

# 小児急性脳症 診療ガイドライン

2016

監修

日本小児神経学会

編集

小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会



診断と治療社

# 小児急性脳症 診療ガイドライン

2016

監修

日本小児神経学会

編集

小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会



診断と治療社

# 小児急性脳症 診療ガイドライン

2016

監修

日本小児神経学会

編集

小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会



診断と治療社

## 小児急性脳症診療ガイドライン 2016

### ■ 発刊にあたって

日本小児神経学会は小児神経疾患の診療標準化を目指しており、2011年にはガイドライン統括委員会を発足させました。最初の成果である「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」に引き続き、このたび「小児急性脳症診療ガイドライン 2016」を発刊することとなりました。急性脳症の定義と検査、鑑別診断、治療、予後などについて網羅的に記載することにより、学会員のみならず一般小児科医や救急医の皆様にも役立つことを願っております。

ワクチン普及などにより細菌性髄膜炎が減少した結果、急性脳症は後天性脳障害の主な原因となりました。日本の年間の急性脳症発症数は400～700名と推定され、その約4割で急性期死亡や神経学的後遺症を認めるといわれます。1994～1995年シーズンに、インフルエンザ関連急性脳症により多数の方々が亡くなられたことは記憶に新しいところです。1998年に立ち上がった厚生労働科学研究インフルエンザ脳症研究班(森島班)により「インフルエンザ脳症ガイドライン」が策定されましたが、その後も、インフルエンザウイルス以外の原因による急性脳症の総括的な診療ガイドラインが求められていました。

本ガイドラインは、水口 雅先生を委員長として10名の委員からなる日本小児神経学会「小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会」によって原案が作成され、アドバイザーとして、本学会前ガイドライン統括委員会担当理事の杉江秀夫先生、東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座の小島原典子先生によるご指導、本学会評価委員ならびに評議員による内部評価、関連学会による外部評価、さらにAGREE IIによる最終評価を経て発刊に至りました。

急性脳症においては、その臨床病型に応じた治療方針が重要と思われれます。しかし、この点に関してエビデンスレベルの高い論文はなく、特異的治療・特殊治療に関しては推奨グレードを付けていないものがあることをご理解ください。今後も、けいれん重積の鑑別診断、急性脳症が想定される場合の治療戦略の確立など、基本病態の解明と治療法の確立には年余にわたる検討を要すると思われれます。

実際の診断・治療方針の決定は、主治医の総合的判断に基づいて行われるべきであることは言うまでもありません。また、急性脳症の病態理解は日々深まっております。本ガイドライン

をご活用いただき、皆様からのフィードバックをいただくことにより、今後の改訂に役立てて参りたいと思います。

2016年7月

日本小児神経学会  
理事長 高橋 孝雄  
ガイドライン統括委員会担当理事 前垣 義弘  
ガイドライン統括委員会委員長 福田冬季子

## 小児急性脳症診療ガイドライン 2016

### 序文

2013 年秋に構想された小児急性脳症診療ガイドラインの策定は 2 年半の歳月を経て 2016 年に結実し、刊行の運びとなりました。この間、多くの関係者のみなさまにたいへんお世話になりました。厚く御礼申し上げます。

ガイドライン策定の背景と経過、様々な立場で参画していただいた方々のご尽力につきましては、Introduction の章で触れさせていただきます。この序文では、急性脳症が全体としてどのようなものであるか、それに応じて本ガイドラインがどのように作られているかを概観させていただきます。

急性脳症をひとことと言えば、「感染症の経過中に生じる意識障害で、ある程度以上の重症度と時間経過を呈するもの」です。全体としてある程度のまとまりまたは共通性をもつグループである反面、急性壊死性脳症 (ANE)、けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD)、脳梁膨大部脳症 (MERS) など複数の症候群からなる雑多ないし不均一な集合体でもあります。1980 年頃は急性脳症の研究が緒についたばかりで、古典的 Reye 症候群と診断されるたかだか数 % の症例を除けば、他の大多数が「分類不能の急性脳症」のままという時代でした。しかしその後、急性脳症の研究は大きく進歩し、ANE (1993～1995 年)、AESD (1999～2004 年)、MERS (2004 年) などの新しい症候群の確立を経て、2007 年頃には症候群分類が一応定着しました。2016 年現在では 60% の症例が急性脳症のいずれかの症候群に分類されています。しかし現在もなお、残る 40% の症例は「分類不能の急性脳症」のままであることも事実です。

急性脳症の病態生理は複雑ですが、1996 年以降の 20 年間に病因、病態の解明が進み、最近では、①代謝異常 (特にミトコンドリアのエネルギー産生)、②全身性炎症反応 (いわゆるサイトカインストーム)、③興奮毒性 (けいれん重積状態を契機とする神経細胞死) の 3 つを主な病態と考える立場から、整理が進んでいます。症候群のうち代謝異常を主とするものとしては古典的 Reye 症候群、全身性炎症反応を主とするものとしては ANE、興奮毒性を主とするものとしては AESD が代表的です。一方、この 3 つの病態は相互に関連しており (図 1)、急性脳症の重症例の一部ではうち 2 つないし 3 つが悪循環を形成しつつ、いずれも高度に達するために、かえって症候群としての特徴が不明瞭となり、①②③のどれにも分類しがたいような状態像になることがよくあります。このような症例は多くの場合重篤な経過を辿り、予後不良であることが多いのです。逆に、3 つの病態がいずれも軽度にとどまるような軽症例では、意識障害の程度と持続という点では急性脳症の基準を一応満たすものの、臨床検査や頭部画像にこれといった異常所見を示さず、こちらも「分類不能」となります。幸いにしてこのような症例は軽

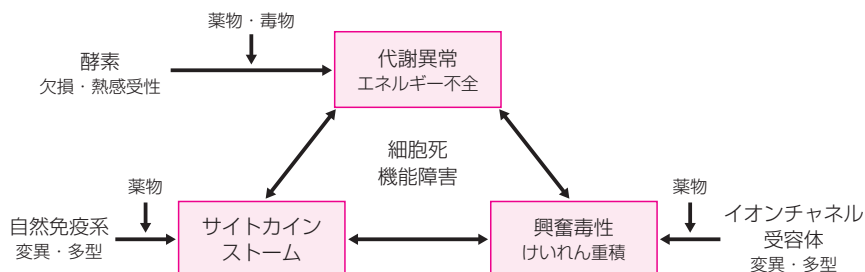


図1 急性脳症の3つの主な病態

症のまま経過し、自然に軽快して予後良好であることが多いことは周知のとおりです。

本ガイドラインは前半で急性脳症の総論、後半で各論を記載しています。総論は急性脳症のすべての症例に当てはまる原則ですので、軽症～中等症～重症のすべてで、どの症候群でも分類不能の急性脳症でも活用していただきたいものです。一方、各論は主たる病態、前述の①②③別に分けて記載してあります。したがって、そのいずれか1つを主病態とする症候群では、例えば古典的 Reye 症候群なら代謝異常の章(第4章)、ANE なら全身炎症反応の章(第5章)、AESD ならけいれん重積の章(第6章)といった具合に、該当する章を参照していただきたい思います。また、3つのうち2つ以上が合併するような重症例では、各論の複数の章を使っただくことになり、反対に3つの病態がいずれも軽度にとどまる軽症例では、多くの場合、総論に記載された支持療法のみで十分と考えられます。

本ガイドラインは急性脳症の共通性と不均一性の両方を踏まえたくて編纂しました。しかし、その本態はとても複雑で、前述のような整理では捉えきれない面がありうることは否めません。そのことは、一部の症例における本ガイドラインの使いづらさにつながるかもしれません。本ガイドラインは急性脳症の研究の発展の初期段階で編纂されたものであり、未解決の問題点を多く抱えています。発刊後は、多くの方々に使っていただきながら問題点を指摘していただき、それらの問題を解決しながら、より良いガイドラインに育ててゆきたいと希望しております。

2016年7月

日本小児神経学会  
小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会委員長 水口 雅

## Introduction

### ガイドライン作成の経緯

急性脳症は小児の感染症の最も重篤な合併症である。インフルエンザ、突発性発疹、ロタウイルス胃腸炎などありふれた感染症の経過中に、けいれんや意識障害が急に出現する。救急外来や小児病棟、集中治療室における懸命の治療にもかかわらず、死亡や神経学的後遺症に至る例も多い。

急性脳症は日本国内での発症が年に千人弱であり、さほど多くはない。しかし、インフルエンザや出血性大腸炎の流行を契機に多発して、地域の救急医療を危機に陥らせることがあり、医学的、社会的な問題は大きい。日本では欧米に比べ、急性脳症の症例数が断然多い。1980年代から急性脳症が注目され始め、研究が活発になった。1990年代から2000年代にかけて急性壊死性脳症(ANE)、けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)、脳梁膨大部脳症(MERS)などの新しい症候群が日本から相次いで提唱され、確立された。

日本は急性脳症の研究において世界をリードしており、その診療においても先頭を走っている。しかし、何ぶんにも研究の歴史が浅く、患者数も少ないため、エビデンスの蓄積は乏しい。その一方、急激な経過や重篤な症状に対して遅滞なく最良の診療を提供するためのガイドラインを日本から出してほしいという要望は強い。

厚生労働科学研究インフルエンザ脳症研究班(森島班)により、インフルエンザ脳症ガイドラインが策定され、初版が2005年に、改訂版が2009年に発表された。同ガイドラインはインフルエンザ脳症の診療の向上と予後の改善に大きく寄与した。しかし、インフルエンザ以外の感染症に続発した急性脳症に関しては指針が存在しなかったことから、それらを含めた急性脳症全体に関するガイドラインが求められていた。また、2009年以降も急性脳症の研究は進歩を続けたので、新しい内容を取り込んだガイドラインの必要性が次第に増してきた。

このような事情から、日本小児神経学会は今回のガイドライン作成に着手した。近年のガイドライン作成においては医療情報サービス Minds(マインズ)から客観性のあるエビデンスに基づいた作成方法が推奨されており、本ガイドラインも Minds の手法に基づいてガイドライン作成を行った。

### ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、小児医療の現場でけいれんや意識障害の診療に従事する医師が急性脳症の急性期診療を行うのに役立つ指針を示すことにある。使用していただく対象は小児科医と救急医、とりわけ小児神経、小児救急、小児感染症、小児集中治療の専門医である。そのため、ガイドラインの内容は主に救急外来、小児病棟、検査室(臨床検査部)、CT/MRI室(放射線部)を備えた二次・三次救急病院における診療に関わるものである。



## ガイドライン作成の手順

### 1. 組織

本ガイドラインの作成は日本小児神経学会のガイドライン統括委員会によって決定され、ガイドライン策定委員会が組織された。ガイドライン策定委員会は主に大学病院、小児病院に勤務する医師によって構成された。ガイドライン作成の方法論の専門家をアドバイザーとして加えることにより、科学的で客観的なガイドラインを作成する組織を構成した。委員長を含む10名の委員がクリニカルクエスチョン(CQ)の選定、文献の一次・二次スクリーニング、推奨文、解説文の案の作成を行った。推奨文、解説文の案を日本集中治療医学会に送付して同学会による査読を受け、指摘に沿って内容に修正を加えた。ガイドライン策定委員会は2014年3月に発足し、約2年間でガイドラインを完成させる計画で活動を行った。

### 2. ガイドライン作成の資金源と委員の利益相反について

本ガイドラインは日本小児神経学会の経費負担により作成された。ガイドラインの売上げによる利益は作成にかかった経費に充当するものとする。ガイドライン作成に関わる全委員は「役員・委員長・倫理委員・COI委員のCOI自己申告書」を日本小児神経学会理事長に提出した。日本小児神経学会の基準にて経済的COIは、ガイドライン統括委員会、本ガイドライン策定委員会、外部評価委員全員において認められず、推奨決定を含めたガイドライン作成過程において特別の配慮は必要なかった。

### 3. ガイドラインの作成方法

ガイドライン策定委員会では取り扱うクリニカルクエスチョン(CQ)を決定し、各CQにおいて文献検索するキーワードを検討した。この際、急性脳症の診断や治療に関して蓄積されたエビデンスが乏しいため、例えば「けいれん重積型(二相性)急性脳症に対するステロイドパルス療法は予後を改善するか?」といった明確に的を絞ったCQを立てることはできず、「けいれん重積型(二相性)急性脳症の診断と治療は?」のような幅広い(PICOに必ずしも沿わない)CQとせざるをえなかった。文献検索は日本医学図書館協会に依頼し、2014年5月に検索した。PubMedおよび医学中央雑誌から網羅的、系統的に検索を行った。また、必要に応じてハンドサーチも行った。

検索された文献についての一次スクリーニングは、文献検索においてガイドラインで扱う急性脳症とは無関係の論文が極めて多数紛れ込んだため、その削除が主であった。一次スクリーニングで選択された論文についてはフルテキストを手配し、構造化抄録を作成して二次スクリーニングを行った。ここでは少数例の症例報告や日本で実施できない検査や治療に関する文献の多くが除外された。二次スクリーニングで採用された論文についてエビデンスレベルを評価した。急性脳症は研究の歴史が浅いこと、患者数が少ないこと、病型や重症度が患者間で不均一なこと、重症の急性疾患につき複数の治療が同時に実施されること、プラセボ対照二重盲検比較試験などは倫理的に不可であることのため、高いエビデンスレベルの論文は皆無であった。そのためケースシリーズや少数例の症例報告、エキスパートオピニオンについても内容を委員会で客観的に評価して検討した。そのうえで、各CQを担当した委員が推奨文、解説文の

案を作成した。推奨文はガイドラインを使用する医師がCQについての推奨を短時間でわかるように簡潔に作成し、解説文では推奨文の根拠となる論文の紹介や考察を記載した。急性脳症の診断・治療には現時点で保険適応外とされている検査や治療を用いることがありうるので、それらについては適応外であることを注釈に加えて、それらを用いることの益と害のバランスについて慎重に検討し、記述した。推奨文、解説文の案は、執筆者以外の委員による内部査読および日本集中治療医学会による外部査読(主に第3章に関して)を受けたうえで、修正を加えた。各委員が推奨、解説についてプレゼンテーションを行い、委員会で検討、修正した。

ガイドライン策定委員会による推奨文、推奨グレード、解説文、論文のエビデンスレベルが完成してから、日本小児科学会、日本小児感染症学会、日本小児救急学会および患者保護者の会(小さないのち)に外部評価を依頼した。パブリックコメントを日本小児神経学会ホームページ上で学会員から収集するとともに委員会に属さない評価委員によるエキスパート査読を受けて、ガイドライン案を修正した。AGREE IIに沿った外部評価を依頼し、その結果に基づいて最終的な修正を加えた。

#### 4. エビデンスレベルおよび推奨グレード

急性脳症に関してはエビデンスレベルの高い文献がないことが事前に予想されたため、エビデンスレベルの分類として低いレベルが丁寧に分類されているものを採用した(表1)。

推奨グレードはAHCPR(現AHRQ)によるグレードを基本とした。急性脳症に関しては多くがグレードC(行うよう勧めるだけの根拠が明確でない)であることが事前に予想されたため、このグレードをC1(科学的根拠はないが、行うことを考慮してよい)とC2(科学的根拠がなく、行わないことを考慮してよい)とにさらに分割した(表2)<sup>注</sup>。推奨の決定に際しては、検査や治

表1 ガイドラインで用いたエビデンスレベル

エビデンスレベル	内容
レベル1	システムティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
レベル2	ランダム化比較試験
レベル3	非ランダム化比較試験, 非比較試験(単群の前向き介入試験)
レベル4	コホート研究, 症例対照研究, 横断研究, 比較観察研究, 非比較観察研究
レベル5	記述研究(症例報告, ケースシリーズ)
レベル6	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

表2 ガイドラインで用いた推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり, 行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり, 行うよう勧められる
C1	科学的根拠はないが, 行うことを考慮してよい
C2	科学的根拠がなく, 行わないことを考慮してよい
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり, 行わないよう勧められる

療の益のみならず、それによる患者への害や負担なども考慮して検討した。エビデンスがあっても日本国内では認可されていない剤形、使用法の薬剤については、医学的見地から推奨を決定したうえで、国内での制約に関する注釈を付記した。推奨グレードの決定は、各CQを担当した委員のプレゼンテーションの後にガイドライン策定委員による議論を行って最終案を決定した。この際、グレードについて意見が大きく分かれたCQはなかった。

注：推奨グレードに関して、外部査読を担当した日本集中治療医学会から以下の見解をいただいた。「日本集中治療医学会は、科学的根拠に基づく推奨を重要視する立場から、C項目を推奨/提案(recommendations/suggestions)の対象とし診療の方向性を具体化することには同意しない。C1およびC2は、ともに科学的根拠がないという点で等価であり、患者にとっての価値や診療ガイドライン策定者の見解(values and preferences)の差違であると認識している。これら今後の課題(knowledge gaps)を埋めるためにも、各学会が協力して科学的根拠を生み出す努力が必要であると考える。」

## 5. ガイドラインの普及、改訂と推奨の実施に向けて

本ガイドラインは策定終了後、直ちに書籍として出版し、その販売を通じて普及に努める。また、日本小児神経学会の学術集会におけるシンポジウムや若手医師を対象とする小児神経学セミナーにおける講演などで本ガイドラインを解説することにより、小児科医、小児神経専門医を対象に内容の普及と啓発を進める。中長期的には本ガイドラインを日本小児神経学会ホームページ上に公開すること、英語版を国際学術誌に投稿、掲載することを予定ないし計画しており、医療者以外の一般市民、日本国外の医療者・市民を含めた広い範囲への普及を目指している。

本ガイドラインの改訂に関しては初版刊行後5年を目標とし、ガイドライン策定委員会を新たに同改訂委員会として組織し直して、準備を進める。また、本ガイドラインが公表された後、同委員会および厚生労働科学研究班が連携して小児の高次救急、集中治療を扱う全国の医療機関にアンケート調査を実施し、過去(2010年)に行った全国調査の結果と比較することにより、ガイドラインの適用状況や推奨の遵守状況を監査するとともに、推奨の導入による影響を評価して、改訂版ガイドラインに反映する。

日本の小児救急医療、小児集中治療の体制については近年、改善が進められてきている。しかし、まだまだこれらの体制が未整備ないし不十分なため、中等症～重症の急性脳症の患者の診療への対応が、現実としては極めて困難な地域も少なくない。この現実の本ガイドライン、とりわけいれん重積・遷延状態への対応(第3章-1)や急性脳症の全身管理(第3章-2)における推奨を実施する際の最大の障害である。このことは本ガイドラインに対するパブリックコメントやエキスパート査読に際して、医療現場に立つ複数の小児科医から強く指摘されたところである。今後、本ガイドラインの推奨に記されたような理想に近い医療をすべての地域の患者に対して実施できるよう、現実の小児医療体制の整備をさらに進めるべきである。

### ガイドラインの使い方

急性脳症については前述したとおり、エビデンスレベルの高いデータは現在、ほとんどない。本ガイドラインは作成時点でのエビデンスに基づいたものである。今後、エビデンスの量が増

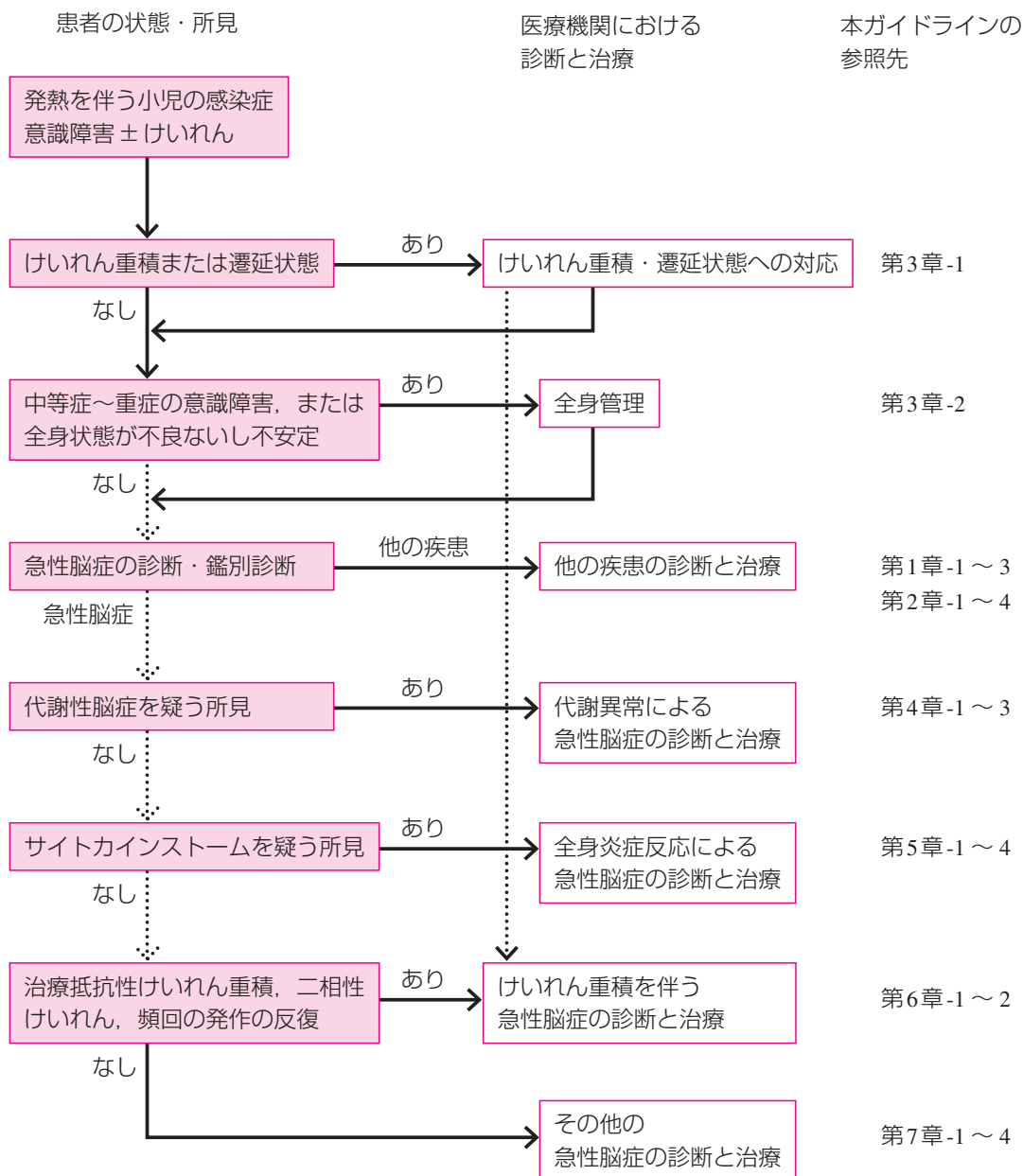
加し、質が向上することにより、推奨の内容や強さが変化する可能性がある。したがって、本ガイドラインに従った治療がエビデンスに基づいた治療になるとは限らない。

本ガイドラインは画一的な治療法を示したものではなく、遵守しなければならない規則ではない。実際の治療方針は、個々の患者の病状に応じ、医療環境や患者の希望を考慮し、医療者の経験を踏まえて決定することが原則である。本ガイドラインは治療方針を決定する際に、医療者や患者が意思決定に際し参考にするための材料のひとつに過ぎず、医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

本ガイドラインは急性脳症の急性期における診療に的を絞ったため、グリーフケアやリハビリテーションに触れていない。死亡や重篤な後遺症に至った子どもの親やきょうだいに対するグリーフケアの重要性について、ガイドライン案を査読したインフルエンザ脳症の子どもの家族会(小さないのち)から指摘された。グリーフケアやリハビリテーションに関するガイドライン、およびグリーフケアに用いる「グリーフ・カード」は岡山大学小児科のホームページ(<http://www.okayama-u.ac.jp/user/pedhome>)に置かれている。また、重篤な疾患を持つ子どもの終末期医療についてのガイドライン(重篤な疾患を持つ子どもの医療をめぐる話し合いのガイドライン)は日本小児科学会ホームページ([http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/saisin\\_120808.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/saisin_120808.pdf))にあるので参照されたい。

急性脳症の患者の様々な状態・所見とそれに応じた診断と治療の大まかな流れ、本ガイドラインで参照すべき章(CQ)については、次ページのフローチャートを参照されたい。

## 急性脳症の診療フローチャートと本ガイドラインの使い方



## 監修

日本小児神経学会

## 編集

小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会

## 日本小児神経学会ガイドライン統括委員会

### ●担当理事

前垣 義弘 鳥取大学医学部脳神経小児科

### ●委員長

福田冬季子 浜松医科大学小児科学

### ●委員

小国 弘量 東京女子医科大学小児科

川井 充 国立病院機構東埼玉病院

久保田雅也 国立成育医療研究センター病院器官病態系内科部神経内科

小牧 宏文 国立精神・神経医療研究センター病院臨床研究推進部

是松 聖悟 大分大学医学部地域医療・小児科分野

夏目 淳 名古屋大学大学院医学系研究科障害児(者)医療学寄附講座

新島 新一 順天堂大学医学部附属練馬病院小児科

萩野谷和裕 宮城県立こども病院神経科

### ●外部委員

小島原典子 東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座

### ●アドバイザー

大澤真木子 東京女子医科大学

大野 耕策 労働者健康安全機構山陰労災病院

杉江 秀夫 常葉大学保健医療学部

埜中 征哉 国立精神・神経医療研究センター

## 小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会

### ●委員長

水口 雅 東京大学医学部発達医科学

### ●委員

市山 高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科

今高 城治	獨協医科大学小児科
奥村 彰久	愛知医科大学小児科
後藤 知英	神奈川県立こども医療センター神経内科
佐久間 啓	東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野
高梨 潤一	東京女子医科大学八千代医療センター小児科
村山 圭	千葉県こども病院代謝科
山形 崇倫	自治医科大学小児科
山内 秀雄	埼玉医科大学小児科

### ●アドバイザー

杉江 秀夫	常葉大学保健医療学部
小島原典子	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座

### ●内部査読

秋山 倫之	岡山大学病院小児神経科・てんかんセンター
-------	----------------------

### ●外部査読

日本集中治療医学会

## 評価委員

浜野晋一郎	埼玉県立小児医療センター神経科
前垣 義弘	鳥取大学医学部脳神経小児科

## 外部評価

日本小児科学会  
日本小児感染症学会  
日本小児救急医学会  
小さないのち(インフルエンザ脳症の子どもの家族会)

清原 康介	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座
-------	----------------------

## 目次

発刊にあたって	ii
序文	iv
Introduction	vi
推奨グレード一覧	xvi
略語一覧	xx

## 第1章 急性脳症の概念と疫学

1 急性脳症の定義	2
2 急性脳症の疫学	7
3 急性脳症の予後	10

## 第2章 急性脳症の診断と検査

1 急性脳症の診断に必要な診察と検査, タイミング	14
2 急性脳症の鑑別診断	20
3 急性脳症の画像診断	23
4 急性脳症の脳波検査	30

## 第3章 全身管理と脳低温・平温療法

1 けいれん重積・遷延状態への対応	40
2 急性脳症の全身管理	46
3 脳低温・平温療法の適応と方法	52

## 第4章 代謝異常による急性脳症

1 先天代謝異常症による急性脳症の特徴	58
2 先天代謝異常症の診断と検査	65
3 ミトコンドリア救済の治療	72



## 第5章 全身炎症反応による急性脳症

- 1 炎症のマーカー…………… 78
- 2 副腎皮質ステロイドの意義, 適応, 方法…………… 81
- 3 ガンマグロブリンと血液浄化の意義, 適応, 方法…………… 83
- 4 急性壊死性脳症 (ANE) の診断と治療…………… 85

## 第6章 けいれん重積を伴う急性脳症

- 1 けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) の診断と治療…………… 92
- 2 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) の診断と治療…………… 101

## 第7章 その他の急性脳症

- 1 Dravet 症候群に合併した脳症の診断と治療…………… 108
- 2 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症の診断と治療…………… 113
- 3 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) の診断と治療…………… 115
- 4 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症に併発する脳症の診断と治療…………… 120

索引…………… 127

## 推奨グレード一覧

- 推奨グレード一覧では、「推奨」から診断や治療に関する文(推奨グレードつき)だけを抜粋して示した。
- 「推奨」には注を付している場合があるが、ここでは示していない。必ず本文の「推奨」を参照されたい。
- 「推奨」にある、疫学や予後に関する文(推奨グレード該当せず)はここでは省略した。これらについては本文を参照されたい。

### ◎第1章 急性脳症の概念と疫学

(略)

### ◎第2章 急性脳症の診断と検査

#### 1 急性脳症の診断に必要な診察と検査, タイミング

1. 急性脳症を疑う場合、意識障害・神経学的異常を主とした臨床症状の評価、頭部画像、脳波検査、血液検査 / 尿検査を行う **推奨グレード B**
2. 判断に迷う場合、ある時間間隔をあけて再度評価・検査を行う **推奨グレード C1**
  - 1) 病初期において各種検査で異常が認められず、数日の経過で症状や検査異常が顕在化する急性脳症も存在する(例えば、けいれん重積型(二相性)急性脳症)
  - 2) 設備や時間帯などの状況により各種検査の実施が難しい場合は、実施可能な医療機関への転送を検討する
  - 3) 他の疾患との鑑別などに備えて、急性期の残検体を保存する

#### 2 急性脳症の鑑別診断

(略)

#### 3 急性脳症の画像診断

1. 急性脳症の診断に画像検査(CT ないし MRI)を行うことが勧められる **推奨グレード B**
2. 急性壊死性脳症(ANE) **推奨グレード B**、けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD) **推奨グレード B**、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS) **推奨グレード B**ではMRIが特徴的な所見を呈し、診断の根拠となる

#### 4 急性脳症の脳波検査

1. 急性脳症では、診断や治療に関する有用な情報が得られる可能性があるため、脳波検査を行うことが推奨される **推奨グレード B**
2. 通常脳波あるいはamplitude-integrated EEG (aEEG)を用いた長時間持続モニタリングも有用であり、可能な施設では施行することが推奨される **推奨グレード B**
3. 急性脳症では脳波異常が高率であり、主な異常所見としては全般性 / 片側性 / 局在性の徐波化があげられる **推奨グレード B**

### ◎第3章 全身管理と脳低温・平温療法

#### 1 けいれん重積・遷延状態への対応

1. 治療の留意点: けいれん重積・遷延状態の治療では、全身管理を行いながら、けいれん持続時間に応じた適切な薬物治療の選択を行う **推奨グレード A**  
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るので、必要以上の抗けいれん薬の投与を行わないことを考慮する **推奨グレード C1**
2. 非経静脈の治療法: けいれん遷延状態に対する非経静脈の治療法としてミダゾラムの頬粘膜投与、鼻腔内投与、筋肉内注射投与を行う **推奨グレード B**  
医療機関来院時におけるジアゼパム坐薬の直腸内投与は推奨されない **推奨グレード C2**

3. 経静脈的治療法：けいれん遷延状態・けいれん重積状態に対する経静脈的治療法の第一選択薬としてミダゾラムないしジアゼパムを投与し **推奨グレード B**，第二選択薬としてホスフェントイン，フェントイン，フェノバルビタール，レベチラセタムを急速静脈投与する **推奨グレード B**．難治性けいれん重積状態に対してミダゾラムの持続静注，チオペンタールないしチアミラールの急速静注・持続静注を行う **推奨グレード B**

## 2 急性脳症の全身管理

1. 中等症～重症の急性脳症に対しては、全身管理を行うための適切なモニター装置を使用し、全身状態をできる限り改善・維持するための支持療法を行う **推奨グレード A**
- 1) PALS2010 に準拠した初期蘇生
  - 2) 三次救急医療施設ないしそれに準ずる施設への搬送
  - 3) 必要な場合、集中治療室 (ICU) への入室
  - 4) 呼吸、循環、中枢神経、体温、血糖・電解質、栄養を含む全身管理

## 3 脳低温・平温療法の適応と方法

1. 小児の急性脳症における脳低温・平温療法の有効性に関する明確なエビデンスはない **推奨グレードなし**
2. 小児急性脳症に対する脳低温・平温療法の方法は確立していない **推奨グレードなし**

## ◎第4章 代謝異常による急性脳症

### 1 先天代謝異常症による急性脳症の特徴

2. 急性脳症に加え、下記の症状があるようであれば、背景に先天代謝異常症を疑って検索を進めていく必要がある **推奨グレード B**
- 1) 感染症や絶食後の急激な全身状態の悪化
  - 2) 特異的顔貌・皮膚所見・体臭・尿臭
  - 3) 代謝性アシドーシスに伴う多呼吸、呼吸障害
  - 4) 成長障害や知的障害
  - 5) 心筋症
  - 6) 肝脾腫 (脾腫のない肝腫大、門脈圧亢進所見のない脾腫)
  - 7) 関連性の乏しい多臓器にまたがる症状の存在
  - 8) 特異な画像所見
  - 9) 先天代謝異常症の家族歴

### 2 先天代謝異常症の診断と検査

1. 急性脳症をきたし、先天代謝異常症が疑われる際は、最初に first line 検査を実施する **推奨グレード B**
2. その結果を踏まえて、second line 検査を進めていく。また、来院時に second line 検査に必要な検体 (critical sample) を採取しておくことを考慮するとよい **推奨グレード B**
- first line 検査 **推奨グレード B**、遊離脂肪酸のみ **推奨グレード C1**
- 血糖、血液ガス、アンモニア、乳酸/ピルビン酸、血中ケトン体/尿中ケトン体/遊離脂肪酸
- second line 検査 **推奨グレード B**
- 1) 血清または血漿：アミノ酸分析、カルニチン 2 分画、アシルカルニチン分析 (タンデムマス分析)
  - 2) 尿：尿中有機酸分析、(必要に応じて) 尿中アミノ酸分析
  - 3) 濾紙血：濾紙血タンデムマス分析

### 3 ミトコンドリア救済の治療

1. ミトコンドリア救済薬の有効性は確立していないが、特別な病態に有効例が報告されている。さらに、先天代謝異常症以外の急性脳症に対するこれらの治療薬の有効性の報告はほとんどないが、ビタミン B<sub>1</sub>、カルニチンなどは、代謝異常の診断確定前の脳症例に使われることがある **推奨グレード 本文参照**

## ◎第5章 全身炎症反応による急性脳症

### 1 炎症のマーカー

(略)

### 2 副腎皮質ステロイドの意義、適応、方法

1. サイトカインストーム型では副腎皮質ステロイドの投与を考慮するとよい **推奨グレード C1**
  - 1) 急性壊死性脳症 (ANE) では予後を改善させることが期待できる
  - 2) 他のサイトカインストーム型の症例でも効果が期待される
  - 3) ステロイドパルス療法が一般的である

### 3 ガンマグロブリンと血液浄化の意義、適応、方法

1. ガンマグロブリン投与と血液浄化療法については、サイトカインストーム型など炎症が病態に関する急性脳症では理論上効果が期待されるが、エビデンスはない **推奨グレードなし**

### 4 急性壊死性脳症 (ANE) の診断と治療

1. 急性壊死性脳症 (ANE) は、臨床症状・検査所見・画像所見を組み合わせ総論的に診断する。両側対称性の視床病変が特徴的であるが、同様の画像所見を呈する疾患との鑑別を行う必要がある **画像検査の推奨グレード B**
2. ANE の治療としては、発症後早期のステロイドパルス療法が推奨される **推奨グレード B**  
ガンマグロブリン大量療法や脳低温・平温療法の効果は現時点では明確になっていない **推奨グレードなし**

## ◎第6章 けいれん重積を伴う急性脳症

### 1 けいれん重積型(二相性)急性脳症 (AESD) の診断と治療

2. 診断は二相性の臨床像と特徴的な画像所見による **MRI 検査の推奨グレード B**
3. 治療は支持療法を基盤とする **推奨グレード B**
4. 現時点でエビデンスのある特異的治療・特殊治療は存在しない **推奨グレードなし**

### 2 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) の診断と治療

1. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) の診断は、発熱に続く極めて難治かつ頻回の焦点けいれん重積という臨床的特徴と既知疾患の除外に基づいて下される。髄液・脳波・頭部 MRI 所見は疾患に特異的ではないものの診断の参考となる **推奨グレード C1**
2. 高用量バルビツレートを中心とする抗てんかん薬による治療が中心となるが、バルビツレートの長期投与による弊害が指摘されているため投与期間は極力短くすることを心がける **推奨グレード C1**
3. 一部の例でケトン食療法が有効である可能性がある **推奨グレード C1**

## ◎第7章 その他の急性脳症

### 1 Dravet 症候群に合併した脳症の診断と治療

3. Dravet 症候群で重積発作を抑制することができてもその後の意識の回復が悪いときには、急性脳症の合併を疑い集中治療を行う必要がある **推奨グレード B**

### 2 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症の診断と治療

2. 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症の発症時にはブドウ糖含有生理的食塩水の急速点滴投与、ステロイドパルス療法の施行を考慮してよい **推奨グレード C1**

### 3 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)の診断と治療

2. 診断は比較的軽症で予後良好な神経症状と、特徴的な画像所見(脳梁膨大部の可逆性拡散能低下)による MRI 検査の推奨グレード B
3. 治療は支持療法を基盤とする 推奨グレード B
4. 現時点でエビデンスのある特異的治療・特殊治療は存在しない 推奨グレードなし
5. 典型軽症例には、ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量療法を必ずしも施行する必要はない 推奨グレード C2

### 4 腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症に併発する脳症の診断と治療

2. 診断は臨床症状と画像診断に基づく。脳症を疑った段階で頭部画像検査(CT または MRI) 推奨グレード B と脳波検査 推奨グレード B を行う
3. 治療は支持療法を基盤とする 推奨グレード B
4. 特異的治療として、ステロイドパルス療法の施行を検討してもよい 推奨グレード C1

## 略語一覧

略語	名称 (英語)	名称 (日本語)	注 (同義語など)
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン	
ADC	apparent diffusion coefficient	みかけの拡散係数	
ADEM	acute disseminated encephalomyelitis	急性散在性脳脊髄炎	
aEEG	amplitude-integrated electroencephalography	(振幅統合脳波)	
AEFCSE	acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus	けいれん重積型急性脳症	= AESD
AESD	acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症	二相性急性脳症 (略称)
AERRPS	acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures	難治頻回部分発作重積型急性脳炎	
AIEF	acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes	前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症	
ALT	alanine transaminase	アラニンアミノトランスフェラーゼ	= GPT
ANE	acute necrotizing encephalopathy	急性壊死性脳症	
AR	autosomal recessive	常染色体劣性	
ARG	arginase	アルギナーゼ	
ASL	argininosuccinate lyase	アルギニノコハク酸リアーゼ	
ASS	argininosuccinate synthetase	アルギニノコハク酸合成酵素	
AST	aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	= GOT
BCAA	branched chain amino acid	分枝鎖アミノ酸	
BCKS	branched chain keto acid	分枝鎖ケト酸	
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素	
CACT	carnitine acylcarnitine translocase	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ	
CHDF	continuous hemodiafiltration	持続血液濾過透析	
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ	
Co	coenzyme	コエンザイム (補酵素)	
CPS	carbamoylphosphate synthetase	カルバミルリン酸合成酵素	
CPS	complex partial seizure	複雑部分発作	
CPT	carnitine palmitoyl transferase	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ	
Cre	creatinine	クレアチニン	
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白	
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影	
CQ	clinical question	クリニカルクエスト	

略語	名称 (英語)	名称 (日本語)	注 (同義語など)
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	
DWI	diffusion-weighted imaging	拡散強調画像	
EBP	extracorporeal blood purification	体外循環血液浄化療法	
EHEC	enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i>	腸管出血性大腸菌	
ETF	electron transfer flavoprotein	電子伝達フラビン蛋白	
ETFDH	electron transfer flavoprotein dehydrogenase	電子伝達フラビン蛋白脱水素酵素	
FAD	flavin adenine dinucleotide	フラビン アデニン ジヌクレオチド	
FFP	fresh frozen plasma	新鮮凍結血漿	
FIRDA	frontal intermittent rhythmic delta activity	前頭部間欠性律動性デルタ活動	
FIRES	febrile infection-related epilepsy syndrome	(発熱性感染症関連てんかん症候群)	
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery	(水抑制画像)	
GABA	gamma-aminobutyric acid	ガンマアミノ酪酸	
GCS	Glasgow Coma Scale	グラスゴーコーマスケール	
GFAP	glial fibrillary acidic protein	グリア線維性酸性蛋白	
Gln	glutamine	グルタミン	
Glu	glutamate	グルタミン酸	
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン	
HH	hemiconvulsion-hemiplegia	片側けいれん片麻痺	
HHE	hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy	片側けいれん片麻痺てんかん	
HHH	hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria	高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症	
HHV	human herpesvirus	ヒトヘルペスウイルス	
HSES	hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome	出血性ショック脳症症候群	
Ht	hematocrit	ヘマトクリット	
HUS	hemolytic uremic syndrome	溶血性尿毒症症候群	
IL	interleukin	インターロイキン	
JCS	Japan Coma Scale	ジャパńコーマスケール	
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素	
L / P	lactate / pyruvate	乳酸 / ピルビン酸	
MCAD	medium-chain acyl-CoA dehydrogenase	中鎖アシル CoA 脱水素酵素	
MELAS	mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes	MELAS	
MERS	mild encephalitis / encephalopathy with a reversible splenial lesion	可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症	脳梁膨大部脳症 (略称)
MMP	matrix metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ	

略語	名称 (英語)	名称 (日本語)	注 (同義語など)
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン	
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴撮影	
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症	
MSUD	maple syrup urine disease	メープルシロップ尿症	
NAA	<i>N</i> -acetyl aspartate	<i>N</i> -アセチルアスパラギン酸	
NAGS	<i>N</i> -acetylglutamate synthase	<i>N</i> -アセチルグルタミン酸合成酵素	
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate	<i>N</i> -メチル-D-アスパラギン酸	
NORSE	new-onset refractory status epilepticus	(初発難治性てんかん重積状態)	
NSE	neuron specific enolase	神経細胞特異のエノラーゼ	
OCTN	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター	
OHdG	hydroxydeoxyguanosine	ヒドロキシデオキシグアノシン	
OIRDA	occipital intermittent rhythmic delta activity	後頭部間欠性律動性デルタ活動	
ORNT	ornithine / citrulline antiporter	オルニチンシトルリンアンチポーター	
OTC	ornithine transcarbamylase	オルニチントランスカルバミラーゼ	
PDHC	pyruvate dehydrogenase complex	ピルビン酸脱水素酵素複合体	
PE	plasma exchange	血漿交換(療法)	
PICU	pediatric intensive care unit	小児集中治療室	
PLED	periodic lateralized epileptic discharge	周期性一側性てんかん性放電	
PMMA	polymethyl methacrylate	ポリメチルメタクリレート	
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後部白質脳症	=RPLS
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間	
RESLES	reversible splenic lesion syndrome	可逆性脳梁膨大部病変症候群	
ROC	Receiver Operating Characteristic	受信者動作特性	
RPLS	reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	可逆性後部白質脳症	=PRES
RRF	ragged-red fiber	(赤色ぼろ線維)	
RSV	respiratory syncytial virus	RS ウイルス	
SCAD	short chain acyl-CoA dehydrogenase	短鎖アシル CoA 脱水素酵素	
SDH	succinate dehydrogenase	コハク酸脱水素酵素	
SIDS	sudden infant death syndrome	乳幼児突然死症候群	
SIRS	systemic inflammatory response syndrome	全身性炎症反応症候群	
SNP	single nucleotide polymorphism	一塩基多型	
SPECT	single photon emission computed tomography	(単一フォトン放射断層撮影)	
SSV	strongly SDH-reactive blood vessel	高 SDH 活性血管	
TCA	tricarboxylic acid	トリカルボン酸	
TFP	trifunctional protein	三頭酵素	



略語	名称 (英語)	名称 (日本語)	注 (同義語など)
TIMP	tissue inhibitor of metalloproteinase	組織メタロプロテアーゼ阻害物質	
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症	
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子	
TNFR	tumor necrosis factor receptor	腫瘍壊死因子受容体	
TTM	targeted temperature management	(目標体温管理)	
TTW	therapeutic time window	(治療可能時間域)	
T2WI	T2 weighted imaging	T2 強調画像	
VLCAD	very long chain acyl-CoA dehydrogenase	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素	
VZV	varicella-zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス	
XLR	X-linked recessive	X 連鎖劣性	



第 1 章

# 急性脳症の 概念と疫学

# 1 急性脳症の定義

## 推奨

1. Japan Coma Scale 20 以上 (Glasgow Coma Scale 10～11 以下) の意識障害が急性に発症し、24 時間以上持続する **推奨グレード該当せず**

- 1) ほとんどは感染症の経過中に発症する
- 2) 多くは頭部 CT・MRI で脳浮腫が描出される
- 3) 脳炎・髄膜炎など他の疾患が否定される。意識障害は睡眠、薬物 (抗けいれん薬・麻酔薬) の副作用、心因性発作でない

## 解説

急性脳症の定義として統一されたものはない。しかし、本ガイドラインにおける急性脳症とは、病理学的には「急激で広範囲な非炎症性脳浮腫による機能障害」であり、臨床的には「ほとんどの場合感染症に続発し、急性発症して意識障害を主徴とする症候群」を指す。

急性脳症はあらゆる年齢層に生じうるが、小児期特に乳幼児期に最も高頻度である。感染症の経過中に生じる例がほとんどである。感染症の病原はウイルスが多いが、細菌、マイコプラズマなど他の病原も急性脳症を生じうる<sup>1)</sup>。症候の中心は意識障害で、ある程度以上の重症度 (昏迷ないし昏睡) と持続時間 (通常 24 時間以上) を有する。けいれんないし発作をしばしば伴う。頭蓋内圧亢進症状、すなわち頭痛、嘔吐、乳頭浮腫、大泉門膨隆 (乳児にみられる)、意識障害、さらに脳幹圧迫による眼 (眼位・瞳孔)、姿勢・運動、反射、呼吸・循環などの異常を呈しうる<sup>2)</sup>。

病理学的な急性脳症の本態は、非炎症性の脳浮腫である。「非炎症性」とは、頭蓋内の炎症 (脳炎・髄膜炎など) がないことを意味する。このことを臨床的に示すためには、脳脊髄液検査 (腰椎穿刺) で細胞数増多がないことを確認するのが实际的である。しかし、脳脊髄液検査だけでは脳炎・髄膜炎を完全には否定しきれず、確実な証明とはならない。脳浮腫の機序には血管性浮腫 (血管内皮障害、血液脳関門破綻による血液成分の脳実質内への漏出) と細胞性浮腫 (脳細胞のエネルギー代謝不全、細胞膜の水・イオンチャネル機能低下による脳実質内での水・イオンの貯留) の 2 とおりがある<sup>1)</sup>。頭部 CT、MRI などの画像検査により多くの患者で広範囲の脳浮腫が描出される。特に MRI 拡散強調画像 (DWI) を用い

**表1** インフルエンザ脳症の診断基準

## 必須の項目

## 1. 急性発症の、意識障害を主徴とする症候群

急性脳症による意識障害は、ほとんどの場合、一定程度(傾眠ないしせん妄)以上の重症度と一定程度(12~24時間)以上の持続時間を有する。しかし、二相性の経過をと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。

## 2. インフルエンザのウイルス学的診断

わが国の臨床現場では、迅速診断キットを用いたインフルエンザ抗原検査が最も広く使われるが、ウイルス分離やウイルスRNA遺伝子検査、ペア血清による抗インフルエンザ抗体価測定も含める。迅速診断キットには一定の頻度で偽陰性・偽陽性が起きることがあるため、確実ではない。特に脳症の症例については、可能であれば複数病因の確定(例えば、迅速診断キットとウイルス分離)が実施できれば理想的である。

## 参考となる項目

## 1. 発症：インフルエンザに続発する。一般に有熱期に発症する。

2. 臨床症状：しばしばけいれんや頭蓋内圧亢進症候(嘔吐、意識障害、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常、肢位・運動の異常など)を伴う。

3. 検査所見：しばしば血液学的、生化学的な異常所見(多くは非特異的)を伴う。髄液細胞数は正常範囲内であることが多い。

4. 頭部画像所見：頭部CT・MRIで様々なパターンの浮腫性変化が描出されることが多い。

5. 予後：しばしば死亡や神経学的後障害をもたらす。

6. インフルエンザの診断には、周囲での流行状況など疫学的関連事項も参考になる。

## 除外項目

意識障害をきたす他の疾患を除外する。

[森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, ら. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 小児科臨床 2009; 62: 2483-2528.]

**表2** Japan Coma Scale

## III 刺激をしても覚醒しない状態

300 痛み刺激に全く反応しない

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 刺激しないでも覚醒している状態

3 自分の名前、生年月日が言えない

2 見当識障害がある

1 意識清明とはいえない

0 意識清明

るとみかけの拡散係数(ADC)値の増減により血管性浮腫と細胞性浮腫を区別することが可能となる。

本ガイドラインでは、先に刊行されたインフルエンザ脳症ガイドライン<sup>2)</sup>(表1)に倣って、急性脳症の診断基準を上記のように定めた。意識障害の評価には、Japan Coma Scale(表2)またはGlasgow Coma Scale(表3)を用いる。診断のためには頭蓋内炎症、代謝性疾患、

表3 Glasgow Coma Scale

Glasgow Coma Scale		Glasgow Coma Scale 乳児用改訂版	
活動	最良反応	活動	最良反応
E 開眼 (Eye Opening)		E 開眼 (Eye Opening)	
自発開眼	4	自発開眼	4
声かけで開眼	3	声かけで開眼	3
痛み刺激で開眼	2	痛み刺激で開眼	2
開眼せず	1	開眼せず	1
V 発語 (Verbal Response)		V 発語 (Verbal Response)	
見当識良好	5	機嫌よく喃語を喋る	5
混乱した会話	4	不機嫌	4
不適切な言葉	3	痛み刺激で泣く	3
言葉にならない音声	2	痛み刺激でうめき声	2
発声せず	1	声を出さない	1
M 運動 (Motor Response)		M 運動 (Motor Response)	
命令に従う	6	正常な自発運動	6
疼痛部位の認識可能	5	触れると逃避反応	5
痛み刺激で逃避反応	4	痛み刺激で逃避反応	4
異常な四肢の屈曲反応	3	異常な四肢の屈曲反応	3
異常な四肢の伸展反応	2	異常な四肢の伸展反応	2
動かさない	1	動かさない	1

中毒など多彩な疾患を除外する必要があるが、これらの鑑別診断については第2章で詳述する。

急性脳症は多くの症候群を含む不均一な疾患群である(表4)。症候群のなかには急性脳症として典型的でない特徴を示す症候群があり、急性脳症に含めるべきかどうか、見解が分かれるものもある<sup>3-6)</sup>(表5)。

### 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (“acute disease” [MeSH Terms] AND “brain diseases” [MeSH Terms])) AND (“classification” [Subheading] OR definition [All Fields]) AND Filters : English ; Japanese ; Child : birth-18 years  
 検索結果 92 件
- 医中誌  
 (((急性脳症 /TH or 急性脳症 /AL)) and (((分類 /TH or 分類 /AL)) or (定義 /AL) or (診断基準 /AL))) and (PT = 会議録 除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児(1~23 カ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))  
 検索結果 30 件

### 文献

- 1) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; **115**: 45-56. (▶レベル5)
- 2) 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, ら. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン[改訂版]. *小児科臨床* 2009; **62**: 2483-2528. (▶レベル6)
- 3) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Neu-*

表4 急性脳症の分類

## 先行感染症の病原による分類

1. ウイルス感染症に続発する脳症
  - ・インフルエンザ脳症
  - ・突発性発疹 (HHV-6, 7) 脳症
  - ・ロタウイルス脳症
  - ・水痘 (VZV) 脳症
  - ・麻疹脳症
  - ・respiratory syncytial virus (RSV) 脳症
  - ・その他のウイルス性脳症
2. 細菌その他の感染症に続発する脳症
  - ・百日咳脳症
  - ・サルモネラ脳症
  - ・腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症に併発する脳症
  - ・猫ひっかき病脳症
  - ・マイコプラズマ脳症
  - ・その他の細菌性脳症
3. 病原体不明の脳症

## 脳症の臨床病理学的特徴による分類 (症候群分類)

1. 代謝異常を主な病態とする病型
  - ・古典的 Reye 症候群 (classical Reye syndrome)
  - ・各種の先天代謝異常症
2. サイトカインストームを主な病態とする病型 (「サイトカインストーム型」)
  - ・急性壊死性脳症 (ANE)
  - ・hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群 (HSES) \*
  - ・「急性脳腫脹型」「びまん性脳浮腫型」「Reye-like syndrome」などと称される病型
3. けいれん重積を伴う病型
  - ・けいれん重積型急性脳症, 二相性急性脳症 (二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症, AESD), 「興奮毒性型急性脳症」  
大脳皮質病変の分布によりさらに下記に分類される.
    - ・ acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF)
    - ・ hemiconvulsion-hemiplegia (HH) 症候群, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) 症候群
    - ・ その他
    - ・ 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)
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 (MERS), 脳梁膨大部脳症
  - ・Dravet 症候群に合併する脳症
  - ・副腎不全 (先天性副腎皮質過形成) に合併する脳症
  - ・その他の脳症
  - ・分類不能の脳症

\*: 定義, 診断基準ともにやや曖昧な症候群であるため, 本ガイドラインではこれに関する章を設けなかった. なお, 原著 (欧州) では感染症に伴う急性脳症を含めなかったが, 日本では多くの研究者・臨床医が含めている

**表 5** 急性脳症としては非典型的な特徴を有する症候群

症候群	急性脳症としては非典型的な特徴
可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS)	(1) しばしば意識障害の程度が軽く、持続が短い。 (2) 頭部 MRI における病変の範囲が狭い。 (3) 脳脊髄液に細胞数増多がしばしばみられる。
難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS)	脳脊髄液に細胞数増多がしばしばみられる。
可逆性後部白質脳症 (RPLS または PRES)	(1) しばしば薬物副作用として発症する。 (2) しばしば意識障害の程度が軽い。 (3) 頭部 MRI における病変の範囲が狭い。
急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	(1) しばしば意識障害の程度が軽い。 (2) 脳脊髄液に細胞数増多, タンパク増加がみられる。

本ガイドラインでは、MERS と AERRPS を急性脳症に含めたが、RPLS と ADEM は対象としなかった。

*rology* 2004 ; **63** : 1854-1858. (▶レベル5)

- 4) Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 510-514. (▶レベル5)
- 5) 伊藤泰広, 中井紀嘉, 近藤直英. RPLS / PRES. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.26. 神経症候群 (第2版) (I)—その他の神経疾患を含めて—. 大阪 : 日本臨牀社, 2013 : 283-288. (▶レベル5)
- 6) 早川文雄. 急性脳症 概念と診断・治療 急性脳症の ABC 分類. *小児科診療* 2011 ; **74** : 937-944. (▶レベル5)

#### 参考にした二次資料

- a) 厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)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班 : 平成 12 年度研究成果報告書, 2001.



## 第1章

## 急性脳症の概念と疫学

# 2 急性脳症の疫学

### 推奨

1. 近年の日本における急性脳症全体の罹病率は1年あたり400～700人と推定される **推奨グレード該当せず**

- 1) 病原分類ではインフルエンザ, HHV-6, ロタウイルス, RSウイルスの順である
- 2) 症候群分類ではけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD), 脳梁膨大部脳症(MERS), 急性壊死性脳症(ANE)の順である
- 3) インフルエンザはMERS, ANEの先行感染として最も多い
- 4) HHV-6(突発性発疹)はAESDの先行感染として最も多い

### 解説

日本では急性脳炎・脳症の患者数を病原別に調査する研究が1990年代から複数回にわたり実施された<sup>1, a, b)</sup>。また、急性脳炎(急性脳症を一部含む)は2003年の感染症法改正に際し、五類感染症の全数把握疾患に変更され、国によるサーベイランスが続けられている<sup>2)</sup>。一方対象を急性脳症に限定し、病原別分類と症候群分類を同時に行った調査としては、厚生労働省難治性疾患克服研究「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班」が2010年に実施した全国調査が、これまでのところ世界で唯一のものである<sup>3, c)</sup>。以下にその結果を概説する。

この全国調査の結果では、2007年春～2010年春に発症した急性脳症(あらゆる症候群を含む)の症例として報告された総数は983人であった。調査期間(3年間)、アンケート回収率(約50%)を考慮すると、日本国内における急性脳症の1年あたり症例数(罹病率)は400～700人の範囲内と推定された。性別は男児51%、女児49%とほぼ同数であった。年齢分布は広く、乳児期から思春期まで及んだが、0～3歳の乳幼児に最も多かった。平均4.0歳、標準偏差3.7歳、中央値3歳であった<sup>d)</sup>。

病原別ではインフルエンザが27%(1年あたり推定300～500人)と最も多く、次いでHHV-6(17%, 60～100人)、ロタウイルス(4%, 15～25人)、RSウイルス(2%, 7～15人)、ムンプス(1%, 3～5人)の順であった。腸管出血性大腸菌、サルモネラなどの細菌が2%、マイコプラズマが1%にみられた。また、重複感染(HHV-6とRSウイルス、ロタウイルスとカンピロバクターなど)が1%にみられた<sup>e)</sup>。

急性脳症の症候群別では、けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)が29%(1年あたり推定100~200人)と最も多く、次いで脳梁膨大部脳症(MERS, 16%, 60~100人), 急性壊死性脳症(ANE, 4%, 15~25人), hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群(2%, 7~15人)の順だった。

AESDの性別は男児41%, 女児59%であった。年齢分布は乳幼児期(0~1歳)に集中していた。平均1.7歳, 標準偏差2.1歳, 中央値1歳であった。病原別ではHHV-6が38%と最も多く, 次いでインフルエンザ(10%), HHV-7(2%), ロタウイルス(2%), RSウイルス(2%)の順であった<sup>c)</sup>。

ANEの性別は男児59%, 女児41%であった。年齢分布は乳幼児期に多いが, AESDより高年齢側にずれていた。平均3.3歳, 標準偏差3.4歳, 中央値2歳であった。病原別ではインフルエンザが41%と断然多く, HHV-6(20%)がこれに次いだ<sup>c)</sup>。

MERSの性別は男児52%, 女児45%であった。年齢分布は広く, 学童期・思春期にもみられた。平均5.6歳, 標準偏差3.7歳, 中央値5歳と, AESDやANEより高年齢であった。病原別ではインフルエンザが34%と最も多く, ロタウイルス(12%), ムンプス(4%)がこれに次いだ。細菌感染症が3%あった<sup>c)</sup>。

インフルエンザ脳症の性別は男児58%, 女児42%であった。年齢分布は広く, 学童期・思春期にもみられた。平均6.3歳, 標準偏差3.4歳, 中央値6歳と, 高年齢であった。病型別ではMERSが20%と最も多く, AESD(10%), ANE(6%)がこれに次いだ<sup>c)</sup>。

HHV-6脳症の性別は男児43%, 女児57%であった。年齢分布は0歳と1歳に集中していた。平均0.8歳, 標準偏差1.1歳, 中央値1歳と, 低年齢であった。病型別ではAESDが64%と最も多く, ANE(5%), MERS(2%)は少なかった<sup>c)</sup>。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
 (“acute encephalopathy”[tiab] OR (“acute disease”[MeSH Terms] AND “brain diseases”[MeSH Terms])) AND “Virus Diseases”[mesh] AND epidemiology [sh] Filters : English, Japanese, Child : birth-18 years  
 検索結果 99件
- 医中誌  
 (((急性脳症/TH or 急性脳症/AL)) and ((ウイルス性疾患/TH or ウイルス性疾患/AL)) and (((罹病率/TH or 罹病率/AL)) or ((発生率/TH or 発生率/AL)) or (患者数/AL) or (SH=疫学))) and (PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))  
 検索結果 16件

## 文献

- 1) Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, et al. Epidemiology of acute childhood encephalitis. Aichi Prefecture, Japan, 1984-90. *Brain Dev* 1993 ; **15** : 192-197. (▶レベル5)
- 2) 岡部信彦, 多田有希, 安井良則. 急性脳炎・脳症の疫学. *日本臨牀* 2011 ; **69** : 411-416. (▶レベル5)
- 3) 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* 2012 ; **34** : 337-343. (▶レベル5)

**参考にした二次資料**

- a) 塩見正司. ウイルス感染に関連する急性脳炎と急性脳症. 日本小児神経学会教育委員会, 編. 小児神経学の進歩第 29 集. 東京: 診断と治療社, 2000: 2-19.
- b) 森島恒雄. 小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究. 平成 17～19 年度科学研究費補助金(基盤研究(A))研究成果報告書, 2009.
- c) 水口 雅. 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. 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業 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 年度研究報告書, 2011: 3-10.

### 3 急性脳症の予後

#### 推奨

1. 近年の日本における急性脳症全体の致死率は 6%，神経学的後遺症の率は 36% である。予後は症候群別で大きく異なる **推奨グレード該当せず**

- 1) けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)では死亡は少ないが、神経学的後遺症が多い
- 2) 急性壊死性脳症(ANE)や hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群では死亡と神経学的後遺症がともに多い
- 3) 脳梁膨大部脳症(MERS)では大多数の症例が後遺症なく治癒する

#### 解説

急性脳症の予後を病原別・症候群別に調べた研究としては、厚生労働省難治性疾患克服研究「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班」が 2010 年に実施した全国調査が世界で唯一のものである<sup>1,a)</sup>。

この調査の結果では、2007 年春～2010 年春に発症した急性脳症(あらゆる症候群を含む) 983 人における致死率は 6%，神経学的後遺症の残った率は 36% であった<sup>1,a)</sup>。

予後は急性脳症の症候群別で大きく異なる。けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)では死亡は少ないが、後遺症が多い。急性壊死性脳症(ANE)や hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群などサイトカインストームを伴う急性脳症では死亡、後遺症がともに多く、予後が悪い。対照的に脳梁膨大部脳症(MERS)の予後は良好で、大多数が治癒し、死亡例はない(表 1)<sup>1,a)</sup>。

予後は病原体別でも異なる。例えばヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)脳症では後遺症が多いが、インフルエンザ脳症では治癒と死亡がともに多い<sup>1,a)</sup>(表 1)。これは HHV-6 脳症に AESD が多く、インフルエンザ脳症に ANE や MERS が多いことの間接的な結果と考えられる。なお、インフルエンザ脳症の致死率は 1990 年代後半には 30% と高かったが、近年(2005 年以降)は 7～8% と低下している<sup>2,b)</sup>。

#### 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

表1 急性脳症の予後

		治癒	後遺症 (軽・中)	後遺症 (重)	死亡	その他 ・不明
急性脳症全体		56%	22%	14%	6%	1%
症候群別	けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)	29%	41%	25%	1%	4%
	急性壊死性脳症(ANE)	13%	23%	33%	28%	3%
	hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群	10%	5%	25%	55%	5%
	脳梁膨大部脳症(MERS)	90%	7%	0%	0%	1%
病原体別	インフルエンザ	76%	8%	8%	7%	1%
	HHV-6	50%	28%	17%	2%	3%
	口タウウイルス	70%	13%	8%	8%	3%
	RSウイルス	71%	18%	12%	0%	0%

[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* 2012 ; **34** : 337-343. / 水口 雅. 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. 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業 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年度研究報告書, 2011:3-10. をもとに作成]

## ● PubMed

("acute encephalopathy" [tiab] OR ("acute disease" [MeSH Terms] AND "brain diseases" [MeSH Terms])) AND (prognosis [mh] OR follow-up studies [mh] AND treatment outcome [mh]) Filters : English, Japanese, Child : birth-18 years  
検索結果 300件

## ● 医中誌

((急性脳症 /TH or 急性脳症 /AL)) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児(1~23カ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18) and SH = 予後)  
検索結果 26件

## 文献

- 1) 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* 2012 ; **34** : 337-343. (▶レベル5)
- 2) Mizuguchi M. Influenza encephalopathy and related neuropsychiatric syndromes. *Influenza Other Resp Virus* 2013 ; **7** (Suppl 3) : 67-71. (▶レベル5)

## 参考にした二次資料

- a) 水口 雅. 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. 厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業 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年度研究報告書, 2011:3-10.
- b) 厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)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年度研究成果報告書, 2001.



第2章

# 急性脳症の 診断と検査

## 1 急性脳症の診断に必要な診察と検査，タイミング

### 推奨

1. 急性脳症を疑う場合，意識障害・神経学的異常を主とした臨床症状の評価，頭部画像，脳波検査，血液検査 / 尿検査を行う<sup>注</sup> **推奨グレード B**
2. 判断に迷う場合，ある時間間隔をあけて再度評価・検査を行う **推奨グレード C1**
  - 1) 病初期において各種検査で異常が認められず，数日の経過で症状や検査異常が顕在化する急性脳症も存在する(例えば，けいれん重積型(二相性)急性脳症)
  - 2) 設備や時間帯などの状況により各種検査の実施が難しい場合は，実施可能な医療機関への転送を検討する
  - 3) 他の疾患との鑑別などに備えて，急性期の残検体を保存する<sup>注</sup>

注：本文「特殊な検査設備が必要 / 結果が出るまで時間がかかると思われる検査」参照。症例の病態に応じて血清，髄液または尿を保存する

### 解説

急性脳症の診断方法について，感度・特異度などの統計学的な検討が行われている報告はまだ少ない。急性脳症を「多くは発熱性の感染症に伴い，持続的あるいは進行性の神経症状を急性に呈する症候群」と広義に定義し，そのなかで神経学的後遺症を呈した症例を対象として，後方視的に検討したものが多く，一方，臨床経過と頭部画像所見に基づく急性脳症の症候群分類に基づいて対象を設定し，検討を行った報告も存在するが，比較対照を熱性けいれんとしたものが大多数であり，他のタイプの急性脳症を含む熱性けいれん以外の疾患と比較したものはほとんどない。

このことから，本項では，

- ①神経学的後遺症を残す急性脳症(特に，重篤な後遺症を残すもの)において，病初期 / 急性期にその予後を推測しうる因子
- ②病初期 / 急性期から有意な変化が認められる検査項目(特に，主要な鑑別疾患である熱性けいれんと比較して)

について検討した文献を対象として，急性脳症の診断に必要なあるいは有用な所見・検査を探索し，その結果を記載した。臨床像と画像所見から症候群分類に基づいた診断が導き出されるが，必ずしも病初期において診断がつくものではない。将来的には，病初期に症候



群分類に基づいた診断を行うことが可能となることが待望される。

急性脳症の診断において、従来その根拠として最も代表的なものとされてきたのは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]」である<sup>1)</sup>。本来はインフルエンザウイルス感染症に伴う急性脳症に関するものであるが、インフルエンザウイルス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。インフルエンザ脳症ガイドラインでの定義では、初診時に意識障害(JCS 20 以上あるいは GCS 10～11 以下)を呈する症例もしくは頭部 CT 検査で脳の浮腫性病変を呈する症例を急性脳症と確定診断している。これに合致しない症例に関しては、意識障害の持続や悪化、頭部画像異常の出現に関して時間的間隔をあけて評価を行うことで急性脳症を診断する方法が提示されている(JCS 10 以上〈GCS 13 以下〉の意識障害が 24 時間以上続くものは確定例、JCS 10 以上〈GCS 13 以下〉の意識障害が 12 時間以上続く場合および JCS 10 未満〈GCS 14～15〉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は疑い例)。また、診断の参考となるものとして、脳波所見(びまん性高振幅徐波, electrical storm, p. 30 第 2 章-4 参照)、頭部 MRI 検査、血液検査・尿検査(血小板減少, AST・ALT 上昇, CK 上昇, 血糖異常, 凝固異常, BUN・クレアチニン上昇, 高アンモニア血症, 血尿・蛋白尿)をあげている。インフルエンザ脳症ガイドラインは急性脳症を上記のように広義にとらえ、このうち主に神経学的後遺症を残すものを極力漏らさないための早期診療指針として、各種検査項目を集大成した指針である。

予後不良の急性脳症(広義)を予測する因子としての各種検査所見、診察所見の感度・特異度などの検討がなされている(表 1)。また、発熱を伴うけいれんの後、急性脳症(広義)を発症する例としない例、予後の良好な例と不良な例の間で有意差を認める所見、両者の鑑別に有用である所見が見出されている(表 2)。急性脳症の症候群ないし臨床的特徴を有する群を対象として同様の検討を行った報告もある(表 3)。

以上から、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・検査項目は以下のとおりである。

#### ①意識障害、神経学的異常症状(遷延・持続、悪化)

##### • 意識障害

明らかに意識障害を呈しているもの(JCS 20 以上あるいは GCS 10～11 以下)。

##### • 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 時間くらい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が遷延するもの(概ね 1 時間以上)。

##### • 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(概ね 1 時間以上)。

#### ②頭部画像検査

脳の浮腫性病変が認められるもの。

**表1** 予後不良な急性脳症の予測因子の感度・特異度に関する報告

文献	エビデンスレベル	対象	検討した項目	結果
2	4	複雑型熱性けいれんとして入院した急性脳症	けいれん 意識障害 AST	神経学的予後不良である早期の危険因子は、治療抵抗性のけいれん重積、発症6時間の時点での意識障害(GCS 14以下)あるいは片麻痺、発症6時間までの時点でのAST(GOT)の上昇(90 IU/L以上)の3項目である。このうち1項目以上を満たす場合、退院時に神経学的予後が不良である確率は感度94.1%、特異度69.6%であった。
3	4	けいれん重積で発症した急性脳症	けいれん 白血球数 AST 血糖 クレアチニン 尿蛋白	熱性けいれん群に比し急性脳症群では白血球数・AST・血糖値・けいれん難治例・血清クレアチニン高値・尿蛋白陽性が有意に高く、そのリスク比はAST $\geq$ 100 U/L:7.23, 血清クレアチニン高値:5.61, けいれん難治例:5.48, 血糖値 $\geq$ 200 mg/dL:4.84, 尿蛋白陽性:4.76であった。
4	4	急性脳症	血清チトクロームc	急性脳症と診断した群では平均681.1 ng/mL, 非急性脳症群では30.9 mg/dL. Receiver Operating Characteristic (ROC)分析により、カットオフ値を35.0 ng/mLに設定したところ、感度64.5%、特異度79.7%で、感度はAST(16.1%)やALT(32.3%)よりも高かった。
5	4	急性脳炎・脳症	髄液 S-100 $\beta$ 髄液 GFAP 髄液 tau 蛋白	髄液 S-100 $\beta$ , glial fibrillary acidic protein (GFAP), tau 蛋白の重度後遺症ないし死亡群の予測精度はそれぞれ91%, 74%, 78%であり、それぞれをスコア化した場合、S-100 $\beta$ +GFAP+tau 蛋白で96%, S-100 $\beta$ +tau 蛋白で100%であった。

### ③脳波検査

びまん性高振幅徐波, electrical storm, 入院後24時間以内の紡錘波(spindle wave)の出現(予後良好), 速波成分を伴わない全般性で高振幅 $\delta$ 波・基礎波の無律動・平坦化(予後不良).

### ④血液検査・髄液検査

- 通常、臨床の現場で可能 / 迅速検査が可能と思われる検査

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, 播種性血管内凝固(DIC)の合併.

髄液蛋白濃度の上昇.

尿蛋白陽性.

- 特殊な検査設備が必要 / 結果が出るまで時間がかかると思われる検査<sup>注</sup>

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-100 $\beta$ 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 $\beta_2$ -ミクログロブリン / クレアチニン比の上昇.

注: これらの検査のなかにはごく限られた機関でしか実施できない検査, 評価が定まっていない検査, あるいは研究的な検査が多く含まれており, 臨床の現場で急性期の診断には使えない場合が多い.

表2 急性脳症の早期診断に有用な検査所見・診察所見に関する報告

文献	エビデンスレベル	対象	検討した項目	結果
1	4～6	インフルエンザ脳症	けいれん 意識障害 異常言動	複雑型熱性けいれん、単純型でも遷延する意識障害、異常言動・行動が遷延あるいは悪化するもの(概ね1時間以上)、についてはインフルエンザ脳症を疑う必要がある。
6	4	急性脳症	けいれん 意識障害 脳波	神経学的後遺症を残す症例では初回けいれんが長い、初回けいれん後の意識回復が悪い、脳波で異常所見がある、第2相のけいれん時間が長い、などの傾向がある。
7	4	発熱に伴うけいれん、意識障害	脳波	早期に脳波検査を実施した場合、入院後24時間以内の脳波所見として紡錘波の出現は予後良好であった。一方、速波成分を伴わない全般性・高振幅 $\delta$ 波、基礎波の無律動、平坦化は予後不良の要素であった。
8	4	発熱に伴うけいれん、意識障害	頭部CT 脳波 血液ガス 乳酸	発熱を伴う遷延性のけいれん・意識障害・人工呼吸管理を要したが搬送時に頭部CTで異常が認められなかった28症例のうち、入院後に著明な脳腫脹を呈した6例(A群)と脳腫脹がみられなかった22症例(B群)を比較した研究では、入院時の意識レベルに差はなく、B群の3症例を除く25症例で脳波異常があった。両群で搬送時に代謝性アシドーシスが認められたが、A群では搬送時の血清乳酸値が高く、入院後2時間の時点でも代謝性アシドーシスが持続した。
9	4	中枢神経症状を呈した発熱性疾患	尿 $\beta_2$ -ミクログロブリン	新鮮尿中の $\beta_2$ -ミクログロブリンを1～6病日に測定。クレアチニン比の尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\mu\text{g/g Cr}$ )は、熱性けいれんは5例で平均 $0.48 \times 10^4$ 、けいれん重積は4例で平均 $0.46 \times 10^4$ 、高熱せん妄は3例で平均 $0.77 \times 10^4$ 、急性脳症は2例で平均 $21.74 \times 10^4$ 。急性脳症は2例とも尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリンが著しく高値で、このうち1例は1病日から高値を示した。
10	4	急性脳症	血液・髄液サイトカイン	多臓器不全を呈した急性脳症では、TNF- $\alpha$ 、sTNFR1、IL-6は髄液よりも血清で高値であった。血清サイトカインのレベルは予後に相関。髄液蛋白、血清BUN、クレアチニン、AST、LDH、CRPが上昇した。
11	4	インフルエンザ脳症	TNF- $\alpha$ チトクロームc	病状悪化期においては、予後不良の症例は血清TNF- $\alpha$ とチトクロームc濃度は高値であった。
12	4	急性脳症	意識レベル 頭部画像所見	死亡/神経学的後遺症/脳萎縮を呈した急性脳症の症例では、すべて頭部画像で異常を認めた。意識障害が遷延すると急性脳症になる割合が高い。急性脳症を早期診断する所見で重要なものは発熱、画像異常、意識レベルであった。

各種検査を実施するタイミングは以下のとおりである。

- ①初診時。
- ②初診時もしくはその後の経過で急性脳症を否定できなかった場合には、適切な間隔(患者ごとの病態により異なる。数時間～数日)の後に再度評価。

表3 急性脳症の症候群・亜型の早期診断・予後予測に関する報告

文献	エビデンスレベル	対象	検討した項目	結果
13	4	AESD	visinin-like protein 1	血液および髄液中の visinin-like protein 1 をけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)と遷延性熱性けいれんで比較した。AESDで有意な上昇がみられたが、発症1病日では認められなかった。
14	4	AESD	S-100β, NSE, tau 蛋白	髄液および血清の S-100β, 神経特異的エノラーゼ(NSE), tau 蛋白について AESD と熱性けいれんで比較した。すべてのマーカーが AESD で上昇していた。発症0病日から2病日まで、血清NSEを除いたすべてのマーカーが上昇した。髄液 S-100β, 髄液 tau 蛋白にそれぞれ 100 pg/mL をカットオフ値として設定した場合、陽性的中率は 83.3% であった。
15	4	AESD	臨床所見	AESD では、発症 24 時間以内の意識障害、発作重積、人工呼吸管理の必要性が予後不良因子であった。
16	4	AESD	髄液 tau 蛋白	AESD において、髄液中 tau 蛋白は 1 日目には正常であったが、初回と 2 回目のけいれんの間である 3 日目から増加した。画像異常が出現する前に tau 蛋白が上昇する症例があった。NSE は AESD の 7 例中 2 例でのみ増加した。
17	4	AESD などの急性脳症	サイトカイン	遷延性熱性けいれんに引き続いて発症する急性脳症と急性脳症を発症しなかった遷延性熱性けいれんを比較したところ、急性脳症群では髄液 IL-6 が上昇していたが、血清 IL-6, IL-10, sTNFR1 は上昇しなかった。急性脳症群では髄液 IL-6 は血清よりも高値であったが、熱性けいれん群では高値ではなかった。両群ともに血清 IL-10 と sTNFR1 は上昇した。第 2 相の発作が生じていない症例では、第 2 相の発作が生じた症例よりも血清 IL-10 と sTNFR1 が高値であった。
18	5	AESD	NSE	AESD 7 例の血清 NSE を測定した。発症後 1~3 日以内に測定をした 6 例では、明らかな異常は認められなかったが、反復性けいれんの時期に全例で NSE が上昇した(平均 85.4 ± 40.6 ng/mL)
19	4	HHV-6 感染症に関連した急性脳症	サイトカイン	HHV-6 感染症に関連した急性脳症と熱性けいれんを比較した。血清 IL-6, IL-10, sTNFR1, 髄液 IL-6, sTNFR1 が急性脳症群で有意に高値であった。急性脳症群において神経学的後遺症があったものは、血清 IL-6, sTNFR1, 髄液 IL-6 が上昇しており、血清 IFN-γ, IL-6, IL-10, sTNFR1 は髄液よりも高値であった。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
("acute encephalopathy" [tiab])AND("biomarker" [MeSH])  
検索結果 217 件
- 医中誌  
((急性脳症 /TH or 急性脳症 /AL)and (診断 /TH or 診断 /AL))and (AB = Y PT = 原著論文)  
検索結果 359 件

## 文献

- 1) 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, ら. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン[改訂版]. 小児科臨床 2009; **62**: 2483-2528. (▶レベル4~6)
- 2) Nagase H, Nakagawa T, Aoki K, et al. Therapeutic indicators of acute encephalopathy in patients with complex febrile seizures. *Pediatr Int* 2013; **55**: 310-314. (▶レベル4)
- 3) 塩浜 直, 金澤正樹, 安齋 聡, ら. けいれん重積小児例の検討. 日児誌 2010; **114**: 956-960. (▶レベル4)
- 4) 布井博幸, 細矢光亮, 塩見正司, ら. 血清中チトクロム c 測定キットの急性脳症診断における臨床的評価. 医学と薬学 2009; **61**: 245-251. (▶レベル4)
- 5) Tsukahara H, Fujii Y, Matsubara K, et al. Prognostic value of brain injury biomarkers in acute encephalitis/ encephalopathy. *Pediatr Int* 2013; **55**: 461-464. (▶レベル4)
- 6) 井上元子, 山形崇倫, 門田行史, ら. 急性脳症 40 例の臨床的検討. 小児科臨床 2011; **64**: 2215-2223. (▶レベル4)
- 7) 井上岳司, 川脇 壽, 温井めぐみ, ら. 当院救急外来でペーパレス脳波を施行した症例の臨床的検討. 脳と発達 2012; **44**: 305-309. (▶レベル4)
- 8) 林下浩士, 久保田哲史, 有元秀樹, ら. 脳腫脹が進行する急性脳症の早期診断の指標—代謝性アシドーシスが2時間持続する症例は熱性痙攣ではない. 日本小児救急医学会雑誌 2011; **10**: 9-13. (▶レベル4)
- 9) 権藤健二郎, 花井敏男, 武本環美, 水野由美. 急性脳症の診断における尿中  $\beta 2$ -microglobulin 測定の有用性に関する検討. 脳と発達 2010; **42**: 233-234. (▶レベル4)
- 10) Morita H, Hosoya M, Kato A, Kawasaki Y, Suzuki H. Laboratory characteristics of acute encephalopathy with multiple organ dysfunctions. *Brain Dev* 2005; **27**: 477-482. (▶レベル4)
- 11) Hosoya M, Nunoi H, Aoyama M, Kawasaki Y, Suzuki H. Cytochrome c and tumor necrosis factor- $\alpha$  values in serum and cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2005; **24**: 467-470. (▶レベル4)
- 12) 前垣義弘, 黒沢洋一, 林 篤, ら. けいれん重積で発症する急性脳症の早期診断における臨床症状と検査所見. 日児誌 2006; **110**: 1550-1557. (▶レベル4)
- 13) Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of visinin-like protein-1 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2014; **36**: 608-612. (▶レベル4)
- 14) Shiihara T, Miyake T, Izumi S, et al. Serum and cerebrospinal fluid S100B, neuron-specific enolase, and total tau protein in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: a diagnostic validity. *Pediatr Int* 2012; **54**: 52-55. (▶レベル4)
- 15) Hayashi N, Okumura A, Kubota T, et al. Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 2012; **34**: 632-639. (▶レベル4)
- 16) Tanuma N, Miyata R, Kumada S, et al. The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010; **32**: 435-439. (▶レベル4)
- 17) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; **30**: 47-52. (▶レベル4)
- 18) 石井ちぐさ, 小田 新, 野田雅裕, ら. けいれん重積型急性脳症における血清 neuron-specific enolase の変動. 小児科臨床 2007; **60**: 1702-1706. (▶レベル5)
- 19) Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* 2009; **31**: 731-738. (▶レベル4)

## 2 急性脳症の鑑別診断

### 推奨

1. 急性脳症の鑑別診断の対象として、感染症の経過中に急性発症の意識障害を生じる多彩な疾患が含まれる：頭蓋内感染症（ウイルス性脳炎，細菌性髄膜炎など），自己免疫性脳炎，脳血管障害，外傷，代謝異常，中毒，臓器不全，その他

#### 推奨グレード該当せず

- 1) けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）では，発症直後の数日間は複雑型熱性けいれんと区別できない例が多い
- 2) 急性壊死性脳症（ANE）などサイトカインストーム，全身臓器障害を伴う病型では，重症感染症，熱射病など他の病因による全身性炎症反応症候群（SIRS）を鑑別する
- 3) Reye 症候群，疑似 Reye 症候群では，先天代謝異常症を鑑別する<sup>注</sup>

注：p.65 第 4 章 -2 先天代謝異常症の診断と検査を参照

### 解説

急性脳症は，感染症の経過中に急性発症し意識障害とけいれんを主徴とする症候群である。したがって，鑑別診断においては，類似の臨床症状と経過を呈する多くの疾患（表 1）を考慮に入れる必要がある<sup>1)</sup>。

急性脳症には複数の病型（症候群）が含まれるが，発熱，けいれん，意識障害は，ほぼすべての病型に共通して認められる。単純ヘルペス脳炎や細菌性髄膜炎などの頭蓋内感染症は，発熱，けいれん，意識障害を呈するので，常に考慮されるべき疾患群である。頭蓋内感染症の疑いを否定できない患児では，高度の頭蓋内圧亢進の臨床症状（昏睡と姿勢，瞳孔，呼吸，循環の顕著な異常）や画像所見（頭部 CT・MRI における高度のびまん性脳浮腫や脳幹の腫脹）がみられない限り腰椎穿刺による脳脊髄液検査を行い，また各種のウイルス学的・細菌学的検査（血液，髄液，必要に応じ尿，便，鼻咽頭粘液など）を施行して鑑別を進める。検査結果が判明するまでの間は，脳炎と脳症のどちらであっても対応できるような管理と治療を行うことが实际的である。

けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）では，発症時に長時間の有熱時けいれん（熱性けいれん重積状態）がしばしばみられる。発症当日から翌日にかけては，AESD に特徴的な頭部 MRI 所見は通常みられない。また，AESD の発症を予測するためのバイオマーカー



表1 急性脳症の鑑別診断

感染症・炎症性疾患	2. 血管性疾患 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 3. 脳腫瘍
1. 脳炎 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 細菌, マイコプラズマ 原虫, 寄生虫など	代謝性疾患・中毒 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・脂肪酸代謝異常など)
2. 髄膜炎 a. 化膿性髄膜炎 b. 結核性髄膜炎 c. 真菌性髄膜炎 d. ウイルス性髄膜炎	臓器不全(脳症によるものを除く) 1. 肝不全 2. 腎不全 3. 呼吸不全 4. 心不全
3. 脳膿瘍	その他 1. 熱性けいれん 2. 心筋炎・不整脈 3. 熱中症 4. 乳幼児突然死症候群 5. 高血圧性脳症 6. 睡眠障害 過眠症, 周期的傾眠症 夜驚症, 夢中遊行
4. 硬膜下膿瘍	7. 傾眠をきたすその他の疾患
5. 脱髄性疾患 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 多発性硬化症 (MS)	8. 薬物の副作用 抗けいれん薬 鎮静薬, 麻酔薬 向精神薬 抗ヒスタミン薬
6. 自己免疫疾患 全身性エリテマトーデス	9. 心因性発作
頭蓋内疾患	
1. 頭蓋内出血 a. 硬膜下血腫 b. 硬膜外血腫 c. 脳内出血 d. くも膜下出血 e. shaken baby syndrome	

[森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, ら. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 小児科臨床 2009; 62: 2483-2528. を改変]

として実用化されたものはない。したがって、発症早期における AESD を複合型熱性けいれんから区別することは現時点ではしばしば困難ないし不可能であり、AESD の診断は二相目のけいれん(いわゆる late seizure)と MRI の遅発性拡散低下(bright tree appearance)が出現する第3~9病日まで確定しない例が多い<sup>2,3)</sup>。

急性壊死性脳症(ANE), hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群, 急性脳腫脹型(Reye 様症候群)などサイトカインストーム, 全身臓器障害を伴う病型では, 全身症状(ショック, 出血傾向など)や検査所見(臓器障害, 血液凝固異常など)に基づいて, 早期から急性脳症を疑うことができる。しかし, 重症感染症(細菌性髄膜炎, 敗血症など)や熱射病など他の

**表 2** 急性脳症類似の臨床像を呈しうる先天代謝異常症

## 脂肪酸輸送・β酸化

全身性カルニチン欠損, カルニチンパルミトイル転移酵素 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, アルギニノコハク酸合成酵素欠損など

[Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007 ; **115** (4 Suppl) : 45-56. を改変]

病因による全身性炎症反応症候群(SIRS)も類似の全身症状や検査所見を呈するので、それらの除外診断が必須である<sup>4)</sup>。

Reye 症候群(古典的 Reye 症候群および疑似 Reye 症候群)では、肝障害の他に高アンモニア血症, 低血糖, 高乳酸血症など代謝異常を示唆する検査所見がしばしばみられる。このような症例では各種の先天代謝異常症(表 2)<sup>5)</sup>を鑑別するために急性期の血液・尿を検体として、各種の生化学的検査を進める必要がある。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
 (“acute encephalopathy”[tiab] OR (“acute disease”[MeSH Terms] AND “brain diseases”[MeSH Terms]))AND “diagnosis, differential”[MeSH Terms]AND “Sensitivity and Specificity”[Mesh]  
 検索結果 9 件
- 医中誌  
 (((急性脳症 /AL)and((鑑別診断 /TH or 鑑別診断 /AL))))and(PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児(1~23 カ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))  
 検索結果 55 件

## 文献

- 1) 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, ら. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 小児科臨床 2009 ; **62** : 2483-2528. (▶レベル6)
- 2) 塩見正司. インフルエンザ脳症—臨床病型分類の試み. 小児科臨床 2000 ; **53** : 1739-1746. (▶レベル5)
- 3) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-1309. (▶レベル5)
- 4) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; **58** : 555-561. (▶レベル5)
- 5) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007 ; **115** (4 Suppl) : 45-56. (▶レベル5)



## 第2章

## 急性脳症の診断と検査

## 3 急性脳症の画像診断

## 推奨

1. 急性脳症の診断に画像検査 (CT ないし MRI) を行うことが勧められる

推奨グレード B

2. 急性壊死性脳症 (ANE) 推奨グレード B, けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD)

推奨グレード B, 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS)

推奨グレード B では MRI が特徴的な所見を呈し, 診断の根拠となる

## 解説

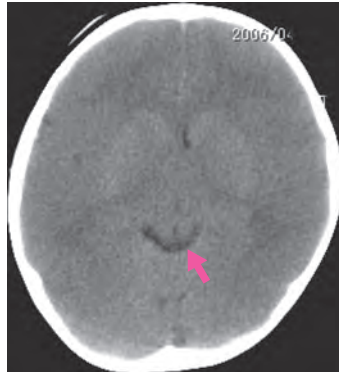
## CT (図1)

急性脳症を疑った場合, 髄液検査に先んじて著明な脳浮腫が存在しないことを確認する必要から, 簡便な CT 検査が急性期に施行されることが多い。インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>a)</sup>では, 頭部 CT 検査による脳症診断確定例として表1の5つがあげられている。

CT 検査は国内ほぼすべての医療施設で救急対応可能であり, 短時間で施行しうするため, 脳症の疑われる患者に対して初期に施行される頭部画像検査である。木村らは急性脳症35例を画像所見(主にCT)から5群に分類した<sup>1,2)</sup>。1群(11例)は経過を通して正常画像, 2群(1例)は急性期正常, 1か月後に軽度萎縮, 3群(7例)は48時間以内に高度脳浮腫, 4群(9例)は病初期正常, 4病日以降に大脳皮質浮腫・壊死, 5群(7例)は対称性視床病変である。4群はけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)に, 5群は急性壊死性脳症(ANE)に, 3群はReye症候群, Reye様症候群ないし急性脳腫脹型脳症<sup>3)</sup>に該当すると考えられる。2

表1 インフルエンザ脳症ガイドラインにおいて急性脳症の確定診断の根拠とされた頭部CT所見

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<急性壊死性脳症>(図1), 一側大脳半球など)
5. 脳幹浮腫(脳幹周囲の脳槽狭小化)



**図 1** 急性脳症の CT  
急性脳症，幼児，1 病日の CT 画像。  
皮質白質境界の不明瞭化，大脳白質の低吸収域，脳室・脳溝・脳槽の狭小化(矢印は迂回槽)が認められ著明な脳浮腫が存在する。

群は軽症 AESD，1 群の一部は可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)に相当する可能性がある。

ANE に両側対称性の視床病変は必発で，診断に重要である。すなわち，びまん性脳浮腫に加えて，浮腫性壊死性病変が視床(病変は楕円形)を含む特定の領域(基底核，側脳室周囲大脳白質，小脳歯状核周囲，橋・中脳被蓋)に左右対称性に生じる<sup>4,6)</sup>。CT 検査では 1～2 病日に視床病変は低吸収を呈し，3 病日以降出血性変化を反映し，視床低吸収域の内部にしばしば高吸収病変を認める。AESD の皮質下白質(U fiber)病変(bright tree appearance)は CT でも低吸収域として認められることがある。MERS の脳梁病変は CT では検出不能である。塩見らによると日本の hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群(HSES)症例の CT は，発症半日から 2 日後に皮質低吸収，皮質白質分離不良を呈する<sup>3,7)</sup>。

## MRI

MRI 所見は脳症症候群に特徴的な所見を呈するため症候群ごとに記載する(表 2)。各脳症症候群の記載も参照されたい。鑑別疾患として重要な急性散在性脳脊髄炎(ADEM)，近年臨床現場で頻用されている拡散強調画像，みかけの拡散係数(ADC)について章末に記載した。

### 1 急性壊死性脳症(ANE)

ANE は，画像検査が主要な診断項目とされた初めての脳症症候群である。視床の対称性病変を特徴とし，基底核，側脳室周囲大脳白質，小脳歯状核周囲，橋・中脳被蓋にも病変を認めうる。視床病変は中心からやや前方に位置し，急性期には腫大することが多い。ANE の視床病変は拡散能低下を呈し，同様に視床病変を呈しうる ADEM(拡散能は上昇傾向)との鑑別に有用と考えられる<sup>8)</sup>。MR score(①脳幹病変，②出血，③嚢胞形成，④大脳・

**表2** 頭部MRI所見による脳症の診断**急性壊死性脳症 (ANE) (図2)**

びまん性脳浮腫に加え、浮腫性壊死性病変が視床(病変は楕円形)を含む特定の領域に左右対称性に生じる。1～2病日のMRIでは病変はT1低信号、T2高信号を呈し、拡散能は低下する。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(壊死、血管周囲出血)、その周囲に拡散能低下(乏突起膠細胞の浮腫、組織の粗鬆化)、さらに外側に拡散能上昇(血漿成分漏出)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。

**けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD) (図3)**

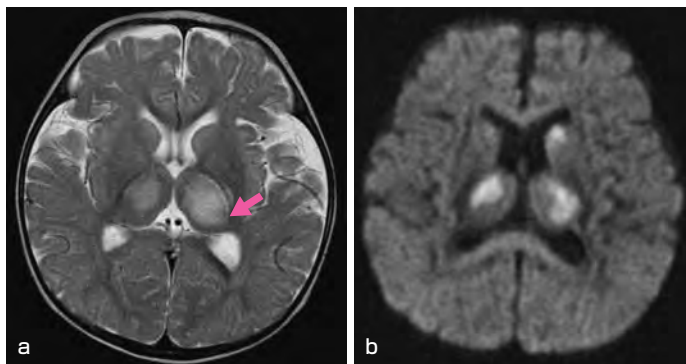
AESDの診断基準(①は参考所見)に記載された画像所見は、以下のとおりである。

- ① 1, 2病日に施行されたCT, MRIは正常である。
- ② 3～14病日に拡散強調画像で皮質下白質(bright tree appearance)ないし皮質に高信号を認める。中心溝周囲はしばしばスベアされる。
- ③ 2週以降、前頭部、前頭・頭頂部にCT, MRIで残存病変ないし萎縮を、またはSPECTで血流低下を認める。中心溝周囲はしばしばスベアされる。

**可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS) (図4)**

MERSの診断基準に記載された画像所見は、以下のとおりである。

- ①急性期に脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号を呈し、T1, T2信号異常は比較的軽度である。
- ②病変は脳梁膨大部を含み、脳梁全体ないし対称性白質に拡大しうる。
- ③2か月以内に消失し信号異常・萎縮を残さない。

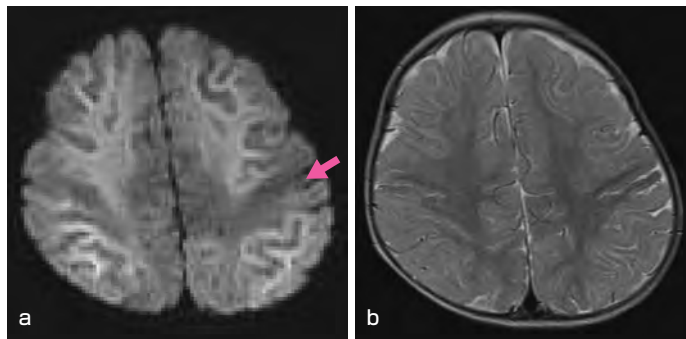
**図2** 急性壊死性脳症(ANE)のMRI

ANE, 乳児。2病日のMRI T2強調画像(a), 拡散強調画像(b)。視床(矢印)と左尾状核頭部にT2高信号, 拡散強調画像高信号を認める。

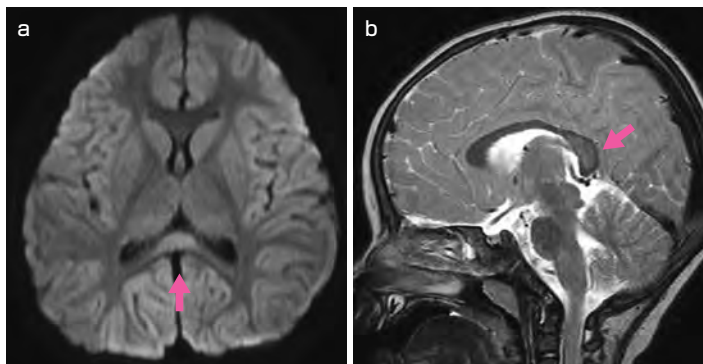
小脳白質病変, の陽性項目の数)とANEの臨床予後が相関すると報告されている<sup>9)</sup>。

**2** けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)

短時間で施行しうる拡散強調画像の普及はAESDの診断に大きく貢献している。1, 2病日に施行されたMRIは拡散強調画像を含めて正常である<sup>10, 11)</sup>。3～9病日で拡散強調画像にて皮質下白質高信号(bright tree appearance), T2強調画像, FLAIR画像にてU fiberに沿った高信号を認める。皮質のT2高信号はU fiberに比して軽度である。病変は前頭部優位(前頭葉, 前頭頭頂葉)であり, 中心前・後回は傷害されにくい(central sparing)。9～25病日には拡散強調画像の皮質下白質の高信号は消失し, 皮質の拡散強調画像での高信号を認めることがある。同時期にT2強調画像, FLAIR画像では皮質下白質に高信号を認める。



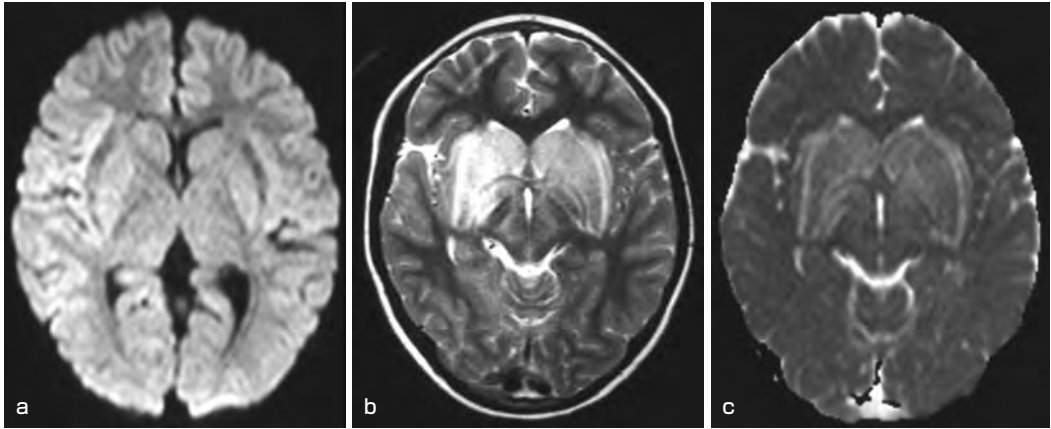
**図3** けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)のMRI  
AESD, 幼児. 8 病日の MRI 拡散強調画像(a), T2 強調画像(b). 拡散強調画像で皮質下白質高信号(bright tree appearance), T2 強調画像にて U fiber に沿った高信号を認める. 中心前・後回は傷害程度が軽い(central sparing, 矢印).



**図4** 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)のMRI  
MERS, 幼児. 3 病日の MRI 拡散強調画像(a), T2 強調画像(b). 拡散強調画像で脳梁膨大部に高信号(矢印)を認める.

2週以降脳萎縮が残存する. bright tree appearance 出現時ないし以降に基底核(特に尾状核), 視床に病変を認めることがある. 信号変化は bright tree appearance に比して軽度である. ANEにおける視床病変に比べより前方外側に認めることが多い.

MR スペクトロスコピーは, bright tree appearance 出現前後に *N*-acetyl aspartate(NAA)低下, glutamate(Glu) / glutamine(Gln) complex(Glx)の上昇を認める<sup>10-12)</sup>. 熱性けいれん重積と AESD の早期鑑別に MR スペクトロスコピーが有用である可能性が示される. bright tree appearance 消失期には Glx は正常化するが, NAA は神経学的予後良好例ではほぼ正常化するのに対し, 不良例では低値が持続する. NAA は神経細胞マーカーであり, その評価が AESD の予後判定に有用と考えられる. Glx の上昇は, 興奮毒性による遅発性細胞死が AESD の主病態とする仮説を支持する所見と考えられる<sup>10-12)</sup>. SPECT による脳血流検査では急性期には病変部位血流の増加を, 発症 10 日以降は血流低下を呈し, 数か月から数年にわたり徐々に回復する<sup>13)</sup>.



**図5** 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の MRI

ADEM, 幼児. MRI 拡散強調画像 (a), T2 強調画像 (b), ADC map (c). T2 強調画像で基底核, 外包, 内包に高信号を認めるが, 拡散強調画像では所見は目立たない. ADC map で病変は高信号であり, 拡散能が亢進している.

### 3 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS)

MERS は MRI 所見, 特に拡散強調画像に基づく臨床画像症候群であり, 画像所見は重要である. 脳梁膨大部病変は, 急性期の拡散強調画像では著明な高信号を均一に呈し, みかけの拡散係数 (ADC) は低下する. T2 強調画像で高信号, T1 強調画像で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<sup>11, 14)</sup>. T2, T1 強調画像では病変を指摘しえないこともある. 画像変化は一過性であり, 2 か月以内 (72% で 1 週間以内) に消失する. 脳梁のみ (膨大部ないし膨大部を含む脳梁) に病変を有する典型症例を MERS 1 型, 脳梁 (少なくとも膨大部を含む) に加え対称性白質 (主に中心溝周囲深部白質) に病変を有する症例を MERS 2 型と称する<sup>15, 16)</sup>. 経時的に MERS 2 型の画像所見から 1 型を経てすべての病変が消失する症例からは, 白質病変と脳梁膨大部病変では病変の時間的経過に差異がある, すなわち白質病変は脳梁病変に比べて消失しやすいことが示唆される<sup>15)</sup>.

### 4 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) (図5)

ADEM は, ウイルス感染, ワクチン接種後に自己免疫機序で起こると考えられている脱髄疾患である. 感染後の抗体が上昇する時期, ないし 2~3 週後に中枢神経症状が出現することが多い. 発症時より広範かつ多巣性の病巣があるため, 初発症状も発熱, 髄膜刺激症状, 意識障害, けいれんなどの脳炎・脳症様の症状に加えて, 多彩な神経症状を示す. 症状は通常单相性である. 髄液 myelin basic protein の上昇, oligoclonal band 陽性がしばしば認められる. MRI では, 左右非対称に T2 強調画像で大脳白質, 基底核, 小脳, 脳幹, 脊髄に境界不明瞭な斑状の高信号域を認める. 脳血管関門 (blood-brain barrier) の破綻を反映して造影剤増強効果がしばしば陽性であり, 拡散強調画像では拡散能亢進 (ADC 高値) を認めることが多い.

### 5 拡散強調画像とみかけの拡散係数 (ADC)

拡散強調画像 (DWI) は, 水分子の拡散現象すなわち動きやすさを画像化したもので, 拡



散を定量的に表したものが、みかけの拡散係数(ADC)である。細胞内の水分子は細胞膜などにより拡散が制限されADC低値(DWI高信号)に、細胞外の水分子はBrown運動による自由な拡散を行いやすくADC高値(DWI等ないし低信号)を呈する。血管原性浮腫(vasogenic edema)では、水は細胞外間隙に貯留するためADC高値(DWI等ないし低信号)に、一方細胞障害性浮腫(cytotoxic edema)では水は細胞内に貯留するのでADC低値(DWI高信号)になる。髄鞘に対しても水分子は透過しにくいことから、経年的な髄鞘化に伴いADCは低下していく。髄鞘内(ないし髄鞘間隙)に生じた浮腫(intramyelinic edema)も細胞障害性浮腫同様にADC低値(DWI高信号)を呈する。まとめると、ADC低値(DWI高信号)を呈する病態として細胞障害性浮腫と髄鞘内浮腫、細胞成分の増加など、ADC高値(DWI等ないし低信号)を呈する病態が血管原性浮腫、静水圧性浮腫、髄鞘形成不全(Pelizaeus-Merzbacher病など)などとなる。DWIは撮像時間が短い(1分以内)ことも利点の1つであるので、MRI撮像時には必須である。

## 6 拡散強調画像とT2強調画像、ADCの関係は $DWI = T2 - ADC$

拡散強調画像(DWI)の信号強度は、T2強調画像とADCで決まる。DWI信号 = T2強調画像信号 - ADC とすると理解しやすい。この式からADCに変化がなくともT2強調画像で高信号の病変はDWIでも高信号となる。この現象をT2 shine-through と称する。一般的に病変はT2強調画像信号で高信号(+)を呈する。細胞障害性浮腫と髄鞘内浮腫ではADCが低い(-)ためDWI信号は(+)-(-) = (++)高信号となる。一方、血管原性浮腫、静水圧性浮腫などではADCは高く(+), DWI信号は(+)-(+)= (0)となり信号変化が目立たない。

### 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (“acute disease” [MeSH Terms] AND “brain diseases” [MeSH Terms])) AND (“neuroimaging” [MeSH Terms] OR “neuroimaging” [All Fields]) AND (“ultrasonography” [Subheading] OR “radionuclide imaging” [Subheading]) OR “radiography” [Subheading]) Filters : English, Japanese, Child : birth-18 years  
 検索結果 84件
- 医中誌  
 (((((急性脳症 /TH or 急性脳症 /AL))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児(1~23カ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)))) and (SH = 画像診断)  
 検索結果 93件

### 文献

- 1) 木村清次, 根津敦夫, 大槻則行, 田中文雅, 武下草生子. 感染に伴う急性脳症35例の臨床的検討. 脳と発達 1998; **30**: 244-249. (▶レベル5)
- 2) 水口 雅. 急性脳症の分類とけいれん重積型. 脳と発達 2008; **40**: 117-121. (▶レベル6)
- 3) 塩見正司. インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム. 小児内科 2003; **35**: 1676-1680. (▶レベル6)
- 4) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; **115**: 45-56. (▶レベル6)
- 5) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997; **19**: 81-92. (▶レベル5)

- 6) 水口 雅. 急性壊死性脳症. 小児内科 2004 ; **36** : 1129-1132. (▶レベル6)
- 7) 塩見正司. インフルエンザ脳症. 「小児内科」「小児外科」編集委員会, 共編. 小児中枢神経疾患の画像診断. 東京 : 東京医学社, 2007 : 310-319. (▶レベル6)
- 8) Harada M, Hisaoka S, Mori K, Yoneda K, Noda S, Nishitani H. Differences in water diffusion and lactate production in two different types of postinfectious encephalopathy. *J Magn Reson Imaging* 2000 ; **11** : 559-563. (▶レベル5)
- 9) Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, Wang HS, Toh CH, Ng SH. Acute necrotizing encephalopathy of childhood : correlation of MR findings and clinical outcome. *Am J Neuroradiol* 2006 ; **27** : 1919-1923. (▶レベル5)
- 10) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-1309. (▶レベル5)
- 11) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 521-528. (▶レベル6)
- 12) Takanashi J, Tada H, Terada H, Barkovich AJ. Excitotoxicity in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Report of 3 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 ; **30** : 132-135. (▶レベル5)
- 13) Yamanouchi H, Mizuguchi M. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the bilateral frontal lobes (AIEF) : a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. *Epilepsy Res* 2006 ; **70** : S263-268. (▶レベル5)
- 14) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Neurology* 2004 ; **63** : 1854-1858. (▶レベル5)
- 15) Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, Terada H. Differences in the time course of splenic and white matter lesions in clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS). *J Neurol Sci* 2010 ; **292** : 24-27. (▶レベル5)
- 16) 多田弘子, 高梨潤一. MERS. 五十嵐 隆, 塩見正司, 編. 小児科臨床ピクシス 28. 急性脳炎・急性脳症. 東京 : 中山書店, 2011 : 184-187. (▶レベル6)

#### 参考にした二次資料

- a) 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ガイドライン [改訂版]. 2009. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>

## 4 急性脳症の脳波検査

### 推奨

1. 急性脳症では、診断や治療に関する有用な情報が得られる可能性があるため、脳波検査を行うことが推奨される **推奨グレード B**
2. 通常脳波あるいは amplitude-integrated EEG (aEEG) を用いた長時間持続モニタリングも有用であり、可能な施設では施行することが推奨される **推奨グレード B**
3. 急性脳症では脳波異常が高率であり、主な異常所見としては全般性 / 片側性 / 局在性の徐波化があげられる **推奨グレード B**

### 解説


脳波は、急性脳症において施行する検査として広く認められている。脳波は、主に大脳の電気的な活動を記録することによってその機能をリアルタイムに把握するという点で、他に代替がない検査法である。また、近年脳波計がデジタル化・ペーパーレス化されてコンパクトになり、ベッドサイドで記録することが容易になった。急性脳症では全身状態が不良になり集中治療が必要になることもあるが、そのような場合でも脳波を記録することは可能である。さらに、近年では通常脳波あるいは amplitude-integrated EEG (aEEG) を用いて長時間持続モニタリングを施行することが可能になり、その意義が徐々に明らかになりつつある。

**表 1** に急性脳炎・脳症における脳波所見の主要な報告のまとめを示す<sup>1-10)</sup>。いずれの報告も脳波異常を高率に認める点で一致している。したがって、脳波を施行することにより急性脳症の診断に有用な情報が得られると考えられる。主な異常所見は、全般性 / 片側性 / 局在性の徐波化、低振幅化、periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs)、突発波の出現などである。全般性 / 片側性 / 局在性の徐波化は、急性脳症における脳波の異常所見として古くから知られている。両側半球が強く障害されると全般性の徐波化を呈し(図 1)、片側性あるいは片側優位の障害の場合には片側性の徐波化(図 2)を呈する。局在性の徐波化は後頭部優位に出現することが多いが、同様の所見は発熱に伴う異常言動でも認めるため<sup>11)</sup>、急性脳症か否かの判断は意識障害の有無や検査所見などを考慮して総合的に行う必要がある。低振幅化は興奮できるニューロン数の減少を示唆する所見で、予後不良例でみ



表1 急性脳症における脳波所見の報告

文献	エビデンスレベル	対象	症例数	所見
1	5	AERRPS	9	初回：徐波化4例，多焦点性突発波2例，多焦点性+全般性突発波2例，単一焦点性突発波1例 急性期：徐波化+多焦点性突発波5例，徐波化+焦点性突発波+全般性突発波4例
2	5	AERRPS	14	初回脳波では正常2例，徐波化2例，焦点性突発波2例，全般性突発波2例，徐波化+焦点性突発波4例，徐波化+全般性突発波1例，PLEDs 1例
3	5	AERRPS	29	発症後14日以内：9例中7例で高振幅徐波化 発症後14日以後：29例全例で突発波，15例で多焦点性突発波 発作時脳波：24例で記録．局所から始まって周囲に広がり，さらに二次性全般化するのが典型的な所見
4	5	ANE	41	急性期では脳死状態の患児を除き全例で全般性の1~6 Hzの徐波化．初回脳波の18%に突発波
5	5	原因不明の急性脳症	19	二相性の経過を辿った6例中5例の脳波 発症後24時間以内(4例)：全般性徐波化2例，片側性徐波化1例，局在性徐波化1例 発症後2~3日の脳波(4例)：全般性徐波化1例，片側性徐波化1例，局在性徐波化1例，正常睡眠脳波1例 二相目の意識障害の出現後の脳波(4例)：全般性徐波化3例，片側性徐波化1例
6	5	一側半球に拡散能低下を伴う急性脳症	7	急性期(6例)：病側半球の著明な徐波化1例，病側半球の軽度の徐波化4例，病側半球の低振幅化1例 亜急性期(7例)：病側半球の著明な徐波化3例，病側半球の低振幅化4例 回復期(5例)：病側半球の低振幅化4例，正常1例
7	5	HSES	25	22例で脳波を施行．isoelectric 6例，electrical storm 14例，突発波を伴わない徐波化2例．臨床症状を伴う発作が脳波記録中に時々出現したが，脳波上の突発波との関係は様々
8	5	EBウイルス脳炎	11	9例に施行．全般性徐波化6例，continuous nonlocalized abnormal activity 1例，正常2例
9	5	肺炎マイコプラズマ感染に伴う脳症	50	全般性徐波化24例，焦点性突発波7例，PLEDs 2例，FIRDA / OIRDA 11例
10	5	急性脳炎	50	46例に施行．初回では40例で，全経過中では44例に異常．異常の内容は，全般性徐波化・局所あるいは片側性徐波化・焦点性突発波・PLEDs・FIRDA / OIRDA だが内訳の記述なし

られることがある．最重度の場合は平坦化するが，3のように速波が残存することもある．なお，全般性/片側性/局在性の徐波化や低振幅化は，熱性けいれんやてんかん発作の直後には高率に認められることに注意が必要である．PLEDsは単純ヘルペス脳炎に特徴的と考えられていた時期もあるが，その後様々な急性脳炎・脳症で報告されている<sup>2,9,10)</sup>．PLEDsは，一般に片側性または焦点性の二相性または多相性の棘波/鋭波が周期

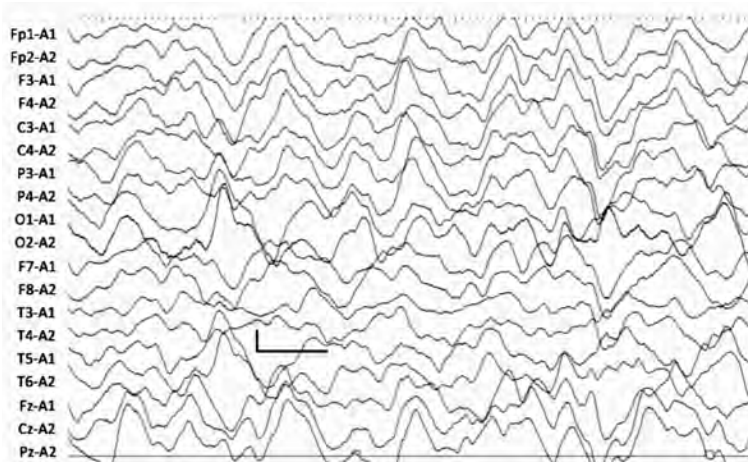


図1 全般性の徐波化

脳波記録の大部分が1 Hz前後の高振幅徐波が占めている。θ波はわずかに認められるが速波成分は欠如している。較正は縦軸100 $\mu$ V、横軸1秒。

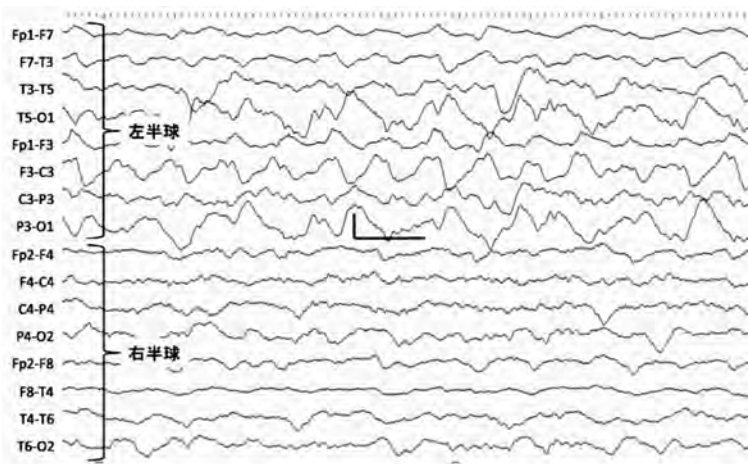


図2 片側性の徐波化

上から8誘導は左半球を、その下の8誘導は右半球を示す。左半球では後頭部優位に1.5 Hz前後の徐波が目立ち、速波成分が少ない。右半球では徐波は認めず速波成分が間欠的に出現している。較正は縦軸100 $\mu$ V、横軸1秒。

的に出現するという特徴を有する(図4)。electrical stormはhemorrhagic shock and encephalopathy症候群(HSES)で報告された所見である<sup>7)</sup>。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する所見を指すが(図5)、この所見は、断続的に発作を繰り返している状態と推測される。後述するように、断続的に発作を繰り返す状態は難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)などでも認められ<sup>12)</sup>、HSESに特異的な所見ではない。前頭部間欠性律動性デルタ活動(FIRDA)は前頭部優位に間欠的に両側同期性に出現する律動性デルタ波で、同様の波形が後頭部優位に出現する場合は後頭部間欠性律動性デルタ活動(OIRDA)という。急性脳炎・脳症と関連する所見と考えられた時期もあったが、それ

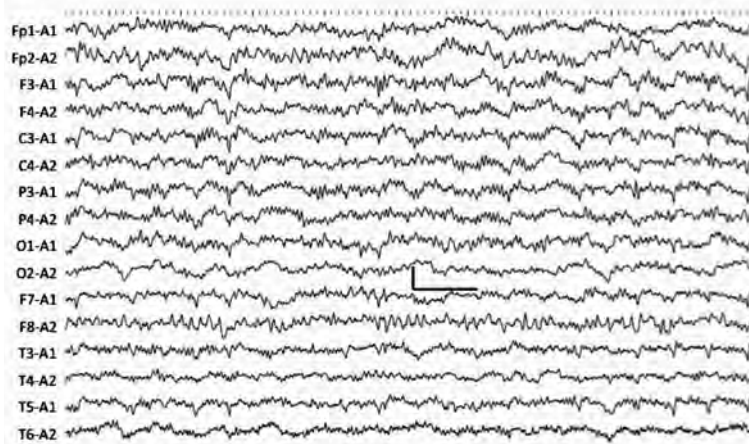


図3 低振幅化

$\alpha$ ～ $\beta$ 帯域の成分がすべての誘導で断続的に出現しており、徐波は認めない。較正は縦軸 100 $\mu$ V、横軸 1秒。

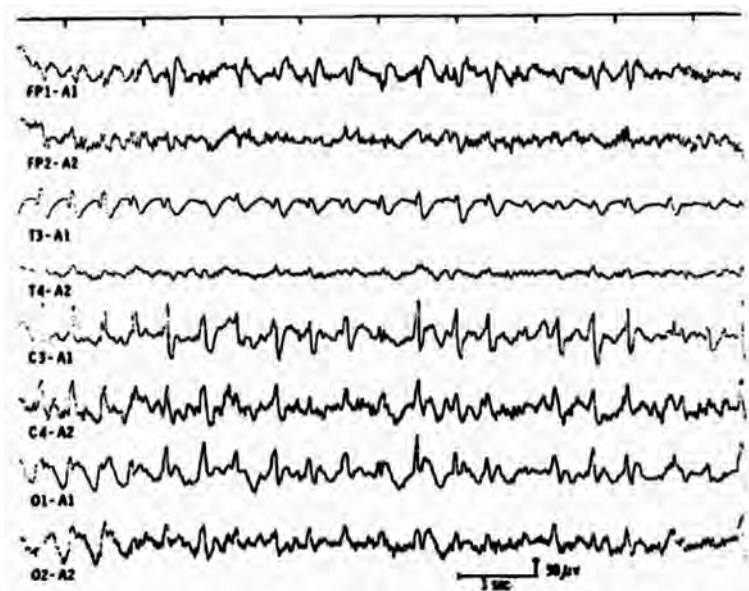


図4 periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs)

右中心～側頭部から鋭波が断続的に出現している。

[PeBenito R, Cracco JB. Periodic lateralized epileptiform discharges in infants and children. *Ann Neurol* 1979; 6: 47-50.]

以外の疾患でもみられると報告されており、急性脳症における診断的意義は現時点では明確でない<sup>13,14)</sup>。

急性脳症における脳波所見は、記録を行ったタイミングや脳障害の重症度などによって異なると思われる。しかし、脳波を記録した場合と記録しない場合との間で診断精度や転帰などを比較した研究は見当たらない。また、様々なタイプの急性脳症における脳波所見の報告は行われてきたが、急性脳症全体として脳波の感度・特異度などの診断的価値に関

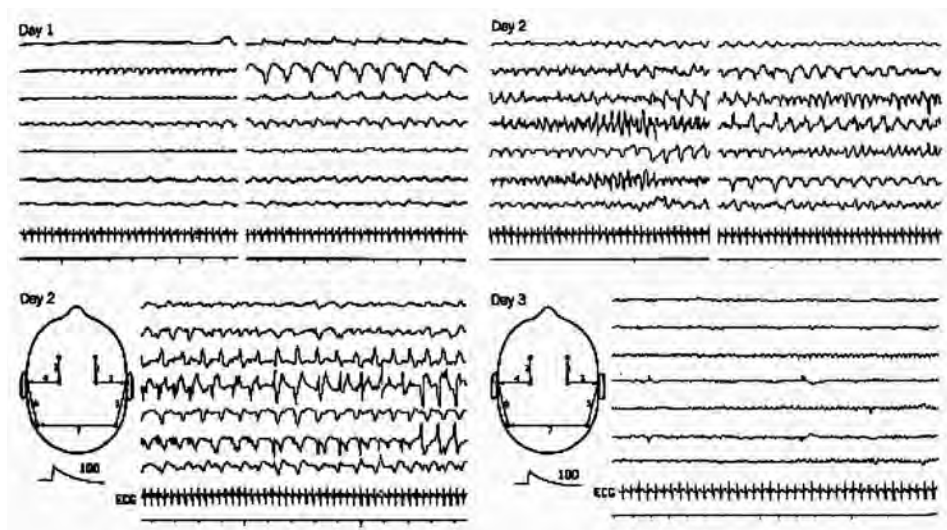


図5 electrical storm

Day 1(左上)あるいは Day 2(右上および左下)の脳波では、律動的な棘波や鋭波が連続して出現している。

[Harden A, Boyd SG, Cole G, Levin M. EEG features and their evolution in the acute phase of haemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Neuropediatrics* 1991 ; 22 : 194-197.]

する研究も行われていない。脳波の適切な施行時期に関する研究や脳波所見と転帰などとの関係に関する研究もほとんど施行されておらず、急性脳炎のタイプや原因となる病原体による脳波所見の相違についても報告がない。このように、現時点では急性脳症における脳波検査の意義は確立していないと言わざるをえないが、そのみを根拠として脳波の意義を否定することは不適切であろう。むしろ今後、急性脳症における脳波の知見を蓄積し、多くの課題を解決することが望ましい。脳波に期待される役割は以下のようなものがあげられる。①急性脳症の早期診断、②熱せん妄と急性脳症との鑑別、③潜在発作(脳波で発作時変化を認めるが臨床症状を伴わない発作, subclinical seizures)の把握、④脳波所見と転帰との関係。こうした課題を明らかにするには、多施設共同研究が必要であろう。

なお、脳波検査は急性脳症を疑った症例では速やかに施行することが望ましいが、夜間などに検査技師が不在であるなどの理由で記録を行うことができない施設も少なくない。このような場合は、記録が可能になった時点で速やかに施行することが望ましい。また、脳波所見は経時的に変化するため、繰り返し検査を行うことも有用である。

近年、欧米から意識障害を認めて小児集中治療室で管理を受ける小児に対し、多チャンネル持続ビデオ脳波モニタリングを行った報告が散見される(表2)<sup>15-19)</sup>。それらの報告では、持続モニタリング中に発作を認めることが稀でなく、発作のかなりの部分が明瞭な臨床症状を伴わずモニタリングを行わないと把握できない可能性が示唆されている<sup>15, 16, 18, 19)</sup>。背景活動の振幅と転帰との関係を報告している論文もある<sup>19)</sup>。また、脳波モニタリングで発作を認めた症例では転帰が不良であったという報告<sup>15, 19)</sup>と、発作が存在するだけでは転帰不良と相関しないが発作重積状態(潜在発作が断続的に出現する状態を含む)を認めると



表2 主要な持続脳波モニタリングの報告

文献	エビデンスレベル	対象と症例数	主要な評価項目	主な結果
15	5	GCS < 12のため PICUに入院した94例	発作の頻度	<ul style="list-style-type: none"> <li>28例(30%)において発作を認めた。11例は非けいれん性発作のみで、17例で非けいれん性発作重積を認めた。</li> <li>20例でモニタリング開始から24時間以内に発作が出現した。</li> <li>脳波上の発作の存在は、不良な転帰と相関を認めた。</li> </ul>
16	4	意識障害のため PICUに入院し、持続ビデオ脳波モニタリングを施行した200例	脳波モニタリング所見と転帰との関係	<ul style="list-style-type: none"> <li>脳波上の発作(ES)あり41例、脳波上の発作重積(ESE)あり43例であった。</li> <li>ESEは死亡率の増加および悪い転帰と相関していたが、ESでは相関を認めなかった。</li> </ul>
17	5	意識障害のため PICUに入院し、持続ビデオ脳波モニタリングを施行した100例	持続ビデオ脳波モニタリングが患児のマネジメントに与えた影響	<ul style="list-style-type: none"> <li>59例で持続脳波モニタリングがマネジメントに影響を与えた。43例で治療が強化され、21例で発作が疑われたイベントが発作でないと判明し、3例で緊急の画像検査が行われ診断が変更された。</li> </ul>
18	4	意識障害のため PICUに入院し、持続ビデオ脳波モニタリングを施行した100例	非けいれん性発作の発生率と危険因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>46例で脳波上の発作を認めた。そのうち19例は発作重積状態であった。32例では発作は常に非けいれん性であった。</li> <li>発作出現の危険因子は、低年齢であった。</li> <li>発作を認めた症例の87%で、モニタリング開始後24時間以内に発作が捕捉された。</li> </ul>
19	4	非外傷性昏睡のため持続脳波モニタリングを施行した82例	脳波モニタリング所見と転帰との関係	<ul style="list-style-type: none"> <li>中等度振幅(100–300<math>\mu</math>V)を呈するものは、低振幅(<math>\leq</math> 100<math>\mu</math>V)を呈するものより転帰が良好であった。</li> <li>28例において383回の発作が記録され、そのうち240回は臨床症状を伴わなかった。</li> <li>発作の出現および発作重積はそれぞれ転帰不良と有意な相関を認めた。</li> </ul>

転帰不良であるという報告<sup>16)</sup>とがみられる。また、持続脳波モニタリングを行うことで、過半数の患者の臨床マネジメントに影響があったという報告もある<sup>18)</sup>。これらの研究の対象となっている小児は頭部外傷や脳血管障害などが多く、日本における急性脳症と類似した症例は少数にとどまるが、持続ビデオ脳波モニタリングによってもたらされた知見は、急性脳症においても参考になるとと思われる。

一方、持続ビデオ脳波モニタリングを施行するには、多くの医療的資源が必要である。モニタリングを行う脳波計とそれを記録する技師とが夜間や休日を含めて準備されている必要がある。また、脳波の判読には一定のスキルが要求されるため、欧米では夜間や週末は当番の小児神経科医が自宅からインターネット回線を介して脳波を一定時間内に判読して報告するシステムが多く採用されている。このようなシステムは日本の現状で施行できる施設はほとんどない。また、意識障害の脳波の判読にはてんかんの脳波の判読とは異なるスキルが要求されるが、この要件を満たす小児神経科医は多くないと推定される。しか

し、急性脳症において入院時から多チャンネル持続(ビデオ)脳波モニタリングを行うことができれば、診断や治療において有用な情報をもたらされる可能性がある。

aEEGは新生児脳症や新生児発作のモニタリングの目的で1990年代から普及した簡易脳波モニタリング装置である<sup>20)</sup>。aEEGは通常の脳波に比べて少ない電極を用い、一般には1~2チャンネルの誘導で長時間持続的に記録する。その表示は脳波活動の振幅に特化しており、時間軸を圧縮して4時間程度を1画面で表示するのが一般的である。正期産の新生児ではaEEG所見と神経学的予後との関係がかなり明らかになっており<sup>21)</sup>、日本の新生児集中治療室でもかなり普及している。現在まで小児の急性脳症に対する適用の報告はごく少数にとどまっており<sup>12, 22)</sup>、その意義については未解明な部分が多い。これまでの報告では、AESDおよびAERRPSにおいてaEEGによって臨床的に診断できなかった非けいれん性発作重積状態(潜在発作が断続的に出現している状態)を認めている。また、小児集中治療室で施行した通常脳波による持続モニタリングをaEEGに変換して判読した研究では、aEEGによる発作の捕捉率は81.5%であった<sup>23)</sup>。これらの結果から、aEEGによって急性脳症における発作を客観的に把握することには一定の意義があると推測される。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (“acute disease” [MeSH Terms] AND “brain diseases” [MeSH Terms])) AND (“electroencephalography” [MeSH Terms] OR Filters activated : English, Japanese, Child : birth-18 years  
 検索結果 224件  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (“acute disease” [MeSH Terms] AND “brain diseases” [MeSH Terms])) AND (aEEG [All Fields] OR (amplitude [All Fields] AND integrated [All Fields] AND (“electroencephalography” [MeSH Terms] OR “electroencephalography” [All Fields] OR “eeg” [All Fields]))) Filters : English, Japanese, Child : birth-18 years  
 検索結果 2件
- 医中誌  
 (((急性脳症 /TH or 急性脳症 /AL)) and ((脳波 /TH or 脳波 /AL))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児 (1~23カ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18))  
 検索結果 129件  
 ((急性脳症 /TH or 急性脳症 /AL)) and ((amplitude-integrated /AL) and ((脳波 /TH or electroencephalography /AL)))  
 検索結果 5件

## 文献

- 1) Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Hsia SH, Wu CT. Effect of topiramate, in combination with lidocaine, and phenobarbital, in acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009; **31**: 605-611. (▶ レベル5)
- 2) Shyu CS, Lee HF, Chi CS, Chen CH. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2008; **30**: 356-361. (▶ レベル5)
- 3) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) : a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010; **121**: 251-256. (▶ レベル5)
- 4) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with focal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; **58**: 555-561. (▶ レベル5)
- 5) Maegaki Y, Kondo A, Okamoto R, et al. Clinical characteristics of acute encephalopathy of obscure origin : a biphasic clinical course is a common feature. *Neuropediatrics* 2006; **37**: 269-277. (▶ レベル5)
- 6) Okumura A, Suzuki M, Kidokoro H, et al. The spectrum of acute encephalopathy with reduced diffusion in the unilateral hemisphere. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; **13**: 154-159. (▶ レベル5)

- 7) Harden A, Boyd SG, Cole G, Levin M. EEG features and their evolution in the acute phase of haemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Neuropediatrics* 1991 ; **22** : 194-197. (▶レベル5)
- 8) Domachowske JB, Cunningham CK, Cummings DL, Crosley CJ, Hannan WP, Weiner LB. Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; **15** : 871-875. (▶レベル5)
- 9) Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, et al. Acute childhood encephalitis and Mycoplasma pneumoniae. *Clin Infect Dis* 2001 ; **32** : 1674-1684. (▶レベル5)
- 10) Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, et al. Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. *Clin Infect Dis* 1998 ; **26** : 398-409. (▶レベル5)
- 11) Okumura A, Nakano T, Fukumoto Y, et al. Delirious behavior in children with influenza : its clinical features and EEG findings. *Brain Dev* 2005 ; **27** : 271-274. (▶レベル5)
- 12) Okumura A, Komatsu M, Abe S, et al. Amplitude-integrated electroencephalography in patients with acute encephalopathy with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2011 ; **33** : 77-82. (▶レベル5)
- 13) Accolla EA, Kaplan PW, Maeder-Ingvar M, Jukopila S, Rossetti AO. Clinical correlates of frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) . *Clin Neurophysiol* 2011 ; **122** : 27-31. (▶レベル5)
- 14) Watemberg N, Linder I, Dabby R, Blumkin L, Lerman-Sagie T. Clinical correlates of occipital intermittent rhythmic delta activity (OIRDA) in children. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 330-334. (▶レベル5)
- 15) Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD, Kaulas H, Dean N, Carpenter JL. Continuous video EEG for patients with acute encephalopathy in a pediatric intensive care unit. *Neurocrit Care* 2012 ; **17** : 31-38. (▶レベル5)
- 16) Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, et al. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children. *Crit Care Med* 2013 ; **41** : 215-223. (▶レベル4)
- 17) Abend NS, Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Donnelly M, Clancy RR, Dlugos DJ. Impact of continuous EEG monitoring on clinical management in critically ill children. *Neurocrit Care* 2011 ; **15** : 70-75. (▶レベル5)
- 18) Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Topjian AA, et al. Nonconvulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology* 2011 ; **76** : 1071-1077. (▶レベル4)
- 19) Gwer S, Idro R, Fegan G, et al. Continuous EEG monitoring in Kenyan children with non-traumatic coma. *Arch Dis Child* 2012 ; **97** : 343-349. (▶レベル4)
- 20) Hellström-Westas L, Rosén I. Continuous brain-function monitoring : state of the art in clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006 ; **11** : 503-511. (▶レベル6)
- 21) Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics* 2011 ; **128** : e112-e120. (▶レベル4)
- 22) Komatsu M, Okumura A, Matsui K, et al. Clustered subclinical seizures in a patient with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010 ; **32** : 472-476. (▶レベル5)
- 23) Stewart CP, Otsubo H, Ochi A, Sharma R, Hutchison JS, Hahn CD. Seizure identification in the ICU using quantitative EEG displays. *Neurology* 2010 ; **75** : 1501-1508. (▶レベル5)
- 24) PeBenito R, Cracco JB. Periodic lateralized epileptiform discharges in infants and children. *Ann Neurol* 1979 ; **6** : 47-50. (▶レベル5)





第 3 章

# 全身管理と 脳低温・平温療法

## 1 けいれん重積・遷延状態への対応

### 推奨

1. 治療の留意点：けいれん重積・遷延状態<sup>注1</sup>の治療では、全身管理を行いながら、けいれん持続時間に応じた適切な薬物治療の選択を行う **推奨グレード A**  
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るので、必要以上の抗けいれん薬の投与を行わないことを考慮する **推奨グレード C1**
2. 非経静脈的治療法：けいれん遷延状態に対する非経静脈的治療法としてミダゾラムの頬粘膜投与、鼻腔内投与、筋肉内注射投与を行う<sup>注2</sup> **推奨グレード B**  
医療機関来院時におけるジアゼパム坐薬の直腸内投与は推奨されない **推奨グレード C2**
3. 経静脈的治療法：けいれん遷延状態・けいれん重積状態に対する経静脈的治療法の第一選択薬としてミダゾラムないしジアゼパムを投与し **推奨グレード B**，第二選択薬としてホスフェニトイン，フェニトイン，フェノバルビタール，レベチラセタムを急速静脈投与する **推奨グレード B**<sup>注3</sup>。難治性けいれん重積状態に対してミダゾラムの持続静注，チオペンタールないしチアミラールの急速静注・持続静注を行う **推奨グレード B**

注1：本ガイドラインにおける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ないし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。けいれん遷延状態とはけいれんが5分以上継続して認められるものと定義される **推奨グレード該当せず**

注2：ミダゾラム投与は適応外使用である(p.41 参照)

注3：レベチラセタム静注はけいれん重積状態の治療としては適応外使用である

### 解説

#### けいれん重積・遷延状態の定義

けいれん重積状態とはけいれん発作が認められその持続が長期化する状態ないし発作が断続的に認められるが発作の間欠時における意識障害が長期化するものを指す。けいれんによって増加する脳組織の酸素・エネルギー必要量が供給不可能な状況になり、神経組織が非可逆的な破綻を開始し始める時期が、けいれんが発症してから30分間を経過してか

らであるという動物実験からの知見に基づき、「長期化」とは通常30分間以上のものとすることが多い<sup>1-3)</sup>。

けいれん発作が5分間以上継続して認められる場合はけいれん発作が自然に消退しづらくなり、15分間以上経過した時点で適切な治療を行わない場合は30分間以上のけいれんに至ることが多い<sup>4)</sup>。5分間以上けいれん発作が認められた場合は積極的治療的介入が推奨される<sup>1,2)</sup>。2015年に公表された国際抗てんかん連盟によれば、「けいれん重積状態」の定義は持続するけいれんによって神経組織が破綻しうる時期(30分間以上)と治療的介入開始が推奨される時期(5分間以上)両面を考慮した形でとなっている<sup>5)</sup>。しかし、本ガイドラインでは言葉の混乱を避けるために5分間以上継続して認められるけいれん発作を「けいれん遷延状態」と定義する。第二選択経静脈薬を投与後も重積状態が持続する場合は難治性けいれん重積状態と判断し、さらに麻酔薬などの治療後24時間を経過した時点で重積状態が持続するか再発を認める状態(super-refractory status epilepticus)では、低血圧、心肺不全、肝不全、腎不全、過敏症反応、播種性血管内凝固(DIC)、敗血症、横紋筋融解症、イレウスなどといった様々な重篤な合併症をきたしやすく、死に至る場合も少なくない<sup>5)</sup>。

### けいれん重積・遷延状態の治療の留意点

けいれん遷延状態と判断されたら、適切で迅速な薬物による治療的介入の開始が必要である。この場合けいれんの持続時間に配慮した適切な薬剤の選択とその使用が求められる。例えばGABA受容体作動薬であるミダゾラムやジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤やNaチャンネル遮断薬であるフェニトインはけいれん発作の比較的初期段階しか効果がない可能性がある<sup>6,7)</sup>。それらの治療効果がないからといってむやみに過量を投与すれば、有害事象のみを引き起こす結果になりうる。重積状態の治療が終了した後にジストニアなどの異常姿勢や振戦・舞踏様運動など不随意運動が認められる場合があり、これらの不随意姿勢・運動をけいれんの再発と誤認すべきでない。けいれん重積状態治療後の基礎的な評価としてバイタルと意識状態の把握は最重要であるが、後者の評価はしばしば不確実となることが多い。すなわち意識状態の低下が使用した薬剤によるものなのか、それとも重積状態を引き起こした病態や原因疾患によるものなのか、それとも重積状態そのものによる中枢神経機能不全なのかの判定が困難であることも少なくない。意識低下状態の遷延の有無を早期に判定することは、現時点においては急性脳症の早期診断の重要なポイントであり、必要以上の薬剤投与による鎮静を行うことは推奨されない。

### けいれん遷延状態に対する非経静脈的治療法(表1)

ミダゾラムの頬粘膜投与(0.5 mg/kg)<sup>8,9)</sup>、鼻腔投与(0.2 mg/kg)<sup>10)</sup>は有効で安全な緊急処置方法である。国内では現在適応外使用となるが、静脈ルートの確保が困難な状況ではその有用性は高い。使用する場合は筋注可能な0.5%注射液製剤を使用する。ミダゾラム筋

**表 1** けいれん遷延状態・けいれん重積状態の薬物治療

静脈ルートの確保が困難な状況でのけいれん遷延状態に対する静脈ルートが確保できないときの非経静脈的治療法

来院時にミダゾラム 0.5% 注射液の投与：

- ・頬粘膜投与ないし鼻腔内投与 (0.5 mg/kg 最大量 10 mg)
- ・筋肉内注射 (0.1～0.35 mg/kg 最大量 10 mg)

注意：ミダゾラム 0.1% 注射液の使用は上記投与方法の場合には不適当である。

けいれん遷延状態・けいれん重積状態に対する経静脈的治療法

1) 第一選択：次の①②を選択する (適用量で止症できなければ直ちに第二選択へ進む)。

①ミダゾラム 0.15 mg/kg 静注 (速度：1 mg/分) 必要に応じて 1 回につき 0.1～0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えない。

②ジアゼパム 0.3～0.5 mg/kg 静注

注意：再発が強く予想される場合は持続静注可能。しかし、その後の意識レベルの判定が困難となることにより急性脳症の診断が不確実になる可能性がある。てんかん重積状態の適応をもつ静注用ミダゾラムの添付文書に記載されている適応年齢は修正在胎 45 週以上である。

2) 第二選択：次の①②③を選択する (副作用に注意していずれかの後に他の静注薬を追加使用してもよい)。

①ホスフェントイン 22.5 mg/kg 静注 (速度：3 mg/kg/分以下=7.5 分以上) (維持投与の場合 5～7.5 mg/kg/日を 1 回または分割静注，速度 1 mg/kg/分以下) ないし

フェントイン 15～20 mg/kg 静注 (速度：1 mg/kg/分以下=15 分以上 1 回最大量 250 mg)

②フェノバルビタール 15～20 mg/kg 静注 (速度：100 mg/分以下かつ 10 分以上かける)

③レベチラセタム 20～30 mg/kg 静注 (速度：15 分間かけて静脈内に注入)

注意：添付文書によれば、ホスフェントインは 2 歳以上のてんかん重積状態に用いる。しかし、急性脳症の治療において 2 歳以下の児に使用されて安全かつ有益であったとする最近の報告がある。レベチラセタム静注はけいれん重積状態の治療としては適応外使用となる。しかし、静注用レベチラセタムを経口投与不可の状態において抗てんかん薬として使用し効果のあった場合は、経口投与が可能となった後に必要であれば同量を経口投与することは適応内の使用方法である。

難治性けいれん重積状態に対する経静脈的治療法 (原則として本ガイドライン第 3 章 -2 に記載されているように常時モニターできる環境下での適切な全身管理が必要であり、可能であれば ICU 管理下で施行する)

①ミダゾラム 0.1 mg/kg/時から開始し最大量 0.4 mg/kg/時までの範囲内で、0.05～0.1 mg/kg/時ずつ増量する。

②チオペンタールないしチアミラール 3～5 mg/kg (成人最大量 200 mg) 静注投与後 3～5 mg/kg/時 持続静注

注は成人および小児においてロラゼパム静注 (国内未発売) と同様の安全性と治療効果があり<sup>11,12)</sup>。小児においてジアゼパム静注と同等で、より早い効果がある<sup>13)</sup>。

ジアゼパム坐薬直腸内投与によるけいれん遷延状態に対する治療効果を示すエビデンスは乏しく、上記治療によるベンゾジアゼピン過量投与になるおそれがあり、医療機関における治療としては推奨されない。しかし、ジアゼパム坐薬 0.5 mg/kg を小児の直腸内に投与した場合、15～30 分間で有効域 (150～300 ng/mL) に到達するため<sup>14)</sup>、来院前に行う治療の選択肢になりうる。

### けいれん遷延状態・けいれん重積状態に対する経静脈的治療法 (表 1)

Hayashi らは国内でのミダゾラムの小児けいれん遷延状態・重積状態に対する有効性についての後方視的研究を行い安全性と有効性を報告している<sup>15)</sup>。小児においてロラゼパム静注はけいれん遷延状態、けいれん重積状態に対してジアゼパム静注と同等の有効性をもつが<sup>16)</sup>、前者のほうが発作の再発が少なく、呼吸抑制の頻度も低い。さらに、ロラゼパム

は静注後効果持続時間が長いため、欧米諸国の小児けいれん重積状態治療ガイドラインではけいれん遷延状態の治療に対する第一選択静脈薬となっている<sup>2, 17-19)</sup>。日本ではロラゼパムが使用できないため、静注薬の第一選択としてはジアゼパムとミダゾラムの適応使用が推奨される。日本におけるミダゾラムをけいれん遷延状態ないしけいれん重積状態に対する第一選択静注薬とする後方視的検討では、有効率(けいれん消失ないし50%以上減少)は80%前後で、呼吸抑制などの副作用は10%以下であり、比較的安全で有効な静注薬であるとされている<sup>20-22)</sup>。

第二選択静注薬としては諸外国のガイドラインでも日本でもフェノバルビタールないしホスフェニトイン(ないしフェニトイン)が記載されている。ロラゼパムとレベチラセタムの効果について無作為非盲検研究を行った結果では同等の効果が認められ心血管系への有害事象の発生も少なかったことが報告されている<sup>23)</sup>。

小児難治性けいれん重積状態に対するミダゾラム持続静注とジアゼパム急速静注の比較研究では、治療効果と副作用は同等であり<sup>24)</sup>、プロポフォールとチオペンタールの後方視的検討では両者は同様の効果があるが、プロポフォールは用量に十分な配慮をすることによって比較的安全に使用しえたと記載されている<sup>25)</sup>。小児難治性けいれん重積症のジアゼパム、ミダゾラム、チオペンタール、ペントバルビタール、イソフルランによる治療に関するメタ・アナリシスでは、すべてに治療効果があるものの、ジアゼパムは他3剤よりも劣っており、副作用は同等であった。致死率はジアゼパムが19%、ペントバルビタールが17%、チオペンタールが31%、イソフルランが40%であり、ミダゾラム使用例は少数であったものの死亡例は認められなかった<sup>26, 27)</sup>。

国内外においてプロポフォール、ミダゾラム、チオペンタールやペントバルビタールは成人の難治性けいれん重積状態に対する代表的な静注薬とされている。いわゆる「プロポフォール注入症候群」は多臓器不全をきたし、致死率が高い。稀であるが小児、成人の両方に認められる。特に高用量・長期投与を行った際に起こりやすい。心電図モニターでBrugada型変化が早期に認められる。米国神経集中治療学会のガイドラインよると小児に対するプロポフォールの持続経静脈投与は禁忌とされている<sup>28)</sup>。

## 1 注意

ミダゾラムには筋注と静脈の両方が可能な0.5%静注製剤と静注のみが可能な0.1%静注製剤があり、各用途によって選択する。

チオペンタール、チアミラールなどのバルビツレート製剤はGABA受容体を介する強力な抗けいれん作用を有するが、体内蓄積効果のあるため回復に時間のかかる場合のあること、呼吸循環抑制効果があり高率に血圧降下をきたすことなどの不利益性に十分配慮して使用することが推奨される。

## 2 適応外使用

科学的根拠はあるが適応となっていない薬剤の救急の現場での適応外使用についてはあくまでも患者救命を優先し、有益性と不利益性を十分考慮したうえで、治療にあたる医師の裁量に委ねられる。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 1992年1月から2012年8月までの期間で検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで加えた.

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh]) AND status epilepticus Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
 検索結果 123件
- 医中誌  
 (((急性脳症/AL) and (てんかん重積状態/TH or (てんかん重積状態/TH or けいれん重積/AL)))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18) and SH = 治療)  
 検索結果 11件

## 文献

- 1) Shorvon S. Status epilepticus : its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge : Cambridge University Press, 1994. (▶レベル6)
- 2) EFA Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America’s Working Group on status epilepticus. *JAMA* 1993 ; **270** : 854-859. (▶レベル6).
- 3) Lowenstein DH. The Management of Refractory Status Epilepticus : An Update. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 35-40. (▶レベル6)
- 4) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001 ; **49** : 659-664. (▶レベル4)
- 5) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1515-1523. (▶レベル6)
- 6) Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus : a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011 ; **134** : 2802-2818. (▶レベル6)
- 7) Smith KR, Kittler JT. The cell biology of synaptic inhibition in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2010 ; **20** : 550-556. (▶レベル6)
- 8) Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence : a randomised trial. *Lancet* 1999 ; **353** : 623-626. (▶レベル2)
- 9) McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children : a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; **366** : 205-210. (▶レベル2)
- 10) Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children : prospective randomised study. *Brit Med J* 2000 ; **321** : 83-86. (▶レベル2)
- 11) Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012 ; **366** : 591-600. (▶レベル2)
- 12) Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, et al. Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network Investigators. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 254-262. (▶レベル2)
- 13) Chamberlain LM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997 ; **13** : 92-94. (▶レベル2)
- 14) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, Shirai H. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev* 1986 ; **8** : 53-59. (▶レベル4)
- 15) Hayashi K, Osawa M, Aihara M, et al. Research Committee on Clinical Evidence of Medical Treatment for Status Epilepticus in Childhood. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007 ; **36** : 355-372. (▶レベル4)
- 16) Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995 ; **37** : 682-688. (▶レベル2)
- 17) Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000 ; **83** : 415-419. (▶レベル6)
- 18) The Guideline Development Group, National Clinical Guideline Centre and NICE project team. The epilepsies : the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG137> (▶レベル6)
- 19) Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M, TaskForce on Status Epilepticus of the ILAE Commission for European



- Affairs. The drug treatment of status epilepticus in Europe : consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 1277-1285. (▶レベル**6**)
- 20) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000 ; **22** : 239-242. (▶レベル**4**)
  - 21) 皆川公夫, 渡邊年秀. 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する8年間のmidazolam静注治療成績の検討. *脳と発達* 2003 ; **35** : 484-490. (▶レベル**4**)
  - 22) 浜野晋一郎, 田中 学, 望月美佳, 杉山延喜, 衛藤義勝. 小児けいれん重積症に対するmidazolam治療の臨床的検討. *脳と発達* 2003 ; **35** : 304-309. (▶レベル**4**)
  - 23) Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus : a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012 ; **259** : 645-648. (▶レベル**2**)
  - 24) Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002 ; **17** : 106-110. (▶レベル**3**)
  - 25) van Gestel JP, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingré M, Ververs FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005 ; **65** : 591-592. (▶レベル**4**)
  - 26) Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children : A meta-analysis. *J Child Neurol* 1999 ; **14** : 602-609. (▶レベル**3**)
  - 27) Gilbert DL, Glauser TA. Complications and costs of treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children. *J Child Neurol* 1999 ; **14** : 597-601. (▶レベル**3**)
  - 28) Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epileptics. *Neurocrit Care* 2012 ; **17** : 3-23. (▶レベル**6**)

## 2 急性脳症の全身管理

### 推奨

1. 中等症～重症の急性脳症に対しては、全身管理を行うための適切なモニター装置を使用し、全身状態をできうる限り改善・維持するための支持療法を行う

#### 推奨グレードA

- 1) PALS2010 に準拠した初期蘇生
- 2) 三次救急医療施設ないしそれに準ずる施設への搬送
- 3) 必要な場合、集中治療室 (ICU) への入室
- 4) 呼吸、循環、中枢神経、体温、血糖・電解質、栄養を含む全身管理

### 解説

脳梁膨大部脳症(MERS)などの軽症例を除く中等症～重症の急性脳症の患者においては、タイプにかかわらず、全身状態をできうる限り改善しかつ維持するための支持療法が全身管理の基盤である。PALS2010<sup>a)</sup>に準拠して初期蘇生を行った後、中等症～重症の急性脳症が疑われたら緊密な連携を行いつつ三次救急医療施設ないしそれに準ずる施設への適切な搬送を考慮する<sup>1,2)</sup>。搬送の際は、蘇生・全身管理に精通した医療者の同乗を考慮する。急性脳症のタイプや重症度に応じた全身管理が行われることが推奨され、全身管理には呼吸管理、循環管理、中枢神経管理、体温管理、血糖・電解質管理、栄養管理が含まれる。

### 呼吸管理

呼吸器管理のモニター装置：パルスオキシメトリーと、PaCO<sub>2</sub> モニターないし呼吸終末CO<sub>2</sub> モニター。

意識障害時では、誤嚥・無呼吸などにより偶発する二次性脳損傷を回避するため、GCS 8 以下、JCS 30 以上では気管挿管により気道確保して呼吸管理を行う<sup>a,b)</sup>。酸素飽和度 94% 以上に安定する状態を目標とするが、過剰な高酸素血症による脳障害への影響を否定できないため、動脈酸素分圧をモニターしながら、適切な酸素濃度投与と人工呼吸器の設定を行う。後述するような治療抵抗性を示す脳圧亢進に対する治療として過換気治療を



行う場合を除き、二酸化炭素分圧を低く保つ状態は脳循環血流量の低下をもたらすことに配慮して設定を行う。気管挿管時の喉頭展開は、脳圧亢進状態をさらに悪化させ脳ヘルニアを惹起する可能性があるため、十分な鎮静を行ってから気管挿管をすることが推奨される。また、気管挿管による人工呼吸器管理下では鎮痛薬（フェンタニルなど）と鎮静薬を十分投与することが推奨される。神経筋遮断薬を用いる場合は、ストレス徴候（頻拍、高血圧、瞳孔散大、流涙など）の有無に注意し、適切に鎮静されていることを確認する。

## 循環管理

循環管理のモニター装置：心電図モニター、血圧・脈圧モニター、パルスオキシメトリー（可能であれば中心静脈血圧モニター、中心静脈酸素飽和度モニター）。

循環管理の目標は、血圧と心拍出量を適切に維持し、組織への酸素供給および基質の供給を回復し維持することである。中枢脈拍と末梢脈拍、心拍数、毛細血管再充満時間、血圧、四肢体温、皮膚色をチェックするなど身体所見の十分な観察を行う。血圧・脈圧の測定には必要であれば留置動脈ラインによるモニタリングが推奨され、1～10歳の小児では収縮期圧で $70 + \text{年齢} \times 2 \text{ mmHg}$ 、10歳を超える小児では $90 \text{ mmHg}$ を超えることが参考となる目標値である。十分な脳灌流圧を維持・管理する目的で脳灌流圧（脳灌流圧〈CPP〉＝平均動脈圧〈MAP〉－頭蓋内圧〈ICP〉）のモニターを行うことがある。脳血流を確保するため、必要十分な輸液を行うことが推奨され、不要な水分制限や利尿薬投与を行うことは推奨されない。心電図モニターによって連続的に心拍数と不整脈の有無をチェックすることが可能である。心臓超音波装置は心機能と血管内血液用量を経時的に測定し評価するのに有用である。適宜施行する標準12誘導心電図、胸部X線画像も心機能評価の参考となる。血液検査として動脈静脈血ガス、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血糖、電解質、BUN、クレアチニン、カルシウム、乳酸などを測定し循環管理のための指標とする。全身の酸素摂取量が一定であると仮定した場合、動脈静脈酸素較差の上昇は心拍出量の低下を示唆する。人工呼吸器管理、脳圧管理、けいれんのコントロールなどの際に使用する鎮静薬、鎮痛薬、抗けいれん薬の投与によって血圧の低下をきたすことがしばしば認められるため注意する。持続的ショックが認められる場合、その要因となる病態を判定しその治療を行うとともに $0.9\%$ 生理食塩水あるいは糖を含まない細胞外液型輸液 $20 \text{ mL/kg}$ を5～10分で静注することが推奨される。心原性ショックが否定できない場合は肺水腫の合併や呼吸機能の悪化に十分留意しながら $5 \sim 10 \text{ mL/kg}$ を10～20分で静注することが推奨される。通常の1時間毎の維持輸液量(mL)の参考となる目安は $10 \text{ kg}$ 以下なら $4 \times \text{体重}(\text{kg})$ 、 $10 \sim 20 \text{ kg}$ なら $40 + 2 \times (\text{体重}(\text{kg}) - 10)$ 、 $20 \text{ kg}$ 以上なら $40 + \text{体重}(\text{kg})$ である。

## 中枢神経管理

中枢神経管理のモニター装置：aEEG（可能であれば脳圧測定モニター）。

## 1 意識状態・神経学的所見

意識状態(JCS, GCS)と瞳孔径, 対光反射, 角膜反射, 眼球頭位反射などの脳幹反射を経時的に観察する. GCS<8 あるいは短時間に2ポイント以上の低下, 対光反射消失・瞳孔不同など切迫脳ヘルニア徴候が認められる場合には, 速やかに頭部CTを行うことが推奨される. 気道確保のために喉頭展開を行う場合には十分な鎮痛と鎮静を行うことに配慮する<sup>a)</sup>.

## 2 頭蓋内圧亢進の管理

- ①頭蓋内圧亢進を疑う場合は積極的に頭蓋内圧測定を施行することを考慮する. その場合, 頭蓋内圧は20 mmHg 以下になるように維持し, 30 mmHg 以上になる状態が3分以上継続しないようにコントロールされることが目標となる<sup>3-7)</sup>. 脳灌流圧(脳灌流圧 <CPP> = 平均動脈圧 <MAP> - 頭蓋内圧 <ICP>)をモニターされた場合, 乳幼児では40 mmHg 以下, それよりも年長児では50 mmHg 以下にならないようにすることが目標になる<sup>6,8)</sup>.
- ②血圧が良好であれば頭部側を30°上昇させるようにベッドの傾きを調整してよい<sup>a)</sup>.
- ③脳圧亢進状態であると判断した場合は, 3% 食塩水を6.5~10 mL/kg を急速静注することが推奨される<sup>9)</sup>. 頭蓋内圧が測定できる場合, 3% 食塩水を0.1~1.0 mL/kg/hr 速度で投与量を漸増していき頭蓋内圧が20 mmHg 以下になるように最少投与量で維持する方法がある. 血清浸透圧は320 mOsm/L を超過しないようにするのが一般的であるが, 脳圧亢進状態に対する治療として3% 食塩水を使用した場合360 mOsm/L までは耐容しうるとの報告がある<sup>10)</sup>. 血清Naが160 mEq/L を超えると血清クレアチニン値が2倍以上に上昇するとの報告<sup>11)</sup>もあり, 腎機能に注意する.
- ④D-マンニトール(0.5~1 g/kg)を使用する場合は15~30分で静注, 通常は1日に3~6回繰り返す<sup>b)</sup>. 血清浸透圧を測定し, 320 mOsm/L を超えないようにすることを目標とする<sup>12)</sup>.
- ⑤グリセオール<sup>®</sup>は新生児や飢餓状態に陥っている乳幼児, 先天性グリセリン代謝異常症, 先天性果糖代謝異常症, フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)欠損症などにおいては低血糖, 高乳酸血症, アシドーシスなどをきたす場合があり推奨しない<sup>c)</sup>.
- ⑥バルビツレートは小児頭部外傷後の頭蓋内圧亢進に対する治療として他の方法による治療が不十分であり, 血圧が安定している場合に試みてよいとされ<sup>13, 14)</sup>, 小児急性脳症においても同様の期待がもたれる. けいれん重積状態で使用する場合と同様の用量を使用してよい.
- ⑦治療抵抗性を示す脳圧亢進に対する治療として過換気治療を行う場合はPCO<sub>2</sub>=25~30 mmHg までにとどめ, 頭蓋内圧測定をすることを考慮する<sup>15, 16)</sup>.

## 3 脳波モニタリング

小児の救急患者における様々な脳症では脳波モニタリングを行うことによりその重症度が判明するが, 早期にその異常を発見し治療することが二次的な脳障害を防ぎ神経学的予後を改善するかどうかについての結論はでない. しかし, 脳波モニタリングは多くの患者において臨床的管理の変更を決定するための情報をもたらす<sup>17)</sup>. また, 急性脳症小児においてみかけ上のけいれんが認められなくても, 脳波上重積状態が認められる場合は致死率に影響し短期的神経学予後悪化因子となる<sup>18)</sup>. したがって, 小児急性脳症においては継

続的に脳波モニターを計測することが考慮される。aEEGは簡易的な脳波モニターとして便利である。より詳細に脳波の検討を要する場合は多チャンネル脳波記録装置を用いて持続的記録を施行することがある。

#### 4 服用中の中枢作動性薬剤

服用中の薬剤投与継続についてはそれらが患者にもたらす有益性と不利益性を鑑みて、その是非を判断する。テオフィリンはアデノシン A1 受容体阻害作用によりけいれんの抑制を阻害する可能性があり、急性脳症の発症に関与することが否定できない<sup>o)</sup>。ヒスタミンはけいれん抑制的に作用する神経伝達物質であるため、抗ヒスタミン薬が脳内へ移行し拮抗することは望ましくないと考えられる<sup>o)</sup>。バルプロ酸ナトリウムによって高アンモニア血症、低血糖、乳酸アシドーシスをきたす可能性がある<sup>o)</sup>。

### 血糖・電解質管理

- ① Na 濃度の管理目標：低ナトリウム血症および、Na の急激な低下(1日 12 mEq/L 以上)は脳浮腫を引き起こすので、これを避ける。
- ② 低カルシウム血症に対して塩化カルシウム 20 mg/kg を経静脈投与する。
- ③ 代謝性アシドーシスに対し、NaHCO<sub>3</sub> の投与は必ずしも必要ない。
- ④ 血糖値は 100～150 mg/dL に保つ。高くとも 180 mg/dL を超えないよう、インスリンの使用を考慮する。

### 体温管理

- ① 腋窩、直腸内、膀胱内、外耳道などに体温計を複数設置し測定することが推奨される。
- ② 小児急性脳症に対する解熱薬による体温管理が予後に与える影響に関するエビデンスはない。しかし、集中治療を要する種々の急性神経疾患において高体温の合併は神経学的予後不良因子であることが判明していること、高体温による中枢神経における代謝亢進に伴うエネルギーの枯渇、フリーラジカル産生亢進、血液脳関門の破綻、脳圧亢進、蛋白異化亢進などが実験で確認されていることから、体温を管理することは重要であると信じられている。解熱薬を使用する場合はアセトアミノフェン 10 mg/kg/回を4時間～6時間毎、イブプロフェン 10 mg/kg/回を6時間～8時間毎に投与する。サリチル酸、ジクロフェナク酸、メフェナム酸の使用は望ましくない。
- ③ 積極的治療を目的として軽度脳低温管理を行う場合がある(第3章-3 脳低温・平温療法の適応と方法 参照)。

### 栄養管理

小児急性脳症に対する栄養管理についてのエビデンスのある報告はない。集中治療が必

要な小児は十分な栄養が供給されない場合には感染症を併発しやすく、死亡率が高く、また外傷治癒が不良であることが判明している<sup>19)</sup>。経腸栄養法にせよ中心静脈栄養法にせよそれらを阻止する理由がない場合は開始することを考慮する。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、1992年1月から2012年8月までの期間で検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
acute encephalopathy” [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh])) AND (critical care OR ((whole [tiab] OR general [tiab]) AND (therapy [sh] OR care OR management))) Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
検索結果 154件
- 医中誌  
(((急性脳症 /AL) and (全身管理 /AL or 管理 /AL or ケア /AL))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児 (1~23ヶ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18))  
検索結果 89件

## 文献

- 1) Pearson G, Shann F, Barry P, et al. Should paediatric intensive care be centralized? Trent versus Victoria. *Lancet* 1997; **349**: 1213-1217. (▶レベル6)
- 2) 武井健吉, 清水直樹, 松本 尚, ら. 小児重症患者の救命には小児集中治療施設への患者集約が必要である. 日本救急医学会雑誌 2008; **19**: 201-207. (▶レベル6)
- 3) Pfenninger J, Kaiser G, Lütschg J, Sutter M. Treatment and outcome of the severely head injured child. *Intensive Care Med* 1983; **9**: 13-16. (▶レベル4)
- 4) Esparza J, M-Portillo J, Sarabia M, Yuste JA, Roger R, Lamas E. Outcome in children with severe head injuries. *Childs Nerv Syst* 1985; **1**: 109-114. (▶レベル4)
- 5) Alberico AM, Ward JD, Choi SC, Marmarou A, Young HF. Outcome after severe head injury. Relationship to mass lesions, diffuse injury, and ICP course in pediatric and adult patients. *J Neurosurg* 1987; **67**: 648-656. (▶レベル4)
- 6) Kasoff SS, Lansan TA, Holder D, Filippo JS. Aggressive physiologic monitoring of pediatric head trauma patients with elevated intracranial pressure. *Pediatr Neurosci* 1988; **14**: 241-249. (▶レベル4)
- 7) Grinkeviciute DE, Kevalas R, Matukevicius A, Ragaisis V, Tamasauskas A. Significance of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in severe pediatric traumatic brain injury. *Medicina (Kaunas)* 2008; **44**: 119-125. (▶レベル4)
- 8) Downard C, Hulka F, Mullins RJ, et al. Relationship of cerebral perfusion pressure and survival in pediatric brain-injured patients. *J Trauma* 2000; **49**: 654-658. (▶レベル4)
- 9) Fisher B, Thomas D, Peterson B. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992; **4**: 4-10. (▶レベル2)
- 10) Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000; **28**: 1136-1143. (▶レベル4)
- 11) Dominguez TE, Priestly MA, Huh JW. Caution should be exercised when maintaining a serum sodium level > 160 meq/L. *Crit Care Med* 2004; **32**: 1438-1440. (▶レベル5)
- 12) Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guideline for the management of severe traumatic brain injury. II Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma* 2007; **24** (Suppl 1): S14-S20. (▶レベル6)
- 13) Pittman T, Bucholz R, Williams D. Efficacy of barbiturates in the treatment of resistant intracranial hypertension in severely head-injured children. *Pediatr Neurosci* 1989; **15**: 13-17. (▶レベル4)
- 14) Kasoff SS, Lansan TA, Holder D, Filippo JS. Aggressive physiologic monitoring of pediatric head trauma patients with elevated intracranial pressure. *Pediatr Neurosci* 1988; **14**: 241-249. (▶レベル4)
- 15) Skippen P, Seear M, Poskitt K, et al. Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med* 1997; **25**: 1402-1409. (▶レベル4)
- 16) Curry R, Hollingworth W, Ellenbogen RG, Vavilala MS. Incidence of hypo- and hypercarbia in severe traumatic brain injury before and after 2003 pediatric guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2008; **9**: 141-146. (▶レベル4)
- 17) Abend NS, Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Donnelly M, Clancy RR, Dlugos DJ. Impact of continuous EEG monitoring on

- clinical management in critically ill children. *Neurocrit Care* 2011 ; **15** : 70-75. (▶レベル4)
- 18) Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, et al. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children. *Crit Care Med* 2013 ; **41** : 215-223. (▶レベル4)
- 19) Skillman HE, Wischmeyer PE. Nutrition therapy in critically ill infants and children. *J Parenter Enteral Nutr* 2008 ; **32** : 520-534. (▶レベル4)

#### 参考にした二次資料

- a) American Heart Association (AHA)/American Academy of Pediatrics (AAP). PALS Provider Manual. American Heart Association, 2010.
- b) Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al. American Academy of Pediatrics-Section on Neurological Surgery ; American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons ; Child Neurology Society ; European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care ; Neurocritical Care Society ; Pediatric Neurocritical Care Research Group ; Society of Critical Care Medicine ; Paediatric Intensive Care Society UK ; Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care, World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents – second edition. *Pediatr Crit Care Med* 2012 ; **13**(Suppl 1) : S1-82.
- c) 山内秀雄, 市山高志, 大澤真木子, ら. 小児の急性脳症. 日本医薬情報センター, 編. 重篤副作用疾患別対応マニュアル第5集. 東京: 日本医薬情報センター, 2011 : 58-72.

## 3 脳低温・平温療法の適応と方法

### 推奨

1. 小児の急性脳症における脳低温・平温療法の有効性に関する明確なエビデンスはない **推奨グレードなし**
2. 小児急性脳症に対する脳低温・平温療法の方法は確立していない **推奨グレードなし**

### 解説

#### 脳低温・平温療法の適応

小児急性脳症において脳低温療法の臨床効果に関する有効性と安全性を示した質の高い文献的エビデンスはない。今現在、脳低温療法に関する質の高いエビデンスがあるのは、成人の心室性不整脈に由来する院外心肺停止状態に関連した心肺蘇生後の急性脳障害および新生児の低酸素性虚血性脳症の2つのみである。

成人における院外心肺停止状態については、2002年に質の高い2本の論文報告がある。心肺停止状態より蘇生した273例を対象に、急性期に体温管理を行わない群と24時間以内の体内温度を32℃から34℃に保つ群とを比較し、半年後の死亡率に優位差が認められている<sup>1)</sup>。また、心停止より蘇生後に意識が戻らず脳障害を認めた77例の成人に対し、体温管理を行わない群と12時間33℃に保つ群で生命予後が改善している<sup>2)</sup>。同年、米国心臓協会(American Heart Association: AHA)や欧州蘇生協会(European Resuscitation Council: ERC)は脳低温療法を成人における心肺停止状態から蘇生後の治療として推奨した。

また、新生児の低酸素性虚血性脳症については2005年から2010年にかけて欧米、中国、オセアニアを中心に6つの大規模臨床試験が行われている。2009年に163例を対象とし直腸温33～34℃を目標温度に全身冷却を72時間施行したTOBY Trialでは18か月後の死亡または重度後遺症に優位差が認められた<sup>3)</sup>。またその後、小児期までの追跡調査でも認知能力の改善を認めている<sup>4)</sup>。2010年に100例を対象に選択的頭部冷却法で鼻咽頭を34±0.2℃に72時間施行したChina Study Groupにおいても18か月後の死亡率および重度後遺症に優位差を認めた<sup>5)</sup>。その後、2010年には国際蘇生連絡協議会(International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR)で新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法が推



奨されている<sup>6)</sup>。

その一方、小児急性脳症に対する脳低温療法の有効性を示した報告は症例報告レベルにとどまり、大規模の臨床研究論文は未だ存在しない。院外心停止をきたした小児38例に対し脳低温療法を施行した臨床研究では、その臨床効果は確認されなかった<sup>7)</sup>。急性脳症は、脳の機能障害に起因する様々な病態を包括する非常に広いスペクトラムを有する概念である。したがって、小児急性脳症においては、その分類や重症度に応じた治療方法が選択されることが望ましい。症例によっては脳低温療法の導入による医学的な不利益性が利益性に対して上回る可能性も否定はできない。そのため現時点において、本ガイドラインで脳低温療法をすべての急性脳症にルーチンに推奨する治療法とは位置付けない。

### 脳低温・平温療法の方法

以上に示したように、現時点で小児急性脳症に対する脳低温療法の明確なエビデンスは存在しない。しかし、国内外のいくつかの施設において既に脳低温・平温療法が導入されている現状がある。小児に対する脳低温療法の方法については、単一施設におけるプロトコル報告<sup>8)</sup>があるのみで、標準的な施行法および安全性は確立していない。また、脳低温療法において併用する薬剤も様々であり、脳低温療法単独の臨床効果と併用薬を用いた場合の効果を比較検討した報告もない。

実際に小児急性脳症に脳低温療法を導入する際、目標とする低体温の設定とその実施期間が問題となるが、脳温を何度にも何時間保つのか明確なエビデンスはない。欧州、オーストラリアで実施された多施設共同研究では、心停止後に急性脳障害をきたした成人950例を対象とし、ランダムに目標管理体温を33℃と36℃に振り分け6か月後の予後を比較している。この検討では両群の生命予後に優位差が認められなかった<sup>9)</sup>。こうした成人データを基にした知見より小児急性脳症の治療法の1つとして脳温ないし体温を36℃台に保つ治療法として脳平温療法ないし targeted temperature management (TTM) が近年、一部の施設で試みられている<sup>10)</sup>。しかし、現状では研究段階にとどまっており、TTMに関する明らかな有効性を示すエビデンスは得られていない。

一方、小児の急性脳症に対し脳低温療法を施行する際には、急性脳症の発生から脳低温療法を開始するまでのタイミングや安全性についても十分に検討する必要がある。小児の急性脳症では、発病初期の様々な要因による脳神経細胞障害が重篤であればあるほど、より早期に二次性の遅発性エネルギー産生・利用障害、神経細胞性浮腫、脳血流量の灌流障害などを続発する危険性が高くなる。そのため重症の急性脳症においては病初期に有効な治療を施せる可能性のある期間(therapeutic time window: TTW)は非常に短いことが予測される。TTWに関する小児集中治療室(PICU)を有する国内10の施設で実施された報告がある。急性脳炎と急性脳症の小児を対象に33.5～35℃に全身冷却装置を用い48時間の脳低温療法を施行した43例の報告(mild hypothermia 27例, normothermia 16例)では、統計学的により早期に脳低温療法を施行することで神経学的予後が改善されると結論してい



る<sup>11)</sup>。一方、早期に脳低温療法を施行しながら予後不良の報告<sup>12)</sup>もあり適応症例の選別を如何に行うかが今後の課題となる。さらに、本療法は高次医療施設ないし集中治療室レベルで行う治療法であるが、小児における脳低温療法の安全性と副反応に関する知見も乏しい。

脳低温療法においては、PICUレベルの全身管理が必要なうえに、症例によりステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量療法、各種抗けいれん薬の静注療法が併用される例が多い。そのため脳低温療法の臨床効果を確認するには、脳低温療法単独の治療と併用薬を用いた治療の臨床経過を2群に分けて検討することが必要となる。しかし、多くの論文報告でこの点に関する検討が不十分である。小児急性脳症においては臨床分類により内科的治療のみで予後良好な例も数多く存在することから、脳低温療法を選択する際には over diagnosis に十分留意しなければならない。今後、脳低温療法の効果と予後を判定するためにも、脳低温の効果か併存薬の効果かを客観的に評価するエビデンスの蓄積が望まれる。

## 1 適応外使用

脳低温療法の導入に際し、患者である小児はその時点で重篤な容態にあるためインフォームド・アセントを行うことは不可能である。そのため対象となる小児患者の代理者となって意思決定を行う成人(多くの場合は親権者か保護者)に対して脳低温療法の導入に先立ち十分なインフォームド・コンセントを行うことが必要である。

脳低温療法の保険適応上に記される登録傷病名の算定条件は、「心肺蘇生後の患者に対して、直腸温 35℃ 以下で 12 時間以上維持した場合に開始より 3 日間に限り算定できる」とされ、また「重度脳障害患者の治療的低体温の場合は算定できない」と追記されている。したがって、保険適応として脳低温療法を行う小児急性脳症としては、「心肺停止後の蘇生後脳症」に限定される<sup>12)</sup>。

例えば、窒息、溺水、急性呼吸不全、急性心不全、けいれん重積状態、低酸素性脳症などを背景に心肺停止状態に陥り、蘇生後の二次性急性脳症にのみ算定が可能となる。

## 文献検索式

- ▶ PubMed. 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh]) AND hypothermia, induced [mesh])  
 Filters : English ; Japanese ; Child : birth-18 years  
 検索結果 17 件
- 医中誌  
 (((急性脳症 /AL) and ((脳低温療法 /TH or 脳低温療法 /AL))) and (PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児 (1~23 カ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18)))  
 検索結果 41 件

## 文献

- 1) Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 549-556. (▶レベル2)

- 2) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 557-563. (▶レベル2)
- 3) Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 1349-1358. (▶レベル2)
- 4) Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al. TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014 ; **371** : 140-149. (▶レベル2)
- 5) Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy : a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010 ; **157** : 367-372, 372.e1-3. (▶レベル2)
- 6) Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11 : Neonatal resuscitation : 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010 ; **122**(16 Suppl 2) : S516-S538. (▶レベル2)
- 7) Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al. THAPCA Trial Investigators. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med* 2015 ; **372** : 1898-1908. (▶レベル2)
- 8) Imataka G, Wake K, Yamanouchi H, Ono K, Arisaka O. Brain hypothermia therapy for status epilepticus in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014 ; **18** : 1883-1888. (▶レベル5)
- 9) Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013 ; **369** : 2197-2206. (▶レベル2)
- 10) Nishiyama M, Tanaka T, Fujita K, Maruyama A, Nagase H. Targeted temperature management of acute encephalopathy without AST elevation. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 328-333. (▶レベル4)
- 11) Kawano G, Iwata O, Iwata S, et al. Research Network for Acute Encephalopathy in Childhood. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis : pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child* 2011 ; **96** : 936-941. (▶レベル4)
- 12) Imataka G, Wake K, Yamanouchi H, Ono K, Arisaka O. Acute encephalopathy associated with hemolytic uremic syndrome caused by *Escherichia coli* O157 : H7 and rotavirus infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015 ; **19** : 1842-1844. (▶レベル5)



第4章

# 代謝異常による 急性脳症

## 1 先天代謝異常症による急性脳症の特徴

### 推奨

1. 急性脳症は様々な要因によって起こるが、先天代謝異常症においてもしばしばみられ、これらは代謝性脳症 (metabolic encephalopathy) ともいわれる。いくつかの疾患が含まれるが、共通して下記の特徴があげられる **推奨グレード該当せず**

- 1) 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い
- 2) 脳症早期のサインは軽度の行動変化のみで、気づかれにくいことも多い
- 3) しばしば急速に進行し、変動することが多い
- 4) 限局した神経症状は呈さないことが多い

2. また、急性脳症に加え、下記の症状があるようであれば、背景に先天代謝異常症を疑って検索を進めていく必要がある **推奨グレード B**

- 1) 感染症や絶食後の急激な全身状態の悪化
- 2) 特異的顔貌・皮膚所見・体臭・尿臭
- 3) 代謝性アシドーシスに伴う多呼吸、呼吸障害
- 4) 成長障害や知的障害
- 5) 心筋症
- 6) 肝脾腫 (脾腫のない肝腫大、門脈圧亢進所見のない脾腫)
- 7) 関連性の乏しい多臓器にまたがる症状の存在
- 8) 特異な画像所見
- 9) 先天代謝異常症の家族歴

### 解説

図 1 に示すように、先天代謝異常症として発症する急性脳症には、高アンモニア血症、アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア電子伝達異常などが含まれる。これらの疾患では上記の推奨 1. にある 1)～4) のような特徴を示すことが多い。また、背景に上記の推奨 2. にある 1)～9) のような症状・所見をもつ小児では、より積極的に先天代謝異常症を念頭に置いた検索を行う必要がある<sup>1,2)</sup>。

また、先天代謝異常症による急性脳症の早期の徴候として傾眠傾向のみならず行動異常や歩行障害のこともある。急性や断続的な歩行障害は年長小児における先天代謝異常症に

外傷  
感染  
中毒  
代謝疾患  
けいれん  
血管疾患  
脳構造の異常  
先天性の奇形  
腫瘍

主要臓器障害  
糖尿病性ケトアシドーシス  
水・電解質異常  
低血糖

#### 先天代謝異常

高アンモニア血症  
(尿素サイクル異常症)  
アミノ酸代謝異常症  
(メープルシロップ尿症,  
非ケトーシス型高グリシン血症)  
有機酸代謝異常症  
脂肪酸代謝異常症  
ミトコンドリア異常症

### 図1 急性脳症をきたす疾患

[Clarke JTR. Summary of major causes of acute encephalopathy. In : Clarke JTR, ed. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. 3<sup>rd</sup> ed, Cambridge : Cambridge University Press, 2006 : 53-89. をもとに作成]

よる急性脳症の重要な徴候の1つである。さらに、嘔吐や意識状態の悪化を伴う場合は先天代謝異常症の関与を強く示唆する。そのような際には家族歴をはじめとする病歴を詳細に聴取することが重要になってくる。

図1中の代表的な脳症を起こす疾患を概説する。

## 高アンモニア血症に関係する疾患

小児において高アンモニア血症を呈する先天代謝異常症は、尿素サイクル異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ミトコンドリア異常症、などがある。このうち尿素サイクル異常症および有機酸代謝異常症はしばしば1,000 µg/dLを超える高度の高アンモニア血症を呈し、アンモニア値のみでこの2つの疾患を区別することはできない。それでも「血中アンモニアが上昇」「アニオンギャップが正常」「低血糖がない」、さらに「BUNが低値」の場合には尿素サイクル異常症の存在が強く疑われる。さらに、アンモニアは重症感染症、薬物・毒物摂取、いくつかの先天代謝異常症(ヘモクロマトーシスなど)を含めた肝機能障害などの際に上昇するため、結果の解釈には注意を要する。また、先天代謝異常症の場合はアンモニアの上昇に比べて肝機能障害はないもしくは軽度であることが多い。

それぞれの詳細に関しては、日本先天代謝異常学会による新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2015の尿素サイクル異常症・メープルシロップ尿症・各種脂肪酸代謝異常症の項や、日本ミトコンドリア学会によるミトコンドリア病診療マニュアル(仮名, 2016年度発刊予定)なども参照されたい。

### 1 尿素サイクル異常症<sup>3-5)</sup>

尿素サイクル異常症は、尿素サイクルの遺伝的障害に基づく、構成酵素の機能障害により高アンモニア血症を呈する。尿素サイクルの概要を図2に示す。尿素サイクルに関わる

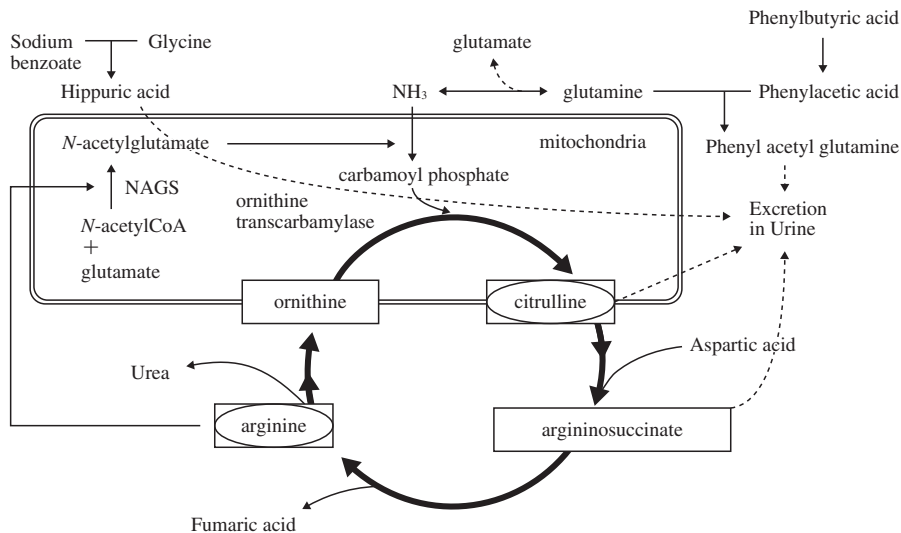


図2 尿素サイクルマップ

酵素として、carbamoylphosphate synthetase 1(CPS1), ornithine transcarbamylase(OTC), argininosuccinate synthetase(ASS), argininosuccinate lyase(ASL) and arginase 1(ARG1), N-acetylglutamate synthase(NAGS), ornithine / citrulline antiporter(ORNT1)があげられる。それぞれの欠損により CPS1 欠損症(MIM #237300), OTC 欠損症(#311250), シトルリン血症 I 型(#215700), アルギニノコハク酸尿症(#207900), アルギニン血症(#20780), NAGS 欠損症(#237310)や高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症(HHH)症候群(#238970)をきたす。以下、いくつかの尿素サイクル異常症を概説する。

オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症はX連鎖遺伝であり、男児は新生児期に重症で生命に危険を及ぼす高アンモニア血症を呈する。症候性保因者の女児は小児期後期に食事が摂れない、発育障害、断続的な歩行障害、断続的な脳症を呈することがある。急性脳症を発症し、脳に不可逆的なダメージを受けて初めて診断に至ることもある。また、40歳以降に進行性高アンモニア脳症を呈する成人発症型 OTC 欠損症も存在する。それまで全く健康であり、感染や手術などを契機に急速に昏睡となり死亡することもある。

シトルリン血症(古典型)は常染色体劣性遺伝であり、新生児期に高アンモニア血症を呈することが多い。アミノ酸分析にて OTC 欠損症との区別が容易につく。シトルリン欠損症は成人においては成人発症 type II シトルリン血症(CTLN2)として感染、薬物、アルコール摂取により急激に高アンモニア血症、急性有機酸脳症症候群、失見当識、せん妄、昏睡となり急速に悪化して死にいたることもある。

リジン尿性蛋白不耐症は新生児後期や小児期早期に高アンモニア脳症を起こしたり、成長障害、肝腫大、凝固異常、肺疾患や腎疾患などを伴ったりする全身の2塩基アミノ酸トランスポーターの異常である。血中アルギニン、オルニチン、リジンが著明に低下し、尿中アルギニン、オルニチン、リジンが著明に上昇する。



## アミノ酸代謝異常症

### 1 メープルシロップ尿症(ロイシン脳症)<sup>6)</sup>

メープルシロップ尿症(MSUD)は新生児マス・スクリーニングの対象疾患であり、スクリーニング見逃し症例の報告はほとんどない。新生児期に急性脳症として発症することがあり、新生児マス・スクリーニングの結果を確認することが必要であるが、結果が出る前に発症することもある。

分枝鎖アミノ酸(BCAA)であるバリン、ロイシン、イソロイシンは分枝鎖アミノトランスフェラーゼによりアミノ基転移反応を受けて、分枝鎖ケト酸である $\alpha$ ケトイソ吉草酸、 $\alpha$ ケトイソカプロン酸、 $\alpha$ ケトメチル吉草酸にそれぞれ変換される。さらに、分枝鎖ケト酸は分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体によってアシル CoA であるイソブチリル CoA、イソバレリル CoA、 $\alpha$ メチルブチリル CoA へと変換される。メープルシロップ尿症では、分枝鎖ケト酸脱水素酵素の異常により、分枝鎖アミノ酸(BCAA)であるバリン、ロイシン、イソロイシン由来の分枝鎖ケト酸(BCKA)の代謝が障害される。この酵素は E1 $\alpha$ 、E1 $\beta$ 、E2、E3 の4つの遺伝子によってコードされる複合体であり、いずれの異常も常染色体劣性の遺伝形式を示す。E3 はピルビン酸脱水素酵素複合体、 $\alpha$ ケトグルタル酸脱水素酵素複合体とも共通のサブユニットであるため、その異常では高乳酸血症、 $\alpha$ ケトグルタル酸の上昇も認める。

中枢神経症状は血中ロイシン濃度に相関することが知られており、ロイシンおよびそのアミノ基転移産物の2-オキソイソカプロン酸が蓄積することによる障害と考えられている。血中アミノ酸分析にてロイシン、イソロイシン、バリン、アロイソロイシン(メープルシロップ尿症に特徴的)の増加を認める。

## 脂肪酸代謝異常症

脂肪酸 $\beta$ 酸化の概要を図3に示す。脂肪酸代謝異常に基づく急性脳症は、Reye 症候群または Reye 様症候群として発症することが多い。脂肪酸代謝異常症のなかで有名なものには中鎖アシル CoA 脱水素酵素(MCAD)欠損症がある。MCAD 欠損症は、アシル CoA のなかでも中鎖(炭素数4~10)の直鎖の脂肪酸を代謝する MCAD の欠損である。3~4歳以下の、急性発症までは何ら特徴的所見や既往をもたない小児が、感染や飢餓を契機に急性脳症様/Reye 様症候群様の症状を呈する。いったん発症すると死亡率が高く、乳幼児突然死症候群(SIDS)の一因として知られている。しかし、無症状で成人に達する例も存在し、タンデム質量分析計を用いた新生児マス・スクリーニングで発見されれば、飢餓を避ける食事指導でほぼ完全に発症予防ができる。また、長鎖脂肪酸代謝障害であるカルニチントランスポーター(OCTN2)欠損症、ミトコンドリア三頭酵素(TFP)欠損症、カルニチン回路異常症(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1(CPT1)欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2(CPT2)欠損症、カルニチンアシルカルニチントランスポーター

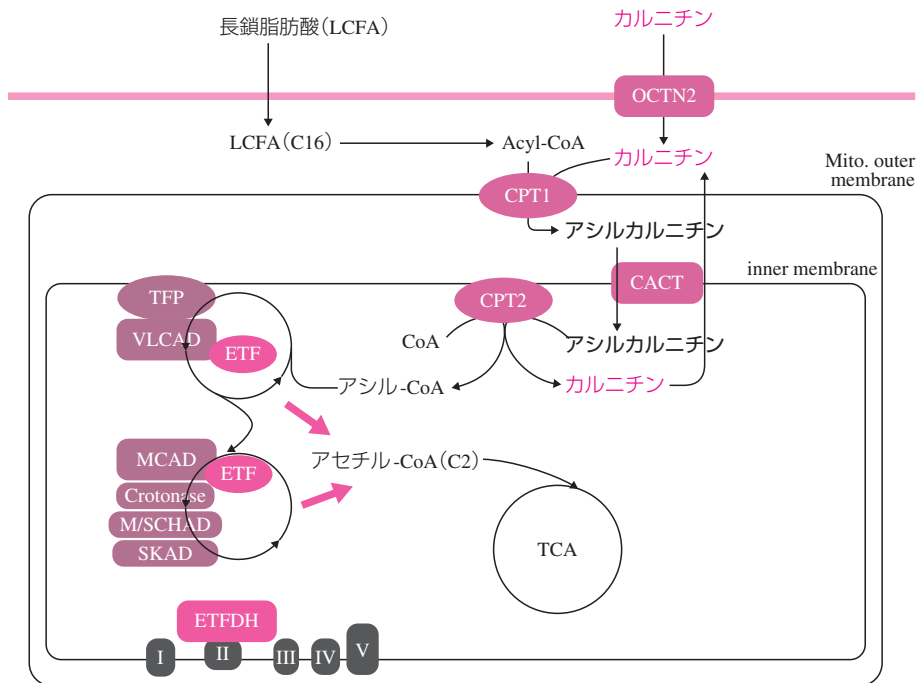


図3 脂肪酸β酸化マップ

OCTN2: カルニチントランスポーター. CPT1: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1. CPT2: カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-2. CACT: カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ. TFP: ミトコンドリア三頭酵素. VLCAD: 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素. MCAD: 中鎖アシル CoA 脱水素酵素. ETF: 電子伝達フラビン蛋白. ETFDH: 電子伝達フラビン蛋白脱水素酵素. TCA: トリカルボン酸回路(クエン酸回路).

ゼ(CACT)欠損症)も Reye 症候群または Reye 様症候群として発症する. CPT1 欠損症以外は, 骨格筋の症状もみられる. 短鎖アシル CoA 脱水素酵素(SCAD)欠損症は稀ではあるが, 新生児期に代謝性アシドーシスを伴う脳症を呈する.

2014 年度から全国で新生児タンデムマス・スクリーニングが開始され, 今後発症前に診断され, 適切な治療により減ってくるのが予想されるが, すべてが診断されるわけではなく, CPT2 欠損症などは一次対象疾患に入っておらず, 必ずしもすべて診断されているわけではないことに注意すべきである.

### 1 備考 1: Reye 症候群, Reye 様症候群<sup>7,8)</sup>

Reye 症候群とはインフルエンザや水痘などの感染が先行し, 脳浮腫による嘔吐, けいれん, 意識障害を発症する症候群(肝性急性脳症)であり, AST・ALT・CK の上昇, 凝固障害, 高アンモニア血症などがみられ, 肝臓をはじめとする諸臓器に脂肪沈着を伴う. これらはミトコンドリア機能不全に起因し, そのおおもとの原因は多様である. 狭義にはアスピリン(アセチルサリチル酸)によるものを指していた. 臨床的に Reye 症候群と区別がつかず, 先天代謝異常症(尿素サイクル異常症, 有機酸代謝異常症, 脂肪酸代謝異常症, ミトコンドリア異常症など)が原因となるものは Reye 様症候群とよばれた. また, 臨床

的に Reye 症候群と区別がつかず、肝の病理学的検査が行われていない症例も、Reye 様症候群や臨床的 Reye 症候群などによぶこともある。おおもとの病態・原因が明らかになるにつれ、最終病名として Reye 症候群、Reye 様症候群をつける意義は薄れつつある。こうした症例に遭遇した際は、第4章-2の first line, second line の検査を行い、先天代謝異常症の鑑別を中心とした原因検索を進めていくことが重要である。

## 2 備考2：熱感受性の CPT2 遺伝子多型と急性脳症

CPT2 の遺伝子多型(SNP)中に3~4℃の体温上昇で熱失活する、熱不安定性型 SNP が存在することがわかっている。インフルエンザ脳症やHHV-6脳症の誘因の1つと推定され、東アジアの乳幼児で比較的頻度が高い。日常生活において筋痛などの症状はみられず CPT2 欠損症と区別する必要があるが、急性脳症を引き起こす遺伝学的背景の1つとなりうる。

## ミトコンドリア異常症<sup>9-12)</sup>

ミトコンドリア異常症は主として呼吸鎖または酸化リン酸化の障害により引き起こされる、多彩な臓器症状を呈する先天代謝異常症であり、有病率は5,000人に1人といわれている。

急性脳症を引き起こすミトコンドリア病は、臨床的には Leigh 症候群、Reye 様症候群、MELAS などの臨床診断が多い。しかし、その他にも脳の構造奇形を伴ったり、脳萎縮や白質脳症を呈したりするなど臨床症状は比較的多彩である。Leigh 症候群は脳幹・基底核・小脳を中心に両側対称性の海綿状変性、空胞変性、脱髄、グリオーシスなどの病理学的特徴を有し、脳画像検査にて、大脳基底核、脳幹に脳 CT で低吸収域、脳 MRI の T2 および FLAIR 画像検査で高信号域を両側対称性に認める。呼吸鎖の異常やピルビン酸脱水素酵素の異常、脂肪酸酸化酵素の異常といった、エネルギー産生系の異常で生じてくる。急性脳症を起こす乳児ミトコンドリア病のなかでは比較的多い。MELAS は頭痛、てんかんおよび脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病である。脳卒中様発作は頭痛、嘔吐、視覚症状、意識障害、てんかん発作で発症することが多い。また、脳病変は側頭葉や後頭葉に生じることが多く、同名半盲や皮質盲などの視覚症状を生じやすい。幼児期以降に発症することが多く、大部分は母系遺伝であり、臨床像は異質性に富む。脳画像検査(CT や MRI)にて、急性期に血管支配領域に一致しない大脳皮質の浮腫性病変が出現し、その病変部位と性質が時間的空間的に変化するのが特徴である。Leigh 症候群も MELAS も他の臓器症状(難聴、心筋症、内分泌異常など)を合併することがある。各種臓器や線維芽細胞の呼吸鎖酵素活性を測定したり、筋病理学的に ragged-red fiber などを証明したりすることにより診断する。組織特異性があり障害臓器を測定することが原則であるが、Leigh 脳症では筋肉や線維芽細胞、肝障害を伴う Reye 様症候群では肝臓で診断がつくことも多い。乳酸・ピルビン酸(LP)比高値(20以上)の高乳酸血症を呈することが多いが、高乳酸血症を伴わない場合もあり注意が必要である。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh])) AND “Metabolic Diseases” [Mesh]  
 Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
 検索結果 466 件
- 医中誌  
 (((急性脳症 /AL) and ((代謝性疾患 /TH or 代謝性疾患 /AL)))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児 (1 ~ 23 ヶ月), 幼児 (2 ~ 5), 小児 (6 ~ 12), 青年期 (13 ~ 18))  
 検索結果 83 件

## 文献

- 1) Clarke JTR. Summary of major causes of acute encephalopathy. In : Clarke JTR, ed. *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed, Cambridge : Cambridge University Press, 2006 : 53-89. (▶レベル6)
- 2) Initial laboratory investigations. In : Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E, eds. *Inherited metabolic diseases*, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002 : 34. (▶レベル5)
- 3) 村山 圭, 鶴岡智子. 実地臨床役立つ先天代謝異常症の知識 急性期症状に対する治療のポイント : 高アンモニア血症. *小児科診療* 2013 ; **59** : 59-64. (▶レベル5)
- 4) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8<sup>th</sup> ed, New York : McGraw-Hill, 2001 : 1909-1963. (▶レベル4)
- 5) Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004 ; **81** (Suppl 1) : S86-S91. (▶レベル4)
- 6) Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York : McGraw-Hill, 2001 : 1971-2005. (▶レベル4)
- 7) 木村昭彦. ライ症候群. *肝胆膵* 2007 ; **55** : 229-235. (▶レベル6)
- 8) チョック & ホフマン, 著. 松原洋一, 監訳. 小児代謝疾患マニュアル. 改訂第2版, 東京 : 診断と治療社, 2013 : 30-31. (▶レベル5)
- 9) Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003 ; **126** : 1905-1912. (▶レベル4)
- 10) Rahman S, Blok RB, Dahl HH, et al. Leigh syndrome : clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996 ; **39** : 343-351. (▶レベル4)
- 11) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes : a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984 ; **16** : 481-488. (▶レベル4)
- 12) 藤浪綾子, 村山 圭, 鶴岡智子, 山崎太郎, 高柳正樹, 大竹 明. ミトコンドリア呼吸鎖複合体異常症における肝疾患の現状. *日児栄消肝誌* 2011 ; **25** : 69-74. (▶レベル4)

## 参考にした二次資料

- a) 日本先天代謝異常学会, 編. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015. 東京 : 診断と治療社, 2015.

## 第4章

## 代謝異常による急性脳症

## 2 先天代謝異常症の診断と検査

## 推奨

1. 急性脳症をきたし、先天代謝異常症が疑われる際は、最初に first line 検査を実施する **推奨グレード B**
2. その結果を踏まえて、second line 検査を進めていく。また、来院時に second line 検査に必要な検体 (critical sample) を採取しておくことを考慮するとよい

**推奨グレード B**

first line 検査 **推奨グレード B, 遊離脂肪酸のみ推奨グレード C1** <sup>注1</sup>

血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸/ピルビン酸, 血中ケトン体/尿中ケトン体/遊離脂肪酸

second line 検査 **推奨グレード B**

- 1) 血清または血漿: アミノ酸分析, カルニチン 2 分画, アシルカルニチン分析(タンデムマス分析) <sup>注2</sup>
- 2) 尿: 尿中有機酸分析, (必要に応じて) 尿中アミノ酸分析
- 3) 濾紙血: 濾紙血タンデムマス分析

注1: 遊離脂肪酸は保険収載されていない

注2: 血中カルニチン 2 分画とは遊離カルニチンとアシルカルニチンである。遊離カルニチンはアシルカルニチン分析における C0 にあたる。総カルニチンと遊離カルニチンとの差が、アシルカルニチン(すべての)に相当する。アシルカルニチンの詳細をみるのが、アシルカルニチン分析(タンデムマス分析)である

解説 <sup>1-4)</sup>

## 総論

急性脳症において先天代謝異常症を疑った際には、first line の検査を行う(表1)。first line の検査とは血糖, 血液ガス, アンモニア, 乳酸/ピルビン酸, 血中ケトン体/尿中ケトン体/遊離脂肪酸である。これらの検査は、ピルビン酸, 遊離脂肪酸を除いて緊急検査や迅速キットなどで施行可能であり, なるべく早めに結果を揃えて評価する。血中 3-ヒドロキシ酪酸がケトン産生の指標としては重要である。ケトン体は尿ではアセト酢酸を, 血中では 3-ヒドロキシ酪酸を測定しており, 病態によっては乖離することがある。血液中のケトン体を測定すべきであるが, 不可能なときは最低でも尿中ケトン体を測定する。各疾患の鑑別を表1に示す。

first line の検査結果が、通常の診療でよく経験するレベルを超えた異常値であった場合

表 1 急性脳症における先天代謝異常症の鑑別

	尿素サイクル異常症	メープルシロップ尿症	有機酸代謝異常症	脂肪酸代謝異常症	ミトコンドリア異常症
代謝性アシドーシス	なし	±	+++	±	++
血糖	正常	正常または↓	↓↓	↓↓↓	正常～↓
尿ケトン	正常	↑↑	↑↑	なし	なし
アンモニア	↑↑↑	正常	↑↑～↑↑↑	↑	正常
乳酸	正常	正常	↑	±	↑↑↑
肝機能異常	正常	正常	正常	↑↑	正常
血中遊離カルニチン	正常	正常	↓↓↓	↓↓	正常
アミノ酸分析	異常	↑BCAA	↑グリシン		↑アラニン
有機酸分析	正常	異常	異常	異常	正常

±：様々，+：あり，↑：上昇，↓：低下，BCAA：分枝鎖アミノ酸。

表 2 critical sample の保存 (metabolic autopsy も含む)

- ①血清または血漿 -20℃以下で凍結保存(0.5 mL 以上)
    - 血中アミノ酸分析(血清でも可能)，血清タンデムマス分析，血中ケトン体分面 / 遊離脂肪酸
  - ②尿 -20℃以下で凍結保存(最低 0.5 mL 以上，できれば 3～10 mL)
    - 尿中有機酸分析，(必要に応じて)尿中アミノ酸分析
  - ③濾紙血 少なくとも 1spot(できれば 4spot)，よく乾燥させてから-20℃以下で凍結保存
    - 濾紙血タンデムマス分析
- [髄液 -20℃以下で凍結保存(0.5 mL ずつ，数本に分けて)]
- 乳酸・ピルビン酸測定

metabolic autopsy の場合は上記に加え，病理解剖時に下記の保存を行う。

- ・ヘパリン血 5 mL を採取し，白血球ペレットを-20℃以下で凍結保存
  - 酵素活性測定，DNA 抽出・保存・遺伝子診断
- ・肝・心筋・腎・骨格筋を-70℃以下で凍結保存(5 mm 角で数個)
  - 酵素活性測定，DNA 抽出・保存・遺伝子診断
- ・胆汁を-20℃以下で凍結保存(0.5 mL)
  - アシルカルニチン分析
- ・可能であれば，皮膚生検を行い，培養皮膚線維芽細胞の樹立

は，先天代謝異常症を疑い second line の検査へ進む(表 1)。そのために表 2 に示すような critical sample を採取する必要がある。second line の検査として，血中アミノ酸分析，尿中有機酸分析，タンデムマス分析(アシルカルニチン分析)などを行う。critical sample を用いて確定診断が行われることは多く，すぐに検査を行わない場合でも治療前の critical sample を採取しておくことは有意義である。

## 各 論

急性脳症を起こす代表的な先天代謝異常学症の診断検査について述べる。各疾患の詳細に関しては，日本先天代謝異常学会による新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイ



**表3** 尿素サイクル異常症の症状・アミノ酸所見・尿中オロト酸・遺伝形式

疾患名	主な症状	上昇するアミノ酸		尿オロト酸	遺伝形式
		血中	尿中		
CPS1 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		－	AR
OTC 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン グルタミン酸		++	XLR
シトルリン血症 I 型	高アンモニア血症	シトルリン		++	AR
アルギニノコハク酸尿症	高アンモニア血症 肝腫大, 毛髪異常	アルギニノコ ハク酸 シトルリン		+	AR
アルギニン血症	高アンモニア血症 痙性対麻痺	アルギニン	アルギニン リジン シスチン	++	AR
NAGS 欠損症	高アンモニア血症	グルタミン		－	AR
オルニチンアミノ基 転移酵素欠損症	高アンモニア血症 脳回転状脈絡膜変 性症	オルニチン		±	AR

ドライン 2015 の尿素サイクル異常症・メープルシロップ尿症・各種脂肪酸代謝異常症の項や、日本ミトコンドリア学会によるミトコンドリア病診療マニュアル(仮名, 2016 年度発刊予定)なども参照されたい。

### 1 尿素サイクル異常症<sup>5-7)</sup>

尿素サイクル異常症は、できるだけ早めにアミノ酸分析を行う必要がある。この結果に伴い診断や治療法(特にアルギニンの投与量)がある程度定まる。主な疾患の検査については表3のとおりである。

#### a) 血中・尿中アミノ酸分析における特定アミノ酸の異常高値あるいは低値

血中・尿中アミノ酸分析は最も重要な鑑別のための検査であり、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、高オルニチン血症・高アンモニア血症・ホモシトルリン尿症(HHH)症候群はこの結果をもとにほぼ診断できる。シトルリンの低値は CPS1 欠損症、NAGS 欠損症、OTC 欠損症の診断に重要である。

#### b) 尿中有機酸分析における尿中オロト酸測定

尿中オロト酸が高値の場合、OTC 欠損症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、HHH 症候群が疑われる。症状の悪化に伴って尿中オロト酸は増加する。OTC 欠損症の患児あるいは女性保因者の診断にオロト酸の測定が有用である。アロプリノール負荷試験において尿中のオロト酸排泄が増加するが、偽陰性となることも少なくない。

#### c) 酵素診断あるいは遺伝子解析

OTC 欠損症、CPS1 欠損症においては遺伝子診断が有用である。

#### d) タンデムマス分析

新生児スクリーニングにおいて用いられている検査である。シトルリン血症 I 型、アル



ギニココハク酸尿症ではシトルリンの増加を認める。また、高アンモニア血症をきたす有機酸血症の鑑別に有用である

## 2 アミノ酸代謝異常症

### a) メープルシロップ尿症(ロイシン脳症)<sup>8-10)</sup>

メープルシロップ尿症の診断は、血中アミノ酸分析を速やかに行うことが最も重要である。

#### ①血中アミノ酸分析

診断に必須の検査である。ロイシン、イソロイシン、バリンの増加、アラニンの低下を認める。アロイソロイシンの出現は本症に特徴的だが、測定できない施設も多い。

#### ②尿中有機酸分析

分枝鎖 $\alpha$ ケト酸、分枝鎖 $\alpha$ ヒドロキシ酸の増加を認める。

#### ③タンデムマス・スクリーニングで発見される場合

タンデムマス分析での測定ではロイシンとイソロイシンは区別されず Leu + Ile として結果が出る。以下の際に本症を疑う。

$$\text{Leu} + \text{Ile} > 350 \mu\text{mol/L} (> 4.5 \text{ mg/dL})$$

$$\text{Val} > 250 \mu\text{mol/L} (> 2.9 \text{ mg/dL})$$

#### ④酵素活性

リンパ球、皮膚線維芽細胞、羊水細胞、絨毛細胞などの破碎液による分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体活性の測定が可能である。

#### ⑤遺伝子解析

複合体を形成する酵素をコードする E1 $\alpha$ 、E1 $\beta$ 、E2、E3 のそれぞれの遺伝子について解析が必要であり、日本人に特異的な変異も認められていないため、診断には用いられていない。

## 3 脂肪酸代謝異常症<sup>3,11)</sup>

first line の検査において最も特徴的なものは非~低ケトン性低血糖である。ただし、ケトンが完全に陰性化するのではなく、低血糖、全身状態の程度から予想される範囲を下回ると考えるべきである。強い低血糖の際に尿ケトン体定性で $\pm \sim 1+$ 程度、血中ケトン体が 1,000  $\mu\text{mol/L}$  程度であれば、低ケトン性低血糖と考える。血中ケトン体分画と同時に血中遊離脂肪酸を測定し、遊離脂肪酸/総ケトン体モル比 $> 2.5$ 、遊離脂肪酸/3-ヒドロキシ酪酸モル比 $> 3.0$ であれば脂肪酸 $\beta$ 酸化異常が疑われる。

脂肪酸代謝異常症を診断する際の主な検査を示す。

### a) 血中アシルカルニチン分析

濾紙血や血清が用いられる。濾紙血は常温に放置すると変化してしまうため、乾燥後はなるべく $-20^{\circ}\text{C}$ に保存する。また、安定期のタンデムマス所見では生化学的異常が乏しいこともあることに注意が必要である。

### b) 尿中有機酸分析

低血糖発作時には非もしくは低ケトン性ジカルボン酸尿(特に3-ヒドロキシジカルボン

酸を含む)を示す。間欠期などは所見がない場合が多いと思われる。

### c) 酵素学的診断

培養皮膚線維芽細胞などを用いた酵素活性を行うことがあるが、疾患により困難なものもある。

### d) *in vitro* probe assay (β酸化能評価)

培養リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いた *in vitro* probe assay では、培養上清のアシルカルニチンを分析することによって、細胞の脂肪酸代謝能を評価する。疾患特異的なアシルカルニチンプロファイルを確認でき、酵素診断に準じる。

### e) イムノブロットイング

酵素に対する抗体を用いたイムノブロットイングでタンパクの欠損や明らかなタンパク量の減少により診断する。

### f) 遺伝子解析

各脂肪酸代謝異常症の遺伝子の解析を行う。

## 4 ミトコンドリア病<sup>12-16)</sup>

ミトコンドリア病は、臨床所見、画像所見、酵素活性などの生化学検査、病理検査、遺伝子検査などを総合的に判断する。

### a) 臨床所見

関連の乏しい複数の臓器障害を伴うことが多い(難聴や心筋症など)。

### b) 高乳酸血症

採血にて高乳酸血症を認めることが多いが、正常のこともある。呼吸鎖異常症ではL/P比の上昇(20以上)を伴い、PDHC欠損症ではL/P比の上昇はみられない。また、MRスペクトロスコピーで病変部に明らかな乳酸ピークを認める。

### c) 酵素解析

特異性が高く、呼吸鎖などミトコンドリア関連酵素の活性低下を認める。障害臓器や皮膚線維芽細胞を用いて行う。クエン酸合成酵素や呼吸鎖複合体IIとの比で評価する。

### d) 病理検査

骨格筋生検や培養細胞または症状のある臓器の細胞や組織においてミトコンドリアの病理学的異常を認める。特異度が高く、骨格筋病理における酵素シグナルの低下、または赤色ぼろ線維(Gomori トリクローム変法染色におけるRRF (ragged-red fiber))、高SDH活性血管(コハク酸脱水素酵素におけるSSV (strongly SDH-reactive blood vessel))、シトクロームc酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリアの形態学的異常を認める。または、骨格筋以外でも症状のある臓器や細胞・組織のミトコンドリアの病理学的異常を認める。

### e) 遺伝子検査

核遺伝子とミトコンドリア遺伝子の異常が原因となるが、小児では核遺伝子異常のほうが多い。しかし、遺伝子型と臨床型の相関に乏しく、遺伝子異常に基づく酵素欠損や代謝産物などの評価が必要になったりする。ミトコンドリア遺伝子異常は、病因と報告されて

**表 4** 低カルニチン血症の原因

## 原発性

全身性カルニチン欠乏症 (OCTN2 異常症)

## 続発性

1. アシル分子とエステル結合し尿中に喪失される病態
  - a. 脂肪酸代謝異常症  
カルニチンサイクル異常症 (CPT1 欠損症を除く)  
脂肪酸β酸化異常症
  - b. その他の代謝異常  
有機酸代謝異常症, 尿素サイクル異常症, ミトコンドリア病
  - c. 薬剤  
ピボキシル基をもつ抗菌薬  
トミロン<sup>®</sup> メイアクト<sup>®</sup> フロモックス<sup>®</sup> オラベネム<sup>®</sup>  
抗てんかん薬 パルプロ酸ナトリウム  
その他 安息香酸ナトリウム
2. 腎尿細管での再吸収障害 Fanconi 症候群, 尿細管性アシドーシスなど
3. 合成低下 新生児・乳児, 肝疾患, 腎疾患, 低栄養状態
4. カルニチンの摂取不足  
特殊ミルク, 結腸栄養剤, 中心静脈栄養  
低栄養状態, 重症心身障害者
5. 血液透析, 腹膜透析 (複合的要因)

〔高柳正樹. カルニチン代謝異常症. 小児内科 2006; 38 (Suppl) : 167. を改変〕

いる, もしくは証明されたミトコンドリア DNA の欠失・重複, 点変異などを認める. 場合によって, 酵素欠損と遺伝子異常が一致しており, 変異率が高いなどの証明が必要になる.

**5 補足：低カルニチン血症**

血中遊離カルニチンの低下 (15 nmol/mL 以下) は, 低血糖, 高アンモニア血症を引き起こし, Reye 症候群などの急性脳症の誘因にもなりうる. 原発性カルニチン欠乏症である OCTN2 異常症 (全身性カルニチン欠乏症) と, 続発性カルニチン欠乏症 (CPT1 欠損症) があり, 続発性カルニチン血症は表 4 のように様々な原因があげられる. 代謝異常が疑われる急性脳症の際は, 低カルニチン血症を評価するために, 血中カルニチン 2 分画の測定 (商業ベース), もしくはアシルカルニチン分析 (タンデムマス分析) を行う必要がある.

**文献検索式**

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

- PubMed  
("acute encephalopathy" [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh])) AND "Metabolic Diseases" [Mesh]  
Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
検索結果 466 件
- 医中誌  
(((急性脳症 /AL) and ((代謝性疾患 /TH or 代謝性疾患 /AL)))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児 (1~23ヶ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18))  
検索結果 83 件

## 文献

- 1) Initial laboratory investigations. In : Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E, eds. *Inherited metabolic diseases*, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2002 : 34. (▶レベル5)
- 2) 高柳正樹. 代謝救急. 五十嵐 隆, 高柳正樹, 編. 小児科臨床ピクシス 23. 見逃せない先天代謝異常. 東京 : 中山書店, 2010 : 2-4. (▶レベル6)
- 3) チョッケ&ホフマン, 著. 松原洋一, 監訳. 小児代謝疾患マニュアル. 改訂第2版. 東京 : 診断と治療社, 2013 : 1-16, 127-135. (▶レベル5)
- 4) Clarke JTR. Summary of major causes of acute encephalopathy. In : Clarke JTR, ed. *A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases*. 3<sup>rd</sup> ed, Cambridge : Cambridge University Press, 2006 : 53-89. (▶レベル6)
- 5) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8<sup>th</sup> ed, New York : McGraw-Hill, 2001 : 1909-1963. (▶レベル4)
- 6) Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004 ; **81** (Suppl 1) : S86-91. (▶レベル4)
- 7) Endo F, Matsuura T, Yanagida K, Matsuda I. Clinical manifestation of inborn errors of urea cycle and related metabolic disorders during childhood. *J Nutr* 2004 ; **134** (6 Suppl) : 1605S-1609S. (▶レベル5)
- 8) 信國好俊, 三瀨 浩, 犬童康弘, ら. メープルシロップ尿症 : 分枝鎖ケト酸脱水素酵素複合体の分子病理学. 生化学 1992 ; **64** : 67-82. (▶レベル6)
- 9) Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people : an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005 ; **135** (6 Suppl) : 1565S-1570S. (▶レベル4)
- 10) 三瀨 浩, 信國好俊, 林田由美, ら. メープルシロップ尿症の遺伝子解析. 臨床病理 1993 ; **41** : 484-491. (▶レベル5)
- 11) Morris AAM, Spiekerkoetter U. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathways. In : Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. 5<sup>th</sup> ed, Berlin : Springer, 2011 : 201-216. (▶レベル5)
- 12) Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002 ; **59** : 1406-1411. (▶レベル4)
- 13) Kirby DM, Crawford M, Cleary MA, Dahl HH, Dennett X, Thorburn DR. Respiratory chain complex I deficiency : an underdiagnosed energy generation disorder. *Neurology* 1999 ; **52** : 1255-1264. (▶レベル4)
- 14) Thorburn DR. Respiratory chain enzyme analysis in muscle and liver. *Mitochondrion* 2004 ; **4** : 363-375. (▶レベル4)
- 15) Gibson K, Halliday JL, Kirby DM, Yapfite-Lee J, Thorburn DR, Boneh A. Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates : clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. *Pediatrics* 2008 ; **122** : 1003-1008. (▶レベル5)
- 16) Ohtake A, Murayama K, Mori M, et al. Diagnosis and molecular basis of mitochondrial respiratory chain disorders : exome sequencing for disease gene identification. *Biochim Biophys Acta* 2014 ; **1840** : 1355-1359. (▶レベル4)
- 17) 高柳正樹. カルニチン代謝異常症. 小児内科 2006 ; **38** (Suppl) : 167. (▶レベル6)

## 参考にした二次資料

- a) 日本先天代謝異常学会, 編. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2015. 東京 : 診断と治療社, 2015.

## 3 ミトコンドリア救済の治療

### 推奨

1. ミトコンドリア救済薬の有効性は確立していないが、特別な病態に有効例が報告されている。さらに、先天代謝異常症以外の急性脳症に対するこれらの治療薬の有効性の報告はほとんどないが、ビタミン B<sub>1</sub>、カルニチンなどは、代謝異常の診断確定前の脳症例に使われることがある(表 1) 推奨グレードは表 1 のとおり

### 解説

2012 年の Cochrane Reviews ではミトコンドリア異常症に対して明確に有効性を示す治療法はないとされている。以下は、現在使われているミトコンドリア救済薬である。有効性が不明なものも多いが、一部の症例や特別な病態に有効例が報告されている。脳症でアシドーシス、高乳酸血症、低血糖や高アンモニア血症を呈したときに確定診断前から使用するが、継続して使用するには先天代謝異常症が背景にあるかどうか、的確な診断を行う必要がある。

### ビタミン B<sub>1</sub>

ビタミン B<sub>1</sub> は、ピルビン酸脱水素酵素、 $\alpha$ -ケトグルタル酸脱水素酵素などの酵素の補酵素として作用し、ピルビン酸の代謝と TCA 回路を活性化し、ミトコンドリア電子伝達系への電子移送を促進する。ビタミン B<sub>1</sub> 反応性ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症で Leigh 脳症を発症した例など、Leigh 脳症などのミトコンドリア異常に起因する脳症の一部に効果を示す可能性がある<sup>1)</sup>。稀な疾患として、チアミンの代謝酵素やトランスポーターの異常で脳症を発症する例があり、チアミン補充で改善するため、念頭に置く必要がある<sup>2-4)</sup>。また、ビタミン B<sub>1</sub> 欠乏による Wernicke 脳症は小児でもイオン飲料水過剰摂取例などで発症例はあり、必須の治療法である<sup>5-9)</sup>。急性脳症への有効性として、ビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>6</sub> とカルニチン併用がけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)の発症リスクを軽減する可能性が報告されている<sup>10)</sup>。

表1 ミトコンドリア救済の治療法

Leigh 症候群や高乳酸血症などミトコンドリア機能異常が示唆されるときミトコンドリア救済療法

## 推奨グレード C1

1. 活性型ビタミン B<sub>1</sub>  
内服：フルスルチアミン 50～100 mg 分2  
点滴・静注：フルスルチアミン塩酸塩 50～100 mg 分2
2. カルニチン(レボカルニチン)  
内服：塩化レボカルニチン 25～100 mg/kg/日 分3(成人 1.5～3 g/日 分3)  
点滴・静注：レボカルニチン 50 mg/kg を 3～6 時間毎に 2～3 分かけて、1 日最大 300 mg/kg
3. コエンザイム Q<sub>10</sub>  
ユビデカレノン 3～5 mg/kg 分2

その他のミトコンドリア治療候補薬

推奨グレードなし

4. ビタミン B<sub>2</sub>  
リボフラビン酪酸エステル細粒 10% 「ツムラ」® 50～200 mg 分2
5. ビタミン C(1 g/日), ビタミン E(100 mg/日), ビオチン(5 mg/日)などのビタミン薬

MELAS の治療(上記に追加して使用)

6. アルギニン **推奨グレード B**  
脳卒中発作時：L-アルギニン塩酸塩 1 回 0.5 g/kg 1 時間かけて点滴静注  
非発作時：L-アルギニン 0.3～0.5 g/kg/日 分3内服

ミトコンドリア救済以外の代謝改善薬

7. 活性型ビタミン B<sub>6</sub> **推奨グレードなし**  
ピリドキサルリン酸 20～40 mg/kg/日

これらは、すべてミトコンドリア異常症や急性脳症としての保険適応はなく、使用時は各薬剤の適応を参照すること

## カルニチン

カルニチンは、細胞質内の長鎖アシル CoA と結合し、ミトコンドリア内に輸送する担体である。カルニチンが欠乏すると、ミトコンドリア内での  $\beta$  酸化が抑制され、エネルギー代謝に支障をきたす。原発性カルニチン欠乏症では、Reye 様症候群を発症することがある。また、栄養低下、バルプロ酸やピボキシル基含有抗菌薬<sup>11)</sup>などの薬剤やアシル CoA 脱水素酵素欠損症では、続発性カルニチン欠乏症を起こし、脳症を誘発する例もある。これらの状態には、カルニチン補充が有効である。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2(CPT2) 欠損症なども脳症を発症するリスクがあり、カルニチンの補充が必要である<sup>12)</sup>。熱感受性の CPT2 多型により脳症を発症する例に対して<sup>13, 14)</sup>、診断時期が遅れるためか、カルニチン補充が有効であったという報告はない。

なお、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1(CPT1) 欠損症では、カルニチンの使用は禁忌であるので、注意が必要である。

コエンザイム Q<sub>10</sub> (ユビキノン)

電子伝達系で、電子の受容体として、複合体 I および II から電子を受け取り、複合体

IIIへ渡す、電子伝達系には必須の因子である。また、抗酸化作用をもつことも報告されている。電子伝達系の流れをよくすることや抗酸化作用が期待され、ミトコンドリア異常症で使用されているが、心筋症へ有効であった例<sup>15)</sup>、ミトコンドリア枯渇症候群でコハク酸と併用し肝機能が正常化し正常発達が得られている例などが報告されているが<sup>16)</sup>、神経系への効果は明らかではない。ラットへの経口投与で、脳内の濃度は上昇しなかったという報告があり、血液脳関門を通り脳へ移行することは示されていない<sup>17, 18)</sup>。よって、脳症で使用するエビデンスはない。

## ビタミンB<sub>2</sub> (リボフラビン)

フラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)として、電子伝達系複合体IIを構成している。リボフラビン反応性一過性新生児グルタル酸血症II型で、低血糖、アシドーシス、高アンモニア血症などを伴う多臓器障害と脳症症状をきたした例がある<sup>19)</sup>。

## ビタミンC, ビタミンE, ビオチン

ビタミンC(1 g/日)、ビタミンE(100 mg/日)、ビオチン(5 mg/日)などのビタミン剤が抗酸化作用、酵素の活性化などの目的で使用されることがある。

## アルギニン

尿素を合成しアンモニアを排泄する尿素サイクルの中間のアミノ酸で、シトルリンから合成される。尿素サイクル異常症で高アンモニア血症による脳症ではアンモニア排泄に使用される。

また、MELASでは、障害されている血管内膜の機能を回復させ、血流をよくして、梗塞様発作を改善し、また予防する効果が報告されている<sup>20, 21)</sup>。

## ビタミンB<sub>6</sub>

脳内で神経伝達物質の数種類の代謝酵素の補酵素として作用しており、West症候群や新生児・乳児期のでんかんの一部に有効性を示すが、詳細な作用機序は不明である。

急性脳症への有効性としては、ビタミンB<sub>1</sub>とカルニチンとの併用がAESDの発症リスクを軽減する可能性が報告されているが<sup>10)</sup>、単独での有効性の報告はない。

## その他

ピルビン酸ナトリウム、EPI-743<sup>22)</sup>、タウリン<sup>23)</sup>など、いくつかの薬剤で治験実施中、



あるいは有効性が報告されている

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh])) AND “Metabolic Diseases” [Mesh]  
 Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
 検索結果 466 件
- 医中誌  
 ((急性脳症 /AL) and ((代謝性疾患 /TH or 代謝性疾患 /AL))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児 (1~23ヶ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18))  
 検索結果 83 件

## 文献

- 1) 中川俊輔, 内藤悦雄. 幼児期から筋力低下を繰り返し6歳時にLeigh脳症を発症したビタミンB<sub>1</sub>反応性ビルビン酸脱水素酵素複合体異常症の1例. 脳と発達 2014 ; **46** : S375. (▶レベル5)
- 2) Fassone E, Wedatilake Y, DeVile CJ, Chong WK, Carr LJ, Rahman S. Treatable Leigh-like encephalopathy presenting in adolescence. *BMJ Case Rep* 2013 ; **2013** : 200838. (▶レベル5)
- 3) Ortigoza-Escobar JD, Serrano M, Molero M, et al. Thiamine transporter-2 deficiency : outcome and treatment monitoring. *Orphanet J Rare Dis* 2014 ; **9** : 92. (▶レベル5)
- 4) Banka S, de Goede C, Yue WW, et al. Expanding the clinical and molecular spectrum of thiamine pyrophosphokinase deficiency : a treatable neurological disorder caused by TPK1 mutations. *Mol Genet Metab* 2014 ; **113** : 301-306. (▶レベル5)
- 5) 新井紗記子, 原 紳也, 加藤耕治, ら. Wernicke脳症の小児2例. 小児科臨床 2014 ; **67** : 2137-2143. (▶レベル5)
- 6) 塩田 勉, 渡邊誠司, 京極敬典, 加藤寛幸, 奥村良法, 愛波秀男. 多量のイオン飲料摂取によりWernicke脳症を呈した乳児例. 日誌 2014 ; **118** : 930-936. (▶レベル5)
- 7) 平木彰佳, 菊地正広. イオン飲料の多飲によるビタミンB<sub>1</sub>欠乏症からWernicke脳症を発症した2例. 脳と発達 2014 ; **46** : 34-38. (▶レベル5)
- 8) 福山哲広, 武居裕子, 奥野慈雨, ら. イオン飲料多飲によるWernicke脳症の1例. 日誌 2013 ; **117** : 1668-1669. (▶レベル5)
- 9) Lallas M, Desai J. Wernicke encephalopathy in children and adolescents. *World J Pediatr* 2014 ; **10** : 293-298. (▶レベル5)
- 10) 柏井洋文, 山本真梨子, 渡邊 優, 柴田明子, 寺嶋 宙, 久保田雅也. 当院におけるAESD発症予防療法としての早期ビタミンB<sub>1</sub>/B<sub>6</sub>およびLカルニチン投与の効果. 脳と発達 2014 ; **46** : S365. (▶レベル5)
- 11) 西山将広, 田中 司, 藤田杏子, ら. ビボキシル基含有抗菌薬3日間投与によるカルニチン欠乏が関与した急性脳症の1例. 日誌 2014 ; **118** : 812-818. (▶レベル5)
- 12) Hori T, Fukao T, Kobayashi H, et al. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency : The time-course of blood and urinary acyl-carnitine levels during initial L-carnitine supplementation. *Tohoku J Exp Med* 2010 ; **221** : 191-195. (▶レベル5)
- 13) Kobayashi Y, Ishikawa N, Tsumura M, et al. Acute severe encephalopathy related to human herpesvirus-6 infection in a patient with carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency carrying thermolabile variants. *Brain Dev* 2013 ; **35** : 449-453. (▶レベル5)
- 14) Sakai E, Yamanaka G, Kawashima H, et al. A case of recurrent acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus with carnitine palmitoyltransferase II variation. *Neuropediatrics* 2013 ; **44** : 218-221. (▶レベル5)
- 15) 中村雄作, 山田郁子, 阪本 光. MELAS脳卒中様発作に, Edaravone, CoQ<sub>10</sub>大量療法が有効でなくarginine療法が奏効した成人MELASの1症例. 神経治療学 2007 ; **25** : 310. (▶レベル5)
- 16) Kaji S, Murayama K, Nagata I, et al. Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. *Mol Genet Metab* 2009 ; **97** : 292-296. (▶レベル5)
- 17) Naini A, Lewis VJ, Hirano M, DiMauro S : Primary coenzyme Q<sub>10</sub> deficiency and the brain. *Biofactors* 2003 ; **18** : 145-152. (▶レベル5)
- 18) Bentinger M, Dallner G, Chojnacki T, Swiezewska E. Distribution and breakdown of labeled coenzyme Q<sub>10</sub> in rat. *Free Radic Biol Med* 2003 ; **34** : 563-575. (▶レベル6)
- 19) 田中藤樹, 長尾雅悦. リボフラビン反応性一過性新生児グルタル酸血症II型の1例. 特殊ミルク情報(先天性代謝異常症の治療) 2013 ; **49** : 39-43. (▶レベル5)
- 20) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology* 2005 ; **64** : 710-712. (▶レベル5)

- 21) Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Yatsuga S, Matsuishi T. Molecular pathology of MELAS and L-arginine effects. *Biochim Biophys Acta* 2012 ; **1820** : 608-614. (▶レベル5)
- 22) Martinelli D, Catteruccia M, Piemonte F, et al. EPI-743 reverses the progression of the pediatric mitochondrial disease-genetically defined Leigh syndrome. *Mol Genet Metab* 2012 ; **107** : 383-388. (▶レベル5)
- 23) 古賀靖敏 : ミトコンドリア脳筋症治療の現況と展望. *日本臨牀* 2014 ; **72** : 175-184. (▶レベル5)

第 5 章

# 全身炎症反応による 急性脳症

## 1 炎症のマーカー

### 推奨

#### 1. 炎症のマーカーとして、直接的および間接的な指標が提唱されている

推奨グレード該当せず

注) 直接的指標とは炎症反応の強さをそのまま示すマーカー、間接的指標とは炎症による組織障害、臓器障害の程度を示すマーカーを指す

- 1) 全身性炎症反応症候群 (SIRS) の診断項目は間接的指標となる
- 2) インフルエンザ脳症の予後不良因子は間接的指標となる
- 3) 様々なサイトカインや関連因子が報告されている

### 解説

サイトカインストーム型の急性脳症では経験上しばしば全身性炎症反応症候群 (SIRS) を呈するが、まとまった文献的報告はない。SIRS とは外傷、感染症などの侵襲に対して惹起される炎症性サイトカインの過剰産生 (いわゆるサイトカインストーム) による全身的な生体反応である。小児 SIRS の診断基準を表 1、表 2 に示す<sup>1,2)</sup>。SIRS の診断項目である体温、脈拍、呼吸、白血球数は間接的な炎症のマーカーとなりえるが、急性脳症患者でのデータはない。フェリチンも SIRS の重症度の指標になり、炎症のマーカーといえるが、これも急性脳症での報告はない<sup>3)</sup>。

インフルエンザ脳症では予後不良因子として血液検査で Hb 14 g/dL 以上、血小板 10 万 /

**表 1** 小児全身性炎症反応症候群 (SIRS) の診断基準

下記 4 項目のうち 2 項目以上の存在。ただし 1) か 4) の 1 項目は満たすもの

- 1) 深部体温\*<sup>1)</sup> >38.5℃ か <36℃
- 2) 頻脈か徐脈\*<sup>2)</sup>
- 3) 多呼吸\*<sup>2)</sup> か人工呼吸管理状態
- 4) 白血球増多か減少\*<sup>2)</sup> もしくは >10% 幼若白血球

\* 1 : 直腸、膀胱、口腔、中心カテーテル温

\* 2 : 表 2 参照

[権藤健二郎, 花井敏男, 武本環美, 水野由美. 急性脳症の診断における尿中  $\beta_2$ -microglobulin 測定の有用性に関する検討. 脳と発達 2010 ; 42 : 233-234. を改変]

**表2** 小児全身性炎症反応症候群(SIRS)における年齢別バイタルサインおよび白血球数異常の基準

age group	heart rate, beat / min		respiratory rate, breaths / min	leukocyte count leukocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$
	tachycardia	bradycardia		
0 days to 1 wk	> 180	< 100	> 50	> 34
1 wk to 1 mo	> 180	< 100	> 40	> 19.5 or < 5
1 mo to 1 yr	> 180	< 90	> 34	> 17.5 or < 5
2~5 yrs	> 140	NA	> 22	> 15.5 or < 6
6~12 yrs	> 130	NA	> 18	> 13.5 or < 4.5
13 to < 18 yrs	> 110	NA	> 14	> 11 or < 4.5

NA : not applicable

[権藤健二郎, 花井敏男, 武本環美, 水野由美. 急性脳症の診断における尿中  $\beta_2$ -microglobulin 測定の有用性に関する検討. 脳と発達 2010; **42**: 233-234. を改変]

$\mu\text{L}$  未満, AST・ALT 100 IU/L 以上, CK 1,000 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 80  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以上, 尿検査で血尿, 蛋白尿の存在が指摘されている<sup>4)</sup>. これらは間接的な炎症のマーカーと考えられる. 尿中  $\beta_2$  ミクログロブリン上昇も高サイトカイン血症が背景にある可能性がある<sup>5)</sup>.

また, 保険適応ではないが, サイトカインストーム型の病態形成に重要であるサイトカインや関連因子が予後不良因子と報告されている. これらのうち炎症のバイオマーカーと考えられる項目として血清 interleukin-6 (IL-6)<sup>6, 9)</sup>, 血清 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>7, 9)</sup>, 血清可溶性 TNF 受容体<sup>7, 9)</sup>, 血清 IL-10<sup>7, 8)</sup>などがあげられる.

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh])) AND (“inflammatory marker” OR (inflammation AND biomarkers OR cytokine)) Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
 検索結果 68 件
- 医中誌  
 (((急性脳症 /AL) and (炎症マーカー /AL or ((炎症 /TH or 炎症 /AL) and (生物学的マーカー /TH or 生物学的マーカー /AL)) or (Cytokines /TH or Cytokines /AL)))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児 (1~23ヶ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18))  
 検索結果 45 件

## 文献

- 1) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference : definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 ; **6** : 2-8. (▶ レベル 6)
- 2) 長谷川俊史, 市山高志. 敗血症. 小児科学レクチャー 2013 ; **3** : 316-322. (▶ レベル 6)
- 3) Suárez-Santamaría M, Santolaria F, Pérez-Ramírez A, et al. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur Cytokine Netw* 2010 ; **21** : 19-26. (▶ レベル 5)

- 4) Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008 ; **27** : 384-389. (▶レベル5)
- 5) 権藤健二郎, 花井敏男, 武本環美, 水野由美. 急性脳症の診断における尿中  $\beta_2$ -microglobulin 測定の有用性に関する検討. *脳と発達* 2010 ; **42** : 233-234. (▶レベル5)
- 6) Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, Hojo H. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology* 2001 ; **57** : 295-299. (▶レベル5)
- 7) Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int* 2003 ; **45** : 734-736. (▶レベル5)
- 8) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004 ; **27** : 31-37. (▶レベル5)
- 9) Morita H, Hosoya M, Kato A, Kawasaki Y, Suzuki H. Laboratory characteristics of acute encephalopathy with multiple organ dysfunctions. *Brain Dev* 2005 ; **27** : 477-482. (▶レベル5)

#### 参考にした二次資料

- a) 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ガイドライン [改訂版]. 2009.  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>

## 第5章

## 全身炎症反応による急性脳症

## 2 副腎皮質ステロイドの意義、適応、方法

### 推奨

#### 1. サイトカインストーム型では副腎皮質ステロイドの投与を考慮するとよい

##### 推奨グレード C1

- 1) 急性壊死性脳症 (ANE) では予後を改善させることが期待できる
- 2) 他のサイトカインストーム型の症例でも効果が期待される
- 3) ステロイドパルス療法が一般的である

### 解説

小児の急性脳症において抗炎症を目的とした治療を行う際は、副腎皮質ステロイド製剤が使用経験と安全性の面から推奨されるが高度なエビデンスはない。インフルエンザ脳症や急性壊死性脳症 (ANE) において発症 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いる<sup>1,2)</sup>。

最も適応となる病型はサイトカインストーム型急性脳症である。全身性炎症反応症候群 (SIRS) の定義を満たすなど前述 (第5章-1) の炎症マーカーより炎症の存在が示唆される症例では副腎皮質ステロイド製剤の効果が期待できる可能性がある<sup>3)</sup>。副腎皮質ステロイド治療のなかではメチルプレドニゾロンパルス療法がインフルエンザ脳症ガイドラインに掲載され広く普及している。メチルプレドニゾロン 30 mg/kg/日 (最大量 1 日 1 g) を 2 時間かけて点滴静注する。原則として 3 日間投与する。凝固亢進による血栓形成予防として、通常パルス療法終了翌日までヘパリン 100～150 IU/kg/日を持続点滴静注する。副腎皮質ステロイド治療はできる限り早期に実施することが望ましいと考えられている。

### 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
("acute encephalopathy"[tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh])) AND (Adrenal Cortex Hormones OR corticosteroid\*) Filters : English ; Japanese ; Child : birth-18 years  
検索結果 125 件



## ● 医中誌

((急性脳症 /AL)and((副腎皮質ホルモン /TH or 副腎皮質ホルモン /AL)or(副腎皮質ホルモン /TH or 副腎皮質ステロイド /AL))))and(PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18))

検索結果 73 件

**文献**

- 1) 小林慈典, 富樫武弘, 水口 雅, ら. インフルエンザ脳症特殊治療の全国調査. 日児誌 2007; **111**: 659-665.(▶レベル**5**)
- 2) Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009; **31**: 211-217.(▶レベル**5**)
- 3) 市山高志. 病態を踏まえた治療戦略. *Neuroinfection* 2013; **18**: 74-79.(▶レベル**6**)

**参考にした二次資料**

- a) 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ガイドライン [改訂版]. 2009.  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>

## 第5章

## 全身炎症反応による急性脳症

## 3 ガンマグロブリンと血液浄化の意義，適応，方法

## 推奨

1. ガンマグロブリン投与と血液浄化療法については，サイトカインストーム型など炎症が病態に関与する急性脳症では理論上効果が期待されるが，エビデンスはない

推奨グレードなし

## 解説

ガンマ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などにより抗炎症作用を発揮するが，作用機序として未だ不明な部分もある<sup>1,2)</sup>。理論上，サイトカインストーム型急性脳症など炎症が病態に関与する急性脳症では使用する意義はあると考えられるが，臨床において現在まで十分なエビデンスは得られていない<sup>3,4)</sup>。投与方法はガンマグロブリン製剤 1～2 g/kg を点滴静注する。投与量は患児の状態に応じて適宜変更する。特に治療開始初期にアナフィラキシーショックを生じることがあるため，点滴速度は添付文書の記載に従い，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。

血液浄化療法は血液中のサイトカインなど炎症性物質を除去することにより，炎症を制御することを目的とするが<sup>5,6)</sup>敗血症患者において有効性を認めなかった報告もある<sup>7)</sup>。ガンマグロブリンと同様，理論上炎症が病態に関与する急性脳症に対し有効性が期待されるが，十分なエビデンスは得られていない。副腎皮質ステロイドやガンマグロブリンに比し，侵襲性が高い治療法のため，経験豊富な施設でかつ前者の治療のみでは制御困難と思われる高度な炎症状態の症例に限り考慮される可能性があるがエビデンスはない。血液浄化療法では主に持続血液濾過透析(CHDF)と血漿交換療法(PE)が行われている。炎症性サイトカイン過剰産生状態においてはポリメチルメタクリレート(PMMA)膜からなるCHDFがメディエーター除去能力に優れるとされる<sup>8)</sup>。また，CHDFとPEを組み合わせた体外循環血液浄化療法(EBP)の有効性も報告されている<sup>9)</sup>。CHDFの方法は複雑なため参考にした二次資料を参照されたい。PEは置換液に5%アルブミン溶液を用いる。凝固異常併発例では新鮮凍結血漿(FFP)を使用することやヘパリンまたはメシル酸ナファモスタットによる抗凝固療法を行う。1日の血漿交換量は循環血液量＝体重(kg)×1,000/13×(1-Ht(%)/100)とし，全血漿置換のため3日間を1クールとして実施する<sup>10)</sup>。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh])) AND (Immunoglobulins OR hemodiafiltration) Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
 検索結果 142 件
- 医中誌  
 (((急性脳症 /AL) AND ((Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血液浄化法 /TH or 血液浄化 /AL))) AND (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)))  
 検索結果 63 件

## 文献

- 1) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin inhibits NF- $\kappa$ B activation and affects Fc $\gamma$  receptor expression in monocytes/ macrophages. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004 ; **369** : 428-433. (▶レベル5)
- 2) Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S. An immunoglobulin agent (IVIG) inhibits NF- $\kappa$ B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries *in vitro*. *Inflamm Res* 2004 ; **53** : 253-256. (▶レベル5)
- 3) 小林慈典, 富樫武弘, 水口 雅, ら. インフルエンザ脳症特殊治療の全国調査. *日児誌* 2007 ; **111** : 659-665. (▶レベル5)
- 4) Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 211-217. (▶レベル5)
- 5) Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K. Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher* 2001 ; **5** : 306-314. (▶レベル5)
- 6) Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K. Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther Apher* 2002 ; **6** : 419-424. (▶レベル5)
- 7) Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraise F, Floriot C, Vicaut E ; Hemofiltration and Sepsis Group of the Collège National de Réanimation et de Médecine d’Urgence des Hôpitaux extra-Universitaires. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis : a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009 ; **37** : 803-810. (▶レベル2)
- 8) Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, Goto J. Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA membrane hemofilter and a PAN membrane hemofilter in the treatment of a patient with septic acute renal failure. *Transfus Apher Sci* 2009 ; **40** : 49-53. (▶レベル5)
- 9) 和合正邦, 下岡武史. 血液浄化療法. *日本臨牀* 2011 ; **69** : 534-540. (▶レベル6)
- 10) 平野浩一. 血液浄化療法. *小児内科* 2013 ; **45** : 242-244. (▶レベル6)

## 参考にした二次資料

- a) 伊藤克己, 監. 小児急性血液浄化療法マニュアル. 東京 : 医学書院, 2002.
- b) 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ガイドライン [改訂版]. 2009.  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>
- c) 伊藤秀一, 和田尚弘, 監. 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京 : 東京医学社, 2013.

## 第5章

## 全身炎症反応による急性脳症

## 4 急性壊死性脳症 (ANE) の診断と治療

## 推奨

1. 急性壊死性脳症 (ANE) は、臨床症状・検査所見・画像所見を組み合わせる総合的に診断する。両側対称性の視床病変が特徴的であるが、同様の画像所見を呈する疾患との鑑別を行う必要がある **画像検査の推奨グレード B**
2. ANE の治療としては、発症後早期のステロイドパルス療法が推奨される **推奨グレード B**  
ガンマグロブリン大量療法や脳低温・平温療法の効果は現時点では明確になっていない **推奨グレードなし**

## 解説

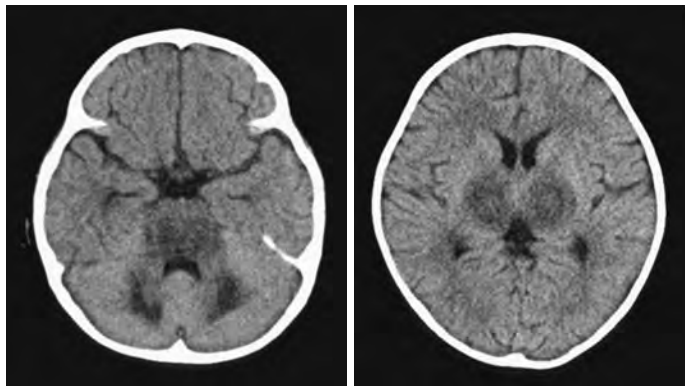
## 診断

急性壊死性脳症 (ANE) は、1995 年に Mizuguchi らが提唱した急性脳炎・脳症の亜型である<sup>1)</sup>。特異的なバイオマーカーは知られていないため、臨床症状・検査所見・画像所見を組み合わせる総合的に診断する。一般的な診断の目安を表 1 に示す。従来の ANE の報告は、概ねこの目安に沿って診断されていると考えられる。ANE の契機となる感染症としては、インフルエンザが最多で HHV-6 感染症がそれに次ぐ<sup>2)</sup>。ANE の報告は日本・台湾・韓国など東アジアに集中しており<sup>3-5)</sup>、欧米諸国からの報告は少ない。何らかの人種的要素が発症に関与していると推測される。一方、欧米からは家族性あるいは反復性 ANE の報告が散見され *RANBP2* 遺伝子の関与が明らかになっているが<sup>6)</sup>、日本の孤発性 ANE では *RANBP2* 遺伝子変異の報告はなく、画像所見は類似していても両者は異なる病態である可能性がある。

ANE に極めて特徴的なのは画像所見である。両側対称性の視床病変は必発で、ANE の診断において重要である (図 1, 図 2)。発症後早期の視床病変は、CT では低吸収を呈し (図 1)、MRI では T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈する (図 2)。拡散強調画像でも高信号を呈するが、信号変化の範囲は一般的に T2 強調画像における高信号域よりも狭いことが多い。視床病変は視床の概ね中心からやや前方寄りに位置し、急性期には視床

**表 1** 急性壊死性脳症の診断の目安

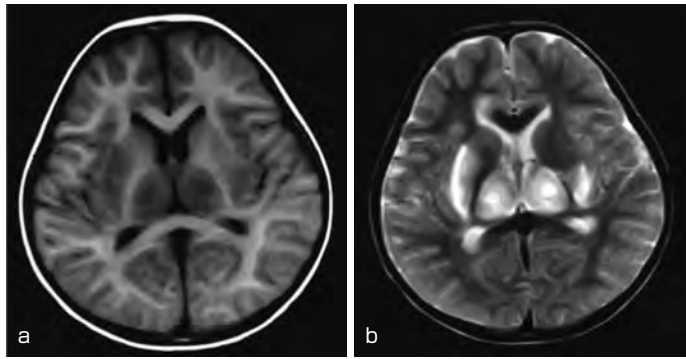
1. 発熱を伴うウイルス性疾患に続発した急性脳症：意識レベルの急速な低下，けいれんを認める。
2. 髄液細胞増多を認めない。髄液蛋白濃度はしばしば上昇する。
3. 頭部 CT，MRI による両側対称性，多発性脳病変の証明：両側視床病変は必発である。しばしば大脳側脳室周囲白質，内包，被殻，上部脳幹被蓋，小脳髄質にも病変を認めることがある。これら以外の領域には病変を認めない。
4. 血清トランスアミナーゼの上昇(程度は様々)を認めるが，血中アンモニアの上昇は認めない。
5. 類似疾患の除外：
  - a. 臨床的見地からの鑑別診断：重症の細菌・ウイルス感染症，劇症肝炎，中毒性ショック，溶血性尿毒症症候群などの毒素に起因する疾患。Reye 症候群，hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群，熱中症。
  - b. 放射線学的(病理学的)見地からの鑑別診断：Leigh 脳症などのミトコンドリア異常症。グルタル酸血症，メチルマロン酸血症，乳児両側線条体壊死，Wernicke 脳症，一酸化炭素中毒。急性散在性脳脊髄炎，急性出血性白質脳炎などの脳炎，脳血管炎。動脈性・静脈性の梗塞，低酸素症・頭部外傷の影響。

**図 1** 急性壊死性脳症の CT 所見

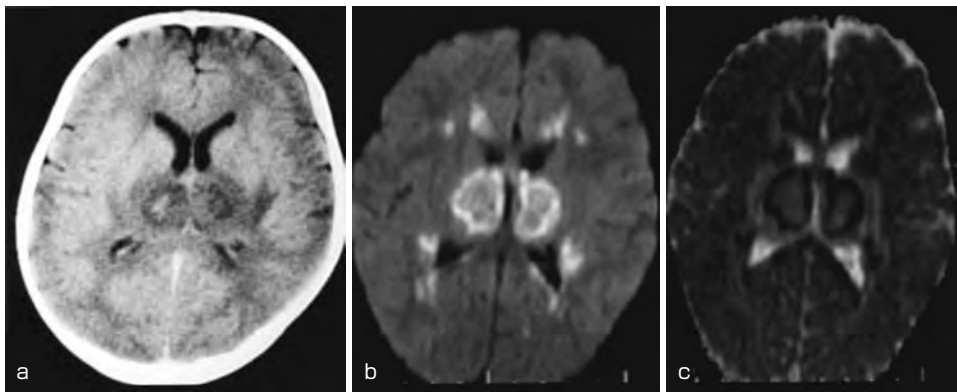
視床・脳幹背側・小脳白質に左右対称性の低吸収域を認める。

[Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009 ; 31 : 221-227.]

の容積が増大して膨隆することも稀でない。発症から数日ほど経過すると視床病変は同心円状の所見を呈することがある。CT では，病変の中心部が高吸収，その周囲が強い低吸収を呈し，さらにその外側では淡い低吸収を呈する(図 3)<sup>7)</sup>。MRI 拡散強調画像では，病変の中心部では拡散能の上昇を，その周囲では著明な拡散能の低下を，さらにその外側は拡散能の上昇を認める(図 3)<sup>8)</sup>。病的には病変の中心部は壊死に陥って血管周囲出血を呈し，その周囲は強い浮腫と組織の粗鬆化を呈し，さらにその周囲は髄鞘淡明化と血漿成分の血管周囲への漏出を認めることが報告されており，画像所見と合致する<sup>7)</sup>。注意すべき点は，ANE 以外の脳炎・脳症でも視床病変を合併することがあるということである。



**図2** 急性壊死性脳症のMRI所見  
視床・脳室周囲白質・外包にT1強調画像(a)で低信号, T2強調画像(b)で高信号を呈する左右対称性の病変を認める。



**図3** 急性壊死性脳症の視床病変  
a : CT 所見. 病変の中心部が高吸収, その周囲が強い低吸収を呈し, さらにその外側では淡い低吸収を呈する.  
〔Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al. Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology* 2002 ; 44 : 489-493.〕  
b・c : MRI 所見. 拡散強調画像(b), ADC map(c). 病変の中心部では拡散能の上昇を, その周囲では著明な拡散能の低下を, さらにその外側は拡散能の上昇を認める.  
〔Albayram S, Bilgi Z, Selcuk H, et al. Diffusion-weighted MR imaging findings of acute necrotizing encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 792-797.〕

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)では, 視床は病変の好発部位でしばしば対称性視床病変を認める<sup>9)</sup>. 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症(AESD)でも, 視床病変を亜急性期に認めることは稀でない<sup>10)</sup>. したがって, 両側対称性の視床病変を認めても, 直ちにANEと診断してはいけない. 視床以外に病変を認める部位としては, 大脳白質・小脳白質・中脳および橋被蓋部があげられる. 大脳白質病変は視床の周囲および深部白質に概ね限局し, AESDで見られるようなbright tree appearance<sup>11)</sup>を呈することはない.

ANEの症状は, 昏睡とけいれんが極めて高率であり, ほぼ必発といってよい<sup>3)</sup>. 嘔吐や下痢などの消化器症状も高率である<sup>3)</sup>. 重症例では発症後早期からショックを認めることがある. 異常言動は認める率はあまり高くないが, 時に意識障害に先行して出現すると

表2 急性壊死性脳症の治療の報告

文献	エビデンスレベル	症例数	所見
5	5	6	デキサメタゾンを使用した3例では、中等度後障害2例・死亡1例であった。メチルプレドニゾンパルス療法を施行した3例では、後障害なし1例、軽度後障害1例、中等度後障害1例であった。
13	4	34	脳幹病変を伴わない17例：発症後24時間以内のステロイドの使用した症例で予後が有意に良好であった。全経過におけるステロイドの使用、ステロイドパルス療法の施行、ガンマグロブリン大量療法による予後の差は認めない。 脳幹病変を伴う17例：以下の有無による予後に有意差を認めない。全経過におけるステロイドの使用、発症後24時間以内のステロイドの使用、ステロイドパルス療法の施行、ガンマグロブリン大量療法。

の報告もある<sup>12)</sup>。

血液検査では、AST・ALT・LDHの上昇を高率に認める<sup>3)</sup>。CKの上昇は約半数に認める<sup>3)</sup>。血清アンモニア値は原則として上昇しないが、稀に上昇することもある<sup>3)</sup>。血小板の低下やフィブリノゲン低下および凝固時間の延長を認めることがあり、播種性血管内凝固(DIC)を合併することもある。髄液検査では、細胞数の増多は認めず、タンパク濃度の上昇を約3分の2の症例に認める<sup>3)</sup>。髄液圧は上昇していることが多い。脳波では高振幅徐波などの異常を高率に認める<sup>3)</sup>。

## 治療

ANEは稀な疾患であり症例の集積が困難であるため、治療に関するまとまった報告は少ない(表2)<sup>5, 13)</sup>。日本の後方視的研究では、脳幹病変を伴わない場合は発症後24時間以内にステロイドを投与(デキサメタゾン静注またはステロイドパルス療法)すると予後が良好であることが報告された<sup>13)</sup>。ステロイドパルス療法の施行の有無やガンマグロブリン大量療法の有無による予後の違いは認めなかった。韓国の6例のケースシリーズではステロイドパルス療法を施行した例でデキサメタゾン投与例に比べて予後が良い傾向を示した<sup>5)</sup>。

これらの結果からは十分なエビデンスは確立していないが、発症後早期にステロイドパルス療法を施行することが推奨される。ガンマグロブリン大量療法については、現時点では有効性が証明されていない。少数ではあるが、血液浄化を施行され予後良好であった症例が報告されている<sup>14, 15)</sup>。近年は脳低温・平温療法などの脳保護療法が少しずつ普及しつつあり、ANEの症例でも施行されることが予想される。それぞれの治療効果を明らかにしてANEの治療法を客観的な根拠をもって確立するには、症例の集積が必要である。



## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

- PubMed  
acute necrotizing encephalopathy Filters : English : Japanese : Child : birth-18 year  
検索結果 135 件
- 医中誌  
(((急性壊死性脳症 /TH or 急性壊死性脳症 /AL))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児(1~23 カ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))  
検索結果 101 件

## 文献

- 1) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; **58** : 555-561. (▶レベル5)
- 2) 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* 2012 ; **34** : 337-343. (▶レベル5)
- 3) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997 ; **19** : 81-92. (▶レベル5)
- 4) Kim JH, Kim IO, Lim MK, et al. Acute necrotizing encephalopathy in Korean infants and children : imaging findings and diverse clinical outcome. *Korean J Radiol* 2004 ; **5** : 171-177. (▶レベル5)
- 5) Seo HE, Hwang SK, Choe BH, Cho MH, Park SP, Kwon S. Clinical spectrum and prognostic factors of acute necrotizing encephalopathy in children. *J Korean Med Sci* 2010 ; **25** : 449-453. (▶レベル5)
- 6) Neilson DE, Adams MD, Orr CM, et al. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am J Hum Genet* 2009 ; **84** : 44-51. (▶レベル5)
- 7) Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al. Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology* 2002 ; **44** : 489-493. (▶レベル5)
- 8) Albayram S, Bilgi Z, Selcuk H, et al. Diffusion-weighted MR imaging findings of acute necrotizing encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2004 ; **25** : 792-797. (▶レベル5)
- 9) Tenembaum SN. Acute disseminated encephalomyelitis. *Handb Clin Neurol* 2013 ; **112** : 1253-1262. (▶レベル5)
- 10) Kurahashi N, Tsuji T, Kato T, et al. Thalamic lesions in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Neurol* 2014 ; **51** : 701-705. (▶レベル5)
- 11) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-1309. (▶レベル5)
- 12) Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A. Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 594-599. (▶レベル5)
- 13) Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 221-227. (▶レベル4)
- 14) 池田裕一, 赤城邦彦, 高橋英彦, 奥山伸彦, 鹿間芳明, 田中祐吉. 肝障害, 腎不全合併の急性壊死性脳症患児への持続血液濾過透析療法. *日児誌* 2002 ; **106** : 81-84. (▶レベル5)
- 15) 小山智弘, 田中具治, 溝田敏幸, ら. 著明な肝機能障害を合併した急性壊死性脳症の一例. *日本集中治療医学会雑誌* 2013 ; **20** : 285-286. (▶レベル5)



# けいれん重積を伴う 急性脳症

## 1 けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)の診断と治療

### 推奨

1. けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)は日本の小児急性脳症で最も高頻度(約30%)である **推奨グレード該当せず**
2. 診断は二相性の臨床像と特徴的な画像所見による **MRI 検査の推奨グレード B**
3. 治療は支持療法を基盤とする **推奨グレード B**
4. 現時点でエビデンスのある特異的治療・特殊治療は存在しない **推奨グレードなし**

### 解説

けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)は、日本で1990年代後半から認識されはじめた新しい脳症症候群である。本症は二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症(AESD)、またはけいれん重積型急性脳症(AEFCSE)として報告されたが、2015年に「けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)」として医療費助成対象の指定難病に認定<sup>a)</sup>されたこともあり、本名称で記載する。急性脳症の全国実態調査(2007年4月～2010年3月の3年間)<sup>1,2)</sup>によると、AESDは日本の小児急性脳症のうち29%と最も頻度が高く、平均1.7歳(中央値1歳、男児41%)、年間100～200名の発症が想定される。病態としてはサイトカインストームを主体とする急性壊死性脳症(ANE)、hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群(HSES)とは異なり、興奮毒性による遅発性神経細胞死<sup>3,4)</sup>が想定されている。

### 診断

#### 1 診断基準

##### a) 臨床像

- ①小児で、感染症の有熱期に発症する。頭部外傷など他の誘因に基づく病態、他の脳症症候群、脳炎は除外する。
- ②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)で発症する。
- ③3～7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。

### b) 画像所見

- ④ 3～14 病日に拡散強調画像で皮質下白質 (bright tree appearance) ないし皮質に高信号を認める。中心溝周囲はしばしばスベアされる (central sparing)。
- ⑤ 2 週以降、前頭部、前頭・頭頂部に CT, MRI で残存病変ないし萎縮を、または SPECT で血流低下を認める。中心溝周囲はしばしばスベアされる。
- ①②に加えて③④⑤のいずれかを満たした場合 AESD と診断する。

### c) 参考所見

- ① 原因病原体として HHV-6、インフルエンザウイルスの頻度が高い。
- ② early seizure 後、意識障害はいったん改善傾向となる。
- ③ 1, 2 病日に施行された CT, MRI は正常である。
- ④ 軽度精神発達遅滞から重度の精神運動障害まで予後は様々である。

## 2 AESD 診断についての解説

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班(研究代表者：水口 雅)で使用した AESD 診断基準<sup>1,2)</sup>は、特徴的な臨床像、画像所見を列挙したものであった。そのなかから、臨床像として early seizure と late seizure、画像所見として bright tree appearance を主たる特徴と考え診断基準を作成した。②の発熱後のけいれん発作は必須項目とした。late seizure が subclinical seizure である場合は、遅発性(4～6 病日)の意識レベル低下として認識される可能性があるため、③は late seizure ないし意識レベルの低下のいずれかとした。重症で脳低温・平温療法、高用量バルビツレート療法施行中の患児では③が観察されないこと、画像診断を施行しえない(④が得られない)ことがありうる。そのため、③④⑤のいずれかがあれば AESD と診断しうることにした。また、AESD は小児の感染に伴う脳症であり、bright tree appearance 類似の画像所見を呈しうる頭部外傷、虐待、低酸素性脳症、臨床的に他の脳症症候群、脳炎は除外する必要があることを①に記載し必須項目とした。

AESD の臨床像<sup>3,9)</sup>(**図 1**)は、感染に伴う発熱初期に多くはけいれん重積で発症し、病原体として HHV-6(38%)、インフルエンザウイルス(10%)の頻度が高い。early seizure が数分と短い症例も報告されている<sup>6)</sup>。early seizure が短い症例は、early seizure と late seizure の間、ないし late seizure 後の意識障害が清明ないし極軽度で後遺症を残さないこともある。early seizure 後は、意識障害はいったん改善傾向となり、20～30%の症例で意識はほぼ清明となる<sup>3)</sup>。late seizure は4～6 病日に多くは部分発作の群発として発症し、意識障害も増悪しうる。late seizure は非けいれん性の subclinical seizure のことがあり<sup>10)</sup>、持続的な脳波モニターが勧められる。late seizure 後は、意識障害は徐々に回復する。この時期に不随意運動や常同運動がみられることも多い。慢性期には運動機能に比して知的障害が強く残存しやすい。AESD 発症から数か月経過して、てんかん発作を起こすことがあり、しばしば難治性である<sup>11,12)</sup>。

AESD は経時的に特徴的な画像所見(**図 1～3**)を呈する<sup>3,4)</sup>。1, 2 病日に施行された MRI

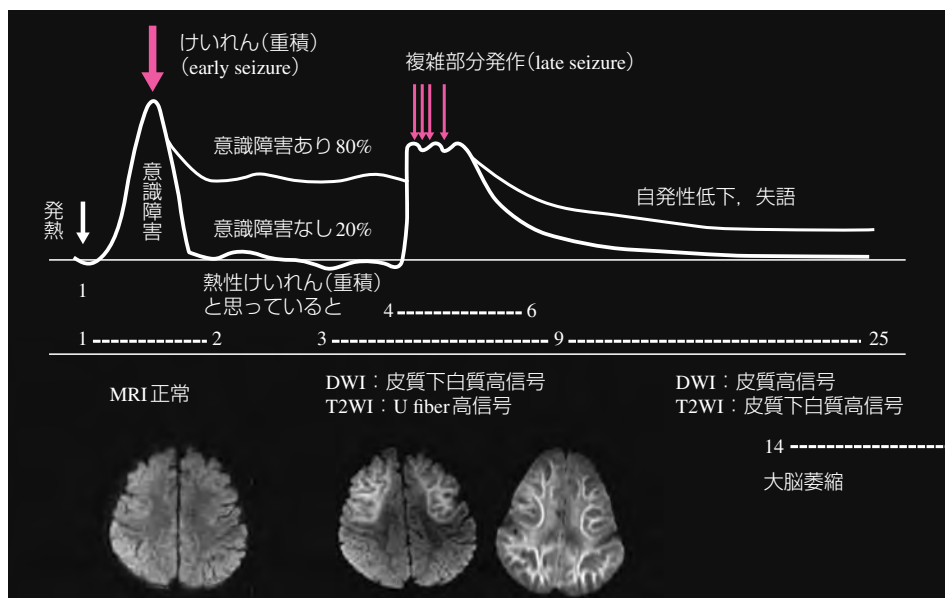
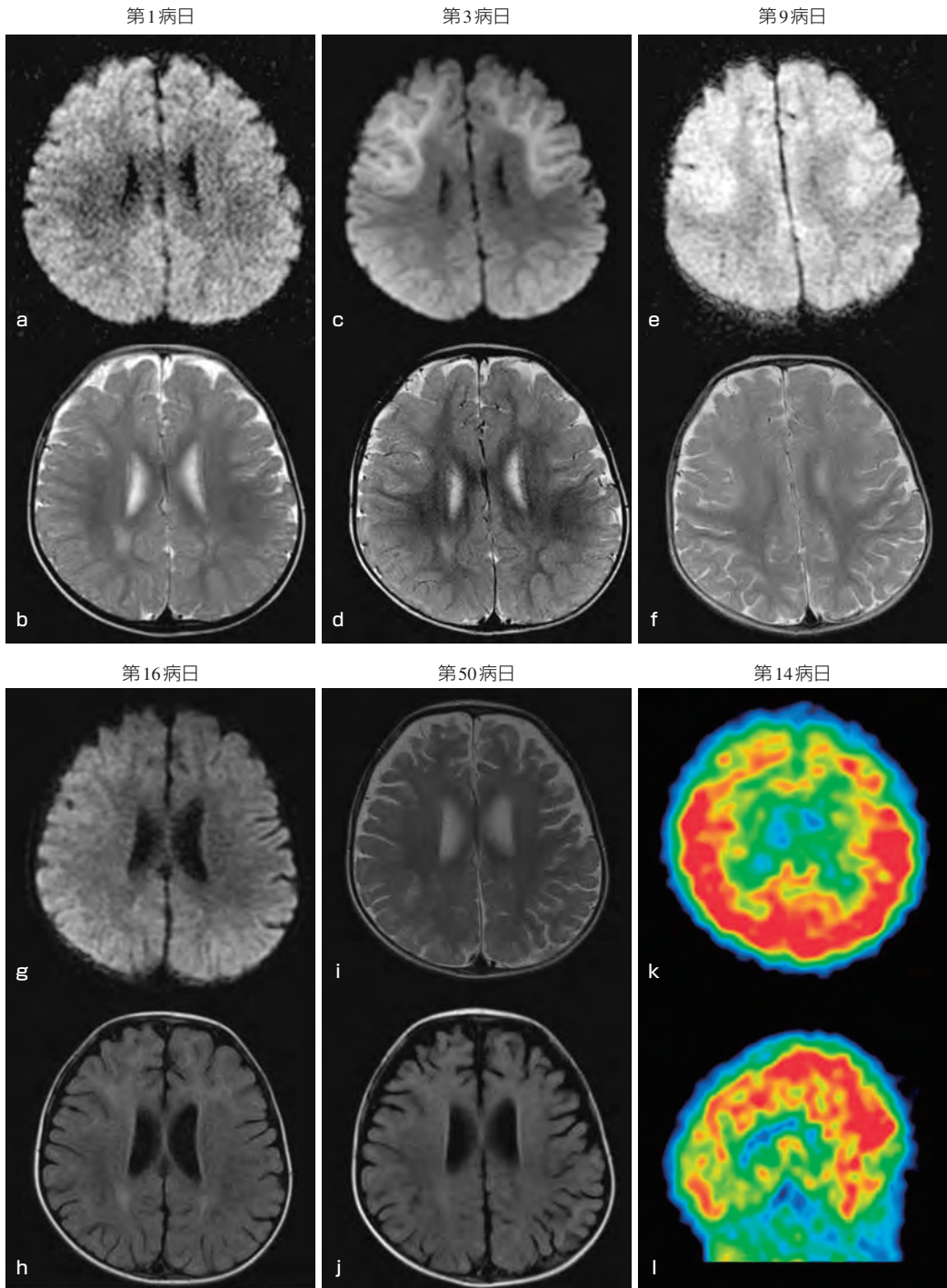


図1 AESDのシエーマ

は拡散強調画像を含めて正常である。3～9病日で拡散強調画像にて bright tree appearance, T2 強調画像, FLAIR 画像にて U fiber に沿った高信号を認める。皮質の T2 高信号は約半数に認められるが, U fiber 病変に比して軽度である。病変は前頭部優位(前頭葉, 前頭頭頂葉)であり, 中心前・後回は傷害されにくい(central sparing と称される)。9～25 病日には bright tree appearance は消失し, 拡散強調画像で皮質の高信号を認めうる。同時期に T2 強調画像, FLAIR 画像では皮質下白質に高信号を認める。2 週以降脳萎縮が残存する。SPECT による脳血流検査では急性期には病変部位血流の増加を, 発症 10 日以降は血流低下を呈し, 数か月から数年にわたり徐々に回復する<sup>13)</sup>。bright tree appearance 出現時ないし以降に基底核(特に尾状核), 視床に病変を認めることがある<sup>14)</sup>。信号変化は bright tree appearance に比して軽度である。AESD の視床病変は ANE に比べより前方に認めることが多く, ANE で認められる出血性変化や嚢胞形成を呈することはない。

Okumura らによると, central sparing のない bright tree appearance を認めた 5 症例は重篤な意識障害(2/5 例で early seizure がない)で発症し, 4/5 例で二相性の経過をとらず, 予後も不良(3/5 例が死亡)と報告されている<sup>15)</sup>。AST, ALT, CK は著しく高く, 高サイトカインが主病態であることが示唆されており, これらの症例を AESD に含めることには問題があろう。central sparing の重要性を考慮し診断基準④⑤に加えた。

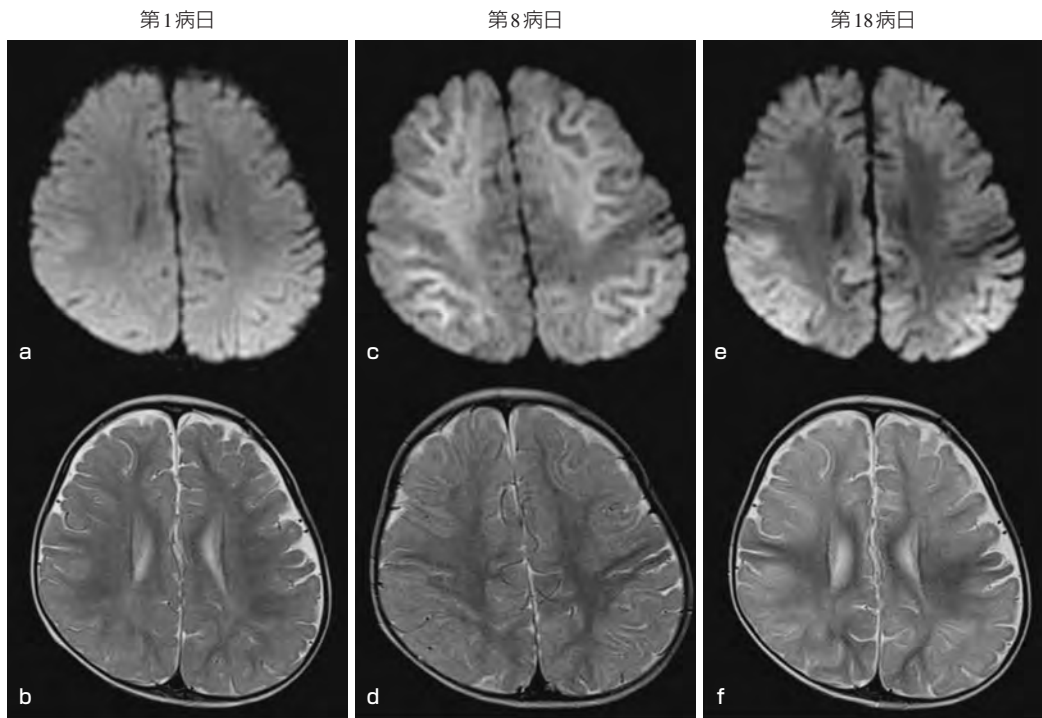
脳波検査では, AESD は急性期に徐波ないし突発波の出現をほぼ全例に認める<sup>3,5)</sup>ため, 熱性けいれん重積との鑑別に有用と思われる。特に前頭部優位の徐波は AESD の急性期に特徴的な所見と考えられる<sup>14)</sup>。amplitude-integrated EEG(aEEG)の検討では, late seizure の時期に断続的に subclinical seizure が出現している場合があり<sup>10)</sup>, 臨床観察のみでは late seizure を見逃す可能性がありえる。



**図2** 11か月女児，HHV-6初感染(突発性発疹)に伴うAEDS

発熱後2時間で，1時間持続するけいれん重積を発症。入院当日(1病日)のMRIでは異常は認めなかった(a, b)。2病日の意識障害は軽度であったが，3病日には前頭部皮質下白質の拡散強調画像高信号(bright tree appearance)(c)を認めた。T2強調画像では病変は指摘しえなかった(d)。解熱後発疹が出現した5病日に，短いけいれんを2回認め，意識障害の増悪を認めた。9病日の拡散強調画像では皮質主体に高信号(e)を認めた。T2強調画像では皮質下白質に淡い高信号(f)を認めた。14病日のSPECTでは，前頭部の血流低下(k, l)を認めた。16病日，拡散強調画像の高信号は消失(g)し，以後T2強調画像，FLAIR画像にて前頭部皮質下白質主体の高信号，萎縮を認めた(h~j)。





**図3** 1歳男児，AESD（病原体は不明）

発熱初日に有熱性けいれん重積で入院し，意識障害が遷延した。1病日に施行されたMRIは拡散強調画像を含めて正常(a, b)であった。5病日に複雑部分発作の群発を認め，8病日で拡散強調画像にて皮質下白質高信号(bright tree appearance)，T2強調画像にて皮質とU fiberに沿った高信号(c, d)を認めた。中心前・後回は傷害程度が軽い(central sparing)。18病日には拡散強調画像の皮質下白質の高信号は消失(e)し，T2強調画像で皮質，皮質下白質に高信号(f)を認めた。

前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症(AIEF)<sup>13)</sup>，遅発性拡散能低下を呈する急性脳症<sup>16)</sup>など日本から提唱された急性脳症症候群は，臨床症状・画像所見のどこに注目するかの違いであり，中核像はAESDと同一と考えられる。

本診断基準の問題点は③④⑤がlate seizure出現以降の所見でありAESDの早期診断には適していないことである。早期診断は早期治療に直結するため，AESDと熱性けいれん重積の鑑別マーカーが切望される。Shiiharaらは髄液タウ蛋白(神経軸索マーカー)やS100B(アストロサイトマーカー)が早期診断(2病日まで)に有用と報告しているが<sup>17)</sup>，Tanumaraらは1病日では髄液タウ蛋白は正常と報告している<sup>18)</sup>。他の研究室レベルの検査(IL-6, IL-10, sTNFR1, MMP-9, TIMP-1)においても早期診断に直結する結果は報告されていない<sup>19, 20)</sup>。

Nagaseらは，複雑型熱性けいれんの基準を満たす患児の予後検討から(i)60分以上のけいれん重積，(ii)発症6時間後GSC<15 or 片麻痺，(iii)発症6時間以内のAST>90 IU/Lを予後不良因子(1つでもあれば感度94.1%，特異度69.6%，陽性的中率43.2%)とした<sup>21)</sup>。予後不良群17例中11例がAEFCSE(全例AST<90 IU/L)であったことから，(i)38.0℃以上の発熱に伴う発作，(ii)けいれん重積(60分以上) or 発症6時間後GSC<15 or 片麻痺，(iii)

AST<90 IU/L を興奮毒性型脳症の inclusion criteria として提唱している<sup>22)</sup>。これらの基準は、感度は高いが特異度が低いため紛れ込みのリスクが相当数あることに留意すべきと思われる。いずれにせよ、日常診療で容易に抽出しうる、AESD の早期診断に有用な臨床・検査項目の確立が望まれる。

鑑別診断は臨床的には他の脳症症候群 (ANE, HSES, AERRPS など)、脳炎 (ヘルペス脳炎、細菌性髄膜脳炎など)、てんかん重積状態、代謝性脳症、画像的には bright tree appearance を呈しうる病態として低酸素性脳症や頭部外傷・虐待があげられる。

## 治療

AESD に対する特異的ないし特殊治療として十分なエビデンスの示されたものはない。このことを前提として以下を記載する。

### 1 AESD 治療の概要

#### a) 支持療法

インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>b)</sup>に記載されている支持療法を施行する。特にけいれん重積状態をできるだけ早期に頓挫させることが重要である。詳しくは本ガイドライン第3章-1を参照されたい。

#### b) 特異的治療

現状では、インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>b)</sup>に記載されている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施行を妨げない。詳しくは本ガイドライン第5章-2、第5章-3を参照されたい。十分なインフォームド・コンセントのもと、いずれの治療も施行しない選択肢もありうる。

#### c) 特殊治療

インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>b)</sup>に記載されている特殊治療 (脳低温・平温療法、シクロスポリン療法、フリーラジカル除去剤)に加えて、ビタミン B<sub>6</sub> 投与が考慮される。

AESD の病態は、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推定されている<sup>3, 4, 14, 15, 23)</sup>。サイトカイン血症型 (髄液 IL-1, IL-10, sTNFR1 すべて高値) と異なり、AESD では IL-10, sTNFR1 の上昇を伴わない IL-6 の上昇が報告されている<sup>19, 24)</sup>。AESD における IL-6 上昇は、興奮毒性による神経細胞傷害に対する生体防御反応とも想定されており、サイトカイン血症は主たる病態とは考えられていない。

### 2 AESD 治療についての解説

#### a) 支持療法

けいれん重積状態による興奮毒性が病態として想定されており、けいれん重積をできるだけ早く止めることが肝要である。インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>b)</sup>の第一選択であるベンゾジアゼピン (ジアゼパム, ミダゾラム) に抵抗性の難治性けいれん重積状態では、ミダゾラムに拘泥せず、早めに第二選択のフェニトインないしホスフェニトイン、静注用フェ

ノバルピタール、さらにバルピツレート静注ないし持続静注に移行する<sup>23, 25)</sup>。静注用フェノバルピタールは意識レベルの評価に影響する懸念があり、フェニトンないしホスフェントインが望ましい。AESDではearly seizure, late seizureともにsubclinical seizureがしばしば認められるため、持続脳波モニターが勧められる。

### b) 特異的治療

現状ではインフルエンザ脳症ガイドライン<sup>b)</sup>に準じてメチルプレドニゾロンパルス療法が施行される症例が多い。AESDに対してメチルプレドニゾロンパルス療法が有効ではないとのエキスパートオピニオンは散見される<sup>16)</sup>。Hayashi, Okumuraらはステロイド投与と予後には有意差を認めないと報告しているが、症例数が少なく投与時期も一定していない<sup>26, 27)</sup>。一方で、発熱に伴うけいれん重積後8時間でJCS 2桁以上、12時間でJCS 1桁以上の症例に対する早期(8~12時間後)メチルプレドニゾロンパルス療法施行前後の比較でAESDの発症が減少したとの報告もみられる<sup>28)</sup>。病初期にはAESDの早期診断が困難であること、サイトカイン血症型脳症を否定しえないこと、AESDに対するメチルプレドニゾロンパルス療法の有効性を否定はできないことから、本ガイドラインではメチルプレドニゾロンパルス療法の施行を妨げないとの表現にとどめた。また、AESDにメチルプレドニゾロンパルス療法を施行していない施設を考慮し、施行しない選択肢も取りうることを記載した。

### c) 特殊治療

有熱時の難治性けいれん重積患児に対して、脳低温・平温療法を早期に施行する施設が増えつつある<sup>29, 30)</sup>。Nagase, Nishiyamaらは、(i)38.0℃以上の発熱に伴う発作、(ii)けいれん重積(60分以上) or 発症6時間後GCS<15 or 片麻痺、(iii)AST<90 IU/Lを興奮毒性型脳症のinclusion criteriaとして、脳低温・平温療法施行群(23例)、未施行群(34例)の検討を報告している<sup>22)</sup>。脳低温・平温療法施行群では全例後遺症を認めず、未施行群では34例中10例に後遺症を認めており、脳低温・平温療法の有効性を示唆している。しかし、脳低温・平温療法未施行群34例中(全例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ともに未施行)24症例(70.5%)は支持療法のみで完全回復しており、本inclusion criteriaには興奮毒性型脳症以外の紛れ込みが想定される(AESDの疫学調査<sup>1, 2)</sup>では70%に神経後遺症を認める)。脳低温・平温療法はAESDへの進展を妨げ、予後を改善しうる治療法として期待されるが、開始基準を含めて検討が必要である。また、脳低温・平温療法は経験豊富な高次医療施設での施行が望ましい。

シクロスポリン療法にNMDA受容体拮抗薬であるデキストロメトルファン(メジコン®)を併用し有効であったとの報告もあるが、症例数( $n=4$ )が少ない<sup>31)</sup>。

インフルエンザ脳症ガイドラインに記載された特殊治療以外では、ビタミンB<sub>6</sub>療法が報告されている。石井らによると、AESD 9例にearly seizure後3~36時間でビタミンB<sub>6</sub>(1~1.5 mg/kg/日)を投与したところ、bright tree appearanceを呈したものの8例でlate seizureを認めず、後遺症は3例(うち2例は一時的)のみと報告している<sup>32)</sup>。ビタミンB<sub>6</sub>はグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)の補酵素であり、グルタミン酸から抑制性神経伝達物質

であるガンマアミノ酪酸(GABA)への変換を促進することで症状を軽減するのではと推測されている。副作用が少ないこともあり、特殊治療に追記した。

### 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

#### ● PubMed

"acute encephalopathy" [tiab] OR ("acute disease" [MeSH Terms] AND "brain diseases" [MeSH Terms]) AND (status epilepticus OR biphasic OR reduced diffusion\*) Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
検索結果 149 件

#### ● 医中誌

((急性脳症/AL)and(二相性/AL))and(PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児(1~23カ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))  
検索結果 41 件

### 文献

- 1) 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 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(研究代表者:水口 雅)平成22年度総括・分担研究報告書, 2011.(▶レベル5)
- 2) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndrome. *Brain Dev* 2012 ; **34** : 337-343.(▶レベル5)
- 3) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-1309.(▶レベル5)
- 4) Takanashi J, Tada H, Terada H, Barkovich AJ. Excitotoxicity in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 ; **30** : 132-135.(▶レベル5)
- 5) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 521-528.(▶レベル6)
- 6) Takanashi J, Tsuji M, Amemiya K, Tada H, Barkovich AJ. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2007 ; **256** : 86-89.(▶レベル5)
- 7) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007 ; **115** : 45-56.(▶レベル6)
- 8) 水口 雅. 急性脳症の分類とけいれん重積型. 脳と発達 2008 ; **40** : 117-121.(▶レベル6)
- 9) 塩見正司. インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム. 小児内科 2003 ; **35** : 1676-1681.(▶レベル6)
- 10) Komatsu M, Okumura A, Matsui K, et al. Clustered subclinical seizures in a patient with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010 ; **32** : 472-476.(▶レベル5)
- 11) Saito T, Saito Y, Sugai K, et al. Late-onset epilepsy in children with acute encephalopathy with prolonged convulsions : a clinical and encephalographic study. *Brain Dev* 2013 ; **35** : 531-539.(▶レベル5)
- 12) 前垣義弘. 二相性脳症/けいれん重積型急性脳症. 小児科診療 2011 ; **74** : 950-954.(▶レベル6)
- 13) Yamanouchi H, Mizuguchi M. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the bilateral frontal lobes(AIEF) : a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. *Epilepsy Res* 2006 ; **70** : S263-268.(▶レベル5)
- 14) 高梨潤一. けいれん重積型(二相性)急性脳症 : 頭部MRI所見と病態. 小児科臨床 2012 ; **65** : 1953-1958.(▶レベル6)
- 15) Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, et al. Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres. *AJNR* 2009 ; **30** : 825-830.(▶レベル5)
- 16) 後藤知英. 遅発性拡散低下を呈する感染症関連急性脳症. 小児科学レクチャー 2012 ; **2** : 883-889.(▶レベル6)
- 17) Shiihara T, Miyake T, Izumi S, et al. Serum and cerebrospinal fluid S100B, neuron-specific enolase, and total tau protein in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion : a diagnostic validity. *Pediatr Int* 2012 ; **54** : 52-55.(▶レベル5)
- 18) Tanuma N, Miyata R, Kumada S, et al. The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010 ; **32** : 435-439.(▶レベル5)
- 19) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008 ; **30** : 47-52.(▶レベル5)
- 20) Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, Isumi H, Tohyama J, Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* 2008 ; **266** : 126-130.(▶レベル5)

- 21) Nagase H, Nakagawa T, Aoki K, et al. Therapeutic indicators of acute encephalopathy in patients with complex partial seizures. *Pediatr Int* 2013; **55**: 310-314. (▶レベル5)
- 22) Nishiyama M, Tanaka T, Fujita K, Maruyama A, Nagase H. Targeted temperature management of acute encephalopathy without AST elevation. *Brain Dev* 2015; **37**: 328-333. (▶レベル4)
- 23) 水口 雅. けいれん重積型(二相性)脳症のオーバービュー. *小児科臨床* 2012; **65**: 1941-1945. (▶レベル5)
- 24) 市山高志. 急性脳症の診療・研究最前線 病態解析と治療戦略. *脳と発達* 2011; **43**: 118-122. (▶レベル6)
- 25) 秋山倫之. 二相性発作と遅発性拡散能を呈する急性脳症. *小児内科* 2013; **45**: 362-365. (▶レベル6)
- 26) Hayashi N, Okumura A, Kubota M, et al. Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 2012; **34**: 632-639. (▶レベル4)
- 27) 奥村彰久. けいれん重積型(二相性)脳症 治療1: ステロイドは有効か?. *小児科臨床* 2012; **65**: 1965-1969. (▶レベル6)
- 28) 池田尚広, 山形崇倫, 谷口祐子, ら. 早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討. *脳と発達* 2014; **46**: S304. (▶レベル5)
- 29) 平井克樹. 神経疾患における脳低温療法 適応と治療の実際. *小児内科* 2012; **44**: 1457-1460. (▶レベル6)
- 30) 今高城治. けいれん重積型(二相性)脳症 治療2: 脳低温は有効か?. *小児科臨床* 2012; **65**: 1971-1975. (▶レベル6)
- 31) Matsuo M, Maeda T, Ono N, et al. Efficacy of dextromethorphan and cyclosporine A for acute encephalopathy. *Brain Dev* 2013; **48**: 200-205. (▶レベル5)
- 32) 石井ちぐさ, 小田 新, 石川涼子, 野田雅裕, 大場邦弘. けいれん重積型急性脳症への早期ビタミン B<sub>6</sub> 投与経験. *日本小児救急医学会雑誌* 2009; **8**: 35-41. (▶レベル5)

#### 参考にした二次資料

- a) 痙攣重積型(二相性)急性脳症. 難病情報センター, 2015.  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4515>
- b) 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ガイドライン [改訂版]. 2009.  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>

## 第6章

## けいれん重積を伴う急性脳症

## 2 難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)の診断と治療

### 推奨

1. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)の診断は、発熱に続く極めて難治かつ頻回の焦点けいれん重積という臨床的特徴と既知疾患の除外に基づいて下される。髄液・脳波・頭部MRI所見は疾患に特異的ではないものの診断の参考となる

推奨グレード C1

2. 高用量バルビツレートを中心とする抗てんかん薬による治療が中心となるが、バルビツレートの長期投与による弊害が指摘されているため投与期間は極力短くすることを心がける

推奨グレード C1

3. 一部の例でケトン食療法が有効である可能性がある

推奨グレード C1

### 解説

#### 診断

難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)<sup>1,2)</sup>は別名 febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)<sup>3)</sup>, new-onset refractory status epilepticus (NORSE)<sup>4)</sup>などともよばれ、これらは若干の違いはあるものの概ね同一の疾患概念と考えられる。

AERRPSは基礎に明らかな神経学的異常を有さない小児に発症する。発症年齢は幼児・学童期にピークがあり、男児に多い傾向がある。日本では少なくとも年間3～5例の発症があると推定される<sup>5)</sup>。

AERRPSではしばしば先行感染を認め、平均5日間の潜伏期を経て神経症状が出現する。初発神経症状はほぼ例外なくけいれんで、必ず発熱を伴う。けいれんはいずれも焦点発作で発作型としては眼球偏位・顔面間代が多く、急性期には二次性全般化を伴う。けいれんの持続は数分程度と短いが、ピーク時には5～15分間隔で極めて頻発する。けいれんは極めて難治で、通常の抗てんかん薬に著しい抵抗性を示す。けいれん抑制のためには高用量の経静脈的バルビツレート持続投与により、脳波をburst suppressionからcomplete suppressionに維持する必要がある。急性期は一般に数週間から数か月持続する。



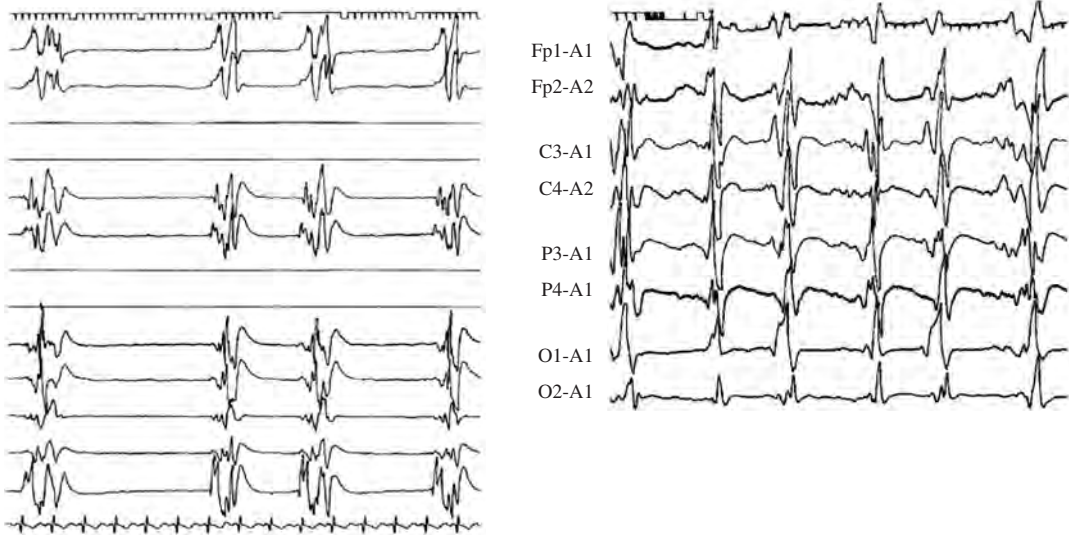


図1 AERRPSの発作間欠時脳波(急性期に認められる周期性放電)

[Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures : Case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007 ; 29 : 147-156.]

後遺症としててんかんはほぼ必発であり，急性期から潜伏期間を経ずに難治てんかんへ移行する。また，知的障害を高率に合併し，半数近くの症例が長期臥床となるなど予後は不良である。

髄液検査では軽度の細胞増加(一般に 100/μL 未満)が認められる。脳波では病初期にはびまん性の高振幅徐波がみられるが，比較的早期にてんかん性異常波が出現することが多い。ほとんどの症例が多焦点性・両側性の異常を示す。けいれんが頻発する極期には，律動的放電がみられることがある(図1)<sup>6)</sup>。発作時脳波は通常θ領域を中心とする鋭波・棘波のバーストであり，周期的に出現する発作を反映して発作時脳波も規則的な出現と消失を繰り返す<sup>7)</sup>。MRIでは海馬のT2延長病変がしばしばみられるが，これらは持続するけいれん重積による二次性病変である可能性がある。両側前障・島皮質のT2延長病変(図2)はAERRPSに特異性が高い<sup>6)</sup>。一部の症例では皮質に散在性のT2延長病変がみられる。

AERRPS / FIRES / NORSEの国際的な診断基準は存在しないが，以下の特徴はいずれの疾患概念にも共通して認められる。

1. 発熱に続くけいれんで急性発症。
2. 極めて難治かつ頻回のけいれん。
3. 後遺症としての難治てんかん。
4. 既知の神経疾患の除外。

このなかで項目2.についてはさらに詳細な特徴が認められ，これらはAERRPSに比較的特異性が高い所見である。

①発作型は顔面を中心とする焦点発作ならびに二次性全般化発作が多い。



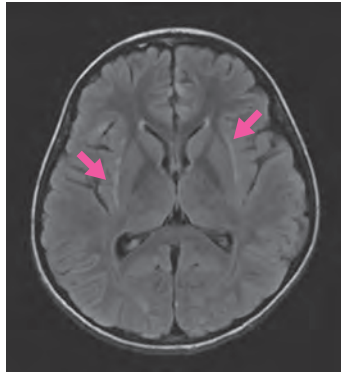


図2 AERRPSのMRI FLAIR  
所見(前障の高信号病変)

[Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures : Case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007 ; 29 : 147-156.]

- ②短いけいれんが周期的に出現する群発型けいれん重積。
- ③けいれん抑制には高用量のバルビツレート投与を要する。

また、項目3.の除外すべき疾患として一次性ウイルス性脳炎、既知の急性脳炎・脳症やてんかん症候群、代謝変性疾患などがあげられる。一方で、熱性けいれんや発達障害の既往、先行感染としてのウイルス感染症は除外の根拠とはならない。SCN1Aなどのナトリウムチャンネル遺伝子異常とAERRPSとの関係については結論が出ていない。

AERRPS でみられる検査所見として以下の項目があげられる。

5. 髄液細胞数の一過性増加。
6. 髄液中の炎症性サイトカイン・ケモカインの異常高値。
7. 脳波上の律動的放電，周期的に出現する発作時放電。
8. MRI上の海馬・島周囲皮質・視床・前障・大脳基底核などの散在性病変。
9. 慢性期の大脳皮質を中心とした萎縮。

これらのうち項目5. 6. 9.はAERRPSの大部分で認められる。一方で、項目7. 8.は全例に認められるわけではないが、AERRPSに比較的特異性が高い所見である。

これらの知見に基づいて、AERRPSの診断基準が作成されている(表1)。

## 治療

AERRPSにおけるけいれんは極めて難治で多くの抗てんかん薬に抵抗性を示す。これまで最も有効とされてきたのはバルビツレートの持続静注療法であるが、通常の投与量では効果が乏しい。けいれん抑制に要した投与量は平均4 mg/kg/時と報告されており、時にこれ以上の大量投与により脳波所見でburst suppressionを呈する深度の鎮静が必要とな

**表 1** 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) の診断基準**A. 症状**

- 1) 発症時(けいれん増悪時)の発熱
- 2) 顔面を中心とする焦点発作(眼球偏位・顔面間代・無呼吸など)
- 3) 群発型けいれん重積(15分に1回以上)
- 4) けいれんの著しい難治性(バルビタール酸またはベンゾジアゼピン系薬剤の大量投与を必要とする)
- 5) 慢性期のでんかん(発症後6か月以降も継続する繰り返す発作)

**B. 検査所見**

- 1) 髄液細胞数上昇
- 2) 髄液中ネオプテリン・インターロイキン6などの炎症マーカーの高値
- 3) 発作間欠時脳波で周期性の放電
- 4) 発作時脳波(長時間記録)で周期的な発作の出現パターン
- 5) 脳MRIで海馬・島周囲皮質・視床・前障・大脳基底核などに信号異常
- 6) 慢性期の大脳皮質の萎縮

**C. 鑑別診断**

以下の疾患を鑑別する。

ウイルス性脳炎, その他のウイルス関連急性脳症(けいれん重積型脳症など), 自己免疫性脳炎(急性辺縁系脳炎, 抗NMDA受容体脳炎), 代謝性疾患, 脳血管炎, その他のでんかん(Dravel 症候群, PCDH19 関連でんかんなど)

[診断のカテゴリ]

Definite : A. のうち 5 項目すべて+B. のうち 2 項目以上を満たし C. の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable : A. のうち 4 項目以上+B. のうち 2 項目以上を満たし C. の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible : A. のうち 4 項目以上+B. のうち 1 項目以上を満たすもの

る<sup>2)</sup>。ミダゾラムをはじめとするベンゾジアゼピン系静注薬も一部の症例で有効であるが、その効果はバルビツレートに比べて劣る。

長期にわたるバルビツレートの大量静注療法は呼吸循環抑制、機能的イレウス、無気肺、血栓性静脈炎などの合併症を引き起こすことに加え、FIRES の症例において高用量バルビツレート療法がかえって予後を悪化させる可能性が指摘されている。Kramer らは FIRES と診断された 77 例の検討のなかで、長期間にわたり burst suppression に至る鎮静を受けた群では、短期間の群と比較して知能予後が有意に不良であったとしている<sup>8)</sup>。したがって、治療のメリットとデメリットを考慮しながらバルビツレートの投与量と投与期間を必要最小限にとどめる努力が必要である。

FIRES に対するケトン食療法の有効性が報告されており近年注目を浴びている。ケトン食療法は欧州諸国を中心に FIRES の症例に対して試みられており、9 例中 7 例で有効であったと報告されている<sup>9)</sup>。また、急性期であっても比較的短期間で発作を抑制しうるとされている。AERRPS のなかでも重症なグループに対して効果がみられるかどうかは不明であるが、国内でも AERRPS に対する有効例の報告が散見されることから、早い段階で一度は試みてもよい治療である。低血糖に注意しながら尿ケトンが強陽性となるよう無糖または低糖輸液を行い 24 時間で効果判定するという方法が提唱されている。

この他にトピラマート、臭化カリウム、レベチラセタム<sup>10)</sup>などの抗でんかん薬が比較的有効であると考えられている。

AERRPS が急性脳炎の一種であるという考え方にに基づき、免疫調整療法が試みられているが、その結果は満足できるものではない。メチルプレドニゾロンパルス療法をはじめとする副腎皮質ステロイドやガンマグロブリン大量療法などが主に試みられているものの、有効性を示すエビデンスは得られていない。

### 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
 (“acute encephalopathy”[tiab] OR (“acute disease”[MeSH Terms] AND “brain diseases”[MeSH Terms])AND((aerrps OR refractory OR repetitive OR partial)AND seizure\*))Filters : English ; Japanese ; Child : birth-18 years)  
 検索結果 91 件
- 医中誌  
 ((急性脳症 /AL)and(AERRPS/AL or 難治頻回部分発作 /AL))and(PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児 (1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))  
 検索結果 6 件

### 文献

- 1) Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 510-514. (▶レベル6)
- 2) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) : a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010 ; **121** : 251-256. (▶レベル5)
- 3) van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1323-1328. (▶レベル5)
- 4) Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome : defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005 ; **34** : 417-420. (▶レベル5)
- 5) 佐久間 啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎をめぐる最近の話題. *脳と発達* 2013 ; **45** : 110-114. (▶レベル6)
- 6) Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures : Case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007 ; **29** : 147-156. (▶レベル5)
- 7) Okumura A, Komatsu M, Abe S, et al. Amplitude-integrated electroencephalography in patients with acute encephalopathy with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2011 ; **33** : 77-82. (▶レベル5)
- 8) Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : pathogenesis, treatment, and outcome : a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1956-1965. (▶レベル4)
- 9) Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010 ; **51** : 2033-2037. (▶レベル5)
- 10) Ueda R, Saito Y, Ohno K, et al. Effect of levetiracetam in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures during acute and chronic phase. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 471-477. (▶レベル5)

### 参考にした二次資料

- a) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の病態解明のための包括的研究 : 平成 23 年度~24 年度 総合研究報告書, 2013.



第7章

# その他の 急性脳症

## 1 Dravet 症候群に合併した脳症の診断と治療

### 推奨

1. Dravet 症候群は乳児期に発症し、発熱や高体温で誘発されるけいれん重積を繰り返すてんかん性脳症である **推奨グレード該当せず**
2. Dravet 症候群では急性脳症の合併が稀でなく、死亡することもある **推奨グレード該当せず**
3. 重積発作を抑制することができてもその後の意識の回復が悪いときには、急性脳症の合併を疑い集中治療を行う必要がある **推奨グレード B**

### 解説

#### Dravet 症候群とは

Dravet 症候群は、従来は重症乳児ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy) の名称で知られていた治療抵抗性のてんかん性脳症で、疾患概念を確立した Dravet の名前を冠する名称に近年改められた。

Dravet 症候群の特徴を表 1 に示す<sup>1)</sup>。初回の発作は生後 4～8 か月頃に出現する。初回の発作は、有熱性のことも無熱性のこともある。乳児期の発作はけいれんを伴うことがほとんどであるが、けいれんは全身性の場合もあるし、半身性や焦点性のこともある。Dravet 症候群の顕著な特徴は、発熱によって高率に発作が誘発されることであり、しかもしばしば重積に陥る。発作は抗てんかん薬に対して著しい抵抗性を示し、重積を予防することは困難である。発症後早期の脳波は正常で、MRI にも異常を認めない。したがって、検査所見から Dravet 症候群を診断することは困難であり、あくまで臨床的な特徴から疑う必要がある。発症までの発達には正常であるが、発症後は発達が停滞する。また、徐々に失調様の運動障害や錐体路徴候などの神経症状が明らかになる。1～4 歳頃の間には、ミオクロニー発作・非定型欠神発作・焦点性発作などの様々なタイプの発作が出現する。これらの発作はいずれも抗てんかん薬に抵抗性である。幼児期以降の脳波では全般性多棘徐波複合や焦点性鋭波/棘波などの様々な突発波を認めるが、Dravet 症候群に特異的な所見は知られていない。5 歳を過ぎると発作の頻度はやや減少して、比較的安定した状態にな

表1 Dravet 症候群の特徴

- ・生後4～8か月に初回の発作を認める。発作はけいれんを伴うことがほとんどで、有熱性のことも無熱性のこともある。抗てんかん薬に対して著しい抵抗性を示す。
- ・発熱によって高率に発作が誘発され、しばしば重積に陥る。
- ・発症までの発達には正常であるが、発症後は発達が停滞する。
- ・発症後早期の脳波は正常で、MRIにも異常を認めない。幼児期以降の脳波では様々な突発波を認めるが、Dravet 症候群に特異的な所見は知られていない。
- ・1～4歳頃の間に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、いずれも抗てんかん薬に抵抗性である。
- ・失調様の運動の障害を認めることが多い。
- ・70～80%の症例に *SCN1A* 遺伝子の変異を認める。

るのが一般的である。

Dravet 症候群は著しい治療抵抗性が特徴である。現在まで有効性が知られている抗てんかん薬はバルプロ酸とベンゾジアゼピン系抗てんかん薬であり、スチリペントール・臭化カリウム・トピラマートなども有効であるとされている。しかし、発作を抑制することは極めて困難である。

Dravet 症候群では70～80%の症例に *SCN1A* 遺伝子の変異を認める<sup>2)</sup>。現時点では *SCN1A* 遺伝子の変異を商業ベースで解析することはできないため、研究者に解析を依頼することが一般的である。ただし、Dravet 症候群以外のてんかんでも *SCN1A* 遺伝子変異が関与していることが知られており<sup>3)</sup>、Dravet 症候群の診断はあくまで臨床症状に基づいて行う必要がある。

## Dravet 症候群と急性脳症

Dravet 症候群の患児は他のてんかんの患児に比べて、死亡するリスクが高いことは以前から知られていた。Sakauchi らは日本における Dravet 症候群の早期死亡について質問紙調査を行い、623例のうち63例が13か月から24歳までに死亡していることを報告している<sup>4,5)</sup>。このうち59例について死因の解析が行われ、31例が突然死、21例がけいれん重積を伴う急性脳症、6例が溺水による死亡であると結論された。急性脳症で死亡した児では、死亡時の年齢は3～8歳が多く6歳にピークを認めた(図1)。これらの症例では発作が抑制されたにもかかわらず多臓器不全や播種性血管内凝固(DIC)の合併を67%に認め、この点が Dravet 症候群の通常のけいれん重積と大きく異なっていた。したがって、治療の遅れや不成功が死亡と関連しているとは考えにくい。

Okumura らは Dravet 症候群に合併した急性脳症について、質問紙調査を行い15例の臨床像を報告している<sup>6)</sup>。急性脳症が発症した年齢は中央値3歳8か月(範囲8か月～15歳)で1～4歳の症例が9例であった。急性脳症は全例でけいれん重積で始まり、抗てんかん薬で発作が抑制されたにもかかわらず深昏睡に陥っていた。異常言動を認めたり、二相性



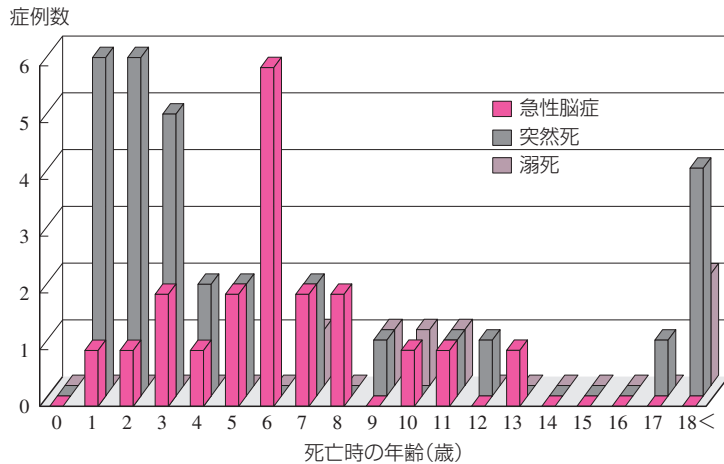


図1 Dravet 症候群の死因の年齢分布

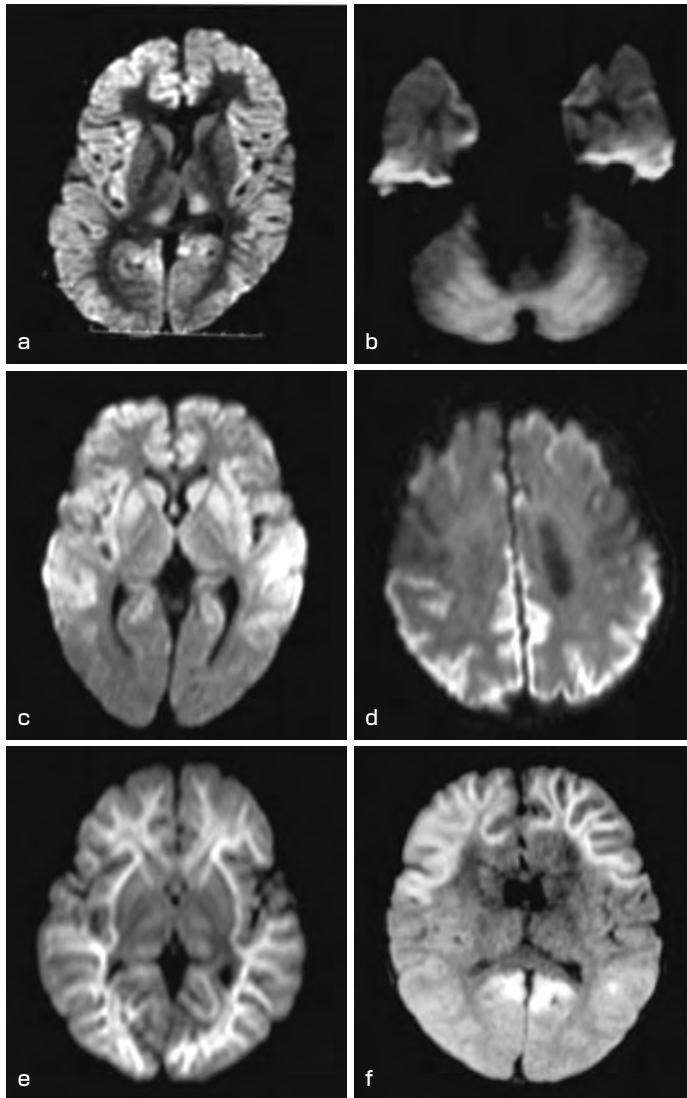
[Sakauchi M, Oguni H, Kato I, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011 ; 52 : 1144-1149.]

の経過を辿ったりする症例は皆無であった。肝機能障害や血清CK値の上昇は稀でないが、高アンモニア血症を認めた症例はなかった。画像所見では皮質優位病変(時に深部灰白質病変を合併)を5例に、皮質下白質優位病変を2例に認めた(図2)。15例の転帰は死亡4例・重度後障害9例であり、予後不良である。

これらの報告から、Dravet 症候群の患児においては発作が抑制されたにもかかわらず意識の回復が悪い場合には、急性脳症の合併を考慮する必要があると思われる。検査値の変化はある程度の時間が経過してから出現するため、急性脳症を診断するには意識障害などの神経学的所見が重要であろう。画像検査や脳波検査は有用である可能性があるが、十分に検討されていないため現時点ではその診断的意義は不明であると言わざるをえない。

Dravet 症候群に合併した急性脳症に対する治療については、現時点では特異的な方法は知られていない。けいれん重積で発症するため発作の抑制を十分に行い、可能であれば持続脳波モニタリングを行って非けいれん性てんかん重積の有無を確認するのがよいと思われる。ステロイドパルス療法やガンマグロブリン大量療法については、その有効性の検討はなされておらず有用性は不明と言わざるをえない。脳低温・平温療法などの脳保護療法などについても報告がないが、今後検討されるべき治療であると思われる。

なお、SCN1A 変異と急性脳症との関連を示唆するいくつかの報告がある。Kobayashiらは15例の急性脳症の既往のある小児に対してSCN1A 遺伝子を解析し、難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)の既往のある1例にミスセンス変異を見出している<sup>7)</sup>。この症例はAERRPSの発症前には熱性けいれんやてんかん発作を認めていなかった。Saitohらは87例の急性脳症の既往のある小児においてSCN1A 遺伝子を解析し、3例にミスセンス変異を見出した<sup>8)</sup>。このうち2例は急性脳症の発症前にてんかん発作を有していたが、1例は急性脳症の発症まで熱性けいれんやてんかん発作を認めていなかった。このように、SCN1A 変異はてんかんの有無にかかわらず急性脳症のリスクである可能性がある。



**図2** Dravet 症候群に合併した急性脳症の頭部 MRI 拡散強調画像

- a・b**：大脳皮質・視床・小脳半球に高信号域を認める。
- c**：前頭部から側頭部の大脳皮質・両側尾状核・レンズ核に高信号域を認める。
- d**：側頭部から頭頂後頭部の大脳皮質に高信号域を認める。
- e**：皮質下白質全体が高信号を呈している。
- f**：前頭部および後頭部内側が高信号を呈している。

[Okumura A, Uematsu M, Imataka G, et al. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012 ; **53** : 79-86.]

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (“acute disease” [MeSH Terms] AND “brain diseases” [MeSH Terms]) AND dravet Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
 検索結果 9 件
- 医中誌  
 ((急性脳症 /AL) and ((てんかん - ミオクローヌス /TH or てんかん - ミオクローヌス /AL) or Dravet/AL)) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))  
 検索結果 4 件

## 文献

- 1) Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome(severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol* 2013 ; **111** : 627-633. (▶レベル5)
- 2) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001 ; **68** : 1327-1332. (▶レベル5)
- 3) Miller IO, Sotero de Menezes MA. SCN1A-Related Seizure Disorders. In : Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-2014. 2007 Nov 29 [updated 2014 May 15]. (▶レベル5)
- 4) Sakauchi M, Oguni H, Kato I, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1144-1149. (▶レベル5)
- 5) Sakauchi M, Oguni H, Kato I, et al. Mortality in Dravet syndrome : search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia* 2011 ; **52**(Suppl) : 50-54. (▶レベル5)
- 6) Okumura A, Uematsu M, Imataka G, et al. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012 ; **53** : 79-86. (▶レベル5)
- 7) Kobayashi K, Ouchida M, Okumura A, et al. Genetic seizure susceptibility underlying acute encephalopathies in childhood. *Epilepsy Res* 2010 ; **91** : 143-52. (▶レベル5)
- 8) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, et al. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 2012 ; **53** : 558-564. (▶レベル5)

## 第7章

## その他の急性脳症

## 2 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症の診断と治療

### 推奨

1. 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症は先天性副腎皮質過形成において発熱や胃腸炎症状を契機に急性副腎不全に伴い発症する急性脳症である。脳症症状は非可逆で神経学的に後遺症を認めることが多い **推奨グレード該当せず**
2. 発症時にはブドウ糖含有生理的食塩水の急速点滴投与，ステロイドパルス療法の施行を考慮してよい **推奨グレード C1**

### 解説

#### 概念

先天性副腎皮質過形成において発熱や嘔吐下痢など急性胃腸炎症状を契機とする急性副腎不全に伴い発症する急性脳症で，迅速に治療を行っても比較的重篤な神経学的後遺症をきたしやすいのが特徴である<sup>1-4)</sup>。

#### 特徴<sup>2,3)</sup>

- ①先天性副腎皮質過形成の経過中に発症する。
- ②発熱や急性胃腸炎症状を契機とする急性副腎不全に伴いけいれんや意識障害で発症する。
- ③急性副腎不全の治療を行っても脳症症状は非可逆的で改善しない。
- ④MRI 拡散強調画像で脳に局所的ないし広範な高信号領域を認める。
- ⑤脳波で局所性ないし広汎性高振徐波や持続的な突発波の出現を認める。

#### 診断に有用な検査

血液生化学検査として血糖，Na，Cl，K，ACTH，コルチゾール，アルドステロン，血清レニン活性を測定する<sup>a, b)</sup>。

尿中 Na，K，クレアチニンを測定する<sup>a, b)</sup>。

拡散強調画像 MRI, 脳波検査を施行する<sup>2,4)</sup>.

## 鑑別診断

低血糖性脳症, 低酸素性虚血性脳症.

## 治療

これまでのところ, 治療に関するエビデンスのある論文は報告されていない. 急性副腎不全の治療を迅速かつ的確に行うこと, 発症の契機になった感染症の治療を行うこと, 遷延するけいれんの場合はその治療を行うなどの支持療法を行いながら全身管理をしていくことが肝要である. 急性脳症に対してはメチルプレドニゾンパルス療法を用いる<sup>3)</sup>.

### 1 急性副腎不全の治療

- ①輸液: 20 mL/kg の 5% グルコース含有生理的食塩水を 1 時間で点滴投与し, その後は 24 時間かけて 60 mL/kg を点滴投与する<sup>a)</sup>.
- ②静脈確保が不可能なら 50~75 mg/m<sup>2</sup> ヒドロコルチゾンコハク酸エステルの筋肉内注射を行う<sup>a)</sup>. 静脈が確保されれば, メチルプレドニゾン 30 mg/kg を 3 日連日投与する<sup>3)</sup>.

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 1992 年 1 月から 2012 年 8 月までの期間で検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

- PubMed  
("acute encephalopathy" [tiab] OR ("acute disease" [MeSH Terms] AND "brain diseases" [MeSH Terms])) AND Adrenal Insufficiency Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
検索結果 11 件
- 医中誌  
(急性脳症 /AL) and ((副腎機能低下症 /TH or 副腎機能低下症 /AL) or (副腎機能低下症 /TH or 副腎不全 /AL)) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児 (1~23 ヶ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18))  
検索結果 4 件

## 文献

- 1) 鞆嶋有紀, 花木啓一, 木下朋絵, 長石純一, 神崎 晋. 先天性副腎過形成症の治療中にみられた中枢神経合併症(急性脳症・痙攣重積)の全国調査. ホルモンと臨床 2002; **50**: 1165-1169. (▶レベル4)
- 2) 李 守永. 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症. 小児内科 2013; **45**: 390-393. (▶レベル6)
- 3) 阿部裕一, 山内秀雄. 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症. 小児科学レクチャー 2012; **2**: 918-924. (▶レベル6)
- 4) Lee S, Sanefuji M, Hara T, et al. Clinical and MRI characteristic of acute encephalopathy in congenital adrenal hyperplasia. *J Neurol Sci* 2011; **306**: 91-93. (▶レベル5)

## 参考にした二次資料

- a) 日本内分泌学会診療指針作成委員会, 編. 副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針(第一案)2014.
- b) 日本小児内分泌学会 マス・スクリーニング委員会 日本マス・スクリーニング学会. 21- 水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン(2014年改訂版).

## 第7章

## その他の急性脳症

### 3 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) の診断と治療

#### 推奨

1. 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) は日本の小児急性脳症で 2 番目に高頻度 (16%) である **推奨グレード該当せず**
2. 診断は比較的軽症で予後良好な神経症状と、特徴的な画像所見 (脳梁膨大部の可逆性拡散能低下) による **MRI 検査の推奨グレード B**
3. 治療は支持療法を基盤とする **推奨グレード B**
4. 現時点でエビデンスのある特異的治療・特殊治療は存在しない **推奨グレードなし**
5. 典型軽症例には、ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量療法を必ずしも施行する必要はない **推奨グレード C2**

#### 解説

MRI 拡散強調画像の普及に伴い脳梁膨大部の可逆性病変が、感染、抗てんかん薬の中断、高山病、川崎病、電解質異常 (特に低ナトリウム血症)、低血糖、X 連鎖性 Charcot-Marie-Tooth 病などで検出され、reversible splenial lesion syndrome (RESLES) の名称が提案されている<sup>1)</sup>。なかでも神経症状が軽症で予後良好な脳炎・脳症は、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) として報告されている<sup>2,9)</sup>。

#### 診断

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班 (研究代表者：水口 雅) が施行した疫学調査で使用された MERS の診断基準<sup>2)</sup>を一部改変した診断基準を表 1 に示す。

急性脳症の全国実態調査<sup>2, 10)</sup> (2007 年 4 月～2010 年 3 月の 3 年間) によると、MERS は日本の小児急性脳症のなかでけいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) (29%) に次ぎ 2 番目に頻度が高い (16%, 153/983 名)。明らかな男女差 (男児 52%) を認めず、発症平均年齢は 5.6 歳であり、学童・思春期にも多くみられる。MERS の先行感染病原別ではインフルエンザ (34%) が最も多く、ロタウイルス (12%)、ムンプスウイルス (4%)、細菌感染症 (3%)

表1 MERS の診断基準

## [臨床像]

- ①発熱後1週以内に異常言動・行動、意識障害、けいれんなどを発症する。
- ②神経症状発症後1か月以内に後遺症なく回復する。
- ③他の神経疾患(急性散在性脳脊髄炎〈ADEM〉、けいれん重積型(二相性)急性脳症〈AESD〉、急性小脳炎など)を否定しうる。
- ④神経症状は12時間以上持続する(異常言動・行動は断続的でもよい)。

## [画像所見]

- ①急性期に脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号を呈し、T1、T2信号異常は比較的軽度である。
- ②病変は脳梁膨大部を含み、脳梁全体ないし対称性白質に拡大しうる。
- ③2か月以内に消失し信号異常・萎縮を残さない。

## [追記]

臨床像④を満たさない症例(意識障害が12時間以内、異常言動・行動が断続的に12時間以内など)も同一スペクトラム(MERS spectrum)と考えられる。

MRI上の病変が脳梁(少なくとも膨大部を含む)に限局すればMERS 1型、脳梁に加え対称性白質病変(中心溝近傍の深部白質に好発し、白質全体に拡大しうる)を有すればMERS 2型とする。

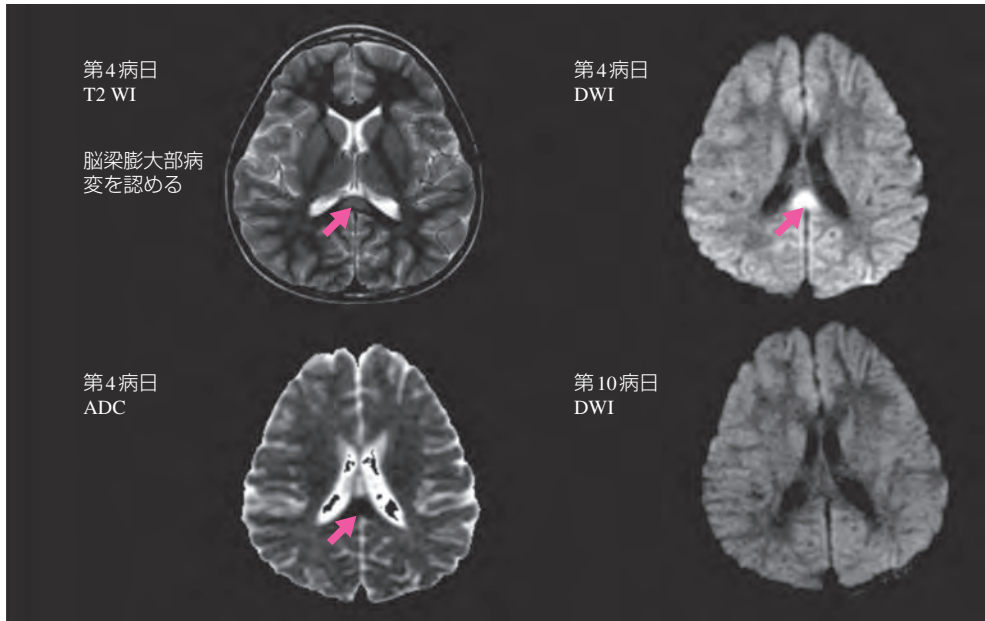
[厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究(研究代表者:水口 雅)平成22年度総括・分担研究報告書, 2011.を改変]

がこれに次ぐ。AESDで高頻度のHHV-6はMERSでは少ない(2%)。ロタウイルスの頻度が高いことと相まって「軽症胃腸炎に伴うけいれん」に伴いMERSを呈することがある。MERS 54症例の検討<sup>3,4)</sup>では、神経症状発現は発熱を第1病日として第1～3病日が約70%である。神経症状の内訳は、異常言動・行動が54%(29/54例)と最多であり、以下けいれん33%、意識障害30%、頭痛24%、髄膜刺激症状6%などである。神経症状は、全例1か月(多くは10日)以内に消失する。

本ガイドライン(第1章-1)によると、急性脳症は「JCS 20以上の意識障害が急性に発症し、24時間以上持続する」と規定されている。しかし、意識障害(レベルの低下)がMERSの主症状である場合は、より短い12時間以上の持続で診断しうる。MERSの神経症状として頻度の高いせん妄(異常言動・行動)は寛解増悪を繰り返すことが多く、必ずしも持続するわけではない。せん妄(異常言動・行動)が断続的に寛解増悪を繰り返しながらも12時間以上持続し、可逆性脳梁膨大部病変を有する場合MERSと診断してよい。また、意識障害ないしせん妄(異常言動・行動)の持続時間が12時間以内の症例は、12時間以上の症例と比べ臨床像・画像所見に差異はなかったと報告されている<sup>11,12)</sup>。せん妄(異常言動・行動)の持続時間を12時間で区切ることはあくまで便宜上であり、同一スペクトラム(MERS spectrum)と考えられる。

MERSはMRI所見、特に拡散強調画像に基づく臨床画像症候群であり、画像所見は重要である。急性期の脳梁膨大部病変は、T2強調画像で高信号、T1強調画像で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<sup>3,4)</sup>。拡散強調画像では著明な高信号を均一に呈し、みかけの拡散係数(ADC)は低下する。これらの変化は一過性であり、2か月以内(72%で1週間以内)に消失する<sup>4)</sup>。脳梁のみ(膨大部ないし膨大部を含む脳梁)に病変を有する典型症例をMERS 1型(図1)、脳梁(少なくとも膨大部を含む)に加





**図1** MERS 1型

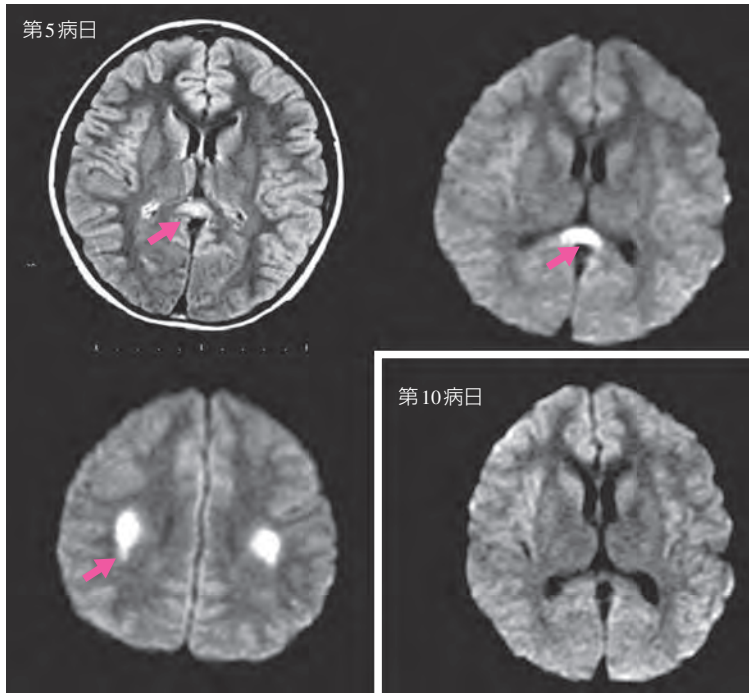
7歳女児，インフルエンザAに伴うMERS。2病日から意識障害，幻覚を認め，4病日には症状軽快した。4病日の拡散強調画像で脳梁膨大部高信号（ADCは低下）を認めるが，10病日には消失した。

え対称性白質（主に中心溝周囲深部白質）に病変を有する症例をMERS 2型（**図2**）と称する<sup>7-9, 13, 14</sup>。経時的にMERS 2型の画像所見から1型を経てすべての病変が消失する症例<sup>7</sup>からは，白質病変と脳梁膨大部病変では病変の時間的経過に差異がある，すなわち白質病変は脳梁病変に比べて消失しやすいことが示唆される。

MERSの診断には既知の疾患の除外が重要である。MERSと合致する画像所見を得ても小脳炎（ロタウイルスに多く，意識障害軽快後の無言・構音障害が特徴的）<sup>15</sup>，急性散在性脳脊髄炎（ADEM）<sup>16</sup>，AESD<sup>16</sup>，難治頻回部分発作重積型急性脳炎（AERRPS）などに進展することがありうるので，臨床・画像の詳細な観察が必要である。

## 治療

支持療法と特異的治療（**表2**）を行うが，エビデンスはない。支持療法として心肺機能の評価と安定化，中枢神経の評価と管理，体温の管理などを施行する。MERS 54症例の検討<sup>4</sup>では，特異的治療としてステロイドが16例（10例がメチルプレドニゾンパルス療法，6例がデキサメタゾン）に，ガンマグロブリン大量療法が8例に施行されている。一方19例（35%）は支持療法のみであった。この報告では治療の如何にかかわらず，全例が後遺症なく改善している<sup>4</sup>。RESLES 22例（うちMERS 6例）の報告<sup>12</sup>では，メチルプレドニゾンパルス療法が7例（うちMERS 6例）に施行され22例全例が完全回復している。急性脳症の全国実態調査<sup>2, 10</sup>では，MERS 153名中，治癒が90%，軽度から中等度の後遺症が7%とされるが，具体的な治療内容は不明である。



**図2** MERS 2型

10歳代男児，インフルエンザBに伴うMERS。5病日の拡散強調画像で脳梁膨大部と対称性白質高信号(ADCは低下)を認めるが，10病日には消失した。

**表2** MERS の治療

1. 支持療法

インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>a)</sup>に記載されている支持療法を施行する。

2. 特異的治療

メチルプレドニゾンパルス療法，ガンマグロブリン大量療法は患者の状態によって施行しうる。症状が軽い場合には，メチルプレドニゾンパルス療法に代えてデキサメタゾン投与，ないし特異的治療を施行しない選択肢もありうる。

MERS 髄液の検討で IL-6, IL-10 の上昇(3/6 例)，8-OHdG(DNA 酸化ストレスマーカー)(4/6 例)が報告されている<sup>17, 18)</sup>。タウ蛋白(軸索マーカー)，神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)は変化しない<sup>17)</sup>。髄液高サイトカインに対して，ステロイド，ガンマグロブリンが理論的に有効である可能性はある。

いずれにせよ，多くの MERS 症例の予後は，治療内容にかかわらず良好である。しかし，MERS 診断前(MRI 施行前など)に脳症の特異的治療を開始する必要がある場合，ないし主治医が重篤と判断した場合はステロイドパルス療法，ガンマグロブリン大量療法を施行してかまわない。一方で症状が軽い典型症例には，ステロイドパルス療法，ガンマグロブリン大量療法を必ずしも施行する必要はない。ステロイドパルス療法に代えてデキサメタゾン投与，ないし特異的治療を施行しない選択肢もありうる。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

- PubMed  
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (“acute disease” [MeSH Terms] AND “brain diseases” [MeSH Terms]) AND (reversible splenial lesion OR MERS) Filters : English ; Japanese ; Child : birth-18 years  
 検索結果 5件
- 医中誌  
 ((急性脳症 /AL) and (脳梁膨大部病変 /AL or MERS/AL)) and (PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)  
 検索結果 17件

## 文献

- 1) Garcia-Monco JC, Cortina IE, et al. Reversible splenial lesion syndrome (RESLES) : what’s in a name? *J Neuroimaging* 2011 ; **21** : e1-14. (▶レベル6)
- 2) 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 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(研究代表者:水口 雅)平成22年度総括・分担研究報告書, 2011.(▶レベル6)
- 3) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004 ; **63** : 1854-1858. (▶レベル5)
- 4) Takanashi J. Two newly proposed encephalitis/ encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 521-528. (▶レベル6)
- 5) Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, Kohno Y. Influenza-associated encephalitis/ encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum : a case report and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; **25** : 798-802. (▶レベル5)
- 6) Takanashi J, Barkovich AJ, Shiihara T, et al. Widening spectrum of a reversible splenial lesion with transiently reduced diffusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 ; **27** : 836-838. (▶レベル5)
- 7) Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, Terada H. Differences in the time course of splenial and white matter lesions in clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *J Neurol Sci* 2010 ; **292** : 24-27. (▶レベル5)
- 8) 多田弘子, 高梨潤一. MERS. 五十嵐 隆, 塩見正司, 編. 小児科臨床ピクシス 28. 急性脳炎・急性脳症. 東京 : 中山書店, 2011 : 184-187. (▶レベル6)
- 9) 多田弘子, 高梨潤一. 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症. 小児内科 2013 ; **45** : 366-370. (▶レベル6)
- 10) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndrome. *Brain Dev* 2012 ; **34** : 337-343. (▶レベル6)
- 11) Takanashi J, Tada H, Kuroki H, Barkovich AJ. Delirious behavior in influenza is associated with a reversible splenial lesion. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 423-426. (▶レベル5)
- 12) Kashiwagi M, Tanabe T, Shimaoka S, et al. Clinico-radiological spectrum of reversible splenial lesions in children. *Brain Dev* 2014 ; **36** : 330-336. (▶レベル5)
- 13) Yokoyama A, Saito Y, Kato F, Asai K, Maegaki Y, Ohno K. Transient encephalopathy with reversible white matter lesions ; A case report. *Brain Dev* 2008 ; **30** : 434-436. (▶レベル5)
- 14) Okumura A, Noda E, Ikuta T, et al. Transient encephalopathy with reversible white matter lesions in children. *Neuropediatrics* 2006 ; **37** : 1-4. (▶レベル5)
- 15) Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, et al. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 ; **31** : 1591-1595. (▶レベル5)
- 16) Hatanaka M, Kashiwagi M, Tanabe T, Nakahara H, Ohta K, Tamai H. Overlapping MERS and mild AESD caused by HHV-6 infection. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 334-338. (▶レベル5)
- 17) Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, et al. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *Brain Dev* 2012 ; **34** : 124-127. (▶レベル5)
- 18) Kometani H, Kawatani M, Ohta G, et al. Marked elevation of interleukin-6 in mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) associated with acute focal nephritis caused by *Enterococcus faecalis*. *Brain Dev* 2014 ; **36** : 551-553. (▶レベル5)

## 参考にした二次資料

- a) 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ガイドライン [改訂版]. 2009.  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>

## 4 腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症に併発する脳症の診断と治療

### 推奨

1. 腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症は、溶血性尿毒症症候群(HUS)発症と相前後して急性脳症を合併することがある。高頻度にみられる症状は、けいれんと意識障害である **推奨グレード該当せず**
2. 診断は臨床症状と画像診断に基づく。脳症を疑った段階で頭部画像検査(CTまたはMRI) **推奨グレードB** と脳波検査 **推奨グレードB** を行う
3. 治療は支持療法を基盤とする **推奨グレードB**
4. 特異的治療として、ステロイドパルス療法の施行を検討してもよい **推奨グレードC1**

### 解説

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症に併発する脳症の診断と治療に関しては「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」(総括責任者：五十嵐 隆，編集：溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班)<sup>a)</sup>に準拠することが適当と考えられる。同ガイドラインの文献検索期間(2012年8月まで)以降の資料を追加し、一部改変して記載する。

### 診断

EHEC感染症は、HUS発症と相前後して急性脳症を合併することがある。高頻度にみられる症状は、けいれんと意識障害である。脳症を疑った(表1のProbableに該当した)段階で頭部画像検査(CTまたはMRI)と脳波検査を行う。

脳症の診断は「インフルエンザ脳症ガイドライン」<sup>b)</sup>に準じた、「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」<sup>a)</sup>の診断基準(表1)が適当と思われる。

#### 1 EHEC感染症における中枢神経症状とHUS

EHEC感染症はHUSとともに中枢神経系症状をしばしば合併する。中枢神経症状は、1970年代以降は「腎以外の合併症」としてHUSと別に取り扱われることが多くなった。しかし、実際に中枢神経症状を有する患者のほとんどがHUSを発症し、かつ重症である。

**表1** EHEC 感染症に併発する脳症の診断基準

Definite：EHEC 感染症の経過中、下記のいずれかに該当する場合

- 1) けいれんまたは意識障害を生じ、頭部 CT または MRI で異常所見(両側深部灰白質病変またはびまん性脳浮腫)がある。
- 2) 意識障害(Japan Coma Scale で II-10 以上, Glasgow Coma Scale で 13 点以下)が 24 時間以上持続する。

Probable：EHEC 感染症の経過中、けいれんまたは意識障害を生じた場合

[溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班, 編. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京: 東京医学社, 2014.]

HUS の診断基準を満たす以前に中枢神経症状が発症して死亡する症例も少数みられるが<sup>1,2)</sup>, 例外的である。中枢神経症状は HUS 発症よりわずかに遅れて(24～48 時間以内に)発症することが多い。HUS に中枢神経症状を合併する割合はおおよそ 10% 前後であるが、報告により 3～30% 以上と幅がある<sup>3-6)</sup>。

## 2 EHEC 感染症による脳症

HUS の急性期中枢神経症状は多彩である。けいれん(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, 除脳姿勢がみられ、とりわけ前二者は半数以上の患者に認められる<sup>3,5,7,8)</sup>。意識障害の程度が強く(Japan Coma Scale で II-10 以上, Glasgow Coma Scale で 13 以下)、持続が長い(24 時間以上)場合に急性脳症と確定診断できる。しかし、EHEC 感染症の存在が明らかであれば、神経学的所見(けいれんないし意識障害)に基づき早期に「脳症の疑い」と診断をして治療を開始する。

頭部画像検査(CT または MRI)と脳波検査が診断に有用である。頭部 CT・MRI は軽症例では異常を認めないが、重症例ではびまん性脳浮腫、両側深部灰白質病変(大脳基底核または視床)を呈することが多い(図 1)<sup>4,8-11)</sup>。脳波検査では軽症例でも基礎波の異常(徐波化)を認め、重症例では徐波化の程度が強まるとともに、発作性異常波も出現する<sup>12)</sup>。

病態生理は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)が主で、これに脳内に入った志賀毒素の直接作用、急性腎傷害による体液異常、電解質異常、循環動態異常(高血圧など)などが様々な比重で加味されるものと推測される<sup>3,13,14)</sup>。

## 3 EHEC 感染症による脳梗塞

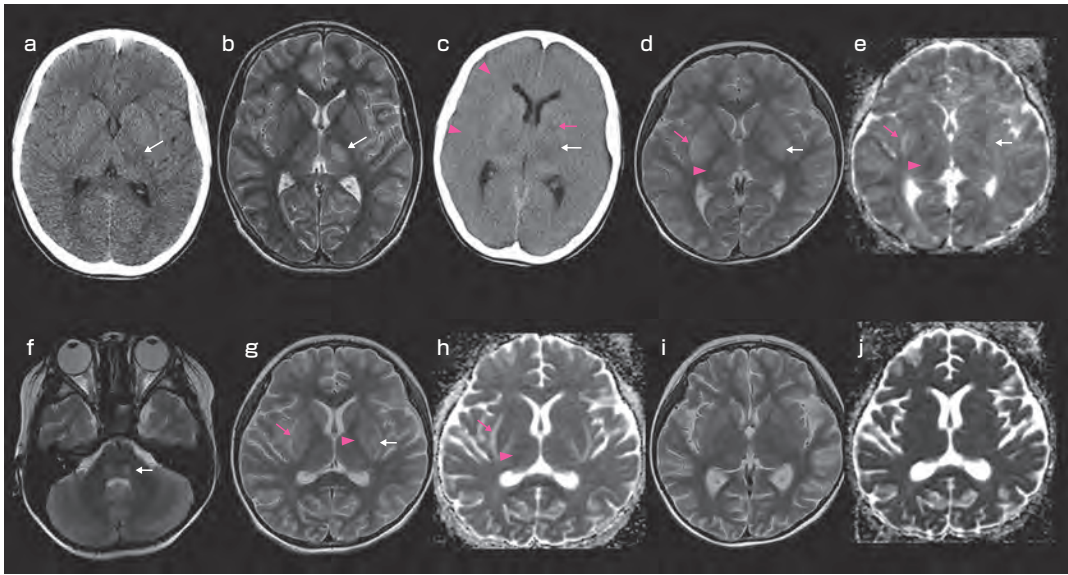
一部の HUS 患者は脳梗塞を合併する。発症時期は HUS の急性期から回復期まで様々で、片麻痺, 失調, 不随意運動などの神経学的局所症状を呈する。診断は頭部 CT・MRI による。CT・MRI では梗塞病変が描出され、小さなラクナ梗塞から大きな出血性梗塞まで多彩である<sup>8,15,16)</sup>。病態生理は血栓性微小血管症(TMA)が主で、これに血小板減少による出血傾向や前述した諸要因が関与していると推測される。

# EHEC 感染症に併発する脳症の治療

## 1 EHEC 感染症による脳症の支持療法

EHEC による脳症の治療の基本は、支持療法である。脳浮腫と発作(けいれん)の治療を





**図 1** EHEC O111 感染症に伴う急性脳症患者の CT, MRI

10 歳代男性の 1 病日 CT (a), MRI T2 強調画像 (b) で視床腹側に病変 (白矢印) を認める。2 病日の CT (c) では著明な脳浮腫、大脳白質 (矢頭)、視床 (白矢印)、淡蒼球 (矢印) の低吸収を認める。

学童女兒の 2 病日 MRI T2 強調画像 (d) で被殻 (白矢印)、外包 (矢印)、視床 (矢頭) に高信号を認める。ADC map (e) は被殻 (白矢印)、外包 (矢印) は高拡散、視床 (矢頭) は低拡散である。同日の中小脳脚レベル T2 強調画像 (f) で橋背側に高信号 (白矢印) を認める。6 病日 MRI T2 強調画像 (g) で外包 (矢印)、被殻 (白矢印) に加え新たに、左淡蒼球 (矢頭) に高信号を認める。ADC map (h) で外包 (矢印) は高拡散、視床 (矢頭) は低拡散である。2 か月後の T2 強調画像 (i), ADC map (j) で脳萎縮を呈すが、明らかな脳病変を認めない。

[Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, et al. Clinical and radiological features of encephalopathy during 2011 *E. coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014 ; 82 : 564-572.]

目的とした、全身管理と中枢神経症状の治療を行う。全身管理により呼吸・循環を安定させ、必要に応じ透析療法などで体液異常を補正する。

## 2 EHEC 感染症による脳症の特異的治療

EHEC 感染症による脳症は予後不良のことが少なくなく、現時点では確立した治療法がない。

EHEC O111 感染症による脳症患者に対し、ステロイドパルス療法の有効性が示されている<sup>8)</sup>。EHEC 感染症による脳症患者に対して、安全性を確認の上、同療法の施行を検討してもよい。

血漿交換療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが、脳症患者に対しては、安全性を確認の上、同療法の実施について検討してもよい。なお、同療法は十分な治療経験のある施設において実施することが望ましい。

## 各 論

### 1 EHEC 感染症による脳症の支持療法

#### a) EHEC 感染症による脳症の治療において考慮すべき事項

EHEC 感染症による脳症の症状は、発作(けいれん)と意識障害が主であり、重症例では、

頭部画像検査(CT または MRI)でびまん性脳浮腫、両側深部灰白質病変(大脳基底核または視床)を呈することが多い。これらの病理・病態を補正する目的で支持療法が行われている。EHEC 感染症による脳症の治療法については、ランダム化比較試験や症例対照研究が過去に行われていないため、エビデンスレベルの高い治療法はない。しかし、基本的にはインフルエンザウイルスなどのウイルス感染症に伴う急性脳症と類似した治療戦略でよいと考えられる<sup>b)</sup>。ただし、EHEC 感染症による脳症の場合、ほとんどの患者で HUS による急性腎障害を合併しているため、溢水や電解質異常、透析療法による薬物の血中濃度変動への配慮が必要となる。また、肝臓・心臓など他臓器の二次的な障害も生じうるが、インフルエンザ脳症の最重症例に比べればその程度は軽い。また、EHEC 感染症による脳症は、HUS の主要な死因である<sup>17)</sup>。その一方で数週間にわたる長期の昏睡後に回復した患者の報告もあり<sup>18, 19)</sup>、積極的かつ持続的な治療を考慮する。

### b) EHEC 感染症による脳症の支持療法

脳症の急性期治療の原則は、第一に全身状態の管理を強化することである。常に呼吸・循環の状態を評価し、輸液、薬物療法、透析療法、呼吸器管理などで呼吸・循環を安定化させる。動脈血二酸化炭素分圧を正常域に保ち、体液量を適正に管理し、溢水・脱水を避ける。透析については「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」<sup>a)</sup>を参照されたい。体液組成(電解質・血糖)の異常があれば補正する。第二に中枢神経症状の治療であり、意識状態と発作(けいれん)をモニターする。発作(けいれん)に対する治療は、抗けいれん薬の静注を基本とする。ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、ミダゾラム)で抑制可能な患者が多いが、発作(けいれん)が群発または重積し、バルビツレート系薬剤(チオペンタール)の大量静注療法を要する難治例も一部にある。発作(けいれん)の再発予防のための抗けいれん薬(ジアゼパム、ミダゾラム、フェノバルビタール、フェニトイン・ホスフェニトインなど)は、血中濃度をモニターしながら投与する。また、低ナトリウム血症を含む電解質異常や低血糖による発作(けいれん)にも注意する。頭蓋内圧亢進に対しては、鎮静と高浸透圧療法(濃グリセリン・果糖)を行う。なお、マンニトールは腎排泄性の薬物であること、腎不全を増悪する危険性があることから、HUS を伴う脳症に対して推奨しない。重症例では頭蓋内圧モニタリングを考慮する。高体温がある場合、冷却して解熱を図る<sup>b, 3)</sup>。

## 2 EHEC 感染症による脳症の特異的治療

EHEC 感染症による脳症に対する特異的治療としてステロイドパルス療法や血漿交換などがあげられるが、その効果について検討されたものはほとんどが小規模であり、十分なエビデンスは得られていない。

### a) ステロイドパルス療法

2011年に富山県を中心として発生した EHEC O111 集団感染(86名)では、HUS を 34名に、脳症を 21名に発症し、5名が脳症により死亡している。急速に進行する脳症に対してメチルプレドニゾロンパルス療法が施行された。予後不良例(6例、うち死亡5例)と予後良好例(15例)との比較から、ステロイドパルス療法の有効性(Class III evidence)が示されている<sup>8)</sup>。なお、この研究成果の刊行前に策定された「溶血性尿毒症症候群の診断・治



療ガイドライン<sup>a)</sup>では、脳症に対するステロイドパルス療法の推奨グレードは「該当せず」であった。しかし、本ガイドラインは同論文の刊行後に策定されたため、推奨グレードをC1とした。一方でEHEC感染症に対する副腎皮質ステロイドの投与についてPerezらは、HUSに対してメチルプレドニゾロン 5 mg/kg/日の7日間経口投与はけいれんの予防や輸血の回避などの効果がないと報告している<sup>20)</sup>。

EHEC感染症によるHUSは、全身にTMAを引き起こす疾患であるが、EHEC感染症による脳症患者の剖検では、脳組織におけるTMAの所見は目立たず、血管透過性亢進を示す血管周囲の血漿成分の漏出とそれに基づく脳浮腫が主体であった<sup>6)</sup>。さらに、EHEC感染症による脳症の病態にはTNF- $\alpha$ やIL-6などの炎症性サイトカインが強く関与している<sup>13,14)</sup>。そのため、早期のステロイドパルス療法が脳症に対し有効であった可能性がある<sup>8)</sup>。EHEC感染症に対して行われた同療法による重大な副作用の報告はないが、EHEC感染の重症化、血栓形成の助長、血圧上昇などHUSの病態下で同療法を実施することには十分な注意・観察が必要である。

EHEC感染症による脳症は予後不良であることが少なくなく、脳症患者に対しては、安全性を確認の上、ステロイドパルス療法を検討してもよいと考えられる。同療法についてはさらなる治療経験の蓄積と詳細な解析が求められる。

#### b) 血漿交換療法

血栓性血小板減少性紫斑病に対する血漿交換療法の有効性は確立しており、それに基づいてHUSの重症例(特に中枢神経合併症例)に対して血漿交換療法が施行されてきた。Dundasらは血漿交換療法が行われた成人EHEC感染症患者16名のうち5名が死亡(31%)し、実施しなかった6名のうち5名が死亡(83%)したことを報告した<sup>21)</sup>。また、Nathansonらは、急性期に重度の神経合併症を呈したHUS患者52名のうち、特に神経症状が発現してから24時間以内の早期に血漿交換療法を施行した群と施行しなかった群の転帰を比較し、生命予後と後遺症に有意差があったと報告した<sup>6)</sup>。Colicらは、O104:H4によるHUS 5名に血漿交換療法を施行し、血漿交換療法の開始時期が早いほどLDH、血小板数などがより早期に改善し、全員に神経学的後遺症を認めなかったと報告した<sup>22)</sup>。しかし、いずれも少数例での後方視的検討であり、同療法の効果や作用機序は明らかではない。さらに、血漿交換療法には溢水による肺水腫、血液製剤使用に伴う感染や高額な医療費などの問題がある。

血漿交換療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが、重症患者に対しては、安全性を確認の上、同療法の施行を検討してもよいと考えられる。なお、同療法については十分な治療経験のある施設において実施することが望ましい(溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン<sup>a)</sup>血漿交換療法の項を参照)。

#### c) その他

2011年ドイツO104集団感染において、EHEC感染症の予後改善に抗C5モノクローナル抗体であるエクリズマブの有効性を支持する報告<sup>23)</sup>が散見されたが、同集団感染におけるコホート研究(平均年齢47.7歳)では有効性は認められず<sup>24)</sup>、中枢神経症状への効果は

明らかになっていない。また、リコンビナントトロンボモジュリン製剤に関して、その補体制御や抗炎症作用から HUS に対する有効性を示唆する報告<sup>25)</sup>があるが、少数例の検討であり、十分な評価がされていない。中枢神経症状への効果も明らかではない。これらの治療方法に関しては脳症に対する新たな治療戦略として今後のさらなる検討が必要と考えられる。

### 3 回復期以降のフォローアップ

急性期を脱した患者では、退院の前後に頭部画像検査や脳波検査、必要に応じて発達検査を行い、異常の有無をチェックする。また、知能障害、高次機能障害、運動障害、てんかんなどの神経学的後遺症が残存した患者では、その治療やリハビリテーションを行う。しかし、退院時に後遺症がないと診断された患者でも、後になって学習障害や行動異常が顕在化することもあるため、精神発達面でも長期間のフォローアップが必要である。

## 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
 (“acute encephalopathy”[tiab] OR (“acute disease”[MeSH Terms] AND “brain diseases”[MeSH Terms]))AND(Enterohemorrhagic Escherichia coli OR EHEC)  
 検索結果 6 件
- 医中誌  
 ((急性脳症 /AL)and((“Enterohemorrhagic Escherichia coli”/TH or “Enterohemorrhagic Escherichia coli” /AL)or(“Enterohemorrhagic Escherichia coli”/TH or EHEC/AL)))and((PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児(1~23 カ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)))  
 検索結果 13 件

## 文献

- 1) 赤司俊二, 城 宏輔, 辻 敦敏, ら. 浦和市における病原大腸菌による出血性大腸炎の臨床像. 日児誌 1991 ; **95** : 2607-2615. (▶レベル5)
- 2) Magnus T, Röther J, Simova O, et al. The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German *E. coli* serotype O104 : H4 outbreak. *Brain* 2012 ; **135** : 1850-1859. (▶レベル5)
- 3) Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1994 ; **125** : 511-518. (▶レベル5)
- 4) 古瀬昭夫. 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の中中枢神経症状合併例の解析. 日児誌 2006 ; **110** : 919-925. (▶レベル5)
- 5) Sheth KJ, Swick HM, Haworth N. Neurologic involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol* 1986 ; **19** : 90-93. (▶レベル5)
- 6) Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; **5** : 1218-1228. (▶レベル4)
- 7) Bale CP, Brasher C, Siegler RL. CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. *Am J Dis Child* 1980 ; **134** : 869-872. (▶レベル5)
- 8) Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, et al. Clinical and radiological features of encephalopathy during 2011 *E. coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014 ; **82** : 564-572. (▶レベル4)
- 9) Theobald I, Kuwertz-Bröking E, Schiborr M, Heindel W. Central nervous system involvement in hemolytic uremic syndrome (HUS)—a retrospective analysis of cerebral CT and MRI studies. *Clin Nephrol* 2001 ; **56** : S3-8. (▶レベル5)
- 10) Steinborn M, Leiz S, Rüdissler K, Griebel M, Harder T, Hahn H. CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement : distribution of lesions and prognostic value of imaging findings. *Pediatr Radiol* 2004 ; **34** : 805-810. (▶レベル5)
- 11) Donnerstag F, Ding X, Pape L, et al. Patterns in early diffusion-weighted MRI in children with haemolytic uraemic syndrome

- and CNS involvement. *Eur Radiol* 2012 ; **22** : 506-513. (▶レベル5)
- 12) Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D, Torres F. EEG and seizures in children with hemolytic-uremic syndrome. *Epilepsia* 1992 ; **33** : 482-486. (▶レベル5)
  - 13) Shiraishi M, Ichiyama T, Matsushige T, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008 ; **196** : 147-152. (▶レベル4)
  - 14) Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, et al. Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 2012 ; **60** : 694-700. (▶レベル4)
  - 15) Crisp DE, Siegler RL, Bale JF, Thompson JA. Hemorrhagic cerebral infarction in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1981 ; **99** : 273-276. (▶レベル5)
  - 16) DiMario FJ, Bronte-Stewart H, Sherbotie J, Turner ME. Lacunar infarction of the basal ganglia as a complication of hemolytic-uremic syndrome. *Clin Pediatr* 1987 ; **26** : 586-590. (▶レベル5)
  - 17) Robson WL, Leung AK, Montgomery MD. Causes of death in hemolytic uremic syndrome. *Child Nephrol Urol* 1991 ; **11** : 228-233. (▶レベル5)
  - 18) Kahn SI, Tolkan SR, Kothari O, Garella S. Spontaneous recovery of the hemolytic uremic syndrome with prolonged renal and neurological manifestations. *Nephron* 1982 ; **32** : 188-191. (▶レベル5)
  - 19) Steel BT, Murphy N, Chuang SH, McGreal D, Arbus GS. Recovery from prolonged coma in hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1983 ; **102** : 402-404. (▶レベル5)
  - 20) Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A, Larrubia C, Lasarte P. Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998 ; **12** : 101-104. (▶レベル4)
  - 21) Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157 : H7 outbreak. *Lancet* 1999 ; **354** : 1327-1330. (▶レベル5)
  - 22) Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark : an observational study. *Lancet* 2011 ; **378** : 1089-1093. (▶レベル4)
  - 23) Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011 ; **364** : 2561-2563. (▶レベル5)
  - 24) Menne J, Nitschke M, Stingle R, et al. EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104 : H4 induced haemolytic uraemic syndrome : case-control study. *Br Med J* 2012 ; **345** : e4598. (▶レベル4)
  - 25) Honda T, Ogata S, Mineo E, et al. A novel strategy for hemolytic uremic syndrome : successful treatment with thrombomodulin  $\alpha$ . *Pediatrics* 2013 ; **131** : e928-933. (▶レベル5)

### 参考にした二次資料

- a) 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班, 編. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京 : 東京医学社, 2014.
- b) 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ガイドライン [改訂版]. 2009. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>
- c) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業. 「EHEC / O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究」平成 23 年度総括・分担研究報告書(主任研究者 : 佐多徹太郎).

## 索引

## 和文

## あ

アミノ酸代謝異常症 …… 61, 68  
アルギニン …… 74

## い

意識障害 …… 2, 15  
院外心肺停止状態 …… 52  
インフルエンザ脳症 …… 8  
——ガイドライン …… 23  
——の診断基準 …… 3

## え

栄養管理 …… 49  
炎症性サイトカイン …… 103  
炎症のマーカー …… 78

## お

オルニチントランスカルバミラーゼ  
欠損症 …… 60

## か

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症  
脳炎・脳症 …… 24, 115  
拡散強調画像 …… 28  
カルニチン …… 73  
ガンマグロブリン …… 83

## き

急性壊死性脳症 …… 23, 85  
急性散在性脳脊髄炎 …… 27  
急性脳症 …… 2  
——疫学 …… 7  
——画像診断 …… 23  
——鑑別診断 …… 20  
——検査 …… 14  
——診療フローチャート …… xi

——脳波検査 …… 30  
——分類 …… 5  
——予後 …… 10  
急性副腎不全 …… 114

## け

軽症胃腸炎に伴うけいれん …… 116  
けいれん重積 …… 40  
けいれん重積型(二相性)急性脳症  
……… 23, 92  
けいれん重積状態 …… 40, 41, 54  
けいれん重積・遷延状態 …… 40  
けいれん遷延状態 …… 41  
けいれん遷延状態・けいれん重積状  
態の薬物治療 …… 42  
血液浄化 …… 83  
血管原性浮腫 …… 28  
血管性浮腫 …… 2  
血漿交換療法 …… 83  
血糖・電解質管理 …… 49  
ケトン食 …… 104

## こ

高アンモニア血症 …… 59  
コエンザイム Q<sub>10</sub> …… 73  
呼吸管理 …… 46

## さ

細胞障害性浮腫 …… 28  
細胞性浮腫 …… 2

## し

視床病変 …… 85, 87  
持続血液濾過透析 …… 83  
シトルリン血症 …… 60  
脂肪酸代謝異常症 …… 61, 68

脂肪酸β酸化マップ …… 62  
臭化カリウム …… 109  
循環管理 …… 47  
徐波化 …… 30  
——, 全般性の …… 32  
——, 片側性の …… 32  
神経学的後遺症 …… 10  
心肺停止状態 …… 54

## す

髄鞘形成不全 …… 28  
髄鞘内浮腫 …… 28  
スチリペントール …… 109  
ストレス徴候 …… 47

## せ

静水圧性浮腫 …… 28  
全身管理 …… 46  
全身性炎症反応症候群 …… 78  
先天性副腎皮質過形成 …… 113  
先天代謝異常症 …… 58, 65  
前頭葉を主として障害する乳幼児急  
性脳症 …… 96  
全般性の徐波化 …… 32

## た

体温管理 …… 49  
代謝性脳症 …… 58  
大脳の浮腫性病変 …… 15

## ち

致死率 …… 10  
チトクローム c …… 16  
中枢神経管理 …… 47  
腸管出血性大腸菌  
——感染症 …… 120

**て**

低カルニチン血症	70
低酸素性虚血性脳症	52
低振幅化	30, 33
溺水	54

**と**

頭蓋内圧亢進	48
——症状	2

**な**

難治性けいれん重積状態	41
難治頻回部分発作重積型急性脳炎	101

**に**

尿素サイクル異常症	59, 67
尿素サイクルマップ	60
尿中オロト酸	67
尿 $\beta_2$ -ミクログロブリン	17

**ね**

熱感受性のCPT2 遺伝子多型	63
-----------------	----

**の**

脳梗塞	121
脳低温・平温療法	52, 88
脳低温療法	52
脳波モニター	49
脳波モニタリング	34, 48
脳浮腫	2
脳平温療法	53
脳梁膨大部	27, 116

**は**

バルビツレート	101
---------	-----

**ひ**

ビタミンB <sub>1</sub>	72
ビタミンB <sub>2</sub>	74
ビタミンB <sub>6</sub>	74
ビタミンC	74

**ふ**

副腎皮質ステロイド	81
-----------	----

**へ**

片側性の徐波化	32
---------	----

**ほ**

保険適応	54
------	----

**み**

みかけの拡散係数	27
ミトコンドリア	
——異常症	63, 72
——救済	72
——救済薬	72
——病	69

**め**

メープルシロップ尿症	61, 68
メチルプレドニゾロンパルス療法	81, 105

**よ**

溶血性尿毒症症候群	120
——の診断・治療ガイドライン	120

**り**

リジン尿性蛋白不耐症	60
律動的放電	102
罹病率	7

**ろ**

ロイシン脳症	61, 68
--------	--------

**欧文****A**

ADC (apparent diffusion coefficient)	27
ADEM (acute disseminated encephalomyelitis)	27
aEEG (amplitude-integrated EEG)	30, 47
AERRPS (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures)	101

AESD (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion)	23, 92
---	--------

AIEF (acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes)	96
---	----

ANE (acute necrotizing encephalopathy)	23, 85
--	--------

**B**

bright tree appearance	24, 93
------------------------	--------

**C**

central sparing	25
CHDF (continuous hemodiafiltration)	83
critical sample	66
cytotoxic edema	28

**D**

Dravet 症候群 ..... 108

**E**

early seizure ..... 92, 93

EHEC (enterohemorrhagic  
*Escherichia coli*) ..... 120

EHEC 感染症 ..... 120

electrical storm ..... 32, 34

**F**

FIRDA ..... 32

FIRES (febrile infection-related  
epilepsy syndrome) ..... 101

first line 検査 ..... 65

**G**GFAP (glial fibrillary acidic  
protein) ..... 16

Glasgow Coma Scale ..... 4

glutamate (Glu) ..... 26

glutamine (Gln) ..... 26

**H**hemorrhagic shock and  
encephalopathy 症候群 ..... 24

HHV-6 脳症 ..... 8

HUS (hemolytic uremic  
syndrome) ..... 120**I**

IL-6 ..... 18, 79

IL-10 ..... 18

intramyelinic edema ..... 28

**J**

Japan Coma Scale ..... 3

**L**

late seizure ..... 92, 93

**M**MERS (mild encephalitis/  
encephalopathy with a  
reversible splenial lesion)  
..... 24, 115

MERS 1 型 ..... 116

MERS 2 型 ..... 117

MERS spectrum ..... 116

MR スペクトロスコピー ..... 26

**N***N*-acetyl aspartate (NAA) ..... 26

NSE ..... 18

**O**

OIRDA ..... 32

OTC 欠損症 ..... 60

**P**

PE (plasma exchange) ..... 83

PLEDs ..... 30, 33

**R***RANBP2* 遺伝子 ..... 85RESLES (reversible splenial  
lesion syndrome) ..... 115

Reye 症候群 ..... 62

Reye 様症候群 ..... 62

**S***S*-100 $\beta$  ..... 16, 18*SCN1A* 遺伝子 ..... 109

second line 検査 ..... 65

SIRS (systemic inflammatory  
response syndrome) ..... 78

sTNFR1 ..... 18

**T**targeted temperature  
management (TTM) ..... 53

tau 蛋白 ..... 16, 18

therapeutic time window (TTW)  
..... 53TNF- $\alpha$  ..... 17**V**

vasogenic edema ..... 28

visinin-like protein 1 ..... 18





- ・ **JCOPY** (社)出版者著作権管理機構 委託出版物  
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。  
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構  
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)  
の許諾を得てください。
- ・ 本書を無断で複製 (複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます)  
する行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」  
など) を除き禁じられています。大学・病院・企業などにおいて  
内部的に業務上使用する目的で上記行為を行うことも、私的使用に  
は該当せず違法です。また、私的使用のためであっても、代行業者  
等の第三者に依頼して上記行為を行うことは違法です。

しょうに きゅうせいのうしょうしんりょう  
**小児急性脳症診療ガイドライン 2016**

ISBN 978-4-7878-2228-4

2016年8月1日 初版第1刷発行

監 修 いっばんしゃだんほうじん 一般社団法人 日本小児神経学会  
編 集 しょうに きゅうせいのうしょうしんりょう 小児急性脳症診療ガイドライン かくてい いんかい 策定委員会

発 行 者 藤実彰一

発 行 所 株式会社 診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階

TEL : 03-3580-2750 (編集) 03-3580-2770 (営業)

FAX : 03-3580-2776

E-mail : hen@shindan.co.jp (編集)

eigyobu@shindan.co.jp (営業)

URL : <http://www.shindan.co.jp/>

印刷・製本 広研印刷 株式会社





ISBN978-4-7878-2228-4  
C3047 ¥3200E



9784787822284

定価(本体 3,200 円+税)



1923047032003

