

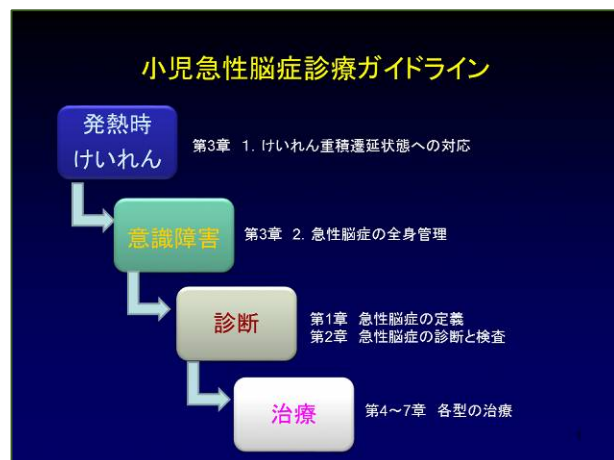
小児科診療 UP-to-DATE

2017年5月3日放送

急性脳症の診療ガイドライン

埼玉医科大学 小児科
教授 山内 秀雄

急性脳症は小児の急性神経疾患の中でも、最も重篤なものです。インフルエンザ、突発性発疹、ロタウイルス胃腸炎、RSウイルス感染症などの、主にウイルス感染症の経過中に、けいれんと、それに引き続いて認められる意識障害で発症します。適切な診断加療を行っても死亡するケースや、助かっても神経学的後遺症になやまされる小児も少なくありません。わが国の統計によると年間発症数は1000人程度です。わが国は欧米にくらべ、急性脳症の罹病率が高く、1980年代から急性脳症が注目され始め、1990年代から2000年代にかけては神経放射線診断学の進歩ともあいまって急性壊死性脳症(ANE)、けいれん重積型(二相性)急性脳症、脳梁膨大部脳症(MERS)などの新しい急性脳症症候群が日本から相次いで提唱され確立されました。日本は急性脳症の研究において世界をリードしており、昨年2016年7月には世界で初めての小児急性脳症国際シンポジウムがわが国で開催され、私はその会長を務めました。そしてこの国際シンポジウム開催と同時期に、これまでの国内外の小児急性脳症に関する英知を集積し、小児急性脳症診療ガイドラインを日本小児神経学会から国内に発信することができました。本番組ではその概略を述べたいと思います。



さて、小児急性脳症とはどのようなものを指すのでしょうか？ その定義はなんでしょう？

さきほどご紹介した国際シンポジウムを開催して強く感じたことの一つに諸外国、とくに欧米とわが国の小児急性脳症の概念がやや異なることです。急性脳症の定義として国際的に統一されたものはないのですが、わが国においては小児急性脳症とは病理学的に「急激で広範囲な非炎症性脳浮腫による機能障害」を指し、臨床的には「感染症に関連して急激に発症し、一定期間以上継続する意識障害を主体とする症候群」を指します。ちょっと大まかなすぎる概念のような気がします。もう少し具体的に述べますと、意識障害の程度の度合いを示す Japan Coma Scale で 20 以上、すなわち体をゆさぶることにより開眼するような意識障害が急激に発症し、それが 24 時間以上持続すること、となります。また脳浮腫が認められることは必須条件なのですが、最近では MRI 画像診断の進歩により拡散強調画像検査などで脳浮腫が容易に描出され、診断に大変に役立ちます。しかしながら浮腫が非炎症性であることを臨床的に証明するのはなかなか難しいこともあります。脳炎や髄膜炎などの炎症性中枢性疾患の鑑別は、腰椎穿刺を行い脳脊髄液検査で細胞数増多がないことを確認するのが実際的だと思いますが、脳脊髄液検査だけでは脳炎・髄膜炎を完全には否定することは、時として難しい場合もあります。意識障害については睡眠や、抗けいれん薬・麻酔薬などの副作用や心因性発作などを除外する必要もあると思います。

以上、小児急性脳症の概念を述べましたが、それでは実際に臨床の現場ではどのように診断したらよいのでしょうか？ 臨床的な面からみて診断に最も重要な点は、しばしばウイルス感染症などの発熱に伴うけいれんで発症し、そのあとに意識障害が遷延することです。しかしその客観的評価のためには、まず一般血液生化学検査、一般尿検査を行い、引きつづいて放射線学的検査や脳波検査などを行います。場合によっては迅速に最終診断には至ることができない場合がありますが、その疑いがあれば少し時間をおいて施行することで診断に至ることができる場合もあります。いずれにしてもけいれんのあとに意識が完全回復しない場合は、まず急性脳症を疑って精査をしてゆくべきでしょう。また、先天性代謝疾患に関連した急性脳症などの場合は、急性期の検体を使用した特殊検査を施行することによってはじめて最終診断できる場合が少なくないので、それらの検体を冷凍保存し

小児急性脳症の定義

急激に発症した意識障害が24 時間以上持続する状態

- 1) 意識障害はJCS 20 以上、GCS 10~11 以下とする
- 2) 感染症の経過中に発症することが多い。
- 3) 頭部CT・MRI で脳浮腫が描出される。
- 4) 脳炎・髄膜炎など他の疾患が否定される。
- 5) 意識障害は睡眠、薬物の副作用、心因性発作でない。

小児急性脳症の鑑別診断

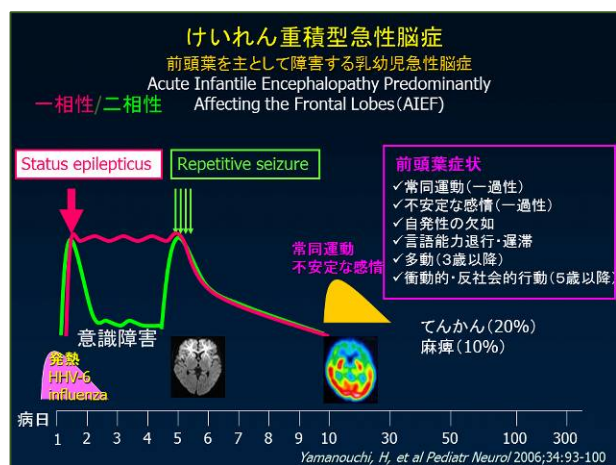
- | | |
|--|---|
| <p>A. Epileptic Conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> - febrile/nonfebrile convulsive status epilepticus - non-convulsive status epilepticus <p>B. Acute hypoxia/ischemia</p> <p>C. Traumatic brain injury</p> <p>D. Cerebrovascular disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subdural, epidural, subarachnoid and cerebral hemorrhage - Shaken baby syndrome - Arterio-venous malformation - Sinus thrombosis - Moyamoya disease <p>E. CNS infections</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acute encephalitis - Meningitis - Brain abscess - Subdural abscess | <p>F. Systemic disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gram-negative sepsis - Toxic shock syndrome - Heat stroke <p>G. Immunological CNS disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acute disseminated encephalomyelitis - Postimmunization Encephalopathy - Anti-NMDA receptor encephalitis <p>H. Brain tumor</p> <p>I. Others</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sudden infant death syndrome - Hypertensive encephalopathy - Myocarditis - Arrhythmia - Drug intoxication <ul style="list-style-type: none"> • Immunosuppressive drugs • Anticonvulsants • Antidepressants • Antipsychotics |
|--|---|

ておき後日、より詳しい検査を行うことも必要でしょう。また血液中あるいは髄液中サイトカインを測定することは、急性壊死性脳症などのサイトカインの嵐によってもたらされると考えられる急性脳症の診断には、参考になります。神経放射線学的検査は救急の現場では、まず頭部 CT 検査を施行し、もしバイタルが安定し安全に施行することが確認できた場合に、拡散強調画像を含む頭部 MRI 検査も追加して施行します。先ほど述べましたように脳浮腫が認められるか、どこの部位に存在するのか、またその範囲はどの程度かなどを確認します。小児急性脳症はそのタイプにより特徴的な神経放射線画像を認めます。例えば急性壊死性脳症は両側視床の対称性の拡散能低下を示す浮腫を特徴とし、また基底核、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ます。急性散在性脳脊髄炎でも視床に病変を認めることがありますが、この場合の浮腫では拡散能は上昇する傾向があり鑑別することができます。けいれん重積型急性脳症、いわゆる二相性脳症では、多くはけいれん重積後 4 - 5 日目に出現する遅発性の群発けいれんが認められ、意識障害が再度重篤になるタイミングでは MRI 拡散強調画像にて皮質下白質が高信号となります。中心溝付近は傷害されにくく、病変部位が前頭部優位であり、急性期を過ぎて浮腫が消失した時点でも SPECT など脳血流を測定するとやはり前頭葉優位に障害が確認されることが多く、臨床的にも情動運動や行動上の問題など前頭葉症状が認められる場合「前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症」と呼ばれます。脳波では全般的ないし局在性の速波成分の乏しい高振幅非律動性徐波や低振幅脳波の出現があるかどうかについて検討します。脳波所見は異常を示すことが多いのですが、急性脳症を診断することはなかなか難しい場合も少なくありません。しかし amplitude-integrated EEG など脳波モニターを行うことは臨床的な経過を追う上で有用であると考えられその施行が推奨されます。

病態からみた小児急性脳症症候群

- A. 代謝異常を主病態とする群
 - ① 先天性代謝異常症
 - ② 古典的Reye症候群
- B. サイトカインの嵐を主病態とする群
 - ① Reye様症候群
 - ② Hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE)症候群
 - ③ 急性壊死性脳症(ANE)
- C. 興奮毒性を主病態とする群(けいれん重積型急性脳症)
 - ① 前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症(AIEF)
 - ② Hemiconvulsion-hemiplegia (HH)症候群
 - ③ その他
- D. 病態不明
 - ① 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症(MERS)
 - ② 難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERPPS)

Mizuguchi M, et al. Acta Neurol Scand 2007;115:45-56より改変



前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症(AIEF)

Acute Infantile Encephalopathy Predominantly Affecting the Frontal Lobes

診断基準

- I 有熱時けいれん発作と遷延性意識障害
- II 前頭葉障害を示す臨床症状
 - ✓ 意識回復後の自発性の欠如
 - ✓ 言語能力の退行とその回復遅延
- III 前頭葉障害を示す神経放射線学的所見:
 - ✓ 急性期の浮腫性変化(DWI)と血流増加(SPECT)
 - ✓ 亜急性期以降の血流低下と萎縮性変化

Yamanouchi H, et al. Epilepsy Res 2006.

さて、急性脳症の治療はどのようにしたらよいのでしょうか？ 急性脳症の発症はほとんどの場合、遷延するけいれんで発症します。急性脳症の是非にかかわらずけいれんが遷延化し重積状態になってしまう場合、神経組織は不可逆的な障害を受けますので、とにかくけいれんを止めることをまず第一に考えなければなりません。遷延化したけいれんは、しばしば止めることが困難な場合もありますが、そこで肝心なのは、第一選択薬であるミダゾラムやジアゼパムを、むやみに定められた量以上に使用しないことだと思います。第一選択薬が無効と判断されれば速やかに第二選択薬に移行することが肝心です。第二選択薬はフォスフェニトインやフェノバルビタール、場合によってはレベチラセタムを使用します。これでもけいれんが消失しなければバビツールを使用するのですが、集中管理を十分に行えるような施設でおこなうことが望ましいと考えられます。

さて、これらのけいれんに対する治療と同時に急性脳症のタイプにかかわらず、全身状態をできる限り改善し、かつ維持するための支持療法を行うことが急性脳症治療の基本となります。けいれんや蘇生などの救急治療を行い、急性脳症が疑われたら緊密な連携を行いつつ三次救急医療施設ないしそれに準ずる施設への適切な搬送を考慮します。急性脳症のタイプや重症度に応じた全身管理が行われることが推奨されますが、その全身管理には呼吸管理、循環管理、中枢神経管理、体温管理、血糖・電解質管理、栄養管理が含まれます。それぞれの領域において必要なモニタリングによって、24時間体制での集中治療による全身管理が行われなければなりません。小児の急性脳症における脳低温・平温療法の有効性に関する明確なエビデンスはなく、その方法も確立されていませんが、積極的に施行している施設もあります。急性壊死性脳症などのサイトカインの嵐によっ

発熱時けいれん遷延・重積状態 薬物治療

第0選択	<ul style="list-style-type: none"> 0.5%ミダゾラム 頬粘膜・鼻腔内投与(0.5 mg/kg 最大量10mg) 0.5%ミダゾラム 筋注(0.1mg-0.35mg/kg 最大量10mg)
第1選択	<ul style="list-style-type: none"> 0.1%ミダゾラム 0.15mg/kg 静注(1mg/分) 総量0.6mg/kg以内 ジアゼパム 0.3mg-0.5mg/kg 静注
第2選択	<ul style="list-style-type: none"> フォスフェニトイン 22.5mg/kg 静注(3mg/kg/min 以下) フェノバルビタール 15-20mg/kg 静注(100mg/min 以下) レベチラセタム 20-30mg/kg 静注

発熱時けいれん遷延・重積状態 治療の留意点

**第一選
択薬**

- MDL
- DZP

→

**第二選
択薬**

- fPHT
- PB
- LEV

1. 第一選択薬が無効なら速やかに第二選択薬へ
✓Time-dependent internalization of synaptic GABA_A receptor
2. 止薬後は意識状態をよく観察すること
✓意識レベルの把握が小児急性脳症の診断には最も重要
3. 脳液を継続的にモニターする
✓脳波上重積状態が継続している可能性がある

小児急性脳症の全身管理 循環器管理の留意点

- 組織への酸素供給および代謝基質の供給を回復し維持するために適切な血圧と心拍出量を得ること
- 血圧・脈圧モニター: 留置動脈ライン
 - 収縮期圧 $\geq 70 + \text{年齢} \times 2 \text{ mmHg}$ (1~10歳)
- 心電図モニター: 連続的に心拍数と不整脈の有無をチェック
- 血圧確保のための必要十分な輸液を行い、不要な水分制限や利尿剤投与は行わない

て発症することが推定されているタイプの急性脳症ではメチルプレドニゾロンの大量療法など副腎皮質ステロイドの効果が期待されま
す。その他の治療方法としてガンマグロブリン療法や血液浄化療法については、はっきりした効果のある証拠のないのが現状です。

以上小児急性脳症のガイドラインの概説を行いました。本放送内容が皆様の診療のお役にたつことができれば幸甚です。

小児急性脳症の全身管理 頭蓋内圧管理の留意点

- 頭部側を30度挙上(血圧良好であれば)
- 脳圧亢進に対する治療
 - 頭蓋内圧(ICP) ≤ 20 mmHg
 - 脳灌流圧(CPP)=平均動脈圧-頭蓋内圧 ≥ 40 mmHg
 - ICP測定不可時: 3%食塩水6.5-10ml/kgを急速静注
 - ICP測定時: 3%食塩水を0.1-1.0 ml/kg/hr速度で漸増
 - D-マンニトール(0.5-1 g/kg) 15-30分で静注、3-6回/日
 - 血清浸透圧 ≤ 360 mOsm/L
- バルビツールは血圧低下に注意して施行してよい
- 脳圧亢進に対する過換気治療はPaCO₂=25~30mmHg

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>