

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究協力者 徳元 翔一 神戸大学大学院医学研究科 助教  
西山 将広 兵庫県立こども病院 神経内科 医長  
神戸大学大学院医学研究科 客員准教授  
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

発熱に伴うけいれんまたは意識障害を呈する症例の多施設共同・前方視・連続症例レジストリのデータベースから急性脳症患者の背景、病型、治療、転帰について検討を行った。病原体では SARS-CoV2 が最多であった。病型別の割合については 2017 年の全国調査と比較して、AESD の割合は少なく、HSES の割合は多かった。治療については 2021 年の全国調査と比較して、体温管理療法は AESD で多く実施され、HSES では少なく、ステロイドパルス療法は AESD での実施は少なかった。免疫グロブリン療法の実施は AESD、HSES とともに全国調査と比較して少なかった。さらに症例数を蓄積していくことで、より詳細な病型別の臨床像や治療介入による転帰について明らかになると考える。

A. 研究目的

急性脳症を対象とした全国アンケート調査が 2010 年、2017 年、2021 年に実施され、その特徴や治療、管理が明らかとなってきた。一方で、これまで急性脳症を対象とした前方視的多施設研究による報告はない。そこで本研究は、前方視的多施設症例集積により急性脳症の患者背景、病型、治療、転帰などを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

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カールールの確認、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。2023 年 12 月末時点では、10 施設が参加し、登録症例数は 977 例、うち急性脳症 149 例、AESD43 例となった。この前向き多施設レジストリのデータベースを活用し、対象は 2020 年 1 月から 2023 年 2 月に入院し、最終診断が急性脳症であった小児患者とした。後遺症は入院前と退院 1 ヶ月時点での Pediatric Cerebral Performance Category Scale (PCPC) で評価し、1 点以上の上昇を後遺症ありとした。

(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

2020 年 1 月から 2023 年 2 月までに 666 例が登録され、うち急性脳症は 102 例であった。発症年齢は 1 歳が 28 例(27.4%)で最多であり、乳幼児期の発症が全体の 75%を占めていた。病原体別では SARS-CoV2 陽性は 15 例(14.7%)、インフルエンザ A 型は 13 例(12.7%)であった。病型別ではけいれん重積型急性脳症(AESD)が 27 例(26.5%)、可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎・脳症が 16 例(15.7%)、出血性ショック脳症症候群(HSES)が 9 例(8.8%)であった。全体の後遺症は 45 例(44.1%)、脳死・死亡例は 12 例(11.8%)であった。全体の治療は体温管理療法が 45 例(44.1%)、ステロイドパルス療法が 53 例(52.0%)、ビタミン療法が 53 例(52.0%)、免疫グロブリン療法が 12 例

(11.8%)であった。病型別では、AESD患者27例について、TTMが19例(70.4%)、ステロイドパルス療法が10例(37.0%)、ビタミン療法が20例(74.1%)、免疫グロブリン療法が1例(3.7%)に実施され、後遺症は15例(55.6%)であり、脳死・死亡例はなかった。TTM導入例では12/19例(63.2%)、ステロイドパルス療法導入例では6/10例(60.0%)に後遺症を認めた。HSES患者9例について、TTMが4例(44.4%)、ステロイドパルス療法が8例(88.9%)、ビタミン療法が8例(88.9%)、免疫グロブリン療法が3例(33.3%)に実施され、後遺症は8例(88.9%)であり、脳死・死亡例は6例(66.7%)であった。TTM導入例では3/4例(75.0%)、ステロイドパルス療法導入例では7/8例(87.5%)に後遺症を認めた。

#### D. 考察

急性脳症の発症年齢については乳幼児期に多く、1歳が最多であり、過去の全国調査と同様の結果であった。病原体については過去の全国調査ではインフルエンザウイルスが最多であったが、今回の検討ではインフルエンザウイルスと同数程度ではあったものの、SARS-CoV2が最多であった。病型別の割合についてはKasaiらによる2017年の全国調査と比較して、AESDの割合は少なく(全国調査では34.0%)、HSESの割合は多かった(全国調査では2%)。その要因としては、治療介入の進歩に伴いAESDが減少して相対的にHSESが増加した可能性や、FACEレジストリでは高次医療機関が多く参加していることによる施設バイアス、SARS-CoV2流行に伴う原因病原体の変化などが考えられる。治療についてはMurofushiらによる2021年の全国調査と比較して、TTMはAESDでは多く行われており(全国調査では51%)、HSESでは少なかった(全国調査では65%)。ステロイドパルス療法はAESDで少なかった(全国調査では85%)。免疫グロブリン療法はAESDではほとんど行われておらず(全国調査では48%)、HSESでも少なかった(全国調査では67%)。

#### E. 結論

前方視的な連続症例の集積により、急性脳症の患者背景、病原体、病型、治療、転帰の実態が明らかとなった。さらに症例数を蓄積していくことで、より詳細な病型別の臨床像や治療介入による転帰について明らかになると考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hanafusa H, Yamaguchi H, Kondo H, Nagasaka M, Juan Ye M, Oikawa S, Tokumoto S, Tomioka K, Nishiyama M, Morisada N, Matsuo M, Nozu K, Nagase H. Dravet syndrome and hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome associated with an intronic deletion of SCN1A *Brain Dev.* 2023 Jun;45(6):317-323.

Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. Sakuma H, Takanashi JI, Muramatsu K, Kondo H, Shiihara T, Suzuki M, Okanari K, Kasai M, Mitani O, Nakazawa T, Omata T, Shimoda K, Abe Y, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M; Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group. *Front Neurosci.* 2023 Feb 27;17:1085082.

Timing of therapeutic interventions against infection-triggered encephalopathy syndrome: a scoping review of the pediatric literature. Nagase H, Yamaguchi H, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, Nishiyama M, Nozu K, Maruyama A. *Front Neurosci.* 2023 Aug 22;17:1150868.

Comparison of neurological manifestation in children with and without coronavirus 2019 experiencing seizures with fever. Hongo H, Nishiyama M, Ueda T, Ishida Y, Kasai M, Tanaka R, Nagase H, Maruyama A. *Epilepsy Behav Rep.* 2023 Oct 5;24:100625. Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: Nationwide epidemiological study. Kasai M, Sakuma H, Abe Y, Kuki I, Maegaki Y, Murayama K, Murofushi Y, Nagase H,

Nishiyama M, Okumura A, Sakai Y, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI; Japanese Pediatric Neuro-COVID-19 Study Group. J Neurol Sci. 2024 Feb 15;457:122867.

## 2. 学会発表

第 126 回日本小児科学会学術集会 4 月 14 日-16 日 高輪

山口 宏, 花房 宏昭, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, 当院での脳症関連遺伝子パネルを用いた疾患関連遺伝子の同定の試み

第 65 回日本小児神経学会総会 5 月 25 日-27 日 岡山

西山 将広, 我が国における出血性ショック脳症症候群(HSES)の病態と治療  
ガイドライン委員会主催セミナー: わが国の出血性ショック脳症症候群(HSES)を再考する

山口 宏, 花房 宏昭, 老川 静香, 徳元 翔一, 富岡 和美, 西山 将広, 森貞 直哉, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, 有熱性てんかん重積・急性脳症に対する疾患関連遺伝子の探索

老川 静香, 徳元 翔一, 山口 宏, 富岡 和美, 西山 将広, 柏木 充, 高梨 潤一, 高見 勇一, 豊嶋 大作, 服部 有香, 丸山 あずさ, 本林 光雄, 永瀬 裕朗, 発熱を伴う 30 分以上のけいれん性てんかん重積状態における転帰不良関連因子 前向き多施設コホートでの検証

徳元 翔一, 西山 将広, 柏木 充, 高梨 潤一, 高見 勇一, 豊嶋 大作, 服部 有香, 丸山 あずさ, 本林 光雄, 永瀬 裕朗, 前向き多施設レジストリによる有熱性けいれん性発作後の意識障害持続時間と転帰との関連

第 56 回日本てんかん学会学術集会 10 月 19 日-21 日

山口 宏, 上田 拓耶, 老川 静香, 徳元 翔一, 西山 将広, 丸山 あずさ, 野津 寛大, 永瀬 裕朗, 意識障害を呈した小児に対する救急外来簡易脳波の原因疾患別特徴

## 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