

NORSE/FIRESの国際コンセンサスガイドライン

研究分担者 水口 雅 東京大学 大学院医学系研究科 研究員
心身障害児総合医療療育センター むらさき愛育園 園長

研究要旨

日本の難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）に相当する欧米の疾患概念 NORSE/ FIRES の診療に関する国際的なコンセンサスガイドラインの策定に参画した。Delphi 法を用いたエキスパートコンセンサスガイドライン作成は、いくつかの欠点はあるものの、AERRPS のようなエビデンスの乏しい希少疾患において有意義かつ実現可能性の高い手段と考えられた。

A. 研究目的

難治頻回部分発作重積型急性脳炎（acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, 以下 AERRPS）は重症・難治性の急性脳症で、日本で提唱された症候群である。AERRPS は海外で febrile infection-related epilepsy syndrome（以下 FIRES）と呼ばれている症候群とほぼ同義である。AERRPS/FIRES では治療抵抗性でてんかん重積状態が最大の臨床的特徴であるが、その発症の2週～24時間前に始まる発熱性疾患が先行する。いずれにせよ、専ら小児神経学領域の症候群である。

成人神経学領域には、new-onset refractory status epilepticus（以下 NORSE）という概念がある。新たに生じた治療抵抗性てんかん重積状態を特徴とする、稀で破壊的(devastating)な病態で、急性または活動性の構造的、中毒性、代謝性の病因が同定されないものと定義される。NORSE は症候群というより臨床症状の名称である。FIRES との定義上の差異として、てんかん重積状態の発症前に「発熱性疾患の先行」が必須とされない点である。欧米では近年、NORSE と FIRES を連続した状態と見做す立場が優勢となった。

従来 NORSE/FIRES の治療に関するエビデンスは乏しく、randomized control trial やコンセンサスガイドラインは無かった。神経疾患の集中治療の専門施設でも、NORSE の治療プロトコルを有する所は少なかった。そこで全年齢層の NORSE/FIRES を対象とするコンセンサスガイドラインを、国際的なエキスパートの集まりで策定する作業が進められた。

B. 研究方法

1. 策定を進めた組織

ガイドライン策定は、欧米の9名の専門家から構成される facilitator グループ（表1）が中心となって進め、48名の専門家パネル（表2）がアンケート調査への回答やオンライン会議への参加により協力した。

表1. Facilitator グループ（9人）
Ronny Wickström, Olga Taraschenko, Robertino Dilena, Eric T. Payne, Nicola Specchio, Rima Nabbout, Sookyong Koh, Nicolas Gaspard, Lawrence J. Hirsch

表2. 専門家パネル（48人）

分野	Adult	Pediatric
Neurology	16人	15人*
Epileptology	19人	18人
Neurocritical care	7人	5人
Rheumatology		2人

*水口（研究分担者）を含む。

2. 策定の経過

2020年 スコープ、ユーザー、推奨文案
2021年1月 第1回アンケート
アンケート集計、推奨文案改訂
2021年4月 第2回のアンケート
アンケート集計、結果にもとづき推奨を編集、
論文執筆
要約版：Summary and clinical tools
長大版：Statements and supporting evidence
2022年4月 Epilepsia 誌に投稿
2022年8月 Epilepsia 誌に受理、オンライン刊行

3. 策定の方法

Delphi 法が用いられた。アンケート回答では、意見（推奨文への賛成/反対の程度）が Likert スコア（1点（強い反対）から9点（強い賛成）まで）で表わされた。アンケート集計では合意の率が計算され、平均3点以下が「不適切」、7点以上が「適切」と判定された。

C. 研究結果

NORSE/FIRES ガイドラインが策定され、要約版（Summary and clinical tools）と長大版（Statements and supporting evidence）の2本の論文が *Epilepsia* 誌上に発表された。

【要約版】 Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Summary and clinical tools. *Epilepsia* 2022; 63(11):2827-2839. doi: 10.1111/epi.17391.

【長大版】 Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Statements and supporting evidence. *Epilepsia* 2022; 63(11):2840-2864. doi: 10.1111/epi.17397.

本ガイドラインでは、以下の85のステートメントについてコンセンサスが得られた。

- (1) 疾患の特徴 (n=14)
- (2) 診断 (n=22)
- (3) 急性期の治療 (n=24)
- (4) 急性期以降の治療 (n=18)
- (5) 研究とレジストリ (n=7)

日本小児神経学会の策定したガイドライン（小児急性脳症診療ガイドライン2023）のAERRPS診療に関する推奨と比して、本ガイドラインのstatementsは下記の2点において、より踏み込んだ内容となっている。

(i) First-line の免疫学的治療（ステロイド、免疫グロブリン静注）に関して、病態として免疫系の賦活が疑われるため、潜因性 NORSE/FIRES ではけいれん発症から72時間以内に考慮すべきとされた。

(ii) Second-line の免疫学的治療（アナキナラ、都市リズマブ）やケトン食に関して、潜因性 NORSE /FIRES ではけいれん発症から72時間以内に考慮すべきとされた。

D. 考察

AERRPS ないし NORSE/FIRES のガイドラインが、国際エキスパートコンセンサスガイドラインとして策定された。策定の過程では Delphi 法が用いられた。策定の経験を通じて、この方法の長所と短所として以下のような点が浮かび上がった。

【長所】

- エキスパートである臨床家が facilitator として主導することで、能率良く策定を進められる。Facilitator が自分で文献レビューして良いので、進行が速い。
- Academic COI の問題をアンケートにより、ある程度クリアできる。
- 委員・読者は、他の分野（Adult neurology, Pediatric neurocritical care/rheumatology）や違う視点からの意見（しかも定量的）を聞くことにより視野が広がる。
- 研究の必要性・方向性を再認識でき、共同研究への機運が高まる。実際に策定グループでは、国際レジストリ・データベースの構築や IL-1R・IL-6 アンタゴニストの RCT に向けた機運が高まっている。

【短所】

- Facilitator は仲間内となりやすく、panel の人選も基準を定めにくく、scientific な公正さが常に担保されるとは限らない。
- NORSE の概念が広すぎ、抗 NMDAR 脳炎なども含んでいる。これは日本の小児科医から見ると不適切に見える。
- 鑑別診断のリストが無い。Delphi 法で作るとこうなりやすいかも知れない。
- アンケートで、違う分野の質問にはどう答えて良いかわからない。
- アンケートで、環境（国や施設）の違いから、何を聞かれているかわからない場合がある。
- あやふやな意見も含めて集計される。

E. 結論

日本の AERRPS に相当する欧米の疾患概念 FIRES/NORSE に関する国際的なエキスパートコンセンサスガイドラインの策定に参加し、Delphi 法によるガイドライン策定過程を経験した。この方法には長所も短所もあるが、全体としては希少難病のガイドライン策定に効率的な方法と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kasai M, Omae Y, Kawai Y, Shibata A, Hoshino A, Mizuguchi M, Tokunaga K. GWAS identifies candidate susceptibility loci and microRNA biomarkers for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Scientific Reports* 2022; 12: 1332. doi: 10.1038/s41598-021-04576-y.
- Kasai M, Omae Y, Khor SS, Shibata A, Hoshino A, Mizuguchi M, Tokunaga K. Protective association of HLA-DPB1*04:01:01 with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion identified by HLA imputation. *Genes Immun.* 2022; 23(3-4): 123-128. doi: 10.1038/s41435-022-00170-y.
- Mori T, Kakimoto Y, Takenaka S, Shimoda K, Sato A, Oka A, Takahashi Y, Mizuguchi M. Early rituximab therapy for paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome. *No To Hattatsu* 2022; 54(4): 276-279.
- Shibata A, Kasai M, Hoshino A, Mizuguchi M. Association of *IL-1B* rs16944 polymorphism with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion is opposite to that of febrile seizures. *Frontiers in Neurology* 2022; 13: 891721. doi: 10.3389/fneur.2022.891721.
- Nguyen PHA, Yamada S, Harada S, Fukushi S, Mizuguchi M, Saijo M. Virulence of herpes simplex virus 1 harbouring a UAG stop codon between the first and second initiation codon in the thymidine kinase gene. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2022; 75(4): 368-373. doi: 10.7883/yoken. JJID.2021.674.
- Shibamura M, Yamada S, Yoshikawa T, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, Harada S, Fukushi S, Oka A, Mizuguchi M, Saijo M. Longitudinal trends of neutralizing antibody prevalence against human cytomegalovirus (HCMV) over the past 30 years in Japanese women. *Japanese Journal of Infectious Diseases* 2022; 75(5): 496-503. doi: 10.7883/yoken. JJID.2021.726.
- Uematsu K, Matsumoto H, Zaha K, Mizuguchi M, Nonoyama S. Prediction and assessment of acute encephalopathy syndromes immediately after febrile status epilepticus. *Brain and Development* 2023;45(1): 93-101. doi: 10.1016/j.braindev.2022.10.004.
- Murofushi Y, Sakuma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national questionnaire-based survey. *Brain and Development* in press. doi: 10.1016/j.braindev.2022.10.008.
- 小黒早紀, 森貴幸, 柿本優, 竹中暁, 下田木の実, 佐藤敦志, 岡明, 水口雅. 前頭葉病変により構成障害を来した小児急性散在性脊髄炎. 脳と発達 2022; 54(6): 437-442.
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Summary and clinical tools. *Epilepsia* 2022; 63(11):2827-2839. doi: 10.1111/epi.17391.
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, Koh S, Gaspard N, Hirsch LJ; International NORSE Consensus Group (including Mizuguchi M). International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus (NORSE) including febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Statements and supporting evidence. *Epilepsia* 2022; 63(11):2840-2864. doi: 10.1111/epi.17397.
- Mizuguchi M, Shibata A, Kasai M, Hoshino A. Genetic and environmental risk factors of acute infection-triggered encephalopathy. *Frontiers in Neuroscience* 2023; 17: 1119708. doi: 10.3389/fnins.2023.1119708.
- 山内秀雄, 市山高志, 大澤麻木子, 勝沼俊雄, 高橋孝夫, 新島新一, 永井理三郎, 水口雅, 吉川秀人. 小児の急性脳症. 改訂新版重篤副作用疾患別対応マニュアル, 第2集. 日本医薬情報センター, 東京, 2022, pp. 153-175
- 水口雅. 急性脳症の概念・定義・分類. 前垣義弘 (編) 小児急性脳炎・脳症のとりえ方と治療戦略 - Practice and Progress. 中山書店, 東京, 2022, pp. 2-8.

水口雅. 急性脳炎・急性脳症. 加藤元博（編）小児科診療ガイドライン- 最新の診療指針-. 総合医学社, 東京, 2023, pp. 355-358.

医薬情報センター, 東京, 2022, pp. 153-175

2. 学会発表

Mizuguchi M. Diagnosis and treatment of acute encephalopathy. Beijing Pediatric Neurology International Forum 2022, Peking, China, 2022年4月10日

下田木の実, 柿本優, 内野俊平, 佐藤敦志, 石浦浩之, 水口雅. 小児交互性片麻痺類似の症状が年齢依存性に変化した *RHOBTB2* 遺伝子変異の1例. 第64回日本小児神経学会学術集会, 高崎, 2022年6月2~5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