

Table 2
Clinical data of published patients with recurrent or familial ANE with genetic studies.

	Patients and episodes of ANE and age at onset	Trigger infection	Therapy	Clinical course	Familiarity for encephalopathy	RANBP2 mutation (found: Y; not found: N)
Neilson DE, 2003	(1) F at 2 y (seizures, coma)	Not reported	Not reported	Death after 12 h	Another 11 cases in the family (clinical data not reported)	Heterozygous c.1880C > T; p.Thr585Met mutation (Genetic testing in 2009)
	(2) M (brother of pt 1) at 9 m (status epilepticus)	Not reported	Not reported	Death after 12 h		
	(3) M 1st episode at 18 m (hallucination, unresponsive)	Not reported	Not reported	Residual abducens palsy		
	2nd episode at 4 y (coma)	Influenza A	Not reported	Severe mental retardation and spastic quadriplegia		
	(4) M 1st episode at 3 y (coma, decorticated posture, focal seizures)	Not found	Not reported	Full recovery after 1 m		Heterozygous c.1880C > T; p.Thr585Met mutation (Genetic testing in 2009)
2nd episode at 4 y 8 m (coma)	Parainfluenza type II	Not reported	Residual ataxia, aphasia, tremor and disconjugate gaze			
(5) M (twin of pt 4) at 3 y (coma, decorticated posture, focal seizures)	Not found	Not reported	Full recovery after 3 m		Heterozygous c.1880C > T; p.Thr585Met mutation (Genetic testing in 2009)	
Lopez-Laso E, 2009	(1) M 1st episode at 3 m (generalized seizures, coma)	Not found	Vitamins, carnitine	Full recovery after 1 week	Another 1 case in the family at 15 mo with fatal course (clinical data not reported)	Genetic testing in cases 1 and 2 and in another 4 family members: N
	2nd episode at 7 m (focal seizures, coma, decerebration)	Not found	Not reported	Death after 2 days		
	(2) M at 3 y (obnubilation, ataxia, myoclonic seizures)	Not found	Not reported	Full recovery after 17 days		
(3) F at 10 m (status epilepticus, coma)	Not found	Not reported	Death			
Gika AD, 2010	F 1st episode at 9 m (encephalopathy with seizures; ventilated for 10 days)	Not found	No	Slow but complete recovery	Her mother presented an episode of encephalitis/ polyneuritis after a viral infection at 19 y	Heterozygous c.1880C > T; p.Thr585Met mutation in the patient and her mother
	2nd episode at 2 y (VI nerve palsy)	Not found	No	Recovery		
	3rd episode at 9 y (decreased consciousness; coma with intubation and ventilation)	Influenza A	Antiviral, antibiotic, immunomodulatory (high-dose of steroids after 24 h of disease onset and IVIG)	Neurological and cognitive sequelae		

(continued on next page)

Table 2
(continued)

	Patients and episodes of ANE and age at onset	Trigger infection	Therapy	Clinical course	Familiarity for encephalopathy	RANBP2 mutation (found: Y; not found: N)
Marco EJ, 2010	3 brothers (parents first cousins)					Genetic testing in case 3: N
	(1) M at 11 m (intermittently responsive, focal seizures with secondary generalization)	Serum IgM for Enterovirus positive	Case 1 and 2: antiviral (acyclovir), antibiotic, antipyretic, anticonvulsant, intracranial pressure management, hemodynamic support	Fatal after 3 days		
	(2) M at 23 m (focal seizures; after 16 h unresponsive)	Influenza A		Fatal after 16 h		
	(3) M (twin of pt 2) 1st episode at 18 m (ataxia, myoclonic jerks) 2nd episode at 23 m(decreased consciousness with decorticated posturing)	Not found Not found	No Antiviral (oseltamivir), antibiotic, antipyretic, anticonvulsant, vitamins, coenzyme Q10, zinc, intracranial pressure management, hemodynamic support, immunomodulatory (dexamethasone, plasmapheresis)	Apparent full recovery Severe neurological sequelae Death at 8 y for status epilepticus		
Loh NR, 2010	M 1st episode at 18 m (reduction of consciousness, admission to ICU) 2nd episode 3 y 11 m (confusion, lethargy)	Adenovirus in stool positive Influenza A (H3N2)	Antibiotic, antiviral (acyclovir), anticonvulsant Antibiotic and antiviral	Discharged at day 19 with full recovery Discharged at day 12 with full recovery		Heterozygous 3238 C > T mutation The same mutation was found in his apparently healthy brother and mother Heterozygous c1754C > T:p.Thr585Met mutation. The same mutation was found in her asymptomatic mother, brother and maternal grandmother. In the patient was found c.833T > C; p.1278T mutation in CBS gene associated to homocysteinuria.
Gilson C, 2010	F at 5 y (GCS 7/15: intubation and ventilation, decerebrated posture)	Not found	Anticonvulsant and antibiotic	Dysarthria and severe motor deficit; after one year she presented bilateral hemiparesis but speech and language improvement		

continuing a monthly IVIG infusion and oral dexamethazone (0.033 mg/kg/day) without any negative effects on his stature and ponderal growth, while he is starting again the vaccination regime.

Due to the recurrent encephalopathic episodes, ANE1 was suspected and molecular analysis of the *RANBP2* gene was performed after recruiting the informed consent. So we were able to identify a heterozygous missense mutation (c.1880C > T; p.Thr585Met). The genetic testing of his mother resulted negative for the *RANBP2* mutation, while his apparently healthy father and uncle (brother of his father) were carrying the same c.1880C > T; p.Thr585Met mutation on *RANBP2* gene. No other cases of encephalitis/encephalopathy were reported in the family.

3. Discussion

We report a new combined steroid and immunoglobulin therapy in the first Italian ANE1 case. The steroid therapy associated with IVIG was administered during the acute encephalopathy events, while the maintenance therapy was applied, using a very low steroid dosage, and a further monthly IVIG therapy for prevention of viral infections. ANE1 onset appears mainly in the earlier childhood, but rare cases have been reported in the adolescence or even in adult age [7]. In particular, this child presented the first ANE episode at 5 months of age, the youngest onset ever reported in ANE1 patients (Table 2). ANE1 must be always considered as differential diagnosis in any patient presenting with ANE and one of the following characteristics: (1) family history of neurological symptoms, occurring during an infection; (2) recurrent encephalopathy following fever, with or without findings of ANE; (3) MRI changes of ANE with additional lesions in any of the following areas: medial temporal lobe, insular cortices, claustrum, external capsule, amygdale, hippocampi, mammillary bodies, spinal cord [3,7,8].

In this reported case, due to the manifestation of recurrent ANE events associated to the presence of MRI lesions in the subcortical cerebral white matter, in the cerebellum and in the hippocampi, suggested us to hypothesize ANE1 diagnosis, so genetic analysis of *RANBP2* gene was performed [8].

This child was carrying the already reported most frequent c.1880C > T mutation in the *RANBP2* gene [7], that was transmitted by his healthy father, who he still never presented episodes of encephalitis/encephalopathy. ANE1 is an autosomal dominant disease with an incomplete penetrance [7]. The *RANBP2* mutation predisposes to ANE1, but additional factors are required to make the phenotype fully penetrant like other still unknown genes, type of virus, dose of inoculum, route of infection, nutritional status, priory infection and inflammatory state [8]. Since some familiar cases

resulted being negative to *RANBP2* mutational screening, it is likely that other genetic loci could be involved in the pathogenesis of ANE [7–10].

Some authors previously proposed an empiric treatment with high dose of steroids in ANE patients [4,11]. Okumura et al. retrospectively evaluated the clinical course and the outcome of 34 children with isolated ANE, treated with steroids and gammaglobulin. They observed that steroid therapy within 24 h from the symptoms' onset was associated with a better outcome in children without brainstem lesions. They further reported that the outcome was not correlated with gammaglobulin treatment at the dose of 1–2 g/kg [12].

In 88% of ANE1 cases brainstem lesions are present and they are less predictive as they produce a full range of outcomes, independently from the steroid therapy [8]. In a recent paper Loh et al. [13], reported a patient with ANE1 who presented two recurrent encephalopathy episodes and a good clinical outcome without immunomodulatory therapy after one year follow-up.

Differently from the already published cases [14,15], the presently reported child showed a less severe clinical and neuroradiological course. We could then hypothesize that this mild clinical course might be correlated to the very low steroid maintenance therapy that was administered to the child after the 2nd episode or that the patient grew older. We could then suggest that a monthly IVIG therapy might be used for prevention of viral infections. Despite there is no evidence to support that ANE1 is an immune-mediated disease, immunomodulatory therapy might be considered in the management of ANE1 cases especially in early childhood in which fatal course has been frequently reported.

Further studies will be necessary to define the clinical presentation, the immunological and genetic aspects, the outcome of immunomodulatory therapy in the acute episodes of ANE1.

Acknowledgements

L.B. has been financially supported by Department of Pediatric Sciences, University of Genoa, Italy. We would like to thank Ms. Aya Shoda for her technical support, Manuela Rescali for her technical assistance and the 'Cell Line and DNA Biobank from Patients Affected by Genetic Diseases' (G. Gaslini Institute) – Telethon Genetic Biobank Network (Project No. GTB07001A).

References

- 1 Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:555–61.

- 2 Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997;19:81–92.
- 3 Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007;115:45–56.
- 4 Mastroyanni SD, Giannis D, Voudris K, Skardoutsou A, Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood in non-Asian patients: report of three cases and literature review. *J Child Neurol* 2006;21:872–9.
- 5 Neilson DE, Eiben RM, Waniewski S, Hoppel CL, Varnes ME, Bangert BA, et al. Autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy. *Neurology* 2003;61:226–30.
- 6 Neilson DE, Feiler HS, Wilhelmson KC, Lynn A, Eiben RM, Kerr DS, et al. Autosomal dominant acute necrotizing encephalopathy maps to 2q12.1–2q13. *Ann Neurol* 2004;55:291–4.
- 7 Neilson DE, Adams MD, Orr CM, Schelling DK, Eiben RM, Kerr DS, et al. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, *RANBP2*. *Am J Hum Genet* 2009;84:44–51.
- 8 Neilson DE. The interplay of infection and genetics in acute necrotizing encephalopathy. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:751–7.
- 9 López-Laso E, Mateos-González ME, Pérez-Navero JL, Camino-León R, Briones P, Neilson DE. Infection-triggered familial or recurrent acute necrotizing encephalopathy. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:235–9.
- 10 Marco EJ, Anderson JE, Neilson DE, Strober JB. Acute necrotizing encephalopathy in 3 brothers. *Pediatrics* 2010;125:e693–8.
- 11 Manara R, Franzoi M, Cogo P, Battistella PA. Acute necrotizing encephalopathy: combined therapy and favorable outcome in a new case. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1231–6.
- 12 Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, Tanaka M, Abe S, Hosoya M, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Dev* 2009;31(3):221–7.
- 13 Loh NR, Appleton DB. Untreated recurrent acute necrotising encephalopathy associated with *RANBP2* mutation, and normal outcome in a Caucasian boy. *Eur J Pediatr* 2010;169:1299–302.
- 14 Gika AD, Rich P, Gupta S, Neilson DE, Clarke A. Recurrent acute necrotizing encephalopathy following influenza A in a genetically predisposed family. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:99–102.
- 15 Gilson C, McFarland R, Forsyth R. Autosomal dominant acute necrotising encephalopathy: a case report with possible disease-expression modification by coincidental homocysteinuria. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:174–6.

急性脳症の診断と治療

水口 雅*

はじめに

急性脳症とは、急激に発症して脳機能が全般的に低下し、意識障害を呈する症候群である。その病理学的背景は脳浮腫であるが、脳炎・髄膜炎と異なり脳内に炎症細胞浸潤はない。小児（とくに幼児）に多いが、成人でもまれに生じる。しばしば先行感染があり、ウイルス（インフルエンザ、突発性発疹など）によるものが多いが、マイコプラズマ・細菌（大腸菌、サルモネラなど）による場合もある。

急性脳症の研究は近年、急速に進歩してきた。診断・治療については2009年9月に発刊された「インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版」（厚生労働省インフルエンザ脳症研究班¹⁾を参照することができる。

I. 症候

急性脳症は、感染による高熱の初期に生じることが多い。けいれんで始まりその後意識が回復しない例と、初めに意識低下が生じ、進行してゆく例の2通りがある。意識障害は通常、程度が昏迷か昏睡（Japan Coma Scale [JCS] II-10以上、Glasgow Coma Scale [GCS] 13以下）で、持続が24時間以上である。しばしば頭蓋内圧亢進症状（頭痛、嘔吐、うっ血乳頭、乳児では大泉門膨隆）

があり、昏睡の進行につれ脳ヘルニアの症候（瞳孔、眼球運動、姿勢、筋緊張、呼吸の異常）を伴ってくる。けいれんの頻度も高い。身体所見として、ほとんどの例に高熱がある。重症例は血圧低下、出血傾向、肝腫大など多臓器不全の症状を呈することが多い。

II. 分類

急性脳症の分類には、先行感染の病原にもとづくウイルス学的分類（インフルエンザ脳症、HHV-6脳症など）と、脳症の臨床病理所見にもとづく症候群分類（表1）とがある²⁾。経過や予後は、症候群ごとに大きく異なる。

III. 診断

1. 意識レベルの判定

意識障害のレベルを判定し、持続時間を推定する。けいれん、薬物（抗けいれん薬など）の影響にしては、意識障害が強く、長く続いていることを判断する。この判断がすぐにつかない場合は、脳症の診断をいったん保留し、入院後の意識レベルの推移を観察する。

2. 問診

中毒・頭部外傷・熱中症を除外する。

3. 検査

血液検査、頭部CT（またはMRI）検査を施行する。原則として髄液検査も行う。これらの結果にもとづき代謝異常症（糖尿病性昏睡、低カルシウム血症など）、中枢神経系感染症（細菌性

Mizuguchi Masashi

* 東京大学大学院医学系研究科発達医科学
〔〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1〕
TEL 03-5841-3515 FAX 03-5841-3628
E-mail: mizuguchi-tyk@umin.net

序：けいれん重積型（二相性）急性脳症の オーバービュー

東京大学医学部 発達医科学

水口 雅

小児科臨床 別刷

65 : 2012-9



序：けいれん重積型（二相性）急性脳症の オーバービュー

東京大学医学部 発達医科学 みずぐち まさし
水口 雅



KEY WORDS

急性脳症
けいれん重積型
二相性けいれん
遅発性拡散低下
bright tree appearance

はじめに

感染症による発熱を契機として生じた意識障害の程度が強く、時間も長く、ほかの原因（けいれん後昏睡、脳炎・髄膜炎、先天代謝異常など）が否定されれば、急性脳症と診断する。急性脳症の分類には、感染症の病原別の分類（インフルエンザ脳症、HHV-6脳症など）と脳症の臨床病理学的特徴に基づく症候群分類（Reye 症候群、急性壊死性脳症など）とがある¹⁾。けいれん重積型（二相性）急性脳症は、後者の分類に基づく症候群名である。

けいれん重積型（二相性）急性脳症は、日本で1990年代の後半にようやく認識され始めた新しい症候群である。しかし2000年代に入って、本型脳症は急性脳症のいろいろな症候

群の中で最も高頻度に生じるようになり、医学的・社会的な重要性を増してきている。これに呼応して、小児科や小児神経での研究報告の数も年々、増加してきている。一方、海外からの報告はいまだになく、本当に存在しないのか、単に認識されていないだけなのか、謎である。

I. 概念と名称

けいれん重積型（二相性）急性脳症の臨床症状、画像所見を列挙したリスト（表）が、そのまま診断基準（厚生労働科学研究、難治性疾患克服研究事業・難治性急性脳症研究班（水口班）平成22年度研究）となっている²⁾。その特徴を列挙すると、①有熱時けいれん（多くはけいれん重積状態）での発症、②発症時のけいれん（early seizure）と数日後の部分発作群発（late seizure）、それぞれに続く一過性意識障害による二相性の臨床経過、③頭部CT/MRI 所見は発症時には正常、数日後に遅発性的大脑皮質浮腫、④MRI 拡散強調画像では病変部の拡散低下、⑤皮質下白質の樹枝状高信号病変（bright tree appearance, 図）、⑥第2相の後に大腦皮質機能障

表 けいれん重積型（二相性）急性脳症の診断基準（厚生労働科学研究・急性脳症研究班，2010）

〔臨床像〕

- ① 発熱24時間以内にけいれん（多くはけいれん重積）で発症。
- ② 意識障害はいったん改善傾向。
- ③ 4～6病日にけいれん（多くは部分発作の群発）の再発，意識障害の増悪。
- ④ 原因病原体としてインフルエンザウイルス，HHV-6，7の頻度が高い。
- ⑤ 軽度精神発達遅滞（発語の低下，自発性の低下）から重度の精神運動障害まで予後は様々。

〔画像所見〕（図）

- ⑥ 1，2病日に施行されたMRIは正常。
- ⑦ 3～9病日に拡散強調画像で皮質下白質高信号を認める。T2強調画像，FLAIR画像ではU fiberに沿った高信号を認めうる。

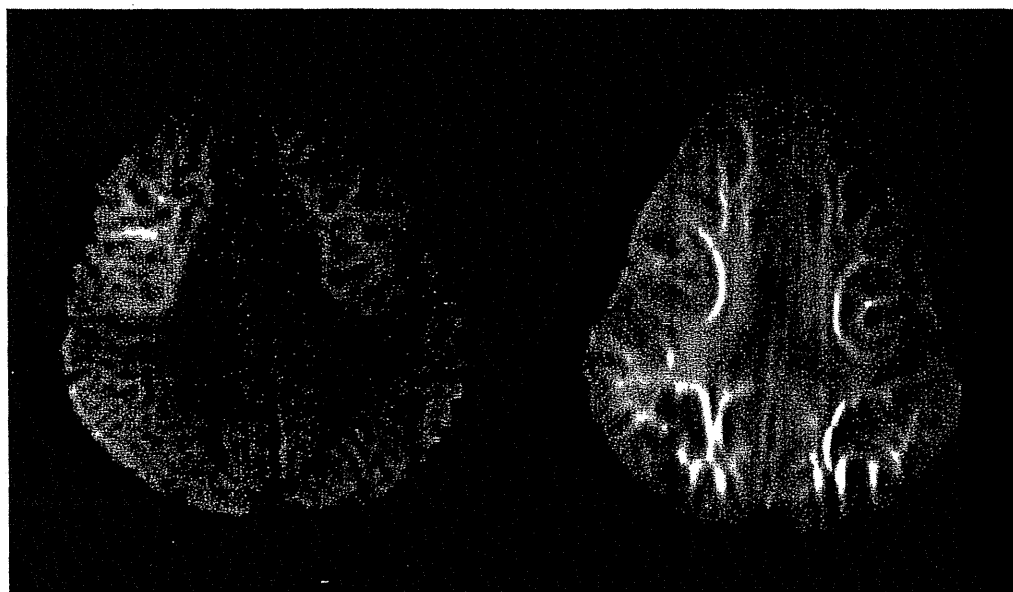


図 けいれん重積型（二相性）急性脳症の頭部MRI所見（亀田メディカルセンター 高梨潤一先生の症例）
拡散強調画像で皮質下白質に強調される高信号病変が，あたかもイルミネーションされた樹枝のように見えるため，bright tree appearanceと呼ばれる。病変分布は症例により両側前頭葉（左），大脳半球全体（右）など変異に富む。この病変は発症直後には認められず，数日後，第2相のけいれん群発に前後して出現する。

害が出現，数週の経過で病変部の脳萎縮が進行する亜急性経過である。これらを反映してこの症候群には（1）けいれん重積型急性脳症（acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus），（2）二相性脳症，（3）遅発性皮質型，（4）遅発性拡散低下を呈する急性脳症，（英文名は（2）と（4）を合わせて acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced

diffusion, AESD），（5）bright tree appearanceを呈する急性脳症，（6）亜急性脳症などさまざまな命名がされてきた。

ほかの多くの症候群と同様に，けいれん重積型（二相性）急性脳症にも典型例と非典型例がある。典型例では上記①～⑥の特徴の全部ないし大多数が揃っているが，非典型例ではいくつか欠けている。たとえば発症時のけいれんが長く重く，その後に昏睡が持続

し、バルビツレート持続静注療法の対象となった症例は、二相性臨床経過を示さない。このような症例が典型的CT/MRI所見を呈することはよくあるが、「けいれん重積型」とはいえども「二相性脳症」には該当しない。逆に発症時のけいれんが軽く短かったのに、数日後に発作が群発して二相性となる症例も、HHV-6感染などでよく見られる。こんどは「二相性脳症」ではあっても「けいれん重積型」とは呼べない。このようにどの特徴を重視し、どの名称を採用するかによる概念のずれが生じて、混乱している。近い将来、症候群名の統一および改良が必要であるが、そのためには本型脳症の本質に対する理解がより深まることが望ましい。

II. 病因と病態

けいれん重積型（二相性）急性脳症は複数の内因（遺伝要因）と外因（環境要因）とが組み合わさって発症する多因子疾患である。

環境要因の第一は感染症、とくに0～1歳児がしばしば罹患して高熱を発する病気である（病原別統計は次項Ⅲを参照）。第二は薬剤であり、テオフィリンが増悪要因として強く疑われている³⁾。

発症に寄与する宿主側の背景として、けいれん重積型（二相性）急性脳症では既存の脳障害を有する症例の多いことが、前垣らにより指摘されている（本特集の前垣論文 p. 1947を参照）。自験例でも結節性硬化症、滑脳症、Down 症候群などでの合併が見られた。このような基礎疾患を持たない症例で、どのような遺伝的背景があるのかについては、筆者らの研究室を含め、いくつかの施設で研究が進んでいる。carnitine transpalmitoyl transferase II（ミトコンドリア酵素）やアデノシン受容体2Aの遺伝子多型、イオンチャンネル SCN1A の遺伝子変異など多くの遺伝的変化が危険因子として判明しており⁴⁾⁵⁾、

けいれん重積型（二相性）急性脳症が文字どおり複雑疾患であることを裏書きしている。

けいれん重積型（二相性）急性脳症の病態については、けいれん重積状態による興奮毒性と感染症（発熱）によるサイトカイン環境とが相俟って大脳皮質神経細胞の遅発性細胞死が誘発され、皮質の層状神経細胞脱落に至るプロセスが推定されている¹⁾（本特集の高梨論文 p.1953を参照）。しかし一部の研究者は early seizure に先立つ段階からすでに何らかの病的プロセス、たとえば神経細胞に対する自己免疫が始まっているとする説を提唱しており、今後さらに検証を要する。

III. 疫学

厚生労働科学研究・水口班の調査結果から、日本におけるけいれん重積型（二相性）急性脳症の患者は1年に100～200人発生しており、急性脳症全体（1年に400～700人）の中で最も多いことが判明した⁶⁾。上述のごとく非典型例の診断は医師間の不一致が多いため、「分類不能の脳症」に入れられてしまった症例も少なくないと考えられ、真の罹病率はさらに高いものと推測される。

発症年齢は乳幼児期に集中し、平均1.7歳、標準偏差2.1歳、中央値1歳であった。性別は男児41%、女児59%で、性差はなかった。感染症の病原別ではHHV-6（38%）が最も多く、インフルエンザ（10%）、HHV-7（2%）、ロタウイルス（2%）、RSウイルス（2%）がこれに次いだ。予後は、頭囲が29%、後遺症（軽度～中等度）が41%、後遺症（重度）が25%、死亡が1%と、後遺症が多く死亡が少なかった⁶⁾。経過観察の期間が短い症例も含まれるため、軽度の後遺症の比率は実際にはもっと高い可能性も推測された。

IV. 診断

けいれん重積型（二相性）急性脳症の診断は、二重の意味で難しい。

第一の困難は、概念の項で述べた諸特徴のうち、どれとどれがあればけいれん重積型（二相性）急性脳症と診断してよいのか、基準が未確定な点にある。このうち最も陽性率が高いと思われる所見は遅発性の皮質下病変すなわち bright tree appearance であるが、これは頭部 MRI でないと得られない情報であるうえ、出現時期も一過性である。長時間のけいれん重積状態で発症し直ちに集中治療室に収容されたような重症例では MRI の撮像には困難や危険をとまなうので、タイミング良く MRI 所見を得ることができず、そのため診断の機会を逸することになりやすい。筆者は、このような例においては経時的に頭部 CT を撮像し、発症直後に比し数日後に大脳浮腫が明らかな増悪を示すこと（遅発性の皮質浮腫）を根拠として診断できると考えている。

第二の困難は、発症当日（early seizure の直後）における熱性けいれん（複合型）との鑑別にある。早期診断は早期治療に直結するので、この鑑別のためのマーカーが切望されるところであるが、現時点では良いものがない。画像検査（CT/MRI）は異常所見が未出現のため、役立たない。検体検査（血液・髄液）におけるマーカーを探索する研究が、多くの施設で熱心に進められてきて、いくつか成果も出始めているが、発症当日に早くも異常値を示し感度・特異性の高いマーカーとなると、見当たらない。水口班における高梨らの研究によると意識レベル（JCS 高スコア）、年齢（低い）、気管挿管（あり）、けいれん持続時間（長い）、血清 AST/ALT/クレアチニン/グルコース（高い）、脳波異常（あり）など複数の項目を組み合わせたスコアによる

判断が、現時点では最も現実的である⁷⁾。

V. 治療

けいれん重積型（二相性）急性脳症の治療は確立していない。発症時のけいれん（early seizure）とりわけけいれん重積状態をできるだけ早く止めるべきである点について、専門家の間に異論はない。この際、一般的なけいれん重積状態のガイドラインに全面的に従うのがよいとは限らず、本型脳症の可能性が疑われる場合には、いくつかの考慮を要すると考えられる。その第1は、ベンゾジアゼピン（diazepam, midazolam）に抵抗性の難治性けいれん重積状態（テオフィリン関連の症例でよく経験される）では、midazolam に拘泥しすぎず、早目に呼吸・循環管理して barbiturate 大量静注に移行すべきことである。第2は一見止癒したように見えても、意識の回復してこない症例では、持続的な脳波モニターを施行すべきことである。けいれん重積型（二相性）急性脳症では early seizure, late seizure の両者において subclinical seizure がしばしば見られる事実を知っておくべきである。

けいれん重積型（二相性）急性脳症に対して、日本ではインフルエンザ脳症ガイドラインの影響に準じて、副腎皮質ステロイド治療の行われる症例が多い。しかし本型脳症におけるステロイドの効果を示すエビデンスは皆無に近く、近年の研究ではむしろ否定的な結果が示されている（本特集の奥村論文 p. 1965を参照）。本型脳症における「炎症」の関与については、脳内で産生される interleukin-6の意義（攻撃側か？ 防御側か？）を含め未解明の点が多く⁸⁾、今後の研究を要する。

近年、有熱時けいれん重積状態の重症例に対し、けいれん重積型（二相性）急性脳症発症の可能性を考慮して、直後から脳低体温療

法を中心とする積極的治療方針をとる病院が増えてきている（本特集の今高論文 p.1971を参照）。この方針により、けいれん重積状態から本型脳症への移行率を減らすことができた、と主張する論文もすでに出ている⁹⁾。しかし前述のように early seizure 直後に脳症か熱性けいれんかを診断するための良いマーカーがない現況では、この主張を確認することも反駁することも難しい。けいれん重積型（二相性）急性脳症治療の研究は診断マーカーの探索、重症度判定スケールの設定と連動して行われるべきである。大規模かつ前方視的な研究の必要性は明らかで、筆者らも厚生労働科学研究を通じて、その準備を進めているところである。

文 献

- 1) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T et al : Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 115 : 45~56, 2007
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 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 平成22年度総括・分担研究報告書, p.11~12, 2011

- 3) 塩見正司 : テオフィリンは治療域濃度であっても、けいれん重積型急性脳症の原因となる. *小児科臨床* 59 : 187~196, 2006
- 4) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi JI et al : Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. *Brain Dev* 33 : 512~517, 2011
- 5) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H et al : Mutations of the *SCN1A* gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 53 : 558~564, 2012
- 6) Hoshino A, Saitoh M, Oka A et al : Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 34 : 337~343, 2012
- 7) 多田弘子, 高梨潤一, 山形崇倫他 : Acute Encephalopathy with biphasic Seizures and late reduced Diffusion (AESD) における早期診断に関する後方視的検討. *脳と発達* 44 : S201, 2012
- 8) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M et al : Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 30 : 47~52, 2008
- 9) 中川 拓, 藤田杏子, 佐治洋介他 : 脳低温/平温療法は難治性てんかん重積状態で発症する急性脳症による神経学的後遺症を低減する. *脳と発達* 43 : 459~463, 2011

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

特集② 知っておきたい小児科の知識—専門医の診方・治し方

熱性けいれんと髄膜炎，脳炎，脳症

水口 雅

耳鼻咽喉科・頭頸部外科

第84巻 第12号 別刷

2012年11月20日 発行

医学書院

熱性けいれんと髄膜炎、脳炎、脳症*

水口 雅**

〔I〕はじめに

小児、特に乳幼児はインフルエンザ、中耳炎などありふれた感染症でしばしば発熱し、けいれんを起こす。感染症の発症後すぐにけいれんを起こせば小児科医を受診するだろう。その一方で、はじめ咽頭痛、鼻汁、耳漏などを訴えれば耳鼻咽喉科医を受診し、治療の経過中に発熱とけいれんを起こしてくる事例もあるだろう。

乳幼児が発熱に伴ってけいれんを起こす例はとても多い。その多くは熱性けいれんであり、一部は髄膜炎、脳炎、脳症である。多くの医師の間に、熱性けいれんについては「放っておいても自然に治る」「くみしやすし」という印象、髄膜炎、脳炎、脳症については「濃厚に治療しないと死亡か後遺症」「治療が遅れたら訴訟になる」印象がある。しかし実際には両者の症状は似ており、初期段階での鑑別は意外に難しい。

本稿では熱性けいれんと髄膜炎、脳炎、脳症について、病態、診断、治療を概説する。

〔II〕病態の理解

1. 熱性けいれん (febrile seizures)

熱性けいれんの定義は「38°C以上の発熱に伴って起こるけいれんそのほかの発作で、中枢神経感染症（つまり髄膜炎、脳炎、脳症）、代謝異常などを除外したもの」である。発作 (seizure) は典型的な場合、けいれん (convulsion) すなわち筋の不

随意的収縮を伴う発作である。しかし非典型的な場合は意識低下のみで筋収縮を伴わないこともある。したがって熱性けいれんという日本語の用語は若干不正確であり、本来は「熱性発作」と称すべきものである¹⁾。典型的な例では、発作直後の意識障害は短く、数分～十数分後に意識は回復する。

熱性けいれんはありふれた疾患で、日本人の8%は生涯に少なくとも1度、有熱時のけいれんを経験するといわれる。年齢的には6か月以上6歳未満の乳幼児に多い。70%の児は生涯に1回しか熱性けいれんを起こさない。予後は多くの場合良好だが、2~3%の患者は後にてんかんに移行する。

熱性けいれんには遺伝性素因がある。遺伝学的研究により、多くの関連遺伝子や遺伝子座が見つかっている。典型例ないし大多数の家系では多因子遺伝だが、少数の重症例は単一遺伝子変異に起因し、メンデル遺伝で伝えられる。

2. 髄膜炎 (meningitis)

脳表面をおおう軟膜 (leptomeninges) の炎症。小児の髄膜炎の大多数は細菌 (インフルエンザ菌、肺炎球菌、ほか) やウイルス (ムンプスウイルス、エンテロウイルス、ほか) などの感染に起因する。病原体や白血球はクモ膜下腔に局限するが、炎症反応の影響により脳実質や脳血管も傷害されうる。したがって髄膜炎の臨床症状は炎症の症状 (発熱など)、髄膜刺激症候 (項部硬直など) に加え、

* Febrile seizures, meningitis, encephalitis and encephalopathy

** みずぐち まさし：東京大学大学院医学研究科国際保健学専攻発達医学分野
(〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

けいれん、神経学的局所症状、頭蓋内圧亢進症状（意識障害など）などである²⁾。一般に細菌性髄膜炎は重篤化しやすく、死亡や神経学的後遺症の率が高い。これに対してウイルス性髄膜炎の多くは軽症で、入院するケースはあっても死亡や後遺症は稀である。

3. 脳炎 (encephalitis)

脳実質の炎症。単純ヘルペスウイルス脳炎、日本脳炎、エンテロウイルス 71 型脳炎のように病原体が脳内に直接侵入、増殖する脳炎（一次性脳炎）とインフルエンザ後の脳炎のように感染後の自己免疫反応に基づく脳炎（二次性脳炎ないし急性散在性脳脊髄炎）とに分類される。一般的傾向として、一次性脳炎は灰白質ないし神経細胞体を強く傷害し、壊死や出血を生じやすく、予後は死亡や後遺症が多い。二次性脳炎は白質ないし神経突起（特に髄鞘）を選択的に傷害して脱髄を生じやすく、予後は良好な例が多い。脳炎の臨床症状は髄膜炎と同様だが、脳実質の炎症なので神経学的局所症状や頭蓋内圧亢進症状の出現率が髄膜炎よりさらに高い³⁾。

4. 急性脳症 (acute encephalopathy)

インフルエンザや突発性発疹など発熱を伴う感染症を契機に発症する。脳内に病原体も白血球も存在しないのに、脳浮腫が生じる。さまざまな病型（症候群）があり、脳浮腫の機序は病型により異なる。例えば、Reye 症候群ではミトコンドリア代謝異常、急性壊死性脳症ではサイトカインストーム、けいれん重積型急性脳症（別名：二相性けいれんと遅発性拡散低下を呈する急性脳症）では興奮毒性である⁴⁾。急性脳症の臨床症状は、意識障害とけいれんが主である³⁾。特に意識障害は診断基準の中心であり、その程度は強く（Japan Coma Scale で II-10 以上、Glasgow Coma Scale で 13 以下）、持続は長い（24 時間以上）。予後は急性脳症全体として死亡 6%、後遺症 36%である。ただし症候群別ないし病原体別で予後には差がある⁵⁾。

〔Ⅲ〕診断と移送の基準

1. 年齢

熱性けいれんの好発年齢は 6 か月以上 6 歳未満である。6 か月未満の幼若乳児が発熱ないしけいれんを生じた場合、髄膜炎など重症感染症の可能性が高いので、小児科ないし二次医療機関へ搬送する。

2. 臨床症状

6 か月以上の乳幼児で、高熱に伴う短時間（持続数秒ないし数分）の全身けいれんで、けいれん後数分～十数分で意識が回復すれば、典型的熱性けいれん（単純型と分類される）の可能性が高い。この場合、積極的な治療や再発予防はしなくてよく、耳鼻咽喉科医ないし一次医療機関における経過観察のみで良い。けいれんが 15 分以上続く、左右非対称である、24 時間以内に繰り返す、けいれん後の意識の戻りが遅いなどの場合は熱性けいれんの非定形例ないし重症例（複合型と分類される）、さらには髄膜炎、脳炎、脳症の可能性も考えられ、小児科ないし二次医療機関への搬送を要する。

髄膜炎、脳炎、脳症の疑いをもつのはけいれんが反復ないし長時間持続するとき、けいれん後の意識障害が持続するとき、全身状態が不良のとき、頭蓋内圧亢進徴候（乳児であれば大泉門膨隆）や髄膜刺激症候（項部硬直など、ただし乳児では認め難い）がみられるときである。

なかでも第一のポイントは意識障害の程度と持続時間である。ところが乳幼児の意識レベルの評価は年齢が低いほど難物である。単に眠くて機嫌が悪いのか、軽度の意識障害なのかは、本職の小児科医にとってさえ難しい判断である。「どうもよくわからない」場合は自己判断せず、小児科医に診させたほうがよい。また「単に念のため」のジアゼパム座薬予防投与などはすべきでない。ジアゼパムの副作用（鎮静作用）により眠いのか、そうではなく急性脳症のため覚醒しにくいのか、わかりづらくしてしまう恐れがあるからである。

第二のポイントないしピットフォールは、炎症の部位診断である。発熱とけいれんで来院した乳幼児の中耳ないし咽頭・喉頭に明らかな炎症所見

を認めた場合、発熱に関しては「中耳炎」ないし「咽頭炎」「喉頭炎」、したがって「髄膜炎ではない」と即断し、けいれんに関しては「熱性けいれん」という判断に走りがちである。しかし髄膜炎の病態成立過程では、まず中耳ないし咽頭・喉頭で細菌が増殖し、次にそれが血行性に脳へ移行して髄膜炎になるので、中耳ないし咽頭・喉頭の炎症と脳の炎症が併存する（両方が炎症の focus である）可能性、けいれんが髄膜炎の症状である可能性は十分考えられるのである。

3. 検査所見

髄膜炎、脳炎、脳症の確定診断には検査（血液、髄液、頭部 CT/MRI、脳波）が重要である。髄膜炎、とりわけ細菌性髄膜炎の診断では血液検査で見られる高度の炎症反応、髄液細胞数増多、血液・髄液培養における病原体同定（培養、ゲノム・蛋白の検出）が重要である。このうち血液一般検査での炎症反応（白血球数、CRP）のチェックまでは耳鼻咽喉科医ないし一次医療機関でも可能である。しかし発症直後（第1病日）には炎症所見がまだ陽性化していないケースが稀でないので、要注意である。これ以上の検査は、小児科専門医ないし二次医療機関に依頼する。

脳炎、脳症の検査診断には血液、髄液、頭部 CT/MRI、脳波の組み合わせが用いられ、専門的な知識とやや特殊な検査を要する。これも小児科専門医ないし二次医療機関の仕事である。

〔IV〕治療の概要

1. 熱性けいれん

原則として積極的な治療や再発予防は不要である。再発予防を目的にジアゼパム座薬を渡しておく、発熱時に家庭で投与させる方法もあるが、これまでの発作回数が多かった（3回以上）、持続時間が長かった、入院を余儀なくされたなどの症例に限定して使うべきものである。保護者に対し、今後また発熱した際や万一再びけいれんした際の対応、集団生活や予防接種に関する注意点などを説明、指導する必要があるが、これらは小児科医に任せるのがよい。

2. 髄膜炎、脳炎

治療の原則は小児科専門医による入院管理であ

る。細菌性髄膜炎や一次性脳炎など重篤な疾患では全身管理（呼吸・循環や体液・体温の管理）と中枢神経系の治療（けいれん抑制や頭蓋内圧降下）を行う。細菌性髄膜炎では抗菌薬、単純ヘルペスウイルス脳炎ではアシクロビルそのほかの抗ウイルス薬を用いる。二次性脳炎（急性散在性脳脊髄炎）では副腎皮質ステロイドを投与する。ムンプス髄膜炎など軽症の髄膜炎では、対症療法のみでよい^{2,3)}。

なお細菌性髄膜炎、単純ヘルペスウイルス脳炎についてはガイドラインが刊行されている^{6,7)}。

3. 急性脳症

全身管理と中枢神経系の治療に関しては髄膜炎、脳炎と同様だが、後者により大きな比重がかかる。急性脳症に対する特異的治療としてステロイドパルス、脳低体温、血液浄化などの治療法が日本で考案され、多くの患者に用いられている³⁾。しかしこれらの治療のエビデンスの創出は今後の課題である。

なおインフルエンザ脳症についてはガイドラインが刊行されており、診断・治療に当たって参照できる⁸⁾。

〔V〕おわりに

発熱とけいれんを生じた乳幼児に耳鼻咽喉科医が遭遇した際の初期対応について、小児科医の立場からアドバイスをした。

熱性けいれんと髄膜炎、脳炎、脳症とは、互いに全く違うような印象を与えるが、実際には非常に似通った症状を示す。紛らわしい例の鑑別は小児科医に任せ、典型的な熱性けいれん例の諸特徴（6か月以上の乳幼児、高熱に伴う数秒～数分の全身けいれん、発作後数分～十数分で意識が回復）を把握し、これを正しく診断して適切に管理・指導していただければ幸いである。

文献

- 1) 水口 雅：熱性けいれん. ポケットプラクティス小児神経・発達診断. 水口 雅(編). 中山書店, 東京, 2010, pp 129-132
- 2) 水口 雅：髄膜炎. 日医雑誌 141 (特別号 1) : S226-227, 2012
- 3) 水口 雅：急性脳炎・急性脳症. 日医雑誌 141 (特別号 1) : S227-228, 2012
- 4) Mizuguchi M, et al : Acute encephalopathy associated

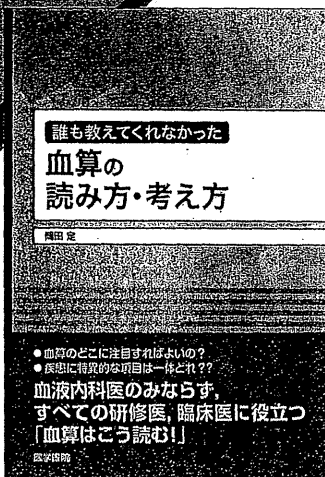
with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand 115 : 45-56, 2007

- 5) 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
- 6) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会 (編) : 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン, 医学書院, 東京,

2007

- 7) 日本神経感染症学会 : ヘルペス脳炎のガイドライン. Neuroinfection 10 : 78-87, 2005
- 8) 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ガイドライン [改訂版]. 小児科臨床 62 : 2483-2528, 2009

血算のどこに注目して読めばよいか、本当にわかっていますか？



誰も教えてくれなかった

血算の 読み方・考え方

岡田 定

最低限の病歴と血算から、可能性の高い疾患を「一発診断する」力を身につけるための本。血算は、すべての臨床検査の中で最も基本的で頻用される検査。臨床現場では簡単な病歴と血算を中心とした情報だけで、診断を推定しなければならない場面は多く、また実際かなりの疾患の推定ができる。誰も教えてくれなかった血算の読み方・考え方が学べる本書は、研修医、若手血液内科医はもちろん、すべての臨床医、検査技師にも役立つはず。

● B5 頁200 2011年 定価4,200円 (本体4,000円+税5%) [ISBN978-4-260-01325-3]
消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[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

携帯サイトはこちら



序 一急性脳炎・脳症研究の最近の進歩

水口 雅*

はじめに

急性脳炎・脳症は急性期に発熱、けいれん、意識障害などの臨床像を呈する。最終的に死亡や神経学的後遺症にいたる例が少なくない。脳炎・脳症のいずれも、多くの疾患と症候群を含む。それらの分類、病態の理解、診断・治療の開発は近年、めざましい進歩を遂げた。

本稿では、急性脳炎と急性脳症のそれぞれについて、定義・分類・疫学・病因・病態を中心として概説する。なお、急性脳炎・脳症に関するより詳しいオーバービューは、他誌¹⁾を参照されたい。

I. 急性脳炎

1. 定義

脳炎とは脳実質を場とする炎症である。これに対し、炎症がクモ膜下腔に局限されている場合は髄膜炎と称する。脳炎の多くはクモ膜下腔の炎症を伴っているため、正式には髄膜脳炎である。

急性脳炎とは、罹病期間が数日～数週で、通常は単相性の経過を示す脳炎である。

2. 分類

急性脳炎は、病変の分布にもとづいて、全汎性脳炎と局所性脳炎(脳幹脳炎など)と散在性脳炎(急性散在性脳脊髄炎[acute disseminated enceph-

alomyelitis : ADEM] など)に、あるいは灰白質脳炎(日本脳炎など)と白質脳炎(ADEMなど)に分けられる。また病態にもとづいて、一次性脳炎(ウイルスの直接侵襲)と二次性脳炎(自己免疫)とに分けられる。

3. 疫学

ウイルス感染による小児の脳炎・脳症の罹病率は、時代とともに変化してきた。1980年代には麻疹、風疹、単純ヘルペス、水痘による脳炎の頻度が高かった。しかし1990年代以降、これらの頻度は著しく減少し、エンテロウイルス脳炎が新たに出現した。いっぽう、1980年代にはインフルエンザ、HHV-6、ロタウイルスによる急性脳症の頻度は低かった。しかし1990年代以降、これらの頻度は著しく増加した²⁻⁴⁾(表)。

4. 病因・病態—最近の進歩

一次性脳炎を起こす新興感染症として、20世紀の末に出現したエンテロウイルス71型脳炎が記憶に新しい⁵⁾。地球の気候・環境の変化により主に熱帯で新型のウイルス性脳炎が発生し、グローバル化によりそれが日本にもち込まれ、国内で流行する危険性が増大してきている。いっぽう、ワクチンにより予防可能で、すでに罹病率の低下した脳炎についても、予防接種行政の混乱などに乗じ、再興感染症として再登場することがある。日本脳炎はその好例である。

二次性脳炎のうち一部の病型について、自己免疫病態の解明が進んでいる。病原体と中枢神経系の間共通抗原があるため、感染を契機に免疫系が中枢神経系内の抗原に対し感作され、自己抗体を産生するという機序が推測され、1990年代から実際に証明されている。たとえば、ヒト神経系

MIZUGUCHI Masashi

* 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻発達医学分野

[〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1]

TEL 03-5841-3515 FAX 03-5841-3628

E-mail : mizuguchi-tky@umin.net

表 小児の脳炎・脳症の病原ウイルス別頻度²⁻⁴⁾

調査年	1984~ 1990年	1984~ 1993年	2005~ 2006年
施設	愛知県 36病院	大阪市 桃山病院	全国 354病院
対象疾患	髄膜炎・脳 炎・脳症	脳炎	脳炎・脳症
原因ウイルス			
麻疹	24 (1)	11 (3)	5
風疹	24 (1)	17 (2)	1
水痘・帯状疱疹	14 (4)	22*1 (1)	6
単純ヘルペス	21 (3)	3 (4)	18
インフルエンザ	2	3 (4)	244 (1)
ムンプス	5	1	29
コクサッキー	3	0	0
エンテロ	0	0	19 (5)
HHV-6, 7	2	0	104 (2)
日本脳炎	1	1	0
EB	1	1	0
アデノ	1	0	0
ロタ	0	0	41 (3)
(マイコプラズマ)	6	0	31 (4)
その他	11	2*2	105
不明	151*2	41	299
合計	256	102	1058*3

各欄の数字は症例数(順位)

*1 うち16例は小脳炎。

*2 ワクチン接種後を含む。

*3 亜急性硬化性全脳炎, 急性散在性脳脊髄炎, 代謝異常を基盤とする感染脳症(ここでは掲載せず)を含むため, 上欄の合計と一致しない。

の膜を構成するガングリオシド GQ_{1b} と *Campylobacter (C.) jejuni* 細胞表面のリポ多糖体とが共通のエピトープを有するため, *C. jejuni* 腸炎後に IgG 型抗 GQ_{1b} 抗体が産生される。次に, この抗体が自己の神経系を攻撃すると Miller Fischer 症候群や Bickerstaff 型脳幹脳炎を発症する⁶⁾。ただし ADEM においては, 先行感染がしばしば認められるものの, 自己抗体は同定されておらず, 液性免疫よりも細胞性免疫が主体と推測されている。

腫瘍と中枢神経系の間に共通抗原があるための自己免疫性脳炎は, 2000年代に入って脚光を浴びた。たとえば, 卵巣奇形腫をもつ若年女性に好

発する辺縁系脳炎は, 精神症状, けいれん発作, 記憶障害などを呈し月単位の時間経過をたどる亜急性脳炎である。最近, この脳炎がグルタミン酸受容体のひとつである NMDA 受容体の NR1/NR2 ヘテロダイマーに対する自己抗体を介して生じることが明らかになった。この型の脳炎は卵巣奇形腫をもたない小児ないし男児でも発症する例があり, 免疫抑制療法による治療が可能であることから, 小児科領域でも重要視されている⁷⁾。

II. 急性脳症

1. 定義

急性脳症の定義として厳密なものはないが, 一般的には「中枢神経系の非炎症性の浮腫による機能障害」とされる。臨床症状の中心は意識障害であり, 多くの症例はけいれんないし発作を合併する。ちなみに, インフルエンザ脳症ガイドラインでは確定診断の基準を「Japan Coma Scale II-10 以上 (Glasgow Coma Scale 13 点以下) の意識障害が 24 時間以上つづく場合」としている⁸⁾。

2. 分類

急性脳症は雑多な症候群の集合体である。ウイルス感染にともないやすい病型としては, 以下があげられる^{3,9)}。

1) 急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood : ANE)

視床, 脳幹被蓋などに両側対称性の浮腫性壊死病変を呈する型。肝機能障害, 髄液蛋白上昇をともないやすい^{10,11)}。

2) 古典的 Reye 症候群, Reye 様症候群 (全大脳型, びまん性脳腫脹型)

肝機能障害が顕著。肝細胞の脂肪変性あり。古典的 Reye 症候群はサリチル酸との関連が深く, 高アンモニア血症, 低血糖をきたしやすい。Reye 様症候群はわが国のインフルエンザ脳症に多く, 高アンモニア血症, 低血糖を欠くことが多い。脳のびまん性浮腫をきたすが, 局所性病変は生じない³⁾。

3) Hemorrhagic shock and encephalopathy 症候群 (HSE 症候群)

HSE 症候群は hypovolemic shock, DIC, 多臓器不全を特徴とする劇症型脳症で, 欧米の乳児に多いが, ウイルス感染との関連はうすい¹²⁾。いっぽう, わが国ではインフルエンザを契機に HSE 症候群の診断基準を満たす, いわば「HSE 様症候群」と称すべき状態が幼児を主に多発している。大脳皮質全体の浮腫に, 虚血や DIC による病変が加味されることが多い。

4) けいれん重積型脳症 (遅発性拡散低下を伴う脳症, 二相性脳症, acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: AESD)

けいれん重積または群発の後に大脳皮質の限局性病変を生じる型。両側前頭葉ないし一側大脳半球にはじめ浮腫, のちに萎縮が生じる^{3,9,13)}。前者では自発性低下, 失語など知的退行¹⁴⁾を, 後者では片麻痺を呈しやすい。肝機能障害はあっても中等度以下で, DIC の合併はないことが多い。しかし最重症例は, 多臓器障害や DIC を伴って, あたかも HSE 症候群とオーバーラップしたかのような病像を呈することがある。

5) 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)

一過性の異常言動・行動, 意識障害, けいれんを呈する予後良好な脳症。MRI 拡散強調画像で脳梁膨大部に高信号病変が認められる。両側大脳阪急の白質にも病変がみられる例もある¹⁵⁾。

3. 疫学

厚生労働科学研究(難治性疾患克服研究)重症・難治性急性脳症研究班による全国調査の結果, 2007~2010年の日本での急性脳症の症例数は1年あたり400~700人と推定された。男女差はなく, 年齢別では1~3歳の幼児に最も高頻度であった。病原別ではインフルエンザ(27%), ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6; 17%), ロタウイルス(4%), RSウイルス(2%)の順で, 腸管出血性大腸菌, サルモネラなどの細菌も2%あった。病型別ではAESD(29%), MERS(16%),

ANE(4%), HSE 症候群(2%)の順だった。AESDの病原としてはHHV-6が, ANEとMERSの病原ではインフルエンザが最も高頻度であった。AESDの予後は死亡(1%)が少なく, 後遺症(66%)が多い。これに対しMERSの予後は死亡(0%), 後遺症(7%)ともに少なく, ANEの予後は死亡(28%), 後遺症(56%)ともに多かった¹⁶⁾。

4. 病因・病態—最近の進歩

わが国で多発するANE, Reye 様症候群, HSE 様症候群における脳浮腫は血管性浮腫(vascular edema)である。いずれも重症例はショック, 多臓器不全, DICに陥りやすい。急性期の血液, 髄液ではtumor necrosis factor- α (TNF- α)やinterleukin-6 (IL-6), 可溶性TNFレセプター1などの炎症性サイトカインが上昇している⁹⁾。以上より, これらの脳症の病態として, 炎症性サイトカインの過剰な放出と作用(cytokine storm), それによる脳血管の透過性亢進, 脳・諸臓器の実質細胞のアポトーシスが疑われる¹⁷⁾。これらの病型を「サイトカイン脳症」と総称することもできる。

AESDにおける皮質障害のメカニズムとしては, 過剰発射後の遅発性神経細胞壊死(delayed neuronal death)が最も考えやすい^{9,18)}。炎症性サイトカインの上昇は軽度~中等度の症例が多い。髄液中IL-6が血中IL-6より高いことから, 脳内におけるIL-6産生が示唆される¹⁹⁾。

近年, 急性脳症の遺伝的素因の解明が急速に進んでいる。AESDやANEの危険因子としてcarnitine palmitoyl transferase II (CPT2)の熱感受性多型, sodium channel alpha-subunit type 1 (SCN1A)の変異, adenosine receptor A2A (ADORA2A)の多型などがぞくぞく見つかってきている^{20,21)}。

おわりに

急性脳症・脳炎の定義, 分類, 疫学を概説し, 病因・病態の解明に関する最近の成果を簡単にレビューした。詳細については文献および本特集の各記事を参照されたい。

急性脳症に関する研究では日本は世界をリード

しており、今後も研究成果を世界に向けて発信してゆくことが期待される。

Key Points

- ① 急性脳炎・脳症のウイルス別頻度は時代とともに変化してきた。
- ② 一次性脳炎の病原としての新興・再興ウイルスに警戒を要する。
- ③ 二次性脳炎には髄鞘やシナプスの成分に対する自己抗体によるものがある。
- ④ 急性脳症には複数の症候群があり、疫学や病態を異にする。
- ⑤ 急性脳症におけるサイトカインの関与や遺伝的背景が解明されつつある。

文献

- 1) 水口 雅: 急性脳炎・脳症の概念. 日本臨牀 **69**: 391-398, 2011
- 2) Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, et al: Epidemiology of acute childhood encephalitis. Aichi Prefecture, Japan, 1984-90. Brain Dev **15**: 192-197, 1993
- 3) 塩見正司: ウイルス感染に関連する急性脳炎と急性脳症. 日本小児神経学会教育委員会編: 小児神経学の進歩第29集, 診断と治療社, 東京, pp 2-19, 2000
- 4) 森島恒雄: 小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究. 平成17-平成19年度科学研究費補助金(基盤研究(A))研究成果報告書, 2009
- 5) 塩見正司, 外川正生, 村上洋介: エンテロウイルス71による脳幹脳炎. 小児内科 **36**: 1191-1195, 2004
- 6) Yuki N, Hartung HP: Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med **66**: 2294-2304, 2012
- 7) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol **10**: 63-74, 2011
- 8) 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ガイドライン[改訂版]. 小児科臨床 **62**: 2483-2528, 2009
- 9) Mizuguchi M, et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand **115**: S45-56, 2007
- 10) Mizuguchi M, et al: Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry **58**: 555-561, 1995.
- 11) Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev **19**: 81-92, 1997
- 12) Chaves-Carballo E, Montes JE, Nelson WB, et al: Hemorrhagic shock and encephalopathy: Clinical definition of a catastrophic syndrome in infants. Am J Dis Child **144**: 1079-1082, 1990
- 13) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al: Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology **66**: 1304-1309, 2006
- 14) Yamanouchi H, Mizuguchi M: Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF): A novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. Epilepsy Res **70**: S263-268, 2006
- 15) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al: Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. Neurology **63**: 1854-1858, 2004
- 16) Hoshino A, Saitoh M, Oka S, et al: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. Brain Dev **34**: 337-343, 2011
- 17) Nakai Y, Itoh M, Mizuguchi M, et al: Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy. Acta Neuropathol **105**: 233-239, 2003
- 18) Takanashi J, Tada H, Terada H, et al: Excitotoxicity in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Am J Neuroradiol **30**: 132-135, 2009
- 19) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al: Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. Brain Dev **30**: 47-52, 2008
- 20) Shinohara M, Saitoh M, Takanashi J, et al: Carnitine palmitoyl transferase II polymorphism is associated with multiple syndromes of acute encephalopathy with various infectious diseases. Brain Dev **33**: 512-517, 2011
- 21) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, et al: Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. Epilepsia **53**: 558-564, 2012

* * *