

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2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水口 雅

令和3(2021)年 5月

# 目次

## I. 総括研究報告

急性脳症ガイドラインの策定・改訂に関する研究

水口 雅

## 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. 急性脳症の早期鑑別法に関する研究

山内 秀雄

4. AFBN に併発する MERS の病態に関する研究

高梨 潤一

5. 急性脳症を合併した川崎病の 3 例に関する検討

山形 崇倫

6. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の神経合併症に関する研究

佐久間 啓

7. アデノウイルスおよびヒトメタニューモウイルス感染に伴う急性脳症の臨床像に関する研究

奥村 彰久

8. 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

## 急性脳症診療ガイドラインの策定・改訂に関する研究

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

「小児急性脳症診療ガイドライン」初版は2016年に発行された。急性脳症全般に関する世界で唯一の診療ガイドラインであるが、日本語で書かれており、海外の臨床医・研究者は利用できない。そこで、国際的な議論と共同研究に資するため、英訳版を作成し、論文として今年度、刊行した。また初版発行以降の研究の進歩や新規薬剤の導入を踏まえた改訂も必要となってきた。来年度中の改訂版発行を目指して、内容の修正や追加など、改訂作業を進めた。

### 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. 研究目的

厚生労働科学研究（難治性疾患政策研究）急性脳症研究班は、前期（2015～2017年度）中の成果として、「小児急性脳症診療ガイドライン2016」（監修・日本小児神経学会）を2016年8月に発行した。本ガイドラインは全ての病原による感染症に続発する急性脳症を対象としており、これまで世界で唯一のガイドラインである。前半部（第1章～第3章）は急性脳症全体に関する総論を、後半部（第4章～第7章）は急性脳症のそれぞれの症候群に関する各論を記載した。

しかし本ガイドラインは日本語で記載されているため、海外の臨床医や研究者には読めなかった。世界をリードする日本の急性脳症研究の成果を広く世界に紹介し、国際的な議論や共同研究を

通じてその内容を向上させるには、ガイドラインの英訳版が必要と考えられた。このため、今年度（2020年度）中に英訳版を刊行することが第一の目標となった。

またガイドライン刊行以来、すでに4年以上の年月が経過した。この間、難治性で予後不良な症候群に対する新しい治療が海外で複数、提案された。難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS/FIRES)に対するIL-1受容体拮抗薬Anakinra、急性壊死性脳症(ANE)に対するIL-6受容体拮抗薬tocilizmabなどである。また国内ではけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)に対するtarget temperature management (TTM)の研究が進捗し、患者レジストリの体制も構築され始めた。これらの進歩を反映した形で、ガイドラインの改訂版を発行する必要性も強まってきた。初版発行から5年後となる2021年度中に改訂版を刊行することが第二の目標となった。

### B. 研究方法

2017年度に日本小児神経学会の小児急性脳症診療ガイドライン改訂委員会が発足した。

表 ガイドライン改訂委員会メンバー表

氏名	所属
水口 雅 (旧・委員長)	東京大学発達医科学
高梨 潤一 (新・委員長)	東京女子医科大学八千代医療センター小児科
奥村 彰久	愛知医科大学小児科
山内 秀雄	埼玉医科大学小児科
佐久間 啓	東京都医学総合研究所
後藤 知英	神奈川県立こども医療センター神経内科

山形 崇倫	自治医科大学小児科
今高 城治	獨協医科大学小児科
村山 圭	千葉県こども病院代謝科
永瀬 裕朗 (2020年加入)	神戸大学小児科

## 1. ガイドラインの英訳

2017年度委員会で英訳版刊行の方針が決定され、2018年度まで、総論を主に委員長（水口）が訳した。2019年度には各論を各章の執筆者が分担して翻訳した。2020年度に原稿を取りまとめて投稿、刊行した。

## 2. ガイドラインの改訂

2019年度委員会で今回の改訂は小幅な改訂にとどめ、CQや各章の執筆者は初版（2016年）と同じとすることを決めた。2020年度委員会（同年8月）でスケジュールを決め、9～10月に文献検索を行い、11～12月に推奨・解説文の改訂箇所や追加する文献を各委員がまとめた。2021年2～3月に各章の推奨・解説文を執筆した。なお2021年初め、委員長は水口から高梨に交代した。

（倫理面への配慮）

ガイドライン改訂に向けたエビデンス収集のための調査・研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部の倫理委員会の承認（No. 11585）を得てから実施した。ガイドライン改訂に関わる全委員はCOI自己申告書を日本小児神経学会理事長に提出した。

## C. 研究結果

### 1. ガイドラインの英訳

英訳されたガイドラインは下記のとおりである。2020年8月にオンライン掲載され、2021年1月に論文として出版された。

Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain and Development* 2021 Jan;43(1):2-31. doi: 10.1016/j.braindev.2020.08.001. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32829972

### 2. ガイドラインの改訂

2019年内に、改訂版ガイドラインの改訂方針の大筋が固まり、「脳低温・平温療法」の章については近年得られたTTMを盛り込んで大幅に書き直すこととなり、今高城治（初版から参加）に加え永瀬裕朗（今回改訂から参加）も執筆者として入ることとなった。

## D. 考察

### 1. ガイドラインの英訳

日本語のガイドラインを出版した4年後に、英語でのガイドラインを発表することができた。2021年現在でも、急性脳症全般の診療に関する世界で唯一のガイドラインであることに変わりはなく、海外の臨床医・研究者に広く参照されるとともに、国際的な議論や共同研究の起爆剤となることが期待される。

### 2. ガイドラインの改訂

2021年度中の改訂版発行を目指した作業を2020年度から開始したところ、遅滞なく順調に進行しており、目標どおり刊行できる目処が立った。

なお2020年度から2021年度に移るのにもない、急性脳症ガイドラインを統括する2つの地位（本研究班の研究代表者と日本小児神経学会のガイドライン改訂委員長）がともに水口雅（東京大学大学院）から高梨潤一（東京女子医科大学八千代医療センター）に移る。この移行もスムーズに進んだ。

## E. 結論

2016年度に刊行した急性脳症診療ガイドライン初版の英訳版を2020年度に刊行した。また改訂版の刊行を2021年度に行うべく、準備を進めた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Case-control association study of rare nonsynonymous variants of *SCN1A* and *KCNQ2* in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Journal of Neurological Sciences* 2020; 414: 116808.

Hoque SA, Khandoker N, Thongprachum A, Khamrin P, Takanashi S, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Kobayashi M, Hayakawa S, Mizuguchi M, Maneekarn N, Ushijima H. Distribution of rotavirus genotypes in Japan from 2015 to 2018: Diversity in genotypes before and after introduction of rotavirus vaccines. *Vaccine* 2020; 38(23): 3980-3986.

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 and Development* 2020; 42(7): 508–514.

Nguyen PHA, Yamada S, Shibamura M, Inagaki T, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Mizuguchi M, Saijo M. New mechanism of acyclovir resistance of herpes simplex virus 1, which has an amber UAG codon between the first and second AUG initiation codons. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2020; 73(6): 447–451.

Shibamura M, Yoshikawa T, Yamada S, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Association of human cytomegalovirus (HCMV) neutralizing antibodies with antibodies to the HCMV glycoprotein complexes. *Virology Journal* 2020; 17(1): 120.

Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain and Development* 2021; 43(1): 2–31.

水口雅. [脳・神経疾患]急性脳症. 五十嵐隆 (編) 小児疾患の薬物治療基準ガイドライン総まとめ. 月刊薬事 2020; 62(7): 1338–1342.

水口雅. 急性脳症: 小児急性脳症ガイドライン 2016. 「小児科」編集委員会 (編) 小児診療ガイドラインのガイドライン解説&プログレス. 小児科 2020; 61(5): 546–553.

水口雅. [神経・筋疾患]急性脳症. 水口雅、山形崇倫 (編) クリニカルガイド小児科. 南山堂、東京、2021, pp. 813–817.

水口雅. [私の治療]急性弛緩性脊髄炎. 日本医事新報 2021; 5060:49.

## 2. 学会発表

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Tanaka T, Oka A, Mizuguchi M: Interaction of RANBP2 causing autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy with COX11. 第62回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020年8月18–20日

葛西真梨子, 大前陽輔, 河合洋介, 柴田明子, 星野愛, 岡明, 水口雅, 徳永勝士: けいれん重積型急性脳症のゲノムワイド関連解析. 第62回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020年8月18–20日

星野愛, 佐久間啓, 長谷川節子, 松岡貴子, 多田弘子, 葛西真梨子, 柴田明子, 岡明, 水口雅: 難治頻回部分発作重積型急性脳炎患者の血清 miRNA に着目したバイオマーカー探索の試み. 第62回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020年8月18–20日

星野愛, 葛西真梨子, 柴田明子, 高梨さやか, 高橋尚人, 岡明, 牛島廣治, 水口雅: 胃腸炎関連急性脳症の発症リスク要因の多面的検討- 患者背景と IL10 遺伝子多型解析-. 第123回日本小児科学会学術集会, オンライン, 2020年8月21日

高梨さやか, 柴村美帆, 中村佳恵, 水野葉子, 名西恵子, 柴田明子, 星野愛, 安戸裕貴, 岡明, 沖津祥子, 牛島廣治, 水口雅: 単価ロタウイルスワクチンを用いた母乳中和活性と抗ロタウイルス抗体価の検討. 第123回日本小児科学会学術集会, オンライン, 2020年8月22日

井田紘人, 竹中暁, 森貴幸, 柿本優, 下田木の実, 佐藤敦志, 岡明, 水口雅: ステロイドパルス療法とレベチラセタムで痙攣発作抑制が得られた Rasmussen 脳炎の1例. 第123回日本小児科学会学術集会, オンライン, 2020年8月23日

## H. 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

## 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）と熱性けいれん重積（FS）を発症後早期に鑑別のために、脳波のパワースペクトラム解析を行った。発症 60 時間までのデジタル脳波を用いて解析を行い、感度 89.47%、特異度 78.95%で AESD と FS を判別することができた。特に  $\delta$  周波数の relative power は AESD で有意に増大し、 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  周波数帯域の relative power は有意に減少していた。これらのことから、脳波周波数解析で AESD と FS を発症早期に判別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 の双極誘導における脳波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判別ができる検査法の開発を目的とする。

### B. 研究方法

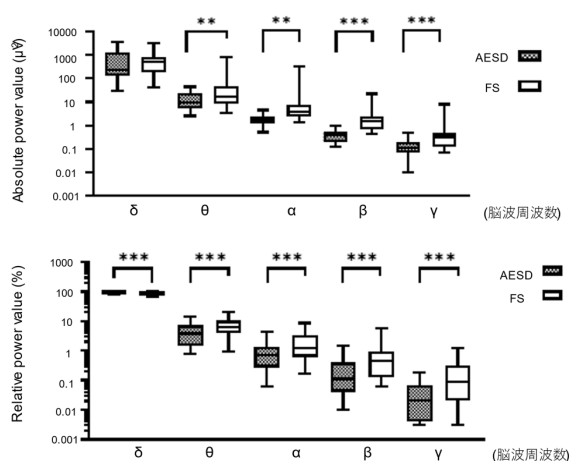
発症 60 時間以内の AESD19 例と FS19 例のデジタル保存脳波を解析した（年齢 4 か月～6 歳 4 か月）。症例ごとに、アーチファクトを認めない 30 秒（1 エポック）の脳波を 10 エポック合計して解析した。解析には、脳波を定量的に解析できる power spectrum 解析を用い、双極誘導の脳波を解析した。結果として絶対値である absolute power と相対値である relative power を算出した。また、解析結果は、人の頭部モデルに電極ご場所に一致して値の大きさに比例して色が変わるマッピングを作成した。

（倫理面への配慮）

鳥取大学の倫理委員会の承認を得たうえで実施した。

### C. 研究結果

AESD 群と FS 群で以下の解析結果を認めた。①全電極の平均値（図）：周波数帯域ごとの平均値において、absolute power では  $\delta$  周波数以外のすべての周波数帯域において AESD の値が FS と比較し有意に低値を示した。また、relative power において、AESD の値が FS と比較し  $\delta$  周波数帯域では有意に高値に、それ以外の周波数帯域では有意に低値を示した。②電極ごとの比較：relative power において、FS と比較し AESD ではすべての周波数帯域において前頭部の値が有意に減少し



ていた。③感度・特異度：全電極の平均値を用いて最も感度と特異度が高かった値と周波数帯域は absolute power の  $\beta$  周波数帯域であり、FS と判断できる感度は 89.47%、AESD と判断できる特異度は 78.95%であった。

### D. 考察

今回、発症後 60 時間以内に記録された AESD の脳波において、発症後 60 時間以内の FS 脳波と比較し  $\delta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  周波数帯域の power 値が有意に低値を示すことが明らかになった。われわれは、以前に発症後早期の脳波で大徐波に紛れて確認できない速波成分の absolute power が AESD 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少人数ではあるが報告した (Oguri et al)。今回の結果から、absolute power だけでなく、relative power でも同じ結論を確認することができ、発症早期の脳波から AESD を約 9 割の診断性能で FS と判別できた。これらのことから、AESD や FS が疑われた症例において脳波解析を行うことにより早期診断できる可能性が示唆された。

今後は、脳波解析の数値を用いた鑑別診断スコアを用い、AESD と FS を判別するためのより診断性能の高い方法論を確立するために、検討を続けていきたいと考えている。

## E. 結論

発症早期に記録したデジタル脳波解析を用いることで、AESD と FS を早期に鑑別できる可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

1. 論文発表
1. Oguri M, Okanishi T, Kanai S, Baba S, Nishimura M, Ogo K, Himoto T, Okanari K, Maegaki Y, Enoki H, Fujimoto A. Phase Lag Analyses on Ictal Scalp Electroencephalography May Predict Outcomes of Corpus Callosotomy for Epileptic Spasms. *Front Neurol* 2020; 11: 576087. doi:10.3389/fneur.2020.576087. eCollection 2020.
2. Nomura T, Nomura Y, Oguri M, Hirooka Y, Hanajima R. Olfactory function deteriorates in patients with Parkinson's disease complicated with REM sleep behavior disorder. *eNeurologicalSci.* 2020 Aug 3; 20: 100261. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100261. eCollection 2020 Sep.
3. Yamada H, Tamasaki A, Oguri M, Hori I, Saitoh S, Maegaki Y. Frequent epileptic apnoea in a patient with Pitt-Hopkins syndrome. *Epileptic Disord.* 2020 Oct 1; 22(5):673-677. doi: 0.1684/epd.2020.1212.
4. Kanai S, Okanishi T, Nishimura M, Oguri M, Enoki H, Maegaki Y, Fujimoto A. Insufficient Efficacy of Corpus Callosotomy for Epileptic Spasms With Biphasic Muscular Contractions. *Front Neurol.* 2020 Apr 2;11:232. doi: 10.3389/fneur.2020.00232. eCollection 2020.
5. Yamada H, Ohno K, Shiota M, Togawa M, Utsunomiya Y, Akaboshi S, Tsuchie H, Okada T, Oguri M, Higami S, Noma H, Maegaki Y. Prevalence and clinical characteristics of children with medical complexity in Tottori Prefecture, Japan: A population-based longitudinal study. *Brain Dev.* 2020 Nov;42(10):747-755. doi: 10.1016/j.braindev.2020.06.008. Epub 2020 Jul 1.

## 2. 学会発表

1. Oguri M, et al. Early differentiation of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus using phase lag index. The 16th International Child Neurology Association Congress (ICNA) and 49th Annual Child Neurology Society Meeting, virtual congress, Oct, 2020.
2. Oguri M, et al. Assessment of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion from febrile status epilepticus and febrile seizure using EEG spectrum analysis. the 21st annual meeting of the Infantile Seizure Society. Virtual congress, Jun, 2020.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
日本出願 2020-148659・脳波電極配置訓練用シミュレーションシステム、システム制御装置及びプログラム
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

microRNAに着目した脳炎脳症の早期診断バイオマーカー探索研究  
- 急性脳症班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した急性脳炎・脳症の多施設レポジトリ体制を生かして難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）を対象にてんかんと区別する血清miRNAに着目してバイオマーカー探索研究を実施した。Pathway-focused miRNA PCR Arrayを用いて148のmiRNAをリアルタイムPCRで定量解析を行い、miR-124-3p、miR-372-3p、miR-145-5pはてんかん群と比較しAERRPS群で有意に高発現、miR-215-5pは有意に低発現を示し、AERRPSにおけるバイオマーカー候補および病態解明に有用な糸口になる可能性がある。

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、より早期に鑑別しうる高感度かつ小児患者において非侵襲的な診断バイオマーカーが求められている。

microRNA (miRNA) は20数塩基長のnon-coding RNAで、標的メッセンジャーRNAに相補的に結合し転写制御を調節する役割が知られている。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、主に難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）を対象に、病初期にてんかんと鑑別するためのバイオマーカー探索を目的とし、患者血清を用いてmiRNA発現を比較した。

B. 研究方法

AERRPS 10例（年齢1歳-11歳7ヶ月、男児8例、女児2例）。難治てんかん 10例を対照群とした。血清（200  $\mu$ l）よりmiRNA抽出キットを用いてRNAを抽出。逆転写反応で得られたcDNAについてPathway-focused miRNA PCR Arrayを用いて148のmiRNAをリアルタイムPCRで定量解析した。恒常的に発現する3つの補正用miRNA（Ce-miR-39-3p, miR-15b-5p, miR-21-5p）を用いて、比較Ct法で各miRNA発現を両群間で比較した。

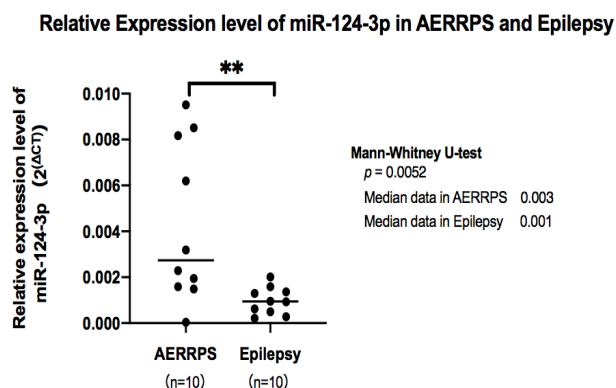
（倫理面への配慮）

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

I. miR-124-3p

Ce-miR-39\_1, miR-15b-5p, miR-21-5pの補正によるmiR-124-3pはAERRPS群で有意に上昇していた（ $p=0.0005$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.063$ ）【図1】

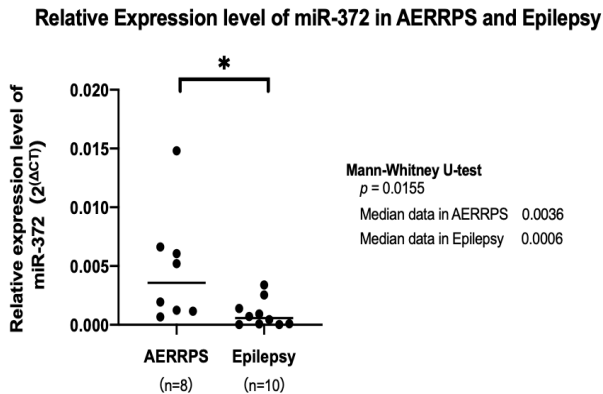


【図1】 AERRPS群、難治てんかん群におけるmiR-124-3p発現比較(\*補正はCe-miR-39\_1を使用)



## II. miR-372-3p

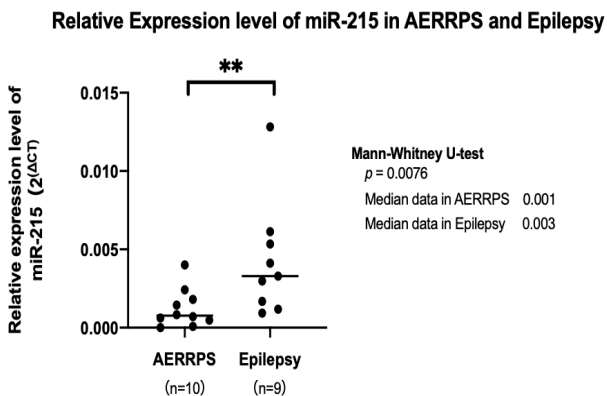
Ce-miR-39\_1, miR-15b-5p, miR-21-5p の補正による miR-372-3p は AERRPS 群で有意に高発現であった ( $p=0.016$ ,  $p=0.068$ ,  $p=0.003$ ) 【図 2】



【図 2】 AERRPS 群、難治てんかん群における miR-372-3p 発現比較 (\* 補正は Ce-miR-39\_1 を使用)

## III. miR-215-5p

Ce-miR-39\_1, miR-15b-5p, miR-21-5p の補正による miR-215-5p は AERRPS 群で有意に低発現であった ( $p=0.008$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0.006$ ) 【図 3】



【図 3】 AERRPS 群、難治てんかん群における miR-215-5p 発現比較 (\* 補正は Ce-miR-39\_1 を使用)

## D. 考察

本研究で miR-124-3p, miR-372-3p, miR-145-5p は難治てんかん群と比較し AERRPS 群で有意に高発現、miR-215-5p は有意に低発現を示し、両群を区別するバイオマーカー候補となる可能性が示唆された。AERRPS 群で発現の増加していた 3 つの miRNA は neurotrophin signaling や axon guidance などの中枢神経系経路に関連し、脳に高発現していた。血清中の miRNA 解析ではあるものの脳内の事象を反映した情報が得られる可能性が示された。また miRNA-124-3p はミクログリアでの中枢性炎症の作用が知られており、AERRPS の

病態解明の手がかりになる可能性があり、今後集積を蓄積した検証が求められる。

## 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 群における網羅的な miRNA 解析では血清 miR-124-3p, miR-372-3p, miR-145-5p, miR-215-5p がバイオマーカーとして有用な可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Brain Dev. 2020 Aug;42(7):508-514.

2) Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. J Neurol Sci. 2020 Jul 15;414:116808.

### 2. 学会発表

1) 星野愛、佐久間啓、長谷川節子、松岡貴子、多田弘子、葛西真理子、柴田明子、岡明、水口雅 難治頻回部分発作重積型急性脳炎患者の血清 miRNA に着目したバイオマーカー探索研究の試み. Genetic background in Japanese patients with acute necrotizing encephalopathy. 第 62 回小児神経学会学術集会, 新潟, 2020 年 5 月 28 ~ 5 月 30 日, Web 開催

2) 星野愛、葛西真理子、柴田明子、高梨さやか、高橋尚人、岡明、牛島廣治、水口雅. 胃腸炎関連急性脳症の発症リスク要因の多面的検討 — 患者背景調査と *IL10* 遺伝子多型の関連解析 — Risk factors in Japanese patients with gastroenteritis-associated acute encephalopathy. 第 123 回小児科学会学術集会, 2020 年 8 月 21 日 ~ 8 月 23 日, 神戸, ハイブリット開催

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特記事項なし

### 2. 実用新案登録

特記事項なし

### 3. その他

## 急性脳症の早期鑑別法に関する研究

研究分担者 山内秀雄  
研究協力者 櫻井淑男

研究要旨：急性脳症を早期診断し積極的治療を行うことは、よりよい神経学的予後への基本となる。しかしその早期症状は熱性けいれん重積状態ときわめて類似するため、早期診断は困難である場合が少なくない。本研究の目的は、両者の早期鑑別のための指標を探ることにある。発熱を伴うけいれん重積状態で入院し、最終的に熱性けいれん重積状態（35例）と発熱を伴うけいれん重積状態で発症した急性脳症（15例）を対象とし、両者の入院時の血液生化学検査・凝固検査および持続的に施行した脳波所見を後方視的に比較検討した。その結果、入院後4時間の時点で平坦波/高振幅徐波急性脳症が認められる場合、およびPT-INRが延長している場合は急性脳症の可能性が高いことが統計学的に判明した。本研究の結果は急性脳症の早期鑑別診断のための一助になる可能性がある。

### A. 研究目的

急性脳症を早期診断し積極的治療を行うことは、よりよい神経学的予後への基本となる。しかしその早期症状は熱性けいれん重積状態ときわめて類似するため、早期診断は困難である場合が少なくない。本研究の目的は、両者の早期鑑別のための指標を探ることにある。

### B. 研究方法

#### 対象：

対象は有熱性のけいれん重積状態で入院した患者 50 例である。このうち最終的に熱性けいれん重積状態と診断された患者は 35 例（FC 群）、急性脳症と診断された患者は 15 例（AE 群）であった。

#### 方法：

持続脳波、一般血液生化学検査、血液凝固機能検査結果を後方視的に比較検討した。なお、急性脳症の診断は退院時に精神運動発達に異常をきたしたか、または MRI で異常所見を示した場合とした。また脳波における徐波の定義は周波数が 3Hz 以下、振幅が 100 $\mu$ V 以上である場合とした。統計方法については、比率の差の検定はフィッシャーの直接確率法を用いた。また平均値の差の検定は  $t$  検定（ウェルチ）を用いた。

### C. 研究結果

入院時に持続脳波で平坦波/高振幅徐波を示したものは FC 群 14/35、AE 群 14/15 であり、有意に AE 群の方が多かった ( $p < 0.05$ )。入院後平坦/高振幅徐波が 4 時間以上継続したものは、FC 群 2/35、AE 群 14/15 であり有意に AE 群の方が多かった ( $p$

$< 0.05$ )。入院時 PT-INR は、FC 群  $1.21 \pm 0.14$ 、AE 群  $1.84 \pm 1.01$  と有意に AE 群が延長していた ( $p < 0.05$ )。

### D. 考察

本研究の結果は入院時および入院後 4 時間経過した時点での持続脳波において平坦波/高振幅徐波が認められている場合、血液凝固検査で PT-INR が延長している場合に急性脳症の可能性が高いことが示された。この結果は有熱性のけいれん重積状態で入院した際の急性脳症の早期鑑別診断に一助となりうると考えられた。

### E. 結論

持続脳波と凝固検査の結果を検討は急性脳症の早期鑑別診断に有用である可能性がある。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

論文発表：なし

学会発表：本年度なし。予備的発表は日本集中治療医学会誌(1340-7988)25 巻 Suppl. Page [063-3] (2018.02)に掲載済み

### H. 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

## AFBNに併発するMERSの病態に関する研究

研究分担者 高梨潤一 東京女子医科大学 医学部 教授

### 研究要旨

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)の先行感染病原体として、細菌感染は4%と報告されており、その多くが尿路感染症、特に急性巣状糸球体腎炎(AFBN)である。AFBNとMERSの併発4症例におけるサイトカインを検討し、血清・髄液のIL-6, IFN- $\gamma$ , CXCL10高値を見出した。

AFBNは腎実質の虚血障害による高サイトカイン血症を引き起こし、また低ナトリウム血症も相まってMERSを発症しやすいと想定される。発熱と異常言動を呈し、細菌感染を疑う所見の場合、AFBN+MERS合併を念頭に診療する必要がある。

### A. 研究目的

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)の先行感染病原体として、細菌感染は4%と報告されている。細菌感染として尿路感染症、特に急性巣状糸球体腎炎(AFBN)の報告が散見される。AFBNとMERSの併発4症例において血清、髄液のサイトカインを測定し病態を考察した。

### B. 研究方法

症例は3歳から7歳の4例(男児3例、女児1例)であり、発熱以外の主訴は腹痛、頭痛、嘔吐であった。尿中白血球は4症例とも陰性であり、ナトリウム値は4症例とも低値であった。髄液、血清のサイトカインを対象群(非炎症性神経疾患髄液28例、血清20例)とMann-Whitney's U検定を用いて検討した。本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認、ならびに書面での同意取得を得ている。

### C. 研究結果

血清、髄液のIL-6, IFN- $\gamma$ , CXCL10の上昇、髄液のIL-10の上昇が認められた。経時的に測定しえた血清ではIL-6, IFN- $\gamma$ , CXCL9, CXCL10, IL-10の経時的低下を確認した。

### D. 考察

小児AFBNは敗血症(急性細菌性肺炎、菌血症、蜂窩織炎など)さらには急性腎盂腎炎に比しても、血清IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ が有意に高値である。また重症尿路感染症では低ナトリウム血症を生じやすい。一方、MERSの髄液IL-6, TNF- $\alpha$ も高値であり、高サイトカインが病態に関与している

可能性が指摘されている。MERSに低ナトリウム血症が高頻度であることも知られている。

### E. 結論

AFBNは腎実質の虚血障害による高サイトカイン血症を引き起こし、また低ナトリウム血症も相まってMERSを発症しやすいことと想定される。発熱と異常言動を呈し、血液検査で細菌感染を疑う所見の場合、AFBN+MERS合併を念頭に診療を進めていく必要がある。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

- 論文発表 Hypercytokinemia as a possible cause of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion associated with acute focal bacterial nephritis. in submission
- 学会発表 急性巣状細菌性腎炎に可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎・脳症を合併した1例 第14回小児神経放射線研究会

### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 特許取得  
なし
- 実用新案登録  
なし

急性脳症を合併した川崎病の3例の検討

研究分担者 山形崇倫 自治医科大学小児科学教授  
研究協力者 浅倉佑太 自治医科大学小児科学

研究要旨

脳症を合併した川崎病は 0.09%と稀だが、冠動脈病変合併率は高いと報告されている。最近 10 年で 30 例近く報告され、MERS が多く予後良好だが、AESD 例もある。異なった経過の脳症を合併した川崎病 3 例を経験した。

症例 1 は、4 歳男児で、AESD を発症。冠動脈病変なし。軽度知的障害の後遺症あり。症例 2 は 1 歳 6 か月男児で、不全型川崎病とてんかん重積状態後の意識障害遷延から脳症と診断。冠動脈病変、神経学的後遺症なし。症例 3 は 5 歳男児で第 5 病日に MRI 拡散強調像で脳梁膨大部高信号あり、MERS と診断。冠動脈病変なく、後遺症なし。全例、急性期 DIC スコア 5 点以上と基準以上、川崎病不応スコアである群馬スコアも 5 点以上で、IVIG 不応例であった。

自験例 3 例とも異なる経過で、サイトカインの変動も異なった。自験例を含む AESD が 4 例報告され、3 例で後遺症を残した。川崎病の病態は血管炎と考えられているが、脳症発症に共通の機序があるか不明である。日本人に発症が多い川崎病と急性脳症の病因、遺伝学的背景の共通因子の解析が必要である。

A. 研究目的

これまで脳症を合併した川崎病は 0.09%と稀だが、冠動脈病変合併率は高いと報告されている。報告症例での病態は多様である。当科でも、異なった経過の脳症を合併した川崎病 3 例を経験した。脳炎を発症した川崎病の病態解析が必要と考え、自験例と報告例を解析した。

B. 研究方法

2014 年 1 月から 2020 年 1 月の間で、病名に川崎病と脳症のある患者を診療録から後方視的に調査した。また、近年 10 年間の脳症合併川崎病について文献収集し解析した。

C. 研究結果

（症例 1）4 歳男児。発熱第 2 病日にてんかん重積状態で入院した。意識障害遷延し、脳波で高振幅徐波があり、急性脳症と診断された。川崎病主要症状 6/6 を満たした。第 3 病日に当院転院、メチルプレドニゾロン（mPSL）パルス療法と免疫グロブリン大量（IVIG）療法実施し意識は軽度改善したが、治療開始後も発熱持続した。第 4 病日に血中 CPK 480U/L、フェリチン 11807ng/ml に上昇した。第 4 病日の全脳 MRI 検査では異常所見はなかった。第 6 病日に解熱したが、第 7 病日にけい

れん群発し、意識レベルが悪化、第 8 病日の MRI 拡散強調像で左大脳半球皮質下白質の高信号を呈し、AESD と診断した。mPSL パルス 3 コース施行した。意識障害は第 10 病日に改善した。冠動脈病変はなかったが、軽度知的障害の後遺症が残った。

（症例 2）1 歳 6 か月男児。発熱第 2 病日にてんかん重積状態で入院した。第 3 病日の全脳 MRI は異常なかった。意識障害が遷延したため、脳症と診断し、mPSL パルス実施した。川崎病主要症状 4/6 で、不全型川崎病と診断し IVIG 併用した。mPSL パルスは 1 コースで意識は緩徐に改善し、第 10 病日に意識清明となった。第 2 病日に CPK 4350U/L に上昇したが、経過中フェリチンの上昇はなかった。冠動脈病変や神経学的後遺症は残さなかった。

（症例 3）5 歳男児。発熱第 5 病日に意識障害とけいれんで入院した。同日の MRI 拡散強調像で脳梁膨大部高信号あり、MERS と診断した。mPSL パルス 1 コース実施し、意識障害は速やかに改善した。川崎病主要症状 5/6 で IVIG 併用した。入院時 ALT 239 U/L と軽度上昇したが、CPK、フェリチン上昇はなかった。冠動脈病変や神経学的後遺症は残さなかった。

いずれの症例も急性期 DIC スコア 5 点以上と基準以上、川崎病不応スコアである群馬スコアも 5

点以上で、全ての自験例が IVIG 不応例であった。

3. その他  
なし

#### D. 考察

現時点で、脳症を合併した川崎病は、自験例を含め 28 例報告されている。MERS が 19 例と多く、ほとんどが予後良好だが、AESD も 4 例報告されており、3 例が後遺症を残している。

自験例 3 例とも脳症のタイプが異なり、異なる経過で、トランスアミナーゼ、CPK、フェリチン等の変動も異なった。フェリチンの上昇は症例 1 のみで顕著であった。症例 2 では CPK の著増があり、症例 3 ではいずれも優位な上昇はなかった。全ての症例で DIC の基準を満たし、川崎病不応スコアは基準を越えていたことから、川崎病に起因すると思われる高サイトカイン血症と強い血管炎の存在が想定された。川崎病は血管炎が主体で高サイトカイン血症を起こす疾患であるが、多くは DIC を起こさない。本症例はいずれも DIC を併発するほどの高サイトカイン血症の存在が想定され、川崎病と脳症合併川崎病のサイトカインの比較が病態理解の助けになる可能性があると考えられた。

また、日本人に発症が多い川崎病と急性脳症の病因、遺伝学的背景に共通因子がある可能性もあり、合わせて今後の症例の蓄積と詳細な解析が必要と考えられる。

#### E. 結論

川崎病に脳症を合併した例は MERS が多く、予後良好例が多いが、後遺症を残した AESD 報告されている。自験例 3 例とも脳症のタイプが異なり、経過も異なっていたが、全例で DIC の基準を満たし、川崎病不応スコアは基準を越えていた。川崎病と脳症合併川崎病のサイトカインの比較、日本人に発症が多い川崎病と急性脳症の病因、遺伝学的背景の共通因子の解析が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

#### H. 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

## 新型コロナウイルス感染症COVID-19の神経合併症に関する研究

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・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー

### 研究要旨

新型コロナウイルス感染症COVID-19の原因ウイルスSARS-CoV-2の主要な感染部位は呼吸器系であるが、神経合併症も報告されている。特に小児ではmultisystem inflammatory syndrome in childhoodに合併する急性脳症の発症が欧米から報告されている。そこで我が国の小児におけるCOVID-19の神経合併症の実態を調べるため、日本小児神経学会・日本小児科学会の支援の元に全国調査を行った。84の医療機関より257例のCOVID-19入院患者の報告があり、このうち入院加療した26施設201症例を対象とした。入院症例は6歳未満の低年齢層に多く、無症状と軽症例がそれぞれ約半数を占め中等症以上の症例はなかった。神経合併症は8例（4.0%）に認められたが、いずれも味覚・嗅覚障害であり、けいれん、意識障害等の重篤な合併症を呈した症例は皆無であった。我が国の小児においてCOVID-19の神経合併症は現時点でリスク要因とはなっていない。

### A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の原因ウイルス SARS-CoV-2 の主要な感染部位は呼吸器であるが、嗅覚・味覚障害がしばしば認められ、稀に脳炎・髄膜炎の合併も報告されている。また小児では川崎病に類似した症候を呈する multisystem inflammatory syndrome に伴う急性脳症の発症が欧米より報告されている。しかし我が国の小児における COVID-19 に伴う神経合併症の実態は不明である。本研究は全国サーベイランス事業により COVID-19 の神経合併症の頻度と臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

本研究は日本小児神経学会共同研究支援委員会支援課題（No. 20-01）として実施した。研究内容を学会メーリングリストおよびホームページで周知し、全国の小児医療機関を対象として Web アンケートを実施した。対象は COVID-19 に罹患し、神経症状（けいれん、意識障害、精神症状、不随意運動、失調、運動麻痺、味覚・嗅覚障害）を呈した 18 歳未満の症例とした。質問項目は該当症例の有無、症例数、男女／年齢／重症度の内訳、神経症状のカテゴリーとした。

（倫理面への配慮）

本研究は

- 1) 東京都医学総合研究所 倫理審査 (20-28(1))
- 2) 日本小児神経学会倫理委員会 (2020-01)

において審査を受け、承認された。なお各医療機関における症例数と内訳を調査するもので、個々の症例についての情報を収集しないため、患者の同意を必要とせず、調査に回答する機関における倫理審査を必要としないことを承認された。

### C. 研究結果

全国 84 の医療機関より回答があり、うち 51 施設は症例なしとの回答であった。症例ありと回答した 33 施設より計 259 名の SARS-CoV-2 感染者が報告され、このうち入院した 26 施設 201 名の COVID-19 患者を対象とした。男女比は 96 : 105、年齢分布は 6 歳未満が 101 名（50%）と半数以上を占め、6-12 歳は 61 名（31%）、12 歳以上は 39 名（19%）だった。約半数の 93 名（46%）が無症状、残る 108 名（54%）は軽症で、中等症以上の例はなかった。神経合併症を認めたのは 8 例（4.0%）で、全て味覚・嗅覚障害でその他の神経合併症は皆無であった。味覚・嗅覚障害は 12 歳以上に多く（5 例）、6 歳未満では報告がなかった。

### D. 考察

COVID-19 の神経合併症として、全身合併症の一部としての脳血栓症、急性脳症、脳炎・髄膜炎、急性散在性脳脊髄炎、Guillan-Barre 症候群などが報告されている。急性脳症としては成人では急性壊死性脳症の報告があるが、小児では multisystem inflammatory syndrome に伴う可逆

性脳梁膨大部脳炎・脳症（MERS）の発症が報告され注目を浴びている。我が国の小児は急性脳症のハイリスク集団と考えられていることから MERS の発症がないか注目されたが、実際には急性脳症の報告は1例も認められなかった。その要因として基盤となる multisystem inflammatory syndrome の発症が欧米と比較して少ないことが考えられるが、なぜ少ないのかは現時点で不明である。また味覚・嗅覚障害は高年齢時に多かったが、6歳未満では症状を正確に訴えられない可能性があることを考慮する必要がある。

#### **E. 結論**

現時点で我が国の小児 COVID-19 に伴う神経合併症は味覚・嗅覚障害のみであり、急性脳症の発症は見られなかった。患者の大部分は無症状または軽症であり母数が少ないが、SARS-CoV-2 は小児急性脳症の原因ウイルスとしての重要性は低いと考えられた。

#### **F. 健康危険情報**

特記事項なし

#### **G. 研究発表**

##### 1. 論文発表

1) Horino A, Kuki I, Inoue T, Shiomi M, Sakuma H, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8: 645-655.

2) Sakuma H, Horino A, Kuki I. Neurocritical care and target immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Biomed J.* 2020; 43; 205-210.

##### 2. 学会発表

なし（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

#### **H. 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

## アデノウイルスおよびヒトメタニューモウイルス感染に伴う急性脳症の 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

### 研究要旨

アデノウイルス（AV）脳症およびヒトメタニューモウイルス（hMPV）脳症の臨床像を明らかにするために全国調査を施行した。AV 脳症 23 例および hMPV 脳症 11 例の情報を収集することができた。AV 脳症は、基礎疾患が無い乳幼児に好発し、転帰が良い症例が比較的多かった。脳症症候群では MERS が最多で、AESD や HSES がそれに次いだ。けいれん重積と高血糖が転帰不良と関連する因子であった。hMPV 脳症は、基礎疾患を持つ小児が多く、転帰不良で神経学的後障害が高率であった。脳症症候群では AESD が最も多く、けいれん重積が転帰不良と関連する可能性があった。これらの結果は、小児急性脳症診療ガイドラインの改訂に有用であると思われる。

### A. 研究目的

小児の急性脳症についてはこれまでに多くの報告があるが、そのきっかけとなった感染症の病原体ごとの臨床像は十分に明らかになっていない。我々は、現在まで症例の集積が行われておらず、病原体の同定が比較的行きやすい、アデノウイルス（AV）感染およびヒトメタニューモウイルス（hMPV）感染に伴う急性脳症について全国調査を施行した。

### B. 研究方法

AV 脳症および hMPV 脳症の定義は以下の項目をすべて満たすものとした。

- 臨床的に急性脳炎・脳症と診断
- ウイルス学的に AV 感染または hMPV 感染が証明された
- 2014 年 1 月から 2019 年 6 月までに発症
- 発症時年齢が 15 歳未満

一次調査は、日本小児科学会専門医研修施設を対象として、葉書による調査を行った。調査項目は、AV 脳症・hMPV 脳症の症例数と二次調査への協力の可否である。

二次調査は、一次調査で二次調査への協力を確認した施設に加え、文献報告がある施設にも協力を依頼した。調査票を用いて、症例の背景情報・臨床情報・検査データ・画像データを提供可能な範囲で収集した。

統計学的解析は、Mann-Whitney の U 検定および Fisher の正確確率検定を用いて行い、P 値が 0.05 未満の場合に有意差ありと判定した。

（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。

### C. 研究結果

#### 1) AV 脳症

一次調査 19 例と文献検索 8 例のうち、23 例の情報を収集した。症例の年齢は平均 39.9 か月（範囲 11 か月～101 か月）で、男女比は 13 : 10 であった。発症前の発達遅滞を 1 例に認めた。基礎疾患は、気管支喘息 1 例、てんかん 1 例、周産期脳障害+先天性心疾患 1 例であった。熱性けいれんの既往を 6 例に認めた。

感染症状から脳症発症までの期間は、平均 1.7 日（範囲 0～6 日）であった。症状としては、意識障害 22 例、けいれん 19 例（うち重積 13 例）、異常言動 7 例、ショック 2 例であった。脳症症候群では可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（MERS）8 例、けいれん重積型二相性脳症（AESD）7 例、出血性ショック脳症症候群（HSES）2 例であった。転帰は、良好（PCPCS 1）15 例、不良（PCPCS 2-6）8 例であった。

転帰良好例と不良例の比較を表 1 に示す。転帰不良例では良好例に比べて、けいれん重積・ショックが有意に高率であり、血糖値が有意に高値であった。

#### 2) hMPV 脳症



一次調査 6 例と文献検索 14 例のうち、11 例の情報を収集した。症例の年齢は平均 49.5 か月（範囲 1 か月～163 か月）で、男女比は 3:8 であった。てんかんや知的障害などの基礎疾患を 5 例で認めた。

感染症状から脳症発症までの期間は、中央値 3 日（範囲 0～17 日）であった。症状としては、意識障害 11 例、けいれん 7 例（うち重積 6 例）、異常言動 7 例であった。脳症症候群では、AESD が 4 例、MERS が 2 例、HSES が 2 例であった。転帰は、良好（PCPCS 1-2）4 例、不良（PCPCS 3-6）7 例であった。

転帰良好例と不良例の比較を表 2 に示す。けいれん重積が転帰不良例で有意に多く、神経疾患の既往が転帰不良例で多い傾向であった。ステロイドパルス療法の施行が転帰不良例で有意に高率であったが、これは重症例ほど濃厚な治療が行われたことを示唆すると考える。

#### D. 考察

今回の研究で、日本における AV 脳症および hMPV 脳症の実態や特徴が明らかになった。どちらも症例が少なく、未診断例や調査に協力が得られなかった例があることを考慮しても、年間 10 例未満の発症であると推測される。

今回の調査結果から AV 脳症には以下の特徴があることが明らかになった。基礎疾患が無い乳幼児に好発し、転帰は比較的良い症例が多い。脳症症候群では MERS が最多で、AESD や HSES がそれに次ぐ。けいれん重積と高血糖が転帰不良と関連する因子である。これらの特徴は、インフルエンザ脳症と比較的類似していると思われる。

一方、hMPV 脳症は症例数が限られており、十分な統計学的解析が困難であったが、以下の特徴が明らかになった。基礎疾患を持つ小児が多く、転帰不良で神経学的後障害が高率である。脳症症候群では AESD が最も多い。けいれん重積が転帰不良と関連する可能性がある。hMPV 感染症はまだ迅速診断キットを含む病原体の検索が広く行われていないため、未診断例が多いことが推定される。今回の研究では重症例に偏っている可能性があり、さらなる症例の集積が必要であろう。

#### E. 結論

今回の研究で、AV 脳症および hMPV 脳症の実態と特徴を把握することができた。このように、急性脳症の臨床像は、そのきっかけになる病原体によって異なる可能性がある。病原体による急性脳症の臨床像の特徴を明らかにすることは、現場の医師にとって重要でありガイドラインの充実に寄与すると考える。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Kurahashi H, Natsume J, Saitoh S, Yoshikawa T, Fukao T, Hirayama M, Takahashi Y. Respiratory illness and acute flaccid myelitis in the Tokai district in 2018. *Pediatr Int.* 62(3): 337–340, 2020.
- 2) Ogino M, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Nomura S, Shimakawa S, Kidokoro H, Natsume J, Okumura A, Tamai H, Ashida A. Clinical findings in patients with febrile seizure after 5 years of age: A retrospective study. *Brain Dev.* 42(6): 449–456, 2020.
- 3) Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, 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.* 42(7): 508–514, 2020.
- 4) Ogawa C, Kidokoro H, Ishihara N, Tsuji T, Kurahashi H, Hattori A, Suzuki M, Ogaya S, Ito Y, Fukasawa T, Kubota T, Okumura A, Saitoh S, Natsume J. Splenial Lesions in Benign Convulsions With Gastroenteritis Associated With Rotavirus Infection. *Pediatr Neurol.* 109: 79–84, 2020.
- 5) Suzuki T, Kidokoro H, Kubota T, Fukasawa T, Suzui R, Tsuji T, Kato T, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Saitoh S, Okumura A, Natsume J. Transient cortical diffusion restriction in children immediately after prolonged febrile seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 27: 30-36, 2020.
- 6) Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S. A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children. *Pediatr Int.* 63(1): 102–103, 2021.
- 7) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev.* 43(1): 2–31, 2021.
- 8) Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Tanaka-Taya K. Three-Year Longitudinal Motor Function and Disability Level of Acute Flaccid Myelitis. *Pediatr Neurol.* 116: 14–19, 2021.
- 9) Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okanishi T, Tanaka R, Kuki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, Okumura A. Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis.* 16(1): 5, 2021.
- 10) Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsuoka S, Okumura A. Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackie virus A10. *Pediatr Int.* 63(1): 104–105, 2021.

## 2. 学会発表

- 1) 奥村彰久. レジストリーの経過と成果: 東海小児神経研究会の歩み. 第 62 回日本小児神経学会学術集会、東京 (オンライン開催)、2020.8.18.
- 2) 奥村彰久、倉橋宏和、岩山秀之、沼本真吾. 専門外来に紹介された Epilepsy Mimickers. 第 62 回日本小児神経学会学術集会、東京 (オンライン開催)、2020.8.18-20.
- 3) 奥村彰久. COVID-19 時代の結節性硬化症: 感染の影響とその予防. 第 8 回日本結節性硬化症学会学術総会、オンライン開催、2020.9.12.
- 4) 奥村彰久. てんかん重積状態の Prehospital Care

への課題: 新規治療薬プログラムへの期待. 第 48 回日本救急医学会総会・学術集会、岐阜、2020.11.20.

## H. 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. アデノウイルス脳症における転帰良好例と不良例の比較

	転帰良好 (15例)	転帰不良 (8例)	P値
年齢 (月)	45 (16-101)	29 (11-80)	0.18
性 (男:女)	10:5	3:5	0.17
神経疾患の既往	0/15 (0%)	1/8 (12%)	0.16
発症病日 (日)	2.0 (0-6)	1.1 (0-3)	0.21
全身症状			
発熱	14/15 (93%)	8/8 (100%)	0.99
呼吸器症状	7/15 (46%)	3/8 (37%)	0.67
消化器症状	5/15 (33%)	0/8 (0%)	0.065
眼症状	4/15 (26%)	0/8 (0%)	0.10
ショック	0/15 (0%)	2/8 (25%)	0.043
神経症状			
けいれん	11/15 (73%)	8/8 (100%)	0.10
けいれん重積	6/15 (40%)	7/8 (87%)	0.029
異常言動	3/15 (20%)	4/8 (50%)	0.13
治療			
ステロイドパルス	8/15 (53%)	6/7 (87%)	0.14
免疫グロブリン	3/15 (20%)	4/7 (57%)	0.08
脳症症候群			
MERS	8	0	解析せず
AESD	2	5	
HSES	0	2	
小脳炎	1	0	
分類不能	4	1	
入院時検査データ			
PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	252 (149-364)	324 (166-483)	0.053
AST (IU/L)	42 (23-108)	77 (32-238)	0.12
ALT (IU/L)	17 (7-42)	24 (7-93)	0.40
LD (IU/L)	308 (195-726)	402 (296-485)	0.11
CK (IU/L)	199 (42-1644)	129 (45-425)	0.67
BUN (mg/dL)	10.4 (5.3-22.7)	10.8 (8-15)	0.81
Cr (mg/dL)	0.28 (0.15-0.51)	0.34 (0.22-0.53)	0.17
Na (mEq/L)	134 (126-140)	134 (131-140)	0.86
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	19.5 (12.5-24.7)	19.5 (15.6-24.9)	0.98
Glu (mg/dL)	115 (71-228)	233 (106-366)	0.003

MERS: 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症、AESD: けいれん重積型二相性脳症、HSES: 出血性ショック脳症症候群

表2. ヒトメタニューモウイルス脳症における転帰良好例と不良例の比較

	転帰良好 (4例)	転帰不良 (7例)	P値
年齢 (年)	2.6 (0.1-13.6)	4.0 (0.5-7.9)	0.80
性 (男:女)	2:2	1:6	0.49
神経疾患の既往	0/4 (0%)	5/7 (71%)	0.06
発症病日 (日)	1 (0-4)	3 (0-17)	0.26
全身症状			
発熱	3/4 (75%)	6/7 (86%)	> 0.99
咳嗽	2/4 (50%)	6/7 (86%)	0.49
鼻汁	1/4 (25%)	3/7 (43%)	> 0.99
嘔吐	1/4 (25%)	1/7 (14%)	> 0.99
神経症状			
けいれん	1/4 (25%)	6/7 (86%)	0.088
けいれん重積	0/4	6/7 (86%)	0.015
異常言動	0/4	2/6 (33%)	0.47
治療			
ステロイドパルス	1/4 (25%)	7/7 (100%)	0.024
免疫グロブリン	3/4 (75%)	2/6 (33%)	0.52
低体温療法	1/4 (25%)	1/7 (14%)	> 0.99
血漿交換	0/4	1/7 (14%)	> 0.99
脳症症候群			
MERS	1	1	解析せず
AESD	1	3	
HSES	0	2	
分類不能	2	1	
入院時検査データ			
PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	22.5 (16.7-38.9)	17.4 (1.2-26.2)	0.30
AST (IU/L)	69 (26-1747)	41 (33-822)	0.54
ALT (IU/L)	22 (12-2520)	13 (12-194)	0.44
LD (IU/L)	380 (359-896)	337 (289-1516)	0.90
CK (IU/L)	75 (70-80)	137 (39-1019)	0.30
BUN (mg/dL)	15.1(11.9-17)	12 (6-33)	0.92
Cr (mg/dL)	0.27 (0.26-0.5)	0.3 (0.17-1.18)	0.68
Na (mEq/L)	137 (135-138)	21.1 (13.4-21.6)	0.46
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	22.6 (16.2-26.5)	19.5 (15.6-24.9)	0.53

MERS : 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症、AESD : けいれん重積型二相性脳症、HSES : 出血性ショック脳症症候群

## 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

急性脳症の診療において、けいれんや意識障害の発症初期に、最終的にAESDと診断されるか、後遺症を残すかを予測することは重要である。前身の班より報告されたAESD予測スコアを新たなコホートに適用することで、その精度とともに実臨床に向けた課題も明らかとなった。さらに、難治性けいれん重積に対する脳平温療法併用下のバルビツレート昏睡療法について、後方視的な記述統計での解析ではあるものの有効性が示唆された。

後方視的研究から得られた知見をふまえた準備期間を経て、多施設症例レジストリの症例登録が開始され、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が整備された。今後、症例を蓄積することで、AESDや後遺症の確率が高いハイリスク症例を早期に予測することを目指す。それらのハイリスク症例において、脳低温・平温療法などの治療別の転機を比較することで、急性脳症の後遺症軽減および発病抑止のための介入・治療法の開発が期待される。

### A. 研究目的

I. 急性脳症の治療法を開発するための前方視的研究に資する基礎データを得るため、後方視的研究で ①有熱性けいれんを認める小児におけるけいれん重積型(二相性)急性脳症（以下 AESD）発症頻度と予後、および既存の予測スコアの新たなコホートにおける有用性 ②有熱性難治性けいれん重積に対する脳平温療法併用下のバルビツレート昏睡療法の効果と合併症、を明らかにする。

II. 急性脳症の後遺症軽減および発病抑止のための介入・治療法を開発するための前方視的研究に向けた多施設症例レジストリを構築する。

### B. 研究方法

I. 後方視的研究では既存のデータベースと診療録を用いて検討する。

①発熱を伴うけいれんを主訴に入院した小児を対象として、けいれん持続時間ごとの AESD 発症頻度および神経学的後遺症の割合を検討する。さらに、30 分以上のけいれん重積を認めた症例を対象として、既存 AESD 予測スコア（Tada スコア、Yokochi スコア）および後遺症予測スコア（Nagase スコア）による AESD または後遺症予測の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を検討する。

②発熱を伴う 60 分以上の難治性けいれん重積に対する脳平温療法併用下のバルビツレート昏睡療法の効果と合併症を検討する。効果の指標として、ボラスを併用したチアミラール持続投与による脳波でのバーストサプレッション到達ま

での累積投与量と時間、後遺症の割合を算出する。合併症の指標として、治療関連死、昇圧薬、肺炎の割合を算出する。

II. 後方視的研究にて急性脳症や神経学的後遺症との関連が示唆された項目を抽出する。そのうち急性脳症の後遺症軽減および発病抑止のための介入・治療法を明らかにするために特に重要な項目を選定する。多施設の医師が忙しい臨床業務の傍らに inputs 可能であるか、評価者間での差が生じないかとの観点をふまえて、最終的な評価項目を決定する。参加施設の医師・看護師間での意見交換を継続的に行い、入力ルールの確認、評価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

#### I.

①-i) 発熱を伴うけいれんを主訴に入院した連続の症例 701 例のうち、AESD は 32 例(4.6%)であった。けいれん持続時間毎の AESD の発症は、5 分未満で 4 例/168 例(2.4%)、5-30 分で 3 例/156

例(1.9%)、30-60分で8例/156例(5.1%)、60分以上で17例/221例(7.7%)であった。AESDにおける神経学的後遺症の症例は、けいれん持続時間が5分未満で1例(25.0%)、5-30分で1例(33.3%)、30-60分で6例(75.0%)、60分以上で14例(82.4%)であった。

①-ii) 30分以上のけいれん重積を認めた254例の最終診断は、AESD19例、その他の急性脳症15例、熱性けいれん220例であった。AESD予測において、Tadaスコア「4点以上」は感度89%、特異度74%、陽性的中率25%、陰性的中率99%であり、Yokochiスコア「4点以上」は感度46%、特異度85%、陽性的中率20%、陰性的中率95%であり、Nagaseスコア「1点以上」は感度100%、特異度50%、陽性的中率14%、陰性的中率100%であった。神経学的後遺症予測において、Tadaスコア「4点以上」は感度83%、特異度75%、陽性的中率28%、陰性的中率97%であり、Yokochiスコア「4点以上」は感度54%、特異度87%、陽性的中率28%、陰性的中率95%であり、Nagaseスコア「1点以上」は感度92%、特異度50%、陽性的中率17%、陰性的中率98%であった。

② 発熱を伴う60分以上の難治性けいれん重積に対して脳平温療法併用下のバルビツレート昏睡療法を行った23例において、脳波でのバーストサプレッション到達までのチアミラル累積投与量の中央値は27.5mg/kg、要した時間は109.5分であった。難治性けいれん重積による後遺症は17%に認めた。治療関連死は0%、昇圧薬使用は100%、肺炎合併は48%であった。

## II.

2020年1月より症例登録を開始した。2020年12月時点では、7施設が参加し、登録症例数は163例で、そのうち急性脳炎・脳症34例であった。症例蓄積を継続している。

## D. 考察

後方視的研究から、いくつかの重要な知見が得られた。第1に、発熱を伴うけいれんを主訴に入院した連続症例701例のAESD発症率が4.6%であること、第2に、けいれん持続時間が30分未満でもAESDは発症しうるが後遺症は軽く、けいれん持続時間が長くなるほどAESDの発症頻度および後遺症の割合は増加するということである。これらは、疫学データとして重要であるのみならず、AESDの病態解明の一助にもなる知見であった。

第3に、AESDの予測のために開発されたTadaスコア、Yokochiスコアの精度が新たなコホートで検証された。Tadaスコアは感度89%、特異度90%のAESD予測スコアとして、Yokochiスコアは感度93%、特異度91%のAESD予測スコアとして開発された。本研究での新たなコホートでの

AESD予測においては、Tadaスコアは感度89%、特異度74%、Yokochiスコアは感度46%、特異度85%であり、既報告の精度よりも低かった。開発された予測スコアを実臨床に用いる際の留意点・問題点が明らかとなった。感度、特異度が変わった要因として、対象集団の違い、スコア構成項目のうちの血液検査の時期の違い、意識レベル評価方法の違いなどの要因があげられる。今後の前方視的研究においては、多施設が参加すること、対象基準を明確にすることにより、対象集団の違いを是正する。さらに、血液検査の時期を統一し、意識レベルや神経症状の評価者間の違いを是正することが必要である。既存の3つの予測スコアは陽性適中率は14-25%にとどまったものの、陰性適中率は95-100%と高く、スクリーニングのためには直ちに臨床応用可能な水準であるといえる。Tada基準は陽性適中率、陰性適中率ともに3つの基準のうちではバランスよく高い水準であったが、判定に12時間を要するという留意点がある。Nagase基準は、けいれん出現後6時間で判定可能という迅速性があり、陰性適中率とあわせて、スクリーニングのためには優れたツールであると考えられる。

第4に、難治性けいれん重積に対する脳平温療法併用下のバルビツレート昏睡療法の効果と安全性についての知見が得られた。後方視的な記述統計での研究であったため、比較は極めて困難ではあるが、アメリカ、韓国、オランダでの難治性けいれん重積に対するバルビツレート昏睡療法での後遺症発生率と比べて、本研究での後遺症発生は少なかった(後遺症率: Barberio, USA: 37%、Kim, Korea: 78%、van Gestel, Netherlands: 80%)。治療関連死は生じなかったものの、昇圧剤使用や肺炎の合併が多いことから、厳格な全身管理が必要な治療法であることも示唆された。

後方視的研究から得られた知見をふまえた準備期間を経て、多施設症例レジストリの症例登録が2020年1月より開始となった。本レジストリによる症例蓄積を継続することで、急性脳症の後遺症軽減および発病抑止のための介入・治療法の開発が期待される。

## E. 結論

急性脳症の発病抑止および後遺症軽減のために、後方視的研究からの重要な知見が得られた。良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けて、多施設症例レジストリが構築された。

## F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

Ishida Y, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Tanaka T, Takeda H, Tokumoto S, Toyoshima D, Maruyama A, Seino Y, Aoki K, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Iijima K, Nagase H. Thiamylal anaesthetic therapy for febrile refractory status epilepticus in children. *Seizure*. 2020 Aug;80:12-17.

Yamaguchi H, Nishiyama M, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, Aoki K, Seino Y, Toyoshima D, Takeda H, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H. Detailed characteristics of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: 18-year data of a single-center consecutive cohort. *J Neurol Sci*. 2020 Apr 15;411:116684.

Nishiyama M, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Takeda H, Nishimura N, Nozu K, Mishina H, Iijima K, Nagase H. Seizure prevalence in children aged up to 3 years: a longitudinal population-based cohort study in Japan. *BMJ Open*. 2020 Sep 10(9):10:e035977.

Yamaguchi H, Nishiyama M, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, Aoki K, Seino Y, Toyoshima D, Takeda H, Kurosawa H, Sakuma H, Tada H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H. Elevated cytokine, chemokine, and growth and differentiation factor-15 levels in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome: A retrospective observational study. *Cytokine*. 2021 Jan;137:155324.

Maruyama A, Tokumoto S, Yamaguchi H, Ishida Y, Tanaka T, Tomioka K, Nishiyama M, Fujita K, Toyoshima D, Nagase H. Early non-convulsive seizures are associated with the development of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev*. 2021 Apr;43(4):548-555.

Nishiyama M, Ishida Y, Yamaguchi H, Tokumoto S, Tomioka K, Hongo H, Toyoshima D, Maruyama A, Kurosawa H, Tanaka R, Nozu K, Iijima K, Nagase H. Prediction of AESD and neurological sequelae in febrile status epilepticus. *Brain Dev*. 2021 May;43(5):616-625.

## 2. 学会発表

**第 62 回日本小児神経学会 東京 2020.8.18-20**  
小児けいれん重積治療ガイドライン改訂に向け

て 難治性てんかん重積の治療 ミダゾラムまたはバルビツレートによる麻酔療法. 西山 将広, 永瀬 裕朗, 丸山 あずさ

有熱性けいれんを主訴に入院した小児におけるけいれん時間毎の AESD 発症頻度と予後 単一施設の連続症例コホートでの検討. 徳元 翔一, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 山口 宏, 石田 悠介, 富岡 和美, 西山 将広, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

急性脳症の予測基準の有用性の検証(第 1 報) AESD 予測のために開発された基準の別コホートにおける再検証. 石田 悠介, 西山 将広, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

急性脳症の予測基準の有用性の検証(第 2 報) 後遺症または AESD 予測のために開発された基準の比較. 西山 将広, 石田 悠介, 徳元 翔一, 富岡 和美, 山口 宏, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

けいれん重積型(二相性)急性脳症の初回けいれん時間による臨床像の比較検討. 山口 宏, 西山 将広, 徳元 翔一, 石田 悠介, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

有熱時けいれん/意識障害の発症 6 時間以内のサイトカインによる予後予測 血清 IL-1RA,IL-10 の可能性. 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, 服部 有香, 親里 嘉展, 中川 卓, 高見 勇一, 多田 弘子, 佐久間 啓, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

発熱に伴うけいれん・意識障害小児患者の長期予後. 豊嶋 大作, 徳元 翔一, 山口 宏, 石田 悠介, 富岡 和美, 西山 将広, 永瀬 裕朗, 丸山 あずさ

## 第123回日本小児科学会 神戸 2020.8.21-23

神戸市における熱性けいれんの発症頻度 後期早産であることのリスクの検討. 西山 将広, 山口 宏, 石田 悠介, 富岡 和美, 三品 浩基, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

## H. 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

## 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 $\alpha$ 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症候群を含むてんかん性脳症61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の病的バリエーションを同定するため、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6症例で病的バリエーションを同定した。また、てんかん性脳症と自然終息の新生児てんかんで認めるKCNQ2変異を検討し、バリエーションの有害性予測スコアとしてPAM30とPROVEANが有用であると証明した。

### 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。チャンネル遺伝子の急性脳症への関与を検証することを目的とした。また、カリウムイオンチャンネルをコードするKCNQ2遺伝子に注目した。KCNQ2遺伝子の病原性を示すバリエーションは、自然終息性家族性非家族性乳児てんかんと(Self limited Familial and non Familial Infantile Epilepsy: Self limited FIE)とKCNQ2発達性てんかん性脳症(KCNQ2 Developmental epileptic encephalopathy: KCNQ2 DEE)の原因となる。バリエーションの予測スコアの中で、二者または、非病原性のバリエーションを区別するような特徴があるスコアの検証を目的とした。

### 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症候群を含むてんかん性脳症61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。

KCNQ2遺伝子の病原性を示すバリエーションを当研究室のデータと2つのデータベース(RIKEE project, Epilepsygene)から集積する。非病原性のバリエーションは、幼少期に特に既往のない人の遺伝子配列を集めたThe Genome Aggregation Database(gnomAD)から集積する。バリエーションの病原性を予測する予測アルゴリズムでそれぞれ評価した。

(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

合計6症例で病的バリエーションを同定した。KCNQ2遺伝子PROVEANが最もAUCが高かった。PROVEANにおいてS3からHelix Aの領域は、Self limited FIEとKCNQ2 DEEは有意に、gnomADよりスコアが低かった。S1-S3において、PAM30のスコアがSelf limited FIEがKCNQ2 DEEより有意にスコアが低く、S3からHelix Aの領域では、KCNQ2 DEEが、Self limited FIEより有意にスコアが低かった。



## D. 考察

今回 61 症例のてんかん性脳症のうち 6 症例のみに遺伝子異常を同定した。チャンネル遺伝子が関与するてんかん性脳症は期待されるほど多くは無かった。チャンネル以外の遺伝子異常によるてんかん性脳症とチャンネルによるてんかん性脳症を表現型から区別することは困難と考えられた。

KCNQ2 遺伝子異常を持つてんかんでは、変異の個所により表現型を分類することが可能であることが示唆される。有害性予測プログラムは疾病への関与の有無を予測することは差が見られないが、重症度予測においては PAM30、PROVEAN が使用可能なものだった。このことは、進化の過程での変異の導入で著しく性格の異なるアミノ酸であるほど重症になりうると考えられる。

## E. 結論

パネルシーケンスではてんかん性脳症 61 症例中 6 例に変異を同定した。

限定された領域にはなるが、遺伝子解析において PROVEAN が新規の KCNQ2 遺伝子のバリエントが病原性か非病原性かを区別に参考になり、PAM30 は、KCNQ2 DEE か Self limited FIE を区別するのに有用である。

## F. 健康危険情報

該当なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shibata M, Ishii A, Goto A, Hirose S. Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsies. *Journal of human genetics*. 2020.
2. Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Case-control association study of rare nonsynonymous variants of SCN1A and KCNQ2 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci*. 2020;414:116808.
3. Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maezaki Y, Yamanouchi H, Takanashi JI, 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 & development*. 2020;42(7):508-14.
4. Hoshino H, Takayama K, Ishii A,

Takahashi Y, Kanemura H. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome associated with autoantibodies to glutamate receptors. *Brain & development*. 2020;42(9):686-90.

5. Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, Kimura Y, Ishikawa M, Higurashi N, Yamamoto T, Ichise E, Chiyonobu T, Ishii A. Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy. *Mol Cell Neurosci*. 2020;108:103535.

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 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

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	[神経・筋疾患]急性脳症.	水口雅、山形崇倫（編）	クリニカルガイド小児科.	南山堂	東京	2021	813-817
前垣義弘	小児の急性脳症	矢崎義雄	新臨床内科学	医学書院	東京	2020	1527-29
前垣義弘	急性小脳失調症	矢崎義雄	新臨床内科学	医学書院	東京	2020	1529
前垣義弘	急性小児片麻痺	矢崎義雄	新臨床内科学	医学書院	東京	2020	1529
高梨潤一	急性脳症	水口雅、他	今日の小児治療指針 第17版	医学書院	東京	2020	662-664

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
Shibata A, Kasai M, Terashima H, <u>Hoshino A</u> , Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Okada A, <u>Mizuguchi M</u> .	Case-control association study of rare nonsynonymous variants of <i>SCN1A</i> and <i>KCNQ2</i> in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Journal of the Neurological Science	414	116808	2020
Hoque SA, Khandoker N, Thongprachum A, Khamrin P, Takayanashi S, Okitsu S, Nishimura S, Kikutani H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Kobayashi M, Hayakawa S, <u>Mizuguchi M</u> , Maneekarn N, Ushijima H.	Distribution of rotavirus genotypes in Japan from 2015 to 2018: Diversity in genotypes before and after introduction of rotavirus vaccines.	Vaccine	38(23)	3980-3986	2020

<u>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.</u>	Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017.	Brain and Development	42(7)	508-514	2020
Nguyen PHA, Yamada S, Shibamura M, Inagaki T, Fujii H, Harada S, Fukushima S, <u>Mizuguchi M</u> , Saijo M.	New mechanism of acyclovir resistance of herpes simplex virus 1, which has an amber UAG codon between the first and second AUG initiation codons.	Japanese Journal of Infectious Diseases	73(6)	447-451	2020
Shibamura M, Yoshikawa T, Yamada S, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushima S, Oka A, <u>Mizuguchi M</u> , Saijo M.	Association of human cytomegalovirus (HCMV) neutralizing antibodies with antibodies to the HCMV glycoprotein complexes.	Virology Journal	17(1)	120	2020
<u>Mizuguchi M</u> , Ichiyama T, Imataka G, <u>Okumura A</u> , Goto T, <u>Sakuma H</u> , <u>Takanashi JI</u> , Murayama K, <u>Yamagata T</u> , <u>Yamanouchi H</u> , Fukuda T, <u>Maegaki Y</u> .	Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood.	Brain and Development	43(1)	2-31	2021
水口雅	[脳・神経疾患]急性脳症.	月刊薬事	62(7)	1338-1342	2020
水口雅	小児急性脳症ガイドライン2016.	小児科	61(5)	546-553	2020
水口雅	[私の治療]急性弛緩性脊髄炎.	日本医事新報	5060	49	2021
Oguri M, Okanishi T, Kanai S, Baba S, Nishimura M, Ogo K, Himoto T, Okanishi K, <u>Maegaki Y</u> , Enoki H, Fujimoto A.	Phase lag analyses on ictal scalp electroencephalography may predict outcomes of corpus callosotomy for epileptic spasms.	Frontiers in Neurology	11	576087	2020

Yamada H, Tamasaki A, Oguri M, Hori I, Saitoh S, <u>Maegaki Y.</u>	Frequent epileptic apnoea in a patient with Pitt-Hopkins syndrome.	Epileptic Disorders	22(5)	673-677.	2020
Kanai S, Okanishi T, Nishimura M, Oguri M, Enoki H, <u>Maegaki Y.</u> , Fujimoto A.	Insufficient efficacy of corpus callosotomy for epileptic spasms with biphasic muscular contractions.	Frontiers in Neurology	11	232	2020
Yamada H, Ohno K, Shiota M, Togawa M, Utsunomiya Y, Akaboshi S, Tsuchie H, Okada T, Oguri M, Higami S, Nomah H, <u>Maegaki Y.</u>	Prevalence and clinical characteristics of children with medical complexity in Tottori Prefecture, Japan: A population-based longitudinal study.	Brain and Development	42(10)	747-755	2020
Ueda R, Takeichi H, Kaga Y, Oguri M, Saito Y, Nakagawa E, <u>Maegaki Y.</u> , Inagaki M.	Atypical gamma functional connectivity pattern during light sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder.	Brain and Development	42(2)	129-139	2020
Oguri M, Saito Y, Okanishi T, Matuura Y, Akiyama S, Ikeguchi T, Narita A, Hirooka Y, <u>Maegaki Y.</u>	High-frequency component in flash visual evoked potentials in type 3 Gaucher disease.	Brain and Development	42(1)	19-27	2020
Tanaka M, Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima SI, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, <u>Maegaki Y.</u> , Sugie H.	The effect of the guidelines for management of febrile seizures 2015 on clinical practices: Nationwide survey in Japan.	Brain and Development	42(1)	28-34	2020
高田 栄子, 馬場 和美, <u>山内 秀雄</u>	症候・疾患からみる小児の検査 症候からみる臨床検査の進めかた けいれん・意識障害.	小児科診療	83	157-164	2020
Asaki Y, Murofushi Y, Yasukawa K, Harada M, <u>Takanashi J.</u>	Neurochemistry of hyponatremic encephalopathy evaluated by MR spectroscopy.	Brain and Development	42	767-770	2020

<u>高梨潤一</u>	けいれん重積型（二相性）急性脳症 up to date.	日本小児科学会雑誌	125	1-10	2021
Horino A, Kuki I, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Togawa M, Amok K, Ishikawa J, Ujiro A, Shiomi M, <u>Sakuma H</u> .	Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome.	Annals of Clinical and Translational Neurology	8	645-655	2021
<u>Sakuma H</u> , Horino A, Kuki I.	Neurocritical care and targeted immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome.	Biomedical Journal	43	205-210	2020
<u>Okumura A</u> , Numoto S, Iwayama H, Kurahashi H, Natsume J, Saitoh S, Yoshikawa T, Fukao T, Hirayama M, Takahashi Y.	Respiratory illness and acute flaccid myelitis in the Tokai district in 2018.	Pediatrics International	62(3)	337-340	2020
Ogino M, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Nomura S, Shimakawa S, Kidokoro H, Natsume J, <u>Okumura A</u> , Tamai H, Ashida A.	Clinical findings in patients with febrile seizure after 5 years of age: A retrospective study.	Brain and Development	42(6)	449-456	2020
Ogawa C, Kidokoro H, Ishihara N, Tsujitani T, Kurahashi H, Hattori A, Suzuki M, Ogaya S, Ito Y, Fukasawa T, Kubota T, <u>Okumura A</u> , Saitoh S, Natsume J.	Splenic lesions in benign convulsions with gastroenteritis associated with rotavirus Infection.	Pediatric Neurology	109	79-84	2020
Suzuki T, Kidokoro H, Kubota T, Fukasawa T, Suzui R, Tsujitani T, Kato T, Yamamoto H, Ohno A, Nakata T, Saitoh S, <u>Okumura A</u> , Natsume J.	Transient cortical diffusion restriction in children immediately after prolonged febrile seizures.	European Journal of Paediatric Neurology	27	30-36	2020
<u>Okumura A</u> , Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S.	A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children.	Pediatrics International	63(1)	102-103	2021

Chong PF, Kira R, Torisu H, Yasumoto S, <u>Okumura A</u> , Mori H, Tanaka-Taya K.	Three-year longitudinal motor function and disability level of acute flaccid myelitis.	Pediatric Neurology	116	14–19	2021
Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okanishi T, Tanaka R, Kuki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, <u>Okumura A</u> .	Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex.	Orphanet Journal of Rare Diseases	16(1)	5	2021
Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsuo S, <u>Okumura A</u> .	Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackievirus A10.	Pediatrics International	63(1)	104–105	2021
Ishida Y, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Tanaka T, Takeda H, Tokumoto S, Toyoshima D, Maruyama A, Seino Y, Aoki K, Nozuka K, Nishimura N, Kurosawa H, Iijima K, <u>Nagase H</u> .	Thiamylal anaesthetic therapy for febrile refractory status epilepticus in children.	Seizure	80	12-17	2020
Yamaguchi H, Nishiyama M, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, Aoki K, Seino Y, Toyoshima D, Takeda H, Kurosawa H, Nozuka K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, <u>Nagase H</u> .	Detailed characteristics of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: 18-year data of a single-center consecutive cohort.	Journal of the Neurological Sciences	411	116684	2020
Nishiyama M, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Takeda H, Nishimura N, Nozuka K, Mishina H, Iijima K, <u>Nagase H</u> .	Seizure prevalence in children aged up to 3 years: a longitudinal population-based cohort study in Japan.	BMJ Open	10	e035977	2020

Yamaguchi H, Nishiyama M, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, Aoki K, Seino Y, Toyoshima D, Takeda H, Kurosawa H, Sakuma H, Tada H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, <u>Nagase H</u> .	Elevated cytokine, chemokine, and growth and differentiation factor-15 levels in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome: A retrospective observational study.	Cytokine	37	155324	2021
Maruyama A, Tokumoto S, Yamaguchi H, Ishida Y, Tanaka T, Tomioka K, Nishiyama M, Fujita K, Toyoshima D, <u>Nagase H</u> .	Early non-convulsive seizures are associated with the development of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Brain and Development	43	548-555	2021
Nishiyama M, Ishida Y, Yamaguchi H, Tokumoto S, Tomioka K, Hongo H, Toyoshima D, Maruyama A, Kurosawa H, Tanaka R, Nozu K, Iijima K, <u>Nagase H</u> .	Prediction of AESD and neurological sequelae in febrile status epilepticus.	Brain and Development	43	616-625	2021
Shibata M, <u>Ishii A</u> , Goto A, Hirose S.	Comparative characterization of PCDH19 missense and truncating variants in PCDH19-related epilepsy.	Journal of Human Genetics		Online ahead of print	2020
Hoshino H, Takayama K, <u>Ishii A</u> , Takahashi Y, Kanemura H.	Glucose transporter type 1 deficiency syndrome associated with autoantibodies to glutamate receptors.	Brain and Development	42(9)	686-690	2020
Hirose S, Tanaka Y, Shibata M, Kimura Y, Ishikawa M, Higurashi N, Yamamoto T, Ichise E, Chiyonobu T, <u>Ishii A</u> .	Application of induced pluripotent stem cells in epilepsy.	Molecular and Cellular Neuroscience	108	103535	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3年2月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 勇 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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) 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3年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 中島 廣光



次の職員の令和2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。

- 研究事業名 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) 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3年2月8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 真

印

次の職員の令和2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...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3年3月30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



次の職員の令和2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: )

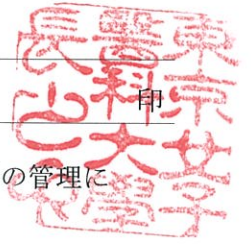
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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2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) 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□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 3 年 3 月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三



次の職員の令和 2 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 3年 3月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益財団法人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2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。

- 研究事業名 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) 脳・神経科学研究分野 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。



令和3年3月26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 祖父江 元 印



次の職員の令和2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) 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 3年 4月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤澤 正人 印



次の職員の令和2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 3年 3月22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2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。