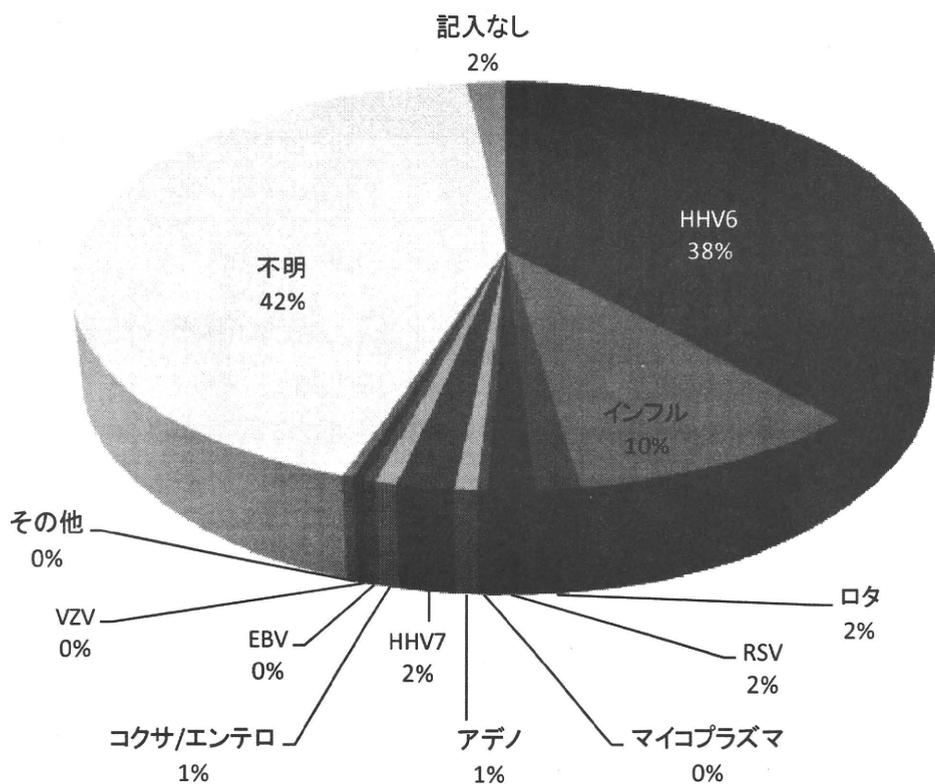


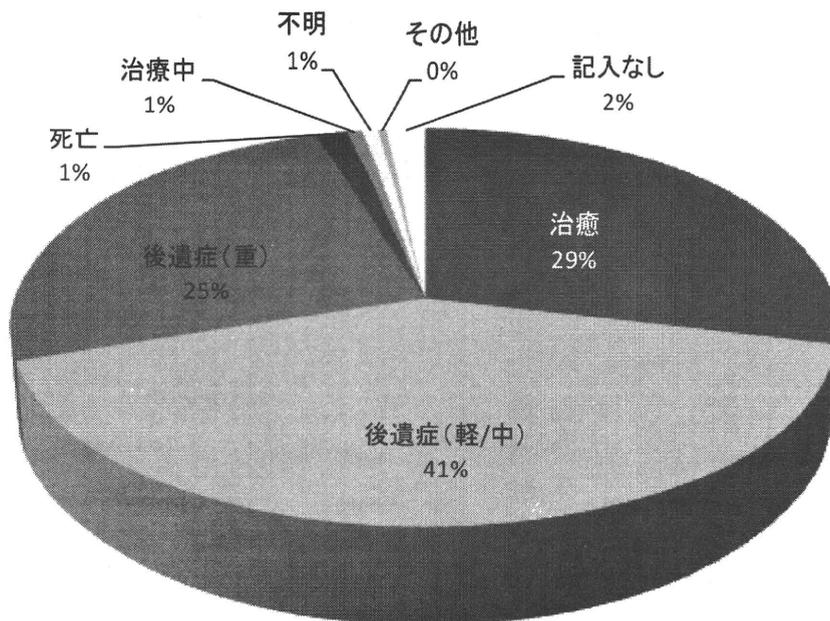
AESDの先行感染の病原別では、HHV-6が108人(38%)と断然多く、ついでインフルエンザ(27人、10%)、HHV-7(5人、2%)、ロタウイルス(4人、2%)、RSウイルス(4人、2%)の順であった。細菌感染症はなかった。

## AESD:病原



AESDの予後は、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。

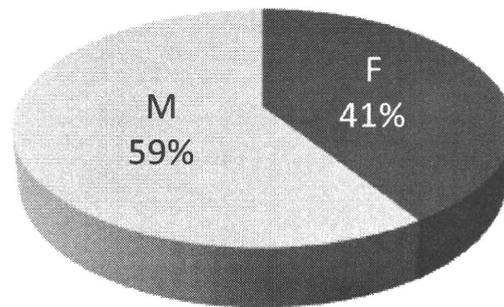
## AESD:予後



### 3 : ANE

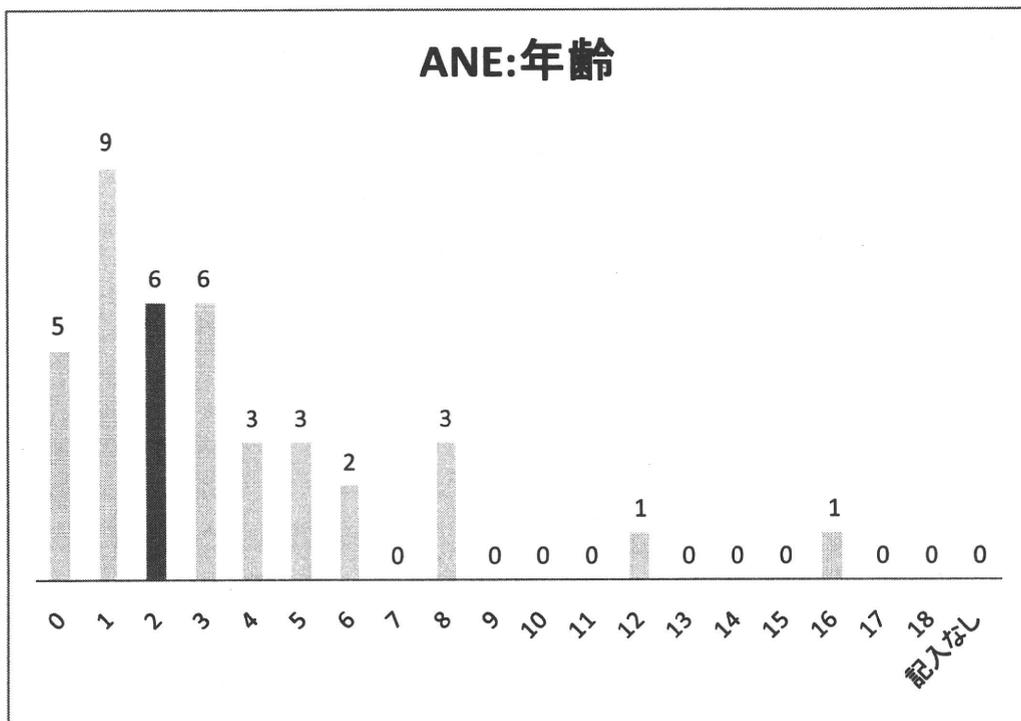
ANEは全病型の中で第3位の頻度であった(39人、4%)。性別は男児23人(59%)、女児16人(41%)であった。

#### ANE:性別比



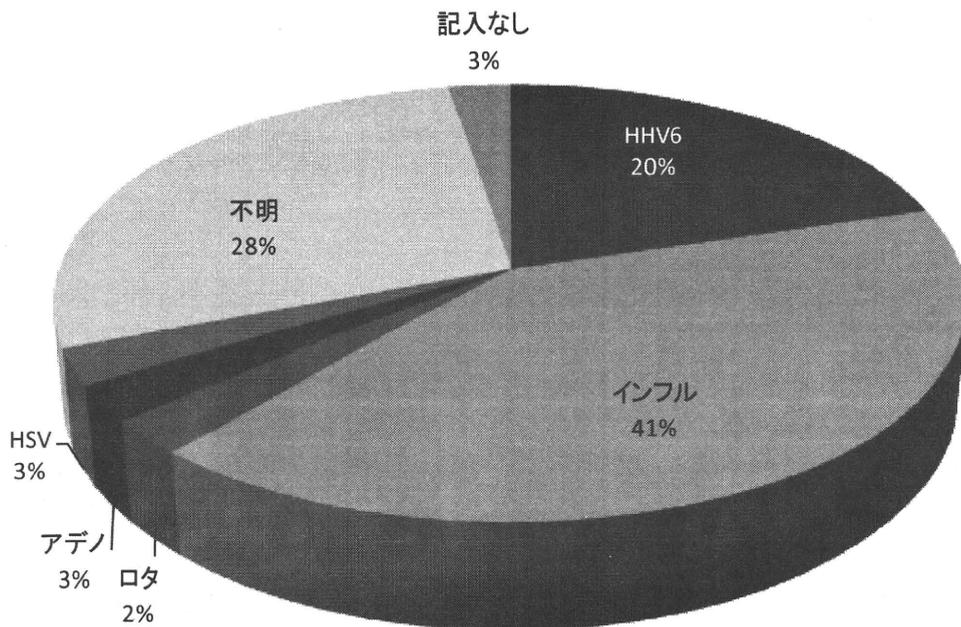
ANEの年齢分布は、乳幼児期に多いが、AESDより高年齢側にずれていた。平均3.3歳、標準偏差3.4歳、中央値2歳であった。

#### ANE:年齢



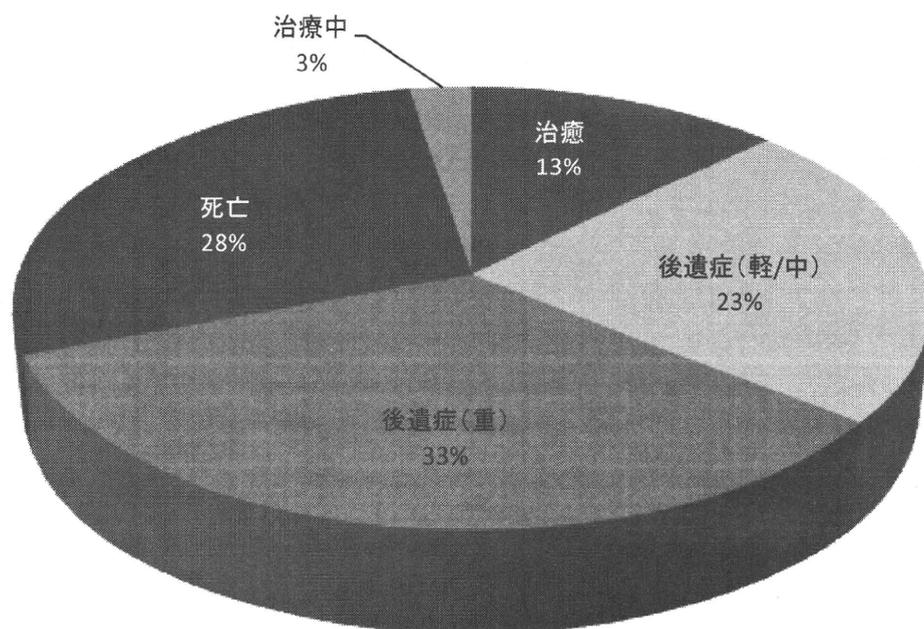
ANEの先行感染の病原別では、インフルエンザが16人(41%)と断然多く、HHV-6(8人、20%)がこれに次いだ。細菌感染症はなかった。

## ANE:病原



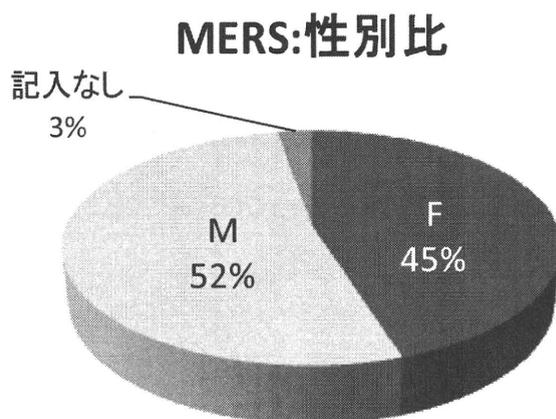
ANEの予後は、治癒が5人(13%)、後遺症(軽/中)が9人(23%)、後遺症(重)が13人(33%)、死亡が11人(28%)と、死亡と後遺症がともに多く、治癒は少なかった。

## ANE:予後

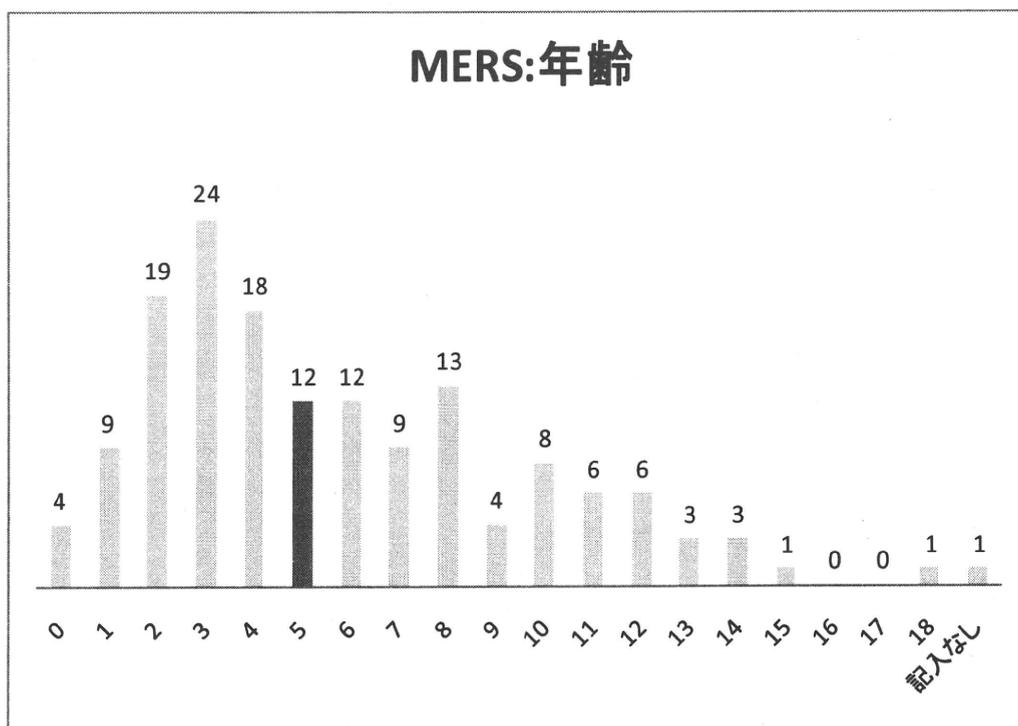


#### 4 : MERS

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。

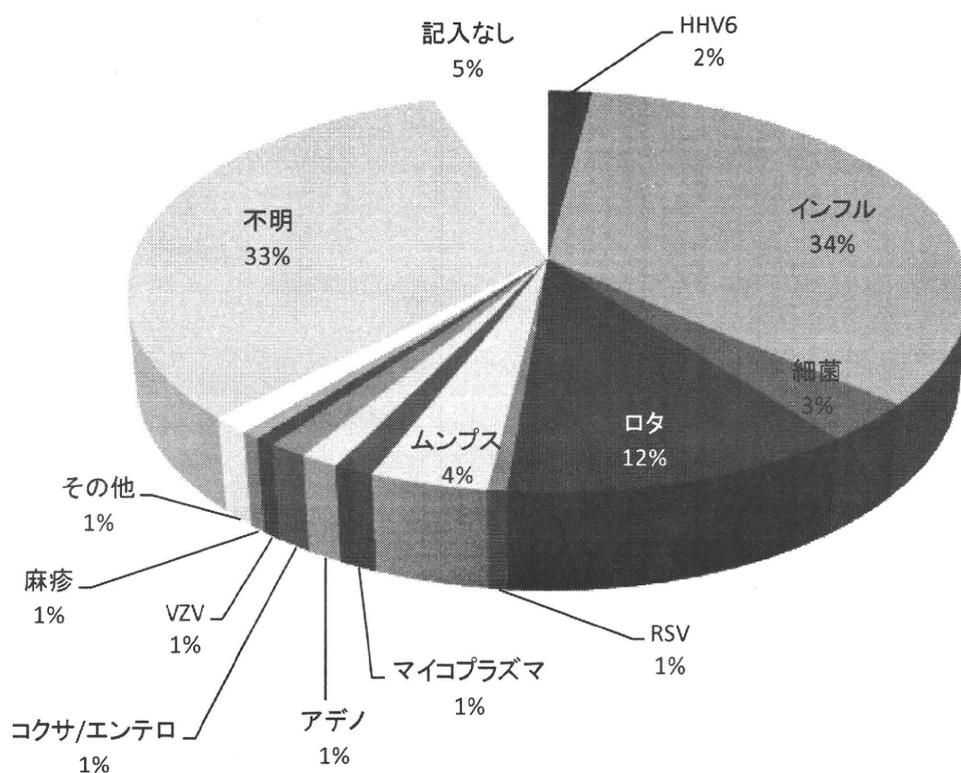


MERS の年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均 5.6 歳、標準偏差 3.7 歳、中央値 5 歳と、AESD や ANE より高年齢であった。



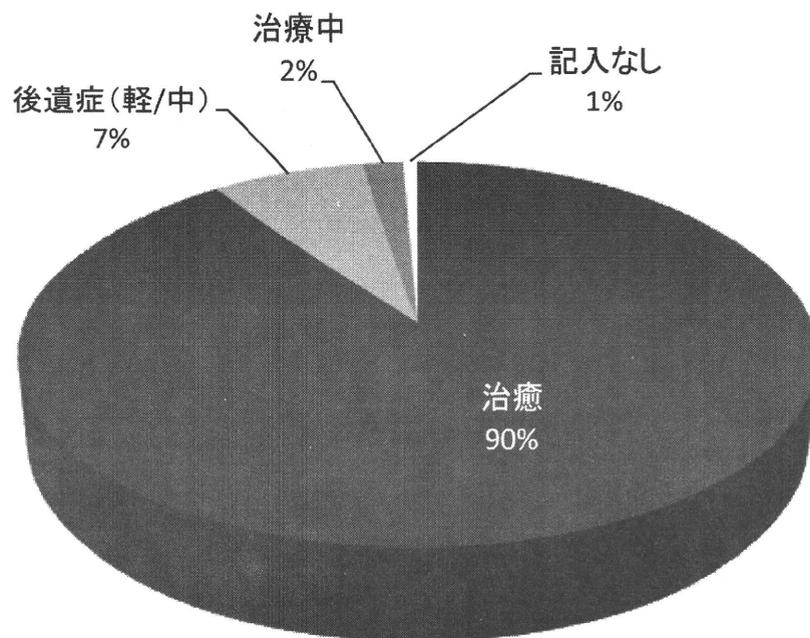
MERS の先行感染の病原別では、インフルエンザが 53 人 (34%) と最も多く、ロタウイルス (18 人、12%)、ムンプス (6 人、4%) がこれに次いだ。HHV-6 (3 人、2%) は少なかった。細菌感染症が 5 例 (3%) があった。

## MERS:病原



MERS の予後は、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。

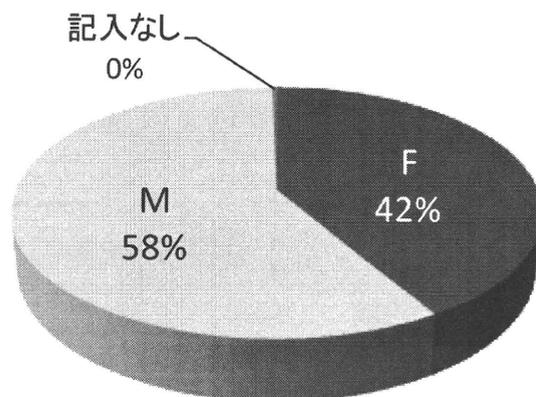
### MERS: 予後



### 5：インフルエンザ脳症

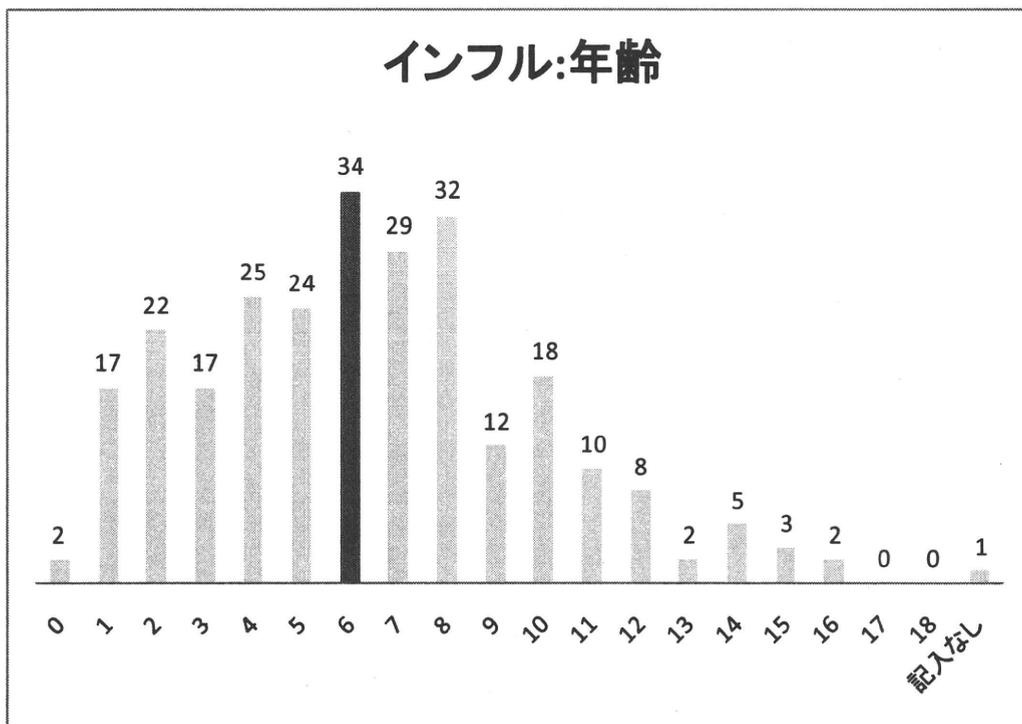
インフルエンザウイルスは全病原中で最も多かった（263人、17%）。  
性別は男児153人（58%）、女児109人（42%）であった。

### インフル:性別比



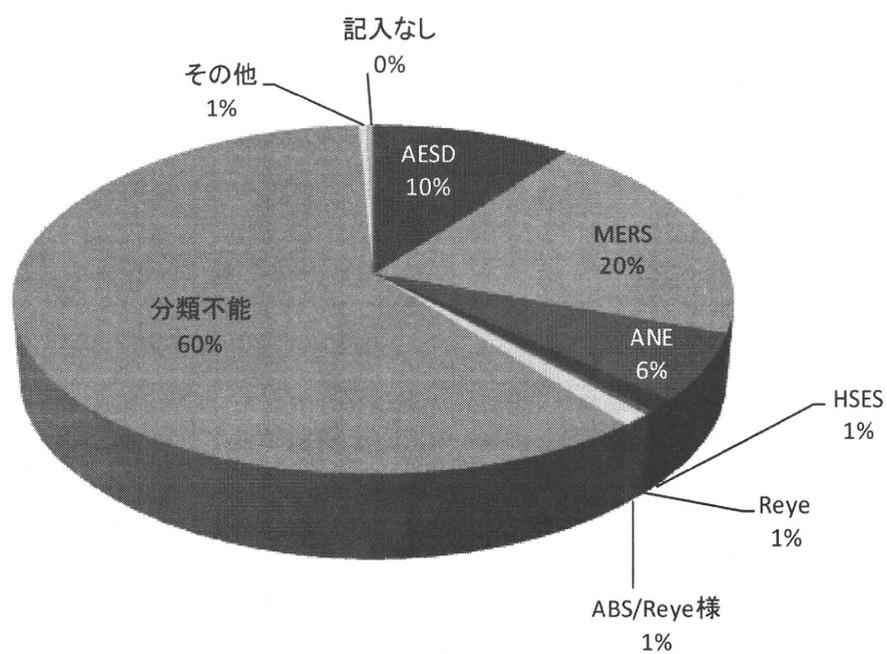
インフルエンザ脳症の年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均6.3歳、標準偏差3.4歳、中央値6歳と、高年齢であった。

### インフル:年齢



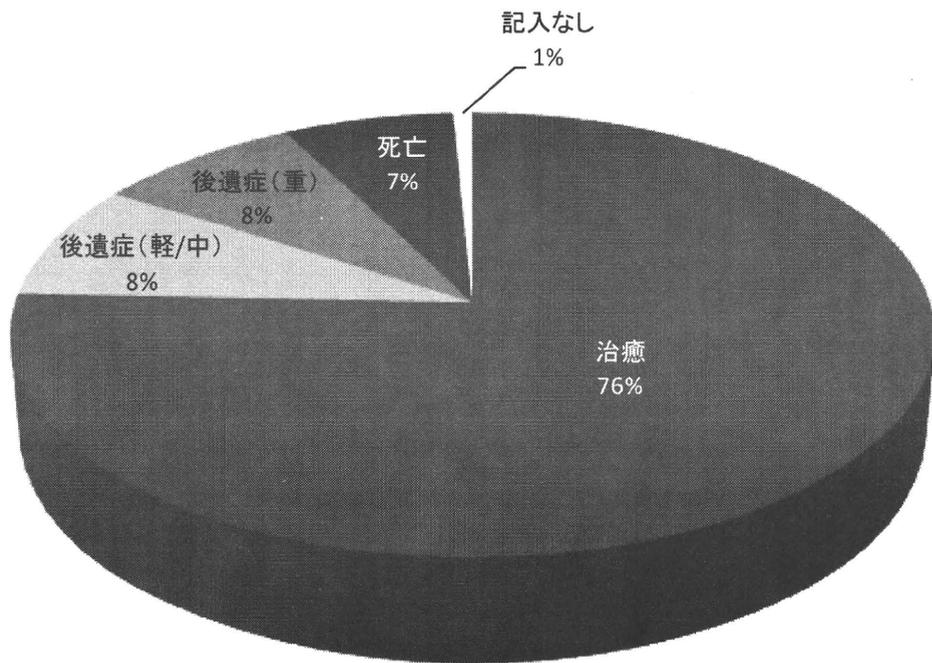
インフルエンザ脳症の病型別では MRES が 53 人 (20%) と最も多く、AESD (27 人、10%)、ANE (16 人、6%) がこれに次いだ。

## インフル:病型



インフルエンザ脳症の予後は、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。

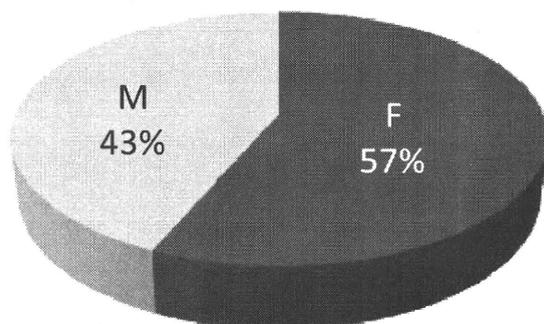
## インフル:予後



## 6 : HHV-6 脳症

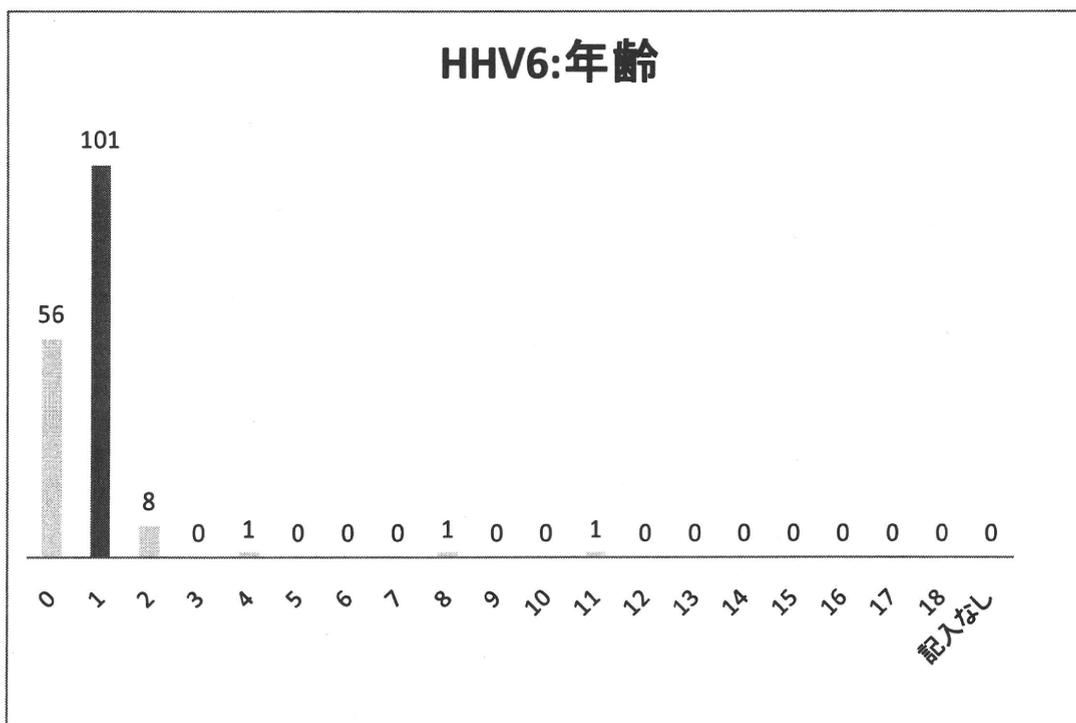
HHV-6 脳症は全病原中で 2 番目に多かった (168 人、27%)。性別は男児 73 人 (43%)、女児 95 人 (57%) であった。

### HHV6:性別比



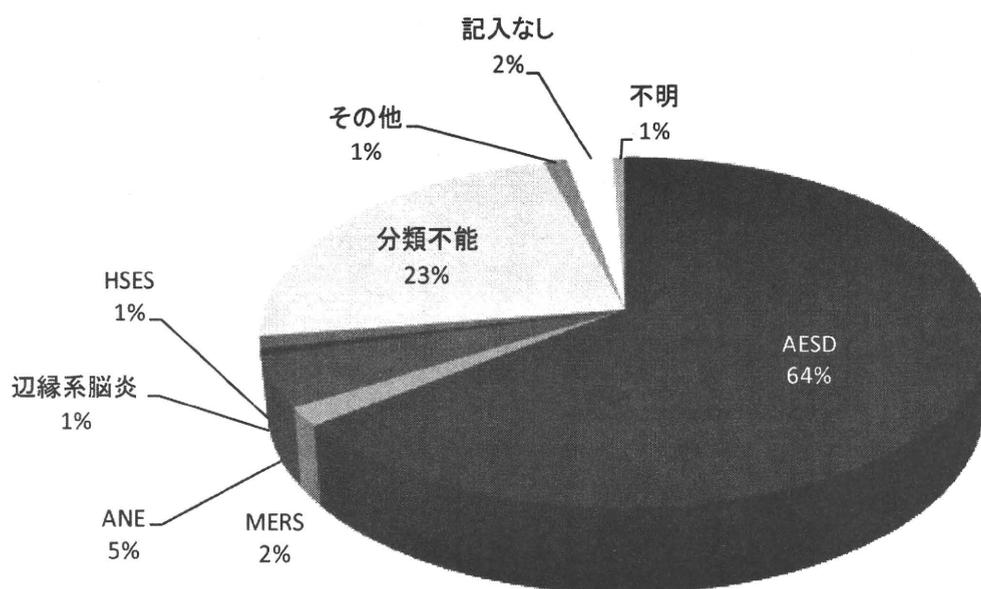
HHV-6 脳症の年齢分布は 0 歳と 1 歳に集中していた。平均 0.8 歳、標準偏差 1.1 歳、中央値 1 歳と低年齢であった。

### HHV6:年齢



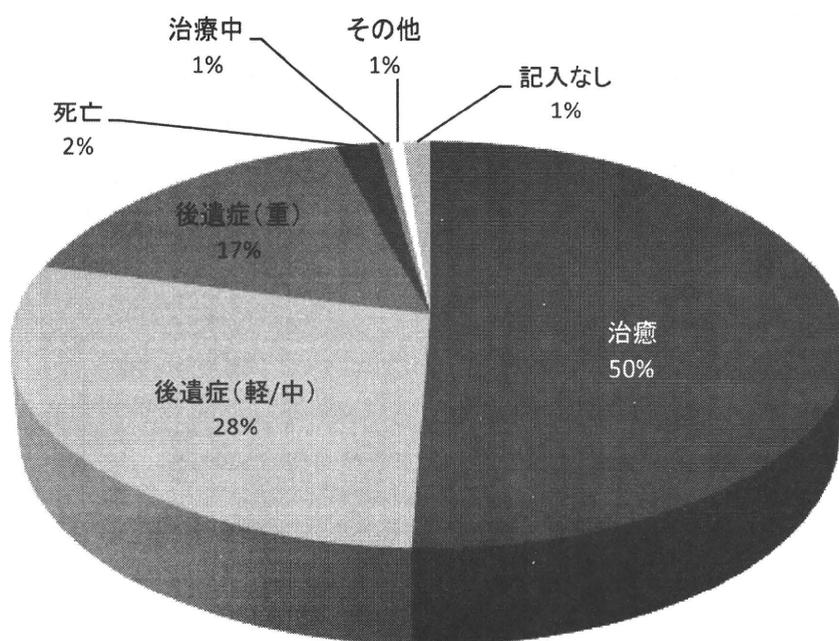
HHV-6 脳症の病型別では AESD が 108 人(64%)と圧倒的に多く、ANE(8 人、5%)、MERS (3 人、2%) は少なかった。

## HHV6:病型



HHV-6 脳症の予後は、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。

## HHV6: 予後



## 考察

本研究は急性脳症の実態に関する全国アンケート調査を行った。症候群別分類にもとづいたアンケートは、本調査が初めてである。

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。

病原体と症候群の相関について、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。

## 結論

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。したがって近い将来、診療指針も症候群ごとに個別化されるべきである。

## 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

研究分担者 岡 明 杏林大学教授

**研究要旨** ヒトヘルペスウイルス6型（HHV6）による二相性に痙攣群発を呈する急性脳症について、神経後遺症との関連を中心に、その臨床像を後方視的に検討した。50例中30例で、後遺症が認められており、小児期の脳障害の原因として非常に重要であることが示された。初発症状である痙攣発作が重積発作である場合に、後遺症を特に高率に残すとともに、左右差など部分の要素を認める場合にも高い傾向があった。年齢、性別、髄液所見は特に予後との関連は認められなかった。頭部MRIなどの画像検査、特にSPECT検査は、後遺症群で異常所見を認めており、有用性が示唆された。今後、有効な治療法の開発に向けて、さらに基礎的な研究が必要である。

### A. 研究目的

急性脳症は、乳幼児の後天性の脳障害の原因として極めて重大である。我が国では特に頻度が高く、重篤な神経後遺症を残すことがあることから、社会的にも高い関心を集めており、早急な対策が求められている。

急性脳症は、ウイルス感染症の発熱に伴い発症することが多く、インフルエンザはその代表的な疾患として、インフルエンザ脳症の名前で広く周知されており、その対策ガイドラインも厚生労働省の研究班でまとめられている。

急性脳症は、インフルエンザ以外のウイルス感染症に伴って認めることがあり、その代表的な疾患としてヒトヘルペスウイルス6型（HHV6）が挙げられる。

HHV6は、乳幼児が全員罹患する疾患であり、臨床的には突発性発疹の像を呈する。この際に見られる急性脳症としては、急性壊死性脳症に加えて、二相性の経過を示す痙攣重積型脳症の臨床像を呈することが知られている。

我々は以前に、HHV6感染に伴う痙攣重積型脳症について検討し、解熱した発疹期に痙攣群発などの急性脳症としての病像が明らかとなることを含め、その臨床的特徴をまとめ「けいれん群発型HHV6脳症」として報告をした（長澤 2006、Nagasawa 2007、長澤 2008）。その後、本症の認識が広まるにつれ、その頻度の高いことが指摘されている（水口 2008、菊池 2010）。

HHV6に伴う痙攣重積型脳症では約半数に神経後遺症を呈することが報告されており、後遺症という観点から見ても重篤な病態であることが明らかとなっている。

本研究では、自験例および文献報告例において、急性期の症状について、後遺症の有無について関連を検討した。

### B. 研究方法

HHV6関連の痙攣重積型脳症として長澤等が報告した16例および文献例36例について、年齢、性別、初発痙攣の重積かどうか、全身痙攣か部分痙攣か、二相目の痙攣の性状（全身か部分か）、髄液所見、頭部MRI所見について検討を行った。症例に

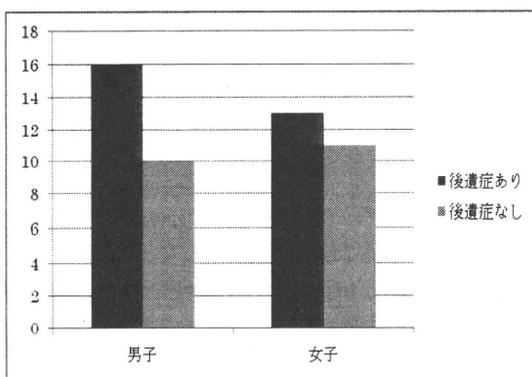
よっては、情報が得られない項目については、除き、情報が得られた症例について比較検討した。統計は Fisher の直接確率で検定した。

### C. 研究結果

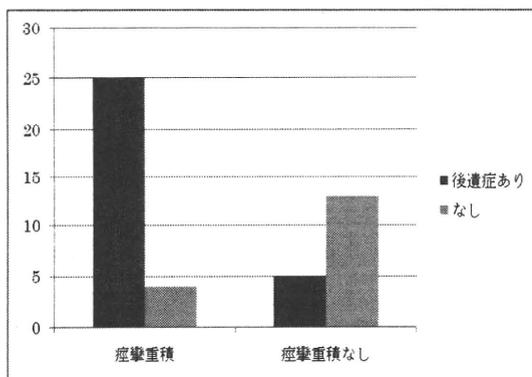
全 50 例の中で、30 例で後遺症を認めた。詳細が不明のものもあるが、一過性と記載のあるものは除いた。

(1) 年齢 後遺症ありで平均月例 11.4 カ月 ± 3.7 カ月、後遺症なしで 11.8 カ月 ± 3.7 カ月であり、特に低年齢で後遺症が高いということはなかった。

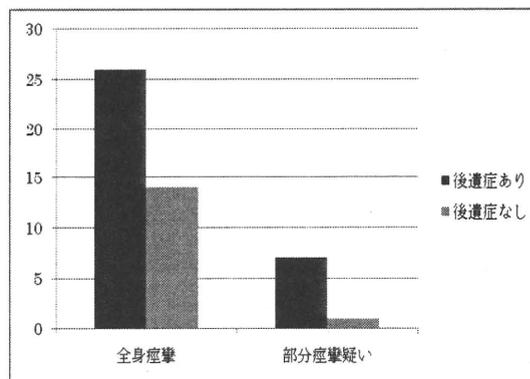
(2) 性別 男児 26 名、女児 24 名であった。内、男児では 16 名、女児では 13 名に後遺症を認め、特に有意差は認めなかった ( $p = 0.4$ )。



(3) 初発痙攣 初発の痙攣が重積であったものはこのうち 29 名で、このうち 25 名に後遺症を認めた。これに対して、痙攣重積ではなかった 18 名中 5 名に神経後遺症を認めた。痙攣重積群で有意に後遺症を認めた ( $p = 0.0001$ )



(4) 初発痙攣の性状 40 名は全身痙攣との記載があり、このうち 26 名は後遺症を認めた。痙攣の性状に左右差など部分の要素を認めた 8 名中では 7 名に後遺症を認めた。痙攣発作に部分の要素を認めたものに高率に後遺症を認めたが、例数が少なく有意差は認めなかった。

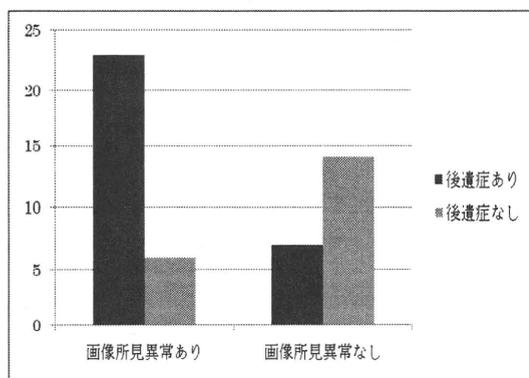


(5) 群発痙攣の性状 二相目の痙攣発作の群発については、痙攣の頻度の記載も一定せず、治療介入の方法も多様であるために、評価ができなかった。発作型について、全身痙攣のみであったものが 22 例、複雑部分発作や左右差のある痙攣など部分の要素を認めたものが 21 例であった。後遺症を認めたものは、全身痙攣のみの場合に 12 例、部分の要素を認めたものが 14 例であった ( $p = 0.3$ )。

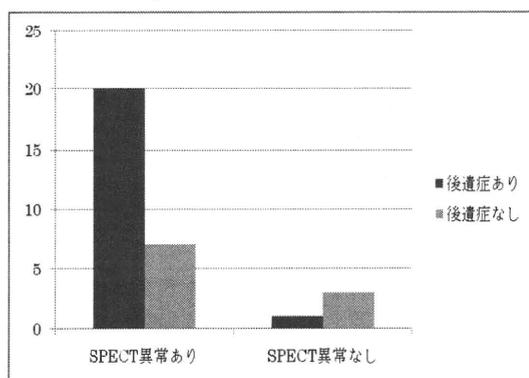
(6) 髄液所見 細胞数増加あるいはたんぱく上昇を認めたものは、記載のあった 43 例中 9 例であった。後遺症を認めた例は髄液異常のあった例では 4 例、正常で 20 例であった ( $p = 0.6$ ) 髄液での HHV6 の PCR 陽性は 37 例で検索されており、17 例で陽性であった。このうち神経後遺症ありは陽性で 10 例、陰性で 11 例であり、後遺症の出現と PCR 陽性との間に関係は認めなかった。

(7) 頭部画像所見 後方視的検討であり、特に痙攣重積型脳症の診断の画像的根拠となる頭部 MRI での拡散強調画像については、初期の症例報告では施行されていない例も

多く、十分な検討はできなかつた。何らかの頭部画像異常が認められているのが 29 例で、このうち 23 例に神経後遺症が認められた。21 例では画像異常の指摘がされていなかったが、この内 7 例で神経後遺症を認め、画像異常所見のある例にて有意に神経後遺症の発生を認めた ( $p = 0.0013$ )。



(8) SPECT 急性脳症の病状の把握に、脳機能検査として SPECT 検査が広く行われている。31 例に施行され、27 例に何らかの血流低下域をお認めている。この内、所見あり中 20 例、所見なし中 1 名に後遺症を認めた。SPECT 異常ありの群に高率に神経後遺症を認めたが、統計的には有意差には至らなかった ( $p = 0.086$ )。



#### D. 考察

後方視的に、HHV6 による痙攣重積型急性脳症の神経後遺症に関連する因子について、文献例も含めて検討を行った。

年齢や性別での後遺症の発生率に明らかな傾向は認められなかった。

後遺症を残したケースは、初発の有熱性

痙攣が重積化している場合に高率であり、今回の検討でも 87% に何らかの後遺症を認めた。これは、本症の病態として、痙攣発作により惹起された組織内興奮性アミノ酸濃度の上昇から生じつ Excitotoxicity の関与が示唆されていることにも、合致する所見であった。また、初発時の痙攣に左右差などの部分の要素を認める例は、少ないものの、88% に何らかの後遺症を認めるなど、ハイリスクであることが示唆された。

髄液検査については、特に予後との関連は認められなかったが、頭部画像所見については、異常の呈するものについては、高率に神経後遺症を認めた。ただし、拡散強調画像などの撮像条件も様々であり、個々の条件での異常について、後遺症との関連を前方視的にさらに検討することが必要である。

SPECT についても、異常のある例では後遺症を呈する傾向が見られたが、例数が少なく有意差には至らなかった。急性脳症では、撮像の時期により画像が変化することもあり、時期も含めた今後の検討が必要である。

本研究は後方視的に予後との関連を検討したものであり、後遺症を残した重症例が報告されている可能性もある。しかし、後遺症を認めた割合が 60% (30/50) であり、これは自験例や他の報告 (菊池 2010) とも合致しており、やはり本症が重大な小児期に疾患であることを示している。

#### E. 結論

HHV6 による痙攣重積型急性脳症では、約 60% に神経後遺症を認めており、特に初発症状である痙攣が重積である場合には約 9 割に後遺症と認めた。また、その際の発作症状に左右差などの部分の要素のある場合

には、後遺症をきたす場合が多く、注意が必要と考えられる。

画像診断は、予後の予測に有用であった。さらに予後に関連した特徴的所見などを整理する必要があり、今後の研究が必要である。

#### **F. 健康危険情報**

特になし。

#### **G. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

なし

##### **2. 学会発表**

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

##### **1. 特許取得**

なし

##### **2. 実用新案登録**

なし

##### **3. その他**

なし