

第6章

症る症
炎症よ脳
性に性
身応急
全反

第6章は Minds 2007 に準拠しており，推奨グレードは xi ページ 表3 を参照

1 炎症のマーカー

推奨

1. 炎症のマーカーとして、直接のおよび間接的な指標^{注)}が提唱されている

推奨グレード該当せず

注)直接的指標とは炎症反応の強さをそのまま示すマーカー、間接的指標とは炎症による組織障害、臓器障害の程度を示すマーカーを指す

- 1) 全身性炎症反応症候群 (SIRS) の診断項目は間接的指標となる
- 2) インフルエンザ脳症の予後不良因子は間接的指標となる
- 3) 様々なサイトカインや関連因子が報告されている

解説

サイトカインストーム型の急性脳症では経験上しばしば全身性炎症反応症候群(SIRS)を呈するが、まとまった文献的報告はない。SIRSとは外傷、感染症などの侵襲に対して惹起される炎症性サイトカインの過剰産生(いわゆるサイトカインストーム)による全身的な生体反応である。小児SIRSの診断基準を表1、表2に示す^{1,2)}。SIRSの診断項目である体温、脈拍、呼吸、白血球数は間接的な炎症のマーカーとなり得るが、急性脳症患者でのデータはない。フェリチンもSIRSの重症度の指標になり、炎症のマーカーといえるが、これも急性脳症での報告はない³⁾。

インフルエンザ脳症では予後不良因子として血液検査でHb 14 g/dL以上、血小板 10万 / μ L未滿、AST・ALT 100 U/L以上、CK 1,000 U/L以上、血糖 50 mg/dL未滿または150 mg/dL以上、PT 70%未滿、アンモニア 80 μ g/dL以上、尿検査で血尿、蛋白尿の存在が指摘されている⁴⁾。これらは間接的な炎症のマーカーと考えられる。尿中 β_2 -MG上昇も高サイトカイン血症が背景にある可能性がある⁵⁾。

また、保険適用ではないが、サイトカインストーム型の病態形成に重要であるサイトカインや関連因子が予後不良因子と報告されている。これらのうち炎症のバイオマーカーと考えられる項目と

表1 小児全身性炎症反応症候群(SIRS)の診断基準

下記4項目のうち2項目以上の存在。ただし1)か4)の1項目は満たすもの

- 1) 深部体温*1 > 38.5℃か < 36℃
- 2) 頻脈か徐脈*2
- 3) 多呼吸*2か人工呼吸管理状態
- 4) 白血球増多か減少*2もしくは > 10% 幼若白血球

*1: 直腸、膀胱、口腔、中心カテーテル温

*2: 表2参照

[Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8. を改変]

表 2 小児全身性炎症反応症候群 (SIRS) における年齢別バイタルサインおよび白血球数異常の基準

age group	heart rate, beat/min		respiratory rate, breaths/min	leukocyte count leukocytes × 10 ³ /mm ³
	tachycardia	bradycardia		
0 days to 1 wk	> 180	< 100	> 50	> 34
1 wk to 1 mo	> 180	< 100	> 40	> 19.5 or < 5
1 mo to 1 yr	> 180	< 90	> 34	> 17.5 or < 5
2~5 yrs	> 140	NA	> 22	> 15.5 or < 6
6~12 yrs	> 130	NA	> 18	> 13.5 or < 4.5
13 to < 18 yrs	> 110	NA	> 14	> 11 or < 4.5

NA : not applicable

[Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference : definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 ; **6** : 2-8. を改変]

して血清 IL-6^{6,7)}, 血清 TNF- α ^{7~9)}, 血清可溶性 TNF 受容体^{7~9)}, 血清 IL-10^{8,9)}, MIF¹⁰⁾, LIF¹⁰⁾などがあげられる。

③ 参考にした二次資料

- a) 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治療戦略. 2018. <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf>
- b) 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 2009. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>

② 文献

- 1) Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference : definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 ; **6** : 2-8.
- 2) 長谷川俊史, 市山高志. 敗血症. 小児科学レクチャー 2013 ; **3** : 316-22.
- 3) Suárez-Santamaría M, Santolaria F, Pérez-Ramírez A, et al. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur Cytokine Netw* 2010 ; **21** : 19-26.
- 4) Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008 ; **27** : 384-9.
- 5) 権藤健二郎, 花井敏男, 武本環美, 水野由美. 急性脳症の診断における尿中 β 2-microglobulin 測定の有用性に関する検討. 脳と発達 2010 ; **42** : 233-4.
- 6) Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, Hojo H. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology* 2001 ; **57** : 295-9.
- 7) Morita H, Hosoya M, Kato A, Kawasaki Y, Suzuki H. Laboratory characteristics of acute encephalopathy with multiple organ dysfunctions. *Brain Dev* 2005 ; **27** : 477-82.
- 8) Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int* 2003 ; **45** : 734-6.
- 9) 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** : 31-7.
- 10) Kawahara Y, Morimoto A, Oh Y, et al. Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy. *Brain Dev* 2020 ; **42** : 185-91.

2 副腎皮質ステロイドの意義, 適応, 方法

推奨

1. サイトカインストーム型では副腎皮質ステロイドの投与を考慮するとよい

推奨グレード C1

- 1) 急性壊死性脳症 (ANE) では予後を改善させることが期待できる
- 2) 他のサイトカインストーム型の症例でも効果が期待される
- 3) メチルプレドニゾロンパルス療法が一般的である

解説

小児の急性脳症において抗炎症を目的とした治療を行う際は、副腎皮質ステロイド製剤が使用経験と安全性の面から推奨されるが高度なエビデンスはない。インフルエンザ脳症や急性壊死性脳症 (ANE) において発症 24 時間以内の使用が予後を改善させる可能性が示唆されている^{1,2)}。

最も適応となる病型はサイトカインストーム型急性脳症である。全身性炎症反応症候群 (SIRS) の定義を満たすなど前述 (第 6 章 -1) の炎症マーカーより炎症の存在が示唆される症例では副腎皮質ステロイド製剤の効果が期待できる可能性がある^{3,4)}。副腎皮質ステロイド治療のなかではメチルプレドニゾロンパルス療法が「インフルエンザ脳症ガイドライン」に掲載され広く普及している。メチルプレドニゾロン (mPSL) 30 mg/kg/日 (最大量 1 日 1 g) 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。凝固亢進による血栓形成予防として、通常パルス療法終了翌日までヘパリン 100～150 IU/kg/日を持続点滴静注する。副腎皮質ステロイド治療はできる限り早期に実施することが望ましいと考えられている。

参考にした二次資料

- a) 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。2018。 <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf>
- b) 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班。インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]。2009。 <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>

文献

- 1) 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**: 659-65.
- 2) Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009; **31**: 211-7.
- 3) 市山高志。病態を踏まえた治療戦略。 *Neuroinfection* 2013; **18**: 74-9.
- 4) 鳥巢浩幸, 原 寿郎。インフルエンザ脳症。 *BRAIN and NERVE* 2015; **67**: 859-69.

3 ガンマグロブリンと血液浄化の意義, 適応, 方法

推奨

1. ガンマグロブリン投与と血液浄化療法については、サイトカインストーム型など炎症が病態に関与する急性脳症では理論上効果が期待されるが、エビデンスはない

推奨グレードなし

解説

ガンマグロブリン製剤は免疫担当細胞の活性化抑制や炎症性サイトカイン産生抑制などにより抗炎症作用を発揮するが、作用機序としていまだ不明な部分もある^{1,2)}。理論上、サイトカインストーム型急性脳症など炎症が病態に関与する急性脳症では使用する意義はあると考えられるが、臨床において現在まで十分なエビデンスは得られていない^{3~5)}。投与方法はガンマグロブリン製剤 1~2 g/kg を点滴静注する。投与量は患児の状態に応じて適宜変更する。特に治療開始初期にアナフィラキシーショックを生じることがあるため、点滴速度は添付文書の記載に従い、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。

血液浄化療法は血液中のサイトカインなど炎症性物質を除去することにより、炎症を制御することを目的とするが^{6,7)}、敗血症患者において有効性を認めなかった報告もある⁸⁾。ガンマグロブリンと同様、理論上炎症が病態に関与する急性脳症に対し有効性が期待されるが、十分なエビデンスは得られていない⁹⁾。副腎皮質ステロイドやガンマグロブリンに比し、侵襲性が高い治療法のため、経験豊富な施設でかつ前者の治療のみでは制御困難と思われる高度な炎症状態の症例に限り考慮される可能性があるがエビデンスはない。血液浄化療法ではおもに持続血液濾過透析(CHDF)と血漿交換(PE)療法が行われている。炎症性サイトカイン過剰産生状態においてはポリメチルメタクリレート(PMMA)膜からなるCHDFがメディエーター除去能力に優れるとされる¹⁰⁾。また、CHDFとPEを組み合わせた体外循環血液浄化療法(EBP)の有効性も報告されている¹¹⁾。CHDFの方法は複雑なため参考にした二次資料を参照されたい。PEは置換液に5%アルブミン溶液を用いる。凝固異常併発例では新鮮凍結血漿(FFP)を使用することやヘパリンまたはメシル酸ナファモスタットによる抗凝固療法を行う。1日のPE量は循環血液量=体重(kg)×1,000/13×(1-Ht(%)/100)とし、全血漿置換のため3日間を1クールとして実施する¹²⁾。

参考にした二次資料

- a) 伊藤克己, 監. 小児急性血液浄化療法マニュアル. 東京: 医学図書出版, 2002.
- b) 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治療戦略. 2018. <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf>
- c) 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 2009. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/>

- d) 伊藤秀一, 和田尚弘, 監. 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京: 東京医学社, 2013.

文献

- 1) Ichiyama T, Ueno Y, Hasegawa M, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin inhibits NF- kappa B activation and affects Fc gamma receptor expression in monocytes/macrophages. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004 ; **369** : 428-33.
- 2) Ichiyama T, Ueno Y, Isumi H, Niimi A, Matsubara T, Furukawa S. An immunoglobulin agent (IVIG) inhibits NF- kappa B activation in cultured endothelial cells of coronary arteries in vitro. *Inflamm Res* 2004 ; **53** : 253-6.
- 3) 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. 日誌 2007 ; **111** : 659-65.
- 4) Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 211-7.
- 5) 鳥巢浩幸, 原 寿郎. インフルエンザ脳症. *BRAIN and NERVE* 2015 ; **67** : 859-69.
- 6) Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K. Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher* 2001 ; **5** : 306-14.
- 7) Nakae H, Asanuma Y, Tajimi K. Cytokine removal by plasma exchange with continuous hemodiafiltration in critically ill patients. *Ther Apher* 2002 ; **6** : 419-24.
- 8) Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis : a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009 ; **37** : 803-10.
- 9) 早野駿佑, 天本正乃, 高野健一, 神蘭淳司, 山下由理子, 友納優子. 積極的な治療介入を行い予後良好な経過を辿った急性壊死性脳症. 日小児救急医学会誌 2020 ; **19** : 60-4.
- 10) Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, Goto J. Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA membrane hemofilter and a PAN membrane hemofilter in the treatment of a patient with septic acute renal failure. *Transfus Apher Sci* 2009 ; **40** : 49-53.
- 11) 和合正邦, 下岡武史. 血液浄化療法. 日本臨牀 2011 ; **69** : 534-40.
- 12) 平野浩一. 血液浄化療法. 小児内科 2013 ; **45** : 242-44.

4 急性壊死性脳症 (ANE) の診断と治療

推奨

- 急性壊死性脳症 (ANE) は、臨床症状・検査所見・画像所見を組み合わせる総合的に診断する。両側対称性の視床病変が特徴的であるが、同様の画像所見を呈する疾患との鑑別を行う必要がある **画像検査の推奨グレード B**
- ANE の治療としては、発症後早期のステロイドパルス療法が推奨される **推奨グレード B**
ガンマグロブリン大量療法や脳低温・平温療法の効果は現時点では明確になっていない **推奨グレードなし**

解説

診断

急性壊死性脳症 (ANE) は、1995 年に Mizuguchi らが提唱した急性脳炎・脳症の亜型である¹⁾。特異的なバイオマーカーは知られていないため、臨床症状・検査所見・画像所見を組み合わせる総合的に診断する。一般的な診断の目安を表 1 に示す。従来の ANE の報告は、概ねこの目安に沿って診断されていると考えられる。ANE の契機となる感染症としては、インフルエンザが最多でヒトヘルペスウイルス (HHV)-6 感染症がそれに次ぐ²⁾。ANE の報告は日本・台湾・韓国など東アジアに集中しており^{3~8)}、欧米諸国からの報告は少ない⁹⁾。何らかの人種的要素が発症に関与していると推測される。一方、欧米からは家族性あるいは反復性 ANE の報告が散見され *RANBP2* 遺伝子の関与が明らかになっているが¹⁰⁾、日本の孤発性 ANE では *RANBP2* 遺伝子変異は極めてまれであり、画像所見は類似していても両者は異なる病態である可能性がある。日本では *RANBP2* 遺伝子変異を認めない反復性 ANE が報告されている¹¹⁾。また、日本人の ANE 症例では、HLA の *DRB1*09:01* および *DQB1*03:03* アレルが正常対照に比べて高率であることが報告されている¹²⁾。これらの結果は、遺伝学的な素因が ANE の発症しやすさに関与していることを示唆する。

ANE に極めて特徴的なのは画像所見である。両側対称性の視床病変は必発で、ANE の診断において重要である (図 1, 図 2)。発症後早期の視床病変は、CT では低吸収を呈し (図 1)、MRI では T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を呈する (図 2)。拡散強調像でも高信号を呈するが、信号変化の範囲は一般的に T2 強調画像における高信号域よりも狭いことが多い。視床病変は視床の概ね中心からやや前方寄りに位置し、急性期には視床の容積が増大して膨隆することもまれでない。発症から数日ほど経過すると視床病変は同心円状の所見を呈することがある。CT では、病変の中心部が高吸収、その周囲が強い低吸収を呈し、さらにその外側では淡い低吸収を呈する (図 3)¹³⁾。MRI 拡散強調像では、病変の中心部では拡散能の上昇を、その周囲では著明な拡散能の低下を、

表 1 急性壊死性脳症の診断の目安

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、けいれんを認める。
2. 髄液細胞増多を認めない。髄液蛋白濃度はしばしば上昇する。
3. 頭部 CT, MRI による両側対称性、多発性脳病変の証明：両側視床病変は必発である。しばしば大脳側脳室周囲白質、内包、被殻、上部脳幹被蓋、小脳髄質にも病変を認めることがある。これら以外の領域には病変を認めない。
4. 血清トランスアミナーゼの上昇(程度は様々)を認めるが、血中アンモニアの上昇は認めない。
5. 類似疾患の除外：
 - a. 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、出血性ショック脳症症候群 (HSES)、熱中症。
 - b. 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。

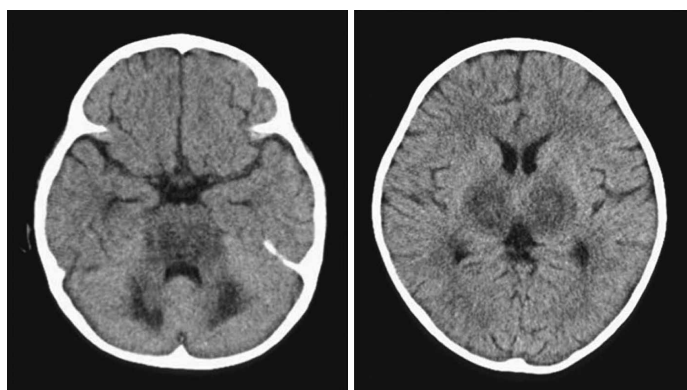


図 1 急性壊死性脳症の CT 所見

視床・脳幹背側・小脳白質に左右対称性の低吸収域を認める。

[Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al. Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology* 2002; **44**: 489-93.]

さらにその外側は拡散能の上昇を認める(図 3)¹⁴⁾。病的には病変の中心部は壊死に陥って血管周囲出血を呈し、その周囲は強い浮腫と組織の粗鬆化を呈し、さらにその周囲は髄鞘淡明化と血漿成分の血管周囲への漏出を認めることが報告されており、画像所見と合致する¹³⁾。注意すべき点は、ANE 以外の脳炎・脳症でも視床病変を合併することがあるということである。急性散在性脳脊髄炎(ADEM)では、視床は病変の好発部位でしばしば対称性視床病変を認める¹⁵⁾。けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)でも、視床病変を亜急性期に認めることはまれでない¹⁶⁾。したがって、両側対称性の視床病変を認めても、直ちに ANE と診断してはいけな。視床以外に病変を認める部位としては、大脳白質・小脳白質・中脳および橋被蓋部があげられる。大脳白質病変は視床の周囲および深部白質に概ね限局し、AESD でみられるような bright tree appearance (BTA)¹⁷⁾を呈することはない。

ANE の症状は、昏睡とけいれんとが極めて高率であり、ほぼ必発といってよい³⁾。嘔吐や下痢などの消化器症状も高率である³⁾。重症例では発症後早期からショックを認めることがある。異常言動を認める率はあまり高くないが、時に意識障害に先行して出現するとの報告もある¹⁸⁾。

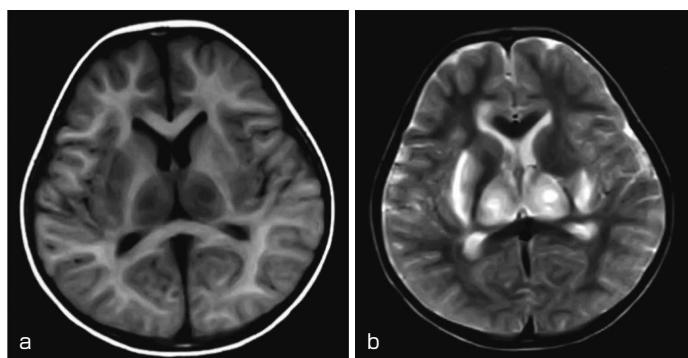


図2 急性壊死性脳症のMRI所見
視床・脳室周囲白質・外包にT1強調画像(a)で低信号、T2強調画像(b)で高信号を呈する左右対称性の病変を認める。

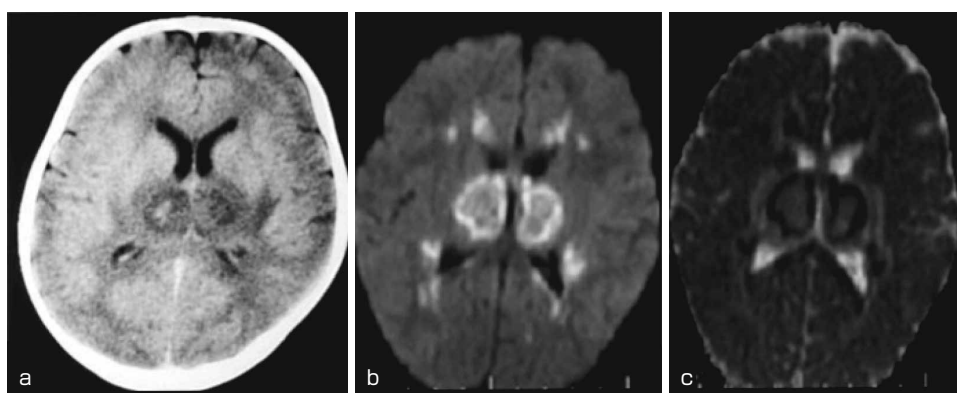


図3 急性壊死性脳症の視床病変
a：CT所見。病変の中心部が高吸収，その周囲が強い低吸収を呈し，さらにその外側では淡い低吸収を呈する。
〔Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al. Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology* 2002 ; 44 : 489-93. 〕
b・c：MRI所見。病変の中心部では拡散能の上昇を，その周囲では著明な拡散能の低下を，さらにその外側は拡散能の上昇を認める。
〔Albayram S, Bilgi Z, Selcuk H, et al. Diffusion-weighted MR imaging findings of acute necrotizing encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 792-7. 〕

血液検査では，AST・ALT・LDHの上昇を高率に認める³⁾。CKの上昇は約半数に認める³⁾。血清アンモニア値は原則として上昇しないが，まれに上昇することもある³⁾。血小板の低下やフィブリノゲン低下および凝固時間の延長を認めることがあり，播種性血管内凝固(DIC)を合併することもある。髄液検査では，細胞数の増多は認めず，蛋白濃度の上昇を約2/3の症例に認める³⁾。髄液圧は上昇していることが多い。脳波では高振幅徐波などの異常を高率に認める³⁾。ANEの重症度については，重症度スコアが提唱されており(表2)¹⁹⁾，重症度スコアと転帰とはある程度相関することが報告されている^{7,8)}。

治療

ANEはまれな疾患であり症例の集積が困難であるため，治療に関するまとまった報告は少ない(表3)^{5,6,20)}。日本の後方視的研究では，脳幹病変を伴わない場合は発症後24時間以内にステロイドを投与(デキサメタゾン静注またはステロイドパルス療法)すると予後が良好であることが報告された²⁰⁾。ステロイドパルス療法の実施の有無やガンマグロブリン大量療法の有無による予後の違いは認めなかった。韓国の6例のケースシリーズではステロイドパルス療法を実施した例でデキサメ

表 2 急性壊死性脳症重症度スコア

項目	スコア
ショック	3
年齢 > 4 歳	2
脳幹病変あり	2
血小板数 < 10 万 / μ L	1
髄液蛋白 > 60 mg/dL	1

スコアの合計 0～1 低リスク
2～4 中間リスク
5～9 高リスク

[Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, Kojima S Mizuguchi M. A severity score for acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 322-7.]

表 3 急性壊死性脳症の治療の報告

文献	症例数	所見
5	6	デキサメタゾンを使用した 3 例では、中等度後障害 2 例・死亡 1 例であった。メチルプレドニゾロンパルス療法を実施した 3 例では、後障害なし 1 例、軽度後障害 1 例、中等度後障害 1 例であった
6	10	ステロイドパルス療法を実施した 7 例では、後障害なし 3 例、後障害あり 2 例、死亡 2 例であった。ステロイドパルス療法を実施しなかった 3 例では、後障害なし 1 例、死亡 2 例であった
20	34	脳幹病変を伴わない 17 例：発症後 24 時間以内のステロイドの使用した症例で予後が有意に良好であった。全経過におけるステロイドの使用、ステロイドパルス療法の実施、ガンマグロブリン大量療法による予後の差は認めない。 脳幹病変を伴う 17 例：以下の有無による予後に有意差を認めない。全経過におけるステロイドの使用、発症後 24 時間以内のステロイドの使用、ステロイドパルス療法の実施、ガンマグロブリン大量療法

タゾン投与例に比べて予後がよい傾向を示したが⁵⁾、韓国の異なる 10 例のケースシリーズではステロイドパルス療法の実施と死亡率との間には相関を認めなかった⁶⁾。

これらの結果からは十分なエビデンスは確立していないが、発症後早期にステロイドパルス療法を実施することが推奨される。ガンマグロブリン大量療法については、現時点では有効性が証明されていない。少数ではあるが、血液浄化を実施され予後良好であった症例が報告されている^{21,22)}。近年は脳低温・平温療法などの脳保護療法が少しずつ普及しつつあり、ANE の症例でも実施されることが予想される。海外では ANE に対する IL-6 受容体阻害薬トシリズマブを静注による治療の試みが報告された²³⁾。それぞれの治療効果を明らかにして ANE の治療法を客観的な根拠をもって確立するには、症例の集積が必要である。

参考にした二次資料

- a) 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. 2018. <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf>

文献

- 1) 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** : 555-61.

- 2) 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** : 337-43.
- 3) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997 ; **19** : 81-92.
- 4) Kim JH, Kim IO, Lim MK, et al. Acute necrotizing encephalopathy in Korean infants and children : imaging findings and diverse clinical outcome. *Korean J Radiol* 2004 ; **5** : 171-7.
- 5) Seo HE, Hwang SK, Choe BH, Cho MH, Park SP, Kwon S. Clinical spectrum and prognostic factors of acute necrotizing encephalopathy in children. *J Korean Med Sci* 2010 ; **25** : 449-53.
- 6) Lee CG, Kim JH, Lee M, Lee J. Clinical outcome of acute necrotizing encephalopathy in related to involving the brain stem of single institution in Korea. *Korean J Pediatr* 2014 ; **57** : 264-70.
- 7) Lim HY, Ho VPY, Lim TCC, Thomas T, Chan DWS. Serial outcomes in acute necrotising encephalopathy of childhood : A medium and long term study. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 928-36.
- 8) Chow CK, Ma CKL. Presentation and Outcome of Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood : A 10-Year Single-Center Retrospective Study From Hong Kong. *J Child Neurol* 2020 ; **35** : 674-80.
- 9) Williams TA, Brunson RK, Burton KLO, et al. Neuropsychological outcomes of childhood acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2019 ; **41** : 894-900.
- 10) Neilson DE, Adams MD, Orr CMD, et al. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am J Hum Genet* 2009 ; **84** : 44-51.
- 11) Nishimura N, Higuchi Y, Kimura N, et al. Familial acute necrotizing encephalopathy without RANBP2 mutation : Poor outcome. *Pediatr Int* 2016 ; **58** : 1215-8.
- 12) Hoshino A, Saitoh M, Miyagawa T, et al. Specific HLA genotypes confer susceptibility to acute necrotizing encephalopathy. *Genes Immunity* 2016 ; **17** : 367-9.
- 13) Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al. Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology* 2002 ; **44** : 489-93.
- 14) Albayram S, Bilgi Z, Selcuk H, et al. Diffusion-weighted MR imaging findings of acute necrotizing encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; **25** : 792-7.
- 15) Tenembaum SN. Acute disseminated encephalomyelitis. *Handb Clin Neurol* 2013 ; **112** : 1253-62.
- 16) Kurahashi N, Tsuji T, Kato T, et al. Thalamic lesions in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Neurol* 2014 ; **51** : 701-5.
- 17) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-9.
- 18) Okumura A, Mizuguchi M, Aiba H, Tanabe T, Tsuji T, Ohno A. Delirious behavior in children with acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 594-9.
- 19) Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, Kojima S, Mizuguchi M. A severity score for acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 322-7.
- 20) Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 221-7.
- 21) 池田裕一, 赤城邦彦, 高橋英彦, 奥山伸彦, 鹿間芳明, 田中祐吉. 肝障害, 腎不全合併の急性壊死性脳症患児への持続血液濾過透析療法. *日児誌* 2002 ; **106** : 81-4.
- 22) 小山智弘, 田中具治, 溝田敏幸, ら. 著明な肝機能障害を合併した急性壊死性脳症の一例. *日本集中治療医学会雑誌* 2013 ; **20** : 285-6.
- 23) Koh JC, Murugasu A, Krishnappa J, Thomas T. Favorable outcomes with early interleukin 6 receptor blockade in severe acute necrotizing encephalopathy of childhood. *Pediatr Neurol* 2019 ; **98** : 80-4.

