

インフルエンザ脳症ガイドライン

厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班

新興・再興感染症「インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び

予防方法の確立に関する研究」班

主任研究者

森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学

分担研究者・研究協力者

富樫武弘 市立札幌病院小児科

中村祐輔 東京大学ヒトゲノム解析センター

横田俊平 横浜市立大学小児科

田代真人 国立感染症研究所

岡部信彦 国立感染症研究所

奥野良信 大阪府立公衆衛生研究所

布井博幸 宮崎大学医学部小児科

山口清次 島根大学医学部小児科

細矢光亮 福島県立医科大学小児科

市川光太郎 北九州市立八幡病院

水口 雅 東京大学大学院小児科

河島尚志 東京医科大学小児科

塩見正司 大阪市立総合医療センター

市山高志 山口大学医学部小児科

玉腰暁子 名古屋大学大学院社会生命科学

佐多徹太郎 国立感染症研究所

木村 宏 名古屋大学大学院ウイルス学

山田至康 六甲アイランド病院小児科

宮崎千明 福岡市立西部療育センター

黒木春郎 外房こどもクリニック

鍵本聖一 埼玉県立小児医療センター
総合診療科

岩崎琢也 長崎大学熱帯医学研究所

栗原まな 神奈川県総合リハビリテーション
センター小児科

奥村彰久 名古屋大学大学院小児科

前田明彦 高知大学医学部小児科

中野貴司 国立病院機構三重病院小児科

荒川浩一 群馬大学小児生態防御学

尾内一信 川崎医科大学第2小児科学

藤井史敏 堺市保健所医療対策課

安井良則 国立感染症研究所

坂下裕子 小さないのち代表

黒川雅代子 龍谷大学短期大学部

瀬藤万里子 神戸大学附属病院小児科

井上ひとみ 石川県立看護大学

多屋馨子 国立感染症研究所

岡田晴恵 国立感染症研究所

二宮伸介 岡山大学大学院小児医科学

山下信子 岡山大学大学院小児医科学

長尾隆志 岡山大学大学院小児医科学

和田智顕 岡山大学大学院小児医科学

インフルエンザ脳症ガイドラインの作成にあたって

「インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防方法の確立に関する研究」

主任研究者 岡山大学大学院小児医科学 森島恒雄

インフルエンザ脳症は主に5歳以下の乳幼児に発症し、インフルエンザ発病後の急速な病状の進行と予後の悪さを特徴とする疾患です。そのため小さな子どもを持つ親の関心も高く、社会的に大きな注目を集めています。一方、インフルエンザという日常遭遇する疾患の合併症であるため、流行時期の小児科診療上も、大きな問題を提示しています。このような状況から、インフルエンザ脳症の対策、とりわけ診療ガイドラインの作成とその普及は、私共研究班に課せられた最重要課題の一つでした。作成にあたっては、使いやすく、また多くの症例の臨床情報や、病態解析などから得られた新しい知見に基づく診療が可能となるように努力しました。

このガイドラインの構成は、(1) 初期対応（インフルエンザの診療に当たる一次医療機関において、いかにインフルエンザ脳症を疑うか、また二次・三次の医療機関への搬送を考えるか）(2) インフルエンザ脳症の診断、(3) 同治療指針、に加え、懸命な治療にもかかわらず不幸にして後遺症を残した児に対するリハビリテーションの項目(4) や、子どもを亡くした遺族に対するグリーフケア(5) も含まれています。

このガイドラインの内容は、可能な限り、エビデンスに基づくものとしましたが、治療法などの中にはまだ症例の経験が少なく、有効性が充分検証されていないものも一部含まれています。それらは、治療効果の症例報告があり、本症の病態から有効性が類推される治療法などです。また基本となる治療法の中にも、指定の適応・用法・用量から外れるものもあります。したがって、治療開始にあたっては、ご家族に十分な説明を行い、ご理解を得るようにしてください。

この診療ガイドラインは、まだ完全なものではありません。さらに症例の検討を続けて、新しい治療法の開発や、新たな病態解析の進歩などを基にした診療内容などを取り入れるなど、今後も改訂のための努力を続ける必要があります。症例を経験された施設はぜひ私共までご連絡ください。またこの内容について忌憚のないご意見をいただければ幸いです。

このガイドラインの作成は、別紙にある研究班員・協力者の多大な努力によるものです。インフルエンザ脳症診療の一助になれば幸いです。また全国の小児科医の先生方、インフルエンザ脳症家族の会「小さないのち」のご協力にあらためて深謝いたします。

(2005年11月)

I. インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応	1
II. インフルエンザ脳症の診断指針	5
III. インフルエンザ脳症の治療指針	12
IV. インフルエンザ脳症後遺症に対するリハビリテーション	17
V. (インフルエンザ)脳症におけるグリーフケア	20

I. インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応

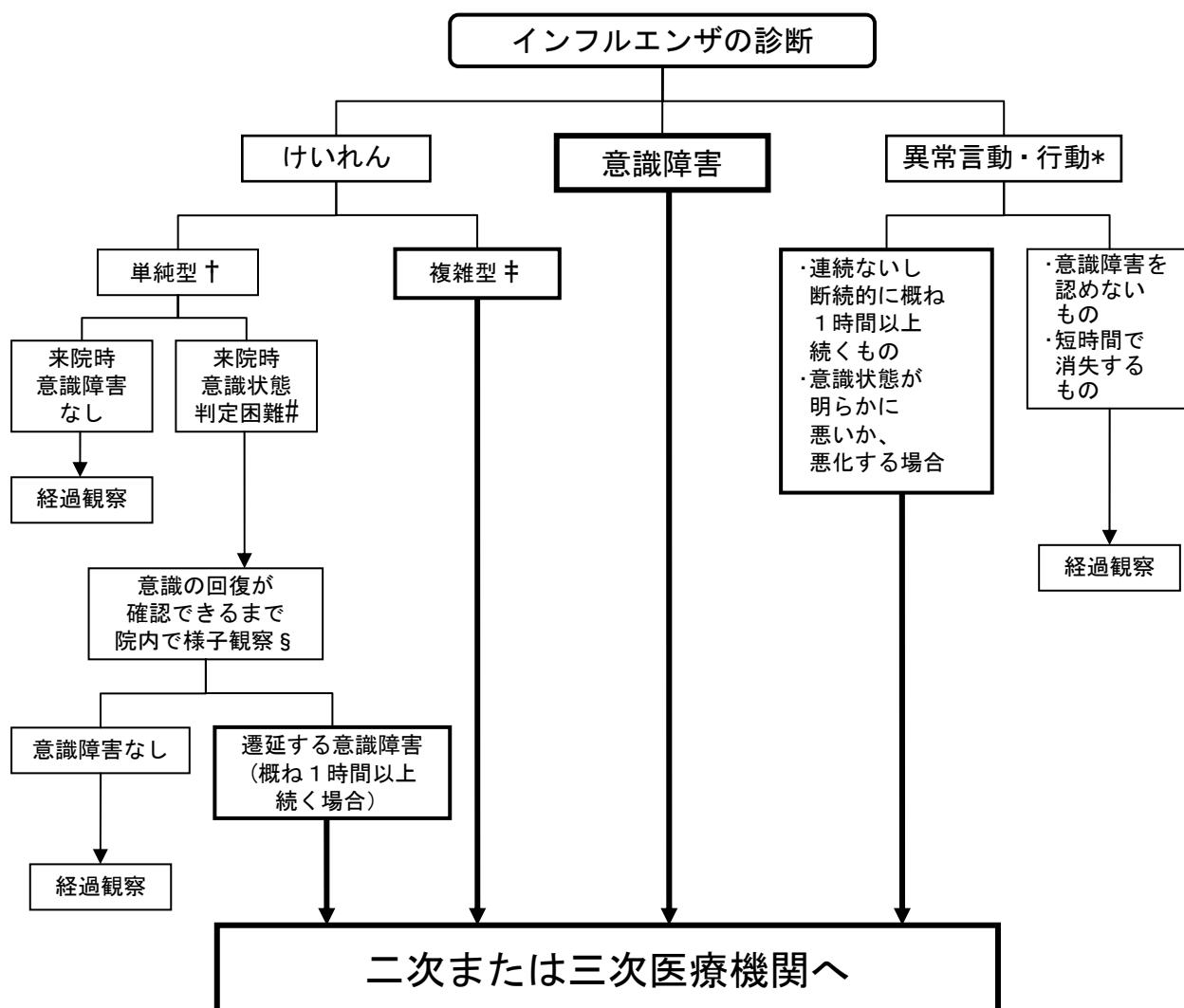


図1 初期対応フローチャート

†単純型とは・・・①持続時間が15分以内 ②繰り返しのないもの ③左右対称のけいれん
ただし、けいれんに異常言動・行動が合併する場合には単純型でも二次または三次医療機関に紹介する。

‡複雑型とは・・・単純型以外のもの
インフルエンザに伴う複雑型熱性けいれんについては、脳症との鑑別はしばしば困難なことがある。

* 異常言動・行動については表3を参照。

postictal sleep(発作後の睡眠)や、ジアゼパム等の抗けいれん剤の影響による覚醒困難などを含む。
明らかな意識障害が見られる場合や悪化する場合は速やかに二次または三次医療機関に搬送する。
意識障害の判定法については表1,2を参照。

§ 医師または看護師により定期的にバイタルサインのチェックを行う。

経過観察・・・ここでいう経過観察とは、その時点では脳症のリスクが低いと思われる場合であり、その後神経症状の再燃あるいは新しい症状が出現した場合は、必ず再診するよう指示する。

補) 電話で問い合わせがあった場合、発熱に何らかの神経症状が伴う場合は必ず受診を促すこと。

インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応

インフルエンザ罹患時にはけいれんを合併しやすく、またしばしば異常言動・行動も認められる¹⁻³。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ことから、神経症状の重症度の判定に苦慮することがある。

本項では、インフルエンザ罹患時に何らかの神経症状（意識障害、けいれん、異常言動・行動）を伴って、一次医療機関を受診した場合、どのような症例が「二次・三次医療機関への紹介」の適応となるのかについて概要を示した。この初期対応からインフルエンザ脳症の疑いとして紹介を受けた医療機関での対応については、次項「インフルエンザ脳症の診断指針」に記載した。

1. インフルエンザの診断

本ガイドラインでは、インフルエンザの診断は「迅速抗原検査（いわゆるインフルエンザ診断キット）：陽性」を基本とする。しかし、インフルエンザ発症初期には抗原検査がしばしば陰性を示すことから、周囲の流行状況、発熱などの臨床症状などから診断されることもある。

2. 初発神経症状（図1）

インフルエンザ脳症の主な初発神経症状として、意識障害、けいれん、異常言動・行動があげられる。インフルエンザにこれらの神経症状を合併して一次医療機関を受診した場合の初期対応を図1に示した。

A. 意識障害

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、「意識障害」は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⁴。インフルエンザウイルスの感染に伴い、明らかな意識障害が見られる場合は、速やかに二次または三次医療機関へ紹介する。

意識レベルの判定法を表1、2に示した。

表1. Japan Coma Scale

III	刺激をしても覚醒しない状態
300	痛み刺激にまったく反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
100	痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
II	刺激すると覚醒する状態
30	痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと、辛うじて開眼する
20	大きな声または体をゆさぶることにより開眼する
10	普通の呼びかけで容易に開眼する
I	刺激しなくても覚醒している状態
3	自分の名前、生年月日がいえない
2	見当識障害がある
1	意識清明とはいえない

表 2. 乳幼児の意識レベル判定法

III	刺激をしても覚醒しない状態
300	痛み刺激にまったく反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
100	痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
II	刺激すると覚醒する状態(刺激をやめると眠り込む)
30	呼びかけを繰り返すと、辛うじて開眼する
20	呼びかけると開眼して目を向ける
10	飲み物を見せると飲もうとする。あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う
I	刺激しないでも覚醒している状態
3	母親と視線が合わない
2	あやしても笑わないが、視線は合う
1	あやすと笑う。ただし不十分で、声を出して笑わない

(坂本吉正：小児神経診断学. 金原出版, 東京, 1978)

B. けいれん

けいれんについては、単純型・複雑型(複合型)という熱性けいれんの分類に準じて分け、それぞれについて対応を示した。

- (1) 単純型とは、①持続時間が15分以内、②繰り返しのないもの、③左右対称のけいれん、をさす。

単純型の場合、来院時意識障害がなければ経過観察でよいが、しばしば postictal sleep(発作後の睡眠)の状態で来院することがあり、この場合、意識の回復が確認できるまで病院内で様子観察することが必要である。患児が覚醒し意識障害がないことが確認できれば経過観察としてよいが、概ね1時間以上覚醒が見られなければ、二次または三次医療機関へ紹介する。なお「1時間」はあくまで目安であり、紹介の判断は担当医にゆだねられる。経過観察の途中で明らかな意識障害が認められた場合や意識障害の増悪が見られた時は、速やかに二次または三次医療機関に紹介する。

けいれんに異常言動・行動が合併する場合には、単純型でも二次または三次医療機関に紹介する。

- (2) 複雑型とは、単純型以外のけいれん(持続時間の長いけいれん、繰り返すけいれん、左右非対称のけいれんなど)をさす。

インフルエンザに伴って複雑型けいれんを認めた場合は、脳症との鑑別が困難なことがあるため、意識障害の有無に関わらず、二次または三次医療機関へ紹介する。

インフルエンザ罹患時には、年長児でも熱性けいれんをおこしやすくなるため、本ガイドラインでは「患児の年齢」を複雑型けいれんの判断項目としていない。

G. 異常言動・行動

インフルエンザ脳症の初期には異常言動・行動がしばしば認められ、熱せん妄との鑑別が問題となる³。

本ガイドラインでは、インフルエンザに伴い異常言動・行動が認められた場合、①連続ないし断続的に概ね1時間以上続くもの、②意識状態が明らかに悪いか悪化するものを、二次または三次医療機関へ紹介する適応とした¹。一方で、意識障害を認めないもの、または異常言動・行動が短時間で消失する場合は経過観察の適応とした⁵。ここでの「1時間」もあくまで目安であり、紹介の判断は担当医にゆだねられる。

また前項(B. けいれん)にも示したとおり、異常言動・行動とけいれんが合併した場合は、二次または三次医療機関に紹介する適応となる。

表3に異常言動・行動の例を示した²。

表3. 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

(インフルエンザ脳症患者家族の会「小さいのち」アンケート調査より)

-
- 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。

文献

1. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症の早期診断に関する臨床的研究. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究 平成12年度～14年度 総合研究報告書
2. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究 平成12年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書
3. Okumura A, et al. Delirious behavior in children with influenza: its clinical features and EEG findings. *Brain Dev* 2005. 27(4): 271-74.
4. 森島恒雄, 他. インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. *日本医事新報* 2000(3953): 26-28.
5. 柏木充, 他. 高熱に際しせん妄が出現した症例の鑑別診断. *脳と発達* 2003. 35(4): 310-15.

II. インフルエンザ脳症の診断指針

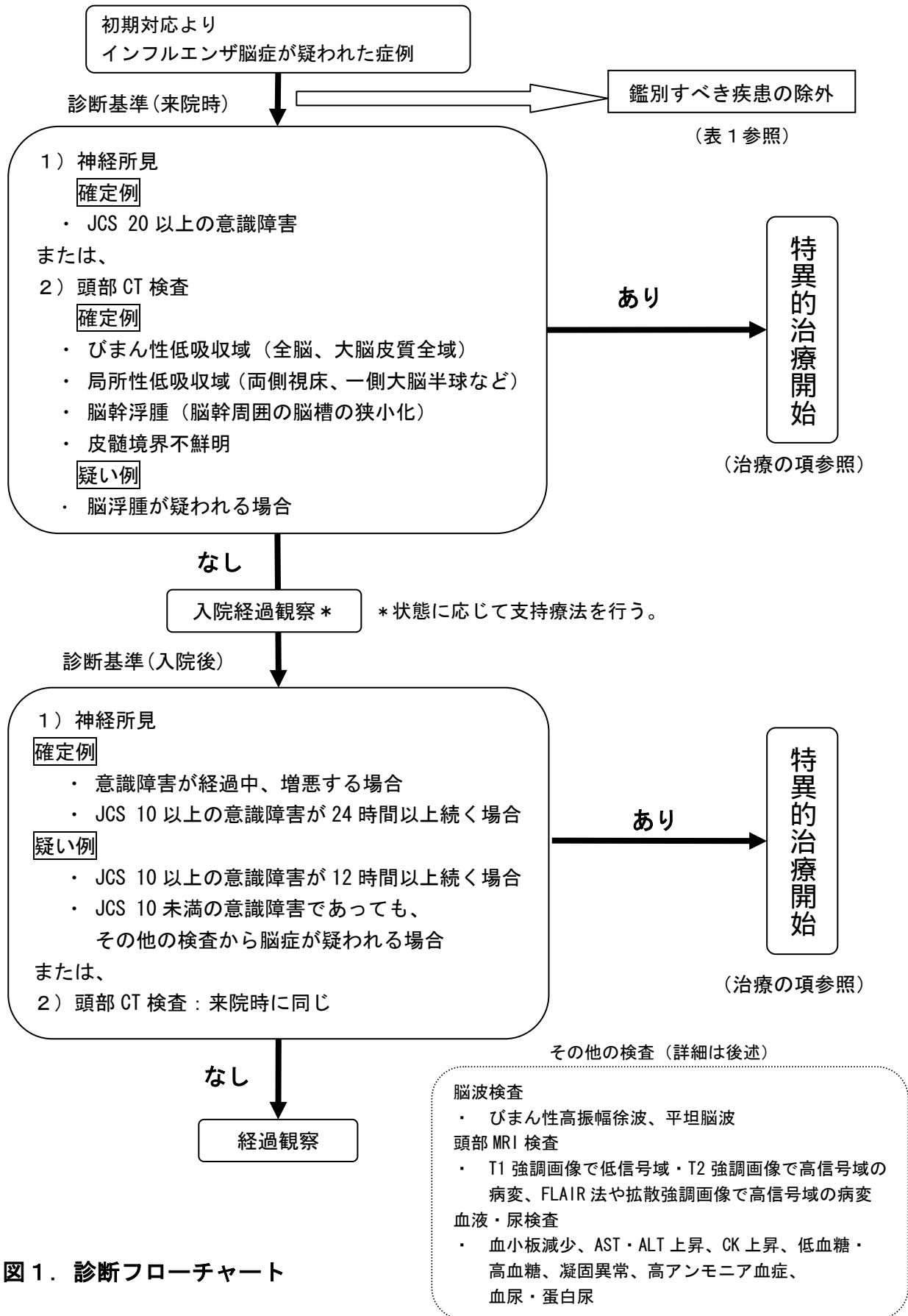


図 1. 診断フローチャート

インフルエンザ脳症の診断指針

本項では、インフルエンザに伴った意識障害、けいれん、異常言動・行動からインフルエンザ脳症が疑われた症例の診断指針を示した。図1は来院時から診断・治療開始に至るまでの流れを示したものである¹⁻³。

1. 鑑別疾患

インフルエンザ流行時には特に、意識障害を来す他の疾患（表1）と鑑別することが重要である。特に、中枢神経系感染症（細菌性髄膜炎、他のウイルス性脳炎など）、代謝異常症（糖尿病性昏睡、低Ca血症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など）、中毒、外傷、熱中症など、小児期に好発する疾患には注意が必要である。

2. 診断

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、意識障害が最も重要な臨床上の指標となる¹。

頭部CT、脳波、頭部MRIも診断に有用であり、可能であれば速やかに施行されることが望ましい⁴⁻⁶。しかし、脳波と頭部MRIは時間外（夜間）に施行できる施設が、現時点（2005年11月）では少ないと考えられるため、別項（C. その他の検査）で扱った。

血液・尿検査の異常はインフルエンザ脳症ではしばしば認められるが、神経所見・頭部CT所見と併せた評価が必要であるため、これらの検査も別項（C. その他の検査）とした。

A. 診断基準（来院時）

来院時、以下に示した神経所見・検査所見が認められた場合、インフルエンザ脳症確定診断例（以下、確定例）、または疑い診断例（以下、疑い例）として、特異的治療を開始する（詳細は治療の項参照）。

インフルエンザ脳症は無治療では非常に予後不良の疾患であるが、一方で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。それ故、本ガイドラインにおいては、脳症の可能性が高い「疑い例」も特異的治療の対象とし、一人でも多くの患者の予後を改善することを目標としている。

1) 神経所見

確定例

- ・ JCS 20以上の意識障害
 - * けいれん頓挫目的で抗けいれん剤を使用したことによる鎮静状態は除外する。
 - * 抗けいれん剤による鎮静状態か、意識障害かの鑑別が困難な場合は経過によって判断する。

2) 頭部CT検査

確定例

- ・ びまん性低吸収域（全脳、大脳皮質全域）
- ・ 局所性低吸収域（両側視床、一側大脳半球など）
- ・ 脳幹浮腫（脳幹周囲の脳槽の狭小化）
- ・ 皮髄境界不鮮明

疑い例

- ・ 脳浮腫が疑われる場合（脳表クモ膜下腔または脳室の軽度狭小化）
 - * けいれんの影響と思われる軽度脳浮腫は除外する。

B. 診断基準（入院後）

来院時、上記神経所見・検査所見が認められない場合は、各検査を繰り返しながら経過観察をおこなう。特にインフルエンザ脳症の意識障害は、入院時から既に重篤な意識障害を認める症例から、神経所見が軽微であっても徐々に悪化していく症例（後述：インフルエンザ脳症の特殊型）まで様々であるため、注意深い経過観察が必要である。

経過観察中に、以下に示した神経所見・検査所見が認められた場合も、インフルエンザ脳症診断例、疑い例として特異的治療を開始する。

1) 神経所見

確定例

- ・ 意識障害が経過中、増悪する場合
- ・ 意識障害（JCS 10 以上）が 24 時間以上続く場合

疑い例

- ・ 意識障害（JCS 10 以上）が 12 時間以上続く場合
- ・ JCS 10 未満の意識障害であっても、その他の検査から脳症が疑われる場合
 - * ただし意識障害が 12 時間以上持続していない場合でも、脳症が強く疑われた場合は、特異的治療を開始する。

2) 頭部 CT 検査

頭部 CT 検査については来院時に同じ。

C. その他の検査（以下の検査は脳症診断上有用である）

1) 脳波検査

確定例

- ・ びまん性高振幅徐波
- ・ 平坦脳波

* 脳症か否かの判断が困難な場合、診断に脳波検査が有用である。また、症状の経時的変化を把握する上でも脳波検査は有用である。記録に際しては鎮静を行わず、痛覚刺激などで覚醒レベルを最も上げた状態を記録することが望ましい。抗けいれん剤を使用した場合は、判読にあたってその影響を考慮する。

2) 頭部 MRI 検査

確定例

- ・ T1 強調画像で低信号域・T2 強調画像で高信号域の病変
- ・ FLAIR 法や拡散強調画像で高信号域の病変

* MRI 検査（特に FLAIR 法や拡散強調画像）は、CT 検査と比較して高感度であり、より早期に病変が描出されることが報告されている。診断が困難な症例に対して有用な可能性がある。
* 意識障害時の MRI 検査の実施は慎重を期し、呼吸・循環状態について十分な配慮が必要である。

3) 血液検査・尿検査

血小板減少、AST・ALT 上昇、CK 上昇、低血糖・高血糖、凝固異常、高アンモニア血症、血尿・蛋白尿

3. インフルエンザ脳症の特殊型

診療上特に注意を要すると考えられた症例群について、特殊型として記載した。

A. けいれん重積型

1) 臨床像

インフルエンザ罹患中に、持続型けいれん重積で発症し、けいれん重積後数日間は比較的神経症状が軽微で、その後に反復する無熱性けいれんなどが出現し、神経症状が徐々に悪化する症例が報告されている。このような症例は、けいれん重積の翌日、覚醒はしているが反応性・活動性が低下していること（起きてはいるがずっとボーっとしているなど）が多い。けいれん重積の翌日の意識状態や患者の反応性・活動性については細心の注意を払う必要がある。

2) 検査所見

- ・ 血液検査：発症 12～24 時間後 AST の軽度上昇がみられることがある。
- ・ 頭部 CT：大脳皮質の局所性浮腫（典型的には脳葉性浮腫）が、発症から 1～7 日以後に出現し、第 2 病週頃にピークに達し、以後脳萎縮となるか正常化する。
- ・ 頭部 MRI：FLAIR 法や拡散強調画像で病変部が高信号域として描出されることがあり、有用である。

3) 問題点

本型では、けいれん重積後の神経症状が比較的軽微であるため、脳症を疑うまでに時間を要する可能性があることが問題となる。また画像所見の異常も遅れて出現するため、発症時に脳症の診断は困難である。本型の生命予後は良好であるが、神経学的後遺症を残す可能性が高い。現時点では早期治療が本型の神経学的後遺症の軽減に有効であるといったエビデンスはない。

* テオフィリンの使用により、急性脳症の報告がある（添付文書）。けいれん重積及び、その重篤化も示されている。したがって、インフルエンザ脳症を疑う症例では、テオフィリンの使用を控える。

B. 有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症の関与について^{3,7}

1) 臨床像

インフルエンザ脳症発症児の一部（約 5%）に、有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症が関与している可能性が指摘されている。それまで健康であった小児が、インフルエンザ罹患を契機に意識障害を呈し、先天代謝異常症が発見されることがある。

2) 検査所見

強いケトosis、低血糖・高血糖、高アンモニア血症、代謝性アシドーシス、高乳酸血症、凝固異常、高度の肝機能異常などが認められた場合、代謝異常症の関与を疑う。

3) 生化学診断

有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症が関連することが多いが、これらは GC/MS による尿中有機酸分析、タンデムマスによるアシルカルニチン分析などによって診断される。

付記：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、以下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な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 Na、メフェナム酸

3) 検査所見の異常

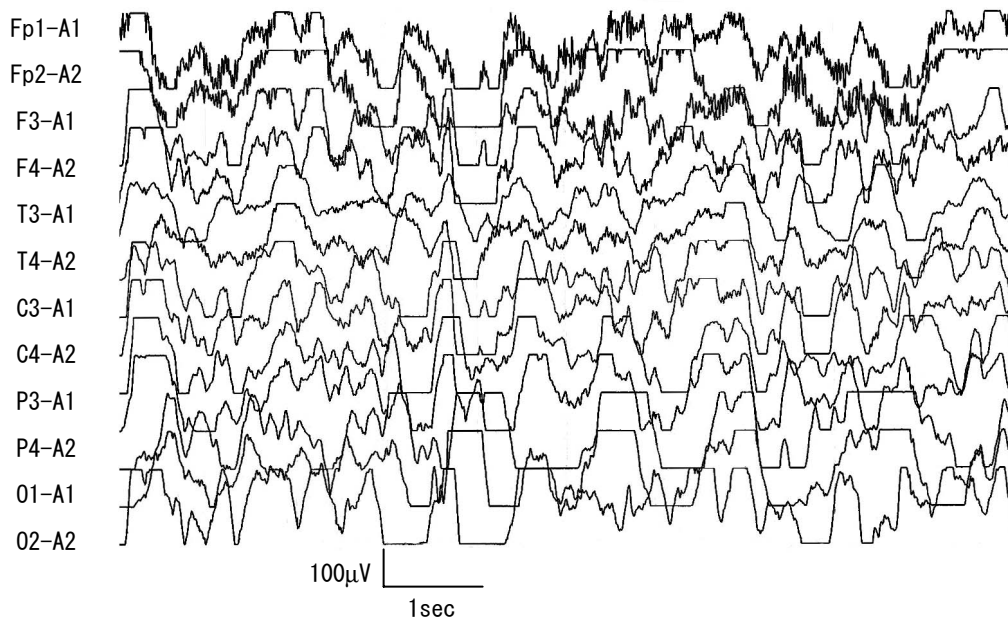
- ・ 血液検査・Hb 14g/dl 以上、血小板 10 万/ μ l 未満、AST・ALT 100IU/l 以上、CK 1000IU/l 以上、血糖 50mg/dl 未満または 150mg/dl 以上、PT 70%未満、アンモニア 50 μ g/dl 以上
- ・ 尿検査・血尿、蛋白尿
- ・ 頭部 CT 検査・浮腫、出血、低吸収域

表 1. インフルエンザ脳症の鑑別診断

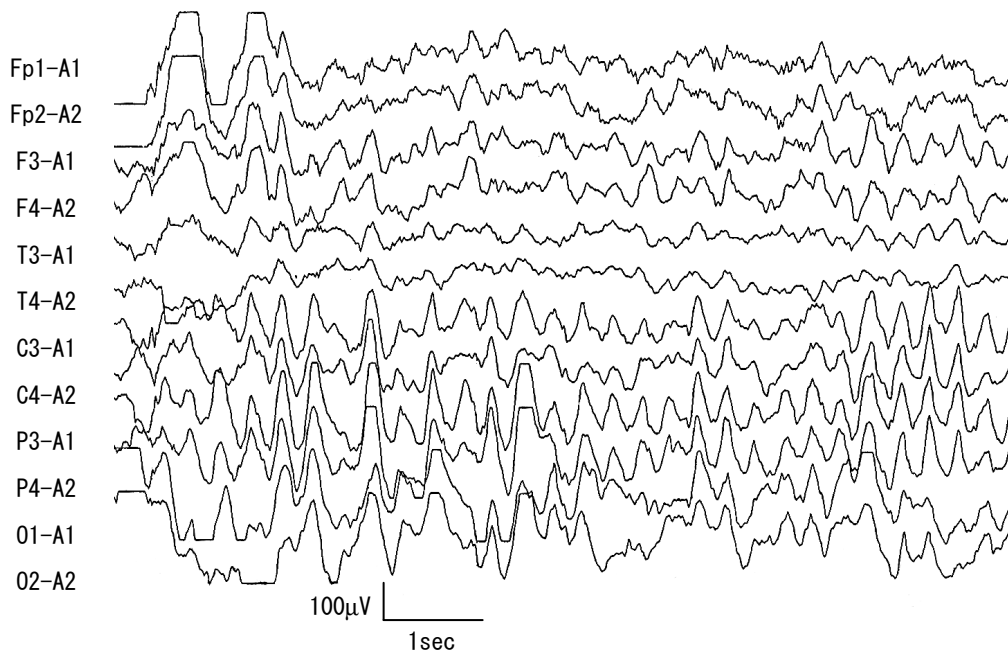
<p>感染症・炎症性疾患</p> <p>1. 脳炎・脳症</p> <ul style="list-style-type: none"> 単純ヘルペスウイルス 1 型 単純ヘルペスウイルス 2 型 ヒトヘルペスウイルス 6 型 ヒトヘルペスウイルス 7 型 水痘帯状疱疹ウイルス Epstein-Barr ウイルス サイトメガロウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス ムンプスウイルス アデノウイルス 7 型 エンテロウイルス属ウイルス 日本脳炎ウイルス ウエストナイルウイルス リステリア マイコプラズマ サルモネラ 百日咳 その他の細菌 原虫、寄生虫など <p>2. 髄膜炎</p> <ul style="list-style-type: none"> A) 細菌性髄膜炎 B) 結核性髄膜炎 C) 真菌性髄膜炎 D) ウイルス性髄膜炎 <p>3. 脳膿瘍</p> <p>4. 硬膜下膿瘍</p> <p>5. 脱髄性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 多発性硬化症 (MS) <p>6. 自己免疫疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 全身性エリテマトーデス 	<p>頭蓋内疾患</p> <p>1. 頭蓋内出血</p> <ul style="list-style-type: none"> A) 硬膜下血種 B) 硬膜外血種 C) 脳内出血 D) くも膜下出血 E) Shaken Baby Syndrome <p>2. 血管性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> A) 脳血管障害 B) 脳動静脈奇形 C) 上矢状静脈洞症候群 D) もやもや病 <p>3. 脳腫瘍</p> <p>代謝性疾患・中毒</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. ミトコンドリア脳筋症 : MELAS 2. ビタミン欠乏症 : Wernicke 脳症 3. Wilson 病 4. 糖尿病性ケトアシドーシス 5. 薬物中毒 6. その他の代謝性疾患 (有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など) <p>臓器不全 (脳症によるものを除く)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 肝不全 2. 腎不全 3. 呼吸不全 4. 心不全 <p>その他</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 不整脈 2. 熱中症など
---	--

参考事項：急性脳炎(感染症が関与すると思われる急性脳症を含む)は、「感染症の予防及び感染の患者に対する医療に関する法律」において、全数調査の対象(5類感染症)となっており、診断した医師は7日以内に地域の保健所長に届け出る義務がある。

図 2. 脳波所見 (参考)

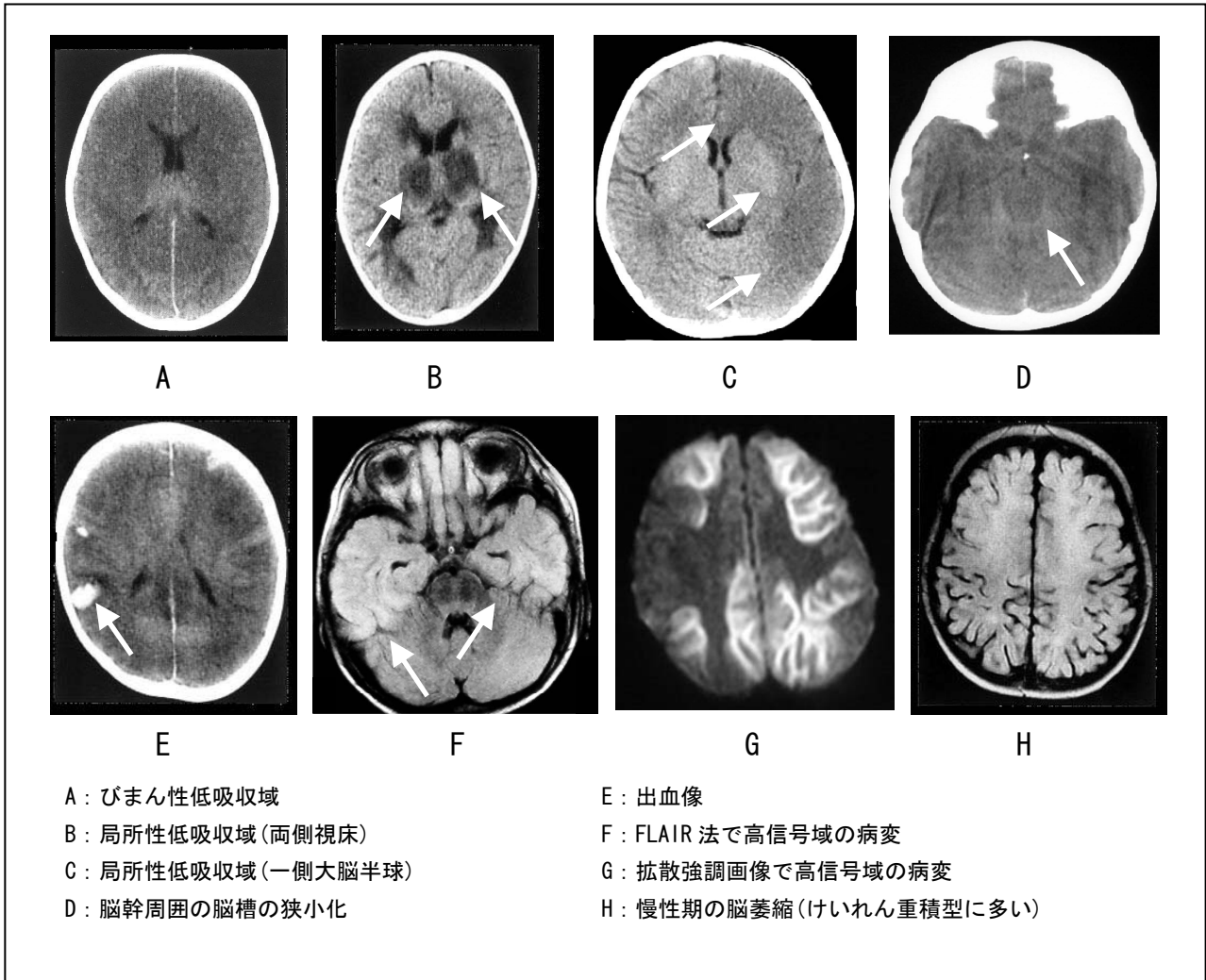


インフルエンザ脳症におけるびまん性高振幅徐波



脳症を伴わない熱せん妄における後頭部優位の軽度徐波化

図 3. 頭部 CT・MRI 検査所見例



文献

1. Morishima T, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 2002. 35(5): 512-17.
2. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究. 平成 15 年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書
3. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究. 平成 16 年度 総合研究報告書
4. 塩見正司. 【インフルエンザ】インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム, 小児内科 2003. 1676-81.
5. Mizuguchi M, et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995. 58(5): 555-61.
6. Tokunaga Y, et al. Diagnostic usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. Brain Dev 2000. 22(7): 451-53.
7. Bzduch V, et al. Serum free carnitine in medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Bratisl Lek Listy 2003. 104(12): 405-7.

Ⅲ. インフルエンザ脳症の治療指針

インフルエンザ脳症は、発症が急激で症状の進行も早い予後不良の疾患である。「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、したがって治療に際しては、全身状態を保つ「支持療法」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。

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。そのため、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ことが必要である。

この治療指針の項では、第一に「1. 支持療法」に対する考え方と実際の対応方法・手技・手順について述べ、第二に診断指針にそって「インフルエンザ脳症」と診断された場合の「2. 特異的治療」「3. 特殊治療」について述べる。本指針では、「特異的治療」として (A) 抗ウイルス薬、(B) メチルプレドニゾン・パルス療法、(C) γ -グロブリン大量療法を取りあげた。

2002/03 シーズンおよび 2003/04 シーズンの全国調査から、「特異的治療」の中でも (B) メチルプレドニゾン・パルス療法の有効性が明らかとなった。このことから、本研究班としてはメチルプレドニゾン・パルス療法を推奨する。一方、主治医の「有効であった」との回答が多く、また全国調査の中で最も多く施行されていた (C) γ -グロブリン大量療法も「特異的治療」に加えている。

これらの「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、「3. 特殊治療」(A) 脳低体温療法、(B) 血漿交換療法、(C) シクロスポリン療法、(D) アンチトロンビンⅢ大量療法の実施を考慮する。しかし、これらの治療法の効果については、本症の病態から有効性が推測されるが、そのエビデンスは得られていない。また、これらの特殊治療の実施は、いずれも三次・高次病院との連携・転送が必要となり、それぞれの地域の実情に合った連携システムの構築が望まれる。

1. 支持療法

2. 特異的治療

- A. 抗ウイルス薬（オセルタミビル）
- B. メチルプレドニゾン・パルス療法
- C. γ -グロブリン大量療法

3. 特殊治療

- A. 脳低体温療法
- B. 血漿交換療法
- C. シクロスポリン療法
- D. アンチトロンビンⅢ大量療法

1. 支持療法

本症の治療において、全身状態の管理は重要である。この支持療法は、後述の特異的治療とともに大きな役割を果たす。

1. 心肺機能の評価と安定化

- 1) 緊急の心血管系評価：意識レベルの評価、呼吸状態の把握、循環系の異常サインの把握
- 2) モニタリング：体温、呼吸数、血圧、SpO₂、心電図など
- 3) 気道の確保：気道の開放、呼吸状態の把握
- 4) 換気確保（自発呼吸で十分な換気が確保されない場合）：
 - pCO₂は正常域（35-50mmHg）とし、極端な過換気は行なわない。
- 5) 酸素投与：SpO₂ 90-95 %を保持できるように努める。極端な変動は避ける。
- 6) 静脈ルートの確保
- 7) 補液の開始
 - ① 循環血漿量の確保：生食または乳酸リンゲルを用いる。
 - ・ 代償性ショックのとき：心筋炎が否定できないときは10 ml/kg量、それ以外は20 ml/kg量をショックから離脱するまで適時（1回5～10分かけて）繰り返す。
 - ・ 血圧が安定したら、その後は初期輸液、補正、維持輸液へ移行。
 - ・ 末梢循環不全を認めたら、DOBないしDOA 5 μg/kg/minで開始。
 - ・ 血圧が安定しない場合：エピネフリン(0.1% ボスミン®)0.01 mg/kg IV/10か0.1 mg/kg 気管内投与。
 - ・ DOBないしDOA 5 μg/kg/minで開始。
 - ② 電解質の補正
 - ・ Naの急激な低下（1日12mEq/l以上）を避ける（低張の維持輸液は危険、電解質のモニタは必須）。
 - ・ 低Ca血症に対して塩化カルシウム20 mg/kg IV投与。
 - ③ 酸塩基平衡：急激な補正は避ける。NaHCO₃の投与は必ずしも必要ない。
 - ④ 血糖値：100～150 mg/dlを保つ。
- 8) 血圧の維持：ショックに対してDOBかDOA（5 μg/kg/min）を開始し、血圧をモニタリングしつつ増減する。

2. けいれんの抑制と予防

- 1) 今まさに起きている発作を抑制するのに一般的に用いられる薬剤・投与量・投与経路は以下のごとくである。坐薬はこの目的には適さない。

薬剤名	投与量	投与経路
ジアゼパム	0.5-1mg/kg	緩徐に静注
フェニトイン	20mg/kg	1mg/kg/分以下の速度で緩徐に静注
フェノバルビタール	20mg/kg	筋注
ミダゾラム	0.2-0.3mg/kg	緩徐に静注

- 2) 発作予防目的の抗けいれん薬は重症度を考慮して投与する。単発あるいは短い発作が数回であれば過剰な薬剤投与は控え、重積や著しい群発の場合は強力な抗てんかん薬の投与が必要である。

薬剤名	投与量	投与経路
ミダゾラム	0.1-0.5mg/kg/時	持続点滴
フェノバルビタール	10mg/kg/回	2-3回/日 筋注
チオペンタール*	2-5mg/kg/時	持続点滴
ペンバルビタール*	1-5mg/kg/時	持続点滴
チアミラール*	2-5mg/kg/時	持続点滴

*できれば、集中治療室にて呼吸管理下で行う。脳波モニタリングも必要である。

3. 脳圧亢進の管理

- 1) D-マンニトール(20% マンニトール®2.5~5ml/kg)を1時間で点滴静注する。これを1日に3~6回繰り返す。
* 低血糖のとき、グリセオールの使用で症状の悪化をみることがある。

4. 体温の管理

- 1) 身体の冷却方法：腋下水温で40℃を越える場合には解熱を図る。衣服は薄着とし、頭部・腋下・そけい部のアイスパック・送風・冷拭などを行う。
- 2) 解熱剤：アセトアミノフェン 10 mg/kg/回（経口、座薬）を使用してよい。
* アスピリン、ジクロフェナク Na、メフェナム酸は禁忌である。

5. 搬送：患者の状態から、より高次の医療機関での治療が必要なときには緊密な連携のもと患者の搬送をおこなう。

2. インフルエンザ脳症の特異的治療法

A. 抗ウイルス薬（オセルタミビル）

投与方法

オセルタミビル 2mg/kg/回（最大量 75mg）を1日2回、原則5日間投与を行う。
意識障害例に対しては、胃管を使用して投与する。

注意事項

オセルタミビルについては、1歳未満の乳児に対する安全性及び有効性は確立していない。しかし、2004年の日本小児科学会薬事委員会の中間報告など、乳児でのオセルタミビル使用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オセルタミビル使用が望ましいと考える。しかし、1歳未満の乳児に使用する際には、患児の家族に十分な説明を行い同意を得る必要がある。

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、脳症の誘引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。

B. メチルプレドニゾン・パルス療法

投与方法

メチルプレドニゾン 30mg/kg/day（最大量 1g/day）を2時間かけて点滴静注する。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の予防として、パルス療法終了翌日までヘパリン 100~150IU/kg/day による抗凝固療法を併用する。

注意事項

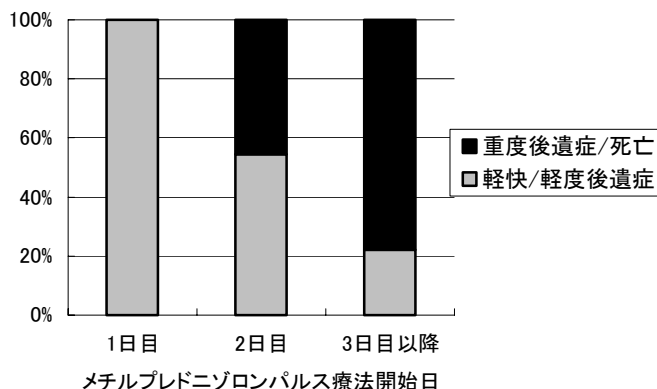
- ・ 血圧の変動が認められることがあるため、パルス療法開始時から終了後2時間頃まで、適時血圧測定を行う。血圧変動時は点滴静注時間を延長する。
- ・ 投与前より血圧が高い例では、パルス療法の代わりに水溶性プレドニン 2mg/kg/day を投与する。
- ・ 適時、尿糖チェックを行う。高血糖に注意が必要である。
- ・ 投与前または投与期間中に眼圧の測定を行う。

期待される効果

メチルプレドニゾ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。

- * 2002/03、2003/04 シーズンの全国調査の解析から、メチルプレドニゾン・パルス療法を施行した患者のうち、早期（脳症発症1～2日目）にメチルプレドニゾン・パルス療法を行った症例で予後が比較的良好であったというデータが得られた（図1）。エビデンスは限られているが、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ン・パルス療法が望まれる。

図1 メチルプレドニゾン・パルス療法開始日と転帰



C. ガンマグロブリン大量療法

投与方法

ガンマグロブリン 1g/kg を 10～15 時間かけて点滴持続静注する。
 （ガンマグロブリン使用量は患児の状態に応じて適宜変更する）

注意事項

特に治療開始初期にアナフィラキシーを生じることがあり、注意深い観察とバイタルサインのチェックが必要である。

期待される効果

インフルエンザ脳症の経過中に生じ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まだ十分なエビデンスは得られていない。

3. インフルエンザ脳症の特殊治療

インフルエンザ脳症の治療に関する過去の調査では、以下の特殊治療を実施した例はきわめて少数であり、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。本治療の実施にあたっては、一定の経験が必要であり、高次医療施設で行うことが望ましい。

A. 脳低体温療法

実施方法

ブランケット冷却加温システムを使用し、体温を 33.5～35.5℃、脳温（鼓膜温）を 33.5～35.5℃に維持する。低体温実施期間は 3 日間以上、7 日間以内程度を目安とする。

脳波で $\delta \Rightarrow \theta$ 波がみられれば復温を開始する。復温は、画像所見、髄液所見を参考として 0.5℃/12 時間と緩徐に行う。血小板減少、凝固系の変化などは復温時に問題を起こしやすいので、ゆっくり復温することが重要である。また、経管栄養もあわせて開始する。

麻酔は導入時には、強い麻酔作用と頭蓋内圧降下作用を期待してペントバルビタールを用いる。体温が安定期に入ればミダゾラムへ変更する。筋弛緩剤も併用する。

期待される効果

過剰な免疫反応および代謝を抑制し、神経障害の拡大を阻止することを目的とする。

B. 血漿交換療法

実施方法

1日1回の血漿交換の処理量は循環血漿量とし、回路の体外循環量による血漿交換の効率を考慮すると、3日間で全血漿の置換が行われることになるので、3日間を1クールとして実施する。置換液は、未知の感染因子の混入をなるべく回避するため、凍結新鮮血漿(FFP)は用いずに、5%アルブミン液を使用する。しかし凝固異常が認められる場合には、FFPを用いることもある。ヘパリンや、凝固異常がある場合にはフサン®を用いて抗凝固療法を行う。

$$\text{循環血漿量} = \text{体重 (kg)} \times 1000/13 \times (1 - \text{Ht}(\%) / 100)$$

期待される効果

高サイトカイン血症の改善により、細胞障害・組織障害の進行を阻止する可能性がある。

C. シクロスポリン療法

投与方法

シクロスポリン 1~2 mg/kg/日を持続点滴静注する。7日間は継続して投与を行い、患者の状態・検査所見から、投与の継続または中止を決定する。

(シクロスポリンの血中濃度は、肝不全、腎不全時には上昇することに注意する)

期待される効果

高サイトカイン血症によるアポトーシスを抑制し、臓器障害の進行を阻止することを目的とする。

D. アンチトロンビン(AT)-Ⅲ大量療法

投与方法

播種性血管内凝固因子症候群(DIC)を伴ったインフルエンザ脳症に対し、ATⅢ 250単位/kg(1時間)点滴静注とし、5日間連続投与する。ヘパリン療法はATⅢの効果を抑制するので併用しない。

期待される効果

インフルエンザ脳症の臓器障害では、血管内皮障害が重要な役割を担っている。

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であると考えられる。

参考文献

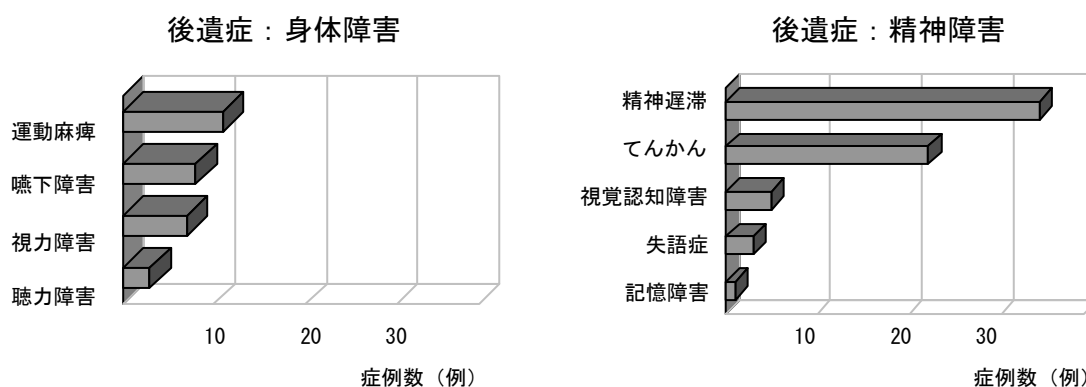
1. 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班 「インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療」(試案・2001年度改訂版)

IV. インフルエンザ脳症後遺症に対するリハビリテーション

インフルエンザ脳症後遺症児に対するリハビリテーションは、他の原因による急性脳症・脳炎による後遺症児のリハビリテーションと基本方針は同じであり、脳性麻痺児などのリハビリテーションと共通するものも多い。小児のリハビリテーション・療育・教育の資源やシステムは地域ごとに異なり、本項に記載されるような体制が整っている地域が多いとは言えない。病院主治医や医療ソーシャルワーカー（地域連携室）は地域の実情を把握し、退院後の療育・相談・リハビリテーション施設との橋渡し役を務める。なお、本項の図は神奈川県総合リハビリテーションセンターにおける急性脳症・脳炎後遺症児のデータをもとにした。

1. 後遺症

本研究班の結果から、インフルエンザ脳症の予後として、急性期死亡例が30%、後遺症例が25%であった。身体障害としては運動麻痺、嚥下障害、視力・聴力障害がみられ、精神障害としては、精神遅滞とてんかんが多いが、症状の種類、程度はさまざまである。



2. てんかんと高次脳機能障害

急性脳症罹患後に発症するてんかんは、発作のコントロール不良例が多い。てんかんの発症時期は急性脳症罹患後10カ月以内が多い。難治例（1日1回以上の発作例）が半数近くあり、発作型は複数の部分発作や、強直発作・ミオクロニー発作を主体とする全般発作（特に複数の全般発作）が多い。難治例では「生活の質 quality of life」を重んじ、発作が日常生活に支障を来さない限りは抗てんかん薬の使用量を抑え、発作との共存をはかることも必要となる。難治例以外では1種類の部分発作が多い。抗てんかん薬としてはバルプロ酸、クロナゼパム、フェニトイン、カルバマゼピン、クロバザムなどが用いられ、時にはACTH療法も試みられる。治療に難渋する例では、小児神経専門医やてんかん専門医に相談・紹介することを勧める。

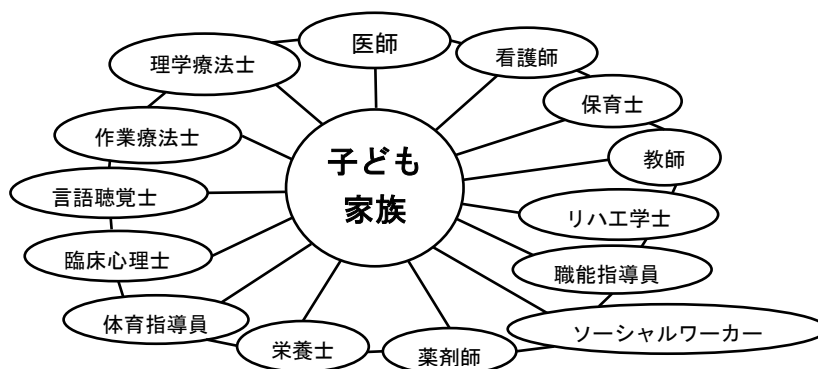
また、明らかな知的障害（精神遅滞）以外にも、視覚認知障害、記憶障害、注意集中障害、脱抑制などの高次脳機能障害を伴うことがある。

3. リハビリテーションの理念と実際

1) チームアプローチ

リハビリテーションにおいては、チームアプローチが望ましい。子どもへのリハビリテーションと並行して、突然生じた子どもの障害にとまどう家族に寄り添い、家族が障害を受けいれながらリハビリテーションや新たな子育てに積極的に向かっていけるよう、家族支援の視点を大切にする。多種の専門職がそろっていない地域も多いので、その場合は関わるスタッフが周辺領域をカバーする。

リハビリテーションにおけるチームアプローチ



2) リハビリテーションプログラム

医療が中心となる急性期にも、呼吸理学療法や関節拘縮予防のための可動域訓練などが可能であれば行う。てんかんや水頭症などの治療、排痰・吸引指導、筋緊張緩和薬などの投与、粗大運動訓練、日常生活動作訓練、福祉機器の作製、摂食嚥下訓練や言語訓練を必要に応じて行う。心理発達検査による評価なども行いながら、家族が障害を受容していくための支援を行う。ソーシャルワーカー（役）は、いろいろな地域の医療・福祉・教育情報を家族に提供し、在宅生活に向けて環境調整をする。



中等度知的退行と高次脳機能障害を残した例

医療	医療精査、てんかん治療
理学療法	応用歩行練習
作業療法	日常生活動作訓練
言語療法	失語症（構音障害）の訓練
心理療法	視覚認知障害・失行の訓練
学級教師	復学へ向けての学習
体育療法	粗大運動・失行の訓練
ケースワーカー	復学への支援



重度の身体障害・知的退行を残した例



医療	医療精査、てんかん治療、経管栄養指導
理学療法	関節可動域訓練、排痰訓練、装具作製
言語療法	摂食訓練
心理療法	刺激に対する反応の向上 家族の障害受容
ケースワーカー	家族の障害受容、在宅への支援

4. フォローアップと社会復帰

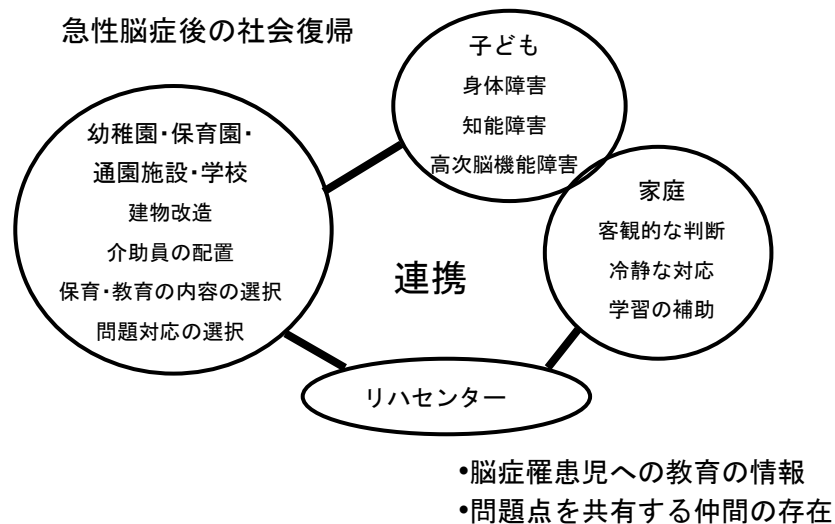
後遺症例では長期のフォローアップが必要となる。てんかん治療がポイントの一つであるが、それ以外の面では脳性麻痺などの発達障害児へのリハビリテーションと共通点が多い。

主治医は定期的に診察し、ソーシャルワーカーらと連携して各地域にある療育センター等へ紹介し、療育の継続を支援する。特に、病院退院時、就園（就学）、復園（復学）などの節目では、医療関係者と福祉・教育関係者、家庭の連携が必要である。

インフルエンザ脳症の発症が1歳を頂点とした幼少児に多いため、退院後に初めて子ども集団に参加する児もある。保育集団での問題点として、保育内容が理解できない、運動ができない、移動に困る、不器用、不注意などがありうる。小児の障害状況を客観的に把握し、障害児保育の制度を利用した保育園（幼稚園）の他、地域の実情に応じて、障害児通園施設や療育センター等の利用も考慮する。

5. 社会的負担と医師の援助

急性期の治療費以外にも、後遺症が重い場合、てんかん治療やリハビリテーション等の医療費・交通費、装具・生活福祉機器費、通園施設費、各種福祉手当等、保護者の介護負担など、公私ともに大きな社会的負担が生じる。主治医は患者家族の個人負担軽減のため、身体障害者手帳や療育手帳、障害児医療証の取得、特別児童扶養手当や障害児福祉手当などの福祉サービス利用の手助け（診断書の作成等）を行う。



* 早期に地域の療育センターと連絡を取ってください

参考文献

1. 栗原まな, 他. 急性脳症後遺症の検討. 脳と発達 2001. 33: 392-99
2. 森島恒雄, 他. インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する 全国調査. 日本医事新報 2000(3953): 26-28
3. 栗原まな, 他. 急性脳症罹患後に発症したてんかん: 重度後遺症合併例における検討. 日児誌 2003. 107: 46-52
4. 栗原まな, 他. てんかん患者の Mobility 低下に関する検討. てんかん研究 2000. 18: 3-9
5. 栗原まな, 他. 後天性脳脊髄障害児に対する家族の障害受容—通常学級復学例のアンケート調査を通して—. 小児保健研究 2001. 428-35.
6. Drotar D, et al. The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation: a hypothetical model. Pediatrics 1975. 56: 710-17

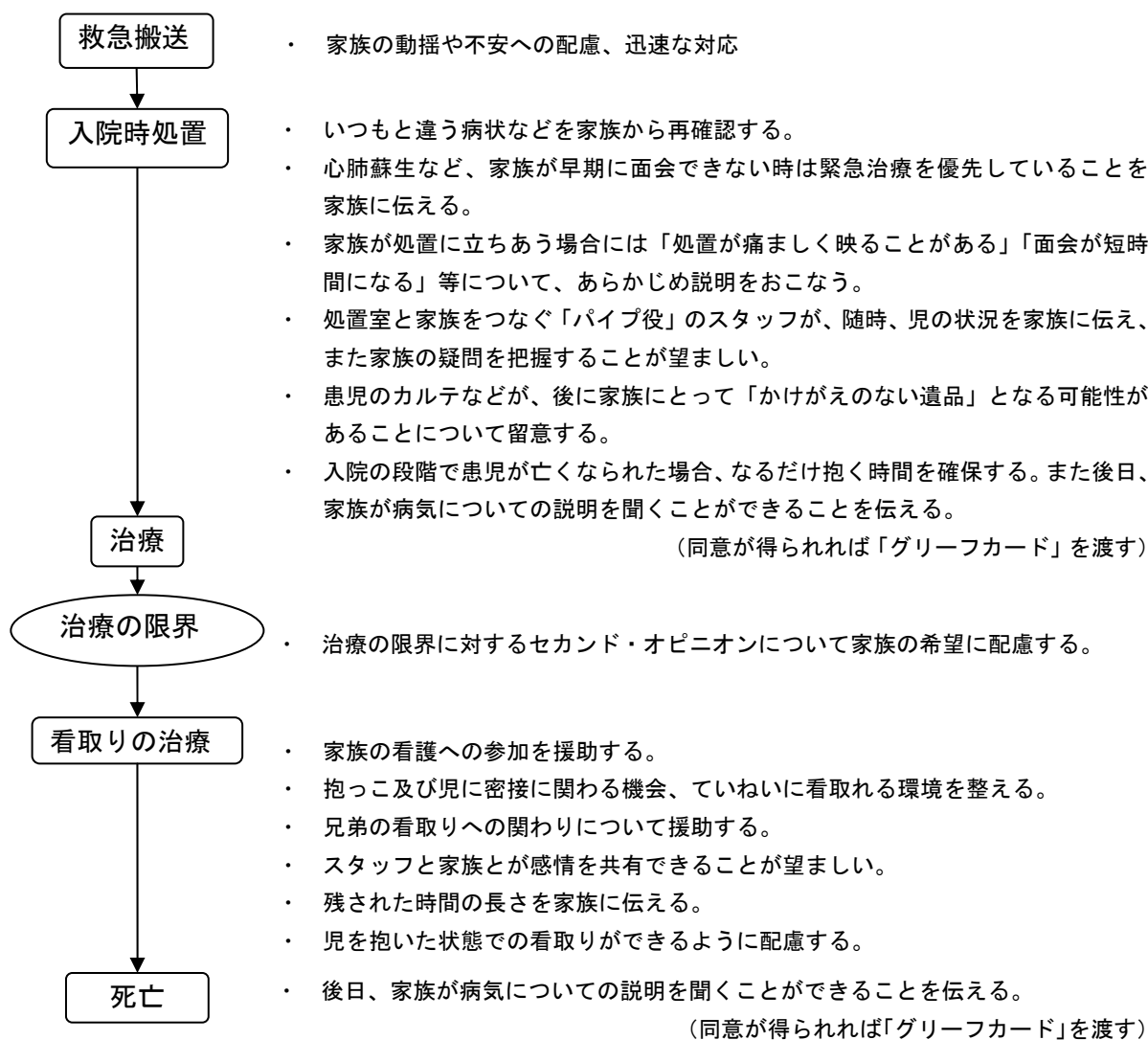
V. (インフルエンザ)脳症におけるグリーフケア

医療体制の整備にもかかわらず、不幸にしてインフルエンザ脳症で亡くなる子ども達が、少なからず存在する。子どもを突然失ったことから生じる家族の悲嘆（グリーフ）をどのように支えていくか（グリーフケア）は、医療現場において重要な課題の一つであるが、まだ確立した対策がないのが現状である。そのため、本ガイドラインではグリーフケアの項を設け、「急性脳症に罹患した子どもの家族に対し、医療関係者がどのような配慮をもって接することが望まれているのか」について、100名を超える遺族へのアンケート調査に基づいて、結果をまとめた。これらの内容を一つのモデルとしてお考えいただければ幸いである。

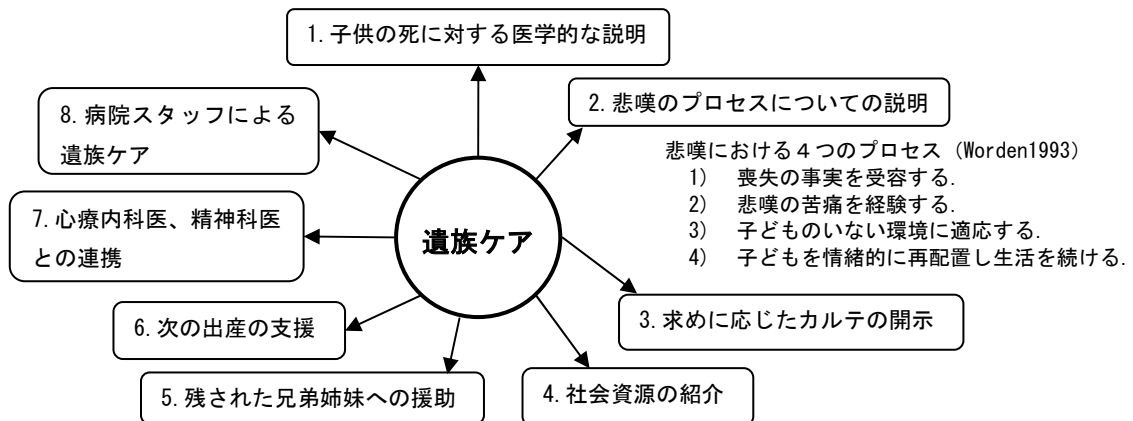
グリーフケアの考え方は、最重症例ではインフルエンザ脳症発症と同時に必要となる。ここでは、発病から臨終までの「家族ケア」と臨終以後の「遺族ケア」にわけて記載した。

1. 家族ケア

望まれる対応の例



2. 遺族ケア



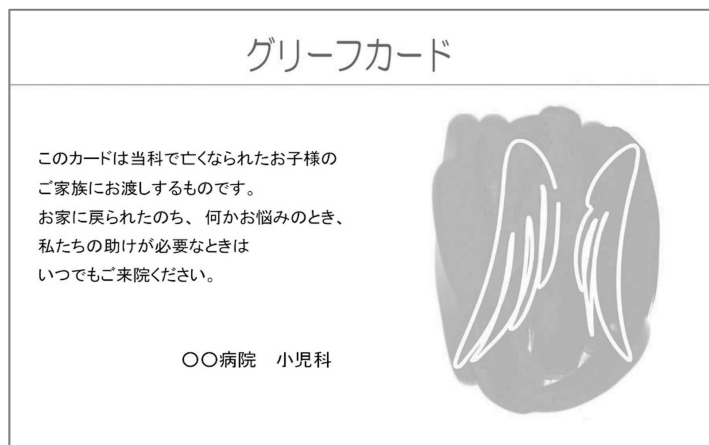
望まれる対応の例

1. 子どもの死の経過、死因についての医学的な説明。
2. 遺族が経験する悲嘆のプロセス（Worden1993などを参照）について説明する。
3. 遺族から求めがあれば、カルテを開示する。
4. 遺族のセルフヘルプ・グループ（近隣のセルフヘルプ支援センター等で情報収集可能）や保健所などの社会資源の紹介（インフルエンザ脳症家族の会「小さいのち」など）。
5. 遺された兄弟姉妹への説明の仕方、育児不安についての援助をおこなう。
6. 次の出産についての相談にのる。
7. 心療内科医、精神科医との連携（重篤な抑うつや心身症、パニック障害などの病的悲嘆、本人の希望時）。
8. 病院スタッフによる遺族ケア（手紙、遺族会の運営等）を検討する。

参考文献

1. JW Worden 著. 鳴澤 實監訳：グリーフカウンセリング. 川島書店（1993）

付記：死亡退院時、ご家族に渡す「グリーフカード」の詳細については、岡山大学小児科、「小さいのち」ホームページ（次ページ）などを参照下さい。



本ガイドラインは、以下のホームページから直接アクセスまたはリンクして参照できます。

岡山大学小児科	http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/ped/pedhome.html
国立感染症研究所 感染症情報センター	http://idsc.nih.go.jp/index-j.html
横浜市立大学小児科	http://www.pedi.jp/ycu/toppage.htm
大阪府立公衆衛生研究所	http://www.iph.pref.osaka.jp/index.html
宮崎大学医学部小児科	http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/index.htm
島根大学医学部小児科	http://www.med.shimane-u.ac.jp/pediatrics/head.html
福島県立医科大学小児科	http://www.fmu.ac.jp/home/pediatrics/
北九州市立八幡病院	http://www.yahatahp.jp/kakuka/shounika/syounika.html
東京大学小児科	http://square.umin.ac.jp/ped/
東京医科大学小児科	http://www.tokyo-med.ac.jp/pediat/index.htm
大阪市立総合医療センター	http://www.city.osaka.jp/kenkoufukushi/ocgh/
山口大学医学部小児科	http://web2.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~pediat/
六甲アイランド病院小児科	http://www.kohnan.or.jp/rokkoko/dep/syouni.htm
福岡市立西部療育センター	http://www.fc-jigyoudan.org/seibu/
埼玉県立小児医療センター	http://www.pref.saitama.lg.jp/A80/BA03/
神奈川県リハビリテーション病院	http://www.kanaraha-hp.kanagawa-rehab.or.jp/
名古屋大学小児科	http://www.med.nagoya-u.ac.jp/ped/
高知大学医学部小児科	http://www.kochi-ms.ac.jp/~fm_pdatr/index.htm
国立病院機構三重病院	http://www.mie-hosp.org/
群馬大学小児生態防御学	http://ped.dept.med.gunma-u.ac.jp/
川崎医科大学小児科学第2	http://www.kawasaki-m.ac.jp/pediatrics2/
外房こどもクリニック	http://www.sotobo-child.com/
小さないのち	http://www.chiisanainochi.org/