

小児急性脳症治療法の全国調査；脳症治療ガイドライン2016の活用実態と治療変遷

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

小児急性脳症全般に関する世界で唯一の診療ガイドラインである「小児急性脳症診療ガイドライン」（GL2016）初版は2016年に発行された。小児急性脳症に対する治療の現状と、GL2016による治療法の変遷を把握するため、全国小児施設に2015年、2021年の治療内容のアンケート調査を施行した。128施設から回答を得、2021年現在GL2016をととも・ある程度参考にしている施設が98%（58%・40%）にのぼった。2015年と2021年との比較で体温管理療法（TTM）（AESD 35→51%、ANE/HSES 46→65%、MERS 7→19%、AERRPS 35→58%）、ビタミン療法（AESD 30→55%、AERRPS 20→39%）の施行施設が優位に増加（ $P<0.05$ ）した。TTMの目標体温は脳低温（36.0℃未満）から脳平温（36.0-37.0℃）へのシフトが明らかであった。GL2016は我が国の小児急性脳症の指標となっていることが明らかとなった。現在進行中のGL改訂版（2022年発刊予定）の基礎データとしても活用しうる。

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究員）
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）
石井 敦士（国際医療福祉大学福岡保健医療学部教授）

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）
室伏 佑香（東京女子医科大学八千代医療センター小児科助教）
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

厚生労働科学研究（難治性疾患政策研究）急性脳症研究班（研究代表者；水口雅）は「小児急性脳症診療ガイドライン 2016」（監修・日本小児神経学会）（以下、GL2016）を2016年8月に発行した。本ガイドラインは全ての病原による感染症に続発する急性脳症を対象としており、これまで世界で唯一のガイドラインである。前半部（第1章～第3章）は急性脳症全体に関する総論を、後半部（第4章～第7章）は急性脳症のそれぞれの症

候群に関する各論を記載された。

本研究目的は、GL2016が発刊され6年が経過した2021年現在の国内施設でのGL2016の活用状況、GL2016発刊前後での小児急性脳症治療の変遷を把握することである。またその結果を現在進行中のGL改定版（2022年度発刊予定）の基礎データとすることである。

B. 研究方法

2021年10月に小児神経学会評議員ML、蔵王セミナーML（小児神経科医1,000名以上が加入）に向けて、下記内容のWEBアンケートをメールで送り以下の項目を調査した。回答は各施設代表者1名とした。

- 1). 2021年現在のGL2016の活用状況。
- 2). 2015、2021年（GL2016発刊前後）の、急性脳症病型別の治療内容。病型分類は、けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）、全身炎症反応による急性脳症（ANE/HSES）、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（MERS）、難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）、未診断脳症とした。倫理面への配慮
本調査は東京女子医科大学倫理委員会（2021-0078）、日本小児神経学会共同研究推進委員会（21-01）の承認を得て施行した。

C. 研究結果

128施設から回答を得た。うち85施設は日本小児

神経学会専門研修認定施設であり、35施設は小児集中治療室（PICU）を有する施設であった。

1). 2021年現在のGL2016の活用状況

GL2016をととも・ある程度参考にしている施設は各々58%・40%であった。

2). 2015, 2021年(GL2016発刊前後)の、急性脳症病型別の治療内容

2015年と2021年との比較では、体温管理療法(TTM) (AESD 35→51%, ANE/HSES 46→65%, MERS 7→19%, AERRPS 35→58%)、ビタミン療法 (AESD 30→55%, AERRPS 20→39%)の施行施設が優位に増加(P<0.05)した。一方でステロイドパルス療法施行施設はAESDで89→85%, ANE/HSESで95→96%, AERRPSで73→80%であり、GL2016以前からすでに多くの施設で施行されていた。

TTMの目標体温は脳低温(36.0°C未満 45→21%)から脳平温(36.0-37.0°C 55→79%)へのシフトが明らかであった。

2021年におけるAESD診断スコアの使用率(複数回答可)では、Tadaスコア(52%)、Yokochiスコア(32%)、Nagese基準(10%)の順となった。

D. 考察

1). 2021年現在のGL2016の活用状況

感染に伴う小児急性脳症は我が国に多く発症することが知られている。特にAESDは欧米のみならず、日本以外のアジア諸国からの報告もごく稀であることからエビデンスレベルの高い治療法が確立していない。その状況下でエキスパートオピニオンが主体とはいえ発刊されたGL2016であるが、多くの小児神経施設で活用されていることが明らかとなった。GL2016以降の論文を加えたGL改定版が2022年度に発刊予定であり、我が国の小児急性脳症治療の指標となることが期待される。

2). 2015, 2021年(GL2016発刊前後)の、急性脳症病型別の治療内容

TTMの使用頻度が、特に重篤な病型(AESD, ANE/HSES, AERRPS)で増加し、その目標体温も脳低温からより安全な脳平温に移行していることが明らかとなった。GL2016発刊後にTTMの有用性を示す論文が数編報告され、GL改訂版においてはTTMの推奨度がつく予定となっている。GL改定版発刊後の治療内容の変化とともに予後改善に益したか継続調査していきたい。

E. 結論

2016年度に刊行した急性脳症診療ガイドライン初版は我が国における本疾患の指針となっていることが明らかとなった。エビデンスを重ねGL改定版を2022年度に発刊し、本疾患のさらなる治療レベル向上に努める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Oshima N, Hamada H, Hirose S, Shimoyama K, Fujimori M, Honda T, Yasukawa K, Ishiwada N, Ohkusu M, Takanashi J. Pantone-Valentine leukocidin-positive novel sequence type 5959 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis complicated by cerebral infarction in a 1-month-old infant. *J Infect Chemother* 2021; 27: 103-106.

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 Dev.* 2021; 43: 2-31.

Itai T, Miyatake S, Taguri M, Takanashi JI, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, et al. Prenatal clinical manifestations in individuals with *COL4A1/2* variants. *J Med Genet.* 2021; 58: 505-513.

Kobayashi Y, Tohyama J, Takahashi Y, Goto T, Haginoya K, Inoue T, Kubota M, Fujita H, Honda R, Ito M, Kishimoto K, Nakamura K, Sakai Y, Takanashi J, Tanaka M, Tada K, Tominaga K, Yoshioka S, Kato M, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N. Clinical manifestations and epilepsy treatment in Japanese patients with pathogenic *CDKL5* variants. *Brain Dev* 2021; 43: 505-514.

Nishida H, Kohyama K, Matsuoka T, Kumada S, Takanashi J, Okumura A, Horino A, Moriyaka K, Sakuma H. Evaluation of diagnostic criteria for anti-NMDA receptor encephalitis in Japanese children. *Neurology* 2021; 96: e2070-2077.

Suzuki J, Abe K, Matsui T, Honda T, Yasukawa K, Takanashi J, Hamada H. Kawasaki disease shock syndrome in Japan and comparison with multisystem inflammatory syndrome in children in European countries. *Front Pediatr* 2021; 19: 625456.

Numata-Uematsu Y, Uematsu M, Yamamoto T, Saitsu H, Katata Y, Oikawa Y, Saijyo N, Inui T, Murayama K, Ohtake A, Osaka H, Takanashi J, Kure S, Inoue K. Leigh syndrome-like MRI changes in a patient with biallelic HPDL variants treated with ketogenic diet. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 29: 100800.

Mitsuishi T, Ando A, Sano K, Takanashi J, Hamada H. Characteristic nail lesions in Kawasaki disease: case series and literature review. *J Dermatol* 2022; 49: 232-238. 10.1111/1346-8138.16276.

Asaki Y, Sugiura K, Yasukawa K, Hamada H, Takanashi J. Spontaneous tracheal rupture caused by acute asthma exacerbation. *Pediatr Int* 2021; 63: 1541-1543.

Okada T, Fujita Y, Imataka G, Takase N, Tada H, Sakuma H, Takanashi J. Increased cytokines/chemokines and hyponatremia as a possible cause of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with acute focal bacterial nephritis. *Brain Dev* 2022; 44: 35-40.

Shiota N, Ito K, Shirato Y, Takase N, Sano K, Yuasa S, Takanashi J. Unilateral internal carotid artery absence in trisomy 18. *Brain Dev* 2022; 44: 357-360.

Sakata Y, Sano K, Aoki S, Saitsu H, Takanashi J. Neurochemistry evaluated by MR spectroscopy in a patient with SPTAN1-related developmental and epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 2022; 44: 415-420.

高梨潤一. けいれん重積型（二相性）急性脳症 up to date. *日本小児科学会雑誌* 2021; 125 (1): 1-10.

高梨潤一. 小児神経疾患における Proton MR spectroscopy (MRS) の有用性. *CI 研究* 2021; 42: 139-145.

高梨潤一. 小児急性脳症の臨床・画像最新情報. *日本小児放射線学会雑誌*. 2022; 38: 35-43.

高梨潤一. MRI による遺伝性白質疾患診断アプローチ. 画像で診る遺伝性白質疾患診断の手引き. 遺伝性白質疾患・知的障害をきたす疾患の診断・治療・研究システム構築班: 編集. 高梨潤一: 編集主幹. *診断と治療社* 2021; 2-34.

高梨潤一. 小児急性脳症診療ガイドライン 2016.

日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2022-2023. 門脇孝、小室一誠、宮地良樹: 監修. *メディカルレビュー社* 2022; 974-977.

2. 学会発表

高梨潤一: 新たな白質ジストロフィーの画像診断 第 63 回日本小児神経学会. 2021. 5.

高梨潤一: 小児急性脳症の臨床・画像最新情報. 第 57 回日本小児放射線学会. 2021. 6. 12.

高梨潤一: 小児 MRI 画像診断の基礎と応用. 第 37 回日本小児神経学会北海道地方会. 2021. 10. 30

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

資料1 急性脳症治療の施設アンケート調査票（抜粋）

急性脳症治療法のアンケート調査ご協力をお願い

最近20年間の小児の急性脳症の病因、病態に関する知見の集積により、病型ごとの臨床像・診断法・病態が明らかとなってきました。一方で病型ごとの治療法はエビデンスが少ないこともあり確定していません。

「小児急性脳症診療ガイドライン2016」（以下、脳症GL2016）発行から5年が経過いたしました。

「小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備」研究班では下記目的のため、アンケート調査をいたしたく存じます。

1. 2021年現在の急性脳症治療法の実態把握、加えて2. 脳症GL2016以前の治療法を調査し、治療の変遷を明らかにすることです。また、作成中の「小児急性脳症診療ガイドライン2022(仮)」による急性脳症治療の変化を将来検討する基礎データとなります。

なお、本研究は、東京女子医科大学の倫理委員会承認（No. 2021-0078）、日本小児神経学会の共同研究支援（No 21-01）をいただいた研究です。研究期間は、2023年03月31日までとなります。

※ご所属の施設に2名以上の小児神経学会会員が所属している場合は、代表の方お一人がご回答ください。小児神経分野の責任者の方にご回答いただくことを想定していますが、その方の指示により他の方にご回答いただいても構いません。

なお重複回答がないことを確認するため、本調査は記名式となっておりますことをご了承ください。

アンケート開始前に同意していただいた場合のみアンケートを回答する画面に進むことができます。

回答をやめたい場合はいつでも中断していただいて構いません。その場合はデータの登録はされません。

設問数は49問であり、回答にかかる時間は5～10分程度です。

ご協力のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

研究責任者（問い合わせ先）

「小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備」班・研究代表者 高梨潤一

東京女子医科大学八千代医療センター 神経小児科 室伏佑香、高梨潤一

276-8524 八千代市大和田新田 477-96 Tel: 047-450-6000

E-mail: yuka.murofushi@gmail.com、jtaka@twmu.ac.jp

この研究の内容を十分にご理解いただいた上で、ご協力いただける場合は以下の「研究の参加に同意します」にチェックを入れてください。アンケート結果回収後であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。アンケート回収後は、名前など個人を特定するような情報がもれないよう個人情報保護に関する法令等を遵守します。回収したアンケートや研究に付随する資料は、研究終了後は10年間もしくは当該研究の結果の最終の公表について報告された日から10年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、研究責任者が責任を持って適切な管理を行います。情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。回収したアンケートは、研究責任者と研究分担者が研究目的のみに利用し、その他の機関へ提供する事はありません。研究の成果は、学会や科学専門誌などの発表に使用される場合がありますが、名前など個人を特定するような情報が公表されることはなく、個人情報は守られます。

- 研究の参加に同意する

1. あなたの氏名をご記載ください。

2. 現在在籍されている医療機関名をご記載ください。

3. 診療科名をご選択ください。

- 小児科

- 小児神経科

- その他:

4. 医師経験年数をご選択ください。

- 10年未満

- 10-20年

- 20-30年

- 30年以上

5. あなたの在籍する施設の小児集中治療室（PICU）の有無をご選択ください。

- 有

- 無

6. 現在のあなたのご専門をご選択ください。
- 小児神経専門医
 - 小児科専門医（小児神経専門医の資格は持っていないが小児神経を専門としている）
 - 小児科専門医（小児神経を専門としていない）
 - その他:
7. 小児急性脳症診療ガイドラインをご覧になられたことがあるかどうかをご選択ください。
- 有
 - 無
9. 質問 8. で、「有」を選択されました方への質問です。小児急性脳症診療ガイドラインを、急性脳症診療のご参考にされていますか。
- とても参考にしている

資料2 小児急性脳症研究班ホームページ (https://encephalopathy.jp) 抜粋

厚生労働科学研究
小児急性脳症研究班

ホーム

用語一覧

リンク

小児急性脳症とは

脳症症候群 (サブタイプ)

研究班員の紹介

診療ガイドライン・
全国疫学調査データ

班会議報告書・関連文献

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

小児急性脳症研究班 (小児急性脳症の早期診断・最適治療・ガイドライン策定に向けた体制整備研究班)

研究代表者 高梨 潤一

～子どもたちの健康と未来のために～



「急性脳症」は発熱に伴って意識障害、けいれん、異常言動で発症し、しばしば後遺症を認めます。世界各国に比して日本のこどもたちに好発することが知られています。

「急性脳症」は、症状や脳画像 (MRIが主です) の特徴から、「けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) ・指定難病129」「可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS)」「急性壊死性脳症 (ANE)」「難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) ・指定難病153」「出血性ショック脳症症候群 (HSES)」など複数の症候群から構成されます。インフルエンザ、突発性発疹症 (ヒトヘルペスウイルス6型・7型)、胃腸炎 (ロタウイルス) は、まれに前述の脳症症候群を発症します。そのため病原体の研究だけでなく、症候群別に病態の解明、診断法・治療の確立を進める必要があります。

小児急性脳症研究班では、日本のこどもたちに好発する「急性脳症」に関する臨床・画像・治療の研究、診療体制の構築、疾病情報の普及、診療ガイドライン作成・改訂などを行います。このサイトで様々な情報提供を進めてまいります。

研究代表者 高梨潤一

代表連絡先: encephalopathy.research@gmail.com

目次

けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) ; 指定難病 129、小児慢性特定疾病

難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) ; 指定難病 153、小児慢性特定疾病

急性壊死性脳症 (ANE)

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症 (MERS)

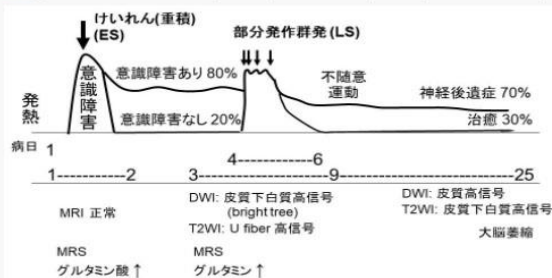
出血性ショック脳症症候群 (HSES)

急性脳症の画像診断

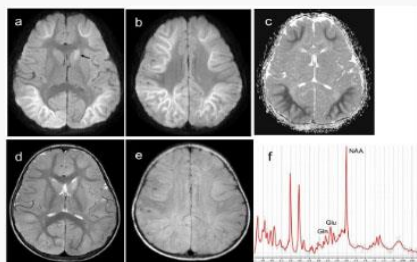
急性脳症における脳波検査

AESD 1, 2病日に施行されたMRIは拡散強調像を含めて正常ですが、3-9病日になると拡散強調像で皮質下白質に高信号 (bright tree appearance [BTA]) (図1, 2-a, b)、T2強調像、FLAIR像でU fiberに沿った高信号 (図2-e) を認めます。皮質に腫脹を認めることもあります (図2-d)。病変は前頭部優位 (前頭葉、前頭頭頂葉) であり、中心前・後回 (一次感覚・運動野) (図2-b) (central sparing)、後頭葉視覚野は傷害を免れることが多いです。9-25病日には拡散強調像の皮質下白質の高信号は消失し、皮質に拡散高信号を認めることがあります。T2強調像、FLAIR像では傷害白質に高信号が残存し、2週以降脳萎縮を認めます。BTAは見かけの拡散係数画像 (ADC map) で低信号 (拡散能低下) (図2-c) を呈します。

— 図1. けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) のシエマ (文献6より許可を得て転載)



— 図2. AESD幼初期、男児 (文献6より許可を得て転載)



4病日の拡散強調像で皮質下白質、左尾状核 (矢印) に高信号を認める (a, b) が、中心溝近傍は傷害を免れている。ADC map でBTAは拡散能低下を呈する (c) が、左尾状核には拡散能低下を認めない。T2強調像ではBTA部の皮質は腫脹しT2高信号を認める (d)。FLAIR像でU fiberに沿った高信号を認める (e)。MRスペクトロスコピーはN-acetylaspartate (NAA) 軽度低下、glutamine (Gln) の高値を認める (f)。