

「小児急性脳症診療ガイドライン2023」の発刊

研究代表者 高梨 潤一 東京女子医科大学 医学部（八千代医療センター）教授

研究要旨

小児急性脳症全般に関する世界で唯一の診療ガイドラインである「小児急性脳症診療ガイドライン」（GL2016）初版は2016年に発行された。令和3年度に実施した全国施設に対する「GL2016の活用状況と小児急性脳症に対する治療の現状」アンケート調査では、GL2016をととも・ある程度参考にしている施設が98%（58%・40%）にのぼり、体温管理療法（脳平温療法）の実施施設増加が明らかとなった。令和4年度、研究班ではGL2016を引き継ぐGL2023を発刊し、日本医療機能評価機構（Minds）に掲載が許可された。GL2023ではCQとして「興奮毒性型急性脳症が疑われる症例に対する脳平温療法」が推奨（推奨度；弱い推奨、推奨の強さ；とても弱い）された。今後の小児急性脳症診療に益することが期待される。

研究分担者

前垣 義弘（鳥取大学医学部教授）
水口 雅（東京大学大学院医学系研究科客員研究員）
村山 圭（千葉県こども病院代謝科部長）
阿部 裕一（国立成育医療研究センター神経内科診療部長）
佐久間 啓（東京都医学総合研究所脳発達神経再生研究分野プロジェクトリーダー）
奥村 彰久（愛知医科大学医学部教授）
永瀬 裕朗（神戸大学大学院医学系研究科特命教授）
酒井 康成（九州大学大学院医学研究院准教授）

研究協力者

後藤 知英（神奈川県立こども医療センター神経内科科長）
室伏 佑香（東京女子医科大学八千代医療センター神経小児科助教）
多田 弘子（千葉県済生会習志野病院小児科科長）

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

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

CQ1 は下記のとおりである。

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

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

1) または 2)、かつ 3) を満たす

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

推奨度 2（弱い推奨）

エビデンスの強さ D（とても弱い）

D. 考察

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

容の変化、予後改善に益したかを継続調査していきたい。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

高梨潤一. 小児急性脳症の臨床・画像最新情報. 日本小児放射線学会雑誌 2022; 38(1): 35-43.
高梨潤一. 画像によるてんかんの病因・鑑別診断. ペランパネルによるてんかん治療のストラテジー 第2版. 高橋幸利:監修. 先端医学社

2022; 45-51.

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

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

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

2. 学会発表

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

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

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

CQ 1

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

推奨文

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

1) または 2)、かつ 3) を満たす

1) 難治けいれん性てんかん重積状態

2) 6 時間以上続く意識障害

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

推奨度 2(弱い推奨)/エビデンスの確実性(強さ) D(とても弱い)

解説

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

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

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

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