aimed at the clinical application in epilepsy. 29th International Epilepsy Congress 2011.8.28-9.1, Roma.

37) Su-Kyeong Hwang Makita Y., Kurahashi H., Yong-Won Cho, Hirose S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: A genotypic comparative study of Japanese and Korean families carrying the CHRNA4 Ser284Leu mutation. Korean Epilepsy Society 2011.6.24. 仁川

38) 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、桃井眞里子：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

39) 英雅世、山形崇倫、井上元子、門田行史、後藤珠子、桃井眞里子：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

40) 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

41) 山本啓之, 奥村彰久, 夏目淳, 水口雅：急性壊死性脳症の重症度予測スコア. 第115回日本小児科学会学術集会福岡2012年4月21日

42) 大内啓嗣, 三浦健一郎, 内野俊平, 岩崎博之, 竹内正人, 磯島豪, 張田豊, 水口雅, 五十嵐隆, 武藤浩司：急性腎不全と後頭葉可逆性白質脳症（PRES）を合併したサルモネラ脳症の１例. 第115回日本小児科学会学術集会, 福岡2012年4月22日

43) 多田弘子, 高梨潤一, 山形崇倫, 奥野英夫, 久保田雅也, 河野剛, 椎原隆, 浜野晋一郎, 廣瀬伸一, 水口雅. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD]における早期診断に関する後方視的検討. 第54回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012年5月17日

44) 阿部裕一, 酒井哲郎, 水口雅, 山内秀雄. 先天性副腎皮質過形成に合併する小児急性脳症の臨床的検討. 第54回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012年5月18日

45) 篠原麻由, 齋藤真木子, 山中岳, 雨宮馨, 久保田雅也, 山形崇倫, 菊池健二郎, 川脇寿, 亀井淳, 赤坂真奈美, 安西有紀, 塩見正司, 水口雅, 山内秀雄. テオフィリン関連急性脳症における遺伝的素因. 第54回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012年5月18日

46) 中川裕康, 八木信一, 水口雅. 深部灰白質の両側対称性病変を伴う腸管出血性大腸菌(EHEC)脳症. 第54回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012年5月17日

47) 星野愛, 齋藤真木子, 篠原麻由, 長嶋雅子, 吉田健司, 加藤竹雄, 豊島光雄, 李守永,水口雅. 急性壊死性脳症における遺伝的素因. 第54回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012年5月17日

48) 齋藤真木子, 篠原麻由, 星野英紀, 久保田雅也, 雨宮馨, 高梨潤一, 黄壽卿, 廣瀬伸一, 水口雅. 急性脳症におけるSCN1A遺伝子解析. 第54回日本小児神経学会総会, 福岡, 2012年5月17日

49) Yonee C, Toyoshima M, Maruyama S, Maegaki Y, Saito M, Mizuguchi M. A recurrent case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion after acute necrotizing encephalopathy. 12th International Child Neurology Congress and 11th Asia and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, 2012年5月28日

50) Mizuguchi M.: Acute encephalopathy: devastating complications of influenza and other viral infections. 12th

International Child Neurology Congress and 11th Asia and Oceanian Congress of Child Neurology, Brisbane, 2012年5月28日

51) 水口雅：[小児の急性脳症]急性脳症：発症の遺伝的背景. 第17回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 2012年10月19日

52) Mizuguchi M.: Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. 2nd ISIRV-Antiviral Group Conference, Hanoi, 2012年10月30日

G．知的所有権の取得状況

1. 特許取得

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（廣瀬伸一）

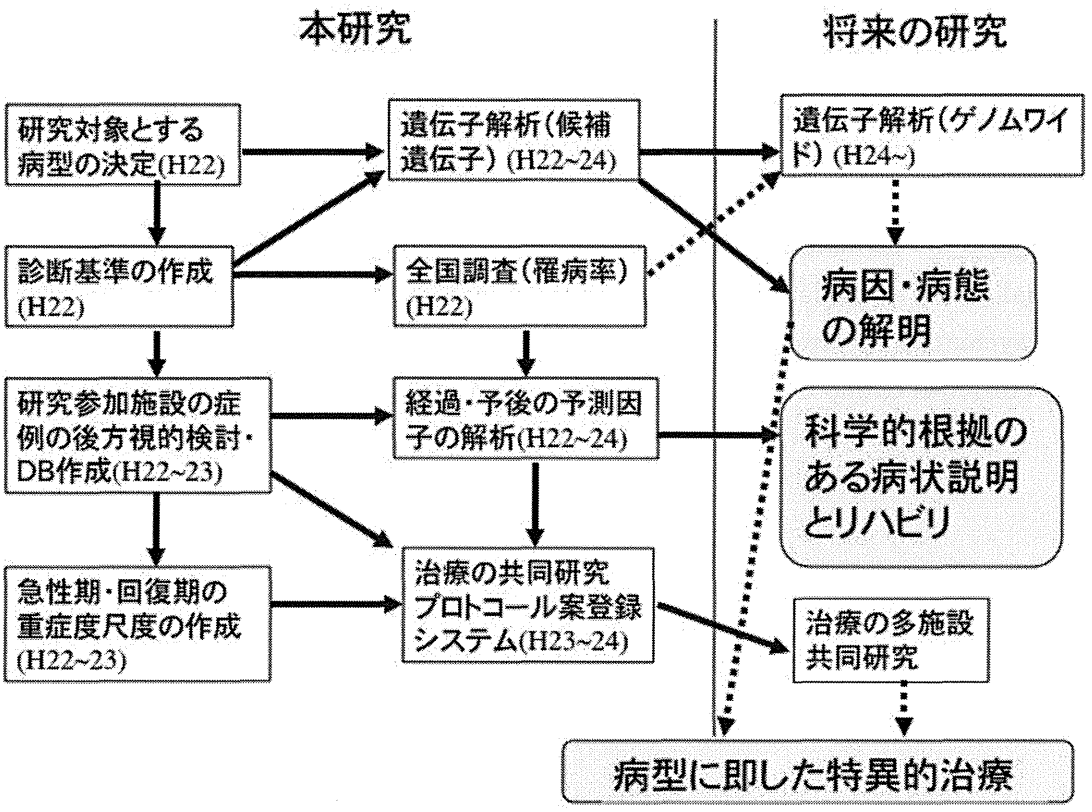
2. 実用新案登録

なし

3．その他

なし

図１　研究の流れ


本研究
将来の研究
研究対象とする病型の決定(H22)
遺伝子解析(候補遺伝子) (H22~24)
遺伝子解析(ゲノムワイド) (H24~)
診断基準の作成(H22)
全国調査(罹病率)(H22)
病因・病態の解明
研究参加施設の症例の後方視的検討・DB作成(H22~23)
経過・予後の予測因子の解析(H22~24)
科学的根拠のある病状説明とリハビリ
急性期・回復期の重症度尺度の作成(H22~23)
治療の共同研究プロトコール案登録システム(H23~24)
治療の多施設共同研究
病型に即した特異的治療

診断基準

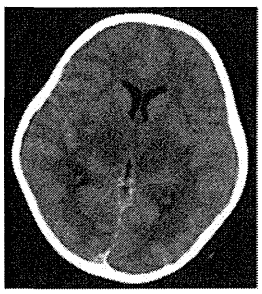
I. 急性壊死性脳症

Acute necrotizing encephalopathy (ANE)

① 発熱をともなうウイルス性疾患に続発した急性脳症：意識レベルの急速な低下、痙攣。

② 髄液：細胞増多なし、蛋白しばしば上昇。

③ 頭部CT、MRIによる両側対称性、多発性脳病変の証明：両側視床病変。しばしば大脳側脳室周囲白質、内包、被殻、上部脳幹被蓋、小脳髄質にも病変あり。他の脳領域に病変なし。



CT

④ 血清トランスアミナーゼの上昇（程度はさまざま）。血中アンモニアの上昇なし。

⑤ 類似疾患の除外：

A．臨床的見地からの鑑別診断：重症の細菌・ウイルス感染症、劇症肝炎。中毒性ショック、溶血性尿毒症症候群などの毒素に起因する疾患。Reye症候群、hemorrhagic shock and encephalopathy症候群、熱中症。

B．放射線学的（病理学的）見地からの鑑別診断：Leigh脳症などのミトコンドリア異常症。グルタール酸血症、メチルマロン酸血症、乳児両側線条体壊死。Wernicke脳症、一酸化炭素中毒。急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎などの脳炎、脳血管炎。動脈性・静脈性の梗塞、低酸素症・頭部外傷の影響。

II. 遅発性拡散能低下を呈する急性脳症（けいれん重積型急性脳症、二相性脳症）

Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion （AESD)

[臨床像]

① 発熱24時間以内にけいれん（多くはけいれん重積）で発症。

② 意識障害はいったん改善傾向。

③ 4-6病日にけいれん（多くは部分発作の群発）の再発、意識障害の増悪。

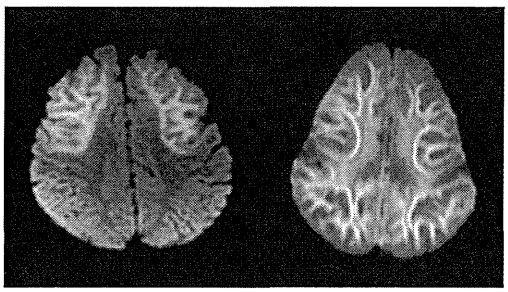
④ 原因病原体としてインフルエンザウイルス、HHV-6,7 の頻度が高い。

⑤ 軽度精神発達遅滞（発語の低下、自発性の低下）から重度の精神運動障害まで予後は様々。

[画像所見]

⑥ 1, 2病日に施行された MRI は正常。

⑦ 3-9病日に拡散強調画像で皮質下白質高信号を認める。T2強調画像、FLAIR画像ではU fiber に沿った高信号を認めうる。



MRI拡散強調画像

III. 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症

Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion （MERS)

[臨床像]

① 発熱後１週以内に異常言動・行動、意識障害、けいれんなどで発症する。

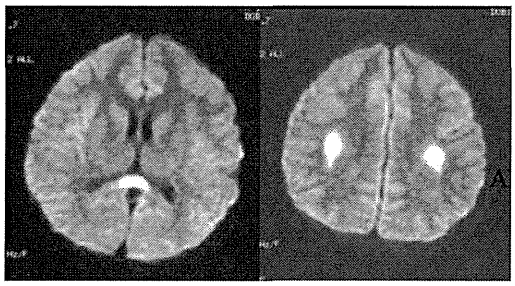
② 多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する。

[画像所見]

③ 急性期に脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号を呈する。T1, T2信号異常は比較的軽度。

④ 病変は脳梁全体、対称性白質に拡大しうる。

⑤ 病変は1週間以内に消失し、信号異常、萎縮は残さない。



MRI 拡散強調画像

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
平成２２年度研究報告
重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究

急性脳症の全国実態調査

研究代表者
水口　雅（東京大学大学院医学系研究科　発達医科学　教授）
研究分担者
岡　明（杏林大学医学部教授）
奥村彰久（順天堂大学医学部准教授）
久保田雅也（国立成育医療研究センター病院医長）
斎藤義朗（国立精神・神経医療研究センター病院医長）
高梨潤一（亀田総合病院部長）
廣瀬伸一（福岡大学医学部教授）
山形崇倫（自治医科大学医学部教授）
山内秀雄（埼玉医科大学医学部教授）
研究協力者
齋藤真木子（東京大学大学院医学系研究科助教）
星野英紀（国立成育医療研究センター病院医員）
高橋　寛（東京大学医学部附属病院助教）

目的

急性脳症の分類には先行感染の病原体による分類と、急性脳症の臨床・病理・画像所見による症候群分類とがある。

本研究は、日本全国における急性脳症の実態に関するアンケート調査を、症候群分類にもとづいて行い、症候群別の罹病率を推定するとともに、発症年齢の分布、病原体との関係、予後を症候群別に把握することを目的として行った。

方法

1. 急性脳症の代表的な症候群である下記について診断基準を作り、アンケート用紙に添付した。

(1) 急性壊死性脳症（ANE）
(2) 遅発性拡散低下を呈する急性脳症（AESD）
(3) 可逆性脳梁膨大部病変をともなう軽症脳炎・脳症（MERS）

2. 2010 年 6 月、小児科入院病床を有する日本全国の小児科専門医研修病院 520 施設を対象として、簡易なアンケート調査を実施した。アンケート用紙は郵送し、返信は郵送または fax とした。調査項目は以下のとおりである。

(1) 2007 年 4 月以降の 3 年間において診療した急性脳症の症例数。
(2) 各症例の発症年月、年齢、性別、病型、病原ウイルス、予後

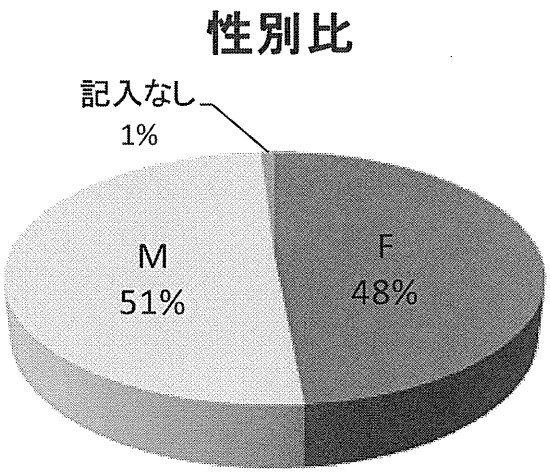
結果

１：急性脳症全体

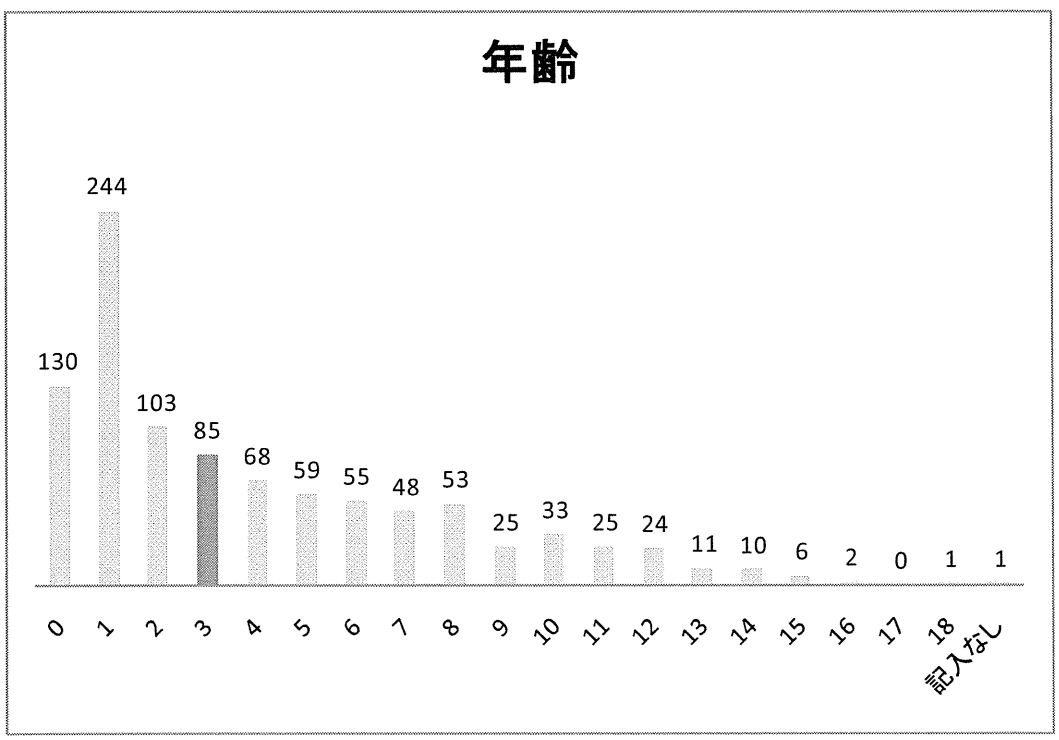
265 病院より回答があった。急性脳症でない症例（急性散在性脳脊髄炎など）を除外した後、集計された急性脳症の患者数は 983 人であった。

調査期間が３年間、アンケート回収率が約 50%であることを考慮し、日本国内における急性脳症の１年あたり症例数（罹病率）は 400 人から 700 人の範囲内と推定した。

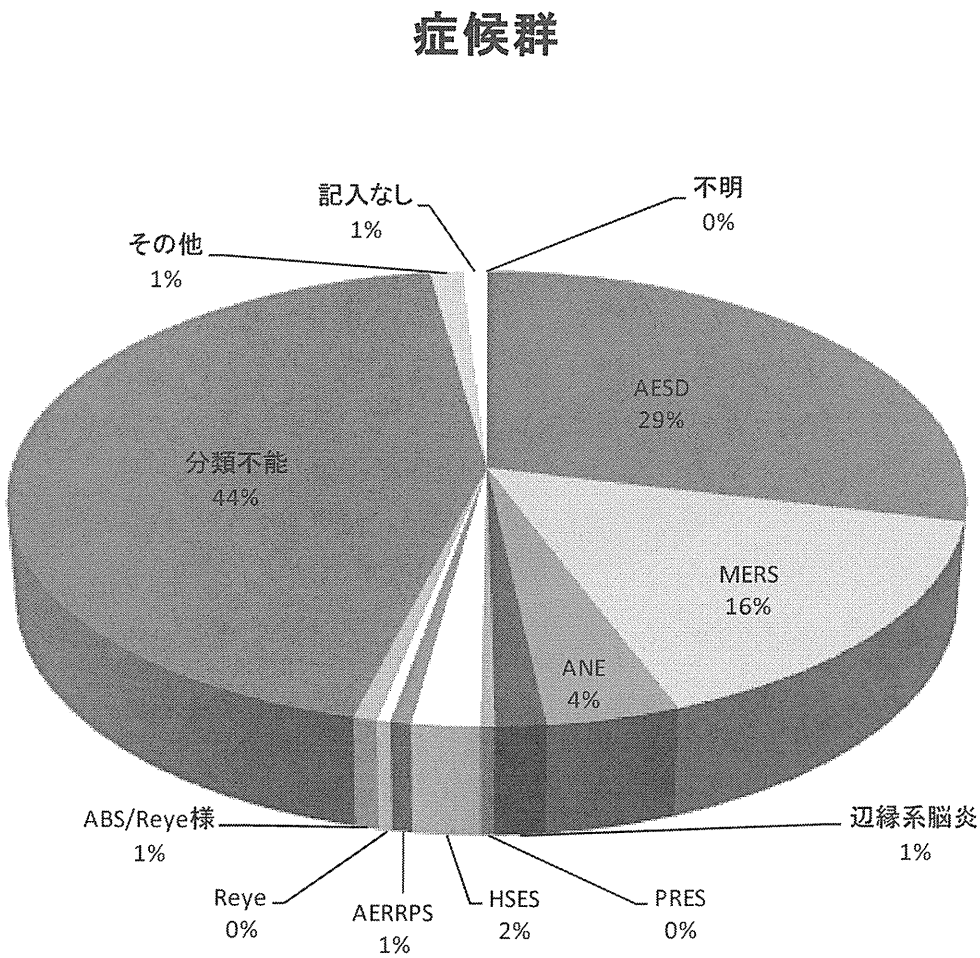
性別は男児 497 人（51%）、女児 477 人（48%）とほぼ同数であった。



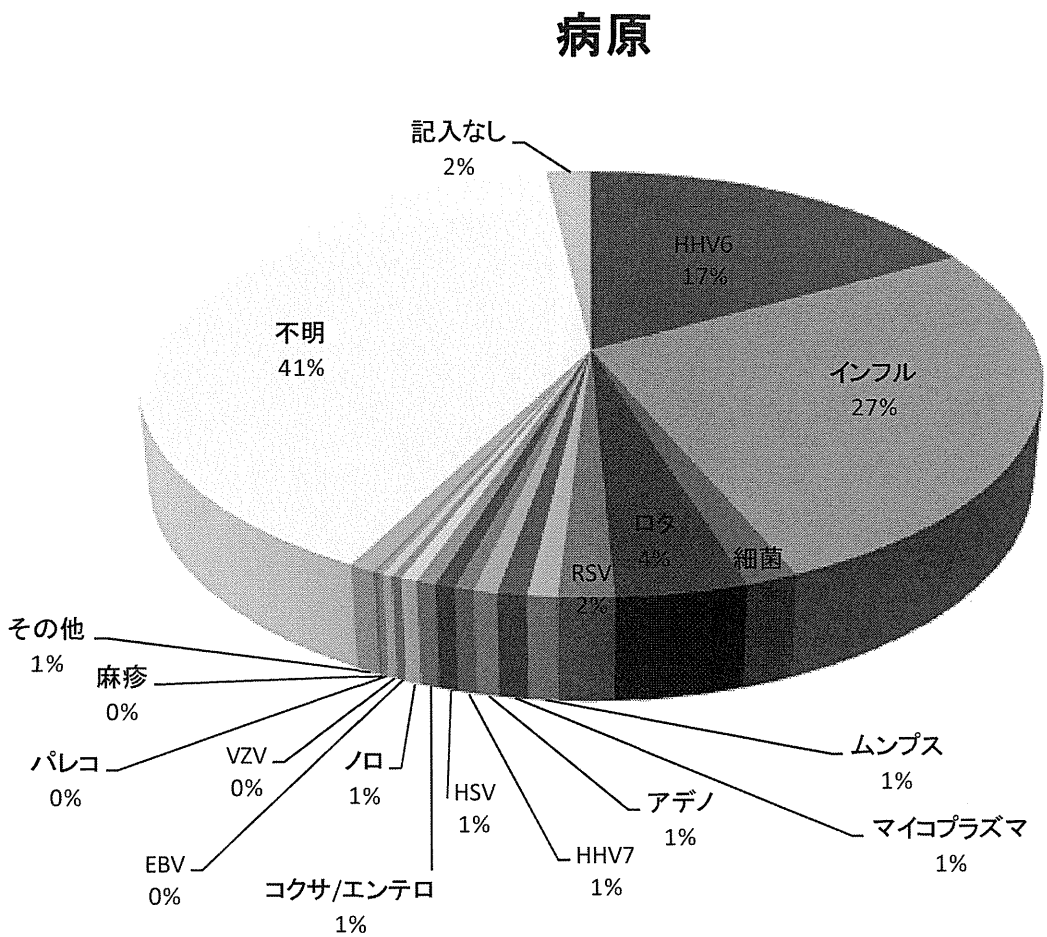
急性脳症の年齢分布は広く、思春期にまで及んだが、０～３歳の乳幼児に最も多かった。平均 4.0 歳、標準偏差 3.7 歳、中央値３歳であった。



急性脳症の症候群別では、AESD が 282 人（29%）と最も多く、ついで MERS（153 人、16%）、ANE（39 人、4 %）、hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群(HSES)（20 人、2%）の順であった。

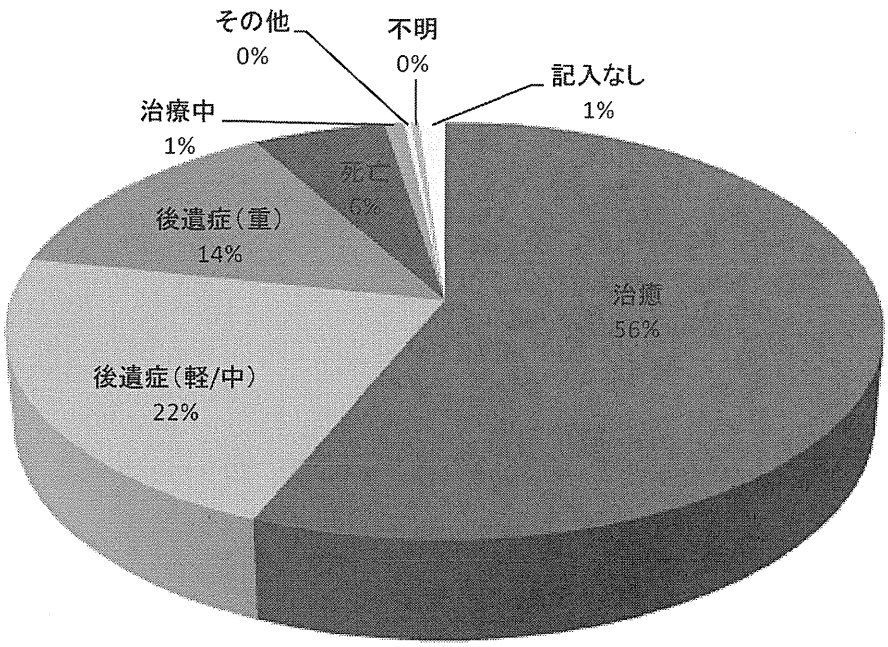


急性脳症の先行感染の病原別では、インフルエンザが 263 人（27%）と最も多く、ついで HHV-6（168 人、17%）、ロタウイルス（40 人、4％）、RS ウイルス（17 人、2％）、ムンプス（９人、１％）の順であった。腸管出血性大腸菌、サルモネラなどの細菌が 16 人（２％）、マイコプラズマが９人（１％）に見られた。また重複感染（HHV-6 と RSV、ロタウイルスとキャンピロバクターなど）が 5 人に見られた。



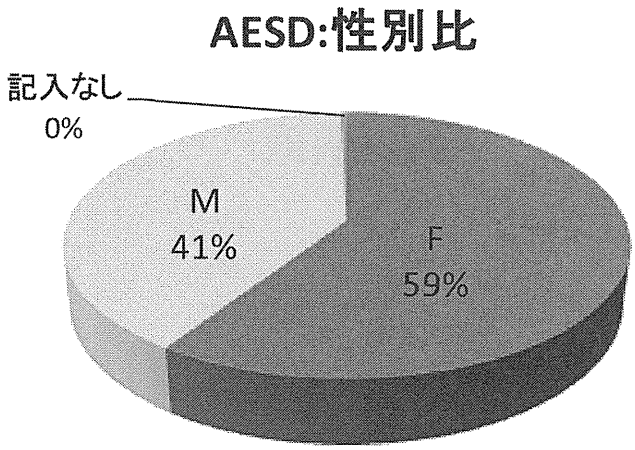
急性脳症の予後は、治癒が 552 人（56%）、後遺症（軽／中）が 218 人（22%）、後遺症（重）が 133 人（14%）、死亡が 55 人（６%）であった。

予後

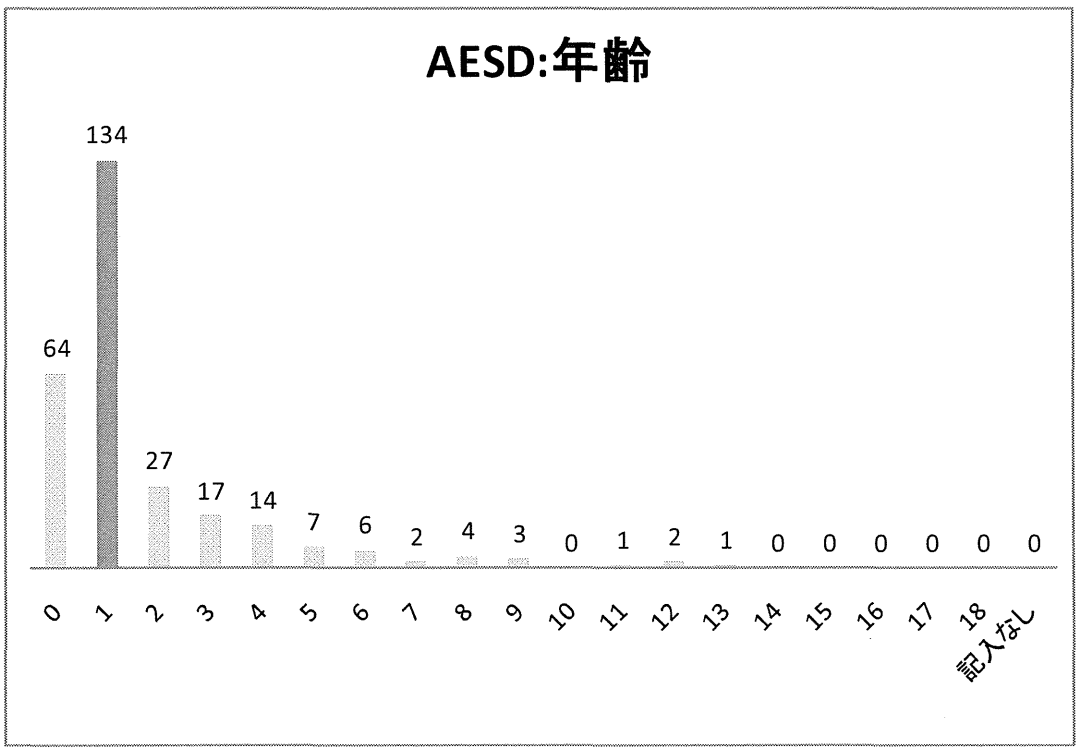


2： AESD

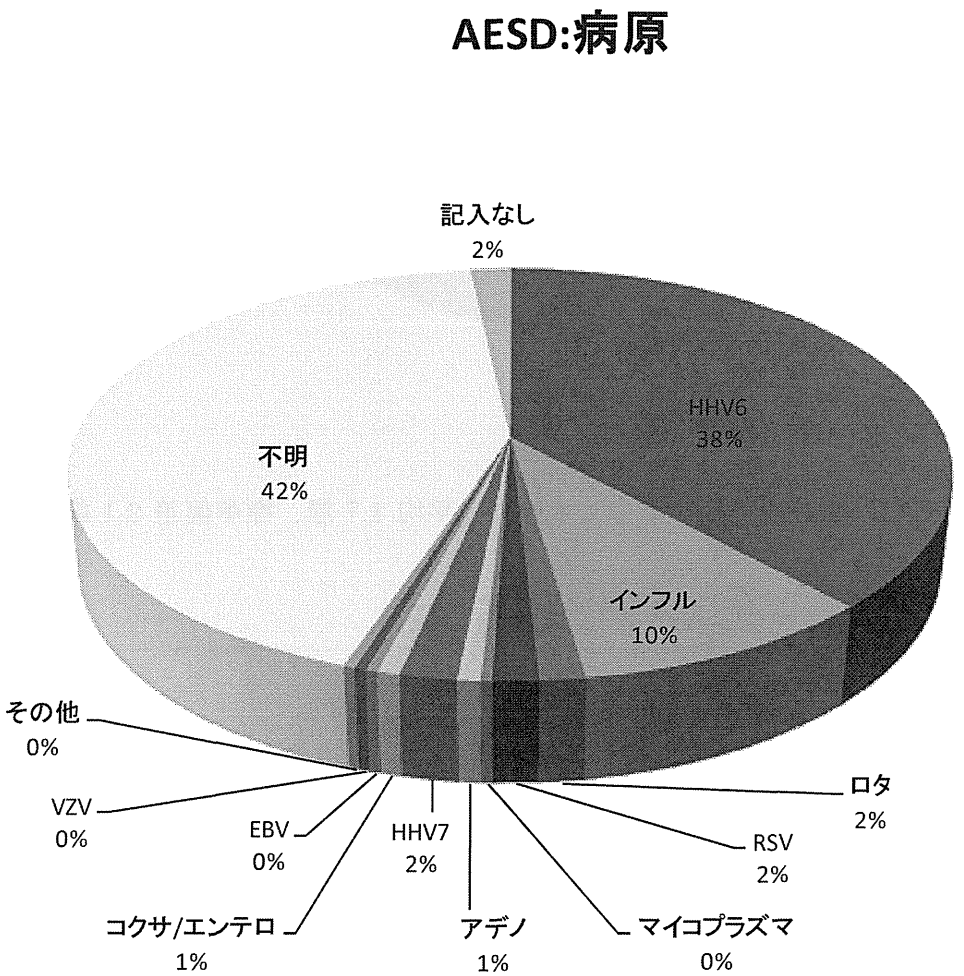
AESD は全病型の中で最も頻度が高かった（282 人、29%）。
性別は男児 114 人（41%）、女児 167 人（59%）であった。



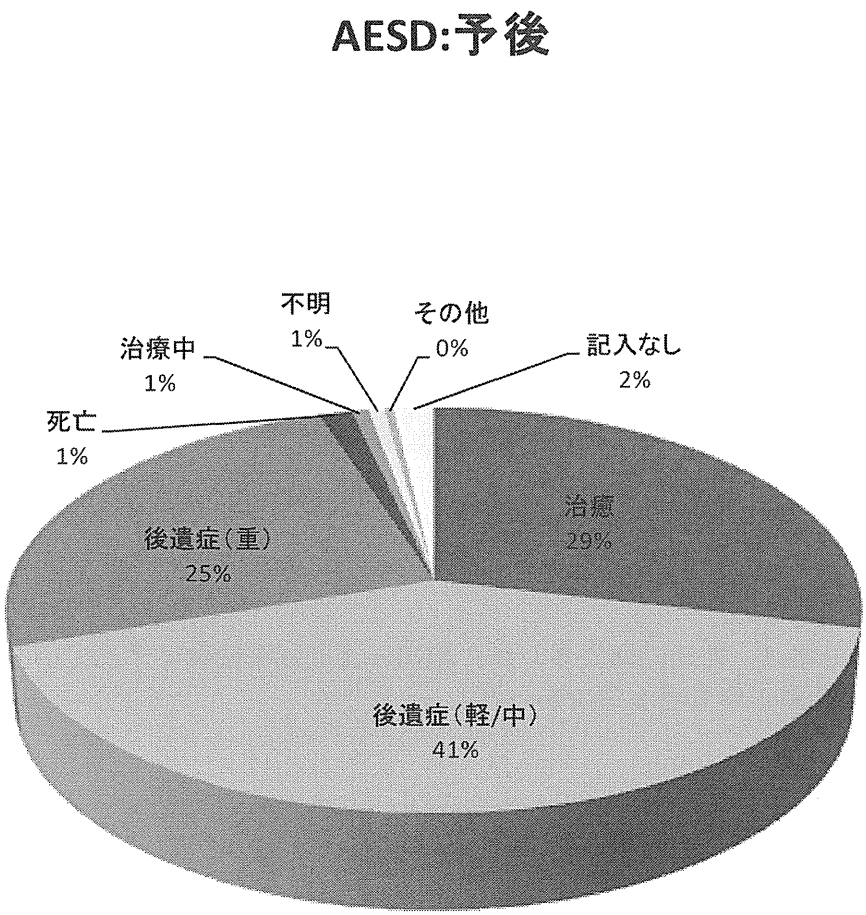
AESD の年齢分布は、乳幼児期に集中していた。平均 1.7 歳、標準偏差 2.1 歳、中央値 1 歳であった。



AESD の先行感染の病原別では、HHV-6 が 108 人（38%）と断然多く、ついでインフルエンザ（27 人、10%）、HHV-7（5 人、2%）、ロタウイルス（4 人、2%）、RS ウイルス（4 人、2%）の順であった。細菌感染症はなかった。

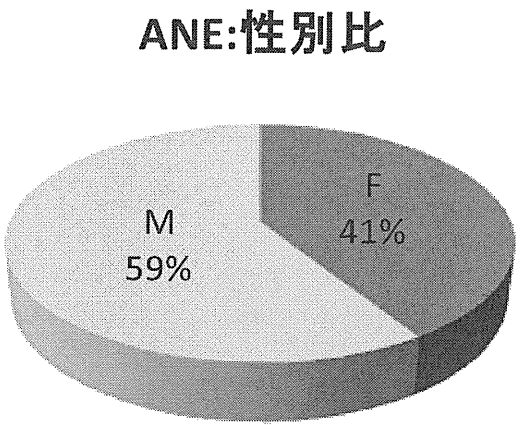


AESD の予後は、治癒が 81 人（29%）、後遺症（軽／中）が 116 人（41%）、後遺症（重）が 71 人（25%）、死亡が 4 人（1%）と、後遺症が多く死亡が少なかった。

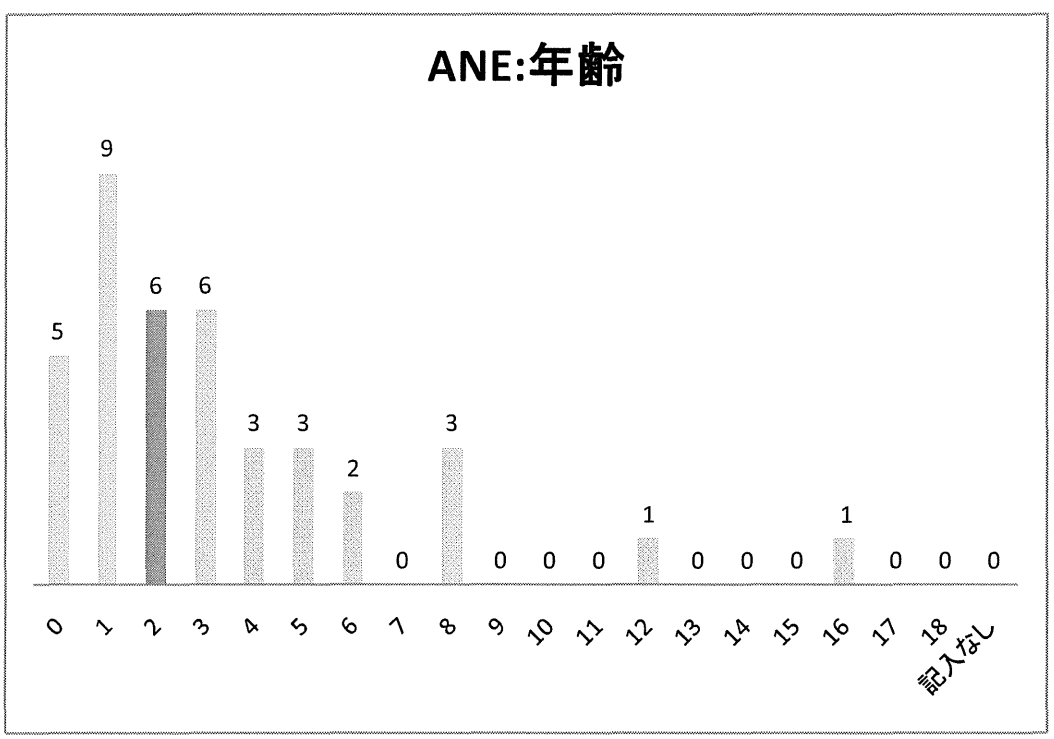


3 : ANE

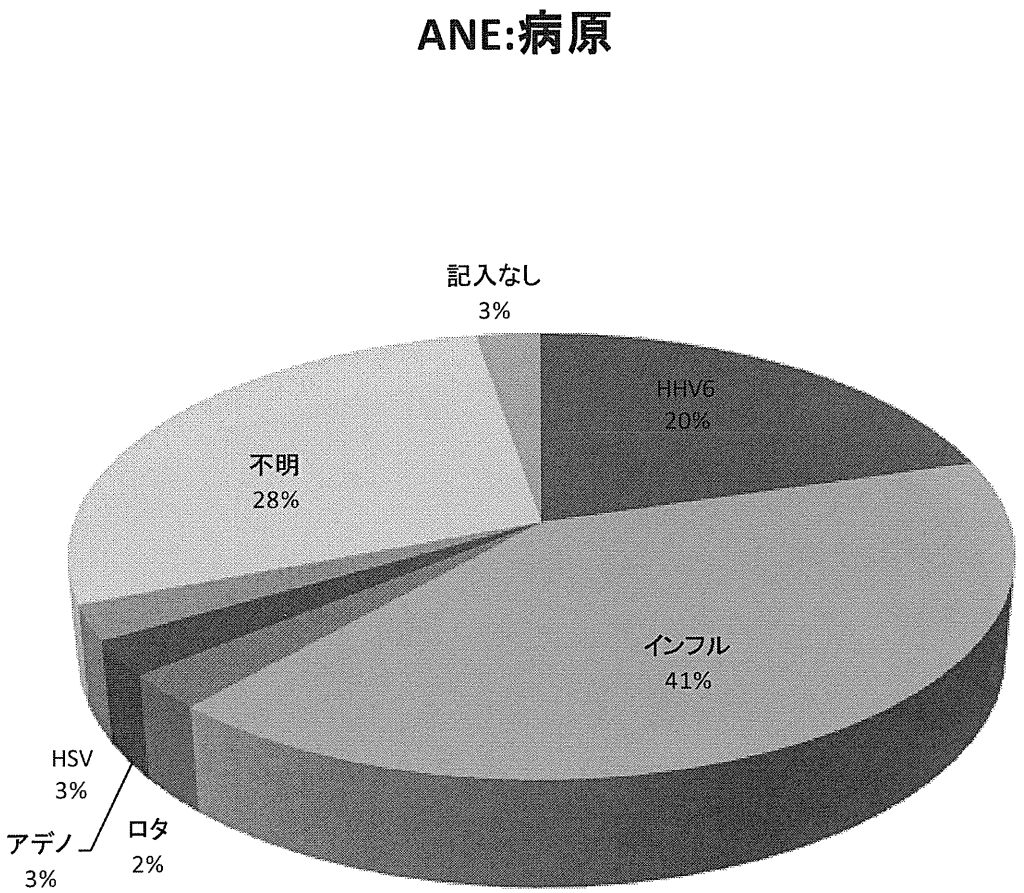
ANE は全病型の中で第 3 位の頻度であった（39 人、4%）。
性別は男児 23 人（59%）、女児 16 人（41%）であった。



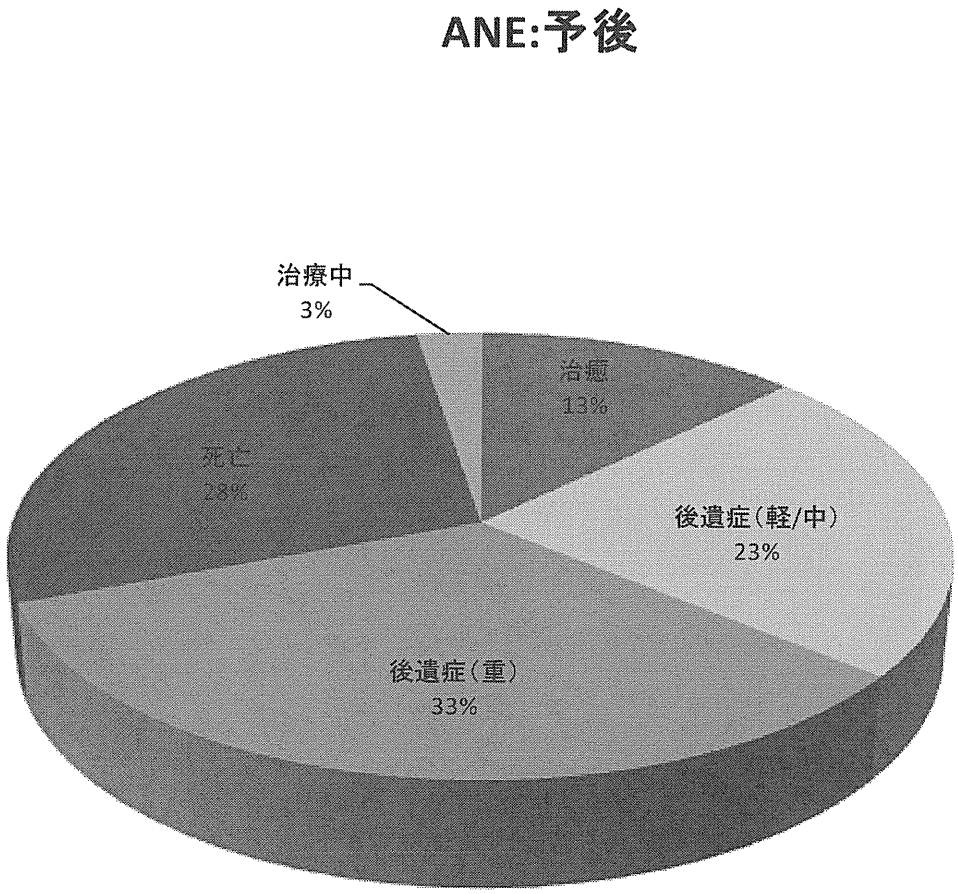
ANE の年齢分布は、乳幼児期に多いが、AESD より高年齢側にずれていた。平均 3.3 歳、標準偏差 3.4 歳、中央値 2 歳であった。



ANE の先行感染の病原別では、インフルエンザが 16 人（41%）と断然多く、HHV-6（8 人、20%）がこれに次いだ。細菌感染症はなかった。

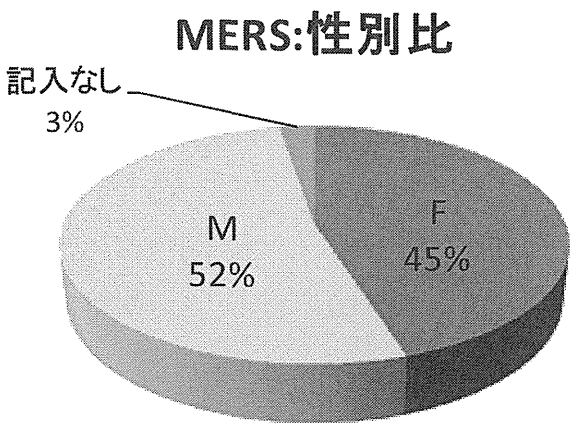


ANE の予後は、治癒が 5 人（13%）、後遺症（軽／中）が 9 人（23%）、後遺症（重）が 13 人（33%）、死亡が 11 人（28%）と、死亡と後遺症がともに多く、治癒は少なかった。

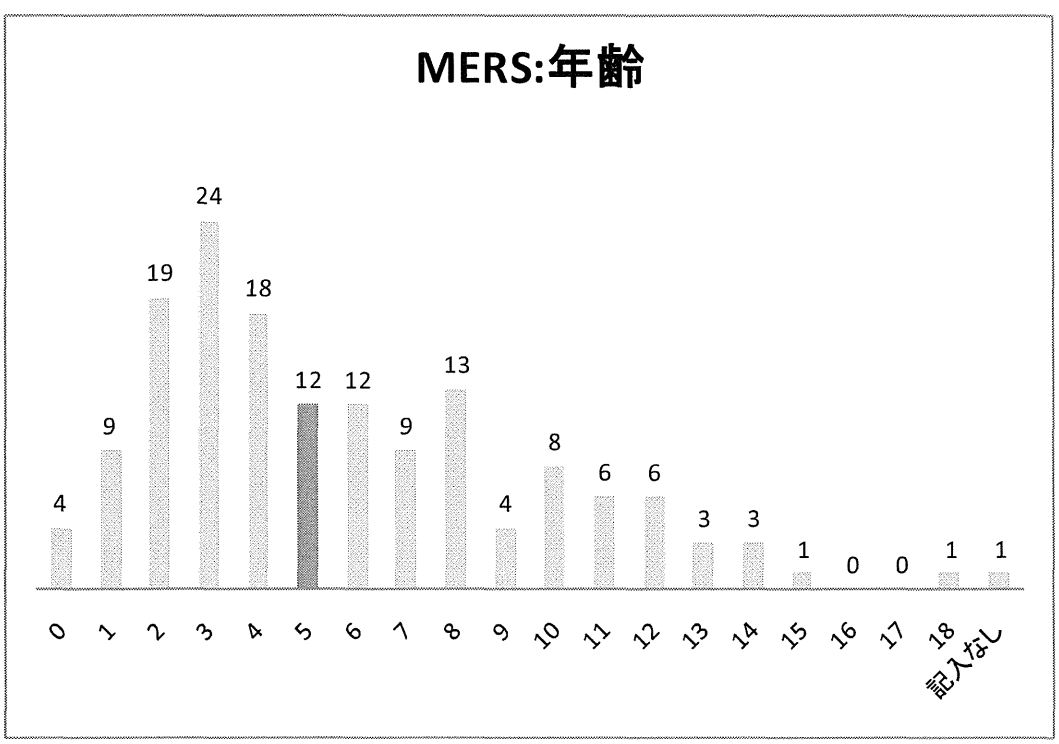


4 ：MERS

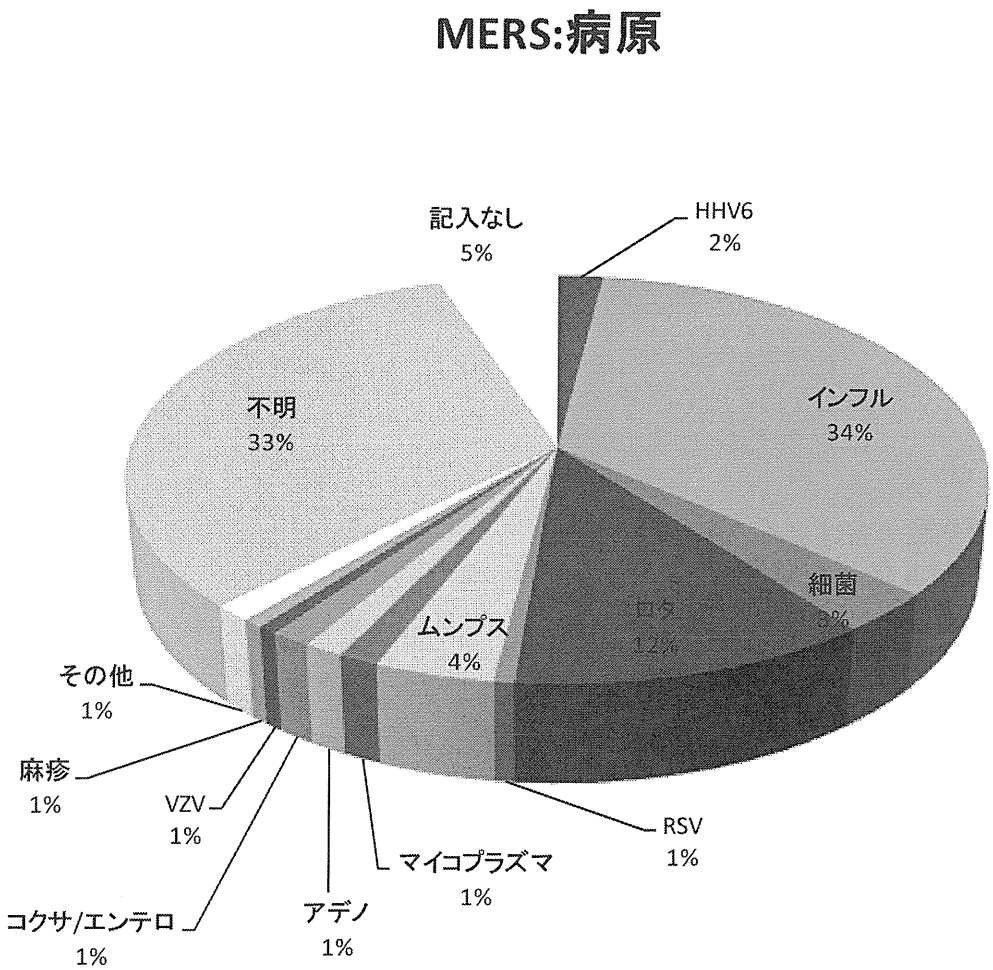
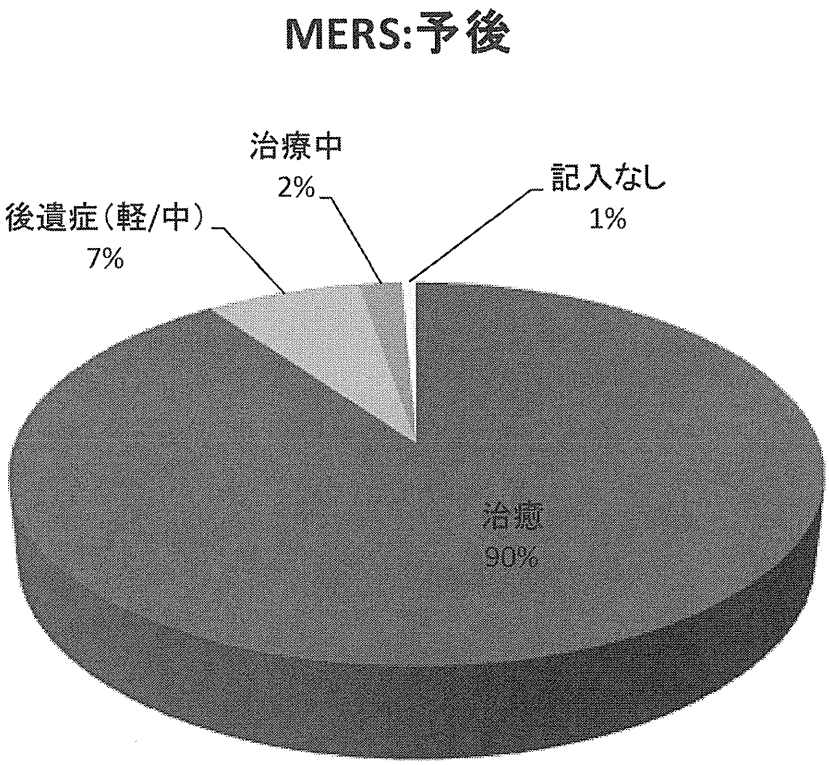
MERS は AESD についで第 2 位の頻度であった（153 人、16%）。
性別は男児 80 人（52%）、女児 69 人（45%）であった。



MERS の年齢分布は広く、学童期･思春期にも多く見られた。平均 5.6 歳、標準偏差 3.7 歳、中央値 5 歳と、AESD や ANE より高年齢であった。



MERS の先行感染の病原別では、インフルエンザが 53 人（34%）と最も多く、ロタウイルス（18 人、12%）、ムンプス（6 人、4 %）がこれに次いだ。HHV-6（3 人、2%）は少なかった。細菌感染症が 5 例（3%）あった。



MERS の予後は、治癒が 138 人（90%）、後遺症（軽／中）が 11 人（7%）であり後遺症（重）と死亡はともに零、予後良好であった。