

ゾジアゼピン系薬剤は、テオフィリン関連けいれんに対して有効性が低いものと推定される。文献例、動物実験データからもテオフィリン関連けいれんに対するジアゼパムの有効性は低いと思われ、治療法の再考が必要であると思われた。ミダゾラムに関しては、臨床データ、動物実験データに乏しく、ジアゼパムと同じなのか、ミダゾラム独自の効果があるのかは、今後さらに検討が必要である。バルビタール系薬剤の有効性が示唆されており、今後のデータの集積が待たれる。

文 献

- 1) 大澤真木子ほか：テオフィリン関連痙攣について。日本小児臨床薬理学会雑誌 **11** : 7-10, 1998
- 2) 前垣義弘ほか：テオフィリン関連けいれんの長期予後とてんかん原性獲得に関する研究、特にテオフィリン関連けいれんと海馬硬化症の関連について。てんかん治療研究振興財団研究年報 **14** : 43-48, 2002
- 3) Gaudreault P, Guay J : Theophylline poisoning pharmacological considerations and clinical management. *Medical Toxicol* **1** : 169-191, 1986
- 4) 大友 守ほか：テオフィリン関連痙攣—治療を中心として。日本呼吸器学会雑誌 **39** : S280, 2001
- 5) 佐野 正ほか：テオフィリン投与中にけいれんおよび中枢神経症状をきたした7小児例。日本小児アレルギー学会誌 **11** : 51-57, 1997
- 6) 瀬島 齊ほか：テオフィリンが関与したと考えられる乳幼児のけいれん重積の3例。小児科臨床 **49** : 2433-2436, 1996
- 7) 阿部裕樹ほか：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 **107** : 1356-1360, 2003
- 8) Stone WE, Javid MJ : Aminophylline and imidazole as convulsants. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* **248** : 120-131, 1980
 - 9) Walker JE : Aminophylline seizures in the rat. *Pharm Pharmacol* **33** : 479-480, 1981
 - 10) Yokoyama H et al : Therapeutic doses of theophylline exert proconvulsant effects in developing mice. *Brain Dev* **19** : 403-407, 1997
 - 11) 矢島昭彦ほか：テオフィリン関連けいれんの特徴と治療について—Thiopental sodiumの有効性について。日本小児アレルギー学会雑誌 **10** : S 426, 1996
 - 12) Young D, Dragunow M : Status epilepticus may be caused by loss of adenosine anticonvulsant mechanisms. *Neuroscience* **58** : 245-261, 1994
 - 13) Puiroud S et al : Dynamic cerebral and systemic circulatory effects of adenosine, theophylline and dipyridamole. *Brain Res* **453** : 287-298, 1998
 - 14) Sugimoto T et al : Inhibitory effect of theophylline on recombinant GABA_A receptor. *Neuroreport* **12** : 489-493, 2001
 - 15) Stirt JA : Aminophylline is a diazepam antagonist. *Anesth Analg* **60** : 767-768, 1981
 - 16) Gallen JS : Aminophylline reversal of midazolam sedation. *Anesth Analg* **69** : 268, 1989
 - 17) Bonfiglio MF, Dasta JF : Clinical significance of the benzodiazepine-theophylline interaction. *Pharmacotherapy* **11** : 85-87, 1991
 - 18) Phyllis JW : Diazepam potentiation of purinergic depression of central neurons. *Can J Physiol Pharmacol* **57** : 432-435, 1979

＜病態の理解から診断・治療へ＞

インフルエンザ脳症

吉川秀人*

Hideo Yoshikawa

はじめに

インフルエンザは冬期間にみられる最も一般的なウイルス感染症である。さまざまな神経合併症をきたすことが知られているが、1990年代半ばからの本邦小児におけるインフルエンザ脳症の流行は、欧米にはほとんどみられない現象であり社会的にも大きな関心を集めている。まったく健康であった子どもが、発熱後、数時間から数日で命を落とすこともあり、その急激な経過、ワクチンや解熱薬などとの関連も含め注目されている。平成10年度における1～4歳児の死亡原因の第6位がインフルエンザであり、この多くがインフルエンザ脳症によるものと考えられ、この年齢における死亡原因としても無視できない。小児科医として冬季に発熱、嘔吐、意識障害、けいれんなどを呈する小児を診た場合、常にインフルエンザ脳症に留意しなければならないのはいうまでもない。精力的な研究、調査によりその実態は明らかになりつつあるが、その病態、治療に関しては不明な点も多く残されている。

1. 病因、病態

1. 概念

インフルエンザ脳症は、インフルエンザ感染に伴い、発熱後1～2日以内に意識障害、けいれんなどの脳症状を急激に呈する病態の総称である。急性脳症は病理学的には非炎症性浮腫を主体とする

が、脳実質の炎症を主体とする脳炎と髄液所見やその他の検査データより区別することが難しいことも多く、脳炎・脳症と併記されることもある。また急性壊死性脳症（他稿参照）、出血性ショック脳症症候群（他稿参照）、Reye症候群（他稿参照）など種々の臨床型を呈することもある。インフルエンザ脳症の中核となる病態は、脳浮腫であることが明らかにされつつあるが、インフルエンザに伴いけいれんや意識障害をきたす症例の中には、けいれん重積による二次性脳障害や呼吸抑制による低酸素性脳症なども含まれている可能性もある。また、インフルエンザの経過中に基礎疾患の悪化（先天性代謝異常症など）、髄膜炎などの細菌合併症による意識障害やけいれんであることもあり、これらは除外しなければならない。

2. 病因、病態

原因ウイルスは、A型H3N2香港型が多いがH1N1ソ連型やB型でも重症例は発生する。インフルエンザ脳炎・脳症で死亡した症例の脳病理所見では、脳内にリンパ球浸潤などの炎症所見はなく、ウイルス抗原も認められず、血漿成分の脳実質への漏出すなわち血管原性浮腫が認められたと報告されている¹⁾。著明な脳浮腫をきたし死亡するような重症例は、インフルエンザ脳炎ではなく脳症であると思われるが、後述する遅発性に異常画像所見が出現するタイプや浮腫が明らかでない症例の脳病理所見および病態は不明である。

発症機序として、血中、髄液中のTNF- α 、IL-6、IL-1 β などのサイトカインの高値が認められること、直接インフルエンザウイルスが脳内に証明されないことより、サイトカインの関与が重

* 宮城県立こども病院神経科
〒989-3126 仙台市青葉区落合4-3-17
TEL 022-391-5151 FAX 022-391-5118
E-mail: hideto@miyagi-children.or.jp

要視されている¹⁾。サイトカインによる血管内皮細胞の障害により血管透過性が亢進し血管原性浮腫をきたす。そして直接神経細胞に作用してアポトーシスが進行する¹⁾。またミニプラスミンの増加²⁾、NOx 高値³⁾なども病態に関与していると報告されている。しかしサイトカイン値は、検体採取時期によって値が変わりやすいため評価が難しいこともある。他の因子(ミトコンドリア障害、血流障害、低酸素性障害、高脳温、カテコラミンサーージ、高血糖、薬物)の関与も推定されている。

また、日本および東アジアに多発していることから、日本人がもっている遺伝的体質の問題もあると推察されている。川崎病やEBウイルスに伴う血球貪食症候群が日本人に多いということと共通する遺伝的体質が関与しているのかもしれない¹⁾。さらに、CYP多型⁴⁾、carnitine palmitoyl transferase 活性との関係も示唆されており、興味深い。厚生労働省研究班を中心に遺伝子多型の検索⁵⁾の始まっており、結果が待たれる。

解熱薬との関連に関しては他稿を参照していただきたい。

II. 病態からみた徴候、検査所見、診断

1. 疫学

厚生労働省のインフルエンザ脳炎・脳症の全国調査結果⁶⁾では1998/1999年から2001/2002年までの4シーズンの患者数はそれぞれ217例、107例、63例、117例(+病院からの直接報告110例)で、その致死率は30%、31%、14%、16%であった。致死率に減少傾向がみられるのは、ジクロフェナク酸などの使用禁止、ワクチン接種の増加、特殊治療法の施行などによる可能性も示唆されている。筆者ら⁵⁾も1997~2001年に20例のインフルエンザ脳症を経験し、5例が死亡、8例が後遺症を残した。都道府県単位での調査ではインフルエンザ脳症の発症率は5歳未満人口10万人あたり5~7人、死亡1.7~2.1人と報告^{6,7)}されており、これらのデータより推察すると、全国アンケート調査で把握されていない症例もかなりあると思われる。

2. 臨床症状^{1,8)}

インフルエンザ脳症は、インフルエンザ流行期間中の乳幼児、とくに1~3歳に発熱、嘔吐、意識障害、けいれんで発症することが多い。病初期には熱せん妄や辺縁系の異常を示唆する異常言動、行動異常を呈することが多く、その後の意識状態の推移とあわせ、早期診断に有用な所見と考えられている⁹⁾。発熱後、数時間から数日で急速に意識障害などの神経症状が進行する。また、それまでまったく健康であった子どもに発症することが多いため、発症初期には熱性けいれんと鑑別が難しい場合や、いったん回復傾向をみせて、数日後、けいれんが頻発したり意識障害が進行する症例もあるので注意を要する。

3. 検査所見

検査所見ではAST、LDH、CK、Creの上昇を伴うことが多く、血小板減少、Hb低下、PTの延長、血尿、蛋白尿の存在は予後不良因子である¹⁾。Reye症候群のような低血糖や高アンモニア血症をきたす症例は少ない¹⁾。髄液蛋白増加、炎症性サイトカイン(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)の上昇がみられることもある。ウイルス学的検査(ウイルス分離、PCR法、HI抗体値、FluAなどの迅速診断キット)により原因診断する。

4. 画像所見

初診時のCT所見は正常なことが多い。その時点で異常所見が認められる症例はかなり重症であると思われる。CTでの皮髄境界の不鮮明化、脳室や脳溝の圧排所見は有用な所見であり、MRI所見(T₂WI、FLAIR)より鋭敏に病変を検出できることもある(図1)。MRIでは拡散強調画像(DWI)が、細胞性浮腫などの初期病変の検出に有用である。

塩見¹⁰⁾は、インフルエンザ脳症を、①急性壊死性脳症型、②HSES型、③急性脳腫脹型、④けいれん重積型に分類可能であると提唱した。また筆者ら⁵⁾も自験例の画像所見より、①びまん性脳浮腫、②急性壊死性脳症、③正常→皮髄境界不鮮明化→萎縮、④正常の4型に分類できると報告した。予後は、①は死亡、②は死亡か治癒、③は高

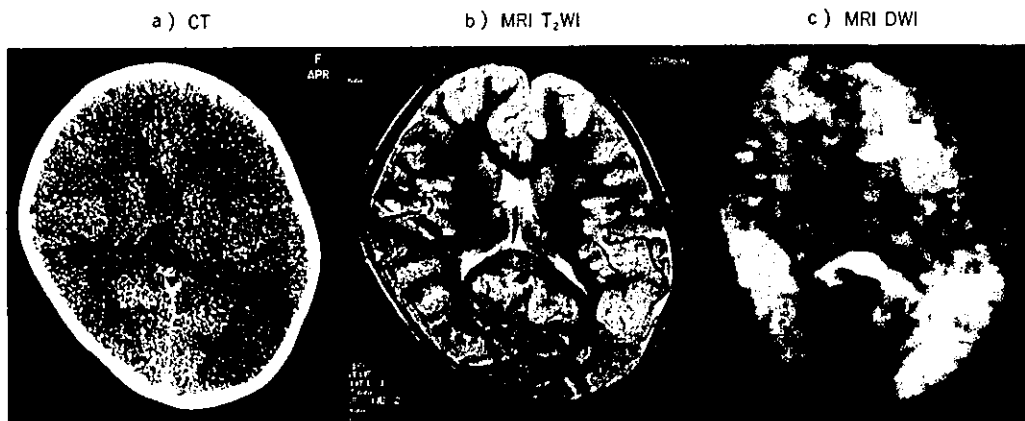


図 1 インフルエンザ脳症患児の急性期脳画像所見

- a) CT 所見：皮髄境界の不鮮明化，脳溝の狭小化が認められる。
 b) MRI T₂強調画像：前頭部，左側頭部の皮質を中心にやや高信号域の病変を認める。
 c) MRI 拡散強調画像：左前頭部，左側頭部，右側頭部に明らかな高信号域を認める。

表 急性脳症と熱性けいれん重積との臨床的鑑別

- | |
|---|
| 1) けいれん後の状態，発熱によるせん妄状態，薬物の影響では説明できない遷延する意識障害 |
| 2) 麻痺，不随意運動，瞳孔左右差などの神経症状 |
| 3) くり返すけいれん発作 |
| 4) 画像上の病変 (① CT で皮髄境界の不鮮明化，脳浮腫像，② MRI DWI での異常所見) |
| 5) 髄液所見の変化：蛋白高値，細胞数軽度増多，サイトカイン高値 |
| 6) 脳波：持続性の高振幅徐波（最重症例では低振幅化），周期性てんかん様異常波 |
| 上記のいずれかが認められる場合には急性脳炎・脳症である可能性が高い。 |

率に後遺症を残しやすい傾向がみられた。発症機序として，①，②は脳浮腫が主体，③は二次性脳炎，低酸素性脳症，遅発性細胞壊死などが考えられたが，明らかな病態は不明であった。

5. 熱性けいれんとの区別

軽症例においては，熱性けいれん重積症との鑑別が問題になる。インフルエンザによる発熱でけいれん重積となり意識障害が遷延したが，後遺症なく治癒したような場合，診断をどのようにするべきか迷うことも多い。熱性けいれん重積症の定義が不明瞭であるため，急性脳症との明確な線引きをしないと，インフルエンザ脳症の治療法の効果判定や治癒率にも大きな影響があると思われる。Ichiyama ら¹³⁾はサイトカイン値により熱性けいれん重積症と急性脳症を区別することが可能ではないかと報告している。しかし，すぐにサイトカインを測定できる施設は限られており，筆者の考え

る急性脳症と熱性けいれん重積症の臨床的鑑別点を表に示した。

III. 病態からみた治療

根本的治療法はなく，他の脳炎・脳症と同様に对症療法が主体である。

1. 救急の初期対応

これが予後に一番影響を及ぼす可能性がある。呼吸循環の確保，けいれんや低酸素血症による二次性脳障害の予防などが大事である。救急の ABC を的確に行うことが基本であることはいうまでもない。

2. 対症療法

輸液，呼吸循環管理，クーリング，高浸透圧療法およびデキサメサゾンによる抗脳浮腫療法，け

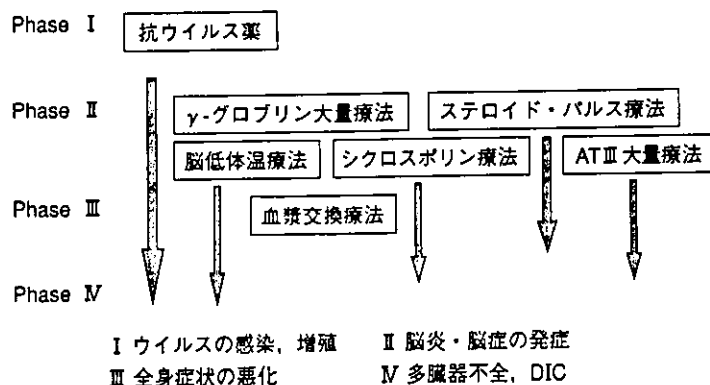


図2 インフルエンザ脳炎・脳症の治療法（試案）（森島¹⁾2003より一部改変）

いれん重積症，播種性血管内凝固症，尿崩症に対する治療を行う。

インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会より提唱された特殊療法（ガンマグロブリン大量療法，抗ウイルス薬，メチルプレドニゾロンパルス療法，アンチトロンビン大量療法，脳低体温療法，シクロスポリン療法，血漿交換療法など）に関しては他稿を参照していただきたい。試案として図2のような治療法が提案されている¹⁾。

おわりに

なぜ，インフルエンザ脳症は日本の乳幼児に多発しているのか，予防接種の有効性，解熱薬や他の薬物の使用の影響，特殊治療法の効果，発症メカニズムの解明など，少しずつ解明されてはきているが，今後に残された課題は多い。

文献

- 1) 森島恒雄：インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究」平成12-14年度 総合研究報告書，pp 1-23, 2003
- 2) Yao D, Kuwajima M, Kido H : Pathologic mechanisms of influenza encephalitis with an abnormal expression of inflammatory cytokines and accumulation of mini-plasmin. J Med Invest 50 : 1-8, 2003
- 3) Kawashima H, Watanabe Y, Morishima T, et al : NOx (nitrite/nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. Neuropediatrics 34 : 1-4, 2003
- 4) 船渡忠男：CYP2CP多型とインフルエンザ脳症重症化。小児内科 35 : 1726-1729, 2003
- 5) Yoshikawa H, Yamazaki S, Watanabe T, et al : Study of influenza-associated encephalitis/encephalopathy in children during the 1997-2001 influenza seasons. J Child Neurol 16 : 885-890, 2001
- 6) 赤坂紀幸, 吉川秀人, 東條 恵, 他：インフルエンザ流行期間中に発症した小児期急性脳症の検討。日児誌 103 : 1215-1221, 1999
- 7) 富樫武弘, 古田博文, 松園嘉裕, 他：インフルエンザ流行期に発症した小児急性脳炎・脳症。日児誌 103 : 1202-1209, 1999
- 8) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al : Encephalitis and encephalopathy cases associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 35 : 512-517, 2002
- 9) 横田俊平：インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究。厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業「インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究」平成12年度研究成果報告書，pp 48-56, 2000
- 10) 垣見正司：インフルエンザ脳症。日本臨牀 61 (増刊号2) : 100-106, 2003
- 11) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al : Tumor necrosis factor- α , interferon- 1β , and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Neurology 50 : 407-411, 1998

研究班構成員名簿

氏名	所属	役職	所属住所	TEL	FAX
【主任研究者】					
大澤真木子	東京女子医科大学小児科	教授	162-8666 新宿区河田町8-1	03(3353)8111	03(5379)1440
【分担研究者】					
相原 正男	山梨大学医学部小児科	講師	409-3898 中巨摩郡玉穂町1110	055(273)9606	055(273)6745
泉 達郎	大分大学医学部 脳・神経機能統御講座小児科	教授	879-5593 大分県大分郡挾間町 医大ヶ丘1-1	097(586)5830	097(586)5839
大塚 頌子	岡山大学大学院医歯学総合研究科 発達神経病態学小児神経科	教授	700-8558 岡山市鹿田町2-5-1	086(235)7372	086(235)7377
加藤 郁子	東京女子医科大学衛生学 公衆衛生学第2講座	助手	162-8666 新宿区河田町8-1	03(3353)8111	03(5269)7420
金子堅一郎	順天堂大学医学部付属 順天堂浦安病院小児科	教授	279-0021 浦安市富岡2-1-1	047(353)3111	047(353)0526
須貝 研司	国立精神・神経センター 武蔵病院小児神経科	医長	187-8551 小平市小川東町 4-1-1	042(341)2711	042(346)1705
高橋 孝雄	慶応義塾大学医学部小児科	教授	160-8582 新宿区信濃町35	03(3353)1211	03(3356)7022
萩野谷和裕	東北大学大学院医学系研究科 小児病態学分野	助教授	980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1	022(717)7287	022(717)7290
浜野晋一郎	埼玉県立小児医療センター 神経科	医長	339-8551 岩槻市馬込 2100	048(758)1811	048(758)1818
松倉 誠	熊本大学医学部小児発達学	助教授	860-0811 熊本市本荘 1-1-1	096(373)5197	096(373)5200
皆川 公夫	北海道立小児総合保健センター	内科 部長	047-0261 小樽市銭函 1-10-1	0134(62)5511	0134(62)5517
三浦 寿男	社会福祉法人慈恵療育会 相模原療育園	施設長	229-0014 相模原市若松1-21-9	042(749)6316	042(749)6356
山野 恒一	大阪市立大学大学院 医学研究科 発達小児医学	教授	545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3	06(6645)3815	06(6636)8737
山内 秀雄	獨協医科大学小児科	助教授	321-0293 栃木県下都賀郡 壬生町北小林 880	0282(86)1111	0282(86)2947
山本 仁	聖マリアンナ医科大学 小児科	助教授	279-0021 川崎市宮前区菅生 2-16-1	044(977)8111	044(976)8603
吉川 秀人	宮城県立こども病院 神経科	部長	989-3126 仙台市青葉区落合 4-3-17	022(391)5111	
【研究協力者】					
林 北見	東京女子医科大学小児科	講師	162-8666 新宿区河田町8-1	03(3353)8111	03(3353)0502