

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^注 **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^注

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¹⁾。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 β 髄液 GFAP 髄液 tau 蛋白	髄液 S-100 β , 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 β +GFAP+tau 蛋白で96%, S-100 β +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 δ 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される検査^注

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 β 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 β_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 δ 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 β_2 -ミクログロブリン	新鮮尿中の β_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 β_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 0.48×10^4 、けいれん重積は4例で平均 0.46×10^4 、高熱せん妄は3例で平均 0.77×10^4 、急性脳症は2例で平均 21.74×10^4 。急性脳症は2例とも尿中 β_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- α 、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- α 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- α 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- α 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^注

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¹⁾。

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^{2,3)}。

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⁴⁾。

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)⁵⁾ 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^{a)}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^{1,2)}。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³⁾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)

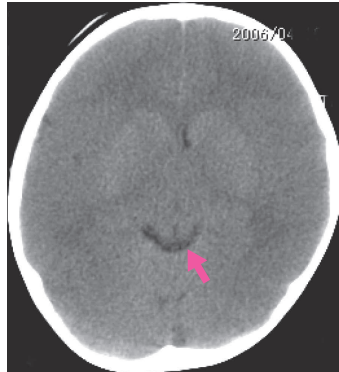


図 1 急性脳症の CT
急性脳症，幼児，1 病日の CT 画像。
皮質白質境界の不明瞭化，大脳白
質の低吸収域，脳室・脳溝・脳漕
の狭小化(矢印は迂回漕)が認めら
れ著明な脳浮腫が存在する。

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^{4,6)}。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^{3,7)}。

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⁸⁾。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)

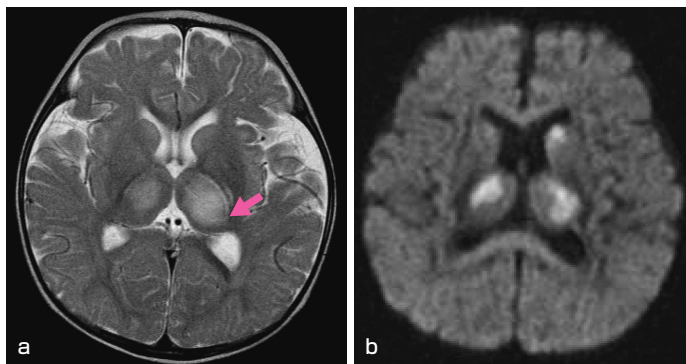
AESDの診断基準(①は参考所見)に記載された画像所見は、以下のとおりである。

- 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⁹⁾。

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^{10, 11)}。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。

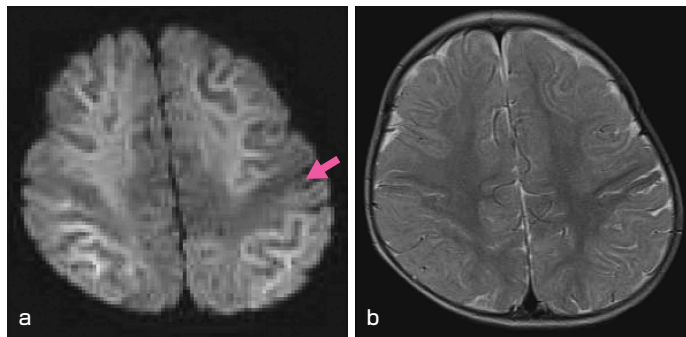


図3 けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)のMRI
AESD, 幼児. 8 病日の MRI 拡散強調画像(a), T2 強調画像(b). 拡散強調画像で皮質下白質高信号(bright tree appearance), T2 強調画像にて U fiber に沿った高信号を認める. 中心前・後回は傷害程度が軽い(central sparing, 矢印).

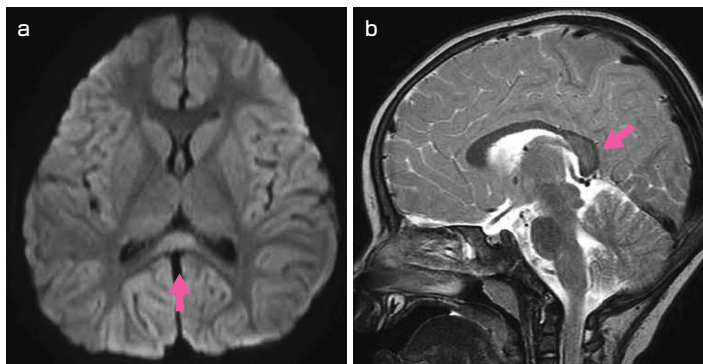


図4 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)のMRI
MERS, 幼児. 3 病日の MRI 拡散強調画像(a), T2 強調画像(b). 拡散強調画像で脳梁膨大部に高信号(矢印)を認める.

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¹⁰⁻¹²⁾. 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¹⁰⁻¹²⁾. 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¹³⁾.

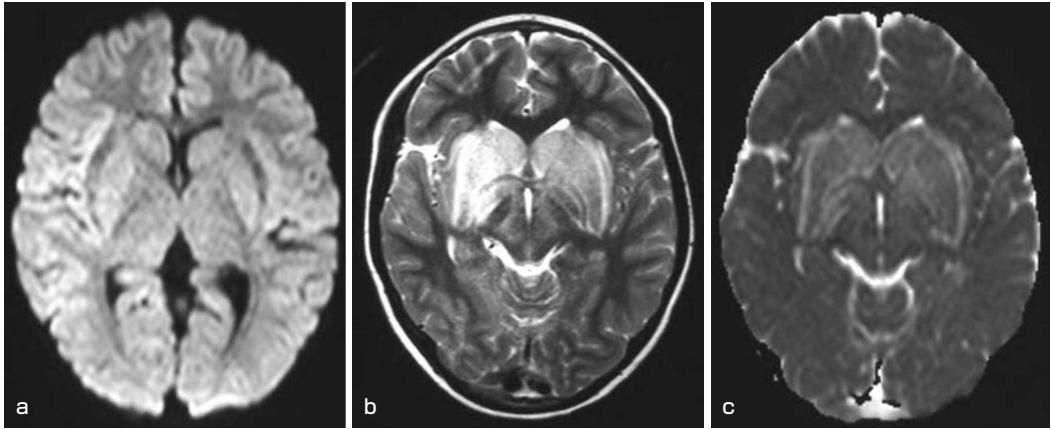


図5 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の MRI

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^{11, 14)}. 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^{15, 16)}. 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¹⁵⁾.

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. 小児科臨床ピクセス 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¹⁻¹⁰⁾。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¹¹⁾，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，PLEDs1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^{2,9,10)}．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

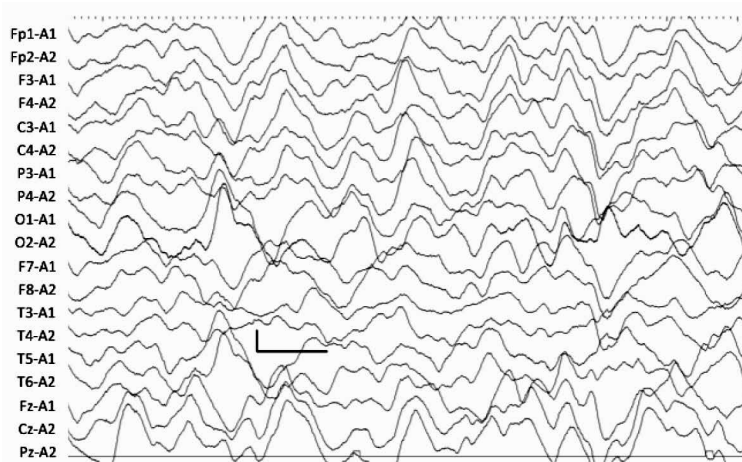


図1 全般性の徐波化

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 μ V、横軸1秒。

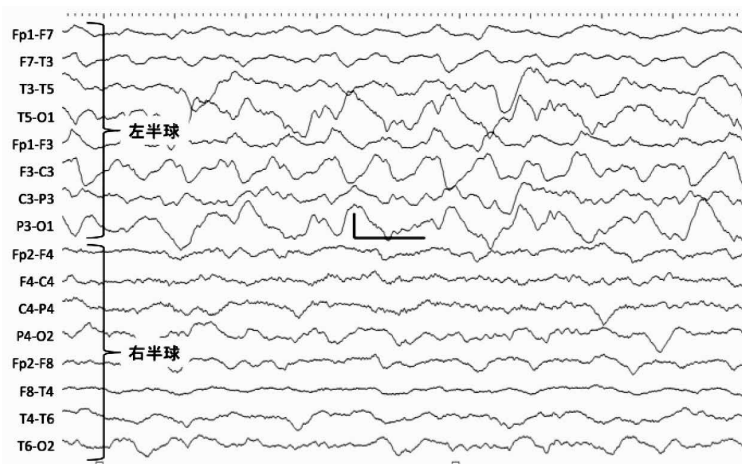


図2 片側性の徐波化

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 μ 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⁷⁾。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¹²⁾、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

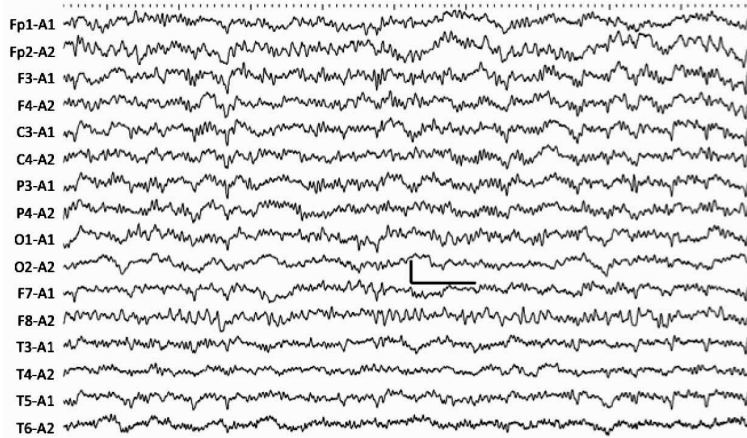


図3 低振幅化

α ～ β 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 μ V、横軸 1秒。

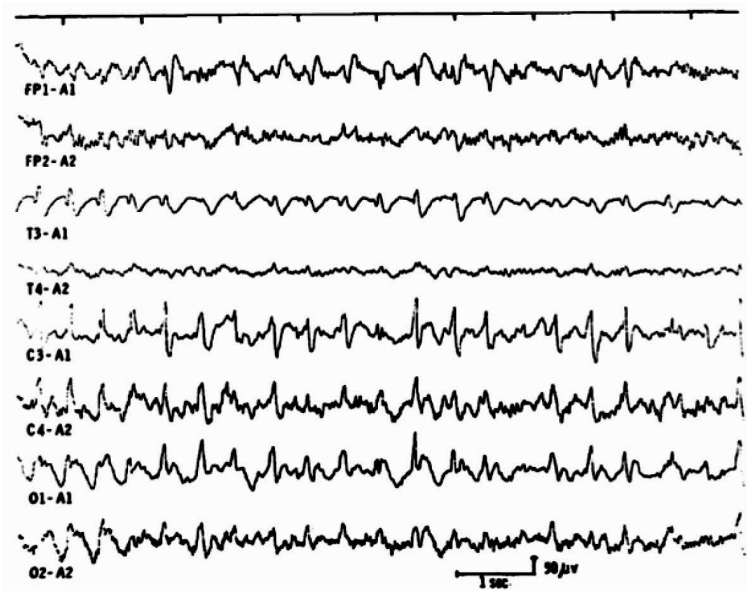


図4 periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs)

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^{13,14)}。

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

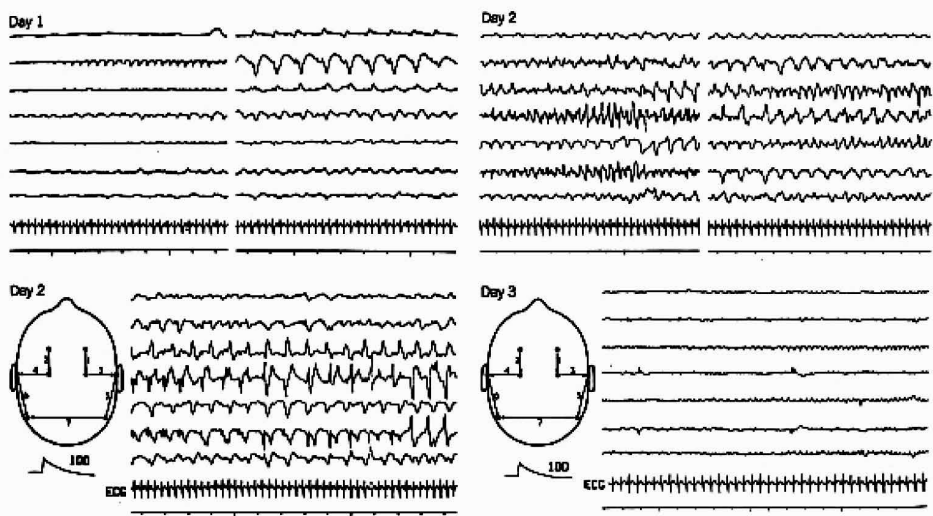


図5 electrical storm

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)¹⁵⁻¹⁹⁾。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^{15, 16, 18, 19)}。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¹⁹⁾。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^{15, 19)}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"> • 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。 • 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。 • 脳波上の発作の存在は、不良な転帰と相関を認めた。
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"> • 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。 • 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。
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"> • 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。
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"> • 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。 • 発作出現の危険因子は、低年齢であった。 • 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。
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"> • 中等度振幅(100–300μV)を呈するものは、低振幅(\leq 100μV)を呈するものより転帰が良好であった。 • 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。 • 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。

転帰不良であるという報告¹⁶⁾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¹⁸⁾。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²⁰⁾。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²¹⁾、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^{12, 22)}、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²³⁾。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 necrotising 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)