

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和元年度分担研究報告書

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の臨床的特徴に関する研究（第2報）

研究分担者 佐久間 啓
公益財団法人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

研究要旨

難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）に関する国際的なコンセンサスガイドラインが提唱されたが、本疾患は未だ単一疾患概念として完全に確立されたとは言い難い。我々は先行研究において、AERRPSが共有する特徴的な臨床症状ならび検査所見が診断の重要な要素となることを指摘し、これらを元に厚生労働省による診断基準の策定に寄与した。今回新たなコホートにおけるAERRPSの臨床的特徴を調べたところ、一部の項目を除き極めて高い一致率を見た。これは本疾患が単一病態であることを強く示唆している。小児急性脳症ガイドラインが難治頻回部分発作重積型急性脳炎の治療方針に及ぼした影響は今のところ限定的で、ガイドラインを通じて本疾患のさらなる普及と啓発に努める必要がある。

A．研究目的

難治頻回部分発作重積型急性脳炎 Acute Encephalitis with Refractory, Repetitive Partial Seizures (AERRPS)は別名Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES)またはNew-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE)とも呼ばれ、急性脳症として発症し難治てんかんに移行する予後不良に疾患である。2018年にNORSEならびにFIRESに関する国際的なコンセンサスガイドラインが提唱され、FIRESはNORSEの一亜型として「てんかんや神経疾患の既往がなく、明らかな器質的神経疾患を認めない患者に初めて生じた難治ないれん重積で、ないれん発症の2週間～24時間前に発熱を伴うもの」と定義された。この定義はFIRESの早期診断・治療を可能にするために作られたものであり、後の詳細な原因精査により最終的には異なる診断名が見つかる可能性があることを著者らも認めている。従って本定義ではNORSEならびにFIRESは単一疾患概念として完全に確立されたとは言い難い。我々は先行研究において、難治頻回部分発作重積型急性脳炎には上記の定義に加えていくつかの特徴的な臨床症状ならび検査所見を共有し、これらは診断の重要な要素となることを指摘してきた。しかし既報告より4年が経過したことから、先行研究の結果を新たなコホートにおいて再検証する必要があると考えた。さらに2016年に「小児急性脳症診療ガイドライン」が刊行されたが、難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断・治療にどのような影響を与えたかを明らかにすることも本研究の目的である。

B．研究方法

先行研究では2010～2013年に発症した症例を対象としたが、本研究ではそれ以後の2014～2018年の5年間に発症し、研究参加への同意が得られ、臨床情報が得られた難治頻回部分発作重積型急性脳炎の小児例（18歳未満）24症例を対象とした。診断には厚生労働省の診断基準を用いた。

調査方法は質問紙法（主治医による臨床情報フォームへの記載）により、調査項目は：1) 年齢・性別、2) 先行感染、3) 臨床症状、4) ないれん発作型、5) 脳脊髄液所見、6) 脳波所見、7) MRI所見、8) 治療：抗ないれん薬、9) 治療：免疫調整療法、10) 治療：その他、であった。

（倫理面への配慮）

研究対象者または代諾者からは研究参加について文書による同意を取得した。本研究は東京都医学総合研究所の倫理審査を受け承認されている（承認番号18-3）。

C．研究結果

1) 年齢、性別

	2010-2013	2014-2018	P値
年齢	中央値 7歳	中央値 5.5歳	0.31
	平均値 7.5歳 (2～12歳)	平均値 6.4歳 (1～15歳)	
性別	男:女 = 19:7 (男 73%)	男:女 = 18:6 (男 75%)	0.87

両コホート間に有意差は認めなかった。

2) 先行感染

	2010-2013	2014-2018	P 値
先行感染あり	25/26(96%)	19/24(79%)	0.08
	マイコプラズマ 2	マイコプラズマ 2	
	溶連菌 1	溶連菌 2	
	インフルエンザ 1	インフルエンザ 1	
先行感染～発症	平均 4.5 日 (2～7 日)	平均 6.4 日 (2～14 日)	

いずれも特定の感染症との関連性は認めなかった。

3) 臨床症状

	2010-2013	2014-2018	P 値
けいれん	26/26(100%)	24/24(100%)	1
意識障害	24/25(96%)	23/24(96%)	0.74
不随意運動	5/26(19%)	8/24(33%)	0.21
精神症状	データなし	9/24(38%)	

両コホート間で有意差を認めなかった。

4) けいれん

	2010-2013	2014-2018	P 値
全般発作	13/26(50%)	12/24(50%)	1
焦点発作	26/26(100%)	23/24(96%)	0.48
眼球偏位	17/24(71%)	15/24(63%)	0.54
顔面間代	15/24(63%)	10/24(42%)	0.15
四肢間代	15/24(63%)	8/24(33%)	0.04
無呼吸	11/24(46%)	9/24(38%)	0.56
強直	5/24(21%)	4/24(17%)	0.5

四肢間代発作は2014～2018群で有意に低率であったが、その他の発作型についてはほぼ同様の頻度であった。

5) 脳脊髄液所見

	2010-2013	2014-2018	P 値
	中央値 12	中央値 6	
細胞数	平均値 20.0 (1～68)	平均値 17.0 (1～163)	0.1
増加あり	20/26(76%)	17/24(71%)	0.82
蛋白	35.3 mg/dL (4～104)	33.3 mg/dL (14～90)	0.85

両コホート間で有意差を認めなかった。

6) 脳波所見

	2010-2013	2014-2018	P 値
全般性高振幅徐波	11/27(41%)	15/24(63%)	0.12
局在性徐波	3/27(11%)	7/24(29%)	0.1
てんかん性異常波	20/27(74%)	16/24(67%)	0.56
周期性放電	3/27(11%)	8/24(33%)	0.06

両コホート間で有意差を認めなかった。

7) MRI所見

	2010-2013	2014-2018	P 値
信号異常あり	16/27(59%)	11/24(46%)	0.34
海馬・扁桃核	10/27(37%)	7/24(29%)	0.55
大脳皮質	8/27(30%)	0/24(0%)	0.003
大脳基底核	4/27(15%)	3/24(13%)	0.57
視床	4/27(15%)	0/24(0%)	0.07
前障・島皮質	3/27(11%)	2/24(8%)	0.55
大脳白質	8/27(30%)	0/24(0%)	0.003

大脳皮質および白質病変の頻度は2014～2018群で有意に低率であったが、その他は両コホート間で有意差を認めなかった。

8) 治療：抗けいれん薬

	2010-2013	2014-2018	P 値
Barbiturate 持続	24/27(89%)	22/24(92%)	0.56
Midazolam 持続	23/27(85%)	20/24(83%)	0.58
(Fos) Phenytoin	23/27(85%)	15/24(63%)	0.06
Barbiturate 持続日数	中央値 19 日 (2～113 日)	中央値 12 日 (4～113 日)	0.72
Barbiturate 最大投与量	中央値 9mg/kg/h (3～20)	中央値 7mg/kg/h (4～40)	0.42

両コホート間で有意差を認めず、barbiturateの投与日数ならびに投与量は減少していなかった。

9) 治療：免疫療法

	2010-2013	2014-2018	P 値
mPSL パルス療法	26/27(96%)	19/24(79%)	0.07
Dexamethazone	2/27(7%)	8/24(33%)	0.02
IVIg療法	20/27(74%)	14/24(58%)	0.23

その他 免疫抑制剤	1/27 (4%)	0/24 (0%)	0.53
--------------	-----------	-----------	------

2014～2018群でdexamethazoneの使用頻度が増加していた。

10) 治療：その他

	2010-2013	2014-2018	P 値
Acyclovir	21/27 (78%)	18/24 (75%)	0.81
ケトン食療法	4/27 (15%)	1/24 (4%)	0.21
脳低(平)温療法	7/27 (26%)	6/24 (25%)	0.94
人工呼吸管理	25/27 (93%)	22/24 (92%)	0.65

両コホート間で有意差を認めなかった。

D . 考察

1) 臨床所見

両コホート間の比較において、疫学的特徴、先行感染・潜伏期間、臨床症状のいずれにも変化は認められなかった。けいれん発作では四肢間代発作のみ減少したが、その他の発作型についてはほぼ同様の頻度であった。このように難治頻回部分発作重積型急性脳炎の臨床的特徴に再現性があり、これは本疾患が単一疾患概念であることを強く支持する結果と考えられた。さらにけいれんの各発作型の頻度についても高い再現性を認め、特徴的な発作型が診断に有用であることを確認された。

2) 検査所見

脳脊髄液所見については両コホート間に差を認めず、脳波では周期性放電がやや増加したが、この所見については2016年のガイドラインに記載されたことから認知度の高まりによる増加である可能性がある。MRI 所見では大脳皮質・白質の信号異常が減少したが、そのほかに変化は認められなかった。これらの結果も難治頻回部分発作重積型急性脳炎の検査所見に再現性があり、単一疾患概念であることを強く支持しているが、一方で脳波上の周期性放電を除けば本疾患に特徴的な所見は乏しいという事実もあらためて確認された。

3) 治療

抗けいれん薬ではphenytoin使用がやや減少にあるものの両コホート間で概ね違いは認められなかった。免疫調整療法としてdexamethazoneが増加していた。その他の治療に変化は見られなかった。抗けいれん薬の使用期間・使用量ともに減少しておらず、有効な代替治療が見つかっていないことを反映していると考えられる。免疫調整療法の有効性を示す証拠はないにもかかわらず、半

数以上の症例で実施されていた。さらに2016年のガイドラインに記載されたケトン食療方は十分普及しておらず、さらなる啓発が必要と考えられた。

E . 結論

時期の異なる二つのコホートにおいて。難治頻回部分発作重積型急性脳炎の臨床的特徴を比較したところ、一部の項目を除き極めて高い一致率を見た。これは本疾患が単一病態であることを強く示唆しており、厚生労働省診断基準の妥当性が確認できた。小児急性脳症ガイドラインが難治頻回部分発作重積型急性脳炎の治療方針に及ぼした影響は今のところ限定的で、その主たる理由は根本的な治療法が未だ確立されておらず既存の対症療法に頼らざるを得ないという現状にある。ガイドラインを通じて本疾患のさらなる普及と啓発に努める必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

Suzuki T, Kohyama K, Moriyama K, Ozaki M, Hasegawa S, Ueno T, Saitoe M, Morio T, Hayashi M, *[Sakuma H](#). Extracellular ADP augments microglial inflammasome and NF-κB activation via the P2Y12 receptor. *Eur J Immunol.* 2020; 50:205-219. doi: 10.1002/eji.201848013.

*[Matsuura R](#), [hamano S](#), [Daida A](#), [Nonoyama H](#), [Kubota J](#), [Ikemoto S](#), [Hirata Y](#), [Koichihara R](#), [Kikuchi K](#), [Yamaguchi A](#), [Sakuma H](#), [Takahashi Y](#). Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis. *Brain Dev* 2020; 42: 264-269. doi: 10.1016/j.braindev.2019.11.010.

2. 学会発表

[Sakuma H](#). In vitro model to study microglial repopulation. NCNP Neuroimmunology International Symposium. 2019.12.2. Tokyo, Japan.

[Sakuma H](#). Cytokine responses and immune biology of virus associated encephalopathies. 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2019.9.19-22 (9.19), Kuala Lumpur, Malaysia.

[佐久間啓](#) . 小児の免疫関連てんかん：シンポジウム「自己免疫性脳炎とてんかん」. 第53回日本てんかん学会学術集会 . 2019.10.31-11.2 (11.1). 神戸

[佐久間啓](#) . 脳発達とてんかんにおけるミクログリアの役割 . 第13回日本てんかん学会関東地方会 . 2019.6.29. 東京

[佐久間啓](#) . 小児の脱髄性疾患 . 第74回多摩小児神経懇話会 . 2019.6.22. 府中

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし