

脳梗塞を発症した HHV-6 感染症の 1 歳男児例

樋 渡 えりか, 高 柳 勝, 近 岡 秀 二
田 邊 雄 大, 小 松 寿 里, 齋 藤 秀 憲
高 橋 怜, 鈴 木 力 生, 北 村 太 郎
西 尾 利 之, 大 浦 敏 博, 大 竹 正 俊

はじめに

小児の脳梗塞例は、小児人口 10 万人に対し約 5 人とまれな疾患である。脳梗塞の原因として心原性、血管原性、代謝異常、凝固異常など様々な影響が考えられているが、特発例も多いとされる¹⁾。

診断には画像所見が有用とされるが、なかでも MRI 画像では発症早期から異常画像所見が検出可能なため重要視される。また、magnetic resonance spectroscopy (MRS) も有用と考えられており、脳梗塞急性期には、N-acethyl aspartate (NAA) のピークの低下や乳酸ピークの上昇などを認める^{2,3)}。

今回、MRS が診断に有用と考えられた、脳梗塞を発症した HHV-6 感染症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児：1 歳 1 カ月，男児

主訴：歩行障害，ミオクロニー様運動

家族歴：特記事項なし

既往歴：先天性水腎症のため、生直後より他院で経過観察されている。

現病歴：当科入院 5 日前（第 1 病日）より 39°C 台の高熱が持続し、第 3 病日に約 5 分間の全身性強直性けいれんを来した。急患センターを受診し、熱性けいれんとしてジアゼパム座薬を投与され帰宅した。翌日に解熱し、解熱とともに全

身に小発赤疹が出現した。また同日より歩行時のふらつきがみられ、急患センターを再診した。精査目的の当科宛での紹介状を渡されるも意識清明で経過していたため自宅で経過観察していた。第 5 病日に再び 40°C の発熱を認めたが、第 6 病日には解熱した。しかし歩行障害に加え左口角および左上肢のびくつきが出現したため、当院救急外来を受診し入院となった。

入院時身体所見：体重 13 kg，体温 37.0°C，心拍数 117/分，SpO₂ 96%。意識は清明で体幹に暗赤色の発赤疹が認められた。左口角および左上肢のミオクロニー様運動が認められ、自立歩行は可能ではあるもふらつきがみられた。髄膜刺激徴候はなく深部腱反射に異常は見られず、麻痺は認められなかった。胸腹部に異常は見られなかった。

入院時検査所見（表 1）：白血球数は 3,900/μl，血小板数は 10.1 万/μl と軽度の減少がみられた。CRP 値は陰性で血液生化学検査に異常は見られなかった。髄液検査では細胞数および蛋白の増加は見られなかった。免疫学的検査では抗カルジオリピン IgG 抗体（抗 CL-IgG 抗体）および抗カルジオリピン β2 グリコプロテイン I 複合体抗体（抗 CL-β2GPI 抗体）の軽度上昇が認められた。なおループスアンチコアグラント（LAC）は基準値であった。

入院時の脳 MRI 画像では、T1 強調像で右中大脳動脈支配領域の右前頭葉～頭頂葉の皮質皮質下および弁蓋部に軽度の低信号域を呈する病変を認め（図 1-A）、T2 強調像では同部位に軽度の高信号域病変を（図 1-B）、拡散強調像で同部位は強い高信号を呈し（図 1-C）、さらに ADC (apparent

表 1. 入院時検査所見

WBC	3,900/ μ l	AST	36 IU/l	C3c	79.1 mg/dl
RBC	428×10^4 / μ l	ALT	13 IU/l	C4	22.1 mg/dl
Hb	13.2 g/dl	LDH	379 IU/l	CH50	45.8 U/ml
Ht	32%	TP	6.3 g/dl	ANA	< $\times 20$
Plt	10.1×10^4 / μ l	Alb	3.4 g/dl	LAC	1.11 U/ml
CRP	0.18 mg/dl	BUN	8 mg/dl	抗 CL-IgG 抗体 (基準値)	22 U/ml
PT	93.7%	Cre	0.27 mg/dl	抗 CL- β 2GPI 抗体 (基準値)	< 10.0 U/ml
PT-INR	1.03	Na	138 mEq/l	Protein C activity	116%
APTT	37.5 sec	K	4.1 mEq/l	Protein S activity	76%
Fibg	289 mg/dl	Cl	105 mEq/l	Homocysteine	2.7 nmol/ml
D-dimer	1.5 μ g/ml	Ca	8.3 mg/dl	C-ANCA	< 10 EU
CSF		IP	4.8 mg/dl	P-ANCA	< 10.0 EU
Cell	2/3 μ l	CK	100 IU/l	VZV IgG (EIA)	0.8 (-)
Prot	21 mg/dl	Ferritin	115 ng/ml	HHV-6 IgG (FA)	< $\times 10$
Glu	55 mg/dl	IgG	718 mg/dl	HHV-6 IgM (FA)	< $\times 10$
Culture	(-)	IgA	79 mg/dl		
		IgM	170 mg/dl		

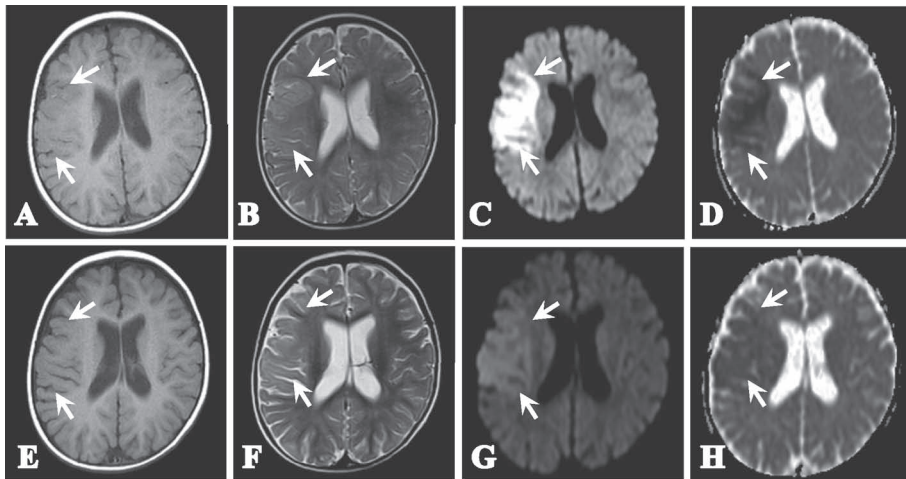


図 1. 脳 MRI 画像所見の推移

- A: 第 6 病日 (T1 強調像): 右前頭葉から頭頂葉の皮質皮質下および弁蓋部に軽度の低信号域を呈する病変を認める (矢印).
- B: 第 6 病日 (T2 強調像): 同部位に軽度の高信号域を呈する病変を認める (矢印).
- C: 第 6 病日 (拡散強調像): 同部位に強い高信号域を呈する病変を認める (矢印).
- D: 第 6 病日 (ADC map 像): 同部位は低信号を示し拡散低下が示唆される (矢印).
- E: 第 14 病日 (T1 強調像): 同部位の低信号域病変は残存している (矢印).
- F: 第 14 病日 (T2 強調像): 同部位の高信号域病変は残存している (矢印), 病変部周囲の脳溝が拡大しており, 浮腫の後退と萎縮の進行が示唆される.
- G: 第 14 病日 (拡散強調像): 同部位の高信号域病変は縮小している (矢印).
- H: 第 14 病日 (ADC map 像): 同部位の低信号域病変は残存しているが, 第 6 病日に比較して拡散の上昇が示唆された (矢印).

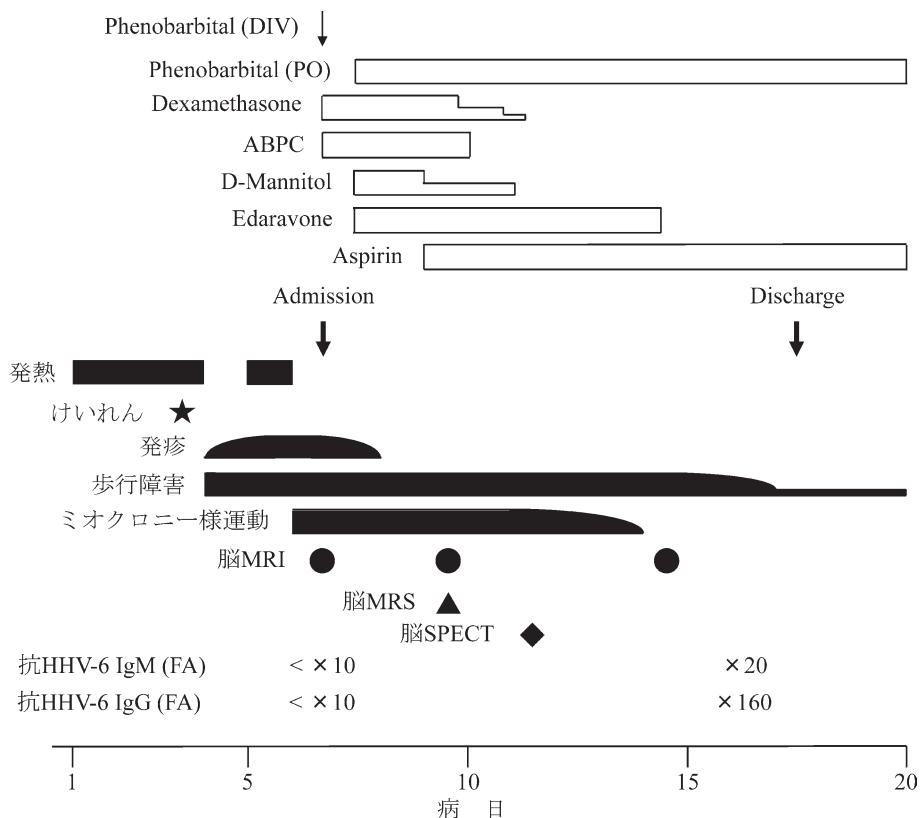


図2. 臨床経過

ABPC: ampicillin, MRI: magnetic resonance image, MRS: magnetic resonance spectroscopy, SPECT: single photon emission computed tomography, HHV-6: human herpes virus-6

diffusion coefficient) map で低信号 (拡散低下) を示した (図1-D). MR angiography (MRA) では明らかな狭窄・閉塞は認めなかった.

入院後経過 (図2): 脳MRI画像所見より脳梗塞が示唆されたが, 急性脳症の可能性も考慮し, フェノバルビタール, デキサメタゾン, ampicillin (ABPC), マンニトール, エダラボン等で治療を開始した. 第9病日の脳MRI画像では各撮影法において, 第6病日でみられた所見がいずれも軽度拡大しており, 脳浮腫の増強が示唆された. 同日の脳MRSにおいて嫌気性解糖を反映する乳酸 (lactate, Lac) のピークの上昇と, ニューロンやグリア細胞の viability マーカーとされる NAA のピークの低下を認めた (図3). いずれも脳虚血の急性期として矛盾のない所見であったため, 本

症例を脳梗塞と診断した.

第9病日より脳梗塞の二次予防のため抗血小板薬としてアスピリンを追加した. 第11病日に施行した脳SPECTでは脳MRI画像所見に一致して tracer の集積低下を認め, 血流低下が示唆された. 入院後, けいれんの再発は認めず, ミオクロニー様運動は第14病日に消失したが, 同日より左口角の軽度麻痺が出現した. 歩行に関しては第7病日では座位不能であったが, 第12病日よりつかまり立ちが可能となり, 第13病日より独歩可能となったがふらつきが残存した.

入院時は抗HHV-6 IgM抗体 (FA) および抗HHV-6 IgG抗体 (FA) とともに10倍未満であったが, 第16病日には抗HHV-6 IgM抗体は20倍, 抗HHV-6 IgG抗体は160倍と抗体価の上昇を認

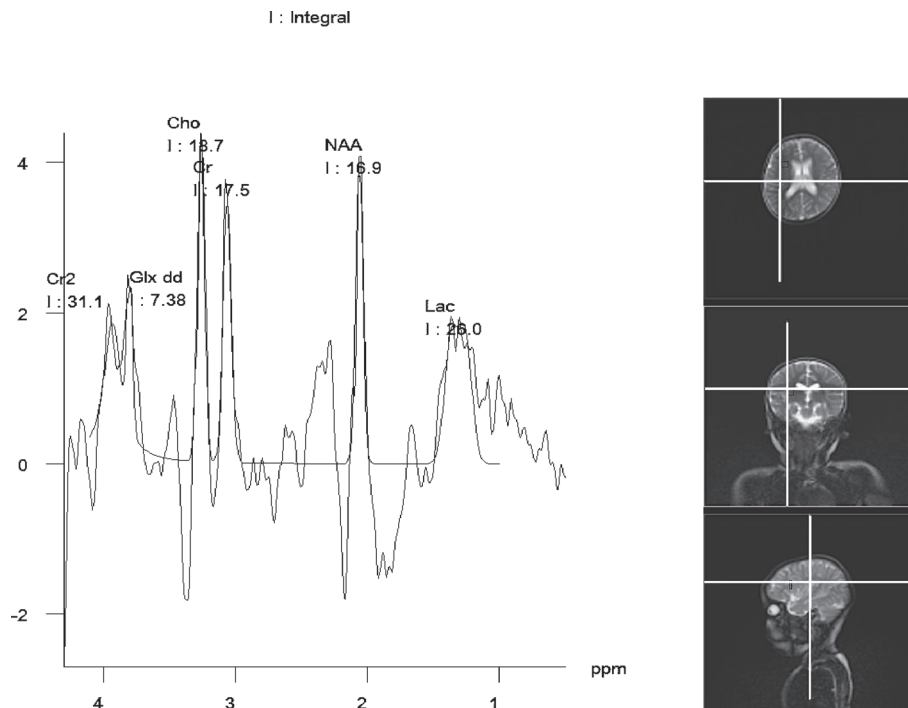


図3. 脳MRS画像（第9病日）：病変部に一致して、乳酸（Lac）のピークの上昇と、NAAのピークの低下を示し、脳梗塞の所見に一致した。

め、HHV-6感染症に関連する脳梗塞と診断した。

第14病日の脳MRI画像においては拡散強調像での高信号域は縮小したが（図1-G）、T1強調像（図1-E）およびT2強調像（図1-F）の所見は残存していた。ADC map（図1-H）の低信号病変は残存しているが、第6病日に比較して拡散の上昇が示唆された。また、病変周囲の脳溝が拡大しており、脳浮腫の消退と萎縮の進行が示唆された。

第17病日に退院とし、以後外来にてフェノバルビタールおよびアスピリンの投与継続で経過観察した。28病日の再診時には左口角の引き連れは消失していた。発症3カ月後に約5分間の有熱性けいれんをきたし当科に入院した。入院時は意識清明でけいれんの再現なく3日目に退院した。退院後の脳液検査では左右差が認められたが、てんかん波は認められなかった。同時期に測定した抗CL-IgG抗体および抗CL-β₂GPI抗体は陰性化していた。

発症約7カ月後の脳MRI画像の再検では拡散

強調像での高信号域は消失し、T2強調像およびFLAIR像で皮質全体に淡い高信号域と脳萎縮が認められ、中大脳動脈支配領域の陳旧性脳梗塞に一致する所見であった。MRAでは主幹動脈に閉塞・狭窄病変は見られず、脳SPECTでは病変部に認められたtracerの集積低下域は縮小して残存した。患児は発症9カ月後（1歳10カ月）において、明らかな歩行障害は認められず著変なく経過している。

考 察

脳梗塞の診断には画像所見が有用とされる。なかでも脳MRI画像は発症早期から異常画像所見が検出可能であることから、重要視されている^{2,4)}。脳梗塞が生じた際、閉塞部位から末梢領域では灌流圧の低下や脳血流低下が生じる。それに伴い、蛋白代謝障害、乳酸生成を含む嫌気性解糖の亢進、神経細胞膜の脱分極、細胞浮腫などが生じる。細胞外液腔は本来拡散しやすい環境である

が虚血を含む脳梗塞が生じた場合、細胞浮腫が生じることから細胞外液腔が減少し拡散低下が生じる。そのため、脳梗塞例では脳 MRI 拡散強調像で拡散低下を示唆する高信号域病変を呈する⁴⁾。

また、近年では magnetic resonance spectroscopy (MRS) の有用性も示されている。MRS では ¹H や ³¹P をプローブとして、生体内に普遍的に存在するエネルギー代謝や細胞膜代謝、浸透圧調整に関わる 10 種類以上の物質を容易に同定することができる。なかでも、脳梗塞の場合は嫌気性解糖を反映する乳酸の上昇や、ニューロンやグリア細胞の viability のマーカーとされる N-acethyl aspartate (NAA) の低下を認める。いずれも見かけ上の拡散係数 (apparent diffusion coefficient, ADC) の低下と相関するとされるため、拡散強調像での高信号域や ADC map の低下域とほぼ一致する。また NAA は残存神経組織の指標とされるため臨床症状の重症度や機能的予後とも相関するとされる^{1,2,4,5)}。

本症例でも乳酸の上昇と NAA の低下を認めたことから、脳梗塞急性期～亜急性期の画像所見として矛盾しないと考えられた。本症例は発症様式や脳 MRI 画像所見などから急性脳症の可能性も否定できない症例であった。しかし急性脳症の場合、NAA の低下は同様にみられるものの、乳酸の上昇はなく glutamate/glutamine complex (Glx) の上昇が優位所見となることから本症例を脳梗塞と診断した^{6,7)}。

本症例では臨床症状および抗体価の推移から HHV-6 感染症による突発性発疹症と診断した。HHV-6 感染症に関連して脳梗塞を来した報告は、

検索した限りこれまで 4 例とまれであった^{8~11)} (表 2)。いずれの報告も抗 HHV-6 IgM および抗 HHV-6 IgG の抗体価の上昇より診断がなされている。症例 2 は年齢が 6 歳であり、発疹もなく臨床経過から突発性発疹症とは診断できない症例であるが、本症例を含めた残りの 4 例は典型的な突発性発疹症の経過を示していた。中枢神経症状の発現日は第 3 ないし第 5 病日であった。脳 MRI 画像ないし頭部 CT 画像で診断された脳梗塞の病変部位としては大脳基底核が 3 例と多くを占めたが、左内頸動脈閉塞により左大脳半球を病変部位とする症例もあった。

本症例においては入院時に抗 CL-IgG 抗体および抗 CL-β2GPI 抗体の軽度上昇がみられ、抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome, APS) の可能性が示唆された。APS の診断基準として動・静脈血栓症のほか抗 CL-IgG 抗体、抗 CL-β2GPI 抗体ないしループスアンチコアグラント (LAC) が 12 週間以上の間隔を置いて 2 度以上検出された場合とされ¹²⁾、本症例は診断基準の上からは APS とは診断できなかった。5 例の報告例中、抗リン脂質抗体に関しての報告は本症例を含め 3 例にみられている。田中ら¹⁰⁾ は陰性例を報告し、Toyoshima¹¹⁾ らは抗 CL-IgG 抗体が発症時に高値で徐々に低下した小児例において、一過性の抗 CL-IgG 抗体の上昇は HHV-6 感染症が APS を惹起し、脳梗塞を来しうることを示唆すると報告している。

豊島ら¹³⁾ は小児における抗リン脂質抗体の陽性率と HHV-6 感染症との関係を検討したが、生後 7 カ月から 4 歳にかけては HHV-6 感染の有無

表 2. HHV-6 感染症に関連して脳梗塞を来した症例のまとめ

症例	報告者	報告年	年齢	性	初発神経症状 (病日)	MRI ないし CT での病変部位	抗リン脂質抗体	予後
1	伊勢 他 ⁸⁾	1993	5 カ月	女	けいれん (3)	左大脳半球 (CT)	ND*	右不全片麻痺
2	Webb et al ⁹⁾	1997	6 歳	男	意識障害 (5)	右大脳基底核 (CT)	ND	左不全片麻痺
3	田中 他 ¹⁰⁾	1998	10 カ月	女	左片麻痺 (5)	右大脳基底核 (MRI)	陰性	左不全片麻痺
4	Toyoshima et al ¹¹⁾	2006	10 カ月	男	左片麻痺 (3)	右大脳基底核 (MRI)	陽性	左不全片麻痺
5	本報告	2012	13 カ月	男	けいれん (3)	右前頭葉から頭頂葉 (MRI)	陽性	後遺症なし

ND*: not documented

にかかわらず抗 CL-IgG 抗体の陽性率が高かったため、HHV-6 感染症との関連は特定できず、今後のさらなる検討が必要としている。

HHV-6 感染症とけいれん重積型脳症の関連は近年多く取り上げられているが¹⁴⁾、まれではあるが本症例のごとく脳梗塞を来すこともあり、症例の蓄積が必要である。

結 語

- 1) HHV-6 感染症に合併した脳梗塞の 1 例を報告した。
- 2) 脳梗塞の診断には脳 MRI および脳 MRS 所見の解析が有用であった。
- 3) 診断時に抗 CL-IgG 抗体および抗 CL-β2GPI 抗体の経度上昇が認められ、この抗体上昇は一過性ではあったが、HHV-6 感染症に惹起された APS の存在が示唆された。

稿を終えるにあたり、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、および臨床所見につきご教示いただ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 212 回日本小児科学会宮城地方会（2011 年 11 月、仙台市）において報告した。

文 献

- 1) 糸見世子：脳梗塞・静脈洞血栓症。小児疾患診療のための病態生理 2（『小児内科』『小児外科』編集委員会共編）第 4 版、東京医学社、東京、pp 669-673、2009
- 2) 井田正博：急性期脳梗塞。Proton MRS の臨床有用性コンセンサスガイド 2007 年度版（Proton MRS の臨床有用性検討ワーキンググループ編）、pp 23-26、2007
- 3) Nicoli F et al：Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke：a brain proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Stroke* **34**：e82-87、2003
- 4) 畑澤 順：脳卒中急性期の画像診断。日本放射線技術学会雑誌 **60**：1644-1650、2004
- 5) 今村恵子 他：MR Spectroscopy Revised。日本放射線技術学会雑誌 **56**：679-685、2000
- 6) 高梨潤一：小児急性脳症の画像診断。日本小児放射線学会雑誌 **24**：138-148、2008
- 7) 高梨潤一：けいれん重積型急性脳症における頭部画像所見（MRI、MRS）。脳と発達 **40**：128-132、2008
- 8) 伊勢桂子 他：突発性発疹症に伴い左内頸動脈閉塞症を呈した乳児例。脳と発達 **25**：387-389、1993
- 9) Webb DW et al：Basal ganglia infarction associated with HHV-6 infection. *Arch Dis Child* **76**：362-364、1997
- 10) 田中文雅 他：突発性発疹症に伴う限局性中枢神経障害の 2 例。脳と発達 **30**：65-68、1998
- 11) Toyoshima M et al：Antiphospholipid syndrome associated with human herpesvirus-6 infection. *Pediatr Neurol* **37**：449-451、2007
- 12) Miyakis S et al：International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* **4**：295-306、2006
- 13) 豊島光雄 他：小児期の抗リン脂質抗体の陽性率およびそのヒトヘルペスウイルス 6 型感染症との関連について。脳と発達 **42**(suppl)：5313、2010
- 14) 高柳 勝 他：10 年間における急性脳症 60 例の検討。日児誌 **115**：910-917、2011