

11. インフルエンザ脳症ガイドライン

インフルエンザと脳症には、それほど明確な関係はみられていなかったが、1990年前半頃よりわが国において、インフルエンザ流行中に脳症の発生が報告されるようになった。

インフルエンザ脳症は、「インフルエンザに伴う急性の意識障害」と定義されている。主に5歳以下の乳幼児に発症し、インフルエンザ発症後の急速な病状の進行と予後の悪さを特徴とし、無治療では非常に予後が不良であるが、早期治療により致命率が改善することが報告されている（発熱に何らかの神経症状が伴う場合は、必ず受診することが大事）。

2005年11月、厚生労働省インフルエンザ脳症研究班は「インフルエンザ脳症ガイドライン」を発表し、初期対応、診断・治療指針、後遺症に対するリハビリテーション、家族や遺族に対するグリーフ（悲嘆）ケアについて解説している。下記に概要を紹介する。詳細は国立感染症研究所 感染症情報センターのホームページに掲載されている。

<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/051121Guide.pdf>

[インフルエンザ脳症の主な初発の神経症状]

インフルエンザ罹患時には、痙攣を合併しやすく、またしばしば異常言動・行動も認められる。その一方で、それらの神経症状がインフルエンザ脳症の初発症状でもある。

本ガイドラインでは、インフルエンザ罹患時に何らかの神経症状を伴って1次医療機関を受診した場合、どのような症例が「2次・3次医療機関への紹介」の適応になるかを示している。インフルエンザ脳症の主な初発の神経症状には下記のものがある。

(意識障害)

インフルエンザ脳症の神経症状の中で最も重要なものである。

意識レベルはJapan Coma Scaleや乳幼児の意識レベル判定法により判定する。

(痙攣)

- ・単純型

- ① 持続時間が15分以内 ② 繰り返しのないもの ③ 左右対称の痙攣

- ・複雑型（単純型以外の痙攣）

- ① 持続時間が長い ② 繰り返す ③ 左右非対称の痙攣

(異常言動・行動)

初期にはしばしば認められ（表1），熱せん妄との鑑別が問題となる。

表1 インフルエンザ脳症における前駆症状としての異常言動・行動の例

- | |
|---|
| ① 両親がわからない、いない人がいると言う（人を正しく認識できない）。 |
| ② 自分の手を噛むなど、食べ物と食べ物でないものとを区別できない。 |
| ③ アニメのキャラクター・象・ライオンなどが見えるなど、幻視・幻覚的な訴えをする。 |
| ④ 意味不明な言葉を発する、ろれつがまわらない。 |
| ⑤ おびえ、恐怖、恐怖感の訴え・表情。 |
| ⑥ 急に怒りだす、泣き出す、大声で歌いだす。 |

※上記の症状は大脳辺縁系の障害との関連が示唆されている。

[インフルエンザ脳症の予後不良因子]

インフルエンザ脳症の予後不良因子として、下記の項目が報告されている。脳症が疑われる症例において、これらの所見を認めた場合、より注意深い経過観察と集中的治療を行うことが望ましい。

- (1) 症状：最高体温（41℃以上）、下痢
- (2) 使用薬剤：ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸

(3) 検査所見の異常

- ・血液検査：Hb 14g/dL以上，血小板 10万/ μ L未満，AST・ALT 100 IU/L以上，CK 1000 IU/L以上，血糖 50 mg/dL未満または150 mg/dL以上，PT 70%未満，アンモニア 50 μ g/dL以上
- ・尿検査：血尿，蛋白尿
- ・頭部CT検査：浮腫，出血，低吸収域

〔インフルエンザ脳症の治療指針〕

インフルエンザ脳症は「全身および中枢神経内の急激かつ過剰な炎症性サイトカイン産生」が病態の中心にあることが明らかとなっており，治療に際しては，全身状態を保つ「支持療法（心肺機能の評価と安定化，痙攣の抑制と予防，脳圧亢進の管理，体温の管理など）と共に，高サイトカイン状態を可能な限り早期に沈静化させることを目標にした「特異的治療」が不可欠である。インフルエンザ脳症の治療には，早期診断と共に特異的治療を早期に開始することが重要である（表2）。

表2 インフルエンザ脳症の特異的治療

| 治療法 | 抗ウイルス薬 成分名：リン酸オセルタミビル 商品名：タミフル | メチルプレドニゾロン・パルス療法 | ガンマグロブリン大量療法 |
|---------|---|---|---|
| 投与方法 | 2 mg/kg/回（最大量75mg）を1日2回，原則5日間投与。 意識障害に対しては，胃管を使用して投与。 | 30mg/kg/日（最大量1 g/日）を2時間かけて点滴静注。これを原則3日間連続して行う。 ステロイド薬による血栓形成予防として，ヘパリン100～150 IU/kg/日による抗凝固療法をパルス療法終了翌日まで併用。 | 1 g/kgを10～15時間かけて点滴持続静注（ガンマグロブリンの使用量は患児の状態に応じて適宜変更）。 |
| 注意事項 | 1歳未満の乳児に対する安全性・有効性は確立していないが，乳児での市販後調査では重篤な副作用は報告されていない。したがって現段階では，脳症を発症した1歳未満の乳児に対してもリン酸オセルタミビルの使用が望ましいと考える。ただし，家族に十分な説明を行い，同意を得る必要がある。 | ・開始時から終了後2時間頃まで，適時血圧測定を行い，血圧変動時は点滴静注時間を延長。 ・投与前より血圧が高い例では，パルス療法の代わりに水溶性プレドニン 2 mg/kg/日を投与。 ・高血糖に注意し，適時尿糖チェックを行う。 ・投与前または投与期間中に眼圧の測定を行う。 | 治療開始初期にアナフィラキシーが起こることがあり，注意深い観察とバイタルサインのチェックが必要。 |
| 期待される効果 | インフルエンザ発症後48時間以内に投与することにより有熱期間を短縮する効果がある。 インフルエンザ脳症では原則として中枢神経系内にウイルスの増殖は認められないが，脳症の誘因となる気道局所の感染の拡大を抑制することが期待される。 | メチルプレドニゾロンの中枢神経系への移行は良好で，中枢神経系内の高サイトカイン状態や高サイトカイン血症の抑制に有効と考えられる。また脳浮腫を軽減する効果もある。 早期（脳症発症1～2日目）にメチルプレドニゾロン・パルス療法を行った症例では，予後が比較的良好であったデータがあり，特に予後不良と予想される例には，早期のメチルプレドニゾロン・パルス療法が望まれる。 | インフルエンザ脳症の経過中に起こる高サイトカイン血症に対して有効と考えられる。しかし脳症に対する治療効果については，まだ十分なエビデンスは得られていない。 |

(注) 2002/03シーズンおよび2003/04シーズンの全国調査から，メチルプレドニゾロン・パルス療法の有効性が明らかとなり，本研究班はメチルプレドニゾロン・パルス療法を推奨している。

ただし、本ガイドラインに掲げた治療法は、現在考えられている本症の病態から有効性が推測されているものであり、中には有効性が確認されていないものも含まれる。また薬剤の適応、用法・用量が規定から外れる治療法も含まれるため、本ガイドラインに記載された治療法を実施する場合には、患児の家族に十分な説明を行い治療実施の同意を得る。

特異的治療にもかかわらず病状の改善を図ることができない場合には、「特殊治療」として、脳低体温療法、血漿交換療法、シクロスボリン療法、アンチトロンビンⅢ大量療法の実施を考慮するが、有効性のエビデンスは得られていない。