

原著

Thyrotropin-releasing hormone 療法で治療した
けいれんを伴わないロタウイルス急性脳症の1 女児例

本 間 なずな¹⁾ 大 宜 見 力¹⁾ 高 野 忠 将¹⁾ 田 中 理 砂¹⁾
大 石 勉¹⁾ 田 中 学²⁾ 小 熊 栄 二³⁾

要旨 発熱，下痢，嘔吐で発症し，ロタウイルス胃腸炎と診断された2歳女児。経過中にけいれんは認めなかったが意識，言語および運動障害を合併し，髄液と頭部画像検査からロタウイルス脳症と診断した。Thyrotropin-releasing hormone (TRH) 療法により改善したが，小脳萎縮が残存した。けいれんを伴わない脳症は珍しく，またロタウイルス脳炎/脳症に対する TRH 療法の報告はなく貴重であると思われた。

はじめに

ロタウイルスは乳幼児下痢症の主要な原因であり，ほぼすべての小児が5歳までに感染する。血球貪食症候群・腎炎・肝炎などの腸管外合併症がまれに報告されるが，近年，中枢神経系合併症の報告が増加している¹⁾。今回，われわれはロタウイルス胃腸炎の経過中にけいれんを伴わないが，意識障害を呈し，回復期に小脳萎縮をきたした1症例を経験した。ロタウイルス脳炎/脳症で小脳萎縮をきたした例の報告²⁾は少なく，文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

患児：2歳2カ月，女児。

主訴：発熱，下痢。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：在胎41週，2,386g (SFD)，正常経膈分娩にて出生。その他は発達歴を含め特記事項な

し。三語文を話す。

現病歴：39°C台の発熱，頻回の嘔吐と水様性黄色便を認めて近医を受診した。便中ロタウイルス抗原迅速検査陽性であり，第2病日に補液とタンニン酸アルブミンの処方を受けた。第3病日に嘔吐は治まり解熱した。第4病日に下痢も消失したが，経口摂取低下と不機嫌を認めたため当院紹介となった。

入院時身体所見：体温37.4°C，脈拍95/分，血圧105/50 mmHg，呼吸22/分。間欠的啼泣がみられたが，筋トーンは全体に低下している印象。口腔内乾燥と turgor 低下あり。腹部は平坦で軟，腸蠕動音は亢進していた。項部硬直は認めなかった。

入院時検査所見 (表1)：軽度のAST，LDH，筋原性酵素の上昇を認めた。白血球やCRPの上昇はなし。腹部単純写真では明らかな異常を認めなかった。腹部超音波検査では，小腸の広範な壁肥厚と腸間膜リンパ節腫大と少量腹水を認めた

Key words：ロタウイルス，急性脳症，thyrotropin-releasing hormone (TRH) 療法

1) 埼玉県立小児医療センター感染免疫科

2) 同 神経科

3) 同 放射線科

〔〒339-8551 さいたま市岩槻区大字馬込2100〕

が、腸捻転や腸重積の所見は確認されなかった。

経過：軽症脱水とそれに伴う活気の低下と考
え、補液を開始した。翌日（第5病日）には十分
な尿量が得られ、脱水は改善したと思われた。し
かし、四肢が脱力した状態は変わらず、臥床した
まま間欠的に叫び声をあげる状態が続き、頻繁な
挺舌と歯ぎしりがみられた。視線はわずら有意語
がなく、定額も不能であった。さらに痛み刺激に
対する反応が全くないことから Japan Coma
Scale 300 (Glasgow Coma Scale : E4V1M2) の意
識障害と判断した。

脳炎/脳症を疑い、他の頭蓋内感染症や代謝異常
症の鑑別のため各種検査を施行した（表2）。髄液

表 1 入院時検査所見

血算		CK	829 IU/l
WBC	4,900/ μ l	CK-MM	95%
seg	53.0%	CK-BB	2%
band	4.0%	Cr	0.22 mg/dl
lymph	38.0%	BUN	8 mg/dl
RBC	404 \times 10 ⁴ / μ l	Na	137 mEq/l
Hb	10.6 g/dl	K	4.2 mEq/l
PLT	23.1 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	98 mEq/l
生化学		Ca	9.2 mg/dl
AST	63 IU/l	Glu	83 mg/dl
ALT	24 IU/l	CRP	0.07 mg/dl
T. Bil	0.4 mg/dl	IgG	583 mg/dl
LDH	308 IU/l	IgA	53 mg/dl
TP	6.4 g/dl	IgM	76 mg/dl
Alb	4.1 g/dl	C3	85 mg/dl
ALD	10.5 U/l (2.7~7.5 U/l)		

中の神経特異エノラーゼ (neuron-specific eno-
lase : NSE) 上昇と髄液サイトカイン IL-6, TNF-
 α および IL-18 の上昇を認めた。しかし、血中サ
イトカインは明らかな上昇を認めなかった。便中
ロタウイルス抗原 (ラピッドテスト®ロタアデノ
で測定) が陽性であり、第17病日に陰性化した。
また reverse transcriptase polymerase chain reac-
tion (RT-PCR) 法では便中ロタウイルスゲノムは
陽性であったが、血液および髄液では検出されな
かった。頭部 MRI (第5病日) では明らかな異常
を認めなかった。ロタウイルスによる急性脳症と
判断し、dexamethasone (DEXA) (0.75 mg/kg/day
tid) と D-mannitol (15 ml/kg/day tid) と Acyclovir
(ACV) を開始した (図1)。ACV は第11病日に
髄液 herpes simplex virus type 1-PCR 陰性の結果
を得て投与を終了した。第9病日の頭部 MRI (図
2) では apparent diffusion coefficient map (ADC
map) の信号低下を伴う、小脳皮質の拡散強調画
像における信号上昇を認めた。これは細胞性浮腫
を反映しており、脳症に整合する所見であると思
われた。また第12病日の脳血流シンチグラフィ
(I¹²³-IMP) では大脳にびまん性の軽度脳血流低下
を認めた。

これらの初期治療で症状の改善が得られなかつ
たため、第16病日より運動機能と意識障害の改
善を目的に TRH 療法を開始した。投与開始後か
ら叫び声をあげる頻度が減少し、治療開始から1
週間程度で視線が合うようになり、定額と坐位が
可能になった。また意識レベルもほぼ正常化し、

表 2 入院翌日 (第5病日) の検査結果

髄液検査	サイトカイン (単位 : pg/ml)	
	髄液	血液
混濁	(-)	
細胞数	10/3/ μ l	
蛋白	25 mg/dl	IL-6 20.6 (<5.7)
糖	70 mg/dl	IL-8 265.0 (<287.7)
乳酸	20.6 mg/dl (<35 mg/dl)	IL-10 0.0 (<0.0)
ピルビン酸	1.2 mg/dl (0.75~1.29 mg/dl)	IL-12 4.6 (<1.4)
NSE	294.5 ng/ml (<9.1 ng/ml)	IL-18 39.4 (<12.9)
HSV1-PCR	陰性	TNF- α 24.8 (<15.4)
髄液培養	陰性	
尿中有機酸分析	正常	ロタウイルス検査
血液アミノ酸分析	正常	便中抗原/RNA 陽性/陽性
		血液中抗原/RNA 陰性/陰性
		髄液中抗原/RNA 陰性/陰性

治療開始 12 日目（第 27 病日）には従命が可能になった。

TRH 療法は計 3 週間で終了したがその後も運動機能の改善は続き、退院時（第 47 病日）には小脳障害に特徴的な wide-based gate は残存したが自力歩行が可能となった。また言語理解は入院前と同程度に回復した。しかし発語はほとんどが 1 語文で、発語量は少なく、明瞭度も低下し、最も顕著な後遺症と思われた。TRH 療法終了後の脳波および脳血流シンチグラフィは正常化した。一方、頭部 MRI では小脳の異常信号は正常化したものの、脳溝拡大と小脳半球の明らかな萎縮を認め、脳炎/脳症に伴う変化と考えられた（図 3）。

II. 考 察

1973 年に Bishop らが下痢患者の便中に電子顕

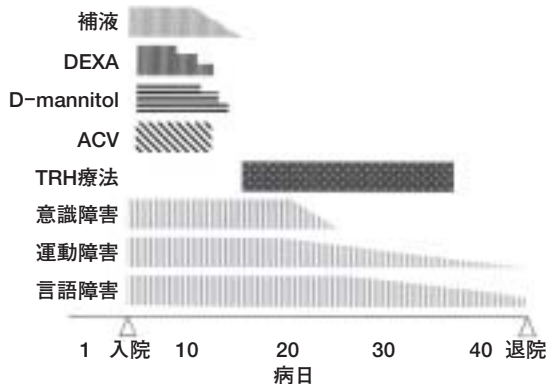


図 1 入院後経過

微鏡を用いてウイルスを発見して以来、ヒトロタウイルスの研究は始まった。第 1 例の脳炎/脳症の報告はその 5 年後³⁾になされ、近年、報告は増加している。男児に約 4 倍多くみられ⁴⁾、1~3 歳に多い^{4,5)}。意識障害、けいれん、運動障害、言語障害、小脳症状などの中枢神経症状が胃腸炎症状に遅れて生じる傾向にあり⁶⁾、本症例でも同様の経過をたどった。診断はウイルス抗原や抗体の検索および RT-PCR に加えて、脳波・MRI・脳血流シンチグラフィなどを総合して行う。治療は脳浮腫改善薬、ガンマグロブリン、ステロイド、アマンタジンなどさまざまな報告があるが、現時点では確立されたものはない。

本症例はロタウイルス胃腸炎の経過中に発熱、運動障害、意識障害、小脳症状を呈した。髄液細胞数の増加はなく、さらに髄液中では NSE およびサイトカインの上昇が認められ、脳炎/脳症に合致する所見と思われた。

一般的に脳炎/脳症ではけいれんを認めることが多いが、本症例では全経過を通してけいれんは認められなかった。一方、ロタウイルス脳炎/脳症に関する過去の報告からもけいれんを伴わない、またはけいれんの記載がない例が散見される^{1,6~9)}。そこで、医学中央雑誌と PubMed の過去の報告に自験例を加え、けいれんの有無により 2 群に分けて症状および予後^{1,3,6~9)}について検討した（表 3）。意識障害に加えて言語障害は非けいれん群で多い傾向がみられたが、予後は非けいれん群が良好であった。小脳症状については両群で差

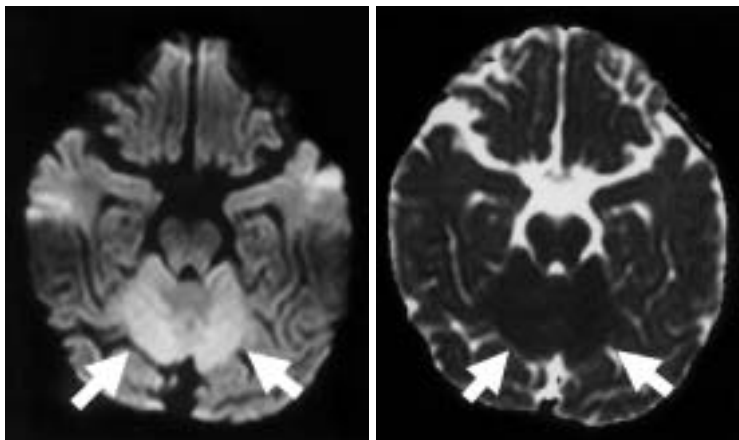


図 2 頭部 MRI (第 9 病日)

ADC map の信号低下を伴う、小脳皮質の拡散強調画像における信号上昇を認めた。これは細胞性浮腫を反映しており、脳症に整合する所見であると思われた。

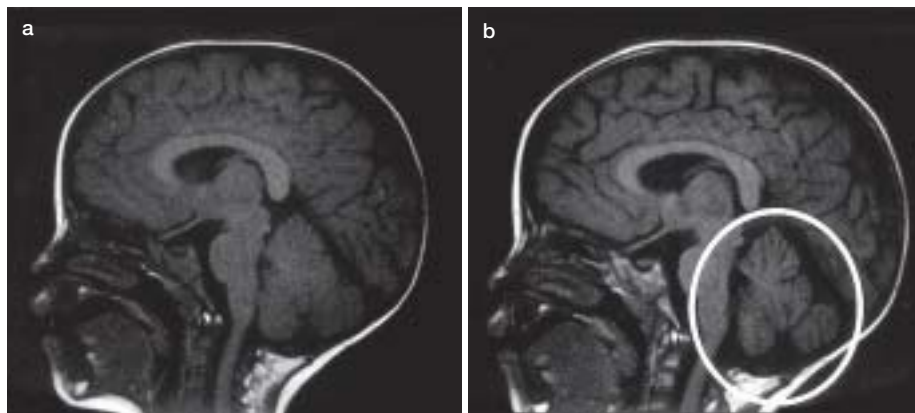


図 3 頭部 MRI (T1WI 矢状断)

a: 第 9 病日, b: 第 37 病日

回復期には脳溝拡大と小脳半球優位の萎縮を認め、脳炎/脳症に伴う変化と考えられた。

表 3 ロタウイルス脳炎/脳症の症状および予後

	非けいれん群 (n=16)	けいれん群 (n=19)	p 値 (<0.05)
意識障害	16 (100%)	15 (79%)	0.026
言語障害	12 (75%)	6 (32%)	0.006
運動障害	10 (63%)	10 (53%)	0.275
小脳症状	9 (56%)	8 (42%)	0.205
後遺症なし	7 (44%)	3 (16%)	0.034
後遺症あり	9 (56%)	14 (74%)	0.132
死亡	0 (0%)	1 (5%)	0.182

はなかったが、非けいれん群でより強く現れる傾向が認められた。後遺症に関しては両群に共通して言語障害がみられた。非けいれん群では小脳症状、けいれん群では運動障害が後遺症として比較的多くみられた。

本症例は全経過を通してけいれんが確認されていないが、全くけいれんがなかったかどうかについての判断は困難である。過去にも「けいれんを認めなかった」と明記されている報告^{6~9)}はあるが、本症例も含めて強直間代性けいれんがない場合は見逃されている可能性も否定はできない。

逆にけいれんがある症例では、脳炎/脳症と熱性けいれんや軽症下痢に伴う良性けいれん¹⁰⁾との鑑別が必要となる。軽症下痢に伴う良性けいれんは、精神・運動発達が正常な 1~2 歳の幼児にみられるけいれんで、1 分程度で停止し予後は良好である。脱水はないかあっても軽度であり、血糖や電

解質異常はない。本症例は明らかに脳炎/脳症の経過をとりながら髄液の RT-PCR は陰性であり、同様の報告が認められる²⁾。また一方で、脳炎/脳症とは考えにくい症例でも髄液中のロタウイルス RNA が陽性との報告¹¹⁾もあり、両者の鑑別的手段として髄液のロタウイルス RT-PCR は現時点では十分な鑑別的手段とはなり得ていない。

本症例は意識障害の認識に難渋した。これは脳炎/脳症の一般的な症状である意識の低下ではなく、意識の変容が前景に立ったためと考えられる。このような例は珍しく、過去には 1 例のみ報告されている⁷⁾。

入院時に CK とアルドラーゼの軽度上昇を認めしたが、これは筋または消化管由来の可能性が考えられる。過去の報告を参考にすると、前者としては弛緩性麻痺⁶⁾や横紋筋融解症¹²⁾、後者としては腸重積などがある。弛緩性麻痺としては筋原性酵素の上昇が強く、横紋筋融解症としては上昇が軽度であり赤色尿や乏尿などの尿所見を欠き、経過と腹部超音波検査からは腸重積は否定的であり、筋原性酵素上昇の原因の確定は困難であった。

患児は髄液の IL-6 の上昇を認め、TNF- α 、IL-18 濃度も軽度ながら増加した。血中サイトカイン IL-6 は上昇せず、TNF- α は若干の上昇にとどまった。髄膜炎や脳炎/脳症では IL-6 が上昇すると報告されている^{13~16)}。髄液細胞増加は認めなかったが、炎症巣で活性化されたマクロファージ、

血管内皮細胞, 神経膠細胞などによりサイトカインが産生されて髄液中に分泌された可能性が考えられるが, 今後さらなる検証が必要である.

TRH 療法は遷延性意識障害, 脊髄小脳変性症, 小脳失調症, 亜急性硬化性全脳炎, 筋萎縮性側索硬化症, WEST 症候群, 難治性てんかん, 脳炎・脳症後遺症などへの使用が試みられている¹⁷⁾. TRH は脳内に広く分布する神経ペプチドであり, 下垂体-甲状腺系を介する内分泌作用とは無関係に神経伝達物質様作用や血流増加作用¹⁸⁾を有することが推定されている. これにより自発運動亢進, 脳保護, 脳賦活, 運動失調改善が期待される. 意識障害の固定後早期に投与することが望ましく, 1 カ月以上経過したものには効果が現れにくいとされている. 本症例では第 16 病日より投与を開始し, 約 1 週間後には運動機能および意識の改善を認め, 臨床的に有効と思われた. A 型インフルエンザウイルス, human herpesvirus 6, ムンプスウイルス, 麻疹ウイルスによる脳炎/脳症後の遷延するけいれんや意識障害に対する TRH 療法の効果はすでに報告されている^{19,20)}. しかしロタウイルス脳炎/脳症での使用報告は過去になく, 今後の症例の集積が必要と思われる.

けいれんを伴わない脳炎/脳症としてはインフルエンザウイルス, デング熱ウイルス, ノロウイルスなどでも報告がみられる. 感染症の診療に際しては, けいれんを伴わない脳炎/脳症も念頭に置いて意識状態や神経学的評価を慎重に行う必要がある.

謝辞: ロタウイルス遺伝子検出においてご協力いただいた, さいたま市健康科学研究センター保健科学課 小堀すみえ, 宇野優香両氏に深謝いたします.

本論文の要旨は第 47 回埼玉県小児感染免疫懇話会 (2009 年 7 月埼玉) で発表した.

文 献

- 1) Lynch M, et al : Rotavirus and central nervous system symptoms : cause or contaminant? Clin Infect Dis 33 : 932-938, 2001
- 2) Shiihara T, et al : Rotavirus associated acute encephalitis/encephalopathy and concurrent cerebellitis : report of two cases. Brain Dev 10 : 670-673, 2007
- 3) Salmi TT, et al : Central nervous system involvement in patients with rotavirus gastroenteritis. Scand J Infect Dis 10 : 29-31, 1978
- 4) 稲毛祐基子, 他 : ロタウイルス感染症によるけいれん—重症例と軽症例の比較検討—. 小児科臨床 57 : 1169-1174, 2004
- 5) 坂田 宏, 他 : ロタウイルス胃腸炎の経過中に脳炎を発症した 1 例. 旭川厚生病院医誌 5 : 150-152, 1995
- 6) 黒羽根郁夫, 他 : ロタウイルス感染で中枢神経症状を伴った 2 症例. 小児科臨床 58 : 209-213, 2005
- 7) 榛澤文恵, 他 : ロタウイルス感染に関連した急性脳症の 1 例. 日大医誌 67 : 304-308, 2008
- 8) 小林明日香, 他 : ロタウイルス関連脳炎・脳症における臨床症状と神経学的後遺症の関連. 小児感染免疫 20 : 2015-2019, 2008
- 9) 小林 悟, 他 : 小脳症状を呈したロタウイルス脳症の 2 例. 脳と発達 41 : S359, 2009
- 10) 諸岡啓一 : 軽症下痢とけいれん. 小児科 23 : 131-137, 1982
- 11) Liu B, et al : Detection of rotavirus RNA and antigens in serum and cerebrospinal fluid samples from diarrheic children with seizures. Jpn J Infect Dis 62 : 279-283, 2009
- 12) Minami K, et al : Acute encephalopathy and rhabdomyolysis following rotavirus gastroenteritis. J Paediatr Child Health 43 : 90-91, 2007
- 13) 市山高志 : サイトカインからみたけいれん重積型急性脳症の病態. 脳と発達 40 : 141-144, 2008
- 14) Nagafuchi M, et al : Adult meningism and viral meningitis, 1997-2004 : Clinical data and cerebrospinal fluid cytokines. Intern Med 45 : 1209-1212, 2006
- 15) Nadal D, et al : Tumour necrosis factor-alpha in infectious meningitis. Arch Dis Child 64 : 1274-1279, 1989
- 16) Fassbender K, et al : Interferon-gamma-inducing factor (IL-18) and interferon-gamma in inflammatory CNS diseases. Neurology 53 : 1104-1106, 1999
- 17) 舟本規昭 : 意識障害と TRH 療法. 小児内科 25 :

- 103-105, 1993
- 18) Togashi T, et al : Influenza-associated acute encephalitis/encephalopathy in childhood. *Asian Med J* 42 : 382-389, 1999
- 19) 中山智博 : 脳炎・脳症後遺症に対する甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) 療法. *小児科* 48 : 103-109, 2007
- 20) Yoshinari S, et al : Alteration of regional cerebral blood flow to thyrotropin-releasing hormone therapy in acute encephalitis and encephalopathy during childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 10 : 124-128, 2006

A case of acute rotavirus encephalopathy without seizure treated with thyrotropin-releasing hormone

Nazuna HOMMA¹, Chikara OGIMI¹, Tadamasa TAKANO¹, Risa TANAKA¹,
Tsutomu OISHI¹, Manabu TANAKA², Eiji OGUMA³

- 1) *Division of Infectious Disease and Immunology, Saitama Children's Medical Center*
2) *Division of Neurology, Saitama Children's Medical Center*
3) *Division of Radiology, Saitama Children's Medical Center*

Rotavirus is one of the major causes of enteritis in children. Recently, reports of central nervous system complications have been increasing. However, no standard therapy has yet been established.

We report here a 2-year-old girl with rotavirus-related encephalopathy who was treated with thyrotropin-releasing hormone (TRH). The infant demonstrated impaired consciousness, speech disturbance and hypotonic muscle tone, but there were no seizures throughout the course of the illness. Just before her neurological symptoms developed, she had been diagnosed with rotavirus enteritis at a local clinic based on gastrointestinal symptoms and rotavirus-positive stool. Neuron-specific enolase, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha were elevated in the cerebrospinal fluid and hyperintensity on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the cerebellar cortex were observed. The diagnosis of rotavirus-related encephalopathy was made. Intravenous steroid administration did not improve her conditions and we started TRH therapy. Her neurological symptoms gradually improved but speech disturbance and wide-based gait persisted.

TRH is thought to act as a neurotransmitter or neuroregulator and to increase the blood flow in the central nervous system and has been used to treat neurological disorders such as spinocerebellar degeneration or West syndrome.

Our case indicates that TRH therapy may also be useful in treating rotavirus encephalopathy. Some cases of virus-related encephalopathy that are not accompanied by seizure have been reported. Physicians should be careful when evaluating the state of consciousness in patients with gastrointestinal symptoms.

(受付 : 2010 年 4 月 8 日, 受理 : 2010 年 10 月 16 日)