

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に
向けた体制整備に関する研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高梨 潤一

令和4年(2022)年 5月

目 次

I. 総括研究報告書

小児急性脳症治療法の全国調査；脳症治療ガイドライン2016の活用実態と治療変遷に関する研究

-----1

高梨潤一

(資料1) 急性脳症治療法のアンケート調査用紙

(資料2) 小児急性脳症研究班ホームページ

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 -----7

前垣義弘

2. 常染色体性優性急性壊死性脳症の病態に関する研究 -----9

水口雅

3. 代謝性脳症に関する研究 -----12

村山圭

4. 死亡例を含む小児急性脳症の重症度別臨床経過に関する研究 -----14

阿部裕一

5. 小児の抗NMDA受容体脳炎におけるprobable診断基準の妥当性に関する研究 -----16

佐久間啓

6. 愛知県におけるインフルエンザ脳症の動向に関する研究 -----18

奥村彰久

7. 症例レジストリに基づく急性脳症の早期診断・最適治療のための研究 -----22

永瀬裕朗

8. チャネル遺伝子変異に合併する脳症に関する研究 -----24

石井敦士

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----26

小児急性脳症治療法の全国調査；脳症治療ガイドライン2016の活用実態と治療変遷

研究代表者 高梨 潤一 東京女子医科大学 医学部（八千代医療センター）教授

研究要旨

小児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「小児急性脳症診療ガイドライン」（GL2016）初版は2016年に発行された。小児急性脳症に対する治療の現状と、GL2016による治療法の変遷を把握するため、全国小児施設に2015年、2021年の治療内容のアンケート調査を施行した。128施設から回答を得、2021年現在GL2016をととも・ある程度参考にしている施設が98%（58%・40%）にのぼった。2015年と2021年との比較で体温管理療法（TTM）（AESD 35→51%、ANE/HSES 46→65%、MERS 7→19%、AERRPS 35→58%）、ビタミン療法（AESD 30→55%、AERRPS 20→39%）の施行施設が優位に増加（ $P<0.05$ ）した。TTMの目標体温は脳低温（36.0℃未満）から脳平温（36.0-37.0℃）へのシフトが明らかであった。GL2016は我が国の小児急性脳症の指標となっていることが明らかとなった。現在進行中のGL改訂版（2022年発刊予定）の基礎データとしても活用しうる。

研究分担者

前垣 義弘（鳥取大学医学部教授）
水口 雅（東京大学大学院医学系研究科客員研究員）
村山 圭（千葉県こども病院代謝科部長）
阿部 裕一（国立成育医療研究センター神経内科診療部長）
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教授）
永瀬 裕朗（神戸大学大学院医学系研究科特命教授）
石井 敦士（国際医療福祉大学福岡保健医療学部教授）

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）
室伏 佑香（東京女子医科大学八千代医療センター小児科助教）
多田 弘子（千葉県済生会習志野病院小児科科長）

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（研究代表者；水口雅）は「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）（以下、GL2016）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された。

本研究目的は、GL2016が発刊され6年が経過した2021年現在の国内施設でのGL2016の活用状況、GL2016発刊前後での小児急性脳症治療の変遷を把握することである。またその結果を現在進行中のGL改定版（2022年度発刊予定）の基礎データとすることである。

B. 研究方法

2021年10月に小児神経学会評議員ML、蔵王セミナーML（小児神経科医1,000名以上が加入）に向けて、下記内容のWEBアンケートをメールで送り以下の項目を調査した。回答は各施設代表者1名とした。

- 1). 2021年現在のGL2016の活用状況。
- 2). 2015、2021年（GL2016発刊前後）の、急性脳症病型別の治療内容。病型分類は、けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）、全身炎症反応による急性脳症（ANE/HSES）、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（MERS）、難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）、未診断脳症とした。倫理面への配慮
本調査は東京女子医科大学倫理委員会（2021-0078）、日本小児神経学会共同研究推進委員会（21-01）の承認を得て施行した。

C. 研究結果

128施設から回答を得た。うち85施設は日本小児

神経学会専門研修認定施設であり、35施設は小児集中治療室（PICU）を有する施設であった。

1). 2021年現在のGL2016の活用状況

GL2016をととも・ある程度参考にしている施設は各々58%・40%であった。

2). 2015, 2021年(GL2016発刊前後)の、急性脳症病型別の治療内容

2015年と2021年との比較では、体温管理療法(TTM) (AESD 35→51%, ANE/HSES 46→65%, MERS 7→19%, AERRPS 35→58%)、ビタミン療法 (AESD 30→55%, AERRPS 20→39%)の施行施設が優位に増加(P<0.05)した。一方でステロイドパルス療法施行施設はAESDで89→85%, ANE/HSESで95→96%, AERRPSで73→80%であり、GL2016以前からすでに多くの施設で施行されていた。

TTMの目標体温は脳低温(36.0°C未満 45→21%)から脳平温(36.0-37.0°C 55→79%)へのシフトが明らかであった。

2021年におけるAESD診断スコアの使用率(複数回答可)では、Tadaスコア(52%)、Yokochiスコア(32%)、Nagese基準(10%)の順となった。

D. 考察

1). 2021年現在のGL2016の活用状況

感染に伴う小児急性脳症は我が国に多く発症することが知られている。特にAESDは欧米のみならず、日本以外のアジア諸国からの報告もごく稀であることからエビデンスレベルの高い治療法が確立していない。その状況下でエキスパートオピニオンが主体とはいえ発刊されたGL2016であるが、多くの小児神経施設で活用されていることが明らかとなった。GL2016以降の論文を加えたGL改定版が2022年度に発刊予定であり、我が国の小児急性脳症治療の指標となることが期待される。

2). 2015, 2021年(GL2016発刊前後)の、急性脳症病型別の治療内容

TTMの使用頻度が、特に重篤な病型(AESD, ANE/HSES, AERRPS)で増加し、その目標体温も脳低温からより安全な脳平温に移行していることが明らかとなった。GL2016発刊後にTTMの有用性を示す論文が数編報告され、GL改訂版においてはTTMの推奨度がつく予定となっている。GL改定版発刊後の治療内容の変化とともに予後改善に益したか継続調査していきたい。

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は我が国における本疾患の指針となっていることが明らかとなった。エビデンスを重ねGL改定版を2022年度に発刊し、本疾患のさらなる治療レベル向上に努める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Oshima N, Hamada H, Hirose S, Shimoyama K, Fujimori M, Honda T, Yasukawa K, Ishiwada N, Ohkusu M, Takanashi J. Pantone-Valentine leukocidin-positive novel sequence type 5959 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis complicated by cerebral infarction in a 1-month-old infant. *J Infect Chemother* 2021; 27: 103-106.

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.* 2021; 43: 2-31.

Itai T, Miyatake S, Taguri M, Takanashi JI, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, et al. Prenatal clinical manifestations in individuals with *COL4A1/2* variants. *J Med Genet.* 2021; 58: 505-513.

Kobayashi Y, Tohyama J, Takahashi Y, Goto T, Haginoya K, Inoue T, Kubota M, Fujita H, Honda R, Ito M, Kishimoto K, Nakamura K, Sakai Y, Takanashi J, Tanaka M, Tada K, Tominaga K, Yoshioka S, Kato M, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N. Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic *CDKL5* variants. *Brain Dev* 2021; 43: 505-514.

Nishida H, Kohyama K, Matsuoka T, Kumada S, Takanashi J, Okumura A, Horino A, Moriyaka K, Sakuma H. Evaluation of diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis in Japanese children. *Neurology* 2021; 96: e2070-2077.

Suzuki J, Abe K, Matsui T, Honda T, Yasukawa K, Takanashi J, Hamada H. Kawasaki disease shock syndrome in Japan and comparison with multisystem inflammatory syndrome in children in European countries. *Front Pediatr* 2021; 19: 625456.

Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Yamamoto T, Saitsu H, Katata Y, Oikawa Y, Saijyo N, Inui T, Murayama K, Ohtake A, Osaka H, Takanashi J, Kure S, Inoue K. Leigh syndrome-like MRI changes in a patient with biallelic HPDL variants treated with ketogenic diet. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 29: 100800.

Mitsuishi T, Ando A, Sano K, Takanashi J, Hamada H. Characteristic nail lesions in Kawasaki disease: case series and literature review. *J Dermatol* 2022; 49: 232-238. 10.1111/1346-8138.16276.

Asaki Y, Sugiura K, Yasukawa K, Hamada H, Takanashi J. Spontaneous tracheal rupture caused by acute asthma exacerbation. *Pediatr Int* 2021; 63: 1541-1543.

Okada T, Fujita Y, Imataka G, Takase N, Tada H, Sakuma H, Takanashi J. Increased cytokines/chemokines and hyponatremia as a possible cause of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with acute focal bacterial nephritis. *Brain Dev* 2022; 44: 35-40.

Shiota N, Ito K, Shirato Y, Takase N, Sano K, Yuasa S, Takanashi J. Unilateral internal carotid artery absence in trisomy 18. *Brain Dev* 2022; 44: 357-360.

Sakata Y, Sano K, Aoki S, Saitsu H, Takanashi J. Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with SPTAN1-related developmental and epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 2022; 44: 415-420.

高梨潤一. 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* 2021; 125 (1): 1-10.

高梨潤一. 小児神経疾患における Proton MR spectroscopy (MRS) の有用性. *CI 研究* 2021; 42: 139-145.

高梨潤一. 小児急性脳症の臨床・画像最新情報. *日本小児放射線学会雑誌*. 2022; 38: 35-43.

高梨潤一. MRI による遺伝性白質疾患診断アプローチ. 画像で診る遺伝性白質疾患診断の手引き. 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班: 編集. 高梨潤一: 編集主幹. *診断と治療社* 2021; 2-34.

高梨潤一. 小児急性脳症診療ガイドライン 2016.

日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2022-2023. 門脇孝、小室一誠、宮地良樹: 監修. *メディカルレビュー社* 2022; 974-977.

2. 学会発表

高梨潤一: 新たな白質ジストロフィーの画像診断 第 63 回日本小児神経学会. 2021. 5.

高梨潤一: 小児急性脳症の臨床・画像最新情報. 第 57 回日本小児放射線学会. 2021. 6. 12.

高梨潤一: 小児 MRI 画像診断の基礎と応用. 第 37 回日本小児神経学会北海道地方会. 2021. 10. 30

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

資料1 急性脳症治療の施設アンケート調査票（抜粋）

急性脳症治療法のアンケート調査ご協力をお願い

最近20年間の小児の急性脳症の病因、病態に関する知見の集積により、病型ごとの臨床像・診断法・病態が明らかとなってきました。一方で病型ごとの治療法はエビデンスが少ないこともあり確定していません。

「小児急性脳症診療ガイドライン2016」（以下、脳症GL2016）発行から5年が経過いたしました。

「小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備」研究班では下記目的のため、アンケート調査をいたしたく存じます。

1. 2021年現在の急性脳症治療法の実態把握、加えて2. 脳症GL2016以前の治療法を調査し、治療の変遷を明らかにすることです。また、作成中の「小児急性脳症診療ガイドライン2022(仮)」による急性脳症治療の変化を将来検討する基礎データとなります。

なお、本研究は、東京女子医科大学の倫理委員会承認（No. 2021-0078）、日本小児神経学会の共同研究支援（No 21-01）をいただいた研究です。研究期間は、2023年03月31日までとなります。

※ご所属の施設に2名以上の小児神経学会会員が所属している場合は、代表の方お一人がご回答ください。小児神経分野の責任者の方にご回答いただくことを想定していますが、その方の指示により他の方にご回答いただいても構いません。

なお重複回答がないことを確認するため、本調査は記名式となっておりますことをご了承ください。

アンケート開始前に同意していただいた場合のみアンケートを回答する画面に進むことができます。

回答をやめたい場合はいつでも中断していただいて構いません。その場合はデータの登録はされません。

設問数は49問であり、回答にかかる時間は5～10分程度です。

ご協力のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

研究責任者（問い合わせ先）

「小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備」班・研究代表者 高梨潤一

東京女子医科大学八千代医療センター 神経小児科 室伏佑香、高梨潤一

276-8524 八千代市大和田新田 477-96 Tel: 047-450-6000

E-mail: yuka.murofushi@gmail.com、jtaka@twmu.ac.jp

この研究の内容を十分にご理解いただいた上で、ご協力いただける場合は以下の「研究の参加に同意します」にチェックを入れてください。アンケート結果回収後であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。アンケート回収後は、名前など個人を特定するような情報がもれないよう個人情報保護に関する法令等を遵守します。回収したアンケートや研究に付随する資料は、研究終了後は10年間もしくは当該研究の結果の最終の公表について報告された日から10年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、研究責任者が責任を持って適切な管理を行います。情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。回収したアンケートは、研究責任者と研究分担者が研究目的のみに利用し、その他の機関へ提供する事はありません。研究の成果は、学会や科学専門誌などの発表に使用される場合がありますが、名前など個人を特定するような情報が公表されることはなく、個人情報は守られます。

- 研究の参加に同意する

1. あなたの氏名をご記載ください。

2. 現在在籍されている医療機関名をご記載ください。

3. 診療科名をご選択ください。

- 小児科

- 小児神経科

- その他:

4. 医師経験年数をご選択ください。

- 10年未満

- 10-20年

- 20-30年

- 30年以上

5. あなたの在籍する施設の小児集中治療室（PICU）の有無をご選択ください。

- 有

- 無

6. 現在のあなたのご専門をご選択ください。
- 小児神経専門医
 - 小児科専門医（小児神経専門医の資格は持っていないが小児神経を専門としている）
 - 小児科専門医（小児神経を専門としていない）
 - その他:
7. 小児急性脳症診療ガイドラインをご覧になられたことがあるかどうかをご選択ください。
- 有
 - 無
9. 質問 8. で、「有」を選択されました方への質問です。小児急性脳症診療ガイドラインを、急性脳症診療のご参考にされていますか。
- とても参考にしている

資料2 小児急性脳症研究班ホームページ (https://encephalopathy.jp) 抜粋

厚生労働科学研究
小児急性脳症研究班

ホーム

用語一覧

リンク

小児急性脳症とは

脳症症候群 (サブタイプ)

研究班員の紹介

診療ガイドライン・
全国疫学調査データ

班会議報告書・関連文献

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

小児急性脳症研究班 (小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備研究班)

研究代表者 高梨 潤一

～子どもたちの健康と未来のために～



「急性脳症」は発熱に伴って意識障害、けいれん、異常言動で発症し、しばしば後遺症を認めます。世界各国に比して日本のこどもたちに好発することが知られています。

「急性脳症」は、症状や脳画像 (MRIが主です) の特徴から、「けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) ・指定難病129」「可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS)」「急性壊死性脳症 (ANE)」「難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) ・指定難病153」「出血性ショック脳症症候群 (HSES)」など複数の症候群から構成されます。インフルエンザ、突発性発疹症 (ヒトヘルペスウイルス6型・7型)、胃腸炎 (ロタウイルス) は、まれに前述の脳症症候群を発症します。そのため病原体の研究だけでなく、症候群別に病態の解明、診断法・治療の確立を進める必要があります。

小児急性脳症研究班では、日本のこどもたちに好発する「急性脳症」に関する臨床・画像・治療の研究、診療体制の構築、疾病情報の普及、診療ガイドライン作成・改訂などを行います。このサイトで様々な情報提供を進めてまいります。

研究代表者 高梨潤一

代表連絡先: encephalopathy.research@gmail.com

目次

けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) ; 指定難病 129、小児慢性特定疾病

難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) ; 指定難病 153、小児慢性特定疾病

急性壊死性脳症 (ANE)

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症 (MERS)

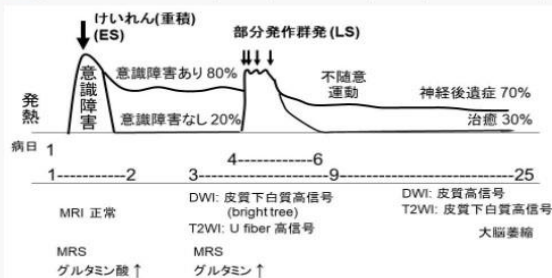
出血性ショック脳症症候群 (HSES)

急性脳症の画像診断

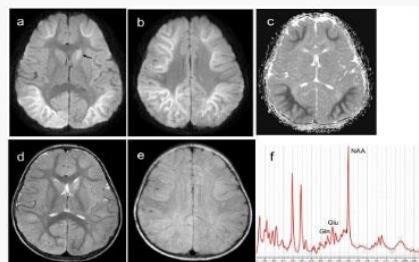
急性脳症における脳波検査

AESD 1, 2病日に施行されたMRIは拡散強調像を含めて正常ですが、3-9病日になると拡散強調像で皮質下白質に高信号 (bright tree appearance [BTA]) (図1, 2-a, b)、T2強調像、FLAIR像でU fiberに沿った高信号 (図2-e) を認めます。皮質に腫脹を認めることもあります (図2-d)。病変は前頭部優位 (前頭葉、前頭頭頂葉) であり、中心前・後回 (一次感覚・運動野) (図2-b) (central sparing)、後頭葉視覚野は傷害を免れることが多いです。9-25病日には拡散強調像の皮質下白質の高信号は消失し、皮質に拡散高信号を認めることがあります。T2強調像、FLAIR像では傷害白質に高信号が残存し、2週以降脳萎縮を認めます。BTAは見かけの拡散係数画像 (ADC map) で低信号 (拡散能低下) (図2-c) を呈します。

— 図1. けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) のシエマ (文献6より許可を得て転載)



— 図2. AESD幼児期、男児 (文献6より許可を得て転載)



4病日の拡散強調像で皮質下白質、左尾状核 (矢印) に高信号を認める (a, b) が、中心溝近傍は傷害を免れている。ADC map でBTAは拡散能低下を呈する (c) が、左尾状核には拡散能低下を認めない。T2強調像ではBTA部の皮質は腫脹しT2高信号を認める (d)。FLAIR像でU fiberに沿った高信号を認める (e)。MRスペクトロスコピーはN-acetylaspartate (NAA) 軽度低下、glutamine (Gln) の高値を認める (f)。

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）の発症早期における鑑別のために脳波解析を行った。1. パワースペクトラム解析結果：AESDは、Theta、Alpha、Beta、Gamma周波数帯域においてFSと比較し有意に低値を示した。また、AESDとFSの鑑別における感度と特異度は、Beta周波数帯域で90%と75%、Alpha周波数帯域で70%と95%となった。2. Phase lag index：AESDはFSと比較し、周波数成分にかかわらず電極間の機能的結合性（同期性）が有意に上昇していた。3. 自己組織化マップを用いたAESD診断マップ：AESD症例20例中16例を診断可能であった。また、残り4例はすべて後遺症なしであった。以上から、脳波解析を用いることで発症早期にAESDとFSを鑑別できることが示唆された。

A. 研究目的

けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）は、けいれん性てんかん重積状態で発症することが多く、発症初期には頭部MRIを含めて疾患特異的な検査所見がない。そのため、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（双極誘導）をコンピュータにて定量的に解析し、両者の判別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AESD20例とFS20例の発症後48時間以内のデジタル脳波を解析した（年齢9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解析と位相差を解析できるphase lag indexを使用した。また、「教師なし学習」を行い類似データの集合体を作成することができる自己組織化マップを用いてAESDとFSの自動鑑別マップを作成した。

C. 研究結果

1. パワースペクトラム解析結果：AESDは、Theta、Alpha、Beta、Gamma周波数帯域においてFSと比較し有意に低値を示した。また、AESDとFS鑑別における感度と特異度は、Beta周波数帯域でそれぞれ90%と75%、Alpha周波数帯域で70%と95%となった。

2. Phase lag index：AESDはFSと比較し、周波数成分にかかわらず電極間の機能的結合性（同期性）が有意に上昇していた。

3. 自己組織化マップを用いたAESD診断マップ：AESD症例20例中16例を診断可能であった。また、残り4例はすべて後遺症なしであり、FSの中に分類されていた。

D. 考察

発症48時間以内のAESDでは、FSと比較して速波成分が有意に減少し、電極間の同期性が上昇する傾向があった。AESDは発症から3日目以降に皮質下白質の拡散低下をMRIで認めることが特徴である。今回の結果は、画像所見を呈する前の白質障害を早期に検出している可能性があると考えた。また、本検討において、脳波解析結果を用いた自己組織化マップを作成し、AESDとFSの診断マッピングを開発した。今後は症例数を増やし、自動鑑別マップの有用性を検討していきたい。

E. 結論

AESDとFSの発症後48時間以内の脳波を解析することで、早期鑑別を行える可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 Predicting the Onset of Acute Encephalopathy With Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion by Using Early Laboratory Data. *Front Neurol.* 2021 Nov 1;12:730535. doi: 10.3389/fneur.2021.730535. eCollection 2021.

Involuntary movements as a prognostic factor

for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Brain Dev. 44 : 122-30, 2022

2. 学会発表（シンポジウム）

脳波周波数解析を用いた小児けいれん重積型（二相性）急性脳症の早期バイオマーカーの確立
第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

特許第6856917号 発明名称：けいれん重積型急性脳症の診断支援装置、診断支援プログラム及び診断支援方法 発明者：前垣義弘、大栗聖由

2. 実用新案登録

なし

常染色体性優性急性壊死性脳症の病態に関する研究

研究分担者 水口 雅 東京大学 大学院医学系研究科 研究員
心身障害児総合医療療育センター むらさき愛育園 園長

研究要旨

急性壊死性脳症の脳病理はLeigh脳症との類似点を有し、病態にミトコンドリア機能異常が関与する可能性を示唆する。常染色体優性（顕性）急性壊死性脳症（ADANE）の原因遺伝子産物Ran-binding protein 2 (RANBP2)は核膜を構成するタンパクで、核-細胞質の物質輸送に関与する。私たちは今年度、ADANEにおけるミトコンドリア機能を *in vitro* で解析し、RANBP2とcytochrome oxidase copper chaperone (COX11)の結合能がADANEの病因変異により低下することを見出した。

A. 研究目的

常染色体優性（顕性）急性壊死性脳症 (autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy, 以下ADANE)は、発熱を伴う感染症に続発して発症し、嘔吐、痙攣、筋緊張亢進、異常姿勢、呼吸変容、意識障害を呈する。遺伝性（常染色体性優性遺伝）、臨床所見（脳以外の臓器障害は軽い）、病変分布（外包、内側側頭葉に病変）、経過（しばしば再発）、予後（孤発性に比べれば良好）など、孤発性の急性壊死性脳症とは若干違う特徴を有する。報告は主に欧米人で、日本人では従来1症例のみである。2003年にNeilsonらが初めて報告し、原因遺伝子として *RANBP2* を同定した。今までに *RANBP2* のロイシンリッチドメイン(LD)内に4変異が同定されている。*RANBP2* のLDはcytochrome *c* oxidase copper chaperone (COX11)のhexokinase 1(HK1)に対する阻害作用を抑制すること、*RANBP2* ヘテロ欠損マウスの中樞神経系ではHK1とATPの低下することが報告されている。本研究ではADANEの*RANBP2*変異がCOX11との相互作用に影響を及ぼすか検討した。

B. 研究方法

患者のcDNAから*RANBP2* c.1754 C>T変異を含む変異型および野生型pGEXベクターを作成した。大腸菌コンピテントセルを形質転換後、

GST-*RANBP2* 融合タンパクを発現させ、COX11とのブルダウンアッセイを行った。

また末梢血由来のリンパ芽球を用いてATPアッセイを行い、ADANE (c.1754 C>T変異)患者1名と正常対照者10名の間で細胞内のATP産生を比較した。

C. 研究結果

変異型*RANBP2*では野生型と比べてCOX11との結合が有意に低下していた。

リンパ芽球のATP産生については、患者と正常対照者の間に差がなかった。

D. 考察

変異型*RANBP2*ではCOX11との結合能が低下し、COX11によるHK1阻害作用が亢進し、ATP産生低下、エネルギー代謝不全、脳症発症へとつながる可能性が考えられた。本研究で認められた結合能低下の程度は3割程度と小さかったが、このことがADANE家系における浸透率が約40%と低いこと、患者も感染症のストレスがかからない限りは無症候であることの原因であると思われた。

血液の細胞であるリンパ芽球でATP産生低下が認められなかったことは、脳や筋などATP需要の高い臓器系の細胞でなく、サイトカイン刺激

などの負荷も加えられていない条件下での実験だったためと推測された。

急性壊死性脳症はサイトカインストーム脳症の代表的な病型である。一方で、急性壊死性脳症の病変分布（大脳深部や脳幹被蓋の神経核を左右対称性に冒す）は Leigh 脳症などミトコンドリア異常症と類似することから、急性壊死性脳症の病態にミトコンドリア機能異常が関与するという仮説が従来からある。本研究では、この仮説を部分的ながら支持する結果が得られた。

E. 結論

ADANE を含む急性壊死性脳症の病態にミトコンドリア機能異常が関与する可能性が、*in vitro* の機能解析で示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki-Muromoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M. Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan. *Brain and Development* 2021; 43(8): 873-878.

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Tanaka T, Mizuguchi M. RANBP2 mutation causing autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy attenuates its interaction with COX11. *Neuroscience Letters* 2021; 763: 136173

Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Fukushi S, Mizuguchi M, Saijo M. Virulence of herpes simplex virus 1 harbouring a UAG stop codon between the first and second initiation codon in the thymidine kinase gene. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. in press.

Kasai M, Omae Y, Kawai Y, Shibata A, Hoshino A,

Mizuguchi M, Tokunaga K. GWAS identifies candidate susceptibility loci and microRNA biomarkers for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Scientific Reports* 2022; 12: 1332.

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.

山内秀雄, 市山高志, 大澤麻木子, 勝沼俊雄, 高橋孝夫, 新島新一, 永井理三郎, 水口雅, 吉川秀人. 小児の急性脳症. 改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル, 第2集. 日本医薬情報センター, 東京, 2022, pp. 153-175

2. 学会発表

Kasai M, Omae M, Kawai Y, Shibata A, Hoshino A, Mizuguchi M, Tokunaga K: AESD-associated microRNAs and target genes are involved in inflammatory responses. 第63回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2021年5月27-29日

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Mizuguchi M: *IL-1B* polymorphism in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. 第63回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2021年5月27-29日

星野愛, 佐久間啓, 多田弘子, 葛西真梨子, 柴田明子, 水口雅: 血清 mRNA に着目した難治頻回部分発作重積型急性脳炎の網羅的バイオマーカー探索. 第63回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2021年5月27-29日

大橋瑛梨, 阿部裕一, 室伏佑香, 川井未加子, 早川格, 鈴木智, 小崎里華, 星野愛, 水口雅, 久保田雅也: RANBP2 遺伝子変異陽性、CPT2 遺伝子多型を持つ反復性急性壊死性脳症(ANE1)の1例. 第63回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2021年5月27-29日

森貴幸, 柿本優, 竹中暁, 下田木の実, 佐藤敦志, 岡明, 水口雅. 前頭葉病変により構成障害を来した急性散在性脳脊髄炎の1例. 第63回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2021年5月27-

29日

竹中暁, 柿本優, 下田木の実, 内野俊平, 佐藤敦志, 岡明, 水口雅: 症候性先天性サイトメガロウイルス感染児の幼児期発達予後. 第63回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2021年5月27-29日

水口雅. [中枢神経感染症等の診断と治療に関する最新情報]インフルエンザ脳症. 第53回日本小児感染症学会総会・学術集会、東京, 2021年10月

9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

代謝性脳症に関する研究

研究分担者 村山 圭 千葉県こども病院 代謝科 部長

研究要旨

急性脳症は様々な要因によって起こるが、先天代謝異常症においてもしばしばみられ、これらは代謝性脳症 (metabolic encephalopathy) という。その中には、尿素サイクル異常症、アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア電子伝達異常などが含まれる。一般小児科医が急性脳症に遭遇した際に確実に鑑別し、治療を進めるようなアルゴリズムを含むガイドラインの作成を進めた。またミトコンドリア病として位置づけられるバリン代謝異常症のECHS1異常症は日本人で頻度が高いことを見いだした。

A. 研究目的

急性脳症は様々な要因によって起こるが、先天代謝異常症においてもしばしばみられる。これらの代謝性脳症の鑑別や治療を、一般小児科医が進められるようなアルゴリズムを含むガイドラインの作成を目的とした。

また、代謝性脳症の中でも日本での Leigh 脳症の疫学的調査をおこなった。

B. 研究方法

急性脳症を認めた時に代謝性脳症を疑うべき特徴（病歴、症状、検査結果）などを文献検索した。また代謝性脳症の鑑別のために必要な検査とその鑑別疾患と鑑別の流れを文献検索しまとめた。また、Leigh 脳症を呈した日本人患者ミトコンドリア異常症の患者 166 人の遺伝学的診断をおこなった。

C. 研究結果

代謝性脳症を疑うべき特徴として、感染症や絶食後の急激な全身状態の悪化、特異的顔貌・皮膚所見・体臭・尿臭、代謝性アシドーシスに伴う多呼吸・呼吸障害、成長障害や知的障害、心筋症、肝脾腫（脾腫のない肝腫大、門脈圧亢進所見のない脾腫）、関連性の乏しい多臓器にまたがる症状の存在、特異な画像所見（ミトコンドリア異常症など）、先天代謝異常症の家族歴を挙げた。

先天代謝異常症を診断するための検査としては、First line 検査と Second line 検査に分けて考えられる。前者は、血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸/ピルビン酸、血中ケトン体/尿中ケトン体、遊離脂肪酸があり、後者では血清/血漿アミノ

酸分析、カルニチン 2 分画、アシルカルニチン分析、尿中有機酸分析/アミノ酸分析、ろ紙血タンデムマス分析が挙げられる。

Leigh 脳症をきたす主な遺伝子として、核遺伝子では *NUDFAF6* が 8 例、*ECHS1* が 10 例、*SURF1* が 7 例、ミトコンドリア遺伝子では *m. 8993T>G* が 10 例、*MT-ATP6* が 18 例、*MT-ND3* が 9 例、*MT-ND5* が 7 例、*MT-ND6* が 11 例であった (Ogawa E et al. J Inherit Metab Dis. 2020;43(4):819-826.)。

D. 考察

上記の特徴から代謝性脳症を疑い、検査をおこなうことで、尿素サイクル異常症、アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア電子伝達異常症の鑑別が一般小児科医で可能となり、その後の専門医への相談も容易となりうる。

Leigh 脳症をきたす主な遺伝子異常症の中で *ECHS1* 異常症は他国と比べて日本で多い事が分かった。

E. 結論

急性脳症を診察する際に、上記の特徴や検査の流れを記載したガイドラインを作成する事で、一般小児科医が代謝性脳症の診断をおこなう事が可能となる。

今回、ミトコンドリア病として位置づけられるバリン代謝異常症の *ECHS1* 異常症は日本人で頻度が高いことを見いだした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 杉山洋平、村山 圭他 2-メチル-2,3 ジヒドロキシ酪酸尿症をきたす疾患. 日本マス・スクリーニング学会誌 31 巻 2 号 Page222(2021)
2. Murayama K. Mitochondrial Encephalopathy: Clinical and Genetic Features, International Symposium on Genetic Role of Neurometabolic Diseases with Infantile Epilepsy (ISGNIE). The 22nd Annual Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS), 2021

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

死亡例を含む小児急性脳症の重症度別臨床経過に関する研究

研究分担者 阿部裕一 国立成育医療研究センター神経内科 診療部長

研究要旨

小児の急性脳症では患者の状態から予後を予測し、治療開始のタイミングを知ることが重要であるが、最終予後に関する予測因子及び不可逆的脳障害を生じるまでの時間的猶予については明確ではない。急性脳症173例について退室時小児大脳機能分類スケール（PCPCS）で6群に層別化し入室時小児死亡予測スコア（PIM2）のPCPCS 1を基準としたPCPCS 6の予測性能をROC曲線の作成より検討したところPIM2はPCPCS6を的確に予測した。またPCPCS 6の症例は発症から3次医療機関到着までに17時間を要し、18時間で不可逆的脳損傷を来しており搬送までに時間が経過していると考えられた。

A. 研究目的

小児急性脳症に対する早期治療介入という視点において、発症から不可逆的脳障害までにどれだけの時間的猶予があるのかは重要な情報だが、この点を明確に検討した既報はない。小児急性脳症症例について退室時小児大脳機能分類スケール（PCPCS）で6群に層別化し入室時小児死亡予測スコア（PIM2）のPCPCS 1を基準とした各PCPCSの予測性能に関する検討及び死亡した小児急性脳症の発症から不可逆的脳障害までの病状進展速度について検討した。

B. 研究方法

単一施設症例集積研究。当院ICUで2009年から2020年までに加療した急性脳症を集積し、退室時小児大脳機能分類スケール（PCPCS）で6群に層別化した。まず、入室時小児死亡予測スコア（PIM2）のPCPCS 1を基準としたPCPCS 6の予測性能を検討した。さらに、PCPCS 6について、発症時間（TP1）、急性脳症と診断した時間（TP2）、不可逆的脳障害が確定した時間（TP3）、当院到着時間（TP_A）を決定した。TP3は神経診察所見、頭部画像検査、脳波検査のすべてもしくは一部で判断した。本研究は国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

調査期間に治療がおこなわれた小児急性脳症173例のうち、64例がPCPCS 1、10例がPCPCS 6であった。PIM2はPCPCS 6をよく予測した。また、PCPCS 6 9例のTP3-TP1は18時間（3—63時間）、TP3-TP_Aは1時間（-3—7時間）、TP_A-TP1は17時間（-1—3時間）であった。

D. 考察

死亡例は発症から3次医療機関到着までに17時間を要し、発症から18時間で不可逆的脳損傷をきたした。PIM2とPCPCSに強い相関が見られたこととあわせ、3次医療機関到着時点ですでに治療介入が手遅れである症例がいたと考える。

E. 結論

小児急性脳症死亡例の検討から、現状では3次医療機関に到着するまでに時間がかかり、治療開始から不可逆的脳損傷に至るまでに残された時間が限られていることから、より早期の予後予測を可能として、早期に3次医療機関へ搬送し治療開始が可能となるようにする必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表 2022年日本小児神経学会総会で発表予定

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

小児の抗NMDA受容体脳炎におけるprobable診断基準の妥当性に関する研究

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

抗NMDA受容体脳炎（以下抗NMDAR脳炎）の確定診断には抗NMDAR抗体の証明が必要であるが、同抗体の測定にはcell-based assayという特殊な技術が必要であるため時間を要し、これが診断と治療開始の遅れにつながっている。この問題を解決するために成人の抗NMDAR脳炎のprobable診断基準が提唱された。この基準を用いると臨床症状と一般的な検査所見のみで診断可能であることから広く用いられているが、小児にも適用できるかどうかは明らかでない。そこで東京都医学総合研究所に抗体測定依頼を受けた137例を対象として小児例における同診断基準の妥当性を検証した。診断基準を満たした41例中抗体陽性は13例だったのに対し、診断基準を満たさなかった96例中抗体陽性は3例のみだった。診断基準の感度は81.2%、特異度は76.9%であり、陽性的中率は31.7%と低かった。ただし診断基準を満たすにもかかわらず抗体陰性であった症例の多くは自己免疫性脳炎またはその類縁疾患であった。従って抗NMDAR脳炎のprobable診断基準は小児に対しても適用可能であり、基準を満たせば免疫調整療法を開始するのは妥当であるが、引き続き他の疾患の鑑別を進める必要があると考えられた。

A. 研究目的

抗NMDA受容体（NMDAR）脳炎は、卵巣奇形腫に伴う若年女性に好発する農園として報告されたが、現在では抗NMDAR脳炎患者の3分の1以上が18歳未満であると報告されており、本脳炎は従来考えられていたよりも小児に多く見られることが示唆されている。

2016年に自己免疫性脳炎の臨床診断基準が提唱され、probableとdefiniteの診断基準が盛り込まれた。抗NMDAR脳炎のprobableの診断には、異常行動または認知機能障害、言語機能障害、けいれん、運動異常症・ジスキネジア・異常姿勢、意識レベルの低下、自律神経障害または中枢性換気機能低下という6つの主要な症状群のうち少なくとも4つが急速に発症（3カ月未満）することが必要とされている。これらの診断基準は抗NMDAR脳炎に対する早期免疫調節療法を可能にし、成人では感度かつ特異度ともに良好であると報告されている。しかし、成人と小児では抗NMDAR脳炎の臨床像は大きく異なることから、この診断基準が小児患者にもそのまま適用できるかどうかは明らかでない。そこで、日本人小児患者を対象に、抗NMDAR脳炎のprobable臨床診断基準の妥当性を検討した。

B. 研究方法

2015年1月1日から2019年3月31日までに東京都医学総合研究所で脳脊髄液中のNMDAR抗体を解析した様々な神経障害を有する小児の臨床情報を後方視的に検討した。各主治医が記載した臨床情報フォームを元に、抗NMDAR脳炎のprobable診断基準を満たすかどうかを判断した。18歳以上または解析時に発症後90日以上経過した症例は除外した。抗NMDAR抗体はAutoimmune Encephalitis Mosaic 1（Euroimmun, Lübeck, Germany）を用いて間接免疫蛍光法により測定した。本研究は東京都医学総合研究所の倫理審査委員会の承認を得ている（#18-3）。また、患者またはその保護者からインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

本試験に230名の患者が登録された。このうち1名は18歳以上、52人は発症から90日以内に試料が採取されなかった、26人はアンケートに回答がなかったため除外された。NMDAR抗体を解析しなかった14名も除外された。最終的に137名の患者を解析の対象とした。

137名中41名がprobable診断基準を満たし、このうち13名がNMDAR抗体陽性、28名が陰性であった。診断基準を満たさなかった96名のうち、3名はNMDAR抗体が陽性であったが、残りの93名は陰

性であった。本研究における診断基準の感度は81.2% (95% CI; 54.4-96.0%)、特異度は76.9% (95% CI; 68.3-84.0%) であった。陽性適中率 (PPV) は31.7% (95% CI; 18.1-48.1%)、陰性適中率 (NPV) は96.9% (95% CI; 91.1-99.4%) であった。真陽性群と比較して偽陽性群では男性が女性よりも多かった (男性:女性、真陽性群4:9 vs 偽陽性群19:9, $p = 0.0425$)。0-12歳の群と比較して、13-18歳の群は高いPPVを示した (23.3% (95% CI; 9.9-42.3%) vs 54.5% (95% CI; 23.4-83.3%))。偽陽性群の患者の大半は自己免疫性神経疾患と診断された (24/28, 85.7%)。

D. 考察

本研究でPPVが低かった理由として、使用した対照群が異なることが考えられる。以前報告された小児における検討では急性散在性脳脊髄炎と感染性脳炎を比較対象としていたが、我々のコホートでは幅広い神経疾患の症例から構成されている。また、本コホートでは偽陽性群に probable antibody negative の自己免疫性脳炎が最も多く含まれていたが、先行報告では比較群に含まれていなかったためPPVに差が生じたものと思われた。したがって臨床診断基準を満たす場合でも、他の自己免疫性脳炎に注目して鑑別診断を継続する必要がある。

E. 結論

抗NMDAR脳炎の probable 診断基準は、陽性例において免疫調節療法の開始を決定する上で信頼できるものである。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nosadini M, Eyre M, Sakuma H, Dalmau J, Dale RC, *Lim M, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2021;78:1333-1344.
- 2) Nosadini M, Thomas T, Sakuma H, Dalmau J, Lim M, *Dale RC, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e1052.
- 3) *Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H. Evaluation of the

Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. *Neurology.* 2021;96:e2070-e2077.

- 4) Horino A, *Kuki I, Inoue T, Kawawaki H, Shiomi M, *Sakuma H, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:645-655.
 - 5) *Yamanaka G, Takamatsu T, Sakuma H, Yoshimoto T, Kato M, Kawashima H, et al. Interleukin-1 β in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy. *J Neuroimmunol.* 2021;352:577475.
 - 6) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev.* 2021;43:2-31.
2. 学会発表
- 1) 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54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23~25. Hybrid (名古屋)
 - 2) 佐久間啓. Pediatric anti-NMDA Receptor Encephalitis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23~25 (9.24). Hybrid (名古屋)
 - 3) 佐久間啓. 指定難病・小児慢性特定疾患としての稀少てんかん. シンポジウム「てんかんの希少難病」. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23~25 (9.24). Hybrid (名古屋)
 - 4) Sakuma H. Pathogenesis of New-Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) and Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome (FIRES). 13th Asian and Oceanian Epilepsy Congress. 2021.6.10-13 (6.11), Virtual.

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

愛知県におけるインフルエンザ脳症の動向に関する研究

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

東海小児神経研究会の調査結果に基づき、2015/16 シーズンから 2020/21 シーズンまでのインフルエンザ脳症の動向を検討した。2015/16 シーズンから 2019/20 シーズンでは毎年 10 例程度のインフルエンザ脳症の症例が発生していたが、2020/21 シーズンではインフルエンザ脳症の症例は皆無であり、極めて例外的であった。2015/16 シーズンおよび 2017/18 シーズンはインフルエンザ B 型が起炎病原体である症例が比較的多かったが、それ以外のシーズンでは、インフルエンザ A が起炎病原体の大半を占めていた。脳症のタイプでは、MERS が最も多いシーズンが多く、AESD は毎年 1~2 例程度の発生数であった。ANE は 2 例、HSES は 1 例と少数にとどまった。転帰は後障害なしが比較的多いシーズンが多いが、2017/18 シーズンは後障害ありが相対的に多かった。2019/20 シーズンまでのインフルエンザ脳症の発症は、流行の規模や流行したウイルス型の影響は受けてはいるが、著しい変化がなかったと思われた。一方、新型コロナウイルス感染症の流行に伴うインフルエンザの激減は、インフルエンザ脳症の発症にも強く影響した。ウイルス型と急性脳症のタイプや転帰との関係については今後の研究が必要である。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症のシーズンごとの発生状況は、インフルエンザの流行の規模や流行したインフルエンザウイルスの型などの様々な因子に影響されることが推測される。また、2020 年以降の新型コロナウイルス感染症のパンデミック以降、全世界でインフルエンザの流行が見られなくなるというこれまでに経験したことがない変化が訪れた。本研究では、東海小児神経研究会が毎年収集している小児の急性脳症のデータに基づき、インフルエンザ脳症の動向について検討した。

B. 研究方法

東海小児神経研究会は、愛知県の 4 大学（名古屋大学・名古屋市立大学・藤田医科大学・愛知医科大学）およびその関連病院の小児科が自発的に参加している小児急性脳症の研究会で、毎年秋にその前年に発生した急性脳症の症例の情報を収集している。担当医が臨床的に急性脳炎・脳症と診断した症例について、質問紙を用いて患者の背景情報・起炎病原体・神経症状・急性脳症の型・検査値および頭部 MRI 所見・転帰などの情報を集積してきた。本研究では、2015/16 シーズンから 2020/21 シーズンまでの小児急性脳症のうち、迅

速抗原検査などによってウイルス学的にインフルエンザが起炎病原体と判定された症例について情報を解析した。急性脳症の型については、神経症状や画像所見などに基づいて、けいれん重積型二相性脳症（AESD）・可逆性脳梁膨大部病変を持つ軽症脳炎・脳症（MERS）・急性壊死性脳症（ANE）・出血性ショック脳症症候群（HSES）・その他に分類した。転帰は、後障害なし・後障害あり・死亡の 3 つに分類した

（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。個人情報については匿名化を行い、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

調査結果を表 1 に示す。2015/16 シーズンから 2019/20 シーズンでは毎年 10 例程度のインフルエンザ脳症の症例が発生していたが、2020/21 シーズンではインフルエンザ脳症の症例は皆無であり、極めて例外的であった。男女比はシーズンによって相違はあるが、明瞭な性差はないと推定

された。症例の年齢はシーズンによって相違があるが、幼児期から学童期の症例が多くを占めていた。

インフルエンザウイルスの型は流行したウイルスの型に影響される。2015/16 シーズンおよび2017/18 シーズンはインフルエンザ B 型の流行が比較的顕著なシーズンであったことが判明しているが、同シーズンでインフルエンザ B 型が起炎病原体である症例が比較的多かった。それ以外のシーズンでは、ウイルス型が判明している症例の中ではインフルエンザ A が起炎病原体の大半を占めていた。

脳症のタイプでは、MERS が最も多いシーズンが多く、AESD は毎年 1~2 例程度の発生数であった。ANE は 2 例、HSES は 1 例と少数にとどまった。転帰は後障害なしが比較的多いシーズンが多いが、2017/18 シーズンは後障害ありが相対的に多かった。

D. 考察

インフルエンザ脳症の発症動向やその内訳は、インフルエンザの流行状況の影響を受けることが推測される。2009/10 シーズンはいわゆる新型インフルエンザの流行で、インフルエンザ脳症の報告が他のシーズンによって著しく多かったとされているが、報告バイアスの影響を考える必要がある。以前の我々の調査では 2009/10 シーズンはインフルエンザ脳症の症例数はやや多い程度で、流行の規模と見合う程度であった。本研究の結果でも 2015/16 シーズンから 2019/20 シーズンまでは、シーズンによるある程度の相違はあるものの、インフルエンザ脳症の発症動向には著しい変化はないと推定した。一方、2020/21 シーズンは新型コロナウイルス感染症の影響で、インフルエンザの流行自体が全世界的にみられないという極めて特異な状況であった。我々の調査でもインフルエンザ脳症の発症は皆無であり、インフルエンザの流行がなかったことを反映していると思われた。

インフルエンザの発症は、幼児期から学童期に多いとされている。今回の調査でも幼児期および学童期の発症例が大半を占めており、これまでの報告と相違を認めなかった。ウイルス型については、その同定方法に課題がある。日本では迅速抗原診断キットが広く普及しており、抗体価やウイルス分離による同定はあまり行われていない。迅速抗原診断キットの中にはウイルス型を判別できないものもあり、その決定が困難なことが稀でない。しかし、そのような問題点を考慮しても、流行したインフルエンザウイルスの型とインフルエンザ脳症の起炎ウイルスの型とはある程度の相関があると思われる。しかし、現在までイン

フルエンザ脳症の発症確率やその重症度がウイルス型の影響を受けるか否かについては明確な結論が得られていない。この点を明らかにするためには、ウイルス型を同定できる迅速抗原診断キットの普及が求められる。

急性脳症のタイプは、起炎病原体によって異なる傾向があることが知られている。これまでの研究では、インフルエンザ脳症では MERS が最多で AESD がそれに次ぐのに対し、HHV-6 感染に伴う急性脳症では AESD が最多で MERS は比較的 low 率であることが報告されている。本調査でもシーズンによる相違はあるが、インフルエンザ脳症では MERS が最多である傾向が確認された。重症の症例が多い ANE や HSES はそれぞれ 2 例、1 例と少数であった。また、以前からインフルエンザ脳症では、既知の急性脳症のタイプに当てはまらない症例が少なくないことが知られている。本症例でも、その他に分類される症例が多かった。その原因としては、インフルエンザ脳症では明瞭な画像異常を伴わないことが少なくないことが挙げられる。現在の急性脳症症候群の分類は画像所見に依存する部分が大きいため、このような症例の扱いが問題である。

小児急性脳症診療ガイドラインの普及などにより、インフルエンザ脳症の転帰は、改善傾向であると推定されている。死亡例は 59 例中 4 例 (6.7%) であり、従来の報告と同様であった。生存例 55 例のうち後障害は 23 例 (41.8%) に認められ、転帰は必ずしも良好とは限らなかった。転帰と起炎ウイルスの型との関係は現在まで十分に解明されていない。我々の従来の研究でも A 型と B 型との間で明瞭な差を認めず、今後の検討が必要と思われた。

E. 結論

2019/20 シーズンまでのインフルエンザ脳症の発症は、流行の規模や流行したウイルス型の影響は受けてはいるが、著しい変化がなかったと思われた。一方、新型コロナウイルス感染症の流行に伴うインフルエンザの激減は、インフルエンザ脳症の発症にも強く影響した。ウイルス型と急性脳症のタイプや転帰との関係については今後の研究が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S. A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile

- children. *Pediatr Int.* 2021; 63(1): 102-103.
- 2) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2021; 154: 105319.
 - 3) Okumura A, Kitai Y, Arai H. Magnetic resonance imaging abnormalities during the neonatal period in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Pediatr Neonatol.* 2021; 62(5): 567-568.
 - 4) Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated antibiotics in patients with epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021; 117: 107883.
 - 5) Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. *Neonatology.* 202; 118(3): 301-309.
 - 6) Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I. Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age. *Pediatr Neurol.* 2021; 121: 56-58.
 - 7) Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021; 122: 108220.
 - 8) 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.* 2021; 16(1): 5.
 - 9) Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsuoka S, Okumura A. Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackie virus A10. *Pediatr Int.* 2021; 63(1): 104-105.
 - 10) Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H. Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. *Neurology.* 2021; 96(16): e2070-e2077.
 - 11) Chong PF, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Sato T, Kimura J, Ohga S, Tanaka-Taya K, Kira R. Clinical and electrophysiological features of acute flaccid myelitis: A national cohort study. *Clin Neurophysiol.* 2021; 132(10): 2456-2463.
2. 学会発表
 - 1) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: What is aEEG? The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
 - 2) Akihisa Okumura. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: aEEG in Children. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, On Line, 2021.6.13.
 - 3) 奥村彰久、沼本真吾、東慶輝、倉橋宏和. バルプロ酸を内服中でのてんかん患者におけるカルニチン補充の効果. 第54回日本てんかん学会学術集会、名古屋、2021.9.23-25.
 - 4) 奥村彰久. 小児急性脳炎・脳症の変遷：全国調査から. 第25回日本神経感染症学会学術大会、名古屋、2021.10.1.
- 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. 2015/16シーズンから2020/21シーズンのインフルエンザ脳症

シーズン	症例数	男女比	年齢 (月) *	ウイルス型	脳症のタイプ	転帰
2015/16	10	5 : 5	50.5 (14-98)	A 型 7 例	AESD 2 例	後障害なし 6 例
				B 型 3 例	MERS 4 例	後障害あり 2 例
					HSES 1 例	死亡 1 例
					その他 3 例	
2016/17	11	7 : 4	131 (16-171)	A 型 7 例	AESD 1 例	後障害なし 5 例
				不明 4 例	その他 10 例	後障害あり 5 例 死亡 1 例
2017/18	8	2 : 6	39 (13-111)	A 型 2 例	AESD 2 例	後障害なし 2 例
				B 型 4 例	MERS 1 例	後障害あり 6 例
				不明 2 例	その他 5 例	
2018/19	19	11 : 8	84 (14-147)	A 型 13 例	AESD 2 例	後障害なし 12 例
				B 型 1 例	MERS 6 例	後障害あり 5 例
				不明 5 例	その他 11 例	死亡 2 例
2019/20	11	6 : 5	62 (20-156)	A 型 8 例	AESD 1 例	後障害なし 5 例
				不明 3 例	MERS 5 例	後障害あり 5 例
					ANE 2 例	不明 1 例
					その他 3 例	
2020/21	0	NA	NA	NA	NA	NA

* : 中央値 (範囲) で表示

AESD : けいれん重積型二相性脳症、MERS : 可逆性脳梁膨大部病変を持つ軽症脳炎・脳症、HSES : 出血性ショック脳症症候群、ANE : 急性壊死性脳症、NA : 該当なし

症例レジストリに基づく急性脳症の早期診断・最適治療のための研究

研究分担者 永瀬 裕朗 神戸大学大学院医学研究科 特命教授

研究要旨

急性脳症の早期診断・最適治療のための多施設症例レジストリが構築された。発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例を包括的に集積することで、急性脳症の疫学や早期診断および治療に関わる重要な知見が得られた。30分以上の有熱性けいれん重積のうち12%がAESDであること、急性脳症では熱性けいれんと比べて血清GDF-15が高く早期診断マーカーになりうるということが明らかとなった。発症後24時間以内のステロイドパルス療法の有効性は示されなかったが、より早い時期に治療を開始することで後遺症を減ず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)をはじめとする急性脳症の早期診断は難しく治療法も未確立である。本研究では、発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例のレジストリを構築することで、急性脳症の発病予測や早期診断を目指すとともに、後遺症軽減のための治療法を探索することを目的とする。

B. 研究方法

① 発熱に伴うけいれんまたは意識障害を主訴とした入院症例が登録される前向き多施設レジストリのデータベースを構築した。参加施設の医療者間での定期的な意見交換により入力ルールの確認、評価項目の最適化を行いながら症例蓄積を継続している。2022年2月時点では、8施設が参加し、登録症例数は363例(うち急性脳炎・脳症58例)であった。登録後に一定期間が経過したデータ固定症例を対象として、30分以上の有熱性けいれん重積(febrile convulsive status epilepticus:FSE)に占める急性脳症および神経学的後遺症の割合を算出した。

② FSEを対象に、神経症状出現後6時間以内の血清 growth and differentiation factor (GDF)-15 と急性脳症および神経学的後遺症との関連を検討した。最終診断が急性脳症の症例(脳症群)と熱性けいれんの症例(FS群)の2群で血清GDF-15の値を比較した。統計解析にはMann-Whitney検定を用いた。

③ 60分以上の難治性けいれん重積または6時間以上の意識障害遷延、かつ、血清AST>90IU/Lの所見を認めた症例を対象に、神経症状出現後24時間以内にステロイドパルス療法を行った治療群と、行わなかった対照群での神経学的後遺症の割合を、Fisherの正確検定を用いて比較した。治療

群での治療開始時間と神経学的後遺症の相関をSpearmanの順位相関係数を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は神戸大学及び参加施設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 30分以上のFSE74例のうち急性脳症は12例(16%)、AESDは9例(12%)であった。神経学的後遺症は8例(11%)に認め、軽度後遺症2例、中等度後遺症4例、重度後遺症2例であった。

② FSE21例における神経症状出現後6時間以内の血清GDF-15は、脳症群6例ではFS群15例よりも有意に高値であった[脳症群9,448(2,628-29,136);FS群796(692-1,645),中央値(四分位範囲)(ng/mL), $p=0.01$]。

③治療群13例のうち8例(62%)、対照群7例のうち4例(57%)に中等度以上の神経学的後遺症を呈し、両群間での有意差を認めなかった($p=1.00$)。治療群13例のうち、脳幹病変のなかった11例では、有意差はなかったが、ステロイドパルス治療開始時期が早いほど後遺症が軽い傾向を認めた($rs=0.583$, $p=0.06$)。

D. 考察

前方視的に連続症例を集積することにより、30分以上のFSEに占める急性脳症と後遺症の割合を明らかにできた。2018年の全国調査では40分以上のFSEのうちAESDの割合は7%と報告された。

本研究での AESD の割合が 12%と高かった要因として、1) 前方視的症例登録であったこと、2) 参加施設に 3 次医療機関が多く重症例が集積したこと、3) けいれん性てんかん重積状態の定義を徹底したこと、があげられる。

急性脳症は早期診断が難しい。特に FSE において AESD と熱性けいれんを鑑別することは非常に困難ではあるが、本研究において、GDF-15 が神経症状出現後 6 時間以内の早い段階で急性脳症を熱性けいれんと鑑別する可能性が示された。急性脳症の早期鑑別のためには、意識障害、けいれん持続時間、血液検査所見などを組み合わせた予測スコアが提唱されてきた。今後、GDF-15 を予測スコアと組み合わせることにより、さらに高い精度で急性脳症の早期診断や神経学的後遺症予測をすることが期待される。

急性脳症の早期診断や発病予測が可能となれば、より早い時期に治療を開始することが可能となる。本研究では、神経症状出現後 24 時間以内のステロイドパルス療法にて後遺症は減少しなかったものの、より早い時期に治療を開始することによる後遺症軽減の可能性が示唆された。質の高いエビデンスを有する急性脳症の治療法は未だ存在しない。しかし、ステロイドパルス療法の他にも、体温管理療法、ミトコンドリア救済療法など、いくつかの治療法が提唱されてきた。今後も多施設共同レジストリにて前向きに症例を蓄積していくことで、急性脳症の後遺症軽減および発病抑止のための介入・治療法が明らかとなることが期待される。

E. 結論

急性脳症の早期診断・最適治療のための多施設症例レジストリが構築された。発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例を包括的に集積することで、急性脳症の疫学や早期診断および治療に関わる重要な知見が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishida Y, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Takeda H, Tokumoto S, Toyoshima D, Maruyama A, Seino Y, Aoki K, Nozu K, Kurosawa H, Tanaka R, Iijima K, Nagase H. Early steroid pulse therapy for children with suspected acute encephalopathy: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 30;100(30):e26660.

Yamaguchi H, Nishiyama M, Tomioka K, Hongo H,

Tokumoto S, Ishida Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Nagase H. Growth and differentiation factor-15 as a potential prognostic biomarker for status-epilepticus-associated-with-fever: A pilot study. *Brain Dev*. 2022 Mar;44(3):210-220.

Tokumoto S, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Ishida Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H. Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children. *BMC Neurol*. 2022 Mar 5;22(1):77.

2. 学会発表

第 63 回日本小児神経学会 福岡 2021. 5. 26-28
急性脳症の ABC -診断から治療まで-. 永瀬 裕朗

熱性けいれんと発熱患者におけるサイトカインの比較. 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 西山 将広, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

Growth and differentiation factor 15: 出血性ショック脳症症候群と他の有熱性けいれん性疾患の早期鑑別マーカーとしての検討. 山口 宏, 西山 将広, 本郷 裕斗, 徳元 翔一, 石田 悠介, 富岡 和美, 中川 卓, 高見 勇一, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

急性脳症・有熱性けいれん重積の前向き多施設レジストリより算出した有熱性けいれん重積に占める AESD 発症頻度. 西山 将広, 本林 光雄, 福山 哲広, 服部 有香, 丸山 あずさ, 親里 嘉展, 高見 勇一, 永瀬 裕朗

有熱性けいれん重積症例における意識障害遷延時間毎の AESD 発症リスク. 石田 悠介, 西山 将広, 本郷 裕斗, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 永瀬 裕朗

第 54 回日本てんかん学会学術集会 名古屋 2021. 9. 23

律動波形解析法による小児意識障害患者の非けいれん性発作自動検出. 丸山 あずさ, 永瀬 裕朗, 保多 隆裕, 羅 志偉

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

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 国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・教授

研究要旨

急性脳症では、家族性の可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症でMYRF遺伝子に病的バリエーションの報告以外に単一遺伝子は同定されていない。これまでNa⁺チャンネルの α サブユニットをコードするSCN1AやSCN2A遺伝子のバリエーションの関与が知られている。Na⁺チャンネルはドラベ症候群（DS）や他の発達性てんかん性脳症（DEE）の責任遺伝子であるため、DEEのバリエーションの急性脳症への関与が示唆される。2015～2021年に500症例（DS 337、DEE 163）を対象にNa⁺、K⁺、Cl⁻チャンネル、GABAA受容体等のイオンチャンネル、イオンチャンネル内蔵をコードする遺伝子のバリエーションを探索した。その結果、121症例（DS 95、DEE 26）に病的バリエーションを同定した。Na⁺チャンネルが最も多いが、K⁺チャンネル、GABAA受容体と抑制系のチャンネルが続き、抑制系チャンネルのバリエーションの関与も示唆された。

A. 研究目的

急性脳症での遺伝子の関与は示唆されているが、これまで家族性の可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症で MYRF 遺伝子に病的バリエーションの報告以外に単一遺伝子は同定されていない。しかし、ドラベ症候群などのてんかん性脳症は、急性脳症の基礎疾患として知られている。発達性てんかん性脳症では、Na⁺チャンネルの α サブユニットをコードする SCN1A や SCN2A 遺伝子のバリエーションの関与が知られている。そこで、急性脳症の基礎疾患となる発達性てんかん性脳症でのバリエーションを持つチャンネル遺伝子の特徴を検証することを目的とした。

B. 研究方法

2015年から2021年に共同研究施設より遺伝子解析依頼を受けた、500症例の発達性てんかん性脳症症例を解析した。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。Na⁺、K⁺、Cl⁻チャンネル、GABAA受容体等

のイオンチャンネル、イオンチャンネル内蔵をコードする遺伝子を対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究は福岡大学医の倫理、国際医療福祉大学倫理委員会での承認のもと、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

ドラベ症候群 337 症例、その他の発達性てんかん性脳症 163 症例の合計 500 症例で病的バリエーションを探索し、121 症例（ドラベ症候群 95 症例、発達性てんかん性脳症 26 症例）に病的バリエーションを同定した。トップ 5 の遺伝子は、SCN1A に 85 症例、SCN8A に 7 症例、KCNT1 に 5 症例、KCNQ2 に 4 症例、GABRB2 に 3 症例であった。チャンネル種類に分類すると、Na⁺チャンネルに 93 症例、K⁺チャンネルに 12 症例、GABA_A受容体に 7 症例であった。

D. 考察

Na⁺チャンネルが最も多いが、K⁺チャンネル、GABA_A受容体と抑制性のチャンネルが続き、抑制性チャンネルのバリエーションの関与も示唆された。

E. 結論

Polygenic, Oligogenic モデルを仮説として、遺伝子またはバリエーションを興奮性または抑制性チャンネルに分類することで特異的な遺伝背景が確認できる可能性がある

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. Epi25 Collaborative. Sub-genic in tolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals. *Am J Hum Genet.* 2021 Jun 3;108(6):965-982. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.04.009.
2. Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021 Aug 1;23(4):579-589. doi: 10.1684/epd.2021.1301
3. Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S. The effectiveness of int

ravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome.

Brain Dev. 2022 May;44(5):319-328. doi: 10.1016/j.braindev.2022.01.004.

4. Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord.* 2022 Feb 1;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361.

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
山内秀雄, 市山高志, 大澤麻木子, 勝沼俊雄, 高橋孝夫, 新島新一, 永井理三郎, 水口雅, 吉川秀人.	小児の急性脳症.		改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル, 第2集	日本医薬情報センター	東京	2022	153-175
志村 優 村山 圭	疾患 3先天代謝異常	水口 雅 山形 崇倫	クリニカルガイド小児科 専門医の診断・治療	南山堂	東京	2021	382-389
村山 圭	各論◇治療 5ミトコンドリア病	日本小児集中治療研究会	小児救急・ICU ビックアップ5内分泌・代謝救急疾患	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2021	161-167
高梨 潤一	小児急性脳症診療ガイドライン2016	門脇孝、小室一誠、宮地良樹	日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2022-2023	メディカルレビュー社	東京	2022	974-977

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
Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maeagaki Y.	Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood.	Brain Dev	43	2-31	2021

Nishida H, Kohyama K, Matsuoka T, Kumatada S, Takanashi J, Okumura A, Horino A, Moriyaka K, Sakuma H.	Evaluation of diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis in Japanese children.	Neurology	96	e2070-2077	2021
高梨 潤一	けいれん重積型（二相性）急性脳症 update	日本小児科学会雑誌	125	1-10	2021
高梨 潤一	小児神経疾患におけるProton MR spectroscopy (MRS) の有用性.	CI研究	42	139-145	2021
So H, Ohashi T, Yamagishi S, Mori H, Takanashi J	A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy associated with Epstein-Barr virus reactivation.	Clin Exp Neurolimmunol			In press
Okada T, Fujita Y, Imataka G, Takase N, Tada H, Sakuma H, Takanashi J.	Increased cytokines/chemokines and hyponatremia as a possible cause of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with acute focal bacterial nephritis	Brain Dev	44	35-40	2022
Sakata Y, Sano K, Aoki S, Saito H, Takanashi J.	Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with SPTAN1-related developmental and epileptic encephalopathy.	Brain Dev	44	415-420	2022
Maeda M, Okanishi T, Miyamoto Y, Hayashida T, Kawaguchi T, Kanai S, Saito Y, Maegaki Y.	<u>Predicting the Onset of Acute Encephalopathy With Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion by Using Early Laboratory Data.</u>	Front Neurol.	Nov 1;12:730535.	doi: 10.3389/fneur.2021.730535. eCollection 2021.	2021
Miyamoto Y, Okanishi T, Maeda M, Kawaguchi T, Kanai S, Saito Y, Maegaki Y.	<u>Involuntary movements as a prognostic factor for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.</u>	Brain Dev.	44 (2)	122-30	2022
Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawai M, Suzuki-Muramoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M.	Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan.	Brain and Development	43(8)	873-878	2021

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Tanaka T, Mizuguchi M.	RANBP2 mutation causing autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy attenuates its interaction with COX11.	Neuroscience Letters	763	136173	2021
Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Fukushi S, Mizuguchi M, Saijo M.	Virulence of herpes simplex virus 1 harbouring a UAG stop codon between the first and second initiation codon in the thymidine kinase gene.	Japanese Journal of Infectious Diseases.	in press		2022
Kasai M, Omae Y, Kawai Y, Shibata A, Hoshino A, Mizuguchi M, Tokunaga K.	GWAS identifies candidate susceptibility loci and microRNA biomarkers for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Scientific Reports	12	1332	2022
水口 雅	[私の治療]急性弛緩性脊髄炎.	日本医事新報	5060	49	2021
杉山 洋平 村山 圭	糖尿病・内分泌代謝科	先天代謝異常症のガイドライン	53巻4号	459 - 464	2021
Nosadini M, Eyre M, Sakuma H, Dalmau J, Dale RC, *Lim M, et al.	Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis.	JAMA Neurol.	78	1333-1344.	2021
Nosadini M, Thomas T, Sakuma H, Dalmau J, Lim M, *Dale RC, et al.	International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.	8	e1052	2021
Horino A, *Kuki I, Inoue T, Kawawaki H, Shiomi M, *Sakuma H, et al.	Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome.	Ann Clin Transl Neurol.	8	645-655	2021
Yamanaka G, Takamatsu T, Sakuma H, Yoshimoto T, Kato M, Kawashima H, et al.	Interleukin-1 β in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy.	J Neuroimmunol.	352	577475	2021
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

Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I.	Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy.	Early Hum Dev.	154	105319	2021
Okumura A, Kitai Y, Arai H.	Magnetic resonance imaging abnormalities during the neonatal period in preterm infants with bilirubin encephalopathy.	Pediatr Neonatol.	62(5)	567-568	2021
Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H.	Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated antibiotics in patients with epilepsy prescribed valproate.	Epilepsy Behav.	117	107883	2021
Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I.	Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy.	Neonatology.	118(3)	301-309	2021
Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I.	Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age.	Pediatr Neurol.	121	56-58	2021
Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H.	Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate.	Epilepsy Behav.	122	108220	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, Okumura A.	Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex.	Orphanet J Rare Dis.	16(1)	5	2021

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
Chong PF, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Sato T, Kimura J, Ohga S, Tanaka-Taya K, Kira R.	Clinical and electrophysiological features of acute flaccid myelitis: A national cohort study.	Clin Neurophysiol.	132(10)	2456-2463	2021
Ishida Y, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Takeda H, Tokumoto S, Toyoshima D, Maruyama A, Seino Y, Aoki K, Nozu K, Kurosawa H, Tanaka R, Iijima K, Nagase H.	Early steroid pulse therapy for children with suspected acute encephalopathy: An observational study.	Medicine (Baltimore)	30;100(30)	e26660	2021
Yamaguchi H, Nishiyama M, Tomioka K, Hongo H, Tokumoto S, Ishida Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Nagase H.	Growth and differentiation factor-15 as a potential prognostic biomarker for status-epilepticus-associated-with-fever: A pilot study.	Brain Dev.	44(3)	210-220	2022
Tokumoto S, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Ishida Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H.	Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children.	BMC Neurol.	22(1)	77	2022
Epi25 Collaborative	Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals.	American journal of human genetics	108 (6)	965-982	2021

Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y	Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan.	Epileptic Disord	23 (4)	579-589	2021
Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S	The effectiveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome.	Brain Dev.	44(5)	319-328	2022
Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I	Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan.	Epileptic Disord	24 (1)	82-94	2021

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 3 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 小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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3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 小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和3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 小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 客員研究員

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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)

廃止前の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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4年4月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 千葉県こども病院

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 中島 弘道

次の職員の令和3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 小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備
- 研究者名 (所属部署・職名) 代謝科 部長
(氏名・フリガナ) 村山 圭 (ムラヤマ ケイ)
- 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)
人を対象とする生命科学・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"/>	千葉県こども病院倫理委員会	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和3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 小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備

3. 研究者名 (所属部署・職名) 神経内科 診療部長

(氏名・フリガナ) 阿部 裕一 (アベ ユウイチ)

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	国立成育医療研究センター	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 (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3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 小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

次の職員の令和3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 小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤澤 正人

次の職員の令和3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 小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	国立大学法人神戸大学	<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"/>
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)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大友 邦

次の職員の令和3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 小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備
3. 研究者名 (所属部署・職名) 福岡保健医療学部・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)
人を対象とする生命科学・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"/>	国際医療福祉大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。