

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高梨 潤一

令和5年(2023)年 5月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

「小児急性脳症診療ガイドライン2023」の発刊 -----	1
高梨潤一	
(資料) 小児急性脳症診療ガイドライン 2023_CQ1	

## II. 分担研究報告

1. 脳波解析による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 -----	5
前垣義弘	
2. NORSE/FIRES の国際コンセンサスガイドライン -----	7
水口雅	
3. 代謝性脳症に関する研究 -----	11
村山圭	
4. サイトカインストーム型急性脳症に対する血液浄化療法に関する研究 -----	13
阿部裕一	
5. 新型コロナウイルス感染症に伴う小児急性脳症に関する全国調査 -----	14
佐久間啓	
(資料) わが国の小児COVID-19関連脳症論文	
6. 愛知県における新型コロナウイルス感染に伴う急性脳症の臨床像 -----	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. ヒト誘導ミクログリアを用いた炎症性シグナルに関する研究 -----	25
酒井康成	

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----27

## 「小児急性脳症診療ガイドライン2023」の発刊

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。令和3年度に実施した全国施設に対する「GL2016の活用状況と小児急性脳症に対する治療の現状」アンケート調査では、GL2016をととも・ある程度参考にしている施設が98%（58%・40%）にのぼり、体温管理療法（脳平温療法）の実施施設増加が明らかとなった。令和4年度、研究班ではGL2016を引き継ぐGL2023を発刊し、日本医療機能評価機構（Minds）に掲載が許可された。GL2023ではCQとして「興奮毒性型急性脳症が疑われる症例に対する脳平温療法」が推奨（推奨度；弱い推奨、推奨の強さ；とても弱い）された。今後の小児急性脳症診療に益することが期待される。

### 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）  
酒井 康成（九州大学大学院医学研究院准教授）

### 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）  
室伏 佑香（東京女子医科大学八千代医療センター神経小児科助教）  
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

小児急性脳症診療ガイドライン2016（脳症GL2016）が発刊され6年が経過した。この間に急性壊死性脳症（ANE）、けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）、脳梁膨大部脳症（MERS）、難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）など急性脳症症候群の認知度が高まり、各脳症症候群の臨床、画像、病態に関する知見が積み重

なっている。2017年に第2回「急性脳症全国実態調査」が施行された。また、令和3年度に実施した全国施設に対する「GL2016の活用状況と小児急性脳症に対する治療の現状」アンケート調査では、GL2016をととも・ある程度参考にしている施設が98%（58%・40%）にのぼり、体温管理療法（脳平温療法）の実施施設増加が明らかとなった。これらを踏まえて、本研究班では小児急性脳症診療ガイドライン2023の発刊を計画実施した。

### B. 研究方法

小児急性脳症診療ガイドライン改定ワーキンググループ（以下、改定WG）は2020年9月から改定作業を開始した。研究班からは、高梨（改定WG委員長）、前垣、水口、村山、阿部、佐久間、奥村、永瀬の各研究分担者がWG委員として参画した。Minds2020に準拠したCQを設定することを決定し、重要臨床課題を「最も高頻度で神経予後不良なけいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）の治療方針」とした。CQに関する文献検索は、2014年5月から2021年1月までの新たな文献をPubMed、医学中央雑誌データベースを用いて行い、適宜ハンドサーチも併用した。改定WGのうち2名でシステマティックレビューを実施した。CQ1と以降の急性脳症の総説・各論記載案は、執筆者以外の改訂WG委員による内部査読を受け修正を加えた。

## C. 研究結果

最終的に CQ は CQ1「体温管理療法（目標体温 36℃）を実施可能な施設において、急性脳症を疑う患児に対する本療法の実施は AESD への進展、後遺症、重篤な有害事象を考慮した場合有用か？」（資料 1）の 1 件のみとなった。改定 WG における投票は「実施することを強く推奨」「実施することを弱く推奨」「実施しないことを強く推奨」「実施しないことを弱く推奨」の 4 段階で行った。投票結果は「実施することを強く推奨」9%（1/9）、「実施することを弱く推奨」89%（8/9）、「実施しないことを強く推奨」0%、「実施しないことを弱く推奨」0%であり、「実施することを弱く推奨」することが採択された。その後の外部評価結果を踏まえワーキンググループで協議し、最終的な推奨とした。

CQ1 は下記のとおりである。

CQ1「体温管理療法（脳平温療法；目標体温 36℃）を実施可能な施設において、急性脳症を疑う患児に対する本療法の実施は AESD への進展、後遺症、重篤な有害事象を考慮した場合有用か？」に対する推奨としては下記である。

発熱に伴い下記を満たす症例に対し 36℃を目標体温とした早期（24 時間以内）の体温管理療法は、AESD への進展、後遺症リスクを低下させるため、実施することを弱く推奨する。

1) または 2)、かつ 3) を満たす

- 1) 難治けいれん性てんかん重積状態
- 2) 6 時間以上続く意識障害
- 3) 多臓器障害を疑わない（例：神経症状出現後 6 時間以内の AST < 90U/L）

推奨度 2（弱い推奨）

エビデンスの強さ D（とても弱い）

## D. 考察

令和 3 年度に実施した小児急性脳症に対する治療に関する全国調査で、体温管理療法（脳平温療法）実施施設が増え、かつ目標体温は低温（34℃）からより安全な脳平温（36℃）に移行していることが明らかとなっている。GL2016 発刊後に脳平温療法の有用性を示す論文が数編報告され、GL2023 では CQ として推奨されるに至った。この推奨が小児急性脳症の予後改善に益することが期待される。GL2023 発刊後の治療内

容の変化、予後改善に益したかを継続調査していきたい。

## E. 結論

急性脳症診療ガイドライン 2016 を継承する GL2023 は、新たな CQ として脳平温療法を推奨した。GL2023 の実地診療におけるインパクトの評価、診療内容の変遷、またそれに伴う予後評価を今後の課題としたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Okamoto Go, Furuya Emari, Terada Kanae, Yasukawa Kumi, Takanashi Jun-ichi, Kobayashi Emiko. Fosphenytoin dosing regimen including optimal timing for the measurement of serum phenytoin concentration in pediatric patients. *Brain Dev* 2022; 44(10):725-731.

So Hayato, Ohashi Takashi, Yamagishi Sae, Mori Harushi, Takanashi Jun-ichi. Case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy associated with Epstein-Barr virus reactivation. *Clin Exp Neuroimmunol* 2022;13(2): 106-110.

Fujita Yuji, Imataka Gyoji, Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Yoshihara Shigemi. Multiple encephalopathy syndrome: a case of a novel radiological subtype of acute encephalopathy in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26: 5729-5735.

Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Muramatsu Kazuhiro, Kondo Hidehito, Shiihara Takashi, Suzuki Motomasa, Okanari Kazuo, Kasai Mariko, Mitani Osamu, Nakazawa Tomoyuki, Omata Taku, Shimoda Konomi, Abe Yuichi, Maegaki Yoshihiro, Murayama Kei, Hayashi Yuka, Nagase Hiroaki, Okumura Akihisa, Sakai Yasunari, Tada Hiroko, Mizuguchi Masashi. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci* 2022; 17: 1085082.

Mitsuishi Tsuyoshi, Miyata Kazunori, Ando Akiko, Sano Kentaro, Takanashi Jun-ichi, Hamada Hiromichi. Author reply to "Onycholysis associated with Kawasaki

disease: A comment on characteristic nail lesions in Kawasaki disease: Case series and literature review". J Dermatol 2022;49:e293-e294.

Sasaki Yusuke, Fujimori Makoto, Hirose Shoko, Hamada Hiromichi, Takanashi Jun-Ichi. A 11-year-old male with fever, abdominal pain and progressive renal dysfunction. Pediatr Infect Dis J 2022; 41(11): 938-940.

Nemoto Koko, Sano Kentaro, Sato Satoko, Maeda Yasuhiro, Murayama Kei, Takanashi Jun-ichi. A child with mitochondrial DNA deletion presenting diabetes mellitus as an initial symptom. Radiol Case Rep. 2022;17: 2915-2918.

Murofushi Yuka, Sakuma Hiroshi, Tada Hiroko, Mizuguchi Masashi, Takanashi Jun-ichi. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national questionnaire. Brain Dev 2023;45(3): 153-160.

Myojin shota, Michihata Nobuaki, Shoji Kensuke, Takanashi Jun-ichi, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Miyairi Isao, Yasunaga Hideo. Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing Escherichia coli hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan. J Infect Chemother 2023; in press.

Saito Riho, Hayashi Yuka, Kimura Sho, Yasukawa Kumi, Murayama Kei, Takanashi Jun-ichi\*. Multimodal MR imaging in acute exacerbation of methylmalonic acidemia. Radiol Case Rep 2023; 18(3): 1010-1014.

Kodama Kazuo, Aoyama Hiromi, Murakami Yoshimi, Takanashi Jun-ichi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Iwama Kazuhiro, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi, Omata Taku. A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic SNORD118 variants. Radiol Case Rep 2023;18(2023): 1217-1220.

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(1): 35-43.  
高梨潤一. 画像によるてんかんの病因・鑑別診断. ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー 第2版. 高橋幸利:監修. 先端医学社

2022; 45-51.

高梨潤一. けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD). 小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略. 小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略. 前垣義弘:監修. 中山書店 2022; 124-133.  
高梨潤一. 頭部画像検査. 小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略. 小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略. 前垣義弘:監修. 中山書店 2022; 43-49.

高梨潤一. 序文、CQ1、画像診断、AESD、MERS. 小児急性脳症診療ガイドライン 2023. 日本小児神経学会 2023; 1-125.

高梨潤一. 小児の白質病変をみたらどのように考えたらよいですか? 画像診断 2023; 43: 77-79.

## 2. 学会発表

高梨潤一: 小児白質ジストロフィーの画像診断. 第16回小児神経放射線研究会. 2022. 10. 29.

高梨潤一: 小児の脳MRI; 知っておきたいことと臨床応用. 第102回日本小児科学会高知地方会. 2022. 9. 11.

高梨潤一: 遺伝性白質ジストロフィー. 第58回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2022. 9.

高梨潤一: 小児急性脳症の画像と臨床. 第21回小児核医学研究会. 2022. 6. 25.

高梨潤一: 小児急性脳症診療ガイドライン2022作成経過. 第64回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 4.

高梨潤一: 自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの神経画像. 第64回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2.

## 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

# CQ 1

体温管理療法(脳平温療法：目標体温 36℃)を実施可能な施設において、急性脳症を疑う患児に対する本療法の実施は AESD への進展、後遺症、重篤な有害事象を考慮した場合有用か？

## 推奨文

発熱に伴い下記を満たす症例に対し 36℃を目標体温とした早期(24 時間以内)の体温管理療法は、AESD への進展、後遺症リスクを低下させるため、実施することを弱く推奨する

1) または 2)、かつ 3) を満たす

1) 難治けいれん性てんかん重積状態

2) 6 時間以上続く意識障害

3) 多臓器障害を疑わない(例：神経症状出現 6 時間以内の AST < 90 U/L)

推奨度 2(弱い推奨)/エビデンスの確実性(強さ) D(とても弱い)

## 解説

けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)は late seizure、MRI での bright tree appearance(BTA)出現後でないとは診断が確定せず、早期治療が困難である。一方で体温管理療法(脳平温療法；目標体温 36℃)、以下「体温管理療法(目標体温 36℃)」は発症早期に実施することで AESD への進展を予防する可能性が示されている。

CQ に対するシステマティックレビュー(体温管理療法(目標体温 36℃)を実施例、非実施例で比較した研究)で後ろ向きコホート研究 2 論文が検索された(文献 1・2)。2 研究に共通する発熱に伴う、①難治けいれん性てんかん重積状態(2 剤以上に抵抗性の重積状態)、または② 6 時間以上続く意識障害、かつ③多臓器障害を疑わない(例：神経症状出現 6 時間以内の AST < 90 U/L)症例を、体温管理療法(目標体温 36℃)実施対象とした。2 研究ともに神経症状(推奨文 1 または 2)出現後 24 時間以内に体温管理療法(目標体温 36℃)を実施しており、AESD への進展は体温管理療法(目標体温 36℃)実施群で 0/26=0%、非実施群で 11/44=25%であった。体温管理療法実施群は全例後遺症を認めず、重篤な有害事象は両群ともに認められなかった。上記条件で体温管理療法(目標体温 36℃)を行うことのエビデンスレベルは D(とても弱い)とされた。なお、2 研究ともに急性脳症の診断が確定する発症 24 時間以前(多くは発症 12 時間以内)にリスクが高い症例を対象として体温管理療法(目標体温 36℃)を導入していることに留意する必要がある。

これらの結果から体温管理療法(目標体温 36℃)を早期に実施することで、AESD への進展・後遺症リスクを低下させると考えられる。また、体温管理療法(目標体温 36℃)に伴う有害事象がなかったことから益が害に勝ると考えられた。

現状、体温管理療法(目標体温 36℃)は挿管管理下、筋弛緩併用で実施する施設と、挿管管理なしで実施する施設が存在する。ガイドライン改訂ワーキンググループ(以下、改訂 WG)ではいずれも許容する意見が大半を占めた。一方で、体温管理療法(目標体温 36℃)目的のみで筋弛緩・気管内挿管を勧めることはコンセンサスを得にくいとの意見が多数を占めた。また体温管理療法(目標

## 脳波解析による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  
研究協力者 岡西 徹 鳥取大学 医学部 脳神経小児科 准教授  
同 大栗聖由 香川県立保健医療大学 保健医療学部臨床検査学科 講師

### 研究要旨

けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）と熱性けいれん（FS）の発症早期鑑別のために脳波解析を行い、機械学習にて検討した。1. パワースペクトラム解析により得られた大脳マッピング画像を用いて検討を行い、学習回数に関わらずTheta周波数帯域およびBeta周波数帯域の誤判定数は少数であった。2. 機械学習を用いた各周波数帯域におけるAESDとFSの平均鑑別精度は、Theta周波数帯域で92%と最も高く、Delta周波数帯域で80%と最も低かった。

### 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、発症早期において患者個々を鑑別す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AESD19例とFS19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解析を使用した。その結果得られた大脳マッピング画像を用いて機械学習を行い、AESDとFSの自動鑑別結果を算出した。学習データと検証データの比率を9:1から2:8まで変更し、それぞれの鑑別精度を、 $(\text{正しく鑑別された検証データ数}) / (\text{検証データの総数})$ の式を用いて算出した。

### C. 研究結果

1. 各周波数帯域の平均誤判定数は、Delta周波数帯域27%（誤判定数/検証データ総数、38/140）、Theta周波数11%（16/140）、Alpha周波数19%（27/140）、Beta周波数17%（24/140）、

Gamma周波数帯域24%（33/140）であり、Theta周波数で最も誤判定回数が少なかった。

2. 周波数帯域ごとにAESDとFSの平均鑑別精度を算出した。Delta周波数帯域：80%、Theta周波数帯域：92%、Alpha周波数帯域：82%、Beta周波数帯域：87%、Gamma周波数帯域：83%であり、Theta周波数とBeta周波数で平均鑑別精度が高い結果となった。

### D. 考察

発症48時間以内のAESDでは、Theta周波数帯域やBeta周波数帯域に着目することで、発症早期にFSと自動で鑑別できる可能性が示唆された。今回の研究結果から、パワースペクトラム解析後に得られる大脳マッピングデータを画像データとして、使用することで、新たなAESD早期鑑別法となる可能性がある。今後は症例数を蓄積するとともに、自動鑑別精度の検証を前向きに行っていきたい。さらに、救急対応に特化した自動鑑別プログラムを作成するために、工学系の教員とともに脳波計に実装可能なプログラミングを構築したい。

### E. 結論

AESDとFSの発症後48時間以内の脳波を解析して画像データを機械学習にかけることで、新たな早期鑑別ツールを開発でき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

1: Oguri M, Okazaki T, Okanishi T, Nishiyama M, Kanai S, Yamada H, Ogo K, Himoto T, Maegaki Y, Fujimoto A. Phase Lag Analysis Scalp Electroencephalography May Predict Seizure Frequencies in Patients with Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. *Yonago Acta Med.* 2023 ;66(1):48-55.

2: Kanai S, Oguri M, Okanishi T, Miyamoto Y, Maeda M, Yazaki K, Matsuura R, Tozawa T, Sakuma S, Chiyonobu T, Hamano SI, Maegaki Y. Quantitative pretreatment EEG predicts efficacy of ACTH therapy in infantile epileptic spasms syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2022;144:83-90.

3: Arai Y, Okanishi T, Oguri M, Kanai S, Fujimoto A, Maegaki Y. Power and connectivity changes on electroencephalogram in postoperative cerebellar mutism. *Brain Dev.* 2022;44:759-764.

4. Sakuma H, Takanashi JI, Muramatsu K, Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T, Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M; Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci.* 2023 Feb 27;17:1085082. doi: 10.3389/fnins.2023.1085082. eCollection 2023.

5. Miyamoto Y, Okanishi T, Maeda M, Kawaguchi T, Kanai S, Saito Y, Maegaki Y. Involuntary movements as a prognostic factor for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev.* 2022;44:122-130.

6. Arai Y, Okanishi T, Kumasaki K, Kanai S, Nishimura Y, Takahashi Y, Maegaki Y. A pediatric case of autoimmune encephalitis with chronologically moving seizure foci and cortical lesions: A case report. *Brain Dev.* 2023;45:146-151.

### 2. 学会発表

健常成人における Intima Media Thickness 法を用いた横隔膜筋厚評価 大栗聖由, 岡西 徹, 金井創太郎, 前垣義弘 第 52 回日本臨床神経生理学会学術大会

(講演) 神経伝導検査～検査結果に自信を持つためのもう一步～. 大栗聖由. 大阪臨床検査技師会 生理勉強会

(講演) 臨地実習指導者講習会の実際の運用. 大栗聖由. 令和 4 年度日本臨床検査学教育協議会近畿中国四国部会研修会

(ワークショップ) 神経生理検査. 大栗聖由. 第 71 回日本医学検査学会 in 大阪

(セミナー) 脳波の基本と判読の方法. 岡西 徹. 第 64 回日本小児神経学会総会 埼玉

(セミナー) 脳波の読み方 ABC. 前垣義弘. 第 64 回日本小児神経学会総会 埼玉

## 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



## NORSE/FIRESの国際コンセンサスガイドライン

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

日本の難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）に相当する欧米の疾患概念 NORSE/ FIRES の診療に関する国際的なコンセンサスガイドラインの策定に参画した。Delphi 法を用いたエキスパートコンセンサスガイドライン作成は、いくつかの欠点はあるものの、AERRPS のようなエビデンスの乏しい希少疾患において有意義かつ実現可能性の高い手段と考えられた。

### A. 研究目的

難治頻回部分発作重積型急性脳炎（acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, 以下 AERRPS）は重症・難治性の急性脳症で、日本で提唱された症候群である。AERRPS は海外で febrile infection-related epilepsy syndrome（以下 FIRES）と呼ばれている症候群とはほぼ同義である。AERRPS/FIRES では治療抵抗性でてんかん重積状態が最大の臨床的特徴であるが、その発症の2週～24時間前に始まる発熱性疾患が先行する。いずれにせよ、専ら小児神経学領域の症候群である。

成人神経学領域には、new-onset refractory status epilepticus（以下 NORSE）という概念がある。新たに生じた治療抵抗性てんかん重積状態を特徴とする、稀で破壊的(devastating)な病態で、急性または活動性の構造的、中毒性、代謝性の病因が同定されないものと定義される。NORSE は症候群というより臨床症状の名称である。FIRES との定義上の差異として、てんかん重積状態の発症前に「発熱性疾患の先行」が必須とされない点である。欧米では近年、NORSE と FIRES を連続した状態と見做す立場が優勢となった。

従来 NORSE/FIRES の治療に関するエビデンスは乏しく、randomized control trial やコンセンサスガイドラインは無かった。神経疾患の集中治療の専門施設でも、NORSE の治療プロトコルを有する所は少なかった。そこで全年齢層の NORSE/FIRES を対象とするコンセンサスガイドラインを、国際的なエキスパートの集まりで策定する作業が進められた。

### B. 研究方法

#### 1. 策定を進めた組織

ガイドライン策定は、欧米の9名の専門家から構成される facilitator グループ（表1）が中心となって進め、48名の専門家パネル（表2）がアンケート調査への回答やオンライン会議への参加により協力した。

表1. Facilitator グループ（9人）  
Ronny Wickström, Olga Taraschenko, Robertino Dilena, Eric T. Payne, Nicola Specchio, Rima Nabbout, Sookyong Koh, Nicolas Gaspard, Lawrence J. Hirsch

表2. 専門家パネル（48人）

分野	Adult	Pediatric
Neurology	16人	15人*
Epileptology	19人	18人
Neurocritical care	7人	5人
Rheumatology		2人

\*水口（研究分担者）を含む。

#### 2. 策定の経過

2020年 スコープ、ユーザー、推奨文案  
2021年1月 第1回アンケート  
アンケート集計、推奨文案改訂  
2021年4月 第2回のアンケート  
アンケート集計、結果にもとづき推奨を編集、  
論文執筆  
要約版：Summary and clinical tools  
長大版：Statements and supporting evidence  
2022年4月 Epilepsia 誌に投稿  
2022年8月 Epilepsia 誌に受理、オンライン刊行

### 3. 策定の方法

Delphi 法が用いられた。アンケート回答では、意見（推奨文への賛成/反対の程度）が Likert スコア（1点（強い反対）から9点（強い賛成）まで）で表わされた。アンケート集計では合意の率が計算され、平均3点以下が「不適切」、7点以上が「適切」と判定された。

### C. 研究結果

NORSE/FIRES ガイドラインが策定され、要約版（Summary and clinical tools）と長大版（Statements and supporting evidence）の2本の論文が *Epilepsia* 誌上に発表された。

【要約版】 Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Summary and clinical tools. *Epilepsia* 2022; 63(11):2827-2839. doi: 10.1111/epi.17391.

【長大版】 Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Statements and supporting evidence. *Epilepsia* 2022; 63(11):2840-2864. doi: 10.1111/epi.17397.

本ガイドラインでは、以下の85のステートメントについてコンセンサスが得られた。

- (1) 疾患の特徴 (n=14)
- (2) 診断 (n=22)
- (3) 急性期の治療 (n=24)
- (4) 急性期以降の治療 (n=18)
- (5) 研究とレジストリ (n=7)

日本小児神経学会の策定したガイドライン（小児急性脳症診療ガイドライン2023）のAERRPS診療に関する推奨と比して、本ガイドラインのstatementsは下記の2点において、より踏み込んだ内容となっている。

(i) First-line の免疫学的治療（ステロイド、免疫グロブリン静注）に関して、病態として免疫系の賦活が疑われるため、潜因性 NORSE/FIRES ではけいれん発症から72時間以内に考慮すべきとされた。

(ii) Second-line の免疫学的治療（アナキナラ、都市リズマブ）やケトン食に関して、潜因性 NORSE /FIRES ではけいれん発症から72時間以内に考慮すべきとされた。

### D. 考察

AERRPS ないし NORSE/FIRES のガイドラインが、国際エキスパートコンセンサスガイドラインとして策定された。策定の過程では Delphi 法が用いられた。策定の経験を通じて、この方法の長所と短所として以下のような点が浮かび上がった。

#### 【長所】

- エキスパートである臨床家が facilitator として主導することで、能率良く策定を進められる。Facilitator が自分で文献レビューして良いので、進行が速い。
- Academic COI の問題をアンケートにより、ある程度クリアできる。
- 委員・読者は、他の分野（Adult neurology, Pediatric neurocritical care/rheumatology）や違う視点からの意見（しかも定量的）を聞くことにより視野が広がる。
- 研究の必要性・方向性を再認識でき、共同研究への機運が高まる。実際に策定グループでは、国際レジストリ・データベースの構築や IL-1R・IL-6 アンタゴニストの RCT に向けた機運が高まっている。

#### 【短所】

- Facilitator は仲間内となりやすく、panel の人選も基準を定めにくく、scientific な公正さが常に担保されるとは限らない。
- NORSE の概念が広すぎ、抗 NMDAR 脳炎なども含んでいる。これは日本の小児科医から見ると不適切に見える。
- 鑑別診断のリストが無い。Delphi 法で作るとこうなりやすいかも知れない。
- アンケートで、違う分野の質問にはどう答えて良いかわからない。
- アンケートで、環境（国や施設）の違いから、何を聞かれているかわからない場合がある。
- あやふやな意見も含めて集計される。

### E. 結論

日本の AERRPS に相当する欧米の疾患概念 FIRES/NORSE に関する国際的なエキスパートコンセンサスガイドラインの策定に参加し、Delphi 法によるガイドライン策定過程を経験した。この方法には長所も短所もあるが、全体としては希少難病のガイドライン策定に効率的な方法と思われた。

### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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. doi: 10.1038/s41598-021-04576-y.
- Kasai M, Omae Y, Khor SS, Shibata A, Hoshino A, Mizuguchi M, Tokunaga K. Protective association of HLA-DPB1\*04:01:01 with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion identified by HLA imputation. *Genes Immun.* 2022; 23(3-4): 123-128. doi: 10.1038/s41435-022-00170-y.
- Mori T, Kakimoto Y, Takenaka S, Shimoda K, Sato A, Oka A, Takahashi Y, Mizuguchi M. Early rituximab therapy for paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome. *No To Hattatsu* 2022; 54(4): 276-279.
- Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Mizuguchi M. Association of *IL-1B* rs16944 polymorphism with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion is opposite to that of febrile seizures. *Frontiers in Neurology* 2022; 13: 891721. doi: 10.3389/fneur.2022.891721.
- 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* 2022; 75(4): 368-373. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.674.
- Shibamura M, Yamada S, Yoshikawa T, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Longitudinal trends of neutralizing antibody prevalence against human cytomegalovirus (HCMV) over the past 30 years in Japanese women. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2022; 75(5): 496-503. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.726.
- Uematsu K, Matsumoto H, Zaha K, Mizuguchi M, Nonoyama S. Prediction and assessment of acute encephalopathy syndromes immediately after febrile status epilepticus. *Brain and Development* 2023;45(1): 93-101. doi: 10.1016/j.braindev.2022.10.004.
- Murofushi Y, Sakuma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national questionnaire-based survey. *Brain and Development* in press. doi: 10.1016/j.braindev.2022.10.008.
- 小黒早紀, 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小児急性散在性脊髄炎. 脳と発達 2022; 54(6): 437-442.
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Summary and clinical tools. *Epilepsia* 2022; 63(11):2827-2839. doi: 10.1111/epi.17391.
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Statements and supporting evidence. *Epilepsia* 2022; 63(11):2840-2864. doi: 10.1111/epi.17397.
- Mizuguchi M, Shibata A, Kasai M, Hoshino A. Genetic and environmental risk factors of acute infection-triggered encephalopathy. *Frontiers in Neuroscience* 2023; 17: 1119708. doi: 10.3389/fnins.2023.1119708.
- 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
- 水口雅. 急性脳症の概念・定義・分類. 前垣義弘 (編) 小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略 - Practice and Progress. 中山書店, 東京, 2022, pp. 2-8.

水口雅. 急性脳炎・急性脳症. 加藤元博（編）小児科診療ガイドライン- 最新の診療指針-. 総合医学社, 東京, 2023, pp. 355-358.

医薬情報センター, 東京, 2022, pp. 153-175

## 2. 学会発表

Mizuguchi M. Diagnosis and treatment of acute encephalopathy. Beijing Pediatric Neurology International Forum 2022, Peking, China, 2022年4月10日

下田木の実, 柿本優, 内野俊平, 佐藤敦志, 石浦浩之, 水口雅. 小児交互性片麻痺類似の症状が年齢依存性に変化した *RHOBTB2* 遺伝子変異の1例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022年6月2~5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。加えて、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。5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症では早期診断・治療が生命予後・神経学的予後を改善しうることを示した。

### 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。加えて、代謝性脳症の中でも 5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例への早期診断・治療をおこなった。

### 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。加えて、5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例への早期診断・治療をおこなった。

### 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 *NUDFA6* 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.)。

5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例では、早期診断・治療を行うことで生命予後・神経学的予後を改善した

### 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。

5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例では、早期診断・治療を行うことで生命予後・神経学的予後を改善したが神経学的発達は遅れており、より早期からの診断・治療で更に良い結果が得られる可能性がある。今後より早期診断・治療のために新生児マススクリーニング対象疾患とすることも検討する必要がある。

## 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。

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。

5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症の乳児早期発症例への早期診断・治療は有用であり、今後より早期診断のために新生児マススクリーニング対象疾患とすることも検討する必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 小貫 孝則, 杉山 洋平, 田鹿 牧子, 市本 景子, 松永 綾子, 村山 圭. 当院で経験した 5、10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (methylenetetrahydrofolate reductase;MTHFR) 欠損症の乳児早期発症例. 日本マス・スクリーニング学会. 2022 ; 32. 2. 212.

## 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

サイトカインストーム型急性脳症に対する血液浄化療法に関する研究

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**

サイトカインストーム (CS) を主たる病態とする病型として急性壊死性脳症 (ANE) と hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome (HSES) に対する血漿交換療法 (PE)、血液透析療法 (HD) といった血液浄化療法の治療効果について後方視的に検討した。調査対象期間中に経験した HSES13例、ANE5例のうち、HSESの2例に対してPE、ANEの3例に対してPE+HDをおこなった。ANEの3例についてはANE重症度スコアがそれぞれ3点、3点、6点と神経学的予後不良のリスクが高いと考えられたが、いずれの症例も後遺症なく回復した。一方でHSESの2例はいずれも生命予後不良であった。【考察】CSが病態背景として疑われる2種類の急性脳症のうち、ANEについては血液浄化療法によって予後を改善する可能性が期待される。

**A. 研究目的**

小児急性脳症の臨床病理的特徴による分類で、サイトカインストーム (CS) を主たる病態とする病型として急性壊死性脳症 (ANE)、hemorrhagic shock and encephalopathy (HSES) 及びその関連病型が知られているが、いずれも神経学的にも生命的にも予後不良な疾患である。CSによる全身性炎症性症候群の病態を背景としたCS型急性脳症に対しては抗免疫療法の効果が期待されるが、血漿交換療法 (PE)、血液透析療法 (HD) といった血液浄化療法実施の機会は少なく、報告も多いため経験例について治療効果を後方視的に検討した。

**B. 研究方法**

単一施設症例集積研究。当院ICUで2009年から2022年までに加療した急性脳症を集積し、ANE、HSESと診断した症例及び血液浄化療法を実施した症例についてのカルテ情報を後方視的に検討した。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**

2009年から2022年9月までの間で197例の急性脳症と診断して加療し、HSES 13例、ANE 5例を経験した。そのうちHSESの2例に対してPE、ANEの3例に対してPE+HDをおこなった。ANEの3例についてはANE重症度スコアがそれぞれ3点、3点、6点と神経学的予後不良のリスクが高いと考えられたが、いずれの症例も後遺症なくPCPCS=1まで回復した。一方でHSESの2例はいずれもPCPCS=6であった。

**D. 考察**

CSが病態背景として疑われる2種類の急性脳症のうち、ANEについては血液浄化療法によって炎

症性サイトカインであるIL-6が除去されており、患者体内のCS環境が改善したことによって予後が改善した可能性がある。

**E. 結論**

一部のCS型急性脳症に対して血液浄化療法は有効である可能性があり、更なる症例数の蓄積が必要である。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

1. 学会発表

小池 研太郎、早川 格、大橋 瑛梨、鈴木 智、落合 悟、永井 由紗、佐々木 亜希子、井手 健太郎、阿部 裕一. 死亡した小児急性脳症の病状進展速度に関する検討. 第64回日本小児神経学会学術集会、高崎、2022. 6. 2-5.

岡嶋 貴恵、早川 格、阿部 裕一、石黒 精. 早期に血漿交換療法を導入し良好な転帰を得た急性壊死性脳症の2例. 第125回日本小児科学会学術集会、郡山、2022. 4. 15-17.

論文：別紙4参照

**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に伴う小児急性脳症に関する全国調査

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

2022年1月に出現したオミクロン株の蔓延により小児のCOVID-19患者数は急増し。これに伴い急性脳症の合併が報告されるようになったことから、我々はCOVID-19に伴う小児急性脳症について全国疫学調査を実施し、その臨床的特徴を明らかにすることを試みた。日本小児神経学会会員を対象に、2022年5月31日までにSARS-CoV-2感染症に伴い急性脳症を発症した18歳未満の小児患者について調査した。患者は既知の臨床・放射線学的急性脳症症候群と、原因不明または分類不能の急性脳症群に分類した。その結果31名の急性脳症（発症年齢28日～14歳、男女比13：18）が報告された。31名中29名はオミクロン株が流行の主体となった2022年1月以降に発症していた。発症時の呼吸障害は全例なしまたは軽症で、ワクチン接種済みは1例のみだった。5例はMIS-C/PIMSに伴い脳症を発症した。31名中14名が臨床・放射線学的に既知の急性脳症症候群と診断され、けいれん重積型（二相性）急性脳症（5名）が最も多かった。4例が死亡し、5例が重篤な後遺症（PCPC $\geq$ 4）を残した。PCPCスコアは、臨床・放射線学的急性脳症症候群では原因不明または分類不能の急性脳症群より高かった（ $P < 0.01$ ）。COVID-19関連急性脳症は、他のウイルス関連脳症と比較して重症型の割合が高い傾向があり、臨床・放射線学的所見に特徴づけられる急性脳症症候群は臨床的予後不良と関連することが示された。

### 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り、脳に関しては脳血管障害などの神経系合併症が報告されているものの主要な罹患臓器ではないと考えられてきた。また小児では高齢者と比べると重症化するリスクが低く、このためワクチン接種の対象が5歳以上に限定されるなど感染対策面でもあまり重視されてこなかった。

しかし2022年1月に出現したオミクロン株の蔓延により小児のCOVID-19患者数は急増し、2021年末時点で約9万人だった10歳未満の累計患者数は、2022年5月末までのわずか5ヶ月間で約120万人と10倍以上に増加した。小児感染者数の増加に伴い、重症例や合併症例の報告も増えている可能性があるが、その実態は不明である。

このような状況の中、2022年4月にCOVID-19に伴う急性脳症による死亡例が報道され社会的関心が高まった。しかし全国における急性脳症の症例数とその臨床像・予後については、対応するデータベースがないことから全く不明である。

我々は感染者数の爆発的増加が見られる以前の2020年5月より「新型コロナウイルス感染症

の神経合併症に即応する臨床研究」を開始し、将来予測される神経合併症の発生に対して速やかに対応できるような研究体制を準備してきた。そこで本研究はこの研究体制を活用してCOVID-19に伴う小児急性脳症について早急に全国調査を実施し、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

日本小児神経学会会員を対象に、2020年1月1日から2022年5月31日までに、PCRまたは抗原検査で確認されたSARS-CoV-2感染症に伴い、国内で急性脳症を発症した18歳未満の小児患者を抽出するため、Webアンケートによる全国調査を実施した。急性脳症は、1) 急性発症し24時間以上続く意識障害または精神状態の変化、2) COVID-19 または小児多系統炎症症候群（MIS-C/PIMS）の発症後2週間以内に生じた神経症状、3) SARS-CoV-2感染の証明、4) 他の疾患の妥当な除外、と定義された。患者は、既知の臨床・放射線学的急性脳症症候群と、原因不明または分類不能の急性脳症群に分けられた。転帰は退院時のPCPCスコアで評価した。



本研究は「新型コロナウイルス感染症の神経合併症に即応する臨床研究」として東京都医学研人対象研究倫理審査を受け承認された (#20-28(2))。二次調査に際しては研究対象者あるいは代諾者より同意を得て実施した。また本研究は日本小児神経学会共同研究支援委員会の支援を受けた。

。

### C. 研究結果

217 の医療機関より回答があり、39 名の報告があった。このうち 5 名は対象基準を満たしていなかったことから除外され、34 名が COVID-19 に伴い急性脳症を発症したことがわかった。このうち 3 名は急性脳症の原因となる基礎疾患を持っていたため除外し、最終的に 31 名を検討の対象とした。発症年齢の中央値は 5 歳 (28 日~14 歳) で男女比は 13 : 18 だった。31 名中 29 名はオミクロン株が流行の主体となった 2022 年 1 月以降に急性脳症を発症していた。神経症状は COVID-19 罹患後 0-8 日で出現し、発症時の呼吸障害は全例なしまたは軽症で、ワクチン接種済みは 1 例のみだった。5 例は MIS-C/PIMS に伴い脳症を発症した。31 名中 14 名が臨床・放射線学的に既知の急性脳症症候群と診断され、痙攣重積型急性脳症 (5 名) が最も多かった。4 例が死亡し、5 例が重篤な後遺症 (PCPC $\geq$ 4 を残した)。急性劇症型脳浮腫を伴う脳症の 3 例中 2 例、出血性ショック脳症症候群の 2 例中 2 例が死亡した。PCPC スコアは、臨床・放射線学的急性脳症症候群群では原因不明または分類不能の急性脳症群より高かった ( $P < 0.01$ )。

### D. 考察

発症年齢は従来のウイルス関連急性脳症と比べてやや高く、学童例もしばしば見られた。小児の COVID-19 患者の中から急性脳症を発症した割合を調べてみると、2021 年以前と 2022 年以降でほぼ同等であり、オミクロン株が急性脳症を引き起こしやすいわけではないと考えられた。過去の調査では極めて稀とされていた、劇症脳浮腫を伴う脳症や出血性ショック脳症症候群というタイプが比較的多く (それぞれ 3 名、2 名)、この二つのタイプではいずれも脳浮腫が急速に進行し致死率が高いことから、本調査で予後不良例が多かったことに関連すると考えられた。臨床・放射線医学的急性脳症症候群群は予後不良であることから、急性脳症の予後を改善するためにはこれらの症候群の病態解明に注力することが重要と考えられた。

### E. 結論

SARS-CoV-2 感染による急性脳症は、本邦では他のウイルスによるものと比較して重症である可

能性が示された。神経放射線学的所見に特徴づけられる急性脳症症候群は臨床的予後不良と関連する (資料 1、論文発表 #1)。さらなる研究が望まれる。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Sakuma H\* & Takanashi JI, Muramatsu K, Kasai M, Tada H, Mizuguchi M, et al. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci*. 2023, 17: 1085082.
- 2) Kohyama K, Nishida H, Kaneko K, Misu T, Nakashima I, Sakuma H\*. Complement-dependent cytotoxicity of human autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Front Neurosci*. 2023. 17:1014071.
- 3) Hatano K, Fujimoto A\*, Sato K, Yamamoto T, Sakuma H, Enoki H. Unexplained Progressive Neurological Deficits after Corpus Callosotomy May Be Caused by Autoimmune Encephalitis: A Case of Suspected Postoperative Anti-NMDAR Encephalitis. *Brain Sci*. 2023;13:135.
- 4) Tomioka K, Nishiyama M, Tokumoto S, Yamaguchi H, Sakuma H, Nagase H\*, et al. Time course of serum cytokine level changes within 72 h after onset in children with acute encephalopathy and febrile seizures. *BMC Neurol*. 2023;23:7.
- 5) Murofushi Y, Sakuma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI\*. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national questionnaire-based survey. *Brain Dev*. 2023;45:153-160.
- 6) Katoh Y, Iriyama T, Kotajima-Murakami H, Sakuma H, Ikeda K, Osuga Y, et al. Increased production of inflammatory cytokines and activation of microglia in the fetal brain of preeclamptic mice induced by angiotensin II. *J Reprod Immunol*. 2022;154:103752.
- 7) Yamamoto N, Inoue T, Kuki I, Okazaki S, Sakuma H, Kawawaki H, et al. A pediatric case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy with unique brain imaging patterns and increased cytokines/chemokines. *Brain Dev*. 2022;44:753-758.

- 8) Fujita Y, Imataka G, Sakuma H, Takanashi JJ, Yoshihara S. Multiple encephalopathy syndrome: a case of a novel radiological subtype of acute encephalopathy in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:5729-5735.
- 9) Ochiai S, Hayakawa I, Ohashi E, Miyata Y, Sakuma H, Abe Y, et al. Fatal X-linked lymphoproliferative disease type 1-associated limbic encephalitis with positive anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antibody. *Brain Dev.* 2022 ;44:630-634.
- 10) Yamada N, Kuki I, Okazaki S, Kawawaki H, Horino A, Sakuma H, et al. Late relapse of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with amusia and transiently reduced uptake in 123I-iomazenil single-photon emission computed tomography. *Brain Dev.* 2022 ;44:558-561.

## 2. 学会発表

- 1) Sakuma H. COVID-19-associated acute encephalopathy. 17th Asian Society for Pediatric Research Congress. 2022. 9. 16-18 (9/17), Virtual.
- 2) 佐久間啓. 「てんかんと炎症・免疫」2023. 2. 22. 山梨小児 Epilepsy Education Seminar (Web 講演)
- 3) 佐久間啓. 抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患の臨床. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2 ~4 (6. 2). 高崎
- 4) 佐久間啓. 脊髄性筋萎縮症の新生児マスキリーニング. 委員会セミナー「脊髄性筋萎縮症の新生児マスキリーニング: 現状と課題」. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2 ~4 (6. 2). 高崎
- 5) 佐久間啓. Overview: Immune therapy for autoimmune encephalitis. International Session: Cutting Edge: Treatment of Autoimmune Encephalitis. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2~4 (6. 2). 高崎
- 6) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の最新情報. シンポジウム「小児急性脳症 up-to-date」. 第 64 回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2~4 (6. 4). 高崎
- 7) 佐久間啓, 阿部裕一, 山形崇倫, 小牧 宏文. 脊髄性筋萎縮症の新生児マスキリーニング. シンポジウム「拡大新生児マスキリーニングの展望と課題: 新規候補疾患のエビデンス」, 第 125 日本小児科学会学術集会. 2022. 4. 15~

17 (4. 17) .Hybrid (福島)

- 8) 佐久間啓, Margherita Nosadini, Terrence Thomas, Russell C. Dale. 「小児の抗 NMDA 受容体脳炎に対する国際的コンセンサス勧告の策定」第 34 日本神経免疫学会学術集会 (学会賞受賞候補セッション) 2022. 10. 19-20 (10. 20), 長崎

## 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



## OPEN ACCESS

EDITED BY  
Francesco Di Lorenzo,  
Santa Lucia Foundation (IRCCS), ItalyREVIEWED BY  
Gautier Breville,  
Hôpitaux universitaires de Genève (HUG),  
Switzerland  
Ceren Günbey,  
Hacettepe University Hospital, Türkiye\*CORRESPONDENCE  
Hiroshi Sakuma  
✉ sakuma-hs@igakuken.or.jp†These authors have contributed equally  
to this work and share first authorshipSPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Translational Neuroscience,  
a section of the journal  
Frontiers in NeuroscienceRECEIVED 31 October 2022  
ACCEPTED 07 February 2023  
PUBLISHED 27 February 2023CITATION  
Sakuma H, Takanashi J-i, Muramatsu K,  
Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K,  
Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T,  
Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K,  
Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y,  
Tada H and Mizuguchi M (2023) Severe  
pediatric acute encephalopathy syndromes  
related to SARS-CoV-2.  
*Front. Neurosci.* 17:1085082.  
doi: 10.3389/fnins.2023.1085082COPYRIGHT  
© 2023 Sakuma, Takanashi, Muramatsu, Kondo,  
Shiihara, Suzuki, Okanari, Kasai, Mitani,  
Nakazawa, Omata, Shimoda, Abe, Maegaki,  
Murayama, Murofushi, Nagase, Okumura, Sakai,  
Tada and Mizuguchi. This is an open-access  
article distributed under the terms of the  
[Creative Commons Attribution License  
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction  
in other forums is permitted, provided the  
original author(s) and the copyright owner(s)  
are credited and that the original publication in  
this journal is cited, in accordance with  
accepted academic practice. No use,  
distribution or reproduction is permitted which  
does not comply with these terms.

# Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2

Hiroshi Sakuma<sup>1\*†</sup>, Jun-ichi Takanashi<sup>2†</sup>, Kazuhiro Muramatsu<sup>3</sup>,  
Hidehito Kondo<sup>4</sup>, Takashi Shiihara<sup>5</sup>, Motomasa Suzuki<sup>6</sup>,  
Kazuo Okanari<sup>7</sup>, Mariko Kasai<sup>8</sup>, Osamu Mitani<sup>9</sup>,  
Tomoyuki Nakazawa<sup>10</sup>, Taku Omata<sup>11</sup>, Konomi Shimoda<sup>12</sup>,  
Yuichi Abe<sup>13</sup>, Yoshihiro Maegaki<sup>14</sup>, Kei Murayama<sup>15</sup>,  
Yuka Murofushi<sup>2</sup>, Hiroaki Nagase<sup>16</sup>, Akihisa Okumura<sup>17</sup>,  
Yasunari Sakai<sup>18</sup>, Hiroko Tada<sup>1,19</sup> and Masashi Mizuguchi<sup>20</sup>  
Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group<sup>1</sup>Department of Brain and Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan, <sup>2</sup>Department of Pediatrics and Pediatric Neurology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Tokyo, Japan, <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan, <sup>5</sup>Department of Neurology, Gunma Children's Medical Center, Gunma, Japan, <sup>6</sup>Department of Pediatric Neurology, Aichi Children's Health and Medical Center, Aichi, Japan, <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Oita Prefectural Hospital, Oita, Japan, <sup>8</sup>Department of Pediatrics, Saitama Citizens Medical Center, Saitama, Japan, <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Fukuyama City Hospital, Hiroshima, Japan, <sup>10</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital, Tokyo, Japan, <sup>11</sup>Division of Child Neurology, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan, <sup>12</sup>Department of Pediatrics, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, <sup>13</sup>Division of Neurology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan, <sup>14</sup>Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Tottori, Japan, <sup>15</sup>Center for Medical Genetics, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan, <sup>16</sup>Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan, <sup>17</sup>Department of Pediatrics, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Aichi, Japan, <sup>18</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, <sup>19</sup>Division of Pediatrics, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital, Chiba, Japan, <sup>20</sup>Department of Pediatrics, National Rehabilitation Center for Children with Disabilities, Tokyo, Japan**Background and objectives:** To clarify whether severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection cause acute encephalopathy in children and which are the most common syndromes that cause them and what are the outcomes.**Methods:** A nationwide web-based survey among all members of the Japanese Society of Child Neurology to identify pediatric patients aged < 18 years who developed acute encephalopathy in Japan between 1 January 2020 and 31 May 2022 associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection confirmed by polymerase chain reaction or antigen tests using pharyngeal swabs. Acute encephalopathy was defined as acute onset of impaired consciousness lasting > 24 h or an altered mental state; neurological symptoms arising within 2 weeks of onset of COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)/pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS); evidence of SARS-CoV-2 infection; and reasonable exclusion of other diseases. Patients were divided into the known clinico-radiological acute encephalopathy syndrome group and unexplained or unclassifiable acute encephalopathy group. Outcomes were assessed by pediatric cerebral performance category (PCPC) score at hospital discharge.

## 愛知県における新型コロナウイルス感染に伴う急性脳症の臨床像

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症例データベースを基に、愛知県およびその周辺の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する急性脳症の臨床像を検討した。2022年10月までの期間に8例のCOVID-19に関連する急性脳症の症例を把握した。発症時期は2022年3～4月が2例、2022年8～9月が6例で、全例オミクロン株の流行期であった。急性脳症の型は、HSES 2例、小脳炎 2例（うち1例は可逆性膨大部病変が先行）、AESD 1例、MERS 1例、分類困難な白質病変 1例、画像異常なし 1例であった。小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C）の合併を認めた症例はなかった。我々の調査では COVID-19 に関連する急性脳症の臨床像は軽症例から重症例まで幅広く、COVID-19 に関連する急性脳症は様々な臨床像を呈することが示唆された。

### A. 研究目的

急性脳症の臨床像はきっかけとなる感染症の病原体によって相違があることが知られている。これまでの研究で、インフルエンザに伴う急性脳症では可逆性脳梁膨大部病変を持つ軽症脳炎・脳症（MERS）が多く、HHV-6 感染症に伴う急性脳症ではけいれん重積型二相性脳症（AESD）が多いことが知られている。しかし、単一の病原体による急性脳症でも軽症から極めて重症まで様々な臨床像を呈するのが一般的である。

2020年以降の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック以降、特にオミクロン株の流行期になって小児の COVID-19 が増加し、それとともに中枢神経合併症の報告も見られるようになった。しかし、現時点では COVID-19 による急性脳症については十分な知見が得られていない。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いて、COVID-19 に関連する急性脳症の症例を検討した。

### 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、2021/22 シーズンまでの小児急性脳症のうち、PCR または抗原検査によってウイルス学的に確認された COVID-19 に関連する急性脳症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、AESD・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。

（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

2022年10月の時点で8例の COVID-19 に関連する脳症の症例が把握された。発症時期は2022年3～4月が2例、2022年8～9月が6例で、全例オミクロン株の流行期であった。急性脳症の型は、HSES 2例、小脳炎 2例（うち1例は可逆性膨大部病変が先行）、AESD 1例、MERS 1例、分類困難な白質病変 1例、画像異常なし 1例であった。

小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群 (MIS-C) の合併を認めた症例はなかった。

代表的な症例を以下に示す。

#### 症例 1 : 8 歳女児

前日から 40℃ 台の発熱があり、入院当日から異常言動が出現したため前医に救急車で搬送された。その過程でけいれんを疑わせる四肢の硬直が出現した。前医到着時の意識は GCS E2V3M4 で、LAMP 法で COVID-19DNA が陽性であった。数時間でバイタルサインが悪化し、高次専門病院に搬送の準備を開始した。搬送チーム接触時、意識状態は新昏睡で瞳孔は散大し、EF30% 台と心機能も低下していた。気管挿管・アドレナリン投与・輸液ボラスを行いながら搬送された。

ECMO を導入して集中治療を行ったが、入院翌日には脳波は平坦で、頭部 CT では著明な全脳浮腫を認めた (図 1)。その後回復を認めず、入院 23 日後に死亡確認した。

#### 症例 2 : 3 歳男児

入院前日から発熱と 1 分の全身けいれんを認めたが、自宅で経過観察していた。入院当日にうつぶせで反応がない状態で発見され、救急搬送された。けいれんは目撃されていない。搬送時はぐったりしており、痛み刺激に少し反応がある程度であった。入院時の迅速抗原検査で COVID-19 と診断された。

入院翌日に解熱したが、入院 3 日目の時点で意識状態の改善は乏しく、意味のある言葉を話せず視線が合わない状態が継続した。入院 3 日目の頭部 MRI には異常を認めなかった。入院 4 日目からステロイドパルス療法を開始したが意識状態は改善せず、入院 5 日目に頭部 MRI 拡散強調画像で bright tree appearance (図 1) 認め AESD と診断した。レムデシビルとエダラボンを追加したが、知的能力症が後障害として残存した。

#### 症例 3 : 生後 2 か月男児

在胎 30 週、出生体重 1558g にて出生したが、新生児期の経過は順調であった。入院前日から発熱あり、ID NOW にて COVID-19 と診断された。哺乳や全身状態は良好だった。入院当日には解熱したが哺乳や活気不良であり前医を受診した。到着時に自発呼吸が乏しく、SpO<sub>2</sub> 低下を認めた。さらに四肢を強直させる発作があり、DZP および MDZ を投与されたが改善しなかった。気管内挿管し ICU に入院したがけいれん様運動と血圧低下を認めたため、高次専門病院に転院した。

転院後は平温管理とレムデシビル投与を受けた。発作に対して f PHT を投与した。入院 10 日目の頭部 MRI では、拡散強調画像で脳梁および深

部白質に高信号域を認めた (図 1)。入院 12 日目に退院したが、その時点では明らかな後障害を認めていない。

## D. 考察

COVID-19 に関連する小児の神経疾患は、オミクロン株の流行による小児の COVID-19 患者数の増加に伴って明らかになってきた。最も多いのは熱性けいれんであるが、急性脳炎・脳症の発症も散発的に報告されるようになった。日本における COVID-19 に関連する小児の神経疾患の実態は十分に解明されておらず、症例の集積が必要である。

我々の調査では 2022 年に愛知県およびその周辺で 8 例の急性脳症の発症が確認された。これまでの東海小児神経研究会の知見に照らし合わせると、単一の感染症による急性脳症の患者数としては多い発症数である。一般に、COVID-19 はインフルエンザや HHV-6 感染症に比べれば神経疾患の合併は低率であると推定される。今回発症患者数が多かったのは、報告バイアスなのか実際に COVID-19 は急性脳症を起こしやすいのかは、現時点では不明と言わざるを得ない。

我々の調査で把握された COVID-19 に関連する急性脳症の臨床像は多彩であった。HSES や AESD のような予後不良な症例が比較的多い傾向であったが、一方で MERS のような予後良好な症例も認めた。現時点では COVID-19 が特異的な表現型を示す急性脳症を起こすとは考えにくく、他のウイルス感染症と同様に様々な型の急性脳症を起こすと推定される。国内外を問わず現在まで COVID-19 に関連する急性脳症の纏まった報告は少ない。海外の報告では比較的重篤な症例が多いようであるが、重症な症例のほうが把握しやすい報告されやすいなどのバイアスが存在する可能性がある。COVID-19 による急性脳症の実態を明らかにするためには、継続的な全国調査をおこなうひつようがある。

COVID-19 に関連する急性脳症の発症機序は未解明である。しばしば高サイトカイン血症と急性脳症の関連が述べられるが、COVID-19 に関連する急性脳症の多彩さから考えると高サイトカイン血症のみで説明することは困難である。海外では MIS-C と神経疾患の関連の報告が散見されるが、自験例では MIS-C の合併を認めた症例はなかった。MIS-C と急性脳症との関連についても今後の研究が必要である。

## E. 結論

東海小児神経研究会のデータを用いて愛知県およびその周辺の COVID-19 に関連する急性脳症の実態を調査し、2022 年に 8 例の発症を確認した。

その臨床像は多彩であり、COVID-19 は様々な型の急性脳症を合併することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Miyamoto R, Hayakawa T, Mori H, Iwayama H, Kurahashi H, Agata H, Okumura A. Usefulness of Q-Probe PCR in Detecting Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infection in Children. Jpn J Infect Dis. 2022; 75(1): 89-91.
- 2) Ohno A, Okumura A, Fukasawa T, Nakata T, Suzuki M, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Tsuji T, Kidokoro H, Saitoh S, Natsume J. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Predictive EEG findings. Brain Dev. 2022; 44(3): 221-228.
- 3) Kimura M, Azuma Y, Taguchi S, Takagi M, Mori H, Shimomura Y, Niwa JI, Doyu M, Okumura A. Subcortical infarction in a young adult with Hunter syndrome. Brain Dev. 2022; 44(5): 343-346.
- 4) Saito M, Nakazawa T, Toriumi S, Takasu M, Yagisawa H, Murano Y, Miyazaki N, Kurahashi H, Okumura A, Shimizu T. Mild encephalitis with a reversible splenial lesion associated with SARS-CoV-2 infection in a patient with MYRF variant. Front Pediatr. 2022; 10: 971432.
- 5) Murase H, Zhu Y, Sakaida K, Mizuno H, Mori H, Iwayama H, Suzuki N, Nagai N, Okumura A. Five patients with myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination. Front Pediatr. 2022; 10: 977476.
- 6) Iwayama H, Ishihara N, Kawahara K, Madokoro Y, Togawa Y, Muramatsu K, Murakami A, Kuru S, Kumagai T, Ohashi W, Nanya K, Hasegawa S, Katsuno M, Okumura A. Early immunological responses to the mRNA SARS-CoV-2 vaccine in patients with neuromuscular disorders. Front Immunol. 2022; 13: 996134.
- 7) Kawamura Y, Maesawa S, Numoto S, Saito R, Yoshikawa T, Okumura A. Human herpesvirus 6 DNA was not detected in a brain specimen from a patient with mesial temporal sclerosis after status epilepticus due to human herpesvirus 6 infection. Epilepsia Open. 2022; 7(4): 817-821.

##### 2. 学会発表

- 1) Akihisa Okumura. Neurophysiological Aspects of Neonatal Seizures and Other Neurological Disorders 6th Azalea Festival Symposium in Pediatric Neurology, Taipei (On Line), 2022. 3. 20.
- 2) 奥村彰久. 病原体による急性脳症の経年的変化と表現型 第66回日本小児神経学会学術集会、高崎、2022. 6. 4
- 3) 奥村彰久、河村吉紀、前澤聡、沼本真吾、斎藤竜太、吉川哲史. HHV-6によるけいれん性てんかん重積に続発した内側側頭葉硬化病変のウイルス学的解析. 第26回日本神経感染症学会学術大会、鹿児島、2022. 10. 14.

#### 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

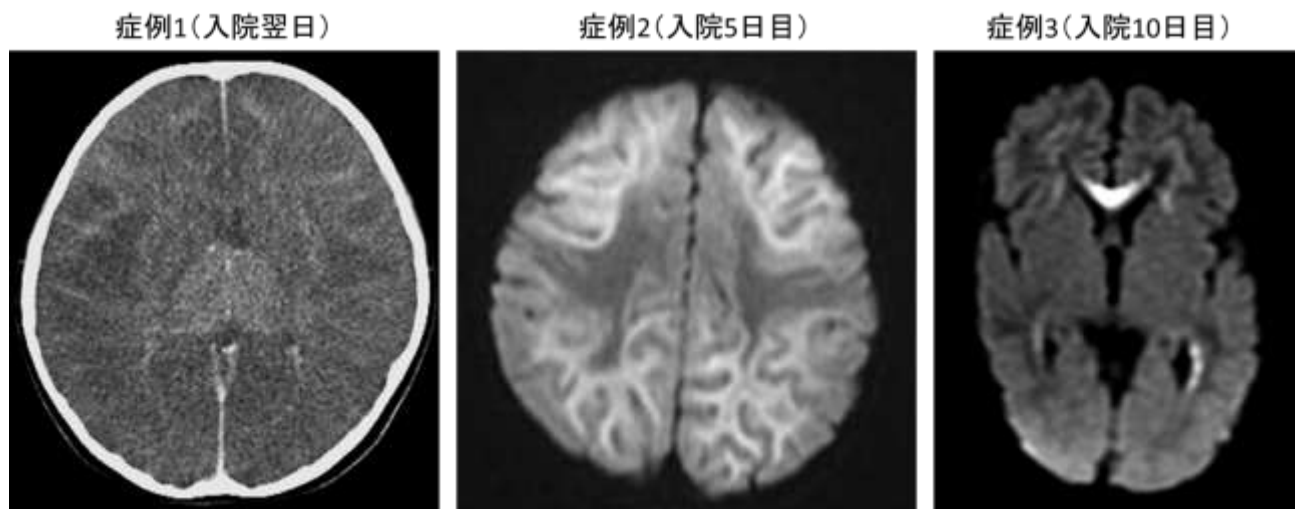
##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

図1. 症例の頭部CTおよびMRI所見



左. 症例1の頭部CT (入院翌日). 大脳半球全体が低吸収を呈し、脳浮腫を認める。

中. 症例2の頭部MRI拡散強調画像 (入院5日目). 前頭部および後頭頭頂部にbright tree appearanceを認める。

右. 症例3の頭部MRI拡散強調画像 (入院10日目). 脳梁および深部白質に高信号域を認める。



## 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

研究協力者 西山 将広 兵庫県立こども病院 神経内科 医長  
神戸大学大学院医学研究科 客員准教授  
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・最適治療のための発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例の多施設共同・前方視・連続症例レジストリに登録された症例で以下の二つの検討を行った。

- 1) 有熱性けいれん性発作後の意識障害持続時間と転帰の関係を検討したところ、転帰不良の割合は6時間以上で20.0%、24時間以上で31.5%であった。
- 2) 有熱性けいれん重積における転帰不良と関連する発症早期の臨床所見および検査所見の因子を探索した。対象201例のうち後遺症を18例(9.0%)に認め、後遺症と関連する因子は、難治性てんかん重積状態、意識障害持続時間、発症後6時間時点での意識障害遷延、けいれん持続時間、発症前の絶食時間、初回血液検査のAST、ALT、LDH、Cr、CK、NH<sub>3</sub>、pH、BE、初回頭部CT異常所見であった。

臨床的判断に大きく寄与する重要な知見が得られた。症例数を蓄積し、精度を向上することで、ガイドラインに寄与するエビデンスが得られると考える。

### 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

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カールの確認、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9月末時点では、9施設が参加し、登録症例数は507例、うち急性脳症72例、AESD19例となった。今年度はこれらの症例を対象として、①有熱性けいれん性発作後の意識障害持続時間と転帰との関連、②発熱に伴う30分以上のけいれん性てんかん重積状態(FCSE)における転帰不良関連因子を検討した。

1) 熱性けいれん性発作後の意識障害持続時間と転帰との関連

507例中けいれん性発作なし、データ欠損例を除いた429例が有熱性けいれん性発作を認めた。これらの症例において6、12、

24時間以上意識障害が遷延する症例における後遺症の割合と最終診断の内訳を調べた。後遺症は入院前と退院1ヶ月時点でのPediatric Cerebral Performance Category Scale(PCPC)で評価し、1点以上の上昇を後遺症ありとした。

2) 発熱に伴う30分以上のけいれん性てんかん重積状態(FCSE)における転帰不良関連因子

507例中30分以上のFCSEは248例。そのうち入院前の神経学的異常、髄液細胞数增多例を除いた201例(最終診断:急性脳炎・脳症25例、熱性けいれん165例、その他11例)を対象として、転帰不良の割合、転帰不良関連因子を検討した。転帰不良(退院時死亡または神経学的後遺症)関連因子の統計解析にはMann-Whitney U test、Fisher exact testを用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

(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) 対象 429 例のうち 24 例で後遺症を認めた。後遺症の割合は、意識障害 6 時間以上で 20% (23/115 例)、12 時間以上で 26.7% (20/75 例)、24 時間以上で 31.5% (17/54 例) であった。最終診断が急性脳症の割合は意識障害 6 時間以上で 33.9% (39/115 例)、12 時間以上で 45.3% (34/75 例)、24 時間以上で 51.9% (17/54 例) であった。

2) 30 分以上の FCSE201 例中 18 例 (9.0%) で後遺症を認めた。死亡例は 1 例であった。転帰不良と関連した発症早期の臨床所見は (転帰不良 vs 転帰良好 中央値 (IQR))、発症前の絶食時間 (分) 330 (210-1260) vs 150 (60-284) ( $p=0.00272$ )、意識障害あり (発症 6 時間で GCS<15) 50% vs 20.5% ( $p<0.001$ )、意識障害持続時間 (分) 788 (639-2848) vs 226 (137-369) ( $p=0.0176$ )、けいれん持続時間 (分) 104 (52-2298) vs 52 (40-80) ( $p=0.00515$ )、難治性てんかん重積状態あり 58.8% vs 6.2% ( $p<0.001$ )。初回血液検査所見は AST (U/L) 46 (43-53) vs 38 (33-47) ( $p=0.00412$ )、ALT (U/L) 22.0 (17-31) vs 15.5 (13-20) ( $p=0.0017$ )、LDH (U/L) 372 (330-425) vs 306 (272-341) ( $p<0.001$ )、Cre (mg/dl) 0.4 (0.33-0.55) vs 0.3 (0.26-0.36) ( $p=0.00124$ )、CK (U/L) 209 (137-290) vs 120 (97-163) ( $p=0.00252$ )、NH<sub>3</sub> ( $\mu$ g/dl) 99 (70-146) vs 64 (51-91) ( $p=0.00376$ )、pH 7.13 (6.92-7.29) vs 7.29 (7.05-7.37) ( $p=0.0122$ )、BE (mEq/L) -10.4 (-13.8- -8.7) vs -6.0 (-9.5- -3.2) ( $p<0.001$ )、初回頭 CT 異常あり 21.4% vs 2.5% ( $p=0.00218$ ) であった。

## D. 考察

熱性けいれん性発作後の意識障害持続時間と転帰との関連では、意識障害時間が長くなるほど後遺症、最終転帰が急性脳症となる割合が高くなった。熱性けいれんと急性脳症を区別する重要な特徴の一つに意識障害の遷延がある。鎮静剤なしで、24 時間以上意識障害が続く場合には定義上急性脳症と診断されるが、治療開始タイミングを考えるとより早期での判断が求められる。逆に判断時間が早くなればなるほど転帰不良、最終診断が急性脳症の割合が下がり治療不要な熱性けいれん例の割合が増える。このように熱性けいれん発作後に意識障害患者をいつまで経過観察が可能で、いつの時点で急性脳症疑いとしての治療を開始するのは臨床的に極めて重要であり、これ

までの多くの予後予測研究によって報告されてきたが、多施設前方視連続症例コホート研究は本報告が初めてである。意識障害が 6 時間続く症例では最終診断が急性脳症の割合は 33.9% (39/115 例)、後遺症を残す割合が 20% (23/115 例) であり、この時点での治療開始の検討が可能であると考えた。12 時間以上で 26.7% (20/75 例)、24 時間以上で 31.5% (17/54 例) であった。

30 分以上の FCSE の転帰不良と関連した発症早期の臨床所見、検査所見では、意識障害遷延、難治性てんかん重積状態、特に発症 6 時間の時点での意識障害は後遺症と関連することが再検証された。一方で、既報で関連があるとされた低年齢、高体温と後遺症との関連は認めなかった。AST, Cre, NH<sub>3</sub>, アシデミアが後遺症と関連することは既報と一致した。今回新たに発症前の絶食時間の長さが後遺症と関連することが明らかになった。メカニズムはまだ明らかではないが、発熱時の栄養管理によって急性脳症発症が抑制できる可能性を今後検討したい。症例数が十分でなく、多変量解析ができていないことが限界であるが、症例蓄積ペースからは、今後 5 年程度で多変量解析が可能になると考えている。

## E. 結論

急性脳症の早期診断・最適治療のための多施設前方視的連続症例レジストリにより、発熱に伴うけいれん、意識障害患者の転帰不良予測について既報よりも精度の高いデータが得られはじめた。今後数年で多変量解析が可能になると考える。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Tanaka T, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, [Nishiyama M](#), Toyoshima D, Maruyama A, Takeda H, Kurosawa H, Tanaka R, Nozu K, [Nagase H](#). Clinical and laboratory characteristics of complex febrile seizures in the acute phase: a case-series study in Japan. BMC Neurol. 2023 Jan 18;23(1):28.

Tomioka K, [Nishiyama M](#), Tokumoto S, Yamaguchi H, Aoki K, Seino Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Tada H, Sakuma H, Nozu K,

Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H. Time course of serum cytokine level changes within 72 h after onset in children with acute encephalopathy and febrile seizures. BMC Neurol. 2023 Jan 7;23(1):7.

Tomioka K, Nishiyama M, Nagase H, Ishida Y, Tanaka T, Tokumoto S, Yamaguchi H, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Aoki K, Seino Y, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Iijima K. Corrigendum to: "Detailed clinical course of fatal acute encephalopathy in children" [Brain Dev. 41(8) (2019) 691-698]. Brain Dev. 2022 Nov;44(10):771-772.

## 2. 学会発表

第64回日本小児神経学会総会 6月2日 - 5日 高崎

西山 将広, 発熱を伴うけいれん性てんかん重積状態における AESD および後遺症の予測, 日本小児神経学会優秀論文賞 ミニ講演

永瀬 裕朗, シンポジウム 小児急性脳症 up-to-date, 急性脳症 FACE レジストリ

西山 将広, 第1選択薬 (ベンゾジアゼピン系薬剤) を考える  
学会委員会主催セミナー(1) 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ, 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017 の改訂の要点

永瀬 裕朗, 非けいれん性てんかん重積状態 (NCSE) の考え方  
学会委員会主催セミナー(1) 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ, 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017 の改訂の要点

山口 宏, 西山 将広, 上田 拓耶, 本郷 裕斗, 徳元 翔一, 石田 悠介, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 中川 卓, 高見 勇一, 黒澤 寛史, 丸山 あずさ, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, 有熱性てんかん重積予後予測バイオマーカーとしての growth and differentiation factor-15

徳元 翔一, 上田 拓耶, 本郷 裕斗, 山口 宏, 石田 悠介, 富岡 和美, 西山 将

広, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 野津 寛大, 石田 明人, 永瀬 裕朗, 熱性けいれんの持続時間によるサイトカインへの影響と経時的変化

西山 将広, 高梨 潤一, 本林 光雄, 服部 有香, 丸山 あずさ, 親里 嘉展, 高見 勇一, 永瀬裕朗, 前向き多施設レジストリより算出した6時間以上の意識障害遷延例における急性脳症と転帰不良の発生頻度

上田 拓耶, 本郷 裕斗, 石田 悠介, 西山 将広, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 田中 亮二郎, 永瀬 裕朗, 小児てんかん重積に対するミダゾラム頬粘膜投与製剤の有効性と安全性 ~単一施設 29 機会の経験から~

本郷 裕斗, 上田 拓耶, 石田 悠介, 西山 将広, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 田中 亮二郎, 永瀬 裕朗, ホスフェニトインによる有熱性けいれん重積後の発作再発予防の有効性

第55回日本てんかん学会学術集会 9月20日~22日 仙台

山口 宏, 花房 宏昭, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, てんかん重積状態・急性脳症における疾患原因遺伝子の同定の試み

西山 将広, 丸山 あずさ, 高梨 潤一, 本林 光雄, 服部 有香, 豊嶋 大作, 高見 勇一, 徳元 翔一, 永瀬 裕朗, 発熱を伴う30分以上のけいれん性てんかん重積状態における転帰不良の予測

第67回日本人類遺伝学会学術集会 12月14日~17日 横浜

山口 宏, 花房 宏昭, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 丸山 あずさ, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, 有熱性てんかん重積・急性脳症に単一遺伝子疾患は存在するのか?

## 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

## ヒト誘導ミクログリアを用いた炎症性シグナルに関する研究

研究分担者 酒井 康成 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野  
(小児科学) ・准教授

### 研究要旨

小児急性脳症の発症には、遺伝的要因および環境要因のいずれもが関与する。本研究は、ヒト末梢血由来・誘導ミクログリア様細胞 (induced microglia-like cells, iMG) を用いて、健常者および急性脳症罹患児 iMG における自然免疫リガンドに対する自然免疫シグナルの活性化の差異を検証することを目的とする。研究初年度は、iMG を樹立するための条件を最適化した。またヒト iMG を構成する細胞群の不均一性が支持された。本年度の研究成果にもとづき、急性脳症患児由来 iMG にみられる自然免疫シグナルの特徴をさらに明らかにする。

### A. 研究目的

ミクログリアは脳内免疫担当細胞として、神経炎症性疾患 (Neuroinflammatory diseases, NID) の進行・保護において重要な役割を果たす。今回、神経炎症性疾患患児より末梢血単核球由来・ヒト誘導ミクログリア (induced microglia-like cells, iMG) を誘導し、自然免疫リガンドへの応答性について検証した。

### B. 研究方法

倫理的配慮：本研究計画は九州大学臨床研究倫理委員会の承認を得た。各患児の両親に研究の趣旨について丁寧に説明し、文章による同意を得た後に患児血液を採取した。

研究手順：単球表面抗原に対する磁気ビーズを用い、小児神経炎症性疾患患児 (24 名) と健常コントロール (11 名) の末梢血から CD11b 陽性単球成分を分解した。研究室で確立された方法に従い、iMG を分化・誘導した。樹立した iMG を自然免疫リガンド (LPS および poly-I:C) で活性化させ、刺激後の mRNA および上清を回収した。

### C. 研究結果

採血量を 3-5ml に抑え、解析に必要な iMG を樹立するためのプロトコルを確立した。両リガンドによる刺激後、I 型インターフェロンおよび炎症性サイトカインの mRNA 発現上昇を認めた。また、刺激後上清中の炎症性サイトカインの濃度上昇を確認した。iMG の免疫応答性は、患者群とコントロール軍の間では差は見られなかった。各個体由来 iMG における NF- $\kappa$ B 依存性遺伝子 (*IL1B* および *TNF*) と I 型インターフェロン遺伝子 (*IFNA1* および *IFNB1*) の発現レベルを解析したところ、LPS と poly-I:C に対して異なる反応パターンを示した。

### D. 考察

LPS および poly-I:C によりそれぞれ特異的に活性化される分子経路が関与する。炎症性シグナルの活性化と相関する iMG サブセットの存在が示唆された。

## E. 結論

ヒト iMG を構成する細胞集団の不均一性と個体間の多様性を見出した。

[参考文献]

[雑誌]

Masuda T., et al. Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution. Nature 566, 388- 392 (2019)

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Okuzono S, Fujii F, Matsushita Y, Setoyama S, Shinmyo Y, Taira R, Yonemoto K, Akamine S, Motomura Y, Sanefuji M, Sakurai T, Kawasaki H, Han K, Kato TA, Torisu H, Kang D, Nakabeppu Y, Sakai Y\*, Ohga S. Shank3a/b isoforms regulate the susceptibility to seizures and thalamocortical development in the early postnatal period of mice. Neurosci Res 2023 (in press)

### 2. 学会発表

米元耕輔、藤井史彦、平良遼志、チョンピンフイ一、扇谷昌宏、加藤隆弘、酒井康成、大賀正一：ヒト誘導ミクログリアにおける細胞不均一性の解析。第 64 回日本小児神経学会学術集会，高崎，2022. 6. 3

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 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
高梨潤一	序文(2023)、CQ1、画像診断、AESD、MERS	日本小児神経学会	小児急性脳症診療ガイドライン2023	診断と治療社	東京	2023	1-125
高梨潤一	頭部画像検査	前垣義弘	小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略	中山書店	東京	2022	43-49
高梨潤一	けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)	前垣義弘	小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略	中山書店	東京	2022	124-133
高梨潤一	画像によるてんかんの病因・鑑別診断	高橋幸利	ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー第2版	先端医学社	東京	2022	45-51
前垣義弘		小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ	小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン2023	診断と治療社	東京	2023年	1-197
前垣義弘		前垣義弘	小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略—Practice and Progress (小児科ベストプラクティス)	中山書店	東京	2022年	1-288
水口雅.	急性脳症の概念・定義・分類.	前垣義弘(編)	小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略— Practice and Progress.	中山書店	東京	2022	pp. 2-8
水口雅.	急性脳炎・急性脳症.	加藤元博(編)	小児科診療ガイドライン— 最新の診療指針.	総合医学社	東京	2023	pp. 355-358
村山圭 伏見拓矢 杉山洋平	II. 先天代謝異常 0. ミトコンドリア病	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会共編	小児疾患診療のための病態生理 3	東京医学社	東京	2022	84-91

奥村彰久	インフルエンザ脳症	山田正仁	別冊・医学のあゆみ 脳・神経系の感染症 —診断と治療の最 前線	医歯薬出版 社	東京	2022	55-62
奥村彰久	インフルエンザ脳症	前垣義弘	小児急性脳炎・脳症 のとりえ方と治療戦 略	中山書店	東京	2022	167-177
奥村彰久	Dravet 症候群に合併 する急性脳症	前垣義弘	小児急性脳炎・脳症 のとりえ方と治療戦 略	中山書店	東京	2022	232-236
奥村彰久	インフルエンザ脳症 および新型コロナウイルス 感染症に伴う 急性脳症の診断・治療	菅谷憲夫	インフルエンザ／新 型コロナウイルス感 染症診療ガイド2022 -23	日本医事 新報社	東京	2022	251-258

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
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	38(1)	35-43	2022
Myojin shota, Michiharu a Nobuaki, Shoji Kens uke, Takanashi Jun-ichi, scherichia coli hemolytic uremic i, Matsui Hiroki, Fushi mi Kiyohide, Miyairi I sao, Yasunaga Hideo	Prognostic factors among patien ts with Shiga toxin-producing E scherichia coli hemolytic uremic syndrome: A retrospective coh ort study using a nationwide in patient database in Japan	Journal of Infection and Chemotherapy	in press		2023
Sasaki Yusuke, Fujimori Makoto, Hirose Shok o, Hamada Hiromichi, Takanashi Jun-Ichi	A 11-Year-old Male with Fever, Abdominal Pain and Progressive Renal Dysfunction	Pediatr Infect Dis J	41(11)	938- 940	2022
Okamoto Go, Furuya Emiko, Terada Kanae, Yasukawa Kumi, Takanashi Jun-ichi, Kobayashi Emiko	Fosphenytoin dosing regimen in cluding optimal timing for the measurement of serum phenytoin concentration in pediatric pati ents	Brain & Development	44	725-731	2022
So Hayato†, Ohashi Takashi, Yamagishi Sae, Mori Harushi, Takanashi Jun-ichi	Case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy associated with Epstein-Barr vi rus reactivation.	Clin Exp Neuroimmunol	13	106-110	2022

Fujita Yuji, Imataka Gyoji, Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Yoshihara Shigemi	Multiple encephalopathy syndrome: a case of a novel radiological subtype of acute encephalopathy in childhood	Eur Rev Med Pharmacol Sci	26	5729-5735	2022
Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Muramatsu Kazuhiro, Kondo Hidetohito, Shiihara Takashi, Suzuki Motomasa, Okanari Kazuo, Kasai Mariko, Mitani Osamu, Nakazawa Tomoyuki, Omata Taku, Shimoda Konomi, Abe Yuichi, Maegaki Yoshihiro, Murayama Kei, Murofushi Yuka, Nagase Hiroaki, Okumura Akihisa, Sakai Yasunari, Tada Hiroko, Mizuguchi Masashi Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group.	Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2	Frontiers in Neuroscience	17	1085082	2023
Mitsuishi Tsuyoshi, Miyata Kazunori, Ando Akiko, Sano Kentaro, Takanashi Jun-ichi, Hamada Hiromichi	Author reply to "Onycholysis associated with Kawasaki disease: A comment on characteristic nail lesions in Kawasaki disease: Case series and literature review"	The Journal of Dermatology	49	e293- e294	2022
Nemoto Koko, Sano Kentaro, Sato Satoko, Maeda Yasuhiro, Murayama Kei, Takanashi Jun-ichi	A child with mitochondrial DNA deletion presenting diabetes mellitus as an initial symptom	Radiology case reports.	17	2915-2918	2022
吉本記世香, 藤森誠, 千野梓, 廣瀬翔子, 高梨潤一	Streptococcus intermedius による菌血症をきたし脳静脈血栓症を合併した急性中耳炎の1例	小児感染免疫	34(3)	211-217	2022
高梨潤一	小児の白質病変をみたらどうように考えたらよいですか?	画像診断	43(1)	77-79	2022
高梨潤一	小児急性脳症	はげみ	404	41-47	2022
高梨潤一	1歳、女兒。けいれん、意識障害。	CASE ONE		Case146	2022

Murofushi Yuka, Sakuma Hiroshi, Tada Hiroko, Mizuguchi Masashi, Takanashi Jun-ichi	Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national questionnaire-based survey	Brain & Development	45(3)	153-160	2023
Saito Riho, Murofushi Yuka, Kimura Sho, Yasukawa Kumi, Murayama Kei, Takanashi Jun-ichi	Multimodal MR imaging in acute exacerbation of methylmalonic acidemia	Radiology case reports	18(3)	1010-1014	2023
Kodama Kazuo, Aoyama Hiroshi, Murakami Yashimi, Takanashi Jun-ichi, Koshimizu Eriko, Miyatake Satoko, Iwama Kazuhiro, Mizuguchi Takeshi, Matsumoto Naomichi, Omata Taku	A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic SNO RD118 variants	Radiology case reports	18(2023)	1217-1220	2023
Kanai S, Oguri M, Okanishi T, Miyamoto Y, Maeda M, Yazaki K, Matsuura R, Tozawa T, Sakuma S, Chiyonobu T, Hamano SI, Maegaki Y.	Quantitative pretreatment EEG predicts efficacy of ACTH therapy in infantile epileptic spasms syndrome.	Clin Neurophysiol.	144	83-90	2022
Miyamoto Y, Okanishi T, Maeda M, Kawaguchi T, Kanai S, Saito Y, Maegaki Y.	Involuntary movements as a prognostic factor for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Brain Dev.	44(2)	122-130	2022
Mori T, Kakimoto Y, Takenaka S, Shimoda K, Sato A, Oka A, Takahashi Y, Mizuguchi M.	Early rituximab therapy for paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome.	脳と発達	54(4)	276-279	2022
Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Mizuguchi M.	Association of <i>IL-1B</i> rs16944 polymorphism with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion is opposite to that of febrile seizures.	Frontiers in Neurology	13	891721	2022
Kasai M, Omae Y, Khor SS, Shibata A, Hoshino A, Mizuguchi M, Tokunaga K.	Protective association of HLA-DPB1*04:01:01 with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion identified by HLA imputation.	Genes and Immunity	23(3-4)	123-128	2022



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	75(4)	368-373	2022
Shibamura M, Yamada S, Yoshikawa T, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M.	Longitudinal trends of neutralizing antibody prevalence against human cytomegalovirus (HCMV) over the past 30 years in Japanese women.	Japanese Journal of Infectious Diseases	75(5)	496-503	2022
Wickstrom R, Taraschenk O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabout R, Koh S, Gasparid N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M).	International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Summary and clinical tools.	Epilepsia	63(11)	2827-2839	2022
Wickstrom R, Taraschenk O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabout R, Koh S, Gasparid N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M).	International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Statements and supporting evidence.	Epilepsia	63(11)	2840-2864	2022
小黒早紀, 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小児急性散在性脊髄炎.	脳と発達	54(6)	437-442	2022
Uematsu K, Matsumoto H, Zaha K, Mizuguchi M, Nonoyama S.	Prediction and assessment of acute encephalopathy syndromes immediately after febrile status epilepticus.	Brain and Development	45(1)	93-101	2023
Mizuguchi M, Shibata A, Kasai M, Hoshino A.	Genetic and environmental risk factors of acute infection-triggered encephalopathy.	Frontiers in Neuroscience	17	1119708	2023
村山 圭	序—ミトコンドリア病の概念と変遷	小児内科	54巻4号	539-543	2022
村山 圭	臨床編 新生児期発症のミトコンドリア病	医学のあゆみ	282巻5号	391-398	2022

Okajima K, Hayakawa I, Tsuboi N, Shimura K, Ishiguro A, Abe Y	Early therapeutic plasma exchange may lead to complete neurological recovery in moderate to severe influenza-associated acute necrotizing encephalopathy	BrainDev	44	492-497	2022
Kikuchi N, Ide K, Tomita K, Hayakawa I, Miyasaka M, Abe Y	A case of rapid progressive fatal encephalopathy associated with coronavirus disease 2019	Pediatr Int	65	E15455	2023
Sakuma H & Takanashi JI, Muramatsu K, Kasai M, Tada H, Mizuguchi M, et al.	Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2	Front Neurosci	doi: 10.3389/fnins.2023.1085082.		2023
Kohyama K, Nishida H, Kaneko K, Misu T, Nakashima I, Sakuma H	Complement-dependent cytotoxicity of human autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein	Front Neurosci	doi.org/10.3389/fnins.2023.1014071		2023
Hatano K, Fujimoto A, Sato K, Yamamoto T, Sakuma H, Enoki H.	Unexplained Progressive Neurological Deficits after Corpus Callosotomy May Be Caused by Autoimmune Encephalitis: A Case of Suspected Postoperative Anti-NMDAR Encephalitis.	Brain Sci	13	135	2023
Yamamoto N, Inoue T, Kuki I, Okazaki S, Sakuma H, Kawawaki H, et al.	A pediatric case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy with unique brain imaging patterns and increased cytokines/chemokines.	Brain Dev.	44	753-8	2022
Ochiai S, Hayakawa I, Ohashi E, Miyata Y, Sakuma H, Abe Y, et al.	Fatal X-linked lymphoproliferative disease type 1-associated limbic encephalitis with positive anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antibody.	Brain Dev.	44	630-4	2022
Yamada N, Kuki I, Okazaki S, Kawawaki H, Horino A, Sakuma H, et al.	Late relapse of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with amusia and transiently reduced uptake in 123I-iomazenil single-photon emission computed tomography.	Brain Dev.	44	558-61	2022

Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Miyamoto R, Hayakawa T, Mori H, Iwayama H, Kurahashi H, Agata H, Okumura A.	Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Miyamoto R, Hayakawa T, Mori H, Iwayama H, Kurahashi H, Agata H, Okumura A.	Jpn J Infect Dis	75(1):	89-91	2022
Ohno A, Okumura A, Fukasawa T, Nakata T, Suzuki M, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Tsuji T, Kidokoro H, Saitoh S, Natsume J.	Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Predictive EEG findings.	Brain Dev	44(3)	221-228	2022
Kimura M, Azuma Y, Taguchi S, Takagi M, Mori H, Shimomura Y, Niwa JI, Doyu M, Okumura A.	Subcortical infarction in a young adult with Hunter syndrome.	Brain Dev	44(5)	343-346	2022
Saito M, Nakazawa T, Toriumi S, Takasu M, Yagisawa H, Murano Y, Miyazaki N, Kurahashi H, Okumura A, Shimizu T.	Mild encephalitis with a reversible splenic lesion associated with SARS-CoV-2 infection in a patient with MYRF variant.	Front Pediatr	10	971432	2022
Murase H, Zhu Y, Sakaida K, Mizuno H, Mori H, Iwayama H, Suzuki N, Nagai N, Okumura A.	Five patients with myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination.	Front Pediatr	10	977476	2022
Iwayama H, Ishihara N, Kawahara K, Madokoro Y, Togawa Y, Muramatsu K, Murakami A, Kuru S, Kumagai T, Ohashi W, Nanya K, Hasegawa S, Katsuno M, Okumura A.	Early immunological responses to the mRNA SARS-CoV-2 vaccine in patients with neuromuscular disorders.	Front Immunol	13	996134	2022
Kawamura Y, Maesawa S, Numoto S, Saito R, Yoshikawa T, Okumura A.	Human herpesvirus 6 DNA was not detected in a brain specimen from a patient with mesial temporal sclerosis after status epilepticus due to human herpesvirus 6 infection.	Epilepsia Open	7(4)	817-821	2022
Tanaka T, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Nishiyama M, Toyoshima D, Maruyama A, Takeda H, Kurosawa H, Tanaka R, Nozu K, Nagase H.	Clinical and laboratory characteristics of complex febrile seizures in the acute phase: a case-series study in Japan.	BMC Neurol.	23(1)	28	2023

<p>Tomioka K, Nishiyama M, Tokumoto S, Yamaguchi H, Aoki K, Seino Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Tada H, Sakuma H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H.</p>	<p>Time course of serum cytokine level changes within 72 h after onset in children with acute encephalopathy and febrile seizures.</p>	<p>BMC Neurol.</p>	<p>23(1)</p>	<p>7</p>	<p>2023</p>
<p>Tomioka K, Nishiyama M, Nagase H, Ishida Y, Tanaka T, Tokumoto S, Yamaguchi H, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Aoki K, Seino Y, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Iijima K.</p>	<p>Corrigendum to: "Detailed clinical course of fatal acute encephalopathy in children" [Brain Dev. 41(8) (2019) 691-698].</p>	<p>Brain Dev.</p>	<p>44</p>	<p>771-772.</p>	<p>2022</p>
<p>Okuzono S, Fujii F, Matsushita Y, Setoyama D, Shinmyo Y, Taira R, Yonemoto K, Sakai Y, Ohga S, et al.</p>	<p>Shank3a/b isoforms regulate the susceptibility to seizures and thalamocortical development in the early postnatal period of mice</p>	<p>Neurosci Res</p>	<p>印刷中</p>		<p>2023</p>

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 4 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(八千代医療センター)・教授  
(氏名・フリガナ) 高梨 潤一・タカナシ ジュンイチ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
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4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4年度 厚生労働科学研究費補助金 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) 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		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)

(※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5年4月1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4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) 代謝科 部長

(氏名・フリガナ) 村山 圭 (ムラヤマ ケイ)

#### 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)
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4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) 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 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4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) 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4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4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)

(※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。

令和5年 3月 14日

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 石橋 達朗

次の職員の令和4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) 大学院医学研究院・准教授

(氏名・フリガナ) 酒井 康成・サカイ ヤスナリ

#### 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)
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"/>	九州大学	<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。