

急性劇症脳浮腫を呈する急性脳症の臨床像

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

東海小児神経研究会の症例データベースを用いて、小児の急性劇症脳浮腫（AFCE）を呈する急性脳症の臨床像を検討した。2019年から2023年までに発症した小児急性脳症のうち、AFCEを呈した症例は8例であった。AFCEは、神経症状出現3日以内に頭部CTまたはMRIにより確認した高度びまん性脳浮腫と定義した。男児4例、女児4例で、年齢は中央値1歳7か月であった。基礎疾患を2例に認めた。起炎病原体は、SIRS-CoV-2が4例、インフルエンザが1例、アデノウイルスが1例、不明が2例であった。全例に高熱・けいれん・ショック・貧血・血小板減少・代謝性アシドーシス・肝障害・腎障害・DICを認めたが、下痢は1例に認めたのみであった。検査データは発症後早期では異常が顕著でなく、病状の進行とともに増悪していた。転帰は急性期死亡6例、脳機能停止状態で在宅移行1例、重度知的障害・痙性四肢麻痺1例と不良であった。

A. 研究目的

2020年以降の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック以降、特にオミクロン株の流行期になって小児のCOVID-19が増加し、それとともに中枢神経合併症の報告も見られるようになった。日本国内および海外からも、小児の急性脳症に関する報告が散見されるようになった。その過程で、高度なびまん性脳浮腫を示す急性脳症の一群があることが注目されるようになった。

現在まで、急性劇症脳浮腫（acute fulminant cerebral edema：AFCE）を呈する急性脳症は、それに着目した検討が少なく、その臨床像は十分に明らかになっていない。一方、古くから知られている出血性ショック脳症症候群（Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome：HSES）は高度なびまん性脳浮腫が特徴であるが、AFCEを呈する急性脳症の症例全てがHSESを呈するとは限らない。AFCEを呈する急性脳症の臨床的特徴を明らかにすること、およびHSESとの類似点や相違点を明らかにすることは、小児の急性脳症の適切な診断や治療法を明らかにするために重要である。

我々は、AFCEを呈する急性脳症の臨床像を検討するとともに、HSESの臨床像との比較を行った。

B. 研究方法

東海小児神経研究会は、愛知県の4大学（名古屋大学・名古屋市立大学・藤田医科大学・愛知医科大学）およびその関連病院の小児科が自発的に参加している小児急性脳症の研究会で、毎年秋にその前年に発生した急性脳症の症例の情報を収集している。担当医が臨床的に急性脳炎・脳症と診断した症例について、質問紙を用いて患者の背景情報・起炎病原体・神経症状・急性脳症の型・検査値および頭部MRI所見・転帰などの情報を集積してきた。本研究では、2019年から2023年までに発症した小児急性脳症のうち、AFCEを呈した症例の臨床情報を収集した。AFCEは、神経症状出現3日以内に頭部CTまたはMRIにより確認した高度なびまん性脳浮腫と定義した。診療録を用いて、患者背景・臨床症状・血液検査データ・神経画像所見・脳波所見・治療内容・転帰を調査した。（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。個人情報については匿名化を行い、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

8例の臨床情報を得た。男児4例、女児4例で、年齢は中央値1歳7か月であった。基礎疾患を2例に認めた。起炎病原体は、SIRS-CoV-2

が4例、インフルエンザが1例、アデノウイルスが1例、不明が2例であった。

臨床症状では、最高体温は中央値 40°Cで、全例にけいれんとショックを認めた。異常言動は1例に認めた。下痢を1名に認めたが、出血症状を認めた症例はなかった。検査データでは、貧血、血小板減少、代謝性アシドーシス、肝障害、腎障害、DICを認める症例が多かった。初回の検査データ（中央値（範囲））は、Hb 12.8 g/dl (10.9-14.1)、血小板数 17.7 万/ μ l (9.2万-26万)、pH 7.20 (7.031-7.43)、HCO₃⁻ 15.2 mmol/l (12.4-22.3)、AST 198 U/L (40-1275)、ALT 90 U/L (10-385)、Cr 0.8 mg/dl (0.3-1.2)、PT-INR 1.32 (0.87-2.14)、APTT 36.3秒 (24.0-55.4)で正常範囲の項目を示した症例もあったが、全項目で経時的に増悪を認めた。

神経画像では、初回の検査で高度びまん性脳浮腫を認めたのは3例で、5例では明らかな脳浮腫を指摘できなかった。これらの症例では、神経症状の出現と同日に検査が施行されていた。高度びまん性脳浮腫が確認されたのは、神経症状の出現から中央値1日（範囲0~3日）であった。初回の脳波所見は、徐波化2例、バーストサプレッション2例、平坦4例であったが、最終の脳波は全例で平坦であった。

治療としては、全例で体温管理療法が行われた。ステロイドパルス療法は2例で、免疫グロブリン療法は1例で施行された。転帰は、急性期死亡6例、脳機能停止状態で在宅移行1例、重度知的障害・痙性四肢麻痺1例であった。

D. 考察

AFCEを呈する急性脳症は、COVID-19に関連する小児の神経合併症として急性脳症が注目され、その一部にAFCEを認める報告によって広く知られるようになった。AFCE自体は以前から小児の重篤な急性脳症では稀ではない所見であるが、これまでAFCEを呈する急性脳症の報告は限られている。

KrishnanらのCalifornia Encephalitis Projectに集積された小児の急性脳炎の報告では、30例のAFCEを呈する急性脳炎の臨床像が記述されている。症例の年齢の中央値は8.2歳とやや高く、Asian-Pacific Islandersが44%を占めているのは興味深い。臨床症状としては、高熱、嘔吐、重篤な頭痛が高頻度であるが、ショックについては記載されていない。AFCEを呈する急性脳炎の死亡率は80%であり、AFCEを呈さない症例の死亡率13%に比べて有意に高率であった。この報告では、130mEq/L未

満の低ナトリウム血症を呈した症例や神経疾患の既往がある症例が除外されており、我々の調査とはやや対象が異なっていることに注意が必要であるが、転帰が不良である点は共通している。

Lanらの台湾からの報告では、25例のAFCEを呈する急性脳炎の臨床像が記述されている。症例の平均年齢は6.6歳で、男女比は15:10であった。76%の症例でけいれんが先行しており、そのうち48%がけいれん性てんかん重積を呈していた。初期の神経症状としては、意識障害、嘔吐、頭痛の頻度が高かった。脳ヘルニアの徴候は発症から平均2.7日で出現していた。この報告でも、ショックに関する言及はない。また、神経疾患の既往がある症例は除外されている。転帰は死亡64%、植物状態32%、重度神経学的後障害4%で、極めて不良であった。この報告でも転帰が不良である点は共通していた。

HSESはわが国ではインフルエンザ脳症の多発の際に注目された脳症症候群で、神経画像所見ではAFCEを呈することが知られている。HSESは1980年代に提唱された疾患概念であり、高体温・ショック・出血傾向・脳浮腫が主たる特徴であった。その後、疫学調査のために診断基準が作成されしばしば調査や研究に用いられているが、中核的なHSES以外にも診断基準を満たし診断基準としては不十分な面がある。今回の症例ではHSESに特徴的な出血傾向が顕著でない症例が稀でなく、AFCEを呈する急性脳症は、HSESのみならずより幅広い症例を包括する疾患概念として有用である可能性が示唆された。

E. 結論

東海小児神経研究会のデータを用いて8例のAFCEを呈する急性脳症の臨床像を調査した。画像所見から推測されるように、予後不良な症例が多かった。HSESの特徴を満たさない症例が稀でなく、AFCEを呈する急性脳症はHSESを含む疾患概念であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori A, Kawano Y, Hara S, Numoto S, Kurahashi H, Okumura A. A nationwide survey of human metapneumovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev.* 2023; 45(4): 197-204.

- 2) Sakuma H, Takanashi JI, Muramatsu K, Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T, Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1085082.
- 3) Sada J, Hirai J, Ota K, Numoto S, Honma H, Mori N, Sakanashi D, Mikamo H, Okumura A. Bacteremia Caused by *Kalamiella piersonii* Found in an Infant During the Course of Gastrointestinal Food Allergy. *Infect Drug Resist.* 2023; 16: 2647-2651.
- 4) Nakazawa M, Abe S, Ikeno M, Shima T, Shimizu T, Okumura A. A nationwide survey of adenovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev.* 2024; 46: 10–17.
- 5) Kasai M, Sakuma H, Abe Y, Kuki I, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Nishiyama M, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study. *J Neurol Sci.* 2024; 457: 122867.

2. 学会発表

- 1) 奥村彰久. 日本国外における出血性ショック脳症症候群. 第 65 回日本小児神経学会学術集会、岡山、2023. 5. 25.
- 2) 奥村彰久. 小児の急性脳症 最近の動向. 第 27 回日本神経感染症学会学術大会、横浜、2023. 10. 13.

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