

重症心身障害児の急性呼吸障害における Non-Invasive Ventilationの有用性について

阿部 裕樹¹⁾, 吉川 秀人¹⁾, 上原由美子¹⁾, 阿部 時也¹⁾

¹⁾新潟市民病院小児科

要旨: 非侵襲的換気療法 (Non-Invasive Ventilation: NIV) は, 気管切開や気管内挿管を行わずに人工換気を行う方法であり, 小児科領域では特に神経筋疾患に伴う呼吸障害や重症心身障害児の呼吸障害に対して使用されることが多い。従来安定期に使用されることが多かったが, 最近では呼吸不全の急性期や肺炎などの合併に際して使用されるようになりつつある。今回我々は新潟市民病院小児科において NIV を施行した重症心身障害児 8 例について検討を行った。8 例中, 呼吸障害の急性期に NIV を導入した症例が 7 例であったが, 全例で気管内挿管を回避することが可能であった。NIV は呼吸器感染の合併や呼吸不全の急性増悪時などに際しても十分有効であり, 気管内挿管を行う前に積極的に試みる価値があると考えられた。また効果の判定には, 短時間の血液ガス所見よりも, 臨床症状の改善が重要であると考えられた。

The Benefit of Non-Invasive Ventilation in Acute Respiratory Insufficiency of Severely Disabled Children

Yuki Abe, Hideto Yoshikawa, Yumiko Uehara and Tokinari Abe

¹⁾ Department of Pediatrics, Niigata City General Hospital

Abstract: Non-Invasive Ventilation (NIV) has become widely used procedure to support patients with chronic and acute respiratory insufficiency. However no basis for the introduction of this procedure has established. We herein report the experience of NIV for acute respiratory insufficiency of severely disabled children.

We used NIV for 8 severely disabled children. All of them had various degrees of ventilatory impairment, upper or middle airway obstructions and repeated episodes of airway infections. Seven cases were treated with BiPAP® Harmony S/T (Respironics, Inc.) in acute respiratory disturbances such as pneumonia and acute exacerbation of chronic respiratory failure. Another Down syndrome patient with subluxation of atlantoaxial joint was adopted Quantum® PSV (HEALTHDYNE TECHNOLOGIES Inc.) for withdrawing from intermittent mandatory ventilation.

All 7 patients with acute respiratory disturbance showed rapid improvement of respiratory symptoms, oxygenation and acidosis. Although hypercapnea was slightly worsened in one patient, we could avoid intubations to all of them after all.

We could also extubate the Down syndrome patient successfully by using Quantum® PSV.

NIV is thought to be a useful procedure to manage acute respiratory insufficiency in severely disabled children. We propose more aggressive trial of NIV before starting intermittent mandatory ventilation. (JJPP 2003 : 14 : 152-155)

Key word : NIV, BiPAP, CPAP, 重症心身障害児

緒 言

非侵襲的換気療法(Non-Invasive Ventilation: NIV)は気管切開や気管内挿管を行わずに人工換気を行う方法であり,小児科領域では特に神経筋疾患に伴う呼吸障害や重症心身障害者の呼吸障害に対して使用される^{1,2,3)}場合が多い。重度の脳性麻痺等の脳障害を有する患者の呼吸障害の原因としては気道狭窄や中枢性低換気,誤嚥性肺炎などの呼吸器感染の合併が挙げられ³⁾,健常者に比較して呼吸不全状態に至りやすい。しかしこのような患者に対して Intermittent Mandatory Ventilation (IMV)を行う場合には,挿管困難な症例も少なくなく,気道の圧損傷,感染,離脱困難などの問題も発生する。一方 NIV ではこれらの危険が少なく適切に使用されれば非常に有用であるが,その導入基準は確立されていないのが現状である⁴⁾。

今回我々は新潟市民病院小児科において NIV を施行した 8 症例について診療録をもとに検討し,呼吸器感染の合併や呼吸不全の急性増悪時の NIV の有用性について検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例 (表 1)

8 症例の年齢は 9 ヶ月から 20 歳で,基礎疾患, NIV 導入時の臨床診断を表 1 に示す。呼吸障害の形態は中枢性の低換気に Gastroesophageal Reflux (GER) による誤嚥性肺炎を合併したものが 3 例,慢性呼吸不全の増悪が 2 例,上気道の閉塞性機転による睡眠時呼吸障害が 3 例であったが,導入時に明らかな肺炎を認めなかった症例も GER を合併しており普段から肺炎を繰り返している者が多かった。

症例 1 は 13 歳女児で,急性脳炎の既往がある重症心身障害児。急性汎発性発疹性膿疱症のため入院中,肺炎を合併し呼吸不全となった。努力呼吸,多呼吸,頻脈を認めたが, BiPAP® (Harmony S/T (Respironics 社製) を装着したところ,呼吸努力が著明に軽減し,検査所見も改善を示した。現在も在宅で BiPAP® を使用中である。

症例 2 は 2 歳の女児で,脳性麻痺を有する。重度の GER で誤嚥性肺炎を繰り返し,胃食道

逆流防止術 (Dor-Nissen 法) 及び胃瘻造設を行っている。慢性呼吸不全の悪化時に BiPAP® を試みた。呼吸努力の著しい軽減と検査所見の改善を示し,気管内挿管を回避することができた。

症例 3 は 20 歳男性。ビタミン K 欠乏性脳出血による重症心身障害者。高度の側弯がある。高度の GER のため逆流防止術および胃瘻造設を行っていたが効果不十分で,度々誤嚥性肺炎を繰り返していた。肺炎にて入院中に呼吸不全状態となり BiPAP® を導入し,気管内挿管を回避し得た。

症例 4 は 4 歳男児。超未熟児で出生しているが,新生児慢性肺疾患の合併はない。生後 8 ヶ月頃より鼻閉が強くなり無呼吸発作がみられ,睡眠時無呼吸症候群として近医耳鼻咽喉科にて加療中であった。肺炎のため入院したが 10 秒前後の呼吸停止が頻回にあり,陥没呼吸,呼吸努力が著しいため,上気道閉塞機転の増悪も合併したものと考え BiPAP® を導入した。導入後速やかに陥没呼吸,鼻閉音が消失した。睡眠時のみ BiPAP® を使用し経過良好であったが,感染の改善とともに症状が軽減し離脱し得た。

症例 5 は 1 歳 6 ヶ月の男児。慢性呼吸不全で度々人工呼吸管理を行っていた。呼吸状態が悪化し,computed tomography にて広汎な無気肺を認め入院となったが, BiPAP® を導入し気管内挿管を回避し得た。その後も入退院を繰り返す,在宅で BiPAP® を導入して一時状態は改善していたが,慢性的に気道分泌物が多いため十分な効果が得られなくなり,最終的に気管切開となった。

症例 6 は 9 ヶ月の女児。多発奇形症候群で高度の小顎症を合併している。肺炎,呼吸不全のため入院し, BiPAP® を施行した。呼吸状態は速やかに改善したが,その後も度々肺炎を繰り返す,最終的に気管切開を施行した。

症例 7 は 5 歳の女児。重度の新生児仮死のため低酸素性脳障害となった。肺炎にて他院に入院時に睡眠時呼吸障害の出現に気づき当院へ転院となる。入院時は鼻閉が強くなり努力呼吸であったが, BiPAP® 装着後は鼻閉音,無呼吸発作とも消失した。その後も在宅で睡眠時のみ BiPAP® を使用中である。

表 1

症例	年齢	基礎疾患	導入時診断	使用機種	開始設定 (IPAP*1/ EPAP*2)		症 状 (呼吸数/ 心拍数)	SaO ₂ (%)	血ガス (pH/ PCO ₂)	経過・転帰
1	13	・急性脳炎後遺症	・慢性呼吸不全 ・GER*3 ・誤嚥性肺炎	BiPAP Harmony S/T	15/5	前	40/140	97	7.238/ 93.9 (V**)	挿管回避 ↓ NIV**継続
						後	18/96	100	7.290/ 81.9	
2	2	・脳性麻痺	・GER ・慢性呼吸不全急 性増悪	BiPAP Harmony S/T	15/5	前	40/124	98	7.278/ 73.7 (C**)	挿管回避 ↓ NIV継続
						後	14/86	95	7.344/ 54.3	
3	20	・Vit.K 欠乏性脳 出血後遺症	・慢性呼吸不全 ・GER ・誤嚥性肺炎	BiPAP Harmony S/T	15/5	前	60/123	94	7.278/ 79.9 (V)	挿管回避 ↓ NIV離脱
						後	35/108	100	7.326/ 74.9	
4	4	・軽度脳性麻痺 ・睡眠時無呼吸	・肺炎 ・睡眠時無呼吸	BiPAP Harmony S/T	17/5	前	40/160	96	7.277/ 70.0 (V)	挿管回避 ↓ NIV離脱
						後	30/106	100	7.298/ 72.7	
5	18m	・脳性麻痺 ・皮質形成異常 ・難治性てんかん	・慢性呼吸不全急 性増悪	BiPAP Harmony S/T	16/4	前	-	84	7.271/ 87.5 (V)	挿管回避 ↓ 病状進行し気 管切開
						後	30/100	94	7.304/ 80.8	
6	9m	・多発奇形症候群	・慢性呼吸不全 ・GER ・誤嚥性肺炎	BiPAP Harmony S/T	16/4	前	60/140	85	7.304/ 75.9 (V)	挿管回避 ↓ 肺炎を繰り返 し気管切開
						後	48/122	98	7.387/ 54.8	
7	5	・脳性麻痺 ・睡眠時無呼吸	・慢性呼吸不全 ・GER ・睡眠時無呼吸	BiPAP Harmony S/T	15/4	前	36/136	70	7.432/ 52.8 (A**)	挿管回避 ↓ 夜間のみ NIV継続
						後	24/108	98	-	
8	5	・Down 症候群 ・環軸椎亜脱臼 ・睡眠時無呼吸	・睡眠時無呼吸	Quantum PSV	10/2	前	28/130	96	7.310/ 66.8 (A)	抜管成功 ↓ 夜間のみ NIV継続
						後	12/110	97	7.328/ 55.1	

*1 IPAP : Inspiratory Positive Airway Pressure (mmH₂O)

*2 EPAP : Expiratory Positive Airway Pressure (mmH₂O)

*3 GER : Gastroesophageal Reflux

*4 V : Vein *5 NIV : Non Invasive Ventilation *6 C : Capillary *7 A : Artery

症例 8 は Down 症候群で、環軸椎亜脱臼による頸髄損傷のため人工呼吸管理を行っていた。手術後抜管を試みたが睡眠時呼吸障害が出現し、再挿管となる。Quantum® PSV (HEALTHDYNE TECHNOLOGIES 社製) を併用し抜管に成功した。現在も在宅で睡眠時のみ Quantum® を使用し、良好に経過している。

結 果

今回我々が検討した 8 症例は、中枢性の低換気、気道閉塞などによる慢性的な呼吸障害を有し、症例 1-7 では誤嚥性肺炎の合併などにより呼吸器症状の急性増悪を呈していた。

いずれの症例でも、NIV 導入後に呼吸状態が速やかに改善し、表 1 に示すように、装着前後のデータの得られた 7 例全例において呼吸

数、心拍数は速やかに改善を示した。

検査所見では装着前と装着後約 1 時間の血液ガス所見を比較した。症例ごとに動脈血、静脈血、毛細管血の違いはあるが、同一症例では同じ採血方法で比較を行った。診療録に記載のあった 7 例中、二酸化炭素分圧が改善した症例が 6 例、逆に上昇した症例が 1 例みられたが、pH は全例で改善がみられた。SaO₂ は、症例 1-7 では NIV 導入前に酸素マスクにて酸素吸入を行い、十分な酸素化の得られなかった症例 5, 6, 7 では導入後に全て改善を認めた。症例 8 は IMV からの変更であったが、SaO₂ の低下は認めなかった。

この結果、症例 1-7 では気管内挿管を回避でき、症状が改善した。また症例 8 では IMV からの離脱が可能であった。

考 察

NIVにはContinuous Positive Airway Pressure (CPAP)や、Bi-level Positive Airway Pressure (BiPAP®)などの方法があり、いずれも気管内挿管や気管切開を伴わない非侵襲的な換気方法である。CPAPは主として気道閉塞の予防、つまり気道確保を目的とするものであり、BiPAP®は加えて吸気時の圧補助を行い、呼吸努力を軽減する⁵⁾。いずれも閉塞機転が強く十分に解除できない場合や、気道分泌物が多量に存在する場合には十分な効果が得られにくいとされており、従来は安定期の呼吸障害に使用されることが多かったが、最近では急性増悪期にも積極的に導入されるようになりつつある^{4,5,6)}。重症心身障害児や神経筋疾患を持つ患者では、普段から種々の程度の呼吸障害を有している場合が多い。また誤嚥や分泌物貯留などによる感染が契機となって呼吸状態が悪化しやすく、呼吸管理を必要とする状況に陥りやすい。今回の我々の検討では、主としてこのような急性増悪期にNIVを試みた。臨床症状や検査成績からは気管内挿管の適応と考えられる症例も含まれていたが、全例で挿管を回避し、症状の改善を得ることができた。文献的にもこのような急性期の呼吸障害に対してNIVが有効であることは報告されており^{4,5,6)}、NIVによる呼吸補助を行うだけで十分効果の得られる場合も少なくないと考えられる。IMVを施行する前に積極的にNIVを試みることは十分価値のあることであると考えられた。ただし症例5及び6では慢性的に気道分泌物が非常に多く、頻回に肺炎を繰り返したために後日気管切開を施行した。またGERによる誤嚥性肺炎の症例で、特にnasalマスクではなくfaceマスクを使用する場合には、更に嘔吐が起こった際の誤嚥を防ぐことは困難であると考えられ、呼吸状態の悪化や窒息には注意が必要である。我々は全例にnasalマスクを使用し、経鼻胃管を使用して胃内容を吸引するなどの処置を行い、このようなトラブルを回避するように努めた。

次に、急性期におけるNIV導入の成否を判定する基準としては、酸素化の改善、血液ガス所見の改善、臨床症状の改善が挙げられるが、

我々の検討で最も改善の著しかったのは臨床所見であった。いずれの症例もNIVの導入後速やかに呼吸回数、心拍数が減少し、陥没呼吸などの所見も消失した。一方検査所見では、酸素化の悪化した症例はなく、またpHも全例で改善したが、二酸化炭素分圧については逆に一時的に上昇した症例も存在した(症例4)。この原因として、BiPAP®の設定の問題が考えられた。つまり症例4ではBiPAP®装着後に呼吸が装置に完全に同調してしまったために、十分な換気回数が得られていなかった可能性があった。慢性的に換気障害のある患者では二酸化炭素分圧に対する呼吸中枢の反応が鈍っていることが考えられ、NIVによる呼吸補助を行っても直ちに十分な呼吸回数を得られるとは限らない。従って装着後の呼吸状態を十分に観察し、十分な換気回数が得られていなければ装置の設定を適切に調整することが必要である。我々の症例4も設定変更により血液ガス所見は改善した。以上より、NIVの効果判定には比較的短時間の血液ガス所見の改善のみを用いるのではなく、臨床所見の改善を十分に観察し、呼吸状態の改善する症例に対してはアシドーシスの進行など全身状態に悪影響を及ぼす事象がなければ、早急にIMVに移行せずに経過を観察することが可能であると考えられた。

文 献

- 1) 石川悠加: 神経筋疾患における呼吸障害の管理, 小児内科. 33: 1144-1149, 2001
- 2) 中野千鶴子, 村田博昭: 重症心身障害児(者)への非侵襲的換気療法, 日本重症心身障害学会誌. 28: 51-56, 2003
- 3) 北住映二: 重度脳性麻痺児の療育の基盤としての医療-QOL改善のためのケアの進歩と課題-, 脳と発達. 30: 207-214, 1998
- 4) 田垣 茂: 在宅人工呼吸管理。よくわかる人工呼吸管理テキスト, 並木昭義, 氏家良人編, 南江堂, 東京, p219-226, 2001
- 5) 久野健志, 赤柴恒人, 妹脊和男, 他: CPAP, BiPAP, NIPPVの治療をめぐる, 呼吸. 16: 1400-1413, 1997
- 6) 米山 明, 渥美 聡, 中谷勝利, 他: 急性あるいは慢性呼吸不全に対し, Noninvasive Ventilation Careが有効であった重度神経疾患児10例の検討, 脳と発達. 31: s184, 1999

症
例熱性けいれん後の非てんかん性
けいれん様症状*A case presenting non-epileptic convulsive manifestations after febrile convulsion*

吉川 秀人 岩渕 晴子 阿部 時也*

YOSHIKAWA Hideto IWABUCHI Haruko ABE Tokinari

症例は1歳男児。熱性けいれんが出現し、全身硬直性けいれん消失後も四肢硬直し、ミオクローヌス、自転車こぎ様の動きが続いた。しかし、脳波所見でてんかん性異常波は認められなかった。熱性けいれん後のこのような症状はまれでなく、脳波を施行したうえで適切な治療をすることが必要である。

KEY WORDS ■ 熱性けいれん、脳波、非てんかん性けいれん様症状

はじめに

熱性けいれんは、乳幼児で最も多く経験するけいれん性疾患である。また、熱性けいれん発作後に硬直が続いたり、複雑部分発作を思わせるような体動を呈することがあり、けいれんが遷延しているのか不随意運動なのか、区別が難しい場合もまれならず経験する。しかし、それがけいれんであるのか不随意運動であるのかを検討した報告は山本の報告¹⁾以外はなく、十分に解明されているわけではない。山本¹⁾は、熱性けいれん後のそのような状態を臨床脳波学的に検討し、“nonepileptic twilight state with convulsive manifestation after febrile convulsion [熱性けいれん後のけいれん様症状を呈する非てんかん性もうろう状

態] (著者訳) (以下 NETC)”として報告した。

今回、私たちは、突発性発疹症に伴う熱性けいれん後に NETC を呈し、脳波でてんかん性でないことを証明し得た1例を経験したので報告する。

症 例

症例は、生来健康な1歳男児。胎生期、周生期に特記すべきことなく、発達も正常だった。家族歴にも特記すべきことはなかった。

現 病 歴

平成14年3月20日昼頃より発熱が出現し近医受診した。15時20分頃、診察を待っている間に全身性硬直性けいれんが出現した。ジアゼパム坐剤を挿入したがけいれんが止まらないため、救急車で当院へ搬送された。救急車内で16時頃、けいれん

新潟市民病院小児科 *副部長
Address/YOSHIKAWA H : Dept. of pediatrics, Niigata City general Hospital, NIIGATA 950-8739

は一旦止まった。来院時、体温38.8℃、Japan Coma Scale (JCS) 200の意識障害が認められた。16時15分より再び全身性けいれんが出現し始め、ジアゼパム4mgを静注した。全身性けいれんは止まったが、その後も四肢硬直し、両上肢に周期的にミオクローヌスがみられ、下肢に白転車こぎ様の動きが続き止まらなかった。眼球偏位やチアノーゼは見られなかった。16時33分にミダゾラム1.6mgを静注し、その後持続静注開始したが、硬直は続き四肢の動きは止まらなかった。酸素投与下で心拍60~70回/分、経皮酸素分圧SpO₂93-94%だった。16時45分にフェニトイン100mgを静注したが、四肢硬直は続き、動きも止まらなかった。この時点で、脳波施行した。脳波所見は、棘波成分は認められず、全般性に1~2Hz、200~300 μ Vの高振幅徐波が認められた(図1)。18時にサイアミラール10mgを静注後、硬直、四肢の動きは消失した。

入院時現症

体重9.8Kg、体温38.8℃、JCS 200、項部硬直なし。心肺異常なく、肝脾臓触知せず。意識障害以外に神経学的に異常所見は認められなかった。発疹、粘膜症状はなかった。

入院時検査所見

血液、生化学、尿検査では特記すべき異常所見は認められなかった。末梢血PCR検査で、HSV陰性、CMV陰性、HHV-6 variant B陽性であった。頭部CT、MRIで異常所見は認められなかった。

入院後経過

入院後、グリセオール、アシクロビル、抗生剤で治療開始した。21時には開眼し発語もみられるようになり、24時には意識清明で歌を歌って動きまわれるようになった。その後も39~40℃の発熱は続いたが意識障害、けいれんは認められなかった。3月24日に解熱し体幹、大腿に淡い発疹が出現し突発性発疹と診断した。3月25日に脳波

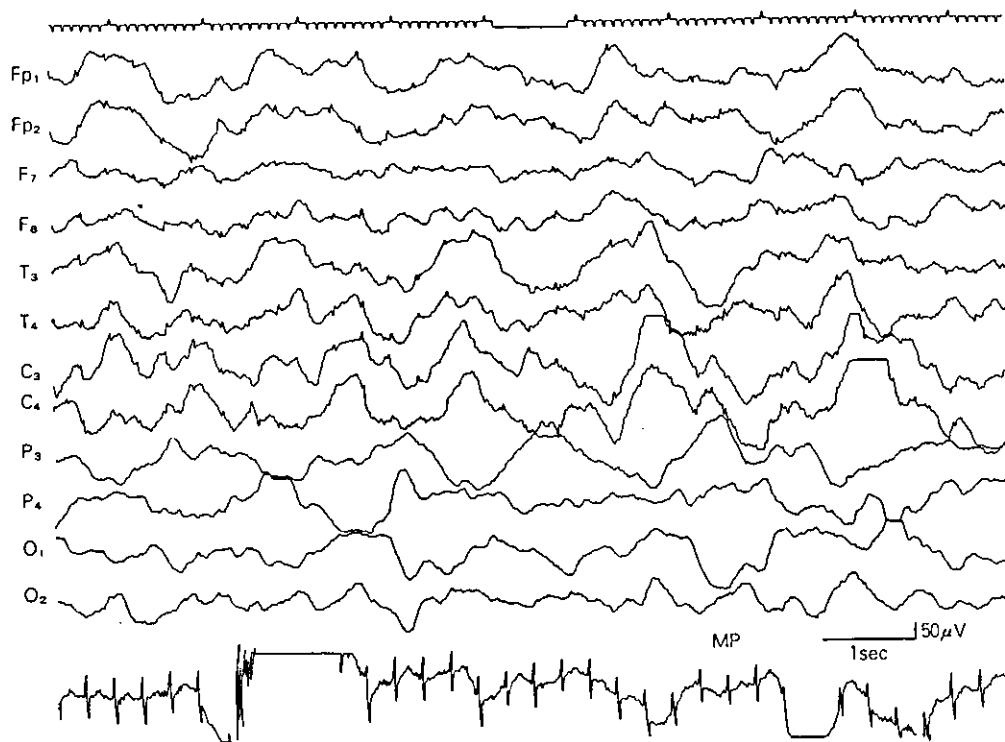


図1 熱性けいれん後のけいれん様症状を呈していた時の脳波所見

検査施行したが異常なく、26日に退院した。

考 察

熱性けいれんの脳波学的研究は多いが、発作時脳波は調べた範囲では3例の報告²⁾⁻¹¹⁾のみである。いずれも発作起始時に全般性棘徐複合が出現し、棘波の左右差がみられたものもある。これらの所見は無熱性のてんかん発作の発作時脳波と差はないと報告されている。しかし、けいれん直後に硬直や不随意運動様の動きが見られる場合の脳波所見については、ほとんど報告されていない。

山本¹⁾は、14例の熱性けいれん後のけいれん様症状について、その臨床症状と脳波所見を検討しNETCとして報告した。そこで見られる発作様式は四肢の筋緊張の亢進、限局性の間代性運動、眼球偏位、自動症、ペダリング運動などの複雑部分発作様の症状³⁾であったが、全例チアノーゼは認めなかった。発作時脳波では、てんかん性の脳波異常は認められず、全般性持続性の1~3 Hzの持続広汎デルタ波continuous diffuse delta (CDD) wavesを呈する症例と全般性律動性4~8 Hzの広汎律動性シータ波diffuse rhythmic theta (DRT) wavesを呈する症例の2型があり、ジアゼパム静注はこれらの症状や脳波所見には変化を及ぼさなかった。また、CCDとDRTは、小児の覚醒反応に似ていることから、熱性けいれん後の筋緊張亢進を伴った遷延する覚醒反応ではないかと著者は推察した。時間とともにこれらの症状は消失し後遺症もなく治癒した。先行する熱性けいれんは数分で消失したが、NETCは30~240分間続いた。先行する全身けいれんとこの動きは容易に区別でき、チアノーゼの有無がけいれんとこの区別に重要であるが、最終的には発作時脳波を施行しなければ区別はできないとも述べている。本症例も脳波はCDD波を呈し、持続時間は105分間に及び、発作症状も複雑部分発作様の症状を呈した。本症例の熱性けいれん後の症状もけいれ

んではなく、山本の提唱したNETCであったと思われる。

熱性けいれんは、通常38℃以上の発熱に伴って乳幼児期に発症する発作性疾患で、中枢神経系感染症、代謝異常、そのほかの明らかな発作の原因疾患のないものと定義されている⁴⁾。しかし、熱性けいれんの多くはウイルス感染症に伴って発症し、厳密に言えば中枢神経感染症を否定しきれない症例もあるのも事実である。また、突発性発疹症はよく熱性けいれんを合併し、持続が長く、しばしば部分発作を呈し、反復、重症化しやすいことが知られている⁷⁾⁻⁹⁾。けいれん発作後の不随意運動も他の熱性けいれんより多いことが知られている。けいれん後のこのような動き、硬直はHHV-6脳炎に伴う不随意運動の可能性も否定はできないが、本例では画像上脳炎を疑わせる所見はなく、速やかに意識の回復がみられたことなどから、臨床的にHHV-6脳炎とは考えにくかった。また須賀ら¹⁰⁾は、9ヵ月女児の突発性発疹髄膜脳炎のけいれん重積時発作時脳波を報告した。全般性多棘徐複合を呈し、けいれん消失後、脳波は左右差を示し左側頭部に周期性放電も認めたと報告したが、けいれん後の不随意運動の記載はされていない。

熱性けいれん後のNETCは稀な現象ではないと思われる。しかし、不随意運動をけいれんが続いていると判断し、けいれん重積症の治療を続けバルビタール療法や人工呼吸器管理にまで至ってしまう症例もあるのも事実だと思われる。その是非は、まだ結論の出ないことであるが、まず脳波を施行した上で適切な治療をすることが必要であることは言うまでもない。結果論でいえば、本症例でもサイアミラールで不随意運動を止める必要はなかったのかもしれないが、家族の不安をとる意味や、不随意運動が遷延した場合の脳への影響も不明であることなどから、鎮静の意味で施行した。この不随意運動を止めるべきなのかどうか今後更に検討が必要であると思われる。

文 献

- 1) Yamamoto N : Prolonged nonepileptic twilight state with convulsive manifestations after febrile convulsions : A clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia* 37 : 31-35, 1996.
- 2) 前原光男 : 熱性けいれんの発作時脳波. *臨床脳波* 30 : 478-480, 1988.
- 3) Taku K, Sugino S, Ohtaki Y et al : Ictal EEG in febrile convulsion : a case report. *Brain Dev* 13 : 207, 1991.
- 4) Morimoto T, Nagao H, Sano N et al : Electroencephalographic study of rat hyperthermic seizures. *Epilepsia* 32 : 289-293, 1991.
- 5) Yamamoto N, Watanabe K, Negoro T et al : Complex partial seizures in children : ictal manifestations and their relation to clinical course. *Neurology* 37 : 1379-1382, 1987.
- 6) 関 亨, 三浦寿男, 原美智子 : 熱性けいれんの指導ガイドライン. *小児科臨床* 49 : 207-215, 1996.
- 7) 三宅捷太, 山下純正, 林美智子ほか : 突発性発疹症に伴う熱性けいれん —その臨床と予後—. *小児科臨床* 38 : 2225-2229, 1985.
- 8) Suga S, Suzuki K, Ihira M et al : Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 82 : 62-66, 2000.
- 9) 満留昭久, 安元佐和, 小川厚ほか : HHV-6脳炎 / 脳症の脳波. *臨床脳波* 38 : 360-363, 1996.
- 10) 須賀定雄, 河口真治, 小澤徹ほか : けいれん重積時に脳波を記録し得た突発性発疹症髄膜炎の1例. *小児科臨床* 46 : 133-138, 1993.

＝ 短 報 ＝

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例

吉川秀人 山崎佐和子

新潟市民病院小児科

要 旨

感染症状後に意識障害、けいれん重積症で発症し、回復期に Klüver-Bucy 症候群、逆行性健忘を呈した急性脳炎の12歳女児を経験した。急性期にMRIで両側大脳辺縁系、前障に病変を認め、脳波で周期性同期性放電を認めたが、単純ヘルペスウイルスは陰性で悪性腫瘍の合併を認めず、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例であると思われた。本邦における報告はすべて成人例であり、小児例の報告はない。

見出し語 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、ヘルペス脳炎、周期性同期性放電、前障

はじめに

近年、単純ヘルペス脳炎様の急性辺縁系脳炎として発症するが、比較的前後がよくウイルス学的検索でも単純ヘルペスウイルスが検出されない急性辺縁系脳炎の一群が報告されている。これらは非ヘルペス性急性辺縁系脳炎^{1) 2)}として提唱され、1) 急性辺縁系脳炎、2) 両側海馬・扁桃体などにMRI異常を示す、3) 髄液では軽度の細胞増加、蛋白増加を認め、4) 髄液からのPCR法、ELISA法で単純ヘルペスウイルス陰性、5) 悪性腫瘍の合併はなく、傍腫瘍性症候群は否定的、6) 比較的経過はよい、という定義づけがなされている³⁾。本疾患は20～30歳代に好発するが⁴⁾、調べ得た範囲では小児例の報告はない。今回、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と思われる12歳女児を経験したので報告する。

I 症 例

症 例 12歳、女児。

既往歴・家族歴 特記すべきことなし。

現病歴 平成10年2月25日より発熱(最高40.0℃)したが、かぜ症状はなく比較的元気になっていた。3月1日に解熱したがぐったりしており、2日朝より傾眠傾向、嘔気が出現し3日深夜、全身強直性けいれんが5分間続き、救急車で当院へ搬送された。来院時、意識レベルはJapan Coma Scale (JCS) 100程度であった。Diazepamを静注しさらにphenytoinを静注したが、眼瞼のピクツキから全身にひろがる2～3分間のけいれんが頻発するため、thiamylal sodiumを静注し、ようやくけいれんは消失した。以後、人工呼吸管理下でthiamylal sodium持続静注を開始した。

入院時現症 体温37.2℃、一般理学的、神経学的所見では意識障害以外は異常なく、項部硬直も認められなかった。

入院時検査所見 一般血液生化学所見、凝固系は異常なかった。ウイルス抗体値はインフルエンザA(H1N1, H3N2)、B、パルボB19、単純ヘルペスウイルス、麻疹ウイルスの有意な抗体価の上昇はなかった。回復期においても上昇はみられなかった。髄液所見は細胞数7/3、糖101mg/dl、蛋白未検、Cl 130mEq/l、乳酸7mg/dl、ビルビン酸0.6mg/dl、ミエリンベースチックプロテイン3.6ng/ml、Ig G3.9mg/dl、オリゴクローナルバンド陰性、単純ヘルペスウイルスDNA (PCR法)陰性で、髄液ウイルス分離も陰性であった。単純ヘルペス、麻疹抗体価(ELISA法)の上昇はなく、回復期の髄液検査でも有意な変化は認められなかった。

入院後の経過 急性脳炎を疑いacyclovir, glycerol, dexamethasone, γ -globulin等で治療を開始した。以後けいれんはなく3月4日にthiamylal sodiumを漸減中止し、3月5日には抜管した。3月4日の脳波で両側中心部に周期性同期性放電を認めた(図1)。入院後5日まで、37.6～38.4℃の発熱がみられた。3月5日には意識レベルもJCS 3程度まで改善し、3月6日には意味不明のことを話すようになった。同日の頭部MRIで両側前障、海馬周囲にT₂強調画像で高信号域が認められた(図2A, B)。同日の脳波では周期性異常波は消失していた。3月7日より夜間も眠らず、不穏状態になり、怒る、泣く、笑う、無反応の状態が交互に出現するようになった。口をもぐもぐし舌なめずりしたり、見えるものを気にして手にとろうとしたり、口に運ぼうとする傾向がみられた。また自分から乳房を見せようとする性欲亢進症状も出現した。このようなKlüver-Bucy症候群と思われる症状が5日間ほど続いた。3月11日には、日常会話は可能になってきたが過去3～4年間の逆行性健忘を認めた。3月12日以降は情緒も落ち着き18日に退院した。3月17日のWISC-Rでは言語性78、動作性77、総IQ76であった。

退院後の経過 平成10年7月の脳波、MRIでは異常はなかった。8月のWISC-Rでは言語性87、動作性105、総IQ93に回復し、健忘症状も認められなかった。その後も嘔気から始まり、意識消失し全身けいれんへ全般化する複雑

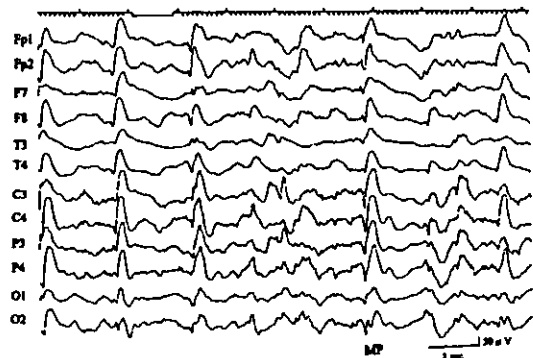


図1 急性期脳波所見
両側中心部を中心に周期性同期性放電を認める。

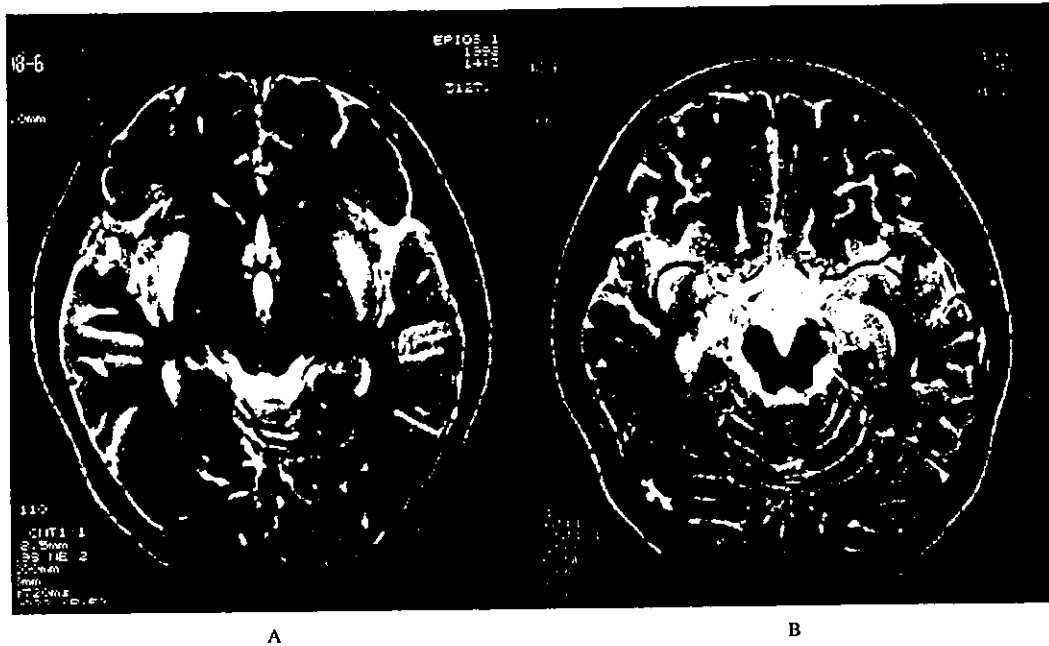


図 2A, B 頭部 MRI 所見 (T₂強調画像)
両側前障, 海馬周囲に高信号域を認める。

部分発作が月に 1~2 回出現している。

II 考 察

楠原ら¹⁾は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎を、一次性脳炎である単純ヘルペス脳炎と、免疫学的機序を介する傍腫瘍性辺縁系脳炎²⁾の両方にオーバーラップする疾患として位置づけたが、感染を契機に発症する自己免疫性脳炎である可能性も示唆している。本症例も先行感染後に発症した二次性脳炎の様相が強く、何らかの免疫学的機序が働いた可能性が高いと思われた。ヘルペス属ウイルスであるヒトヘルペスウイルス 6, 7 型, 水痘帯状疱疹ウイルス, サイトメガロウイルスなどの関与も示唆されているが³⁾, 報告例ではこれらの陽性例はない⁴⁾。日和見感染例でヒトヘルペスウイルス 6 型⁵⁾ (小児例を含む), 水痘帯状疱疹ウイルス⁶⁾ による両側性急性辺縁系脳炎, また片側性ではあるがインフルエンザ B 型⁷⁾ による急性辺縁系脳炎は報告されているが, 非ヘルペス性辺縁系脳炎との異同についてはさらに検討が必要である。本症例でも単純ヘルペスウイルスは陰性で髄液ウイルス分離も陰性であったが, それ以上の検索は行っておらず, 原因ウイルスの検索が不十分であったのは反省すべき点であった。

脳波所見に関しては, 楠原ら¹⁾は 4 例中 2 例で周期性同期性放電, 1 例で周期性片側性てんかん様放電が認められたと報告した。本症例で認められた周期性異常放電は, 疾患特異性はあまりないが, 大脳辺縁系の障害を示唆する有用な所見であると思われた。また, 本症例でみられた Klüver-Bucy 症候群は, 単純ヘルペス脳炎での報告が多いが, 成川ら⁸⁾の非ヘルペス性辺縁系脳炎症例でも報告され

ており, 辺縁系脳炎の特徴的な症状の一つであると思われた。

海馬・扁桃体の病変は, 辺縁系脳炎を疑って MRI 海馬検索スライスで撮影しないと捉えにくいこともある。しかし本症例で認められた両側島と被殻の間にある前障周囲の高信号域は, 通常のスライスであっても捉えやすく, 本疾患の診断に有用な所見であると思われた。実際, 楠原ら¹⁾の 4 例中 3 症例でも両側前障病変が認められ, 両側性ヘルペス脳炎においても同様⁹⁾の所見が報告されている。

傍腫瘍性辺縁系脳炎²⁾は, 悪性腫瘍患者が神経細胞に対する自己抗体 (Hu 抗体, Yo 抗体など) により亜急性の痴呆症状をきたす辺縁系脳炎であるが, 小児例は極めて稀である。本例では抗体は測定していないが, 悪性腫瘍を示唆する所見はなく否定的であると思われた。また類似する疾患として Bienら¹⁰⁾は, 悪性腫瘍, ウイルスの関与の証明できない非傍腫瘍性辺縁系脳炎を報告しているが, 経過が亜急性である点が異なると思われた。

インフルエンザ脳症のけいれん重積型の一部¹¹⁾や, けいれんが頻発する急性脳炎および, 精神症状を主徴とする急性脳炎・脳症の一部には, 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の概念に一致するものもあると思われ, 小児例も稀ならず存在するのではないかと思われた。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は 20~30 歳代に好発する理由は不明であるが, 小児期発症例に特徴的な病態があるのかは今後の検討が必要である。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 綾部光芳, 日野英忠. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経* 1994;34:1083-8.
- 2) 庄司紘史, 東 公一, 西坂慎也, 若杉京子. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本 明, 編. *Annual Review 神経* 2002. 東京: 中外医学社, 2002:119-23.
- 3) 成川孝一, 長谷川隆文, 武田 篤, 志賀裕正, 糸山泰人. 難治性の情動障害に対しセロトニン系賦活剤が有効であった非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例. *臨床神経* 2001;41:805-8.
- 4) Corsellis JAN, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 1968;91:481-91.
- 5) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol* 2001;50:612-9.
- 6) Tattevin P, Schoetgen F, De Broucker T, Dautheville S, Wolff M. Varicella-zoster viral limbic encephalitis in an immunocompromised patient. *Scand J Infect Dis* 2001;33:786-8.
- 7) Kurita A, Furushima H, Yamada H, Inoue K. Periodic lateralized epileptiform discharges in influenza B-associated encephalopathy. *Intern Med* 2001;40:813-6.
- 8) Kimura S, Nezu A, Osaka H, Saito K. Symmetrical external capsule lesions in a patient with herpes simplex encephalitis. *Neuropediatrics* 1994;25:162-4.
- 9) Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000;55:1823-8.
- 10) 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.

連絡先 〒 950-8739 新潟市紫竹山 2-6-1
 新潟市民病院小児科 (吉川秀人)
 E-mail: hideto@hosp.niigata.niigata.jp
 (受付日: 2003. 2. 3, 受理日: 2003. 3. 19)

高度脱水による脳静脈洞血栓症の2例

目で見ると
小児科

新潟市民病院 小児科

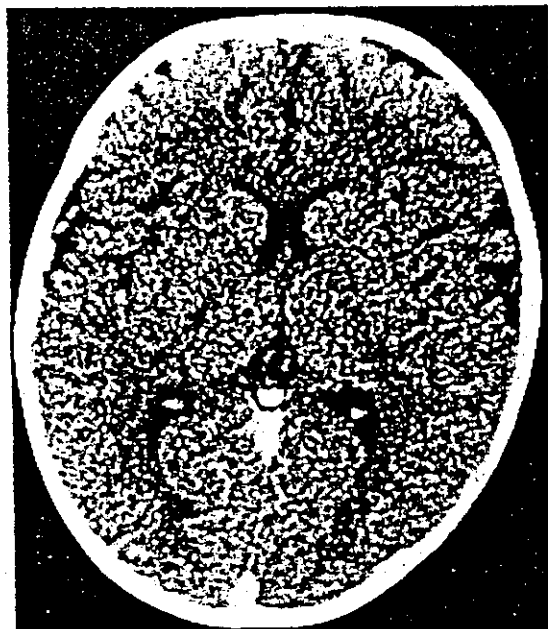


写真1 頭部 CT 像 (症例1)

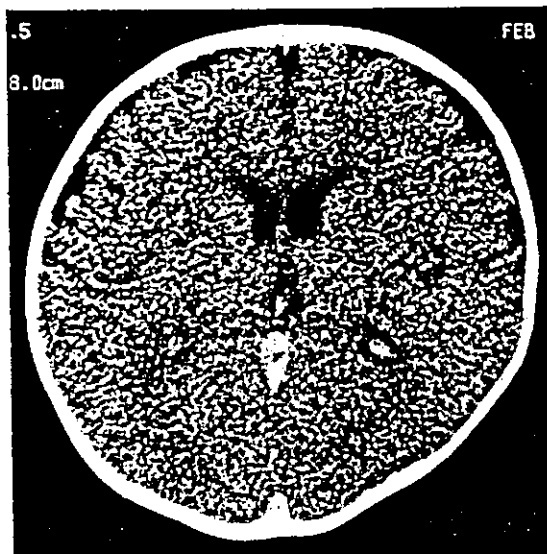


写真2 頭部 CT 像 (症例2)

(小児科 44 卷 12 号 11 月号別表)

— 1865 —

症例解説

高度脱水による脳静脈洞血栓症の2例

阿部 裕樹¹⁾ 岩淵 晴子¹⁾
吉川 秀人¹⁾ 阿部 時也¹⁾

はじめに

脳静脈洞血栓症は敗血症、凝固異常、脱水などに合併することが知られている¹⁾。今回われわれは急性胃腸炎による脱水性のショックで死亡したと考えられる2症例を経験したが、頭部CTにて血栓症を認めたので報告する。

I. 症 例

〔症例 1〕 1歳9カ月、男児

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴・経過：平成15年2月24日昼ごろから嘔吐、水様性の下痢が出現し近医小児科にて整腸剤、止痢剤の処方を受ける。帰宅後より発熱もみられた。翌25日には同医にて輸液を受け、比較的元気な状態で帰宅した。しかし帰宅後も下痢、嘔吐が頻回で26日0時ごろには眼窩がくぼみ、四肢冷感が強いことに気付かれていた。朝は体温38°Cで、嘔吐はなかったが下痢は続いていた。12時半ごろに昏睡状態となり、家人が呼吸停止を確認し、当院救急外来に搬送された。受診時、心肺停止状態で眼窩は著しく陥没しており、眼球、口腔粘膜は乾燥していた。気管内挿管しボスミンの気管内注入を行ったが反応はなかった。死斑が出現し始めており、死亡を確認した。

検査所見：Na 163 mEq/l, K 13.0 mEq/l, Cl 118 mEq/l, BUN 53.2 mg/dl, Cre 2.8 mg/dl と著明な脱水を示す所見であった。しかし到着時には心肺停止後約40分が経過しており、死後変化による影響があると考えられる。CRPは9.28 mg/dl と高値であった。胸腹部CTでは異常所見なし。便のロタウイルス抗原は陰性。培養では有意な菌は検出されなかった。頭部CTでは脳浮腫は認めなかったが、矢状静脈洞とGalen大静脈に高吸収域を認めた(写真1)。病理解剖では胸腹部臓器に異常は認めず、頭部では矢状静脈洞内に血栓を認めた。

〔症例 2〕 6カ月、男児

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴・経過：平成15年2月24日朝から嘔吐、下痢が出現。近医小児科にて整腸剤の処方を受ける。この際便のロタウイルス抗原が陽性であった。翌25日も下痢が頻回で次第に眼窩が陥没し始めた。26日には下痢は減少したが、活気がなく哺乳量も極端に低下した。嘔吐も1回みられたが、医療機関は受診しなかった。27日午前5時ごろ、息児が心肺停止状態となっていることに気づき、当院へ搬送された。眼窩が著しく陥没しており、高度の脱水と考えられた。すでに死後硬直が始まっており、死亡を確認した。

検査所見：血液検査は未施行。頭部CTにて矢状静脈洞とGalen大静脈に高吸収域を認めた。脳浮腫はなかった(写真2)。病理解剖は未施行。

おわりに

これらの2例では凝固系の異常の有無や、正確な生化学検査所見は得られなかったが、経過より脱水が脳静脈洞血栓症の原因となった可能性が高いと考えられる。

通常、脱水による静脈洞血栓症は新生児に多いとされている¹²⁾。症状はけいれんなどの重篤なものから、哺乳不良など比較的軽微なものまでさまざまである¹⁾。今回の2症例では脳浮腫はなく、血栓が直接死因となったとは考えにくい。高度の脱水を呈するとくに新生児期から乳児期の症例では本症の可能性を念頭に置く必要があることを示す症例と考え報告した。

文 献

- 1) Carvalho KS et al: Cerebral venous thrombosis in children. J Child Neurol 16: 574-580, 2001
- 2) Gebara BM, Everett KO: Dural sinus thrombosis complicating hypernatremic dehydration in a breastfed neonate. Clin Pediatr 40: 45-48, 2001

1) Yuki ABE et al. 新潟市民病院小児科

〔連絡先〕 ☎ 950-8739 新潟県新潟市紫竹山2-6-1 新潟市民病院小児科

理解して実践する 感染症診療・投薬ガイド

第Ⅱ部 疾患各論

Ⅲ. 4類感染症(定点把握)

21. 急性脳炎(日本脳炎を除く)

Acute encephalitis

吉川 秀人
YOSHIKAWA Hideto

新潟市民病院小児科 副部長

I. 疾患概略

急性脳炎は、脳実質の炎症に起因する病態であり、その原因は様々である。急性脳症は脳浮腫を主体とし、病理学的にしか区別はできないが、急激に痙攣や意識障害で発症し、明らかな炎症所見を呈さない病態の総称として用いられることもある。両者とも臨床症状は変わらず、特定のウイルスが特定されているもの以外(ヘルペス、日本脳炎など)は、臨床的に脳炎と診断することは決して容易ではない。感染症状に伴い、意識障害、けいれん、神経症状を呈したものを便宜的に急性脳炎と呼ぶこともある。

急性脳炎の発生頻度は、本邦では1984～1990年にかけて愛知県における多施設疫学研究の報告¹⁾があり、罹病率は1年間10万人あたり0～4歳が6.6、5～15歳が2.0であり、原因としては麻疹、風疹、単純ヘルペス、水痘などが多かった。大阪市立桃山病院での1984～1993年にかけての調査²⁾でも、麻疹、風疹、水痘が多く死亡は7.8%であった。その後も国内においては、大きな変化はないと思われるが、近年のインフルエンザ脳炎・脳症の増加は注目すべきである。

II. 原因、分類

感染性脳炎の病原体としてウイルス、細菌、リケッチア、真菌、寄生虫などが知られているが、小児ではウイルス感染に伴うものが多い。原因ウイルスは表1³⁾に示した。その他、自己免疫機序による脳炎もある。

1. 急性脳炎の分類

1) 急性感染性脳炎(一次性脳炎)

中枢神経内に侵入したウイルス等により直接神経細胞が障害され、脳炎を呈するもの。

2) 二次性脳炎(感染後脳炎、予防接種後脳炎)

ウイルス等による感染後、二次的に自己免疫的機序により発症する。

3) 自己免疫疾患、腫瘍に伴う脳炎

SLEなどに伴う中枢神経症状の一つとして脳炎や脊髄炎が生じる。悪性腫瘍による旁腫瘍性(亜急性)脳炎も知られている。

2. 部位による分類

1) 全汎性脳炎、2) 局所性脳炎(脳幹脳炎、小脳炎、辺縁系脳炎等)、3) 急性散在性脳(脊髄)炎。

浮腫に伴う頭蓋内圧亢進症状やうっ血乳頭も認められる。脳圧亢進によって、脳幹部が圧迫されると、脳神経症状、瞳孔の左右差、呼吸抑制などが進行し、重度になると脳ヘルニアを起こし脳死状態に至ることもある。その他、合併症としてSIADH、尿崩症、DIC、けいれん重積による二次的な脳障害、二次性感染症なども常に念頭におかなければならない。

V. 検査所見

1. 髄液検査

髄液検査は細菌感染症を除外する意味で重要である。しかし頭蓋内圧亢進下では危険であるので、十分な注意が必要である。髄液は軽度のリンパ球優位の細胞増多を示し、糖は正常なことが多い。タンパクは軽度上昇することが多い。一般的に髄液所見は病期と随伴する髄膜炎の程度による。髄液から直接ウイルスが分離できることは稀で、発症数日以内の検体が必要である。しかし、近年は、多くのウイルスでPCR法により髄液中にウイルスゲノムが存在することを証明できるようになった。また、中枢神経系組織での局所の炎症病態の把握に髄液中の各種サイトカインの測定が有用である。脳炎においてTNF- α 、IL-6、IFN- γ 、sTNFR1、neopterin等の上昇が病状の把握に有用である¹³⁾。また脳炎と熱性けいれんの鑑別にも有用である¹⁴⁾。

2. 血液検査

脳組織の破壊が強い場合には、GOT、GPT、LDH、CK、NSE(neuron specific enolase)が高値をとる。また高サイトカイン血症の指標として、これらの値以外にTP低下、血小板減少、Cre上昇なども有用である。ウイルス感染の証明には、2,5-AS、ウイルス分離、PCR法によるウイルスゲノム(DNA、RNA)の証明、ペア血清によるウイルス抗体価のチェックが重要である。PCR法

は、早期診断に非常に有用である。ウイルス抗体価はCF法、HI法、NT法などの測定法があるが、早期診断にはELISA法が有効である。

3. 画像所見

CT画像では、皮髄境界の不鮮明化、脳浮腫の所見が特徴的であるが、病初期には明らかでないことも多い。経験的にMRIより診断的価値がある場合もあり、脳炎の診断にはCTは有用である。MRI所見では、炎症を反映してT2強調画像、FLAIR法で病変部が高信号域として認められる。最近、diffusion法の有用性が報告¹⁵⁾されている。SPECTでは急性期に病変部の血流増加が報告されている。PETでは、炎症部位に一致して、血流が増加し、酸素代謝、糖代謝が低下するuncouplingが生じるのが特徴である。これらの画像所見は病期によって変化する。ヘルペス脳炎では、二次性に白質病変を呈することもある。

4. 脳波

画像で異常が検出できる前に、脳波で異常を検出できる。急性期には、一般的に高振幅徐波だが、最重症例では最初から低振幅波しか出現しない。高振幅徐波自体は予後を反映しないが、それが遷延したり、その後、低振幅化したものは予後不良である。周期性片側性てんかん様放電(PLEDS)などの周期性異常波はヘルペス脳炎に特徴的といわれてきたが、実際には広範な脳障害をきたす種々の疾患で認められる。また、脳幹機能や皮質過敏性の評価には各種大脳誘発反応(ABR、SEP、VEP、blink reflex等)は有用である。

5. 病理所見⁹⁾

脳の肉眼的所見は特異的なものではなく、脳が膨大し血管が充血し、時に小出血を認める程度である。髄膜の細胞性反応も髄膜刺激症状がなくとも一般的にみられる。顕微鏡的所見は次の3病変であり、急性ウイルス性脳炎に共通の所見である。

1) perivascular lymphocytic cuffing

血管周囲腔に単核白血球が多数集積する所見。この単核細胞の浸潤は強く侵されている部位では脳の実質の中にも侵入し、障害された脳細胞の周囲に集ぞくする。浸潤細胞はリンパ球のほかに少数の多核性白血球や形質細胞、マクロファージを伴う。

2) 神経細胞の変化

脳炎の主体である。神経細胞の中でも正常に見えるものから細胞が壊死を起こし融解し、消失するものまで様ざまである。これらの神経細胞の変化に伴って、その周囲に単核細胞が増加し反応性の浸潤細胞の所見が著明になる。

3) グリア細胞の変化

アストロサイトは、細胞体が膨化して時がたてばグリオシスをおこす。オリゴデンドロサイトが侵されれば脱髄が起こる。各種核内封入体が見られるものもある。自己免疫機序が関与しているものでは、白質における血管周囲の脱髄が主な所見である。

VI. 各種脳炎

次に特徴的なウイルス性脳炎の概略を述べる。

1. 単純ヘルペス脳炎

散発性脳炎で一番頻度の高いものは単純ヘルペス脳炎で、2型は新生児、1型は小児から成人にみられる。1型は嗅神経から神経を介して脳に感染するのに対し、2型は血行性に感染する。1型の脳病変は限局しているのに、2型はより広範に障害される。1型は、病理学的に側頭葉、大脳辺縁系が好発部位で壊死傾向が強い。Cowdry A型封入体を認める。アシクロビルによる治療後に二次性のADEM様の白質病変を呈することがあり、再発との鑑別および治療適応を決める際におこななければならない。

2. ヒトヘルペスウイルス6型(HHV6)⁹⁾

突発性発疹症は熱性けいれんの危険因子であり、脳炎も稀ではない。熱性けいれんおよび脳炎を呈した症例の髄液からHHV6がPCR法で高率に検出され、病理所見よりHHV6が脳内血管炎により中枢神経症状を呈していると推測されているが、一次性脳炎なのかどうかは明らかではない。痙攣は持続性、反復的で部分発作を呈することも多い。また他のヘルペスウイルスと同様に持続感染するため、熱性痙攣においてHHV6の再活性化が関与しているという説もある。

3. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎⁶⁾

単純ヘルペスウイルス以外のウイルスが関与し、かつ悪性腫瘍の合併を認めない急性発症の辺縁系脳炎の存在が報告されている。小児においては、頻回の痙攣を伴う脳炎、精神症状を呈する脳炎として診断されることが多い。また、海馬硬化をきたす難治性側頭葉てんかんの原因疾患の一つとしても重要である。

4. ロタウイルスおよび小型球形ウイルス⁷⁾

痙攣を伴う乳幼児下痢症で、脳症を生じた患者の髄液からウイルスRNAがPCR法により検出されることもあるが、それが脳炎を起こしているということとは同義ではなく、病的意義は不明である。また、重篤なhemorrhagic shock and encephalopathy syndromeを来たす症例⁸⁾もあり注意を要する。

5. エンテロウイルス71型

通常self-limitingな疾患であるが、東南アジアにおいて、1997年より手足口病の流行に伴い、髄膜炎、脳炎、ポリオ様麻痺症例が多数発症し、重症例は脳幹脳炎、神経原性の肺水腫を呈し死に至ることもあることが報告⁹⁾された。本邦でも大阪府での報告¹⁰⁾以来、散発的に報告されている。病理学的には脳、脊髄の血管周囲、脳実質内に炎症

細胞浸潤があり、神経細胞内にウイルスが証明され、一次性脳脊髄炎であることが明らかにされた。

6. インフルエンザ脳炎・脳症

脳炎なのか脳症なのか明確に分類できないこともあり、両名併記されることが多い。臨床型も様々であり、塩見らの分類²⁾が有用である。高サイトカイン血症、脳浮腫を伴うタイプは、血管内皮細胞障害によって生じる浮腫が主体であると思われるが、インフルエンザに関連する中枢神経障害は種々のタイプがあり、すべてこの説で説明できるとは思えない¹¹⁾。実際、PCR法で髄液にウイルスが検出できたという報告がある一方、否定する報告もあるが、これらはタイプによる差なのかもしれない。

7. Bickerstaff型脳幹脳炎¹²⁾

脳幹脳炎は通常、致死的なものが多いが、急激な意識障害、脳神経麻痺、小脳失調などの後に徐々に症状が回復する予後良好な脳幹脳炎が存在し、Bickerstaff型脳幹脳炎と呼ばれている。血清抗ガングリオシド抗体陽性例が多く、Guillain-Barre症候群、Fisher症候群に類似した自己免疫的機序が推測されているが、十分に解明されているわけではない。

VII. 予防および治療方針

細菌性であれば適切な抗生物質、真菌性であれば抗真菌薬、ヘルペス脳炎であればアシクロビルであるが、ヘルペス脳炎以外のウイルス性脳炎では有効な抗ウイルス剤は少ない。ワクチンがあるウイルス感染症では、ワクチン接種による予防が重要である。

1. 抗ウイルス剤

単純ヘルペス脳炎には、アシクロビルが第一選択薬であり、早期治療が重要である。ヘルペス脳

炎の疑いのある急性脳炎では、確定診断前であっても早急に開始すべきである。10mg/kg/回を1日3回14日間投与するのが原則であるが、重症例では15mg/kg/回を1日3回使用する。不十分な治療は再発を起こしやすく予後に影響を及ぼす。

次にara-Aが第二選択薬として選ばれる。水痘-帯状疱疹ウイルスにも同様にアシクロビルを使用する。γ-グロブリンの併用も一般的である。サイトメガロウイルス脳炎にはガンシクロビル5mg/kg/回を1日2回、14日間使用する。しかし骨髄抑制などの副作用も強く、ara-Aが使用されることも多い。

HHV6にはガンシクロビルが有効であると言われている。インフルエンザにはオセルタミビル、アマンタジン、ザナミビルの抗インフルエンザ薬が使用できるが、脳炎に対する効果は明らかではない。その他、インターフェロン、リバビリンなどが試みられている。

2. 抗脳浮腫療法

急性期には過剰な輸液はさけ、水分制限は厳重に行う。グリセオールあるいはマンニトールを6～8時間間隔で点滴静注する。副腎皮質ステロイドの効果は確立されたものではないが、デキサメサゾン0.15～0.3mg/kgを6～8時間おきに静注する。高サイトカイン血症を伴う症例ではステロイドパルス療法も試みられている。また重症例ではバルビタールの持続静注により脳代謝の抑制と脳血流の低下により脳保護を行う。しかし、低体温療法との併用は禁忌と言われているので注意を要する。

過換気により炭酸ガス分圧を25～30mmHgに保つことが推奨されているが、過度の過換気は逆効果のこともある。脳炎に対する低体温療法の効果はまだ明らかではないが、急性脳症のように脳浮腫が病変の主体の場合と異なり、炎症が主体である場合、メリットとデメリットを慎重に考えて施行すべきである。

3. 抗痙攣剤

痙攣重積症の治療に準ずる。ジアゼパム、フェニトインで止まらなければ、バルビタールの持続静注が必要となり、人工呼吸管理も同時に必要になる。近年、ミダゾラム持続静注療法の有用性も報告されている。

4. その他の支持療法

重症例では経静脈的栄養管理が必要になる。ビタミンB1欠乏などによる二次的な脳障害には十分気を付けなければならない。その他、微量元素、ビタミンKなどの欠乏もきたしやすい。インフルエンザ脳炎・脳症では、 γ グロブリン大量療法、AT III療法、血漿交換療法なども試みられている

が、他のウイルス性脳炎に対する効果は明らかではない。また、神経学的後遺症例には早期よりリハビリテーションが必要である。退院後も、医療のみでなく地域での福祉制度を利用しながらの療育も必要になる。

VIII. 最近の話題

近年、本邦では小児におけるインフルエンザ脳炎・脳症の流行が注目されており、海外では、ニパウイルス脳炎や西ナイルウイルス脳炎の新興ウイルス性脳炎も注目されているが、本特集の他稿を参照していただきたい。

文 献

- 1) Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, et al: Epidemiology of acute childhood encephalitis. Aichi Prefecture. Japan. 1984-1990. *Brain Dev* 15: 192-197, 1993.
- 2) 塩見正司: ウイルス感染に関連する急性脳炎と急性脳症. 日本小児科学会教育委員会編. 小児神経学の進歩, 第29集, 診断と治療社, 東京, pp2-19, 2000.
- 3) 春原経彦, 里吉啓二郎: 脳炎の分類. *Clinical Neuroscience* 7: 818-821, 1989.
- 4) 平野朝雄: ウイルスによる感染. 神経病理を学ぶ人のために 第2版. 医学書院, 東京 p303-319, 1986.
- 5) Yoshikawa T, Asano Y: Central nervous system complications in human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* 22: 307-314, 2000.
- 6) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英ほか: 日野英忠. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経* 34: 1083-1088, 1994.
- 7) Nishimura S, Ushijima H, Nishimura S, et al: Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsions and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. *Brain Dev* 15: 457-459, 1993.
- 8) 港敏則, 植村幹二郎, 田中一宏ほか: Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome の2症例. *脳と発達* 24: 71-77, 1992.
- 9) Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al: Neurologic complication in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 341: 936-942, 1999.
- 10) 塩見正司: 手足口病の最近の話題. *小児科診療* 41: 366-374, 1999.
- 11) Yoshikawa H, Watanabe T, Yamazaki S, et al: Study of Influenza associated encephalitis/encephalopathy in children during the 1997 to 2001 influenza seasons. *J Child Neurol* 16: 885-890, 2001.
- 12) 小鷹昌明, 結城伸泰: Bickerstaff 型脳幹脳炎の診断と病因. *神経進歩* 43: 114-127, 1999.
- 13) 市山高志, 西河美希, 吉富友美: ウイルス性脳炎・髄膜炎とサイトカイン. *神経進歩* 43: 44-50, 1999.
- 14) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al: Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 50: 407-411, 1998.
- 15) Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, et al: MRI of influenza encephalopathy in children: value of diffusion-weighted imaging. *J Comp Assist Tomogr* 24: 303-307, 2000.

Key Word 急性脳炎 ヘルペス脳炎 インフルエンザ脳炎・脳症 HHV6 脳炎 辺縁系脳炎

Rapid Determination of Total Bromide in Human Serum Using an Energy-Dispersive X-Ray Spectrometer

Hiroko TANAKA,^{*a,b} Mariko NAKAJIMA,^a Manami FUJISAWA,^a Masatoshi KASAMAKI,^{a,b} Yasushi HORI,^a Hideto YOSHIKAWA,^c and Shuji KITAGAWA^b

^a Department of Hospital Pharmacy, Niigata City General Hospital; 2-6-1 Shichikuyama, Niigata 950-8739, Japan;

^b Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences; 5-13-2 Kamishin'eicho, Niigata 950-2081, Japan; and ^c Department of Pediatrics, Niigata City General Hospital; 2-6-1 Shichikuyama, Niigata 950-8739, Japan. Received October 10, 2002; accepted January 10, 2003.

Since the bromide preparations useful in the treatment of intractable infantile epilepsy show a tendency to accumulate in the body, they may cause chronic toxicosis. To prevent this, determination of the bromide ion concentration in the serum is essential. After establishing a simple and rapid technique using energy-dispersive X-ray spectroscopy for the analysis of the serum total bromide level, we applied this technique in a clinically diagnosed epilepsy patient. The standard curve for total bromide showed linearity ($r=0.999$) in the range of 10–2000 $\mu\text{g/ml}$, and the lowest detection limit was 5 $\mu\text{g/ml}$. The mean recovery rate of bromide added to reference serum to yield a concentration of 50 $\mu\text{g/ml}$ was 93.5% ($n=5$, coefficient of variation=9.1%). Analysis took only 20 min. On analysis of the serum of a 10-year-old girl whose treatment was initiated with orally administered potassium bromide 1.0 g/kg, a good correlation was found between the total bromide level obtained with energy-dispersive X-ray spectroscopic analysis and the level of bromide ions determined by ion-exchange HPLC. The determination of serum total bromide by rapid energy-dispersive X-ray spectroscopic analysis is a useful method of monitoring to prevent bromide poisoning.

Key words bromide; energy-dispersive X-ray spectroscopy; epilepsy; serum; chronic toxicosis

After the 1857 report by Locock¹⁾ on the usefulness of bromide as an antiepileptic, it was used as the principal ingredient of many preparations in common use as sedatives and anticonvulsants until 1975. Since 1975, the advents of phenobarbital and phenytoin have led to the almost total disuse of bromide. However, it is known that bromide is useful for the treatment of intractable epilepsy in children, which exhibits resistance to phenobarbital and phenytoin, and the need for it is now being reassessed.^{2–4)} When bromide is administered to humans, it is readily absorbed from the digestive tract, free bromide ions are quickly distributed through the tissues other than the brain, and in various membrane transport systems, particularly in the nervous system, exhibit an inhibitory action on membrane transport. Thus by inhibiting neurotransmission they are able to exhibit a sedative effect.^{4–6)} The sedative action of bromide is correlated with the serum concentration of bromide ions. The range of dosages for treatment is from 500 to 1000 $\mu\text{g/ml}$, while 1500 $\mu\text{g/ml}$ causes poisoning.^{7,8)}

Bromide is mainly excreted via the kidneys, but 24–36 h after administration only 1/10–1/4 of the amount absorbed is excreted in the urine, and the half-life of serum bromide ion is as long as 12 d.⁹⁾ For this reason, when bromide is administered over the long term, it accumulates in the body and can easily induce chronic poisoning, causing various symptoms that originate in the central nervous system such as lethargy and dermatological symptoms. It is known that the bromide ion concentration in the body is affected by the amount of chloride ion uptake.^{10–13)} Thus the blood concentration of bromide ions is difficult to predict from the dose administered. Therefore appropriate treatment requires monitoring the level of bromide ions in the serum.

With energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDX), it is generally possible to perform quick qualitative and quantitative analysis of elements with a simple pretreatment proce-

dures and it is suitable for analysis using biological samples.^{14–16)} EDX has been employed by Ruan *et al.*¹⁷⁾ to determine the permeability of the blood-brain barrier to lead in rats; by Nasstrom *et al.*¹⁸⁾ to ascertain changes in the calcium and phosphorus content of dentin after treatment with mineral corticoid in rats; and by Kodaka *et al.*¹⁹⁾ to measure the calcium and phosphorus levels in calcified tissues after NaOCl treatment in cattle and horses.

In the present study, we examined the conditions for the determination of serum total bromide levels using EDX. In addition, we studied the correlation between the serum total bromide concentration and the bromide ion concentration in patients treated with potassium bromide and investigated whether serum total bromide measurements using EDX could be used for monitoring the toxicodynamics of bromide.

MATERIALS AND METHODS

Reagents and Materials The bromide ion, chloride ion, fluoride ion, nitrate ion, nitrite ion, phosphate ion, and sulfate ion standard solutions were purchased from Wako Pure Chemical Industries (Tokyo, Japan). The serum used for recovery tests was standard human serum (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, U.S.A.). Other solvents used were of HPLC grade and special reagent grade.

Pretreatment of Samples A 100- μl sample of serum separated by centrifugation from a specimen of whole blood was dripped onto ST-30 filter paper (Shimadzu, Kyoto, Japan) that had a paraffin circle, and drying was carried out in a drier set at 40 °C.

Equipment Conditions An energy-dispersive X-ray spectroscope (Rayny EDX-700, Shimadzu) was used. The samples dried on filter paper were affixed to a sample plate with cellophane tape, and analysis was performed in a vacuum. In qualitative analysis, confirmation of characteristic X-

* To whom correspondence should be addressed. e-mail: hiro-ta.03@c7.mnx.ne.jp

rays was performed using the $K\alpha$ line of bromide. The quantitative analysis of total bromide was carried out using an eight-plot standard curve of 10, 50, 100, 200, 400, 800, 1600, and 2000 $\mu\text{g/ml}$.

Recovery Experiment To 1 ml of serum, 10 μl of a standard solution of bromide ions was added and the necessary adjustments were made to obtain final concentrations of 50, 100, 500, 1000, and 2000 $\mu\text{g/ml}$ of total bromide. Since a preliminary experiment had shown that human serum contained a minute amount of bromide, the measured quantity of total bromide in blank serum (without added bromide) was subtracted from each of the measured quantities of total bromide in samples with added standard bromide solutions ($n=5$ in each), and the recovery rate was expressed as the percentage of the measured quantities of bromide in aqueous solution containing bromide ions to each corresponding concentration.

Bromide Ion Determination with HPLC Using the serum of an actual patient, we attempted to ascertain the relationship between the amount of total bromide measured by EDX and that of bromide ion measured by ion-exchange chromatography.

Pretreatment of Serum To 150 μl of serum obtained by centrifugation from whole blood, distilled water was added up to a volume of 1.5 ml, and the mixture was introduced into an ultra filtration cartridge (Centrisart 1, Sartorius GmbH, Göttingen, Germany) to remove substances with molecular weights of 10000 or greater and centrifuged at 3000 rpm for 5 min. Then HPLC was performed on 50 μl of the resulting filtrate.

Conditions for HPLC A mobile phase of *p*-hydroxybenzoic acid 8 mM, Bis-Tris 3.2 mM, and 50 mM boric acid was introduced into the HPLC apparatus (SCL-10A VP; Shimadzu) at a rate regulated at 1.2 ml/min, and the sample was separated on an anion-exchange column (Shim-pack, IC-A3, 4.6 mm \times 150 mm, Shimadzu) to which was attached a guard column (Shim-pack, IC-GA3, 4.6 mm \times 10 mm, Shimadzu), all in an incubator at 40°C. An electrical conductivity detector (SPD-M10A VP; Shimadzu) was used for bromide ion detection. The amount was then determined using analytical software (Class VP; Shimadzu) by the absolute calibration method.

Case History The patient was a 10-year-old girl with allergies to phenobarbital and phenytoin who had symptomatic localization-related epilepsy. Administration of potassium bromide 1.0 g/d, which excites no allergic reaction, was initiated. During the first 132 d, the serum total bromide level was determined on seven occasions, and the results were used for regulating the dose. The bromide ion concentrations in the serum samples drawn seven times were measured using ion-exchange chromatography, and the relationship with the serum total bromide concentration was examined.

After explaining to the mother of the patient that blood sampling was necessary for both treatment and research, she gave consent.

RESULTS

Total Bromide Determination Using EDX For the standard curve for bromide prepared using EDX, a regression line of $Y=0.0012X-0.0007$ was obtained between the

measured intensity (cps/UA) and concentration ($\mu\text{g/ml}$) of total bromide concentrations from 10 to 2000 $\mu\text{g/ml}$, and the correlation coefficient was $r=0.999$. In addition, within this range of concentrations, it was possible to confirm characteristic X-rays using KLM markers. When the signal-to-noise ratio was taken as 5, the detection limit was 5.0 $\mu\text{g/ml}$. The EDX spectra of 100 $\mu\text{g/ml}$ of standard solution of bromide ions and standard serum containing added bromide to yield a total bromide concentration of 100 $\mu\text{g/ml}$ are shown in Fig. 1. The $K\alpha$ and $L\alpha$ lines of bromide appear at specific positions and intensities of energy shown by the markers.

The recovery rates of total bromide added to standard serum are presented in Table 1. The recovery rates of 50, 100, 500, 1000, and 2000 $\mu\text{g/ml}$ were good at between 93.5 and 101.3% and there was little scattering, with a coefficient of variation of 9.1% or less. The maximum time taken to

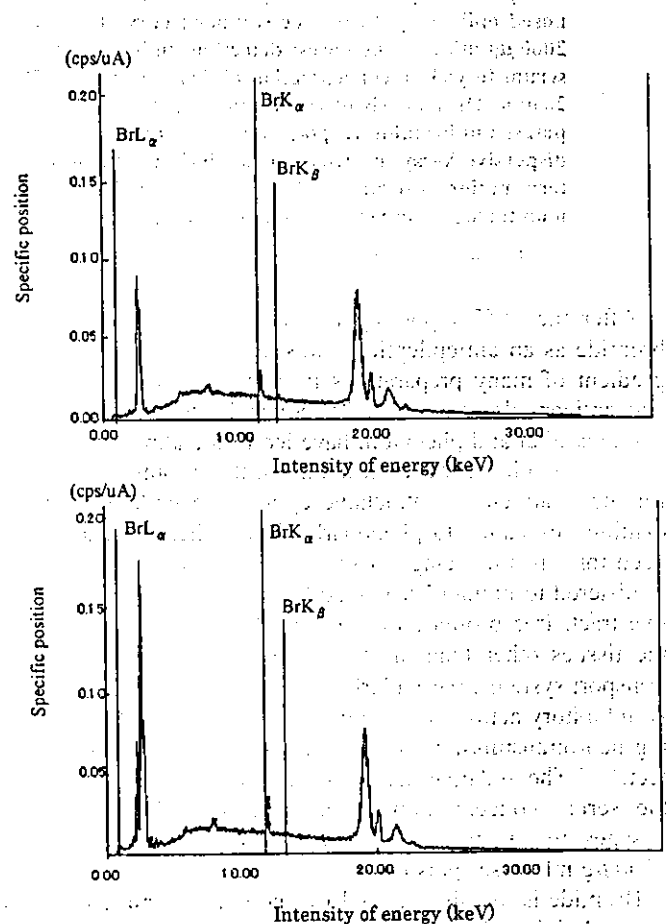


Fig. 1. EDX Spectra of Standard 100 $\mu\text{g/ml}$ Solution of Bromide Ions (Upper Panel) and Standard Serum with Bromide Added to Yield a Total Bromide Concentration of 100 $\mu\text{g/ml}$ (Lower Panel)

Table 1. Recovery Rates of Total Bromide from Serum

Added ^{a)}	Recovery (%) ^{b)}	C.V. (%)
2000	101.3	3.1
1000	98.9	3.6
500	99.1	4.4
100	96.2	5.3
50	93.5	9.1

C.V., coefficient of variation. a) Amounts are expressed as $\mu\text{g/ml}$ of serum. b) Values are means ($n=5$).