

# I. 総括研究報告

## 小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立

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  
研究協力者 星野 愛 東京大学大学院医学系研究科小児科学

### 研究要旨

急性脳症は生涯にわたる神経症状を呈しうる難病であるとともに、発症早期には感染症を誘因とした急性疾患としての側面を有する。近年の感染症の動向の変化が急性脳症の発症に影響していないかを検討するため、最近の3年間（2014年4月～2017年10月）における急性脳症の全国疫学調査を実施した。全国から1,255症例が報告され、前回（2010年度）の調査結果との比較検討できるデータベースが構築された。

### 研究分担者

水口 雅	東京大学大学院医学系研究科 発達医科学教授
前垣義弘	鳥取大学医学部脳神経小児科 教授
齋藤真木子	東京大学大学院医学系研究科 発達医科学助教
山内秀雄	埼玉医科大学医学部小児科教 授
高梨潤一	東京女子医科大学八千代医療 センター小児科教授
山形崇倫	自治医科大学医学部 小児科 教授
佐久間浩	東京都医学総合研究所脳発 達・再生研究分野プロジェク トリーダー
奥村彰久	愛知医科大学医学部 小児科 教授
齋藤伸治	名古屋市立大学医学部小児科 教授
廣瀬伸一	福岡大学医学部小児科教授

小児慢性特定疾患や指定難病としての要件を満たす。急性期の病理はびまん性ないし広範囲の非炎症性脳浮腫であり、頭部画像検索（CT、MRI など）により描出される。急性脳症の分類には先行感染の病原によるウイルス学的分類（インフルエンザ脳症、HHV-6/7脳症、ロタウイルス脳症など）と臨床所見や頭部画像所見に基づく症候群分類（けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）、急性壊死性脳症（ANE）、難治頻回部分発作群発型急性脳炎（AERRPS）など）とがある。急性脳症は1980年以降に日本で認識され始め、今世紀初め（2007年まで）に症候群が提唱、確立された。これを受けて2010年度には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班（研究代表者・水口雅）が発足し、急性脳症の疫学に関する全国アンケート調査を実施した。その結果、調査期間（2007年4月～2010年6月）における日本における急性脳症の罹病率は年間400～700人と推定され、致死率は6%であること、病原別ではインフルエンザ、HHV-6/7、ロタウイルスの順、症候群別ではAESD、脳梁膨大部脳症（MERS）、ANEの順であることが判明した。また病原ウイルスと症候群との関係、症候群別の年齢分布や予後なども明らかとなった。

急性脳症は複雑疾患（多因子遺伝疾患）であり、複数の遺伝要因（遺伝子の多型や変異）と環境要因（感染症の他、薬物・毒物、栄養など）が関与して発症する。このうち環境要因とりわけ感染症の動向については、前回調査（2010年）以降に大きな変化が生じた。例えば(1)2009年

### A. 研究目的

急性脳症は感染症を契機に発症する脳疾患であり、高度かつ長時間の意識障害（昏睡）を主徴とし、重積、遷延するけいれん発作をしばしば伴う。小児期に多く、臨床経過は発症直後には急性であるものの、その後、重症例では特徴的な神経症状を呈しつつ慢性に推移するため、

に新型インフルエンザとして生じたパンデミック A/H1N1 が、季節性インフルエンザに変わった、(2)突発性発疹 (HHV-6/7 初感染) 罹患の高年齢化が報じられた、(3)ロタウイルスワクチンが日本に導入され、接種を受けた乳児数が増加した、などは急性脳症の3大病原ウイルスに関する変化であり、急性脳症の罹患率や予後に影響を及ぼす可能性が推測された。そこで本年度、当研究班では急性脳症の疫学に関する再調査を実施し、7年前の前回調査から変化が生じたか否かの検討を開始した。

## B . 研究方法

今回調査の結果を前回調査 (2010年度) の結果と比較するため、調査方法については可能な限り前回と揃えるように努めた。

症候群 (ANE、AESD、MERS) に関する診断基準は前回調査で用いたのと同じものを、今回調査でもアンケートの添付資料として用いた。2017年11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 (507機関) 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. 2014年4月以降の3年間に於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
- III. 急性脳症の既往があり、18歳以上に達しても小児科で診療を続けている患者数
- IV. 過去に成人に達した急性脳症の患者で、フォローを成人診療科 (内科等) に依頼した患者数

項目I, IIは前回調査と同じである。項目III, IVは難病研究班として、成人期移行の実態を把握するために、今回調査で新たに追加した。

(倫理面への配慮)

研究課題「急性脳症の全国疫学調査」は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会 (疫学・観察等研究倫理委員会) における審査を経て、2017年9月21日に承認された (審査番号11585)。

## C . 研究結果

全国の小児科専門医研修病院507施設にアンケートを送付し、2018年3月までに267機関から回答を得た。回収率は52.7%であった。調査対象時期 (症例の発症日) は2014年4月から2017年10月までの3年7月とした。回答を整理、集計したところ、同時期における急性脳症の症例数は1255症例であった。

今回調査の現時点における集計結果を、前回調査と比較する形で表1に示す。

## D . 考察

前回調査 (2010年度) から7年の年月を経て今回調査 (2017年度) を実施したところ、前回とほぼ同等の回収率でアンケートを実施することができた。多くの項目について前回調査と今回調査で類似の数値が出ていることから、本調査の結果には再現性があること、前回調査と今回調査の間で結果を比較検討できることが推測された。なお今回調査の結果の詳細な解析および成人期移行の実態の把握は、2011年度に発足する厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備研究班 (研究代表者・水口雅) において進める予定である。

## E . 結論

急性脳症の疫学に関する2回目の全国調査を実施した。日本全国の小児科専門医研修病院267機関から回答を得た。集計された急性脳症の患者数は2014年4月～2017年10月の3年7月間に1,255人であった。

## F . 健康危険情報

なし。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

Iizuka I, Ami Y, Suzaki Y, Nagata N, Fukushi S, Ogata M, Morikawa S, Hasegawa H, Mizuguchi M, Kurane I, Saijo M. A single vaccination of nonhuman primates with highly attenuated smallpox vaccine, LC16m8, provides long-term protection against monkeypox. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2017; 70(4): 408-415.

Kakiuchi S, Tsuji M, Nishimura H, Yoshikawa T, Wang L, Takayama-Ito M, Kinoshita H, Lim CK, Fujii H, Yamada S, Harada S, Oka A, Mizuguchi M, Taniguchi S, Saijo M.

Association of the emergence of acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 with prognosis in hematopoietic stem cell transplantation patients. *The Journal of Infectious Diseases* 2017; 215(6): 865-873.

Takanashi S, Thongprachum A, Okitsu S, Nishimura S, Kobayashi M, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Molecular epidemiological traits of group A rotavirus in Japanese children during transitional period of rotavirus implementation, 2011-2014. *Clinical Laboratory* 2017; 63(5): 961-970.

Shimoda K, Mimaki M, Fujino S, Takeuchi M, Hino R, Uozaki H, Hayashi M, Oka A, Mizuguchi M. Brain edema with clasmotodendrosis complicating ataxia telangiectasia. *Brain and Development* 2017; 39(7): 629-632.

Kaneko M, Takanashi S, Thongprachum A, Hanaoka N, Fujimoto T, Nagasawa K, Kimura H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Identification of vaccine-derived rotavirus strains in children with acute gastroenteritis in Japan, 2012-2015. *PLoS One*. 2017;12(9): e0184067.

Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Annals of Neurology* 2018; 83(1): 98-106.

Khandoker N, Thongprachum A, Takanashi S, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Kobayashi M, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Molecular epidemiology of rotavirus gastroenteritis in Japan during 2014-2015: Characterization of re-emerging G2P[4] after rotavirus vaccine introduction. *Journal of Medical Virology* 2018; 90(6): 1040-1046.

水口雅. 急性脳症・脳炎. 猿田享男, 北村惣一郎 (監修) 1336 専門家による私の治療, 2017-18 版, 日本医事新報社, 東京, 2017, pp. 1592-1593.

Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. Classification and epidemiology of acute encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A(Eds) *Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders*. Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 5-10.

Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. Acute necrotizing encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A(Eds) *Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders*. Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 87-92.

水口雅. 小児急性脳症. 門脇孝, 小室一成, 宮地良樹 (監修) 日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019, メディカルレビュー社, 東京, 2018, pp. 951-953.

2. 学会発表

Saitoh M, Hishino A, Oka A, Mizuguchi M. Cytokine related genes polymorphism in AESD

and ANE. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Fukuoka 2017 年 5 月 11 日

Saitoh M, Hoshino A, Nishiyama S, Anzai Y, Kubota M, Takanshi J-I, Oka A, Mizuguchi M. Analysis of RANBP2 gene variants in acute necrotizing encephalopathy. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Fukuoka 2017 年 5 月 11 日

Hoshino A, Saitoh M, Kubota M, Takanshi J-I, Oka A, Mizuguchi M. Association of COX gene polymorphism with acute necrotizing encephalopathy. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Fukuoka 2017 年 5 月 11 日

Tearshima H, Anzai M, Kumagai T, Takenaka S, Kasai M, Watanabe Y, Saito M, Mizuguchi M, Kubota M. Six cases of mild acute encephalitis/encephalopathy showing paradoxical arousal responses in the electroencephalogram. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Fukuoka 2017 年 5 月 12 日

Saitoh M, Hoshino A, Kikuchi K, Yamanaka G, Kubota M, Takanashi J, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. NLRP3 polymorphism and risk of acute encephalopathy with status epilepticus. 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017 年 6 月 16 日

Hoshino A, Nishiyama S, Saitoh M, Kubota M, Takanashi J, Oka A, Mizuguchi M. TLR3 gene variants in acute necrotizing encephalopathy. 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017 年 6 月 16 日

山崎佐和子, 大橋伯, 川島英志, 遠山潤, 齋藤真木子, 星野愛, 岡明, 水口雅. AESD と熱性けいれん症例における感受性遺伝子の比較検討. 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017 年 6 月 17 日

水口雅: 急性脳症の診療: 新しいガイドラインの解説. 第 106 回日本小児科学会山形地方会, 山形, 2017 年 8 月 26 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他
- いずれもなし。

表 1 急性脳症の全国疫学調査

	前回（2010年度）	今回（2017年度）
調査対象期間	2007年4月～2010年6月	2014年4月～2017年10月
アンケート発送	520 機関	507 機関
アンケート回収	265 機関	267 機関
回収率	51.0%	52.7%
症例数	983	1255
男：女	497：477	673：568
年齢（中央値）	3	2
<b>【病型別】</b>		
AESD	282	432
MERS	153	230
ANE	39	32
AERRPS	6	9
分類不能	431	466
<b>【病原別】</b>		
HHV6/7	174	207
インフルエンザ	263	199
ロタ	40	47
RS	17	34
アデノ	7	22
マイコプラズマ	9	15
ムンプス	9	17
<b>【予後】</b>		
治癒	552	708
後遺症（軽/中）	218	302
後遺症（重）	133	146
死亡	55	62

## アンケート用紙

急性脳症 全国実態調査 調査票 記載年月日：2017/ /

郵送（同封の封筒）でご返送ください。

7 症例以上で書ききれない場合は、お手数ですがこの用紙をコピーしてご記入ください。

施設名： \_\_\_\_\_

I. 過去3年間（2014年4月以降）に急性脳症の患者を診療されましたか？

1) はい（人数\_\_人） 2) いいえ

II. 「はい」の場合、下の表に症例の概要の記入をお願いいたします。

No	発症年月	発症年齢	性別	病型 <sup>注1</sup>	病原ウイルス	予後 <sup>注2</sup>
1	__年__月	__歳	男・女	ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能	インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明	治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡
2	__年__月	__歳	男・女	ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能	インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明	治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡
3	__年__月	__歳	男・女	ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能	インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明	治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡
4	__年__月	__歳	男・女	ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能	インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明	治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡
5	__年__月	__歳	男・女	ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能	インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明	治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡
6	__年__月	__歳	男・女	ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能	インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明	治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡

注1：ANE = 急性壊死性脳症， AESD = けいれん重積型（二相性）脳症， MERS = 脳梁膨大部脳症

注2：後遺症（重）とは歩行不能、言語不能のいずれかをきたしたものの。

III. 急性脳症の既往があり、18歳以上に達しても小児科で診療を続けている患者さまは現在、いらっしゃるでしょうか

1) はい（人数\_\_人） 2) いいえ

IV. 過去に、成人に達した急性脳症の患者さまのフォローを成人診療科（内科等）へ依頼したことはありますか。

1) はい（人数\_\_人）

病型、病原ウイルスが判明していればご記入下さい。

( \_\_\_\_\_ )

2) いいえ

ご協力ありがとうございました。

2017年10月

小児科 責任者様

平成29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立」研究班

## 「急性脳症の疫学に関する全国調査」へのご協力をお願い

このたび厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立」研究班により、急性脳症の疫学を把握するためのアンケート調査を実施することとなりました。

今回の調査では日本全国における急性脳症の実態を、

病原ウイルス別：インフルエンザ、HHV-6 など

病型（症候群）別：急性壊死性脳症（ANE）、けいれん重積型（二相性）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

に分類して把握し、過去（平成22年度実施）の調査結果と比較して最近の動向を明らかにして、「小児急性脳症診療ガイドライン」の改定に向けたエビデンスを蓄積することを主目的としております。

つきましては過去3年間（2014年（平成26年）4月以降）に貴施設で診療された急性脳症の症例について、同封のアンケート用紙にご記入の上、郵送（同封の封筒）でご返送ください。

カルテを見なくても記入可能な、簡単な内容です。また、該当症例がない場合も、ぜひご返送をお願いいたします。

別紙にANE、AESD、MERSの診断基準をお示しいたします。

この調査の詳細につきましては、東大発達医科学 HP をご覧ください。またご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

ご協力のほど、よろしくお願いいたします。

急性脳症研究班 研究代表者

東京大学医学部 発達医科学 水口 雅

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

電話 03-5841-3515 FAX 03-5841-3628

Eメール mizuguchi-ky@umin.net

教室 HP <http://www.development.m.u-tokyo.ac.jp/>

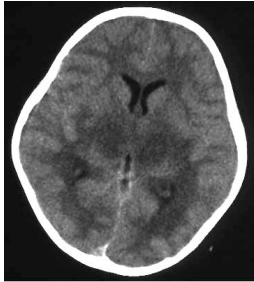
## I. 急性壊死性脳症

Acute necrotizing encephalopathy (ANE)

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。

髄液：細胞増多なし、蛋白しばしば上昇。

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

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。

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. けいれん重積型（二相性）急性脳症

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

[臨床像]

発熱24時間以内にけいれん（多くはけいれん重積）で発症。

意識障害はいったん改善傾向。

4～6病日にけいれん（多くは焦点発作の群発）の再発、意識障害の増悪。

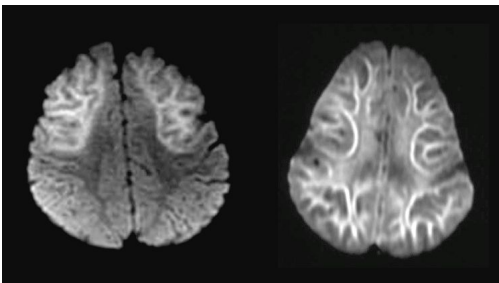
原因病原体としてインフルエンザウイルス、HHV-6,7 の頻度が高い。

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]

1,2病日に施行された MRI は正常。

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 splenial lesion (MERS)

[臨床像]

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。

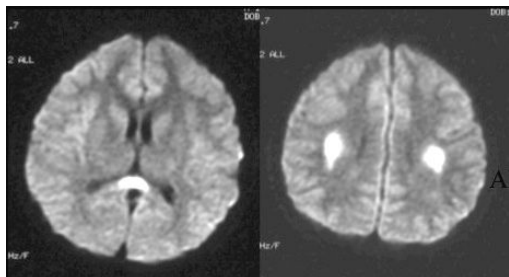
多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する。

[画像所見]

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。

病変は脳梁全体、対称性白質に拡大しうる。

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