

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<sup>32</sup>、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<sup>15, 21, 35</sup> (III - A)

②ミダゾラム（適応外使用）(III) 0.15 mg/kg 静注<sup>36, 37, 38</sup>（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<sup>12, 14, 15, 21, 25</sup>。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<sup>35</sup> (Ia)が、前者のほうが発作の再発が少なく<sup>35</sup>、呼吸抑制の頻度も低い<sup>35</sup>。さらにロラゼパムは静注後効果持続時間が長いこと、欧米諸国の小児けいれん治療ガイドライン<sup>12, 14, 15, 21, 25</sup>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<sup>15, 21</sup>。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<sup>36, 37, 38</sup> (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<sup>36, 37, 38</sup>。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）」<sup>16</sup>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に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<sup>12, 14, 15, 21, 25</sup>。

#### 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）<sup>39, 40, 41</sup> (I)

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

②チオベンタール（適応外使用）<sup>42</sup> (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暁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<sup>39</sup>、プロポフォールとチオベ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<sup>42</sup> (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、チオベンタール、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<sup>40,41</sup> (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<sup>43</sup> (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<sup>44</sup>。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<sup>45</sup>。

### 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<sup>46,47</sup>、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<sup>46,47</sup>。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<sup>48</sup>。

#### 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<sup>49</sup>。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<sup>49</sup>。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

メチルプレドニンゾロン 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 (IIIa)。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<sup>50</sup>（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<sup>46</sup>。

### 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<sup>50</sup>。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<sup>48, 52</sup>

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<sup>46</sup>。

#### 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<sup>46</sup>。

### 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<sup>53,54</sup>。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<sup>55</sup>

#### 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)<sup>56,57,58</sup>

#### 投与方法

エダラボン 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, Gölcke 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:

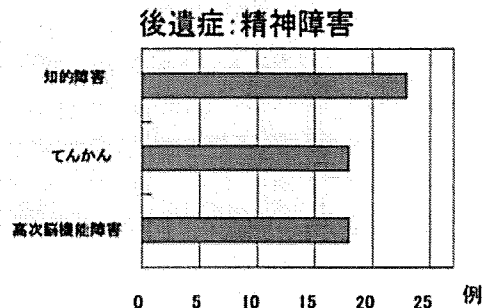
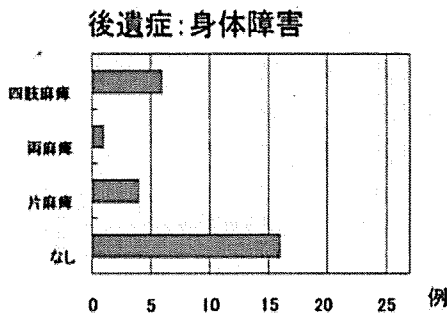
- prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002; 17: 123-6.
34. Chin RF, et al. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 696-703.
  35. Appleton R, et al. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment 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 B<sub>12</sub> 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<sup>1</sup>。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

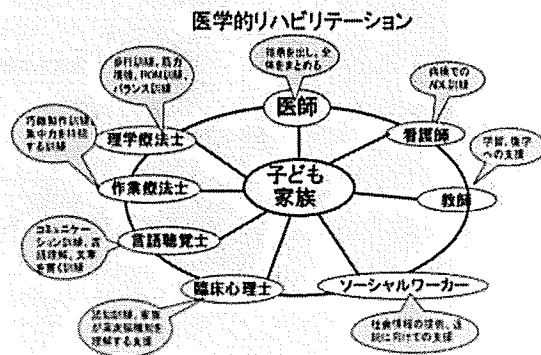
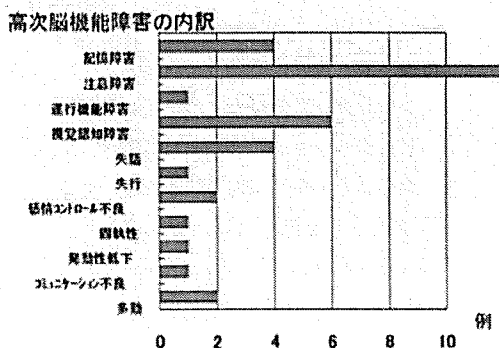
インフルエンザ脳症の予後は研究初期には急性期死亡例が 30%、後遺症例が 25%であった<sup>1</sup>が、その後少しずつ予後が改善している。身体障害を残さない例が多いが、残した例では四肢麻痺が多い。精神障害としては、知的障害、てんかん、高次脳機能障害が多いが、症状の種類、程度はさまざまである。



### 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<sup>2</sup>。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れ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。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けば良いのである。

退院後の方向性を見いだすために、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.stai-fujiyuujisisetu.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、諸感覚刺激
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カ月間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。

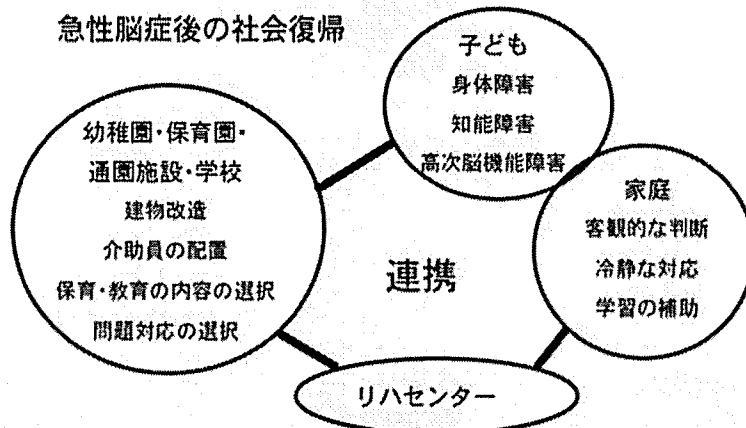
発症後1年、2年など節目の時期に知能検査をしておきたい。一見正常に見える子どもでも、学校に入ってから問題が現れてくることがあるので(ほとんどは高次脳機能障害に起因する)、就学後までのフォローが大切である。重度の障害を残した子どものフォローは、小児神経科医を紹介するとよい。各地域の小児神経科専門医・専門施設は下記アドレスから探し出せる。

・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キポイントとなる。

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ての保育園(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

## 5. 社会的負担と医師の援助

急性期の治療費以外にも、後遺症が重い場合、てんかん治療やリハビリテーションなどの医療費・交通費、装具・生活福祉機器費、通園施設費、各種福祉手当、保護者の介護負担など、公私ともに大きな社会的負担が生じる。主治医は患者家族の個人負担軽減のため、身体障害者手帳や療育手帳、障害児医療証の取得、特別児童扶養手当や障害児福祉手当などの福祉サービス利用の手助け（診断書の作成など）を行う。

### 参考文献

1. 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.
2. 栗原まな, 他. 急性脳症罹患後に発症したてんかん: 重度後遺症合併例における検討. 日児誌 2003; 107: 46-52.
3. 栗原まな. 眼で見る小児のリハビリテーション 第2版. 診断と治療社. 2007. 1-189
4. 栗原まな+アトムの会. ふたたび楽しく生きていくためのメッセージー後天性脳損傷の子どもをもつ家族との対話ー. クリエイツかもがわ 2006. 1-153.
5. 栗原まな. 小児の高次脳機能障害. 診断と治療社. 2008. 1-172

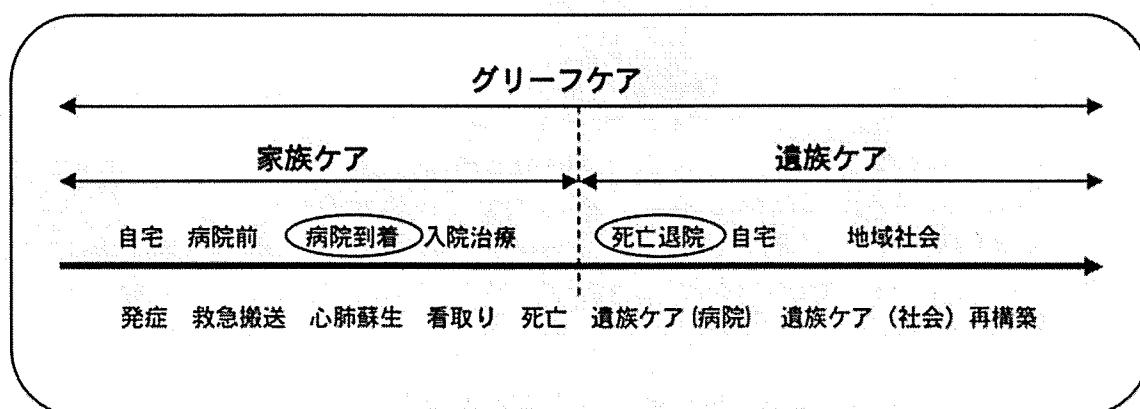
## V. インフルエンザ脳症におけるグリーフケア

### 1. グリーフケア

医療体制の整備にもかかわらず、不幸にしてインフルエンザ脳症で亡くなる子どもたちが、少なからず存在する。子どもを突然失ったことから生じる家族の悲嘆（グリーフ）をどのように支えていくか（グリーフケア）は、医療現場において重要な課題の一つであるが、まだ確立した対策がないのが現状である。そのため、本ガイドラインではグリーフケアの項を設け、「急性脳症に罹患した子どもの家族に対し、医療関係者がどのような配慮をもって接することが望まれているのか」について、100名を超える遺族へのアンケート調査に基づいて、結果をまとめた。これらの内容を一つのグリーフケアのモデルとして考えていただければ幸いである。

#### A. グリーフケアの発病時期による分類

グリーフケアの考え方は、最重症例ではインフルエンザ脳症発症と同時に必要となる。ここでは、発病から臨終までの「家族ケア」と臨終以後の「遺族ケア」にわけて記載した。



#### B. 家族の要望と医療者の対応

##### 1) 病院前救急

病院前救急は搬送医療である。いっぽうインフルエンザ脳症の発症直後のため、保護者の不安、動揺は非常に大きいものである。このことを救急隊員は認識し、適正な処置や搬送先の決定だけでなく、搬送中の保護者に対する心理的配慮を行う必要がある。また、事後検証としてメディカルコントロール（MC）におけるフィードバックにより病院前医療の質の向上に努めなければならない。

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
病院前救急	・インフルエンザ脳症に対する医学的知識の少なさから保護者への心理的配慮が不足している。	・救急隊員はインフルエンザの知識、搬送トリアーシ能力の習得が必要。 ・家族の傷つきやすい状況を理解してほしい。 ・死亡が疑われても丁寧な搬送を望む。	・救急隊は適正搬送のために、インフルエンザ脳症の疾患知識の習得が望まれる。 ・保護者の不安や動揺への心理的支援の必要性を学ぶことが望ましい。 ・MC の場での情報のフィードバックが望まれる。

## 2) 心肺停止で蘇生不可能な場合の対応

心肺停止 (CPA) で蘇生の甲斐なく死亡となった場合の系統だった対応ガイドラインはない。保護者の戸惑いや悲しみは大きいものである。治療にあたっては、保護者と医療者の間には大きなギャップがあることを前提に、下記のような対応が望ましい。

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
心肺停止で蘇生不可能な場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関における死後の対応ガイドラインがない。</li> <li>医療者に時間的、精神的余裕がない。</li> <li>保護者と医療者の間には大きなギャップがある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>検死、剖検までの遺体への配慮が欲しい：剖検台に置かれ、抱いてやれなかった。</li> <li>個室を提供して欲しい。</li> <li>死亡後の抱っこの重要性</li> <li>剖検結果の説明の重要性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>受付手続きは迅速かつ丁寧に行い、医療スタッフは受け入れ態勢を徹底する。</li> <li>死亡確認は保護者の児への罪責感に配慮して行う。</li> <li>死亡確認後も児を遺体と捉えず、家族の抱く機会を与える。</li> <li>死因の説明は、後日改めて行うことが可能であることを伝え、グリーフ・カードを手渡す。</li> </ul>

## 3) 重症児の搬入と初期対応

脳症をきたした児が搬入されたときは、保護者と医療者の間には医療行為をめぐって認識に大きなギャップがあることを理解する必要がある。蘇生中の保護者の不安、処置への立会い希望、待機中の個室の確保、保護者にとってのカルテの遺品としての重要性などについては、医療者が日常業務の中で気が付かずにいる場合もある。保護者の重要な要望である蘇生への立会いに関しては、以下のことを事前に確認した上で、許可することが望ましい。すなわち、児の受ける処置が痛ましく見えるかもしれないこと、スタッフに話しかけないこと、短時間の立会いとすること、自失状態を来たす場合は中止すること等である。また、援助者（看護師）の望まれる行動は、可能な援助の列挙、治療状況と児の状態のリアルタイムな報告や医師説明の補足、保護者の疑問点への回答等である。

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
脳症児の搬入と初期対応	<ul style="list-style-type: none"> <li>蘇生中、親は隔離・放置されている。</li> <li>死亡を突然に告知されることがある。</li> <li>保護者と医療者の間には認識に大きなギャップがある：できることとできないことが不明確。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医師の救命への熱意・意欲を示してほしい：「助けてほしい」という熱意。</li> <li>蘇生時の立会いと処置への参加を希望する。</li> <li>親をサポートする専属医療スタッフを希望する。</li> <li>経験豊かな看護師の援助を希望する。</li> <li>長時間の隔離後の死亡宣告は無念・後悔・憤りをもたらすため、治療経過のリアルタイムの説明を希望する。</li> <li>死亡後の経時的サポートを希望する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>診療録が家族にとってかけがえのない遺品となることを認識する。</li> <li>保護者の意向を確認の上、早期に処置室へ入室できる状況を整える。</li> <li>保護者の希望があれば、蘇生に保護者を参加させる</li> <li>保護者の心理的サポートに専属の看護師が当たる。</li> <li>待機中の個室を確保する。</li> </ul>

#### 4) 回復が望めない病状固定の状態における対応

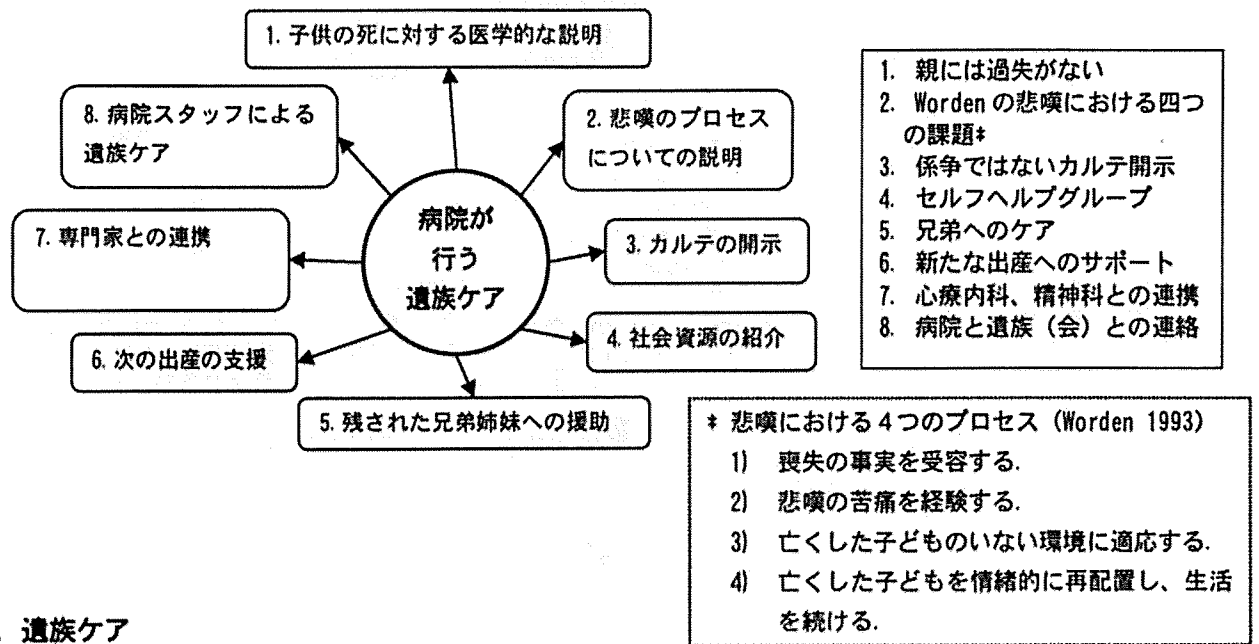
回復が望めない病状固定や終末期においては、保護者の心情に配慮するとともに、感情を共有できるよう努力する。保護者は回復への可能性を捨てきれないため、セカンドオピニオンにも快く応じることが望ましい。児の抱擁（抱っこすること）はわが子への愛情の発露として不可欠であることを理解し、可能な限り機会を作ることに心がける。

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
回復が望めない病状固定の状態	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小児の終末期や遷延性意識障害に対する社会的・医学的コンセンサスが未成熟。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眠っているようで死が近いことは理解できない。</li> <li>・転院すれば別の治療方法があるのではないかと思う。</li> <li>・セカンドオピニオンを求める。</li> <li>・清拭等のケアを通し家族で大切な時間を持ちたい。</li> <li>・児をいとおしく思う医療者の行為に救われる。</li> <li>・「長くなると困る」等の不用意な言葉に傷つく。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・遷延性意識障害や脳死の説明は、保護者の心情に配慮しながら慎重に行う。</li> <li>・スタッフは保護者と感情を共有することが望まれる。</li> <li>・保護者は回復への可能性を捨てきれないため、セカンドオピニオンを快く承諾する。</li> <li>・可能な限り児の抱擁の機会を確保し、清拭等のケアへの参加を支援する。</li> </ul>

#### 5) 終末期における対応

終末期における保護者への対応において、わが国では確立された指針はない。欧米における緩和ケア（palliative care）<sup>1</sup>に習い、終末期ケアの重要性を認識しなければならない。保護者は何らかの形で治療への参加や抱擁の機会を望んでいることを知ることも重要である。不幸にして救命できなかった場合は保護者への医療者のいたわりを込めて、グリーフ・カードを手渡す。

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
終末期における対応	<ul style="list-style-type: none"> <li>・終末医療や看取りへの医療者の理解不足</li> <li>・保護者の癒されぬ思いの始まり</li> <li>・医療者へのケアの体制はない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・親の治療への参加（身体を擦り語りかける）を希望する。</li> <li>・救命できなかったことで自分の無力感、罪悪感、生きる意欲の喪失を感じる。</li> <li>・医療者どうしの無関係な話題の会話や笑い声を心無く感じる。</li> <li>・死亡までのできるだけ多くの抱擁の機会を望む。</li> <li>・兄弟の看取りへの立会いを思案する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・終末医療としての体への接触や語りかけ、抱擁を医療行為の中に位置づける。</li> <li>・心肺機能の低下徴候が認められる場合は速やかに告知し、残された時間の予測を伝える。</li> <li>・死期の受容不可能な場合は保護者の気持ちを配慮しつつ看取りの準備を行う。</li> <li>・兄弟の看取りへの参加の有無は保護者の意向を尊重する。</li> <li>・家族が静かに最期の時を過ごすことができる環境を確保する。</li> <li>・チーム医療の中で終末期のケアや看取りを行う。</li> <li>・グリーフ・カードを介する保護者への援助を具体的に考える。</li> <li>・医療者へのケア体制を考慮する。</li> </ul>



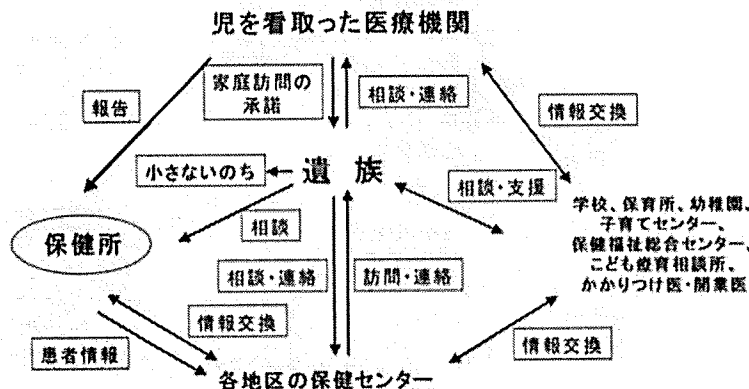
**C. 遺族ケア**

**1) 病院が行う遺族ケア**

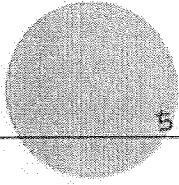
1. 子どもの死の経過、死因についての医学的な説明を行う。
2. 遺族が経験する悲嘆のプロセス (Worden1993 などを参照) について説明する。
3. 遺族から求めがあれば、カルテを開示する。
4. 遺族のセルフヘルプ・グループ (近隣のセルフヘルプ支援センター等で情報収集可能) や保健所などの社会資源を紹介する。(インフルエンザ脳症家族の会「小さないのち」など)
5. 遺された兄弟姉妹への説明の仕方、育児不安についての援助をおこなう。
6. 次の出産についての相談にのる。
7. 心療内科医、精神科医との連携 (重篤な抑うつや心身症、パニック障害などの病的悲嘆、本人の希望時) を行う。
8. 病院スタッフによる遺族ケア (手紙、遺族会の運営等) を検討する。

**2) 社会におけるグリーフケア**

遺族が社会復帰を早期に果たしていくために、下図のような行政・関係機関の連携の上に、地域の社会的資源を有効に活用することが、将来的には望まれる。



グリーフケアにおける社会的ネットワーク



ちゃんのご家族へ

このカードは、当科で亡くなられたお子様のご家族にお渡しするものです。お家に戻られたのち、次のようなことでお困りのときはいつでもご来院下さい。

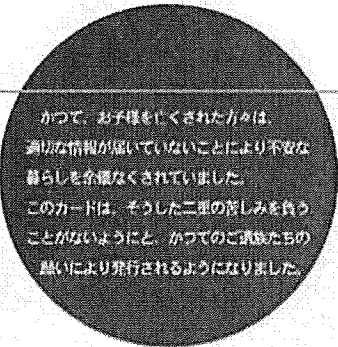
- ・亡くなられたお子様の病気の経過や治療について説明が必要なとき
- ・次の妊娠や出産について不安を感じる時
- ・ごきょうだいの成長や育児に不安を感じる時
- ・悲しみがとても強く、心身の不調を感じる時
- ・その他、あなたが当科のサポートを必要とする時

次のサイトのリンク集からも相談機関や自助グループが探せます。小さないのちのホームページ  
[http:// HYPERLINK](http://HYPERLINK) <http://www.chisananochi.org> [www.chisananochi.org](http://www.chisananochi.org)

お子様を亡くされたあとの暮らしについて

- ・誕生日や思い出の日が近づくにつれつらくなるかもしれません。
- ・社会生活や対人関係が苦痛に思えるかもしれません。
- ・今まで普通でできていたことを難しく感じるかもしれません。
- ・記憶力や判断力が著しく低下したと感じるかもしれません。
- ・ご夫婦やご家族で悲しみの表現が違うかもしれません。
- ・あらゆることに自信がもてなくなる時期があるかもしれません。
- ・時間が経っても悲しみが深まる一方に思えるかもしれません。
- ・気持ちが和らぐことにさえ苦痛を伴うかもしれません。

お子さんが亡くなったあとはこうしたことが起こりやすいですが、少しずつ悲しみにも対応できるようになります。特に最初の1年はきついで、身体をいたわり、流れる涙は止めずに、安心できる場ですらい気持ちを表すといいでしょう。以上は、多くのご遺族が経験をもとに教えてくれたことです。



かつて、お子様を亡くされた方々は、適切な情報が届いていないことにより不安な暮らしを余儀なくされていました。このカードは、そうした二重の苦しみを負うことがないようにと、かつてのご遺族たちの願いにより発行されるようになりました。

グリーフカード

ご来院前にお電話ください

病棟名 \_\_\_\_\_

〒 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_

連絡窓口及び担当者 \_\_\_\_\_

担当医 \_\_\_\_\_

お子様のカルテNo. \_\_\_\_\_



## 2. 後遺症を持った児の保護者への心理的サポート

### 1) グリーフケアと共通なもの

救急隊員の対応、病院搬入時の対応、病状固定における対応は、グリーフケアにおけるものとほぼ同様である。救命処置だけに専念することなく、保護者の心情に配慮し家族全体をケアする視点が重要である。

### 2) グリーフケアと異なるもの

後遺症やリハビリテーションに関することがグリーフケアとは異なり重要となる。後遺症を持った場合は、新たに社会的・経済的負担が始まることを、医療者も認識する必要がある。

以下に後遺症を持った児の保護者への心理的サポートの要点をあげる。これはインフルエンザ脳症に罹患し後遺症を持った児の110名の保護者に対するアンケートの結果に基づくものである。

1. 後遺症について、告知するだけでなく、リハビリの効果がみられた事例や、予想以上の回復が見られた事例について知らせることが好ましい。
2. 後遺症の告知は過酷で、理解は容易でないため、統計上の数字を示すことは重要である。しかし統計がそのまま当てはまるとは限らないことや、個別性についても言及することが望ましい。
3. 時間が許せば、看護師が黙って保護者のそばに座り、感情に共感しながら傾聴し、涙することに本人が否定的にならないよう、見守ることが望ましい。
4. 保護者の希望を確かめたうえで、望む場合、同じような後遺症をもつ子どもの保護者と引き合わせることや、家族会を知らせることが望まれる。
5. リハビリが充実していること、あるいはその情報が確保できていることが、気持ちを前向きにさせるといわれている。

### 参考文献

1. Michelson KN, et al. Pediatric end-of-Life issues and palliative care. Clin Ped Emerg Med 2007; 8: 212-9.
2. Worden JW: Grief counseling and grief therapy. 2nd Ed. Springer, New York, 1991.



## II 分担研究報告

## 新型インフルエンザにおける急性脳症の臨床像について

研究分担者 森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学 教授  
研究協力者 山下信子 岡山大学病院 助教

### 研究要旨

【目的】新型インフルエンザによる小児の急性脳症の臨床像について解析を進めた。

【方法】全国の小児科入院施設を有する 2,818 病院に対してアンケート調査を実施した。

【結果】約 60%の 1,800 施設から回答があり、計 162 例(中間報告)の報告があった。中央値は 7 歳であり、季節性インフルエンザによる脳症の中央値 3 歳に比較し、有意に高い年齢層が脳症を発症していた。神経学的症状として、季節性では痙攣が 78%に認められることに対して、新型では異常言動(熱せん妄)を示す症例が 56%にのびた。これは、新型脳症の罹患年齢が高いことも関連している。また、MRI で脳梁膨大部に一過性の異常を認める症例が多かった。重症例の多くは、AST・CK の上昇が見られ、血小板が低下していた。以上から、季節性同様、サイトカインなどの影響による多臓器不全が起きていたと推定された。予後は現在の間集計においては、死亡の報告は 6 例(致命率 4%、その他の報告症例から最終的な致命率の推定は約 5%)、後遺症率約 14%であり、季節性脳症と同等か、やや軽い傾向を示した。2009 年 9 月、本研究班により改訂されたガイドラインは新型インフルエンザ脳症に対して広く用いられていた。

【結論】新型インフルエンザの脳症は季節性に比べ、多数の報告があった。罹患年齢層は有意に高く、異常言動を示す率が高いのはそのためと考えられる。予後は比較的良好であるが、これは本来重症化しやすい 5 歳以下の年齢層への感染拡大が小規模であったためとも考えられ、来シーズンに向けた対策が急務である。

### A. 研究目的

2009 年春から世界的に感染拡大が始まった豚由来 AH1N1 インフルエンザ(以下新型インフルエンザ)のパンデミックは、わが国にも大きな影響を及ぼした。特に感染の主体は、5~14 歳の年長児であった。新型インフルエンザはこの年齢層

の小児に、急激に進行するウイルス性肺炎を高頻度を起こしており、また、急性脳症の報告もこの 1~2 年に比較し、増加していた。本研究の目的は、この新型インフルエンザ脳症について、疫学・臨床像・病態について明らかにし、次のシーズンまでに対策を確立することである。

## B. 研究方法

小児科の入院病床を有する病院 2,818 病院にアンケートを実施し、解析を行った。

## C. 研究結果

約 60% の 1,800 施設から回答があり、計 162 例の報告があった。図 1 に年齢別の発症者数を示す。中央値は 7 歳であり、季節性インフルエンザによる脳症の中央値 3 歳に比較し、有意に高い年齢層が脳症を発症していた(図 2)。地域別の新型インフルエンザ脳症の小児人口 10 万人あたりの発症者数を示す(図 3)。北海道及び中国四国地方で報告数はやや多かったが、全国的には均一の発症であった。既往歴については、新型インフルエンザによる重症肺炎の 38% にアレルギー性素因が関与しているのに比べて、脳症におけるアレルギー性素因の既往は 17% と低かった(図 4、図 5)。インフルエンザ発症から神経症状発現までの期間は発熱当日または発熱翌日が大半を占め、季節性インフルエンザとほぼ同様であった(図 6)。神経学的症状として、季節性の痙攣の 78% に対して新型では異常言動(熱せん妄)を示す症例が 56% にのぼった(図 8)。また、頭部 MRI 所見では、脳梁異常が 10% に見られ(図 9)、これらは年長児の異常言動が多く見られたことと関連している。用いられた抗ウイルス薬の概要を図 10 に示した。重症例の多くは、AST・CK などの上昇が見られ、血小板が低下していた(図 12)。以上から、季節性同様サイトカインによる多臓器不全が起きていると推定された。予後は現在の中間集計においては、致命率約 4%、後遺症率約 14% であり(表 1、表 2)、この数値は今後集計・解析が進むにつれ変動する可能性がある。おそらく他のアンケートの結果を考えると、致命率は 5% 前後と推定しているが、現在最終の集計中である。したがって新型インフルエンザの脳症の重症度は、季節性と同等かやや軽い傾向を示した。2009 年 9 月、本研究班により改訂されたガイドラインは新型インフルエンザ脳症に対して広く

用いられていた。

## D. 考察

新型インフルエンザの脳症は季節性に比べ、多数の報告があった。罹患年齢層は有意に高く、異常言動を示す率が高いのはそのためと考えられる。MRI における脳梁の異常所見もこれに一致する。重症例で炎症性サイトカイン・ケモカインの関与が示唆され、改訂されたインフルエンザ脳症のガイドラインはこの病態に対する対応は可能である。予後は比較的良好であるが、これは本来重症化しやすい低年齢層(図 11)への感染拡大が小規模であったためとも考えられ、今後低年齢層への感染拡大に伴い、新型インフルエンザ脳症の重症度も上がる可能性がある。

## E. 結論

新型インフルエンザの脳症は①季節性に比べ、多数の報告があった。②罹患年齢層は有意に高く、③異常言動を示す率が高いのはそのためと考えられる。④予後は比較的良好であるが、これはインフルエンザ脳症ガイドライン改訂版が有効に機能した可能性もある。⑤一方、本来重症化しやすい 5 歳以下の年齢層への感染拡大が小規模であったためとも考えられ、来シーズンに向けた対策が急務である(図 11、表 3)。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版 2009.9 厚生労働省研究班(主任研究者森島恒雄)
2. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Suzuki M, Tsuji T, Fukumoto Y, Nakata T, Watanabe K, Morishima T. Callosal lesions and delirious behavior during febrile illness. *Brain& Development* 31:158-162, 2009.
3. Kondo Y, Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, Kotani N, Morishima T. Multi-nucleated giant

cell formation from human cord blood monocytes in vitro, in comparison with adult peripheral blood monocytes. *Clinical and Experimental Immunology* 158:84-90, 2009.

4. Kidokoro H, Okumura A, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Hayakawa F, Watanabe K, Morishima T. Sudden unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza infection. *Pediatrics International* 51(5):742-744, 2009.

5. Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, Suzuki M, Kubota T, Kato T, Komatsu M, Shono T, Hayakawa F, Shimizu T, Morishima T. Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres. *American Journal of Neuroradiology* 30:825-830, 2009.

6. Wada T, Morishima T, Okumura A, Tashiro M, Hosoya M, Shiomi M, Okuno Y. Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age. *Microbiology and Immunology* 53(2):83-88, 2009.

7. Nagao T, Morisima T, Kimura H, Yokota S, Yamashita N, Ichiyama T, Kurihara M, Miyazaki C, Okabe N. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 27(5):384-9, 2008.

8. Miyamura T, Chayama K, Wada T, Yamaguchi K, Yamashita N, Ishida T, Washio K, Morishiata N, Manki A, Oda M, Morishiam T. Two cases of chronic active Epstein-Barr virus infection in which EBV-specific cytotoxic T lymphocyte was induced after allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 12(5):588-92, 2008.

9. Okumura A, Kidokoro H, Itomi K, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Itomi S,

Uemura N, Natsume J, Watanabe K, Morishima T. Subacute encephalopathy: clinical features, laboratory data, neuroimaging, and outcomes. *Pediatr Neurol*:38(2):111-7, 2008.

10. Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 26(6):542-4, 2007.

11. Fukumoto Y, Okumura A, Hayakawa F, Suzuki M, Kato T, Watanabe K, Morishima T. Serum levels of cytokines and EEG findings in children with influenza associated with mild neurological complications. *Brain Dev* 29 (7):425-30, 2007.

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし