

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 年度分担研究報告書

急性脳症の長期予後に関する研究

研究分担者：山形 崇倫（自治医科大学 小児科学教室）

研究協力者：松原 優里（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）  
小坂 仁（自治医科大学 小児科学教室）  
阿江 竜介（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）  
清水 純（とちぎリハビリテーションセンター）  
小黒 範子（とちぎリハビリテーションセンター）

**研究要旨**

急性脳症発症後の運動・認知面の予後を明らかにするため、とちぎリハビリテーションセンターを受診した患者を対象に、診療録から後方視的に解析した。対象となった 26 人の患者のうち、21 人が発症後数ヶ月から 2 年以内に歩行可能となった。歩行可能な症例では、発症後 5 ヶ月以内に座位が可能な症例であり、このような症例では、将来的に独歩が獲得される可能性が示唆された。運動発達と認知発達との関連では、知的障害が重度であるほど、運動障害も重度であった。歩行獲得時期は、画像所見により異なり、特に前頭葉病変を認める場合には、より長い歩行獲得時間を要していた。歩行獲得後も、注意障害やコミュニケーション障害などの高次脳機能障害が認められるため、長期的なフォローを継続中である。

**A . 研究目的**

急性脳症は運動発達だけでなく、知的発達にも影響を及ぼす。しかし、運動・知的発達の後遺症に関する報告は少ないのが現状である。本研究では急性脳症発症後の後遺症の特徴について明らかにすることを目的とする。

**B . 研究方法**

対象者は、2007 年 8 月から 2017 年 4 月までの 9 年間に急性脳症後遺症による運動

障害のため、とちぎリハビリテーションセンターを初診した 26 人（基礎疾患を認めない児）とした。診療録から調査項目として性別、発症時の年齢、急性脳症の種類、病原の種類、運動発達（以下の三段階に分類；1.normal to mild:独歩レベル・2.moderate:座位レベル・3.sever:座位不可・寝たきりレベル）、知的発達(田中ビネー・新版 K 式発達検査・遠城寺式発達検査の運動発達を除いた項目の平均 DQ 値)、急性期頭部 MRI 画像、高次脳機能障害の種類を抽出した。

運動発達・知的発達・高次脳機能障害は、いずれも観察期間の最新のデータを用いた。

これらの項目を用いて、運動発達(3段階)とDQ値との関係、歩行可能者の「歩行獲得までの期間」とDQ値との関係、頭部MRI画像病変と「歩行獲得までの期間」との関係をIBM SPSS Version 25を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、とちぎリハビリテーションセンター倫理審査委員会の承認を得た。(承認番号 H28-2)

### C . 研究結果

対象者は26人(男13人・女13人)で、平均発症年齢は19±11ヶ月(平均±標準偏差)、観察期間の中央値は34ヶ月(最小値9ヶ月—最大値117ヶ月)、運動発達評価時中央値は急性脳症発症後43ヶ月(最小値10ヶ月—最大値120ヶ月)、認知発達評価時中央値は急性脳症発症後22ヶ月(最小値6ヶ月—最大値120ヶ月)であった。急性脳症発症から初診までは平均2ヶ月であった。

急性脳症の種類はacute encephalopathy with biphasic seizures (AESD) が11人(42%)と多く、次いでstatus epilepticus (SE) が10人(38%)であった(表1)。平成22年度の全国実態調査(水口班)の報告との比較では、AESDとSEがやや多くみられた。病原の種類では、HHV6、インフルエンザ・RSウイルスが多く、平成22年度の全国実態調査(水口班)の報告と同様であった(表2)。

運動機能とDQ値との関連については、運動障害の程度が高いほど、DQ値は低く統計学的に負の相関がみられた( $p=0.013, r=-0.481$ )。AESDのみ(11人)で解析を行うと、

統計学的な有意差はないが、同様に負の相関がみられた( $p=0.209, r=-0.411$ )。運動障害別に顎定・座位・歩行獲得の時期を比較すると、normal or mild(歩行可能)である場合には、1~2ヶ月で顎定、3~5ヶ月で座位、6~12ヶ月で歩行が可能であり、いずれも moderate and sever(座位レベルから寝たきりレベル)よりも早く顎定や座位が獲得されていた(表3)。歩行可能であった21人の独歩獲得までの累積を観察すると、発症後2ヶ月で100%の患者に顎定がみられ、発症後5ヶ月で座位が安定、さらに発症後16ヶ月で95%の患者が歩行を獲得していた。発症後24ヶ月で歩行を獲得した患者もみられた(図1)。AESDのみに症例を限定すると、急性脳症全体と比較し、より歩行獲得に時間を要していることが明らかとなった。DQ値と歩行獲得までの時間では、DQ値が低いほど、歩行獲得に時間を要していた。急性期の画像病変と歩行獲得の時期では、前頭部に病変があると歩行獲得までに時間を要していることが明らかとなった(表4)

歩行可能な21人のうち、76%はDQ値が70以下であり、95%にコミュニケーション障害や不注意、口唇傾向などの高次脳機能障害を認めた。

### D . 考察

本研究では、平成22年度全国実態調査と比較し、AESDが多いが、病原種類はほぼ同様であり、ほぼ日本の急性脳症後遺症を反映しているといえる。ただし、本研究では運動障害の後遺症を有し、リハビリテーションを受けた症例に限られ、また、MERSなどの軽症例や、逆に、死亡例や人工呼吸管理を有する最重症例は含まれていないことを考慮

する必要がある。病原の種類では、AESDのうち、RSやadenoが多い(9%)が全体の症例数が少ない(11例)ため、単純に全国実態調査と比較をすることは難しく、今後も病型とウィルスの種類による予後の違いなどの評価が必要である。

急性脳症の後遺症の発症率について、栗原らはけいれん重積型急性脳症68例のうち運動障害が25%、高次脳機能障害が75%、知的障害が85%にみられたと報告している。本研究でも、80%が歩行可能であり、高次脳機能障害が95%、知的障害が76%であり、ほぼ同様の結果である。

また、歩行獲得までの期間について、発症後5ヶ月以内に座位が可能であれば、ほぼ100%が将来的に歩行可能となる可能性が考えられた。80%の患者が発症後12ヶ月以内に歩行を獲得するが、発症後24ヶ月でも歩行可能な場合もあり、少なくとも発症から24ヶ月は長期リハビリテーションやフォローが必要といえる。

前頭部に病変があると、歩行獲得までに時間を要したが、これは杉浦らが指摘する前頭葉固有の歩容の不安定さと同様である。また、コミュニケーション障害や注意障害、口唇傾向や半側空間無視などの高次脳機能障害は持続しており、これらは病変部位の違いが関与している可能性が考えられた。

## E . 結論

急性脳症後遺症で運動障害を認めた場合でも、80%が数ヶ月から数年後に歩行可能となる。また、DQ値と、運動機能障害には負の関連がみられる。歩行獲得時期は画像所見によって異なり、さらに、歩行獲得後も、高次脳機能障害に対する長期的なフォ

ロ-が必要と考えられ、検討を継続している。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

Yuri Matsubara, Hitoshi Osaka, Takanori Yamagara, Ryusuke Ae, Jun Shimizu, Noriko Oguro. Long-term outcomes in moter and coginitive impairment with acute encephalopathy. Brain and Developmnet 2018;40:807-812

### 2. 学会発表

なし

## G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

5%、高次脳機能障害が75%、知的障害が85%にみられたと報告している。本研究でも、80%が歩行可能であり、高次脳機能障害が95%、知的障害が76%であり、ほぼ同様の結果である。

また、歩行獲得までの期間について、発症後5ヶ月以内に座位が可能であれば、ほぼ100%が将来的に歩行可能となる可能性が考えられた。80%の患者が発症後12ヶ月以内に歩行を獲得するが、発症後24ヶ月でも歩行可能な場合もあり、少なくとも発症から24ヶ月は長期リハビリテーションやフォローが必要といえる。

前頭部に病変があると、歩行獲得までに時間を要したが、これは杉浦らが指摘する前頭葉固有の歩容の不安定さと同様である。また、コミュニケーション障害や注意障害、口唇傾向や半側空間無視などの高次脳機能障害は持続しており、これらは病変部位の違いが関与している可能性が考えられた。

## **E . 結論**

急性脳症後遺症で運動障害を認めた場合でも、80%が数ヶ月から数年後に歩行可能となる。また、DQ値と、運動機能障害には負の関連がみられる。歩行獲得時期は画像所見によって異なり、さらに、歩行獲得後も、高次脳機能障害に対する長期的なフォローが必要と考えられ、検討を継続している。

## **F . 研究発表**

### 1. 論文発表

Yuri Matsubara, Hitoshi Osaka, Takan

ori Yamagara, Ryusuke Ae, Jun Shimizu, Noriko Oguro. Long-term outcomes in moter and coginitive impairment with acute encephalopathy. Brain and Development 2018;40:807-812

### 2. 学会発表

なし

## **G . 知的財産権の出願・登録状況**

( 予定を含む。 )

なし

表1 急性脳症の種類

	本研究	水口班
AESD	42%(11)	29%(282)
SE	38%(10)	0%
HHES	8%(2)	0%
ANE	4%(1)	4%(39)
unclassified	8%( 2)	44%(433)
MERS	0%	16%(153)

AESD : acute encephalopathy with biphasic seizures,  
 SE : status epilepticus, HHES : hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome ,  
 ANE : acute necrotizing encephalopathy

表2 病原の種類

	本研究(n=26)	本研究 ( AESD:n=11 )	水口班(n=983)	水口班(AESD:n=282)
HHV6	11%(3)	27%(3)	17%(168)	38%(108)
influenza	11%(3)	9%(1)	27%(263)	10%(27)
RS virus	8%(2)	9%(1)	2%(17)	1%(4)
adeno	4%(1)	9%(1)	1%	1%
coxsakie	4%(1)	0%	1%	1%
rhino	4%(1)	0%	0%	0%
parvo	4%(1)	9%(1)	0%	0%
unknown	54%(14)	44%(4)	41%	43%
rota	0%	0%	4%(40)	2%(4)
bacterial	0%	0%	2%(16)	0%
mumps	0%	0%	1%(9)	0%
mycoplasma	0%	0%	1%(9)	0%

表3 顎定・座位・歩行の時期と運動機能(n=26)

Motor function levels	Motor dysfunction severity	
	Normal or mild (n = 21)	Moderate and severe (n = 5)
	Mean ± standard deviation (months)	
Head control	1.2 ± 0.4	9.5 ± 9.7* <sup>1</sup>
Sitting	2.6 ± 1.4	15* <sup>2</sup>
Walking	6.4 ± 5.9	Not available* <sup>3</sup>

\*<sup>1</sup> One of five patients did not exhibit head control.

\*<sup>2</sup> One of five patients could sit without any support 15 months after onset.

\*<sup>3</sup> None of the moderate and severe patients could walk in the follow-up periods.

表4 急性期MRI頭部画像病変と歩行獲得までの時期 (n=21)

Brain regions <sup>*1</sup>	No.	(%)	Mean ± standard deviation (months)
Frontal lobe	9(0)	43	6.9 ± 7.7
Hippocampus	4(1)	19	6.7 ± 2.3
Occipital lobe	11(3)	52	5.2 ± 4.1
Parietal lobe	7(0)	33	4.1 ± 5.0
Temporal lobe	3(0)	14	3.3 ± 2.1

Total number and percentages do not add up to exactly 21 and 100%, respectively, because of including overlapping damaged regions in a patient.

<sup>\*1</sup> High intensity or bright tree appearance in MRI

図1 歩行可能な21人の定額・座位・独歩獲得時期の累積

