

良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備に関する研究

研究分担者 永瀬 裕朗 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学 特命教授

研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

I. 後方視的研究では既存のデータベースと診療録を用いて検討する。

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

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

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

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

（倫理面への配慮）

後方視的研究については神戸大学及び参加施設の、レジストリ研究については神戸大学の倫理委員会で承認を受けた。いずれも診療録情報と余剰検体のみを扱う研究であり、研究対象者に対する不利益、危険性はない。また個人を特定できる情報は削除されたデータベースを用いるため、研究対象者への個別での同意取得は必要としない。研究内容についてはホームページで公開され、研究への情報提供拒否の機会を与えている。

C. 研究結果

I.

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

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

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

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

II.

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

D. 考察

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

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

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

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

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

2. 学会発表

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

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

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

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

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

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

有熱時けいれん/意識障害の発症 6 時間以内のサイトカインによる予後予測 血清 IL-1RA,IL-10 の可能性. 富岡 和美, 西山 将広, 山口 宏, 石田 悠介, 徳元 翔一, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 服部 有香, 親里 嘉展, 中川 卓, 高見 勇一, 多田 弘子, 佐久間 啓, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

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

第123回日本小児科学会 神戸 2020.8.21-23

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし