

多彩な症状を伴った可逆性脳梁膨大部病変を有する 脳炎の 14 歳男子例

高橋 怜, 高柳 勝, 田邊 雄大
小松 寿里, 佐藤 信一, 近岡 秀二
北村 太郎, 西尾 利之, 大浦 敏博
大竹 正俊, 芳賀 光洋*, 柳田 紀之*
箕浦 貴則*, 高橋 幸利**

はじめに

脳梁膨大部に可逆性病変を有する臨床的に軽症な脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion, MERS) は 2004 年頃より本邦を中心に報告されてきている¹⁾。他の脳炎や脳症と同様, 様々な病態に付随して発症がみられ, 約 1 カ月以内に症状が消失する。一般的には軽症で予後良好な脳炎脳症とされている。

今回, 中枢性低換気などの重篤な症状を有し集学的治療を要した MERS の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児: 14 歳男子

主訴: 頭痛, 発熱, 意識障害

家族歴・既往歴: 特記事項なし

現病歴: 当科入院 9 日前より頭痛, 翌日より 38°C 台の発熱が出現し, 近医にて急性咽頭炎として抗菌薬を投与されたが改善はみられなかった。第 6 病日, 嘔気および回転性めまいが出現したため前医を受診し入院となった。髄液検査にて単核球優位の髄液細胞数増加を認め, 無菌性髄膜炎として経過観察された。第 8 病日の脳 MRI 拡

散強調像にて脳梁膨大部領域に高信号を認めたため MERS が疑われた。第 9 病日に低ナトリウム血症を認め, SIADH として水分制限を開始したが, 同日午後より見当識障害および血圧の急激な上昇が認められたため急性脳症として当科に転院となった。

入院時身体所見: 体重 45 kg, 体温 38.1°C, 呼吸数 23/分, 脈拍数 110/分, 血圧 180/111 mmHg。意識状態は Japan Coma Scale (JCS) で 2, Glasgow Coma Scale (GCS) で E4V4M6 であった。瞳孔は縮瞳していたが対光反射は認められた。運動・感覚麻痺はなく四肢深部腱反射は正常であった。髄膜刺激徴候は陽性であり, 安静時企図振戦, 吃逆および複視を認めた。眼底所見に異常は認められなかった。胸部所見に異常はみられなかったが, 腹部膨満が著明で腸蠕動音は聴取できず, 下腹部に圧痛を認めた。

入院時検査所見 (表 1): 白血球の軽度上昇を認めたが, CRP 値は正常であった。血液生化学検査では著明な低 Na 血症および低 Cl 血症を認めた。尿中 Na および Cl 値はいずれも上昇がみられた。後日, 血清 ADH 値の上昇が報告された。髄液所見は単核球優位の細胞数増加および蛋白の上昇を認めたが, 髄液中の糖は低下していた。髄液中オリゴクローナルバンド IgG およびミエリン塩基蛋白は陰性であり, 血液および髄液培養は陰性であった。

脳炎の原因検索として, ウイルス分離および抗

仙台市立病院小児科

* 仙台医療センター小児科

** 国立静岡てんかん・神経医療センター

表 1. 入院時検査所見

WBC	12,000/ μ l	AST	15 IU/l	CSF	
RBC	463×10^4 / μ l	ALT	12 IU/l	Cell	354/3 μ l
Hb	14.2 g/dl	LDH	316 IU/l	P : M	0 : 10
Ht	43.5%	TP	7.9 g/dl	Prot	234 mg/dl
Plt	19.9×10^4 / μ l	Alb	4.4 g/dl	Glu	51 mg/dl
CRP	0.08 mg/dl	BUN	20 mg/dl	Oligoclonal band IgG	(-)
PT	75.6%	Cre	0.5 mg/dl	MBP	< 31 pg/ml
PT-INR	1.15	UA	2.2 mg/dl	Culture	
APTT	23.3 sec	Na	120 mEq/l	Blood	(-)
Fibg	260 mg/dl	K	4.1 mEq/l	CSF	(-)
D-dimer	2.12 μ g/ml	Cl	87 mEq/l	Aldosterone	238.6 pg/ml
ANA	< $\times 20$	Ca	8.7 mg/dl	Renin activity	1.7 ng/ml/hr
ASO	152 IU/ml	IP	3.6 mg/dl	Angiotensin I	610 pg/ml
RF	< 5 IU/ml	Glu	163 mg/dl	Angiotensin II	12 pg/ml
IgG	1,073 mg/dl	Lac	1.7 mmol/l	Adrenalin	0.21 ng/ml
IgA	110 mg/dl	CK	30 IU/l	Noradrenalin	0.53 ng/ml
IgM	108 mg/dl	ADH	20.2 pg/ml	Dopamine	0.03 ng/ml
C3c	126.2 mg/dl	U-Na	169 mEq/l	Vit B1	5.3 ng/ml
C4	39.8 mg/dl	U-K	60 mEq/l	Vit B2	18 ng/ml
CH50	56.3 U/ml	U-Cl	129 mEq/l	Vit B12	354 pg/ml

体価測定を施行したが、有意な抗体価上昇はみられなかった(表 2)。辺縁系脳炎との鑑別に髄液および血清中の抗グルタミン酸受容体抗体の測定を国立静岡てんかん・神経医療センターにおいて施行したが、髄液中の同抗体価の上昇を認めるも軽度であり、辺縁系脳炎は否定的であった(表 3)。また、髄液および血清中サイトカインの測定を山口大学小児科学教室において施行していただき、髄液中の IL-6、INF- γ および IL-10 の有意な上昇を認め、一次的なウイルス感染が示唆された(表 4)。

入院当日(第 9 病日)の脳 MRI 画像では脳梁膨大部に T2 強調像(図 1-B)および拡散強調像(図 1-C)で高信号域、T1 強調像(図 1-A)および ADC (apparent diffusion coefficient) map (図 1-D)で低信号の病変を認めた。また、腹部レントゲン写真で麻痺性イレウス、腹部超音波検査で膀胱の著明な拡大および水腎症を認めた。胸腰椎の MRI 画像では異常所見は認められなかった。

入院後経過(図 2)：本症例は多彩な症状をきたし、入院時よりステロイド薬、抗菌薬およびア

表 2. ウイルス抗体価測定結果

HSV IgM (EIA)	< 0.80 (-)
HSV IgG (EIA)	73.4 (+)
ムンプスウイルス IgM (EIA)	0.10 (-)
ムンプスウイルス IgG (EIA)	5.1 (+)
EBV VCA-IgM	0.0 (-)
EBV EBNA-IgG	0.1 (-)
アデノウイルス (CF)	< $\times 4$
エンテロウイルス 71 型 (NT)	$\times 8$
ポリオウイルス 1 型 (CF)	< $\times 4$
日本脳炎ウイルス (CF)	< $\times 4$
麻疹ウイルス (HI)	< $\times 8$
風疹ウイルス (HI)	$\times 64$

シクロビル等で治療を開始した。意識障害は Na 補正のみでは改善を認めなかったが、時間経過とともに徐々に改善し、第 16 病日に意識清明となり、第 20 病日には独歩可能となった。また 150 ~ 180 mg/dl 前後で変動する高血糖を認め、インスリンの持続静注で対応し、第 15 病日に血糖は安定した。麻痺性イレウスに対してはイレウス・チューブ、ブジー、浣腸およびビタミン製剤や大

建中湯等を試みるも改善は得られず、第16病日より経静脈栄養を開始した。第19病日より徐々に腸蠕動音の改善を認め、第22病日より経管栄養を開始した。その後次第に自排便を認め、経口摂取可能となった。初診時に認めていた尿閉・水腎症に関しては、尿道カテーテル留置により尿閉は解除され、腎機能の一時的な悪化を認めるも速やかに改善した。第25病日に尿道留置カテーテ

ルを抜去し、残尿なく自排尿可能となった。経過から、脳炎・脳症に伴う尿閉症候群と考えられた。

第13病日にBiot呼吸を認め、 PaCO_2 が一時的に61 mmHgまで上昇した。呼吸様式より中枢性

表3. 抗グルタミン酸受容体抗体 (ELISA)

髄液		基準値 (M±SD)
GluRε2-NT2	0.555	0.202±0.045
GluRε2-CT1	0.572	0.252±0.107
GluRδ2-NT	0.641	0.260±0.260
GluRδ2-CT	0.796	0.264±0.073
血清		
GluRε2-NT2	0.556	0.523±0.233
GluRε2-CT1	0.626	0.556±0.140
GluRδ2-NT	0.644	0.641±0.230
GluRδ2-CT	0.646	0.765±0.429

表4. サイトカイン測定結果

髄液		基準値
IL-6	258.5 pg/ml	<9.7
IL-4	< 2.6 pg/ml	<11.6
IL-2	< 2.6 pg/ml	<4.6
IFN-γ	1,805.2 pg/ml	<46.6
TNF-α	< 2.8 pg/ml	<6.2
IL-10	12.2 pg/ml	<6.1
血清		
IL-6	12.8 pg/ml	<19.9
IL-4	2.6 pg/ml	<15.0
IL-2	< 2.6 pg/ml	<4.5
IFN-γ	547.3 pg/ml	<42.9
TNF-α	< 2.8 pg/ml	<11.1
IL-10	4.1 pg/ml	<14.2

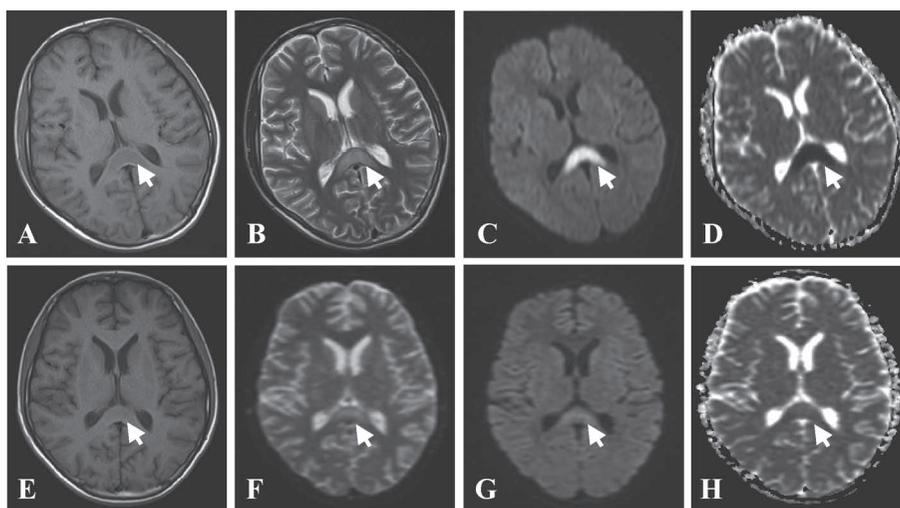


図1. 脳MRI画像

- A: 第9病日 (T1強調像) 脳梁膨大部に淡い低信号病変を認める (矢印).
 B: 第9病日 (T2強調像) 脳梁膨大部に淡い高信号病変を認める (矢印).
 C: 第9病日 (拡散強調像) 脳梁膨大部に高信号病変を認める (矢印).
 D: 第9病日 (ADC map) 脳梁膨大部に低信号病変を認め、拡散の低下が示唆される (矢印).
 E: 第16病日 (T1強調像) 脳梁膨大部の低信号病変は消失している (矢印).
 F: 第16病日 (T2強調像) 脳梁膨大部の高信号病変は消失している (矢印).
 G: 第16病日 (拡散強調像) 脳梁膨大部の高信号病変は淡くなっている (矢印).
 H: 第16病日 (ADC map) 脳梁膨大部の低信号病変は消失し、拡散の上昇が示唆される (矢印).

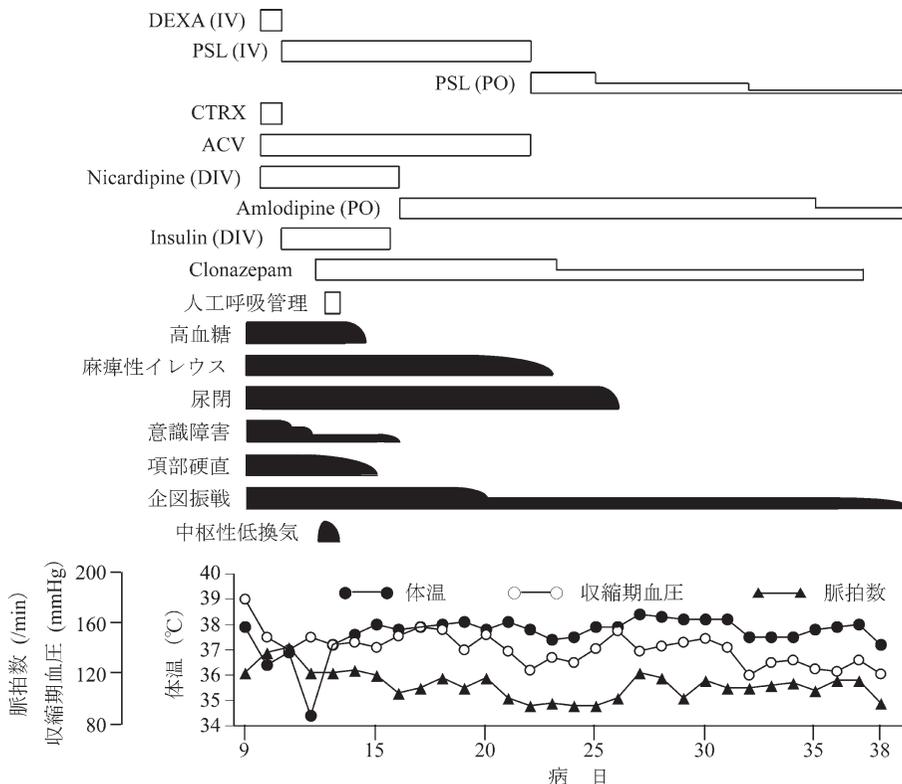


図2. 臨床経過

DEXA: dexamethasone, PSL: prednisolone, CTRX: ceftriaxone, ACV: aciclovir

低換気が考えられ、BiPAPを装着し、炭酸脱水酵素阻害薬静注で対応した。約半日程度でCO₂貯留は改善した。その後は呼吸状態も安定し、同日中にBiPAPからの離脱が可能となった。初診時より収縮期圧180 mmHgまでの高血圧を認め、Ca拮抗薬の持続静注で対処した。全身状態改善後も暫く高血圧は持続したため、退院時までCa拮抗薬内服で対応した。体温は34°Cから39°Cまで変動がみられたが、経過とともに自然に安定していった。頻脈も病勢の改善に伴い徐々に改善し、退院時は改善した。

意識清明となった第16病日の脳MRI画像(図1-E, F, G, H)では、脳梁膨大部病変の異常信号の軽減、ADC mapでの信号上昇を認めた。従って、種々の症状は原疾患による中枢神経症状であったと考えられた。第30病日の脳波では異常波を認めず、軽度の企図振戦の他には明らかな後遺症を

残さず第38病日に退院とした。退院後は当科神経外来にて経過観察し、第50病日の再診時には企図振戦は消失していた。同日より降圧剤も中止としたが、高血圧の再現はみられず、第146病日でclonazepamも中止とした。第190病日に施行した脳波検査においても異常波は認められず、明らかな後遺症なく経過している。

考 察

MERSは脳梁膨大部に可逆性病変を有する、臨床的に軽症な脳炎・脳症とされている¹⁾。平成22年度の全国統計では、画像所見上の分類では二相性痙攣と遅発性拡散能低下を呈する急性脳症(acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, AESD)に次いで第2位(全体の16%)の頻度であり、発症平均年齢は5.6歳とされる²⁾。発熱より1週間以内に、せん妄、頭痛、

けいれんおよび意識障害などが生じ、ほとんどが1カ月以内に症状が消失する。特徴的な画像所見を有し、脳MRI画像ではT2強調像および拡散強調像で高信号域、T1強調像で淡い低信号域もしくは等信号域病変を呈する。脳梁膨大部中間層に円形もしくは卵円形を呈する領域を認める。この画像所見は、多くは1週間以内に改善ないし消失する。病態生理としては膨大部の局在特異性について原因は解明されていないが、軸索の細胞障害を示唆する τ 蛋白の上昇は無いとされており³⁾、低Na血症等電解質の不均衡および酸化ストレスのマーカーであるIL-6などが上昇していることが報告されていることから、これらが可逆性病変を形成すると考えられている⁴⁾。

本症例は脳MRI画像所見上での改善と、症状の改善において経時的な相関がみられたため、種々の症状はMERSに伴う中枢神経症状であった可能性が示唆された。MERSは一般に軽症とされているが、本例では非常に多彩な症状を有し、中枢性低換気等の重篤な症状を認めたため、脳梁膨大部病変に異常信号を有する急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) との鑑別は困難であった。

一方、無菌性髄膜炎に尿閉を伴う例は多数報告があり、これらは仙髄部ヘルペス感染症による尿閉 (狭義のElsberg症候群) に対して、広義のElsberg症候群と呼ばれている⁵⁾。本例は胸腰髄MRIでは異常信号を認めず、仙髄部ヘルペス是否定的であったが、中枢性の尿閉であり、広義のElsberg症候群の範疇とも考えられた。髄液中のINF- γ が増加していたことから、本症例は一次的なウイルス感染が原因と考えられたが、MERS, ADEM, Elsberg症候群が重なりあった病態である可能性も示唆された。

結 語

- 1) 脳MRI画像にて脳梁膨大部に可逆性病変

を認め、多彩で重篤な症状を伴った14歳男子例を報告した。

2) MERSは比較的軽症な経過をたどるとされるが、本症例では経過中に中枢性呼吸障害などの致死の合併症をきたし、集学的治療を要した。

3) MERS, ADEM およびElsberg症候群は、画像や臨床所見上しばしば鑑別が困難であり、本症例はそれぞれが重なった病態である可能性が示唆された。これらの疾患の病態解明や治療法について、今後も同様の症例の蓄積と検討が必要であると考えられた。

稿を終えるにあたり、画像診断に関してご助言いただきました当院放射線科、石井 清先生、髄液および血清サイトカインを測定していただきました山口大学大学院医学系研究科小児科分野、市山高志先生に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第17回日本小児神経学会東北地方会 (2011年10月、盛岡市) において発表した。

文 献

- 1) Tada H et al : Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Neurology* **63** : 1854-1858, 2004
- 2) 水口 雅 他 : 急性脳症の全国実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 平成22年度研究報告 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究
- 3) Miyata R et al : Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS). *Brain Dev* **34** : 124-127, 2012
- 4) Takanashi J et al : Encephalopathy with a reversible splenic lesion is associated with hyponatremia. *Brain Dev* **31** : 217-220, 2009
- 5) Sakakibara R et al : Meningitis-retention syndrome. An unrecognized clinical condition. *J Neurol* **252** : 1495-1499, 2005