

頭蓋内圧モニタリングが有用であった A型インフルエンザに合併した急性壊死性脳症の1例

倉田研児^{1)*} 天野芳郎¹⁾ 落合二葉¹⁾ 上條幸弘²⁾
稲葉雄二³⁾ 中村真一³⁾ 市川元基⁴⁾ 小宮山 淳³⁾

- 1) 諏訪赤十字病院小児科
- 2) 諏訪赤十字病院脳神経外科
- 3) 信州大学医学部小児科学教室
- 4) 信州大学医療技術短期大学部看護学科

The Usefulness of Intracranial Pressure Monitoring in Acute Necrotizing Encephalopathy Associated with Influenza Virus Type A

Kenji KURATA¹⁾, Yoshiro AMANO¹⁾, Futaha OCHIAI¹⁾
Yukihiro KAMIJO²⁾, Yuji INABA³⁾, Shinichi NAKAMURA³⁾
Motoki ICHIKAWA⁴⁾ and Atsushi KOMIYAMA³⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Suwa Red Cross Hospital*
- 2) *Department of Neurosurgery, Suwa Red Cross Hospital*
- 3) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*
- 4) *Department of Nursing, Shinshu University School of Allied Medical Sciences*

An 8-year-old girl with acute necrotizing encephalopathy (ANE) associated with influenza A virus infection is described. She had a sudden onset of high fever with severe diarrhea and was confused within 12 hours from the onset of the disease. Head CT scans showed characteristic pictures of ANE, which consisted of symmetric low density areas in the thalamus and cerebral periventricular white matter. A rapid diagnostic test for influenza A virus against her nasal discharge was positive. She received intensive therapy for decreasing the increased intracranial pressure (ICP), in the form of namely administration of mannitol, dexamethasone and barbiturates, and hypothermic treatment. An ICP monitoring sensor placed against her frontal-lobe white matter was indispensable for controlling her ICP. Her disturbed consciousness remained unchanged for 3 weeks. She had no convulsion during the course. Seven months later, motor nerve functions had recovered fully but mild learning disabilities remained. We report here the usefulness of ICP monitoring for the successful treatment of ANE associated with influenza A virus infection. *Shinshu Med J 50 : 125-130, 2002*

(Received for publication December 28, 2001 ; accepted in revised form March 22, 2002)

Key words : acute necrotizing encephalopathy, influenza virus infection, intracranial pressure monitoring system

急性壊死性脳症, インフルエンザウイルス感染, 頭蓋内圧モニタリングシステム

I 緒 言

インフルエンザは発熱, 全身倦怠感, 頭痛, 筋肉痛などを主症状とするインフルエンザウイルスによる感

染症で, さまざまな合併症を併発することが知られている。ここ数年, 小児科領域ではインフルエンザに関連した脳炎・脳症が多数報告されている¹⁾。本例はインフルエンザに合併した急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy, 以下 ANE) の 8 歳の女児例で, 画像上両側視床を中心に典型的な病変を認め

* 別刷請求先: 倉田 研児 〒390-8621
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部小児科

たが、軽度の学習障害以外に神経学的な後遺症を残さず回復した。経過中頭蓋内圧 (intracranial pressure, 以下 ICP) のコントロールのために、ICP モニターの留置が有用であった。ANE を治療する上で貴重な症例と考えられるので、治療経過を中心に報告する。

II 症 例

症例：8歳の女児。

主訴：発熱，意識障害。

家族歴：弟が生後46日で死亡したが詳細は不明である。

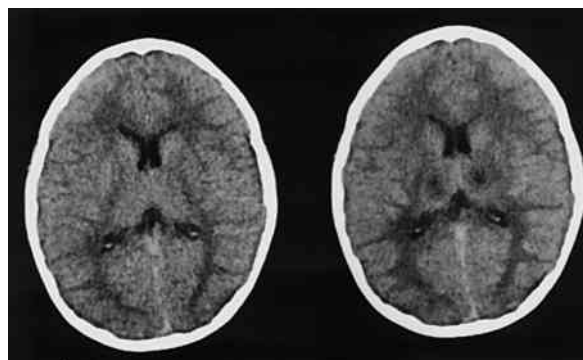
既往歴：妊娠・分娩歴および発達発育歴に特記すべきことはない。熱性けいれんの既往はない。

現病歴：2000年2月4日、午後から38°Cの発熱と咳がみられたが、元気は良かった。2月5日、午前1時頃から腹痛・下痢・嘔吐を繰り返し、立ち上がることができなくなった。午前7時に諏訪赤十字病院を受診したが、病院に向かう途中で脈絡のないことを言うようになり、不穏状態になった。当時、諏訪地方ではA型インフルエンザ (H3N2型およびH1N1型) が流行していたが、患児はインフルエンザワクチンを接種していなかった。また解熱剤は使用していなかった。

入院時現症：身長125cm，体重25kg，体温39.6°C，

心拍数148/分，呼吸数24/分，血圧88/30mmHg。意識混濁があり，意識レベルはJapan Coma ScaleでII-20であった。胸腹部に異常所見はなく，肝脾は触知しなかった。瞳孔は正円で左右差はなく，対光反射は正常であった。深部腱反射は正常，Babinski 反射は陰性，髄膜刺激症状は認めなかった。四肢に硬直がみられたが，けいれんはなかった。

入院時検査所見 (表1) では，血糖の軽度上昇とフィブリノーゲンの高値以外には特に異常はなかった。入院時，すなわち発症約15時間後の頭部CT (図1)，



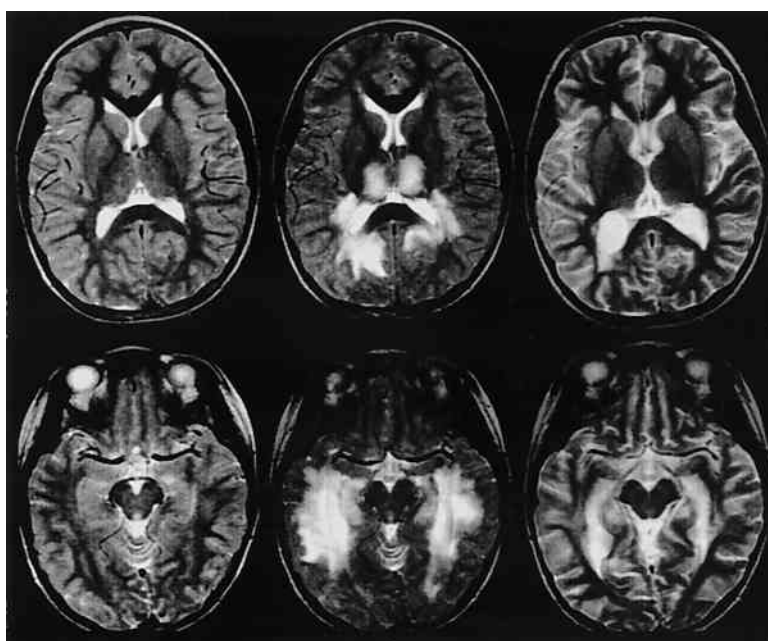
発症後15時間 発症後30時間

図1 頭部CT

発症後15時間では正常であるが，発症後30時間では両側視床に低吸収域が出現した。

表1 入院時検査所見

WBC	9,500	/μl	＜静脈血ガス分析＞	
RBC	4.83×10 ⁶	/μl	pH	7.393
Hb	14.9	g/dl	Po ₂	57.3 mmHg
Ht	40.4	%	Pco ₂	31.8 mmHg
Plt	201×10 ³	/μl	HCO ₃ ⁻	19.0 mmol/l
			BE	-5.0 mmol/l
GOT	43	IU/l	＜髄液検査＞	
GPT	27	IU/l	外観色調	無色透明
LDH	256	IU/l	細胞数	2/3 /μl
BUN	20.5	mg/dl	蛋白	80 mg/dl
Cr	0.7	mg/dl	糖	78 mg/dl
Na	135	mEq/l	Cl	127 mEq/l
K	3.9	mEq/l	LDH	22 IU/l
Cl	99	mEq/l	MBP	18.5 mg/dl
Ca	9.0	mg/dl	IgG	13.0 mg/dl
CK	253	IU/l	オリゴクローナルバンド	(-)
Glu	185	mg/dl	＜インフルエンザウイルス抗体価＞	
CRP	<0.3	mg/dl		
NH3	30	μg/dl		
Fib	732	mg/dl		
PT	14.4	sec		
APTT	36.1	sec		
FDP	0.01	ng/ml		
検尿	異常なし			



発症後18時間 第3病日 第26病日

図2 頭部MRIの経時的変化

頭部MRIのT2強調像で、上段は視床レベル、下段は中脳レベルを示す。発症後18時間には正常であったが、第3病日には両側視床・側脳室周囲の白質に広範囲な高信号域を認めた。第26病日には高信号域はほぼ消失したが、脳室の拡大と脳実質の萎縮を認めた。

および発症18時間後の頭部MRI（図2）では明らかな異常は認めなかった。脳波は軽度の徐波の混入以外異常なく、瘤波と紡錘波は出現しており、左右差はなかった。A型インフルエンザ（H3N2型）の抗体価は、第3病日は128倍で、第56病日には2,048倍と有意に上昇していた。

III 入院後経過

入院後6時間で、一時的に会話できる状態になったがその1時間後に再び傾眠傾向となり、覚醒時には興奮して体をよじって泣いていた。また、尿・便失禁を繰り返したが、呼吸数や血圧は安定していた。頭部CTとMRIでは特に異常がなかったため、輸液治療のみで経過観察した。しかし、意識レベルが改善しないため、2月5日午後10時（発症約30時間後）に2回目の頭部CTを施行したところ、視床および側脳室周囲の白質を中心に左右対称性に明らかな低吸収域を認めた（図1）。

鼻腔ぬぐい液を用いたA型インフルエンザの迅速診断キット（ディレクティジェンflu A：日本ベクトン・ディッキンソン）で陽性反応がみられ、臨床経過と特徴的なCT所見からインフルエンザに合併したANEと診断した。

治療は、脳圧の管理のためマンニトール、デキサメサゾンを使用し、感染に対しては抗生物質、免疫グロブリン、アマンタジンを使用した。不穏状態を抑え、けいれんを予防するため、ジアゼパム、フェノバルビタールを投与した。

本例はこれらの治療開始後、呼吸・循環状態は安定していたが、意識レベルは改善しなかった。開眼時は不穏状態で全身を硬直させ、発語はあったが受け答えはできなかった。瞳孔は散大しており、対光反射はあったが視線は合わなかった。それ以外は眠っていることが多かった。また経過中けいれんは起こさなかった。2月6日（第3病日）に、GOT410U/l、GPT434U/l、LDH655U/lと肝機能障害が出現したが、アンモニアの上昇、低血糖、凝固異常はなく、肝機能はその後徐々に改善した。頭部MRIのT2強調像では両側の視床、脳室周囲白質および小脳の一部に高信号域を認めた。（図2、3）

2月8日（第5病日）になっても、意識状態の改善がみられず、その後徐脈が著明になったため、脳症の治療として、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン30mg/kg/日×3日間）を施行した。また腰椎穿刺を施行したところ、髄液の細胞数増多はなく、糖は正常であったが、蛋白は軽度上昇しており、髄液圧

は40mmH₂OとICPが亢進していた。2月9日(第6病日)にICPの正確なコントロールを目的としてICPモニターを挿入した。モニターには、コッドマンICPモニタリングシステム(ジョンソン&ジョンソンメディカル)を使用し、その先端は前頭葉の実質内に留置した。モニター挿入時のICPは50mmHg(正常値5~10mmHg)と異常高値であった。ICPはマンニトールに反応して20mmHg前後まで下降したが、体位や意識レベルの変化で容易に上昇した。目標値としてICPは15~20mmHg以下、脳灌流圧は50



図3 頭部MRI(小脳病変)

頭部MRIのT2強調像で右小脳半球の一部に高信号域を認めた。

mmHg以上となるようにしたが、前記の治療だけではコントロールが困難であった。そのため第7病日から大量バルビツレート療法および人工呼吸器による呼吸管理を開始した。第8病日からは、低体温療法を併用したところ、ほぼ良好なICPのコントロールが得られた(図4)。

バルビツレートはチオペンタールを使用した。脳波モニター上 suppression-burst pattern の出現を目安に増量し10mg/kg/hrで投与を続けたところ、開始後3日目に脳波が平坦になったため、第11病日にチオペンタールを漸減中止した。体温は6日間34℃台前半を維持し、第13病日から4日間で復温した。復温時に脳圧がやや上昇したが、脳灌流圧は高値を保った。マンニトールは第28病日で中止し、デキサメサゾン第26病日にプレドニゾロンの内服に変更して漸減し、第60病日に中止した。大量バルビツレート療法および低体温療法中に重篤な合併症はなく、復温後に意識レベルは急速に改善し、日常生活動作は徐々に回復した(表2)。頭部MRIのT2強調像では、第3病日にみられた両側視床と側脳室周囲の大脳白質の高信号域が第26病日には著明に減少していた(図2)。第57病日のWISC-R知能検査では、総合IQは68、言語性IQは83、動作性IQは61であった。しかし、テスト成績には大きなばらつきがあり、集中力とその持続性が悪く、同じ系列で簡単な問題に失敗したにもかかわらず、

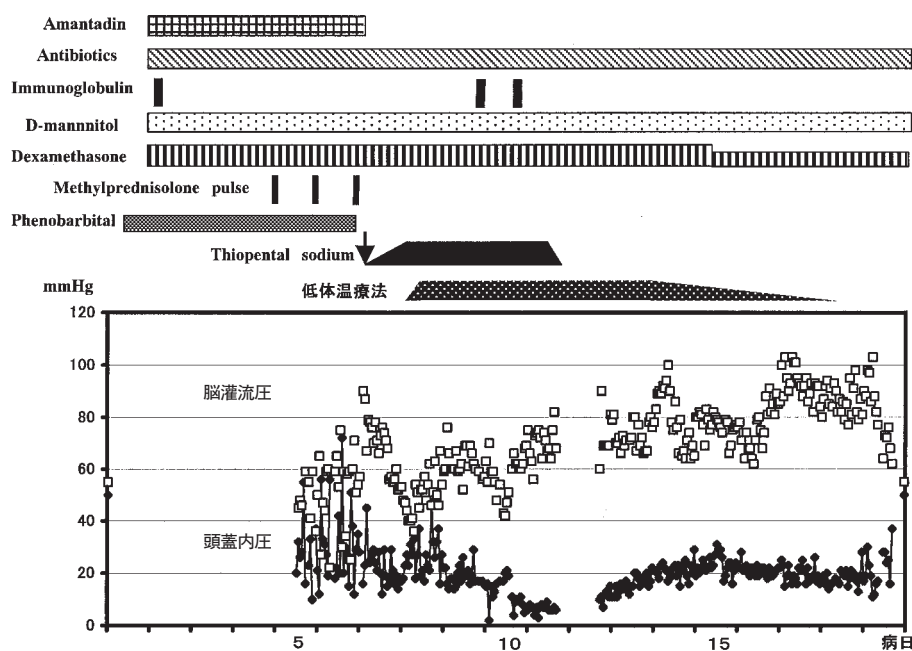


図4 臨床経過

チオペンタールは第7病日に3mg/kg/hで開始し、11mg/kg/hまで漸増して第11病日に漸減中止した。頭蓋内圧(◆)と脳灌流圧(□)は1時間毎の測定値を示す。

表2 日常生活動作の回復の経過

第21病日	復温・抜管した。
第22病日	指示に従って手を握った。
第26病日	筋力3～4。四肢をよく動かした。
第27病日	経口摂取可能となった。
第33病日	背もたれに座った。
第36病日	おむつがとれた。
第37病日	歩行可能となった。
第66病日	小学校に登校した。

それより難しい問題に正解することがあった。第60病日退院した。

IV 考 察

ANE は、Mizuguchi ら²⁾によって1993～95年に提唱された急性脳症の亜型である。病理学的には両側の視床を含む特定の脳領域に多発性の浮腫性壊死性病変が左右対称性に生じるという特徴的な所見を呈し、頭部CTおよびMRIによって、比較的容易に診断される。先行感染として、A型インフルエンザ、突発性発疹が多く、わが国ではインフルエンザ流行時にANEが多数報告される¹⁾。インフルエンザに合併するANEは急速に症状が進行し、予後不良な経過をとることが多い。死亡率は約3割であり、生存例でも重篤な神経系の後遺症を残すことが多いとされている³⁾⁴⁾。しかし近年、臨床的にも画像診断的にも予後良好な経過をたどる症例の報告が増加してきている⁵⁾。自験例も画像上両側の視床、大脳側脳室周囲白質および小脳の広範囲に病変を認めたが、軽度の知能低下を残すものの日常生活にはほとんど支障がないほどまで運動機能は回復し、比較的良好な臨床経過をたどった。水口ら³⁾はANEの予後不良を示唆する所見として、表3に示した6項目を提唱している。自験例でこれらの所見に当てはまるのは頭部MRI上の小脳病変と、血清トランスアミンナーゼ、乳酸脱水素酵素の異常高値の2項目であった。また画像上脳幹部には病変を認めず、呼吸・循環動態は比較的安定しており、髄液蛋白の異常高値や血小板減少などはなく、播種性血管内凝固症候群、ショック、けいれんなどの二次的な低酸素性・虚血性病変を起こすような状態にならなかったことは、比較的良好であったことと関係しているかもしれない。

ANEでは、脳血液関門の局所的な破壊の結果、血管透過性が亢進して実質の浮腫や出血をきたし、重症例では二次的に神経細胞やグリア細胞の広範囲壊死を起こすとされている²⁾³⁾⁵⁾⁶⁾。自験例ではCT上出血の

表3 急性壊死性脳症で予後不良を示唆する所見

- 1) 乳児（年齢1歳未満）
- 2) 入院時の筋緊張低下、対光反射消失、血圧低下
- 3) 頭部CT・MRIにおける小脳・脳幹病変の存在
- 4) 血清トランスアミンナーゼ、乳酸脱水素酵素の異常高値（正常上限の3倍以上）
- 5) 血小板減少（10万/mm³以下）
- 6) 髄液蛋白の異常高値（100mg/dl以上）

（文献3）より引用

所見はなく、その後のMRI所見の推移から考えても、多くの細胞が壊死には陥らずに可逆的な変化に留まったと考えられた。

ANEの治療は支持療法（けいれんのコントロール、呼吸・循環の管理、頭蓋内圧降下療法など）が主体である³⁾。自験例は入院当初から意識障害はあったが呼吸・循環は保たれ、けいれんはなかった。また眼底所見で第4病日までは頭蓋内圧亢進を示唆する所見を認めず、マンニトールとデキサメサゾンによる治療を続けた。第5病日になって徐脈が顕著になり、頭蓋内圧亢進が示唆されたため、ICPモニターを挿入した。自験例のICPが病初期から高値だったのか、あるいは数日の経過で高くなったのかは不明であるが、その時点では危機的な高値であった。マンニトールとデキサメサゾンのみではコントロールが難しいと考え、大量バルビツレート療法や低体温療法を施行し、良好な結果が得られたが、本例の治療の指標として、ICPモニターは非常に有用であった。ANEに限らず意識状態が遷延した脳炎、脳症では死亡例や重度の神経学的後遺症を残す例が多いことから、これらの症例に対して早期からICPモニターを挿入して適切に管理することは、神経学的予後を改善させる上で重要であると思われる。

脳症の病態にはウイルス感染に伴った高サイトカイン血症が深く関わっていると推測されている³⁾⁶⁾。伊藤ら⁷⁾は、インフルエンザ関連脳炎・脳症の小児例で、血漿中のIL-6の高値を報告し、富樫ら⁸⁾は、電撃的経過で死亡した2例の髄液で、IL-6、TNF- α の高値を報告している。これらのことから脳症の特異的な治療として、サイトカインの作用を軽減する目的で、ステロイドのパルス療法などが行われているが⁹⁾、いまだ評価は定まっていない。今後、ステロイドパルス療法や低体温療法などをどのような基準で、またどのようなタイミングで使用したらよいのかを、多数例について検討する必要があると思われる。

また自験例は軽度の精神発達遅滞を示したが、今後

の日常生活や学校生活の中でさまざまな刺激を受けていくことで、学習障害がどのように回復していくのかを注意深く観察していきたい。

(謝辞：本例の治療に関し、長野県立こども病院神経科の平林伸一先生、笛木 昇先生には多くの助言をいただきました。この場をお借りして深謝いたします。)

文 献

- 1) 日本小児感染症学会運営委員会：インフルエンザ関連脳症についての見解。小児感染免疫 11：429-431, 1999
- 2) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58: 555-561, 1995
- 3) 水口 雅, 井合瑞江, 高嶋幸男：急性壊死性脳症, 最近の進歩と今後の展望。脳と発達 30: 189-196, 1998
- 4) Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: A novel form of acute encephalopathy prevent in Japan and Taiwan. Brain Dev 19: 81-92, 1997
- 5) 片野俊英, 池上規恵, 長屋 建, 竹田津原野, 白井 勝, 石岡 透, 坂田 宏, 丸山静男, 宮本晶恵, 沖 潤一：後遺症なく治癒した急性壊死性脳症の7歳女児例。小児科臨床 51: 1091-1095, 1998
- 6) 水口 雅：インフルエンザ関連脳炎・脳症一病態と治療。小児科 41: 1586-1593, 2000
- 7) 伊藤嘉規, 木村 宏, 花田直樹, 永井 秀, 永吉昭一, 柴田元博, 市山高志, 古川 漸, 森島恒雄：インフルエンザ関連脳炎・脳症の小児11例の検討。日本小児科学会雑誌 103: 1210-1214, 1999
- 8) 富樫武弘, 古田博文, 松菌嘉裕, 武越靖郎, 穴倉勉彌, 長野奈緒子：インフルエンザ流行期に発症した小児急性脳炎・脳症。日本小児科学会雑誌 103: 1202-1209, 1999
- 9) 木村清次：急性脳症の病態と治療に関する考察—特にメチルプレドニソロンパルスおよび軽度低体温療法の有用性について。小児科 40: 1614-1621, 1999

(H 13. 12. 28 受稿；H 14. 3. 22 受理)