

## 原著

Hemorrhagic shock and encephalopathy をきたした  
ロタウイルス感染症の女児例\*伊住浩史<sup>1,2)</sup> 市山高志<sup>3)</sup> 河合泰宏<sup>1)</sup> 尾内一信<sup>1)</sup>

**要旨** ロタウイルス腸炎に伴う hemorrhagic shock and encephalopathy の1歳女児例を経験した。頭部画像検査では大脳白質に広汎な異常所見あり、髄液では IL-6 の上昇がみられた。PCR 検査では便と血液がロタウイルス陽性、髄液は陰性だった。ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法、低体温療法を行い救命し得たが重度の後遺症を残した。サイトカインが関与した二次性中枢神経障害が考えられた。

## はじめに

ロタウイルスは乳幼児の急性胃腸炎の原因として頻度が高く、一般には予後の良い疾患と考えられている。しかし神経系の合併症を伴うこともあり、軽症胃腸炎に伴う良性乳児けいれんの予後良好例から急性脳炎・脳症の予後不良例まで多岐にわたる。この急性脳症に関しての病態はいまだに不明である。われわれはロタウイルス感染を契機に hemorrhagic shock and encephalopathy を発症した女児例を経験した。早期から頭部 MRI 拡散強調像で大脳白質に異常所見を呈し、血液・髄液サイトカイン検査で特徴的な所見が得られたので報告する。

## I. 症 例

**患児**：1歳0カ月、女児。

**主訴**：けいれん。

**現病歴**：粗大運動の遅れと原因不明の軽度肝機能障害のため、当院を紹介され入院3カ月前から外来通院中だった。入院3日前から鼻汁と下痢が出現したため近医を受診し、同院でロタウイルス感染症と診断された。入院2日前から嘔吐が出現し、入院当日からは吐物がコーヒー残渣様となり、頻回に嘔吐を繰り返した。またタール様の下痢便が頻回に認められるようになった。右半身のびくつきが出現したために当院を受診した。

**家族歴**：父、母、兄（5歳）、姉（3歳）、本人、兄（5歳）に言語の遅れあり、外来で経過観察中だった。

**周産歴**：在胎39週4日で出生時体重2,642g。出生時に仮死なし。出生時のマスキング検査では異常なし。

**発達歴**：顎定4カ月、寝返り7カ月、座位11カ月、独歩はできず粗大運動の遅れあり。脳症発症前の1歳0カ月時点で有意語なし。

\* Hemorrhagic shock and encephalopathy associated with rotavirus infection : a case report

**Key words**：ロタウイルス， hemorrhagic shock and encephalopathy， サイトカイン

1) 川崎医科大学小児科学2講座 Hiroshi Isumi, Yasuhiro Kawai, Kazunobu Ouchi

2) 萩市民病院小児科

〔〒758-0061 萩市椿3460-3〕

3) 山口大学医学部小児科 Takashi Ichiyama

表 1 入院時検査所見

WBC	36,480/ $\mu$ l	PT	15.2 sec
Stab.	10.5%	APTT	39.7 sec
Seg.	65.0%	Fibrinogen	157 mg/dl
RBC	$456 \times 10^4$ / $\mu$ l	HPT	46.0%
Hb	12.5 g/dl	血液ガス検査	
Plt	$38.1 \times 10^4$ / $\mu$ l	(静脈血酸素使用時)	
AST	1,321 IU/l	pH	7.128
(入院 11 日前)	126 IU/l	pCO <sub>2</sub>	70.9 mmHg
ALT	1,466 IU/l	HCO <sub>3</sub>	23
(入院 11 日前)	126 U/l	BE	-7.7
Glu	10 mg/dl	髄液検査	
UN	30 mg/dl	細胞数	6/3 $\mu$ l
Cre	0.23 mg/dl	単核	100%
UA	16.8 mg/dl	Sugar	85 mg/dl
CK	148 IU/l	Protein	11 mg/dl
LDH	446 IU/l	IgG index	1.7
Na	148 mEq/l	IgG	1.7 mg/dl
K	4.7 mEq/l	Alb	67.6 $\mu$ g/ml
Cl	101 mEq/l	便潜血	
Ca	8.6 mg/dl	陽性	
CRP	2.66 mg/dl		
Ammonia	64 $\mu$ g/dl		

**既往歴：**熱性けいれんなく、その他のてんかん性疾患の既往なし。

**入院時身体所見：**身長 71.4 cm, 体重 9,485 g, 体温 37.6°C, 収縮期血圧 110 mmHg, 脈拍 150/min, 呼吸数 36/min, 受診時も右上下肢, 右顔面を律動的にびくつかせるけいれん重積が持続していた。意識障害あり, Japan Coma Scale III-200~300 だった。

項部硬直はなく, ケルニツヒ徴候は陰性。心肺聴診では異常所見なし。腹部は平坦で軟。腸音は減弱。受診時も頻回のタール便を排便した。顔色は不良で四肢末梢の冷感が認められた。

**検査所見：**表 1 に示すように入院時の血液検査では白血球増多と軽度の炎症反応, 著明な低血糖, 出血傾向, 代謝性と呼吸性のアシドーシスがみられた。入院前から AST, ALT とも軽度の肝逸脱酵素の上昇があり外来通院で経過をみていたが, 入院時には AST は 1,321 IU/l, ALT は 1,466 IU/l と高値を呈した。入院時の血中アンモニア値は正常だった。脳脊髄液検査では一般検査では異常所見はなかったが, IgG index は 1.7 と上昇がみられた。

表 2 入院時のロタウイルス検査所見

糞便検査 (入院初日)	
ロタウイルス抗原 (検出用 ELISA)	陽性
PCR 法 (RNA)	陽性
VP7	G3 型
VP4	P[8] 型
血清検査 (入院初日)	
ロタウイルス抗原 (検出用 ELISA)	陽性
RT-PCR 法 (RNA) (VP7・NSP3)	陽性
VP7	G3 型
髄液検査 (入院初日)	
ロタウイルス抗原 (検出用 ELISA)	陰性
RT-PCR 法 (RNA)	陰性

糞便中のロタウイルス抗原が陽性。PCR 法 (RNA) では便のロタウイルスが陽性で, ウイルスのゲノタイプは VP7 は G3 型, VP4 は P[8] 型だった。血清ではロタウイルス抗原が陽性。RT-PCR 法ではロタウイルスが陽性で, ゲノタイプは G3 型だった。髄液検査では入院時のロタウイルス抗原および遺伝子検査 (RT-PCR) は陰性だった (表 2)。なお本症例で検出されたロタウイルスのゲノタイプは同年冬期に県内の他地域でも同型検出の報告があった。肝炎ウイルス関連検査では C 型肝炎, B 型肝炎, サイトメガロウイルス感染症は否定された。また入院 26 日目の検査では血清銅, セルロプラスミン値とも異常なく, 銅代謝異常は認められなかった (表 3)。入院初日と入院 7 日目の尿有機酸分析では特異的反応なし。眼科的検査では明らかな異常はみられなかった。頭部 MRI 画像検査では T1, T2 強調像では明らかな異常信号域はみられなかったが, 拡散強調像で大脳白質に広汎な異常信号域が認められた (図 1)。入院時の血液と髄液の IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , sTNFR1 を測定したが, 髄液では IL-6 が 338.5 pg/ml と高値で, IL-2, sTNFR1 の軽度上昇がみられた。血液では IL-6, IL-10, sTNFR1 が軽度上昇していた (表 4)。

**経過 (図 2)：**外来受診時にもけいれん重積が持続していたため, 外来でジアゼパムを繰り返し静脈内投与したがけいれんは持続した。続いて挿入した胃管からカルバマゼピンを 5 mg/kg 注入したが効果なく, チオペンタールナトリウム 5 mg/kg

表 3 その他の検査所見

血清銅 (入院 26 日目)	128 $\mu\text{g}/\text{dl}$	髄液単純ヘルペスウイルス PCR	(-)
セルロプラスミン (入院 26 日目)	30.3 $\text{mg}/\text{dl}$	鼻粘膜インフルエンザウイルス抗原	A (-) B (-)
血液乳酸 (除蛋白) (入院 11 日目)	15.2 $\text{mg}/\text{dl}$	血清 HCV 抗体定量 (入院 4 日目)	0.2 (-)
血液ビリルビン酸 (入院 11 日目)	0.46 $\text{mg}/\text{dl}$	血清 HBs 抗原精密 (入院 4 日目)	0.01 (-)
尿有機酸分析 (入院初日・7 日目)	特異的反応なし	血清サイトメガロウイルス IgM (入院 11 日目)	0.37 (-)
		血清サイトメガロウイルス IgG (入院 11 日目)	2.0 > (-)
		C7 ハーブ全血サイトメガロウイルス抗原 (入院 3 日目)	(-)

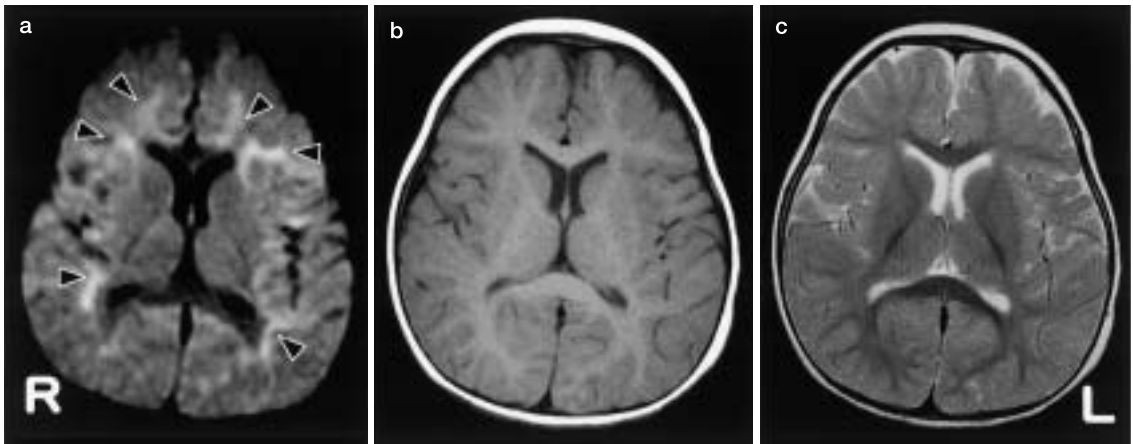


図 1 頭部 MRI 検査 入院時

a : 拡散強調画像 b : T1 強調画像 c : T2 強調画像  
 拡散強調画像で大脳白質に異常信号域が広汎に認められる。

表 4 サイトカイン検査結果

採取日	検体	IL-6	IL-4	IL-2	IFN- $\gamma$	TNF- $\alpha$	IL-10	sTNFR1
入院初日	髄液	338.5	<2.6	7.6	<7.1	<2.8	2.8	2.45
入院初日	血清	35.1	<2.6	3.4	11.3	<2.8	27.2	2.66
入院 12 日目	血清	23.9	2.6	6.9	39.8	3.5	61.2	ND
小児の正常値	髄液	<9.7	<11.6	<4.6	<46.6	<6.2	<6.1	0.94 $\pm$ 0.39
	血清	<19.9	<15.0	<4.5	<42.9	<11.1	<14.2	1.09 $\pm$ 0.5
	単位	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	ng/ml

を静脈内投与したがけいれんは頓挫しなかった。さらにリドカインの静脈内投与ならびにミダゾラムの静注を施行したが効果がなかった。このため集中治療室で人工呼吸管理のもとチオペンタールナトリウムの持続静注を 10  $\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$  まで徐々に増量した。しかしけいれんは頓挫しなかったため

チオペンタールナトリウム投与をいったん中止してプロポフォール持続投与を開始した。なおプロポフォール投与に関してはご家族に同意を得て施行した。プロポフォールを 5  $\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$  まで増量したところでみかけ上はけいれんは頓挫したが、脳波検査上ではまだ棘波を伴った律動波が群発し

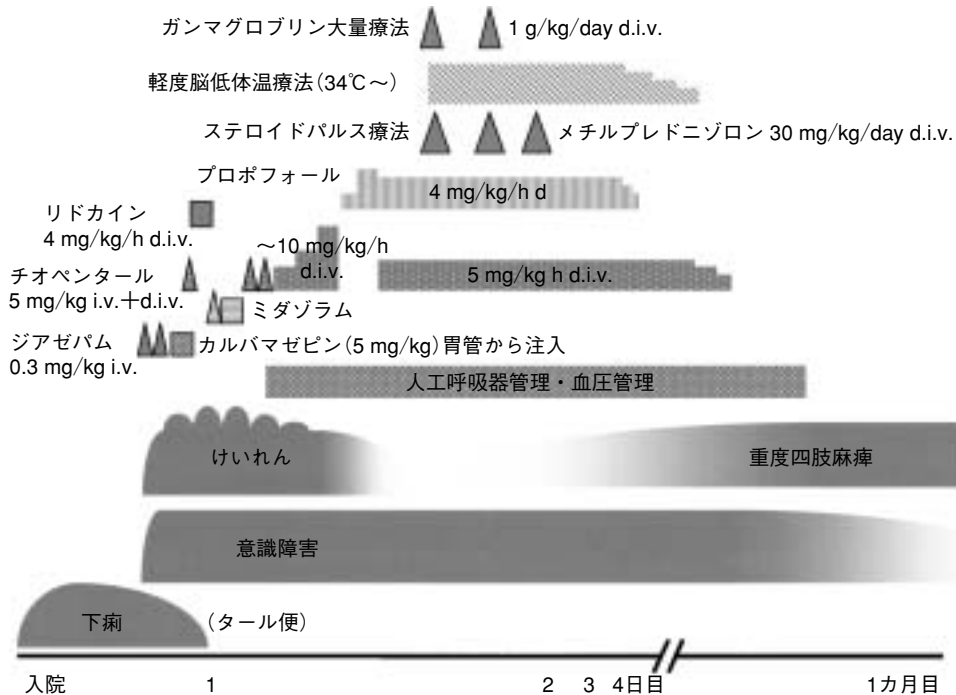


図 2 入院後経過

ておりけいれん重積の持続が確認された。プロポフォール 4 mg/kg/hr にチオペンタールナトリウム 5 mg/kg/hr の併用を行ったところ、脳波は burst-suppression pattern を呈し、けいれんの頓挫が確認された (図 3)。

脳症に対して初日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 30 mg/kg×3 日間)、免疫グロブリン大量療法 (1 g/kg×2 日間)、軽度脳低体温療法 (直腸温 33~34°C) を開始した。当初は単純ヘルペス脳炎の可能性も否定できなかったためアシクロビルも併用した。入院時血液検査で炎症反応があったことと気道確保時に嘔吐があり、誤嚥性肺炎の発症が疑われたため、スルバクタム/アンピシリンの投与も併用した。またコーヒー残渣様の嘔吐とタール様の下痢に対しては H<sub>2</sub> blocker の投与と vit K<sub>2</sub> の投与を開始した。また昇圧剤による血压管理を行った。

人工呼吸管理下で全身管理を続けながらプロポフォールとチオペンタールナトリウムの持続投与を継続したが、けいれんなく脳波上も発作波がみられなかったために入院 4 日目にプロポフォール

を中止し、入院 8 日目にチオペンタールナトリウムを中止した。低体温療法は治療開始 4 日目から復温を開始した。なお頭部 MRI 検査を入院 14 日目に施行したが大脳萎縮が認められた (図 4)。大脳基底核には異常信号域の出現あり、原因としてけいれん重積の遷延に伴う低酸素虚血が疑われた。入院 16 日目には刺激に対して開眼が出現。呼吸状態が落ち着いていることを確認し、入院 19 日目に人工呼吸管理を中止した。3 歳になった現在、外来通院中であるが、重度の精神運動発達遅滞と重度の四肢麻痺を残している。

## II. 考 察

ロタウイルス感染症は胃腸炎を主徴とし、一般には予後良好の感染症であるが、筋炎、膵炎、心筋炎などの合併症の他、中枢神経合併症もきたすことがある。また中枢神経合併症は軽症胃腸炎に伴う良性乳児けいれんからギラン・バレー症候群や予後不良のライ症候群、急性脳炎・脳症など多岐にわたる<sup>1)</sup>。また頻度は少ないが hemorrhagic shock and encephalopathy の報告もみられる<sup>2)</sup>。

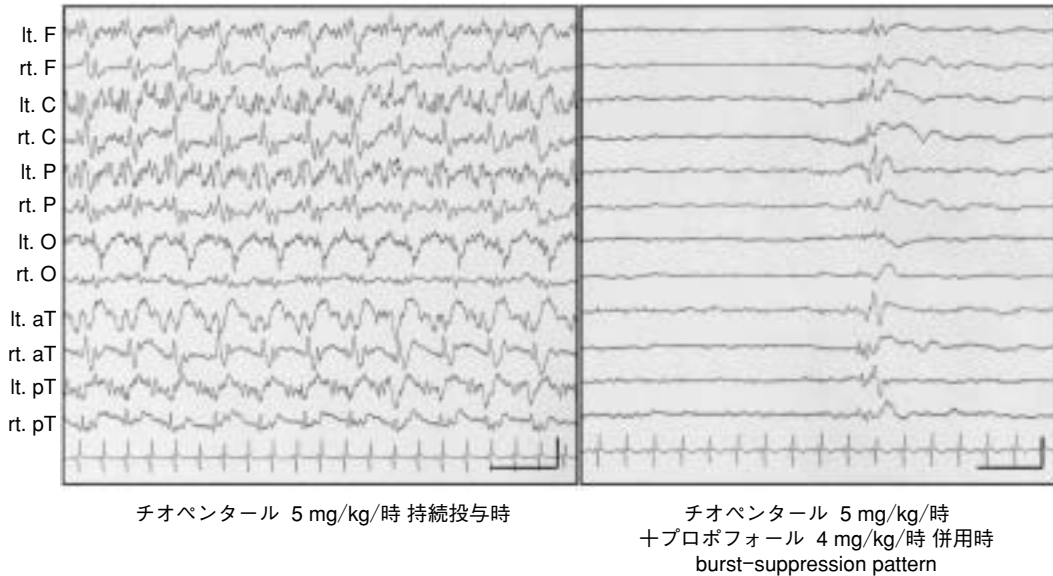


図 3 脳波 入院初日・加療時

左: チオペンタール (5 mg/kg/時) の持続投与時には発作波の群発が認められた。

右: チオペンタール (5 mg/kg/時) とプロポフォール (4 mg/kg/時) を併用したところ burst-suppression pattern となり、けいれんの頓挫が確認された。

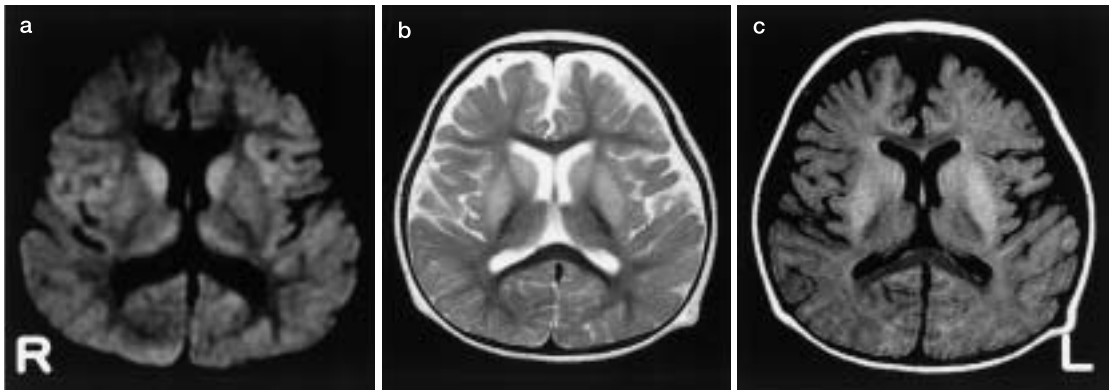


図 4 頭部 MRI 検査 入院 14 日目

大脳萎縮が認められる。また拡散強調像 (a), T2 強調像 (b), FLAIR 像 (c) で大脳基底核に高信号域が認められる。

Hemorrhagic shock and encephalopathy は健康であった児が嘔吐、発熱のあと、急激にけいれん、意識障害、血圧低下を起こし、水様血性の下痢、代謝性アシドーシス、腎不全、肝障害を合併する予後不良な急性脳症の一つの病型であり、Levin らが提唱した<sup>3,4)</sup>。本症例でもけいれん、血性の下痢、出血傾向、肝逸脱酵素の上昇、アシドーシスといった症状がみられ hemorrhagic shock and

encephalopathy と診断した。診断基準から既知の感染に伴うものは厳密には hemorrhagic shock and encephalopathy とは区別するべきであるとの意見もあるが<sup>5)</sup>、インフルエンザなどのウイルス感染に伴う報告も少なくない<sup>6)</sup>。ロタウイルス感染に伴う報告もあり、1996 年に Makino らはロタウイルスによる胃腸炎に伴った hemorrhagic shock and encephalopathy の女兒例を報告した<sup>7)</sup>。なおこの例



では便中のロタウイルス抗原が陽性でロタウイルス RNA が血液と髄液から検出されている。Hemorrhagic shock and encephalopathy 以外にもロタウイルス感染症に伴う神経合併症では、髄液からロタウイルス RNA が高率に検出されるとの報告があり、Nishimura らはけいれんを伴うロタウイルス感染症患児の髄液と血液からロタウイルスの RNA が RT-PCR 法によって検出できることを報告している<sup>8)</sup>。本症例では便と血液からは RT-PCR 検査でロタウイルス RNA が検出されたが髄液では検出されず、髄液内のロタウイルスの存在は示されなかった。

Hemorrhagic shock and encephalopathy の病態に関しては、髄液中にロタウイルス RNA が検出される例があることからウイルスによる直接的侵襲を示唆する報告から  $\alpha 1$ -antitrypsin の関与や TNF- $\alpha$  などサイトカインの関与する報告などがあるが、いまだに詳細は不明である<sup>2,9,10)</sup>。本症例では急性期の血液と髄液の IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , sTNFR1 のサイトカインを測定した。血液と比較して炎症性サイトカインの IL-6 が髄液で高値であることが特徴であり、中枢神経障害にサイトカインの関与が推測された。また髄液の IL-6 が高値であるのに対し IFN- $\gamma$  が上昇していなかった。このサイトカインプロフィールからは中枢神経障害はウイルスによる直接障害ではなく、二次性の障害であることが推測された。

Hemorrhagic shock and encephalopathy での画像検査では頭部 CT で全般性の大脳浮腫を認めることが典型的とされるが<sup>3)</sup>、病初期の頭部 MRI 所見の報告は少ない。本症例では受診当日の頭部 MRI 検査の拡散強調像で大脳白質に広汎に異常信号域がみられ、発症早期から大脳白質への強い障害が示された。拡散強調像は急性脳症で早期から異常を呈することが多く、本症例でも拡散強調像は有用だった。本症例では経過を通じて全般性の大脳浮腫はみられなかった。なお入院 14 日目の頭部 MRI 検査では大脳基底核の低信号域がみられ、この原因としてけいれん重積の遷延に伴う低酸素虚血が疑われた。

Hemorrhagic shock and encephalopathy に対しては低体温療法を含めてさまざまな治療が検討され

ているが、一定の治療はなく現状では予後は極めて不良である。急性期の死亡例が約半数で、残りの大部分も重篤な後遺症を残すとされる<sup>11)</sup>。本症例でも治療に苦慮した。けいれん重積は非常に難治で小児のけいれん重積治療のガイドラインで推奨される抗けいれん薬では無効であり、抗けいれん薬として適応のないプロポフォールの使用を必要とした。発症初期から異常画像所見を呈するほどの強い中枢神経障害を生じたことが治療抵抗性のけいれん重積を発症した要因として考えられた。なお脳症に対してはインフルエンザ脳症に準じたステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法、軽度脳低体温療法と呼吸、循環管理を含めた全身の集中治療を行い、救命はし得たが重度の後遺症を残した。高サイトカイン血症に対してステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法、軽度脳低体温療法は効果が期待できるとされるが、本症例では初期からそれらの治療を行ったにもかかわらず神経学的予後は不良だった。さらに早期からの治療の開始やその他の追加治療などの検討や工夫が必要と考えられた。

本症例では発症前から原因不明の発達の遅れと軽度の肝機能障害があった。けいれん重積型の脳症の発症危険因子として発達遅滞を強調する報告もあるが<sup>12)</sup>、本症例では肝機能障害、発達遅滞と脳症発症との関連は不明だった。

謝辞：ロタウイルスのウイルス学的検索をしていただいた岡山県環境保健センターの葛谷光隆先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第 49 回日本小児神経学会において発表した。

## 文 献

- 1) Salmi TT, et al : Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis. *Scand J Infect Dis* 10 : 29-31, 1978
- 2) 港 敏則, 他 : Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome の 2 症例. *脳と発達* 24 : 71-77, 1992
- 3) Levin M, et al : Hemorrhagic shock and encephalopathy : a new syndrome with high mortality in

- young children. *Lancet* 2 (8341) : 64-67, 1983
- 4) Levin M, et al : Hemorrhagic shock and encephalopathy : clinical, pathologic, and biochemical features. *J Pediatr* 114 : 194-203, 1989
  - 5) Jardine DS, et al : Using characteristic changes in laboratory values to assist in the diagnosis of hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Pediatrics* 96 : 1126-1131, 1995
  - 6) 木村清次, 他 : 感染に伴う急性脳症 35 例の臨床的検討. *脳と発達* 30 : 244-249, 1998
  - 7) Makino M, et al : Haemorrhagic shock and encephalopathy associated with rotavirus infection. *Acta Paediatr* 85 : 632-634, 1996
  - 8) Nishimura S, et al : Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsions and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. *Brain Dev* 15 : 457-459, 1993
  - 9) 尾崎 望, 他 : Hemorrhagic shock and encephalopathy と診断した 1 例. *小児科臨床* 50 : 183-188, 1997
  - 10) 劉 美成, 他 : 痙攣を伴う下痢症患者における髄液, 血清からのロタウイルス遺伝子の検出. *脳と発達*. 37 (suppl) : S170, 2005
  - 11) 神村直久, 他 : インフルエンザウイルス. *日本臨牀* 55 : 880-885, 1997
  - 12) 前垣義弘, 他 : 急性脳症を来した症例の基礎疾患に関する研究 : 痙攣重積型脳症は基礎疾患を持つことが多い. *脳と発達* 39 (suppl) : S150, 2007

(受付 : 2007 年 9 月 28 日, 受理 : 2008 年 4 月 30 日)

\* \* \*