

課題番号 : 24指109

研究課題名 : ベトナムにおける小児脳炎・脳症の短期及び長期予後の改善に関する研究

主任研究者名 : 佐藤典子

キーワード : 小児の脳炎・脳症

研究成果 :

【はじめに】小児の脳炎・脳症は、急性疾患のうちでも比較的稀な疾患だが、生命予後の不良な疾患であり、たとえ救命できても、重篤な神経学的後遺症を残すことの多い疾患である。我が国のような先進国であっても、まだその診療指針が十分に定まっておらず、いままでは保存的な、支持療法が行われてきており、欧米でも積極的な治療法は確立していないといえる。しかし、我が国では近年インフルエンザ脳炎・脳症に対し、「インフルエンザ脳症治療ガイドライン改訂版（厚労省・日本小児科学会 <http://www.jpeds.or.jp/influenza/influenza090928.pdf>）」が広く用いられるようになり、その状況は変化しつつある。脳炎・脳症の原因はさまざまであるが、ウイルス感染によると考えられるものに対してはこのガイドラインをもとにして積極的な対策が取られるようになっており、予後の目覚ましい改善が得られている。しかし、海外においてはこうした治療は十分に認識されているとは言えず、特に途上国においては、診断そのものも不十分で、最初から予後不良な疾患として十分な治療がなされていないのが現状である。

本研究では、ベトナム国において、小児の脳炎・脳症の実態を調べ、その診断方法および治療成績の向上、予後改善を目指した診療指針を提案していくことを研究のテーマとする。またベトナムで数多くみられるとされる日本脳炎やデング熱が、地球温暖化で本邦でも流行することが危惧されているが、将来的にこれらの疾患対策にも寄与することが期待される。国立フエ中央病院（ベトナム）と、研究計画について相互に意見を交わし、研究計画（後述）を立案、作成した。カウンターパートであるベトナム・国立フエ中央病院小児科 Hung 部長と研究の覚書を締結し日本とベトナムの双方の倫理委員会に申請、通過した。

【研究方法】本研究は後方視的、前方視的の二つに分かれており、ベトナムでの調査結果、分担研究者より報告のデータを現在まとめているところである。まだデータの不十分なところ、すべての検査が終了していない点があり、この点に関して現在データの整理と解析をおこなっているところである。（研究期間が終了しており、現在データ解析のための研究期間延長を倫理委員会に申請している）

## 1) 後方視的研究

フエ中央病院小児科での、小児脳炎・脳症の過去三年間（2011-2013）に絞ってカルテベースでの後方視的な調査を行なった。現在約 210 例の患者データを解析中である。過去のカルテベースのデータであり、ベトナム人医師による調査を英語で入力する形になっているため、一部情報が不足しているものもあり、まだ最終的な結を完全に出せない。退院した患者のフォロー体制は十分でないため、過去症例の予後調査や神経学的フォローアップについては、十分なデータは得られないが、できる限りのデータ抽出を計画し、記入シートを作成してデータ記入を行なってもらっている。対象は 0-15 歳までの小児、フエ中央病院小児科で脳炎・脳症と診断され治療を受けた小児を全例調査した。発熱を伴い意識障害、意識レベルの低下がある、痙攣など神経症状が見られるもので、それ以外の原因を排除できるもの、という定義での症例の抽出をおこなった。これらの症例をカルテベースで抽出し、データシートに書き込む形での調査とした。調査項目は ①患者：年令、性、入院年月日、退院年月日、転帰（生、死、不明、転帰確認年月日）、後遺症（神経、知能、他）②出生から発症までの既往、出生時の状態（在胎週、出生時体重、胎児新生児期疾患）、ワクチン歴（BCG, DPT, Hib, 肺炎球菌、ロ

タウウイルス、ポリオウイルス、MR/MMR、日本脳炎、水痘、おたふくかぜ）、その他の既往歴（脳性まひ、熱性けいれん、他基礎疾患の有無）③発症時～入院前状況：発症から入院に至るまでの状況や経緯、搬送状況、疾患への接触や周囲の流行状況、④入院時（治療開始時）患者状況、⑤検査：血液検査、髄液検査（細胞数、アルブミン、糖、培養）その他、⑥治療：実際に施行された治療の内容、経過、予後（生死・死因）、後遺症（神経、知能、言語、その他）など、カルテで確認でき範囲での調査を行った。

年齢分布は生後2ヶ月から15歳まで、乳児～2歳までの症例に意識障害（JCS）の程度が悪い症例が優位に多く、痙攣重積、自動症などの神経症状を伴っているものも乳幼児におおかった。実際には脳炎・脳症にともなう痙攣だけでなく熱性痙攣の頻度の高い年齢層であることも関係しているとおもわれる。髄液検査はほぼ全例に入院時、または入院後数日以内におこなわれており、このなかには細胞数の上昇が大きい症例が含まれており、現実には細菌性またはウイルス性髄膜炎も含まれているとおもわれるため、最終的な検討では除外されるべき症例が少なからず含まれている可能性がある。髄液のウイルス学的検討（血清または髄液検査など）が行われているのは全体の20-60%前後で、エンテロウイルス、日本脳炎、風疹が主なものであった。臨床症状が疑わしいとそれに見合った抗体検査をして確認するというやりかたで、それ以外のウイルス検査はとくになされていない。

エンテロウイルスは、2011～2012年にはベトナムで手足口病として流行しており、それによる死者が多かったことから、それ以後積極的に血清学的検査が行われている（それまでは検査ではなく臨床診断）ために、患者数が多い傾向となった。それ以外はウイルス学的診断は行われていない。治療はさまざまで、一部の症例ではデキサメサゾンの投与（日本のようなステロイドパルスなどは行われておらず、髄膜炎の治療に準ずる量）が行われている症例が散見された。

この点は現地スタッフにも聞き取りをしたが、髄液細胞数と症例の重症度によって、予後（特に聴覚など）不良と思われる症例に投与しているとのことで、一定の基準が明確になされているということはないようであった。死亡は、最終的にまだ確認できていないが、全体の症例の20%（院内死亡）前後かと思われる。ただし重症になると自宅に連れて帰る症例や、少数民族などで経済的、地理的に十分な治療を望まない子どももいて、最終的な死亡数の確定は多少難しい面があるかもしれない。画像検査や脳波検査は、急性期・慢性期ともルーチンで行われておらず、正確な神経学的後遺症の細かな内容は現在検討中である。（一部ベトナム語での記載があり、現在翻訳などの作業中）

## 2) 前方視的研究

2013年から、新患症例について、1) とほぼ同様の診療情報項目を調査開始した。約100症例の症例登録があった（2015年3月まで）。エントリーは、後方視的な患者選択とちがいで、適格基準を設けて対象を絞った。年齢は0-15歳未満、脳炎・脳症の診断基準（インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版、準拠）に該当すること（確定例：神経所見：JCS20以上、JCS10以上が24時間以上続く場合、CT検査で異常がある場合、疑い例：神経所見JCS10以上が12時間以上続く場合、JCS10未満であっても、痙攣、意識障害、行動異常、頭痛、嘔吐などの症状が遷延し、のちに脳炎・脳症の診断となる場合がある、除外基準：重症の臓器障害のある場合、担当医が不適当と判断する場合）とした。その他、後方視的研究では全例に十分にされていなかった、予後調査も項目とした。前方視的調査のため、フォローアップ期間が短く、長期予後調査は十分な症例はあまりないが、可能な限り神経学的、くわえて生命予後の把握も行えるように項目を作成しており、外来フォローできる症例に関しては長いもので2年程度のフォロー期間になっている。

後方視的研究では限られたウイルスしか行われていなかった病因検索（ウイルス学的検索）については、血清および髄液の検体を得て、日本（国立感染症研究所、NCGM 研究所）でなるべく多くの症例の検索を行うことを目標とし、検体採取および保存方法、保存場所の整備、搬送方法を整備、エントリーされた全症例の検体を日本に移送して、検索を行なうこととした。同時に病因検索のための感染症迅速診断キット（インフルエンザ、ロタウイルスなどウイルス学的な検索ができる迅速キット）も準備して使用法などを教示、活用した。

新規症例治療に関しては、日本側より治療方針のアドバイスや、先方からのスカイプを利用した症例相談もおこなっている（5例程度、診断および治療に相談のあった症例について、テレカンファランスを行って、治療方針を検討する機会もあった）。また日本側から推奨した治療方針のうち、ガンマグロブリン療法については、価格が高い製剤であるため、全例投与はできなかったが、とくに流行したエンテロウイルス系（手足口病）の重症症例には全例用いられた。ただし、この群は意識障害がかならずしも神経症状ではなく、臓器障害（主に呼吸器症状の悪化や循環動態の悪化が見られる）症例がICUに数多くおり、厳密にエンテロウイルスの脳炎・脳症の群と診断できないとおもわれ、エンテロウイルスが検出された症例に関しては、今後脳炎・脳症症例と、臓器障害がメインのグループに分けて再検討すべきと思われる。フエ中央病院ではこの手足口病に続発する重症例の死亡は報告されていないが、2014年にベトナム/フエで行われたベトナム小児科学会で、ベトナム全土で流行した手足口病の重症例についての報告（特に呼吸器管理が必要となる肺水腫のICU症例）が散見されており、ハノイなどでは死亡例もみられている。そのため、脳炎・脳症に含まれているが実際には多臓器不全症例が含まれている可能性があり、こうした症例については検討から外す必要があるかもしれないと考える。カルテベースでの再チェックを検討している。また、日本でおもにインフルエンザ脳炎・脳症で行われているステロイドパルス療法に関しては、今回は適用している症例はなく、デキサメサゾン髄膜炎投与を行っている例が散見された。高サイトカイン血症抑制の目的で用いられるステロイドパルス療法については、この疾患での大量ステロイド投与の経験がなくルチーンでの投与は難しいとのこと（ベトナム側）だが、今回使用できないベトナムの症例と、比較的よく使われる日本の症例とを比較し、経過や予後の点で有用であるという結果が導き出せると意味があるかもしれない。いずれも、ベトナム小児科学会の治療ガイドラインに準ずるような内容での治療は全例に行われていた。

感染症研究所、および当院研究所でのウイルス学的検索については、まだ全例の検索がおおわらず、検査結果をまって、最終的なまとめを行う予定である。現在までに日本脳炎IgM、デング熱、エンテロウイルス、HHV6などの髄液、血清学的検索がおこなわれており、今後臨床データとの突き合わせを行っていく。その他、日本症例との比較のために、同時期に入院した脳炎・脳症症例の集積と、血清学的、髄液検索をおこなっており、原因ウイルス、予後調査、治療の違いによる結果などを比較検討する予定である。

Subject No. : 24D109

Title : Analyses of both short- and long-term prognosis prognoses of pediatric encephalitis/encephalopathy in Vietnam.

Researchers : Noriko Sekiguchi-Sato, Takeji Matsushita, Hideko Uryu, Teruo Kirikae, Masahiko Saijo, Tomohiko Takasaki

Key word: Childhood encephalitis/encephalopathy, detecting virus, treatment

Abstract :

Pediatric encephalitis/encephalopathy (E/E) is an acute, life-threatening emergency disorder, requiring prompt intervention. However, the disease has not been aggressively treated in Vietnam because of dismal prognosis, and there is no reliable clinical and epidemiological data that reflect a current status of the disease. Our research aim is to survey of the current status of E/E in Vietnam, and conduct a prospective intervention to improve the outcome for this disease. At the first year of this project, we went through the negotiation with collaborators of the National Hue Central Hospital (HCH) in Vietnam and exchanged the memorandum with Dr. Hung, who is the director of pediatric department. This study was approved by the local ethics committee.

Our research consists of two part::

1. Retrospective analyses of pediatric E/E at HCH, Vietnam : This study is intended to achieve a better understanding of the current clinical status of pediatric E/E at the division of pediatrics, HCH. The clinical data was extracted retrospectively from the medical records of patients with pediatric E/E at HCH. In order to extract the data efficiently, we created the data sheet of which prepared through the interactive discussion between Vietnamese researchers and our Japanese counterpart about the actual feasibility to collect the data in Vietnam. The system of data collection was already finished by last March. We have got data of about two hundred and ten cases for 3 years (2011-2013). The analyses of these collected data including the case-by-case discussion between the doctors in both countries have been started. However, these process are still under analysis and we have did not reached receive the final conclusion. The mean age at the time of presentation was 4.5 years old (range 1months-15.0 years). At the time of admission, 90% of the children were encephalopathic , 98% presented with high-fever ( $38^{\circ}\text{C}<$ ), and 78% with unconsciousness. Especially, under the age of 2years, there were more severe

cases than other ages. In Vietnam , EEG and neuroimaging examinations are not very often performed in Vietnam because of the cost. The CSF analysis showed pleocytosis in 20% of the patients. Most children underwent routine laboratory tests of serum at the time of admission including serology (some cases), CRP and WBC. The timing of the lumbar puncture varied, but in most children it was performed at the time of admission, and in all patients during the first week. A confirmed etiological agent was identified in 10% and a probable is 30%. Enterovirus, Japanese encephalitis and Rubella predominated and represented 50% of all the confirmed or probable etiologies. Especially in 2011, hand foot and mouth disease became pandemic situation, there were many children infected with Enterovirus. We will analyze these data rapidly and make plan to report by Vietnamese Doctors in any conference.

2. Prospective analyses of pediatric E/E at HCH: Newly referred patients to HCH will be enrolled to the study. About 100 cases have already nominated, that investigated items include almost equivalent as listed in the retrospective study to compare each data. We made criteria for to entry this study; Ages from 1 month to 15 years , signs of cerebral function as encephalopathy defined as altered consciousness , personality or behavioral changes with fever, seizures, positive focal neurological findings. We also focus on the prognosis, especially, sequelae, neurological problems. In Vietnam, the patient follow-up system after pediatric E/E is insufficient as once the patients discharged from the hospital, the patients are followed up by local physicians and the regular visits to HCH are not usually scheduled. As lumbar puncture to evaluate CSF should be performed in all patients (unless contraindicated) with suspected E/E, CSF examination (virus isolation or PCR analysis) is determined as a required item. These examinations for detecting viruses of which may become causative organisms of E/E will be performed in National Institute of Infectious Disease and Research Institute NCGM, Japan, and the laboratory works are now in progress. Regarding the treatment of E/E in the study protocol, we intended to apply the standard regimen of pediatric E/E in Japan to the Vietnamese patients to the utmost extent. In this study, treatment in line with the Guideline for Influenza Encephalopathy in Japan will be recommended for patients, but we make some options for dose and duration of corticosteroid / dexamethasone by attending doctors under consideration

of severity, economic status and other factors. In this period, there were several severe cases of hand-foot-mouth disease were identified. Most of these patients were treated with  $\gamma$ -globulin globulin and dexamethazone (small dose). But some reports in Vietnam suggested that patients of HFM disease were suffered from lung edema and multiple organ failure, it is different from encephalitis. And we are also collecting cases of E/E patients in Japan, for comparison purpose with Vietnamese situation.

# ベトナム小児の脳炎・脳症の予後改善

## 研究内容

1. 後方視的研究:ベトナムにおける脳炎・脳症の現状:最近3年間の症例調査を行う
  2. 前方視的研究:ベトナムにおける脳炎・脳症の診断・治療  
→新しい診断方法、治療方針を決定して予後を比較
- ・調査項目の選択(抽出可能な病歴、患者データ、予後調査)
  - ・診療状況の調査
  - ・新患症例では、ウイルス学的検索など、原因検索を積極的に
  - ・治療における新しい戦略～日本での経験とデータ  
→ベトナム側との頻回の話し合いで、現状把握と研究同意

後方視的検討

前方視的検討

ベトナム国の脳炎・脳症の  
現況調査  
レトロスペクティブな調査  
(過去3年の発症状況)  
過去の症例検討

脳炎・脳症  
ウイルスの関与

日本脳炎、デング熱、  
ヘルペス、インフルエンザ、他

あり

なし

インフルエンザ脳症に準じた治療

他の治療

治療効果の判定  
臨床状態の評価・神経予後含む

期待される効果

ベトナムにおける脳炎・脳症の実態が明らかとなる  
予後の改善するものとしめないものが明らかとなる  
予後不良群の抽出と対策  
前方視的研究による治療効果が期待できれば、RCTも可能



## ベトナムの現状:フエ中央病院小児科

- 後方視的(2011~2013)検討

カルテベースで 脳炎・脳症の患者を抽出、その内容を検討する : 全210症例について現在進行形でデータを整理中

年	2011	2012	2013
脳炎脳症合計、髄膜脳炎も含む	58	129	23
風疹	16	3	2
日本脳炎	3	3	2
手足口病(EV71など)	6	89	15
その他	0	0	0
不明 * ウイルス検索は全例されているわけではない	33	34	4

EV71の大流行 2011~2012、血清学的診断または臨床診断: 全土で重症例が多く、ICU管理がほとんど、呼吸不全・肺水腫などで呼吸管理  
こうした症例には  $\gamma$ グロブリン、デキサメサゾンなど使用

## ・後方視的調査：現在データ解析進行中

- 1) 手足口病に続発する重症例の検討
- 2) 脳炎・脳症のいままでの治療方針（ベトナム小児科学会の治療方針に準ずる）とそれによる予後調査（死亡例、自宅死亡、後遺障害など）＝データ記入が一部不足しており確認中
- 3) 原因不明の脳炎は実際にはどんなものが含まれているか？その重症例と軽症例の検討

など

## ・前方視的調査：約100例の血清および髄液検体～2年間で

- 1) 髄液検体の検査がまだ終わっていない（感染研、NCGM研）
  - 2) 各症例の詳細なデータを解析中、前方視的データなので、後方視的データに比較し、確実性もある
  - 3) 治療内容、症例検討と予後（一部治療方針を話し合い決定している）
  - 4) 日本の症例との比較検討
- 論文化検討中

課題番号 : 24指109  
 研究課題名 : ベトナムにおける小児の脳炎・脳症の診療上の課題に関する研究  
 主任研究者名 : 佐藤典子  
 分担研究者名 : 佐藤典子

キーワード : 小児の脳炎・脳症、治療方針現状

研究成果 :

ベトナムでの脳炎・脳症の治療の現状ははっきりしたデータはまだほとんどなく、予後不良な疾患として十分な治療がなされていないのが現状であるため、現状調査と今までの治療方針について調査を行なった。国立フエ中央病院にて、2011-2013年の3年間の症例の後方視的な検討を行っている。現在まだデータ解析中であり、データの不備や一部ベトナム語の情報もあるため、フエの医療スタッフと共同でデータ解析をおこなっている。

後方視的研究：フエ中央病院で、脳炎・脳症、髄膜脳炎として診断され、入院した症例（クライテリアはあまりはっきりしたものはないが、高熱、意識障害、痙攣など、中枢神経感染症を疑わせる症状で来院した患者であり、厳密にはいろいろな疾患が入っている可能性がある）。データシートに症例ごとに調査項目をカルテベースで調査、記入してデータを集積した。

調査項目としては、患者年齢、性別などのプロフィール、入院日と退院日（入院日数）最終フォロー日、出生歴や基礎疾患、予防接種歴などの患者の基礎データである。また、病名、来院時バイタル、意識レベル（GCS）一緒に見られる症状、入院中の検査データとして血液生化学、髄液所見、頭部CTや脳波など、やっていたら所見を記載してもらった。また原因となるウイルスの検査で行われたものの記載もしてもらっている。その他どのような治療が行われたか、また予後について、およびフォローアップ体制も調査した。

**【現時点で得られている結果】**

対象となった2011-2013年で、エントリーされた症例は2011年が58例、2012年129例、2013年23例であった。現在データシートを解析中でまだ十分なデータがえられていないが、

ウイルス学的な検索、または臨床像での診断は以下のごとくである。

	2011	2012	2013
脳炎脳症、髄膜脳炎合計	58	129	23
風疹	16	3	2
日本脳炎	3	3	2
手足口病（エンテロ71±）	6	89	15
その他	0	0	0
unkown	33	34	4

フエの現状では、

- 1) 全例に髄液検査は行われている
- 2) 臨床診断である程度疑わしいものについては抗体検査を行っているのが現状、たとえば手足口病様の発疹症例に関してはエンテロ71の血清学的検査をおこなう、風疹疑いであれば確定診

断のために風疹 IgM を検査するといったようになっていたため、全例でルーチンに抗体検査やウイルス学的検討がおこなわれているわけではない

- 3) 手足口病と診断されているなかでも、エンテロ 71 陽性のものもあれば、検査をされて陰性だが臨床的にかなり疑わしいもの（＝エンテロ 71 以外のウイルスの可能性もある）、あきらかに手足口病で軽症のため、検査もされていない、などのものがふくまれる。
- 4) unknown 群については、まちまちで、日本脳炎、風疹やデング熱の検査をされて陰性のものもあれば、なにも検討されていないものもある

髄液検査の結果や、臨床症状（GCS や発熱、合併した症状など）をみると、この調査には、脳炎・脳症に加え（細菌性）髄膜炎、髄膜脳炎をふくめた中枢神経感染症が少なからず含まれているように見える。ほとんどの症例は臨床診断であり、すべての症例を検索できているわけではないこと、おもに重症例にエンテロウイルス、日本脳炎、風疹などの抗体検索をおこなうことで確定診断としていることから、検査が行われていない症例のなかに、症状がかるくて検査をされていない風疹や日本脳炎、などが入っているかもしれない。皮膚症状などに乏しい症例では、現実的には検査も十分行われていないのが現状である。また、医師の判断で感染症の流行にそって検査をおこなったり、臨床診断だけで済まされている症例もすくなくならずありそうであり、現在ではこれが正確なウイルス学的検討ではないことはわかる。ハノイ、ホーチミンなどでは統計的なデータが前方視的な検討によりいくつか報告されているが、フエ中央病院周囲のデータはネット上などではあまりはっきりされていない。手足口病はエンテロ 71 以外のウイルスでの発症も多数あるため、手足口病と診断されたなかでも、EV 71 陽性群と陰性群での臨床所見のちがいなどについて、検討する必要があるとおもわれる。

2011～2012 年は手足口病の重症例がベトナムでも多く報告されている。フエ症例でも呼吸器症状重症化があり、脳炎脳症が臨床像のメインなのか、肺水腫で ICU に入っているのかが、フエの症例でも現時点までのデータ解析ではまだ十分検討できていない。エンテロ 71 の流行した年（2011-2012 年）には、フエ中央病院でも多数の患者が入院しており Intensive care を受けている。ベトナムではその患者数は 2011 年 110897 名（うち死者 166 名）、2013 年は 71627 名（死者 16 名）が報告されており、死亡数の 3/4 は 3 歳未満の小児であった。多くは大都市ホーチミン症例であり、フエでもこうした症例が散見される。ベトナム小児科学会（2014 年 5 月、フエ中央病院主催、佐藤も参加）では、重症例、死亡例は主に脳炎、脳症ではなく、肺水腫が死因になっているという報告が多数あり、肺水腫の原因が中枢神経感染に続発するものか（神経原性肺水腫）どうかの検討が必要と思われた。今後重症症例の検討を行っていく。

検査、治療など：多くは対症療法的に行われている。炎症所見が強い症例（CRP ↑ 白血球 ↑）では細菌感染も考え抗生剤（第 3 セフェム）を中心とした治療が施行されており、デキサメサゾン投与も全例ではないが行われている。エンテロ 71 を中心とした重症症例にはデキサメサゾン使用の記載があり、とくにガンマグロブリンは、HFMD にはベトナム政府よりガンマグロブリン投与など重症管理が推奨されているようで、症例にばらつきはあるものの、ほとんどの症例でもちいられていた。そうした患者の殆どが PICU での管理が主であり、輸液のかんりなども intensive に行われている。日本脳炎は全例けいれん重積と意識障害のある症例で PICU で管理されており、人工呼吸器管理、血圧などのバイタル管理をおこなっている。治療方針のベトナム側からの情報提供の中で、治療の方針は「ベトナム小児科学会ガイドライン」に準じた治療をやっているということ（どのぐらい遂行されているかも確認必要）であったが、症例によって治療にばらつきがあるようであった。

死亡数、予後については一部データに不明な点がおおいたため問い合わせ中である。今後はいくつかの群の比較検討などをおこなっていく予定である。

課題番号 : 24指109  
 研究課題名 : ベトナムにおける小児の脳炎・脳症の病態に関する研究  
 主任研究者名 : 佐藤典子  
 分担研究者名 : 松下竹次  
 キーワード : 小児の脳炎・脳症、パレコウイルス、腸管ウイルス感染症、意識障害、敗血症性ショック

研究成果 : フェ中央病院データとの対比と評価のため、国立国際医療研究センター (NCGM) 小児科における脳炎・脳症の診療実態の調査の一環として、乳児期早期(生後3か月以内)にみられる腸管ウイルス感染であるパレコウイルス感染症と脳炎・脳症について検討した。対象(表)は乳児期早期2例で、胎児期、新生児期の異常は指摘されていない。突然の発熱で発症し、急速に敗血症症状を呈し来院した。血液検査では、白血球数の増加はなく、CRPも陰性であった。症例1は、ショックに対する治療とγグロブリン投与で徐々に一般状態の改善をみた。症例2は、入院後、脳症によると考えられる呼吸状態の悪化がみられ、強力な補助療法を必要とした。2症例ともに、複数の検体からパレコウイルスが検出され、同ウイルスによる感染症と考えられた。本ウイルスは、乳幼児の敗血症ショックや脳症を引き起こすことで、最近、注目を集めている(Marius Skram, et al. Severe Parechovirus Infection in Norwegian Infant. Pediatric Infectious Disease Journal 2014 ;33 (12): 1222-1225)。特に重症例では神経症状がみられ、MR上でも異常が報告されている。症例2は、急性期には呼吸循環不全がみられ、その発症には中枢神経障害の関与も示唆された。MR検査準備中に一般状態の悪化があり検査を断念している。一過性の脳障害では、以後に異常を認めないこともあり、現在、経過を観察している。

2症例とも同時期にみられており、いずれも母乳栄養児であることを考えると、家族内感染がその原因と考えられるが、同胞を含めて家族内に明らかな症状のある者はおらず、感染経路は不明である。腸管ウイルス感染とはいえ、この時期の母乳栄養児の便性は軟便が普通であり、異常か否かの判断は難しい。乳児期早期には、健康な状態では発熱などの症状をきたすことはないと言われていたため、保護者がその症状を見逃すことはないと考えられる。しかし、発熱後に症状は急速に悪化する可能性があるため、夏季の発熱で乳児期早期では、本ウイルスにより敗血症性ショックや脳症に進展する可能性があることに注意が必要であることを強調したい。血液検査上も細菌感染を示唆するものでなく、本ウイルス感染である場合には、乳児期早期の発熱で循環動態の異常を反映して網状皮疹の存在が重要であるという指摘もされている。

(表: パレコウイルス感染症2症例の臨床像)

	症例1	症例2
発症年月	2014年7月	2014年7月
年令	1か月	2か月
主訴	発熱、軟便、傾眠傾向	発熱、哺乳不良、活気不良
理学所見	脈155/分、四肢に網状皮疹	脈190/分、網状皮疹
白血球数/cmm、CRP mg/dl	4190, 0.24	2720, 0.4
経過	輸液、γグロブリンで回復	呼吸循環不全で人工換気
脳炎・脳症	なし	あり?
パレコウイルス PCR+	血清、咽頭、便	血清、血性痰、髄液、便

課題番号 : 24指109

研究課題名 : ベトナムにおける小児の脳炎・脳症の予後に関する研究

主任研究者名 : 佐藤典子

分担研究者名 : 瓜生英子

キーワード : 小児の脳炎・脳症、治療方針、神経学的予後、日本の現状

研究成果 : 近年我が国では、小児脳炎・脳症に対して積極的な対策が取られ、予後の目覚ましい改善が得られている。ベトナムでの脳炎・脳症の現状ははっきりしたデータはまだほとんどない。国立フエ中央病院（ベトナム）での、神経学的所見フォローはいまだほとんど行われておらず、今後そうしたフォローアップ体制を構築していく方策を立てていくことを目標とする。現在ベトナムでの現状を調査中であるが、日本（当院）での神経学的予後とフォローアップについて、比較検討のためのデータ集積を行った。

当院（NCGM）での2011-2014年からの4年間の小児脳炎・脳症症例で、40例の予後調査を行った。病原体はインフルエンザAまたはB、HHV6または7、エコー、ロタ、水痘、サイトメガロウイルス、パルボウイルス、コクサッキーなどで、不明例が18例ある。脳幹脳炎となって死亡した一例（病原体不明）を除き、神経学的予後を評価した。2例（病原体不明）に、運動麻痺、体幹失調、（おそらく知的障害も）退院時にみられた。退院時の評価で脳波異常やけいれん重積発作などで抗けいれん薬内服を行なった症例が6例ある。発症してから6ヶ月時点で神経学的後遺症を指摘された症例は7例（脳症後てんかん5例、いずれも脳波異常をのこした。また2例は、退院後けいれんを発症し、抗けいれん剤の内服を退院後に開始した。こうした症例は、脳炎・脳症初発時の重症度とは関連がなく、軽度の傾眠傾向や熱性けいれんで発症した症例もあった。またその後の長期的なフォローで頭痛や運動機能異常指摘、夜驚症、多動傾向などが指摘されている児もおり、脳炎、脳症との関連の検討が必要である。研究終了後も長期的なフォローアップを継続する。

インフルエンザ症例は他の原因の症例にくらべ、予後は良い印象である。水痘脳炎、HHV6、コクサッキーA10でその後も神経学的後遺症が重症と思われる症例が見られた。

ほとんどの例で画像検査が行われているが、急性期CTでは6例/38例で異常所見あり、MRIは発症から9日以内に全例施行されているが、5/40で異常がみられたのみであった。脳波異常は全経過を通じて20/40例でみられており、SPECTでは11/28であった。SPECT所見では、後遺症ののこった症例で血流低下がみられる例があり、とくに診察上の異常が見られない症例でも、画像での異常所見がみられているものがある。SPECTの異常が神経学的予後と相関しているかどうかは、まだ議論のわかれるところだが、今回の検討では、CTやMRIで異常がなくてもSPECTで異常所見の残る症例があり、今後、そうした症例の長期にわたる神経学的予後を追求していくことが必要である。今後も脳血流の回復の程度、また症例の集積を重ねて検討すべきとおもわれる。また、脳炎や脳症では、血中や髄液のサイトカインの検討が細胞障害の程度の評価に有用であるとの報告があり（今回は検討していない）、さらに神経予後の予測に期待されるバイオマーカー（S100-B、GFAP、tau protein）などの検討を行っていくことも必要と考える。病原体不明の症例に関しては、感染症研究所でmultiplex PCRでの検討を予定しており、今後あたらしい知見がでることを期待している。

カルテベースの調査では検討した40例のうちインフルエンザA8例（pdm1例）、B型3例であったが、インフルエンザ脳症の治療ガイドラインに基づいた治療がなされており、他のウイルスを原因とする症例にくらべ比較的軽症の経過をたどっており、治療の効果はインフルエンザでより高いのかもしれない。

日本とベトナムでは、疾患の背景や、医療状況、治療内容、フォロー内容などに多くの差がある。まだ十分なフォロー体制のないベトナムにおいてどの程度の予後検索が行えるか、ということが問題となる。ベトナム過去症例の検討では、退院まではフォローが出来ているが、その後近隣の病院に送ってしまう例なども含め十分なフォロー体制がなされていないこと、画像検索の限界（CTのみ、それも高額で全例には難しいこと）や脳波異常のフォローが小児神経科医師に十分に申し送られていないということがあることなども問題と思われる。フエとはインターネットでの症例カンファランスを行っ

ており、脳症症例のレビューやオンラインカンファレンスなどをおこないながら、重症例の管理について討論を行った。現状のベトナムではまだそうした新しい治療をおこなえる体制ではないが、ICUで資源が少ない中での出来る限りの診療をおこなっている。ただし酸素飽和度モニターや、人工呼吸器の数に限りがあり、全例で十分な intensive ケアを行うことはできていない。そのため死亡率も高く、神経学的予後も、十分な検討がない上に、てんかんの十分なコントロールができないことや、障害が残った子どもの処遇をどうしているのかを十分に知ることができなかった。

今回の調査を踏まえて、日本の治療、フォローアップ体制のうち、神経学的予後のフォロー、くわえて長期的な治療やリハビリ体制なども、構築の提言ができればよいとおもわれる。具体的には退院時の神経学的な評価をルーチン化する、異常がある場合には画像検査と脳波をおこなう（日本であればほぼ全例評価しているが、経済的には難しい面があるとおもわれるので、異常が見られる症例に限る）、最低でも半年後、1年後の再度の神経学的な評価、発達の評価などを必ず外来診療で行っていくことを提言していく。

## Clinical trial of RDK for AH1N1pdm

We developed a RDK, which specifically detect AH1N1pdm, and evaluated the performance in clinical settings in department of pediatrics, NCGM and other hospital.

### Outline of the trial

#### Participating Institutes:

- 8 institutes (3 areas) including NCGM, Chiba University and Miyazaki University.

#### Criteria for patient inclusion:

- Fever more than 38°C, Influenza symptoms.
- Patients prescribed Tamiflu, Relenza or Amantadine were excluded from the trial.



# Comparison of RDH for AH1N1pdm with existing RDK for seasonal A/B

		RDK for AH1N1pdm		
		Positive	Negative	Total
RDK for seasonal A/B	Positive	82	0	82
	Negative	10*	174	184
	Total	92	174	266

Concordance : 96.2%(256/266)

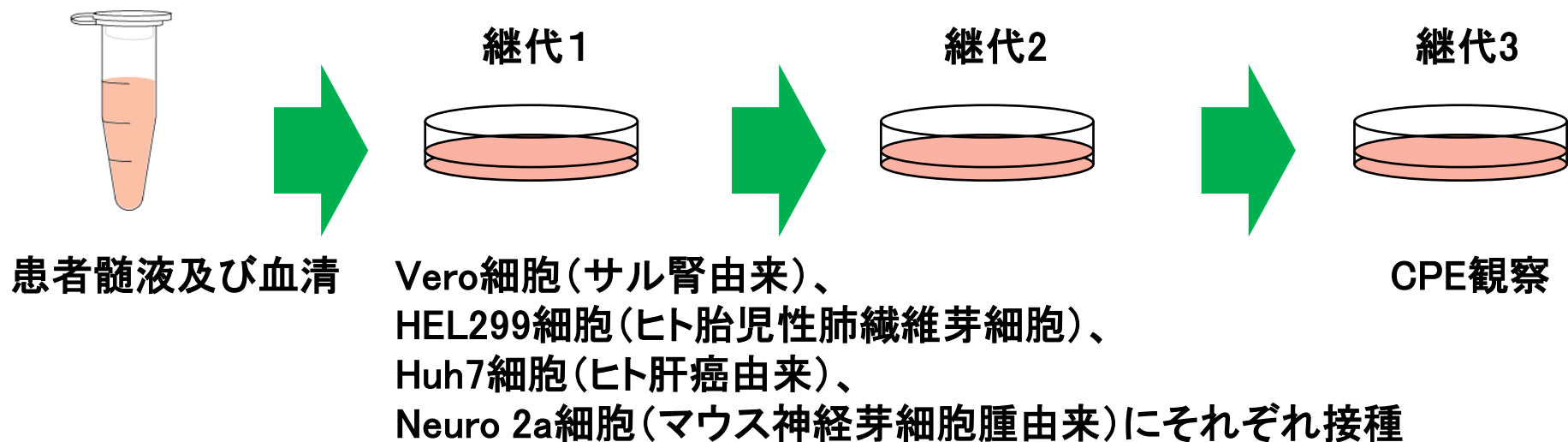
Kendall' correlation:  $r = 0.959$ ,  $P < 0.001$ ).

Kappa=0.91 (95% CI: 0.86 – 0.97;  $P < 0.001$ )

\* : Positive for AH1N1pdm by RT-PCR

**RDK for AH1N1pdm was more sensitive than RDK for seasonal A/B.**

# 不明脳炎患者髄液および血清におけるウイルス分離の試み

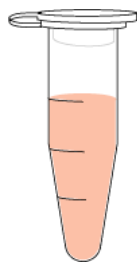


## 不明脳炎患者髄液および血清におけるウイルス分離の結果

sample	CPE									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vero細胞	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
HEL299細胞	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Huh7細胞	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Neuro 2a細胞	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

(CSF/serum)

# 不明脳炎患者髄液および血清におけるウイルス遺伝子の探索



患者髄液及び血清



RNA抽出



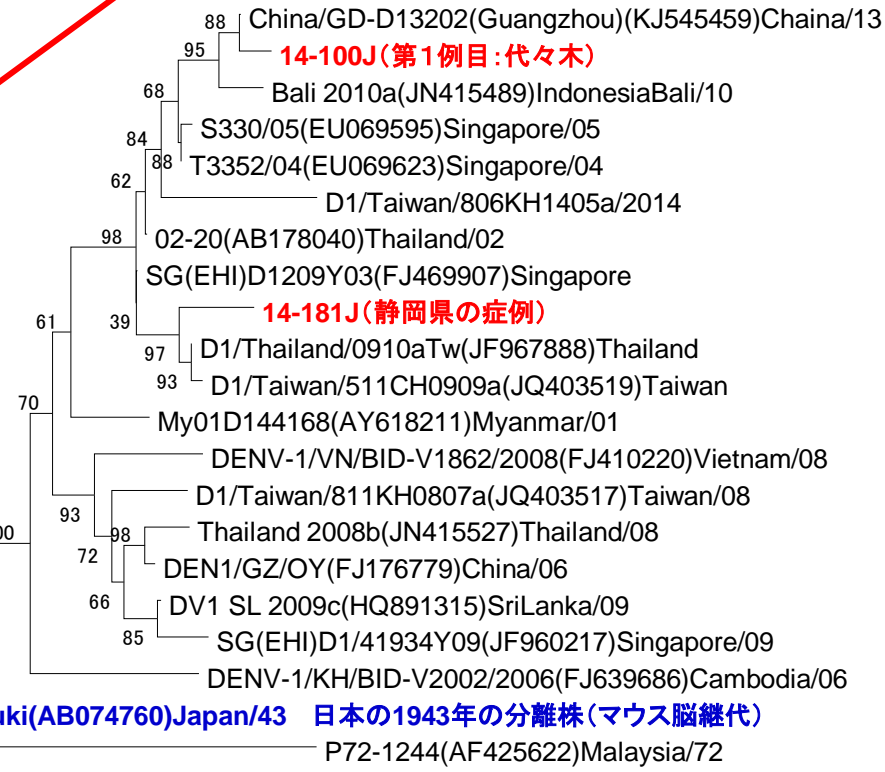
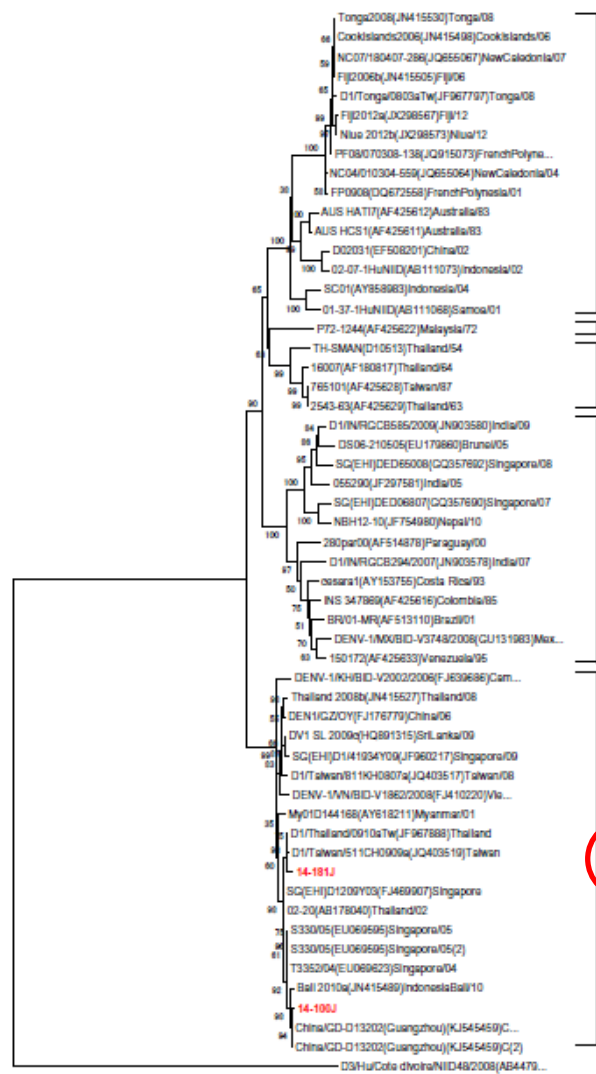
RT-PCRによる遺伝子の検出

sample	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RAV	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Enterovirus universal	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
LCMV	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Flavivirus universal	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

(CSF/serum)

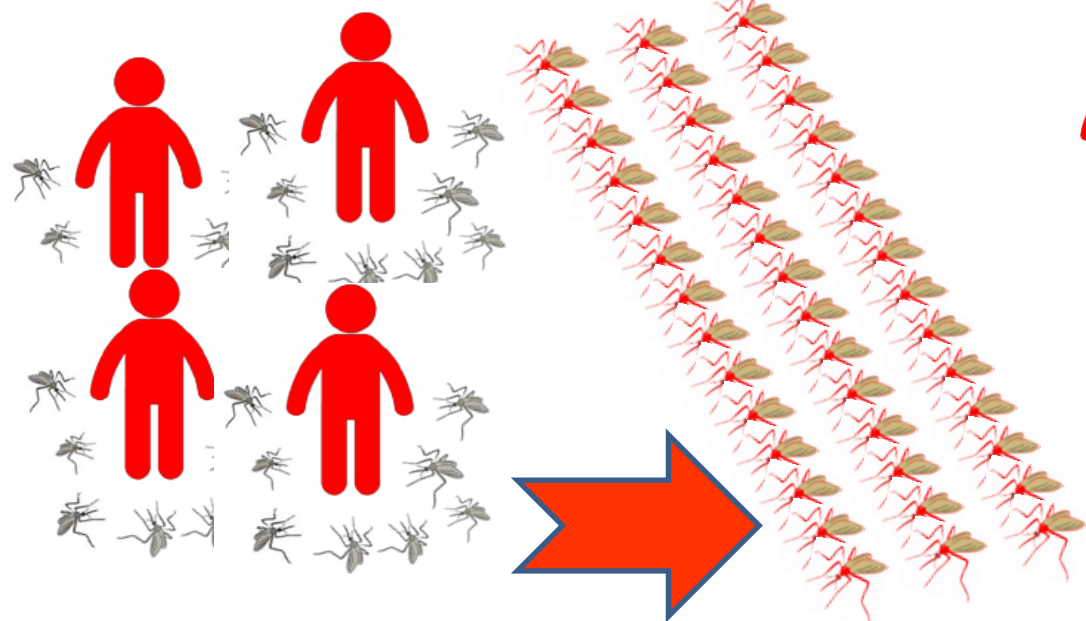
デングウイルスは1~4の血清型に分類され、さらにデングウイルス1型は5つの遺伝子型に分類される

# 今回の流行株は デングウイルス1型 遺伝子 I 型



# Yoyogi story

代々木公園のヒトスジシマカの数  
は半端な数ではない！



研究発表及び特許取得報告について

課題番号：24-109-26

研究課題名：ベトナムにおける小児脳炎・脳症の短期及び長期予後の改善に関する研究

主任研究者名：佐藤典子

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Stability of JC virus DNA in cerebrospinal fluid specimens preserved with guanidine lysis buffer for quantitative PCR testing.	Nakamichi K, Lim CK, Saijo M	Jpn J Infect Dis.	67(4):307-10	2014
Formation of Infectious Dengue Virus-Antibody Immune Complex In Vivo in Marmosets (Callithrix jacchus) After Passive Transfer of Anti-dengue Virus Monoclonal Antibodies and Infection with Dengue Virus.	Moi ML, Ami Y, Shirai K, Lim CK, Suzaki Y, Saito Y, Kitaura K, Saijo M, Suzuki R, Kurane I, Takasaki T	Am J Trop Med Hyg.	92: 370-376	2015
Dengue Virus Infection-Enhancing Activity in Serum Samples with Neutralizing Activity as Determined by Using Fc $\gamma$ R-Expressing Cells. Plos Neglected Tropical Diseases.	Meng Ling Moi, Chang-Kweng Lim, Kaw Bing Chua, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane.	Plos Neglected Tropical Diseases.	6(2):e1536	2012
Enterovirus 71 encephalomyelitis and Japanese encephalitis can be distinguished by topographic distribution of inflammation and specific intraneuronal detection of viral antigen and RNA.	K. T. Wong, K. Y. Ng, K. C. Ong, W. F. Ng, S. K. Shankar, A. Mahadevan, B. Radotra, I. J. Su, G. Lau, A. E. Ling, K. P. Chan, P. Macorelles, S. Vallet, M. J. Cardosa, A. Desai, V. Ravi, N. Nagata, H. Shimizu and T. Takasaki.	Neuropathology and Applied Neurobiology	38, 443-453	2012
Characterization of a serine-to-asparagine substitution at position 123 in the Japanese encephalitis virus E protein.	Yamaguchi Y, Nukui Y, Kotaki A, Sawabe K, Saijo M, Watanabe H, Kurane I, <b>Takasaki T</b> , Tajima S	J Gen Virol	94(1):90-96	2013

研究発表及び特許取得報告について

日本脳炎 一予防接種を中心として一	高崎智彦	小児科臨床	66(7):1499-1503	2013
Efforts against drug-resistant bacteria and bacteremia in Vietnam	Takeshita N, Ohmagari N, Kirikae T, Oka S	J Disaster Res	9(5) 836-838	2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Clinical feature of hospitalized children with influenza infection for nine years.	Uryu H, Yamada R, Okuma K, Tanaka M, Okuma Y, Yamanaka J, Sato N, Matsushita T	The 5th Congress of the European Academy of Pediatrics Societies-EAPS	Barcelona, Spain	October, 2014
当院におけるインフルエンザ迅速診断検査薬の性能に関する評価	山田律子, 久保田舞, 大熊香織, 大熊喜彰, 田中瑞恵, 瓜生英子, 山中純子, 森伸生, 佐藤典子, 松下竹次	第117回日本小児科学会学術集会	名古屋	4月, 2014.
ベトナム都市部の小児救急来院患者の重症度とコスト意識要因	伊藤智朗, 松下竹次, 佐藤典子	第117回日本小児科学会学術集会	名古屋	4月, 2014.
急激な経過で無呼吸・重篤な呼吸障害・心機能低下をきたしたパレコウイルス感染症の乳児例	小野博也, 大熊喜彰, 山中純子, 瓜生英子, 佐藤典子, 七野浩之, 松下竹次, 清水直樹, 新津健裕, 斉藤修, 堀越裕歩, 木下和枝	第613回日本小児科学会東京都地方会講和会	東京	10月, 2014

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

研究発表及び特許取得報告について

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。  
※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。