

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、病原ウイルス、予後

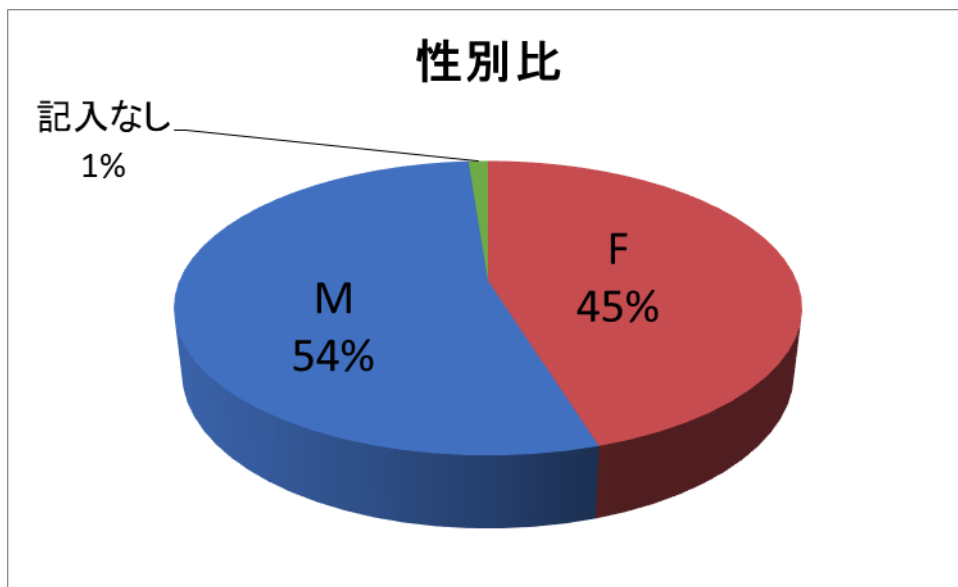
## 結果

### 1. 急性脳症全体

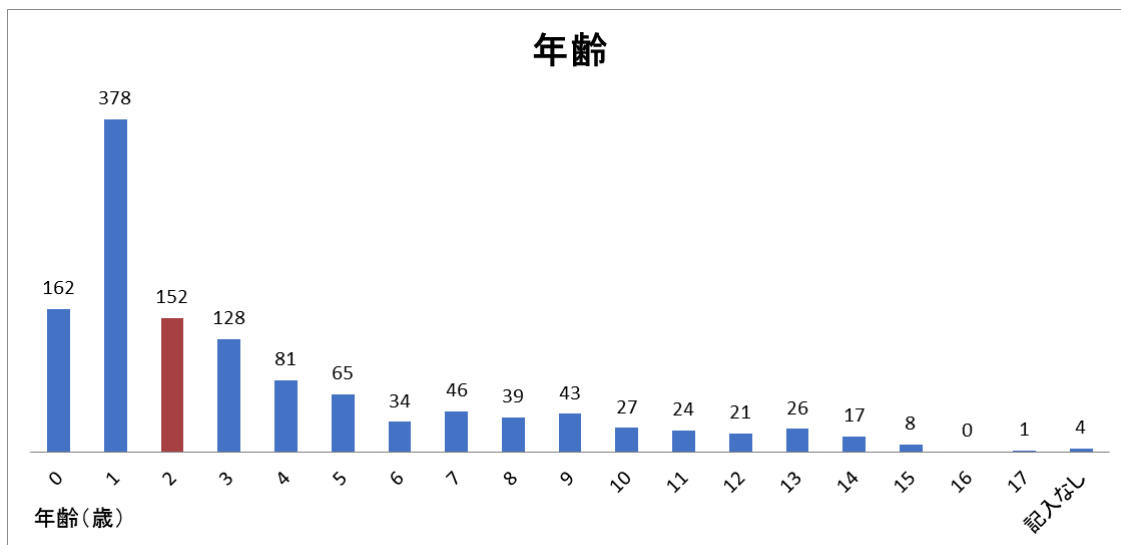
267 病院より回答があった。急性脳症でない症例（脳炎など）を除外した後、集計された急性脳症の患者数は 1256 人であった。

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。

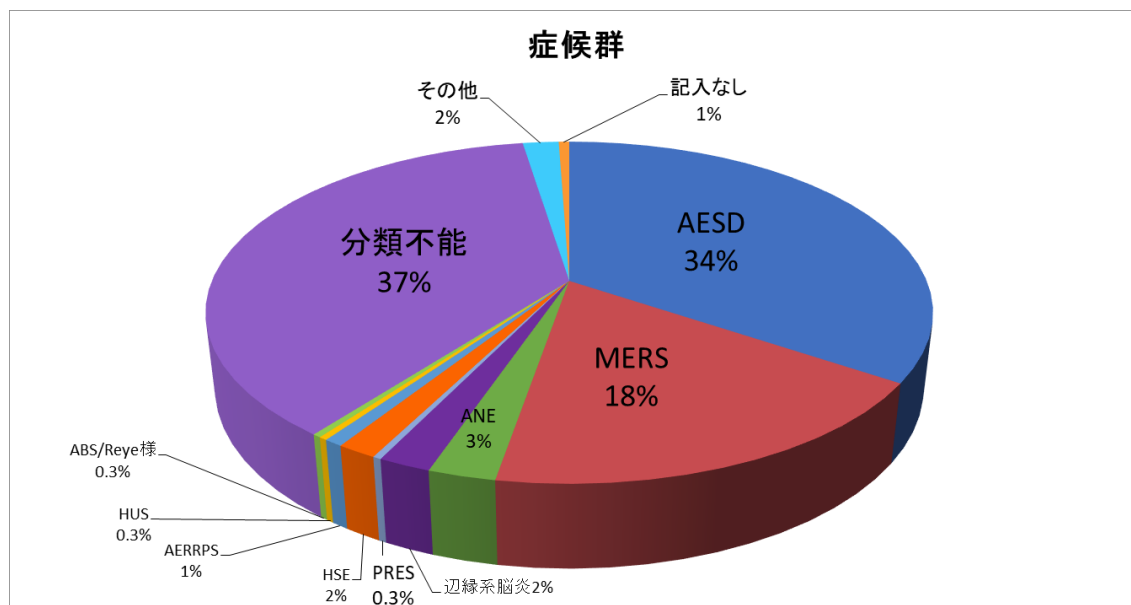


急性脳症の年齢分布は広く、思春期にまで及んだが、0～3 歳の乳幼児に最も多かった。平均 3.5 歳、標準偏差 3.6 歳、中央値 2 歳であった。



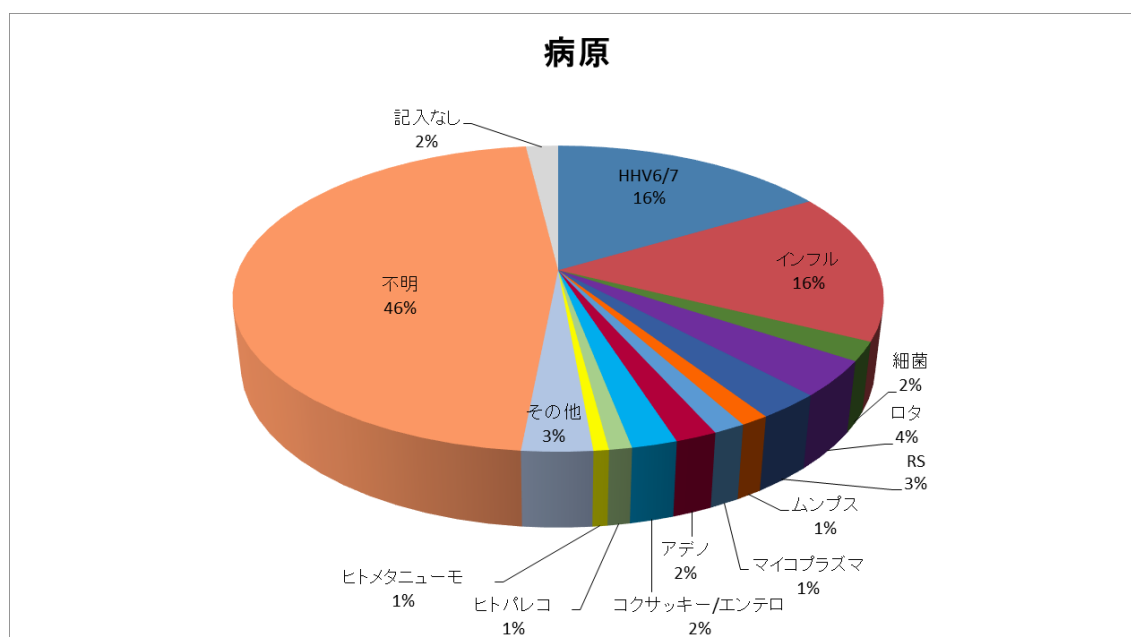
急性脳症における各症候群の頻度は、AESD が 432 人（34%）と最も多く、次いで MERS

が 230 人 (18%)、ANE が 32 人 (3%) であった。

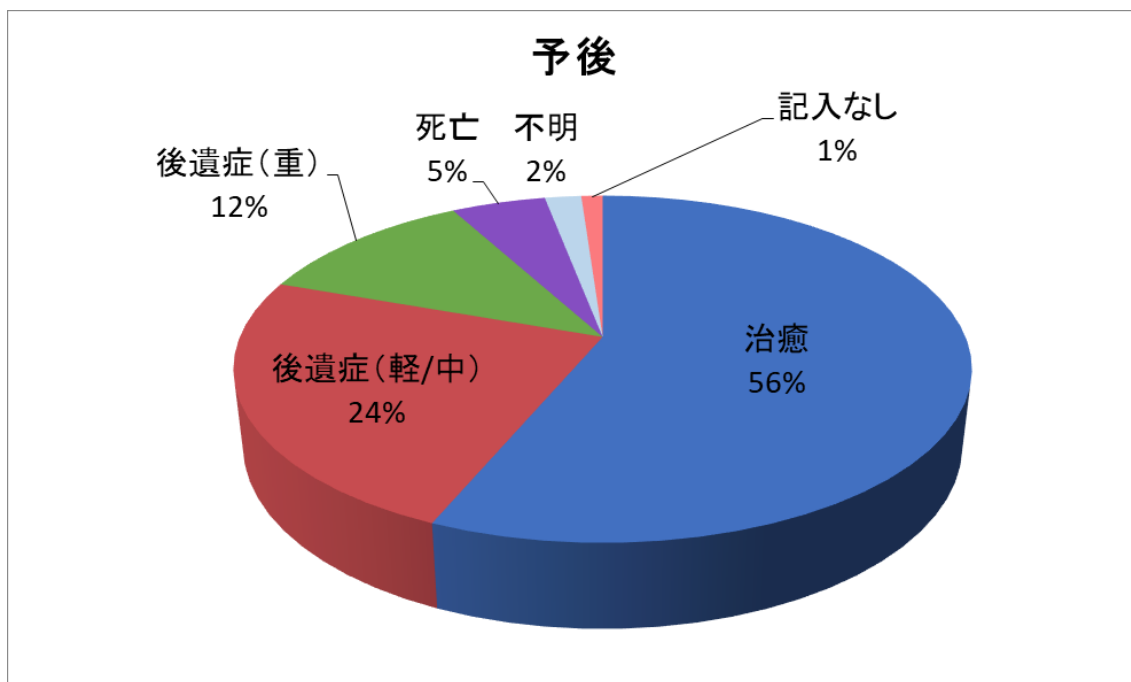


急性脳症の先行感染の病原別の頻度は、HHV6/7 (207 人、16%) が最も多く、ついでインフルエンザ (199 人、16%)、ロタウイルス (47 人、4%)、RS ウイルス (34 人、3%)、コクサッキー・エンテロウイルス (24 人、2%) の順であった。

※「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・カンビロバクター・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。

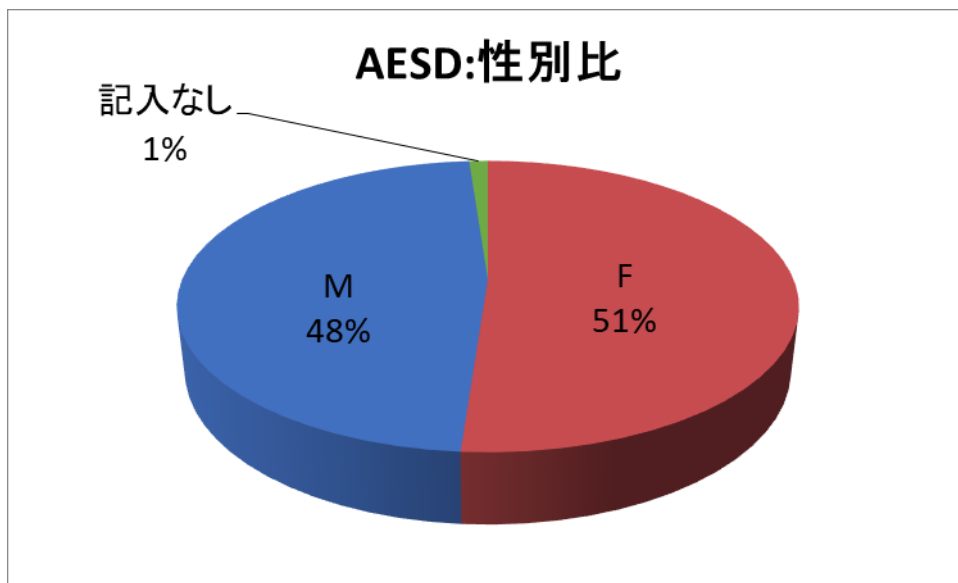


予後は、治癒が 708 人（56%）、後遺症（軽／中）が 302 人（24%）、後遺症（重）が 146 人（12%）、死亡が 62 人（5%）であった。

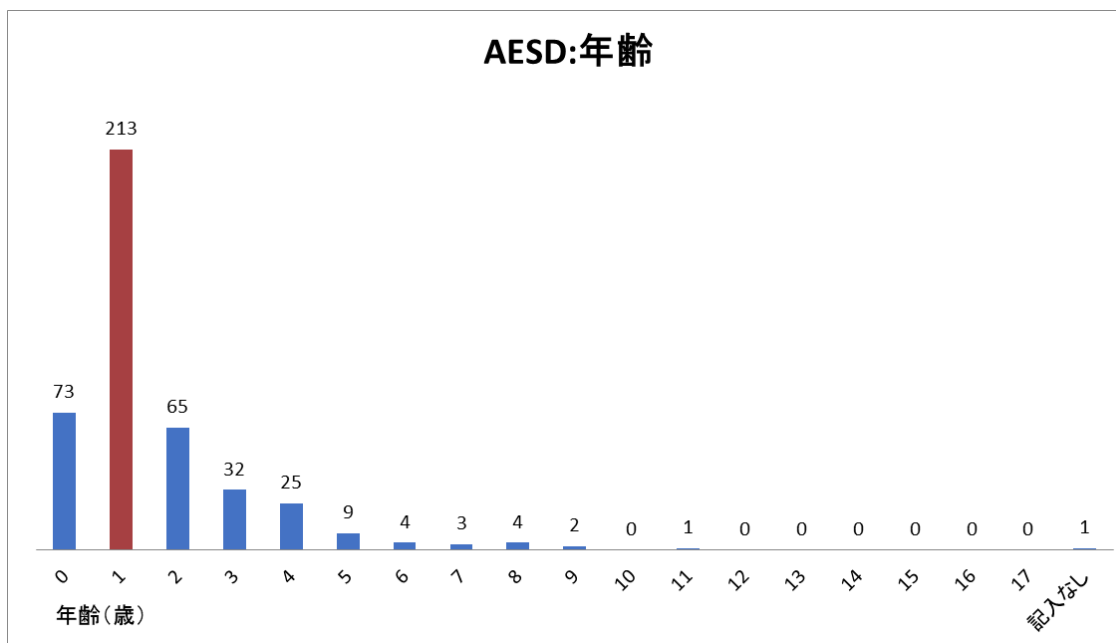


## 2. AESD

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。

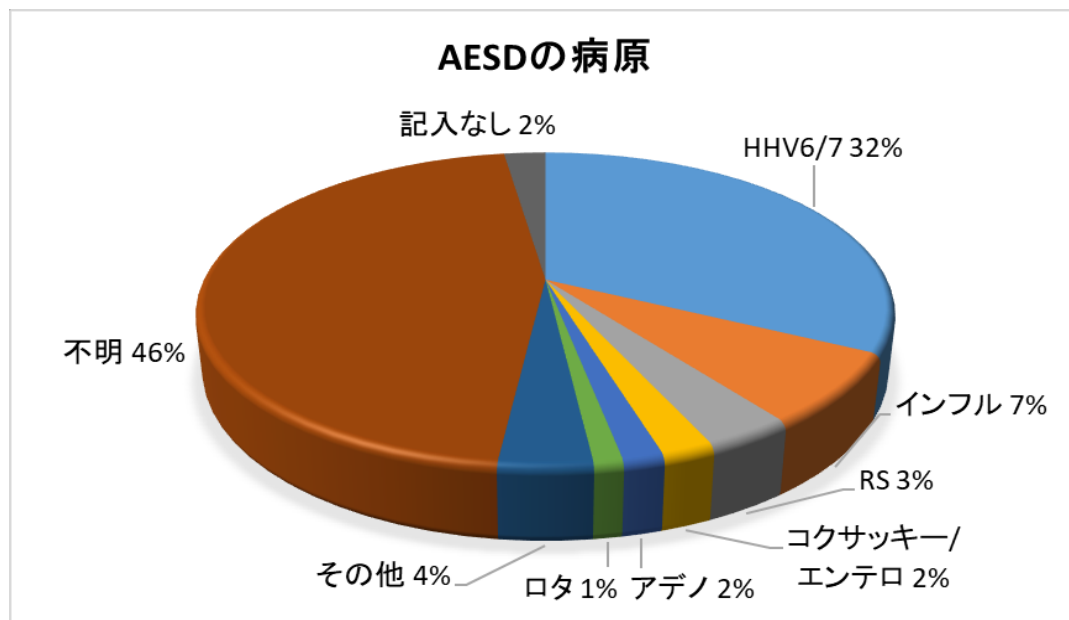


年齢分布は乳幼児期に集中していた。平均 1.6 歳、標準偏差 1.6 歳、中央値 1 歳であった。

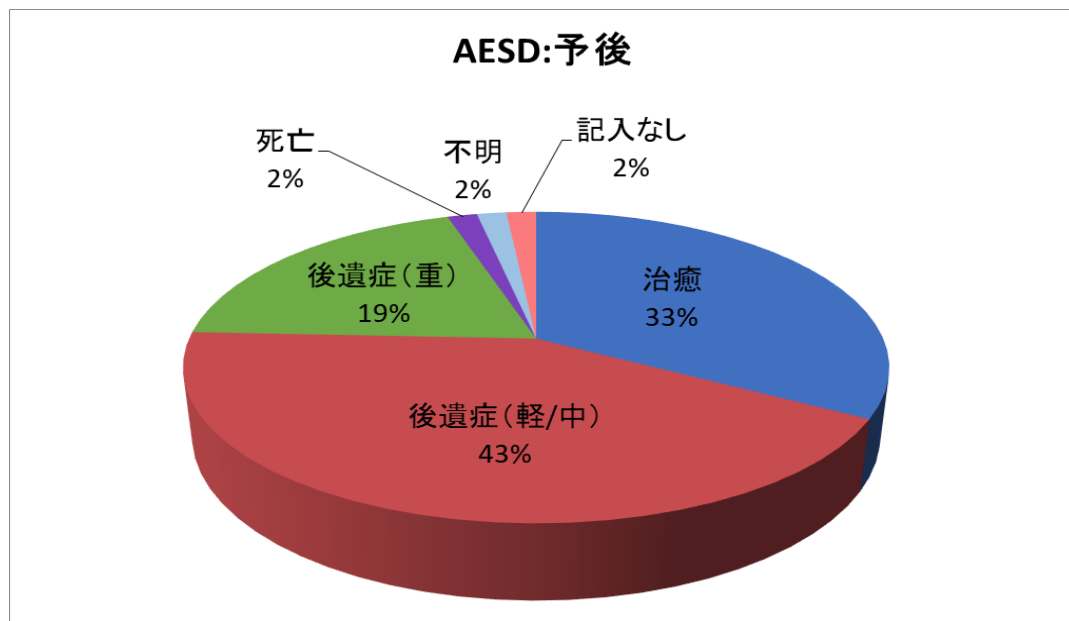


AESD の先行感染の病原別では、HHV6/7 が 140 人（32%）と断然多く、ついでインフルエンザが 32 人（7%）、RS ウイルスが 15 人（3%）であった。

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

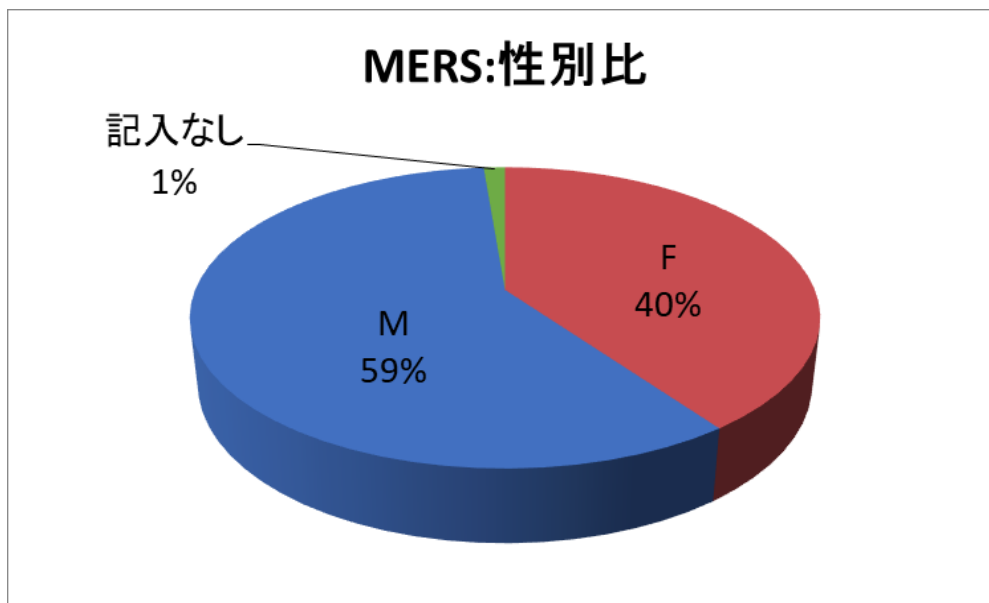


予後は、治癒が 143 人（33%）、後遺症（軽／中）が 184 人（43%）、後遺症（重）が 84 人（19%）、死亡が 7 人（2%）と、後遺症例が多く死亡が少なかった。

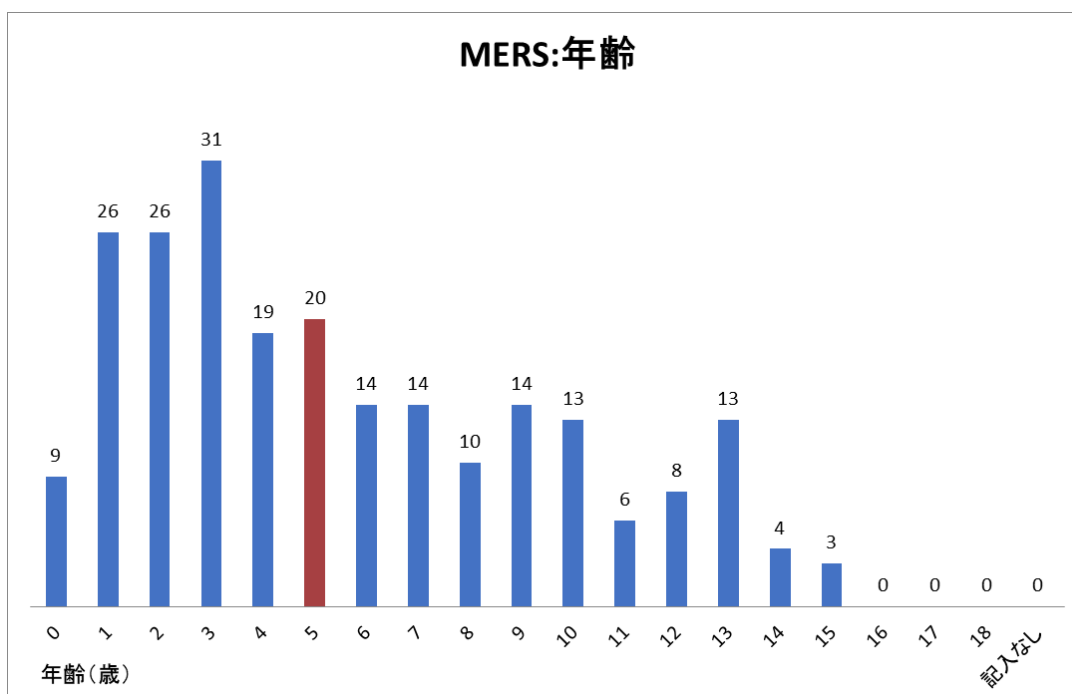


### 3. MERS

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。



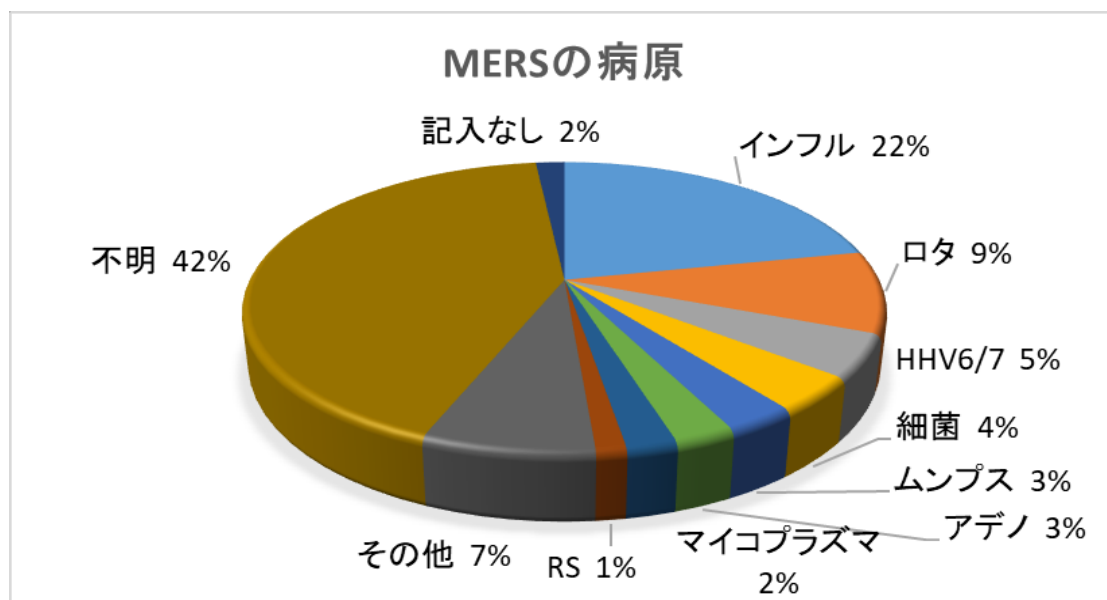
MERS の年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均 5.6 歳、標準偏差 4.0 歳、中央値 5 歳と、AESD や ANE より高年齢であった。



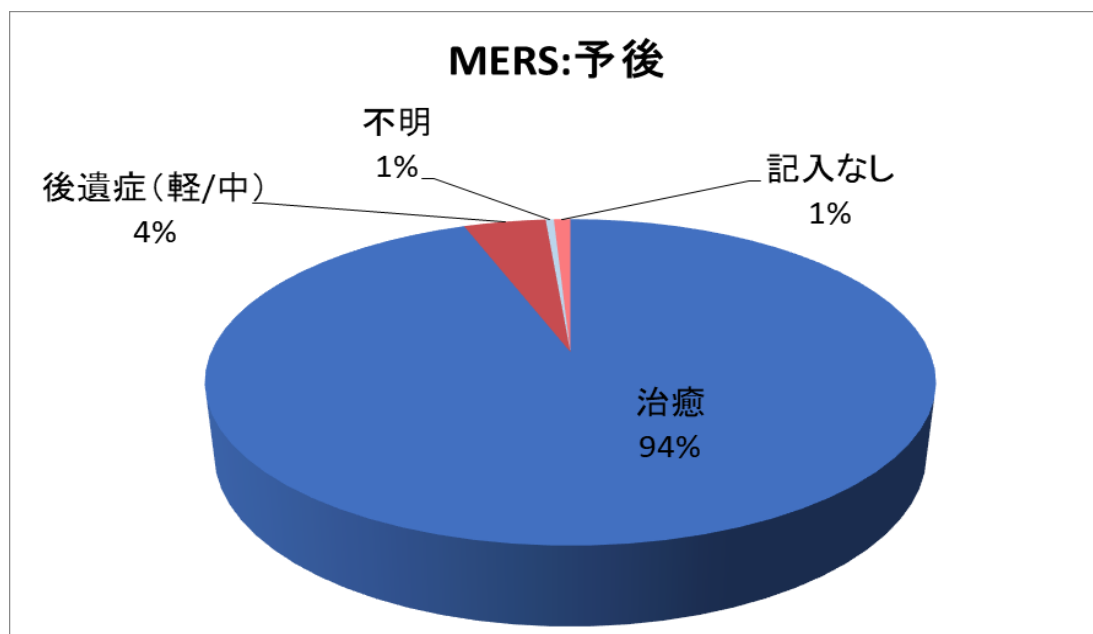


MERS の病原別ではインフルエンザが 50 人 (22%) と最も多く、次いでロタウイルスが 21 人 (9%)、HHV6/7 が 11 人 (5%) であった。ムンプス (7 人、3%) と細菌感染症 (9 人、4%) が他の症候群と比べて比較的多かった。

※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。

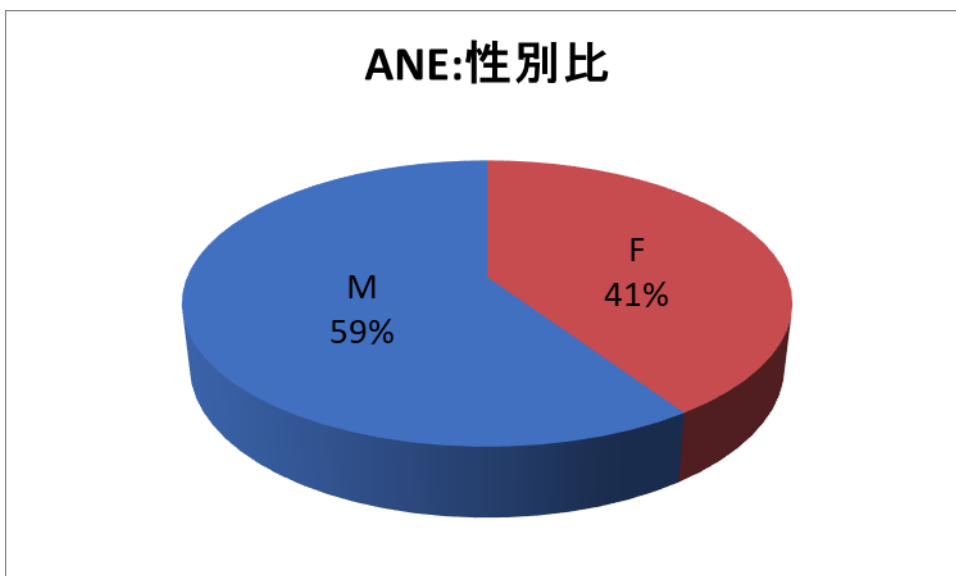


予後は、治癒が 217 人 (94%)、後遺症 (軽／中) が 10 人 (4%) であり後遺症 (重) と死亡はともになく、第一回調査と同様に予後良好であった。

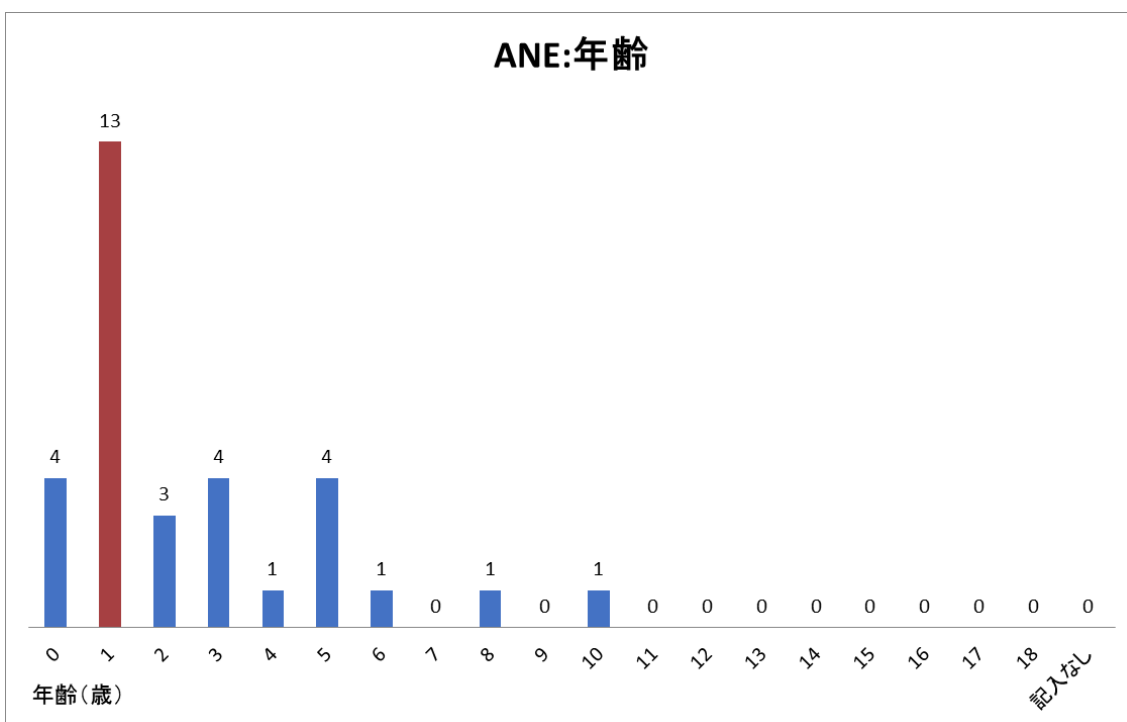


#### 4. ANE

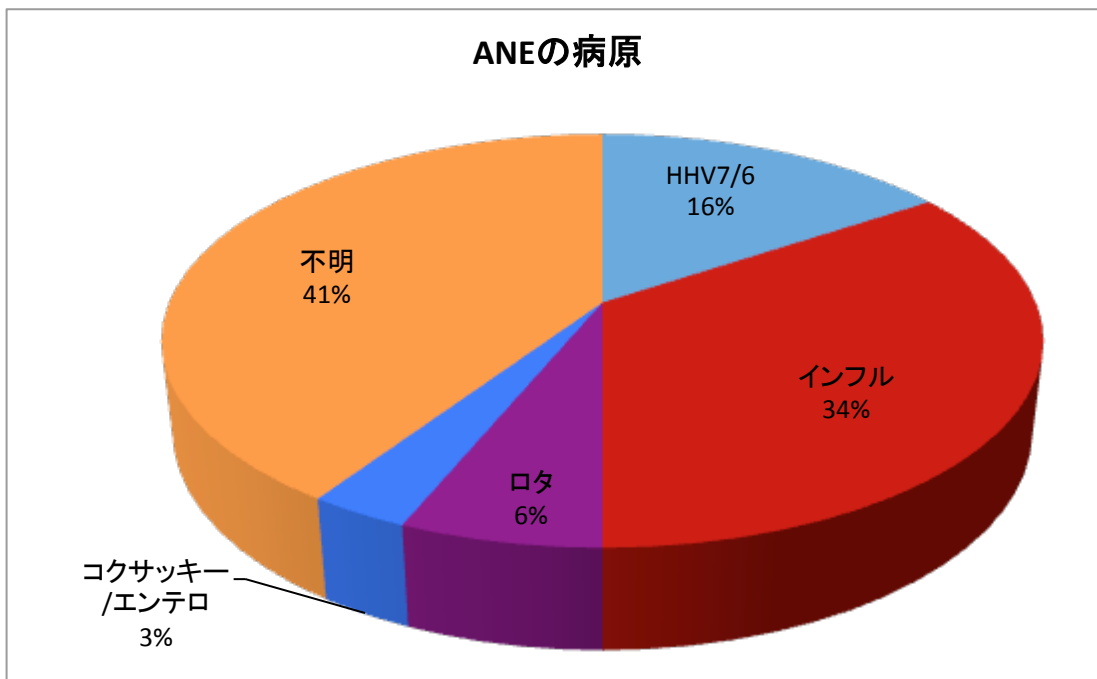
ANE は全病型の中で第3位の頻度であった（32人、3%）。性別は男児19人（59%）、女児13人（41%）であった。



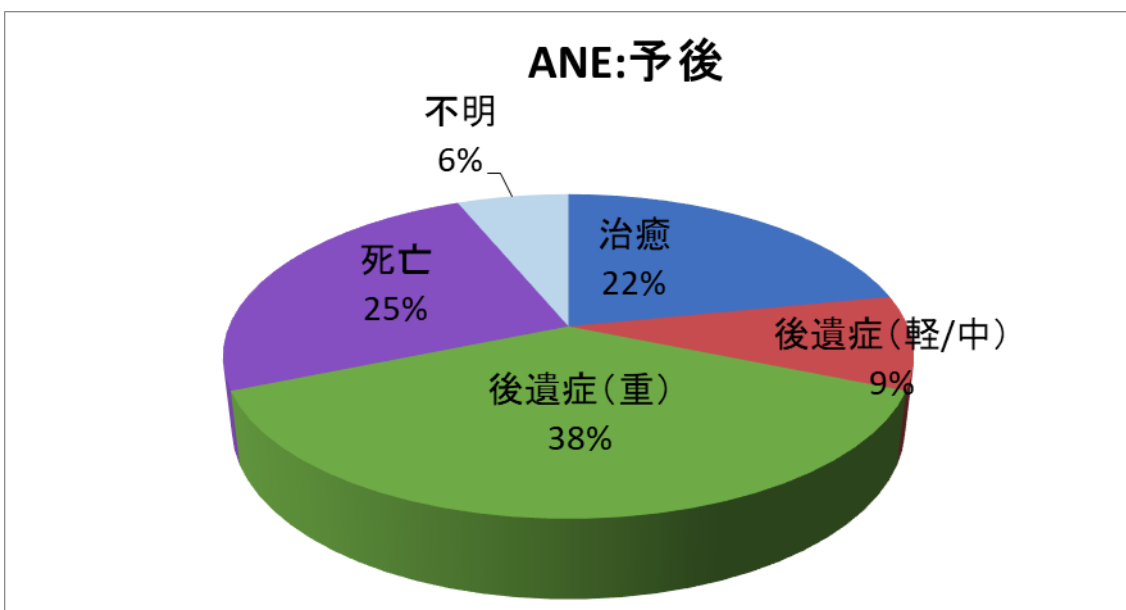
ANE の年齢分布は乳幼児期に多いが、AESD より高年齢であり、平均 2.5 歳、標準偏差 2.4 歳、中央値 1 歳であった。



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。

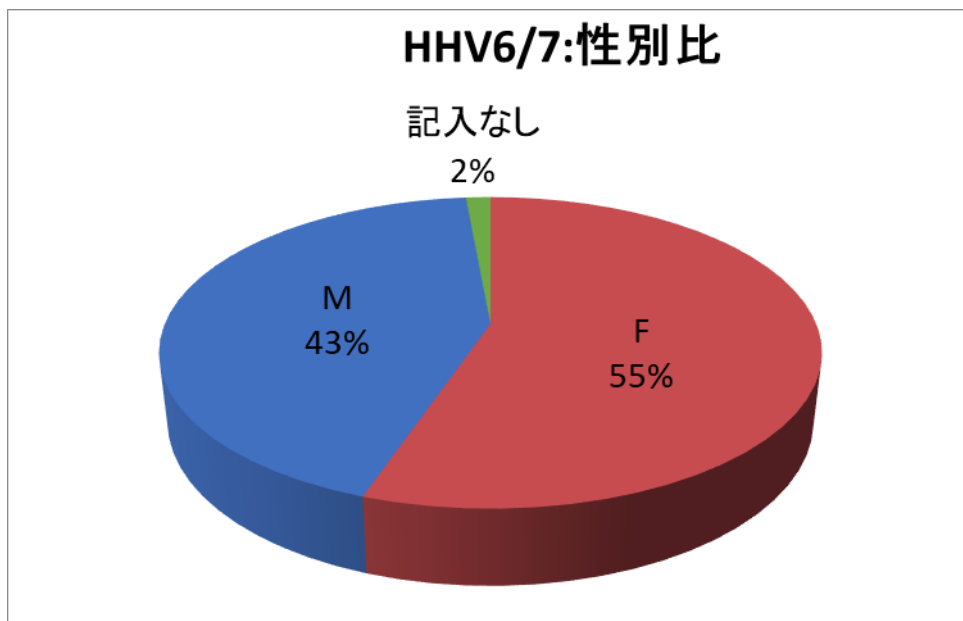


予後は、治癒が 7 人 (22%)、後遺症 (軽／中) が 3 人 (9%)、後遺症 (重) が 12 人 (38%)、死亡が 8 人 (25%) と、死亡と後遺症がともに多く、治癒は少なかった。

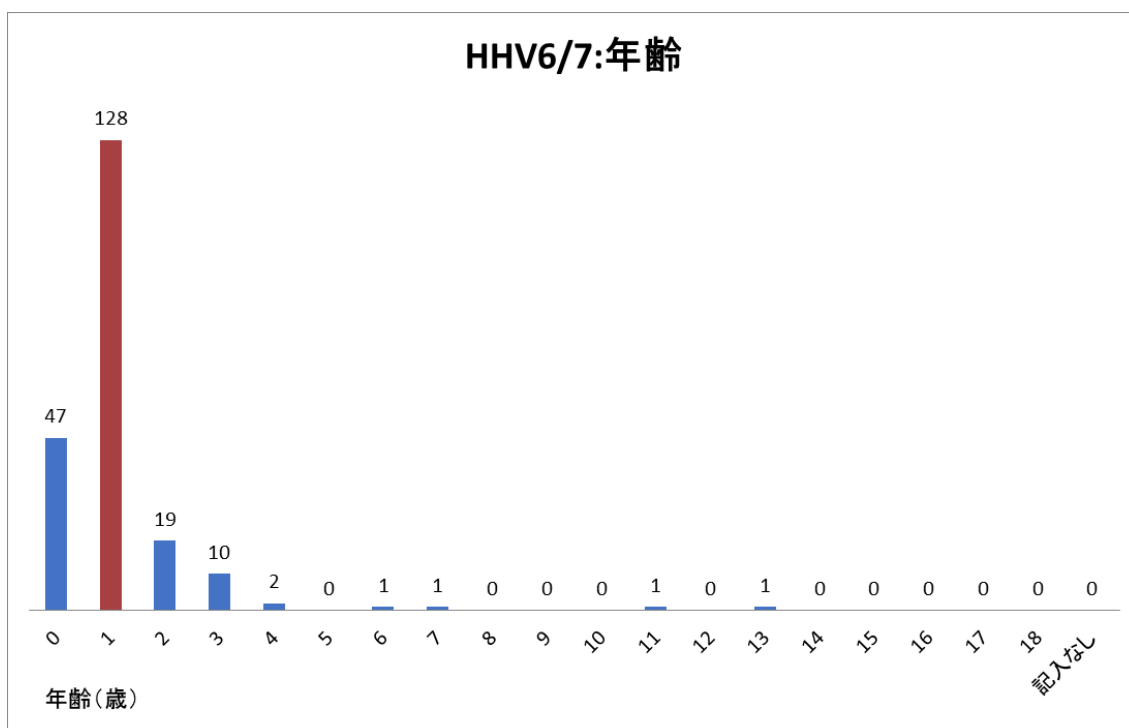


## 5. HHV6/7 脳症

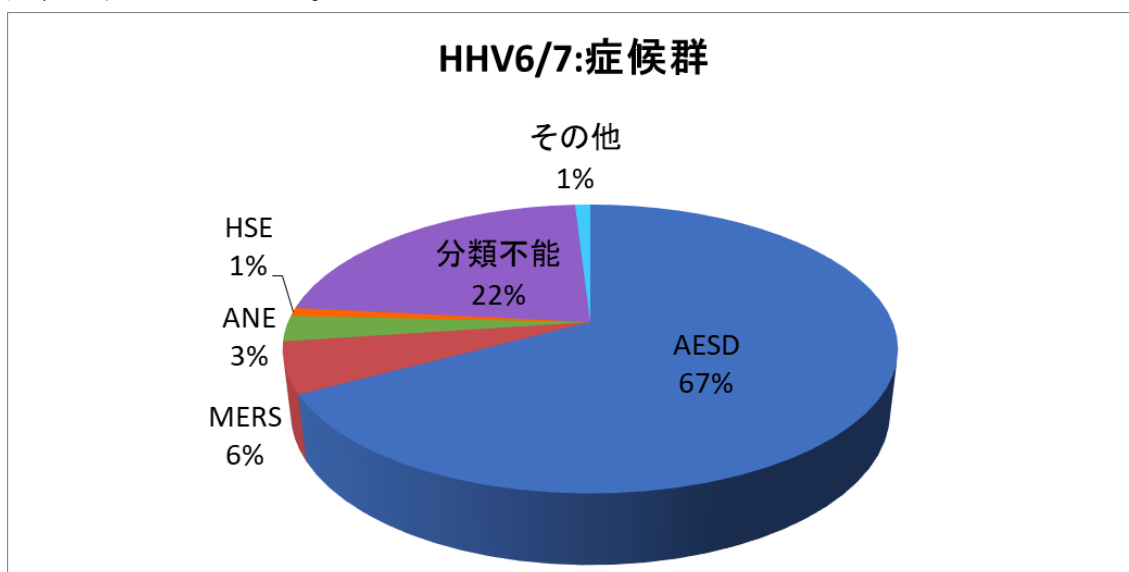
本調査では、HHV6/7 は全病原中で最も多かった（207 人、16%）。性別は男児 91 人（44%）、女児 116 人（56%）であった。



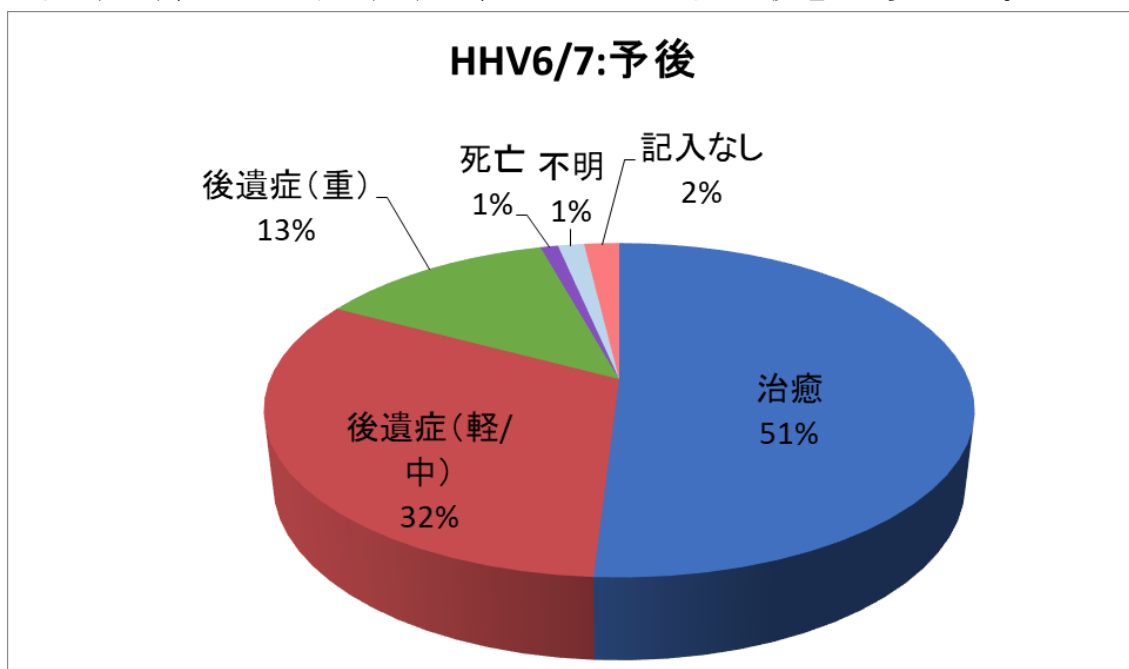
年齢分布は 0 歳と 1 歳に集中していた。平均 1.2 歳、標準偏差 1.4 歳、中央値 1 歳であった。第一回調査（平均 0.8 歳、標準偏差 1.1 歳、中央値 1 歳）と比較して、やや高齢化していた。



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。

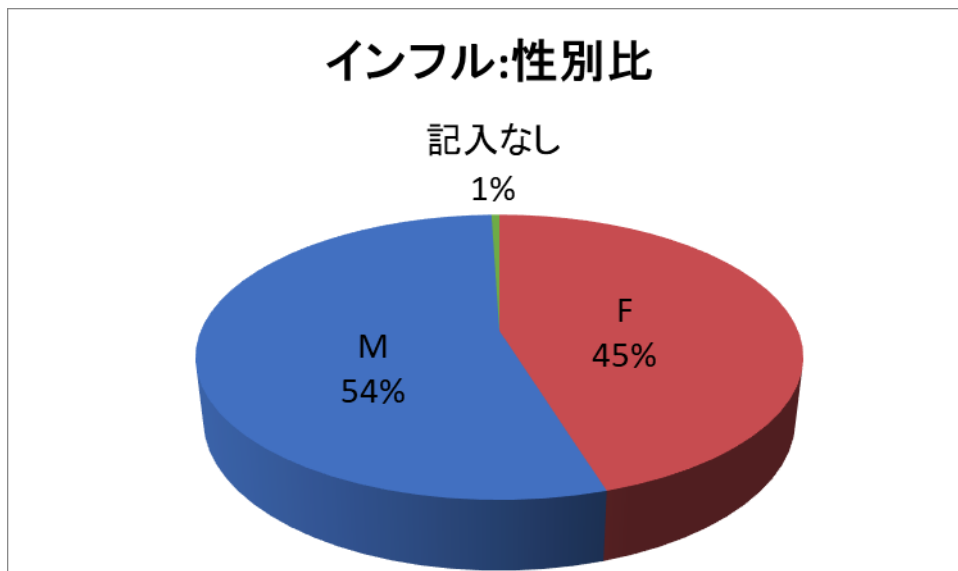


予後は、治癒が 107 人（52%）、後遺症（軽／中）が 67 人（32%）、後遺症（重）が 27 人（13%）、死亡が 2 人（1%）と、死亡は少ないものの後遺症が多かった。

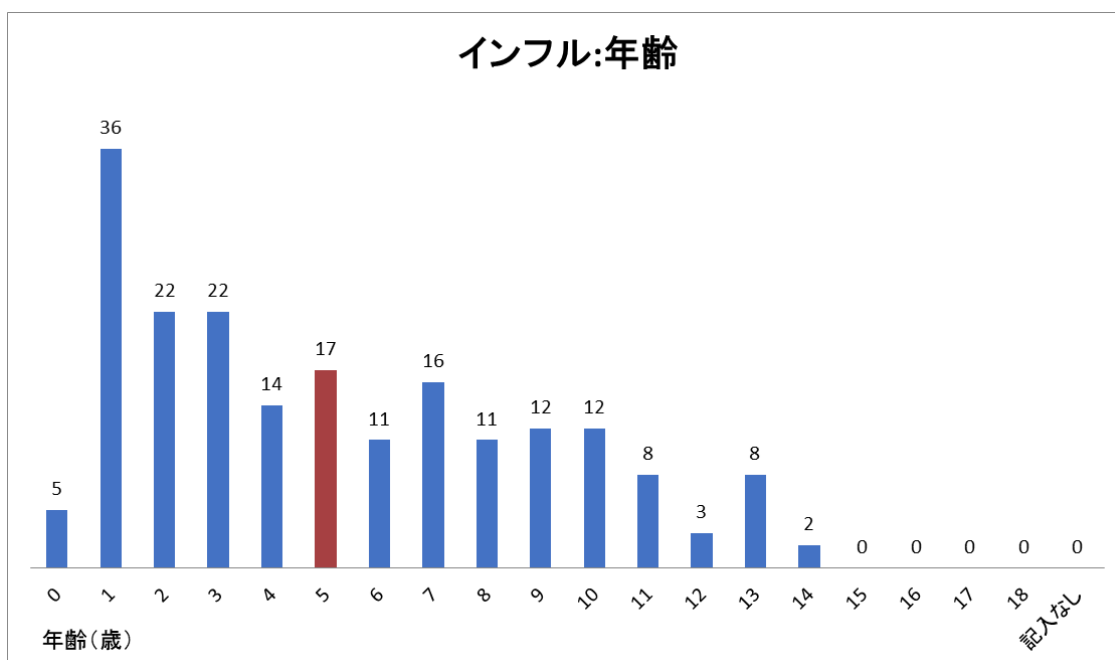


## 6. インフルエンザ脳症

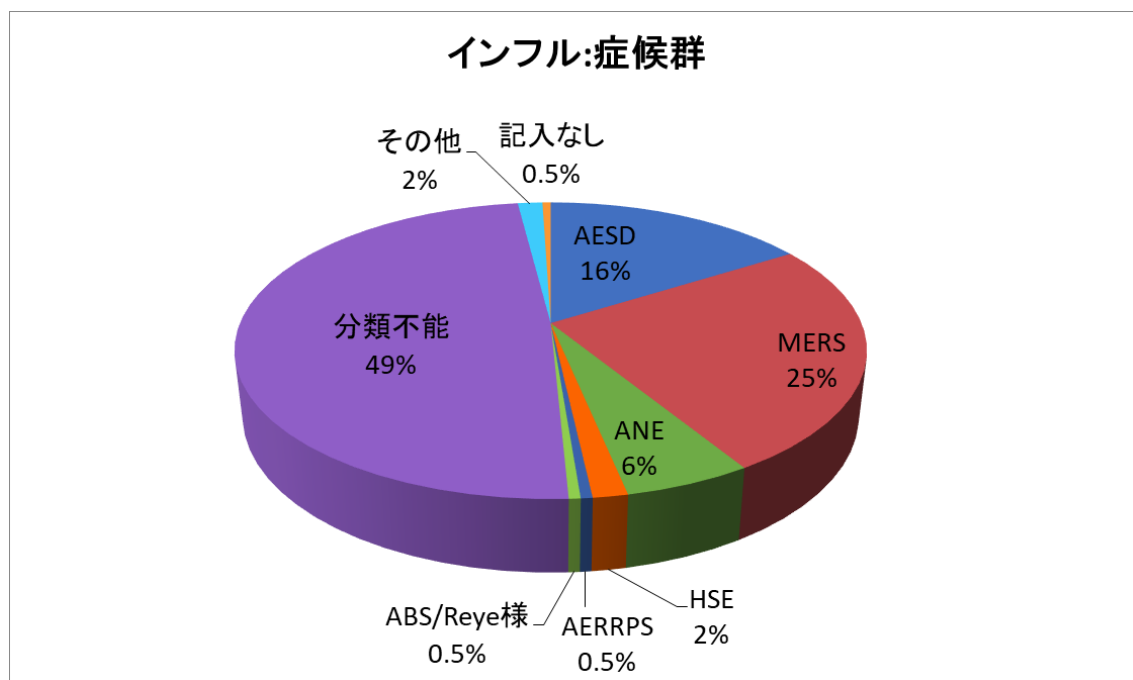
インフルエンザウイルスは全病原中で2番目に多かった(199人、16%)。性別は男児108人(54%)、女児90人(45%)であった。



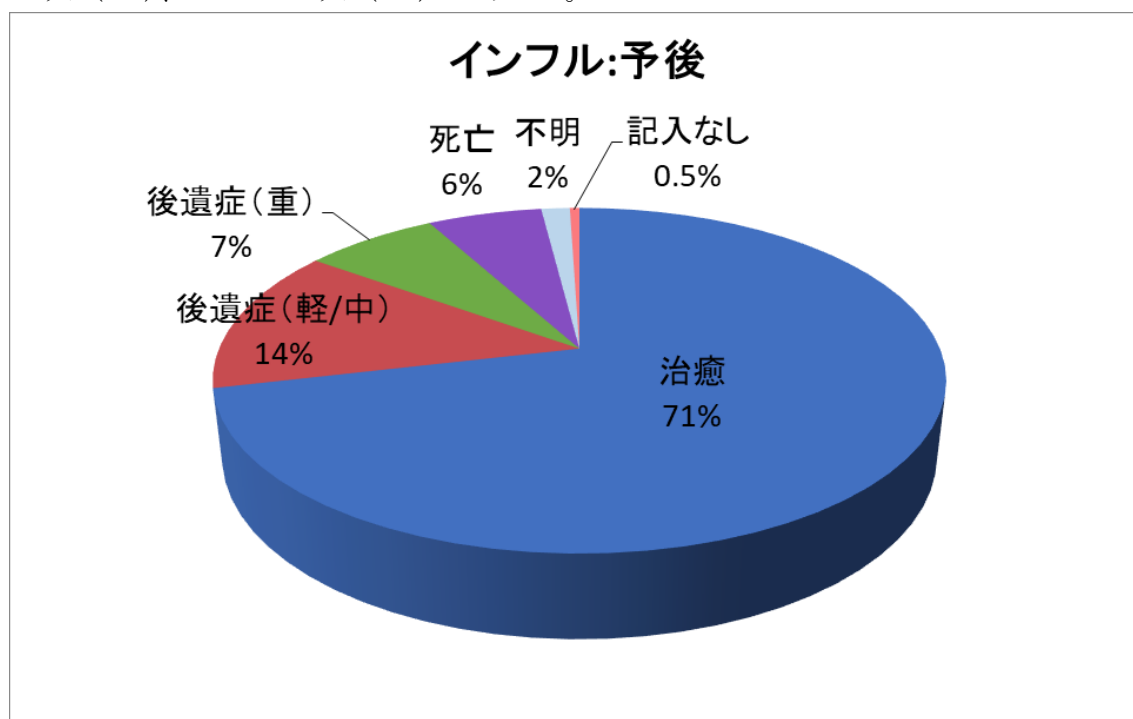
年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均5.2歳、標準偏差3.7歳、中央値5歳であった。



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。



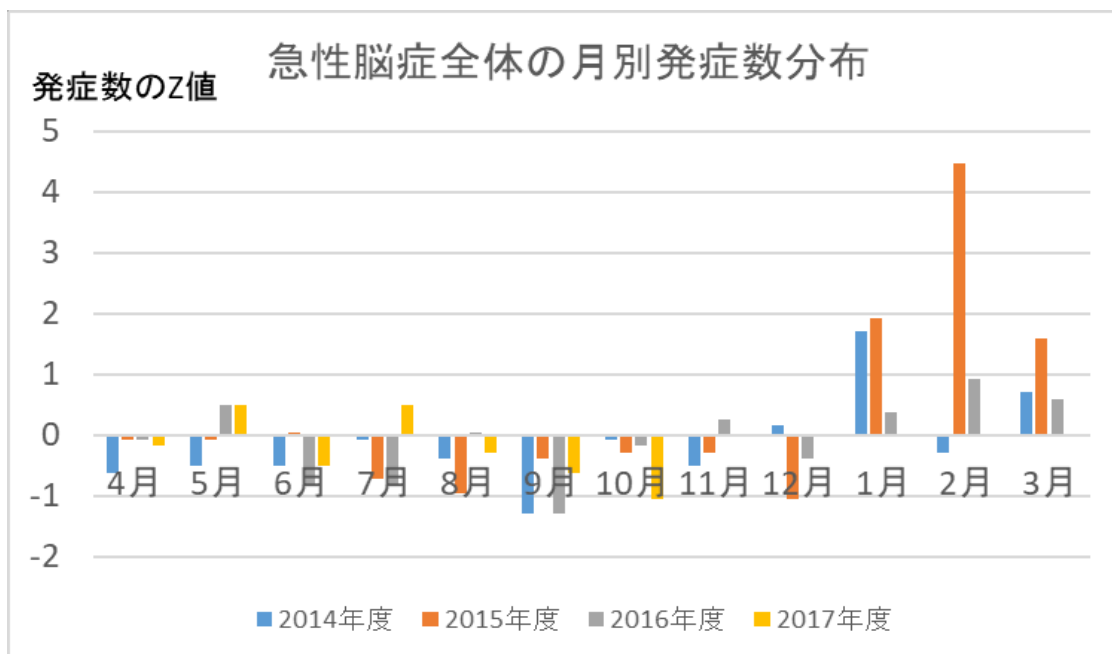
予後は、治癒が 142 人（71%）、後遺症（軽／中）が 27 人（14%）、後遺症（重）が 14 人（7%）、死亡が 12 人（6%）であった。



## 7. 病原別の月別発症数分布

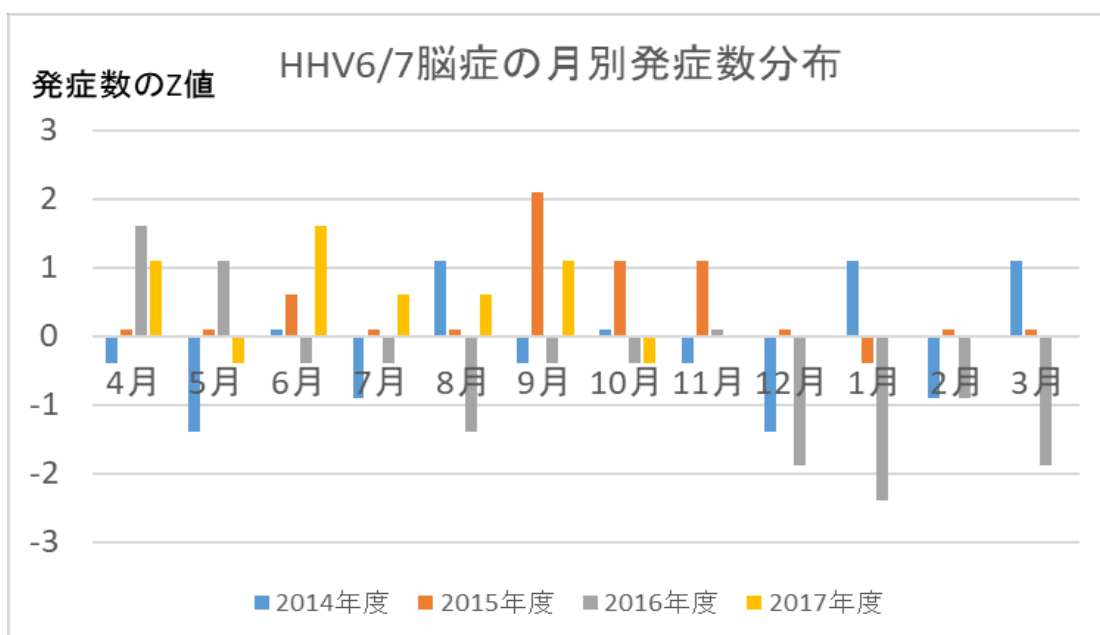
### 7-1. 急性脳症全体

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

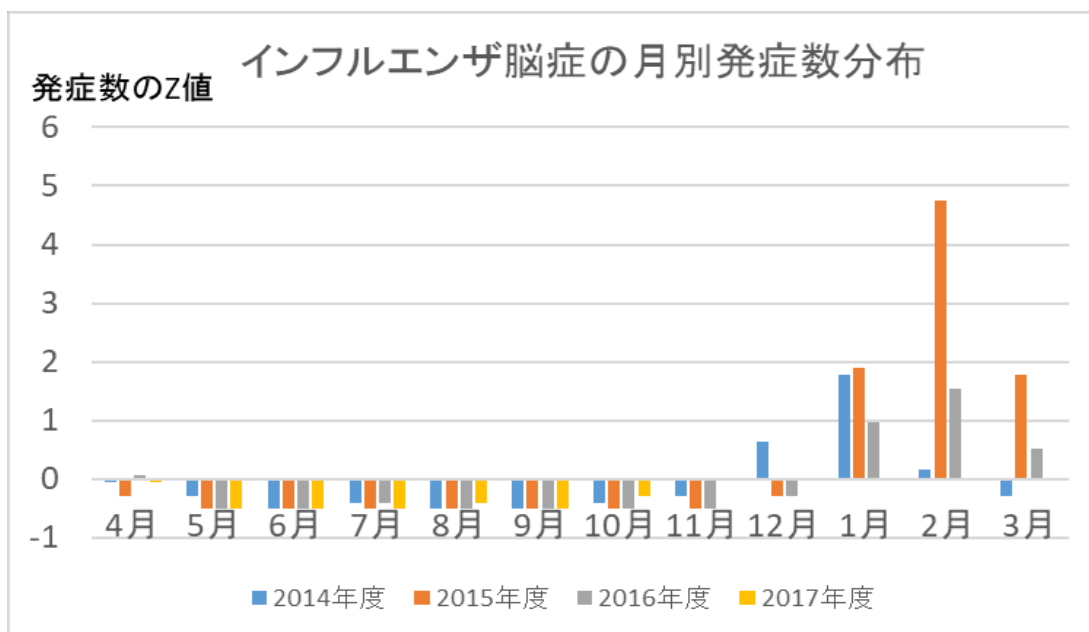
HHV6/7 脳症の月別発症数は、年度ごとにばらつきがあり、明らかな季節性はなかった。国立感染症研究所から出ている同時期の突発性発疹症の定点あたり報告数と同様の変動を示していた。





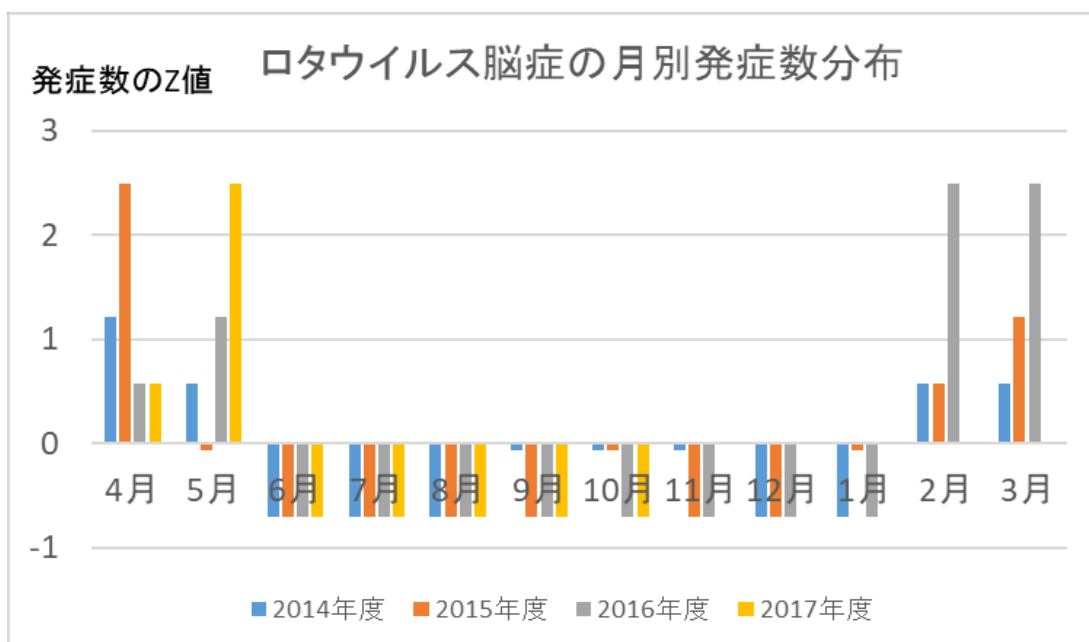
### 7-3. インフルエンザ脳症

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①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、②突発性発疹の数が減少し、発症年齢が高くなった、③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①診断面では病原別分類と症候群分類が普及、進歩し、②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、①MERSにおけるHHV6/7の割合が増え、②HHV6/7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。①HHV6/7脳症には明らかな季節性はなかった。②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。③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。④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。