

良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療に向けた体制整備

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

急性脳症の診療の向上を目指し、エビデンス構築のための研究を進めた。急性脳症全般に関しては、全国疫学調査（2017年実施）の結果を集積、解析して発表した。「小児急性脳症ガイドライン2016」の英訳を論文化し、改訂作業に入った。急性脳症レジストリ・レポジトリ体制を発足ないし拡充した。けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）や難治頻回部分発作頻発型急性脳炎（AERRPS）の早期診断、早期治療に向けた研究を推進した。AESD、AERRPSおよびその他の急性脳症について、疫学や臨床を調査した。

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

a. 急性脳症全般に関する研究

[水口（研究代表者）] 当研究班は急性脳症の実態を把握するため、2010年と2017年の二度にわたり全国疫学調査を実施した。その結果を集計、解析して急性脳症の最新の趨勢を把握し、診療ガイドライン改訂に向けたエビデンスを得る。2016年に発刊された「小児急性脳症診療ガイドライン2016」を英訳して、国際医学誌に掲載する。5年後（2021年）の改訂版発行に向け、準備を進めた。[佐久間（研究分担者）] 急性脳症の研究を効率的に推進するために、Web登録システムによる症例レジストリ・試料レポジトリを構築した。

[星野（研究分担者）] 希少難病である急性脳症の診断バイオマーカーの同定を目指して、多施設患者レジストリ・試料レポジトリ研究体制の整備・拡充を試みた。症候群分類に基づいた急性脳症群および熱性けいれん重積・良性けいれん群の急性期血清・髄液を集積し、病初期に両群を区別する高感度で簡便で小児患者において非侵襲的な診断バイオマーカーの同定を目的として血清・髄液miRNAに着目し発現解析した。

[山形（研究分担者）] 早期診断マーカー検索のため、プロテオーム解析、サイトカイン解析を実施した。急性脳症発症後の運動・認知面の予後を明らかにした。

b. けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）に関する研究

[前垣（研究分担者）] AESDは、けいれん重積で発症することが多く、発症初期には頭部MRIを含めて診断に特異的な検査所見がないため、熱性けいれん重積（FS）との鑑別が困難である。本研究では、発症早期のAESDとFSの脳波をコンピュータにて定量的に解析し、発症早期における患者個々の鑑別ができる検査法の開発を目的とした。[高梨（研究分担者）] けいれん重積型二相性脳症（AESD）は、二相性のけいれんと意識障害、MRI拡散強調画像での皮質下白質高信号（bright tree appearance [BTA]）を特徴とし、興奮毒性が主たる病態と考えられている。神経後遺症は高頻度であるが死亡例は少なく、剖検例の報告は過去にない。脳病理を検討することで、病態ならびにBTA機序の解明を目指した。また、AESDの約70%では神経学的後遺症を残す。脳代謝を非侵襲的に観察

出来る MR スペクトロスコピー (MRS) を用いて、神経学的予後予測が可能であるか検討した。

[永瀬 (研究分担者)] AESD の早期診断スコアは前身の班で作成、報告されたが、このスコアの欠点として、判定項目に発症 12 時間後の意識レベルを含むため、それ以前の超早期には判定できない点がある。より短い時間で判定して治療 (脳低温・平温療法など) を開始できる基準を策定し、急性期治療による神経学的予後、AESD の発症頻度を明らかにした。

c. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) に関する研究

[佐久間 (研究分担者)] AERRPS の新たなコホートにおける臨床的特徴を先行研究の結果と比較することで、AERRPS が単一疾患概念であるかどうかを検証した。また 2016 年の「小児急性脳症診療ガイドライン」が本疾患の診断・治療に与えた影響を明らかにした。

d. その他の急性脳症に関する研究

[山内 (研究分担者)] 薬剤に関連する急性脳症についての臨床症状と神経放射線学的所見について調査し、薬理学的見地からみた急性脳症の発生機序と考察し、導き出される発症予防法の検討を明らかにし、文献的考察を行い、ガイドライン作成のための一知見とした。さらに最終年度においては急性脳症と熱性けいれん重積状態の早期鑑別のための指標を目的として後方視的研究を行った。

[山形 (研究分担者)] 脳症を合併した川崎病の自験例と報告例を解析した。

[佐久間 (研究分担者)] 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の神経合併症について、特に小児で注目されている multisystem inflammatory syndrome in childhood に合併する急性脳症の発症に着目し、我が国における実態を明らかにした。

[奥村 (研究分担者)] 結節性硬化症 (TSC) における急性脳症急性脳症の合併について、現在まで報告は限られている。本研究は、TSC における重篤なけいれん重積を伴う急性脳症の臨床像、および TSC 患児における急性脳症発症のリスク因子を明らかにすることを目的とした。アデノウイルス (AV) およびヒトメタニューモウイルス (hMPV) による急性脳症の臨床像やきっかけとなった病原体との関係は十分に解明されていない。本研究は、全国調査によって AV 脳症および hMPV 感染に伴う急性脳症の実態と臨床像を明らかにすることを目的とした。

[石井 (研究分担者)] 急性脳症に至る原因としていくつかの基礎疾患が知られている。Dravet 症候群は、乳幼児期発症の発達性およびてんかん性

脳症の一つである。他のてんかんに比較して高率に急性脳症を発症することが知られている。チャンネル遺伝子の急性脳症への関与を検証することを目的とした。

B. 研究方法

a. 急性脳症全般に関する研究

[水口] 急性脳症の全国疫学調査 (第 2 回) を 2017 年に実施し、結果を集計、解析して 2018 年に学会発表、2019 年に論文発表した。急性脳症ガイドラインの英訳を進め、2020~2021 年に国際学術誌に論文として掲載した。急性脳症ガイドラインの改訂作業を 2020 年度から本格的に進めた。

[佐久間] 難病プラットフォーム事業による RADDAR-J や、UMIN のインターネット医学研究データセンター INDICE による症例登録システムについて調査した。また我々が実施している全国約 60 の医療機関との多施設共同研究による小児の炎症性神経疾患に関する臨床研究で試験的に症例登録システムの構築を試みた。

[星野] 複数の小児病床を有する医療機関と東京大学、東京都医学総合研究所の相互の協力体制を構築し、AESD、ANE、MERS、AERRPS など急性脳炎脳症群と解析対照となるてんかんや FS 患者の血清・髄液を集積した。第一段階として、10 例の AERRPS 患者血清を用いて Pathway-focused miRNA PCR Array で 148 の miRNA をリアルタイム PCR で定量解析した。現在は第二段階として、小児良性けいれんの FS と鑑別する AESD の miRNA に着目したバイオマーカー探索を試みている。

[山形] ①急性脳症の症例の血液・髄液検体を蓄積し、19 年度にサイトカイン解析を実施した。急性脳症発症後の運動・認知面の予後について、リハビリ実施患者を対象に、診療録から後方視的に解析した。18 年度に長期予後を解析し、その後フォローを継続している。

b. AESD に関する研究

[前垣] AESD19 例と FS19 例のデジタル保存脳波を解析した (年齢 4 か月~6 歳 4 か月)。症例ごとに、アーチファクトを認めない 30 秒 (1 エポック) の脳波を 10 エポック合計して解析した。解析には、脳波を定量的に解析できる power spectrum 解析を用い、双極誘導の脳波を解析した。結果として絶対値である absolute power と相対値である relative power を算出した。解析結果は、人の頭部モデルに電極ご場所に一致して値の大きさに比例して色が変わるマッピングを作成した。

[高梨] 18 トリソミーを基礎疾患に持つ 1 歳男児の剖検脳病理所見を検討した。MRS を経時的に撮像し、NAA 低下、Cr 低下、Lac 上昇、Glu 低下について神経学的予後との相関を検討した。倫理審

査委員会の承認（#3535R, 3123R4）を得て施行した。

[永瀬] 平成30年度はレジストリ研究において必要で実現可能な情報収集項目を明らかにするために、後方視的研究により、熱性けいれん入院例の発症時刻の日内変動、救急外来における意識障害患者での非けいれん性発作の頻度、発熱に伴うけいれん・意識障害患者での発症6時間以内の死亡予測因子を明らかにした。令和元年度は、発症24時間以内のけいれん、意識障害、臨床検査データ、治療に重点を置いたWebベースのデータベースを作成し、参加7施設において実際に業務にあたる臨床医・看護師と意見交換を継続的に行い、入カールの確認、記載項目の最適化を行い、前方視的レジストリ研究の症例登録を開始した。令和2年度は前方視的レジストリ研究にさらに1施設加わり8施設となり、新規症例登録を進めた。一方で、過去のデータベースを用いて発熱に伴うけいれん時間ごとのAESD発症頻度、発熱を伴う60分以上の難治性けいれん重積に対する脳平温療法併用下のバルビツレート昏睡療法の効果と合併症について明らかにした。また、既報のAESD予測スコアのvalidationによる比較を行ない、有効性を明らかにした。

c. AERRPSに関する研究

[佐久間] 2) 2014～2018年の5年間に発症し、研究参加への同意が得られ、厚生労働省の診断基準を満たしたAERRPSの小児例24症例を対象とした。調査方法は質問紙法により、欠損データは追跡調査で確認した。統計解析により先行研究（2010～2013年）との比較検討を行なった。

d. その他の急性脳症に関する研究

[山内] ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症とピガバトリンに関連する急性脳症について検討をおこなった。それぞれの自験例について詳細に検討し、文献学的考察を行った。それらの臨床症状と放射線学的所見を調査する一方、その発症となる臨床的背景についても検討を行った。また、国内外の文献検索を邦文については国立情報学研究所（CiNii）、英論文についてはPubMedで2010年～2020年までの10年間の文献中、特にピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症とピガバトリンによる薬剤関連性急性脳症について文献検索を行った。一方、急性脳症の早期診断の研究では、有熱性のけいれん重積状態で入院した患者50例（熱性けいれん重積状態35例（FC群）、急性脳症15例（AE群））を対象とし、持続脳波、一般血液生化学検査、血液凝固機能検査結果を後方視的に比較検討した。統計方法については、比

率の差の検定はフィッシャーの直接確率法を用いた。また平均値の差の検定は t 検定（ウェルチ）を用いた。

[山形] 脳症を合併した川崎病について2020年度に自験例と報告例の解析を行った。

[佐久間] 日本小児神経学会・日本小児科学会の支援の元に、全国の小児医療機関を対象としてWebアンケートによる全国調査を行った。18歳以上のCOVID-19確定症例を対象とした。

[奥村] 結節性硬化症（TSC）に伴う急性脳症については小児神経科医のメーリングリストを通じて協力施設を募って実施した。急性脳症発症群は、1) 発熱に伴って発症、2) 抗てんかん薬に抵抗性のけいれん重積、3) 24時間以上持続する意識障害、の3条件を全て満たしたものとした。対照群は、調査時点で満4歳に達しており、上述の基準を満たす急性脳症を発症していない児とした。これらの症例について臨床情報を収集し、2群間での比較を行った。アデノウイルス（AV）脳症およびヒトメタニューモウイルス（hMPV）脳症については日本小児科学会専門医研修施設を対象として全国調査を行い、アデノウイルスおよびhMPV感染に伴う急性脳症の症例を集積した。症例を持つ施設に協力の要請を行い、同意を得た施設から臨床情報を収集し解析した。

[石井] てんかん性脳症症例61症例に対してナトリウムイオンチャネル、カリウムイオンチャネル、カルシウムイオンチャネル、GABA受容体といったチャネル、トランスポータを含む114種類のてんかん関連遺伝子に対して次世代シーケンサーでパネルシーケンスを行った。

C. 研究結果

a. 急性脳症全般に関する研究

[水口] 急性脳症の疫学に関して、2010年から2017年までの7年間に、次の変化があった。急性脳症全体としては患者数が少し増えた。年齢別では0～3歳児の罹患が増えた。予後はほぼ同じであった。病原体別では、インフルエンザ脳症が減り、HHV6/7脳症とほぼ同数になった。ロタウイルス脳症は減っていなかった。先行感染の病因として同定される病原体の種類が増えた。症候群別では、AESDが増え、分類不能の脳症が減った。

[佐久間] 稀少難病研究のためのレジストリ／レポジトリに関する現状について調査した結果、難病プラットフォーム事業のシステムが最適であるもののコスト面での問題が残り、実現可能な方法を模索する必要があることがわかった。また試験的に小児炎症性神経疾患に関する症例レジストリ・試料レポジトリを構築した。

[星野] 3年間で集積された患者血清（髄液）はAESD 13例（5例）、ANE 2例（0例）、MERS 4例

(2例)、分類不能8例(5例)、AERRPS 11例(1例)であった。第一段階として、10例のAERRPS患者血清を用いてPathway-focused miRNA PCR Arrayで148のmiRNAをリアルタイムPCRで定量解析した結果、miR-124-3p、miR-372-3p、miR-145-5pはてんかん群と比較してAERRPS群で有意に高発現、miR-215-5pは有意に低発現を示した。特にmiRNA-124-3pはミクログリアでの中枢性炎症の作用が知られており、AERRPSのバイオマーカーとして病態解明の手がかりになる可能性も示唆された。

[山形]早期診断マーカー検索のためのサイトカイン解析で、OPN、MIF、およびLIFが候補として検出された。長期予後の研究の対象26人中、21人が発症後2年以内に歩行可能になった。歩行可能例は、発症後5か月以内に座位が可能であった。知的障害が重度であるほど、運動障害も重度であった。歩行獲得時期は、前頭葉病変を認める場合には、より長い歩行獲得時間を要していた。歩行獲得後も、注意障害やコミュニケーション障害などの高次脳機能障害が認められた。

b. AESDに関する研究

[前垣]脳波解析によるAESDとFSの早期鑑別法として、位相差解析(平成30年度)と脳波クロススペクトラム解析(令和元年度)、周波数解析(令和2年度)など行ってきた。最も判別性能が高かった周波数解析結果を下記に示す。①全電極の平均値:周波数帯域ごとの平均値において、absolute powerでは δ 周波数以外のすべての周波数帯域においてAESDの値がFSと比較し有意に低値を示した。また、relative powerにおいて、AESDの値がFSと比較し δ 周波数帯域では有意に高値に、それ以外の周波数帯域では有意に低値を示した。②電極ごとの比較:relative powerにおいて、FSと比較しAESDではすべての周波数帯域において前頭部の値が有意に減少していた。③感度・特異度:全電極の平均値を用いて最も感度と特異度が高かった値と周波数帯域はabsolute powerの β 周波数帯域であり、FSと判断できる感度は89.47%、AESDと判断できる特異度は78.95%であった。

[高梨]剖検脳病理所見で、有髄線維の脱落と胞体の目立つGFAP陽性アストロサイト(肥大型アストロサイト)の増生が認められた。有髄線維の脱落は拡散能を亢進させると推測されることから、皮質下白質の拡散低下(BTA)はアストロサイトーシスを反映したものと考えられた。神経学的予後不良を予測する因子として、NAA低下(感度88%、特異度100%)、Cr低下(47%、100%)、Lac上昇(47%、100%)、Glu低下(35%、100%)を認めた。発症7日以内の急性期に限ると、NAA

低下(88%、100%)、Cr低下(38%、100%)、Lac上昇(38%、100%)が予後不良因子であった。

[永瀬]平成30年度はレジストリ研究において必要で実現可能な情報収集項目を明らかにするために、後方視的研究により、熱性けいれん入院例の発症時刻の日内変動、救急外来における意識障害患者での非けいれん性発作の頻度、発熱に伴うけいれん・意識障害患者での発症6時間以内の死亡予測因子を明らかにした。令和元年度は、発症24時間以内のけいれん、意識障害、臨床検査データ、治療に重点を置いたwebベースのデータベースを作成し、参加7施設において実際に業務にあたる臨床医・看護師と意見交換を継続的に行い、入力ルールの確認、記載項目の最適化を行い、前方視的レジストリ研究の症例登録を開始した。令和2年度は前方視的レジストリ研究にさらに1施設加わり8施設となり、新規症例登録を進めた。一方で、過去のデータベースを用いて発熱に伴うけいれん時間ごとのAESD発症頻度、発熱を伴う60分以上の難治性けいれん重積に対する脳平温療法併用下のバルビツレート昏睡療法の効果と合併症について明らかにした。また、既報のAESD予測スコアのvalidationによる比較を行ない、有効性を明らかにした。

c. AERRPSに関する研究

[佐久間]二つの異なるコホート間においてAERRPSの臨床的特徴は一部の項目を除き極めて高い一致率を見た。これは本疾患が単一病態であることを強く示唆している。小児急性脳症ガイドラインが難治頻回部分発作重積型急性脳炎の治療方針に及ぼした影響は今のところ限定的であった。

d. その他の急性脳症に関する研究

[山内]ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症では、ピボキシル基抗菌薬を長期にわたり投与していたとの報告が多数あり、特に小児科以外の診療科において、反復する感染症の予防のために漫然と投与されている例が少なからず認められた。一方、その投与期間が1週間以内でも重篤な急性脳症をきたしうるものが、自験例と少数の症例報告で明らかとなった。一方抗てんかん薬ビガバトリンに関連する急性脳症については、自験例とこれまでの少数の報告からはACTH療法の施行中ないし施行直後において投与されていたこと、意識障害に加えて中枢性呼吸不全をきたしやすいことなどが判明した。急性脳症の早期診断に関する研究では、入院後4時間の時点で平坦波/高振幅徐波急性脳症が認められる場合、およびPT-INRが延長している場合

は急性脳症の可能性が高いことが統計学的に判明した。

[山形] 脳症を合併した川崎病自験例は、AESD、MARS、非特異的脳症と多様で、AESD例が後遺症を残した。全例DICを合併し、ガンマグロブリン不応例であった。報告例はMARSが多く、予後良好例が多いが、AESDも4例あり、後遺症を残している。日本人に多い川崎病と脳症の関連解析が必要である。

[佐久間] 201症例のCOVID-19入院患者が報告された。6歳未満の低年齢層に多く、中等症以上の症例はなかった。神経合併症は8例(4.0%)に認められたが、いずれも味覚・嗅覚障害であり、けいれん、意識障害等の重篤な合併症を呈した症例は皆無であった。

[奥村] TSCに伴う急性脳症発症時の年齢は16～52か月で、全例で発熱から24時間以内にけいれん重積で発症していた。画像では、大脳半球の広範な浮腫を認めた。転帰は、死亡1例、重度後障害6例、軽度後障害1例であった。急性脳症発症群と対照群の比較により、多変量解析で長い有熱時けいれんの既往が急性脳症のリスク因子であることが示唆された。アデノウイルス(AV)脳症およびヒトメタニューモウイルス(hMPV)脳症の全国調査によって、AV脳症23例およびhMPV脳症11例の情報を収集した。前者は健常な小児に多く、後者は基礎疾患を持つ小児に多かった。AV脳症では転帰良好例が比較的多かったのに対し、hMPV脳症では神経学的後障害が高率であった。

[石井] てんかん性脳症症例61症例中、合計6症例で病的バリエーションを同定した。また、てんかん性脳症と自然終息の新生児てんかんで認めるKCNQ2変異を検討し、バリエーションの有害性予測スコアとしてPAM30とPROVEANが有用であると証明した。

D. 考察

a. 急性脳症全般に関する研究

[水口] 急性脳症の全国疫学調査(第2回)で得られた知見を、小児急性脳症ガイドラインの改訂において活用する。ガイドライン初版の英訳版を国際医学誌に公表したことにより、国際的な議論や共同研究が活性化されると期待される。

[佐久間] 研究により得られた成果の今後の活用・提供: 今回の検討で見つかった課題を踏まえ、システムに関する技術的な問題を解決しつつ、持続可能な急性脳症Web症例登録システムの構築を目指したい。

[星野] 本研究の成果を国内外の学術集会や学術誌に発表し、小児急性脳炎脳症の診断バイオマーカーについての最新の研究・成果を広く臨床医や研究者に情報提供する。今後も東京大学、東京都医学総合研究所で研究体制を継続し、小児急性脳

炎脳症例の血清・髄液のさらなる集積を試み、臨床に応用する診断バイオマーカーの確立の実現に向けて発展させたい。

[山形] 早期診断マーカー候補としてOPN、MIF、およびLIFが検出された。このご、症例を増やしマーカーとして確立する。長期予後に関して得られた知見は脳症後のフォロー、リハビリ実施における長期予後判断の資料となる。

b. AESDに関する研究

[前垣] 今後は、脳波解析の数値を用いた鑑別診断スコアを作成し、AESDとFSを鑑別診断するためのより診断性能の高い方法論を確立するために検討を続けていきたいと考えている。

[高梨] AESDの脳病理を初めて明らかにしたことによって画像所見の病理学的裏付けを取得し得た、病態解明の一助となることが期待される。興奮毒性型急性脳症においてMRSは診断のみならず予後予測においても有用であり、NAAの減少が神経学的後遺症の予測的価値が最も高いことが明らかとなった。本研究により、発症早期からの治療介入が可能となることが期待される。

[永瀬] 後方視的研究によりレジストリ研究に必要な情報が得られた。これを土台にしたレジストリ研究を立ち上げ、順調に症例登録が進んでいる。多施設共同レジストリが動き出したことで、今後、前方視観察研究ベースで、急性脳症発症予測スコアのvalidation、脳低温療法などの各種治療法の有効性などが明らかになる基盤が整った。

c. AERRPSに関する研究

[佐久間] 研究により得られた成果の今後の活用・提供: 本研究の成果を国際学会や学術誌で発表することにより、AERRPSの診断・治療に関する多国間共同研究の枠組みづくりに貢献する。また小児急性脳症ガイドライン等を通じて本疾患のさらなる普及と啓発に努める。

d. その他の急性脳症に関する研究

[山内] 薬剤に関連する急性脳症の研究結果は、急性脳症の早期鑑別診断の一助になる可能性がある。また広く啓発を行うことによって、国民の健康増進に貢献する。

[山形] 川崎病で脳症発症した例に対する治療の参考となる。また、脳症合併川崎病の全国調査を検討する。

[佐久間] 我が国の小児においてCOVID-19の神経合併症は現時点でリスク要因とはなっていないが、今後のさらなる感染者数の増加に備えて研究体制を維持し、患者発生時には速やかな調査と情報提供を行う。

[奥村] 研究の成果は学会発表や英文論文として公表する予定である。また、本研究の成果は小児急性脳症診療ガイドラインの改訂の際に、新たな情報として掲載されることが期待される。結節性

硬化症における急性脳症に関する情報は、家族会などの患者団体にも提供することが可能である。[石井] 得られた *SCN1A* 遺伝子のバリエーション情報は、SCN1A.NET (<https://www.scn1a.net/>) へ提供・掲載する。今後、各遺伝子の関係性について研究を進展させる。

E. 結論

急性脳症診療の向上を目的として、急性脳症全般に関する研究、AESD、AERRPS、その他の急性脳症に関する研究を進め、有用な知見を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Annals of Neurology* 2018; 83(1): 98-106.

Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. Classification and epidemiology of acute encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A (Eds) *Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders*. Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 5-10.

Mizuguchi M, Hoshino A, Saitoh M. Acute necrotizing encephalopathy. In: Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A (Eds) *Acute encephalopathy and encephalitis in infancy and its related disorders*. Elsevier, St. Louis, 2018, pp. 87-92.

Kobayashi Y, Kanazawa H, Hoshino A, Takamatsu R, Watanabe R, Hoshi K, Ishii W, Yahikozawa H, Mizuguchi M, Sato S. Acute necrotizing encephalopathy and a carnitine palmitoyltransferase 2 variant in an adult. *Journal of Clinical Neuroscience* 2019; 61: 264-266.

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 the Neurological Sciences* 2020; 414: 116808.

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Matsumoto H, Yamanaka G, Kikuchi K, Kuki I, Kumakura A, Hara S, Shiihara T, Yamazaki S, Ohta M, Yamagata T, Takanashi JI, Kubota M, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: A genetic risk factor of overall acute encephalopathy. *Brain and Development* 2019; 41(10): 862-869.

Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Maegaki Y, Yamanouchi H, Takanashi 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.

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.

2. 学会発表

水口雅. 急性脳症の診断と治療～小児急性脳症診療ガイドラインから～. 第217回大阪小児科学会、大阪, 2018年4月7日

星野愛, 齋藤真木子, 久保田雅也, 高梨潤一, 岡明, 水口雅. 急性壊死性脳症における遺伝的リスクファクター. 第121回日本小児科学会学術集會、福岡, 2018年4月22日

水口雅. 急性脳症 overview- 最新の疫学調査を踏まえて. 第60回日本小児神経学会学術集會、千葉, 2018年5月31日

柴田明子, 齋藤真木子, 松本浩, 山崎佐和子, 星野愛, 石井敦士, 廣瀬伸一, 岡明, 水口雅. けいれん重積型急性脳症における *KCNQ2* 遺伝子の解析. 第60回日本小児神経学会学術集會、千葉, 2018年6月1日

柴田明子, 葛西真梨子, 星野愛, 岡明, 水口雅. 急性脳症における *CPT2* 熱不安定性多型解析. 第122回日本小児科学会学術集會、金沢, 2019年4月20日

葛西真梨子, 柴田明子, 星野愛, 岡明, 水口雅. 急性脳症の第二回全国疫学調査. 第122回日本小児科学会学術集會、金沢, 2019年4月20日

Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Oka A, Mizuguchi M. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: comparison between influenza and HHV6/7. The 20th Annual Meeting

of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019年5月31日～6月1日

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Ishii A, Hirose S, Oka A, Mizuguchi M. Association of rare nonsynonymous variants of SCN1A with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Nagoya, 2019年5月31日～6月1日

倉橋宏和, 沼本真吾, 奥村彰久, 加藤耕治, 遠山美穂, 荻朋男, 星野愛, 水口雅. MYRF-related genetic analysis of mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳症におけるMYRF関連遺伝子の解析). 第61回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019年6月1日

Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood - pathobiological mechanisms and outcome. 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Kuala Lumpur, 2019年9月19日

Mizuguchi M. Genetic involvement in acute encephalopathy. 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Kuala Lumpur, 2019年9月20日

Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Miyagawa T, Oka A, Mizuguchi M. Thermolabile polymorphism of carnitine palmitoyltransferase 2: a genetic risk factor of overall acute encephalopathy. 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, 2019年9月19-22日

Kasai M, Shibata A, Hoshino A, Oka A, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, 2014-2017. 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, 2019年9月19-22日

Mizuguchi M. Encephalopathy caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli*. Symposium: Gut-brain axis and child health. 北京, 2019年11月16日

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

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