

「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 acidemia. *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