

原著

シクロスポリン療法が有効と考えられた
インフルエンザ脳症の1 女児例武山 彩¹⁾ 片寄 雅彦¹⁾ 細矢 光亮²⁾

要旨 けいれん重積後、意識障害が遷延し、頭部 MRI で局所性脳浮腫像を認め、急性脳症と診断した5歳女児を経験した。神経細胞のアポトーシス抑制を目的として、シクロスポリン療法を試み、血中濃度の継時的な測定により、副作用なく安全に施行することができた。急性脳症の予後はさまざまであり断言はできないが、画像上の脳浮腫の抑制と、臨床症状の著明な改善を認めたことから、シクロスポリン療法は後遺症の軽減に有効であったと思われた。

はじめに

インフルエンザ脳症は、主に5歳未満の小児に多発し、死亡率や重度後遺症の発生率が高い重篤な疾患である。

2005年、厚生労働省インフルエンザ研究班により「インフルエンザ脳症ガイドライン」¹⁾が作成され、診断と治療の指針が出された。シクロスポリン療法はそのなかの特殊治療に位置づけられ、高サイトカイン血症により引き起こされるアポトーシスを抑制し、臓器障害の進行を阻止する効果が期待されている。しかし特殊治療は効果や副作用に対する十分なエビデンスが得られていないため、実際に施行している施設は少ないことが全国調査で明らかになっている²⁾。最近、インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版³⁾がだされ、シクロスポリンの投与量、投与方法、目標血中濃度が明記された。が、実際に急性脳症に対してシクロスポリン療法を行い、有効であったとする報告は存

在しない。

われわれはけいれん重積型急性脳症の1症例に対し、シクロスポリン療法を試み、血中濃度をモニターすることにより副作用の発現なく安全に施行することができ、臨床的にも有効であったと考えられたため報告する。

1. 症例提示

症例：5歳、女児

既往歴：在胎32週、品胎の第2子として1,500gで出生した。発育・発達遅滞はなかった。2歳6カ月時に単純型熱性けいれんの既往が1回ある。

家族歴：他の姉妹に熱性けいれんの既往はなかった。

主訴：けいれん、意識障害

現病歴：2008年9月11日より咳嗽・鼻汁があり近医を受診し投薬を受けた。9月12日より37°C台の発熱があったが、解熱鎮痛剤は使用しな

Key words：急性脳症、シクロスポリン療法、血中濃度、治療ガイドライン

1) 公立相馬総合病院小児科

〔〒976-0011 相馬市新沼字坪ヶ迫142〕

2) 福島県立医科大学小児科

表 入院時検査所見

WBC	17,200/ μ l	Na	141 mEq/l	(髄液検査)
Neu	89%	K	5.1 mEq/l	初圧 220 mmH ₂ O-終圧 210 mmH ₂ O
Lym	8%	Cl	109 mEq/l	細胞数 1/3
Mon	3%	Ca	9.7 mg/dl	(単核球)
Eos	0%	P	5.0 mg/dl	蛋白 13 mg/dl
Bas	0%	BS	147 mg/dl	糖 41 mg/dl
RBC	433×10 ⁴ / μ l	(前医では BS 23 mg/dl)		Cl 130 mEq/l
Hb	12.2 g/dl	PT	14.6 sec	インフルエンザ抗原迅速検査 A (+) B (-)
Ht	35.7%	APTT	25.5 sec	鼻汁 RSV 抗原迅速検査 (-)
Plt	26.9×10 ⁴ / μ l	Fib	410 mg/dl	マイコプラズマ IgM (イムノカード) (-)
CRP	1.29 mg/dl	FDP	1.0 以下	髄液培養検査 陰性
AST	47 IU/l	(静脈血液ガス)		後鼻腔培養検査 陰性
ALT	18 IU/l	pH	7.269	
LDH	386 IU/l	pCO ₂	34.7 mmHg	
ALP	785 IU/l	pO ₂	33.4 mmHg	
CPK	82 IU/l	BE	-10.2 mmol/l	
BUN	25.0 mg/dl			
Crea	0.46 mg/dl			
NH ₃	40 μ g/dl			

かった。9月13日(1病日)普段通り起床したが、午前8時頃より横たわるようになり、午前10時、腹臥位で歯をくいしばって流涎し、呼びかけに反応がないことに家族が気づいた。近医に搬送され、39.8°Cの発熱、四肢の振戦と意識障害があり、ジアゼパム坐薬、フェノバルビタール坐薬を投与されたが、間代性けいれんがみられ、ジアゼパムを静脈内投与された後、13時30分に当院へ搬送された。

入院時現症：体重13kg、体温は39°C、閉眼して呼びかけに反応はなかった。顔色は良好で、四肢のけいれんや硬直はなかった。心雑音は聴取されず、肺野に乾性ラ音を聴取した。項部硬直は認めなかった。

入院時検査所見(表)：好中球優位の白血球数増加、CRPの軽度上昇、肝逸脱酵素の軽度上昇を認めた。前医にて血糖値が23mg/dlと低値であったため、ブドウ糖を静脈内投与されており、当院では147mg/dlであった。静脈血の血液ガス分析でpH7.269とアシドーシスを認めた。髄液検査では初圧が220mm水柱と上昇していたが、細胞数の増加はなかった。鼻咽頭でのインフルエンザ抗原迅速検査でA型陽性であった。

入院後経過(図1, 2)：当院入院後、再度四肢

の硬直性けいれんがみられたため、家族に同意を得たうえでミダゾラムの持続投与を開始した。しかし、その後もけいれんが群発したため、気管内挿管後人工呼吸管理を行いながら、チオペンタールの持続投与を行った。脳浮腫の軽減を目的としてマンニトールの投与を行い、抗けいれん剤としてフェノバル坐薬を使用した。インフルエンザに対してオセルタミビルを経鼻胃管より投与し、抗菌剤としてセフトキシムとミノサイクリンを併用投与した。インフルエンザ脳症に対する特異的治療として、ガイドラインに従いメチルプレドニンパルス療法を抗凝固療法とともに3日間施行し、免疫グロブリンの大量投与も行った。メチルプレドニンパルス療法後は後療法としてステロイド薬の静脈内投与を行い、漸減後中止した。チオペンタール使用後にけいれんはなく、第5病日にミダゾラムへ変更し、第10病日に中止した。喀痰排泄困難による肺炎・無気肺を併発し、体位ドレーナージや呼吸学的リハビリテーションを行い、呼吸状態が安定した後、第9病日に抜管した。肝逸脱酵素(AST)は第8病日に最大88IU/lまで上昇した。一方、ALT値は上昇せずに推移した。前医にて、低血糖およびアシドーシスを呈したが、補液とグルコース投与により改善し、また高アン

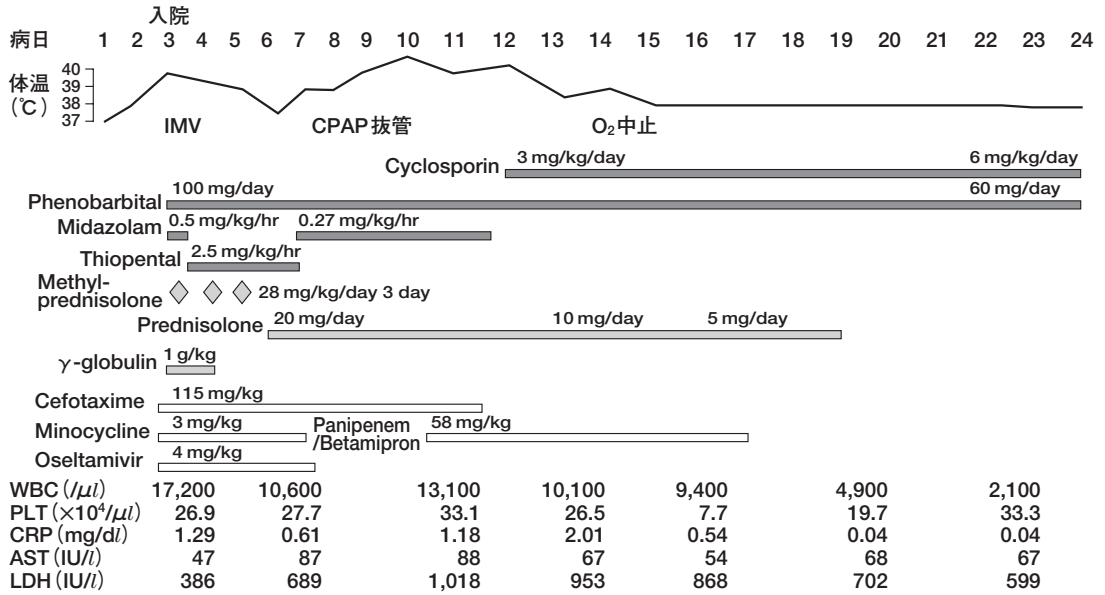


図 1 入院後経過

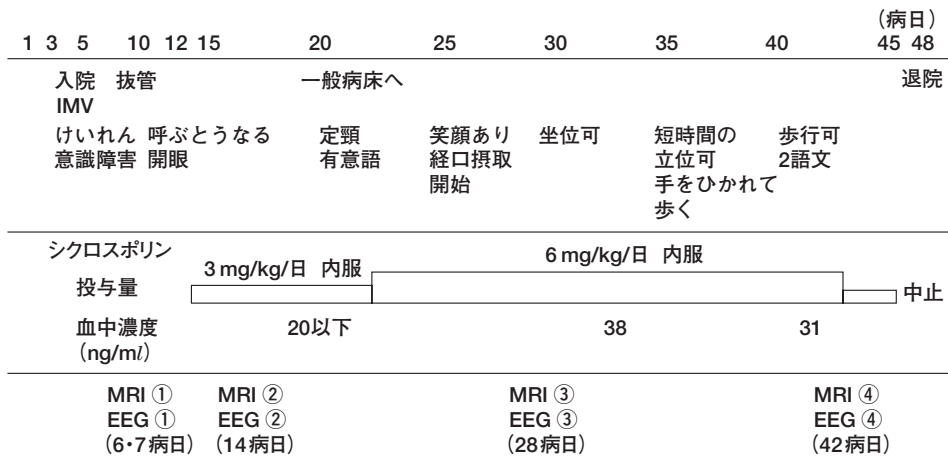


図 2 神経学的所見の推移とシクロスポリン血中濃度

モニア血症や著明な肝機能障害は認められなかったことから、代謝障害の検索は行わなかった。第7病日の頭部 MRI T2 強調画像にて右前頭部から側頭部、左前頭部に高信号域を認め、脳波上も全般性高振幅徐波が続いており、脳浮腫が遷延していると判断した。

第12病日より神経組織のアポトーシスの抑制を目的として、シクロスポリンの投与を開始した。シクロスポリンは内服用製剤を経鼻栄養チューブ

より投与し、経口摂取可能となった後は内服薬で投与した。3 mg/kg で開始し、血中濃度をモニターしながら、6 mg/kg に増量した。この投与量により血中シクロスポリンのトラフ濃度は 30 ng/ml 台が維持された。投与期間中、血液検査で BUN、クレアチニンの上昇はみられず、神経所見の悪化もなく、その他シクロスポリンによると思われる副作用はみられなかった。第42病日より減量して、退院前の第47病日に中止した。

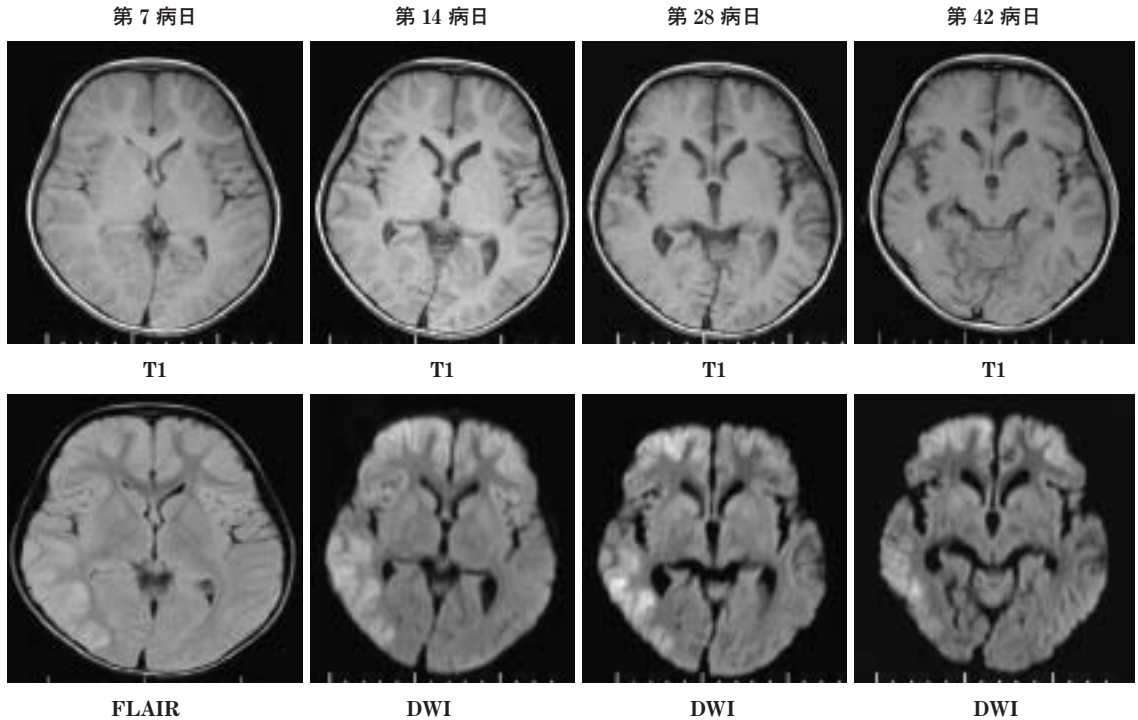


図 3 頭部 MRI 画像所見

第 10 病日にミダゾラムを中止した後、呼名に開眼するようになり、第 15 病日より意味不明な発語がみられるようになり、第 20 病日頃より定額して、「イヤイヤ」「ママ」と明瞭な発語がみられた。第 25 病日頃より笑顔がみられるようになり、プリンやキザミ食を経口摂取できるようになり、第 30 病日頃には坐位保持が可能で、自分でスプーンを使って食べられるようになった。第 35 病日頃には手をつないで歩行でき、第 40 病日頃には自力歩行可能となった。徐々に有意語が増え、退院時には 2 語文を話すことができるようになった。退院数週間後には幼稚園に再び通園できるようになり、退院 2 カ月後には運動や精神発達面は病前の状態にほぼ回復した。

なお、シクロスポリン療法は、公立相馬総合病院および福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得て施行した。家族に対しては、シクロスポリンにアポトーシス抑制効果が期待されること、腎障害や脳症などの副作用の可能性があることを説明し、文書による同意を得た。

経過中計 4 回の頭部 MRI 検査と 4 回の脳波検査を施行した。2 回目（第 14 病日）の MRI 拡散強調画像で右大脳半球と左前頭部の皮質から皮質下白質の高信号が明瞭となった（図 3）。3 回目（第 28 病日）の MRI 検査では前回よりわずかに側脳室が拡大しており、軽度の脳萎縮所見と考えられた。退院後（第 69 病日）に施行した MRI 検査では両前頭葉、右側頭葉～後頭葉の高信号域はほぼ消失し、脳室拡大の進行はなかった。脳波検査ではびまん性全般性高振幅徐波所見の改善を認めた。

II. 考 察

インフルエンザ脳症は発症が急激であり、進行も早く予後不良の疾患であるため、インフルエンザ脳症治療指針では早期診断とともに高サイトカイン血症を沈静化する特異的治療を早期に開始することが求められている。自験例はインフルエンザの流行開始時期以前の発症であったが、意識障害が遷延してけいれんが重積し、インフルエンザ

抗原迅速検査で A 型陽性であったことより、インフルエンザ脳症と診断し治療を開始した。

支持療法や特異的治療にもかかわらず病状の改善を図ることができない場合に考慮するものとして「特殊治療」があげられている。しかし、特殊治療は実施した例が極めて少ないため、治療効果に対する十分なエビデンスが得られておらず、用法・用量に関しての基準が定められていないため、治療経験のある施設での実施に限られるのが現状である。

インフルエンザ脳症、特にけいれん重積型脳症では、脳浮腫から脳萎縮に移行する時期に髄液中チトクローム c が高値になることから、後遺症の発症には神経組織のアポトーシスが関与していると考えられている⁴⁾。シクロスポリン療法は治療指針の特殊治療に位置づけられ、神経組織のアポトーシスを抑制する効果が期待されている。

しかしシクロスポリンによる副作用として腎障害、肝障害、中枢神経障害などがある^{5~7)}。腎機能障害の発現機序としては腎血管の収縮作用によるものが考えられ、尿細管萎縮や間質の線維化など、器質的な障害が表れることもある。また熱や感染などにより血液脳関門が障害された場合には、シクロスポリンが中枢に移行して中枢神経系障害が発現しやすくなるといわれている。したがって、急性脳症においては血管障害が基礎にあるため、シクロスポリンによる副作用が発生する可能性があり、使用にあたっては十分な注意が必要と考えられる。

自験例では上記の内容を家族に対し十分に説明したうえで、文書による同意を得て施行した。自験例はインフルエンザ脳症ガイドライン改訂版³⁾が出される以前の症例であり、当時は至適投与方法や目標血中濃度が明らかではなかった。そのため、小児ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン療法⁸⁾に準じて投与を行った。

臨床症状と画像所見の経過から、シクロスポリ

ンは後遺症軽減に効果があったと考えられた。しかし、急性脳症の予後は症例によりさまざまで、本来軽症の脳症であった可能性もあり、シクロスポリンが奏効したと断言はできない。自験例のように血中濃度をモニターすることにより、副作用なくシクロスポリン療法を比較的安全に行うことができるので、今後症例を重ねてシクロスポリンによる神経症状改善効果を検討する必要があると考える。

おわりに

シクロスポリン療法を施行した急性脳症の 1 女児例を報告した。中枢神経障害などの副作用があるとされるシクロスポリンであるが、血中濃度を測定することにより安全に投与することができた。症例の蓄積が進み、シクロスポリンの至適投与方法が確立されることを期待する。

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ガイドライン，2005
- 2) 小林慈典，他：インフルエンザ脳症特殊治療の全国調査．日児誌 111：659-665，2007
- 3) 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
- 4) 細矢光亮：チトクローム c からみた痙攣重積型急性脳症の病態．脳と発達 40：145-149，2008
- 5) 陳 基明：けいれん・意識障害を起こす疾患の治療・管理のポイント シクロスポリン，タクロリムスによる意識障害．小児内科 38：470-472，2006
- 6) 藤永周一郎，他：小児期のネフローゼ症候群におけるシクロスポリン慢性腎障害．日小児腎臓病会誌 17：66-71，2004
- 7) 井戸口理恵，他：免疫抑制剤関連脳症．小児科 45：203-208，2004
- 8) 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版，2005

A case of influenza-associated encephalopathy effectively treated with cyclosporine

Aya TAKEYAMA¹⁾, Masahiko KATAYOSE¹⁾, Mitsuaki HOSOYA²⁾

¹⁾*Department of Pediatrics, Soma General Hospital*

²⁾*Department of Pediatrics, Fukushima Medical University*

A five-year-old girl developed convulsive status epilepticus and prolonged disturbance of consciousness. An MRI of her head showed local cerebral edema, an EEG was performed on the first day of her hospitalization, and a rapid influenza antigen detection test showed positive results. Based on these findings, she was diagnosed as having an acute influenza-associated encephalopathy. After her hospitalization, high doses of methylprednisolone and immunoglobulin were administered intravenously according to the treatment guidelines for influenza-associated encephalopathy. At seven days after hospitalization, since her head MRI findings demonstrated prolonged brain edema which intimated neuron death, cyclosporine was administered to prevent the neurons from cell death through the apoptosis pathway. While a physician should always be aware of major side effects of the cyclosporine, such as nephropathy and encephalopathy, in this case the cyclosporine therapy was completed successfully without any side effects by monitoring the serum cyclosporine concentration. The great improvement of her MRI findings clinical course after cyclosporine administration demonstrated that this therapy should be considered as an option to control an influenza-associated encephalopathy.

(受付：2010年4月6日，受理：2010年6月14日)

* * *