

# **I. 総括研究報告**



## 小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立

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

急性脳症の診療ガイドラインの策定が、日本小児神経学会の小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会により進められた。当研究班に所属する研究者の多くが同委員会のメンバーとなって策定に参画した。また当研究班は並行して急性脳症に関する臨床研究を遂行し、ガイドライン策定の基礎となるデータを供給した。平成27年度中にガイドライン案の作成まで到達した。

### 研究分担者

水口 雅	東京大学大学院医学系 研究科発達医科学教授
前垣義弘	鳥取大学医学部脳神経 小児科教授
齋藤真木子	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
佐久間浩	東京都医学総合研究所 脳発達・再生研究分野ブ 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
齋藤伸治	名古屋市立大学医学部 小児科教授
廣瀬伸一	福岡大学医学部小児科 教授

### A. 研究目的

急性脳症は小児の感染症の最も重篤な合併症である。インフルエンザ、突発性発疹、ロタウイルス胃腸炎などありふれた感染症の経過中に、けいれんや意識障害が急に出現する。救急外来や小児病棟、集中治療室における懸命の治療にも関わらず、死亡や神経学的後遺症に至る例も多い。

急性脳症は日本国内での発症が年に千人弱であり、さほど多くはない。しかしインフルエンザや出血性大腸炎の流行を契機に多発して、地域の救急医療を危機に陥らせることがあり、医学的、社会的な問題は大きい。日本では欧米にくらべ、急性脳症の罹病率が断然多い。1980年代から急性脳症が注目され始め、研究が活発になった。1990年代から2000年代にかけて急性壊死性脳症(ANE)、けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)、脳梁膨大部脳症(MERS)などの新しい症候群が日本から相次いで提唱され、確立された。

厚生労働科学研究インフルエンザ脳症研究班(森島班)により、インフルエンザ脳症ガイドラインが策定され、初版が

2005年に、改訂版が2009年に発表された。同ガイドラインはインフルエンザ脳症の診療の向上と予後の改善に大きく寄与した。しかしインフルエンザ以外の感染症に続発した急性脳症に関しては指針が存在しなかったことから、それらを含めた急性脳症全体に関するガイドラインが求められていた。また2009年以降も急性脳症の研究は進歩を続けたので、新しい内容を取り込んだガイドラインの必要性が次第に増してきた。

## B. 研究方法

上のような事情から、日本小児神経学会は今回のガイドライン作成に着手した。日本小児神経学会はガイドライン統括委員会および理事会における検討を経て、2013年9月に急性脳症を新規ガイドライン策定疾患として選んだ。2014年3月に小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会が構成され、発足した。同委員会は主に大学病院、小児病院に勤務する医師10名によって構成された。うち6名(水口、山内、高梨、山形、佐久間、奥村)は本研究班の研究分担者、1名(後藤)は研究協力者である。

近年のガイドライン作成においては医療情報サービス Minds (マインズ) から客観性のあるエビデンスに基づいた作成方法が推奨されており、本ガイドラインも Minds の手法に基づいてガイドライン作成が進められた。

(倫理的配慮)

ガイドライン作成に関わる全委員は「役員・委員長・倫理委員・COI委員の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. 目的設定

本ガイドラインの目的は、小児医療の現場でけいれんや意識障害の診療に従事する医師が急性脳症の急性期診療を行うのに役立つ指針を示すことに置かれた。使用してもらう対象は小児科医と救急医、とりわけ小児神経、小児救急、小児感染症、小児集中治療の専門医とされた。そのため、ガイドラインの内容は主に救急外来、小児病棟、検査室(臨床検査部)、CT/MRI室(放射線部)を備えた二次・三次救急病院における診療に関わるものとなった。

### 2. 組織

本ガイドラインの作成は日本小児神経学会のガイドライン統括委員会によって決定され、ガイドライン策定委員会が組織された。ガイドライン策定委員会は主に大学病院、小児病院に勤務する医師によって構成された。ガイドライン作成の方法論の専門家をアドバイザーとして加えることにより、科学的で客観的なガイドラインを作成する組織を構成した。委員長を含む10名の委員がクリニカルクエスチョン(CQ)の選定、文献の一次・二次スクリーニング、推奨文、解説文の案の作成を行った。推奨文、解説文の案を日本集中治療医学会に送付して同学会による査読を受け、指摘に沿って内容に修正を加えた。ガイドライン委員会は2014年3月に発足し、約2年間でガイドラインを完成させる計画で活動を行った。

### 3. ガイドライン作成の資金源と委員の利益相反について

本ガイドラインは日本小児神経学会の経費負担により作成された。ガイドラインの売上げによる利益は作成にかかった経費として充当するものとされた。

日本小児神経学会の基準にて経済的、アカデミック COI は、ガイドライン統括委員会、本ガイドライン策定委員会、外部評価委員全員において認められず、推奨決定を含めたガイドライン作成過程において特に配慮は必要なかった。

#### 4. ガイドラインの作成方法

ガイドライン策定委員会では取り扱うクリニカルクエスチョン(CQ)を決定し、各 CQ において文献検索するキーワードを検討した。文献検索は日本医学図書館協会に依頼し、2014 年 5 月に検索した。PubMed および医学中央雑誌から網羅的、系統的に検索を行った。検索期間には年限を設けなかった。また必要に応じてハンドサーチも行った。

検索された文献についての一次スクリーニングは、CQ に関連の低い文献の削除を目的とした。一次スクリーニングで選択された論文についてはフルテキストを手配し、構造化抄録を作成して二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングで採用された論文についてエビデンスレベルを評価した。急性脳症は研究の歴史が浅いこと、患者数が少ないこと、病型や重症度が患者間で不均一なこと、重症の急性疾患につき複数の治療が同時に実施されること、プラセボ対照二重盲検化試験などは倫理的に不可であることのため、高いエビデンスレベルの論文は皆無であった。そのためケースシリーズや少数例の症例報告、エキスパートオピニオンについても内容を委員会で客観的に評価して検討した。そのうえで、各 CQ を担当した委員が推奨文、解説文の案を作成した。推奨文はガイドラインを使用する医師が CQ についての推奨を短時間でわかるように簡潔に作成し、解説文では推奨文の根拠となる論文の紹

介や考察を記載した。推奨文、解説文の案は、執筆者以外の委員による内部査読および日本集中治療医学会による外部査読を受けたうえで、修正を加えた。各委員が推奨、解説についてプレゼンテーションを行い、委員会で検討、修正した。

ガイドライン策定委員会による推奨文、推奨グレード、解説文、論文のエビデンスレベルが完成してから、日本小児科学会、日本小児感染症学会、日本小児救急学会および患者保護者の会(小さないのち)に外部評価を依頼する。パブリックコメントは日本小児科学会ホームページ上で学会員から収集し、ガイドライン案を修正する。AGREE II に沿った外部評価を依頼し、その結果にもとづいて最終的な修正を行う。

#### 5. エビデンスレベルおよび推奨グレード

急性脳症に関してはエビデンスレベルの高い文献がないことが事前に予想されたため、エビデンスレベルの分類として低いレベルが丁寧に分類されているものが採用された(表 1)。

推奨グレードは AHCPR(現 AHRQ)によるグレードを基本とした。急性脳症に関しては多くがグレード C(行うよう勧めるだけの根拠が明確でない)であることが事前に予想されたため、このグレードを C1(科学的根拠はないが、行うよう勧められる)と C2(科学的根拠がなく、行わないよう勧められる)とにさらに分割した(表 2)。推奨の決定に際しては、検査や治療の益のみならず、それによる患者への害や負担なども考慮して検討した。エビデンスがあっても日本国内では認可されていない剤形、使用法の薬剤については、医学的見地から推奨を決定したうえで、国内での制約に関する注釈を付記した。推奨グレードの決定は、各 CQ を担当した委員雄プレ

ゼンテーションの後にガイドライン策定委員による議論を行って最終案を決定した。この際、グレードについて意見が大きく分かれたCQはなかった。

#### 6. 作成経緯

ガイドライン策定委員会は2014年3月に発足し、章立て、CQ設定、文献検索、推奨文執筆を経てガイドライン案を作成した(表3)。2016年2月現在、このガイドライン案は関係する他の学会およびエキスパートによる査読、ならびに学会員によるパブリックコメントにかけられている。

#### 7. 考察

日本は急性脳症の研究において世界をリードしており、その診療においても先頭を走っている。しかし何ぶんにも研究の歴史が浅く、患者数も少ないため、エビデンスの蓄積は乏しい。その一方、急激な経過や重篤な症状に対して遅滞なく最良の診療を提供するためのガイドラインを日本から出して欲しいという要望は強い。

その意味で今回、日本小児神経学会がガイドライン策定に着手したことの意義は大きいと考えられる。急性脳症に関するエビデンスが質・量ともに乏しいため、策定過程では困難が多かった。しかし作業はほぼ順調に進み、2016年中にガイドラインを公表できる見込みが大きい。

### D. 健康危険情報

なし

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, Kojima S, Mizuguchi M. A severity

score for acute necrotizing encephalopathy. *Brain and Development* 2015; 37(3): 322-327.

- 2) Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Shiomi M, Kawawaki H, Kubota M, Yamagata T, Miyamoto A, Yamanaka G, Amemiya K, Kikuchi K, Kamei A, Akasaka M, Anzai Y, Mizuguchi M. Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. *Brain and Development* 2015; 37(3): 463-470.
- 3) Takanashi JI, Shiihara T, Hasegawa T, Takayanagi M, Hara M, Okumura A, Mizuguchi M. Clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 349(1-2): 226-228.
- 4) Nakano Y, Monden Y, Mizuguchi M, Nagashima M, Koike Y, Gunji Y, Takahashi N, Sugie H, Momoi, M.Y. Acute encephalopathy with callosal, subcortical and thalamic lesions. *Neurology Asia* 2015; 20(1): 85- 89.
- 5) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, Ishii A, Hirose S. A case of recurrent encephalopathy with *SCN2A* missense mutation. *Brain and Development* 2015; 37(6): 631-634.
- 6) Saitoh M, Ishii A, Ihara Y, Hoshino A, Terashima H, Kubota M, Kikuchi K, Yamanaka G, Amemiya K, Hirose S, Mizuguchi M. Missense mutations in sodium channel *SCN1A* and *SCN2A*

- predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. *Epilepsy Research* 2015; 117: 1-6.
- 7) Takanashi JI, Mizuguchi M, Terai M, Barkovich AJ. Disrupted glutamate-glutamine cycle in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Neuroradiology* 2015; 57(11): 1163-1168.
- 8) Tada H, Takanashi JI, Okuno H, Kubota M, Yamagata T, Kawano G, Shiihara T, Hamano SI, Hirose SI, Hayashi T, Osaka H, Mizuguchi M. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *Journal of Neurological Sciences* 2015; 358(1-2): 62-65.
- 9) 加藤昭生, 野田雅裕, 小林匠, 大場邦弘, 小鍛冶雅之, 黒田誠, 齋藤真木子, 水口雅, 阿部淳. 横紋筋融解症を来した Toxic shock syndrome. *日本小児科学会雑誌* 2015; 119(9): 1391-1396.
- 10) 水口雅. 病態と輸液・栄養管理—脳炎・脳症・髄膜炎. *小児科診療* 2015; 78(6): 771-774.
- 11) 水口雅. 小児の意識障害. 金澤一郎, 永井良三(総編集)今日の診断指針, 第7版, 医学書院, 東京, 2015, pp. 137-138.
- 12) 水口雅. Reye 症候群. 兼本浩祐, 丸英一, 小国弘量, 池田昭夫, 川合謙介(編)臨床てんかん学, 医学書院, 東京, 2015, pp. 485-486
- 1) Mizuguchi, M. Acute encephalopathy associated with viral infections of infancy and childhood. The 15<sup>th</sup> Annual Meeting of Asian & Oceanic Society of Pediatric Radiology/ The 51<sup>st</sup> Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Radiology. Tokyo, 2015年6月11日
- 2) 齋藤真木子, 星野愛, 菊池健二郎, 山中岳, 久保田雅也, 石井敦士, 井原由紀子, 廣瀬伸一, 水口雅. HHE 症候群の遺伝的素因. 第118回日本小児科学会学術集会, 大阪, 2015年4月18日
- 3) 松本浩, 座波清誉, 中村康子, 齋藤真木子, 水口雅, 野々山恵章. 当院における急性脳症10例における遺伝子解析と神経学的予後. 第118回日本小児科学会学術集会, 大阪, 2015年4月19日
- 4) 星野愛, 齋藤真木子, 安西有紀, 久保田雅也, 高梨潤一, 岡明, 水口雅. 日本人急性壊死性脳症におけるRANBP2遺伝子解析. 第118回日本小児科学会学術集会, 大阪, 2015年4月19日
- 5) Hoshino A, Saitoh M, Kuobta M, Takanashi J, Oka A, Mizuguchi M. Genetic background in Japanese acute necrotizing encephalopathy: cytokine gene polymorphism analysis. 第57回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2015年5月28日
- 6) Saitoh M, Kou S, Hoshino A, Kikuchi K, Yamanaka G, Kuobta M, Takanashi J, Goto T, Mizuguchi M: Cytokine genes and risk of acute encephalopathy with status epilepticus. 第57回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2015年5月30日
- 7) 大森紹玄, 葛西真梨子, 遠山聡, 太田さ

## 2 . 学会発表

やか, 水野葉子, 下田木の実, 佐藤敦志,  
梅原真帆, 清原鋼二, 高橋尚人, 水口雅,  
岡明: サルモネラ腸炎を契機に発症し  
た可逆性脳梁膨大部病変を有する急性  
脳症(MERS)の1例. 第623回日本小児  
科学会東京都地方会講話会, 東京,  
2015年12月12日

**F. 知的財産権の出願・登録状況**

なし



**表1 ガイドラインで用いたエビデンスレベル**

エビデンスレベル	内容
レベル1	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
レベル2	ランダム化比較試験
レベル3	非ランダム化比較試験、非比較試験（単群の前向き介入試験）
レベル4	コホート研究、症例対照研究、横断研究、比較観察研究、非比較観察研究
レベル5	記述研究（症例報告、ケースシリーズ）
レベル6	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

**表2 ガイドラインで用いた推奨グレード**

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

**表3 ガイドライン作成の経過（ガイドライン策定委員会の活動）**

年月日	委員会	会場	作業内容
2014.3.2	第1回委員会	都市センター	策定手順：レクチャーと打合せ
2014年3月		（メール会議）	章立て、CQ、執筆担当の決定
2014年4月		（メール会議）	キーワードと検索式の決定
2014年5月		（図書館協会依頼）	文献検索
2014.5.31	第2回委員会	小児神経学会（浜松）	執筆打合せ（各CQの見込み）
2014年6月		（メール会議）	文献リスト配布、執筆依頼
6～7月		（事務局から連絡）	COI自己申告（済み）
2014年7月		（メール会議）	手順再確認、推奨文執筆
2015.1.31	第3回委員会	学会事務局	まとめ方、推奨レベル
2～4月		（メール連絡）	査読（内部）改訂
2015.5.7		（書類）	査読（集中治療医学会）受領
2015.5.28	第4回委員会	小児神経学会（大阪）	
		（メール連絡）	推奨文案の完成
2015.12.27	第5回委員会	学会事務局	推奨文の完成、刊行に向け打合せ
2016年2月		（メール連絡）	ガイドライン案完成、パブコメ



