

ある<sup>10)</sup>。このように、ブラックボックスであった急性脳症も病態の解明が進みつつある。

脳の病理から急性脳症をとらえる試みから重要な貢献が日本からされている。一つは水口による急性壊死性脳症の提唱である。もう一つは木村による急性脳症の分類である<sup>11)</sup>。著者らは木村の分類を参考に死亡または後遺症をのこしたインフルエンザ脳症の分類を試み、1.ANE脳幹型、2.ANE限局型、3.全大脳型、4.HPS型、5.遅発性大脳皮質型、6.痙攣重積型の6病型に分類した<sup>12)</sup>。しかし、HPS型とした、大脳皮質に多発性出血がみられた例と大脳皮質が低吸収となり、遅発性大脳皮質型とした症例は稀であり、いずれも、多臓器障害を伴っていたことと大脳皮質優位の異常であったことから、HSES型に含まれると考えた。全大脳型とした例には入院初期から大脳のび慢性腫脹がみられる症例と1-2日遅れて浮腫が出現する症例があり、前者を急性脳腫脹型、後者はHSES型と考えた。

すでに、木村はインフルエンザ感染に合併したHSE類似の3死亡例をacute encephalopathy with shock syndrome(AESS)として報告し、血液脳関門(BBB)の破綻が特徴であるとした<sup>13)</sup>。木村はLevinのHSEが感染に伴う急性脳症を含んでいないことを尊重して、敢えて、AESSという語を用いている。

## 2. HSES型について

hemorrhagic shock and encephalopathy(HSE)は1980年英国のLevinが報告した急性脳症<sup>1)</sup>で、高熱、肝臓・腎機能障害、DIC、下痢を特徴とし、欧米では熱射病(heat stroke)と類似した病態との意見が多い。典型的な経過は、前夜まで元気になっていた乳児が夜間高熱、ショック状態、下痢、意識障害、痙攣重積で発見され、発汗のあとがあり、過剰にくるんだために、うつ熱をきたしたと思われることが多い、ウイルスが分離されることは少ないが、あってもRSウイルス、ロタウイルスなどの高熱をきたすことの少ないウイルスが多い、低血糖や高ナトリウム血症が多い、大脳皮質の異常を反映して痙攣重積が多く、反復するのも特徴で、脳波上electrical stormと表現される<sup>14)</sup>、棘波が多発する、などである。このような乳児にみられる典型的な経過のHSEは日本では稀であると思われる。

HSEの脳CTでは大脳皮質・白質の分離不良、小出血など広汎な変化の報告が多い。感染によらないHSEの自験例ではBBBが破綻し、造影剤の漏出がみられ(図3)、少量のくも膜下出血があり、慢性期には強い大脳萎縮、cortical laminar necrosis、慢性硬膜下出血がみられた。著者らは脳の画像所見を重視してインフルエンザ脳症の中に、HSES型をとらえるべき一群があると考えた。極論するとHSEの脳画像所見を、高熱と伴った意識障害出現を発症とし、CTでは発症後1-2日は正常で、その後両側対称性に大脳皮質が低吸収化

し、脳浮腫が進行し、2週以後の回復期にはMRIでcortical laminar necrosisがみられる変化ととらえ、心停止、脳血管障害などの虚血性変化を説明する出来事がなければ、HSE型の急性脳症とするのが妥当であると考ええる。HSEの診断基準にはショック、肝・腎機能障害、DICなどの多臓器障害の存在が含まれるが、多臓器障害がなくともHSE類似の脳障害は生じうるとも考える。

heat strokeは環境温(enviromental)と運動(exertional)による高熱で多臓器不全と意識障害を来した状態であるが、よく研究されている成人では脳病変は比較的軽度で生存例では神経学的後遺症を残さない例も多く<sup>15)</sup>、後遺症も小脳や基底核の病変に関連したものが多。小児のheat strokeは急死例が多く、脳障害の詳細は不明である。HSEは脳障害を主症状とする乳児のheat strokeとも考えられ、乳幼児の高熱では成人と異なり、脳傷害が重要であるとも考えられる。heat strokeでは熱放散のため体表面の血流が増加し、内臓の血流が減少するために、下痢や肝・腎障害が生じるとされ、肝臓は小葉中心性壊死を示す。HSEが数時間以内の高熱暴露で生じるとすると、インフルエンザ脳症HSES型も高熱により短時間で脳や臓器障害が生じ、CT変化や血液検査の異常は遅れて明かとなる経過が説明しやすい。

## 3. 急性脳腫脹型について

インフルエンザ脳症で急激に可逆的脳腫脹が生じ、小脳扁桃ヘルニアで急死例があるという捉え方は妥当かどうか、議論が多い。しかし、インフルエンザの急性期に睡眠中急死した症例は脳浮腫が強く、明らかに小脳扁桃ヘルニアを有する例もあり、意識障害が明かではない、神経細胞の変化に乏しい、などの特徴があった。また、著しい脳浮腫があり、小脳扁桃ヘルニアの跡を残したものの、軽度の後遺症のみで救命された症例の脳には局所的な病変のみがみられた。これらの症例を説明するには急性脳腫脹型という病型が必要であると考えた。

脳浮腫はcytotoxic edemaとvasogenic edemaに分類されて、理解されてきた。しかし、劇症肝炎や高アンモニア血症に伴う脳浮腫や糖尿病性ケトアシドーシスに伴う脳浮腫など、脳ヘルニアで死亡することもあるが可逆的でもある脳浮腫がどのような機序で生じるか、は明かではない<sup>16)</sup>。化膿性髄膜炎にも急激に脳浮腫が生じ、脳ヘルニアが死因となる例も知られている。したがって、インフルエンザが生体におよぼす影響が可逆的な急性脳腫脹を生じうるといふ仮説も検討に値しよう。

## 4. その他の病型について

痙攣重積を伴い、「脳葉性浮腫」と呈する痙攣重積型については、他稿を参照されたい<sup>17)</sup>。

著者は熱性痙攣や熱譫妄とインフルエンザ脳症の境界がはっきりしないことから、予後不良であった症例のみを病型分類の対象とした。しかし、急性脳腫脹型の軽症例では、急性期と回復期の脳画像所見を比較すれば、脳腫脹の存在が把握できると推測される。

#### 5. 病型分類の意義

これまでインフルエンザ脳症における臓器障害と脳障害を説明するために、TNF- $\alpha$ やIL-6などの炎症性高サイトカイン血症の関与が提唱されている<sup>18)</sup>。また、ほとんどが日本人に発症しているため、広汎な遺伝子の研究が開始されようとしている。しかし、脳画像からみると4病型は明らかに異なる病態と考える。したがって、発症機序や診断と治療、予後予測など研究は、病型別に行った方がより効率的であろう。

インフルエンザ脳症の各病型はインフルエンザ脳症に固有ではなく、ANEや痙攣重積型はHHV6など他の感染症でも生じうる。インフルエンザは患者数が多く、高熱が多いことが特徴で感染による熱波("infectious" heat wave)ともいえる。いろんな体質を有する多数の小児に、高熱というストレスを課するというインフルエンザの特徴が、いろんな病型の存在する理由と考える。

#### E. 結論

死亡あるいは後遺症を残したインフルエンザ脳症は脳画像所見から、1.急性壊死性脳症型(ANE型)、2.hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome型(HSES型)、3.急性脳腫脹型(ABS型)、4.痙攣重積型(SE型)、の4病型に分類され、各々は、発症機序、臨床症状、検査所見、予後、神経学的後遺症が異なる。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 塩見正司 新世紀の感染症学—インフルエンザ脳症 日本臨床増刊号 61:S100-106, 2003
- 2) 塩見正司. 小児救急医療における感染症の現況 大阪市立総合医療センターの場合. 小児内科 34: 1469-74, 2002
- 3) Tano Y, Shimizu H, Shiomi M, Nakano T, Miyamura T. Rapid serological diagnosis of enterovirus 71 infection by IgM ELISA. Jpn J Infect Dis. 55:133-5, 2002
- 4) 塩見正司. 腸管出血性大腸菌の早期臨床診断の指標と確定診断. 日本臨床 60:1108-13, 2002.
- 5) 塩見正司. インフルエンザ流行期の前に準備すべきこと-市販感冒薬,医療用感冒薬との相互作用.. 臨床と薬物治療 21:902-5, 2002

- 6) 外川正生, 塩見正司. 妊婦に対する麻疹ウイルス感染の恐怖. Neonatal Care 15:29-35, 2002

##### 2. 学会発表

- 1) 瀬川由紀, 塩見正司ほか. 突然の高熱・意識障害で発症し重度後遺症を残した Hemorrhagic shock and encephalopathy の1例. 第155回大阪小児科学会、大阪、2002
- 2) 若原 良平, 塩見正司ほか. テオフィリン内服中に発症した痙攣重積型インフルエンザ脳症の2症例. 第16回日本小児救急医学会、神戸、2002

#### H. 知的財産権の出版・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

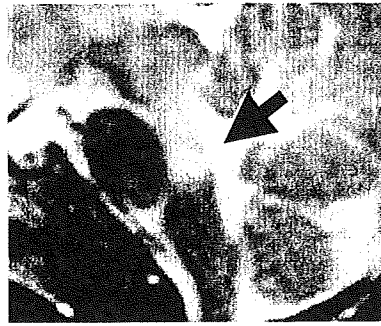
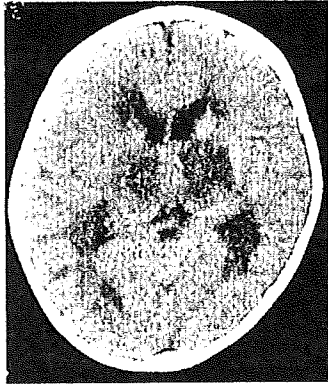
#### 参考文献

1. 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平ほか. 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 3953号、26-28 2000
2. Mizuguchi, M. Abe, J. Mikkaichi, K. Noma, et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions J Neurol Neurosurg Psychiatry ;58: 555-561 1995
3. Levin M, et al. hemorrhagic shock and encephalopathy : clinical, pathologic, and biochemical features. J Pediatrics 1989;114:194-203
4. 塩見正司. ウイルス感染に合併する脳炎と脳症. 小児神経学の進歩. 第28集、p2-19、診断と治療社. 2000
5. Men S, Lee DH, Barron JR, Munoz DG. Selective neuronal necrosis associated with status epilepticus: MR findings. AJNR. 2000;21:1782-3
6. Reye, RDK, Morgan G, Baral, J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera : a disease entity in childhood. Lancet 2:749-752, 1963
7. Blisard KS, Davis LE. Neuropathologic findings in Reye syndrome. J Child Neurol 6:41-4, 1991
8. 大野 雅 樹 . Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. 小児科 39:343-8, 1998
9. Sharma HS, Westman J, Nyberg F. Pathophysiology of brain edema and cell changes following hyperthermic brain injury.

Prog Brain Res 1998;115:351-412

10. 岩崎博之, 舟橋敬一, 下泉秀夫, 鈴木義之, 栗原伸芳, 小林靖明. 画像の経過を中心とした熱射病の1 女児例. 脳と発達 34:370. 2002
11. 木村清次, 根津敦夫, 大槻則行他. 感染に伴う急性脳症 35 例の臨床的検討. 脳と発達. 30:244-249, 1998
12. 塩見正司. インフルエンザ脳症—臨床病型分類の試み. 小児科臨床. 2000;53:1739-1746 2000
13. 木村 清次, 大槻 則行, 根津 敦夫. ショックを伴う急性脳症の病態に関する検討. 脳と発達 33;259-263, 2001
14. Harden A, Boyd SG, Cole G, Levin M. EEG features and their evolution in the acute phase of haemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. Neuropediatrics 22:194-7, 1991
15. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med 346:1978-88, 2002
16. Papadopoulos MC, Krishna S, Verkman AS. Aquaporin Water Channels and Brain Edema Mt Sinai J Med. 69 : 242-8 2002
17. 塩見正司, 外川正生, 川脇寿, 富和清隆, 尾崎 元. 対称的な脳葉性浮腫を示した発熱を伴う痙攣重積の 6 症例とインフルエンザ脳症の病型分類における「痙攣重積型」の重要性について. 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 13 年度研究報告書、主任研究者 森島恒雄. pp61-71, 2002
18. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T, Ito S, Nakajima S, Nezu A, Mori M. Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. Pediatr Int 42:197-203 2000

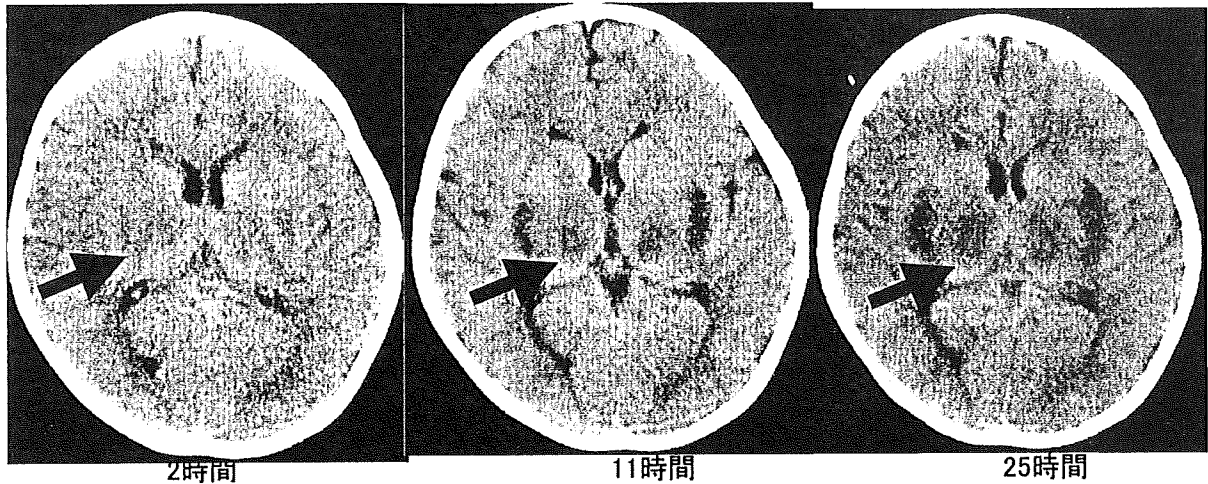
病型	症状	頭部CT/MRI	画像変化の出現時間
急性壊死性脳症型 (ANE)	中～重度意識障害 痙攣、 重症例ではショック 多臓器不全	視床病変 (低吸収～出血) 大脳白質、基底核 小脳、中脳・橋被蓋* 各病変は限局性・多発性 左右対称性	12時間程度 以後



インフルエンザ脳症ANE型で  
視床の限局性の病変、橋  
被蓋の病変を示す

図1 11カ月、男、B 1歳、女、AH3, MRI T2WI

急性壊死性脳症型(ANE) 5歳、男、インフルエンザAH3(2003.1)



2時間

11時間

25時間

意識障害出現後

図2

ANE型のインフルエンザ脳症で、本例では発症後11時間で明瞭な視床、前障付近に低吸収域がみられる。発症2時間でも視床病変が疑われる。

急性壊死性脳症型  
脳幹病変と予後

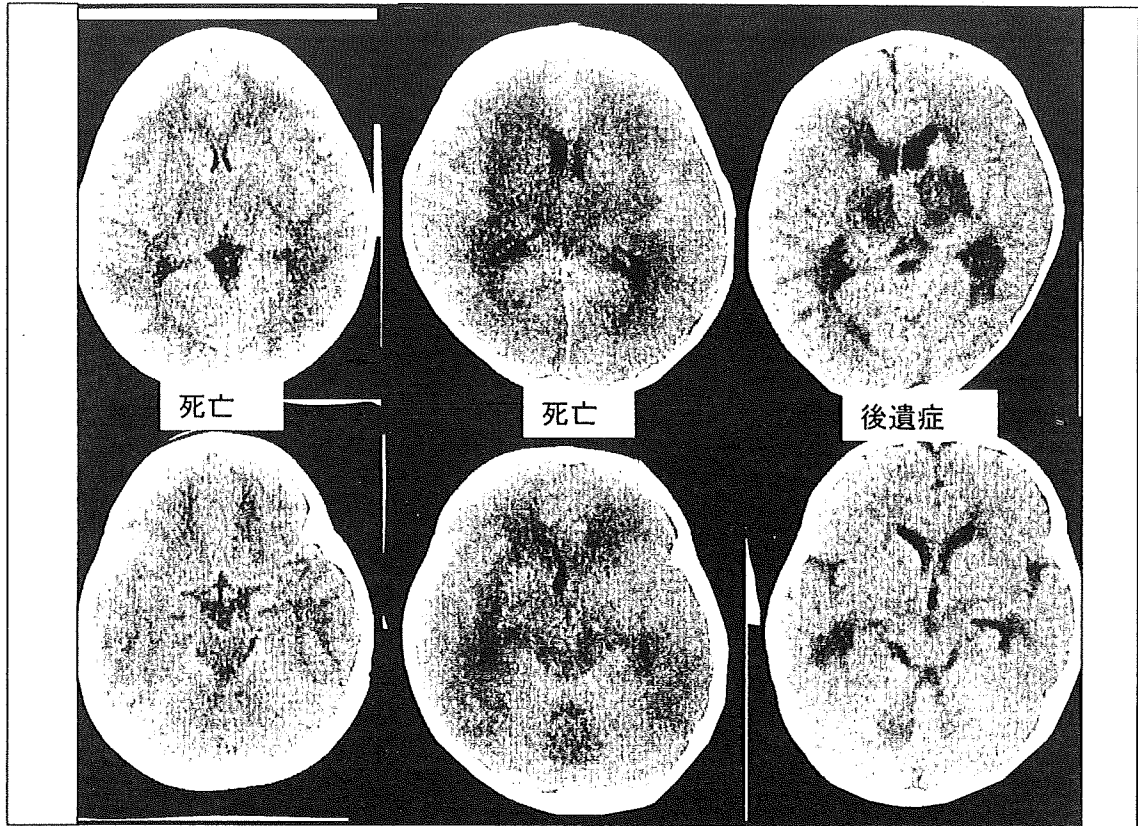


図3

病型	症状	頭部CT/MRI/脳波	画像変化の出現時間
Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome型 (HSES)	中～重度意識障害 痙攣反復 重症例ではショック・下痢・多臓器不全	大脳皮質全体の低吸収 皮髄分離低下 基底核、脳幹部 各病変は 非限局性・左右対称性 脳波 多焦点性棘波 (electrical storm)	1-4日後 脳浮腫進行  2週間以後cortical laminar necrosis

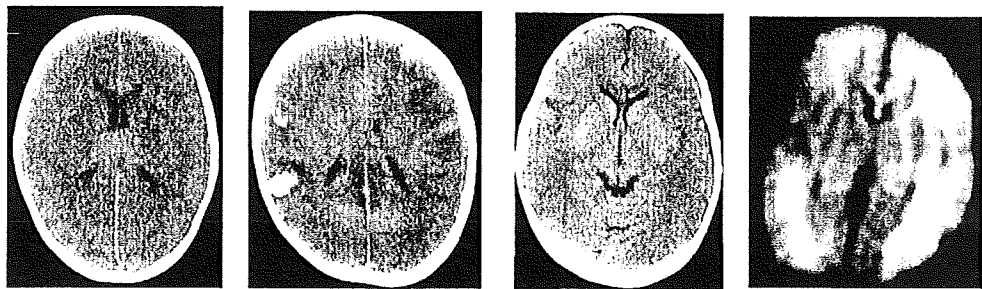


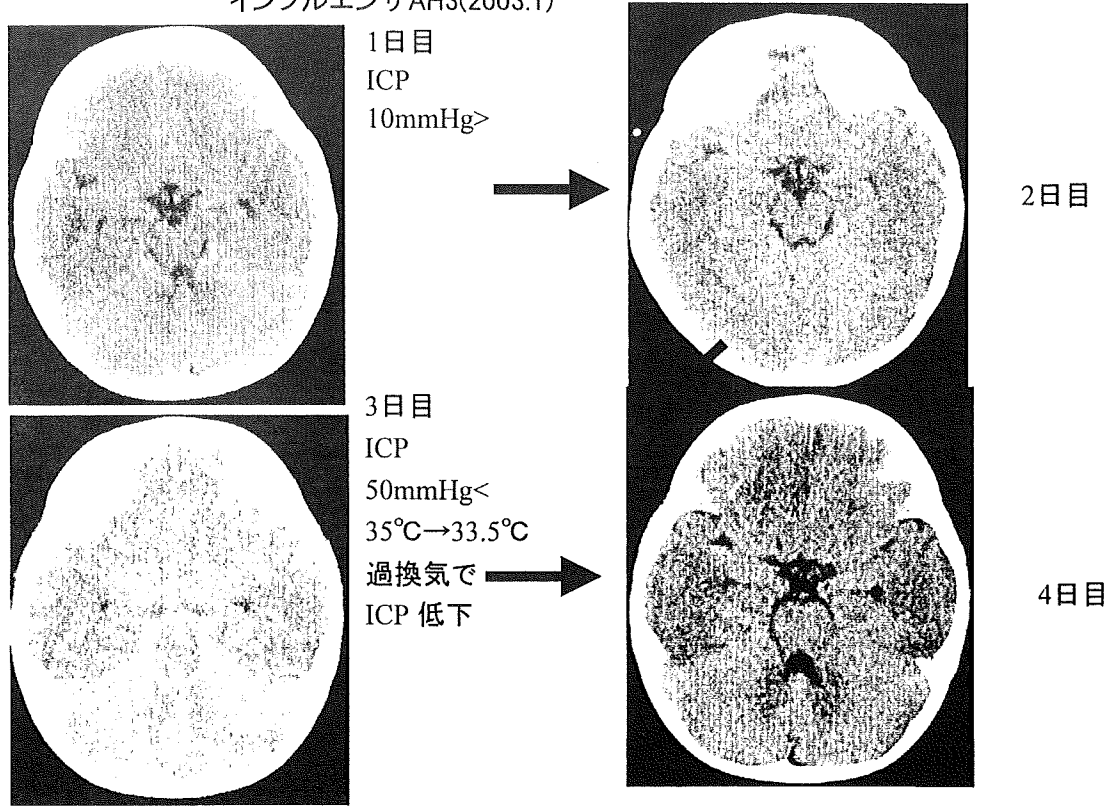
図4 3歳、男、AH3  
死亡

2歳、女、AH3  
後遺症

4歳、男、AH1  
後遺症

HSE参考症例  
MRI/DWI

図5 HSES型インフルエンザ脳症1歳、男  
インフルエンザAH3(2003.1)



HSES型インフルエンザ脳症 症例 1歳、男

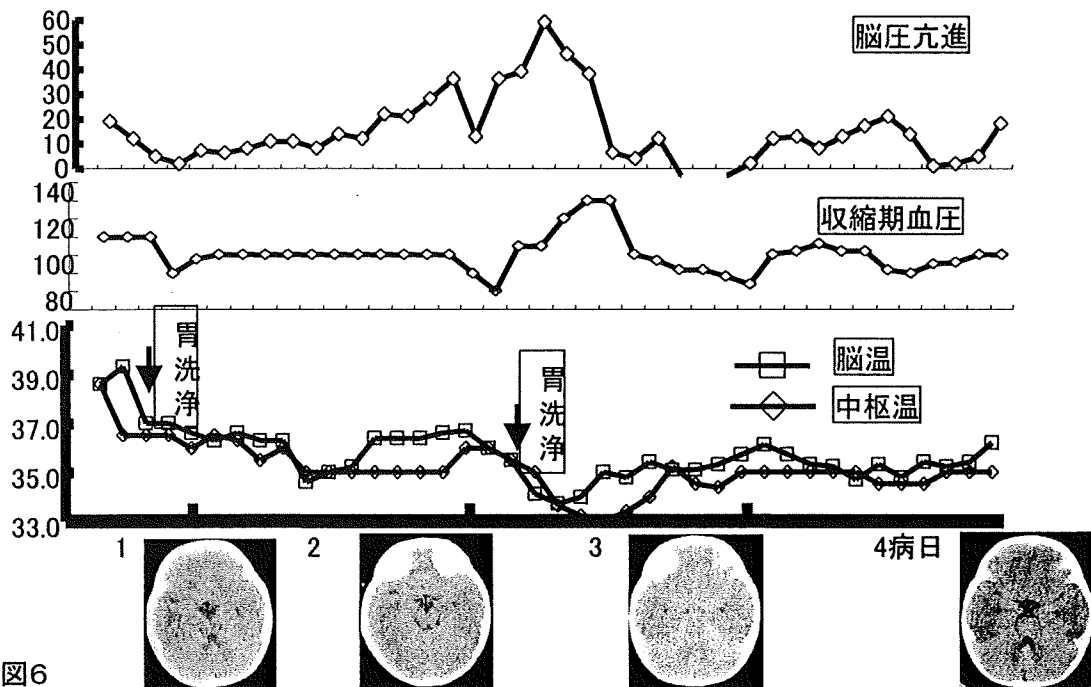
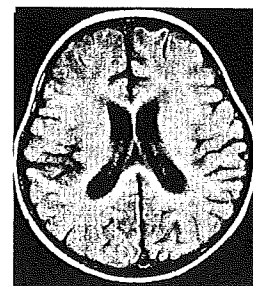


図6

インフルエンザ脳症  
HSES型

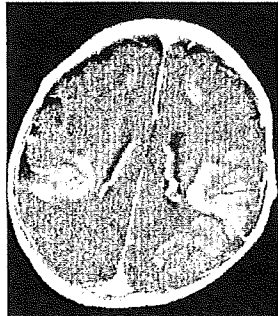


13病日 T2WI

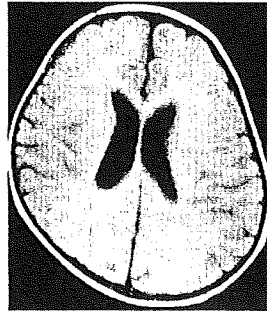


31病日 T1WI

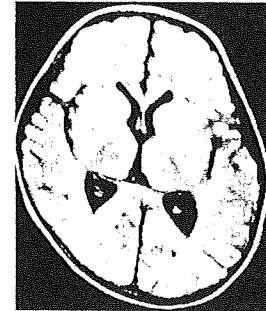
HSE  
(参考例)



5病日 T1WI 造影剤



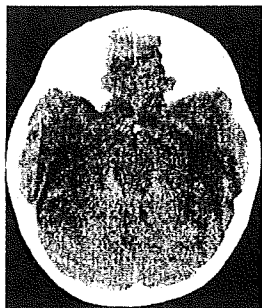
14病日 T1WI



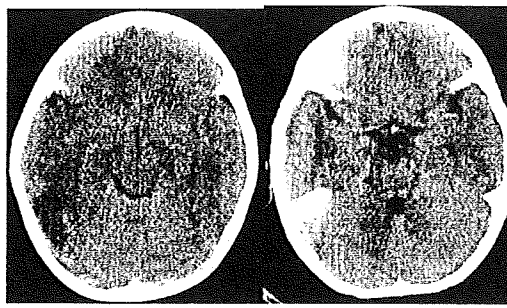
14病日 FLAIR

図7 上段はインフルエンザ脳症HSES型で13病日では尾状核、被殻、大脳皮質が高信号、31病日では cortical laminar necrosisがみられる。下段は感染によらないHSEで急性期の造影剤による増強、2週間後のcortical laminar necrosis、基底核、大脳皮質の広汎な異常がみられる。

病型	症状	頭部CT/MRI	画像変化の出現時間
脳腫脹型 ( Acute Brain Swelling: ABS)	正常～ 軽度意識障害から 脳ヘルニアによる急変 除脳硬直・急死～ 後遺症のない例も	大脳の脳浮腫 脳底槽・第4脳室狭小 白質低吸収	意識障害と 同時

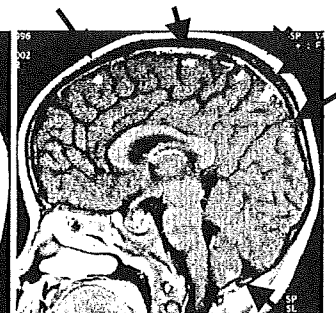


入院時



第2病日

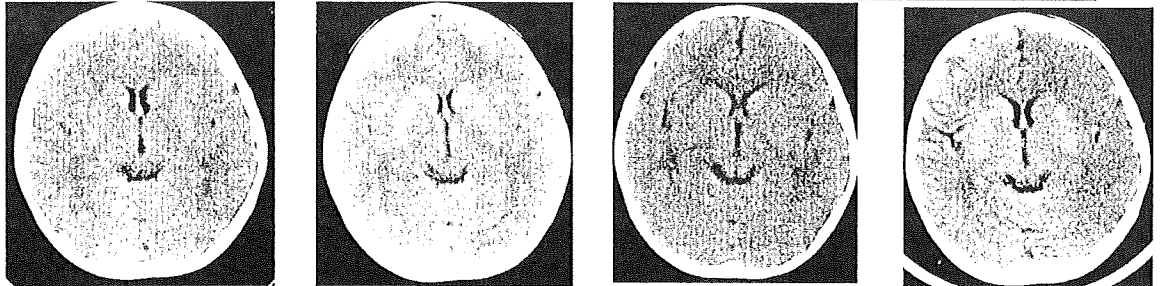
第7病日



第11病日 T1WI, 造影剤

図8 発症時から著明な脳浮腫がある。浮腫は改善し、後遺症は軽度である。  
MRIでは小脳扁桃(黒矢印)、脳表付近に多数の高信号域(白矢印)を認める

病型	症状	頭部CT/MRI	画像変化の出現時間
痙攣重積型 (status epilepticus: SE)	持続型痙攣重積症で発症 一部にテオフィリン関連	急性期脳葉性浮腫 (片側半球性、両側前頭葉などの分布をとる) 数ヵ月後の萎縮の分布が病変部位を明瞭に示す	3-7日



第2病日

第3病日

第5病日

第10病日

図9

2歳女兒、インフルエンザA/H3、テオフィリン14mg/L 痙攣重積型。  
左大脳半球に急性期浮腫があり、後に萎縮となった。



## インフルエンザ脳症の早期診断に関する臨床的研究

研究協力者 奥村彰久 名古屋大学大学院医学研究科小児科学 助手  
協力研究者 中野貴司 国立療養所三重病院小児科

**研究要旨** 脳症を合併しないインフルエンザの発熱に伴って異常行動を呈した 15 例の臨床的特徴について調査した。インフルエンザの定義は、咽頭ぬぐい液の抗原陽性、またはペア抗体価の 4 倍以上の上昇とした。脳波は、可能であれば異常行動中に記録し、困難な場合も可及的速やかに記録した。年齢は平均 6.5 歳であった。異常行動は 9 例で 6 時間以上持続し、10 例で軽度の意識障害を認めた。けいれんは 5 例で認め、そのうち 3 例ではけいれん直後から異常行動が出現した。急性期の脳波では 13 例で徐波の混入や基礎波の徐波化を認めたが、著しい高振幅徐波化を認めた症例は無かった。脳波は異常行動消失後には全例で正常化した。解熱剤は 12 例で使用が確認でき、そのうち 4 例で解熱剤使用後に異常行動が出現した。インフルエンザに伴う異常行動では、脳波変化は軽度であった。一部の症例では解熱剤投与が異常行動の契機になった可能性があると思われた。

また、熱性けいれん患者の異常行動や遷延性意識障害について、前方視的に検討した。熱性けいれん患者 213 例の 218 発熱機会、223 発作について解析した。熱性けいれんの定義は、38℃以上の発熱に伴うけいれんとし、脳症などの中枢神経感染症は除外した。患者の年齢は中央値 23 カ月であった。けいれん時の体温は平均 39.4℃であった。FC の持続は 5 分未満が 199 発作(89%)であった。抗けいれん薬は 151 発作で使用され、そのうち 24 発作で DZP の静注が行われた。けいれん後の意識障害は 30 分未満が 201 発作(90%)であった。意識障害が 30 分以上持続した患者は、意識障害が 30 分未満であった患者に比べて 5 分以上のけいれんと DZP 静注が有意に高率であった。異常行動は 5 機会(2%)に認めた。異常行動は全例でけいれんの前に出現した。持続は 1 時間程度のものが多く、けいれん後には消失した。解析した項目では異常行動と関連があるものはなかった。熱性けいれんでは遷延性意識障害や異常行動の合併は稀であり、このような症例には注意深い観察が必要であると思われた。

### 1. インフルエンザに伴う異常行動の臨床的特徴に関する研究

#### A. 研究目的

インフルエンザ脳症の急性期に異常行動がみられることは、これまでの検討で明らかになってきた。したがって、インフルエンザ脳症を異常行動を来した時点で診断することができれば、早期治療に結びつき予後の改善に寄与する可能性が考えられる。しかし、小児は脳症に罹患しなくても発熱に伴う異常行動を認めるのは古くから知られた事実である。今回は、脳症以外の患者にみられた異常行動の臨床的特徴を調査し、脳症との鑑別点を検討した。

#### B. 研究方法

1999/00、2000/01、2001/02 の 3 流行シーズンにおいて、インフルエンザに伴い異常行動を呈した 15 例について調査した。臨床的に脳症と診断した症例は除外した。インフルエンザの定義は、咽頭ぬぐい液の抗原検査にて陽性であったもの、またはペア抗体の測定にてインフルエンザ抗体が 4 倍以上上昇したも

のとした。脳波は、可能であれば異常行動中に記録し、困難な場合も可及的速やかに記録した。

#### C. 研究結果

症例の年齢は平均 6.5 歳 (1.8-14.3 歳)、男女比は 10 : 5 であった。インフルエンザウイルスは、A 型 11 例、B 型 4 例であった。

異常行動の出現時期は 14 例で発熱当日か翌日で、1 例のみが発熱から 4 日後に異常行動を起こした。異常行動出現時の体温は、36℃台 1 例、39℃台 8 例、40℃台 5 例、不明 1 例であった。36℃台の 1 例は解熱剤の使用により平熱に下がった時点で異常行動が出現した。また、不明の 1 例は解熱剤の投与で体温が下降しつつある時点で異常行動が出現した。

異常行動の持続は、1 時間以内 2 例、1-6 時間 4 例、6-12 時間 2 例、12-24 時間以内 7 例であり、9 例 (60%) で異常行動は 6 時間以上持続した。意識障害の合併は 10 例 (67%) で認めたが、いずれも傾眠程度の軽症の意識障害であった。けいれんの合併は 5 例 (33%) で認めた。1 例はけいれん前から、3 例はけいれん直後から、1 例はけいれん後数時間から異常行動を認めた。

脳波所見は、13 例 (87%) で徐波の混入や基礎波

の徐波化を認めたが（図）、2例では明らかな異常を認めなかった。このうち12例で異常行動が消失した後に脳波が施行され、全例で正常化が確認された。画像検査はCTが14例、MRIが4例で施行されたが、全て異常を認めなかった。

解熱剤の使用は12例（80％）で確認した。使用した解熱剤の内訳はアセトアミノフェン9例、ジクロフェナク1例、メフェナム酸1例、不明1例であった。2例（アセトアミノフェン1例、ジクロフェナク1例）で解熱剤使用直後から異常行動を認めた。また、2例（アセトアミノフェン1例、メフェナム酸1例）で解熱し始める頃から異常行動を認めた。残りの8例については、解熱剤使用と異常行動の出現との間に明らかな時間関係は認めなかった。

#### D. 考察

小児において発熱に伴い異常行動を起こす「熱せんもう」は、古くから知られている。しかし、発熱に伴う異常行動については現在までほとんど研究が行われていない。インフルエンザ脳症の早期診断においては、一過性の熱せんもうと脳症の一症状としての異常行動とを区別することは重要である。

今回の調査では、インフルエンザに伴う異常行動は過半数の例で6時間以上持続した。また、3分の1の症例でけいれんを合併していた。このような症例においては、脳症と鑑別する客観的な方法が望まれる。我々は脳波に注目して検討した。その結果、15例中13例で脳波変化を認めたがその程度は軽微であり、脳炎・脳症で一般的に認める著しい徐波化を呈した症例は皆無であった。したがって、異常行動を呈した患者に脳波を施行することにより、熱せんもうと脳症の一症状としての異常行動とを客観的に鑑別することができる可能性があると思われる。また、異常行動消失後に脳波が正常化することから、異常行動時に出現する脳波変化は、一過性の皮質機能障害を反映していると思われる。

一部の症例で、解熱剤投与と異常行動の出現との時間関係から、解熱剤が異常行動の出現の契機となった可能性が考えられる。メフェナム酸やジクロフェナクは脳症の予後を悪化させる可能性があることが指摘されているが、現在まで異常行動との関係は報告されていない。現時点では、解熱剤投与と異常行動出現との因果関係は不明であるが、インフルエンザの患者においては安易な解熱剤投与は避ける必要がある。

#### E. 結論

インフルエンザに伴う異常行動では、脳波変化は認めるがその程度は軽度で一過性であった。また、一部の症例では解熱剤投与が異常行動の契機になった可能

性が示唆された。

## II. 熱性けいれんと異常行動および遷延性意識障害

分担研究者 奥村彰久 名古屋大学大学院医学研究科  
小児科学 助手

### A. 研究目的

インフルエンザは高熱を来すことが多く、インフルエンザの流行期には熱性けいれんが多発することは経験的に知られている。一方、けいれんはインフルエンザ脳症の初期症状として頻度が高く、熱性けいれんと脳症の一症状としてのけいれんとの鑑別は、臨床的に極めて重要である。我々は、熱性けいれんと遷延性意識障害・異常行動との関係を調査し、どのような場合が注意を要するか検討を試みた。

### B. 研究方法

2001年12月から3月までに熱性けいれんを発症した患者を対象とした。熱性けいれんの定義は38℃以上の発熱に伴うけいれんとし、中枢神経感染症や電解質異常などけいれんの原因となり得る異常を認めた患者は除外した。熱性けいれんの症状と、それに引き続く意識障害の長さ、その前後の異常行動の有無について、直接あるいは電話でインタビューを行った。「異常行動」の定義は、親などの保護者が明らかに異常な行動と感じたものとした。統計学的検討は、Mann-WhitneyのU testまたはFisherの直接確率計算法を用いて行った。

### C. 研究結果

213例(218機会、223発作)について検討した。けいれん発症時の年齢は中央値23カ月(範囲6-133カ月)であった。インフルエンザ抗原は、陽性59機会(A型52機会、B型7機会)、陰性95機会、検査せず64機会であった。けいれん時の体温は平均39.4℃(範囲38.0-41.2℃)であった。発熱からけいれんまでの間隔は、当日118機会、翌日80機会、2日以上20機会であった。

けいれんの発作型は、全身けいれん209発作(94%)、意識消失主体13発作(6%)、半身けいれん1発作(0.4%)であった。けいれんの持続は、3分未満153発作(69%)、3-5分46発作(21%)、5-15分18発作(8%)、15分以上6発作(3%)であった。抗けいれん剤は151発作で使用された。内訳はDZP坐薬126発作、DZP静注24発作、PB坐薬1発作であった。けいれん後の意識消失の長さは、5分以内107発作(48%)、5-10分38発作(17%)、10-20分24発作(11%)、20-30分37発作(17%)、30分-1時間5発作(2%)、1時間以上12発作(5%)であった。

異常行動は5機会で認めた(表1)。異常行動は全例でけいれんの前に出現し、けいれんが起きた後には異常行動は消失した。また、異常行動の持続は10-60分で短かった。

意識障害持続と関連する因子について、意識障害が30分未満(201機会)と30分以上(17機会)とに分けて検討した(表2)。意識障害が30分以上の症例で、対称性全身けいれん以外の発作・DZP静注・5分以上のけいれんが有意に高率であった。インフルエンザ抗原陰性例と陽性例の間には、明らかな違いを認めなかった(表3)。また、異常行動を認めた例と認めなかった例との間にも、けいれんの臨床像や意識障害の持続に明らかな違いを認めなかった。

### D. 考察

インフルエンザ脳症の初期症状として、けいれん・意識障害・異常行動は頻度が高い。一方、熱性けいれんの患者の中にはけいれんの持続が長かったり、けいれん後の意識障害が遷延したりして、脳症との鑑別が必要な場合がある。また小児においては、発熱に伴い異常行動を示す「熱せんもう」が時にみられるが、熱せんもうと熱性けいれんが合併した場合も脳症との鑑別が必要である。しかし、現在まで熱性けいれんと意識障害の持続や異常行動との関係は、十分明らかになっていない。

今回の調査で、熱性けいれんにおいては5分以上のけいれん・30分以上の遷延性意識障害・異常行動の合併は、それぞれ11%・8%・2%であり、こうした症例は例外的であると思われた。また、遷延性意識障害と関連していた因子は、全身けいれん以外の発作・DZP静注・5分以上のけいれんの3つであった。このような症例に遭遇した際には、慎重に脳症との鑑別を行う必要があると思われた。

熱性けいれんに伴う異常行動はけいれんの前に出現し、持続は短いものが多かった。異常行動を示した症例の熱性けいれんは非特異的であった。このような症例では脳症との鑑別は困難でないと予想されるが、意識障害や異常行動の持続が長い場合などは脳症との鑑別が重要であろう。

### E. 結論

熱性けいれんでは遷延性意識障害や異常行動の合併は稀であり、このような症例には注意深い観察が必要であると思われた。

表 1：異常行動を認めた症例の概略

年齢	発作型	UC 持続	異常行動の概略
性	FS持続	AB 持続	
体温	AED		
7.2歳 男	意識消失主体 3-5 分	30-60分 10分	昼寝から起きた後ボーッとして反応が無く、宙を さして急に笑ったかと思ったら急に泣き出した。
38.3℃	なし		
1.6歳 男	全身けいれん 3分未満	5-10分 10分	睡眠中に急に開眼し、左上方を凝視しながら左手 をゆっくり閉じたり開いたりした。
40.0℃	なし		
2.9歳 男	全身けいれん 3分未満	10-20分 60分	布団に虫がいると言って布団を指さして母親にし がみつ、離れようとしなかった。
39.0℃	なし		
1.9歳 男	全身けいれん 3分未満	5分未満 15分	無いものがみえているような言動があった。
39.8℃	なし		
4.3歳 男	全身けいれん 3分未満	5分未満 60分	不穏と入眠を交互に繰り返す。「おおかみがくるか ら怖い」などの意味不明の言動や、壁を見つめな がら歌を歌ったりした。
39.5℃	DZP坐薬		

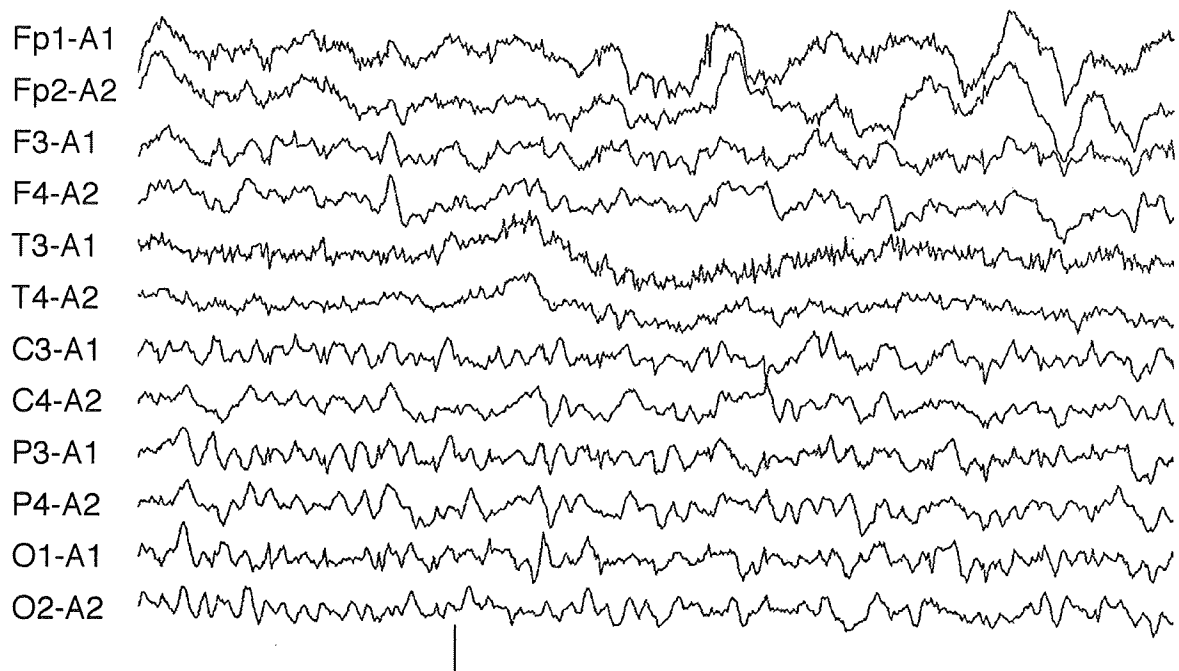
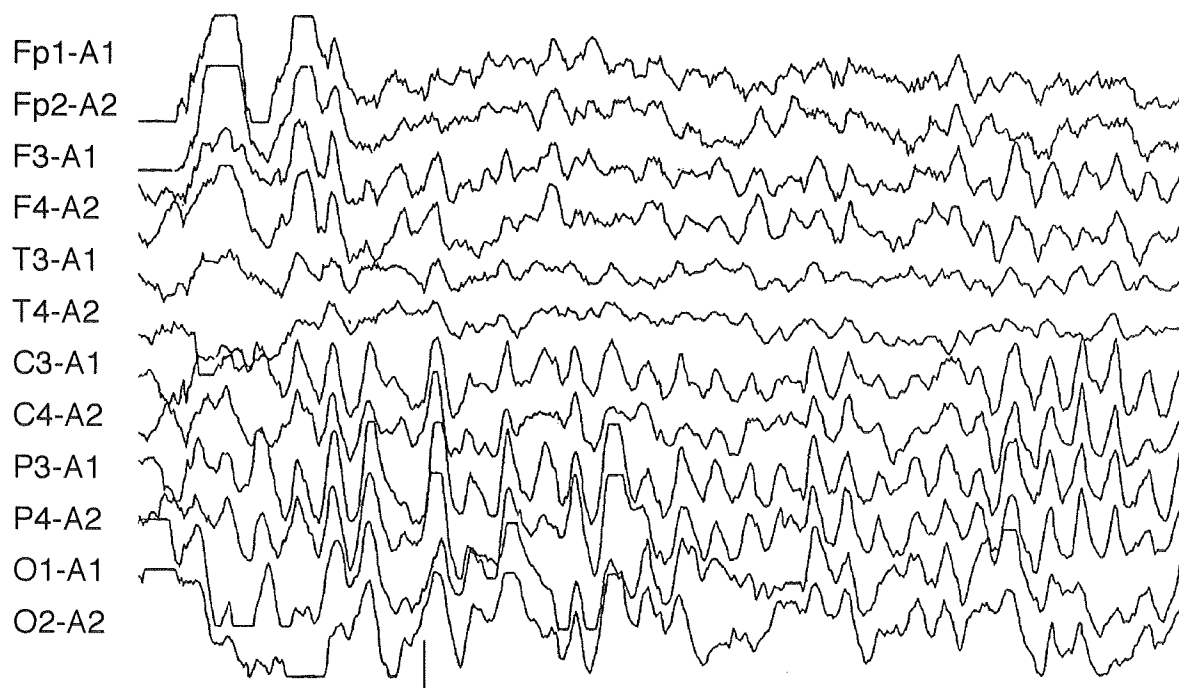
FS：熱性けいれん、AED：抗けいれん剤、UC：意識消失、AB：異常行動

表 2 : けいれん後の意識障害の持続と関連する因子

	30 分未満 (N=201)	30 分以上 (N=17)	p 値
年齢 (力月)	22.0 (6-133)	26.0 (10-97)	0.29
性 (M/F)	115/86	11/6	0.62
発熱-FC (日)	0 (0-3)	0 (0-2)	0.85
FC 時体温(°C)	39.4±0.63	39.3±0.73	0.67
発作型 (GTC/not)	191/10	13/4	0.016
FC≥5 分	17 (8%)	7 (41%)	0.0008
DZP 静注	10 (5%)	7 (41%)	0.0004
同一日複数発作	4 (2%)	1 (6%)	0.34
異常行動	4 (2%)	1 (6%)	0.34

表 3 : インフルエンザ抗原陽性例と陰性例

	INF 陽性 (N=59)	INF 陰性 (N=95)	p 値
年齢 (カ月)	30.0 (7-97)	22.0 (6-83)	0.12
発熱-FC (日)	1 (0-2)	0 (0-2)	0.36
FC 時体温(°C)	39.5±0.64	39.4±0.63	0.23
発作型 (GTC/not)	58/1	89/6	0.25
FC≥5 分	5 (8%)	14 (15%)	0.32
LOC≥30 分	5 (8%)	10 (11%)	0.78
同一日複数発作	2 (3%)	3 (3%)	>0.99
異常行動	1 (2%)	2 (2%)	>0.99



図：異常行動に伴う脳波所見

2歳女児の脳波を示す。上段は異常行動の最中の脳波である。両側の頭頂・後頭部に高振幅のθ波が出現している。下段は6日後の脳波である。明瞭な基礎波が出現している。

## 痙攣重積型脳症、とくに両側前頭葉障害をきたす症例に関する研究

分担研究者 水口 雅 自治医科大学小児科 助教授  
共同研究者 山内 秀雄 獨協医科大学小児科 講師

**研究要旨** インフルエンザをはじめとするウイルス感染症を契機として発症する急性脳症の中に、痙攣重積型（または局所性皮質型）脳症という新しい亜型が分類される。しかしその病態生理は明確でない。今回、われわれは痙攣重積型のうち両側前頭葉障害により知能低下をきたした 6 症例について脳血流 SPECT の経時的変化を研究した。その結果、前頭葉血流が発症後 1 週から 1 月にかけて低下、その後回復に向かう経過が全症例で観察され、本型脳症においては痙攣発作後の数週間に遅発性神経細胞死が生じている可能性が示唆された。

### A. 研究目的

インフルエンザなど小児期のウイルス感染に関連して生ずる急性脳症の中に、大脳皮質の限局性障害をきたす型があり、臨床経過から「痙攣重積型」、頭部画像所見から「局所性皮質型」と命名されている（図 1）。痙攣重積型の臨床的特徴として、以下のような事実が指摘されている。

- 感染症の急性期に痙攣の重積ないし群発があり、その数日後に大脳皮質機能の低下をきたす。
- 急性期には大脳皮質の脳葉性浮腫があり、回復期には萎縮に転ずる。
- 分布は両側前頭葉ないし一側大脳半球が多い。
- 後遺症として、知的障害やてんかんを遺しやすい。
- 病態生理および治療は明らかでない。

このような特徴を有する脳症のうち、とくに両側前頭葉皮質障害をきたす型の病態を解明する目的で、本年度の研究では脳血流 SPECT の経時的変化を解析した。

### B. 研究方法

痙攣重積型脳症のうち臨床的に前頭葉症状を、脳血流 SPECT 上両側前頭葉の血流低下を呈した 6 症例を対象とした。脳症発症時の年齢は 4 か月～3 歳 3 か月で、契機となった感染症はインフルエンザ（2 例）ないし他のウイルス感染（4 例）であった。

脳血流 SPECT を、発症後 1 週、1 月、6～12 月、1～3 年の時期に撮像した。核種は  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD を用いた。大脳半球の各領域に region of interest (ROI) を設定し、両側小脳半球の血流量の平均を 1 とした際の部位別の血流比を測定した（図 2）。

### C. 研究結果

前頭葉皮質の血流の相対的低下は、6 例全例で回復期（発症 1 か月後）に最も顕著であった（図 3、図 4）。このうち 3 症例では側頭葉皮質の血流も低

下した（図 3）。

急性期（発症 1 週後、5 例で撮像）の前頭葉血流は 3 例で低下（図 4）、1 例で不変、1 例で増加（図 3）していた。

退院後の数か月～2 年間、前頭葉血流は全例で回復傾向を示した（図 3、図 4）。しかし 2 例では小脳と同等のレベルまで戻らなかった。

### D. 考察

痙攣重積型脳症のうち両側前頭葉を障害する型では、ウイルス感染症の発熱にともなって痙攣の重積ないし群発があり、その数時間～数日後に自発性低下や失語など大脳皮質機能の広範な低下、すなわち痴呆をきたす。麻痺はともなわないが、一部の症例は失行や oral tendency を呈する。数か月～数年の経過で知的機能は徐々に回復するが、必ずしも病前のレベルにまでは戻らず、軽度の知的障害を遺す例が多い。後遺症として、てんかんもしばしば見られる。回復期に顕著な常同運動が生じやすいことも特徴的である。生命予後は良く、死亡例はない。

血液検査では肝機能障害はないか、あっても中等度までである。顕著な血液凝固障害（DIC）は見られない。髄液では一般検査上の異常はない。しかし血液、髄液中の炎症性サイトカインは上昇している。脳波では発症直後には全般的の高振幅徐波、2 日から 7 日以内では前頭部優位の高振幅徐波ないし低電位脳波が見られる。それ以後は正常化に向かうが、しばしば発作性異常が出現する。

頭部 CT や MRI では、発病後 1 週以内には異常所見の見られない場合が多いが、両側前頭葉皮質の浮腫が明らかな症例もある。1 週以降には大脳の軽度の萎縮がしばしば認められる。今年度の研究では、痙攣重積型における脳血流 SPECT 所見の経時的変化を観察し、その特徴



を描出することができた。とくに前頭葉の血流が発症後1週から1か月にかけて低下し、1か月後の時点で最低となることは重要な所見である。この緩徐な変化の実体として、最も考えやすいのは痙攣後の遅発性神経細胞死である。おそらく急性期の痙攣発作が、全身的な高サイトカインの環境下で選択的な神経細胞死の引き金を引くものと考えられる。前頭葉が選択的障害を受けやすい理由は不明であり、今後の研究課題である。

#### E. 結論

小児期ウイルス感染に関連した痙攣（重積・群発）後の前頭葉障害では、発症後1か月間に前頭葉皮質の血流が低下し、以後、数か月～2年間で回復に向かう。この経過は、痙攣後の遅発性神経細胞死と引き続いて生じる可塑性による変化を反映している可能性が高い。

#### F. 健康危惧情報 なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Mizuguchi, M., Takashima, S.: Imaging and pathology in pediatric neurological disorders. *Neuropathology* 22(2):85-89, 2002.
- 2) Nishikawa, K., Matsuoka, K., Kita, E., Okabe, N., Mizuguchi, M., Hino, K., Miyazawa, S., Yamasaki, C., Aoki, J., Takashima, S., Yamakawa, Y., Nishijima, M., Terunuma, D., Kuzuhara, H., Natori, Y.: A therapeutic agent with oriented carbohydrates for treatment of infections by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 99(11):7669-7674, 2002.
- 3) Mizuguchi, M., Hayashi, M., Nakano, I., Kuwashima, M., Yoshida, K., Nakai, Y., Itoh, M., Takashima, S.: Concentric structure of thalamic lesions of acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology*, 44(6):489-493, 2002.
- 4) Kawashima, H., Watanabe, Y., Ichiyama, T., Mizuguchi, M., Yamada, N., Kashiwagi, Y., Takekuma, K., Hoshika, A., Mori, T.: High concentration of serum nitrite/nitrate obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Pediatr. Int.*, 44(6):705-707, 2002.
- 5) Nakai, Y., Itoh, M., Mizuguchi, M., Ozawa, H.,

Okazaki, E., Kobayashi, Y., Takahashi, M., Ohtani, K., Ogawa, A., Narita, M., Togashi, T., Takashima, S.: Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. *Acta Neuropathol.* 105(3):233-239, 2003.

6) 水口雅：(知っておきたい 200 words) 急性壊死性脳症。医学のあゆみ、200(13):1131, 2002.

7) 水口雅：意識障害と脳浮腫除去薬。小児科、43(Suppl):80-81, 2002.

8) 水口雅：意識障害と脳代謝賦活薬。小児科、43(Suppl):82-83, 2002.

9) 水口雅：[髄膜炎、脳炎・脳症－発症のメカニズムを探る] 急性壊死性脳症。小児感染免疫、14(1):41-46, 2002.

10) 水口雅：急性脳症の診断と治療。小児神経学の進歩第31集（日本小児神経学会教育委員会編）、診断と治療社、p26-36, 2002.

11) 水口雅：小児急性脳症。医療情報科学研究所（編）、Selected Articles 2003。メディックメディア、p1469-1480, 2002.

12) 水口雅：急性脳炎・脳症の発症メカニズム。小児科、43(7):910-916, 2002.

13) 水口雅：小児の脳炎。亀山正邦、高久史麿（編）今日の診断指針、第5版、医学書院、p1691-1692, 2002.

14) 水口雅：[質疑応答] ライ症候群とインフルエンザ脳症の関連。日本医事新報 4106:143-144, 2003.

15) 水口雅：小児の急性脳症、ライ症候群。山口徹、北原光夫（編）今日の治療指針 2003 年版。医学書院、東京、2003、p. 944.

16) 水口雅：急性壊死性脳症。小児科、44(2):189-196, 2003.

17) 水口雅：ウイルス性髄膜炎、脳炎、感染後急性脳症の現況。小児内科、34(10):1490-1494, 2002.

18) 水口雅：[けいれん・意識障害を起こす疾患の診療のポイント] 脳炎・脳症の診療のポイント。小児内科、35(2):263-265, 2003.

##### 2. 学会発表

1) 水口雅：HHV-6 感染によると思われる急性脳症の3例（指定発言）。第502回日本小児科学会東京都地方会講話会、東京、2002年5月18日。

2) 水口雅：インフルエンザ関連脳症。第16回日本小児救急学会、神戸、2002年6月22日。

3) 水口雅、高嶋幸男：志賀毒素を投与されたマウスにおける中和薬 carbosilene dendrimer の脳病変予防効果。第44回日本小児神経学会、仙台、

2002年6月28日.

4) Mizuguchi, M., Hayashi, M., Nakai, Y., Itoh, M., Takashima, S.: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: Radiologic and pathologic features of thalamic lesions. The 9th International Child Neurology Congress and the 7th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology, Beijing, 2002年9月24日.

H. 知的所有権の取得状況      なし。

図1. インフルエンザ脳症の分類（私案）

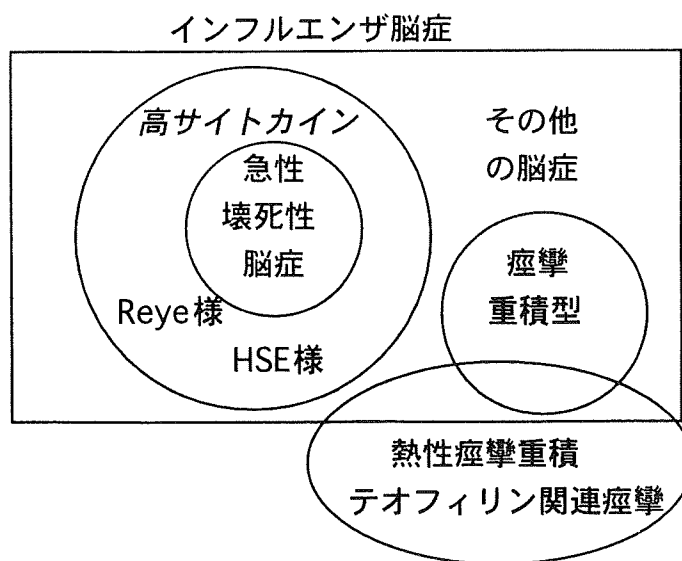


図2. 脳血流 SPECT における ROI 設定部位

F：前頭葉、T：側頭葉、P：頭頂葉、O：後頭葉。両小脳半球（星印）の血流の平均値を1として、各部位の血流比を算出した。

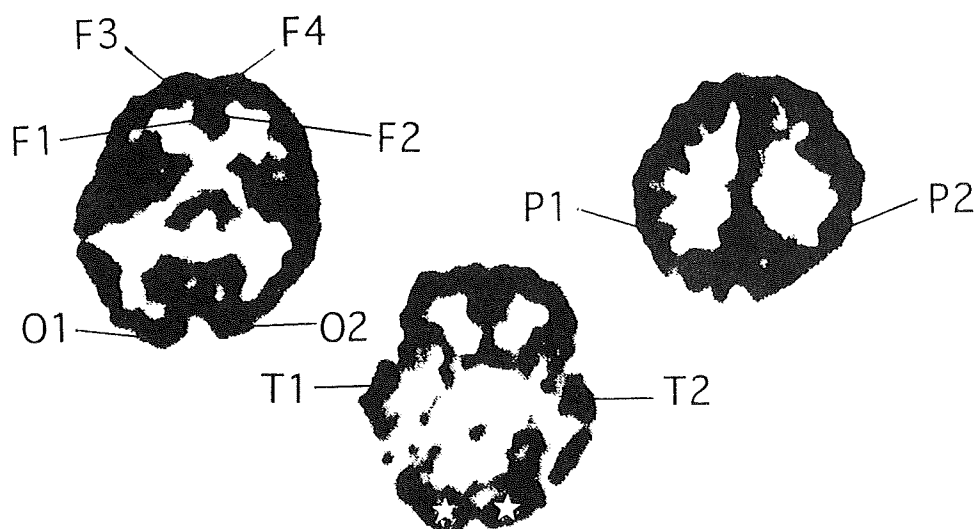


図 3. 大脳各部位の血流の経時的変化 (1)

インフルエンザによる痙攣重積型脳症の症例 (発症時月齢 11 か月)。発症後 1 週の前頭葉血流は小脳より多かった。発症後 1 月で前頭葉の血流が著明に低下し、側頭葉の血流も軽度低下していた。

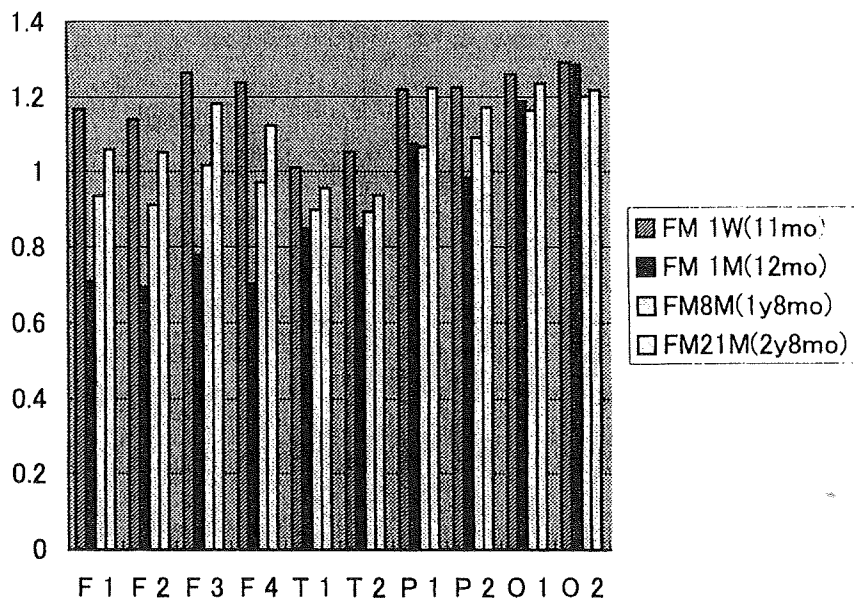


図 4. 大脳各部位の血流の経時的変化 (2)

他のウイルス感染による痙攣重積型脳症の症例 (発症時月齢 1 歳 3 か月)。発症後 1 週ですでに前頭葉血流は軽度に減少していた。血流低下は前頭葉に局限していた。

