

症例レジストリに基づく急性脳症の早期診断・最適治療のための研究

研究分担者 永瀬 裕朗 神戸大学大学院医学研究科 特命教授

研究要旨

急性脳症の早期診断・最適治療のための多施設症例レジストリが構築された。発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例を包括的に集積することで、急性脳症の疫学や早期診断および治療に関わる重要な知見が得られた。30分以上の有熱性けいれん重積のうち12%がAESDであること、急性脳症では熱性けいれんと比べて血清GDF-15が高く早期診断マーカーになりうるということが明らかとなった。発症後24時間以内のステロイドパルス療法の有効性は示されなかったが、より早い時期に治療を開始することで後遺症を減ずる可能性が示唆された。

A. 研究目的

けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)をはじめとする急性脳症の早期診断は難しく治療法も未確立である。本研究では、発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例のレジストリを構築することで、急性脳症の発病予測や早期診断を目指すとともに、後遺症軽減のための治療法を探索することを目的とする。

B. 研究方法

① 発熱に伴うけいれんまたは意識障害を主訴とした入院症例が登録される前向き多施設レジストリのデータベースを構築した。参加施設の医療者間での定期的な意見交換により入力ルールの確認、評価項目の最適化を行いながら症例蓄積を継続している。2022年2月時点では、8施設が参加し、登録症例数は363例(うち急性脳炎・脳症58例)であった。登録後に一定期間が経過したデータ固定症例を対象として、30分以上の有熱性けいれん重積(febrile convulsive status epilepticus:FSE)に占める急性脳症および神経学的後遺症の割合を算出した。

② FSEを対象に、神経症状出現後6時間以内の血清 growth and differentiation factor (GDF)-15 と急性脳症および神経学的後遺症との関連を検討した。最終診断が急性脳症の症例(脳症群)と熱性けいれんの症例(FS群)の2群で血清GDF-15の値を比較した。統計解析にはMann-Whitney検定を用いた。

③ 60分以上の難治性けいれん重積または6時間以上の意識障害遷延、かつ、血清AST>90IU/Lの所見を認めた症例を対象に、神経症状出現後24時間以内にステロイドパルス療法を行った治療群と、行わなかった対照群での神経学的後遺症の割合を、Fisherの正確検定を用いて比較した。治療

群での治療開始時間と神経学的後遺症の相関をSpearmanの順位相関係数を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は神戸大学及び参加施設の倫理委員会で承認を受けた。いずれも診療録情報と余剰検体のみを扱う研究であり、研究対象者に対する不利益、危険性はない。また個人を特定できる情報は削除されたデータベースを用いるため、研究対象者への個別での同意取得は必要としない。研究内容についてはホームページで公開され、研究への情報提供拒否の機会を与えている。

C. 研究結果

① 30分以上のFSE74例のうち急性脳症は12例(16%)、AESDは9例(12%)であった。神経学的後遺症は8例(11%)に認め、軽度後遺症2例、中等度後遺症4例、重度後遺症2例であった。

② FSE21例における神経症状出現後6時間以内の血清GDF-15は、脳症群6例ではFS群15例よりも有意に高値であった[脳症群9,448(2,628-29,136);FS群796(692-1,645),中央値(四分位範囲)(ng/mL), $p=0.01$]。

③治療群13例のうち8例(62%)、対照群7例のうち4例(57%)に中等度以上の神経学的後遺症を呈し、両群間での有意差を認めなかった($p=1.00$)。治療群13例のうち、脳幹病変のなかった11例では、有意差はなかったが、ステロイドパルス治療開始時期が早いほど後遺症が軽い傾向を認めた($rs=0.583$, $p=0.06$)。

D. 考察

前方視的に連続症例を集積することにより、30分以上のFSEに占める急性脳症と後遺症の割合を明らかにできた。2018年の全国調査では40分以上のFSEのうちAESDの割合は7%と報告された。

本研究での AESD の割合が 12%と高かった要因として、1) 前方視的症例登録であったこと、2) 参加施設に 3 次医療機関が多く重症例が集積したこと、3) けいれん性てんかん重積状態の定義を徹底したこと、があげられる。

急性脳症は早期診断が難しい。特に FSE において AESD と熱性けいれんを鑑別することは非常に困難ではあるが、本研究において、GDF-15 が神経症状出現後 6 時間以内の早い段階で急性脳症を熱性けいれんと鑑別する可能性が示された。急性脳症の早期鑑別のためには、意識障害、けいれん持続時間、血液検査所見などを組み合わせた予測スコアが提唱されてきた。今後、GDF-15 を予測スコアと組み合わせることにより、さらに高い精度で急性脳症の早期診断や神経学的後遺症予測をすることが期待される。

急性脳症の早期診断や発病予測が可能となれば、より早い時期に治療を開始することが可能となる。本研究では、神経症状出現後 24 時間以内のステロイドパルス療法にて後遺症は減少しなかったものの、より早い時期に治療を開始することによる後遺症軽減の可能性が示唆された。質の高いエビデンスを有する急性脳症の治療法は未だ存在しない。しかし、ステロイドパルス療法の他にも、体温管理療法、ミトコンドリア救済療法など、いくつかの治療法が提唱されてきた。今後も多施設共同レジストリにて前向きに症例を蓄積していくことで、急性脳症の後遺症軽減および発病抑止のための介入・治療法が明らかとなることが期待される。

E. 結論

急性脳症の早期診断・最適治療のための多施設症例レジストリが構築された。発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例を包括的に集積することで、急性脳症の疫学や早期診断および治療に関わる重要な知見が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishida Y, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Takeda H, Tokumoto S, Toyoshima D, Maruyama A, Seino Y, Aoki K, Nozu K, Kurosawa H, Tanaka R, Iijima K, Nagase H. Early steroid pulse therapy for children with suspected acute encephalopathy: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 30;100(30):e26660.

Yamaguchi H, Nishiyama M, Tomioka K, Hongo H,

Tokumoto S, Ishida Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Nagase H. Growth and differentiation factor-15 as a potential prognostic biomarker for status-epilepticus-associated-with-fever: A pilot study. *Brain Dev*. 2022 Mar;44(3):210-220.

Tokumoto S, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Ishida Y, Toyoshima D, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H. Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children. *BMC Neurol*. 2022 Mar 5;22(1):77.

2. 学会発表

第 63 回日本小児神経学会 福岡 2021. 5. 26-28
急性脳症の ABC -診断から治療まで-. 永瀬 裕朗

熱性けいれんと発熱患者におけるサイトカインの比較. 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 西山 将広, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

Growth and differentiation factor 15: 出血性ショック脳症症候群と他の有熱性けいれん性疾患の早期鑑別マーカーとしての検討. 山口 宏, 西山 将広, 本郷 裕斗, 徳元 翔一, 石田 悠介, 富岡 和美, 中川 卓, 高見 勇一, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 飯島 一誠, 永瀬 裕朗

急性脳症・有熱性けいれん重積の前向き多施設レジストリより算出した有熱性けいれん重積に占める AESD 発症頻度. 西山 将広, 本林 光雄, 福山 哲広, 服部 有香, 丸山 あずさ, 親里 嘉展, 高見 勇一, 永瀬 裕朗

有熱性けいれん重積症例における意識障害遷延時間毎の AESD 発症リスク. 石田 悠介, 西山 将広, 本郷 裕斗, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 豊嶋 大作, 丸山 あずさ, 永瀬 裕朗

第 54 回日本てんかん学会学術集会 名古屋 2021. 9. 23

律動波形解析法による小児意識障害患者の非けいれん性発作自動検出. 丸山 あずさ, 永瀬 裕朗, 保多 隆裕, 羅 志偉

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