

# **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）**  
**令和元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**

急性脳症研究班が 2010 年度と 2017 年度の 2 回にわたり実施した急性脳症の疫学に関する全国アンケート調査の結果にもとづき、インフルエンザ脳症の疫学に関する最近の動向を研究した。病原別分類でインフルエンザ脳症は、第 1 回調査（対象期間 2007～2010 年）では首位であったが、第 2 回調査（同 2014～2017 年）では第 2 位であった。年齢分布は第 1 回調査の方が第 2 回調査に比べ、高い年齢層（学童期）にシフトしていた。これらは新型インフルエンザ（A/H1N1 パンデミック 2009）の影響と推測される。症候群との関係や予後に関しては、変化が認められなかった。

**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（神戸大学医学部小児科特命教授）  
石井 敦士（福岡大学医学部小児科准教授）

**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．研究背景と目的**

急性脳症は、インフルエンザなど小児のありふれたウイルス感染症を契機として発症する。罹病率は低いものの、健康な小児にけいれん、意識障害で急激に発症し、しばしば重篤で難治な経過を辿り、死亡や神経学的後遺症（てんかん、知的障害、運動麻痺など）に至ることが多いため、医学的、社会的に大きな問題である。われわれは平成 22 年（2010 年）以来、厚生労働科学研究（難治性疾患政策研究）の急性脳症班（研究代表者：水口雅）の活動を通じて、急性脳症の疫学調査、診療の向上と標準化、ガイドライン策定、レジストリ構築などの課題に取り組んできた。

急性脳症の疫学に関して、同研究班は 2

回にわたり全国的なアンケート調査を行った。第1回は平成22年度(2010年)に、第2回は平成29年度(2017年)に実施した。両者の間に7年が経過し、この間、小児の感染症の疫学にいくつかの重要な変化があった。インフルエンザに関しては、第1回調査対象期間(2007~2010年)中に発生した新型インフルエンザ(A/H1N1パンデミック2009)が、季節性インフルエンザへと変貌した。インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版(2009年刊行)と小児急性脳症診療ガイドライン(2016年刊行)により、急性脳症における新しい症候群の概念が普及した。

令和元年度は、研究班による2回の疫学調査の結果のうち、特にインフルエンザ脳症に焦点を当て、その最新の動向、さらに7年間で生じた変化について検討する。

## B. 研究方法

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の全てを対象として、簡易なアンケート調査を実施した。アンケートを送付した病院数は、第1回では520、第2回では507であった。対象期間(症例の発症時期)は第1回では2007年4月~2010年6月、第2回では2010年4月~2017年10月であった。診断には、研究班が作成し、日本小児神経学会が承認した診断基準を用いた。アンケートの方法と項目は第1回と第2回の間で同一とした。調査項目は以下のとおりである。

- 1) 3年間に於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(症候群)、病原ウイルス、予後(倫理面への配慮)

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会における審査と承認(審査番号11585)を得て実施した

## C. 研究結果

第1回アンケート調査は265病院(全体の51.0%)、第2回は267病院(全体の52.7%)から回答を得た。集まった症例の総数は急性脳症全体で第1回が983人、第2回が1255人、インフルエンザ脳症は第1回が263人(全体の17%)、第2回が199人(16%)であった。病原別の分類において、インフルエンザは第1回では首位を占めたが、第2回ではヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)について僅差の2位であった。年度別の集計では、2009年度にとりわけ発症数が多かったことが明らかであった(図1)。2009年度に限らず、インフルエンザ脳症の症例数は年(シーズン)毎に大きく変動する点、HHV-6脳症と対照的であった。

インフルエンザ脳症の性別は、第1回が男児58%、女児42%、第2回が男児54%、女児45%であり、顕著な性差はなかった。年齢分布は広く、学童期~思春期にも多く見られた。第1回は平均6.3歳、標準偏差3.4歳、中央値6歳、第2回は平均5.2歳、標準偏差3.7歳、中央値5歳であり、第1回の方が高い年齢(学童期寄り)に分布していた(図2)。

インフルエンザ脳症の症候群分類では、脳梁膨大部脳症(clinically mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenic lesion, 以下MERS)が第1回20%(53人)、第2回25%(50人)と第1位で、けいれん重積型(二相性)急性脳症(acute encephalopathy with biphasic seizures and late

reduced diffusion, 以下 AESD) が第 1 回 10%(27 人)、第 2 回 16% (32 人) で 2 位、急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy, 以下 ANE) が第 1 回 6%(16 人)、第 2 回 6% (11 人) で 3 位だった。

インフルエンザの予後は、治癒が第 1 回 76% (199 人)、第 2 回 71% (142 人)、軽度～中等度後遺症が第 1 回 8% (22 人)、第 2 回 14% (27 人)、重度後遺症が第 1 回 8% (22 人)、第 2 回 7% (14 人)、死亡が第 1 回 7%(18 人)、第 2 回 6%(12 人)であり、第 1 回と第 2 回の間には差はなかった。

なお、計 6 シーズンにおけるインフルエンザ脳症の発症を月別に集計すると、毎年 1～3 月に発症が集中していた。これはインフルエンザの定点報告数 (国立感染症研究所) と類似の分布を示していた。

#### D. 考察

急性脳症の疫学に関する全国アンケート調査を 7 年間の間隔をおいて 2 回にわたり実施した。第 1 回と第 2 回ではアンケートの方法と項目は基本的に同じとすることにより、両者の結果を比較しやすいようにデザインした。結果として 2 回の調査で同等の回答率 (50% 強)、症例数 (1 年あたり約 300 人) を得て、データの再現性を確認できた。

第 1 回の調査は、症候群毎、病原体毎の疫学 (特に年齢や予後) の特徴、病原体と症候群の関係を明らかにすることができた<sup>7)</sup>。インフルエンザ脳症に関しては、(1) 病原別分類で最も高頻度である、(2) 症候群分類では MERS や ANE の症例が特に多い、(3) 予後は治癒と重度後遺症～死亡の両極端に分かれる (前者は MERS、後者は ANE

が多い) などの特徴が判明していた。これらの特徴に関しては、第 2 回の調査でも大きな変化はなかった。なお、アンケート回収率などを考慮すると、小児インフルエンザ脳症の近年の罹病率は年間 100～150 人程度と大まかに推測される。

インフルエンザ脳症の疫学に関して、第 2 回の調査で認められた最も大きな変化は、病原別の順位が 1 位から 2 位に下がったことである。その理由は、年度 (シーズン) 別の解析結果 (図 1) から明らかのように、第 1 回の対象期間が 2009 年度を含んでいたためである。2009 年の後半、新型インフルエンザ (A/H1N1 パンデミック 2009) が大流行した。小児における流行の規模は、例年に比べてとても大きかった。また年長児 (学童) にとっても新型インフルエンザは初めて遭遇するウイルスであったため、季節性インフルエンザの場合より強い炎症反応を惹起したと推測される。このため 2009 年には、年長児を含む、例年より広い年齢層において、インフルエンザ脳症が例年より大規模に発症したと考えられる。第 1 回調査における年齢分布が第 2 回より高い年齢にシフトしていたこと (図 2) も、このことにより説明可能である。

インフルエンザ脳症の予後に関しては、第 1 回と第 2 回の間で見べき変化がなかった。インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版 (2009 年) と小児急性脳症診療ガイドライン (2016 年) の刊行、内容の普及により急性脳症診療の標準化はこの 7 年間に大きく進んだと思われるが<sup>3,4)</sup>、それが患者の予後の改善に結びつくまでには至らなかった。その理由として、予後良好な MERS はもともと自然経過で治癒すること、予後不

良な AESD と ANE の治療に関する画期的な進歩が近年無かったことが推測される。

## E . 結論

急性脳症の疫学に関する調査を 2010 年度と 2017 年度の 2 回にわたり実施した。第 1 回と第 2 回の調査結果は全体として概ね類似しており、インフルエンザに関してもそうであった。ただし 2009 年の新型インフルエンザがその後季節性インフルエンザに変わったことを反映して、病原体別の頻度が、第 1 回は首位であったものが、第 2 回は HHV-6 脳症について僅差の 2 位へと下がっていた。

## F . 健康危険情報 なし。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

Kobayashi Y, Kanazawa H, Hoshino A, Takamatsu R, Watanabe R, Hoshi K, Ishii W, Yahikozawa H, Mizuguchi M, Sato S. Acute necrotizing encephalopathy and a carnitine palmitoyltransferase 2 variant in an adult. *J Clin Neurosci.* 2019; 61: 264-266.

Kaneko M, Takanashi S, Inoue M, Sakiyama H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection of mutations in the VP7 gene of vaccine-derived strains shed by monovalent rotavirus vaccine recipients. *Access Microbiol.* 2019;1 doi 10.1099/acmi.0.000033

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase

2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. *Brain Dev.* 2019; 41(10): 862-869. Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanshi J-I, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain Dev.* in press.

水口雅. 痙攣重積型（二相性）急性脳症. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整（監修）指定難病ペディア 2019 日本医師会雑誌 2019; 148(S1): S110-111.

水口雅. 急性脳症の研究-これまでの進歩、これからの課題-. *Neuroinfection* 2020; 25(1):in press.

水口雅, 葛西真梨子, 柴田明子, 星野愛, 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業・急性脳症研究班. インフルエンザ脳症の最新の動向-急性脳症の全国疫学調査の結果から-. *小児科臨床* 2019; 72(9): 1395-1399.

山形 知慧, 進藤 考洋, 白神 一博, 朝海 廣子, 平田 陽一郎, 犬塚 亮, 金子 明依, 高梨 さやか, 水口 雅, 藤本 嗣人, 岡 明. 新生児期にエンテロウイルスによる急性心筋炎を発症した1例. *日本小児循環器学会雑誌* 2019; 35(4): 284-289.

巻和佳奈, 森貴幸, 柿本優, 竹中暁, 葛西真梨子, 下田木の実, 佐藤敦志, 岡明, 佐久間啓, 水口雅. 多彩な高次機能障害をきたした重症マイコプラズマ脳炎. *日本小児科学会雑誌* 2020;124(1):55-62.

### 2. 学会発表

高梨さやか, 中村佳恵, 水野葉子, 名西恵子, 星野愛, 安戸裕貴, 岡明, 沖津祥子, 牛

島廣治, 水口雅. 単価口タウイルスワクチン培養精製抗原を用いた妊婦血清中口タウイルス抗体価の検討. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019 年 4 月 19 日

柴田明子, 葛西真梨子, 星野愛, 岡明, 水口雅. 急性脳症における *CPT2* 熱不安定性多型解析. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019 年 4 月 20 日

葛西真梨子, 柴田明子, 星野愛, 岡明, 水口雅. 急性脳症の第二回全国疫学調査. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019 年 4 月 20 日

Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Oka A, Mizuguchi M. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: comparison between influenza and HHV6/7. The 20<sup>th</sup> Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019 年 5 月 31 日～6 月 1 日

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Ishii A, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Association of rare nonsynonymous variants of SCN1A with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. The 20<sup>th</sup> Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019 年 5 月 31 日～6 月 1 日

竹中暁, 柿本優, 森貴幸, 下田木の実, 佐藤敦志, 水口雅, 岡明. Nationwide survey of patients with subacute sclerosing panencephalitis in 2018 (亜急性硬化性全脳炎の 2018 年全国サーベイランス調査). 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019 年 5 月 31 日

倉橋宏和, 沼本真吾, 奥村彰久, 加藤耕治, 遠山美穂, 荻朋男, 星野愛, 水口雅.

MYRF-related genetic analysis of mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳症における MYRF 関連遺伝子の解析). 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019 年 6 月 1 日

Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood – pathobiological mechanisms and outcome. 15<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Kuala Lumpur, 2019 年 9 月 19 日

Mizuguchi M. Genetic involvement in acute encephalopathy. 15<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Kuala Lumpur, 2019 年 9 月 20 日

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: a genetic risk factor of overall acute encephalopathy. 15<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, 2019 年 9 月 19-22 日

Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, 2014-2017. 15<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, 2019 年 9 月 19-22 日

Mizuguchi M. Encephalopathy caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli*. Symposium: Gut-brain axis and child health. 北京, 2019 年 11 月 16 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

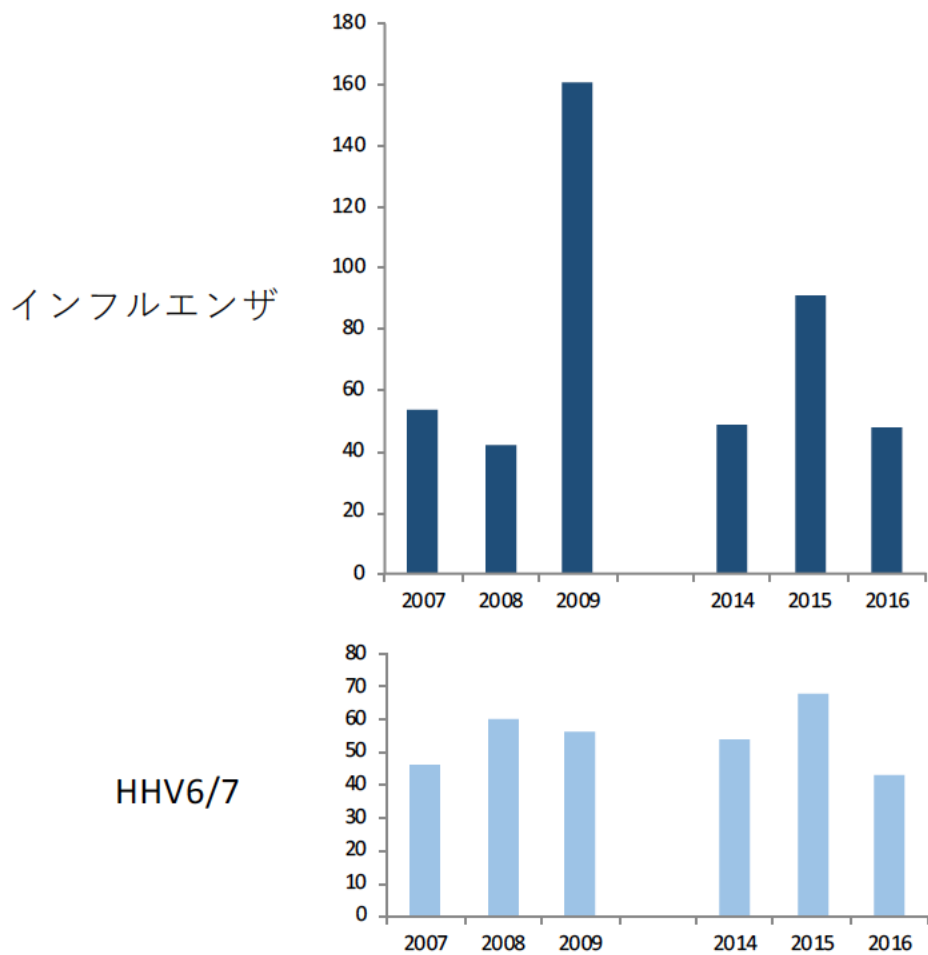
1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれもなし。



### 図1 インフルエンザ脳症と HHV-6/7 脳症の年度別症例数

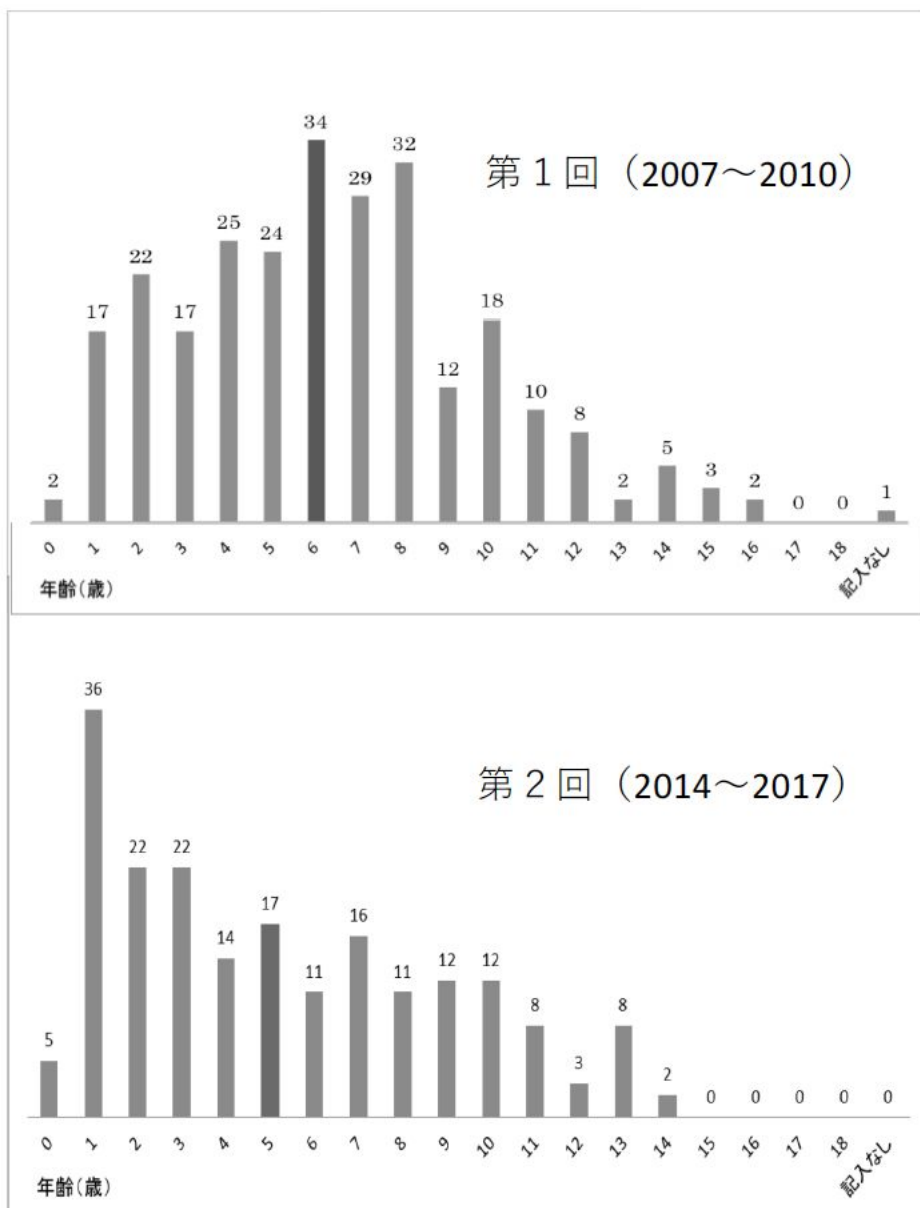
インフルエンザ脳症（上）は年毎の変動が大きかった。2009 年度には特に多かった。  
HHV6/7 脳症（下）は年毎の変動が少なかった。2009 年度はインフルエンザ脳症よりずっと少ないが、それ以外の年度は同等であった。





## 図2 インフルエンザ脳症の年齢分布

第1回調査(2007～2010年)(上)では学童期にも症例が多く、中央値は6歳であるのに対し、第2回調査(2014～2017年)(下)では幼児期に症例が偏り、中央値は5歳と下がっていた。



**「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](mailto:mizuguchi-ky@umin.net)

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

## 診断基準

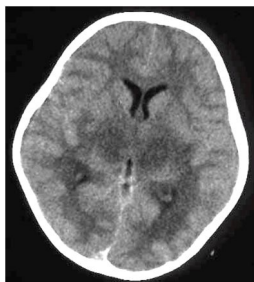
### I. 急性壊死性脳症

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。

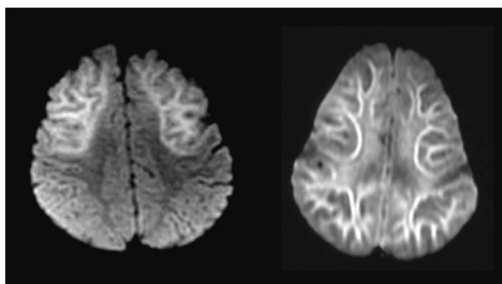
原因病原体としてインフルエンザウイルス、HHV-6,7 の頻度が高い。

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。

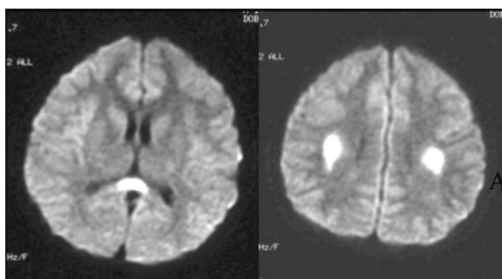
多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する。

#### [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 <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。