

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

平成 30 年度分担研究報告書

けいれん重積型（二相性）急性脳症の脳病理に関する研究

研究分担者 高梨 潤一 東京女子医科大学 八千代医療センター 教授

研究要旨

けいれん重積型二相性脳症(AESD)を発症した 18 トリソミーを基礎疾患に持つ 1 歳男児の剖検脳病理解析を施行した。大脳皮質直下（画像上の BTA に合致）で HE 染色、KB 染色、Bodian 染色の染色性が深部白質に比べて低下しており、有髄線維の脱落が示された。GFAP 染色では、陽性線維（グリア線維）は少なく、胞体の目立つ GFAP 陽性アストロサイト（肥大型アストロサイト）の増生が認められ、組織障害に対するアストロサイトの初期変化と考えられた。大脳皮質の細胞体や層性は保たれていた。有髄線維の脱落は拡散能を亢進させると推測されることから、皮質下白質の拡散低下（BTA）はアストロサイトーシスを反映したものと考えられた。

A . 研究目的

けいれん重積型二相性脳症(AESD)は、二相性のけいれんと意識障害、MRI 拡散強調画像での皮質下白質高信号（bright tree appearance [BTA]）を特徴とし、興奮毒性が主たる病態と考えられている。神経後遺症は高頻度であるが死亡例は少なく、剖検例の報告は過去にない。脳病理を検討することで、病態ならびに BTA 機序の解明を目指す。

B . 研究方法

18トリソミーを基礎疾患に持つ1歳男児の剖検脳病理解析を施行する。

（倫理面への配慮）

病理解剖につき書面での承諾を得た。論文・学会発表について両親から承諾を得た。

C . 研究結果

症例は 18 トリソミーを基礎疾患に持つ 1 歳男児であり、発熱、複雑部分発作の群発を認め入院、発症 4 日目より傾眠が出現し、脳波上全般性高振幅徐波を認め、脳症の診断でステロイドパルス療法を開始した。発症 7 日目の頭部 MRI で bright tree appearance を認め、AESD と診断した。意識は改善傾向であったが、発症 10 日目に敗血症で蘇生に反応せず死亡した。

剖検脳病理所見では、大脳皮質直下（画像上の BTA に合致）で HE 染色、KB 染色、Bodian 染色の染色性が深部白質に比べて低下しており、有髄線維の脱落が示された。GFAP 染色では、陽性線維（グリア線維）は少なく、胞体の目立つ GFAP 陽性アストロサイト（肥大型アストロサイト）の増生が認められ、組織障害に対するアストロサイトの初期変化と考えられた。大脳皮質の細胞体や層性は保たれていた。

D . 考察

有髄線維の脱落は拡散能を亢進させると推測されることから、皮質下白質の拡散低下(BTA)はアストロサイトーシスを反映したものと考えられた。シナプス前神経からの過剰なグルタミン酸放出による軸索のミトコンドリアおよびオリゴデンドロサイト障害が軸索変性、髄鞘障害を生じ、過剰なグルタミン酸をグルタミンに変換させるアストロサイトが反応性に増殖している可能性がある。

E . 結論

AESD の脳病理所見を初めて報告した。画像所見の病理学的裏付けを取得し得た、病態解明の一助となることが期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Takanashi J. Neuroimaging on Pediatric Encephalopathy in Japan. In *Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders*. Yamanouchi H, Moshe SL, Okumura A, eds. Elsevier 2018; 53-62.

2) Takanashi J, Yasukawa K, Murofushi Y, Masunaga A, Sakuma H, Hayashi M. Loss of myelinated axons and astrocytosis in an autopsy case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2018; 40: 947-951

3) Shimada S, Oguni H, Otani Y, Nishikawa A, Ito S, Eto K, Nakazawa T, Yamamoto-Shimajima K, Takanashi J, Nagata S, Yamamoto T. An episode of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion followed by hemiplegia and intractable epilepsy observed in a patient with a novel frameshift mutation in HNRNPU. *Brain Dev* 2018; 40: 813-818.

4) Takase N, Igarashi N, Taneichi H, Yasukawa K, Honda T, Hamada H, Takanashi J. Infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2018; 390: 63-66.

5) 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* 2018; 40: 357-360.

2. 学会発表

高梨潤一：小児神経画像診断の極意. 第3回小児神経学セミナー, 2018.1.6.

高梨潤一：けいれん重積型（二相性）急性脳症のあれこれ. 第14回塩原セミナー, 2018.1.14.

高梨潤一：小児の神経学的予後評価における画像診断の有用性. 日本小児科学会小児救急蘇生シンポジウム, 2018.5.19.

高梨潤一：T1, T2, FLAIR 画像 revisited. 第

60 回日本小児神経学会 実践教育セミナー,
2018.5.30.

高梨潤一：興奮毒性型急性脳症スペクトラ
ムの拡がり. 第 60 回日本小児神経学会.
2018.5.31.

G . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし