

TRH 療法により言語機能の改善が認められた ロタウイルス小脳炎の1 幼児例

内 田 崇, 北 村 太 郎, 橋 本 美 香
 高 橋 俊 成, 新 妻 創, 田 邊 雄 大
 二 瓶 真 人, 宮 林 拓 矢, 鈴 木 力 生
 西 尾 利 之, 高 柳 勝, 村 田 祐 二
 大 浦 敏 博, 大 竹 正 俊

はじめに

ロタウイルスは小児期における感染性胃腸炎の原因ウイルスとして重要であり、ほぼすべての小児が5歳までに感染するといわれている。ロタウイルス胃腸炎は腸管外合併症として胃腸炎関連けいれん、脳炎、脳症などの中枢神経系合併症が報告されており¹⁾、近年少数ではあるが小脳炎の合併が報告されている²⁾。

今回われわれはロタウイルス小脳炎の無言症に対し thyrotropin-releasing hormone (TRH) 療法を施行し、言語機能の改善を認めた1 幼児例を経験したので報告する。

症 例

患児：4歳6カ月 女児

主訴：意識障害

既往歴：成長・発達障害なし、けいれんの既往なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：入院2日前(第1病日)より嘔吐および水様性下痢便が出現し、近医を受診し制吐剤を投与された。第2病日より嘔吐は消失したが、38°Cの発熱がみられ1日4回の水様性下痢便が持続した。また目が見えないとの訴えがみられた。第3病日、午前9時頃より発熱とともに呼びかけ

に反応なく四肢強直がみられた。四肢強直は1分程度で改善したが、以後も呼びかけに反応せず近医を受診後、前病院に救急搬送された。同院到着時も意識障害は持続し、便ロタウイルス抗原が陽性であったことよりロタウイルス脳症として当科に転送された。

初診時身体所見：体重17.2 kg、体温38.9°C、呼吸数29/分、脈拍数129/分、血圧104/74 mmHg、SpO₂ 99%。意識レベルはJapan Coma Scale (JCS)でIII-100、Glasgow Coma Scale (GCS)で8 (E2V2M4)であった。また舌なめずりや口をもぐもぐさせるような運動がみられた。胸部腹部に異常所見はみられず、腱反射は正常で病的反射は認められなかった。

入院時血液所見(表1)：CRP値は軽度上昇し、尿ケトン体は2+、BUNの軽度上昇および低Na血症が認められた。呼吸器症状は認めなかったが、抗マイコプラズマIgM抗体が陽性であった。血液ガス検査では代謝性アシドーシスの所見を認めた。髄液検査に異常は見られず、後に判明した血液培養および髄液培養検査は陰性であった。脳CT検査に異常は認められなかった。

入院後経過(図1)：臨床所見と検査所見からロタウイルス脳症疑いと診断し、dexamethasone, D-mannitol, ulinastatin, aciclovir, ampicillinおよびcefotaximeによる治療を開始した。第4病日の脳波で全般性徐波を認めたことから、第5病日よりedaravoneの投与を追加した。またマイコブ

表 1. 入院時検査所見

WBC	8,800/ μ l	AST	36 IU/l	pH	7.335
RBC	400×10^4 / μ l	ALT	33 IU/l	PCO ₂	29.6 mmHg
Hb	11.2 g/dl	ALP	468 IU/l	HCO ₃ ⁻	15.2 mmol/l
Ht	32.9%	LDH	255 IU/l	ABE	-9.1 mmol/l
Plt	22.8×10^4 / μ l	TP	7.2 g/dl	髄液	
CRP	4.8 mg/dl	Alb	4.4 g/dl	Cell	2/3 μ l
PT	81.2%	BUN	21 mg/dl	Glu	50 mg/dl
APTT	33.7 sec	Cre	0.46 mg/dl	Protein	<10 mg/dl
Fibg	314 mg/dl	Na	133 mEq/l	迅速検査	
D-dimmer	0.91 μ g/ml	K	5.2 mEq/l	便ロタウイルス抗原	(+)
Urinalysis		Cl	98 mEq/l	培養検査	
Protein	(\pm)	Ca	9.7 mg/dl	静脈血	(-)
Glucose	(-)	Glu	83 mg/dl	髄液	(-)
Occult blood	(-)	NH ₃	18 μ g/dl	ウイルス分離	
Ketone body	2+	CK	104 IU/l	髄液	(-)
Sediments	normal	Mpn-IgM	(+)		

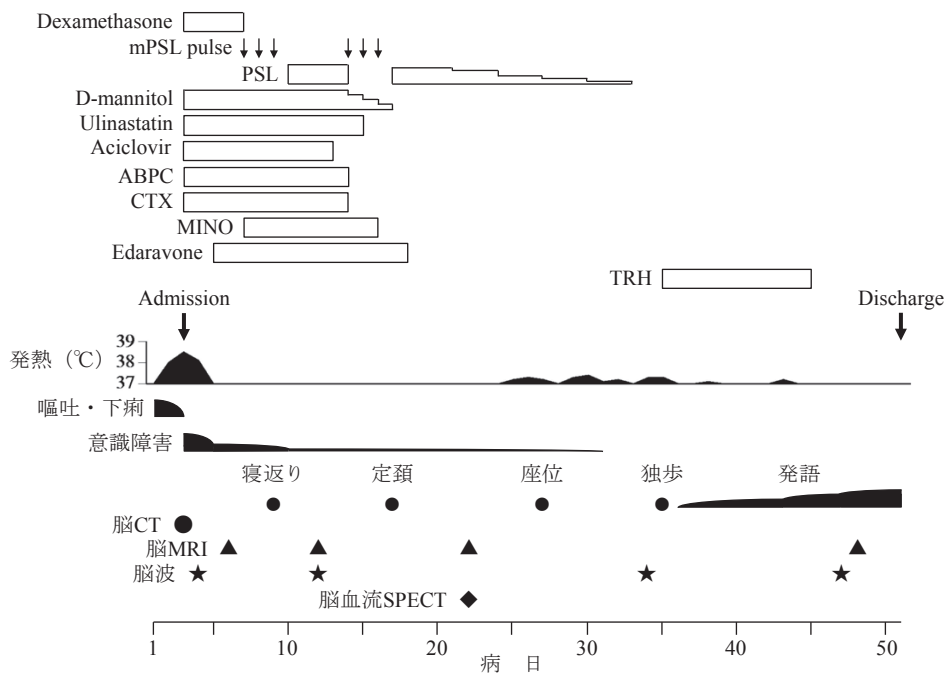


図 1. 臨床経過

mPSL pulse: methylprednisolone pulse, PSL: prednisolone, ABPC: ampicillin, CTX: cefotaxime, MINO: minocycline, TRH: thyrotropin releasing hormone, SPECT: single photon emission computed tomography

ラズマ脳炎の可能性も考え、第7病日より minocycline の投与も行った。第6病日の脳MRIでは両側小脳脚から小脳核にかけてほぼ対称性にap-

parent diffusion coefficient map (ADC map) の信号低下を伴う拡散強調像における信号上昇を認めた(図2-A)。以上の臨床症状と画像所見からロタウ

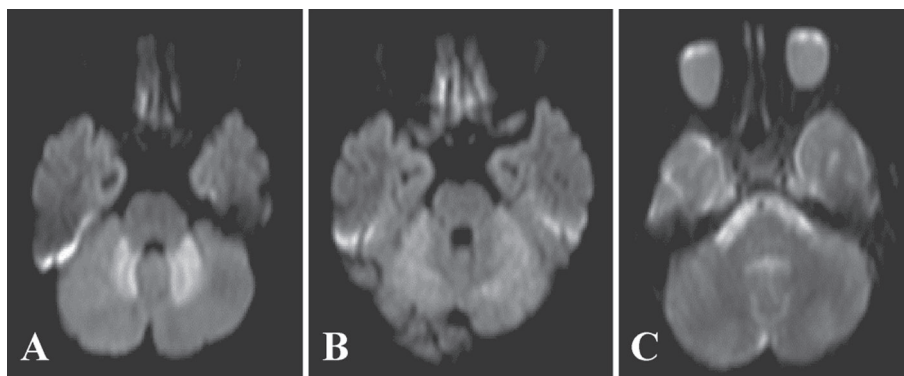


図 2. 脳 MRI 画像

A: 第 6 病日 (拡散強調画像) 両側小脳脚から小脳核にかけてはほぼ対称性に ADC map の信号低下を伴う拡散強調画像における信号上昇を認めた。

B: 第 12 病日 (拡散強調画像) 小脳脚から小脳核にかけての拡散低下域の消失と小脳虫部から小脳半球に拡散低下域の出現が認められ、典型的な小脳炎の画像を示した。

C: 第 21 病日 (拡散強調画像) 小脳虫部から小脳半球の異常信号は消失した。

イルス小脳炎と診断した。意識レベルは第 5 病日には JCS で II-30 まで改善したが、その後の改善が得られないため、第 7 病日よりメチルプレドニゾロンパルス療法 (mPSL pulse 療法) を開始し、後療法としてプレドニゾロン (PSL) の投与を行った。第 11 病日には意識レベルは JCS で I-3 に改善し、第 12 病日の脳 MRI 画像では小脳脚から小脳核にかけての拡散低下域の消失と小脳虫部から半球に拡散低下域の出現が認められ、典型的な小脳炎の画像を示した (図 2-B)。同日の脳波では徐波が消失したことから、mPSL pulse 療法の効果はあると判断し、第 14 病日より 2 クール目を開始した。第 17 病日には定額が可能となり、第 21 病日に施行した脳 MRI では異常信号は消失し (図 2-C)、脳血流シンチグラフィ (脳血流 SPECT) では血流低下を認めなかった。第 27 病日には座位が可能となり、第 35 病日には独歩が可能となった。しかし、言語理解はできるものの無言症が残存し改善傾向もないため、第 35 病日から TRH 療法を開始した。TRH 療法施行後より徐々に発語がみられるようになり、第 51 病日には単語にて意思表示が可能となり、同日退院とした。以後外来にて経過観察中であるが、発症から 3 カ月後においては単語での会話が可能にまで回復が認められている。

考 察

ロタウイルス脳炎・脳症は 1978 年に初めて報告され³⁾、近年報告が増加している。一方ロタウイルス小脳炎は 2002 年に Nigrovic ら⁴⁾ に初めて報告されて以後、報告例が散見されている²⁾。ロタウイルス小脳炎は 2~4 歳に多く、性差はない。胃腸炎発症後 2~3 日後に意識障害にて発症し、意識障害回復後より無言症や体幹の失調、企図振戦、筋緊張低下などの小脳症状が明らかになる。髄液検査では多核球優位の細胞増多がみられることが多く、脳波では初期に高振幅徐波がみられる。画像所見は意識障害とともに脳梁膨大部に拡散低下域が出現し、1 週間以内に小脳半球、小脳虫部へ拡散低下域が拡大し、最終的には小脳萎縮を来す。脳血流 SPECT では小脳の血流低下が認められることが多い。

ロタウイルス小脳炎の診断は臨床経過、ウイルス抗原および抗体の検索、RT-PCR による髄液中のロタウイルス RNA 検索、脳波、脳 MRI 画像および脳血流 SPECT 所見などを総合して行う。最大の特徴は意識障害消失後に現れる無言症である。また後遺症として小脳性運動失調症と断続性言語などの言語障害があるが、運動機能に比べ言語機能の回復が遅れる傾向にある⁵⁾。小児の無言

症は小脳手術後の症例で報告されており⁶⁾、小脳歯状核と優位半球の小脳脚が障害をうけると可逆性の無言症をおこすことが報告されている⁷⁾。ロタウイルス小脳炎では、MRI 拡散強調像において同部位に細胞性浮腫の所見がみられることから、同部位の障害により無言症が起こることが考えられる。また後遺症として断続性言語が残ることが多いことから、無言症は小脳障害による協調障害の表現型といえる。

本症例では、ロタウイルス胃腸炎罹患中に意識障害、小脳失調症をきたしており、画像上も典型的な経過をたどったと考える。しかしながら髄液の細胞数増加はなく、ウイルス分離においてもロタウイルスは検出されなかった。明らかにロタウイルス小脳炎と考えられる臨床経過を集積した症例検討では今症例と同様にロタウイルスの分離が認められない例が散見されており、髄液中のウイルスの未検出がロタウイルス小脳炎を否定するものではないと考える²⁾。

TRH 療法は遷延性意識障害、脊髄小脳変性症における運動失調改善などに適応があり、その効果が報告されている⁸⁾。また上記のほか小脳失調症、亜急性硬化性全脳炎、筋萎縮性側索硬化症、West 症候群、難治性てんかんなどの使用も試みられている⁹⁾。TRH は脳内に広く分布する神経ペプチドであり、下垂体-甲状腺系を介する内分泌作用とは無関係に神経伝達物質作用や血流増加作用を有することが推定されている。Yoshinari ら¹⁰⁾の研究では、TRH 療法により脳炎・脳症後の大脳・小脳の血流が 20% 程度増加しており、血流の増加が運動失調改善などをもたらしている一因と推測される。一方で脳血流の改善が認められず、なんらかの代謝の変化により意識障害の改善が認められたと推測される症例もあり⁸⁾、その作用機序は完全には明らかになっていない。

検索しうる限りでは、過去の症例でロタウイルス小脳炎にたいして TRH 療法を施行した症例の報告は 1 例のみであり、またその報告でも遷延する意識障害に対して使用しており、本症例のように言語障害に対して使用したものではない¹¹⁾。またロタウイルス小脳炎 11 例を検討した報告では

自然経過にて言語障害のある程度の回復が認められており、TRH 療法と言語障害改善の関連性については明白ではない。しかし小脳歯状核と優位半球の脳脚の障害が原因であるならば、遷延する意識障害と同様の機序にて改善がみられても矛盾はなく、本症例では投与後から明らかに言語機能の改善が認められていることから関連性は否定できない。言語障害は日常生活において quality of life (QOL) を低下させるものであり、有効性のある治療は必要である。今後の症例の集積が必要と考える。

結 語

- 1) 言語障害を合併したロタウイルス小脳炎の 1 幼児例を報告した。
- 2) ロタウイルス小脳炎の言語障害に対して TRH 療法を施行し改善がみられた。
- 3) 脳炎・脳症に対して TRH 療法の効果は報告されているが、ロタウイルス小脳炎の言語障害に対する報告はこれまでなく、今後の症例の集積が必要である。

稿を終えるにあたり、脳 CT および脳 MRI 画像所見につきご教示頂きました当院放射線科、石井清先生、および治療に際しご指導・ご助言を頂きました宮城県拓桃療育医療センター、萩野谷和裕先生に深謝致します。

尚、本論文の要旨は第 214 回日本小児科学会宮城地方会（2012 年 11 月、仙台市）において報告した。

文 献

- 1) Lynch M et al: Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis* **33**: 932-938, 2001
- 2) Takanashi J et al: Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. *AJNR Am J Neuroradiol* **31**: 1591-1595, 2010
- 3) Salmi TT et al: Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis. *Scand J Infect Dis* **10**: 29-31, 1978
- 4) Nigrovic LE et al: Rotavirus cerebellitis? *Clin In-*

fect Dis **34** : 130, 2002

- 5) 天羽清子：ロタウイルス関連脳炎・脳症. 小児科臨床ピクシス 急性脳炎・急性脳症（総編集, 五十嵐隆）初版, 中山書店, 東京, pp 196-199, 2011
- 6) Turgut M : Transient “cerebellar” mutism. Childs Nerv Syst **14** : 161-166, 1998
- 7) Fraioli B et al : Effects of stereotactic lesions of the dentate nucleus on the cerebellum in man. Appl Neurophysiol **38** : 81-90, 1975
- 8) 中山智博 他：脳炎・脳症後遺症に対する甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH療法）. 小児科 **48** : 103-109, 2007
- 9) 舟本規昭：意識障害とTRH療法. 小児内科 **25** : 1189-1191, 1993
- 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
- 11) 本間なずな 他：Thyrotropin-releasing hormone療法で治療したけいれんを伴わないロタウイルス急性脳症の1女児例. 小児感染免疫 **23** : 23-28, 2011