

両側視床に病変を認めた HHV-6 脳症の 1 例

佐藤 亮, 北村 太郎, 小松 寿里
齋藤 秀憲, 高橋 怜, 楠本 耕平
鈴木 大, 曾木 千純, 鈴木 力生
水城 直人, 近岡 秀二, 西尾 利之
高柳 勝, 大浦 敏博, 大竹 正俊

はじめに

急性脳症は主にウイルス感染症を契機として急激に発症する非炎症性の脳障害である。病理学的には急激な脳浮腫が病態の主体とされ、臨床病理学的特徴により種々の分類が提唱されている。ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) による急性脳症は、これらの中でもけいれん重積型急性脳症 (acute encephalopathy with febrile convulsive status epileptics: AEFCSE) と臨床的に関連性が深いといわれている¹⁾。AEFCSE は二相性けいれんの経過を呈し、脳 MRI 画像で遅発性に大脳皮質下白質に拡散低下を呈することが特徴とされる²⁾。

今回、AEFCSE に特徴的な臨床経過を呈しながら、脳 MRI 画像で遅発性に両側視床病変を認めた HHV-6 脳症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児：1 歳 4 カ月，女児

主訴：有熱性けいれん重積

家族歴：特記事項なし

既往歴：在胎 35 週，出生体重 1,428 g，自然分娩にて出生し，低出生体重児として経過観察されていた。生後 1 カ月時，甲状腺機能低下症と診断され，甲状腺ホルモン剤の継続投与中であった。発達歴に異常はなく，けいれんおよび突発性発疹症の既往はなかった。

現病歴：当科入院前夜の 19 時頃より 38°C 台の

発熱がみられ，深夜の 2 時 20 分に全身性强直間代性けいれんが出現し，2 時 50 分に A 病院小児科に救急搬送された。搬送時もけいれんは持続しており，midazolam 静注と phenobarbital (PB) 座薬にて治療がなされるもけいれん発現から消失まで 85 分間を要したため，急性脳症疑いとして 4 時 30 分に当院救命救急センターに救急搬送され入院となった。

入院時身体所見：体重 9 kg，体温 38.2°C，心拍数 155/分，呼吸数 44/分，SpO₂ 100% (room air)，Japan Coma Scale (JCS) 100，Glasgow Coma Scale (GCS) 7 (E1V2M4) の意識障害を認めた。対光反射は迅速で左右差はなく，髄膜刺激徴候，深部腱反射亢進および四肢麻痺症状は認めなかった。胸腹部に異常は見られなかった。

入院時検査所見 (表 1)：検血一般に異常は見られず，CRP 値も陰性であった。血液凝固検査および血液生化学検査に著変は見られず，ウイルス抗原迅速検査でのインフルエンザ抗原は陰性であった。髄液検査において細胞数の増加は見られず，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 検査では脳浮腫の所見は認められなかった。

入院後経過 (図 1)：急性脳症疑いとして PB (座薬)，dexamethasone，mannitol，ceftriaxone，edaravone の投与により治療を開始した。入院後も JCS 20 の意識障害が持続した。第 2 病日に施行した脳波ではびまん性高振幅徐波が認められた。同日に施行した脳 MRI 拡散強調画像において異常所見は認められなかった (図 2-A, D)。第

表 1. 入院時検査所見

WBC	9,500/ μ l	AST	44 IU/l	ウイルス抗原迅速検査	
RBC	388×10^4 / μ l	ALT	14 IU/l	Influenza A (-)	
Hb	11.4 g/dl	LDH	349 IU/l	Influenza B (-)	
Ht	33.1%	TP	6.4 g/dl	CSF	
Plt	19.2×10^4 / μ l	Alb	3.8 g/dl	Cell	18/3 μ l
CRP	0.22 mg/dl	BUN	15 mg/dl	Glu	86 mg/dl
PT	82.4%	Cre	0.2 mg/dl	Culture	
APTT	33.0 sec	Na	134 mEq/l	Blood	(-)
Fibg	358 mg/dl	K	3.9 mEq/l	CSF	(-)
AT III	121%	Cl	101 mEq/l	ウイルス分離	
FDP	3.2 μ g/ml	Ca	8.7 mg/dl	CSF	(-)
pH	7.295	IP	5.6 mg/dl	抗 Mycoplasma IgM	(-)
PCO ₂	37.3 mmHg	NH ₃	43 μ g/dl	EEG	びまん性高振幅徐波
HCO ₃ ⁻	18.3 mmol/l	BS	141 mg/dl	脳 CT	異常なし
ABE	-8.5 mmol/l	Ferritin	66 ng/ml	脳 MRI	異常なし

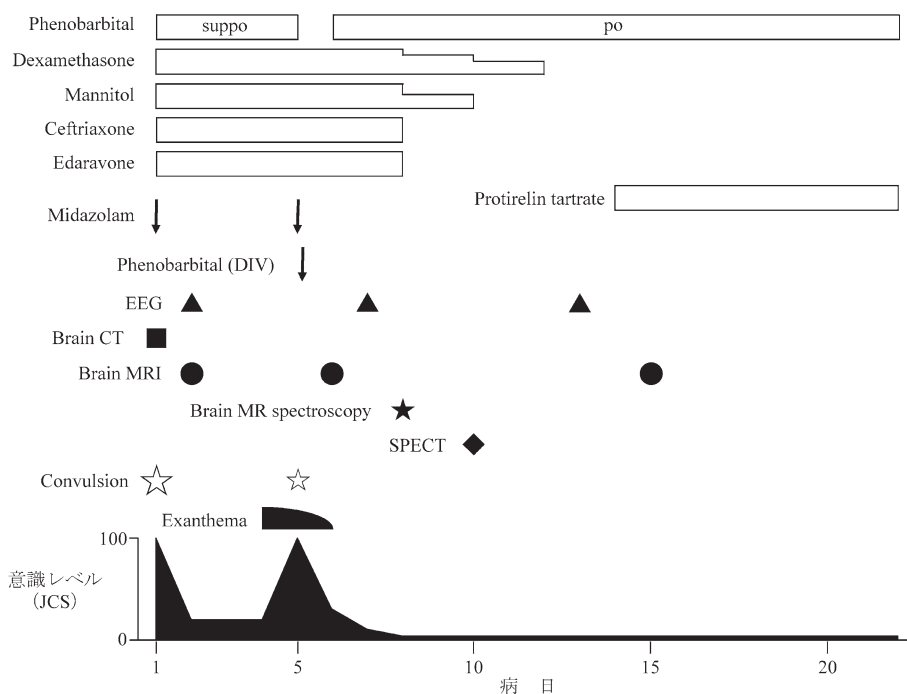


図 1. 入院後経過

3病日に解熱が得られ、第4病日に体幹部に小発赤疹の出現を認め、臨床的に突発性発疹症と診断した。第5病日に再び約3分間の全身性强直間代性けいれんが出現し、midazolam 静注によりけい

れんは頓挫し、PBの追加点滴静注により以後のけいれん出現は見られず、翌日よりPBを経口投与に変更し継続した。臨床経過から突発性発疹症に伴う二相性けいれんの経過を呈するけいれん重

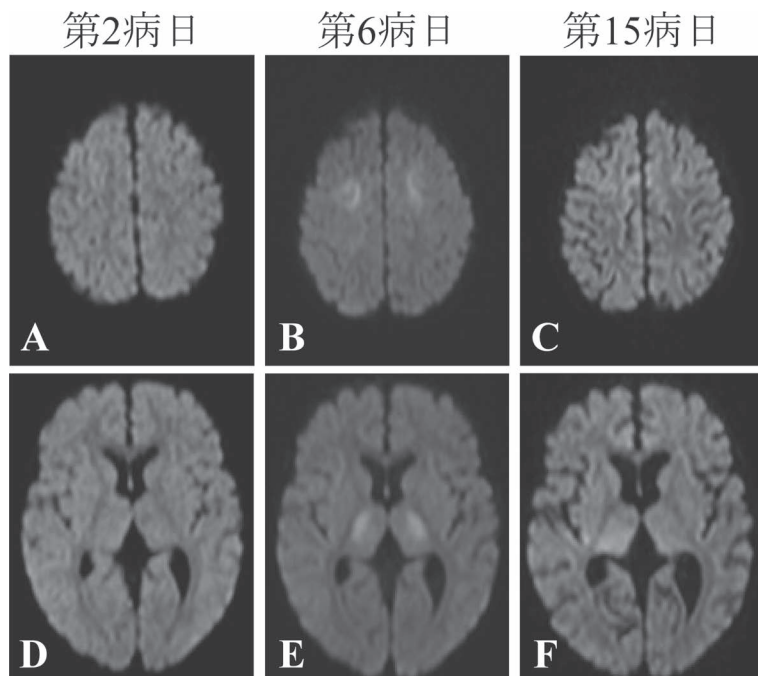


図 2. 脳 MRI 画像の経過

- A: 第 2 病日 (拡散強調画像) 両側前頭葉に異常を認めない。
 B: 第 6 病日 (拡散強調画像) 両側前頭葉皮質下白質に高信号域を認める。
 C: 第 15 病日 (拡散強調画像) 両側前頭葉の高信号域は不明瞭となっており、皮質萎縮の進行がみられる。
 D: 第 2 病日 (拡散強調画像) 両側視床に異常を認めない。
 E: 第 6 病日 (拡散強調画像) 両側視床に高信号域を認める。
 F: 第 15 病日 (拡散強調画像) 両側視床の高信号域は不明瞭となっている。

積型急性脳症 (AFECSE) と診断した。第 6 病日の脳 MRI 拡散強調画像では、両側前頭葉皮質下白質と両側視床に拡散低下病変を認めた (図 2- B, E)。この視床下部病変はけいれん重積型急性脳症においては稀な所見であった。第 8 病日の脳 MR spectroscopy 画像では、視床病変において glutamate (Glu)/glutamine (Gln) complex (Glx) の上昇を認め、興奮毒性による脳損傷に一致する所見と考えられた (図 3)。2 回目のけいれん以降は徐々に活動性が増加してきたものの JCS 3 程度の意識障害が持続した。定頤や発語はなく、徐々に右上下肢の痙性肢位を認めるようになった。第 10 病日の脳血流シンチグラム画像では脳血流低下は認められなかった。第 14 病日より遷延する意識障害の改善目的に protirelin tartrate (TRH-t) の投与を 10 日間行ったが著効は得られなかった。

第 15 病日の脳 MRI 拡散強調画像では、両側前頭葉皮質下白質と両側視床に認めた拡散低下領域は不明瞭化し、脳実質の萎縮が認められた (図 2-C, F)。

血清ウイルス抗体価の検索では FA 法にて測定した抗 HHV-6 IgM 抗体価および抗 HHV-6 IgG 抗体価は第 2 病日ではいずれも 10 倍未満であったが、第 20 病日には抗 HHV-6 IgG 抗体価が 80 倍まで上昇し、HHV-6 による突発性発疹症の診断が確定した (表 2)。また山口大学小児科に依頼した第 1 病日の髄液および血清サイトカイン測定結果では、血清中 IL-6 および IL-10 値の上昇が認められたが、髄液中のサイトカイン値の上昇は認められなかった (表 3)。

第 22 病日にリハビリテーションの継続目的に専門施設に転院となった。転院 5 カ月後の状態と

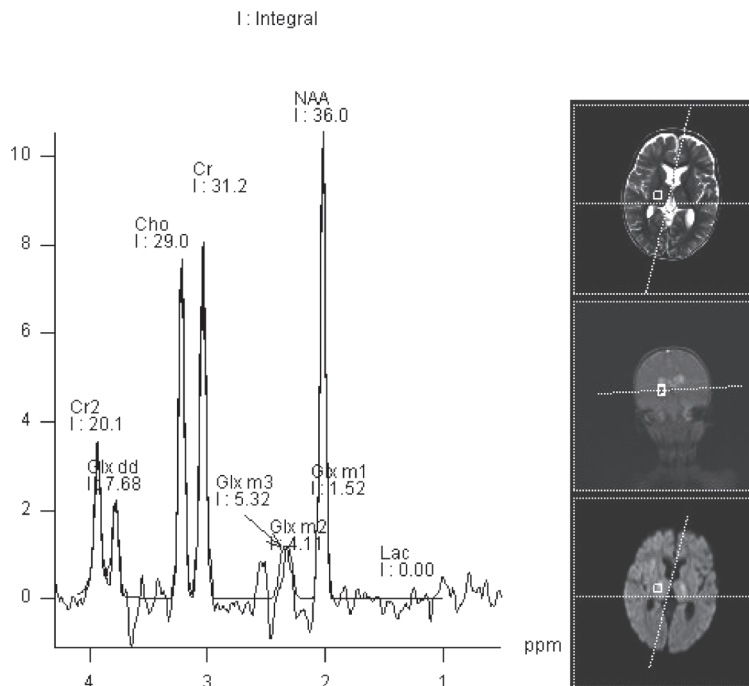


図 3. 脳 MR spectroscopy 画像
視床の拡散低下を認める病変部に一致して, glutamate (Glu)/Glutamine (Gln) complex (Glx) の上昇を認める. 両側視床病変が興奮毒性による脳損傷であることを示唆する所見である.

表 2. ウイルス抗体価測定結果

第 2 病日	
HHV-6 IgM (FA)	< ×10
HHV-6 IgG (FA)	< ×10
HHV-7 IgM (FA)	< ×10
HHV-7 IgG (FA)	< ×10
HSV IgM (EIA)	< 0.80
HSV IgG (EIA)	< 2.0
アデノウイルス (CF)	< ×4
エンテロウイルス 71 型 (NT)	< ×4
ポリオウイルス 1 型 (CF)	< ×4
日本脳炎ウイルス (CF)	< ×4
麻疹ウイルス (HI)	×8
風疹ウイルス (HI)	×128
ムンプスウイルス (CF)	< ×4
第 20 病日	
HHV-6 IgG	×80
HSV IgG (EIA)	< 2.0

表 3. サイトカイン測定結果

髄液		基準値
IL-6	8.30 pg/ml	< 9.7
IL-4	< 2.6 pg/ml	< 11.6
IL-2	< 2.6 pg/ml	< 4.6
IFN- γ	15.79 pg/ml	< 46.6
TNF- α	< 2.8 pg/ml	< 6.2
IL-10	< 2.8 pg/ml	< 6.1
血清		
IL-6	54.99 pg/ml	< 19.9
IL-4	3.96 pg/ml	< 15.0
IL-2	< 2.6 pg/ml	< 4.5
IFN- γ	14.11 pg/ml	< 42.9
TNF- α	< 2.8 pg/ml	< 11.1
IL-10	51.01 pg/ml	< 14.2

しては、数歩の自力歩行が可能で、自分で絵本をめくることができるまでに回復を認めている。

考 察

急性脳症は先行感染の起因ウイルスや臨床病理学的特徴により分類することができる。先行感染の起因ウイルスからの分類としては、HHV-6脳症、インフルエンザ脳症およびロタウイルス脳症などが挙げられる。臨床病理学的分類としては、種々の分類法が提唱されているが、塩見²⁾はインフルエンザ脳症を、急性壊死性脳症型 (acute necrotizing encephalopathy, ANE 型)、Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome 型 (HSES 型)、急性脳腫脹型 (acute brain swelling, ABS 型)、けいれん重積型 (AEFCSE 型) の4病型に分類している。この分類はインフルエンザ脳症以外の急性脳症でも有用と考えられる²⁾。またTakanashi ら³⁾はAEFCSEに類似する疾患として、二相性けいれんと遅発性拡散低下を呈する急性脳症 (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: AESD) を提唱している。

ANEはサイトカインストームを主とする病型であり、単相性の経過を呈し初回けいれん群発と同時期に、多発性の浮腫性病変が両側視床を含む脳の特長領域に左右対称性に生じるという特徴がある。これに対してAEFCSEは興奮毒性を主とする病型であり、二相性の経過をとり多くはけいれん重積での発症後、数日間は脳MRI拡散強調画像での異常所見を認めずに二相目のけいれん群発の時期に一致して大脳皮質下白質に拡散低下を生じるという特徴がある。AEFCSEで拡散低下を生じた病変部は、後に皮質萎縮をきたす部位と一致し、早期診断や障害部位の推察に重要である^{4,5)}。先行感染の起因ウイルスによって臨床的なけいれんの型は決まらないが、HHV-6脳症ではけいれん重積型急性脳症の経過を示すことが多いとされている¹⁾。

本症例では臨床経過としては二相性の経過を呈し、二相目のけいれんの時期に一致して脳MRI拡散強調画像での拡散低下を認めたことから、

AEFCSEに特徴的な経過といえる。一方で、画像所見としてANEに特徴的な所見とされる両側視床の左右対称性病変を認めた。これらの点から本症例は臨床経過と画像所見が一致しないHHV-6脳症といえる。同様の報告としては二相性の経過を呈し、ANEと類似の画像所見が認められた水痘脳症の1例が報告されている⁶⁾。

AEFCSEのMR spectroscopy画像では、皮質下白質の高信号を認める時期にN-acetyl aspartate (NAA)の低下、Glu/Gln complex (Glx)の上昇を認める。皮質下白質の異常信号消失期にはGlxは正常化し、NAA低値のみが持続する。興奮性神経伝達物質であるGluがAEFCSEの発症に関与していることが示唆される。Gluを毒性の弱いGlnに代謝するGln synthetaseは星状膠細胞のみ存在し、Glnは細胞浸透圧調整物質でもある。これらのことから、星状膠細胞にGlnが過剰に蓄積し、細胞内浸透圧の上昇により細胞性浮腫に陥り、脳MRI拡散強調画像で高信号域を呈するとも考えられる⁷⁾。視床は神経細胞体がかたまりを作った灰白質が主体の神経核である。星状膠細胞は灰白質、白質ともに存在するが、灰白質の星状膠細胞に比べて、神経伝達物質の通り道である神経線維が豊富な白質周囲の星状膠細胞の方が、Glu代謝の影響を受けやすいことが考えられる。このことが、視床を含めた灰白質にAEFCSEの初期病変が現れにくい原因かもしれない。

これに対して、ANEではサイトカインストームによる血管内皮細胞障害により血管透過性が亢進し、微小の血栓形成や循環障害から細胞性浮腫や壊死が生じるというメカニズムが考えられている。このため、大脳全体のびまん性浮腫に加え、両側視床を含めた灰白質には多発性浮腫、点状出血、壊死性変化が生じる⁸⁾。脳幹病変、出血、嚢胞形成、大脳・小脳白質病変は予後不良因子とされる⁹⁾。

本症例では図3で示したように、MR spectroscopy画像で視床の拡散低下を認める病変部に一致してGlxの上昇を認めた。両側視床病変が興奮毒性による脳損傷であることを示唆する所見である。NAAについては明らかな低下は認めず、非

病変部も合わせて計測されたことが考えられた。両側視床に点状出血や壊死性変化を示唆する所見は認めず、ANEでの視床病変とは異なった画像と考えられた。このことから、急性脳症の病型分類としてはANEよりはAEFCSEによる視床病変の意味合いが強いと判断された。ただし、脳MRI画像では本症例の両側視床病変が白質病変か灰白質病変かを判断することは困難であった。ANEの診断基準には左右対称性の両側視床病変という内容が含まれている¹⁰⁾が、この病変の存在のみではANEと位置づけることはできない。急性脳症の病型分類では、臨床経過と合わせての分類が必要である。

結 語

1) けいれん重積型急性脳症の経過を呈し、脳MRI拡散強調画像で遅発性に両側視床病変を認めたHHV-6脳症の1例を報告した。

2) 脳MRI画像での両側視床病変は急性壊死性脳症に特徴的な所見とされ、けいれん重積型急性脳症では稀な所見であった。

3) 急性脳症の病型分類では臨床経過と脳画像診断を合わせて検討する必要がある。

稿を終えるにあたり、画像診断に関してご助言を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学分野、市山高志先生、貴重なご助言をいただきました亀田メディカルセンター小児科、高梨潤一先生

および宮城県拓桃医療療育センター、萩野谷和裕先生に深謝いたします。

尚、本論文の要旨は第42回日本小児感染症学会(2010年11月、仙台市)において発表した。

文 献

- 1) 長澤哲郎 他：けいれん群発型HHV-6脳症の概念と位置づけ. 日児誌 **112**: 448-457, 2008
- 2) 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
- 3) Takanashi J et al: Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* **66**: 1304-1309, 2006
- 4) 高梨潤一：小児急性脳症の画像診断. 日本画像医学雑誌 **24**: 138-148, 2008
- 5) 石井ちぐさ 他：けいれん重積型脳症のMRIについての検討. 日本小児救急医学会雑誌 **4**: 157-160, 2005
- 6) 遠藤あゆみ 他：けいれん重積型脳症と急性壊死性脳症の画像所見が併発した水痘脳症の1例. 脳と発達 **40**: 499, 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) Mizuguchi M et al: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **58**: 555-561, 1995
- 9) Wong AM et al: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* **27**: 1919-1923, 2006
- 10) 森島恒雄 他：インフルエンザ脳症ガイドライン【改訂版】. 小児科臨床 **62**: 2483-2528, 2009