

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

平成 30 年度総括研究報告書

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

2014 年 4 月から 2017 年 10 月までの期間に日本で発症した急性脳症の実態を把握するため全国アンケート調査を実施した。今回の調査は第二回の調査であり、基本的な調査方法については 7 年前、2012 年度に実施した第一回の調査を踏襲した。先行感染の病原別、急性脳症の症候群別の分析を行い、結果を第一回調査と比較検討し、いくつかの変化を観察した。また病原ウイルス別の分析においては、発症の季節性について新たに解析した。

研究分担者

前垣 義弘（鳥取大学医学部神経小児科教授）

星野 愛（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 啓（東京都医学総合研究所脳発達神経
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）

永瀬 裕朗（神戸大学医学部親と子の心療部准
教授）

石井 敦士（福岡大学医学部小児科講師）

研究協力者

後藤 知英（神奈川県立こども医療センター神
経内科科長）

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。罹病率は低いが、急激に発症し、しばしば治療に抵抗して死亡をもたらす、神経学的後遺症を残すため、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、ロタウイルス脳症など）と臨床病理学的特徴にもとづく症候群別分類（急性壊死性脳症（以下 ANE）、けいれん重積型（二相性）急性脳症（以下 AESD）、可逆性脳梁膨大部病変をとともなう軽症脳炎・脳症（以下 MERS）など）がある。

急性脳症研究班の第一回調査は平成 22 年度に、対象期間を 2007 年 4 月から 2010 年 6 月として行った。そこでわれわれは、

ウイルスによる分類だけでなく、症候群別の頻度・性・年齢分布・予後を調べ、ウイルスと症候群との関係を明らかにすることができた。また本調査から得られた知見に基づいて、急性脳症ガイドライン（2016年）が作成された。

第二回調査は平成29年度に、対象期間を2014年4月から2017年10月までとして行った。

第一回と第二回の間7年間に小児の感染症疫学にいくつかの変化があった。例えば、2009年に登場したパンデミックインフルエンザA(H1N1)は新型から季節性になった。突発性発疹の発症数がやや減少し、発症年齢が高くなった。ロタウイルス胃腸炎の予防に向け2011年11月に単価ロタウイルスワクチン、2012年7月に5価ロタウイルスワクチンの任意接種が始まり、それらの普及とともにロタウイルスの検出報告数は減少してきた。

急性脳症の診療も進歩し、インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版（2009年）と急性脳症ガイドライン（2016年）ができ、急性脳症における新しい症候群の概念が普及した。これらの変化に伴い、第一回調査と比較して急性脳症の疫学にどのような変化がもたらされたかについて調査した。

B. 研究方法

1. アンケート調査

2017年11月から2018年1月にかけて、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施設)を対象として、アンケート用紙を郵送で送付し、回答を郵送で回収した。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

2. 病原別の季節性発症分布の検討

先行感染となる病原別に脳症症候群を分けたとき、それらの発症数分布に季節性があるかどうか評価を行った。対象は2014年4月から2017年10月までのアンケート調査から得られた情報を用い、急性脳症全体と、HHV6/7、インフルエンザ、ロタウイルスについて月ごとの発症数を評価した。方法は、それぞれの病原別月間発症数の平均を求め、それら月間発症数平均を0、標準偏差を1になるように変換処理を行った。そこから算出したZ-scoreによって、病原別月間発症数を標準化して比較した。

（倫理面への配慮）

「急性脳症の全国疫学調査」に関する倫理審査を東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会で受け、同委員会の承認（2017年9月21日付、審査番号11585）を受けた上で調査を実施した。

C. 研究結果

1. アンケート調査：急性脳症の疫学

全体の52.7%である267病院から回答を得た。集まった患者総数は1256症例であった。調査期間が3年6か月、アンケート回収率が52.7%であることを考慮すると、日本全国における急性脳症の1年あたり症例数（罹病率）は500～800人と推定された。

性別は男児673人（54%）、女児568人（45%）で、顕著な性差はなかった。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く、1歳に大きなピークあった。この傾向は第一回調査と同様であった。発症年齢の平均は3.5歳、標準偏差3.6歳、中央値2歳であった。発症の中央値は第一回調査の3歳より、やや低くなっていた。

病原別ではHHV6/7が207人(16%)と最も多く、ついでインフルエンザ(199人、16%)、ロタウイルス(47人、4%)、RSウイルス(34人、3%)、コクサッキー・エンテロウイルス(24人、2%)の順であった。今回は、第一回調査と比較して、インフルエンザの割合が27%から16%に減っていた。ロタウイルスの割合は不変であった。また、第一回調査と比較して、検出された病原ウイルスの種類が増えていた。新たに加わったウイルスは、ヒトパレコウイルス、サイトメガロウイルス、パルボウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルス等であった。

予後は、治癒が708人(56%)、後遺症(軽/中)が302人(24%)、後遺症(重)が146人(12%)、死亡が62人(5%)であった。これは第一回調査と比較して、大きな変化はなかった。

急性脳症における各症候群の頻度は、AESDが最も多く(432人、34%)、次に多いのはMERS(230人、18%)、ANE(32人、3%)であった。第一回調査と比較すると、AESDの割合が増え、MERS、ANEは不変であった。一方で分類不能の症例の割合が減少していた。

2. 症候群・病原体分類における疫学

2-a AESDの疫学

AESDは全病型の中で最も頻度が高かった(432人、34%)。性別は男児206人(48%)、女児221人(51%)であった。年齢分布は乳幼児期に集中していた(図1)。平均1.6歳、標準偏差1.6歳、中央値1歳であった。

病原別ではHHV-6/7(140人、32%)が断然多く、ついでインフルエンザ(32人、7%)、RSウイルス(15人、3%)の順であった。コクサッキー・エンテロウイルスが9人(2%)と第一回調査(2人、0.7%)と比較して増えていた。

予後は、治癒が143人(33%)、後遺症(軽/中)が184人(43%)、後遺症(重)が84人(19%)、死亡が7人(2%)と、後遺症例が多く死亡が少なかった。

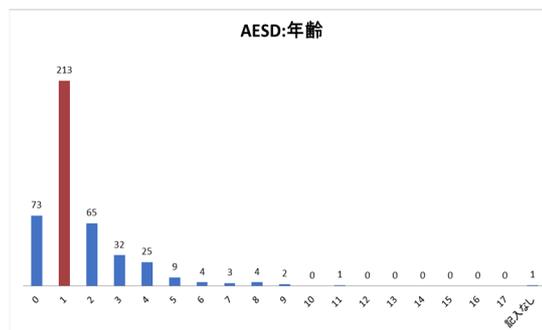


図1 AESDの年齢分布

2-b MERSの疫学

MERSはAESDについて第2位の頻度であった(230人、18%)。性別は男児135人(59%)、女児92人(40%)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。(図2)平均5.6歳、標準偏差4.0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(50人、22%)が最も多く、ロタウイルス(21人、9%)、HHV6/7(11人、5%)がこれに次いだ。ムンプス(7人、3%)と細菌感染症(9人、4%)

が他の症候群と比べて比較的多かった。第一回調査と比較して、ロタウイルスの割合はほぼ変わらず、HHV6/7の割合が増えていた。また、ムンプスと細菌感染症が比較的多いという傾向は変わらなかった。

予後は、治癒が217人(94%)、後遺症(軽/中)が10人(4%)であり後遺症(重)と死亡はともになく、第一回調査と同様に予後良好であった。

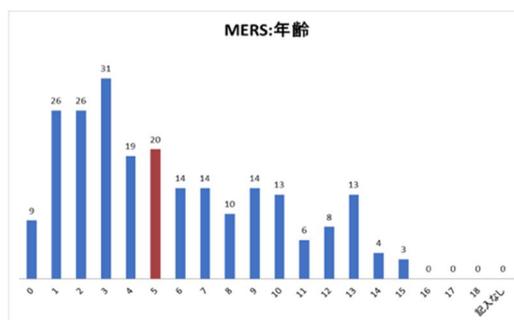


図2 MERSの年齢分布

2-c ANE の疫学

ANE は全病型の中で第 3 位の頻度であった(32 人、3%)。性別は男児 19 人(59%)、女児 13 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 3)。平均 2.5 歳、標準偏差 2.4 歳、中央値 1 歳であった。

病原別ではインフルエンザ(11 人、34%)が断然多く、HHV-6/7(5 人、16%)がこれに次いだ。細菌感染症はなかった。この傾向は第一回調査と同様であった。

予後は、治癒が 7 人(22%)、後遺症(軽/中)が 3 人(9%)、後遺症(重)が 12 人(38%)、死亡が 8 人(25%)と、死亡と後遺症がともに多く、治癒は少なかった。第一回調査と比べると、治癒群(第一回調査 5 人、13%)は微増、軽/中の後遺症群(9 人、23%)は減っていたが、重症後遺症群と死亡群については前回と比べて大きな変化は認めなかった。

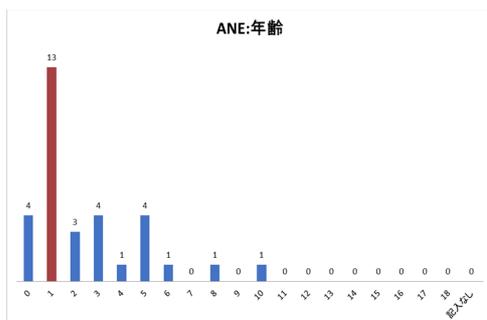


図 3 ANE の年齢分布

2-d HHV-6/7 脳症の疫学

第二回調査において、HHV-6/7 は全病原中で最も多かった(207 人、16%)。性別は男児 91 人(44%)、女児 116 人(56%)であった。年齢分布は 0 歳と 1 歳に集中していた。平均 1.2 歳、標準偏差 1.4 歳、中央値 1 歳であった。第一回調査と比較すると、平

均年齢がやや高くなった。(第一回調査;平均 0.8 歳、標準偏差 1.1 歳、中央値 1 歳)

症候群別では AESD(140 人、68%)が圧倒的に多く、MERS(11 人、5%)、ANE(5 人、2%)は少なかった。

予後は、治癒が 107 人(52%)、後遺症(軽/中)が 67 人(32%)、後遺症(重)が 27 人(13%)、死亡が 2 人(1%)と、死亡は少ないものの後遺症が多かった。

2-e 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 2 番目に多かった(199 人、16%)。性別は男児 108 人(54%)、女児 90 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 5.2 歳、標準偏差 3.7 歳、中央値 5 歳であった。

症候群別では MERS(50 人、25%)が最も多く、AESD(32 人、16%)、ANE(11 人、6%)がこれに次いだ。

予後は、治癒が 142 人(71%)、後遺症(軽/中)が 27 人(14%)、後遺症(重)が 14 人(7%)、死亡が 12 人(6%)であった。この結果は第一回調査と変わりはない。

3. 病原別の季節性発症分布の検討

3-a 急性脳症全体

毎年 1 月から 3 月に発症数が多い傾向があった。(図 4)



図 4 急性脳症全体における発症数の季節性分布（縦軸は急性脳症全体の月間発症数 Z 値）

3-b HHV-6/7 脳症

HHV6/7 は、年度ごとに発症数が増加する時期にばらつきがあり、HHV6/7 脳症の発症数は季節による偏りは認められなかった（図 5）。なおこれは、国立感染症研究所が公表している同時期の突発性発疹症の定点あたり報告数の分布と同様の分布を示していた。

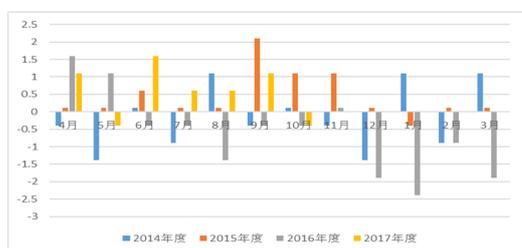


図 5 HHV6/7 脳症における発症数の季節性分布（縦軸は HHV6/7 脳症の月間発症数 Z 値）

3-c インフルエンザ脳症

毎年 1 月から 3 月に発症数が増加し、4 月から 11 月は発症数が減少していた。（図 6）こちらも、同時期のインフルエンザの定点あたり報告数（国立感染症研究所）と同様の分布を示していた。

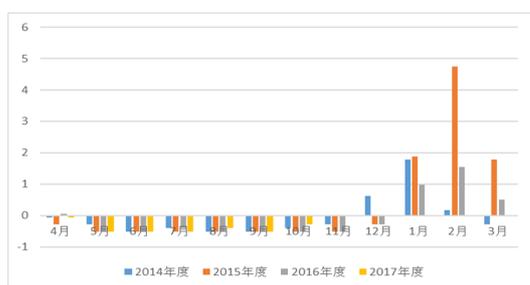


図 6 インフルエンザ脳症における発症数の季節性分布（縦軸はインフルエンザ脳症の月間発症数 Z 値）

3-d ロタウイルス脳症

毎年 2 月から 5 月に発症数が増加、6 月から 1 月にかけては減少していた。（図 7）他の脳症と同様に、ロタウイルス腸炎の定点報告数（国立感染症研究所）の分布と、ロタウイルス脳症の発症数の分布は一致していた。

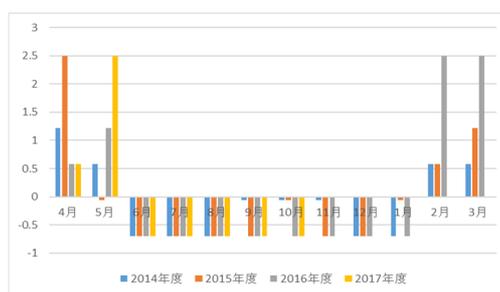


図 7 ロタウイルス脳症における発症数の季節性分布（縦軸はロタウイルス脳症の月間発症数 Z 値）

D . 考察

本調査の結果は、以下のようにまとめられる。

急性脳症全体としては、第二回調査では第一回調査より患者数が少し増えた。年齢別では 0～3 歳児の罹患が増えた。予後はほぼ同じであった。

病原体別では、インフルエンザ脳症が減り、HHV6/7 脳症とほぼ同数になった。ロタウイルス脳症は減っていなかった。先行感染の病因として同定される病原体の種類が増えた。

症候群別では、AESD が増え、分類不能の脳症が減った。

第一回調査と第二回調査の間の7年間に、日本では小児感染症の疫学にいくつかの変化があった。すなわち インフルエンザにおいては、A1H1 が新型から季節性に变化した、突発性発疹の数が減少し、発症年齢が高くなった、ロタウイルスワクチン（2011年11月に単価ロタウイルスワクチン、2012年7月に5価ロタウイルスワクチン）の接種が導入された。これらの変化から、調査前の予想としては、それぞれのウイルスに関連する脳症が減少したのではないかと推測した。また同じ7年間に、日本では急性脳症の診療が進歩した。すなわち診断面では病原別分類と症候群分類が普及、進歩し、治療面ではガイドラインに基づく治療の標準化が進んだ。これらの進歩から、分類不能の脳症が減少し、予後が改善したものと期待した。

実際に第二回調査を行なったところ、予想どおり病原体別分析でインフルエンザ脳症の減少、症候群別分析で分類不能の脳症の減少を観察できた。この他に突発性発疹症の高年齢化の影響と推測される急性脳症の疫学の変化も観察された。すなわち第一回調査と比較して第二回調査では、MERS における HHV6/7 の割合が増え、HHV6/7 脳症における発症年齢が高くなった。

一方、事前の予想で、当たらないものもあった。特にロタウイルスに関して、国立感染症研究所のロタウイルス病原体サーベイランスの週別検出報告数の推移によると、第一回調査と比較して第二回調査の時期におけるロタウイルス検出報告数は減少傾向である。それにもかかわらず本調査では、ロタウイルスが急性脳症の原因として減少

していなかった。合併症として脳症を発症したウイルスの遺伝子型の解析や、ワクチンの遺伝子型との相違、脳症を来すリスクとなる患者の遺伝的素因の存在など、新たな課題を今後、本研究班を中心として検討する予定である。

第一回と第二回の調査結果は概ね類似していたため、両者を結合して6年間のデータを得て、病原別の季節性発症数分布を検討した。その結果、以下のような傾向を認めた。HHV6/7 脳症には明らかな季節性はなかった。インフルエンザ脳症は1月から3月に発症数が増加し、4月から11月は減少した。ロタウイルス脳症は、2月から5月に発症数が増加、6月から1月にかけては減少した。いずれの病原ウイルス関連の急性脳症についても、その発症は、当該ウイルスの流行時期に一致していた。

E. 結論

日本全国における急性脳症の実態に関して、第一回調査（2010年に実施）から7年後の第二回調査（2017年に実施）を行い、その結果をまとめた。第一回調査と第二回調査の結果は概ね類似していた。その一方、7年間の小児感染症の疫学の変化、および急性脳症の診療の進歩を反映したいくつかの変化が第二回調査で認識された。病原体別の急性脳症の発症の季節性も把握された。今後の急性脳症の診療の改善、急性脳症診療ガイドライン改定に向けた調査・研究で重点的に取り組むべき課題が明確になった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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. [小児科疾患] 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

水口雅. 急性脳症の診断と治療～小児急性脳症診療ガイドラインから～. 第 217 回大阪小児科学会、大阪, 2018 年 4 月 7 日

星野愛, 齋藤真木子, 久保田雅也, 高梨潤一, 岡明, 水口雅. 急性壊死性脳症における遺伝的リスクファクター. 第 121 回日本小児科学会学術集会会, 福岡, 2018 年 4 月 22 日

水口雅. 急性脳症 overview-最新の疫学調査を踏まえて. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018 年 5 月 31 日

柴田明子, 齋藤真木子, 松本浩, 山崎佐和子, 星野愛, 石井敦士, 廣瀬伸一, 岡明, 水口雅. けいれん重積型急性脳症における KCNQ2 遺伝子の解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018 年 6 月 1 日

柴田明子, 齋藤真木子, 松本浩, 山崎佐和子, 星野愛, 石井敦士, 廣瀬伸一, 岡明, 水口雅. けいれん重積型急性脳症における KCNQ2 遺伝子の解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018 年 6 月 1 日

水口雅: 急性脳症、とくに急性壊死性脳症について. 第 30 回千葉県小児神経懇話会, 八千代, 2018 年 11 月 18 日

水口雅: 急性脳症の診断と治療-ガイドラインの解説-. クリニカルカンファレンス, 福岡, 2019 年 1 月 21 日

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

**「急性脳症の疫学に関する全国調査」
アンケート**

**上書き（依頼文）
診断基準
回答用紙**

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 をごらんください。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>

診断基準

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]

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（多くは部分発作の群発）の再発、意識障害の増悪。

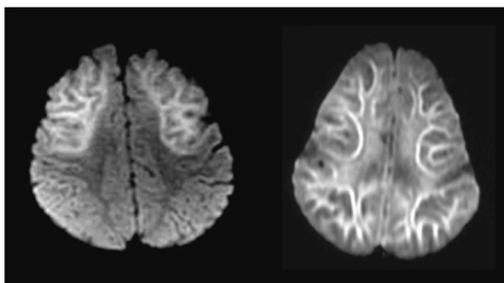
原因病原体としてインフルエンザウイルス、HHV-6,7 の頻度が高い。

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。

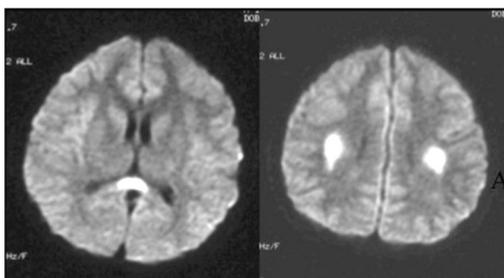
多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する。

[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

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 ^{注1}	病原ウイルス	予後 ^{注2}
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を。

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、いらっしゃいますか

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。

平成 30 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）
「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

急性脳症の全国実態調査

（第二回，平成 29 年度実施）

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

前垣 義弘（鳥取大学医学部神経小児科教授）

星野 愛（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 啓（東京都医学総合研究所脳発達神経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）

永瀬 裕朗（神戸大学医学部小児科准教授）

石井 敦士（福岡大学医学部小児科講師）

研究協力者

後藤 知英（神奈川県立こども医療センター神経内科科長）

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であり、病原体分類と症候群分類の両者にもとづいて行った。第一回調査(対象期間:2007~2010年)を2010年に、第二回調査(対象期間:2014~2017年)を2017年に実施した。病原体の中では最も頻度の高いHHV6/7、インフルエンザウイルス、ロタウイルスの3つに、症候群の中では最も頻度の高いけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)、脳梁膨大部脳症(MERS)、急性壊死性脳症(ANE)の3つに焦点を当て、それぞれにおける発症年齢の分布、予後、さらに病原体と症候群の関係を解析した。さらに第一回調査以後の7年間における小児感染症の疫学の変化に伴う急性脳症の疫学の変化について評価した。また、第一回調査と第二回調査を合わせて、病原体別分類におけるそれぞれの急性脳症の発症の季節性について検討した。

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) けいれん重積型(二相性)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. 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。アンケート用紙の送信、返信は郵送とした。調査項目は以下のとおりである。

- (1) 2014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

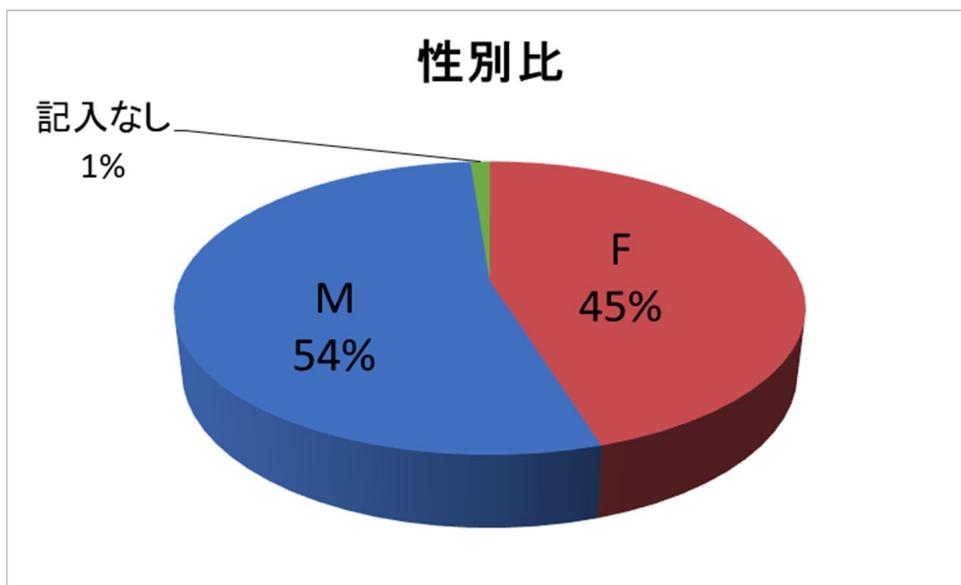
結果

1. 急性脳症全体

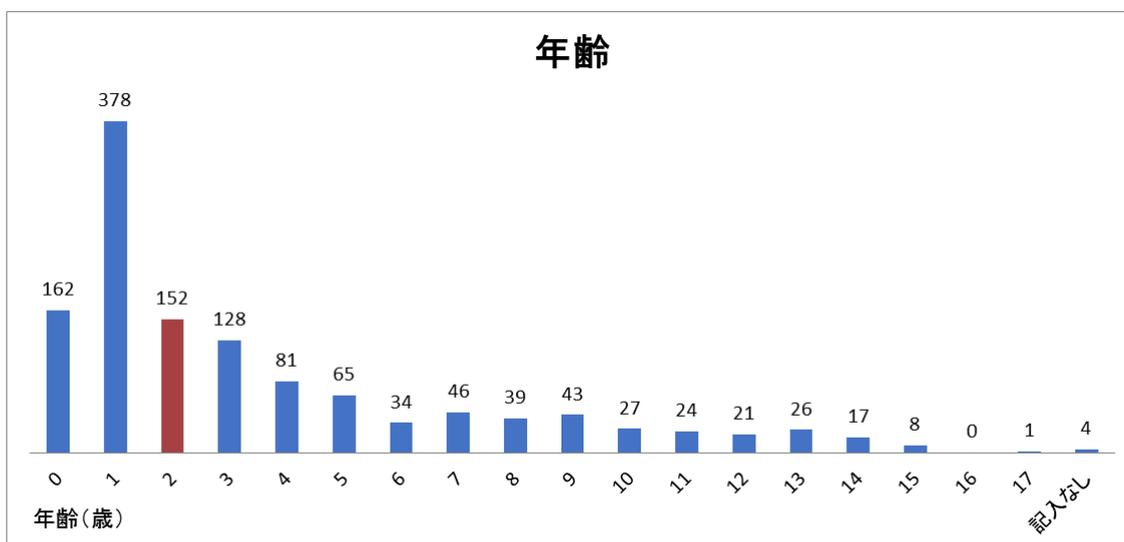
267 病院より回答があった。急性脳症でない症例（脳炎など）を除外した後、集計された急性脳症の患者数は 1256 人であった。

調査期間が 3 年 6 か月、アンケート回収率が約 52.7%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 500～800 人と推定した。

性別は男児 673 人（54%）、女児 568 人（45%）とほぼ同数であった。

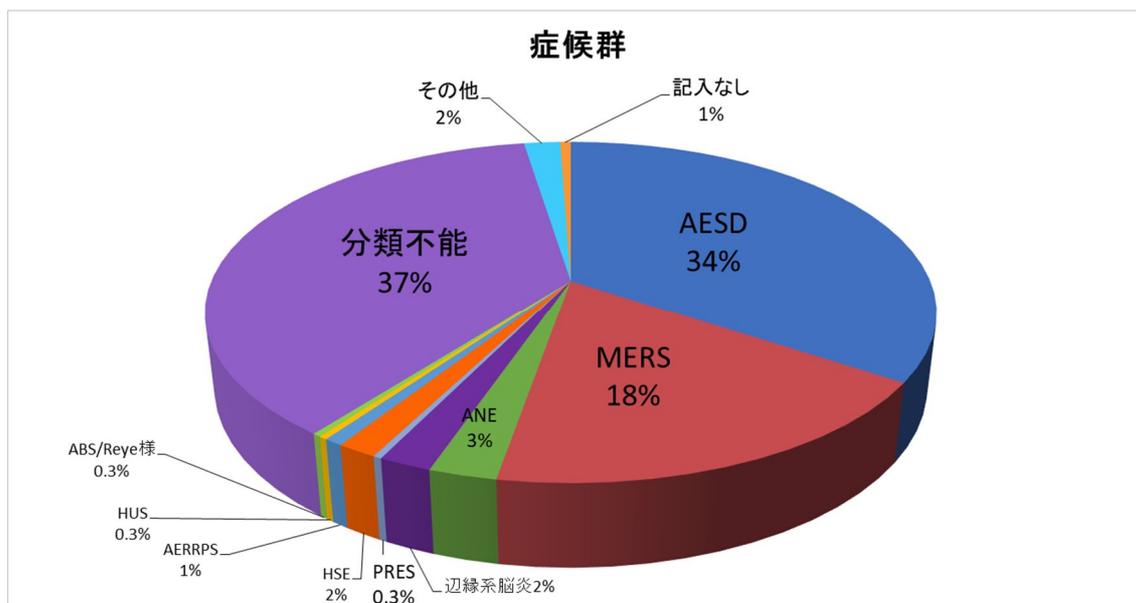


急性脳症の年齢分布は広く、思春期にまで及んだが、0～3 歳の乳幼児に最も多かった。平均 3.5 歳、標準偏差 3.6 歳、中央値 2 歳であった。



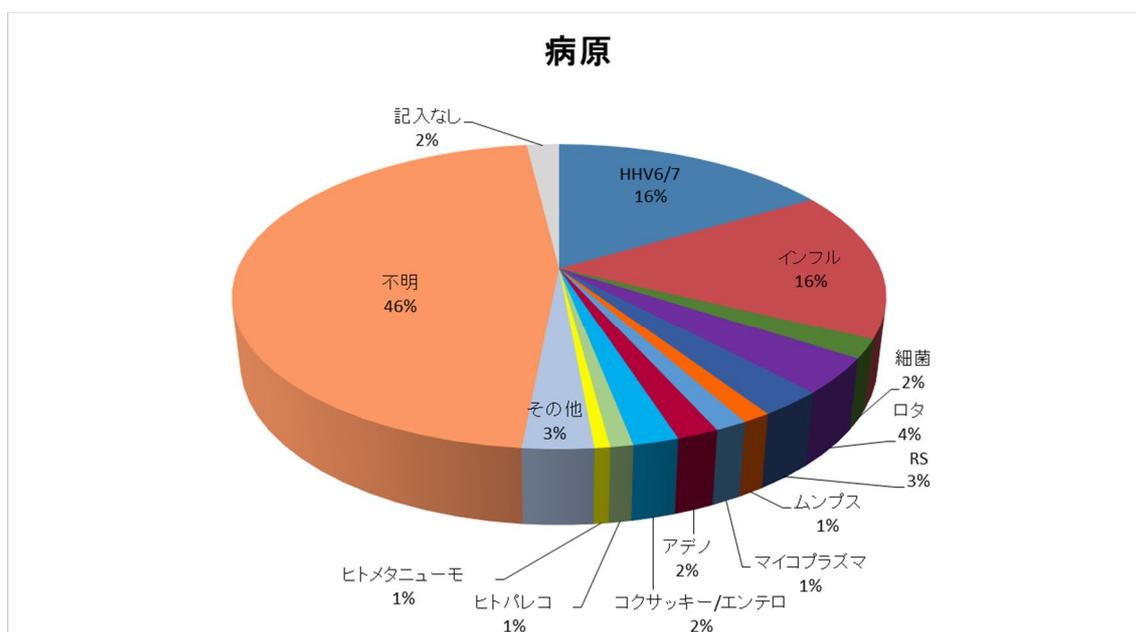
急性脳症における各症候群の頻度は、AESD が 432 人（34%）と最も多く、次いで MERS

が 230 人 (18%)、ANE が 32 人 (3%) であった。

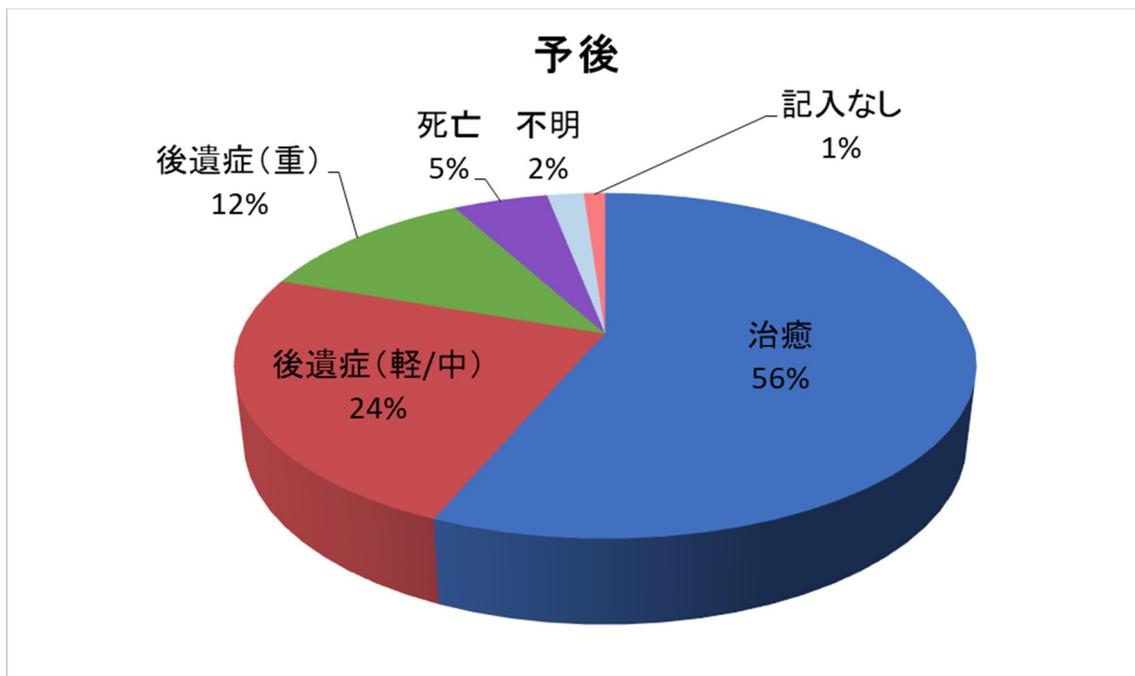


急性脳症の先行感染の病原別の頻度は、HHV6/7 (207 人、16%) が最も多く、ついでインフルエンザ (199 人、16%)、ロタウイルス (47 人、4%)、RS ウイルス (34 人、3%)、コクサッキー・エンテロウイルス (24 人、2%) の順であった。

「HHV6/7」には HHV6・HHV7・突発性発疹を含む。「インフル」にはインフルA・インフルBを含む。「コクサッキー・エンテロ」にはコクサッキー (A・A2・A4・A6・A8・A10・A16・B5)・ヘルパンギーナ・手足口病を含む。「細菌」にはエルシニア・黄色ブドウ球菌・カンピロバクター・サルモネラ・腸管出血性大腸菌・溶連菌・リステリアを含む。「ヒトパレコウイルス」には 1 型・3 型を含む。

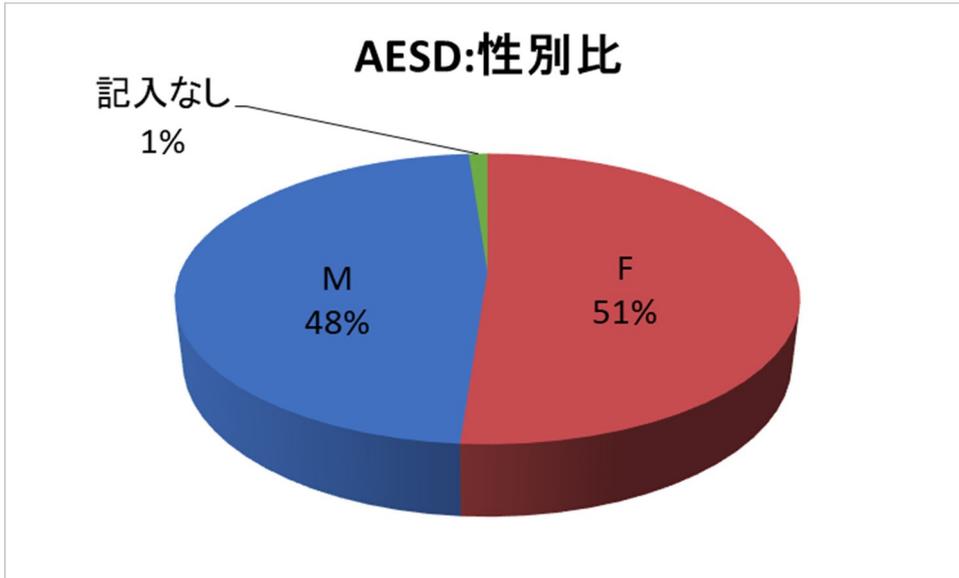


予後は、治癒が708人(56%)、後遺症(軽/中)が302人(24%)、後遺症(重)が146人(12%)、死亡が62人(5%)であった。

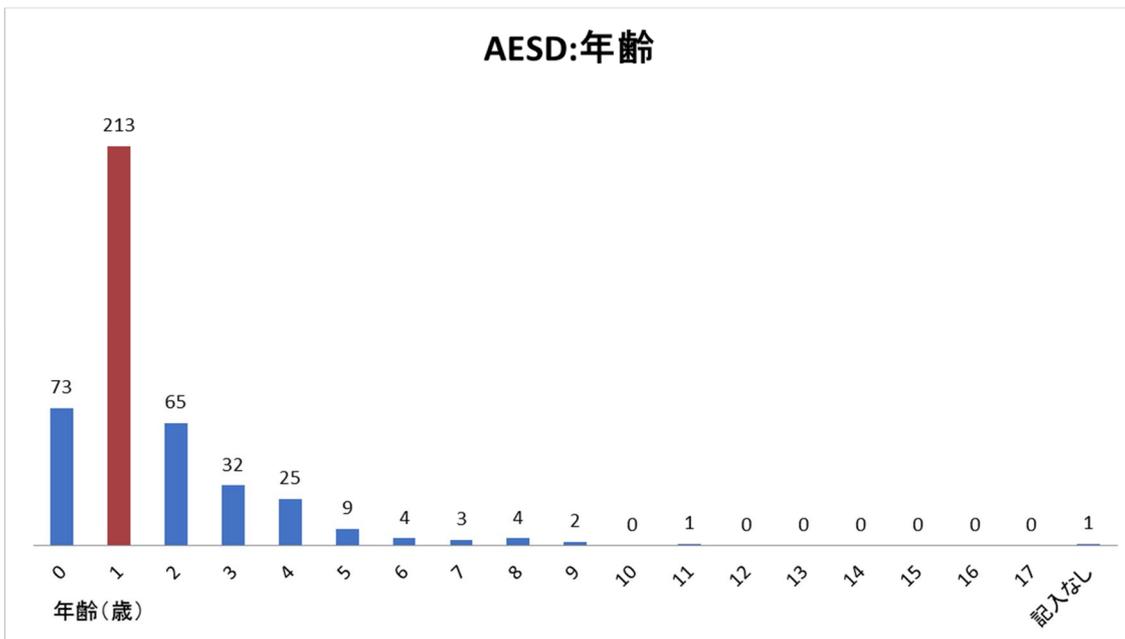


2. AESD

AESD は全病型の中で最も頻度が高かった(432人、34%)。性別は男児206人(48%)、女児221人(51%)であった。

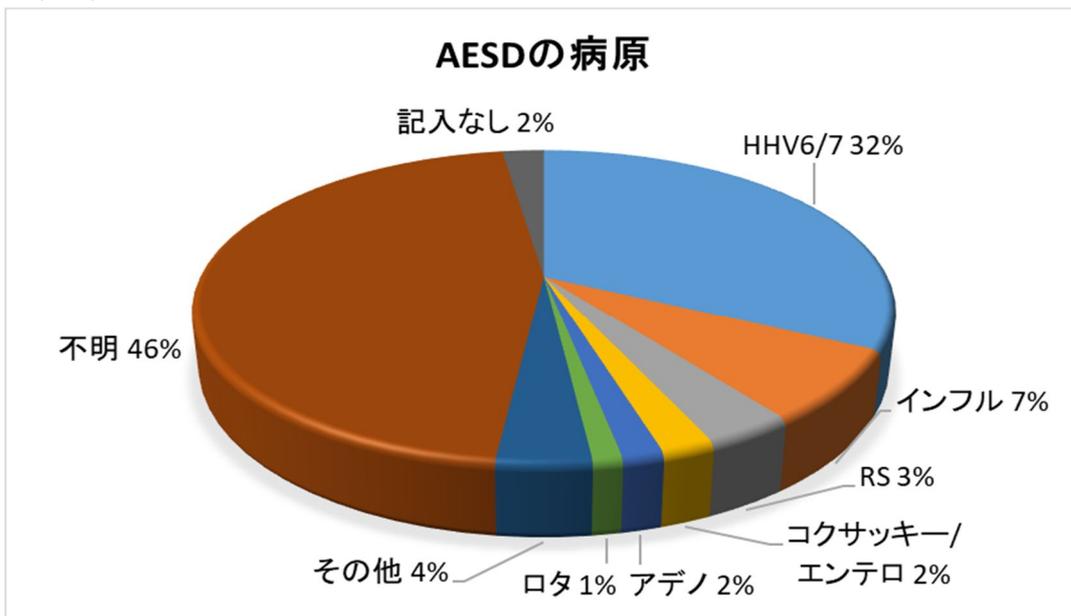


年齢分布は乳幼児期に集中していた。平均1.6歳、標準偏差1.6歳、中央値1歳であった。

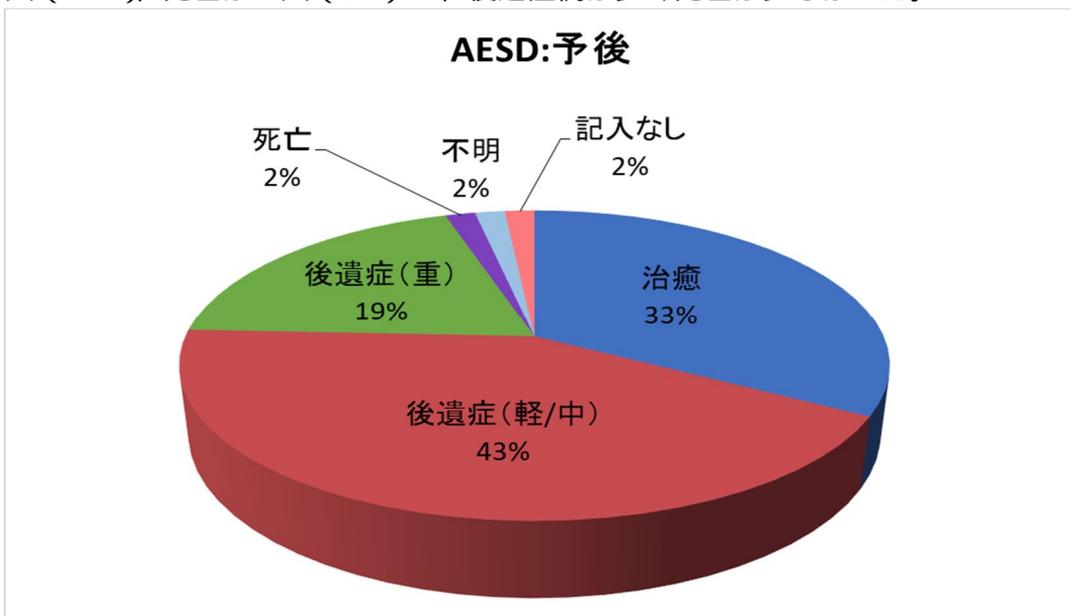


AESDの先行感染の病原別では、HHV6/7が140人(32%)と断然多く、ついでインフルエンザが32人(7%)、RSウイルスが15人(3%)であった。

その他には、ムンプスウイルス(3人)、細菌(3人)、EBウイルス(2人)、ヒトパレコウイルス(2人)、ノロウイルス(1人)、ヒトメタニューモウイルス(1人)、ライノウイルス(1人)、サイトメガロウイルス(1人)、パルボウイルス(1人)を含む。

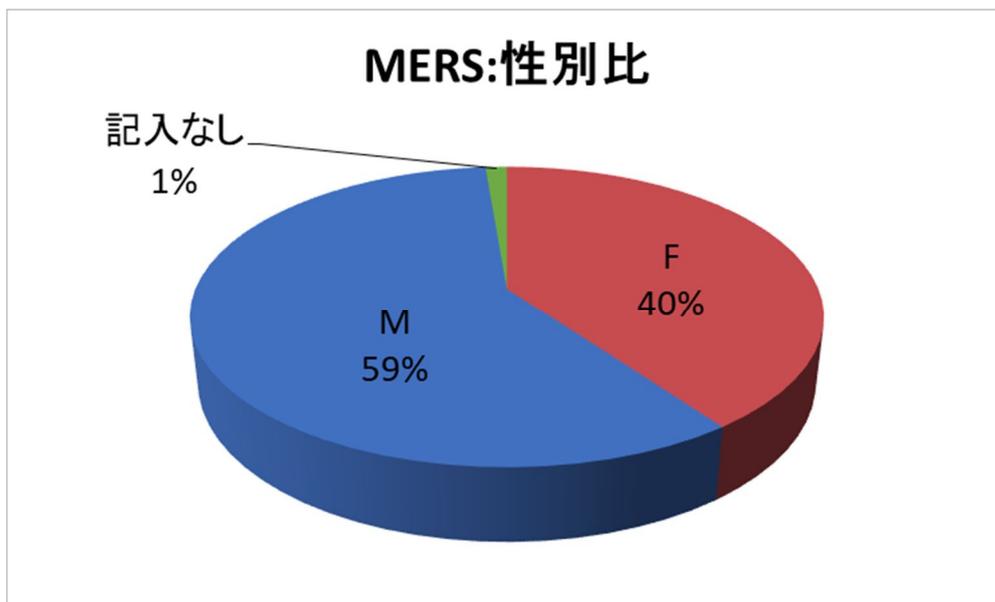


予後は、治癒が143人(33%)、後遺症(軽/中)が184人(43%)、後遺症(重)が84人(19%)、死亡が7人(2%)と、後遺症例が多く死亡が少なかった。

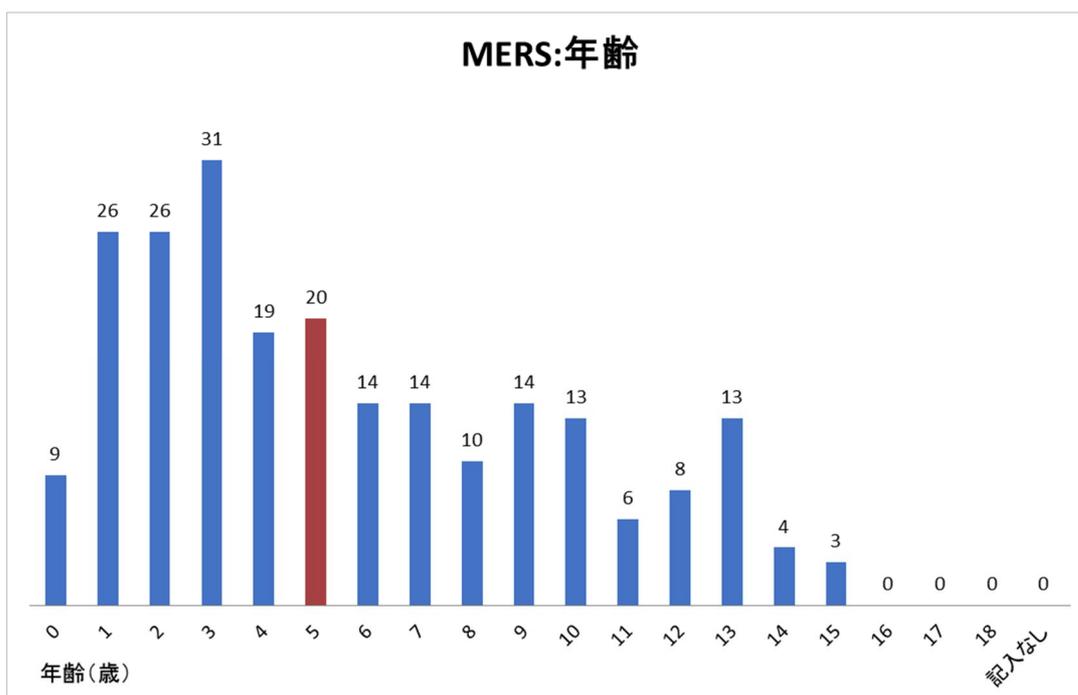


3. MERS

MERS は AESD について第 2 位の頻度であった (230 人、18%)。性別は男児 135 人 (59%)、女児 92 人 (40%) であった。

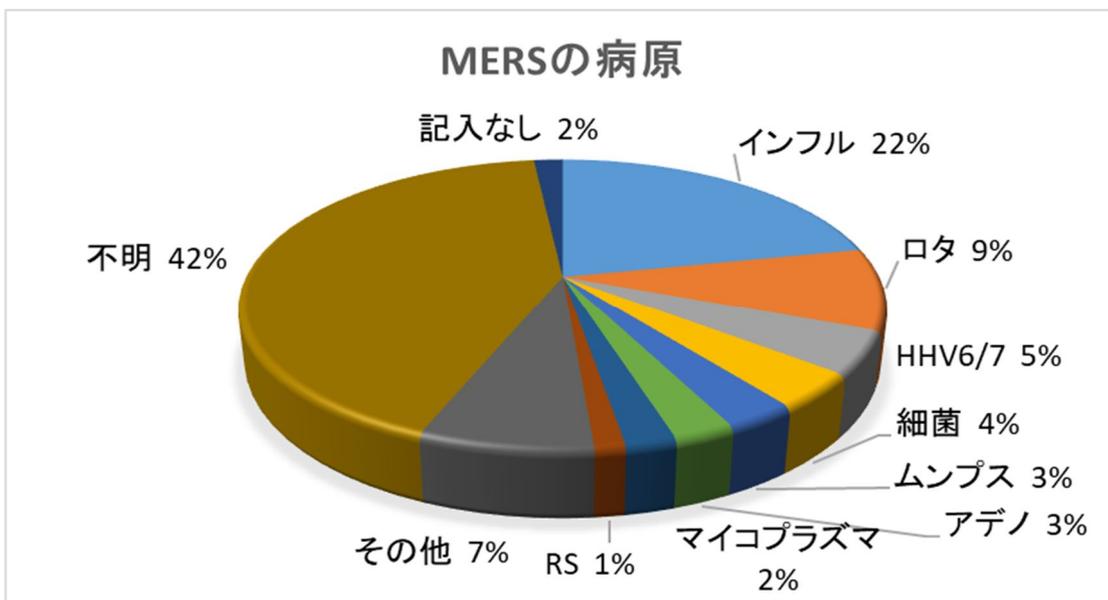


MERS の年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均 5.6 歳、標準偏差 4.0 歳、中央値 5 歳と、AESD や ANE より高年齢であった。

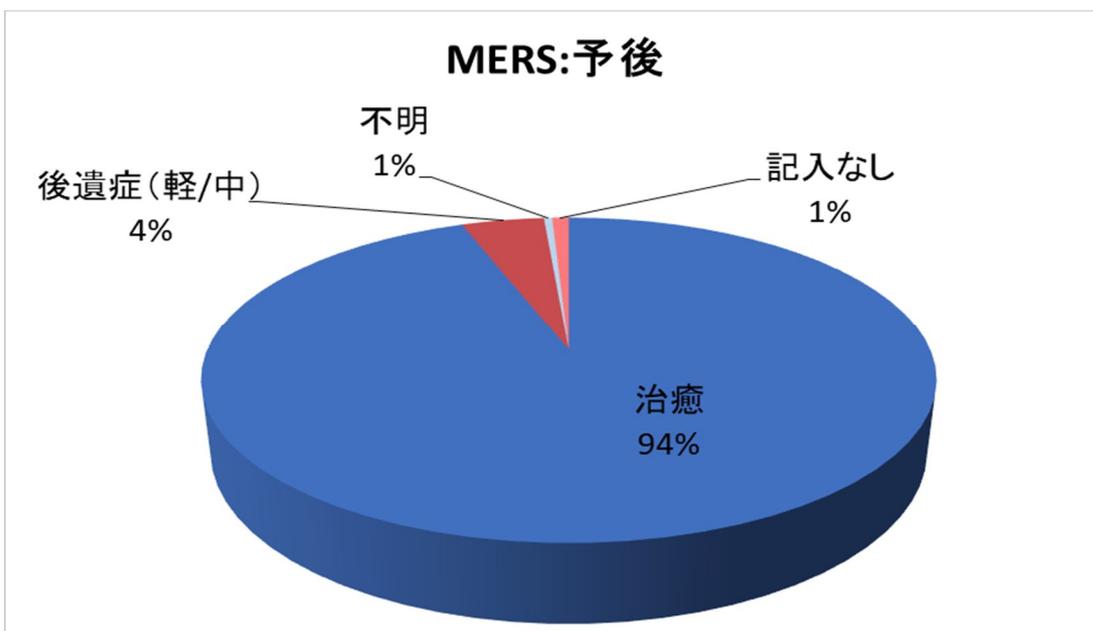


MERS の病原別ではインフルエンザが 50 人 (22%) と最も多く、次いでロタウイルスが 21 人 (9%)、HHV6/7 が 11 人 (5%) であった。ムンプス (7 人、3%) と細菌感染症 (9 人、4%) が他の症候群と比べて比較的多かった。

その他には、コクサッキー/エンテロウイルス (3 人)、ヒトメタニューモウイルス (2 人)、ノロウイルス (1 人)、ヒトパレコウイルス (1 人)、ライノウイルス (1 人) を含む。

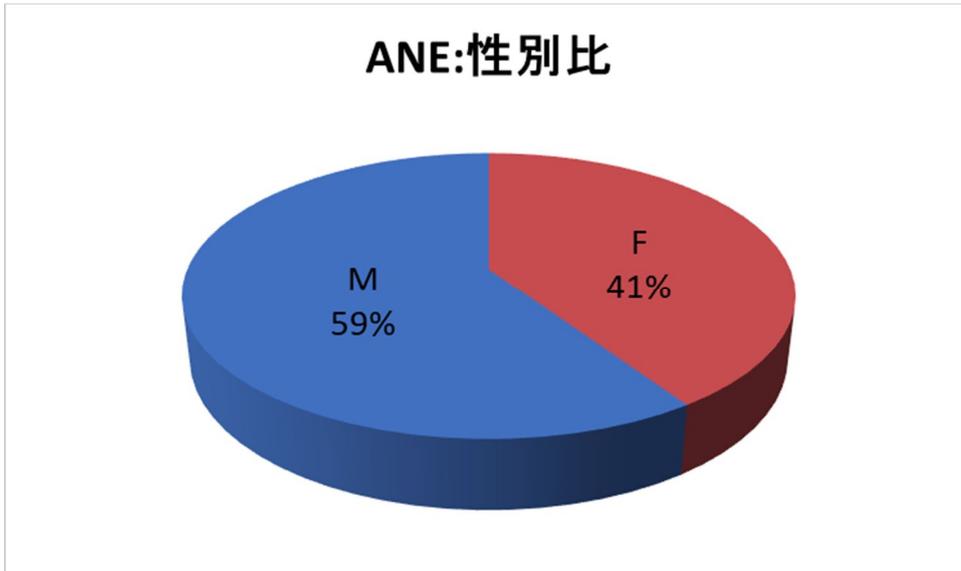


予後は、治癒が 217 人 (94%)、後遺症 (軽/中) が 10 人 (4%) であり後遺症 (重) と死亡はともになく、第一回調査と同様に予後良好であった。

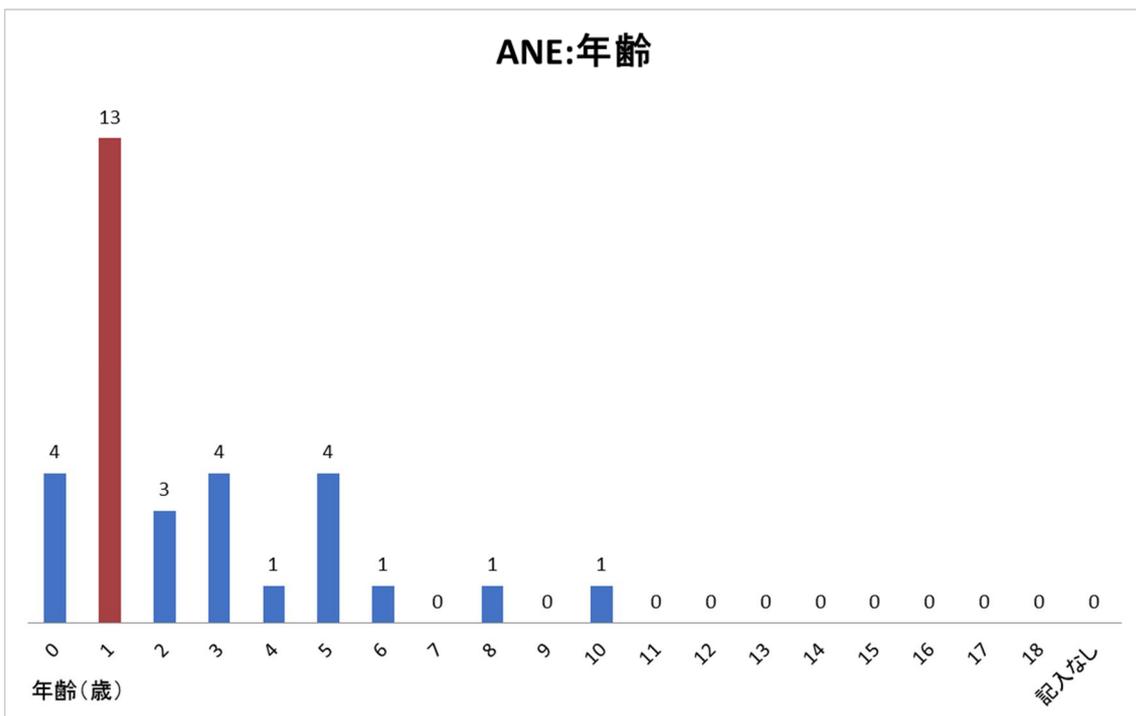


4. ANE

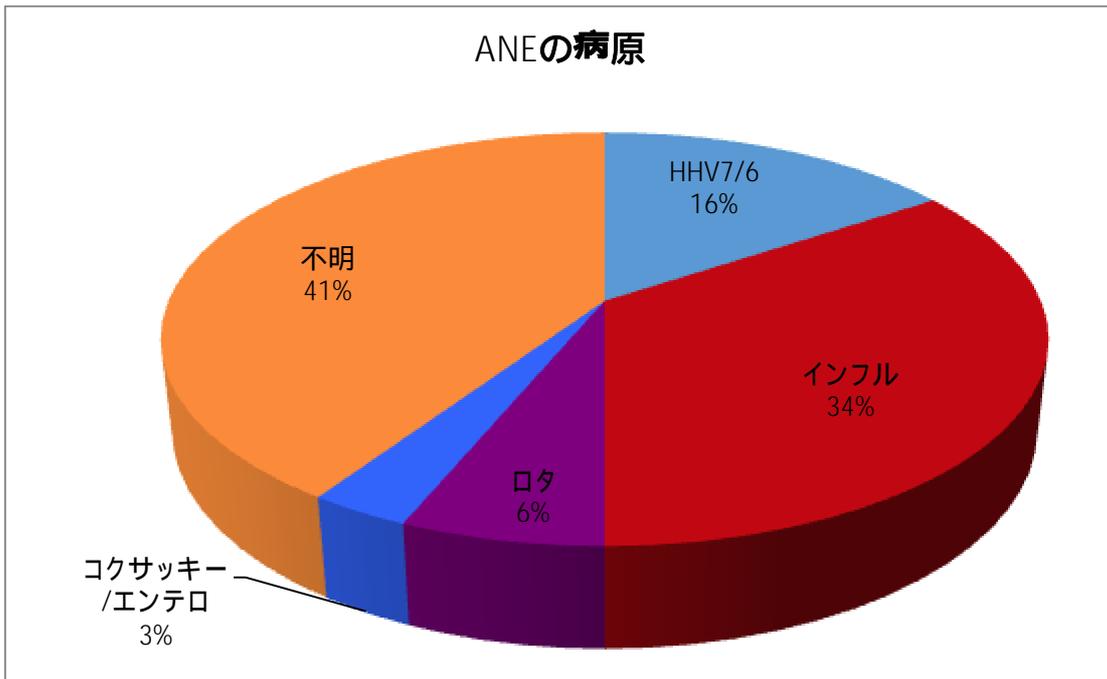
ANE は全病型の中で第 3 位の頻度であった (32 人、3%)。性別は男児 19 人 (59%)、女児 13 人 (41%) であった。



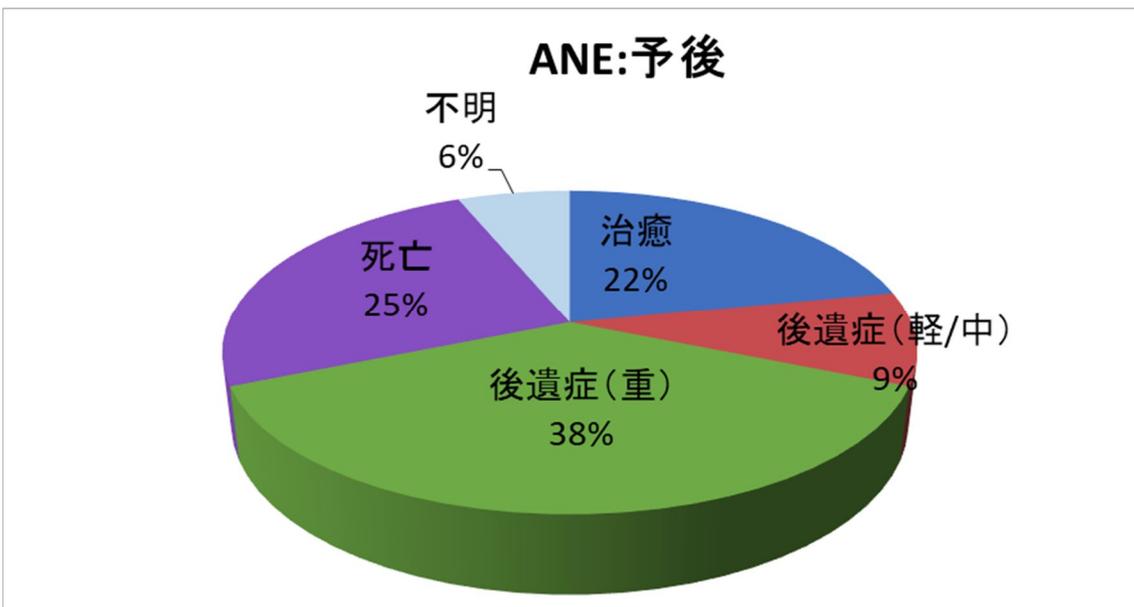
ANE の年齢分布は乳幼児期に多いが、AESD より高年齢であり、平均 2.5 歳、標準偏差 2.4 歳、中央値 1 歳であった。



病原別ではインフルエンザが 11 人(34%)と断然多く、次いで HHV6/7 が 5 人(16%)であった。細菌感染症はなかった。

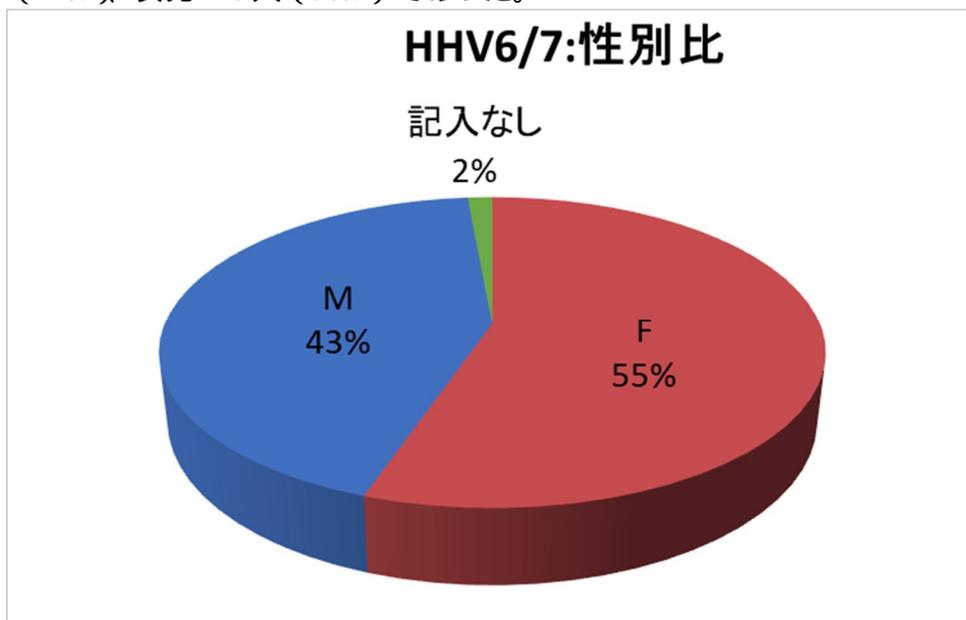


予後は、治癒が 7 人(22%)、後遺症(軽/中)が 3 人(9%)、後遺症(重)が 12 人(38%)、死亡が 8 人(25%)と、死亡と後遺症がともに多く、治癒は少なかった。

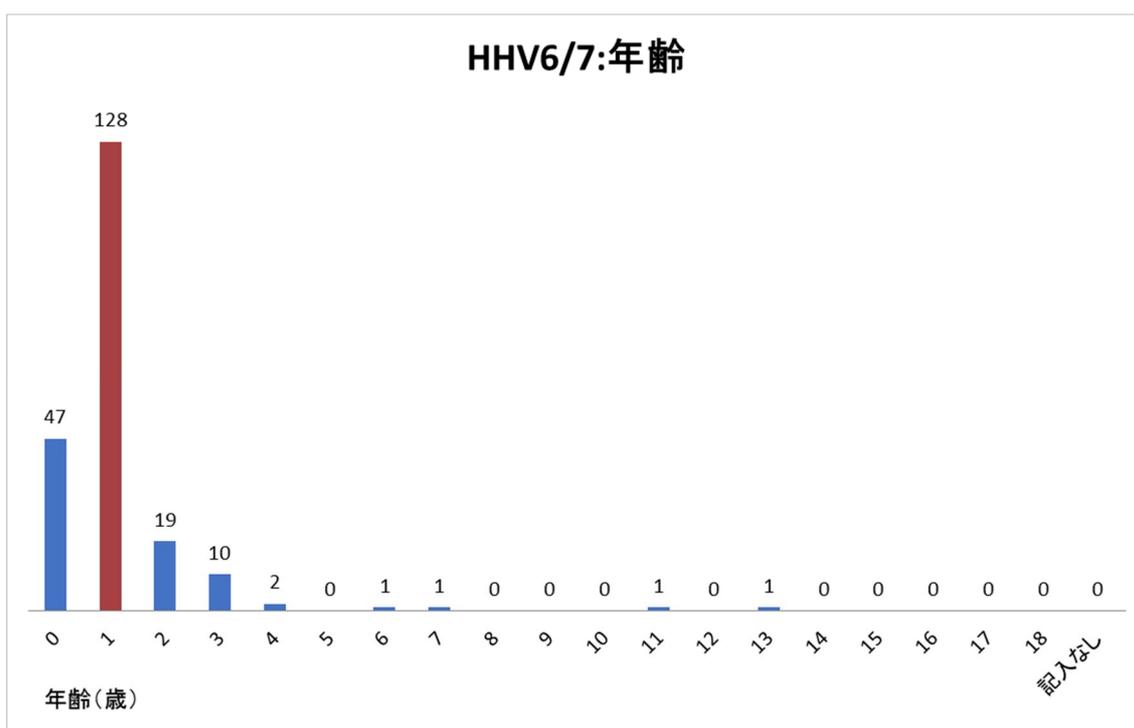


5. HHV6/7 脳症

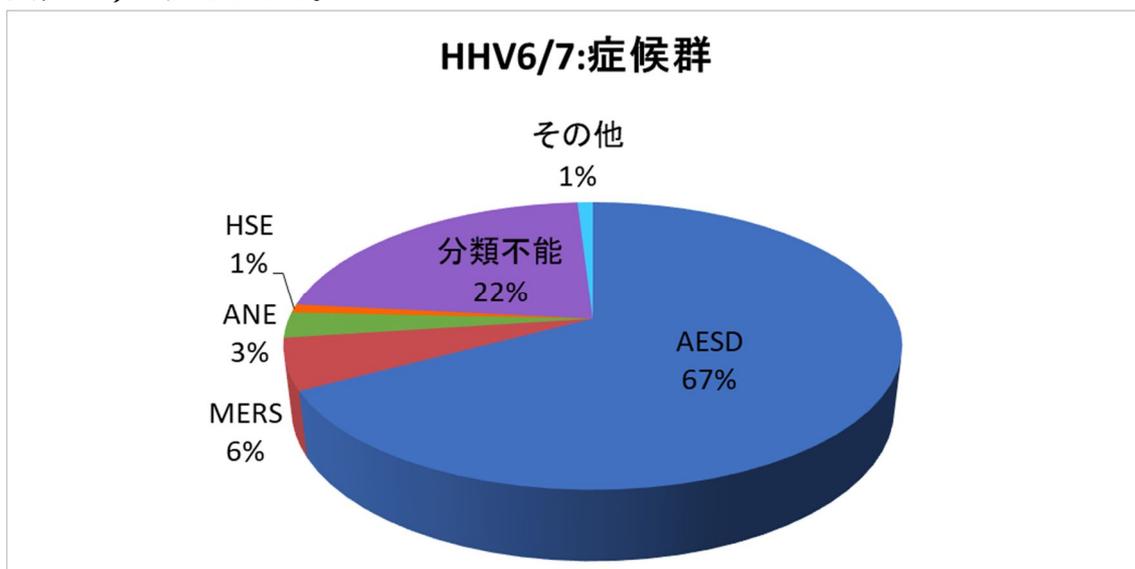
本調査では、HHV6/7 は全病原中で最も多かった（207 人、16%）。性別は男児 91 人（44%）、女児 116 人（56%）であった。



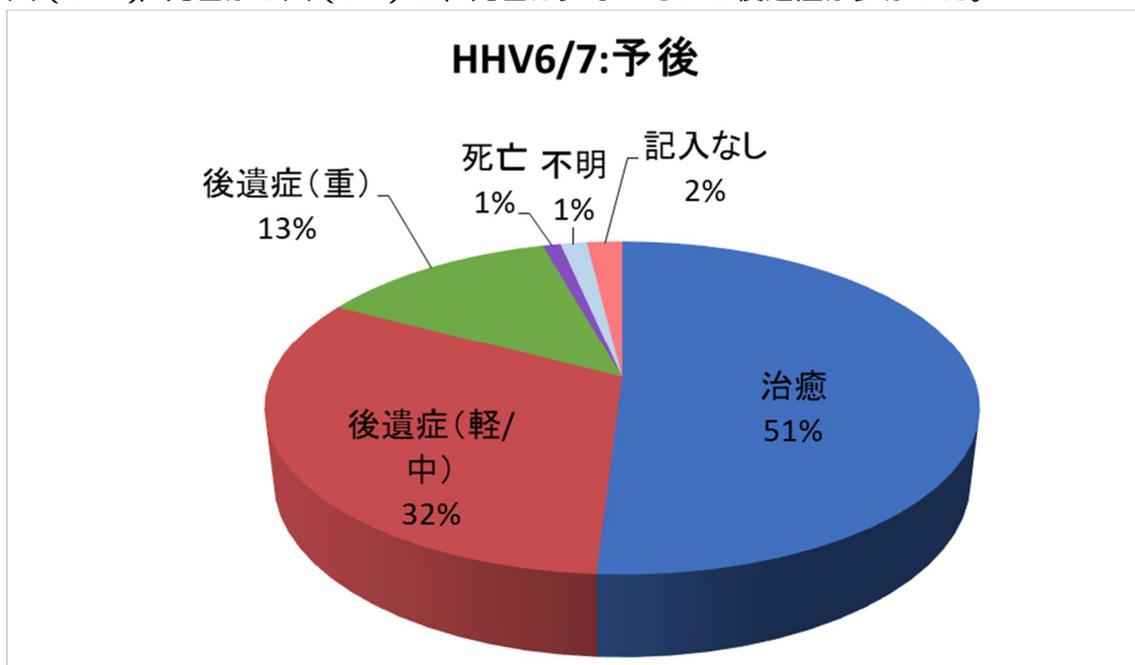
年齢分布は 0 歳と 1 歳に集中していた。平均 1.2 歳、標準偏差 1.4 歳、中央値 1 歳であった。第一回調査（平均 0.8 歳、標準偏差 1.1 歳、中央値 1 歳）と比較して、やや高齢化していた。



症候群別では AESD (140 人、68%) が圧倒的に多く、MERS (11 人、5%)、ANE (5 人、2%) は少なかった。

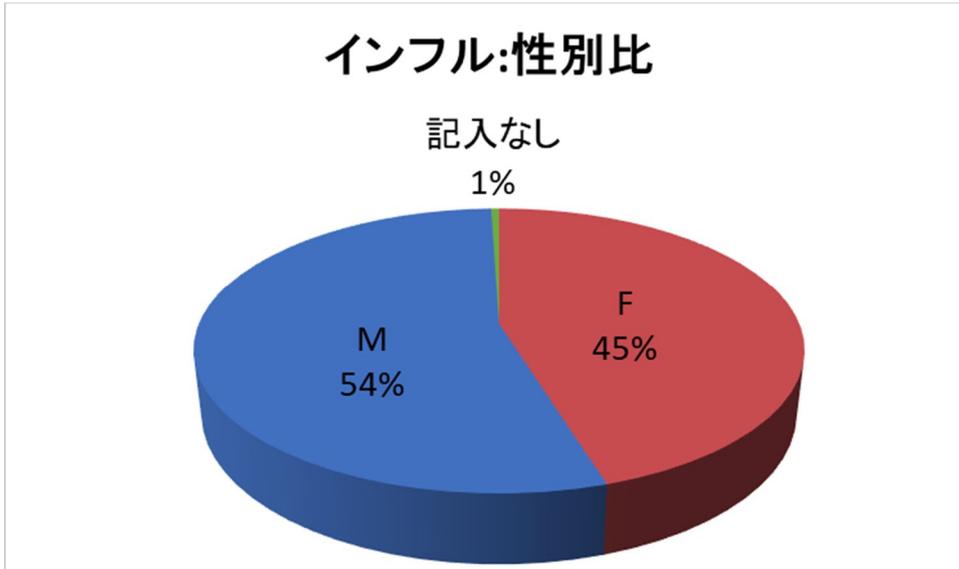


予後は、治癒が 107 人 (52%)、後遺症 (軽 / 中) が 67 人 (32%)、後遺症 (重) が 27 人 (13%)、死亡が 2 人 (1%) と、死亡は少ないものの後遺症が多かった。

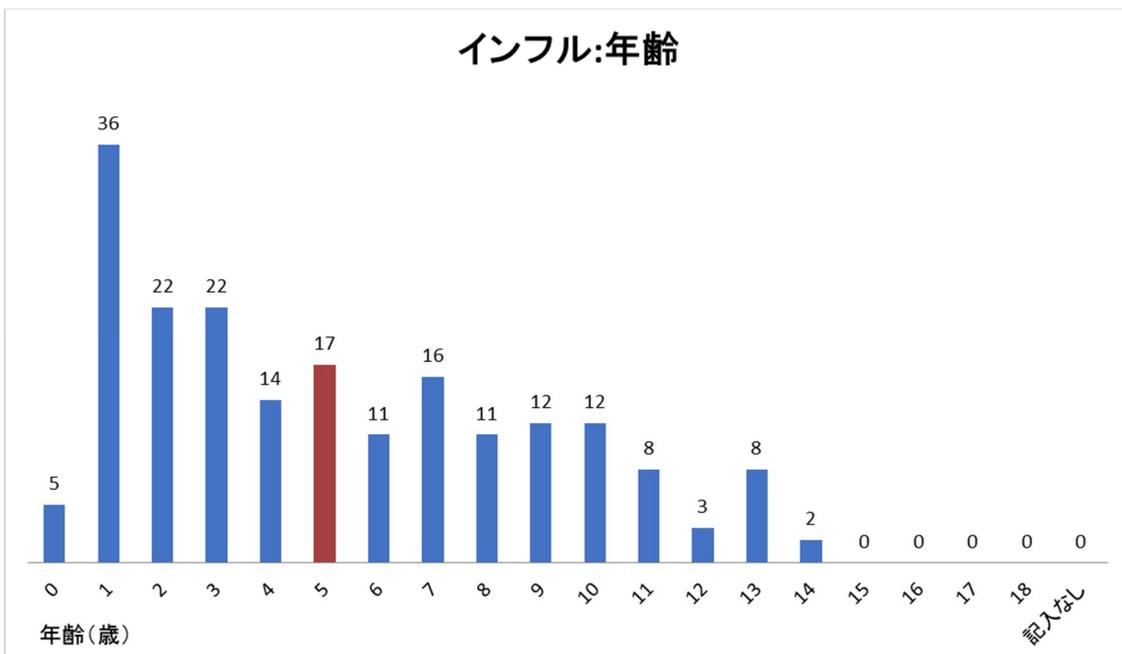


6. インフルエンザ脳症

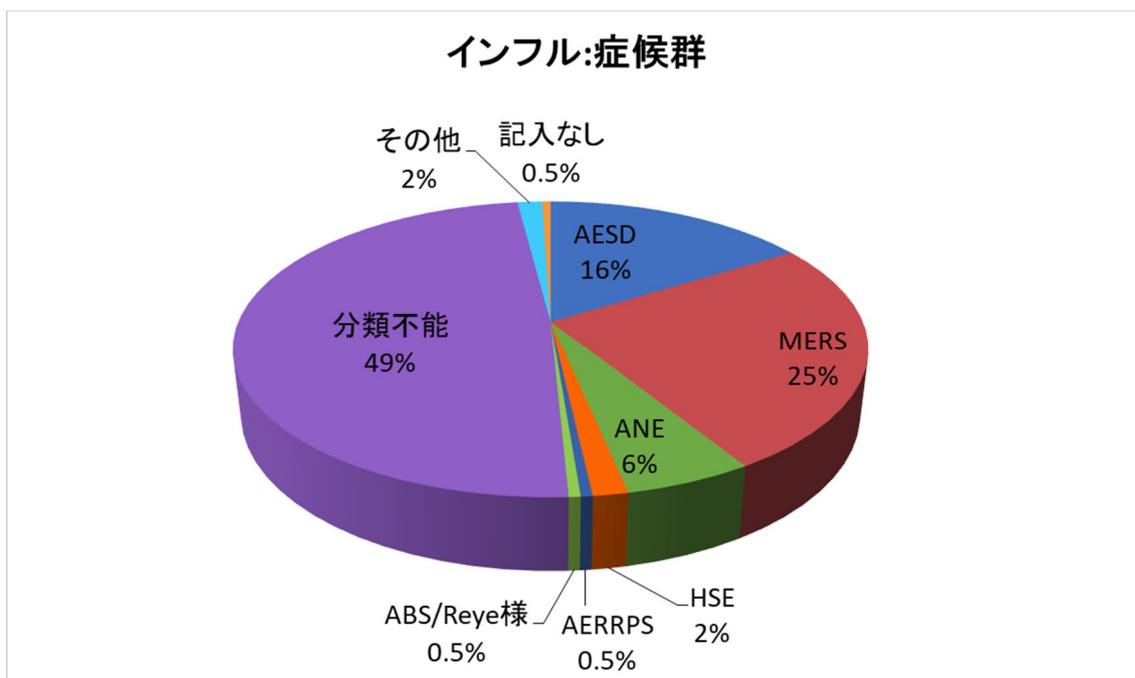
インフルエンザウイルスは全病原中で2番目に多かった(199人、16%)。性別は男児108人(54%)、女児90人(45%)であった。



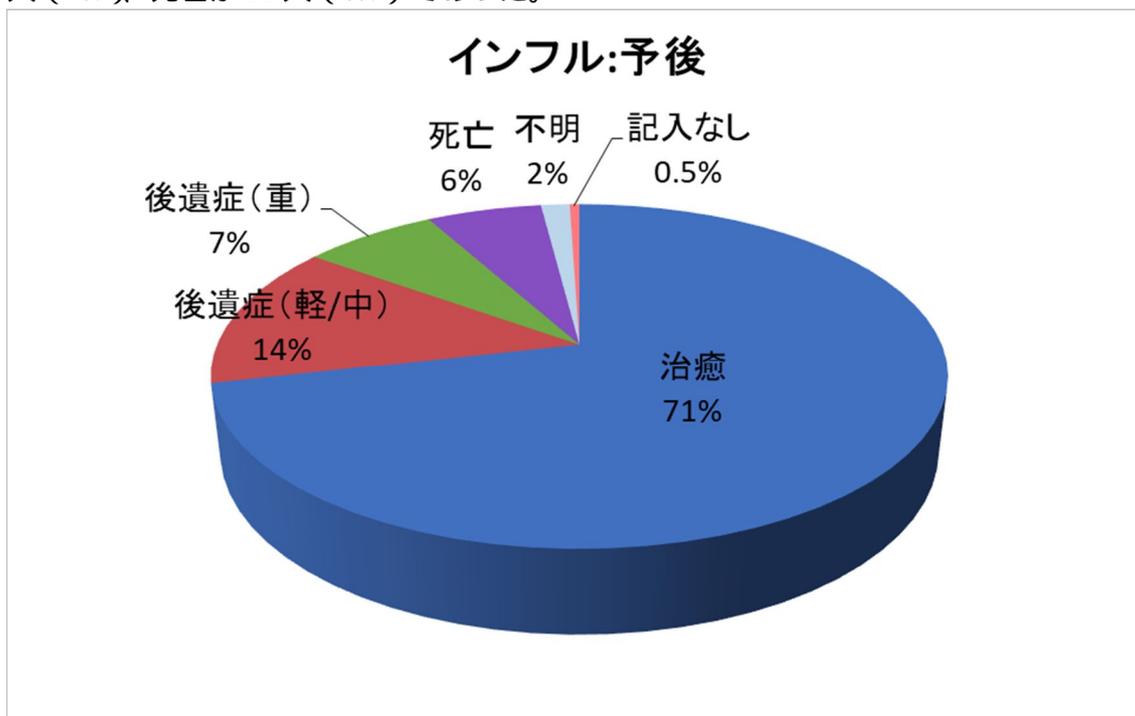
年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均5.2歳、標準偏差3.7歳、中央値5歳であった。



症候群別では MERS が 50 人 (25%) と最も多く、次いで AESD が 32 人 (16%)、ANE が 11 人 (6%) であった。



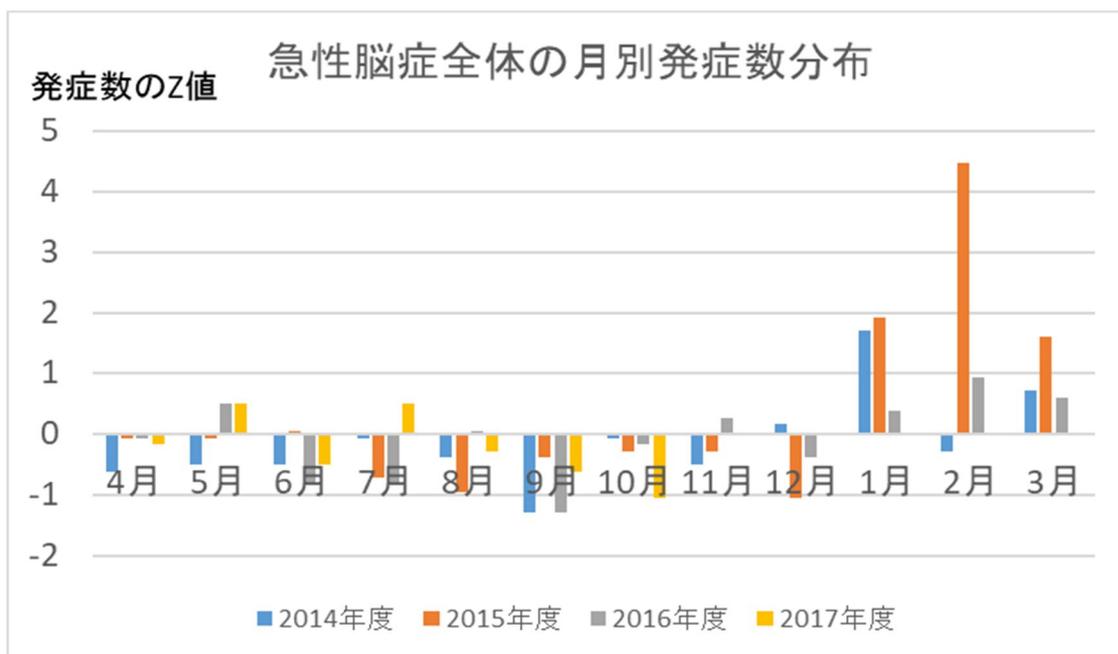
予後は、治癒が 142 人 (71%)、後遺症 (軽 / 中) が 27 人 (14%)、後遺症 (重) が 14 人 (7%)、死亡が 12 人 (6%) であった。



7. 病原別の月別発症数分布

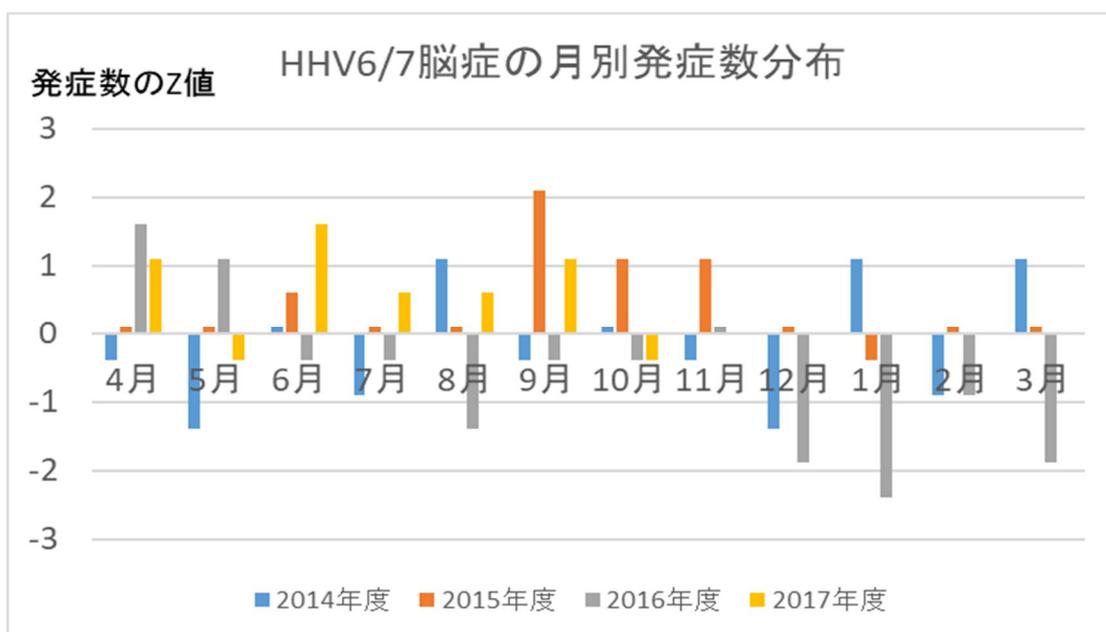
7 - 1. 急性脳症全体

毎年1月から3月に発症数が多い傾向があった。



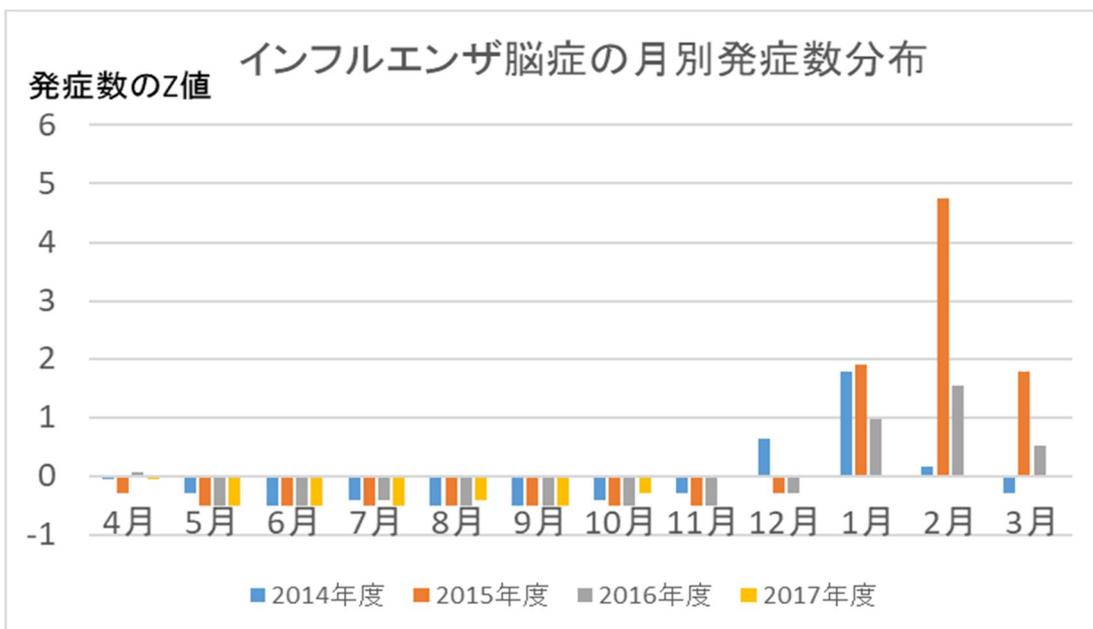
7 - 2. HHV6/7 脳症

HHV6/7 脳症の月別発症数は、年度ごとにばらつきがあり、明らかな季節性はなかった。国立感染症研究所から出ている同時期の突発性発疹症の定点あたり報告数と同様の変動を示していた。



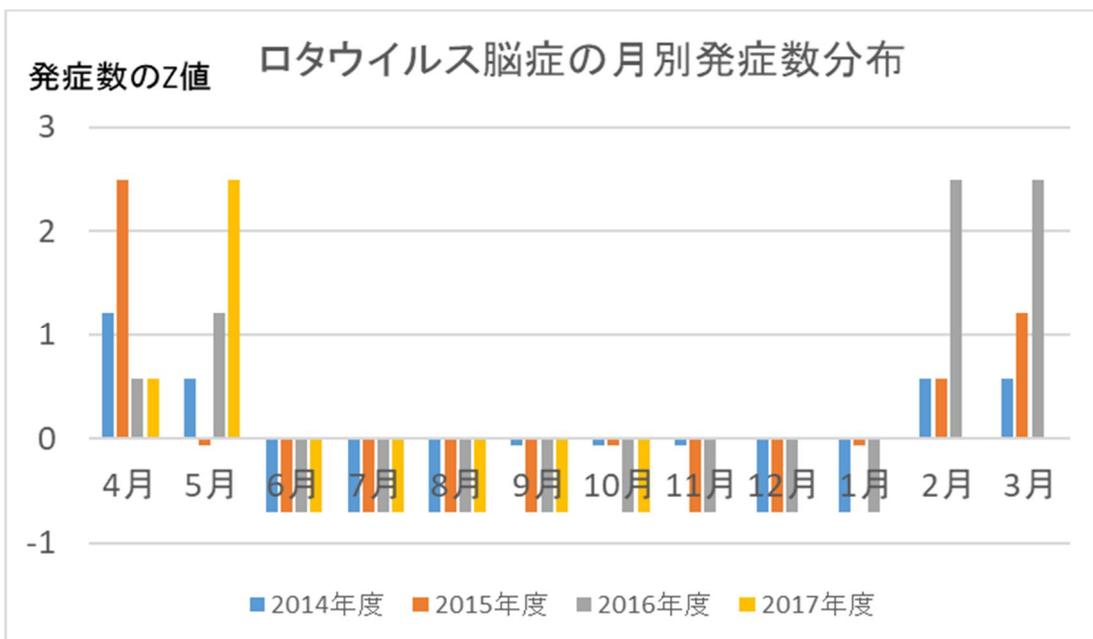
7 - 3. インフルエンザ脳症

毎年1月から3月に発症数が増加、4月から11月は減少していた。
同時期のインフルエンザの定点あたり報告数と同様の変動を示していた。



7 - 4. ロタウイルス脳症

毎年2月から5月に発症数が増加、6月から1月にかけては減少していた。これもロ
タウイルス胃腸炎の定点あたり報告数と一致した変動を示してしていた。



考察

本調査の結果は、以下のようにまとめられる。

急性脳症全体としては、第二回調査では第一回調査より頻度が少し増えた。年齢別では0~3歳児の罹患が増えた。予後はほぼ同じであった。

病原体別では、インフルエンザ脳症が減り、HHV6/7脳症とほぼ同数になった。ロタウイルス脳症は減っていなかった。先行感染の病因として同定される病原体の種類が増えた。

症候群別では、AESDが増え、分類不能の脳症が減った。

第一回調査と第二回調査の間の7年間に、日本では小児感染症の疫学にいくつかの変化があった。すなわちインフルエンザにおいては、A1H1が新型から季節性に变化した、突発性発疹の数が減少し、発症年齢が高くなった、ロタウイルスワクチン(2011年11月に単価ロタウイルスワクチン、2012年7月に5価ロタウイルスワクチン)の接種が導入された。これらの変化から、調査前の予想としては、それぞれのウイルスに関連する脳症が減少したのではないかと推測した。また同じ7年間に、日本では急性脳症の診療が進歩した。すなわち診断面では病原別分類と症候群分類が普及、進歩し、治療面ではガイドラインに基づく治療の標準化が進んだ。これらの進歩から、分類不能の脳症が減少し、予後が改善したものと期待した。

実際に第二回調査を行ったところ、予想どおり病原体別分析でインフルエンザ脳症の減少、症候群別分析で分類不能の脳症の減少を観察できた。この他に突発性発疹症の高年齢化の影響と推測される急性脳症の疫学の変化も観察された。すなわち第一回調査と比較して第二回調査では、MERSにおけるHHV6/7の割合が増え、HHV6/7脳症における発症年齢が高くなった。

一方、事前の予想で、当たらないものもあった。特にロタウイルスに関して、国立感染症研究所のロタウイルス病原体サーベイランスの週別検出報告数の推移によると、第一回調査と比較して第二回調査の時期におけるロタウイルス検出報告数は減少傾向である。それにもかかわらず本調査では、ロタウイルスが急性脳症の原因として減少していなかった。合併症として脳症を発症したウイルスの遺伝子型の解析や、ワクチンの遺伝子型との相違、脳症を来すリスクとなる患者の遺伝的素因の存在など、新たな課題を今後、本研究班を中心として検討する予定である。

第一回と第二回の調査結果は概ね類似していたため、両者を結合して6年間のデータを得て、病原別の季節性発症数分布を検討した。その結果、以下のような傾向を認めた。HHV6/7脳症には明らかな季節性はなかった。インフルエンザ脳症は1月から3月に発症数が増加し、4月から11月は減少した。ロタウイルス脳症は、2月から5月に発症数が増加、6月から1月にかけては減少した。いずれの病原ウイルス関連の急性脳症についても、その発症は、当該ウイルスの流行時期に一致していた。

結論

日本全国における急性脳症の実態に関して、第一回調査（2010年に実施）から7年後の第二回調査（2017年に実施）を行い、その結果をまとめた。第一回調査と第二回調査の結果は概ね類似していた。その一方、7年間の小児感染症の疫学の変化、および急性脳症の診療の進歩を反映したいくつかの変化が第二回調査で認識された。病原体別の急性脳症の発症の季節性も把握された。今後の急性脳症の診療の改善、急性脳症診療ガイドライン改定に向けた調査・研究で重点的に取り組むべき課題が明確になった。