

— 原 著 —

当院における痙攣重積型（二相性）急性脳症 21 例の検討

川 嶋 有 朋, 守 谷 充 司, 佐 藤 大 二 郎
熊 坂 衣 織, 崔 裕 貴, 山 田 瑛 子
梅 津 有 紀 子, 星 雄 介, 高 橋 俊 成
新 妻 創, 小 野 頼 母, 新 田 恩
北 村 太 郎, 村 田 祐 二, 大 浦 敏 博

要旨：痙攣重積型（二相性）急性脳症（acute encephalopathy with biphasic seizure and late reduced diffusion：以下 AESD）は、急性脳症の一病型で突発性発疹やインフルエンザなどのウイルス感染症を契機に急激に発症する。AESD は発熱初期に痙攣（多くは重積発作）を起こし（Early seizure）、軽度から重度の意識障害期間を経て第 3～7 病日に痙攣（Late seizure）の再発ないし意識障害の増悪を認める。AESD は有熱性の痙攣を主訴に受診し Late seizure までの意識障害が軽度の場合があるため、熱性痙攣重積との鑑別が難しく、AESD を早期に診断することは困難である。今回、当院で AESD と診断された 21 症例の臨床的特徴を後方視的に検討した。さらに Tada らが提唱している AESD の予測スコアの有用性を検討したところ、Early seizure が重積であり、Tada スコアが 4 点以上である場合 AESD を発症する可能性が高いことが示唆された。

はじめに

痙攣重積型（二相性）急性脳症（acute encephalopathy with biphasic seizure and late reduced diffusion：以下 AESD）は、急性脳症の一病型で突発性発疹やインフルエンザなどのウイルス感染症を契機に急激に発症する¹⁾。AESD は多くの場合、発熱初期に痙攣（多くは重積発作）を起こし（Early seizure）、軽度から重度の意識障害期間を経て第 3～7 病日に痙攣（Late seizure）の再発ないし意識障害の増悪を認める。Late seizure 後の意識障害は徐々に回復するが、慢性期にてんかんや知的障害などの何らかの後遺症を残す場合が多い。特徴的な画像所見として、第 3-14 病日に頭部 MRI 検査にて特徴的な皮質下白質病変（bright tree appearance：以下 BTA）を認める。AESD の生命予後は比較的良好であるが、後遺症を残すことが多いことや十分なエビデンスがある治療法が

ないことが問題となっている。

AESD は有熱性の痙攣を主訴に受診し Late seizure までの意識障害が軽度の場合があることから、熱性痙攣重積との鑑別が難しく AESD を早期に診断することは困難である¹⁾。しかし、早期診断に関して Tada らは予測スコアの有用性を報告している（以下 Tada スコア）²⁾。そこで当院が新病院に移転してからの 3 年 10 か月の間に AESD と診断された 21 症例の臨床的特徴を後方視的に検討し、予測スコアの有用性について検討したので報告する。

対象・方法

当院が新病院に移転した 2014 年 11 月から 2018 年 8 月までの 3 年 10 か月の間に当院に入院し急性脳症と診断された 60 症例について、病歴記録に基づき後方視的検討を行った。急性脳症の診断については、2016 年に日本小児神経学会から発行された小児急性脳症診療ガイドライン 2016 に基づき、臨床症状、画像検査、脳波検査

などから客観的陽性所見を認めた例のみを急性脳症確定例として検討対象とした¹⁾。

Tada スコアは、痙攣後の意識状態、年齢、発作持続時間、人工呼吸管理の有無、入院時の血液検査 (AST, 血糖, クレアチニン) をスコア化したものである。当院の AESD 症例について同スコアを使用し評価した²⁾。

結 果

急性脳症 60 例のうち AESD は 21 例 (35.0%) と最多であった (図 1)。続いて可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: MERS) が 9 例 (15.0%)、出血性ショック脳症症候群 (hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome: HSES) が 4 例 (6.7%)、片側痙攣・片麻痺症候群 (hemiconvulsion hemiplegia syndrome) が 2 例 (3.3%)、急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy) が 1 例 (1.7%)、分類不能型が 23 例 (38.3%) であった。

21 例の AESD において男児は 9 例 (42.9%)、女児は 12 例 (57.1%) であり、発症年齢は生後 8 か月から 4 歳 3 か月 (平均値 22.5 か月, 中央値 15.0 か月) であった (表 1)。原因となる感染症は、HHV-6 が 7 例 (33.3%)、インフルエンザウイル

スが 2 例 (9.5%)、RS ウイルスが 2 例 (9.5%)、EB ウイルスが 1 例 (4.8%)、不明が 9 例 (42.9%) であった。

AESD の検査所見で頭部 MRI 検査にて異常を認めたのは 18 例 (85.7%) で、そのうち 16 例は BTA を認めた。BTA 以外の 2 例は拡散強調像にて白質の高信号を呈していた。脳血流 SPECT 検査は 11-21 病日 (平均 16.6 病日) に施行しており 10 例 (47.6%) で亜急性期に血流低下を認めた。脳波検査では初回脳波撮影時期は 3-13 病日 (平均 8.1 病日) で Late seizure 後に検査されていることが多かった。脳波検査を施行された 20 例中 16 例 (76.2%) に覚醒時の全般性徐波を認めた。そのうち 1 例は第 3 病日では正常範囲であったが Late seizure 後の第 8 病日で全般性徐波を確認した。

AESD の臨床像では、Early seizure の痙攣持続時間は 3分-120分 (中央値 30.0分) であり、重積型が 11 例 (52.4%) と半数を占めた。一方、初診時に単純型熱性痙攣と判断された症例を 4 例 (19.0%) 認めた。Late seizure は 4-8 病日 (中央値 6.0 病日) に生じ、14 例 (66.7%) は何らかの痙攣発作を認め、そのうち群発型が 7 例 (33.3%) と最も多かった。後遺症については 10 例 (47.6%) に何らかの後遺症を認め、そのうち 7 例は Early

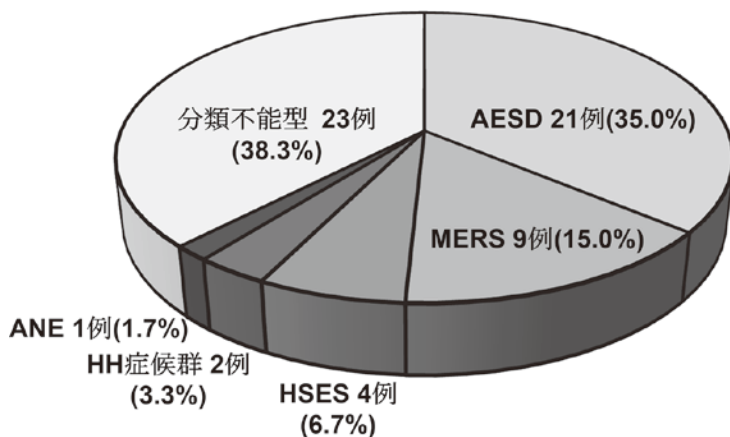


図 1. 当院における急性脳症の内訳

AESD : acute encephalopathy with biphasic seizure and late reduced diffusion, MERS : clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion, HSES : hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome, HH 症候群 : hemiconvulsion hemiplegia 症候群, ANE : acute necrotizing encephalopathy

表 1. 当院における AESD 症例 21 例の特徴

	人数 (%)		人数 (%)
性別		脳波異常	
男	9 (42.9)	あり	16 (76.2)
女	12 (57.1)	なし	4 (19.0)
年齢		未実施	1 (4.8)
1 歳未満	4 (19.0)	Early seizure	
1 歳～2 歳未満	10 (47.6)	重積	11 (52.4)
2 歳～4 歳未満	6 (28.6)	群発	3 (14.3)
4 歳以上	1 (4.8)	脱力	2 (9.5)
原因ウイルス		片側	1 (4.8)
HHV-6	7 (33.3)	単純型	4 (19.0)
インフルエンザ	2 (9.5)	Late seizure	
RS	2 (9.5)	重積	3 (14.3)
EB	1 (4.8)	群発	7 (33.3)
不明	9 (42.9)	無症候性発作	2 (9.5)
MRI 異常		単純型	2 (9.5)
あり	18 (85.7)	なし	6 (28.6)
なし	3 (14.3)	不明	1 (4.8)
SPECT 異常		後遺症	
あり	10 (47.6)	あり	10 (47.6)
なし	11 (52.4)	なし	11 (52.4)

表 2. 当院の AESD 症例における予測スコアの検討

n=16 例		
予測スコアの項目	スコア	該当
(1) 痙攣後 12～24 時間の意識状態		
GCS 15 or JCS 0	0	4 (25.0%)
GCS 14～9 or JCS 1～30	2	7 (43.6%)
GCS 8～3 or JCS 100～300	3	5 (31.4%)
(2) 年齢 <18 か月	1	7 (43.6%)
(3) 発作持続時間 >40 分	1	10 (62.5%)
(4) 人工呼吸器管理	1	3 (18.8%)
(5) 入院時の血清 AST >40 U/L	1	11 (68.8%)
(6) 入院時の血糖 >200 mg/dL	1	4 (25.0%)
(7) 入院時の血清 Cr >0.35 mg/dL	1	3 (18.8%)

GCS: Glasgow Coma Scale, JCS: Japan Coma Scale

seizure が重積型であった。後遺症が重度 (DQ60 以下の発達遅滞, 難治てんかん, 痙攣性麻痺) の 3 例では Late seizure が長時間発作であり, 抗痙攣薬に抵抗性を示し, 臨床的に難治であった。

AESD の予測スコアである Tada スコアにおいて, 21 例中 5 例が検査データ不足でスコアをつ

けられなかった。スコアをつけることができた 16 例で検討を行い, 発作持続時間 40 分以上が 10 例 (62.5%), 入院時の血清 AST 40 U/L 以上が 11 例 (68.8%) であり, 他の項目よりも高値を示した (表 2)。総スコアでは 4 点以上が 11 例 (68.8%) であった。この 11 例のうち 10 例 (62.5%) は

表 3. Early seizure の持続時間, 後遺症と Tada スコアの関係

Tada スコア		4 点以上		4 点未満
人数		16	11	5
Early seizure	30 分以上の重積例	11	10	1
	非重積例	5	1	4
後遺症	あり	7	6	1
	なし	9	5	4

Early seizure が重積型であり, 6 例 (37.4%) に何らかの後遺症を認めた (表 3)。

考 察

急性脳症はほとんどの場合, 感染症に続発し急性発症して意識障害を主徴とする症候群と定義されている^{1,3)}。意識障害は, Japan Coma Scale 20 以上 (Glasgow Coma Scale 10~11 以下) が 24 時間持続する。乳幼児期に好発し, 意識障害のほかに発熱, 頭痛, 嘔吐, 痙攣発作など様々な症状を呈する。平成 22 年の厚生労働省の調査によると, 急性脳症全体に対して AESD は 29% と最も頻度は高く, 平均 1.7 歳 (中央値 1 歳, 男児 41%) と報告されている^{4,5)}。これは当院の AESD の頻度, 発症年齢, 性差とほぼ同等の結果であった。当院は宮城県の小児救急医療を担う基幹病院であり, 急性脳症を含めた小児神経疾患症例が県内各地から搬送され治療を行っている。そのため当院と全国調査の急性脳症の内訳は同等のものとなったと考えられる。また, AESD は HHV-6 やインフルエンザウイルスなどのウイルス感染が原因とされている^{1,3-5)}。当院の AESD 症例の原因は HHV-6 が最多であり, インフルエンザウイルス, RS ウイルスも認めた。HHV-6 は 1 歳前後が発症の好発年齢であり, AESD の発症年齢とも相関していると思われる。

AESD の臨床像に関して, 多くは Early seizure が重積で発症する^{1,6,7)}。当院の症例では, Early seizure のうち重積が 11 例と半数を占めたが, 発作型が群発 (3 例) や脱力 (2 例), 片側 (1 例) など多岐にわたり, 4 例は短時間で群発せず, 脱

力性でも片側性でもない, 単純型熱性痙攣の様相を示していたことが分かった (表 1)。このことは神経学的後遺症を残しうる AESD において, Early seizure の時点で単純型熱性痙攣と判断されうる可能性があることを示唆しており, 早期に AESD を診断する難しさを証明している。

Late seizure の多くは痙攣群発とされているが^{1,6)}、当院の症例の発作型は重積, 群発, 無症候性発作 (subclinical seizure), 短時間の発作と様々な発症様式をとっている (表 1)。急性脳症ガイドラインでは, 脳平温療法のための集中治療により Late seizure を認めない症例も画像上典型的であれば AESD と診断できる^{1,4,5)}。当院での AESD 症例中 6 例は Late seizure を認めず, 画像や脳波検査で AESD と診断された。明らかな発作を起さない無症候性発作は持続脳波検査を行わないと発作の早期発見が難しく, 早期発見のために意識障害の増悪や遷延時には脳波検査が有用と言われている^{8,9)}。そのため持続脳波検査などの十分なモニタリングを行うことで Late seizure を早期に発見し治療を行うことが, 神経の興奮毒性から脳細胞を守る上で重要であると考えられる。

また, 頭部 MRI 検査にて 3 例 (14.3%) は異常所見を認めなかった。3 例中 2 例は第 10 病日, 他の 1 例は Late seizure 直後に頭部 MRI 検査を実施している。いずれの症例も Early seizure と Late seizure とともに発作時間は短く, 後遺症も残らなかった。Okumura らは頭部 MRI 検査での異常が広範囲であるほど神経予後が悪いと報告しており¹⁰⁾、我々の 3 例も軽症の臨床経過であったことから頭部 MRI 検査での異常所見を認めなかつ

たと思われる。

AESD を早期に予測する方法として Tada らは予測スコアを提唱し、4 点以上を AESD のリスクとしている²⁾。当院の症例を Tada スコアで検討してみると、全体では AESD 症例の 16 例中 11 例 (69%) が 4 点以上と、感度が高いとは言えない。しかし、Early seizure が重積であった症例に注目すると、11 例中 10 例 (91%) が 4 点以上であった。そのため Early seizure が重積である症例に対して、Tada スコアが有用である可能性が高い。また、後遺症のある症例も 4 点以上である割合が高い傾向があり、Tada スコアは AESD の早期診断だけではなく後遺症のリスク因子として有用な可能性がある。今回の検討では AESD 症例の後方視的検討であるため Tada スコアの感度や特異度の検討はなされていない。今後、複雑型熱性痙攣などの非 AESD 症例の検討を行うことで、Tada スコアの更なる有用性を検証していくことが望まれる。

結 語

当院にて AESD と診断された 21 症例の検討を行った。AESD を早期に診断することは非常に難しいが、Early seizure や Late seizure の発作時間が短い場合は軽症の臨床経過となるため、早期診断をすることは非常に重要である。当院の AESD 症例のうち Early seizure が重積であり Tada スコアが 4 点以上である場合、AESD である可能性が高いことが示唆された。今後、非 AESD 症例の検討を行うことで、さらなる AESD の早期診断や治療法を検討することが望まれる。

文 献

- 1) 日本小児神経学会：小児急性脳症診療ガイドライン 2016. 小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会，診断と治療社，東京，pp. 2-11, 92-100, 2016
- 2) Tada H et al. : Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci* **358** : 62-65, 2015
- 3) Mizuguchi M et al. : Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* **115** : 45-56, 2007
- 4) Hoshino A et al. : Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* **34** : 337-343, 2012
- 5) 水口 雅：急性脳症の全国実態調査. 重症・難治性急性脳症の原因解明と診療確立に向けた研究，平成 22 年度研究報告，2011
- 6) Takanashi J et al. : Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* **66** : 1304-1309, 2006
- 7) Takanashi J et al. : Excitotoxicity in acute encephalopathy with biphasic seizure and late reduced diffusion. *Am J Neuroradiol* **30** : 132-135, 2009
- 8) Yamaguchi H et al. : Septic encephalopathy characterized by acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion and early nonconvulsive status epilepticus. *Case rep Neurol Med* **2016** : 1-5, 2016
- 9) Oguri M et al. : Distinguishing acute encephalopathy with biphasic seizure and late reduced diffusion from prolonged febrile seizures by acute phase EEG spectrum analysis. *Yonago Acta medica* **59** : 1-14, 2016
- 10) Okumura A : Difference of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres. *Am J Neuroradiol* **30** : 825-830, 2009