

## 小児の急性脳症

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 恵子 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00031765">http://hdl.handle.net/10470/00031765</a>

## 小児の急性脳症

東京女子医科大学東医療センター小児科

スズキ ケイコ  
鈴木 恵子

(受理 平成29年4月10日)

## Acute Encephalopathy in Childhood

Keiko SUZUKI

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Acute encephalopathy in childhood is life-threatening and may cause death or neurological sequelae. Acute-phase clinical symptoms are pyrexia, seizures, and disturbance of consciousness. Many cases of influenza-associated encephalopathy in childhood have been reported in Japan, which is diagnosed by its characteristic clinical course and finding from magnetic resonance imaging (MRI) of the head. Several cases have been characterized by hypercytokinemia, therefore, anti-proinflammatory cytokine therapy, such as methylprednisolone pulse therapy and intravenous immunoglobulin therapy, has been recommended for treating encephalopathy. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) is a subtype of influenza-associated encephalopathy. However, AESD can be induced not only by influenza virus but also by other pathogens. The clinical course is characterized by a febrile seizure (usually >30 minutes) as the initial neurological symptom on day 1, followed by recurrent seizures on days 4-6. On days 3-9, lesions can be detected in the subcortical white matter by diffusion-weighted MRI. Although the mortality rate due to AESD is not high, associated neurological sequelae are frequently observed. An excitotoxic injury with delayed neuronal death is considered to be the primary pathogenic mechanism of AESD, although hypercytokinemia and metabolic failure can also occur. Control of the initial and recurrent seizures may affect outcomes.

**Key Words:** acute encephalopathy, hypercytokinemia, excitotoxic injury, childhood

## はじめに

小児の急性脳症は生命を脅かす疾患であり、死に至ることや神経学的後遺症を残す可能性がある。小児の急性脳炎・脳症は急性期に発熱、けいれん、意識障害などの臨床像を呈するが、多くの疾患と症候群を含んでおり、近年その分類や病態の理解、診断治療の開発はめざましい進歩を遂げている。インフルエンザ関連脳症など日本の小児にウイルス感染に合併する急性脳症が多発したことから急性脳症の研究が進み、MRI画像撮像法の進歩などから、特徴的な臨床経過および頭部MRI画像所見により急性脳

症に複数の病型が見出された。インフルエンザ研究班によるガイドライン改訂版<sup>1)</sup>では脳症の病型別診断の重要性が強調されている。しかしながら、典型的な臨床経過をたどるものばかりではなく、病初期には診断困難な症例も多く、臨床の実地において診断治療の選択に迷うことも多い。急性脳症の病因・病態からみた分類と診断、疫学、管理について概説する。

## 急性脳症

## 1. 定義

急性脳症の定義として統一されたものはない。一

✉: 鈴木恵子 〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学東医療センター小児科  
E-mail: keikospd@twmu.ac.jp

**Table 1** Classification of acute encephalopathy

Classification according to the pathogenesis preceding infection	
1	Encephalopathy due to viral infection Influenza encephalopathy Human herpes virus-6, 7 encephalopathy Rotavirus encephalopathy Varicella zoster virus encephalopathy Measles encephalopathy Respiratory syncytial virus encephalopathy Other virus encephalopathy
2	Encephalopathy due to bacterial infection Perutussis encephalopathy Salmonella encephalopathy Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> (EHEC) encephalopathy Cat-scratch disease encephalopathy Mycoplasma encephalopathy Other bacterial encephalopathy
3	Unknown pathogenesis encephalopathy
Classification according to the clinicopathologic features (classification of syndrome)	
1	Due to metabolic error Classical Reye syndrome Various type of congenital metabolic disorders
2	Due to cytokine storm Acute necrotising encephalopathy (ANE) Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome (HSES) Reye-like syndrome
3	Associate with status epilepticus (due to excitotoxicity) Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) Classification by the distribution of cerebral cortex lesion Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF) Hemiconvulsion-hemiplegia (HH) syndrome/hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) syndrome Others Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)
4	Other encephalopathy Mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) Encephalopathy associated with Dravet syndrome Encephalopathy associated with Adrenal deficiency Other encephalopathy Unclassification encephalopathy

Modified clinical practice guideline of acute encephalopathy<sup>2)</sup>

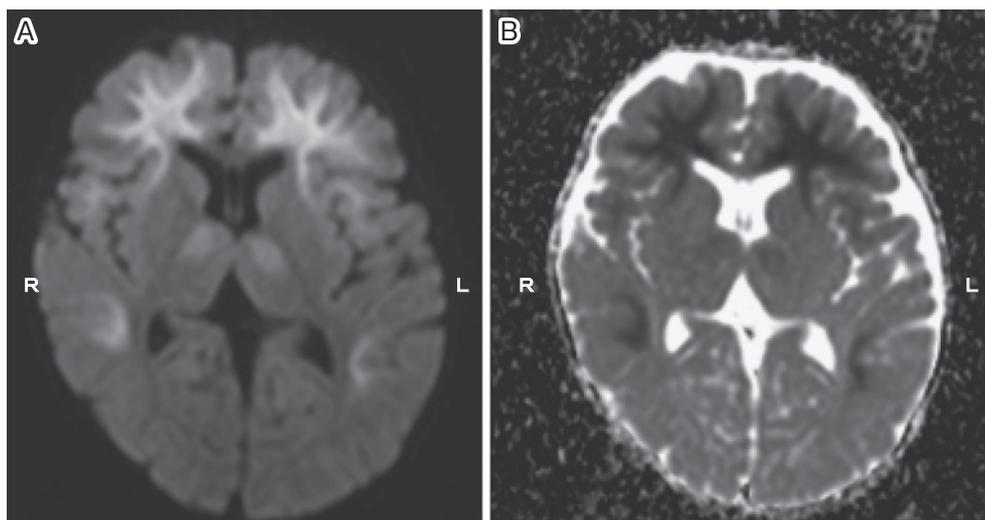
一般的には「中枢神経系の非炎症性の浮腫による機能障害」とされるが、感染症などを契機に発症し急激な経過で高度の意識障害に陥る症候群の総称である。病理学的にはびまん性ないし広範囲な非炎症性脳浮腫（頭蓋内の炎症—脳炎・髄膜炎のないことを意味する）を認める。インフルエンザ脳症ガイドライン（改訂版）<sup>1)</sup>では「Japan Coma Scale (JCS) 10以上 (Glasgow Coma Scale : GCS 13以下) の意識障害が一定程度 (12~24時間) 以上の持続時間を有する」が確定診断の基準と定義されており、ほかの病原体関連の急性脳症についても適応可能と考えられる。しかし「二相性の経過をたどる症例がしばしばあり、この場合、発症後早期の意識障害は一過性で

も、後に意識障害の増悪が起きる場合がある」ことも明記されている。

## 2. 分類

急性脳症の分類には、先行する感染症の病原(ウイルス・細菌など)による分類と、臨床像・画像所見の特徴(症候群)による分類がある (Table 1)<sup>2)</sup>。病原としてはインフルエンザ、ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6)、ロタウイルス、水痘・帯状疱疹、麻疹、RSウイルス、その他が知られているが、病原と症候群の間に特異的關係はなく、どの病原もいずれの症候群も起こす可能性がある<sup>3)</sup>。

ここでは急性脳症の症候群を、病態による分類に従って整理する<sup>2)3)</sup>。主たる病態は4つで、代謝異常を



**Fig. 1** Magnetic resonance image (MRI) of the brain in a patient with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) on the fifth day of illness (case 1)

A: Diffusion-weighted imaging (DWI) showed high signal lesions in the subcortical white matter with reduced diffusion. The lesions were predominantly frontal and parietotemporal in location, with symmetric sparing of the perirolandic region.

B: Reduced diffusion is verified on the apparent diffusion coefficient (ADC) map image.

主病態とするもの、サイトカインストームを主病態とするもの、興奮毒性を主病態とするもの、その他の病態を呈するものである。

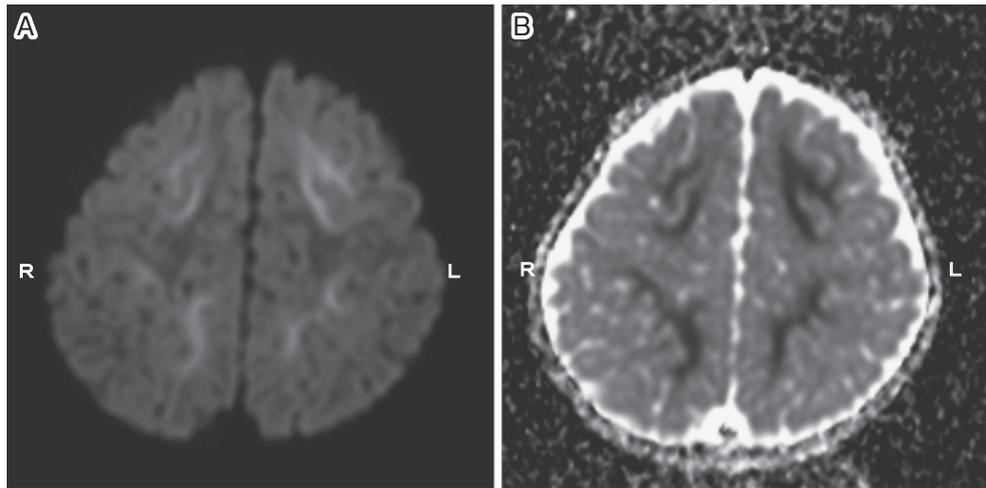
#### 1) 代謝異常を主病態とする病型

特徴は、新生児期や小児期に健康と考えられていた児の場合、前兆がないことが多く、脳症早期のサインは行動変化のみで、気がつかれないことも多い。しばしば急速に進行し変動するが、限局した神経症状は呈さないことが多い。脂肪酸輸送や $\beta$ 酸化（全身性カルニチン欠損、カルニチンパルミトイル転換酵素 II (CPT-II) 欠損、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損、グルタル酸血症 II 型など）、有機酸代謝（プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症 I 型など）、糖代謝（ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ欠損など）、アミノ酸代謝・尿素サイクル（オルニチントランスカルバミラーゼ欠損、カルバミルリン酸合成酵素欠損、アルギノコハク酸合成酵素欠損など）に関わる酵素の先天的欠損を有する各種先天代謝異常症において、一部の患者に感染・飢餓などのストレスを契機に、急激に発症する急性脳症様の臨床症状を呈することがある。狭義の急性脳症からは除外されるべきであるが、発症後直ちに鑑別診断をすることは困難であり、臨床の場合においては広義の急性脳症として扱い鑑別診断を進める<sup>2)</sup>。

古典的 Reye 症候群、Reye 様症候群では肝障害が顕著で、肝細胞の脂肪変性を認める。古典的 Reye 症候群はサリチル酸との関連が強く、高アンモニア血症や低血糖、高乳酸血症を来しやすいが、その病態は肝ミトコンドリアの形態・機能の一過性の異常である。Reye 様症候群は日本のインフルエンザ脳症で多くみられ、先天代謝異常症が原因となるものを含む。

#### 2) サイトカインの嵐（サイトカインストーム）を主病態とする病型

ウイルス感染による発熱後に意識障害や多臓器障害を呈し、血清中のサイトカインが異常高値となる。インフルエンザ脳症の重症例でみられる病型である。画像所見や病理所見によって急性脳腫脹型、劇症型、急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy: ANE)<sup>4)</sup> の 3 つの病型に分類される。急性脳腫脹型は、数時間で増悪するびまん性脳浮腫を認め、Reye 様症候群を含む。劇症型脳症は急性脳腫脹型と類似した臨床像を呈するが、循環不全や出血傾向などを特徴とし、Hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群 (HSE 症候群) と呼ばれる。発症は 1 年に 10 人くらいと推定される<sup>5)</sup>。画像検査では発症早期 (48 時間以内) にびまん性脳浮腫または大脳全体の浮腫が認められる。病理学的には血管周囲への血漿蛋白の漏出や、神経・グリア細胞のアポトーシス、ミクログリアの活性化がみられる<sup>6)</sup>。ANE<sup>4)</sup>では、



**Fig. 2** MRI of the brain in a patient with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) on the fifth day of illness (case 2)

A: DWI showed high signal lesions in the subcortical white matter with reduced diffusion. The lesions were predominantly frontoparietal and symmetric.

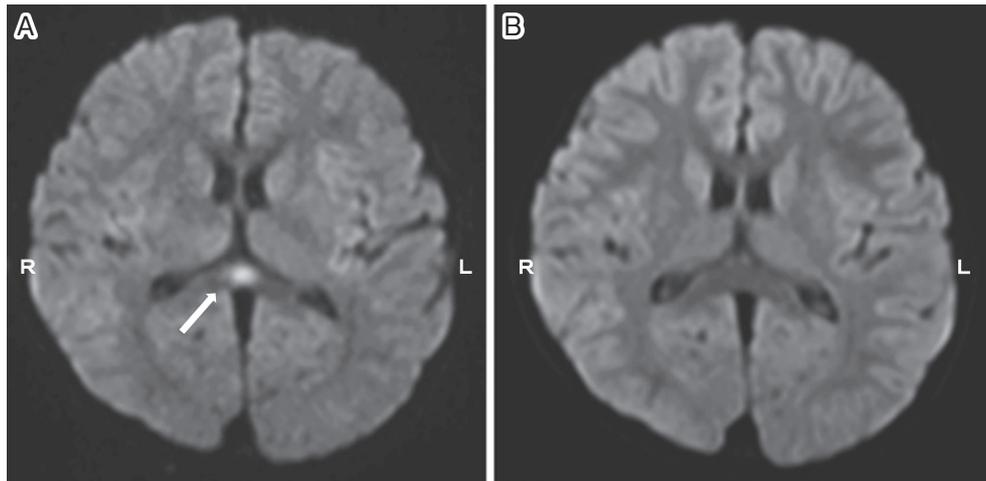
B: The calculated ADC map demonstrated decreased ADC values of the subcortical lesions.

発熱の半日から3日後に意識障害, けいれんで発症し, 急激に昏睡に至る. 重症例ではショックや播種性血管内凝固 (DIC) を合併する. びまん性脳浮腫に加え両側の視床に左右対称性の浮腫性壊死病変は必発であり, その他大脳側脳室周囲白質, 内包, 被殻, 上部脳幹被蓋, 小脳髄質にも病変を認めるが, その他の領域には病変を認めることはない. 第1・2病日に施行されたMRI検査では病変はT1低信号, T2高信号を呈し拡散能は低下する. 第3病日以降出血性変化を反映し, 視床にT1高信号病変が同心円状に出現する. 拡散強調画像では視床病変の中心部で拡散能上昇し, その周囲に拡散能低下, さらに外側に拡散能上昇を認める. 第2週以降, 脳萎縮が進行し, 視床病変は縮小ないし消失する. 髄液細胞増加はないが蛋白上昇はしばしばみられる. 肝トランスアミナーゼ上昇を認めるが, 血中アンモニア上昇は認めない. 病理学的にはANE脳病変は同心円状の構造を有し, 辺縁部では軟化と血管性浮腫, 髄鞘淡明化, 中心部では微小出血と壊死を呈する<sup>7)</sup>. 炎症性サイトカインであるinterleukin (IL)-6やtumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ などが上昇しており, 抗炎症性メディエーターであるIL-10やsoluble tumor necrosis factor receptor (sTNFR)が髄液中に比して血中で異常高値となり, 高サイトカイン血症に対する生体の防御反応と考えられる<sup>8)</sup>. 本病型の病態としては, 炎症性サイトカインの過剰な放出と作用, それ

による脳血管の透過性亢進, 脳・諸臓器の実質細胞のアポトーシスが疑われる. 発症は1年に20人くらいで, 全年齢で起こりうるが, 乳幼児期に最も多い<sup>9)</sup>. 病原ウイルスはインフルエンザが最多で, HHV-6が続き, 東アジアに多くみられる.

### 3) 興奮毒性を主病態とする病型

けいれん重積状態による興奮毒性と感染症(発熱)によるサイトカイン環境とが相まって大脳皮質神経細胞の遅発性細胞死が誘発されると想定されている. けいれん重積型(二相性)急性脳症(acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: AESD)<sup>10)11)</sup>は, 小児において感染症の有熱期に発症するが, 頭部外傷などほかの誘因に基づく病態, ほかの脳症症候群, 脳炎は除外する. 発熱当日または翌日にけいれん(early seizure, 多くはけいれん重積)で発症し, 第3~7病日にけいれん(late seizure, 多くは部分発作の群発)の再発ないし意識障害の増悪を認める. 経時的に特徴的な画像所見を呈し, 第1・2病日に施行されたMRI検査では拡散強調画像を含めて正常であり, 第3~14病日の拡散強調画像にて皮質下白質に高信号を(bright tree appearance: BTA), T2強調画像, FLAIR画像にてU fiberに沿った高信号を認める. 病変は前頭部優位(前頭葉, 前頭頭頂葉)であり, 中心前・後回は障害されにくい(central sparing)(Fig. 1, Fig. 2). 2週以降, 前頭部, 前頭・頭頂部にCT(computed



**Fig. 3** MRI of the brain in a patient with mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)

A: DWI showed a high intensity lesion in the splenium of the corpus callosum on the second day of illness.

B: The lesion in the splenium of the corpus callosum disappeared by the ninth day of illness.

tomography)・MRI (magnetic resonance imaging) で残存病変ないし萎縮を、または SPECT (single photon emission CT) で血流低下を認める。中心溝付近はしばしばスベアされる。early seizure が数分と短いものや、late seizure 前後の意識障害が軽微なものでは、後遺症を残さないこともある。early seizure 後、20～30%の症例で意識はほぼ清明となるが、late seizure が非けいれん性の subclinical seizure を呈することがあるため、持続的な脳波モニタリングを行うことが望ましい。本病型の髄液サイトカインプロファイルでは、炎症性サイトカインの IL-6 が上昇しているが、抑制系サイトカイン IL-10 や sTNFRI の上昇を伴わないことから、IL-6 の上昇は炎症反応とは考えにくい<sup>8)12)</sup>。けいれん重積は神経細胞の興奮による毒性のため、神経細胞自身の傷害をもたらす。IL-6 は炎症のメディエーター以外に虚血や興奮毒性による神経細胞傷害を保護する作用も有し<sup>13)14)</sup>、本病型における髄液中 IL-6 の上昇は、けいれん重積における神経細胞傷害に対する生体防御反応と考えられる。以上のことから、early seizure から late seizure に至るまでのけいれんコントロールが重要で、subclinical seizure まで抑制することができれば、けいれん重積による神経細胞の興奮による毒性によってもたらされる神経細胞傷害の程度を軽減させることが期待でき、予後を改善する可能性も考えられる。このタイプの急性脳症は日本で最も高頻度にみられ、1年に約100～200人が罹患しており、乳幼児に

多い<sup>2)9)</sup>。症例により病変分布は様々であるが、最も多いのは両側前頭葉で、「前頭葉を主として障害する乳児急性脳症 (AIEF)」は後遺症として自発性低下や失語、常同運動等を残すことが多い<sup>15)</sup>。次に多いのは一側大脳半球を障害する hemiconvulsion-hemiplegia (HH) 症候群で、片麻痺とてんかんを残すことが多い<sup>16)</sup>。知的障害や高次機能障害が後遺症として最も多く、発症後数か月しててんかん発作を起こすことがあるが、しばしば難治のことが多い。

#### 4) その他の急性脳症

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion : MERS)<sup>11)17)</sup>は、臨床的には発熱後1週間以内に、異常言動・行動(54%)、意識障害(35%)、けいれん(33%)などで発症し、神経症状発症後1か月以内(多くは10日以内)に後遺症なく回復する。診断基準では、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)や AESD、急性小脳炎などのほかの神経疾患が否定され、12時間以上神経症状が持続するもの(異常言動・行動は断続的でもよい)とされる。急性期の脳梁膨大部病変は T2 強調画像では高信号、T1 強調画像では等信号ないしわずかに低信号を呈し、造影剤による増強効果は認めない。拡散強調画像で著明な高信号を呈し、ADC は低下する (Fig. 3)。病変が脳梁に限局するものを MERS 1 型、脳梁に加え対称性白質病変を有するものを MERS 2 型としている。これらの画像所見は2か月以内(72%で1

週間以内)に消失し、信号異常・萎縮を残さない。神経症状が12時間以内のものも同一スペクトラム(MERS spectrum)と考えられる。病変のメカニズムとして髄鞘・軸索の浮腫や、軸索が密な脳梁膨大部では間質性浮腫であっても拡散低下に働く可能性、炎症性細胞浸潤などが想定される。MERS症例において、ほかの急性脳症や熱性けいれんと比較して血清ナトリウム(Na)値が有意に低いことが報告されており<sup>18)</sup>、低Na血症に伴う脳浮腫がMERSの発症に関与している可能性が示唆される。病初期にMERSと合致する画像所見を認めても、ロタウイルス小脳炎(意識障害軽快後の無言・構音障害が特徴的で、小脳症状は残存しうる)やADEM, AESD, 難治頻回部分発作重積型急性脳炎などへ進展する可能性があり、臨床経過および画像所見の経過には注意を要する。

Dravet症候群<sup>19)</sup>では、発熱や入浴などによりもたらされる高体温で誘発されるけいれんを繰り返し、時にけいれん重積に合併し急性脳症を発症する。初回てんかん発作は生後4~8か月で、有熱性または無熱性のけいれんを伴う。1歳以降は様々なタイプの発作(ミオクロニー発作、非定型欠伸発作、焦点性発作など)が出現し、抗てんかん薬に著しい抵抗性を示す。発症までの発達は正常だが発症後は発達が停滞し、失調様の運動障害を認めることが多い。発症後早期の脳波は正常でMRI画像も異常を認めない。70~80%の症例にSCN1A遺伝子の変異を認めるが、本症候群に特異的ではないため、診断は臨床症状に基づく。急性脳症発症時には、けいれん発作抑制にもかかわらず多臓器不全やDICを合併する例が多く、ほかのてんかんの見と比べて死亡するリスクが高い。

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症は、溶血性尿毒症症候群(HUS)発症に前後して脳症を合併することがある<sup>2)</sup>。高頻度に認められる症状はけいれんと意識障害であり、EHEC感染症経過中に疑った段階で、頭部画像検査と脳波検査を行う。診断確定は、①けいれんまたは意識障害を生じ、頭部画像所見で両側深部灰白質病変(大脳基底核または視床)またはびまん性脳浮腫を認める、②意識障害(JCS 10以上、GCS 13以下)が24時間以上持続する、のいずれかに該当する場合である。通常は中枢神経症状はHUS発症よりわずかに遅れて(24~48時間以内)発症することが多いとされ、その割合はおおよそ10%前後である。急性期の症状は多彩で、全身または部

分けいれん、意識障害(昏睡または傾眠、幻覚など)、片麻痺、除脳姿勢などである。全身の志賀毒素および炎症性サイトカインによる脳血管の機能障害とりわけ透過性亢進(血液脳関門の破綻)が主な病態で、これに脳内に入った志賀毒素の直接作用、急性腎障害による体液異常、電解質異常、循環動態異常(高血圧など)が加わると推察されている。また、血栓性微小血管症による脳梗塞の合併も認められ、その発症時期は急性期から回復期まで様々である。

### 3. 疫学

重症・難治性急性脳症研究班(水口班)による全国実態調査(2007年4月から2010年3月、総勢983人)<sup>59)</sup>によると、日本での急性脳症の症例数は1年あたり400~700人と推定された。男女差はなく、年齢別では1~3歳の幼児に最も頻度が高かった。病型分類別ではAESD(29%)、MERS(16%)、ANE(4%)、HSE(2%)の順に多く、病原別ではインフルエンザ(27%)、HHV-6(17%)、ロタウイルス(4%)、RSウイルス(2%)の順で、その他腸管出血性大腸菌やサルモネラ等の細菌も2%で含まれていた。AESDの病原としてはHHV-6が最も多く、インフルエンザが次いでいた。MERSとANEの病原としてはインフルエンザが最も多かった。予後としてはAESDは死亡は少ないものの(1%)後遺症は多く(60%)、MERSでは死亡(0%)、後遺症(7%)ともに少なく、ANEでは死亡(28%)、後遺症(56%)ともに多かった。

### 4. 診断と検査

急性脳症の鑑別診断としては、感染症の経過中に急性発症の意識障害を生じうる様々な疾患が含まれる(Table 2)<sup>2)</sup>。頭蓋内感染症その他の頭蓋内病変のほか、代謝性疾患や中毒、臓器不全などであり、血液・尿・髄液検査のほか画像検査、ウイルスおよび細菌の病原体検査を施行する。

急性脳症の診断根拠として、従来最も代表的とされてきたものは、前述の厚生労働省インフルエンザ脳症研究班による「インフルエンザ脳症ガイドライン[改訂版]」<sup>1)</sup>であり、インフルエンザ以外の病原体による感染症において発症した急性脳症に関しても一般的に用いられている。初診時に意識障害(JCS 20以上あるいはGCS10~11以下)を呈する症例もしくは頭部CT検査で大脳の浮腫性病変を呈する症例を確定診断とし、これに合致しない症例では意識障害の持続や悪化、頭部画像異常の出現について時間間隔をあけて再評価することで、急性脳症を診断

Table 2 Differential diagnosis of acute encephalopathy

Infection/inflammation disorder	Metabolic disorder/intoxication
1 Encephalitis Herpes simplex virus type 1 Herpes simplex virus type 2 Human herpes virus-6 Human herpes virus-7 Varicella zoster virus Epstein-Barr virus Measles encephalopathy Rubella virus Mumps virus Adenovirus type 7 Enterovirus Japanese encephalitis virus West Nile encephalitis virus Bacteria, Mycoplasma Protozoan, parasite, etc	1 Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke (MELAS) 2 Vitamin deficiency: Wernicke encephalopathy 3 Wilson disease 4 Diabetic ketoacidosis 5 Drug intoxication 6 Other metabolic error (organic acid disorders, fatty acid metabolic disorder, etc)
2 Meningitis a. Suppurative meningitis b. Tuberculous meningitis c. Mycotic meningitis d. Viral meningitis	Organ failure 1 Liver failure 2 Renal failure 3 Respiratory failure 4 Cardiac failure
3 Brain abscess	Others
4 Subdural abscess	1 Febrile seizure
5 Demyelination disease Acute disseminated encephalomyelitis Multiple sclerosis	2 Myocarditis/arrhythmia
6 Autoimmune disease Systemic lupus erythematosus	3 Heatstroke
Intracranial disorder	4 Sudden infant death syndrome
1 a. Subdural hemorrhage b. Epidural hemorrhage c. Intracerebral hemorrhage d. Subarachnoid hemorrhage e. Shaken baby syndrome	5 Hypertensive encephalopathy
2 Vascular disorder a. Cerebrovascular disorders b. Arteriovenous malformation c. Superior sagittal sinus syndrome d. Moyamoya disease	6 Sleep disorder Hypersomnia/periodic somnolence Seep terrors/sleep walking
3 Brain tumor	7 Other disorder of somnolence
	8 Drug side effect Antiepilepticus Sedative/anesthetic Psychotropic drug Antihistamines
	9 Psychogenic reaction

Modified clinical practice guideline of acute encephalopathy<sup>2)</sup>

する方法が提示されている。2016年に刊行された小児急性脳症診療ガイドライン（日本小児神経学会監修<sup>2)</sup>では、従来の報告などで急性脳症の診断に必要なあるいは有用と考えられる診察項目および検査項目として以下のものを挙げている。

1) 意識障害、神経学的異常症状（遷延・持続、悪化）

①意識障害（JCS20以上あるいはGCS10～11以下）、②けいれん—複雑型熱性けいれん（焦点性発作（部分発作）の要素、15分以上持続する発作、24時間以内に複数回反復する発作、の3項目の1つ以上

をもつもの）、治療抵抗性のもの、単純型熱性けいれんでも意識障害の遷延するもの（おおむね1時間以上）、③その他の神経学的異常—片麻痺、異常言動・行動が遷延あるいは悪化するもの（おおむね1時間以上）。神経学的後遺症を残す急性脳症において、病初期/急性期にその予後を推測しうる因子として、文献上で検討されてきた項目である。

2) 頭部画像検査

初期の緊急検査としての頭部CT画像検査で急性脳症の確定診断の根拠とされた所見は、①びまん性低吸収域（全脳、大脳皮質全域）、②皮髄境界不鮮明、

③脳表くも膜下腔・脳室の明らかな狭小化, ④局所性低吸収域(両側視床, 一側大脳半球など), ⑤脳幹浮腫(脳幹周囲の脳槽狭小化)である。頭部MRI画像検査の所見は, 症候群としての分類に診断基準内容を述べている。

### 3) 脳波検査

大脳の電気的な活動を記録し, その機能をリアルタイムに評価しうる検査であり, その有用性は大きい。急性脳炎・脳症における脳波の異常所見には, ①全般性/片側性/局在性の徐波化や低振幅化, ②periodic lateralized epileptiform discharge (PLEDs), ③突発波, ④electrical storm(棘波/鋭波や律動的活動が振幅を漸増漸減しながら断続的に出現), ⑤入院後24時間以内の紡錘波(spindle wave)の出現(予後良好), ⑥速波成分を伴わない全般性で高振幅δ波・基礎波の無律動・平坦化(予後不良)などが知られる。しかし, ①などは熱性けいれんやてんかん発作の直後にも高率にみられるほか, 必ずしも疾患特異的な所見とはいえないことに注意が必要である。低振幅化は興奮できるニューロンの数の減少を示唆する所見で, 予後不良例でみられることがある。最重度の場合には平坦化するが, 速波が残存することもある。脳波を経時的にみていく中で, 徐波や突発波以外に紡錘波の存在および局在性に予後が反映していると考えられる。けいれん重積後の意識障害の際や, 二相性脳症の2度目の発作時などは, 複雑部分発作を呈している可能性が高く, subclinical seizureの早期発見に脳波検査の有用性はいうまでもない。

### 4) 血液検査・髄液検査

通常臨床の現場で迅速検査が可能と思われる検査として, 血清ASTの上昇(90~150 IU/L以上), 血清LDHの上昇, 血清ALTの上昇, 代謝性アシドーシスの持続(2時間以上), 白血球数の上昇, 血糖値の上昇, 血清クレアチニンの上昇, 血小板数の低下, DICの合併, 髄液蛋白濃度の上昇, 尿蛋白陽性などを挙げている。その他, 特殊な検査設備が必要で結果が出るまで時間がかかると思われる検査として, 血清チトクロームcの上昇, 血清visinin-like protein 1の上昇, 血清IL-6の上昇, 血清IL-10の上昇, 血清sTNFR1の上昇, 髄液S-100βの上昇, 髄液tau蛋白の上昇, 髄液NSEの上昇, 髄液IL-6の上昇, 髄液sTNFR1の上昇, 髄液glial fibrillary acidic protein (GFAP)の上昇, 髄液visinin-like protein 1の上昇, 尿中β2-ミクログロブリン/クレアチニン比の上昇

などを挙げているが, 中には評価の定まっていない検査も含まれている。これらの検査は, 初診時と, その後の経過で急性脳症を否定できない場合には適切な間隔(数時間から数日)で再度評価を行う必要がある。

## 5. 管理

急性脳症かどうかの診断の過程で最優先とされるのは呼吸循環の安定した管理であり, 次にけいれんのコントロールである<sup>2)20)21)22)</sup>。

### 1) 全身管理

意識障害が強い場合, 誤嚥・無呼吸などにより偶発的に生じる二次性脳障害回避の目的で, 気管挿管にて人工呼吸管理を行う。原疾患やけいれん重積の治療のために低血圧を生じる可能性があるが, 1~10歳の小児では収縮期血圧で70+年齢×2 mmHgを, 10歳を超える小児では90 mmHgを保つようにする。脳血流を確保するために必要十分な量の輸液を行い, 不必要な水分制限は避ける。水分バランスの調節や電解質の補正, 血糖の調節(100~150 mg/dLに保つ)を行う。頭蓋内圧亢進を疑う場合には, D-マンニトール(0.5~1 kg/kg)を15~30分で1日3~6回の点滴静注として行い, グリセオールは代謝異常症には禁忌とするものがあるため避けておく。高体温は中枢神経における代謝亢進に伴うエネルギーの枯渇や, フリーラジカル産生亢進, 血液脳関門の破綻, 脳圧亢進, 蛋白異化亢進の原因となりうるために避けるべきであり, 解熱剤(アセトアミノフェンもしくはイブプロフェン)を使用する。積極的治療として脳低温・平温療法を取り入れている施設もあるが, 有効との十分なエビデンスは得られていない。

### 2) 特異的治療法

インフルエンザ脳症に関しては病原体に対する特異的な治療法が存在するが, 脳症自体はインフルエンザウィルスの直接浸潤によるものではなく, 抗ウイルス薬が脳症発症後にどこまで効果が期待できるか疑問視されている。ステロイドパルス療法は, 高サイトカイン血症型急性脳症に対する抗サイトカイン療法として推奨されている。通常メチルプレドニゾロン30 mg/kg/日(最大1 g/日)を数時間かけてゆっくり点滴静注し, 3日間を1クールとし適宜追加(1クール/週)する。凝固能亢進に対して血栓予防目的にヘパリンの持続点滴静注を併用するほか, ステロイドの副作用には留意する必要がある。発症から24時間以内の使用が予後を改善させる可

能性が示唆されており、可能な限り早期の投与が望ましいと考えられている。γグロブリン製剤は免疫担当細胞の活性化抑制や炎症性サイトカイン産生抑制等により抗炎症作用を発揮するが、作用機序としていまだ不明な部分もある。高サイトカイン血症型急性脳症に対して使用される意義はあると考えられるが、臨床的効果にエビデンスは得られていない。通常γグロブリン製剤1(～2)g/kgを10～15時間かけてゆっくり点滴静注するが、アナフィラキシーなどの出現に留意する。その他、高サイトカイン血症と関連するチトクロームcを介するアポトーシスを抑制し、細胞障害や組織障害の進行を阻止する目的で行うシクロスポリン療法や、DIC合併例に対し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と期待されるアンチトロンビンIII大量療法、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させる脳保護剤として脳浮腫や遅発性神経細胞死を軽減させる効果を期待してエダラボン療法など、現段階ではエビデンスが得られるには至っていないものの、将来的に治療効果が期待されるいくつかの治療法が、国内の限られた施設においてではあるが行われている。

### 3) けいれん重積・遷延状態への対応

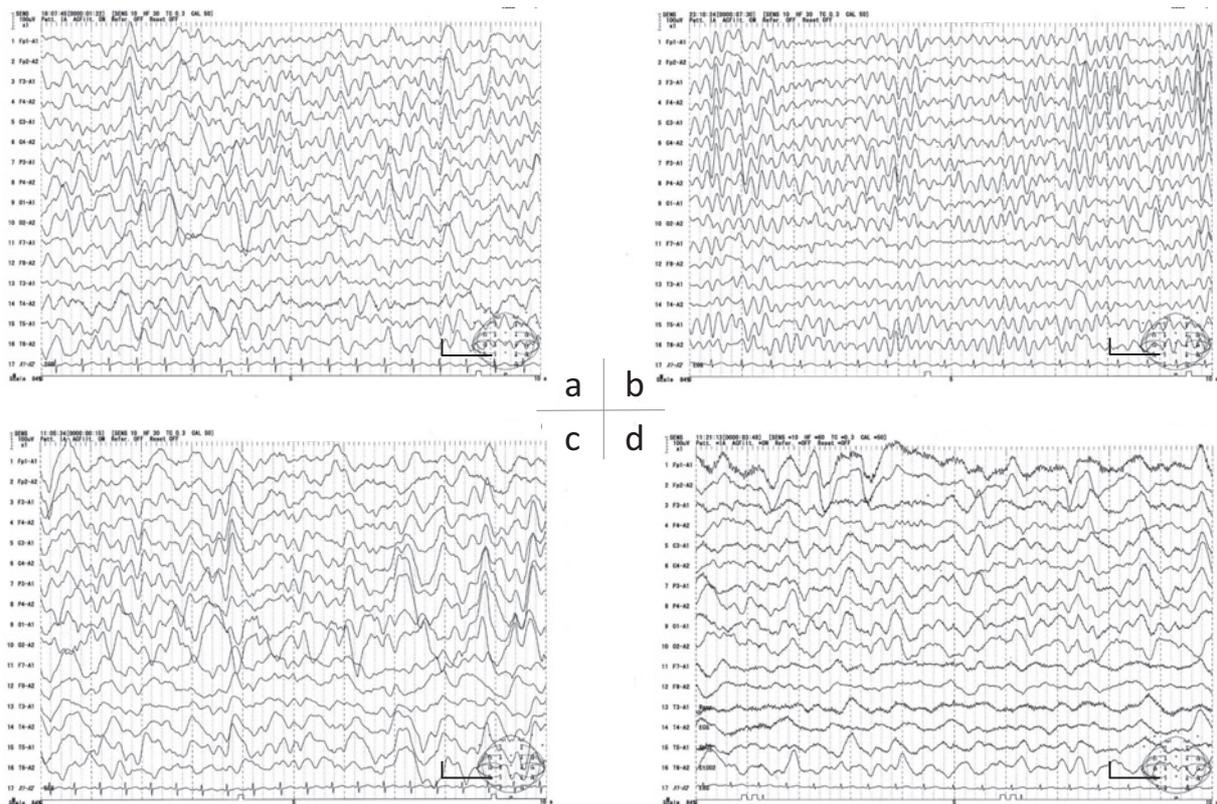
けいれん重積状態とはけいれんが30分以上継続して認められる場合、もしくは断続的にけいれんが認められ、その間欠時に意識障害を30分以上認めるものと定義される。けいれん遷延状態は、けいれんが5分以上継続して認められるものと定義され、積極的治療介入が推奨されている。持続時間に応じた適切な薬物療法の選択が重要であるが、発作の持続によるGABA受容体の内在化が進展し、GABA受容体に作用するベンゾジアゼピン(BZP)系薬剤の効果が減弱することが基礎研究において明らかになっている。すでに20～30分以上持続しているけいれんに対しては、異なる作用機序でBZPより薬理効果の減弱が緩徐な薬剤の併用を要する。しかし急性脳症の早期診断にはけいれん後の意識状態の評価が重要であり、必要以上の抗けいれん薬の投与は行わないことも必要である。経静脈の治療法の第一選択薬としてはミダゾラム(MDZ)またはジアゼパム(DZP)を、第二選択薬としてはフェニトイン(PHT)より組織障害の少ないフォスフェニトイン(fPHT)やフェノバルビタール(PB)、レベチラセタム(LEV)が推奨されている。中でも、fPHTは意識レベルを下

げることがないという点で有益であり、LEVはけいれん重積の適応外であるものの、そのまま経口投与へ移行可能な点で利便性が強調されている。第二選択経静脈薬を投与後にも重積状態が持続する場合、難治性けいれん重積状態としてMDZ持続静注またはチオペンタールないしチアミラール持続静注が選択されるが、可能な限りICU管理下での全身管理を行う。

### 6. 症例

急性脳症は典型的な臨床経過をたどるものばかりではなく、病初期には診断困難な症例も多く、臨床の実地において診断治療の選択に迷うことも多い。自験例を提示する。けいれん重積で発症し、当初より急性脳症を懸念し治療を開始していたが、後遺症を残すに至った症例である。

**症例1:**1歳1か月男児、周産期異常なし、つかまり立ち可、有意語数個を認めていた。前駆症状に咳嗽・鼻汁あり、第1病日に38度台発熱あり、全身強直間代けいれん出現し東京女子医科大学東医療センター小児科へ救急搬送された。DZP坐剤4mg1個と静注4mgにて約70分のけいれんは頓挫したものの、気管内挿管し呼吸管理を要した。20分後にけいれん再発し、DZP4mg静注後にMDZ持続点滴(0.3mg/kg/h)を開始した。頭部CT画像、髄液検査は異常なく、脳波は睡眠覚醒ともに徐波を認めるのみであった。ステロイドパルス療法3日間、脳圧降下剤、アシクロビル、抗菌薬のほか、γグロブリン1g/kg単回投与を施行した。体動や開眼を認めており、第3病日に抜管後は非侵襲的陽圧換気法へ移行。第4病日に解熱後も視線合わず、脳波所見も改善しなかった。第5病日には20秒程度の間代けいれんが出現したが、臨床発作出現時以外でも脳波上 electrical seizureを認めていた。PB静注(18mg/kg後、連日3mg/kg/日)へ変更したところ、以後は脳波上の electrical seizureも認めなかった。第5病日に施行した頭部MRI画像では両側前頭葉から側頭葉、頭頂葉の白質に広範かつ左右対称性に拡散強調画像で拡散制限を認め、両側視床にもわずかに拡散制限を認めた(Fig.1)。同日より自発啼泣や開眼、体動を認めるようになり、第7病日よりおもちゃに手を伸ばすなどの合目的動作や追視を認めるようになった。便中よりEchovirus type 6が検出された。PB内服を継続し、けいれんは認めないが、支持ありでの座位保持まで可能となるものの、呼名に対する反応低下、人見知りや模倣などが消失するなど認知機能の



**Fig. 4** Electroencephalogram (EEG) of a patient with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) (case 2)

a: A diffuse high voltage delta demonstrated on awakening on the fifth day of illness.

b: Generalized monomorphic 4 to 5-Hz theta frequencies were obtained during sleep on the fifth day of illness. Sleep spindles were not clearly evident.

c: A generalized high voltage delta frequently demonstrated on awakening on the sixth day of illness.

d: A generalized high voltage delta is still demonstrated on awakening on the eleventh day of illness.

低下を認めた。発症6か月後に独歩可能となり、遊びの対象も拡がり呼びかけに応じる素振りも認めるが、発語はみられていない。この症例は病初期より意識障害が強く、急性脳腫脹型脳症あるいはAESDを疑いステロイドパルス療法や大量 $\gamma$ グロブリン療法などによる治療を開始したが、late seizure群発に対する治療がMDZでは間に合わず、後遺症を残すこととなった。

**症例2**：2歳女児，周産期異常なし，発達正常で二語文を認めていた。1歳時に熱性けいれん（単純型）の既往あり。兄が2歳時に約5分間の無熱性けいれんの既往あるが，頭部CTおよび脳波検査に異常なく経過観察中。家族内に急性胃腸炎の罹患者あり。第1病日に嘔吐，発熱および全身強直けいれんが出現し，当院へ救急搬送されたが，DZP注腸(0.5 mg/

kg)・静注(0.5 mg/kg)，MDZ静注(0.3 mg/kg)にてもけいれんを繰り返し，PB静注(20 mg/kg)にて約3時間後にけいれん頓挫した。3次救急医療施設へ転院後，人工呼吸管理下にステロイドパルス療法，抗菌薬のほかfPHT(7.5 mg/kg/日)投与が開始された。便中ノロウイルス迅速検査は陽性だった。第2病日に抜管し，第3病日にはJCS2まで回復していたが，第4病日より不機嫌となり次第に発語も消失し，当院へ転院した第5病日には頸定なく原始反射も出現していた。同日の脳波検査では全般性に徐波の混入が目立ち，頭部MRI画像では両側の前頭葉から頭頂葉，一部側頭葉にかけて，主に皮質下に拡散制限域を認めた(Fig.2)。引き続きfPHT(7.5 mg/kg/日)と脳圧降下剤投与を行った。長時間持続脳波検査では，全般性徐波を認めるのみで，electrical sei-

zure は認めないものの、睡眠時紡錘波も認められなかった (Fig. 4)。第 12 病日に fPHT 中止しバルプロ酸 Na 内服に変更したが、以後けいれんは認めないものの笑顔なく合目的な動作や模倣もみられなくなっていた。第 32 病日の脳波検査では基礎律動の改善を認めるものの、突発性異常波を認め、頭部 MRI 画像では軽度の脳萎縮を認めるが、表情は豊かになり合目的な動作を認めるようになった。発症後 2 か月で独歩可能となり、発語を認めた。当初より AESD を疑い、けいれん予防として意識レベルに影響を及ぼさない fPHT 投与を継続していたが、late seizure は抑制できたものの、脳症としての二相性の経過に対しては、脳圧降下剤等の使用で全身管理を行う以外は経過観察するほか、なす術を持たなかった。

#### おわりに

急性脳症の診断は今なお有効なバイオマーカーといわれるものがなく、症例数の少なさから治療方法およびその効果についてもエビデンスもはっきりしない。急性脳症の疑いを持つ患者を前に、悪化を予期する徴候に対しては可能な限り早期に対応できるよう、取り組んでいくことが重要と考える。

利益相反はない。

#### 文 献

- 1) 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔ほか: インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】. 小児臨 62: 2483-2528, 2009
- 2) 「小児急性脳症 診療ガイドライン 2016」(小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会編), 診断と治療社, 東京 (2016)
- 3) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand 115 (4 Suppl): 45-56, 2007
- 4) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K et al: Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesion. J Neurol Neurosurg psychiatry 58: 555-561, 1995
- 5) 急性脳症の全国実態調査. 「重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究: 平成 22 年度総括・分担研究報告書 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業」(水口 雅編), pp3-34, 東京 (2011)
- 6) Nakai Y, Itoh M, Mizuguchi M et al: Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. Acta Neuropathol 105: 233-239, 2003
- 7) Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I et al: Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. Neuroradiology 44: 489-493, 2002
- 8) 市山高志: 小児の急性脳症 病態を踏まえた治療戦略. NEUROINFECTION 18: 74-79, 2013
- 9) Hoshino A, Saitoh M, Oka A et al: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. Brain Dev 34: 337-343, 2012
- 10) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ et al: Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology 66: 1304-1309, 2006
- 11) 高梨潤一: 小児の急性脳症 小児の急性脳症の臨床と画像. NEUROINFECTION 18: 68-73, 2013
- 12) 市山高志: 急性脳症の新分類 けいれん重積型の概念・病態・治療 サイトカインからみたけいれん重積型急性脳症の病態. 脳と発達 40: 141-144, 2008
- 13) Loddick SA, Turnbull AV, Rothwell NJ: Cerebral interleukin-6 is neuroprotective during permanent focal cerebral ischemia in the rat. J Cereb Blood Flow Metab 18: 176-179, 1998
- 14) Ali C, Nicole O, Docagne F et al: Ischemia-induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in the brain. J Cereb Blood Flow Metab 20: 956-966, 2000
- 15) Yamanouchi H, Mizuguchi M: Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF): A novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. Epilepsy Res 70 (Suppl. 1): S263-268, 2006
- 16) 水口 雅: 小児のウイルス感染症と意識障害. 小児科 56: 161-167, 2015
- 17) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ et al: Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. Neurology 63: 1854-1858, 2004
- 18) Takanashi J, Tada H, Maeda M et al: Encephalopathy with a reversible splenic lesion is associated with hyponatremia. Brain Dev 31: 217-220, 2009
- 19) Dravet C, Oguni H: Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). Handb Clin Neurol 111: 627-633, 2013
- 20) 塩見正司: 「急性脳炎・急性脳症 小児科臨床ピクシス 28」(五十嵐隆編), 中山書店, 東京 (2011)
- 21) 永瀬裕朗, 竹田洋樹: 「私の処方 2015」神経・筋疾患の処方 急性脳症の管理. 小児臨 68: 733-741, 2015
- 22) 長澤哲郎: けいれん性疾患の最新の治療 急性期急性脳症・脳炎の治療. 小児診療 2: 171-175, 2015