

厚生労働科学研究補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

04-05 期におけるインフルエンザ脳症の発生実態及び
治療効果に関する調査

主任研究者 森島 恒雄 岡山大学大学院医歯学総合研究科・小児医科学
分担研究者 市川光太郎 北九州市立八幡病院・小児救急センター

研究要旨

インフルエンザ脳症の治療の実態調査とその効果の評価を主目的として、全国の日本小児科学会認定医研修施設、532 施設に 04-05 期におけるインフルエンザ脳症経験症例の調査を 4 月中旬から 5 月にかけて郵送によるアンケート調査を行った。アンケート回答施設は 324 施設 60.9%であり、うち症例未経験施設は 271 施設で、経験施設は 53 施設で、回答施設中、16.4%であった。この 53 施設から、66 例の症例報告数が得られた。

年齢別には、1~3 歳が最も多く、次いで 4~6 歳であり、6 歳以下で 71.2%と過半数を占め、かつ低年齢ほど予後が悪い結果であった。ウイルス型別では A 型が 23 例 (34.8%)、B 型 (62.1%) で、ウイルス型別には予後の差はなかった。ワクチン未接種症例は 69%で、過半数を占めたが、ワクチン接種例も 31%にみられ、B 型の流行に関連しているかもしれない。

急性脳症発症時の症状はけいれんと意識障害が過半数を占め、精神症状は 13.6%と予測より少なかった。特にけいれんと意識障害の合併が 42.4%と最も多く、この臨床症状の的確な評価が早期診断には重要と思われた。

選択された治療内容はステロイド療法が 47 例 65.6%であり、ガンマグロブリンは 32 例 50%に使用されていた。脳低温療法は 15 例 23.4%で、血漿交換療法は 4 例 6.3%、ATⅢ療法は 3 例 4.7%であり、抗ウイルス薬と補助療法のみが 10 例 15.6%の結果であった。

治療成績の検討ではガンマグロブリン群が予後率はよく、次いでステロイド群、脳低温療法群の順で、組み合わせ療法ではステロイド+ガンマグロブリン療法が最もよく、ステロイド+ガンマグロブリン+脳低温療法、ステロイド+脳低温療法では、過半数が予後不良であった。治療効果を挙げるにはガンマグロブリン及びステロイド剤の早期投与を行なうことが望ましいと予測された。

本症の予知には、臨床症状では、意識レベルの異常とその持続が最も多く、けいれんと高熱譫妄、けいれん重積などであった。生理・画像検査では脳波と CT and/or MRI が有用で、血液・生化学検査では AST、ALT、LDH、CK の異常、血小板数減少、凝固能異常などであった。

見出し語

インフルエンザ脳症、脳症予知症状、脳症予知検査所見、脳症早期治療 (ガンマグロブリン&ステロイド剤)

A 研究目的

インフルエンザ脳症の 04-05 期の発症状況の調査とその疫学及び臨床像の把握、および、現在の選択されている治療方法とその効果を調査することを目的とした。

B 研究方法

全国の日本小児科学会認定医研修施設 532 施設に、郵送による無記名アンケート調査を行った。経験症例の年齢、ウイルス型別、ワクチン接種の有無、発熱から脳症発症までの時間、発症時症状・発熱度、治療開始までの時間、CT 像による脳症分類、

治療法とその内容、予後、治療上の工夫点、最も有用と思われる治療法、脳症の早期予知診断に有用な臨床所見や検査所見などを尋ねた。個人情報保護法に則り、倫理的対応は厳守した。

C 研究結果

アンケート調査の施設回答率は郵送した日本小児科学会認定医研修施設の対象病院532施設中、324施設から回答を得て、回答率60.9%であった。このうち、症例未経験施設が271施設50.9%で、回答施設中83.6%であった。症例経験施設は53施設9.96%（回答施設中16.36%）であり、症例は総数66例であった。

(1) 脳症症例の年齢分布と性別

0歳児にも2例みられ、1~3歳児が25例、4~6歳が22例、7~9歳が9例、10歳以上が8例であり、1~3歳が最も多く、累積症例数では6歳以下が74.2%を占めた。

性別では男児が29例（43.9%）、女児が37例（56.1%）で女児に多かった。

(2) インフルエンザの診断方法と型別数

インフルエンザの診断は65例（98.5%）が迅速診断キットで行われていた。ウイルス型別ではA型が23例（34.8%）、B型（62.1%）で、A及びB共に陽性例が1例、型別不明が1例であった。

(3) インフルエンザの診断時期

脳症症例におけるインフルエンザの診断時期は、入院前が24例36.4%、入院時が33例50.0%、治療開始後が8例12.1%であり、不明が1例であった。迅速診断キットの普及にて、86.4%が早期に診断可能となっている結果であった。

(4) インフルエンザワクチン接種の有無

インフルエンザ脳症症例におけるワクチン接種は未接種が40例60.6%であり、接種者は18例27.3%であったが、不明が8例あり、この不明8例を除くと未接種者は69.0%、接種者は31.0%であった。

(5) 脳症発症時期

発熱から脳症発症までの時間を検討したが、6時間以内と6~12時間以内が、それぞれ13例（20.63%）であり、12~18時間が7例（11.11%）、18~24時間が11例（17.46%）で、24時間以降の発症例は19例（30.16%）であった。つまり、12時間

以内の発症例が41.27%で、24時間以内発症例が69.84%で、早期発症症例が多い。

しかし、24時間以降の発症例も30%余みられた。遅発発症例は6歳以下の低年齢層に多く、6歳以下では3人に1人は24時間以降に発症していた。

(6) 脳症発症前の治療とその内容

インフルエンザ脳症発症前の治療としては受けていない症例が21例（回答なしの4例を除いて33.9%）で、何かしらの治療を受けていた症例が41例（同様に66.1%）であった。抗インフルエンザウイルス薬は27例で発症前治療例の65.9%（全体では43.5%）で、解熱剤の使用例総数は22例53.7%（全体では35.5%）であった。

(7) 脳症発症時の症状

急性脳症発症時の症状は重複回答による結果であるが、けいれんが72.7%、意識障害が68.2%で、精神症状は13.6%であった。特にけいれん+意識障害が42.4%ともっとも多い結果であり、けいれんのみ、意識障害のみは各々、25.8%、12.1%であった。

(8) 脳症発症時の発熱度

脳症発症時の最高体温は39.0~40.0℃がもっとも多く45%を占めた。40.1℃以上は10例15.2%であった。また39℃未満の発熱児も24例38.7%も見られた。

(9) 脳症発症から主治療開始までの時間

発症1~3時間以内に治療開始されたのは23例37.1%、発症6時間以内に主治療開始の症例が37例59.7%と過半数を超えており、早期治療が行われる症例が多かったが、発症24時間以降の治療開始症例も8例12.9%みられ、実際に発症6時間以降の治療開始症例は25例40.3%に達していた。

(10) 頭部CTによる脳症の分類

脳症発症時の頭部CT所見による分類では画像変化なし又は軽微型が最も多く、47例71.2%と過半数で、びまん性浮腫型9例13.6%、脳葉型4例6.1%、壊死性脳症型2例3.0%の順であり、今までの報告と大差はみられなかった。

(11) 選択された治療内容

選択された治療内容は抗ウイルス薬の投与は61例95.3%に見られ、その殆どはオセルタミビルが使用されていた。ステロイド療法が47例65.6%であり、パルス療法が32例、デキサメサゾンが13例に用いら

れていた。ガンマグロブリンは 32 例 50% に使用されていた。脳低温療法は 15 例 23.4% で、血漿交換療法は 4 例 6.3%、ATⅢ療法は 3 例 4.7% であり、抗ウイルス薬と補助療法のみが 10 例 15.6% の結果であった。

主治療の組み合わせの検討ではステロイド剤+ガンマグロブリンが最も多く、16 例 24.2% に見られた。ついでステロイド剤+ガンマグロブリン+脳低温療法の 3 者療法が 7 例 10.6% で、ステロイド剤+脳低温療法の 6 例 9.1% が続いた。これに対して、ステロイド剤単独療法が 16 例と多く見られた。そして、ガンマグロブリン単独療法が 6 例に見られた。効果はガンマグロブリン単独療法、ステロイド剤+ガンマグロブリンの組み合わせ療法が良い結果だった。

(12) 治療中の合併症

治療中の合併症なしは 51 例で、合併症ありは 15 例であった。合併症としては、肺炎・ARDS、無気肺などの呼吸器疾患が 6 例であった。合併症を起こした症例は 7 例が脳低温療法を行っていた。

(13) 予後

死亡例は 9 例 13.6% で、重度後遺症は 7 例 10.6%、軽度後遺症は 14 例 21.2%、正常は 35 例 53.0% で、不明が 1 例との結果であった。死亡及び重度後遺障害は 24.2% と 4 人に 1 人の割合となる結果であった。

(14) 治療上、もっとも工夫した点

特になし、及び回答なしが殆どであったが、回答された中では、疑い例、軽いうちに、を含めての早期治療開始に努めたとの回答が多かった。また、夜間の転送で診断に苦慮したとの回答も見られ、本症における病勢進行の早さが地域の小児救急医療体制と密着した形で、治療予後に影響を与えることが示唆された。

(15) もっとも有用な治療法への考え

最も有用な治療法に関する設問に対して、回答なしと判らないという答えが 38 例に見られ過半数を超えていた。一方、28 例に回答が見られたが、ステロイド剤が 13 例、ステロイド剤又は、ガンマグロブリン、あるいはステロイド剤とガンマグロブリンの組み合わせが 7 例、血漿交換が 6 例、ステロイド剤と抗凝固剤の組み合わせが 1 例、病型で異なるなどの意見も見られた。

(16) 脳症の早期診断・予知に関する意見

早期診断及び予知に関する意見として、難しい又は判らないが 6 例、予知は困難が 1 例、有用なものはないが 3 例との回答が得られた。検査上、画像検査では脳波が有用との意見が 8 例、CT と MRI か、又はどちらかが 7 例であった。血液検査ではトランスアミナーゼ及び CK の異常が 5 例、高血糖が 1 例、血小板低下・凝固異常が 2 例との回答であった。

D 考察

全国の日本小児科学会認定医研修施設、532 施設に 04-05 期におけるインフルエンザ脳症経験症例の調査を行った。その結果、アンケート回答施設は 324 施設 60.9% であった。うち経験施設は 53 施設であり、回答施設中、16.4% であった。回答施設中では平均 1.25 例/1 施設の経験数であり、このことから、全施設から回答があったとすれば、単純計算して、 $532 \times 0.1636 \times 1.25 = 108.8$ 例となり、例年報告数の下限の発生が予測された。

年齢別の予後を見ると、0 歳では死亡+重度+軽度/症例数として、50%、1~3 歳で、52.0%、4~6 歳で、45.45%、7~9 歳で、37.5%、10 歳以上では、37.5% の結果であり、低年齢ほど予後が悪かった。性別では有意差は認めていない。

ウイルスの型別では A 型が 23 例 (34.8%)、B 型 (62.1%) で、今期の流行の特徴を反映していた。なお、脳症症例におけるインフルエンザの診断時期は、迅速診断キットの普及にて、86.4% が早期に診断可能となっている結果であった。また、ウイルス型別での予後の検討では、A 型では 47.8%、B 型では、46.34% で、ウイルス型別には予後の差はないと考えられた。

ワクチン接種歴と予後の関係は、ワクチン接種例において、50% となり、未接種例では 41.03% であり、ワクチン接種例が決して軽症化するとは言えない結果であった。

発症時期は発熱から 24 時間以内の発症が 69.8% と過半数を占めていた。幼児期は 24 時間以降の発症にも注意が必要である。

急性脳症発症時の症状はけいれん+意識障害が 42.4% ともっとも多い結果で、けいれんのみ、意識障害のみ、精神症状のみな

どより、はるかに多いことから、インフルエンザ脳症の臨床診断ではけいれんや意識障害の併発症状時の過剰診断が早期診断に不可欠といえるであろう。

脳症発症時の頭部 CT 所見による分類では画像変化なし又は軽微型が最も多く、47例 71.2%と過半数を占めた。予後との関係では、びまん性浮腫型では、55.6%であった。壊死性脳症型は重度後遺症と死亡が 1例ずつと 100%不良で、脳葉型では軽度後遺症が 4 例全例に認められた。画像変化なし又は軽微型では、31.9%と最も予後が良かった。

選択された治療内容による治療成績の検討を死亡+重度+軽度後遺症の比率で見ると、ステロイド使用群 47 例では、53.2%であり、ガンマグロブリン使用群 32 例では、31.2%であり、脳低温療法群 15 例では、66.7%であった。組み合わせ療法ではステロイド+ガンマグロブリン療法が 18.8%と最も成績がよく、ステロイド+ガンマグロブリン+脳低温療法では、71.4%であり、ステロイド+脳低温療法では、66.7%であった。ガンマグロブリン単独では 0%であり、ステロイド単独では 68.8%であった。組み合わせ等でその成績は異なり、一定の傾向は得られないが、ガンマグロブリン及びステロイド剤を早期に行なうことが望ましい。

早期の予知診断の臨床症状として、意識レベルの異常とその持続が最も多く、意識レベルの慎重な判断は脳症診断にとっても重要と考えられた。生理・画像検査では脳波と CT and/or MRI に二分され、ともにいかに迅速に検査が行えるかが重要であろう。血液・生化学検査では AST、ALT、LDH、CK の異常、高血糖、血小板数減少、凝固能異常などとの回答が多かった。

早期治療においては、過剰診断であっても、インフルエンザ脳症の疑いが生じた場合には、本症の進行の速さを加味して、医療施設能力に関わらず、すなわち、一次医療施設であっても、高次医療施設に搬送する時間的ロスを十分に考慮して、ステロイド剤と脳圧降下剤の投与、あるいはガンマグロブリン剤の投与を行ないながら、転送・搬送すべきである。

E 結論

04-05 期におけるインフルエンザ脳症の実態とその治療内容、予後の調査を行ない、66 症例の回答を得た。ウイルス型別には B 型が多く、ワクチン接種例での発症例も 31%を占め、その予後も特に差異は認めなかった。過半数が発熱から 24 時間以内に早期発症し、早期治療開始症例が多かった。治療はステロイド剤やガンマグロブリン剤の使用が多く、ガンマグロブリン剤投与例の予後が良い結果だったが、症例の重篤度が異なり、一概に評価できないと考えられた。現時点では臨床的には、譫妄状態、けいれん重積や反復、意識レベルの悪化と回復の悪さが疑う所見となり、検査では、トランスアミナーゼや CK、高血糖、血小板低下、凝固能異常などがあれば、脳症としての早期の治療開始が望ましく、積極的に頭部 CT などの画像診断と脳波検査を行うべきといえる。さらに、臨床・検査診断的にインフルエンザ脳症疑い（過剰診断でも）が生じれば、積極的にステロイド剤及びガンマグロブリン剤、脳圧降下剤などの投与をすべきと考えられ、一次医療施設においても疑われたら、上記初期治療開始を行いながら、高次医療施設に転送・搬送すべきであり、転送・搬送時間による治療開始の時間的ロスを回避すべきである。

【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・脳症の疫学及び病態に関する研究 (H12-新興-11)、平成 13 年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）研究成果報告書、平成 14 年 3 月
- 2) 赤坂紀幸、内山 聖：急性脳炎・脳症、小児科診療 66：111-118、2003
- 3) 塩見正司：ウイルス感染に関連する急性脳炎と急性脳症、小児神経学の進歩 29：2-20、2000
- 4) 河島尚志 五百井寛明：インフルエンザ脳炎・脳症の現況、小児内科 34：1495-1498、2002
- 5) 塩見正司：インフルエンザ脳症-臨床病型分類の試み、小児科臨床 53：1739-1746、2000
- 6) 吉川秀人：インフルエンザ脳症、小児内科 36：1113-1116、2004

- 7) 水口 雅：急性壊死性脳症、小児内科
36：1129-1132、2004
- 8) 森島恒雄：インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防法の確立に関する研究、平成 15 年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）研究報告書、平成 16 年 3 月

F 投稿・発表予定

- 1) 日本小児救急医学会雑誌に投稿予定
- 2) 第 20 回日本小児救急医学会総会（茨城県つくば市）で口演発表予定
- 3) 第 53 回日本小児保健学会（山梨・甲府市）で口演発表予定

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

亜急性に発症し、MR拡散強調画像で広範な病変を認め、
精神発達障害を残したインフルエンザ脳症の一例

分担研究者 富樫武弘 市立札幌病院 病院長

研究要旨

痙攣重積型のインフルエンザ脳症と考えられた2歳8ヵ月の女児を経験した。
意識回復傾向後に亜急性に意識障害や行動異常が進行し、MRIの拡散強調画像で前頭葉白質を中心とした病変が一過性に認められ、その後脳萎縮を認めた。
生命予後は比較的よいが、後遺症として精神発達障害が前面にでる脳症の一群と考えた。

A. 症例

2歳8ヵ月女児
「現病歴」平成17年3月5日より38℃台の発熱を認め、同日近医受診。姉がインフルエンザAであったため検査なしでオセルタミピルの処方を受けた。内服をしたが夕方に40℃となり右上肢優位の間代性けいれんが出現したため市立札幌病院救命センターへ搬送となった。

ジアゼパム、ミダゾラムの投与にて約20分でけいれんは停止し、呼吸が不安定となったため、人工呼吸管理（ミダゾラム静注にて鎮静）となった。3時間後には体動が出現し、第2病日には開眼もみられ抜管となった。（計12時間）

その後は有意語もあり、父母を呼んだり座位をとって介助にて食事が可能であった。

第3病日に小児科に転科となった。
「既往歴」喘息の診断でテオフィリンを処方された事あり。今回の処方にはテオフィリンは含まれていない。けいれんは今回が初回
「出生歴」37週、2772g 自然妊娠の双

胎第1子 帝王切開 仮死なし 黄疸なし
「発達歴」定顎3ヵ月 お座り7ヵ月 寝返り10ヵ月(?) 独歩1歳3ヵ月 言語は2歳6ヵ月の時点で2語文不可で言語発達は軽度遅延

「家族歴」双胎の妹 喘息 熱性けいれん
「ワクチン歴」BCG ポリオ DPT 麻疹 風疹 インフルエンザワクチン未接種

B. 現症（第3病日 転科時）

14kg 37.9℃、活気は軽度低下している。JCSはI-2程度。追視・固視はあるがムラがあり、他の事に集中すると反応が鈍くなる。自発運動は低下しているが、キャラクターなどに興味はあり、自ら手に取ったり名前を言ったりは可能であった。

眼球運動に制限はなく瞳孔反射は正常で左右差なし。表情はあまりない。音に対する反応は良好。食事は介助で摂れムセはない。呼びかけに振り向くが簡単な命令に反応なし。

独座は可能。横にしようとする怖がって泣く。四肢の運動に制限は無く、腱反射は正

常で病的反射を認めない。

C. 経過

第4病日：介護なしで食事を摂れる。徐々にボーっとして右手をかじったり、右手を回すようなしぐさを繰り返す異常行動を繰り返すが、呼びかけると中止し短時間眼を合わす。物の名前を聞くと答えるが自発的な発語は殆どない。オセルタミビルの内服中止。

第5病日：解熱したが、元気なく横になっている事が多く、食事は介助が必要になった。スタッフに対して眼を一瞬合わせるがすぐに逸らしてしまう。異常行動は増加した。起きた直後は調子がよく時間がたつとボーっとする日内変動を認めた（母曰く二重人格のようだ）。採血異常なし。

第6病日：活動性・反応性は更に低下。食事中に食べ物と水分を間違える。

髄液検査：蛋白 10mg/dl、細胞数 6/3（単3，多3）
糖 66mg/dl、Cl 126mEq/l

第7病日：「ママ」と言いながらずっと泣いている。症状の改善なし。脳波、MRI 施行

D. 退院後の経過

発症1ヵ月半から多動が目立ち、オウム返しという言葉などをみとめたが、4ヵ月頃から落ち着き、自分の要求を言うようになった。

緩徐ではあるが発達はみられている。

発症11ヵ月（3歳8ヵ月）

運動：2歳～2歳9ヵ月（DQ67）

社会性：1歳9ヵ月～2歳9ヵ月（DQ65）

言葉：1歳から1歳4ヵ月程度（DQ33）

言葉の理解があるが、有意語は単語5-10個程度

脳波は発症2ヵ月時には発作波が多発していたが、けいれんは認めなかった。5ヵ月後

には脳波も改善した。

E. 考察と結論

1994/95 インフルエンザシーズンから2000/05 シーズンの11シーズンに亘って北海道で発症したインフルエンザ脳症を報告してきた。それらの臨床病型の殆どはインフルエンザ発病から間もなく脳症を急性発症したものであった。今回報告した脳症の2歳8ヵ月女児は亜急性に意識障害や行動異常が進行する病型であり、MRIの拡散強調画像で病変が確認されるものであった。生命予後は比較的良いものの後遺症として精神発達障害が前面にでる病型として位置づけられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 著書、なし

2) 雑誌

a. 富樫武弘：H i bワクチン。臨床と微生物 32(5):511-516,2005

b. 富樫武弘：麻疹撲滅の可能性—北海道麻疹ゼロ作戦—。日本小児科医会会報第30号：24-28,2005

G. 知的財産の有無

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

感染症発生動向調査におけるインフルエンザ流行と脳炎・脳症報告と
の関連に関する研究

分担研究者 宮崎千明 福岡市立西部療育センター・センター長

研究要旨

感染症発生動向調査において、脳炎・脳症の流行の山を作る疾患を検討した。インフルエンザ流行と一致すると思われる山は1980年代から散見されるが、1990年にはほぼ毎年小さな山を形成し1997-98、98-99年シーズンに特に高い山を形成した。インフルエンザ脳症は以前より存在したが、その発生数は最近15年間で加した可能性が高い。

A. 研究目的

インフルエンザ脳症がいつ頃から存在したかを既存の疫学情報から推測する。

B. 研究方法

国が1981—2000年の感染症発生動向調査（旧感染症サーベイランス）の脳炎・脳症・脳脊髄炎、インフルエンザ流行、風疹他脳炎を起こす疾患の流行パターンを比較した。（倫理面への配慮なし）

C. 研究結果

1982年、87年、92年、93年は風疹や流行に一致する脳炎・脳症の山がみられた。82年、83年、1987年以降、インフルエンザ流行と一致する山は88年、89年、90年、91年93年、95年、97年、98年、99年で見られた。BやH1流行と一致する山は少なかった。（図）

D. 考察

1982年の脳炎・脳症の高い山は風疹とインフルエンザ流行の両者が関与した可能性がある。インフルエンザ脳症は最近10年で特に注目されるようになったが、1980年代から主にH3の流行時には存在していた可能性がある。

E. 結論

1980年代から冬季のインフルエンザの流行の山と脳炎・脳症の山が一致することがあり、1990年代以降一致する山が増加していた。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

迅速診断導入後のインフルエンザ入院例に関する検討（2）

分担研究者 前田明彦 高知大学医学部小児思春期医学 講師

研究要旨

一次から三次救急を分担する病院小児科において、迅速抗原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の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、異常行動・言動を認め、脳症のトリアージ目的に入院した小児が入院例の1/3を占め、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。脳症例の3例とも複数回の痙攣を伴い意識障害の持続時間は2～7日間であった。教訓的な例として、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、十分な鑑別診断の必要性が示された。

A. 研究目的

旧来インフルエンザは、臨床症状と地域の流行状況などを根拠に臨床診断されていた。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導入され、ベッドサイドでの簡便・客観的な診断が可能となった。脳症の存在が広く認知されるようになったのもこの10年間であり時期を同じくしている。

インフルエンザ脳症の小児科診療に与える臨床的インパクトを把握することを目的に、迅速診断導入後の6年間の高知大学医学部附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解析を行った。当施設は、小児科病床が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5～10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（人口33万人）および近隣町村を含めた医療圏の入院を要する比較的重症なインフルエンザ診療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でインフルエンザと診断された患者のうち、入院治療を必要とした患者についてカルテから情報を収集し、後方視的に入院患者の性別、年齢、入院理由、基礎疾患、痙攣や譫妄、異常行動の有無、臨床経過、予防接種歴、治療内容について検討した。なお、当科では、院内感染予防を目的に、流行期には入院に先立って、有熱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)。

患者年齢は、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 1)。性別は、男 40 例、女 26 例であった。

入院患者のウイルス血清型別の年次推移を表 2A に示す。いずれの年度においても B 型よりも A 型インフルエンザと診断された患児の方が多く入院していた。高知県衛生研究所報から集計した、インフルエンザ定点報告患者数と、分離ウイルスの内訳を表 2B に示す。入院患者数はシーズン毎の流行サイズとほぼ対応していたが、2000/01 シーズンの流行は、B 型が優位であったにも関わらず A 型の入院が上回っていた。

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、そのような患児に対して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、脳症のトリアージを目的とした入院が最多で 22 例 (33%)、基礎疾患の増悪を理由とした入院が 21 例 (32%)、合併症を理由とした者が 14 例 (21%) 認められ、これら 3 つのカテゴリーが全体の 86% と大部分を占めていた。

基礎疾患のために入院した児の詳細は表 3 に示すとおりで、先天性心疾患、気管支喘息、白血病、汎下垂体機能低下症、神経性無食欲症、てんかんなどが上位を占めていた。

インフルエンザの合併症を理由に入院した例 14 例の内訳を表 4 に示した。肺炎、クループがそれぞれ 4 例であった。無呼吸を呈し、人工呼吸管理を要した乳児例 (図

1) については、平成 15 年度の報告書に記載した。

脳症トリアージが目的の患者 22 例のうち痙攣を認めたものが 20 例、痙攣後に意識障害が遷延したものが 6 例、異常行動・言動が 6 例に認められた (表 5)。

上記の 22 例のうちで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 (表 6)。全例が抗原検査で 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 例は病前に痙攣の既往が認められた。4 歳児例のみに異常言動がみられた。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 MRI を含めて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、後遺症を残さない軽症例であった。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、メチルプレドニソルブ療法が 1 例、 γ 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。

インフルエンザの診断が得られたが、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に難渋した。頭部 CT で左前頭部の Low density area が認められ、MRI・MRA 検査、脳血管撮影でモヤモヤ病に合併した脳梗塞と確定診断され、脳外科で根治手術を施行された。

D. 考察

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について解析した。インフルエンザ患者が痙攣を起こして一次救急を訪れる機会は非常に多いが、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脳症のトリアージを理由に入院適応となる例が多くみられた。

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、異常行動・言動を認めた小児が22例で入院例の1/3を占めていた。第一線病院では、基礎疾患の増悪を理由とする入院例は多くないと予想され、脳症トリアージ目的の例がさらに大きな割合を占める施設が多いと思われる。

脳症トリアージ目的の患児のうち、14%に相当する3例が脳症と最終診断され、幸いにも後遺症を遺した者や死亡例はなかった。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例ともに痙攣に加えて2日以上持続する意識障害を伴った。

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。流行期には外来受診などに際してウイルスに暴露される機会も多いため、インフルエンザが合併疾患として認められるケースは少なくないと思われる。インフルエンザが単に Byplayer である可能性も考慮し、十分な鑑別診断はきわめて重要と思われた。

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、脳症のトリアージ目的の入院は診療の大きな部分を占めていることが示された。脳症に対する嚴重な経過観察・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(図2)。

F. 研究発表

1. 論文発表

前田明彦、脇口宏：外来でできる迅速検査・迅速診断キット。先端シリーズ 34. 小児科の新しい流れ，先端医療技術研究所 259-263, 2005 年

前田明彦、脇口宏：単純ヘルペスウイルス感染症。小児科診療 68：2168-75, 2005

前田明彦、脇口宏：インフルエンザ。健康教室 57 (1)：2006

前田明彦、佐藤哲也、脇口宏：EBV 感染症の疫学。日本臨床 64：609-12, 2006

2. 学会発表

佐藤哲也、前田明彦、脇口宏：迅速診断導入後のインフルエンザ入院例に関する検討。第 37 回日本小児感染症学会 2005 年 11 月 三重

浜田義文、・・・、前田明彦ら：発生动向調査からみた高知県における感染症の一側面。第 67 回日本小児科学会高知地方会。2005 年 4 月高知

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
- いずれもなし

表1. 患者数と年齢分布

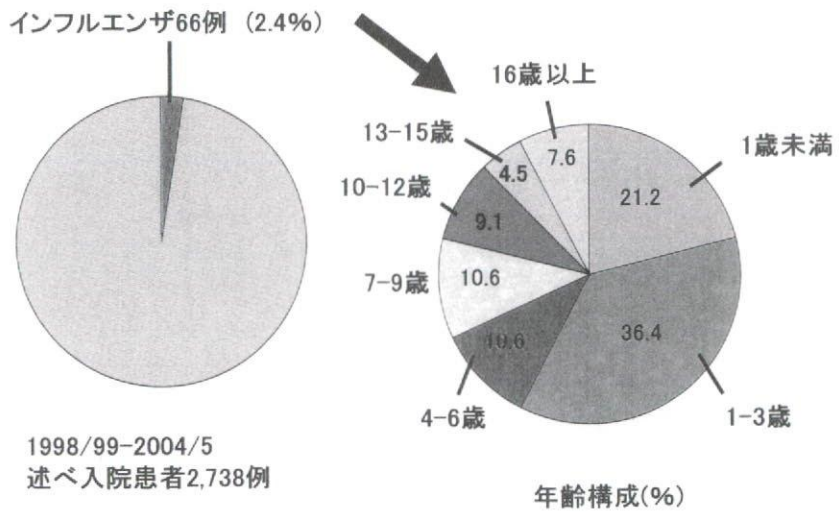


表2A. 入院患者数の年次推移

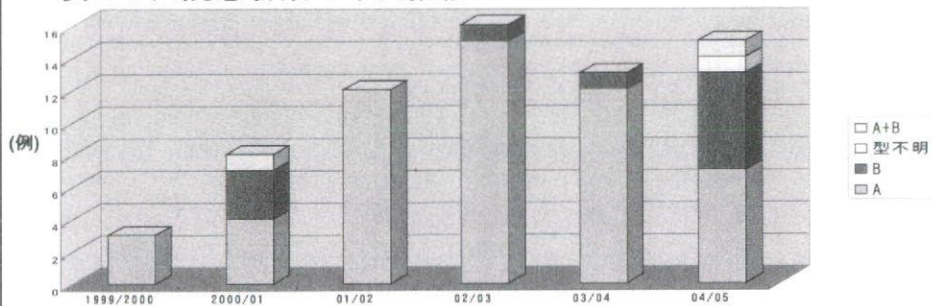


表2B. 高知県の患者数(折れ線グラフ)と分離されたウイルス血清型(棒グラフ)

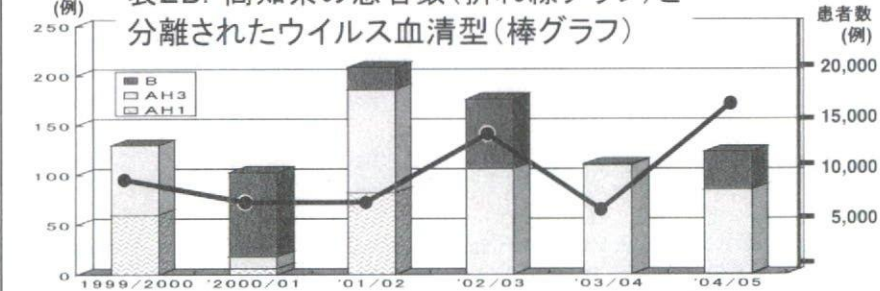


表3. 基礎疾患を理由に入院した21例(32%)の内訳

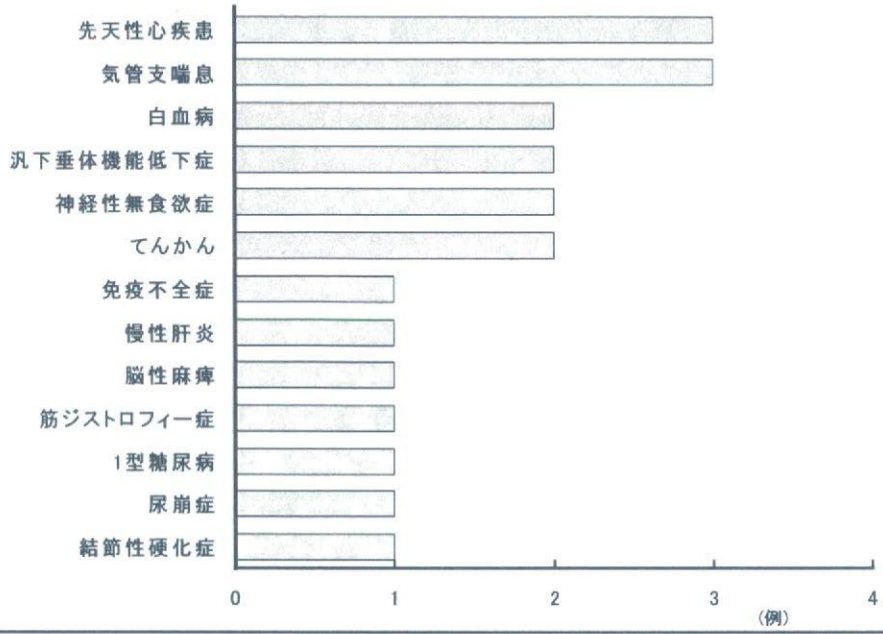


表4. 合併症を理由に入院した14例(21%)の内訳

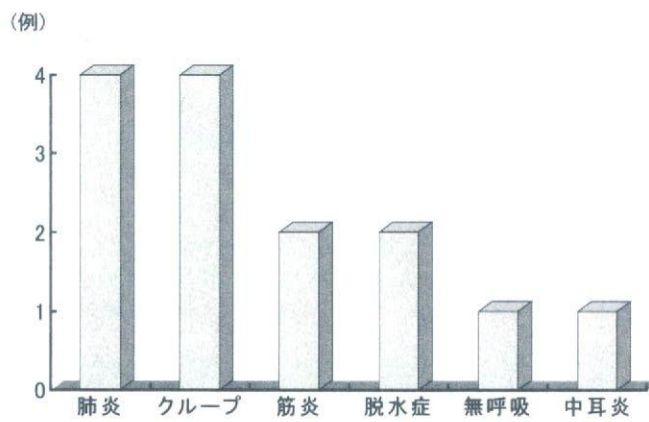


表5. 脳症のトリアージを目的とした入院22例(33%)

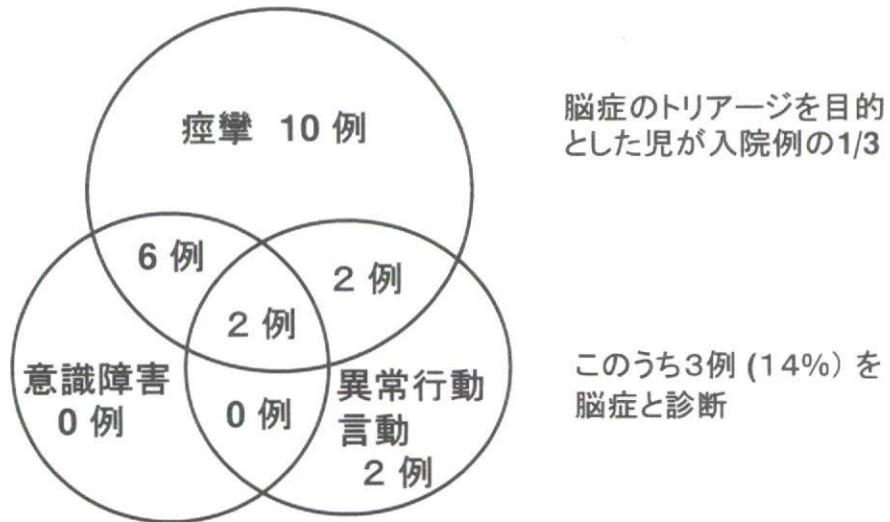
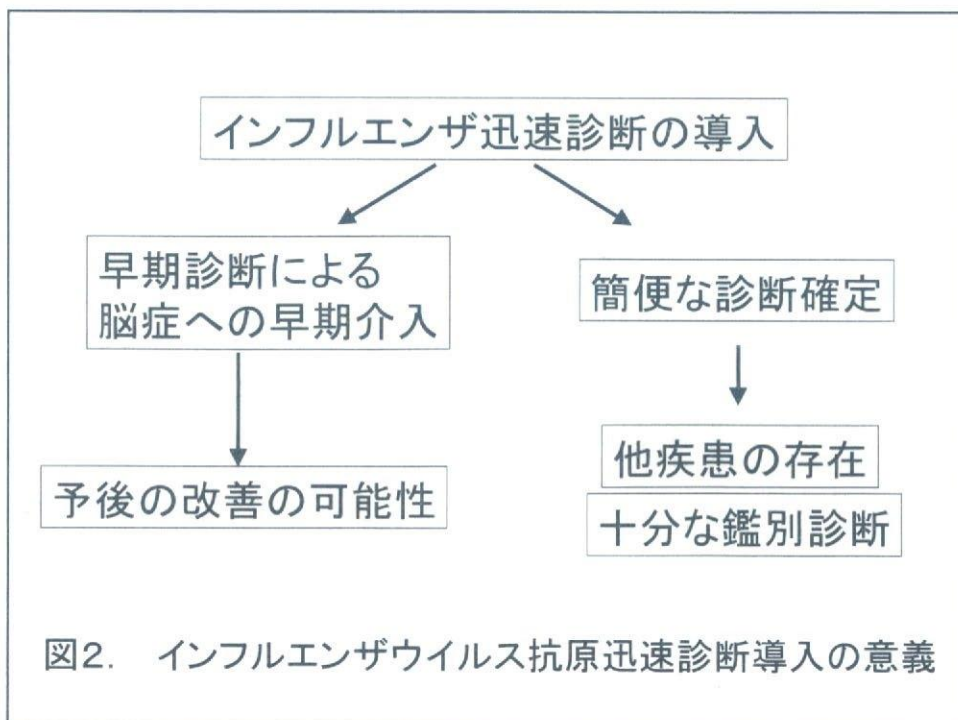
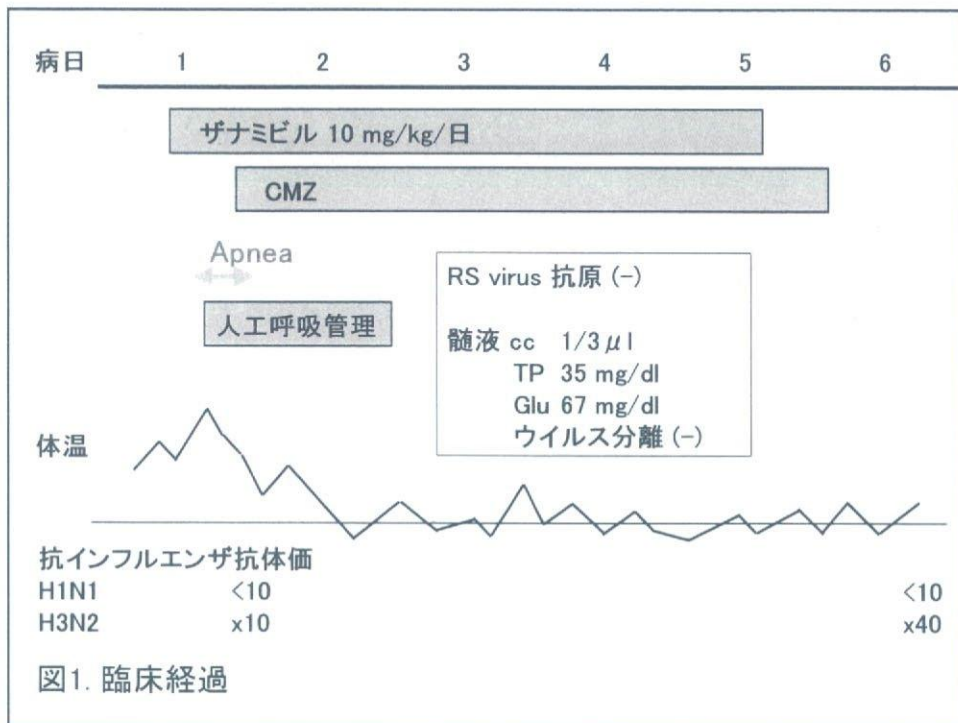


表6. 脳症例のまとめ

症例	年齢	性別	痙攣回数	意識障害	異常言動	ワクチン	型	治療	後遺症
1	1歳	男	6回	7日	-	+	A	1,2	-
2	2歳	男	7回	2日	-	-	A	1,2,3	-
3	4歳	男	2回	3日	+	-	A	1,2	-

治療 1: タミフル
2: グリセオール
3: メチルプレドニンパルス



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

急性壊死性脳症と似て非なる脳症の同胞発症例

分担研究者 水口 雅 東京大学医学部附属病院小児科 助教授

研究協力者 星野 英紀 東京大学医学部附属病院小児科 レジデント

研究要旨

東アジアに多い典型的な急性壊死性脳症はすべて孤発例であり、家族性発症例は見られない。しかし最近、われわれは急性壊死性脳症に似た臨床・画像所見を呈する急性脳症の兄妹例を経験した。2 症例ともにウイルス感染症に続発して痙攣重積・群発を生じ、髄液蛋白増加を呈し、頭部画像上、両側視床の対称性病変を生じた。しかし脳症発症時に発熱がない、肝機能障害をともなわない、視床病変が早期に消失し、非典型的な増強効果を呈するなど、典型的な急性壊死性脳症とは異なる病態である。米国から報告された常染色体性優性急性壊死性脳症との異同についても検討を加えた。

A. 研究目的

急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood、以下 ANE) は両側視床の対称性病変によって定義される急性脳症である。インフルエンザ脳症の 10~20% が ANE であり、ANE の先行感染の 40% がインフルエンザであるなど、ANE はインフルエンザとの関連が深い。ANE は東アジア（日本、台湾、韓国）で多発しているが、症例はすべて孤発例であり、明確な家族性発症の報告はない。

しかし 2003 年、米国から ANE 類似の急性脳症が 3 世代 16 例に発症した 1 家系が報告され、常染色体性優性急性壊死性脳症

(autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy、以下 ADANE) と命名された。ANE と ADANE には多くの共通点 (表 1) があるが、同時に相違点 (表 2) も多く、似て非なる病態と考えられる。

ANE の診断基準に含まれる所見のうち、本症に特異的なのは頭部 CT・MRI で描出される両側視床病変のみである。日本では圧倒的多数の症例が典型的 ANE であるため、さほど問題とはなっていないものの、ANE に似て非なる病態の存在は、ANE 診断基準の妥当性、汎用性に問題を生じうる。

最近、われわれは ANE に類似した急性脳症の日本人同胞発症例を経験したので、家

族性および臨床・画像所見の異同に重点を置いて報告する。

B. 症例

症例1（兄）発症時9か月の男児

1999年11月22日より38℃台の発熱、下痢を生じた。1日で解熱したが、11月26日、嘔吐を4回、その後数分間の全身性強直間代性痙攣を反復した。入院時発熱はなく、意識状態はJCSでI-3、視線が合わず、ぼんやりしていた。血液検査ではCRPの語句軽度の上昇以外異常なく、髄液検査では細胞数16/3、糖66と正常だが蛋白が370と上昇していた。頭部MRIで両側視床と大脳皮質下白質のT2高信号病変（図1）を認めた。ガドリニウム静注後T1強調画像で、白質病変は線状の増強効果を示した。入院後も全身性強直間代性痙攣が頻発した。しかしphenytoin静注、ガンマグロブリン（260mg/kg）静注などの治療を行ったところ痙攣は消失し、意識状態も速やかに改善した。12月4日の頭部MRIでは視床病変は縮小し、白質の増強効果も消失したが、新たに増強効果を示す多発性の小病変が脳梁、被殻、視床下部、乳頭体に左右対称に認められた。後遺症なく、12月25日に退院した。この時、白質病変はほぼ消失し、増強効果を示す病変も視床下部に残るのみとなった。

症例2（妹）発症時8か月の女児

2002年10月10日より39℃を越える発熱があった。10月12日に解熱し、体幹に紅斑が出現、突発性発疹と診断された。10月

13日朝から食欲がなく嘔吐があり、21時30分、全身性強直間代性痙攣を生じた。来院時（22時）も左優位の間代性痙攣が持続しており、midazolam点鼻、diazepam静注で抑制されず、pentobarbital静注でようやく頓挫した。入院し、気管内挿管・人工呼吸管理を開始された。この時点で発熱はなく、意識状態は昏睡でJCSIII-200。血液検査では乳酸・ピルビン酸の軽度上昇、軽度の代謝性アシドーシスが認められた。髄液は細胞数9/3、糖156、蛋白が1520と著増、MBPは40pg/ml以下、PCRでHHV-6ゲノム陽性。頭部MRI（10月15日）では両側視床と大脳後半部の白質、中脳被蓋に左右対称のT2高信号病変が見られた。ガドリニウムによる増強効果は認められなかった。入院後、pentobarbital持続静注を行ったが、左上肢の強直、右上肢の回旋を伴う痙攣発作を数回認めた。徐々に痙攣はコントロールされ、10月20日に抜管できたが、後遺症として痙性四肢麻痺と知能障害を残した。頭部MRIでも徐々に萎縮が進行した。

C. 考察

今回提示した兄妹例は乳児期後半にウイルス感染症を契機として、解熱後に急性脳症を発症、痙攣の群発ないし重積を呈し、頭部MRI上両側の視床と大脳白質にT2高信号病変を呈するなど、共通した臨床・画像所見を呈し、家族性の脳症例と考えられた。

鑑別診断の過程でLeigh脳症、Wernicke脳症、急性散在性脳脊髄炎などの可能性が考えられたが、臨床経過と検査所見にもとづいて、いずれも否定された。特徴的な頭部画像所見から、既存の疾患概念の中ではANEないしADANEと最も似ているものと考えられた。両側視床病変の存在のみでなく、この兄妹例はと多くの共通点(表3)を有した。しかし相違点(表4)も複数あるため、ANE、ADANEのいずれとも似て非なる病態と結論された。

D. 結論

ウイルス感染症に続発した急性脳症の兄妹例を経験した。2症例ともに両側視床に対称性病変を生じ、ANEないしADANEに類似の画像所見を呈した。しかし臨床・画像所見の中には、ANE・ADANEと比較した場合、合致しないものがあった。ANEに似て非なる遺伝性疾患の可能性が考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 植松貢、高柳勝、中山東城、佐古恩、山本克哉、近岡秀二、村田祐二、大竹正俊、永野千代子、水口雅. 細菌性髄膜炎に合併し、予後良好であった急性壊死性脳症の1例. 小児科学会誌 2005; 109 (6) : 735-740.
2) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, Imataka G, Yamagata T, Hashimoto T, Momoi M, Eguchi M, Mizuguchi M. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting

the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2006; 34 (2) : 93-100.

3) Mastroianni, SD, Giannis D, Voudris K, Skardoutsou A, Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood in non-Asian patients. Report of 3 cases and literature review. *J Child Neurol* 2006; in press.

4) 水口雅: 小児の意識障害の診かた. 小児科 2005; 46 (1) : 64-68.

5) 水口雅: テオフィリン関連けいれんの病態. 小児科 2005; 46 (2) : 251-255.

6) 水口雅: 急性壊死性脳症. 小児科臨床 2005; 58 (2) : 247-253.

7) 水口雅: エンテロウイルス感染症と髄膜炎の発生. 小児内科 2005; 37 (1) : 67-70.

8) 水口雅: インフルエンザ脳症の治療. 日本医師会雑誌 2005; 134 (2) : 224-225.

9) 水口雅: 急性壊死性脳症. *Neuroinfection* 2005; 10 (1) : 58-61.

10) 水口雅: 小児神経学の新しい流れ 急性脳症の発症機序と治療. 柳澤正義, 衛藤義勝, 五十嵐隆(編) 小児科の新しい流れ. 先端医療技術研究所, 東京, 2005, pp. 147-152.

11) 水口雅: 演習・小児外来 発熱と痙攣重積を主訴に来院した5歳女児. *medicina* 2005; 42 (6) : 1112-1115.

12) 水口雅: 重要な症候とその治療 痙攣・意識障害. 五十嵐隆(編) 小児疾患診療マニュアル. 中外医学社, 東京, 2005, pp. 7-12.

13) 水口雅: 熱性痙攣. 五十嵐隆 (編) 小児疾患診療マニュアル. 中外医学社, 東京, 2005, pp. 286-287.

14) 水口雅: 痙攣・てんかん発作重積状態. 五十嵐隆 (編) 小児疾患診療マニュアル. 中外医学社, 東京, 2005, pp. 288-290.

15) 水口雅: 急性脳症. 五十嵐隆 (編) 小児疾患診療マニュアル. 中外医学社, 東京, 2005, pp. 291-296.

16) 有田健一、菅谷憲夫、稲松孝思、水口雅: インフルエンザウイルス感染症と関連するワクチンの臨床. 日本医師会雑誌 2006; 134 (10): 1889-1901.

17) 水口雅: インフルエンザウイルス脳症. 日本医師会雑誌 2006; 134 (10): 1926-1928.

18) 水口雅: 序文「ミニ特集「テオフィリン関連けいれん」に寄せて. 小児科臨床 2006; 59 (2): 175-176.

2. 学会発表

1) 富田直、堀尾恵三、久保田雅也、水口雅: 長期的な経過を確認できた良性乳児痙攣の6症例. 第47回日本小児神経学会総会、熊本、2005年5月20日 (脳と発達 37 (Suppl): S332, 2005)

2) 藤田ひとみ、森雅人、後藤珠子、山形崇輪、水口雅、桃井真里子: 突発性発疹に伴う脳炎・脳症の4例. 第47回日本小児神経学会総会、熊本、2005年5月20日 (脳と発達 37 (Suppl): S353, 2005)

図1 症例1の入院時頭部MRI所見 (T2強調画像)

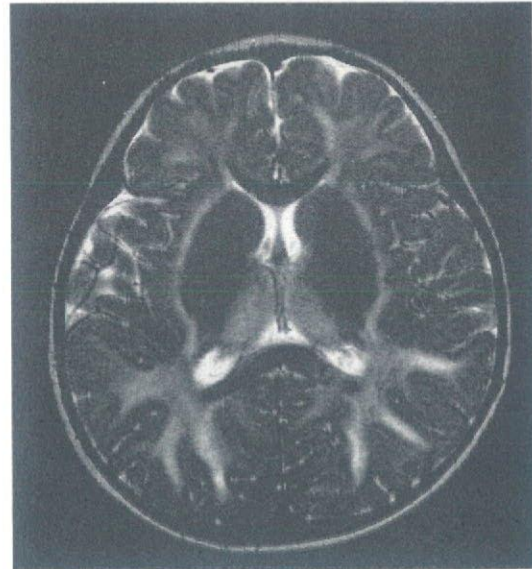


図2 症例2の入院時頭部MRI所見 (T2強調画像)

