

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

小島 加奈子, 高柳 勝, 木島 一己
三条 雅敏, 古山 紀子, 藤山 恵
西井 亜紀, 山本 克哉, 村田 祐二
大竹 正俊, 中川 洋

1. はじめに

冬季に高熱、痙攣、意識障害で発症する小児の脳炎・脳症の存在は以前から知られていたが、松菌ら¹⁾の報告によりインフルエンザとの関連が注目されるようになった。当科においても、1994年11月から1999年3月までに15例のインフルエンザ関連脳炎脳症と考えられる患者が入院した。今回は、1999年1月に経験した、明らかなインフルエンザ感染が証明された典型的脳炎脳症の2例を呈示するとともに、15例の臨床像と予後関連因子について検討する。

2. 対象と方法

対象は、1994年11月から1999年3月まで当科に入院したインフルエンザ脳炎脳症と考えられた15例である。

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。インフルエンザ感染が証明できたのは15例中8例であったが、他の7例も家族歴・臨床経過・症状・発症時期からインフルエンザ感染が強く疑われた。これら15例の臨床像をまとめ、さらに死亡・後遺症を予後不良として予後不良因子を検討し、生存と死亡の2群間での血清 GOT 値について比較した。

予後不良因子の検討には Fisher の直接確率法、2群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

3. 症例呈示

1999年1月に当科に入院したインフルエンザ脳炎脳症の2例を呈示する。

症例1

症例：1歳，女児。

主訴：発熱，痙攣，意識障害。

家族歴・既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：1999年1月15日より発熱し、16日全身間代性痙攣が出現、ジアゼパムを使用した²⁾が、17日未明に再度四肢硬直が出現したため当科紹介となった。

入院時現症：体温 39.4°C，意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) で 30~100。痙攣，硬直は頓挫していた。瞳孔径は左右とも 2 mm で対光反射はなかった。犬吠様咳嗽，喘鳴をみとめた。髄膜刺激症状はなかった。

入院時検査成績 (表 1)：GOT 369 IU/l，GPT 205 IU/l と上昇していた。プロトロンビン時間 (PT) 58.0%，活性化部分トロンボプラスチンテスト (APTT) 54.8 秒，フィブリノーゲン 249 mg/dl，B-FDP 10.8 μg/ml と凝固系の異常を認めた。髄液は細胞数 1/3 μl，蛋白 233 mg/dl，糖 126 mg/dl と蛋白の上昇を認めた。頭部 CT では両側視床が低吸収を示していた (図 1A)。咽頭スワブからウイルスは分離されなかった。

入院後経過：入院 4 時間後に CT を再検したところ，視床低吸収域の著明な拡大が認められ (図 1B)，急性壊死性脳症と診断，気管内挿管の上，ICU 管理を開始した。過換気療法，グリセロール，メシル酸ナファモスタット，セフトリアキソン，アシクロビル，塩酸アマンタジン，免疫グロブリン，

表1. 入院時検査所見 (症例1)

WBC	11.3 × 10 ³ /μl	BS	136 mg/dl	CSF 細胞数	1/3/μl(0:1)
RBC	511 × 10 ⁴ /μl	NH ₃	39 mg/dl	蛋白	233 mg/dl
Hb	14.5 g/dl	CK	229 IU/l	糖	126 mg/dl
Ht	41.5 %	T-chol	122 mg/dl	Cl	123 mEq/l
Plt	18.2 × 10 ³ /μl	TG	67 mg/dl	BGA (V) pH	7.286
Na	137 mEq/l	PL	150 mg/dl	pCO ₂	61.1 mmHg
K	5.1 mEq/l	PT per	58.0 %	HCO ₃ ⁻	28.4 mEq/l
Cl	99 mEq/l	PATO	54.8 s	B.E.	0.3 mEq/l
Ca	8.6 mg/dl	Fib	249 mg/dl		
BUN	19 mg/dl	AT3	79 %		
CRN	0.4 mg/dl	B-FDP	10.8 μg/ml		
GOT	369 IU/l				
GPT	205 IU/l				
TP	6.2 g/dl				
Alb	3.8 g/dl				

血清抗体価	1/17	2/1
インフルエンザ A (H1N1)	32 倍未満	→ 32 倍未満
インフルエンザ A (H3N2)	32 倍未満	→ 2,048 倍
インフルエンザ B	32 倍未満	→ 64 倍
咽頭ぬぐい液からのウィルス分離(-)		
1/26 インフルエンザ A 抗原 (-)		

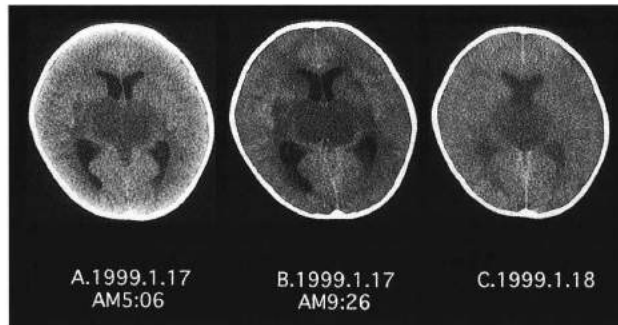


図1. 症例1 頭部CT

- 1月17日 (入院時): 両側視床に低吸収域がみとめられる。
- 1月17日 (入院4時間後): 低吸収域が拡大している。
- 1月18日: びまん性脳浮腫となっている。

カテコラミンの投与を開始したが、入院6時間後に血圧低下、瞳孔散大、自発呼吸停止となり、脳ヘルニアおよびhypovolemic shockの状態に陥ったと考えられた。血圧は回復したが、自発呼吸、瞳孔の状態は変化なく、1月18日にはCT上びまん性脳浮腫(図1C)、脳波平坦 (electrocerebral silence)となった。1月19日の聴性脳幹反応は無反応であり、成人の脳死の基準に該当する状

態と考えられた。その後は家族の希望もあり呼吸管理、循環管理、補液、保温、感染対策は続行したが、新たな積極的な治療は行わなかった。約2ヶ月にわたり血圧、心拍数など安定した状態がつづいたが4月1日より浮腫、4月2日よりチアノーゼが出現し、徐々に血圧・心拍数は低下し、4月6日死亡した。

表2. 入院時検査所見 (症例2)

WBC	4.8 ×10 ³ /μl	NH ₃	59 mg/dl	BGA(v) pH	7.305
RBC	446 ×10 ⁴ /μl	CK	121 IU/l	pCO ₂	37.4 mmHg
Hb	12.4 g/dl	T-chol	158 mg/dl	HCO ₃ ⁻	18.2 mEq/l
Ht	36.3 %	TG	28 mg/dl	D.E	-7.3 mEq/l
Plt	18.2 ×10 ⁴ /μl	PL	131 mg/dl		
Na	134 mEq/l	PT per	60.0 %		
K	3.8 mEq/l	APTT	59.4 s		
Cl	100 mEq/l	Fib	324 mg/dl		
Ca	9.6 mg/dl	AT3	89 %		
BUN	23 mg/dl	B-FDP	27.1 μg/ml		
CRN	0.7 mg/dl				
GOT	75 IU/l	血清抗体価	1/19	1/26	
GPT	28 IU/l	インフルエンザ A (H1N1)	32 倍未満	→	32 倍未満
TP	7.2 g/dl	インフルエンザ A (H3N2)	32 倍未満	→	1,024 倍
Alb	4.2 g/dl	インフルエンザ B	1,024 倍	→	1,024 倍
		咽頭ぬぐい液からのウィルス分離(-)			
		1/26 インフルエンザ A 抗原 (-)			

症例2

症例：2歳，男児。

主訴：発熱，痙攣，意識障害。

家族歴・既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：1999年1月18日より発熱し，19日に痙攣出現，重積状態に陥ったため当科紹介となった。

入院時現症：体温40.8℃，意識レベルはJCS 2桁～3桁を変動し，瞳孔径・対光反射にも変動が認められた。顔色は不良で呼吸促迫を認めた。胸腹部に異常所見なく，髄膜刺激症状はなかった。

入院時検査成績(表2)：GOTが75 IU/lと軽度上昇していた。PT 60.0%，APTT 59.4s，フィブリノーゲン 324 mg/dl，B-FDP 27.1 μg/mlと凝固系の異常のほか，静脈血 pH 7.305，Base excess -7.3と代謝性アシドーシスが認められた。頭部CT(図2A)では明らかな異常は認められなかった。咽頭スワブからウイルスは分離されなかった。脳ヘルニアの危険性を考慮し，髄液検査は施行しなかった。

入院後経過：経過より急性脳症を疑い，気管内挿管を行い，ICU管理を開始した。脳浮腫対策として過換気療法，ペントバルビタール持続静注(最

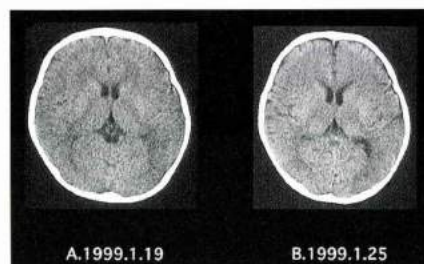


図2. 症例2 頭部CT

A. 1月19日：明らかな異常はみとめられない。

B. 1月25日：脳浮腫の進行はない。

高2.5 mg/kg/h)，グリセロールの投与を行い，DIC対策としてメシル酸ナフアモスタット，ダルテパリンを，病原体対策として，セフトリアキソン，アシクロビル，塩酸アマンタジン投与し，さらにメチルプレドニゾロンパルス療法，ウリナスタチンなども併用した。入院翌日にGOT 7,900 IU/l，GPT 3,328 IU/lと著明な上昇が認められたが，その後は徐々に改善した。1月26日(第8日)の気管吸引物のインフルエンザ A 抗原は陽性であり，ペア血清でのインフルエンザ A (H3N2)抗体価の上昇が認められた。入院後CT上脳浮腫の進行はなく(図2B)，呼吸・循環も安定したた

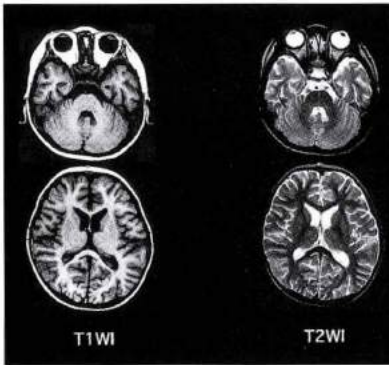


図3. 症例2 頭部MRI (2月4日)
びまん性脳萎縮がみとめられる。

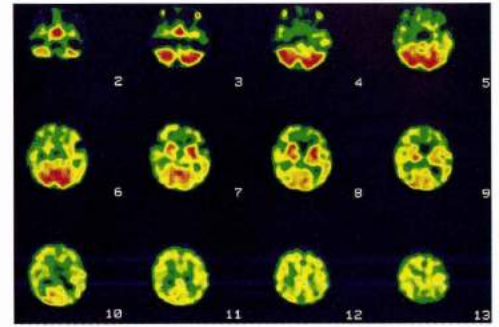


図4. 症例2 SPECT (99mTc-HMPAO)
両側前頭葉から側頭葉にかけて集積の低下がある。

表3. 当科に入院したインフルエンザ脳炎脳症の15例の臨床像 (1994.11~1999.3)

症例	神経症状	発熱から神経症状 発現まで	画像所見	転帰
1. 0y 女	痙攣, 意識障害	1日	著明な脳浮腫	死亡
2. 5y 男	痙攣, 意識障害	1日	(-)	てんかん
3. 2y 男	痙攣, 嘔吐, 意識障害	2日	(-)	軽快
4. 6y 女	痙攣, 意識障害	2日	(-)	軽快
5. 5y 女	痙攣, 嘔吐, 意識障害	1日	脳幹部低吸収	死亡
6. 2y 女	痙攣, 後弓反張, 意識障害	1日	視床・脳室周囲低吸収	痙性麻痺
7. 0y 男	痙攣, 意識障害	1日	(-)	痙性麻痺
8. 3y 女	痙攣, 意識障害	5日	軽度脳浮腫	軽快
9. 9y 女	痙攣, 意識障害, 嘔吐, 頭痛	1日	(-)	軽快
10. 5y 女	痙攣, 意識障害	半日	両側橋被蓋部, 基底核, 左側頭 T2 high	死亡
11. 2y 男	嘔吐, 意識障害	2日	(-)	軽快
12. 11y 男	痙攣, 不穏, 幻覚	半日	(-)	軽快
13. 1y 男	不穏, 意識障害	1日	著明な脳浮腫	死亡
14. 1y 女	痙攣, 意識障害	1日	視床・脳幹部低吸収	死亡
15. 2y 男	痙攣, 嘔吐, 意識障害	1日	(-)	痙性麻痺

下線はインフルエンザ感染が証明された8例

め1月28日(第10病日)に抜管した。そのころより右半身に痙性が著明となったため、エペリゾン、ジアゼパム、チザニジンの投与、リハビリテーションを行ったところ、徐々に痙性の改善をみた。その後、追視、笑顔は認められ、理解力の改善は得られたが、発語は認められなかった。運動機能としては3月18日には支え立ち、29日には独歩可能となり、3月30日に退院した。

画像所見: 2月4日のMRIではびまん性の脳

萎縮が認められた(図3)が、3月9日のものではやや改善していた。2月4日の脳血流シンチグラム(SPECT)では両側前頭葉から側頭葉にかけて集積の低下を認めた(図4)。

4. 結 果

1994年11月から1999年3月まで当科に入院したインフルエンザ脳炎脳症と考えられる15例を表にまとめた(表3)。

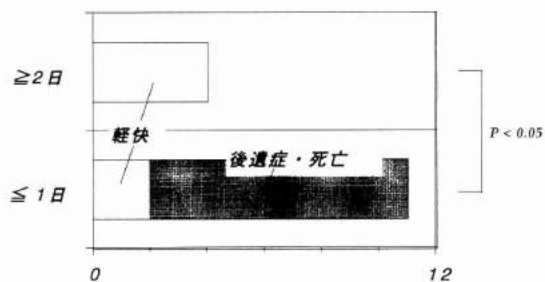


図5. 発熱から神経症状発現までの期間と予後の関連
発熱から神経症状発現までの期間が1日以内の例では有意に予後が悪かった。

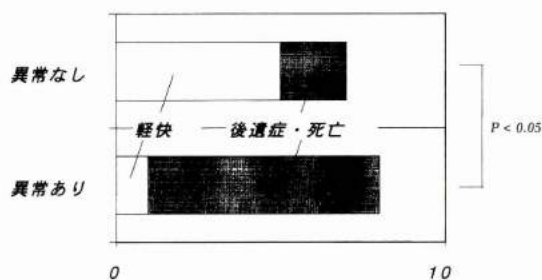


図6. 頭部画像所見と予後の関連
経過中頭部画像所見に何らかの異常を認めたものは有意に予後が悪かった。

15例中男児7例、女児8例であり年齢分布は1歳未満2例(13%)、1~5歳10例(67%)、6歳以上3例(20%)であった。すべて初発症状は発熱で、15例中13例(87%)に痙攣を認めた。発熱から神経症状発現までは1日以内が11例(73%)と多く、画像所見は異常なしが8例(53%)、脳浮腫

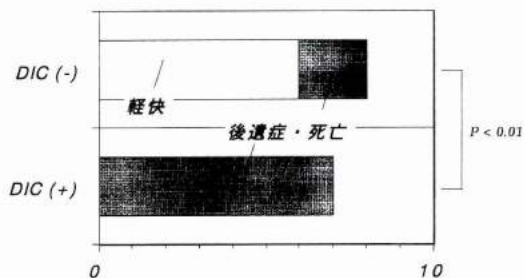


図7. DICの有無と予後の関連
経過中にDICを認めたものでは有意に予後が悪かった。

のみが3例(20%)、その他の所見があったものは4例(27%)であった。転帰は軽快6例(40%)、死亡5例(33%)、何らかの神経学的後遺症を残したものの4例(27%)であった。15例中ウイルス学的にインフルエンザ感染が証明できたのは8例であり、8例中7例はA型(H3N2)、1例がB型であった。インフルエンザ感染が証明できた8例で検討すると、年齢は1歳未満1例(12.5%)、1~5歳6例(75%)、6歳以上1例(12.5%)、発熱から神経症状発現までは1日以内が7例(87.5%)、1例は5日であった。画像所見は異常なしが3例(37.5%)、異常ありが5例(62.5%)であり、転帰は軽快が2例(25%)、死亡が2例(25%)、後遺症が4例(50%)という結果であった。

15例について死亡・後遺症を予後不良とし、軽快を予後良好として、予後に関係する因子について検討を加えた(図5~7)。発熱から神経症状発現までの期間が1日以内のもの($p < 0.05$)、経過中頭部画像所見に異常が認められたもの($p < 0.05$)、経

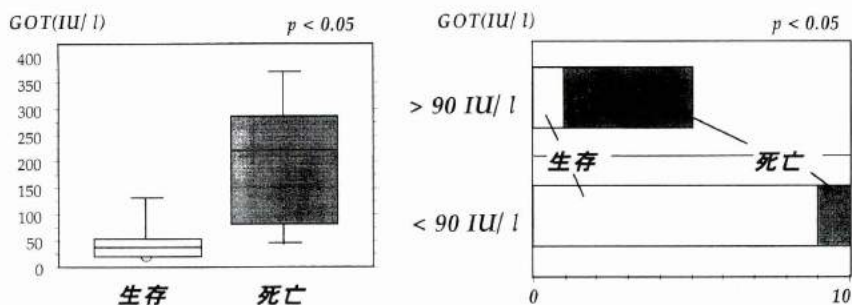


図8. 生存・死亡の2群間における初診時血清 GOT 値の検討
(左) 死亡群では初診時血清 GOT 値が有意に高かった。
(右) 初診時血清 GOT 値が90 IU/l以上であった群では死亡が有意に多かった。

過中 DIC が認められたもの ($p < 0.01$) では有意に予後が悪いといえた。また、生存と死亡の 2 群に分けて比較した場合、初診時の血清 GOT に有意の差が認められ、死亡群では高値を示した ($p < 0.05$)。また、初診時 GOT が 90 IU/l 以上を示した例では有意に死亡が多いと言えた ($p < 0.05$) (図 8)。

5. 考 察

インフルエンザ流行期の脳炎脳症の多発は松齒ら¹⁾、前田ら²⁾、神村ら³⁾ によって報告され、近年注目されている。脳炎脳症患者でのウイルス学的検索により、インフルエンザ感染との関連が示唆されてきており、インフルエンザ脳炎・脳症という概念が確立された。インフルエンザ脳炎・脳症の発症は全国で年間 200~300 例にもおよぶと推定されている⁴⁾。

インフルエンザ脳炎・脳症は 1~5 歳の幼児に多く、発熱と、急激に進行する意識障害が症状の特徴である。検査所見として特異的なものはないが、肝機能障害、凝固異常を伴う例があり、アンモニアは正常なことが多いとされている。今回報告した 2 症例も同様な検査所見を示した。インフルエンザ流行期に上記症状が認められればインフルエンザ脳炎・脳症が疑われるが、ウイルス分離、抗体価の上昇、インフルエンザ A 迅速診断 (Directigen Flu A)、PCR 法などでインフルエンザ感染が証明できれば診断はより確実となる。

特徴的な脳炎脳症として、Reye 症候群、急性壊死性脳症、Hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE) などの存在が知られているが、インフルエンザ脳炎脳症の一部にこれらに該当するものが存在する。Reye 症候群は 1963 年 Reye ら⁵⁾ により報告された。GOT、GPT、アンモニアの上昇が特徴的であり、肝生検で脂肪変性やミトコンドリアの変化が認められる。アスピリンの投与と関係するといわれている。急性壊死性脳症は 1995 年水口ら⁶⁾ により提唱された概念であり、両側視床を中心とした左右対称性の浮腫性壊死性病変が生じる。HSE は 1983 年 Levin ら⁷⁾ により報告された症候群で、ショック、DIC、高熱、

脱水、水様性下痢、肝機能障害、腎機能障害を示す。今回の 15 例のうち、急性壊死性脳症と考えられるものが 4 例あったが、Reye 症候群、HSE に該当するものはなかった。最近メフェナム酸やジクロフェナクナトリウムなどの解熱剤と本症との関連についても論議されているが、我々の症例では解熱剤などの薬剤に関連した発症が疑われた例はなかった。

インフルエンザ脳炎脳症の発症のメカニズムに関しては現在のところ定説はない。脳脊髄液からウイルスが分離されたという報告⁸⁾ ではウイルスの脳内への直接浸潤が原因と推測され、侵入経路として嗅神経経路あるいはウイルス血症経路が考えられている⁹⁾。一方で患者での髄液中の IL-6 や TNF- α の高値¹⁰⁾ や、血清中 IL-6 高値の報告¹¹⁾ があり、発症が急激であることからウイルス感染により産生されるサイトカインが発症と関与するとする説もある。我々も、一部症例について髄液中あるいは血清中の IL-6、IFN- γ の測定を東北大学小児科に依頼したが、高値を示した症例はなかった。

治療は呼吸・循環管理と痙攣・脳圧の管理が中心となる。脳浮腫に対する脳保護療法として脳低温療法が注目されている。脳低温療法は、低体温を保つことにより、脳酸素消費量の減少、頭蓋内圧の軽減、血液脳関門の保持、脳乳酸産生量の減少、フリーラジカル反応の抑制などの脳保護効果を期待できるとされ、頭部外傷、くも膜下出血、脳梗塞などではすでに実施されている¹²⁾。小児ではいまだ確立された治療法ではないが、溺水、新生児低酸素性脳症などに試みられており¹³⁾、脳炎脳症に対しての応用の可能性が期待されている。本邦で利用できるインフルエンザの抗ウイルス薬としてアマンタジンが知られている。アマンタジンは 1960 年代に開発された薬剤であり、感染細胞内でのウイルスの増殖を抑制する作用があるが、A 型インフルエンザのみに有効である。予防薬として発病予防効果は 70~90%、治療においては発病後 48 時間以内に投与すると軽症化するが、治療に使用すると短期間に 30% の患者に耐性ウイルスが出現するといわれている¹⁴⁾。したがって、安易に

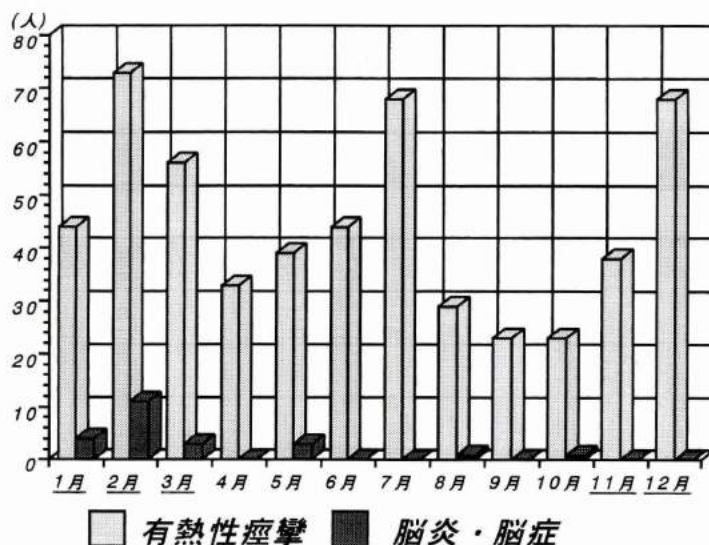


図9. 月別有熱性痙攣と脳炎脳症発生数の比較 (1996～1998)

使用することは避けるべきであり、迅速診断でのA型インフルエンザ感染の確認が必要とされる。米国で使用されているアマンタジンの誘導体であるリマンタジンはサイトカイン抑制効果も持つといわれている¹⁹⁾。このほか最近ではmRNAキャッピング阻害薬、ノイラミニダーゼ阻害薬など新しい抗インフルエンザ薬の研究開発が進められている。発症した脳炎脳症に対する抗ウイルス薬の効果は明らかではないが、試みる価値はあると思われる。今回報告した2症例ではいずれもアマンタジンを使用した。

インフルエンザ感染予防に関して米国ではワクチンの有効率が確認されている。米国では軍隊内での感染防止効果が70～90%¹⁶⁾、老人の入院・死亡防止効果が70～90%であった¹⁷⁾¹⁸⁾と報告されている。日本でも1970年、杉浦ら¹⁹⁾が健康高校生を対象にA香港型の感染防止効果を80%、B型の効果を43%とした。菅谷ら²⁰⁾の研究ではA香港の感染防止有効率67.5%、B型では43.7%であった。副作用として、局所反応、全身反応、アレルギー反応がある。重篤な副作用としてギラン・バレー症候群や多発神経炎、急性散在性脳脊髄炎の発生も報告されている²¹⁾が因果関係は明らかではなく、他のワクチンと比較してとくに副

作用の危険が高いとはいえない。脳炎脳症がウイルス血症を介するとすれば、ワクチン接種による抗体の獲得が脳炎脳症の予防にも有効と考えられる。また、これまでワクチン接種者が脳炎脳症に罹患したという報告はない。

過去3年間に当院救急センターに来院した有熱性痙攣と、発生した脳炎脳症の数を月別に比較したものを図9に示した。11月から3月のインフルエンザの流行期には脳炎脳症の数が多く、有熱性痙攣のなかに一定の割合を占めることがわかる。特に2月においては、有熱性痙攣で来院した患者の約7人に1人が脳炎脳症と高率を占め、初診時に正確な診断および予後の予測を行い、適切な治療をすみやかに開始する必要性が示唆された。一般の急性脳炎・脳症の予後には、発症年齢、意識障害の程度、痙攣重積の有無、急性期背景脳波活動などが関係するという報告がある²²⁾。今回のわれわれの結果では発熱から神経症状発現までの期間、画像所見の有無、凝固異常の有無、血清GOT値などが有意に予後と関係した。

今後はインフルエンザ脳炎・脳症の病態の解明、治療法・予防法の確立が早急な課題である。

謝辞 ウィルス分離にご協力いただきました国立仙台

ウィルスセンター水田克己先生，サイトカインの測定にご協力いただきました東北大学小児科萩野谷和裕先生に深謝いたします。

本論文の要旨は，第13回日本小児救急医学会(1999年6月，那覇市)で発表した。

文 献

- 1) 松園嘉裕 他：インフルエンザ流行期にみられた脳炎・脳症の多発。日見誌 **100**：1258-1259, 1996
- 2) 前田章子 他：1989-1991年大阪府下でのインフルエンザの流行—脳症の多発—。臨床とウィルス **20**：13-18, 1992
- 3) 神村直久 他：インフルエンザウィルス。日本臨床 **55**：880-885, 1997
- 4) 富樫武弘 他：インフルエンザ流行中の小児期脳炎・脳症。日本臨床 **55**：2699-2705, 1997
- 5) Reye RD et al: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera; A disease entity in childhood. *Lancet* **2**: 749, 1963
- 6) Mizuguchi M et al: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **58**: 555-561, 1995
- 7) Levin M et al: Haemorrhagic shock and encephalopathy: a new syndrome with a high mortality in young children. *Lancet* **2**: 64-67, 1983
- 8) Fujimoto S et al: PCR on cerebrospinal fluid to show influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Lancet* **352**: 873-875, 1998
- 9) Rose E et al: Influenza A virus associated neurological disorders in Jamaica. *West Indian Med J* **31**: 29-33, 1982
- 10) 富樫武弘 他：インフルエンザ流行中にみられる小児期脳炎・脳症患者の脳脊髄液中IL-6, TNF- α 。日見誌 **103**：16-19, 1999
- 11) 伊藤嘉規 他：インフルエンザ関連脳炎・脳症の小児11例の検討。日見誌 **103**：1210-1214, 1999
- 12) 林 成之：脳低温療法—重症脳障害患者の新しい集中治療法—。総合医学社，東京，1997
- 13) 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
- 14) 菅谷憲夫：A型インフルエンザに対する抗ウィルス薬—アマンタジン—。小児内科 **31**：180-183, 1999
- 15) Skoner DP et al: Evidence for cytokine mediation of disease expression in adults experimentally infected with influenza A virus. *J Infect Dis* Jul **180**: 1: 10-4, 1999
- 16) Davenport F: Control of influenza, symposium on influenza. *Med J Aust Spec Suppl* **1**: 33-38, 1973
- 17) Fedson DS et al: Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA* **270**: 1956-1961, 1993
- 18) Nichol KL et al: The efficacy and cost effectiveness of influenza vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* **331**: 778-784, 1994
- 19) Sugiura A et al: A field trial for evaluation of the prophylactic effect of influenza vaccine containing inactivated A2/Hong Kong and B influenza viruses. *J Infect Dis* **122**: 472-478, 1970
- 20) Sugaya N et al: Large outbreaks caused by influenza A (H3N2) and B viruses in an institution for mentally handicapped people. *J Med Virol* **50**: 120-125, 1996
- 21) 石崎朝世 他：予防接種事故例の実際。脳と発達 **18**: 105-113, 1986
- 22) 渡辺 徹 他：急性脳炎・脳症の予後因子に関する検討。小児科臨床 **47**: 543-546, 1994