

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

結節性硬化症に合併する急性脳症の臨床像に関する研究

研究分担者 奥村 彰久 愛知医科大学医学部小児科学講座・教授

研究要旨

結節性硬化症における急性脳症については現在まで報告が少なく、その実態は不明である。本研究では、結節性硬化症における重篤なけいれん重積を伴う急性脳症の臨床像を明らかにするために全国調査を行った。症例を小児神経科医のメーリングリストを通じて収集し、11例の臨床情報を得ることができた。発症年齢は4歳未満が多く、熱性けいれん重積およびスパズムの既往が極めて高率であった。脳症の経過は一相性であり、画像では皮質および皮質下白質の浮腫が特徴的であった。予後は不良であり、死亡または重度後障害の症例が過半数を占めた。調査結果から、結節性硬化症の患児では熱性けいれん重積やスパズムの既往が急性脳症のリスクになる可能性が示唆された。急性脳症の発症は予測しがたく、標準的な治療の効果は限定的であった。

A．研究目的

結節性硬化症（TSC）は高率にてんかんを合併することがよく知られている。しかし、急性脳症の合併については、現在まで報告は限られている。我々は、1歳のTSC児において発熱に伴って重篤なけいれん重積を伴う急性脳症を発症し死亡した症例を経験した。文献では同様の症例報告は稀であるが、小児神経科医のメーリングリスト（蔵王セミナーメーリングリスト）を通じて問いかけたところ TSC における急性脳症の症例の存在が確認された。本研究の目的は、TSC における重篤なけいれん重積を

伴う急性脳症の臨床像を明らかにすることである。

B．研究方法

本研究の対象は、TSC と臨床的に診断されている児のうち、重篤なけいれん重積を伴う急性脳症を合併した症例である。TSC の診断は、各施設で日本皮膚科学会の「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」に基づいて行われ、全例 definite TSC の基準を満たしていた。本研究における重篤なけいれん重積を伴う急性脳症の定義は、1) 発熱に伴って発症す

る、2) 2種類以上の十分量の抗てんかん薬の静脈内投与によって頓挫できないけいれん重積、3) けいれん重積が抑制された後も24時間以上持続する、の3条件を全て満たしたものとした。

蔵王セミナーメーリングリストを通じ、上記の条件を満たす症例の情報提供を呼び掛けたところ、8施設から11例の情報提供を得た。これらの症例について、経過サマリ・検査データ・画像所見などを収集した。

(倫理面への配慮)

本研究については、愛知医科大学病院の倫理委員会の承認を得て施行した。本研究では臨床情報を収集するのみで、採血などの患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。個人情報、匿名化を行い、第三者による個人の特定ができないように配慮した。本研究の情報を愛知医科大学病院のホームページに掲載し、オプトアウトの機会を提供した。

C. 研究結果

表1に、11例の背景を示す。発症時の年齢は16~52か月で、1例を除き満4歳未満であった。男女比は5:6であった。熱性けいれんの既往を5例に認め、全例で熱性けいれん重積の既往を認めた。1例を除きてんかんの既往があり、そのうち9例にスパズムの既往を認めた。

急性脳症の臨床像を表2に示す。急性脳症は全例で発熱から24時間以内に出現していた。発症のパターンは全例で共通しており、他の神経症状の先行はなくけいれん重

積で発症していた。けいれん重積は少なくとも30分以上は持続していた。けいれん重積が抗てんかん薬によって頓挫した後は、全例で深昏睡に陥り、二相性の経過を呈した症例は認めなかった。

発症時の検査所見では、軽度の逸脱酵素(AST・ALT・LD・CK)の上昇を認める症例が少なくないが、重篤な異常値を呈した症例はなかった。一方、血糖値は測定された5例の全例で200mg/dL以上の高血糖を認めた。画像所見では、大脳半球の広範な領域に皮質および皮質下白質に優位な浮腫を認めた。

治療では、ステロイドパルス療法が8例に、免疫グロブリン療法が3例に、低体温療法が3例に施行された。また、全例で人工換気を含む集中治療が施行された。転帰は、死亡1例、重度後障害6例、軽度後障害1例であった。

D. 考察

今回の調査結果から、TSC患児では頻度は高くないが発熱に伴って重篤なけいれん重積を伴う急性脳症を発症する症例が存在することが明らかになった。また、その臨床像を明らかにすることができた。

症例の背景では、ほとんどの症例が4歳未満であるとともに、熱性けいれん重積の既往がある児が多かったが特徴的であった。発症年齢については、感染症に罹患する機会が多いことと、年齢が低いことに関連するけいれん親和性の関与が想定される。一方、熱性けいれん重積の既往が11例

中5例と一般人口に比べて著しく高率であったことは注目に値する。現在まで、TSCが熱性けいれん重積のリスクを高める報告はない。したがって、今回の調査で熱性けいれん重積がきわめて高率であったことは、急性脳症を合併したTSC症例では、*TSC1/TSC2*とは異なる遺伝学的因子がけいれん重積の発症と関与している可能性が示唆される。遺伝学的因子の解明については今後の研究が必要であるが、TSC症例が熱性けいれん重積を起こした場合、その後の急性脳症の発症に注意する必要があると考える。また、てんかん、特にスパズムの既往が11例中9例と高率であったことも注目される。スパズムの既往もTSC症例における脳症発症のリスク因子である可能性が示唆される。

急性脳症の発症は全例で発熱の出現後24時間以内であり、他の神経症状の先行がない突然のけいれん重積で発症したことが特徴であった。このことは、急性脳症の発症予測が困難であることを示す。また、入院時の検査値では著明な異常値を呈することはなく、発症後早期に脳症の重症度を検査値に基づいて予測することの困難さが窺われた。一方、測定されている症例数は限られていたが、高血糖が高率であったことは興味深い。我々のノロウイルス感染に伴う急性脳症の調査では、血糖値の異常が予後不良と関連していた。このことから、高血糖は発症後早期に脳症の重症度を推定する

のに有用な可能性があると思われた。

TSC児に合併した急性脳症の臨床経過は概ね類似していた。けいれん重積が抗てんかん薬によって頓挫された後も深昏睡に陥り、一相性の経過を辿った。頭部MRIでは、皮質および皮質下白質優位の浮腫性変化が特徴であった。この経過は、いわゆるけいれん重積型二相性脳症とは異なっており、画像所見でも明瞭なcentral sparingを欠く症例が多かった。したがって、TSC児における急性脳症の病因も、けいれん重積型二相性脳症とは異なっていることが推定される。もちろんけいれん重積による興奮毒性の関与も否定することはできないが、高サイトカイン血症などの関与も考えられる。今後はサイトカインなどの液性因子を網羅的かつ経時的に解析するような研究が必要であろう。

治療では、急性脳症の標準的治療であるステロイドパルス療法や免疫グロブリン療法に加えて低体温療法などを施行された症例が散見されたが、重度後障害および死亡が高率であり効果は十分であったとは言えない。有効なけいれん重積の管理や脳保護療法を開発することが望まれる。

E . 結論

TSC児における重篤なけいれん重積を伴う急性脳症の臨床像を調査した。発症年齢は4歳未満が高率であり、熱性けいれん重積およびスパズムの既往が極めて高率であった。脳症の経過は一相性であり、画像では皮質および皮質下白質の浮腫が特徴的で

あった。予後は不良であり、有効な治療法の開発が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

Okumura A. Electroencephalography in Children with Acute Encephalopathy/Encephalitis. In: Yamonouchi H, Moshe SL, Okumura A, editors. Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders. Elsevier: St.Louis 2018: 63-70.

Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, Okuno T, Nakahara E, Imamura T, Saitoh M, Mizuguchi M, Shimizu T, Ohno K, Okumura A. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Ann Neurol* 2018; 83(1): 98-106.

Chong PF, Kira R, Mori H, Okumura A, Torisu H, Yasumoto S, Shimizu H, Fujimoto T, Hanaoka N, Kusunoki S, Takahashi T, Oishi K, Tanaka-Taya K. Clinical Features of Acute Flaccid Myelitis Temporally Associated with an Enterovirus D68 Outbreak: Results of a Nationwide Survey of Acute Flaccid Paralysis in Japan, August-December 2015. *Clin Infect Dis* 2018; 66(5): 653-664.

Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S. A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous

movements, hypotonia, and dystonic features. *Brain Dev* 2018; 40(10): 926-930.

Muto T, Nago N, Kurahashi H, Minagawa H, Okumura A. A One-Month-Old Boy With a Seizure During a Febrile Illness. *Clin Pediatr* 2018; 57(3): 355-357 .

Hatanaka M, Shimakawa S, Okumura A, Natsume J, Fukui M, Nomura S, Kashiwagi M, Tamai H. The efficacy of adrenocorticotrophic hormone in a girl with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Brain Dev* 2018; 40(3): 247-250.

Igarashi A, Sakuma H, Hayashi M, Noto D, Miyake S, Okumura A, Shimizu T. Cytokine-induced differentiation of hematopoietic cells into microglia-like cells in vitro. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018; 9: 139-149.

Hattori F, Kawamura Y, Kawada JI, Kojima S, Natsume J, Ito K, Saito S, Kitagawa Y, Okumura A, Yoshikawa T. Survey of rotavirus-associated severe complications in Aichi Prefecture. *Pediatr Int* 2018; 60(3): 259-263.

Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Okumura A. The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures. *Brain Dev* 2019; 41(1): 72-76.

Shima T, Okumura A, Kurahashi H, Numoto S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. A nationwide survey of norovirus-associated encephalitis/encephalopathy in Japan. *Brain Dev* 2019; 41(3): 263-270.

2. 学会発表

奥村彰久．小児急性脳症診療ガイドラインのポイント．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.5.31.

牧祐輝、田中雅大、岡井佑、坂口陽子、山啓之、大野敦子、中田智彦、深沢達也、辻健史、城所博之、久保田哲夫、奥村彰久、齋藤伸治、夏目淳．東海地区におけるbright tree appearanceを呈する急性脳症の9年間の発症状況．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.5.31.

檜原翔、深沢達也、久保田哲夫、根岸豊、山本啓之、齋藤伸治、奥村彰久、夏目淳．けいれん重積型急性脳症(AESD)予測スコアの妥当性．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.5.31.

沼本真吾、倉橋宏和、佐久間肇、奥村彰久治療抵抗性有熱時けいれん重積を来した結節性硬化症の1例．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.6.1.

嶋泰樹、奥村彰久、安部信平、池野充、清水俊明．本邦におけるノロウイルス関連脳炎・脳症 全国調査の報告．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.6.1.
倉橋宏和、東慶輝、増田章男、奥野達矢、

中原絵理、今村卓司、齋藤真木子、水口雅、大野欽司 奥村彰久．脳梁膨大部病変をもつ軽症脳症におけるMYRF遺伝子バリエーション．第60回日本小児神経学会学術集会、幕張、2018.6.1.

奥村彰久．小児の急性脳症 Up to Date．第25回日本小児高血圧研究会、名古屋、2018.9.16

奥村彰久．小児の急性脳症 Up to Date．第47回西濃小児科医会学術講演会、大垣、2018.10.14.

奥村彰久．エンテロウイルスD68流行期の急性弛緩性脊髄炎の臨床像と画像所見．第23回日本神経感染症学会学術大会、東京、2018.10.20.

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

3. その他

なし

表1．症例の背景

症例	月齢	性	FS の既往	FS 重積の既往	てんかんの既往	スパズムの既往
1	23	男	あり	あり	あり	あり
2	46	男	なし	なし	あり	あり
3	16	男	なし	なし	あり	あり
4	17	男	あり	あり	あり	あり
5	29	女	あり	あり	あり	あり
6	22	女	なし	なし	なし	なし
7	21	女	なし	なし	あり	あり
8	22	女	なし	なし	あり	あり
9	34	男	あり	あり	あり	あり
10	52	女	あり	あり	あり	なし
11	16	女	なし	なし	あり	あり

FS:熱性けいれん

表2．急性脳症の臨床像

症例	発熱から 発症 まで	けいれんの 持続	意識障害	mPSL パ ル ス	IVIG	低体温 療 法	MV	転帰
1	24時間	30分	深昏睡	有	無	無	有	死亡
2	3時間	70分	深昏睡	無	無	無	有	重度障害
3	0時間	80分	深昏睡	無	無	無	有	重度障害
4	4時間	60分	深昏睡	有	有	有	有	重度障害
5	24時間	不明	深昏睡	有	無	無	有	重度障害
6	10時間	90分	深昏睡	有	有	無	有	重度障害
7	6時間	115分	深昏睡	有	無	無	有	軽度障害
8	8時間	不明	深昏睡	有	無	無	有	軽度障害

9	10時間	30分	深昏睡	無	無	有	有	軽度障害
10	4時間	50分	深昏睡	有	無	有	有	重度障害
11	3時間	80分	深昏睡	有	有	無	有	軽度障害

mPSL : メチルプレドニソロン、IVIG : 免疫グロブリン療法、MV : 人工換気