

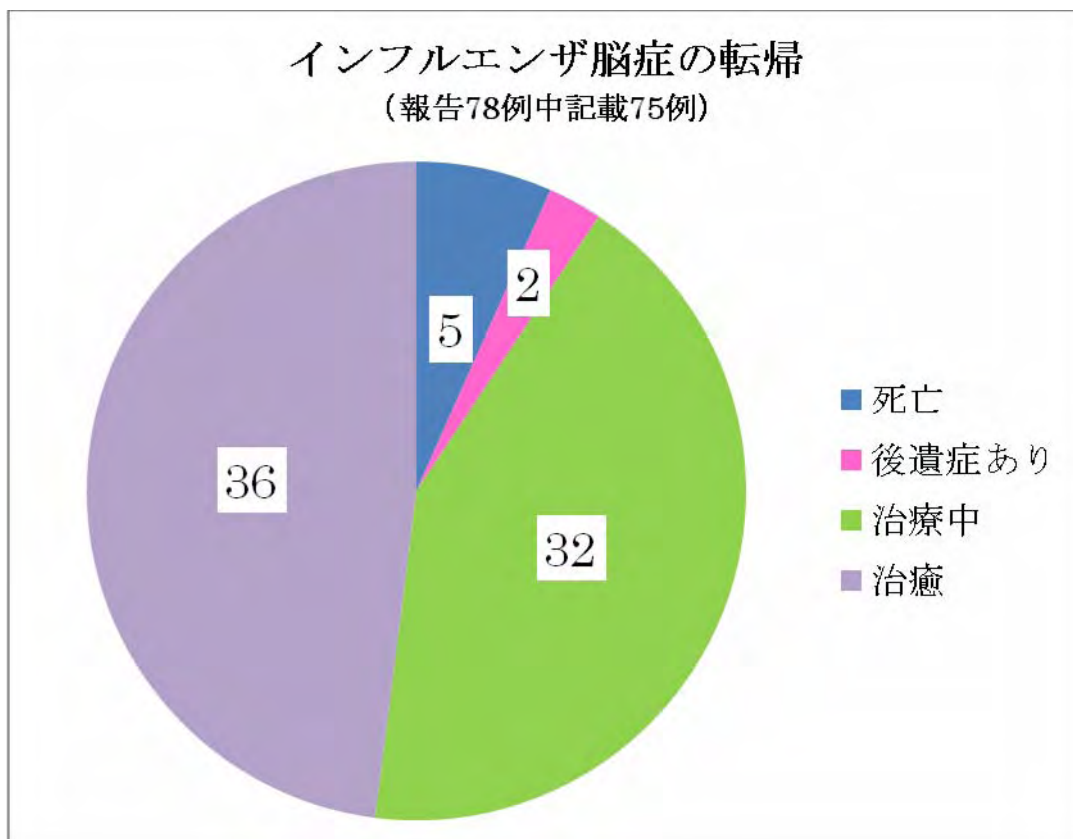
新型インフルエンザ 最近の動向から (11月30日新型インフルエンザ対策室第8報)

日本各地で、小児の新型インフルエンザがピークを迎えている地区、これから迎える地区、すでにピークを越えた地区があり、先生方には大変な日々と推察いたします。

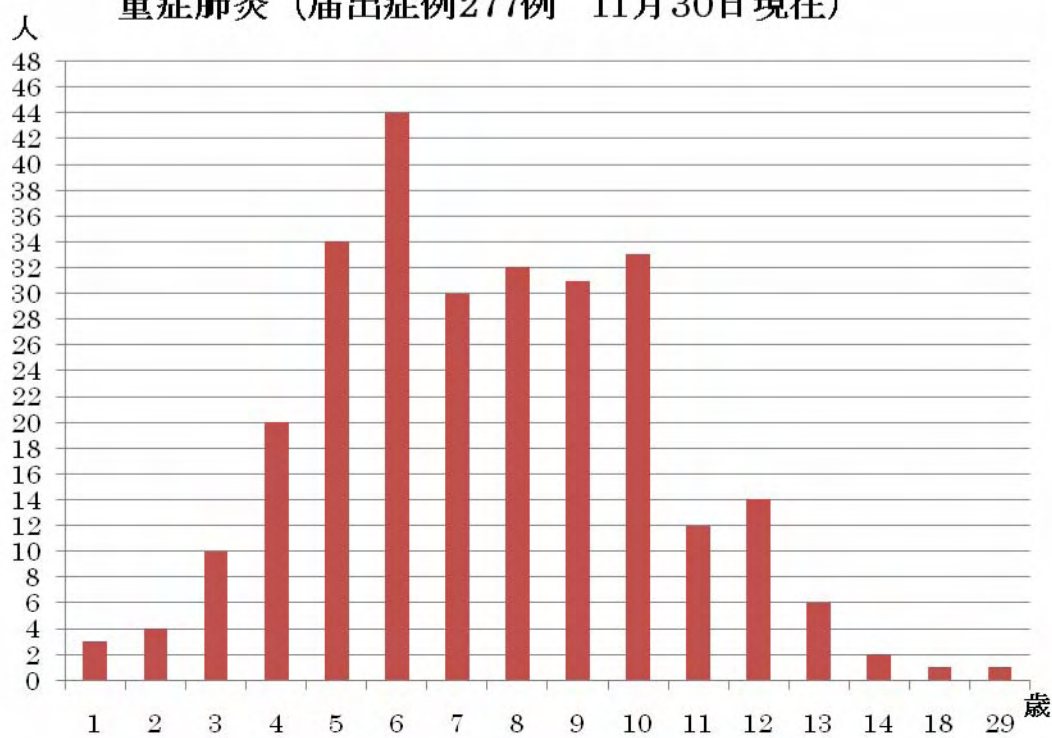
今回は、新型インフルエンザの脳症について、届出症例78例(11月30日現在)のうち転帰の記載があった75例について下の図にまとめました。死亡は5例(6.7%)であり、季節性インフルエンザによる脳症(致命率約8%)と大きな差は認められませんでした。11月18日に開催された緊急フォーラムの中で、報告をいただいた神奈川県立こども医療センター神経内科 小坂仁先生の「新型インフルエンザ脳症」の内容を治療を中心にまとめていただきました。脳症重症例を含み、全例後遺症なく治癒しています。現在まで、新型インフルエンザ脳症に対して、「インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版—2009年9月—」が、一定の効果を上げていると思われます。(小児科学会ホームページや厚生労働省ホームページでご覧いただけます。)

現在、健康小児への新型インフルエンザワクチン接種体制について、全国的に混乱が起きています。私共は、国立病院機構福岡病院の岡田賢司先生を中心に、予防接種体制および副反応調査体制について検討を続けており、次回、その現状と問題点および対策をまとめていただく予定です。

引き続き、重症例のご報告をお願い申し上げます。

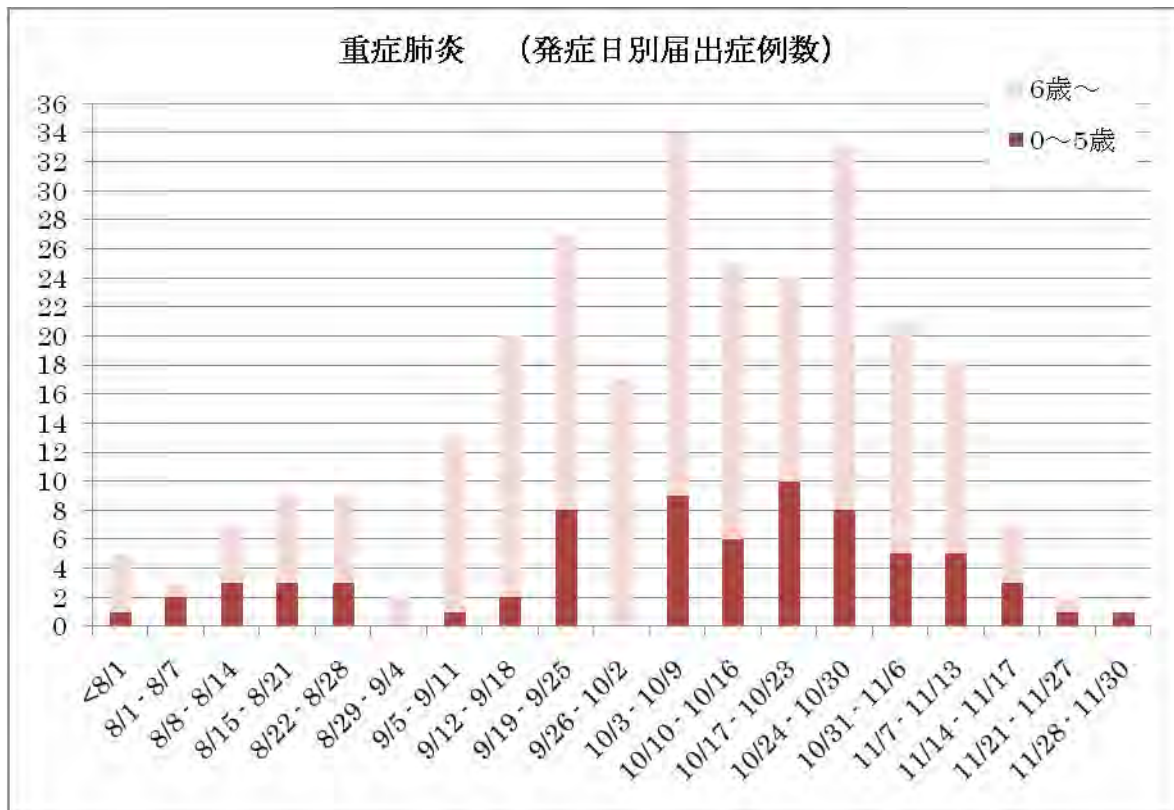


重症肺炎（届出症例277例 11月30日現在）



インフルエンザ脳症（届出症例78例 11月30日現在）





~~~~~

## 新型インフルエンザ脳症治療の最前線より

神奈川県立こども医療センター

神経内科 小坂仁、集中治療科 林拓也、放射線科 相田典子

当院では、病院の方針として新型インフルエンザ重症例の受け入れ最優先の決定がなされ、担当各科で脳症に対し、インフルエンザ脳症ガイドライン（改訂版）に従い<sup>1</sup>、治療することを申し合わせた、同時に簡便な当院独自のマニュアルを作成し、各医師にメーリングリストで配布した。すなわち 1, 支持療法 として、初療室 よりPALSに準じた治療を行い<sup>2</sup>、脳症の診断は、ガイドラインの内容（神経所見および頭部CT）に加え、頭部MRIおよび血液生化学・髄液所見、脳波所見より決定することとし<sup>2</sup>、特異的治療 としてA. 抗ウイルス薬（オセルタミビル） 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, 特殊治療として A. 脳低温療法（34℃） 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 を、また多臓器不全を合併した急性脳症例では B. 血液浄化療法、血漿交換を行う方針とした（ただし脳梁膨大部脳炎は基本的に支持療法のみ）。現在まで、8例の新型インフルエンザ脳症(PCR陽性)が入院した。そのうち、確定例5例に 1, 支持療法、2, 特異的治療 3, 特殊治療 を行い、脳梁膨大部脳炎の1例は 1, 支持療法、2, 特異的治療 を行った。残り1例は 1, 支持療法のみで経過観察中である。以下にそのうちの3症例を呈示する。

## 症例1；6歳男児（脳梁膨大部脳炎・脳症）

【主訴】発熱、意識障害

【家族歴】特記事項なし

【周産期歴・発達歴】特記事項なし

【既往歴】発熱時にせん妄症状、感冒時喘鳴あり。

【現病歴】9/X(D1)夜より発熱、深夜に嘔吐あり。

D2;日中に40℃まで上昇し、傾眠傾向となる。夕方、〇〇総合病院受診。

インフルエンザ迅速検査陽性。

傾眠傾向続くため当科紹介受診。

症状は徐々に増悪し、脳症疑いで入院となった。

【入院時現症】身長105cm、体重15.6kg体温39.2℃、心拍数152/分、血圧112/76mmHgSpO<sub>2</sub>98%(R/A)

胸部:異常所見なし、腹部:平坦・軟、腸蠕動音正常 神経学的所見 意識レベル:

**JCS 10-20 GCS E2V3-4M4**

(傾眠:刺激がないと寝てしまう)瞳孔2.5mm/2.5mm、対光反射+/+項部硬直

なし 四肢筋緊張:正深部腱反射:正常、病的反射なし

【入院時検査所見】末梢血液、凝固系、生化学、髄液検査では、軽度のAST, ALT上昇のみ。NSEは、血清/髄液44.8/1.4ng/ml、IL-6は、血清 16.4pg/ml、髄液 24.1pg/ml。CT, MRI所見(Fig. 1上段右)に異常を認めず、また脳波でも軽度の徐波混入のみであり(Fig. 1上段左)、インフルエンザ脳症疑い例として、入院経過観察とした。

【入院後経過】翌朝の脳波では、一転し全般性高振幅徐波を認めたため(Fig. 1下段左)、再度MRI検査。脳梁膨大部脳炎・脳症に一致する所見であった(Fig. 1下段右)。意識障害遷延(24時間以上)、短期間で画像所見が出現してきており、今後の進行も懸念されたため**特異的治療**としてA. 抗ウイルス薬(オセルタミビル) B. メチルプレドニソン・パルス療法 C. ガンマグロブリン大量療法を行った。経過は順調であり、D15,後遺症無く退院。退院時には、脳梁膨大部病変および、脳波異常は消失していた。

## 症例2；12歳男児（脳梁膨大部脳炎・脳症+中枢性低換気）

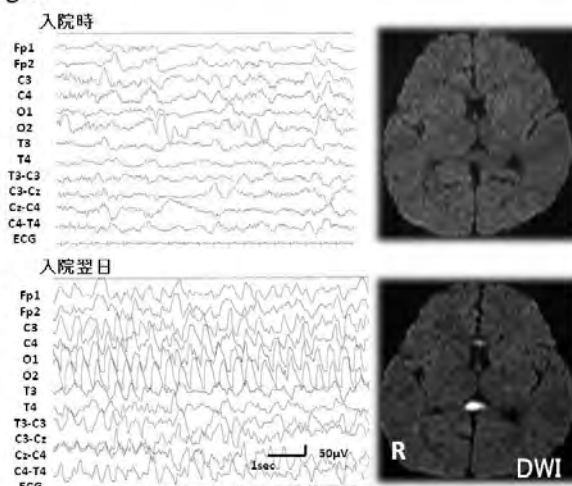
【主訴】発熱、異常言動、意識障害、けいれん

【家族歴】母・弟:てんかん、妹:熱性けいれん

【周産期歴・発達歴】特記事項なし

【既往歴】てんかん(治療終結)

Fig. 1





【現病歴】10/X(D1)朝発熱。

○病院受診しタミフル処方。D2,3時に突然大声を出した後、反応が鈍くなり前医再診したが、受診後は意識障害なく帰宅。10時異常言動(トイレのドアを開け閉め、反応鈍い)出現し、前医受診。前後して全身間代硬直痙攣群発。意識障害続いたため、脳症疑いで当院へ紹介入院。

【入院時現症】

体重39kg、体温38.3℃、心拍数103/分、血圧117/68mmHg、呼吸数34/分、SpO<sub>2</sub>99%(R/A)胸部:異常所見なし、腹部:平坦・軟、腸蠕動音正常

神経学的所見:意識レベル: **JCS 20 GCS**

**E4V3-4M5-6** 傾眠傾向強く、入眠すると無呼吸出現 (SpO<sub>2</sub><70%) 瞳孔2.5mm/2.5mm、対光反射±四肢筋緊張:正常、深部腱反射:正常、病的反射なし

【入院時検査所見】検査所見(Table 1)では、Dダイマーの上昇と(15.52 μg/ml)軽度のAST上昇のみ。NSEは、血清/髄液14.1/5.3 ng/ml,IL-6は血清 3.0 pg/ml、髄液 4.3 pg/mlといずれも正常範囲内であった。

【入院後経過】意識障害を認め、脳波検査で高振幅徐波(Fig. 2)。脳波検査中、中枢性と思われる低換気を示したため 初療室で挿管した(無呼吸時の背景脳波に変化なし)。

CTには異常を認めないものの (Fig. 3A)、頭部MRI,拡散強調画像(DWI)で大脳白質・脳梁膨大部・脳幹に信号異常認め (Fig.

3B-D)、インフルエンザ脳症と診断。特異的治療としてA. 抗ウイルス薬 (オセルタミビル) 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 を行い、特殊治療として A. 脳低体温療法 (34℃) C. シクロスポリン療法 E. エダラボン療法 を (D. アンチトロンビンⅢ大量療法はATⅢ正常のため行わず)による加療を開始した。抜管後無呼吸は認めず、後遺症無くD19に退院した。

Table. 1

|        |             |     |            |                 |      |       |
|--------|-------------|-----|------------|-----------------|------|-------|
| WBC    | 6400 /μl    | AST | 35 IU/l    | Glu             | ND   | mg/dl |
| Neu    | 78.1 %      | ALT | 12 IU/l    | NH <sub>3</sub> | 22   | μg/dl |
| Lym    | 16.1 %      | LDH | 276 IU/l   | 乳酸              | 21.8 | mg/dl |
| Hb     | 14.2 g/dl   | CK  | 253 IU/l   | ビルヒン酸           | 1.69 | mg/dl |
| Plt    | 25.4 /μl    | TP  | 8.0 g/dl   |                 |      |       |
|        |             | BUN | 18.3 mg/dl | 検査検査            |      |       |
| PT-INR | 1.35        | Cr  | 0.62 mg/dl | 細胞数             | 4/3  | /μl   |
| APTT   | 30.8 秒      | Na  | 134 mEq/l  | 蛋白              | 28.6 | mg/dl |
| Fib    | 250 mg/dl   | K   | 5.0 mEq/l  | 糖               | 71.3 | mg/dl |
| ATⅢ    | 115.2 %     | Cl  | 96 mEq/l   | 乳酸              | 16.4 | mg/dl |
| D-ダイマー | 15.52 μg/ml | CRP | 0.25 mg/dl | ビルヒン酸           | 1.10 | mg/dl |

Fig. 2

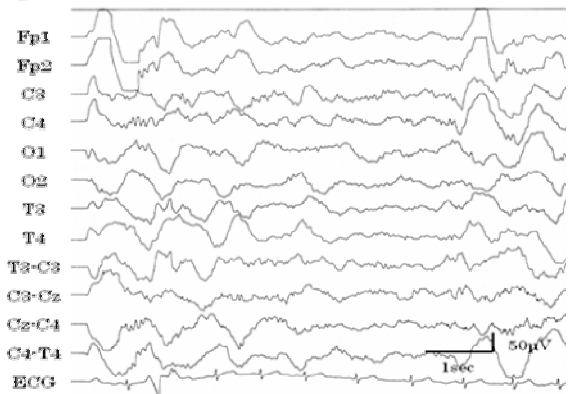


Fig. 3

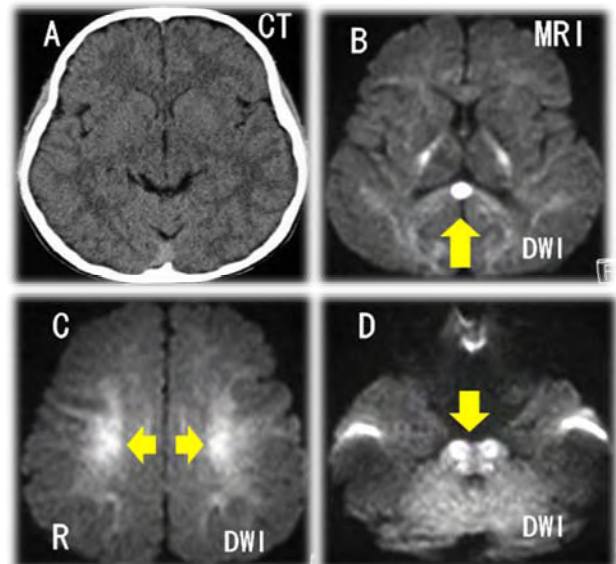
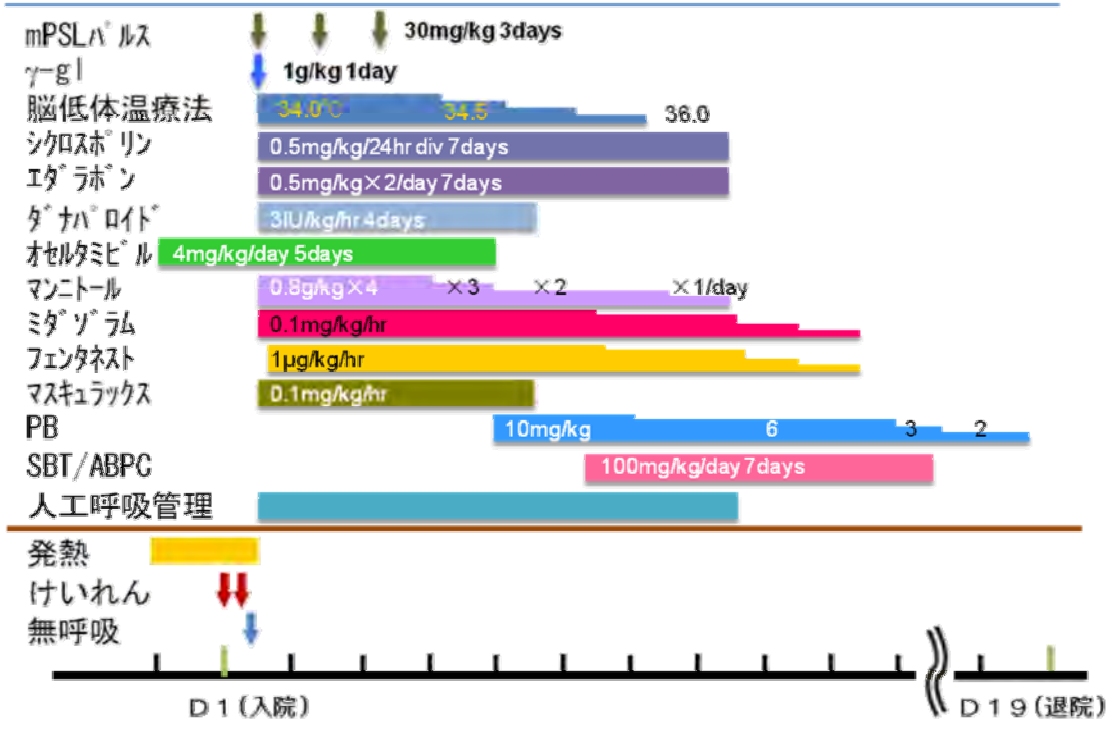


Fig. 4



症例 3 : 13 歳男児 (高サイトカイン型)

【主訴】発熱、異常言動、けいれん

【家族歴・周産期歴・発達歴】特記事項なし

【既往歴】熱性けいれん2回、気管支喘息

【現病歴】10/X(D1)夜より発熱。D2,近医受診しインフルエンザA陽性。

異常言動(点滴を抜こうとする、母が認識できない)出現し、〇〇病院へ救急車で受診。救急車内から全身強直性けいれん群発し、DZP・MDL投与。脳症疑いで当院へ紹介入院。

【入院時現症】身長143cm、体重43kg体温42.0°C、心拍数156/分、血圧98/26mmH  
呼吸数30/分、SpO<sub>2</sub>100%(O<sub>2</sub>3L)、胸部腹部:異常所見なし、

神経学的所見 意識レベル : JCS100~200、GCS

E1V2M1 瞳孔2.5mm/2.5mm、対光反射+/+項部硬直

なし 四肢筋緊張:正常、両側足関節spasticity(+)

深部腱反射:正常、病的反射なし

Table. 2

NSE: 血清 16.9 ng/ml、髄液 0.8 ng/ml

IL-6: 血清 349.8 pg/ml、髄液 852.7 pg/ml

【入院時検査所見】末梢血液、凝固系、生化学、髄液検査は、異常なし。NSEは、血清/髄液 16.9/0.8ng/mlで正常範囲。IL-6は血清/髄液349.8/852.7 pg/ml と異常高値を示した。

【入院後経過】意識障害 と頭部CT(Fig.5,くも膜下腔、脳槽狭小化および皮質白質コントラストの異常を認める)・頭部MRIでの脳腫脹(Fig.6左,T2強調像で皮質のびまん性の腫脹と信号上昇)よりインフルエンザ脳症と診断 オセルタミビル内服 メチルプレドニゾロン(mPSL)パルス療法 ガンマグロブリン( $\gamma$ -glb)大量療法 軽度脳低体温療法(34.0℃)シクロスポリン療法、抗フリーラジカル(エダラボン)血管内皮保護(ダナパロイド、メシル酸ナファモスタット)による加療を開始(治療経過は症例2とほぼ同一)。IL-6も減少し、CT, MRI所見の浮腫像も消失(Fig.6右,皮質の腫脹と信号上昇の改善を認める)。後遺症を認めずD28に退院した。

Fig. 5

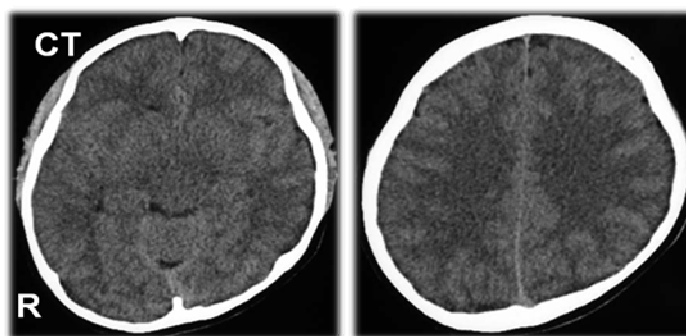
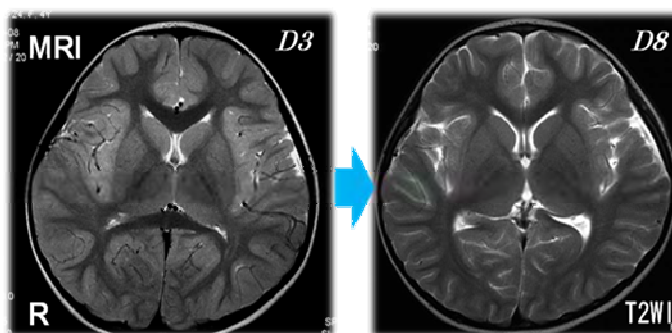


Fig. 6



中枢神経の神経細胞は非分裂細胞であり、ある閾値を超えると、細胞保護からactiveな神経死に向かう。その“*point of no return*”に至らぬよう病的な細胞状態の改善に努める必要がある。すなわち還流圧の確保(血圧維持、脳浮腫軽減)、低酸素・アシドーシスの回避やフリーラジカル除去、興奮性アミノ酸毒性の抑制、一般的な高血糖、電解質管理など生存のためのあらゆる細胞保護に加え、行き過ぎた免疫反応の抑制と、血管内皮保護等を考慮し、診療に当たっている。これらの多くの作用点で、脳低体温は保護的に作用すると考えられる。低体温療法は、新生児仮死<sup>3</sup>、心停止例などですでにその効果は証明されているが、脳症での比較試験は存在しない。しかしながら低体温復温に伴い脳浮腫が進行し、再度低体温施行して、脳浮腫の進行が停止することは臨床現場ではしばしば観察される。現在まで、数十例の脳症に対して、低体温治療を行っており後遺症につながるような重篤な合併症を認めてはいない点も、当院で積極的に行う根拠としている。脳症ガイドラインは改訂版ではさらに、フリーラジカル除去剤が加わっている。エダラボンは小児での適応外ではあるが、当院では小児脳梗塞に積極的に使用し<sup>4</sup>、40例以上の使用で重篤な副作用を認めていない。

提示した症例のうち、症例2は非けいれん性の中枢性低換気であり、放置すれば呼吸停止から心肺停止に至った可能性がある(自宅死亡例にはこのような脳症による中枢性低換気症例も

含まれる可能性がある)。また症例3は中枢での高サイトカインと急速な脳浮腫・意識障害例であり速やかな治療導入が、後遺症無き生存につながった可能性がある。幸い現在まで、当院で経験した新型インフルエンザ脳症8例に後遺症は認めていないが、低年齢化に従ってより重症化する可能性がある。また、肺炎併発例が多く治療が長期化する傾向があり、病床確保をより困難としているが、今後も低体温治療を基軸とした細胞保護治療を行い、その有効性を評価してゆきたい。

(謝辞：日夜変わらずインフルエンザ脳症診療に当たっている集中治療、放射線科、神経内科、総合研修医の各医師、放射線科技師、病棟スタッフに深謝します。また本文中の図は神経内科渡辺好宏が作成し、感染免疫科赤城邦彦、鹿間芳明両先生にプロトコール作成等にご協力頂きました。)

## 参考文献

- 1) 森島恒雄、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 (改訂版) 2009.9
- 2) 植田育也、PICU の観点から見た救命救急診療戦略、(11月13日新型インフルエンザ対策室第6報)
- 3) Azzopardi DV, et al., Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009, 361:1349-58.
- 4) 小坂仁、岡崎伸。小児脳梗塞に対するedaravone治療における予後評価スケールの検討、脳と発達2009, 40:403-5

～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～\*～

(日本小児科学会新型インフルエンザ対策室 文責 森島恒雄)