

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

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

令和3年度～令和5年度 総合研究報告書

研究代表者 高梨 潤一

令和6年（2024）年 5月

目次

I. 総合研究報告

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	-----	1
-----------------------------------	-------	---

高梨 潤一

(資料 1) 小児急性脳症診療ガイドライン 2023CQ1

(資料 2) COVID-19 関連脳症論文表紙

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	9
--------------------	-------	---

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

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

急性脳症の診療の向上を目指し、早期診断・最適治療・ガイドライン策定のための研究を進めた。「小児急性脳症診療ガイドライン2023」を令和5年1月に発刊し、CQとして脳平温療法の実施を推奨した。また、小児急性脳症診療ガイドライン2016利用状況の全国施設調査を施行し、公表・論文化した。第3回小児急性脳症疫学調査を令和5年から開始し、COVID-19に伴う脳症疫学の変化を調査した。次回ガイドライン改定の基盤資料となす。

急性脳症を含む有熱性けいれん重積状態を対象としたレジストリに年間約150例（急性脳症の最終診断・約35例）が登録され、脳症症候群に対する治療効果について検討を実施した。

けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD），難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）の早期診断、早期治療に向けた研究を推進した。

COVID-19関連脳症の調査を2回実施し、サイトカインストーム型（HSES，AFCE）の頻度が高く、予後不良である可能性を示した。

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）
石井 敦士（国際医療福祉大学・福岡保健医療学部・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

研究全体として以下を目的とした。「小児急性脳症診療ガイドライン 2023」を発刊し、標準的な診断・治療・管理方法を広く医療従事者に提供する。急性脳症レジストリ整備、症例蓄積により、各脳症症候群の病態・診断・治療研究を推進する。急性脳症に関する全国疫学調査を実施し、次回 GL 改定の基盤データとする。COVID-19 関連小児急性脳症に関する調査を実施することで、迅速な実態把握をする。研究成果を研究班ホームページに掲載、プレスリリースすることで医療関係者、患者・国民への普及啓発する。3 年間での具体的な目標を下記に示す。

a. 小児急性脳症診療ガイドライン改訂版

（2023）の発行：令和5年度に小児急性脳症の診断・治療の指針となる「小児急性脳症診療ガイドライン 2016」の改定版を発行

する（全員）。

- b. **共同研究システムの整備**：急性脳症の研究は日本が世界を断然リードしているが、海外からの情報が少ないこともありいまだ良質なエビデンスに乏しい。治療効果について良質なエビデンスを得るための共同研究システム（急性脳症レジストリー研究）を整備する（永瀬）。
- c. **けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）について**：AESD 発症に関与する遺伝素因を解明（水口）する。AESD 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、発症早期の二者の判別法を開発する（前垣）。軽症興奮毒性型脳症（MEEX）の臨床像を明らかにする（高梨）。
- d. **難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）について**：AERRPS の最適治療を確定する。日本の 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作成に参加し策定する（水口）。
- e. **個別の脳症症候群の病像・病態解明**：COVID-19 関連脳症の疫学調査、腸管出血性大腸菌感染症関連脳症の DPC データ解析を進める。パレコウイルスなどウイルス性脳炎脳症の実態を調査し、軽症興奮毒性型急性脳症（MEEX）の臨床像・病態を解明する。急性脳症症候群各々の病態・臨床・画像・治療研究を推進する。急性脳症、特に急性壊死性脳症の家系例の臨床と遺伝を検討する。

B. 研究方法

- a. **小児急性脳症診療ガイドライン改訂版（2023）の発行**：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。Minds 2020 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。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。

第3回小児急性脳症全国疫学調査：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）を郵送した。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, AFCE, AERRPS/FIRES, 分類不能）の人数を収集し、二次調査協力の可否を合わせて調査した。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。

- b. **共同研究システムの整備**：神戸大学小児科を主幹施設とする脳症レジストリー（FACE レジストリー）に有熱性けいれん重積（急性脳症を含む）症例登録を 10 施設が参加し実施した（永瀬）。
- c. **AESD について**：AESD に関しては診断・治療（永瀬、前垣、高梨）、MRI/MRS（高梨）、脳波（奥村、前垣）につき研究を継続した。
- d. **AERRPS について**：NORSE/FIRES の診療研究に関わる医師・研究者が国際的な専門家パネルを結成し、水口がその一員として参加、Delphi 法を用いてエキスパートコンセンサスガイドラインを作成した。
- e. **個別の脳症症候群の病像・病態解明**：2022 年 10 月までの COVID-19 関連神経症状を、小児神経学会を中心にアンケート調査した（佐久間・高梨）。脳症症候群、ウイルス性脳炎（阿部、奥村）の疫学・臨床像、画像所見について調査を進めた。遺伝子解析研究（水口）を継続している。

（倫理面への配慮）

各研究は倫理委員会の承認を得て、必要に応じて書面での同意取得・オプトアウトを行い実施された。

C. 研究結果

- a. **小児急性脳症診療ガイドライン改訂版の発**

行：「小児急性脳症診療ガイドライン

2023」を令和5年1月に発刊し、日本小児神経学会の承認を得た。CQは「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？」の1件とした。令和5年6月に日本小児神経学会ホームページに公開した。

第3回小児急性脳症全国疫学調査：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。

- b. **共同研究システムの整備**：神戸大学小児科を主幹とするFACEレジストリーに年間約150例（急性脳症の最終診断・約35例）が登録されている。令和4年度の検討では、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、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。令和5年度の検討ではデータ固定された急性脳症102例の臨床像検討し、過去の全国調査と比較して、異同を明らかにした（永瀬）。
- すなわち、病原体ではSARS-CoV2が最多であり、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、体温管理療法は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ともに全国調査と比較して少なかった。
- c. **AESDについて**：AESD早期診断スコアの精度比較（永瀬）、発症早期の非けいれん性発作がAESD発症に関連する（永瀬）こと、CDF-15高値が予後不良因子であること（永瀬）を報告した。熱性けいれん重積に対する体温管理療法を含むプロトコル導入によ

り転帰不良例（AESDを含む脳症発症）の減少を報告（永瀬）した。AESDと熱性けいれん重積の発症48時間以内の脳波所見から、速波や紡錘波の消失および高頻度の徐波の出現がAESDで有意に高率であり鑑別に有用（奥村）であることを報告した。また、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された（前垣）。AESDの早期画像診断に益するArterial spin labelling (ASL)を含む最新情報を論文報告（高梨）した。AESDの後方視的検討から、ステロイドパルス療法の非有効性を論文投稿中である。GWASデータ解析により、HLA class IIのHLA-DPB1*04:01:01がAESD発症に防御的な関連を示す（水口）、*IL-1B*遺伝子多型（rs16944）がAESD低リスクと関連すること（水口）を論文発表した。

- d. **AERRPSについて**：デキサメタゾン髄腔内注射がけいれん重積期間を短縮することを報告（佐久間）した。AERRPSを含む概念であるNORSE (new onset refractory status epilepticus)の国際コンソーシアムに参加しコンセンサスガイドラインを論文発表した（水口）。FACEレジストリー登録症例の前方視的検討を含め、病態解析・治療研究を継続した（永瀬）。
- e. **個別の脳症症候群の病像・病態解明**：COVID-19関連症例調査を日本小児神経学会の共同研究支援を得て2回に分けて実施し、2022年10月31日までに103名の脳症患者が報告された。18名がサイトカインストーム型（HSES8名、AFCE6名、ANE4名）であり、うち11名が死亡したことをJ Neurol Sciに発表、プレスリリースし広く情報発信した（佐久間・高梨）。
- ウイルス性脳炎脳症に関しては、ヒトパレコウイルス3型脳炎脳症（阿部）、ヒトメタニューモウイルス関連脳症、アデノウイルス関連脳症の全国調査を報告（奥村）した。腸管出血性大腸菌感染症関連脳症の発症要因をDPCデータから解明しを論文報告（高梨）した。

軽症興奮毒性型急性脳症 (MEEX) 20 症例を後方視的に解析し、臨床像・脳病態を明らかにした (高梨)。代謝性脳症に関しては、ECHS1 欠損症に対するバリン制限治療、メープルシロップ脳症でのドミノ肝移植、代謝性脳症の病因・臨床像について現時点での最新情報を論文報告 (村山) した。ANE に関する遺伝解析では、RANBP2 遺伝子変異に起因する再発性 ANE の初報告 (水口、阿部)、IL6 と IL10 遺伝子多型が ANE 発症リスクと相関する (水口) ことを明らかにした。

D. 考察

- a. **小児急性脳症診療ガイドライン改訂版の発行**：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。
第 3 回小児急性脳症全国疫学調査：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。
- b. **共同研究システムの整備**：脳症レジストリ研究により、前方視観察研究ベースで AESD 発症予測スコアの validation、脳平温療法などの各種治療法の有効性などが明らかになる基盤が整った。重要臨床課題となっている、AESD に対するステロイドパルス療法の有効性の解明が望まれる。
- c. **AESD について**：小児急性脳症診療ガイドライン 2023 の CQ1 で脳平温療法が推奨された。今後、AESD 予後改善が期待される。レジストリ研究を基盤に AESD の早期診断・治療法の確立を目指し検討を進める。脳波、MRI/MRS、臨床診断スコアを用い AESD の早

期診断の可能性が高まった。

- d. **AERRPS について**：AERRPS (FIRES) 診療国際ガイドラインの研究成果は、重症・難治性の急性脳症の今後の治療の開発研究や新しい指針の普及活動において活用される。
- e. **個別の脳症症候群の病像・病態解明**：COVID-19 関連急性脳症の調査結果は診断や治療を検討するための基礎的な資料となる。COVID-19 に対して確立した疫学調査体制を維持することで新たな COVID-19 感染増加、ないし新規感染症による脳症発生に速やかに対応可能である。
専門家のほとんどいない代謝性脳症のガイドラインをまとめることにより、診療の均質化が図られる。各種疾患で早期に適切な生化学検査や遺伝学的検査がおこなわれることで治療法のある疾患の診断に結び付けうる。
小児急性脳症診療ガイドライン 2023 に記載された推奨による予後の変化に着目することで、有効性を検証しうる。
ANE 関連遺伝子の研究成果は、重症・難治性の急性脳症の今後の治療の開発研究や新しい指針の普及活動において活用される。

E. 結論

小児急性脳症診療の向上を目的として、急性脳症ガイドライン策定、急性脳症全般に関する研究、AESD、AERRPS、その他の急性脳症に関する研究を進め。有用な知見を得た。

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. Severe pediatric

- acute encephalopathy syndromes triggered by SARS-CoV-2. *Front Neurosci* 2023; 17:1085082. doi: 10.3389/fnins.2023.1085082
2. 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
 3. 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.
 4. Takanashi J, Uetani H. Neuroimaging in acute infection-triggered encephalopathy syndromes. *Front Neurisci* 2023; 10 August 2023, 1235364. doi: 10.3389/fnins.2023.1235364.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 高梨潤一. COVID-19 関連脳症. 小児科診療 2024; 87: 319-323.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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・脳症のとらえ方と治療戦略. 小児急性脳炎・脳症のとらえ方と治療戦略. 前垣義弘:監修. 中山書店 2022; 124-133.
 13. 高梨潤一. 頭部画像検査. 小児急性脳炎・脳症のとらえ方と治療戦略. 小児急性脳炎・脳症のとらえ方と治療戦略. 前垣義弘:監修. 中山書店 2022; 43-49.
 14. 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.
 15. Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev.* 2021; 43: 2-31.
 16. Nishida H, Kohyama K, Matsuoka T, Kumada S, Takanashi J, Okumura A, Horino A, Moriyaka K, Sakuma H. Evaluation of diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis in

Japanese children. Neurology 2021; 96: e2070-2077.

17. Okada T, Fujita Y, Imataka G, Takase N, Tada H, Sakuma H, Takanashi J. Increased cytokines/chemokines and hyponatremia as a possible cause of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with acute focal bacterial nephritis. Brain Dev 2022; 44: 35-40.
 18. 高梨潤一. けいれん重積型（二相性）急性脳症 up to date. 日本小児科学会雑誌 2021; 125 (1): 1-10
 19. 高梨潤一. 小児神経疾患における Proton MR spectroscopy (MRS) の有用性. CI 研究 2021; 42: 139-145
 20. 高梨潤一. 小児急性脳症の臨床・画像最新情報. 日本小児放射線学会雑誌. 2022; 38: 35-43.
2. 学会発表
 1. 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.
 2. 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
 3. 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術集会. 2023. 5. 27.
 4. 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術集会. 2023. 5. 25.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 高梨潤一：小児急性脳症の臨床・画像最新情報. 第 57 回日本小児放射線学会. 2021. 6. 12.
 10. 高梨潤一：小児 MRI 画像診断の基礎と応用. 第 37 回日本小児神経学会北海道地方会. 2021. 10. 30

11. 高梨潤一：小児急性脳症の臨床・画像最新情報. 第 57 回日本小児放射線学会. 2021. 6. 12.
12. 高梨潤一：小児 MRI 画像診断の基礎と応用. 第 37 回日本小児神経学会北海道地方会. 2021. 10. 30

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

第1章 ▶ クリニカルクエスション

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)の体温管理療法の、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



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 Yazakokarinata, 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, Chibaken 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.akihi@mail.aichi-med-u.ac.jp (A. Okumura), bradev@m.u-tokyo.ac.jp (M. Mizuguchi), jtaka@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/>).

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	小児急性脳症診療ガイドライン2016	門脇孝、小室一誠、宮地良樹	日常診療に活かす 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2022-2023	メディカルレビュー社	東京	2022	974-977
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
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	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、森壱	小児神経の画像診断	Gakken	東京	2024	432-443
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
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
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	
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	1-197
水口雅	[神経・筋疾患]急性脳症.	水口雅、山形崇倫 (編)	クリニカルガイド小児科	南山堂	東京	2021	813-817
山内秀雄, 市山高志, 大澤麻木子, 勝沼俊雄, 高橋孝夫, 新島新一, 永井理三郎, 水口雅, 吉川秀人.	小児の急性脳症.		改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル, 第2集	日本医薬情報センター	東京	2022	153-175

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
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2023.	総合医学社	東京	2023	pp. 56-61
志村 優 村山 圭	疾患 3 先天代謝異常	水口 雅 山形 崇倫	クリニカルガイド 小児科 専門医の診断・治療	南山堂	東京	2021	382-389
村山 圭	各論◇治療 5 ミトコンドリア病	日本小児集中治療研究会	小児救急・ICUピックアップ5内分・代謝救急疾患	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2021	161-167
村山圭 伏見拓矢 杉山洋平	II. 先天代謝異常 10. 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
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, 498
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, 416
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, 400
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, 417

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
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2023-24	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
Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, Takanashi JI, Murayama K, Yamagata T, Yamanouchi H, Fukuda T, Maegaki Y.	Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood.	Brain Dev	43	2-31	2021
Nishida H, Kohyama K, Matsuoka T, Kuwamura S, Takanashi J, Okumura A, Horino A, Moriyaka K, Sakuma H.	Evaluation of diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis in Japanese children.	Neurology	96	e2070-2077	2021
高梨 潤一	けいれん重積型（二相性）急性脳症 up to date	日本小児科学会雑誌	125	1-10	2021
高梨 潤一	小児神経疾患におけるProton MR spectroscopy (MRS)の有用性.	CI研究	42	139-145	2021

So H, Ohashi T, Yamagishi S, Mori H, Takanashi J	A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocypathy associated with Epstein-Barr virus reactivation.	Clin Exp Neurol Immunol	13	106-110	2021
Okada T, Fujita Y, Imataka G, Takase N, Tada H, Sakuma H, Takanashi J.	Increased cytokines/chemokines and hyponatremia as a possible cause of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with acute focal bacterial nephritis	Brain Dev	44	35-40	2022
Sakata Y, Sano K, Aoki S, Saitsu H, Takanashi J.	Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with SPTAN1-related developmental and epileptic encephalopathy.	Brain Dev	44	415-420	2022
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
Sasaki Yusuke, Fujimori Makoto, Hirose Shoko, Hamada Hiroomichi, 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 Emari, Terada Kaname, Yasukawa Kumi, Takanashi Jun-ichi, Kobayashi Emiko	Fosphenytoin dosing regimen including optimal timing for the measurement of serum phenytoin concentration in pediatric patients	Brain & Development	44	725-731	2022
So Hayato†, Ohashi Takashi, Yamagishi Sae, Mori Harushi, Takanashi Jun-ichi	Case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocypathy associated with Epstein-Barr virus reactivation.	Clin Exp Neurol Immunol	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

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
Sakuma Hiroshi, Takanashi Jun-ichi, Muramatsu Kazuhiro, Koeda Hidehito, 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	10.3389/fnins.2023.1085082. eCollection 2023.	2023

Myojin shota, Michihiro, Hata Nobuaki, Shoji Kensuke, Takanashi Jun-ichi, Matsui Hiromi, Fushimi Kiyohide, Miyairi Isao, Yasunaga Hideo	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	Journal of Infection and Chemotherapy	29(6)	610-614	2023
Saito Riho, Murofushi Yuka, Kimura Shingo, 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 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 <i>SNORD118</i> variants	Radiology case reports	18(2023)	1217-1220	2023
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, Hitoshi Osaka, Jun-ichi Takanashi, et al.	A de novo U2AF2 heterozygous variant associated with hypomyelinating leukodystrophy.	Am J Med Genet	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>SNORD118</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 acidemia	Radiol Case Rep	18	1010-1014	2023
Takanashi J, Uetani H	Neuroimaging in acute infection-triggered encephalopathy syndromes.	Front Neurosci	17	1235364	2023

Sano K, Miya F, Kato M, Omata T, Takanashi J.	Neurochemistry evaluated by magnetic resonance spectroscopy in a patient with <i>FOXO2</i> -related developmental and epileptic encephalopathy	Brain Dev	45	583-587	2023
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	457	122904	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	SJ Neurol Sci	457	122867	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
高梨潤一	COVID-19関連脳症	小児科診療	87	319-323	2024
Maeda M, Okanishi T, Miyamoto Y, Hayashida T, Kawaguchi T, Kanai S, Saito Y, Maegaki Y.	Predicting the Onset of Acute Encephalopathy With Biphasic Seizures and Late Reduced Diffusion by Using Early Laboratory Data.	Front Neurol.	Nov 1;12:730535.	doi: 10.3389/fneur.2021.730535. eCollection 2021.	2021
Miyamoto Y, Okanishi T, Maeda M, Kawaguchi T, Kanai S, Saito Y, Maegaki Y.	Involuntary movements as a prognostic factor for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Brain Dev.	44 (2)	122-30	2022

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
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, Noma 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, 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	66	48-55	2023
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	66	471-473	2023
Ohashi E, Hayakawa I, Murofushi Y, Kawachi M, Suzuki-Muramoto S, Abe Y, Yoshida M, Kono N, Kosaki R, Hoshino A, Mizuguchi M, Kubota M.	Recurrent acute necrotizing encephalopathy in a boy with RANBP2 mutation and thermolabile CPT2 variant: The first case of ANE1 in Japan.	Brain and Development	43(8)	873-878	2021

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Tanaka T, Mizuguchi M.	RANBP2 mutation causing autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy attenuates its interaction with COX11.	Neuroscience Letters	763	136173	2021
Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Fukushima S, Mizuguchi M, Saijo M.	Virulence of herpes simplex virus 1 harbouring a UAG stop codon between the first and second initiation codon in the thymidine kinase gene.	Japanese Journal of Infectious Diseases	in press		2022
Kasai M, Omae Y, Kawai Y, Shibata A, Hoshino A, Mizuguchi M, Tokunaga K.	GWAS identifies candidate susceptibility loci and microRNA biomarkers for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion.	Scientific Reports	12	1332	2022
水口 雅	[私の治療]急性弛緩性脊髄炎.	日本医事新報	5060	49	2021
Mori T, Kakimoto Y, Takenaka S, Shimoda K, Sato A, Okawa A, Takahashi Y, Mizuguchi M.	Early rituximab therapy for paraneoplastic opsoclonus-mycoclonus 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, Fukushima 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 P, HA, Fujii H, Harada S, Fukushima S, Oka A, Mizuguchi M, Sainjo 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, Taraschenko O, Dilella R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International League Against Epilepsy (ILAE) ORSE 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, Taraschenko O, Dilella R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International League Against Epilepsy (ILAE) ORSE 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
Hoshino A, Takahashi N, Oka A, Mizuguchi M.	Association of <i>IL6</i> and <i>IL10</i> gene promoter polymorphisms with susceptibility to acute necrotizing encephalopathy.	Frontiers in Neuroscience	17	1231957	2023

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	152-158	891721	2023
杉山 洋平 村山 圭	糖尿病・内分泌代謝科	先天代謝異常症のガイドライン	53巻4号	459 - 464	2021
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
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
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-】先天代謝異常 先天代謝異常	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-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 リーニング学会誌	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
Lenz, Dominic; Murayama, Kei et al.	Genetic landscape of pediatric acute liver failure of indeterminate origin.	Hepatology	Not determined	Not determined	2024

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
Ochiai S, Hayakawa I, Mutoh T, Abe Y.	Pediatric anti-neutral glycosphingolipid antibodies-positive encephalomyeloradiculoneuropathy 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
Nosadini M, Eyre M, Sakuma H, Dalmau J, Dale RC, *Lim M, et al.	Use and Safety of Immunotherapy: Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis.	JAMA Neurol.	78	1333-1344.	2021
Nosadini M, Thomas T, Sakuma H, Dalmau J, Lim M, *Dale RC, et al.	International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.	8	e1052	2021
Horino A, *Kuki I, Inoue T, Kawawaki H, Shiomi M, *Sakuma H, et al.	Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome.	Ann Clin Transl Neurol.	8	645-655	2021
Yamanaka G, Takamatsu T, Sakuma H, Yoshimoto T, Kato M, Kawashima H, et al.	Interleukin-1 β in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy.	J Neuroimmunol.	352	577475	2021
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
Kohyama K, Nishida H, Kaneko K, Misut 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
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
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, Nishihito Y, Sakuma H*	Lipocalin-2 production by astrocytes in response to high concentrations of glutamate.	Brain Res.	14	1815:	2023
Okumura A, Muto T, Nakamura N, Mae suda Y, Kodama S.	A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children.	Pediatr Int	63(1)	102-103	2021
Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S, Morioka I.	Auditory brainstem response in preterm infants with bilirubin encephalopathy.	Early Hum Dev.	154	105319	2021

Okumura A, Kitai Y, Arai H.	Magnetic resonance imaging abnormalities during the neonatal period in preterm infants with bilirubin encephalopathy.	Pediatr Neonatol.	62(5)	567-568	2021
Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H.	Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated antibiotics in patients with epilepsy prescribed valproate.	Epilepsy Behav.	117	107883	2021
Okumura A, Kitai Y, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kurokawa S, Morioka I.	Magnetic Resonance Imaging Findings in Preterm Infants With Bilirubin Encephalopathy Beyond Three Years Corrected Age.	Pediatr Neurol.	121	56-58	2021
Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H.	Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate.	Epilepsy Behav.	122	108220	2021
Numoto S, Kurahashi H, Sato A, Kubota M, Shiihara T, Okano T, Tanaka R, Kuroki I, Fukuyama T, Kashiwagi M, Ikeno M, Kubota K, Akasaka M, Mimaki M, Okumura A.	Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex.	Orphanet J Rare Dis.	16(1)	5	2021
Banno F, Shibata S, Hasegawa M, Matsunaka S, Okumura A.	Acute flaccid myelitis presumably caused by coxsackievirus A10.	Pediatr Int.	63(1)	104-105	2021
Chong PF, Torisu H, Yasumoto S, Okumura A, Mori H, Satoh T, Kimura J, Ohgaki S, Tanaka-Taya K, Kira R.	Clinical and electrophysiological features of acute flaccid myelitis: A national cohort study.	Clin Neurophysiol.	132(10)	2456-2463	2021
Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Numoto S, Kodama S, Miyamoto R, Hayakawa T, Mori H, Iwayama H, Kurahashi H, Aigata H, Okumura A.	Usefulness of Q-Probe PCR in Detecting Macrolide-Resistant Mycoplasma pneumoniae Infection in Children	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, Tsuchi 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, Dooyu 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, Masakado 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
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, Ota K, Numoto S, Honma H, Mori N, Sakamashi D, Mikamo H, Okumura A.	Bacteremia Caused by <i>Klebsiella pneumoniae</i> Found in a Newborn Infant During the Course of Gastrointestinal Food Allergy	Infect Drug Resist	16	2647-2651	2023
Nakazawa M, Abe S, Ikeno M, Shimada T, Shimizu T, Okumura A.	A nationwide survey of adenovirus-associated encephalitis/ encephalopathy in Japan.	Brain Dev	46	10–17	2024
Ishida Y, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Takeda H, Tokumoto S, Toyoshima D, Maruyama A, Seino Y, Aoki K, Nozu K, Kurosawa H, Tanaka R, Iijima K, Nagase H.	Early steroid pulse therapy for children with suspected acute encephalopathy: An observational study.	Medicine (Baltimore)	30;100(30)	e26660	2021
Yamaguchi H, Nishiyama M, Tomioka K, Hongo H, Tokumoto S, Ishida Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Nagase H.	Growth and differentiation factor-15 as a potential prognostic biomarker for status-epilepticus-associated-with-febrile convulsions: A pilot study.	Brain Dev.	44(3)	210-220	2022
Tokumoto S, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Ishida Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H.	Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children.	BMC Neurol.	22(1)	77	2022
Hanafusa H, Yamaguchi H, Kondo H, Nagasaka M, Juan Y, 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
Epi25 Collaborative	Sub-genic intolerance, ClinVar, and the epilepsies: A whole-exome sequencing study of 29,165 individuals.	American journal of human genetics	108 (6)	965-982	2021
Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishikawa A, Honda R, Ikenaga A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y	Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan.	Epileptic Disorders	23 (4)	579-589	2021
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
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.	23(1)	7	2023

Tomioka K, Nishiya ma M, Nagase H, Is hida Y, Tanaka T, T okumoto S, Yamaguc hi H, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Aoki K, Seino Y, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Iiji ma K.	Corrigendum to: "Detailed c linical course of fatal acute encephalopathy in children" [Brain Dev. 41(8) (2019) 6 91-698].	Brain Dev.	44	771-772.	2022
Okuzono S, Sakai Y, et al.	Shank3a/b isoforms regulate the susceptibility to seizur es and thalamocortical deve lopment in the early postna tal period of mice	Neurosci Res		10.1016/j.neure s.2023.03.001	2023
Inoue Y, Hamano S I, Hayashi M, Saku ma H, Hirose S, Ish ii A, Honda R, Iked a A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobay ashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Sait o A, Shiraishi H, Sh irozu H, Saito T, Su gano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fu kuyama T, Kuki I	Burden of seizures and co morbidity in patients with epilepsy: a survey based o n the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Regist ry in Japan.	Epileptic Disord	24 (1)	82-94	2021
Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Non oyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S	The effectiveness of intrave nous benzodiazepine for sta tus epilepticus in Dravet sy ndrome.	Brain Dev.	44(5)	319-328	2022
Yonemoto K, Fujii F, Taira R, Ohgidani M, Eguchi K, Okuze ono S, Ichimiya Y, Sonoda Y, Chong P F, Goto H, Kanemas a H, Motomura Y, I shimura M, Koga Y, Tsujimura K, Hashi guchi T, Torisu H, Kira R, Kato TA, Sa kai Y*, Ohga S	Heterogeneity and mitochon drial vulnerability configurat ion of the divergent immunoreac tivity of human induced mi croglia-like cells	Clin Immunol	255	3175-3185	2023

Ichimiya Y, Chong PF, Sonoda Y, Tachibana V, Watanabe M, Tachibana 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	<i>Eur J Pediatr</i>	182	3175-3185	2023
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*	Divergent neurodevelopmental profiles of very-low-birth-weight infants	<i>Pediatr Res</i>	95	233-240	2024