

5. Do Ventilation Settings have to do with the Development of Chronic Lung Disease(CLD) in Infant? / Masatoshi Nakamura, Makoto Tsutsumi, Shinkai Inoue, Ryutaro Kinoshita, Eiji Oota, Toshiko Mori, Shinichi Hirose. The 6<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51<sup>th</sup> Annual Meeting Of Taiwan Pediatric Association (2010.4/15-18 台湾(台北))
6. Clinical Analysis of patients Suspected of Having Novel Influenza A(H1N1) Encephalopathy/ Hitoshi Ideguchi, Yukiko Ihara, Yuko Tomonou, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose.
7. Efficacy of Brain Hypothermia for Hypoxic-ischemic Encephalopathy in Neonates According to the underlying Causes./ Shinkai Inoue, Makoto Tsutsumi, Ryutaro Kinoshita, Eiji Oota, Masatoshi Nakamura, Toshiko Mori, Shinichi Hirose. The 6<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51<sup>th</sup> Annual Meeting Of Taiwan Pediatric Association (2010.4/15-18 台湾(台北))
8. Genetic variants associated with epilepsy causation/ Shinichi Hirose The 8<sup>th</sup> Asian & Oseanian Epilepsy Congress(2010.10.18-24 オーストラリア)
9. Transgenic rat models for epilepsy/ Shinichi Hirose ASEPA workshop(2010.10.20. オーストラリア)
10. Coexistence gene mutation in SMEI are identified by using DNA array/ Sugawara T., Yoshida S., Wada K., Hirose S. The 8<sup>th</sup> Asian & Oseanian Epilepsy Congress(2010.10.18-24 オーストラリア)
11. Characteristics of centrotemporal spikes in Panayiotopoulos syndrome/ Tomonoh Y., Fujita T., Nakamura N., Ninomiya S., Kodama R., Ideguchi H., Inoue T., Yasumoto S., Hirose S. The 8<sup>th</sup> Asian & Oseanian Epilepsy Congress(2010.10.18-24 オーストラリア)
12. Steroid pulse therapy for a case of frontal lobe epilepsy with antibodies to glutamate receptor(GluR)/ Ihara Y., Tomonoh Y., Fujita T., Ideguchi H., Inoue T., Takahashi Y., Hirose S. The 8<sup>th</sup> Asian & Oseanian Epilepsy Congress(2010.10.18-24 オーストラリア)
13. Genetics of Febrile Seizures and Related Conditions Hirose S The 10<sup>th</sup> Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN) 2009.6.10-13(大邱)
14. Positive association between benign familial infantile convulsions(BFIC) and LG14 (Dr,Hirose) Atsushi Ishii, Bo Zhang, Sunao Kaneko, Shinichi Hirose ASPR( 5<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric research) 5/21-24.2009 杭州
15. Molecular Pathogenesis of

- Epilepsies Shinichi Hirose The 43rd Congress of The Japan Epilepsy Society (2009,10/24, 青森)P18
16. Recent advances in the genetics of epilepsy Shinichi Hirose 13<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18,上海)P28
17. Mutation of Hcn2 Channel Does Not Contribute to the Pathogenesis of Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus in Japanese. Goryu Fukuma, Atsushi Ishii, Ji-Wen Wang, Susumu Miyake, Sunao Kaneko, Shinichi Hirose 13<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18, 上海) Po-7 発表
18. Leukoencephalopathy with Autoantibodies Against Glutamate Receptor on Association with Acute Leukemia in Children. Sawa Yasumoto, Yukiko Ihara, Michitaka Yonekura, Takahito Inoue, Jiro Inagaki, Michiyo Sakiyama, Yoshihisa Nagatoshi, Yukitoshi Takahashi, Jun Okamura, Shinichi Hirose. 13<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18, 上海) Po-1060 発表
19. Mutational analysis for repetitive febrile seizures and sporadic febrile seizures plus in Japanese Hirose S., 8th European Congress on Epileptology (2008.9-18-26,Berlin)
20. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes following benign neonatal seizures resulting from a mutation of KCNQ2 8th European Congress on Epileptology (2008.9-18-26,Berlin)
21. Update on the genetics of Epilepsy: Potential clinical applications/ Hirose S Annual meeting for Thai Child Neurology Society 2008.12-18-22 Thailand
22. Recent advances in the genetics of epilepsy Joint/ Hirose S. 7<sup>th</sup> Human Genom Organization(HUGO) (2008.4.1-7 セブ、フィリピン)
23. A De Novo KCNQ2 Mutation Detected in Benign Neonatal Convulsions: Possible Involvement Of Genes responsible for Rare Inherited Epilepsy in Idiopathic Epilepsy / Ishii A., Fukuma G., Uehara A., Yasukochi M., Miyajima T., Makita Y., Hamachi A., Yonetani M., Inoue T., Okada M., Kaneko S., Hirose S. The 4<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research (2008.5.3-6, Hawaii, USA)
24. Perinatal Characteristics of Early-Onset Sepsis in Neonatal Intensive Care Unit in Recent Years. / Tsutsumi M., Ohta E., Inoue T., Kinoshita R., Nakamura M., Mori T., Hirose S. The 4<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research (2008.5.3-6, Hawaii, USA)

25. The Application of Genetic Tests for Epilepsy-are there Guidelines for Clinicians?/Hirose S. 7<sup>th</sup> Asian & Oceanian Epilepsy Congress Xiamen, China (2008-5.15-18,Xiamen)
26. Genome-Wide Identification of Febrile Seizure and Related Epilepsy Phenotype Loci/ Miyashita A., Kuwano R., Kojima T., Sasaki T., Zhu G., Kanai K., Fujita K., Hirose S., Kaneko S. 7<sup>th</sup> Asian & Oceanian Epilepsy Congress (2008.5.15-18, Xiamen, China)
27. EEG Findings on Headache with MELAS/ Ihara Y., Fujita T., Inoue T., Yasumoto S., Mitsudome A., Hirose S. (2008.5.15-18, Xiamen, China)
28. Myoclonic-Astatic Epilepsy with Focal Spike Discharge may have Unfavourable Prognosis / Ideguchi H., Inoue T., Ninomiya S., Fujita T., Nakamura N., Yasumoto S., Hirose S. (2008.5.15-18, Xiamen, China)
29. Non-convulsive Status Epilepticus of Temporal Lobe Epilepsy Misdiagnosed as a Psychosomatic Disease / Fujita T., Nakamura N., Inoue T., ninomiya S., Ihara Y., Tomonou Y., Ideguchi H., Yasumoto S., Mitsudome A., Hirose S. (2008.5.15-18, Xiamen, China)
30. Psychomotor Retardation Aggravated by Infantile Non-convulsive Status Epileptics in Angelman Syndrome / Ninomiya S., Nakamura N., Fujita T., Ideguchi H., Inoue T., Yasumoto S., Hirose S. (2008.5.15-18, Xiamen, China)
31. The present Status and Problem of Prenatal Screening of Congenital Heart Defects: 4 Major Referral Centers in Kyusyu, Japan/Yoshikane Y., Yoshizato T., Maeno Y., Nishibatake M., Kam N., Fusazaki N., Hirose S. The 2<sup>nd</sup> Asia-Pacific Congress of Pediatrics Cordiology and Cardiac Surgery(2008-5.27-30,Korea)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得
    1. 特願 2008-031002 : てんかんモデル非ヒト哺乳動物
    2. 特願 2008-273446 : 変異導入遺伝子およびそれを導入したノックイン非ヒト動物
    3. 出願中 : てんかん遺伝子診断用 DNA チップの開発
    4. 出願中 : 注意欠陥/多動性障害診断用モデル非ヒト動物
- 寄与した指針又はガイドライン等 :  
世界抗てんかん連盟 genetic commission の一員として、てんかんの遺伝子診断ガイドラインにあたる、「Genetic Testing in the Epilepsies : Report of the ILAE Genetics Commission」をまとめ、Epilepsia に投稿、受理された。Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Cendes I L., Noebels J L,

Serratosa J, Zara F, Scheffer IE., Genetic  
Testing in the Epilepsies: Report of the  
ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*  
2010, 51(4): 655-670

2. 実用新案登録  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

急性脳症40例の臨床的検討

研究分担者 山形 崇倫 自治医科大学小児科学 教授

研究要旨

2006年～2010年の4年間に経験した急性脳症例を後方視的に検討した。症例は40例、8か月-14歳10か月。出血性ショック脳症（HSES）1例、急性脳浮腫型（ABS）2例、痙攣重積型脳症（AESD）13例、可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症4例、痙攣後意識障害遷延例11例、意識障害/異常行動遷延例9例だった。誘因は突発性発疹12例、インフルエンザ13例、胃腸炎2例、テオフィリン1例。7例で大量メチルプレドニゾン療法等実施。2例死亡、13例に後遺症があり、25例は後遺症なし。HSES、ABSは、積極治療でも、病勢の進行が速い例での治療は困難であった。AESDは、初回痙攣時間が長い、初回痙攣後の意識回復が悪い、脳波の異常所見がある、等の例で後遺症を残す傾向があるが、痙攣後意識清明例でも後遺症例があった。突発性発疹での発症が多く、病態との関連解析、早期診断、治療法の確立が重要である。

A. 研究目的

急性脳症は、急速に進行する脳浮腫や合併する多臓器不全などにより死亡に至ること、または重い神経学的な後遺症を残すことも少なくない。治療に関しては、ステロイドパルス療法やγグロブリン療法が行われているが、治療開始基準や治療と神経学的予後の関係など明らかではない点は多い。急性脳症の病態の理解と治療法を検討するため、当科で4年間に経験した急性脳症について、誘因、治療、予後等に関し検討した。

B. 研究方法

2006年4月から2010年8月に当科に入院し、急性脳症と診断された症例について、後方視的に検討した。急性脳症の定義は、感染症の経過中に発症し、12時間以上遷延する意識障害・異常行動を呈し、他疾患が除外されるもの、とした。急性脳症の病型は、従来報告されており、以下の様に分類した。

- 1) 出血性ショック脳症（HSES）
- 2) 急性脳浮腫型（ABS）

3) 急性壊死性脳症 (ANE)

4) 痙攣重積型脳症 (AESD)

5) 可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症 (MERS)

また、これらの、分類に、以下の2つを加えた。

6) 痙攣後意識障害遷延 (prolonged consciousness disturbance after convulsion: PCDAC) :痙攣直後から意識障害が12時間以上遷延した例で、二峰性の経過を取らず、痙攣発症日が最も症状が強く、以後軽快していった例。

7) 意識障害/異常行動遷延(prolonged alternation of consciousness: PAC):痙攣がなく、意識障害や異常行動で発症し、12時間以上遷延した例。

### C. 研究結果

#### 1) 症例

症例数は40例で、男児19例、女児21例、病型では、HSES1例、ABS2例、ANE0例、AESD13例、MERS4例、PCDAC11例、PAC9例であった。年齢分布は0歳8か月から14歳10か月で、分類別では、HSESは2歳9か月、ABSは1歳11か月から2歳1か月、AESDは0歳8か月から3歳0か月、MERSは2歳5か月から5歳1か月、PCDACは0歳11か月から8歳4か月、PACは4歳7か月から14歳10か月であった(図1)。

基礎疾患としては、4p欠失症候群1例(AESD)、知的障害2例(ABS1例、AESD1例)、早産低出生体重児の既往1例

(PCDAC)であった。熱性痙攣の既往がABS1例、AESD1例、PCDAC2例、PAC1例の5例にあった。その中でAESD、PACの各1例に重積の既往があり、AESDの1例では多動の後遺症があった。

#### 2) 脳症の誘因

突発性発疹が12例、インフルエンザウイルス感染症が13例、胃腸炎2例、テオフィリン1例。HSESの1例は、発症時にテオフィリン製剤を内服しており、血中濃度は3.9  $\mu\text{g/ml}$ であった。ABSの原因は胃腸炎が1例、不明が1例であった。AESDの原因疾患は突発性発疹7例(54%)、インフルエンザ1例(8%)、不明5例(38%)であった。MERSは1例が突発性発疹、3例が誘引を特定できなかった。PCDACでは、突発性発疹4例、インフルエンザ3例、胃腸炎1例、不明3例であった。PACの原因は全例がインフルエンザであった(図2)。

#### 3) HSES と ABS

HSESの1例は入院直後の発症9時間後から大量メチルプレドニゾロン療法と脳低温療法を開始したが、発症43時間後に死亡した。ABS2例のうち1例は発症3時間後に死亡、1例は人工呼吸器管理、チオペンタールナトリウム、浸透圧利尿剤、軽度の脳低温療法(36°C)、大量メチルプレドニゾロン療法(メチルプレドニゾロン30 mg/kg/日第1病日から3日間)、血漿交換(第4病日)を行い、重度の四肢麻痺を残した(図3)。

#### 3) AESD

後遺症なく治癒した例は6例(全例突発性発疹)、軽度の後遺症がある例は3例(突発

性発疹 1 例、原因不明 2 例)、重度の後遺症がある例は 4 例 (インフルエンザ 1 例、原因不明 3 例) であった (図 6)。後遺症は、痙性四肢麻痺、片麻痺、筋緊張亢進、不随意運動、てんかん、知的障害、多動等であった。

初回痙攣の持続時間は、2 分-4 時間であった。初回痙攣が 15 分未満で、熱性痙攣単純型と診断された例が 3 例あり、全例後遺症はなかった。初回痙攣が 15 分以上持続した 10 例中 6 例で後遺症があった。

初回痙攣後の意識状態は、5 例が清明、3 例が JCS (Japan Coma Scale) I、5 例が鎮静され評価が不可能であった。意識清明の 1/5 例、JCS I の 1/3 例、鎮静されていた 4/5 例で後遺症があった。脳波検査は、3 例で初回痙攣後に実施され、1 例は異常所見がなく、後遺症はなかった。1 例は全般性の徐波があり、知的障害と筋緊張亢進が残り、1 例で前頭部優位の低振幅が検出され、痙性四肢麻痺の後遺症となった。2 峰目の痙攣は、5 分-6 時間 30 分であった。8 例が短時間痙攣の群発、2 例が 15 分未満、3 例が 15 分以上の重積であった。短時間痙攣群発 8 例中 2 例で、15 分未満 2 例中 1 例で、15 分以上 3 例全例で後遺症があった。1 例に初回痙攣 10 時間後から大量メチルプレドニゾロン療法 (3 日間) と、脳低温療法 (4 日間)、および、免疫グロブリン補充療法を施行し、多動を遺した。2 例に大量メチルプレドニゾロン療法を施行した。1 例では初回痙攣日に実施し、不随意運動と痙性四肢麻痺を遺し、1 例では 2 回目の痙攣

後に実施し、後遺症はなかった。

#### 4) MERS

MERS の 4 例中、DWI で高信号病変が脳梁膨大部に限局している症例は 2 例だった。脳梁膨大部以外に異常所見があったのは 2 例で、1 例は小脳に、1 例は左右頭頂葉、左前頭葉の皮質から深部白質に DWI で高信号域が検出された。MRI で脳梁膨大部以外に異常所見が検出された 2 例で後遺症を遺した (図 3)。

#### 5) PCDAC

PCDAC はてんかん重積状態と短時間の痙攣群発例を含んだ。痙攣の持続時間は 60 分-7 時間で、AESD と比較すると初回痙攣が長時間であった。意識障害の遷延時間は 12 時間-96 時間であった。9 例で第 1-5 病日に頭部 MRI が施行され、異常所見は検出されなかった。後遺症なしが 8 例、軽度の後遺症例が 3 例であった (図 3)。後遺症例の痙攣持続時間は、1 時間、1.5 時間、7 時間の群発であった。後遺症なし群では、1 時間から 3 時間のてんかん重積状態、または意識障害と短時間の痙攣群発であった。

#### 6) PAC

意識障害・異常行動の遷延時間は 12 時間-120 時間で、24 時間以上 3 例、24 時間未満 6 例であった。全例画像検査で異常所見は検出されなかった。1 例で大量メチルプレドニゾロン療法と血漿交換を、1 例で大量メチルプレドニゾロン療法を施行した。後遺症があった例はなかった (図 3)。

#### 7) インフルエンザ脳症

インフルエンザでは、AESD を発症した例

が2007年度に1例あったが、その他はPCDAC3例かPAC9例であり、全例後遺症は残さなかった。特に、Pandemic influenza A 2009 感染症では、5例脳症を発症したが、重症例はなかった。

#### 8) 突発発疹関連脳症

突発性発疹では、AESD7例、MERS1例、PCDAC4例であった(図2)。AESDの初回痙攣は発熱時を第1病日として、第1-5病日に分散して出現し、AESDとPCDACで発症日の差はなかった。初回痙攣の持続時間はAESDが2分・90分で、PCDACは40分・7時間(群発)であった。またAESDにおける2回目の痙攣は、第3-9病日に出現し、初回から2回目までの期間は2-4日間であった(図4)。

後遺症として4例で、知的障害や言語障害があり、AESD1、MERS1例、PCDAC2例であった。

#### D. 考察

HSES、ANEは致死率が28 - 62.5%と高い。我々の例では、HSESは1例で、発症9時間後から大量メチルプレドニゾロン療法と脳低温療法を開始したが、発症42時間後に死亡した。本症例では痙攣発症前にアミノフィリン座薬を使用しており、血中濃度が $3.9 \mu\text{g/ml}$ で検出された。テオフィリン関連脳症の報告ではAESDがほとんどであり、致死率も低く、本症例とテオフィリン服用との直接的な因果関係は不明だが、引き続き小児におけるテオフィリン製剤の使用については注意を喚起する必要がある

と考えられる。AESDは、興奮毒性による遅発性の神経細胞死が機序となっていると考えられている。誘因はインフルエンザ、突発性発疹が多く、テオフィリンはAESDのリスクファクターのひとつと考えられている。我々の経験でもAESDのうち突発性発疹を誘因としている症例が54%を占めていた。AESDで初回痙攣がてんかん重積状態であった9例中5例で後遺症があり、さらに、持続鎮静が必要であった5例中4例で後遺症があったこと、2峰目の痙攣が15分以上重積した3例全例で後遺症があったことから、痙攣が重度であるほど後遺症を遺す可能性が高いと考えられる。しかし、初回痙攣後の意識状態が良好であった例でも後遺症を遺していた。AESDの早期診断と対応法の確立が重要である。比較対照として、初回痙攣が重積し、その後意識障害が遷延したPCDAC例では、痙攣の長さその後遺症に大きな差がなかった。また、1時間以上の重積状態であっても後遺症がない例もあり、痙攣持続時間のみでAESDになるかどうかと、後遺症などの予後の判定は困難である。AESDで、初回痙攣後、3例で早期に脳波を実施し、正常であった1例は後遺症がなく、異常所見があった2例では後遺症があった。報告例も含め、急性期の脳波測定がAESDのモニタリングに有用であると考えられるが、痙攣が軽度で、意識回復が良好な例では脳波検査が行われず、どのような例に検査を実施するかを指標を見いだすことが必要である。インフルエンザ脳症の治療に、ステロイドパルス、 $\gamma$ グ



ロブリンが病態にかかわらず推奨されているが、これらの治療は炎症性サイトカインを抑制するため、ANEやHSESといったサイトカインストームが原因となっている場合には効果がある。興奮毒性による細胞死が原因と考えられているAESDに効果があるというエビデンスはない。我々の経験では、AESD 13例のうち3例で大量メチルプレドニゾン療法を行ったが、2例で後遺症がみられていること、ステロイドパルス非施行例においても9例中6例で後遺症なく治癒していることから、ステロイド治療の効果は低いと考えられた。

HHV-6初感染時の熱性痙攣は8%の患児に出現するといわれている。また、熱性痙攣患者のうち20%がその誘因としてHHV-6感染症があり、1歳未満では57%がHHV-6によるとされている。HHV-6関連脳症はAESDが多く、ANEは少ない。初回痙攣は発熱1日-5日目と病期に関連がなく出現した。致死率は低く、神経学的後遺症はあっても軽度であることが多かった。

## E. 結論

HSES、ABSでは、サイトカインストームなどの関与があり、積極的な免疫抑制療法、血漿交換で救命可能であるが、病勢の進行が速い例での治療は困難であった。AESDは、初回痙攣の時間が長い、初回痙攣後の意識回復が悪い、脳波で異常所見がある、2峰目の痙攣時間が長い、等の例で後遺症を残す傾向があるが、発作後意識清明例でも後遺症がある例があり、早期診断、治療法

開発が重要である。突発性発疹での発症が多く、病態との関連解析が必要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1)井上元子、山形崇倫、門田行史、英雅世、森雅人、福田冬季子、野崎靖之、長嶋雅子、水口雅 杉江秀夫、桃井眞里子：急性脳症40例の臨床的検討。小児科臨床 2011印刷中

### 2. 学会発表

1) 宮内彰彦、山形崇倫他：当科で経験したGBSによる髄膜炎6例の臨床的検討。第52回日本小児神経学会総会、2010年5月20日

2) 杉山奈都子、山形崇倫他：インフルエンザ桿菌髄膜炎の治療効果の検討。第52回日本小児神経学会総会、2010年5月20日

3) 池田尚広、山形崇倫、他：髄膜炎菌性髄膜炎例におけるサイトカイン解析。第52回日本小児神経学会総会、東京、2010年5月20日

黒岩祐梨、山形崇倫、他：脊髄灰白質の長大病変で発症したADEMの一例。第53回日本小児神経学会関東地方会、東京、2010年9月11日

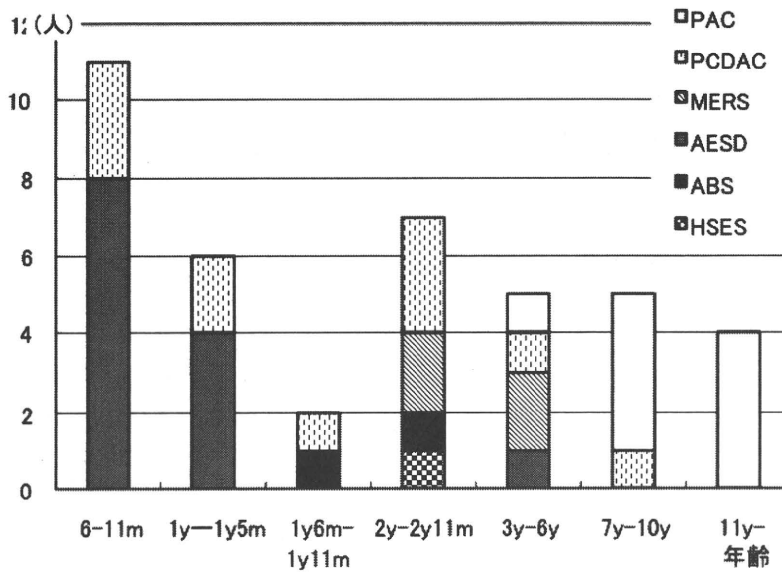


図1 年齢別脳症の分類

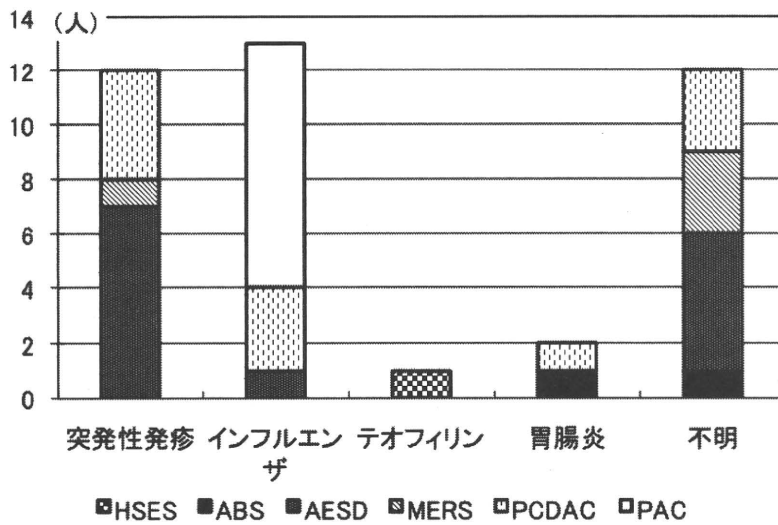


図2 脳症の誘因

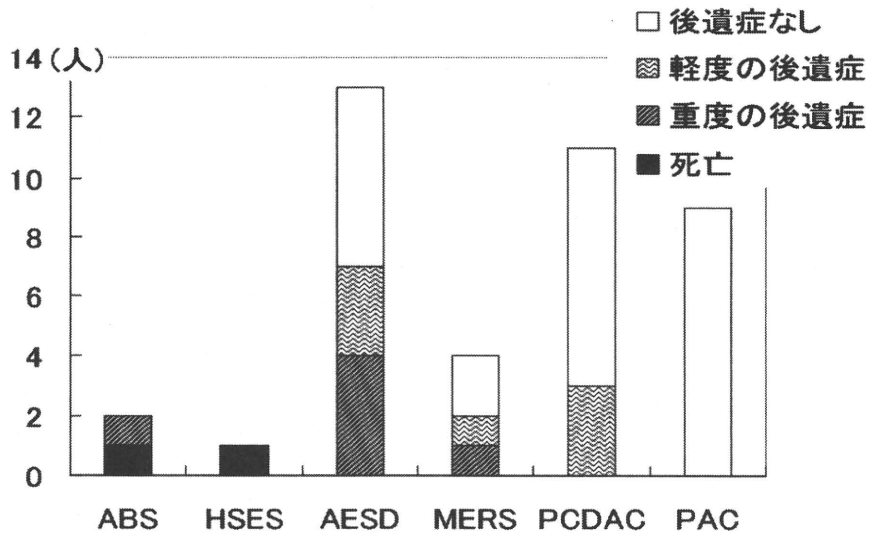


図3 急性脳症の病型分類ごとの後遺症

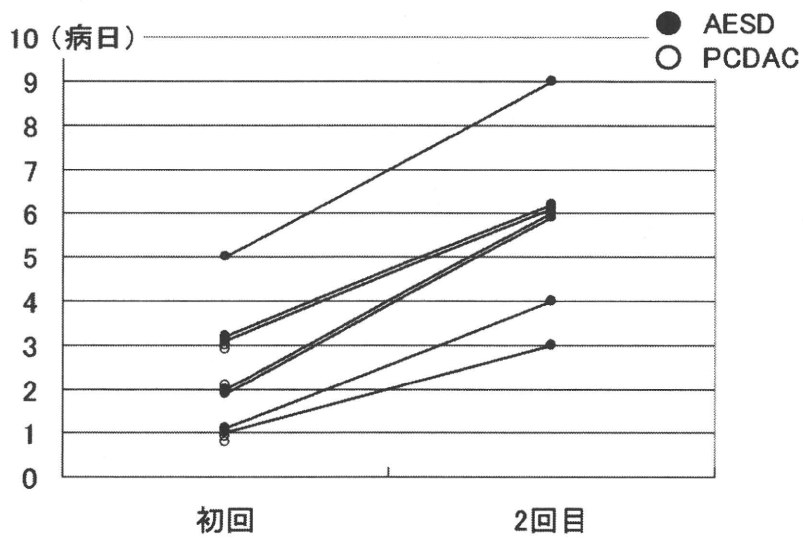


図4 突発性発疹の痙攣出現日

## 先天性副腎皮質過形成に合併する急性脳症

研究分担者 山内秀雄 埼玉医科大学小児科教授

研究要旨：「先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症（CAH 脳症（仮称）」は我々が報告するこれまでにない新しいカテゴリーであるが、病因解明と診療の確立が早期に望まれる重症・難治性急性脳症の一つである。CAHは新生児マススクリーニングで早期診断が行われているが、本研究が完了しその全容が解明すれば予防法と発症した場合の治療法の開発に直結し、全国的なレベルで広く国民の健康に貢献できる可能性がある。

### A. 研究目的

病因解明と診療の確立が早期に望まれる重症難治性急性脳症に属する疾患カテゴリーとして「出血性ショックを伴う急性脳症」と「先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症（CAH 脳症（仮称）」の2つを選択した。CAHはその約87%を占める21-水酸化酵素欠損症が新生児マススクリーニングが全国レベルで行われるなど早期診断治療が確立されていると考えられる先天性代謝異常症である。しかしながら、CAH 脳症はこれまでの急性脳症の概念になかった新しいカテゴリーであり、急性副腎不全に関連する中枢神経合併症であると推察されるが、その全容は不明のままである。本研究はCAH 脳症の病因解明と予防法と治療法の確立のためにその全容が解明することを目的とする。

### B. 研究方法

本年度においてはCAH 脳症の全国調査（一次）を行った。日本小児神経学会共同研究支援委員会に本研究についての学会内での共同研究の支援を申請し許可された。全国の日本小児神経科専門医宛てにアンケート

用紙を発送した。倫理面の配慮については日本小児神経学会共同研究支援委員会において研究方法について倫理的側面からも検討を行った。「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行い、個人情報の取り扱いは、連結可能匿名化とし個人のプライバシー保護に努め、知りえたすべての情報は研究の目的以外では使用せず、調査用紙は研究終了後破棄することとした。

### C. 研究結果

全国アンケート調査を発送し収拾する途中の段階であり、結果は本稿作成中では出ていない。

### D. 考察

本研究者の経験した症例では意識の変容、けいれん、低血糖を伴い拡散強調画像において片側大脳半球白質に高信号を示し、経時的にT2延長と血流低下を示す同部位の非可逆性の病変を示した。神経学的後遺症としててんかんと半盲を呈した。CAHに合併する小児急性脳症はこれまでのところ報告されている症例が比較的少ない。類似

報告例と本例を含めた 5 例の臨床像では、発症は 5 例とも意識の変容とけいれん重積状態を認め、発熱を伴うものが 4 例、下痢嘔吐に伴うものが 3 例、低血糖を示すものが 3 例、電解質異常が 1 例であった。神経放射線学的には MR I で拡散低下を示す部位が片側大脳半球に限局したものが 3 例、両側大脳半球に広範に認めたものが 2 例であり、非可逆性病変として病変の残存を認めたものは確認できたものでも 3 例にみられた。

#### **E. 結論**

全国調査により CAH に伴う小児急性脳症の発症率と臨床情報の収集によりその概念の確立が期待される。

#### **F. 健康危険情報**

なし。

#### **G. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

なし

##### **2. 学会発表**

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
水口雅	小児の急性脳症 (Ryey症候群を含む)	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針第6版	医学書院	東京	2010	1844-1846
水口雅	急性脳症	五十嵐隆	総合小児科診療のための小児科学レビュー2010	総合医学社	東京	2010	85-91
水口雅	脳症の診断・治療	菅谷憲夫	インフルエンザ診療ガイド2010-11	日本医学社	東京	2010	52-57
岡明	脳室周囲白質軟化症	五十嵐隆	総合小児科診療のための小児科レビュー2010	総合医学社	東京	2010	277-283
岡明	脳の発達と疾患	渡辺とよ子	新生児医療	中山書店	東京	2010	92-95
岡明	脳室内出血、脳室周囲白質軟化症	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針	医学書院	東京	2010	1147-1148
高梨潤一	<sup>1</sup> H-MRSの臨床応用	大場洋	小児神経の画像診断-脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで-	秀潤社	東京	2010	132-145
大場洋、高梨潤一、安達木綿子	先天代謝・変性疾患	大場洋	小児神経の画像診断-脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで-	秀潤社	東京	2010	370-445
高梨潤一	脳血管障害II	大場洋	小児神経の画像診断-脳脊髄から頭頸部・骨軟部まで-	秀潤社	東京	2010	312-315
相原正男、市山高志、伊東恭子、大塚頌子、川井充、後藤雄一、佐々木正行、佐藤博美、塩見正司、下泉秀夫、高梨潤一、田沼直之、森本武彦、橋本俊顕			小児神経学用語集改定第3版	診断と治療社	東京	2010	

高梨潤一	小児白質病変 の鑑別	杉田克生、 林雅晴	イメージからせま る小児神経疾患— 症例から学ぶ診 断・治療プロセス—	診断と 治療社	東京	2010	47-48
------	---------------	--------------	--	------------	----	------	-------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Trinh QD, Pham NT, Nguyen TA, Phan TG, Yan H, Hoang le P, Khamrin P, Maneekarn N, Li Y, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H.	Sequence analysis of the VP7 gene of human rotaviruses G2 and G4 isolated in Japan, China, Thailand, and Vietnam during 2001-2003.	J Med Virol	82(5)	878-885	2010
Dey SK, Phathamavong O, Okitsu S, Mizuguchi M, Ohta Y, Ushijima H.	Seasonal pattern and genotype distribution of norovirus infection in Japan.	Pediatr Infect Dis J.	29(5)	e32-34	2010
Hayakawa Y, Zhou Y, Mizuguchi M, Frey TK, Ushijima H.	Quantitative and qualitative assay of rubella IgA antibody in breast milk.	J Med Virol	82(8)	1475-1479	2010
Tumurkhuu M, Saitoh M, Sato A, Takahashi K, Mimaki M, Takita J, Takeshita K, Hama T, Oka A, Mizuguchi M.	Comprehensive genetic analysis of overlapping syndromes of RAS/RAF/MEK/ERK pathway.	Pediatr Int	52(4)	557-562	2010
Thongprachum A, Chaimongkol N, Khamrin P, Pantip C, Mizuguchi M, Ushijima H, Maneekarn N	A Novel Multiplex RT-PCR for Identification of VP6 Subgroups of Human and Porcine Rotaviruses.	J Virol Methods	168(1/2)	191-196	2010
Pham NT, Trinh QD, Chan-It W, Khamrin P, Shimizu H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H.	A novel RT-multiplex PCR for detection of Aichi virus, human parechovirus, enteroviruses, and human bocavirus among infants and children with acute gastroenteritis.	J Virol Methods	69(1)	2106-2109	2010
Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Shimada J; Clinical Study Group	Clinical Study Group. Efficacy and safety of intravenous peramivir for the treatment of seasonal influenza.	Antimicrob Agents Chemother	54(11)	4568-4574	2010
Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JI, Yamanouchi H, Kubota M, Goto T, Kikuchi M, Shiihara T, Yamanaka G, Mizuguchi M.	Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases.	Brain Dev		In press	2011



Thongprachum A, Khamrin P, Chaimongkol N, Malasao R, Okitsu S, Mizuguchi M, Maneekarn N, Ushijima H.	Evaluation of an immunochromatography method for rapid detection of noroviruses in clinical specimens in Thailand.	J Med Virol	82(12)	2106-2109	2010
水口雅	インフルエンザ脳症の診療- ガイドライン改訂を踏まえて.	日本医事新報	4480	73-77	2010
水口雅	インフルエンザ脳症の診断と治療)	小児内科	42(9)	1505-1508	2010
水口雅	急性脳症の治療	日本小児科学会雑誌	114(9)	1381-1388	2010
水口雅	新型インフルエンザ脳症への対応	日本医師会雑誌	139(10)	1487-1490	2010
水口雅	インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版にもとづく治療	日本薬剤師会雑誌	62(11)	1433-1437	2010
岡明	早産児の神経発達	周産期医学	40	619-623	2010
Okumura A, Abe S, Hara S, Aoyagi Y, Shimizu T, Watanabe K.	Transiently reduced water diffusion in the corpus callosum in infants with benign partial epilepsy in	Brain Dev	32(7)	564-566	2010
Okumura A, Hayakawa M, Oshiro M, Hayakawa F, Shimizu T, Watanabe K.	Nutritional state, maturational delay on electroencephalogram, and developmental outcome in extremely low birth weight infants.	Brain Dev	32(8)	613-618	2010
Okumura A, Yamamoto T, Kidokoro H, Kato T, Kubota T, Shoji H, Sato H, Shimojima K, Shimizu T.	Altered gene expression in umbilical cord mononuclear cells in preterm infants with periventricular leukomalacia.	Early Hum Dev	86(10)	665-667	2010
Okumura A, Komatsu M, Abe S, Kitamura T, Matsui K, Ikeno M, Shimizu T. 2011;	Amplitude-integrated electroencephalography in patients with acute encephalopathy with refractory, repetitive partial	Brain Dev	33(1)	77-82	2011
Okumura A, Morita M, Ikeno M, Abe S, Shimizu T.	Acute encephalopathy in a child with secondary carnitine deficiency due to pivalate-conjugated antibiotics.	Pediatr Infect Dis J	30(1)	92	2011
Sekigawa M, Okumura A, Niijima S, Hayashi M, Tanaka K, Shimizu T.	Autoimmune focal encephalitis shows marked hypermetabolism on positron emission tomography.	J Pediatr	156(1)	158-160	2010
Kato T, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Okumura A.	Early diffusion-weighted images in infants with subcortical leukomalacia.	Pediatr Neurol	42(5)	375-379	2010
Komatsu M, Okumura A, Matsui K, Kitamura T, Sato T, Shimizu T, Watanabe K.	Clustered subclinical seizures in a patient with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Brain Dev	32(6)	472-476	2010

Tanuma N, Miyata R, Kumada S, Kubota M, Takanashi JI, Okumura A, Hamano SI, Hayashi M.	The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Brain Dev	32(6)	435-439	2010
Inage E, Suzuki M, Minowa K, Akimoto N, Hisata K, Shoji H, Okumura A, Shimojima K, Shimizu T, Yamamoto T.	Phenotypic overlapping of trisomy 12p and Pallister-Killian syndrome.	Eur J Med Genet	53(3)	159-161.	2010
Tadokoro R, Okumura A, Nakazawa T, Hara S, Yamakawa Y, Kamata A, Kinoshita K, Obinata K, Shimizu T.	Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with hemophagocytic syndrome.	Brain Dev	32(6)	477-481	2010
Nakajima-Kawakami Y, Okumura A, Yamashita S, Mori M, Ishikawa A, Sameshima K, Shimizu T.	A neonate with focal cerebritis caused by Campylobacter fetus.	J Pediatr Infect Dis	5(3)	289-292	2010
Maruyama K, Okumura A, Negoro T, Watanabe K.	Congenital infiltrating lipomatosis of the face with ipsilateral hemimegalencephaly, band heterotopia, and hypertrophy of brainstem and cerebellum.	Neuropediatrics	41(3)	147-150	2010
Sakai R, Okumura A, Marui E, Shimizu T.	Does the pediatricians' work setting or years of experience influence febrile seizure	Neuropediatrics	41(3)	144-146	2010
Kobayashi K, Ouchida M, Okumura A, Maegaki Y, Nishiyama I, Matsui H, Ohtsuka Y, Ohmori I.	Genetic seizure susceptibility underlying acute encephalopathies in childhood.	Epilepsy Res	91(2-3)	143-152	2010
Obinata K, Okumura A, Nakazawa T, Kamata A, Niizuma T, Kinoshita K, Shimizu T.	Norovirus encephalopathy in a previously healthy child.	Pediatr Infect Dis J	29(11)	1057-1059	2010
Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Hayashi S, Kubota T, Fukasawa T, Suzuki M, Maruyama K, Oshiro M, Hattori T, Kidokoro H, Natsume J, Hayakawa M, Watanabe K.	Prolonged EEG depression in term and near-term infants with hypoxic ischemic encephalopathy and later development of West syndrome.	Epilepsia	51(12)	2392-2396	2010
Suganuma H, Arai Y, Kitamura Y, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T.	Maternal docosahexaenoic acid-enriched diet prevents neonatal brain injury.	Neuropathology	30(6)	597-605	2010

Kubota T, Suzuki T, Kitase Y, Kidokoro H, Miyajima Y, Ogawa A, Natsume J, Okumura A.	Chronological diffusion-weighted imaging changes and mutism in the course of rotavirus-associated acute cerebellitis/cerebellopathy concurrent with encephalitis/encephalopathy.	Brain Dev	33(1)	21-27	2010
Abe S, Okumura A, Hamano S, Tanaka M, Shiihara T, Aizaki K, Tsuru T, Toribe Y, Arai H, Shimizu T.	Early infantile manifestations of incontinentia pigmenti mimicking acute encephalopathy.	Brain Dev	33(1)	28-34	2010
榎本有希、六車崇、久保田雅也、中川聡	二相性の経過をたどる小児急性脳症の検討	日救急医学会誌	21	828-834	2010
Kubota M, Chida J, Hoshino H, Kashii H, Ozawa H, Koide A, Hoshino A, Koyama A, Mizuno Y, Yamaguchi M, Yao D, Yao M, Kido H.	Thermolabile CPT II variants and low blood ATP levels are closely related to severity of acute encephalopathy in Japanese children.	Brain Dev	33	doi:10.1016/j.braindev.2010.12.012	2011
Takanashi J	Wide range of CNS manifestations of rotavirus infection	Brain Dev	33	9	2011
Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, Terada H	Differences in the time course of splenial and white matter lesions in clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS).	J Neurol Sci	292	24-27	2010
Imamura T, Takanashi J, Yasugi J, Terada H, Nishimura A.	Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features; familial MERS?	J Neurol Sci	290	153-156	2010
Ninchoji T, Takanashi J	Pontine hypoplasia in 5p- syndrome; a key MRI finding for a diagnosis.	Brain Dev	32	571-573	2010
Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, Kubota T, Oka M, Kato Z, Hamano S, Hirabayashi S, Kikuchi M, Barkovich AJ	Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis.	AJNR	31	1591-1595	2010
Takanashi J, Arai H, Nabatame S, Hirai S, Hayashi S, Inazawa J, Okamoto N, Barkovich AJ.	Neuroradiological features of CASK mutations.	AJNR	31	1619-1622	2010
高梨潤一	頭部MRI, MR spectroscopy.	小児内科	42	1152-1160	2010
高梨潤一	ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の中枢神経合併症.	ヘルペス感染症フォーラム		29-31	2010

高梨潤一	小児HHV-6 の中枢神経合併症..	HERPES MANAGEMENT	14	6	2010
高梨潤一	小児急性脳炎脳症のトピックス；可 逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳 症.	NEUROINFEC TION 神経感 染症	15	84-89	2010
高梨潤一、多田弘子.	小児急性脳症とニューロイメージン グ.	メディカ ル・サイエ ンス・ダイ ジェスト MSD	36	18-21	2010
廣瀬伸一、日暮憲道、石 井敦士、倉橋宏和	てんかん遺伝子研究の最前線：チャネ レプシー-Chasnelepsy)とは	日本発達障 害学会	32(3)	246- 257	2010
石井敦士、廣瀬伸一	てんかんの遺伝子研究の最前線	医学のあゆ み	232 (10)	959- 964	2010
井上元子、山形崇倫、門 田行史、英雅世、森雅人、 福田冬季子、野崎靖之、 長嶋雅子、水口雅、杉江 秀夫、桃井眞里子	急性脳症40例の臨床的検討.	小児科臨床		印刷中	2011