

2. 小児の急性脳炎・脳症の現状

森島 恒雄

岡山大学大学院小児医科学

小児の急性脳炎・脳症は、毎年約1,000例と多数の報告がある。その一方、詳細な病因別頻度、予後、病態など不明な点が多く、単純ヘルペス脳炎やインフルエンザ脳症など一部の疾患を除いては治療法も確立していない。ここでは、厚生労働省「インフルエンザ脳症研究班」および文部科学省基盤A研究班のデータを中心にこの領域における最近の知見をまとめてみたい。

A インフルエンザ脳症

1. インフルエンザ脳症の現状

インフルエンザ脳症は、毎年100-500例の報告がある¹⁾。2005年11月厚生労働省研究班によりガイドラインが示された。その結果、ガイドラインに示された治療法が広く全国で用いられるようになり、致死率は30%から10%以下に改善した²⁾。現在、新たなエビデンスを加えて、ガイドラインの改訂が進んでいる。

2. インフルエンザ脳症の予後悪化因子

インフルエンザ脳症のリスクファクターについて多数の症例について多変量解析を行い、①多変量解析で有意差を認めた項目：尿検査異常（血尿・蛋白尿）、AST（500IU/L以上）、血糖（150mg/dl以上）、薬剤（ジクロフェナクNa）使用、②多変量解析で比較的重要と思われた項目：高体温、血小板（10万/ μ l以下）、低血糖（50mg/dl以下）、CT異常（浮腫、低吸収域、出血）、薬剤（メフェナム酸）の使用などが明らかになった³⁾。これらの一部はすでに公表されたものである。

3. インフルエンザ脳症の病態

本症は、前述のように予後不良の疾患であり、この病態の解明・発症因子、および治療法・予防方法の確立は、重要な課題である。インフルエンザ脳症の病態として、我々

はすでに炎症性サイトカイン、特にIL-6とTNF- α が、病態の悪化に関与すること、また全身の臓器におけるapoptosisの急速な進行と血管内皮障害による血液脳関門(BBB)の破壊が生じていることなどを示してきた(図1)⁴⁻⁸⁾。近年、それに加えてNO_x、ROSの関与(図2)や、MMP-9の活性化による神経細胞やBBB障害機序が明らかになっている^{9,10)}。

インフルエンザ脳症でみられる脳血管門障害のマーカーとなりうるMMP-9(matrix metalloproteinases-9)(血管の基底膜を選択的に分解する)とその阻害因子であるTIMP-1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1)について、興味深い結果が示された。MMP-9が脳症の組織破壊、とくに血管内皮細胞の障害に関与すること、その結果、脳浮腫が進行し、脳症の病態形成につながることを示唆された。Ichiyamaらはインフルエンザ脳症発症児では、このMMP-9を抑制するTIMP-1の発現の抑制が起きていることを明らかにした¹¹⁾。Tsugeらは、TNF- α の投与により、全身よりも数時間早く脳内の神経細胞や血管内皮細胞でMMP-9の活性化が起きることを示している(投稿中)。これは、感染後、神経症状が早期に出現するインフルエンザ脳症の特徴をよく現わしている。現在、MMP-9および、その抑制物質であるTIMP-1のKOマウスを用いた研究が進行している。

一方、インフルエンザ脳症の予後の悪化に、一部のNSAIDsが関与していること(インフルエンザ脳症で、ジクロフェナクNaやメフェナム酸を使用した症例の致死率は約50%に対し、解熱剤を使用しない症例やアセトアミノフェンの使用例では約20%、多変量解析でも有意差を確認)をすでに我々は報告しているが¹²⁾、近年Asaiらによりその機序が明らかになった¹³⁾。すなわち、炎症性サイトカインの存在下で、ラットのASTロサイトにおけるNF

連絡先

〒700-8558

岡山市北区鹿田町2-5-1 岡山大学小児科

TEL: 086-235-7249

FAX: 086-221-4745

E-mail: morishim@md.okayama-u.ac.jp

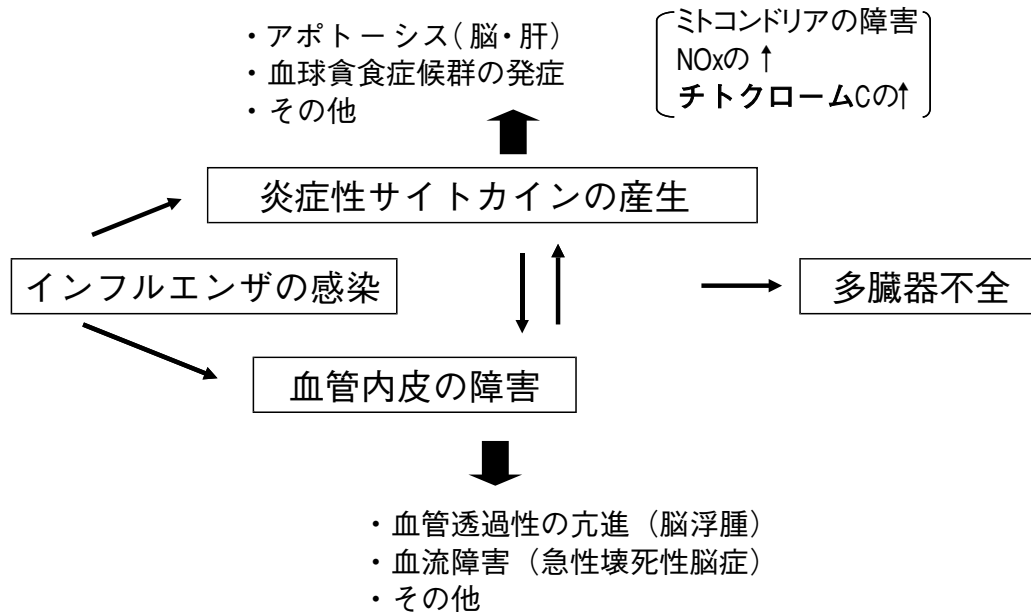


図1 インフルエンザ脳症の病態

κ -Bの活性化とNOxの産生が認められ、これが神経障害に繋がると考えられる。この時、ジクロフェナクNaは、これらのmRNAの発現と蛋白の合成を強力にupregulateすることが示され、この結果が神経細胞障害に繋がると思われた。これは、NSAIDsによるインフルエンザ脳症の予後の悪化の機序をよく説明している。

上記のごとく、本研究で解明された病態を基に組み立てられたインフルエンザ脳症の治療は、その他の急性脳炎・脳症や「重症新型インフルエンザ」の治療にも応用しうる可能性がある。

4. インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与

潜在化している先天代謝異常がインフルエンザ感染を機会に脳症として発症することがある。インフルエンザ脳症における先天代謝異常の関与について、タンデムマスによるスクリーニングを、また、GC/MSによる有機酸代謝分析およびグリセロール関連代謝産物の分析を実施し、本症での先天代謝異常の関与について調べ、代謝異常は2.9%、疑い例は9.6%であった¹⁴⁾。また、その他の脳症に比べ血中カルニチン濃度が低い傾向がみられた。

5. けいれん重積型インフルエンザ脳症

インフルエンザ脳症は主に4種類の臨床病型に分かれる。すなわち、急性脳浮腫型、急性壊死性脳症、HSES、そしてけいれん重積型である。その中で「けいれん重積型インフルエンザ脳症」は、近年増加傾向にある。この理由として、サイトカインが高値となる他の臨床型が早期のステロイドパルスで改善し、脳症は軽微にとどまるため、相対的に「けいれん重積型」の比率が増加したためと考えられる。け

いれん重積型急性脳症では、他のインフルエンザ脳症の病型に比べて、ステロイドパルス療法などの効果が低いことが判明しつつあるが、血清と髄液でサイトカインプロファイルを調べた報告では、血清でのIL-6、IL-10、sTNFR1上昇の一方、髄液ではIL-10、sTNFR1の上昇を伴わないIL-6上昇がみられ、この髄液IL-6値の上昇は炎症とは考えにくく、相対的脳虚血および細胞毒性がもたらされたと考えられた。すなわち、脳局所の炎症反応は弱いことが示され¹⁵⁾、この臨床型でのステロイドパルス療法の効果が良くない臨床成績と一致している。

6. インフルエンザ脳症のガイドラインの改訂

2005年のガイドラインにより示された、ステロイドパルス療法などの治療効果で本症の予後はかなり改善した(図3)。しかしまだ、致死率は8~9%、後遺症は20%と悪く、さらに治療法を改善する必要がある。その際、抗サイトカイン・抗炎症の治療法に加えて、フリーラジカル・NOxの抑制やREDOXの制御が今後の重要な課題となるだろう。

B その他の急性脳炎脳症の現状

1. 疫学

小児の急性脳炎・脳症に関する本邦での全国規模の調査はこれまでになく、今回小児(15歳以下)の急性脳炎・脳症全体の現状を調査し、その解析から各脳炎・脳症の病態把握および治療法を検討することを目的として、全国調査を実施し、多数の報告例の解析を行った。病因別頻度を図4に示す。インフルエンザ脳症が最も多く、全体の約25%を

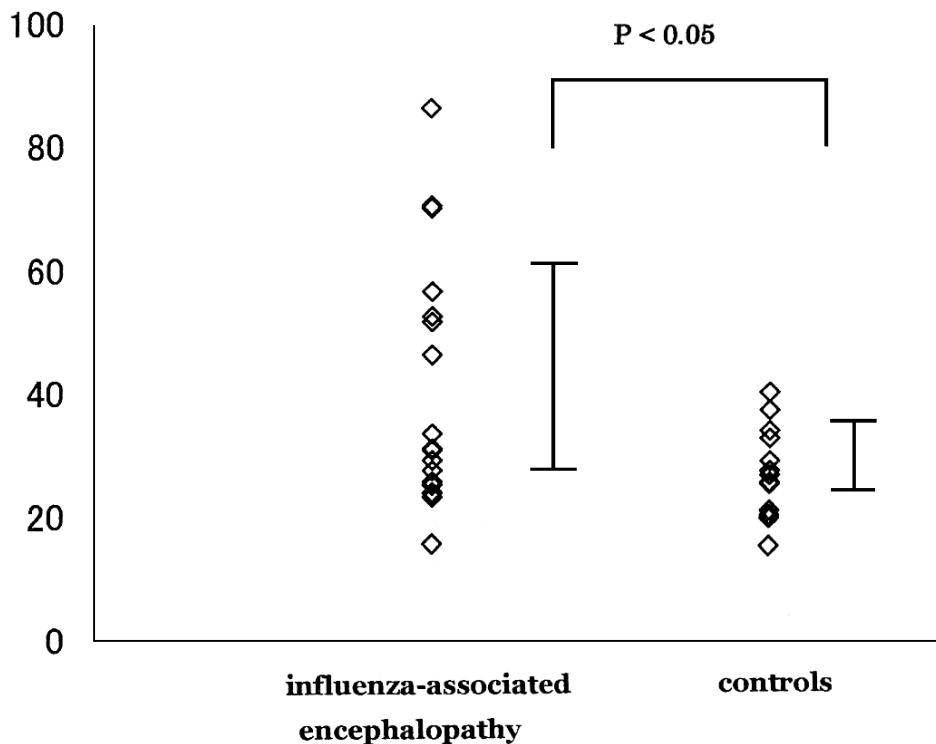


図2 インフルエンザ脳症におけるNOxの関与 (Kawashimaら, 文献8)

表1 小児の急性脳炎・脳症の特徴

ロタウイルス脳症： ・頻度が高い。 ・予後が悪い。 ・痙攣が難治性。 ・多臓器不全・肺水腫に注意。
HHV-6 脳症： ・頻度が高い。 ・痙攣の合併頻度が高い。 ・血流障害を生じやすい。－ SPECT のチェックを－
マイコプラズマ脳症： ・精神・神経症状を示しやすい。 ・呼吸器症状の極期からずれることが多い。－ 病因として見逃す－
麻疹（後）脳炎： ・成人麻疹の増加で年長児にも起きる。 ・一次性脳炎と二次性脳炎がある。

占め、次いで、HHV6, 7 脳症が約その 1/2, その他, ロタウイルス脳症の頻度が高い (4%) のが興味深い。年齢分布 (図 5) はインフルエンザ脳症, ロタウイルス脳症では乳幼児が主体であったが, マイコプラズマ脳炎・脳症では 11 歳をピークとし, 高年齢の児で多く発生していた。

2. 臨床症状

各急性脳炎・脳症の臨床像のまとめを表 1 に示した。症状の比較では, 初発時の強い意識障害がムンプス脳炎, インフルエンザ脳症, 突発性発疹関連脳症で多く見られ, 経過中けいれんの合併が特に多く見られたのは HUS 脳症, 突

発性発疹関連脳症であった。異常言動・行動の合併は, インフルエンザ脳症の中で (注, インフルエンザの隋判ではない) 約 30% の症例でみられたが, その他の脳炎・脳症でもみられ, 多いものではムンプス脳炎, アデノウイルス脳炎・脳症, マイコプラズマ脳炎・脳症などで 40% 以上の症例で合併していた。以上から, 異常言動・行動は必ずしもインフルエンザ特有のものではないことが判明した。アデノウイルス脳炎・脳症を除くと致死率はいずれも 10% 未満であったが, 後遺症率はインフルエンザ脳症で 25% であったのに対し, 突発性発疹関連脳症で 46%, ロタウイルス脳

投与方法

メチルプレドニゾン 30mg/kg/day (最大量 1g/day)を
2時間かけて点滴静注する。これを原則3日間連続して行う。
ステロイド薬による血栓形成の予防として、パルス療法終了
翌日までヘパリン100~150IU/kg/dayによる抗凝固療法を併用する。

期待される効果

メチルプレドニゾンの中枢神経系への移行は良好で、中枢神経系内の高サイトカイン
状態や高サイトカイン血症の抑制に有効と考えられる。また脳浮腫を軽減する効果もあ
る。

図1 メチルプレドニゾン・パルス療法開始日と転帰

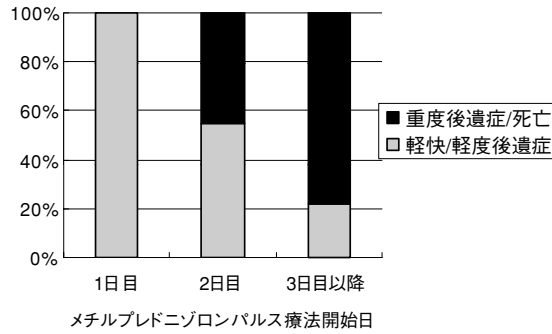
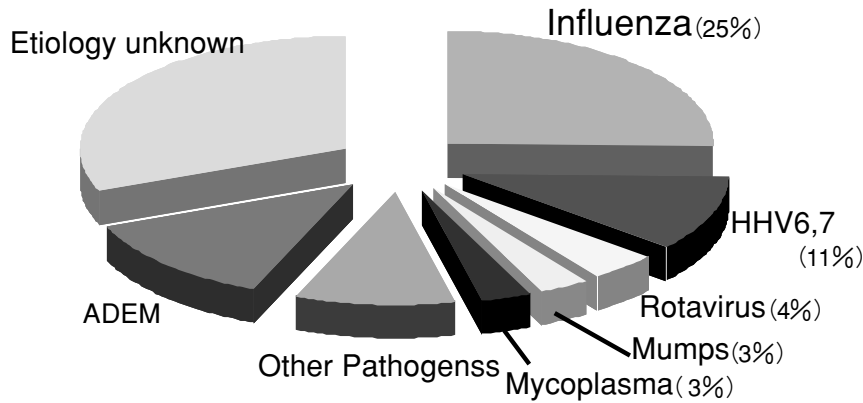


図3 メチルプレドニゾン・パルス療法 (インフルエンザ脳症ガイドラインより)



➡ Annual Incidence could be ca. 1,000 cases/year

図4 小児の急性脳炎・脳症の病因 (1,020 cases reported)

症で38%といずれも予後不良であることが示唆され、今後解決すべき課題である。一方、マイコプラズマ脳炎・脳症では死亡例がなく、後遺症率も5%と他と比較して予後が明らかによりことが判明した。原因不明の脳炎・脳症では致命率9%、後遺症率44%であった。

3. 検査所見

髄液細胞数の増多 ($\geq 8/\text{mm}^3$) はマイコプラズマ脳炎・脳症や単純ヘルペス脳炎で特に多く、約8割の症例にみられた。これらでは50mg/dl以上の髄液蛋白の増多も50%

前後であった。髄液細胞増多はその他ムンプス脳炎、HUS脳症、ロタウイルス脳症、原因不明の脳炎・脳症などで多く見られた。頭部画像検査についてはほとんどの脳炎・脳症において、初診時CTでの異常の検出が20~40%であったのに対し、初診時MRIでは40~60%であった。ムンプス脳炎ではCTで0%、MRIで30%といずれも他と比較し異常を示す頻度は低く、初診時の画像診断が困難であることが推定された。一方ムンプス脳炎では、初診時脳波での異常検出率が100%と初期の診断における脳波の有用性

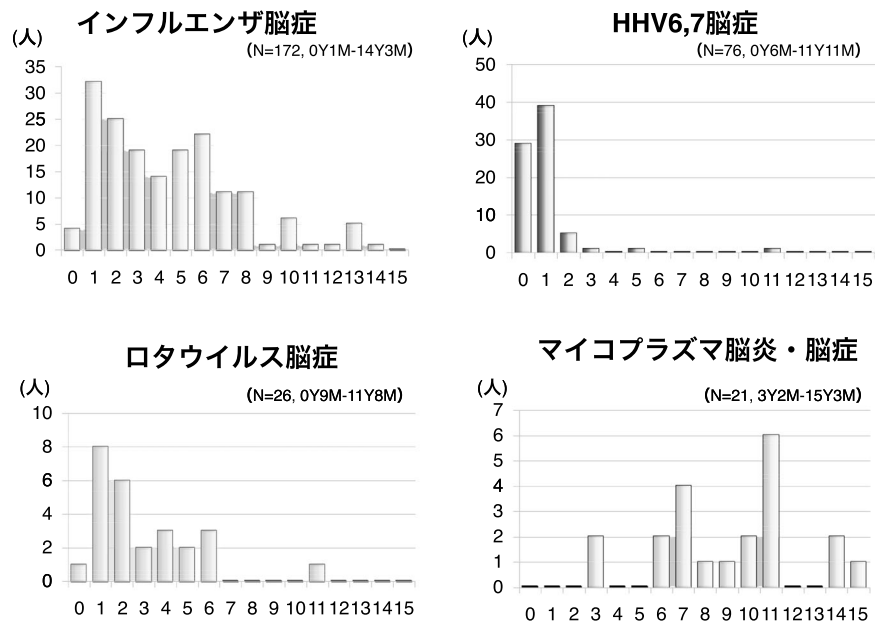


図5 急性脳炎・脳症の発症年齢

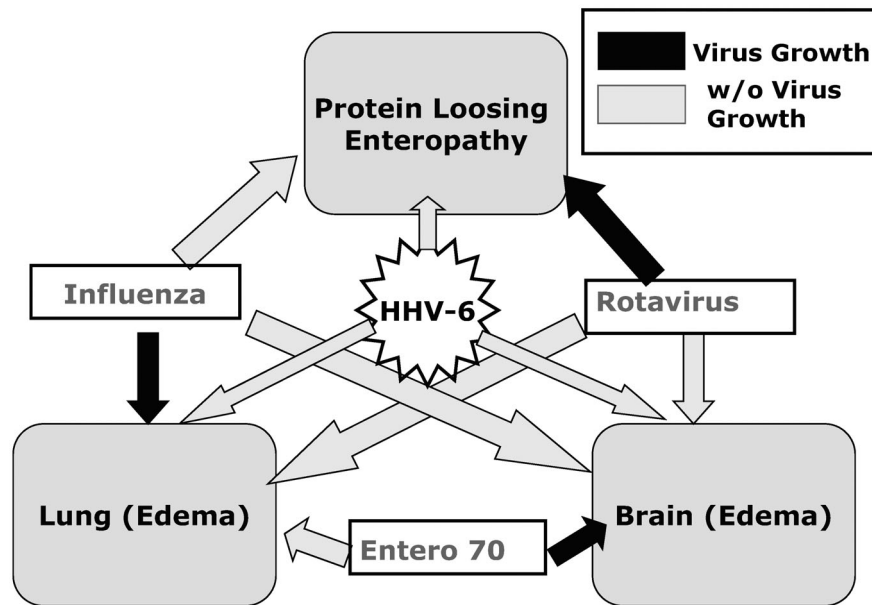


図6 急性脳症ではその他の部位の組織障害はしばしばウイルスの増殖なく起きる。

が示唆された。脳血流障害を調べる SPECT の施行例はまだ多くはないが、マイコプラズマ脳炎・脳症では血流異常の見られる割合が25%と他の脳炎・脳症が60~100%であるのに比べて低かった。一方、HHV-6脳症では、他の群より血流障害の頻度が高い傾向を示した点が興味深い。

4. 病因診断の進歩

Kimura らは3つの異なるターゲットに対して、それぞ

れ別の蛍光色素で標識したプローブを用い、同一チューブ内で同時測定するマルチプレックス・リアルタイム PCR 法を確立した¹⁶⁾。この方法を用い、HSV, HHV-6, HHV-7の3種のウイルスを迅速に定量するシステムを構築し、脳炎・脳症診断に応用し、その有用性を検討した。マルチプレックス・リアルタイム PCR 法による同時検出システムはそれぞれを単独で検出する従来の方法と比べて定量性に差はな

く、信頼性が高い測定系であることが示されている。また臨床検体を用いた検討でも、同法の有用性が示された。本法は簡便・かつ迅速に施行できるため、今後RNAウイルスによる脳炎・脳症診断に幅広く応用される可能性がある。

5. 病態解明の進歩

ここでは Kamei らの単純ヘルペス脳炎における apoptosis の関与と、ステロイドの有用性を示す研究を紹介したい¹⁷⁾。我々は以前、新生児ヘルペス全身型の重症例で、ウイルスの直接侵襲による necrosis に加えて、炎症性サイトカインによる apoptosis も同時に進行し、組織障害を起こすことを示したが¹⁸⁾、Kamei らは、単純ヘルペス脳炎でも同様の結果を示し、初期のステロイド使用が予後改善に繋がることを示した。これまで、ウイルスの直接侵襲による necrosis が主な病態と考えられてきた単純ヘルペス脳炎において、新たな治療法を示唆する重要な報告と思われた。

ウイルスによる組織障害は、必ずしもウイルスによる直接侵襲とは限らない。急性脳症ではとくにその傾向が強い。図6にその概略を示した。すなわち、インフルエンザは気道で増殖し、呼吸器症状を示すが、脳内や消化管での増殖は無いにもかかわらず、脳症や蛋白漏出性の下痢を発症する。また、ロタウイルスは、消化管で増殖し急性胃腸炎を発症するが、ロタウイルス脳症において、脳内でのウイルスの増殖は認められない。エンテロ 70 は、脳で増殖し、脳幹脳炎を発症するが、死因となることが多い肺水腫において、肺内でのウイルスの増殖はほとんどない。HHV-6 もリンパ球など血球で増殖するが、免疫不全状態を除き、小児の HHV-6 脳症では脳内でのウイルスの増殖はほとんど認められない。これらは、急性脳症の治療に「抗ウイルス」だけでは対応できない限界を示していると思われる。

急性脳炎・脳症は、15歳以下の小児だけで年間1,000例発症している。ここで示したデータは、解析症例数からみても世界的に貴重なものと思われる。この病態解明に基づく治療法の確立は、近年とくに進歩している。世界的に見ても急性脳炎・脳症の研究は、日本が最も多くの業績を残している分野と思われる。しかし、致死率は、5-10%、後遺症も20-30%に達するなど依然として予後は悪く、まだ改善すべき課題は多い。今後もさらに研究を進展させていきたい。

文 献

- 1) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy cases associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis*, 35:512-7, 2002.
- 2) 厚生労働省研究班(研究代表者 森島恒雄), 「インフルエンザ脳症ガイドライン」, 2005年11月公表
- 3) Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *The*

- Pediatric Infectious Disease Journal* 27(5):384-389, 2008.
- 4) Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, et al. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003;35:59-61.
- 5) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004;27:31-37.
- 6) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al. System cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J. Infect. Dis.*, 188(5):690-8, 2003
- 7) Hosoya M, Kawasaki Y, Katayose M, Sakuma H, Watanabe M, Igarashi E, Aoyama M, Nunoi H, Suzuki H, Prognostic predictive values of serum cytochrome c, cytokines and other laboratory measurements in acute encephalopathy with multiple organ failure. *Arch Dis Child*, 2006;91:469-472.
- 8) Kawada J, Kimura H, Kamachi Y, et al. Analysis of Gene Expression Profiles by Oligonucleotide Microarray in Children with Influenza. *J Gen Virol* 87: 1677-1683, 2006
- 9) Kawashima H, Watanabe Y, Morishima T, et al. Nox(nitrite/nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Neuropediatrics*. 34(3):137-40. 2003
- 10) Kawashima H, Amaha M, Loi H, et al. Nitrite/nitrate (NOx) and zinc concentrations in influenza-associated encephalopathy in children with different sequel. *30(3):311-4, 2005*
- 11) Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jun;26(6):542-4.
- 12) 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究」平成12年度～平成14年度総合研究報告書(主任研究者 森島恒雄)。
- 13) Kakita H, Aoyama M, et al. Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production through NF- κ B signaling in cultured astrocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*.
- 14) 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」平成20年度総合研究報告書(研究代表者 森島恒雄)分担研究報告書 山口清次。
- 15) 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」平成20年度総合研究報告書(研究代表者 森島恒雄)分担研究報告書 市山高志。
- 16) Kimura H, Ihira M, Enomoto Y, Kawada J, Ito Y, Morishima T, Yoshikawa T, Asano Y. Rapid detection of herpes simplex virus DNA in cerebrospinal fluid: comparison between loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR. *Med Microbiol Immunol* 194: 181-5, 2005

- 17) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, Mizutani T, Itoyama Y, Takasu T, Morishima T, Hirayanagi K. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Nov;76(11):1544-9.
- 18) Kawada J, Kimura H, Ito Y, Ando Y, Tanaka-Kitajima N, Hayakawa M, Nunoi H, Endo F, Morishima T. Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis*. 2004 Aug 1;190(3):494-8. Epub 2004 Jun 22.

Infantile viral encephalitis and encephalopathy in Japan

Tsuneo MORISHIMA

Department of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry,
and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, JAPAN

Email: morishim@md.okayama-u.ac.jp

It has been reported that there are approximately one thousand annual cases of infantile viral encephalitis and encephalopathy in Japan. There are, however, no available information regarding its causative agent, prognosis, pathogenesis, and treatment except for HSV and influenza encephalopathy. Here, I review the recent advances from the two research programs on influenza and other encephalopathy in Japan supported by MEXT and MHLW.

