

## pandemic (H1N1) 2009 インフルエンザ脳症の1成人例

梅村 想\* 山崎 正禎 高橋 雄 松本 勝久 宮村 正典

要旨：症例は40歳男性である。高熱が持続し5日後に意識障害、痙攣重積をきたした。インフルエンザ抗原検査は陰性であったが、RT-PCR法による咽頭ぬぐい液のpandemic (H1N1) 2009 インフルエンザ (A [H1N1] pdm) が陽性であったため、A (H1N1) pdm 脳症と診断した。経過中にMRIで出現した右視床および大脳皮質に散在する異常信号域は症状の改善とともに消失し、また当初みられた血清/髄液中のインターロイキン6高値も減少した。A (H1N1) pdm は健康な成人でも脳症を発症する危険性があること、およびインフルエンザ抗原検査は精度に限界があることに留意すべきである。

(臨床神経 2011;51:422-425)

Key words : pandemic (H1N1) 2009, インフルエンザ脳症, PCR, IL-6, 成人

## はじめに

2009年3月にメキシコで発生したpandemic (H1N1) 2009 インフルエンザ (A [H1N1] pdm) は、短期間の内に世界的に大流行をもたらし、小児を中心とした脳症も報告されてきた。今回筆者らは、迅速診断キットをもちいたインフルエンザ抗原検査では陰性であったが、RT-PCR法で陽性であったA (H1N1) pdm 脳症の成人重症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：40歳、男性

主訴：発熱、意識障害、痙攣

既往歴：1年前から高血圧。2009年10月に季節性インフルエンザワクチンを接種。

現病歴：2010年1月中旬に39℃の発熱と軽度の頭痛を訴え近医を受診した。迅速診断キットをもちいたインフルエンザ抗原検査は陰性であった。翌日、同院をふたたび受診し、症状からインフルエンザ感染がうたがわれ、リン酸オセルタミビルを追加処方された。翌々日は他院を受診し、バタメタゾン、メフェナム酸を処方され、前医のリン酸オセルタミビルは1日分の服用のみで中止した。発病5日後に痙攣が出現したため当科に搬送された。

入院時現症：一般身体所見は正常で、リンパ節腫大や肝脾腫もみとめなかった。閉眼しており、検者の簡単な指示にしたがえず、酸素マスクを外そうとするなどの不隠な動作がみられた。右上下肢に弛緩性麻痺をみとめたが、項部硬直などの髄膜刺激徴候はみとめなかった。

不穏状態に対しジアゼパム5mgを静注した後はJCS III-200。瞳孔は正円同大で、対光反射は両側とも迅速。腱反射は全体的に低下し、Babinski徴候は両側陰性であった。

入院時検査所見：末梢血白血球数18,300/ $\mu$ l、赤沈は8mm/h、CRP<0.3mg/dl、髄液細菌培養は陰性。単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスの抗体価は血清・髄液ともに有意な上昇はみとめず、髄液での単純ヘルペスウイルスのPCRも陰性であった。入院直後の頭部CT、頭部MRI (Fig. 1A)には異常所見をみとめなかった。

入院後経過：急性発症の発熱、不穏・意識障害・痙攣などの症状と、髄液には特異的な所見がないことからヘルペス脳炎の初期やインフルエンザ脳症の可能性を考えた。アシクロビル、フェニトイン、フェノバルビタールを投与していたが、入院初日の深夜に痙攣重積をきたしたため、麻酔下に人工呼吸器による管理をおこなった。前医、当院をふくめ、4回にわたる簡易抗原検査は陰性であったが、入院2日目の検体からRT-PCR法でA (H1N1) pdm が陽性と判明した。入院2日目からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン1,000mg/日を5日間) を3回、その間にガンマグロブリン大量療法、アルブミン液による単純血漿交換を順次施行した (Fig. 2)。痙攣を抑制するため麻酔薬 (プロポフォール、ミダゾラム) を要したが、その後、徐々に痙攣は減少し、2月下旬に人工呼吸器を離脱した。

従来 of インフルエンザ脳症の病勢を反映するといわれているインターロイキン6 (IL-6) は、入院時血清で34.6pg/ml (正常:<19.9pg/ml) と高値であったが、入院約1カ月後には14.7pg/mlまで減少し、髄液でも入院時の829pg/mlから約1カ月後の7.0pg/mlまで減少した。

2月上旬の頭部MRI T<sub>2</sub>強調画像、FLAIR画像で大脳皮質

\*Corresponding author: 市立伊勢総合病院 [〒516-0014 三重県伊勢市楠部町 3038 番地]  
市立伊勢総合病院  
(受付日: 2010年10月25日)

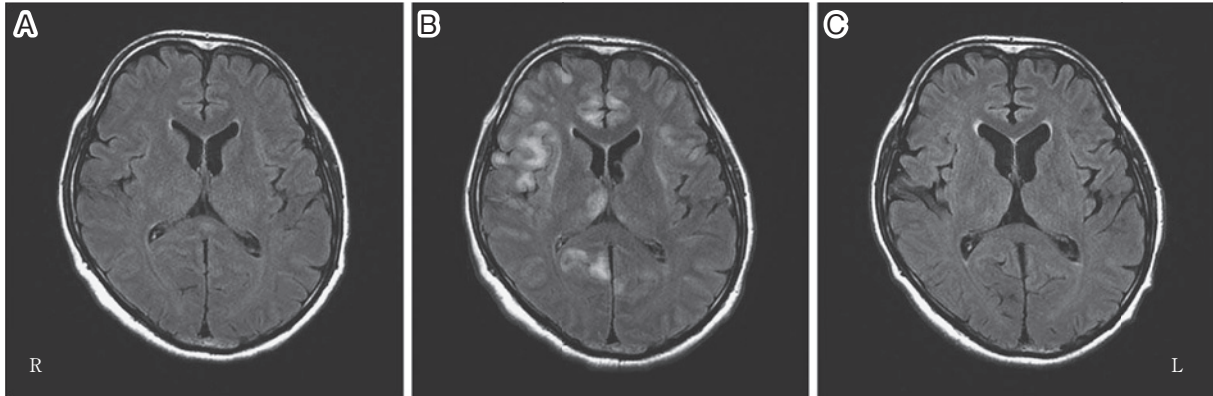


Fig. 1 Follow-up fluid attenuated inversion recovery image (Axial, 1.5T; TR 8,002 ms, TE 145 ms) of the brain.

(A) MRI on admission shows no abnormalities.

(B) 3 weeks after admission, MRI shows scattered high signal intensity lesions in the cerebral cortex and right medial thalamus.

(C) 4 months after admission, MRI shows diffuse brain atrophy and no high signal intensity lesions.

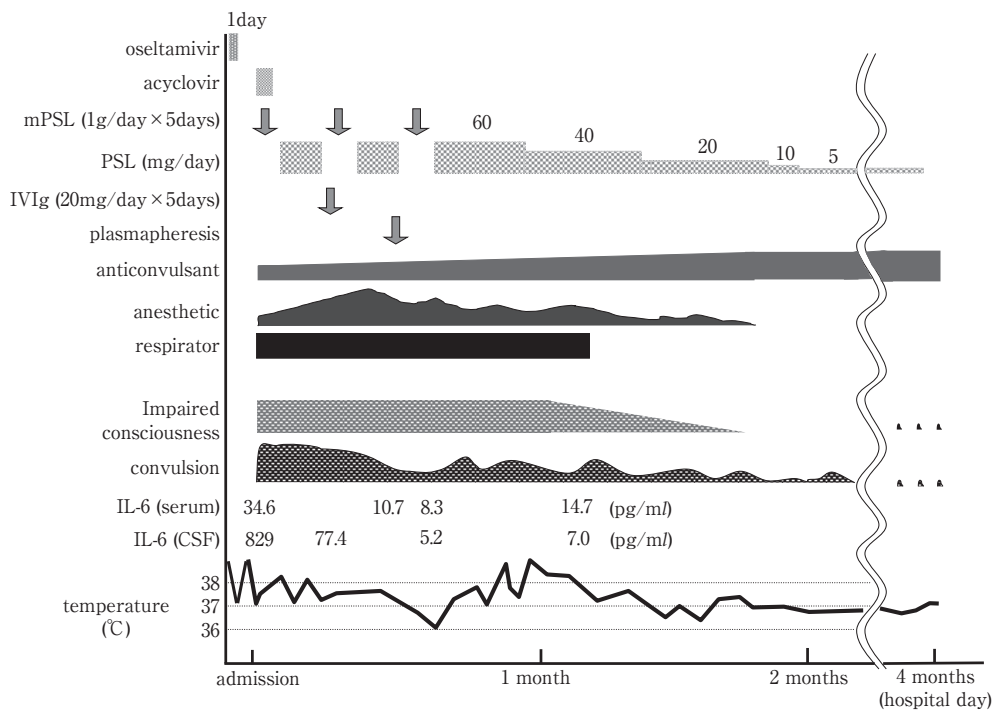


Fig. 2 Clinical course.

mPSL: methyl prednisolone, PSL: prednisolone, IVIg: intravenous immunoglobulin, CSF: cerebrospinal fluid

を主に右視床内側などにも散在する高信号をみとめた (Fig. 1B). 5月上旬にはこれらの異常信号はほぼ消失した (Fig. 1C). 5月上旬には複数の抗てんかん薬(ジアゼパム, バルプロ酸ナトリウム, ゴニサミド, カルバマゼピン, ガバペンチン, トピラマート, ラモトリギン)の内服のもと, 1分以内の痙攣もしくは意識障害といったてんかん発作は残存していたもの

の, 非発作時の意識は清明で日常会話も可能となり, 食事を自分で摂取できるまで改善した. 脳波では多焦点性棘徐波をみとめた.

## 考 察

インフルエンザの迅速診断には、一般的に鼻咽頭分泌液による簡易抗原検査がもちいられている。しかし本症例ではくりかえし施行した同法はすべて陰性であり、RT-PCR法によってはじめてA(H1N1)pdm感染が確認された。このことはA(H1N1)pdmにおける迅速診断キットの精度の低さ(感度は10~70%程度<sup>1)~4)</sup>に問題があると考えられた。現時点では、従来の迅速診断キットで陰性であっても、臨床的にA(H1N1)pdm感染がうたがわれるならば抗ウイルス薬を規定量投与することが必要であると思われる。なお、2011年現在ではA(H1N1)pdmに対応した迅速診断キットも発売されている。

季節性インフルエンザによる脳症では血中および髄液中のサイトカイン(TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ など)の高値がみとめられ、サイトカインと病勢の関連が示唆されている<sup>5)</sup>が、本症例においても、血中および髄液中のIL-6は高値を示し病勢を反映して経過したことから、サイトカインストームも脳症の病態に関与しているものと推察された。

メチルプレドニゾロン大量療法による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効果と脳浮腫の軽減効果、ガンマグロブリン大量療法と血漿交換療法による高サイトカイン血症の改善効果が期待されている<sup>6)</sup>が、いずれも現段階ではエビデンスに乏しい。それぞれの治療が奏功した可能性は不明であるが、本症例ではその後急性期の状態は脱し、注意障害、痙攣などの後遺症を残した。

2009年第28週から2010年第35週の間、A(H1N1)pdmによるインフルエンザ脳症は5~9歳の年齢群を中心として幼少児に多くみられたが、20歳以上の成人発症例も全年齢321例中26例とまれなものではなかった<sup>7)</sup>。小児ではA(H1N1)pdmは季節性インフルエンザよりも神経合併症が重症で脳症をおこしやすい可能性が報告されている<sup>8)</sup>が、本例のように健康な成人に発症し、重症化する症例も存在<sup>9)10)</sup>することに注意する必要がある。少しでも脳症がうたがわれた症例にはPCRをおこなって診断し、IL-6やMRI検査を参考にしながら、後遺症や合併症に留意した管理を続けることが重要であ

ると思われる。

## 文 献

- 1) United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim Recommendations for Clinical Use of Influenza Diagnostic Tests During the 2009-10 Influenza Season. [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic\\_tests.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/diagnostic_tests.htm) (Accessed September 30, 2009).
- 2) Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:2493.
- 3) United States Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for the detection of novel influenza A virus using rapid influenza diagnostic tests. [http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid\\_testing.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidance/rapid_testing.htm) (Accessed August 11, 2009).
- 4) Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:728.
- 5) 櫻井岳郎, 木村暁夫, 田中優司ら. 集学的初期治療により治療した成人インフルエンザ脳症の1例. *臨床神経* 2007;47:639-643.
- 6) 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 <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>
- 7) IDWR 感染症週報 2010年第41週 (10月11日~10月17日) 通巻第12巻第41号 <http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2010/idwr2010-41.pdf>
- 8) Ekstrand JJ, Herbener A, Rawlings J, et al. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza. *Ann Neurol* 2010;68:762-766.
- 9) 里 龍晴, 森内浩幸. インフルエンザ脳症. *日本臨床* 2010;68:1661-1665.
- 10) 坂部茂俊, 井谷英敏, 谷口正益ら. 新型インフルエンザウイルスA(H1N1)pdmによる成人インフルエンザ脳症の1例. *病原微生物検出情報月報* 2010;31:56-57.

**Abstract****An adult case of pandemic (H1N1) 2009 influenza associated encephalopathy**

So Umemura, M.D., Masayoshi Yamasaki, M.D., Yu Takahashi, M.D.,  
Katsuhisa Matsumoto, M.D. and Masanori Miyamura, M.D.  
Department of Neurology, Ise Municipal General Hospital

A healthy 40-year-old man was admitted to our hospital because of impaired consciousness and convulsions starting five days after a high fever. Though rapid influenza diagnostic tests were negative, RT-PCR assay detected influenza A (H1N1) 2009 viral RNA from nasopharyngeal swab specimens. Initially high concentrations of interleukin-6 (IL-6) in serum and cerebrospinal fluid decreased as the symptoms improved, as with past influenza-associated encephalopathy cases. Scattered high signal intensity lesions in the cerebral cortex and right medial thalamus on magnetic resonance imaging (MRI) disappeared, and diffuse brain atrophy remained. It is necessary to be aware of the possibility of healthy adults developing pandemic 2009 influenza A (H1N1)-associated encephalopathy and that rapid influenza diagnostic tests have limited accuracy.

(Clin Neurol 2011;51:422-425)

**Key words:** pandemic (H1N1) 2009, influenza encephalopathy, PCR, IL-6, adult

---