

症例報告

インフルエンザウイルス感染に伴った急性壊死性脳症の2成人例

飯塚賢太郎¹⁾ 鈴木 圭輔^{1)*} 椎名 智彦¹⁾
 中村 利生²⁾ 船越 慶¹⁾ 平田 幸一¹⁾

要旨：インフルエンザ脳症はインフルエンザ感染に続発し高熱、意識障害を主徴とする症候群である。我々は今回インフルエンザ感染後に両側視床に出血性病変を認めた急性壊死性脳症2成人例（症例1、糖尿病のある70歳女性；症例2、多発性骨髄腫のある49歳女性）を経験した。症例1は発熱、痙攣重積、意識障害で発症しインフルエンザA型陽性、症例2は発熱、傾眠で発症しインフルエンザB型が陽性であった。2例共に急性期は人工呼吸器管理を要し、抗インフルエンザ薬、ステロイド剤、免疫グロブリンで加療を行ったが高次脳機能障害が残存した。当疾患を疑った場合は早期からの集約的治療介入が重要である。

（臨床神経 2020;60:157-161）

Key words：急性壊死性脳症、インフルエンザウイルス感染、成人例

はじめに

本邦におけるインフルエンザ脳症の発症頻度は年間人口100万あたり約1名と少ないと報告されている¹⁾。インフルエンザ脳症はインフルエンザ感染に続発し意識障害を主徴とする症候群であり、早期診断と治療が重要である。その中で、小児にみられ特徴的な画像変化を呈する重症例として急性壊死性脳症があるが、成人発症は稀である²⁾。我々は今回成人発症のインフルエンザ関連急性壊死性脳症2例を経験したので報告する。

症 例

症例1

患者：70歳女性

主訴：意識障害

現病歴：朝より感冒様症状があり近医を受診し、インフルエンザ（A型）の診断でオセルタミビルを処方された。同日21時に家族が失禁し、意識のない本人を発見し当院へ救急搬送された。初期治療室で強直性痙攣を認め、当科に入院となった。

既往歴：糖尿病、B型肝炎、高血圧、脂質異常症にて内服加療中。インフルエンザ罹患歴はなく、インフルエンザ予防接種歴もなし。

現症：体温40.5°C、脈拍数138/分、血圧65/49mmHg、SpO₂99%（O₂6l/min）。胸部・腹部所見 異常なし。

神経学的所見：意識レベルはJCS III-200、GCS E1V1M4。脳神経領域では瞳孔は両側3mmで対光反射は両側迅速、正中固定であった。四肢は徐脳硬直位を示していた。腱反射は左右差なく正常、病的反射は陰性であった。

検査所見：血液検査ではAST 421U/l、ALT 198U/l、LDH 651U/l、γ-GTP 60U/lと肝障害および腎障害（UN 26mg/ml、Cre 1.61mg/dl）を認めた。血糖値は233mg/dlであった。CKは軽度上昇し（310U/l）、CRP 0.75mg/dl、WBC 8,100/μl、Hb 14.5g/dl、Plt 15 × 10⁴/μlであった。凝固系マーカーはD-dimer 11.0μg/mlと上昇がみられた。鼻粘膜インフルエンザ抗原検査ではA抗原が陽性であった。髄液検査では初圧105mmH₂O、髄液細胞数0/μl、蛋白30mg/dlと異常はなかった。脳波検査では5~6Hzの徐波異常を認めた。頭部CT（入院日）：明らかな異常なし。頭部MRI（第3病日）：FLAIR、T₂強調画像にて両側視床、白質の広汎な高信号病変を認め、T₂*強調画像では両側視床に低信号域を認めた（Fig. 1）。

経過：救急外来にて痙攣重積に対しジアゼパム5mgを静注し強直肢位は改善した。その後ミダゾラムの持続投与を開始し気管内挿管管理とした。インフルエンザA抗原陽性からペラミビル投与を開始した。MRI画像より急性壊死性脳症と診断した。抗浮腫療法、メチルプレドニゾロンパルス療法（1,000mg/日）、大量免疫グロブリン静注も施行したが明らかな効果は得られなかった。意識障害を含めた神経学的後遺症の改善はなかった。第36病日治療継続目的に他院に転院した。Glasgow Outcome Scaleは4であった。

*Corresponding author: 獨協医科大学脳神経内科〔〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880〕

¹⁾ 獨協医科大学脳神経内科

²⁾ リハビリテーション天草病院脳神経内科

（Received October 9, 2019; Accepted November 19, 2019; Published online in J-STAGE on January 19, 2020）

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001381

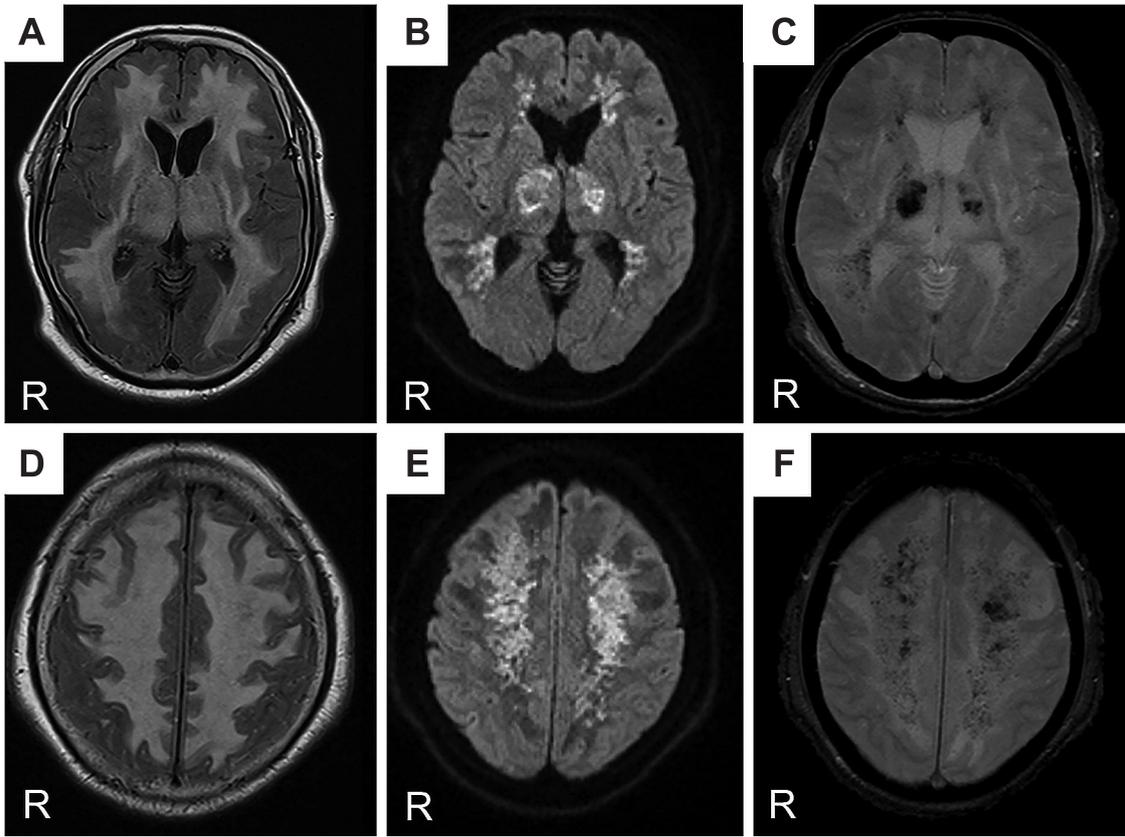


Fig. 1 Brain MRI in Case 1.

FLAIR (A, D) and diffusion-weighted images (B, E) obtained on Day 3 show high signal intensities in the bilateral thalami and deep white matters. T_2^* weighted imaging shows low signal intensities in the bilateral thalami (C).

症例 2

患者：49 歳女性

主訴：発熱，傾眠

現病歴：3 日前から倦怠感が出現した，1 日前より発熱，傾眠傾向を家族より指摘され当院へ紹介受診となった。

既往歴：無症候性骨髄腫，アレルギー性鼻炎，インフルエンザ罹患歴は不明であったが，2018 年のインフルエンザ予防接種歴はあった。

嗜好：飲酒・喫煙なし。

現症：体温 38.0°C，脈拍数 89 bpm，血圧 112/69 mmHg， SpO_2 98% (room air)。胸部・腹部所見 異常なし。

神経学的所見：意識レベル JCS II-10，GCS E 3 V 5 M6。脳神経領域：瞳孔 3/3 mm 正円，対光反射両側迅速，顔面筋力・感覚低下なし。発語は不明瞭であり，挺舌は正中位で偏位はなかった。

明らかな運動麻痺や感覚障害はなかった。腱反射は減弱亢進なく，病的反射はなかった，髄膜刺激症候は陰性であった。

検査結果：血液検査では軽度肝障害 (AST 30 U/l, ALT 26 U/l, γ -GTP 74 U/l) を認めた。血算に軽度の白血球減少と軽度炎症反応増加を認めた (WBC 3,000/ μ l, Hb 12.4 g/dl, Plt 18.1×10^4 / μ l, CRP 0.58 mg/dl)。血糖値は 104 mg/dl であった。腎障害はなく，凝固マーカーの上昇もなかった。鼻粘膜インフルエンザ

抗原検査では B 抗原が陽性であった。髄液検査では初圧 160 mmH₂O，細胞数 1/ μ l，蛋白 53 mg/dl であった。入院日に施行した頭部 CT では異常はなかったが，第 2 病日に施行した頭部 CT では両側視床に低吸収域を認めた (Fig. 2)。第 57 日の頭部 FLAIR 画像では明らかな信号変化はなかったが， T_2^* MRI 画像では両側視床に低信号を認めた (Fig. 2)。

経過：入院後痙攣はなかったが，意識障害および呼吸状態が急速に悪化し人工呼吸管理を要した。ペラミビルに加え抗浮腫療法，メチルプレドニゾロンパルス療法 (1,000 mg/日)，大量免疫グロブリン静注に加療を行った。第 18 病日から意識レベルは改善し，人工呼吸器から離脱した。高次脳機能障害は残存したが意思疎通が可能なレベルまで改善した。廃用による筋力低下があり移動には車椅子を要し Glasgow Outcome Scale は 3 であった。第 58 病日他院に転院した。

考 察

インフルエンザウイルス感染に伴った急性壊死性脳症 2 成人例を経験した。インフルエンザ感染に関連した脳症として五つの分類が報告されている：①痙攣を伴うまたは伴わないインフルエンザ脳症 (インフルエンザによる上気道症状の発症 5 日以内に起こり，24 時間以上続く意識障害を認める)，②

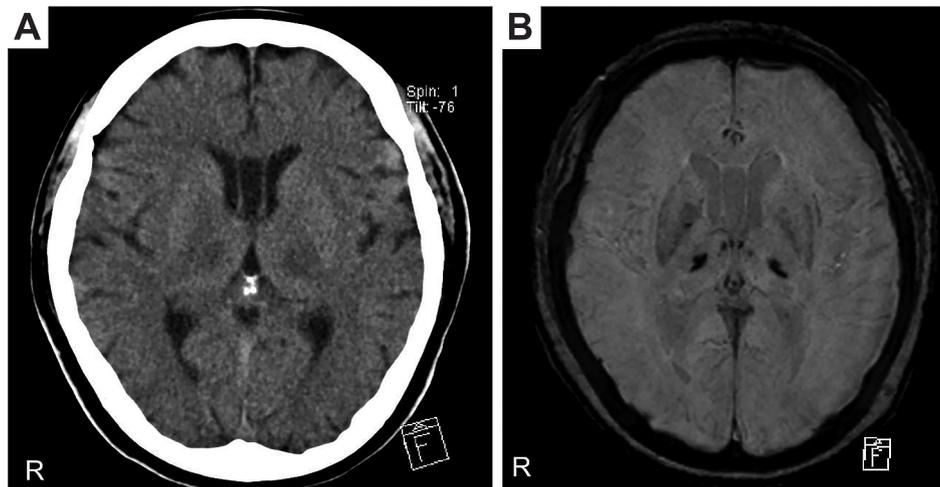


Fig. 2 Brain CT and MRI in Case 2.

Brain CT on Day 2 shows low density areas in the bilateral thalami (A). T_2^* weighted imaging on Day 57 shows low signals in the corresponding areas (B).

インフルエンザに関連する急性壊死性脳症（インフルエンザによる上気道症状の発症1~3日以内に生じる）、③Reye症候群、④インフルエンザに関連する熱性痙攣、⑤嗜眠性脳炎（脳炎後パーキンソニズム）の分類がなされている²⁾。我々の症例1はインフルエンザ罹患1日、症例2は3日目に意識障害が出現しており、症状は急速進行性で重度であった。2例とも対称性両側視床病変を認めており②インフルエンザに関連する急性壊死性脳症に相当すると考えられた。急性壊死性脳症はインフルエンザ、マイコプラズマなどの感染1~3日後に、急速進行性の視床、脳幹、小脳が多発対称性病変を認める脳症である。インフルエンザ関連の急性壊死性脳症ではB型よりA型（H3N2, H1N1）が多い²⁾。多くは小児期に発症し東アジア（日本・台湾）に多く成人発症は稀である³⁾が、症例1のHN型は未施行であった。

Table 1にインフルエンザ罹患後の急性壊死性脳症成人例をまとめた。我々の2例を含めて9例であった^{4)~10)}。年齢は17歳~80歳、A型が7例と多くH1N1 2例、H3N2 2例であった。髄液細胞増多を呈した症例は2/9例（22.2%）であった。転帰は3例が死亡、3例に神経学的後遺症が残存、3例はほぼ完全に回復した。特記すべきこととして9例中4例（44.4%）は入院時の頭部画像所見の異常が明らかでなかった。

本邦におけるインフルエンザ脳症の全国調査において、入院時高血糖（150 mg/dl 以上）が予後不良因子としてあげられている¹⁾。実際、高度な神経学的後遺症を残存した我々の症例1の入院時血糖は233 mg/dl と高値であった。急性壊死性脳症の病型によっては小児例と同様に成人例においても予後不良な例がある。急性壊死性脳症の病因としてIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインによる血液脳関門の障害やウイルスによる直接的な脳障害が推定されている²⁾。髄液中IL-6の著明な上昇、血清サイトカイン値と機能予後との関連を示す報告がなされているが、我々の症例では髄液中IL-6は未測定

であった²⁾。頻度が少ないが成人でANEが発症する原因として、今までに罹患したインフルエンザの型が異なる可能性、加齢等の影響で免疫応答が変化した可能性のほか、最近、報告されている再発性や家族性急性壊死性脳症の症例におけるRANBP2変異の関与¹¹⁾¹²⁾があげられるが本症例では遺伝子検査は未施行であった。

我々の2例は早期の治療介入、集中治療室での管理により救命できたが、高次脳機能障害が残存し、症例1では重度であった。2例とも抗インフルエンザ薬、抗浮腫薬、ステロイドと免疫グロブリンAを用い、症例1には抗痙攣薬も用いた。急性壊死性脳症の治療として抗インフルエンザ薬、ステロイド、血漿交換、免疫グロブリン、低体温療法、抗痙攣薬、抗生剤が用いられるが転帰を改善させるエビデンスのある治療はない。予後は40%に神経学的後遺症が残存し、致死率は30%~40%と予後不良である^{13)~15)}。病理ではびまん性脳浮腫とMRIの病変部位に一致した局所性壊死、うっ血、出血を認めるが、髄膜の炎症は軽度であり、小血管周囲の輪状出血・凝固壊死がみられる⁷⁾。我々の症例においても両側視床には T_2^* 強調画像において出血を伴っており、小児同様診断に重要な所見である。

インフルエンザウイルス感染に伴った急性壊死性脳症の2成人例を報告した。2例とも画像検査にて今までに小児で報告されている両側視床出血性病変が特徴的であったが、入院時のCT所見は陰性であり、診断確定には経時的な磁化率強調画像や T_2^* 強調画像などの頭部MRI画像検査の施行が必要であると思われる。インフルエンザウイルス関連急性壊死性脳症は小児に多い疾患であるが、成人においても当疾患を疑った場合は早期からの集約的治療介入が予後改善につながる可能性がある。

Table 1 Adult onset acute necrotizing encephalitis following influenza virus infection.

Authors/year	Age/sex	Past history of ANE	Family history of ANE	Influenza virus type	Cerebrospinal fluid	Initial manifestation	Brain imaging	Clinical outcome
Iijima et al, 2002 ⁴⁾	27M	No	No	Type A, H3N2	Cells 352/ μ l, protein 80 mg/dl	High fever, seizure, and impairment of consciousness	Diffuse lesions in the symmetric lesions in the white matter and thalami	3 months later the patient was transferred by wheelchair to a rehabilitation hospital
Fasano et al, 2008 ⁵⁾	17M	Yes	ND	Type A	No pleocytosis, protein 69 mg/dl	High fever, and altered consciousness	Bilateral and symmetric central thalamic lesions*	Consciousness returned to normal on Day 2 and completely recovered after 1 month
Lee et al, 2011 ⁶⁾	27F	No	ND	Type A, H1N1	Cells 7/ μ l, protein 78 mg/dl from ventriculostomy	Cough, chest tightness, and altered mental status, quadriparesis	Abnormal intensities in the bilateral cerebral hemispheres, cerebellum, brainstem and thalami	Died five weeks later
Ishii et al, 2015 ⁷⁾	80M	No	ND	Type B	ND	Fever, disturbance of consciousness, and seizure	Signal changes in the bilateral thalamic lesions*	Died on Day 11
Alsolami et al, 2017 ⁸⁾	46M	No	ND	Type A, H1N1	Cell 0/ μ l, protein 78 mg/dl	Fever and drowsiness	Hemorrhagic infarctions in the bilateral thalami and caudate nuclei.	Awakened and responsive on Day 19 and completely recovered 1 year later
Ochi et al, 2018 ⁹⁾	55M	No	ND	Type A, H1N1	Not examined	High fever and impaired consciousness	Symmetric lesions of the cerebellum	Almost complete recovery on Day 28
Fernandez-Blazquez et al, 2019 ¹⁰⁾	48M	No	ND	Type A, H3N2	Cell 1/ μ l, protein 82 mg/dl	Headache, fever, confusional state	Temporal lobe hypodensity with diffuse edema**	Died 72 h after admission
Our case 1	70F	No	No	Type A	Cell 0/ μ l, protein 30 mg/dl	Fever, disturbance of consciousness, seizure	Signal changes in the bilateral thalamus and deep white matters. Hemorrhagic lesions in the bilateral thalami**	Severe cognitive impairment remained
Our case 2	49F	ND	No	Type B	Cell 1/ μ l, protein 53 mg/dl	Fever, disturbance of consciousness	Signal changes in the bilateral thalamus with hemorrhagic lesions**	Had residual cognitive impairment but became able to communicate

ANE = acute necrotizing encephalitis; ND = not described. *No abnormality in brain MRI and CT on admission. **No abnormality in brain CT on admission.

本論文の要旨は第 230 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表された。

謝辞：患者の診断・治療に協力いただいた獨協医科大学脳神経内科高柳美佳先生に感謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Morita A, Ishihara M, Kamei S, et al. Nationwide survey of influenza-associated acute encephalopathy in Japanese adults. *J Neurol Sci* 2019;399:101-107.
- Davis LE, Koster F, Cawthon A. Neurologic aspects of influenza viruses. *Handb Clin Neurol* 2014;123:619-645.
- Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007;115:45-56.
- Iijima H, Wakasugi K, Ayabe M, et al. A case of adult influenza A virus-associated encephalitis: magnetic resonance imaging findings. *J Neuroimaging* 2002;12:273-275.
- Fasano A, Natoli GF, Cianfoni A, et al. Acute necrotizing encephalopathy: a relapsing case in a European adult. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:227-228.
- Lee YJ, Smith DS, Rao VA, et al. Fatal H1N1-related acute necrotizing encephalopathy in an adult. *Case Rep Crit Care* 2011;2011:562516.
- Ishii N, Mochizuki H, Moriguchi-Goto S, et al. An autopsy case of elderly-onset acute necrotizing encephalopathy secondary to influenza. *J Neurol Sci* 2015;354:129-130.
- Alsolami A, Shiley K. Successful treatment of influenza-associated acute necrotizing encephalitis in an adult using high-dose oseltamivir and methylprednisolone: case report and literature review. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx145.
- Ochi N, Takahashi K, Yamane H, et al. Acute necrotizing encephalopathy in an adult with influenza A infection. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:753-756.
- Fernandez-Blazquez A, Castanon-Apilanez M, Alvarez-Arguelles

- ME, et al. Neuroinvasion of influenza A/H3N2: a fatal case in an immunocompetent adult. *J Neurovirol* 2019;25:275-279.
- 11) Neilson DE. The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:751-757.
- 12) Sell K, Storch K, Hahn G, et al. Variable clinical course in acute necrotizing encephalopathy and identification of a novel RANBP2 mutation. *Brain Dev* 2016;38:777-780.
- 13) Fujimoto Y, Shibata M, Tsuyuki M, et al. Influenza A virus encephalopathy with symmetrical thalamic lesions. *Eur J Pediatr* 2000;159:319-321.
- 14) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997;19:81-92.
- 15) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:555-561.

Abstract

Two adult patients with acute necrotizing encephalopathy following influenza virus infection

Kentaro Iizuka, M.D.¹⁾, Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomohiko Shiina, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshiki Nakamura, M.D., Ph.D.²⁾, Kei Funakoshi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Department of Neurology, Rehabilitation Amakusa Hospital

Influenza encephalopathy is characterized by high fever, disturbance of consciousness following influenza virus infection. We encountered 2 adult patients with influenza-associated acute necrotizing encephalopathy (Case 1, a 70-year-old woman with diabetes; Case 2, a 49-year-old woman with multiple myeloma), showing hemorrhagic lesions in the bilateral thalamus. Case 1 presented with fever and disturbance of consciousness followed by status epilepticus, and Case 2 developed fever and drowsiness as initial manifestation. Influenza type A was positive in Case 1 and influenza type B was positive in Case 2. In the acute phase, 2 patients required respiratory ventilation and were treated with anti-influenza drug, steroid and immunoglobulin. Cognitive impairment remained in the both patients in the chronic phase. When acute necrotizing encephalopathy is suspected, intensive treatment should be started as early as possible to improve clinical outcome of patients.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:157-161)

Key words: acute necrotizing encephalopathy, influenza virus infection, adult patients
