

最近経験したインフルエンザ脳症の検討

高柳 勝, 山本 克哉, 小島 加奈子
木島 一己, 三条 雅俊, 小沼 正栄
柿崎 周平, 西井 亜紀, 村田 祐二
大竹 正俊, 中川 洋

はじめに

近年, 小児期におけるインフルエンザウイルス感染症の重大な合併症として急性脳症の存在が問題となっている。インフルエンザ脳症は死亡率が高く, 救命し得ても重篤な合併症を残すことが少なくない。このため, 有効な治療法の早急な確立が求められている。

当科では1999年12月から2000年3月までのインフルエンザ流行期に9例の急性脳症を経験

し, うち6例では血清学的に明らかにインフルエンザ感染が証明された。本報告では, そのうち予後不良であった2例のインフルエンザ脳症の臨床経過を提示するとともに, 過去に当科で経験したインフルエンザ脳症15例と今回の9例を比較し, その予後の変化を検討する。

対象と方法

対象は1999年12月から2000年3月まで当科に入院したインフルエンザ脳症と考えられた9例

表1. 入院時検査所見 (症例1)

WBC	14.6 × 10 ³ /μl	BS	203 mg/dl	BGA (vein)	
RBC	550 × 10 ⁴ /μl	NH ₃	54 mg/dl	PH	7.451
Hb	16.3 g/dl	CK	270 IU/l	CO ₂	22.7 mmHg
Ht	49.5%	T-chol	141 mg/dl	HCO ₃ ⁻	15.7 mEq/l
Plt	11.1 × 10 ⁴ /μl	TG	44 mg/dl	B.E.	-6.1 mEq/l
		PL	177 mg/dl		
Na	141 mEq/l	PT per	51%		
K	3.5 mEq/l	aPTT	80.5 s		
Cl	111 mEq/l	Fib	317 mg/dl		
Ca	8.8 mg/dl	AT3	79%		
BUN	20 mg/dl	B-FDP	28.9 μg/ml		
CRN	0.8 mg/dl				
GOT	105 IU/l	血清抗体価		第3病日 (HI)	第15病日 (HI)
GPT	25 IU/l	インフルエンザ A (H1N1)	32 倍未満	→	128 倍
TP	6.9 g/dl	インフルエンザ A (H3N2)	4,096 倍	→	4,096 倍
Alb	3.8 g/dl	インフルエンザ B	32 倍未満	→	32 倍未満
IL-6	703 pg/ml				
TNF-α	17 pg/dl	インフルエンザ A 抗原	(+)		

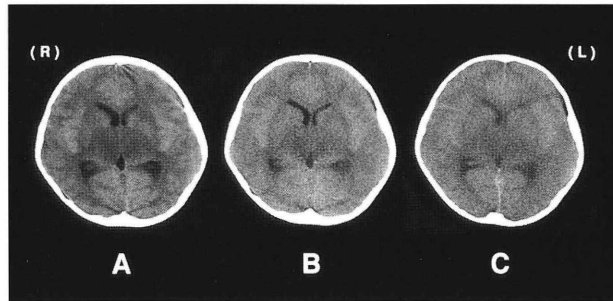


図1. 症例1 頭部CT

- A. 第3病日（入院時）：脳浮腫と両側視床の対称性低吸収域を認める。
 B. 第3病日（入院5時間後）：びまん性脳浮腫の増強を認める。
 C. 第4病日：さらに脳浮腫は進行し皮質白質境界は不鮮明化している。

である。同症の診断は、インフルエンザと考えられる感染の急性期に、24時間以上の遷延性意識障害を主とする神経症状を呈したものとした。インフルエンザウイルス感染の診断は、血清HI抗体価の測定、ウイルス分離、抗原迅速診断の3種類の方法で行った。血清学的にウイルスが証明できなかった症例については、インフルエンザ感染が証明されている同居家族などとの濃厚な接触があり、かつ臨床的にインフルエンザ症状が認められた場合にのみ診断した。

症例1：6歳女児。

主訴：発熱，意識障害。

家族歴・既往歴：痙攣の既往なし。インフルエンザワクチン未接種。

現病歴：2000年3月某日夕方より発熱がみられ，内容不明の解熱剤を頓用。翌日も解熱せず午後3時半から頻回の嘔吐と意識障害が見られ始めたため，午後9時に近医を受診。同院でインフルエンザA抗原迅速検査陽性，頭部CTにて脳浮腫を認めため，インフルエンザ脳症が疑われアマンタジンを投与の上，第3病日午前2時当科へ紹介入院となった。

入院時現症：体温40.6°C，意識レベルはジャパン・コーマ・スケール（JCS）でIII-200。瞳孔径左右2mm，対光反射緩慢。呼吸は減弱し不安定であった。

経過中明らかな痙攣は認めなかった。

入院時検査成績（表1）：末梢血検査では血小板

の減少傾向，血清GOT，CKの軽度上昇，凝固系の異常を認めたほか，血清IL-6の著明な増加を認めた。インフルエンザ血清抗体価はH1N1がペアで4倍の有意な上昇を認めた。また，鼻咽頭ぬぐい液によるインフルエンザA抗原迅速検査も陽性であった。

当科到着時の頭部CTは両側視床および脳幹部の明らかな低吸収域を認め，急性壊死性脳症の所見に合致した（図1A）。

入院後経過：直ちに過換気療法，軽度脳低温療法，メチルプレドニゾロンパルス療法などを開始したが，病状は急速に進行し，治療開始後5時間を経過した時点の頭部CTでは皮髄境界は不鮮明となり強度の脳浮腫を示した（図1B）。この時点で瞳孔は散大，脳幹反射もすべて消失していた。第4病日のCTではさらにびまん性低吸収は進行し（図1C），聴性脳幹反応（ABR）無反応，脳波平坦（ECS）となった。この後，一旦血圧の安定化がみられたが，第34病日に心臓死に至った。

症例2：2歳，男児。

主訴：発熱，意識障害，痙攣。

家族歴・既往歴：熱性痙攣1回（1歳10ヶ月時）。インフルエンザワクチン未接種。

現病歴：2000年1月某日より高熱を呈し，翌日になってぼんやりとし始め，第3病日に解熱傾向となったものの意識が朦朧としていたため近医を受診，軽度の意識障害と左方共同偏視を指摘され，同日当院へ紹介入院となった。解熱剤の使用の有

表 2. 入院時検査所見 (症例 2)

WBC	$4.7 \times 10^3/\mu\text{l}$	BS	95 mg/dl	BGA (vein)	
RBC	$404 \times 10^4/\mu\text{l}$	NH ₃	33 mg/dl	PH	7.396
Hb	10.9 g/dl	CK	419 IU/l	CO ₂	38.7 mmHg
Ht	32.7%	T-cho	172 mg/dl	HCO ₃ ⁻	23.5 mEq/l
Plt	$20.8 \times 10^4/\mu\text{l}$	TG	161 mg/dl	B.E.	-0.9 mEq/l
		PL	184 mg/dl		
Na	134 mEq/l				
K	4.9 mEq/l	PT per	112%		
Cl	100 mEq/l	aPTT	25.6 s		
		Fib	242 mg/dl		
BUN	14 mg/dl	AT3	138%		
CRN	0.3 mg/dl	B-FDP	5.2 $\mu\text{g/ml}$		
GOT	53 IU/l				
GPT	17 IU/l	血清抗体価	第 3 病日 (CF)	第 21 病日 (HI)	
TP	6.2 g/dl	インフルエンザ A	4 倍未満 → インフルエンザ A (H1N1)	32 倍未満	
Alb	3.8 g/dl		→ インフルエンザ A (H3N2)	4,096 倍	
		インフルエンザ B	32 倍未満 →	32 倍未満	
IL-6	3.3 pg/ml				
TNF- α	<5 pg/dl	インフルエンザ A 抗原 (+)			

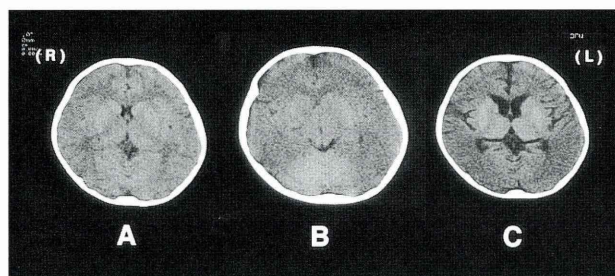


図 2. 症例 2 頭部 CT

- A. 第 3 病日 (入院時): 明らかな異常を認めない。
 B. 第 8 病日: 両側大脳半球のびまん性低吸収と腫張を認める。
 C. 第 20 病日: 側脳室や脳溝の拡大を認める。

無については不明であった。

入院時現症: 体温 37.4°C。意識レベルは JCS で II-30。対光反射は正常だが, 左方への共同偏視がときに見られ, 追視は不良。呼吸, 血圧は安定していた。

入院時検査成績 (表 2): 異常所見としては血清 CK 値の軽度増加のみで, 髄液所見などを含め他の明らかな異常値は認められなかった。血清インフルエンザ抗体価は第 21 病日の HI 抗体価で H3N2 が 4,096 倍と著明な増加を示した。インフ

ルエンザ A 抗原は本人では陰性であったが, 母親で陽性であった。

入院時の頭部 CT では明らかな異常は認めなかった (図 2A)。

入院後経過: ミダゾラム点滴静注により共同偏視は認められなくなったが, 脳症の可能性を考慮しステロイド, グリセロール, アマンタジンなどの投与を行ったにもかかわらず, 徐々に意識レベルの低下, 右上肢麻痺が目立ってきた。緩徐ではあるが病状の進行がみられたため, 第 5 病日に過

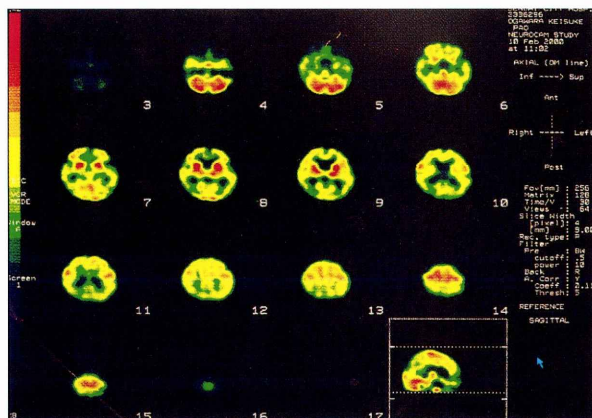


図3. 症例2 脳血流シンチグラム (99mTc-HMPAO) (第22病日)
両側側頭葉から頭頂葉, 後頭葉へのトレーサーの集積が著明に低下している。

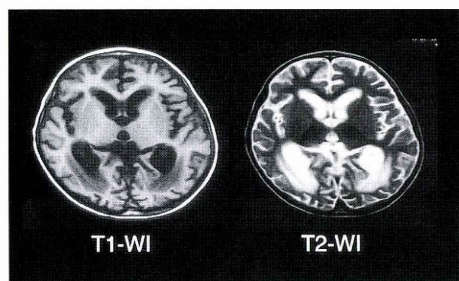


図4. 症例2 頭部MRI (第48病日)
びまん性脳萎縮のほか, 両側脳室三角部から体部後方周囲に広範な T1 低信号, T2 高信号領域を認める。

換気療法を開始。軽度脳低温療法, ステロイドパルス療法の併用も行った。第8病日になり頭部CT上, 両側大脳半球のびまん性低吸収と腫脹を認めた(図2B)。軽度脳低温療法を7日間継続した後, 復温。その後TRH投与などにより意識レベルは改善し経口摂取, 歩行などは可能になったが, 視覚障害, 軽度の痙性麻痺と精神発達遅滞を残した。第20病日のCTでは側脳室や脳溝の拡大がみられ, 浮腫期が過ぎて, 脳損傷と脳萎縮が進行している状態と考えられた(図2C)。第22病日の脳血流シンチグラムでは両側側頭葉から頭頂葉, 後頭葉へのトレーサーの集積が著明に低下(図3), 第48病日のMRIではびまん性脳萎縮のほか, 両側脳室三角部から体部後方周囲に広範な T1 低信

号, T2 高信号領域を認めた(図4)。

結 果

99/00 シーズン(1999年12月~2000年3月)に当科では9例のインフルエンザ脳症を経験した。男児5例に対し女児4例と性差はなく, 年齢分布は1歳1例, 2歳5例, 5歳以上3例と従来と大差はなかった。9例中6例においてウイルス学的にインフルエンザ感染が証明された(表3)。検出されなかった3例においても身近に流行がみられ, インフルエンザ感染の可能性が強く示唆された。症状が重篤であった7例に対し軽度脳低温療法を実施した。体温管理は35°Cを目標として, 5例ではメチルプレドニゾロンパルス療法との併用を行った。塩酸アマンタジンはすべての症例に対し, 5mg/kg/dayにて5日間の投与を行った。転帰は軽快7例, 死亡1例, 何らかの神経学的後遺症を残したもの1例であった。血清学的に証明された6例中全例がA型で, H1N1, H3N2ともに3例ずつであったが, 各々の転帰の差は認めなかった。急性壊死性脳症と診断された例は1例であった。解熱剤の使用と転帰との関係については不明であった。

考 察

当科で経験したインフルエンザ脳症について,

表 3. インフルエンザ脳症 99/00

症例	脳低温療法	転帰	ウイルス分離 (咽頭)	抗体価上昇	A 抗原迅速診断	最終診断
1 1y 男	○	軽快	+	+	+	A (H3N2)
2 2y 女	○	軽快	+	+	+	A (H3N2)
3 2y 男	○	軽快	N.D.	-	N.D.	
4 2y 女	○	軽快	-	+	-	A (H1N1)
5 2y 女	○	軽快	N.D.	-	-	
6 2y 男	○	麻痺・視覚障害	-	+	-	A (H3N2)
7 5y 男	-	軽快	N.D.	+	+	A (H1N1)
8 6y 男	-	軽快	N.D.	-	-	
9 6y 女	○	死亡	N.D.	+	+	A (H1N1)

+; positive, -; negative, N.D.; not done

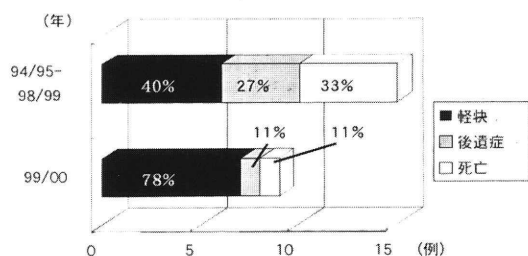


図 5. 当科におけるインフルエンザ脳症の予後の比較
過去のシーズンに比較して予後の改善がみられる。

過去の 5 シーズン (94/95~98/99)¹⁾ と今回の 98/99 シーズンの予後の差について検討を行った。症例数が少ないため統計学的有意差は認められなかったが、過去の例と重症度の差がほとんど無いにもかかわらず、今シーズンについては生命的・神経学的予後が良好であったことがうかがわれた (図 5)。

今回のシーズンについて予後良好であった要因として今回からの脳低温療法の導入があげられる。本法は頭蓋内圧亢進の抑制、脳血流やエネルギーの維持、有害な化学反応物質の抑制を図り、二次性脳障害の軽減・抑制効果が期待され、脳温の上昇に結びつきやすいインフルエンザ特有の高熱に対するコントロール法としても有用な手段と考えられている²⁾。一方低体温による免疫系の抑制によりインフルエンザ感染を重症化させたり二次

感染を招く恐れや、電解質異常、凝固異常をまねく恐れに対しては、最近の軽度脳低温療法の導入により解決されつつある。当科においても目標体温は 35°C 前後に置き、7 日以上継続を必要としたものに対しては免疫増強補充療法などを行い、目立った副作用はなく施行することができた。脳低温療法は冷水式ブランケット (BLANKETROL[®]) を用い、膀胱温をセンサー付き膀胱カテーテルにてモニターし温度管理を行ったが、適宜鼓膜音を測定し乖離を補正した。

木村ら³⁾ はインフルエンザ脳症に対する治療として、軽度脳低温療法とステロイドパルス療法の組み合わせにより二次的脳障害の予防およびサイトカインの減少をもたらし、予後の改善につながるとしている。今回我々も脳低温療法を実施した 7 例のうち 5 例にステロイドパルス療法を併用し効果的であった。今後、両者の組み合わせが新たな抗ウイルス薬とともに、インフルエンザ脳症の中心的な治療法となっていくものと考えられた。但し、現在インフルエンザ脳症と総称されている疾患群の中にも様々な臨床スペクトラムを含み、一元的な治療指針で管理可能かどうかという点については今後論議が必要である。

一方、今回不良な転帰をたどった 2 例についてはステロイドパルス療法と脳低温療法の組み合わせにより治療を行ったにもかかわらず十分な効果をあげることができなかった。厚生省の全国調査では、インフルエンザ脳症の予後不良因子として、

血小板数の低下，肝機能検査の異常，血液凝固系検査の異常が指摘され⁴⁾，当科で経験した症例の解析により，さらに，発熱から神経症状の発現が1日以内であるもの，頭部画像所見に異常を呈したものが予後不良因子として明らかになっている¹⁾。症例1では凝固異常をはじめとする多くの予後不良因子を含んでおり，このような症例では可及的速やかに集中治療を開始する必要があると考えられた。しかし，症例2では明らかな予後不良因子を含んでおらず，症状の進行も比較的緩やかであった。現在，当科では脳低温療法の適応としては，インフルエンザ感染が強く疑われる症例で，痙攣が重積もしくはJCSで3桁以上の意識障害が数時間程度遷延しているものを考えているが，林ら⁵⁾が提唱するように急性期6時間以内に脳低温療法を開始することが2次的脳損傷を防ぐ意味で重要であるとの事実をふまえ，このような遅発性皮質型と考えられるケースに対する対応を今後検討していく必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり，脳低温療法の実施に多大なご協力を頂いた仙台市立病院麻酔科，安藤幸吉先生に深謝いたします。

尚，本稿の要旨は仙台市立病院第7回救急センター症例検討会（2000年10月，仙台）において発表した。

文 献

- 1) 小島加奈子 他：当科における過去5年間のインフルエンザ脳炎脳症の検討。仙台市立病院医誌 **20**：21-28, 2000
- 2) 中下誠郎 他：インフルエンザ脳炎・脳症に対する脳低温療法。小児内科 **31**：231-235, 1999
- 3) 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 **30**：244-249, 1998
- 4) 森島恒雄：小児に多発した脳炎・脳症～厚生省研究班全国調査～。小児科診療 **63**：2065-2068, 2000
- 5) 林 成之：脳低温療法の基礎と臨床～低体温療法から脳低温療法へ～。総合医学社，東京，pp 85-93, 1998