

＋ 小児科ベストプラクティス

小児急性脳炎・脳症の とらえ方と治療戦略

Practice and Progress

編集 前垣義弘（鳥取大学）



中山書店

序

急性脳症は、急激に広範な脳障害をきたす疾患で、既知の疾患が否定された場合に診断されます。根本的な病因や病態は依然として不明のままで、予後を確実に改善させる治療法も確立していません。欧米でも知られている Reye 症候群や出血性ショック脳症症候群は本邦では少なく、けいれん重積型（二相性）急性脳症や可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症、急性壊死性脳症が多くみられます。急性脳症の発症は年間 400～700 人で、後遺症・死亡を約 40%にきたすと報告されています。急性脳症は本邦における後天性脳障害の主要な原因であり、これまで厚生労働省研究班ならびに日本小児神経学会において診療ガイドラインや指針が策定されてきました。『インフルエンザ脳症ガイドライン』（2005 年）ならびにその改訂版（2009 年）、『インフルエンザ脳症の診療戦略』（2018）が厚生労働省研究班により策定され、『小児急性脳症診療ガイドライン 2016』（2016 年）が日本小児神経学会より策定されました。

1990 年代後半から、MRI 撮像法の進歩などにより急性脳症の臨床病型が整理されてきました。急性脳症に対して、本邦の臨床医や研究者が臨床的特徴のまとめや髄液・血液のバイオマーカーの解析、遺伝子解析、画像解析、脳波解析などを精力的に行い、急性脳症の病態や早期診断法、治療法が少しずつ明らかになってきました。

急性脳症の大部分がてんかん重積状態（けいれん重積状態）で発症するため、初期治療には小児科医や研修医、総合診療医、救急医の先生方が関わります。本書は小児神経科医のみならず、急性脳症および急性脳炎の初期対応を担当する先生方の実臨床に役立つことを目的に編集しました。各章は、その領域のエキスパートの先生方に執筆していただきました。ガイドラインや学術論文を基本にしながらも、最新の知見を紹介していただきました。さらに、画像や症例提示、家族への説明の要点などを取り入れることで、診療に役立つように工夫しました。急性脳症に関わる先生方の診療に役立てましたら幸いです。そして、急性脳症に罹患した子どもたちが適切に診断・治療され、後遺症が少しでも軽くなることを切に願っています。

2022 年 4 月

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科学分野

前垣義弘

小児急性脳炎・脳症の とらえ方と治療戦略

— Practice and Progress

目次

Appendix 1 急性脳症の見つけ方・見分け方	Viii
Appendix 2 症候群分類	Xi

1 章 急性脳症概論

急性脳症の概念・定義・分類	水口 雅	2
感染病原体と急性脳症臨床病型との関連	星野 愛	9
急性脳症の疫学・予後	葛西真梨子	15
急性脳症の病因・病態	柴田明子	21
急性脳炎・急性脳症の神経病理	林 雅晴	28

2 章 急性脳症の検査・診断

急性脳症の診断・検査・鑑別診断	九鬼一郎	34
頭部画像検査	高梨潤一	43
脳波検査	大栗聖由, 岡西 徹	50
脳波モニタリング	山本啓之	60
熱性けいれん重積と急性脳症の鑑別	西山将広	69

3 章 急性脳症の治療

てんかん重積状態の治療	菊池健二郎	78
急性期全身管理・支持療法	平井克樹	85
脳低温療法・脳平温療法	根岸 豊, 岩田欧介	90

急性脳症の特異的治療	松重武志	95
けいれん重積後の急性脳症予防・早期治療プロトコル例(1)		
鳥取大学	宮本洋輔, 金井創太郎	103
けいれん重積後の急性脳症予防・早期治療プロトコル例(2)		
兵庫県立こども病院	豊嶋大作	108
後遺症とリハビリテーション	栗原まな	113

4 章 急性脳炎・急性脳症の臨床

けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)	高梨潤一	124
可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)	多田弘子	134
出血性ショック脳症症候群(HSES)	山口 宏	142
急性壊死性脳症(ANE)	吉田健司	149
難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)	堀野朝子, 佐久間 啓	155
Reye 症候群・Reye 様症候群	那須野 将, 稲葉雄二	162
インフルエンザ脳症	奥村彰久	167
突発性発疹(HHV-6, 7)脳炎・脳症	井上岳司	178
単純ヘルペス脳炎	河村吉紀	187
マイコプラズマ感染症に伴う脳炎	金森 透, 水野朋子	198
サイトメガロウイルス中枢神経感染症	森内昌子, 森内浩幸	203
急性弛緩性脊髄炎	吉良龍太郎	211
先天代謝異常症による急性脳症	杉山洋平, 村山 圭	219
Dravet 症候群に合併する急性脳症	奥村彰久	232
急性脳症を合併しやすい慢性基礎疾患	金井創太郎	237
急性疾患に合併・併発する急性脳症	清水正樹	243

抗 NMDA 受容体脳炎	・ ・ ・ ・ ・	高橋幸利, 井田久仁子, 水谷聡志	251
自己免疫性脳症—急性散在性脳脊髄炎, オプソクローヌス・			
ミオクローヌス症候群	・ ・ ・ ・ ・	鳥巢浩幸	258
可逆性後部白質脳症 (PRES)	・ ・ ・ ・ ・	土岐 平, 野々田 豊, 石倉健司	266
急性小脳失調症	・ ・ ・ ・ ・	石川暢恒	271
略語一覧	・ ・ ・ ・ ・		277
索引	・ ・ ・ ・ ・		283

脳波検査

EXPERT ADVICE

急性脳症におけるベッドサイドでの脳波検査は、脳機能や意識障害、治療経過の評価に有用である。急性脳症に認められる脳波所見として、全般性・片側性・局在性の高振幅徐波、脳波の平坦化、速波成分の減少などがあげられる。入院後 12 時間以内の spindle 出現、速波成分の混入は予後良好のサインである。全般性で高振幅な δ 律動の徐波、基礎波の無律動、脳波の平坦化、速波成分の減少が顕著であれば予後不良のサインである。また、急性脳症疑いの患者における脳波の長時間記録は、意識障害の変遷や治療効果による予後予測を行う際に有用である。

はじめに

脳波検査は、大脳における電氣的な活動を頭皮上から波形として記録することで、意識障害や脳機能障害を鋭敏にとらえることができ、脳機能をリアルタイムに評価することが可能である。現在では脳波計のデジタル化やペーパーレス化が発展しており、脳波計自体も小型化が進んでいるため、ベッドサイドでの記録が容易になっている。脳波描出条件(振幅やフィルター、基準電極など)やモニタージュ(単極導出や双極導出)を変更できるため、交流の影響を受けやすいベッドサイドでも脳波を判読できる。

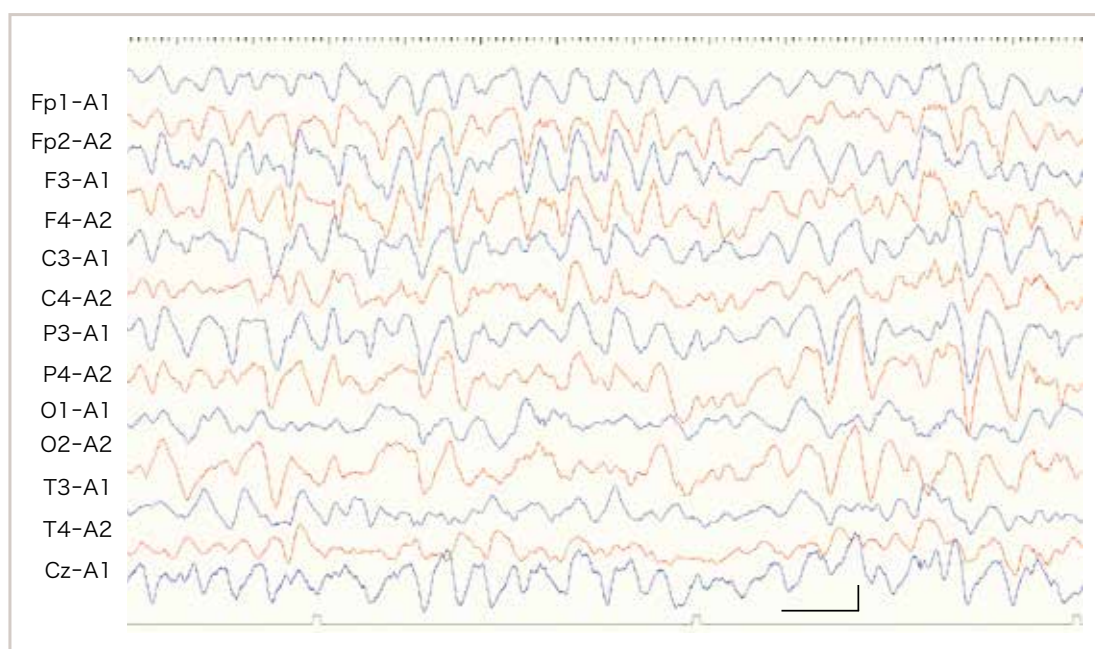
小児急性脳症では、発熱と熱性けいれん重積後に意識レベルの回復が悪い場合があり、急激な全身状態の不良に陥り集中治療が必要になる場合がある。そのような場合においても、ベッドサイドで記録できるペーパーレス脳波記録を行うことで、急性期における意識障害の程度や脳機能状態を把握できる。そのため、急性脳症における脳波の有用性は高いと考えられる。さらに、潜在発作(脳波で発作時波形変化を認め

るが臨床的に発作症状を伴わない発作(sub-clinical seizures))のように、臨床所見として目に見えない発作を定量的に評価できるため、発作が疑われる際には非常に有用なツールである。

徐波の発生機序

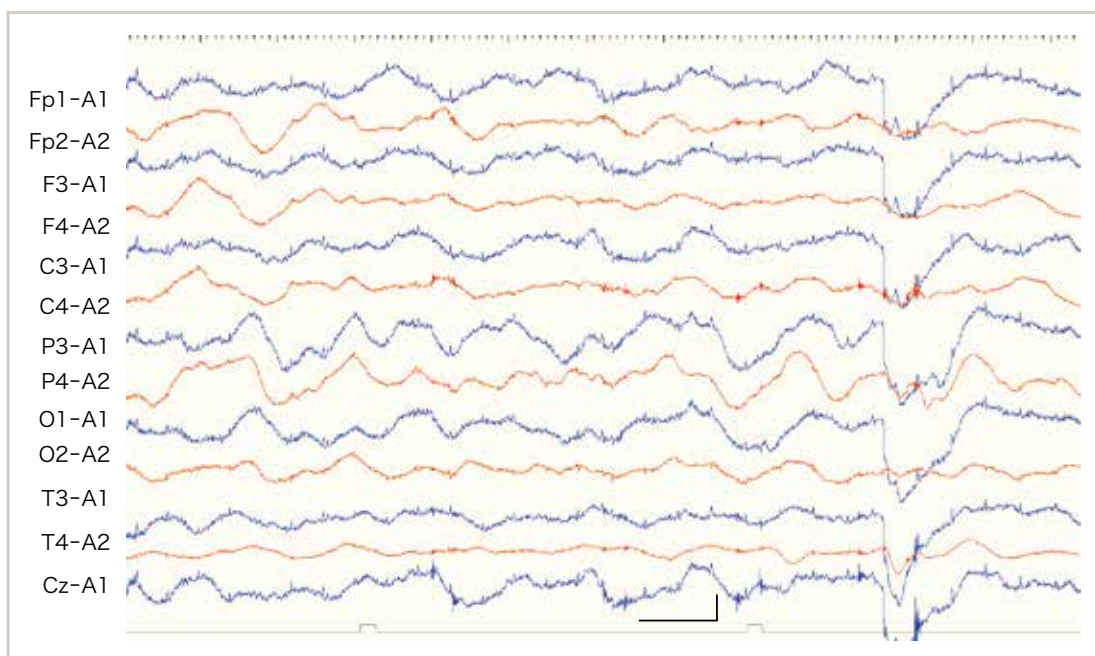
発熱とけいれん重積により救急搬送された児において、意識障害の程度やてんかん波の有無を確認するために脳波検査を行うことは非常に重要である。

急性脳症の脳波所見としてさまざまな報告がなされているが、いちばん多く認められる所見は全般性・片側性・局在性の高振幅徐波である。Gloor らは、びまん性脳障害の研究で局在性徐波の機序について報告している¹⁾。そのなかで、半球性に白質や皮質が障害された場合は持続性多形性 δ 活動が出現するが、純粋な皮質病変以外に障害が認められない場合には持続性多形性 δ 活動は出現しないと言及している。また、局在性徐波が出現する原因として、視床から皮質への求心性入力に絶縁した状態にあるこ



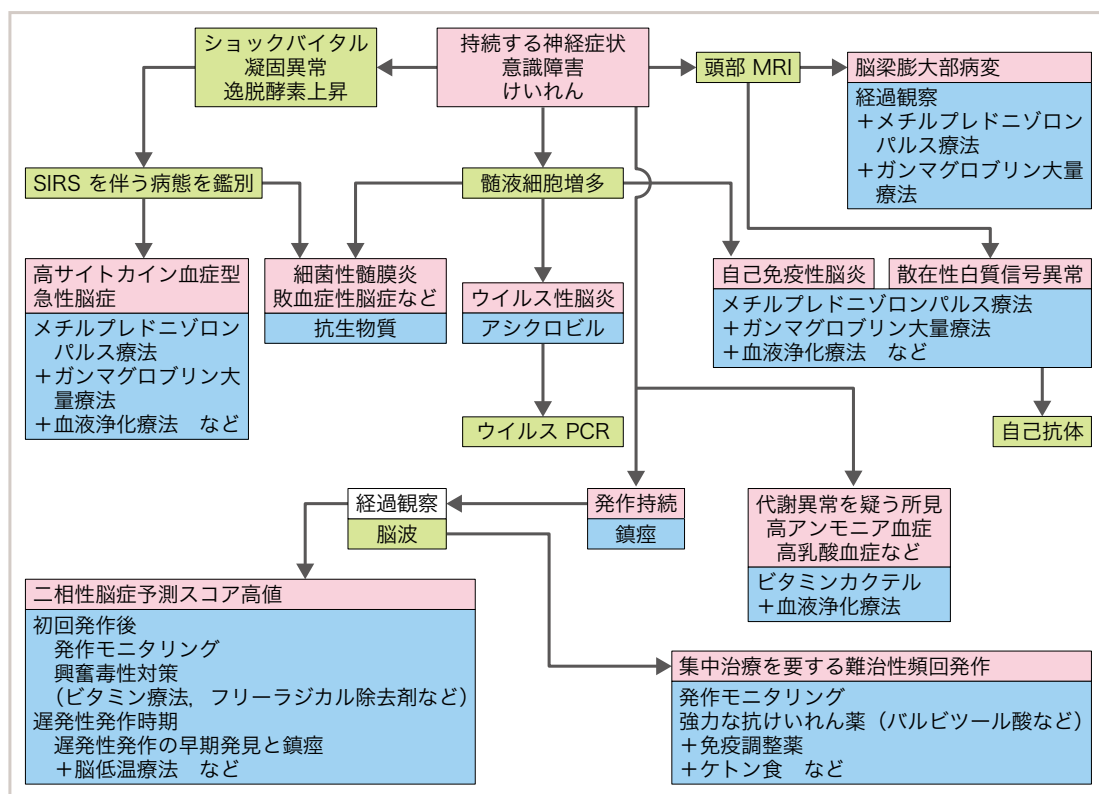
⑤ 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（MERS）Ⅰ型（5歳10か月，男児）

発症から3時間後の脳波。全般性に2～3 Hzの徐波を認め、その徐波のなかに θ 周波数帯域の徐波が混在している。予後は正常に回復。較正は縦軸200 μ V，横軸1秒。



⑥ 急性壊死性脳症（ANE）（8か月）中心部優位の徐波

発症から3日後の脳波。左右非同期性の徐波が認められる。速波成分は認めない。予後は重度の後遺症を残した。較正は縦軸100 μ V，横軸1秒。



① 急性脳症治療フローチャート (案)

response syndrome : SIRS) を呈する。バイタル異常 (ショック), トランスアミナーゼなどの逸脱酵素上昇, 血液凝固異常を伴うことが多く, 病型診断の手がかりになる。サイトカイン誘導タンパクとしてフェリチン, β_2 ミクログロブリンなどの上昇も参考となる。

脳幹病変のない ANE に対して, 発症後 24 時間以内の早期にステロイドを投与した群 12 例中 7 例で予後良好だったが, ステロイドを早期投与しなかった群 5 例はいずれも予後不良だったと報告されている⁴⁾。他にも, 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM), 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS), 自己抗体関連の自己免疫性脳炎など, 自己免疫的機序が想定される脳炎・脳症の治療として有効である³⁾。

一方, けいれん重積型 (二相性) 急性脳症

(acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion : AESD), 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), 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures : AERRPS) に対する有効性は議論の余地があり, 治療の選択肢に組み込むかどうかは施設間で異なる。当施設ではルーチンには施行していない。

▶ 投与方法

一般に, メチルプレドニゾロンパルス療法が選択されることが多い。『小児急性脳症診療ガイドライン 2016』¹⁾では, 「メチルプレドニゾロン 30 mg/kg/日, 最大 1,000 mg/日を 2 時間で点滴静注し, 3 日間投与する」としている。血栓形成予防として, ヘパリン 100~150 IU/kg/

急性壊死性脳症 (ANE)

EXPERT ADVICE

急性壊死性脳症 (ANE) は、主に東アジアの乳幼児でみられる急性脳症の亜型である。発熱を伴う感染症の経過中に意識障害やけいれんを認め、昏睡、ショック、多臓器不全へと急速に進行し、致死率は30%を超える。脳画像では両側対称性の視床病変が診断に必須であるが、超早期には認めないことや同様の画像所見を呈する類似疾患の可能性には注意が必要である。十分なエビデンスが得られている治療法は確立していないが、サイトカインストームが病態の中心と考えられることから、ステロイドパルス療法や血漿交換などの有効性が期待される。

診断のポイント

- ・発熱3日以内に急激に進行する急性脳症症状（意識障害やけいれん）。
- ・CT/MRIでの両側対称性の視床病変（ただし、類似画像となる他疾患に注意）。
- ・サイトカインストームによる多臓器障害を伴うことが多い。

急性壊死性脳症とは

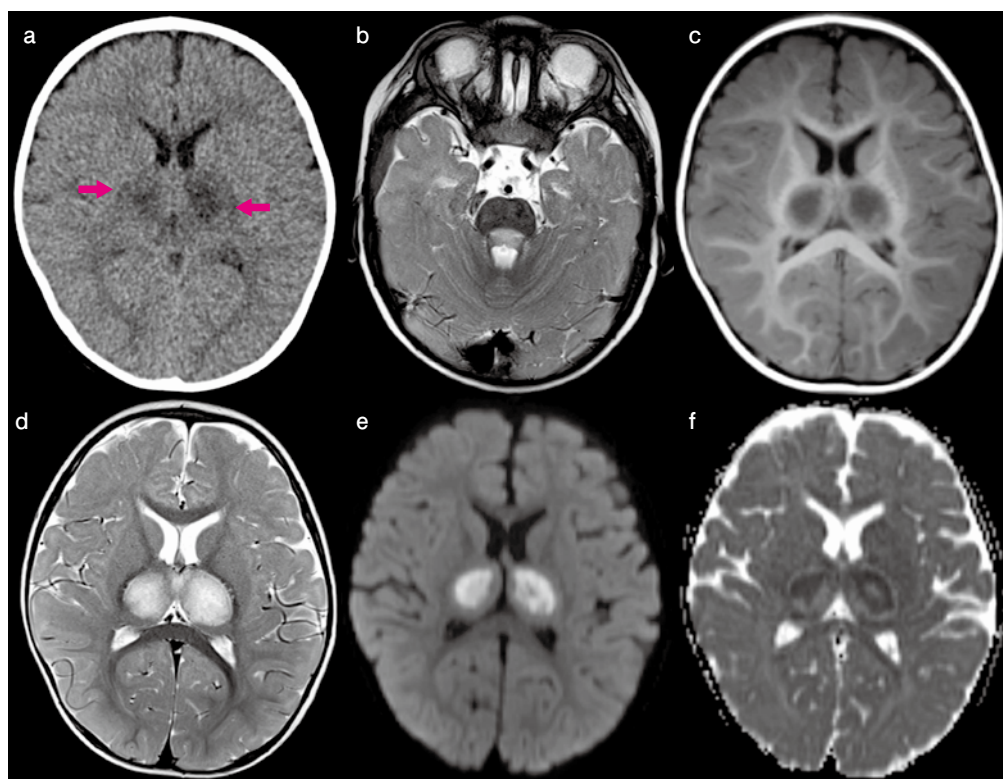
急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy: ANE) は、1995年にMizuguchiらが提唱した疾患であり、発熱を伴う感染症の経過中に意識障害やけいれんなどの急性脳症症状を認め、視床を含む特定の脳領域に両側対称性病変を伴う¹⁾。しばしば多臓器不全やショックを伴う重篤な経過を呈する。6か月～1歳6か月に好発するが、年長児や成人例も報告がある。性差はなく、東アジア地域での罹患率が高い。契機としてはインフルエンザが40%と最多で、HHV-6感染症がそれに次ぐ²⁾。

病態

TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインが血液中で異常に上昇することが報告されており、全身で生じるサイトカインストームが病態の中心と考えられる³⁾。過剰に産生されたサイトカインが、制御不能な炎症、血管内皮傷害、細胞死などを介して、ショックと多臓器障害を引き起こすと理解されている。しかし、特定の脳領域が選択的に障害される機序、遺伝的背景、環境要因などは不明である。

症状、経過

ANEに特異的な症状は認めず、ほかの急性脳症と同様の症状を呈する。典型的には、ウイルス感染による発熱から3日以内に意識障害、けいれん、嘔吐が出現し、その後、24時間以内に昏睡に陥る。早期には間脳・上部脳幹障害を示唆する除皮質・除脳硬直、縮瞳、多呼吸またはCheyne-Stokes呼吸、腱反射亢進を認める。進行すると重篤な脳浮腫を伴い、弛緩性麻痺、



② 急性壊死性脳症の急性期の脳 CT・MRI 所見 (症例：入院当日，8 か月男児)

a：入院当日の脳 CT 水平断。両側視床に低吸収域を認める (➡)。b～f：入院当日の脳 MRI 水平断。b：T2 強調画像。脳幹背側に高信号域を認める。c：T1 強調画像。d：T2 強調画像。両側視床に T1 低信号，T2 高信号の対称性病変を認め、視床は容積が増大している。e：拡散強調画像。f：ADC map。中心から外側に向かって拡散能が上昇、低下、上昇となる 3 層構造の両側視床病変を認める。

症例

生来健康な 8 か月の男児。第 1 病日に発熱，嘔吐，下痢が出現し，第 2 病日にふだんと異なる泣き方が気づかれていた。第 3 病日に数分間の全身けいれんが出現し，時間単位で進行する意識障害のために緊急入院となった。

入院時 Glasgow Coma Scale は E1V2M2，血液検査で血小板 13.8 万/ μ L，AST 17,756 U/L，ALT 8,057 U/L，T-Bil 1.9 mg/dL，NH₃ 334 μ g/dL，CRE 0.61 mg/dL，BUN 21 mg/dL，PT-INR 14.53，D-ダイマー 49.2 μ g/mL，フェリチン 15,682.5 ng/mL と，多臓器不全，

DIC，高サイトカイン血症が疑われた。

脳 CT では両側視床に低吸収域を認め (② a)，脳 MRI では両側視床と脳幹背側に病変を認め，視床は膨隆し容積が増大していた (② b～f)。MRI 拡散強調画像と ADC (apparent diffusion coefficient) map では両側視床に特徴的な同心円状病変を認め，中心から外側に向かって拡散能は上昇，低下，上昇となる 3 層構造を認めた (② e, f)。病理学的には中心部は壊死と血管周囲の出血を認め，その外側は強い細胞内浮腫と組織の粗鬆化，さらにその外側は髄鞘淡明化と血管性浮腫を認めると報告されており，本症例の画像所見とも合致する²⁾。

人工呼吸管理とし，ステロイドパルス療法，

ン E, コエンザイム Q, L-カルニチンを投与する。インフルエンザ脳症に伴うミトコンドリア機能異常を改善することにより、脳障害を軽減することが期待される。

▶ トロンボモジュリン

抗トロンビン作用およびプロテイン C の活性化によって DIC を改善する。抗炎症効果や血管内皮保護作用も期待されている。

インフルエンザ脳症とほかの急性脳症との比較

インフルエンザ脳症とほかの病原体による急性脳症との相違については十分明らかになっていないが、インフルエンザ脳症では MERS が最も多いのは特徴の一つである。次いで AESD, ANE の順に多い⁴⁾。一方、小児の急性脳症全体では、AESD が最多で MERS がそれに次ぐ⁴⁾。しかし、それぞれの脳症症候群のなかでは、インフルエンザ脳症とほかの病原体による急性脳症との相違はないと思われる。われわれの ANE における検討では、インフルエンザによる症例とそれ以外の症例で明確な相違を認めなかった⁷⁾。

保健所への届出

インフルエンザ脳症は感染症法 5 類全数届出疾患に該当し、診断した全医師に最寄りの保健所への届出義務が定められている。2003 年 11 月に施行された感染症法改正によって、急性脳炎は 5 類感染症の全数把握疾患に変更された。急性脳炎の届出対象疾患には、炎症所見が明らかでなくとも、同様の症状を呈する脳症も含まれる（熱性けいれん、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する）。したがって、インフルエンザ

脳症を含む急性脳症を診断したすべての医師は、診断から 7 日以内に届出ることが義務づけられるようになった。

全数把握疾患は現場の医師に対して「届出」の負担をかけることになるが、インフルエンザ脳症を含む急性脳炎・脳症のサーベイランスを強化することは、公衆衛生的にも臨床的にも有用なことである。全数把握の主たる目的は、異常な急性脳炎患者の発生を迅速に把握し、医療機関における対応に加えて、地域において必要な公衆衛生対応をすみやかに実施することである。さらに公衆衛生対策のみならず、臨床的には原因不明な重症疾患の早期把握と集積の検知、原因究明から治療へつなげることが期待される。

家族への説明

「お子さんはインフルエンザ脳症の可能性が高いと思われます。一口にインフルエンザ脳症といっても、軽症のものから重症のものまでさまざまです。現時点では重症度ははっきりしませんが、まず全身状態を安定させることを優先します。また、血液検査や頭部 MRI などを参考にしながらお子さんに何が起きているかを推測し、それに見合った治療を行っていきます。」

● 文献

- 1) 「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班. インフルエンザ脳症の診療戦略. 2018. <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf> (最終閲覧 2021 年 8 月)
- 2) 日本小児神経学会監. 小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会編. 小児急性脳症診療ガイドライン 2016. 東京：診断と治療社；2016.
- 3) 奥村彰久ほか. 2009-2010 シーズン以降の小児のインフルエンザ脳症の実態. *Neuroinfection* 2016 ; 21 : 115-20.
- 4) Kasai M, et al. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain Dev* 2020 ; 42 :