

Fig. 1 EEG findings

A), B) At 4 years and 8 months old, EEG showed spikes in the right central and mid-temporal regions and as well as short bursts of diffuse 3c/s spike and waves. C) At 2 days after admission, EEG showed medium voltage slow waves in the left hemisphere and irregular spike and waves in the right hemisphere. D) At 4 months after admission, EEG showed right occipital α waves and diffuse slow waves in the left hemisphere and spikes in the left mid-temporal and central regions. E) At 11 months after admission, EEG showed bursts of right dominant diffuse 3c/s spike and waves when he was vacant. F) At 1 year and 6 months after admission, EEG showed α activity predominantly in the right occipital region and diffuse slow waves dominantly in the left hemisphere. Spikes were found in the left mid-temporal and left central areas. Calibration is 1sec. and 50 μ V.

症 例

症例：(男)

主訴：痙攣

家族歴：弟に熱性痙攣あり。

妊娠歴：妊娠2カ月で切迫流産。38週3,260gで出生。

臨床経過：発達は初笑2カ月、預定3カ月、おすわり7カ月、初歩12カ月、始語12カ月とほぼ正常で右利きだった。1歳3カ月より無熱性全身性強直性痙攣が年に2~3回の頻度で見られ、2歳7カ月より多動と言語発達遅滞が指摘された。MRIに異常なく、当時の脳波は広汎性徐波と速波

の混在するパターンで、てんかん波が検出されず、PB、CZP、VPA、AZAが投与されていた。4歳8カ月になって右中側頭部~中心部に棘波と広汎性3c/s棘徐波複合がみられた(Fig. 1A、B)。言語発達は言語療法によりほぼ正常化した。5歳0カ月頃より眼球一点凝視し無表情となり意識消失する発作が1日数回~10回程と頻発した。発作時脳波は検査されていなかった。

5歳5カ月40度Cの発熱と約2分の全身強直間代性痙攣が2回あり、翌日(1996年4月10日)約30分の全身強直間代性痙攣重積を生じたためDZPを静注されて香川県立中央病院小児科へ入院した。

入院時現症では体温 40.8 度 C、脈拍 160/分、呼吸 30/分、血圧 122/82 mmHg、意識レベルは JCSII-200 で、右半身弛緩性麻痺を認めた。咽頭発赤あるも胸腹部に異常なかった。瞳孔に左右差なく対光反射正常で腱反射はすべて亢進していた。そしてバビンスキー反射、ケルニッヒ徴候、項部強直は認められず眼底にうっ血乳頭はなかった。

入院時検査所見では一般血液検査、肝腎機能、血糖、電解質、血中乳酸、ビルビン酸は正常で、髄液検査では細胞数 6/3、蛋白 18 mg/dl、糖 64 mg/dl と異常なく、PCR 法でのヘルペスウイルス検査やウイルス培養は陰性で、頭部 CT にも異常なかった。HSV、EB、CMV、マイコプラズマの血清抗体価も陰性であった。急性脳症としてグリセオール、デキサメサゾン、アシクロビールの投与を行いながら経過観察したが、入院 2 日目に再び約 10 分の右半身間代性痙攣が 2 回あり、脳波では右半球に高振幅徐波と右前側頭部に限局するかまたは右半球全体に及ぶ不規則棘徐波がみられ、左半球は右に比較して低電位ながら広汎に徐波化していた (Fig. 1C)。頭部 CT では左半球が軽度浮腫状となり、造影で左後頭部に著明な血管影がみられた (Fig. 2A)。入院 4 日目には意識レベルも JCSII-10 と改善し摂食可能となったが、入院 5 日目より 1 日約 5 回、5 分間の右手間代性痙攣がみられるようになった。入院 6 日目に解熱したが、頭部 CT では左半球は全体に低吸収かつ皮質白質境界が不明瞭で浮腫状となり、入院 8 日目の MRI と MRA では左大脳半球は軽度腫大し灰白質は T2 で高輝度を呈し肥厚して、異常血管は認められなかった (Fig. 2B)。ガドリニウム造影では脳表面にそった血管の造影増強がみられた (Fig. 2C)。さらにその日の最終痙攣から 9 時間後 ^{99m}Tc -ECD SPECT を行ったところ、左半球皮質の脳血流増加を認めた (Fig. 3A)。VPA、PB、CZP、AZA、PHT 投与を行い入院 10 日目以後痙攣は消失した。入院 13 日目より意識レベルは JCSI-3 と改善したが右半身麻痺は痙性となり右上下肢腱反射亢進や筋強剛が明らかとなった。入院 17 日目には意識は全く清明となり入院 1 カ月後には寝返り可能、入院 1.5 カ月後より単語がでるようになった。この頃の頭部 CT には左半球の広汎な萎縮が認め

られた。入院 2 カ月後には坐れ簡単な 2 語文も言えるようになったが入院 3 カ月後に 1 秒程眼球上転し体を硬くする強直性痙攣があり、 ^{99m}Tc -ECD SPECT を再検したところ左半球皮質の脳血流は低下し (Fig. 3B)、MRI では左半球は著明に萎縮し (Fig. 2D)、脳波では左中側頭部より鋭波がみられたため ZNS を追加した。入院 4 カ月後膝立ち可能となり退院した。この頃の脳波では右半球には後頭部優位の α 波がみられ、左中側頭部から中心部に棘波を多く認めた (Fig. 1D)。ところが入院 8 カ月後より再び発病前と同様の意識消失発作が 1 日 10 数回みられるようになったため、ビデオ脳波記録を行ったところ発作時脳波で右半球優位の広汎性 3c/s 棘徐波複合がみられ、さらに過呼吸でこれが誘発された (Fig. 1E)。欠伸発作と考え ESM 投与したところ発作は完全に抑制され、脳波も左中側頭部から中心部に局在性てんかん波を残すのみにまで著明に改善した (Fig. 1F)。その後は 2~3 年に一度の頻度で意識混濁から全身強直間代性痙攣となる二次性全般化発作がみられている。また 12 歳頃より物をつかもうとする随意運動に伴って右上肢をびくつかせる不随意運動がみられ、奇声を発したり、何度も同じ事を繰り返して言うなど幼児的行動が生じている。運動能では右半身麻痺に変化なく歩行は困難で 10 歳頃より学校では車椅子を使用している。

てんかんの経過中半身麻痺が生じたことから Rasmussen 症候群との関連を考え抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 自己抗体を測定したところ入院 1.5 カ月後 (1996 年 5 月 21 日) の血清抗体は IgG 抗体陽性、IgM 抗体陰性であった。5 年後 (2001 年 1 月 17 日) でも同様であったが、2004 年 4 月 30 日には $\epsilon 2$ に対する IgG だけでなく $\delta 2$ に対する IgG、IgM も陽性であった。

考 察

本症例の経過をまとめると 1 歳 3 カ月よりてんかん発症し 2 歳 7 カ月より発達遅滞を指摘され、4 歳になって右中側頭部~中心部に棘波と広汎性 3c/s 棘徐波複合がみられ、5 歳 0 カ月頃より欠伸発作と思われる意識消失発作が出現し、5 歳 5 カ月で感染に伴う急性脳症を発症して痙攣重積と同

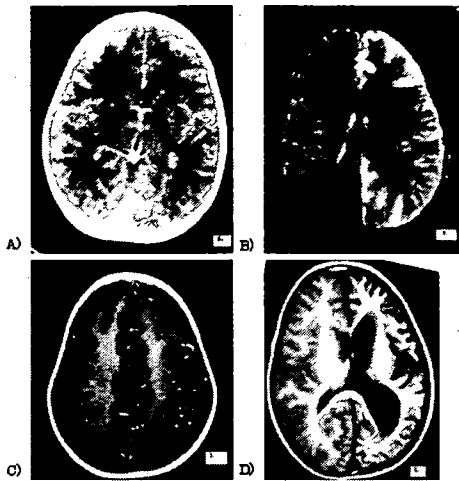


Fig. 2 CT and MRI findings.

A) At 2 days after admission, an enhanced CT scan showed a strong enhancement along the vessels of the cortex in the left occipital lobe. B) Eight days after admission, axial T2-weighted MRI showed a high signal intensity of the left hemispherical cortex. C) Axial gadolinium enhanced MRI showed a strong enhancement along the vessels of the cortex. D) Three months after admission, a marked atrophy in the left hemisphere and enlargement of the left lateral ventricle were seen.

時に右半身麻痺が生じた。この時欠神発作は一時的に消失したが、脳症の回復に伴って8カ月後再び認められるようになったというまれな症例である。

まず経過中にみられた左大脳半球障害を主とした急性脳症は何であったかが問題である。脳症の経過中みられた頭部CT所見は左半球の後頭葉を中心とした血管の充血や灰白質の浮腫がみられ、やがて萎縮した。MRIでも初期に左半球皮質の浮腫、血管の拡大がみられ、やがて萎縮した。SPECTでは初期に左半球血流の増加、そして急性期を過ぎて血流低下を示していた。このような障害部位の最初の血液量の増加や浮腫は痙攣重積による変化とも考えられるが⁹⁾半身麻痺が永続したことから痙攣重積型脳症¹⁰⁾中でもHHE症候群あるいはacute infantile hemiplegia¹¹⁻¹³⁾に似ている。ただ1歳3カ月よりてんかん発症しており、2歳7カ月から発達遅滞が次第に明らかになって、感染をきっかけに重積となり一挙に症状が進行し片麻痺

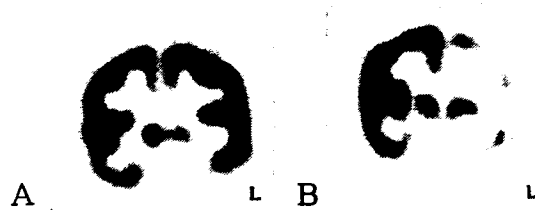


Fig. 3 ECD-SPECT findings

A) Eight days after admission coronal image of ECD-SPECT showed an increased perfusion in the left hemisphere. B) Two months after admission, coronal image of ECD-SPECT showed a decreased perfusion in the left hemisphere.

が明らかになったという一連の経過と画像上の変化を勘案すると慢性に経過するRasmussen症候群¹⁴⁾のような慢性脳炎の可能性も否定できないと考え、抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 自己抗体を測定したところ陽性であった。この抗体はRasmussen症候群に限って出現するわけではないが、脳症発症8年後でも $\epsilon 2$ に対するIgGだけでなく $\delta 2$ に対するIgG、IgMも陽性であった事は現在も脳障害に関与しているリンパ球浸潤があって抗体が産生されているのではないかと推測され¹⁵⁾、今後慎重に経過観察する必要があると思われる。

次にこのような広汎な大脳半球障害を生じた急性脳症をきっかけにして、一時欠神発作が消失し、回復に伴い欠神発作が再現した点が興味深い。

まず大脳半球障害前の全身性強直間代性痙攣と意識消失発作を呈したてんかんについて考える。意識消失発作は急性脳症後8カ月で出現した欠神発作と同様であったと家族が認めており、脳波上3c/s広汎性棘徐波複合のshort burstがみられているので、発作時脳波は記録されていないものの、欠神発作であったと推定される。てんかん分類を行うとするなら小児欠神てんかん、あるいは脳波で右中側頭部～中心部の棘波もみられた事を考慮すると未決定てんかんとされるかもしれない。

欠神発作に種々の脳障害を伴うことはまれながらあり¹⁻⁵⁾MERF、Down症候群、脳性麻痺などの脳障害に欠神発作を伴ったことが報告されている。この場合は欠神発作の遺伝素因をもともと持っていて偶発したものと考えられている。また

脳腫瘍に伴って欠神発作を生じる症例は特別なものと考えられ、3c/s 棘徐波複合の発生部位をさぐ上で貴重な症例とされており、その病変がいわゆる中心脳に影響を及ぼしているとしたり、前頭葉にある場合には二次性に全般化したものとして扱われたりしている。しかし腫瘍の局在に一定の部位はなく、これもやはり年齢依存性の変化と考える報告もある⁶⁻⁸⁾。

今回の症例は欠神発作が脳症により一時的に消失し、回復に伴って再発した点で珍しく、しかも脳症による障害は左半球皮質に強く、基底核など深部構造の保たれていた点が興味深い。

欠神発作の発生源は centrencephalon にあるという考えから、皮質と視枕との関連を重視する corticoreticular epilepsy¹⁶⁾、視枕皮質振り子回路 tharmocortical oscillation circuits を重視する報告さらに皮質焦点が重要とする考えがあつて¹⁷⁾まだ一定の見解にいたっていない。最近、電気生理学的に centrencephalon が関与しているとの報告¹⁸⁾や ESM が視枕の T 型カルシウムチャンネルに影響を及ぼしているとして¹⁹⁾centrencephalon との関与が再び注目されている。

今回の症例では大脳半球皮質障害側の 3c/s 棘徐波複合の振幅の低下が見られたものの 3c/s の周期は維持され臨床的に欠神発作が再発した。このことから 3c/s 棘徐波複合の形成に皮質および centrencephalon 両者の関与のうち、その周期の形成には centrencephalon が必要であったと思われる。欠神発作の発生に centrencephalon の機能が重要であることを支持する 1 症例と思われた。

本症例報告の一部は日本てんかん学会(横浜 1998 年)で報告した。

文 献

- 1) Olsson I, Hedström A. Epidemiology of absence epilepsy. Typical absences in children with encephalopathies. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 235-242.
- 2) Livingston S, Torres I, Pauli L L, Rider R V. Petit mal epilepsy. Results of a prolonged follow-up study of 117 patients. *JAMA* 1965; 194: 113-118.
- 3) Rocca W A, Sharbrough F W, Hauser W A, Annegers J F, Shoenerg B S. Risk factors for absence seizures: A population-based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1987; 37: 1309-1314.
- 4) Berkovic S F, Andermann F, Andermann E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: Discrete syndromes or biological continuum?. *Neurology* 1987; 37: 993-1000.
- 5) Ajmone Marsan C, Lewis W R. Pathologic findings in patients with "centrencephalic" electroencephalographic patterns. *Neurology* 1960; 10: 922-930.
- 6) Holowach J, Thurston D L, O'Leary J L. Petit mal epilepsy. *Pediatrics* 1960; 30: 893-901.
- 7) Madsen J A, Bray P F. The coincidence of diffuse electroencephalographic spike-wave paroxysms and brain tumors. *Neurology* 1966; 16: 546-555.
- 8) Andermann F. Absence attacks and diffuse neuronal disease. *Neurology* 1967; 17: 205-212.
- 9) Sammarito M, Andermann F, Melanson D, Pappius H M, Camfield P, Aicardi J, et al. Prolonged focal cerebral edema associated with partial status epilepticus. *Epilepsia* 1983; 26: 334-339.
- 10) 塩見正司. インフルエンザ脳症—臨床的病型分類の試み—. *小児科臨床* 2000; 53: 1739-1746.
- 11) Shirasaka Y, Ito M, Okuno T, Fujii T, Mikawa H. Sequential ¹²³I-IMP-SPECT in acute infantile hemiplegia. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 306-310.
- 12) 田中佳子, 中西洋子, 浜野晋一郎, 奈良隆寛, 相原敏則. 急性小児片麻痺における脳血流シンチグラフィの経時変化について. *脳と発達* 1994; 26: 68-73.
- 13) Freeman J L, Coleman L T, Smith L J, Shield L K. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: Characteristic early magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol* 2002; 17: 10-16.
- 14) Oguni H, Andermann F, Rasmussen T B. The natural history of the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: a study of the MNI series of forty-eight cases. In: Andermann F, ed. *Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991: 7-35.
- 15) 高橋幸利. 小児期中枢神経感染症による難治てんかんにおける抗 GluR $\epsilon 2$ 自己抗体の存在. *日本小児科学会雑誌* 2002; 106: 1402-1411.
- 16) Gloor P. Generalized epilepsy with spike-wave discharge: A reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. *Epilepsia* 1979; 20: 571-588.
- 17) 小野常夫, 岡部 稔訳. 定型欠神発作をもつてんかん. 丹羽真一監訳. *小児のてんかん*. 東京: 東京医学社, 2001: 85-103.
- 18) Kohsaka S, Mizukami S, Uetake K, Sakai T, Kohsaka M. Brainstem triggers absence seizures in human

generalized epilepsy. *Brain Research* 1999 ; 837 : 277-288.
 19) Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Characteriza-

tion of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol* 1989 ; 25 : 582-593.

Summary

The Recurrence of Absence Seizures : An Unusual Case after Acute Encephalopathy Mainly Affecting Left Cerebral Cortex

Susumu Miyake¹⁾, Eriko Yamanaka²⁾, Shoichi Endo³⁾, Yukitoshi Takahashi⁴⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Kagawa Prefectural Central Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Tamano Municipal Hospital.

³⁾Department of Neurology, Kagawa National Children's Hospital.

⁴⁾Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological disorders

A boy, 5 years and 5 months of age, presented to our hospital with status epilepticus and fever. His past history showed intractable generalized tonic-clonic convulsions since 1 year 3 months of age and also absence seizures after 5 years of age. On admission, he showed unconsciousness and right hypotonic hemiparesis.

Convulsions of his right hand occurred intermittently for 9 days. Cranial computed tomography (CT) showed edema in the left cerebral hemisphere. One month after admission, the edema shrank. Brain magnetic resonance imaging (MRI) T1 and T2 weighted images also showed left cortical hyperintensity and swelling on admission. Two months later, the images showed atrophy of left hemisphere. ^{99m}Tc ethylcysteinate dimmer single photon emission computed tomography (ECD-SPECT) showed an increased perfusion of the left hemisphere 1 week after admission and an decreased perfusion 2 months after admission. Eight months after admission, absence seizures recurred. EEG showed bursts of diffuse 3c/s sp-w right hemispherical dominantly, induced by hyperventilation. Absence seizures were completely suppressed by ethosuximide. Although the cause of encephalopathy was unknown, the antiglutamate receptor $\epsilon 2$ antibody in the serum was positive. These findings show the possibility of the autoimmune mechanism being associated with encephalopathy. The recurrence of absence seizures despite of the excessiveness of the left cortical damage may indicate the association between the centrencephalic function and the occurrence of absence seizures.

J. Jpn. Epil. Soc. 2006 ; 24 : 26-31

(received : October 19, 2005, 1st revised : December 12, 2005,
 2nd revised : January 10, 2006, accepted : January 10, 2006)

特集/神経感染症の新しい展開

3. インフルエンザ脳症*

—ガイドラインを中心に—

森 島 恒 雄**

Key words : インフルエンザ, 急性脳症, インフルエンザ脳症, ガイドライン

はじめに

インフルエンザ脳症は主に5歳以下の乳幼児に発症し、インフルエンザ発病後の急速な病状の進行と予後の悪さを特徴とする疾患である。インフルエンザという日常遭遇する疾患の合併症であるため、流行時期の小児科診療上も、大きな問題を提示している^{1,2)}。したがってインフルエンザ脳症の対策、とりわけ診療ガイドラインの作成とその普及は、重要課題の1つであった。われわれは、2005年11月、これまで厚生労働省研究班を中心に得られた多くの情報を基にガイドラインを作成した^{3,4)}。一般臨床の場で、使いやすく、また多くの症例の臨床情報や、病態解析などから得られた新しい知見に基づく診療が可能となるように努力したつもりである。

このガイドラインの構成は、(1)初期対応(インフルエンザの診療に当たる1次医療機関において、いかにインフルエンザ脳症を疑うか、また2次・3次の医療機関への搬送を考えるか)、(2)インフルエンザ脳症の診断、(3)同治療指針、に加え、懸命な治療にもかかわらず不幸にして後遺症を残した乳幼児に対するリハビリテーションの項目(4)や、子どもを亡くした遺族に対するグリーフケア(5)も含まれる。ここでは(1)から(3)までの項目についてまとめた。

I. インフルエンザ脳症が疑われる症例の初期対応

1. インフルエンザの診断

本ガイドラインでは、インフルエンザの診断は「迅

速抗原検査(いわゆるインフルエンザ診断キット)：陽性」を基本とする。しかし、インフルエンザ発症初期には抗原検査がしばしば陰性を示すことから、周囲の流行状況、発熱などの臨床症状などから診断されることもある。

2. 初発神経症状(図1)

インフルエンザ脳症の主な初発神経症状として、意識障害、けいれん、異常言動・行動があげられる。インフルエンザにこれらの神経症状を合併して1次医療機関を受診した場合の初期対応を図1に示した。

A. 意識障害

インフルエンザ脳症は「インフルエンザに伴う急性の意識障害」と定義され、「意識障害」はインフルエンザ脳症の神経症状の中で最も重要なものである⁴⁾。インフルエンザウイルスの感染に伴い、明らかな意識障害が見られる場合は、すみやかに2次または3次医療機関へ紹介する。

意識レベルの判定法についてはJCSおよび坂本らの「乳幼児の意識レベル判定法」を標準とした。

B. けいれん

けいれんについては、単純型・複雑型(複合型)という熱性けいれんの分類に準じて分け、それぞれについて対応を示した。単純型・複雑型の概要については本稿では省略する。

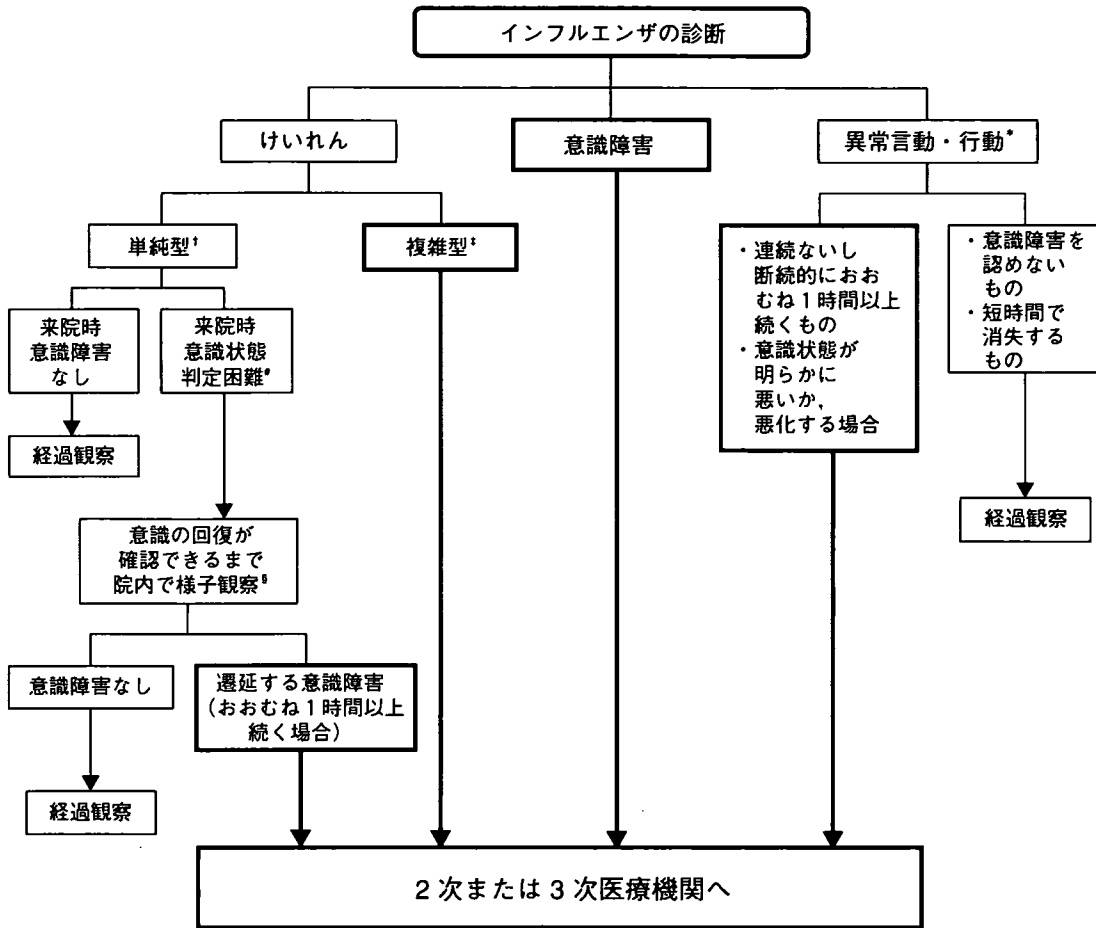
C. 異常言動・行動

インフルエンザ脳症の初期には異常言動・行動がしばしば認められ、熱せん妄との鑑別が問題となる。

本ガイドラインでは、インフルエンザに伴い異常言

* Influenza-associated Encephalopathy

** 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学(〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1) Tsuneo Morishima : Department of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan



† 単純型とは……①持続時間が15分以内 ②繰り返しのないもの ③左右対称のけいれん
 ただし、けいれんに異常言動・行動が合併する場合には単純型でも2次または3次医療機関に紹介する。
 ‡ 複雑型とは……単純型以外のもの
 インフルエンザに伴う複雑型熱性けいれんについては、脳症との鑑別はしばしば困難なことがある。
 * 異常言動・行動については表1を参照。
 † postictal sleep (発作後の睡眠) や、ジアゼパム等の抗けいれん剤の影響による覚醒困難などを含む。
 明らかな意識障害が見られる場合や悪化する場合はすみやかに2次または3次医療機関に搬送する。
 ‡ 医師または看護師により定期的にバイタルサインのチェックを行う。
 経過観察……ここでいう経過観察とは、その時点では脳症のリスクが低いと思われる場合であり、その後神経症状の再燃あるいは新しい症状が出現した場合は、必ず再診するよう指示する。
 補) 電話で問い合わせがあった場合、発熱に何らかの神経症状が伴う場合は必ず受診を促すこと。

図1 初期対応フローチャート

動・行動が認められた場合、①連続ないし断続的におおむね1時間以上続くもの、②意識状態が明らかに悪いか悪化するものを、2次または3次医療機関へ紹介する適応とした。一方で、意識障害を認めないもの、または異常言動・行動が短時間で消失する場合は経過観察の適応とした。ここでの「1時間」もあくまで目安であり、紹介の判断は担当医に委ねられる。また前項(B. けいれん)にも示したとおり、異常言動・行動とけいれんが合併した場合は、2次または3次医療機関

に紹介する適応となる。

表1に異常言動・行動の例を示した。

II. インフルエンザ脳症の診断指針

本項では、インフルエンザに伴った意識障害、けいれん、異常言動・行動からインフルエンザ脳症が疑われた症例の診断指針を示した。図2は来院時から診断・治療開始に至るまでの流れを示したものである。

表 インフルエンザ脳症における前駆症状としての異常言動・行動の例
(インフルエンザ脳症患者家族の会「小さいのち」アンケート調査より)

- ① 両親がわからない、いない人があると言う(人を正しく認識できない)
- ② 自分の手を噛むなど、食べ物と食べ物でないものを区別できない
- ③ アニメのキャラクター・象・ライオンなどが見えるなど幻視・幻覚的訴えをする
- ④ 意味不明な言葉を発する、ろれつがまわらない
- ⑤ おびえ、恐怖、恐怖感の訴え・表情
- ⑥ 急に怒りだす、泣き出す、大声で歌いだす

*上記の症状は、大脳辺縁系の障害との関連が示唆されている。

1. 鑑別疾患

インフルエンザ流行時には特に、意識障害をきたす他の疾患と鑑別することが重要である。特に、中枢神経系感染症(細菌性髄膜炎、他のウイルス性脳炎など)、代謝異常症(糖尿病性昏睡、低Ca血症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など)、中毒、外傷、熱中症など、小児期に好発する疾患には注意が必要である。

2. 診断

インフルエンザ脳症は、「インフルエンザに伴う急性の意識障害」と定義され、意識障害が最も重要な臨床上の指標となる¹⁾。

頭部CT、脳波、頭部MRIも診断に有用であり、可能であればすみやかに施行されることが望ましい⁵⁻⁸⁾。しかし、脳波と頭部MRIは時間外(夜間)に施行できる施設が、現時点(2005年11月)では少ないと考えられるため、別項(C. その他の検査)で扱った。血液・尿検査の異常はインフルエンザ脳症ではしばしば認められるが、神経所見・頭部CT所見と併せた評価が必要であるため、これらの検査も別項(C. その他の検査)とした。

A. 診断基準(来院時)

来院時、以下に示した神経所見・検査所見が認められた場合、インフルエンザ脳症確定診断例(以下、確定例)、または疑い診断例(以下、疑い例)として、特異的治療を開始する(詳細は治療の項参照)。インフルエンザ脳症は無治療では非常に予後不良の疾患であるが、一方で早期治療により致命率が改善することが報告されている。それゆえ、本ガイドラインにおいては、脳症の可能性が高い「疑い例」も特異的治療の対象とし、一人でも多くの患者の予後を改善することを目標としている。

1) 神経所見

確定例

- ・JCS 20以上の意識障害

*けいれん鎮静目的で抗けいれん剤を使用したことによる鎮静状態は除外する。

*抗けいれん剤による鎮静状態か、意識障害かの鑑別が困難な場合は経過によって判断する。

2) 頭部CT検査

確定例

- ・びまん性低吸収域(全脳、大脳皮質全域)
- ・局所性低吸収域(両側視床、一側大脳半球など)
- ・脳幹浮腫(脳幹周囲の脳槽の狭小化)
- ・皮髄境界不鮮明

疑い例

- ・脳浮腫が疑われる場合(脳表くも膜下腔または脳室の軽度狭小化)

*けいれんの影響と思われる軽度脳浮腫は除外する。

B. 診断基準(入院後)

来院時、上記神経所見・検査所見が認められない場合は、各検査を繰り返しながら経過観察を行う。特にインフルエンザ脳症の意識障害は、入院時からすでに重篤な意識障害を認める症例から、神経所見が軽微であっても徐々に悪化していく症例(後述：インフルエンザ脳症の特殊型)までさまざまであるため、注意深い経過観察が必要である。

経過観察中に、以下に示した神経所見・検査所見が認められた場合も、インフルエンザ脳症診断例、疑い例として特異的治療を開始する。

1) 神経所見

確定例

- ・意識障害が経過中、増悪する場合
- ・意識障害(JCS 10以上)が24時間以上続く場合

疑い例

- ・意識障害(JCS 10以上)が12時間以上続く場合
- ・JCS 10未満の意識障害であっても、その他の検査から脳症が疑われる場合

*ただし意識障害が12時間以上持続していない場合でも、脳症が強く疑われた場合は、特異的治療を開始する。

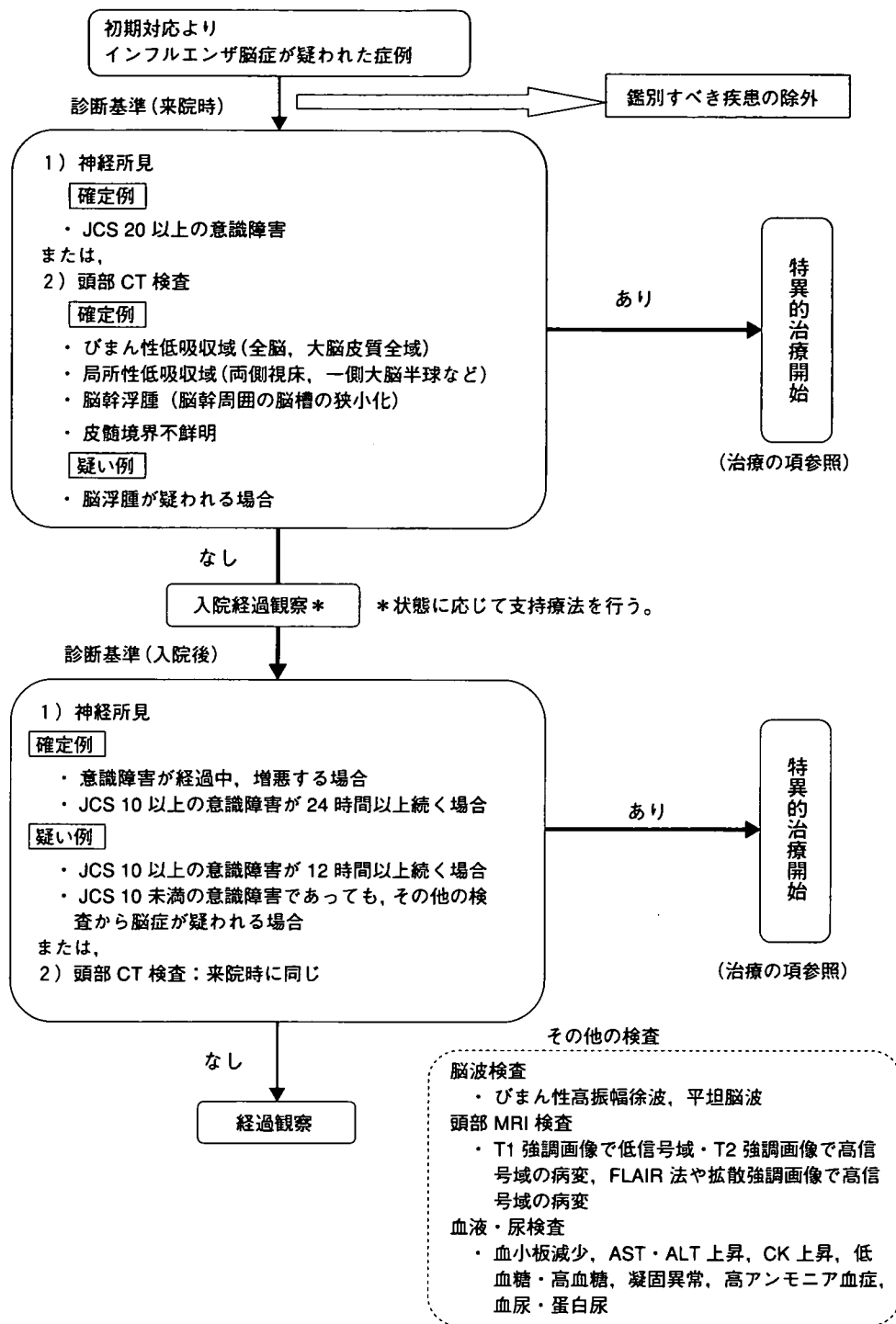


図2 診断フローチャート

療を開始する。

2) 頭部 CT 検査

頭部 CT 検査については来院時に同じ。

C. その他の検査(以下の検査は脳症診断上有用である)

1) 脳波検査

確定例

- ・びまん性高振幅徐波
- ・平坦脳波

* 脳症か否かの判断が困難な場合、診断に脳波検査が有用である。また、症状の経時的変化を把握する上でも脳波検査は有用である。記録に際しては鎮静を行わず、痛覚刺激などで覚醒レベルを最も上げた状態を記録することが望ましい。抗けいれん剤を使用した場合は、判読にあたってその影響を考慮する。

2) 頭部 MRI 検査

確定例

- ・T1 強調画像で低信号域・T2 強調画像で高信号域の病変
- ・FLAIR 法や拡散強調画像で高信号域の病変

* MRI 検査(特に FLAIR 法や拡散強調画像)は、CT 検査と比較して高感度であり、より早期に病変が描出されることが報告されている。診断が困難な症例に対して有用な可能性がある。

* 意識障害時の MRI 検査の実施は慎重を期し、呼吸・循環状態について十分な配慮が必要である。

3) 血液検査・尿検査

血小板減少, AST・ALT 上昇, CK 上昇, 低血糖・高血糖, 凝固異常, 高アンモニア血症, 血尿・蛋白尿

3. インフルエンザ脳症の特殊型

診療上特に注意を要すると考えられた症例群について、特殊型として記載した。

A. けいれん重積型

1) 臨床像

インフルエンザ罹患中に、持続型けいれん重積で発症し、けいれん重積後数日間は比較的神経症状が軽微で、その後に反復する無熱性けいれんなどが出現し、神経症状が徐々に悪化する症例が報告されている。このような症例は、けいれん重積の翌日、覚醒はしているが反応性・活動性が低下していること(起きてはいるがずっとボーっとしているなど)が多い。けいれん重積の翌日の意識状態や患者の反応性・活動性に

については細心の注意を払う必要がある。

2) 検査所見

- ・血液検査：発症 12～24 時間後 AST の軽度上昇がみられることがある。
- ・頭部 CT：大脳皮質の局所性浮腫(典型的には脳葉性浮腫)が、発症から 1～7 日以後に出現し、第 2 病週頃にピークに達し、以後脳萎縮となるか正常化する。
- ・頭部 MRI：FLAIR 法や拡散強調画像で病変部が高信号域として描出されることがあり、有用である。

3) 問題点

本型では、けいれん重積後の神経症状が比較的軽微であるため、脳症を疑うまでに時間を要する可能性があることが問題となる。また画像所見の異常も遅れて出現するため、発症時に脳症の診断は困難である。本型の生命予後は良好であるが、神経学的後遺症を残す可能性が高い。現時点では早期治療が本型の神経学的後遺症の軽減に有効であるといったエヴィデンスはない。

* テオフィリンの使用により、急性脳症の報告がある(添付文書)。けいれん重積および、その重篤化も示されている。したがって、インフルエンザ脳症を疑う症例では、テオフィリンの使用を控える。

B. 有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症の関与について^{3,4,9)}

1) 臨床像

インフルエンザ脳症発症児の一部(約 5%)に、有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症が関与している可能性が指摘されている。それまで健康であった小児が、インフルエンザ罹患を契機に意識障害を呈し、先天代謝異常症が発見されることがある。

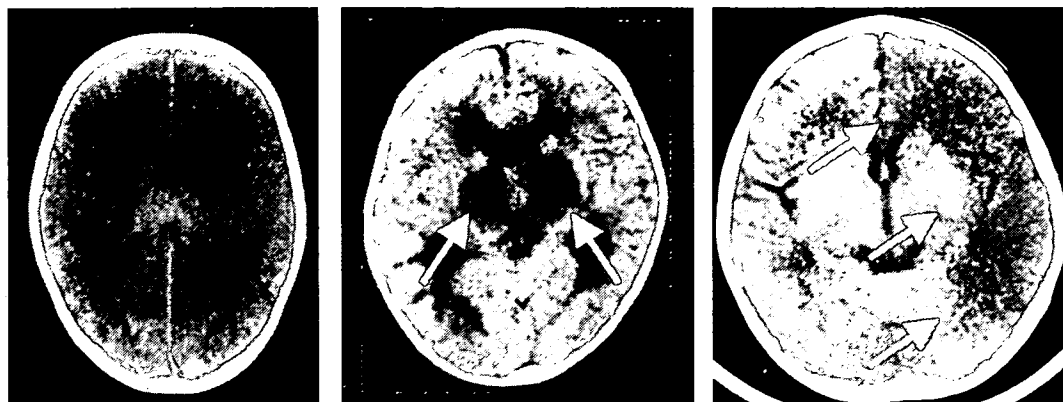
2) 検査所見

強いケトーシス, 低血糖・高血糖, 高アンモニア血症, 代謝性アシドーシス, 高乳酸血症, 凝固異常, 高度の肝機能異常などが認められた場合、代謝異常症の関与を疑う。

3) 生化学診断

有機酸代謝異常症・脂肪酸代謝異常症が関連することが多いが、これらは GC/MS による尿中有機酸分析, タンデムマスによるアシルカルニチン分析などによって診断される。

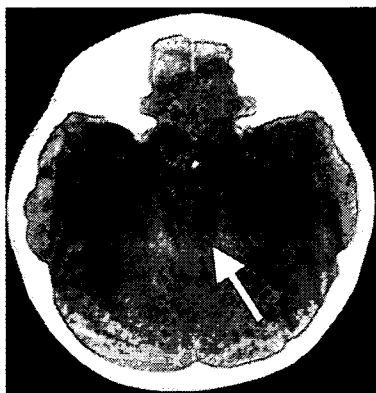
付記：インフルエンザ脳症の予後不良因子



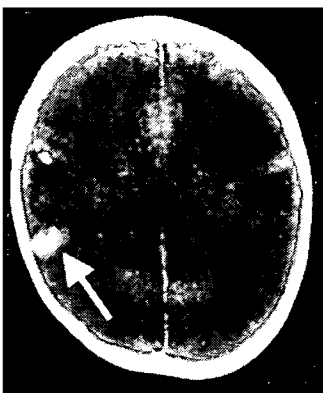
a

b

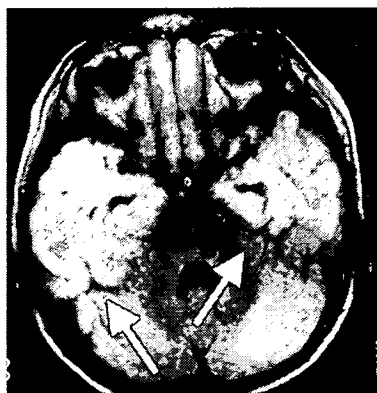
c



d



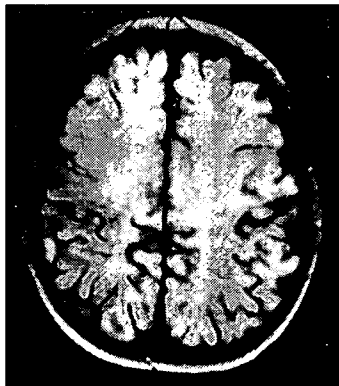
e



f



g



h

- a : びまん性低吸収域
- b : 局所性低吸収域 (両側視床)
- c : 局所性低吸収域 (一側大脳半球)
- d : 脳幹周囲の脳槽の狭小化
- e : 出血像
- f : FLAIR 法で高信号域の病変
- g : 拡散強調画像で高信号域の病変
- h : 慢性期の脳萎縮 (けいれん重積型に多い)

図3 頭部 CT・MRI 検査所見例^{5,7,8)}

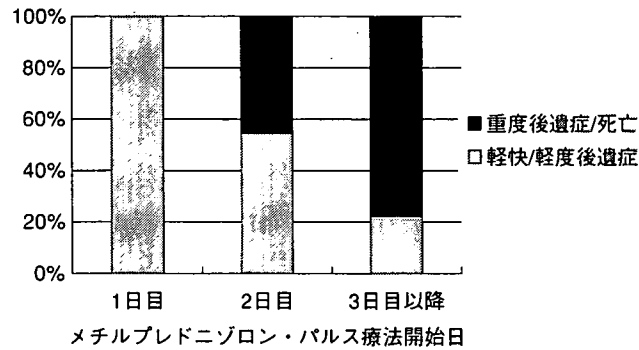


図4 メチルプレドニゾロン・パルス療法開始日と転帰

インフルエンザ脳症の予後不良因子として、以下の項目が報告されている。脳症が疑われる症例において、これらの所見を認めた場合、より注意深い経過観察と集中的な治療を行うことが望ましい。

- | |
|---|
| <p>1) 症状……最高体温(41℃以上), 下痢</p> <p>2) 使用薬剤……ジクロフェナク Na, メフェナム酸</p> <p>3) 検査所見の異常</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液検査……Hb 14 g/dl 以上, 血小板 10万 /μl 未満, AST・ALT 100IU/l 以上, CK 1,000 IU/l 以上, 血糖 50 mg/dl 未満または 150 mg/dl 以上, PT 70 %未満, アンモニア 50 μg/dl 以上 ・尿検査……血尿, 蛋白尿 ・頭部 CT 検査……浮腫, 出血, 低吸収域 |
|---|

III. インフルエンザ脳症の治療指針

この治療指針の項では、第1に「1. 支持療法」に対する考え方と実際の対応方法・手技・手順について述べ、第2に診断指針にそって「インフルエンザ脳症」と診断された場合の「2. 特異的治療」「3. 特殊治療」について述べる。本指針では、「特異的治療」として (A) 抗ウイルス薬、(B) メチルプレドニゾロン・パルス療法、(C) γ -グロブリン大量療法を取りあげた。

2002/03 シーズンおよび2003/04 シーズンの全国調査から、「特異的治療」の中でも (B) メチルプレドニゾロン・パルス療法の有効性が明らかとなった(図4)。このことから、本研究班としてはメチルプレドニゾロン・パルス療法を推奨する。一方、主治医の「有効であった」との回答が多く、また全国調査の中で最も多

く施行されていた (C) γ -グロブリン大量療法も「特異的治療」に加えている。

これらの「特異的治療」にもかかわらず病状の改善を図ることができない場合には、「3. 特殊治療」(A) 脳低体温療法、(B) 血漿交換療法、(C) シクロスポリン療法、(D) アンチトロンビン III 大量療法の実施を考慮する。しかし、これらの「特殊治療」の効果については、本症の病態から有効性が推測されるが、そのエビデンスは得られていない。また、これらの特殊治療の実施は、いずれも3次・高次病院との連携・転送が必要となり、それぞれの地域の実情に合った連携システムの構築が望まれる。

1. 支持療法

本症の治療において、全身状態の管理は重要である。この支持療法は、後述の特異的治療とともに大きな役割を果たすが、本稿では紙面の都合上省略させていただく。

2. インフルエンザ脳症の特異的治療法

A. 抗ウイルス薬(オセルタミビル)

投与方法 オセルタミビル 2 mg/kg/回(最大量 75 mg) を1日2回、原則5日間投与を行う。意識障害例に対しては、胃管を使用して投与する。

注意事項 オセルタミビルについては、1歳未満の乳児に対する安全性および有効性は確立していない。しかし、2004年の日本小児科学会薬事委員会の中間報告など、乳児でのオセルタミビル使用市販後調査では重篤な副作用は報告されていない。したがって、現段階では脳症を発症した1歳未満の乳児に対してもオセルタミビル使用が望ましいと考える。しかし、1歳未満の乳児に使用する際には、患児の家族に十分な説明を行い同意を得る必要がある。

期待される効果 インフルエンザ発症後48時間以内に投与することにより有熱期間を短縮する効果がある。インフルエンザ脳症では原則として中枢神経系内にウイルスの増殖は認められないが、脳症の誘引となる気道局所の感染の拡大を抑制することが期待される。

B. メチルプレドニゾン・パルス療法

投与方法 メチルプレドニゾン30 mg/kg/day(最大量1 g/day)を2時間かけて点滴静注する。これを原則3日間連続して行う。ステロイド薬による血栓形成の予防として、パルス療法終了翌日までヘパリン100～150 IU/kg/dayによる抗凝固療法を併用する。

注意事項

- ・ 血圧の変動が認められることがあるため、パルス療法開始時から終了後2時間頃まで、適時血圧測定を行う。血圧変動時は点滴静注時間を延長する。
- ・ 投与前より血圧が高い例では、パルス療法の代わりに水溶性プレドニン2 mg/kg/dayを投与する。
- ・ 適時、尿糖チェックを行う。高血糖に注意が必要である。
- ・ 投与前または投与期間中に眼圧の測定を行う。

期待される効果 メチルプレドニゾンの中枢神経系への移行は良好で、中枢神経系内の高サイトカイン状態や高サイトカイン血症の抑制に有効と考えられる。また脳浮腫を軽減する効果もある。

2002/03, 2003/04シーズンの全国調査の解析から、メチルプレドニゾン・パルス療法を施行した患者のうち、早期(脳症発症1～2日目)にメチルプレドニゾン・パルス療法を行った症例で予後が比較的良好であったというデータが得られた(図4)。エビデンスは限られているが、特に予後不良と予想される例には早期のメチルプレドニゾン・パルス療法が望まれる。

C. ガンマグロブリン大量療法

投与方法 ガンマグロブリン1 g/kgを10～15時間かけて点滴持続静注する。(ガンマグロブリン使用量は患児の状態に応じて適宜変更する)

注意事項 特に治療開始初期にアナフィラキシーを生じることがあり、注意深い観察とバイタルサインのチェックが必要である。

期待される効果 インフルエンザ脳症の経過中に生じる高サイトカイン血症に対して有効と考えられる。しかし、脳症に対する治療効果についてまだ十分なエビデンスは得られていない。

3. インフルエンザ脳症の特殊治療

インフルエンザ脳症の治療に関する過去の調査では、以下の特殊治療を実施した例は極めて少数であり、

脳症に対する治療効果についてはまだ十分なエビデンスは得られていない。本治療の実施にあたっては、一定の経験が必要であり、高次医療施設で行うことが望ましい。本稿では項目を上げるにとどめた。

- (1)脳低体温療法
- (2)血漿交換療法
- (3)シクロスポリン療法
- (4)アンチトロンビン(AT)-III大量療法

おわりに

2005年11月に厚生労働省研究班でまとめた「インフルエンザ脳症ガイドライン」について記載した。すでに、小児科学会員18,000人や地方自治体に配布され、また各ホームページに記載されている(岡山大学小児科ホームページ <http://www.okayama-u.ac.jp/user/pedhome/pedhome.html>)。紙面の都合上記載できなかったりハビリテーション^{11,12)}とグリーンケア¹³⁾については、上記ホームページで御覧いただければ幸いである。もとよりこのガイドラインは最初の一步であり、今後多くの御助言をいただき改訂していく予定である。

文 献

- 1) Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, Okabe N: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 35: 512-517, 2002
- 2) 森島恒雄, 他: インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. *日本医事新報* (3953): 26-28, 2000
- 3) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳炎・脳症に関する研究. インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究. 平成15年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書
- 4) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班: インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療および予防方法の確立に関する研究. 平成16年度 総合研究報告書
- 5) 塩見正司: 【インフルエンザ】インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム. *小児内科*: 1676-1681, 2003
- 6) Okumura A, Nakano T, Fukumoto Y, Higuchi K, Kamiya H, Watanabe K, Morishima T: Delirious behavior in children with influenza: its clinical features and EEG findings. *Brain Dev* 27: 271-274, 2005
- 7) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, Kamoshita S: Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 555-561, 1995
- 8) Tokunaga Y, Kira R, Takemoto M, Gondo K, Ishioka H, Mihara F, Hara T: Diagnostic usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in influenza-as-

- sociated acute encephalopathy or encephalitis. Brain Dev 22 : 451-453, 2000
- 9) Bzduch V, Behulova D, Salingova A, Ponec J, Fabriciova K, Kozak L : Serum free carnitine in medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Bratisl Lek Listy 104 : 405-407, 2003
- 10) 柏木 充, 田辺卓也, 七里元督, 玉井 浩 : 高熱に際しせん妄が出現した症例の鑑別診断. 脳と発達 35 : 310-315, 2003
- 11) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 熊谷公明, 衛藤義勝 : 急性脳症後遺症の検討. 脳と発達 33 : 392-399, 2001
- 12) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢利孝, 衛藤義勝 : 急性脳症罹患後に発症したてんかん : 重度後遺症合併例における検討. 日児誌 107 : 46-52, 2003
- 13) Drotar D, Baskiewicz A, Irvin N, Kennell J, Klaus M : The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation : a hypothetical model. Pediatrics 56 : 710-717, 1975

脳と神経

2005年12月号 (Vol.57 No.12)

【月刊】1部定価2,730円(本体2,600円+税5%)
2006年 年間予約購読料 31,800円(税込)

特集

悪性脳腫瘍に対する最近の治療

主要目次

1. 悪性グリオーマ…………… 渋井壮一郎
2. Low Grade Glioma…………… 嘉山孝正, 他
3. 中枢神経系悪性リンパ腫…………… 中村 治
4. 胚細胞腫瘍…………… 澤村 豊, 他
5. 転移性脳腫瘍…………… 阿部雅光, 他

●総説

汎馬萎縮と記憶障害…………… 森 悦朗

●原著

細菌感染による偽性Tolosa-Hunt症候群の症例および
文献的考察…………… 齊藤信博, 他

●症例報告

Unilateral monoataxiaを呈した中心前・後回小梗塞の
2症例…………… 太田 聡, 他
頸椎硬膜外膿瘍の1手術例…………… 松田良介, 他
超高齢者特発性頸髄硬膜外血腫の1例…………… 堀内 薫, 他

●脳・脊髄のMRI画像アトラス

外傷性MLF症候群のMRI所見…………… 安河内秀興, 他

●Neurological CPC・123

家族性のパーキンソニズムと注視麻痺, 痴呆を呈した
54歳男性…………… 志村秀樹, 他

●海外文献抄録…………… 大友英一

●広告(一般営業, 求人)のご掲載も承っております。お問い合わせはPR部(TEL 03-3817-5696)までどうぞ。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷5-24-3 (販売部) TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804
E-mail sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 00170-9-96693

= 症 例 報 告 =

前障と海馬に病変を認めた非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の
1 小児例

石田 博¹ 服部 英司¹ 高浦奈津子² 吉田 敏子¹ 田中 勝治³
大谷 早苗¹ 松岡 収¹ 高橋 幸利⁴ 山野 恒一¹

要旨 感冒症状に続き、頭痛、けいれん、意識障害、失調を呈した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHAE) の 8 歳男児例を経験した。近時記憶の障害と性格の変化がみられた。ミオクロニー発作と全般性強直間代けいれんは抗てんかん薬でコントロールされ、他の症状も自然寛解したが、近時記憶の障害は長期間遷延した。MRI では、両側の前障と右海馬の病変を認めた。3 カ月後、前障の病変は消失したが、海馬は FLAIR 像で依然高信号を認めた。髄液と血液中にグルタミン酸受容体に対する自己抗体が出現し、発症に免疫機構障害の関与が示唆された。小児の NHAE は報告が少なく、症例の集積が望まれる。

見出し語 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、前障、グルタミン酸受容体抗体、近時記憶障害、けいれん

はじめに

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHAE) は、両側海馬・扁桃体などに MRI 異常を呈し、ELISA、PCR 法で単純ヘルペスウイルス陰性、髄液での軽度細胞増加、蛋白増加を示し、比較的予後良好な急性脳炎の一群である¹⁾。20 代～30 代の若年者に好発するが、小児例も散見される。その発症機序は明らかではないが、免疫反応の関与も示唆されている²⁾。今回、けいれん発作、近時記憶障害を主徴とし、MRI で前障と海馬に病変を認め、予後良好に経過した 8 歳男児例を経験したので報告する。

I 症 例

症 例 8 歳、男児。

主 訴 けいれん、記憶障害。

家族歴 家族内にけいれん性疾患はない。

既往歴 特になし。

現病歴 平成 16 年 5 月 26 日より発熱 (最高 39.5℃)。29 日、高熱が続くため A 病院に入院、かぜ症状はなく、血液検

査で白血球 2,700/ μ l、CRP 0.2 mg/dl と炎症反応も陰性であった。輸液のみで翌日に解熱し、全身状態も良好なため 6 月 3 日に退院した。同日夕方から右前頭部痛がみられた。6 月 4 日も朝から頭痛があったが、発熱はなく、普段と変わりなく過ごしていたが、昼頃、突然、全身性の強直間代性けいれんが出現した。A 病院に救急搬送され、diazepam の静注により約 25 分後にけいれんは抑制されたが、入院となった。

A 病院再入院時 (第 1 病日) 現症 体温 37.0℃、血圧 118/64 mmHg、項部硬直なし。意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) 30 程度であったが、夕方には明瞭となった。会話可能、失見当識も認めなかったが、記憶障害 (前回入院に関する記憶がない)、計算能力の低下、感覚異常 (足底に紙が貼り付いている感覚)、四肢のミオクロニー発作が見られた。

A 病院再入院時検査所見 一般血液生化学所見は、WBC 15,300/ μ l でリンパ球優位の白血球増多を認めた以外は異常なかった。髄液所見は、細胞数 35/3、糖 110 mg/dl、蛋白 16 mg/dl で、軽度の細胞数増多を認めた。頭部 CT は異常を認めなかった。

入院後経過 (図 1) 脳炎の可能性が高いと判断、ヘルペス脳炎の可能性も考慮し抗体価測定の結果を待たず、acyclovir 点滴投与を 12 日間行った。再入院日夕方には、38.3℃の熱発を認めたが、翌朝解熱した。再入院後 3 日間は、全身性けいれんも、四肢のミオクロニー発作も認めなかった。しかし、5 病日早朝、全身性のけいれんが 10 分間みられた。同日の MRI では、両側の前障に T₂ 強調画像でわずかに高信号を認めたが、海馬を含め他の部位に明らかな異常所見は認められなかった (図 2a)。一般血液生化学検査は異常なく、

¹ 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

² 同 生活科学研究科臨床心理

³ 宝生会 PL 病院小児科

⁴ 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

連絡先 〒 545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学 (石田 博)

E-mail: hishi@tvk.zaq.ne.jp

(受付日: 2005. 5. 24, 受理日: 2005. 11. 25)

に、消失していた四肢のミオクロニー発作が再び現れた。けいれん予防に valproate (VPA) と clonazepam (CZP) を開始したが、10 病日の夜、3 回目のけいれんが起き、他の症状も改善しないことから、11 病日、当附属病院に転院となった。転院時、独歩可能だがふらつきが強く、継ぎ足歩行は不可、指鼻試験は異常なし。深部腱反射は、右上腕二頭筋と、両側膝蓋腱で亢進。近時記憶の障害は持続し、1 時間前に食べた食事の内容のみならず食事をとったこと自体思い出せなかった。食欲亢進と、足をくねらせる常同運動がみられた。「爪」という言葉が想起できず、「指の先の伸びるモノ」と表現するなど、簡単な単語を言えず、健忘性失語を示した。軽度の構音障害も認め、呂律が回らなくなった。怒りっぽく、感情失禁を認めた。また、VPA 開始後から過敏反応によると思われる発疹を認めた。13 病日には発疹がさらに増加したため VPA を phenobarbital (PB) に変更した。

表1 髄液所見

	(6月4日)	(6月8日)
細胞数 (単核:多核)	39/3	15/3 mm ³
糖	35.4	13.2
蛋白	110	71 mg/dl
ネオプテリン	16	12 mg/dl
ピオプテリン		64.1 nM (正常小児 8.0 ~ 25.0)
HSV-PCR		25.9 nM (正常小児 10.0 ~ 20.0)
		陰性

12 病日の MRI で、両側の前障と右海馬が高信号に描出され、右海馬は腫大していた (図 2b, c)。臨床経過と MRI および脳波所見、および髄液の HSV-PCR が陰性であったことから、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と診断した。転院後は、midazolam 持続静注を開始、全身性けいれんはみられず、四肢のミオクロニー発作も消失し、失調も軽快傾向を示したので、新たな治療を追加せず経過をみた。失調は 17 病日に消失し、運動面の後遺症は残らなかった。食欲亢進、常同運動、構音障害も間もなく見られなくなった。近時記憶の障害も徐々に軽減した。

ウイルス分離に関しては、1 病日の便よりエコーウイルス 30 型が分離された。髄液、咽頭、尿からはウイルスは分離できなかった。回復期血清のエコーウイルス 30 型中和抗体価は陰性であった。

回復過程にあった 18 病日の髄液、血清中のグルタミン酸受容体 (GluR) 抗体を調べた (表 2)。髄液では、抗 GluR ε 2 IgM が陽性で他は陰性であった。血清では、抗 GluR δ 2 IgM および IgG が陽性で、ε 2 抗体は陰性であった。21 病日に行った WISC-III 知能検査では、全 IQ は 99 と正常であったが、注意・記憶に関する群指数のみが 85 と他の群指数 (知覚統合等) と比べ低かった。26 病日の MRI では、前障の高信号はほとんど消失したが、右海馬の高信号は 12 病日と変わらず残存していた (図 2-d)。27 病日の脳波は、α 波の形成

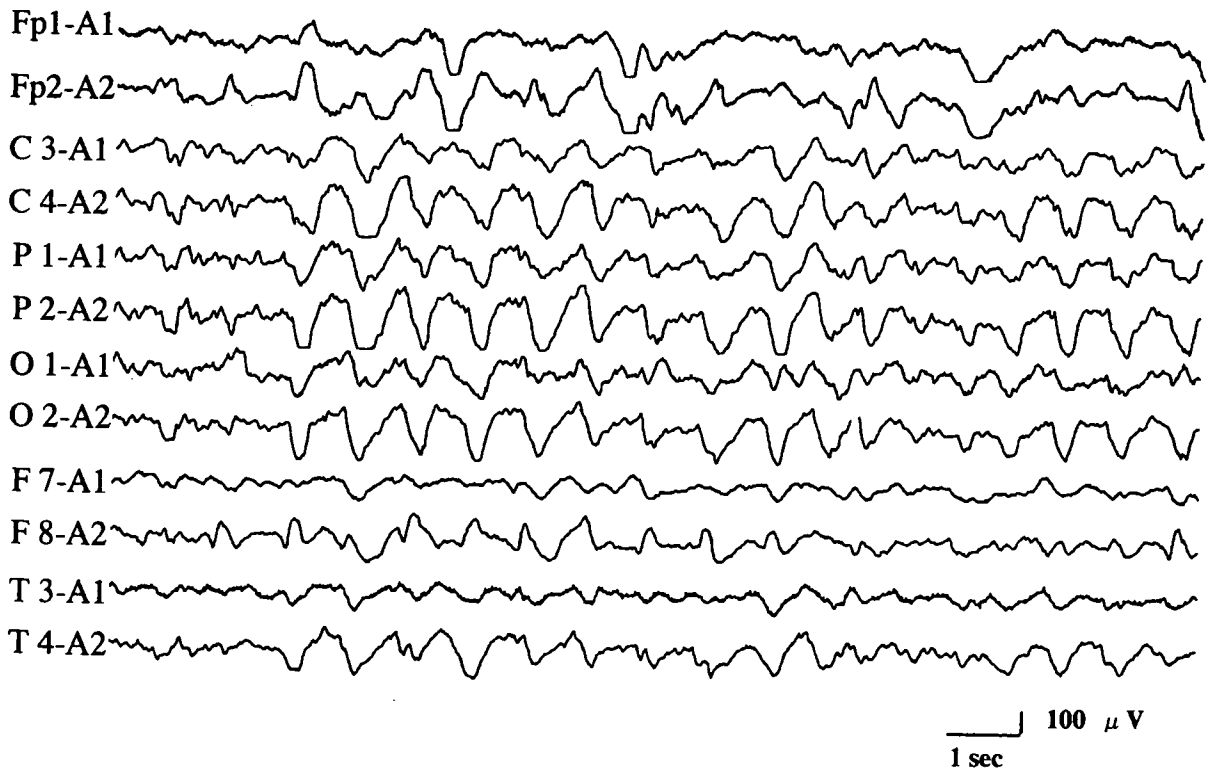


図3 急性期脳波 (覚醒・閉眼)

両側中心部、後頭部に高振幅徐波が著明。右前側頭部に周期的に高振幅徐波を認める。

表2 GluR 蛋白に対する自己抗体 6月21日 (17病日)

	IgM-ε2	IgG-ε2	IgM-δ2	IgG-δ2
血液	-	-	+	+
髄液	+	-	-	-

を認め、右側頭部や頭頂部の高振幅徐波はほとんど見られなくなり、棘波も認めなかった。感情の起伏が激しい、冗談が理解できない等、感情面の異常を除き臨床症状はすべて消失したので、30病日に退院となった。

現在も外来にて経過観察中であるが、発症後約1年して複雑部分発作が出現した。最近のMRIでも右海馬の高信号と軽度の萎縮が認められた。良性の経過ではあったが、海馬では非可逆的な病変を生じたと考えられる。

II 考 察

辺縁系脳炎の原因としては、傍腫瘍性、ウイルス感染、既存の自己免疫性疾患の合併等がある。本症例は、発症前から1年経過後も腫瘍の発生を認めておらず、また、自己免疫疾患の既往もなく、ウイルス感染が原因である可能性が最も考えられる。

本症例では、急性期のMRIで両側の前障と右海馬に病変を認めた。一方、辺縁系脳炎で侵されることの多い扁桃体の病変は認められなかった。出現した症状は、(1) けいれんから始まり、(2) 失調、(3) 近時記憶障害、(4) 性格変化(攻撃的、執着性)、(5) 感覚異常、(6) 食欲亢進、(7) 健忘性失語、(8) 過敏反応、(9) 常同運動、(10) 構音障害等であった。患児ではまた、性器をいじる行動がよく見られた。これを性欲亢進とみると、食欲亢進とともに、両側扁桃体の障害時にみられる Klüver-Bucy 症候群の一部症状が出現したとも考えられる。Klüver-Bucy 症候群は、扁桃体そのものの破壊でなくても、扁桃体への感覚入力、あるいは扁桃体からの出力のいずれかが遮断されても起こると考えられている³⁴⁾。前障の詳しい機能は不明だが、その底で扁桃体の外側核に移行しており³⁵⁾、前障の病変が扁桃体の症状として発現されている可能性が考えられる。

MRI上、本症例は右海馬のみの罹患であったが、両側海馬の障害によって出現する代表的な症状である近時記憶障害、健忘症候群を認めた。性格変化も海馬が司る情動反応の制御の低下により生じたと考えられる。けいれん発作も海馬の障害時に見られ、しばしば難治化するが、本症例では比較的容易にコントロール可能であった。前障の病変はさまざまな疾患で認められることが報告されている³⁶⁾が、NHALEに限ると、本邦では数例報告があるが、扁桃体病変を伴う例がほとんどである⁹⁾。本例のように、MRI上、扁桃体の病変はなく前障に強い病変を認めた例としては、吉川、山崎の12歳女児例⁷⁾のみである。本邦における小児でのNHALEの報告は、少数である⁷⁻¹⁰⁾が、実際には、ウイルス感染に関連する急性脳炎には、NHALEの概念に一致するものも含まれていると

考えられる。今後、成人例との異同を考える上で、症例の集積が望まれる。

NHALE に対しては、副腎ステロイドや免疫グロブリン大量療法などの免疫療法や血漿交換療法の有効性が報告されている¹¹⁻¹³⁾。一方、自然経過で寛解した例も報告されている¹⁴⁾。本症例は、前障と海馬にMRI上強い病変を認めたにもかかわらず、数種類の抗けいれん薬の投与を行った以外は、短期間ではほぼ後遺症なく自然治癒しており、最も予後のよい一群に属すると推定される。

NHALE 発症にかかわる免疫機構として、グルタミン受容体(GluR)に対する自己抗体が考えられている¹⁵⁾。GluR ε2は記憶学習に関係するGluRで、髄液GluR ε2自己抗体は辺縁系脳炎、急性脳炎、傍腫瘍性神経症候群、Rasmussen 脳炎で陽性になる。特に限局性脳炎では、発症から20日以内の早期に陽性になることが多いと報告されている。急性脳炎脳症においては、中枢神経系におけるGluR自己抗体産生が推定される¹⁶⁾。本症例で、第17病日に抗GluR ε2自己抗体が、髄液で陽性、血液で陰性であったことは、この考えに合致する。GluR δ2は小脳Purkinje細胞特異的なGluRである。抗GluR δ2自己抗体が髄液で陰性、血液で陽性であった点は、本自己抗体が中枢神経系外で産生された可能性を示し、本症例の発症に関与した可能性は小さいと考えられる。しかし、経過中に小脳の障害時にみられる失調を認めており、病態の一部発現に関与した可能性は考えられる。

本症例発症の契機となった感染の原因として、HSVに関しては、PCR陰性および抗体価の上昇を認めないことより完全に否定された。便からエコーウイルス30が分離されたものの、抗体価の上昇は認められず確定には至らなかった。NHALEの原因として、特に初夏から秋にかけては、エンテロウイルスの関与を考慮すべきと細矢らは指摘しており¹⁷⁾、本症例でもその可能性が考えられた。今後、脳炎発症ウイルスの同定技術の進歩と小児例の蓄積が望まれる。

髄液のHSV-PCRを検査いただきました。名古屋大学大学院小児科 木村 宏先生、ウイルス分離をしていただきました大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課 宮川広美先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第36回日本小児神経学会近畿地方会(2004年11月、大阪)で発表した。

文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 日野秀忠. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経学* 1994;34:1083-8.
- 2) 高橋幸利. 小児期中枢神経感染症による難治てんかんにおける抗GluR ε2自己抗体の存在. *日誌* 2002;106:1402-11.
- 3) Pierre G. *The temporal lobe and limbic system*. New York: Oxford University Press, 1997.
- 4) 西条寿夫, 堀 悦郎. Klüver-Bucy 症候群. *Clinical Neuroscience* 1999;17:778-82.
- 5) Sener RN. Lesions affecting the claustrum. *Comput Med Imaging Graph* 1998;22:57-61.

- 6) 佐野正登. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. 臨床神経学 2001;41:548.
- 7) 吉川秀人, 山崎佐和子. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例. 脳と発達 2003;35:429-31.
- 8) 玉木久光, 伊藤昌弘, 荷見博樹, 関 一郎. 経過中にサルモネラ菌による敗血症を来した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. 脳と発達 2004;36 (suppl): S264.
- 9) 西岡桃子, 今村善彦, 津留 陽, 森内浩幸. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1小児例. 脳と発達 2004;36 (suppl): S381.
- 10) 久保田雅也, 広瀬宏之, 木村育美, 榎原洋一. 限局性脳炎後に異種感覚の促進を認めた2例について. 臨床脳波 2004;46: 315-21.
- 11) 丸谷 宏, 春川 肇, 長谷川明, 関根成郎, 内海裕也. ステロイド療法が有効であった非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. 臨床神経学 2002;42:655.
- 12) 森 雅裕, 桑原 聡, 服部孝道. 血漿交換療法-免疫グロブリン大量静注療法が奏効した非ヘルペス性非腫瘍性辺縁系脳炎. 神経治療 2002;19:316.
- 13) 山本剛司. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎と考えられた5例 ステロイドの有用性について. 神経内科 2003;59:137-44.
- 14) 小林康弘, 神山政恵, 石河朝子, 小池秀海, 吉野佳一. 記憶障害を主症状として経過した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例. 杏林医学会誌 1998;29:337-42.
- 15) 高橋幸利, 西村成子, 藤原建樹, ら. 急性脳炎における GluR ϵ 2 自己抗体の検討. 文部科学省科学研究費補助金「急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割の解明と治療法」平成15年度～平成16年度研究成果報告書. 2005: 20-32.
- 16) 高橋幸利, 坂口直美, 近藤直実, ら. NMDA 受容体自己抗体による発達期の高次脳機能障害の診断・治療についての研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達期における高次脳機能障害の病態解明に関する研究」総括研究報告書. 2003: 93-9.
- 17) 細矢光亮, 法化岡陽一. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎とエンテロウイルス. 神経内科 2003;59:25-30.

A Child with Non-Herpetic Acute Limbic Encephalitis Affecting the Clastrum and Hippocampus

Hiroshi Ishida, MD, Hideji Hattori, MD, Natsuko Takaura, MD, Toshiko Yoshida, MD, Katsuji Tanaka, MD,

Sanae Otani, MD, Osamu Matsuoka, MD, Yukitoshi Takahashi, MD and Tsunekazu Yamano, MD

Department of Pediatrics, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka (HI, HH, ToY, SO, OM, TsuY) ;

Department of Clinical Psychology, Osaka City University Graduate School of Human Life Science, Osaka (KT) ;

Department of Pediatrics, PL Hospital, Tondabayashi, Osaka (NT) ;

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka (YT)

We experienced an 8-year-old-boy with non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE), who developed headache, convulsion, consciousness disturbance, and ataxia following cold like symptoms. Disturbance of short term memory and a change of character were recognized. Myoclonic seizures and generalized tonic clonic convulsions developed, that responded to antiepileptic agents. Although other symptoms resolved spontaneously, short term memory disturbance persisted. Brain MRI demonstrated the lesion involving the bilateral claustrum and right hippocampus. Three months later, the lesion in the claustrum disappeared, but the hippocampus still showed slight hyperintensity on FLAIR image of MRI. Autoantibodies against glutamine receptor were detected in the cerebrospinal fluid and plasma, which suggested the involvement of immunologic disturbances in this disease. In NHALE, many cases have been reported in adults but not in children, and the further attentions should be paid to childhood-onset NHALE.

No To Hattatsu 2006;38:443-7

総説

神経疾患と自己抗体*

田中 恵子**

Key words : autoantibody, myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome, paraneoplastic neurological syndrome

はじめに

免疫系は個体が生涯曝露されうる様々な外来抗原から自己を防御するため、多様なT細胞/B細胞受容体を用意していると考えられ、この中には自己の成分に対しても反応しうる、自己反応性リンパ球も存在する。通常、これらの細胞は巧妙な機序により、免疫寛容の状態にあるが、この自己寛容を破綻させる様々な要因が生じることで自己免疫疾患が発症する。たとえば後述する傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) では、通常、血液脳関門に守られ末梢免疫系には認識されない神経組織抗原が、悪性増殖する腫瘍細胞により発現され、この神経組織抗原 (onconeural proteins) が寛容状態のリンパ球を活性化し、これらが神経系に侵入して神経傷害に至る可能性が考えられている⁵¹⁾。また、Guillain-Barré症候群 (GBS) などでは、微生物の先行感染に伴って産生された抗ガングリオシド抗体が、分子相同性の機序により神経組織を傷害する可能性が論じられている¹⁾。

自己抗体が関与する免疫性神経疾患には、神経特異的自己抗体を生じる臓器特異的自己免疫病と、全身性エリテマトーデス (SLE) やシェーグレン症候群 (SjS) などの全身性自己免疫病に伴って生じる神経障害がある (表1)。

前者には、1) 自己抗体が病態に一義的な意義を有するもの、すなわち抗体そのものが病態に直接関わり、*in vitro* あるいは *vivo* で抗体の投与により疾患モデルの作製が可能なもの、2) 抗体除去療法により病態が速やかに改善するなど、自己抗体が病態に密接に関わるものの、抗体そのものでは病態再現に至らないもの、

3) 自己抗体の直接の役割は不明ながら、診断のマーカーとなったり、何らかの病態修飾をしている可能性が考えられるもの、4) 限られた施設からの少数例の報告であったり、再現性などに異なる議論があるなど、まだ意義の定まらないものなどがある。1) の代表として、抗 acetylcholine receptor (AChR) 抗体が関与する重症筋無力症、抗電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel : VGCC) 抗体による Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)³¹⁾、抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 抗体が関与する Isaacs 症候群や neuromyotonia³⁷⁾、PNS の一部、肺小細胞癌 (small cell lung cancer : SCLC) を背景にした LEMS や、代謝調節型 glutamate receptor 抗体で小脳失調が再現できたホジキン病⁴⁰⁾などが挙げられる。

2) のグループには、抗ガングリオシド抗体を生じる Guillain-Barré 症候群や Miller Fisher 症候群、VGKC 抗体を有する Morvan 症候群や辺縁系脳炎などが挙げられる³⁶⁾。

また、3) としては Yo, Hu などの細胞内抗原に対する抗体を有する多くの PNS、Rasmussen 症候群などの難治性てんかんと関連が示唆される抗 glutamate receptor 3 (GluR3) 抗体³²⁾などが挙げられる。4) としては単発あるいは少数例で病態と関連のある結合局在を有する抗体、たとえば Sydenham's chorea との関連が考えられた抗基底核抗体⁴⁾、抗 myelin-associated glycoprotein (MAG) 抗体陽性の monoclonal gammopathy of undetermined significance^{19, 52)}などが挙げられる。

* Neurological Diseases and Autoantibodies

** 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野 (〒951-8585 新潟市旭町通一番町757) Keiko Tanaka : Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, 1-757 Asahimachi-dori, Niigata 951-8585, Japan