

A型インフルエンザ感染症に脳梗塞を合併した1幼児例

新妻 創, 高柳 勝, 西尾 利之
樋渡 えりか, 高橋 怜, 田邊 雄大
齋藤 秀憲, 佐藤 寛記, 鈴木 力生
近岡 秀二, 北村 太郎, 村田 祐二
大浦 敏博, 大竹 正俊

はじめに

脳梗塞は様々な原因によって脳血管の血流障害が生じることで、支配領域の脳組織が虚血壊死に陥る疾患である¹⁾。小児の脳梗塞の発症数は小児人口10万人に5人前後といわれており、成人に比べ稀な疾患である¹⁾。

脳梗塞の病態として、成人の場合は心原性塞栓症および動脈硬化によるアテローム血栓性やラクナ梗塞が主であるが、小児では心疾患、血液凝固異常、代謝異常等により血栓が形成され、また脳血管形成異常や血管炎により血管の狭窄・閉塞を生じた結果、脳虚血をもたらすとされている¹⁾。

今回、私たちはA型インフルエンザ感染症に合併した脳梗塞の1幼児例を経験したので報告する。

症 例

患 児：1歳6カ月，女児

主 訴：右側不全麻痺

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし，成長・発達に異常なし。

現病歴：11月および12月にインフルエンザの予防接種を2回受けた。12月26日（第1病日）から38°C台の発熱があり，第2病日に近医でA型インフルエンザと診断され，oseltamivirを処方された。第4病日には解熱したが，同日午後より右上下肢を動かさなくなったため急患診療所を受

診した。同診療所では経過観察を指示され帰宅したが，症状の改善がなく第5病日に同診療所を再診し，右側の不全麻痺を認めたため，精査加療目的に当科に紹介され入院となった。経過中明らかなけいれんや意識障害は認めなかった。

入院時身体所見：体重11.8 kg，体温37.4°C，心拍数170/分，SpO₂ 97%。意識は清明であり，右上下肢の不全麻痺のほか，歩行，立位，座位いづれも不可能であった。また髄膜刺激徴候は認めなかったが，徒手筋力テスト（MMT）では右上下肢3/5，左上下肢5/5であり，深部腱反射は右膝蓋腱反射および右アキレス腱反射が亢進していた。

入院時検査所見（表1）：白血球数は11,700/ μ l，CRP値は1.84 mg/dlと炎症反応の軽度上昇が見られ，凝固検査でのPTの短縮および血液生化学検査でのASTの軽度上昇の他，異常所見は認められなかった。髄液検査では細胞数の有意な増加はなく，迅速診断でA型インフルエンザ抗原は陰性であった。

入院当日（第5病日）の脳CT画像では，左後頭葉・前頭葉・頭頂葉の皮質下白質に斑状の低吸収域（図1-A, 1-B, 1-C）が見られ，多発塞栓性の脳梗塞が疑われた。入院翌日の脳MRI画像では，T2強調像（図2-A），FLAIR像（図2-B）および拡散強調像（図2-C）において左大脳半球の皮質に小斑状の高信号域を認め，同部位のapparent diffusion coefficient（ADC）値も低下していた。以上より多発塞栓性の新鮮脳梗塞が疑われた。MR angiography（MRA）では主幹動脈，総頸・

表 1. 入院時検査所見 (1)

WBC	11,700/μl	AST	47 IU/l	RF	7 IU/ml
RBC	454×10 ⁴ /μl	ALT	25 IU/l	ASO	< 5 IU/ml
Hb	12.1 g/dl	LDH	368 IU/l	ANA	< 20 倍
Ht	37.0%	TP	7.0 g/dl	IgG	672 mg/dl
Plt	26.7×10 ⁴ /μl	Alb	3.6 g/dl	IgA	72 mg/dl
CRP	1.84 mg/dl	BUN	8 mg/dl	IgM	121 mg/dl
PT	152.8%	Cre	0.17 mg/dl	C3	135.0 mg/dl
APTT	31.3 sec	Na	141 mEq/l	C4	32.2 mg/dl
Fibg	430 mg/dl	K	3.8 mEq/l	CH50	> 60.0 U/ml
D-dimer	1.24 μg/ml	Cl	103 mEq/l	FT3	2.90 pg/ml
		Ca	9.5 mg/dl	FT4	1.42 ng/dl
CSF		IP	4.2 mg/dl	h-TSH	1.65 μIU/ml
Cell	18/3 μl	NH ₃	36 μg/dl	抗 Mpn IgM	陰性
Glu	109 mg/dl	Glu	119 mg/dl	Flu 抗原迅速	陰性

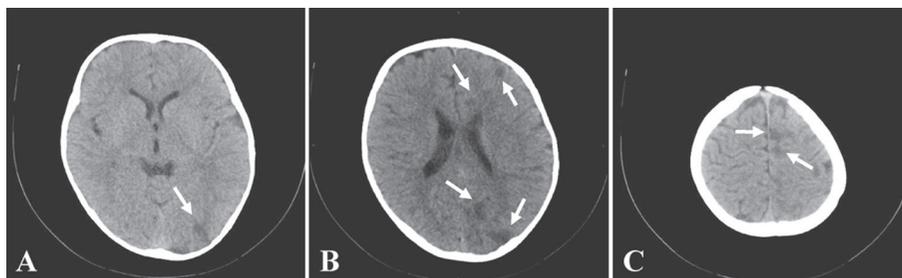


図 1. 脳 CT 画像所見 (第 5 病日)

- A: 左後頭葉の皮質下白質に斑状の低吸収域を認める (矢印).
 B: 左後頭葉および左前頭葉の皮質下白質に斑状の低吸収域を認める (矢印).
 C: 左頭頂葉の皮質下白質に斑状の低吸収域を認める (矢印).

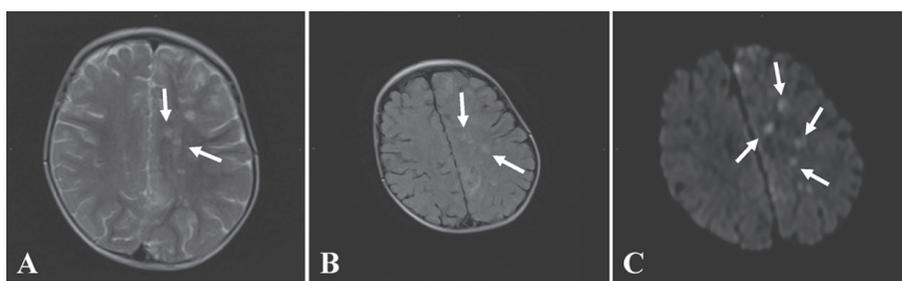


図 2. 脳 MRI 画像 (第 6 病日)

- A: T2 強調像: 左頭頂葉の皮質下白質に斑状の高信号域を認める (矢印).
 B: FLAIR 画像: 左頭頂葉の皮質下白質に斑状の高信号域を認める (矢印).
 C: 拡散強調像: 左頭頂葉の皮質下白質に斑状の高信号域を認める (矢印).

内頸動脈, 椎骨動脈に明らかな閉塞・狭窄病変は認められなかった. また心臓超音波検査でも短絡路や疣贅, その他明らかな形態学的異常は認めず,

ホルター心電図でも不整脈等の異常は認められなかった.

入院後経過 (図 3): 右側不全麻痺を呈し, 脳

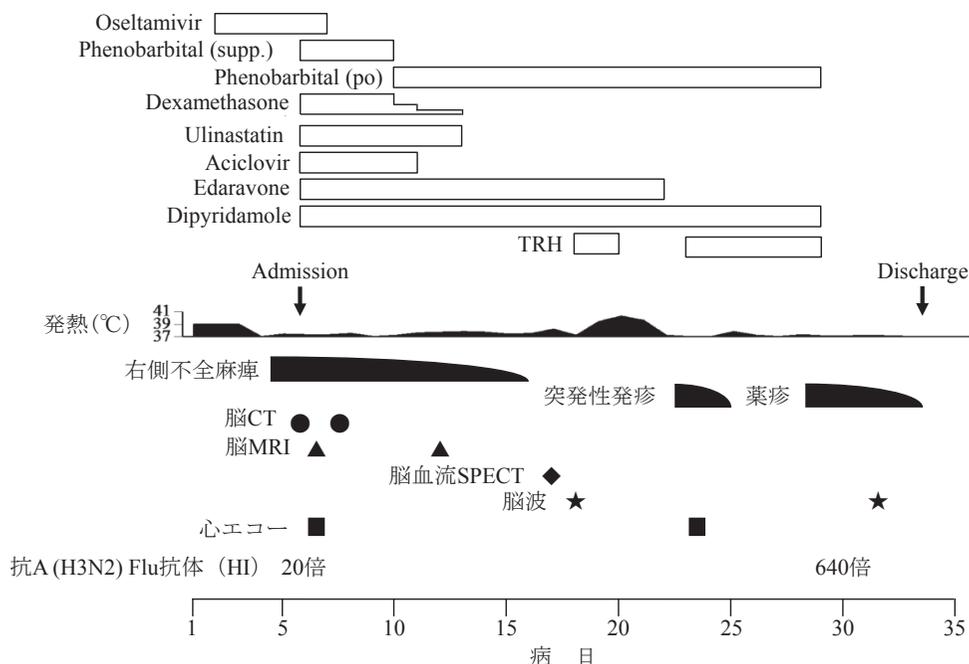


図 3. 臨床経過

TRH : thyrotropin releasing hormone, SPECT : single photon emission computed tomography

CT および脳 MRI 画像所見より脳梗塞が示唆された。A 型インフルエンザ罹患直後のため aspirin は使用できず、抗血小板薬である dipyridamole (3 mg/kg/day) の投与を行い、脳保護療法として edaravone (1.2 mg/kg/day) の静注、水痘帯状疱疹ウイルスとの関連も否定できなかったため aciclovir の静注を開始した。また、急性脳症の可能性も否定できなかったため、dexamethasone および phenobarbital (4 mg/kg/day) による治療も追加した。第 10 病日から右上下肢の協調運動、右手指巧緻運動改善を目的にリハビリテーションを開始し、以後麻痺症状は徐々に改善した。第 12 病日に施行した脳 MRI 画像では拡散強調像での高信号域はほぼ消失しており改善が見られたが、第 17 病日に施行した脳血流 SPECT では脳 CT, MRI 画像所見に一致して tracer の集積低下を認め、血流の低下が示唆された。第 18 病日より血流改善目的に TRH 療法 (protirelin tartrate 80 μ g/kg/day) を開始し、同日に施行された脳波では頭頂部に焦点性棘徐波が認められたが、背景波に明

らかな左右差は認められなかった。しかし、第 19 病日より高熱が持続したため、TRH 療法は 2 日間で中断とした。第 22 病日に解熱が得られ、解熱とともに体幹部の発疹が出現し突発性発疹症と診断した。第 23 病日より TRH 療法を再開したが、計 8 回終了後の第 28 病日に発疹が出現し、薬疹が疑われたため、dipyridamole, phenobarbital および TRH は中止とした。第 31 病日の脳波検査では、以前散見された棘徐波はごくわずかに残存するのみであり、抗てんかん薬の投与はせずに経過観察することとなった。その後はふらつくことなく走行することも可能となり、右手指巧緻運動も発症前と同程度まで回復したため、リハビリは自宅で継続とし、第 33 病日に退院した。

血清および髄液中ウイルス抗体価の検索では、EIA 法にて測定した VZV-IgG 抗体、VZV-IgM 抗体、および HSV-IgG 抗体、HSV-IgM 抗体はいずれも陰性であった (表 2)。HI 法による血清中の抗 A 型 (H3N2) インフルエンザ抗体価は第 6 病日の 20 倍から第 30 病日では 640 倍に上昇し、A

表 2. 入院時検査所見 (2)

血清 (EIA 法)	抗 ds-DNA 抗体	< 10 IU/ml
VZV-IgG	陰性 抗 RNP 抗体	陰性
VZV-IgM	陰性 抗 Sm 抗体	陰性
HSV-IgG	陰性 抗カルジオリピン IgM	2 IU/ml
HSV-IgM	陰性 免疫複合体	<1.5 µg/ml
髄液 (EIA 法)		
VZV-IgG	陰性 PIC	0.6 µg/ml
VZV-IgM	陰性 TAT	3.4 ng/ml
HSV-IgG	陰性 プロテイン C 活性	172%
HSV-IgM	陰性 プロテイン S 活性	95%
血清 (HI 法)	トロンボモジュリン	2.6 FU/ml
Flu-A H3N2	20 倍	

型(H3N2)インフルエンザの感染症が確定した(図3)。また、脳梗塞の原因となり得る膠原病関連および血液凝固関連検査の結果はいずれも陰性であった(表2)。

退院後経過: 退院後のリハビリテーションの継続方法について専門施設を紹介した結果、日常生活でのリハビリテーションの方針となった。現在は外来で経過観察中であるが、明らかな麻痺はなく、薬疹が疑われたdipyridamoleもDLST検査を施行したところ陰性であったため、脳梗塞の二次予防として退院1カ月後から再開しており、脳波検査上は明らかでないかん波は認めていないため抗てんかん薬は内服していない。

考 察

脳梗塞の病態として、成人ならば心原性塞栓症、および動脈硬化によるアテローム血栓性やラクナ梗塞が主となるが、小児では、心疾患、血液・凝固異常、代謝異常等により血栓が形成され、また脳血管形成異常や血管炎により血管の狭窄・閉塞を生じ、脳虚血をもたらすといわれている¹⁾。

画像所見からは、多発塞栓性の脳梗塞であるため心原性が強く疑われたが、心臓超音波検査や心電図にて異常所見はなかった。HI法による血清中のA型(H3N2)インフルエンザの抗体価の上昇を認めており、A型(H3N2)インフルエンザの先行感染があったため、感染性の血管炎類似病変が一時的に脳血管の狭窄・閉塞を起こした可能性はあると思われた。

インフルエンザ感染に関連して脳梗塞を来した報告は、検索した限りこれまで4例と稀であった(表3)⁷⁻¹⁰⁾。いずれの報告も麻痺を認め、2例にけいれん重積を合併した。麻痺の出現は第2～第4病日にみられた。どの報告も片側大脳半球に梗塞巣があり、血管の狭窄・閉塞による動脈性脳梗塞を呈することが多かった。予後については年少例に比べ年長例において麻痺を後遺症として残すことが多い傾向がみられた。

脳梗塞は成人同様、患児の予後を改善させるためにはできるだけ早期の診断と治療の介入が必要

表 3. 脳梗塞を合併したインフルエンザ症例

報告者	報告年	年齢	性	Flu 型	症状	罹患部位	静脈性/ 動脈性	転帰
徳永 他 ⁷⁾	1996	7 歳	女	A	右顔面神経麻痺 右半身不全麻痺	左前頭葉 左側頭葉	動脈性 (左中大脳動脈)	死亡
大杉 他 ⁸⁾	2004	6 歳	男	B	右顔面神経麻痺 右片麻痺	左被核外側 上部	動脈性 (左内頸動脈)	麻痺軽度残存
Bell et al ⁹⁾	2004	4 歳	男	A	けいれん重積 右顔面神経麻痺 右片麻痺	左側頭葉	動脈性 (左中大脳動脈)	麻痺軽度残存
Honorat et al ¹⁰⁾	2012	9 カ月	女	A	けいれん重積 右上肢単麻痺	左側頭葉	記載なし	後遺症なし
本報告	2013	1 歳	女	A	右半身不全麻痺	左前頭葉 左側頭葉 左頭頂葉	不明	後遺症なし

となる。しかし小児の脳梗塞では症状が非特異的であり、また非常に稀であるという認識から診断が遅れる可能性が指摘されている⁵⁾。本症例においても発症から入院までに約24時間の経過があった。

脳梗塞の診断においては画像診断が中心となっており、最も早期に検出可能なのは脳MRI拡散強調像である。脳梗塞が生じた場合、血管の閉塞・狭窄と平行して、閉塞部位から末梢領域では灌流圧の低下や脳血流の低下が生じる。それに伴い、蛋白代謝障害、乳酸の生成を含む嫌気性解糖の亢進、興奮性神経伝達物質の放出、ATPの枯渇、神経細胞膜の脱分極、細胞内へのイオンの流入、細胞性浮腫が生じる。細胞外液腔は本来拡散しやすい環境であるが、虚血を含む脳梗塞が生じた場合、発症後1~3時間程度で細胞性浮腫が生じることから、細胞外液が減少し水の拡散が低下し、脳MRI拡散強調像で高信号域病変を呈する^{1~4)}。また時間の削減、費用対効果、迅速な診断および放射線被曝の回避の観点からも脳MRI拡散強調像が有用である⁵⁾。

小児脳梗塞に確立された治療指針はなく、成人の「脳卒中治療ガイドライン2009」が参考となる⁶⁾。同ガイドラインでは脳梗塞急性期の治療として、1) 血栓溶解療法、2) 急性期抗凝固療法、3) 急性期抗血小板療法、4) 脳保護薬が挙げられている。本症例で使用したdipyridamoleはaspirinに次いで推奨されている抗血小板薬であり、脳保護薬としては抗酸化薬であるedaravoneの静脈内投与が推奨されている。

また全身状態が安定次第、早期のリハビリテーションの開始が大切であり、小児の脳組織は成人とは異なり可塑性が高く、同程度の虚血侵襲が加わっても小児の方が予後はよいとされ、予後の改善と合併症の減少に早期リハビリテーション導入は有効である¹⁾。本症例では早期から抗血小板薬と脳保護薬の投与を開始し、速やかにリハビリテーションを開始したことから、退院時にはふらつくことなく走行することも可能となり、右手指巧緻運動も発症前と同程度まで改善した。

結 語

1) A型インフルエンザ感染症に右側不全麻痺を合併し、脳CT、MRI画像にて脳梗塞と診断された1幼児例を報告した。

2) 抗血小板薬の投与および早期のリハビリテーションにより速やかに改善が得られた。

3) 片側大脳半球のみの散在性脳梗塞であり明らかな原因は不明であったが、A(H3N2)型インフルエンザの抗体価の上昇を認め、A(H3N2)型インフルエンザの感染により惹起されたものと思われた。

稿を終えるにあたり、脳CTおよび脳MRI画像所見につきご教示頂きました当院放射線科、石井清先生、および治療に際しご指導・ご助言を頂きました宮城県拓桃療育医療センター、萩野谷和裕先生に深謝致します。

尚、本論文の要旨は第213回日本小児科学会宮城地方会(2012年6月、仙台市)において報告した。

文 献

- 1) 糸見世子：脳梗塞・静脈洞血栓症。小児疾患診療のための病態生理2(『小児内科』『小児外科』編集委員会共編)第4版、東京医学社、東京、pp 669-673, 2009
- 2) 畑澤 順：脳卒中急性期の画像診断。日本放射線技術学会雑誌 **60**：1644-1650, 2004
- 3) 高梨潤一：小児急性脳症の画像診断。日本小児放射線学会雑誌 **24**：138-148, 2008
- 4) 高梨潤一：けいれん重積型急性脳症における頭部画像所見(MRI, MRS)。脳と発達 **40**：128-132, 2008
- 5) deVeber GA：Delays in the timely diagnosis of stroke in children。Nat Rev Neurol **6**：64-66, 2010
- 6) 篠原幸人 他：脳梗塞・TIA。脳卒中治療ガイドライン2009(脳卒中合同ガイドライン委員会)、協和企画、東京、pp 45-127, 2009
- 7) 徳永洋子 他：インフルエンザAウイルス感染が発症に関与したと考えられた脳梗塞の一女児例。日本小児科学会京都地方会会報 **27**：17, 1996
- 8) 大杉浩一 他：インフルエンザB型感染経過中に左中大脳動脈脳梗塞を合併した6歳男児例。脳と発

達 **36** (suppl) : 5240, 2004

- 9) Bell ML et al : Influenza A-associated stroke in a 4-year-old male. *Pediatr Neurol* **31** : 56-58, 2004

- 10) Honorat R et al : Influenza A (H1N1) — associated ischemic stroke in a 9-month-old child. *Pediatr Emerg Care* **28** : 368-369, 2012