検討を進めている。

D. 考察

本研究を通じて、急性脳症の症候群のうち ANE、AESD、MERS の3病型の診断基準が確立された。これらの基準は複数の項目からなる。定型的症例はその全部ないし大部分を満たすが、非定型的症例は一部分しか満たさない。したがって、どれを必須項目とするか、いくつの項目を満たせば確定診断してよいかなどの問題は残っており、今後の研究で取り組む必要がある。

本研究は上記の診断基準を用いて、全国アンケート調査を行った。アンケート項目を極力絞った簡便なアンケートとし、回収率向上につとめたところ、50%の施設から回答が得られた。対象施設の多くが多忙を極める小児救急病院であったことを考慮すれば、悪くない回収率と思われた。回収率および回答の質（症候群診断が主治医に委ねられており、100%正しいとは思われない）を考慮すれば、アンケート調査にもとづく結論に限界があることは否めない。それでも今回の調査から、急性脳症の近年のおおまかな罹病率（年あたり 400~700人）を推測することはできた。症候群別の頻度は AESD、MERS、ANE の順であり、それぞれ 100~200人、50~100人、15~30人と推測された。年齢分布について、症候群別の違いが明らかに示され、ANE と AESD（中央値 1~2歳）に比し MERS（同 5歳）は高年齢だった。病原体と症候群の関連について、新しく興味ある知見が得られた。すなわちインフルエンザは ANE および MERS との関連、HHV-6 は AESD との関連が強かった。また MERS の病原として細

菌が 3%を占めることも特徴的であった。予後は症候群ないし病原ウイルスにより著しく異なった。致死率は ANE で高く(28%)、AESD、MERS ないし HHV-6 脳症で低かった(0~2%)。後遺症は AESD と ANE で多く、MERS では稀であった。

本研究では急性脳症の候補遺伝子について解析を進めた。AESD および ANE の DNA 検体収集は順調に進み、これを用いて候補遺伝子（*CPT-II*、*RANBP2*、アデノシン受容体、*SCN1A*）に関する多くの新知見が得られた。第1に *CPT-II* 遺伝子多型が AESD と ANE の両方の危険因子となりうるという結果は、両者の臨床や疫学が全く異なる事実からすると、意外かつ興味あるものであった。第2に *RANBP2* 変異が日本人 ANE 患児にまったく見いだされないことから、日本人の孤発性 ANE と欧米人の家族性再発性 ANE（*RANBP2* 変異あり）は遺伝学的に異質のものであることが明らかとなった。臨床的にもいくつかの相違点があるようであり、今後の研究課題である。来年度以降、*RANBP2* 遺伝子の全長塩基配列解析を進めると共に、*RANBP2* 蛋白と結合して機能する蛋白（ミトコンドリア電子伝達系の一部など）の遺伝子解析も進めていく必要がある。第3にアデノシン受容体多型が AESD の危険因子であることは世界初の重要な発見であり、テオフィリン（アデノシン受容体阻害薬）が AESD の増悪要因として疑われていることともよく符合する。第4に *SCN1A* 変異が急性脳症の病因の1つであることが確認され、この場合の臨床的表現型がきわめて多彩であることが新たに判明した。

なお本研究では ANE、AESD について重症度スコアと症例データベースの作成を開始し、現在、活発に進行中である。ANE については近年の罹病率が低いこと、AESD については第1病日の診断ができないことなどの困難があるが、本研究はそれらを克服して、本格的な治療研究への準備を着々と進めている。AESD に関する結果は平成 23年5月の日本小児神経学会総会において高梨（研究分担者）らが発表の予定である。

E. 結論

急性脳症の代表的病型（症候群）である

ANE、AESD、MERS の診断基準を確立した。急性脳症の好発年齢や予後、病原体との関係は症候群間で著しく異なるので、診療も症候群ごとに個別化されるべきである。急性脳症の発症には *CPT-II*、*RANBP2*、アデノシン受容体、*SCN1A* など複数の遺伝子の変異・多型が関与し、その関係は複雑である。

F. 研究発表

1. 論文発表

ア. 原著論文

- (1) Trinh QD, Pham NT, Nguyen TA, Phan TG, Yan H, Hoang le P, Khamrin P, Maneekarn N, Li Y, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Sequence analysis of the VP7 gene of human rotaviruses G2 and G4 isolated in Japan, China, Thailand, and Vietnam during 2001-2003. *J Med Virol.* 2010; 82(5): 878-885.
- (2) Dey SK, Phathamavong O, Okitsu S, Mizuguchi M, Ohta Y, Ushijima H. Seasonal pattern and genotype distribution of norovirus infection in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(5):e32-34.
- (3) Hayakawa Y, Zhou Y, Mizuguchi M, Frey TK, Ushijima H. Quantitative and qualitative assay of rubella IgA antibody in breast milk. *J Med Virol* 2010; 82(8): 1475-1479.
- (4) Tumurkhuu M, Saitoh M, Sato A, Takahashi K, Mimaki M, Takita J, Takeshita K, Hama T, Oka A, Mizuguchi M. Comprehensive genetic analysis of overlapping syndromes of RAS/RAF/MEK/ERK pathway. *Pediatr Int* 2010; 52(4): 557-562.
- (5) Thongprachum A, Chaimongkol N, Khamrin P, Pantip C, Mizuguchi M, Ushijima H, Maneekarn N. A Novel Multiplex RT-PCR for Identification of VP6 Subgroups of Human and Porcine Rotaviruses. *J Virol Methods* 2010; 168(1/2): 191-196.
- (6) Chan-it W, Thongprachum A, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Epidemiological and molecular characterization of sapovirus and astrovirus in Japan. *Japanese J Infect Dis* in press.
- (7) Pham NT, Trinh QD, Chan-It W, Khamrin P, Shimizu H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. A novel RT-multiplex PCR for detection of Aichi virus, human parechovirus, enteroviruses, and human bocavirus among infants and children with acute gastroenteritis. *J Virol Methods* in press
- (8) Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Shimada J; for the S-021812 Clinical Study Group. Efficacy and safety of intravenous peramivir for the treatment of seasonal influenza. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010; 54(11): 4568-4574.
- (9) Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T. Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain and Development* in press.
- (10) Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, Mizuguchi M. Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification. *Brain and Development* 2010 in press.
- (11) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JI, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T,

Kikuchi M, Shihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M. Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain and Development* 2010 in press.

- (12) Thongprachum A, Khamrin P, Chaimongkol N, Malasao R, Okitsu S, Mizuguchi M, Maneekarn N, Ushijima H. Evaluation of an immunochromatography method for rapid detection of noroviruses in clinical specimens in Thailand. *J Med Virol* 2010; 82(12):2106-9.

イ. 総説

- (1) 水口雅. インフルエンザ脳症の診療- ガイドライン改訂を踏まえて. *日本医事新報* 2010; 4480: 73-77.
- (2) 水口雅. 小児の急性脳症 (Ryey 症候群を含む) 金澤一郎, 永井良三 (編) 今日の診断指針第6版, 医学書院, 東京, 2010, pp. 1844-1846.
- (3) 水口雅. 急性脳症. 五十嵐隆 (編) 総合小児科診療のための小児科学レビュー2010, 総合医学社, 東京, 2010, pp. 85-91.
- (4) 水口雅. インフルエンザ脳症の診断と治療. *小児内科* 2010; 42(9): 1505-1508.
- (5) 水口雅. 急性脳症の治療. *日本小児科学会雑誌* 2010; 114(9): 1381-1388.
- (6) 水口雅. 新型インフルエンザ脳症への対応. *日本医師会雑誌* 2010; 139(10): 1487-1490.
- (7) 水口雅. 脳症の診断・治療. 菅谷憲夫 (編) インフルエンザ診療ガイド 2010-11, 日本医事出版社, 東京, 2010, pp. 52-57.
- (8) 水口雅. インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版にもとづく治療. *日本薬剤師会雑誌* 2010; 62(11): 1433-1437.

2. 学会発表

- (1) 水口雅: [急性脳症の診療・研究最前線] インフルエンザ脳症の最新情報. 第52回日本小児神経学会総会シンポジウム, 福岡, 2010年5月22日
- (2) 水口雅: [ペラミビル]成人における安全性. 第58回日本化学療法学会総会学術集会新薬シンポジウム, 長崎, 2010年6月3日
- (3) 水口雅: 急性脳症の病因・病態・治療. 第209回日本小児科学会宮城地方会, 仙台, 2010年6月26日
- (4) 水口雅: 急性脳症の治療. 第113回日本小児科学会学術集会, 盛岡, 2010年4月25日
- (5) 水口雅: [小児神経学会が支援する共同研究]急性脳症の分子遺伝学的病態解析. 第52回日本小児神経学会総会モーニング教育セミナー 福岡, 2010年5月22日
- (6) 齋藤真木子, 篠原麻由, 高橋寛, 山中岳, 雨宮馨, 久保田雅也, 水口雅: テオフィリン関連急性脳症におけるアデノシン受容体 A2a の SNP 解析. 第113回日本小児科学会学術集会, 盛岡, 2010年4月25日
- (7) 毛利万里子, 内野俊平, 高橋寛, 水野葉子, 岩崎博之, 水口雅, 五十嵐隆: 周期性一側性てんかん型放電(PLEDs)が検出された細菌性髄膜炎の1例. 第574回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2010年5月8日
- (8) 齋藤真木子, 高梨潤一, 山内秀雄, 久保田雅也, 後藤知英, 菊地正広, 椎原隆, 山中岳, 水口雅: 日本人急性脳症患者の遺伝的素因について- SNPによるCPTII遺伝子型解析-. 第52回日本小児神経学会総会福岡, 2010年5月20日
- (9) 内野俊平, 水野葉子, 岩崎博之, 高橋寛, 齋藤真木子, 水口雅: 痙攣重積型急性脳症の臨床経過. 第52回日本小児神経学会総会 福岡, 2010年5月20日

(10)山口結, 石垣景子, 皆川公夫, 久保田雅也, 玉井浩, 平林伸一, 愛波秀男, 市山高志, 夏目淳, 浜野晋一郎, 水口雅, 岡明, 前垣義弘, 吉川秀人, 原寿郎: 我が国における小児急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症の全国疫学調査- 1次調査結果- . 第52回日本小児神経学会総会 福岡, 2010年5月20日

(11)鳥巢裕幸, 石垣景子, 皆川公夫, 久保田雅也, 玉井浩, 平林伸一, 愛波秀男, 市山高志, 夏目淳, 浜野晋一郎, 水口雅, 岡明, 前垣義弘, 吉川秀人, 原寿郎: 我が国にお

ける小児急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症の全国疫学調査- 臨床的特徴について- . 第52回日本小児神経学会総会 福岡, 2010年5月20日

G. 知的所有権の取得状況

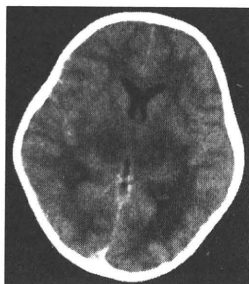
1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
なし。

診断基準

I. 急性壊死性脳症

Acute necrotizing encephalopathy (ANE)

- ① 発熱をともなうウイルス性疾患に続発した急性脳症：意識レベルの急速な低下、痙攣。
- ② 髄液：細胞増多なし、蛋白しばしば上昇。
- ③ 頭部CT、MRIによる両側対称性、多発性脳病変の証明：両側視床病変。しばしば大脳側脳室周囲白質、内包、被殻、上部脳幹被蓋、小脳髄質にも病変あり。他の脳領域に病変なし。



CT

- ④ 血清トランスアミナーゼの上昇（程度はさまざま）。血中アンモニアの上昇なし。
- ⑤ 類似疾患の除外：
 - A. 臨床的見地からの鑑別診断：重症の細菌・ウイルス感染症、劇症肝炎。中毒性ショック、溶血性尿毒症症候群などの毒素に起因する疾患。Reye症候群、hemorrhagic shock and encephalopathy症候群、熱中症。
 - B. 放射線学的（病理学的）見地からの鑑別診断：Leigh脳症などのミトコンドリア異常症。グルタール酸血症、メチルマロン酸血症、乳児両側線条体壊死。Wernicke脳症、一酸化炭素中毒。急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎などの脳炎、脳血管炎。動脈性・静脈性の梗塞、低酸素症・頭部外傷の影響。

II. 遅発性拡散能低下を呈する急性脳症（けいれん重積型急性脳症、二相性脳症）

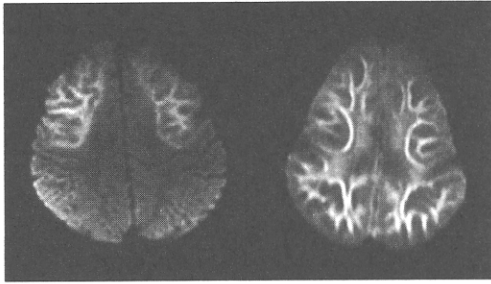
Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD)

[臨床像]

- ① 発熱24時間以内にけいれん（多くはけいれん重積）で発症。
- ② 意識障害はいったん改善傾向。
- ③ 4-6病日にけいれん（多くは部分発作の群発）の再発、意識障害の増悪。
- ④ 原因病原体としてインフルエンザウイルス、HHV-6,7 の頻度が高い。
- ⑤ 軽度精神発達遅滞（発語の低下、自発性の低下）から重度の精神運動障害まで予後は様々。

[画像所見]

- ⑥ 1,2病日に施行された MRI は正常。
- ⑦ 3-9病日に拡散強調画像で皮質下白質高信号を認める。T2強調画像、FLAIR画像ではU fiberに沿った高信号を認めうる。



MRI拡散強調画像

III. 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症

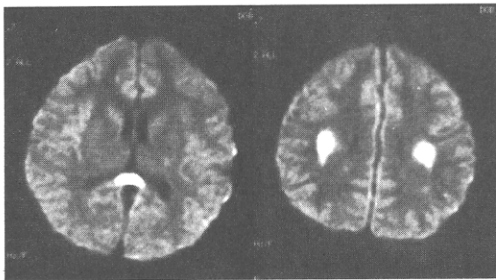
Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS)

[臨床像]

- ① 発熱後1週以内に異常言動・行動、意識障害、けいれんなどで発症する。
- ② 多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する。

[画像所見]

- ③ 急性期に脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号を呈する。T1, T2信号異常は比較的軽度。
- ④ 病変は脳梁全体、対称性白質に拡大しうる。
- ⑤ 病変は1週間以内に消失し、信号異常、萎縮は残さない。



MRI 拡散強調画像

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
平成22年度研究報告
重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究

急性脳症の全国実態調査

研究代表者

水口 雅（東京大学大学院医学系研究科 発達医科学 教授）

研究分担者

岡 明（杏林大学医学部教授）

奥村彰久（順天堂大学医学部准教授）

久保田雅也（国立成育医療研究センター病院医長）

斎藤義朗（国立精神・神経医療研究センター病院医長）

高梨潤一（亀田総合病院部長）

廣瀬伸一（福岡大学医学部教授）

山形崇倫（自治医科大学医学部教授）

山内秀雄（埼玉医科大学医学部教授）

研究協力者

齋藤真木子（東京大学大学院医学系研究科助教）

星野英紀（国立成育医療研究センター病院医員）

高橋 寛（東京大学医学部附属病院助教）

目的

急性脳症の分類には先行感染の病原体による分類と、急性脳症の臨床・病理・画像所見による症候群分類とがある。

本研究は、日本全国における急性脳症の実態に関するアンケート調査を、症候群分類にもとづいて行い、症候群別の罹患率を推定するとともに、発症年齢の分布、病原体との関係、予後を症候群別に把握することを目的として行った。

方法

1. 急性脳症の代表的な症候群である下記について診断基準を作り、アンケート用紙に添付した。

- (1) 急性壊死性脳症 (ANE)
- (2) 遅発性拡散低下を呈する急性脳症 (AESD)
- (3) 可逆性脳梁膨大部病変をともなう軽症脳炎・脳症 (MERS)

2. 2010年6月、小児科入院病床を有する日本全国の小児科専門医研修病院 520 施設を対象として、簡易なアンケート調査を実施した。アンケート用紙は郵送し、返信は郵送または fax とした。調査項目は以下のとおりである。

- (1) 2007年4月以降の3年間において診療した急性脳症の症例数。
- (2) 各症例の発症年月、年齢、性別、病型、病原ウイルス、予後

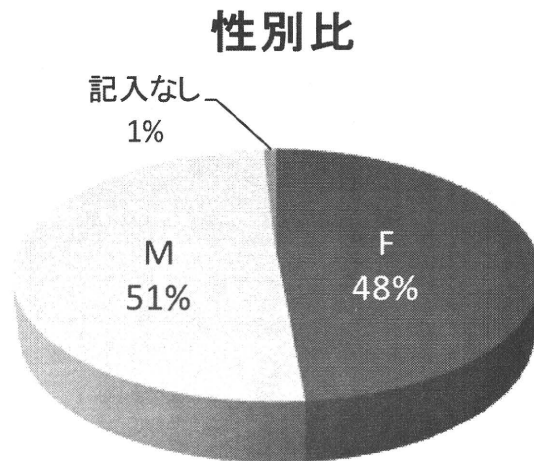
結果

1：急性脳症全体

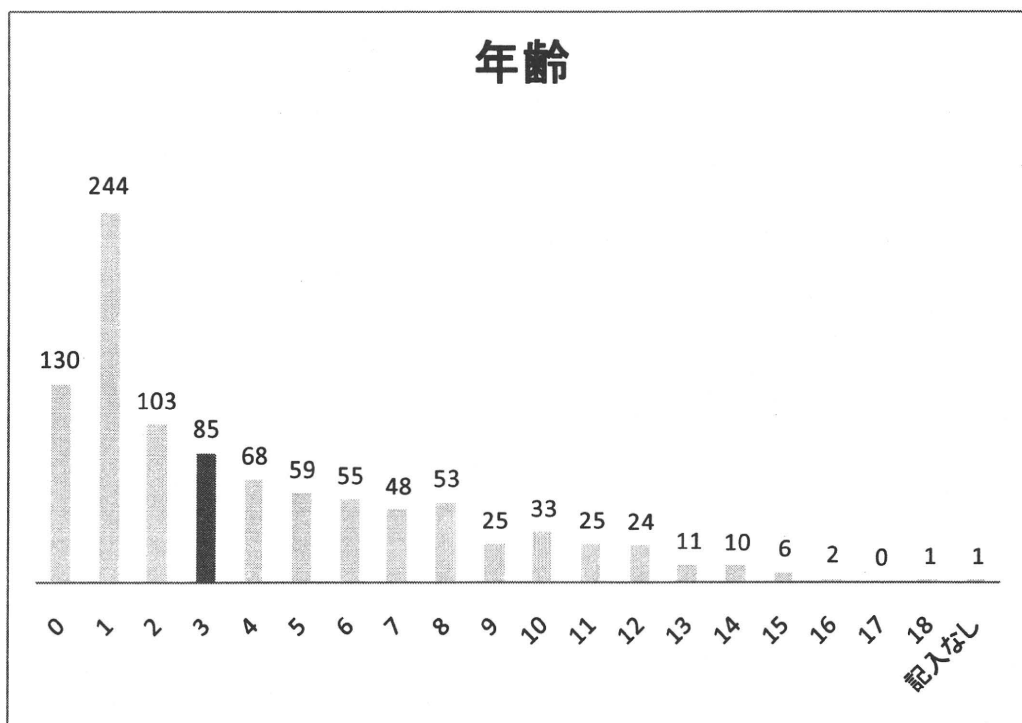
265 病院より回答があった。急性脳症でない症例（急性散在性脳脊髄炎など）を除外した後、集計された急性脳症の患者数は 983 人であった。

調査期間が 3 年間、アンケート回収率が約 50%であることを考慮し、日本国内における急性脳症の 1 年あたり症例数（罹患率）は 400 人から 700 人の範囲内と推定した。

性別は男児 497 人（51%）、女児 477 人（48%）とほぼ同数であった。

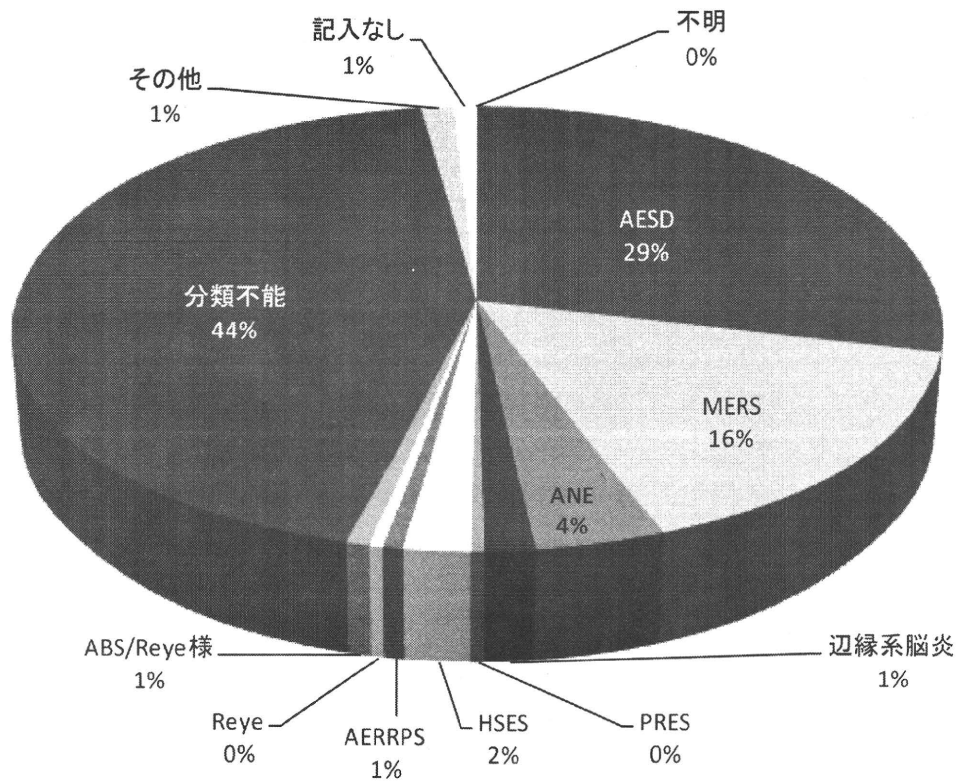


急性脳症の年齢分布は広く、思春期にまで及んだが、0～3歳の乳幼児に最も多かった。平均 4.0 歳、標準偏差 3.7 歳、中央値 3 歳であった。



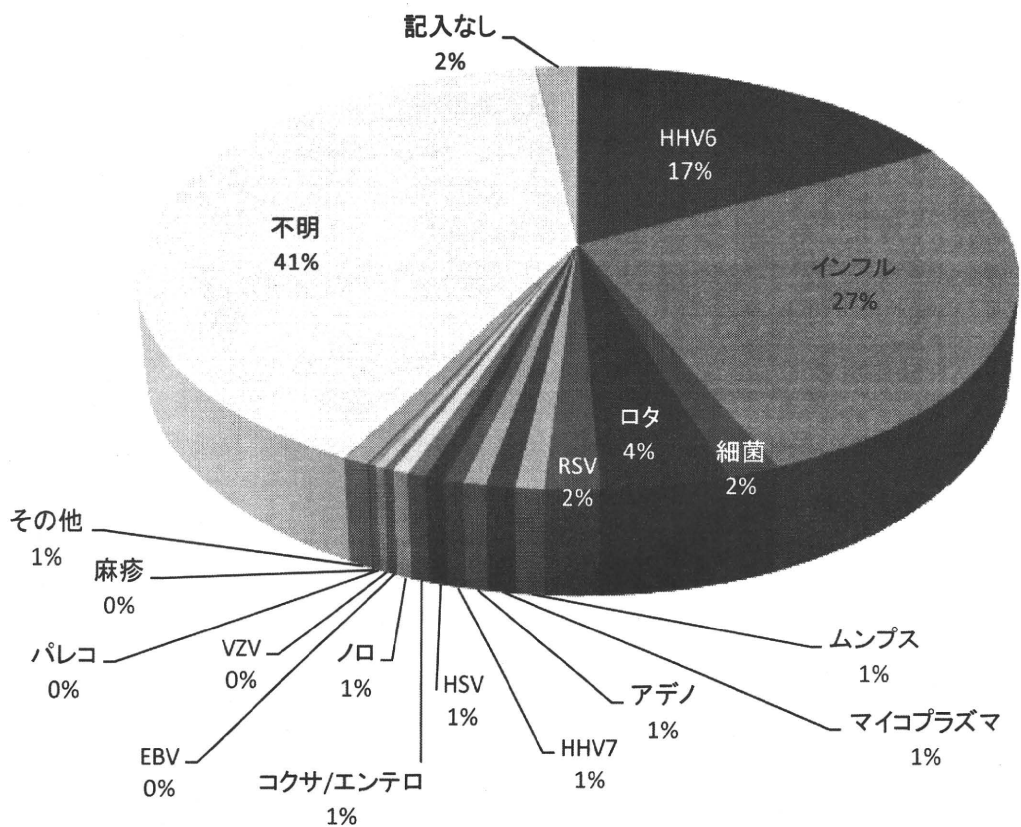
急性脳症の症候群別では、AESDが282人(29%)と最も多く、ついでMERS(153人、16%)、ANE(39人、4%)、hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群(HSES)(20人、2%)の順であった。

症候群



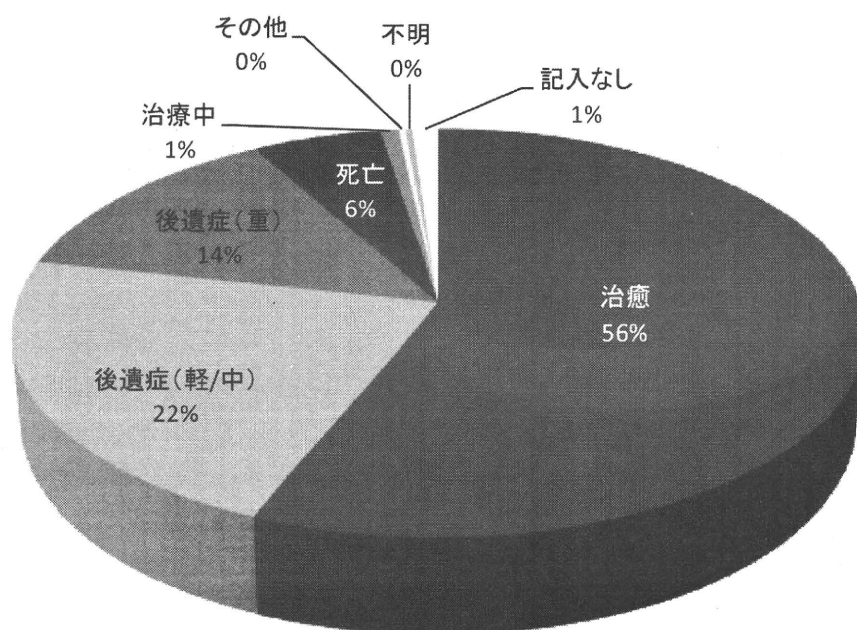
急性脳症の先行感染の病原別では、インフルエンザが 263 人 (27%) と最も多く、
 ついで HHV-6 (168 人、17%)、ロタウイルス (40 人、4%)、RS ウイルス (17 人、
 2%)、ムンプス (9 人、1%) の順であった。腸管出血性大腸菌、サルモネラなどの
 細菌が 16 人 (2%)、マイコプラズマが 9 人 (1%) に見られた。また重複感染 (HHV-6
 と RSV、ロタウイルスとキャンピロバクターなど) が 5 人に見られた。

病原



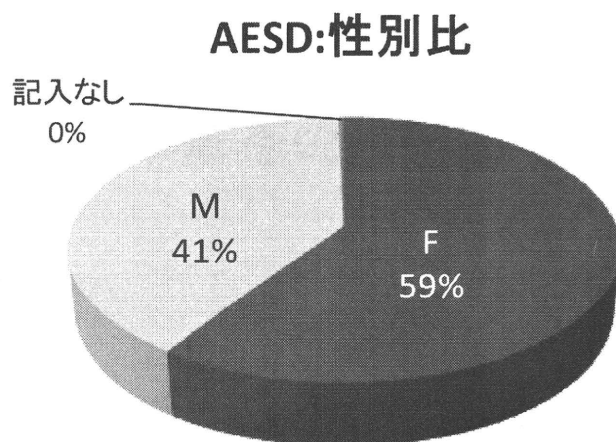
急性脳症の予後は、治癒が 552 人 (56%)、後遺症 (軽/中) が 218 人 (22%)、後遺症 (重) が 133 人 (14%)、死亡が 55 人 (6%) であった。

予後



2 : AESD

AESD は全病型の中で最も頻度が高かった (282 人、29%)。性別は男児 114 人 (41%)、女児 167 人 (59%) であった。



AESD の年齢分布は、乳幼児期に集中していた。平均 1.7 歳、標準偏差 2.1 歳、中央値 1 歳であった。

