

注：インフルエンザ脳症のバイオマーカー⁸⁻¹⁶

インフルエンザ脳症の診断や重症度予測のため、さまざまなバイオマーカーが検討されている。インフルエンザ脳症は予後良好な軽症例から急激に不幸な転帰をとる重症例まで幅広く、両者を含む全体では測定値が大きくばらつく。そこで脳症予後不良群（死亡例や後遺症を残した症例）を脳症予後良好群や熱性けいれん群と比較検討した報告がされてきた。これらの報告をまとめると、脳症の予後不良因子として上記のように血小板減少、血尿・蛋白尿、AST 高値、CPK 高値、血糖低値または高値などがある。

さらに研究段階のマーカーとしては血清 TNF- α 、IL-6、IL-10、可溶性 TNF 受容体、チトクローム c、TIMP-1 の高値、髄液 IL-6、可溶性 TNF 受容体、チトクローム c、NOx、dROM、14-3-3 蛋白の高値があげられる。ただしこれらのマーカーが実地の診療に応用可能か否かについての検討は、まだ十分でない。

2. 症候群分類¹⁷⁻¹⁹

インフルエンザ脳症は単一の疾患ではなく、複数の症候群（亜型）の集合体である。症候群分類について、研究者間で意見の完全な一致には至っていないが、共通の理解がかなりの程度まで進んできた。ここではさまざまな症候群を4群に大別して解説し、主要な症候群の診断基準を示す。

A. 急性の臨床経過、びまん性脳浮腫、多臓器障害・血液障害をとめないやすい脳症

急性壊死性脳症、hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群に代表される。これらは下記の特徴を共有する。

1. 早発性（神経症状の初発から48時間以内）、びまん性（脳全体ないし大脳皮質全域）の脳浮腫をきたす（図3 A, B, D, E）。
2. 病理学的には血管性浮腫や虚血性変化が見られる。
3. DIC や心臓、肝臓、腎臓、骨格筋など多臓器の障害（ショック、急性腎不全など）をとめないやすく、重症例は多臓器不全をきたす。
4. 血球貪食症候群（hemophagocytic syndrome, HPS）や播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation, DIC）をとめないやすい。
5. 血液中の炎症性サイトカインが、多くの例で異常高値を示す。
6. 死亡率が高い。

(1) 急性壊死性脳症^{5, 20}

びまん性脳浮腫に両側対称性視床病変をとめなうウイルス性急性脳症であり、東アジアの幼児に多い。診断基準は下記のとおりである。

1. 発熱をとめなうウイルス性疾患に続発した急性脳症：意識レベルの急速な低下、けいれん。
2. 髄液：細胞増多なし、蛋白しばしば上昇。
3. 頭部 CT、MRI による両側対称性、多発性脳病変の証明：両側視床病変（図3 B）。しばしば大脳側脳室周囲白質、内包、被殻、上部脳幹被蓋、小脳髄質にも病変あり。他の脳領域に病変なし。
4. 血清トランスアミナーゼの上昇（程度はさまざま）。血中アンモニアの上昇なし。
5. 類似疾患の除外：
 - A. 臨床的見地からの鑑別診断：重症の細菌・ウイルス感染症、劇症肝炎。中毒性ショック、溶血性尿毒症症候群などの毒素に起因する疾患。Reye 症候群、hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群、熱中症。
 - B. 放射線学的（病理学的）見地からの鑑別診断：Leigh 脳症などのミトコンドリア異常症。グルタル酸血症、メチルマロン酸血症、乳児両側線条体壊死。Wernicke 脳症、一酸化炭素中毒。急性散在性脳脊髄炎、急性出血性白質脳炎などの脳炎、脳血管炎。動脈性・静脈性の梗塞、低酸素症・頭部外傷の影響。

(2) Hemorrhagic shock and encephalopathy (出血性ショック脳症) 症候群^{7, 21-23}

乳幼児に多い急性脳症で、高熱、意識障害、けいれん、ショック状態で発症し、水様下疳、肺・腸管からの出血をとらない、肝機能障害、腎機能障害、ヘモグロビン減少、血小板減少・凝固異常(DIC)などの検査所見を呈して、急激に進行する症候群である。画像ではCTで早期に大脳全体の低吸収と腫脹(図3E)、MRIでは両側前頭葉、頭頂側頭葉に対称性の大きな病変を認める(図3F)。脳波では多焦点性の棘徐波、けいれん波の多発が特徴(electrical storm)(図2)であるが、最重症例では初期から脳波活動性が乏しいことが少なくない。

1. 臨床症状：ショック、昏睡とけいれん、出血(またはDICの検査所見)、下疳、乏尿
2. 検査所見：ヘモグロビン低下(入院時より3g/dl以上の低下)、血小板減少($150 \times 10^9/l$ 以下)、PT/APTT・プロトロンビン時間の延長、フィブリノーゲン低下、FDP上昇、血液BUN上昇、クレアチニン上昇、AST・ALT上昇、代謝性アシドーシス、低血糖²³
3. 除外項目：既知の疾患や代謝性疾患、Reye 症候群(肝組織学的所見と血漿アンモニア)、ブドウ球菌性中毒性ショック症候群

(3) その他^{18, 19}

Reye 様症候群(肝機能障害をとまなう急性脳症)、急性脳腫脹型急性脳症(脳ヘルニアによる急変・急死をきたしやすい型)などが記載されているが、これらの概念はいまだ不明確ないし未確立である。異なる症候群どうしのオーバーラップもあり、明確な分類が難しい症例もある。

B. 亜急性・二相性の臨床経過、限局性脳浮腫、大脳皮質機能障害をとまないやすい脳症(けいれん重積型)

典型的な臨床経過を示す例は、発熱の第1病日にけいれん重積で発症する。その後数日間は比較的神経症状が軽微であるが、第3～7病日に反復するけいれんが出現し、意識障害が再び増悪、ついで大脳皮質機能低下の症状(知的退行など)が顕在化する。

「けいれん重積型急性脳症(塩見)」^{4, 18, 24}の他に、類似の症候群として「けいれん重積で発症し遅発性の拡散低下を呈する急性脳症(高梨ら)」^{25, 26}、「二相性臨床経過をとまなう急性脳症(前垣ら)」^{27, 28}などが記載されており、相互に大部分がオーバーラップする。

けいれん重積型の典型例における神経症状・頭部画像所見の経過は下記のとおりである。

1. 有熱時けいれん重積期

多くの場合、インフルエンザによる発熱の24時間以内に、15分以上続くけいれんで発症する。ただし短いけいれんでの発症もありうる。頭部CT、MRIはほとんどの場合、正常範囲内。

2. 一過性回復期

1～数日間。意識清明に近く、食事摂取も可能となるが、「何となく元気がない」、「視線が合わない」ことが多い。血液AST、LDHが軽度上昇。第2病日の頭部CT、MRIは正常範囲内。

* ただし、有熱時けいれん重積が長時間持続した場合は本ガイドラインの治療の項にそって、人工呼吸、バルビタール療法などの集中治療が開始されるべきであり、その場合、一過性回復期は不明となる。

3. けいれん反復期

持続の短い部分発作または二次性全般化発作を反復し、意識障害が再び悪化。1日～数週間続く。頭部MRIの拡散強調画像で皮質下白質に高信号病変(図3G。ADC値は低下し、細胞障害性浮腫を示唆)。T2強調画像、FLAIR画像でU fiberに沿った高信号。頭部CTで低吸収が見られる例(図3C)もある。病変は脳葉性分布(両側前頭葉、一側大脳半球など)を示す例が多い。いっぽう中心前回・中心後回は傷害されにくい。脳血流SPECTでは病変部血流は正常ないし増加。

4. 回復期

意識回復後に発語の低下、自発性の低下など神経症状が顕在化。数週～数月の経過で徐々に回復する。発症後1週から1月の間に頭部CT・MRIでは脳萎縮が出現する。同時期に脳血流SPECTでは病変部の血流低下が進行するが、1月以降、予後良好例では回復に転ずる。

5. 予後

神経学的予後は正常から最重度障害までさまざま。運動障害より知能障害が残存しやすい。難治性てんかんも少なくない。

けいれん重積型で病変が典型的な脳葉性分布を示した症例は、下記の症候群に該当することが多い。

1) 前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症²⁹

頭部 MRI ないし脳血流 SPECT で両側前頭葉優位の病変。臨床的には発語の減少～消失、自発性の低下、常同運動、感情の不安定などを呈する。

2) Hemicconvulsion-hemiplegia (HH) 症候群³⁰

頭部 CT・MRI ないし脳血流 SPECT で一側大脳半球病変。臨床的には知能の低下、片麻痺、てんかんなどを呈する。てんかんを合併したとき hemicconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) 症候群と呼ばれる。

注1：けいれん重積型の診断と治療

現時点（2009年4月現在）で、けいれん重積型を早期（有熱時けいれん重積期ないし一過性回復期）に診断することは、しばしば困難ないし不可能である。これは複雑型（複合型）熱性けいれんとの鑑別の指標が乏しいためである。また、けいれん重積型に対する治療として、十分なエビデンスの示されたものはない。

注2：テオフィリンと急性脳症^{18, 31}

テオフィリンの使用により、急性脳症の報告がある（添付文書）。けいれん重積及び、その重篤化も示されている。したがって、インフルエンザ脳症を疑う症例では、テオフィリンの使用を控える。

C. 先天代謝異常症および類縁の症候群

(ア) 先天代謝異常症^{3, 32, 33}

1. 臨床像

インフルエンザ脳症発症児の一部（約5%）に、有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症が関与している可能性が指摘されている。それまで健康であった小児が、インフルエンザ罹患を契機に意識障害を呈し、先天代謝異常症が発見されることがある。

2. 検査所見

強いケトーシス、低血糖・高血糖、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、凝固異常、高度の肝機能異常などが認められた場合、代謝異常症の関与を疑う。

3. 生化学診断

有機酸・脂肪酸代謝異常が関連することが多いが、これらは GC/MS による尿中有機酸分析、タンデムマスによるアシルカルニチン分析などによって診断される。

(イ) 古典的 Reye 症候群³⁴

インフルエンザなどの感染症とアセチルサリチル酸内服（おそらく）を契機に肝ミトコンドリアの形態・機能の異常が一過性に生じ、発熱がおさまった頃に肝機能障害と高アンモニア血症から急性脳症をきたす。1970年代まで欧米で多く見られたが、現在の日本では稀な症候群である。診断基準（米国 CDC）は下記のとおりであるが、先天代謝異常症や Reye 様症候群の混入の可能性があるため、これらの鑑別に努めるべきである。古典的 Reye 症候群と診断するに際しては、特徴的な肝臓の組織所見ないし高アンモニア血症の存在、先天代謝異常症の鑑別が重要である。

1. 急性非炎症性脳症で臨床的には意識障害を示す。脳脊髄液で細胞数 $8/\text{mm}^3$ 以下、または脳の組織標本で脳浮腫あり、血管周囲・髄膜の炎症なし。
2. 生検または剖検で肝の微細脂肪沈着、または血清 AST、ALT ないし血中アンモニアの正常値の3倍以上の上昇。
3. 脳障害や肝障害を説明できる他の成因なし。

D. その他の症候群

インフルエンザ脳症の中には、上記（A～C）のいずれにも分類不能な症例が数十％存在する。

近年、このような症例の中から「可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症」（多田・高梨）^{35, 36}という新しい概念が分類、提唱された（図 2 H）。本型脳症の病態は未解明であるが、臨床的には比較的軽症で、後遺症なく回復する症例が多い。

また「難治頻回部分発作重積型脳炎（AERRPS）」（佐久間ら）は、「特異な脳炎・脳症後てんかん」（粟屋・福山）、「頻回のけいれんを伴う脳炎」（塩見）とほぼ同義の症候群で、急性期に頻回に反復し、重積する難治な部分発作を呈し、急性期より慢性期までこれらの発作が持続する特徴を有する^{37, 38}。インフルエンザを契機に本症を発症した症例も報告されている¹⁶。

3. 保健所への届出

インフルエンザ脳症は感染症法 5 類全数届出疾患で、診断した全医師に（最寄りの保健所への）届出義務が定められている。

A. 急性脳炎（インフルエンザ脳症を含む）の届出

わが国における急性脳炎は、日本脳炎など一部の疾患については以前より届出が行われていた。しかし、その他の脳炎については、臨床現場でも公衆衛生対策上にも問題があるにもかかわらず、サーベイランスの困難さから実態が明らかにされにくいものであった。これを改善するため 2003 年 11 月施行の感染症法改正にあたり、急性脳炎は、それまでの基幹定点からの報告から、五類感染症の全数把握疾患に変更され、診断したすべての医師は、診断から 7 日以内に届出ることが義務づけられるようになった。

2007 年 4 月の改正から、届出の対象は、四類感染症として全数把握されるウエストナイル脳炎と日本脳炎に加えて、新たに対象疾患となった西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、ベネズエラウマ脳炎、リフトバレー熱を除き、それ以外の病原体によるもの、および病原体不明のものである。

急性脳炎の届出対象疾患には、炎症所見が明らかでなくとも、同様の症状を呈する脳症も含まれる（熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する）。また届出の時点で病原体不明なものについては、可能な限り病原体診断を行い、明らかになった場合には追加で報告することが求められている。

インフルエンザ脳症や麻疹脳炎など原疾患が届出対象である場合は除くと解釈されていた時期もあるが、2004 年 3 月 1 日以降はこれらも届出の対象となった。これによってわが国でその存在に気づかれたインフルエンザ脳症も、発生動向調査対象疾患として把握することができるようになった。

急性脳炎の届出基準を表 2 に示した。

B. なぜ全数把握が必要か

全数把握疾患は現場の医師に対して「届出」という負担をかけることになるが、インフルエンザ脳症を含む急性脳炎・脳症のサーベイランスを強化することは、公衆衛生的にも臨床的にも有用なことであり、世界に先駆けてのシステム作りであることを、臨床現場として理解したい。

急性脳炎が全数把握疾患となった大きな目的は、異常な急性脳炎患者の発生を迅速に把握し、医療機関における対応に加えて、地域において必要な公衆衛生対応を速やかに実施することである。病原体診断を待たずに、医師が臨床的に急性脳炎と診断した段階での届出を可能としたことは、迅速な患者発生の把握という観点において、大きく影響を与える要因のひとつと言える。そして公衆衛生対策のみならず、臨床的には何よりも原因不明重症疾患の早期把握と集積の検知、そして原因究明と治療へ結びつく研究の一環として捉えることができる。

表 2. 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について:急性脳炎

(ウエストナイル脳炎、西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、日本脳炎、ペネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く)

<p>1. 定義</p> <p>ウイルスなど種々の病原体の感染による脳実質の感染症である。ただし、病原体が特定され、他の届出基準に含まれるものを除く。</p> <p>炎症所見が明らかではないが、同様の症状を呈する脳症もここには含まれる。</p> <p>2. 臨床的特徴</p> <p>多くは何らかの先行感染を伴い、高熱に続き、意識障害や痙攣が突然出現し、持続する。髄液細胞数が増加しているものを急性脳炎、正常であるものを急性脳症と診断することが多いが、その臨床症状に差はない。</p> <p>3. 届出基準</p> <p>ア 患者(確定例)</p> <p>医師は、2の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から急性脳炎が疑われ、かつ、(4)の届出のために必要な臨床症状を呈しているため、急性脳炎患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を7日以内に行わなければならない。</p> <p>イ 感染症死亡者の死体</p> <p>医師は、2の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、急性脳炎が疑われ、かつ、(4)の届出のために必要な臨床症状を呈しているため、急性脳炎により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を7日以内に行わなければならない。</p> <p>4. 届出のために必要な臨床症状</p> <p>意識障害を伴って死亡した者、又は意識障害を伴って24時間以上入院した者のうち、以下のうち、少なくとも1つの症状を呈した場合である。</p> <p>熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する。</p> <p>ア 38℃以上の高熱</p> <p>イ 何らかの中樞神経症状</p> <p>ウ 先行感染症状</p>
--

参考文献

1. Morishima T, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 2002; 35: 512-7.
2. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究. 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15年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書
3. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究. 平成16年度 総合研究報告書
4. 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: 1676-81.
5. Mizuguchi M, et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 555-61.
6. Tokunaga Y, et al. Diagnostic usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. Brain Dev 2000; 22: 451-3.
7. Harden A, et al. EEG features and their evolution in the acute phase of haemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. Neuropediatrics. 1991; 22: 194-7.
8. Aiba H, et al. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. Neurology 2001; 57: 295-9.

9. Ichiyama T, et al. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 59-61.
10. Kawashima H, et al. NOx (nitrite/nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Neuropediatrics* 2003; 34: 137-40.
11. Ichiyama T, et al. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-7.
12. Hosoya M, et al. Cytochrome c and tumor necrosis factor-alpha values in serum and cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 467-70.
13. Yamanaka G, et al. Diagnostic and predictive value of CSF d-ROM level in influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci* 2006; 243: 71-5.
14. Ichiyama T, et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 542-4.
15. Nagao T, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 384-9.
16. Fujii K, et al. 14-3-3 protein detection in the cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy. *J Child Neurol*. 2006; 21: 562-5.
17. 木村清次, 他. 感染に伴う急性脳症 35 例の臨床的検討. *脳と発達* 1998; 30: 244-9.
18. 塩見正司. インフルエンザ脳症-病型別にみた CT・MRI 画像と脳波の変化-. *臨床脳波* 2004; 46: 380-91.
19. Mizuguchi M, et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand*. 2007; 115: 45-56.
20. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997; 19: 81-92.
21. Levin M, et al. Haemorrhagic shock and encephalopathy: a new syndrome with a high mortality in young children. *Lancet* 1983; 2(8341): 64-7.
22. Chaves-Carballo E, et al, Chrenka BA. Hemorrhagic shock and encephalopathy: Clinical definition of a catastrophic syndrome in infants. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1079-82.
23. Frey B, et al. Haemorrhagic shock and encephalopathy syndrome: report of two cases with special reference to hypoglycaemia. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000; 130:151-5.
24. 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* 2000; 53: 1739-46.
25. Takanashi J, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006; 66: 1304-9.
26. Takanashi J, et al. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci*. 2007; 256: 86-9.
27. Maegaki Y, et al. Clinical characteristics of acute encephalopathy of obscure origin: A biphasic clinical course is a common feature. *Neuropediatrics* 2006; 37: 269-77.
28. Okamoto R, et al. Biphasic clinical course and early white matter abnormalities may be indicators of neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics* 2006; 37: 32-41.
29. Yamanouchi H, et al. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 93-100.
30. Gastaut H, et al. H.H.E. syndrome; hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia Eksp Khirurg* 1960; 1: 418-47.
31. 塩見正司, 他. けいれん重積型急性脳症の概念と theophylline の関与. *脳と発達* 2008; 40: 122-7
32. Bzduch V, et al. Serum free carnitine in medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Bratisl Lek Listy* 2003; 104: 405-7.
33. Purevsuren J, et al. Urinary organic metabolite screening of children with influenza-associated encephalopathy for inborn errors of metabolism using GC/MS. *Brain Dev* 2008; 30: 520-6.
34. Reye RDK, et al. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. *Lancet* 1963; 2: 749-52.

35. Tada H, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology*. 2004; 63: 1854-8.
36. Takanashi J, et al. Influenza-associated encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum: a case report and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25:798-802.
37. 栗屋豊, 他. 頻回難治複雑部分発作重積症を呈する非ヘルペス性脳炎—そのてんかん原性、長期経過および文献例の検討. *脳と発達* 2007; 39: 138-44.
38. 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型脳炎:新たな疾患概念の提唱. *Neuroinfection* 2008; 13: 74-8.

Ⅲ. インフルエンザ脳症の治療指針

この治療指針は、患者の治療を行う医療担当者をサポートし、治療の成功に資することを目的として作成した。最終的に患者の予後を改善することが目標であることは論をまたない。しかし、個々の患者に最善と考える治療の選択は現場に委ねられるべきである。本指針の内容が実施困難な場合もあるだろうし、一方では別のアプローチもあり得るであろう。本指針はこうした現場の判断に方向性やヒントを与える意味で大きな助けとなるだろうが、実際に患者の治療を行う医療者の選択肢を縛るものではない。

インフルエンザ脳症では、発症が急激で、症状の進行も早い。進行してしまっただけではどのような治療を行っても効果は限定的である。このため本指針ではインフルエンザ脳症と診断される前の段階から十分な支持療法を行うことを大きな柱としている。この中には PALS2005¹ に基づいた life support、けいれん重積状態への対処、体温管理、脳圧亢進の対処、搬送が含まれる。

意識障害の遷延、脳波や画像検査の異常にもとづいて脳症が確定、あるいは脳症の疑いと診断された段階では、特異的治療が考慮される。オセルタミビルには脳症自体への治療効果、ないし予防効果は証明されていない。しかしインフルエンザによる発熱が速やかに解熱し、病状が改善することを介しての効果が期待される。脳症は監視下で管理することが原則であるため、異常行動が生じた場合の対応も可能である。これらの理由により、脳症疑いの段階でのオセルタミビル使用の考慮を推奨した。ガンマグロブリン大量療法は広く施行され、有効例の報告が増加しているほか、川崎病などの診療で小児科医が習熟している状況であることを鑑み、特異的治療として採用した。メチルプレドニソロン大量療法（パルス療法）は比較的簡便に施行でき、早期に施行するほど有効性が期待できるとされている。副作用も限定的で小児科医の経験も少なくないことより、疑い例で施行できる主要な特異的治療とした。

特殊療法としては脳低体温療法、血漿交換療法、シクロスポリン療法、アンチトロンビンⅢ大量療法が初版で提示された。これらの治療については、実施例がまだ少数であるが、経験が集積されつつある。しかし、明らかなエビデンスを得ることは困難な状況である。一方で費用、副作用がときに大きく、施行にあたって経験や環境を要する。そのため、これらの治療を必ずしも一律に推奨できるものではないが、フリーラジカル除去作用を期待したエダラボンも加えて、採用することとした。

治療法に関する文献情報のエビデンス・レベルは下記の基準にもとづいて設定した。なお、本ガイドラインでは推奨度を掲載しなかった。これは現時点では掲載度を定めるほどのエビデンスとコンセンサスを得ることができなかったためである。

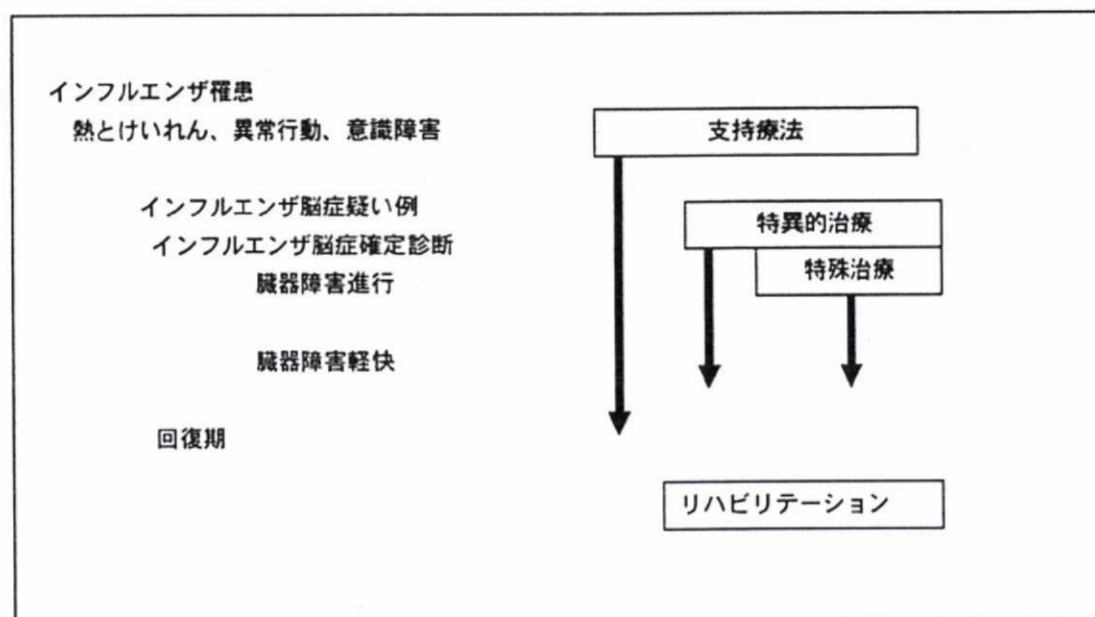
- | | |
|------|------------------------------------|
| Ia | ランダム化比較試験のメタ分析 |
| Ib | 1つ以上のランダム化比較試験、All or None の症例集積研究 |
| IIa | よくデザインされた非ランダム化比較試験 |
| IIb | よくデザインされた準実験的研究 |
| IIIa | よくデザインされたコホート研究 |
| IIIb | 症例対照研究など、その他の観察疫学研究 |
| IV | 症例報告、症例集積などの記述的研究 |
| V | 患者データに基づかない専門委員会報告や専門家個人の意見 |

初版上程後、病態の解析が進み、高体温による温度依存性に活性の低下する酵素異常症や潜在的な代謝異常症が報告された。診断面では、タウ蛋白やチトクロームcなどの測定による脳症の早期診断の可能性が指摘された。治療面では、サイトカインの除去を期待しての血液浄化療法（血液濾過透析など）、ミトコンドリアの脂肪酸代謝をサポートするカルニチン投与なども提唱されてきている。今後は本治療指針の評価を行なうとともに、新しいアプローチの役割もさらに検討してゆく必要がある。

社会的医療基盤の整備状況は、地域によって大きな開きがある。蘇生、初期治療、搬送、二次・三次病院との連携など、地域に即した包括的な小児救急医療システムの整備もまた、治療成績向上のための重要な要素である。

インフルエンザワクチンは、脳症に対する直接の予防効果や重症化阻止効果は証明されていないが、感染源を縮小することによりインフルエンザ患者を減らし、ひいては脳症患者を減少させると考えられ、現時点では最も効率の良い予防手段である。

インフルエンザ脳症治療の概略を概念図として以下に示す。



1. 支持療法
2. 特異的治療
 - A. 抗ウイルス薬（オセルタミビル、ザナミビル）
 - B. メチルプレドニソロン・パルス療法
 - C. ガンマグロブリン大量療法
3. 特殊治療
 - A. 脳低体温療法
 - B. 血漿交換療法
 - C. シクロスポリン療法
 - D. アンチトロンビンⅢ大量療法
 - E. エダラボン療法
 - F. その他

インフルエンザ脳症の治療すべき病態

インフルエンザ脳症では、びまん性ないし広範囲の脳浮腫が生じる。インフルエンザ脳症には複数の病型が含まれ、病型により脳浮腫をきたす主要病態が異なる。急性の臨床経過、びまん性脳浮腫、多臓器障害、血液障害をとめないやすい脳症では、全身および中枢神経内の急激かつ過剰な「炎症性サイトカイン」の産生、血管内皮障害と広範な臓器のアポトーシスが治療すべき病態の中心にある。亜急性・二相性の臨床経過を特徴とする脳症（けいれん重積型）では、興奮毒性による神経細胞死が生じている可能性があり、「けいれん重積状態」のコントロールが重要である。また先天代謝異常症が顕在化して脳症を起こす場合や Reye 症候群など「代謝異常」を主徴とする病型がある。

インフルエンザ脳症の治療の要諦

全身状態を保つ「支持療法」が最も重要である。加えて、高サイトカイン血症を鎮静化させることを目標にした「特異的療法」を過不足なく行なうことが必要である。病態の違いに応じた個別の対応が望ましいが、そうした治療法が有効であるというエビデンスは得られていない。

インフォームドコンセント

本ガイドラインに掲げた治療法は、現在考えられている本症の病態から有効性が推測されているものであり、中には有効性が確認されていないものも含まれる。また、薬剤の適応、用法、用量に規定から外れる治療法も含まれる。そのため、本ガイドラインに記載された治療法を実施する場合には、患児の家族に十分説明し、治療実施の同意を得ることが望ましい。

1. 支持療法

全身状態の管理は極めて重要である。インフルエンザに対する支持療法で脳症への進展が阻止できるかは不明であるが、後述の特異的治療には明確なエビデンスを持つものが少なく、支持療法をインフルエンザ脳症と診断されない段階から積極的に行うことで、二次性脳損傷を防ぐことは重要である。

A. 心肺機能の評価と安定化

- 1) 初期蘇生は PALS2005 に準じて行う¹
- 2) 全身機能評価としては意識レベル、気道、呼吸状態、循環系の評価を迅速に行う¹
- 3) 初期対応として 100% 酸素投与、モニター装着を行う^{1, 2}
- 4) 意識レベル、瞳孔径と反射、呼吸数、血圧、SpO₂、心電図、呼気終末の CO₂などをモニターする¹
- 5) 気道の確保は気道を開放する体位を取り、分泌物の多い場合には口腔内吸引を十分に行う。けいれん時にもバッグ・バルブ・マスクによる気道確保と補助換気を速やかに行う^{1, 2}
- 6) 気管挿管

適応：気道閉塞や呼吸不全のみならず、意識障害（GCS 8 点以下、JCS II-30 以下）では気管挿管による気道確保を考慮する。気道の保護が不能な意識障害時に、誤嚥・無呼吸等により偶発する二次性脳損傷の回避を目的とする^{1, 2, 3}。

気管挿管時の薬剤使用：気管挿管時の喉頭展開は、脳圧亢進、脳ヘルニアを惹起する危険性がある。気管挿管は十分な深度の鎮静下に行うことが望ましい。

7) 呼吸管理

酸素化の目標：SpO₂は 95%以上を保持できるようにし、極端な変動を避ける。

換気目標：瞳孔不同や徐脈などの脳ヘルニア徴候がない限り、PCO₂は正常域（35-45 mmHg）をめざし、ルチーンの過換気は行わない^{1, 2, 3}。

8) 循環管理

① 循環血漿量の確保

ショックを合併した小児の中枢神経疾患は予後不良であることが知られている。ショックは脳血流の低下を引き起こす。脳血流を確保するため、必要十分な輸液を行う。ルチーンでの水分制限や利尿剤投与は行わない^{4, 5}。

② ショックの認知

けいれん、意識障害のみならず循環状態にも留意する。頻脈、脈の性状、末梢冷感等に注意し、低血圧に至る前にショックを早期発見する^{1, 2, 3}。

③ ショックの治療

生理食塩水あるいは糖を含まない細胞外液型輸液 20 ml/kg を 5-10 分で静注する。低張輸液は用いない。心原性ショックが否定できない場合は 10 ml/kg を 10-20 分で静注する^{1, 2}。

ドーパミン 5 μg/kg/min 持続静注で開始する。血圧は収縮期圧で 70 + 年齢 × 2 mmHg を超えることを目標とする。血圧、心拍数、脈の性状、末梢循環をショック治療の指標とする¹。

中心静脈ルートを確保し、中心静脈圧をモニターする¹。

9) 水、電解質、血糖値の管理

① 投与水分量

維持輸液量としても、必要十分量を投与する。ルチーンでの水分制限は行わない⁶。利尿剤投与は必要性とリスクを勘案して慎重に行なう。

② 血清 Na 濃度の管理目標

低 Na 血症および、Na の急激な低下 (1 日 12 mEq/l 以上) は脳浮腫を引き起こすので、これを避ける。低 Na 血症を起こさないよう低張な維持輸液は避け、頻りに血清 Na 濃度を測定すべきである⁶。

③ 高浸透圧療法

治療的な高 Na 血症 (150-160 mEq/l) により、脳浮腫を軽減させる治療が行われている。高張食塩水による高浸透圧療法には脳圧下降効果がある⁷。

④ 低 Ca 血症に対して塩化カルシウム 20 mg/kg を IV 投与する。

⑤ 代謝性アシドーシスに対し、NaHCO₃ の投与は必ずしも必要ない^{8, 9}。

⑥ 血糖値は 100-150 mg/dl に保つ。高くとも 180 mg/dl を超えないよう、インスリンの使用も考慮する¹⁰。

B. 中枢神経

1) 意識状態

GCS、瞳孔径と対光反射、けいれんの有無を観察する。

GCS < 8 あるいは短時間に 2 ポイント以上の低下、対光反射消失・瞳孔不同など切迫脳ヘルニア徴候が認められる場合には、すみやかに気道確保の上、頭部 CT を行う。

2) けいれんの管理¹¹⁻²³

本ガイドラインでは以下の状態を区別し、それぞれに応じて治療を行うことが推奨される。

「けいれん遷延状態」とはけいれんが 5 分間以上継続して認められる場合を指し、「けいれん重積状態」とはけいれん発作が 30 分間以上継続する場合ないし 30 分間以上意識を回復することなしにけいれん発作が断続的に出現する状態と定義する^{24, 25}。さらに第 2 選択静脈薬を投与後もけいれん重積状態が持続する場合を「難治性けいれん重積状態」と定義する²⁶。

3) けいれん治療適応時期

けいれん遷延状態になると、けいれん発作は自然消失しにくいいため、治療を迅速に開始すべきである。さらにけいれん重積状態に至った場合、救急医療設備とスタッフが整った施設において治療を施行することが望ましい^{27, 28}。

4) けいれんの治療

a. けいれん遷延状態に対して非経静脈的治療として推奨される方法

ミダゾラムの頬粘膜投与^{29, 30} (0.5 mg/kg)、鼻腔投与³¹ (0.2 mg/kg) は適応外使用であるが有効で安全な緊急処置方法であり、血管確保が速やかに行われない状況ではその有用性は高い (I-A)。また、けいれん遷延状態に対する来院前の処置法としてジアゼパム坐薬の直腸内投与 (0.5 mg/kg) も選択される³²。

解説

小児におけるミダゾラムの頬粘膜投与と小児のジアゼパムゲル (Diastat[®]) の直腸内投与はともにけいれん発作消失に有効である²⁹ (Ib)。前者の効果は後者のそれに勝る³⁰ (Ib)。また、小児へのミダゾラムの鼻腔内投与はジアゼパムゲルの直腸内投与と比較して同等³¹ (Ib) ないしより高い³³ (Ib) 効果がある。いずれの治療も危惧される呼吸抑制等の副反応はまれである^{31, 33}。これらの救急処置を来院前に施行できればけいれん遷延化を防止することが可能であることが指摘されている³⁴。ジアゼパム坐薬 (Diapp[®]) の直腸内投与によるけいれん遷延状態に対する治療効果を示すエビデンスはない。しかし、ジアゼパム坐薬 0.5 mg/kg

を小児の直腸内に投与した場合、15-30分間で有効域（150～300 ng/ml）に到達するため³²、来院前に行う治療の選択肢になりうる。

b. けいれん遷延状態・けいれん重積状態に対して経静脈的治療として推奨される方法

第1選択：次の①、②を選択する。副作用に注意して両者を選択することも可能である。

①ジアゼパム 0.3-0.5 mg/kg 静注^{15, 21, 35} (III - A)

②ミダゾラム（適応外使用）(III) 0.15 mg/kg 静注^{36, 37, 38}（速度：1mg/min、バイタルサインに注意して2回まで可能）

第2選択：次の①、②を選択する^{12, 14, 15, 21, 25}。副作用に注意しながら両者を使用することも可能である。

①静注用フェノバルビタール 15-20 mg/kg 静注

速度は100 mg/min以下とし、かつ10分以上かける。

②フェニトイン 18-20 mg/kg 静注する。

速度は1 mg/kg/min以下とする。

注意事項

治療効果は、臨床症状・兆候の観察に加えて、脳波により判定することが望ましい。筋注用フェノバルビタールは静注には用いない。

解説

小児においてロラゼパム静注はけいれん遷延状態、けいれん重積状態に対してジアゼパム静注と同等の有効性をもつ³⁵ (Ia) が、前者のほうが発作の再発が少なく³⁵、呼吸抑制の頻度も低い³⁵。さらにロラゼパムは静注後効果持続時間が長いため、欧米諸国の小児けいれん治療ガイドライン^{12, 14, 15, 21, 25}におけるけいれん遷延状態治療に対する第1選択静脈薬となっている。しかし、ジアゼパムが第1選択静脈薬に使用しうる薬剤として記載されている指針もある^{15, 21}。本邦ではロラゼパムが使用できないため、ジアゼパムを推奨した。本邦におけるミダゾラムをけいれん遷延状態ないしけいれん重積状態に対する第1選択静注薬とする後方視的検討では、有効率は80%前後で、呼吸抑制などの副作用は10%以下であり、比較的安全で有効な静注薬であるとされている^{36, 37, 38} (IIIb)。水溶性であり、体内への蓄積がなく半減期も短いため、有効であった場合は持続静注を継続して行う場合が多い^{36, 37, 38}。厚生労働省小児疾患臨床研究事業「小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究（主任研究者：大澤真木子東京女子医科大学教授）」の報告として2005年にまとめられた「小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）」¹⁶によれば、ミダゾラム静注後に引き続きその持続静注が推奨されている。しかし急性脳症が疑われる場合、けいれんが消失した後さらにミダゾラムの持続静注が行われれば意識状態の評価が不確実となり、かえって急性脳症の確定診断が遅れてしまう可能性がある。したがって、ミダゾラム持続静注施行についてはこの点を考慮に入れるべきである。本ガイドラインでは、けいれんが明らかに停止していれば、後の持続投与を行わず注意深く観察することを推奨する。

第2選択静脈薬としてはフェノバルビタールないしフェニトイン（ないしフォスフェニトイン）が記載されている^{12, 14, 15, 21, 25}。

5) 難治性けいれん重積状態に至った場合

以下のいずれかが選択される

①ミダゾラム（適応外使用）^{39, 40, 41} (I)

0.1-0.3 mg/kg 静注投与後、0.05-0.4 mg/kg/hr 持続静注

②チオペンタール（適応外使用）⁴² (I)

3-5 mg/kg 静注投与後、2-10 mg/kg/hr 持続静注

注意事項

これらの治療は集中治療管理下で、小児の全身管理に通曉した医師が行なうか、その指導の下で施行することが望ましい。脳波をモニターし、発作波のないことや suppression-burstなどを参照しながら、12時間以上維持した後12時間以上かけて漸減する。

解説

小児難治性けいれん重積状態に対するミダゾラム持続静注とジアゼパム急速静注の比較研究 (Ib) では、治療効果と副作用は同等であり³⁹。プロポフォールとチオペンタールの後方視的検討 (IIIb) では両者は同様の効果

があるとされている⁴² (ただし現在、プロポフォールは小児に対し使用しないよう表示されている)。小児難治性けいれん重積症に対してジアゼパム、ミダゾラム、チオペンタール、ベントバルビタール、イソフルレンによる治療に関するメタ・アナリシスでは、すべて治療効果があるもののジアゼパムは他3剤よりも劣っており、副作用は同等で、死亡率が最も低かったのはミダゾラム使用例であった^{40,41} (IIIb)。けいれん遷延状態から難治性けいれん重積状態まで全体に対するミダゾラムによる国内での治療成績調査がHayashiらによって報告されている⁴³ (IIIb)。

6) 頭蓋内圧亢進の管理

D-マンニトール (0.5-1 g/kg) を15-30分で静注、一日に3-6回繰り返す。可能であれば血清浸透圧を測定し、300-320 mOsm/L を目標とする。320 mOsm/L を超える高浸透圧の場合はマンニトール使用を中止する。

7) グリセロール使用の不推奨

インフルエンザ脳症を疑う熱に伴うけいれん重積や意識障害には未診断の代謝疾患が隠れている可能性がある⁴⁴。グリセロールは一部の代謝異常症 (フルクトース1,6-ビスフォスファターゼ欠損症やシトリン欠損症) で重篤な低血糖を惹起し、これが難治性けいれん重積の原因となるため、推奨しない。

8) 服用中のテオフィリン製剤について

けいれんを起こした場合は中止する。発熱の場合は中止を検討する⁴⁵。

C. 体温の管理

1) 40度を超える体温は予後不良因子であり^{46,47}、積極的な解熱を図る。薄着とし、頭部・腋下・そけい部のアイスパック、送風・冷拭などを行う。

2) 解熱剤はアセトアミノフェン 10 mg/kg/回が使用できる^{46,47}。アスピリン、ジクロフェナク、メフェナム酸は禁忌である。

D. 高次医療機関への搬送

緊密な連携の下、モニターしつつ搬送する。蘇生・全身管理に通曉した医療者の同乗が望ましい。

2. インフルエンザ脳症の特異的治療

インフルエンザ脳症では、支持療法に加え、不可逆的な脳損傷が進行しない早期に以下の特異的治療を開始することが有用と考えられる。確定診断例に加え、疑い例の時点でも、比較的簡単、安全に実施できる特異的治療法として、抗ウイルス剤、メチルプレドニンゾロンパルス療法、ガンマグロブリン大量療法が挙げられる。

A. 抗ウイルス薬

投与方法

オセルタミビル 2 mg/kg/回 (最大 75mg) を1日2回経口で投与する (IIIa)。意識障害がある場合は胃管を使用して投与する。異常行動を惹起する可能性が近年指摘されたが、因果関係ははっきりせず、現在、解明途上である。インフルエンザ脳症が疑われる場合は入院治療が原則であり、監視下で使用する。1歳未満の乳児での市販後調査では重篤な副作用は報告されておらず、脳症での使用を制限しないが、十分なインフォームドコンセントを得る必要がある⁴⁸。

期待される効果

オセルタミビルには、インフルエンザ発症後 48 時間以内での使用で発熱期間を短縮する効果がある⁴⁹。脳症の誘引となる気道局所の感染の拡大を抑制することが期待される。脳症自体に対する効果は証明されていない⁴⁹。ザナミビルについても同様である。

B. メチルプレドニンパルス療法

投与方法

メチルプレドニゾン 30 mg/kg/d (最大量 1日 1g) を2時間かけて点滴静注する。原則として3日間投与する (III a)。ステロイド薬により凝固が亢進するため、血栓形成の予防として、パルス療法終了翌日までヘパリン 100~150

10/kg/d 持続点滴静注による抗凝固療法を併用する。

注意事項

血圧の変動が認められることがあるため、パルス療法開始時から終了後2時間ごろまで適時血圧測定を行う。血圧変動時は点滴時間を延長する。投与前から血圧が高い例では、パルス療法のかわりに水溶性プレドニン2mg/kg/dを投与する。随時尿糖チェックを行う。高血糖に注意が必要である。投与前、投与期間中に眼圧の測定をおこなうことが望ましい。

期待される効果

メチルプレドニゾロンの中枢神経系への移行は良好で、中枢神経系内の高サイトカイン状態や高サイトカイン血症の抑制に有効と考えられる。また、脳浮腫を軽減する効果もある。

2002/03、2003/04シーズンの全国調査の解析から、メチルプレドニゾロンパルス療法を施行した患者のうち、早期（脳症発症1～2日目）にメチルプレドニゾロンパルス療法を行った症例で予後が比較的良好であったというデータが得られている⁵⁰（IIIa）。メチルプレドニゾロンパルス療法は早期に開始することが望まれる⁴⁶。

C. ガンマグロブリン大量療法

投与方法

ガンマグロブリン1g/kgを10～15時間かけて点滴静注する。ガンマグロブリンの治療量は患児の状態に応じて適宜変更する（IIIb）

注意事項

特に治療開始初期にアナフィラキシーを生じることがあり、注意深い観察とバイタルサインのチェックが必要である。

期待される効果

インフルエンザ脳症の経過中に生じる高サイトカイン血症に対し有効と考えられる⁵¹。しかし、脳症に対する治療効果について、まだ十分なエビデンスは得られていない。

3. インフルエンザ脳症の特殊治療^{48, 52}

インフルエンザ脳症の治療では、十分な支持療法と特異的療法が基本である。これらに加え、現在想定されているインフルエンザ脳症のメカニズムから有効性を期待できる治療法として、脳低体温、血漿交換、シクロスポリン、アンチトロンビンⅢ、脳保護剤が挙げられる。これらは支持療法や特異的治療の効果が不十分な場合や、その恐れがある場合に用いることが想定される。しかし、特殊治療を実施した例は未だ少数であり、脳症に対する治療効果についての十分なエビデンスは得られていない。本治療の実施に当たっては、経験のある高次医療施設で行うことが望ましい。

A. 脳低体温療法

過剰な免疫反応および代謝を抑制し、神経障害の拡大を阻止する目的で行われるが、十分なエビデンスは得られていない⁴⁶。

実施方法

1例としてはブランケット冷却加温システムを使用し、体温を33.0～35.0℃に維持し、当初48時間を目安に冷却し、以後、時期を見て復温する。脳低体温療法試行中は脳圧モニター下での管理が望ましい。

復温は脳圧の変動、画像所見、脳波所見を参考として0.5℃/12時間のペースで緩徐に行う。血小板減少、凝固障害、感染症等の合併症が生じやすいので、ゆっくり復温することが重要である。また、経腸栄養もあわせて開始する。鎮静はバルビツール薬かミダゾラムを用いる。筋弛緩剤も併用する。

期待される効果

過剰な免疫反応および代謝を抑制し、神経障害の拡大を阻止する目的で行われる⁴⁶。

B. 血漿交換療法

実施方法

1日1回の血漿交換の処理量は循環血液量とし、回路の対外循環量による血漿交換の効率を考慮すると、3日間で全

血漿の置換が行われることになるので、3日間を1クールとして実施する。置換液は、未知の感染因子の混入をなるべく回避するために、新鮮凍結血漿 (FFP) を用いず、5%アルブミン液を使用する。しかし、凝固異常が認められる場合には FFP を用いることもある。ヘパリン、あるいはメシル酸ナファモスタット (凝固異常がある場合) を用いて抗凝固療法を行う。

循環血漿量: 体重 (kg) × 1000/13 × (1 - Ht (%)/100)

期待される効果

高サイトカイン血症の改善により、細胞障害、組織障害の進行を阻止する可能性がある。

参考事項

可能な施設では、持続的血液濾過透析 (CHDF) も選択できる^{53,54}。厳密な体液管理およびサイトカイン除去が期待される。

C. シクロスポリン療法⁵⁵

投与方法

シクロスポリン 1~2 mg/kg/d を持続点滴静注する。7日間は継続し、病状、検査所見から投与の継続または中止を決定する。血中濃度は 100 ng/ml 程度で管理し、200 ng/ml を超えないようにする。

シクロスポリンの血中濃度は肝不全、腎不全時には上昇することに注意する。

期待される効果

高サイトカイン血症と関連するアポトーシスを抑制し、細胞障害、組織障害の進行を阻止する。

D. アンチトロンビンⅢ大量療法

投与方法

DIC を伴ったインフルエンザ脳症に対し、アンチトロンビン III (ATIII) 250 単位/kg を 1 時間かけて点滴静注。5 日間連続投与する。ヘパリン療法は ATIII の効果を抑制するので、併用しない。

期待される効果

インフルエンザ脳症の臓器障害では血管内皮障害が重要な役割を担っている。血管内皮の障害による二次的な凝固線溶系の異常と、それに続く好中球の活性化による組織障害に対して有効であると考えられる。

E. 脳保護剤 (フリーラジカル消去剤)^{56,57,58}

投与方法

エダラポン 0.5 mg/kg を 1 日 2 回静注する。発症後早期に開始し、2 日以上続ける。肝・腎機能異常に注意が必要である。

期待される効果

フリーラジカルを低下させ、酸化ストレスによる脳障害を軽減する。

参考文献

1. American Heart Association (AHA) / American Academy of Pediatrics (AAP). PALS Provider Manual. American Heart Association, 2006.
2. 日本外傷学会・日本救急医学会. 外傷初期診療ガイドライン. へるす出版. 2006.
3. Society of Critical Medicine. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Crit Care Med 2003; 31: S407-91.
4. Chan B, et al. The use of Glasgow Coma Scale in poisoning. J Emerg Med 1983; 11: 579-82.
5. Coates BM, et al. Influence of definition and location of hypotension on outcome following severe pediatric traumatic brain injury. Crit Care Med 2005; 33: 2645-50.
6. Arieff AI, et al. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. BMJ 1992; 305: 51-2.
7. Khanna S, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. Crit Care Med 2000; 28:1144-51.

8. ECC Committee. Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005; 112 (24 Suppl):IV1-203.
9. Aschner JL, Poland RL. Sodium bicarbonate: Basically useless therapy. *Pediatrics* 2008; 122: 831-835.
10. Van den Berghe et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
11. EFA Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on status epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-9.
12. Appleton R, et al. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000; 83: 415-9.
13. The Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN)-guideline (2003).
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>
14. Stokes T, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for the Epilepsies: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of General Practitioners. 2004. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG20>
15. Duodecim Medical Publications (Ed). Evidence-Based Medicine Guidelines, Wiley, 2005.
16. 大澤真木子, 他. 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン (案). 小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究 厚生労働省科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業平成 16 年度総括・分担研究報告書. pp. 127-185, 2005.
17. 大澤真木子. けいれん重積の治療. *脳と発達* 2007; 39:185-92.
18. Sugai K. Treatment of convulsive status epilepticus in infants and young children in Japan. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 2007; 115: 62-70.
19. Minicucci F, et al. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47: 9-15.
20. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, GÜcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006; 13: 445-50.
21. Shorvon S, et al; Task Force on Status Epilepticus of the ILAE Commission for European Affairs. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49: 1277-85.
22. Lowenstein DH, et al. Status epilepticus. *New Engl J Med* 1998; 338: 970-6.
23. Lowenstein DH. The Management of Refractory Status Epilepticus: An Update. *Epilepsia* 2006; 47: 35-40.
24. Shorvon S. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.
25. EFA Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on status epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-9.
26. Lowenstein DH. The Management of Refractory Status Epilepticus: An Update. *Epilepsia* 2006; 47: 35-40.
27. Theodore WH, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1403-7.
28. Shinnar S, et al. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001; 49: 659-64.
29. Scott RC, et al. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623-6.
30. McIntyre J, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:205-10.
31. Lahat E, et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000; 321: 83-6.
32. Minagawa K, et al. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev* 1986; 8: 53-9.
33. Fisgin T, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children:

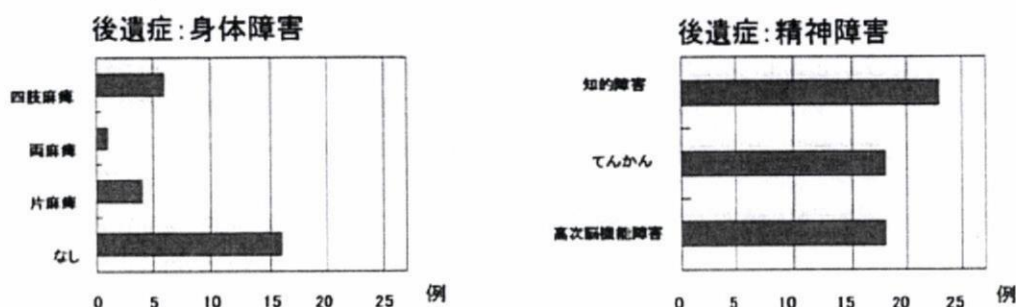
- prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002; 17: 123-6.
34. Chin RF, et al. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 696-703.
 35. Appleton R, et al. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 682-8.
 36. Yoshikawa H, et al. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000; 22: 239-42.
 37. 皆川公夫, 他. 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; 35:484-90.
 38. 浜野晋一郎, 他. 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: 304-9.
 39. Singhi S, et al. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002; 17: 106-10.
 40. Gilbert DL, et al. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: A meta-analysis. *J Child Neurol* 1999; 14: 602-9.
 41. Gilbert DL, Glauser TA. Complications and costs of treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children. *J Child Neurol* 14: 597-601, 1999
 42. van Gestel JP, et al. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005; 65: 591-2.
 43. Hayashi K, et al; Research Committee on Clinical Evidence of Medical Treatment for Status Epilepticus in Childhood. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 366-72.
 44. 四本由郁, 他. インフルエンザ脳症の発症を機に見られたビタミン B₁₂ 反応型メチルマロン酸血漿の3歳男児例. *小児科診療* 2008; 71: 726-7.
 45. 西間三馨, 他. 小児気管支喘息の薬物療法における適正使用ガイドライン. 厚生労働省医薬食品局案安全対策課 平成17年度研究
 46. Axelrod YK, et al. Temperature management in acute neurologic disorders. *Crit Care Clin* 2007; 22: 767-85.
 47. Nagao T, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 384-9.
 48. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン. 2005.
 49. Tunkel AR, et al. The management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303-27.
 50. 小林慈典, 他. インフルエンザ脳症特殊治療の全国調査. *日児誌* 2007; 111: 659-65.
 51. 市川光太郎. 基幹病院における04-05期インフルエンザ脳症の発生実態および治療効果に関するアンケート調査. *日本小児救急医学会雑誌* 2008; 5: 172-6.
 52. インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会. インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療. 2001.
 53. 松平宗典, 他. 軽度脳低温療法+CHDFにて神学的後遺症を残さず救命しえたインフルエンザ脳症の1例. *ICUとCCU* 2004; 28: 129-34.
 54. 和田尚弘. 重症インフルエンザ脳症のこども達をどう救うか. インフルエンザ脳症例に対する急性血液浄化療法の選択と開始基準. *ICUとCCU* 2003; 27: S39-40.
 55. 鍵本聖一. インフルエンザ脳症におけるシクロスポリン投与の検討. 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. pp. 137-140, 2003.
 56. 田中敏博. フリーラジカル消去薬:エダラボンのインフルエンザ脳症疑診2症例に対する使用経験. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2004; 17: 119-23.
 57. 田中学, 他. 小児8例におけるエダラボンの使用経験. *小児科臨床* 2007; 60: 273-6.
 58. 河島尚志, 他. フリーラジカルとサイトカインからみたインフルエンザ脳症におけるラジカルスカベンジャー使用経験. *小児科臨床* 2008; 61: 1639-40.

IV. インフルエンザ脳症後遺症に対するリハビリテーション

インフルエンザ脳症後遺症に対するリハビリテーションは、他の原因による急性脳症・脳炎後遺症のリハビリテーションと基本方針は同じである¹。また脳性麻痺などのリハビリテーションと共通する点が多い。小児のリハビリテーション・療育・教育の資源やシステムは地域ごとに異なり、本項に記載されるような体制が整っている地域が多いとは言えない。病院主治医や医療ソーシャルワーカー（地域連携室）は地域の実情を把握し、退院後の療育・相談・リハビリテーション施設との橋渡し役を務める。なお、本項のデータは神奈川県総合リハビリテーションセンターで入院リハビリテーションを行ったインフルエンザ脳症児 27 例のデータである。

1. 後遺症

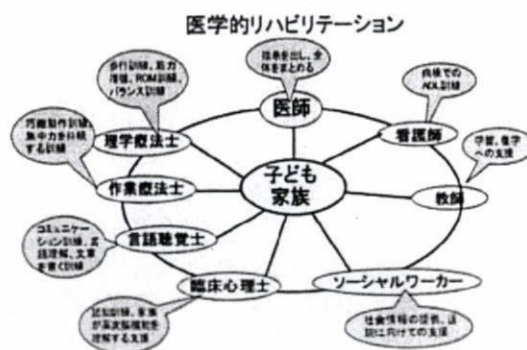
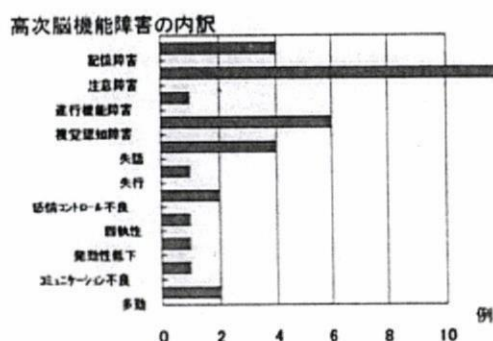
インフルエンザ脳症の予後は研究初期には急性期死亡例が 30%、後遺症例が 25%であった¹が、その後少しずつ予後が改善している。身体障害を残さない例が多いが、残した例では四肢麻痺が多い。精神障害としては、知的障害、てんかん、高次脳機能障害が多いが、症状の種類、程度はさまざまである。



2. てんかんと高次脳機能障害

急性脳症罹患後に発症するてんかんは、発作コントロール不良例が多い²。てんかんの発症時期は急性脳症罹患後 10 カ月以内が多い。難治例（1 日 1 回以上の発作例）が半数近くあり、発作型は複数の部分発作や、強直発作・ミオクローニ-発作を主体とする全般発作（特に複数の全般発作）が多い。難治例では「生活の質 quality of life」を重んじ、発作が日常生活に支障を来さない限りは抗てんかん薬の使用量を抑え、発作との共存をはかることも必要となる。難治例以外では 1 種類の部分発作が多い。抗てんかん薬としてはバルプロ酸、クロナゼパム、フェニトイン、カルバマゼピン、クロバザムなどが用いられ、時には ACTH 療法も試みられる。治療に難渋する例では、小児神経専門医やてんかん専門医に相談・紹介することを勧める。

また、明らかな知的障害（精神遅滞）以外にも、視覚認知障害、記憶障害、注意集中障害、脱抑制などの高次脳機能障害を伴うことがある。



3. リハビリテーションの理念と実際

1) チームアプローチ

リハビリテーションにおいては、チームアプローチが望ましい。子どもへのリハビリテーションと並行して、突然生じた子どもの障害にとまどう家族に寄り添い、家族が障害を受けいながらリハビリテーションや新たな子育てに積極的に向かっていけるよう、家族支援の視点を大切にする。多種の専門職がそろっていない地域も多いので、その場合は関わるスタッフが周辺領域をカバーする。

2) リハビリテーションプログラム

医療が中心となる急性期にも、呼吸理学療法や関節拘縮予防のための可動域訓練などが可能であれば行う。インフルエンザ脳症の急性期治療を行えるほとんどの病院には理学療法士が配置されていると思われ、急性期のリハビリテーションは理学療法士が担当することになるであろう。直接理学療法を受けられなくても、看護師や家族が関節を動かし、体位交換をこまめにすることもリハビリテーションの一環である。

次の時期には、てんかんや水頭症などの治療、排痰・吸引指導、筋緊張緩和薬などの投与、粗大運動訓練、日常生活動作訓練、福祉機器の作製、摂食嚥下訓練や言語訓練を必要に応じて行う。心理発達検査による評価なども行いながら、家族が障害を受容していくための支援を行う。

専門職種がない場合でも、医師、看護師、ソーシャルワーカー（役）が連携をとり、いろいろな地域の医療・福祉・教育情報を家族に提供し、在宅生活に向けて環境調整をする。急性期の入院中に本格的なリハビリテーションを開始できないことがほとんどであるが、退院後の方向性がある程度明確になっていれば良いのである。

退院後の方向性を見出すために、下記協議会のホームページを参照することが役に立つであろう。

- ・全国肢体不自由児施設運営協議会 <http://www.staifujuujisisetu.jp/>
- ・全国肢体不自由児通園施設連絡協議会 <http://www.kaze.rgr.jp/>

重度知的退行と注意障害を残した例

医師	医療精査、てんかん治療
理学療法士	運動訓練を通して注意集中力の向上
作業療法士	上肢を口にもっていかずに使う訓練、物をなめることを減らす工夫
言語聴覚士	コミュニケーション訓練
臨床心理士	知的機能評価・訓練
ソーシャルワーカー	在宅生活に向けての支援



2歳5カ月時にインフルエンザ脳症に罹患した。病院でリハビリテーションを行っていたが、発症後9カ月の時点でリハビリテーションセンターにおける2カ月間の集中リハビリテーションを行った。重度知的退行、注意集中障害、手をなめていて使わないことに対して重点的にアプローチした。刺激の少ない環境で、課題を設定して繰り返し、ある程度の効果が得られた。

重度知的退行と視覚認知障害を残した例

医師	医療精査、てんかん治療
理学療法士	粗大運動訓練、バランス訓練
作業療法士	上肢動作訓練、錯覚刺激
言語聴覚士	コミュニケーション訓練
臨床心理士	知的機能評価・訓練
ソーシャルワーカー	在宅生活に向けての支援



4歳3カ月時に脳症を発症した。病院でリハビリテーションを行っていたが、発症後1年1カ月の時点でリハビリテーションセンターにおける2カ月の集中リハビリテーションを行った。脳症後にみられることの多い視覚認知障害に対するアプローチを重点化し、各スタッフが種々の感覚刺激を与えた。

最重度運動障害と最重度知的障害を残した例

医師	医療精査、てんかん治療、経管栄養指導
理学療法士	関節可動域訓練、排痰訓練、装具作製
言語聴覚士	摂食訓練
臨床心理士	刺激に対する反応の向上 家族の障害受容
ソーシャルワーカー	在宅生活に向けての支援



11カ月時に脳症に罹患し、最重度の運動障害と知的障害を残した。リハビリテーションの目的は在宅で安全に楽しく暮らせることであった。硬膜下血腫に対する脳外科治療、経管栄養指導、吸引指導、てんかんの治療などを行った後に、在宅生活へ移行した。リハビリテーションセンターと地域の療育センターとでフォローした。

4. フォローアップと社会復帰

後遺症例では長期のフォローアップが必要となる。てんかん治療がポイントの一つであるが、それ以外の面では脳性麻痺などの発達障害児へのリハビリテーションと共通点が多い。

発症後1年、2年など節目の時期に知能検査をしておきたい。一見正常に見える子どもでも、学校に入ってから問題が現れてくることがあるので（ほとんどは高次脳機能障害に起因する）、就学後までのフォローが大切である。重度の障害を残した子どものフォローは、小児神経科医を紹介するとよい。各地域の小児神経科専門医・専門施設は下記アドレスから探し出せる。

・日本小児神経学会 <http://child-neuro-jp.org/>

後天性脳損傷の子どものリハビリテーションを充実させるためには、家族への支援がうまくできるかどうかがキーポイントとなる。

主治医は定期的に診察し、ソーシャルワーカーらと連携して各地域にある療育センターなどへ紹介し、療育の継続を支援する。特に、病院退院時、就園（就学）、復園（復学）などの節目では、医療関係者と福祉・教育関係者、家庭の連携が必要である。

インフルエンザ脳症の発症が1歳を頂点とした幼少児に多いため、退院後に初めて子ども集団に参加する児もある。保育集団での問題点として、保育内容が理解できない、運動ができない、移動に困る、不器用、不注意などがありうる。小児の障害状況を客観的に把握し、障害児保育の制度を利用した保育園（幼稚園）の他、地域の実情に応じて、障害児通園施設や療育センターなどの利用も考慮する。



- ・脳症罹患児への教育の情報
- ・問題点を共有する仲間の存在

* 早期に地域の療育センターなどと連絡を取ってください