

MERS病変で発症した小脳炎に関する研究

研究分担者 山形 崇倫 自治医科大学医学部小児科学 教授

研究要旨

MRI で脳梁膨大部の拡散低下と小脳炎を呈した例について、自験例2例と文献上確認出来た13例について、病因、経過、治療と予後を検討した。病因は、ロタウィルス胃腸炎に合併した例が10/15例と最も多かった。後遺症を残した例が11/15例と多く、程度はさまざまである。長期経過で予後が改善する例もある。当ステロイドパルス療法の効果は明らかでないが、後遺症なし4例中2例は早期にステロイドパルス療法を実施しており、早期に治療が有効である可能性も考えられ、有効性の検証が必要である。ロタウィルスワクチン普及により減少することが期待されるが、他の病因でも発症しており、病態の解明が必要である。

A．研究目的

我々は、急性脳症の病因・病態解明研究として、以下の研究を実施している。

(1) 早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討

てんかん重積状態後、意識障害が遷延している児に対し、早期にステロイドパルス療法を実施し、二相目の意識障害・けいれんの発症予防効果を確認している。

(2) 髄液プロテオーム解析によるAESD早期診断マーカーの探索

二相性の脳症を発症した患者の一相目のてんかん重積状態後早期の髄液で、二相目を起こさなかった児との比較によるプロテオーム解析により、けいれん重積型急性脳症のバイオマーカーの同定を試みる。

(3) MERS病変で発症した小脳炎の検討

病初期は、意識障害とMRIで脳梁膨大部の拡散低下を呈し、数日後に小脳症状とMRIで小脳白質内側の拡散低下を呈した小脳炎症例を2例経験した。脳梁膨大部の拡散低下を呈する場合、可逆性の脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症(MERS)として予後良好なことが多いが、本例は2例とも後遺症を残した。同様の症例が近年報告されており、MERS病変を呈する脳症の中でも注意すべき病態であり、既報告例を含め、治療・経過について検討した。

B．研究方法

(1) 早期ステロイドパルス療法によるけいれん

重積型急性脳症発症予防効果の検討

けいれん後の意識障害が8時間以上遷延した例に、ステロイドパルス療法(mPSL 30mg/kg/dose (max 1g/dose))を1日1回、3日間点滴静注した。

(2) 髄液プロテオーム解析によるAESD早期診断マーカーの探索

昨年度までに、AESD3例と一相性脳症3例で、初回痙攣後10時間以内の髄液で2-Dimensional Fluorescence Difference Gel Electrophoresis (2D-DIGE)で蛋白分離し、発現量に差がある蛋白をmass spectrum (MS/MS analysis)で同定した。AESDで発現増加していたスポット6か所、発現低下していたスポット4か所の蛋白を同定し、他の患者髄液でWestern blotでの確認を継続した。

(3) MERS病変で発症した小脳炎の検討

脳炎を伴った脳梁膨大部病変を有する脳炎脳症の自験例2例と既報告例において、病因、経過、治療と予後について検討した。

(倫理面への配慮)

「急性脳症のプロテオーム解析を主体とした病因・病態解析」として自治医科大学遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。また、ステロイド治療については、リスク等を説明して、またサンプル収集等の実施にあたっては、患者の親権者のインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

(1) 早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討

初回痙攣後のステロイドパルス療法実施を継続した。1例は、ステロイドパルス療法実施したが、二相性の脳症を発症した。

(2) 髄液プロテオーム解析によるAESD早期診断マーカーの探索

髄液プロテオーム解析で検出された蛋白について、+他の患者の髄液でWestern blotで確認した結果、両群間で発現の有意差は検出されず、有意なバイオマーカーは同定されなかった。

(3) MERS病変で発症した小脳炎の検討

(症例1) 2歳の女児。発熱(39)と咳嗽が出現し、翌日(第一病日)左顔面強直し一点凝視、四肢を屈曲する複雑部分発作を群発した。発作間歇期の意識は清明だった。第2病日に発作群発と意識障害があり、入院した。入院時、体温39.1、GCS: E2V2M4、JCS: -3。傾眠傾向で痛み刺激で開眼した。頂部硬直なし。対光反射迅速で左右差なし。深部腱反射正常で病的反射なし。検査所見上、WBC 14300/ μ l、CRP 2.57mg/dl、AST 23mU/ml、ALT 6mU/ml、CPK 86mU/ml、BS 87mg/dl、フェリチン 78ng/ml、髄液細胞数 231/mm³(単核 28/mm³、多核 203/mm³)、蛋白 39mg/dl、糖 66mg/dl。脳波上、3-4Hzの全般性高振幅徐波で、時折4Hzの波burstを認めた。けいれん群発に対し、ミダゾラム(MDZ)とフォスフェニトイン静注し、ステロイドパルス療法開始。第3病日に頭部MRI上、脳梁膨大部病変あり。第4病日に複雑部分発作の重積出現。頭部MRIで小脳病変あり。IVIg 1g/kg/dose静注。第5病日から、徐々に意識改善してきたが、第6病日には複雑部分発作出現し、MDZ持続静注を要した。第7病日から覚醒し座位保持可で、発語あり。第9病日から失調歩行開始。その後、徐々に発語、運動機能の改善を認めた。第12病日のMRIで小脳白質内側にDWI低下が残存していた。発症3か月後で、会話は2語文。運動は、病前は走れていたが、小走りが可能な状態で、活動性は低く、全身性强直発作1回あり。

(症例2) 5歳の女児。嘔吐と下痢が出現し、第2病日から間歇的な手の震えを繰り返す様になった。ロタウイルス陽性。第4病日に意識障害あり、下肢の強直を繰り返すため、当院転院。入院時、体温38.0、GCS: E2V2M4、JCS: -200。頂部硬直なし。両下肢に軽度の筋緊張亢進があるが、深部腱反射正常で病的反射なし。WBC 6700/ μ l、CRP 0.84mg/dl、AST 45mU/ml、ALT 16mU/ml、CPK 280mU/ml、BS 141mg/dl、フェリチン 42ng/ml、髄液細胞数 145/mm³(単核 10/mm³、多核 135/mm³)、蛋白 44mg/dl、糖 81mg/dl。脳波上、側頭～後頭に高振幅徐波あり。第5病日からステロイドパルス療法開始。頭部MRI上、脳梁膨大部病変あり。

以後もJCS -3の意識障害遷延。IVIg 1g/kg/dose静注。第9病日、MRI上小脳病変あり。ステロイドパルス療法は3クール実施。第

33病日に座位保持、第48病日に伝い歩き可。第58病日から失調歩行。企図振戦あり。発症1年3か月後(6歳)で、知的レベルは境界域、運動機能正常。

(既報告例のまとめ) MERS + 小脳炎は、2003～2017年で、13例の報告あり。発症年齢 平均3.3歳(2-7歳)で男女比3:10。全例基礎疾患なし。発熱の病原体は、ロタウイルス 9例、ムンプスウイルス 1例、アデノウイルス 1例、HHV6ウイルス 1例、RSウイルス 1例。感染症発症第1-4病日に意識障害(12/13)、痙攣(9/13)で発症。第3-12病日に無言、体幹失調、構音障害、測定障害、flutter-like oscillationなど小脳症状を呈していた。病初期(Day1-5)のMRIでMERS+白質病変、小脳病変が検出されていたが、小脳病変はMERS病変出現0日から6日で、遅れて出現することもあった。後遺症として、MRI上小脳萎縮(6/13例)、構音障害(7/13例)、体幹失調(2/13例)、なし(4/13例)。後遺症なしは、ロタ(1/10)、ムンプス、HHV6、RS感染例。後遺症なし例におけるステロイドパルス療法開始時期は、小脳炎症状出現前2例、小脳炎症状出現後1例、治療時期不明1例であった。

D. 考察

(1) 早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討

昨年までのデータでは、ステロイドパルス療法が二相性の脳症発症予防に有効であると考えられていた。本年度、1例発症しており、有効性については、さらに継続しての解析が必要である。

(2) 髄液プロテオーム解析によるAESD早期診断マーカーの探索

これまでの解析で、有意なバイオマーカーは検出されなかった。さらに検体数を増やし、プロテオームの再検が必要であり、検体収集を継続する。

(3) MERS病変で発症した小脳炎の検討

MERS+小脳炎は、ロタウイルス胃腸炎に合併した報告が最も多かった(10/15例)。ロタウイルス胃腸炎の2-5%で何らかの神経症状(痙攣～脳症)を呈すると報告されており、ロタウイルス関連脳症では、病初期MRIではMERS病変のみでも小脳炎等の後遺症を残す合併症に注意が必要である。自験例を含め、11/15例と多くの例で後遺症を残しているが、程度はさまざまで、また、長期経過で予後が改善する例もある。当科の症例2は、2か月以上失調症状が残存したが、1年後には運動面は正常になり、知的レベルも境界域になった。ステロイドパルス療法の効果は明らかでないが、後遺症なし4例中2例は早期にステロイドパルス療法を実施しており、

早期に治療すれば有効である可能性も考えられ、有効性の検証が必要である。ロタウィルスワクチン普及により減少することが期待されるが、他の病因でも発症しており、病態の解明が必要であり、また、小脳炎を来すリスク因子の同定と、早期診断のバイオマーカー検出が必要である。

E . 結論

(1) 早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討

ステロイドパルス療法の二相性脳症発症予防効果は、さらに継続しての解析が必要である。

(3) MERS病変で発症した小脳炎の検討

MERS+小脳炎は、ロタウィルス胃腸炎に合併することが多く、また、小脳炎所見は遅れることも多いため、ロタウィルス胃腸炎では、脳梁膨大部病変出現時も注意が必要である。ロタウィ

ルスワクチン普及により減少することが期待されるが、他の病因でも発症しており、病態の解明と対応法が求められる。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

小林 瑞、池田尚広、宮内彰彦、長嶋雅子、門田行史、小坂 仁、山形崇倫 早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討. 第 59 回日本小児神経学会総会 2017 年 6 月 15 日大阪

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし。