

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 特命教授

研究要旨

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

1 . 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 発熱に伴うけいれん・意識障害(SICF)小児患者において targeted temperature management(TTM)を行った症例の予後不良関連因子、急性脳症死亡例における発症から死亡に至るまでの分単位の臨床経過を明らかにする。

. 発熱に伴うけいれん・意識障害小児患者において急性脳症を予測する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

1 . 後方視的研究では、既存のデータベースを元に検討を行う。 TTM を施行した SICF 小児患者の予後不良関連因子の検討では、

予後不良群と予後良好群の間での発症早期の臨床的特徴と検査データから予後不良関連因子を明らかにする。急性脳症死亡で死亡した 5 症例の発症から死亡に至るまでの臨床経過を分単位で記述する。

. 意識障害、臨床検査データ、治療に重点を置いた web ベースのデータベースを作成するために、参加施設において実際に業務にあたる臨床医・看護師と意見交換を継続的に行い、入力ルールの確認、記載項目の最適化を行い症例登録を開始する。

（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、レジストリ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

1 . TTM を施行した SICF 小児患者の予後不良関連因子の検討では、予後良好が 63 例、予後不良が 10 例であった。単変量・多変量解析において発症後 12 時間以内の $AST \geq 73U/L$ が唯一の独立した予後不良関連因子であった。急性脳症死亡例の記述研究では、5 例の死亡例を詳細に検討した。脳の画像検査では神経症状出現後から最も早く 7.5 時間後に異常所見が得られた。血液検査データでは肝逸脱酵素とクレアチンは初回検査から上昇を認め、ナトリウムは徐々に上昇した。全ての症例で SIRS, DIC, ショックが神経症状発現後 14 時間以内に認められた。大量ステロイド療法、TTM は発症 3.5-14 時間以内に開始された。発症 16 時間-4 日間の間に脳死もしくは死亡となった。急性脳症であることは発症 4 時間 29 分後から 4 日までの間に診断された。最終診断は出血性脳症症候群、Reye 様症候群、急性壊死性脳症がそれぞれ 2, 2, 1 例であった。

参加 7 施設において実際に業務にあたる臨床医・看護師と意見交換を継続的に行い、入力ルールの確認、記載項目の最適化を行った。2020 年 1 月より症例登録を開始した。

D . 考察

後方視的研究からは TTM を行った患者に

おいて発症 12 時間以内の AST 高値が神経学的後遺症と関連する因子であることが明らかとなった。AST の上昇は既報においても、急性脳症への進展、劇症型の急性脳症、サイトカインストーム型急性脳症などと関連する因子とされている。早期介入という点からは発症 12 時間以内に AST が上昇する症例では TTM のみでは神経学的後遺症を回避できず、さらなる追加治療の開発が必要であることが示唆された。また急性脳症死亡例では、血液検査での AST, クレアチニンの異常所見異は初回検査から得られるが、頭部画像検査で異常が得られるのは 7.5 時間以上経ってからであった。一方全ての症例で SIRS, DIC, ショックが神経症状発現後 14 時間以内に認められ、発症 14 時間の時点で死亡する症例もあった。このような致死的な症例に対する介入の起点として、発症数時間以内の初回検査値が有用であることが示唆された。これらの点を踏まえて、多施設前方視的研究のためのレジストリでは、発症数時間以内の臨床像、血液検査、治療介入に重点をおいた記述をもれなく行い、かつデータ入力に過度な負担にならずに継続的な症例蓄積が可能となるよう、実現可能な観察項目、検査データなど入力項目の調整、データ入力に必要な臨床医、看護師への指導、施設ごとに対象症例の柔軟な対応が必要であった。

E . 結論

今年度の後方視的研究により急性脳症前方視研究のための患者レジストリフォームが完成し、症例登録が開始された。

F . 研究発表

1. 論文発表

Brain Dev. 2019,41, 604-13., Predicting the outcomes of targeted temperature management for children with seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology., Tanaka T, Nagase H, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Nishiyama M, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Tanaka R, Iijima K.

Brain Dev. 41, 691-8., Detailed clinical course of fatal acute encephalopathy in children. Tomioka K, Nishiyama M, Nagase H, Ishida Y, Tanaka T, Tokumoto S, Yamaguchi H, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Aoki K, Seino Y, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Iijima K.

2. 学会発表

第 66 回日本小児神経学会近畿地方会 大阪 2019.10.5 突然の右片麻痺で発症し、発症 4 日目からけいれん群発を認めた 1 例 石田悠介、山口宏、坊亮輔、富岡和美、西山将広、栗野宏之、竹田洋樹、永瀬裕朗、飯島一誠

第 61 回日本小児神経学会 名古屋 2019.5.31-6.1 小児けいれん重積に対する脳波モニタリング下ミダゾラム昏睡療法の有効性と安全性 石田悠介、富岡和美、田中司、西山将広、永瀬裕朗、徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、黒澤寛史、飯島一誠

有熱性難治性けいれん重積の治療プロトコル変遷による短期的予後の検討 徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、石田悠介、富岡和美、田中司、西山将広、永瀬裕朗、飯島一誠

時間単位で評価した急性脳症のサイトカイン動態解析:第 1 報 富岡和美、西山将広、永瀬裕朗、石田悠介、田中司、徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、黒澤寛史、多田弘子、佐久間啓、飯島一誠

時間単位で評価した急性脳症のサイトカイン動態解析:第 2 報 西山将広、富岡和美、永瀬裕朗、石田悠介、田中司、徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、起塚庸、親里嘉展、高見勇一、多田弘子、佐久間啓、飯島一誠

出血性ショック脳症症候群(HSES)7 症例の詳細な臨床経過の検討 山口宏、徳元翔一、西山将広、豊嶋大作、永瀬裕朗、丸山あずさ、飯島一誠

第 53 回日本てんかん学会学術集会 神戸 2019.10.31 小児難治てんかん重積状態における急性期の血中サイトカイン推移 富岡和美、西山将広、山口宏、石田悠介、徳元翔一、豊嶋大作、丸山あずさ、永瀬裕朗、飯島一誠

在胎週数毎に層別化した熱性けいれんの発生頻度:population-based study 西山将広、永瀬裕朗、山口宏、石田悠介、富岡和美、三品浩基、飯島一誠

救急・集中治療におけるてんかん重積状態
への対応 けいれん性てんかん重積治療に
おける持続脳波モニタリング 丸山あずさ、
永瀬裕朗

第 38 回山陰救急医学会 島根 201.8.31
小児の熱性けいれん・急性脳症におけるけ
いれん重積の管理 永瀬裕朗

第 71 回中国四国小児科学会 島根
2019.11.10 熱性けいれん重積管理の最適
化は急性脳症を減らすのか？ 永瀬裕朗

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし