

興奮毒性型軽症急性脳症の研究

研究代表者 高梨 潤一 東京女子医科大学八千代医療センター小児科教授

研究要旨

けいれん重積型（二相性）脳症（AESD）は、二相性のけいれん発作と遅発性拡散能低下を特徴とする急性脳症のサブタイプである。日本の小児急性脳症の30%と最も頻度が高い。一方で、急性脳症と診断されたもののいずれのサブタイプにも分類されない症例が全体の40%以上をしめている。

既知の脳症症候群に分類不能な15症例の脳代謝を、MR spectroscopyで後方視的に検討した。7症例で一過性の Glutamine (Gln) の上昇を認めた。NAA, Cr, Cho, mIns はいずれも正常範囲であり、いずれの症例も後遺症を残さなかった。AESD の診断基準に当てはまらない、より軽症の興奮毒性型急性脳症をclinically mild infantile encephalopathy associated with excitotoxicity(MEEX)として提唱した。

A．研究目的

けいれん重積型（二相性）脳症（AESD）は、二相性のけいれん発作と遅発性拡散能低下を特徴とする急性脳症のサブタイプである。日本の小児急性脳症の30%と最も頻度が高い。一方で、急性脳症と診断されたもののいずれのサブタイプにも分類されない症例が全体の40%以上をしめている。本研究目的は、分類不能な脳症症例の脳代謝をMR spectroscopyを用い検討し病態に迫ることである。

B．研究方法

症例；2015年1月から2017年3月にかけて、発熱に伴うけいれん重積もしくは群発、その後の意識障害から急性脳症と診断され、既知の脳症症候群に分類不能な症例を後方視的に検討した。

方法；MRスペクトルスコピーは、PRESS法；TR/TE=5000/30；ROI, frontal WM で施行、代謝物質はLCModelを用いて定量解析した。

（倫理面への配慮）本研究は東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得て施行された。

C．研究結果

分類不能 15 症例のうち、7 症例で一過性の Glutamine (Gln) の上昇を認めた。NAA, Cr, Cho, mIns はいずれも正常範囲であった。すべての症例でMRI 異常を求めず、神経学的後遺症を残さなかった。

D．考察

1.5 テスラ MR 装置による MR スペクトルスコピーの報告 (Takanashi J, et al. AJNR 2009) では、熱性けいれん重積では Glx (病日 2~5) は正常とされており、Glx 上昇はけいれん重積自体の結果とは考えにくい。

AESD では、急性期に MR スペクトルスコピーで、Glx (Glu+Gln) が高値であり、病態として興奮毒性による遅発性神経細胞障害が想定されている (Takanashi J, et al. AJNR 2009)。

3T MR 装置による検討で、Glx 高値は、ES 期から LS 期にかけては Glu 高値が、LS 期以降は Gln 高値が主体と推測されている (Takanashi J, et al. Neuroradiology 2015)。

AESD の診断は、臨床像（二相性けいれん）と画像所見 (bright tree appearance) によってなされる。本 7 症例はいずれをも認めないが、AESD 同様に一過性の Gln 高値を呈した。AESD の診断基準に当てはまらない、より軽症の興奮毒性型急性脳症(MEEX)を提唱する。

E．結論

従来脳症分類で分類不能とされる軽症脳症例の発症機序として、興奮毒性が関与しており、興奮毒性型軽症急性脳症(MEEX)を提唱する。

F．研究発表

1. 論文発表

Hirai N, Yoshimaru D, Moriyama Y, Yasukawa K, Takanashi J. A new infectious encephalopathy syndrome, clinically mild encephalopathy associated with excitotoxicity (MEEX). J Neurol Sci 2017; 380: 27-30.

10.1016/j.jns.2017.06.045

Ishida S, Yasukawa K, Koizumi M, Abe K, Hirai N, Honda T, Sakuma S, Tada H, Takanashi J. Excitotoxicity in encephalopathy associated with STEC O-157 infection. Brain Dev in press.

福嶋直弥, 鈴木美紀, 小川諒, 林北見, 高梨潤一, 大橋高志. 片側大脳皮質脳炎を生じた抗 MOG 抗体陽性多相性散在性脳脊髄炎の 1 例. 臨床神経学 2017; 57(11): 723-728

勝又薫, 田上幸治, 松井潔, 藤井裕太, 相田典子, 高梨潤一, 矢島秀起: 脳海綿状血管奇形の出血後に可逆性脳梁膨大部病変を呈した一例. 脳と発達 2017; 49: 343-344.

高梨潤一: 急性脳症: 小児急性脳症診療ガイドラインをふまえて. 小児科診療 2017; 81: 39-46

高梨潤一: 脳炎・脳症の臨床経過と神経放射線診断. 臨床とウイルス 2018; 45: 241-248

安部昌宏, 前田泰宏, 本多隆文, 安川久美, 武藤順子, 高梨潤一. 脳梁膨大部病変を MR spectroscopy で経時的に観察し得た可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳症 (MERS) の 2 例. 脳と発達 2017; 49: 275-278.

高梨潤一: ここがポイント 小児診療ガイドラインの使い方 小児急性脳症診療ガイドライン 2017. 小児科臨床 70: 763-772

2. 学会発表

高梨潤一: 熱性けいれんと小児急性脳症 第 19 回成田小児救急勉強会 2017.2.24.

Takanashi Jun-ichi: Neuroimaging: How to

interpret brain MRI. 14th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, Fukuoka, Japan, 2017.5.10.

高梨潤一: Up to date neuroimaging in leukoencephalopathy. 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪, 2017.6.14.

高梨潤一: 小児急性脳症の臨床・画像・診療ガイドライン. 第 14 回京都小児救急疾患研究会, 2017.5.20

高梨潤一: Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) の画像診断. 京都府立医科大学放射線科診療学講座カンファレンス, 京都, 2017.7.6.

高梨潤一: 興奮毒性型急性脳症 up to date. 第 72 回 神経放射線カンファレンス, 東京, 2017.8.7.

高梨潤一: 小児救急における神経画像診断. 第 3 回秋田小児神経診療研究会, 秋田, 2017.10.27.

平井希, 高梨潤一, ほか. 興奮毒性の関与する小児軽症急性脳症 第 22 回日本神経感染症学会総会 2017.10.13

高梨潤一: 小児けいれん性疾患と八千代医療センターにおける医療連携. 第 45 回東葛北部小児科臨床談話会, 柏市, 2017.12.7.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

