

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5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高梨 潤一

令和6年（2024）年 5月

目 次

I. 総括研究報告書

「小児急性脳症全国疫学調査」の実施	1
-------------------	---

高梨潤一

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	4
---	---

前垣義弘

2. 急性壊死性脳症の遺伝的要因に関する研究	6
------------------------	---

水口雅

3. 代謝性脳症に関する研究	8
----------------	---

村山圭

4. 既存の出血性ショック脳症症候群診断基準の早期診断における有用性についての検討	10
---	----

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	12
----------------------------------	----

佐久間啓

(資料) COVID-19関連脳症の論文

6. 急性劇症脳浮腫を呈する急性脳症の臨床像	16
------------------------	----

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	19
------------------------------------	----

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	22
--------------------------------	----

酒井康成

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	24
---------------------	----

「小児急性脳症全国疫学調査」の実施

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

「小児急性脳症診療ガイドライン2023」の疫学情報は平成29年の第2回全国疫学調査に基づいている。2019年からのCOVID-19によりインフルエンザなどのウイルス性疾患の流行が激減した。それに伴い小児急性脳症の疫学が変化していることが想定される。そこで2020年から2023年の3年間を対象に、第3回の小児急性脳症全国疫学調査を実施した。一次調査（アンケート）で小児科研修施設（429施設）に過去3年間の急性脳症の有無、症候群別の人数を収集した。回答施設は241施設であり、回収率は56.1%であった。脳症患者数は1197名、症候群別ではANE 30名、AESD 424名、MERS 217名、HSES 51名、ACFE 22名、AERRPS 53名、分類不能 400名であった。今後同意の得られた施設に対し二次調査を実施し、詳細な検討を行う予定である。過去（2010年、2017年度実施）の調査結果と比較して最近の動向を明らかにするとともに、「小児急性脳症診療ガイドライン」の改定に向けたエビデンスとなる。

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）
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

小児急性脳症は「小児急性脳症研究班（難治性疾患政策研究事業、代表：東京大学・水口雅教授）」により2010年、2017年に全国疫学調査が実施され、罹病率は年間およそ数百人と推定されている。このデータは小児急性脳症診療ガイドライン2016、同2023の基盤をなす疫学情報と

なっている。2019年からのCOVID-19により、小児急性脳症の疫学は変化をきたしている可能性がある。第3回の全国疫学調査を実施し、近年の急性脳症の疫学を明らかにし、ガイドライン改定の基盤情報を得ることが本研究の目的である。

B. 研究方法

日本小児科学会の承認を得て小児科研修施設（429施設）の情報を入手し、一次調査（アンケート）を郵送する。一次調査では過去3年間（2020年4月から2023年10月）の急性脳症の有無、各症候群別（AESD, ANE, MERS, HSES, ACFE, AERRPS/FIRES, 分類不能）の人数を収集する。二次調査協力の可否を合わせて調査する。本調査に当たっては東京女子医科大学倫理委員会（#2023-0080）、日本小児神経学会研究支援（#23-03）を得て実施した。なお、二次調査では症例ごとの発症年月、年齢、性別、基礎疾患、症候群、病原ウイルス、治療内容、予後、AESDスコアなどを調査中である。

C. 研究結果

小児科研修施設（429施設）にアンケートを郵送した結果、回答施設は241施設で、回答率は56.1%であった。急性脳症患者数は1197

名、症候群別では ANE 30 名 (2.5%)、AESD 424 名 (35.4%)、MERS 217 名 (18.1%)、HSES 51 名 (4.3%)、ACFE 22 名 (1.8%)、AERRPS 53 名 (4.4%)、分類不能 400 名 (33.4%)であった。

D. 考察

アンケート回収率から小児急性脳症の発症数は年間600人程度と推定され、過去2回と同程度であった。脳症症候群別の検討では、過去2回の疫学調査で(第1回:2010年, 第2回:2017年度実施) AESD (2010年 29%, 2017年 34%)、MERS (2010年 16%, 2017年 18%) の順で頻度が高かった。今回の結果も同様にAESD(35%)、MERS (18%)の順であった。一方、HSESは4.3%と過去2回の報告に比べて多かった(第1回 1.9%, 第2回 1.7%)。これは、2019年からのCOVID-19により、小児急性脳症の疫学の変化を示している可能性がある。今後の二次調査では、症例ごとの発症年月、年齢、性別、基礎疾患、症候群、病原ウイルス、治療内容、予後、AESDスコアなどを調査し、過去の調査結果と比較して最近の動向を明らかにする。

E. 結論

2020年から2023年の小児急性脳症疫学調査の結果、年間発症数、AESD、MERSの頻度は過去2回の調査と変化はなかった。HSESの頻度が高かったことはCOVID-19関連脳症との関連が想定され、二次調査で明らかとしたい。本調査結果をもって「小児急性脳症診療ガイドライン」改定に向けたエビデンスとする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiroshi Sakuma, Jun-ichi Takanashi, Hidehito Kondo, Kazuhiro Muramatsu, Takashi Shiihara, Motomasa Suzuki, Kazuo Okanari, Mariko Kasai, Osamu Mitani, Tomoyuki Nakazawa, Taku Omata, Konomi Shimoda, Yu-ichi Abe, Yoshihiro Maegaki, Kei Murayama, Yuka Murofushi, Hiroaki Nagase, Akihisa Okumura, Yasunari Sakai, Hiroko Tada, Masashi Mizuguchi, Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group, Tsuyoshi Matsuoka, Hiroshi Oakada, Tatsuharu Sato, Kenjiro Kikuchi, Ryutaro Kira, Nanako Kawada, Shin-ichiro Morichi, Hideyuki Iwayama, Ryuta Tanaka, Yoshiyuki Hanaoka, Yuki Minamisawa, Tatsuya Ema, Mitsuo

Motobayashi, Tomoshiro Itou, Fumikazu Sano. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes triggered by SARS-CoV-2. *Front Neurosci* 2023; 17:1085082. doi: 10.3389/fnins.2023.1085082

2. Yukiko Kuroda, Mayumi Matsufuji, Yumi Enomoto, Hitoshi Osaka, Jun-ichi Takanashi, Toshiyuki Yamamoto, Yurika Numata-Uematsu, Kenshiro Tabata, Hiroto Saito, Kenji Kurosawa, Ken Inoue. A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Med Genet A* 2023; 191: 2245-2248. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63229>
3. Murofushi Y, Sakauma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi J. 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. doi.org/10.1016/j.braindev.2022.10.008
4. Kodama K, Aoyama H, Murakami Y, Takanashi J, Koshimizu E, Miyatake S, Iwama K, Mizuguchi T, Matsumoto N, Omata T. A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic *SNORD118* variants. *Radiol Case Rep* 2023; 18: 1217-1220.
5. Saito R, Murofushi Y, Kimura S, Yasukawa K, Murayama K, Takanashi J. Multimodal MR imaging in acute exacerbation of methylmalonic academia. *Radiol Case Rep* 2023; 18: 1010-1014.
6. Kimura S, Sato M, Shimoyama K, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JI. Electrical impedance tomography for evaluating child respiratory rehabilitation. *Pediatr Int* 2023; 65(1): e15572. doi: 10.1111/ped.15572.
7. Myojin S, Michihata N, Shoji K, Takanashi JI, Matsui H, Fushimi K, Miyairi I, Yasunaga H. 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; 29(6): 610-614. doi: 10.1016/j.jiac.2023.02.016.

8. Takanashi J, Uetani H. Neuroimaging in acute infection-triggered encephalopathy syndromes. Front Neurisci 2023; 10 August 2023, 1235364. doi: 10.3389/fnins.2023.1235364.

9. Sano K, Miya F, Kato M, Omata T, Takanashi J. Neurochemistry evaluated by magnetic resonance spectroscopy in a patient with *FBXO28*-related developmental and epileptic encephalopathy. Brain Dev 2023; 45: 583-587.

10. Yasukohchi M, Omata T, Ochiai K, Sano K, Murofushi Y, Kimura S, Takase N, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JI. Factors influencing the development of infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion. J Neurol Sci. 2024; 457:122904. doi: 10.1016/j.jns.2024.122904.

11. Yamamoto A, Shomizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K. An open-label administration of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease. Pediatr Neurol 2024;151:80-83. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.11.014.

12. Mariko Kasai, Hiroshi Sakuma, Yuichi Abe, Ichiro Kuki, Yoshihiro Maegaki, Kei Murayama, Yuka Murofushi, Hiroaki Nagase, Masahiro Nishiyama, Akihisa Okumura, Yasunari Sakai, Hiroko Tada, Masashi Mizuguchi, Jun-ichi Takanashi, the Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study. J Neurol Sci 2024; 457: 122867. doi: 10.1016/j.jns.2024.122867.

13. 高梨潤一. COVID-19 関連脳症. 小児科診療 2024; 87: 319-323.

2. 学会発表

1. 高梨潤一: MRI 白質病変へのアプローチ.

第 20 回小児神経学入門講座/第 41 回米子セミナー. 2023. 9. 17

2. 高梨潤一: 小児急性脳症診療ガイドライン 2023. 第 226 回日本小児科学会千葉地方会/第 1487 回千葉医学会分科会. 2023. 9. 10.
3. 高梨潤一: 小児の脳 MR を楽しもう. 第 8 回小児神経学サテライトセミナー. 2023. 9. 3
4. 高梨潤一: MRI, MR spectroscopy で診る遺伝性白質疾患. 第 64 回日本神経学会学会大会. 2023. 5. 31.
5. 高梨潤一: MR spectroscopy による脳代謝解析最前線. 第 65 回日本小児神経学会学会術集会. 2023. 5. 27.
6. 高梨潤一: 出血性ショック脳症症候群 (HSES) 診療の問題点 overview. 第 65 回日本小児神経学会学会術集会. 2023. 5. 25.

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

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）と遷延する熱性けいれん（PFS）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. Beta周波数帯における平均鑑別精度が98.6%と最も高値を示した。2. 各周波数帯域を2つ組み合わせた検討については、DeltaとBeta周波数帯域を組み合わせた場合に平均鑑別精度99.3%と最も鑑別精度が高かった。

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を含めて特異的な検査所見がないため、遷延する熱性けいれん重積（PFS）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デジタル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判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AESD10例とFS10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～9歳7か月）。1 epoch/10秒の脳波解析結果の頭皮上power分布画像を患者毎に10個作成し、機械学習用データと検証用データとして使用した。学習データと検証用データの比率は85:15としてランダムに使用した。検証はDelta, Theta, Alpha, Beta, Gamma各周波数帯域における鑑別精度を5回測定し、その平均値を結果として使用した。鑑別精度は、（正しく鑑別された検証データ数）/（検証データの総数）の式を用いて算出した。次に、2つの周波数帯域画像を機械学習に組み込んだ場合の鑑別精度についても検討を行った。本研究は香川県立保健医療大学および鳥取大学の倫理審査委員会にて承認を得ている（受付番号：295）

C. 研究結果

1. 各周波数帯域の平均鑑別精度は、Delta周波数帯域84.2%、Theta周波数90.4%、Alpha周波数95.2%、Beta周波数98.6%、Gamma周波数帯域96.6%であり、Beta周波数で最も鑑別精度が高値を示した。

2. 各周波数帯域を2つ組み合わせた検討については、DeltaとBeta周波数帯域を組み合わせた場合に平均鑑別精度99.3%と最も高値を示した。

D. 考察

急性脳症の早期鑑別法として、脳波の有用性が報告されている。その中でも、徐波に重畳する速波成分が認められない場合にAESDの可能性があるという既報告がある。これらの目視による判定は、客観性が乏しく汎化しにくいという課題がある。今回の研究結果から、発症48時間以内のAESDでは、DeltaとBeta周波数帯域の頭皮上power分布画像データを同時に機械学習させることで、急性期におけるAESDの診断補助ツールになり得る可能性が示唆された。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行う。また、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、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させることで、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) Arai Y, Okanishi T, Kanai S, Nakamura Y, Kawaguchi T, Ohta K, Maegaki Y. Risk Factors of Prehospital Emergency Care for Acute Encephalopathy in Children With Febrile Status Epilepticus. *Pediatr Neurol.* 2023; 147: 95-100.

2) Arai Y, Okanishi T, Kanai S, Nakamura Y, Sunada H, Murakami H, Yamauchi K, Noma H, Maegaki Y. Prediction model for long-term seizure and developmental outcomes among children with infantile epileptic spasms syndrome. *Front Neurol.* 2023 Jul 14;14:1195252. doi: 10.3389/fneur.2023.1195252. eCollection 2023.

3) 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 Centrottemporal Spikes. *Yonago Acta Med.* 2023; 66(1):48-55.

4) Umeda M, Okanishi T, Ohta K, Muroga C, Maegaki Y. Restricted Diffusion in the Bilateral Subcortical Motor Areas Associated with Status Epilepticus in an Infant with Kawasaki Disease. *Yonago Acta Med.* 2023; 66(4):471-473.

5) 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.

2. 学会発表

(シンポジウム) West 症候群(乳児てんかん性スパズム症候群)への新しいアプローチ 乳児てんかん性スパズム症候群の予後予測を目的とした脳波解析 金井創太郎 大栗聖由, 岡西徹, 前垣義弘 第 65 回小児神経学会学術集会

(セミナー) 脳波の周波数解析とその意義について 脳波解析の方法と実践例 大栗聖由, 岡西徹, 前垣義弘 第 65 回小児神経学会学術集会

MRI 異常のない乳児てんかん性スパズム症候群の治療前脳波検査に対する定量解析を利用した ACTH 療法の効果予測 金井 創太郎(鳥取大学医学部脳神経小児科), 大栗 聖由, 岡西 徹, 宮本 洋輔, 前田 真範, 矢崎 耕太郎, 松浦 隆樹, 戸澤 雄紀, 佐久間 悟, 千代延 友裕, 浜野 晋一郎, 前垣 義弘 第 65 回小児神経学会学術集会

(教育講演) 小児の急性脳症における神経生理 岡西徹 大栗聖由 西山正志 第 53 回日本臨床神経生理学会学術集会

手術前後の腓骨神経障害評価に神経超音波検査が有用であった 1 例 大栗 聖由, 近藤 秀則, 柚木 正敏, 山崎 博輝, 高松 直子, 和泉 唯信 第 53 回日本臨床神経生理学会学術集会

頸椎症性神経根症の障害部位評価に超音波検査を用いた 1 例 大栗 聖由, 高井 一志, 近藤 秀則, 小河 佳織, 樋本 尚志, 柚木 正敏 第 53 回日本臨床神経生理学会学術集会

(ワークショップ) 脳波電極装着判定用シミュレータの開発 大栗聖由 第 17 回 日本臨床検査学教育学会学術大会

(講演) これであなたも検査され上手! —正しい検査の受け方【生理検査編】— 大栗聖由 令和 5 年度公開講座

(シンポジウム) 教育者の立場から 大栗聖由 多田達史 第 46 回香川県医学検査学会

(セミナー) 大栗聖由 神経伝導検査と誘発脳波—pitfall と検査結果の解釈— 大栗聖由 第 20 回小児神経入門講座・第 41 回米子セミナー

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
脳波電極配置訓練用シミュレーションシステム、システム制御装置及びプログラム 大栗聖由 特開2022-043410

2. 実用新案登録
なし

急性壊死性脳症の遺伝的要因に関する研究

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
研究協力者 星野 愛 東京大学 大学院医学系研究科 研究員
東京都立神経病院 神経小児科 医師

研究要旨

急性壊死性脳症 (ANE) はサイトカインストームを主な病態とする激症型急性脳症で有効な治療法に乏しい。本研究ではサイトカイン遺伝子多型がANE発症の危険因子である可能性を検討した。症例・対照関連解析により日本人ANE患者におけるサイトカイン遺伝子プロモーター領域の多型を検討した結果、*IL6* rs1800796 Gアレルと *IL10* rs1800871/rs1800872 CC/CCディプロタイプの頻度が対照群より有意に高かった。後者については *in vitro* の機能解析でIL-10低産生との関連が認められた。ANEの発症にサイトカイン産生に関わる遺伝素因が関与していることが示された。

A. 研究目的

急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy, 以下 ANE) はサイトカインストーム（自然免疫系の暴走）を主な病態とする急激・重篤な急性脳症であり、死亡や重度の神経学的後遺症をきたす率が高い。治療は困難で、現在広く行われる免疫抑制療法（副腎皮質ステロイド）の効果は限定的である。

ANE は複雑疾患（多因子病）であり、発症のリスク要因として複数の環境因子と遺伝因子がある。環境因子としては、従来の研究により感染症（インフルエンザ、突発性発疹、ロタウイルス胃腸炎、COVID-19 など）と薬物（COX2 阻害薬）が知られており、これに基づく ANE の予防対策（ワクチン接種や薬剤使用差し控え）が立てられている。一方、遺伝因子としては家族性再発性 ANE（欧米などに多く、日本では稀）における *RANBP2* 遺伝子変異、孤発性 ANE（日本人症例の大多数）では HLA 型 (*DRB1*09:01* と *DQB1*03:03*) の関与が知られているのみであり、ほとんどが未解明である。また遺伝子バリエーションから着想を得た ANE の分子標的治療は、海外におけるインターロイキン 6 (IL-6) 阻害薬の試みを除くと現在、ほぼ手つかずの状況にある。

本研究の目的は ANE の遺伝的要因のさらなる解明を通じ、新たな分子標的を探索することである。今年度は ANE 急性期に大多数の患者で著明な産生増加を示すサイトカイン (IL-6 と IL-10) をコードする遺伝子 (*IL6* と *IL10*) に注目し、産生量に影響を及ぼし得るプロモーター領域の多型が ANE 発症のリスク要因であるか否かを検討した。

B. 研究方法

東京大学発達医科学教室で管理している急性脳症レジストリ・レポジトリに登録されていた 31 人の日本人 ANE 患者を対象とした。すべて孤発例であり、*RANBP2* 遺伝子変異は無かった。症例・対照関連分析の対照例としては健康な日本人成人約 200 人のデータを用いた。

既に報告されていた遺伝子プロモーター領域の多型として *IL6* 遺伝子では rs1800797, rs1800796, rs2069829, rs1800795, *IL10* 遺伝子では rs1800896, rs1800871, rs1800872 の配列を決定した。なお rs1800871 と rs1800872 は日本人では完全相関していた。遺伝子多型の頻度を ANE 患者群と対照群の間で比較した。

遺伝子頻度に有意差の認められた *IL6* 遺伝子 rs1800796 G アレルと *IL10* 遺伝子 rs1800871/rs1800872 CC/CC ディプロタイプについては、*in vitro* の機能解析によりサイトカイン産生能に及ぼす影響を検証した。その方法として、健康な日本人成人 32 人の末梢血リンパ球から作成したリンパ芽球を培養、PMA 刺激前後の培養上清中 IL-6, IL-10 濃度を測定し、前後の比を rs1800796 アレル間ないし rs1800871/rs1800872 ディプロタイプ間で比較した。

（倫理的配慮）

本研究は東京大学大学院医学系研究科においてヒトを対象とする遺伝学的研究に関する倫理審査を受け、承認された。また患者の保護者から研究への参加に関する文書による承諾を得た。

C. 研究結果

遺伝子解析の結果、*IL6* 遺伝子 rs1800796 G アレルの頻度は ANE 患者群 (37.1%) において対照群 (21.0%) より有意に高かった (OR=2.221, $P=0.0069$, $P_c=0.048$)。 *IL10* 遺伝子 rs1800871/rs1800872 CC/CC ディプロタイプの頻度は ANE 患者群 (22.6%) において対照群 (8.4%) より有意に高かった (OR=3.193, $P=0.0137$)。

機能解析の結果、IL-10 濃度の PMA 刺激前後の比は *IL10* 遺伝子 rs1800871/rs1800872 CC/CC ディプロタイプが最も低く、TA/TA ディプロタイプが最も高く、両者の差は有意であった ($P=0.0396$)。は IL-10 低産生と関連していた。一方 IL-6 濃度の前後比は、*IL6* 遺伝子 rs1800796 のハプロタイプ (CC/CG/GG) 間で有意差がなかった。

D. 考察

本研究を通じて *IL6* 遺伝子 rs1800796 G アレルと *IL10* 遺伝子 rs1800871/rs1800872 CC/CC ディプロタイプは ANE の遺伝的リスク因子である可能性が判明した。特に後者 (*IL10* 遺伝子多型) の可能性は機能解析の結果によっても支持されており、確度が非常に高い。一方、前者 (*IL6* 遺伝子多型) の可能性については、機能解析をより生体内に近い条件で行うなど、さらなる検討が必要と考えられた。

インフルエンザなどの感染症に対する自然免疫系の応答において IL-6 は炎症を促進、IL-10 は炎症を抑制する機能を果たす。したがって IL-6 の高レベル産生、IL-10 の低レベル産生に関連する遺伝子多型は感染刺激に対する自然免疫系の過剰な応答、サイトカインストームを通じて ANE 発症につながりやすいという仮説が考えられる。

本研究の結果は IL-10、IL-6 などのサイトカインを分子標的とした ANE の新しい治療に対する理論的な根拠を与えると考えられる。

E. 結論

ANE 発症リスクとなり得る遺伝的要因として、サイトカイン遺伝子プロモーター領域の多型が新たに見出された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hoshino A, Takahashi N, Oka A, Mizuguchi M. Association of *IL6* and *IL10* gene promotor polymorphisms with susceptibility to acute

necrotizing encephalopathy *Frontiers in Neuroscience* 2023; 17: 1231957.

安西真衣, 大澤麻記, 水口雅. Canadian Occupational Performance Measure を用いた親子リハビリテーション入園の評価. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 2023; 60(2): 152-158.

Kasai M, Sakuma H, Abe Y, Kuki I, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Nishiyama M, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI; Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study. *Journal of the Neurological Sciences* 2024; 457: 122867.

水口雅. [小児科学レビュー-最新主要文献とガイドライン-]脳炎・脳症. *小児科臨床* 2023; 76(3): 331-336.

水口雅. 脳炎・脳症. 長谷川泰延, 加藤元浩 (監修) 最新主要文献とガイドラインでみる小児科学レビュー2023. 総合医学社, 東京, 2023, pp. 56-61.

2. 学会発表

高須倫彦, 中澤友幸, 椎原隆, 清水俊明, 水口雅, 安西真衣. 一相目の直後から大脳皮質局所症状を認めた痙攣重積型急性脳症の1例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023年5月26日

水口雅. 熱性けいれん (発作)、てんかん (けいれん) 重積状態、急性脳症の診療ガイドライン改訂のポイント. 第127回日本小児科学会学術集会、福岡、2024年4月21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 順天堂大学 難治性疾患診断・治療学講座 教授

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。昨年度発表した代謝性脳症をきたす5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）欠損症を報告し論文化した。また尿中2-メチル-2,3-ジヒドロキシ酪酸は他疾患でも検出することを認めた。さらに、国際連携で本邦49症例を含む260症例の原因不明の小児急性肝不全をきたした症例での遺伝学的背景などを検討した。

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。

代謝性脳症の中で5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）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。また、代謝性脳症の中で知られるECHS1欠損症の特徴的な所見とされる尿中2-メチル-2,3-ジヒドロキシ酪酸（2-M-2,3-DHB）の検出率や他病態での検出を検討した。さらに、原因不明の小児急性肝不全（PALF）でReye様症候群、肝性脳症をきたす症例なども含め国際連携での遺伝学的背景の検討をおこなった。

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。

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。当院で尿中2-メチル-2,3-ジヒドロキシ酪酸（2-M-2,3-DHB）を検出し遺伝学検査で診断がついている症例を検討した。

また、国際連携で本邦49症例を含む260症例の原因不明の小児急性肝不全（PALF）をきたした症例での遺伝学的背景などを検討した。

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。

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。2-M-2,3-DHBを認めた症例の原因遺伝子はECHS1/HIBCHが6例、MT-ATP6が4例、MT-ND6、MT-TE、OPA1、ACAD9がそれぞれ1例であった。

PALFでは関連する臓器障害で神経症状が4番目に頻度が高く、再発性の肝不全でより頻度が高い傾向にあった。

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。

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。

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。

今回、尿中 2-M-2, 3-DHB は他疾患でも検出することを認めた。また、原因不明の小児急性肝不全をきたした症例では神経症状の頻度が高いことなどを示した。

G. 研究発表

1. 小貫孝則, 杉山洋平村山 圭他. 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) 欠損症の早期乳児発症例. 日本マススクリーニング学会誌. 33(1):83-88, 2023
2. 市本景子, 村山 圭他. Leigh 脳症における尿中 2-メチル-2, 3-ジヒドロキシ酪酸の意義について. 日本先天代謝異常学会誌 39(Sep):183, 2023.
3. Lenz D, Schlieben LD, Shimura M, Bianzano A, Smirnov D, Kopajtich R, Murayama K et al. Genetic landscape of pediatric acute liver failure of indeterminate origin. Hepatology. 2024.
(こちらのHepatologyの発表誌名巻号・頁は未決定です。Hepatology Hp内のPDFでも未記載です。)

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

※健康危険情報
なし

既存の出血性ショック脳症症候群診断基準の早期診断における有用性についての検討

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
研究協力者 相原健志 国立成育医療研究センター神経内科 フェロー

研究要旨

出血性ショック脳症症候群（HSES）の早期診断における既存の診断基準の有用性の検討および早期診断項目の策定を目的として、当院の症例の経過を時間軸に沿って解析した。既存のBaconらの診断基準の各項目に関して、初回血液検査と病歴のみで9個を満たした症例は0例、7個を満たした症例は1例(11%)であった。来院時の血液検査結果では正常となる項目も多くあったが、血液凝固異常は早期から検出されていた。【考察】既存のBaconの診断基準に照らすと来院時点で1例を除き全HSES症例で疑診にすら当てはまらず、既存の診断基準は早期診断に適さなかった。血液凝固異常はHSESの早期の診断に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

出血性ショック脳症症候群（HSES）は発熱、ショック、下痢、播種性血管内凝固を呈する急性脳症症候群である。発症後早期に不可逆的な重度脳障害を来し生命予後・神経学的予後ともに不良のため、早期診断・治療法の確立が急務である。既存の診断基準の発症後早期における診断性能を検討した先行研究はない。早期診断における既存の診断基準の有用性の検討および早期診断項目の策定を目的として、診断基準に含まれる各項目がけいれん後の時間軸に沿っていつ満たされたか解析した。

B. 研究方法

単一施設観察研究。2014-2023年の全脳症症例からHSESを抽出し、診療録を用いて情報を集積した。けいれん時を発症起点として診断定義に当てはまった時間および診断基準の各項目が満たされた時間を解析した。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

全急性脳症症例は206例、うち13例がHSES、9例で時系列まで確認できた。予後は

9例すべて不良（8例が死亡、1例が寝たきり）であった。Baconらの診断基準（7項目で疑診、9項目で確診）の各項目に関して、初回血液検査と病歴のみで9個を満たした症例は0例、7個を満たした症例は1例(11%)であった。けいれんから7項目を満たすまでの時間は中央値4時間（四分位範囲 3-11時間）であった。最終的に9例中4例が9個、5例が8個の基準を満たした。来院時の血液検査結果では多くが正常となる項目もあったが、血液凝固異常（プロトロンビン時間延長）は早期から明らかだった。

D. 考察

既存のBaconの診断基準に照らすと来院時点で1例を除き全HSES症例で疑診にすら当てはまらず、この診断基準は早期診断に適さなかった。血液凝固異常はHSESの早期の診断に有用である可能性が示唆された。

E. 結論

今後これらの実臨床でのデータをもとにした早期診断・治療に役立つ新たなHSES診断基準の策定が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakuma H, Takanashi J, Kondo H, Muramatsu K, Shihiara 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; Matsuoka T, Okada H, Sato T, Kikuchi K, Kira R, Kawada N, Morichi S, Iwayama H, Tanaka R, Hanaoka Y, Minamisawa Y, Ema T, Motobayashi M, Itou T, Sano F. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes triggered by SARS-CoV-2. Front Neurosci17:1085082, 2023.

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.

2. 学会発表

第 66 回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

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
研究協力者 葛西 真梨子
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 主席研究員

研究要旨

我々は昨年度、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症に伴う小児急性脳症に関する全国調査を実施し、31例のSARS-CoV-2関連急性脳症の臨床像を報告した。今年度はSARS-CoV-2関連急性脳症とその他のウイルスによる急性脳症における臨床的特徴の違い、オミクロン株亜系統による違いを明らかにすることを目的とした。日本小児神経学会会員を対象に、2020年1月1日～2021年12月31日、2022年1月1日～5月31日（BA.1/BA.2流行期）および2022年6月1日～11月30日（BA.5流行期）に国内で発症した18歳未満のSARS-CoV-2関連急性脳症の症例をWebアンケートにより調査した。2020年1月1日～2022年5月31日の期間に41例、2022年6月1日～11月30日の期間に79例の急性脳症疑い症例が報告され、このうち本研究の基準を満たした症例はBA.1/BA.2流行期に32例、BA.5流行期に68例だった。SARS-CoV-2関連急性脳症患者の大半はワクチン未接種であった。BA.5流行期にはBA.1/BA.2流行期と比べてMIS-Cの患者数が少なく、初発神経症状としてけいれんが多い一方で異常行動が少なかった。次に2021年以前の症例も加えた103例と、SARS-CoV-2以外のウイルスによる急性脳症（2017年以前）1,211例を比較したところ、前者では出血性ショック脳症症候群および劇症脳浮腫を伴う急性脳症の割合が高く、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症が相対的に少なかった。発症年齢はSARS-CoV-2関連急性脳症で有意に高かった。今後はSARS-CoV-2と特定の急性脳症サブタイプとの因果関係についてさらに解析を進める予定である。

A. 研究目的

我々は2022年度の本研究事業において、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症に伴う小児急性脳症に関する全国調査を実施した。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。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。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PCPCスコアが高かった。

その後も急性脳症症例は継続的に発生していると考えられたため、今年度は再度の全国調査により、SARS-CoV-2関連急性脳症とその他のウイルスによる急性脳症における臨床的特徴の違い、オミクロン株亜系統による違い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～2021年12月31日、2022年1月1日～5月31日（BA.1/BA.2流行期）および2022年6月1日～11月30日（BA.5流行期）に国内で発症した18歳未満のSARS-CoV-2関連急性脳症の症例をWebアンケートにより調査した。SARS-CoV-2関連脳症は1）急性発症する意識障害または精神状態の変容；2）COVID-19またはCOVID-19関連小児多系統炎症症候群（MIS-C）と診断されてから2週間以内に神経症状が急性に発症したもの；3）SARS-CoV-2感染の証明（PCR法、抗原検査等）；4）他の疾患の除外を満たすものと定義した。

統計解析は離散変数の比較にはMann-Whitney U検定、カテゴリー変数の比較にはカイ二乗検定またはFisherの正確検定を用い統計解析を用い、 $p<0.05$ を有意水準とした。

本研究は疫学調査であるため、インフォームド・コンセントは免除され、東京都医学総合研

研究所の施設審査委員会（#20-28）の承認を得た。

C. 研究結果

144 名から回答が得られ、今回の調査で SARS-CoV-2 感染に伴う神経学的症状を呈した患者は 79 例であった。このうち 10 例が急性脳症の基準を満たさず、1 例が重複症例であったため除外した。BA. 5 が優勢であった時期における SARS-CoV-2 関連脳症は 68 例であった。さらにデータを比較するために、BA. 1/BA. 2 が優勢であった期間の 32 例も提唱に含めた。

COVID-19 患者総数に対する SARS-CoV-2 関連脳症患者数の比率は、2 つの研究でほぼ同じであった。BA. 1/BA. 2 優勢期と BA. 5 優勢期の脳症発生率に有意差は認められなかった。

脳症発症時の年齢は 0～15 歳（中央値＝3 歳）で、男女比は 1.6 : 1 であった。SARS-CoV-2 関連脳症患者の大多数はワクチン未接種であった（68 例中未接種 61 例）。BA. 5 流行期には BA. 1/BA. 2 流行期と比べて MIS-C の患者数が少なく、初発神経症状としてけいれんが多い一方で異常行動が少なかった。患者の予後は 2 群間で有意差はなかった。BA. 5 優勢期症例の 27.9% に神経発達に影響を及ぼす基礎疾患があった。25 例（36.8%）が発症前の状態に回復したが、34 例（50.0%）が神経学的障害を呈し、7 例（10.3%）が死亡した。

SARS-CoV-2 関連脳症の臨床的特徴および転帰をその他のウイルスによる脳症と比較するため、2021 年以前の症例も加えた 103 例と、SARS-CoV-2 以外のウイルスによる急性脳症 1,211 例（2014～2017 年に行った急性脳症の全国疫学調査）を比較した。SARS-CoV-2 関連脳症では、非 SARS-CoV-2 関連脳症に比べて、劇症脳浮腫型急性脳症（AFCE）と出血性ショック脳症症候群（HSES）の割合が高く、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症（MERS）の割合が低かった。発症年齢は SARS-CoV-2 関連脳症が非 SARS-CoV-2 関連脳症より有意に高かった（ p 値＝0.00001）。SARS-CoV-2 関連脳症は、非 SARS-CoV-2 関連脳症に比べ、重度障害または死亡した患者で有意に多かった（ p 値＝0.003）。

D. 考察

BA. 1/BA. 2 流行期と BA. 5 流行期とで脳症発症率や予後に有意差を認めなかったことから、オミクロン株亜系統が脳症の病態に及ぼす効果は大きくないと考えられた。BA. 5 優勢期における脳症発症例は、SARS-CoV-2 以外のウイル

スによる脳症と同様に神経学的基礎疾患を有することが多かった。SARS-CoV-2 関連脳症では、非 SARS-CoV-2 関連脳症に比べて、AFCE と HSES の割合が高く、前回の調査でも同様の傾向が認められていたものの、母集団が大きくなったことにより統計学的な有意差が初めて証明された。MERS の割合が少なかったのは、隔離措置により急性期に MRI 検査を実施することが難しかった点が影響している可能性がある。

E. 結論

SARS-CoV-2 関連急性脳症は、オミクロン株亜系統による大きな違いはなかったが、他のウイルスによる急性脳症と比較して臨床的特徴にいくつかの違いがあることが明らかとなった。今後は SARS-CoV-2 と特定の急性脳症サブタイプとの因果関係にも着目しながら、病態解明に注力することが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Kasai M](#), [Sakuma H*](#), Abe Y, Kuki I, Mizuguchi M, Takanashi JI; Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study. *J Neurol Sci*. 2024;457:122867.
- 2) Moriyama K, Horino A, Kohyama K, Nishito Y, Morio T, [Sakuma H*](#). Oxygen-Glucose Deprivation Increases NR4A1 Expression and Promotes Its Extranuclear Translocation in Mouse Astrocytes. *Brain Sci*. 2024 Feb 29;14(3):244.
- 3) Horino-Shimizu A, Moriyama K, Mori T, Kohyama K, Nishito Y, [Sakuma H*](#). Lipocalin-2 production by astrocytes in response to high concentrations of glutamate. *Brain Res*. 2023 Jun 14;1815:148463.
- 4) Tsuboi M, Nakamura Y, [Sakuma H](#). Direct effect of 2-palmitoyl glycerol on promotion of gamma aminobutyric acid synthesis in normal human fetal-derived astrocytes. *FEBS Open Bio*. 2023;13:1320-1332.

2. 学会発表

- 1) [Sakuma H](#). Infection-triggered encephalopathy syndrome as a differential diagnosis of autoimmune encephalitis. 16th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2023.8.4-6 (8.6), Bangkok, Thailand.
- 2) [Sakuma H](#). Immunotherapy in autoimmune encephalitis. 16th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2023.8.4-6 (8.6), Bangkok, Thailand.

- 3) Sakuma H. NORSE/FIRES: a new treatment with IT dexamethasone and experience with prolonged burst suppression coma. Great Ormond Street Hospital Neuroscience Meeting, 2023.8.30. London, UK (Hybrid).
- 4) 佐久間啓. 「抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患の臨床」慶應ニューロサイエンス研究会. 2023. 10. 7. 慶應大学. 東京
- 5) 佐久間啓. 小児の自己免疫性脳炎と自己抗体. シンポジウム「我が国の出血性ショック脳症症候群(HSES)を再考する」. 第65回日本小児神経学会学術集会. 2023. 5. 25～27 (5. 26). 岡山
- 6) 佐久間啓. COVID-19 関連出血性ショック脳症症候群. 委員会主催セミナー「小児免疫性神経疾患の臨床と病態 update」. 第65回日本小児神経学会学術集会. 2023.5.25～27 (5.25). 岡山

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



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study

Mariko Kasai^a, Hiroshi Sakuma^{a,*}, Yuichi Abe^b, Ichiro Kuki^c, Yoshihiro Maegaki^d, Kei Murayama^e, Yuka Murofushi^f, Hiroaki Nagase^g, Masahiro Nishiyama^h, Akihisa Okumuraⁱ, Yasunari Sakai^j, Hiroko Tada^k, Masashi Mizuguchi^l, Jun-ichi Takanashi^f, the Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group

^a Department of Brain and Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

^b Division of Neurology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

^c Department of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital, 2-13-22 Miyakojima-hondori, Miyakojima-ku, Osaka, Japan

^d Division of Child Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi-cho, Yonago-shi, Tottori, Japan

^e Center for Medical Genetics, Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital, 579-1 Heta-cho, Midori-ku, Chiba-shi, Chiba, Japan

^f Department of Pediatrics and Pediatric Neurology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, 477-96 Owada Shinden, Yachiyo-shi, Chiba, Japan

^g Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe City, Hyogo, Japan

^h Department of Neurology, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, 1-6-7, Minatogima-minaminachi, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, Japan

ⁱ Department of Pediatrics, Aichi Medical University School of Medicine, 1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi, Japan

^j Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Japan

^k Division of Pediatrics, Chiba Saiseikai Narashino Hospital, 2-1-1 Miyama, Narashino-shi, Chiba, Japan

^l Department of Pediatrics, National Rehabilitation Center for Children with Disabilities, 1-1-10 Komone, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:

COVID-19

SARS-CoV-2

Acute encephalopathy

Encephalopathy with acute fulminant cerebral edema

Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome

ABSTRACT

Objective: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sometimes triggers acute encephalopathy as a serious neurological complication in children. We previously reported the clinico-radiological findings of SARS-CoV-2-associated encephalopathy. The advent of the SARS-CoV-2 omicron variant led to a marked increase in pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19); however, epidemiological changes with acute encephalopathy according to the emergence of SARS-CoV-2 have not yet been documented. Therefore, the present study investigated epidemiological differences in SARS-CoV-2-associated encephalopathy during the BA.1/BA.2 and BA.5 predominant periods and also between SARS-CoV-2-associated and non-SARS-CoV-2-associated encephalopathy.

Methods: We conducted a nationwide survey of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in Japanese children between June and November 2022. We compared the present results during the BA.5 predominant period and previous findings during the BA.1/BA.2 predominant period. We also compared the clinico-radiological syndromes of encephalopathy between SARS-CoV-2-associated and non-SARS-CoV-2-associated encephalopathy.

Results: Although many patients with SARS-CoV-2-associated encephalopathy in the BA.5 predominant period had seizures as their initial symptoms, no significant differences were observed in the clinical features. Patients with SARS-CoV-2-associated encephalopathy had worse outcomes than those with non-SARS-CoV-2-associated encephalopathy (p -value = 0.003). Among 103 patients with SARS-CoV-2-associated encephalopathy, 14 (13.6%) had severe types of acute encephalopathy, namely, encephalopathy with acute fulminant cerebral

Abbreviations: AESD, Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion; AFCE, Encephalopathy with acute fulminant cerebral edema; ANE, Acute necrotizing encephalopathy; COVID-19, Coronavirus disease 2019; FIRES, Febrile infection-related epilepsy syndrome; HSES, Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome; MERS, Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion; MIS-C, Multisystem inflammatory syndrome in children; PCPC score, Pediatric cerebral performance category score; PIMS-TS, Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2; SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

* Corresponding author at: Department of Brain and Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan.

E-mail addresses: kasai-mr@igakuken.or.jp (M. Kasai), sakuma-hs@igakuken.or.jp (H. Sakuma), abe-yu@ncchd.go.jp (Y. Abe), i-kuki@med.osakacity-hp.or.jp (I. Kuki), maegaki@med.tottori-u.ac.jp (Y. Maegaki), kmuraya@mri.biglobe.ne.jp (K. Murayama), murofushi.yuka@twmu.ac.jp (Y. Murofushi), nagase@med.kobe-u.ac.jp (H. Nagase), okumura.akihiisa.479@mail.aichi-med-u.ac.jp (A. Okumura), bradev@m.u-tokyo.ac.jp (M. Mizuguchi), jitaka@twmu.ac.jp (J.-i. Takanashi).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.122867>

Received 2 October 2023; Received in revised form 29 November 2023; Accepted 1 January 2024

Available online 3 January 2024

0022-510X/© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

急性劇症脳浮腫を呈する急性脳症の臨床像

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用いて、小児の急性劇症脳浮腫（AFCE）を呈する急性脳症の臨床像を検討した。2019 年から 2023 年までに発症した小児急性脳症のうち、AFCE を呈した症例は 8 例であった。AFCE は、神経症状出現 3 日以内に頭部 CT または MRI により確認した高度びまん性脳浮腫と定義した。男児 4 例、女児 4 例で、年齢は中央値 1 歳 7 か月であった。基礎疾患を 2 例に認めた。起炎病原体は、SIRS-CoV-2 が 4 例、インフルエンザが 1 例、アデノウイルスが 1 例、不明が 2 例であった。全例に高熱・けいれん・ショック・貧血・血小板減少・代謝性アシドーシス・肝障害・腎障害・DIC を認めたが、下痢は 1 例に認めたのみであった。検査データは発症後早期では異常が顕著でなく、病状の進行とともに増悪していた。転帰は急性期死亡 6 例、脳機能停止状態で在宅移行 1 例、重度知的障害・痙性四肢麻痺 1 例と不良であった。

A. 研究目的

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。日本国内および海外からも、小児の急性脳症に関する報告が散見されるようになった。その過程で、高度なびまん性脳浮腫を示す急性脳症の一群があることが注目されるようになった。

現在まで、急性劇症脳浮腫（acute fulminant cerebral edema：AFCE）を呈する急性脳症は、それに着目した検討が少なく、その臨床像は十分に明らかになっていない。一方、古くから知られている出血性ショック脳症症候群（Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome：HSES）は高度なびまん性脳浮腫が特徴であるが、AFCE を呈する急性脳症の症例全てが HSES を呈するとは限らない。AFCE を呈する急性脳症の臨床的特徴を明らかにすること、および HSES との類似点や相違点を明らかにすることは、小児の急性脳症の適切な診断や治療法を明らかにするために重要である。

我々は、AFCE を呈する急性脳症の臨床像を検討するとともに、HSES の臨床像との比較を行った。

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、2019 年から 2023 年までに発症した小児急性脳症のうち、AFCE を呈した症例の臨床情報を収集した。AFCE は、神経症状出現 3 日以内に頭部 CT または MRI により確認した高度なびまん性脳浮腫と定義した。診療録を用いて、患者背景・臨床症状・血液検査データ・神経画像所見・脳波所見・治療内容・転帰を調査した。（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

8 例の臨床情報を得た。男児 4 例、女児 4 例で、年齢は中央値 1 歳 7 か月であった。基礎疾患を 2 例に認めた。起炎病原体は、SIRS-CoV-2

が4例、インフルエンザが1例、アデノウイルスが1例、不明が2例であった。

臨床症状では、最高体温は中央値 40℃で、全例にけいれんとショックを認めた。異常言動は1例に認めた。下痢を1名に認めたが、出血症状を認めた症例はなかった。検査データでは、貧血、血小板減少、代謝性アシドーシス、肝障害、腎障害、DIC を認める症例が多かった。初回の検査データ（中央値（範囲））は、Hb 12.8 g/dl (10.9-14.1)、血小板数 17.7 万/ μ l (9.2 万-26 万)、pH 7.20 (7.031-7.43)、HCO₃⁻ 15.2 mmol/l (12.4-22.3)、AST 198 U/L (40-1275)、ALT 90 U/L (10-385)、Cr 0.8 mg/dl (0.3-1.2)、PT-INR 1.32 (0.87-2.14)、APTT 36.3 秒 (24.0-55.4) で正常範囲の項目を示した症例もあったが、全項目で経時的に増悪を認めた。

神経画像では、初回の検査で高度びまん性脳浮腫を認めたのは3例で、5例では明らかな脳浮腫を指摘できなかった。これらの症例では、神経症状の出現と同日に検査が施行されていた。高度びまん性脳浮腫が確認されたのは、神経症状の出現から中央値1日（範囲0~3日）であった。初回の脳波所見は、徐波化2例、バーストサプレッション2例、平坦4例であったが、最終の脳波は全例で平坦であった。

治療としては、全例で体温管理療法が行われた。ステロイドパルス療法は2例で、免疫グロブリン療法は1例で施行された。転帰は、急性期死亡6例、脳機能停止状態で在宅移行1例、重度知的障害・痙性四肢麻痺1例であった。

D. 考察

AFCE を呈する急性脳症は、COVID-19 に関連する小児の神経合併症として急性脳症が注目され、その一部に AFCE を認める報告によって広く知られるようになった。AFCE 自体は以前から小児の重篤な急性脳症では稀ではない所見であるが、これまで AFCE を呈する急性脳症の報告は限られている。

Krishnan らの California Encephalitis Project に集積された小児の急性脳炎の報告では、30 例の AFCE を呈する急性脳炎の臨床像が記述されている。症例の年齢の中央値は 8.2 歳とやや高く、Asian-Pacific Islanders が 44% を占めているのは興味深い。臨床症状としては、高熱、嘔吐、重篤な頭痛が高頻度であるが、ショックについては記載されていない。AFCE を呈する急性脳炎の死亡率は 80% であり、AFCE を呈さない症例の死亡率 13% に比べて有意に高率であった。この報告では、130mEq/L 未

満の低ナトリウム血症を呈した症例や神経疾患の既往がある症例が除外されており、我々の調査とはやや対象が異なっていることに注意が必要であるが、転帰が不良である点は共通している。

Lan らの台湾からの報告では、25 例の AFCE を呈する急性脳炎の臨床像が記述されている。症例の平均年齢は 6.6 歳で、男女比は 15 : 10 であった。76% の症例でけいれんが先行しており、そのうち 48% がけいれん性てんかん重積を呈していた。初期の神経症状としては、意識障害、嘔吐、頭痛の頻度が高かった。脳ヘルニアの徴候は発症から平均 2.7 日で出現していた。この報告でも、ショックに関する言及はない。また、神経疾患の既往がある症例は除外されている。転帰は死亡 64%、植物状態 32%、重度神経学的後障害 4% で、極めて不良であった。この報告でも転帰が不良である点は共通していた。

HSES はわが国ではインフルエンザ脳症の多発の際に注目された脳症症候群で、神経画像所見では AFCE を呈することが知られている。HSES は 1980 年代に提唱された疾患概念であり、高体温・ショック・出血傾向・脳浮腫が主たる特徴であった。その後、疫学調査のために診断基準が作成されしばしば調査や研究に用いられているが、中核的な HSES 以外にも診断基準を満たし診断基準としては不十分な面がある。今回の症例では HSES に特徴的な出血傾向が顕著でない症例が稀でなく、AFCE を呈する急性脳症は、HSES のみならずより幅広い症例を包括する疾患概念として有用である可能性が示唆された。

E. 結論

東海小児神経研究会のデータを用いて 8 例の AFCE を呈する急性脳症の臨床像を調査した。画像所見から推測されるように、予後不良な症例が多かった。HSES の特徴を満たさない症例が稀でなく、AFCE を呈する急性脳症は HSES を含む疾患概念であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori A, Kawano Y, Hara S, Numoto S, Kurahashi H, Okumura A. A nationwide survey of human metapneumovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. Brain Dev. 2023; 45(4): 197-204.

- 2) 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. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1085082.
- 3) Sada J, Hirai J, Ota K, Numoto S, Honma H, Mori N, Sakanashi D, Mikamo H, Okumura A. Bacteremia Caused by *Kalamella piersonii* Found in an Infant During the Course of Gastrointestinal Food Allergy. *Infect Drug Resist.* 2023; 16: 2647-2651.
- 4) Nakazawa M, Abe S, Ikeno M, Shima T, Shimizu T, Okumura A. A nationwide survey of adenovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev.* 2024; 46: 10–17.
- 5) Kasai M, Sakuma H, Abe Y, Kuki I, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Nishiyama M, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study. *J Neurol Sci.* 2024; 457: 122867.

2. 学会発表

- 1) 奥村彰久. 日本国外における出血性ショック脳症症候群. 第 65 回日本小児神経学会学術集会、岡山、2023. 5. 25.
- 2) 奥村彰久. 小児の急性脳症 最近の動向. 第 27 回日本神経感染症学会学術大会、横浜、2023. 10. 13.

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

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

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 徳元 翔一 神戸大学大学院医学研究科 助教
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

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のデータベースから急性脳症患者の背景、病型、治療、転帰について検討を行った。病原体では SARS-CoV2 が最多であった。病型別の割合については 2017 年の全国調査と比較して、AESD の割合は少なく、HSES の割合は多かった。治療については 2021 年の全国調査と比較して、体温管理療法是 AESD で多く実施され、HSES では少なく、ステロイドパルス療法は AESD での実施は少なかった。免疫グロブリン療法の実施は AESD、HSES とともに全国調査と比較して少なかった。さらに症例数を蓄積していくことで、より詳細な病型別の臨床像や治療介入による転帰について明らかになると考える。

A. 研究目的

急性脳症を対象とした全国アンケート調査が 2010 年、2017 年、2021 年に実施され、その特徴や治療、管理が明らかとなってきた。一方で、これまで急性脳症を対象とした前方視的多施設研究による報告はない。そこで本研究は、前方視的多施設症例集積により急性脳症の患者背景、病型、治療、転帰などを明らかにすることを目的とした。

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。2023 年 12 月末時点では、10 施設が参加し、登録症例数は 977 例、うち急性脳症 149 例、AESD43 例となった。この前向き多施設レジストリのデータベースを活用し、対象は 2020 年 1 月から 2023 年 2 月に入院し、最終診断が急性脳症であった小児患者とした。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。

(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にて承認を受けた。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

2020 年 1 月から 2023 年 2 月までに 666 例が登録され、うち急性脳症は 102 例であった。発症年齢は 1 歳が 28 例 (27.4%) で最多であり、乳幼児期の発症が全体の 75% を占めていた。病原体別では SARS-CoV2 陽性は 15 例 (14.7%)、インフルエンザ A 型は 13 例 (12.7%) であった。病型別ではけいれん重積型急性脳症 (AESD) が 27 例 (26.5%)、可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎・脳症が 16 例 (15.7%)、出血性ショック脳症症候群 (HSES) が 9 例 (8.8%) であった。全体の後遺症は 45 例 (44.1%)、脳死・死亡例は 12 例 (11.8%) であった。全体の治療は体温管理療法が 45 例 (44.1%)、ステロイドパルス療法が 53 例 (52.0%)、ビタミン療法が 53 例 (52.0%)、免疫グロブリン療法が 12 例

(11.8%)であった。病型別では、AESD 患者 27 例について、TTM が 19 例(70.4%)、ステロイドパルス療法が 10 例(37.0%)、ビタミン療法が 20 例(74.1%)、免疫グロブリン療法が 1 例(3.7%)に実施され、後遺症は 15 例(55.6%)であり、脳死・死亡例はなかった。TTM 導入例では 12/19 例(63.2%)、ステロイドパルス療法導入例では 6/10 例(60.0%)に後遺症を認めた。HSES 患者 9 例について、TTM が 4 例(44.4%)、ステロイドパルス療法が 8 例(88.9%)、ビタミン療法が 8 例(88.9%)、免疫グロブリン療法が 3 例(33.3%)に実施され、後遺症は 8 例(88.9%)であり、脳死・死亡例は 6 例(66.7%)であった。TTM 導入例では 3/4 例(75.0%)、ステロイドパルス療法導入例では 7/8 例(87.5%)に後遺症を認めた。

D. 考察

急性脳症の発症年齢については乳幼児期に多く、1 歳が最多であり、過去の全国調査と同様の結果であった。病原体については過去の全国調査ではインフルエンザウイルスが最多であったが、今回の検討ではインフルエンザウイルスと同数程度ではあったものの、SARS-CoV2 が最多であった。病型別の割合については Kasai らによる 2017 年の全国調査と比較して、AESD の割合は少なく(全国調査では 34.0%)、HSES の割合は多かった(全国調査では 2%)。その要因としては、治療介入の進歩に伴い AESD が減少して相対的に HSES が増加した可能性や、FACE レジストリでは高次医療機関が多く参加していることによる施設バイアス、SARS-CoV2 流行に伴う原因病原体の変化などが考えられる。治療については Murofushi らによる 2021 年の全国調査と比較して、TTM は AESD では多く行われており(全国調査では 51%)、HSES では少なかった(全国調査では 65%)。ステロイドパルス療法は AESD で少なかった(全国調査では 85%)。免疫グロブリン療法は AESD ではほとんど行われておらず(全国調査では 48%)、HSES でも少なかった(全国調査では 67%)。

E. 結論

前方視的な連続症例の集積により、急性脳症の患者背景、病原体、病型、治療、転帰の実態が明らかとなった。さらに症例数を蓄積していくことで、より詳細な病型別の臨床像や治療介入による転帰について明らかになると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hanafusa H, Yamaguchi H, Kondo H, Nagasaka M, Juan Ye M, Oikawa S, Tokumoto S, Tomioka K, Nishiyama M, Morisada N, Matsuo M, Nozu K, Nagase H. Dravet syndrome and hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome associated with an intronic deletion of SCN1A Brain Dev.2023 Jun;45(6):317-323.

Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. 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.Front Neurosci. 2023 Feb 27;17:1085082.

Timing of therapeutic interventions against infection-triggered encephalopathy syndrome: a scoping review of the pediatric literature. Nagase H, Yamaguchi H, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, Nishiyama M, Nozu K, Maruyama A.Front Neurosci. 2023 Aug 22;17:1150868.

Comparison of neurological manifestation in children with and without coronavirus 2019 experiencing seizures with fever. Hongo H, Nishiyama M, Ueda T, Ishida Y, Kasai M, Tanaka R, Nagase H, Maruyama A.Epilepsy Behav Rep. 2023 Oct 5;24:100625. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study. Kasai M, Sakuma H, Abe Y, Kuki I, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H,

Nishiyama M, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI; Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group. J Neurol Sci. 2024 Feb 15;457:122867.

2. 学会発表

第 126 回日本小児科学会学術集会 4 月 14 日-16 日 高輪

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, 当院での脳症関連遺伝子パネルを用いた疾患関連遺伝子の同定の試み

第 65 回日本小児神経学会総会 5 月 25 日-27 日 岡山

西山 将広, 我が国における出血性ショック脳症症候群(HSES)の病態と治療
ガイドライン委員会主催セミナー: わが国の出血性ショック脳症症候群(HSES)を再考する

山口 宏, 花房 宏昭, 老川 静香, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, 有熱性てんかん重積・急性脳症に対する疾患関連遺伝子の探索

老川 静香, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 西山 将広, 柏木 充, 高梨 潤一, 高見 勇一, 豊嶋 大作, 服部 有香, 丸山 あずさ, 本林 光雄, 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関連因子 前向き多施設コホートでの検証

徳元 翔一, 西山 将広, 柏木 充, 高梨 潤一, 高見 勇一, 豊嶋 大作, 服部 有香, 丸山 あずさ, 本林 光雄, 永瀬 裕朗, 前向き多施設レジストリによる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

第 56 回日本てんかん学会学術集会 10 月 19 日-21 日

山口 宏, 上田 拓耶, 老川 静香, 徳元 翔一, 西山 将広, 丸山 あずさ, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, 意識障害を呈した小児に対する救急外来簡易脳波の原因疾患別特徴

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

研究協力者 米元 耕一

九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野(小児科学)

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と多様性が支持された。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今後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（22 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、細胞を回収した。

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群の間では差は見られなかった。各個体由来 iMG における NF- κ 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。フローサイトメトリーにより、iMG は CD14 高発現群と低発現群の細胞集団に分離され、その比率に個体差を認めることが分かった。LPS 刺激後の IL-1 β 発現は、CD14 高発現群の比率と正の相関を示した。両リガンドは共通してミトコンド

リア不安定性とピルビン酸キナーゼアイソフォーム M2 (PKM2) の発現を誘導した。さらに、PKM2 の強力な活性化剤 (DASA-58) は、LPS 刺激後の IL-1 β 産生を減弱させた。

D. 考察

異なる個体由来の iMG は様々な割合の CD14 高発現細胞を有しており、この不均一性が LPS 刺激に対する IL-1 β 産生に大きく寄与している。一方、TNF α や I 型インターフェロンなどの他のサイトカイン産生に関する iMG 細胞の不均一性と多様性には、未知の因子や分子経路が多次元的に関与していると考えられる。

E. 結論

不均一な細胞集団とミトコンドリアの安定性が、生育環境におけるヒト iMG の多様な免疫反応性の根底にあることが示唆された。我々のデータは、ヒト iMG が小児期の様々な神経炎症性疾患の根底にある発症メカニズムを解明するのに役立つことを示す。

[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

Yonemoto K, Fujii F, Taira R, Ohgidani M, Eguchi K, Okuzono S, Ichimiya Y, Sonoda Y, Chong PF, Goto H, Kanemasa H, Motomura Y, Ishimura M, Koga Y, Tsujimura K, Hashiguchi T, Torisu H, Kira R, Kato T, Sakai Y*, Ohga S. Heterogeneity and mitochondrial vulnerability configure the divergent immunoreactivity of human induced microglia-like cells. *Clin Immunol* 2023; 255: 109756.

Ogata R, Watanabe K, Chong PF, Okamoto J, Sakemi Y, Nakashima T, Ohno T, Nomiyama H, Sonoda Y, Ichimiya Y, Inoue H, Ochiai M, Yamashita H, Sakai Y*, Ohga S. Divergent neurodevelopmental profiles of very-low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 2023; 95:233-240.
Ichimiya Y, Chong PF, Sonoda Y, Tocan V, Watanabe M, Torisu H, Kira R, Takahashi T, Kira JI, Isobe N, Sakai Y*, Ohga S. Long-lasting pain and somatosensory disturbances in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Eur J Pediatr* 2023; 182: 3175-3185.

2. 学会発表

米元耕輔、藤井史彦、平良遼志、チョンピンフィー、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

米元耕輔、藤井史彦、平良遼志、扇谷昌宏、奥園清香、チョンピンフィー、吉良龍太郎、加藤隆弘、酒井康成、大賀正一：ヒト誘導ミクログリアを用いた炎症性シグナルの解析。第 65 回日本小児神経学会学術集会，岡山，2023. 5. 25

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	感染症に関連した小児の急性脳症	福井次矢、他	今日の治療指針 2024	医学書院	東京	2024	1524-1525
高梨潤一	小児急性脳症	門脇孝、他	診療ガイドライン UP-TO-DATE.	メディカルレビュー社	東京	2024	1001-1004
高梨潤一	興奮毒性型脳症 (AESD) と MERS	宮寄治	小児画像診断の勘ドコロ NEO	メディカルレビュー社	東京	2023	48-50
高梨潤一	インフルエンザ脳症 (ANE, HSES)	宮寄治	小児画像診断の勘ドコロ NEO	メディカルレビュー社	東京	2023	45-47
高梨潤一	急性脳炎・脳症	高橋幸利	小児の治療指針	診断と治療社	東京	2023	759-768
高梨潤一	MRSの臨床応用	大場洋、高梨潤一、森壘	小児神経の画像診断	Gakken	東京	2024	146-159
高梨潤一	急性脳症・脳炎	大場洋、高梨潤一、森壘	小児神経の画像診断	Gakken	東京	2024	412-431
高梨潤一	髄鞘形成不全性白質ジストロフィー	大場洋、高梨潤一、森壘	小児神経の画像診断	Gakken	東京	2024	432-443
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	
水口雅.	脳炎・脳症.	加藤元博 (編)	小児科学レビュー-最新主要文献とガイドライン.	総合医学社	東京	2023	pp. 331-336

水口雅.	脳炎・脳症.	長谷川泰延, 加藤元博 (監修)	最新主要文献 とガイドライン でみる小児 科学レビュー2 023.	総合医学 社	東京	2023	pp. 56-61
杉山洋平	ホロカルボキシラ ーゼ合成酵素欠損 症	責任編集:奥 山虎之、中村 公俊、村山圭	先天代謝異常 症クリニカル ファイル	医学書出 版 株式 会社 診断 と治療社	東京	2024	136-139, 4 00
村山圭	ミトコンドリア 病、高乳酸血症 Expert Overview/ 特殊検査実施体制	責任編集:奥 山虎之、中村 公俊、村山圭	先天代謝異常 症クリニカル ファイル	医学書出 版 株式 会社 診断 と治療社	東京	2024	184-190, 4 98
市本景子	ミトコンドリア 病、高乳酸血症 ECHS1 異常症	責任編集:奥 山虎之、中村 公俊、村山圭	先天代謝異常 症クリニカル ファイル	医学書出 版 株式 会社 診断 と治療社	東京	2024	196-199, 4 16
志村優	ミトコンドリア 病、高乳酸血症 ミトコンドリア肝 症	責任編集:奥 山虎之、中村 公俊、村山圭	先天代謝異常 症クリニカル ファイル	医学書出 版 株式 会社 診断 と治療社	東京	2024	200-203, 4 17
奥村彰久	インフルエンザ脳 症およびCOVID-19 に伴う急性脳症の 診断・治療	菅谷憲夫	インフルエンザ 診療ガイド2 023-24	日本医事 新報社	東京	2023	149-156

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
Hiroshi Sakuma, Jun-ichi Takanashi, Hidehito Kondo, et al	Severe pediatric acute encephalopathy syndromes triggered by SARS-CoV-2	Front Neurosci	17	1085082	2023
Yukiko Kuroda, Mayumi Matsufuji, Yumi Enomoto, Hidetoshi Osaka, Jun-ichi Takanashi, et al.	A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy.	Am J Med Genet A	191	2245-2248	2023
Murofushi Y, Sakuma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi J.	Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: a national questionnaire-based survey.	Brain Dev	45	153-160	2023

Kodama K, Aoyama H, Murakami Y, Takanashi J,	A case of early-infantile onset, rapidly progressive leukoencephalopathy with calcifications and cysts caused by biallelic <i>SNO</i> <i>RD118</i> variants.	Radiol Case Rep	18	1217-1220	2023
Saito R, Murofushi Y, Kimura S, Yasukawa K, Murayama K, Takanashi J.	Multimodal MR imaging in acute exacerbation of methylmalonic academia	Radiol Case Rep	18	1010-1014	2023
Myojin S, Michihata N, Shoji K, Takanashi JI, et al.	Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i> hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan.	J Infect Chemother	29	610-614	2023
Takanashi J, Uetanishi H	Neuroimaging in acute infection-triggered encephalopathy syndromes.	Front Neurol	17	1235364	2023
Sano K, Miya F, Kato M, Omata T, Takanashi J.	Neurochemistry evaluated by magnetic resonance spectroscopy in a patient with <i>FBXO28</i> -related developmental and epileptic encephalopathy	Brain Dev	45	583-587	2023
Yasukohchi M, Omata T, Ochiai K, Sano K, Murofushi Y, Kimura S, Takakase N, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JI.	Factors influencing the development of infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion.	J Neurol Sci	457	122904	2024
Yamamoto A, Shomizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Kurosawa K, Sasaki M, Sato N, Osaka H, Takanashi J, Inoue K.	An open-label administration of bioavailable-form curcumin on patients with Pelizaeus-Merzbacher disease.	Pediatr Neurol	151	80-83	2024

Kasai M, Sakuma H, Abe Y, Kuki I, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Nishiyama M, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI; Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group.	Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study.	J Neurol Sci	457	122867	2024
高梨潤一	COVID-19関連脳症	小児科診療	87	319-323	2024
Arai Y, Okanishi T, Kanai S, Nakamura Y, Kawaguchi T, Ohta K, Maegaki Y	Risk Factors of Prehospital Emergency Care for Acute Encephalopathy in Children With Febrile Status Epilepticus.	Pediatr Neurol	147	95-100	2023
Arai Y, Okanishi T, Kanai S, Nakamura Y, Sunada H, Murakami H, Yamauchi K, Nomura H, Maegaki Y.	Prediction model for long-term seizure and developmental outcomes among children with infantile epileptic spasms syndrome.	Front Neurol.	14	10.3389/fneur.2023.1195252. eCollection 2023	2023
Oguri M, Okazaki T, Okanishi T, Nishiyama M, Kanai S, Yamada H, Ogino 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.	66	48-55	2023
Umeda M, Okanishi T, Ohta K, Murogami C, Maegaki Y.	Restricted Diffusion in the Bilateral Subcortical Motor Areas Associated with Status Epilepticus in an Infant with Kawasaki Disease.	Yonago Acta Med.	66	471-473	2023

Sakuma H, Takana shi JI, Muramatsu K, Kondo H, Shii hara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Na kazawa T, Omata T, Shimoda K, Ab e Y, Maegaki Y, Murayama K, Mur ofushi Y, Nagase H, Okumura A, S akai Y, Tada H, Mizuguchi M; Jap anese Pediatric Ne uro-COVID-19 Stu dy Group.	Severe pediatric acute en cephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2.	Front Neurosci.	17	10.3389/fnins .2023.108508 2. eCollection 2023.	2023
Hoshino A, Takah ashi N, Oka A, Mi zuguchi M.	Association of <i>IL6</i> and <i>IL 10</i> gene promotor polymor phisms with susceptibilit y to acute necrotizing en cephalopathy.	Frontiers in Ne	17	1231957	2023
安西真衣, 大澤麻 記, 水口雅.	Canadian Occupational Performance Measur eを用いた親子リハビリ テーション入園の評価.	The Japanese Journal of R ehabilitation Medicine	152-158	891721	2023
市本景子, 杉山洋 平, 志村 優, 田鹿牧 子, 伏見拓矢, 大竹 明, 岡崎康司, 村山 圭	Leigh脳症における尿中 2-メチル-2,3-ジヒドロ キシ酪酸の意義につい て.	日本先天代謝 異常学会雑誌	39	183	2023
Lenz, Dominic; M urayama, Kei et al.	Genetic landscape of pe diatric acute liver failure of indeterminate origin.	Hepatology	Not detemin ed	Not determined	2024
杉山洋平	【小児科学レビュー-最 新主要文献とガイドラ イン-】先先天代謝異常 代謝異常	小児科臨床	76巻4号	501-507	2023
杉山洋平、村山圭	【小児の治療指針】救急 場面における初期対応 先天代謝異常症が疑 われるとき	小児科診療	86巻春増刊 号	68-72	2023

小貫孝則、杉山洋平、田鹿牧子、市本景子、村山圭	当院で経験した5, 10一メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 欠損症の早期乳児発症例	日本マスキング学会誌	33巻1号	83-88	2023
海老原知博、村山圭	神経・筋 ミトコンドリア病	小児科診療	86巻春増刊号	808-810	2023
市本景子、村山圭	【小児の治療指針】消化器 急性肝不全(劇症肝不全)】	小児科診療	86巻春増刊号	676-678	2023
Ochiai S, Hayakawa I, Mutoh T, Abe Y.	Pediatric anti-neutral glycosphingolipid antibodies-positive encephalomyeloneuropathy presenting with prominent brain demyelination	Brain Dev	44	579-582	2023
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
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
Horino-Shimizu A, Moriyama K, Mori T, Kohyama K, Nishito Y, Sakuma H*	Lipocalin-2 production by astrocytes in response to high concentrations of glutamate.	Brain Res.	14	1815:	2023
Mori A, Kawano Y, Hara S, Numoto S, Kurahashi H, Okumura A	A nationwide survey of human metapneumovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan	Brain Dev	45(2)	110-116	2023
Sada J, Hirai J, Ohta K, Numoto S, Honma H, Mori N, Sakanashi D, Mikamo H, Okumura A.	Bacteremia Caused by <i>Klebsiella pneumoniae</i> in an Infant During the Course of Gastrointestinal Food Allergy	Infect Drug Resist	16	2647-2651	2023
Nakazawa M, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Shimizu T, Okumura A.	A nationwide survey of adenovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan.	Brain Dev	46	10-17	2024

Hanafusa H, Yamaguchi H, Kondo H, Nagasaka M, Juean Ye M, Oikawa S, Tokumoto S, Tomioka K, Nishiyama M, Morisada N, Matsuo M, Nozu K, Nagase H.	Dravet syndrome and hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome associated with an intronic deletion of SCN1A.	Brain Dev.	45	317-323.	2023
Nagase H, Yamaguchi H, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, Nishiyama M, Nozu K, Maruyama A	Timing of therapeutic interventions against infection-triggered encephalopathy syndrome: a scoping review of the pediatric literature.	Front Neurosci.	17	1150868	2023
Hongo H, Nishiyama M, Ueda T, Ishida Y, Kasai M, Tanaka R, Nagase H, Maruyama A	Comparison of neurological manifestation in children with and without coronavirus 2019 experiencing seizures with fever.	Epilepsy Behav Rep.	24	100625	2023
Ogata R, Watanabe K, Chong PF, Okamoto J, Sakemi Y, Nakashima T, Ohno T, Nomiya H, Sonoda Y, Ichimiya Y, Inoue H, Ochiai M, Yamashita H, Sakai Y*, Ohga S	Divergent neurodevelopmental profiles of very-low-birth-weight infants	Pediatr Res	95	233-240	2024
Yonemoto K, Fujii F, Taira R, Ohgizumi M, Eguchi K, Okuzono S, Ichimiya Y, Sonoda Y, Chong PF, Gotlib I H, Kanemasa H, Motomura Y, Ishimura M, Koga Y, Tsujimura K, Hashiguchi T, Torisu H, Kira R, Kato T A, Sakai Y*, Ohga S	Heterogeneity and mitochondrial vulnerability confound the divergent immunoreactivity of human induced microglia-like cells	Clin Immunol	255	3175-3185	2023

Ichimiya Y, Chong PF, Sonoda Y, Toman V, Watanabe M, Torisu H, Kira R, Takahashi T, Klein JJ, Isobe N, Sakai Y*, Ohga S	Long-lasting pain and somatosensory disturbances in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease	<i>Eur J Pediatr</i>	182	3175-3185	2023
---	---	----------------------	-----	-----------	------

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 5 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)	☒	☐	☒	東京女子医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年 3月 26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 中島 廣光

次の職員の令和5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)	☒	☐	☒	鳥取大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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。

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 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)	☒ ☐	☒	東京大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 順天堂大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 代田 浩之

次の職員の令和5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) 難治性疾患診断・治療学・教授

(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)	☒	☐	☒	埼玉医科大学 (中央審査)	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 5 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)	☒	☐	☒	国立成育医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 4 月 15 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益財団法人東京都医学総合研究所

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 田中 啓二

次の職員の令和5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)	☒	☐	☒	東京都医学総合研究所	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 4 月 6 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

次の職員の令和5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)	☒	☐	☒	愛知医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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)	☒	☐	☒	国立大学法人神戸大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 3 月 31 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 5 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 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)	☒ ☐	☒	九州大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。