

原著

二相性けいれんと MRI での拡散能低下を呈した
RS ウイルス脳症の 1 例

千田 裕美¹⁾ 村岡 正裕^{1,2)} 山宮 麻里¹⁾
井上 なつみ¹⁾ 木場 由希子¹⁾ 篠崎 絵里¹⁾
前田 文恵¹⁾ 水野 和徳¹⁾ 井上 巳香¹⁾
前馬 秀昭¹⁾ 酒詰 忍¹⁾ 太田 和秀¹⁾
谷内江 昭宏²⁾ 河島 尚志³⁾

要旨 RS ウイルス (RSV) による二相性けいれんと MRI-DWI 上遅発性拡散能低下を呈した急性脳症の 1 歳男児例を経験した。発熱と数分のけいれんで発症し、第 4 病日には左上肢脱力とけいれん、意識障害を伴った。髄液 IL-6 と tau 蛋白の上昇を認め、デキサメタゾンと抗けいれん薬静注を行った。RT-LAMP 法を使用して髄液より RSV ゲノムを検出した。左単麻痺は遷延したが、後遺症なく回復した。

はじめに

二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症 (acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion : AESD) は、発熱 24 時間以内にけいれんで発症し、意識障害はいったん改善傾向となるが、数日の間隔をおいてけいれんが再発、意識障害が再増悪するといった二相性の経過を示すことで知られている¹⁾。けいれん重積型急性脳症 (acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus : AEFCS) の概念にあてはまると考えられ、MRI 拡散強調画像 (DWI) にて皮質下白質に bright tree appearance (BTA) と表現される高信号を伴う^{2,3)}。原因ウイルスはインフルエンザウイルスや HHV-6, 7 が多いが、RS ウイルス (RSV) の関与もあるとされる。しかし、

実際に RSV が関与した AESD の報告はまれである。今回、髄液から RSV を検出した AESD の一例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：1 歳 8 カ月 (修正 1 歳 5 カ月) 男児。

主訴：発熱、左手麻痺。

既往歴：早産、極低出生体重児 (27 週 6 日、1,220 g) で出生。当院発達外来で経過観察中。発達は良好で歩行は可能。言語は単語数個の月齢相当であった。

現病歴：第 1 病日、発熱と 2 分間の間代性けいれんを認め、当院へ救急搬送された。やや活気がないものの意識の回復は良好と判断され、単純型熱性けいれんとしていったん帰宅した。しかしその後 39°C 台の発熱と咳嗽が続き、徐々に元気が

Key words : RS ウイルス感染, 脳症, AESD, MRI

1) 国立病院機構金沢医療センター小児科
〔〒920-8650 金沢市下石引町 1-1〕

2) 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科

3) 東京医科大学小児科

表 1 入院時検査所見

| | | | | | |
|------------------|---|-------|------------|----------------|---------------------|
| WBC | 9,100/ μ l | TP | 6.7 g/dl | 髄液 | |
| RBC | 465 \times 10 ⁴ / μ l | T-bil | 0.4 mg/dl | 細胞数 | 2/3/mm ³ |
| Hb | 11.6 g/dl | AST | 48 IU/l | 蛋白 | 8 mg/dl |
| Ht | 35.4% | ALT | 15 IU/l | 糖 | 73 mg/dl |
| Plt | 28.0 \times 10 ³ / μ l | LDH | 338 IU/l | 迅速検査 | |
| PT-活性 | 108% | CK | 81 IU/l | FluA/B 迅速 | 陰性 |
| APTT | 33.5 秒 | BUN | 12 mg/dl | RSV 迅速 | 陽性 |
| Fbg | 358 mg/dl | Cr | 0.21 mg/dl | Mycoplasma IgM | 陰性 |
| FDP-DD | 1.5 μ g/ml | Na | 133 mEq/l | 尿中肺炎球菌 | 陰性 |
| 静脈血 pH | 7.344 | K | 4.9 mEq/l | | |
| pCO ₂ | 40.8 mmHg | Cl | 100 mEq/l | | |
| HCO ₃ | 21.6 mmol/l | 血糖 | 100 mg/dl | | |
| BE | -3.3 mmol/l | CRP | 1.03 mg/dl | | |
| | | PCT | 2~10 ng/ml | | |

表 2 血液、髄液中の各種サイトカイン濃度 (第 4 病日)

| | 血液 | 髄液 | 正常値 |
|-----------------------|-------|-------|-----------|
| Neopterin (nmol/l) | 24 | 10.5 | <5.0 |
| IL-18 (pg/ml) | 360 | 360 | <500 |
| IL-6 (pg/ml) | 6 | 28 | <3.0 |
| TNF- α (pg/ml) | <5 | <5 | <5.0 |
| sTNF-R I (pg/ml) | 1,320 | 730 | 484~1,407 |
| sTNF-R II (pg/ml) | 6,900 | 1,050 | 829~2,260 |
| tau (pg/ml) | 97 | 4,800 | 15~360 |

なくなってきた。第 3 病日より左手を広げないようになり、物を掴もうともしなくなった。第 4 病日には 37°C 台後半まで解熱したが、左手を動かさないため当院救急外来を再診した。頭部 CT 撮影中に間代性けいれんを認め、ミダゾラム静注後も同様のけいれんを 2 回繰り返したため、精査加療目的に入院となった。

受診時現症: 体重 10 kg, 体温 37.7°C, SpO₂ 95%, 心拍数 130 回/分, JCS I-1 (GCS E4V4 M5), 咽頭発赤は認めず, 胸部聴診上湿性ラ音と呼吸性喘鳴を全肺野で聴取した。心音と腹部に問題はなく, 発疹も伴わなかった。項部硬直はなく, 腱反射亢進減弱ともになし, 明らかな筋力低下も認めなかった。左手は示指だけ伸展させており, 手関節より遠位で動きがやや悪い状態であった。

入院時検査所見: 白血球 9,100/ μ l, CRP 1.03 mg/dl, 鼻汁 RSV 迅速検査陽性。血小板数低下や

凝固異常は認めなかった。髄液細胞数や蛋白の上昇はなかったが, 髄液ネオプテリン, インターロイキン-6 (IL-6), tau 蛋白の上昇を認め, 血清サイトカインもネオプテリンと可溶性 TNF 受容体 II 型 (sTNF-R II) の上昇を伴った (表 1, 2)。後の検査で髄液より reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) 法にて RSV サブグループ A を検出した。

胸部 X 線上下右肺門部に浸潤影を認め, 頭部 CT 上は脳浮腫を認めなかったが, 頭部 MRI 上 DWI で両側の前頭葉および側頭葉から頭頂葉にかけての皮質下白質に右優位の高信号を認めた (図 1)。さらに第 6 病日の脳波では高振幅徐波を認めた。

経過: 臨床症状と MRI 所見より, RSV 関連脳症としてデキサメタゾン静注 0.6 mg/kg/日, D-マンニトール点滴 15 ml/kg/日, 抗けいれん薬としてフェノバルビタール 10 mg/kg/日を静注で開始した (図 2)。また抗菌薬 (セフトキシム: CTX) も併用した。入院後より喘鳴の増悪と SpO₂ の低下を伴うようになり, 加湿酸素の投与も開始した。

フェノバルビタールによる鎮静の影響も続き, 第 6 病日まで傾眠傾向であったが, 新たなけいれんはなく, 第 7 病日には意識レベルの回復を認めるようになった。第 8 病日よりデキサメタゾン, D-マンニトールの減量を開始したが, 神経症状の増悪なく中止可能であった。左手単麻痺は残存したが, 第 12 病日頃よりおもちゃをとりようとするようになった。呼吸状態も改善し, 第 8 病日, 第

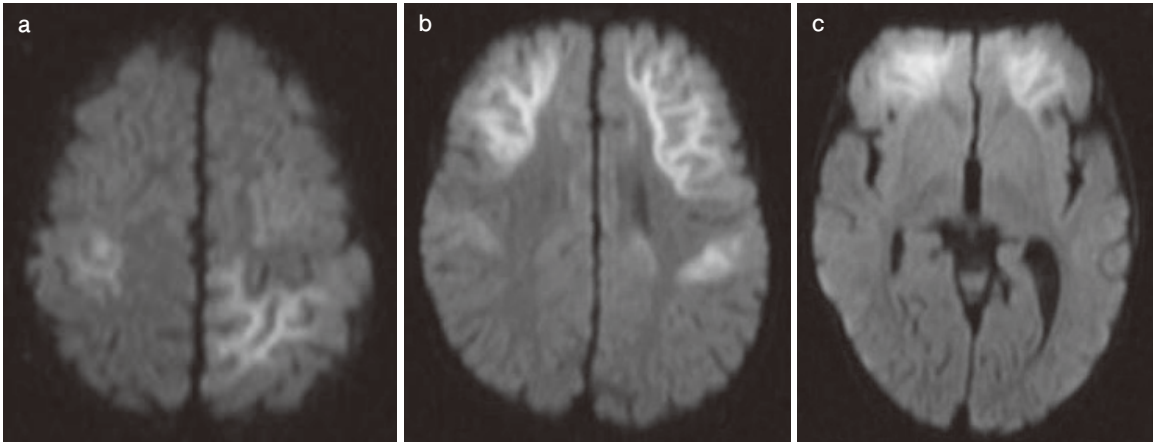


図 1 第 4 病日（入院時）の頭部 MRI (DWI)

a : 右中心溝付近, 左頭頂葉に高信号.
 b, c : 両前頭葉皮質下白質に樹枝状高信号 (bright tree appearance : BTA) を認める.

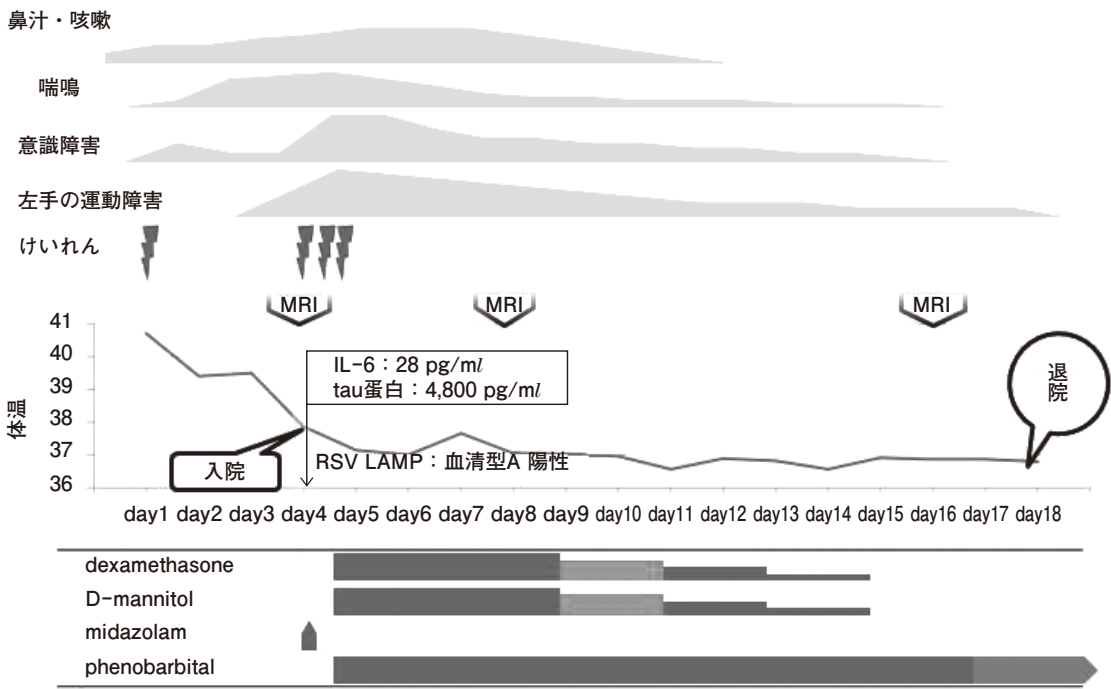


図 2 入院後経過

16 病日再検の頭部 MRI-DWI も徐々に改善を認めており (図 3), 意識の十分な回復を確認して第 18 病日に退院となった.

退院後 1 カ月間はフェノバルビタールの内服は継続し, 以後中止したがけいれんの出現はなかった. 1 カ月後の MRI 上は軽度の脳萎縮を伴っ

ていたが, DWI における脳病変は消失した. 左手もゆっくりと動きは出てくるようになり, 罹患 2 カ月後には両手の動きに左右差は認めなくなった. 修正 3 歳時点での新版 K 式発達検査は DQ 86 を示している.

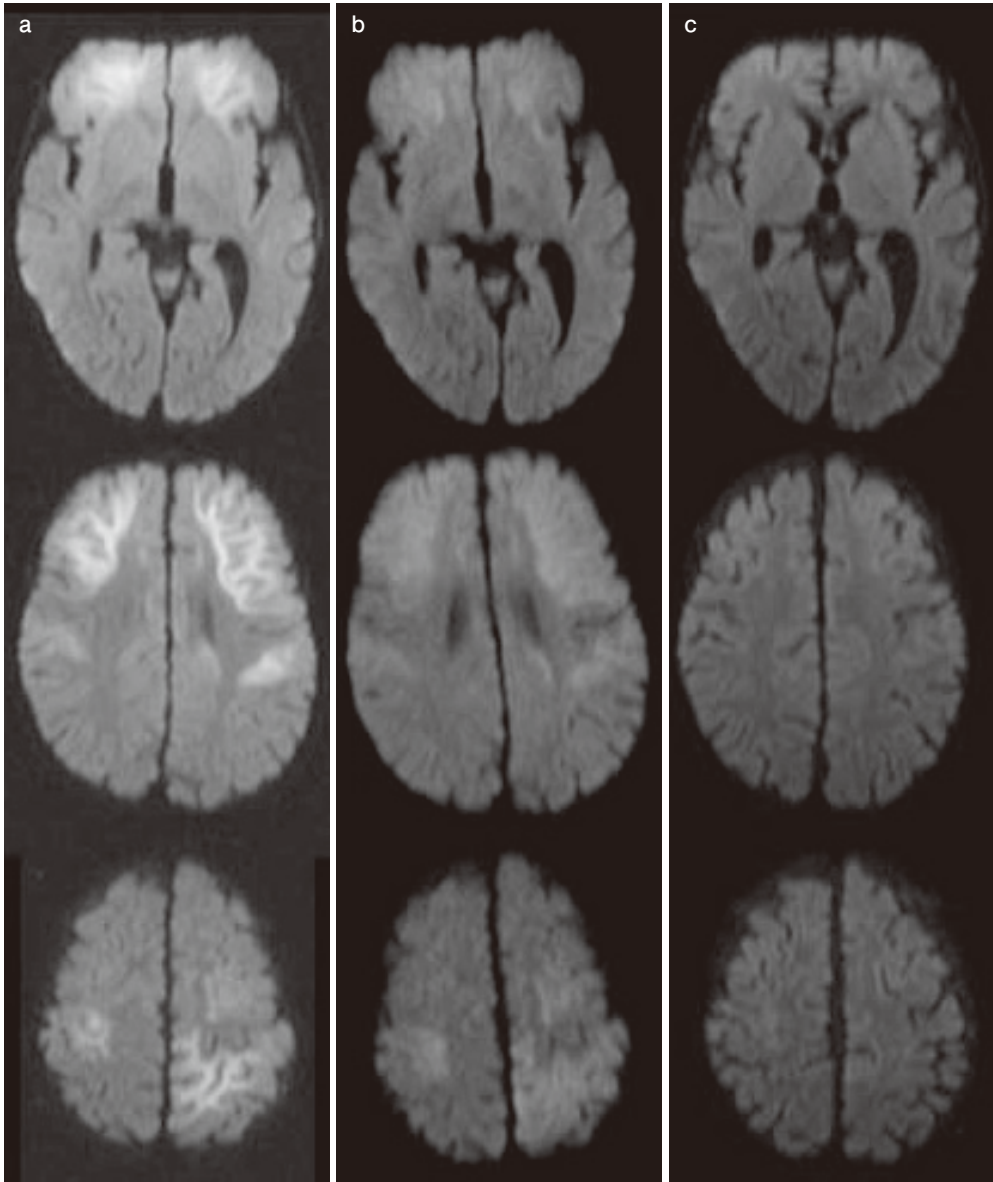


図3 頭部MRI (DWI) の経時的変化

- a : 第4病日.
- b : 第8病日. 高信号は改善傾向を認める.
- c : 第16病日. 高信号は消失したが, 軽度の脳萎縮を認める.

II. 考 察

RT-LAMP 法により髄液中に RSV 遺伝子の存在を確認できた RSV 脳症を経験した. 二相性けいれんと MRI-DWI において皮質下白質に樹枝状の拡散能低下 (BTA) を呈し, これまでの報告に

ある AESD の経過と一致した. AESD は AEFCSE の概念にあてはまると考えられるが, AEFCSE の原因ウイルスとしては, インフルエンザウイルスと HHV6, 7 の報告が多く, 他には RSV, ヒトメタニューモウイルス, ロタウイルス, 麻疹ウイルスなどさまざまなウイルスが関与する

といわれている。原因ウイルスと急性脳症の臨床病理学的分類との間に特異的關係は存在しないとされる³⁾。

RSV 脳症は比較的まれで、これまでに RSV 細気管支炎に合併する頻度は 1.1~1.8%との報告がある^{4,5)}。髄液から RSV を検出できた症例はさらに少なく、数例の報告が散見されるのみである^{6~8)}。さらに二相性の経過をたどった症例の報告は 1 例のみであり、髄液細胞数増加、IL-6 の上昇を伴い、メチルプレドニゾロンパルス療法と抗けいれん薬で治療されたが、軽度の精神発達遅滞を伴った⁹⁾。Morichi ら⁷⁾の報告では、9 例中 4 例で精神発達遅滞、1 例で重度の脳性麻痺を呈した。中枢神経症状を伴う RSV 脳症のまとまった報告^{4,5)}では、髄液での RSV の確認はされていない例がほとんどであった。今回、われわれは LAMP 法¹⁰⁾により、RSV の同定に至った。RT-PCR 法では検出できない症例もあると思われ、ウイルス同定法の確立により、今後報告が増えるものと考えられる。Sweetman ら⁴⁾は、964 例の RSV 細気管支炎の入院のうち、12 人が中枢神経症状を伴ったと報告している。けいれんを主体とし、意識障害や内斜視を伴うこともある。一方、無呼吸を伴う例や急激に心停止を起こす例もあり、このような症例にも RSV 脳症の関与が考えられている^{11,12)}。

AEFCSE, AESD には初回のけいれん重積の後に第 2 病日には意識清明となる症例や初回のけいれんが短時間のもも存在し、病初期には熱性けいれん重積との鑑別が困難となることがしばしばある。精神発達遅滞や重度の運動障害など神経学的予後の悪い報告も多く、適切なタイミングでの治療が必要となる。発症時のけいれんの持続時間が病変の広がりや可逆性と関連していると考えられており、短時間であれば、画像に BTA がみられても予後は比較的良好であるという指摘もある。しかし本症例のように、自宅での機嫌の悪さの遷延と左麻痺を意識障害や神経学的異常と捉えるのは家族には難しく、二相性の経過を呈する可能性を常に念頭に置いて家族への指導も含めて診療にあたらなければいけないと思われた。

RSV 脳症に関しては、①代謝異常、②興奮毒性、③サイトカインストーム、④低酸素が主体となる

ものに分類されて髄液の検討がなされている報告がある⁷⁾。ここでは、髄液 IL-6, NOx の上昇と RSV ウイルス脳症の関連が示されている。今後さらに RSV 脳症の病態が究明されることが期待される。

治療に関しては、本症例ではデキサメタゾン静注と抗けいれん剤内服を行い、神経学的予後は現在のところ良好であると考えている。抗けいれん剤も中止したが、てんかんの発症は認めていない。けいれん間の一過性回復期の神経症状の存在ははっきりしており、適切な治療により、予後の改善を図れたと考えている。一方、予後不良例も報告されており、抗 RSV モノクローナル抗体などの特殊な治療も検討されていかなければならず、症例の蓄積が必要と考えられる。

おわりに

RS ウイルス感染に脳症を合併することは少なからずあり、神経学的予後不良例や死亡例との関連も多く指摘されている。初期の診断と急性期の適切な治療、さらに神経保護を含めた特殊な治療を組合せて予後の改善につなげる必要がある。

日本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。

本論文の要旨は、第 44 回日本小児感染症学会(北九州市)で発表した。

謝辞：サイトカイン測定にご協力いただいた金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 松川はるみさんに深謝いたします。

文 献

- 1) Takahashi J, et al : Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 66 : 1304-1309, 2006
- 2) 塩見正司 : けいれん重積型急性脳症の概念と theophylline の関与. *脳と発達* 40 : 122-127, 2008
- 3) 水口 雅 : 急性脳症の分類とけいれん重積型. *脳と発達* 40 : 117-121, 2008
- 4) Sweetman LL, et al : Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol* 32 : 307-310, 2005

- 5) Millichap JJ, et al : Neurological complications of respiratory syncytial virus infection : Case series and review literature. *J Child Neurol* 24 : 1499-1503, 2009
- 6) Zlateva KT, et al : Detection of subgroup B respiratory syncytial virus in the cerebrospinal fluid of a patient with respiratory syncytial virus pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 23 : 1065-1066, 2004
- 7) Morichi S, et al : Classification of acute encephalopathy in respiratory syncytial virus infection. *J infect Chemother* 17 : 776-781, 2011
- 8) 白田 剛, 他 : Respiratory Syncytial Virus 髄膜炎の1乳児例. *感染症学雑誌* 6 : 682-685, 2011
- 9) Morishima Y, et al : A case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion on respiratory syncytial virus infection. *J Tokyo Med Univ* 68 : 231-234, 2010
- 10) Ushio M, et al : Detection of respiratory syncytial virus genome by subgroups-A, B specific reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *J Med Virol* 77 : 121-127, 2005
- 11) Eisenhut M : Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Critical care* 10 : R107, 2006
- 12) 河島尚志 : RSV 等ウイルス感染に伴う乳幼児の急性死亡. *日本 SIDS 乳幼児突然死予防学会雑誌* 11 : 18-23, 2011

A case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion associated with respiratory syncytial virus infection

Yumi SENDA¹⁾, Masahiro MURAOKA^{1,2)}, Mari YAMAMIYA¹⁾, Natsumi INOUE¹⁾, Yukiko KOBAYASHI¹⁾, Eri SHINOZAKI¹⁾, Fumie MAEDA¹⁾, Kazunori MIZUNO¹⁾, Mika INOUE¹⁾, Hideaki MAEBA¹⁾, Shinobu SAKAZUME¹⁾, Kazuhide OTA¹⁾, Akihiro YACHIE²⁾, Hisashi KAWASHIMA³⁾

1) *Department of Pediatrics, Kanazawa Medical Center, National Hospital Organization*

2) *Department of Pediatrics, Kanazawa University*

3) *Department of Pediatrics, Tokyo Medical University*

A male case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) associated with respiratory syncytial virus (RSV) infection was presented. He had fever at the onset, accompanied by convulsions for several minutes. The patient experienced weakness of the left upper extremity, convulsions and disturbance of consciousness on the fourth day of illness. Late diffusion-weighted imaging from a brain MRI showed high intensity in the frontal lobe subcortical white matter. Elevated levels of IL-6 and tau protein within the cerebrospinal fluid suggested the presence of encephalopathy, and dexamethasone and intravenous anti-epileptic medication were introduced. RSV genome was detected by the RT-LAMP method in the cerebrospinal fluid. The patient's left monoplegia protracted, but recovered without sequela.

(受付 : 2013 年 12 月 2 日, 受理 : 2014 年 4 月 7 日) (推薦論文)

* * *