

主論文

Epidemiology of Pediatric Acute Encephalitis/Encephalopathy in Japan

(日本における小児の急性脳炎・脳症の疫学)

[緒言]

小児における急性脳炎・脳症は感染症に伴う急性の意識障害で発症する疾患である。本邦では1998年末から1999年初頭にインフルエンザ脳症のアウトブレイクが見られた。この後に我々はインフルエンザ脳症の臨床的特徴と予後を規定する因子を明らかにする目的で全国調査を行った。報告された202例のうち148例が検査によりインフルエンザウイルスが証明されていた。臨床症状としては意識障害、痙攣、咳嗽、嘔吐などの症状を呈することが多く、これらは感染兆候が出現した当日から翌日にかけて出現する例が多かった。中には多臓器不全をきたす例も認められた。予後は極めて悪く、死亡率は31.8%で27.7%に後遺症を残した。この後より全世界的に小児のインフルエンザ脳症は小児科医の中で重症な疾患であることが広く認知された。しかしながら、インフルエンザ以外の様々な病原体でも脳炎・脳症の報告が近年増加してきている。

そこで、我々は2006年から2007年シーズンの小児の急性脳炎脳症の発生動向を調査するため2007年に日本全国の小児科を標榜する医療機関に質問票を送付し、その解答をもとに解析を行った。

[対象と方法]

2005年から2006年の2年間の小児の急性脳炎・脳症の症例数と臨床的特徴を明らかにするため2回の質問票送付を行った。

1回目の質問票は期間中の急性脳炎・脳症（感染症に伴う急性の意識障害で発症する疾患と定義した）の発症数を日本全国の小児科部門を持つ病院の小児科責任者宛てに送付した。2日目の質問票は1回目の質問票で急性脳炎脳症の報告のあった医療機関に送付し、病院の所在地、年齢、性別、発症日、神経学的後遺症の有無、生存の有無、原因となった病原体、急性散在性脊髄脳炎（ADEM）の有無、ワクチン接種歴、熱性けいれんの既往、てんかんの既往、頭部外傷の既往、発症時の神経症状（けいれん、意識障害、異常行動、異常言動）、発熱の有無、検査所見（血液検査、頭部画像検査、髄液検査、各種細菌培養、病原体迅速検査、PCR、抗体検査など）に関して回答を得た。また、突発性発疹に関しては臨床症状で確定診断とした。

2448施設に質問票を送付し1339施設（47%）から初回の回答があった。このうち脳炎脳症の報告のあった354施設に2日目の質問票を送付しこのうち254施設から返答があり717例の急性脳炎脳症が報告された。このうち70例のADEMは病態が解明されている疾患であり除外した。また小児に限定するため満15歳より年長の症例も除外した。636例を対象として年齢、性別、予後（生存の有無、後遺症の有無）、原因となる病原体、異常行動

の有無、発熱などに関して解析を行った。

解析は主に神経学的所見（意識障害、けいれん、異常行動、異常言動）、発熱を全体の症例で検討した。その後で0～3歳までと4～15歳の2群に分け検討した。解析には χ^2 検定を用いた。

次に原因となる病原体ごとに症状の分布を検討した。

最後に予後に関する病原体別の影響を年齢調整をしたロジスティック回帰モデルを用いて2群に分けオッズ比で評価した。1：死亡例と生存例 2：重度後遺症・死亡例と後遺症なし例で検討した。その他の病原体原因群を主な7つの原因病原体のオッズ比を比較するレファレンスカテゴリーとし $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。95%信頼区間はロジスティック解析で予測した。

〔結果〕

男女比は1.24であった。

原因病原体はインフルエンザウイルス 170例（26.8%）（A型86例 B型42例）が最も多く、次いで突発性発疹が78例（12.3%）で続いた。27例がHHV-6 1例がHHV-7でいずれもPCRで確定されていた。19例は臨床的に診断されていた。

発症年齢は1歳が最も多く、12～15か月に特に集中していた。病原体別にみるとインフルエンザウイルスはどの年齢でも見られるが1歳前後が特に多かった。突発性発疹も乳幼児に罹患する疾患であり1歳前後に集中していた。ロタウイルス、アデノウイルス、ムンプスウイルスは3歳までが多く、マイコプラズマは学童期に集中していた。HSVは0か月（新生児期に集中していた。）

発症時の年齢と神経学的所見の関係ではけいれんは0～3歳が4～15歳に比べ多く、異常行動は4～15歳が0～3歳に比べ多かった。発熱は90%以上の症例に見られた。

症状と原因となる病原体との関係を見るとけいれんはどの病原体でも3歳以下で多く見られた。HSVはけいれんの頻度は他よりも低めであった。4～15歳において異常行動はインフルエンザウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、マイコプラズマで多く認めた。

転帰は636例中43例（6.8%）が死亡 565例（88.8%）が生存していた。28例は不明であった。生存例のうち344例（60.9%）は後遺症なく経過し215例（38.1%）に何らかの後遺症を残した。6例は転帰不明であった。

病原体別の予後では明らかな有意差は認められなかったが、マイコプラズマは他に比べ良好だった。

〔考察〕

インフルエンザ脳炎・脳症と突発性発疹脳炎・脳症の発症のピークは1歳前後であり、これは以前の報告でも同様であった。今回我々は年齢を24か月まで1か月毎に分布を解析したが、一般的な発熱性の疾患と同様に小児の脳炎・脳症は月齢6を過ぎて増加した。

単純ヘルペス脳炎・脳症は月齢0、突発性発疹脳炎・脳症は月齢8~15に多く見られた。このことは病原体検査を出すうえで助けになると考えられる。

急性脳炎・脳症の発症時の神経学的所見は年齢により異なっていた。熱性けいれんが若年児に多いようにけいれんは3歳以下に多く見られた。異常言動、異常行動は4歳以上の比較的高年齢で多く見られた。これは脳の発達とも関連があると考えられた。また原因となる病原体による発症時の神経学的所見の違いも見られた。単純ヘルペス脳炎・脳症はけいれんは少ないがこれは0か月が多く、新生児のけいれん発作は診断が困難なことも一因と考えられる。異常言動、異常行動はマイコプラズマ、アデノウイルス、ムンプスウイルスなどで比較的多く見られた。

今回の調査では死亡例や重度後遺症を残した例は以前の報告よりも多く、それらは病原体で差が大きい傾向にあった。インフルエンザ脳炎・脳症の死亡率は以前は30%前後であったが今回は7%と低下していた。この劇的な変化はインフルエンザ脳炎・脳症の治療ガイドラインの普及によるものが多大であると考えられた。ロタウイルス、突発性発疹症などでは後遺症を残す割合は以前の報告と同様であった。今後ロタウイルスワクチンの普及でロタウイルス脳炎・脳症の予後が変わってくる可能性はある。

7つの病原体で死亡例、重度後遺症を残す群でオッズ比に有意差を認めなかった。このことは予後は病原体のみで規定されているのではなく、脳炎・脳症の種類が影響している可能性が強い。髄液 tau 蛋白などの脳傷害マーカーが今後脳炎・脳症の予後予測に有用になってくると考えられる。

今回の調査の問題点は返答率が高くなかったのでその部分にバイアスがかかっている可能性があると考えられる。また病原性の診断が臨床診断のみで行われているものもあり正確性に乏しい面もある。近年ヒトメタニューモウイルス、ノロウイルス、RSウイルスなどの迅速診断キットが普及してきており、マイコプラズマ、百日咳ではLAMP法で簡便に診断できるようになった。以前よりも病原診断は進歩しており、これからは脳炎・脳症の疫学では病原体および症候を考慮に入れた病型分類が必要になるであろう。

[結論]

小児の急性脳炎・脳症はけいれんは0~3歳が4~15歳に比べ多く、異常行動は4~15歳が0~3歳に比べ多い傾向があった。原因となる病原体はインフルエンザ、突発性発疹症が多く、これは今までの報告とほぼ同様であった。病原体別の予後は今回の検討では明らかな有意差を認めなかった。脳炎・脳症の病態が規定する可能性がある。