

—— 症例報告 ——

集中治療にもかかわらず、急激な経過を辿った 急性壊死性脳症の1例

宇根岡 紗 希, 守 谷 充 司, 荒 川 貴 弘
篠 崎 ま み, 安 齋 豪 人, 阪 本 昌 樹
鈴 木 力 生, 新 田 恩, 北 村 太 郎
西 尾 利 之, 高 柳 勝, 村 田 祐 二
大 浦 敏 博

要旨: 急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood: 以下 ANE) は急性脳症・脳炎の1亜型であり, 臨床症状, 検査所見, 画像所見から総合的に診断される. 発症はインフルエンザウィルスなどのウィルス感染症が原因となることが知られており, 重症な経過をたどることが多い. 特徴的な画像所見として両側視床病変は必発で, 大脳側脳室周囲白質, 内包, 被殻, 脳幹, 小脳に病変を認めることがある. ANE の治療としては発症早期のステロイドパルス療法が推奨されているが, 報告数は少なく確立された治療法は存在しない. 今回, 当科で経験した ANE の症例を報告する. 臨床経過, 検査結果から ANE と診断, メチルプレドニゾロンパルス療法などの集中治療を行ったが, 転帰は不良であった. 今後, 症例の集積を行うことで ANE の病態解明や治療法を検討していくことが望まれる.

はじめに

急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood: 以下 ANE) は, 発熱を伴う感染症の経過中に発症する急性脳症である. 肝・脾臓系, 心血管系, 血液系など全身臓器の障害を伴いやすく, 頭部 CT・MRI で視床などに浮腫性壊死性病変を両側対称性に生じるのが特徴的である. 病態にサイトカインストームが関与していると考えられているが, 高いエビデンスを有する治療は報告されておらず, 現在でも予後不良な疾患である. 今回, 当科では 14 年ぶりに ANE の 1 症例を経験した. 1 歳 7 か月の男児が発熱後に痙攣と意識障害を呈し, 頭部 CT で ANE に特徴的な所見を認め集中治療を行ったが, 経過は急激で転帰不良であった. 本症例について文献的考察を加えて報告する.

症 例

患児: 1 歳 7 か月, 男児.

主訴: 発熱, 痙攣, 意識障害.

家族歴・既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 第 1 病日, 38℃ を超える発熱と風邪症状を認めていた. 第 2 病日, 数分間の全身強直間代性痙攣あり, 近医を受診し単純型熱性痙攣と診断されジアゼパム坐薬を投与された. 第 3 病日, 啼泣がなくなり唸る様子があり, 全身強直間代性痙攣とチアノーゼが持続したため A 総合病院に救急搬送された. 重症の急性脳症が疑われたため, 高度加療目的に当院へ紹介搬送となった.

入院時現症: 身長 87 cm, 体重 11.9kg, JCS 300, 体温 41.3℃, 脈拍数 201 回/分, 呼吸数 36 回/分, 血圧 89/55 mmHg, SpO₂ 92% (bagging にて適宜 O₂ 投与), 瞳孔径 3 mm/3 mm, 対光反射両側消失.

A 総合病院入院時検査所見 (表 1): 白血球

表 1. A 総合病院入院時検査所見

WBC	20,270/μl	T-Bil	0.37 mg/dl	pH	6.865
RBC	780 × 10 ⁴ /μl	D-Bil	0.07 mg/dl	pCO ₂	70.8 mmHg
Hb	14.3 g/dl	AST	159 U/l	HCO ₃	12.1 mmol/l
Plt	21.1 × 10 ⁴ /μl	ALT	61 U/l	BE	-23.9 mmol/l
CRP	1.04 mg/dl	ALP	1,756 U/l	Lac	12.8 mmol/l
PT	31.3%	LDH	1,990 U/l		
APTT	66.8 Sec	CK	2,279 U/l	CSF	
FDP	6.2 μg/ml	TP	8 g/dl	Cell	<1/μl
D-dimer	2.7 μg/ml	Alb	4.8 g/dl	Glu	121 mg/dl
Na	135 mEq/l	BUN	31.0 mg/dl	Protein	174 mg/dl
K	10 mEq/l	Cre	0.91 mg/dl		
Cl	98 mEq/l	UA	10.9 mg/dl	迅速抗原検査	
Ca	12.8 mg/dl	NH ₃	54 μg/dl	Influenza virus (鼻腔)	陰性
P	8.1 mg/dl	Glu	72 mg/dl	RS virus (鼻腔)	陰性
				Adeno virus (咽頭)	陰性

20,270/μl, CRP 1.04 mg/dl と炎症反応の軽度上昇を認めた。AST 159 U/l, ALT 61 U/l と軽度の肝障害や, BUN 31.0 mg/dl, Cr 0.91 mg/dl の腎障害を認め多臓器不全を呈していた。血清フェリチンが 2,601.7 ng/ml と高値であり高サイトカイン血症が示唆され, 乳酸も著増していた。血液ガス分析では, pH 6.865, pCO₂ 70.8 mmHg, HCO₃ 12.1 mmol/l, Base excess -23.9 mmol/l と著明な混合性アシドーシスを認めた。頭部 CT にて両側視床と脳幹の低吸収域を認めた (図 1-A, B)。髄液細胞数は 1/μl と上昇はなかったが, 髄液蛋白は 174 mg/dl と上昇を認めた。インフルエンザウイルス, RS ウィルス, アデノウイルス迅速検査はいずれも陰性であった。

臨床経過 (図 1, 図 2): 当院到着後に頭部 CT を再検したところ, 低吸収域は両側大脳深部白質, 両側視床, 内包, 被殻, 脳幹部背側, 小脳虫部に拡大し, 脳回輪郭の不明瞭化を認めた (図 1-C, D)。ANE と判断し, 脳平温療法 (目標体温 37°C) と, メチルプレドニゾロンパルス療法 (30 mg/kg/day, 3 日間), シクロスポリン (初日のみ 5 mg/kg/day, 以降 1 mg/kg/day), ガンマグロブリン (1 g/kg/day), エダラボン (1.0 mg/kg/day), ビタミン (ビタミン C, ビタミン E, ビオチン), レボカルニチン, 抗菌薬の投与を開始した。当院来院時には血小板 2.3 × 10⁴

μl, PT-INR 2.97, FDP 17.1 μg/ml と播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: 以下 DIC) を認めたため, トロンボモデュリンアルファの投与と凍結新鮮血漿, 濃厚血小板の輸血を行い, 貧血に対して濃厚赤血球液を適宜投与した (図 2)。第 6 病日の頭部 CT では, 低吸収域の更なる拡大を認めた (図 1-E, F)。厳密な脳圧コントロールを行うため第 6 病日に ICP モニターを挿入したところ, 脳圧は 70 mmHg 台と著明高値を示し, マニトールによる脳圧のコントロールを図った。第 7 病日に心拍数 120 回/分, 脳圧 120 mmHg と急激な上昇があり, その後脳圧が 40 mmHg 台への低下し脳波が平坦化したため, 脳ヘルニアを併発したものと判断した。御家族に病状を説明し, 書面にてインフォームドコンセントを取った上, 積極的な治療介入を終了した。その後患者様は第 17 病日に永眠された。

考 察

ANE は日本において年間 20-50 例の患者数を認め, 近年は 1990 年代と比較し減少したと推定されている¹⁾。発症年齢は 6 か月~1 歳 6 か月をピークとし, 性差はなく, 地域的には東アジアで罹病率が高い²⁾。診断は臨床症状, 検査所見, 画像所見を組み合わせる総合的に行う。先行感染は

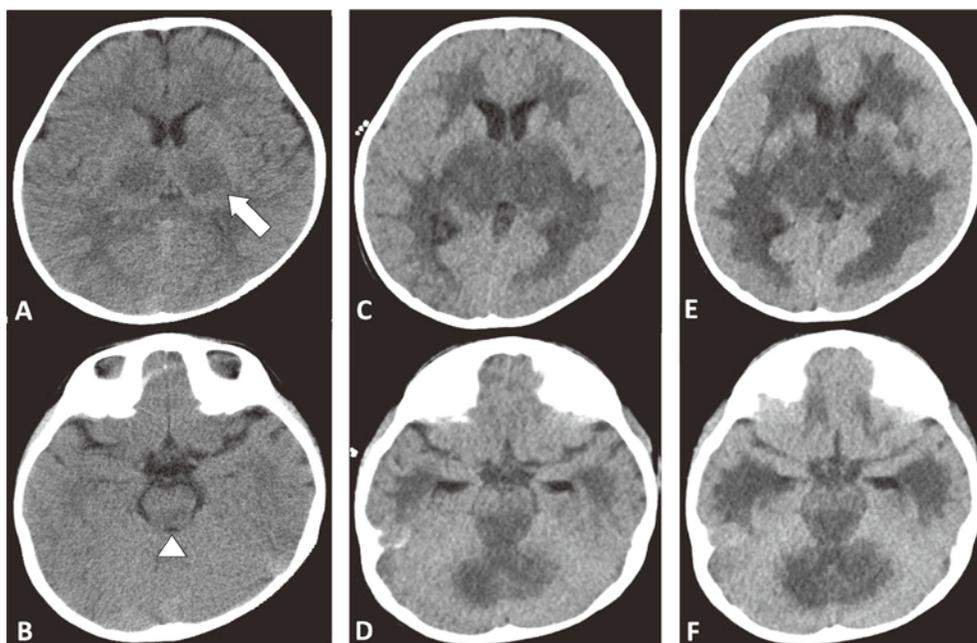


図1. 頭部CT画像

A, B: 第3病日(初診時, A 総合病院搬送時) 両側視床と脳幹に低吸収域を認める. 矢印: 視床病変, 矢頭: 脳幹部病変.

C, D: 第3病日(当院搬送時: A, Bの7時間後に撮影) 低吸収域は両側大脳深部白質, 両側視床, 内包, 被殻, 脳幹部背側, 小脳中部に拡大し, 脳回輪郭の不明瞭化を認めた.

E, F: 第6病日(C, Dの45時間後に撮影) 低吸収域の拡大と脳回の不明瞭化が更に進行した.

高熱を伴うウイルス感染症がほとんどで、インフルエンザが40%と最多である。発熱から半日～2日の間に脳症の初発症状である痙攣または意識レベルの低下がみられ、意識症状は急速に進行して数時間～1日で昏睡に陥る。脳障害やショック、DIC、多臓器不全のため30%以上が死亡し、40～50%に中等症～重度の神経学的後遺症が残る。本症例は好発年齢に近い年齢での発症であり、高熱を伴った先行感染の後に痙攣・意識レベル低下を認め急激に状態が悪化して昏睡に至っており、その過程で各種検査異常を呈したことから、ANEの経過として矛盾しないと考えられる。ウイルス検索に関しては、インフルエンザウイルス・RSウイルス・アデノウイルス迅速検査はいずれも陰性で、髄液・咽頭検体のウイルス分離でも有意なウイルスは検出されなかった。

検査所見では、血液検査で代謝性アシドーシス、AST、ALT、LDH、クレアチニンの上昇を認める

ことが多い²⁾。重症例では血小板減少、PTないしAPTTの延長、フィブリノーゲン低下、FDP上昇などDICの所見を呈する。髄液検査では細胞数の増多は無いが、蛋白上昇をしばしば呈する点特徴的である。また、ANEの病態は全身炎症反応によるサイトカインストーム型の急性脳症と考えられており、高サイトカイン血症を示唆する間接的な炎症マーカーとして報告されている血清フェリチンと尿中 β_2 ミクログロブリン(以下 β_2 MG)の高値が報告されている^{3,4)}。本症例でも発症早期からの代謝性アシドーシス、肝障害、腎機能障害、血清フェリチン・尿中 β_2 MGの高値を認め(図2)、病状が進行した後にDICを呈しており、本疾患における典型的な検査異常を示していたと考えられた。

画像検査では、頭部CT・MRIにてびまん性脳浮腫や両側対称性の局所性病変がCTで低吸収、MRIではT1強調像で低信号、T2強調像で高信

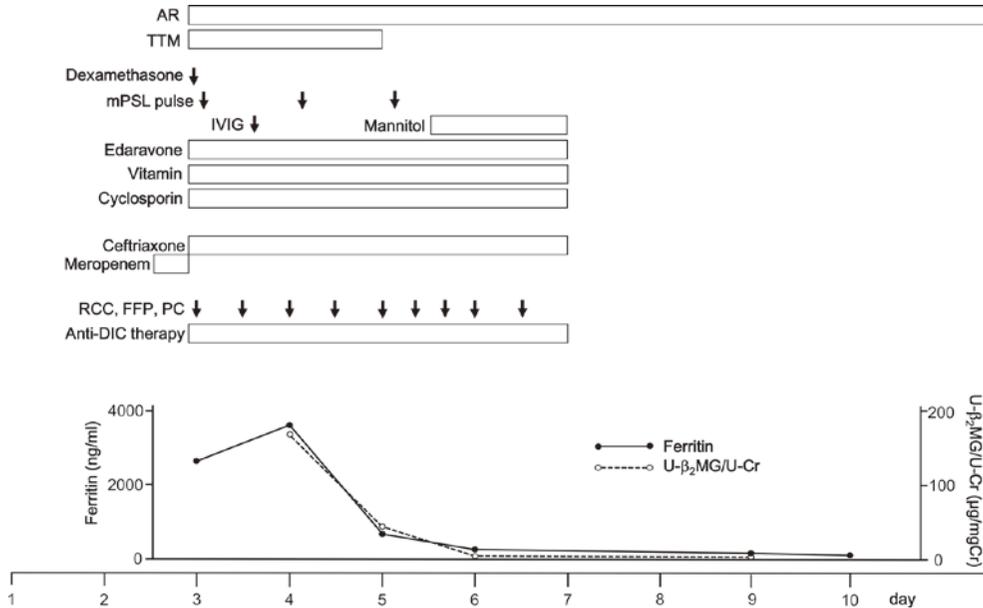


図2. 当院入院後の臨床経過

AR: artificial respiration, TTM: targeted temperature managements, mPSL pulse: methylprednisolone pulse, IVIG: intravenous immunoglobulin, RCC: red cell concentrates, FFP: fresh frozen plasma, PC: platelet concentrates, U-β₂MG: urinary β₂-microglobulin, U-Cr: urinary creatinine

号として認められ、脳幹病変は予後不良因子として報告されている⁵⁾。1日～数日後に再検すると、視床病変の中央にCTで高吸収域を認めて同心円状の構造を呈するようになる。これは病変中央部の出血・周辺部の浮腫を反映していると考えられている⁶⁾。第3病日以降には脳のびまん性萎縮が進行して視床等の局所病変が縮小したり、嚢胞化して残存したりする。嚢胞の内部には脂肪を貪食したマクロファージの集簇や、壁のグリオーシス、ヘモジデリン沈着が認められる⁷⁾。本症例も痙攣後にA総合病院を受診した際のCTで両側視床と脳幹の一部に低吸収域を認めており(図1-A, B矢印, 矢頭)、当院での頭部CT再検では低吸収域の拡大を認めた。これらはANE急性期の画像経過として典型的な所見を呈していたと考えられ、脳幹部に病変を有していたことから転帰不良であったと考えられる。

ANEは稀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乏しい。脳平温療法、ステロイド投与、免疫抑制剤投与、ガ

ンマグロブリン療法、血漿交換療法等が挙げられるが、この中で唯一推奨されているのは発症後早期のメチルプレドニゾロンパルス療法である^{8~11)}。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投与された患児の転帰が良好であったことや、メチルプレドニゾロンパルス療法を施行した例でデキサメタゾン投与例に比べ転帰が良好であったことが根拠となっている¹¹⁾。本症例では治療介入できた時点で発症後24時間以上経過しており、メチルプレドニゾロンパルス療法を施行したが治療効果は不十分であった。発症早期にANEの病態を踏まえた治療を速やかに行うことでANEの転帰が改善される可能性が考えられる。

今回、ANEの1症例を経験した。臨床経過、検査結果からANEと診断しメチルプレドニゾロンパルス療法などの集中治療を行ったが、転帰不良であった。ANEは稀な疾患であり治療法はまだ確立されていないが、今後、症例の集積を行うことでANEの病態解明や治療法を検討していくことが望まれる。

結 語

発熱後に痙攣と意識障害を呈し集中治療を行ったが、経過は急激で転帰が不良であったANEの1例を経験した。血清フェリチン、尿中 β_2 MGの高値を呈しており高サイトカイン血症を示唆する所見を認めた。ANEは稀な疾患であるため、今後、症例が集積され病態解明や治療法を検討していくことが望まれる。

文 献

- 1) 水口 雅：急性脳炎・脳症の病因・病態。急性壊死性脳症。日本臨牀 **69**(3)：465-470, 2011
- 2) Mizuguchi M : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* **19** : 81-92, 1997
- 3) Mizuguchi M et al. : Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* **115** : S45-56, 2007
- 4) 権藤健二郎 他：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 **42** : 233-234, 2010
- 5) Wong AM et al. : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : correlation of MR findings and clinical outcome. *Am J Neuroradiol* **27** : 1919-1923, 2006
- 6) Mizuguchi M et al. : Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiology* **44** : 489-493, 2002
- 7) Mizuguchi M et al. : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **58** : 555-561, 1995
- 8) Imataka G et al. : Brain hypothermia therapy for status epilepticus in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **18** : 1883-1888, 2014
- 9) Okumura A et al. : Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gamma globulin. *Brain Dev* **31** : 211-217, 2009
- 10) 小山智弘 他：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 **20** : 285-286, 2013.
- 11) Seo HE et al. : Clinical spectrum and prognostic factors of acute necrotizing encephalopathy in children. *J Korean Med Sci* **25** : 449-453, 2010