

— 症例報告 —

けいれん重積型脳症の2例

森谷 邦彦, 高柳 勝, 梅原 直
 日下 奈都子, 井上 若葉, 阿部 裕
 木村 武司, 角田 文彦, 渡邊 浩司
 松木 茂伸, 近岡 秀二, 北村 太郎
 山本 克哉, 大竹 正俊

はじめに

けいれん重積型脳症は磁気共鳴画像 (MRI) の普及に伴い塩見ら^{1,2)}により提唱され, 2006年に Takanashi ら³⁾により病態不明の二相性けいれんと遅発性拡散低下を特徴とする急性脳症として報告された。臨床経過としては, けいれん重積の後に意識レベルが一度軽快傾向を示すものの完全には改善せず, 数日してけいれん, 意識障害が再燃する経過を特徴とする。画像上はけいれん重積後2日以内には所見はなく, 3日目以降のMRI 拡散強調画像にて前頭部皮質下白質優位に高信号域を認め, 2週以降に脳萎縮をきたすといわれている。今回, 私たちはけいれん重積型脳症と考えられる2例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 1歳8ヶ月, 男児

主訴: けいれん, 意識障害

家族歴: 特記事項なし

既往歴: けいれんの既往なし

現病歴 (図1): 平成19年4月7日 (第1病日) 朝から38.5°Cの発熱あり, 近医を受診しインフルエンザA型と診断され, 点滴施行にて経過観察された。13時に全身性強直間代けいれん (generalized tonic clonic convulsion, GTC) をきたし, diazepam (DZP) 坐剤を挿肛されたが, けいれんは30分間持続した。15時に再びGTCが認めら

れ, 5分後に自然頓挫した。18時に某院を紹介され入院し, 入院時は傾眠傾向であった。19時に3回目のGTCをきたし, 急性脳症疑いとしてmidazolam (MDZ) 静注後に同薬の持続静注およびdexamethasone (DEXA) 静注が施行された。第2病日0時には意識レベルはJapan Coma Scale (JCS) で2に改善したためMDZは漸減中止とした。第4病日15時にGTCが再現し, MDZ持続静注が再開された。頭部CT, 髄液検査に異常は認められず, 脳波上も徐波は認められなかったが, インフルエンザ脳症疑いとして当科を紹介され, 20時に入院した。

入院時現症: 体重10kg, 体温38.0°C, 血圧92/51mmHg, 脈拍数140/分, SpO₂ 100%, 意識レベルJCSで100, 髄膜刺激徴候および麻痺などはなく, 胸腹部に異常はみられなかった。

入院時検査所見 (表1): 軽度の肝機能障害とCK上昇の他には検血一般, 電解質, 凝固検査および血液ガス分析に異常はみられず, 頭部CTも異常を認めなかった。血清サイトカイン検査ではIL-6の軽度上昇が認められた。

入院後経過 (図1): 入院後, GTCを2回認めたがphenytoin (PHT) 点滴静注にて頓挫した。急性脳症としてMDZ持続静注の他, mannitolおよびDEXA投与による治療を開始した。入院翌日 (第5病日) の2時に一過性に意識レベルの改善がみられたが, 7時に無熱性けいれんが2回あり, その後JCSで100の意識障害が遷延した。臨床経過よりけいれん重積型脳症として集中治療室に入室し人工呼吸管理による過換気療法および軽度脳低

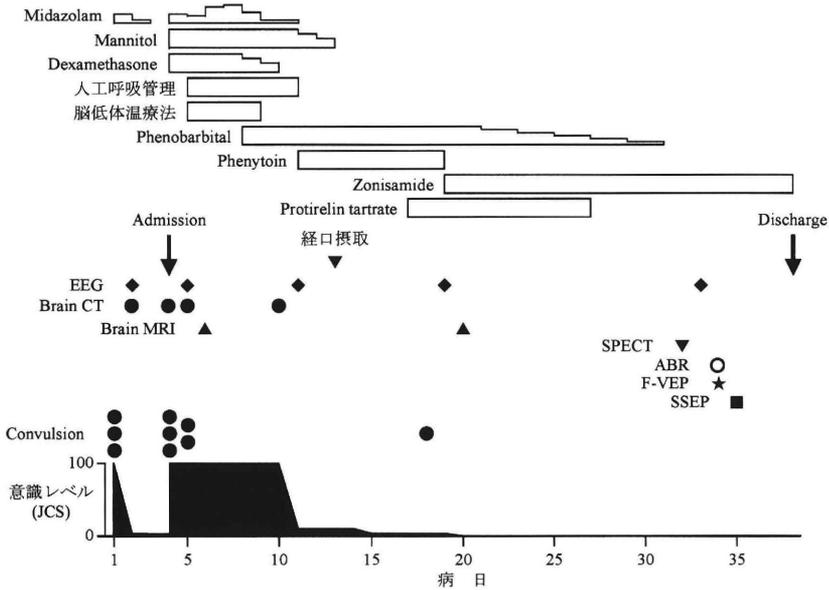


図1. 入院後経過 (症例1)

SPECT : single photon emission computed tomography, ABR : auditory brainstem response, F-VEP : flash-visual evoked potential, SSEP : short latency somatosensory evoked potential

表1. 入院時検査所見 (症例1)

WBC	6,200/ μ l	AST	91 IU/l	IFN- γ	0.11 U/ml
RBC	491 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	66 IU/l	IL-1 β	<10 pg/ml
Hb	12.4 g/dl	LDH	568 IU/l	IL-6	18.9 pg/ml
Ht	38.3%	TP	7.6 g/dl	TNF- α	<5 pg/ml
Plt	22.8 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	3.7 g/dl		
		BUN	5 mg/dl	Lactate	11.4 mg/dl
CRP	0.51 mg/dl	Cre	0.2 mg/dl	Pyruvate	0.6 mg/dl
		CK	1,893 IU/l		
PT	127.0%	BS	98 mg/dl		
APTT	24.1 sec	Na	140 mEq/l		
		K	4.6 mEq/l		
pH	7.374	Cl	103 mEq/l		
PCO ₂	32.4 mmHg	Ca	9.5 mg/dl		
BE	-0.8 mmol/l	P	5 mg/dl		

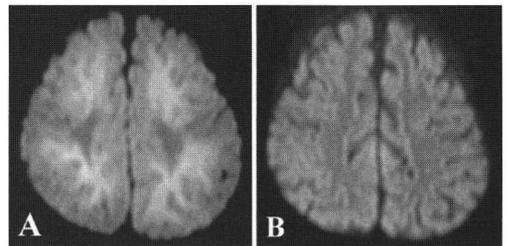


図2. 脳画像所見 (症例1)

A : 脳MRI, 拡散強調画像 (第6病日). 両側大脳半球の皮質下白質に樹枝状に高信号域を認める.

B : 脳MRI, 拡散強調画像 (第20病日). 皮質下白質における高信号域は消失し, びまん性の脳萎縮を認める.

体温療法を開始した。頭部CTでは脳浮腫の所見は認めなかったが、脳波では前頭部優位に全般性の高振幅徐波を認めた。第6病日の脳MRIでは拡散強調画像にて両側大脳半球の皮質下白質に樹枝状の高信号域を認め(図2-A)、けいれん重積型脳症に一致した。第8病日より復温を開始し、MDZおよびDEXAの漸減を開始し、抗けいれん

薬としてphenobarbital(PB)を開始した。第11病日で人工呼吸管理は中止したが、右共同偏視が出現したためPHTの投与を開始した。第13病日より経口摂取が可能となったが、JCSで2程度の意識障害が持続したため、第17病日よりprotirelin tartrate(TRH-t)0.5mg/日を10日間投与した。第18病日より頭部を左右に回旋させる動きがあり、PHT点滴静注は効果なくさらに左上下

肢の屈曲を伴う間代性けいれんが出現し、MDZ 静注にて頓挫した。脳波上、前頭葉優位の高振幅徐波は改善し、頭頂部に多焦点性棘波を認めミオクロニー発作が疑われた。PHT を中止とし、zonisamide を開始し、PB は漸減中止とした。第20病日のMRIでは拡散強調画像における皮質下白質の高信号域は消失し、びまん性の脳萎縮を認めた(図2-B)。第32病日の脳血流シンチグラム(SPECT)では両側前頭・頭頂部の皮質から白質に広範なRI低集積域が認められた。第33病日の脳波では多焦点性棘波が非発作時にも認められた。第34および35病日の各種誘発電位(ABR, F-VEP, SSEP)では異常を認めなかった。第38病日においては座位不可能で、発語はなく、上下肢の粗大運動は可能であったが、巧緻運動は不可能であり、知的退行、運動障害に対するリハビリテーション目的で他院へ転院となった。

症例2: 3歳10ヶ月、女兒

主訴: けいれん、意識障害

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 2歳時に熱性けいれん

現病歴: 平成19年10月1日より37.4°Cの微熱が出現し、熱性けいれんの既往があるためDZP坐剤を13時30分および21時30分に挿肛した。10月3日(第1病日)午後より39°C台の高熱となり、18時に四肢けいれん、眼球偏位の有熱性けいれんをきたした。3分間で自然頓挫したが、傾眠傾向持続のため急患センター受診した。19時30分

にDZP坐剤を挿肛され帰宅した。第2病日0時には、視線が合い発語もみられた。3時45分にDZP坐剤を挿肛し7時に起床したがふらつきあり近医を再診した。点滴を施行され帰宅し、帰宅後はややふらふらしていたが遊んでいた。21時よりうわごとを言い始め、視線が合わなくなったため10月5日(第3病日)7時に当科を受診し、DZP過量投与または急性脳症疑いとして入院した。

入院時現症: 体重13kg、体温40.3°C、血圧90/40mmHg、脈拍数170/分、SpO₂98%、意識レベルはJCSで30であり、髄膜刺激徴候および麻痺はみられなかった。

入院時検査所見(表2): 検血一般では白血球減少および血小板減少を認め、血液生化学検査ではAST, LDH, フェリチンおよびCKの軽度上昇がみられ、FDPの軽度上昇と尿中 β_2 MGの著増

表2. 入院時検査所見(症例2)

WBC	3,500/ μ l	AST	58 IU/l	IFN- γ	0.9 U/ml
RBC	468 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	16 IU/l	IL-1 β	<10 pg/ml
Hb	12.6 g/dl	LDH	381 IU/l	IL-6	10.3 pg/ml
Ht	38.3%	TP	6.8 g/dl	TNF- α	5 pg/ml
Plt	9.8 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	4.0 g/dl	Serum	
		BUN	18 mg/dl	HSV IgM	(-)
CRP	1.69 mg/dl	Cre	0.4 mg/dl	HHV-6 IgM	(-)
		CK	286 IU/l	HHV-7 IgM	(-)
PT	83.0%	Na	138 mEq/l	HPVB19 IgM	(-)
APTT	29.3 sec	K	4.0 mEq/l	EBV VCA IgM	(-)
Fibg	397 mg/dl	Cl	102 mEq/l	CMV IgM	(-)
AT III	87%	Ferritin	142 ng/ml	CSF	
FDP	13.4 μ g/ml	U- β_2 MG	43,720 μ g/l	HSV-DNA(PCR)	(-)

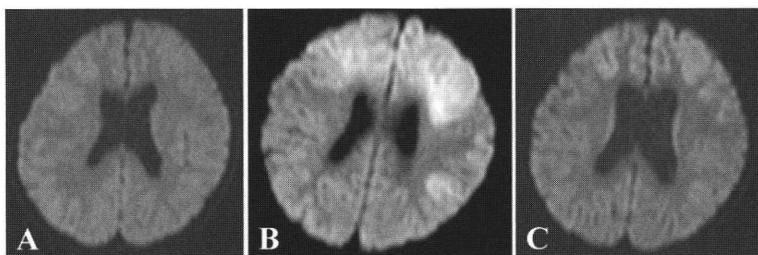


図3. 脳画像所見(症例2)

A: 脳MRI, 拡散強調画像(第3病日)。異常所見は認められない。

B: 脳MRI, 拡散強調画像(第7病日)。両側前頭部および左側頭・頭頂部に白質優位の高信号域を認める。

C: 脳MRI, 拡散強調画像(第15病日)。皮質下白質の高信号域は縮小し、軽度の脳萎縮を認める。

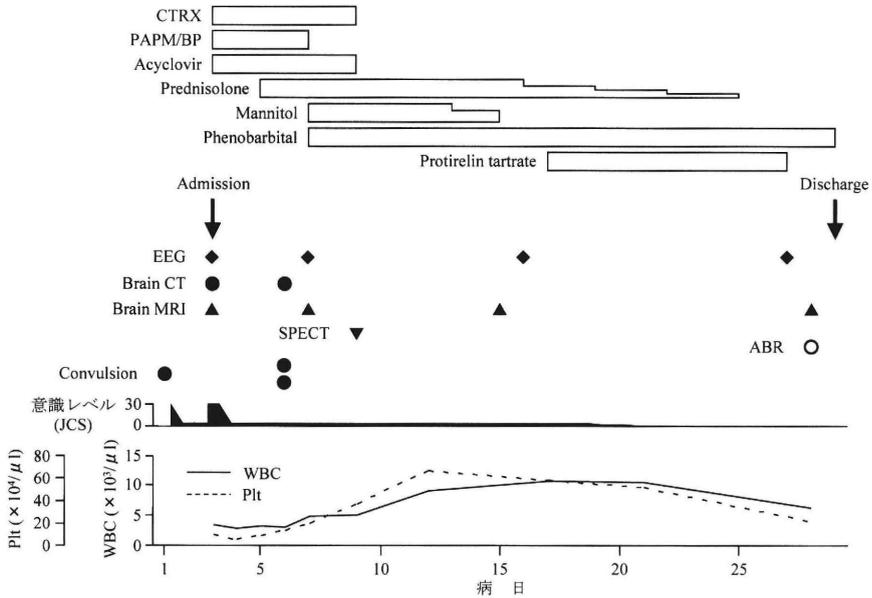


図4. 入院後経過 (症例2)
SPECT: single photon emission computed tomography, ABR: auditory brainstem response

(43,720 $\mu\text{g/l}$)が認められた。髄液所見に異常はなく、頭部CTおよび拡散強調画像を含めて脳MRIに異常はみられず(図3-A)、脳液も正常範囲であった。血清サイトカイン検査ではIL-6の軽度上昇が認められ、IgM抗体検索の結果から単純ヘルペス、HHV-6、HHV-7、ヒトパルボウイルスB19、EBウイルスおよびサイトメガロウイルスの関与は否定的であった。

入院後経過 (図4)：急性髄膜脳炎として抗菌薬2剤およびacyclovir投与により治療を開始した。入院翌日(第4病日)には解熱が得られ、意識レベルもJCSで3に改善したが、白血球数は2,900/ μl 、血小板数5.7万/ μl と減少を認めた。第5病日の骨髓像では血球貪食像は認められなかったが、ウイルス関連血球貪食症候群としてprednisolone (PSL) 2 mg/kg/日の投与を開始した。第6病日夜間に右下肢を硬直させる部分発作が2回みられ、MDZ静注にて頓挫した。頭部CTを施行したが異常は認められなかった。翌日(第7病日)に施行された脳波では全般性の高振幅徐波が認められ、脳MRI拡散強調画像では両側前頭部および左側頭・頭頂部に白質優位の高信号域を認

めた(図3-B)。以上の臨床経過からいれん重積型脳症と診断し、mannitolおよびPBの投与を開始した。第9病日のSPECTでは両側前頭葉皮質から白質に広範なRI低集積域が認められた。同日に入院時の髄液単純ヘルペスDNA (PCR)が陰性の報告が得られ、acyclovirは中止とした。第15病日の脳MRIでは拡散強調画像での高信号域は縮小し軽度の脳萎縮を認めた(図3-C)。PSLの漸減を開始したが、JCSで3の意識障害が改善しないため第17病日よりTRH-tを10日間投与した。TRH-t投与翌日より発語が増加し、つかまり立ちが可能となった。第27病日の脳波では異常波は認められず、第28病日の脳MRIでは前頭葉の萎縮が持続していた。第29病日においては、歩行および会話が可能であり、PBを継続投与として退院とし、以後外来にて経過観察中である。退院1ヶ月後の心理検査にてIQ67(言語性IQ67、動作性IQ80)と言語性能力の低下を認めている。

考 察

急性脳症は発熱を伴ういれん重積状態に引き続く意識状態の遷延で発症する 경우가多い。特徴

的な臨床症状、血液生化学的所見、画像所見などにに基づき、いくつかの病型に分類される¹⁾。近年、MRIでの拡散強調画像の普及に伴い、けいれん重積型脳症の病型が提唱されてきた²⁾。臨床像としては発熱24時間以内に多くはけいれん重積で発症し、意識障害は一度改善傾向を示すが、第4～6病日にけいれんの再発、意識障害の再増悪を認める。原因病原体としてインフルエンザ、HHV-6、HHV-7の頻度が高く、予後は軽度から重度の精神運動発達遅滞とさまざまである。報告は現在のところ本邦からのみである。画像所見としては第1, 2病日に施行された頭部CT、脳MRIは正常で、第3～9病日の脳MRIでの拡散強調画像において皮質下白質に高信号域を認め、病変は前頭部優位で中心前・後回は障害されにくく、2週以後に脳萎縮をきたすといわれている。今回報告の第2例目は第3病日での脳MRIは拡散強調画像も正常であり、第7病日に拡散強調画像の異常が認められ、典型的な画像所見であった。一方、第1例目は初回の脳MRI検査が第6病日であったため、病初期の脳MRIの異常のみられない時期を捉えることはできなかった。けいれん重積により脳MRIでの拡散強調画像の異常所見が生じるか否かに関しては一定の見解は得られていない。Scottら⁴⁾は35名のけいれん重積患者全例において、第5病日以内のMRIでは拡散低下の所見はなかったと報告している。典型的なけいれん重積型脳症において拡散低下の所見は第3病日からみられることから最初のけいれん重積が脳MRIにおける拡散低下を引き起こしているのではないことが示唆される。

今回報告した2例において第1例目は重症例で、2例目は軽症例であった。第1例目ではインフルエンザA型が確認されており、インフルエンザ脳症の一例と考えられる。インフルエンザ脳症の脳MRI像は急性壊死性脳症などいくつかの病型が報告されているが¹⁾、けいれん重積型脳症の経過をとった報告はこれまで7例みられている^{3,5)}。第2例目の病原体は確認できなかったが、何らかのウイルス感染症によるものと考えられる。発症時に血球貪食症候群を合併しており、PSLの投与

を行ったがけいれん重積型脳症の経過にどの程度関与したかについては不明である。急性壊死性脳症など急速に脳浮腫が進行するような病型では治療として脳低体温療法、ステロイドパルス療法、血漿交換療法など強力な抗サイトカイン療法が推奨されている⁶⁾。症例1においてステロイド、高浸透圧利尿剤投与に加えて脳低体温療法と人工呼吸管理による過換気療法を施行したが両療法とも侵襲度の高い治療であり急速に脳浮腫が進行するような型の脳症において有効な可能性があるが、いまだ有効性は確認されておらず、その侵襲度を考えるとけいれん重積型脳症における使用について今後の検討が必要であると考えられる。今回の2症例に関しては後遺症の軽減にステロイド、高浸透圧利尿剤投与は関係した可能性があり本疾患を疑えば早期に施行するべきであると思われる。

最近、前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症(acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes, AIEF)はけいれん重積型脳症に属するのではないかといわれている⁷⁾。SPECT, MRIから症例2はAIEFと考えられ、症例1に比してTRH-tが明らかに有効であったと思われる。TRH-tは頭部外傷、脳血管障害、脳腫瘍などに伴う意識障害に対する治療として広く応用されてきた。最近では遷延性意識障害をきたした急性脳症の患者にTRH-tを投与し明らかな意識レベルの改善を認め、脳血流SPECTにより脳血流の改善を認めたという報告がある^{8,9)}。TRH-tは脳血管を拡張するが他の組織では血管収縮作用を持ち選択的に脳血流が上昇すると考えられており、特に症例2のようなJCSで1桁の軽度意識障害の患者には有効な可能性が高い。また副作用の起きない投与量でより大量投与の方が脳血流を増加させるとする報告があり¹⁰⁾、至適投与量の標準化が待たれている。しかしTRH-t療法などが奏功したと考えられる症例2においても退院後のIQ67(言語性IQ67, 動作性IQ80)と特に言語性IQの低下を認めており、主に前頭葉機能障害を後遺症として残すとされているAIEFに対しては今後更なる治療法の検討が必要と考えられる。

結 語

けいれん重積型脳症の2例を報告した。2症例とも有熱性けいれん重積後に一時意識障害が改善傾向を示したが、その後けいれんの再発と意識障害の再現がみられ、軽度から中等度の後遺症を残した。有熱性けいれん重積後のけいれんおよび意識障害の再現の場合は本症を念頭におき早期の脳MRIでの拡散強調画像による評価が必要である。

文 献

- 1) 塩見正司：インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム。小児内科 **35**：1676-1681, 2003
- 2) 塩見正司 他：痙攣重積型急性脳症の臨床的検討。脳と発達 **37**(suppl)：S166, 2005
- 3) Takanashi J et al：Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology **66**：1304-1309, 2006
- 4) Scott RC et al：Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. Brain **125**：1951-1959, 2002
- 5) 近藤章子 他：けいれん重積型インフルエンザ脳症の1例。脳と発達 **38**：463-467, 2006
- 6) Yokota S et al：Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. Pediatr Int **42**：197-203, 2000
- 7) Yamanouchi H et al：Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the bilateral frontal lobes (AIEF)；a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. Epilepsy Res **70** (Suppl 1)：S263-S268, 2006
- 8) 寺本知史 他：インフルエンザ脳症後の遷延性意識障害に対するTRH-Tの効果とSPECTによる評価。脳と発達 **32**：363-365, 2000
- 9) 福田光成：脳代謝賦活薬は有効か。小児内科 **38**：334-337, 2006
- 10) Yoshinari S et al：Alteration of regional cerebral blood flow to thyrotropin-releasing hormone therapy in acute encephalitis and encephalopathy during childhood. Eur J Paediatr Neurol **10**：124-128, 2006