

高橋 昭良 近藤梨恵子 七條 光市 梅本多嘉子
 杉本 真弓 松下 正民 生越 剛司 東田 栄子
 渡邊 力 中津 忠則 吉田 哲也

徳島赤十字病院 小児科

要 旨

症例は2歳9カ月の女児。有熱性けいれん重積で発症し、一過性回復期を経て6病日にけいれん群発を認めるという二相性の臨床経過を呈した。MRIでも特徴的な bright tree appearance を認め、けいれん重積型急性脳症と診断した。7病日よりエダラボンやビタミンB6の投与にて加療したが、知能面で重度の後遺症を認めた。サイトカイン解析では髄液IL-6のみが上昇しており、本脳症に適合する所見と考えられた。

キーワード：けいれん重積型急性脳症，AESD，拡散強調画像，ビタミンB6

はじめに

近年、小児における急性脳症の分類が活発に行われ、特徴的な二相性けいれんという臨床経過やMRI所見を呈するけいれん重積型急性脳症という概念が提唱された。その病態生理に関する研究も進んではいるが、早期診断、治療法については確立しておらず、後遺症として特に言語面での知能障害を残すことが多い。今回われわれは、同疾患と考えられる1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 児：2歳9カ月，女児

主 訴：発熱

既往歴：早産児，新生児仮死（在胎34週3日，2630g，apgar score 3/6），新生児呼吸窮迫症候群，胎便性腹膜炎で小腸部分切除の既往あり。2歳2カ月時に熱性痙攣重積，2歳6カ月と2歳7カ月時に熱性痙攣があり，以後熱性けいれん予防目的にバルプロ酸の定期内服を開始した。

発達歴：正常発達

家族歴：特記すべき事項なし

現病歴：平成21年8月28日夜から発熱，咳嗽を認め，8月29日深夜に当科救急外来を受診した。胸部レントゲ

ン写真で右下肺野に浸潤影を認め，肺炎の加療目的で入院した。

入院時現症：体重12.3kg，体温40.1℃，心拍数169回/分，血圧101/51mmHg，意識清明，SpO2 98%，咽頭発赤軽度あり，頸部リンパ節腫脹なし，右肺に湿性ラ音あり，心雑音なし，腹部平坦軟，四肢麻痺なし，髄膜刺激症状なし

入院時血液検査所見および経過中のリコール所見を表1に示す。

入院後経過（図1）：肺炎の加療目的で入院して2時間後，病室で全身性強直間代性けいれんが出現した。ジアゼパム5mg静注にておよそ10分でけいれんは頓挫したが，自発呼吸も停止したため，気管内挿管してマスクバッグにより換気しながらICUへ移動した。短時間で自発呼吸が回復したため，人工呼吸管理を必要とせず抜管した。その後も意識障害は持続し，数分間下肢を強直させる発作を反復したため，ミダゾラム持続点滴静注を開始した（0.16mg/kg/h）。緊急で施行した頭部CTでは，脳浮腫などの異常所見を認めなかった。血液検査ではCRP 6.72mg/dl，プロカルシトニン（3+）と上昇を認め，肺炎に対して投与したセフピロム硫酸塩を継続した。8月30日（2病日）には解熱し，けいれんの再発を認めず，意識レベルも改善傾向であったため，ミダゾラムを減量中止した。覚醒して座位がとれるようになっていたが，発語はなく，朦朧として視線は合わない状態であった。8月31

表1 検査結果

【血液検査】	Early seizure 直後		Late seizure 期		【髄液検査】	
					Late seizure 期	
WBC	16860	/ μ l	11480	/ μ l	髄液細胞数	1 / μ l
Hb	11.4	g/dl	11.4	g/dl	蛋白	30 mg/dl
Plt	26.3	$\times 10^4$ / μ l	45.0	$\times 10^4$ / μ l	糖	69 mg/dl
Neut	36.0	%	31.6	%	Cl	126 mEq/l
Lymph	8.0	%	51.2	%		
血糖	90	mg/dl				
BUN	136	mEq/l	142	mEq/l		
Cre	3.8	mEq/l	4.7	mEq/l		
Na	102	mEq/l	105	mEq/l		
K	9.1	mg/dl	9.1	mg/dl		
Cl	7	mg/dl				
Ca	0.25	mg/dl				
AST	37	U/L	100	U/L		
ALT	14	U/L	13	U/L		
LDH	350	U/L	579	U/L		
CK	161	U/L	161	U/L		
CRP	6.4	mg/dl	0.35	mg/dl		
プロカルシトニン ≥ 10 ng/ml (3+)						

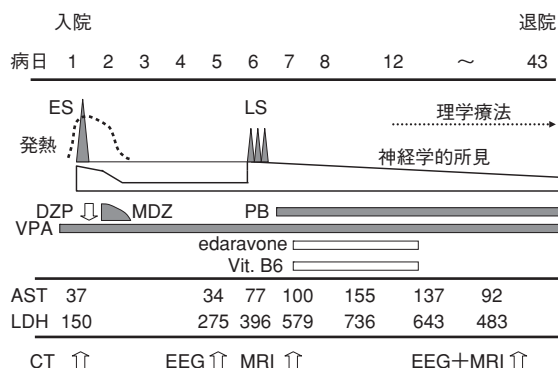


図1 入院後経過

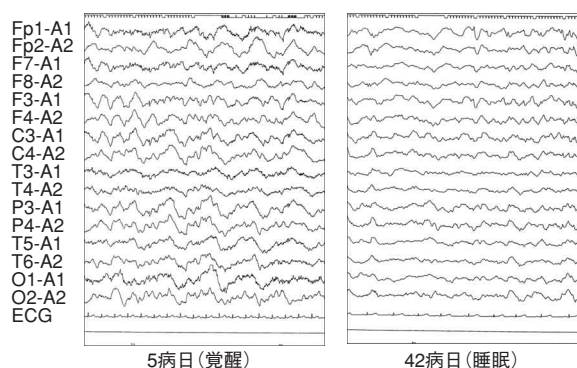


図2 脳波所見

日(3病日)には「じいじ」「ばあば」などの発語を認め、追視がみられるようになった。9月1日(4病日)、食事がとれるようになったが、反応は鈍く、時々視線が合わなくなる、会話に反応しないなどの症状がみられた。9月2日(5病日)、発語や反応性に乏しい状態であった。食事は全量摂取するが、皿まで食べようとしたり、空中に手を伸ばしてつかもうとする症状がみられた。同日施行した脳波検査では覚醒時に前頭部や後頭部に徐波がみられた(図2)。9月3日(6

病日)に意識レベルが低下し、左眼球偏位、右半身優位の強直が1分程度持続する発作を認め、9月4日(7病日)にも同様の発作がみられ、反応性低下し、ずっと左手をしゃぶっているような動作がみられるようになった。けいれん群発と考え、緊急で血液検査、髄液検査、頭部MRI撮影を施行した。髄液検査は細胞数や髄液糖に異常を認めなかったが、頭部MRI拡散強調画像でシルビウス周囲を除く広範囲の両側皮質下白質に bright tree appearance が認められた(図3)。

考 察

けいれん重積型急性脳症は、急性壊死性脳症などとともにインフルエンザ脳症の分類として塩見らにより提唱された概念であるが¹⁾、その他のウイルス性急性脳症にも適用されている。その臨床経過はきわめて特徴的である (図4)^{2), 3)}。さらにMRI所見に着目して

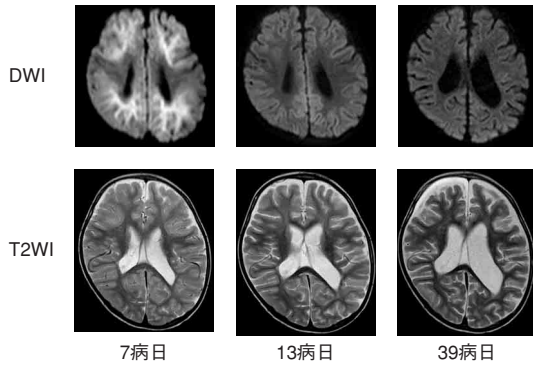


図3 MRI

特徴的なMRI所見と二相性の臨床経過から、けいれん重積型急性脳症と考え、家人へ説明、同意を得たうえで、エダラボン、ビタミンB6、フェノバルビタールの投与を開始した。9月5日(8病日)はあきらかなけいれんを認めなかったが、傾眠傾向であり、時々視線が合わない状態がみられた。9月6日(9病日)より意識レベルが改善傾向となり、経口摂取も良好となった。9月7日(10病日)には笑顔もみられ、呼名に反応し、あきらかな麻痺も認められなかったが、発語はなかった。9月9日(12病日)より理学療法を開始した。9月10日(13病日)に再検した頭部MRIでは拡散強調画像での皮質下白質高信号の所見は消失していた。9月11日(14病日)にエダラボン、ビタミンB6の投与を中止した。10月6日(39病日)に施行したMRIでは大脳全体に萎縮傾向を認めた。10月10日(43病日)に退院した。退院時には階段昇降まで可能となっていたが、言語に関しては喃語程度で有意語はみられなかった。バルプロ酸とフェノバルビタールの内服を継続し、あきらかなてんかん発作は認めないが、3歳5ヵ月(発症8ヵ月)時の、DQ29と重度の神経学的後遺症がみられ、特に言語面での障害が著明である(表2)。

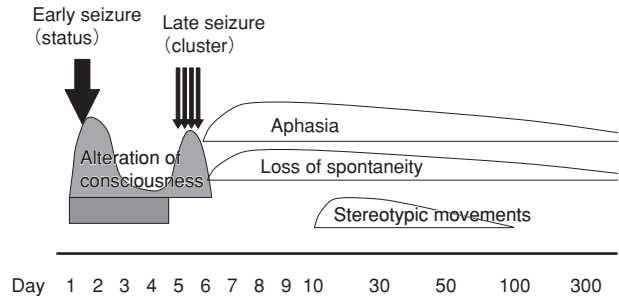


図4 けいれん重積型急性脳症の臨床経過 (文献2より引用)

提唱されたのが、高梨らによる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 seizure and late reduced diffusion; AESD) であるが(表3)⁴⁾、けいれん重積型急性脳症とはほぼ同義のものと考えられる。けいれん重積型急性脳症のおもな病態は、けいれん重積にともなう大脳皮質神経細胞の過剰発射によりグルタミン酸などの興奮性アミノ酸が多量に放出され、その興奮毒性により遅発性に選択的神経細胞壊死やアポトーシスが生じ、大脳皮質の局在性機能低下をきたすと考えられている。

本例は、熱性けいれん重積に始まり、数日の一過性回復期を経てけいれん群発を呈するという二相性の経過とlate seizure期に拡散強調画像でbright tree appear-

表2 症例のまとめ

年齢性	Early seizure	Late seizure	脳波	MRI	神経学的後遺症 (3歳5ヵ月, 発症後8ヵ月時)		
					運動 DQ43	社会性 DQ21	言語 DQ24
2歳 9ヵ月 女	1病日 GTC 10分	6病日 CPS 1分2, 3回	5病日 覚醒時徐波 42病日 左前頭部棘波	7病日 DWI高信号 13病日 萎縮あり			

表3 AESDの特徴（文献4より引用）

臨床像
1. 発熱24時間以内に多くはけいれん重積で発症.
2. 意識障害はいったん改善傾向.
3. 4～6病日にけいれん（多くは部分発作の群発）の再発，意識障害の増悪.
4. 原因病原体としてインフルエンザウイルス，HHV-6，7の頻度が高い.
5. 軽度精神発達遅滞（発語の低下，自発性の低下）から，重度の精神運動障害までその予後は様々.
6. 日本からのみ報告されている.
画像所見
7. 1，2病日に施行されたMRIは正常.
8. 3～9病日に拡散強調画像で皮質下白質高信号を認める.T2強調画像，FLAIR画像ではU fiberに沿った高信号を認めうる.病変は前頭部優位であり，中心前・後回は障害されにくい.
9. 2週以降，脳萎縮が残存.

anceと呼ばれる皮質下白質高信号を認めたことからけいれん重積型急性脳症と考えられた.より早期に診断して治療を開始することが予後改善のために必要と考えられるが，けいれん重積型急性脳症の早期診断は困難である.最も重要なことは本脳症と予後良好な熱性けいれん重積症とを早期に鑑別することであるが，初回けいれんを抑制するために投与した抗けいれん薬の影響で意識状態の評価が難しいことや，この時期には画像検査や脳波検査でも特異的な所見が得られないため，鑑別は容易ではない.成人の脳機能評価や新生児領域で活用されている amplitude integrated EEG (aEEG) による持続脳波モニタリングが，本脳症における subclinical seizure の検出や抗けいれん薬の効果判定に有用との報告があり⁵⁾，今後の普及・応用が望まれる.血液検査では，亜急性期にAST，LDHの上昇を認めたが，急性期には早期診断につながるような異常は認められなかった.突発性発疹の原因となるヒトヘルペスウイルス6型によるけいれん重積型急性脳症では熱性けいれん重積に比して血清クレアチニン値が有意に高値となることが早期鑑別に有用とされる

報告もあるが⁶⁾，本例では血清クレアチニン値の上昇は認められなかった.

熱性けいれん重積とけいれん重積型脳症についてサイトカイン解析が行われ，髄液中IL-6の値が，けいれん重積型急性脳症でより高値であったとされている⁷⁾.髄液におけるIL-10やsTNFR1の上昇を伴わないIL-6の上昇は，けいれん重積がもたらす虚血や興奮毒性による神経細胞障害に対する保護反応によるものと考えられており，本例でのサイトカイン分析も同様の結果が得られた(表4).

画像検査ではMRIが有用であるが，1，2病日の早期では異常を認めず，3～9病日のlate seizure期になって拡散強調画像で皮質下白質高信号を認めるようになるため⁴⁾，MRIで画像変化をきたしてから診断治療では，適切な治療時期を逸してしまう可能性がある.また本例では施行していないが，MR spectroscopyでは皮質下白質高信号がみられる時期にグルタミン酸-グルタミン複合体(Glx)の上昇を認め，興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の関与を示唆する所見とされる⁸⁾.けいれん重積型急性脳症に対して，グルタミン酸脱水素酵素の補酵素であるビタミンB6(pyridoxal phosphate)を投与することにより良好な経過を得たという報告もあり⁹⁾，本例でもビタミンB6を投与した.早期診断が困難な現状では，熱性けいれん重積後の意識回復不良例では本脳症を考慮してビタミンB6の早期投与を検討する必要があると思われる.

また脳神経細胞を保護する目的でエダラボンやフェノバルビタールを投与した.その他の治療選択肢としては脳低温療法が考えられるが，エビデンスは確立されていない.

急性壊死性脳症などのサイトカインストームが主病態である脳症には，ステロイドパルス療法や，免疫グロブリン大量療法が有効であるが，興奮毒性を病態とするけいれん重積型急性脳症での効果は限定的である

表4 サイトカイン分析

	IL-6	IL-4	IL-2	IFN- γ	TNF- α	IL-10
CSF	31.2 (<9.7)	<2.6 (<9.7)	<2.6 (<4.6)	18.0 (<46.6)	<2.8 (<6.2)	<2.8 (<6.1)
Serum	<3.5 (<19.9)	<2.6 (<15.0)	<2.6 (<4.5)	22.5 (<42.9)	<3.6 (<11.1)	<4.1 (<14.2)

単位：pg/ml，()は基準値

と考えられる。近年、興奮毒性による神経細胞のアポトーシスを抑制する目的で免疫抑制剤であるシクロスポリンやNMDA受容体拮抗薬などの治験を独自に開始した施設もある。

脳炎・脳症の後遺症に対しては、運動障害や発語障害を改善する目的でTRH療法が施行されており¹⁰⁾、本脳症に対しても有用であったとする報告もみられるようになってきたが、有効性に関して客観的な評価はなされていない。

けいれん重積型急性脳症の予後はさまざまであるが、とくに前頭葉病変による言語面での知能障害が後遺症としてみられることが多く、本症例でも言語性の発達遅滞が著明であった。早期からのリハビリテーションにより運動機能の改善は良好と思われるが、言語面、知能面においては改善には乏しく、社会的な予後は不良といわざるをえない。さらなる症例の集積により、早期診断法、治療法の確立が強く望まれる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例におけるサイトカイン解析にご尽力いただきました山口大学大学院医学研究科（小児科学分野教授）市山高志先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 塩見正司：インフルエンザ脳症 臨床病型分類の試み. 小児臨 53：1739-1746, 2000
- 2) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand 115：45-56, 2007
- 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) 高梨潤一：けいれん重積型急性脳症における頭部画像所見 (MRI,MRS). 脳と発達 40：128-132, 2008
- 5) Komatsu M, Okumura A, Matsui K et al: Clustered subclinical seizures in a patient with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. Brain Dev 32：472-476, 2010
- 6) 石川順一, 山室美穂, 塩見正司, 他：Human herpesvirus 6 感染に伴うけいれん重積型急性脳症と熱性けいれん重積症との早期鑑別の試み. 脳と発達 42：283-286, 2010
- 7) 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
- 8) 高梨潤一：熱性けいれん重積, 二相性脳症における脳代謝, 特にグルタミン酸の研究. てんかん治療研究振興財団研究年報 20：89-94, 2009
- 9) 石井ちぐさ, 小田 新, 石川涼子, 他：けいれん重積型急性脳症への早期ビタミン B6 投与経験. 日小児救急医学会誌 8：35-41, 2009
- 10) 中山智博, 大澤真木子, 舟塚 真, 他：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

A case of acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus

Akiyoshi TAKAHASHI, Eriko KONDO, Koichi SHICHIJO, Takako UMEMOTO,
Mayumi SUGIMOTO, Masatami MATSUSHITA, Takeshi Ogose, Eiko TODA,
Tsutomu WATANABE, Tadanori NAKATSU, Tetsuya YOSHIDA

Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

Here, we present the case of a 2-year-old girl who was diagnosed as having acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus. Her developmental milestones had been normal until this illness. On the first day of the illness, the patient had prolonged febrile seizures without an intervening return of consciousness. After the seizures, the patient was drowsy for several days. On the sixth day of the illness, her consciousness declined again, and generalized seizures recurred. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed abnormally high intensities in the subcortical white matter, showing a so-called “bright tree appearance”. Despite treatment with edaravone and pyridoxal phosphate, the patient had neurologic sequelae, which manifested as severe impairment in her verbal abilities. An analysis of several cytokines in the cerebrospinal fluid showed that only the interleukin-6 level was elevated, which was compatible with this type of encephalopathy.

Key words: acute encephalopathy with febrile convulsive status epilepticus, acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, diffusion-weighted image, pyridoxal phosphate

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 16:58–63, 2011
