

Table 4 Reports of comparison between midazolam and diazepam for status epilepticus

Author	Year	Effectiveness	Adverse effect
Raines et al. ⁹⁾	1990	DZP i.m. < MDL i.m.	DZP > MDL
Chamberlain et al. ¹⁰⁾	1997	DZP i.v. < MDL i.m.	DZP > MDL
Gilbert et al. ¹¹⁾	1999	DZP i.v. < MDL i.v.	DZP > MDL
Singhi et al. ¹²⁾	2002	DZP i.v. = MDL i.v.	DZP < MDL
Yoshikawa et al.	at present	DZP i.v. < MDL i.v.	DZP > MDL

DZP : diazepam, MDL : midazolam, i.m. : intramuscular, i.v. : intravenous

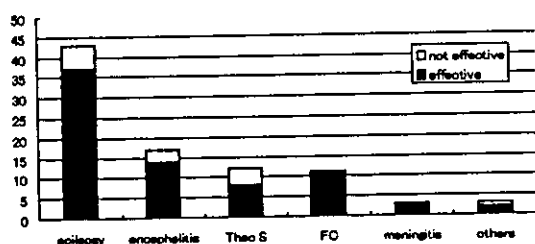


Fig. 3 Results of midazolam infusion for each etiology
Theo S : Theophylline-induced seizure, FC : Febrile convulsion

考 察

以上の結果をまとめると、ミダゾラム静注療法は小児けいれん重積症の84.2%に有効で、ジアゼパムより有効性が高かった。また呼吸抑制などの副作用も少なく安全に施行できた。近年、国内でも小児けいれん重積症に対するミダゾラムの有効性が報告^{6,7)}されているが、その中でも皆川ら⁶⁾、浜野ら⁷⁾の報告は症例数も多く信頼性が高いと思われる。この2報告と本報告を比較してみると (Table 3)、症例数、有効率、使用量などは皆川ら⁶⁾の報告とほぼ一致する数字であった。浜野ら⁷⁾の報告は bolus dose、infusion rate が他2報告より高値であったが、他のデータではほぼ同様の傾向が認められた。これらの国内における報告をみてもミダゾラム静注療法の有効性および安全性は確かなものであると推察される。

一般的に推奨されている本邦でのけいれん重積症の治療法は、第1選択薬ジアゼパム静注、第2選択薬フェニトイン静注、第3選択薬バルビター

ル系薬剤の静注が一般的である。しかし、近年、ミダゾラムを治療プロトコールに加えている施設も少なくない。米国では第1選択薬ロラゼパム、第2選択薬フェノバルビタール静注が主流⁸⁾であるが、日本ではこの2剤ともに使用できないためミダゾラムが使用されているという背景もあると思われる。ミダゾラム¹²⁾は抗不安作用、筋弛緩作用、催眠作用をもつ水溶性ベンゾジアゼピン系薬剤であり、麻酔前投薬、鎮静剤として使用されている。また、その抗けいれん作用も注目され、本邦でも皆川ら⁶⁾の報告以来、小児けいれん重積症に対して広く使用されている。ミダゾラムの利点は、1. 抗けいれん作用はジアゼパムの約2倍と強力であり、脂溶性が高く速やかに脳内へ到達するため即効的である。2. 水溶性であり、持続静注が可能でかつジアゼパム、フェニトインで見られるような血管痛などを伴わない、また筋注も可能である。3. 呼吸・循環抑制がほとんどみられないため、人工呼吸管理、昇圧剤などを使用する必要がなく安全性が高い。4. 半減期が短いため中止後すぐに覚醒し神経学的所見を把握しやすい。このようにミダゾラムを使用することは、呼吸循環抑制を心配せずにけいれん重積症の治療が行える利点があり、またバルビツレート療法に至る症例を減少させることもできる³⁾。バルビタール系薬剤の大量投与は、強力な抗けいれん作用を有するが、呼吸抑制、血圧低下、感染症の誘発、免疫能低下、肺浮腫、イレウス、過敏症状などの副作用があり、副作用により全身状態が悪化することもある。ミダゾラムがバルビタール療法を必要とする症例を減少させることは、バルビタール療法による副作

用を予防する観点からも意味のあることであると思われる⁹⁾。当院では、ミダゾラムで止まらない場合には速やかにバルビツレート治療などに変更したため、ミダゾラム無効例とした症例でも更に増量した場合、有効であったかどうかは不明である。どこまで増量すべきか、有効性の判断をどの段階とするか等、効果判定に関する基準も今後必要であると思われる。

現在、日本でけいれん重積症に第一選択薬として使用されているジアゼパムとミダゾラムとの比較に関しては、あまり十分な検討がされていない (Table 4)。Raines ら⁹⁾はマウスでジアゼパム筋注とミダゾラム筋注を比較し、ミダゾラムのほうが有効でかつ副作用が少ないと報告をした。臨床的な効果としても、今回のわれわれの報告と同様に Chamberlain ら¹⁰⁾、Gilbert ら¹¹⁾も、ミダゾラムのほうがジアゼパムより有効で安全であると報告している。ミダゾラムとジアゼパムの有効性は同じでありミダゾラムのほうに副作用が多いという報告¹²⁾もあるが、ミダゾラムのほうに有効でかつ副作用が少ないという評価が一般的であると考えられる。一般的にジアゼパムの有効率は 80~90% と言われているのに対し、当院では 66.7% であった。これは当院が 3 次救急病院であり重症例が集積したということとジアゼパムを更に増量していたら止まった可能性があることなども考慮しなければならない。本検討では、ミダゾラムはジアゼパムより有効で安全であるという結果が得られたが、このような点も考慮して今後更に前方視的な検討が必要であると思われる。また最近、ミダゾラムの点鼻療法^{13,14)}の効果が注目され、初期治療法として今後、静注以上に汎用される可能性もあり関心を集めている。

以上、ミダゾラム静注療法は小児けいれん重積症に有効であり、また安全に施行できる治療法であると思われる。保険適応の問題さえ解決されれば、第一選択薬としてジアゼパムにも代わりうる薬剤であると思われる。

本研究の一部は、平成 14 年度厚生労働科学研究費効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 (H 14-小児-004) によって行われた。

文 献

- 1) Rivera R, Seignini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus. *Crit Care Med* 1993; 21: 991-994.
- 2) Koul RL, Aithela GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997; 76: 445-448.
- 3) 吉川秀人, 山崎佐和子, 阿部裕樹, 渡辺 徹, 阿部時也. 痙攣を主訴に入院した小児の初期治療法の検討. *新潟市民病院医誌* 2003; 24: 29-33.
- 4) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000; 22: 239-242.
- 5) 皆川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有効性. *脳と発達* 1998; 30: 290-294.
- 6) 皆川公夫, 渡邊年秀. 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する 8 年間の midazolam 静注治療成績の検討. *脳と発達* 2003; 35: 484-490.
- 7) 浜野晋一郎, 田中 学, 望月美佳, 杉山延善, 衛藤義勝. 小児けいれん重積症に対する midazolam 治療の臨床的検討. *脳と発達* 2003; 35: 304-309.
- 8) Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. *Arch Dis Child* 1998; 79: 78-83.
- 9) Raines A, Henderson TR, Swinyard EA, Dretchen KL. Comparison of midazolam and diazepam by the intramuscular route for the control of seizures in a mouse model of status epilepticus. *Epilepsia* 1990; 31: 313-317.
- 10) Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 92-94.
- 11) Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: A meta-analysis. *J Child Neurol* 1999; 14: 602-609.
- 12) Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002; 17: 106-110.
- 13) Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G, Berkovitch. Intranasal midazolam for childhood seizures. *Lancet* 1998; 352: 620.

- 14) Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizer T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children : prospective randomized study. *BMJ* 2000 ; 321 : 83-86.

本論文は平成 14～16 年度において、厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業・小児疾患臨床研究事業）を受け実施した研究成果である。

吉川 秀人*

要 旨

テオフィリン関連けいれんは難治でジアゼパムが無効な症例も多く、人工呼吸器管理を要することも多い。しかし、その治療法について十分な検討がなされているわけではない。動物実験データからはフェノバルビタールの有効性は示唆されているが、ジアゼパムの有効性を支持するデータは少ない。テオフィリン関連けいれんにおいてベンゾジアゼピン系薬剤が効きにくいのは、テオフィリンが間接的ではあるがベンゾジアゼピン系薬剤の antagonist であることが理由の一つであると思われる。テオフィリン関連けいれんに対する初期治療としてベンゾジアゼピン系薬剤が無効であったら、速やかにバルビタール系薬剤に変更すべきであると思われた。

はじめに

テオフィリン関連けいれんは、半身けいれんなどの部分発作を呈することが多く難治で、重積症となりやすい。また、けいれん重積症の第1選択薬であるジアゼパムが効きにくいという特徴¹⁾²⁾をもつが、その治療法については十分な検討がなされているわけではない。将来的に小児けいれん重積症のガイドラインを作成するに際しても、テオフィリン関連けいれんに対する治療法も検討する必要があると思われる。

本稿では、テオフィリン関連けいれんに対する治療法、とくにベンゾジアゼピン系薬剤の治療効果およびテオフィリンとの相互作用について文献的考察を行った。

I. テオフィリン関連けいれんに対する治療効果

テオフィリン関連けいれんの治療に関する検討は少なく、有効な治療法が確立されているわけではない。Gaudreault ら³⁾は、文献報告例 78 例をまとめ、90%以上がジアゼパム単独、ジアゼパムとフェノバルビタールの併用、フェニトインなどの通常の抗けいれん剤ではけいれんは抑制できないと報告した。前垣ら⁴⁾は、テオフィリン関連けいれんは 47 例中 31 例が部分発作で、30 分間以上続いた重積発作が 33 例 (68.8%) であったと報告した。これらの重積例のなかにジアゼパムやフェニトインの静注でも抑制困難だった症例が 17 例 (36.1%) あり、静脈麻酔薬を必要とした症例も 4 例あった。大友

* Hideto YOSHIKAWA 宮城県立こども病院神経科

[連絡先] ☎ 989-3126 宮城県仙台市青葉区落合 4-3-17 宮城県立こども病院神経科

ら⁴⁾は文献報告された42症例を検討し、ジアゼパム有効が13例、無効18例、判定保留9例、フェニトインでは有効1例、無効3例、判定保留2例であったと報告した。佐野ら⁵⁾の報告では、ジアゼパムを使用した6例中3例は無効で3例ともサイアミラールを必要とした。瀬島ら⁶⁾は、けいれん重積を呈した3例で、ジアゼパム静注1回のみでは抑制困難で複数回静注を要し、2例ではサイオペンタール、リドカインを必要とし、3例とも人工呼吸管理を要したと報告した。阿部ら⁷⁾は、テオフィリン関連けいれんは自然停止する割合が低く、ジアゼパムの有効率も低いため薬剤の反復投与を行い、人工呼吸器管理に至った症例が多かったと報告した。またジアゼパムでけいれんを抑制できない場合には速やかにバルビタール系薬剤の使用を考慮すべきだと推奨した。

フェニトイン、リドカインなどに関しては報告も少なく、結果もさまざまであった。またミダゾラムの治療効果に関しては調べた限りでは阿部ら⁷⁾の報告以外にはなく、その有効性も示唆されたが、今後データを収集しさらに検討する必要がある。

II. 動物実験データ

Stoneら⁸⁾はマウスを用いた実験で、フェノバルビタール10 mg/kgが、他の薬剤(10 mg/kg ジアゼパム, 30 mg/kg フェニトイン)より有意にテオフィリンのけいれん閾値を上昇させる作用が強く、けいれん抑制に有効であったと報告した。フェニトインは逆にアミノフィリンけいれん閾値を低下させることがあると報告されている⁹⁾。Yokoyamaら¹⁰⁾はマウスを用いた実験で、テオフィリンのけいれん誘発作用はフェノバルビタールでもっとも抑制され、他の薬剤(フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミド、ジアゼパム、ニトラゼパム)では

抑制されなかったと報告した。また、ピリドキシンの投与がテオフィリンけいれんを抑制し、テオフィリン投与により出現した脳波異常もピリドキシンの投与により正常化したという報告もある。

III. 推奨されている治療法

過去の文献で推奨されているテオフィリン関連けいれんの治療方法は、Gardreaultら¹¹⁾は、まずジアゼパムを5~20 mg使用して無効であれば15 mg/kgのフェノバルビタールを静注し、20分以内に止まらなければサイオペンタール3~5 mg/kgを静注し、2~4 mg/kg/hr持続静注が必要であると述べている。大澤ら¹²⁾は、テオフィリン関連けいれんは、一般にジアゼパム0.5~1.0 mg/kgまで反復すれば抑制可能であるが、不可能な場合にはフェニトインや他の薬剤ではなく、サイアミラール3~5 mg/kgの静注を行うことを勧めている。矢島ら¹³⁾は、サイオペンタールの使用を積極的に勧めている。

従来のけいれん重積症の治療と同様に、第1選択薬としてジアゼパムを勧めているものが多いが、文献報告例からもジアゼパムで止まらなければ、速やかに他剤に変更すべきであると思われる。第2選択薬としては、バルビタール系薬剤を早めに使用したほうが、けいれんによる神経障害やジアゼパム反復投与による呼吸抑制などを減少させることができるのではないかと推察される。ミダゾラムの位置付けに関しては、今後さらに検討が必要である。

IV. テオフィリン関連けいれんの機序

テオフィリンけいれんの発症機序として、①テオフィリンはけいれんの閾値を低下させる、

② テオフィリンはアデノシン受容体への結合を競合的に阻害する¹²⁾ (アデノシンはA1受容体を介して興奮性アミノ酸の放出を抑制し、けいれんを抑制する作用がある。またA2受容体を介し、虚血や低酸素状態において脳血管を拡張して脳血流を増加させ、神経細胞を保護する作用を有する¹³⁾)、④ テオフィリンは5'-ヌクレオチダーゼ活性を阻害し内因性アデノシンの生成を低下させる、⑤ テオフィリンはピリドキサルキナーゼを阻害しリン酸ピリドキシン濃度を低下させる (これはGABAを生成する酵素の補酵素であり、GABAが減少しけいれん閾値が低下する)、⑥ テオフィリンはてんかん性放電の引き金になり、その保持に関与する脳内cyclic GMPを増加させる、⑦ GABA受容体への直接的阻害作用¹⁴⁾、などの機序が推定されているが、②のアデノシンA1受容体阻害作用が主体であると考えられている。

また、テオフィリン投与と非投与で、けいれんの発現率には差はないという報告もあるが、一度起きたけいれんが遷延化することは明らかである。アデノシンA1受容体がけいれん発作の終結に関与している可能性も報告¹²⁾されており、興味深いと思われる。

V. テオフィリンとベンゾジアゼピン系薬剤の相互作用

一方、テオフィリンは、ジアゼパムやミダゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬剤の antagonist であるという側面ももっている。実際、フルマゼニルが使用される以前にはテオフィリン、アミノフィリン、カフェインなどのメチルキサンチンがベンゾジアゼピン系薬剤使用後の覚醒に使用されていた。1981年にStirtが、ジアゼパムで鎮静した患者をアミノフィリン1mg/kgの静注で覚醒させたと報告¹⁵⁾して以来、ジアゼパム以外のフルニトラゼパム、ロラゼパム、ミ

ダゾラム¹⁶⁾などのベンゾジアゼピン系薬剤に対しても同様な作用があることが報告された。投与されたのはアミノフィリンであるが、有効成分はテオフィリンだと推定されている。ミダゾラム例では、2~4mgのミダゾラム静注により麻酔された3例にアミノフィリン1mg/kgを静注し、2分以内に覚醒させたという報告¹⁶⁾がある。

また、ジアゼパム麻酔後アミノフィリンによって脳波所見が改善することも報告されている。ベンゾジアゼピンとテオフィリンの相互関係については、明確にわかっているわけではないが、テオフィリンによるアデノシン受容体への阻害作用が関係していると推定されている¹⁷⁾。ベンゾジアゼピンの鎮静効果は、GABA受容体を介する機序が主体であるが、中枢神経抑制物質であるアデノシンも重要な役割を担っている¹⁷⁾。テオフィリンは、ベンゾジアゼピンによるラット脳皮質ニューロンの抑制に拮抗する作用をもつことが知られている¹⁸⁾。またテオフィリンのアデノシン受容体への競合的阻害作用により、ベンゾジアゼピンによるアデノシン濃度の増加を阻害し、間接的ではあるがベンゾジアゼピンの鎮静作用を阻害し覚醒させるものと考えられている¹⁸⁾。in vitroでは、テオフィリンによる直接的なGABA受容体阻害作用も報告されているが、この結合は弱くベンゾジアゼピンとの競合関係を説明できるものではないと考えられていたが、最近、GABA受容体阻害作用が主体であるという報告¹⁹⁾もされている。テオフィリン関連けいれんにおいても、ベンゾジアゼピンによる治療を行う場合にはこのような相互作用が存在するものと思われる。

おわりに

テオフィリンがベンゾジアゼピンの antagonist であるならば、ベンゾジアゼピンはテオフィリンの antagonist であるといえる。このような機序によりジアゼパムをはじめとするベン

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用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 斉ほか：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** : S426, 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 GABAA 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*

Hideto 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

* 宮城県立子ども病院神経科
(〒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より、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

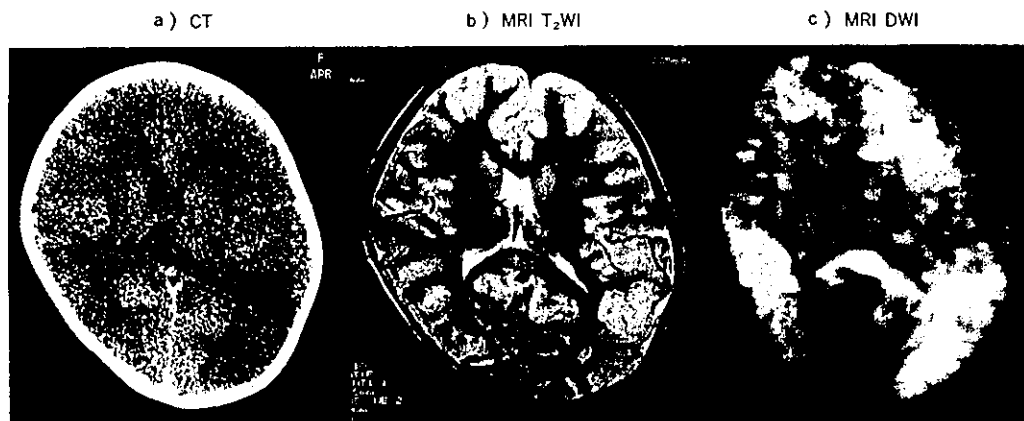


図 1 インフルエンザ脳症患児の急性期脳画像所見

- 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¹⁴⁾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

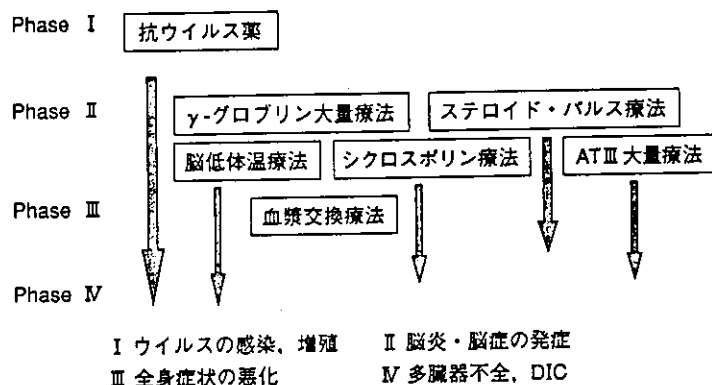


図2 インフルエンザ脳炎・脳症の治療法（試案）（森島¹⁾2003より一部改変）

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) 塩見正司：インフルエンザ脳症。日本臨床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