

アデノウイルスおよびヒトメタニューモウイルス感染に伴う急性脳症の臨床像に関する研究

研究分担者 奥村 彰久 愛知医科大学医学部小児科

研究要旨

アデノウイルス（AV）脳症およびヒトメタニューモウイルス（hMPV）脳症の臨床像を明らかにするために全国調査を施行した。AV 脳症 23 例および hMPV 脳症 11 例の情報を収集することができた。AV 脳症は、基礎疾患が無い乳幼児に好発し、転帰が良い症例が比較的多かった。脳症症候群では MERS が最多で、AESD や HSES がそれに次いだ。けいれん重積と高血糖が転帰不良と関連する因子であった。hMPV 脳症は、基礎疾患を持つ小児が多く、転帰不良で神経学的後障害が高率であった。脳症症候群では AESD が最も多く、けいれん重積が転帰不良と関連する可能性があった。これらの結果は、小児急性脳症診療ガイドラインの改訂に有用であると思われる。

A. 研究目的

小児の急性脳症についてはこれまでに多くの報告があるが、そのきっかけとなった感染症の病原体ごとの臨床像は十分に明らかになっていない。我々は、現在まで症例の集積が行われておらず、病原体の同定が比較的行きやすい、アデノウイルス（AV）感染およびヒトメタニューモウイルス（hMPV）感染に伴う急性脳症について全国調査を施行した。

B. 研究方法

AV 脳症および hMPV 脳症の定義は以下の項目をすべて満たすものとした。

- 臨床的に急性脳炎・脳症と診断
- ウイルス学的に AV 感染または hMPV 感染が証明された
- 2014 年 1 月から 2019 年 6 月までに発症
- 発症時年齢が 15 歳未満

一次調査は、日本小児科学会専門医研修施設を対象として、葉書による調査を行った。調査項目は、AV 脳症・hMPV 脳症の症例数と二次調査への協力の可否である。

二次調査は、一次調査で二次調査への協力を確認した施設に加え、文献報告がある施設にも協力を依頼した。調査票を用いて、症例の背景情報・臨床情報・検査データ・画像データを提供可能な範囲で収集した。

統計学的解析は、Mann-Whitney の U 検定および Fisher の正確確率検定を用いて行い、P 値が 0.05 未満の場合に有意差ありと判定した。

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行した。本研究では臨床情報を収集するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報、匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。

C. 研究結果

1) AV 脳症

一次調査 19 例と文献検索 8 例のうち、23 例の情報を収集した。症例の年齢は平均 39.9 か月（範囲 11 か月～101 か月）で、男女比は 13 : 10 であった。発症前の発達遅滞を 1 例に認めた。基礎疾患は、気管支喘息 1 例、てんかん 1 例、周産期脳障害+先天性心疾患 1 例であった。熱性けいれんの既往を 6 例に認めた。

感染症状から脳症発症までの期間は、平均 1.7 日（範囲 0～6 日）であった。症状としては、意識障害 22 例、けいれん 19 例（うち重積 13 例）、異常言動 7 例、ショック 2 例であった。脳症症候群では可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（MERS）8 例、けいれん重積型二相性脳症（AESD）7 例、出血性ショック脳症症候群（HSES）2 例であった。転帰は、良好（PCPCS 1）15 例、不良（PCPCS 2-6）8 例であった。

転帰良好例と不良例の比較を表 1 に示す。転帰不良例では良好例に比べて、けいれん重積・ショックが有意に高率であり、血糖値が有意に高値であった。

2) hMPV 脳症

一次調査 6 例と文献検索 14 例のうち、11 例の情報を収集した。症例の年齢は平均 49.5 か月（範囲 1 か月～163 か月）で、男女比は 3:8 であった。てんかんや知的障害などの基礎疾患を 5 例で認めた。

感染症状から脳症発症までの期間は、中央値 3 日（範囲 0～17 日）であった。症状としては、意識障害 11 例、けいれん 7 例（うち重積 6 例）、異常言動 7 例であった。脳症症候群では、AESD が 4 例、MERS が 2 例、HSES が 2 例であった。転帰は、良好（PCPCS 1-2）4 例、不良（PCPCS 3-6）7 例であった。

転帰良好例と不良例の比較を表 2 に示す。けいれん重積が転帰不良例で有意に多く、神経疾患の既往が転帰不良例で多い傾向であった。ステロイドパルス療法の施行が転帰不良例で有意に高率であったが、これは重症例ほど濃厚な治療が行われたことを示唆すると考える。

D. 考察

今回の研究で、日本における AV 脳症および hMPV 脳症の実態や特徴が明らかになった。どちらも症例が少なく、未診断例や調査に協力が得られなかった例があることを考慮しても、年間 10 例未満の発症であると推測される。

今回の調査結果から AV 脳症には以下の特徴があることが明らかになった。基礎疾患が無い乳幼児に好発し、転帰は比較的良い症例が多い。脳症症候群では MERS が最多で、AESD や HSES がそれに次ぐ。けいれん重積と高血糖が転帰不良と関連する因子である。これらの特徴は、インフルエンザ脳症と比較的類似していると思われる。

一方、hMPV 脳症は症例数が限られており、十分な統計学的解析が困難であったが、以下の特徴が明らかになった。基礎疾患を持つ小児が多く、転帰不良で神経学的後障害が高率である。脳症症候群では AESD が最も多い。けいれん重積が転帰不良と関連する可能性がある。hMPV 感染症はまだ迅速診断キットを含む病原体の検索が広く行われていないため、未診断例が多いことが推定される。今回の研究では重症例に偏っている可能性があり、さらなる症例の集積が必要であろう。

E. 結論

今回の研究で、AV 脳症および hMPV 脳症の実態と特徴を把握することができた。このように、急性脳症の臨床像は、そのきっかけになる病原体によって異なる可能性がある。病原体による急性脳症の臨床像の特徴を明らかにすることは、現場の医師にとって重要でありガイドラインの充実に寄与すると考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Kurahashi H, Natsume J, Saitoh S, Yoshikawa T, Fukao T, Hirayama M, Takahashi Y. Respiratory illness and acute flaccid myelitis in the Tokai district in 2018. *Pediatr Int.* 62(3): 337–340, 2020.
- 2) Ogino M, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Nomura S, Shimakawa S, Kidokoro H, Natsume J, Okumura A, Tamai H, Ashida A. Clinical findings in patients with febrile seizure after 5 years of age: A retrospective study. *Brain Dev.* 42(6): 449–456, 2020.
- 3) Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, 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.* 42(7): 508–514, 2020.
- 4) Ogawa C, Kidokoro H, Ishihara N, Tsuji T, Kurahashi H, Hattori A, Suzuki M, Ogaya S, Ito Y, Fukasawa T, Kubota T, Okumura A, Saitoh S, Natsume J. Splenial Lesions in Benign Convulsions With Gastroenteritis Associated With Rotavirus Infection. *Pediatr Neurol.* 109: 79–84, 2020.
- 5) Suzuki T, Kidokoro H, Kubota T, Fukasawa T, Suzui R, Tsuji T, Kato T, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Saitoh S, Okumura A, Natsume J. Transient cortical diffusion restriction in children immediately after prolonged febrile seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 27: 30-36, 2020.
- 6) Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S. A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children. *Pediatr Int.* 63(1): 102–103, 2021.
- 7) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev.* 43(1): 2–31, 2021.
- 8) Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Tanaka-Taya K. Three-Year Longitudinal Motor Function and Disability Level of Acute Flaccid Myelitis. *Pediatr Neurol.* 116: 14–19, 2021.
- 9) Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okanishi T, Tanaka R, Kuki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, Okumura A. Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis.* 16(1): 5, 2021.
- 10) Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsuoka S, Okumura A. Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackie virus A10. *Pediatr Int.* 63(1): 104–105, 2021.

2. 学会発表

- 1) 奥村彰久. レジストリーの経過と成果: 東海小児神経研究会の歩み. 第 62 回日本小児神経学会学術集会、東京 (オンライン開催)、2020.8.18.
- 2) 奥村彰久、倉橋宏和、岩山秀之、沼本真吾. 専門外来に紹介された Epilepsy Mimickers. 第 62 回日本小児神経学会学術集会、東京 (オンライン開催)、2020.8.18-20.
- 3) 奥村彰久. COVID-19 時代の結節性硬化症: 感染の影響とその予防. 第 8 回日本結節性硬化症学会学術総会、オンライン開催、2020.9.12.
- 4) 奥村彰久. てんかん重積状態の Prehospital Care

への課題: 新規治療薬プログラムへの期待. 第 48 回日本救急医学会総会・学術集会、岐阜、2020.11.20.

H. 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
なし

表1. アデノウイルス脳症における転帰良好例と不良例の比較

	転帰良好 (15例)	転帰不良 (8例)	P値
年齢 (月)	45 (16-101)	29 (11-80)	0.18
性 (男:女)	10:5	3:5	0.17
神経疾患の既往	0/15 (0%)	1/8 (12%)	0.16
発症病日 (日)	2.0 (0-6)	1.1 (0-3)	0.21
全身症状			
発熱	14/15 (93%)	8/8 (100%)	0.99
呼吸器症状	7/15 (46%)	3/8 (37%)	0.67
消化器症状	5/15 (33%)	0/8 (0%)	0.065
眼症状	4/15 (26%)	0/8 (0%)	0.10
ショック	0/15 (0%)	2/8 (25%)	0.043
神経症状			
けいれん	11/15 (73%)	8/8 (100%)	0.10
けいれん重積	6/15 (40%)	7/8 (87%)	0.029
異常言動	3/15 (20%)	4/8 (50%)	0.13
治療			
ステロイドパルス	8/15 (53%)	6/7 (87%)	0.14
免疫グロブリン	3/15 (20%)	4/7 (57%)	0.08
脳症症候群			
MERS	8	0	解析せず
AESD	2	5	
HSES	0	2	
小脳炎	1	0	
分類不能	4	1	
入院時検査データ			
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	252 (149-364)	324 (166-483)	0.053
AST (IU/L)	42 (23-108)	77 (32-238)	0.12
ALT (IU/L)	17 (7-42)	24 (7-93)	0.40
LD (IU/L)	308 (195-726)	402 (296-485)	0.11
CK (IU/L)	199 (42-1644)	129 (45-425)	0.67
BUN (mg/dL)	10.4 (5.3-22.7)	10.8 (8-15)	0.81
Cr (mg/dL)	0.28 (0.15-0.51)	0.34 (0.22-0.53)	0.17
Na (mEq/L)	134 (126-140)	134 (131-140)	0.86
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	19.5 (12.5-24.7)	19.5 (15.6-24.9)	0.98
Glu (mg/dL)	115 (71-228)	233 (106-366)	0.003

MERS: 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症、AESD: けいれん重積型二相性脳症、HSES: 出血性ショック脳症症候群

表2. ヒトメタニューモウイルス脳症における転帰良好例と不良例の比較

	転帰良好 (4例)	転帰不良 (7例)	P値
年齢 (年)	2.6 (0.1-13.6)	4.0 (0.5-7.9)	0.80
性 (男:女)	2:2	1:6	0.49
神経疾患の既往	0/4 (0%)	5/7 (71%)	0.06
発症病日 (日)	1 (0-4)	3 (0-17)	0.26
全身症状			
発熱	3/4 (75%)	6/7 (86%)	> 0.99
咳嗽	2/4 (50%)	6/7 (86%)	0.49
鼻汁	1/4 (25%)	3/7 (43%)	> 0.99
嘔吐	1/4 (25%)	1/7 (14%)	> 0.99
神経症状			
けいれん	1/4 (25%)	6/7 (86%)	0.088
けいれん重積	0/4	6/7 (86%)	0.015
異常言動	0/4	2/6 (33%)	0.47
治療			
ステロイドパルス	1/4 (25%)	7/7 (100%)	0.024
免疫グロブリン	3/4 (75%)	2/6 (33%)	0.52
低体温療法	1/4 (25%)	1/7 (14%)	> 0.99
血漿交換	0/4	1/7 (14%)	> 0.99
脳症症候群			
MERS	1	1	解析せず
AESD	1	3	
HSES	0	2	
分類不能	2	1	
入院時検査データ			
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	22.5 (16.7-38.9)	17.4 (1.2-26.2)	0.30
AST (IU/L)	69 (26-1747)	41 (33-822)	0.54
ALT (IU/L)	22 (12-2520)	13 (12-194)	0.44
LD (IU/L)	380 (359-896)	337 (289-1516)	0.90
CK (IU/L)	75 (70-80)	137 (39-1019)	0.30
BUN (mg/dL)	15.1(11.9-17)	12 (6-33)	0.92
Cr (mg/dL)	0.27 (0.26-0.5)	0.3 (0.17-1.18)	0.68
Na (mEq/L)	137 (135-138)	21.1 (13.4-21.6)	0.46
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	22.6 (16.2-26.5)	19.5 (15.6-24.9)	0.53

MERS：可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症、AESD：けいれん重積型二相性脳症、HSES：出血性ショック脳症症候群