

急性脳症診療ガイドラインの策定・改訂に関する研究

研究代表者 水口 雅 東京大学 大学院医学系研究科 発達医科学 教授

研究要旨

「小児急性脳症診療ガイドライン」初版は2016年に発行された。急性脳症全般に関する世界で唯一の診療ガイドラインであるが、日本語で書かれており、海外の臨床医・研究者は利用できない。そこで、国際的な議論と共同研究に資するため、英訳版を作成し、論文として今年度、刊行した。また初版発行以降の研究の進歩や新規薬剤の導入を踏まえた改訂も必要となってきた。来年度中の改訂版発行を目指して、内容の修正や追加など、改訂作業を進めた。

研究分担者

前垣 義弘 (鳥取大学医学部神経小児科教授)
星野 愛 (東京大学大学院医学系研究科発達医科学助教)
山内 秀雄 (埼玉医科大学医学部小児科教授)
高梨 潤一 (東京女子医科大学八千代医療センター小児科教授)
山形 崇倫 (自治医科大学医学部小児科教授)
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小児科教授)
永瀬 裕朗 (神戸大学医学部小児科特命教授)
石井 敦士 (福岡大学医学部小児科准教授)
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)

A. 研究目的

厚生労働科学研究（難治性疾患政策研究）急性脳症研究班は、前期（2015～2017年度）中の成果として、「小児急性脳症診療ガイドライン2016」（監修・日本小児神経学会）を2016年8月に発行した。本ガイドラインは全ての病原による感染症に続発する急性脳症を対象としており、これまで世界で唯一のガイドラインである。前半部（第1章～第3章）は急性脳症全体に関する総論を、後半部（第4章～第7章）は急性脳症のそれぞれの症候群に関する各論を記載した。

しかし本ガイドラインは日本語で記載されているため、海外の臨床医や研究者には読めなかった。世界をリードする日本の急性脳症研究の成果を広く世界に紹介し、国際的な議論や共同研究を

通じてその内容を向上させるには、ガイドラインの英訳版が必要と考えられた。このため、今年度（2020年度）中に英訳版を刊行することが第一の目標となった。

またガイドライン刊行以来、すでに4年以上の年月が経過した。この間、難治性で予後不良な症候群に対する新しい治療が海外で複数、提案された。難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS/FIRES)に対するIL-1受容体拮抗薬Anakinra、急性壊死性脳症(ANE)に対するIL-6受容体拮抗薬tocilizmabなどである。また国内ではけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)に対するtarget temperature management (TTM)の研究が進捗し、患者レジストリの体制も構築され始めた。これらの進歩を反映した形で、ガイドラインの改訂版を発行する必要性も強まってきた。初版発行から5年後となる2021年度中に改訂版を刊行することが第二の目標となった。

B. 研究方法

2017年度に日本小児神経学会の小児急性脳症診療ガイドライン改訂委員会が発足した。

表 ガイドライン改訂委員会メンバー表

氏名	所属
水口 雅 (旧・委員長)	東京大学発達医科学
高梨 潤一 (新・委員長)	東京女子医科大学八千代医療センター小児科
奥村 彰久	愛知医科大学小児科
山内 秀雄	埼玉医科大学小児科
佐久間 啓	東京都医学総合研究所
後藤 知英	神奈川県立こども医療センター神経内科

山形 崇倫	自治医科大学小児科
今高 城治	獨協医科大学小児科
村山 圭	千葉県こども病院代謝科
永瀬 裕朗 (2020年加入)	神戸大学小児科

1. ガイドラインの英訳

2017年度委員会で英訳版刊行の方針が決定され、2018年度まで、総論を主に委員長（水口）が訳した。2019年度には各論を各章の執筆者が分担して翻訳した。2020年度に原稿を取りまとめて投稿、刊行した。

2. ガイドラインの改訂

2019年度委員会で今回の改訂は小幅な改訂にとどめ、CQや各章の執筆者は初版（2016年）と同じとすることを決めた。2020年度委員会（同年8月）でスケジュールを決め、9～10月に文献検索を行い、11～12月に推奨・解説文の改訂箇所や追加する文献を各委員がまとめた。2021年2～3月に各章の推奨・解説文を執筆した。なお2021年初め、委員長は水口から高梨に交代した。

（倫理面への配慮）

ガイドライン改訂に向けたエビデンス収集のための調査・研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部の倫理委員会の承認（No. 11585）を得てから実施した。ガイドライン改訂に関わる全委員はCOI自己申告書を日本小児神経学会理事長に提出した。

C. 研究結果

1. ガイドラインの英訳

英訳されたガイドラインは下記のとおりである。2020年8月にオンライン掲載され、2021年1月に論文として出版された。

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 and Development* 2021 Jan;43(1):2-31. doi: 10.1016/j.braindev.2020.08.001. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32829972

2. ガイドラインの改訂

2019年内に、改訂版ガイドラインの改訂方針の大筋が固まり、「脳低温・平温療法」の章については近年得られたTTMを盛り込んで大幅に書き直すこととなり、今高城治（初版から参加）に加え永瀬裕朗（今回改訂から参加）も執筆者として入ることとなった。

D. 考察

1. ガイドラインの英訳

日本語のガイドラインを出版した4年後に、英語でのガイドラインを発表することができた。2021年現在でも、急性脳症全般の診療に関する世界で唯一のガイドラインであることに変わりはなく、海外の臨床医・研究者に広く参照されるとともに、国際的な議論や共同研究の起爆剤となることが期待される。

2. ガイドラインの改訂

2021年度中の改訂版発行を目指した作業を2020年度から開始したところ、遅滞なく順調に進行しており、目標どおり刊行できる目処が立った。

なお2020年度から2021年度に移るのにもない、急性脳症ガイドラインを統括する2つの地位（本研究班の研究代表者と日本小児神経学会のガイドライン改訂委員長）がともに水口雅（東京大学大学院）から高梨潤一（東京女子医科大学八千代医療センター）に移る。この移行もスムーズに進んだ。

E. 結論

2016年度に刊行した急性脳症診療ガイドライン初版の英訳版を2020年度に刊行した。また改訂版の刊行を2021年度に行うべく、準備を進めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shibata A, Kasai M, Terashima H, Hoshino A, Miyagawa T, Kikuchi K, Ishii A, Matsumoto H, Kubota M, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Case-control association study of rare nonsynonymous variants of *SCN1A* and *KCNQ2* in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Journal of Neurological Sciences* 2020; 414: 116808.

Hoque SA, Khandoker N, Thongprachum A, Khamrin P, Takanashi S, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, Yamamoto A, Sugita K, Baba T, Kobayashi M, Hayakawa S, Mizuguchi M, Maneekarn N, Ushijima H. Distribution of rotavirus genotypes in Japan from 2015 to 2018: Diversity in genotypes before and after introduction of rotavirus vaccines. *Vaccine* 2020; 38(23): 3980-3986.

Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanshi J-I, Yamagata T, Sakuma H, Okumura A, Nagase H, Ishii A, Goto T, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on

national surveillance for 2014–2017. *Brain and Development* 2020; 42(7): 508–514.

Nguyen PHA, Yamada S, Shibamura M, Inagaki T, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Mizuguchi M, Saijo M. New mechanism of acyclovir resistance of herpes simplex virus 1, which has an amber UAG codon between the first and second AUG initiation codons. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2020; 73(6): 447–451.

Shibamura M, Yoshikawa T, Yamada S, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Association of human cytomegalovirus (HCMV) neutralizing antibodies with antibodies to the HCMV glycoprotein complexes. *Virology Journal* 2020; 17(1): 120.

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 and Development* 2021; 43(1): 2–31.

水口雅. [脳・神経疾患]急性脳症. 五十嵐隆 (編) 小児疾患の薬物治療基準ガイドライン総まとめ. 月刊薬事 2020; 62(7): 1338–1342.

水口雅. 急性脳症: 小児急性脳症ガイドライン 2016. 「小児科」編集委員会 (編) 小児診療ガイドラインのガイドライン解説&プログレス. 小児科 2020; 61(5): 546–553.

水口雅. [神経・筋疾患]急性脳症. 水口雅、山形崇倫 (編) クリニカルガイド小児科. 南山堂、東京、2021, pp. 813–817.

水口雅. [私の治療]急性弛緩性脊髄炎. 日本医事新報 2021; 5060:49.

2. 学会発表

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Tanaka T, Oka A, Mizuguchi M: Interaction of RANBP2 causing autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy with COX11. 第62回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020年8月18–20日

葛西真梨子, 大前陽輔, 河合洋介, 柴田明子, 星野愛, 岡明, 水口雅, 徳永勝士: けいれん重積型急性脳症のゲノムワイド関連解析. 第62回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020年8月18–20日

星野愛, 佐久間啓, 長谷川節子, 松岡貴子, 多田弘子, 葛西真梨子, 柴田明子, 岡明, 水口雅: 難治頻回部分発作重積型急性脳炎患者の血清 miRNA に着目したバイオマーカー探索の試み. 第62回日本小児神経学会学術集会, オンライン, 2020年8月18–20日

星野愛, 葛西真梨子, 柴田明子, 高梨さやか, 高橋尚人, 岡明, 牛島廣治, 水口雅: 胃腸炎関連急性脳症の発症リスク要因の多面的検討- 患者背景と IL10 遺伝子多型解析-. 第123回日本小児科学会学術集会, オンライン, 2020年8月21日

高梨さやか, 柴村美帆, 中村佳恵, 水野葉子, 名西恵子, 柴田明子, 星野愛, 安戸裕貴, 岡明, 沖津祥子, 牛島廣治, 水口雅: 単価ロタウイルスワクチンを用いた母乳中和活性と抗ロタウイルス抗体価の検討. 第123回日本小児科学会学術集会, オンライン, 2020年8月22日

井田紘人, 竹中暁, 森貴幸, 柿本優, 下田木の実, 佐藤敦志, 岡明, 水口雅: ステロイドパルス療法とレベチラセタムで痙攣発作抑制が得られた Rasmussen 脳炎の1例. 第123回日本小児科学会学術集会, オンライン, 2020年8月23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
3. その他
なし