

急性散在性脳脊髄炎 16 例の臨床的検討

中山 東 城, 高 柳 勝, 山 本 克 哉
今 井 香 織, 渡 邊 庸 平, 吉 田 弘 和
古 賀 晋 一 郎, 北 沢 博, 涌 澤 圭 介
佐 藤 育 子, 村 田 祐 二
大 沼 祥 子, 大 竹 正 俊

はじめに

小児の急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: 以下 ADEM) は, ウイルス感染症や予防接種の 1~3 週間後に, 発熱, 頭痛, 嘔吐などの症状で急激に発症し, 意識障害, 巣症状, 呼吸障害, 視力障害などの中枢神経症状および膀胱直腸障害, 歩行障害などの脊髄症状を呈する炎症性脱髄疾患である^{1,2)}。本症は免疫学的機序により発症すると考えられているが, その詳細は不明である。今回我々は, 過去 12 年間に当科において経験した ADEM 16 例の臨床的検討を行ったので文献的考察を含めて報告する。

対象と方法

1990 年 10 月から 2002 年 9 月までの 12 年間に当科において経験した ADEM 16 例を対象とし, 後方視的に解析した。ADEM の診断は, 急激に発症する神経学的徴候と所見に加えて, MRI T2 強調画像または FLAIR 画像で多発性散在性の高信号病変を認めるもの³⁾とした。頭部の MRI は全例に施行され, 8 例については脊髄 MRI も施行した。予後は再発と神経学的後遺症の有無で評価した。また 2002 年 10 月を観察時点とした。

結 果

初診時の年齢幅は 1.3~10.9 歳, 平均年齢は 5.1 歳, 男女比は 9:7 であった。発症時期には図 1 の

ごとく季節性が認められ, 春と秋・冬に多い傾向が見られた。7 例 (44%) で 5 日前から 1 ヶ月前に感冒症状がみられた。2 例 (13%) で流行性耳下腺炎と BCG の予防接種歴を発症 1 カ月以内にそれぞれ認めた。表 1 に示すように, 臨床所見では運動障害が 10 例 (63%) と最も多かった。内訳は運動失調, 下肢脱力が 3 例ずつ, 四肢麻痺, 片麻痺が 2 例ずつであった。痙攣は 2 例 (13%) でみられ, いずれも全身強直痙攣として認めた。

脳脊髄液は全例で検査され, 15 例 (94%) で細胞数の軽度から中等度上昇を認め, 平均 154/mm³であった。ミエリン塩基性蛋白は全例で測定されたうち, 10 例 (63%) で高値であった。脳脊髄液の細菌培養は全て陰性, 1 例についてクリプトコッカスの髄液抗体価の軽度上昇がみられたが, それ以外には有意な抗体価上昇を認めなかった。16 例全例において血清ウイルス検索を行ったが, 原因と思われる有意な抗体価上昇がみられたのは, EB ウイルス, クリプトコッカスがそれぞれ 1

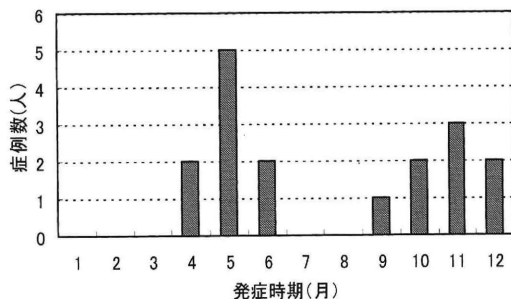


図 1. ADEM 発症時期の季節分布

表1. 16例の臨床症状・所見

| 臨床症状・所見 | 症例数 (%) |
|---------|---------|
| 発熱 | 13 (81) |
| 頭痛 | 7 (44) |
| 髄膜刺激症状 | 4 (25) |
| 運動障害 | 10 (62) |
| 感覚障害 | 1 (6) |
| 意識変容 | 5 (31) |
| 脳神経症状 | 6 (38) |
| 膀胱直腸障害 | 7 (44) |
| 痙攣発作 | 2 (13) |
| 呼吸障害 | 1 (6) |

表2. 16例のMRI所見

| 病変部位 (T2/FLAIR) | 症例数 (%) |
|-----------------|---------|
| 皮質下白質病変 | 15 (94) |
| 前頭葉 | 10 (64) |
| 頭頂葉 | 11 (69) |
| 側頭葉 | 8 (50) |
| 後頭葉 | 8 (50) |
| 傍側脳室白質病変 | 11 (69) |
| 灰白質病変 | 6 (38) |
| 視床病変 | 5 (31) |
| 基底核病変 | 6 (38) |
| 脳幹部病変 | 8 (50) |
| 小脳病変 | 4 (25) |
| 脊髄病変 | 3 (19) |

例ずつのみであった。

頭部MRI所見(表2)では、16例全例でT2強調像またはFLAIR画像で多発性左右非対称の病変を認めた。白質病変のうち、傍側脳室白質病変が11例(69%)と多くみられた。脳幹部病変は8例(50%)で認められ、うち4例(25%)は延髄病変が見られたが、呼吸障害をきたした症例は1例(6%)のみであった。脊髄MRIは8例に施行されたうち、3例(19%)に病変を認めたが、明らかな膀胱直腸障害を示したのは1例(6%)のみであった。症状発現からMRIで所見を認めるまでに要した日数は平均18日で、4例では臨床症状にも関わらず、初回のMRIで所見を認めなかった。症状発現から初回のMRIまでの日数は、所見の

みられなかった4例の平均は8日、一方所見を認めた12例では平均14日であった。

治療は全例でプレドニゾロン1.5~2.0 mg/kg/dayを、原則として診断確定後、静注にて投与した。1例についてはプレドニゾロン使用後も病状が進行したため、30 mg/kg/dayのメチルプレドニゾロン大量療法を3日間1クール施行し、症状の劇的な改善を認めた。プレドニゾロンは3週から7週をかけて漸減中止とした。ステロイド使用による副作用はみられなかった。1例は経過中、呼吸休止が頻回にみられたため挿管し、3日間の人工呼吸管理を行った。ガンマグロブリン療法を行った症例はみられなかった。在院日数は24日から150日まで幅広く、平均在院日数は47.1日であった。

転居した1例を除き、15例について経過観察を行った。観察期間は5~65ヶ月であった。観察期間中の再発は1例(6%)にみられた。この症例はプレドニゾロンを4週間かけて漸減中止後、8日後に左視力障害を訴え再発を認めたもので、プレドニゾロンの再投与によって視力は改善、その後4年間の経過観察で再発を認めていない。神経学的後遺症は2例(13%)に見られ、その内訳は聴力障害、言語発達遅滞がそれぞれ1例ずつであった。生存率は100%であった。

考 察

過去12年間で我々が経験した16例のADEMの症例と、最近の他の2施設におけるADEMの報告^{3,4)}とを比較検討した(表3)。発症年齢は他の2報告が平均7.8歳に発症のピークがみられるのに比べ、我々の症例では平均5歳、そのうち2歳未満の発症例が2例(13%)に認められた。文献的には1歳で発症した報告例もあるが⁵⁾、ADEMで考えられている自己免疫機序の脱髄が起こるためには、髄鞘の形成と免疫学的な発達が必要であり、このことから2歳以下にはADEMが少ないものと思われる。検討した2報告とも、主に春と冬に発症の季節分布が見られたが、その理由については先行感染にも季節性があることが考えられる。過去6年間に学会報告された小児例46例にお

表 3. 本報告と 2 報告例の比較

| | 本報告 | Murthy et al., 2002 | Dale et al., 2000 |
|---------------|----------------|---------------------|------------------------|
| 疫学 | | | |
| 症例数 | 16 | 18 | 28 |
| 年齢 (歳) (平均) | 1-10 (5) | 2-22 (8) | 3-15 (7) |
| 性別 (男/女) | 9/7 | 11/7 | 15/13 |
| 先行感染歴 (%) | 7 例 (44) | 13 例 (72) | 21 例 (74) |
| 予防接種歴 (症例) | 2 (mumps, DPT) | 0 | 2 (mumps-rubella, BCG) |
| 季節分布 | 春, 秋・冬 | 春, 冬 | 春, 冬 |
| 臨床症状・所見 (%) | | | |
| 運動障害 | 62 | 77 | 71 |
| 意識変容 | 31 | 45 | 69 |
| 脳神経症状 | 38 | 23 | 51 |
| 痙攣発作 | 13 | 17 | 17 |
| 呼吸障害 | 6 | 28 | 14 |
| MRI 所見 (%) | | | |
| 皮質下白質病変 | 94 | 93 | 91 |
| 視床病変 | 31 | 27 | 41 |
| 脳幹部病変 | 50 | 47 | 56 |
| 脊髄病変 | 19 | 27 | 28 |
| 治療・予後 (%) | | | |
| ステロイド (パルス療法) | 100 (6) | 61 (21) | 87 (87) |
| ガンマグロブリン療法 | 0 | 11 | — |
| 生存率 | 100 | 100 | 100 |
| 再発 | 6 | 0 | 22 |

いて先行感染とされたものは、インフルエンザ感染後 2 例、ムンプス感染後 1 例、細菌感染として溶連菌感染後とされた 2 例、マイコプラズマ 1 例であった⁶⁾。また、小児例ではないが、当科でみられたクリプトコッカス感染後の ADEM も報告されている⁷⁾。冬から春にかけて流行する感染症としてインフルエンザ、RS ウイルス、コロナウイルスなどがあげられるが、そのうちコロナウイルスについては、中枢神経系で脱髄病変をおこすことが実験動物モデルで示されており⁸⁾、今後さらに検討が必要と思われる。

臨床所見では、2 報告と同様、60% 以上に運動障害がみられた。臨床所見と MRI での病変との間に有意な関係は認めなかった。経過中呼吸障害をきたし、人工呼吸管理となった症例は 1 例 (6%) であったが、2 報告ではそれぞれ 14%、28% と多くみられており、急性期にはまれではない呼吸障

害に対して注意深い経過観察が必要であると考えられる。

MRI は、CT では判読し得ない脱髄病巣や微小病変を評価でき、ADEM の診断および経過観察に有用である。これまでの報告では T2 強調像で皮質下白質、脳幹部、中小脳脚、傍側脳室白質に高信号病変が多くみられ、病変は大きさ、数ともに多様であり、両側左右非対称に認められるとされている⁹⁾。また ADEM では、典型的な白質病変だけでなく、髄鞘を含んでいる灰白質病変も少なくないとされている^{9,10)}。本報告で灰白質に病変を認めたのは 6 例 (38%) であり、特に基底核病変が多くみられた。視床病変は 5 例 (31%) に認められ、これは過去の諸報告と一致していた^{2,11)}。臨床症状発現後の早期 MRI で病変を認めなかったものが 4 例あったが、同様の報告はこれまでになく、比較した 2 報告では初回 MRI でそれぞれ少なく

とも4カ所、1ケ所の病変を認めていたとしている^{3,4)}。初回MRIで異常がない場合でも臨床症状からADEMが否定できない症例については、2回目のMRIを施行することが早期診断に重要であると考えられる。ADEMは单相性で予後が比較的よいものの、意識障害、呼吸障害などを呈することがあり、また再発例、多発性硬化症との鑑別が困難な例もみられることから、通常何らかの治療が試みられることが多い。ステロイドは有用性を示す直接の患者対照研究は行われていないものの経験的に用いられ、その効果が示唆されている¹¹⁾。過去6年間の学会報告例によるとステロイド使用の記載のあった37例のうち、35例(94%)に有効、2例(6%)に無効であった⁶⁾。ステロイドの投与期間について、3~6週間が一般的な投与期間とされているが、ステロイドの漸減に伴った再発は諸報告があり^{4,11)}、急激な減量には注意が必要である。ステロイドと再発の関係についてDaleらによると、25%にみられた再発は全てプレドニゾロン中止後2ヶ月以内であった。さらに再発群と非再発群を比較すると、プレドニゾロンの投薬期間が、それぞれ3.2週、6.3週であり、6週間以上をかけたステロイドの漸減が推奨されるとしている⁴⁾。メチルプレドニゾロン大量療法については、当科の症例を含め投与により症状の劇的な改善を認めた症例が多い。当科ではこれまで1例(6%)に用いたが、2報告ではそれぞれ21%、81%の患者に5日間ずつ使用しており、使用頻度、期間にかなりの差がみられた。ガンマグロブリン大量療法は、ステロイドが無効であった症例を中心に数多くみられ、その有効性が報告されている⁵⁾。これらのほとんどの症例でガンマグロブリン400mg/kg/dayを5日間施行していたが、17例の報告のうち16例(94%)に投与後すみやかな症状の改善がみられたという。今後、ステロイドの漸減方法、ガンマグロブリンの適応など、症例に応じた最適な治療法の確立が望まれる。

ADEMはその経過は单相性であり、原則として再発を認めないとされている。本報告で再発をみとめた1例はプレドニゾロン漸減中止直後に見られたこと、同剤の再投与が著効したこと、4年の経

過観察で再発がないことなどから再発性散在性脳脊髄炎(acute relapsing disseminated encephalomyelitis: ARDEM)と考えられる。

ADEMと多発性硬化症との鑑別には、長期間の経過観察が必要である⁴⁾。臨床的には、ADEMでは先行感染、髄膜刺激症状などの炎症徴候が強く、運動失調、意識障害や痙攣の頻度が高い²⁾。またMRIで認めることの多い視床病変などはADEMの鑑別に有用と思われるが、急性の多発性硬化症と診断することは必ずしも容易ではなく、また経過においても鑑別は難しい。最終的な診断には最低限6ヶ月以上の経過を見て单相性であるかを確認する必要があるが^{2,4)}、多発性硬化症とは必ずしも明瞭に鑑別されるものではないと考えられる¹²⁾。

生命予後は本報告を含め3報告とも100%の生存率と良好であり、それぞれ80%以上の症例で神経学的後遺症を残すことなく治癒した。麻疹感染後ADEMにおいて10~30%の致死率とされていた従来¹³⁾と比べ、はるかによい結果であった。

ま と め

- 1) 当科で過去12年間に経験したADEM16例の臨床的検討を行った。
- 2) 小児ADEMの発症は春と秋・冬に多くみられ、約4割に先行感染を認めた。
- 3) MRIはADEMの診断、および経過観察に有用であったが、臨床症状発現後の早期MRIで病変を認めず、診断に至らなかった症例が認められた。

尚、本論文の要旨は第194回日本小児科学会宮城地方会(2002年11月、仙台市)において発表した。

文 献

- 1) 乾 幸治: 急性散在性脳脊髄炎. 小児内科 **28**: 1045-1048, 1996
- 2) 山崎正志 他: 急性散在性脳脊髄炎. 内科 **85**: 627-631, 2000
- 3) Krishna SN et al: Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children. Pediatrics **110** e21,

- 2002
- 4) Dale RC et al: Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* **123**: 2407-2422, 2000
 - 5) 竹谷 健 他: 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM): 乳児例の臨床像とグロブリン療法. *小児科* **43**: 79-87, 2002
 - 6) 二瓶健次: 急性散在性脳脊髄炎. *小児内科* **28** (臨時増刊号): 743-748, 1996
 - 7) 長谷川嘉哉 他: ADEM 様脳病変にステロイド大量療法が著効したクリプトコッカス髄膜炎. *臨床神経* **35**: 914, 1995
 - 8) Buchmeier MJ et al: Coronavirus-induced CNS disease: a model for virus-induced demyelination. *J Neuroimmunol* **20**: 111-116, 1998
 - 9) Caldemeyer KS et al: MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* **36**: 216-220, 1994
 - 10) Baum PA et al: Deep gray matter involvement in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Am J Neuroradiol* **15**: 1275-1283, 1994
 - 11) Hynson JL et al: Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* **56**: 1308-1312, 2002
 - 12) Hartung H-P et al: ADEM: Distinct disease or part of the MS spectrum? *Neurology* **56**: 1257-1260, 2001
 - 13) Johnson RT et al: Measles encephalomyelitis: clinical and immunological studies. *N Engl J Med* **5**: 137-141, 1984