

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08918

研究課題名(和文) 網羅的炎症解析による難治性けいれん重積状態の病態解明と新しい診断・治療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology of refractory status epilepticus by comprehensive inflammation analysis and development of new diagnosis and treatment methods

研究代表者

永瀬 裕朗 (Nagase, Hiroaki)

神戸大学・医学研究科・特命教授

研究者番号：80571968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：小児救急において発熱に伴うけいれん重積(FSE)、治療抵抗性FSE(frSE)は頻度が高く、しばしば死亡・後遺症などの重篤な転帰と急性脳症と診断されるが、病態解明と治療法の開発は喫緊の課題である。本研究で私たちはfrSEを呈した小児患者では、最終診断・転帰に関わらず炎症性サイトカインが発症24時間以内にピーク値をとり、その後減少すること、また敗血症などで優れた病勢、予後マーカーとして報告されている炎症関連蛋白GDF15はFSEにおいても著しく上昇し、発症12時間以内にピークアウトし、発症6時間以内の頂値が後遺症の有無と関連することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FSE、frSEと炎症性サイトカインが関連することはこれまでも報告されており、抗炎症治療が行われているが、発症24時間以内にはすでにピークアウトしていることが本研究で初めて明らかになった。さらに炎症関連蛋白であるGDF-15は発症12時間以内にピークアウトしていること、発症6時間以内の値が転帰と関連することも今回初めて明らかとなった。炎症のピークとなる時間が6-12時間であることが明らかになったことで、今後frSEに対する抗炎症治療の有効性、ゴールデンタイムの解明につながる成果であると考えた。

研究成果の概要(英文)：Febrile status epilepticus (FSE) and refractory FSE (frSE) are common in pediatric emergency, and are often diagnosed as acute encephalopathy with serious outcomes such as death and sequelae. In this study, we found that in pediatric patients with frSE, inflammatory cytokines peaked within 24 hours of onset and then decreased, regardless of the final diagnosis or outcome. We also revealed that the inflammation-related protein GDF15 reported as an excellent pathological and prognostic markers such as sepsis was also significantly elevated in FSE, peaked out within 12 hours of onset. Furthermore, the peak value of GDF-15 within 6 hours of onset was shown to be associated with the neurological sequelae in children with FSE.

研究分野：小児神経学、小児神経救急集中治療学

キーワード：熱性けいれん てんかん重積状態 急性脳症 炎症 サイトカイン GDF-15

1. 研究開始当初の背景

小児救急においてけいれん重積(SE)は頻度が高い病態である。複数の薬物治療で改善しない難治性 SE(RSE)は SE の約 30-50%を占め、死亡率が 0-30%、後遺症が 5-70%に及び、より神経保護効果の高い治療の開発が望まれる。小児では RSE の原因としては急性脳炎・脳症が多く、発熱を伴い発症への炎症の関与が示唆される。また SE による神経傷害にも、SE が惹起する脳内炎症が関連することが明らかになってきている。

急性の神経傷害に対する脳保護治療として、targeted temperature management(TTM)、バルビツレート昏睡療法(BCT)が挙げられる。私たちは「分から時間単位」で記録・蓄積している臨床情報を基にした臨床研究で、小児の発熱に伴う RSE(fRSE)に対する TTM・BCT により神経学的後遺症が減少するという成績を世界で初めて報告した。

しかし、fRSE における急性期の炎症動態とその神経傷害・予後、TTM や BCT などの治療効果との関連は未解明である。また侵襲的な治療である TTM・BCT を行わなくても神経学的後遺症が残らない fRSE 症例も多く、より精度の高い治療介入基準が望まれている。

2. 研究の目的

(1) 小児 fRSE 患者で、発症早期から治療経過中の経時的な臨床像と血液・髄液の網羅的炎症性サイトカイン及び炎症制御に関わる生理活性脂質メディエーターを解析し、fRSE における炎症動態、治療、予後との関連を明らかにすること。

(2) fRSE の症例におけるより精度の高い治療介入基準を得ること。

3. 研究の方法

本研究は研究参加施設に来院、入院した fRSE の余剰検体と診療情報を用いた研究であり、本学の倫理委員会の承認を得た後、神戸大学医学部小児科ホームページにて研究の開示を行い、対象者の両親が検体およびデータを使用されることに拒否できる機会を設けて行った。各種検体は急速凍結後、 -80°C で保存した。同時に、対象症例の臨床症状、検査値、画像所見、脳波所見、臨床経過、フォローアップ情報の臨床情報の収集を行った。全ての情報は発症からの「分から時間単位」での時刻と合わせて記録した。網羅的イトカイン解析に関しては、Bio-Rad 社のヒトサイトカイン GI アッセイキットを用いた。脂質メディエーター解析に関しては、神戸大学医学研究科質量分析総合センターにて運用されている液体クロマトグラフ質量分析システムを用いて、超高感度かつ高精度な包括的脂質メディエーター解析を実施した。加えて2年目からはミトコンドリア病、敗血症などで病勢、予後マーカーとして優れた診断性能が報告されている炎症関連蛋白である Growth Differentiation Factor 15(GDF15)についても Magnetic Luminex Assay kit (R&D Systems)を用いて測定した。fRSE 例を後遺症の有無、最終診断で分類し、発症時からの経時的な変化の検体を用いて炎症性サイトカイン、脂質メディエーターを比較し、両群間で有意差のある項目を探索する。fRSE に対する急性期治療開始前後の検体で有意差のある項目、最適な検体サンプリングのタイミングを探索する。

fRSE の症例におけるより精度の高い治療介入基準を得るために、既報の3つの clinical prediction rule(Nagase, et al.1), Tada, et al.2), Yokochi, et al.3))を新コホートで検証した。fRSE に至る前の段階でのスクリーニングを考え、対象基準は FSE (発熱に伴う痙攣重積)とした。

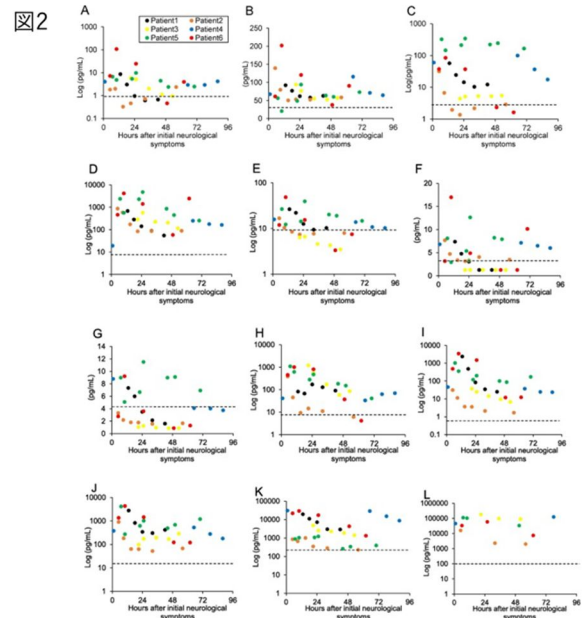
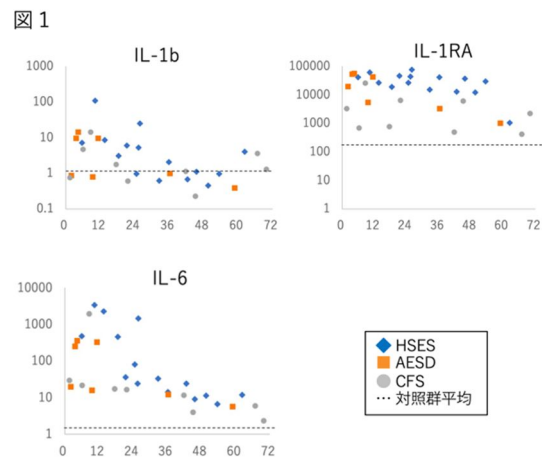
4 . 研究成果

(1) fRSE における炎症動態 , 治療 , 予後との関連

初年度は , 既存の症例において , 発症 (= 神経症状出現) からの経過時刻を記録した臨床データベースを用いて , 発症から 72 時間以内の採取時刻が特定できた保存血清を用いてサイトカインの測定を行った . 対象は fRSE の経過をとった症例で最終診断は二相性脳症(AESD)3 例 , 出血性ショック脳症(HSES)3 例 , 熱性けいれん(FS)3 例であった . FS はすべて集中治療を受けたが後遺症なしの症例であった . 測定は Bio-Plex マルチプレックスイムノアッセイ法で行った . 炎症性サイトカインの代表である IL-6 の結果を示す (単位は全て pg/ml) . 発症後 72 時間以内の検体は 9 症例で 35 検体 . IL-6 のピーク値 (発症後時間) は HSES で 3438 (10.3h) , 2373 (13.7h) , 36 (21.4h) , AESD で 359 (4.5h) , 154 (6.5h) , 19 (2.2h) , FS で 1972 (8.8h) , 21 (6.3h) , 6 (5.3h) であった . 初回検体採取時間の平均は AESD 群: 2.3 ± 1.3 h, HSES 群: 13.6 ± 7.7 h, FS 群: 4.4 ± 2.4 h .

IL-6 は初回検体の比較では HSES が高い傾向だが (HSES: 965 ± 1240 , AESD: 91 ± 136 , FS: 19 ± 11) , 発症後 6 ± 3h では一定の傾向を認めず (HSES: 485 n=1, AESD: 257 ± 144 n=2, FS: 666 ± 1130 n=3) , 発症後 24 ± 4h では HSES が高い傾向であった (HSES: 533 ± 830 n=3, AESD: 46 n=1, FS: 16 ± 0.4 n=2) . 炎症性サイトカインの上昇は HSES などサイトカインストーム型の急性脳症に特徴的であるとされていたが , 最終診断が AESD , FS の症例においても発症 24 時間以内にダイナミックに変化することが示された .

2 年目は難治性けいれん重積に関連することが多い , 熱性けいれん , 急性脳症症例のサイトカインプロファイルの経時変化につき新たに収集した検体での評価を行った . 集中治療を行い , 経時的に複数ポイントでサイトカインを測定できた 8 例 (AESD=3 HSES=3 CFS=2) において , 発症 72 時間以内のサイトカイン値は IL-1b 0.25-107.76 pg/ml, IL-1RA; 405.61-78583.51 pg/ml, IL-6; 2.29-3438.74 pg/ml で , 全てコントロール値より上昇していた . IL-1b , IL-6 は 24 時間以内にピーク値をとり低下に転じており , 前年度の結果の再現性が確認された (図 1) . サイトカインストーム , 組織での代謝不全が機序とし



Cytokine, chemokine, and growth and differentiation factor 15 (GDF-15) levels over time in six patients with hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. (A) interleukin 1 β (IL-1 β); (B) tumor necrosis factor alpha (TNF α); (C) interferon-gamma (IFN- γ); (D) IL-8; (E) IL-17; (F) IL-2; (G) IL-4; (H) IL-10; (I) IL-6; (J) monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1); (K) interferon-inducible protein 10 (IP-10); and (L) GDF-15. Levels of serum cytokines and GDF-15 were compared between six patients with HSES and five non-febrile controls with developmental delay. The dotted line in the figure represents the reference value based on the controls used in this study (IL-1 β 0.9 [0.5, 1.2], TNF α 31.2 [12.7, 32.4], IFN- γ 2.8 [2.7, 3.2], IL-8 8.1 [3.8, 8.9], IL-17 9.6 [2.1, 10.2], IL-2 3.3 [1.2, 4.0], IL-4 4.3 [1.4, 4.5], IL-10 8.0 [3.6, 8.1], IL-6 0.6 [0.6, 0.6], MCP-1 19.0 [15.4, 25.4], IP-10 271.5 [236.3, 868.1], and GDF-15 100.2 [63.1, 130.3]). The data are shown as the median and IQR.

て考えられている，出血性ショック脳症症候群 (HSES)について，サイトカイン，ケモカインに加え，ミトコンドリア病，敗血症などで病勢，予後マーカーとして優れた診断性能が報告されている炎症関連蛋白である Growth Differentiation Factor 15(GDF15)についても経時的な変化を探索した．多くのサイトカイン，ケモカイン，および GDF-15 のレベルは，HSES 患者の方が最初の 24 時間で対照より統計的に有意に高かったが，IL-2 および IL-4 のレベルは差がなかった．この研究により fRSE を呈し，重篤な経過を取った場合に最終診断されることが多い HSES の病態生理に関する上記バイオマーカーの経時変化を網羅的に始めて示した(図 2)．また GDF-15 についてはその著しい変化が捉えられ(45352 pg/ml (HSES) vs 271.5 pg/ml (control))，バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された．

最終年度はこれまでの予備データから早期後遺症マーカーとして最も判別が高いと考えられた GDF-15 に関して，発熱に伴うけいれん重積(FSE)(n=37)と，対照群単純型熱性けいれん(n=8)での検討を行った．FSE では発作後の GDF-15 の中央値と四分位範囲は 6 時間以内で 1,065 (702, 1,787)，6 - 12 時間以内で 2,720 (1,463, 5,264)，12 - 24 時間以内で 2,411

(1,210, 6,488)であった(図 3)．神経学的既往のない FSE21 例の発症 6 時間以内の GDF-15(1,587 pg/mL [693, 2,470])は，単純型熱性けいれん(411 pg/mL [321, 633]; $p < 0.01$)より有意に高かった(図 4)．また FSE の発症 6 時間以内 GDF-15 は，後遺症あり (n=5)(中央値 15,898 pg/mL [2,997, 33,548])では，後遺症なし(n=16)(中央値 756 pg/mL [682, 1,632])よりも有意に高かった($p = 0.0011$)(図 5)．

網羅的炎症性脂質メディエーターについて，最終転帰 AESD 2 例，HSES 3 例，AERRPS 2 例と対照群での検討を行った(表 1)．コントロールと比べて，結果に一定の傾向は見られなかった．検体採取，保存の問題などが原因として考えられた．

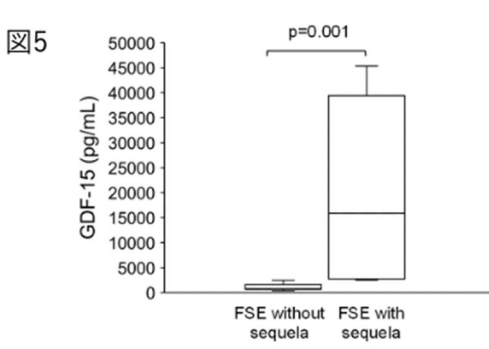
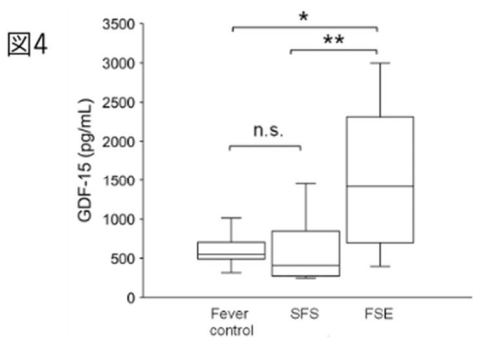
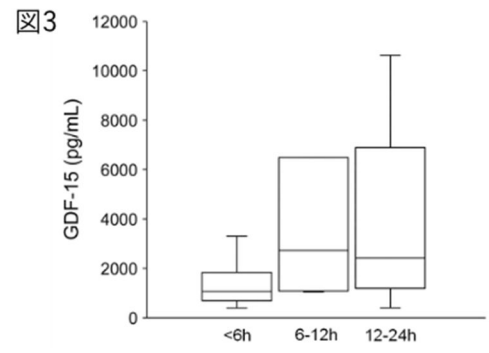


表1		アラキドン酸由来										
Sample No.		PGE2	PGD2	PGJ2+delta a12-PGJ2	15deoxy-d12,14 PGJ2	PGF2a	TxB2	12S-HHT	LTB4	Lipoxin A4	Lipoxin B4	5,15-diHETE
1	コントロール	3866.5	40925.4	N/A	19848.5	982.3	40954.7	519.1	3010.5	1389.5	1111.8	4112.8
2	コントロール	8789.5	76011.3	N/A	27918.3	1535.7	46747.6	189.6	16292.2	3314.9	4778.2	13194.5
3	コントロール	10381.3	98196.5	N/A	8578.2	2448.9	104119.5	521.7	14717.3	4261.8	4422.9	19779.1
4	AERRPS	1288.4	8060.2	N/A	15237.4	866.1	83977.1	1434.3	19.5	156.5	166.2	24.9
5	AERRPS	876.4	933.0	N/A	5626.3	295.6	41539.4	972.4	9.7	97.0	45.9	21.1
6	HSES	17138.3	177292.9	N/A	9953.9	4223.6	457254.8	6605.8	21720.6	4181.8	7307.3	26285.1
7	HSES	3280.0	24040.0	N/A	5771.9	1873.0	190785.0	4106.5	3083.2	651.8	578.1	2699.9
8	HSES	4612.5	40626.6	N/A	30185.5	1921.8	78347.6	572.9	3175.9	249.0	935.0	4786.4
9	AESD	6382.0	37315.0	N/A	3147.2	2372.6	271398.2	4413.7	14646.2	2350.3	2569.9	8439.3
10	AESD	9651.5	113954.3	N/A	7546.4	4128.8	106452.1	7702.4	17003.6	2339.2	2653.2	3028.9

単位はpg/mL
N/Aは検出感度以下

(2)新コホートでの FSE (発熱に伴う痙攣重積) 既報の 3 つの clinical prediction rule (Nagase et al.1) , Tada et al.2) , Yokochi et al.3) の検証

方法 : FSE 連続 580 例の (18 歳未満) の臨床データとカルテをレビューし、AESD と後遺症の予測における clinical prediction rule (CPR) のパフォーマンスを測定した。結果 : CPR は、0.84 ~ 0.88 の AUC で AESD を予測した。 Tada 基準は、0.25 の陽性的中率と 0.99 の陰性的中率で、Yokochi 基準は、発症 12 時間後に陽性的中率と陰性的中率がそれぞれ 0.20 と 0.95 で AESD を予測した。 Nagase 基準は、発症 6 時間後に陽性的中率と陰性的中率がそれぞれ 0.14 と 1.00 で AESD を予測した。後遺症の Tada、Yokochi、Nagase の基準の陽性的中率は、それぞれ 0.28、0.28、0.17、陰性的中率は、それぞれ 0.97、0.95、および 0.98 であった。

(1) H. Nagase, T. Nakagawa, K. Aoki, K. Fujita, Y. Saji, A. Maruyama, *et al.*

Therapeutic indicators of acute encephalopathy in patients with complex febrile seizures. *Pediatr Int*, 55 (3) (2013), pp. 310-314

(2) H. Tada, J. Takanashi, H. Okuno, M. Kubota, T. Yamagata, G. Kawano, *et al.*

Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci*, 358 (1-2) (2015), pp. 62-65

(3) T. Yokochi, T. Takeuchi, J. Mukai, Y. Akita, K. Nagai, K. Obu, *et al.*

Prediction of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus

Brain Dev, 38 (2) (2016), pp. 217-224

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamaguchi H, Nishiyama M, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, Aoki K, Seino Y, Toyoshima D, Takeda H, Kurosawa H, Nozu K, Maruyama A, Tanaka R, Iijima K, Nagase H.	4. 巻 411
2. 論文標題 Detailed characteristics of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: 18-year data of a single-center consecutive cohort.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116684.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tomioka K, Nishiyama M, Nagase H, Ishida Y, Tanaka T, Tokumoto S, Yamaguchi H, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Aoki K, Seino Y, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Iijima K.	4. 巻 41
2. 論文標題 Detailed clinical course of fatal acute encephalopathy in children.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Dev.	6. 最初と最後の頁 691-698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.04.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka T, Nagase H, Yamaguchi H, Ishida Y, Tomioka K, Nishiyama M, Toyoshima D, Maruyama A, Fujita K, Nozu K, Nishimura N, Kurosawa H, Tanaka R, Iijima K.	4. 巻 41
2. 論文標題 Predicting the outcomes of targeted temperature management for children with seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Dev.	6. 最初と最後の頁 604-613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.03.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi Hiroshi, Nagase Hiroaki, Ito Yusuke, Matsunoshita Natsuki, Mizutani Makoto, Matsushige Takeshi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Kasai Masashi, Kurosawa Hiroshi, Maruyama Azusa, Iijima Kazumoto	4. 巻 24
2. 論文標題 Acute focal bacterial nephritis characterized by acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 932 ~ 935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tonioka Kazumi, Nagase Hiroaki, Tanaka Tsukasa, Nishiyama Masahiro, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Fujita Kyoko, Taniguchi-Ikeda Mariko, Nozu Kandai, Morioka Ichiro, Nishimura Noriyuki, Kurosawa Hiroshi, Uetani Yoshiyuki, Iijima Kazumoto	4. 巻 40
2. 論文標題 Early risk factors for mortality in children with seizure and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 552 ~ 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.02.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Hiroshi, Nagase Hiroaki, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Tomioka Kazumi, Tanaka Tsukasa, Nishiyama Masahiro, Fujita Kyoko, Mariko Taniguchi-Ikeda, Nozu Kandai, Morioka Ichiro, Nishimura Noriyuki, Kurosawa Hiroshi, Takada Satoshi, Uetani Yoshiyuki, Iijima Kazumoto	4. 巻 80
2. 論文標題 Diurnal occurrence of complex febrile seizure and their severity in pediatric patients needing hospitalization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 280 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2018.01.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimajima Keiko, Okamoto Nobuhiko, Ohmura Kayo, Nagase Hiroaki, Yamamoto Toshiyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Infantile spasms related to a 5q31.2-q31.3 microdeletion including PURA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 18007 ~ 18007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hgv.2018.7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Hiroshi, Nagase Hiroaki, Ito Yusuke, Matsunoshita Natsuki, Mizutani Makoto, Matsushige Takeshi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Kasai Masashi, Kurosawa Hiroshi, Maruyama Azusa, Iijima Kazumoto	4. 巻 24
2. 論文標題 Acute focal bacterial nephritis characterized by acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 932 ~ 935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishiyama Masahiro, Nagase Hiroaki, Tomioka Kazumi, Tanaka Tsukasa, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Fujita Kyoko, Maruyama Azusa, Kurosawa Hiroshi, Uetani Yoshiyuki, Nozu Kandai, Taniguchi-Ikeda Mariko, Morioka Ichiro, Takada Satoshi, Iijima Kazumoto	4. 巻 40
2. 論文標題 Fosphenytoin vs. continuous midazolam for pediatric febrile status epilepticus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 884 ~ 890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.08.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Hiroshi, Nagase Hiroaki, Yoshida Shinobu, Tokumoto Shoichi, Hayashi Ken, Toyoshima Daisaku, Kurosawa Hiroshi, Tanaka Toshikatsu, Maruyama Azusa, Iijima Kazumoto	4. 巻 41
2. 論文標題 Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion accompanied by Takotsubo cardiomyopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 305 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishiyama Masahiro, Takami Yuichi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Tanaka Tsukasa, Nagase Hiroaki, Nakagawa Taku, Tokumoto Shoichi, Yamaguchi Hiroshi, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Nozu Kandai, Nishimura Noriyuki, Iijima Kazumoto	4. 巻 90
2. 論文標題 Lipid and thyroid hormone levels in children with epilepsy treated with levetiracetam or carbamazepine: A prospective observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 15 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2018.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Hiroshi, Nagase Hiroaki, Nishiyama Masahiro, Tokumoto Shoichi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Tanaka Tsukasa, Fujita Kyoko, Toyoshima Daisaku, Nishimura Noriyuki, Kurosawa Hiroshi, Nozu Kandai, Maruyama Azusa, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto	4. 巻 207
2. 論文標題 Nonconvulsive Seizure Detection by Reduced-Lead Electroencephalography in Children with Altered Mental Status in the Emergency Department	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 213 ~ 219.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpeds.2018.11.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishiyama Masahiro, Nagase Hiroaki, Tomioka Kazumi, Tanaka Tsukasa, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Toyoshima Daisaku, Fujita Kyoko, Maruyama Azusa, Sasaki Kaori, Oyazato Yoshinobu, Nakagawa Taku, Takami Yuichi, Nozu Kandai, Nishimura Noriyuki, Nakashima Ichiro, Iijima Kazumoto	4. 巻 41
2. 論文標題 Clinical time course of pediatric acute disseminated encephalomyelitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 531 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Tsukasa, Nagase Hiroaki, Yamaguchi Hiroshi, Ishida Yusuke, Tomioka Kazumi, Nishiyama Masahiro, Toyoshima Daisaku, Maruyama Azusa, Fujita Kyoko, Nozu Kandai, Nishimura Noriyuki, Kurosawa Hiroshi, Tanaka Ryojiro, Iijima Kazumoto	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Predicting the outcomes of targeted temperature management for children with seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.03.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石田悠介、富岡和美、田中 司、西山将広、永瀬裕朗、徳元翔一、山口 宏、豊嶋大作、丸山あずさ、黒澤寛史、飯島一誠
2. 発表標題 小児けいれん重積に対する脳波モニタリング下ミダゾラム昏睡療法の有効性と安全性
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 富岡和美、西山将広、永瀬裕朗、石田悠介、田中司、徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、黒澤寛史、多田弘子、佐久間啓、飯島一誠
2. 発表標題 時間単位で評価した急性脳症のサイトカイン動態解析:第1報
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 西山将広、富岡和美、永瀬裕朗、石田悠介、田中司、徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、起塚庸、親里嘉展、高見勇一、多田弘子、佐久間啓、飯島一誠
2. 発表標題 時間単位で評価した急性脳症のサイトカイン動態解析:第2報
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 山口宏、徳元翔一、西山将広、豊嶋大作、永瀬裕朗、丸山あずさ、飯島一誠
2. 発表標題 出血性ショック脳症症候群(HSES)7症例の詳細な臨床経過の検討
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 徳元翔一、山口宏、豊嶋大作、丸山あずさ、石田悠介、富岡和美、田中司、西山将広、永瀬裕朗、飯島一誠
2. 発表標題 有熱性難治性けいれん重積の治療プロトコル変遷による短期的予後の検討
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 山口宏、徳元翔一、西山将広、豊嶋大作、永瀬裕朗、丸山あずさ、飯島一誠
2. 発表標題 出血性ショック脳症症候群(HSES)7症例の詳細な臨床経過の検討
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富岡和美, 西山将広, 永瀬裕朗, 石田悠介, 田中司, 徳元翔一, 山口宏, 豊嶋大作, 丸山あずさ, 黒澤寛史, 多田弘子, 佐久間啓, 飯島一誠
2. 発表標題 時間単位で評価した急性脳症のサイトカイン動態解析: 第1報
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田悠介, 富岡和美, 田中司, 西山将広, 永瀬裕朗, 徳元翔一, 山口宏, 豊嶋大作, 丸山あずさ, 黒澤寛史, 飯島一誠
2. 発表標題 小児けいれん重積に対する脳波モニタリング下ミダゾラム昏睡療法の有効性と安全性
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳元翔一, 山口宏, 豊嶋大作, 丸山あずさ, 石田悠介, 富岡和美, 田中司, 西山将広, 永瀬裕朗, 飯島一誠
2. 発表標題 有熱性難治性けいれん重積の治療プロトコル変遷による短期的予後の検討
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森岡 一郎 (Morioka Ichiro) (80437467)	日本大学・医学部・教授 (32665)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	篠原 正和 (Shinohara Masakazu) (80437483)	神戸大学・医学研究科・准教授 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関