

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学教授
研究協力者 星野 愛 東京大学大学院医学系研究科小児科学

研究要旨

小児の重症けいれん発作はしばしば発達期の脳を傷害し、知的障害・発達障害・てんかん等の後遺症を生じて、生涯にわたる生活の不自由をもたらす。重症けいれんの代表的な臨床経過として、発作が長時間続くけいれん重積状態（てんかん重積状態）と、発作後に意識障害（昏睡）に陥る急性脳症とがある。両者は小児救急でしばしば遭遇する病態であり、日本の実態に即したガイドライン策定が求められていた。これを受けて日本小児神経学会（ガイドライン統括委員会）は2012年度、両者を新規ガイドライン策定疾患として選択した。このうち急性脳症のガイドラインが2016年度に完成した。

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
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
芳賀信彦	東京大学医学部附属病院リハ ビリテーション科教授
久保田雅也	国立成育医療研究センター神 経内科医長

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。

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。

このような事情から、日本小児神経学会は小児急性脳症全般に関するガイドライン策定を進め、本研究班は調査・研究を通じてそれを支援した。

B．研究方法

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小児神経と先天代謝異常の専門医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（水口雅）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、文献検索においてガイドラインで扱う急性脳症とは無関係の論文がきわめて多数紛れ込んだため、その削除が主であった。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、二次スクリーニングを行った。ここでは少数例の症例報告や日本で実施できない検査や治療に関する文献の多くが除外された。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。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。急性脳症の診断・治療には現時点で保険適応外とされている検査や治療を用いることがありうるため、それらについては適応外であることを注釈に加えて、それらを用いることの益と害のバランスについて慎重に検討し、記述した。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）に外部評価を依頼した。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した。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加えた。（倫理面への配慮）

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。日本小児神経学会の基準にて経済的 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別の配慮は必要なかった。

C . 研究結果

ガイドライン委員会は 2014 年 3 月に発足し、2 年間あまりの策定作業を経て、本年度に「小児急性脳症診療ガイドライン」を完成した。本ガイドラインは 2016 年 7 月に診断と治療社より出版された。また Minds による評価を受けた上で Minds の掲載対象ガイドラインとして選ばれた。

本ガイドラインの章立ては以下のとおりであった。

Introduction
CQ・推奨一覧
略語一覧

I 急性脳症の概念と疫学

- I-1 急性脳症の定義
- I-2 急性脳症の疫学
- I-3 急性脳症の予後

II 急性脳症の診断と検査

- II-1 急性脳症の診断に必要な診察と検査、タイミング
- II-2 急性脳症の鑑別診断
- II-3 急性脳症の画像診断
- II-4 急性脳症の脳波検査

III 全身管理と脳低温・平温療法

- III-1 けいれん重積・遷延状態への対応
- III-2 急性脳症の全身管理
- III-3 脳低温・平温療法

IV 代謝異常による急性脳症

- IV-1 先天代謝異常症による急性脳症の特徴
- IV-2 先天代謝異常症の診断と検査
- IV-3 ミトコンドリア救済の治療

V 全身炎症反応による急性脳症

- V-1 炎症のマーカー
- V-2 副腎皮質ステロイドの意義、適応、方法
- V-3 ガンマグロブリンと血液浄化の意義、適応、

方法

V-4 急性壊死性脳症(ANE)の診断と治療

VI けいれん重積をともなう急性脳症

VI-1 けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)の診断と治療

VI-2 難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)の診断と治療

VII その他の急性脳症

VII-1 Dravet 症候群に合併する脳症の診断と治療

VII-2 副腎不全に合併する脳症の診断と治療

VII-3 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)の診断と治療

VII-4 腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症に併発する脳症の診断と治療

D . 考察

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。国際的に見ると日本では欧米にくらべ、急性脳症の罹病率が断然多い。日本では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)、難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)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。このうちAESDとAERRPSは国により難病として指定された。

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かった。この要望に応える形で今回、新しいガイドラインが刊行されたことの意義は大きい。

E . 結論

小児急性脳症ガイドラインを策定するための委員会が2014年3月、日本小児神経学会のもとに発足し、2年あまりの活動を経て2016年7月に「小児急性脳症診療ガイドライン」を刊行した。

F . 健康危険情報 なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

Abe Y, Sakai T, Okumura A, Akaboshi S, Fukuda M, Haginoya K, Hamano SI, Hirano K, Kikuchi K, Kubota M, Lee S, Maegaki Y, Sanefuji M, Shimozato S, Suzuki M, Suzuki Y, Takahashi M, Watanabe K, Mizuguchi M, Yamanouchi H. Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain and Development* 38: 638-647, 2016.

Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, Ichiyama T, Oka A, Kishi T, Kimura S, Kubota M, Takanashi J, Takahashi Y, Tamai H, Natsume J, Hamano S, Hirabayashi S, Maegaki Y, Mizuguchi M, Minagawa K, Yoshikawa H, Kira J, Kusunoki S, Hara T. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology* 87: 2006-2015, 2016.

Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, Tanaka Y, Tanaka K, Inoue T, Horino A, Ohmura K, Kumakura A, Takei Y, Hirabayashi S, Kajimoto M, Uchida T, Yamazaki S, Shiihara T, Kumagai T, Kasai M, Terashima H, Kubota M, Mizuguchi M. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *Journal of Neurological Sciences* 368: 272-276, 2016.

Hoshino A, Saitoh M, Miyagawa T, Kubota M, Takanashi JI, Miyamoto A, Tokunaga K, Oka A, Mizuguchi M. Specific HLA genotypes confer susceptibility to acute necrotizing encephalopathy. *Genes and Immunity* 17: 367-369, 2016.

Nishimura N, Higuchi Y, Kimura N, Nozaki F, Kumada T, Hoshino A, Saitoh M, Mizuguchi M. Familial acute necrotizing encephalopathy without RANBP2 mutation: Poor outcome. *Pediatrics International* 58: 1215-1218, 2016.

水口雅. Reye 症候群. 小児科診療 2016 年増刊号 小児の症候群, 診断と治療社, 東京, 2016, p. 123.

水口雅. 急性脳症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会(編), 小児疾患診療のための病態生理 3, 改訂第5版, 東京医学社, 東京, 2016, pp. 299-304.

2. 学会発表

齋藤真木子, 星野愛, 石井敦士, 井原由紀子, 廣瀬伸一, 水口雅. けいれん重積型急性脳症と熱

性けいれんの CTL4 遺伝子多型の比較. 第 119 回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016 年 5 月 15 日

寺嶋宙, 熊谷淳之, 竹中暁, 安西真衣, 葛西真梨子, 渡邊優, 齋藤真木子, 水口雅, 久保田雅也. 覚醒障害を主徴とする軽症急性脳症 6 症例の検討. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016 年 6 月 3 日

水口雅. 急性脳症—疫学と診療の現状—. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016 年 6 月 3 日

葛西真梨子, 太田さやか, 水野葉子, 下田木の実, 佐藤敦志, 岡明, 水口雅. ガンマグロブリン大量療法が一定の効果を認めた急性弛緩性麻痺の 1 例. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016 年 6 月 4 日

Saitoh M, Kobayashi K, Hoshino A, Mizuguchi M. Polymorphism of cytokine-related and sodium channel genes in AERRPS. 第 58 回日本小児神経学会学術集会, 東京, 2016 年 6 月 4 日
Mizuguchi M. Acute encephalopathy associated with viral infections of infancy and childhood. The 15th Annual Meeting of Asian & Oceanic Society of Pediatric Radiology/ The 51st Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Radiology. Tokyo, 2015 年 6 月 11 日

水口雅. 小児のウイルス感染症と意識障害. 第 55 回日本臨床ウイルス学会モーニングセミナー, 札幌, 2014 年 6 月 15 日

Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. Definition, classification and epidemiology of acute encephalopathy. The 18th annual meeting of Infantile Seizure Society. International symposium on acute encephalopathy in infancy and its related disorders. Tokyo, 2016 年 7 月 1 日

Saitoh M, Hoshino A, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Mizuguchi M. Genetic predisposition to acute encephalopathy with status epilepticus. The 18th annual meeting of Infantile Seizure Society. International symposium on acute encephalopathy in infancy

and its related disorders. Tokyo, 2016 年 7 月 1 日

Hoshino A, Saitoh M, Kubota M, Takashi J-i, Oka A, Mizuguchi M. Gene polymorphisms confer susceptibility to acute necrotizing encephalopathy. The 18th annual meeting of Infantile Seizure Society. International symposium on acute encephalopathy in infancy and its related disorders. Tokyo, 2016 年 7 月 1 日 (Abstracts p. 116)

Matsumoto H, Zaha K, Nakamura Y, Saitoh M, Mizuguchi M, Nonoyama S. Biochemical and genetic prognostic factors in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. The 18th annual meeting of Infantile Seizure Society. International symposium on acute encephalopathy in infancy and its related disorders. Tokyo, 2016 年 7 月 2 日

Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. Acute necrotizing encephalopathy: Clinical, pathologic and genetic studies. The 18th annual meeting of Infantile Seizure Society. International symposium on acute encephalopathy in infancy and its related disorders. Tokyo, 2016 年 7 月 2 日

Mizuguchi M. Complications of influenza: Neurological complications. Options IX for the Control of Influenza. Chicago, 2016 年 8 月 27 日

上田有里子, 下田木の実, 葛西真梨子, 竹中暁, 太田さやか, 佐藤敦志, 水口雅, 岡明. 結節性硬化症を基礎疾患として有する急性脳症の 2 例. 第 65 回日本小児神経学会関東地方会, 東京, 2016 年 9 月 24 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれもなし。

