

## 急性脳症罹患後に発症したてんかんに関する研究

研究協力者 栗原まな 神奈川県総合リハビリテーションセンター 小児科部長

**研究要旨** 当院において急性脳症後遺症に対するリハビリテーションを行った小児 21 例の内、てんかんを発症した 15 例におけるてんかんの特徴について検討した。脳症発症時の状況として、難治性てんかん例では急性期の意識障害が重度で長い傾向がみられ、また後遺症も重度であった。てんかんの発症時期は急性期に引き続く例が半数・脳症罹患後 3~10 カ月が半数であった。発作型は非難治例では 1 種類の部分発作が多く、難治例では複数の発作型を示す例が多かった。投薬内容は全体的に valproate の使用が多く、難治例では phenytoin が、非難治例では phenobarbital・carbamazepine・zonisamide が多く用いられていた。頭部画像・脳波は難治例で異常が強かった。

### A. 研究目的

最近、インフルエンザ脳症などの発症が問題となっており 1)、後遺症の治療を目的に当科を紹介される患者が増加しているが、その後の経過中にてんかんに悩まされる症例が少なくない。そこで今回はウイルス性ないしは原因不明の急性脳症罹患後に発症したてんかんについて検討し報告する。

### B. 対象および方法

対象は、当科で急性脳症後遺症に対する入院リハビリテーションを行った 2 年以上経過観察中の 21 例の内、てんかんを発症した 15 例である。性別は男 11 例・女 4 例、脳症発症時の年齢は 8 カ月~10 歳 6 カ月(平均 3 歳 1 カ月)、脳症発症後の期間は 2 年 3 カ月~14 年(平均 6 年 4 カ月)である。脳症の診断は山下の診断の手引き 2)に基づいた。

方法は、症例ごとに、Ⅰ. 脳症に関する検討(脳症発症までの既往歴、脳症発症時の状況：脳症の原因・意識障害の程度と持続期間・けいれんの持続時間、現症：後遺障害・運動機能)、Ⅱ. てんかんに関する検討：てんかんの発症時期・発作型・治療経過、検査所見：頭部画像・脳波)について調査し、脳症罹患後に発症したてんかんの特徴を分析した。

なお種々の治療にもかかわらず発作が毎日ある例を難治例とし、難治例と非難治例で比較した。難治例は 5 例、非難治例は 10 例であった。

### C. 結果

#### Ⅰ. 脳症に関する検討：

脳症発症までの既往歴では、気管支喘息、テオフィリン服用、熱性けいれんなどが目立ったが、難治例・非難治例で差は認めなかった。

脳症の原因はインフルエンザ 2 例、麻疹ワクチン接種後 1 例、不明 12 例であったが、難治例・非難治例で差は認めなかった。

意識障害はいずれも Japan coma scale(JCS)が 3 桁

で、300 が 9 例(4~14 日持続)、200 が 4 例(1~10 日持続)、100 が 2 例(1~2 日持続)であった(図 1)。難治例では非難治例に比べ意識障害の程度が重度で持続も長い傾向が認められた。

急性期のけいれんに対してはいずれもが医療機関での処置を受けており、呼吸器装着・麻酔薬にて鎮静された例が 8 例、残りの例でもけいれんの持続時間が 4 時間 2 例、1.5 時間 2 例などであった。難治例、非難治例で持続時間に大きな差は認められなかった。

後遺障害は身体障害が 5 例に認められた。精神障害は 15 例全例にみられ、内 14 例は最重度精神遅滞を呈していた。現在の運動機能は歩行 6 例、伝い歩き 2 例、寝たきりの状態 7 例であったが、難治例の方が運動機能が悪かった。経管栄養施行例は 5 例で内 4 例は難治例であった。

#### Ⅱ. てんかんに関する検討：

①てんかんの発症時期(図 2)：脳症急性期に引き続く例が 8 例、脳症罹患後 3~10 カ月が 7 例であった。難治例では脳症発症後平均 2.2 カ月で、非難治例では 2.9 カ月でてんかんが発症していた。

②発作型(図 3)：非難治例は 1 種類の部分発作が多く、難治例は 2 種類以上の発作型を併せもつことが多かった。てんかん重積状態の既往があるのは難治例の 1 例のみであった。

③治療経過：ACTH 療法・γグロブリン療法を行った例が 4 例(難治例・非難治例各 2 例)であった。使用された抗てんかん薬は難治例で平均 1.7 剤、非難治例で平均 1.9 剤とほぼ同じであったが、難治例では phenytoin・valproate 各 3 例が、非難治例では valproate 5 例、phenobarbital 4 例、carbamazepine・zonisamide 各 3 例が多かった。

#### ④検査所見(図 4)：

頭部画像：難治例は全例が重度萎縮を呈し、その内 3 例で硬膜下血腫が認められた。非難治例では軽度萎縮例や正常例も認められた。

脳波：非難治例では局在性発作波が多かった。

#### ⑤難治例(5例)の特徴：

難治例では急性期の意識障害の程度が JCS 200~300 と重度で、持続期間は 10 日以上の場合が多かった。後遺障害として全例に最重度精神遅滞が認められ、4 例は寝たきりの状態であった。てんかんの発症時期は急性期に続くものが 3 例、3~7 カ月後が 2 例であった。発作型は、強直発作が 1 例、混合型発作が 5 例であった。脳波は 2 例で基礎波の平坦化がみられ、他の 2 例で広範性発作波がみられた。全例重度の脳萎縮を呈し、3 例で硬膜下血腫を認めた。

#### D 考察

今回対象とした例は、他院で急性脳症に対する急性期の治療が行われ、そのまま在宅生活へ戻ることができなかったため当院でリハビリテーションを行った症例であり 3)、今回の検討は急性脳症全般に関する検討ではない。

急性脳症罹患後に発症するてんかんの頻度は 30%<sup>4)</sup>~70%<sup>5)</sup>で、その内 25%<sup>4)</sup>~60%<sup>5)</sup>は発作のコントロールが難しいと報告されている。

今回対象とした例では、既往歴に気管支喘息、テオフィリン服用、熱性けいれんが目立つが、統計的な検討はできず、またこのことについて述べた報告は検索し得る範囲内には見あたらない。脳症発症時の状況としては意識障害の程度が重度で持続の長い例が多く、難治性てんかん例でその傾向がより顕著であったが、意識障害が 5 日以上持続した例でてんかんを発症することが多いと述べた福山らの報告 4)と共通する。

今回の対象においては、急性期のけいれんは症例 4・10 を除くと止めるのに難渋しており、難治例・非難治例で差が認められなかった。急性期のけいれんの持続時間が長い例で難治例が多いという従来<sup>4)</sup>の報告 4)6)とは一致していなかった。

てんかんの発症時期は半数が急性期に引き続き、半数は脳症罹患後 3~10 カ月で、難治例の方がやや短い期間で発症してはいたが、難治性・非難治例で大きな差は認められず、福山らの報告 4)と一致している。しかし奈良らは 5)急性期に引き続いててんかんが発症した例で難治性のことが多いと述べており、今後症例の集積が必要であると思われる。今回の対象の中には、難治性てんかんとして報告の多い「特異な脳炎・脳症後てんかん(粟屋・福山)<sup>7)</sup>」に該当する症例は認められなかった。

発作型は非難治例では一種類の部分発作が多く、難治例ではいくつかの部分発作を併せもつことが多く、奈良らの報告 5)と同様であったが、強直発作・ミオクロニー発作が多いという福山らの報告 4)とは多少異なっていた。

治療に用いた抗てんかん薬は、難治例で平均 1.7 剤、

非難治例で平均 1.9 剤と差がなかったが、全体的には valproate が多く使われ、また難治例と、非難治例では処方内容に差が認められた。しかし投薬に関する詳細な報告は少なく、今後の検討が必要な分野であると思われた。

#### E.結論

今回の検討ならびに文献的考察 4)9)から、脳症罹患後にてんかんが発症する可能性が高い症例は、次の 4 つの特徴を示すと思われる。すなわち急性期の意識障害が重度で持続が長いこと、急性期のけいれんが長いこと、脳萎縮が認められること(ただしてんかんの発症前に顕著となるわけではない)、脳波異常が認められることの 4 点があげられる。さらに難治性てんかんの可能性としては、脳萎縮や脳波異常が高度であること、機能障害が重度であること、複数の発作型が認められること、発作が頻回であることがあげられる。てんかん発作がコントロールできない例ではてんかんそのものが患児の機能低下をきたすこともあるため 10)、難治化の可能性が高い例では脳症発症早期からの適切なてんかん治療・場合によっては予防投薬が大切であると思われた。難治例においては積極的にてんかん専門医を受診することが必要であると思われる。

#### F.文献

- 1) 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、他。インフルエンザに合併する 脳炎・脳症に関する全国調査。日本医事新報 2000;No3953:26-28.
- 2) 山下文雄。Reye 症候群。日児誌 1978;8:1009-1013.
- 3) 栗原まな、中江陽一郎、小萩沢利孝、他。急性脳症後遺症の検討。脳と発達 2001;33:392-399.
- 4) 福山幸夫、粟屋豊。難治性てんかんとしての脳炎後てんかんに関する研究：厚生省、難治性てんかんの予後と対策に関する研究。S61.報告書 1987:115-118.
- 5) 奈良隆寛、浜野晋一郎、野崎秀次、他。急性脳炎・脳症のてんかん発症について—潜伏期をもたない群の位置づけ—。脳と発達 2000;32:261-267.
- 6) 大柳玲嬢、堤裕幸、仁平洋、他。インフルエンザウイルス A 香港型(H3N2)感染により複雑型熱性けいれんを呈した 4 例。日児誌 2000;104:595-598.
- 7) 粟屋豊、林北見、宮本晶恵、他。特異な脳炎・脳症後てんかんの一群について。脳と発達 1989;21(suppl):S118.
- 8) 尾沢武司、中嶋義記、伊藤玲子、他。インフルエンザ A ウイルス 感染による小児急性壊死性脳症の 1 例における脳波所見の変化 脳と発達

2001;33:63-68.

脳症 10 カ月後にてんかんを発病した 2 歳男児例における経時的脳波の変化。

- 9) 塩見正司、栗政浩子、富和清隆、他。「頻回の痙攣を伴う急性脳炎」の再検討。脳と発達 1999;31(suppl): S126.
- 10) 栗原まな、熊谷公明、中江陽一郎。てんかん患者の Mobility 低下 に関する検討。てんかん研究 2000;18:3-9.

G.研究発表

1.論文発表

栗原まな、他。急性脳症後遺症の検討。脳と発達 33:392-399, 2001.

栗原まな。インフルエンザ脳炎・脳症後遺症児に対するリハビリテーション。小児感染免疫 13:367-374, 2001.

2.学会発表

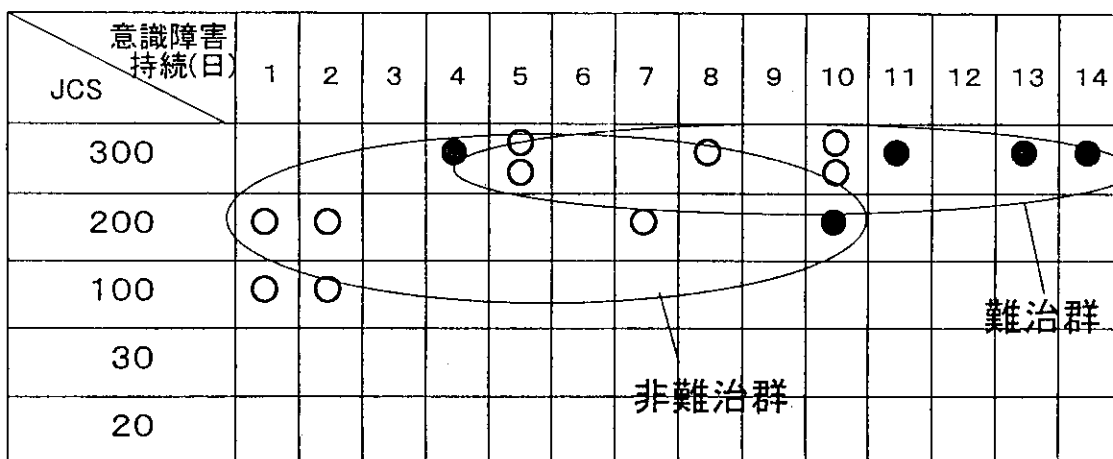
栗原まな、他。急性脳炎・脳症の予後：復学・障害受容に関する検討。第 43 回日本小児神経学会。2001.6.岡山

栗原まな。インフルエンザ脳炎・脳症後遺症児に対するリハビリテーション。第 33 回日本小児感染症学会。2001.11.山口

栗原まな。インフルエンザ脳症後遺症：急性期とその後のリハビリ。インフルエンザ脳症親の会小さないのち公開講座。2001.10.東京

栗原まな。インフルエンザ脳症後遺症児に対するリハビリテーション。2001.12.名古屋

図1：急性期の意識障害の程度と持続期間



○非難治例、●難治例

図2: てんかんの発症時期

症例数(例)

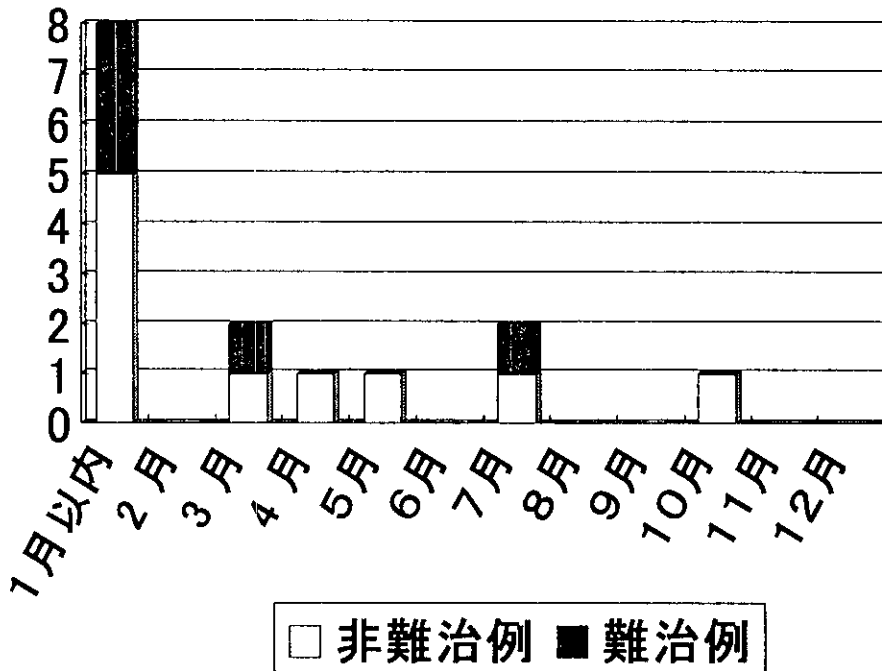


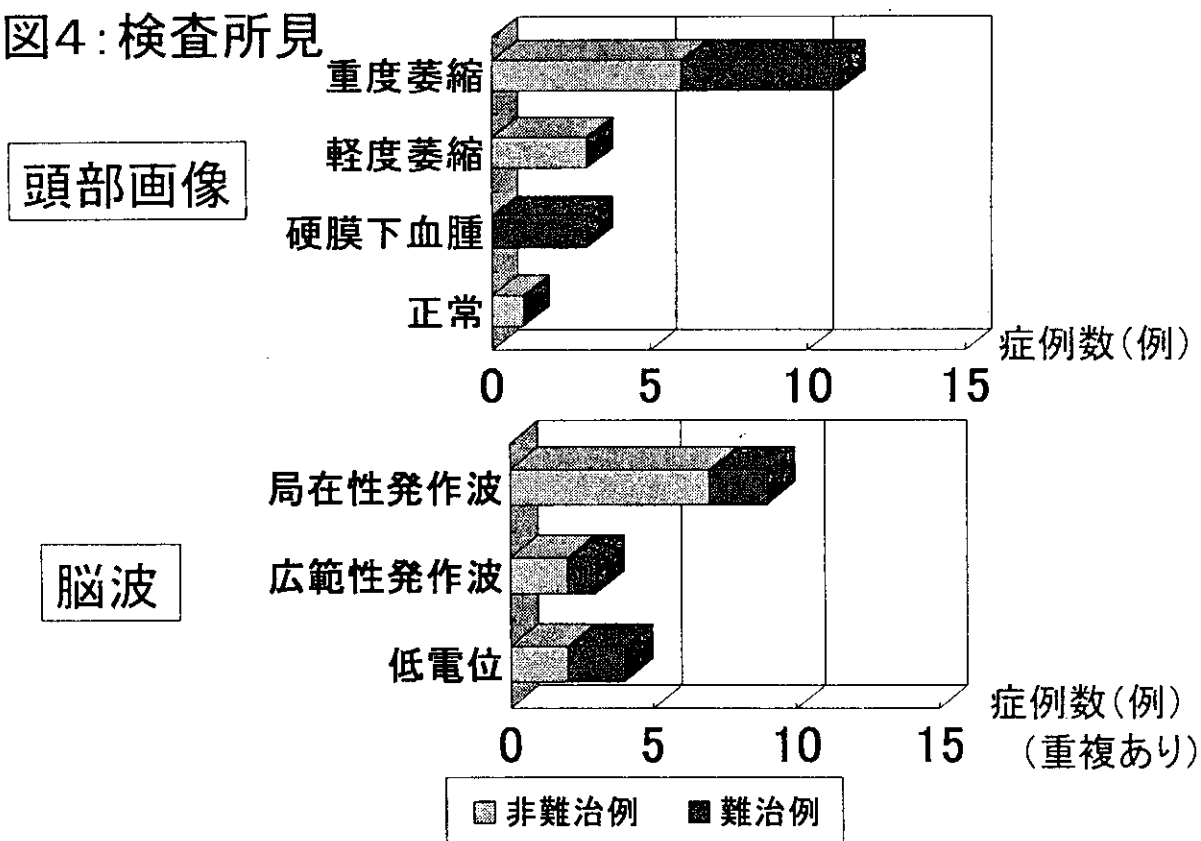
図3: てんかんの発作型分類

部分発作	単純部分発作	○○○
	複雑部分発作	○
	二次性全般化発作	○○○
全般発作	強直発作	○
混合型発作	単純部分発作+複雑部分発作	○●
	単純部分発作+複雑部分発作+二次性全般化発作	●●
	複雑部分発作+二次性全般化発作	●↘
	脱力発作+強直発作	●
	ミオクロニー発作+強直発作	○

○非難治例、●難治例

てんかん重積状態の既往: ↘

図4: 検査所見



研究成果の刊行に関する一覧表  
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
栗原まな、他	急性脳症後遺症の検討	脳と発達	33	392-399	2001年
栗原まな	インフルエンザ脳炎・脳症後遺症児に対するリハビリテーション	小児感染症免疫	13	367-374	2001年

# インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療 (試案・2001年度改訂版)

インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会  
代表 名古屋大学医学部保健学科 森島恒雄  
治療検討部門責任者 横浜市立大学医学部小児科 横田俊平

これは昨年度お送りした試案を一部改訂したものです

- \* インフルエンザ脳炎・脳症は、病状の急速な進行と致命率の高さが特徴的な疾患です。現在まで本症に有効な治療法は、未だ確立していないのが現状です。
- \* インフルエンザ脳炎・脳症の治療方法についての本試案は、この疾患の重さに鑑み、それぞれの治療法を選択した際に使用薬用量、薬剤の投与方法、必要機器とその準備などを具体的に示し、ベットの側面における有用性を第一に考えて作成したものです。
- \* 本試案に掲げたすべての治療方法は、インフルエンザ脳炎・脳症の治療としてその有効性を厳密な方法により検討し確認されたものではなく、諸施設において、何例か経験されたり、現在考えられている本症の病態から考えて、他の疾患の経験から有効性が類推されている治療法です。また、本来の薬剤の適応から外れていたり、用法が変更されたり、用量を大きく上回る治療法も含まれます。
- \* 従って、インフルエンザ脳炎・脳症に罹患した患児に対し、ここに掲げた治療方法が実施されなければならない理由はなく、実際の治療はあくまでも主治医の自由な選択に任されていることは言うまでもありません。また、厚生労働省および厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班はこの治療法の結果に関与いたしませんのでご了承下さい。
- \* 以上のような状況にありますので、本試案中のいずれかの治療法を実施される場合には、まず各病院の倫理委員会にお諮りいただき、御家族に十分な説明を行い、同意書を準備し御家族に記載していただく必要があります。同時に厚生労働省および研究班が関与していない旨、ご家族にお知らせ下さい。
- \* 本試案に則って治療を行われる場合には、あらかじめ研究会に連絡・登録を戴き、シーズン終了後に結果を集計致したいと思っておりますので、ぜひ御協力を宜しくお願い致します。
- \* この試案を第一歩として、速やかに、安全かつ有効性の高い治療法が確立され、「治療指針」が作成されることが私ども研究会の願いです。
- \* この2001年度改訂版は、昨年度(2000年度)ご報告いただいた結果をまとめ、その後の治療法の報告などを検討し、一部改訂したものです。

## 目次

「インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会」会員一覧		2
序 インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療法（試案）	森島恒雄 横田俊平	3
インフルエンザ脳炎・脳症の病態の段階と治療法の選択		4
I. 抗ウイルス薬	横田 俊平	5
II. ガンマグロブリン大量療法	黒木 春郎	7
III. メチルプレドニゾン・パルス療法	河島 尚志	9
IV. アンチトロンビン大量療法	布井 博幸	12
V. 脳低体温療法	大槻 則行	15
VI. 血漿交換療法	横田 俊平	19
VII. シクロスポリン療法	鍵本 聖一	22
VIII. リハビリテーション	栗原 まな	25
IX. 2000年度 特殊治療法（試案）の結果のまとめ	横田 俊平	30

## インフルエンザ脳炎・脳症研究会 会員

### 研究会員

- |       |                        |
|-------|------------------------|
| ◎森島恒雄 | 名古屋大学医学部保健学科           |
| ○横田俊平 | 横浜市立大学医学部小児科           |
| 富樫武弘  | 市立札幌病院小児科              |
| 水口 雅  | 自治医科大学小児科              |
| 田代真人  | 国立感染症研究所感染症ウイルス製剤部     |
| 岡部信彦  | 国立感染症研究所感染症情報センター      |
| 奥野良信  | 大阪府立公衆衛生研究所ウイルス部       |
| 宮崎千明  | 福岡市立あゆみ学園              |
| 市山高志  | 山口大学医学部小児科             |
| 岩崎琢也  | 国立感染症研究所感染病理部          |
| 河島尚志  | 東京医科大学小児科              |
| 木村 宏  | 名古屋大学医学部小児科            |
| 奥村彰久  | 名古屋大学医学部小児科            |
| 栗原まな  | 神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科 |
| 黒木春郎  | 千葉大学医学部小児科             |
| 塩見正司  | 大阪市立総合医療センター           |
| 豊田哲也  | 久留米大学医学部ウイルス学          |
| 布井博幸  | 熊本大学医学部小児科             |
| 細矢光亮  | 福島県立医科大学小児科            |
| 渡邊あゆみ | 名古屋大学医学部保健学科           |
| 大槻則行  | 小田原市立病院小児科             |
| 鍵本聖一  | 埼玉県立小児医療センター           |
| 須磨崎 亮 | 筑波大学小児科                |

◎：研究会代表

○：治療検討部門責任者



## 序：インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療法(試案)

### 【はじめに】

近年、インフルエンザの発症に伴い、脳炎・脳症を示す報告が続き、1998/99 シーズンには約 200 例、1999/2000 シーズンには約 120 例が報告されました。多くは 5 歳以下の乳幼児で、そのおよそ 1/3 は死の転帰をとり、重大な後遺症を残す例もまれではないことが判明しています。

本症は、急な発熱後、当日～翌日に突然のけいれんに始まり、引き続く意識障害を主訴に救急外来へ搬送される例がほとんどで、来院時には意識障害が継続しています。血液検査所見は発症直後にはほぼ正常に近く、意識障害の持続に伴い AST/LDH の急速な上昇、血小板数の低下、血清クレアチニンや FDP-E の上昇などを認め、DIC と著しい細胞・臓器障害とが急速に進行します。さらに腎不全、肝不全など多臓器障害に至り死の転帰をとるものと思われれます。ただし血中アンモニア上昇と血糖低下を認めることは少なく、髄液検査でも細胞増多、蛋白上昇、糖減少などの所見もなく、「脳炎」と呼べるものは少数例に過ぎません。髄液検査にてもウイルスが分離される例はむしろ例外的で、インフルエンザ・ウイルスの中枢神経に対する直接の侵襲は否定的です。現在まで得られている知見では、高サイトカイン血症及び血管（血管内皮）の機能的または器質的な障害が本疾患の本態と考えられています。

一方、本症に対する有効かつ標準的な治療法はいまだ確立されておらず、模索状態というのが現状です。今回、試案としてお示ししますいくつかの治療方法は、その有効性を厳密な検討により確認されたものではなく、また具体的な適応基準すら確定的なものではありません。諸施設においてたまたま経験されたり、現在考えられている病態について他の疾患から類推されて有効性が推定される治療法です。この試案は具体的な方法を中心に記載することにより、緊急時のベットサイドにおいて有用性を発揮できることを目指しています。

この試案は治療法が模索状態にある現状に対して、わずかでも効果の可能性が推察される方法を取り上げたものです。したがってインフルエンザ脳炎・脳症に罹患した患児に対し、ここに掲げた治療方法が施行されなければならない理由はなく、実際の治療はあくまでも主治医の自由な選択に任されていることは言うまでもありません。また、ご両親に充分説明いただき、インフォームドコンセントを得ておく必要があります。また、厚生労働省及び厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班はこの治療法の結果に関与いたしませんので、ご了承ください。

もしここに取り上げた治療を御使用になられる場合には、研究会に登録戴き、ここに記載した方法に沿って治療を実施し、また結果を御報告戴ければ、より速やかに治療法の評価・確立に生かすことができます。この試案を第一歩として、より有効性の高い治療が生み出され、近い将来「治療指針」が作成されることが本研究会の願いです。

(2000 年度の特種治療(試案)の結果も併せて記載させていただきました。また、治療法の一部は改訂されており、新しくシクロスポリンの治療法が加わっております。不明な点は担当者または、事務局までお問い合わせください。)

## 【病態の段階と治療法の選択】

\*インフルエンザ脳炎・脳症に対する治療法には、以下に挙げるような一般的な治療および対症的な治療が、適宜患児の状態に応じて先行して行われる。状態によっては呼吸管理を必要とし、即座にICU管理へ移行する例も少なくない。

- 1) 脳浮腫に対する治療
- 2) 抗けいれん対策
- 3) 感染症対策
- 4) 抗凝固・抗血栓療法
- 5) 血小板・赤血球の補充療法

\*インフルエンザ脳炎・脳症は、感染から脳炎・脳症を発症し播種性血管内凝固症候群(DIC)、多臓器不全に至るが、その経緯を次の4段階に分けて考えることができる。

### 【A】インフルエンザ脳炎・脳症の病態の推移

Phase I : インフルエンザ・ウイルスの感染、増殖

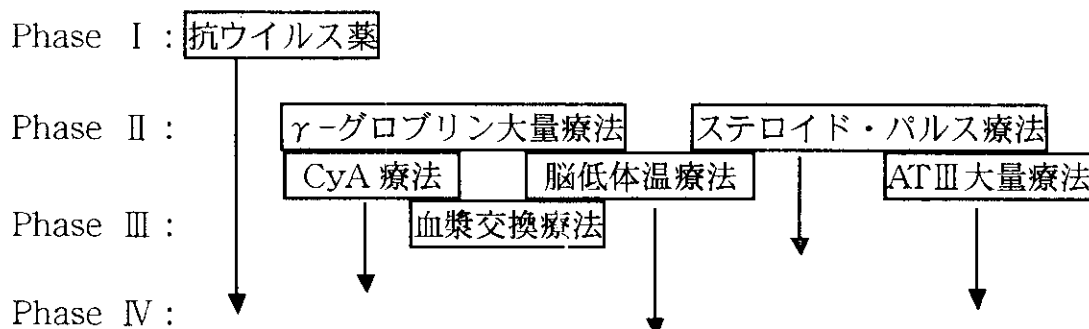
Phase II : 脳炎・脳症の発症

Phase III : 全身症状の悪化、細胞死・組織障害の進行

Phase IV : DIC、多臓器不全

### 【B】それぞれの段階で用いられる可能性のある治療法

\*経過が急速に進むため治療法の選択は困難であるが、一応の目安を示す。



## 【治療法に関する一般的な注意点】

- \*ステロイドパルス療法を含むステロイド薬の使用は、抗サイトカイン療法、あるいは対活性化マクロファージ療法として有効であると思われる。ただしステロイド薬は凝固能を亢進させる可能性があることに注意を要する。
- \*AST/LDH/CK 上昇や尿中β2-ミクログロブリンの著増は、全身性炎症反応症候群(SIRS)、ウイルス関連血球貪食症候群(VAHS)などの病態から類推すると、腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )やインターフェロン $\gamma$ (IFN $\gamma$ )が著増した高サイトカイン血症による病態が推察される。このような状態に対する治療法が、インフルエンザ脳炎・脳症に対しても有効である可能性がある。
- \*不幸にして後遺症を残してしまった患児に対しては、早期よりリハビリテーションによる機能回復訓練を実施する。

## I. 抗ウイルス療法

### 【アマンタジンの概略】

アマンタジンは、かつて1960年代に抗インフルエンザ効果が報告され、臨床的にも治療効果が実証されていたが、1980年代に至って再評価され、本邦でも1999年冬季よりA型インフルエンザの予防・治療に使用されるようになった。B型インフルエンザには無効である。作用機序は、感染細胞内でのウイルスの脱殻を阻害し、ウイルス増殖を抑制する。厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班2000年度実施の全国調査では本症の約60%の患児に投与され、有効であったとする主治医の報告が多い。

### 【使用方法】

成人では1日100mgを2回に分服する。本邦における小児に対する検討は乏しいが、下表のような投与量が推奨されている。

年齢	アマンタジン量*
0～12歳	4～5 mg/kg/日 分2、最大 100 mg/日まで
13歳以降	100 mg/日 分2

\*腎機能正常者に対する投与量

(意識障害時には、経鼻胃チューブや注腸による投与が可能です。)

### 【期待される治療効果】

\*アマンタジンは、成人では発病後48時間以内に投与するとインフルエンザ症状を軽症化する効果があり、また発熱に関しては非投薬群に比べて1～2日間の短縮効果がある。投薬期間は3～5日間が標準である。

\*小児ではA型インフルエンザが疑われ、アマンタジンを用いることを決断した場合には、早期に用いることが肝要である。なおアマンタジンに対する耐性ウイルスの発生が憂慮され、また、副作用もあるため使用対象はハイリスク群とすることが望ましく、健康小児への投与は避けるべきであるという意見がある。

\*インフルエンザ脳炎・脳症に対しては、抗ウイルス剤以外の治療法との併用も可能である。具体的には前述の如く保険適用がなされているアマンタジンの投与を実施していく。(具体的効果については次ページ参照)

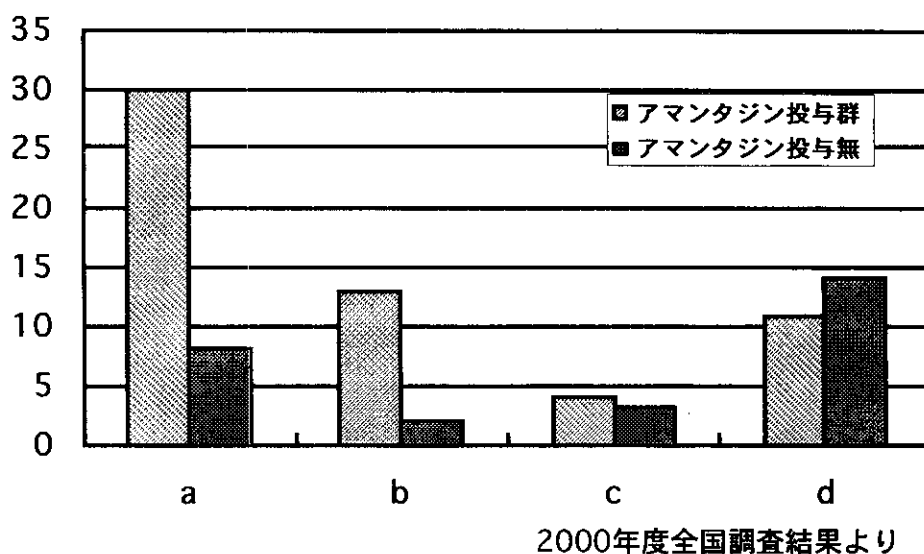
### 【副作用】

副作用は消化器症状と中枢神経症状が認められる。食欲低下、嘔気、不眠、集中力低下、易疲労感などが経験される。重大な副作用として抑鬱状態、振戦、歩行障害などが報告されているが、短期間の投薬では副作用は少ない。

### 【アマンタジンの効果】

インフルエンザ脳炎・脳症に対するアマンタジンの効果は不明である。しかし他の治療法とともに、抗ウイルス療法を併用することは理に叶ったことである。1999/2000年インフルエンザ流行シーズンにおいて88例のインフルエンザ脳炎・脳症が集計されたが、本剤の治療効果を解析した結果が下表である（厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班 2000年度報告より）。

インフルエンザ脳炎・脳症におけるアマンタジンの効果



(a):後遺症なく治癒、(b):軽度後遺症あり、(c):重度後遺症あり、(d):死亡

表中の(a)および(b)におけるアマンタジン使用例は(c), (d)に比較して多い。このデータは、アマンタジン投与について症例選択のバイアスがなかったと仮定すると、アマンタジン投与により軽症化が図られたと分析できる。

### 【ノイラミニダーゼ阻害剤】

現時点では、ノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビル、商品名タミフル及びザナミビル、商品名リレンザ）の小児への適応は認められておりません。しかし、インフルエンザ B 型にはアマンタジンは無効であり、結果の項にも記載されているように、インフルエンザ脳炎・脳症の小児に使用される症例もかなりあるのが現状です。

オセルタミビルについては、成人では1カプセル75mg 1日2カプセルの使用ですが、小児では2mg/kg/回を1日2回 5日間の使用が標準的です。もしノイラミニダーゼ阻害剤を本症の治療に用いられる場合もご報告いただければ幸いです。

(横浜市立大学小児科：横田俊平)

## II. ガンマグロブリン大量療法

### 【概略】

ガンマグロブリン静注は、川崎病、特発性血小板減少症、低ガンマグロブリン血症への補充療法などに行われる治療法であるが、ここでは、インフルエンザ脳症への治療法の一つとして報告された方法に関して紹介する。作用機序のひとつとして、インフルエンザ脳炎・脳症の病態とされる高サイトカイン血症に対する効果が推察される。

### 【適応】

インフルエンザ脳炎・脳症の発症初期に適応があると思われる。

### 【具体的な方法】

インフルエンザ脳炎・脳症に対する治療法としては  
1 g/kg/15hr・点滴持続静注を行う。

#### 1) 投与方法

- \*  $\gamma$ -グロブリン溶液の輸注は、副作用を避けるため、輸液ポンプまたはインフュージョンポンプを用いて、注入速度を一定に保つことが重要である。
- \* 輸注開始当初の 15 分間は 0.5 ml/min (0.01-0.02 ml/kg/min) の速度で持続静注し、担当医は患児のベッドサイドでアナフィラキシーの有無を観察する。開始後 15 分後に血圧測定を行うことが望ましい。
- \* その後は 1.0 ml/min の速度で静注を持続する。

#### 2) 他の推奨されている投与方法

- \* 投与速度に関しては各能書では以下になっています。
- ▽帝人(ベニロン-<sup>®</sup>)：投与開始 15-30 分間は 0.01-0.02 ml/kg/min  
異常所見がなければその後 0.03-0.06ml/kg/min まで上げて良い。
- ▽吉富製薬(ヴェノグロブリン-IH<sup>®</sup>)：投与開始後 1 時間は 1ml/kg/hr。以下の速度で行い、不快感がなければその後投与速度を徐々に 2ml/kg/hr まで上げて良い。
- \* なお、川崎病に対する  $\gamma$ -グロブリン大量療法に関する論文では、2g/kg を約 10 時間以上(range 8-12hr.)と報告されています。

### 【利点】

- \* 小児科医にとって慣れた治療法であり、患児への侵襲も少ない。
- \* インフルエンザ脳炎・脳症に対する治療法として報告されている血漿交換療法、脳低体温療法などの治療法に比べて侵襲が少ない。

### 【欠点】

- \* 血液製剤であるため、未知の感染因子の混入が否定できない。
- \* ヒトの $\gamma$ -グロブリンであるが、抗原感作が起こる可能性がある。
- \* アナフィラキシー・ショック、アレルギー反応の症状を起こしうる。  
(発熱、発疹、咳嗽、顔面蒼白、血圧の低下、ショックなど)
- \* 川崎病などで実施する $\gamma$ -グロブリン 400 mg/kg の点滴持続静注と比して、  
血圧の変動、嘔吐を来しやすいという印象もある。
- \* 保険適応外の治療法である。

### 【実施上の注意点】

- \* 生物製剤である $\gamma$ -グロブリンの利点・欠点について、患児とその家族への  
情報提供は必須である。
- \* 点滴静注時には、担当医はベッドサイドにいて観察を続け、血圧の測定、そ  
の他ショックの際の緊急の対応を準備しておくことが重要である。

### 【参考文献】

- \* 坂田 宏、岡本年男、中村英記. 大量ヒト免疫グロブリン、デキサメサゾン  
およびアマンタジン投与により後遺症なく回復したインフルエンザ脳症の2例.  
小児感染免疫 12: 85-88, 2000
- \* JW Newburger, et al. A Single Intravenous Infusion of Gamma Globulin  
as Compared with Four Infusion in the Therapy of Acute Kawasaki  
Syndrome. *N Engl J Med vol.324: No.23 June 6, 1633-1639.*  
1991

(千葉大学小児科：黒木春郎)

### Ⅲ. メチルプレドニゾロン・パルス療法

#### 【概略】

インフルエンザ脳炎・脳症に対する確立した治療は未だないが、高サイトカイン血症が認められること<sup>1</sup>、血球貪食像が認められること<sup>2</sup>、が確認されてきている。このため、高サイトカイン血症や血球貪食の是正のためにメチルプレドニゾロンパルス療法の有効性が期待される。

#### 【適応】

インフルエンザ脳炎・脳症であることが知れた時点で、早期に開始すべき治療と考えられ、脳炎・脳症の各 phase での適応が考えられる。具体的には、意識障害が遷延(6時間)や頻脈などの SIRS の条件を満たすような時点での使用が進められる。また、42℃以上の高体温の継続の時点でも死亡率が高いことから使用を検討すべきと考えられる。

#### 【具体的な方法】

- \* methylprednisolone(ソルメドロール®) 30 mg/kg(max. 1 g) 1時間以上(一般に2～3時間)かけて持続点滴静注し、効果が認められれば連続3日間継続する。
- \* パルス療法中は、ヘパリン 100～150 単位/kg/day を同時に併用する必要があり、活性化部分トロンボプラスチン(APTT)を 1.5～2 倍に延長した状態で用いる<sup>3</sup>。
- \* 他の方法として早期超大量療法 (mPSL 30 mg/kg を 15 分間行い、その後 45 分休薬し、再び 5.4mg/kg/hr を 23 時間行う) も有用な可能性がある<sup>4</sup>。
- \* 後療法として経口・静注用ステロイドの使用はパルス療法の反応をみた上で行うが、一般に使用していないが、暫減中止を行っている症例もある。
- \* ステロイド薬の髄注に関しては 20～40mg 髄注にて後遺症なく治癒した 4 例の報告があり<sup>5</sup>。
- \* デキサメサゾン (0.15mg/kg×4回 (6時間間隔)) 4日間を使用することも行われているが、デキサメサゾン単独での有効性の報告はない又は少ない。

#### 【期待される効果】

- \* 脳浮腫の改善
- \* 高サイトカイン血症の改善
- \* 病態としての血球貪食症候群状態の改善

#### 【利点】

- \* 迅速性：静脈ラインが確保できれば即座に実施が可能である。
- \* 簡便性：血漿交換療法や脳低体温療法に比較して、簡便に実施できる。
- \* 再実施：繰り返し行うことができる。

- \*併用性：他の治療法であるATⅢ療法、抗ウイルス薬治療、血漿交換療法、脳低体温療法などと併用して実施が可能である。
- \*脳炎・脳症の早期でも進行期でも実施が可能である。

### 【欠点】

- \*脳炎・脳症の症状の悪化の可能性がある。
- \*作用が一過性で、リバウンドが起こりうる。
- \*二次感染の危険性がある。
- \*apoptosisを誘導する<sup>6</sup>（一部に、apoptosisと病態の関連が指摘<sup>7</sup>）
- \*免疫抑制によりウイルスの増殖を促す可能性がある<sup>8</sup>

### 【実施上の注意点】<sup>9,10,11</sup>

- \*副作用として、以下のものが報告されているが、とくに心血管系の副作用には注意が必要であり、モニターリングは必ず行う。可能であれば、脳波、脳血流、脳圧モニターも同時に行う。
  - i) 心血管系：不整脈（心室性頻脈、徐脈など）、心筋梗塞、突然死、高血圧
  - ii) 鉍質コルチコイド様作用：低カリウム血症、ナトリウム、水分の貯留
  - iii) 神経系：脳圧の亢進（pseudotumor cerebri）、痙攣、うつ
  - iv) その他：感染、高血糖、消化管出血、筋力低下、過敏反応（アナフィラキシーショックなど）、味覚障害（金属臭など）、発赤、熱感、低フィブリノーゲン血症、膵酵素の上昇、凝固亢進による血栓

### 【これまで報告された効果】

- \*徳島大学より救命例の報告<sup>12</sup>
- \*東京医大より脳波上の改善例が報告<sup>13</sup>
- \*その他の報告<sup>14, 15, 16</sup>

### 【文献】

1. 富樫武弘、他：インフルエンザ流行中にみられる小児期脳炎・脳症の脳髄液中IL-6、TNF $\alpha$ 。 日本小児科学会誌 1999;103:16-19.
2. 管野かつ恵、他：virus hemophagocytic syndromeを合併した急性壊死性脳症の一例。 小児科臨床 1999;52:985-90.
3. 辻 祐一郎、他：注射用ステロイド薬の適正使用～その注意点と対策。 アレルギー・免疫 1999;6:143-8.
4. Bracken MB, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. JAMA 1997;277:1597-604.
5. Delzanno GB, et al. 4 cases of influenzal meningo-encephalitis treated with intrathecal methylprednisolone acetate. Clin Ter 1969;50:357-61.
6. Kiyoshi Migita et al. Apoptosis induction in human peripheral blood T



lymphocytes by high-dose steroid therapy Transplantation 1997;63:583-587.

7. 松村美穂、他：インフルエンザウイルス感染細胞のアポトーシス誘導機構。 日本臨床 1997;55:2666-9.

8. Geoffrey JG et al. Modulation by immunosuppressive agents of peripheral blood mononuclear cell responses to influenza A virus. J Lab Clin Med 1987;110:592-601.

9. Pankaj Hari et al. Pulse corticosteroid therapy with methylprednisolone or dexamethasone. Indian J Pediatr 1998;65:557-560

10. 大島久二. ステロイドパルス療法 II. 炎症と免疫. 1998;6:431-440

11. 高岡昇教他. メチルプレドニゾロンパルス療法によって低フィブリノーゲン血症をきたした再生不良性貧血の1症例. 北海道医誌 1997;72:239-240

12. 小林鐘子他. ステロイド・パルス療法が奏効したインフルエンザウイルスによる急性壊死性脳症の1例. 脳と発達. 1999;31:579

13. 河島尚志他. インフルエンザ脳炎における経時的脳波変化-ステロイド・パルス療法の有用性. 東京医科大学誌 2001;59:149-153.

14. 石井孝徳他. ステロイドパルス療法が奏功したと思われるインフルエンザウイルス脳症の1例. 日小児会誌. 2000;69:1225

15. 大槻則行他. 軽度低体温療法とステロイドパルス療法の併用が効果を示したインフルエンザウイルス関連性急性脳症の2例. 脳と発達. 2000;32:318-322

16. 木村清次他. インフルエンザ関連性脳炎・脳症 26例の臨床的検討. 小児科臨床 2001;54:193-199

(東京医科大学小児科：河島尚志)

## IV. アンチトロンビン大量療法

### 【概要】

インフルエンザ脳炎・脳症の予後不良例においては、けいれんを伴う精神神経症状にしばしば播種性血管内凝固症候群(DIC)を伴っていることがわかりました。このことからインフルエンザ脳炎・脳症の全身性臓器障害では、血管内皮障害がこの疾患の病態に重要な役割を担っていることが推測されるようになってきました。一方、血管内皮の障害による二次的な凝固線溶系の異常とそれに続く好中球の活性化による組織障害に対して、アンチトロンビン(AT)大量療法(120~250単位/kg)が有効であることが最近報告されています。特に血管内皮炎が起こっている局所でATが働くことが明らかにされ、インフルエンザ脳炎・脳症の全身性臓器障害にもAT大量療法が有効ではないかと考えられます。実際、Reye様症候群、敗血症によるDICなどの多臓器障害状態にも有効です。またDICを伴った急性脳症の症例にもATⅢ大量療法が有効である症例を経験しました。このATⅢの使用は現在のところ、DICに対して40~50単位/kgの投与量を3~9日間までは認められていますが、120~250単位/kgを5日間使用する治療は認められておりません。予め、先進医療などの医療費対策をしておく必要があります。この方法はインフルエンザ脳炎・脳症の各フェーズに有用な方法と思われませんが、より早期の使用がより有効だと思われれます。ただしヘパリンとの併用は効果を抑制しますので、禁忌です。

### 【適応】

1. インフルエンザウイルス感染が疑われる患者であること。

(インフルエンザの迅速キットで抗原陽性であることが望ましい)

2. けいれんや急激に進行する意識障害(JCSで20以上)などの重篤な神経症状が認められること。

3. 血小板減少または何らかの凝固能異常が認められること。

(血小板<15万またはPT<75%, APTT<75%, FDP>10 µg/mL)

4. 肝機能異常または腎機能異常が認められること。

(GOT>100IU/l, GPT>100IU/l, LDH>800U/lまたは尿のpH>6.5で尿細管性アシドーシスが疑われる)

\*判断: 1が疑われ、2の症状があり、3または4のいずれかの所見があること。

### 【具体的な方法】

1. 対象

\*播種性血管内凝固症候群(DIC)を伴ったインフルエンザ脳炎・脳症患者。

2. 方法

\*ATⅢ 250単位/kg(1時間)点滴静注、5日間連続投与。症状の変化、効果を確認の上、延長も可能である。

\*急性脳症に対して行われる従来の治療(脳圧降下のためグセオール点滴静、

デキサメサゾン静注投与、播種性血管内凝固症候群に対する新鮮凍結血漿投与、FOY、血圧降下に対する DOA/DOB など)に加え、ATⅢ大量療法を実施する。ただし播種性血管内凝固症候群で一般的に用いられるヘパリン療法は、ATⅢの効果を抑制するので併用はしない。

### 【期待される効果】

\* 播種性血管内凝固症候群を伴う急性脳症は急速に脳浮腫を起こし、重大な後遺症を残すことが多いが、これは血管内皮細胞の障害が原因の一つと考えられる。今回の ATⅢ大量療法により、血管内皮細胞障害の改善にともない凝固能の回復および過剰な免疫反応が改善され、それに続く諸臓器障害が軽快し、後遺症の軽減が予測される。

昨年までの 3 症例の経験から、主治医はいずれも有効であったと判断されている。確かに AT 使用後の副作用は無く、凝固系と肝機能には改善が得られているようだが、3 症例中 2 例は死亡されている。以上のことより、脳症そのものの改善には直接つながらないが、AT 大量療法は基礎の病態を改善するには有効と考えられる。

### 【利点】

- \* 基本的にどの病院でも出来る治療法である。
- \* ATⅢ大量治療は 40-60 単位/Kg では DIC 患者にすでに承認されている安全な治療法である。
- \* ATⅢ大量療法(250 単位/kg)についても成人型呼吸切迫症候群に用いられ、その効果および安全性についても確認されている。

### 【欠点】

- \* 保健診療として認められていない。
- \* 高額である。
- \* ATⅢの保健適用疾患としてインフルエンザ脳炎・脳症が挙げられていない。

### 【実施上の注意点】

- \* ATⅢ大量療法は、DIC では 30-60 単位/kg、連続 5 日間程度は保健診療として認められているが、125 単位/kg、連続 3 日間は高額であり、しかも保健診療として認められていない。できれば倫理委員会などに審議をお願いし、正式な手続きをしておくことが必要と考えられる。

### 【副作用報告】

- \* 承認時 4499 例の使用経験では、発疹 1 名、嘔気 1 名、肝障害 1 名、好酸球増加 1 名、頭痛 1 名、発熱 1 名、重複 1 名で、副作用率 0.11%であった。
- \* その後 2000 年 9 月までの市販後調査でいずれも重症な基礎疾患のある患者

で5名の重篤な副作用（アナフィラキシー・ショック、心停止、血圧上昇、肺水腫）が報告されている。

### 【文献】

- 1) Uchida M, Okajima K, Murakami K, et al. Attenuation of endotoxin-induced pulmonary vascular injury by antithrombin III. *Am J Physiol* 1996;270:1920-30.
- 2) Fuse S, Tomita H, Yoshida M, et al. High dose of intravenous antithrombin III without heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation and organ failure in four children. *Am J Hematol* 1996;23:581-8.
- 3) Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis *Intensive Care Medicine* 1998;24:663-72.
- 4) Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al. Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998;10:90-6.

（熊本大学小児科：布井博幸）