令和８年11月25日
第18回重篤副作用総合対策検討会
資料２－２

（案）
※変更箇所にマーカーを引いております。

重篤副作用疾患別対応マニュアル

小児の急性脳症

令和８年３月

（令和元年９月改定）

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

〇一般社団法人日本小児神経学会 小児急性脳症診療ガイドライン改定ワーキンググループ

※髙梨　潤一　東京女子医科大学八千代医療センター小児科教授
小俣　卓　東京女子医科大学八千代医療センター神経小児科准教授
九鬼　一郎　大阪市立総合医療センター小児脳神経・言語療法内科科長
佐久間　啓　東京都医学総合研究所脳・神経科学研究分野プロジェクトリーダー
實藤　雅文　佐賀大学医学部小児科准教授
多田　弘子　千葉県済生会習志野病院小児科科長
星野　愛　東京都立神経病院神経小児科医員
本林　光雄　長野県立こども病院神経小児科部長
山本　啓之　日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院小児科副部長
吉橋　学　神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科部長

※委員長（敬称略）

〇一般社団法人日本病院薬剤師会

林　昌洋　国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井　さやか　千葉大学医学部附属病院薬剤部副部長
小原　拓　東北大学病院薬剤部准教授
萱野　勇一郎　社会福祉法人恩賜財団済生会支部大阪府済生会
中津病院薬剤部長
後藤　伸之　福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
佐藤　可奈　公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構
倉敷中央病院薬剤部副室長
谷藤　亜希子　神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
舟越　亮寛　医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤管理部長
矢野　良一　大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
若林　進　杏林大学医学部付属病院薬剤部

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

荒川　憲昭	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部室長
飯島　正文	昭和医科大学名誉教授
※五十嵐　隆	国立成育医療研究センター理事長
井深　宏和	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
薄井　紀子	東京慈恵会医科大学客員教授
笠原　忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
黒岩　義之	財務省診療所健康管理医
多賀谷　悦子	東京女子医科大学呼吸器内科学講座主任教授
滝川　一	帝京大学医療技術学部学部長・教授 医学部名誉教授
西谷　敏彦	日本製薬工業協会医薬品評価委員会ファーマコビジランス＆コミュニケーション専門ユニット
林　昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
藤原　慶正	公益社団法人日本医師会常任理事
山縣　邦弘	筑波大学医学医療系腎臓内科学特任教授
山口　育子	認定 NPO 法人ささえあい医療人権センターCOML 理事長
山口　正雄	帝京大学ちば総合医療センター第三内科（呼吸器）教授

※座長　（敬称略）

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること

② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成１７年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

・　副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法)】

・　臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

・　当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

・　副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
　ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

・　本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

・　当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

小児の急性脳症

英語名：acute encephalopathy in children

A．患者さん
ご家族の皆さまへ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族は副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

アスピリンなどの熱さまし、抗ヒスタミン薬を含むかぜ薬や、気管支を広げるぜんそくの薬などの他、てんかんを治す薬、免疫を抑える薬や抗菌薬などの一部の薬により、小児の急性脳症が起こる場合があります。

特に乳幼児で**「けいれんが５分間以上止まらなかった場合」**、**「けいれんが止まったあと意識が無く、ずっとぐったりしている場合」**、**「けいれんが起きなくても、いつもと違った意味不明な言動があったり、ぐったりしている場合」**には、脳が危険な状態になっていることがあります。

このような場合には、すぐに救急車を呼ぶなどして病院を受診しましょう。

1．急性脳症とは

急性脳症は脳の急激な浮腫（むくみ）によって意識障害、けいれん、異常言動などがみられる脳の危険な状態で、さまざまな原因で起こります。

お子様が急に熱がでた時に、黒目が上に上がって、意識がなくなり、体と手足が突っ張って、ぶるぶるとふるわせるようなけいれんが起こることはまれなことではありません。1－4歳くらいのお子さんは「ひきつけ」（熱性けいれん）を起こしやすく、多くの場合、けいれんは３－５分間以内に終わりますが、長い間けいれんが続いたり、身体に力が入ったけいれんの状態が終わっても、ずっとぐったりしていたりする場合には、急性脳症がおきている可能性があります。また、けいれんが起きなくても、いつもと違った意味のわからない言動があったり、ぼーっとして呼びかけに反応がない場合もあります。こうした急激に脳の異常がおこる状態には、髄膜炎、脳炎やてんかん発作など多くの原因がありますが、原因をはっきりとみつけることのできない状態を急性脳症と言います。ウイルス感染症に伴っておこるインフルエンザ脳症が有名ですが、そのほかのウイルス感染に伴っても起こることがありますし、病原性大腸菌などによる食中毒にともなって起こる場合などもあります。

この他に、お薬の副作用として急性脳症の症状が現れることがまれにあります。アスピリンなどの熱さまし、抗ヒスタミン薬を含むかぜ薬や、気管支を広げるぜんそくの薬の他、てんかんを治す薬、免疫を抑える薬や抗菌薬など、一部の薬が小児の急性脳症の発症に関係のある場合があります。熱さましが必要な場合は『アセトアミノフェン』成分のものを選んでください。

2．早期発見と早期対応のポイント

特に乳幼児で「けいれんが５分間以上止まらなかった場合」や、短いけいれんでも「けいれんが止まったあと意識が無く、ぐったりしていたりする場合」は、すぐに救急車を呼ぶなどして病院を受診しましょう。その際には、お薬手帳ないし電子版お薬手帳やもらった薬の説明書があればそれを持参してください。救急車を呼ぶか迷った場合には、「こども医療でんわ相談（#8000）」に相談することも有用です。

医師に処方された薬や薬局などで買った市販薬やサプリメントを飲んで、けいれんがおこったことがある方は、医師・薬剤師にそのことを知らせましょう。発症時だけでなく、新たな医療機関に受診する際にも、けいれんの既往を伝えることは重要です。

急性脳症の症状



長いけいれん



意識障害

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

※　独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html

電話：0120－149－931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B．医療関係者の皆様へ

小児急性脳症は急激な脳の機能不全によって生じる症候群であり、意識障害を主徴とする。ウイルス感染症による発熱に伴うことが多く、けいれんや脳圧亢進症候を随伴することが多い。小児急性脳症はさまざまな要因で起こりうるが、共通する病理的主体は炎症を伴わない脳の急激な浮腫であり、意識障害は小児急性脳症の診断において中核をなす症候である。日本小児神経学会小児急性脳症診療ガイドライン2023[1]によれば、急性脳症は、Japan Coma Scale 20 以上（Glasgow Coma Scale11 未満）の意識障害が急性に発症し、24時間以上持続するとされる。脳圧亢進症候として嘔吐、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常、肢位・運動の異常などがみられる。急性脳症の診断においては、頭部画像検査（CT、MRIなど）、血液検査（血液学、生化学、免疫学）、尿検査、脳脊髄液検査、生理学検査（脳波、聴性脳幹反応など）も重要である。このうち脳波検査は補助診断法として有用であり、鎮静を行っていない状態での持続する全般性の同期性ないし非同期性高振幅徐波や平坦脳波などはその診断を支持する。

小児急性脳症発症に関連すると報告されている薬剤としては、解熱鎮痛薬（アスピリン、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムなど）、キサンチン製剤（テオフィリン）、バルプロ酸ナトリウム、ビガバトリン、抗ヒスタミン薬、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムスなど）、抗リウマチ薬（メトトレキサート）、抗悪性腫瘍治療薬（フルオロウラシル）、濃グリセリン・果糖注射液、ピボキシル基含有抗菌薬（セフカペン、セフジトレンなど）などがある[2-5]。水痘やインフルエンザ罹患時にアスピリンなどのサリチル酸系製剤はライ症候群のリスクが指摘されている。また、ジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸はインフルエンザ脳症の予後を悪化させる可能性がある[6]。そのため、一般的に小児の解熱剤としてアセトアミノフェンが推奨される[7,8]。

テオフィリンは血中濃度が高値でなくとも乳幼児にけいれんを誘発する可能性が指摘されており[9]、またけいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）のリスク因子であることが報告されている[10]。近年、ピボキシル基含有抗菌薬の処方頻度は減少傾向にあるが[11]、低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基含有抗菌薬短期投与でも発症する可能性が指摘されている。

なお、患者に対して行う副作用発現時の対処法としては、最も迅速な対応を要する状態であり、主治医と連絡を取り、すぐに病院を受診してくださいと指導する必要がある。

1．早期発見と早期対応のポイント

（1）副作用の好発時期

・アスピリンなどのサリチル酸系製剤は急性脳症の一つであるライ症候群の発症に関連する[6]。ライ症候群は多くの場合、一旦解熱した後 3-5 日後に発症する。

・バルプロ酸ナトリウムに関連する急性脳症は服用開始後数日から生じうるが、長期にわたる投与後に発症する場合もありうる[12]。

・メトトレキサートに関連する急性脳症は静注ないし髄注投与後 5-14 日後に発症することが多いが [13]、数か月～数年かけて発症したり、内服治療で発症することもある [14]。フルオロウラシルによる中毒性白質脳症は、過半数の患者では初回投与後 48 時間以内に症状が出現する [15]

・ピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症では、長期投与中の症例に報告がある一方、重篤な急性脳症を投与後 6 日で発症した例が報告されている [16]。

（2）患者側のリスク因子

・バルプロ酸ナトリウム関連急性脳症（高アンモニア血症性脳症）のリスク因子としては年齢（乳幼児・高齢者）、代謝素因（尿素サイクル異常・ミトコンドリア病・POLG変異）、肝障害、カルニチン欠乏・低栄養、高用量や併用薬（特にトピラマート）[17-19]、遺伝的因子としてPOLG遺伝子変異 （Alpers症候群：バルプロ酸禁忌）[20]、アジア人ではカルニチン関連遺伝子（SLC22A5 など）との関連[21]も指摘がある。経管栄養中の重症心身障害児・医療的ケア児には、低栄養・カルニチン欠乏のリスクに注意が必要である。

・シクロスポリン関連急性脳症は、高血圧、低マグネシウム血症、低コレステロール血症や放射線照射の既往でリスクが高い[22, 23]。

・濃グリセリン・果糖注射液に関連する脳症は、新生児や飢餓状態に陥っている乳幼児、先天性グリセリン代謝異常症、先天性果糖代謝異常症、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ（FBPase）欠損症[24]、成人発症Ⅱ型シトルリン血症[25]などの先天性代謝異常症の場合、高リスクである。

・ピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症によるもののリスク因子としては、長期投与、低出生体重児、低栄養状態、長期のカルニチン非添加の経管栄養剤の使用などがある[26]。経管栄養中の重症心身障害児・医療的ケア児には特に注意が必要である。

・メトトレキサートに関連する脳症は、小児（特に10歳未満）、遺伝子多型（SLCOB1、MTHFR）、腎機能障害、放射線治療、低ビタミンB12状態などがリスクとなる[14]。フルオロウラシルによる中毒性白質脳症は、女性および肝機能障害を持つことがリスク因子として知られている[15]。

（3）投薬上のリスク因子（投与量、投与期間等のリスク因子を想定）

・キサンチン製剤であるテオフィリン使用中のけいれん重積の危険因子は6歳未満、発熱時、血中濃度15μg/mL以上、神経学的素因を有することであるが、治療濃度域においてもけいれんを誘発する可能性が指摘されている[27]。テオフィリンはけいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）のリスク因子でもある[7]ため、2歳未満の小児に対しては特に慎重さが求められる[27]。テオフィリンは主に肝代謝酵素 CYP1A2により代謝されるため、CYP1A2を阻害する薬剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シプロフロキサシンなど多数あり）との併用でテオフィリン薬物血中濃度が上昇することがある。また、高熱時にはテオフィリン薬物血中濃度が上がりやすい。

・バルプロ酸ナトリウムとトピラマートを併用した場合、高アンモニア血症性脳症が多く報告されている[28]。バルプロ酸ナトリウムの長期使用によるカルニチン枯渇[29]もリスク因子となる。ビガバトリン関連脳症のリスク因子としては投与期間、総投与量、ACTH療法との併用でリスクが上昇する[5]。

・メトトレキサートに関連する脳症は、高用量投与、髄腔内投与、シタラビン・シクロフォスファミド・シスプラチンとの併用がリスクとなる[14]。

（４）医療関係者が早期に認識しうる症状

遷延する意識障害や嘔吐、乳頭浮腫（視神経乳頭の腫脹）、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常などの脳圧亢進症状は急性脳症発症早期から認められる。カルシニューリン阻害薬使用の際、血圧の上昇などに注意を払う。

（５）早期発見に必要な検査

・血液・尿検査：血小板、AST・ALT、CK、血糖、プロトロンビン時間、BUN・クレアチニン、アンモニア、血液ガス分析、薬物血中濃度(キサンチン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬)、一般尿検査

・画像検査：頭部ＣＴ，頭部ＭＲＩ（特に拡散強調画像）

２．副作用の概要

（１）自覚的症状

小児急性脳症の初発症状は意識障害であり、発症の自覚をすることは特に小児では困難である。症状が比較的軽度でほとんどが可逆性であるカルシニューリン阻害薬によるものでは年長児では視覚異常や頭痛を訴える。メトトレキサートでは筋力低下ないし四肢の運動麻痺を訴える。

（２）他覚的症状（所見）

児との意思疎通が急にできなくなったり、なんとなくおかしいと母親が感じたりすることは、保護者が児に代わって医療者側に示すことのできる児の自覚症状に匹敵する重要な徴候である。小児急性脳症に共通する他覚的症状として、上述した遷延する意識障害や嘔吐、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常などの脳圧亢進症状、けいれんがある。キサンチン製剤の場合は、眼球が側方に偏倚しているなどの焦点性けいれんが比較的多い[30]。フルオロウラシルによる中毒性白質脳症では、パーキンソニズムがみられることがある[15]。

（３）臨床検査値

原因薬剤により検査異常値は異なるが、下記を認めうる。

・血液生化学検査：血小板減少、AST・ALT上昇、CK上昇、低血糖ないし高血糖、プロトロンビン時間延長などの凝固能異常、BUN・クレアチニン上昇、アンモニア上昇、代謝性アシドーシス、フェリチン高値、薬物血中濃度高値(キサンチン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬。バルプロ酸ナトリウム関連脳症では上記の他、血中グリシンとプロピオン酸上昇、カルニチンとシトルリンの低下を認める[31, 32]。ピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症の

場合は低ケトン性低血糖、高アンモニア血症、フリーカルニチン低下を認める[26]。

（４）画像検査所見

脳浮腫の存在とその程度・部位を判断するための必須検査である。CT所見としては全脳ないし大脳皮質全域におよぶびまん性低吸収ないし局所性低吸収、皮質白質境界の不鮮明化、脳浮腫に伴うクモ膜下腔・脳室、脳幹周囲脳槽の狭小化などの所見を認める。頭部MRIはCTよりも早期に異常を検出しうる。T1強調像において低信号、T2強調・FLAIR像において高信号を示す病変や拡散強調像における高信号病変を認める[1)]。

・バルプロ酸ナトリウム関連急性脳症では皮質・皮質下白質、基底核、小脳白質、脳幹にT2高信号を認める[33,34)]ビガバトリンでは主に大脳基底核、脳梁、歯状核、脳幹（稀に小脳や視床）にT2WI高信号やDWI高信号の所見がみられる[35)]。

・カルシニューリン阻害薬では後頭葉から頭頂葉の皮質下白質優位に血管性浮腫像を認める。この所見は可逆性後頭白質脳症症候群 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome（PRES）と総称され、通常は可逆的であるが、非可逆的である場合もある。MRIでは病変部位はT2強調像、FLAIR像で高信号、T1強調像では低信号を示す。可逆性の病変は拡散強調像では低信号～等信号で見かけの拡散係数（ADC）では高信号を示すが、非可逆性病変の場合拡散強調像で高信号、ADCでは低信号を示す[36,37)]。

・ピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症においては前頭葉・頭頂葉・後頭葉皮質・皮質下白質において拡散強調像で高信号を認めその後に同部位の萎縮を認める[16)]。

・メトトレキサートおよびフルオロウラシルに関連する脳症では、T2強調像、FLAIR像で、両側広汎性に大脳白質の高信号を呈する。大脳基底核、視床、皮質下白質Uファイバーは、通常障害されない[14, 15)]。メトトレキサートでは、その他、脳梗塞様病変を認めることもある。

（５）病理検査所見

・バルプロ酸ナトリウム関連急性脳症の病理所見として、バルプロ酸の直接障害によるミトコンドリアの腫大・クリスタ消失[38)]、β酸化障害（カルニチン欠乏）による脳・肝臓での微細脂肪滴[39)]などを認めるとされるが、剖検は少ない。

・カルシニューリン阻害薬に関連する脳症の病理所見では血管内皮細胞の障害、軸索腫大、脳血管炎、反応性星状細胞の出現などが認められる[36, 37)]。

（６）発生機序

・サリチル酸系製剤は、高アンモニア血症、肝機能異常、低血糖、血液凝固異常などを特徴とするライ症候群との関係が示唆されている[40)]。サリチル酸はミトコンドリアを膨化させ、代謝機能不全を来たすことによりライ症候群を引き起こす。ジクロフェナクナトリウムはシクロオキシゲナーゼの活性を阻害することや炎症性サイトカイン産生を助長することなどによる血管内皮細胞障害が原因と考えられている[41, 42)]。

・テオフィリン関連けいれんの発症機序として、テオフィリンは、1.けいれんの閾値を低下させる、2.アデノシンの受容体への結合を競合的に阻害する、3. 5-ヌクレオチダーゼ活性を阻害し内因性アデノシンの生

成を低下させる、4.ピリドキサルキナーゼを阻害しリン酸ピリドキシン濃度を低下させ、GABA 生成を抑制する、5.てんかん性放電の引き金になり、その保持に関与する脳内 cyclic GMP を増加させる、6.GABA 受容体への直接的阻害作用、などの機序が推定されているが、2.のアデノシン A1 受容体阻害作用が主体であると考えられている。

・バルプロ酸ナトリウム関連脳症に認められる高アンモニア血症の機序については 1.バルプロ酸ナトリウム代謝の過程でプロピオン酸、バルプロイル-CoA が増加し、尿素サイクルにおいて重要な酵素カルバミルリン酸合成酵素Ⅰ（CPS-Ⅰ）の活性が阻害される、2.カルニチン低下によって中鎖脂肪酸のミトコンドリア内への取り込み低下により β－酸化が抑制される結果アンモニアが上昇するなどが考えられている[43,44,45]。また、バルプロ酸ナトリウム関連脳症は低血糖や高乳酸血症をきたし、結果としてライ症候群類似の臨床所見を招来しうる[31,32]。アンモニア血症によって星状細胞内のグルタミン濃度が高値となり、その結果細胞内浸透圧が上昇することによって星状細胞の浮腫をきたす。また、グルタミン酸の取り込みが阻害されることにより細胞外に蓄積したグルタミン酸が神経傷害をもたらすことが推定されている[46]。ビガバトリン関連脳症では、GABA による興奮毒性メカニズムが関連すると考えられている[35]。

・ヒスタミンはけいれん抑制的に作用する神経伝達物質であり、抗ヒスタミン薬が、けいれんを誘発したり遷延化させたりすることが動物モデルで示されている。実際の臨床では、抗ヒスタミン薬とけいれん・熱性けいれんとの関連については結論が出ていないが、特に脳内に移行しやすい第 1 世代のものは、けいれんのリスクに留意する必要がある[47,48]。

・カルシニューリン阻害薬に関連する脳症発症の機序は不明であるが、血液脳関門が機能不全に陥り、血管透過性が更新し、血管性浮腫をきたすことが考えられる[49]。この病因としてカルシニューリン阻害薬は血管内皮細胞に対する毒性を持ちエンドセリンの放出による血管収縮、トロンボキサン A2 やプロスタサイクリンによる微小血栓などが想定される。またカルシニューリン阻害薬は血液脳関門を通過しないが、放射線照射や骨髄移植、感染、肝障害などによって血液脳関門が障害を受ければ、カルシニューリン阻害薬は容易に中枢神経に移行し、障害をきたすことも一因として考えられている[37]。なお、カルシニューリン阻害薬による PRES の発症には、血管内皮障害に加えて、高血圧や急激な血圧変動による脳血流自動調節機構の破綻が関与し、血管原性浮腫を来すことが報告されている[50]。

・フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ（FBPase）欠損症では、糖新生の経路に異常があるためグリコーゲンから糖新生を行う。本疾患に濃グリセリン・果糖注射液を投与すると中間代謝物が増加しグリコーゲンリン酸化酵素の活性が抑制される。そのためエネルギー消費の助長およびグリコーゲンからの糖新生の抑制が起こり、低血糖、高乳酸血症、アシドーシスなどを来たす[23]。成人型Ⅱ型シトルリン血症では、濃グリセリン・果糖注射液により、NADH が増加することで細胞質内の還元状態が悪化、さらに糖新生経路の抑制が生じ、尿素回路の停滞を招くことで高アンモニア血症を誘発させ、脳症悪化の恐れがある[25]。

・ピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症は、体内においてピボキシル基含有抗菌薬から遊離したピバリン酸とカルニチンが結合してピバロイルカルニチン（C5 アシルカルニチンとして測定される）となり、腎から排泄されることによる機序が考えられる。ピボキシル基含有抗菌薬長期投与例では体内カルニチン蓄積量（主に筋肉）が顕著に低下しており、急性脳症が発症しやすい状況にあるが、低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基含有抗菌薬短期投与でも発症する可能性がある

[26]。

（７）副作用発現頻度（副作用報告数）（参考1）

医薬品医療機器等法第68条の10にもとづく副作用報告件数（0～19歳を対象）によると、直近２年の「脳症」報告数はメトトレキサート８例、シタラビン２例、ピボキシル基含有抗菌薬６例などであり、キサンチン製剤、サリチル酸系製剤の報告はされていない。テオフィリン使用中のけいれんの実数は不明であり、副作用報告で全数を把握しているわけでもない。近年、乳幼児に対するテオフィリン使用が控えられており、実数は減少していると推測される。

３．副作用の判別基準（判別方法）

急性脳症の診断においては、頭部画像検査（CT、MRIなど）、血液検査（血液学、生化学、免疫学）、尿検査、脳脊髄液検査、生理学検査（脳波、聴性脳幹反応など）も重要である[1)]。このうち脳波検査は補助診断法として有用であり、鎮静を行っていない状態での持続する全般性の同期性ないし非同期性高振幅徐波や平坦脳波などはその診断を支持する。

４．判別が必要な疾患と判別方法

小児急性脳症の判別すべき疾患としては、急性脳炎、髄膜炎、脳膿瘍、硬膜膿瘍、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、頭蓋内出血、脳血管性疾患、脳腫瘍、代謝性疾患、内分泌疾患、中毒、臓器不全、熱性けいれん重積症、溶血性尿毒症症候群、血球貪食症候群、心筋炎、不整脈、熱中症、乳児突然死症候群、高血圧脳症などがある[1)]。

それぞれの疾患は主に意識障害やけいれんを主訴として受診する疾患であるが、背景となる疾患の有無、現病歴と身体所見・神経学的所見に基づき前記の方法に基づき鑑別診断を行う。急性脳炎や急性散在性脳脊髄炎との鑑別はしばしば困難を伴う場合もあるが、神経放射線学的診断法が有用である。初発時において熱性けいれん重積症との鑑別が容易ではないことがある。JCS 20 以上の意識障害の遷延が認められる場合は急性脳症を積極的に疑う。CTやMRI画像検査・脳波検査は有力な方法であるが、必ずしも急性脳症に特異的特徴的所見を呈するとは限らない。

５．治療方法

原因薬の中止と全身状態を保つための支持療法が主体となる[1)]。継続的な心肺機能の正確な評価と呼吸器管理・循環器管理が過不足なく行われること、水分電解質血糖値などの基本的な管理が十分に行われることが必要である。中枢神経系に対しては意識状態の評価を経時的に行い、脳浮腫・けいれんの治療を適切な時期に定められた方法で行う[1)]。

・テオフィリン関連けいれんに対してジアゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン系薬剤やフェニトインは有効性が低いが、バルビタール系薬剤の有用性が示唆されている。テオフィリン関連けいれんに対する初期治療としてベンゾジアゼピン系薬剤が無効の場合、バルビタール系薬剤に変更する。[51,52]。

・バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア脳症では蛋白制限、アルギニン・カルニチン・N-carbamoyl glutamate 投与、血液透析を施行する。ビガバトリンに関連する脳症では原則的に投与の減量・中止が推奨されるが、投与を継続しても画像所見が改善した報告もあるため議論のあるところである[53]。

・メトトレキサートによる脳症では、大量補液、血液浄化療法、アルカリ化の他、ロイコボリン、グルカルピダーゼ、アミノフィリン、デキストロメトルファン、ケタミン、および副腎皮質ステロイドの投与を行う[14]。フルオロウラシルによる中毒性白質脳症では、薬剤の中止、血漿交換療法の他、副腎皮質ステロイド、抗酸化薬、およびチアミンの投与を行う。発病後 96 時間以内であれば、ウリジントリアセテート（未承認薬）の投与も検討する[15]。

・ピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症に対してはレボカルニチン投与、低血糖に対してブドウ糖投与を行う。

６． 典型的症例概要

◆ 解熱消炎鎮痛薬ジクロフェナクナトリウムにより急性脳症を重篤化させた可能性のある症例

10 歳男児 [32]。夕方より高熱を出し、夕方と夜にジクロフェナクナトリウム錠を内服した。翌日も高熱が持続し、朝と昼に同錠剤を服用した。夕方に嘔吐し、急速に進行する意識障害を示したため、入院となった。体温は 40.7℃、半昏睡で、鼻出血が認められた。鼻汁よりＡ香港型インフルエンザウイルスが分離された。頭部 MRI で視床と大脳基底核、大脳白質および皮質の一部に T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号の両側対称性病変を認め、急性壊死性脳症と診断した（図 1）。入院 12 時間後に多臓器不全で死亡した。

急性壊死性脳症はインフルエンザに伴いまれに発症する重篤な脳症であり、ジクロフェナクナトリウムが発症に直接関与したか不明であるが、そのリスクを下げるためにも解熱剤としてはアセトアミノフェンの使用が望まれる。

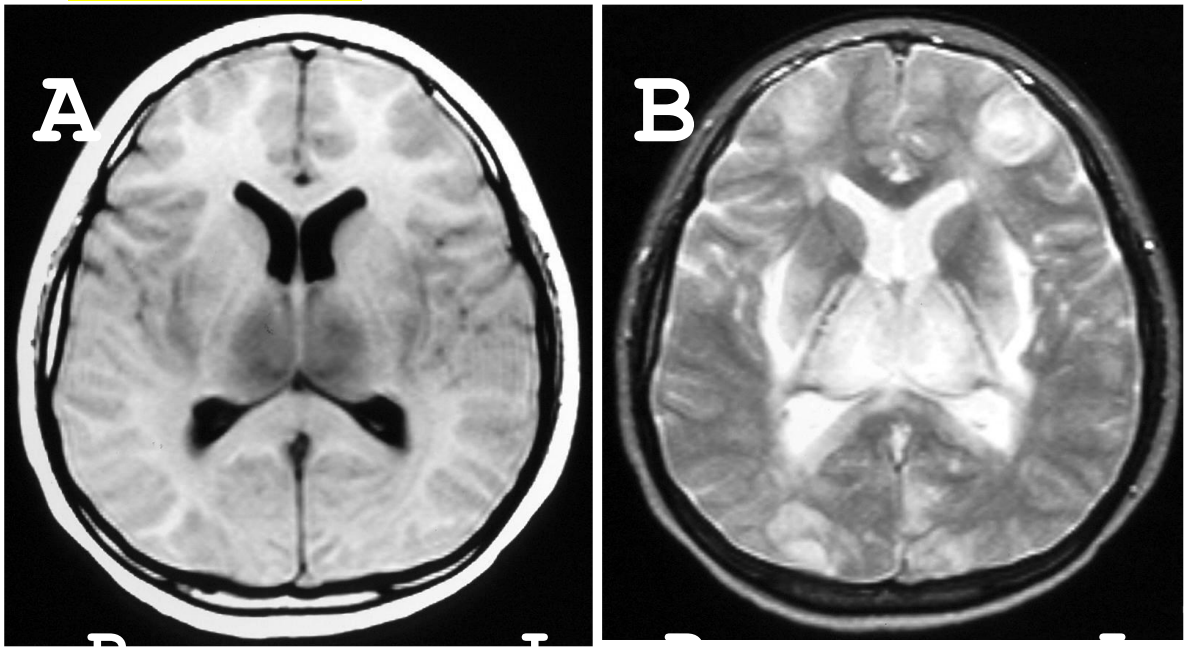


図１　頭部 MRI.A: T1 強調像、B: T2 強調像（視床、基底核、大脳白質、大脳皮質の一部に壊死を伴う浮腫像を左右対称性に認める。）

◆ ピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症

1 歳 5 ヶ月男児。超低出生体重児であったが、運動・言語発達は良好であった。セフテラムピボキシル内服後、６日目に発熱と強直間代性けいれんを発症した。血糖 26mg/dl、NH3 440 μg/dl と著明な低血糖と高アンモニア血症を認めた。血液ガス分析では pH7.201、pCO2 52.3 mmHg、HCO3 20.0 mmol/l、BE -8.2 mmol/l、AG 24.0 mmol/l と混合性アシドーシスを認めた。第 8 病日の MRI では両側前頭葉、

頭頂葉・後頭葉の大脳皮質に高信号域が認められた。第 10 病日の SPECT 検査では両側前頭葉（左優位）に血流低下を認めた。血清アシルカルニチン分析では遊離カルニチンの低下とピバロイルカルニチン由来の C5 カルニチン上昇を認めたため、ピボキシル基含有抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症と診断した。

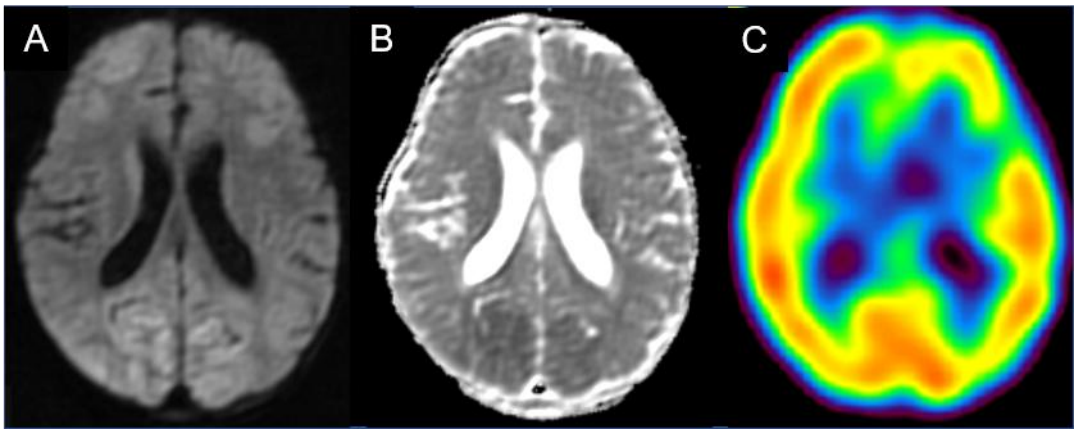


図２　A 第８病日 MRI 拡散強調像　B 第８病日 ADC マップ　C　第 10 病日　99mTc-ECD SPECT 画像　　拡散強調像で大脳前頭・後頭皮質に高信号を認める。

７．引用文献・参考資料

1) 日本小児神経学会 小児急性脳症診療ガイドライン 2023, [online] https://www.childneuro.jp/about/6443/ (参照 2025-11-23)

2) Papazian O, Canizales E, Alfonso I, Archila R, Duchowny M, Aicardi J. Reversible dementia and apparent brain atrophy during valproate therapy. Ann Neurol 1995;38:687-91.

3) Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini C, Perucca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. Epilepsia 1998;39:27-32.

4) Yamanouchi H, Ota T, Imataka G, Nakagawa E, Eguchi M. Reversible altered consciousness with brain atrophy caused by valproic acid. Pediatr Neurol 2003;28:382-84.

5) Sathe R, Shrestha G, Terango A, et al. Symptomatic vigabatrin-associated MRI toxicity is associated with simultaneous hormonal therapy among patients with infantile spasms. Epilepsia Open 2025; 10: 314-20.

6) Nagano T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. Pediatr infect Dis J 2008; 27: 384-9.

7) PMDA. 医薬品・医療用具等安全性情報 No.167
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/safety-info/0098.html

8) 小児薬物療法検討会議 報告書：アセトアミノフェン（案）.
https://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/12/dl/s1212-7g.pdf

9) 北林耐、小田嶋安平、飯倉洋治. ［テオフィリンの適正使用指針］テオフィリンの副作用統計. アレルギー・免疫 1999;6: 1249-53.

10) Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, et al. Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. Brain Dev 2015; 37: 463-70.

11) Suzuki-Yoshida K, Nakano K, Nakakuni M, et al. Research on the clinical practical use of pivoxil-conjugated antibodies and the risk of carnitine deficiency using real-world data. Children (Basel) 2024; 11: 150.

12) Gentile S, Buffa C, Ravetti C, Sacerrote I. State of stupor from valproic acid during chronic treatment: Case report. Ital J Neurol Sci 1991;12:215-7.

13) Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC.Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. Ann Oncol. 2008; 19: 178-84.

14) Besora S, Garcilazo-Reyes Y, Velasco R. Methotrexate-induced neurotoxicity in oncology: Current issues for a classic drug. J Neurol Sci. 2025: 473: 123514.

15) Ziani H, Nasri S, Kamaoui I, et al. 5-Fluorouracil-induced acute leukoencephalopathy: Case report and literature review. Radiol Case Rep. 2024; 19: 2801-3.

16) 清水 優輝, 颯佐 かおり, 阿部 裕一, 盛田 英司, 大竹 明, 山内 秀雄. Cefteram Pivoxilによる二次性カルニチン欠損に伴う急性脳症の一例. 日本小児放射線学会雑誌 2019; 35: 56-60

17) Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, et al. Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy. Epilepsia 2013; 54: 983-9.
18) Su C-C, Huang T-K, Shih C-S, et al.Risk factors and multiple interaction effects for hyperammonemia in patients receiving valproic acid. Fundam Clin Pharmacol. 2025; 39: e70030.
19) Pan C, Zhao Z, Liu Z, et al. Valproate encephalopathy: Case series and literature review. SAGE Open Med Case Rep. 2024: 12: 2050313X241260152.
20) Ratnaike TE, Elkhateeb N, Lochmüller A, et al.Evidence for sodium valproate toxicity in mitochondrial diseases: a systematic analysis. BMJ Neurol Open. 2024; 6: e000650.
21) Toh DSL, Yee JY, Koo SH, et al. Genetic variations of the SLC22A5 gene in the Chinese and Indian populations of Singapore. Drug Metabolism and Pharmacokinetics 2010; 25: 112-9.
22) De Groen PC, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. N Eng J Med 1987;317:861-866.
23) Thompson CB, et al. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. Lancet 2 1984;1116-1120.
24) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, et al. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. Pediatr Int 2003; 45: 5-9.
25) Yazaki M, Takei Y, Kobayashi K, et al. Risk of worsened encephalopathy after intravenous glycerol therapy in patients with adult-onset type II citrullinemia (CTLN2). Intern Med. 2005; 44: 188-95.
26) 日本小児科学会 カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018, [online] http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf (参照 2025-11-28)
27) 日本小児アレルギー学会. 第 5 章 長期管理、第 8 章 急性増悪（発作）への対応. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 協和企画、2023.
28) Zhao K, Lv D, Chen M, et al. Valproic-induced hyperammonemic encephalopathy aggravated by combined use of topiramate- A case report. Psychiatr Danub. 2021; 33: 182-4.
29) 三好 ゆかり, 末吉 孝一郎, 中村 有紀, 他. バルプロ酸徐放剤過量内服により高アンモニア血症および急性脳症をきたした 1 例. 中毒研究 2022；35：313–8.
30) Paloucek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdose and toxicities. Ann Emerg Med 1998;17;135-44.
31) Verrotti A, Trotta D, Morgese G, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. Metab Brain Dis 2002; 17: 367-73.
32) Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. Acta Neurol Scand 2006; 114: 1-7.
33) Reis E, Coolen T, Lollo V. MRI findings in acute hyperammonemic encephalopathy: three cases of different etiologies. J Belg Soc Radiol. 2020; 104: 9.
34) Ziyeh S, Thiel T, Spreer J, Klisch J, Schumacher M: Valproate-induced encephalopathy: Assessment with MR-imaging and 1H MR spectroscopy. Epilepsia 2002; 43: 1101–5.

35) Rossi Espagnet MC, Pasquini L, Napolitano A, et al. Magnetic resonance imaging patterns of treatment-related toxicity in the pediatric brain: an update and review of the literature. Pediatr Radiol 2017; 47: 633-48.
36) Misawa A, Takeuchi Y, Hibi S, Todo S, Imashuku S, Sawada T. FK506-induced intractable leukoencephalopathy following allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 331-4.
37) Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. Transplantation. 2000; 69: 467-72.
38) Costa RMDA, Karmirian K, Rehen SK. Deformation of mitochondrial cristae in human neural progenitor cells exposed to valproic acid. An Acad Bras Cienc 2018; 90: 2223-32.
39) Lheureux PER, Penaloza A, Zahir S, et al. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? Crit Care 2005; 9: 431-40.
40) Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, et al. Public Health Service study on Reye's syndrome and medications. Report of the pilot phase. N Engl J Med 1985; 313: 849-57.
41) Kakita H, Aoyama M, Hussein MH, et al. Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production through NF-κB signaling in cultured astrocytes. Toxicol Appl Pharmacol 2009; 238: 56-63.
42) Kakita H, Aoyama M, Nagoya Y, et al. Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced phagocytosis of cultured microglia via nitric oxide production. Toxicol Appl Pharmacol 2013; 268: 99-105.
43) Warter JM, Marescaux C, Brandt C, et al: Sodium-valproate associated with phenobarbital: Effect on ammonia metabolism in humans. Epilepsia 1983;24:628–633.
44) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N. Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. Lancet 1986; ii: 1283–4.
45) Duarte J, Macias S, Coria F, et al. Valproate-induced coma: Case report and literature review. Ann Pharmacother 1993; 27: 582–3.
46) Blindauer KA, Harrington G, Morris GL, et al. Fulminant progression of demyelating disease after valproate-induced encephalopathy. Neurology 1998: 51: 292–295.
47) Sugitate R, Okubo Y, Nariai H, et al. The effects of antihistamine on the duration of the febrile seizure: A single center study with a systematic review and meta-analysis. Brain Dev. 2020; 42: 103-112.
48) Kim JH, Ha EK, Han B, et al. First-generation antihistamines and seizures in young children. JAMA Netw Open. 2024; 7: e2429654.
49) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334: 494-500.
50) Bartynski WS, Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol 2008; 29: 1036–42
51) 阿部裕樹、吉川秀人、山崎佐和子ほか.Theophylline 関連けいれんに対する初期治療効果の検討. 日本小児科学会雑誌. 2003; 107: 1356-60.

52) 松岡典子、森田清子、絹巻暁子、他. テオフィリン治療中に生じた痙攣重積状態の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1234-41.

53) Dracopoulos A, Widjaja E, Raybaud C, et al. Vigabatrin-associated reversible MRI signal changes in patients with infantile spasms. Epilepsia 2010; 51: 1297-304.

参考１　医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第６８条の１０に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

１）医薬品医療機器等法　第６８条の１０の規定に基づき報告があったもののうち、PMDA の医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位１０位）を列記したもの。

注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害 1 件・肺障害 1 件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

２）医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

３）報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

４）副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
令和５年度	脳症	メトトレキサート	7
		乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	6
		乾燥弱毒生水痘ワクチン	5
		インフルエンザＨＡワクチン	3
		アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え）	2
		エトポシド	2
		シタラビン	2
		フェンフルラミン塩酸塩	2
		乾燥ヘモフィルスｂ型ワクチン（担体たん白質結合型）	2
		乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	2
		沈降１３価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	2
		その他	21

		合計	56
令和６年度	脳症	インフルエンザＨＡワクチン	3
		スルピリド	3
		セフジトレン　ピボキシル	3
		テビペネム　ピボキシル	3
		コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）ＲＮＡワクチン	3
		イミプラミン塩酸塩	2
		ハロペリドール	2
		レボメプロマジンマレイン酸塩	2
		アダリムマブ（遺伝子組換え）	1
		バロキサビル　マルボキシル	1
		フェンフルラミン塩酸塩	1
		プレドニゾロン	1
		メトトレキサート	1
		乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	1
		合計	27

令和５年度	譫妄	バロキサビル　マルボキシル	3
		エンシトレルビル　フマル酸	1
		デフィブロチドナトリウム	1
		ペラミビル水和物	1
		乾燥ヘモフィルスｂ型ワクチン（担体たん白質結合型	1
		乾燥弱毒生水痘ワクチン	1
		乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	1
		組換え沈降４価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	1
		沈降１３価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	1
		合計	11
令和６年度	譫妄	フェンタニルクエン酸塩	2
		ロルラチニブ	1
		合計	3

ピボキシル基含有抗菌薬による年度別報告件数

年度	副作用名	医薬品名	報告件数
平成 23 年度	脳症	セフジトレン ピボキシル	1
平成 24 年度	脳症	テビペネム ピボキシル	1
平成 25 年度	脳症	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	2
平成 26 年度	脳症	セフテラム ピボキシル	2
平成 27 年度			0
平成 28 年度			0
平成 29 年度			0
平成 30 年度			0
平成 31 年度 令和元年度			0
令和 2 年度			0
令和 3 年度			0
令和 4 年度			0
令和 5 年度			0
令和 6 年度	脳症	セフジトレン ピボキシル	3
	脳症	テビペネム ピボキシル	3
令和 7 年度			0

※　いずれも 0～19 歳における件数を集計したものです。

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

参考２　ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.29.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状態等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成１６年３月２５日付薬食安発第0325001 号・薬食審査発第0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRAでは、「小児」を特定する「急性脳症」用語は収載されていないため、下記に「急性脳症」に関連するMedDRAのPT（基本語）とそれにリンクするLLT（下層語）を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式（SMQ）では、「急性脳症」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
○PT：基本語（Preferred Term） 新生児脳症	Encephalopathy neonatal
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 新生児脳症 急性新生児脳症 慢性新生児脳症 新生児の脳機能抑制	Encephalopathy neonatal Encephalopathy neonatal acute Encephalopathy neonatal chronic Neonatal cerebral depression
○PT：基本語（Preferred Term） 脳症	Encephalopathy
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 脳症 急性脳症 慢性脳症 脳症ＮＯＳ 脳症、詳細不明 インフルエンザ脳症 非活動性脳症 混合型脳症	Encephalopathy Encephalopathy acute Encephalopathy chronic Encephalopathy NOS Encephalopathy, unspecified Influenza encephalopathy Static encephalopathy Mixed-type encephalopathy
○PT：基本語（Preferred Term） 譫妄	Delirium
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 急性脳症候群 急性譫妄譫妄	Acute brain syndrome Acute delirium

身体疾患による譫妄	Delirium
夜間譫妄	Delirium due to a general medical condition
中毒性譫妄	Delirium nocturnal
譫妄、原因不明	Delirium toxic
急性脳障害	Delirium, cause unknown
薬物誘発性譫妄	Disorder brain (acute)
感覚遮断性譫妄	Drug-induced delirium
亜急性譫妄	Sensory deprivation delirium
日没現象	Subacute delirium
低活動型譫妄	Sundowning
過活動型譫妄	Hypoactive delirium
混合型譫妄	Hyperactive delirium
	Mixed delirium

参考３　医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

１）令和３年度～令和７年度の５年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位５位）を列記したもの。

２）一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。

３）１つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。

４）副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 29.0に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

５）薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、３桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
令和3～7年度（令和8年8月集計）	新生児脳症		0
	脳症(成人を含む)	抗原虫剤（641）	36
		抗ｳｲﾙｽ剤（625）	16
		気管支拡張剤（225）	7
		ﾜｸﾁﾝ類（631）	6
		解熱鎮痛消炎剤（114）	4
		その他	5
		合計	74
	譫妄(成人を含む)		0

※　副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

（https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html）

参考４　医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和 55 年 5 月 1 日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

１）医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。

２）医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。

３）対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります)。

４）医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。

５）救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。

６）法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります)。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成 16 年 4 月 1 日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の 7 種類があります。

○給付の種類と請求期限

・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから 5 年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から 5 年以内。

・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合

（機構法で定める等級で 1 級・2 級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から 5 年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから 2 年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類 （ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入

した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html）

改訂履歴

年月日	改訂理由
平　成 23 年 3 月	新規作成
令和元 年 9 月	改定版公表
令和 3 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容）８ページ 【誤】 小児急性脳症発症に関連すると報告されている薬剤としては、解熱鎮痛薬（アセチルサリチル酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムなど)、キサンチン製剤（テオフィリン)、バルプロ酸ナトリウム、抗ヒスタミン薬、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムスなど)、グリセオール、ピボキシル基含有抗菌薬などがある。 【正】 小児急性脳症発症に関連すると報告されている薬剤としては、解熱鎮痛薬（アセチルサリチル酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムなど)、キサンチン製剤（テオフィリン)、バルプロ酸ナトリウム、抗ヒスタミン薬、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムスなど)、グリセオール、ピボキシル基含有抗菌薬などがある a)b)c)。
令和 3 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容）9 ページ 【誤】 ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症によるものでは、長期投与中の症例に報告がある一方、重篤な急性脳症を投与後 6 日で発症する例が報告されている a) 【正】 ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症によるものでは、長期投与中の症例に報告がある一方、重篤な急性脳症を投与後 6 日で発症する例が報告されている d)
令和 3	誤記訂正

年 3 月	（訂正内容）9 ページ 【誤】 ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症によるもののリスク因子としては、長期投与、低出生体重児、低栄養状態、長期のカルニチン非添加の経管栄養剤の使用などがある b)。 【正】 ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症によるもののリスク因子としては、長期投与、低出生体重児、低栄養状態、長期のカルニチン非添加の経管栄養剤の使用などがある e)。
令和 3 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容）10 ページ 【誤】 血液検査：血小板、AST・ALT、CK、血糖、プロトロンビン時間、BUN・クレアチニン、アンモニア、一般尿検査、血液ガス分析、薬物血中濃度(キサンチン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬) 【正】 血液検査：血小板、AST・ALT、CK、血糖、プロトロンビン時間、BUN・クレアチニン、アンモニア、一般尿検査、血液ガス分析、薬物血中濃度(キサンチン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬) a)b)c)
令和 3 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容）10 ページ 【誤】 ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症の場合はフリーカルニチンの低下と C5 アシルカルニチンの上昇を認める b)。 【正】 ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症の場合はフリーカルニチンの低下と C5 アシルカルニチンの上昇を認める e)。
令和 3 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容） 9 ページ 【誤】 ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症においては前頭葉・頭頂葉・後頭葉皮質・皮質下白質においてで高信号を認めその後に同部位の萎縮を認める a)。DWI 【正】

	ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症においては前頭葉・頭頂葉・後頭葉皮質・皮質下白質において DWI で高信号を認めその後に同部位の萎縮を認める d)。
令和 3 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容）13 ページ 【誤】 **低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性がある b)。** 【正】 **低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性がある e)。**
令和 3 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容）16 ページ 【誤】 1) 日本小児神経学会 小児急性脳症診療ガイドライン 2016, [online] https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AE2016GL/4ae2016_1general.pdf (参照2019-3-21) 2) Gentile S, Buffa C, Ravetti C, Sacerrote I. State of stupor from valproic acid during chronic treatment: Case report. Ital J Neurol Sci 1991;12:215-217. 3) Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC.Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. Ann Oncol. 2008;19:178-184. a) 清水 優輝, 颯佐 かおり, 阿部 裕一, 盛田 英司, 大竹 明, 山内 秀雄. Cefteram Pivoxil による二次性カルニチン欠損に伴う急性脳症の一例. 日本小児放射線学会雑誌 2019;35(1):56-60 4) Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B: Heterozygote ornithine transcarbamoylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. Neurology 1999;42:666-668. 5) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. Lancet 1986;ii:1283-128. 6) De Groen PC, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. N Eng J Med 1987;317:861-866. 7) Thompson CB, et al. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. Lancet 2 1984;1116-1120.

	8) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. Pediatr Int 2003;45:5-9. b) 日本小児科学会 カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018, [online] http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf (参照 2019-3-21) 9)藤巻恭子、柳垣繁、村杉寛子、佐々木香織. 東女医大誌 1999;69:677-687. 10)Osawa M,Hirano Y, Nagaki S, Fujimaki K, Chikamoto H, Katsumori H, Uehara T, Yanagaki S, Ishii N, Imai K, Oguni H, Kawakami Y. Effects of theophylline on the central nervous system. Current advances in pediatric allergy and clinical immunology. 215-230. 【正】 1) 日本小児神経学会 小児急性脳症診療ガイドライン 2016, [online] https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AE2016GL/4ae2016_1general.pdf (参照2019-3-21) a) Papazian O, Canizales E, Alfonso I, Archila R, Duchowny M, Aicardi J. Reversible dementia and apparent brain atrophy during valproate therapy. Ann Neurol 1995;38:687-91. b) Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini C, Perucca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. Epilepsia 1998;39:27-32. c) Yamanouchi H, Ota T, Imataka G, Nakagawa E, Eguchi M. Reversible altered consciousness with brain atrophy caused by valproic acid. Pediatr Neurol 2003;28:382-384. 2) Gentile S, Buffa C, Ravetti C, Sacerrote I. State of stupor from valproic acid during chronic treatment: Case report. Ital J Neurol Sci 1991;12:215-217. 3) Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC.Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. Ann Oncol. 2008;19:178-184. d) 清水 優輝, 颯佐 かおり, 阿部 裕一, 盛田 英司, 大竹 明, 山内 秀雄. Cefteram Pivoxil による二次性カルニチン欠損に伴う急性脳症の一例. 日本小児放射線学会雑誌 2019;35(1):56-60 4) Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B: Heterozygote ornithine transcarbamoylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. Neurology 1999;42:666-668. 5) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. Lancet 1986;ii:1283-128.

6) De Groen PC, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. N Eng J Med 1987;317:861-866.
7) Thompson CB, et al. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. Lancet 2 1984;1116-1120.
8) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. Pediatr Int 2003;45:5-9.
e) 日本小児科学会 カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018, [online] http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf (参照 2019-3-21)
9)藤巻恭子、柳垣繁、村杉寛子、佐々木香織. 東女医大誌 1999;69:677-687.
10)Osawa M,Hirano Y, Nagaki S, Fujimaki K, Chikamoto H, Katsumori H, Uehara T, Yanagaki S, Ishii N, Imai K, Oguni H, Kawakami Y. Effects of theophylline on the central nervous system. Current advances in pediatric allergy and clinical immunology. 215-230.