

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

良質なエビデンスに基づく急性脳症の
診療に向けた体制整備

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水口 雅

令和元(2019)年 5 月

目次

I. 総括研究報告

良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備

水口 雅

(資料) 「急性脳症の疫学に関する全国調査」アンケート

急性脳症の全国実態調査 (Web 掲載資料)

II. 分担研究報告

1. けいれん重積型急性脳症と熱性けいれん重積の早期鑑別に関する研究

前垣 義弘

2. 急性脳症の多施設レジストリ・レポジトリ研究体制の拡充に向けた研究

星野 愛

3. 薬剤関連性急性脳症に関する研究

山内 秀雄

4. 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

5. 急性脳症の長期予後に関する研究

山形 崇倫

6. 急性脳炎・脳症 Web 登録システムの構築に向けた基盤的研究

佐久間 啓

7. 結節性硬化症に合併する急性脳症の臨床像に関する研究

奥村 彰久

8. 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

永瀬 裕朗

9. チャネル遺伝子変異に合併する脳症に関する研究

石井 敦士

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

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 年度総括研究報告書

良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備

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

2014年4月から2017年10月までの期間に日本で発症した急性脳症の実態を把握するため全国アンケート調査を実施した。今回の調査は第二回の調査であり、基本的な調査方法については7年前、2012年度に実施した第一回の調査を踏襲した。先行感染の病原別、急性脳症の症候群別の分析を行い、結果を第一回調査と比較検討し、いくつかの変化を観察した。また病原ウイルス別の分析においては、発症の季節性について新たに解析した。

研究分担者

前垣 義弘（鳥取大学医学部神経小児科教授）

星野 愛（東京大学大学院医学系研究科発達
医科学助教）

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 啓（東京都医学総合研究所脳発達神経
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）

永瀬 裕朗（神戸大学医学部親と子の心療部准
教授）

石井 敦士（福岡大学医学部小児科講師）

研究協力者

後藤 知英（神奈川県立こども医療センター神
経内科科長）

A. 研究目的

急性脳症は小児期に多く、各種のウイルス感染症を契機として発症する。罹病率は低いが、急激に発症し、しばしば治療に抵抗して死亡をもたらす、神経学的後遺症を残すため、医学的・社会的に大きな問題である。

急性脳症の分類には病原ウイルスによる分類（インフルエンザ脳症、HHV-6 脳症、ロタウイルス脳症など）と臨床病理学的特徴にもとづく症候群別分類（急性壊死性脳症（以下 ANE）、けいれん重積型（二相性）急性脳症（以下 AESD）、可逆性脳梁膨大部病変をとともなう軽症脳炎・脳症（以下 MERS）など）がある。

急性脳症研究班の第一回調査は平成 22 年度に、対象期間を 2007 年 4 月から 2010 年 6 月として行った。そこでわれわれは、

ウイルスによる分類だけでなく、症候群別の頻度・性・年齢分布・予後を調べ、ウイルスと症候群との関係を明らかにすることができた。また本調査から得られた知見に基づいて、急性脳症ガイドライン（2016年）が作成された。

第二回調査は平成29年度に、対象期間を2014年4月から2017年10月までとして行った。

第一回と第二回の間7年間に小児の感染症疫学にいくつかの変化があった。例えば、2009年に登場したパンデミックインフルエンザA(H1N1)は新型から季節性になった。突発性発疹の発症数がやや減少し、発症年齢が高くなった。ロタウイルス胃腸炎の予防に向け2011年11月に単価ロタウイルスワクチン、2012年7月に5価ロタウイルスワクチンの任意接種が始まり、それらの普及とともにロタウイルスの検出報告数は減少してきた。

急性脳症の診療も進歩し、インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版（2009年）と急性脳症ガイドライン（2016年）ができ、急性脳症における新しい症候群の概念が普及した。これらの変化に伴い、第一回調査と比較して急性脳症の疫学にどのような変化がもたらされたかについて調査した。

B. 研究方法

1. アンケート調査

2017年11月から2018年1月にかけて、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(507施設)を対象として、アンケート用紙を郵送で送付し、回答を郵送で回収した。調査項目は以下のとおりである。

I. 2014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。

II. 各症例の発症年月、年齢、性別、病型、病原ウイルス、予後

2. 病原別の季節性発症分布の検討

先行感染となる病原別に脳症症候群を分けたとき、それらの発症数分布に季節性があるかどうか評価を行った。対象は2014年4月から2017年10月までのアンケート調査から得られた情報を用い、急性脳症全体と、HHV6/7、インフルエンザ、ロタウイルスについて月ごとの発症数を評価した。方法は、それぞれの病原別月間発症数の平均を求め、それら月間発症数平均を0、標準偏差を1になるように変換処理を行った。そこから算出したZ-scoreによって、病原別月間発症数を標準化して比較した。

（倫理面への配慮）

「急性脳症の全国疫学調査」に関する倫理審査を東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会で受け、同委員会の承認（2017年9月21日付、審査番号11585）を受けた上で調査を実施した。

C. 研究結果

1. アンケート調査：急性脳症の疫学

全体の52.7%である267病院から回答を得た。集まった患者総数は1256症例であった。調査期間が3年6か月、アンケート回収率が52.7%であることを考慮すると、日本全国における急性脳症の1年あたり症例数（罹病率）は500～800人と推定された。

性別は男児673人（54%）、女児568人（45%）で、顕著な性差はなかった。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く、1歳に大きなピークあった。この傾向は第一回調査と同様であった。発症年齢の平均は3.5歳、標準偏差3.6歳、中央値2歳であった。発症の中央値は第一回調査の3歳より、やや低くなっていた。

病原別ではHHV6/7が207人(16%)と最も多く、ついでインフルエンザ(199人、16%)、ロタウイルス(47人、4%)、RSウイルス(34人、3%)、コクサッキー・エンテロウイルス(24人、2%)の順であった。今回は、第一回調査と比較して、インフルエンザの割合が27%から16%に減っていた。ロタウイルスの割合は不変であった。また、第一回調査と比較して、検出された病原ウイルスの種類が増えていた。新たに加わったウイルスは、ヒトパレコウイルス、サイトメガロウイルス、パルボウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルス等であった。

予後は、治癒が708人(56%)、後遺症(軽/中)が302人(24%)、後遺症(重)が146人(12%)、死亡が62人(5%)であった。これは第一回調査と比較して、大きな変化はなかった。

急性脳症における各症候群の頻度は、AESDが最も多く(432人、34%)、次に多いのはMERS(230人、18%)、ANE(32人、3%)であった。第一回調査と比較すると、AESDの割合が増え、MERS、ANEは不変であった。一方で分類不能の症例の割合が減少していた。

2. 症候群・病原体分類における疫学

2-a AESDの疫学

AESDは全病型の中で最も頻度が高かった(432人、34%)。性別は男児206人(48%)、女児221人(51%)であった。年齢分布は乳幼児期に集中していた(図1)。平均1.6歳、標準偏差1.6歳、中央値1歳であった。

病原別ではHHV-6/7(140人、32%)が断然多く、ついでインフルエンザ(32人、7%)、RSウイルス(15人、3%)の順であった。コクサッキー・エンテロウイルスが9人(2%)と第一回調査(2人、0.7%)と比較して増えていた。

予後は、治癒が143人(33%)、後遺症(軽/中)が184人(43%)、後遺症(重)が84人(19%)、死亡が7人(2%)と、後遺症例が多く死亡が少なかった。

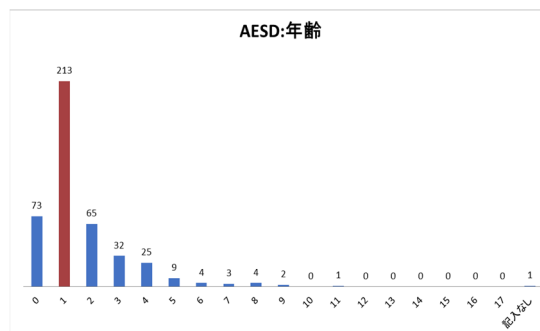


図1 AESDの年齢分布

2-b MERSの疫学

MERSはAESDについて第2位の頻度であった(230人、18%)。性別は男児135人(59%)、女児92人(40%)であった。年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。(図2)平均5.6歳、標準偏差4.0歳、中央値5歳と、AESDやANEより高年齢であった。

病原別ではインフルエンザ(50人、22%)が最も多く、ロタウイルス(21人、9%)、HHV6/7(11人、5%)がこれに次いだ。ムンプス(7人、3%)と細菌感染症(9人、4%)

が他の症候群と比べて比較的多かった。第一回調査と比較して、ロタウイルスの割合はほぼ変わらず、HHV6/7の割合が増えていた。また、ムンプスと細菌感染症が比較的多いという傾向は変わらなかった。

予後は、治癒が217人(94%)、後遺症(軽/中)が10人(4%)であり後遺症(重)と死亡はともになく、第一回調査と同様に予後良好であった。

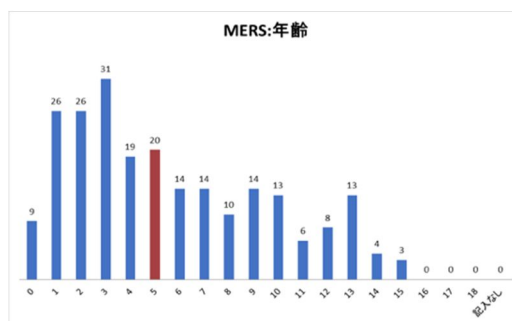


図2 MERSの年齢分布

2-c ANE の疫学

ANE は全病型の中で第 3 位の頻度であった(32 人、3%)。性別は男児 19 人(59%)、女児 13 人(41%)であった。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(図 3)。平均 2.5 歳、標準偏差 2.4 歳、中央値 1 歳であった。

病原別ではインフルエンザ(11 人、34%)が断然多く、HHV-6/7(5 人、16%)がこれに次いだ。細菌感染症はなかった。この傾向は第一回調査と同様であった。

予後は、治癒が 7 人(22%)、後遺症(軽/中)が 3 人(9%)、後遺症(重)が 12 人(38%)、死亡が 8 人(25%)と、死亡と後遺症がともに多く、治癒は少なかった。第一回調査と比べると、治癒群(第一回調査 5 人、13%)は微増、軽/中の後遺症群(9 人、23%)は減っていたが、重症後遺症群と死亡群については前回と比べて大きな変化は認めなかった。

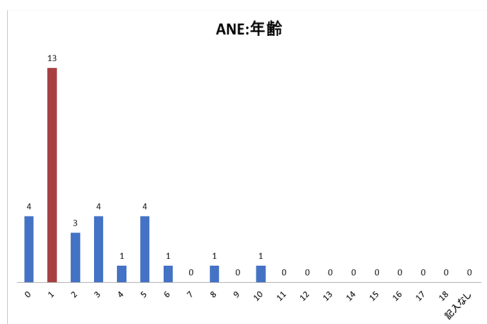


図 3 ANE の年齢分布

2-d HHV-6/7 脳症の疫学

第二回調査において、HHV-6/7 は全病原中で最も多かった(207 人、16%)。性別は男児 91 人(44%)、女児 116 人(56%)であった。年齢分布は 0 歳と 1 歳に集中していた。平均 1.2 歳、標準偏差 1.4 歳、中央値 1 歳であった。第一回調査と比較すると、平

均年齢がやや高くなった。(第一回調査; 平均 0.8 歳、標準偏差 1.1 歳、中央値 1 歳)

症候群別では AESD(140 人、68%)が圧倒的に多く、MERS(11 人、5%)、ANE(5 人、2%)は少なかった。

予後は、治癒が 107 人(52%)、後遺症(軽/中)が 67 人(32%)、後遺症(重)が 27 人(13%)、死亡が 2 人(1%)と、死亡は少ないものの後遺症が多かった。

2-e インフルエンザ脳症の疫学

インフルエンザウイルスは全病原中で 2 番目に多かった(199 人、16%)。性別は男児 108 人(54%)、女児 90 人(45%)であった。年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均 5.2 歳、標準偏差 3.7 歳、中央値 5 歳であった。

症候群別では MERS(50 人、25%)が最も多く、AESD(32 人、16%)、ANE(11 人、6%)がこれに次いだ。

予後は、治癒が 142 人(71%)、後遺症(軽/中)が 27 人(14%)、後遺症(重)が 14 人(7%)、死亡が 12 人(6%)であった。この結果は第一回調査と変わりはない。

3. 病原別の季節性発症分布の検討

3-a 急性脳症全体

毎年 1 月から 3 月に発症数が多い傾向があった。(図 4)

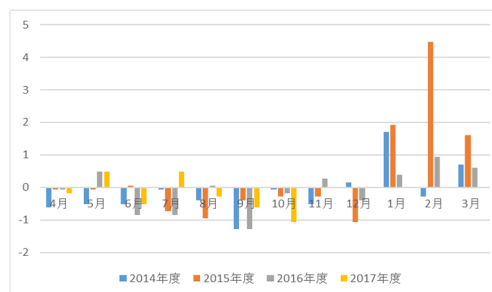


図 4 急性脳症全体における発症数の季節性分布（縦軸は急性脳症全体の月間発症数 Z 値）

3-b HHV-6/7 脳症

HHV6/7 は、年度ごとに発症数が増加する時期にばらつきがあり、HHV6/7 脳症の発症数は季節による偏りは認められなかった（図 5）。なおこれは、国立感染症研究所が公表している同時期の突発性発疹症の定点あたり報告数の分布と同様の分布を示していた。

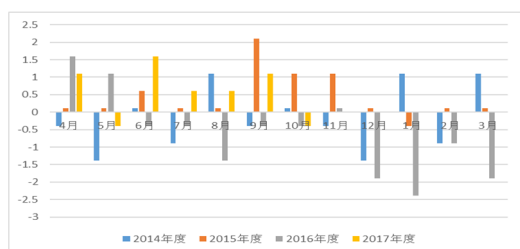


図 5 HHV6/7 脳症における発症数の季節性分布（縦軸は HHV6/7 脳症の月間発症数 Z 値）

3-c インフルエンザ脳症

毎年 1 月から 3 月に発症数が増加し、4 月から 11 月は発症数が減少していた。（図 6）こちらも、同時期のインフルエンザの定点あたり報告数（国立感染症研究所）と同様の分布を示していた。

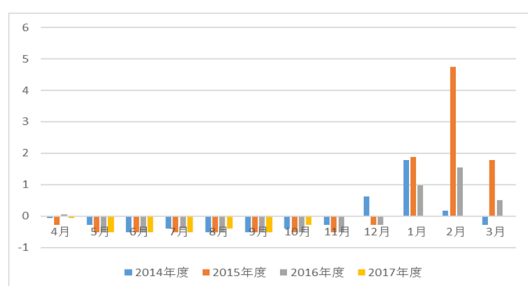


図 6 インフルエンザ脳症における発症数の季節性分布（縦軸はインフルエンザ脳症の月間発症数 Z 値）

3-d ロタウイルス脳症

毎年 2 月から 5 月に発症数が増加、6 月から 1 月にかけては減少していた。（図 7）他の脳症と同様に、ロタウイルス腸炎の定点報告数（国立感染症研究所）の分布と、ロタウイルス脳症の発症数の分布は一致していた。

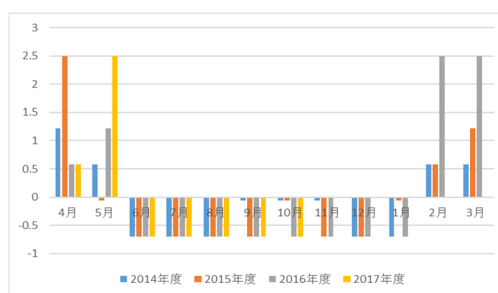


図 7 ロタウイルス脳症における発症数の季節性分布（縦軸はロタウイルス脳症の月間発症数 Z 値）

D . 考察

本調査の結果は、以下のようにまとめられる。

急性脳症全体としては、第二回調査では第一回調査より患者数が少し増えた。年齢別では 0～3 歳児の罹患が増えた。予後はほぼ同じであった。

病原体別では、インフルエンザ脳症が減り、HHV6/7 脳症とほぼ同数になった。ロタウイルス脳症は減っていなかった。先行感染の病因として同定される病原体の種類が増えた。

症候群別では、AESD が増え、分類不能の脳症が減った。

第一回調査と第二回調査の間の7年間に、日本では小児感染症の疫学にいくつかの変化があった。すなわち インフルエンザにおいては、A/H1N1が新型から季節性に变化した、突発性発疹の数が減少し、発症年齢が高くなった、ロタウイルスワクチン（2011年11月に単価ロタウイルスワクチン、2012年7月に5価ロタウイルスワクチン）の接種が導入された。これらの変化から、調査前の予想としては、それぞれのウイルスに関連する脳症が減少したのではないかと推測した。また同じ7年間に、日本では急性脳症の診療が進歩した。すなわち診断面では病原別分類と症候群分類が普及、進歩し、治療面ではガイドラインに基づく治療の標準化が進んだ。これらの進歩から、分類不能の脳症が減少し、予後が改善したものと期待した。

実際に第二回調査を行なったところ、予想どおり病原体別分析でインフルエンザ脳症の減少、症候群別分析で分類不能の脳症の減少を観察できた。この他に突発性発疹症の高年齢化の影響と推測される急性脳症の疫学の変化も観察された。すなわち第一回調査と比較して第二回調査では、MERSにおけるHHV6/7の割合が増え、HHV6/7脳症における発症年齢が高くなった。

一方、事前の予想で、当たらないものもあった。特にロタウイルスに関して、国立感染症研究所のロタウイルス病原体サーベイランスの週別検出報告数の推移によると、第一回調査と比較して第二回調査の時期におけるロタウイルス検出報告数は減少傾向である。それにもかかわらず本調査では、ロタウイルスが急性脳症の原因として減少

していなかった。合併症として脳症を発症したウイルスの遺伝子型の解析や、ワクチンの遺伝子型との相違、脳症を来すリスクとなる患者の遺伝的素因の存在など、新たな課題を今後、本研究班を中心として検討する予定である。

第一回と第二回の調査結果は概ね類似していたため、両者を結合して6年間のデータを得て、病原別の季節性発症数分布を検討した。その結果、以下のような傾向を認めた。HHV6/7脳症には明らかな季節性はなかった。インフルエンザ脳症は1月から3月に発症数が増加し、4月から11月は減少した。ロタウイルス脳症は、2月から5月に発症数が増加、6月から1月にかけては減少した。いずれの病原ウイルス関連の急性脳症についても、その発症は、当該ウイルスの流行時期に一致していた。

E. 結論

日本全国における急性脳症の実態に関して、第一回調査（2010年に実施）から7年後の第二回調査（2017年に実施）を行い、その結果をまとめた。第一回調査と第二回調査の結果は概ね類似していた。その一方、7年間の小児感染症の疫学の変化、および急性脳症の診療の進歩を反映したいくつかの変化が第二回調査で認識された。病原体別の急性脳症の発症の季節性も把握された。今後の急性脳症の診療の改善、急性脳症診療ガイドライン改定に向けた調査・研究で重点的に取り組むべき課題が明確になった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Annals of Neurology* 2018; 83(1): 98-106.

Khandoker N, Thongprachum A, Takanashi S, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Kobayashi M, Hayakawa S, Mizuguchi M, Ushijima H. Molecular epidemiology of rotavirus gastroenteritis in Japan during 2014-2015: Characterization of re-emerging G2P[4] after rotavirus vaccine introduction. *Journal of Medical Virology* 2018; 90(6): 1040-1046.

Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M.

Classification and epidemiology of acute encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A(Eds) *Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders*. Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 5-10.

Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. Acute necrotizing encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A(Eds) *Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders*. Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 87-92.

水口雅. [小児科疾患] 小児急性脳症. 門脇孝, 小室一成, 宮地良樹 (監修) 日常診療

に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019, メディカルレビュー社, 東京, 2018, pp. 951-953.

2. 学会発表

水口雅. 急性脳症の診断と治療～小児急性脳症診療ガイドラインから～. 第 217 回大阪小児科学会、大阪, 2018 年 4 月 7 日

星野愛, 齋藤真木子, 久保田雅也, 高梨潤一, 岡明, 水口雅. 急性壊死性脳症における遺伝的リスクファクター. 第 121 回日本小児科学会学術集会会, 福岡, 2018 年 4 月 22 日

水口雅. 急性脳症 overview-最新の疫学調査を踏まえて. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018 年 5 月 31 日

柴田明子, 齋藤真木子, 松本浩, 山崎佐和子, 星野愛, 石井敦士, 廣瀬伸一, 岡明, 水口雅. けいれん重積型急性脳症における KCNQ2 遺伝子の解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018 年 6 月 1 日

柴田明子, 齋藤真木子, 松本浩, 山崎佐和子, 星野愛, 石井敦士, 廣瀬伸一, 岡明, 水口雅. けいれん重積型急性脳症における KCNQ2 遺伝子の解析. 第 60 回日本小児神経学会学術集会, 千葉, 2018 年 6 月 1 日

水口雅: 急性脳症、とくに急性壊死性脳症について. 第 30 回千葉県小児神経懇話会, 八千代, 2018 年 11 月 18 日

水口雅: 急性脳症の診断と治療-ガイドラインの解説-. クリニカルカンファレンス, 福岡, 2019 年 1 月 21 日

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

**「急性脳症の疫学に関する全国調査」
アンケート**

**上書き（依頼文）
診断基準
回答用紙**

2017年10月

小児科 責任者様

平成29年度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」研究班

「急性脳症の疫学に関する全国調査」へのご協力をお願い

このたび厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立」研究班により、急性脳症の疫学を把握するためのアンケート調査を実施することとなりました。

今回の調査では日本全国における急性脳症の実態を、

病原ウイルス別：インフルエンザ、HHV-6 など

病型（症候群）別：急性壊死性脳症（ANE）、けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（MERS）など

に分類して把握し、過去（平成22年度実施）の調査結果と比較して最近の動向を明らかにして、「小児急性脳症診療ガイドライン」の改定に向けたエビデンスを蓄積することを主目的としております。

つきましては過去3年間（2014年（平成26年）4月以降）に貴施設で診療された急性脳症の症例について、同封のアンケート用紙にご記入の上、郵送（同封の封筒）でご返送ください。

カルテを見なくても記入可能な、簡単な内容です。また、該当症例がない場合も、ぜひご返送をお願いします。

別紙にANE、AESD、MERSの診断基準をお示しいたします。

この調査の詳細につきましては、東大発達医科学 HP をごらんください。またご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

ご協力のほど、よろしくお願いいたします。

急性脳症研究班 研究代表者

東京大学医学部 発達医科学 水口 雅

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

電話 03-5841-3515 FAX 03-5841-3628

Eメール mizuguchi-ky@umin.net

教室 HP <http://www.development.m.u-tokyo.ac.jp>

診断基準

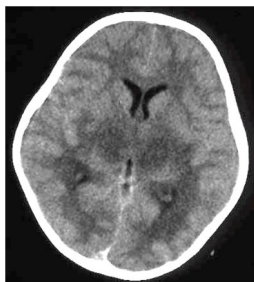
I. 急性壊死性脳症

Acute necrotizing encephalopathy (ANE)

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。

髄液：細胞増多なし、蛋白しばしば上昇。

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

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。

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]

発熱24時間以内にけいれん（多くはけいれん重積）で発症。

意識障害はいったん改善傾向。

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。

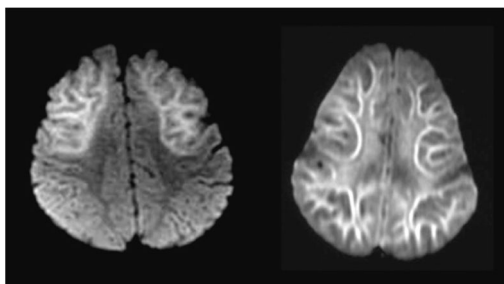
原因病原体としてインフルエンザウイルス、HHV-6,7 の頻度が高い。

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]

1, 2病日に施行された MRI は正常。

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]

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。

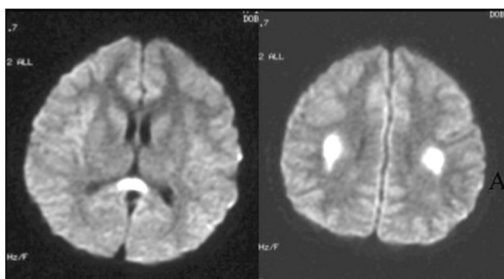
多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する。

[画像所見]

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。

病変は脳梁全体、対称性白質に拡大しうる。

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

郵送（同封の封筒）でご返送ください。

7 症例以上で書ききれない場合は、お手数ですがこの用紙をコピーしてご記入ください。

施設名： _____

I. 過去3年間（2014年4月以降）に急性脳症の患者を診療されましたか？

1) はい（人数__人） 2) いいえ

II. 「はい」の場合、下の表に症例の概要の記入をお願いいたします。

| No | 発症年月 | 発症年齢 | 性別 | 病型 ^{注1} | 病原ウイルス | 予後 ^{注2} |
|----|--------|------|-----|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 1 | __年__月 | __歳 | 男・女 | ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能 | インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明 | 治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡 |
| 2 | __年__月 | __歳 | 男・女 | ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能 | インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明 | 治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡 |
| 3 | __年__月 | __歳 | 男・女 | ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能 | インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明 | 治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡 |
| 4 | __年__月 | __歳 | 男・女 | ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能 | インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明 | 治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡 |
| 5 | __年__月 | __歳 | 男・女 | ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能 | インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明 | 治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡 |
| 6 | __年__月 | __歳 | 男・女 | ANE・AESD・MERS・ 他(_____)・分類不能 | インフル・HHV6・ロタ 他(_____)・不明 | 治癒・後遺症(軽/中)・ 後遺症(重)・死亡 |

注1：ANE = 急性壊死性脳症，AESD = けいれん重積型（二相性）脳症，MERS = 脳梁膨大部脳症

注2：後遺症（重）とは歩行不能、言語不能のいずれかをきたしたものを。

III. 急性脳症の既往があり、18歳以上に達しても小児科で診療を続けている患者さまは現在、いらっしゃいますか

1) はい（人数__人） 2) いいえ

IV. 過去に、成人に達した急性脳症の患者さまのフォローを成人診療科（内科等）へ依頼したことはありますか。

1) はい（人数__人）

病型、病原ウイルスが判明していればご記入下さい。

(_____)

2) いいえ

ご協力ありがとうございました。

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備」研究班

急性脳症の全国実態調査

（第二回，平成 29 年度実施）

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

前垣 義弘（鳥取大学医学部神経小児科教授）

星野 愛（東京大学大学院医学系研究科発達医科学助教）

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 啓（東京都医学総合研究所脳発達神経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）

永瀬 裕朗（神戸大学医学部小児科准教授）

石井 敦士（福岡大学医学部小児科講師）

研究協力者

後藤 知英（神奈川県立こども医療センター神経内科科長）

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であり、病原体分類と症候群分類の両者にもとづいて行った。第一回調査(対象期間:2007~2010年)を2010年に、第二回調査(対象期間:2014~2017年)を2017年に実施した。病原体の中では最も頻度の高いHHV6/7、インフルエンザウイルス、ロタウイルスの3つに、症候群の中では最も頻度の高いけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)、脳梁膨大部脳症(MERS)、急性壊死性脳症(ANE)の3つに焦点を当て、それぞれにおける発症年齢の分布、予後、さらに病原体と症候群の関係を解析した。さらに第一回調査以後の7年間における小児感染症の疫学の変化に伴う急性脳症の疫学の変化について評価した。また、第一回調査と第二回調査を合わせて、病原体別分類におけるそれぞれの急性脳症の発症の季節性について検討した。

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) けいれん重積型(二相性)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. 2017年11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507施設を対象として、簡易なアンケート調査を実施した。アンケート用紙の送信、返信は郵送とした。調査項目は以下のとおりである。

- (1) 2014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

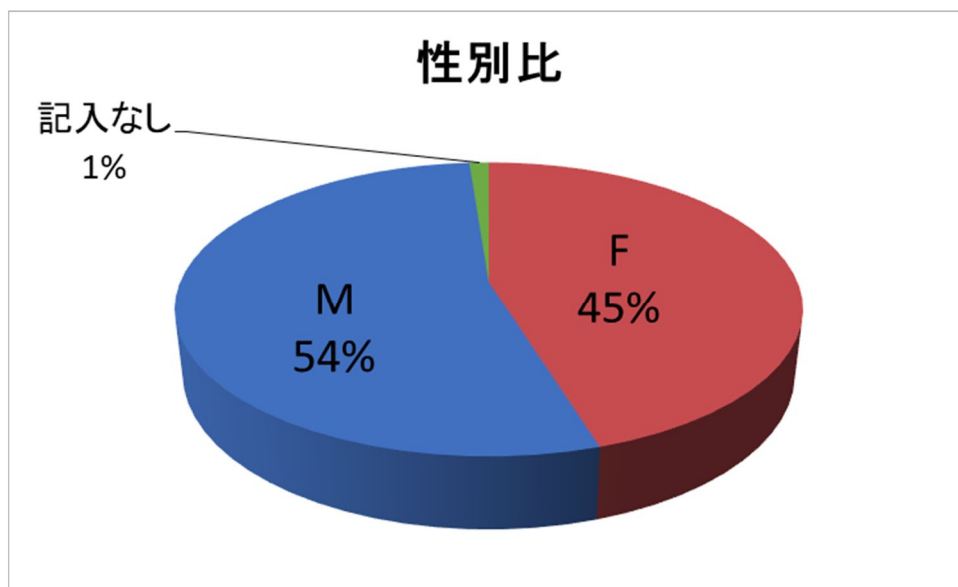
結果

1. 急性脳症全体

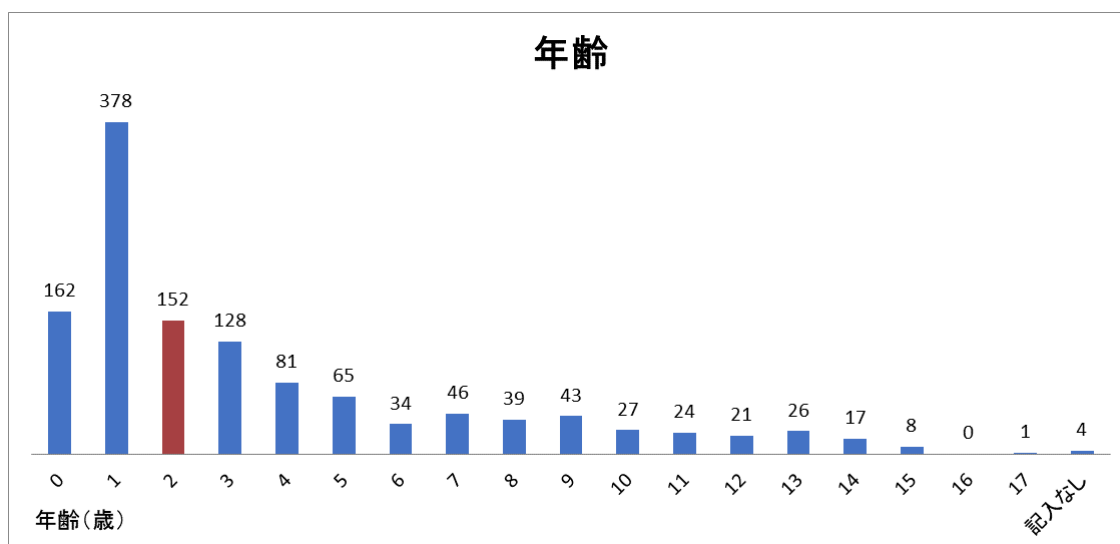
267 病院より回答があった。急性脳症でない症例（脳炎など）を除外した後、集計された急性脳症の患者数は 1256 人であった。

調査期間が 3 年 6 か月、アンケート回収率が約 52.7%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（罹患率）は 500～800 人と推定した。

性別は男児 673 人（54%）、女児 568 人（45%）とほぼ同数であった。

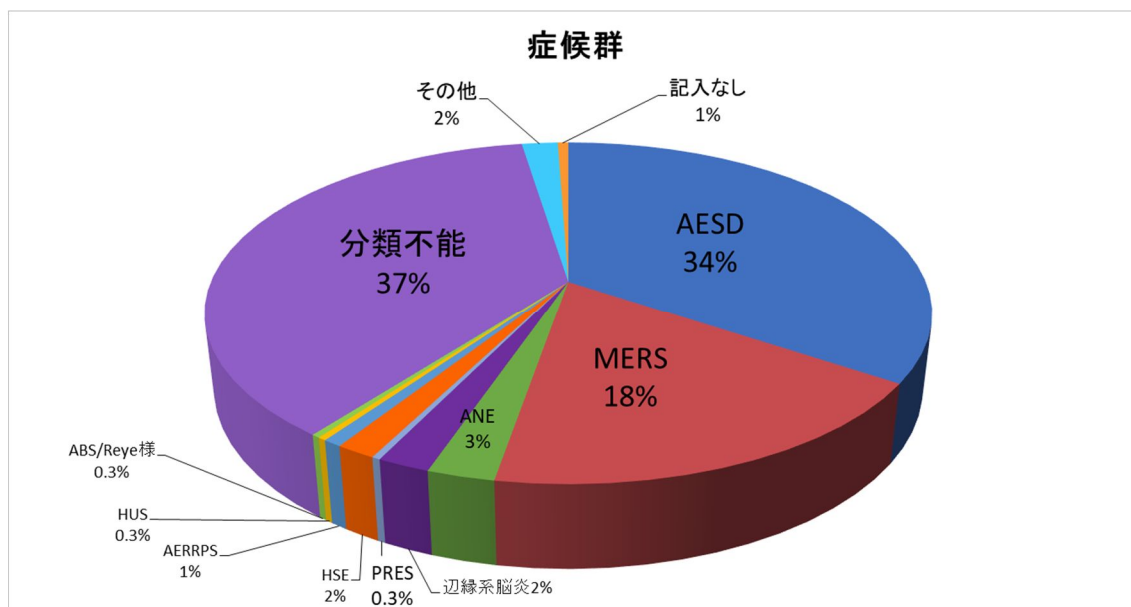


急性脳症の年齢分布は広く、思春期にまで及んだが、0～3歳の乳幼児に最も多かった。平均 3.5 歳、標準偏差 3.6 歳、中央値 2 歳であった。



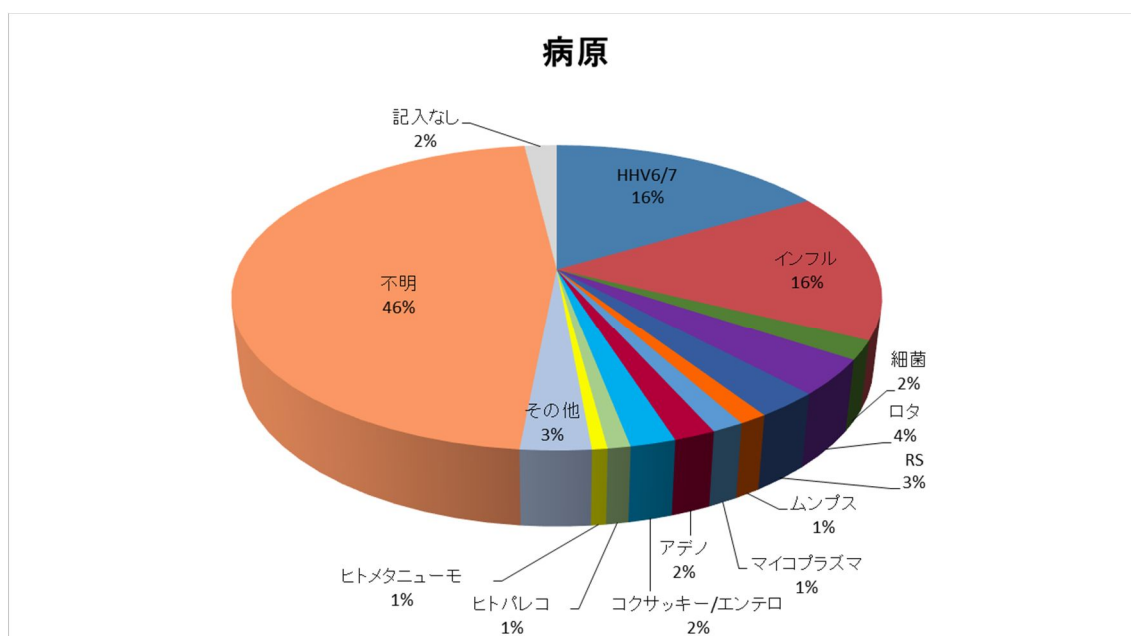
急性脳症における各症候群の頻度は、AESD が 432 人（34%）と最も多く、次いで MERS

が 230 人 (18%)、ANE が 32 人 (3%) であった。

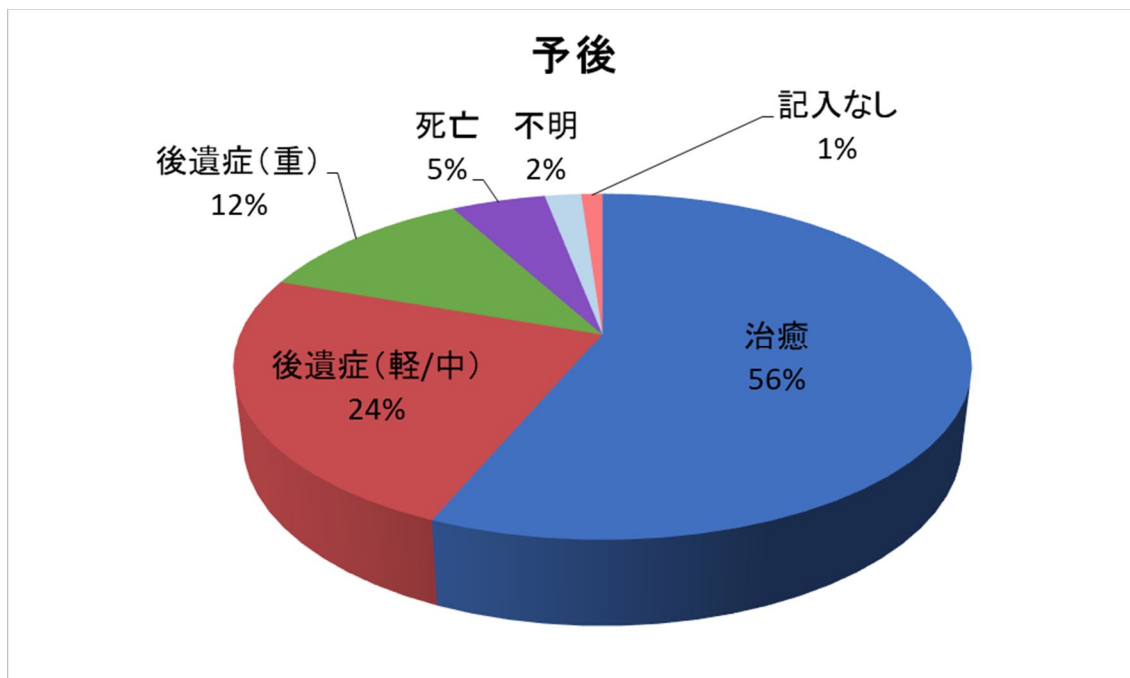


急性脳症の先行感染の病原別の頻度は、HHV6/7 (207 人、16%) が最も多く、ついでインフルエンザ (199 人、16%)、ロタウイルス (47 人、4%)、RS ウイルス (34 人、3%)、コクサッキー・エンテロウイルス (24 人、2%) の順であった。

「HHV6/7」には HHV6・HHV7・突発性発疹を含む。「インフル」にはインフルA・インフルBを含む。「コクサッキー・エンテロ」にはコクサッキー (A・A2・A4・A6・A8・A10・A16・B5)・ヘルパンギーナ・手足口病を含む。「細菌」にはエルシニア・黄色ブドウ球菌・カンピロバクター・サルモネラ・腸管出血性大腸菌・溶連菌・リステリアを含む。「ヒトパレコウイルス」には 1 型・3 型を含む。

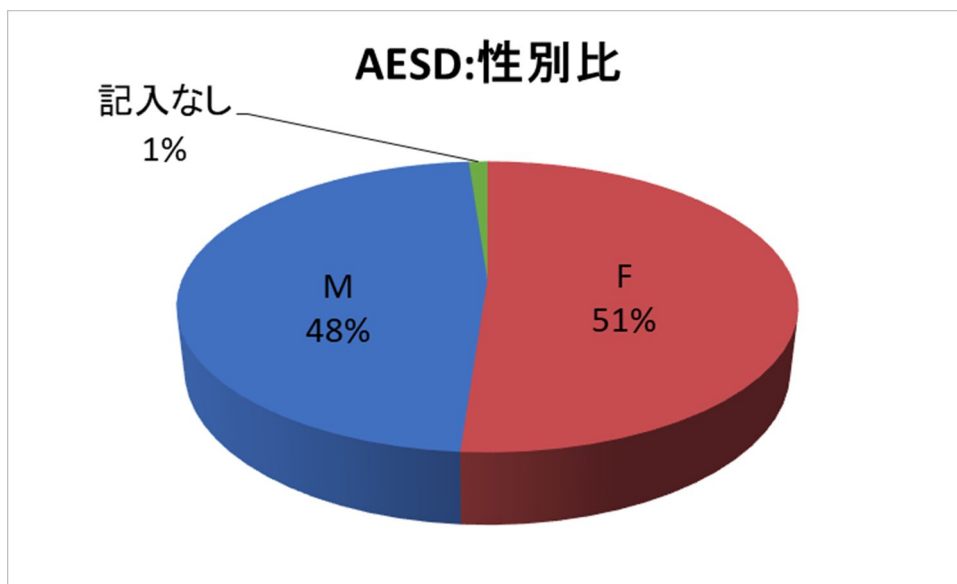


予後は、治癒が708人(56%)、後遺症(軽/中)が302人(24%)、後遺症(重)が146人(12%)、死亡が62人(5%)であった。

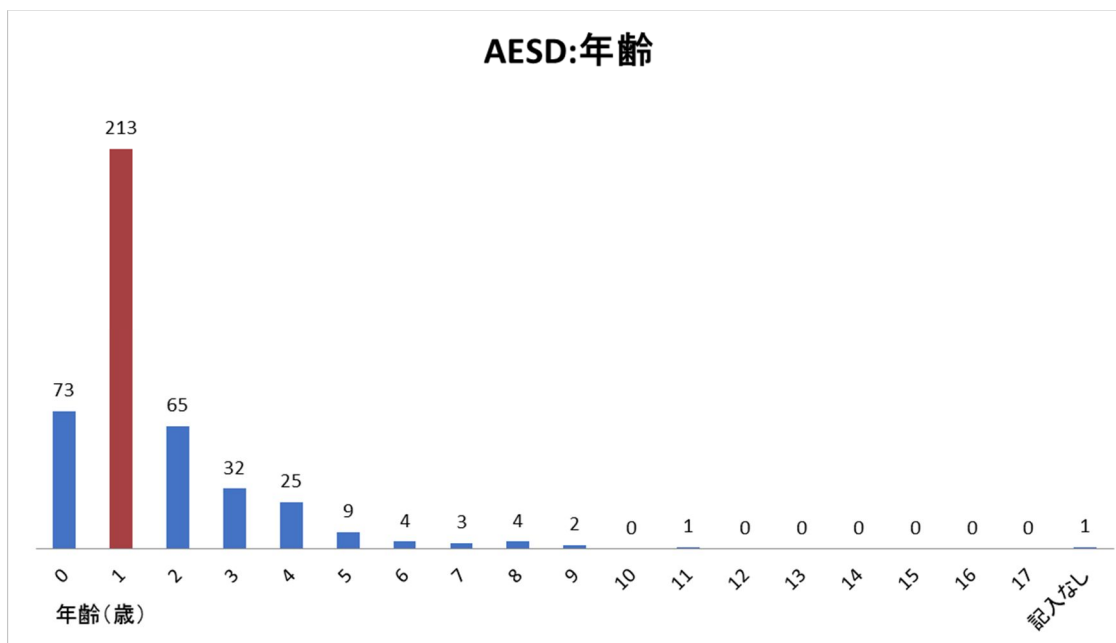


2. AESD

AESD は全病型の中で最も頻度が高かった(432人、34%)。性別は男児206人(48%)、女児221人(51%)であった。

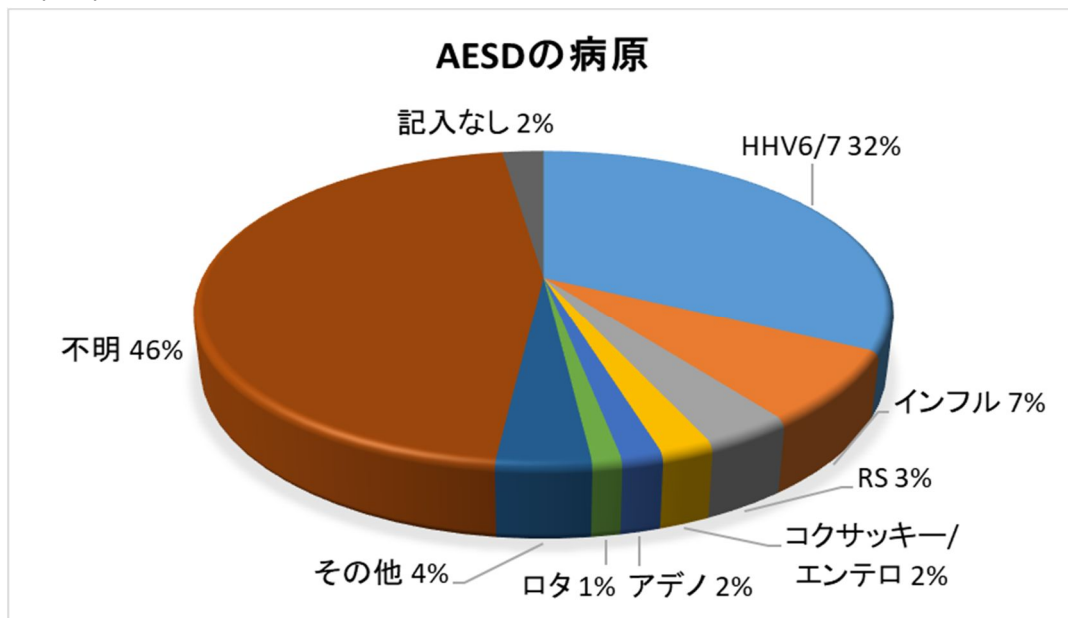


年齢分布は乳幼児期に集中していた。平均1.6歳、標準偏差1.6歳、中央値1歳であった。

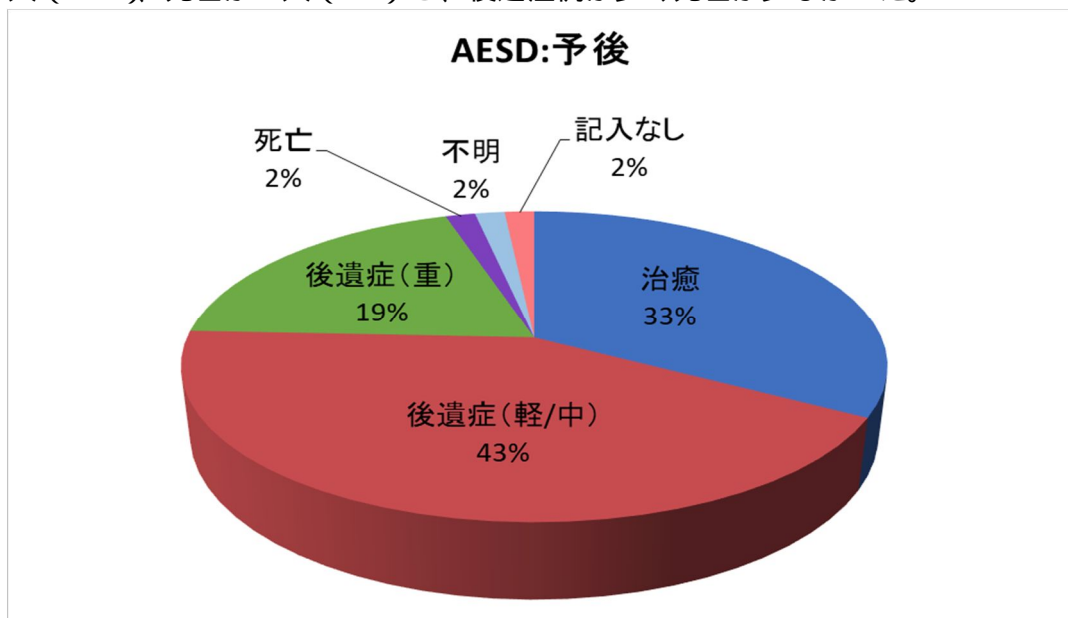


AESDの先行感染の病原別では、HHV6/7が140人(32%)と断然多く、ついでインフルエンザが32人(7%)、RSウイルスが15人(3%)であった。

その他には、ムンプスウイルス(3人)、細菌(3人)、EBウイルス(2人)、ヒトパレコウイルス(2人)、ノロウイルス(1人)、ヒトメタニューモウイルス(1人)、ライノウイルス(1人)、サイトメガロウイルス(1人)、パルボウイルス(1人)を含む。

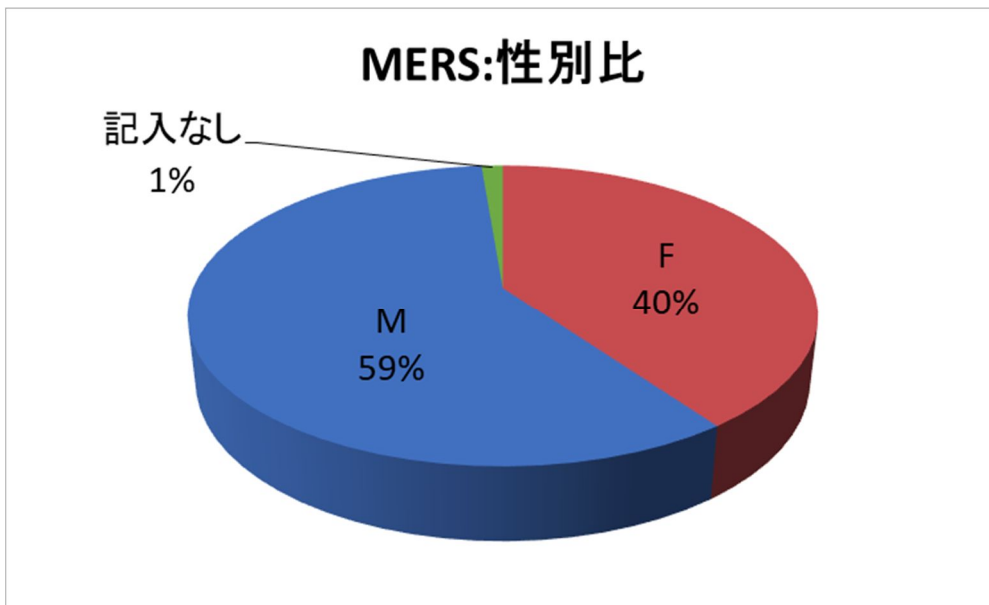


予後は、治癒が143人(33%)、後遺症(軽/中)が184人(43%)、後遺症(重)が84人(19%)、死亡が7人(2%)と、後遺症例が多く死亡が少なかった。

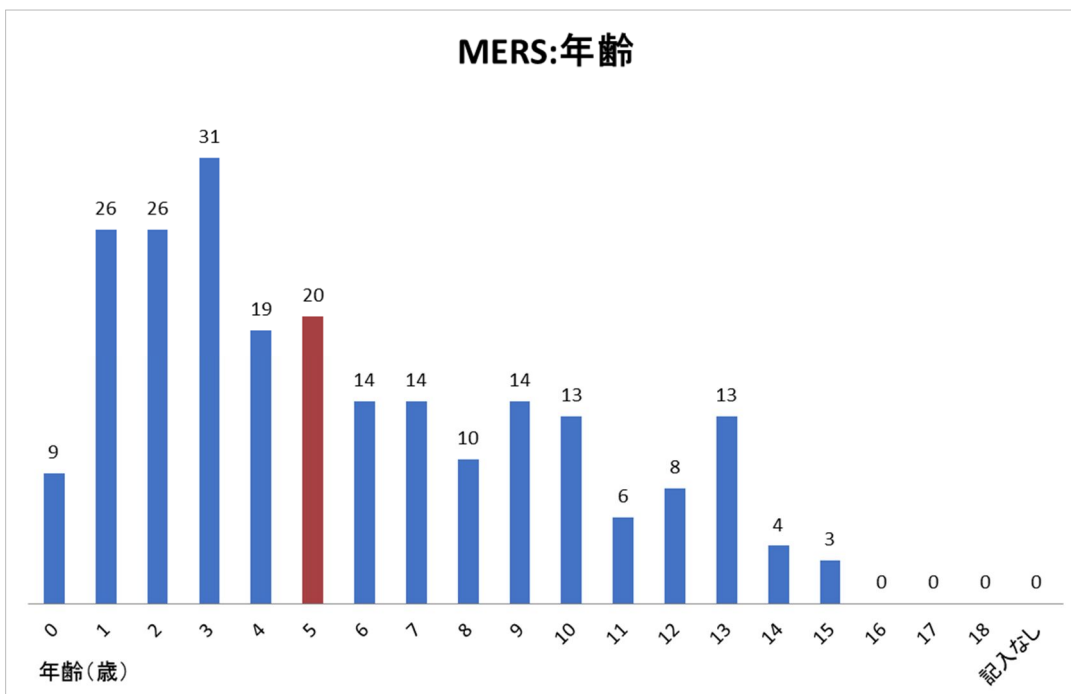


3. MERS

MERS は AESD について第 2 位の頻度であった (230 人、18%)。性別は男児 135 人 (59%)、女児 92 人 (40%) であった。

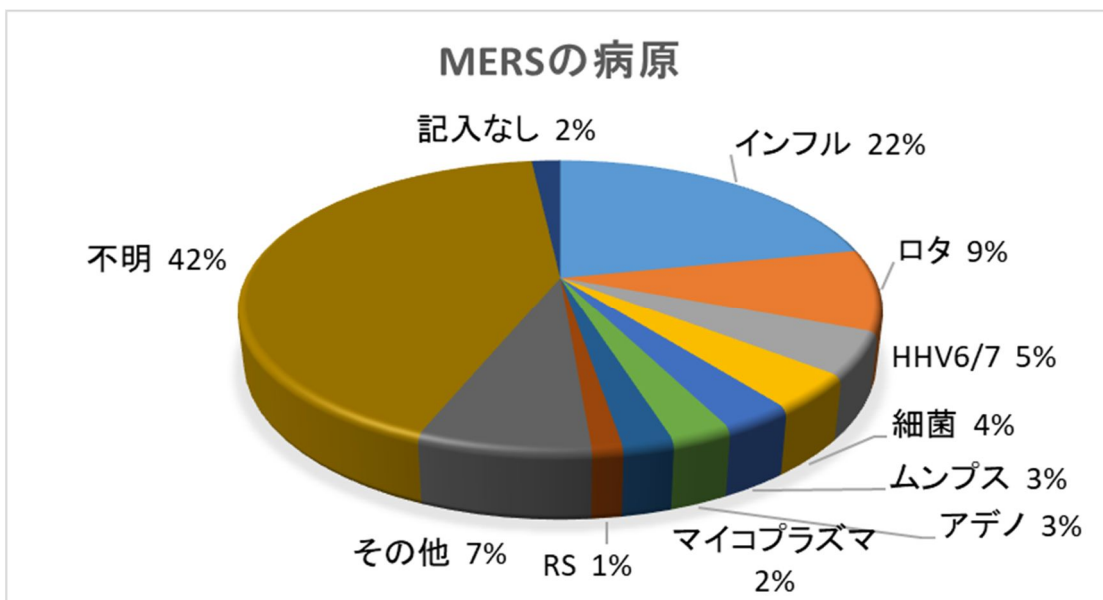


MERS の年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均 5.6 歳、標準偏差 4.0 歳、中央値 5 歳と、AESD や ANE より高年齢であった。

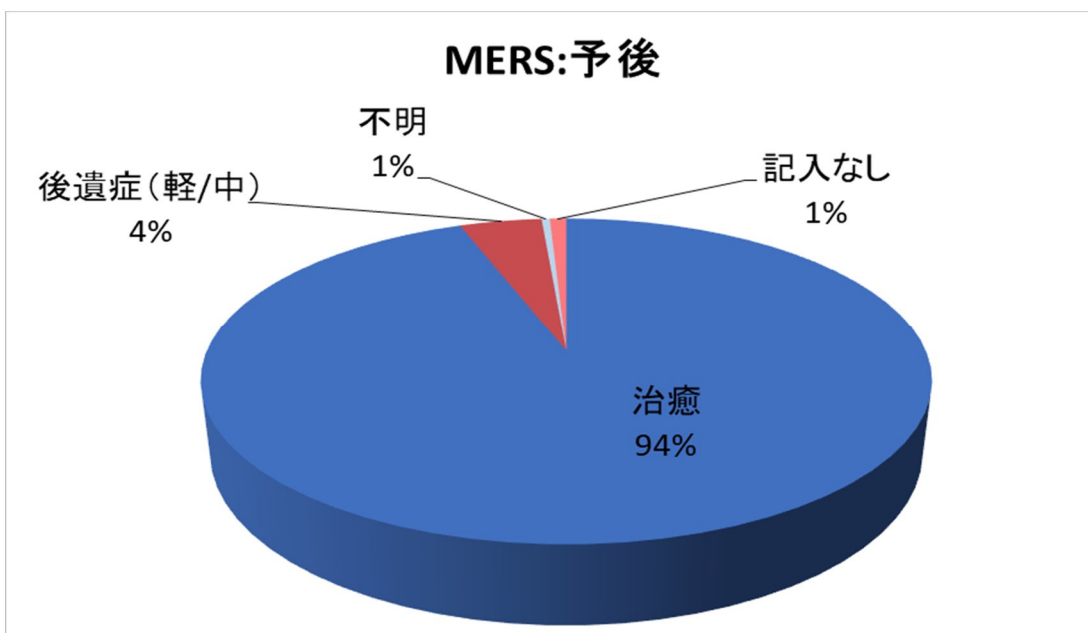


MERS の病原別ではインフルエンザが 50 人 (22%) と最も多く、次いでロタウイルスが 21 人 (9%)、HHV6/7 が 11 人 (5%) であった。ムンプス (7 人、3%) と細菌感染症 (9 人、4%) が他の症候群と比べて比較的多かった。

その他には、コクサッキー/エンテロウイルス (3 人)、ヒトメタニューモウイルス (2 人)、ノロウイルス (1 人)、ヒトパレコウイルス (1 人)、ライノウイルス (1 人) を含む。

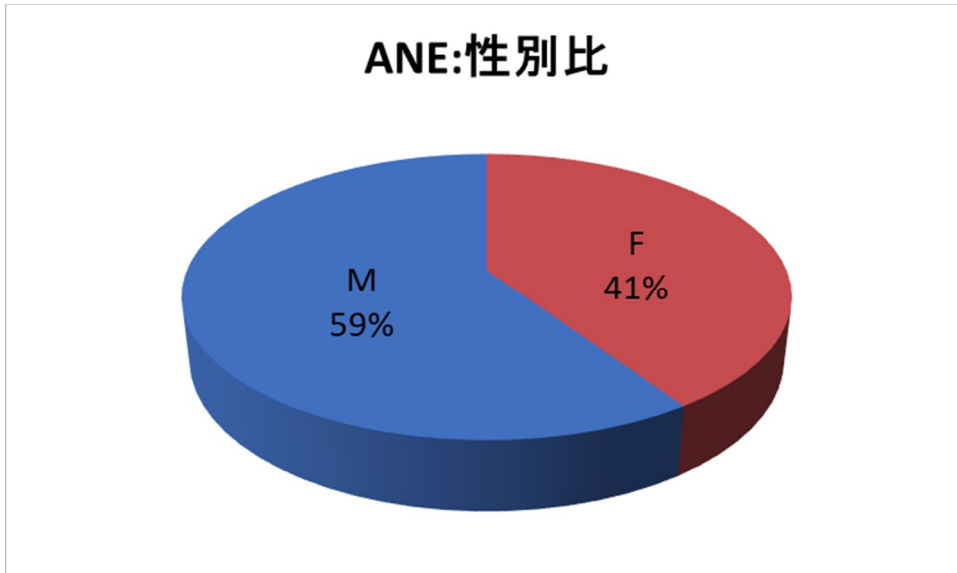


予後は、治癒が 217 人 (94%)、後遺症 (軽/中) が 10 人 (4%) であり後遺症 (重) と死亡はともになく、第一回調査と同様に予後良好であった。

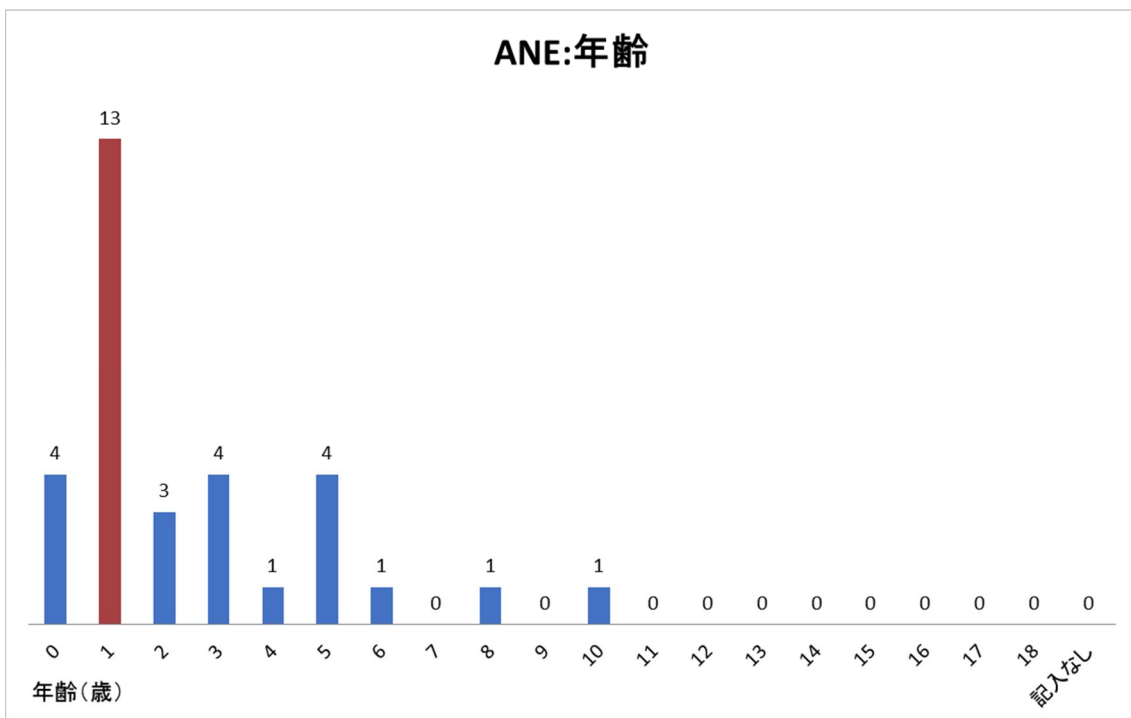


4. ANE

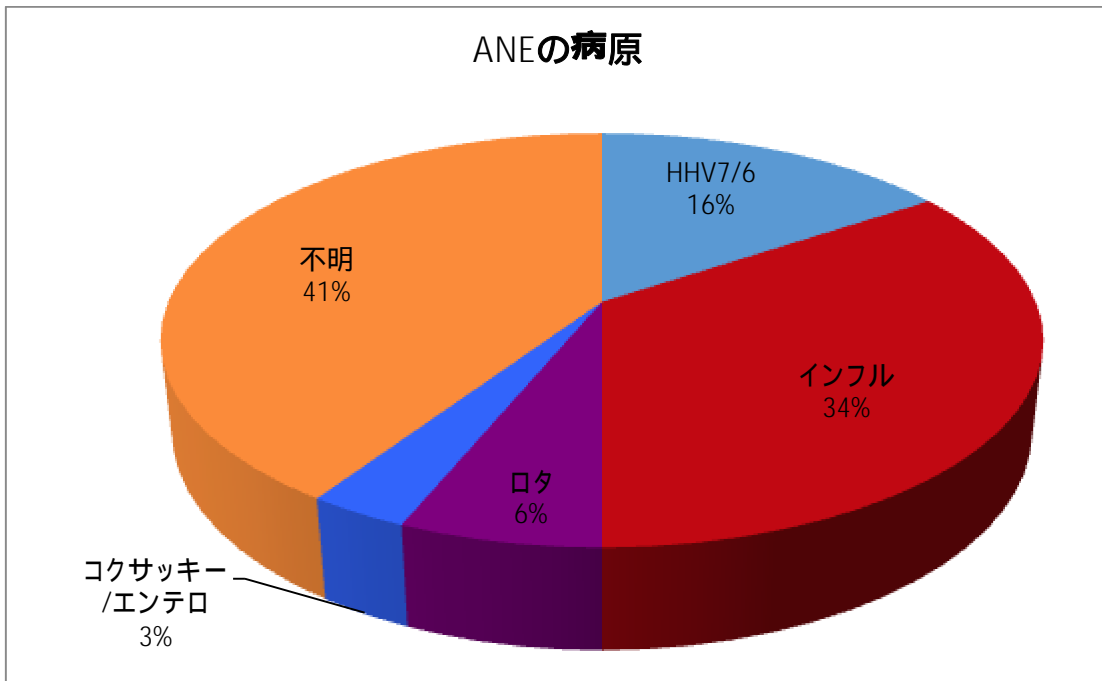
ANE は全病型の中で第 3 位の頻度であった (32 人、3%)。性別は男児 19 人 (59%)、女児 13 人 (41%) であった。



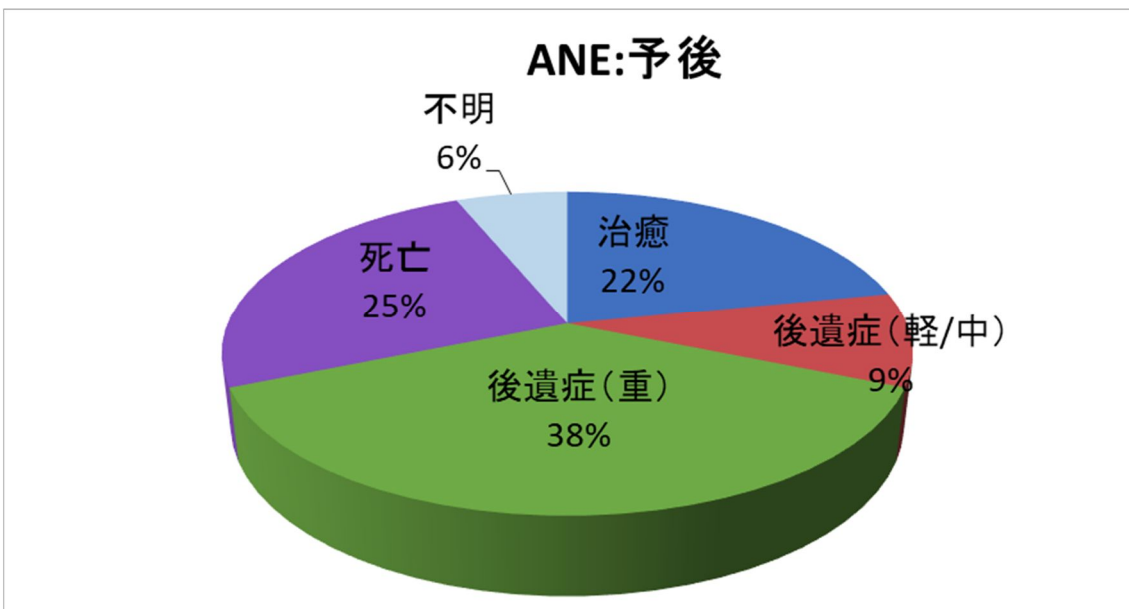
ANE の年齢分布は乳幼児期に多いが、AESD より高年齢であり、平均 2.5 歳、標準偏差 2.4 歳、中央値 1 歳であった。



病原別ではインフルエンザが 11 人(34%)と断然多く、次いで HHV6/7 が 5 人(16%)であった。細菌感染症はなかった。

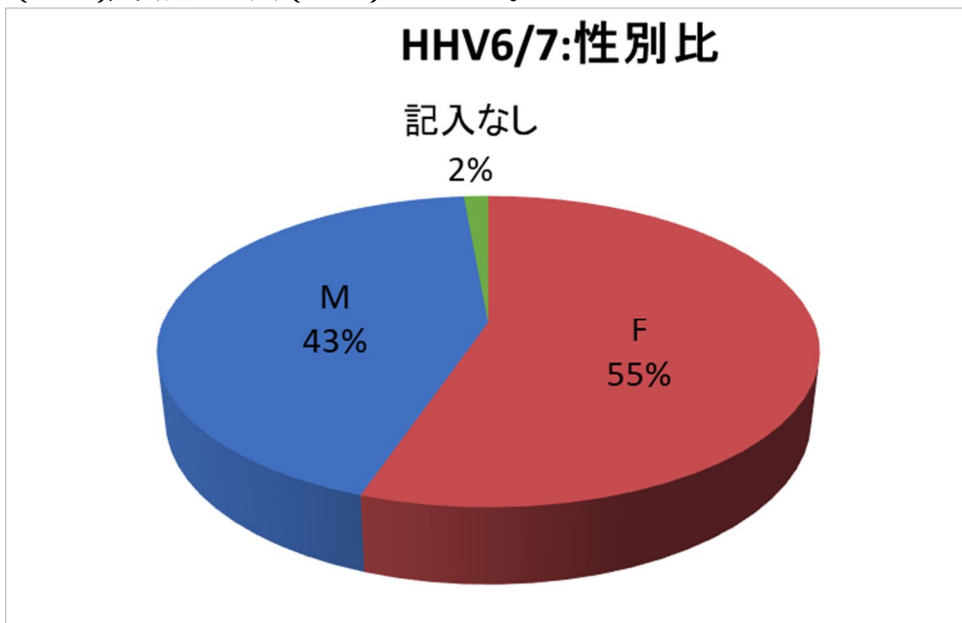


予後は、治癒が 7 人(22%)、後遺症(軽/中)が 3 人(9%)、後遺症(重)が 12 人(38%)、死亡が 8 人(25%)と、死亡と後遺症がともに多く、治癒は少なかった。

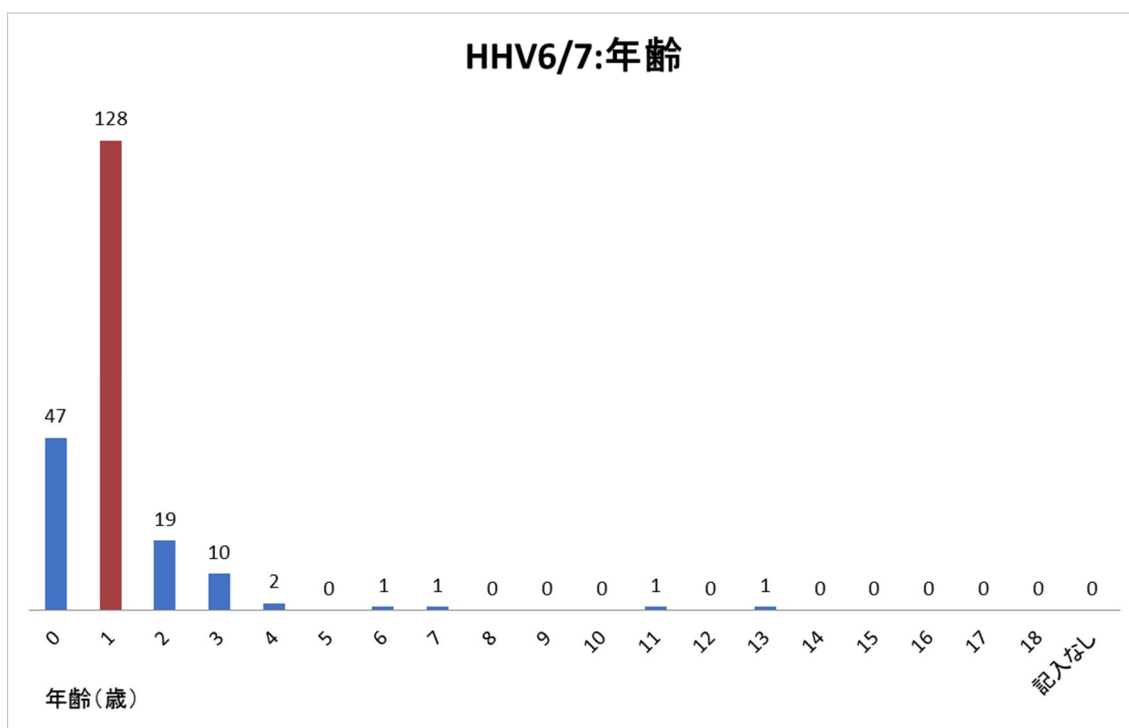


5. HHV6/7 脳症

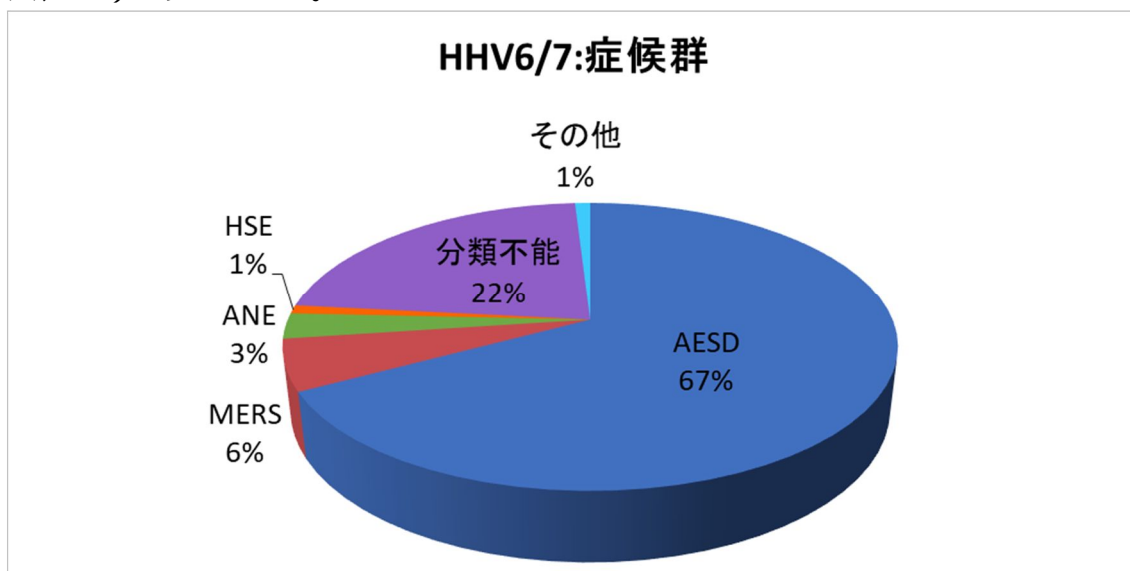
本調査では、HHV6/7 は全病原中で最も多かった（207 人、16%）。性別は男児 91 人（44%）、女児 116 人（56%）であった。



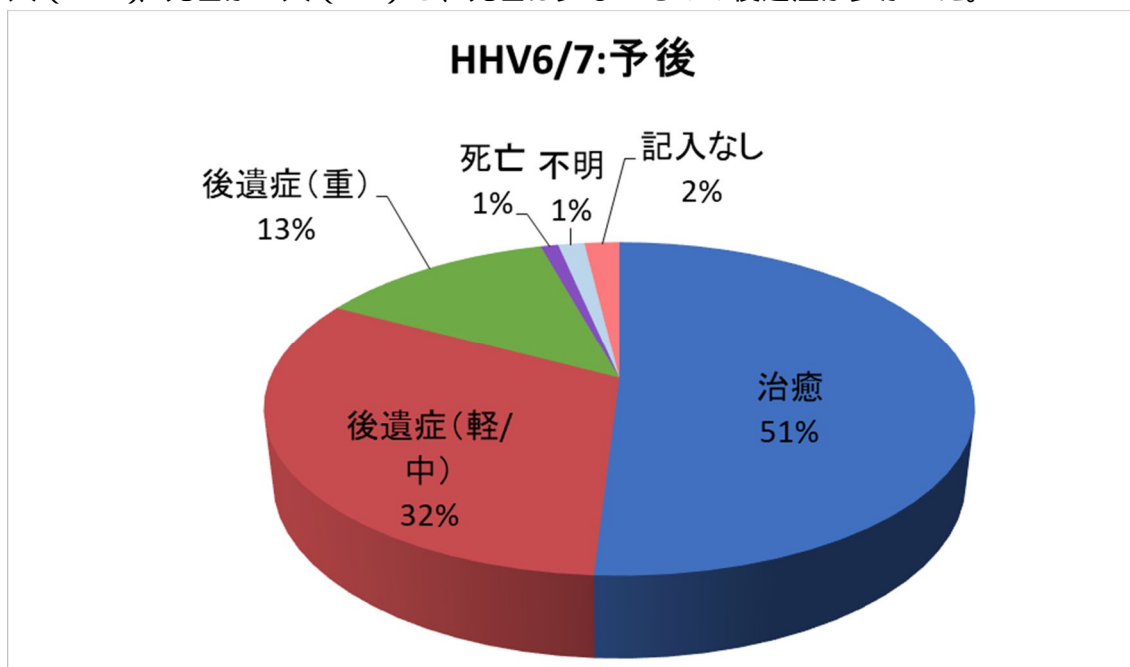
年齢分布は 0 歳と 1 歳に集中していた。平均 1.2 歳、標準偏差 1.4 歳、中央値 1 歳であった。第一回調査（平均 0.8 歳、標準偏差 1.1 歳、中央値 1 歳）と比較して、やや高齢化していた。



症候群別では AESD (140 人、68%) が圧倒的に多く、MERS (11 人、5%)、ANE (5 人、2%) は少なかった。

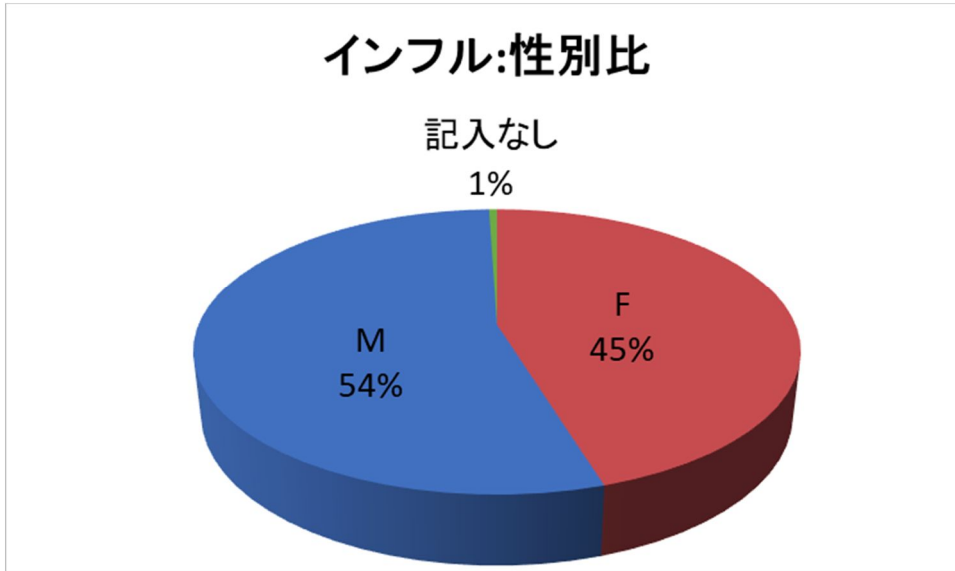


予後は、治癒が 107 人 (52%)、後遺症 (軽 / 中) が 67 人 (32%)、後遺症 (重) が 27 人 (13%)、死亡が 2 人 (1%) と、死亡は少ないものの後遺症が多かった。

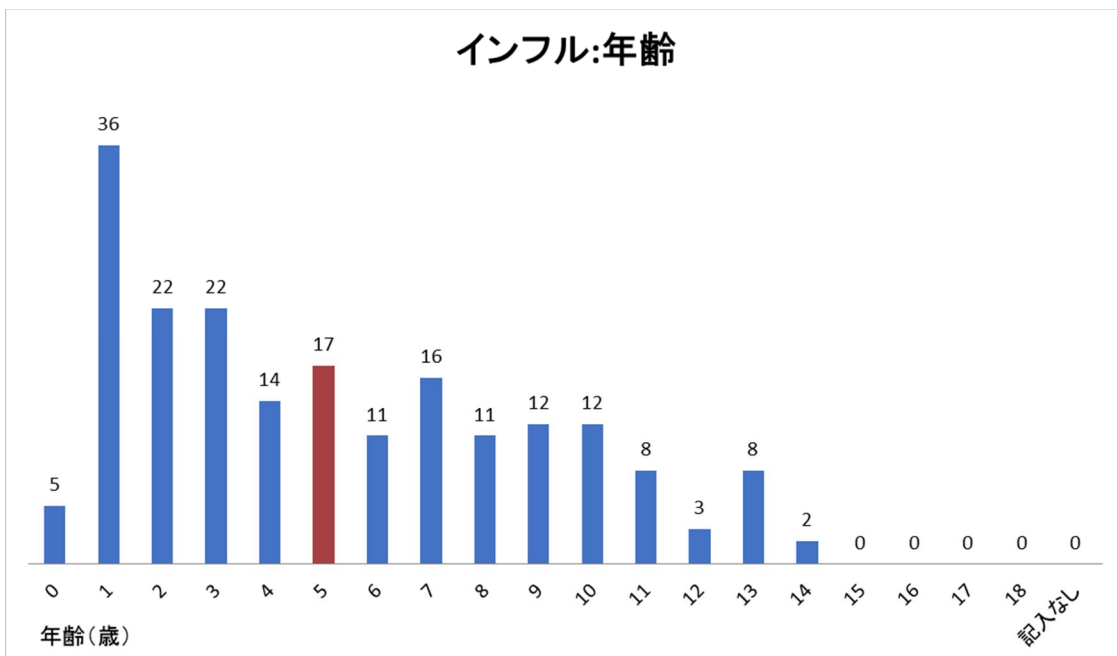


6. インフルエンザ脳症

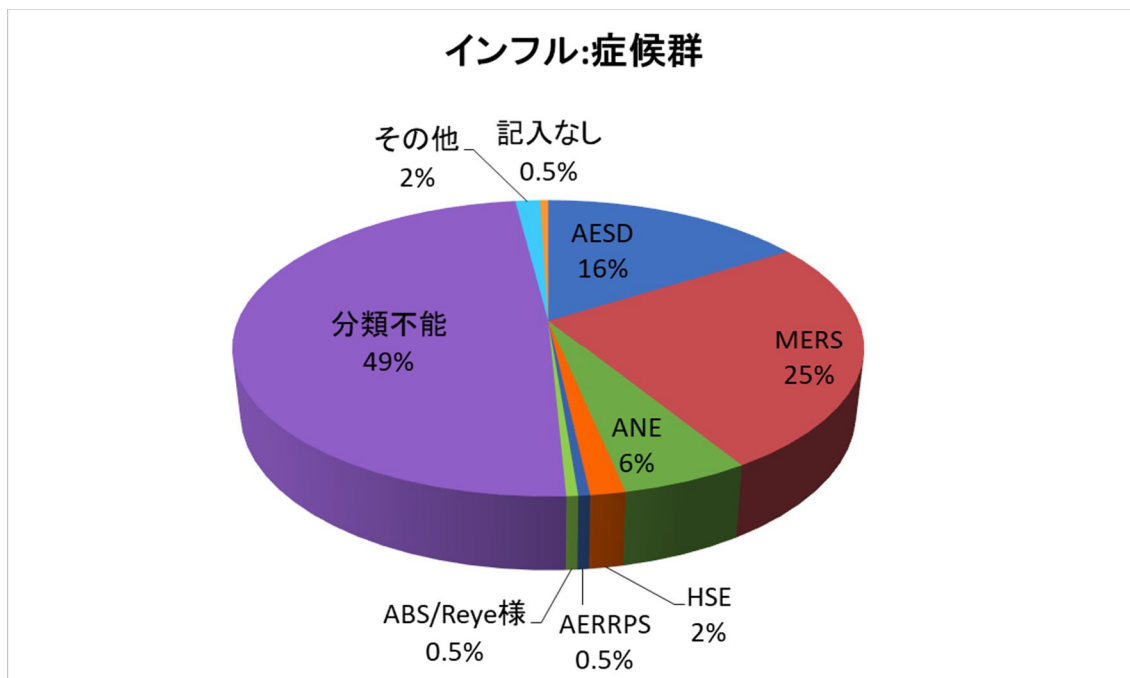
インフルエンザウイルスは全病原中で2番目に多かった(199人、16%)。性別は男児108人(54%)、女児90人(45%)であった。



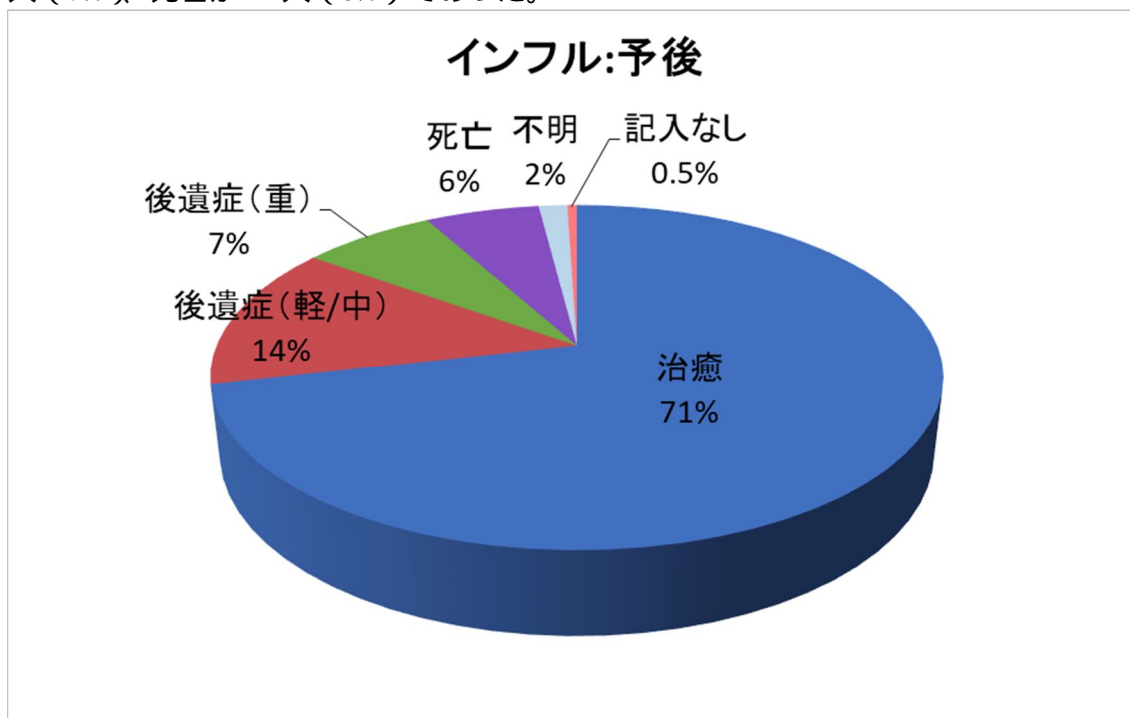
年齢分布は広く、学童期・思春期にも多く見られた。平均5.2歳、標準偏差3.7歳、中央値5歳であった。



症候群別では MERS が 50 人 (25%) と最も多く、次いで AESD が 32 人 (16%)、ANE が 11 人 (6%) であった。



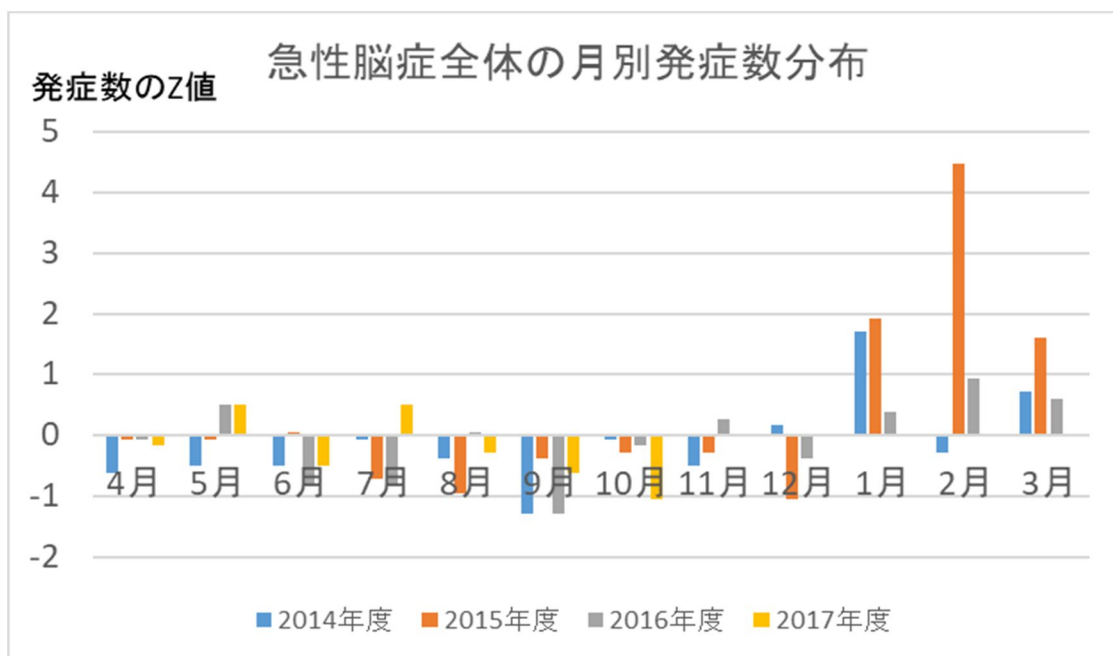
予後は、治癒が 142 人 (71%)、後遺症 (軽 / 中) が 27 人 (14%)、後遺症 (重) が 14 人 (7%)、死亡が 12 人 (6%) であった。



7. 病原別の月別発症数分布

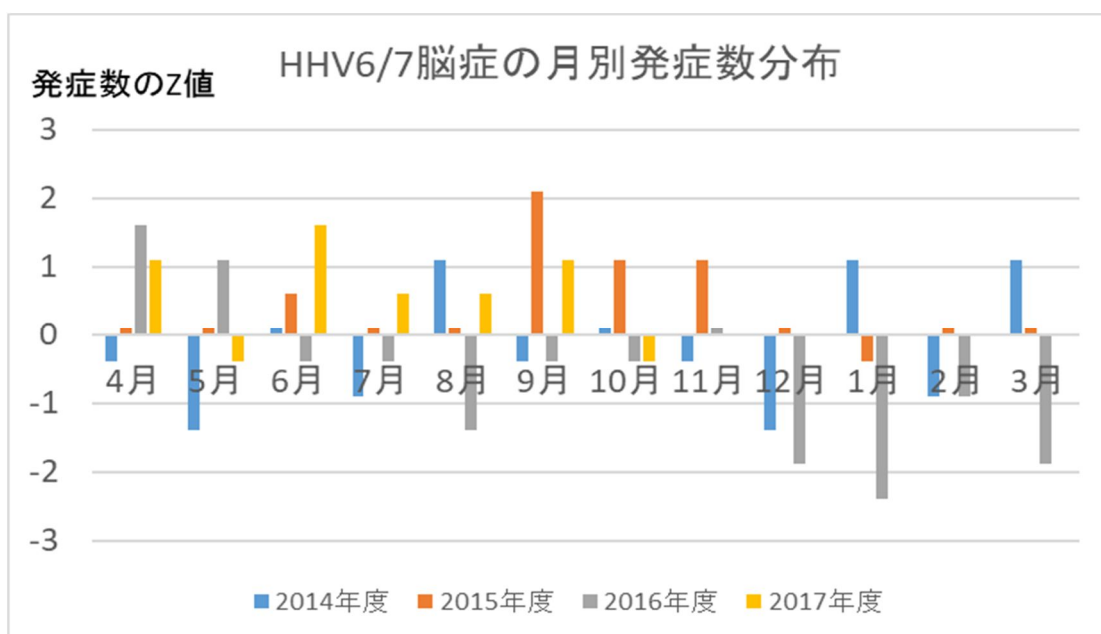
7 - 1. 急性脳症全体

毎年1月から3月に発症数が多い傾向があった。



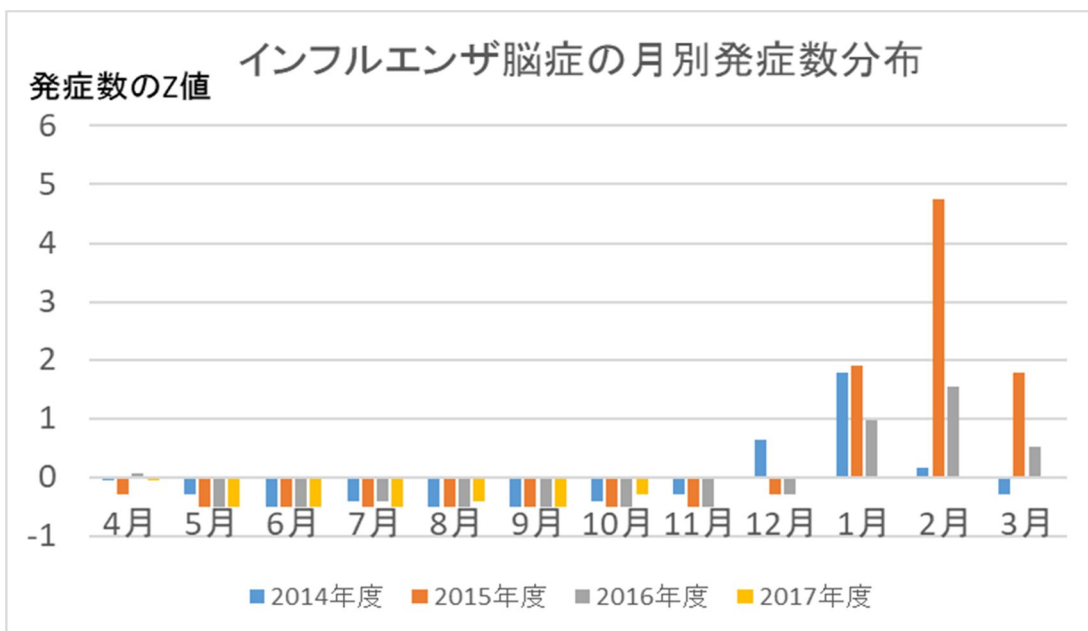
7 - 2. HHV6/7 脳症

HHV6/7 脳症の月別発症数は、年度ごとにばらつきがあり、明らかな季節性はなかった。国立感染症研究所から出ている同時期の突発性発疹症の定点あたり報告数と同様の変動を示していた。



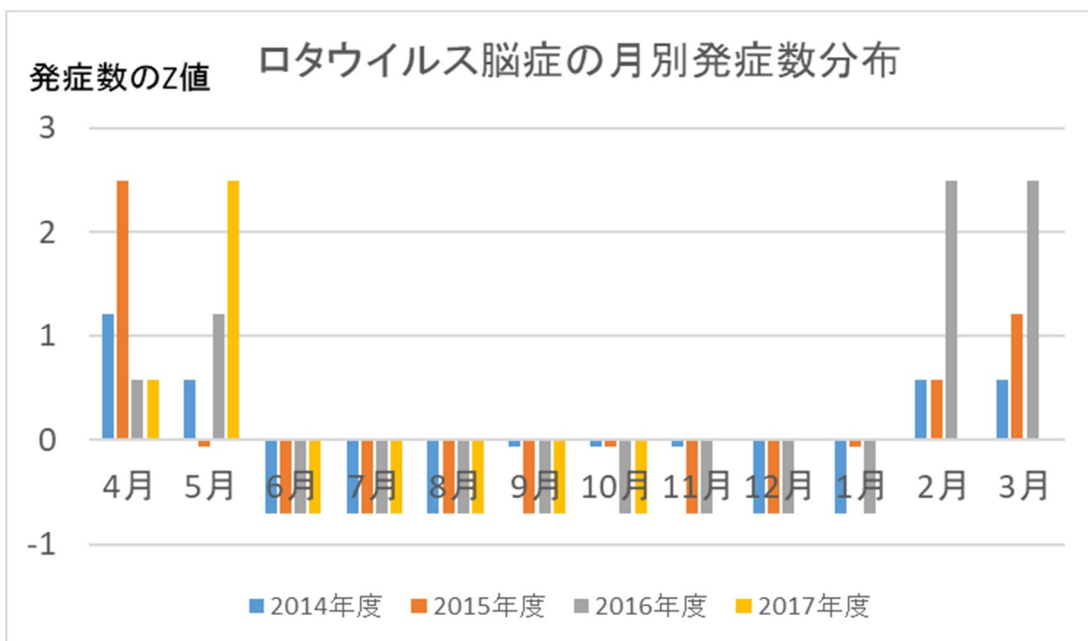
7 - 3. インフルエンザ脳症

毎年1月から3月に発症数が増加、4月から11月は減少していた。
同時期のインフルエンザの定点あたり報告数と同様の変動を示していた。



7 - 4. ロタウイルス脳症

毎年2月から5月に発症数が増加、6月から1月にかけては減少していた。これもロ
タウイルス胃腸炎の定点あたり報告数と一致した変動を示してしていた。



考察

本調査の結果は、以下のようにまとめられる。

急性脳症全体としては、第二回調査では第一回調査より頻度が少し増えた。年齢別では0~3歳児の罹患が増えた。予後はほぼ同じであった。

病原体別では、インフルエンザ脳症が減り、HHV6/7脳症とほぼ同数になった。ロタウイルス脳症は減っていなかった。先行感染の病因として同定される病原体の種類が増えた。

症候群別では、AESDが増え、分類不能の脳症が減った。

第一回調査と第二回調査の間の7年間に、日本では小児感染症の疫学にいくつかの変化があった。すなわちインフルエンザにおいては、A1H1が新型から季節性に变化した、突発性発疹の数が減少し、発症年齢が高くなった、ロタウイルスワクチン(2011年11月に単価ロタウイルスワクチン、2012年7月に5価ロタウイルスワクチン)の接種が導入された。これらの変化から、調査前の予想としては、それぞれのウイルスに関連する脳症が減少したのではないかと推測した。また同じ7年間に、日本では急性脳症の診療が進歩した。すなわち診断面では病原別分類と症候群分類が普及、進歩し、治療面ではガイドラインに基づく治療の標準化が進んだ。これらの進歩から、分類不能の脳症が減少し、予後が改善したものと期待した。

実際に第二回調査を行ったところ、予想どおり病原体別分析でインフルエンザ脳症の減少、症候群別分析で分類不能の脳症の減少を観察できた。この他に突発性発疹症の高年齢化の影響と推測される急性脳症の疫学の変化も観察された。すなわち第一回調査と比較して第二回調査では、MERSにおけるHHV6/7の割合が増え、HHV6/7脳症における発症年齢が高くなった。

一方、事前の予想で、当たらないものもあった。特にロタウイルスに関して、国立感染症研究所のロタウイルス病原体サーベイランスの週別検出報告数の推移によると、第一回調査と比較して第二回調査の時期におけるロタウイルス検出報告数は減少傾向である。それにもかかわらず本調査では、ロタウイルスが急性脳症の原因として減少していなかった。合併症として脳症を発症したウイルスの遺伝子型の解析や、ワクチンの遺伝子型との相違、脳症を来すリスクとなる患者の遺伝的素因の存在など、新たな課題を今後、本研究班を中心として検討する予定である。

第一回と第二回の調査結果は概ね類似していたため、両者を結合して6年間のデータを得て、病原別の季節性発症数分布を検討した。その結果、以下のような傾向を認めた。HHV6/7脳症には明らかな季節性はなかった。インフルエンザ脳症は1月から3月に発症数が増加し、4月から11月は減少した。ロタウイルス脳症は、2月から5月に発症数が増加、6月から1月にかけては減少した。いずれの病原ウイルス関連の急性脳症についても、その発症は、当該ウイルスの流行時期に一致していた。

結論

日本全国における急性脳症の実態に関して、第一回調査（2010年に実施）から7年後の第二回調査（2017年に実施）を行い、その結果をまとめた。第一回調査と第二回調査の結果は概ね類似していた。その一方、7年間の小児感染症の疫学の変化、および急性脳症の診療の進歩を反映したいくつかの変化が第二回調査で認識された。病原体別の急性脳症の発症の季節性も把握された。今後の急性脳症の診療の改善、急性脳症診療ガイドライン改定に向けた調査・研究で重点的に取り組むべき課題が明確になった。

II. 分担研究報告

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

けいれん重積型急性脳症と熱性けいれん重積の
早期鑑別に関する研究

研究分担者 前垣 義弘 鳥取大学医学部脳神経小児科 教授

研究要旨

けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）と熱性けいれん（FS）の発症早期鑑別のために脳波クロススペクトラム解析を行った。全体の解析結果：周波数帯域において、AESD と FS の間に有意な位相差は認められなかった。しかし、半球間 C3-C4 において、AESD の位相差は FS と比較し有意に上昇していた。個人の解析結果のマッピング：AESD における全体的な位相差（特に速波成分における位相差）が、FS と比較して有意に上昇した結果となり、7 人中 6 人の AESD の判別が可能であった。この結果から、AESD では半球間の位相差（特に速波成分における位相差）が上昇していることが明らかになったため、AESD と FS の発症早期鑑別法に利用できる可能性が示唆された。

A . 研究目的

けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)は、けいれん重積で発症することが多く、発症初期には頭部 MRI を含めて診断に特異的な検査所見がないため、熱性けいれん重積(FS)との鑑別が困難である。本研究では、発症早期の AESD と FS の脳波の半球間における位相差をコンピュータにて定量的に解析し、発症早期における患者個々の診断および予後予測を行うことができる検査法の開発を目的とする。

B . 研究方法

全国 8 施設から AESD7 例と FS7 例のデジ

タル保存脳波を解析した（年齢 1 歳 1 か月～5 歳 2 か月）。症例ごとに、アーチファクトを認めない 10 秒（1 エポック）の脳波を 6 エポック合計して解析した。解析には、脳波の位相差を解析できるクロススペクトラム解析を用いた。解析結果は、横軸に時間、縦軸に周波数（1～40 Hz）、位相差が大きければ青色で位相差が少なければ緑色になるようマッピングを行なった。（倫理面への配慮）

鳥取大学を研究代表施設とする倫理委員会の承認を得たうえで、連携施設の倫理委員会の承認を得た。

C . 研究結果

AESD群とFS群で以下の解析結果を認めた。

全体の解析結果： 周波数帯域において、AESDとFSの間に有意な位相差は認められなかった。しかし、半球間C3-C4においてAESDの位相差はFSと比較し有意に上昇していた。

個人の解析結果のマッピング： AESDにおける全体的な位相差（特に速波成分における位相差）が、FSと比較して有意に上昇した結果となり、7人中6人はAESDの診断が可能であった。

D．考察

今回、発症後 24 時間以内に記録された AESD の脳波において、中心部における半球間の位相差（特に速波成分）が上昇していることを脳波解析により明らかにした。われわれは、以前に発症後 24 時間以内の脳波で大徐波に紛れて確認できない速波が急性脳症（特にけいれん重積型脳症）で減少していることや予後不良例は Power 値が減少することを報告した。今回の結果から、中心部における左右半球間の脳波の同期性が AESD と FS との鑑別点になり得る可能性が示唆された。

個人の診断が行えるか検討し、予後に関係なく AESD 症例と FS 症例を鑑別できる知見を得ることができた。今後、AESD の経過

を脳波にて観察できた症例を蓄積し、精度の高い AESD の早期診断につなげていきたい。

E．結論

AESD と FS の発症早期の脳波に脳波スペクトラム解析を用いることで、予後に関係なく発症早期に鑑別するための補助に使用できる可能性が示唆された。

F．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

大栗聖由、斎藤義朗、瀬島斉、鳥巢浩幸、李守永、岡西徹、廣岡保明、前垣義弘 けいれん重積型脳症と熱性けいれん重積の半球間における位相差 第 60 回日本小児神経学会総会．平成 30 年 5 月 31-6 月 2 日。千葉

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

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（難治性疾患政策研究事業）

平成 30 年度分担研究報告書

急性脳症の多施設レジストリ・レポジトリ研究体制の拡充に向けた研究 - microRNAに着目した早期診断バイオマーカー探索研究の試みにむけて -

研究分担者 星野 愛 東京大学大学院医学系研究科 発達医科学 助教

研究要旨

希少難病である急性脳症の早期診断バイオマーカーの同定を目指して、多施設患者レジストリ・試料レポジトリ研究体制の整備・拡充を試みた。症候群分類に基づいた急性脳症群および熱性けいれん重積・良性けいれん群の急性期血清・髄液を集積し、病初期に両群を区別する高感度で簡便な早期診断バイオマーカーの同定を最終目標に、複数の医療機関と東京大学、東京都医学総合研究所の相互の協力体制を構築した。今後も症例・試料集積を継続し、症候群毎に早期診断を可能にする特異的 miRNA の探索を推進したい。

A . 研究目的

急性脳症は小児に感染を契機に突然発症し、けいれんや遷延性の意識障害、脳浮腫を伴う難病である。国内の発症者数は年間で数百人と希少であるが、しばしば死亡や後遺症を認め、患者・家族の身体精神的な負担、我が国における社会経済的負担も大きい。

「小児急性脳症診療ガイドライン 2016」が作成され、症候群分類毎に推奨される治療が体系化されたが、病初期(第1病日)は比較的良性的熱性けいれん重積(prolonged FS:p-FS)との鑑別が困難なため脳症治療の介入のタイミングが難しい。臨床現場では急性脳症と p-FS を区別する高感度で簡便

な早期診断バイオマーカーが求められている。現在まで早期診断に有用なバイオマーカーとして血清・髄液の炎症性サイトカイン(IL-6 等)、髄液 tau 蛋白、血清・髄液 S-100、尿中 β_2 -ミクログロブリンなどが報告されているが、全国規模で症候群毎に体系的な検討はされていない。

microRNA (miRNA) は蛋白質をコードしない non-coding (ncRNA) のひとつで、標的メッセンジャーRNA (mRNA) に結合し、mRNA の安定性や翻訳を抑制し遺伝子発現・制御に関与する分子である。近年、miRNA は脳損傷の病態や脳梗塞の急性期バイオマーカー候補として着目されている。p-FS 群と比べ有意に急性脳症群(症候群毎)で病初期

(第1病日)の血清・髄液に高発現を示すmiRNAが同定されれば、治療介入を発症時に判断するバイオマーカーとして臨床応用できる可能性がある。

希少難病である急性脳症(さらに小集団となる個々の症候群)に対し早期診断バイオマーカー探索を効率的に推進するには、可能な限り多くの医療機関より症例・試料を集約し、また解析においては共同研究施設・研究者が相互に研究技術を提供し合い臨床研究を推進する体制が必要である。

研究分担者が所属する東京大学大学院医学系研究科 発達医科学は2010年より日本小児神経学会や厚生労働科学研究費(難治性疾患克服研究)の援助を得て、日本全国の医療機関から症候群別に急性脳症の患者情報と患者末梢血由来のゲノムDNAを集積し疾患感受性遺伝子の探索(「急性脳症の包括的遺伝子解析」)を進める体制がある。現在まで年間約40~50症例(全体で約500症例)の登録がある。本研究ではその体制を生かして、miRNAに着目した早期診断を可能にするバイオマーカーの同定を最終目標に、多施設レジストリ・レポジトリ研究体制を整備・拡充することが目的である。

B. 研究方法

1) 急性脳症のレジストリ・サンプルレポジトリの整備・拡充

2010年より当施設では全国の医療機関から症候群分類として確立しているけいれん重積型脳症[AESD]、急性壊死性脳症[ANE]、脳梁膨大部脳症[MERS]、難治頻回部分発作重積型急性脳炎[AERRPS]、分類不能型脳症[OTHERS]の患者臨床情報と全血(末梢血由来DNA)を集積している。

今年度の患者レジストリ体制としては、研究対照群として熱性けいれん重積[p-FS]や胃腸炎関連けいれん[CwG]などの良性けいれん症例についても広く集積した。症候群別に適した詳細臨床病歴(具体的には、けいれん発作型・持続時間、血液・髄液検査データ、急性期血清・髄液の施設保管状況、脳波・画像所見、治療、予後:PCPCスコア等)の集積を試みた。また試料レポジトリ体制としては、患者全血(末梢血由来DNA)だけでなく、急性期(第1~2病日)および亜急性期(第5病日以降)の血清・髄液を収集した。また先行感染の病原体スクリーニングとして胃腸炎関連の発症については便検体の集積を試みた。

2) microRNAに着目した早期診断バイオマーカー探索へむけた研究体制構築

東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 こどもの脳プロジェクト(研究分担者:佐久間 啓 先生)より技術提供をうけ、2施設の共同研究体制でmiRNAに着目した早期診断バイオマーカー探索研究を開始した。

方法は急性脳症群および対照群の急性期血清・髄液(200 μ l)を用いてmiRNA Isolation KitでRNAを抽出。逆転写反応させcDNA化し、(脳梗塞などの疾患関連が指摘されている、またはミクログリア関連の中枢性炎症など脳症病態に関連し得る)候補miRNAについてPCR定量解析し、候補miRNAについて2群間で発現比較し、急性脳症群に高発現する特異的miRNAの同定へ向けて研究体制を整えた。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学医学部のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の倫理審査

を受け承認されている（承認番号 G3504-（17））。レポジトリ試料を用いた共同研究は東京都医学総合研究所の倫理審査も承認されている。個人情報、匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。患者または保護者に対し、当該の検査の目的、不利益、危険性について主治医より十分説明を行い、文書による同意を得られた場合にのみ研究を進めた。

C. 研究結果

1) 急性脳症のレジストリ・サンプルレポジトリ

研究倫理申請後に研究協力施設である東大病院小児科、成育医療研究センター神経内科、帝京大学小児科、埼玉市民医療センター小児科などを中心に急性期血清・髄液検体を集積した。2019年3月時点で急性脳症群の血清15症例（AESD 8例、MERS 1例、分類不能型 6例）、髄液10例（AESD 5例、MERS 1例、分類不能型 4例）、対照群の血清11症例（p-FS 10例、CwG 1例）、髄液6例（p-FS 6例）が詳細病歴と共に収集された。次年度も集積を継続し、microRNAに着目した早期バイオマーカー探索に向けて症例数を増やしていく予定である。

2) microRNAに着目した早期バイオマーカー解析

今年度は東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 こどもの脳プロジェクトで進められている小児炎症性神経疾患の症例レジストリ・試料レポジトリよりサンプルを共有し、また技術提供をうけ、第一段階として急性脳症群 [AERRPS] および対照群 [てんかん症例 : Epi] の血清より ce

ll-free RNAおよびcDNAを抽出し、候補miRNAのqPCRによる発現解析の実験条件を検討した。また、解析対象とする候補miRNAを検討した。

| 候補miRNA | 機能的な関連 |
|----------------------------|---|
| ① miR-15a | ・正常血清で比較的安定して発現 |
| ② SNORD61 | ・標準コントロールで使用される |
| ③ miR-155_2 (miR-155-5p) | ・炎症性経路に関与 (pro-inflammatory) ・ミクログリア関連のCNS炎症に関与 ・mTLE小児例の海馬で高発現、 ・脳性マラリアの動物モデルでBBBの透過性やサイトカイン発現に関連 |
| ④ miR-146a_1 (miR-146a-5p) | ・炎症性経路に関与 (pro-inflammatory) ・ミクログリア関連のCNS炎症に関与 ・mTLEで急性期血清に低発現、潜在期に高発現 |
| ⑤ miR-124 | ・炎症性経路に関与 (pro-inflammatory) |
| ⑥ miR-223_1 (miR-223-3p) | ・炎症性経路に関与 (pro-inflammatory) ・虚血性脳梗塞(急性期血清 < 72hr) で高発現 |
| ⑦ miR-15b_2 (miR-15b-5p) | ・正常血清で常に発現 |
| ⑧ miR-146b_1 (miR-146b-5p) | ・虚血性脳梗塞(急性期血清) で高発現 |
| ⑨ miR-125a-5p | ・虚血性脳梗塞(急性期血清) で高発現 |
| ⑩ miR-125b-5p | ・虚血性脳梗塞(急性期血清) で高発現 |
| ⑪ miR-143-3p | ・虚血性脳梗塞(急性期血清) で高発現 |
| ⑫ miR-103a-3p | ・正常血清で常に発現 |
| ⑬ miR-21_1 | ・IL1R/TLR proinflammation pathway ・Epi+gangliogliomaのアストロサイトで高発現 ・アレルギー性喘息のバイオマーカー |

【表1】解析を検討している候補miRNA

D. 考察

今年度は急性脳症のレジストリ・サンプルレポジトリの整備・拡充を進めた。患者集積は当施設が約10年進めている「急性脳症の包括的遺伝子解析」の体制を生かし、急性脳症の重症例の診療の経験が豊富で、診療体制が整っている大学病院や小児専門病院を中心に現場スタッフと集積手順や体制を相互に意見交換する機会を持ち、冬期(12月~2月)の受診数が多い時期に効率よく集積ができるよう体制を構築した。また対照群 [p-FS, CwG] については一次救急診療を行っている医療機関に協力を得て進めた。対照群は数日で退院する症例が多く、患者・家族の説明・同意を得るための十分な時間確保が難しい症例もあり、集積には限界があった。今後、継続的に行う詳細病歴の蓄積は

早期診断および重症化予測のバイオマーカー探索において重要な臨床情報基盤となると考える。

microRNAに着目した早期バイオマーカー解析は、他の研究機関とサンプルおよび技術的な協力体制を構築することができた。次年度は急性脳症群として AERRPS だけではなく AESD や ANE、MERS などの症候群についても急性期の患者血清について cell-free RNA および cDNA を抽出し、急性脳症と対照群、また症候群間でも高発現する特異的 miRNA が関与していないか候補 miRNA について解析を進める予定である。臨床病型に応じた早期診断・重症化を予測するバイオマーカーが同定できれば、発症時に迅速な治療選択を可能にし、重症化が予想される症例については集中管理体制や早期リハビリ導入による予後の軽減を図れる可能性があると考ええる。

E . 結論

希少難病である急性脳症の早期診断バイオマーカー探索を効率的に推進するために、当施設と複数の医療機関による共同体制で症例レジストリ・試料レポジトリの体制を整備・拡充した。miRNA 解析は当施設と共同研究機関・研究者が連携して試料サンプルや研究技術を共有し、早期診断バイオマ-

ーカー探索が前進する研究体制を構築した。今後も急性脳症の患者・サンプル集積を行い、病初期に熱性けいれん重積と区別する有用な早期診断バイオマーカーの同定にむけて本研究を推進していきたい。

F . 研究発表

1. 論文発表

Acute necrotizing encephalopathy and a carnitine palmitoyltransferase 2 variant in an adult. Kobayashi Y, Kanazawa H, Hoshino A, Takamatsu R, Watanabe R, Hoshi K, Ishii W, Yahikozawa H, Mizuguchi M, Sato S. J Clin Neurosci. 2019 Mar;61:264-266. doi: 10.1016/j.jocn.

2. 学会発表

1) 星野愛, 齋藤真木子, 久保田雅也, 高梨潤一, 岡明, 水口雅. 急性壊死性脳症における遺伝的リスクファクター. 第 121 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018/04/20-22.

2) 星野愛, 倉橋宏和. 急性脳症の最新知見 急性脳症の遺伝的素因. 第 60 回日本小児神経学術集会 シンポジウム, 東京, 2018/05/31-06/02.

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

薬剤関連性急性脳症に関する研究

研究分担者 山内秀雄 埼玉医科大学小児科教授
研究協力者 颯佐かおり 埼玉医科大学小児科助教
清水優輝 埼玉医科大学小児科助教

研究要旨

薬剤関連性急性脳症について自験例を含めて検討し、その発生機序と考察し、導き出される発症予防法を明らかにすることによって国民の健康増進に利することが本研究の目的である。本年度ではピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症とピガバトリンに関連する急性脳症について検討をおこなった。その結果ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症では、ピボキシル基抗菌薬の長期投与例で比較的多数の急性脳症の発症が報告されていた一方、投与期間が1週間以内でも重篤な急性脳症をきたしうることが明らかとなった。ピガバトリンに関連する急性脳症については、ACTH療法との併用等によって発症しやすいことが示唆されたが、今後のさらなる調査検討が必要であった。

A . 研究目的

薬剤に関連する急性脳症についての臨床症状と神経放射線学的所見について調査し、薬理学的見地からみた急性脳症の発生機序と考察し、導き出される発症予防法の検討を明らかにする。

B . 研究方法

ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症とピガバトリンに関連する急性脳症について検討をおこなった。それぞれの自験例について詳細に検討し、文献学的考察を行った。それらの臨

床症状と放射線学的所見を調査する一方、その発症となる臨床的背景についても検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は疫学的研究に基づく倫理指針に準じて施行し、本研究に際し知り得た個人情報保護に留意し個人の人権が擁護されるようにした。

C . 研究結果

ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症では、ピボキシル基抗菌薬を長期にわたり投与していたと

の報告が多数あった。一方、その投与期間が1週間以内でも重篤な急性脳症をきたしうることは、自験例と少数の症例報告で明らかとなった。投与期間が短期間でもその発症に至った患者側の要因としては、低出生体重児の既往や低栄養状態などが考えられた。抗てんかん薬ピガバトリンに関連する急性脳症については、自験例とこれまでの少数の報告からはACTH療法の施行中ないし施行直後において投与されていたこと、意識障害に加えて中枢性呼吸不全をきたしやすいことなどが判明した。

D . 考察

ピボキシル基抗菌薬は国内の日常診療で使用される頻度が多いが、その投与による二次性カルニチン欠乏症によって急性脳症をきたし得ることは既知の事実としてきたところである。しかしながら低出生体重児・低栄養状態等の状況では投与期間が短期でも発症する可能性があることは、注意を喚起すべき点で、その啓発が求められると考えられた。ピガバトリン関連急性脳症についてはACTH療法との関連性が示唆されるが、今後より詳細な疫学的調査研究が必要であると考えられた。

E . 結論

ピボキシル基抗菌薬投与にあたっては投与期間と患者背景を十分に考慮し、意識障害など急性脳症を疑わせる所見があれば直ちにその投薬の中止を行うことが必要である。ピガバトリン投与については特にACTH療法との併用する場合急性脳症を発症する可能性がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

清水 優輝, 颯佐 かおり, 阿部 裕一, 盛田 英司, 大竹 明, 山内 秀雄. Cefteteram Pivoxil による二次性カルニチン欠損に伴う急性脳症の一例. 日本小児放射線学会雑誌 2019;35(1):56-602.

2. 学会発表

1) Yamanouchi H. Mechanism and Treatment of Status Epilepticus. (Keynote Lecture) 19th Annual Meeting of Infantile Seizure Society: International Symposium on Severe Infantile Epilepsies Sept 20-22, 2018, Rome, Italy

2) 山内 秀雄. 小児急性脳症診療ガイドラインを理解する. 第60回日本小児神経学会学術集会 幕張 2018年5月31日~6月2日

3) 颯佐かおり, 遠藤琢也, 山内秀雄. 症候性 West 症候群の Vigabatrin および ACTH 治療中に瞬目を伴う動作停止発作と急性脳症を認めた1例. 第52回日本てんかん学会学術集会, 2018年10月25日~27日 横浜

4) 颯佐かおり, 野々宮瑞紀, 遠藤琢也, 山内秀雄. Vigabatrin 脳症の2症例. 第70回日本小児神経学会関東地方会 2019年3月16日 大宮

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症に関する今回の研究結果については厚生労働省「重篤副作用

疾患別対応マニュアル(小児の急性脳症)改定案」として提出した。

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 教授

研究要旨

けいれん重積型二相性脳症(AESD)を発症した 18 トリソミーを基礎疾患に持つ 1 歳男児の剖検脳病理解析を施行した。大脳皮質直下（画像上の BTA に合致）で HE 染色、KB 染色、Bodian 染色の染色性が深部白質に比べて低下しており、有髄線維の脱落が示された。GFAP 染色では、陽性線維（グリア線維）は少なく、胞体の目立つ GFAP 陽性アストロサイト（肥大型アストロサイト）の増生が認められ、組織障害に対するアストロサイトの初期変化と考えられた。大脳皮質の細胞体や層性は保たれていた。有髄線維の脱落は拡散能を亢進させると推測されることから、皮質下白質の拡散低下（BTA）はアストロサイトーシスを反映したものと考えられた。

A . 研究目的

けいれん重積型二相性脳症(AESD)は、二相性のけいれんと意識障害、MRI 拡散強調画像での皮質下白質高信号（bright tree appearance [BTA]）を特徴とし、興奮毒性が主たる病態と考えられている。神経後遺症は高頻度であるが死亡例は少なく、剖検例の報告は過去にない。脳病理を検討することで、病態ならびに BTA 機序の解明を目指す。

B . 研究方法

18トリソミーを基礎疾患に持つ1歳男児の剖検脳病理解析を施行する。

（倫理面への配慮）

病理解剖につき書面での承諾を得た。論文・学会発表について両親から承諾を得た。

C . 研究結果

症例は 18 トリソミーを基礎疾患に持つ 1 歳男児であり、発熱、複雑部分発作の群発を認め入院、発症 4 日目より傾眠が出現し、脳波上全般性高振幅徐波を認め、脳症の診断でステロイドパルス療法を開始した。発症 7 日目の頭部 MRI で bright tree appearance を認め、AESD と診断した。意識は改善傾向であったが、発症 10 日目に敗血症で蘇生に反応せず死亡した。

剖検脳病理所見では、大脳皮質直下（画像上の BTA に合致）で HE 染色、KB 染色、Bodian 染色の染色性が深部白質に比べて低下しており、有髄線維の脱落が示された。GFAP 染色では、陽性線維（グリア線維）は少なく、胞体の目立つ GFAP 陽性アストロサイト（肥大型アストロサイト）の増生が認められ、組織障害に対するアストロサイトの初期変化と考えられた。大脳皮質の細胞体や層性は保たれていた。

D . 考察

有髄線維の脱落は拡散能を亢進させると推測されることから、皮質下白質の拡散低下(BTA)はアストロサイトーシスを反映したものと考えられた。シナプス前神経からの過剰なグルタミン酸放出による軸索のミトコンドリアおよびオリゴデンドロサイト障害が軸索変性、髄鞘障害を生じ、過剰なグルタミン酸をグルタミンに変換させるアストロサイトが反応性に増殖している可能性がある。

E . 結論

AESD の脳病理所見を初めて報告した。画像所見の病理学的裏付けを取得し得た、病態解明の一助となることが期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Takanashi J. Neuroimaging on Pediatric Encephalopathy in Japan. In *Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders*. Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A, eds. Elsevier 2018; 53-62.

2) Takanashi J, Yasukawa K, Murofushi Y, Masunaga A, Sakuma H, Hayashi M. Loss of myelinated axons and astrocytosis in an autopsy case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2018; 40: 947-951

3) Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimajima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T. An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU. *Brain Dev* 2018; 40: 813-818.

4) Takase N, Igarashi N, Taneichi H, Yasukawa K, Honda T, Hamada H, Takanashi J. Infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2018; 390: 63-66.

5) Ishida S, Yasukawa K, Koizumi M, Abe K, Hirai N, Honda T, Sakuma S, Tada H, Takanashi J. Excitotoxicity in encephalopathy associated with STEC O-157 infection. *Brain Dev* 2018; 40: 357-360.

2. 学会発表

高梨潤一：小児神経画像診断の極意. 第 3 回小児神経学セミナー, 2018.1.6.

高梨潤一：けいれん重積型（二相性）急性脳症のあれこれ. 第 14 回塩原セミナー, 2018.1.14.

高梨潤一：小児の神経学的予後評価における画像診断の有用性. 日本小児科学会小児救急蘇生シンポジウム, 2018.5.19.

高梨潤一：T1, T2, FLAIR 画像 revisited. 第

60 回日本小児神経学会 実践教育セミナー,
2018.5.30.

高梨潤一：興奮毒性型急性脳症スペクトラ
ムの拡がり. 第 60 回日本小児神経学会.
2018.5.31.

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

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

急性脳症の長期予後に関する研究

研究分担者：山形 崇倫（自治医科大学 小児科学教室）

研究協力者：松原 優里（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）
小坂 仁（自治医科大学 小児科学教室）
阿江 竜介（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）
清水 純（とちぎリハビリテーションセンター）
小黒 範子（とちぎリハビリテーションセンター）

研究要旨

急性脳症発症後の運動・認知面の予後を明らかにするため、とちぎリハビリテーションセンターを受診した患者を対象に、診療録から後方視的に解析した。対象となった 26 人の患者のうち、21 人が発症後数ヶ月から 2 年以内に歩行可能となった。歩行可能な症例では、発症後 5 ヶ月以内に座位が可能な症例であり、このような症例では、将来的に独歩が獲得される可能性が示唆された。運動発達と認知発達との関連では、知的障害が重度であるほど、運動障害も重度であった。歩行獲得時期は、画像所見により異なり、特に前頭葉病変を認める場合には、より長い歩行獲得時間を要していた。歩行獲得後も、注意障害やコミュニケーション障害などの高次脳機能障害が認められるため、長期的なフォローを継続中である。

A . 研究目的

急性脳症は運動発達だけでなく、知的発達にも影響を及ぼす。しかし、運動・知的発達の後遺症に関する報告は少ないのが現状である。本研究では急性脳症発症後の後遺症の特徴について明らかにすることを目的とする。

B . 研究方法

対象者は、2007 年 8 月から 2017 年 4 月までの 9 年間に急性脳症後遺症による運動

障害のため、とちぎリハビリテーションセンターを初診した 26 人（基礎疾患を認めない児）とした。診療録から調査項目として性別、発症時の年齢、急性脳症の種類、病原の種類、運動発達（以下の三段階に分類；1.normal to mild:独歩レベル・2.moderate:座位レベル・3.sever:座位不可・寝たきりレベル）、知的発達(田中ビネー・新版 K 式発達検査・遠城寺式発達検査の運動発達を除いた項目の平均 DQ 値)、急性期頭部 MRI 画像、高次脳機能障害の種類を抽出した。

運動発達・知的発達・高次脳機能障害は、いずれも観察期間の最新のデータを用いた。

これらの項目を用いて、運動発達(3段階)とDQ値との関係、歩行可能者の「歩行獲得までの期間」とDQ値との関係、頭部MRI画像病変と「歩行獲得までの期間」との関係をIBM SPSS Version 25を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、とちぎリハビリテーションセンター倫理審査委員会の承認を得た。(承認番号 H28-2)

C. 研究結果

対象者は26人(男13人・女13人)で、平均発症年齢は19±11ヶ月(平均±標準偏差)、観察期間の中央値は34ヶ月(最小値9ヶ月—最大値117ヶ月)、運動発達評価時中央値は急性脳症発症後43ヶ月(最小値10ヶ月—最大値120ヶ月)、認知発達評価時中央値は急性脳症発症後22ヶ月(最小値6ヶ月—最大値120ヶ月)であった。急性脳症発症から初診までは平均2ヶ月であった。

急性脳症の種類はacute encephalopathy with biphasic seizures (AESD)が11人(42%)と多く、次いでstatus epilepticus (SE)が10人(38%)であった(表1)。平成22年度の全国実態調査(水口班)の報告との比較では、AESDとSEがやや多くみられた。病原の種類では、HHV6、インフルエンザ・RSウイルスが多く、平成22年度の全国実態調査(水口班)の報告と同様であった(表2)。

運動機能とDQ値との関連については、運動障害の程度が高いほど、DQ値は低く統計学的に負の相関がみられた($p=0.013, r=-0.481$)。AESDのみ(11人)で解析を行うと、

統計学的な有意差はないが、同様に負の相関がみられた($p=0.209, r=-0.411$)。運動障害別に顎定・座位・歩行獲得の時期を比較すると、normal or mild(歩行可能)である場合には、1~2ヶ月で顎定、3~5ヶ月で座位、6~12ヶ月で歩行が可能であり、いずれも moderate and sever(座位レベルから寝たきりレベル)よりも早く顎定や座位が獲得されていた(表3)。歩行可能であった21人の独歩獲得までの累積を観察すると、発症後2ヶ月で100%の患者に顎定がみられ、発症後5ヶ月で座位が安定、さらに発症後16ヶ月で95%の患者が歩行を獲得していた。発症後24ヶ月で歩行を獲得した患者もみられた(図1)。AESDのみに症例を限定すると、急性脳症全体と比較し、より歩行獲得に時間を要していることが明らかとなった。DQ値と歩行獲得までの時間では、DQ値が低いほど、歩行獲得に時間を要していた。急性期の画像病変と歩行獲得の時期では、前頭部に病変があると歩行獲得までに時間を要していることが明らかとなった(表4)

歩行可能な21人のうち、76%はDQ値が70以下であり、95%にコミュニケーション障害や不注意、口唇傾向などの高次脳機能障害を認めた。

D. 考察

本研究では、平成22年度全国実態調査と比較し、AESDが多いが、病原種類はほぼ同様であり、ほぼ日本の急性脳症後遺症を反映しているといえる。ただし、本研究では運動障害の後遺症を有し、リハビリテーションを受けた症例に限られ、また、MERSなどの軽症例や、逆に、死亡例や人工呼吸管理を有する最重症例は含まれていないことを考慮

する必要がある。病原の種類では、AESDのうち、RSやadenoが多い(9%)が全体の症例数が少ない(11例)ため、単純に全国実態調査と比較をすることは難しく、今後も病型とウィルスの種類による予後の違いなどの評価が必要である。

急性脳症の後遺症の発症率について、栗原らはけいれん重積型急性脳症68例のうち運動障害が25%、高次脳機能障害が75%、知的障害が85%にみられたと報告している。本研究でも、80%が歩行可能であり、高次脳機能障害が95%、知的障害が76%であり、ほぼ同様の結果である。

また、歩行獲得までの期間について、発症後5ヶ月以内に座位が可能であれば、ほぼ100%が将来的に歩行可能となる可能性が考えられた。80%の患者が発症後12ヶ月以内に歩行を獲得するが、発症後24ヶ月でも歩行可能な場合もあり、少なくとも発症から24ヶ月は長期リハビリテーションやフォローが必要といえる。

前頭部に病変があると、歩行獲得までに時間を要したが、これは杉浦らが指摘する前頭葉固有の歩容の不安定さと同様である。また、コミュニケーション障害や注意障害、口唇傾向や半側空間無視などの高次脳機能障害は持続しており、これらは病変部位の違いが関与している可能性が考えられた。

E . 結論

急性脳症後遺症で運動障害を認めた場合でも、80%が数ヶ月から数年後に歩行可能となる。また、DQ値と、運動機能障害には負の関連がみられる。歩行獲得時期は画像所見によって異なり、さらに、歩行獲得後も、高次脳機能障害に対する長期的なフォ

ローが必要と考えられ、検討を継続している。

F . 研究発表

1. 論文発表

Yuri Matsubara, Hitoshi Osaka, Takanori Yamagara, Ryusuke Ae, Jun Shimizu, Noriko Oguro. Long-term outcomes in moter and coginitive impairment with acute encephalopathy. Brain and Developmnet 2018;40:807-812

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

5%、高次脳機能障害が75%、知的障害が85%にみられたと報告している。本研究でも、80%が歩行可能であり、高次脳機能障害が95%、知的障害が76%であり、ほぼ同様の結果である。

また、歩行獲得までの期間について、発症後5ヶ月以内に座位が可能であれば、ほぼ100%が将来的に歩行可能となる可能性が考えられた。80%の患者が発症後12ヶ月以内に歩行を獲得するが、発症後24ヶ月でも歩行可能な場合もあり、少なくとも発症から24ヶ月は長期リハビリテーションやフォローが必要といえる。

前頭部に病変があると、歩行獲得までに時間を要したが、これは杉浦らが指摘する前頭葉固有の歩容の不安定さと同様である。また、コミュニケーション障害や注意障害、口唇傾向や半側空間無視などの高次脳機能障害は持続しており、これらは病変部位の違いが関与している可能性が考えられた。

E . 結論

急性脳症後遺症で運動障害を認めた場合でも、80%が数ヶ月から数年後に歩行可能となる。また、DQ値と、運動機能障害には負の関連がみられる。歩行獲得時期は画像所見によって異なり、さらに、歩行獲得後も、高次脳機能障害に対する長期的なフォローが必要と考えられ、検討を継続している。

F . 研究発表

1. 論文発表

Yuri Matsubara, Hitoshi Osaka, Takan

ori Yamagara, Ryusuke Ae, Jun Shimizu, Noriko Oguro. Long-term outcomes in moter and coginitive impairment with acute encephalopathy. Brain and Development 2018;40:807-812

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

表1 急性脳症の種類

| | 本研究 | 水口班 |
|--------------|---------|----------|
| AESD | 42%(11) | 29%(282) |
| SE | 38%(10) | 0% |
| HHES | 8%(2) | 0% |
| ANE | 4%(1) | 4%(39) |
| unclassified | 8%(2) | 44%(433) |
| MERS | 0% | 16%(153) |

AESD : acute encephalopathy with biphasic seizures,
 SE : status epilepticus, HHES : hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome ,
 ANE : acute necrotizing encephalopathy

表2 病原の種類

| | 本研究(n=26) | 本研究 (AESD:n=11) | 水口班(n=983) | 水口班(AESD:n=282) |
|------------|-----------|----------------------|------------|-----------------|
| HHV6 | 11%(3) | 27%(3) | 17%(168) | 38%(108) |
| influenza | 11%(3) | 9%(1) | 27%(263) | 10%(27) |
| RS virus | 8%(2) | 9%(1) | 2%(17) | 1%(4) |
| adeno | 4%(1) | 9%(1) | 1% | 1% |
| coxsakie | 4%(1) | 0% | 1% | 1% |
| rhino | 4%(1) | 0% | 0% | 0% |
| parvo | 4%(1) | 9%(1) | 0% | 0% |
| unknown | 54%(14) | 44%(4) | 41% | 43% |
| rota | 0% | 0% | 4%(40) | 2%(4) |
| bacterial | 0% | 0% | 2%(16) | 0% |
| mumps | 0% | 0% | 1%(9) | 0% |
| mycoplasma | 0% | 0% | 1%(9) | 0% |

表3 顎定・座位・歩行の時期と運動機能(n=26)

| Motor function levels | Motor dysfunction severity | |
|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| | Normal or mild (n = 21) | Moderate and severe (n = 5) |
| | Mean ± standard deviation (months) | |
| Head control | 1.2 ± 0.4 | 9.5 ± 9.7* ¹ |
| Sitting | 2.6 ± 1.4 | 15* ² |
| Walking | 6.4 ± 5.9 | Not available* ³ |

*¹ One of five patients did not exhibit head control.

*² One of five patients could sit without any support 15 months after onset.

*³ None of the moderate and severe patients could walk in the follow-up periods.

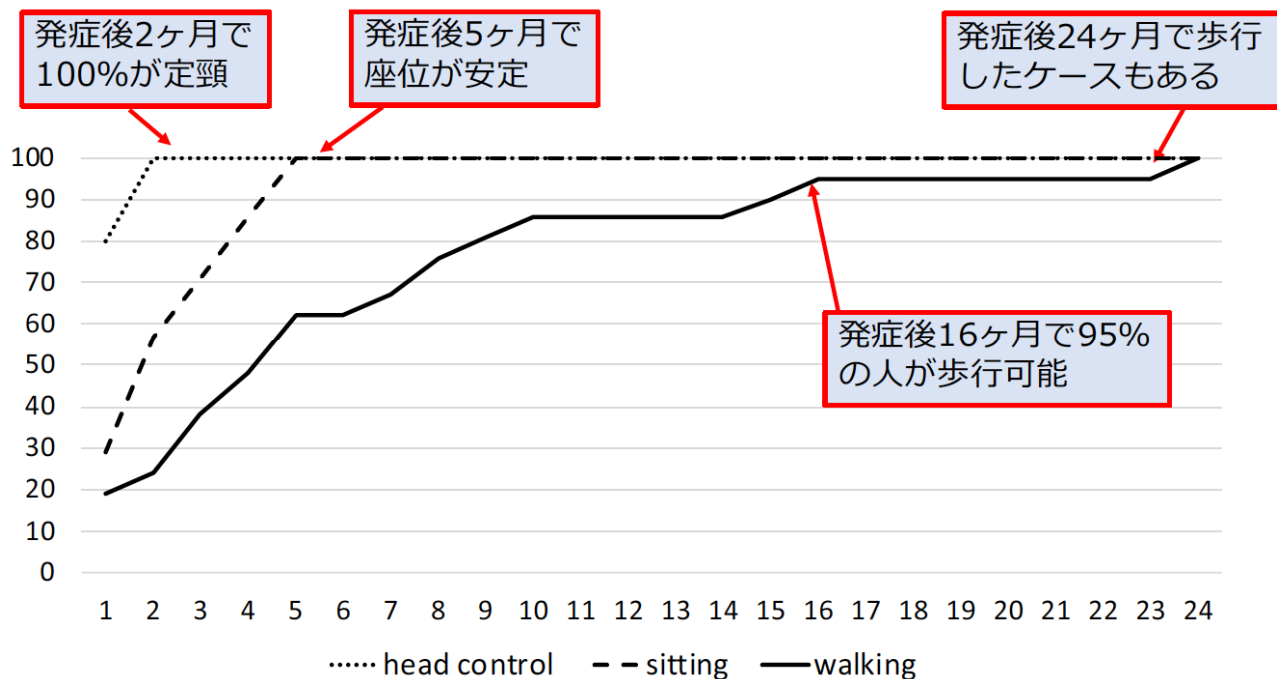
表4 急性期MRI頭部画像病変と歩行獲得までの時期 (n=21)

| Brain regions* ¹ | No. | (%) | Mean ± standard deviation (months) |
|-----------------------------|-------|-----|------------------------------------|
| Frontal lobe | 9(0) | 43 | 6.9 ± 7.7 |
| Hippocampus | 4(1) | 19 | 6.7 ± 2.3 |
| Occipital lobe | 11(3) | 52 | 5.2 ± 4.1 |
| Parietal lobe | 7(0) | 33 | 4.1 ± 5.0 |
| Temporal lobe | 3(0) | 14 | 3.3 ± 2.1 |

Total number and percentages do not add up to exactly 21 and 100%, respectively, because of including overlapping damaged regions in a patient.

*¹ High intensity or bright tree appearance in MRI

図1 歩行可能な21人の定額・座位・独歩獲得時期の累積



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

急性脳炎・脳症 Web 登録システムの構築に向けた基盤的研究

研究分担者 佐久間 啓

公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 プロジェクトリーダー

研究要旨

急性脳症の研究を効率的に推進するために、Web 登録システムによる症例レジストリ・試料レポジトリの構築を試みた。稀少難病研究のためのレジストリ/レポジトリに関する現状について調査した結果、難病プラットフォーム事業のシステムが最適であるもののコスト面での問題が残り、実現可能な方法を模索する必要があることがわかった。また試験的に小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリを構築した。今後はシステムに関する技術的な問題を解決しつつ、持続可能な急性脳症 Web 症例登録システムの構築を目指したい。

A . 研究目的

急性脳症の罹病率は1年あたり400～700人と推定されている。急性脳症はいくつかの症候群に分類され、その中ではけいれん重積型急性脳症の頻度が比較的高いが、難治頻回部分発作重積型急性脳炎は年間発症が20人前後と推定され極めて稀である。このような稀少難病の研究を効率的に推進するためには、全国規模のレジストリを構築して症例の集積をはかる必要がある。さらに試料レポジトリを有機的に関連させることで病態解明に向けた研究が進むと期待される。しかし急性脳症においてはこのようなシステムはなく、これが大規模な臨床研究を行う際の障壁となっている。そこで本研究では急性脳炎・脳症 Web 登録システム

を構築することを念頭に、問題点を整理して最適な方法を検討した。また試験的に小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリの構築を行った。

B . 研究方法

稀少難病研究のための症例レジストリと試料レポジトリに関する現状を調査し、厚生労働省と日本医療開発研究機構の考え方を基本としていくつかの方法について長所/短所や実現可能性について検討した。また我々が実施している小児の炎症性神経疾患に関する臨床研究で症例登録システムを改変し、急性脳症の Web 登録システムへの発展が可能な形での症例レジストリ・試料レポジトリの構築を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は東京都医学総合研究所の倫理審査を受け承認されている(承認番号 18-3)。

C . 研究結果

1) 稀少難病研究のための症例レジストリと試料レポジトリに関する現状

現在の稀少難病に関する研究は、厚生労働省による難治性疾患政策研究事業(約100班)と日本医療研究開発機構による難治性疾患実用化研究事業(約200班)が中心となり、両者の連携をはかることで疾患の実態把握から病態解明・新規治療法開発まで一貫性を持った研究を行うための基盤が整備されている。これらの研究基盤の一環として難病プラットフォーム事業が行われており、難病に関する膨大な情報を統合することで臨床研究を支援しようとする取り組みが行われている。レジストリ研究に対する支援としては、RAre Disease DAta Registry of Japan (RADDAR-J)があり、研究計画の策定からレジストリの立ち上げ・運用までを一貫してサポートするシステムが提唱されている。症例登録システムは登録作業の効率化やデータの質の向上という観点からWebベースのシステムが望ましいが、セキュリティ等の問題から個別にシステムを立ち上げるのは非効率的である。このことからRADDAR-Jというシステムは非常に有効と考えられるが、現時点ではコスト等の問題から全ての研究班が導入可能という状態にはなっていない。そこで代替法として大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN)のインターネット医学研究データセンター - Internet Data and Information Center

r for Medical Research (INDICE) による症例登録システムなどを活用することが考えられた。このシステムは100症例以下の予定症例登録件数でも利用可能であり、フリーソフトで利用登録手続き等が不要など利便性という点でも優れている。

2) 小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリの構築

我々は全国約60の医療機関との多施設共同研究により小児の炎症性神経疾患に関する臨床研究を行っている。具体的には該当する症例を共同研究機関から集積し、血液や脳脊髄液などの試料を用いて自己抗体や各種バイオマーカーの解析を行い、臨床診断の補助を行うとともに病態解明を目指すというものである。本研究は全国の主要な医療機関のうちかなりの割合を網羅していることから、症例登録システムを確立することで急性脳症を含めた全国規模のレジストリを構築するための土台になりうると考えた。現時点ではWebシステムは導入していないものの、入力/ラベル出力システムを自動化することにより効率化が図られた上、検索・症例と試料の照合等が容易に行えるようになった。

D . 考察

本研究により稀少難病研究のためのWeb症例登録システムの構築に向けた課題が整理され、実現可能な方法が見出された。今後は現在の小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリを発展させる形で急性脳症Web症例登録システムの確立を目指したい。

今後解決すべき課題もいくつか存在する。

臨床研究を進める上で重要な情報の一つとして、画像データ等の集積を可能にすることが望まれる。Web 症例登録システムと試料レポジトリとの連関についても技術的な問題が残っている。システムの継続性を担保するためには、データシェアリングと二次利用についても考慮しなければならない。また将来的な難病プラットフォームレジストリへのデータ移行も念頭に置いたシステムの構築が望まれる。

E . 結論

稀少難病研究のための Web 症例登録システムの構築に向けた課題を整理し、第一段階として小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリの構築を行った。今後はこれらの成果を基盤として急性脳症 Web 症例登録システムの構築を目指す。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura R, Yamazaki S, Ohashi T, Magara S, Tohyama J, Sakuma H, Hayashi M, Saitoh A. Neuropsychiatric Disorder Associated with Group G Streptococcus Infection. Case Rep Pediatr. 2018; 6047318.
- 2) Takanashi JI, Yasukawa K, Murofushi Y, Masunaga A, Sakuma H, Hayashi M. Loss of myelinated axons and astrocytosis in an autopsy case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Brain Dev. 2018; 40: 947-951.
- 3) Omae T, Saito Y, Tsuchie H, Ohno K, Maegaki Y, Sakuma H.

Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. Brain Dev 2018; 40: 361-365

- 4) Ishida S, Yasukawa K, Koizumi M, Abe K, Hirai N, Honda T, Sakuma H, Tada H, Takanashi JI. Excitotoxicity in encephalopathy associated with STEC 0-157 infection. Brain Dev. 2018; 40: 357-360.

2. 学会発表

- 1) Sakuma H. Autoantibodies and Pathogenic Mechanisms in Autoimmune Epilepsy. 16th Asian and Oceanian Congress of Neurology. 2018.11.8-11 (11.9). Seoul, Korea.
- 2) Sakuma H. Diagnostic laboratory testing for immune-mediated neurological disorders. The 22th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. 2018.5.26-27 (5.26). Taipei, Taiwan
- 3) Sakuma H. Pediatric demyelinating disorders associated with autoantibody to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) The 22th Annual & Scientific Meeting of Taiwan Child Neurology Society. 2018.5.26-27 (5.27). Taipei, Taiwan
- 4) 佐久間啓. 急性脳炎・脳症とてんかん発生機序 . 企画セッション「急性脳炎・脳症への対応」. 第52回日本てんかん学会学術集会 2018.10.25-27 (10.27). 横浜
- 5) 佐久間啓. 「小児急性脳症診療ガイドラ

イン」を読み解く .第32回日本小児救急医学
会学術集会 2018.6.1-3 (6.3). つくば

6) 佐久間啓 .脳症と神経炎症-難治頻回部
分発作重積型脳炎を中心に：シンポジウム
「急性脳症の最新知見」.第60回日本小児神
経学会学術集会 2018.5.29-31 (5.31). 幕
張

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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

結節性硬化症に合併する急性脳症の臨床像に関する研究

研究分担者 奥村 彰久 愛知医科大学医学部小児科学講座・教授

研究要旨

結節性硬化症における急性脳症については現在まで報告が少なく、その実態は不明である。本研究では、結節性硬化症における重篤なけいれん重積を伴う急性脳症の臨床像を明らかにするために全国調査を行った。症例を小児神経科医のメーリングリストを通じて収集し、11例の臨床情報を得ることができた。発症年齢は4歳未満が多く、熱性けいれん重積およびスパズムの既往が極めて高率であった。脳症の経過は一相性であり、画像では皮質および皮質下白質の浮腫が特徴的であった。予後は不良であり、死亡または重度後障害の症例が過半数を占めた。調査結果から、結節性硬化症の患児では熱性けいれん重積やスパズムの既往が急性脳症のリスクになる可能性が示唆された。急性脳症の発症は予測しがたく、標準的な治療の効果は限定的であった。

A．研究目的

結節性硬化症（TSC）は高率にてんかんを合併することがよく知られている。しかし、急性脳症の合併については、現在まで報告は限られている。我々は、1歳のTSC児において発熱に伴って重篤なけいれん重積を伴う急性脳症を発症し死亡した症例を経験した。文献では同様の症例報告は稀であるが、小児神経科医のメーリングリスト（蔵王セミナーメーリングリスト）を通じて問いかけたところ TSC における急性脳症の症例の存在が確認された。本研究の目的は、TSC における重篤なけいれん重積を

伴う急性脳症の臨床像を明らかにすることである。

B．研究方法

本研究の対象は、TSC と臨床的に診断されている児のうち、重篤なけいれん重積を伴う急性脳症を合併した症例である。TSC の診断は、各施設で日本皮膚科学会の「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」に基づいて行われ、全例 definite TSC の基準を満たしていた。本研究における重篤なけいれん重積を伴う急性脳症の定義は、1) 発熱に伴って発症す

る、2) 2種類以上の十分量の抗てんかん薬の静脈内投与によって頓挫できないけいれん重積、3) けいれん重積が抑制された後も24時間以上持続する、の3条件を全て満たしたものとした。

蔵王セミナーメーリングリストを通じ、上記の条件を満たす症例の情報提供を呼び掛けたところ、8施設から11例の情報提供を得た。これらの症例について、経過サマリ・検査データ・画像所見などを収集した。

(倫理面への配慮)

本研究については、愛知医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行した。本研究では臨床情報を収集するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報、匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。本研究の情報を愛知医科大学病院のホームページに掲載し、オプトアウトの機会を提供した。

C. 研究結果

表1に、11例の背景を示す。発症時の年齢は16~52か月で、1例を除き満4歳未満であった。男女比は5:6であった。熱性けいれんの既往を5例に認め、全例で熱性けいれん重積の既往を認めた。1例を除きてんかんの既往があり、そのうち9例にスパズムの既往を認めた。

急性脳症の臨床像を表2に示す。急性脳症は全例で発熱から24時間以内に出現していた。発症のパターンは全例で共通しており、他の神経症状の先行はなくけいれん重

積で発症していた。けいれん重積は少なくとも30分以上は持続していた。けいれん重積が抗てんかん薬によって頓挫した後は、全例で深昏睡に陥り、二相性の経過を呈した症例は認めなかった。

発症時の検査所見では、軽度の逸脱酵素(AST・ALT・LD・CK)の上昇を認める症例が少なくないが、重篤な異常値を呈した症例はなかった。一方、血糖値は測定された5例の全例で200mg/dL以上の高血糖を認めた。画像所見では、大脳半球の広範な領域に皮質および皮質下白質に優位な浮腫を認めた。

治療では、ステロイドパルス療法が8例に、免疫グロブリン療法が3例に、低体温療法が3例に施行された。また、全例で人工換気を含む集中治療が施行された。転帰は、死亡1例、重度後障害6例、軽度後障害1例であった。

D. 考察

今回の調査結果から、TSC患児では頻度は高くないが発熱に伴って重篤なけいれん重積を伴う急性脳症を発症する症例が存在することが明らかになった。また、その臨床像を明らかにすることができた。

症例の背景では、ほとんどの症例が4歳未満であるとともに、熱性けいれん重積の既往がある児が多かったが特徴的であった。発症年齢については、感染症に罹患する機会が多いことと、年齢が低いことに関連するけいれん親和性の関与が想定される。一方、熱性けいれん重積の既往が11例

中5例と一般人口に比べて著しく高率であったことは注目に値する。現在まで、TSCが熱性けいれん重積のリスクを高める報告はない。したがって、今回の調査で熱性けいれん重積がきわめて高率であったことは、急性脳症を合併したTSC症例では、*TSC1/TSC2*とは異なる遺伝学的因子がけいれん重積の発症と関与している可能性が示唆される。遺伝学的因子の解明については今後の研究が必要であるが、TSC症例が熱性けいれん重積を起こした場合、その後の急性脳症の発症に注意する必要があると考える。また、てんかん、特にスパズムの既往が11例中9例と高率であったことも注目される。スパズムの既往もTSC症例における脳症発症のリスク因子である可能性が示唆される。

急性脳症の発症は全例で発熱の出現後24時間以内であり、他の神経症状の先行がない突然のけいれん重積で発症したことが特徴であった。このことは、急性脳症の発症予測が困難であることを示す。また、入院時の検査値では著明な異常値を呈することはなく、発症後早期に脳症の重症度を検査値に基づいて予測することの困難さが窺われた。一方、測定されている症例数は限られていたが、高血糖が高率であったことは興味深い。我々のノロウイルス感染に伴う急性脳症の調査では、血糖値の異常が予後不良と関連していた。このことから、高血糖は発症後早期に脳症の重症度を推定する

のに有用な可能性があると思われた。

TSC児に合併した急性脳症の臨床経過は概ね類似していた。けいれん重積が抗てんかん薬によって頓挫された後も深昏睡に陥り、一相性の経過を辿った。頭部MRIでは、皮質および皮質下白質優位の浮腫性変化が特徴であった。この経過は、いわゆるけいれん重積型二相性脳症とは異なっており、画像所見でも明瞭なcentral sparingを欠く症例が多かった。したがって、TSC児における急性脳症の病因も、けいれん重積型二相性脳症とは異なっていることが推定される。もちろんけいれん重積による興奮毒性の関与も否定することはできないが、高サイトカイン血症などの関与も考えられる。今後はサイトカインなどの液性因子を網羅的かつ経時的に解析するような研究が必要であろう。

治療では、急性脳症の標準的治療であるステロイドパルス療法や免疫グロブリン療法に加えて低体温療法などを施行された症例が散見されたが、重度後障害および死亡が高率であり効果は十分であったとは言えない。有効なけいれん重積の管理や脳保護療法を開発することが望まれる。

E . 結論

TSC児における重篤なけいれん重積を伴う急性脳症の臨床像を調査した。発症年齢は4歳未満が高率であり、熱性けいれん重積およびスパズムの既往が極めて高率であった。脳症の経過は一相性であり、画像では皮質および皮質下白質の浮腫が特徴的で

あった。予後は不良であり、有効な治療法の開発が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

Okumura A. Electroencephalography in Children with Acute Encephalopathy/Encephalitis. In: Yamonouchi H, Moshe SL, Okumura A, editors. Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders. Elsevier: St.Louis 2018: 63-70.

Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Ann Neurol* 2018; 83(1): 98–106.

Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Hanaoka N, Kusunoki S, Takahashi T, Oishi K, Tanaka-Taya K. Clinical Features of Acute Flaccid Myelitis Temporally Associated with an Enterovirus D68 Outbreak: Results of a Nationwide Survey of Acute Flaccid Paralysis in Japan, August-December 2015. *Clin Infect Dis* 2018; 66(5): 653-664.

Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S. A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous

movements, hypotonia, and dystonic features. *Brain Dev* 2018; 40(10): 926-930.

Muto T, Nago N, Kurahashi H, Minagawa H, Okumura A. A One-Month-Old Boy With a Seizure During a Febrile Illness. *Clin Pediatr* 2018; 57(3): 355-357 .

Hatanaka M, Shimakawa S, Okumura A, Natsume J, Fukui M, Nomura S, Kashiwagi M, Tamai H. The efficacy of adrenocorticotrophic hormone in a girl with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Brain Dev* 2018; 40(3): 247–250.

Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018; 9: 139–149.

Hattori F, Kawamura Y, Kawada JI, Kojima S, Natsume J, Ito K, Saito S, Kitagawa Y, Okumura A, Yoshikawa T. Survey of rotavirus-associated severe complications in Aichi Prefecture. *Pediatr Int* 2018; 60(3): 259-263.

Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Okumura A. The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures. *Brain Dev* 2019; 41(1): 72-76.

Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev* 2019; 41(3): 263-270.

2. 学会発表

奥村彰久．小児急性脳症診療ガイドラインのポイント．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.5.31.

牧祐輝、田中雅大、岡井佑、坂口陽子、山啓之、大野敦子、中田智彦、深沢達也、辻健史、城所博之、久保田哲夫、奥村彰久、齋藤伸治、夏目淳．東海地区におけるbright tree appearanceを呈する急性脳症の9年間の発症状況．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.5.31.

檜原翔、深沢達也、久保田哲夫、根岸豊、山本啓之、齋藤伸治、奥村彰久、夏目淳．けいれん重積型急性脳症(AESD)予測スコアの妥当性．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.5.31.

沼本真吾、倉橋宏和、佐久間肇、奥村彰久治療抵抗性有熱時けいれん重積を来した結節性硬化症の1例．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.6.1.

嶋泰樹、奥村彰久、安部信平、池野充、清水俊明．本邦におけるノロウイルス関連脳炎・脳症 全国調査の報告．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.6.1.
倉橋宏和、東慶輝、増田章男、奥野達矢、

中原絵理、今村卓司、齋藤真木子、水口雅、大野欽司 奥村彰久．脳梁膨大部病変をもつ軽症脳症におけるMYRF遺伝子バリエーション．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.6.1.

奥村彰久．小児の急性脳症 Up to Date．第25回日本小児高血圧研究会、名古屋、2018.9.16

奥村彰久．小児の急性脳症 Up to Date．第47回西濃小児科医会学術講演会、大垣、2018.10.14.

奥村彰久．エンテロウイルスD68流行期の急性弛緩性脊髄炎の臨床像と画像所見．第23回日本神経感染症学会学術大会、東京、2018.10.20.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1．症例の背景

| 症例 | 月齢 | 性 | FS の既往 | FS 重積の既往 | てんかんの既往 | スパズムの既往 |
|----|----|---|--------|----------|---------|---------|
| 1 | 23 | 男 | あり | あり | あり | あり |
| 2 | 46 | 男 | なし | なし | あり | あり |
| 3 | 16 | 男 | なし | なし | あり | あり |
| 4 | 17 | 男 | あり | あり | あり | あり |
| 5 | 29 | 女 | あり | あり | あり | あり |
| 6 | 22 | 女 | なし | なし | なし | なし |
| 7 | 21 | 女 | なし | なし | あり | あり |
| 8 | 22 | 女 | なし | なし | あり | あり |
| 9 | 34 | 男 | あり | あり | あり | あり |
| 10 | 52 | 女 | あり | あり | あり | なし |
| 11 | 16 | 女 | なし | なし | あり | あり |

FS:熱性けいれん

表2．急性脳症の臨床像

| 症例 | 発熱から 発症 まで | けいれんの 持続 | 意識障害 | mPSL パ ル ス | IVIG | 低体温 療 法 | MV | 転帰 |
|----|------------------|-------------|------|---------------------|------|---------------|----|------|
| 1 | 24時間 | 30分 | 深昏睡 | 有 | 無 | 無 | 有 | 死亡 |
| 2 | 3時間 | 70分 | 深昏睡 | 無 | 無 | 無 | 有 | 重度障害 |
| 3 | 0時間 | 80分 | 深昏睡 | 無 | 無 | 無 | 有 | 重度障害 |
| 4 | 4時間 | 60分 | 深昏睡 | 有 | 有 | 有 | 有 | 重度障害 |
| 5 | 24時間 | 不明 | 深昏睡 | 有 | 無 | 無 | 有 | 重度障害 |
| 6 | 10時間 | 90分 | 深昏睡 | 有 | 有 | 無 | 有 | 重度障害 |
| 7 | 6時間 | 115分 | 深昏睡 | 有 | 無 | 無 | 有 | 軽度障害 |
| 8 | 8時間 | 不明 | 深昏睡 | 有 | 無 | 無 | 有 | 軽度障害 |

| | | | | | | | | |
|----|------|-----|-----|---|---|---|---|------|
| 9 | 10時間 | 30分 | 深昏睡 | 無 | 無 | 有 | 有 | 軽度障害 |
| 10 | 4時間 | 50分 | 深昏睡 | 有 | 無 | 有 | 有 | 重度障害 |
| 11 | 3時間 | 80分 | 深昏睡 | 有 | 有 | 無 | 有 | 軽度障害 |

mPSL : メチルプレドニソロン、IVIG : 免疫グロブリン療法、MV : 人工換気

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

1 . 前方視的研究に資する基礎的データを得るため、後方視的研究で入院を要する熱性けいれん発症時間の日内変動、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、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。
．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った。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。

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。SICF 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。

．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

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。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。

SICF 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。

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、富岡和美、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、富岡和美、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、富岡和美、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．富岡和美、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、富岡和美、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

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

チャンネル遺伝子変異に合併する脳症に関する研究

研究分担者 石井 敦士 福岡大学医学部小児科・講師

研究要旨

Dravet 症候群は、乳幼児期発症の発達性およびてんかん性脳症の一つで、他のてんかんに比較して高率に急性脳症を発症することが知られている。約 70%で電位依存性ナトリウムイオンチャンネル(Nav1.1)のサブユニットをコードする *SCN1A* 遺伝子に病的バリエーションをもつ。急性脳症においても *SCN1A* 遺伝子の異常や多型の関与が報告されており、遺伝子背景の関連性がみられる。今回、Dravet 症候群に対して *SCN1A* 以外のチャンネル遺伝子の異常を探索した。Dravet 症候群 49 症例中、合計 23 症例で病的バリエーションを同定した。17 症例は *SCN1A* 遺伝子に認め、他は 2 症例がプロトカドヘリン 19 をコードする *PCDH19* 遺伝子、残り 4 症例で各々カリウムイオンチャンネル (*KCNA2*)、GABA_A 受容体 1 サブユニット (*GABRA1*)、ATP 感受性 Na⁺/K⁺ チャンネル 2 サブユニット (*ATP1A2*)、グアニンヌクレオチド交換因子 (*IQSEC2*) の異常を認めた。イオンチャンネルをコードする *KCNA2*、*GABRA1*、*ATP1A2* 遺伝子も、急性脳症の病態に関与する可能性が示唆される。

A . 研究目的

急性脳症に至る原因としていくつかの基礎疾患が知られている。Dravet 症候群は、乳幼児期発症の発達性およびてんかん性脳症の一つである。他のてんかんに比較して高率に急性脳症を発症することが知られている。既に、電位依存性ナトリウムイオンチャンネル (Nav1.1) のサブユニットをコードする *SCN1A* 遺伝子異常が病因として知られている。Dravet 症候群の約 70%が、

SCN1A 遺伝子に病的バリエーションをもつが、*SCN1A* 遺伝子異常を持たない Dravet 症候群での遺伝子異常の同定と、関連性を目的とする。

B . 研究方法

共同研究施設より遺伝子解析依頼を受けた、てんかん症例のうち臨床的に Dravet 症候群と診断された 49 症例を抽出した。抹消リンパ球より抽出されたゲノム DNA を用いて、

てんかん関連の 114 遺伝子のエクソンを含む領域にプローブを設計しライブラリを作成した。次世代シーケンサーMiseq(イリミナ社)でシーケンスを行い、fastq file を参照ゲノム配列 hg19 を使用してバリエーションを抽出した vcf file を作成した。Annotation は ANNOVAR を使用し、1000 genome, ExAC データベースで新規バリエーションを抽出し、SIFT、PolyPhen2、CADD スコアで有害性が予測されるバリエーションを候補とした。候補バリエーションに対して、両親のゲノム DNA でバリエーションの有無を PCR サンガー法で確認し、新生バリエーションを病的バリエーションとした。

(倫理面への配慮)

本研究は福岡大学医の倫理での承認のもと、書面で説明し、両親と患児代理として両親の同意を書面で得て実施した。

C . 研究結果

Dravet症候群49症例に対してナトリウムイオンチャンネル、カリウムイオンチャンネル、カルシウムイオンチャンネル、GABA受容体といったチャンネル、トランスポータを含む114種類のとんかん関連遺伝子に対して次世代シーケンサーでパネルシーケンスを行った。その結果、合計23症例で病的バリエーションを同定した。17症例は*SCN1A*遺伝子に認め、他は2症例がプロトカドヘリン19をコードする*PCDH19*遺伝子、残り4症例で各々カリウムイオンチャンネル(*KCNA2*)、GABA_A受容体 1サブユニット(*GABRA1*)、ATP 感受性 Na⁺/K⁺ チャンネル 2 サブユニット(*ATP1A2*)、グアニンヌクレオチド交換因子(*IQSEC2*)の異常を認めた。

D . 考察

Nav1.1 以外のチャンネルの異常によって生じる表現型は Nav1.1 の異常で生じる Dravet 症候群と酷似しており区別はできない。また、Dravet 症候群では薬剤への反応もカルバマゼピン、フェニトイン、ラモトリギンといったナトリウムイオンチャンネルブロッカーで増悪するが、効果がある薬剤は一定ではない。原因となる遺伝子の違いが、薬剤に対する反応の違いを生じている可能性が予測される。また、急性脳症で*SCN1A* 遺伝子の病的バリエーションや多型が報告されており、今回同定したイオンチャンネルをコードする*KCNA2*、*GABRA1*、*ATP1A2* 遺伝子も、急性脳症の病態に関与する可能性が示唆される。

E . 結論

114 種類のとんかん関連遺伝子のパネルシーケンスで Dravet 症候群 49 症例のうち、17 症例 (35%) に *SCN1A* 遺伝子異常を同定した。残り 6 症例のうち 3 症例でイオンチャンネルをコードする遺伝子 (*KCNA2*、*GABRA1*、*ATP1A2*) に病的バリエーションを認めた。これらのチャンネルの神経細胞での相互関係を検証することにより Dravet 症候群と急性脳症の関連性の解明が期待された。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, et al. Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutations. *Epileptic disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. 2019;21(1):48-54.

2) Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, et al. Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS). *Seizure*. 2019; 65:118-23.

3) Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, et al. A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features. *Brain & development*. 2018;40(10):926-30.

2. 学会発表

1) Genetics in Epilepsy - Genetic

diagnosis for DEE. Atsushi Ishii. International KEC Meeting 2018 (June 15, 2018, Seoul)

2) Dravet syndrome - Phenotype and genotype correlation in Dravet syndrome. Atsushi Ishii. 12th Asian and Oceanian Epilepsy Congress (July 1, 2018, Bali)

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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 |
|-----------------------------------|--|--|---|-------------|-----------|------|---------|
| Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. | Classification and epidemiology of acute encephalopathy. | Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A(Eds) | Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders. | Elsevier | St. Louis | 2018 | 5-10 |
| Okumura A | Electroencephalography in children with acute encephalopathy/encephalitis. | Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A(Eds) | Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders. | Elsevier | St. Louis | 2018 | 63-70 |
| Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. | Acute necrotizing encephalopathy. | Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A(Eds) | Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders. | Elsevier | St. Louis | 2018 | 87-92 |
| 水口雅. | [小児科疾患] 小児急性脳症. | 門脇孝, 小室一成, 宮地良樹(監修) | 日常診療に活かす診療ガイドラインUP-TO-DATE 2018-2019 | メディカールレビュー社 | 東京 | 2018 | 951-953 |

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 |
|--|--|----------------------------------|-------|---------|------|
| Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. | MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. | Annals of Neurology | 83(1) | 98-106 | 2018 |
| Kobayashi Y, Kanazawa H, Hoshino A, Takamatsu R, Watanabe R, Hoshi K, Ishii W, Yahikozawa H, Mizuguchi M, Sato S. | Acute necrotizing encephalopathy and acylcarnitine palmitoyltransferase 2 variant in an adult. | Journal of Clinical Neuroscience | 61 | 264-266 | 2019 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------|-------|---------|------|
| Takanashi J, Yasukawa K, Murofushi Y, Masunaga A, Sakuma H, Hayashi M. | Loss of myelinated axons and astrocytosis in an autopsy case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. | Brain Dev | 40 | 947-951 | 2018 |
| Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimojima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T. | An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU. | Brain Dev | 40 | 813-818 | 2018 |
| Takase N, Igarashi N, Taneichi H, Yasukawa K, Honda T, Hamada H, Takanashi J. | Infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion. | J Neurol Sci | 390 | 63-66 | 2018 |
| Ishida S, Yasukawa K, Koizumi M, Abe K, Hirai N, Honda T, Sakuma S, Tada H, Takanashi J. | Excitotoxicity in encephalopathy associated with STEC O-157 infection. | Brain Dev | 40 | 357-360 | 2018 |
| Matsubara Y, Osaka H, Yamagata T, Ae R, Shimizu J, Oguro N. | Long-term outcomes in motor and cognitive impairment with acute encephalopathy. | Brain Dev | 40(9) | 807-812 | 2018 |
| 清水 優輝, 颯佐 かおり, 阿部 裕一, 盛田 英司, 大竹 明, 山内 秀雄. | Cefteram Pivoxilによる二次性カルニチン欠損に伴う急性脳症の一例. 日本小児放射線学会雑誌 | 日本小児放射線学会雑誌 | 35(1) | 56-60 | 2019 |
| Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Hanaoka N, Kusunoki S, Takahashi T, Oishi K, Tanaka-Taya K. | Clinical features of acute flaccid paralysis is temporally associated with an Enterovirus D68 outbreak: results of a nationwide survey of acute flaccid paralysis in Japan, August-December 2015. | Clin Infect Dis | 66(5) | 653-664 | 2018 |

| | | | | | |
|---|---|-----------------------|--------|---------|------|
| Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Isoe S, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S. | A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features. | Brain Dev | 40(10) | 926-930 | 2018 |
| Muto T, Nago N, Kurahashi H, Minagawa H, Okumura A. | A one-month-old boy with a seizure during a febrile illness. | Clin Pediatr | 57(3) | 355-357 | 2018 |
| Hatanaka M, Shimakawa S, Okumura A, Natsume J, Fukui M, Nomura S, Kashiwagi M, Tamai H. | The efficacy of adrenocorticotrophic hormone in a girl with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. | Brain Dev | 40(3) | 247-250 | 2018 |
| Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. | Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. | Clin Exp Neuroimmunol | 9 | 139-149 | 2018 |
| Hattori F, Kawamura Y, Kawada JI, Kojima S, Numatsume J, Ito K, Saito S, Kitagawa Y, Okumura A, Yoshikawa T. | Survey of rotavirus-associated severe complications in Aichi Prefecture. | Pediatr Int | 60(3) | 259-263 | 2018 |
| Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Okumura A. | The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures. | Brain Dev | 41(1) | 72-76 | 2019 |
| Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. | A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. | Brain Dev | 41(3) | 263-270 | 2019 |
| Omae T, Sakuma H, et al. | Cytokine/chemokine elevation during the transition phase from HSV encephalitis to autoimmune anti-NMDA receptor encephalitis. | Brain Dev | 40 | 361-365 | 2018 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------|----|----------|------|
| Yamauchi H, Nagase H, Ishida Y, Toyoshima D, Maruyama A, Tomioka K, Tanaka T, Nishiyama M, Fujita 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. | 80 | 280-284 | 2018 |
| Tomioka K, Nagase H, Tanaka T, Nishiyama M, Yamauchi 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. | 40 | 552-557 | 2018 |
| Nishiyama M, Nagase H, Tomioka K, Tanaka T, Yamauchi 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. | 40 | 884-890 | 2018 |
| Yamauchi 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. | | in press | |

平成31年 9月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大
所属研究機関長 職名 総長
氏名 五神

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 教授
(氏名・フリガナ) 水口 雅 (ミズグチ マサシ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京大学大学院医学系研究科 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京大学大学院医学系研究科 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年2月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 豊島 良

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部・脳神経医科学講座・脳神経小児科学分野・教授
（氏名・フリガナ） 前垣 義弘・マエガキ ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 鳥取大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 助教
(氏名・フリガナ) 星野 愛 (ホシノ アイ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京大学大学院医学系研究科 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京大学大学院医学系研究科 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部・教授
 （氏名・フリガナ） 山内秀雄・ヤマノウチヒデオ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ） |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ） |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ） |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ） |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 吉岡 俊正

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 八千代医療センター・教授
(氏名・フリガナ) 高梨 潤一・タカナシ ジュンイチ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査(※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京女子医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京女子医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|--|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関 :) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由 :) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容 :) |

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 学校法人自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利権管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部・教授
（氏名・フリガナ）山形 崇倫 ・ ヤマガタ タカノリ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入（※1） | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査（※2） |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 学校法人自治医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3） | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 学校法人自治医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：) |

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 (公財)東京都医学総合研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 田中 啓二

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳発達・神経再生研究分野 プロジェクトリーダー
(氏名・フリガナ) 佐久間 啓 (サクマ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 東京都医学総合研究所 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤 啓二

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利用について

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 奥村 彰久・オクムラ アキヒサ

4. 倫理審査の状況

Table with 5 columns: Item, Appropriateness (Yes/No), Review Status (Completed/Not Reviewed), and Institution. Rows include Genome/Genetics research ethics guidelines, Clinical research ethics guidelines, Human subject research ethics guidelines, Animal experiment guidelines, and other applicable ethics guidelines.

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

Table with 2 columns: Research ethics education status and status (Completed/Not Completed). Value: 受講 ■ 未受講 □

6. 利益相反の管理

Table with 2 columns: Management of COI (Conflict of Interest) and status (Yes/No). Rows include COI management regulations, COI committee establishment, COI reporting/audit, and COI guidance/management.

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び審査理由については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 永瀬 裕朗・ナガセ ヒロアキ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 神戸大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3 月 18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福 岡 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 山 口 政 仁

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部・講師
（氏名・フリガナ） 石井 敦士・イシイ アツシ

4. 倫理審査の状況

| | 該当性の有無 | | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1) | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------------------------|
| | 有 | 無 | 審査済み | 審査した機関 | 未審査 (※2) |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 福岡大学 | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 福岡大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

| | |
|-------------|---|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---|

6. 利益相反の管理

| | |
|--------------------------|---|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:) |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:) |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

研究者名簿

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 等 | 職 名 |
|-------|-------|----------------------|------------------------------------|
| 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 | 前垣 義弘 | 鳥取大学医学部脳神経小児科 | 教 授 |
| | 星野 愛 | 東京大学大学院医学系研究科発達医科学 | 助 教 |
| | 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学 | 教 授 |
| | 佐久間 啓 | 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 |
| | 永瀬 裕朗 | 神戸大学大学院医学研究科小児科学 | 准教授 |
| | 石井 敦士 | 福岡大学医学部小児科学 | 講 師 |
| 研究協力者 | 後藤 知英 | 神奈川県立こども医療センター神経内科 | 科 長 |

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備研究班
平成30年度 総括・分担研究報告書

発行：令和元年5月

発行者：水口 雅（研究代表者）

事務局：東京大学大学院医学系研究科 発達医科学教室

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

TEL03-5841-3515 FAX 03-5841-3628