

201510095A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

小児の急性脳症・けいれん重積状態
の診療指針の確立

平成 27 年度 研究報告書

研究代表者 水口 雅

平成 28(2016)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立

水口 雅……………3

II. 分担研究報告

けいれん重積状態の予後関連因子に関する研究

前垣義弘……………13

けいれん重積を伴う急性脳症の遺伝的素因

齋藤真木子……………15

小児急性脳症の全身管理とけいれん重積状態の管理

山内秀雄……………19

けいれん重積型（二相性）急性脳症の脳病理に関する研究

高梨潤一……………21

髄液プロテオーム解析による AESD 早期診断マーカーの探索

山形崇倫……………23

我が国における難治頻回部分発作重積型急性脳炎の実態に関する研究

佐久間啓……………27

可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳症家族例の遺伝子解析に関する研究

奥村彰久……………31

Angelman 症候群および関連疾患に関する研究

齋藤伸治……………35

難治性てんかんの遺伝子解析

廣瀬伸一……………37

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………41

IV. 研究成果の刊行物・別刷……………49

I. 総括研究報告

小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立

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

研究要旨

急性脳症の診療ガイドラインの策定が、日本小児神経学会の小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会により進められた。当研究班に所属する研究者の多くが同委員会のメンバーとなって策定に参画した。また当研究班は並行して急性脳症に関する臨床研究を遂行し、ガイドライン策定の基礎となるデータを供給した。平成27年度中にガイドライン案の作成まで到達した。

研究分担者

水口 雅	東京大学大学院医学系研究科発達医科学教授
前垣義弘	鳥取大学医学部脳神経小児科教授
齋藤真木子	東京大学大学院医学系研究科発達医科学助教授
山内秀雄	埼玉医科大学医学部小児科教授
高梨潤一	東京女子医科大学八千代医療センター小児科教授
山形崇倫	自治医科大学医学部小児科教授
佐久間浩	東京都医学総合研究所脳発達・再生研究分野プロジェクトリーダー
奥村彰久	愛知医科大学医学部小児科教授
齋藤伸治	名古屋市立大学医学部小児科教授
廣瀬伸一	福岡大学医学部小児科教授

A. 研究目的

急性脳症は小児の感染症の最も重篤な合併症である。インフルエンザ、突発性発疹、ロタウイルス胃腸炎などありふれた感染症の経過中に、けいれんや意識障害が急に出現する。救急外来や小児病棟、集中治療室における懸命の治療にも関わらず、死亡や神経学的後遺症に至る例も多い。

急性脳症は日本国内での発症が年に千人弱であり、さほど多くはない。しかしインフルエンザや出血性大腸炎の流行を契機に多発して、地域の救急医療を危機に陥らせることがあり、医学的、社会的な問題は大きい。日本では欧米にくらべ、急性脳症の罹患率が断然多い。1980年代から急性脳症が注目され始め、研究が活発になった。1990年代から2000年代にかけて急性壊死性脳症(ANE)、けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)、脳梁膨大部脳症(MERS)などの新しい症候群が日本から相次いで提唱され、確立された。

厚生労働科学研究インフルエンザ脳症研究班(森島班)により、インフルエンザ脳症ガイドラインが策定され、初版が

2005年に、改訂版が2009年に発表された。同ガイドラインはインフルエンザ脳症の診療の向上と予後の改善に大きく寄与した。しかしインフルエンザ以外の感染症に続発した急性脳症に関しては指針が存在しなかったことから、それらを含めた急性脳症全体に関するガイドラインが求められていた。また2009年以降も急性脳症の研究は進歩を続けたので、新しい内容を取り込んだガイドラインの必要性が次第に増してきた。

B. 研究方法

上のような事情から、日本小児神経学会は今回のガイドライン作成に着手した。日本小児神経学会はガイドライン統括委員会および理事会における検討を経て、2013年9月に急性脳症を新規ガイドライン策定疾患として選んだ。2014年3月に小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会が構成され、発足した。同委員会は主に大学病院、小児病院に勤務する医師10名によって構成された。うち6名（水口、山内、高梨、山形、佐久間、奥村）は本研究班の研究分担者、1名（後藤）は研究協力者である。

近年のガイドライン作成においては医療情報サービス Minds（マインズ）から客観性のあるエビデンスに基づいた作成方法が推奨されており、本ガイドラインも Minds の手法に基づいてガイドライン作成が進められた。

（倫理的配慮）

ガイドライン作成に関わる全委員は「役員・委員長・倫理委員・COI委員のCOI自己申告書」を日本小児神経学会理事長に提出した。

C. 研究結果

1. 目的設定

本ガイドラインの目的は、小児医療の現場でけいれんや意識障害の診療に従事する医師が急性脳症の急性期診療を行うのに役立つ指針を示すことに置かれた。使用してもらう対象は小児科医と救急医、とりわけ小児神経、小児救急、小児感染症、小児集中治療の専門医とされた。そのため、ガイドラインの内容は主に救急外来、小児病棟、検査室（臨床検査部）、CT/MRI室（放射線部）を備えた二次・三次救急病院における診療に関わるものとなった。

2. 組織

本ガイドラインの作成は日本小児神経学会のガイドライン統括委員会によって決定され、ガイドライン策定委員会が組織された。ガイドライン策定委員会は主に大学病院、小児病院に勤務する医師によって構成された。ガイドライン作成の方法論の専門家をアドバイザーとして加えることにより、科学的で客観的なガイドラインを作成する組織を構成した。委員長を含む10名の委員がクリニカルクエスチョン（CQ）の選定、文献の一次・二次スクリーニング、推奨文、解説文の案の作成を行った。推奨文、解説文の案を日本集中治療医学会に送付して同学会による査読を受け、指摘に沿って内容に修正を加えた。ガイドライン委員会は2014年3月に発足し、約2年間でガイドラインを完成させる計画で活動を行った。

3. ガイドライン作成の資金源と委員の利益相反について

本ガイドラインは日本小児神経学会の経費負担により作成された。ガイドラインの売上げによる利益は作成にかかった経費として充当するものとされた。

日本小児神経学会の基準にて経済的、アカデミック COI は、ガイドライン統括委員会、本ガイドライン策定委員会、外部評価委員全員において認められず、推奨決定を含めたガイドライン作成過程において特に配慮は必要なかった。

4. ガイドラインの作成方法

ガイドライン策定委員会では取り扱うクリニカルクエスション(CQ)を決定し、各 CQ において文献検索するキーワードを検討した。文献検索は日本医学図書館協会に依頼し、2014 年 5 月に検索した。PubMed および医学中央雑誌から網羅的、系統的に検索を行った。検索期間には年限を設けなかった。また必要に応じてハンドサーチも行った。

検索された文献についての一次スクリーニングは、CQ に関連の低い文献の削除を目的とした。一次スクリーニングで選択された論文についてはフルテキストを手配し、構造化抄録を作成して二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングで採用された論文についてエビデンスレベルを評価した。急性脳症は研究の歴史が浅いこと、患者数が少ないこと、病型や重症度が患者間で不均一なこと、重症の急性疾患につき複数の治療が同時に実施されること、プラセボ対照二重盲検化試験などは倫理的に不可であることのため、高いエビデンスレベルの論文は皆無であった。そのためケースシリーズや少数例の症例報告、エキスパートオピニオンについても内容を委員会で客観的に評価して検討した。そのうえで、各 CQ を担当した委員が推奨文、解説文の案を作成した。推奨文はガイドラインを使用する医師が CQ についての推奨を短時間でわかるように簡潔に作成し、解説文では推奨文の根拠となる論文の紹

介や考察を記載した。推奨文、解説文の案は、執筆者以外の委員による内部査読および日本集中治療医学会による外部査読を受けたうえで、修正を加えた。各委員が推奨、解説についてプレゼンテーションを行い、委員会で検討、修正した。

ガイドライン策定委員会による推奨文、推奨グレード、解説文、論文のエビデンスレベルが完成してから、日本小児科学会、日本小児感染症学会、日本小児救急学会および患者保護者の会(小さないのち)に外部評価を依頼する。パブリックコメントは日本小児科学会ホームページ上で学会員から収集し、ガイドライン案を修正する。AGREE II に沿った外部評価を依頼し、その結果にもとづいて最終的な修正を行う。

5. エビデンスレベルおよび推奨グレード

急性脳症に関してはエビデンスレベルの高い文献がないことが事前に予想されたため、エビデンスレベルの分類として低いレベルが丁寧に分類されているものが採用された(表1)。

推奨グレードは AHCPR(現 AHRQ)によるグレードを基本とした。急性脳症に関しては多くがグレード C(行うよう勧めるだけの根拠が明確でない)であることが事前に予想されたため、このグレードを C1(科学的根拠はないが、行うよう勧められる)と C2(科学的根拠がなく、行わないよう勧められる)とにさらに分割した(表2)。推奨の決定に際しては、検査や治療の益のみならず、それによる患者への害や負担なども考慮して検討した。エビデンスがあっても日本国内では認可されていない剤形、使用法の薬剤については、医学的見地から推奨を決定したうえで、国内での制約に関する注釈を付記した。推奨グレードの決定は、各 CQ を担当した委員雄プレ

ゼンテーションの後にガイドライン策定委員による議論を行って最終案を決定した。この際、グレードについて意見が大きく分かれた CQ はなかった。

6. 作成経緯

ガイドライン策定委員会は2014年3月に発足し、章立て、CQ 設定、文献検索、推奨文執筆を経てガイドライン案を作成した(表3)。2016年2月現在、このガイドライン案は関係する他の学会およびエキスパートによる査読、ならびに学会員によるパブリックコメントにかけられている。

7. 考察

日本は急性脳症の研究において世界をリードしており、その診療においても先頭を走っている。しかし何ぶんにも研究の歴史が浅く、患者数も少ないため、エビデンスの蓄積は乏しい。その一方、急激な経過や重篤な症状に対して遅滞なく最良の診療を提供するためのガイドラインを日本から出して欲しいという要望は強い。

その意味で今回、日本小児神経学会がガイドライン策定に着手したことの意義は大きいと考えられる。急性脳症に関するエビデンスが質・量ともに乏しいため、策定過程では困難が多かった。しかし作業はほぼ順調に進み、2016年中にガイドラインを公表できる見込みが大きい。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, Kojima S, Mizuguchi M. A severity

score for acute necrotizing encephalopathy. *Brain and Development* 2015; 37(3): 322-327.

- 2) Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Shiomi M, Kawawaki H, Kubota M, Yamagata T, Miyamoto A, Yamanaka G, Amemiya K, Kikuchi K, Kamei A, Akasaka M, Anzai Y, Mizuguchi M. Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. *Brain and Development* 2015; 37(3): 463-470.
- 3) Takanashi JI, Shiihara T, Hasegawa T, Takayanagi M, Hara M, Okumura A, Mizuguchi M. Clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 349(1-2): 226-228.
- 4) Nakano Y, Monden Y, Mizuguchi M, Nagashima M, Koike Y, Gunji Y, Takahashi N, Sugie H, Momoi, M.Y. Acute encephalopathy with callosal, subcortical and thalamic lesions. *Neurology Asia* 2015; 20(1): 85- 89.
- 5) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, Ishii A, Hirose S. A case of recurrent encephalopathy with *SCN2A* missense mutation. *Brain and Development* 2015; 37(6): 631-634.
- 6) Saitoh M, Ishii A, Ihara Y, Hoshino A, Terashima H, Kubota M, Kikuchi K, Yamanaka G, Amemiya K, Hirose S, Mizuguchi M. Missense mutations in sodium channel *SCN1A* and *SCN2A*

- predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. *Epilepsy Research* 2015; 117: 1-6.
- 7) Takanashi JI, Mizuguchi M, Terai M, Barkovich AJ. Disrupted glutamate-glutamine cycle in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Neuroradiology* 2015; 57(11): 1163-1168.
- 8) Tada H, Takanashi JI, Okuno H, Kubota M, Yamagata T, Kawano G, Shiihara T, Hamano SI, Hirose SI, Hayashi T, Osaka H, Mizuguchi M. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *Journal of Neurological Sciences* 2015; 358(1-2): 62-65.
- 9) 加藤昭生, 野田雅裕, 小林匠, 大場邦弘, 小鍛冶雅之, 黒田誠, 齋藤真木子, 水口雅, 阿部淳. 横紋筋融解症を来した Toxic shock syndrome. *日本小児科学会雑誌* 2015; 119(9): 1391-1396.
- 10) 水口雅. 病態と輸液・栄養管理—脳炎・脳症・髄膜炎. *小児科診療* 2015; 78(6): 771-774.
- 11) 水口雅. 小児の意識障害. 金澤一郎, 永井良三 (総編集) 今日診断指針, 第7版, 医学書院, 東京, 2015, pp. 137-138.
- 12) 水口雅. Reye 症候群. 兼本浩祐, 丸英一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介 (編) 臨床てんかん学, 医学書院, 東京, 2015, pp. 485-486
2. 学会発表
- 1) Mizuguchi, M. Acute encephalopathy associated with viral infections of infancy and childhood. The 15th Annual Meeting of Asian & Oceanic Society of Pediatric Radiology/ The 51st Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Radiology. Tokyo, 2015年6月11日
- 2) 齋藤真木子, 星野愛, 菊池健二郎, 山中岳, 久保田雅也, 石井敦士, 井原由紀子, 廣瀬伸一, 水口雅. HHE 症候群の遺伝的素因. 第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月18日
- 3) 松本浩, 座波清誉, 中村康子, 齋藤真木子, 水口雅, 野々山恵章. 当院における急性脳症10例における遺伝子解析と神経学的予後. 第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月19日
- 4) 星野愛, 齋藤真木子, 安西有紀, 久保田雅也, 高梨潤一, 岡明, 水口雅. 日本人急性壊死性脳症における RANBP2 遺伝子解析. 第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月19日
- 5) Hoshino A, Saitoh M, Kuobta M, Takanashi J, Oka A, Mizuguchi M. Genetic background in Japanese acute necrotizing encephalopathy: cytokine gene polymorphism analysis. 第57回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2015年5月28日
- 6) Saitoh M, Kou S, Hoshino A, Kikuchi K, Yamanaka G, Kuobta M, Takanashi J, Goto T, Mizuguchi M: Cytokine genes and risk of acute encephalopathy with status epilepticus. 第57回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2015年5月30日
- 7) 大森紹玄, 葛西真梨子, 遠山聡, 太田さ

やか, 水野葉子, 下田木の実, 佐藤敦志,
梅原真帆, 清原鋼二, 高橋尚人, 水口雅,
岡明: サルモネラ腸炎を契機に発症し
た可逆性脳梁膨大部病変を有する急性
脳症(MERS)の1例. 第623回日本小児
科学会東京都地方会講話会, 東京,
2015年12月12日

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 ガイドラインで用いたエビデンスレベル

エビデンスレベル	内容
レベル1	システマティック・レビュー／ランダム化比較試験のメタアナリシス
レベル2	ランダム化比較試験
レベル3	非ランダム化比較試験、非比較試験（単群の前向き介入試験）
レベル4	コホート研究、症例対照研究、横断研究、比較観察研究、非比較観察研究
レベル5	記述研究（症例報告、ケースシリーズ）
レベル6	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表2 ガイドラインで用いた推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

表3 ガイドライン作成の経過（ガイドライン策定委員会の活動）

年月日	委員会	会場	作業内容
2014.3.2	第1回委員会	都市センター	策定手順：レクチャーと打合せ
2014年3月		（メール会議）	章立て、CQ、執筆担当の決定
2014年4月		（メール会議）	キーワードと検索式の決定
2014年5月		（図書館協会依頼）	文献検索
2014.5.31	第2回委員会	小児神経学会（浜松）	執筆打合せ（各CQの見込み）
2014年6月		（メール会議）	文献リスト配布、執筆依頼
6～7月		（事務局から連絡）	COI自己申告（済み）
2014年7月		（メール会議）	手順再確認、推奨文執筆
2015.1.31	第3回委員会	学会事務局	まとめ方、推奨レベル
2～4月		（メール連絡）	査読（内部）、改訂
2015.5.7		（書類）	査読（集中治療医学会）受領
2015.5.28	第4回委員会	小児神経学会（大阪）	
		（メール連絡）	推奨文案の完成
2015.12.27	第5回委員会	学会事務局	推奨文の完成、刊行に向け打合せ
2016年2月		（メール連絡）	ガイドライン案完成、パブコメ

II. 分担研究報告

けいれん重積状態の予後関連因子に関する研究

研究分担者 前垣義弘 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科学分野教授

研究要旨

小児てんかん重積状態の疫学調査を行った。後遺症を来す原因は急性脳症が最も多かった。予後御関連因子は、低年齢、難治性発作、血糖異常、CRP陽性であった。

A. 研究目的

小児てんかん重積状態（SE）の発生頻度や病因、予後に関してはこれまで病院調査のみであった。本研究では、鳥取県を中心とした多施設の救急病院における疫学調査を行い、予後関連因子を明らかにする。

B. 研究方法

- ・対象は：鳥取県内の全ての病院小児科と県外病院を受診したSE小児例。2006.1.1～2009.12.31の4年間に生じた初発のSE。
- ・SE定義：30分以上持続する発作、あるいは発作が30分以上にわたり反復し、意識障害を伴う場合。
- ・年齢：1ヶ月～16歳。
- ・調査内容：臨床症状や検査データを前方視的に統一した調査票に匿名化して記載。
(倫理面への配慮)

本研究実施を各病院ごとに倫理委員会で承認を得た

C. 研究結果

- ・初発のてんかん重積状態の発生頻度は小児10万あたり年間43.4人であり、欧米に比べ高かった。本邦では、熱性けいれん重積と急性脳症が多いのがその理由である。

- ・病因分類では、熱性けいれん、慢性症候性、急性症候性、特発性の順に多かった。
- ・後遺症はすべて急性症候性であり、急性脳症が最も多かった。
- ・急性脳症では、二相性脳症が半数以上を占め、高率に脳障害を来した。
- ・予後関連因子（多施設共同研究）
多変量解析による予後関連因子は、年齢（ ≤ 2 y）、難治性発作、血糖異常（ < 61 or > 250 mg/dL）、AST > 56 U/L、CRP > 2.0 mg/dlであった。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

Early predictors of status epilepticus associated mortality and morbidity in children. Maegaki Y, Kurozawa Y, et al.; Status Epilepticus Study Group. Brain Dev. 2015;37(5):478-86.
Effect of levetiracetam in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures during acute and chronic phase. Ueda R, Saito Y, Ohno K, Maruta K, Matsunami K, Saiki Y, Sokota T,

Sugihara S, Nishimura Y, Tamasaki A,
Narita A, Imamura A, Maegaki Y. Brain
Dev. 2015;37(5):471-7.

2. 学会発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況
いずれもなし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

けいれん重積を伴う急性脳症の遺伝的素因

研究分担者 齋藤真木子 東京大学大学院医学系研究科発達医科学助教

研究要旨

けいれん重積を伴う急性脳症の素因候補として自然免疫系関連遺伝子群 (*IL1B*, *IL1RN*, *IL6*, *IL10*, *TLR3*, *HMGB1*, *TLR4* and *CTLA4*) に注目し、患者群と正常対照群で多型解析を行った。*IL1B* rs16944 でヘテロ接合型 (CT) 頻度、rs4848306 T アリルおよび *CTLA4* rs3087243 G アリル頻度が患者群で有意に高いことが明らかとなった。rs3087243 G アリルは *CTLA4* 発現低下と関連することが既に報告されており、脳内ミクログリアの *IL1β* 産生制御に影響を及ぼすと考えられる。今回の検討によりけいれん重積型急性脳症の病態の一つとして、*IL1β* シグナル亢進による易興奮性が示唆された。

A. 研究目的

けいれん重積を伴う急性脳症の病態として感染後の全身性免疫反応により中枢神経系の自然免疫系が賦活され、神経細胞興奮性の亢進をもたらす機序が予想される。ヒトインターロイキン1 (*IL1*) 関連遺伝子は染色体2q.12のおよそ500Kbの範囲にコードされている。これらの遺伝子は免疫担当細胞で強く発現するが、中枢神経系においてはニューロンおよびグリア細胞で発現している。中枢神経系では感染や外傷、出血などのストレス時に *IL1* 産生が増大し、これらが神経細胞膜上の *IL1* 受容体と結合することにより、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体のリン酸化が起こり細胞内へのカルシウムイオン流入が増大して神経過興奮をもたらし、けいれんを引き起こす。自然免疫系関連遺伝子群の多型の一部は熱性けいれんとの疾患関連性が報告されており、けいれん重積型急性脳症の遺伝的素因候補となり得る。

本研究では種々のサイトカイン、受容体、

免疫反応制御因子遺伝子に注目して、これらの多型の疾患関連性を明らかにすることを目的とした。

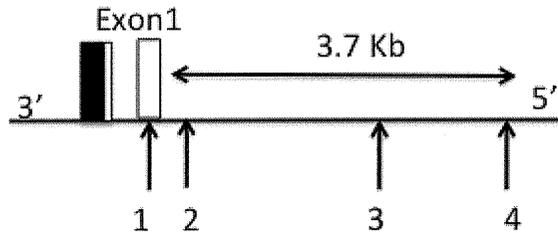
B. 研究方法

星野らによるけいれん重積型急性脳症の診断基準を満たす患者40例（男女比16:24, 平均発症年齢22ヶ月）を対象とした。各遺伝子：インターロイキン1β (*IL1B*)、インターロイキン1受容体アンタゴニスト (*IL1RN*)、インターロイキン6 (*IL6*)、インターロイキン10 (*IL10*)、High mobility group box1 (*HMGB1*) および細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (*CTLA4*) については5' および3' 末端非翻訳領域を含む多型解析を行った。Toll様受容体3 (*TLR3*) および Toll様受容体4 (*TLR4*) 遺伝子は全長塩基配列解析した。対照正常として (1000GENOMES:phase_1_JPT) より得られた遺伝子型頻度を用い、患者群との比較を行い、カイ二乗検定によって統計学的有意差を検討した。

本研究は倫理委員会の承認を得ており、患者家族の文書による同意を得た後に採取された末梢血からDNAを抽出した。

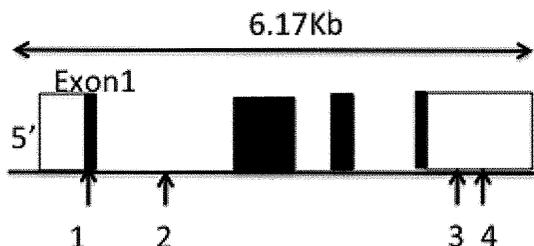
C. 研究結果

IL1B では図の 4 カ所の SNP 遺伝子型を決定した。



SNP2 (rs16944) の遺伝子型頻度は患者群で CC/CT/TT;6/31/3 であり、正常対照群の頻度 28/39/22 (1000GENOMES: phase_1_JPT) と比較して有意に異なっていた ($p=0.001$)。SNP4(rs4848306) の遺伝子型頻度は患者群 CC/CT/TT;5/22/13 に対し、正常群では 44/57/33 で有意に異なっていた ($p=0.042$)。rs16944 アリル C はドミナントモデル (CC+CT/TT) を用いると正常群との比較で最も低い p 値 (OR4.05, 95%CI1.14-14.4, $p=0.022$) が得られた。rs4848306 アリル T も優性モデル (TT+TC/CC) を用いると正常群との比較で最も低い p 値 (OR3.42, 95%CI1.25-3.94, $p=0.01$) が得られた。

CTLA4 は図の 4 カ所の SNP 遺伝子型を決定した。



SNP3 (rs3087243) の遺伝子型頻度は患者群で GG/GA/AA;31/6/3 であり、正常対照

群の頻度 45/38/6 (1000GENOMES: phase_1_JPT) と比較して有意に異なっていた ($p=0.008$)。rs3087243 アリル G は劣性モデル (GG/GA+AA) を用いると正常群との比較で最も低い p 値 (OR3.36, 95%CI1.44-7.88, $p=0.004$) が得られた。

IL1RN、*IL6*、*IL10*、および *HMGB1* について今回解析では正常対照群と有意差のある SNP は見出せなかった。*TLR3* および *TLR4* の全長塩基配列解析で変異は認めなかった。

D. 考察

アジア人の熱性けいれんでは rs16499 アリル T の頻度が高いことが報告されているが (Chouら、2010) 日本人の熱性けいれん患者群に関する研究では、家族歴のある患者群においてアリル T 頻度が有意に高かったという報告がある (Kiraら、2010)。今回のけいれん重積型急性脳症では熱性けいれんとは異なりヘテロ型の頻度が高かった。また、rs4848306 アリル T の疾患関連性が明らかになった。今後 *IL1B* の mRNA 発現解析を両方の SNP の遺伝子型の組み合わせを考慮したよるハプロタイプ毎に行えば、さらに機能と関連した遺伝的素因が明らかになると予想される。

CTLA4 rs3087243 G アリルは *CTLA4* 発現低下と関連することが既に報告されている。*CTLA4* は T 制御細胞の表面マーカーであり、中枢神経系においても免疫反応抑制に関与すると考えられている。今回の検討でアリル G の疾患関連性が示された。患者群ではこの SNP に関連して脳内ミクログリアの *IL1β* 産生制御が影響を受ける可能性がある。

今回の検討によりけいれん重積型急性脳症の病態の一つとして、*IL1β* シグナル

亢進による易興奮性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Makiko Saitoh, Atsushi Ishii, Yukiko Ihara, Ai Hoshino, Hiroshi Terashima, Masaya Kubota, Kenjiro Kikuchi, Gaku Yamanaka, Kaoru Amemiya, Shinichi Hirose, Masashi Mizuguchi. Missense mutations in sodium channel SCN1A and SCN2A predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. *Epilepsy Research* 117 (2015) 1-6.

2. 学会発表

Makiko Saitoh, Sain Kou, Ai Hoshino, Kenjiro Kikuchi, Gaku Yamanaka, Masaya Kubota, Jun-ichi Takanashi, Tomohide Goto, Masashi Mizuguchi. Cytokine genes and risk of acute encephalopathy with status epilepticus. 第57回日本小児神経学会学術集会 (大阪) 脳と発達 第47巻 Suppl. s214.

Ai Hoshino, Makiko Saitoh, Masaya Kubota, Jun-ichi Takanashi, Akira Oka, Masashi Mizuguchi. Genetic background in Japanese acute necrotizing encephalopathy: cytokine gene polymorphism analysis. 第57回日本小児神経学会学術集会 (大阪) 脳と発達 第47巻 Suppl. s320.

齋藤真木子、星野 愛、菊池健二郎、山中 岳、久保田雅也、石井敦士、井原由紀子、廣瀬伸一、水口 雅 HHE 症候群の遺伝的素因 第118回日本小児科学会学術集会 (大阪) 日本小児科学会雑誌 119巻 2号 390.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児急性脳症の全身管理とけいれん重積状態の管理

研究代表者 山内 秀雄 埼玉医科大学小児科教授

研究要旨

小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の策定を行うため、小児急性脳症の全身管理とけいれん重積状態の管理について国内外の文献を検索し検討した。全身管理では適切なモニター装置を使用し、全身状態を出来る限り改善・維持するための支持療法を行うべきことが示された。けいれん重積状態の管理ではけいれん遷延状態・重積状態治療は全身管理を行いながら、けいれん持続時間に応じた適切な薬物治療の選択を行い、急性脳症の早期診断にはけいれん後の意識状態の評価が重要であり、必要以上の抗けいれん薬の投与を行うべきでないことが示された。

A. 研究目的

小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療について定められた指針は存在しない。本研究の目的は小児急性脳症の1)全身管理、2)けいれん重積状態の管理に対する指針を策定することである。

B. 研究方法

小児急性脳症の全身管理とけいれん重積状態の管理に関する文献検索を1992年1月～2012年8月までの期間における英文雑誌（PubMed）と邦文雑誌（医学中央雑誌）掲載の文献を対象に行った。全身管理については英文では154件、邦文では89件の文献が抽出された。けいれん重積状態の管理については英文では123件、邦文では11件の文献が抽出された。それぞれの文献についてその妥当性について評価を行った。

C. 研究結果

小児急性脳症の全身管理では適切なモニター装置を使用し、全身状態を出来る限り改善・維持するための支持療法を行うべきことが示された。一定以上の意識障害下の呼吸器管理では気管挿管による気道確保による呼吸管理を行い、SpO₂モニターとPaCO₂モニターないし呼気終末CO₂モニターの使用、循環管理ではさらに心電図モニター、血圧・脈圧モニターの使用が必要であることが示された。また、十分な脳還流圧が確保できるように管理されるべきことが重要であることが示された。中枢神経管理においては、aEEGの使用と脳圧測定モニターの使用が推奨された。体温管理では特に高体温を避ける必要性があり、脳低温療法が施行される場合のあることが示された。栄養管理についてはエビデンスに乏しいものの、感染症に対する対策や生命予後の改善の為にもその適切な管理が重要であることが示された。けいれん重積状態はけいれん遷延状態と区別して

定義され、その遷延状態では治療を迅速に開始し、適切な全身管理下で適切な薬物治療の選択を行うことが重要であり、けいれん後の意識状態の評価が急性脳症の診断に重要であることから、必要以上の抗けいれん薬の投与を行うべきでないことが示された。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

けいれん重積型（二相性）急性脳症の脳病理に関する研究

研究分担者 高梨潤一 東京女子医科大学八千代医療センター小児科教授

研究要旨

Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD] では、グルタミン酸などの興奮毒性が病態として想定されているが明確ではない。AESD の経過中に脳生検を施行し得た1例を経験した。変性神経細胞周囲に多数の活性化ミクログリア、皮質のアストログリオシスを認めた。活性化ミクログリア由来の $TNF\alpha$ は autocrine loop により持続的にミクログリア自身のグルタミン酸産生を誘導する。AESD の病態に活性化ミクログリアが関与していることが示唆された。

A. 研究目的

日本の小児に好発する Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [AESD] の病態は解明されていない。MR spectroscopy を用いた脳代謝解析から、急性期に Glutamine (Gln)+Glutamate (Glu) [Glx] 高値が報告され、興奮毒の関与が想定されている。AESD は70%以上に神経後遺症を認めるが、死亡率は1%と低いいため、脳病理の報告がなかった。AESD 患児の脳生検を施行し脳病理を検討しえたので報告する。

B. 症例

症例は2歳の男児、知的障害、心房中隔欠損、右側大動脈弓、血管輪を認める。発熱とけいれん重積 (ES) で発症し、4病日に右片側けいれん (LS) を呈した。ステロイドパルス療法、ガンマグルブリン療法を施行するも脳浮腫が進行するため、8病日から脳低温療法を開始した。同日、脳圧モニター挿入時に脳生検を施行した。最終診断は、RS ウイルス感染に伴う AESD である。

C. 脳生検の結果

変性した神経細胞周囲に複数のミクログリアが集簇した Neuronophagia が広範囲に認められた。ミクログリアは ameoboid で、CD163 陽性であった。大脳皮質で GFAP 陽性アストロサイトが増加していた。脳浮腫を伴う脳症でよくみられるアストロサイトの突起分断化 Clasmatodendrosis は認められなかった。Perivascular cuffing や Glial nodule はみられなかった。脳生検の結果から、AESD では活性化したミクログリアの増生とアストログリオシスが特徴的と考えられた。ミクログリアは炎症性サイトカイン、一酸化窒素、フリーラディカル、興奮生アミノ酸などの細胞障害性因子を産生する。その内でも、グルタミン酸は最も強力な細胞傷害物質とされる。活性化ミクログリア由来の $TNF\alpha$ は autocrine loop により持続的にミクログリア自身のグルタミン酸産生を誘導する。AESD の病態に活性化ミクログリアが関与していることが示唆された。

D. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) T Omata T, Fujii K, Takanashi J, Murayama K, Takayanagi M, Muta K, Kodama K, Iida Y, Watanabe Y, Shimojo N. Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy. J Neurol Sci 2016; 360: 57-60.
 - 2) Takanashi J, Mizuguchi M, Terai M, Barkovich AJ. Disrupted glutamate-glutamine cycle in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Neuroradiology 2015; 57: 1163-1168
 - 3) Tada H, Takanashi J, Okuno H, Kubota M, Yamagata T, Kawano G, Shiihara T, Hamano S, Hirose S, Hayashi T, Osaka H, Mizuguchi M. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). J Neurol Sci 2015; 358: 62-65.
 - 4) Takanashi J, Shiihara T, Hasegawa T, Takayanagi M, Hara M, Okumura A, Mizuguchi M. Clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination. J Neurol Sci 2015; 349: 226-228
 - 5) Okanishi T, Yamamoto H, Hosokawa T, Ando N, Nagayama Y, Hashimoto Y, Maihara T, Goto T, Kutota M, Kawaguchi C, Yoshida H, Sugiura K, Itomi S, Ohno K, Takanashi J, Hayakawa M, Otsubo H, Okumura A. Diffusion-weighted MRI for early diagnosis of neonatal herpes simplex encephalitis. Brain Dev 2015; 37: 423-431.
 - 6) Nakazawa M, Akasaka M, Hasegawa T, Suzuki T, Shima T, Takanashi J, Yamamoto A, Ishidou Y, Kikuchi K, Niijima S, Shimizu T, Okumura A. Efficacy and safety of fosphenytoin for acute encephalopathy in children. Brain Dev 2015; 37: 418-422.
 - 7) 高梨潤一: 脳症. 疾患から見る画像診断の進め方・読み方 小児科診療2015増大号 診断と治療社 2015, 81-86.
2. 学会発表
 1. Takanashi J.: Neuroimaging findings in children with acute encephalopathy. 13th Asian Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN) 2015. 5. 13-17.
 2. 高梨潤一: 二相性脳症 (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AESD) up to date. 第201回日本小児科学会千葉地方会 2015. 6. 21.
 3. 高梨潤一: 小児急性脳症. 第51回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2015. 10. 2.
 4. Takanashi J: Neuroimaging in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). 10th AOCNR 2015. 11. 6.

E. 知的財産権の出願・登録状況 なし