



2012年10月3放送

「脳炎と脳症」

岡山大学大学院 小児医科学教授
森島 恒雄

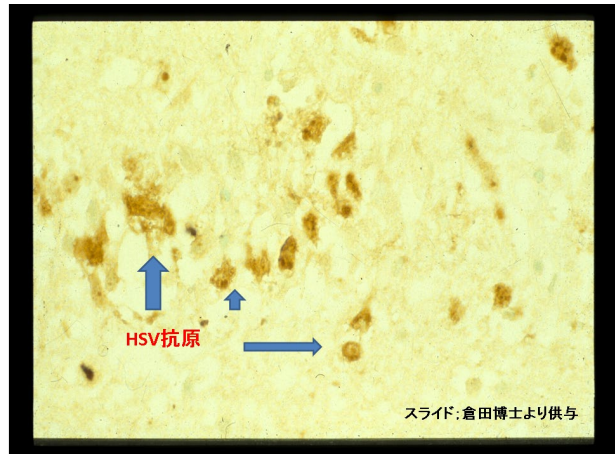
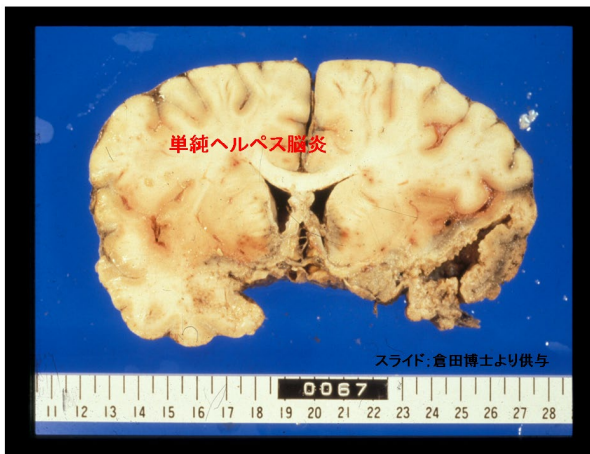
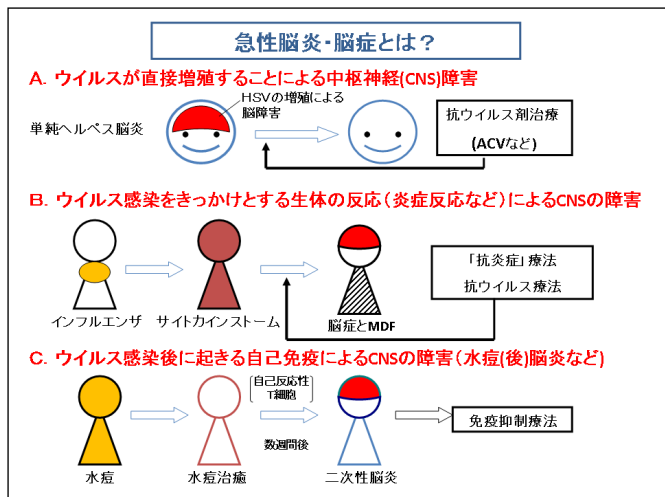
急性脳炎・脳症とは

急性脳炎・脳症とはどんな病気でしょうか。まず、その説明をしたいと思います。

急性脳炎に関してはこのように考えるとわかりやすいと思います。

一つは、ウイルスが脳の中で直接増殖することによって、中枢神経の障害が起きる場合です。これには、単純ヘルペス脳炎や日本脳炎などがあります。

次に、脳症と呼ばれるもの。それ



は、ウイルス感染はしているが、それは脳の中ではなくて、脳以外の場所で起きている感染が、例えばサイトカインやケモカイン、酸化ストレスなどによって間接的に脳の障害を起こすもの、これにはインフルエンザ脳症やHHV-6による脳症などが含まれます。

三つ目には、例えば感染の後、自己免疫によって起きてくる、感染後の自己免疫性の脳症、脳炎がありますが、これは本日の主題からは外します。

まず、脳炎の場合には、ウイルスをたたくのが一番大事で、基本的には抗ウイルス薬をできるだけ早く投与することが大事です。

2番目の脳症に関しては、実際に抗ウイルスだけではなく、抗炎症あるいは抗サイトカインの考え方が重要になってきます。

単純ヘルペス脳炎では、脳の中でウイルスが増殖して、非常に大きな障害を起こしてきます。ウイルスの抗原やDNAあるいはRNAが見つかることがわかっております。実際に脳の中でウイルスがふえるということになるわけです。

したがって、この治療は、できるだけ早く、できるだけたくさん量の抗ウイルス薬を、例えばヘルペス脳炎の場合にはアシクロビルをできるだけ早期に、できるだけ早く、できるだけ長期間使うことが治療の原則になってきます。

単純ヘルペス脳炎(小児)の治療指針

- 1) 一般療法
呼吸・循環管理、輸液・栄養管理、電解質バランスの維持
- 2) 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与
 - ① 単純ヘルペス脳炎「疑い例」の段階で抗ウイルス療法を開始する。
アシクロビル 30mg/kg/day(1日3回)に点滴静注、14日間使用。
 - ② 重症例
アシクロビル 30*60mg/kg/day 8時間毎に点滴静注、21日間使用。
 - ③ 新生児例
アシクロビル 30*60mg/kg/day 8時間毎に点滴静注、21日間使用。
 - ④ アシクロビル不応例 ビタラビンの使用も考慮する。

単純ヘルペス脳炎が否定された時点で抗ウイルス療法を中止する。

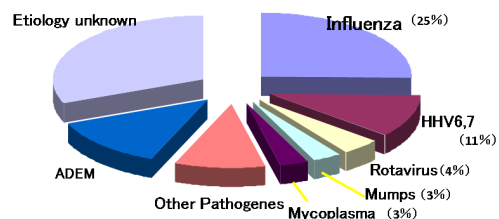
日本神経感染症学会ガイドライン参照

小児における急性脳炎・脳症の状況

それでは、この急性脳炎・脳症について小児の場合はどんなような状況にあるのでしょうか。私たちが前にやった研究からは、毎年約1000例の小児の急性脳炎・脳症が起きていることがわかっています。一番多いのはインフルエンザで、全体の25%がこれに含まれます。続いて主にHHV-6によって起きてくる脳症、これが全体の11%、そして意外であったのは、下痢を起こすロタウイルスによる脳症が全体の4%、それからムンプス脳炎、マイコプラズマの脳炎・脳症と続きます。ただ、原因不明のものが、これには夏場のエンテロウイルスなどによるものも結構多いと思いますが、かなりの部

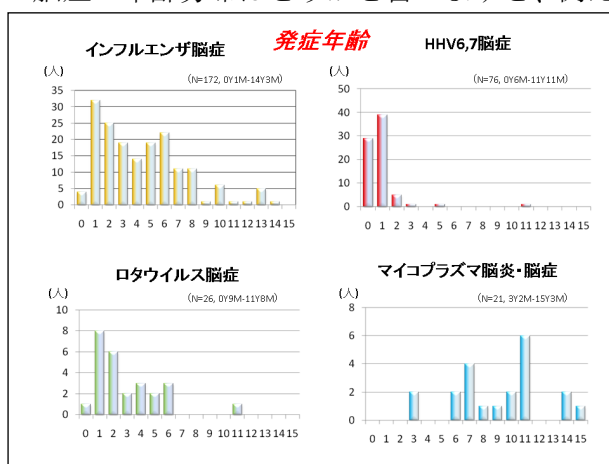
日本における急性脳炎・脳症全国調査結果(小児)

毎年約1,000例の小児急性脳炎・脳症の発症がある。

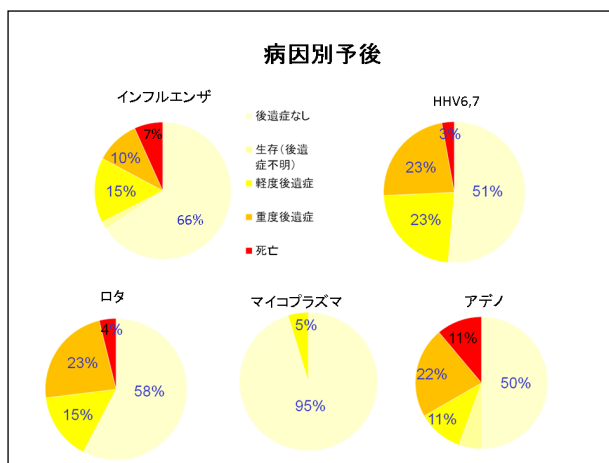


分を占めているということがわかります。

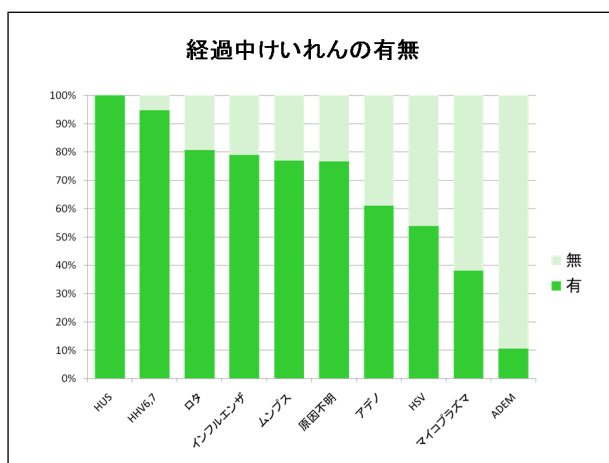
では、インフルエンザ脳症やそれ以外の脳症の年齢分布はどうかと言いますと、例えばインフルエンザ脳症は1-5歳、特に1-2歳に多い病気です。一方、HHV 6脳症というのは、突発性発疹に伴って起きるので、0-1歳に集中しています。ロタウイルスの下痢に伴って起きてくる脳症も同じで、1-3歳になりますが、特に1歳が多いです。一方、マイコプラズマ、これは肺炎を起こす年齢と一致しますので、6歳以降になってくるのがわかっています。



予後から言いますと、どれも非常に重いのですが、インフルエンザでは、大体致命率が7%で、25%に重い神経後遺症が残ります。HHV-6の場合には約半数に死亡ないしは後遺症が残ります。ロタウイルスも同じです。マイコプラズマの場合はほとんど後遺症が残らない、比較的予後のよいものです。一方、一番重いものとしては、アデノ脳炎が入ってくると思います。致命率は11%に上ります。



それぞれの脳炎・脳症によって少しずつ症状が異なっていることがわかります。例えば、O-157、O-111に伴うHUS (hemolytic uremic syndrome)に伴う脳症においては、けいれんはほとんど100%、必発と考えられます。HHV 6脳症でも95%ぐらいにけいれんが重なってきます。ロタウイルスによる脳症、インフルエンザ脳症でもそれが約8割あります。一方で、マイコプラズマによる脳炎・脳症では約40%、先ほど申しました単純ヘルペス脳炎では50数%で、それぞれの脳炎・脳症によってけいれんの頻度も異なってきます。



これをまとめてみますと、病因によって少しずつ病像が異なることが判ります。

例えばロタウイルスの脳症は頻度が高く、予後が悪く、そしてけいれんが難治性であり、多臓器不全、特に肺水腫に注意する必要があります。

HHV-6脳症ではインフルエンザ脳症に次いで頻度が高く、前述のとおりけいれんの合併頻度が高い、それから脳の血流障害が起こりやすいということが特徴です。

マイコプラズマ脳症では、精神神経症状を示しやすいことがわかっています。わりと頻度が高いのですが、呼吸器症状の極期から遅れることが多いので、病因として見逃しやすいことも特徴の一つです。

HUSの脳症（例えばO-157 あるいはO-111 が有名なものですが）では、けいれんは必発です。そして呼吸障害の頻度が非常に高く、肺水腫には要注意です。初診時のMRIは異常を示す頻度が非常に高いと思います。そして予後は後遺症が残ります。ただし、一般的には致命率は低いと言われています。

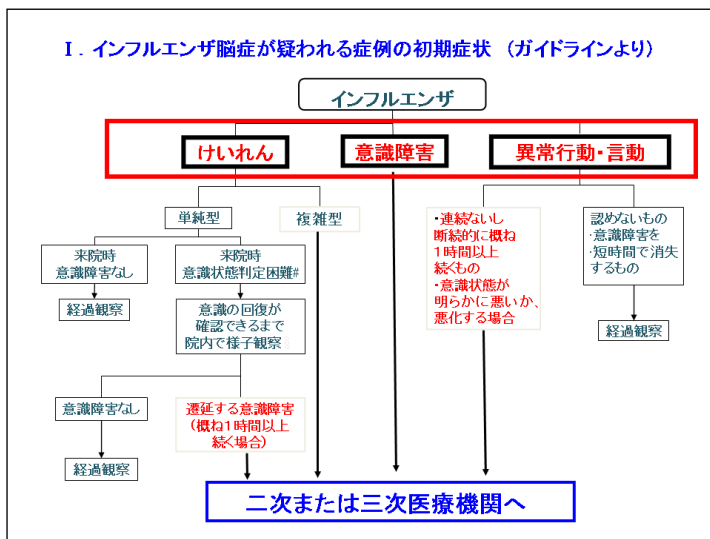
急性脳炎・脳症は病因により少しずつ病像が異なる

- ロタウイルス脳症:**
 - ・頻度が高い。
 - ・予後が悪い。
 - ・痙れんが難治性。
 - ・多臓器不全・肺水腫に注意。
- HHV-6脳症:**
 - ・頻度が高い(インフルエンザ脳症に次ぐ)。
 - ・痙れんの合併頻度が高い。
 - ・血流障害を生じやすい。→SPECTのチェックをー
- マイコプラズマ脳症:**
 - ・精神・神経症状を示しやすい。
 - ・呼吸器症状の極期から遅れることが多い。→病因として見逃しやすい
- HUS脳症(O157):**
 - ・痙れんは必発。
 - ・呼吸障害の頻度が非常に高い→肺水腫に注意ー。
 - ・初診時MRI異常を示す。
 - ・予後:後遺症は残るが、一般的には致命率は低い。

インフルエンザ脳症

それでは、インフルエンザ脳症はどんな症状なのでしょう。

まず、初めて出てくる神経症状として主なものが三つあります。それはけいれん、意識障害、異常行動・言動です。これはガイドラインに示されたものですが、けいれんの頻度は約 80%、意識障害は約 100%、異常行動・言動は約 20-30%に見られます。これらの症状が非常に長引いたり、あるいは悪化したり、そして意識障害を伴って来たりします。異常言動・行動にしても、それだけではなくて意識障害が伴って来たり、けいれんも一緒に起きてくる、こういう状態では、インフルエンザ脳症を強く疑うということになり、高次の医療機関への紹介が必要ということになってまいります。



そして、入院後、確定診断としては意識障害が、例えば Japan Coma Scale で 10 以上が 24 時間続く場合とか、あるいはどんどん障害が進んでいく場合、脳症の確定ということになりますし、頭部CTに関しては、やはり非常に重い障害が出てくるということで、脳症の確定診断に必須です。

例えばCT、MRIの所見としては、非常に脳浮腫が強い場合、あるいは両側の視床のところ黒くなってくる急性壊死性脳症の場合、あるいは脳出血を起こす場合などといったものが非常に多く知られています。けいれん重積型という非常にけいれんが長引くタイプのものに関しては、逆に急性期に異常が軽微であっても、後になって脳の委縮が目立つということもあります。

重要な検査としてはこのほか、脳波が非常に重要であるということは言うまでもありません。また、MRIに関しては非常に初期の診断に重要であることがわかっています。それ以外に血小板の減少、あるいはAST・ALTの上昇、CKの上昇、低血糖または高血糖、高アンモニア血症、尿の血尿、たんぱく尿の異常、これらが脳症の予後のリスクが高いと考えられています。

インフルエンザ脳症の発症機序

では、どういう仕組みでこれが起きるかということですが、まず感染を受けて、局所で炎症性のサイトカインが産生されてくる、そしてそのサイトカイン、ケモカインによって血管内皮の障害が起きて、脳浮腫が起きてくるというメカニズムがわかっています。サイトカインによってアポトーシスが全身に起きて、例えば血球貪食症候群などが起きることもあり、ひいては多臓器不全に至るといふことの仕組みが大体わかってきていま

診断基準（入院後）

1)神経所見

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

疑い例
意識障害(JCS 10以上)が12時間以上続く場合。

*但し意識障害が12時間以上持続していない場合や意識障害が10未満の場合でも、**脳症が強く疑われた場合は治療(特異的治療)を開始する。**

2)頭部CT検査

頭部CT検査については来院時に同じ。

インフルエンザ脳症の頭部CT・MRI検査所見例

A:びまん性低吸収域 E:出血像
B:局所性低吸収域(両側視床) F:FLAIR法で高信号域の病変
C:局所性低吸収域(一側大脳半球)G:拡散強調画像で高信号域の病変
D:脳幹周囲の脳槽の狭小化 H:慢性期の脳萎縮(けいれん重積型に多い)

重要な検査

脳波検査

- ・びまん性高振幅徐波、平坦脳波

頭部MRI検査

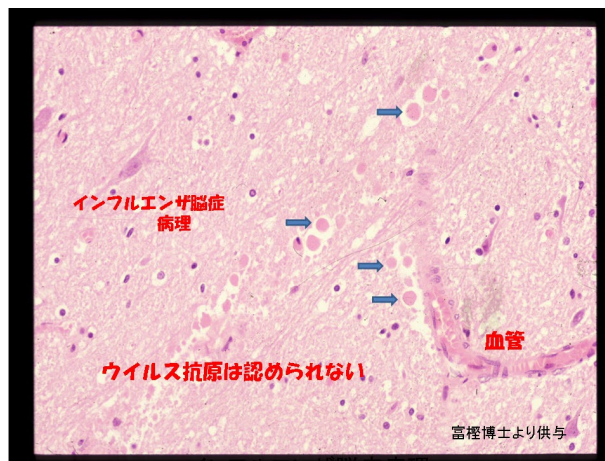
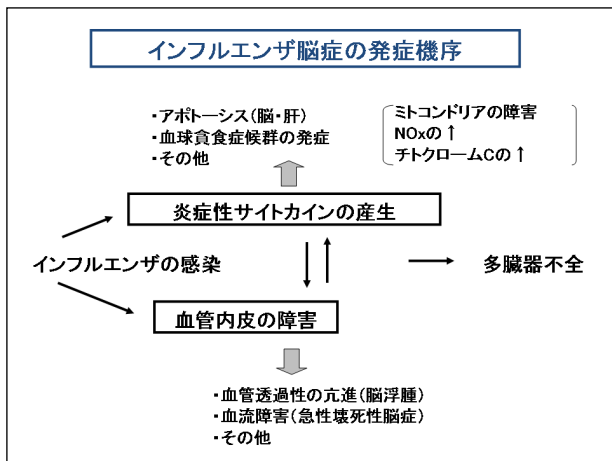
- ・T1強調画像で低信号域
- ・T2強調画像で高信号域の病変、
- ・FLAIR法や拡散強調画像で高信号域の病変

血液・尿検査

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

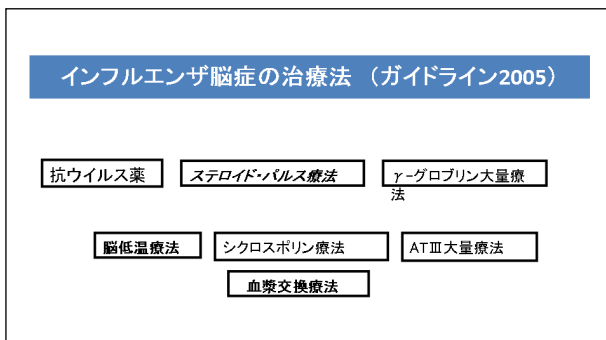
す。

脳の病理で言いますと、一つはウイルスの抗原が全く認められません。これは脳症のタイプであるということです。それから、血管から漏れ出た血漿成分が（水滴のように見えますが）血管外に出ることがわかっています。

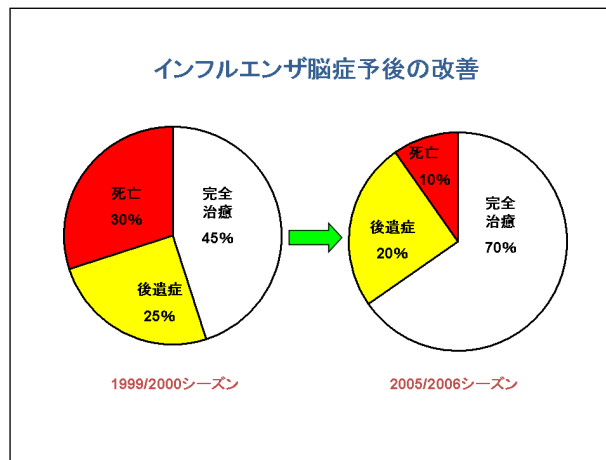


インフルエンザ脳症の治療法

治療に関しては、ガイドラインが2005年に制定され、抗インフルエンザ薬に加えてステロイドパルス療法、大量γグロブリン療法といったものが基本になってきます。重症例に関して、脳の低温療法、シクロスポリン療法、あるいはATⅢの大量療法や血液浄化などが行われることもあります。



こうしたガイドラインの導入により約10数年前では致命率が30%、後遺症が25%であったのが、今は致命率が7-8%、後遺症率が20%程度までに改善してまいりました。

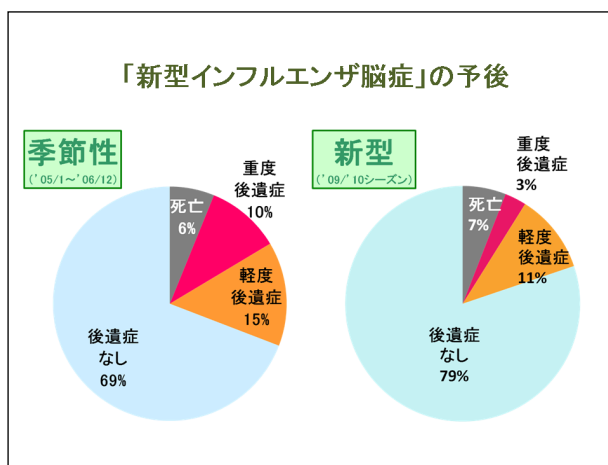
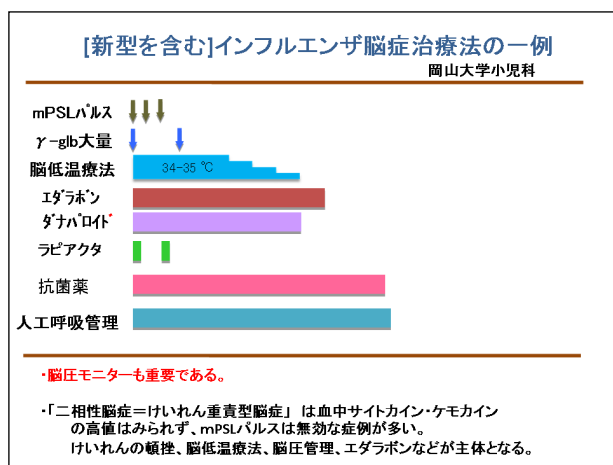


その後2009年9月にガイドラインが改正されましたが、そのときにちょうど起きた新型を含むインフルエンザ脳症に関して、岡山大学小児科ではいろ

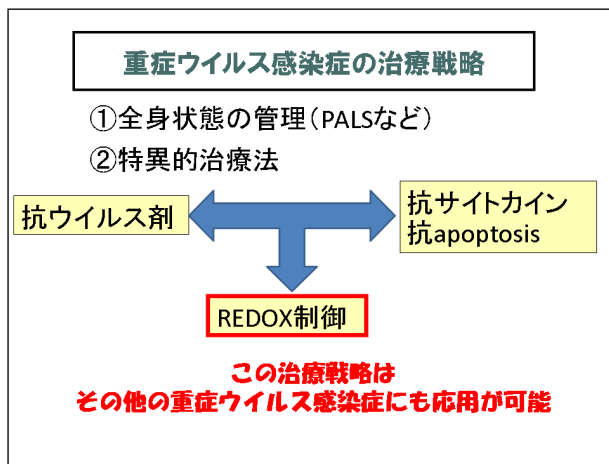
いろな治療法を重ねています。例えばステロイドパルス療法、γグロブリン大量療法

に加えて脳の低温療法（34-35度）を行っております。それからエダラボン、低分子ヘパリン、静注用の抗ウイルス薬であるペラミビル、こういったものを人工呼吸管理として一緒に行っています。脳圧モニターも重要と考えます。

こうした治療法の改訂などもあり、新型インフルエンザ脳症の予後を比較的良好に保つことができました。致命率こそ7%ですが、後遺症率が非常に低下しました。



では、今後急性脳症全体の治療法をどうしていくかということになります。病原体に対する抗ウイルス薬あるいは抗生物質、これらに加えて、抗サイトカイン・抗アポトーシスの治療が必須です。最近、酸化ストレスによる障害が非常に高いということがわかってきましたので、REDOXの制御が大事であるということになってきました。これらの治療戦略は、脳症以外の重症のウイルス感染症（例えばH5N1高病原性鳥インフルエンザによるヒト感染）にも応用が可能になるのではないかと考えております。また、最初の段階での全身状態の管理、あるいはそこに至るまでの救急搬送といった診療体制の整備も重要な課題と考えております。



番組ホームページは <http://medical.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。

