

インフルエンザ脳症の診療戦略

平成30年2月

日本医療研究開発機構研究費

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班

「インフルエンザ脳症の診療戦略」の発刊にあたって

日本医療研究開発機構研究費

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班

研究開発代表者 愛知医科大学客員教授 森島恒雄

研究開発分担者 愛知医科大学小児科教授 奥村彰久

「インフルエンザ脳症の診療戦略」は、2009年9月に最初に発刊された「インフルエンザ脳症ガイドライン 改訂版」を再改訂したものです。日本の急性脳炎・脳症の研究は、1997/98シーズンのインフルエンザ脳症の多発に始まったといえると思います。1997/98シーズンにはおそらく500人以上の子どもがインフルエンザ脳症に罹患し、亡くられたり重度の後障害を残されたりした方が大変たくさんおられました。厚生労働省(当時)の研究費を受けて研究班が立ち上がり、最初のインフルエンザ脳症ガイドラインが2005年11月に公表されました。2009年9月には改訂版が発刊され、現在まで臨床の現場で広く用いられています。これらのガイドラインは日本の国内で幅広く用いられ、当初は約30%であった致命率が約8～9%まで改善しました。しかし、後障害を残す子どもの割合は約25%となかなか減少していません¹⁾。インフルエンザ脳症は、現在もなお小児医療に携わるものにとって重大な疾患であることに変わりありません。

先ほど述べたように、1997/98シーズン以降にはインフルエンザ脳症の研究が盛んに行われ、病態の解明や画像所見などに基づく症候群分類が進みました。また、新しい治療法の提唱も行われています。一方、ガイドライン作成についてもその標準化が行われ、現在では「ガイドライン」の名称は決まった方法でエビデンスに基づいて作成されたものみに許容されるのが一般的です。高いエビデンスを得るには、ランダム化比較試験が必要です。しかし、インフルエンザ脳症においては物理的および倫理的障壁が高く、ランダム化比較試験を行うのは極めて困難です。近年提唱された新しい治療法も、エビデンスの観点では十分とはいえません。「ガイドライン」としては、そのような内容を取り入れるのは容易ではありません。一方、臨床の現場で望まれているのは、エビデンスは十分ではないかもしれないけれども効果が期待できる治療法です。「インフルエンザ脳症の診療戦略」の名称であえてガイドラインと名乗らないのは、そのほうが新しい情報を広く届けることができると考えたためです。したがって、本診療戦略に記載された内容はインフルエンザ脳症に関するこれまでの知見を総括したものであり、インフルエンザ脳症に対する診療を標準化・推奨するものではありません。

「インフルエンザ脳症の診療戦略」の発表にあたっては、医師以外の様々な立場の人にも策定委員として意見を伺い、良いものにすべく努力を続けてまいりました。また、作成には多くの領域の専門家の方々に協力をいただきました。この場を借りて、深く感謝申し上げます。

「インフルエンザ脳症の診療戦略」の主な変更点は、以下のとおりです。

- 1) 第II章で、けいれん重積型(二相性)急性脳症や可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症の記述を充実させ、画像や脳波のサンプルを更新しました。
- 2) 第III章では、近年報告された治療法を取り入れ、ホスフェニトイン・脳平温療法・NMDA受容体拮抗薬・ミトコンドリアカクテルなどに関する記述を加えました。
- 3) 第IV章は全面的に更新し、インフルエンザ脳症の後障害に多い問題に関する記述を充実させました。

また、第Ⅴ章のグリーンケアの項は子どもを亡くした家族の会「小さいのち」の協力によるものであり、多くの施設で参考にさせていただいております。なお、治療法をはじめとして十分なエビデンスが確立していないものが含まれています。この点にはくれぐれもご留意いただき、ご家族への十分な説明と同意の下で選択していただければ幸いです。

2017/18シーズンはインフルエンザが猛威をふるっており、患者数は少なくとも近年では最大ではないかと言われております。したがって、インフルエンザ脳症の子どもの数も、多くなる可能性があります。「インフルエンザ脳症の診療戦略」が脳症に罹患した子どもたちの予後改善に貢献できることを願います。

平成30年2月

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.

日本医療研究開発機構研究費

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班

研究開発代表者

森島恒雄 愛知医科大学

研究開発分担者

奥村彰久 愛知医科大学小児科
小田切孝人 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター
亀井 聡 日本大学医学部内科学系神経内科
河島尚志 東京医科大学小児科
川名明彦 防衛医科大学校内科学講座(感染症・呼吸器)
清水直樹 東京都立小児総合医療センター救命・集中治療部
竹田晋浩 日本医科大学(かわぐち心臓呼吸器病院)
西堀正洋 岡山大学大学院薬理学
長谷川秀樹 国立感染症研究所感染病理部
松川昭博 岡山大学大学院病理学
八代将登 岡山大学病院小児科

インフルエンザ脳症の診療戦略 策定委員会

荒井 洋 ポバース記念病院小児神経科
池山貴也 あいち小児保健医療総合センター集中治療科
奥村彰久 愛知医科大学小児科
柏木 充 市立ひらかた病院小児科
加藤 徹 岡崎市民病院小児科
城所博之 名古屋大学大学院小児科学
九鬼一郎 大阪市立総合医療センター小児神経内科
久保田哲夫 安城更生病院小児科
後藤知英 神奈川県立こども医療センター神経内科
坂下裕子 子どもを亡くした家族の会・小さなのち
清水直樹 東京都立小児総合医療センター救命・集中治療部
高梨潤一 東京女子医科大学八千代医療センター小児科
多田弘子 千葉県済生会習志野病院小児科
辻 健史 岡崎市民病院小児科
中野貴司 川崎医科大学総合医療センター小児科
深沢達也 安城更生病院小児科
松尾宗明 佐賀大学医学部小児科
丸山幸一 愛知県心身障害者コロニー中央病院小児神経科

外部評価

日本小児科学会
日本小児神経学会
日本小児救急医学会

はじめに

インフルエンザに伴って発症する急性脳症を示す用語としては、「インフルエンザ関連脳症 (influenza-associated encephalopathy)」が最も正確である。一方、通称として「インフルエンザ脳症」と表記されることも多い。本診療戦略では、「インフルエンザ脳症」という用語を用いて記述する。

インフルエンザ脳症の定義

これまでのインフルエンザ脳症の研究によって、インフルエンザ脳症は極めて多様であることが明らかになった^{1,4)}。早期に死亡に至る重症例から、脳症かどうかの判断が難しい軽症例まで、その臨床像は様々である。特に近年その存在が明らかになった二相性の経過を辿る脳症の臨床経過は、従来の急性脳症の概念とは大きく異なっている。

「インフルエンザ脳症の診療戦略」では、インフルエンザ脳症を以下のように定義する。

インフルエンザ脳症の診断は経過中あるいは回復期や死亡後に下されることもあり、必ずしも発症後早期に確定診断できるとは限らない。また、軽症のインフルエンザ脳症と複雑型熱性けいれんや熱せん妄との境界は必ずしも明瞭であるとは限らない。一方、昏睡のような重度の神経症状や検査値異常があり、極めてインフルエンザ脳症の疑いが濃厚な場合は、確定診断前に集中治療を開始することを妨げない。

A 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

日本の臨床現場では、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、ウイルス分離やインフルエンザウイルス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、特に脳症の症例については、可能であれば複数の診断法による病因の確定(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。

B 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徴候を伴う。
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。

C 除外項目

意識障害をきたす他の疾患を除外する(第II章A. 診断の項を参照).

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**(4 Suppl): 45-56.
- 2) 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**(1-2): 86-89.
- 3) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004; **63**: 1854-1858.
- 4) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997; **19**: 81-92.

I

インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応

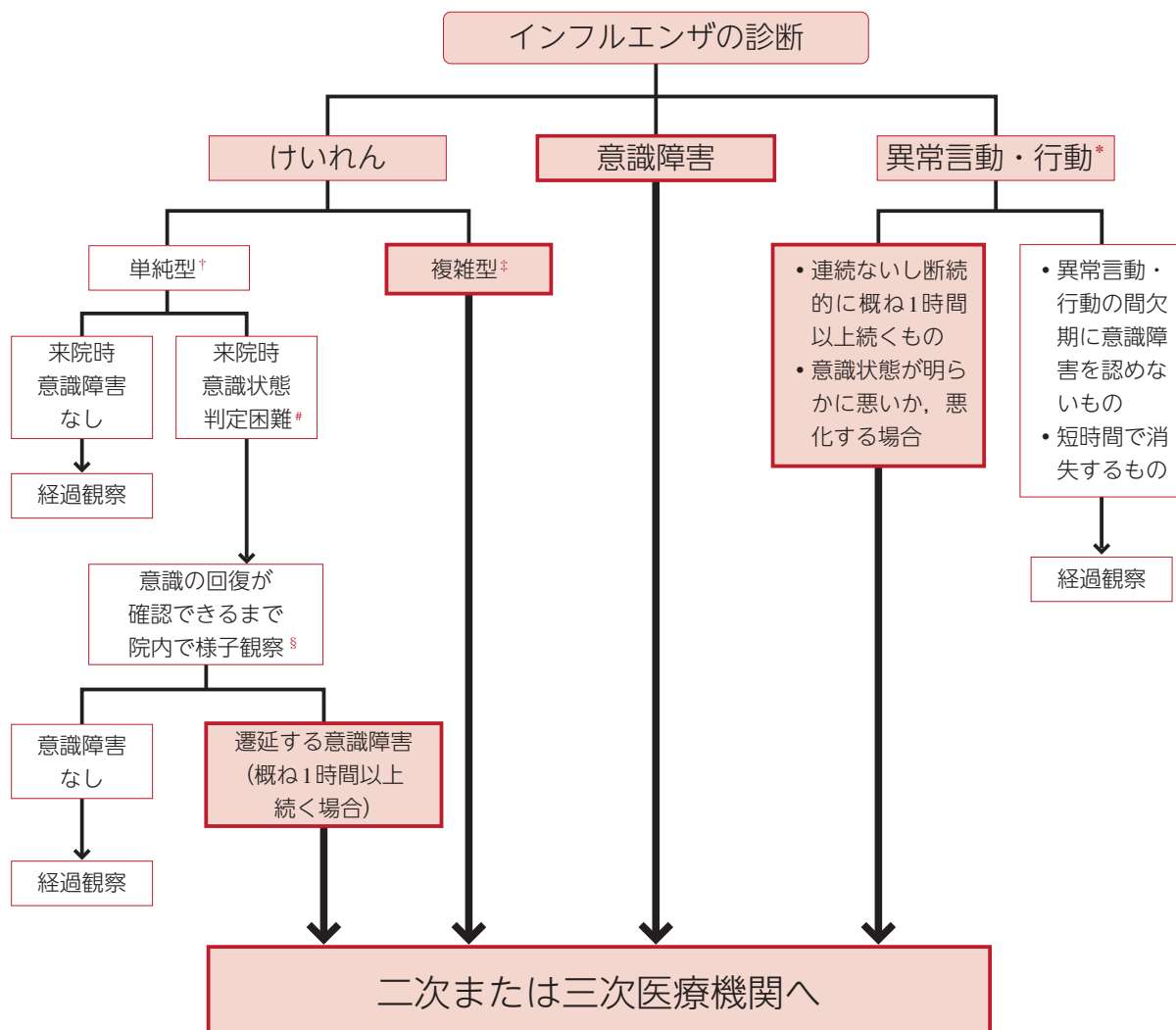


図1 初期対応フローチャート

- † 単純型とは：①持続時間が15分以内，②繰り返しのないもの，③左右対称のけいれん。
ただし、けいれんに異常言動・行動が合併する場合には単純型でも二次または三次医療機関に紹介する。
- ‡ 複雑型とは：単純型以外のもの。
インフルエンザに伴う複雑型熱性けいれんについては、脳症との鑑別はしばしば困難なことがある。
- * 異常言動・行動については表4、表5を参照。
- # postictal sleep（発作後の睡眠）や、ジアゼパム等の抗けいれん薬の影響による覚醒困難などを含む。
明らかな意識障害がみられる場合や悪化する場合は速やかに二次または三次医療機関に搬送する。
意識障害の判定法については表1～表3を参照。
- § 医師または看護師により定期的にバイタルサインのチェックを行う。
経過観察：ここでいう経過観察とは、その時点では脳症のリスクは低いと考えられるということであり、帰宅後に神経症状の再燃あるいは新しい症状が出現した場合は、必ず再診するよう指示する。
特に、二相性の脳症では3～5日後にけいれんや意識障害が出現することがあることを伝える。
現時点では二相性の脳症を早期に診断する方法は知られていない。
- 補) 電話で問い合わせがあった場合、発熱に何らかの神経症状が伴う場合は受診を促すこと。

インフルエンザ罹患時にはけいれんを合併しやすく、またしばしば異常言動・行動も認められる¹⁻⁷⁾。その一方で、こうした神経症状がインフルエンザ脳症の初発症状として出現することも知られている^{1,2)}。したがって、けいれんや異常言動・行動が脳症によるものかどうかの判断は重要であるが、実際には必ずしも容易であるとは限らない。

本項では、インフルエンザ罹患時に何らかの神経症状(意識障害, けいれん, 異常言動・行動)を伴って、一次医療機関を受診した場合、どのような場合に「二次・三次医療機関への紹介」の適応となるのかについて概要を示した。この初期対応からインフルエンザ脳症の疑いとして紹介を受けた医療機関での対応については、次項「インフルエンザ脳症の診断指針」に記載した。なお、本診療戦略に基づいた一次医療機関の対応では、オーバートリアージになることがあり得る。しかし、インフルエンザ脳症の重症度と、早期診断・早期治療により予後を改善できる可能性に鑑みれば、許容できると思われる。

A インフルエンザの診断

本診療戦略では、インフルエンザの診断は「インフルエンザ抗原検査(いわゆる迅速診断キット)陽性」を基本とする。しかし、インフルエンザ発症初期には抗原検査がしばしば陰性を示すことがあり、周囲の流行状況や急な高熱などの臨床症状をもとに暫定的に診断することもある。このような場合は、抗原検査の再検査やウイルス分離、ペア血清抗体価の測定などにより、診断を確定することが望ましい。

B 初発神経症状(図1)

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

1 意識障害

「意識障害」はインフルエンザ脳症の神経症状のなかで最も重要なものである⁸⁾。インフルエンザ罹患時に明らかな意識障害がみられる場合は、速やかに二次または三次医療機関へ紹介する。軽度の意識障害は診断が容易でない場合があり得る。意識が清明であるという確信が持てない場合は、二次または三次医療機関へ紹介することを考慮する。

意識レベルの判定法を表1～表3に示す。日本ではJapan Coma Scaleが広く用いられている。Japan Coma Scaleは多くの医療従事者が知っており、理解もしやすい。一方、近年は成人ではGlasgow Coma Scaleが用いられることが多くなり⁹⁾、その乳幼児用改訂版も知られている¹⁰⁾。実際には、どちらでも使い慣れているものを使用すればよいと思われる。

2 けいれん

インフルエンザ罹患時にけいれんを認めた場合、熱性けいれんの分類に準じて単純型・複雑型(複合型)に分け、それぞれについて対応を示した。インフルエンザ脳症に伴うけいれんは、本質的には熱性けいれんとは異なり、最も注意すべきはけいれん後の意識障害である。意識障害については前項(1意識障害)を参照されたい。

表1 Japan Coma Scale (3-3-9度方式)による意識障害の分類

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

注) R (restlessness), I (incontinence), A (akinetic mutism, apallic state)を追記することもある.

記載例: 100-I, 20-RI

表2 乳児の意識レベル点数評価法

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(刺激をやめると眠り込む)
30	呼びかけを繰り返すと, 辛うじて開眼する
20	呼びかけると開眼して目を向ける
10	飲み物を見せると飲もうとする. あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う
I	刺激しないでも覚醒している状態
3	母親と視線が合わない
2	あやしても笑わないが, 視線は合う
1	あやすと笑う. ただし不十分で, 声を出して笑わない
0	意識レベル正常

[坂本吉正: 小児神経診断学. 東京: 金原出版, 1978.]

a) 単純型

単純型とは, ①持続時間が15分以内, ②繰り返しのないもの, ③左右対称のけいれん, を指す.

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

表3 Glasgow Coma Scale

Glasgow Coma Scale ⁹⁾		Glasgow Coma Scale 乳幼児用改訂版 ¹⁰⁾	
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

記載例：E3 + V2 + M4 = 9

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

b) 複雑型

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

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

インフルエンザ罹患時には、年長児でも熱性けいれんを起こしやすくなるため、本診療戦略では「患児の年齢」を複雑型けいれんの判断項目としない。

3 異常言動・行動

インフルエンザ脳症の初期には異常言動・行動がしばしば認められ、熱せん妄、脳症へ進展しない異常言動・行動との鑑別が必要である³⁾。

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

また、前項(2)けいれん)にも示したとおり、異常言動・行動とけいれんが合併した場合は、二次または三次医療機関に紹介する適応となる。

表4、**表5**に異常言動・行動の例を示した²⁾。

表4 インフルエンザ脳症における前駆症状としての異常言動・行動の例

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

(子どもを亡くした家族の会「小さないのち」アンケート調査より)

表5 インフルエンザに伴う異常言動・行動の例

- A. 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動
 - A1 事故につながる可能性がある異常な行動
 - 例：自分が知らないうちに、靴をはいて外に出ていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
 - A2 他人に危害を与える可能性がある異常な行動
 - 例：夜間に母親を包丁を持って襲おうとした。
 - A3 上記以外で事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動
- B. 幻視・幻覚・感覚の混乱
 - B1 存在しないものが見えている様子
 - 例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑が見える」。
 - B2 いるはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う
 - B3 目の前にあるものが見えない様子
 - 例：そばにいるのに「ママ近くに来て」と話す。
 - B4 よく知っている人を間違える
 - 例：父親を「お姉ちゃん」と言う。
 - B5 身体の感覚が正しく認識できない
 - 例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
 - B6 自分のいる状況が把握できない
 - 例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
 - B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの
- C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き
 - C1 状況に全くそぐわない言葉を言う
 - 例：知っている単語を意味なく繰り返す。
 - C2 普段と違う不自然な話し方をする
 - 例：大人の敬語を使い「～でございます」と言う。
 - C3 話す内容がばらばらで、筋道が通った話や会話ができない
 - C4 話そうとするが言葉が出ない
 - 例：お母さんと言えず「あーうー」と奇声をあげる。
 - C5 大声で叫ぶ、奇声をあげる
 - C6 突然歌を唄う。おかしい歌の唄い方をする
 - C7 無意味な動きをする
 - 例：舌を何度も出す、おかしいしぐさを繰り返す。
 - C8 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの
- D. 怯え・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応
 - D1 理由もなく怯える
 - 例：「怖い」と叫ぶ。
 - D2 何でもないものに怯える
 - 例：窓ガラスに映るものやささいなものに怯える。
 - D3 異常に怖がる
 - 例：医師や看護師、知らない人を怖がる。ひきこもり、怖そうにがたがた震える。

- D4 理由もなく泣く, 泣き叫ぶ, 泣きわめく
- D5 理由もなく怒る, 暴れる
例: 押さえ切れないほどの力で暴れる.
- D6 理由もなく笑う, ニヤリと笑う, 高笑い
例: 甲高い声でわめき出す.
- D7 無表情, 無反応
例: 喜怒哀楽の表情がない. 反応が鈍い. 視点が定まらない.
- D8 上記以外で怯え, 怒る, 無表情などと思われるもの
- E. 何でも口に入れてしまう
 - E1 何でも口に入れてしまう
例: 自分の指を, 「ハムだ」と言いかじる. 点滴の添え木をしゃぶる.
 - E2 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動

(厚生労働省厚生労働科学研究費「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」患者家族用調査票より)

文献

- 1) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症の早期診断に関する臨床的研究. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究 平成12年度～14年度 総合研究報告書.
- 2) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究 平成12年度 厚生科学研究費補助金研究成果報告書.
- 3) Okumura A, Nakano T, Fukumoto Y, et al. Delirious behavior in children with influenza: its clinical features and EEG findings. *Brain Dev* 2005; **27**: 271-274.
- 4) 五島典子, 中野貴司, 長尾みづほ, 庵原俊昭. インフルエンザ罹患時の異常言動に関する臨床的検討. *小児感染免疫* 2006; **18**: 371-376.
- 5) 原 啓太, 田辺卓也, 中尾亮太, ら. インフルエンザの経過中に異常言動・行動を呈した症例の検討. *日児誌* 2007; **111**: 38-44.
- 6) 森田啓督, 清水順也, 安藤由香, ら. 2006/07シーズンにインフルエンザと診断された入院症例—岡山市内3施設での検討—. *小児感染免疫* 2007; **19**: 455-461.
- 7) 高橋 協, 赤城邦彦, 池田裕一, ら. 2005/06年, 2006/07年のインフルエンザ2シーズンに, 神奈川県内で異常行動を呈した症例の検討結果—特に「飛び出し・飛び降り」例について—. *小児感染免疫* 2007; **19**: 473-477.
- 8) 森島恒雄, 富樫武弘, 横田俊平, ら. インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. *日本医事新報* 2000; **3953**: 26-28.
- 9) Jennett B, Teasdale G. Aspects of coma after severe head injury. *Lancet* 1977; **1** (8017): 878-881.
- 10) James HE. Neurologic evaluation and support in the child with an acute brain insult. *Pediatr Ann* 1986; **15**: 16-22.
- 11) 柏木 充, 田辺卓也, 七里元督, 玉井 浩. 高熱に際しせん妄が出現した症例の鑑別診断. *脳と発達* 2003; **35**: 310-315.

II

インフルエンザ脳症の 診断指針

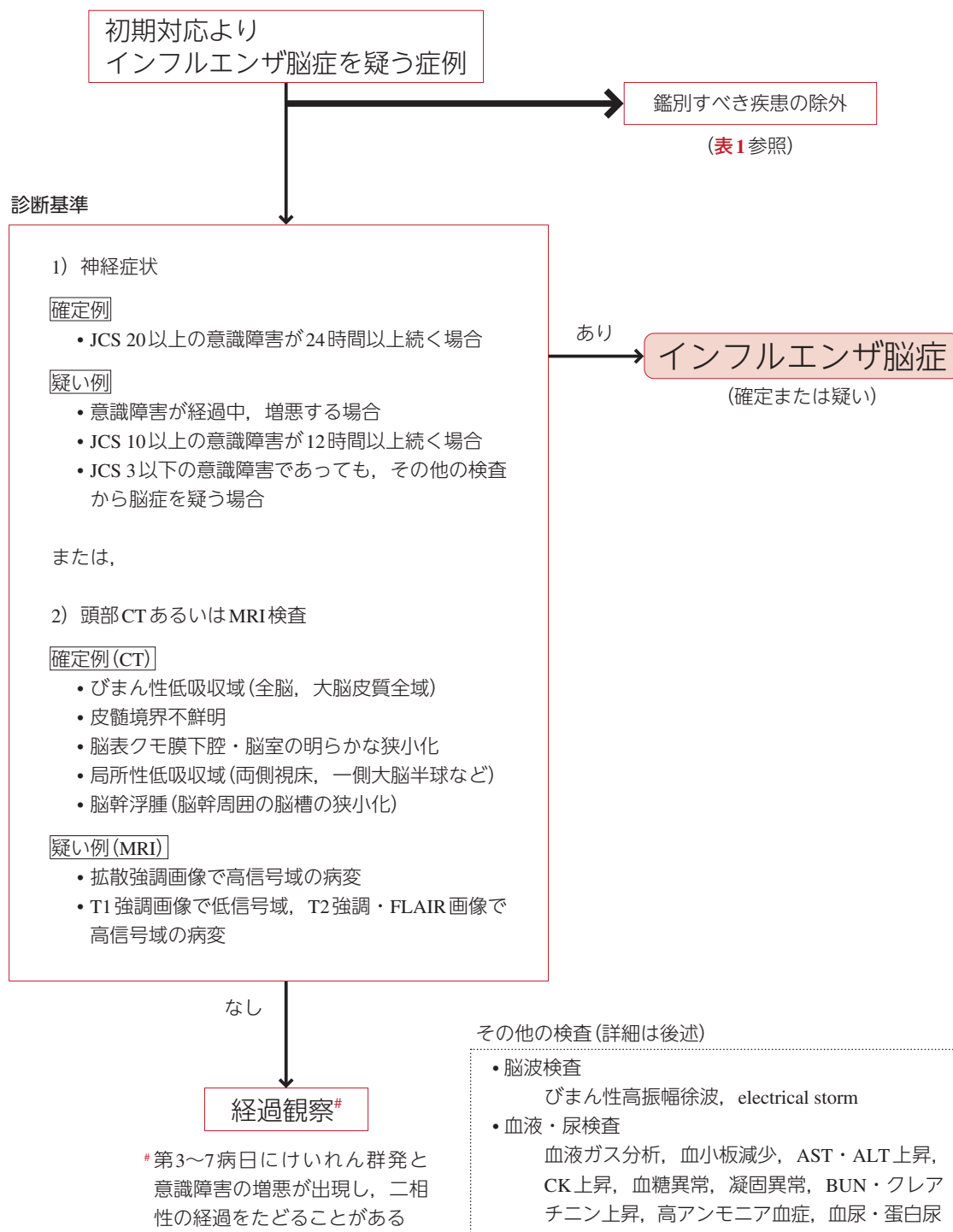


図1 診断フローチャート

本項では、インフルエンザに伴った意識障害、けいれん、異常言動・行動からインフルエンザ脳症を疑う症例の診断指針を示した。

A 診断

図1は来院時から診断・治療開始に至るまでの流れを示したものである¹⁻³⁾。

インフルエンザ脳症では、意識障害が最も重要な臨床上の指標となる¹⁾。

頭部CT、頭部MRI、脳波は診断に有用であり、可能であれば速やかに施行されることが望ましい⁴⁻⁶⁾。しかし、脳波は時間外(夜間)にすべての施設で施行できるわけではないため、別項(3)その他の検査)で扱った。

血液・尿検査の異常をインフルエンザ脳症ではしばしば認めるが、神経症状・頭部画像所見と併せた評価が必要であるため、これらの検査も別項(3)その他の検査)とした。

図1のフローチャートにより、急性の経過をたどる脳症(B 症候群分類の1および3の大部分)を早期診断できる。しかし、二相性経過をたどる脳症(B 症候群分類の2)けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD))では、第1～3病日に意識レベルがいったん回復することが多いため、本フローチャートによる早期診断はしばしば困難である。

1 鑑別疾患

意識障害をきたす他の疾患(表1)と鑑別することが重要である。特に、中枢神経系感染症(細菌性髄膜炎、ウイルス性脳炎など)、代謝異常症(糖尿病性昏睡、低カルシウム血症、尿素回路異常、有機酸・脂肪酸代謝異常など)、中毒、児童虐待、熱中症など、小児期に好発する疾患には注意が必要である。

2 診断基準

来院時、以下に示した神経症状・検査所見を認めた場合、インフルエンザ脳症と診断し、特異的治療の開始を考慮する(詳細は治療の項参照)。

来院時、上記神経症状・検査所見が認められない場合は、各検査を繰り返しながら経過観察を行う。特に意識状態の観察が重要である。インフルエンザ脳症の意識障害の時間的経過は、急激に重篤な意識障害を認める症例から、神経学的所見が軽微であっても徐々に悪化していく症例まで様々であるため、症候群分類についてよく理解したうえで、注意深い経過観察が必要である。

経過観察中に、以下に示した神経症状・検査所見を認めた場合も、インフルエンザ脳症診断例、疑い例として特異的治療の開始を考慮する。

a) 神経学的所見

a) 確定例

- JCS 20以上(GCS 10～11以下)の意識障害が24時間以上続く場合。
 - ※けいれん後の意識障害(けいれんそのものの影響)や抗けいれん薬による鎮静状態は除外する。
 - ※これらの状態と脳症による意識障害の鑑別が困難な場合は、経過によって判断する。
- 原則として、上記は数時間で回復傾向を示すが、脳症の意識障害は不変か増悪する。

b) 疑い例

- 意識障害が経過中増悪する場合。
- 意識障害(JCS 10以上またはGCS 13以下)が12時間以上続く場合。
- JCS 3以下またはGCS 14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。

表1 インフルエンザ脳症の鑑別診断

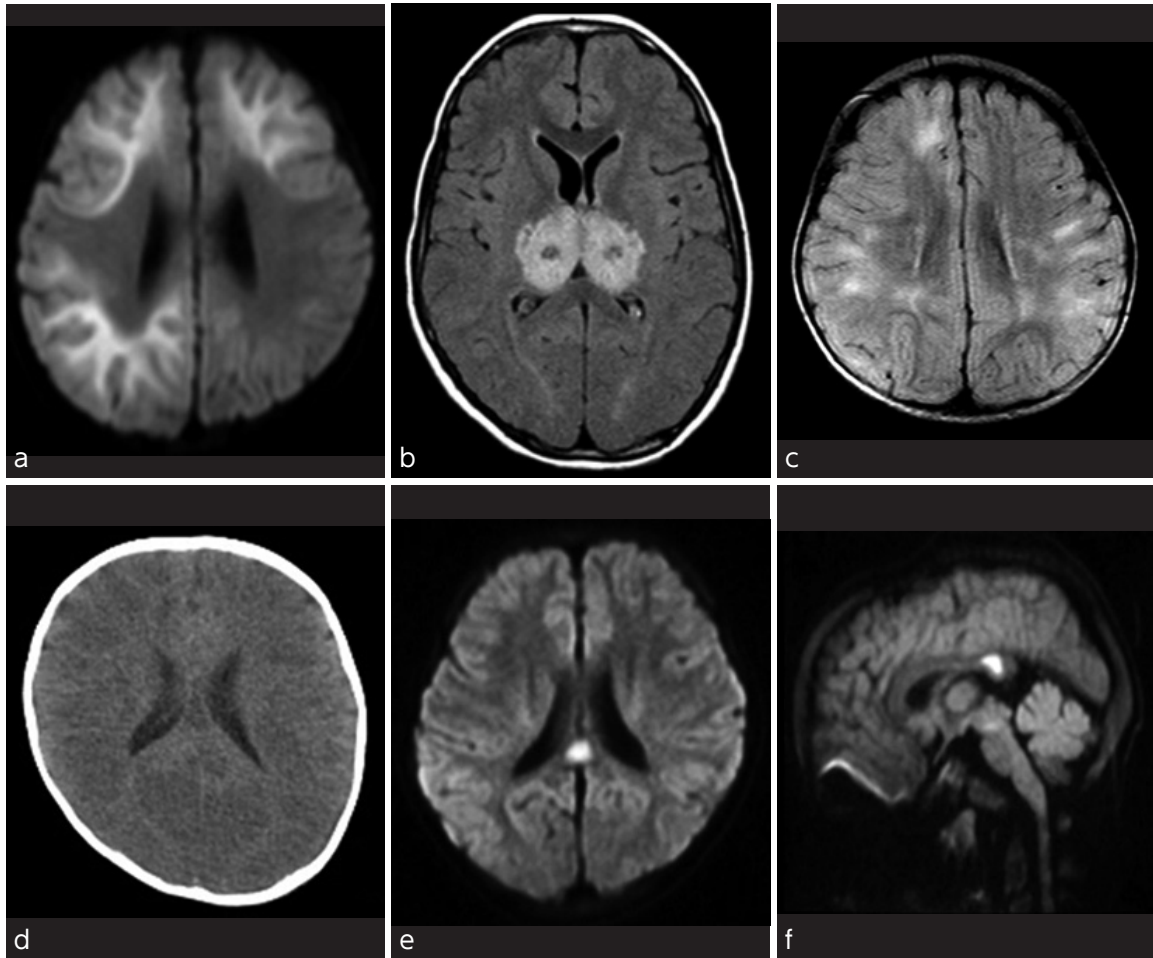
感染症・炎症性疾患	頭蓋内疾患
1. 脳炎・脳症 単純ヘルペスウイルス1型 単純ヘルペスウイルス2型 ヒトヘルペスウイルス6型 ヒトヘルペスウイルス7型 水痘帯状疱疹ウイルス Epstein-Barr ウイルス サイトメガロウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス ムンプスウイルス RSウイルス ロタウイルス ノロウイルス アデノウイルス(7型ほか) エンテロウイルス(EV71ほか) ヒトパレコウイルス 日本脳炎ウイルス ウエストナイルウイルス リステリア マイコプラズマ サルモネラ 百日咳 その他の細菌 原虫, 寄生虫など 2. 髄膜炎 a. 化膿性髄膜炎 b. 結核性髄膜炎 c. 真菌性髄膜炎 d. ウイルス性髄膜炎 3. 脳膿瘍 4. 硬膜下膿瘍 5. 脱髄性疾患 急性散在性脳脊髄炎(ADEM) 多発性硬化症(MS) 6. 自己免疫疾患 全身性エリテマトーデス	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. 乳幼児揺さぶられ症候群 2. 血管性疾患 a. 脳血管障害 b. 脳動静脈奇形 c. もやもや病 d. 上矢状静脈洞血栓症 3. 脳腫瘍 代謝性疾患・内分泌疾患・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. 内分泌疾患(糖尿病, 汎下垂体機能低下など) 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, 尿素回路異常症など) 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 その他 1. 熱性けいれん 2. 溶血性尿毒症症候群 3. 血球貪食症候群(遺伝性・ウイルス性) 4. 心筋炎・不整脈 5. 熱中症 6. 乳幼児突然死症候群 7. 高血圧脳症および可逆性後部白質脳症症候群

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

b) 頭部CT検査

㉑ 確定例(図2-d)

- びまん性低吸収域(全脳, 大脳皮質全域).
- 皮髄境界不鮮明.
- 脳表クモ膜下腔・脳室の明らかな狭小化.
- 局所性低吸収域(両側視床, 一側大脳半球など).



a : 皮質下白質の高信号 (AESD, 第5病日, DWI). b : 両側視床の局在性信号変化 (ANE, 第4病日, FLAIR).
 c : 白質優位に多発する高信号域 (ADEM, 第1病日, FLAIR). d : びまん性低吸収域 (HSES, 第2病日, CT).
 e・f : 脳梁膨大部高信号 (MERS, 第1病日, DWI).

AESD : acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, けいれん重積型(二相性)急性脳症.

ANE : acute necrotizing encephalopathy, 急性壊死性脳症.

ADEM : acute disseminated encephalomyelitis, 急性散在性脳脊髄炎.

HSES : hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome, 出血性ショック脳症症候群.

MERS : clinically mild encephalitis / encephalopathy with a reversible splenic lesion, 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症.

図2 頭部CT / MRI所見例

- 脳幹浮腫(脳幹周囲の脳槽の狭小化).

c) 頭部MRI検査

b) 疑い例

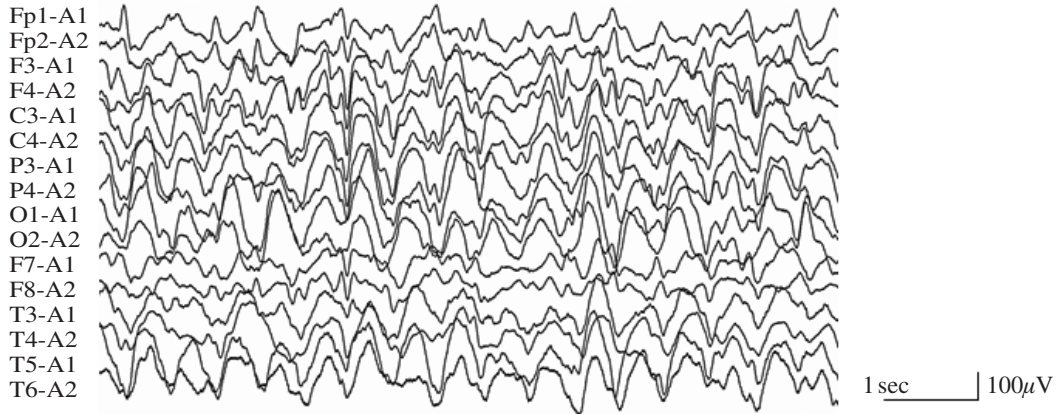
- 拡散強調画像で高信号域の病変(図2-a・e・f).
- T1強調画像で低信号域, T2強調・FLAIR画像で高信号域の病変(図2-b・c).

※MRI検査(特にFLAIR法や拡散強調画像)は, CT検査より高感度で, より早期に病変が描出されることが多い. 診断が困難な症例に対して有用な可能性があるが, けいれんの二次的変化として異常信号を呈することがある点に注意が必要である.

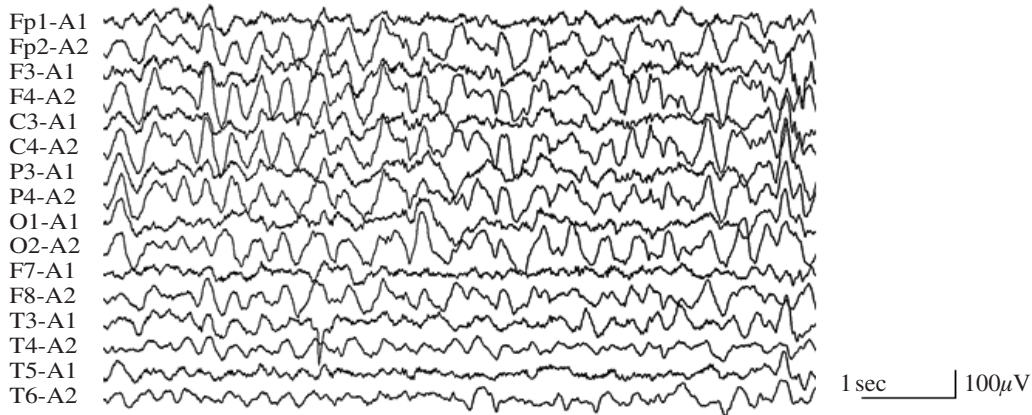
※T1強調画像で低信号域, T2強調・FLAIR画像で高信号域の病変のみの場合は, 脳梗塞やTORCHなどによる陳旧性病変を除外する必要がある.

※MRIは症候群分類や予後の予測に有用な検査であり, 可能であれば病初期からの複数回の検査が望ましい. 神経症状の増悪や新たな出現があれば同日でも再検査を検討する.

a: 全般性高振幅徐波(1歳, AESD, 第2病日)



b: 片側性高振幅徐波(2歳, AESD, 第2病日)



c: 局在性高振幅徐波(3歳, MERS, 第1病日)

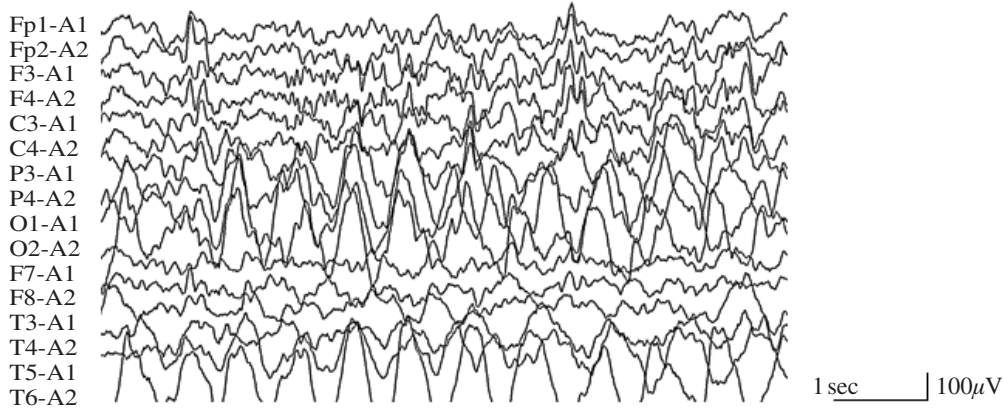


図3 脳波所見例

※MRIはCTに比し、撮像時間が長い。人工呼吸器や電子機器の多くは、MRI室への持ち込みができない。このため、意識障害が高度でバイタルサインが不安定な重症患者のMRI検査にはリスクを伴う。

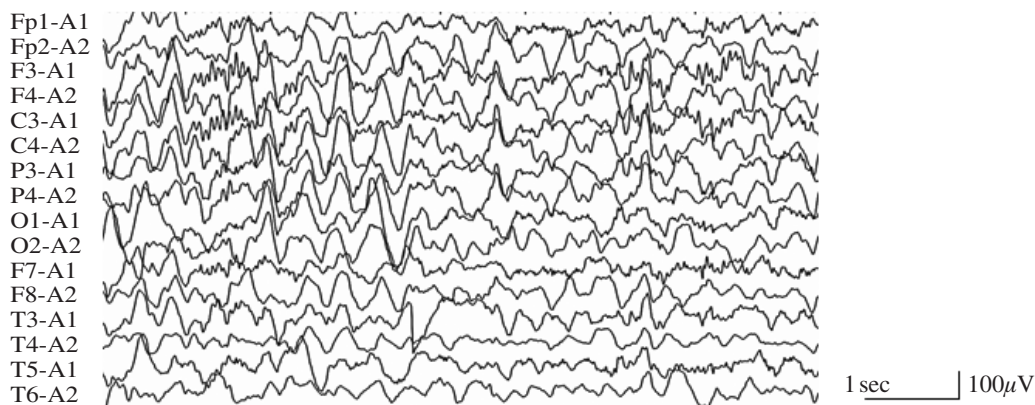
※MRI検査の適応を決定するに際しては、患者の呼吸・循環状態について配慮し、検査の必要性和リスクの両面を考察する。また、MRI検査中は患者のバイタルサインを絶えず観察する。

3 その他の検査(以下の検査は脳症診断上有用である)

a) 脳波検査(図3)

- びまん性高振幅徐波。

d : 右半球の紡錘波消失 (2歳, AESD, 第2病日)



e : 低振幅化 (1歳, AESD, 第5病日)

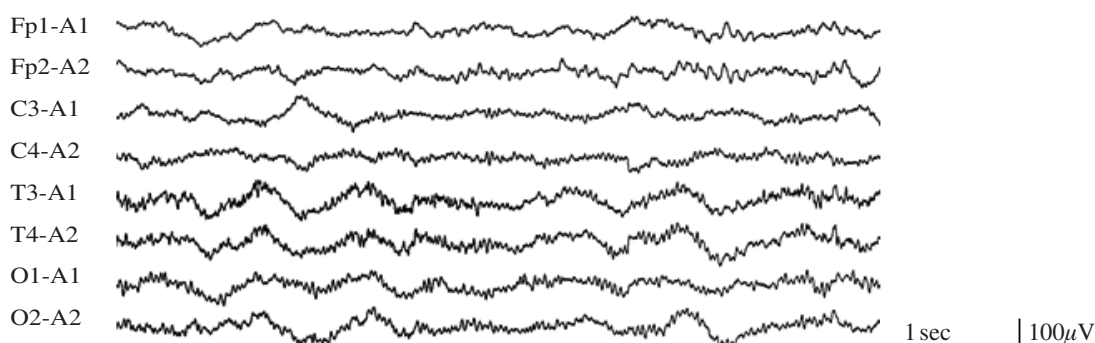


図3 脳波所見例(つづき)

• 平坦脳波または著明な低振幅脳波.

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

※基礎律動の異常のほか, 発作性異常波を認める場合がある. 多焦点性, びまん性の棘波・棘徐波バースト (electrical storm)⁷⁾, 周期性一側てんかん形放電 (PLEDs) など.

※持続脳波モニタリングを施行することにより, 経時的な脳機能評価が可能となり治療の効果判定, subclinical seizure の把握, 予後予測などが可能になりつつある.

b) 血液検査・尿検査

- 血液ガス分析, 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.

神経症状の増悪や新たな変化があった場合, 「同日」でも画像検査・脳波検査・血液検査などを再検討する必要がある. 所見の推移は病態の推定に有用である.

4 インフルエンザ脳症の予後不良因子⁸⁾

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

- 1) 症状：最高体温(41℃以上)，下痢。
- 2) 使用薬剤：ジクロフェナクナトリウム，メフェナム酸。
- 3) 検査所見の異常
 - 血液検査：Hb 14g/dL以上，血小板10万/ μ L未満，AST・ALT 100 IU/L以上，CK 1,000 IU/L以上，血糖50mg/dL未満または150mg/dL以上，PT 70%未満，アンモニア 80 μ g/dL以上。
 - 尿検査：血尿，蛋白尿。
 - 頭部画像検査：大脳のびまん性浮腫状変化，出血。

参考 インフルエンザ脳症のバイオマーカー⁹⁻¹⁶⁾

インフルエンザ脳症の診断や重症度予測のため，様々なバイオマーカーが検討されている。インフルエンザ脳症は予後良好な軽症例から急激に不幸な転帰をとる重症例まで幅広く，両者を含む全体では測定値が大きくばらつく。そこで脳症予後不良群(死亡例や後障害を残した症例)を脳症予後良好群や熱性けいれん群と比較検討した報告がされてきた。これらの報告をまとめると，脳症の予後不良因子として上記のように血小板減少，血尿・蛋白尿，AST高値，CPK高値，血糖低値または高値などがある。

さらに，研究段階のマーカーとしては血清TNF- α ，IL-6，IL-10，可溶性TNF受容体，チトクロームc，TIMP-1，visinin-like protein 1の高値，髄液IL-6，可溶性TNF受容体，チトクロームc，NOx，dROM，14-3-3蛋白，glial fibrillary acidic protein(GFAP)，visinin-like protein 1の高値，尿中 β_2 -ミクログロブリン/Cre比，プロカルシトニン，フェリチン，可溶性IL-2受容体の上昇などがあげられる。ただし，これらのマーカーが実際の診療に応用可能か否かについての検討が現在行われているところである。

B 症候群分類¹⁷⁻²⁰⁾

インフルエンザ脳症は単一の疾患ではなく，複数の症候群(亜型)の集合体である。2007年春から2010年春に発症した急性脳症(あらゆる症候群を含む)の全国調査(総数983人)の結果では，病原別でインフルエンザが27%と最多で，次いでHHV-6，ロタウイルス，RSウイルスの順であった。症候群別ではけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)が29%と最も多く，次いで脳梁膨大部脳症(MERS，16%)，急性壊死性脳症(ANE，4%)，hemorrhagic shock and encephalopathy症候群(2%)の順であった。インフルエンザはMERS，ANEの病原として最も多く，AESDの病原としてHHV-6に次いで多かった²¹⁾。ここでは主要な症候群の診断についての概要を示す。

1 急性の臨床経過，びまん性脳浮腫，多臓器障害・血液障害を伴いやすい脳症

急性壊死性脳症，hemorrhagic shock and encephalopathy症候群に代表される。これらは下記の特徴を共有する。

- ①早発性(神経症状の初発から48時間以内)、びまん性(脳全体ないし大脳皮質全域)の脳浮腫をきたす(図2-d)。
- ②病理学的には血管性浮腫や虚血性変化がみられる。
- ③播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation : DIC)や心臓、肝臓、腎臓、骨格筋など多臓器の障害(ショック、急性腎不全など)を伴いやすく、重症例は多臓器不全をきたす。
- ④血球貪食症候群(hemophagocytic syndrome : HPS)やDICを伴いやすい。
- ⑤血液中の炎症性サイトカインが、多くの例で異常高値を示す。
- ⑥死亡率が高い。

a) 急性壊死性脳症(ANE)^{5, 22)}

びまん性脳浮腫に両側対称性視床病変を伴うウイルス性急性脳症であり、東アジアの幼児に多い。診断基準は下記のとおりである。

- 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。
- ②髄液：細胞増多なし、蛋白しばしば上昇。
- ③頭部画像による両側対称性、多発性脳病変の証明：両側視床病変(図2-b)。しばしば大脳側脳室周囲白質、内包、被殻、上部脳幹被蓋、小脳髄質にも病変あり。他の脳領域に病変なし。
- ④血清トランスアミナーゼの上昇(程度は様々)。血中アンモニアの上昇なし。
- ⑤類似疾患の除外：
 - 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。
 - 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、グルタール酸血症、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。

b) Hemorrhagic shock and encephalopathy(出血性ショック脳症)症候群(HSES)^{7, 23-26)}

乳幼児に多い急性脳症で、高熱、意識障害、けいれん、ショック状態で発症し、水様下痢、肺・腸管からの出血を伴い、肝機能障害、腎機能障害、ヘモグロビン減少、血小板減少・凝固異常(DIC)などの検査所見を呈して、急激に進行する症候群である。画像ではCTで早期に大脳全体の低吸収と腫脹、MRIでは両側前頭葉、頭頂側頭葉に対称性の粗大な病変を認める。脳波では多焦点性の棘徐波、けいれん波の多発が特徴(electrical storm)であるが、最重症例では初期から脳波活動性が乏しいことが少なくない。

画像ではCTで重症例では早期に大脳全体の低吸収と腫脹を認めるが、明らかな異常所見が検出できないことが多い。MRIの拡散強調画像で早期から両側前頭葉・頭頂側頭葉などに対称性の粗大な病変を認める。

- ①臨床症状：ショック、昏睡とけいれん、出血(またはDICの検査所見)、下痢、乏尿。

- ②検査所見：ヘモグロビン低下(入院時より3g/dL以上の低下)，血小板減少($150 \times 10^9/L$ 以下)，APTT・プロトロンビン時間の延長，フィブリノーゲン低下，FDP上昇，血液BUN上昇，クレアチニン上昇，AST・ALT上昇，代謝性アシドーシス，低血糖²⁴⁾。
- ③除外項目：既知の疾患や代謝性疾患，Reye症候群(肝組織学的所見と血中アンモニア)，ブドウ球菌性中毒性ショック症候群。

c) その他^{18, 19)}

Reye様症候群(肝機能障害を伴う急性脳症)，急性脳腫脹型急性脳症(脳ヘルニアによる急変・急死をきたしやすい型)などが記載されているが，これらの概念は未だ不明確ないし未確立である。異なる症候群どうしのオーバーラップもあり，明確な分類が難しい症例もある。

2 けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)

典型的な臨床経過を示す例は，発熱の第1病日にけいれん重積で発症する。その後数日間は比較的神経症状が軽微であるが第3～7病日に反復するけいれんが出現し，意識障害が再び増悪，次いで大脳皮質機能低下の症状(知的退行など)が顕在化する。

「けいれん重積型急性脳症(塩見)」^{4, 18, 27)}のほかに，類似の症候群として「けいれん重積で発症し遅発性の拡散低下を呈する急性脳症(高梨ら)」^{28, 29)}，「二相性臨床経過を伴う急性脳症(前垣ら)」^{30, 31)}などが記載されており，相互に大部分がオーバーラップする。

2015(平成27)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された。また，2018(平成30)年4月から小児慢性特定疾病に追加される予定である。

典型例における神経症状・頭部画像所見の経過は下記のとおりである。

①有熱時けいれん重積期

多くの場合，インフルエンザによる発熱の24時間以内に，15分以上続くけいれんで発症する。頭部CT，MRIはほとんどの場合，正常範囲内。

②一過性回復期

1～数日間。意識清明に近く，食事摂取も可能となるが，「何となく元気がない」「視線が合わない」ことが多い。血液AST，LDHが軽度上昇。第2病日の頭部CT，MRIは正常範囲内。

③けいれん反復期

持続の短い部分発作または二次性全般化発作を反復し，意識障害が再び悪化。1日～数日続く。頭部MRIの拡散強調画像で皮質下白質に高信号病変(図2-a，ADC値は低下し，細胞障害性浮腫を示唆)。T2強調画像，FLAIR画像でU fiberに沿った高信号。頭部CTで低吸収がみられる例もある。病変は脳葉性分布(両側前頭葉，一側大脳半球など)を示す例が多い。一方，中心前回・後回は傷害されにくい。脳血流SPECTでは病変部血流は正常ないし増加。

④回復期

意識回復後に発語の低下，自発性の低下など神経症状が顕在化。数週～数月の経過で徐々に回復する。発症後1週から1月の間に頭部CT・MRIでは脳萎縮が出現する。同時期に脳血流SPECTでは病変部の血流低下が進行するが，1月以降，予後良好例では回復に転ずる。

⑤予後

神経学的予後は正常から最重度障害まで様々。運動障害より知的障害が残存しやすい。難治性てんかんも少なくない³²⁾。

AESDで病変が以下の特徴的な脳葉性分布を示す症例も多い。

①前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症³³⁾

頭部MRIないし脳血流SPECTで両側前頭葉優位の病変。臨床的には発語の減少～消失、自発性の低下、常同運動、感情の不安定などを呈する。

②一側大脳半球型

頭部CT・MRIないし脳血流SPECTで一側大脳半球病変。臨床的には知能の低下、片麻痺、てんかんなどを呈する。

参考 AESDの早期診断

AESDを早期(有熱時けいれん重積期ないし一過性回復期)に診断することは、しばしば困難である。これは熱性けいれん重積との鑑別の指標が乏しいためである。しかし、早期診断に関して、いくつかの知見が得られている。MRスペクトロスコピーでは、AESDの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^{34,35)}。Tadaら、Yokochiらは、それぞれAESDを早期に予測する臨床スコアを提唱している^{36,37)}。

Tada ³⁶⁾ らの臨床スコア		Yokochi ³⁷⁾ らの臨床スコア	
項目	スコア	項目	スコア
1) けいれん後12～24時間の意識状態		1) 入院時pH < 7.014	1
GCS 15 or JCS 0	0	2) 入院時の血清ALT ≥ 28 IU/L	2
GCS 14～9 or JCS 1～30	2	3) 入院時の血糖 ≥ 228 mg/dL	2
GCS 8～3 or JCS 100～300	3	4) 覚醒するまでの時間 ≥ 11時間	2
2) 年齢 < 18か月	1	5) 入院時の血清Cr ≥ 0.3 mg/dL	1
3) 発作持続時間 > 40分	1	6) 入院時のアンモニア ≥ 125 μg/dL	2
4) 人工呼吸管理	1		
5) 入院時の血清AST > 40 mEq/L	1		
6) 入院時の血糖 > 200 mg/dL	1		
7) 入院時の血清Cr > 0.35 mg/dL	1		

上記スコアの合計が4以上だと、AESD予測感度88.7%、特異度90%。

上記スコアの合計が4以上だと、AESD予測感度93%、特異度91%。

参考 テオフィリンと急性脳症^{19,38)}

テオフィリンを使用した小児において、急性脳症が発症したとの報告がある(添付文書)。けいれん重積およびその重篤化も示されている。したがって、インフルエンザ脳症を疑う症例では、テオフィリンの使用を控える。

3 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS)³⁹⁻⁴¹⁾

MRI拡散強調画像での脳梁膨大部の可逆性病変を特徴とする、神経症状が軽症で予後良好な脳炎・脳症である。診断基準は下記のとおりである。

- ①発熱後1週以内に異常言動・行動、意識障害、けいれんなどで発症する。
- ②多くは神経症状発症後10日以内に後障害なく回復する。
- ③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)。
- ④急性期に脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号を呈する。T1, T2信号異常は比較的軽度。
- ⑤病変は脳梁全体、対称性白質に認めることもある。
- ⑥病変は1週間以内に消失し、信号異常、萎縮は残さない。

注：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)などに進展することがあり得る⁴²⁾。

4 先天代謝異常症および類縁の症候群**a) 先天代謝異常症^{3, 43, 44)}****①臨床像**

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

②検査所見

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

③生化学診断

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

b) 古典的Reye症候群⁴⁵⁾

インフルエンザなどの感染症とアセチルサリチル酸内服(おそらく)を契機に肝ミトコンドリアの形態・機能の異常が一過性に生じ、発熱がおさまった頃に肝機能障害と高アンモニア血症から急性脳症をきたす。1970年代まで欧米で多くみられたが、現在の日本では稀な症候群である。診断基準(米国CDC)は下記のとおりであるが、先天代謝異常症やReye様症候群の混入の可能性があるため、これらの鑑別に努めるべきである。古典的Reye症候群と診断するに際しては、特徴的な肝臓の組織所見ないし高アンモニア血症の存在、先天代謝異常症の鑑別が重要である。

- ①急性非炎症性脳症で臨床的には意識障害を示す。脳脊髄液で細胞数 $8/\text{mm}^3$ 以下、または脳の組織標本で脳浮腫あり、血管周囲・髄膜の炎症なし。
- ②生検または剖検で肝の微細脂肪沈着、または血清AST, ALTないし血中アンモニアの正常値の3倍以上の上昇。
- ③脳障害や肝障害を説明できる他の成因なし。

5 その他の症候群

インフルエンザ脳症のなかには、上記(①～④)のいずれにも分類不能な症例が約半数存在する。

また、「難治頻回部分発作重積型脳炎(AERRPS)」(佐久間ら)は、「特異な脳炎・脳症後てんかん」(粟屋・福山)、「頻回のけいれんを伴う脳炎」(塩見)とほぼ同義の症候群で、急性期に頻回に反復し、重積する難治な部分発作を呈し、急性期より慢性期までこれらの発作が持続する特徴を有する⁴⁶⁻⁴⁸⁾。インフルエンザを契機に本症を発症した症例も報告されている⁴⁷⁾。

C

保健所への届出

インフルエンザ脳症は感染症法5類全数届出疾患で、診断した全医師に(最寄りの保健所への)届出義務が定められている。

1 急性脳炎(インフルエンザ脳症を含む)の届出

日本における急性脳炎は、日本脳炎など一部の疾患については以前より届出が行われていた。しかし、その他の脳炎については、臨床現場でも公衆衛生対策上にも問題があるにもかかわらず、サーベイランスの困難さから実態が明らかにされにくいものであった。これを改善するため2003(平成15)年11月施行の感染症法改正にあたり、**急性脳炎は、それまでの基幹定点からの報告から、5類感染症の全数把握疾患に変更され、診断したすべての医師は、診断から7日以内に届出ることが義務づけられるようになった。**なお、鳥インフルエンザ(H5N1)および鳥インフルエンザ(H7N9)は2類感染症であり、直ちに届出が必要である。

2007(平成19)年4月の改正から、届出の対象は、4類感染症として全数把握されるウエストナイル脳炎と日本脳炎に加えて、新たに対象疾患となった西部ウマ脳炎、ダニ媒介脳炎、東部ウマ脳炎、ベネズエラウマ脳炎、リフトバレー熱を除き、それ以外の病原体によるもの、および病原体不明のものである。

急性脳炎の届出対象疾患には、**炎症所見が明らかでなくとも、同様の症状を呈する脳症も含まれる(熱性けいれん、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する)**。また、届出の時点で病原体不明なものについては、可能な限り病原体診断を行い、明らかになった場合には追加で報告することが求められている。

インフルエンザ脳症や麻疹脳炎など原疾患が届出対象である場合は除くと解釈されていた時期もあるが、2004(平成16)年3月1日以降はこれらも届出の対象となった。これによって、日本でその存在に気づかれたインフルエンザ脳症も、発生動向調査対象疾患として把握することができるようになった。

急性脳炎の届出基準を**表2**に示した。

2 なぜ全数把握が必要か

全数把握疾患は現場の医師に対して「届出」の負担をかけることになるが、インフルエンザ脳症を含む急性脳炎・脳症のサーベイランスを強化することは、公衆衛生的にも臨床的にも有用なことであり、世界に先駆けてのシステム作りであることを、臨床現場として理解したい。

急性脳炎が全数把握疾患となった大きな目的は、異常な急性脳炎患者の発生を迅速に把握し、医

表2 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：急性脳炎

ウエストナイル脳炎, 西部ウマ脳炎, ダニ媒介脳炎, 東部ウマ脳炎, 日本脳炎, ベネズエラウマ脳炎及びリフトバレー熱を除く

(1) 定義

ウイルスなど種々の病原体の感染による脳実質の感染症である。ただし、病原体が特定され、他の届出基準に含まれるものを除く。

炎症所見が明らかではないが、同様の症状を呈する脳症もここには含まれる。

(2) 臨床的特徴

多くは何らかの先行感染を伴い、高熱に続き、意識障害や痙攣が突然出現し、持続する。髄液細胞数が増加しているものを急性脳炎、正常であるものを急性脳症と診断することが多いが、その臨床症状に差はない。

(3) 届出基準

ア 患者(確定例)

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から急性脳炎が疑われ、かつ、(4)の届出のために必要な臨床症状を呈しているため、急性脳炎患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を7日以内に行わなければならない。

イ 感染症死亡者の死体

医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検察した結果、症状や所見から、急性脳炎が疑われ、かつ、(4)の届出のために必要な臨床症状を呈しているため、急性脳炎により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を7日以内に行わなければならない。

(4) 届出のために必要な臨床症状

意識障害を伴って死亡した者、又は意識障害を伴って24時間以上入院した者のうち、以下のうち、少なくとも1つの症状を呈した場合である。熱性痙攣、代謝疾患、脳血管障害、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する。

ア 38℃以上の高熱

イ 何らかの中樞神経症状

ウ 先行感染症状

療機関における対応に加えて、地域において必要な公衆衛生対応を速やかに実施することである。病原体診断を待たずに、医師が臨床的に急性脳炎と診断した段階での届出を可能としたことは、迅速な患者発生の把握という観点において、大きく影響を与える要因のひとつといえる。そして、公衆衛生対策のみならず、臨床的には何よりも原因不明重症疾患の早期把握と集積の検知、そして原因究明と治療へ結びつく研究の一環として捉えることができる。

文献

- Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al.; Collaborative Study Group on Influenza-Associated Encephalopathy in Japan. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; **35**: 512-517.
- 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究. 平成15年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書.
- 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防方法の確立に関する研究. 平成16年度総合研究報告書.
- 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.
- 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.
- Tokunaga Y, Kira R, Takemoto M, et al. Diagnostic usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in influenza-associated acute encephalopathy or encephalitis. *Brain Dev* 2000; **22**: 451-453.
- 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.
- Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; **27**: 384-389.
- 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.
- Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Morishima T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003; **35**: 59-61.

- 11) Kawashima H, Watanabe Y, Morishima T, et al. NOx (nitrite/nitrate) in cerebral spinal fluids obtained from patients with influenza-associated encephalopathy. *Neuropediatrics* 2003; **34**: 137–140.
- 12) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matsubara T, Furukawa S. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; **27**: 31–37.
- 13) 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.
- 14) Yamanaka G, Kawashima H, Suganami Y, et al. Diagnostic and predictive value of CSF d-ROM level in influenza virus-associated encephalopathy. *J Neurol Sci* 2006; **243**: 71–75.
- 15) Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; **26**: 542–544.
- 16) Fujii K, Tanabe Y, Uchikawa H, et al. 14-3-3 protein detection in the cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy. *J Child Neurol* 2006; **21**: 562–565.
- 17) 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.
- 18) 塩見正司. インフルエンザ脳症—病型別にみたCT・MRI画像と脳波の変化—. 臨床脳波 2004; **46**: 380–391.
- 19) 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.
- 20) 日本小児神経学会, 監. 小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会, 編. 小児急性脳症診療ガイドライン2016. 東京: 診断と治療社, 2016.
- 21) 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.
- 22) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997; **19**: 81–92.
- 23) Levin M, Hjelm M, Kay JD, et al. Haemorrhagic shock and encephalopathy: a new syndrome with a high mortality in young children. *Lancet* 1983; **2** (8341): 64–67.
- 24) Chaves-Carballo E, Montes JE, Nelson WB, Chrenka BA. Hemorrhagic shock and encephalopathy: Clinical definition of a catastrophic syndrome in infants. *Am J Dis Child* 1990; **144**: 1079–1082.
- 25) Frey B, Haller R, Eich G, Fanconi S. Haemorrhagic shock and encephalopathy syndrome: report of two cases with special reference to hypoglycaemia. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; **130**: 151–155.
- 26) Kuki I, Shiomi M, Okazaki S, et al. Characteristic neuroradiologic features in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *J Child Neurol* 2015; **30**: 468–475.
- 27) 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.
- 28) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006; **66**: 1304–1309.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Okamoto R, Fujii S, Inoue T, et al. Biphasic clinical course and early white matter abnormalities may be indicators of neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics* 2006; **37**: 32–41.
- 32) Ito Y, Natsume J, Kidokoro H, et al. Seizure characteristics of epilepsy in childhood after acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Epilepsia* 2015; **56**: 1286–1293.
- 33) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, et al. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2006; **34**: 93–100.
- 34) 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.
- 35) Takanashi J, Mizuguchi M, Terai M, Barkovich AJ. Disrupted glutamate-glutamine cycle in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Neuroradiology* 2015; **57**: 1163–1168.
- 36) Tada H, Takanashi J, Okuno H, et al. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci* 2015; **358**: 62–65.
- 37) Yokochi T, Takeuchi T, Mukai J, et al. Prediction of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus. *Brain Dev* 2016; **38**: 217–224.
- 38) 塩見正司, 石川順一, 外川正生, ら. けいれん重積型急性脳症の概念と theophylline の関与. 脳と発達 2008; **40**: 122–127.
- 39) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Neurology* 2004; **63**: 1854–1858.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, et al. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; **31**: 1591–1595.

- 43) Bzduch V, Behulova D, Salingova A, Ponec J, Fabriciova K, Kozak L. Serum free carnitine in medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Bratisl Lek Listy* 2003; **104**: 405–407.
- 44) Purevsuren J, Hasegawa Y, Kobayashi H, Endo M, Yamaguchi S. Urinary organic metabolite screening of children with influenza-associated encephalopathy for inborn errors of metabolism using GC/MS. *Brain Dev* 2008; **30**: 520–526.
- 45) Reye RDK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. *Lancet* 1963; **2**(7311): 749–752.
- 46) 栗屋 豊, 福山幸夫, 林 北見, 大澤真木子. 頻回難治複雑部分発作重積症を呈する非ヘルペス性脳炎—そのてんかん原性, 長期経過および文献例の検討. *脳と発達* 2007; **39**: 138–144.
- 47) Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009; **31**: 510–514.
- 48) 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.

III

インフルエンザ脳症の 治療指針

この治療指針は、患者の治療を行う医療者をサポートし、治療の成功に資することを目的としている。最終的に患者の予後を改善することが目標であることは論をまたない。しかし、個々の患者に最善と考える治療の選択は、現場に委ねられるべきである。本項の内容が実施困難な場合もあるだろうし、異なるアプローチもあり得るであろう。本項はこうした現場の判断に方向性やヒントを与える意味での助けになることを目指して作成しており、実際に患者の治療を行う医療者の選択肢を縛るものではない。

A 治療の全体像

インフルエンザ脳症は、発症が急激で進行が早いことが多い。進行してしまった後では、どのような治療を行ってもその効果は限定的である。このため、本項ではインフルエンザ脳症と確定診断される前の段階から十分な全身管理を行うことを大きな柱としている。このなかにはPALS 2015¹⁾に基づいた系統的全身診察、全身管理の目標、中枢神経の管理、体温の管理、高次医療施設への搬送が含まれる。

意識障害の遷延や脳波・画像検査の異常などに基づいて脳症の診断が確定、あるいは脳症の疑いと診断された段階では、特異的治療が考慮される。抗ウイルス薬には、脳症自体への治療効果や予防効果は証明されていない。しかし、インフルエンザによる発熱が速やかに解熱し、病状が改善することを介しての効果が期待される。脳症は入院して管理することが原則であるため、異常行動が生じた場合の対応も可能である。これらの理由により、脳症疑いの段階での抗ウイルス薬使用の考慮を推奨した。メチルプレドニゾンパルス療法は比較的簡便に施行でき、早期に施行するほど有効性が期待できるとされている²⁾。副作用も限定的で小児科医の経験も少なくないことから、疑い例で施行できる主要な特異的治療とした。ガンマグロブリン大量療法はエビデンスの蓄積は十分ではないが²⁾、従来からインフルエンザ脳症に対して広く施行されていること、川崎病などの診療で小児科医が習熟している治療法であることに鑑み、特異的治療として採用した。

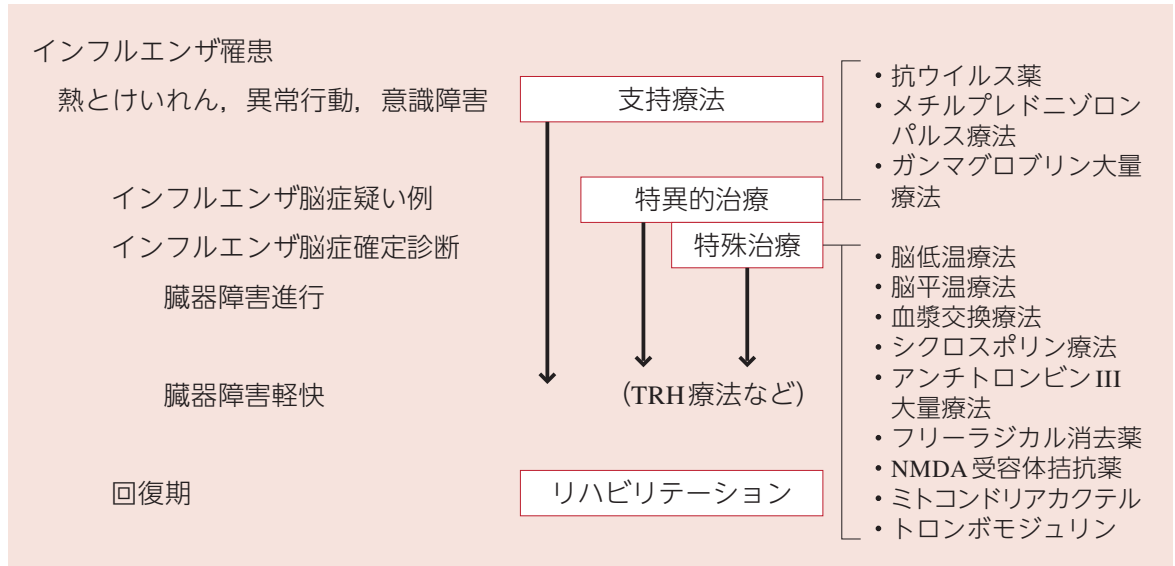
特殊療法としては、明確なエビデンスがあるものはないが、これまでに提案されたものに加えて近年論文で報告されたものを提示した。これらの治療の有効性や安全性については、今後の経験を集積して検証する必要がある。また、特殊療法のなかには、費用や副作用の問題があるため施行にあたって経験や医療資源を要するものがある。したがって、これらの治療をすべての医療機関で行うことについては、一律に推奨することが困難である。それぞれの医療機関の経験や医療資源を考慮し、特殊療法を行うか否かを検討することが必要である。本診療戦略に記載された治療法はエビデンスが確立していないものが多く、そのような治療を行わないという選択を妨げるものではない。

社会的医療基盤の整備状況は、地域によって大きな開きがある。蘇生、初期治療、搬送、二次・三次医療機関との連携など、地域に即した包括的な小児救急医療システムの整備もまた、治療成績

向上のための重要な要素である。

インフルエンザワクチンは、脳症に対する直接の予防効果や重症化阻止効果は証明されていないが、感染源を縮小することによりインフルエンザ患者を減らし、ひいては脳症患者を減少させると考えられ、現時点では最も効率のよい予防手段である。

インフルエンザ脳症の治療の概略を概念図として以下に示す。



1 インフルエンザ脳症の治療すべき病態

インフルエンザ脳症はいくつかの異なる脳症症候群を含んでおり、それぞれによって病態が異なる。本来であれば想定される病態に特異的な治療であることが望ましいが²⁾、発症後早期から病態を区別することは困難である。したがって、複数の病態に対する治療を並行して行うことが一般的である。急速な臨床症状の増悪・びまん性脳浮腫・多臓器障害・凝固異常を伴いやすい脳症では、全身および中枢神経内の急激かつ過剰な「炎症性サイトカイン」の産生、血管内皮障害と広範な臓器のアポトーシスが治療すべき病態の中心にあると想定される。二相性の臨床経過を特徴とする脳症(けいれん重積型)では興奮毒性による神経細胞死が生じている可能性があり、「けいれん重積状態」のコントロールが重要である。また、先天代謝異常症が顕在化して脳症を起こす場合やReye症候群など「代謝異常」を主徴とする病型がある。

2 インフルエンザ脳症の治療の要諦

全身状態を保つ「支持療法」が最も重要である。加えて、高サイトカイン血症を鎮静化させることを目標にした「特異的治療」を過不足なく行うことが重要である。病態の違いに応じた個別の対応が望ましいが、そうした治療法が有効であるというエビデンスは得られていない。

3 インフォームドコンセント

本項に掲げた治療法は、現在考えられている本症の病態から有効性が推測されているものであり、有効性が確認されていないものが少なくない。また、薬剤の適応・用法・用量の点で規定から外れる治療法も含まれる。そのため、本項に記載された治療法を実施する場合には、患児の家族に十分説明し、治療実施の同意を得ることが望ましい。

全身状態の管理は極めて重要である。インフルエンザに対する支持療法で脳症への進展が阻止できるか否かは不明であるが、後述の特異的治療には明確なエビデンスを持つものが少なく、支持療法をインフルエンザ脳症と診断されない段階から積極的に行うことで、二次性脳損傷を防ぐことは重要である。

インフルエンザ脳症は発症が急激で、症状の進行も早くしばしば予後不良の経過をたどる³⁾。また、心筋炎の合併例も稀であるが報告されている⁴⁾。そのため、全身状態を系統的に診察し、繰り返し評価して、二次性の脳障害を防ぎながら気道、呼吸・循環・意識状態のいずれかに問題があれば集中治療室への入室、あるいは高次医療施設への転送を考慮することが必要である。集中治療室における治療等に関しては、他のガイドラインに譲り、ここでは一般病棟での全身管理目標および集中治療室収容の基準を示す。

1 系統的全身診察

PALS 2015¹⁾に従い、系統的に繰り返し診察を行う。特に下記に留意する。

a) 意識状態

Glasgow Coma Scale、瞳孔径と対光反射、けいれんの有無を観察する。遷延する意識障害は潜在発作(subclinical seizures)の可能性があるため、できるだけ早く脳波検査を施行する。

b) 気道

閉塞性呼吸などがあれば、高CO₂血症によって頭蓋内圧が高くなる可能性がある。

c) 呼吸

SpO₂や呼吸数だけでなく、呼吸パターンも観察する。可能であれば、呼気CO₂濃度もモニタリングする。

d) 循環

心拍数だけでなく、血圧測定や脈の強さ、毛細血管再充満時間、四肢対応、皮膚色をチェックする。循環不全の兆候があれば、心エコーで心収縮を確認する。

2 全身管理の目標

a) 中枢神経

けいれんは積極的に治療する。GCS 8点以下、あるいは短時間で2点以上の低下、対光反射消失・瞳孔不同などの脳ヘルニアが切迫している兆候が認められる場合には、気管挿管を行って速やかに頭部CTを行うことが推奨される。頭蓋内圧亢進を疑われる場合も気管挿管を考慮する。気管挿管を行う際には、喉頭展開の刺激で脳圧亢進状態を悪化させる懸念があるため、十分な鎮静を行う。

b) 気道

開通を維持するように体位などを工夫する。高CO₂血症は脳圧亢進を増悪させるため、解除されない場合は気管挿管を考慮する。

c) 呼吸

徐呼吸など異常呼吸があれば気管挿管を考慮する。SpO₂は94%以上を維持できるように、必要があれば酸素投与を行う。PaCO₂は35～45 mmHgが望ましい。

d) 循環

血圧と心拍出量を適切に維持し、組織への酸素供給を維持することが目的である。血圧は1～10

歳であれば、 $70 + \text{年齢} \times 2 \text{mmHg}$ 、10歳を超える小児では90mmHgを維持するように努める。通常の1時間毎の維持輸液量の目安は、体重10kg未満であれば、 $4 \times \text{体重(kg)}$ 、10～20kgであれば、 $40 + 2 \times (\text{体重(kg)} - 10)$ 、20kg以上であれば $40 + \text{体重(kg)}$ である。

e) 電解質

低ナトリウム血症を避ける。急性疾患での初期輸液に低張性輸液を用いると低ナトリウム血症を惹起するリスクが高い⁵⁾。輸液を行っている間は、24時間毎には血清Na値を確認する。

f) 血糖

低血糖や高血糖を避ける。

g) 体温

アセトアミノフェンや冷却等で体温管理を行う。

3 中枢神経の管理

a) 神経症状

意識障害の程度（Glasgow Coma ScaleまたはJapan Coma Scale）、瞳孔径と対光反射、けいれんの有無を観察する。けいれんは積極的に治療する。

b) けいれんの管理⁶⁻¹⁸⁾

以下の状態を区別し、それぞれに応じて治療を行うことが推奨される。

「けいれん遷延状態」とはけいれんが5分間以上継続して認められる場合を指し、「けいれん重積状態」とはけいれん発作が30分間以上継続する場合ないし30分間以上意識を回復することなしにけいれん発作が断続的に出現する状態と定義する^{6, 19)}。さらに、第2選択静脈薬を投与後もけいれん重積状態が持続する場合を「難治性けいれん重積状態」と定義する¹⁸⁾。

c) けいれん治療開始時期

けいれん遷延状態になると、けいれん発作は自然消失しにくいため、治療を迅速に開始すべきである。さらに、けいれん重積状態に至った場合、救急医療設備とスタッフが整った施設において治療を施行することが望ましい^{20, 21)}。

d) けいれんの治療

けいれんを早期に抑制するためには、原則として経静脈的治療を行うべきである。しかし、静脈路の確保が困難であるなどの理由で速やかな経静脈的治療が困難な場合は、非経静脈的治療を試みる。

㊦けいれん遷延状態・けいれん重積状態に対して経静脈的治療として推奨される方法

①**第1選択**：次の薬剤が推奨される。1回の投与でけいれんが止まらない場合は、5分後に同量を投与する²²⁾ことができる。どちらの薬剤も呼吸抑制に注意する必要がある。

- ジアゼパム 0.3～0.5mg/kgを緩徐に静脈内投与^{10, 16, 23)}
- ミダゾラム 0.15mg/kgを1mg/分の速度で静脈内投与²⁴⁻²⁶⁾

なお、けいれん重積の保険適応があるミダゾラム製剤はミダフレッサ®のみである。

②**第2選択**：次の薬剤が推奨される^{6, 7, 9, 10, 16, 22)}。副作用に注意しながら複数の薬剤を使用することも可能である。治療効果は、臨床症状・兆候の観察に加えて、脳波により判定することが望ましい。

- フェノバルビタール(ノーベルバル®) 15～20mg/kg静脈内投与
速度は100mg/分以下とし、かつ10分以上かける。

筋注用フェノバルビタールは静脈内投与には用いない。

- ホスフェニトイン(ホストイン[®]) 22.5mg/kg 静脈内投与
心拍数や血圧のモニタリングを行いながら、1mg/kg/分以下の速度で投与する。
不整脈や心停止の恐れがあるため、急速静注は禁忌である。
2歳未満の児に対する使用は保険適応外である。

③その他の静注抗てんかん薬：以下の薬剤も有効である可能性があるが、エビデンスは十分に確立していない。上記の薬剤が無効である場合などに、考慮してもよい。

- レベチラセタム(イーケプラ[®])
10mg/kg/回を1日2回、15分かけて静脈内投与する。
けいれん重積に対する使用は保険適応外である。
- リドカイン
1～2mg/kgを緩徐に静注する。必要に応じ、1～2mg/kg/時で持続点滴投与を行う。
不整脈や心停止の恐れがあるため、心拍数や血圧のモニタリングを行いながら投与する。
けいれん重積に対する使用は保険適応外である。

④けいれん遷延状態に対して非経静脈的治療として推奨される方法^{22,27)}

- ミダゾラム(ドルミカム[®]) 0.5mg/kg 頬粘膜投与^{28,29)} または0.2mg/kg 鼻腔内投与²⁷⁾
静脈内投与に劣らぬ有効性があると報告されている。頬粘膜投与や鼻腔投与では投与量が多いと局所にとどまらず流出してしまうため、適応外使用であるがドルミカム[®]を使用するのが適当である。
- ミダゾラム(ドルミカム[®]) 0.2～0.5mg/kg 筋肉内注射³⁰⁾
静脈内投与に劣らぬ有効性があると報告されているが、保険適応外の投与方法である。
- ジアゼパム 0.3～0.5mg/kg 直腸内投与²⁸⁾
注射液を原液で緩徐に直腸内に投与する。保険適応外の投与方法である。ジアゼパム坐薬は、薬物動態から考えると効果が期待できないため、推奨されない²²⁾。
- 抱水クロラル(エスクレ[®]注腸用キット「500」) 30～50mg/kg 直腸内注入
静脈注射が困難なけいれん重積状態の保険適応がある。
総量1.5gを超えないようにする。
インフルエンザ脳症に対する使用の報告はない。

e) 難治性けいれん重積状態に至った場合

以下のいずれかが選択されるが、集中治療管理下で、小児の全身管理に精通した医師が行うか、その指導の下で施行することが望ましい。脳波を持続モニタリングし、非けいれん性の発作がないことやsuppression-burstなどを参照しながら施行する。詳細については小児けいれん重積治療ガイドライン²²⁾などを参照されたい。

- ミダゾラム(ミダフレッサ[®])³¹⁻³³⁾
- チオペンタール(ラボナール[®], 保険適応外)³⁴⁾
- チアミラール(イソゾール[®], 適応外使用)³⁴⁾
3～5mg/kg 静注投与後、2～10mg/kg/時で持続静注。

f) 頭蓋内圧亢進の管理²⁾

頭蓋内圧亢進を疑う場合は、頭蓋内圧測定を施行することを考慮する²⁾。血圧が良好であれば、

頭部側を30°上昇させた体位を保つようベッドの傾きを調節してもよい。

頭蓋内圧亢進に対する薬物治療としては以下のものがあげられる。

- ① D-マンニトール(0.5～1g/kg)を15～30分で静注, 1日に3～6回繰り返す。血清浸透圧を測定し, 320mOsm/Lを超えないようにする。
- ② 3%食塩水(6.5～10mL/kg)を急速静注する。頭蓋内圧測定ができる場合は, 3%食塩水を0.1～1.0mL/kg/時で投与量を漸増し, 頭蓋内圧が20mmHg以下になるような最小投与量で維持する方法もある。血清浸透圧を測定し, 320mOsm/Lを超えないようにするのが一般的である。

g) グリセオール使用の不推奨

インフルエンザ脳症と類似した, 発熱に伴うけいれん重積や意識障害には未診断の代謝疾患が隠れている可能性がある³⁵⁾。グリセオールは一部の代謝異常症(フルクトース1,6-ビスホスファターゼ欠損症やシトリン欠損症など)で重篤な低血糖を惹起し, これが難治性けいれん重積の原因となるため, 推奨しない。

h) 服用中のテオフィリン製剤

けいれんを起こした場合は中止する。発熱の場合は中止を検討する³⁶⁾。

4 体温の管理

- ① 40℃を超える体温は予後不良因子であり^{37,38)}, 積極的な解熱を図る。薄着とし, 頭部・腋下・鼠径部のアイスパック, 送風・冷拭などを行う。
- ② 解熱薬はアセトアミノフェン10mg/kg/回が使用できる^{37,38)}。アスピリン, ジクロフェナク, メフェナム酸は禁忌である。

5 集中治療室収容あるいは高次医療施設への転送基準

- ① 気管挿管・人工呼吸が必要な場合。
- ② 持続脳波や中枢神経モニタリングが必要な場合。
- ③ 観血的血圧モニタリングあるいは強心薬などの循環補助が必要な場合。
- ④ 血糖や電解質の頻繁なモニタリングあるいはそのコントロールが必要な場合。

C インフルエンザ脳症の特異的治療

インフルエンザ脳症では, 支持療法に加え, 不可逆的な脳損傷が進行しない早期に以下の特異的治療を開始することが有用と考えられる。確定診断に至った例だけでなく, 脳症の疑い例の時点でも, 比較的簡単かつ安全に実施できる特異的治療法として, 抗ウイルス薬, 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があげられる。

1 抗ウイルス薬

a) 投与方法

2017年の時点では4種類のノイラミニダーゼ阻害薬(オセルタミビル・ザナミビル・ラニナミビル・ペラミビル)と1種類のRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬(ファビピラビル)が発売されている。ペラミビル(ラピアクタ®)は注射薬であり, 意識障害が高度でも使用しやすい。ペラミビル10mg/kg(最大600mg)を15分以上かけて1日1回点滴静注する。オセルタミビル(タミフル®)は内服薬であり, 意識障害がある場合は, 胃管を使用して投与する。1歳以上は2mg/kg/回, 1歳未満は3mg/kg/回(最大75mg)を1日2回投与する。ザナミビル(リレンザ®)とラニナミビル(イナビル®)は吸入

薬であり、意識障害がある患者に使用するのは困難と思われる。これらの薬剤が異常行動を惹起する可能性が近年指摘されたが、因果関係ははっきりせず現在も解明途上である。インフルエンザ脳症が疑われる場合は入院治療が原則であり、監視下で使用する。現在まで1歳未満の乳児において重篤な副作用は報告されておらず脳症での使用を制限しないが、十分なインフォームドコンセントを得る必要がある³⁹⁾。ファビピラビル(アビガン®)は、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効または効果不十分な新型または再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される。現在までのところ、インフルエンザ脳症に対する効果は不明である。

参考 新しい抗インフルエンザ薬

新しい抗インフルエンザ薬バロキサビルマルボキシル(ゾフルーザ®)が2018年3月に発売され、2018/19シーズンから使用されることが予想される。インフルエンザウイルスに特異的な酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ活性を選択的に阻害してウイルスのmRNA合成を阻害する薬剤であり、従来の抗インフルエンザ薬とは作用機序が異なる。インフルエンザ脳症に対する使用法や効果などは現時点では不明である。

b) 期待される効果

オセルタミビルには、インフルエンザ発症後48時間以内での使用で発熱期間を短縮する効果がある⁴⁰⁾。脳症の誘因となる気道局所の感染の拡大を抑制することが期待される。脳症自体に対する効果は証明されていない⁴⁰⁾。ザナミビル・ラニナミビル・ペラミビルについても同様である。

2 メチルプレドニゾロンパルス療法

a) 投与方法

メチルプレドニゾロン 30mg/kg/日(最大量1日1g)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。凝固が亢進する可能性があるため、血栓形成の予防としてパルス療法終了の翌日までヘパリン 100～150IU/kg/日持続点滴静注による抗凝固療法の併用を考慮する。

b) 注意事項

血圧の変動を認めることがあるため、パルス療法開始時から終了後2時間頃まで適時血圧測定を行う。血圧変動時は点滴時間を延長する。投与前から血圧が高い例では、パルス療法のかわりに水溶性プレドニン2mg/kg/日を投与する。適時尿糖チェックを行う。高血糖に注意が必要である。投与前、投与期間中に眼圧の測定を行うことが望ましい。

c) 期待される効果

メチルプレドニゾロンの中枢神経系への移行は良好で、中枢神経系内の高サイトカイン状態や高サイトカイン血症の抑制に有効と考えられる。また、脳浮腫を軽減する効果もある。2002/03、2003/04シーズンの全国調査の解析から、メチルプレドニゾロンパルス療法を施行した患者のうち、早期(脳症発症1～2日目)にメチルプレドニゾロンパルス療法を行った症例で予後が比較的良好であったというデータが得られている⁴¹⁾。また、急性壊死性脳症のうち脳幹病変を認めない例では、脳症発症後24時間以内にステロイドを投与した場合に予後が良好であったとの報告がある。メチルプレドニゾロンパルス療法は早期に開始することが望まれる³⁷⁾。

3 ガンマグロブリン大量療法**a) 投与方法**

ガンマグロブリン1g/kgを10～15時間かけて点滴静注する。ガンマグロブリンの治療量は患児の状態に応じて適宜変更する。

b) 注意事項

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

c) 期待される効果

インフルエンザ脳症の経過中に生じる高サイトカイン血症に対し有効と考えられる⁴²⁾。しかし、脳症に対する治療効果について、まだ十分なエビデンスは得られていない。

D**インフルエンザ脳症の特殊治療^{39, 43)}**

インフルエンザ脳症の治療は、十分な支持療法と特異的治療が基本である。これらに加え、現在想定されているインフルエンザ脳症のメカニズムから有効性を期待できる治療法として、以下に示す特殊治療法があげられる。これらは支持療法や特異的治療の効果が不十分な場合や、その恐れがある場合に用いることが想定される。しかし、特殊治療を実施した例は未だ少数であり、脳症に対する治療効果についての十分なエビデンスは得られていない。本治療の実施にあたっては、経験のある高次医療施設で行うことが望ましい。

1 脳低温療法

過剰な免疫反応および代謝を抑制し、神経障害の拡大を阻止する目的で行われるが、十分なエビデンスは得られていない³⁷⁾。

a) 実施方法

現時点では小児における脳低温療法の確立した方法はない。一例としてはブランケット冷却加温システムを使用して体温を33.0～35.0℃に維持し、当初48時間を目安に冷却し、それ以後に時期をみて復温する。脳低温療法施行中は脳圧モニタリング下での管理が望ましい。復温は脳圧の変動、画像所見、脳波所見を参考として0.5℃/12時間のペースで緩徐に行う。血小板減少、凝固障害、感染症等の合併症が生じやすいので、ゆっくり復温することが重要である。また、経腸栄養もあわせて開始する。鎮静はバルビツール薬かミダゾラムを用いる。筋弛緩薬も併用する。

b) 期待される効果

過剰な免疫反応および代謝を抑制し、神経障害の拡大を阻止することが期待される³⁷⁾。

2 脳平温療法

脳平温療法は、脳低温療法で維持するほどの低体温ではなく、発熱を防ぎ平熱(36℃)を保つ常温管理療法(induced normothermia)である。一定期間、一定の体温に維持する治療法は、体温管理療法(targeted temperature management: TTM)といわれ、脳症に対する治療効果の報告がある^{44, 45)}。

a) 実施方法

脳低温療法に準じる。適応症例、導入時期、維持方法、維持期間、目標体温などの最適な体温コントロールの方法は、脳低温療法同様、確定はしていない。36℃のTTMでは、シバリングが一過性にみられた報告があるが⁴⁴⁾、脳低温療法でみられる合併症は少ない^{44, 45)}。

b) 期待される効果

脳低温療法と同様に、過剰な免疫反応および代謝を抑制し、神経障害の拡大を阻止することが期待される。

3 血漿交換療法

a) 実施方法

1日1回の血漿交換の処理量は循環血液量とし、回路の対外循環量による血漿交換の効率を考慮すると、3日間で全血漿の置換が行われることになるので、3日間を1クールとして実施する。置換液は、未知の感染因子の混入をなるべく回避するために、新鮮凍結血漿（FFP）を用いず、5%アルブミン液を使用する。しかし、凝固異常が認められる場合にはFFPを用いることもある。ヘパリン、あるいはメシル酸ナファモスタット（凝固異常がある場合）を用いて抗凝固療法を行う。

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

b) 期待される効果

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

c) 参考事項

可能な施設では、持続的血液濾過透析（CHDF）も選択できる^{46,47)}。厳密な体液管理およびサイトカイン除去が期待される。

4 シクロスポリン療法^{48,49)}

a) 投与方法

シクロスポリン1～2mg/kg/日を持続点滴静注する。7日間は継続し、病状や検査所見から投与の継続または中止を決定する。血中濃度は100ng/mL程度で管理し、200ng/mLを超えないようにする。シクロスポリンの血中濃度は肝不全、腎不全時には上昇することに注意する。

b) 期待される効果

高サイトカイン血症と関連するアポトーシスを抑制し、細胞障害・組織障害の進行を阻止することが期待される。

5 アンチトロンビンIII大量療法

a) 投与方法

DICを伴ったインフルエンザ脳症に対し、アンチトロンビンIII（AT III）250単位/kgを1時間かけて点滴静注。5日間連続投与する。ヘパリン療法はAT IIIの効果を抑制するので、併用しない。

b) 期待される効果

インフルエンザ脳症の臓器障害では血管内皮障害が重要な役割を担っている。血管内皮の傷害による二次的な凝固線溶系の異常と、それに続く好中球の活性化による組織傷害を抑制することが期待される。

6 フリーラジカル消去薬^{42,50,51)}

a) 投与方法

エダラボン0.5～1mg/kgを1日2回静注する。発症後早期に開始し、2日以上続ける。肝・腎機能異常に注意が必要である。

b) 期待される効果

フリーラジカルを低下させ、酸化ストレスによる脳障害を軽減することが期待される。

7 NMDA 受容体拮抗薬(デキストロメトルファン)⁵²⁾**a) 投与方法**

けいれん重積型脳症(二相性脳症)が疑われる場合、デキストロメトルファン(メジコン®) 2mg/kg/日を3~7日間経口投与する。初回のけいれん発作後できるだけ早期に開始するほうがより有効な可能性が高い。

b) 期待される効果

けいれんに伴うグルタミン酸の興奮毒性を抑制することにより、脳障害を軽減することが期待される。

8 ミトコンドリアカクテル⁵³⁾**a) 投与方法**

ビタミンB₁ 10mg/kg・ビタミンC 100mg/kg・ビオチン 0.5mg/kg・ビタミンE 10mg/kg・コエンザイムQ₁₀ 5mg/kg・L-カルニチン 30mg/kgを分3で投与する。原則経口投与であるが、薬剤によっては経静脈的投与も可能である。最低5日間、少なくとも症状が安定するまで継続する。できるだけ早期に開始するほうがより有効な可能性が高い。

b) 期待される効果

インフルエンザ脳症に伴うミトコンドリア機能異常を改善することにより、脳障害を軽減することが期待される。

9 トロンボモジュリン^{54, 55)}**a) 投与方法**

DICを認めた場合、トロンボモデュリンアルファとして1日1回380単位/kgを30分かけて点滴静注する。DICが改善するまで投与を継続する。

b) 期待される効果

抗トロンビン作用およびプロテインCの活性化によってDICを改善する。抗炎症効果⁵⁶⁾や血管内皮保護作用⁵⁷⁾も期待されている。

文献

- 1) PALS 2015 American Heart Association (AHA)/ American Academy of Pediatrics (AAP). PALS Provider Manual 2015. American Heart Association, 2015.
- 2) 日本小児神経学会, 監修. 小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会, 編集. 小児急性脳症診療ガイドライン2016. 診断と治療社, 2016.
- 3) Kawashima H, Morichi S, Okumara A, Nakagawa S, Morishima T; collaborating study group on influenza-associated encephalopathy in Japan. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. *J Med Virol* 2012; **84**: 1151-1156.
- 4) Dawood FS, Chaves SS, Pérez A, et al.; Emerging Infections Program Network. Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010. *J Infect Dis* 2014; **209**: 686-694.
- 5) Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; **133**: 105-113.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)- guideline (2003).
- 9) Stokes T, Shaw EJ, Juarez-Garcia A, Camosso-Stefinovic J, Baker R. Clinical Guidelines and Evidence Review for the Epilepsies: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of General Practitioners, 2004. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG20>
- 10) Duodecim Medical Publications, ed. *Evidence-Based Medicine Guidelines*. Wiley, 2005.
- 11) 大澤真木子, ら. 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案). 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する

- る臨床研究 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005: 127-185.
- 12) 大澤真木子. けいれん重積の治療. 脳と発達 2007; **39**: 185-192.
 - 13) Sugai K. Treatment of convulsive status epilepticus in infants and young children in Japan. *Acta Neurol Scand* 2007; **115** (4 Suppl): 62-70.
 - 14) Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigeveno F, Tinuper P. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006; **47**: 9-15.
 - 15) Meierkord H, Boon P, Engelsens B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006; **13**: 445-450.
 - 16) Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M; Task Force 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.
 - 17) Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *New Engl J Med* 1998; **338**: 970-976.
 - 18) Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. *Epilepsia* 2006; **47** Suppl 1: 35-40.
 - 19) Shorvon S. *Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.
 - 20) Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; **44**: 1403-1407.
 - 21) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001; **49**: 659-664.
 - 22) 日本小児神経学会, 監修. 小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ, 編集. 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 診断と治療社, 2017.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) 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. *BMJ* 2000; **321**: 83-86.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) Lahat E, Aladjem M, Eshel G, Bistrizter T, Katz Y. Midazolam in treatment of epileptic seizures. *Pediatr Neurol* 1992; **8**: 215-216.
 - 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) Gilbert DL, Glauser TA. Complications and costs of treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children. *J Child Neurol* 1999; **14**: 597-601.
 - 34) 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.
 - 35) 四本由都, 長谷川有紀, 山口清次, 安達昌功. インフルエンザ脳症の発症を機に発見されたビタミンB12反応型メチルマロン酸血症の3歳男児例. 小児科診療 2008; **71**: 726-729.
 - 36) 西間三馨, 森川昭廣, 海老澤元宏, ら. 小児気管支喘息の薬物療法における適正使用ガイドライン. 厚生労働省医薬食品局案安全対策課 平成17年度研究.
 - 37) Axelrod YK, Diringner MN. Temperature management in acute neurologic disorders. *Crit Care Clin* 2007; **22**: 767-785.
 - 38) Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; **27**: 384-389.
 - 39) 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. 2005.
 - 40) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al.; Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 303-327.
 - 41) 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.
 - 42) 河島尚志, 上島 肇, 石井知愛子, ら. フリーラジカルとサイトカインからみたインフルエンザ脳症におけるラジカスカルベンジャー使用経験. 小児科臨床 2008; **61**: 1639-1643.
 - 43) インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会. インフルエンザ脳炎・脳症の特殊治療. 2001.
 - 44) Murata S, Kashiwagi M, Tanabe T, et al. Targeted temperature management for acute encephalopathy in a Japanese secondary emergency medical care hospital. *Brain Dev* 2016; **38**: 317-323.
 - 45) 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.
 - 46) 松平宗典, 橋口順康. 軽度脳低温療法+CHDFにて神経学的後遺症を残さず救命しえたインフルエンザ脳症の1例. ICUとCCU 2004; **28**: 129-134.
 - 47) 和田尚弘. 重症インフルエンザ脳症のこども達をどう救うか. インフルエンザ脳症例に対する急性血液浄化療法の選択と開始基準. ICUとCCU 2003; **27**: S39-40.

- 48) 鍵本聖一. インフルエンザ脳症におけるシクロスポリン投与の検討. 厚生労働省: インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究 平成12年度～14年度 総合研究報告書. 2003: 137-140.
- 49) Watanabe Y, Motoi H, Oyama Y, et al. Cyclosporine for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Int* 2014; **56**: 577-582.
- 50) 田中敏博. フリーラジカル消去薬: エダラボンのインフルエンザ脳症疑診2症例に対する使用経験. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2004; **17**: 119-123.
- 51) 田中 学, 浜野晋一郎, 吉成 聡, 南谷幹之, 早川美佳. 小児8例におけるエダラボンの使用経験. 小児科臨床 2007; **60**: 273-276.
- 52) Matsuo M, Maeda T, Ono N, et al. Efficacy of dextromethorphan and cyclosporine A for acute encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2013; **48**: 200-205.
- 53) Omata T, Fujii K, Takanashi J, et al. Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy with onset of febrile convulsive status epileptics. *J Neurol Sci* 2016; **360**: 57-60.
- 54) 種市尋宙. 富山EHEC / O111アウトブレイクにおける遺伝子組換え型トロンボモジュリン製剤の有用性 オーバービュー 富山EHEC / O111アウトブレイクからみたりコンビナントトロンボモジュリン製剤における可能性. *Thrombosis Medicine* 2012; **2**: 412-416.
- 55) 芳賀大樹, 櫻井嘉彦, 星野 永, ら. インフルエンザA/H1N1 2009出血性ショック脳症症候群の1例. 日児誌 2011; **115**: 810-813.
- 56) Abeyama K, Stern DM, Ito Y, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest* 2005; **115**: 1267-1274.
- 57) Xu T, Zhang WG, Sun J, et al. Protective effects of thrombomodulin on microvascular permeability after subarachnoid hemorrhage in mouse model. *Neuroscience* 2015; **299**: 18-27.

IV

リハビリテーション

A インフルエンザ脳症の予後

厚生労働省研究班による1999年度の全国調査では、急性期死亡31%、重度後障害9%、軽度後障害17%、後障害なし43%であった¹⁾。その後、2000年以降の調査では1990年台に比して死亡率の低下が報告されている。ある施設での調査では、1990年代は死亡33%、後障害あり27%、後障害なし40%であったものが、2000年以降にステロイドパルス療法と軽度脳低温療法を導入してからは死亡24%、後障害あり18%、後障害なし59%となった²⁾。全国調査においても、急性期死亡7%、重度後障害8%、軽度～中等度後障害8%、後障害なし77%であった³⁾。このように、インフルエンザ脳症の予後は全体的には改善しているが、依然として後障害の発症は少なくない。

インフルエンザ脳症の予後は病型により大きく異なる³⁾。MRI所見による分類では、MERSが最も予後良好で、90%が後障害なく改善し、重度後障害や急性期死亡はない。AESDは後障害なし29%、軽度～中等度後障害41%、重度後障害25%、急性期死亡1%であり、死亡は少ないが後障害を残す率が高い。ANE（後障害なし13%、軽度～中等度後障害23%、重度後障害33%、急性期死亡28%）やHSES（後障害なし10%、軽度～中等度後障害5%、重度後障害25%、急性期死亡55%）はいずれも予後不良である。

B 病型ごとの予後の特徴

インフルエンザ脳症と他のウイルスによる脳症とでは、同じ病型であれば症状に明らかな差異はない。以下にインフルエンザに限らず、乳児期～幼児期早期に発症した一般的な急性脳症後の経過を示す。

1 けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)^{4,7)}

急性期には一過性に過緊張になり得るが、一般的には重度の緊張低下をきたし、週単位あるいは月単位で回復する。亜急性期には体幹・頸部・四肢帯の支持性が失われ、頭頂葉・前頭葉の白質が広範に損傷されるため、舞踏アテトーゼ・ジストニア様の多動的な不随意運動や、常同行動(手や物を口に入れる口唇傾向など)を認めることがある。これらの徴候は通常数か月以内に消退するが、1年以上残存することもある。多くの症例は1年以内に独歩が可能となるが、ふらつきなどの不安定さが残ることがある。早期の運動回復は最終運動機能と相関し、発症後2か月以内の頸定獲得、6か月以内の独座獲得が最終的な独歩獲得の目安となる。運動障害よりも知的障害が残存する可能性が高いが、その程度は様々である。高次脳機能障害として注意障害、視覚認知障害、感情コントロール低下、対人技能拙劣、固執性などを伴う。一側半球のみが損傷された場合は、片麻痺、半身無視、半側空間無視が生じる。てんかんは高頻度(23～65%)に合併する。

2 急性壊死性脳症 (ANE)⁸⁾

軽症例では粗大運動の回復は比較的良好で、独歩などの移動機能を獲得できることが多い。しかし、企図振戦、失調性歩行、断絶言語、不明瞭言語、不随意運動(舞踏運動・アテトーゼ)、片麻痺、外眼筋麻痺といった運動症状や知的障害をしばしば伴い、多彩な病像を呈する。重症例で広範な白質萎縮を伴う場合には重度知的障害、四肢麻痺、てんかんを合併する。中脳・脳幹病変を伴う場合は医療的ケアを要する重症心身障害となる。

3 Hemorrhagic shock and encephalopathy (出血性ショック脳症) 症候群 (HSES)

予後は極めて不良である。生存例も多くは重度知的障害と重度運動障害を合併する重症心身障害の状態となり、強い緊張のためにしばしば股関節脱臼などの整形外科的合併症を生じる。

C リハビリテーションの目標

リハビリテーションにおける目標として、①障害評価と機能回復の援助、②生活場面を想定した具体的な指導といった狭義の訓練だけでなく、③在宅生活における環境調整、④機能に応じた進路選択と保育・教育現場との連携があげられる。このためには、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士、臨床心理士、看護師、教師、ソーシャルワーカーなどの多職種チームによる包括的支援が必要である。

リハビリテーションを進めるうえで、家族の障害受容は大きな鍵となる。健やかに成長していたわが子が突然障害を負うことによる家族のショックは大きく、障害受容には長い時間がかかる。リハビリテーションの過程で障害を冷静に理解し、障害を受け入れつつ前向きに育児へ歩み出せるよう、家族支援が極めて重要である。

理想的には急性期から介入を行い、回復期に専門的・包括的な集中リハビリテーションを提供することが望ましいが、それが可能な地域は限られる。実情に合わせ、急性期病院の退院から地域の社会的資源(療育、教育、福祉)へスムーズに連携できるよう調整する。

D リハビリテーションの実際

1 急性期

急性期は脳機能低下、および抗けいれん薬等の薬剤の影響もあり、低緊張であることが多い。人工呼吸管理中でなくとも適切な姿勢変換や関節可動域訓練、呼吸理学療法などを行って無気肺や筋短縮を予防することが望ましい。

一方、HSESや重症AESDにおいて急性期から強い過緊張が持続する場合、骨格形成が未熟な乳児期・幼児期前半には短期間に股関節脱臼・骨折などの合併症が生じる恐れがあり、積極的な筋弛緩薬の投与と早期からのリハビリテーション介入が必要となる。変形・拘縮予防のための姿勢設定が重要である。

欧米では疾患の急性期から臨床心理士やソーシャルワーカーが家族に付き添い、心のケアおよび医療者側との仲立ちを務める。家族が精神的に混乱した状況のなかで脳症の病態や治療内容を理解し、前向きに関わるためには、日本でもこのようなシステムを取り入れることが望ましい。

2 回復期

機能の回復過程と頭部MRI所見を踏まえて実現可能な目標を定め、それに応じた介入を行うことが重要である。また、認知機能に応じた遊びで運動を促す、移動訓練のなかでも人とのやりとりを行うなど、理学療法士・作業療法士・言語聴覚士・臨床心理士・看護師が評価を共有し、共通した目標を持って全体的に関わることが介入効果を高める。特にAESDでは最終的な運動・認知・コミュニケーション能力に差異を生じることが多く、それぞれに目標をたてることが望まれる。片側性AESDのように左右差が明らかな場合は、健側のみの使用が常態化する以前に早期からの介入が必要となる。不随意運動は一過性のことが多いので投薬は慎重を要し、副作用による眠気や緊張低下を避けるために週単位で投与量の見直しを行うことが望ましい。

家族の最初の希望は「元に戻ること」であるが、多くの場合それは叶わない。現時点の短期的目標を呈示することで家族の前向きな気持ちを支えながら、時間をかけて障害受容を促す必要がある。

a) 軽症～中等症例

独歩あるいは歩行器・杖を用いた移動が望める場合、積極的に抗重力伸展活動を促し、姿勢保持能力を高め、移動機能の向上を目指す。必要に応じ装具や歩行器・杖を作成する。AESDでは頭頂葉から前頭葉を介した運動企画が障害されるため、体性感覚入力を基盤とした運動学習に重点を置く。生活場面に腹臥位、座位、前もたれ立位などの抗重力姿勢を設定し、日常的に抗重力活動を高める機会を設けるようにする。安定した座位をとるための椅子の設定が重要である。上肢機能訓練は頭部・体幹を安定させた姿勢で視覚と体性感覚の統合を促し、適切なフィードバックによって合目的な手の使用を学習させて常同運動の低減を図る。言語聴覚士は摂食嚥下機能の評価と摂食指導、およびコミュニケーション訓練を行う。能力に応じた関わり方を保護者に指導することは、親子関係を維持するうえで有用である。臨床心理士は知的障害の評価を行う。特に高次脳機能の評価と対応が重要である。

b) 重症例

自力移動が不可能でかつ最重度知的障害を残した重症心身障害状態の場合は、呼吸障害への対処(排痰訓練、吸引指導)、栄養管理(摂食指導、経管栄養導入)、姿勢管理、緊張対策、関節可動域訓練など、重度脳性麻痺に準じたケアが必要である。

3 知的障害と就学指導

定期的に発達検査・知能検査を行う。就園・復園に際しては、運動、言語理解、言語表出、不器用、不注意、視覚認知などにおける障害特性の情報を共有する。全体的な発達指数が低くなくとも項目間のばらつきを認めることが多く、就学後に個別の配慮を要することが多い。そのような場合は家族に発達特性を具体的に伝え、特別支援学級・学校の利用を勧める。軽症であっても、就学後までフォローアップを続けるべきである。粗大運動の回復が良好である場合、知的障害や高次脳機能障害の存在に気づかれにくいことがある。担当教員とは可能な限り直接面会して情報交換をすることが望ましい。

4 てんかんの治療

AESDでは急性期のけいれんがいったん消失した後、数か月してから症候性てんかんが発症する⁹⁾。発作型は焦点性、スパズム、強直、ミオクロニーなど多彩である。しばしば音刺激により誘発される。難治例も多いが、抗てんかん薬の過量投与でQOLの低下をきたさないように配慮が必要(特にベンゾジアゼピン系薬剤)である。

E 福祉制度の利用

後障害の程度に応じて、身体障害者手帳や療育手帳の取得、特別児童扶養手当や障害児福祉手当を受けることができる。また、急性期病院から在宅生活へ移行するにあたり、事前に地域の支援体制を整えておく必要がある。地域の状況に合わせ、ソーシャルワーカーを中心に調整する。

文献

- 1) 森島恒雄, 富樫武弘, 横田俊平, ら. インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. 日本医事新報 2000; **3953**: 26-28.
- 2) 高柳 勝, 山本克哉, 北村太郎, ら. 10年間における急性脳症60例の検討. 日児誌 2011; **115**: 910-917.
- 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.
- 4) 塩見正司, 石川順一, 外川正生, ら. けいれん重積型急性脳症の概念と theophylline の関与. 脳と発達 2008; **40**: 122-127.
- 5) 栗原まな, 小萩沢利孝, 吉橋 学, 飯野千恵子, 安西理恵, 井田博幸. 急性脳症後遺症の検討. 脳と発達 2011; **43**: 285-290.
- 6) 平井聡里, 荒井 洋. リハビリテーション, てんかん. 塩見正司, 専門編集. 五十嵐 隆, 総編集. 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: 80-83.
- 7) 杉浦千登勢, 呉 博子, 田辺文子, 汐田まどか, 前垣義弘, 大野耕策. けいれん重積型急性脳症における神経学的後遺症の長期経過. 脳と発達 2013; **45**: 294-298.
- 8) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997; **19**: 81-92.
- 9) Ito Y, Natsume J, Kidokoro H, et al. Seizure characteristics of epilepsy in childhood after acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Epilepsia* 2015; **56**: 1286-1293.

V

インフルエンザ脳症におけるグリーフケア

A グリーフケア

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

1 グリーフケアの発病時期による分類

グリーフケアの考え方は、最重症例ではインフルエンザ脳症発症と同時に必要となる。

ここでは、発病から臨終までの「家族ケア」と臨終以後の「遺族ケア」にわけて記載した(図1)。



図1 グリーフケアの全体像

2 家族の要望と医療者の対応

a) 病院前救急

病院前救急は搬送医療である。一方、インフルエンザ脳症の発症直後のため、保護者の不安、動揺は非常に大きいものである。このことを救急隊員は認識し、適正な処置や搬送先の決定だけでなく、搬送中の保護者に対する心理的配慮を行う必要がある。また、事後検証としてメディカルコントロール(MC)におけるフィードバックにより病院前医療の質の向上に努めなければならない(表1)。

表1 病院前救急の要点

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
病院前救急	<ul style="list-style-type: none"> インフルエンザ脳症に対する医学的知識の少なさから保護者への心理的配慮が不足している。 	<ul style="list-style-type: none"> 救急隊員はインフルエンザの知識、搬送トリアージ能力の習得が必要。 家族の傷つきやすい状況を理解してほしい。 死亡が疑われても丁重な搬送を望む。 	<ul style="list-style-type: none"> 救急隊は適正搬送のために、インフルエンザ脳症の疾患知識の習得が望まれる。 保護者の不安や動揺への心理的支援の必要性を学ぶことが望ましい。 メディカルコントロール（MC）の場での情報のフィードバックが望まれる。

b) 心肺停止で蘇生不可能な場合の対応

心肺停止(CPA)で蘇生の甲斐なく死亡となった場合の系統だった対応ガイドラインはない。保護者の戸惑いや悲しみは大きいものである。治療にあたっては、保護者と医療者の間には大きなギャップがあることを前提に、下記のような対応が望ましい(表2)。

表2 心肺停止で蘇生不可能な場合の要点

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
心肺停止で蘇生不可能な場合	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関における死後の対応ガイドラインがない。 医療者に時間的、精神的余裕がない。 保護者と医療者の間には大きなギャップがある。 	<ul style="list-style-type: none"> 検死、剖検までの遺体への配慮がほしい： 剖検台に置かれ、抱いてやれなかった。 個室を提供してほしい。 死亡後の抱っこ的重要性。 剖検結果の説明の重要性。 	<ul style="list-style-type: none"> 受付手続きは迅速かつ丁寧に行い、医療スタッフは受け入れ態勢を徹底する。 死亡確認は保護者の児への罪責感に配慮して行う。 死亡確認後も児を遺体と捉えず、家族の抱く機会を与える。 死因の説明は、後日改めて行うことが可能であることを伝え、グリーフ・カードを手渡す。

c) 重症児の搬入と初期対応

脳症をきたした児が搬入されたときは、保護者と医療者の間には医療行為をめぐって認識に大きなギャップがあることを理解する必要がある。蘇生中の保護者の不安、処置への立会い希望、待機中の個室の確保、保護者にとっての診療録(カルテ)の遺品としての重要性などについては、医療者が日常業務のなかで気がつかずにいる場合もある(表3)。保護者の重要な要望である蘇生への立会いに関しては、以下のことを事前に確認したうえで、許可することが望ましい。すなわち、児の受ける処置が痛ましくみえるかもしれないこと、スタッフに話しかけないこと、短時間の立会いとすること、自失状態をきたす場合は中止すること等である。また、援助者(看護師)の望まれる行動は、可能な援助の列挙、治療状況と児の状態のリアルタイムな報告や医師説明の補足、保護者の疑問点への回答等である。

表3 重症児の搬入と初期対応の要点

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
重症児の搬入と初期対応	<ul style="list-style-type: none"> 蘇生中、親は隔離・放置されている。 死亡を突然に告知されることがある。 保護者と医療者の間には認識に大きなギャップがある：できることとできないことが不明確。 	<ul style="list-style-type: none"> 医師の救命への熱意・意欲を示してほしい：「助けたい！」という熱意。 蘇生時の立会いと処置への参加を希望する。 親をサポートする専属医療スタッフを希望する。 経験豊かな看護師の援助を希望する。 長時間の隔離後の死亡宣告は無念・後悔・憤りをもたらすため、治療経過のリアルタイムの説明を希望する。 死亡後の経時的サポートを希望する。 	<ul style="list-style-type: none"> 診療録(カルテ)が家族にとってかけがえのない遺品となることを認識する。 保護者の意向を確認のうえ、早期に処置室へ入室できる状況を整える。 蘇生に保護者を参加させる。 保護者の心理的サポートに専属の看護師が当たる。 待機中の個室を確保する。

d) 回復が望めない病状固定の状態における対応

回復が望めない病状固定や終末期においては、保護者の心情に配慮するとともに、感情を共有できるように努力する。保護者は回復への可能性を捨てきれないため、セカンドオピニオンにも快く応じることが望ましい。児の抱擁(抱っこすること)はわが子への愛情の発露として不可欠であることを理解し、可能な限り機会を作ることを心がける(表4)。

表4 回復が望めない病状固定の状態での要点

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
回復が望めない病状固定の状態	<ul style="list-style-type: none"> 小児の終末期や遷延性意識障害に対する社会的・医学的コンセンサスが未成熟。 	<ul style="list-style-type: none"> 眠っているようで死に近いことは理解できない。 転院すれば別の治療方法があるのではないかと思う。 セカンドオピニオンを求める。 清拭等のケアを通し家族で大切な時間を持ちたい。 児をいとおしく思う医療者の行為に救われる。 「長くなると困る」等の不用意な言葉に傷つく。 	<ul style="list-style-type: none"> 遷延性意識障害や脳死の説明は、保護者の心情に配慮しながら慎重に行う。 スタッフは保護者と感情を共有することが望まれる。 保護者は回復への可能性を捨てきれないため、セカンドオピニオンを快く承諾する。 可能な限り児の抱擁の機会を確保し、清拭等のケアへの参加を支援する。

e) 終末期における対応

終末期における保護者への対応において、日本では確立された指針はない。人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン(2018年3月改訂予定)が策定されているが、主に高齢者を想定したものであり小児の急性疾患の終末期に関する確立された指針はない。欧米におけるPalliative Care¹⁾に習い、終末期ケアの重要性を認識しなければならない。保護者は何らかの形で治療への参加や抱擁の機会を望んでいることを知ることも重要である。不幸にして救命できなかった場合は保護者への医療者の労わりを込めて、グリーフ・カードを手渡す(表5, 図2)。

表5 終末期における対応の要点

	現状	保護者の要望	医療者の望ましい対応
終末期における対応	<ul style="list-style-type: none"> ・終末医療や看取りへの医療者の理解不足. ・保護者の癒されぬ思いの始まり. ・医療者へのケアの体制はない. 	<ul style="list-style-type: none"> ・親の治療への参加（身体を擦り語りかける）を希望する. ・救命できなかったことで自分の無力感、罪悪感、生きる意欲の喪失を感じる. ・医療者どうしの無関係な話題の会話や笑い声を心無く感じる. ・死亡までのできるだけ多くの抱擁の機会を望む. ・兄弟姉妹の看取りへの立会いを思案する. 	<ul style="list-style-type: none"> ・終末医療としての体への接触や語りかけ、抱擁を医療行為のなかに位置づける. ・心肺機能の低下徴候が認められる場合は速やかに告知し、残された時間の予測を伝える. ・死期の受容不可能な場合は保護者の気持ちを配慮しつつ看取りの準備を行う. ・兄弟姉妹の看取りへの参加の有無は保護者の意向を尊重する. ・家族が静かに最期の時を過ごすことができる環境を確保する. ・チーム医療のなかで終末期のケアや看取りを行う. ・グリーフ・カードを介する保護者への援助を具体的に考える. ・医療者へのケア体制を考慮する.

3 遺族ケア

a) 病院が行う遺族ケア (図3)

- ①子どもの死の経過，死因についての医学的な説明を行う。
- ②遺族が経験する悲嘆のプロセス (Worden 1993²⁾などを参照)について説明する。
- ③遺族から求めがあれば，診療録(カルテ)を開示する。
- ④遺族のセルフヘルプ・グループ(近隣のセルフヘルプ支援センター等で情報収集可能)や保健所などの社会資源を紹介する(子どもを亡くした家族の会「小さいのち」など)。

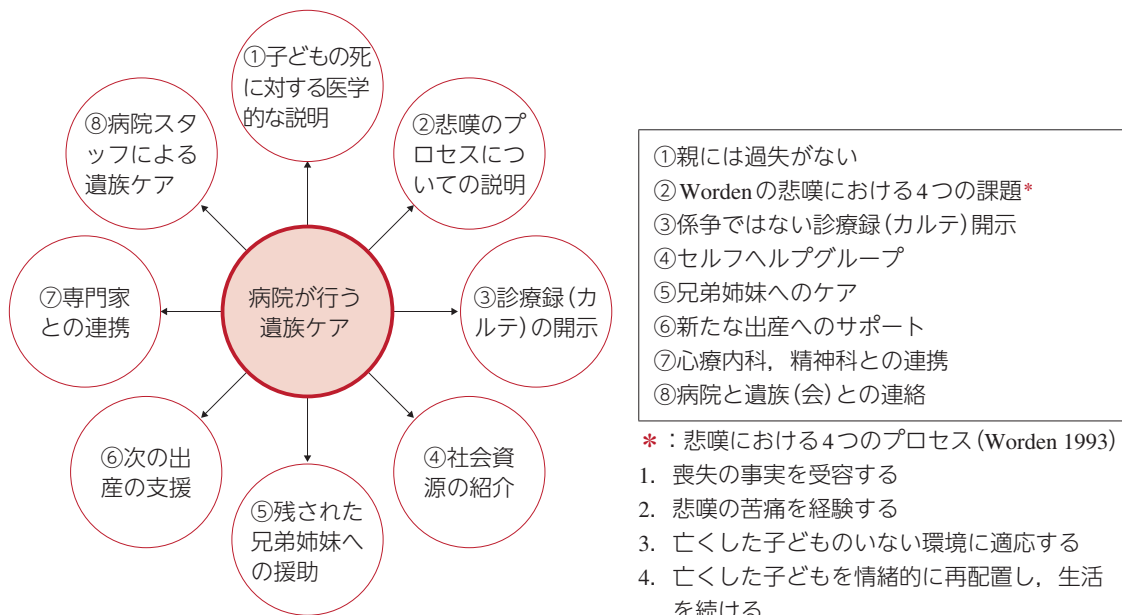


図3 遺族ケア

ちゃんのご家族へ

このカードは、当科で亡くなられたお子様のご家族にお渡しするものです。お家に戻られたのち、次のようなことでお困りのときはいつでもご来院下さい。

- ・亡くなられたお子様の病気の経過や治療について説明が必要なとき
- ・次の妊娠や出産について不安を感じる時
- ・ごきょうだいの成長や育児に不安を感じる時
- ・悲しみがとて強く、心身の不調を感じる時
- ・その他、あなたが当科のサポートを必要とする時

次サイトのリンク集からも相談機関や自助グループが探せます。小さいのちのホームページ
[http:// HYPERLINK http://www.chisananochi.org www.chisananochi.org](http://HYPERLINK http://www.chisananochi.org www.chisananochi.org)

お子様を亡くされたあとの暮らしについて

- ・誕生日や思い出の日が近づくにつれつらくなるかもしれません。
- ・社会生活や対人関係が苦痛に思えるかもしれません。
- ・今まで普通にできていたことを難しく感じるかもしれません。
- ・記憶力や判断力が著しく低下したと感じるかもしれません。
- ・ご夫婦やご家族で悲しみの表現が違うかもしれません。
- ・あらゆることに自信がもてなくなる時期があるかもしれません。
- ・時間が経っても悲しみが深まる一方に思えるかもしれません。
- ・気持ちが和らぐことさえ苦痛を伴うかもしれません。

お子さんが亡くなったあとはこうしたことが起こりやすいですが、少しずつ悲しみにも順応できるようになります。特に最初の1年はきついで、身体をいたわり、流れる涙は止めず、安心できる場をつくり気持ちを表すといでしょう。以上は、多くのご遺族が経験をもとに教えてくれたことです。

ちゃんのご家族へ

このカードは、当科で亡くなられたお子様のご家族にお渡しするものです。お家に戻られたのち、次のようなことでお困りのときはいつでもご来院下さい。

- ・亡くなられたお子様の病気の経過や治療について説明が必要なとき
- ・次の妊娠や出産について不安を感じる時
- ・ごきょうだいの成長や育児に不安を感じる時
- ・悲しみがとて強く、心身の不調を感じる時
- ・その他、あなたが当科のサポートを必要とする時

次サイトのリンク集からも相談機関や自助グループが探せます。小さいのちのホームページ
[http:// HYPERLINK http://www.chisananochi.org www.chisananochi.org](http://HYPERLINK http://www.chisananochi.org www.chisananochi.org)

お子様を亡くされたあとの暮らしについて

- ・誕生日や思い出の日が近づくにつれつらくなるかもしれません。
- ・社会生活や対人関係が苦痛に思えるかもしれません。
- ・今まで普通にできていたことを難しく感じるかもしれません。
- ・記憶力や判断力が著しく低下したと感じるかもしれません。
- ・ご夫婦やご家族で悲しみの表現が違うかもしれません。
- ・あらゆることに自信がもてなくなる時期があるかもしれません。
- ・時間が経っても悲しみが深まる一方に思えるかもしれません。
- ・気持ちが和らぐことさえ苦痛を伴うかもしれません。


お子さんが亡くなったあとはこうしたことが起こりやすいですが、少しずつ悲しみにも順応できるようになります。特に最初の1年はきついで、身体をいたわり、流れる涙は止めず、安心できる場をつくり気持ちを表すといでしょう。以上は、多くのご遺族が経験をもとに教えてくれたことです。

グリーンカード

かつて、お子様を亡くされた方々は、適切な情報が届いていないことにより不安な暮らしを余儀なくされてきました。このカードは、そうした二重の苦しみを負うことがないように、かつてのご遺族たちの願いにより発行されるようになりました。

ご来院前にお電話ください

病院名 _____
 〒 _____
 住所 _____
 電話番号 _____
 連絡窓口及び担当者 _____
 担当医 _____
 お子様のカルテNo. _____




グリーンカード

かつて、お子様を亡くされた方々は、適切な情報が届いていないことにより不安な暮らしを余儀なくされてきました。このカードは、そうした二重の苦しみを負うことがないように、かつてのご遺族たちの願いにより発行されるようになりました。

ご来院前にお電話ください

病院名 _____
 〒 _____
 住所 _____
 電話番号 _____
 連絡窓口及び担当者 _____
 担当医 _____
 お子様のカルテNo. _____



ちゃんのご家族へ

このカードは、当科で亡くなられたお子様のご家族にお渡しするものです。お家に戻られたのち、次のようなことでお困りのときはいつでもご来院下さい。

- ・亡くなられたお子様の病気の経過や治療について説明が必要なとき
- ・次の妊娠や出産について不安を感じる時
- ・ごきょうだいの成長や育児に不安を感じる時
- ・悲しみがとて強く、心身の不調を感じる時
- ・その他、あなたが当科のサポートを必要とする時

次サイトのリンク集からも相談機関や自助グループが探せます。小さいのちのホームページ
[http:// HYPERLINK http://www.chisananochi.org www.chisananochi.org](http://HYPERLINK http://www.chisananochi.org www.chisananochi.org)

お子様を亡くされたあとの暮らしについて

- ・誕生日や思い出の日が近づくにつれつらくなるかもしれません。
- ・社会生活や対人関係が苦痛に思えるかもしれません。
- ・今まで普通にできていたことを難しく感じるかもしれません。
- ・記憶力や判断力が著しく低下したと感じるかもしれません。
- ・ご夫婦やご家族で悲しみの表現が違うかもしれません。
- ・あらゆることに自信がもてなくなる時期があるかもしれません。
- ・時間が経っても悲しみが深まる一方に思えるかもしれません。
- ・気持ちが和らぐことさえ苦痛を伴うかもしれません。

お子さんが亡くなったあとはこうしたことが起こりやすいですが、少しずつ悲しみにも順応できるようになります。特に最初の1年はきついで、身体をいたわり、流れる涙は止めず、安心できる場をつくり気持ちを表すといでしょう。以上は、多くのご遺族が経験をもとに教えてくれたことです。

ちゃんのご家族へ

このカードは、当科で亡くなられたお子様のご家族にお渡しするものです。お家に戻られたのち、次のようなことでお困りのときはいつでもご来院下さい。

- ・亡くなられたお子様の病気の経過や治療について説明が必要なとき
- ・次の妊娠や出産について不安を感じる時
- ・ごきょうだいの成長や育児に不安を感じる時
- ・悲しみがとて強く、心身の不調を感じる時
- ・その他、あなたが当科のサポートを必要とする時

次サイトのリンク集からも相談機関や自助グループが探せます。小さいのちのホームページ
[http:// HYPERLINK http://www.chisananochi.org www.chisananochi.org](http://HYPERLINK http://www.chisananochi.org www.chisananochi.org)

お子様を亡くされたあとの暮らしについて

- ・誕生日や思い出の日が近づくにつれつらくなるかもしれません。
- ・社会生活や対人関係が苦痛に思えるかもしれません。
- ・今まで普通にできていたことを難しく感じるかもしれません。
- ・記憶力や判断力が著しく低下したと感じるかもしれません。
- ・ご夫婦やご家族で悲しみの表現が違うかもしれません。
- ・あらゆることに自信がもてなくなる時期があるかもしれません。
- ・時間が経っても悲しみが深まる一方に思えるかもしれません。
- ・気持ちが和らぐことさえ苦痛を伴うかもしれません。

お子さんが亡くなったあとはこうしたことが起こりやすいですが、少しずつ悲しみにも順応できるようになります。特に最初の1年はきついで、身体をいたわり、流れる涙は止めず、安心できる場をつくり気持ちを表すといでしょう。以上は、多くのご遺族が経験をもとに教えてくれたことです。

グリーンカード

かつて、お子様を亡くされた方々は、適切な情報が届いていないことにより不安な暮らしを余儀なくされてきました。このカードは、そうした二重の苦しみを負うことがないように、かつてのご遺族たちの願いにより発行されるようになりました。

ご来院前にお電話ください

病院名 _____
 〒 _____
 住所 _____
 電話番号 _____
 連絡窓口及び担当者 _____
 担当医 _____
 お子様のカルテNo. _____



グリーンカード

かつて、お子様を亡くされた方々は、適切な情報が届いていないことにより不安な暮らしを余儀なくされてきました。このカードは、そうした二重の苦しみを負うことがないように、かつてのご遺族たちの願いにより発行されるようになりました。

ご来院前にお電話ください

病院名 _____
 〒 _____
 住所 _____
 電話番号 _____
 連絡窓口及び担当者 _____
 担当医 _____
 お子様のカルテNo. _____




図2 グリーン・カード

- ⑤ 遺された兄弟姉妹への説明の仕方，育児不安についての援助を行う。
- ⑥ 次の出産についての相談にのる。
- ⑦ 心療内科医，精神科医との連携（重篤な抑うつや心身症，パニック障害などの病的悲嘆，本人の希望時）を行う。
- ⑧ 病院スタッフによる遺族ケア（手紙，遺族会の運営等）を検討する。

b) 社会におけるグリーフケア

遺族が社会復帰を早期に果たしていくために，**図4**のような行政・関係機関の連携のうえに，地域の社会的資源を有効に活用することが，将来的には望まれる。

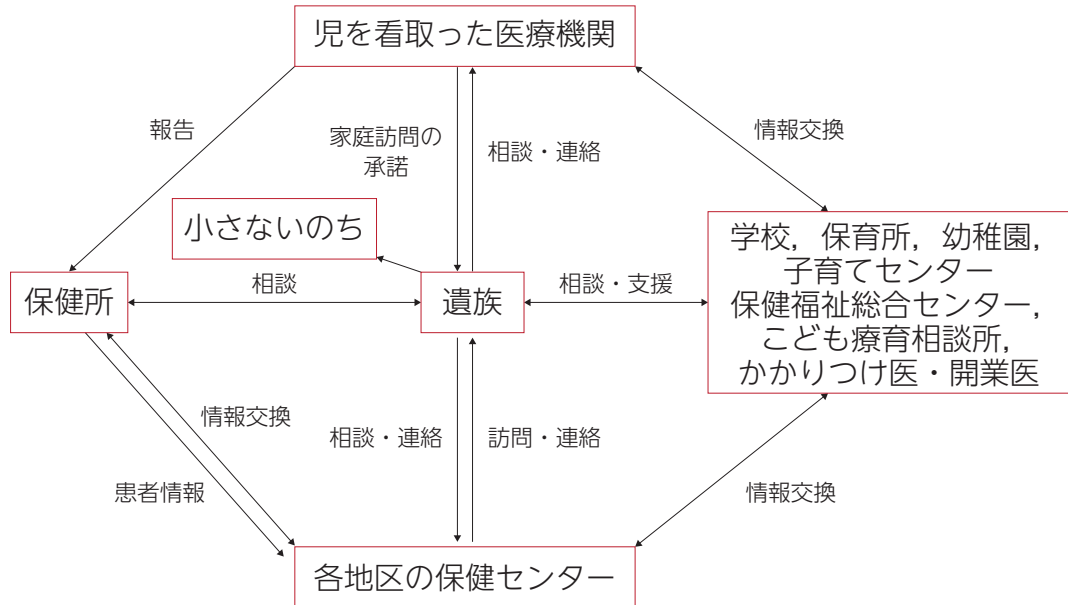


図4 グリーフケアにおける社会的ネットワーク

B 後障害を持った児の保護者への心理的サポート

1 グリーフケアと共通なもの

救急隊員の対応，病院搬入時の対応，病状固定における対応は，グリーフケアにおけるものと同様である。救命処置だけに専念することなく，保護者の心情に配慮し家族全体をケアする視点が重要である。

2 グリーフケアと異なるもの

後障害やリハビリテーションに関することがグリーフケアとは異なり重要となる。後障害を持った場合は，新たに社会的・経済的負担が始まることを，医療者も認識する必要がある。

以下に後障害を持った児の保護者への心理的サポートの要点をあげる。これはインフルエンザ脳症に罹患し後障害を持った児の110名の保護者に対するアンケートの結果に基づくものである。

- ① 後障害について，告知するだけでなく，リハビリテーションの効果がみられた事例や，予想以上の回復がみられた事例について知らせることが好ましい。
- ② 後障害の告知は過酷で，理解は容易でないため，統計上の数字を示すことは重要である。しかし，統計がそのまま当てはまるとは限らないことや，個別性についても言及することが望ましい。

- ③時間が許せば、看護師が黙って保護者のそばに座り、感情に共感しながら傾聴し、涙することに本人が否定的にならないよう、見守ることが望ましい。
- ④保護者の希望を確かめたうえで、望む場合、同じような後障害を持つ子どもの保護者と引き合わせることや、家族会を知らせることが望まれる。
- ⑤リハビリテーションが充実していること、あるいはその情報が確保できていることが、気持ちを前向きにさせるといわれている。

文献

- 1) Michelson KN, Steinhorn DM. Pediatric end-of-life issues and palliative care. *Clin Ped Emerg Med* 2007; 8: 212-219.
- 2) Worden JW. *Grief counseling and grief therapy*. 2nd ed, New York: Springer, 1991.

インフルエンザ脳症の診療戦略

作	成	日本医療研究開発機構研究費 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班											
発	行	日	平成30年2月28日										
問	い	合	わ	せ	先	〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1 愛知医科大学小児科 TEL：0561-62-3311(代表)							
制	作	協	力	株	式	会	社	診	断	と	治	療	社
