

201128234A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水口 雅

平成 24 (2012) 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
II. 分担研究報告	
急性壊死性脳症の重症度スコアの作成	
奥村彰久	15
Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)の病態についての研究	
斎藤義朗	19
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	25
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	29
特異な病像を示した急性脳症の3例	
山形崇倫	35
先天性副腎皮質過形成に合併する急性脳症	
山内秀雄	39
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	49

# 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

急性壊死性脳症 (ANE) の予後予測因子を抽出し、重症度スコアを作成した。遅発性拡散低下をともなう急性脳症 (AESD) の早期診断に有用な所見を抽出し、AESD 診断スコアを作成した。難治頻回部分発作重積型脳炎の病態と、先天性副腎皮質過形成に合併する急性脳症の臨床像を解析した。遺伝子解析では *SCN1A*、*SCN2A* 遺伝子変異が複数の症候群に関与することを見出すとともに、*ADORA2A* 遺伝子多型が AESD 発症に関与する機構を解明した。腸管出血性大腸菌 O-111 感染の多発という事態に対応し、併発する急性脳症の研究を開始した。

### 研究分担者

奥村彰久（順天堂大学医学部准教授）  
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）  
種市尋宙（富山大学医学部助教）  
岩崎博之（東京大学医学部附属病院助教）

### A. 研究目的

急性脳症は小児に多く、各種の感染症を契機として急激に発症する。感染症の病原として、インフルエンザやヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) などのウイルスが多いが、腸管出血性大腸菌 (EHEC) などの細菌も見られる。罹病率は低い、しばしば死

亡や神経学的後遺症をもたらすため、医学的・社会的に大きな問題である。

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 (ANE)、遅発性拡散低下をともなう急性脳症 (AESD)、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) 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。

本研究は、急性脳症のうち、とくに重症・

難治性の病型に重点を置き、診断・治療の確立・向上を目指す。平成 22 年度は ANE、AESD、MERS など個々の病型（症候群）ごとに診断基準を作成し、全国の病院小児にアンケート調査を実施して、各病型の罹病率、病原と病型との関係など疫学的事実を解明した。遺伝子研究の検体収集と解析を開始した。

平成 23 年度は前年度の成果を踏まえ、ANE と AESD の臨床・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探索した。ANE、AESD の遺伝要因を解明するとともに、MERS、難治頻回部分発作重積型脳炎（以下 AERRPS）など他の病型の遺伝子解析用検体の収集を開始した。AERRPS と先天性副腎皮質過形成(CAH)に合併する急性脳症（CAH 脳症）など急性脳症の特殊型に関する研究を進めた。さらに平成 23 年度春、富山県などにおける EHEC (O-111 株)による食中毒の集団発生、急性脳症の多発という事態を受け、EHEC 脳症に関する研究に着手した（図）。

## B. 研究方法

### 1. 重症度判定と予後予測（高梨、奥村）

AESD では第 1～2 病日における早期診断が治療向上の鍵である。今年度は第 1 病日のけいれん重積に続いて AESD の経過を辿った 50 症例と、結果的に熱性けいれん (FS)であった 48 症例の臨床・検査所見を後方視的に比較検討した。

ANE では従来、早期に重症度を判定する方法がなかった。今年度は既存の 41 症例の臨床・検査・画像所見を後方視的に解析して予後と関係する因子を抽出し、仮の重症度スコアを作成した。さらに追加調査で 31 症例を集め、上記スコアの妥当性を検証した。

### 2. 特殊病型の調査・解析（斎藤、山内、水口）

AERRPS は稀な症候群で、その予後は不良、病態は未解明である。今年度は AERRPS 症例の臨床・病理所見を詳細に検討するとともに、CACNA1A 変異、SCN2A 変異の病態への関与を研究した。

CAH 脳症については全国アンケート調査を実施して 15 症例を集め、その臨床症状を明らかにした。

### 3. 遺伝子解析（廣瀬、水口、山形）

ANE と AESD を中心に候補遺伝子解析を行った。今年度は SCN1A、SCN1B、GABRG2、SCN2A、TLR3、TLR4、TLR7、TLR8、TLR9 遺伝子について検討した。

昨年度の研究で AESD との関連が判明した ADORA2A 遺伝子については、遺伝子型ごとの発現解析および機能解析を行った。

今年度より、遺伝子解析の対象とする病型を ANE、AESD から他の病型にまで拡大した。この件につき東京大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に倫理審査を申請し、平成 23 年 6 月 3 日づけで承認を得た（3419 号）。これに合わせて日本小児神経学会共同研究支援委員会に対してあらためて申請を行い、平成 23 年 8 月 17 日づけで研究支援の承認を得た（11-02 号）。

### 4. EHEC 脳症の研究（水口、高梨、奥村）

種市（研究協力者）が集積した富山県の急性脳症 10 症例の臨床経過と頭部画像を現地で検討した。全国調査を開始した。

## C. 研究結果

### 1. 重症度判定と予後予測

AESD と FS を早期に鑑別するうえで有用な所見として、第 2 病日の意識レベル、年齢、気管挿管の有無、けいれんの持続時間、血清 AST、ALT、クレアチニン、血糖、

脳波異常の有無が抽出された。これをもとに AESD 診断スコアが作成された。

ANE の予後予測に有用な所見として、ショック・脳幹病変の有無、月齢、髄液蛋白、血小板数が抽出された。これをもとに ANE 重症度スコアが作成された。

## 2. 特殊病型の調査・解析

AERRPS では強いてんかん原性を持つ局所性病変が大脳皮質に存在することが示された。本病変は炎症性と推定された。

CAH 脳症の発症に男女差（男児に多い）があること、低血糖を合併することが示された。

## 3. 遺伝子解析

急性脳症の3症例（AESD、ANE、分類不能）に *SCN1A* 遺伝子変異、1症例（AERRPS）に *SCN2A* 遺伝子変異が初めて見いだされた。

急性脳症発症のリスクの高い *ADORA2A* 遺伝子多型では、*ADORA2A* 遺伝子の発現レベルが高く、サイクリック AMP 産生が亢進していることが示された。

## 4. EHEC 脳症の研究

富山症例の大多数が溶血性尿毒症症候群（HUS）の急性期に意識障害とけいれんで発症したこと、両側の大脳基底核・視床に病変を有していたことが判明した。

## D. 考察

本年度の研究では、第一に AESD の診断（FS との鑑別）、ANE の予後予測を目的とした重症度スコアを作成した。AESD では早期診断にもとづいて脳低体温療法などの治療を早期に開始することが、予後の改善（後遺症の軽減）に寄与すると期待される。来年度以降の研究で、AESD スコアにもとづく治療の共同研究を展開する予定である。ANE においては従来の研究により、副腎皮

質ステロイド治療の有効性が示されているが、治療成績はまだ不十分である。今後、ANE 重症度スコアを活用して、血液浄化療法など新しい治療法の評価を行う予定である。

第二に AERRPS の病態と CAH 脳症の臨床像に関する新たな知見が追加された。AERRPS については今年度の遺伝子解析により、*SCN2A* 変異の関与も新たに示された。今後、自己免疫と神経細胞過興奮性の両方の見地から本症の病態を解明してゆく必要がある。

第三に遺伝子解析の成果として、イオンチャネル（*SCN1A*、*SCN2A*）遺伝子変異が急性脳症の複数の症候群に関与していることが判明した。従来の研究で関与が指摘された *CPT-II*、*ADORA2A* 遺伝子多型と合わせて、複数の遺伝子（多型・変異）が複数の症候群と複雑に関連している事実が証明された。

*ADORA2A* 遺伝子多型については、遺伝子発現と cAMP 産生への影響が明らかとなり、アデノシン・cAMP を介したシグナル経路の過剰な活性化が AESD の病態であることが示された。この経路をターゲットとした薬物による新たな治療法開発の可能性が示唆された。

第四に EHEC 脳症の臨床像、画像所見の特徴の概略が把握された。本症については平成 24 年度に、他の研究班とも連携しながら、頭部画像、炎症性サイトカインの関与、治療（副腎皮質ステロイド、トロンボモジュリン）などについて、さらに研究を進めてゆく予定である。

## E. 結論

平成 23 年度の研究を通じて、急性脳症の代表的病型（症候群）である ANE と AESD

の重症度スコアを作成し、治療研究の土台を築いた。AERRPS や CAH 脳症など特殊な病型について、臨床・病態に関わる知見を蓄積した。遺伝子解析により複数の遺伝子と複数の症候群をつなぐ複雑な genotype-phenotype correlation を明らかにするとともに、AESD の病態解明につながる知見を得た。EHEC 脳症に関する検討を開始した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### ア. 原著論文

- (1) Chan-It W, Thongprachum A, Dey SK, Phan TG, Khamrin P, Okitsu S, Nishimura S, Kobayashi M, Kikuta H, Baba T, Yamamoto A, Sugita K, Hashira S, Tajima T, Ishida S, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection and genetic characterization of rotavirus infections in non-hospitalized children with acute gastroenteritis in Japan, 2007-2009. *Infection and Genetic Evolution* 2011; 11(2): 415-422.
- (2) Dey SK, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Novel recombinant sapovirus in Bangladesh. *Clinical Laboratory* 2011; 57(1-2): 91-94.
- (3) Dey SK, Phan TG, Mizuguchi M, Okitsu S, Ushijima H. Genetic diversity and emergence of norovirus GII/4-2006b in Japan during 2006-2007. *Clinical Laboratory* 2011; 57(3-4): 193-199.
- (4) Chan-It W, Thongprachum A, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Baba T, Yamamoto A, Sugita K, Hashira S, Tajima T, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection and genetic characterization of norovirus infections in children with acute gastroenteritis in Japan, 2007-2009. *Clinical Laboratory* 2011; 57(3-4): 213-220.
- (5) 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 (Tokyo)* 2011; 33(4): 353-356.
- (6) Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, Mizuguchi M. Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification. *Brain and Development (Tokyo)* 2011; 33(6): 530-533.
- (7) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JI, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara 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 (Tokyo)* 2011; 33(6): 512-517.
- (8) Dey SK, Phathamavong O, Nguyen TD, Thongprachum A, Chan-It W, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Seasonal pattern and genotype distribution of sapovirus

- infection in Japan, 2003-2009  
Epidemiology and Infection 2011 in  
press.
- (9) Kohno S, Kida H, Mizuguchi M,  
Hirotsu N, Ishida T, Kadota J,  
Shimada J; S-021812 Clinical  
Study Group. Intravenous  
peramivir for treatment of  
influenza A and B infection in  
high-risk patients. *Antimicrobial  
Agents and Chemotherapy* 2011;  
55(6): 2803-2812.
- (10) Shiota T, Lixin W,  
Takayama-Ito M, Iizuka I, Ogata M,  
Tsuji M, Nishimura H, Taniguchi S,  
Morikawa S, Kurane I, Mizuguchi  
M, Saijo M. Expression of herpes  
simplex virus type 1 recombinant  
thymidine kinase and its  
application to a rapid antiviral  
sensitivity assay. *Antiviral  
Research* 2011; 91(2): 142-149.
- (11) Tran DN, Vu MP, Ha MT, Giang  
TP, Komase K, Mizuguchi M,  
Ushijima H. Viral molecular  
characterization of the first  
congenital rubella syndrome case  
in Vietnam. *Clinical Laboratory*  
2011; 57(5-6): 397-401.
- (12) Kohno S, Yen MY, Cheong HJ,  
Hirotsu N, Ishida T, Kadota JI,  
Mizuguchi M, Kida H, Shimada J;  
for the S-021812 Clinical Study  
Group. Phase III randomized,  
double-blind study comparing  
single-dose intravenous peramivir  
with oral oseltamivir in patients  
with seasonal influenza virus  
infection. *Antimicrobial Agents and  
Chemotherapy* 2011; 55(11):  
5267-5276.
- (13) Kumakura A, Iida C, Saito M,  
Mizuguchi M, Hata D. Pandemic  
influenza A-associated acute  
necrotizing encephalopathy  
without neurological sequelae.  
*Pediatric Neurology* 2011; 45 (5):  
344-346.
- (14) Tien Y-Y, Ushijima H,  
Mizuguchi M, Liang S-Y, Chiou C-S.  
Use of multilocus variable-number  
tandem repeat analysis 1 in  
molecular subtyping of *Salmonella*  
*enterica* serovar Typhi isolates.  
*Journal of Medical Microbiology*  
2012; 61(Pt2): 223-232
- (15) Hoshino A, Saitoh M, Oka A,  
Okumura A, Kubota M, Saito Y,  
Takanashi JI, Hirose S, Yamagata  
T, Yamanouchi H, Mizuguchi M.  
Epidemiology of acute  
encephalopathy in Japan, with  
emphasis on the association of  
viruses and syndromes. *Brain and  
Development (Tokyo)* in press.
- (16) Bergamino L, Capra V,  
Biancheri R, Rossi A, Tacchella A,  
Ambrosini L, Mizuguchi M, Saitoh  
M, Marazzi MG.  
Immunomodulatory therapy in  
recurrent acute necrotizing  
encephalopathy ANE1: Is it useful?  
*Brain and Development (Tokyo)* in  
press
- (17) Okitsu S, Khamrin P,  
Thongprachum A, Hidaka S,

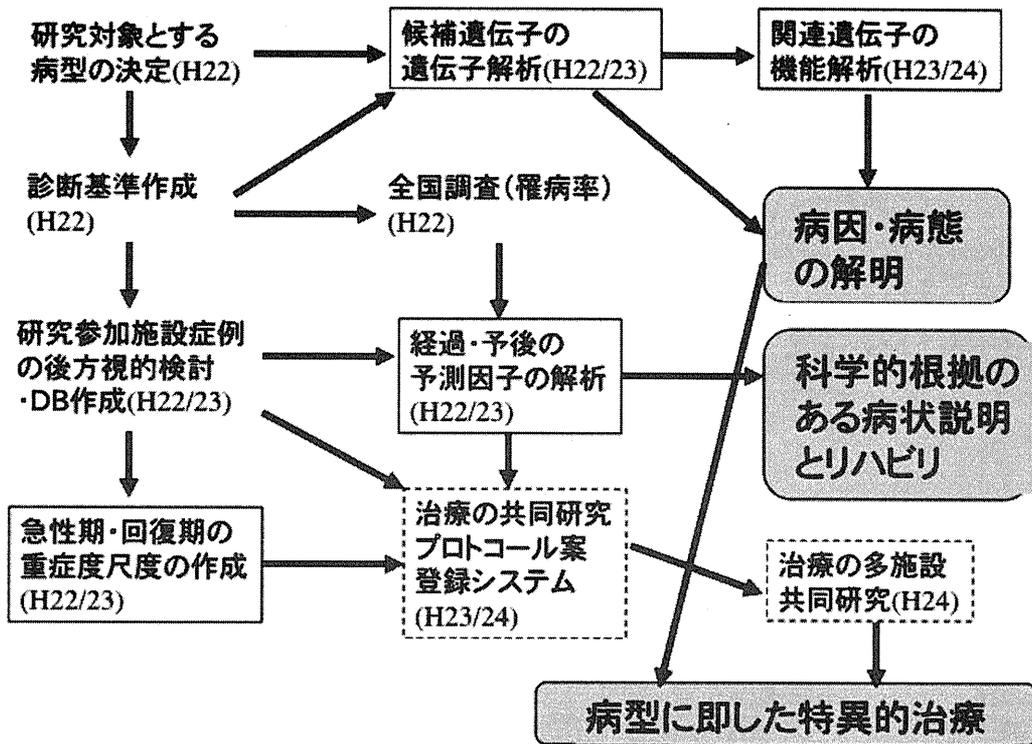
- Kongkaew S, Kongkaew A, Maneeakarn N, Mizuguchi M, Hayakawa S, Ushijima H. Sequence analysis of porcine kobuvirus VP1 region detected in pigs in Japan and Thailand. *Virus Genes* in press.
- (18) Trinh QD, Pham NT, Le Nguyen NT, Lam BQ, Le Phan KT, Truong KH, Izumi Y, Komine-Aizawa S, Mizuguchi M, Ushijima H, Hayakawa S. Drug resistance mutations in the HIV-1 protease and reverse transcriptase genes in antiretroviral-naïve Vietnamese children. *AIDS Res Hum Retroviruses* in press.
- (19) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi JL, Hwang SK, Hirose S, Mizuguchi M. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* in press.
- イ. 総説
- (1) 水口雅. [急性脳炎・脳症] 急性脳炎・脳症の概念. *日本臨牀* 2011; 69(3): 391-398.
- (2) 水口雅. [急性脳炎・脳症] 急性壊死性脳症. *日本臨牀* 2011; 69(3): 465-470.
- (3) 水口雅. [病態の原因と季節性・年齢別・年代推移] 急性脳炎・脳症. 五十嵐隆, 細矢光亮 (編) 小児科臨床ピクシス 25: 小児感染症-最新カレンダー&マップ, 中山書店, 東京, 2011, pp.40-45.
- (4) 水口雅. [急性脳症の診療・研究最前線] パンデミック(H1N1)2009によるインフルエンザ脳症. *脳と発達* 2011; 43(2): 96-99.
- (5) 水口雅. 発達生理. 五十嵐隆 (編): 小児科学改訂第10版, 文光堂, 東京, 2011, pp. 21-29.
- (6) 水口雅. [熱性けいれんと急性脳症の最新情報] 急性脳症とは何か. *小児科診療* 2011; 74(6): 909-914.
- (7) 水口雅. [神経筋疾患] 急性脳炎・急性脳症. 五十嵐隆 (編) 小児科診療ガイドライン-最新の治療指針-第2版, 総合医学社, 東京, 2011, pp.232-235.
- (8) 水口雅. 脳死の最近の話題. *脳と発達* 2011; 43(3): 220-222.
- (9) 水口雅. [臨床病型別急性脳症] 急性壊死性脳症. 五十嵐隆, 塩見正司 (編) 小児科臨床ピクシス 28: 急性脳炎・急性脳症, 中山書店, 東京, 2011, pp.174-177.
- (10) 山内秀雄, 市山高志, 大澤真木子, 勝沼俊雄, 高橋孝雄, 新島新一, 永井利三郎, 水口雅, 吉川秀人. 小児の急性脳症. 厚生労働省 (編) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第5集. 日本医薬情報センター, 東京, 2011, pp. 57-72.
- (11) 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 2011-12, 日本医事出版社, 東京, 2011, pp. 68-73.
- (12) 水口雅. [症状からアプローチするプライマリケア] 小児の意識障害. *日本医師会雑誌* 2011; 140(2):S330-334.
- (13) 水口雅. [小児救急と看護 観察点と情報収集, 対応] 急性脳症について教えてください. 五十嵐隆 (編) ナー

- シングケア Q&A 39 これだけは知っておきたい小児ケア Q&A 第2版. 総合医学社, 東京, 2011, pp. 182-183
- (14) 水口雅. [発達障害・自閉症の分子病態モデル]ウイルス感染症と自閉症. 医学のあゆみ 2011; 239(6):693-697.
- (15) 水口雅. 小児の意識障害. 日本医師会 (編) 症状からアプローチするプライマリケア, 医歯薬出版, 東京, 2011, pp. S330-334.
2. 学会発表
- (1) 篠原麻由, Le Ngyen Bhit Tin, 齋藤真木子, 久保田雅也, 菊池健二郎, 山中岳, 後藤知英, 山内秀雄, 高梨潤一, 山形崇倫, 豊島光雄, 廣瀬伸一, 水口雅: 日本人けいれん重積型急性脳症における遺伝的素因の検討. 第53回日本小児神経学会総会, 横浜, 2011年5月27日 (脳と発達 42(Suppl):S213, 2011)
- (2) 高梨潤一, 浜野晋一郎, 後藤知英, 椎原隆, 柏木充, 児玉和彦, 河野剛, 藤井克則, 久保田雅也, 廣瀬伸一, 山形崇倫, 奥村彰久, 山内秀雄, 齋藤義朗, 水口雅: Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) 早期診断に関する後方視的検討. 第53回日本小児神経学会総会, 横浜, 2011年5月27日 (脳と発達 42(Suppl):S215, 2011)
- (3) 米衛ちひろ, 豊島光雄, 齋藤真木子, 水口雅: 急性壊死性脳症と二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症を反復した女児例. 第53回日本小児神経学会総会, 横浜, 2011年5月27日 (脳と発達 42(Suppl):S344, 2010)
- (4) 藤野美佳, 山中岳, 小穴信吾, 石田悠, 森島晴行, 河島尚志, 宮島佑, 星加明德, 齋藤真木子, 水口雅: けいれん重積型急性脳症5例の遺伝的素因について. 第53回日本小児神経学会総会, 横浜, 2011年5月27日 (脳と発達 42(Suppl):S345, 2010)
- (5) 星野愛, 齋藤真木子, Le Ngyen Bhit Tin, 篠原麻由, 高梨潤一, 久保田雅也, 奥村彰久, 熊倉啓, 田中学, 豊島光雄, 安藤直樹, 遠藤雄策, 水口雅: 急性壊死性脳症におけるCox遺伝子解析. 乳児重症型先天性ミオパチーの臨床経過. 第53回日本小児神経学会総会, 横浜, 2011年5月27日 (脳と発達 42(Suppl):S352, 2011)
- (6) 齋藤真木子, Le Ngyen Nhut Tin, 篠原麻由, 高梨潤一, 久保田雅也, 宮本晶恵, 水口雅: 急性壊死性脳症におけるRANBP2遺伝子解析. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011年8月12日 (日本小児科学会雑誌 115(2):416, 2011)
- (7) 中野英治, 内野俊平, 水野葉子, 高橋長久, 岩崎博之, 高橋寛, 水口雅, 五十嵐隆: 劇症型肺炎球菌性髄膜炎の1例. 第585回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2010年9月10日
- (8) 大内啓嗣, 内野俊平, 熊谷淳之, 高橋長久, 石井礼花, 岩崎博之, 三浦健一郎, 竹内正人, 磯島豪, 張田豊, 北中幸子, 水口雅, 五十嵐隆: サルモネラ脳症の1男児例. 第16回日本神経感染症学会学術集会, 東京, 2011年11月5日 (Neuroinfection 16(2):166, 2011)

**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。

図 研究の流れ図



枠なし: 実施済み      実線枠: 現在実施中      破線枠: 今後実施予定

## II. 分担研究報告

## 急性壊死性脳症の重症度スコアの作成

研究分担者 奥村彰久 順天堂大学医学部小児科・准教授

### 研究要旨

急性壊死性脳症(ANE)は両側視床病変を特徴とする急性脳症の一亜型である。ANEの予後は不良であるが、現在までその重症度を判定する方法がない。我々はANEの重症度スコアを作成するため、41症例のANEの入院時の情報と予後との関係を検討した。その結果、ショック・脳幹病変の有無・月齢・髄液蛋白値・血小板値の5因子において予後との関連を認めた。これに基づいて相関係数から重みを付け、ショックを3点、月齢48か月以上、脳幹病変有りを2点、髄液蛋白60mg/dl以上、血小板数10万/ $\mu$ l以下を1点とし最大9点とするスコアを考案した。このスコアについて、新たな症例を加えて再検討したところ、相関係数0.627と相関を認めた。0-1点を軽症、2-4点を中等症、5-9点を重症に分類すると、予後と良好な相関が得られた。我々が考案したスコアは、ANEの重症度判定に有用であると思われる。

研究協力者 山本啓之  
名古屋大学大学院小児科学

### A. 研究目的

急性壊死性脳症(ANE)は両側視床病変を特徴とし、致死率が高く重篤な後障害を残すことの多い急性脳症の一亜型である。現在までところ、発症時の症状や検査所見で予後を規定する因子は明らかになっていない。今後の治療法の開発およびその評価のためには、発症時の患者情報の解析に基づいた予後予測スコアの作成が必要である。

### B. 研究方法

18施設41例のANE症例について、月齢・性別・ショック・脳幹病変の有無・髄液蛋白値・血小板数・AST/ALT/LD/CK値・治療内容・死亡と後障害の重症度との関係を後方視的に検討した。調査項目と予後の相関を解析し重症度スコアを作成した。追加調査の31例に対し作成したスコアを適用し妥当性を検討した。

ANEの診断は、頭部CTまたはMRIにて両側の視床病変を認めたものとした。ANE以外の急性脳症の亜型と合致する症例は除外した。臨床情報の収集に当たっては、個人を特定できる情報を除外して行い、倫理面に配慮した。

## C. 研究結果

単変量解析により予後と相関を認められたのはショック・脳幹病変の有無・月齢・髄液蛋白値・血小板値であった(表1)。治療内容と予後との間に有意な相関は認めなかった。

相関係数から相関の強さを考慮し、ショックを3点、月齢48か月以上・脳幹病変有りを2点、髄液蛋白60mg/dl以上・血小板数10万/ $\mu$ l以下を1点とし最大9点とするスコアを考案した(表2)。調査項目欠損例を除外した30例ではスコアと予後とのspearmanの相関係数は0.781で、有意な相関を認めた。

追加調査31例のうち項目欠損例を除いた16例では有意な相関は得られなかったが、両調査をあわせた46例では相関係数0.627と相関を認めた(表3)。0-1点を軽症、2-4点を中等症、5-9点を重症に分類すると、予後と良好な相関が得られた。

## D. 考察

ANEは重症例・死亡例が多く、軽症例の予測が容易でない。今回の検討でも、重症例・死亡例が46例中30例(65%)を占めており、後障害を残さない例あるいは軽症から中等症例の特徴の把握が困難であった。このような問題点がある中で、我々のスコアは重症度と良好な相関を示すことができ、予後予測に有用であると思われた。

ANEに対する治療により、その予後が修飾される可能性がある。しかし、今回の解析では治療内容と予後の相関は認めず、診断時の重症度が予後に直接相関しているものと考えた。今後のさらなる症例の蓄積、特に後障害を残さない例や軽症例に対する知見を収集することによって、本スコアの有用性を再検討することが必要である。

## E. 結論

ANEの予後と相関を認めたのは、ショック・脳幹病変の有無・月齢・髄液蛋白値・血小板値であった。ショックを3点、月齢48か月以上、脳幹病変有りを2点、髄液蛋白60mg/dl以上、血小板数10万/ $\mu$ l以下を1点とし最大9点とするスコアは、ANEの予後予測に有用であると思われる。

## F. 研究発表

### 3. 論文発表

Okumura A, Komatsu M, Abe S, Kitamura T, Matsui K, Ikeno M, Shimizu T. Amplitude-integrated electroencephalography in patients with acute encephalopathy with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2011; 33 (1): 77-82.

Okumura A, Morita M, Ikeno M, Abe S, Shimizu T. Acute encephalopathy in a child with secondary carnitine deficiency due to pivalate-conjugated antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (1): 92.

Okumura A, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. Transiently restricted diffusion in the corpus callosum in bacterial meningitis. *J Pediatr Infect Dis* 2011; 6 (4): 51-53.

Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Deaths associated with pandemic (H1N1) 2009 among children, Japan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17 (11): 1993-2000.

Kubota T, Suzuki T, Kitase Y, Kidokoro H, Miyajima Y, Ogawa A, Natsume J,

Okumura A. Chronological diffusion-weighted imaging changes and mutism in the course of rotavirus-associated acute cerebellitis/cerebellopathy concurrent with encephalitis/encephalopathy. *Brain Dev.* 2011; 33 (1): 21-27.

Abe S, Okumura A, Hamano S, Tanaka M, Shiihara T, Aizaki K, Tsuru T, Toribe Y, Arai H, Shimizu T. Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy. *Brain Dev* 2011; 33 (1): 28-34.

Ikeno M, Okumura A, Ito Y, Abe S, Saito M, Shimizu T. Late-onset sensorineural hearing loss due to asymptomatic congenital cytomegalovirus infection retrospectively diagnosed by polymerase chain reaction using preserved umbilical cord. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50 (7): 666-668.

Tsuji M, Mazaki E, Ogiwara I, Wada T, Iai M, Okumura A, Yamashita S, Yamakawa K, Osaka H. Acute encephalopathy in a patient with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2011; 42 (2): 78-81.

#### 4. 学会発表

Akihisa Okumura. Acute encephalopathy in children. Lecture at National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, 2011.5.23.

奥村彰久. 教育セミナー：脳波検査. 第53回日本小児神経学会総会、横浜、2011.5.28.

奥村彰久、河島尚志、清水俊明、近藤直実、新型インフルエンザ死亡例調査グループ. 2009 Pandemic Flu A (H1N1)による急性脳症死亡例の臨床像. 第53回日本小児神経学会総会、横浜、2011.5.27.

奥村彰久、中川聡、河島尚志、六車崇、斎藤修、藤本潤一、問田千晶、久我修二、今村壽宏、清水俊明、近藤直実、森島恒雄. 2009 Pandemic Flu A (H1N1)小児死亡例の実態調査. 第114回日本小児科学会学術集会、東京、2011.8.14.

Akihisa Okumura. Neonatal seizures and epilepsy. 29th International Epilepsy Congress, Rome, Italy, 2011.9.1.

奥村彰久、山本俊至、下島圭子、本田義信、安部信平、清水俊明. 2番染色体長腕の微小重複を伴う難治性新生児てんかんの1例. 第45回日本てんかん学会総会、新潟、2011.10.6.

奥村彰久、早川昌弘、竹内章人、山本裕、岩田欧介、山本ひかる、伊藤美春、西田吉伸、鈴木俊彦、吉本順子、松沢麻衣子、神山寿成、寺澤大祐、清水俊明. 新生児発作・新生児発作様イベントの症状型分類の実証的検討. 第56回日本未熟児新生児学会学術集会、東京、2011.11.14.

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表1. 項目と予後との相関 (Mann-WhitneyのU検定)

項目	p 値
ショック	< 0.01
脳幹病変	0.06
ステロイドパルス	0.259
ガンマグロブリン	0.695
脳低温	0.567
透析	0.927
血漿交換	0.574
サイクロスポリン A	0.390
アンチトロンビン III	0.816

表 2. ANE 重症度スコア (案)

項目	点
入院時ショックあり	3 点
発症時月齢 48 か月以上	2 点
脳幹病変	2 点
髄液蛋白 60 mg/dl 以上	1 点
血小板 10 万/ $\mu$ l 以下 (発症翌日までに)	1 点

スコアの合計が、0～1 点を軽症、2～4 点を中等症、5～9 点を重症とする

表 3. ANE 重症度スコアと予後との相関

重症度スコア	後障害		
	なし～軽度	中等度	重度～死亡
軽症 (0-1)	8	0	3
中等症 (2-4)	2	4	12
重症 (5-9)	1	1	15

## Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)の病態についての研究

分担研究者：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

### 研究要旨

目的： Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) は難治性のでんかん発作が脳炎/脳症様の急性期から慢性期への経過を通じて持続することを特徴とし、知的障害・運動障害の後遺症をきたす原因不明の疾患である。その原因は不明であり、病態解明の手がかりを得ることを目的として臨床経過の特徴や病理所見・検査所見を検討した。

方法：(1)AERRPS の臨床的特徴：自験例 3 例の臨床経過の詳細を後方指摘に見直す。(2) AERRPS の病理所見：頭部 MRI 上の局所病変について施行された脳生検検体を病理学的に検討する。(3) 片頭痛性片麻痺と急性脳症：中枢神経における一次性の炎症をきたす遺伝素因について、Ca チャネル遺伝子異常を有し急性脳症をきたした片麻痺性片頭痛症例の経過を検討する。

結果：(1)脳波所見の経過として、急性期から慢性期を通じて同じ局所にてんかん波が出現しており、初期のでんかん原性が以後も持続して存在していることが示唆された。数か月にわたる発熱、貧血の進行など、AERRPS を全身性炎症疾患と理解できる所見にも気づいた。(2)病理所見では、脳実質内の炎症細胞の増加に加えて興奮性アミノ酸トランスポーターの発現亢進を認めた。(3)CACNA1A 遺伝子変異を有する片頭痛性片麻痺例で、原疾患に起因する急性脳症を呈した際に、急性期の髄液 IL-6 の上昇が確認された。

考察： AERRPS では発症初期から強いてんかん原性を持った局在性病変が大脳皮質に存在している。遷延する全身性の炎症所見および神経画像・病理所見で局所性の所見から、上記は炎症性病変と推測できる。しかしこれらの所見が明瞭な症例とそうでない症例とが真に単一の疾患・病態を成すかどうかに関しては不明な点が残る。一方、これまで急性脳症の遺伝的素因として神経細胞の興奮性の亢進が注目されてきたが、Ca チャネル遺伝子を含め、primary に炎症をきたしうる遺伝子異常に注目することは AERRPS を含めた急性脳症全般の原因を探る上で有意義と考えられる。

研究協力者：近藤 章子<sup>1)</sup>、前垣 義弘<sup>1)</sup>、大野 耕策<sup>1)</sup>、岡西 徹<sup>2)</sup>、佐久間 啓<sup>3)</sup>、福與 なおみ<sup>4)</sup>、植松 貢<sup>4)</sup>、伊藤 雅之<sup>5)</sup>、大村 馨代<sup>6)</sup>、鈴木 保宏<sup>7)</sup>、和田 敬仁<sup>8)</sup>

1)鳥取大学脳神経小児科、2) 聖隷浜松病院小児神経科、3) 国立精神・神経医療研究センター

一神経研究所免疫研究部、4) 東北大学小児科、5) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部、6) 市立岸和田市民病院小児科、7) 大阪府立母子保健総合医療センター、8) 神奈川県立こども医療センター神経内科

## A. 背景・研究目的

Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AEPPRS)の疾患概念は、はじめ「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」(栗屋・福山, 1986)として発表された。すなわち、小児の脳炎・脳症後てんかんの中で、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・慢性期まで同上発作が持続し、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、という特徴を有する一群があることが提起された。次いで、特に急性期に人工呼吸管理下に高容量のバルビツール系薬剤の持続投与を要する極度の難治性に焦点を当てた「頻回の痙攣を伴う脳炎」(塩見ら, 1988)という疾患名が用いられた。さらにこれらを統合し疾患の特徴や病態を追究する目的で、「Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AEPPRS)」(2001 佐久間・神山ら), 「難治頻回部分発作重積型急性脳炎」(2007 佐久間)との病名が提唱され、現在一般的に使用されている。慢性期には難治性のてんかんや中等度以上の知的障害を呈し、症例の3分の1では歩行不能の運動障害も伴う重度の疾患である。

通常の脳炎/脳症とは異なる特徴を有する独立した疾患と考えられるが、特定の検査指標がなく、診断は臨床経過や(代謝疾患などの)除外診断に依っている。病因は不明であり、今回、本疾患の特徴を見直してみることでよりその病態を考察した。

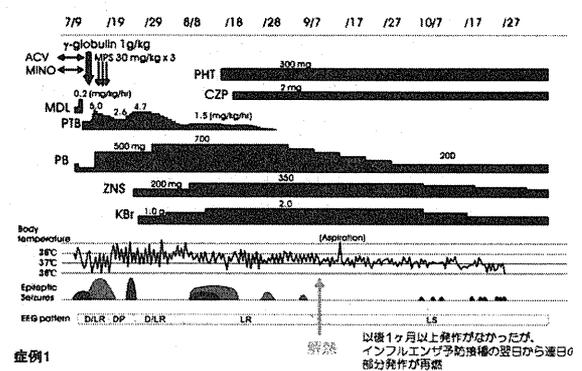
## B. 研究方法

1. AERRPS の臨床的特徴：自験例 3 例の経過・脳波所見や検査所見を検討する。特に急性期から慢性期への脳波所見の移行や、炎症に関する検査所見に注目した。
2. AERRPS の病理所見：AERRPS の剖検例の報告はない。本疾患の診断基準を満たす症例で、頭部 MRI 上の局所病変について施行された脳生検検体を病理学的に検討した。

3. 片頭痛性片麻痺と急性脳症：以上の検討から、AERRPS において中枢神経を含む全身性の特異な炎症機転が存在することが示唆された。Ca チャネル遺伝子異常を有し急性脳症をきたした症例の経過を検討し、AERRPS およびその他の急性脳症における auto-inflammation の存在の可能性について論じた。

## C. 研究結果

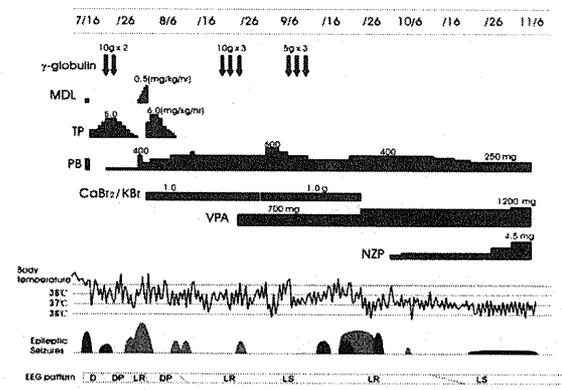
### 1. AERRPS の臨床的特徴



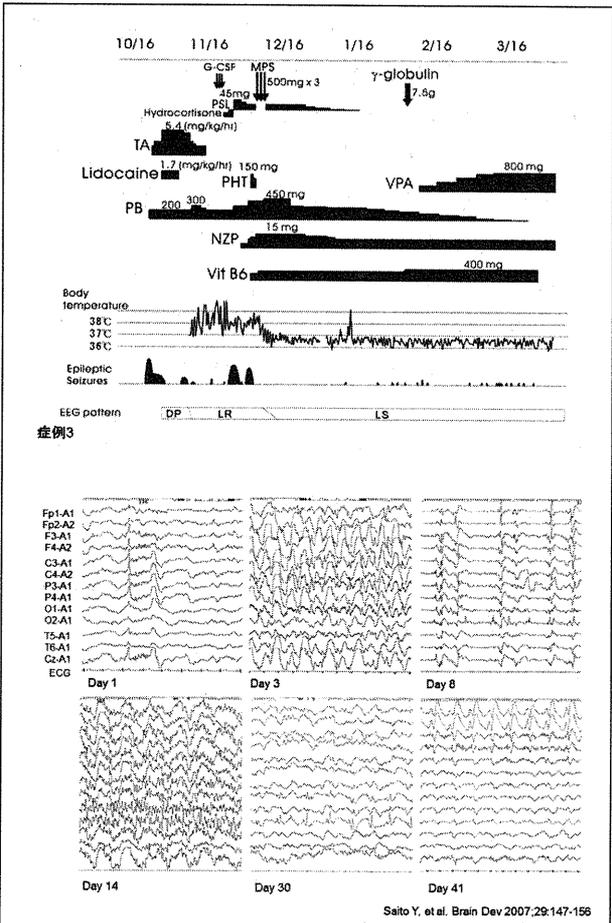
症例1

症例 1(10 歳男児)はけいれん群発・意識障害で発症した急性期に 38°C 台の発熱が 2 ヶ月近く続き、解熱とともにバルビツール系薬剤の減量が可能になった。

他の 2 例でも同様に急性期に 1.5~3 ヶ月にわたる発熱期間がみられ、症例 3 (下図)はステロイドパルス直後から解熱と痙攣コントロールの改善が得られた。

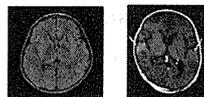


症例2



間欠期脳波上、急性期から既に左前頭部・右後頭部にてんかん波の焦点が存在し、これらが同じ部位に慢性期にかけて残存している。

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age at onset	10 years	7 years	9 years
Sex	M	F	F
Febrile period	2 months	3 months	1.5 months
Outcome	motor	正常 (clumsy)	正常 (clumsy)
Intellect	IQ 80 (11y.o.)	有意部なし	IQ 50 (19 y.o.)
Continuous barbiturate infusion	51 days	25 days	23 days
Effective agents for seizure control	PB大量, KBr, CZP (慢性期: ZNS, PHT)	PB大量 (慢性期: CBZ, ZNS)	PB大量, ステロイド (慢性期: VPA)
CSF cytokines (pg/ml)	IL-6 280.5, TNF-α 0.4, IL-8 759.4	NE	NE
Peak CSF cell count (/μl)	19 (M 3 P 5)	40/3 (M 22 P 18)	11/3 (M only)
CSF glucose/protein (mg/dl)	73.0 / 38.5	85 / 25	93 / 6
CSF NSE (pg/ml, normal <10)	26.1	NE	NE
Peak AST (IU/L)	72	248	102
ESR (on admission) (hr)	11	NE	NE
WBC (on admission) (/μl)	3700	7700	7500
Peak CRP (mg/dl)	4.6	15.4	4.0
Trough Hb (g/dl)	9.4	8.1	8.1
Peak ferritin (ng/ml)	258.1	753.1	392.5
Serum GluR ε2 antibody	Negative	Negative → positive	NE
MRI findings	Cortical atrophy+ Clausstrum lesion	Cortical atrophy+ Enhanced lesion at temporo-parietal cortex	Cortical atrophy+



上記の発熱期間中の血中 CRP・フェリチンの上昇や貧血の進行が共通して見られた。血中・髄液中 IL-6 の上昇や、血中抗グルタミン酸受容体抗体の陽性も各 1 例で確認された。

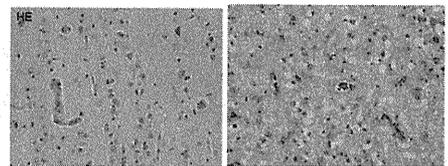
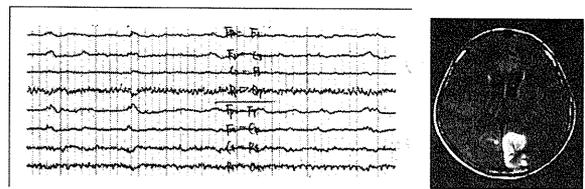
最も重症な症例 2 で、両側側頭葉前部に造影効果が認められた。

## 2. AERRPS の病理所見

[症例] 11 歳, 男児

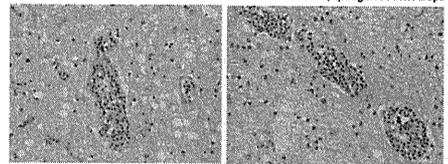
[既往歴] 特記事項なし

[現病歴] 発熱 4 日目にけいれん重積となり低体温・ステロイドパルス療法を受けたが右下肢/右半身けいれんが 5 分間隔で頻発。AERRPS の診断を受けた。Thiopental 持続投与, propofol 投与も効果は一過性で、脳波・頭部 MRI 上発作焦点と考えられた左後頭葉切除術を施行。



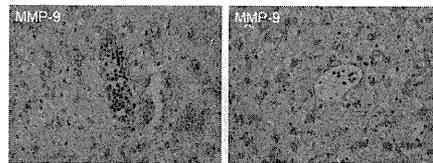
Unaffected ctx

Severely affected ctx  
Capillary proliferation, astrogliosis,  
neuronal loss, sponginess of neuropil



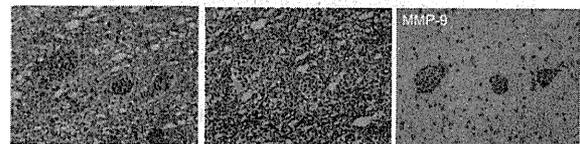
Affected ctx

White matter



皮質血管内

皮質 spongy な部分 (astrocytes?)



白質血管炎