厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
平成30年度分担研究報告書

けいれん重積型（二相性）急性脳症の診断と治療に関する研究

研究分担者　永瀬　裕朗　神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学　准教授

研究要旨

けいれん重積型（二相性）急性脳症(AESD)の早期診断スコアは前身の班で作成、報告されたが、このスコアの欠点として、判定項目に発症 12 時間後の意識レベルを含むため、それ以前の超早期には判定できない点がある。その他にも AESD を含めた急性脳症を予測する基準は複数報告されているが未だ確立したものはない。本研究では後方視的研究、前方視的研究を通して、より短い時間で判定して治療（脳低温・平温療法など）を開始できるような基準を策定し、その基準に基づいた治療別の転機を比較することで、よりエビデンスの高い急性脳症治療研究を行う基盤を整える。

A．研究目的

I. 前方視的研究に資する基礎的データを得るため、後方視的研究で①入院を要する熱性けいれん発症時間の日内変動、②意識障害で救急外来を受診した小児患者で見られる非けいれん性発作（NCS）の頻度、③発熱に伴うけいれん・意識障害(SICF)小児患者の発症早期の死亡予測因子を明らかにする。

II．急性期治療の有効性を明らかにする前方視的研究に向けた、データベースを構築する。

B．研究方法

I. 後方視的研究では、既存のデータベースを元に検討を行った。①熱性けいれん入院症例の発症時間の日内変動の解析では、発症時刻と重症度に関する記述研究を行った。②救急外来で見られる非けいれん性発作の頻度は、意識障害で救急外来を受診し、脳波モニタリングを施行した全症例を対象として、過去の報告の基準による NCS の出現頻度を記述し、NCS の有無と各種転帰との関連を検討した。③SICF 患者の死亡予測因子の検討では、発症６時間以内に得られる臨床症状、検査値につき単変量・多変量解析を行った。

II．データベース構築では、多施設で登録できるシステムの開発に着手した。

（倫理面への配慮）

後方視的研究については神戸大学及び参加施設の、前方視的研究については神戸大学の倫理委員会で承認を受けた。いずれも診療録情報と余剰検体のみを扱う研究であ

り、研究対象者に対する不利益、危険性はない。また個人を特定できる情報は削除されたデータベースを用いるため、研究対象者への個別での同意取得は必要としない。研究内容についてはホームページで公開され、研究への情報提供拒否の機会を与えている。

C．研究結果

I. ①熱性けいれんでの 462 例の入院症例の発症時刻は、18 時頃にピークがあり、2 時台に最も少なかった。けいれん重積など重症例の割合に関しては、日内変動は見られなかった。②意識障害で救急受診した 932 例中 242 例で脳波モニタリングを行い、41 例で NCS を認めた（全意識障害患者の 4.4%,脳波モニタリング例の 16.9%）。NCS を認めた症例は ICU 入室が多く、入院期間が長かったが、神経学的予後、死亡率は NCS を認めなかった症例と差はなかった。③SICF 患者のうち生存例が 659 例、死亡例が 9 例であった。多変量解析により発症６時間以内の AST 高値が独立した死亡リスク因子となることが明らかになった。

Ⅱ．レジストリ研究について７施設が参加を表明し、神戸大学倫理委員会で承認を受けた。

D．考察

後方視的研究の結果からは、急性脳症と鑑別を要する複雑型熱性けいれん入院例の発症ピークは 18 時頃であり、急性脳症との鑑別は夜間に行う必要が高いと考えた。また意識障害小児患者では、軽症例の割合が高い救急外来セッティングにおいても、脳波のみで捕捉される NCS の頻度が明らかになり、急性脳症診療における脳波モニタリングの必要性が示唆された。また SICF における死亡例の検討では発症６時間の AST が死亡と関連することが明らかとなり、発症早期の血液学的検査の必要性が示唆された。これらを踏まえて多施設が参加するレジストリ研究には、夜間でも血液検査や脳波の評価ができる施設が参加することが必要であると考えた。また、レジストリ研究参加施設で、実現可能な急性期の詳細な情報収集項目の検討が今後の検討課題であると考えた

E．結論

今年度の後方視的研究により急性脳症前方視レジストリ研究に必要な情報が得られた。

F．研究発表

1．論文発表

Tomioka K, Nagase H, Tanaka T, Nishiyama M, Yamaguchi H, Ishida Y, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Taniguchi-Ikeda M, Nozu K, Morioka I, Nishimura N, Kurosawa H, Uetani Y, Iijima K. Early risk factors for mortality in children with seizure and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology. Brain Dev. 2018, 40, 552-7.

Yamaguchi H, Nagase H, Ishida Y, Toyoshima D, Maruyama A, Tomioka K, Tanaka T, Nishiyama M, Fujita K, Mariko TI, Nozu K, Morioka I, Nishimura N, Kurosawa H, Takada S, Uetani Y, Iijima K. Diurnal occurrence of complex febrile

seizure and their severity in pediatric patients needing hospitalization. Epilepsy Behav. 2018, 80, 280-4.

Nishiyama M, Nagase H, Tomioka K, Tanaka T, Yamaguchi H, Ishida Y, Toyoshima D, Fujita K, Maruyama A, Kurosawa H, Uetani Y, Nozu K, Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Takada S, Iijima K. Fosphenytoin vs. continuous midazolam for pediatric febrile status epilepticus. Brain Dev. 2018, 40, 884-90.

Yamaguchi H, Nagase H, Nishiyama M, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, Tanaka T, Fujita K, Toyoshima D, Nishimura N, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K. Nonconvulsive Seizure Detection by Reduced-Lead Electroencephalography in Children with Altered Mental Status in the Emergency Department. J Pediatr. 2018, [Epub ahead of print]

Yamaguchi H, Nagase H, Ito Y, Matsunoshita N, Mizutani M, Matsushige T, Ishida Y, Toyoshima D, Kasai M, Kurosawa H, Maruyama A, Iijima K. Acute focal bacterial nephritis characterized by acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. J Infect Chemother. 2018, 24 932-5.

Yamaguchi H, Nagase H, Yoshida S, Tokumoto S, Hayashi K, Toyoshima D, Kurosawa H, Tanaka T, Maruyama A, Iijima K. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion accompanied by Takotsubo cardiomyopathy. Brain Dev. 2018, [Epub ahead of print]

Belal H, Nakashima M, Matsumoto H, Yokochi K, Taniguchi-Ikeda M, Aoto K, Amin MB, Maruyama A, Nagase H, Mizuguchi T, Miyatake S, Miyake N, Iijima K, Nonoyama S, ＊Matsumoto N, ＊Saitsu H. De novo variants in RHOBTB2, an atypical Rho GTPase gene, cause epileptic encephalopathy. Hum Mutat. 2018, 39, 1870-5.

2. 学会発表

第 121 回日本小児科学会　福岡 2018.4.20-4.22

複雑型熱性けいれんの好発時間帯とその重症度. 山口 宏、永瀬裕朗、石田悠介、豊嶋大作、丸山あずさ、冨岡和美、田中 司、西山将広、藤田杏子、黒澤寛史、高田 哲、上谷良行、飯島一誠

第 60 回日本小児神経学会　千葉 2018.5.31-6.2

サイトカインストームによる急性脳症が予測される小児に対するステロイドパルス療法の有効性. 石田悠介、山口 宏、冨岡和美、田中 司、西山将広、藤田杏子、豊嶋大作、丸山あずさ、永瀬裕朗、黒澤寛史、上谷良行、高田 哲、 飯島一誠

小児救急外来における非けいれん性発作を示す小児患者の臨床的特徴. 山口 宏、石田悠介、冨岡和美、田中 司、西山将広、豊嶋大作、丸山あずさ、永瀬裕朗、高田 哲、上谷良行、飯島一誠

発熱に伴う難治性けいれん重積状態に対するバルビツレート昏睡療法の最適な鎮静深

度に関する多施設共同研究．冨岡和美、永瀬裕朗、田中 司、西山将広、起塚 庸、高見勇一、山口 宏、石田悠介、豊嶋大作、丸山あずさ、黒澤寛史、藤田杏子、上谷良行、高田 哲、飯島一誠

複雑型熱性けいれんの急性期の臨床経過の特徴

田中 司、永瀬裕朗、冨岡和美、西山将広、山口 宏、石田悠介、豊嶋大作、丸山あずさ、黒澤寛史、藤田杏子、上谷良行、高田 哲、飯島一誠

第 275 回日本小児科学会近畿地方会　姫路 2018.9.29

特別講演　熱性けいれん・急性脳症におけるけいれん重積の管理．永瀬裕朗

第 52 回日本てんかん学会学術集会　横浜 2018.10.25-27

三次診療施設における小児のけいれん重積治療と予後．永瀬裕朗、丸山あずさ

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし