

表5. インフルエンザに伴う異常言動・行動の例

(厚生労働省厚生労働科学研究費「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」患者家族用調査票より)

-
- A. 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動
- A1 事故につながる可能性がある異常な行動
例：自分が知らないうちに、靴をはいて外にでていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
 - A2 他人に危害を与える可能性がある異常な行動
例：夜間に母親を包丁をもって襲おうとした。
 - A3 上記以外で事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常行動
- B. 幻視・幻覚・感覚の混乱
- B1 存在しないものが見えている様子
例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑がみえる」。
 - B2 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。
 - B3 目の前にあるものが見えない様子
例：そばにいるのに「ママ近くに来て。」と話す。
 - B4 よく知っている人を間違える。
例：父親を「お姉ちゃん」という。
 - B5 身体の感覚が正しく認識できない。
例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
 - B6 自分のいる状況が把握できない。
例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
 - B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの
- C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き
- C1 状況に全くそぐわない言葉を使う。
例：知っている単語を意味なく繰り返す。
 - C2 普段と違う不自然な話し方をする。
例：大人の敬語を使い「～でございます」という。
 - C3 話す内容がばらばらで、筋道が通った話や会話ができない。
 - C4 話そうとするが言葉が出ない。
例：お母さんと言えず「あーうー」と奇声を上げる。
 - C5 大声で叫ぶ、奇声をあげる。
 - C6 突然歌を唄う。おかしい歌の唄い方をする。
 - C7 無意味な動きをする。
例：舌を何度も出す、おかしいしぐさを繰り返す。
 - C8 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの
- D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応
- D1 理由も無くおびえる。
例：「こわい」と叫ぶ。
 - D2 何でもないものにおびえる。
例：窓ガラスに映るものやささいなものに怯える。
 - D3 異常に怖がる。
-

例：医師や看護師、知らない人をこわがる。ひきこもり、怖そうにがたがた震える。

D4 理由もなく泣く、泣き叫ぶ、泣きわめく。

D5 理由もなく怒る、暴れる。

例：押さえ切れないほどの力で暴れる。

D6 理由もなく笑う、ニヤリと笑う、高笑い。

例：甲高い声でわめきだす。

D7 無表情、無反応。

例：喜怒哀楽の表情がない。反応が鈍い。視点が定まらない。

D8 上記以外でおびえ、怒る、無表情などと思われるもの

E. 何でも口に入れてしまう。

E1 何でも口にに入れてしまう。

例：自分の指を、「ハムだ」と言いかじる。点滴の添え木をしゃぶる。

E2 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動

参考文献

1. 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早期診断に関する臨床的研究. 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
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・脳症の疫学及び病態に関する研究 平成12年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書
3. Okumura A, et al. Delirious behavior in children with influenza: its clinical features and EEG findings. Brain Dev 2005; 27: 271-4.
4. 五島典子, 他. インフルエンザ罹患時の異常言動に関する臨床的検討. 小児感染免疫 2006; 18: 371-6.
5. 原啓太, 他. インフルエンザの経過中に異常言動・行動を呈した症例の検討. 日児誌 2007; 111: 38-44.
6. 森田啓督, 他. 2006/07 シーズンにインフルエンザと診断された入院症例—岡山市内3施設での検討—. 小児感染免疫 2007; 19: 455-61.
7. 高橋協, 他. 2005/06年, 2006/07年のインフルエンザ2シーズンに, 神奈川県内で異常行動を呈した症例の検討結果—特に「飛び出し・飛び降り」例について—. 小児感染免疫 2007; 19: 473-7.
8. 森島恒雄, 他. インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. 日本医事新報 2000(3953); 26-8.
9. Jennett B, et al. Aspects of coma after severe head injury. Lancet 1977; 1: 878-81.
10. James HR. Neurologic evaluation and support in the child with an acute brain insult. Pediatr Ann 1986; 15: 16-22.
11. 柏木充, 他. 高熱に際しせん妄が出現した症例の鑑別診断. 脳と発達 2003; 35: 310-5.

II. インフルエンザ脳症の診断指針

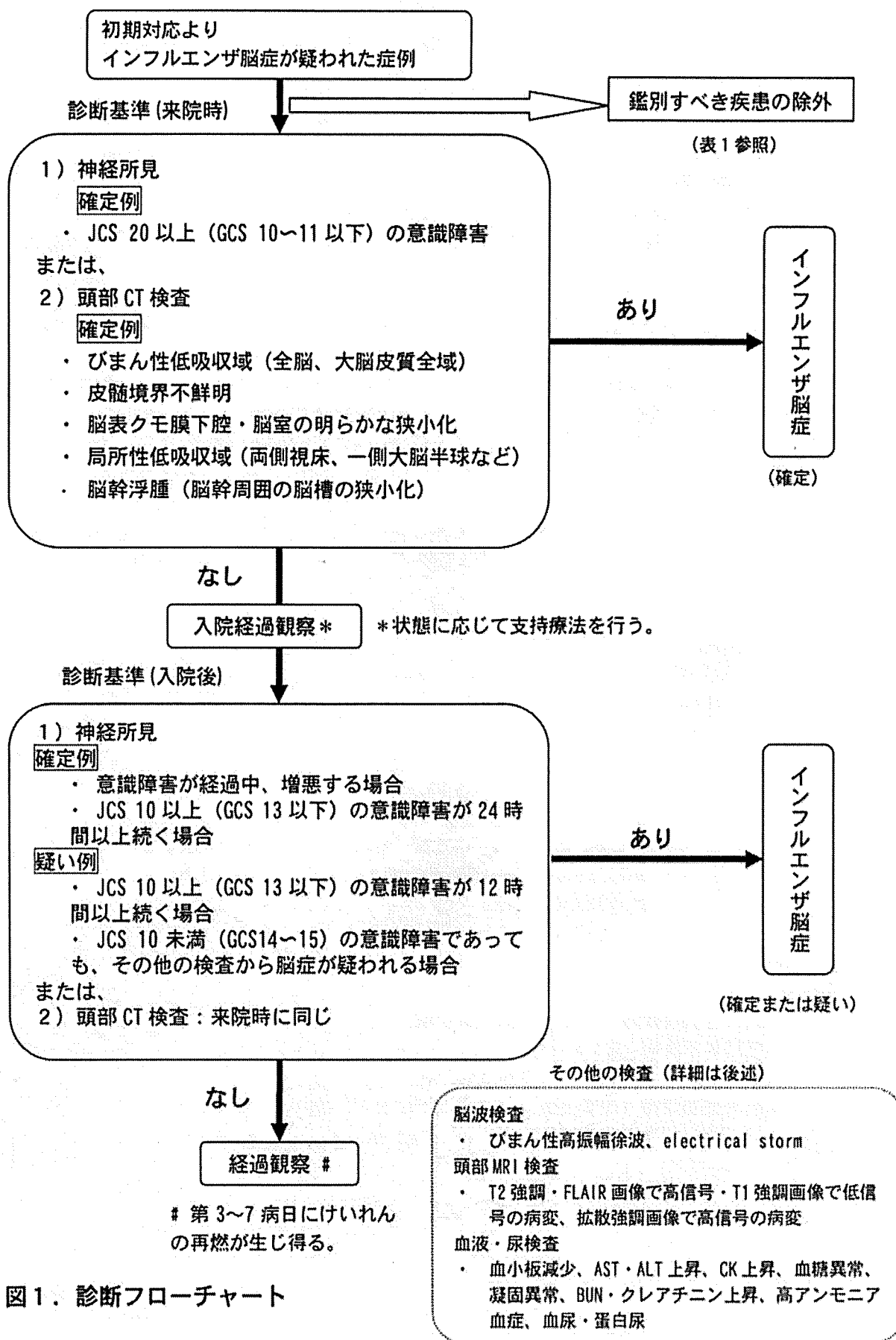


図1. 診断フローチャート

インフルエンザ脳症の診断指針

本項では、インフルエンザに伴った意識障害、けいれん、異常言動・行動からインフルエンザ脳症が疑われた症例の診断指針を示した。

1. 診断

図1は来院時から診断・治療開始に至るまでの流れを示したものである¹⁻³。

インフルエンザ脳症では、意識障害が最も重要な臨床上の指標となる¹。

頭部CT、脳波、頭部MRIも診断に有用であり、可能であれば速やかに施行されることが望ましい⁴⁻⁶。しかし、脳波と頭部MRIは時間外（夜間）に施行できる施設が、現時点（2008年12月）では少ないと考えられるため、別項（D. その他の検査）で扱った。

血液・尿検査の異常はインフルエンザ脳症ではしばしば認められるが、神経所見・頭部CT所見と併せた評価が必要であるため、これらの検査も別項（D. その他の検査）とした。

図1のフローチャートにより、急性の経過を辿る脳症（2. 症候群分類のAおよびCの大部分）を早期診断できる。しかし亜急性経過を辿る脳症（2. 症候群分類のBけいれん重積型）では、第1～3病日に意識レベルがいったん回復することが多いため、本フローチャートによる早期診断はしばしば不可能である。

A. 鑑別疾患

意識障害を来す他の疾患（表1）と鑑別することが重要である。特に、中枢神経系感染症（細菌性髄膜炎、ウイルス性脳炎など）、代謝異常症（糖尿病性昏睡、低Ca血症、尿素回路異常、有機酸・脂肪酸代謝異常など）、中毒、外傷、熱中症など、小児期に好発する疾患には注意が必要である。

B. 診断基準（来院時）

来院時、以下に示した神経所見・検査所見が認められた場合、インフルエンザ脳症と診断し、特異的治療の開始を考慮する（詳細は治療の項参照）。

1) 神経所見

確定例

- ・ JCS 20以上（GCS 10～11以下）の意識障害
 - * けいれん後の意識障害（けいれんそのものの影響）や抗けいれん剤による鎮静状態は除外する。
 - * これらの状態と脳症による意識障害の鑑別が困難な場合は、経過によって判断する。
- 原則として、上記は数時間で回復傾向を示すが、脳症の意識障害は不変か増悪する。

2) 頭部CT検査

確定例

- ・ びまん性低吸収域（全脳、大脳皮質全域）（図3 A, D, E）
- ・ 皮髄境界不鮮明（図3 A～E）
- ・ 脳表クモ膜下腔・脳室の明らかな狭小化（図3 A～E）
- ・ 局所性低吸収域（両側視床、一側大脳半球など）（図3 B, C）
- ・ 脳幹浮腫（脳幹周囲の脳槽の狭小化）（図3 D）

表1. インフルエンザ脳症の鑑別診断

<p>感染症・炎症性疾患</p> <p>1. 脳炎・脳症</p> <p>単純ヘルペスウイルス1型 単純ヘルペスウイルス2型 ヒトヘルペスウイルス6型 ヒトヘルペスウイルス7型 水痘帯状疱疹ウイルス Epstein-Barr ウイルス サイトメガロウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス ムンプスウイルス RS ウイルス ロタウイルス ノロウイルス アデノウイルス (7型、ほか) エンテロウイルス (EV71 ほか) 日本脳炎ウイルス ウエストナイルウイルス リステリア マイコプラズマ サルモネラ 百日咳 その他の細菌 原虫、寄生虫など</p> <p>2. 髄膜炎</p> <p>A) 化膿性髄膜炎 B) 結核性髄膜炎 C) 真菌性髄膜炎 D) ウイルス性髄膜炎</p> <p>3. 脳膿瘍</p> <p>4. 硬膜下膿瘍</p> <p>5. 脱髄性疾患</p> <p>急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 多発性硬化症 (MS)</p> <p>6. 自己免疫疾患</p> <p>全身性エリテマトーデス</p>	<p>頭蓋内疾患</p> <p>1. 頭蓋内出血</p> <p>A) 硬膜下血腫 B) 硬膜外血腫 C) 脳内出血 D) くも膜下出血 E) Shaken baby syndrome (乳幼児虐待)</p> <p>2. 血管性疾患</p> <p>A) 脳血管障害 B) 脳動静脈奇形 C) もやもや病 D) 上矢状静脈洞血栓症</p> <p>3. 脳腫瘍</p> <p>代謝性疾患・内分泌疾患・中毒</p> <p>1. ミトコンドリア脳筋症: MELAS 2. ビタミン欠乏症: Wernicke 脳症 3. Wilson 病 4. 内分泌疾患 (糖尿病、汎下垂体機能低下など) 5. 薬物・毒物中毒 6. その他の代謝性疾患 (有機酸・脂肪酸代謝異常、尿素回路異常症など)</p> <p>臓器不全 (脳症によるものを除く)</p> <p>1. 肝不全 2. 腎不全 3. 呼吸不全 4. 心不全</p> <p>その他</p> <p>1. 熱性けいれん 2. 溶血性尿毒症症候群 3. 血球貪食症候群 (遺伝性・ウイルス性) 4. 心筋炎・不整脈 5. 熱中症 6. 乳幼児突然死症候群 7. 高血圧脳症および可逆性後部白質脳症症候群</p>
---	---

参考事項：急性脳炎 (感染症が関与すると思われる急性脳症を含む) は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」において、全数調査の対象 (五類感染症) となっており、診断した医師は 7 日以内に地域の保健所長に届け出る義務がある。

C. 診断基準 (入院後)

来院時、上記神経所見・検査所見が認められない場合は、各検査を繰り返しながら経過観察をおこなう。特にインフルエンザ脳症の意識障害の時間的経過は、入院時から既に重篤な意識障害を認める症例から、神経所見が軽微であっても徐々に悪化していく症例まで様々であるため、注意深い経過観察が必要である。

経過観察中に、以下に示した神経所見・検査所見が認められた場合も、インフルエンザ脳症診断例、疑い例として特異的治療の開始を考慮する。

1) 神経所見

確定例

- ・ 意識障害が経過中、増悪する場合
- ・ 意識障害（JCS 10 以上または GCS 13 以下）が 24 時間以上続く場合

疑い例

- ・ 意識障害（JCS 10 以上または GCS 13 以下）が 12 時間以上続く場合
- ・ JCS 10 未満または GCS 14～15 の意識障害であっても、その他の検査から脳症が疑われる場合

2) 頭部 CT 検査

頭部 CT 検査については来院時に同じ。

D. その他の検査（以下の検査は脳症診断上有用である）

1) 脳波検査（図 2）

- ・ びまん性高振幅徐波
- ・ 平坦脳波

* 脳症か否かの判断が困難な場合、診断に脳波検査が有用である。また、症状の経時的変化を把握する上でも脳波検査は有用である。記録に際しては鎮静を行わず、痛覚刺激などで覚醒レベルを最も上げた状態を記録することが望ましい。抗けいれん剤を使用した場合は、判読にあたってその影響を考慮する。

* 基礎律動の異常の他、発作性異常波が見られる例がある。多焦点性、びまん性の棘波・棘徐波バースト (electrical storm)⁷、周期性一側てんかん型放電 (PLEDs) など。

2) 頭部 MRI 検査

- ・ T1 強調画像で低信号域、T2 強調・FLAIR 画像で高信号域の病変（図 3 F）
- ・ 拡散強調画像で高信号域の病変（図 3 G）

* MRI 検査（特に FLAIR 法や拡散強調画像）は、CT 検査と比較して高感度であり、より早期に病変が描出されることが多い。診断が困難な症例に対して有用な可能性がある。

* MRI は症候群分類や予後の予測に有用な検査であり、可能であれば第 1～2 病日および第 6～7 病日頃の検査が望ましい。

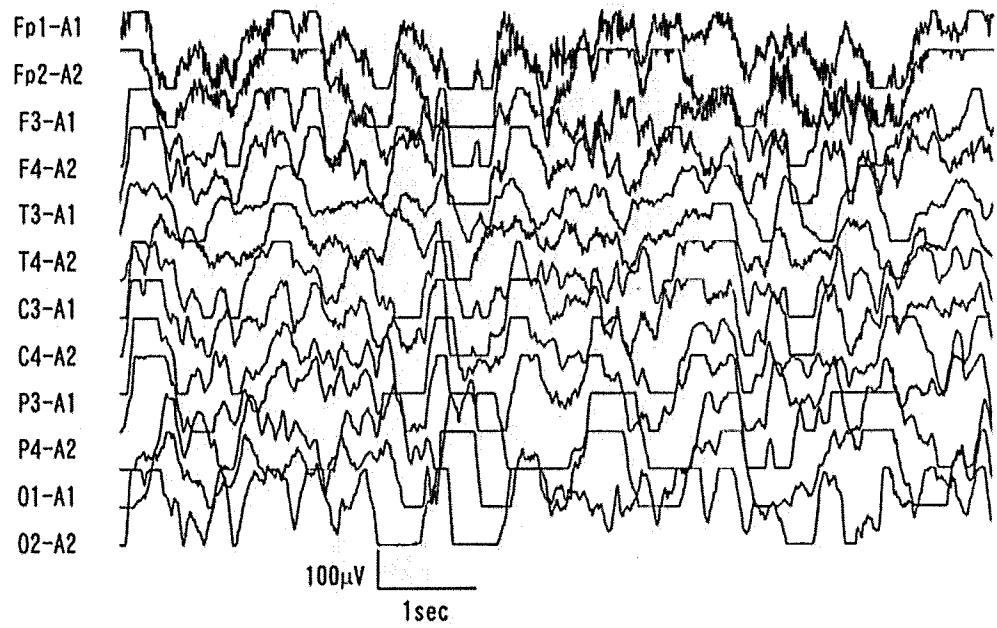
* MRI は CT に比し、撮像時間が長い。人工呼吸器や電子機器の多くは、MRI 室への持ち込みができない。このため意識障害が高度でバイタルサインが不安定な重症患者の MRI 検査にはリスクをとまう。

* MRI 検査の適応を決定するに際しては、患者の呼吸・循環状態について配慮し、検査の必要性和リスクの両面を考察する。また MRI 検査中は患者のバイタルサインを絶えず観察する。

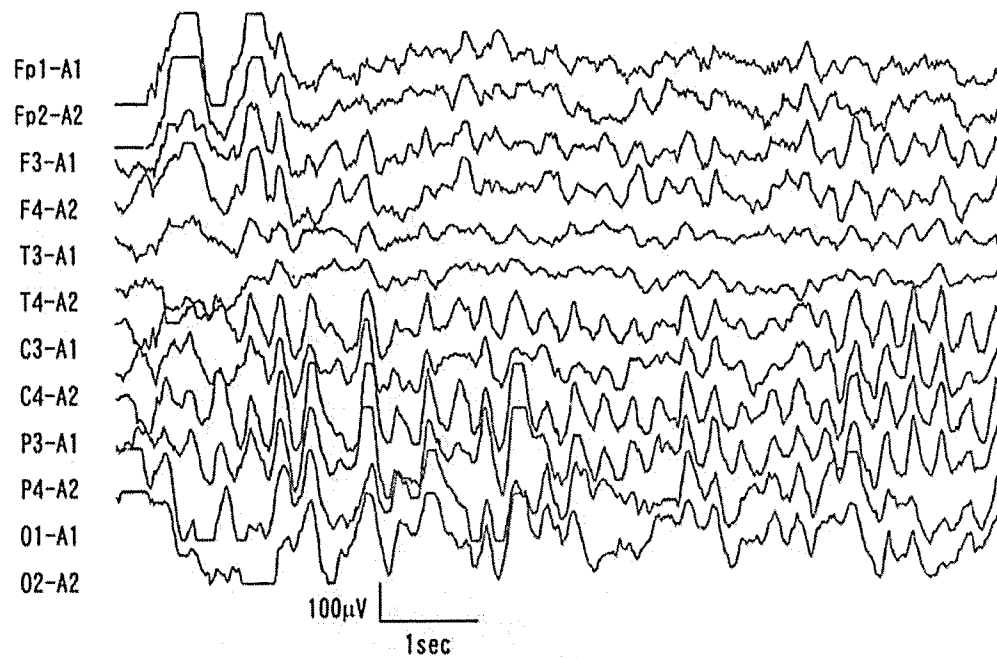
3) 血液検査・尿検査

- ・ 血小板減少、AST・ALT 上昇、CK 上昇、血糖異常、凝固異常、BUN・クレアチニン上昇、高アンモニア血症、血尿・蛋白尿

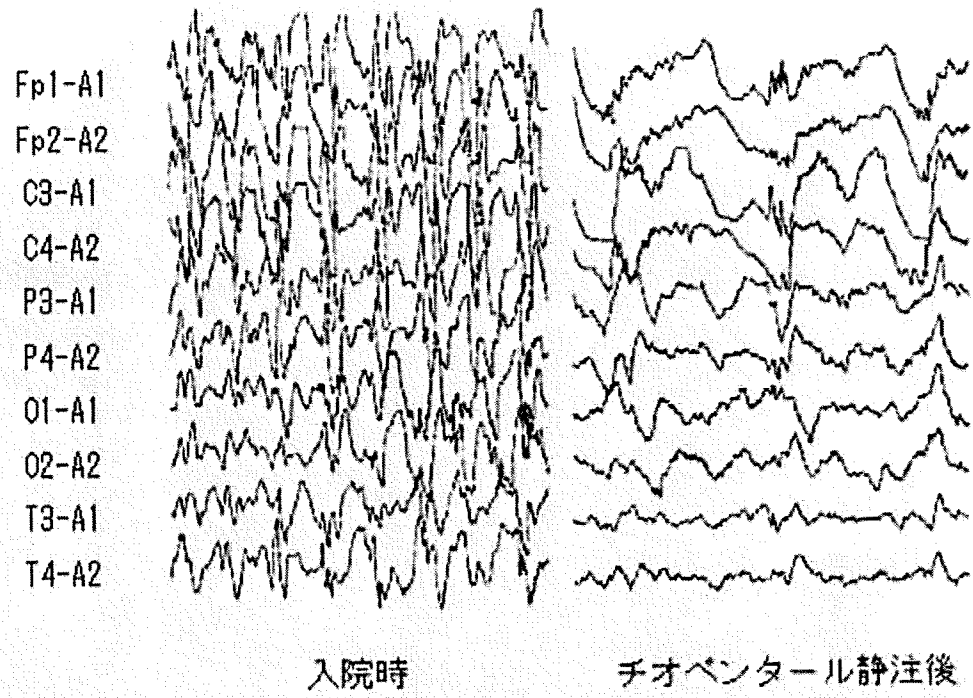
図2. 脳波所見 (参考)



インフルエンザ脳症における持続性高振幅徐波

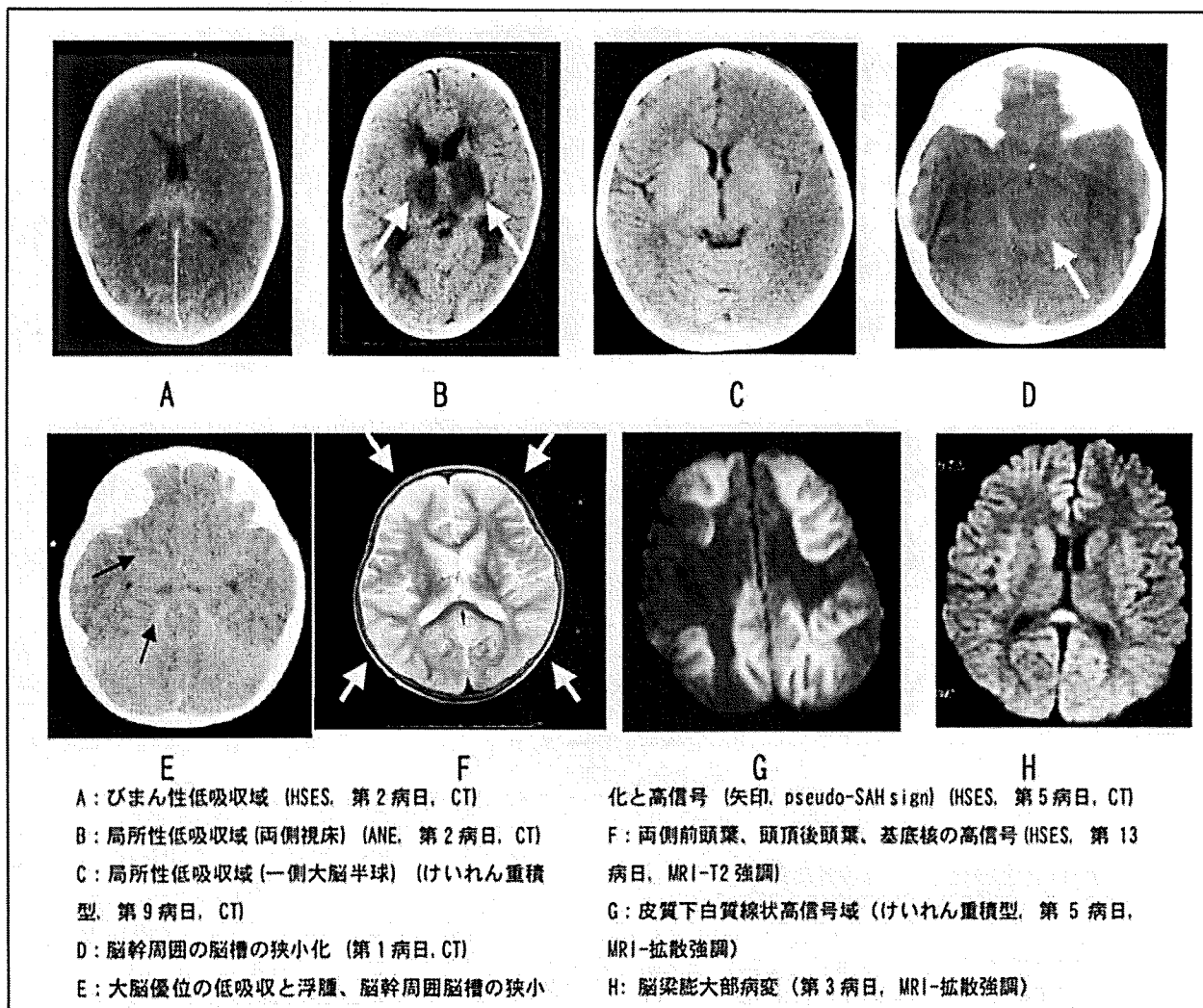


脳症を伴わない熱せん妄における後頭部優位の軽度徐波化



インフルエンザ脳症（出血性ショック脳症症候群）における electrical storm

図3. 頭部CT・MRI 検査所見例



A: びまん性低吸収域 (HSES, 第2病日, CT)
 B: 局所性低吸収域 (両側視床) (ANE, 第2病日, CT)
 C: 局所性低吸収域 (一側大脳半球) (けいれん重積型, 第9病日, CT)
 D: 脳幹周囲の脳槽の狭小化 (第1病日, CT)
 E: 大脳優位の低吸収と浮腫、脳幹周囲脳槽の狭小

化と高信号 (矢印, pseudo-SAH sign) (HSES, 第5病日, CT)
 F: 両側前頭葉、頭頂後頭葉、基底核の高信号 (HSES, 第13病日, MRI-T2強調)
 G: 皮質下白質線状高信号域 (けいれん重積型, 第5病日, MRI-拡散強調)
 H: 脳梁膨大部病変 (第3病日, MRI-拡散強調)

HSES: hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群
 ANE: acute necrotizing encephalopathy, 急性壊死性脳症
 SAH: subarachnoid hemorrhage, クモ膜下出血

E. インフルエンザ脳症の予後不良因子¹⁵

インフルエンザ脳症の予後不良因子として、以下の項目が報告されている。脳症が疑われる症例において、これらの所見を認めた場合、より注意深い経過観察と集中的な治療を行うことが望ましい。

- 1) 症状・・最高体温 (41℃以上)、下痢
 - 2) 使用薬剤・・ジクロフェナク Na、メフェナム酸
 - 3) 検査所見の異常
 - ・ 血液検査・・Hb 14g/dl 以上、血小板 10万/μl 未満、AST・ALT 100IU/l 以上、CK 1000IU/l 以上、血糖 50mg/dl 未満または 150mg/dl 以上、PT 70%未満、アンモニア 80μg/dl 以上
 - ・ 尿検査・・血尿、蛋白尿
- 頭部CT検査・・浮腫、出血、低吸収域

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。グルタール酸血症、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、水様下痢、肺・腸管からの出血をともしない、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、急速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)、下痢、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(肝機能障害をともなう急性脳症)、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もないやすい脳症(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。その後数日間是比较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もなう急性脳症(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、一侧大脳半球など)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^{19,31}

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」（栗屋・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、発生动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、ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く)

1. 定義

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。

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。

2. 臨床的特徴

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。

3. 届出基準

ア 患者(確定例)

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。

イ 感染症死亡者の死体

医師は、2の臨床的特徴を有する死体を検索した結果、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。

4. 届出のために必要な臨床症状

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。

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。

ア 38 °C以上の高熱

イ 何らかの中樞神経症状

ウ 先行感染症状

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。進行してしまってから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。

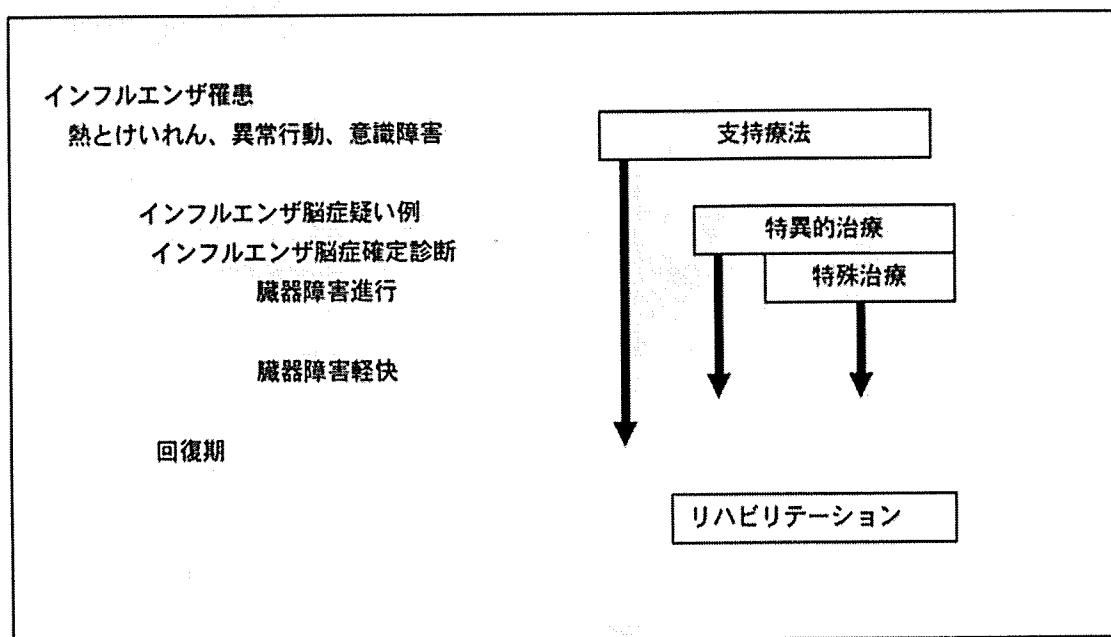
- | | |
|------|-----------------------------------|
| Ia | ランダム化比較試験のメタ分析 |
| Ib | 1つ以上のランダム化比較試験、All or Noneの症例集積研究 |
| IIa | よくデザインされた非ランダム化比較試験 |
| IIb | よくデザインされた準実験的研究 |
| IIIa | よくデザインされたコホート研究 |
| IIIb | 症例対照研究など、その他の観察疫学研究 |
| IV | 症例報告、症例集積などの記述的研究 |
| V | 患者データに基づかない専門委員会報告や専門家個人の意見 |

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、ルチーンで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 μ g/kg/min 持続静注で開始する。血圧は収縮期圧で 70 + 年齢 \times 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認し、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、頻繁に血清 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ず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