

(案)

資料 1 - 3

重篤副作用疾患別対応マニュアル

小児の急性脳症

平成 23 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本小児神経学会マニュアル作成委員会

※山内 秀雄	埼玉医科大学小児科学教授
市山 高志	山口大学大学院医学系研究科小児科学教授
大澤 真木子	東京女子医科大学小児科学教授
勝沼 俊雄	東京慈恵会医科大学附属第三病院小児科学准教授
高橋 孝雄	慶應義塾大学医学部小児科学教授
新島 新一	順天堂大学医学部附属練馬病院小児科学教授
永井利三郎	大阪大学医学部医学系研究科生命育成看護科学教授
水口 雅	東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学講座 発達医科学分野教授
吉川 秀人	長岡療育園副園長

※委員長（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践 医療薬学講座教授
大濱 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病 院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長

濱 敏弘 癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

秋野 けい子 財団法人日本医薬情報センター一理事
飯島 正文 昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田 康夫 早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
市川 高義 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏 由利子 消費科学連合会副会長
岩田 誠 東京女子医科大学名誉教授
上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠 慶應義塾常任理事・薬学部教授
金澤 實 埼玉医科大学呼吸器内科教授
高杉 敬久 社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎 財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院名誉院長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本 和則 獨協医科大学特任教授
森田 寛 お茶の水女子大学保健管理センター所長
※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することが出来ます。

[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)

小児の急性脳症

英語名：acute encephalopathy in children

A. 患者さん ご家族の皆さまへ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

アスピリンなどの熱さまし、抗ヒスタミン薬を含むかぜ薬や、気管支を広げるためのぜんそくの薬などの他、てんかんを治す薬や免疫を抑える薬などの一部の薬により、小児の急性脳症が起こる場合があります。

特に乳幼児で「けいれんが5分間以上止まらなかった場合」、「けいれんが止まったあと意識が無く、ずっとぐったりしている場合」、「けいれんが起きなくても、いつもと違った意味不明な言動があったり、ぐったりしている場合」には、脳が危険な状態になっていることがあります。

このような場合には、すぐに救急車を呼ぶなどして病院を受診しましょう。

1. 急性脳症とは

急性脳症は脳の急激な浮腫（むくみ）によっておう吐や血圧・呼吸の変化、意識障害、けいれんなどがみられる脳の危険な状態で、さまざまな原因で起こります。

お子様が急に熱がでた時に、黒目が上に上がって、意識がなくなり、体と手足が突っ張って、ふるぶるとふるわせるようなけいれんが起こることはまれなことではありません。1-4歳くらいのお子さんは「ひきつけ」を起こしやすく、多くの場合、けいれんは3-5分間以内に終わりますが、長い間けいれんが続いたり、身体に力が入ったけいれんの状態が終わっても、ずっとぐったりしていたりする場合には、急性脳症がおきている可能性があります。また、けいれんが起きなくても、いつもと違った意味のわからない言動があったり、眠たがってとろとろ寝ているうちに、意識がなくぐったりしている場合もあります。こうした急激に脳の異常がおこる状態には、髄膜炎、脳炎やてんかん発作など多くの原因があります。これらの原因をはっきりとみつけることのできない状態を急性脳症と言います。ウイルス感染症に伴っておこるインフルエンザ脳症が有名ですが、そのほかのウイルス感染に伴っても起こりやすいですし、サルモネラ菌による食中毒にともなって起こる場合などもあります。

この他に、お薬の副作用として急性脳症の症状が現れることがまれにあります。アスピリンなどの熱さまし、抗ヒスタミン薬を含むかぜ薬や、気管支を広げるためのぜんそくの薬などの他、てんかんを治す薬や免疫を抑える薬などの一部の薬が、小児の急性脳症の発症に関係のある場合があります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

特に乳幼児でけいれんが5分間以上止まらなかった場合や、短いけいれんでもけいれんが止まったあと意識が無く、ぐったりしていたりする場合は、すぐに救急車を呼ぶなどして病院を受診し

ましょう。その際には、医師・薬剤師からわたされたお薬手帳や、もらった薬の説明書があればそれを持参してください。

医師に処方された薬や薬局で買った市販の薬を飲んで、けいれんがおこったことがある方は、医師・薬剤師にそのことを知らせましょう。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することができます。(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(<http://www.pmda.go.jp/>)

B. 医療関係者の皆様へ

小児急性脳症は急激な脳の機能不全によって生じる症候群であり、意識障害を主徴とする。ウイルス感染症による発熱に伴うことが多く、けいれんや脳圧亢進症候を随伴することが多い。小児急性脳症はさまざまな要因で起こりうるが、共通する病理的主体は炎症を伴わない脳の急激な浮腫であり、意識障害は小児急性脳症の診断において中核をなす症候である。平成21年度改定版厚生労働省インフルエンザ脳症ガイドライン¹⁾によれば、急性脳症は、発症時JCS20以上（またはGCS10以下）ないしその経過中に意識障害が増悪するかJCS10以上（またはGCS13以下）の意識障害が24時間以上継続する場合に確定と診断される。脳圧亢進症候として嘔吐、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常、肢位・運動の異常などがみられる。急性脳症の診断においては、頭部画像検査（CT、MRIなど）、血液検査（血液学、生化学、免疫学）、尿検査、脳脊髄液検査、生理学検査（脳波、聴性脳幹反応など）も重要である。このうち脳波検査は補助診断法として有用であり鎮静を行っていない状態での持続する全般性の同期性ないし非同期性高振幅徐波や平坦脳波などはその診断を支持する。

小児急性脳症発症に関連すると報告されている薬剤としては、解熱鎮痛薬（アセチルサリチル酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムなど）、キサンチン製剤（テオフィリン）、バルプロ酸ナトリウム、抗ヒスタミン薬、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムスなど）、グリセオールなどがある。テオフィリンと急性脳症の因果関係に関しては、小児の喘息・アレルギー疾患専門医を中心として懐疑的意見もあり、普遍的な概念として確立した病態とするには議論を要する面がある。しかし後述するように薬事法第77条の4の2にもとづく小児の急性脳症副作用報告のうち、テオフィリンに関する報告が毎年のようになされていることは事実であり、テオフィリン投与中に急性脳症を発症した小児例のうち少なくとも一部はその発症にテオフィリンの関与が強く示唆されると考えられるため、本マニュアルの目的を鑑みて取り上げることが適切であると考えられる。

なお、患者に対して行う副作用発現時の対処法としては、最も迅速な対応を要する状態であり、主治医と連絡を取り、とにかくすぐに病院を受診してくださいと指導する必要がある。

1. 早期発見と早期対応のポイント

（1）副作用の好発時期

サリチル酸系製剤は急性脳症の一つであるライ症候群の発症に関連する。ライ症候群は多くの場合、一旦解熱した後3-5日に発症する。バルプ

ロ酸ナトリウムに関連する急性脳症は服用開始後数日から生じうるが、長期にわたる投与後に発症する場合もありうる²⁾。メトトレキサートは静注ないし髄注投与後5-14日後に発症する³⁾。

(2) 患者側のリスク因子

バルプロ酸ナトリウム関連急性脳症のリスク因子としては2歳未満の幼児、抗てんかん薬服用者（フェニトイン、フェノバルビタール、トピラマートなど）、先天性代謝異常（尿素サイクル異常症など）^{4) 5)}、蛋白の過量摂取、低栄養状態がある。シクロスポリン関連急性脳症は、高血圧、低マグネシウム血症、低コレステロール血症や放射線照射の既往でリスクが高い^{6) 7)}。グリセオールに関連する脳症は、新生児や飢餓状態に陥っている乳幼児、先天性グリセリン代謝異常症、先天性果糖代謝異常症、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ（FBPase）欠損症⁸⁾などの先天性代謝異常症の場合、高リスクである。

(3) 投薬上のリスク因子（投与量、投与期間等のリスク因子を想定）

キサンチン製剤であるテオフィリンの場合、中毒例を除けば、投与量、投与期間は関連に乏しい。けいれんを起こした時のテオフィリン血中濃度はいわゆる治療濃度域内（ $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下）である場合が少なくない^{9) 10)}。

エリスロマイシン・クラリスロマイシンなどの抗生物質を併用していたり、高熱があったりする場合には薬物血中濃度が上がり中毒域に達する可能性がある¹⁰⁾。カルシニューリン阻害薬についてもその投与量、薬物血中濃度、使用期間は発症時期や発症程度について関連性を示す事実はない。

(4) 医療関係者が早期に認識しうる症状

遷延する意識障害や嘔吐、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常などの脳圧亢進症状は急性脳症発症早期から認められる。カルシニューリン阻害薬使用の際、血圧の上昇などに注意を払う。

(5) 早期発見に必要な検査

血液検査：血小板、AST・ALT、CK、血糖、プロトロンビン時間、BUN・クレアチニン、アンモニア、一般尿検査、血液ガス分析、薬物血中濃度（キサンチン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬）

頭部CT、頭部MRI（特に拡散強調画像）

2. 副作用の概要

(1) 自覚的症状

小児急性脳症の初発症状は意識障害であり、発症の自覚をすることは特に小児では困難である。症状が比較的軽度でほとんどが可逆性であるカルシニューリン阻害薬によるものでは年長児では視覚異常や頭痛を訴える。メトトレキサートでは筋力低下ないし四肢の運動麻痺を訴える。

(2) 他覚的症狀 (所見)

児との意思疎通が急にできなくなったりなんとなくおかしいといったことを母親が感じたりすることは、保護者が児に代わって医療者側に示すことのできる児の自覚症状に匹敵する重要な徴候である。小児急性脳症に共通する他覚的症狀として、上述した遷延する意識障害や嘔吐、乳頭浮腫、脈拍・血圧・呼吸の変化、瞳孔・眼球運動の異常などの脳圧亢進症状、けいれんがある。キサンチン製剤の場合は、眼球が側方に偏倚しているなどの焦点性けいれんが比較的多い¹¹⁾¹²⁾。

(3) 臨床検査値

血液生化学検査：血小板減少、AST・ALT上昇、CK上昇、低血糖ないし高血糖プロトロンビン時間延長などの凝固能異常、BUN・クレアチニン上昇、アンモニア上昇、代謝性アシドーシス、フェリチン高値、薬物血中濃度高値(キサンチン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬)。バルプロ酸ナトリウム関連脳症の場合は上記の他、血中グリシンとプロピオン酸上昇、カルニチンとシトルリンの低下を認める¹³⁾¹⁴⁾。

尿検査：血尿、蛋白尿を認める。

髄液検査：蛋白高値、糖低値、タウ蛋白高値を認める。

(4) 画像検査所見

脳浮腫の存在とその程度・部位を判断するための必須検査である。CT所見としては全脳ないし大脳皮質全域におよびまん性低吸収ないし局所性低吸収、皮質白質境界の不鮮明化、脳浮腫に伴うクモ膜下腔・脳室、脳幹周囲脳槽の狭小化などの所見を認める。頭部MRIはCTよりも早期に診断するための有用な検査であり、T1強調画像において低信号、T2強調・FLAIR画像において高信号を示す病変の存在や拡散強調画像における高信号を示す病変を認める¹⁾。バルプロ酸ナトリウムでは両側大脳半球皮質、基底核、小脳白質にT2延長像を認める¹⁵⁾¹⁶⁾。カルシニューリン阻害薬では後頭葉から頭頂葉の皮質下白質優位に血管性浮腫像を認める。この所見は可逆性後頭白質脳症症候群reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)と総称され、通常は可逆的であるが、非可逆的である場合もある。MRIでは病変部位はT2強調画像、FLAIR

画像で高信号、T1強調画像では低信号を示す。可逆性の病変は拡散強調画像(DWI)では低信号～等信号で見かけの拡散係数(ADC)では高信号を示すが、非可逆性病変の場合DWIでは高信号、ADCでは低信号を示す¹⁷⁾¹⁸⁾。

(5) 病理検査所見

バルプロ酸ナトリウムに関連する脳症の病理所見で広範な髄鞘崩壊、グリオーシス、血管周囲のリンパ球浸潤の所見を認めたとの報告がある¹⁹⁾。カルシニューリン阻害薬に関連する脳症の病理所見では血管内皮細胞の障害、軸索腫大、脳血管炎、反応性星状細胞の出現などが認められる¹⁷⁾¹⁸⁾。

(6) 発生機序

サリチル酸系製剤は、高アンモニア血症、肝機能異常、低血糖、血液凝固異常などを特徴とするライ症候群の原因となる。サリチル酸はミトコンドリアを膨化させ、代謝機能不全を来すことによりライ症候群を引き起こす。ジクロフェナクナトリウムおよびメフェナム酸はインフルエンザ脳症の予後を悪化させる。ジクロフェナクナトリウムはシクロオキシゲナーゼの活性を阻害することや炎症性サイトカイン産生を助長することなどによる血管内皮細胞障害が原因と考えられている²⁰⁾。

テオフィリンけいれんの発症機序として、テオフィリンは、①けいれんの閾値を低下させる、②アデノシンの受容体への結合を競合的に阻害する、③5-ヌクレオチダーゼ活性を阻害し内因性アデノシンの生成を低下させる、④ピリドキサルキナーゼを阻害しリン酸ピリドキシリン濃度を低下させ、GABA生成を抑制する、⑤てんかん性放電の引き金になり、その保持に参与する脳内 cyclic GMP を増加させる、⑥GABA受容体への直接的阻害作用、などの機序が推定されているが、②のアデノシンA1受容体阻害作用が主体であると考えられている。アデノシンA1受容体を阻害する物質は、「自然の抗けいれん薬」とも言われ、一般に、けいれん発作の終結に参与している可能性も報告されている。

バルプロ酸ナトリウム関連脳症に認められる高アンモニア血症の機序については、㉑バルプロ酸ナトリウム代謝の過程でプロピオン酸、バルプロイル-CoAが増加し、尿素サイクルにおいて重要な酵素カルバミルリン酸合成酵素I(CPS-I)の活性が阻害される、㉒カルニチン低下によって中鎖脂肪酸のミトコンドリア内への取り込み低下によりβ-酸化が抑制されるその結果アンモニアが上昇するなどが考えられている²¹⁾²²⁾²³⁾。またバルプロ酸ナトリウム関連脳症は低血糖や高乳酸血症をきたし結果としてライ症候群類似の臨床所見を招来しうる¹³⁾¹⁴⁾。アンモニア血症によって星状細胞内のグルタミン濃度が高値となり、その結果細胞内浸透圧が上昇することによって星状細胞の浮腫をきたす。またグルタミン酸の取り

込みが阻害されることにより細胞外に蓄積したグルタミン酸が神経傷害をもたらすことが推定されている²⁴⁾。

抗ヒスタミン薬がけいれんを発症する機序は、脳内へ薬剤が移行することでヒスタミン神経系の機能を逆転させてしまう機序による。ヒスタミンも痙攣抑制的に作用する神経伝達物質であるため、抗ヒスタミン薬が脳内へ移行し拮抗することは望ましくない。

カルシニューリン阻害薬に関連する脳症発症の機序は不明であるが、血液脳関門が機能不全に陥り、血管透過性が更新し、血管性浮腫をきたすことが考えられる²⁵⁾。この病因としてカルシニューリン阻害薬は血管内皮細胞に対する毒性を持ちエンドセリンの放出による血管収縮、トロンボキサン A2 やプロスタサイクリンによる微小血栓などが想定される。またカルシニューリン阻害薬は血液脳関門を通過しないが、放射線照射や骨髄移植、感染、肝障害、感染症などによって血液脳関門が障害を受ければ、カルシニューリン阻害薬は容易に中枢神経に移行し、障害をきたすことも一因として考えられている¹⁸⁾。グリセオールの場合、新生児や飢餓状態ではグルコースの体内供給が不足するため、また上記の一部先天代謝異常症では、糖新生の経路に異常があるためグリコーゲンから糖新生を行う。このような状態においてグリセオールを投与すると中間代謝物が増加し、その代謝に ATP などエネルギーを消費するとともに、グリコーゲンリン酸化酵素の活性が抑制される。従ってエネルギー消費の助長およびグリコーゲンからの糖新生の抑制が起こり、低血糖、高乳酸血症、アシドーシスなどを来す²⁶⁾。

(7) 副作用発現頻度（副作用報告数）

薬事法第77条の4の2にもとづく副作用報告件数では、小児の急性脳症で平成20年度はテオフィリンが3件、アミノフィリンが2件、平成21年度はテオフィリンが4件報告されている。テオフィリン使用中のけいれんの実数は不明であり、副作用報告で全数を把握しているわけでもない。しかし、けいれん重積を来し急性脳症様の経過を呈する重症例に関しては、水口の試算²⁷⁾ では年間60-80人と推定されている。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

急性脳症の診断においては、頭部画像検査（CT、MRIなど）、血液検査（血液学、生化学、免疫学）、尿検査、脳脊髄液検査、生理学検査（脳波、聴性脳幹反応など）も重要である。このうち脳波検査は補助診断法として有用であり鎮静を行っていない状態での持続する全般性の同期性ないし非同期性高振幅徐波や平坦脳波などはその診断を支持する。

けいれんが止まりにくい時、テオフィリンを使用している場合にはテオフィリンの副作用を疑うことが大切である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

小児急性脳症の判別すべき疾患としては、急性脳炎、髄膜炎、脳膿瘍、硬膜膿瘍、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、頭蓋内出血、脳血管性疾患、脳腫瘍、代謝性疾患、内分泌疾患、中毒、臓器不全、熱性けいれん重積症、溶血性尿毒症症候群、血球貪食症候群、心筋炎、不整脈、熱中症、乳児突然死症候群、高血圧脳症などがある¹⁾。

それぞれの疾患は主に意識障害やけいれんを主訴として受診する疾患であるが、背景となる疾患の有無、現病歴と身体所見・神経学的所見に基づき前記の方法に基づき鑑別診断を行う。急性脳炎や急性散在性脳脊髄炎との鑑別はしばしば困難を伴う場合もあるが、神経放射線学的診断法が有用である。初発時において熱性けいれん重積症との鑑別が容易ではないことがある。JCS20以上の意識障害の有無があるか、発症後12時間を経過した時点でJCS10以上の意識障害の遷延が認められる場合は急性脳症を積極的に疑う。CTやMRI画像検査・脳波検査は有力な方法であるが、必ずしも急性脳症に特異的特徴的所見を呈するとは限らない。

5. 治療方法

原因薬の中止が原則となるが、全身状態を保つための支持療法が主体となる。継続的な心肺機能の正確な評価と呼吸器管理・循環器管理が過不足なく行われること、水分電解質血糖値などの基本的な管理が十分に行われることが必要である。中枢神経系に対しては意識状態の評価を経時的に行い、脳浮腫・けいれんの治療を適切な時期に定められた方法で行う。

水痘やインフルエンザ罹患時にサリチル酸系製剤は使用しない。またジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸はインフルエンザ脳症には使用しない。一般的に小児の解熱剤としてサリチル酸系製剤、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸は推奨できない。アセトアミノフェンが推奨される²⁸⁾。

現在、テオフィリンがけいれんを起こしやすくするという根拠は乏しいが、一度起きたけいれんを遷延化し、治療的抵抗性にするのは明らかである。ジアゼパムをはじめとするベンゾジアゼピン系薬剤やフェニトインはテオフィリン関連けいれんに対して有効性が低いが、バルビタール系薬剤の有用性が示唆されており、テオフィリン関連けいれんに対する初期治療

としてベンゾジアゼピン系薬剤が無効の場合、速やかにバルビタール系薬剤に変更すべきである²⁹⁾³⁰⁾。

バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア脳症では蛋白制限、アルギニン・カルニチン・N-carbamoyl glutamate 投与、血液透析を施行する¹⁹⁾。

6. 典型的症例概要

解熱消炎鎮痛薬ジクロフェナクナトリウムにより急性脳症を重篤化させた典型症例

10 歳男児³¹⁾

夕方より高熱を出し、夕方と夜にジクロフェナクナトリウム錠を内服した。翌日も高熱が持続し、朝と昼に同錠剤を服用した。夕方に嘔吐し、急速に進行する意識障害を示したため、入院となった。体温は 40.7°C、半昏睡で、鼻出血が認められた。鼻汁より A 香港型インフルエンザウイルスが分離された。頭部 MRI で視床と大脳基底核、大脳白質および灰白質の一部に T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号の両側対称性病変を認め、急性壊死性脳症と診断した（図 1）。入院 12 時間後に多臓器不全で死亡した。

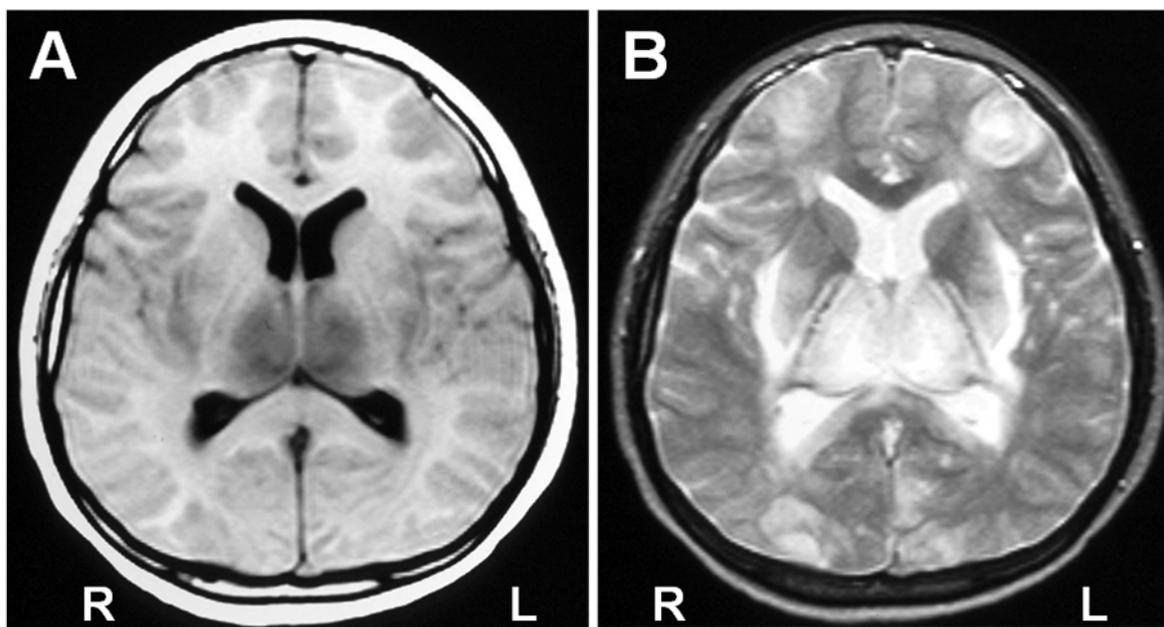


図 1 頭部 MRI. A: T1 強調像、B: T2 強調像

7. 引用文献・参考資料

- 1) <http://www.treatneuro.com/wp-content/uploads/influenza-encephalopathy.pdf>
- 2) Gentile S, Buffa C, Ravetti C, Sacerrote I. State of stupor from valproic acid during chronic treatment: Case report. *Ital J Neurol Sci* 1991;12:215-217.
- 3) Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(1):178-84.
- 4) Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B: Heterozygote ornithine transcarbamoylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology* 1999;42:666-668.
- 5) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Lancet* 1986;ii:1283-128.
- 6) De Groen PC, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *N Eng J Med* 1987;317:861-866.
- 7) Thompson CB, et al. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 2 1984;1116-1120.
- 8) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Pediatr Int* 2003; 45: 5-9.
- 9) 藤巻恭子、柳垣繁、村杉寛子、佐々木香織. 東女医大誌 1999;69:677-687.
- 10) Osawa M, Hirano Y, Nagaki S, Fujimaki K, Chikamoto H, Katsumori H, Uehara T, Yanagaki S, Ishii N, Imai K, Oguni H, Kawakami Y. Effects of theophylline on the central nervous system. *Current advances in pediatric allergy and clinical immunology*. 215-230.
- 11) Paloucek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdose and toxicities. *Ann Emerg Med* 17:135-144. 1998.
- 12) Richards W, Chuch JA, Brent DK. Theophylline-associated seizures in children. *Ann Allerg* 54:276-279;1985.
- 13) Verrotti A, Trotta D, Morgese G, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:367-73.
- 14) Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114:1-7.
- 15) Baganz MD, Dross PE: Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy: MR appearance. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1779-1781.
- 16) Ziyeh S, Thiel T, Spreer J, Klisch J, Schumacher M: Valproate-induced encephalopathy: Assessment with MR-imaging and 1H MR spectroscopy. *Epilepsia* 2002;43:1101-1105.

- 17) Misawa A, Takeuchi Y, Hibi S, Todo S, Imashuku S, Sawada T. FK506-induced intractable leukoencephalopathy following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:331-4
- 18) Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation.* 2000 Feb 27;69(4):467-72.
- 19) Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol* 2009;47(2):101-11.
- 20) Kakita H, Aoyama M, Hussein MH, Kato S, Suzuki S, Ito T, Togari H, Asai K. Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production through NF- κ B signaling in cultured astrocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 238: 56-63.
- 21) Warter JM, Marescaux C, Brandt C, et al: Sodium-valproate associated with phenobarbital: Effect on ammonia metabolism in humans. *Epilepsia* 1983;24:628-633.
- 22) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Lancet* 1986;ii:1283-1284.
- 23) Duarte J, Macias S, Coria F, Fernandez, Claveria LE: Valproate-induced coma: Case report and literature review. *Ann Pharmacother* 1993;27:582-583.
- 24) Blindauer KA, Harrington G, Morris GL, Ho KC: Fulminant progression of demyelating disease after valproate-induced encephalopathy. *Neurology* 1998;51:292-295.
- 25) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996 Feb 22;334(8):494-500.
- 26) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Pediatr Int.* 2003 ;45:5-9.
- 27) 水口雅. テオフィリンの神経毒性：けいれんの遷延・重症化とけいれん重積型急性脳症. *日本小児科学会雑誌.* 2007, 111:140
- 28) 医薬品・医療用具等安全性情報 No. 167
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI167d.html#11
- 29) 阿部裕樹、吉川秀人、山崎佐和子ほか. Theophylline関連けいれんに対する初期治療効果の検討. *日本小児科学会雑誌.* 2003107:1356-1360
- 30) 松岡典子、森田清子、絹巻暁子ら. テオフィリン治療中に生じた痙攣重積状態の臨床的検討. *日本小児科学会雑誌.* 2006, 110:1234-1241
- 31) 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: 734-736

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成20年度	小児の急性脳症	テオフィリン	3
		アミノフィリン	2
		インフルエンザHAワクチン	1
		塩酸ミトキサントロン	1
		合計	7
平成21年度	小児の急性脳症	テオフィリン	4
		乾燥ヘモフィルスb型ワクチン (破傷風トキソイド結合体)	2
		乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	2
		沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合 ワクチン	1
		A型インフルエンザHAワクチン	1
		合計	10

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することができます。(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.14.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRAでは、「小児」を特定する「急性脳症」用語は収載されていないため、下記に「急性脳症」に関連するMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「急性脳症」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) 新生児脳症	Encephalopathy neonatal
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 急性新生児脳症	Encephalopathy neonatal acute
○PT : 基本語 (Preferred Term) 脳症	Encephalopathy
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 急性脳症	Encephalopathy acute
○PT : 基本語 (Preferred Term) 譫妄	Delirium
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 急性脳症候群	Syndrome brain acute