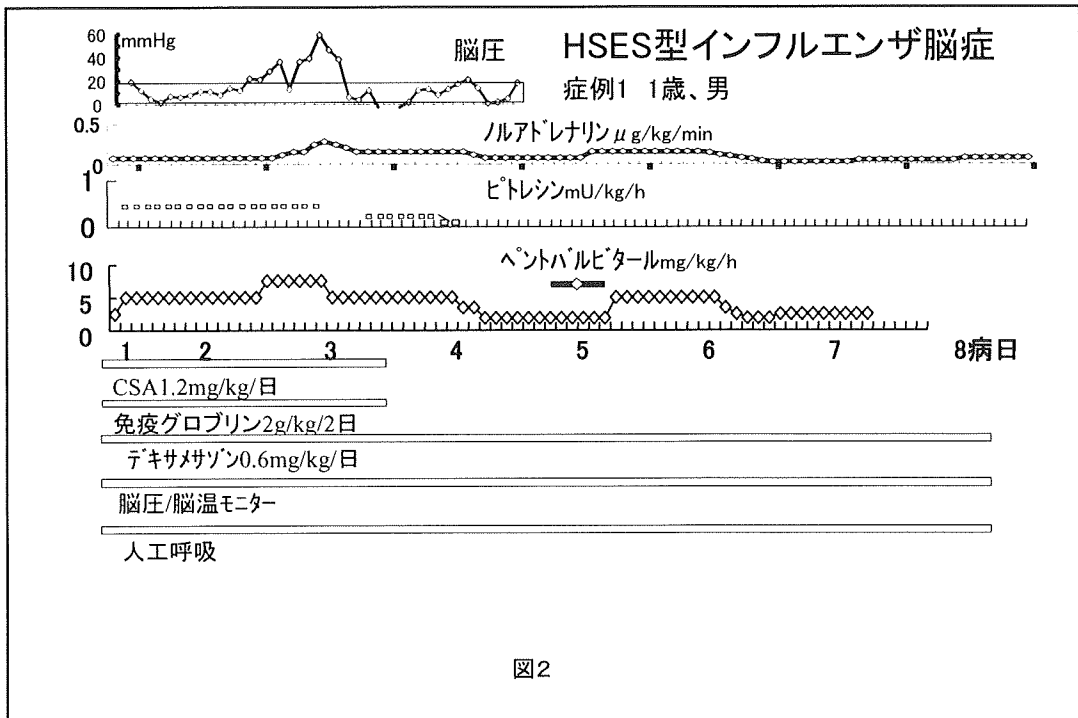
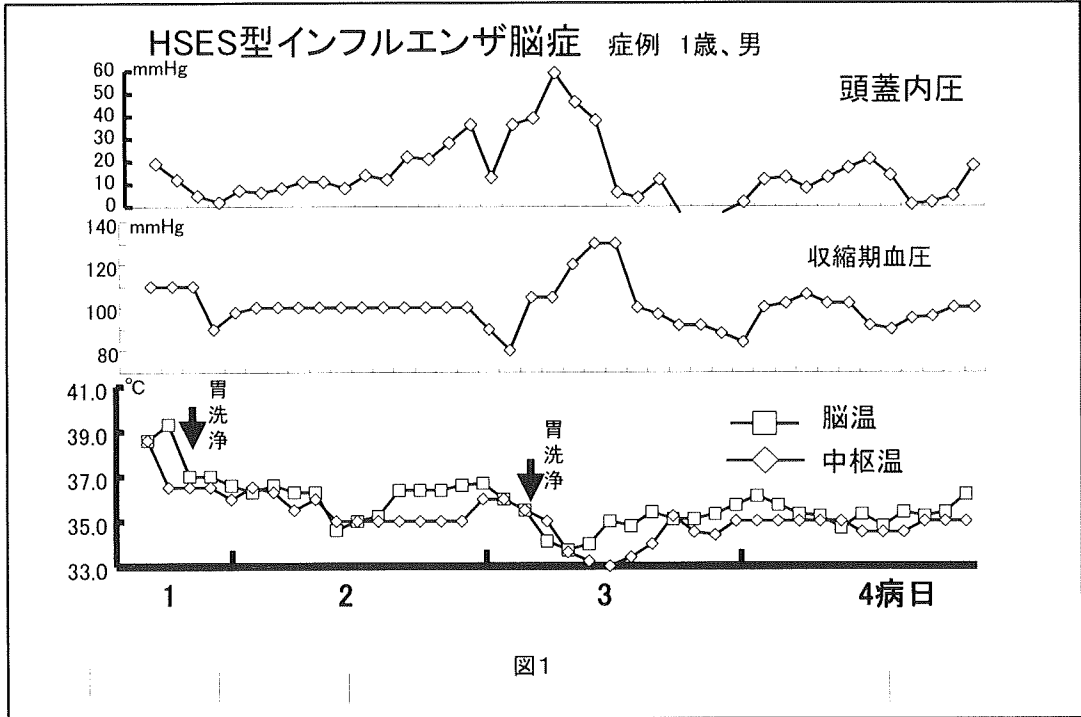
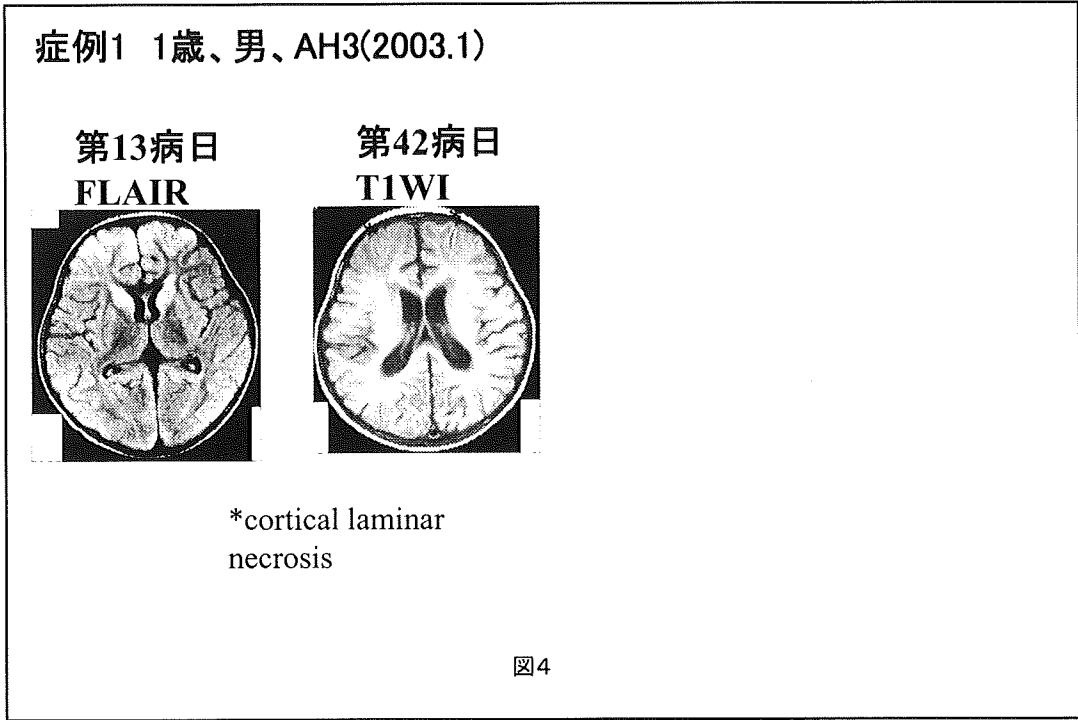
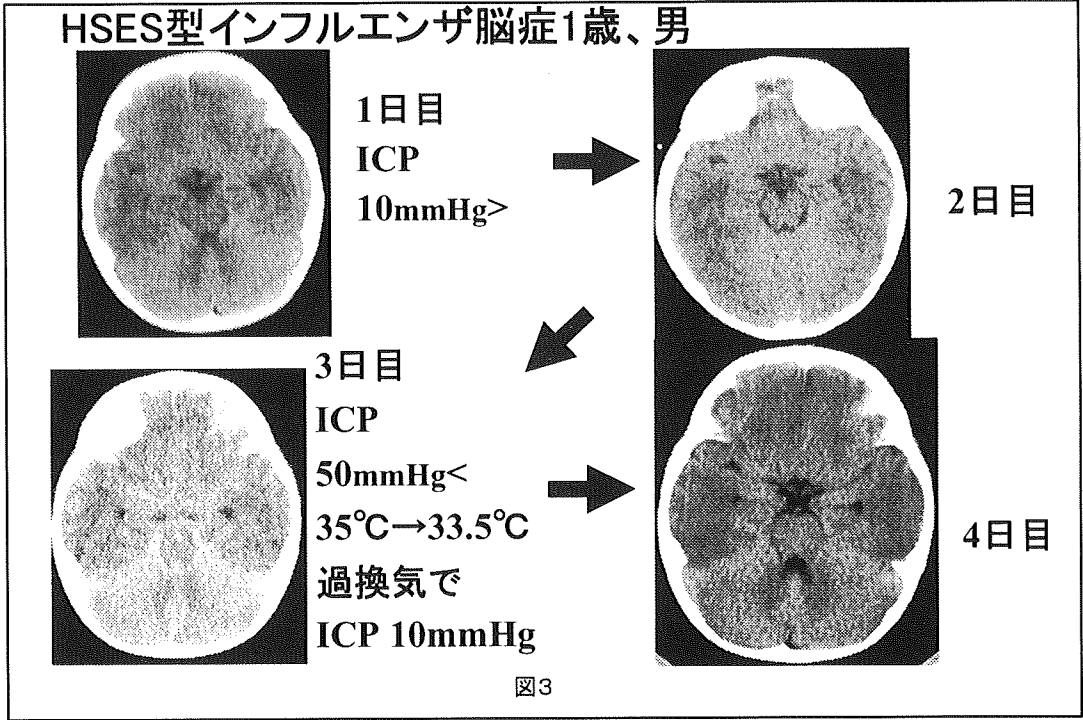


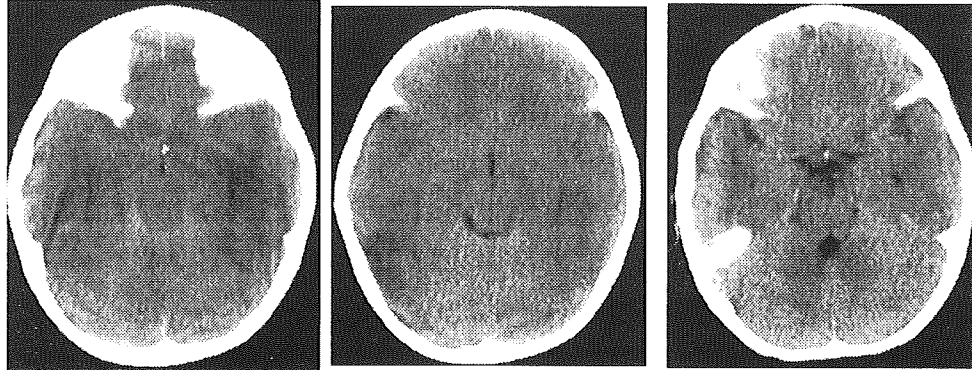
- hypothermia. N Engl J Med 2002;346:557-563
- 7) Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002;346:549-556
 - 8) New Research in the Field of Stroke: Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest. Dietrich WD, Kuluz JW. Stroke. 2003;34:1051-53.
 - 9) Chesnut BR, Clifton GL, et al. Guidelines for the management of severe head injury. J Neurotrauma 2000; 17:449-627
 - 10) Chesnut R, Kochanek PM, Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Pediatr Crit Care Med 2003;4: S1-S72
 - 11) Jenkins JG, Glasgow JF, Black GW, et al. Reye's syndrome: assessment of intracranial monitoring. Br Med J 1987;294:337-8.
 - 12) 韓 正則. 中枢神経系のモニタリング. 小児内科 2000; 32: 151-154





著しい脳浮腫に神経性肺水腫と
心室性頻脈を合併したインフルエンザAH3感染例

頭部CT: 脳浮腫の経過



第1病日

第2病日

第7病日

図5

著しい脳浮腫に神経性肺水腫と
心室性頻脈を合併したインフルエンザAH3感染例

頭部MRI: 小脳扁桃の病変、テント上の多発性病変

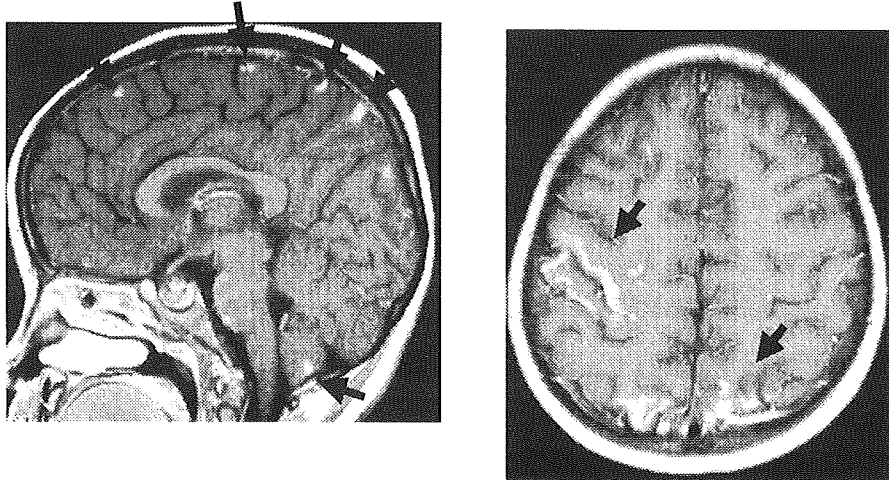


図6

急性脳症罹患児における脳血流 SPECT —罹患後 1 年以上経過した例での検討—

研究協力者 栗原まな 神奈川県総合リハビリテーションセンター 小児科

研究要旨

急性脳症罹患後 1 年以上が経過し、後遺症が明確になった 15 症例を対象とした。急性脳症罹患時年齢は平均 3 歳 7 カ月、罹患後の期間は平均 2 年 10 カ月である。脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) は technetium-99m-L, L-ethyl cystinate dimer (^{99m}Tc-ECD) を用い、全脳 24 区の関心領域における集積比を測定した。集積比は小脳の値を参照領域とし、後遺症の重症度別に比較した。後遺症なし～軽度障害群では脳に血流低下部位はほとんど認められなかった。中等度障害群では中心後回・後頭葉・視床以外の各領域および全脳平均の血流低下が認められた。重度障害群では、中等度障害群に比べ、前頭葉・中心前回・中心後回・レンズ核および全脳平均の血流が有意に低下していた。

A. 研究目的

最近インフルエンザなどによる急性脳症の罹患が問題になっており、後遺症の治療を目的に当院を紹介される小児が増えている。我々は急性脳症後遺症に対する検討を継続して行ってきたが¹⁾²⁾、今回は後遺症と脳血流の関連について検討した。

B. 研究方法

急性脳症は臨床的・病的に炎症を伴わない原因不明の急性脳浮腫と定義づけられ、誘因から感染性脳症、低酸素性脳症、代謝・中毒性脳症に分類される。今回は、発熱・意識障害を呈し、髄液細胞数が 24/mm³以下で、画像で局在病変のない例を急性脳症と

した。

対象は、ウイルス性ないしは原因不明の急性脳症による後遺症のリハビリテーションを目的に当科を紹介された症例のうち、罹患後 1 年以上が経過し、後遺症が明確になった 15 症例で、急性脳症罹患時年齢は 1 歳 3 カ月～8 歳 4 カ月(平均 3 歳 7 カ月)、罹患後の期間は 1 年～5 年 6 カ月(平均 2 年 10 カ月)である。今回は小脳を参照領域として評価したが、対象の中には、臨床的に小脳症状が認められたり、頭部 CT・MRI 画像や脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) 上で、明らかに小脳に所見を認めた例はいなかった。

各症例に SPECT を行い、後遺症と脳血流の関連について検討した。SPECT は、安静

閉眼状態で technetium-99m-L, L-ethyl cystinate dimer (^{99m}Tc -ECD)を 300~500MBq 静脈注射した直後、ないしはトリクロロールシロップ服用による誘発睡眠時(^{99m}Tc -ECD 静脈注射後 30~60 分)の測定で、回転式ガンマカメラ(機種:SIEMENS E. CAM)を用いて撮影した。撮影条件は(360°, 64 方向, 1 方向あたり 10 秒のデータ集積時間として描出した)。Takeuchi ら³⁾の three-dimensional stereotaxic region of interest template(3DSRT)による全脳 24 区の関心領域において集積比を測定した。各関心領域の左右の平均集積比および全脳の平均集積比と、小脳の左右の平均集積比との比(小脳比)を、後遺症の重症度別に比較した。小脳比の比較には t 検定を用いた。

後遺症は重症度別に 3 群に分類した。I 群は歩行可能で知能が正常~中等度精神遅滞の群(4 例)、II 群は歩行可能で最重度精神遅滞の群(6 例)、III 群は歩行不能で最重度精神遅滞の群(5 例)である。

知能については、現在の知能を、症例 1, 2 対しては Wechsler Intelligence Scale for Children-III による評価を、症例 3, 4 に対しては全訂版田研・田中 Binet 知能検査による評価を行ったが、症例 5~15 は最重度の精神遅滞を有しており検査は不能であった。

また、年齢による影響を検討するため、発症年齢が 2 歳以上 5 歳未満、現在の年齢が 10 歳未満の例に限定して同じ方法で小脳比を算出し、前記小脳比と比較した。

今回の検討にあたっては、SPECT 施行前に家族へのインフォームド・コンセントを得てから行った。

C. 研究結果

症例の一覧を表 1 に示す。I 群(4 例)では、身体障害・てんかんの合併はなく、脳波上でのてんかん性発作波の出現もなく、脳萎縮はないか軽度であった。II 群(6 例)では、身体障害が 2 例にみられ、てんかんが 5 例に合併し、そのうち 4 例では発作頻度が日単位と多かった。脳波は全例にてんかん性発作波が出現し、軽度~中等度の脳萎縮がみられた。III 群(5 例)では、身体障害が 3 例にみられ、てんかんは全例に合併し、その内 3 例で発作頻度が日単位と多かった。脳波では全例にてんかん性発作波が出現し、全例が中等度~高度の脳萎縮を呈していた。

各群の関心領域別小脳比および全脳平均の小脳比を図 1 に示す。全脳平均の小脳比は I・II・III 群の順に低くなり、各群間で有意差が認められた。全体的には角回・後頭葉・レンズ核で値の低下が少なかった。

I 群では小脳比がほぼ 1.0 ± 0.1 の範囲にあった。II 群では後頭葉・レンズ核以外の値が 0.7~0.9 と低値を示しており、I 群と比べて中心後回・後頭葉・レンズ核・視床の値が有意に低値であった。III 群では角回・後頭葉・レンズ核以外の値が 0.8 未満であり、I 群と比べ角回・側頭葉・後頭葉以外の領域で有意に低く、II 群と比べ前頭葉・中心前回・中心後回・レンズ核で有意に低かった。

発症年齢が 2 歳以上 5 歳未満、現在の年齢が 10 歳未満の例(症例 2, 6, 7, 14, 15 を除く 10 例で、罹患後の期間の平均は I 群が 25 カ月、II 群が 25.8 カ月、III 群が 20.7 カ月であった)における小脳比および全脳平均の小脳比は、前記小脳比とほぼ同様の値を示していた。

D. 考察

脳の機能診断法である SPECT は日常診療で比較的容易に施行できる利点をもっている。SPECT の診断は、従来の視覚評価や、手動操作による関心領域設定による評価から、標準脳に形態変換させた後に、正常画像データベースと画像統計解析手法を用いて比較評価する方法に移行しつつある。特に脳血流変化の少ない精神・神経疾患において客観的かつ高精度で診断することができ、後遺症の正確な評価に基づいた治療や指導に生かすことができると報告されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

今回の検討は、日常外来診療の一貫として 3DSRT を用いて SPECT を行い、小脳の値を参照領域とした。小脳を参照領域とするにあたっては、以下の 3 点を考慮した。第 1 は急性脳症罹患後に小脳の血流低下を認めたという報告がないこと。第 2 はてんかん患者で小脳の血流異常が認められると報告されているが、それらは発作時、または長時間持続した発作から短時間後の SPECT 検査であり⁷⁾、我々の症例にはあてはまらないこと。第 3 は大脳半球障害の際に対側小脳の血流が低下する crossed cerebellar diaschisis が知られている⁸⁾が、今回の対象に crossed cerebellar diaschisis が認められなかったことである。

今回の検討は、症例数が多くはなく、年齢や発症後の期間にばらつきがあり、後遺症の内容もさまざまである。一般に脳血流は 2 歳以上の小児でほぼ同様の値を示すと報告されている⁹⁾。今回の対象における年齢の問題を検討するため、発症年齢が 2 歳以上 5 歳未満で、現在の年齢が 10 歳未満の 10 例に限定して小脳比を算出してみた。こ

の 10 例における小脳比は、全例を対象として算出した前記の値とほぼ同様であった。しかし発症時の年齢によるばらつきが大きいため、今後同年齢で比較検討することが必要である。後遺症の内容は、身体障害、精神遅滞、てんかん、脳波の異常部位、脳萎縮の程度など種類も程度もさまざまであり、それぞれの障害が脳血流に影響を与えていることが推測されるが、個々の障害にとられない全体的な障害の重症度と SPECT との間には、一定の傾向が認められた。すなわち後遺症がないか軽度の群では脳血流の低下をほとんど認めなかった。中等度以上の後遺症を残している群では、角回・後頭葉・レンズ核以外の血流の低下を認め、障害が重度な例でより高度であった。このことは望月ら¹⁰⁾が脳炎・脳症罹患児において脳血流平均値は、急性期・慢性期ともに正常群、知能障害軽度群、重度群、最重度群の順に高かったと述べているのと同様である。また、田中らは、重度障害例では脳の広範な血流低下がみられ、独歩可能で有意語のない例では前頭葉・側頭葉・頭頂葉の血流が低下し、重度の知的障害例では側頭葉の血流が低下していたと述べているが¹⁰⁾、我々の結果とは分布が多少異なっているながらも共通点は認められる。今回の結果で、角回・後頭葉・レンズ核、特に後頭葉の血流低下が比較的軽度であったのは、これらの部位が急性脳症の際に障害を受けにくいということであろう。

II 群・III 群においては、大脳の萎縮があるため、SPECT で得られる脳の血流低下に部分容積効果の影響があることは否定できない。今回の SPECT による血流低下は脳萎縮を反映している可能性があるため、今後

さらに検討を加えたい。

E. 結論

後遺症なし～軽度障害群では脳に血流低下部位はほとんど認められなかった。中等度障害群では中心後回・後頭葉・視床以外の各領域および全脳平均の血流低下が認められた。重度障害群では、中等度障害群に比べ、前頭葉・中心前回・中心後回・レンズ核および全脳平均の血流が有意に低下していた。

文献：

- 1) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 熊谷公明, 衛藤義勝. 急性脳症後遺症の検討. *脳と発達* 2001;33:392-9.
- 2) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝. 急性脳炎・脳症：リハビリテーションの実際と在宅支援. *日児誌* 2002;106:1421-6.
- 3) Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, Konishi J. Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardised ^{99m}Tc-ECD SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;9:331-41.
- 4) 松田博史. 小児神経領域への SPECT の応用. *脳と発達* 1999;31:201-10.
- 5) 三牧正和, 宇野彰, 福水道郎, 春原則子. 急性脳症後に前頭葉, 側頭葉機能障害を来した 1 小児例—神経心理学的検査と神経画像による評価—. *脳と発達* 2002;34:268-73.
- 6) 松田博史. SPECT における画像統計解析. *画像診断* 2003;23:1296-309.
- 7) Shin WC, Hong SB, Tae WS, Seo DW, Kim

SE. Ictal hyperperfusion of cerebellum and basal ganglia in temporal lobe epilepsy: SPECT subtraction with MRI coregistration. *J Nucl Med* 2001;42:853-8.

8) Hamano S, Nara T, Nakanishi Y, Horita H, Kumagai K, Maekawa K. Secondary changes in cerebellar perfusion (diaschisis) in hemiplegia during childhood: SPECT study of 55 children. *Pediatr Neurol* 1993;9:435-43.

9) Chugani HT, Phelps ME. Maturational changes in cerebral function in infants determined by ¹⁸F-DG positron emission tomography. *Science* 1986;231:840-3.

10) 望月美佳, 浜野晋一郎, 田中学, 杉山延喜, 衛藤義勝. 脳炎・脳症の SPECT 所見と予後：定量的検討. *脳と発達* 2003;35(suppl):S215.

11) 田中竜太, 佐々木征行, 延時達朗, ら. 急性脳炎・脳症の急性期以降における脳血流 SPECT と神経学的後障害との比較検討. *脳と発達* 2003;35(suppl):S153.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝：急性脳症罹患児における熱性けいれんの既往に関する検討：脳と発達. 2004;36:80-81
- 2) 栗原まな：眼で見る小児のリハビリテーション. 診断と治療社. pp. 1-185. 東京. 2004.4
- 3) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝：急性脳症後てんかんの治療に関

する検討. てんかん研究. 2004 ; 22 : 32

2. 学会発表

1) 小萩沢利孝、栗原まな、中江陽一郎、
衛藤義勝：脳炎・脳症罹患後の脳血流 SPECT
の経時的変化. 第107回日本小児科学会
学術集会. 岡山. 2004.4.9-11

2) 栗原まな、中江陽一郎、小萩沢利孝、
衛藤義勝：急性脳症罹患児における脳血流
SPECT の検討. 第46回日本小児神経学会
総会. 東京. 2004.7.15-17

3) 栗原まな、中江陽一郎、小萩沢利孝、
衛藤義勝：小脳萎縮を呈したインフルエン
ザ脳炎の1小児例. 第39回日本小児神経
学会関東地方会. 東京. 2004.9.25

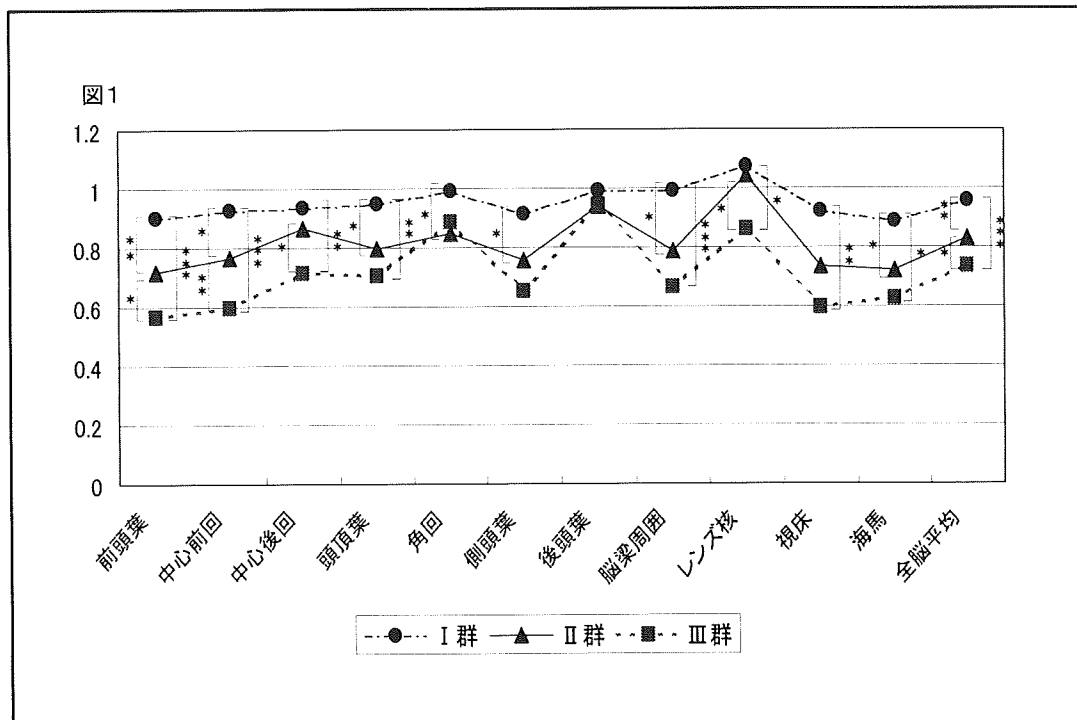


表 1

患者番号	性別	発症年齢	現在の年齢	発症後の期間	原因	既往歴	意識レベル JCS	意識障害持続	障害名			現在の移動能力	てんかん	現在の対症薬	現在の頭頂M RI	知能指数		
									身体障害	精神障害	てんかんの発作型							
I群	1	女	4y3m	5y7m	1y4m	inf1	()	20	1d	()	()	()	歩行	()	正常	正常	95	
	2	男	7y11m	13y4m	5y7m	不明	IC	200	5d	()	MR, 失調症	()	歩行	()	FHS	軽度萎縮	55	
	3	男	2y7m	5y9m	3y7m	不明	言語障害	20	10P*	()	MR	()	歩行	()	border	正常	60	
	4	男	2y7m	4y2m	1y6m	inf1 A	脳Q, thestetiline	200	5P*	()	MR	()	歩行	()	正常	軽度萎縮	45	
II群	5	男	1y8m	5y9m	1y	不明	IC	30	3d	()	MR, Epi	tonic, sGR, CIS	歩行	(+)	F 脳波	軽度萎縮	検査不能	
	6	男	5y3m	10y9m	5y6m	inf1	IC compl	200	1d	()	MR, Epi	tonic	歩行	(+)	F 脳波	軽度萎縮	検査不能	
	7	女	8y4m	13y9m	5y7m	inf1	IC compl	200	9d	()	MR, Epi	tonic, myoclonic	歩行	(+)	Ep 脳波	中重度萎縮	検査不能	
	8	男	3y	6y2m	3y4m	不明	言語障害	200	5d	()	MR, Epi	tonic, myoclonic	歩行	(+)	F 脳波	中重度萎縮	検査不能	
	9	女	2y4m	4y7m	2y3m	inf1	IC	200	4d	()	右側好発	MR	()	歩行	()	Rt F 脳波	左半球萎縮	検査不能
III群	10	女	2y	3y6m	2y	不明	()	300	30P*	不明な発作	MR, Epi	tonic, absrce	歩行	(+)	diff sp & w	中重度萎縮	検査不能	
	11	男	3y2m	4y7m	1y4m	inf1	脳室増大	300	7d	()	四肢好発	MR, Epi	tonic	寝返り	(+)	diff 脳波	中重度萎縮	検査不能
	12	女	2y	4y10m	2y10m	不明	()	200	7d*	()	MR, Epi	tonic	寝返り	(+)	CTD 脳波	中重度萎縮	検査不能	
	13	女	2y5m	3y9m	1y3m	inf1	IC	300	18P*	右側好発	MR, Epi	tonic	寝返り	(+)	diff 脳波	高度萎縮	検査不能	
	14	女	1y6m	3y4m	1y10m	不明	IC	300	15d	()	MR, Epi	tonic	寝返り	(+)	diff 脳波	高度萎縮	検査不能	
15	男	1y3m	3y7m	2y4m	inf1	()	300	17d*	四肢好発	MR, Epi	tonic	寝返り	(+)	diff 脳波	高度萎縮	検査不能		

inf1:インフルエンザ, IC:中枢性呼吸停止, IC compl:複合型呼吸停止, MR:精神障害, lat Epi:てんかんの持続性発作, Epi:てんかん, sGR:部分性発作, CIS:後部部分発作, てんかん(+):発作頻度が1単位未満, てんかん(0):発作頻度が1単位未満, F:前頭葉, Ep:前頭葉, R:右, diff:広範囲性, C:中心, P:前頭葉, O:後頭葉, sp & w:縦糸核発作

インフルエンザの中枢神経合併症の鑑別における脳波と血清サイトカイン値との有用性に関する研究

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

研究協力者 福本由紀子 岡崎市民病院小児科 医員

研究要旨

インフルエンザの中枢神経合併症において、発症早期に脳波および血清サイトカインを測定しその有用性について検討した。脳波では、全般性徐波化を脳症 1 例と熱せんもう 1 例とに、局所性徐波化を熱せんもう 4 例と熱性けいれん 4 例とに認めた。血清 IL-6 値は、脳症 2 例で 100pg/ml 以上、熱せんもう・熱性けいれんでは 20-100pg/ml の症例が多く、合併症なしでは 20pg/ml 未満が大半を占めた。インフルエンザに伴う中枢神経合併症の重症度と脳波および血清 IL-6 値との間には相関関係が認められた。血清 IL-6 値と脳波所見とを組み合わせることが、インフルエンザ関連脳症の早期診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

熱せんもうは高熱時におこる一過性の意識障害で、小児の熱性疾患においてしばしば経験する。インフルエンザ脳症の初期に異常行動がみられることがあることは知られているが、一方でインフルエンザ感染時には脳症を伴わない熱せんもうを認める症例も少なくない。インフルエンザ脳症の発症にはサイトカインが関与していることが報告されているが、熱せんもうにおいてサイトカインを検討した報告はほとんどない。我々は、熱せんもうをはじめとするインフルエンザの中枢神経合併症において、その臨床像と脳波所見および血清中サイトカインを測定し、その相互関係について検討し、鑑別診断に有用であるか検討した。

B. 研究方法

平成 14 年から 16 年の冬季に咽頭ぬぐい

液のインフルエンザ抗原が陽性であった患者 36 例について、血清中サイトカインを測定した。意識障害が 24 時間以上持続し、かつ脳波で明らかな徐波化を認めたものを脳症群（2 例）、脳症を伴わない異常行動を認めた症例を熱せんもう群（10 例）、熱性けいれんを認めた症例を熱性けいれん群（17 例）とし、中枢神経合併症を認めなかった症例（7 例）を対照群とした。

中枢神経症状合併例では、中枢神経症状が出現後可能な限り速やかに脳波を記録した。脳波は覚醒時を必ず記録し、正常の基礎波を認める群（正常）、後頭部に限局した高振幅徐波が混入する群（局所性徐波化）、基礎波が消失して高振幅徐波で置換される群（全般性徐波化）の 3 つに分類した。また、全例でインフルエンザと確定診断後、可能な限り速やかに血清中サイトカインを測定した。

C. 研究結果

中枢神経合併症と脳波所見との関係を表1に示した。覚醒時脳波は脳症群1例、熱せんもう群9例、熱性けいれん群5例で記録された。全般性徐波化は脳症群と熱せんもう群でそれぞれ1例ずつ認められた。局所性徐波化は熱せんもう群4例と熱性けいれん群の4例とに認められた。

中枢神経合併症と血清IL-6との関係を図1に示す。脳症群では100pg/ml以上に上昇したが、熱せんもう群では平均31.2pg/ml、熱性けいれん群では平均42.3pg/ml、対照群では平均15.4pg/mlだった。熱せんもう群・熱性けいれん群・対照群の3群間には有意差を認めなかった。しかし、血清IL-6値を100pg/ml以上、20-100pg/ml、20pg/ml未満に区切ると(表1)、脳症群は2例とも100pg/ml以上、熱せんもう群・熱性けいれん群は20-100pg/mlの症例が多く、対照群は20pg/ml未満が大半を占めた。

中枢神経合併症と血清TNF- α との関係を図1に示す。熱せんもう群・熱性けいれん群・対照群の3群間に有意差を認めなかった。中枢神経合併症と血清sTNF-R1との関係を図1に示す。脳症の死亡例では2570pg/mlと脳症群・熱せんもう群・熱性けいれん群に比べ高値だったが、熱せんもう群・熱性けいれん群・対照群の間には有意差を認めなかった。

脳波所見と血清IL-6との関係を図2に示す。脳波所見と血清IL-6との値には明らかな相関は認めなかったが、熱せんもう群・熱性けいれん群では局所性徐波化と軽度のIL-6上昇とを認める症例が多かった。

D. 考察

インフルエンザ関連脳症については、現在まで確立された治療法はない。インフルエンザ関連脳症の予後の改善には、早期診断が望まれる。インフルエンザ関連脳症の初期にみられる異常行動と脳症でない熱せんもうとの鑑別を行い、早期に治療を開始することが可能になれば予後の改善に有用であると考えられる。これまでの我々の研究では、熱せんもうでは脳波所見で後頭部に比較的限局した徐波化を示し、脳症との鑑別に有用であることは判明した。今回はさらにサイトカインに注目し、中枢神経合併症および脳波所見との関連を検討した。

今回の研究の結果から、血清IL-6は熱せんもうや熱性けいれんでも軽度の上昇することが示された。また、血清IL-6の上昇の程度は、脳症に比べて熱せんもう・熱性けいれんでは低く、急性期に血清IL-6を測定することが脳症と脳症以外の熱せんもうとの鑑別に有用になる得ることが示唆された。また、血清sTNF-R1も急性脳症で、著しく上昇していることがあり、脳症と脳症以外の熱せんもうとの鑑別に有用である可能性が示唆された。一方、血清中TNF- α 値は脳症で測定することができなかったため、その有用性については今後の検討が必要である。

今回の研究では、血清IL-6値と脳波所見との間に明らかな相関は認めなかった。このことは、血清IL-6値単独では、脳症と脳症以外の熱せんもうを完全には鑑別できない可能性を示唆すると思われる。したがって、脳症と脳症以外の熱せんもうを高い精度で鑑別するには、単独のパラメータでは

なく複数のパラメータを用い、総合的に考える必要があると思われる。

G. 知的所有権の取得状況
特になし

E. 結論

インフルエンザに伴う中枢神経合併症の重症度と血清 IL-6 値との間には相関関係が認められた。また脳波では、脳症では全般性徐波化を認めたのに対し、脳症以外の熱せんもうでは局在性徐波化を認めた。血清 IL-6 値と脳波所見とを組み合わせることが、インフルエンザ関連脳症の早期診断に有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Okumura A, Nakano T, Fukumoto Y, Higuchi K, Kamiya H, Watanabe K, Morishima T. Delirious Behavior in Children with Influenza: Its Clinical Features and EEG Findings. Brain Dev in press.

2) Okumura A, Fukumoto Y, Hayakawa F, Nakan T, Higuchi K, Kamiya H, Watanabe K, Morishima T. Antipyretics and Delirious Behavior during Febrile Illness. (submitted)

2. 学会発表

1) 生田岳人、辻健史、近藤容子、柿澤裕子、加藤徹、奥村彰久、根来民子、夏目淳、祖父江文子、柳瀬陽一郎、服部哲夫. 特異な MRI 所見を呈したインフルエンザ関連脳症の 1 例. 第 21 回日本小児神経学会東海地方会、名古屋、2005. 6. 26.

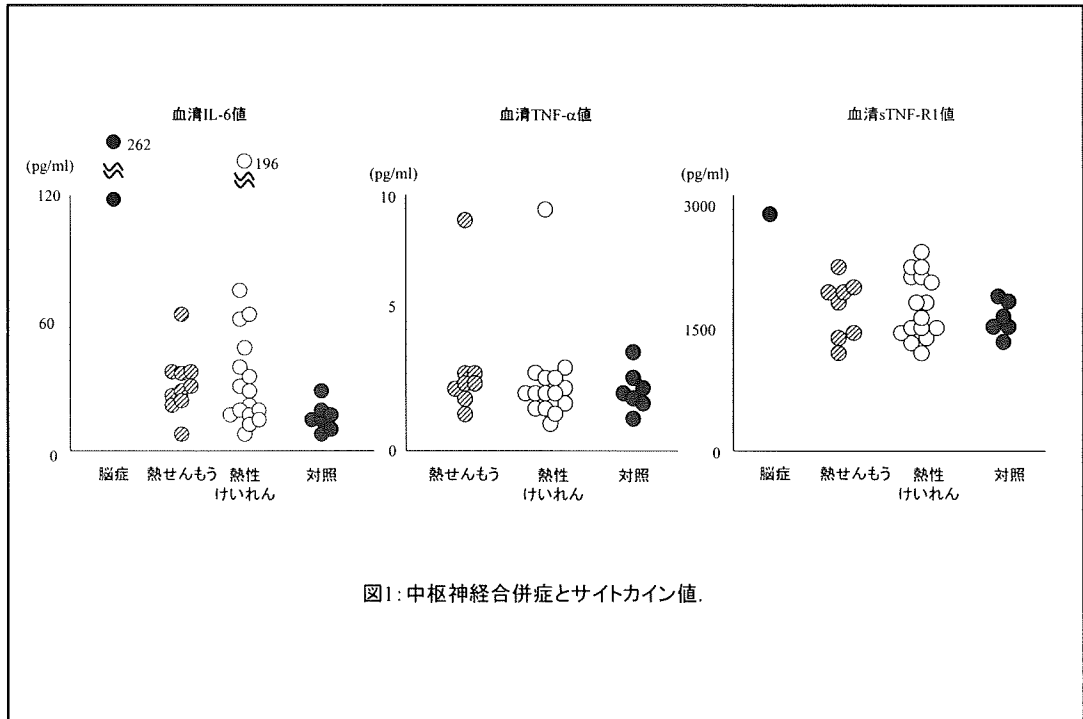


図1: 中枢神経合併症とサイトカイン値.

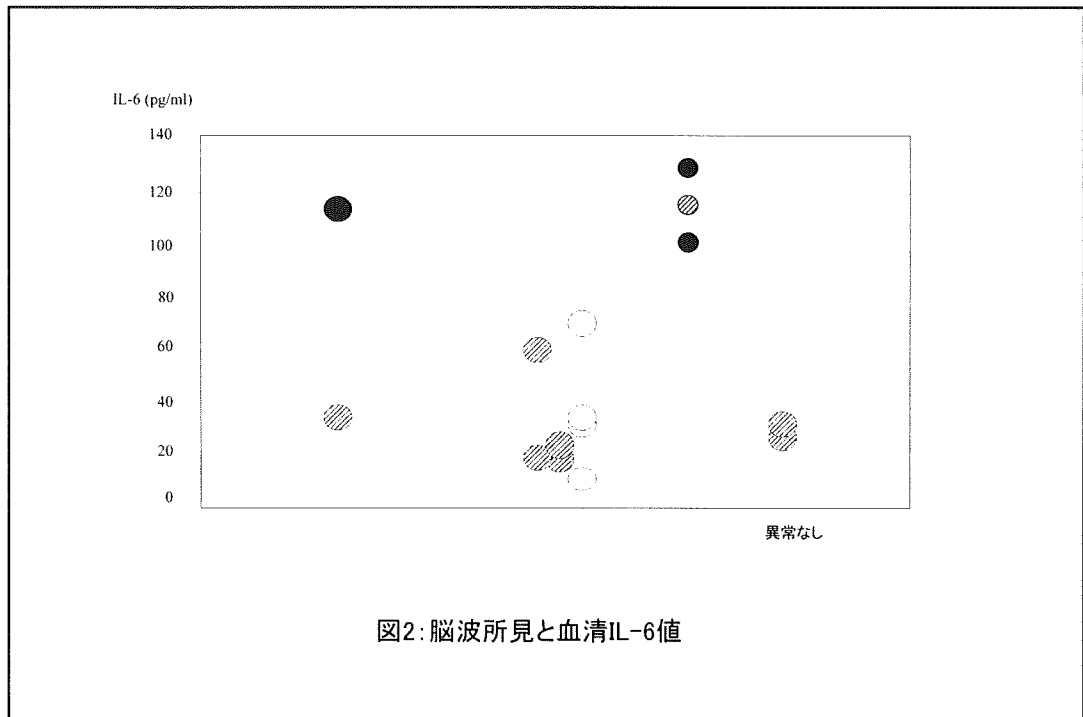


図2: 脳波所見と血清IL-6値

表1：各群の脳波所見および血清IL-6値

	脳症群 (n=2)	熱せんもう群 (n=10)	熱せんせいじん群 (n=17)	対照群 (n=7)
年齢 (歳)	1-4 (平均2.5)	2-6 (平均4.3)	0.8-7 (平均2.7)	0.3-10 (平均3.2)
性 (男:女)	2:0	9:1	11:6	2:5
脳波所見				
全般性徐波化	1	1	0	
局所性徐波化	0	4	4	
異常なし	0	2	0	
血清IL-6値 (pg/ml)				
100 pg/ml 以上	2	0	1	0
20-100 pg/ml	0	9	11	1
20 pg/ml 未満	0	1	5	6

インフルエンザ脳症治療時の脳圧降下剤の影響について

研究協力者 鍵本 聖一 埼玉県立小児医療センター総合診療科副部長

研究要旨

インフルエンザ脳症（IE）患児の臨床経過の中で、脳圧降下剤が使用されることが少なくない。脳圧降下剤がインフルエンザ脳症の発症や増悪に影響を与えている可能性を調査するため、インフルエンザ脳症患児の臨床経過と照合して検討を加えた。集中治療を要したインフルエンザ脳症 14 例のうち 9 例で脳圧降下剤が使用されており、初回グリセロールが 6 例、マニトールが 3 例に使用され、グリセロール使用例では 3 例が死亡、1 例が重度後遺症を残した。一方、マニトール使用例では正常に 1 例が回復、1 例が死亡、1 例は重度後遺症を残した。症例を解析するとグリセロール使用後に脳浮腫の進行、急激なトランスアミナーゼ上昇、カルシウムの低下等が認められるものがあった。Fructose 1.6.diphosphatase 欠損症や Citrullinemia II 型などではグリセロールの投与による増悪が観察されており、インフルエンザ脳症にも同様の影響がある可能性が考えられた。この点については副作用報告などを含め検討していきたい。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症（IE）の治療中にはしばしば脳浮腫を予防、治療するため、脳圧降下剤が使用される。このうちグリセロールは正常代謝時にはミトコンドリアの TCA サイクルで代謝され、ATP 産生に動くため、リバウンドが少なく、代謝も改善するとされ広く用いられ、インフルエンザ脳症でも使用が多いと思われる。インフルエンザ脳症の病態の一部はミトコンドリアの形態変化をとともなうアポトーシスであり、エネルギークライシスであることが明らかになりつつある。この点でインフルエンザ脳症における脳浮腫治療剤の代謝が通常と変化し、病態を変容させている可能性が考えられる。治療戦略の上で必要な脳浮腫対策に寄与す

るため、脳圧降下剤の使用状況と臨床経過、予後を臨床的に検討した。

B. 研究方法：

症例は当科に入院し集中治療を行なったインフルエンザ脳症の 14 例である（表 1）年齢は 10 ヶ月から 13 才、男児 5 例、女児 9 例である。A 型が 8 例、B 型 4 例、流行時の急性脳症が 2 例である。臨床経過と脳圧降下剤の使用状況をそれぞれ検討した。対照として 2002 年から 2004 シーズンにインフルエンザによりけいれんなどの症状を呈したが後に脳症が否定された 18 例を置いた。

C. 結果

集中治療を要した症例 14 例中:7 例でグリセロールが投与されており、このうち 3 例が死亡、2 例が重度の後遺症を残した。これらの予後不良例では GOT の上昇（初診時 39~1693 IU/l、ピーク 339~26360 IU/l）が見られ、正常に回復した 2 例では GOT の上昇が軽微であった。マニトール投与例は 3 例あり、1 例が死亡、1 例が重度障害、1 例が GOT の上昇が著しかったが正常に回復した。グリセロール使用後に脳浮腫の進行、急激なトランスアミナーゼ上昇、カルシウムの低下等が認められるものがあった。インフルエンザ流行シーズンの有熱性けいれん重積 18 例中グリセロールによる 14 例で使用されていたが、死亡例はなく、てんかんに移行した 1 例と歩行障害を来した 1 例があったが、予後は概ね良好であった。

D. 考案

インフルエンザ脳症は本邦には特異的に多いとされており、欧米には少ないとされている。この理由は明らかではないが、遺伝的な要因が考えられている。今回の検討では欧米では使用されておらず、本邦では使用されているグリセロールについて脳症確定例では投与 7 例中 3 例が死亡、2 例に重篤な後遺症を生じていた。脳圧降下剤はショックや腎不全に至った場合には使用されなかった場合があり、マニトールが投与された例もあったが、インフルエンザ脳症の脳圧降下剤としてグリセロールの使用が大勢を占めていた。

インフルエンザ脳症では通常のミトコンドリアで行なわれている化学反応が大きく変容することが指摘されている。また死亡

例は GOT の上昇例が多く、以前の検討でも肝細胞でミトコンドリアの膨化、中心核性の小脂肪滴、広範なアポトーシスが認められ¹⁾²⁾、こうした状況にグリセロールが過量に投与された場合、正常の代謝からエネルギー産生ではなく、ATP の消費、NADH₂ の蓄積へ向かわせ、さらにエネルギークライシスを悪化させる可能性が考えられた。ミトコンドリア膜移送タンパクである Citrin の欠損症である成人型シトルリン血症では高度の脳浮腫を来し死亡した例の多くがグリセロールの投与を受けていたことが判明しており³⁾、また Fructose 1, 6-bisphosphatase 欠損症ではグリセロールで悪化するほか⁴⁾、実験的には嫌気性環境でグリセロールの利用には細胞質およびミトコンドリアの Glycerol リン酸脱水素酵素が不可欠であるが、このノックアウトマウスは致死的な低血糖性ケトーシスと著明なグリセロール尿症を来し、肝 ATP も低下するとされ⁵⁾、ミトコンドリア周りの糖代謝異常の存在する場合のグリセロールの高濃度投与については慎重にすべきであると考えられる。けいれん重積に対し投与した場合、ほぼ予後良好に経過したが、いずれも GOT の大きな上昇は認めなかった。GOT 上昇に対しグリセロールが使用された例が所期の脳圧効果作用を得られず、いずれも重篤な予後を呈したのに対し、1 例ながら GOT が著しく上昇したマニトール使用例では脳浮腫へ移行することなく、ほぼ正常に回復していた。グリセロール非使用例でも死亡や重度後遺症はあるため、脳症の発症に必須条件でないことは明らかであるが、脳症症例への使用が病態を悪化させる可能性を鑑み、インフルエンザ脳症の確定

例や疑診例では現時点では使用しない方向性を検討すべきであろう。

E. 結語

インフルエンザ脳症に対する脳圧降下剤としてグリセロールを使用することについては検討の必要がある。

F. 文献

1) 鍵本聖一. インフルエンザ脳症の肝組織におけるミトコンドリア変化とアポトーシスの検討. 厚生労働省：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 12 年度～14 年度 総合研究報告書 pp83-89

2) Nuno H, Mercado MR, Mizukami T, Okajima K, Morishima T, Sakata H, Nakayama S, Mori S, Hayashi M, Mori H, Kagimoto S, Kanegasaki S, Watanabe K, Adachi N, Endo F. Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Int.* 47:175-9, 2005.

3) 佐伯武頼、小林圭子. アンモニア処理機構とその先天性異常. 一成人発症 II 型シトルリン血症を中心として. *肝胆膵* 47: 83-92, 2003

4) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Pediatr Int.* 45:5-9, 2003

5) Brown LJ, Koza RA, Marshall L, Kozak LP, MacDonald MJ. Lethal hypoglycemic ketosis and glyceroluria in mice lacking both the mitochondrial and the cytosolic glycerol phosphate dehydrogenases. *J Biol Chem.* 277:32899-904, 2002

G. 研究発表

1. 鍵本聖一. インフルエンザ脳症の臨床像とその病態. *ICU と CCU* 27: S37-38, 2003

H. 学会発表

1. 鍵本 聖一. インフルエンザ脳症と脳圧降下剤. 第 18 回小児救急医学会、2004

表1. インフルエンザ脳症と脳圧降下剤

症例	年齢	性	type	病型	脳圧降下剤	GOT 初/Peak IU/l	転帰
1	8y	F	—	ANE	グリセロール	521/21063	死亡
2	13y	F	—	血圧低下		458/	死亡
3	6y	M	A	St.Epi	マニトール	1174./ 6168	死亡
4	2y	M	B	RS		6860/	軽度後遺症
5	2y	F	B	急性脳症	マニトール	13884/14909	ほぼ正常
6	1y2m	M	AH3	St.Epi	G→マニトール	407/11300	重度後遺症
7	2y	F	A	St.Epi、心筋炎	グリセロール	1693/26360	死亡
8	9y	M	A	ADEM		44/	てんかん
9	8y	F	B	DOA(心筋炎)		755/1337	死亡
10	10y	F	A	限局性脳萎縮	グリセロール	48/54	ほぼ正常
11	2y	F	A	St.Epi	マニトール→G	92/	重度後遺症
12	10m	F	A	St.Epi、血圧低下	グリセロール	48/	死亡
13	8y	M	B	St.Epi	グリセロール	32/	正常
14	2y	F	A	StEpi、血圧低下	グリセロール	39/339	死亡

ANE: Acute necrotizing encephalitis, St.Epi: Status epilepticus, RS: Reye's syndrome, ADEM: Acute disseminated encephalomyelitis, DOA: Dead on arrival

表2. 有熱性けいれん重積と脳圧降下剤

症例	年齢	性	type	病 型	脳圧降下剤	GOT 初 eak IU/l	予後
1	2y	F	—	GTC	グリセロール+DEX	43	良好
2	1y7m	F	—	GTC 頻発		33	良好
3	1y	M	A	GTC、眼振	グリセロール	38	良好
4	1y	F	—	GTC	グリセロール	35	良好
5	2y	M	—	GTC 重積	グリセロール	31	歩行障害
6	3y	M	A	GTC 重積	グリセロール+DEX	346	良好
7	2y	F	A	意識低下 St.Epi	グリセロール+DEX	30	良好
8	1y	F	A	意識低下 St.Epi	マニトール	55	良好
9	2y	F	A	GTC、意識障害		60	良好
10	2y	F	A	GTC 重積	グリセロール	40	良好
11	3y	M	A	GTC 重積、共同偏視	グリセロール	40	良好
12	2y	M	A	GTC 重積	グリセロール	30	良好
13	1y	M	—	間代性けいれん	グリセロール+DEX	52	良好
14	1y	F	—	GTC 重積	グリセロール+DEX	57	良好
15	11M	M	—	GTC 重積		27	てんかん
16	2y	F	A	GTC 重積	グリセロール	40	良好
17	1y	M	—	間代性けいれん	グリセロール	47	良好
18	2y	M	—	GTC 重積、	グリセロール+DEX	21	てんかん

GTC: Generalized tonic-clonic convulsion, St.Epi: Status epilepticus, DEX: Dexamethasone