急性脳症の 概念と疫学

1 急性脳症の定義

推奨

- 1. Japan Coma Scale 20 以上(Glasgow Coma Scale 10~11 以下)の意識障害が 急性に発症し、24 時間以上持続する 推奨グレード該当せず
 - 1) ほとんどは感染症の経過中に発症する
 - 2) 多くは頭部 CT・MRI で脳浮腫が描出される
 - 3) 脳炎・髄膜炎など他の疾患が否定される. 意識障害は睡眠,薬物(抗けいれん薬・麻酔薬)の副作用,心因性発作でない

解説

急性脳症の定義として統一されたものはない.しかし,本ガイドラインにおける急性脳症とは,病理学的には「急激で広範囲な非炎症性脳浮腫による機能障害」であり,臨床的には「ほとんどの場合感染症に続発し,急性発症して意識障害を主徴とする症候群」を指す.

急性脳症はあらゆる年齢層に生じうるが、小児期特に乳幼児期に最も高頻度である。感染症の経過中に生じる例がほとんどである。感染症の病原はウイルスが多いが、細菌、マイコプラズマなど他の病原も急性脳症を生じうる¹⁾. 症候の中心は意識障害で、ある程度以上の重症度(昏迷ないし昏睡)と持続時間(通常 24 時間以上)を有する。けいれんないし発作をしばしば伴う。頭蓋内圧亢進症状、すなわち頭痛、嘔吐、乳頭浮腫、大泉門膨隆(乳児にみられる)、意識障害、さらに脳幹圧迫による眼(眼位・瞳孔)、姿勢・運動、反射、呼吸・循環などの異常を呈しうる²⁾.

病理学的な急性脳症の本態は、非炎症性の脳浮腫である.「非炎症性」とは、頭蓋内の炎症(脳炎・髄膜炎など)がないことを意味する.このことを臨床的に示すためには、脳脊髄液検査(腰椎穿刺)で細胞数増多がないことを確認するのが実際的である.しかし、脳脊髄液検査だけでは脳炎・髄膜炎を完全には否定しきれず、確実な証明とはならない.脳浮腫の機序には血管性浮腫(血管内皮障害、血液脳関門破綻による血液成分の脳実質内への漏出)と細胞性浮腫(脳細胞のエネルギー代謝不全、細胞膜の水・イオンチャネル機能低下による脳実質内での水・イオンの貯留)の2とおりがある1.頭部CT、MRIなどの画像検査により多くの患者で広範囲の脳浮腫が描出される.特にMRI拡散強調画像(DWI)を用い

表1 インフルエンザ脳症の診断基準

必須の項目

1. 急性発症の、意識障害を主徴とする症候群

急性脳症による意識障害は、ほとんどの場合、一定程度(傾眠ないしせん妄)以上の重症度と一定程度(12~24 時間)以上の持続時間を有する.しかし、二相性の経過をとる症例がしばしばあり、この場合、発症後早期の意識障害は一過性でも、後に意識障害の増悪が起きる場合がある.

2. インフルエンザのウイルス学的診断

わが国の臨床現場では、迅速診断キットを用いたインフルエンザ抗原検査が最も広く使われるが、ウイルス分離やウイルス RNA 遺伝子検査、ペア血清による抗インフルエンザ抗体価測定も含める、迅速診断キットには一定の頻度で偽陰性・偽陽性が起きることがあるため、確実ではない、特に脳症の症例については、可能であれば複数病因の確定(例えば、迅速診断キットとウイルス分離)が実施できれば理想的である.

参考となる項目

- 1. 発症:インフルエンザに続発する. 一般に有熱期に発症する.
- 2. 臨床症状: しばしばけいれんや頭蓋内圧亢進症候(嘔吐, 意識障害, 乳頭浮腫, 脈拍・血圧・呼吸の変化, 瞳孔・眼球運動の異常, 肢位・運動の異常など)を伴う.
- 3. 検査所見: しばしば血液学的, 生化学的な異常所見(多くは非特異的)を伴う. 髄液細胞数は正常範囲内であることが多い.
- 4. 頭部画像所見:頭部CT・MRIで様々なパターンの浮腫性変化が描出されることが多い。
- 5. 予後: しばしば死亡や神経学的後障害をもたらす.
- 6. インフルエンザの診断には、周囲での流行状況など疫学的関連事項も参考になる.

除外項目

意識障害をきたす他の疾患を除外する.

[森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, ら. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 小児科臨床 2009; 62: 2483-2528.]

表 2 Japan Coma Scale

- III 刺激をしても覚醒しない状態
- 300 痛み刺激に全く反応しない
- 200 痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
- 100 痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
- II 刺激すると覚醒する状態
- 30 痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと、辛うじて開眼する
- 20 大きな声または体をゆさぶることにより開眼する
- 10 普通の呼びかけで容易に開眼する
- I 刺激しないでも覚醒している状態
- 3 自分の名前, 生年月日が言えない
- 2 見当識障害がある
- 1 意識清明とはいえない
- 0 意識清明

るとみかけの拡散係数(ADC)値の増減により血管性浮腫と細胞性浮腫を区別することが可能となる.

本ガイドラインでは、先に刊行されたインフルエンザ脳症ガイドライン $^{2)}$ (**表 1**)に倣って、急性脳症の診断基準を上記のように定めた。 意識障害の評価には、Japan Coma Scale(**表 2**)または Glasgow Coma Scale(**表 3**)を用いる。 診断のためには頭蓋内炎症、代謝性疾患、

表 3 Glasgow Coma Scale

Glasgow Coma Scale		Glasgow Coma Scale 乳児用改訂版		
活動	最良反応	活動	最良反応	
E 開眼 (Eye Opening) 自発開眼 声かけで開眼 痛み刺激で開眼 開眼せず	4 3 2 1	E 開眼 (Eye Opening) 自発開眼 声かけで開眼 痛み刺激で開眼 開眼せず	4 3 2 1	
V 発語 (Verbal Response) 見当識良好 混乱した会話 不適切な言葉 言葉にならない音声 発声せず	5 4 3 2	V 発語 (Verbal Response) 機嫌よく喃語を喋る 不機嫌 痛み刺激で泣く 痛み刺激でうめき声 声を出さない	5 4 3 2	
M 運動 (Motor Response) 命令に従う 疼痛部位の認識可能 痛み刺激で逃避反応 異常な四肢の屈曲反応 異常な四肢の伸展反応 動かさない	6 5 4 3 2	M 運動 (Motor Response) 正常な自発運動 触れると逃避反応 痛み刺激で逃避反応 異常な四肢の屈曲反応 異常な四肢の伸展反応 動かさない	6 5 4 3 2	

中毒など多彩な疾患を除外する必要があるが、これらの鑑別診断については第2章で詳述する.

急性脳症は多くの症候群を含む不均一な疾患群である($\frac{1}{8}$ 4). 症候群のなかには急性脳症として典型的でない特徴を示す症候群があり、急性脳症に含めるべきかどうか、見解が分かれるものもある $^{3-6}$ ($\frac{1}{8}$ 5).

文献検索式

- ▶ PubMed. 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

PubMed

("acute encephalopathy" [tiab] OR ("acute disease" [MeSH Terms] AND "brain diseases" [MeSH Terms])) AND ("classification" [Subheading] OR definition [All Fields]) AND Filters: English; Japanese; Child: birth-18 years 検索結果 92 件

● 医中誌

((((急性脳症 /TH or 急性脳症 /AL)) and (((分類 /TH or 分類 /AL)) or (定義 /AL) or (診断基準 /AL)))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児,新生児,乳児(1~23 カ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))検索結果 30 件

対対

- 1) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; **115**:45-56. (トレベル**5**)
- 2) 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, ら. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン[改訂版]. 小児科臨床 2009; 62: 2483-2528. (トレベル6)
- 3) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion. Neu-

表 4 急性脳症の分類

先行感染症の病原による分類

- 1. ウイルス感染症に続発する脳症
 - インフルエンザ脳症
 - 突発性発疹 (HHV-6, 7) 脳症
 - ロタウイルス脳症
 - 水痘(VZV) 脳症
 - 麻疹脳症
 - respiratory syncytial virus (RSV) 脳症
 - その他のウイルス性脳症
- 2. 細菌その他の感染症に続発する脳症
 - 百日咳脳症
 - サルモネラ脳症
 - 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症に併発する脳症
 - 猫ひっかき病脳症
 - マイコプラズマ脳症
 - その他の細菌性脳症
- 3. 病原体不明の脳症

脳症の臨床病理学的特徴による分類(症候群分類)

- 1. 代謝異常を主な病態とする病型
 - 古典的 Reye 症候群 (classical Reye syndrome)
 - 各種の先天代謝異常症
- 2. サイトカインストームを主な病態とする病型(「サイトカインストーム型」)
 - 急性壞死性脳症(ANE)
 - hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群(HSES)*
 - 「急性脳腫脹型」「びまん性脳浮腫型」 "Reye-like syndrome" などと称される病型
- 3. けいれん重積を伴う病型
 - けいれん重積型急性脳症, 二相性急性脳症(二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症, AESD), 「興奮毒性型急性脳症」

大脳皮質病変の分布によりさらに下記に分類される.

- acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF)
- ・hemiconvulsion-hemiplegia (HH) 症候群, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) 症候群
- ・その他
- ·難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)
- 4. その他の急性脳症
 - 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS), 脳梁膨大部脳症
 - Dravet 症候群に合併する脳症
 - ・副腎不全(先天性副腎皮質過形成)に合併する脳症
 - その他の脳症
 - 分類不能の脳症
- *: 定義, 診断基準ともにやや曖昧な症候群であるため、本ガイドラインではこれに関する章を設けなかった。なお、原著(欧州)では感染症に伴う急性脳症を含めなかったが、日本では多くの研究者・臨床医が含めている

表 5 急性脳症としては非典型的な特徴を有する症候群

症候群	急性脳症としては非典型的な特徴				
可逆性脳梁膨大部病変を有す る軽症脳炎・脳症 (MERS)	(1) しばしば意識障害の程度が軽く,持続が短い. (2) 頭部 MRI における病変の範囲が狭い. (3) 脳脊髄液に細胞数増多がしばしばみられる.				
難治頻回部分発作重積型急性 脳炎(AERRPS)	脳脊髄液に細胞数増多がしばしばみられる.				
可逆性後部白質脳症 (RPLS または PRES)	(1) しばしば薬物副作用として発症する.(2) しばしば意識障害の程度が軽い.(3) 頭部 MRI における病変の範囲が狭い.				
急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	(1) しばしば意識障害の程度が軽い. (2) 脳脊髄液に細胞数増多,タンパク増加がみられる.				

本ガイドラインでは、MERS と AERRPS を急性脳症に含めたが、RPLS と ADEM は対象としなかった.

rology 2004; **63**: 1854-1858.(▶レベル**5**)

- 4) Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. Brain Dev 2009; 31:510-514. (トレベル5)
- 5) 伊藤泰広, 中井紀嘉, 近藤直英. RPLS / PRES. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.26. 神経症候群(第 2 版) (I) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪:日本臨牀社, 2013:283-288.(▶レベル**5**)
- 6) 早川文雄. 急性脳症 概念と診断・治療 急性脳症の ABC 分類. 小児科診療 2011; 74:937-944.(▶レベル5)

参考にした二次資料

a) 厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)研究 インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫 学及び病態に関する研究班:平成12年度研究成果報告書,2001. 第 1 章

急性脳症の概念と疫学

2 急性脳症の疫学

推奨

- 近年の日本における急性脳症全体の罹病率は1年あたり400~700人と推定され
 - る 推奨グレード該当せず
 - 1) 病原分類ではインフルエンザ, HHV-6, ロタウイルス, RS ウイルスの順である
 - 2) 症候群分類ではけいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD), 脳梁膨大部脳症 (MERS), 急性壊死性脳 症 (ANE) の順である
 - 3) インフルエンザは MERS, ANE の先行感染として最も多い
 - 4) HHV-6 (突発性発疹) は AESD の先行感染として最も多い

解説

日本では急性脳炎・脳症の患者数を病原別に調査する研究が 1990 年代から複数回にわたり実施された^{1, a, b)}. また,急性脳炎(急性脳症を一部含む)は 2003 年の感染症法改正に際し,五類感染症の全数把握疾患に変更され,国によるサーベイランスが続けられている²⁾. 一方対象を急性脳症に限定し,病原別分類と症候群分類を同時に行った調査としては,厚生労働省難治性疾患克服研究「重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究班」が 2010 年に実施した全国調査が,これまでのところ世界で唯一のものである^{3, c)}.以下にその結果を概説する.

この全国調査の結果では、2007 年春~2010 年春に発症した急性脳症(あらゆる症候群を含む)の症例として報告された総数は 983 人であった。調査期間(3 年間)、アンケート回収率(約 50%)を考慮すると、日本国内における急性脳症の 1 年あたり症例数(罹病率)は 400~700 人の範囲内と推定された。性別は男児 51%、女児 49% とほぼ同数であった。年齢分布は広く、乳児期から思春期まで及んだが、0~3 歳の乳幼児に最も多かった。平均 4.0 歳、標準偏差 3.7 歳、中央値 3 歳であった。

病原別ではインフルエンザが 27% (1 年あたり推定 $100\sim200$ 人) と最も多く,次いで HHV-6(17%, $70\sim120$ 人),ロタウイルス(4%, $15\sim25$ 人),RS ウイルス(2%, $7\sim15$ 人),ムンプス(1%, $3\sim5$ 人)の順であった.腸管出血性大腸菌,サルモネラなどの細菌が 2%,マイコプラズマが 1% にみられた.また,重複感染(HHV-6 と RS ウイルス,ロタウイルスとカンピロバクターなど)が 1% にみられた[©].

急性脳症の症候群別では、けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)が 29%(1 年あたり 推定 $100\sim200$ 人)と最も多く、次いで脳梁膨大部脳症(MERS、16%、 $60\sim100$ 人)、急性 壊死性脳症(ANE、4%、 $15\sim25$ 人)、hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群(2%、 $7\sim15$ 人)の順だった。

AESD の性別は男児 41%, 女児 59% であった. 年齢分布は乳幼児期($0\sim1$ 歳)に集中していた. 平均 1.7 歳, 標準偏差 2.1 歳, 中央値 1 歳であった. 病原別では HHV-6 が 38% と最も多く, 次いでインフルエンザ(10%), HHV-7(2%), ロタウイルス(2%), RS ウイルス(2%)の順であった $^{\circ}$.

ANE の性別は男児 59%, 女児 41% であった. 年齢分布は乳幼児期に多いが, AESD より 高年齢側にずれていた. 平均 3.3 歳, 標準偏差 3.4 歳, 中央値 2 歳であった. 病原別ではインフルエンザが 41% と断然多く, HHV-6(20%)がこれに次いだ[©].

MERS の性別は男児 52%, 女児 45% であった. 年齢分布は広く, 学童期・思春期にもみられた. 平均 5.6 歳, 標準偏差 3.7 歳, 中央値 5 歳と, AESD や ANE より高年齢であった. 病原別ではインフルエンザが 34% と最も多く, ロタウイルス(12%), ムンプス(4%) がこれに次いだ. 細菌感染症が 3% あった $^\circ$.

インフルエンザ脳症の性別は男児 58%, 女児 42% であった. 年齢分布は広く, 学童期・思春期にもみられた. 平均 6.3 歳, 標準偏差 3.4 歳, 中央値 6 歳と, 高年齢であった. 病型別では MERS が 20% と最も多く、AESD(10%)、ANE(6%)がこれに次いだ[©].

HHV-6 脳症の性別は男児 43%, 女児 57% であった. 年齢分布は 0 歳と 1 歳に集中していた. 平均 0.8 歳,標準偏差 1.1 歳,中央値 1 歳と,低年齢であった. 病型別では AESDが 64%と最も多く、ANE(5%)、MERS(2%)は少なかった[©].

文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

PubMed

("acute encephalopathy" [tiab] OR ("acute disease" [MeSH Terms] AND "brain diseases" [MeSH Terms])) AND "Virus Diseases" [mesh] AND epidemiology [sh] Filters: English, Japanese, Child: birth-18 years 検索結果 99 件

● 医中誌

 $((((急性脳症/TH or 急性脳症/AL)) and((ウイルス性疾患/TH or ウイルス性疾患/AL)) and(((罹病率/TH or 罹病率/AL)) or((発生率/TH or 発生率/AL)) or(患者数/AL) or(SH=疫学)))) and (PT=会議録除く and CK=胎児,新生児,乳児<math>(1\sim23\, r$ 月),幼児 $(2\sim5)$,小児 $(6\sim12)$,青年期 $(13\sim18)$)検索結果 16 件

文献

- 1) Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, et al. Epidemiology of acute childhood encephalitis. Aichi Prefecture, Japan, 1984-90. Brain Dev 1993; 15: 192-197. (トレベル5)
- 2) 岡部信彦. 多田有希. 安井良則. 急性脳炎・脳症の疫学. 日本臨床 2011:69:411-416. (▶レベル5)
- 3) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012; **34**: 337-343. (トレベル**5**)

参考にした二次資料

- a) 塩見正司. ウイルス感染に関連する急性脳炎と急性脳症. 日本小児神経学会教育委員会, 編. 小児神経学の進歩第29 集. 東京: 診断と治療社, 2000: 2-19.
- b) 森島恒雄, 小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究. 平成 17~19 年度科学研究費補助金(基盤研究(A))研究成果報告書, 2009.
- c) 水口 雅. 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究. 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究. 平成22年度研究報告書, 2011:3-10.

3 急性脳症の予後

推奨

- 1. 近年の日本における急性脳症全体の致死率は 6%、神経学的後遺症の率は 36% である。予後は症候群別で大きく異なる 推奨グレード該当せず
 - 1) けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) では死亡は少ないが、神経学的後遺症が多い
 - 2) 急性壊死性脳症 (ANE) や hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群では死亡と神経学的後 遺症がともに多い
 - 3) 脳梁膨大部脳症 (MERS) では大多数の症例が後遺症なく治癒する

解説

急性脳症の予後を病原別・症候群別に調べた研究としては、厚生労働省難治性疾患克服研究「重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究班」が2010年に実施した全国調査が世界で唯一のものである^{1,a)}.

この調査の結果では,2007年春~2010年春に発症した急性脳症(あらゆる症候群を含む) 983人における致死率は6%,神経学的後遺症の残った率は36%であった^{1,a)}.

予後は急性脳症の症候群別に大きく異なる. けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)では死亡は少ないが、後遺症が多い. 急性壊死性脳症(ANE)や hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群などサイトカインストームを伴う急性脳症では死亡、後遺症がともに多く、予後が悪い. 対照的に脳梁膨大部脳症(MERS)の予後は良好で、大多数が治癒し、死亡例はない(表 1)^{1,a)}.

予後は病原体別でも異なる。例えばヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6) 脳症では後遺症が多いが,インフルエンザ脳症では治癒と死亡がともに多い $^{1,a}(\frac{\textbf{表}}{\textbf{\lambda}}\textbf{1})$. これは 1 HHV-6 脳症に AESD が多く,インフルエンザ脳症に ANE や MERS が多いことの間接的な結果と考えられる。なお,インフルエンザ脳症の致死率は 1 1990 年代後半には 1 30% と高かったが,近年 1 年 1 2005 年以降) は 1 2~8% と低下している 1 2.60.

文献検索式

- ▶ PubMed. 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

		治癒	後遺症 (軽・中)	後遺症 (重)	死亡	その他 ・不明			
急性脳症全体		56%	22%	14%	6%	1%			
症候群別	けいれん重積型(二相性) 急性脳症(AESD)	29%	41%	25%	1%	4%			
	急性壊死性脳症(ANE)	13%	23%	33%	28%	3%			
	hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群	10%	5%	25%	55%	5%			
	脳梁膨大部脳症 (MERS)	90%	7%	0%	0%	1%			
病原体別	インフルエンザ	76%	8%	8%	7%	1%			
	HHV-6	50%	28%	17%	2%	3%			
	ロタウイルス	70%	13%	8%	8%	3%			
	RS ウイルス	71%	18%	12%	0%	0%			

表1 急性脳症の予後

〔Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012; **34**:337-343. / 水口 雅. 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究. 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究. 平成22年度研究報告書,2011:3-10. をもとに作成〕

PubMed

("acute encephalopathy" [tiab] OR ("acute disease" [MeSH Terms] AND "brain diseases" [MeSH Terms])) AND (prognosis [mh] OR follow-up studies [mh) AND treatment outcome [mh] Filters: English, Japanese, Child: birth-18 years 検索結果 300 件

● 医中誌

(((急性脳症 /TH or 急性脳症 /AL))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児,新生児,乳児 $(1\sim23~$ カ月),幼児 $(2\sim5)$,小児 $(6\sim12)$,青年期 $(13\sim18)$ and SH = 予後) 検索結果 26 件

文献

- 1) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012; **34**: 337-343.(トレベル**5**)
- 2) Mizuguchi M. Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. *Influenza Other Resp Virus* 2013; 7 (Suppl 3):67-71.(トレベル5)

参考にした二次資料「

- a) 水口 雅. 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究. 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究. 平成 22 年度研究報告書. 2011:3-10.
- b) 厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び 病態に関する研究. 平成 12 年度研究成果報告書, 2001.