

分野別シンポジウム「小児の急性脳炎・脳症」から

第116回日本小児科学会学術集会

2013年4月、第116回日本小児科学会学術集会が、広島市で開催された。小児の急性脳炎・脳症はいまだに重度の後遺症を残すことが多い。分野別シンポジウム「小児の急性脳炎・脳症」で議論された現状や診断法、治療法の向上を目指した最新の動向を紹介する。

インフルエンザ脳症の現状



河島尚志
東京医科大学小児科教授

小児の急性脳炎・脳症は年間約1000例前後発症していると考えられ、原因が判明する約4分の1がインフルエンザウイルス感染に伴って発症する。次いで、HHV-6やロタウイルスが続く。ロタウイルスが関与する脳炎・脳症では38%と高率に後遺症が起こる。

インフルエンザ脳症がこのように認知されるようになったのは、1994年にインフルエンザワクチンの定期接種を中止した後、全国的に小児を中心に多発したためだ。この当時単独疾患で1～4歳の死因の1位を占めた。発症児の約3分の1が死亡し、後遺症なく退

院できるのは半数以下である非常に重篤な疾患であった。インフルエンザ発症後早期に神経症状が出現し、およそ3分の2は48時間以内に痙攣ないし意識障害を起こす。

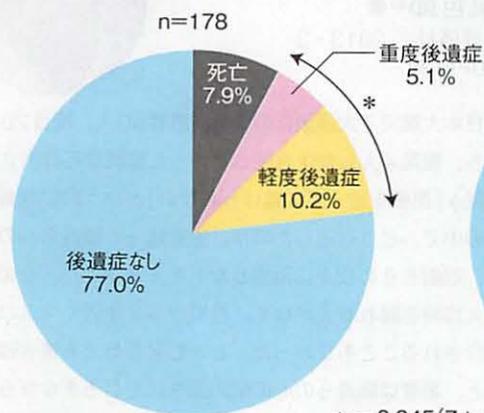
しかし、現在、多くの積極的治療が導入され、予後は非常に改善した(図)。この期間での予後改善へのプレクスルーになった対応や解明点など10項目を以下に挙げ、解説する。

①インフルエンザ脳症ガイドラインの作成

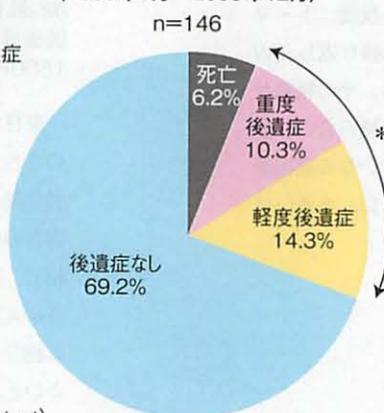
予後不良を鑑み、厚生労働省の研究班でインフルエンザ脳症の調査が積極的に行われ、診断や治療のガイドラインが2004年以降作成され、早期に治療が介入されることとなった。当然のことながら、04年の最初のガイドラインでエビデンスのある治療法が示されたわけではなく、病態から有効性が推測される治療法を提示した。

②COX2の強力な抑制作用のある解

図 近年のインフルエンザ脳症の予後
Pandemic 2009



季節性
(2005年1月～2006年12月)



* $p=0.045$ (Z test)

森島恒雄他：厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ脳症など重症インフルエンザ発症機序の解明とそれに基づく治療法、予防法の確立に関する研究」平成23年度総合分担研究報告書26-34

熱鎮痛薬の使用患者は予後不良と判明

多くの臨床例の調査の結果から、COX2の強力な抑制作用のある解熱鎮痛薬（ジクロフェナクナトリウム系）の使用により、死亡例はオッズ・スコアにて約13倍高まることが判明し、厚労省から緊急の使用制限が出された。

③大脳辺縁系の刺激症状と思われる幻視・幻聴を多くの児が訴える

亡くなった患者さんの会のアンケート調査から、大脳辺縁系の刺激症状と思われる幻視・幻聴を多くの児が訴えることが分かった。その後の解析で、大脳辺縁系の刺激症状を脳症発症前に訴えることが多いことが判明し、熱性せん妄との鑑別の必要性も含めてガイドラインに記載し、臨床家に注意をうながすことができた。

④IL-6やTNF- α などのサイトカイン高値例を多数認める

病態面でも多くの進歩があったが、早期の発見として、proinflammatory cytokine（炎症性サイトカイン）の高値が知られ、サイトカインストームが病態の一つであることと同時に、治療のターゲットとなることが示された。

⑤早期のメチルプレドニゾロン・パルス療法が有効であるエビデンスが得られた

ガイドライン改訂までに、高サイトカインをターゲットとしたメチルプレドニゾロン・パルス療法を早期に行うことで、予後が有意差を持って改善するエビデンスが得られた。このことは非常に大きな進歩であった。

⑥集中治療の介入が早期に行われる

ガイドラインの改訂では、集中治療（血糖コントロール、脳圧センサー）の重要性を強調し、2次、3次救急への紹介体制が整備されるようになった。

⑦約5%に有機酸代謝異常症・脂肪酸

代謝異常症が関与

発症児の約5%に有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症がまじっていることが確認され、発症と同時に基礎疾患に関する検討が同時に行われ、症例によりアンモニアを上昇させる薬剤の使用が制限された。

⑧痙攣重積型脳症（2相性痙攣群）の存在

治療経過の中、痙攣重積型脳症（2相性痙攣群）といった特殊な病型が見つかり、これらはガイドラインに記載した治療法でも、予後改善を認めない一群であることが判明した。この病型は他のウイルス、特にHHV-6やテオフィリン中毒でも同様であることや、病初期は画像に異常を認めず、数日の経過後にbright tree appearanceといった特異な画像を示し、生命的予後は良いが、精神運動発達の遅れを高率にきたすことが判明した。

⑨MERS（脳梁膨大部病変を有する軽症脳症）の存在

予後良好な特殊な病型として、脳梁膨大部病変をMRIでみとめるMERSの存在が判明した。この病型は「年齢がやや高く、異常言動が多く、小脳病変をきたさない限り、後遺症を残すことはまれである」ことが分かり、治療の必要がないタイプの存在も明らかになった。

⑩遺伝的背景の同定

SNPs解析から多くの遺伝的背景を示す遺伝子（SCN1A、CPT II、TLR3、RANBP2、ADORA2A）の存在が一部の患者で明らかになった。この意味

表 脳症の病態的分類

1. 興奮毒性型 (excitotoxicity)
痙攣重積型脳症、hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy、前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症 (AIEF)、MERS
2. サイトカイン過剰反応 (cytokine storm)
急性壊死性脳症、hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE)、Reye-like syndrome
3. 代謝性 (metabolic error)
古典的Reye症候群
4. 免疫性 (autoimmune)
ADEM

Mizuguchi M et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections: Acta Neurol Scand 115 (Suppl 186): 45-56, 2007

合いの結論はまだ出ていないが、SCN1Aは熱性痙攣プラスの原因遺伝子であり、CPT IIはミトコンドリア内膜の熱安定性にかかわる遺伝子であり、なんらかの役目をしていることが推察された。このため、これらの遺伝的背景が推察される症例において、解熱剤を頻回に使用することや、ミトコンドリアレスキューを並行して治療が行われることもある。

今後の戦略

脳症は表のような、包括的な分類から、原因ウイルスによらず、病態分類が行われ、インフルエンザに限らず病態に沿った治療法が積極的に早期に導入されるようになってきている。今後は、予後不良な痙攣重積型脳症における治療法と病態解析や、H7N9など新たなインフルエンザウイルス流行への準備が急がれる。インフルエンザ脳症の予後改善に向けて治療面では①抗痙攣薬の使用薬剤や使用方法による予後の差の検討②脳低体温療法や血漿交換の統一プロトコル確立③病態から見た次の治療ターゲットであるアポトーシス抑制療法の併用（いつ、どのように）④ラジカルスカベンジャーの効果判定等が次の課題となっている。MM