

表 1

今シーズン大阪で多発したインフルエンザの伴う急死例

番号	発症日	居住地	年齢(歳)	性別	Fluワクチン	抗原診断	解熱剤	抗インフルエンザ薬	服薬回数	服用～死亡(時間)	睡眠時間帯	基礎疾患	解剖
a	12/20	大阪市	3	男	—	A型	—	OTV	1	6	午睡	なし	検死
b	12/27	大阪市	3	男	—	A型	—	OTV	1	3	午睡	なし	解剖
c	12/28	南河内	8	男	—	A型	アセトアミノフェン	ATD ?	2	19	深夜	#1	—
d	1/19	吹田市	1	男	—	A型	—	—	—	—	午睡	喘息	解剖
e	1/28	吹田市	2	男	—	A型	—	OTV	1	6	深夜	なし	—
f	2/3	大阪市	2	男	—	A型	—	OTV	1	7	深夜	なし	解剖

#1: 汎下垂体機能低下症、下垂体茎離断、GH治療  
 ・OTV: リン酸オセルタミビル      ・ATD: 塩酸アマンタジン

表 2

病理所見まとめ

	症例 1	症例 2	症例 3
主要解剖所見	諸臓器うっ血 脳浮腫	諸臓器うっ血 脳浮腫	諸臓器うっ血 脳浮腫 テント切痕ヘルニア
組織所見	細気管支炎像	気管支炎像	気管支炎像
神経所見: HE染色	び慢性小円形細胞増加 血管周囲浮腫	同左	同左
神経所見: GFAP染色	び慢性にastrocyte突起の退縮 星状細胞の変性	大脳白質一部にastrocyte突起の退縮 星状細胞の変性	び慢性にastrocyte突起の退縮 星状細胞の変性

## インフルエンザ脳症の病理学的研究

分担研究者：佐多徹太郎（国立感染症研究所感染病理部）  
研究協力者：長谷川秀樹、佐藤由子（同・感染病理部）

### 研究要旨

インフルエンザ脳症の発症メカニズムを解明するため、インフルエンザウイルスのマウス感染モデルを用い病理学的に検討した。インフルエンザ脳症の発症には脳の血管からのたん白漏出等から血管内皮細胞の脆弱化の関与が示唆されている。放射線照射することにより血管内皮障害を人工的に作成し、インフルエンザウイルス感染時の病態、及び diclofenac 投与時の病態を病理学的に調べた。その結果、上記の3種の処理により臓器内に出血がみられた。インフルエンザウイルス感染のみではこのような現象は見られないことから、血管内皮細胞の障害時にインフルエンザウイルス感染と diclofenac Na により、内皮障害がさらに増悪し血管の破綻をきたしたものと考えられた。

### A. 研究目的

乳幼児がインフルエンザ罹患後に脳症を併発し急速な経過で死亡する例がインフルエンザ脳症とされている。剖検例の検討から病理学的に血管の透過性の亢進によるたん白の漏出と脳浮腫が特徴的な所見である。脳内ではインフルエンザウイルス抗原や核酸が認められておらず、呼吸器に感染したウイルスや生体の応答によるサイトカインストーム等による脳内血管の内皮細胞障害が原因として考えられる。脳症の病理所見としては、肉眼的に浮腫、線状体部の両側性壊死、組織学的には血管周囲の蛋白性漏出とグリア突起の断裂などが指摘されているが必ずしも明瞭ではない。本研究の目的はインフルエンザ脳症の病理学的所見をより明確することで病態を明らかにし、診断や治療に役立てることである。予防治療研

究には動物モデルの作成が望まれる。本年度はマウスを用いたインフルエンザウイルス感染モデルを用い、血管内皮障害を $\gamma$ 線照射により惹起しその病態を病理学的に解析した。

### B. 研究方法

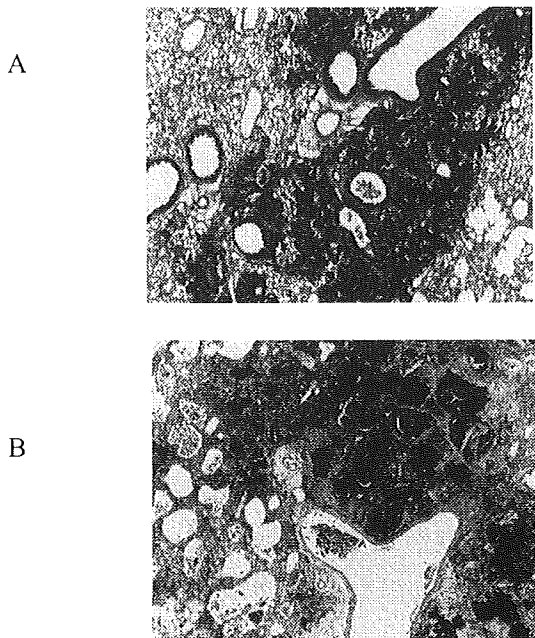
マウスのインフルエンザウイルス感染モデルを用い血管内皮障害時のインフルエンザウイルス感染の病態と消炎鎮痛剤 diclofenac 投与時の病態を病理学的に調べた。BALB/c マウス雌 6 週齢 1 群 5 匹 4 群に 7 Gy のガンマ線照射を行い、1 群にはインフルエンザウイルス A/PR8 を 1,000 pfu 経鼻感染させ、他の 1 群にはインフルエンザウイルス感染に加え感染日から毎日 diclofenac Na を 20  $\mu$ g/day 胃内に投与した。1 群にはインフルエンザウイルス感染

をさせず diclofenac Na のみの投与を行った。感染から1週間又は瀕死の状態になった時点で安楽殺し肺及び脳の組織を採取しホルマリン固定後パラフィン胞埋し薄切後H&E染色を行い病理学的に解析した。

### C. 研究結果

BALB/c マウスに $\gamma$ 線照射後、インフルエンザウイルスを感染させると免疫低下に伴い、通常、上気道に限局する感染が肺への広がりを見せ、感染部位に一致して気管支上皮、肺胞上皮の異型を伴った異常増殖が認められた(図1A)。一方、同条件での感染マウスに感染から毎日 diclofenac Na を20  $\mu$ g づつ経口投与したところ上皮の異常増殖は見られなくなったが、広範にわたり肺胞内出血が見られた(図1B)。

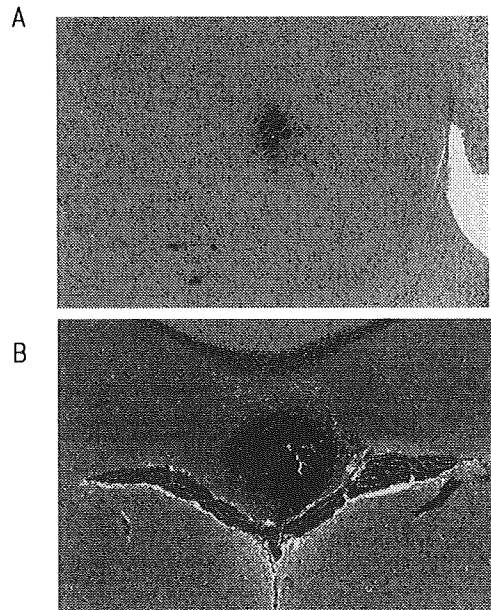
図1



また $\gamma$ 線照射後、インフルエンザウイルス感染及び diclofenac Na 毎日投与群においてウイルス感染から3日目及び4日目に5

匹中3匹の死亡が認められ、それらのマウスでは脳内に多発性の出血が認められた(図2A, B)。これらの脳内出血は $\gamma$ 線照射とインフルエンザウイルス感染群および $\gamma$ 線照射と diclofenac Na 投与群では認められなかった。

図2



### D. 考察

インフルエンザ脳症の発症にはインフルエンザウイルスの呼吸器への感染に関連した脳内の血管内皮細胞の機能不全が深くかかわっていることがヒトの剖検例の解析から示唆されている。今回インフルエンザウイルスの感染モデルマウスを用い放射線照射による血管内皮障害を人工的に作成しインフルエンザウイルス感染による影響とインフルエンザ脳症の増悪因子とされている非ステロイド系の消炎鎮痛剤 diclofenac Na の影響を調べた。放射線照射後のインフルエンザウイルス感染では免疫力低下により通常上気道内に限局するウイルス感染が肺内への広がりが見られた。しかし、肺胞内の出血や脳内出血などは認められなかつ

た。diclofenac Na 投与群においては肺、脳で広範な出血を認めた。これらは放射線照射と diclofenac Na 投与のみでは認められなかった。インフルエンザウイルス感染のみでもこのような現象は見られないことから、血管内皮細胞の障害時にインフルエンザウイルス感染と diclofenac Na により内皮障害が増悪し血管の破綻をきたしたものと考えられる。脳ではウイルス抗原がみとめられず呼吸器に感染したインフルエンザウイルスにより引き起こされる現象であり、またさらに diclofenac Na による増悪が認められることなどから、インフルエンザ脳症においても同様の因子が関与している可能性がある。今回は放射線照射という極端な血管内皮障害時におけるインフルエンザウイルス感染と関連した脳血管障害が明らかとなったが、今後インフルエンザウイルス感染に伴った増悪因子について解析を進めていきたい。

#### E. 結論

マウスモデルにおいて $\gamma$ 線照射、インフルエンザウイルス感染、diclofenac Na 投与の組み合わせにより重篤な脳血管内皮障害が認められた。

#### F. 健康危険情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Hasegawa H\*, Ichinohe T, Strong P, Watanabe I, Ito S, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T. : Protection against influenza virus infection by intranasal administration of HA

vaccine with chitin microparticles as an adjuvant. *Journal of Medical Virology*, 2005, 75:130-136.

2. Ichinohe T, Watanabe I, Ito S, Fujii H, Moriyama M, Tamura S, Takahashi H, Sawa H, Chiba J, Kurata T, Sata T, and Hasegawa H: Synthetic double-stranded RNA [poly (I:C)] combined with mucosal vaccine protects against influenza virus infection. *Journal of Virology*, 2005, 79: 2910-9.

##### 学会発表

1. 一戸猛志、渡邊泉、伊藤智史、森山雅美、田村慎一、千葉丈、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川 秀樹 合成2本鎖RNA, Poly(I:C) をアジュバントに用いた経鼻インフルエンザワクチンの開発。第52回日本ウイルス学会総会(2004年11月横浜)。
2. 一戸猛志、渡邊泉、伊藤智史、森山雅美、田村慎一、千葉丈、倉田毅、佐多徹太郎、長谷川 秀樹 合成2本鎖RNA, Poly(I:C) をアジュバントとして用いた経鼻インフルエンザワクチンの開発。第8回日本ワクチン学会学術集会(2004年10月札幌)。
3. 長谷川秀樹、一戸猛志、渡邊泉、伊藤智史、千葉丈、田村慎一、倉田毅、佐多徹太郎。天然物由来微粒子の粘膜ワクチンアジュバント

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得(出願)  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## 急性脳症における予後予測因子に関する研究

研究分担者 細矢光亮 福島県立医科大学・講師

### 研究要旨

急性脳症の発症初期の血液検体において、一般検査としてAST、ALT、LDH、Hb、Crを、炎症の指標としてTNF- $\alpha$ 、sTNF-R1、IL-6を、アポトーシスの指標としてチトクロームcを測定し、脳症の予後を予測する能力を比較検討した。その結果、「死亡と後遺症」の予後予測因子としては、チトクロームc、sTNF-R1、AST、IL-6、TNF- $\alpha$ が、「死亡」の予後予測因子としては、Hb、Crが優れていた。

### A. 研究目的

インフルエンザ脳症と同様の病態が、他の感染症あるいは原因不明の感染症に伴い発症する。このような急性脳症において、一般的な治療に加え特殊な治療を選択するか否か、あるいは選択した治療法に効果があったかどうかを判定するためには、病初期に予後を予測することが不可欠である。これまで、一般的な検査の中では、肝機能、腎機能、血液造血機能、凝固機能などが予後予測因子として挙げられている。また、インフルエンザ脳症の初期において、血液・髄液中のサイトカイン、血液中チトクロームcの濃度が高値を示すことが示されている。そこで、これらの指標が病初期に急性脳症の予後を予測できるか否かを検討した。

### B. 研究方法

1. 急性脳症と診断した29例より、神経症状の発症時（発症日）、および神経症状の増悪期（発症翌日）に血液を採取した。11例

が死亡、6例が後遺症を残し、12例が軽快した。原因となった感染症は、インフルエンザウイルスが13例、ヒトヘルペスウイルス6型が2例、ロタウイルスが1例、エンテロウイルスが1例で、原因不明が12例であった。

2. 血液一般検査では、ほとんどの施設で緊急検査が可能な、AST、ALT、LDH、Hb、Crを指標として選択した。炎症の指標として、血清中TNF- $\alpha$ 、sTNF-R1、IL-6を市販のELISAキットを用いて測定した。アポトーシスの指標として、血清中チトクロームc濃度を、エーザイ株式会社診断薬開発部において、ECLIA法により測定した。

### C. 研究結果

1. 発症日と発症翌日の検査値の比較（図1）

AST、ALT、LDHは、発症日よりも神経症状が進行した発症翌日に高値を示した。死亡例と後遺症例で、上昇が顕著であった。Cr、Hb、チトクロームc、TNF- $\alpha$ 、sTNF-R1、

IL-6 値の発症日と発症翌日の比較では、一定の傾向は無かった。死亡例と後遺症例で高値であった。

## 2. 予後予測因子の ROC 解析 (図 2)

「死亡と後遺症」の予後予測因子としては、チトクローム c、s TNF-R1、AST、IL-6、TNF- $\alpha$  が優れていた。特に、チトクローム c の正診率が高かった。「死亡」の予後予測因子としては、Hb、Cr、s TNF-R1 が優れていた。

## 3. 感度、特異度

病初期に血清中チトクローム c (>45 ng/ml)、s TNF-R1 (>2000 ng/ml)、AST (>58 IU/dl)、IL-6 (>60 ng/ml)、TNF- $\alpha$  (>15 ng/ml) の高値が「死亡と後遺症」を予測する感度は、それぞれ 93%、79%、82%、77%、60%であった。また、特異度は、それぞれ 100%、89%、83%、100%、100%であった。

## D. 考察

急性脳症の死亡例と後遺症例では、発症時に炎症のマーカーである TNF- $\alpha$ 、s TNF-R1、IL-6 とアポトーシスのマーカーであるチトクローム c が血液中において高値を示した。これは、急性脳症の重症化に、血管内の炎症とアポトーシスが関与することを示唆する。急性脳症の死亡例では、病初期に Hb と Cr が高値を示した。これは、血管透過性の亢進により大量の血漿が血管外に漏出したために、血液の濃縮と腎血流量の低下を来たしたためと考えられる。AST、ALT、LDH 値は、発症翌日に上昇した。これは、全身臓器の血行障害後の多臓器障害の結果を示していると思われる。

## E. 結論

急性脳症の重症化の予測因子として、アポトーシスのマーカーであるチトクローム c と、炎症のマーカーである s TNF-R1、IL-6 が優れていた。これらの指標をベッドサイドで簡便に測定できるようにする必要がある。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

1) Laboratory characteristics of acute encephalopathy with multiple organ dysfunctions

Hiroyuki Morita, Mitsuaki Hosoya, Asako Kato, Yukihiro Kawasaki, Hitoshi Suzuki.

Brain & Development, (印刷中)

2) Cytochrome c and tumor necrosis factor- $\alpha$  values in serum and CSF of patients with influenza-associated encephalopathy

Mitsuaki Hosoya, Hiroyuki Nuno, Muneo Aoyama, Yukihiro Kawasaki, Hitoshi Suzuki.

Pediatric Infectious Disease Journal, (印刷中)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

図1 発症日と発症翌日の予後予測因子の変化

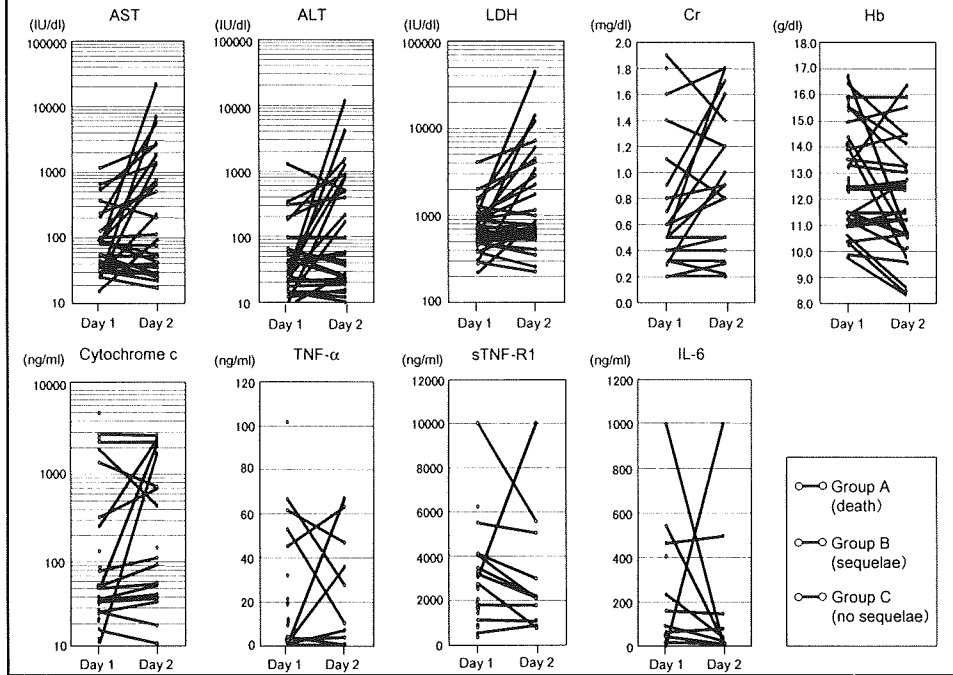
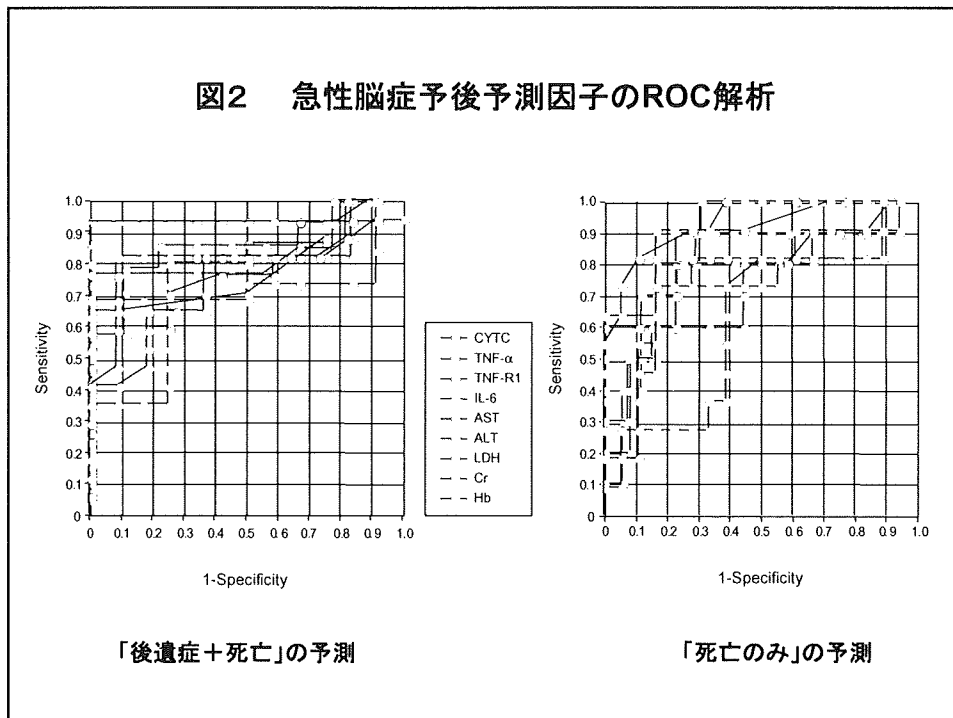


図2 急性脳症予後予測因子のROC解析



## 迅速診断導入後のインフルエンザ入院例に関する検討

研究協力者 前田明彦 高知大学医学部小児思春期医学 助手

### 研究要旨

一次から三次救急を行う施設において、迅速診断キットでインフルエンザと診断された入院患者の入院理由を後方視的に検討した。1999年以降の6年3カ月間の入院のべ患者数は、合計2,738例で、うちインフルエンザの診断で入院した者は66例(2.4%)であった。けいれん、意識障害、譫妄・異常行動を認めた小児が入院例の1/3を占めていた。そのうち14%に相当する3例が脳症と診断されたが、後遺症を遺した者や死亡例は認められなかった。今回の検討では、異常行動のみで脳症と診断された者はなく、脳症例の3例ともに複数回の痙攣を伴っていた。インフルエンザに伴って、敗血症、もやもや病と診断された者があり、同時に他の疾患が隠れている可能性についても考慮する必要がある。

### A. 研究目的

1998/99シーズンからインフルエンザウイルス抗原の迅速診断キットが臨床の場に導入され、ベッドサイドでの簡便かつ正確な診断が可能となった。この期間に当研究班研究活動の成果により、脳症の存在が広く認知されるようになった。

迅速診断導入後の6年間の高知大学医学部付属病院小児科に入院したインフルエンザの患者について、主として入院理由の年次推移について調査し、その現状について解析検討を行ったので報告する。当該施設は、小児科病棟が35床で、三次救急医療という大学病院本来の機能を果たす一方で、1999年4月から高知市の救急輪番体制を分担しており、月に8～10日の頻度で、一次および二次救急医療も行っている。従って、高知市を中心とする地域のインフルエ

ンザ診療の一次から三次救急を含めた多様な重症度の小児患者の現状を正確に反映していると推測される。

### B. 研究方法

高知大学医学部小児科に迅速診断キットを用いてインフルエンザと診断され入院治療を必要とした患者について診療記録から情報を収集した。入院患者の性別、年齢、入院理由、基礎疾患、痙攣や譫妄、異常行動の有無、予防接種歴、治療内容について検討した。なお、当科では、院内感染予防のために、流行時には入院に先立って、発熱があり感染のフォーカスが不明瞭な患者全員に対して鼻咽腔インフルエンザ抗原の検索を行っている。



### C. 研究結果

当科における1999年以降の6年3カ月間の入院のべ患者数は、合計2,738例で、うちインフルエンザの診断で入院した者は66例(2.4%)であった(表1)。

年齢は0歳から23歳までで0歳が14例で最多であり、次いで1歳10例、2歳、3歳それぞれ7例の順であった(表2)。性別は、男40例、女26例であった。

当科では、数時間の経過観察目的のいわゆる1泊点滴入院は実施しておらず、そのような場合は外来扱いで診療を行っている。入院日数は2~3日間、平均8.6日間で中央値は7日間であった。

入院の理由は(表3)、けいれんが最多で20例、熱譫妄・異常行動が6例、意識障害が8例で、これらの患者では脳症を念頭に厳重に観察することが入院の主たる目的の1つであった。

最終的に脳症と診断された者は3例で、1歳、2歳、4歳の男児であった。全例迅速診断キットでA型インフルエンザと診断され、1例でAH3N2ウイルスが鼻咽腔から分離された。1歳児例のみが2回ワクチン接種歴が確認された。経過中に、それぞれ2回、7回、6回と複数回の痙攣発作が認められ、4歳児例を除く2例は痙攣の既往が認められた。4歳児例のみに「ワニが来た」、「何かが飛んでいる」という異常な言動がみられた。意識障害の持続期間はそれぞれ2日間、3日間、7日間で、昏睡に至った者はなく、傾眠程度の軽いものであった。髄液検査で異常を呈した者はなく、全例軽度の脳浮腫の所見がみられたがその他の画像上の変化はみられなかった。いずれの例も血小板減少、トランスアミナーゼ上昇を示

さず、後遺症を残さず、軽症例であった。治療として、抗インフルエンザ薬(オセルタミビルまたはアマンタジン)が3例、メチルプレドニンパルス療法が1例、 $\gamma$ グロブリン大量療法が1例、グリセオール投与が3例に対しておこなわれていた。

基礎疾患が存在するため重症化した、もしくは重症化が予想されたため入院した者は18例(重複あり)であった。基礎疾患は先天性心疾患、気管支喘息がそれぞれ3例、白血病、汎下垂体機能低下症、神経性無食欲症、てんかんがそれぞれ2例、免疫不全症、慢性肝炎、脳性麻痺、筋ジストロフィー症、1型糖尿病、尿崩症、結節性硬化症が1例ずつであった。

インフルエンザの合併症を理由に入院した例が14例で、その内訳は、肺炎、クループがそれぞれ4例、CK上昇(筋炎)、食欲低下・嘔吐に伴う脱水症が各2例、無呼吸、中耳炎例が1例ずつであった。このうち無呼吸を呈し、人工呼吸管理を要した乳児例については、平成15年度の本研究班報告書に記載した。

偶発的に他の疾患が発見されたケースとして、肺炎球菌による敗血症が1例に、もやもや病が1例に認められた。後者は、2歳男児例で、けいれんと6日間持続する意識障害が持続し、インフルエンザ脳症との鑑別が困難であったが、頭部CTで左前頭部のLow density areaが認められ、MRI・MRA検査でモヤモヤ病に合併した脳梗塞と確定診断された。

### D. 考察

インフルエンザ脳症が広く認知されるようになった時期と迅速診断の導入は奇しく

もほぼ同時期であったことがインフルエンザ診療に変容をもたらしたと考えられる。脳症に多大な注意を払いはじめた「迅速診断時代」の小児インフルエンザ診療の実情を明らかにするために、1999年以降を対象に検討を行った。インフルエンザ患者が痙攣を起こして一時救急を訪れる機会は非常に多いが、そのうち、痙攣発作を繰り返す者や痙攣後の意識回復が遅い者、異常行動、譫妄などの意識レベルの変化を疑わせる患者が入院適応となることが多い。これは脳症との鑑別が問題となるからにほかならない。

我々の施設は一次から三次救急を広く受け入れている。迅速診断キットでインフルエンザと診断された入院患者の入院理由を後方視的に検討した結果、けいれん、意識障害、譫妄・異常行動を認めた小児が22例で入院例の1/3を占めていた。そのうち14%に相当する3例が脳症と診断され、幸いにも後遺症を遺した者や死亡例はなかったが、今回行った治療が自然経過を変えたか否かについては今後の検討課題である。今回の検討では、異常行動のみで脳症と診断された者はなく、脳症例の3例ともに痙攣を伴った。

教訓的な事例として、インフルエンザと診断されたが、肺炎球菌による敗血症を合併していた例、インフルエンザ脳症が疑われたが、モヤモヤ病と確定診断された例が認められた。近年、迅速診断により、インフルエンザウイルスの存在を確認することは容易になったが、インフルエンザおよびその脳症に固執した診療は危険であり、インフルエンザが単に Byplayer である可能性も考慮し、十分な鑑別診断を行うという

基本も忘れてはならない。

## E. 結論

インフルエンザ診療において、脳症が広く認知されるようになった影響は極めて大きく、脳症に対する嚴重な経過観察により、早期介入により、予後が改善される可能性が期待される。一方で、迅速診断によってインフルエンザの診断は、簡便に確定できるが、他疾患の存在についても考慮する姿勢も忘れてはならない。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 著書

こどもの感染症ハンドブック第2版（脇口宏 編）、医学書院、2004

前田明彦：感染症の分類と法律．46-50

前田明彦：薬剤耐性菌．55-59

前田明彦：Q熱．224-231

前田明彦：感染性心内膜炎．322-331

#### 論文

前田明彦，山遠 剛，森澤 豊，藤枝幹也，池野史典，小玉 肇，中谷 肇，松浦喜美夫，脇口 宏：急激な経過で軟部組織壊死を呈したA群レンサ球菌感染症の1例．小児感染免疫，16(1)，25-29，2004

石原正行，前田明彦，岡田泰助，藤枝幹也，脇口 宏：臨床的ライ症候群に多臓器不全を伴い、血漿交換と持続的血液濾過透析を同時施行し救命し得た3歳の女児例．日本小児腎不全学会雑誌，24，88-90，2004

采元 純，前田明彦，久川浩章，森澤 豊，

藤枝幹也, 脇口 宏, 安部秀宏, 山下幸一, 森澤 憲, 近井高志: 冬に溺水し、1 時間以上の心停止後に、後遺症なく回復した 2 歳男児例. 高知県小児科医会報, 18, 41-47, 2004

前田明彦, 脇口 宏, 森田英雄: 原発性皮膚ノカルジア症の 1 例. 高知県小児科医会報, 18, 59-63, 2004

森澤 豊, 前田明彦, 久川浩章, 岡田泰助, 藤枝幹也, 林 晶子, 新井淳一, 脇口 宏: Stevens-Johnson 症候群に心不全を合併したマイコプラズマ感染症. 小児科, 45(2), 276-280, 2004

山遠 剛, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏: 膵胆管合流異常の 1 例 腹部エコー検査の診断的価値と膵・肝酵素上昇の意義. 小児科, 45(13), 2369, 2004

Morisawa Y, Maeda A, Sato T, Hisakawa H, Fujieda M, Wakiguchi H.: Primary Cytomegalovirus Infection as a Common Cause of Wheezing in Infants. J Allergy Clin Immunol, 115(2), S175, 2005

前田明彦, 藤枝幹也: Epstein-Barr (EB) ウイルス検査法. Modern Physician, 24(5), 860-861, 2004

前田明彦, 友田隆士, 久川浩章, 石浦嘉人, 脇口 宏: 麻疹生ワクチンの効果持続と接種法. 小児科, 45(9), 1554-1560, 2004.

前田明彦, 久川浩章, 友田隆士, 石浦嘉人,

脇口 宏: 麻疹のセカンダリーワクチンフェーラー. 小児内科, 37(1), 48-53, 2005

前田明彦: 小児の伝染性単核症の血清診断. Herpes Management 7(4):5, 2004

## 2. 学会発表

前田明彦: 分野別シンポジウム 3 これからの感染症を語る Q 熱の多彩な症状. 第 107 回日本小児科学会学術集会, 2004, 4, 岡山

森澤 豊, 前田明彦, 久川浩章, 脇口 宏: 乳児喘息発作への RS ウイルス・サイトメガロウイルスの関与に関する検討. 第 107 回日本小児科学会学術集会, 2004, 4, 岡山

前田明彦, 佐藤哲也, 石浦嘉人, 堂野純孝, 今井章介, 脇口 宏: 初診時に Epstein-Barr virus (EBV) ゲノム陽性・抗体陰性で伝染性単核症 (IM) と診断された 3 例. 第 36 回日本小児感染症学会総会, 2004 年 11 月, 東京

三浦紀子, 前田明彦, 久川浩章, 藤枝幹也, 脇口 宏: 先天性皮膚洞に、嫌気性菌による化膿性髄膜炎を合併した 7 ヶ月児例. 第 36 回日本小児感染症学会総会, 2004 年 11 月, 東京

佐藤哲也, 前田明彦, 尾崎明子, 島崎真弓, 久川浩章, 脇口 宏: 乳児期早期の無菌性髄膜炎の臨床的特徴. 第 36 回日本小児感染症学会総会, 2004 年 11 月, 東京

島崎真弓, 木下真由美, 前田明彦, 久川浩章, 脇口 宏: ビタミン B12 (Vit B12) 摂

取量不足が原因であった巨赤芽球性貧血の乳児例. 第 46 回日本小児血液学会総会、2004 年 11 月、京都

木下真由美, 久川浩章, 尾崎明子, 堂野純孝, 前田明彦, 小林道弘, 足立壮一, 中畑龍俊, 脇口 宏: CD20 陽性細胞の増加がみられた若年性骨髄単球性白血病. 第 46 回日本小児血液学会総会、2004 年 11 月、京都

前田明彦, 石浦嘉人, 堂野純孝, 今井章介, 脇口宏: 急性期に末梢血液中 Epstein-Barr virus (EBV) ゲノム陽性・抗体陰性で伝染性単核症 (IM) と診断された 3 例. 第 52 回日本ウイルス学会学術集会、2004 年 11 月、横浜

采元 純, 久川浩章, 森澤 豊, 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏, 阿部秀宏, 山下幸一, 森澤 憲, 近井高志: 池で溺水し、数分間の心停止後に、後遺症なく回復した 3 歳児例. 第 65 回日本小児科学会高知地方会、2004, 4, 高知

三浦紀子, 前田明彦, 久川浩章, 藤枝幹也, 脇口 宏, 吉本智子, 夫 敬憲, 岡崎敏之, 中川義信: 先天性皮膚洞に化膿性髄膜炎を合併した 1 例. 第 65 回日本小児科学会高知地方会、2004, 4, 高知

島崎真弓, 前田明彦, 久川浩章, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口 宏, 田口博國, 眞鍋哲也, 本淨謹士, 品原久美: ビタミン B12 摂取量不足が原因であった巨赤芽球性貧血の 3 ヶ月児例. 第 65 回日本小児科学会高知地方会、2004, 4, 高知

松岡尚則, 中野琢己, 秋森豊一, 杉本健樹, 小林道也, 荒木京二郎, 木下真由美, 山本雅樹, 森澤 豊, 前田明彦, 久川浩章, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口 宏, 松浦喜美夫, 谷口 寛: 兄弟発症した腸重積症の 1 例. 第 65 回日本小児科学会高知地方会、2004, 4, 高知

前田明彦, 堂野純孝, 佐藤哲也, 石浦嘉人, 今井章介, 脇口 宏: 初診時に Epstein-Barr virus (EBV) のゲノム陽性・抗体陰性で伝染性単核症 (IM) と診断された 3 例. 第 4 回高知県ウイルス感染症研究会、2004, 4, 高知

小野美樹, 石原正行, 前田明彦, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口 宏, 成瀬桂史, 関根孝司, 五十嵐隆: 先天性白内障を伴った特発性尿細管蛋白尿症の兄弟例. 第 39 回日本小児腎臓病学会学術集会、2004, 7, 熊本

松岡尚則, 谷口 寛, 中野琢己, 秋森豊一, 濱田伸一, 杉本健樹, 小林道也, 荒木京二郎, 森澤 豊, 前田明彦, 脇口 宏, 松浦喜美夫: 国産の健康食品による健康障害. 第 66 回日本小児科学会高知地方会、2004, 10, 高知

前田明彦, 菊地広朗, 尾崎明子, 小野美樹, 千々松郁枝, 山遠 剛, 木下真由美, 佐藤哲也, 森澤 豊, 久川浩章, 岡田泰助, 藤枝幹也, 脇口 宏, 濱田昌史, 澤田正一, 竹田泰三: 難治性中耳炎における中耳 CT の有用性について. 第 7 回高知小児感染・免疫・アレルギー研究会、2004, 12, 高知

Dohno S, Maeda A, Ishiura Y, Imai S, Wakiguchi H: The presence of EBV genome in blood and the absence of anti-EBV antibody” is a novel one-point early diagnostic criterion for EBV primary infection. The Eleventh Biennial Conference of the International Association for Research on Epstein-Barr Virus and Associated Diseases, September, 2004, Regensburg(Germany).

Morisawa Y, Maeda A, Sato T, Hisakawa H, Fujieda M, Wakiguchi H.: Primary Cytomegalovirus Infection as a Common Cause of Wheezing in Infants. 61th Annual Meeting of American Academy of Allergy & Immunology. 2005, 3, San Antonio(USA).

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 入院患者数の年次推移

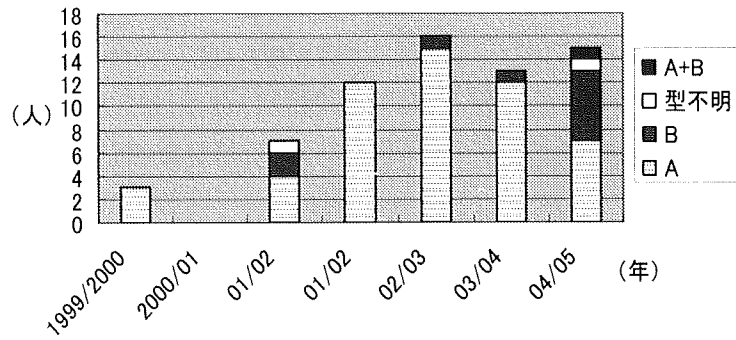


表2. 年齢別入院患者数

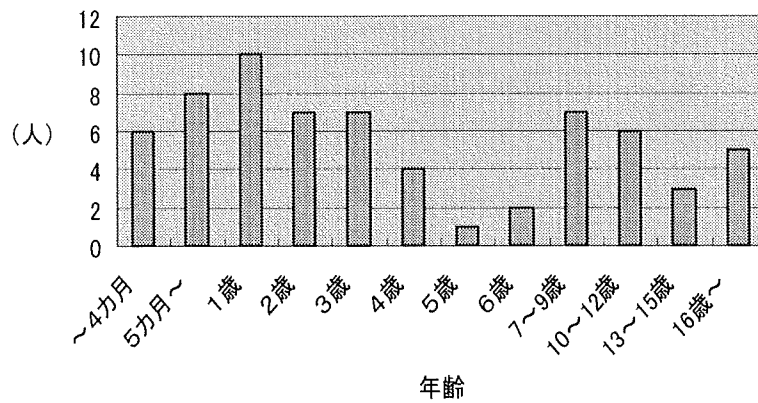


表3. インフルエンザ患者の入院理由

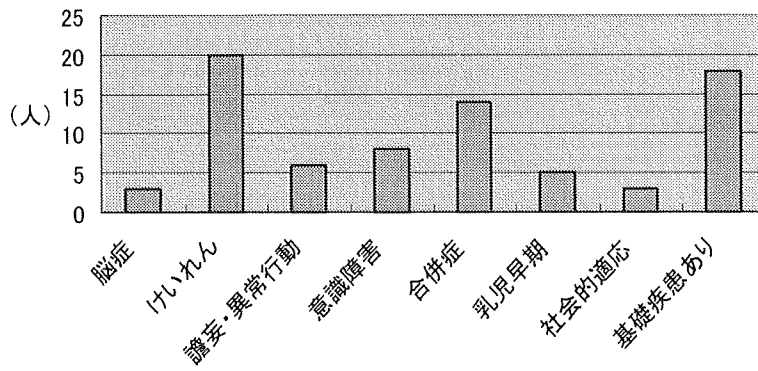
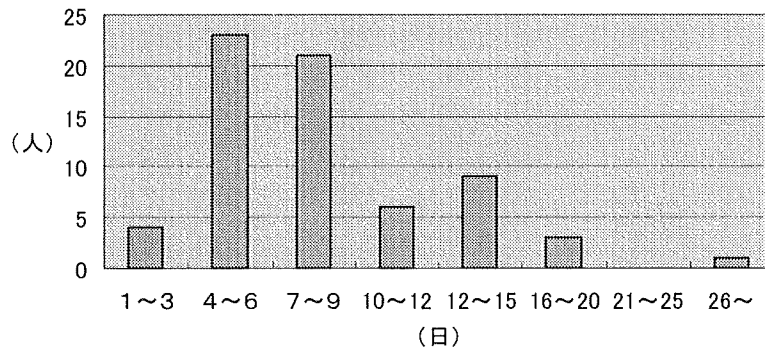


表4

入院日数



## インフルエンザ脳症における頭蓋内圧モニターの経験

分担研究者 塩見正司 大阪市立総合医療センター 小児救急科  
外川正生 大阪市立総合医療センター 小児内科  
澤田好伴 大阪市立総合医療センター 小児内科  
林下浩士 大阪市立総合医療センター 救命救急センター

### 研究要旨

我々はインフルエンザ脳症(IE)の予後不良例の画像所見から、(1)急性壊死性脳症(ANE)、(2)hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome 型(HSES)、(3)急性脳腫脹型(ABS)、(4)けいれん重積型(SE)、の4型に分類するのが適当であると考えている。IEでは多臓器不全で死亡する例もあるが、多くの症例では中枢神経系病変が予後と関連する。当院では一部の症例に頭蓋内圧(ICP)モニターを行い、脳浮腫と脳温の管理を行った。今回はICPモニターが有効と思われたHSES型とABS型の各1例について報告する。HSES型では頭部CTからは予測できない早さで脳浮腫が進行し、ICPは最大59mmHgまで上昇したが、脳低体温療法などによるICPを低下させる治療と、脳灌流圧(CPP)を維持するためのノルエピネフリン投与などで治療し、中等度後遺症を残して救命された。ABS型は来院時から著しい脳腫脹があり、心室性不整脈を伴っていたが、ICPモニターを行い、ICPを管理することで軽度後遺症を残して救命された。著しいICPの高値は脳画像所見からも推定できるが、ICPと脳温を常時把握することは、ICP低下を目的とする治療の必要性の認識と効果判定において極めて有益であると考えられる。

### A. 研究目的：

インフルエンザ脳症(IE)のANE型とHSES型<sup>1)</sup>では肝不全やDICなどの多臓器不全(MOF)により死亡する例があるが、集中治療の進歩と医療現場の努力により、MOFは1週間程度で回復することも多い。インフルエンザ脳症の予後不良例の大半は中枢神経系の病変によるものである。MOFはコントロールされてはいるが、脳浮腫が進行し、脳死状態になる例は少なくない。一方、画像変化から見る限り、発症時の脳病変の程

度は軽く、脳梗塞や頭部外傷で研究されている脳保護治療やICP上昇による脳虚血や脳ヘルニアによる2次損傷予防が検討されるべきである。成人領域では頭蓋内圧(ICP)モニターや内頸静脈酸素飽和度などの侵襲的モニターにより病態把握が試みられているが、小児領域での報告は少ない。脳実質に置くICPモニターは小児でも応用が可能であり、当院ではIE重症例に試みているので報告する。



## B. 対象と研究方法

当院に入院した IE で意識障害の程度から重症(JCS 200 以上)と考えられた症例にインフォームドコンセントを得て、ICP モニターを行い、脳温と ICP の管理を行った。ICP モニター以外の治療については、インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会のインフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療(試案・2001 年改訂版)にしたがった。

### 1. Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome 型と考えられた症例

症例 1 1 歳、男、主訴 発熱、痙攣、意識障害

既往歴 特記事項なし、インフルエンザワクチン未接種

現病歴 午前 5 時、短い痙攣、高熱があり、急病診療所を受診した。インフルエンザ A 抗原陽性であり、オセルタミビル、ジアセパム坐薬を処方され帰宅した。午後 1 時、母が様子をみに行ったところ、意識障害に気づいた。近医を受診後、N 病院、さらに当院救命救急センターへ入院した。入院時意識は JCS 200、頭部 CT 正常、AST 100 ALT 40 LDH 800 と軽度上昇、クレアチニン、血小板数正常であった。脳波では全汎性に棘徐波複合がみられた。重症インフルエンザ脳症と考え、脳圧モニター、人工呼吸、中心静脈、ガンマグロブリン大量、AT-III 製剤、デキサメサゾン、シクロスポリン A、バルビタール療法、脳低体温療法が行われた。鼻汁よりインフルエンザ AH3 が分離された。

図 1 には頭蓋内圧、収縮期血圧、脳温、体温の経過、図 2 には頭蓋内圧と治療内容、図 3 には CT 所見と経過を示した。第 1 病日、

第 2 病日の CT は正常範囲であったが、第 2 病日の夜から ICP が上昇し、60mmHg に達した。そのため、冷却水による胃洗浄、マンニトール、ペントバルビタールの増量、脳灌流圧(CPP)を確保するためにノルアドレナリンを増量し、血圧を上昇させた。第 3 病日の CT では前日とはことなり、脳浮腫が著明で、脳槽が消失していた。また、一過性に尿崩症を合併した。その後、ICP の上昇はなく、中等度の後遺症を残して、退院した。図 4 に示すように、第 42 病日の MRI の T1 強調像で両側前頭葉、両側後頭葉に cortical laminar necrosis がみられる。

### 2. 急性脳腫脹型と考えられた症例

症例 2 5 歳、女、主訴 発熱、意識障害  
既往歴 トルコ鞍内に頭蓋咽頭腫(内分泌学的機能は正常範囲)

現病歴 発熱、咳嗽、嘔吐で発症、翌日、近医に入院。19 時から興奮状態となり、短時間の痙攣が出現し、CT で脳室狭小化、脳槽消失があり、著明な脳浮腫の所見であった。第 3 病日午前 1 時に当院救命救急センターへ転院となった。来院時の意識レベルは JCS 200、瞳孔は R3.5mm L2.5mm 対光反射一時消失両上肢屈曲させ、硬直、うなるような発声があった。心拍 150、呼吸数 39/分、血圧は 126/80、体温は 40.9℃であった。採血時に心室細動が出現、DC 50J で洞調律となり、気管内挿管を行う。その後、心室頻拍のため DC 3 回、リドカイン静注により不整脈を抑制した。検査では AST 46~143、LDH 324~592、CK 409~2985、NH3 65、血小板数は 351~160 × 1000/μl、血糖 209、Na 113mEq/l、Creatinine 0.3mg/dl、フェリチン 216、トポロン (-)、脳浮腫があり、髄液検査は行わなかった。胸部レントゲンと胸部 CT では両

側に肺水腫をみとめた。頭部 CT では脳浮腫のため脳槽が消失していた。治療は著しい脳浮腫が認められたので、頭蓋内圧・脳温モニターを行い、バルビタール持続注入、人工呼吸、脳底体温、デキサメサゾン、ガンマグロブリン大量などを行った。軽度後遺症を残して治癒した。

図 5 には CT の変化、図 6 には回復期の MRI を示す。CT では来院時著しい脳浮腫のため、脳槽が消失しており、治療により翌日には脳槽が再出現した様子を示した。回復期 MRI では小脳虫部に高信号域をみとめ、小脳扁桃ヘルニアの名残と考えた。また、大脳皮質の高信号域は脳浮腫による圧迫による静脈性の小梗塞を疑っている。

#### D. 考察

症例 1 はインフルエンザ脳症の HSES 型と考えられた。MOF は軽度であったが、脳浮腫が第 2 病日に進行した。ICP モニターでリアルタイムに監視し、ICP を下げ、CPP を確保するようにしたところ、重篤な後遺症を残さず、救命された。症例 2 は低ナトリウム血症の合併、頭蓋咽頭腫の存在など特異な例ではあるが、急性脳腫脹型 (ABS) と考えられた。切迫した小脳扁桃ヘルニアを ICP モニターを参考に脳低体温療法などによる ICP の管理が救命につながったと考えている。

インフルエンザ脳症の病態は単一ではないが、救命のためには、MOF と中枢神経病変への対策が重要である。MOF は回復したものの脳病変を残した例、あるいは脳浮腫による ICP 上昇のために脳虚血を来す、さらに、脳死状態になることは少なくない。

これまで頭部外傷、脳卒中や心肺停止後

の全脳虚血などの急性脳損傷には共通した神経細胞障害過程があることが明らかにされてきた。すなわち、シナプス前細胞ではエネルギー枯渇から Na/K ポンプ不全による Na 細胞流入による脱分極、カルシウムチャンネルが開き、カルシウムが流入し、グルタミン酸が遊離され、シナプス後細胞の NMDA 受容体を介する神経細胞の過剰な興奮、細胞内カルシウム放出による諸酵素の活性化から神経細胞死に至る過程である。炎症反応が誘導され、フリーラジカルが産生され、細胞死を引き起こすことも知られている<sup>2)</sup>。

神経細胞が損傷後に細胞死に至るまでには数日間必要であるという事実から多くの研究が行われ、神経細胞死を防止する治療法が探求されている。脳梗塞では発症後 3 時間以内の血栓溶解療法の有効性が証明されているが<sup>3)</sup>、これは神経細胞の損傷自体を防ぐ治療である。これに対して、損傷を受け、細胞死を待つ神経細胞を保護するいわゆる脳保護剤は動物実験で有効性が証明されたが、これまで、臨床試験が行われてきた、グルタミン酸受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬、抗炎症薬、フリー・ラジカルに働く抗酸化薬などは無効であった<sup>4)</sup>。わずかに、日本における抗酸化薬エタラボンのみが臨床薬として承認されたのみで<sup>4)</sup>、これさえも世界的な評価はまだ得られていない。これ以外にもマグネシウムの投与、カフェインとエタノール併用、FK506 など、現在でも検討されている治療法は少なくない。また、過去の報告から発症から治療開始までの時間や薬物濃度、副作用など、より症例選択を厳しくして治験を計画することで有効性を証明しようとする動きがある

4)。

脳保護治療の臨床効果が 2002 年にはじめて証明された。心肺停止による全脳虚血性脳障害に対して早期の脳低体温療法の効果を検討した 2 つの前方視的無作為症例比較試験がそれである<sup>6)7)</sup>。2 つの試験はいずれも心室性不整脈による心停止後蘇生された昏睡患者への脳低体温療法の効果を証明したもので、対象患者は目撃者のいる心停止後で、15 分以内に救急隊員による蘇生を受け、60 分以内に自己心拍が再開している、など選択基準を厳しくしている。しかし、虚血性損傷を被った脳が 12-24 時間の低体温療法により保護されていることが臨床の場で証明された事実には大きな意義がある。脳低体温療法は 1℃につき 6%脳酸素消費が減少し、電気活動が低下する。再灌流に伴うフリーラジカル産生抑制、興奮性アミノ酸遊離抑制、カルシウムのシフトからミトコンドリア障害やアポトーシスが誘導されることを抑制すること実験的に証明されている<sup>8)</sup>。虚血性障害の過程は複雑であるが、複数の部位に働くので、低体温療法が効果を示すと考えられている。また脳低体温療法は ICP 降下作用があり、ICP 上昇に伴う 2 次損傷予防効果も知られている。脳低体温療法には無気肺や肺炎や血圧低下などの循環系抑制などの副作用が少なく、その実施には集中治療室での管理が必須である。早期に IE 患者の重症度を見極め、ICU に収容する体制も重要である。

近年、EBM の視点から過去の知見を再検討し、米国では頭部外傷<sup>9)</sup>、小児の頭部外傷<sup>10)</sup>、虚血性脳障害に対する公的なガイドライン<sup>2)</sup>が報告され、日本でも脳卒中に関するガイドライン<sup>5)</sup>が提出された。この中

で ICP 測定には無作為比較試験はないが、ICP 上昇例は予後不良であることや ICP 測定は安全であることから、集中治療の場では必須のものであるとされている<sup>10)</sup>。高血圧治療薬やインスリンが血圧、血糖値が不明では使用しがたいように、脳圧降下療法は ICP なしには不可能であるとされる。Reye 症候群が多数発生した 1970 年代には脳室に留置し、ICP を測定する管理方法が多く報告されていた<sup>11)</sup>。当院で使用されている温度測定が可能な脳実質圧プローベ (CAMINO 110BT) は脳室チューブよりも挿入が容易であり、ICP 管理、脳温を目標とした脳低体温療法のモニターに適していると思われる<sup>12)</sup>。

我々は画像所見から IE の病型分類を試みているが<sup>1)</sup>、この中で hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome 型 (HSES) は過高熱にともなう虚血性脳障害、ABS 型は機序不明の全般性可逆性脳浮腫、けいれん重積型 (SE) はけいれんが起きている神経細胞に選択的に生じる神経細胞死が病態であろうと考え、この中で、脳低体温療法は HSES 型では発症早期からの脳保護作用、ABS 型では ICP 低下作用が有効であろうと考えている。

## E. 結論

IE では脳障害の治療が最も重要である。脳実質圧プローベによる圧モニターは ICP の管理に有用である。今回 HSES 型と ABS 型各 1 例に ICP モニターと脳低体温療法を実施した結果、比較的軽微な後遺症を残し、回復をみた。今後、さらに症例を増やして、検討したい。

## F. 健康危険情報

なし

第回日本神経感染症学会 宇部市

2003.10.11

## G. 研究発表

### 論文

- 1) 塩見正司. 脳浮腫・頭蓋内圧亢進の評価法. 小児内科 2003;35:206-209
- 2) 塩見正司. インフルエンザ脳症. 日本臨床 2003; 61: 100-106
- 3) 塩見正司. インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム 小児内科 2003;35:16761681
- 4) 天羽清子, 塩見正司. アデノウイルス感染症 重症例の画像所見を中心に. 小児科診療 2003;66:2171-7
- 5) 塩見正司. 【フローチャート小児救急 初期対応】主要症候. 意識障害. 救急・集中治療 2003;15:1158-61
- 6) 塩見正司. 【理解して実践する 感染症診療・投薬ガイド】細菌性髄膜炎. 総合臨床 2003;52(増刊号):949-55

### 学会発表

- 1) 塩見正司, ほか. インフルエンザ脳症の hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome(HSES)型について. 第35回日本小児感染症学会、富山市 2003..11.9
- 2) 塩見正司, ほか. 2002-03 シーズンにインフルエンザ病初期に睡眠中心肺停止となった6症例とインフルエンザ脳症の新分類案について. 第17回日本小児救急医学会 さいたま市 2003.6.21
- 3) 塩見正司, ほか. 脳葉に一致した浮腫(脳葉性浮腫)を特徴とする痙攣重積型インフルエンザ脳症の3症例.

## 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 なし

### 参考文献

- 1) 塩見 正司. インフルエンザ脳症. 日本臨床 2003; 61: 100-106
- 2) Danton GH, Dietrich WD. The Search for Neuroprotective Strategies in Stroke. AJNR 2004;25:181-94,
- 3) Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003;34:1056-83.
- 4) Yakovlev AG, Faden AI. Mechanisms of Neural Cell Death: Implications for Development of Neuroprotective Treatment Strategies. NeuroRx 2004;1: 5-16
- 5) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2003. 臨床神経 2003;43:598-708
- 6) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced