

原著

ムンプスウイルス感染による 可逆性脳梁膨大部病変を呈した急性脳炎の1例

渡部 達¹⁾

要旨 今回われわれはムンプスウイルス感染による可逆性脳梁膨大部病変を呈した急性脳炎の7歳7カ月男児例を経験したので報告する。発熱、意識変容で入院し、髄液検査で細胞数上昇とMRI-DWIで脳梁膨大部に高信号域を認め、ステロイドパルス療法を行い、軽快退院した。ステロイドパルス療法前後での血清、髄液中のサイトカインやバイオマーカーを計測したため、若干の考察を加えて報告する。

はじめに

可逆性脳梁膨大部病変を伴う脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion: MERS) は予後良好な疾患である¹⁾。MERSの神経症状としては異常言動・行動が高頻度であり、意識障害、けいれんがそれに次ぐ。低ナトリウム血症が有意に認められ、病態との関連が示唆される¹⁾。起炎ウイルスとしてインフルエンザやロタ、ムンプスウイルスが多いとされている²⁾。今回われわれはムンプスウイルス感染によるMERSを呈した男児例を経験し、ステロイドパルス療法前後での血清・髄液サイトカインやバイオマーカーを測定したので報告する。

1. 症 例

7歳7カ月、男児。

主訴：発熱、意識変容。

出生、発達歴に特記すべき事項はなかった。既往歴として学校検診の尿検査で異常を指摘されたことがある。家族歴として兄に熱性けいれんの既往がある。流行性耳下腺炎は未罹患で、ムンプスウイルスワクチンは未接種であった。

現病歴：先行感染はなかった。本児のクラスで流行性耳下腺炎が流行中(同時期2カ月間で本例を含め、ムンプス髄膜炎12例が当科に入院した)。第1病日に頭痛、頻回の嘔吐を認め、第2病日から39°Cの発熱があり、近医を受診し、感冒薬を処方された。第3病日も39°C以上の発熱と頭痛は持続し全身状態が不良となってきたため、当院救急外来を受診した。受け答えがいつもと違う、ストローの使い方がわからない、口をべちゃくちゃと常同的に動かすなどの意識・行動変容もあるため、精査加療を目的に当科入院となった。

現症：体重21.8 kg、血圧100/55 mmHg、SpO₂ 98% (室内気)、体温は39°Cであった。意識はJapan coma scaleでI-1と見当識はあったが、

Key words：ムンプスウイルス、可逆性脳梁膨大部病変を呈する脳炎・脳症、サイトカイン、バイオマーカー、Tau 蛋白

1) 磐田市立総合病院小児科

〔〒438-8500 磐田市大久保512-3〕

表 1 Laboratory findings at the admission

Complete blood count		Biochemistry			
WBC	6,900/ μ l	TP	6.8 g/dL	Mumps virus	IgG/EIA 6
Neutrophils	67.4%	Alb	4.5 g/dl	Mumps virus	IgM/EIA 7.89
Lymphocytes	18.8%	T. Bil	1.8 mg/dl	HANP	13.9 pg/ml
RBC	434 \times 10 ⁴ / μ l	D. Bil	0.6 mg/dl	BNP	2.5 ng/ml
Hb	13.0 g/dl	AST	20 IU/l		
Plt	20.1 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	11 IU/l		
Cerebrospinal fluid		LDH	269 IU/l		
Protein	37 mg/dl	CPK	97 IU/l		
Glucose	53 mg/dl	BUN	12 mg/dl		
Cell	347/ μ l	Cr	0.45 mg/dl		
Lymphocytes	343/ μ l	Na	127 mEq/l		
Neutrophils	4/ μ l	K	4.2 mEq/l		
HSV DNA	negative	Cl	94 mEq/l		
Mumps	IgM/EIA 7.89	CRP	0 mg/dl		
		Glucose	97 mg/dl		

HSV DNA : human herpes virus, EIA : enzyme immunoassay, HANP : human atrial natriuretic peptide, BNP : brain natriuretic peptide

ぼ一つとしていた。項部硬直や Kernig 徴候は陽性であったが、その他の神経学的所見は陰性であった。頸部リンパ節、耳下腺や顎下腺の腫脹はなかった。咽頭所見は軽度発赤を認めた。胸腹部理学所見は正常範囲内であった。体幹部や四肢には明らかな皮膚所見はなかった。胸部 X 線検査では明らかな異常はなかった。

血液検査所見を表 1 に示す。総ビリルビンが 1.8 mg/dl と軽度上昇、血清 Na が 127 mEq/l と低下していた以外末梢血一般血液検査、電解質、血糖値、肝腎機能検査は正常範囲内であった。尿検査では蛋白尿や白血球尿は陰性であり、ケトン体のみ陽性であった。咽頭拭い液を用いた迅速のインフルエンザ、アデノウイルス抗原検査は陰性であった。

入院後経過 (図 1) : 頭部 CT 検査では以前の CT でも認められた透明中隔、ベルガ腔の拡張を認めるのみで、明らかな変化や脳浮腫はなかった。髄液検査での細胞数上昇と頭部 MRI (図 2) で脳梁膨大部に diffusion-weighted-imaging (DWI) で高信号域、apparent diffusion coefficient (ADC) では低信号域 (入院時は極軽度、入院 12 時間後は比較的鮮明) を認めた。覚醒時脳波検査 (図 3) では後頭部優位の全般性高振幅徐波を認めてお

り、意識・行動変容が入院後も 12 時間以上継続したことから MERS と診断した。ステロイドパルス療法、電解質補正、抗けいれん薬、抗ウイルス薬による治療を開始した。Methylprednisolone 30 mg/kg/day を 3 日間行ったが、発熱は入院 6 日目 (day 8) まで継続し、7 日目 (day 9) に 37°C 台に解熱した。脳保護作用を期待して phenobarbital (PB) を 20 mg/kg/dose でローディング後、入院 2 日目から 5 mg/kg/day 分 2 として 1 カ月間使用した。Acyclovir (ACV) 30 mg/kg/day 分 3 は入院 3 日目 (day 5) に髄液中ムンプスウイルス IgM 抗体価が 7.89 と上昇を認め、髄液 herpes simplex virus (HSV) DNA 陰性であることを確認して終了とした。入院 3 日目 (day 5) に意識状態は改善したが、脳波検査 (図 3) では振幅は低下し、振動数の増加を認め、改善所見であった。入院 4 日目 (day 6) に MRI の再検で脳梁膨大部病変の高信号域の消失、髄液検査でも細胞数は 270/ μ l と軽度低下した。血清 Na は低値を持続したため、細胞外液投与と NaCl の点滴補充で day 11 に 133 mEq/l まで改善した。Day 11 に項部硬直は消失し、脳波の改善を確認し、入院 12 日目 (day 14) で退院した。後日咽頭拭い液と髄液からムンプスウイルスが分離された。血清ムンプスウイルス抗

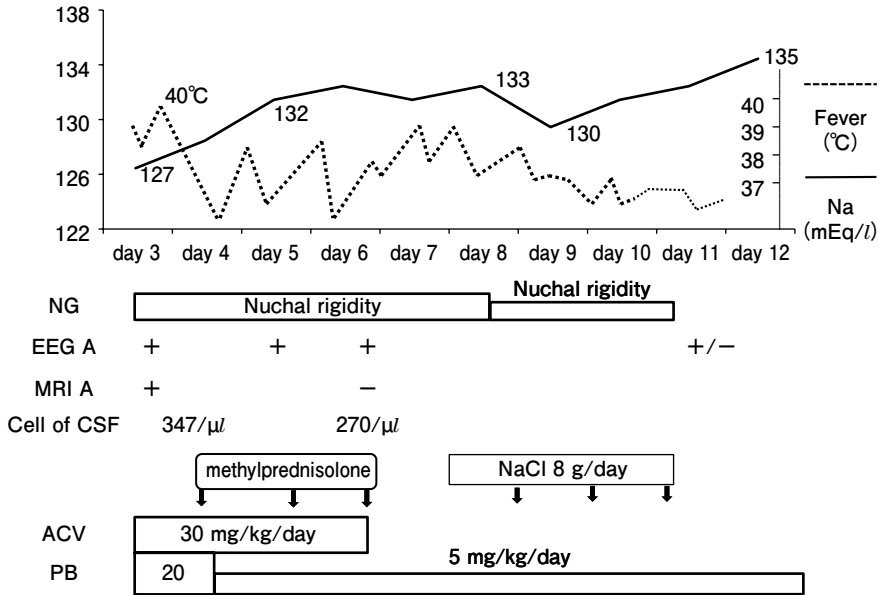


図 1 The development after the admission

EEG : electroencephalogram, EEG A : abnormality, MRI A : abnormality, NG : nuchal rigidity, ACV : acyclovir, PB : phenobarbital

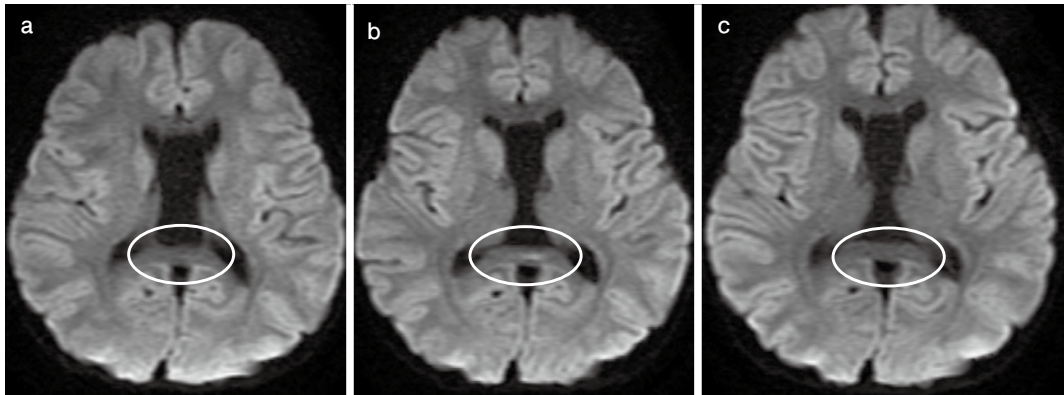


図 2

a : admission b : 12 hours after the admission c : Day 6

Axial diffusion-weighted magnetic resonance images (DWI) demonstrate high signal intensity in the splenium of the corpus callosum (a ; admission, b ; 12 hours after the admission) and the disappearance of lesions on day 6 (c).

体価が急性期 (day 3) の IgM/IgG 7.89/6 ($<0.8/<2$) が回復期 (day 13) に 8.33/24.5 ($<0.8/<2$) と上昇も認めため、起炎ウイルスと確定した。退院後の神経学的後遺症は認めていない。ステロイドパルス療法前後の入院 1 日目 (day 3) と入院 4 日目 (day 6) のサイトカインやバイオマーカーを測定した (表 2)。着目すべきはバイオマーカー

である S100B, Tau 蛋白がともに高値であったという測定結果であった。

II. 考 察

MERS は脳梁膨大部に可逆的な病変を有する脳炎・脳症であり、軽症かつ後遺症を残さず回復する¹⁾。日本人小児急性脳症に関する星野らの報

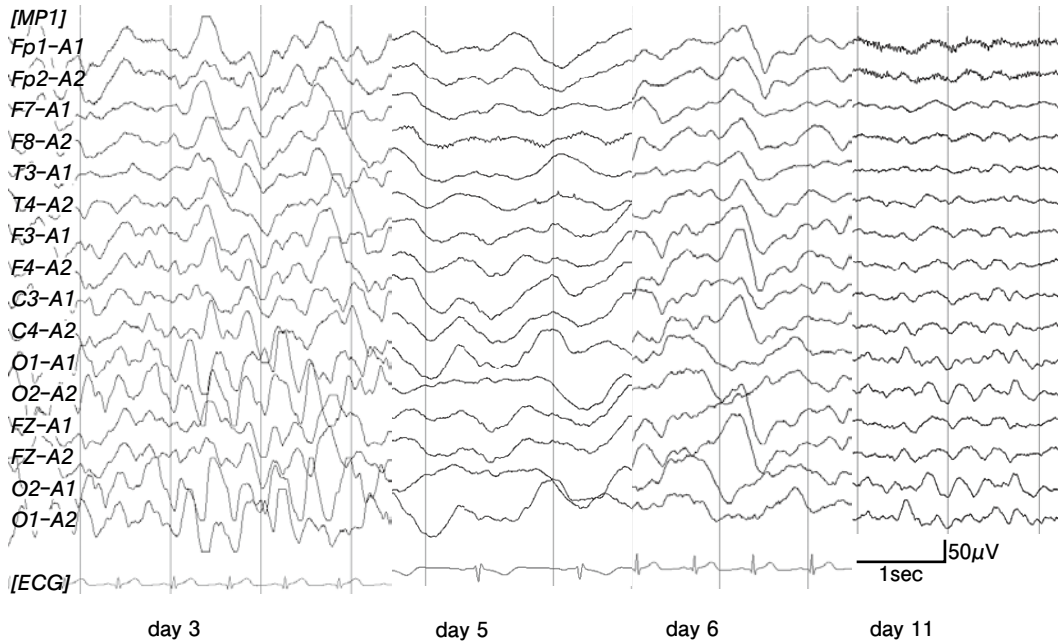


図 3 The change of electroencephalogram

The altitude was gradually decreased and the frequency was also gradually increased from day 3 to day 11.

表 2 Cytokine and biomarker on serum and CSF

		IL-6	IL-4	IL-2	IFN- γ	TNF- α	IL-10	S100B	Tau P
Serum	Day 3	7.7	0	0	11.1	0	3.9	≤ 47	≤ 37
	Day 6	4.1	1.4	0	22.2	1.4	2.4	≤ 47	≤ 37
	Normal	<9.5	<3.8	<3.9	<21.1	<3.9	<6.8		
CSF	Day 3	1,183.1	3	3.2	818.6	3.4	393	534.8	280
	Day 6	1,067.2	0	2.7	982.2	2	374.2	1,010	625
	Normal	<6.2	<6.6	<2.6	<7.1	<3.5	<2.8		

IL : interleukin, IFN : interferon, TNF : tumor necrosis factor, Tau P : Tau protein pg/ml

告²⁾によると、2007～2010年の期間の983例中MERSは153例(16%)存在し、そのうち80例(52%)が男児、69例(45%)が女児であった。性別不能は4例存在した。発症年齢は 5.6 ± 3.7 歳(平均 \pm 標準偏差)、中央値は5歳であった。MERSにおけるpathogensとしてインフルエンザウイルスが34%、ロタウイルスが12%、ムンプスウイルスが4%、ヒトヘルペスウイルス6型が2%であった。

MERSの発症機序として、病変部のADC低下からは細胞毒性浮腫(cytotoxic edema)と考えられがちだが、細胞毒性浮腫によるADC低下は不

可逆性であるのが一般的である。そのため、病変部の発症機序としては細胞毒性浮腫よりも髄鞘・軸索の浮腫が考えやすい³⁾。軸索が密な脳梁膨大部では間質性浮腫であっても拡散低下に働く可能性があり、同部位への炎症性細胞浸潤が想定される⁴⁾。また本症例のように低Na血症を随伴することも多く、これがMERSの原因なのか結果なのかも同時に不明である。ムンプスウイルス感染がMERS発症にかかわった原因として明らかことは不明であるが、本症例においてはムンプスウイルスが直接髄液から検出されたことと髄液細胞数の上昇、脳炎からムンプスウイルスの脳実質へ

の直接浸潤により、何らかの機序で脳梁膨大部病変を呈した可能性が高い。インフルエンザウイルスやロタウイルスなどその他の感染による MERS では直接、間接浸潤の可能性が示唆されており、サイトカインの関与も指摘されている⁵⁾。MERS の治療としてステロイドが 30% に投与されることもあるが、無治療で改善している症例も多い³⁾。本症例におけるステロイドパルス療法は結果的に後遺症なく、12 日という比較的短期間で退院可能であったため、増悪は防げたかもしれない。近年 MRI 撮影機会の増加とともに MERS の症例は増加しているため、症例の蓄積により病態の解明やそれに伴う治療方針の確立が期待される。

今回われわれが測定し得たバイオマーカーの結果についてこれまでの知見をもとに考察した。発症から 2 日以内の 43 例の熱性けいれん児と 8 例の二相性のけいれんと遅発性拡散低下を呈する急性脳症 (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion : AESD) 児の CSF 中のバイオマーカーを比較した Shiihara らの報告によると⁶⁾、astrocyte (星細胞) の障害を反映する S100B と神経細胞軸索の障害を反映する Tau 蛋白のカットオフ値は 100 pg/ml であった。本症例における髄液のバイオマーカー値 (表 2) は S100B が day 3 で 534.8 pg/ml, day 6 で 1,010 pg/ml, Tau 蛋白が day 3 で 280 pg/ml, day 6 で 625 pg/ml と、ともに軸索障害のカットオフ値 (100 pg/ml) を大きく超えていた。AESD 患児において CSF 中の Tau 蛋白が増加し、臨床経過や治療効果の判定に有益であったという報告はあるが⁸⁾、一方で MERS の 6 名を対象とした CSF 中の Tau 蛋白は増加していなかったという報告もある¹⁰⁾。急性の小児神経障害についてのバイオマーカーに関する有用性を示した報告⁷⁾では、バイオマーカーを modified Rankin scale で定義した予後良好群と不良群に分けて評価した。CSF 中の S100B について、予後良好群では中央値 60 pg/ml, 四分位範囲 (interquartile range : IQR) 50~120 pg/ml, 不良群では中央値 182.8 pg/ml, IQR 81.7~340 pg/ml で $p < 0.001$ で有意差を認めた。Tau 蛋白について予後良好群では中央値 118.7 pg/ml, IQR 50~

294.2 pg/ml, 不良群では中央値 319.3 pg/ml, IQR 120.8~1,900 pg/ml であり、有意差を認めた。以上より本症例の CSF 中 S100B, Tau 蛋白の値はともに予後不良群に属すると考えられた。これらの結果から本症例の脳炎を呈した機序として星細胞や軸索の障害が示唆され、それは相当程度であったと予想された。しかし、MERS はさまざまな原因によって起こり得るため、個々の症例によって症状の程度が異なる。本症例のパターンはムンプスウイルス感染に特異的な現象ではないと推察された。サイトカインやバイオマーカー測定が治療効果判定を含めた病勢の程度、予後推定をはじめとして、病態の解明にも寄与されることが期待される。

結 語

ムンプスウイルス感染による MERS を呈した急性脳炎の男児例を経験した。サイトカインやバイオマーカーを用いた病態の解明と治療法の確立が望まれる。

謝辞：血清、髄液中サイトカインを測定していただいた山口大学大学院医学系研究科小児科学分野の長谷川俊二 准教授、血清、髄液中バイオマーカーを測定していただいた群馬県立小児医療センター椎原隆先生に心からお礼を申し上げます。

小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 高梨潤一：可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症。小児科診療 6 : 973-980, 2011
- 2) Hoshino A, et al : Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. Brain Dev 34 : 337-343, 2012
- 3) Takanashi J : Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. Brain Dev 31 : 521-528, 2009
- 4) 高梨潤一：小児急性脳症の臨床と画像。脳と発達 43 : 100-108, 2011
- 5) Arakawa C, et al : Detection of group A rotavirus

- RNA and antigens in serum and cerebrospinal fluid from two children with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Jpn J Infect Dis* 64 : 204-207, 2011
- 6) Shiihara T, et al : Serum and cerebrospinal fluid S100B, neuron-specific enolase, and total tau protein in acute encephalopathy with biophasic seizures and late reduced diffusion : a diagnostic validity. *Pediatr Int* 54 : 52-55, 2012
 - 7) Shiihara T, et al : Serum and CSF biomarkers in acute pediatric neurological disorders. *Brain Dev*, 2013, doi : 10.1016/j.braindev.2013.06.011.
 - 8) Tanuma N, et al : The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 32 : 435-439, 2009
 - 9) Tanuma N : CSF biomarkers in children with acute encephalopathy syndrome. *Nihon Rinsho* 70 : 887-892, 2012
 - 10) Miyata R, et al : Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *Brain Dev* 34 : 124-127, 2012

**A case report of clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion
caused by mumps virus infection**

Toru WATANABE

Department of Pediatrics, Iwata City Hospital

This study reports the case of a 7-year-7-month old boy demonstrating clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion caused by the mumps virus infection. He suffered from fever, and disturbed consciousness. On day 1, he started to vomit. On day 2, he developed a fever. He had a persistently high temperature and was admitted to our hospital on day 3 with disturbed consciousness. The fever continued after admission. A brain MRI showed high intensity lesions in the splenium of the corpus callosum. He was treated with steroid pulse therapy and an anti epileptic drug. Mumps virus was detected in the pharynx and cerebrospinal fluid, and mumps virus antibody titers were elevated in his serum. Therefore, MERS caused by mumps virus infection was diagnosed. The boy has suffered no sequelae, to date. This study also reported the cytokines and biomarkers of serum and CSF, by comparing those before and after the steroid pulse therapy.

(受付 : 2013 年 8 月 28 日, 受理 : 2013 年 11 月 20 日)

* * *