

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水口 雅

令和2(2020)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

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. miRNA に着目した脳炎脳症の早期診断バイオマーカー探索に関する研究

星野 愛

3. 薬剤関連性急性脳症に関する研究

山内 秀雄

4. 興奮毒性型急性脳症における MR スペクトロスコピーによる予後予測の検討

高梨 潤一

5. 血清および髄液のサイトカイン解析による急性脳症の病態解明に関する研究

山形 崇倫

6. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の臨床的特徴に関する研究 (第2報)

佐久間 啓

7. 結節性硬化症における急性脳症発症のリスク因子に関する研究

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）
令和元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

急性脳症研究班が 2010 年度と 2017 年度の 2 回にわたり実施した急性脳症の疫学に関する全国アンケート調査の結果にもとづき、インフルエンザ脳症の疫学に関する最近の動向を研究した。病原別分類でインフルエンザ脳症は、第 1 回調査（対象期間 2007～2010 年）では首位であったが、第 2 回調査（同 2014～2017 年）では第 2 位であった。年齢分布は第 1 回調査の方が第 2 回調査に比べ、高い年齢層（学童期）にシフトしていた。これらは新型インフルエンザ（A/H1N1 パンデミック 2009）の影響と推測される。症候群との関係や予後に関しては、変化が認められなかった。

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（神戸大学医学部小児科特命教授）
石井 敦士（福岡大学医学部小児科准教授）

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．研究背景と目的

急性脳症は、インフルエンザなど小児のありふれたウイルス感染症を契機として発症する。罹病率は低いものの、健康な小児にけいれん、意識障害で急激に発症し、しばしば重篤で難治な経過を辿り、死亡や神経学的後遺症（てんかん、知的障害、運動麻痺など）に至ることが多いため、医学的、社会的に大きな問題である。われわれは平成 22 年（2010 年）以来、厚生労働科学研究（難治性疾患政策研究）の急性脳症班（研究代表者：水口雅）の活動を通じて、急性脳症の疫学調査、診療の向上と標準化、ガイドライン策定、レジストリ構築などの課題に取り組んできた。

急性脳症の疫学に関して、同研究班は 2

回にわたり全国的なアンケート調査を行った。第1回は平成22年度(2010年)に、第2回は平成29年度(2017年)に実施した。両者の間に7年が経過し、この間、小児の感染症の疫学にいくつかの重要な変化があった。インフルエンザに関しては、第1回調査対象期間(2007~2010年)中に発生した新型インフルエンザ(A/H1N1パンデミック2009)が、季節性インフルエンザへと変貌した。インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版(2009年刊行)と小児急性脳症診療ガイドライン(2016年刊行)により、急性脳症における新しい症候群の概念が普及した。

令和元年度は、研究班による2回の疫学調査の結果のうち、特にインフルエンザ脳症に焦点を当て、その最新の動向、さらに7年間で生じた変化について検討する。

B. 研究方法

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の全てを対象として、簡易なアンケート調査を実施した。アンケートを送付した病院数は、第1回では520、第2回では507であった。対象期間(症例の発症時期)は第1回では2007年4月~2010年6月、第2回では2010年4月~2017年10月であった。診断には、研究班が作成し、日本小児神経学会が承認した診断基準を用いた。アンケートの方法と項目は第1回と第2回の間で同一とした。調査項目は以下のとおりである。

- 1) 3年間に於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(症候群)、病原ウイルス、予後(倫理面への配慮)

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会における審査と承認(審査番号11585)を得て実施した

C. 研究結果

第1回アンケート調査は265病院(全体の51.0%)、第2回は267病院(全体の52.7%)から回答を得た。集まった症例の総数は急性脳症全体で第1回が983人、第2回が1255人、インフルエンザ脳症は第1回が263人(全体の17%)、第2回が199人(16%)であった。病原別の分類において、インフルエンザは第1回では首位を占めたが、第2回ではヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)について僅差の2位であった。年度別の集計では、2009年度にとりわけ発症数が多かったことが明らかであった(図1)。2009年度に限らず、インフルエンザ脳症の症例数は年(シーズン)毎に大きく変動する点、HHV-6脳症と対照的であった。

インフルエンザ脳症の性別は、第1回が男児58%、女児42%、第2回が男児54%、女児45%であり、顕著な性差はなかった。年齢分布は広く、学童期~思春期にも多く見られた。第1回は平均6.3歳、標準偏差3.4歳、中央値6歳、第2回は平均5.2歳、標準偏差3.7歳、中央値5歳であり、第1回の方が高い年齢(学童期寄り)に分布していた(図2)。

インフルエンザ脳症の症候群分類では、脳梁膨大部脳症(clinically mild encephalitis/encephalopathy with reversible splenic lesion, 以下MERS)が第1回20%(53人)、第2回25%(50人)と第1位で、けいれん重積型(二相性)急性脳症(acute encephalopathy with biphasic seizures and late

reduced diffusion, 以下 AESD) が第 1 回 10%(27 人)、第 2 回 16% (32 人) で 2 位、急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy, 以下 ANE) が第 1 回 6%(16 人)、第 2 回 6% (11 人) で 3 位だった。

インフルエンザの予後は、治癒が第 1 回 76% (199 人)、第 2 回 71% (142 人)、軽度～中等度後遺症が第 1 回 8% (22 人)、第 2 回 14% (27 人)、重度後遺症が第 1 回 8% (22 人)、第 2 回 7% (14 人)、死亡が第 1 回 7%(18 人)、第 2 回 6%(12 人)であり、第 1 回と第 2 回の間には差はなかった。

なお、計 6 シーズンにおけるインフルエンザ脳症の発症を月別に集計すると、毎年 1～3 月に発症が集中していた。これはインフルエンザの定点報告数 (国立感染症研究所) と類似の分布を示していた。

D. 考察

急性脳症の疫学に関する全国アンケート調査を 7 年間の間隔をおいて 2 回にわたり実施した。第 1 回と第 2 回ではアンケートの方法と項目は基本的に同じとすることにより、両者の結果を比較しやすいようにデザインした。結果として 2 回の調査で同等の回答率 (50% 強)、症例数 (1 年あたり約 300 人) を得て、データの再現性を確認できた。

第 1 回の調査は、症候群毎、病原体毎の疫学 (特に年齢や予後) の特徴、病原体と症候群の関係を明らかにすることができた⁷⁾。インフルエンザ脳症に関しては、(1) 病原別分類で最も高頻度である、(2) 症候群分類では MERS や ANE の症例が特に多い、(3) 予後は治癒と重度後遺症～死亡の両極端に分かれる (前者は MERS、後者は ANE

が多い) などの特徴が判明していた。これらの特徴に関しては、第 2 回の調査でも大きな変化はなかった。なお、アンケート回収率などを考慮すると、小児インフルエンザ脳症の近年の罹病率は年間 100～150 人程度と大まかに推測される。

インフルエンザ脳症の疫学に関して、第 2 回の調査で認められた最も大きな変化は、病原別の順位が 1 位から 2 位に下がったことである。その理由は、年度 (シーズン) 別の解析結果 (図 1) から明らかのように、第 1 回の対象期間が 2009 年度を含んでいたためである。2009 年の後半、新型インフルエンザ (A/H1N1 パンデミック 2009) が大流行した。小児における流行の規模は、例年に比べてとても大きかった。また年長児 (学童) にとっても新型インフルエンザは初めて遭遇するウイルスであったため、季節性インフルエンザの場合より強い炎症反応を惹起したと推測される。このため 2009 年には、年長児を含む、例年より広い年齢層において、インフルエンザ脳症が例年より大規模に発症したと考えられる。第 1 回調査における年齢分布が第 2 回より高い年齢にシフトしていたこと (図 2) も、このことにより説明可能である。

インフルエンザ脳症の予後に関しては、第 1 回と第 2 回の間で見べき変化がなかった。インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版 (2009 年) と小児急性脳症診療ガイドライン (2016 年) の刊行、内容の普及により急性脳症診療の標準化はこの 7 年間に大きく進んだと思われるが^{3,4)}、それが患者の予後の改善に結びつくまでには至らなかった。その理由として、予後良好な MERS はもともと自然経過で治癒すること、予後不

良な AESD と ANE の治療に関する画期的な進歩が近年無かったことが推測される。

E . 結論

急性脳症の疫学に関する調査を 2010 年度と 2017 年度の 2 回にわたり実施した。第 1 回と第 2 回の調査結果は全体として概ね類似しており、インフルエンザに関してもそうであった。ただし 2009 年の新型インフルエンザがその後季節性インフルエンザに変わったことを反映して、病原体別の頻度が、第 1 回は首位であったものが、第 2 回は HHV-6 脳症について僅差の 2 位へと下がっていた。

F . 健康危険情報 なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

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

Kaneko M, Takanashi S, Inoue M, Sakiyama H, Okitsu S, Mizuguchi M, Ushijima H. Detection of mutations in the VP7 gene of vaccine-derived strains shed by monovalent rotavirus vaccine recipients. *Access Microbiol.* 2019;1 doi 10.1099/acmi.0.000033

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase

2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. *Brain Dev.* 2019; 41(10): 862-869. Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanshi J-I, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain Dev.* in press.

水口雅. 痙攣重積型（二相性）急性脳症. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉整（監修）指定難病ペディア 2019 日本医師会雑誌 2019; 148(S1): S110-111.

水口雅. 急性脳症の研究-これまでの進歩、これからの課題-. *Neuroinfection* 2020; 25(1):in press.

水口雅, 葛西真梨子, 柴田明子, 星野愛, 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業・急性脳症研究班. インフルエンザ脳症の最新の動向-急性脳症の全国疫学調査の結果から-. *小児科臨床* 2019; 72(9): 1395-1399.

山形 知慧, 進藤 考洋, 白神 一博, 朝海 廣子, 平田 陽一郎, 犬塚 亮, 金子 明依, 高梨 さやか, 水口 雅, 藤本 嗣人, 岡 明. 新生児期にエンテロウイルスによる急性心筋炎を発症した1例. *日本小児循環器学会雑誌* 2019; 35(4): 284-289.

巻和佳奈, 森貴幸, 柿本優, 竹中暁, 葛西真梨子, 下田木の実, 佐藤敦志, 岡明, 佐久間啓, 水口雅. 多彩な高次機能障害をきたした重症マイコプラズマ脳炎. *日本小児科学会雑誌* 2020;124(1):55-62.

2. 学会発表

高梨さやか, 中村佳恵, 水野葉子, 名西恵子, 星野愛, 安戸裕貴, 岡明, 沖津祥子, 牛

島廣治, 水口雅. 単価口タウイルスワクチン培養精製抗原を用いた妊婦血清中口タウイルス抗体価の検討. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019 年 4 月 19 日

柴田明子, 葛西真梨子, 星野愛, 岡明, 水口雅. 急性脳症における *CPT2* 熱不安定性多型解析. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019 年 4 月 20 日

葛西真梨子, 柴田明子, 星野愛, 岡明, 水口雅. 急性脳症の第二回全国疫学調査. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019 年 4 月 20 日

Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Oka A, Mizuguchi M. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: comparison between influenza and HHV6/7. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019 年 5 月 31 日～6 月 1 日

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Ishii A, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Association of rare nonsynonymous variants of SCN1A with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019 年 5 月 31 日～6 月 1 日

竹中暁, 柿本優, 森貴幸, 下田木の実, 佐藤敦志, 水口雅, 岡明. Nationwide survey of patients with subacute sclerosing panencephalitis in 2018 (亜急性硬化性全脳炎の 2018 年全国サーベイランス調査). 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019 年 5 月 31 日

倉橋宏和, 沼本真吾, 奥村彰久, 加藤耕治, 遠山美穂, 荻朋男, 星野愛, 水口雅.

MYRF-related genetic analysis of mild encephalopathy with a reversible splenic lesion (可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳症における MYRF 関連遺伝子の解析). 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019 年 6 月 1 日

Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood – pathobiological mechanisms and outcome. 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Kuala Lumpur, 2019 年 9 月 19 日

Mizuguchi M. Genetic involvement in acute encephalopathy. 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Kuala Lumpur, 2019 年 9 月 20 日

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: a genetic risk factor of overall acute encephalopathy. 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, 2019 年 9 月 19-22 日

Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, 2014-2017. 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, 2019 年 9 月 19-22 日

Mizuguchi M. Encephalopathy caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli*. Symposium: Gut-brain axis and child health. 北京, 2019 年 11 月 16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれもなし。

図1 インフルエンザ脳症と HHV-6/7 脳症の年度別症例数

インフルエンザ脳症（上）は年毎の変動が大きかった。2009 年度には特に多かった。

HHV6/7 脳症（下）は年毎の変動が少なかった。2009 年度はインフルエンザ脳症よりずっと少ないが、それ以外の年度は同等であった。

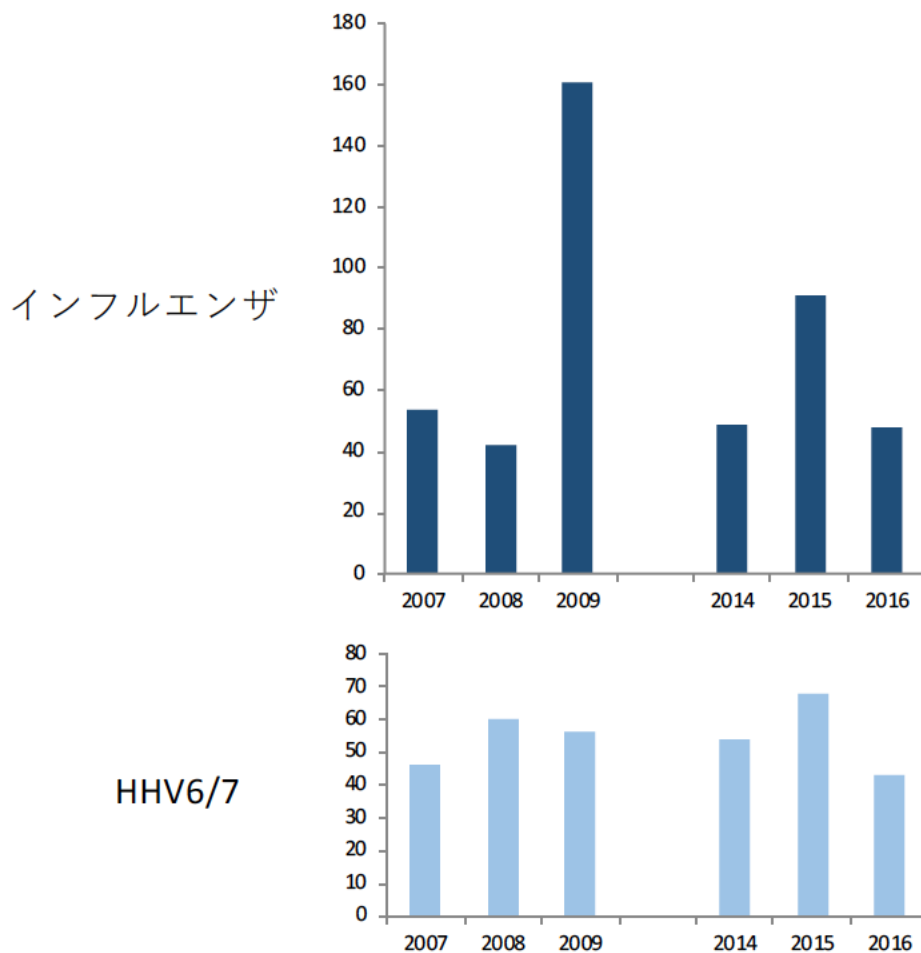
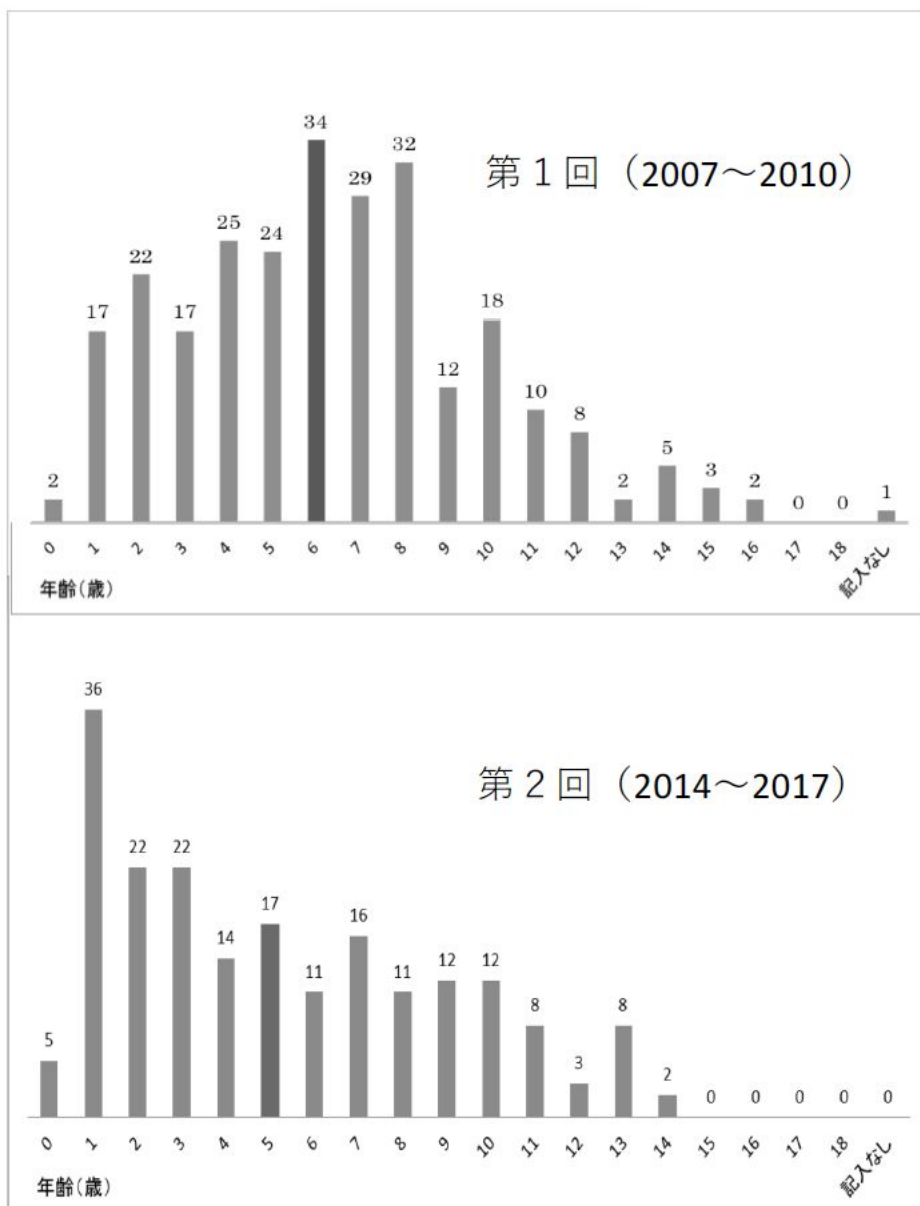


図2 インフルエンザ脳症の年齢分布

第1回調査(2007~2010年)(上)では学童期にも症例が多く、中央値は6歳であるのに対し、第2回調査(2014~2017年)(下)では幼児期に症例が偏り、中央値は5歳と下がっていた。



**「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

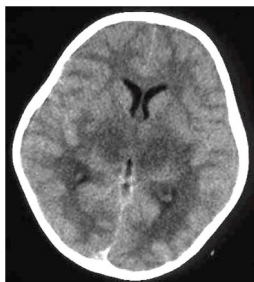
I. 急性壊死性脳症

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。

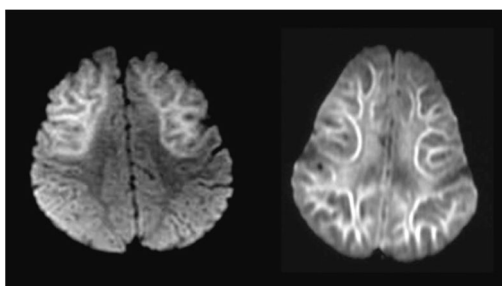
原因病原体としてインフルエンザウイルス、HHV-6,7 の頻度が高い。

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。

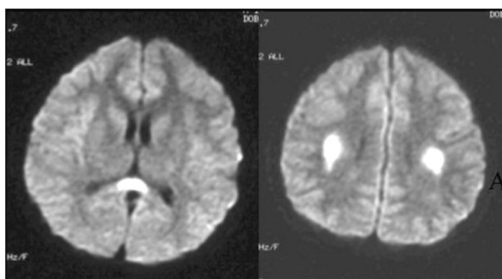
多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する。

[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。

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）
令和元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半球間の位相差解析である脳波クロススペクトラム解析を行った。全体の解析結果：徐波成分において、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と比較し上昇する傾向を認めた。個人の解析結果のマッピング：AESDにおけると周波数帯域の位相差が、FSと比較して有意に上昇し、11人中6人のAESDの判別が可能であった。この結果から、半球間の位相差の解析が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する。最終的に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AESD11例とFS11例のデジタル保存脳波を解析した(年齢6ヵ月～

5歳2ヵ月)。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(1~40Hz)、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：徐波成分において、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と比較し上昇する傾向を認めた。

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が、FSと比較して有意に上昇し、11人中6人はAESDの診断が可能であった。また、AESDのマッピングはFSと比較し、10 Hz以上の速波成分において位相差が上昇する症例が7例認められた。しかし、FSにおいても10から20 Hz付近で位相差が上昇している症例も4例認めた。

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、中心部の速波周波数帯域における半球間位相差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、AESDでは発症早期より半球間の脳機能ネットワーク障害が生じている可能性が示唆された。

しかし、FSにもAESDと類似した位相差マッピングを示すものを認めたため、今回の解析法を改良する必要がある。今後、AESDの経過を脳波にて観察できた症例を蓄積し、別解析を含めて精度の高いAESDの早期診断法の開発につなげていきたい。

E . 結論

AESDとFSの発症早期における脳波に脳波スペクトラム解析を用いることで、発症早期に両者を判別できる可能性が示唆され

た。

F . 研究発表

1. 論文発表

Kanai S, Oguri M, Okanishi T, Itamura S, Baba S, Nishimura M, Homma Y, Maegaki Y, Enoki H, Fujimoto A. Symmetry of ictal slow waves may predict the outcomes of corpus callosotomy for epileptic spasms. *Sci Rep*. 2019 Dec 24;9(1):19733.

Ueda R, Takeichi H, Kaga Y, Oguri M, Saito Y, Nakagawa E, Maegaki Y, Inagaki M. Atypical gamma functional connectivity pattern during light sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Dev*. 2020 Feb;42(2):129-139.

Oguri M, Saito Y, Okanishi T, Matuura Y, Akiyama S, Ikeguchi T, Narita A, Hirooka Y, Maegaki Y. High-frequency component in flash visual evoked potentials in type 3 Gaucher disease. *Brain Dev*. 2020 Jan;42(1):19-27.

Kamata Y, Shinohara Y, Kuya K, Tsubouchi Y, Saito Y, Maegaki Y, Fujii S, Ogawa T. Kamata Y, et al. Computed diffusion-weighted imaging for acute pediatric encephalitis/encephalopathy. *Acta Radiol*. 2019 Oct;60(10):1341-1347.

Kurata H, Saito K, Kawashima F, Ikenari T, Oguri M, Saito Y, Maegaki Y, Mori T. Kurata H, et al. Developing a mouse model of acute encephalopathy using low-dose lipopolysaccharide

injection and hyperthermia treatment.
Exp Biol Med (Maywood). 2019
Jun;244(9):743-751.

2. 学会発表

Shota Akiyama, Masayoshi Oguri,
Masayoshi Nishiyama, Yuka Matsuura,
Yoshiaki Saito, Yoshio Iwai, Yasuaki
Hirooka, Yoshihiro Maegaki. Early
differentiation of acute
encephalopathy with biphasic seizures
and late reduced diffusion from
febrile status epileptics using EEG
analysis. 21th International Symposium
on Status Epilepticus. May, 2019,
Nagoya.

秋山翔太、大栗聖由、西山正志、池口拓哉、
佐藤健吾、廣岡保明、前垣義弘 脳波を用い
たけいれん重積型急性脳症(AESD)と熱性け
いれん重積(FS)の早期鑑別. 第14回日本
臨床検査学教育学会学術大会. 2019年8月,
熊本.

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）
令和元年度分担研究報告書

microRNAに着目した脳炎脳症の早期診断バイオマーカー探索に関する研究
- 急性脳炎脳症の多施設レポジトリ体制を生かして -

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

近年、血液中の cell-free miRNA は様々な疾患の低侵襲的診断バイオマーカーとして着目されている。本研究では本研究班で構築された急性脳炎・脳症の多施設レポジトリ体制を生かして小児急性脳炎脳症の一症候群である難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）を対象に、血清 miRNA に着目した診断バイオマーカー探索を行った。IL1R/TLR シグナル経路関連または虚血性脳梗塞の診断バイオマーカーとして報告のある 8 つの miRNA について qPCR 解析を行い、比較 Ct 法で 3 つのリファレンス遺伝子を用いて両群間の各 miRNA 発現を比較した。今回の検討では脳梗塞の急性期バイオマーカーとして報告のある血清 miR-125a が AERRPS 群において有意に高発現を示した。（ $p=0.028$ ）。今後は Inflammatory Pathway miRNA array 等を用いて解析ターゲット数を増やした検討を進め、将来的には AESD をはじめとした他の症候群においても miRNA 発現解析を推進し、急性脳炎・脳症の症候群毎の診断バイオマーカーの探究へ発展させたい。

A . 研究目的

急性脳症は国内発症数が年間で数百人と希少であるが、発症者の約 5 人が死亡に至る難病である。早期の診断・治療介入が望ましいが、発症時の臨床症状や検査所見では熱性けいれんなどのけいれん性疾患との鑑別が困難なことが多く、確定診断に数日の時間を要する場合が多い。臨床現場では急性脳症と良性の経過をたどるけいれん性

疾患を早期に区別する高感度で簡便な診断バイオマーカーが求められている。

現在までに熱性けいれんと区別する有用な早期診断バイオマーカーとしては、血清・髄液の IL-6、tau 蛋白、S-100、visinin-like protein 1 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。特に血清 miRNA は低侵襲的であることから脳梗塞などの急性期の診断・予後予測マーカーとして着目されている。miRNA 解析における最低必要量は血清 200 μ l と少量であることから小児の急性脳症脳炎においても臨床応用が期待できる。

本研究では希少難病のサンプリングを加速化するために、2つの急性脳炎・脳症の多施設レポジトリ体制(東京大学 発達医科学, 都医学研こども脳プロジェクト)を生かして血清試料を集積し、血清 miRNA に着目した急性脳炎脳症の低侵襲的診断バイオマーカーを探索することが目的である。

第一段階として、集積された難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)を対象に、病期において鑑別となる難治てんかんと区別するバイオマーカー探索を目的として両群の血清 miRNA 発現を比較検討した。

B . 研究方法

AERRPS10例(年齢1歳-11歳7ヶ月、男児8例、女児2例)、比較対照群は難治てんかん10例。患者血清より miRNeasy Serum/Plasma kit, QIAGEN を用いて RNA を抽出。逆転写反応で得られた cDNA を用いて、IL1R/TLR シグナル経路に関連または虚血性脳梗塞の診断バイオマーカーとして報告のある miRNA (miR-146a, -146b, -155, -233, -125a, -125b, -143, -21) を選択し、Real-time PCR で定量解析を行った。解析データは比較 Ct 法で3つのリファレンス miRNA (Ce-miR-39_1, miR-15b, SNORD61) を用い

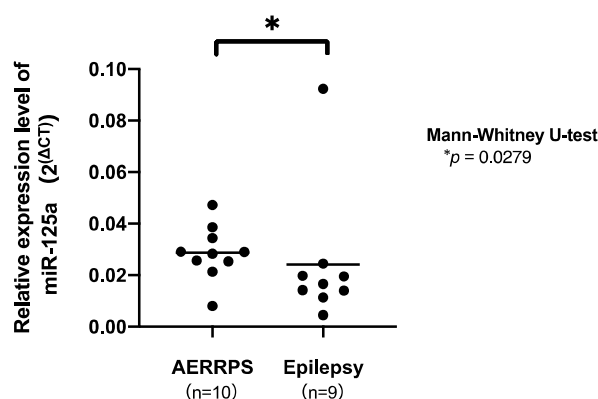
て両群間の各 miRNA 発現を比較した。

(倫理面への配慮)

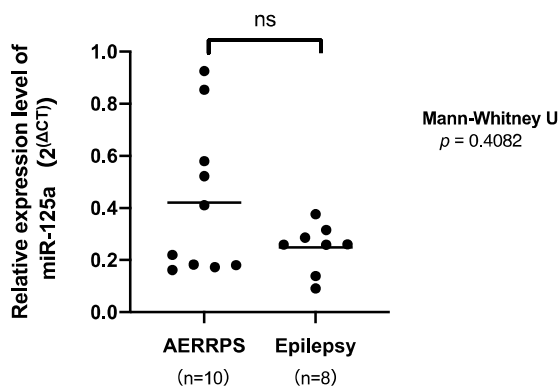
本研究は東京大学医学部のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の倫理審査を受け承認されている(承認番号 G3504-(17))。レポジトリ試料を用いた共同研究は東京都医学総合研究所の倫理審査も承認されている。個人情報、匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。患者または保護者に対し、当該の検査の目的、不利益、危険性について主治医より十分説明を行い、文書による同意を得られた場合にのみ研究を進めた。

C . 研究結果

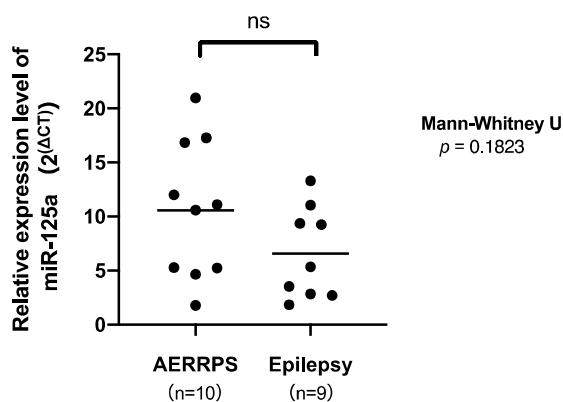
Ce-miR-39_1の補正によるmiR-125aはAERRPS群で有意に上昇していた($p=0.028$)【図1】。miR-15b, SNORD61の補正による解析においてもmiR-125aが疾患群で高発現の傾向がみられた【図2、3】。miR-125a以外の7つのmiRNA解析では2群間で有意な差は認めなかった。



【図1】AERRPS群、難治てんかん群におけるmiR-125a発現比較 (* リファレンス遺伝子として Ce-miR-39_1を使用)



【図2】AERRPS群、難治てんかん群におけるmiR-125a発現比較
 (* リファレンス遺伝子として miR-15b_2 を使用)



【図3】AERRPS群、難治てんかん群におけるmiR-125a発現比較
 (* リファレンス遺伝子として SNORD61 を使用)

D. 考察

小児急性脳炎脳症の一症候群であるAERRPSにおいて難治てんかんと鑑別する特異的な血清miRNAの探索を目的として8つのターゲットmiRNAについて発現解析を行った。今回の検討でCe-miR-39-1の補正に

よるmiR-125aがAERRPS群で有意に高発現だった。血清miR-125は急性虚血性脳梗塞や一過性脳梗塞の患者群で(健常群と比較し)高発現で、頭部CTによる画像診断より高感度のバイオマーカーとして報告がある。(Tiedit S et al. Circ Res.2017.121:970-980.) 今後も症例蓄積をした結果の再現性評価や、Inflammatory Pathway miRNA arrayを用いてmiRNAターゲット数を増やした検討を進める予定である。また今後の血清を使用したmiRNA発現解析の懸案事項としては、(細胞性miRNAとは異なり)分泌性miRNAで恒常的に安定発現しているリファレンス遺伝子が確立していない点が挙げられる。今後の検討では血清で安定して発現があるリファレンス遺伝子の再検討も進める予定である。

将来的には急性脳炎脳症の多施設レポジトリ体制を生かして、AERRPS群だけではなく、すでに集積を進めているAESDをはじめとした他の症候群においてもmiRNA発現解析を進め、急性脳炎・脳症の症候群毎の診断バイオマーカーの探究へ発展させたいと考えている。

E. 結論

血清miRNAは非侵襲的で比較的少量の試料で解析ができるため小児急性脳炎脳症において有用な診断バイオマーカー候補である。今回のAERRPS群における8つの候補miRNAにおける解析では脳梗塞の急性期バイオマーカーとして報告のある血清miR-125aが疾患群において高発現を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M. Brain Dev. 2019 Nov;41(10):862-869.

インフルエンザ脳症の最新の動向 急性脳症の全国疫学調査の結果から. 水口雅、葛西真梨子、柴田明子、星野愛. 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業・急性脳症研究班. 小児科臨床. 2019. 72(9). 1395-1399.

2. 学会発表

急性脳症における CPT2 熱不安定性多型解. Analysis of the thermolabile CPT2 polymorphism in acute encephalopathy. 柴田明子, 葛西真梨子, 星野愛, 岡明, 水口雅. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019/04/19-21.

急性脳症の第二回全国疫学調査. The Second Epidemiologic Survey of acute encephalopathy in Japan. 葛西真梨子、柴田明子、星野愛、岡明、水口雅. 第 122 回日本小児科学会学術集会, 金沢, 2019/04/19-21.

可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳症における MYRF 関連遺伝子の解析. MYRF -related genetic analysis of mild encephalopathy with a reversible splenial lesion. 倉橋宏和, 沼本真吾, 奥村彰久, 加藤耕治, 遠山美穂, 荻朋男, 星野愛, 水口雅. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/05/31-6/2.

Acute encephalopathy with nonconvulsive status epilepticus in rotavirus gastroenteritis. Ko Hirata, Yuji Sugawara, Sayaka Takeda, Ai Hoshino, Satoko Kumada, Takeshi Hasegawa. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya. 31 May-1 June. 2019

Association of rare nonsynonymous variants of SCN1A with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Akiko Shibata, Mariko Kasai, Ai Hoshino, Taku Miyagawa, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose, Akira Oka, Masashi Mizuguchi. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya. 31 May-1 June. 2019.

Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Comparison between influenza and HHV6/7. Mariko Kasai, Akiko Shibata, Ai Hoshino, Akira Oka, Masashi Mizuguchi. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya. 31 May-1 June. 2019.

Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: a genetic risk factor of overall acute encephalopathy. Akiko Shibata, Mariko Kasai, Ai Hoshino, Taku Miyagawa, Akira Oka, Masashi Mizuguchi. 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, Malaysia. 19 Sep- 22 Sep.

Epidemiology of Acute Encephalopathy in Japan, 2014-2017. Mariko Kasai, Akiko Shibata, Ai Hoshino, Akira Oka, Masashi

Mizuguchi. 15th Asian Oceanian Congress
of Child Neurology, Kuala Lumpur,
Malaysia. 19 Sep- 22 Sep.

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）
令和元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

研究要旨

薬剤に関連した急激な脳機能不全を薬剤関連性急性脳症と定義し、その臨床像を明らかにし、発生機序を考察し、発症予防法の検討を目的として研究を行った。本年度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の臨床的検討を行い発生機序とその予防法について検討した。特に前者では低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性があることが明らかになり、そのような状況にある患者では特にその発症を予防するための注意喚起が必要であることが判明した。

A . 研究目的

小児に対する適応が未承認であっても、治療的観点から見た場合に有益性が充分期待される場合、有害事象に留意しつつも使用する薬剤は少なくない。ダイナミックに発達を遂げる小児の脳は、成人のそれとは異なった薬剤に対する直接的・間接的な感受性や脆弱性を有する。さらに、たとえ無症候でも先天性代謝異常症等を背景を持つ場合、投与した薬剤によって代謝的異常が顕在化し二次的に脳機能不全きたす場合もありうる。本研究の目的は薬剤に関連した急激な脳機能不全を薬剤関連性急性脳症と定義し、その臨床像を調査し、薬理学的見地からの発生機序を考察し、導き出される発症予防法の検討を明らかにすることにある。

B . 研究方法

国内外の文献検索を邦文については国立情報学研究所（CiNii）、英論文についてはPubMedで2010年～2020年までの10年間の文献中、特に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よる薬剤関連性急性脳症について文献検索を行った。

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る一方その投与期間が短期間でも重篤な急性脳症をきたしうるものが、

判明している。長期投与を行っている診療科として、耳鼻咽喉科や泌尿器科などの小児科以外の診療科において、反復する感染症の予防のために漫然と投与されている例が少なからず認められた。機序としては体内においてピボキシル基抗菌薬から遊離したピバリン酸とカルニチンが結合してピバロイルカルニチン (C5 アシルカルニチンとして測定される) となり、腎から排泄されることによる機序が考えられる。

D . 考察

ピボキシル基抗菌薬長期投与例では体内カルニチン蓄積量(主に筋肉)が顕著に低下しており、急性脳症が発症しやすい状況にあるが、低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性があることが考察された。発症予防としては当要因による薬剤関連性急性脳症発症に係る啓発を行うことが重要であると考えられた。ピガバトリンによる薬剤関連性急性脳症については、エビデンスに乏しいもののステロイド投与時やACTH療法併用などの際に認められやすい傾向のあることが判明した。したがって、その発症予防としては、ピガバトリン投与を行う場合には、ACTH療法やステロイド投与からの間隔を充分に開けることが肝要であると考えられた。

E . 結論

ピボキシル基抗菌薬関連急性脳症は低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性があることが明らかになり、そのよ

うな状況にある患者では特にその発症を予防するための注意喚起が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

山内秀雄 . 小児急性脳症の治療戦略 . 脳と発達 2019 ; 51 : 167-72 .

山内秀雄、ら。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 (令和元年9月改訂)

https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j21_r01.pdf

2. 学会発表

Yamanouchi H. The clinical spectrum of virus associated encephalopathies. 15th Asian and Oceania Congress of Child Neurology (AOCCN 2019), Kuala Lumpur, Malaysia 2019. Sept 19.

Yamanouchi H, Kawai K, Fujii M, Ono T, Iida K, Watanabe H, Iwasa H, Hara K, Nakano M, Jin K, Terada K, Yasumoto S, Nakagawa E, Tohyama J, Ikeda A.

Regional Epilepsy Center in Japan: The Definition and Criteria Adopted by Japan Epilepsy Society. Annual Meeting of American Epilepsy Society (AES2019), Baltimore, USA 2019. Dec 8.

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

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）
令和元年度分担研究報告書

興奮毒性型急性脳症におけるMRスペクトロスコピーによる予後予測の検討

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

興奮毒性型急性脳症は本邦において最も頻度の高い脳症であり、けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）、興奮毒性の関与する軽症脳症（MEEX）からなるスペクトラムを形成している。興奮毒性型急性脳症 16 例（AESD：8 例、MEEX：8 例）を対象とし、MR スペクトロスコピー（MRS）を用神経学的予後予測が可能であるか検討した。神経学的予後不良を予測する因子として、NAA 低下、Cr 低下、Lac 上昇、Glu 低下を認めた。発症 7 日以内の急性期に限ると、NAA 低下、Cr 低下、Lac 上昇が予後不良因子であった。興奮毒性型急性脳症において MRS は診断のみならず予後予測においても有用である。

A．研究目的

興奮毒性型急性脳症は本邦において最も頻度の高い脳症であり、けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）、興奮毒性の関与する軽症脳症（MEEX）からなるスペクトラムを形成している。AESD の約 70%では神経学的後遺症を残す。脳代謝を非侵襲的に観察出来る MR スペクトロスコピー（MRS）を用いて、神経学的予後予測が可能であるか検討した。

B．研究方法

2015 年 4 月から 2019 年 3 月に当院に入院した興奮毒性型急性脳症の患児 20 例の

うち、既往症のある 4 例を除いた 16 例（AESD：8 例、MEEX：8 例）を対象とした。MRS（TR/TE=5000/30 msec）は 3.0 テスラ装置を用い、前頭-頭頂葉白質を関心領域とした。N-acetyl aspartate（NAA）、Creatine（Cr）、Choline、Myo-inositol、Lactate（Lac）、Glutamate（Glu）、Glutamine について LCmodel を用いて定量解析を行った。神経学的予後は 6 か月以上の観察期間を経て Pediatric Cerebral Performance Category score を用いて評価し、スコア 1 を正常群（G1）、スコア 2,3 を軽症・中等症群（G2）、スコア 4-6 を重症群（G3）とした。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理審査委員会の承認を得て施行された(#3535R, 3123R4)。

C . 研究結果

G1 が 9 例、G2 が 5 例、G3 が 2 例であった。神経学的予後不良 (G2 および 3) を予測する因子として、NAA 低下 (感度 88%、特異度 100%)、Cr 低下 (47%、100%)、Lac 上昇 (47%、100%)、Glu 低下 (35%、100%) を認めた。発症 7 日以内の急性期に限ると、NAA 低下 (88%、100%)、Cr 低下 (38%、100%)、Lac 上昇 (38%、100%) が予後不良因子であった。

D . 考察

NAA は神経細胞にのみ存在し、Cr はエネルギーマーカー、Lac は ATP 欠乏に伴う嫌気性解糖を反映する。これらの異常は神経障害の程度を反映し予後に直結していると考えられる。

E . 結論

興奮毒性型急性脳症において MRS は診断のみならず予後予測においても有用である。NAA の減少が神経学的後遺症の予測的価値が最も高い。

F . 研究発表

1. 論文発表

Takanashi J, Murofushi Y, Hirai N, Sano K, Matsuo E, Saito K, Yasukawa K, Hamada H. Prognostic value of MR spectroscopy in patients with acute excitotoxic encephalopathy. J Neurol Sci 2020; 408:116636. doi: 10.1016/j.jns.2019.116636

2. 学会発表

2020 年度日本小児神経学会で発表予定。

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）
令和元年度分担研究報告書

血清および髄液のサイトカイン解析による急性脳症の病態解明に関する研究

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：川原 勇太、森本 哲（自治医科大学 小児科学教室）

研究要旨

急性脳症(AE)の病態解明とバイオマーカー検索のため、AE患者の血清と髄液中の49種類のサイトカイン・ケモカインレベルを熱性痙攣(FC)患者と比較した。

(対象)AE 17例とコントロールとしてFC患者8例。AE群は、急性壊死性脳症(ANE) 1例、けいれん重積型急性脳症(AESD) 3例、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS) 4例、分類不能の脳症(UCAE) 9例であった。

(結果) OPN、CC chemokine ligand (CCL)4、および interleukin (IL)-10の髄液：血清比がAE群で有意に高く、macrophage inhibitory factor (MIF)と leukemia inhibitory factor (LIF)の髄液中レベルがAE群のなかの予後不良群で高値だった。また、osteopontin (OPN)の髄液：血清比がAESDとMERSで高く、MIFとOPNの髄液：血清比がMERSで高かった。

(考察)OPN、MIF、およびLIFなどのミクログリア関連サイトカイン/ケモカインがAEのバイオマーカーになると考えられた。また、既報のIL-10とCCL4に加え、MIFとLIFが予後不良に関連すると考えられた。

A . 研究目的

急性脳症(AE)、特に、けいれん重積型急性脳症(AESD)の病態は不明な点も多く、診断に寄与するバイオマーカーも確立していない。本研究では、急性脳症の病態解明に近づくためと、早期診断のバイオマーカー検索のため、血中および髄液中のサイトカイン・ケモカインを網羅的に解析した。

B . 研究方法

(対象) 当院に入院したAE患者17例(年齢の中間値29か月)を対象とし、熱性痙攣(FC)患者8例(年齢の中間値18か月)をコントロールとした。AE患者は、発熱に伴いJCS 20以上の意識障害が24時間以上持続し、他の神経疾患が除外された患者で、急性壊死性脳症(ANE) 1例、AESD 3例、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症

(MERS) 4例、分類不能の脳症 (UCAE) 9例であった。FCは、38度以上の発熱に伴うけいれんを起こし、意識障害が遷延しなかった患者とした。

AE群のUCAEの1例以外全例とFC群の1例はステロイドパルス療法を受けた。

AE群で、死亡1例と後遺症を残した5例 (ANE 1例、AESD 2例、MERS 1例、UCAE 1例)を予後不良群とし、後遺症を残さなかった12例を予後良好群とした。

(方法) 血清と髄液各1mlを解析に使用した。血清と髄液は入院直後の急性期に、ステロイドパルス療法実施前に採取した。採取時間は、痙攣発症後、AE群は2-120時間(中間値7時間)、FC群は2-12時間(中央値3時間) ($p = 0.043$)と差があった。AE群4例が発症後24時間以降に転院してきたためである。血清および髄液のサイトカインレベルは、Bio-Plex suspension array system (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)を用いて、以下の48サイトカインを測定した。interleukin (IL)-1a, IL-1b, IL-1 receptor antagonist, IL-2, IL-2 receptor a, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, interferon (IFN)-a2, IFN- c, tumor necrosis factor (TNF)-a, TNF-b, TNF-related apoptosis-inducing ligand, macrophage inhibitory factor (MIF), granulocyte-colony stimulating factor, macrophage-colony stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, stem cell factor, leukemia inhibitory factor (LIF), basic fibroblast growth

factor, hepatocyte growth factor (HGF), nerve growth factor-b, vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor-BB, stem cell growth factor-b, CC chemokine ligand (CCL)2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL11, CCL27, CXC chemokine ligand (CXCL)1, CXCL9, CXCL10, and CXCL12.

また、osteopontin (OPN) レベルを、ヒト OPN Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

研究は、自治医科大学の倫理委員会での承認を得て、患者の親のインフォームドコンセントを得て実施した。

C . 研究結果

(1) AE群とFC群のサイトカインレベルの比較

髄液:血清比で、OPN ($p = 0.032$)、IL-10 ($p = 0.048$)およびCCL4 ($p = 0.020$)はAE群で有意に高かった。他のサイトカインでは、血清レベル、髄液レベル、髄液:血清比とも、有意なものはなかった。

また、ANE患者では、血清中のIL-6、IL-16、IL-18、CCL2、およびCXCL9が著明に高値であった。

(2) サイトカインレベルと予後の関連

髄液中のMIF ($p = 0.012$)、LIF ($p < 0.001$)レベルとLIFの髄液:血清比 ($p = 0.037$)が、予後不良群で有意に高かった。

(3) AESDあるいはMERSに関連するサイトカイン

HGF ($p = 0.035$)、OPN ($p < 0.001$)とMIF ($p = 0.003$)の髄液:血清比が、AESD、MERS、およびUCAEで異なっていた。HGF比はAESDで

FCより高い傾向があったが($p = 0.055$)、統計学的に有意ではなかった。AESDでOPNの髄液血清比はFC群よりも有意に高かったが($p = 0.020$)、MERSやUCAEとは差がなかった。また、OPNの髄液血清比はMERSでUCAE ($p = 0.005$)あるいはFC ($p = 0.001$)よりも有意に高かった。MIFの髄液血清比はMERSでUCAEよりも高かったが ($p = 0.001$)、Fcとの差はなかった ($p = 0.055$)。

D . 考察

これまで、AEでは、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17 およびCCL4の高値が報告されていた。しかし、われわれの解析では、IL-10とCCL4のみがAEと関連していた。また、OPN、MIFおよびLIFとAEとの関連を初めて示した。特に、OPNはAEのバイオマーカーとなる可能性を示唆した。OPNは、マクロファージやT細胞の遊走、 T_H1 と T_H17 分化の増強、 T_H2 サイトカインの抑制等に関与し、多発性硬化症のバイオマーカーの可能性としても関心を持たれている。OPNは、脳ではミクログリアで産生、分泌される。ミクログリアは、ANEやAESDでも活性化されることが報告されており、OPNが脳症に関連することも十分考えられる。

CCL4は、CC chemokine receptor 5 (CCR5)と結合し、マクロファージやミクログリアの活性化や遊走に関与する。髄液中のCCL4レベルがAEでは高いとの報告もあり、われわれの結果も、CCL4がAEでの脳の炎症に影響していることを支持する。

また、髄液中のMIF高値と、LIFの髄液中での高値、髄液：血清比高値がAEの予後不良との関連を示した。

MIFは、ミクログリアを含む組織球で産生

される炎症性サイトカインで、中枢神経系の炎症ではミクログリアの活性化に必須で、MSの悪化や再燃に関与することも報告されている。LIFはIL-6サイトカインファミリーに属し、MSの治療薬候補とも考えられている。IL-6受容体を拮抗し、 $Treg:T_H17$ 比を増加させ、抗炎症作用を示す。また、OPNの髄液：血清比がAESDで高いことを示した。HGF髄液：血清比も高い傾向があった。HGFは、ミクログリアで作られるサイトカインで、中枢神経での $Treg$ 反応を増強し、病的なT細胞反応を抑制する。両者は、AESDのバイオマーカー候補である。

AEおよびFCは、感染に伴って発症することも多く、血中サイトカインが上昇することも多い。よって、AEの判断には髄液：血清比が有用と考えられる。実際、我々の解析では、OPN、CCL4およびIL-10の血中および髄液レベルはAEで有意ではなかったが、髄液：血清比はAEで有意に高い結果が得られた。

E . 結論

OPN、MIFおよびLIFなどのミクログリア関連サイトカイン・ケモカインがAEのバイオマーカーに、また、既報のIL-10とCCL4に加え、MIFとLIFが予後不良に関連すると考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

Kawahara Y, Morimoto A, Oh Y, Furukawa R, Wakabayashi K, Monden Y, Osaka H, Yamagata T. Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute

encephalopathy. Brain Dev.
2019;42(2):185-191.
Shibata A, Kasai M, Hoshino A,
Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G,
Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S,
Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M,
Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M,
Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile
polymorphism of carnitine
palmitoyltransferase 2: A genetic risk
factor of overall acute

encephalopathy. Brain Dev.
2019;41(10):862-869.

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

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

難治頻回部分発作重積型急性脳炎の臨床的特徴に関する研究（第2報）

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

難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）に関する国際的なコンセンサスガイドラインが提唱されたが、本疾患は未だ単一疾患概念として完全に確立されたとは言い難い。我々は先行研究において、AERRPSが共有する特徴的な臨床症状ならび検査所見が診断の重要な要素となることを指摘し、これらを元に厚生労働省による診断基準の策定に寄与した。今回新たなコホートにおけるAERRPSの臨床的特徴を調べたところ、一部の項目を除き極めて高い一致率を見た。これは本疾患が単一病態であることを強く示唆している。小児急性脳症ガイドラインが難治頻回部分発作重積型急性脳炎の治療方針に及ぼした影響は今のところ限定的で、ガイドラインを通じて本疾患のさらなる普及と啓発に努める必要がある。

A．研究目的

難治頻回部分発作重積型急性脳炎 Acute Encephalitis with Refractory, Repetitive Partial Seizures (AERRPS)は別名Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES)またはNew-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE)とも呼ばれ、急性脳症として発症し難治てんかんに移行する予後不良に疾患である。2018年にNORSEならびにFIRESに関する国際的なコンセンサスガイドラインが提唱され、FIRESはNORSEの一亜型として「てんかんや神経疾患の既往がなく、明らかな器質的神経疾患を認めない患者に初めて生じた難治なけいれん重積で、けいれん発症の2週間～24時間前に発熱を伴うもの」と定義された。この定義はFIRESの早期診断・治療を可能にするために作られたものであり、後の詳細な原因精査により最終的には異なる診断名が見つかる可能性があることを著者らも認めている。従って本定義ではNORSEならびにFIRESは単一疾患概念として完全に確立されたとは言い難い。我々は先行研究において、難治頻回部分発作重積型急性脳炎には上記の定義に加えていくつかの特徴的な臨床症状ならび検査所見を共有し、これらは診断の重要な要素となることを指摘してきた。しかし既報告より4年が経過したことから、先行研究の結果を新たなコホートにおいて再検証する必要があると考えた。さらに2016年に「小児急性脳症診療ガイドライン」が刊行されたが、難治頻回部分発作重積型急性脳炎の診断・治療にどのような影響を与えたかを明らかにすることも本研究の目的である。

B．研究方法

先行研究では2010～2013年に発症した症例を対象としたが、本研究ではそれ以後の2014～2018年の5年間に発症し、研究参加への同意が得られ、臨床情報が得られた難治頻回部分発作重積型急性脳炎の小児例（18歳未満）24症例を対象とした。診断には厚生労働省の診断基準を用いた。

調査方法は質問紙法（主治医による臨床情報フォームへの記載）により、調査項目は：1) 年齢・性別、2) 先行感染、3) 臨床症状、4) けいれん発作型、5) 脳脊髄液所見、6) 脳波所見、7) MRI所見、8) 治療：抗けいれん薬、9) 治療：免疫調整療法、10) 治療：その他、であった。

（倫理面への配慮）

研究対象者または代諾者からは研究参加について文書による同意を取得した。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) 年齢、性別

	2010-2013	2014-2018	P値
年齢	中央値 7歳	中央値 5.5歳	0.31
	平均値 7.5歳 (2～12歳)	平均値 6.4歳 (1～15歳)	
性別	男:女 = 19:7 (男 73%)	男:女 = 18:6 (男 75%)	0.87

両コホート間に有意差は認めなかった。

2) 先行感染

	2010-2013	2014-2018	P 値
先行感染あり	25/26(96%)	19/24(79%)	0.08
	マイコプラズマ 2	マイコプラズマ 2	
	溶連菌 1	溶連菌 2	
	インフルエンザ 1	インフルエンザ 1	
先行感染～発症	平均 4.5 日 (2～7 日)	平均 6.4 日 (2～14 日)	

いずれも特定の感染症との関連性は認めなかった。

3) 臨床症状

	2010-2013	2014-2018	P 値
けいれん	26/26(100%)	24/24(100%)	1
意識障害	24/25(96%)	23/24(96%)	0.74
不随意運動	5/26(19%)	8/24(33%)	0.21
精神症状	データなし	9/24(38%)	

両コホート間で有意差を認めなかった。

4) けいれん

	2010-2013	2014-2018	P 値
全般発作	13/26(50%)	12/24(50%)	1
焦点発作	26/26(100%)	23/24(96%)	0.48
眼球偏位	17/24(71%)	15/24(63%)	0.54
顔面間代	15/24(63%)	10/24(42%)	0.15
四肢間代	15/24(63%)	8/24(33%)	0.04
無呼吸	11/24(46%)	9/24(38%)	0.56
強直	5/24(21%)	4/24(17%)	0.5

四肢間代発作は2014～2018群で有意に低率であったが、その他の発作型についてはほぼ同様の頻度であった。

5) 脳脊髄液所見

	2010-2013	2014-2018	P 値
	中央値 12	中央値 6	
細胞数	平均値 20.0 (1～68)	平均値 17.0 (1～163)	0.1
増加あり	20/26(76%)	17/24(71%)	0.82
蛋白	35.3 mg/dL (4～104)	33.3 mg/dL (14～90)	0.85

両コホート間で有意差を認めなかった。

6) 脳波所見

	2010-2013	2014-2018	P 値
全般性高振幅徐波	11/27(41%)	15/24(63%)	0.12
局在性徐波	3/27(11%)	7/24(29%)	0.1
てんかん性異常波	20/27(74%)	16/24(67%)	0.56
周期性放電	3/27(11%)	8/24(33%)	0.06

両コホート間で有意差を認めなかった。

7) MRI所見

	2010-2013	2014-2018	P 値
信号異常あり	16/27(59%)	11/24(46%)	0.34
海馬・扁桃核	10/27(37%)	7/24(29%)	0.55
大脳皮質	8/27(30%)	0/24(0%)	0.003
大脳基底核	4/27(15%)	3/24(13%)	0.57
視床	4/27(15%)	0/24(0%)	0.07
前障・島皮質	3/27(11%)	2/24(8%)	0.55
大脳白質	8/27(30%)	0/24(0%)	0.003

大脳皮質および白質病変の頻度は2014～2018群で有意に低率であったが、その他は両コホート間で有意差を認めなかった。

8) 治療：抗けいれん薬

	2010-2013	2014-2018	P 値
Barbiturate 持続	24/27(89%)	22/24(92%)	0.56
Midazolam 持続	23/27(85%)	20/24(83%)	0.58
(Fos) Phenytoin	23/27(85%)	15/24(63%)	0.06
Barbiturate 持続日数	中央値 19 日 (2～113 日)	中央値 12 日 (4～113 日)	0.72
Barbiturate 最大投与量	中央値 9mg/kg/h (3～20)	中央値 7mg/kg/h (4～40)	0.42

両コホート間で有意差を認めず、barbiturateの投与日数ならびに投与量は減少していなかった。

9) 治療：免疫療法

	2010-2013	2014-2018	P 値
mPSL パルス療法	26/27(96%)	19/24(79%)	0.07
Dexamethazone	2/27(7%)	8/24(33%)	0.02
IVIg療法	20/27(74%)	14/24(58%)	0.23

その他 免疫抑制剤	1/27 (4%)	0/24 (0%)	0.53
--------------	-----------	-----------	------

2014～2018群でdexamethazoneの使用頻度が増加していた。

10) 治療：その他

	2010-2013	2014-2018	P 値
Acyclovir	21/27 (78%)	18/24 (75%)	0.81
ケトン食療法	4/27 (15%)	1/24 (4%)	0.21
脳低(平)温療法	7/27 (26%)	6/24 (25%)	0.94
人工呼吸管理	25/27 (93%)	22/24 (92%)	0.65

両コホート間で有意差を認めなかった。

D . 考察

1) 臨床所見

両コホート間の比較において、疫学的特徴、先行感染・潜伏期間、臨床症状のいずれにも変化は認められなかった。けいれん発作では四肢間代発作のみ減少したが、その他の発作型についてはほぼ同様の頻度であった。このように難治頻回部分発作重積型急性脳炎の臨床的特徴に再現性があり、これは本疾患が単一疾患概念であることを強く支持する結果と考えられた。さらにけいれんの各発作型の頻度についても高い再現性を認め、特徴的な発作型が診断に有用であることを確認された。

2) 検査所見

脳脊髄液所見については両コホート間に差を認めず、脳波では周期性放電がやや増加したが、この所見については2016年のガイドラインに記載されたことから認知度の高まりによる増加である可能性がある。MRI 所見では大脳皮質・白質の信号異常が減少したが、そのほかに変化は認められなかった。これらの結果も難治頻回部分発作重積型急性脳炎の検査所見に再現性があり、単一疾患概念であることを強く支持しているが、一方で脳波上の周期性放電を除けば本疾患に特徴的な所見は乏しいという事実もあらためて確認された。

3) 治療

抗けいれん薬ではphenytoin使用がやや減少にあるものの両コホート間で概ね違いは認められなかった。免疫調整療法としてdexamethazoneが増加していた。その他の治療に変化は見られなかった。抗けいれん薬の使用期間・使用量ともに減少しておらず、有効な代替治療が見つかっていないことを反映していると考えられる。免疫調整療法の有効性を示す証拠はないにもかかわらず、半

数以上の症例で実施されていた。さらに2016年のガイドラインに記載されたケトン食療法は十分普及しておらず、さらなる啓発が必要と考えられた。

E . 結論

時期の異なる二つのコホートにおいて。難治頻回部分発作重積型急性脳炎の臨床的特徴を比較したところ、一部の項目を除き極めて高い一致率を見た。これは本疾患が単一病態であることを強く示唆しており、厚生労働省診断基準の妥当性が確認できた。小児急性脳症ガイドラインが難治頻回部分発作重積型急性脳炎の治療方針に及ぼした影響は今のところ限定的で、その主たる理由は根本的な治療法が未だ確立されておらず既存の対症療法に頼らざるを得ないという現状にある。ガイドラインを通じて本疾患のさらなる普及と啓発に努める必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

Suzuki T, Kohyama K, Moriyama K, Ozaki M, Hasegawa S, Ueno T, Saitoe M, Morio T, Hayashi M, *Sakuma H. Extracellular ADP augments microglial inflammasome and NF-κB activation via the P2Y12 receptor. *Eur J Immunol*. 2020; 50:205-219. doi: 10.1002/eji.201848013.

*Matsuura R, hamano S, Daida A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Sakuma H, Takahashi Y. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis. *Brain Dev* 2020; 42: 264-269. doi: 10.1016/j.braindev.2019.11.010.

2. 学会発表

Sakuma H. In vitro model to study microglial repopulation. NCNP Neuroimmunology International Symposium. 2019.12.2. Tokyo, Japan.

Sakuma H. Cytokine responses and immune biology of virus associated encephalopathies. 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2019.9.19-22 (9.19), Kuala Lumpur, Malaysia.

佐久間啓. 小児の免疫関連てんかん：シンポジウム「自己免疫性脳炎とてんかん」. 第53回日本てんかん学会学術集会. 2019.10.31-11.2 (11.1). 神戸

佐久間啓. 脳発達とてんかんにおけるミクログリアの役割. 第13回日本てんかん学会関東地方会. 2019.6.29. 東京

佐久間啓. 小児の脱髄性疾患. 第74回多摩小児神経懇話会. 2019.6.22. 府中

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）
令和元年度分担研究報告書

結節性硬化症における急性脳症発症のリスク因子に関する研究

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発症のリスク因子について検討した。小児神経科医のメーリングリストを通じて症例を収集し、急性脳症を発症した結節性硬化症患者 11 例（急性脳症発症群）および急性脳症を認めない結節性硬化症患者 106 例（対照群）の臨床情報を解析した。単変量解析では、有熱時けいれんの既往・長い有熱時けいれんの既往・てんかん性スパズムの合併が、急性脳症発症群で有意に高率であった。多変量解析では、長い有熱時けいれんの既往のみが有意に急性脳症と相関を示した。これらの結果から、長い有熱時けいれんの既往がある結節性硬化症の患者では急性脳症の発症に注意が必要であると思われる。

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。昨年度の我々の研究で、急性脳症を発症した TSC 児の臨床像の調査を行った。その結果、TSC における急性脳症では、4 歳未満の発症が高率であり、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、既存の治療法の有効性は証明できなかった。今年度は、TSC 患者における急性脳症発症のリスク因子を検討した。

B . 研究方法

本研究は、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）を通じて協力施設を募って実施した。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。

本研究では急性脳症発症群と対照群を設定した。急性脳症発症群は、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。対照群は、調査時点で満 4 歳に達しており、上述の基準を満たす急性脳症を発症していない児とした。これらの症例について臨床情報を収集し、2 群間での比較を行った。

(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

急性脳症発症群11例と対照群106例を比較した。単変量解析の結果を表1に示す。有熱時けいれんの既往および長い有熱時けいれんの既往は、急性脳症発症群で有意に高率であった。てんかんを持つ症例の割合は2群間で有意差を認めなかったが、てんかん性スパズムを持つ症例は、急性脳症発症群で有意に高率であった。その他の項目には2群間で有意差を認めなかった。

多変量解析の結果を表2に示す。長い有熱時けいれんの既往は急性脳症発症と有意な相関を示し、オッズ比も6.87を示した。てんかん性スパズムの合併と急性脳症発症との

間には有意な相関を認めなかった。

D . 考察

今回の研究により、長い有熱時けいれんの既往が TSC 患児の急性脳症発症の危険因子であることが判明した。急性脳症を発症した TSC 患児のほぼ半数が、長い有熱時けいれんの既往を有していた。これまで、TSC と長い有熱時けいれんの既往と関係はあまり注目されていなかった。今回の研究では長い有熱時けいれんの既往は、対照群でも一般人口より高率であった。このことから、いくつかの仮説が考えられる。その1つは、TSC 患児は本質的に長い有熱時けいれんを起こしやすい可能性があることである。現在までこの仮説を裏付けるデータは知られておらず、更なる実験的または疫学的研究が必要である。別の仮説は、*TSC1*・*TSC2* 以外の遺伝子が急性脳症の発生に寄与する可能性である。*SCN1A* および *PCDH19* 遺伝子のバリエーションは、有熱時けいれんと関連があることが知られている。*SCN1B*・*SCN2A*・*SCN9A*・*GABRG2*・*CACNA1H*・*STX1B* のバリエーションは、長い有熱時けいれんを伴うてんかんで発見されている。これらの遺伝子バリエーションが TSC の表現型を修飾し、長い有熱時けいれんの感受性を高める可能性がある。また、最初の長い有熱時けいれんがその再発を促進し、TSC 患児において急性脳症発症のリスクを高める可能性もある。FEBSTAT study では、長い有熱時けいれんおよび MRI 異常が、その後の長い有熱時けいれんのリスクを 3.4 倍増加させたと報告されている。これらの結果は、長い有熱時けいれんの既往が TSC 患児において急性脳症発症のリスクを増加させるといふ仮説を支持する。

E . 結論

長い有熱時けいれんの既往は、TSC 患児における急性脳症の発症のリスク因子である可能性が判明した。TSC 患児が長い有熱時けいれんを起こした場合には、急性脳症発症のハイリスクであることを認識することが、急性脳症発症時の適切な介入に繋がること期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

Okumura A, Mori H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K. Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan. *Brain Dev* 2019; 41(5): 443-451.

Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S. Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate. *Brain Dev* 2019; 41(6): 516-521.

Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T. PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and

paroxysmal kinesigenic dyskinesia.

Seizure 2019; 71: 1-5.

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; Norovirus-associated

Encephalitis/Encephalopathy

Collaborative Study investigators. A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev* 2019; 41(3): 263-270.

Yamoto K, Saito H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet* 2019; 27(12): 1845-1857.

Hori I, Tsuji T, Miyake M, Ueda K, Kataoka E, Suzuki M, Kobayashi S, Kurahashi H, Takahashi Y, Okumura A, Yoshikawa T, Saitoh S, Natsume J.

Delayed Recognition of Childhood Arterial Ischemic Stroke. *Pediatr Int* 2019; 61(9): 895-903.

Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimajima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev* 2019; 41(9): 776-782.

2. 学会発表

沼本真吾、倉橋宏和、岩山秀之、佐藤敦志、久保田雅也、椎原隆、岡西徹、田中竜太、九鬼一郎、福山哲弘、奥村彰久．結節性硬化症における急性脳症/重症けいれん重積(第1報) 発症群における臨床像．第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019.5.31.

沼本真吾、倉橋宏和、岩山秀之、佐藤敦志、久保田雅也、椎原隆、岡西徹、田中竜太、九鬼一郎、福山哲弘、柏木充、奥村彰久、池野充、久保田一生、赤坂真奈美、三

牧正和．結節性硬化症における急性脳症/重症けいれん重積(第2報) リスク因子．第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019.5.31.

倉橋宏和、沼本真吾、奥村彰久、加藤耕治、遠山美穂、荻朋男、星野愛、水口雅．可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳症におけるMYRF関連遺伝子の解析．第61回日本小児神経学会学術集会、名古屋、2019.5.31.

奥村彰久．新生児単純ヘルペス脳炎．第24回日本神経感染症学会学術大会、東京、2019.10.11

Akihisa Okumura, Hirokazu Kurahashi, Shingo Numoto. Serum Carnitine Levels of Children with Epilepsy: Related Factors Including Valproate. 第53回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019.11.1

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．単変量解析

	急性脳症発症群 (11 例)	対照群 (106 例)	P 値
男女比	5:6	63:43	0.52
有熱時けいれんの既往	5 (45%)	17 (16%)	0.032
長い有熱時けいれんの既往	5 (45%)	14 (13%)	0.017
発熱を伴わないけいれん重積の既往	2 (18%)	15 (14%)	0.66
結節性硬化症の家族歴	4 (36%)	23 (22%)	0.28
有熱時けいれんの家族歴	1 (9%)	3 (3%)	0.34
てんかんの家族歴	3 (27%)	10 (9%)	0.11
心横紋筋腫	7 (64%)	60/100 (60%)	> 0.99
腎血管筋脂肪種	3 (27%)	27 (25%)	> 0.99
上衣下巨細胞性星細胞腫	3 (27%)	25 (24%)	0.72
自閉スペクトラム症	4 (36%)	48/102 (47%)	0.54
注意欠如・多動症	0 (0%)	11/102 (11%)	0.60
知的発達症	6 (55%)	51/103 (50%)	> 0.99
てんかん	10 (91%)	93 (88%)	> 0.99
てんかん性スパズム	9 (82%)	48 (45%)	0.027
焦点発作	8 (73%)	85 (83%)	0.69

表2．多変量解析

	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
長い有熱時けいれんの既往	6.87 (1.810-25.10)	0.0047
てんかん性スパズム	2.53 (0.598-10.70)	0.21

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

平成 30 年度分担研究報告書

けいれん重積型（二相性）急性脳症の診断と治療に関する研究

研究分担者 永瀬 裕朗 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学 特命教授

研究要旨

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

A . 研究目的

1 . 前方視的研究に資する基礎的データを得るため、後方視的研究で 発熱に伴うけいれん・意識障害(SICF)小児患者において targeted temperature management(TTM)を行った症例の予後不良関連因子、急性脳症死亡例における発症から死亡に至るまでの分単位の臨床経過を明らかにする。

. 発熱に伴うけいれん・意識障害小児患者において急性脳症を予測する急性期治療の有効性を明らかにする前方視的研究に向けた、データベースを構築する。

B . 研究方法

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

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

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

（倫理面への配慮）

後方視的研究については神戸大学及び参加施設の、レジストリ研究については神戸大学の倫理委員会で承認を受けた。いずれも診療録情報と余剰検体のみを扱う研究であり、研究対象者に対する不利益、危険性

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

C . 研究結果

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

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

D . 考察

後方視的研究からは TTM を行った患者に

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

E . 結論

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

F . 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表

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

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

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

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

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

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

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

在胎週数毎に層別化した熱性けいれんの発
生頻度:population-based study 西山将広、
永瀬裕朗、山口宏、石田悠介、富岡和美、三
品浩基、飯島一誠

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

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

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

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和元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・准教授

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 39 症例と他のてんかん性脳症 14 症例に対して遺伝子異常を探索した。合計 20 症例で病的バリエーションを同定した。14 症例は *SCN1A* 遺伝子に認め、他は 2 症例が Nav1.6 をコードする *SCN8A* 遺伝子、残り 4 症例で各々カリウムイオンチャンネル (*KCNH5*)、クロライドイオンチャンネル (*CLCN4*)、サイクリン依存性キナーゼ様 5 (*CDKL5*)、シナプス Ras GTPase 活性蛋白 1 (*SYNGAP1*) の異常を認めた。イオンチャンネルをコードする遺伝子以外も、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 39 症例と他のてんかん性脳症 14 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 (イルミナ社) 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, gnomAD 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39症例と他のてんかん性脳症14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、トランスポーターを含む114種類のて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20症例で病的バリエーションを同定した。14症例はSCN1A遺伝子に認め、他は2症例がNav1.6をコードするSCN8A遺伝子、残り4症例で各々カリウムイオンチャンネル (KCNH5)、クロライドイオンチャンネル (CLCN4)、サイクリン依存性キナーゼ様5 (CDKL5)、シナプスRas GTPase活性蛋白1 (SYNGAP1) の異常を認めた。Dravet症候群では2症例がSCN1A以外のKCNH5とCDKL5遺伝子の異常であった。Dravet症候群以外のてんかん性脳症では、2症例にSCN8A、他に1症例ずつCLCN4とSYNGAP1遺伝子の異常であった

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、他のてんかん性脳症では SCN1A 遺伝子の異常はなく、SCN1A 遺伝子異常が見られる Dravet 症候群は他のてんかん性脳症とは区別可能なことが示唆される。SCN1A 遺伝子以外にも、イオンチャンネルをコードする KCNH5、SCN8A 遺伝子、非イオンチャンネルをコードする CDKL5、SYNGAP1 も、急性脳症の病態に關与する可能性が示唆される。

E . 結論

114 種類のてんかん関連遺伝子のパネルシーケンスで Dravet 症候群 39 症例と他のてんかん性脳症 14 症例のうち 20 症例 (37%) で遺伝子異常を同定した。Dravet 症候群 39 症例のうち、14 症例 (36%) に SCN1A 遺伝子異常を同定した。残り 2 症例で KCNH5 と CDKL5 遺伝子に病的バリエーションを認めた。Dravet 症候群以外のてんかん性脳症 14 症例では、2 症例に SCN8A、他に 1 症例ずつ CLCN4 と SYNGAP1 遺伝子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。また、パネルシーケンスで病的バリエーションが同定できなかった症例では他に關連される遺伝子が存在することが期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Imai K, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.

Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy research*. 2019;154:34-8.

Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miya K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T. PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Seizure*. 2019;71:1-5.

Nakashima T, Yasuda K, Kobayashi M, Wada H, Ishii A, Hirose S. Heart rate variability in a patient with alternating hemiplegia. *Intractable Rare Dis Res*. 2019;8(2):134-7.

Hirabayashi K, Uehara DT, Abe H, Ishii A, Moriyama K, Hirose S, Inazawa J. Copy number variation analysis in 83 children with early-onset developmental and epileptic encephalopathy after targeted resequencing of a 109-epilepsy gene panel. *Journal of human genetics*. 2019;64(11):1097-106.

Goto A, Ishii A, Shibata M, Ihara Y, Cooper EC, Hirose S. Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic

encephalopathy. *Epilepsia*. 2019;60(9):1870-80.

Takeda K, Miyamoto Y, Yamamoto H, Ishii A, Hirose S, Yamamoto H. Clinical features of early myoclonic encephalopathy caused by a CDKL5 mutation. *Brain & development*. 2020;71:1-5.

2. 学会発表

Regional specificity of KCNQ2 missense variants causing benign or epileptic encephalopathy phenotype. 33rd International Epilepsy Congress. Bangkok, Thailand. 19th April 2019.

Genetic etiology of neonatal epilepsies by causes other than abnormalities of sodium ion channels. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Nagoya. 31 May 2019.

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
水口雅	痙攣重積型（二相性）急性脳症	水澤英洋，五十嵐隆，北川泰久，高橋和久，弓倉整（監修）	指定難病ペディア 2019 （日本医師会雑誌特別号）	日本医師会	東京	2019	148(S1): S110-111

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
Kobayashi Y, Kanazawa H, Hoshino A, Takamatsu R, Watanabe R, Hoshi K, Ishii W, Yahikozawa H, Mizuguchi M, Sato S.	Acute necrotizing encephalopathy and carnitine palmitoyltransferase 2 variant in an adult.	J Clin Neurosci.	61	264-266	2019
Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamana G, Kikuchi K, Kuki I, Kume akura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi J-I, Kubota M, Okada A, Mizuguchi M.	Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy.	Brain Dev.	41(10)	862-869	2019
Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamaguchi H, Takanashi J-I, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Okada A, Mizuguchi M.	Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017.	Brain Dev		in press	2020
水口雅.	急性脳症の研究- これまでの進歩、これからの課題-	Neuroinfection	25(1)	in press	2020

水口雅, 葛西真梨子, 柴田明子, 星野愛, 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業・急性脳症研究班.	インフルエンザ脳症の最新の動向- 急性脳症の全国疫学調査の結果から- .	小児科臨床	72(9)	1395-1399	2019
巻和佳奈, 森貴幸, 柿本優, 竹中暁, 葛西真梨子, 下田木の実, 佐藤敦志, 岡明, 佐久間啓, 水口雅.	多彩な高次機能障害をきたした重症マイコプラズマ脳炎.	日本小児科学会雑誌	124(1)	55-62	2020
Kanai S, Oguri M, Okanishi T, Itamura S, Baba S, Nishimura M, Homma Y, Maegaki Y, Enoki H, Fujimoto A.	Symmetry of ictal slow waves may predict the outcomes of corpus callosotomy for epileptic spasms	Sci Rep.	9(1)	19733	2019
Ueda R, Takeichi H, Kaga Y, Oguri M, Saito Y, Nakagawa E, Maegaki Y, Inagaki M.	Atypical gamma functional connectivity pattern during light sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder.	Brain Dev.	42(2)	129-139	2020
Oguri M, Saito Y, Okanishi T, Matuura Y, Akiyama S, Ikeguchi T, Narita A, Hasegawa Y, Maegaki Y.	High-frequency component in flash visual evoked potentials in type 3 Gaucher disease.	Brain Dev.	42(1)	19-27	2020
Kamata Y, Shinohara Y, Kuya K, Tsubouchi Y, Saito Y, Maegaki Y, Fujii S, Ogawa T.	Computed diffusion-weighted imaging for acute pediatric encephalitis/encephalopathy.	Acta Radiol.	60(10)	1341-1347	2019
Kurata H, Saito K, Kawashima F, Ikenari T, Oguri M, Saito Y, Maegaki Y, Mori T..	Developing a mouse model of acute encephalopathy using low-dose lipopolysaccharide injection and hypothermia treatment.	Exp Biol Med (Maywood)	244(9)	743-751	2019
山内秀雄	小児急性脳症の治療戦略.	脳と発達	51(2)	162-72	2019

Takanashi J, Murafushi Y, Hirai N, Sano K, Matsuo E, Saito K, Yasukawa K, Hamada H.	Prognostic value of MR spectroscopy in patients with acute excitotoxic encephalopathy.	J Neurol Sci	408	116636	2020
Kawahara Y, Morimoto A, Oh Y, Furukawa R, Wakabayashi K, Montden Y, Osaka H, Yamagata T.	Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy.	Brain Dev.	42(2)	185-191	2019
Suzuki T, Kohyama K, Moriyama K, Ozaki M, Hasegawa S, Ueno T, Saitoe M, Morihiro T, Hayashi M, Sakuma H.	Extracellular ADP augments microglial inflammasome and NF- κ B activation via the P2Y12 receptor.	Eur J Immunol	50(2)	205-219	2020
Matsuura R, Hamano S, Daida A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Kioichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Sakuma H, Takahashi Y.	Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis.	Brain Dev.	42(3)	264-269	2020
Okumura A, Morihara H, Fee Chong P, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Tanaka-Taya K.	Serial MRI findings of acute flaccid myelitis during an outbreak of enterovirus D68 infection in Japan.	Brain Dev.	41(5)	443-451	2019
Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S.	Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate.	Brain Dev	41(6)	516-521	2019

Okumura A, Shim ojima K, Kuraha shi H, Numoto S, Shimada S, I shii A, Ohmori I, Takahashi S, Awaya T, Kubot a T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Tor isu H, Tohyama J, Inoue T, Hai bara A, Nishida T, Yuhara Y, M iya K, Tanaka R, Hirose S, Ya mamoto T.	PRRT2 mutations in J apanese patients wit h benign infantile e pilepsy and paroxysm al kinesigenic dyski nesia.	Seizure	71	1-5	2019
Takasu M, Kubot a T, Tsuji T, Ki urahashi H, Num oto S, Okumura A.	The effects of antih istamines on the sem iology of febrile se izures	Brain Dev.	41(1)	72-76	2019
Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Ab e S, Ikeno M, Se himizu T; Norov irus-associated Encephalitis/E ncephalopathy C ollaborative St udy investigato rs.	A nationwide survey of norovirus-associ ated encephalitis/enc ephalopathy in Japa n.	Brain Dev.	41(3)	263-270	2019
Hori I, Tsuji T, Miyake M, Ue da K, Kataoka E, Suzuki M, Ko bayashi S, Kura hashi H, Takaha shi Y, Okumura A, Yoshikawa T, Saitoh S, Nats ume J.	Delayed recognition of childhood arteria l ischemic stroke.	Pediatr Int.	61(9)	895-903	2019
Yamamoto T, Ima izumi T, Yamamo to-Shimajima K, Lu Y, Yanagishi rita T, Shimada S, Chong PF, Ki ra R, Ueda R, I shiyama A, Take shita E, Momosa ki K,	Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed ne urodevelopmental dis orders.	Brain Dev.	41(9)	776-782	2019

Tanaka T, Nagase H, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Nishiyama M, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Nomizu K, Nishimura N, Kurosawa H, Tanaka R, Iijima K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N.	Predicting the outcomes of targeted temperature management for children with seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology.	Brain Dev.	41(7)	604-613	2019
Tomioka K, Nishiyama M, Nagase H, Ishida Y, Tanaka T, Tokumoto S, Yamaguchi H, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Aoki K, Seino Y, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Iijima K.	Detailed clinical course of fatal acute encephalopathy in children.	Brain Dev.	41(8)	691-698	2019
Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Imai K, Ishii A, Hirose S, Inoue Y.	Efficacy and tolerability of perampams in pediatric patients with Dravet syndrome.	Epilepsy Res	154	34-38	2019
Nakashima T, Yasuda K, Kobayashi M, Wada H, Ishii A, Hirose S.	Heart rate variability in a patient with alternating hemiplegia.	Intractable Rare Dis Res	8(2)	134-137	2019
Hirabayashi K, Uehara DT, Abe H, Ishii A, Moriyama K, Hirose S, Inazawa J.	Copy number variation analysis in 83 children with early-onset developmental and epileptic encephalopathy after targeted resequencing of a 109-epilepsy gene panel.	J Hum Genet.	64(11)	1097-1106	2019
Takeda K, Miyamoto Y, Yamamoto H, Ishii A, Hirose S, Yamamoto H.	Clinical features of early myoclonic encephalopathy caused by a CDKL5 mutation.	Brain Dev.	71(1)	1-5	2020

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	特命教授
	石井 敦士	福岡大学医学部小児科学	准教授
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
令和元年度 総括・分担研究報告書

発行：令和2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

令和2年3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大
所属研究機関長 職名 総長
氏名 五神 印

次の職員の令和元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	<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	<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。

令和2年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人
所属研究機関長 職名 学長
氏名 中島 廣光

次の職員の令和元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) 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。

令和2年3月12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 総長
氏名 五神 真 印

次の職員の令和元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	<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	<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。

令和2年 4月 2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 正美 印

次の職員の令和元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。

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 丸 義朗

次の職員の令和元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) 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。

2020年 3月 30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 良三 印

次の職員の令和元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。

2020年 3月 25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

次の職員の令和元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
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。

2020年3月10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 啓三 印

次の職員の令和元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。

- 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）
- 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
- 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

	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"/>	愛知医科大学	<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"/>	愛知医科大学	<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。

令和 2年 4月 22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 武田 廣

印

次の職員の令和元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・特命教授

(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。

令和2年3月31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 朔 啓二郎

次の職員の令和元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・准教授
(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。