

## 神経系疾患分野

# 炎症を介した発作重積状態を伴う急性脳症

### 1. 概要

急性脳症は小児期に多く、各種の感染症を契機として急激に発症し、意識障害を呈する。罹病率は年間数百例と稀少であるが、症例の多くが死亡したり後遺症を持つため、医学的・社会的に大きな問題を生じている。

急性脳症はしばしば有熱時の発作重積（けいれん重積）状態で発症する。重症の病型はしばしば難治で、予後も不良である。発作重積状態で発症する急性脳症の代表的病型として、難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）、遅発性拡散低下をともなう急性脳症（AESD、別名けいれん重積型急性脳症、二相性脳症）の2つがある。急性壊死性脳症（ANE）もけいれん重積で発症することがある。

### 2. 疫学

平成22年度に行った全国調査により、日本における1年あたり罹病率は急性脳症全体が400~700人、AERRPSが数人、AESDが200~300人、ANEが20~30人と推定された。稀な疾患ではあるが、世界的に見ると東アジア（日本、台湾、韓国）に多い。発症年齢は1歳をピーク、3歳を中央値として幼児期に多いが、少数ながら成人症例もある。致死率はAERRPSでは数%以下、AESDで1%、ANEで28%である。神経学的後遺症は、AERRPSでほぼ100%、AESDで66%、ANEで46%に見られる。

### 3. 原因

感染症を契機としてサイトカインストーム、代謝異常（ミトコンドリア等）、興奮毒性などの病態が進行し、脳および諸臓器でアポトーシスと血管機能低下（透過性亢進、血流障害）をきたす。AESDの主病態は興奮毒性、ANEの主病態はサイトカインストームである。AERRPSの病態は不明な部分が多いが、自己免疫とてんかん素因の両者の関与が推定されている。これらの病態の背景には複数の遺伝的要因が推測され、当研究班の研究によりCPT-IIやADORA2Aの遺伝子多型、SCN1AやSCN2Aの遺伝子変異などの関与が解明されつつある。

### 4. 症状

AERRPSでは発熱にともなう頻回・治療抵抗性の部分けいれんで急性期が始まり、そのまま慢性期の難治性てんかんへと移行し、重い神経学的後遺症を残す。AESDでは大脳皮質の浮腫が遅発性（発症後3~7日）に生じ、意識障害・けいれん発作などの神経症状が亜急性・二相性の経過を示す。ANEなどサイトカインストームによる脳症では、びまん性・血管性の脳浮腫が早発性（発症後1~2日以内）に生じ、全身状態も不良で死亡率が高い。

### 5. 合併症

ANEなどサイトカインストームによる脳症では、血液異常（DIC）、心・肝・腎障害など多臓器不全を合併しやすい。AERRPSやAESDでも重症例では臓器障害を合併するが、ANEに比し軽度である。

### 6. 治療法

現在、発作の抑制（抗てんかん薬投与）を含む各種の支持療法が中心である。抗サイトカイン療法（副腎皮質ステロイド・パルス療法など）や脳保護療法（脳低体温療法など）も行われているが、の効果は不十分である。さらに病型の如何にかかわらず画一的な治療が行われていることも問題視される。

### 7. 研究班

炎症を介した発作重積状態を伴う急性脳症の病態にもとづく治療法開発研究班