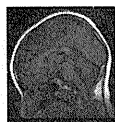


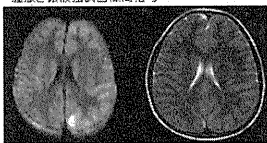
病変部の大脳皮質では血管周囲への炎症細胞浸潤と基質の粗鬆化、興奮性アミノ酸トランスポーターの発現亢進が見られた。

3. 片頭痛性片麻痺と急性脳症 :Ca チャネル異常と炎症性機転

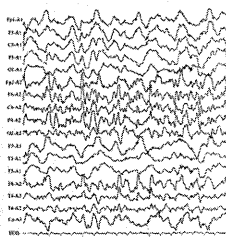
[症例] 10歳, 男児
[既往歴] 独歩2y6m, 境界域知能; 5y 小脳虫部萎縮を指摘
[現病歴] 夕食中に突然右片麻痺, 嘔吐, 意識障害, 右眼球偏位を発症。血液・頭部MRI所見異常なし。翌朝から39°C台発熱あり、髄液細胞数 3/uL, 蛋白 23mg/dL, 血中IL-6 16.6 (正常<4.0), 髄液 IL-6 130 (正常<0.2) pg/mL。第3病日からmPSL 30mg/kg/day開始。第6病日に右半身の痙攣を回復、edarabone 0.9mg/kg/day開始。



Day 3 MRI 左側頭葉頭部大脳皮質の腫脹と拡散強調画像高信号



Day 3 EEG 左半球の徐波



同日中に意識回復, 座位保持可能となる
片麻痺も以後徐々に軽減、発症3週間後には完全に回復

Day 35 MRI FLAIR画像で左後頭葉皮質線状高信号, 同部位の皮質萎縮が一過性に出現



7ヶ月後に左片麻痺・頭痛の1時間のエピソードが出現、以後も月1回程度の頭痛を回復

CANCA1A遺伝子変異 c.1997C>T (p.T666M)を確認

のてんかん原性が慢性期にも持続して存在していることを示唆した。これは、「急性期より回復・慢性期まで同じ発作型が持続し、いつから後遺症としてのてんかん発作が発症したか判断が難しい」という栗屋・福山による記載を裏付けると考えられた。

通常の急性脳症後に後遺症としてのてんかんが急性期から 2-12 ヶ月の間において発症するのと対照的であり、AERRPS では異なる機序のてんかん原性が急性期から存在すると考えられる。病理所見で脳実質内の炎症細胞の増加に加えて興奮性アミノ酸トランスポーターの発現が亢進していたことから、このてんかん原性が中枢神経の特異な炎症機転による可能性が高い。

3 例の詳細な経過と検査所見を見直すことにより、急性期に 38°C 台の発熱が 1-3 ヶ月続き、解熱とともに脳波上の焦点性律動性棘徐波が単発の棘波に変容し、けいれんのコントロールも改善したこと、検査所見上への貧血の進行、ステロイドパルスが発熱・貧血・けいれんの改善に有効な症例の存在などが確認できた。その他、インフルエンザワクチン接種後のけいれんの再燃、血中 GluRε 抗体、急性期の局所性の造影効果などもみられ、AERRPS は全身性の炎症性疾患として理解できるかもしれない。

一方、個々の特徴的な所見が、それぞれ特異な脳炎後てんかん/AERRPS の一部の症例にしか認められない。臨床経過を主体とした診断基準により、こうした検査結果の多様性を包括して一つの概念とすることは治療・予後予測の点で、またおそらく病態の探索の上で有用であることは明らかだが、それぞれの所見の有無による subgroup の間に臨床上的差異がないかどうかをまず究明する意義があると思われる。

CACNA1A 遺伝子変異に起因する家族性片麻痺性片頭痛例で、片麻痺・意識障害・けいれん・発熱を呈する急性脳症の経過をとることがある。反復性の罹患や家族性の脳症の出現などから、原疾患に起因すると考えられてきた。今回の症例でのように、発熱が麻痺/

D. 考察

急性期から左前頭部・右後頭部にてんかん性放電の焦点が存在し、慢性期にも同じ部位に焦点が残存していた脳波所見は、発症初期

意識障害に遅れて出現してくることもある。一方、片頭痛では血管壁に分布する三叉神経が神経原性炎症をきたし、疼痛の原因となる(三叉神経血管仮説)が、頭痛/非頭痛時に血中 IL-6 の上昇が認められることが知られる。今回髄液中の IL-6 の上昇が確認できた点は大きな意義を有し、片麻痺性片頭痛例における急性脳症の病態に、原疾患の機序が関与していることを示唆する。発熱も二次性に生じた症状と推測することができ、一種の *auto-inflammation* と考えることもできる。

急性脳症に関与する遺伝的素因として Na チャネル異常による神経細胞の興奮性の変化が注目されてきたが、“中枢神経で *primary* に炎症を起こしうる遺伝子異常”に関心を払うことは有用であろう。

E. 結論

AERRPS の本態として、中枢神経優位に全身性の特異な炎症の存在が推測され、難治性てんかんの病態にも関与していると考えられた。遺伝的素因としては *heterogeneous* な可能性もあり、炎症性所見により *subgroup* に分けた検討が有用かもしれない。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R, Ogura K, Togawa M, Nanba Y, Inoue T, Takahashi Y, Ohno K. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007;29:147-156

Ohmura K, Suzuki Y, Saito Y, Wada T, Goto M, Seto S. Sporadic hemiplegic migraine presenting as acute encephalopathy. *Brain Dev*: in press

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

特記事項なし

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

神経画像による急性脳症の診断・病態解析に関する研究

研究分担者 高梨 潤一（亀田メディカルセンター小児科 部長）

研究要旨

Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD] 早期診断に関する後方視的検討を行った。初回けいれんが 30 分以上の AESD 50 例、熱性けいれん重積 48 例の検討から翌日の意識レベルと年齢が AESD の臨床診断に重要であり、挿管の有無、脳波所見、けいれんの持続時間、AST, ALT, Na, Cr, BS 値が両者の鑑別に応用可能と考えられた。

A. 研究目的

AESD と FS（熱性けいれん）の病初期（2回目のけいれん前）の臨床症状、検査データ等を後方視的に検討し、AESDの早期診断に有用な項目を抽出する。

B. 研究方法

重症難治性急性脳症の病態解明と診療確立に向けた研究班（水口班） 班員、蔵王セミナー参加施設に対し AESD, FS 患児の臨床・検査・画像所見等をアンケート形式で調査した。

C. 研究結果

初回けいれん時から翌日にAESDである可能性を示唆する項目(FSと比較し $P<0.05$)である項目は年齢、けいれん、意識、挿管の有無、脳波所見、AST, ALT, Na, Cr, BSであった。さらに多重ロジステック解析の結果では年齢が低いほどAESDのリスクが高く、JCSスコアが高いほどAESDのリスクが高いことが判明した。統計結果を元にAESD予測のためのスコア化を試みたところ、感度88%、得意度85.4%であった。

D/E. 考察・結論

30分以上のけいれんを認める熱性けいれん疑いの症例では、意識、年齢、挿管の有無、けいれんの持続時間、AST、ALT、Cr、BS、脳波異常の有無が早期治療介入への判断基準になると考えられた。

F. 研究発表

論文発表

1. Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi J, Hwang S-K, Hirose S, Mizuguchi M. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* in press.
2. Takanashi J, Shirai K, Sugawara Y, Okamoto Y, Obonai T, Terada H. Kawasaki disease complicated by mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *J Neurol Sci* in press.
3. Takanashi J, Takahashi Y, Imamura A, Kodama K, Watanabe A, Tominaga K, Muramatsu K, Barkovich AJ. Late delirious

- behavior with 2009 H1N1 influenza: mild autoimmune-mediated encephalitis? Pediatrics in press.
4. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi J, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndrome. Brain Dev in press.
 5. Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Imamura T, Takanashi J, Nagata R, Okumura A, Kasii H, Tomita S, Kumada S, Kubota M. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). Brain Dev in press.
 6. Takanashi J, Saito S, Aoki I, Barkovich AJ, Ito Y, Ken Inoue K. Increased N-acetylaspartate in model mouse of Pelizaeus-Merzbacher disease. J Magn Reson Imaging in press.
 7. Hayashi S, Okamoto N, Chinen Y, Takanashi J, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Novel intragenic duplications and mutations of CASK in patients with mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia (MICPCH). Hum Genet 2012; 131: 99-110.
 8. Takanashi J, Somazawa F, Maruyama K, Terada H, Xu D, A. Barkovich AJ. Metabolic changes in early childhood using LCMoel with corrected water scaling method. J Magn Reson Imaging 2012; 35: 174-180.
 9. Shioda M, Hayashi M, Takanashi J, Osawa M. Lesions in the central tegmental tract in autopsy cases of developmental disorders. Brain Dev 2011; 33: 541-547.
 10. Oyazato Y, Iijima K, Emi M, Sekine T, Kamei K, Takanashi J, Nakao H, Namai Y, Nozu K, Matsuo M. Molecular analysis of TSC2/PKD1 contiguous gene deletion syndrome. Kobe J Med Sci 2011; 57: E1-E10.
 11. Takanashi J. Wide range of CNS manifestations of rotavirus infection. Brain Dev 2011; 33: 9.
 12. Takanashi J. Moyamoya disease in children. Brain Dev 2011; 33: 229-234.
 13. Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, Shibayama H, Shiina M, Kondo Y, Nishiyama K, Tsurusaki Y, Miyake N, Doi H, Ogata K, Inoue K, Matsumoto N. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. Am J Hum Genet 2011; 89: 644-651.
 14. Hasegawa S, Saito S, Takanashi J, Morokoshi Y, Furukawa T, Saga T, Aoki I. Evaluation of ferritin-overexpressing brain in newly developed transgenic mice. Magn Reson Imaging 2011; 29: 179-184.
 15. Shinohara M, Saitoh M, Takanashi J, 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 2011; 33: 512-517.
 16. 市山高志、高梨潤一. 急性脳症の診療・研究最前線 序論. 脳と発達 2011; 43: 95.
 17. 高梨潤一. 急性脳症の診療・研究最前線 小児急性脳症の臨床と画像. 脳と発達 2011; 43: 100-108.
 18. 高梨潤一. 急性脳炎・脳症の検査・診断 画像脳波検査. 日本臨床 2011; 69: 490-498.
 19. 高梨潤一. けいれん、意識障害—その時どうする 急性壊死性脳症、出血性ショック脳症症候群. 小児内科 2011; 43: 501-505.

20. 高梨潤一. 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症. 小児科診療 74: 973-980, 2011.
21. 多田弘子、高梨潤一: MERS. 急性脳炎・急性脳症 小児科臨床ピクシス 28 中山書店 五十嵐隆、塩見正司編 184-187, 2011
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究研究事業）
分担研究報告書

重症・難治性急性脳症の病因解明へ向けた遺伝子解析

研究分担者 廣瀬 伸一 福岡大学医学部小児科 教授

研究要旨

重症・難治性急性脳症各病型の遺伝子解析用に収集された88検体を対照にドラベ症候群の原因される *SCN1A*、*SCN1B* と *GABRG2* 遺伝子の変異と多型を検索した。*SCN1A* 遺伝子変異がいくつかの脳炎・脳症で報告されている。直接シーケンス法、MLPA等を用いて遺伝子解析を行ったところ、3つのミスセンス変異が同定された。*SCN1A*、*SCN1B* と *GABRG2* で見いだされたそれぞれ三種、一種と二種多型の頻度は健常対照者96名のそれと有意差はなかった。脳炎・脳症の患者から *SCN1A* 遺伝子変異が同定されたことから、急性脳症の遺伝的背景に *SCN1A* 遺伝子が関連することが示唆される。

A. 研究目的

重症・難治性急性脳症の病因に関係する遺伝子を特定する。具体的には *SCN1A*、*SCN1B* と *GABRG2* 遺伝子異常または polymorphisms を同定し重症・難治性急性脳症の関連を探る。背景としては、vaccine encephalopathy の一部に *SCN1A* 変異が見出されており、Acute encephalopathy の一例で *SCN1A* 変異{ex1-c.126A>G(D43fs)} の報告、15例の acute encephalopathies のうち一例の acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) で *SCN1A* のミスセンス変異(R1575C)の報告がある。

B. 研究方法

対象は、本研究班で収集された重症・難治性急性脳症患者 88例で、その内訳は急性壊死性脳炎 (ANE) 21例、遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 (AESD) 61例、秘匿的脳症6例で健常成人96人を対照とした。方法は *SCN1A*、*SCN1B* と *GABRG2* 遺伝子

の全エクソンとそのフランキングイントロンを直接シーケンスで解析する。また微小欠失の同定には MLPA 法を利用した。

C. 研究結果

対象の重症・難治性急性脳症患者 88例の *SCN1A* の解析で、3例に遺伝子変異が検出された。内容は、Exon15 c.2944 G>C (V982L)、Exon25 c.4723 C>T (R1575C)、Exon26 c.5929 A>T (M1977L)で、いずれもミスセンス変異であった。*SCN1B* と *GABRG2* に病的変異はみられなかった。また、*SCN1A*、*SCN1B* と *GABRG2* で見いだされたそれぞれ三種、一種と二種多型の頻度は健常対照者96名のそれと有意差はなかった。

D. 考察

本研究で検出された *SCN1A* の遺伝子変異を有する3例のうち、特に Exon25 c.4723 C>T (R1575C)に関しては、Kobayashiらの AERRPS の1症例を報告しており、さらに慢性脳炎ではあるが、Ohmori とも Rasmussen

脳炎でも1例で報告がある。本研究の症例と合わせて *SCN1A* 遺伝子異常と脳症の関連が示唆された。今後は更に症例と候補遺伝子の数を増やし、脳症の発症の遺伝学的背景について検討する予定である。

E. 結論

今回の88例の解析で、*SCN1A* の遺伝子変異を有する症例が3例認められた。脳症と遺伝子変異の関連性を探るためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

F. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi J, Hirose S, Mizuguchi M. Mutation of the *SCN1A* gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 2012;in press.
2. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2011 in press
3. Hwang SK, Makita Y, Kurahashi H, Cho YW, Hirose S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a genotypic comparative study of Japanese and Korean families carrying the *CHRNA4* Ser284Leu mutation. *J Hum Genet* 2011; 56(8):609-12.
4. Masumoto K, Oka Y, Nakamura M, Ida M, Takano K, Yoshimitsu K, Hirose S, Sakata A, Iwasaki A. Pleomorphic Adenoma of the Submandibular Gland in Children: A Case Report and a Review of the Japanese Literature. *J Pedia Hemat* 2011;in press.
5. Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* ① 2011;52(6):1144-9.
6. Shi X, Wang J, Kurahashi H, Ishii A, Higurashi N, Kaneko S, Hirose S. On the likelihood of *SCN1A* microdeletions or duplications in Dravet syndrome with missense mutation. *Brain Dev* 2011; in press.
7. Tsurusawa R, Kitano Y, Shirotani G, Hirose S, Ogawa A. Pandemik(H1N1)2009 in Children Complicated by Pneumonia. *Med. Bull. Fukuoka Univ* 2011;38(4):195-200.
8. Yamakawa Y, Nakazawa T, Ishida A, Saito N, Komatsu M, Matsubara T, Obinata K, Hirose S, Okumura A, Shimizu T. A boy with a severe phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 2011;34(2):107-12.
9. Yoshikane Y, Yoshizato T, Maeno Y, Nishibatake M, Kan N, Fusazaki N, Hirose S. Impact and issues of detecting fetal congenital heart defects in Kyushu, Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(7):775-81.
10. Kobayashi Y, Akasaka N, Ohashi T, Saitoh S, Tomonoh Y, Hirose S, Tohyama J. Early-onset absence epilepsy with onset at eight months of age. *Epileptic disorder* in press 2011. in press.
11. Su-Kyeong H, Hirose S. Genetics of temporal lobe epilepsy *Brain Dev* 2011.in press.
12. Shi X, Yasumoto S, Kurahashi K, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations. *Brain Dev* 2011.in press.
13. Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni K, Itomi K, Miyamoto A, Shirishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. *PCDH19* Mutation in Japanese Females with Epilepsy. *Epilepsy Res* 2011.in press.
14. Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia*;52 Suppl 2:50-4.
15. Tomonoh Y, Yasumoto S, Ihara Y, Fujita T, Nakamura Y, Ninomiya S, Kodama R, Ideguchi H, Inoue T, Mitsudome A, Hirose S. Diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy: A case study of two children. *Seizure* 2011:583-585
16. Masumoto K, Kai H, Oka Y, Otake R, Yoshizato T, Miyamoto S, Hirose S, Hamasaki M, Nabeshima K, Iwasaki A. A case of cystic biliary atresia with an antenatally detected cyst: the possibility

- of changing from a correctable type with a cystic lesion (I cyst) to an uncorrectable one (IIIId). *Pediatr Surg Int* 2011;27(1):99-102.
17. Wang W, Takashima S, Segawa Y, Itoh M, Shi X, Hwang SK, Nabeshima K, Takeshita M, Hirose S. The Developmental Changes of Na(v)1.1 and Na(v)1.2 Expression in the Human Hippocampus and Temporal Lobe. *Brain Res* 2011 ; 61-70
 18. Ishii A, Zhang B, Kaneko S, Hirose S. Positive association between benign familial infantile convulsions and LGI4. *Brain Dev* 2010;32:538-43.
 19. Ottman R, Hirose S, . Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission. *2010;51(4):655-670*
 20. Shi X, Huang MC, Ishii A, Yoshida S, Okada M, Morita K, Nagafuji H, Yasumoto S, Kaneko S, Kojima T, Hirose S. Mutational analysis of GABRG2 in a Japanese cohort with childhood epilepsies. *J Hum Genet* 2010;55(6):375-8.
 21. Sohda M, Misumi Y, Yamamoto A, Nakamura N, Ogata S, Sakisaka S, Hirose S, Ikehara Y, Oda K. Interaction of golgin-84 with the conserved oligomeric Golgi (COG) complex mediates the intra-Golgi retrograde transport. *Traffic* 2010 ; 11:1552-1566
 22. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, Murakami Y, Shimono M, Nagamitsu S, Masuzaki M, Amamoto M, Kondo R, Uozumi T, Aibe M, Gondo K, Hanai T, Hirose S, Matsuishi T, Shirahata A, Mitsudome A, Hara T. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2010;32(6):454-62.
 23. Chen S-J, Hirose S. Current Proceedings of Febrile Seizures and Related Epileptic Syndromes in SCN1A: from Bedside to Bench. *J Med Sci* 2009;29(4):167-72.
 24. Ishii A, Fukuma G, Uehara A, Miyajima T, Makita Y, Hamachi A, Yasukochi M, Inoue T, Yasumoto S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A, Hirose S. A de novo KCNQ2 mutation detected in non-familial benign neonatal convulsions. *Brain Dev* 2009;31(1):27-33.
 25. Kanai K, Yoshida S, Hirose S, Oguni H, Kuwabara S, Sawai S, Hiraga A, Fukuma G, Iwasa H, Kojima T, Kaneko S. Physicochemical property changes of amino acid residues that accompany missense mutations in SCN1A affect epilepsy phenotype severity. *J Med Genet* 2009;46(10):671-9.
 26. Kumakura A, Ito M, Hata D, Oh N, Kurahashi H, Wang JW, Hirose S. Novel de novo splice-site mutation of SCN1A in a patient with partial epilepsy with febrile seizures plus. *Brain Dev* 2009;31(2):179-82.
 27. Kurahashi H, Wang JW, Ishii A, Kojima T, Wakai S, Kizawa T, Fujimoto Y, Kikkawa K, Yoshimura K, Inoue T, Yasumoto S, Ogawa A, Kaneko S, Hirose S. Deletions involving both KCNQ2 and CHRNA4 present with benign familial neonatal seizures. *Neurology* 2009;73(15):1214-7.
 28. Sakakibara T, Nakagawa E, Saito Y, Sakuma H, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Kurahashi H, Hirose S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2009;50(9):2158-62.
 29. Shi X, Yasumoto S, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. *Brain Dev* 2009;31:758-62.
 30. Sugiura Y, Nakatsu F, Hiroyasu K, Ishii A, Hirose S, Okada M, Jibiki I, Ohno H, Kaneko S, Ugawa Y. Lack of potassium current in W309R mutant KCNQ3 channel causing benign familial neonatal convulsions (BFNC). *Epilepsy Res* 2009;84(1):82-5.
2. 学会発表
 1. Steroid pulse therapy as an effective treatment for refractory epilepsy in children with glutamate receptor (GluR) antibodies. Yasumoto S., Ihara Y., Fujita T., Tomonoh Y., Ninomiya S., Nakamura N., Ideguchi H., Inoue T., Takahashi Y., Hirose S. 29th International Epilepsy Congress 2011.8/28-9/1, Roma
 2. The development of the DNA chip which aimed at the clinical application in epilepsy. Sugawara T., Yoshida S., Wada K., Hirose S., Iwasa H., Kaneko S. 29th International Epilepsy Congress 2011.8/28-9/1, Roma
 3. “Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy: A Genotypic Comparative

- Study of Japanese and Korean Families Carrying the CHRNA4 Ser284Leu Mutation” Su-Kyeong Hwang Makita Y., Kurahashi H., Yong-Won Cho, Hirose S. KES 2011.6/24. 仁川
4. “Genetically engineered animal models for epilepsy “ Basic Science Session 30分 KES 2011.6/24. 仁川
 5. “Update for genetics of epilepsy plenary session ” Hirose S. KES 韓国てんかん学会 2011.6/24. 仁川
 6. Complication in a metachromatic leukodystrophy(MLD) patient’s long-term follow up: neurologic and extra-neurologic complication / Takahito Inoue, Michitaka Yonekura, Takako Fujita, Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Hitoshi Ideguchi, Sawa Yasumoto, Shiho Kodama, Shinichi Hirose. The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
 7. The Neurological prognosis of organic academia/ Takako Fujita, Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Shinya Ninomiya, Yurie Kodama, Hitoshi Ideguchi, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
 8. A Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis case with Epilepsy and Sick Sinus Syndrome/ Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Takako Fujita, Hiroshi Ideguchi, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
 9. Progressive myoclonus epilepsy due to Gaucher disease type 3 without hepatosplenomegaly/ Norimichi Higurashi, Shin-ichiro Hamano, Asako Tajima, Toya Ohashi, Hiroyuki Ide, Shinichi Hirose The 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
 10. 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 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51th Annual Meeting Of Taiwan Pediatric Association (2010.4/15-18 台湾(台北))
 11. Clinical Analysis of patients Suspected of Having Novel Influenza A(H1N1) Encephalopathy/ Hitoshi Ideguchi, Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose. (2010.4/15-18 台湾(台北))
 12. 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, Tishiko Mori, Shinichi Hirose. The 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51th Annual Meeting Of Taiwan Pediatric Association (2010.4/15-18 台湾(台北))
 13. Genetic variants associated with epilepsy causation/ Shinichi Hirose The 8th Asian & Oseanian Epilepsy Congress(2010.10.18-24 オーストラリア)
 14. Transgenic rat models for epilepsy/ Shinichi Hirose ASEPA workshop 2010.10.20. オーストラリア)
 15. Coexistence gene mutation in SMEI are identified by using DNA array/ Sugawara T., Yoshida S., Wada K., Hirose S. The 8th Asian & Oseanian Epilepsy Congress(2010.10.18-24 オーストラリア)
 16. Characteristics of centrotemporal spikes in Panayiotopoulos syndrome/ Tomonoh Y., Fijita T., Nakamura N., Ninomiya S., Kodama R., Ideguchi H., Inoue T., Yasumoto S., Hirose S. The 8th Asian & Oseanian Epilepsy Congress(2010.10.18-24 オーストラリア)
 17. 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 8th Asian & Oseanian Epilepsy Congress(2010.10.18-24 オーストラリア)
 18. Genetics of Febrile Seizures and Related Conditions Hirose S The 10th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN) 2009.6.10-13(大邱)
 19. Positive association between benign familial infantile convulsions(BFIC) and LG14 (Dr,Hirose) Atsushi Ishii, Bo Zhang, Sunao Kaneko, Shinichi Hirose ASPR(5th Congress of Asian Society for Pediatric research) 5/21-24.2009 杭州
 20. Molecular Pathogenesis of Epilepsies Shinichi Hirose The 43rd Congress of The Japan Epilepsy Society (2009,10/24, 青森)P18
 21. Recent advances in the genetics of epilepsy Shinichi Hirose 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18, 上海)P28
 22. Mutation of Hcn2 Channel Does Not

Contribute to the Pathogeneses of Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus in Japanese. Goryu Fukuma, Atsushi Ishii, Ji-Wen Wang, Susumu Miyake, Sunao Kaneko, Shinichi Hirose 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18, 上海) Po-7 発表

23. 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. 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18, 上海) Po-1060 発表

G. 知的所有権の出願・登録状況

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. 特願 2009-188152: 注意欠陥/多動性障害診断用モデル非ヒト動物
4. 特願 2010-60019: リーシークエンス DNA チップおよび最適抗てんかん薬決定方法

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

3. その他

なし

特異な病像を示した急性脳症の3例

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

特異な病因・病像を示した3例を経験した。症例1は、けいれん重積型脳症(AESD)に急性壊死性脳症と可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症(MERS)の病像を伴った。神経細胞興奮毒性以外に、免疫学的機序の関与も推定された。症例2は、AESDの誘因と考えられるテオフィリンを発症前に使用していた出血性ショック脳症例で、テオフィリンがAESD以外の病型を誘発することも考えられた。これらから、各病型は一連のスペクトラムである可能性も考えられた。また、急性脳症の多くはウイルス感染後に発症し、インフルエンザウイルス、HHV6の頻度が高いが、病原体不明のことも多い。報告のないアデノウイルス2型感染症に伴うAESDを経験した(症例3)。急性脳症の病態と免疫応答の異常との関連が指摘されており、自然免疫に関与するToll-like receptor (TLR) 遺伝子、中でもウイルス由来の核酸に応答するTLR遺伝子について、これら3例に対し、変異解析を行った。3種類の多型が検出されたが、疾患関連変異は検出されなかった。

研究協力者 小島 華林
自治医科大学小児科学

A. 研究目的

急性脳症には、臨床経過と画像所見を基に、出血性ショック脳症(HSES)、急性脳浮腫型(ABS)、急性壊死性脳症(ANE)、痙攣重積型脳症(AESD)と可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症(MERS)に分類されているが、分類が困難な例も存在する。また、病因はウイルス感染が主であるが、インフルエンザ感染や突発性発疹などのウイルス感染症が多い。また、AESDには、テオフィリンなどの薬物の関与も推定されている。我々は、頭部画像所見で経時的に多様な病像を示した例、テオフィリンを使用していたHSES例、

稀なアデノウイルス2型感染により発症したAESDなどの非典型例を経験したので、これらの経過を報告する。

これらの3例は、主任研究者の水口らにより、脳症候補遺伝子の解析実施中であるが、それぞれ非特異的な経過であり、稀な免疫異常の病態の存在が推定され、Toll-like receptor(TLR)遺伝子解析を平行して実施した。急性脳症はウイルス感染を契機に発症することが多く、感染に対する免疫応答の異常と脳症発症の関連性が指摘されている。TLR3はインフルエンザ関連急性脳症の患者1例でloss of function変異が報告されており(Hidaka F, et al, Clinical immunology 2006)、脳症の病態との関連が示唆される。TLRファミリーはヒトでは10以上あるが、各レセプターは病原体由来成分に特異的に応

答し、TLR3 は主に 2 重鎖 RNA、TLR7・TLR8 は 1 重鎖 RNA、TLR9 は 2 重鎖 DNA を認識する。

2 重鎖 DNA ウィルスであるアデノウィルスは、脳症の病因としては稀であり、2 重鎖 DNA を認識する TLR9 の変異の存在を推定し、TLR9 を中心に TLR 遺伝子解析を行った。

B. 研究方法

【症例 1: AESD】8 歳の男児。発熱した翌日 (第 1 病日) にてんかん重積状態が 3 時間持続した。頭部 CT で脳浮腫あり (図 1a)、白血球数 16200/ μ l、CRP 8.79mg/dl、AST 36 IU/L、ALT 19 IU/L、CK 443 IU/L、髄液初圧 27/終圧 28cmH₂O、細胞数 1、蛋白 21mg/dl。マンニトールおよびミダゾラム持続静注し、人工呼吸管理と大量メチルプレドニゾロンパルス療法(mPSL 30mg/kg/day 3 日間)を開始した。痙攣発症後、JCS III-300 であった意識障害が第 2 病日に JCSIII-100 になったが、第 3、4 病日に両上肢間代性痙攣と全般性強直発作が再出現した。第 5 病日以降、痙攣はなく、意識障害も徐々に改善した。第 3 病日に AST 118 IU/L、ALT 68 IU/L、CK 3,545 IU/L、フェリチン 77.1 ng/ml、第 8 病日に AST 595 IU/L、ALT 322 IU/L、CK 22,211 IU/L、フェリチン 91.4 ng/ml に上昇し、以後低下した。第 2 病日の頭部 MRI で脳梁膨大部病変あり (図 1b)、第 8 病日には DWI で両側視床と前頭部優位の皮質下白質に高信号域を認めた (図 1c)。病因ウィルスは同定されなかった。現在、自力歩行が可能だが、重度の知的障害が残った。

【症例 2: 出血性ショック脳症】2 歳女児。数日前から鼻汁・咳嗽あり、近医処方のアミノフィリン坐剤を痙攣発症 3 時間前に挿肛した。その後、39.7°C に発熱し、間代性痙攣発症し、救急搬送された。痙攣持続し、ジアゼパム、ミダゾラム、フェニトイン静注で頓挫せず、チオペンタール静注で頓挫した。その後、痙攣再発し、ショック・アシドーシス・DIC あり、治療行方も DIC 進行した。またデータ上、高サイトカイン血症を認め、大量メチルプレドニゾロンパルス療法、脳低体温

療法を施行。しかし、DIC コントロール不良で呼吸・循環動態が悪化。痙攣発症から、33 時間後に死亡した。

【症例 3: アデノウィルス関連脳症】1 歳男児。姉に熱性けいれんの既往、従兄弟がてんかんで通院治療中。第 1 病日に発熱し、全般性強直性けいれんが群発した。体温 40°C で、傾眠傾向だった。血液検査では WBC 23,900/ μ L、好中球 75.9%、CRP 2.00mg/dl と好中球有意の白血球上昇を認めた。AST 31mU/ml、ALT 12 mU/ml、CK 73 mU/ml、髄液圧 19/17cmH₂O、細胞数 2/3mm³、蛋白 22mg/dl。咽頭拭い液の迅速検査でアデノウィルス抗原陽性で、便からアデノウィルス 2 型が分離された。第 1 病日の睡眠時脳波検査で高振幅徐波や棘波なし。以後も傾眠傾向が続き、第 4 病日に右上肢の間代性けいれんを伴う 2 分前後の複雑部分発作が群発した。CBZ 内服で一旦軽快したが、第 5 病日にも同様の発作が出現し PHT 静注、以後発作の再燃はなかった。頭部 MRI で両側前頭葉の皮質下白質の輝度亢進を認め、けいれん重積型急性脳症と診断した。同日から大量メチルプレドニゾロンパルス療法(mPSL 30mg/kg/day 3 日間)を行った。後遺症として右不全麻痺と発語の減少を認めたが徐々に改善してきている。脳波上、両側前頭葉の低振幅、SPECT で同部位の血流低下を認めた。

【TLR 遺伝子解析】

対象: 上記脳症 3 例、正常コントロール 1 例
方法: 患者リンパ球から DNA 抽出。
TLR3・7・8・9 遺伝子の各エクソンとその近傍を PCR で増幅した。自動シーケンサー (Applied Biosystems 3730 DNA analyzer) を用いて塩基配列を解析した。

C. 研究結果

症例 2 で TLR 8 に 354C<T (D117D) の SNP を検出した。症例 1、3 とコントロールで TLR 3 の exon3 に 1478C<T(F459F)と、TLR 9 に 2269G<A(P545P)の SNP が検出された。

病的遺伝子変異は全例で検出されなかった。

D. 考察

症例1は、けいれん重積で発症し、一時意識レベルが軽度改善してMRI DWIで皮質下白質高信号が出現したことから、AESDと考えられるが、病初期には脳浮腫があり、視床病変もありANEに近似した病態も推定され、さらに、第2病日には脳梁膨大部病変も出現しており、病像は多彩であった。AESDは神経細胞興奮毒性が主病因と考えられているが、症例1では、CK、トランスアミンアゼやフェリチンが上昇し、サイトカイン上昇などの免疫学的機序の関与も考えられ、ANEと共通する病態の存在も推定された。これまでの、CPT2多型の報告などでも、同じ遺伝子の変異で異なった病型を示しており、病因と病像の関係は複雑であると考えられる。症例1では、AESDとANE両者の病態が併存していたのか、他の病態が存在するのか、あるいは、各病型は一連のスペクトラムであるのか、症例の蓄積と病態の解析が必要である。

症例2では、発症前にテオフィリンを使用していた。これまで、テオフィリンとAESDの関連性が示唆され、HSESとの関連は報告されていないが、誘因となっている可能性は考えられ、テオフィリン作用と関連する遺伝子多型の解析を実施中である。

TLR遺伝子解析の結果、TLR3・7・8・9では病的遺伝子変異は認められなかった。SNPsが検出されたが、アミノ酸変化は伴わないもので、既報もあり、疾患との関連性はないと考えられた。今後、HHV-6関連脳症、インフルエンザ脳症などでも、TLR遺伝子やその情報伝達経路の遺伝子の変異解析を実施予定である。

E. 結論

AESDにANE類似病態を併存した例を経験し、AESDによる神経細胞興奮毒性のみならず、サイトカインなど免疫学的機序の関与も推定された。また、AESDの誘因になると考えられているテオフィリン使用後にHSESを発症した例を経験した。脳症の各病型は一連のスペクトラムである可能性がある。

TLRは病原特異的な免疫応答に関与し、脳

症との関連も示唆されるが、今回の特異な症例3例での解析では遺伝子変異は検出されなかった。今後症例を集積し、情報伝達系路の遺伝子を含めた解析を行う予定である。

F. 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、桃井真里子。急性脳症40例の臨床的検討。小児科臨床 2011;64(10): 2215-2223

2) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. Brain Dev 2011 [Epub ahead of print]

3)Monden Y, Yamagata T, Kuroiwa Y, Takahashi T, Mori M, Fukuda T, Sugie H, Momoi MY. A case of ADEM with atypical MRI findings of a centrally-located long spinal cord lesion. Brain Dev 2011 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

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、杉江秀夫、桃井真里子：急性脳症40例の臨床的検討。第53回日本小児神経学会総会、2011年5月26日

2) 英雅世、山形崇倫、井上元子、門田行史、後藤珠子、桃井真里子：インフルエンザ脳症43例のまとめ。第53回日本小児神経学会総会、2011年5月27日

3) 池田尚広、長嶋雅子、福田冬季子、森雅人、山形崇倫、桃井真里子：けいれん重積型急性脳症を発症したアデノウイルス2型感染症の1例。第16回日本神経感染症学会学術総会、2011年11月4日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究研究事業）
分担研究報告書

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）」は我々が報告する比較的まれな新しいカテゴリーの急性脳症である。全容が解明されていないため、日本小児神経学会専門医あての全国調査を施行した。15例が集計された。いずれの症例も意識障害・けいれんで発症していた。CAHのタイプは13例が21水酸化酵素欠損症、2例がリポイド過形成症であった。発症年齢中央値は2歳8ヶ月（1歳5ヶ月～9歳5ヶ月）、男女比は11:4で男児に多かった。発症時には6例に40mg/dl未満の低血糖をきたしていた。

研究協力者 阿部 裕一
埼玉医科大学小児科講師

A. 研究目的

先天性副腎皮質過形成（CAH）は6番染色体短腕に存在する21水酸化酵素遺伝子（CYP21）の欠損や変異、偽遺伝子との置換によって引き起こされる常染色体劣性遺伝の疾患である。CYP21の欠損や異常により副腎皮質ステロイドの生合成異常が生じ、低ナトリウム、低血糖などの典型的な副腎不全の症状を引き起こすほか、急性脳症の経過を呈する症例の存在が知られている（CAH脳症）が、その全容は不明であった。今回CAHに合併する急性脳症について臨床的特徴を明らかにすることを目的に全国アンケート調査をおこない検討の上報告する。

B. 研究方法

日本小児神経学会専門医1061名に対してCAHに合併した急性中枢神経合併症についての一次調査を行い、中枢神経合併症の回答のあった症例について、発症前の治療や状態、実際に急性脳症発症時の急性期治療および経

過、予後等についての詳細な二次調査をおこなった。

C. 研究結果

一次調査について479通の回答を得た（回収率45%）。そのうち22施設25例の急性中枢神経合併症の存在が明らかとなった。25例中16例が急性脳症、2例が急性脳炎、1例が高血圧性脳症の診断であった。更に二次調査を行い詳細経過の得られた自験例を含む15症例について検討を行った。いずれの症例も意識障害・けいれんで発症していた。CAHのタイプは13例が21水酸化酵素欠損症、2例がリポイド過形成症であった。発症年齢中央値は2歳8ヶ月（1歳5ヶ月～9歳5ヶ月）、男女比は11:4で男児に多かった。発症時には6例に40mg/dl未満の低血糖をきたしていた（2例は詳細不明）。随伴する症状としては、発熱・嘔吐が多かった。

D. 考察

CAH脳症の好発年齢は乳児期であり、けいれん重積型急性脳症の好発年齢に類似していた。男女比では男児に多いことが判明したが、CAHの男女比はCAHスクリーニング

結果に基づく調査では1 : 1であるので、CAHのうち男児は女児よりも急性脳症をきたしやすいことが判明した。発症時低血糖をきたしていた例が全体の半数にすぎず、低血糖は脳症の引き金になるかもしれないが、そのすべてを説明する要因であるとは考えられなかった。今後さらに神経放射線学的特長、長期予後について個々の症例について詳細に調査を行いたい。

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

第54回日本小児神経学会にて発表予定

H. 知的所有権の出願・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

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	急性脳炎・脳症.	五十嵐隆, 細矢光亮	小児科臨床ピクシス25: 小児感染症-最新カレンダー&マップ	中山書店	東京	2011	40-45
水口雅	急性脳炎・急性脳症	五十嵐隆	小児科診療ガイドライン-最新の治療指針-第2版	総合医学社	東京	2011	232-235
水口雅	急性壊死性脳症	五十嵐隆, 塩見正司	小児科臨床ピクシス28: 急性脳炎・急性脳症	中山書店	東京	2011	174-177
山内秀雄, 市山高志, 大澤真木子, 勝沼俊雄, 高橋孝雄, 新島新一, 永井利三郎, 水口雅, 吉川秀人	小児の急性脳症	厚生労働省	重篤副作用疾患別対応マニュアル 第5集.	日本医薬情報センター	東京	2011	57-72
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2011-12	日本医事出版	東京	2011	68-73
水口雅	急性脳症について教えてください	五十嵐隆	ナーシングケアQ&A 39これだけは知っておきたい小児ケアQ&A 第2版	総合医学社	東京	2011	182-183
水口雅	小児の意識障害	日本医師会	症状からアプローチするプライマリケア	医歯薬出版	東京	2011	S330-334
多田弘子, 高梨潤一	MERS	五十嵐隆, 塩見正司	小児科臨床ピクシス28: 急性脳炎・急性脳症	日本医薬情報センター	東京	2011	184-187

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
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 and Development	33(6)	512-517	2011
Kohno S, Kida H, Mizuguchi M, Hirotsu N, Ishida T, Kadota J, Shimada J; S-021812 Clinical Study Group.	Intravenous peramivir for treatment of influenza A and B infection in high-risk patients.	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	55(6)	2803-2812	2011
Kohno S, Yen MY, Cheong HJ, Hirotsu N, Ishida T, Kadota JI, Mizuguchi M, Kida H, Shimada J; for the S-021812 Clinical Study Group.	Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection.	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	55(11)	5267-5276	2011
Kumakura A, Iida C, Saito M, Mizuguchi M, Hata D.	Pandemic influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy without neurological sequelae.	Pediatric Neurology	45 (5)	344-346	2011
水口雅	急性脳炎・脳症の概念	日本臨牀	69(3)	391-398	2011
水口雅	急性壊死性脳症	日本臨牀	69(3)	465-470	2011
水口雅	パンデミック(H1N1)2009によるインフルエンザ脳症	脳と発達	43(2)	96-99	2011
水口雅	急性脳症とは何か	小児科診療	74(6)	909-914	2011
Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M.	Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes.	Brain and Development		in press	2012

Bergamino L, Capra V, Biancheri R, Rossi A, Tacchella A, Ambrosini L, Mizuguchi M, Saitoh M, Marazzi MG.	Immunomodulatory therapy in recurrent acute necrotizing encephalopathy ANE1: Is it useful?	Brain and Development		in press	2012
Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi JL, Hwang SK, Hirose S, Mizuguchi M.	Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy.	Epilepsia		in press	2012
Okumura A, Komatsu M, Abe S, Kitamura T, Matsui K, Ikeno M, Shimizu T.	Amplitude-integrated electroencephalography in patients with acute encephalopathy with refractory, repetitive partial seizures.	Brain and Development	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.	Pediatric Infectious Disease Journal	30 (1)	92	2011
Okumura A, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Shimizu T.	Transiently restricted diffusion in the corpus callosum in bacterial meningitis.	Journal of Pediatric Infectious Diseases	6 (4)	51-53	2011
Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T.	Deaths associated with pandemic (H1N1) 2009 among children, Japan, 2009-2010.	Emerging Infectious Diseases	17 (11)	1993-2000	2011
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 and Development	33 (1)	21-27	2011