

特集 小児神経放射線－最近のトピックス

4. 急性脳症の分類と画像所見

高梨潤一, 多田弘子¹⁾

亀田メディカルセンター 小児科, 瀬川小児神経学クリニック¹⁾

Categorization of Acute Encephalopathy, and MR Imaging Findings

Jun-ichi Takanashi, Hiroko Tada¹⁾

Department of Pediatrics, Kameda Medical Center, Segawa Neurological Clinic for Children¹⁾

Abstract

Acute encephalopathy, including influenza-associated encephalopathy, is divided into at least six types: Reye syndrome, acute necrotizing encephalopathy (ANE); hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome; clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS); encephalopathy with acute brain swelling; and a recently reported acute encephalopathy syndrome characterized by biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). ANE and AESD are the most common forms of encephalopathy in Japanese infants. MRI is accepted as a more sensitive technique than CT for the diagnosis of encephalitis/encephalopathy; diffusion weighted images are particularly useful for detecting early changes in the brain. In this issue, we review the clinical and radiological features in patients with ANE, AESD, and MERS.

Keywords: Acute encephalopathy, Acute necrotizing encephalopathy (ANE), Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD), Clinically mild encephalitis / encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS)

急性脳症総論

炎症 (-itis) の診断は病理学的な炎症の3所見 (グリア増殖, 血管周囲の白血球・マクロファージ浸潤, 神経細胞変性壊死) をもってなされる。古典的な細菌性髄膜炎, ヘルペス脳炎, 日本脳炎などはこれら病理所見に基づき診断されてきた¹⁾。一方, 急性脳症 (encephalopathy) は臨床的に脳炎同様, 意識障害, けいれんなどを呈するが, 炎症所見を欠くものとされ, 小児では感染が契機となるものが多い¹⁾。感染以外に, 低酸素, 高血圧, 種々の代謝異常 (肝不全, 高アンモニア血症, 尿毒症など) などが脳症の原因となりうる。感染を契機とし

た免疫反応やサイトカインによって脳細胞の代謝異常をきたしていると推定される。元来が病理学的概念であるため, 臨床的には脳炎と脳症の用語の使い分けには限界がある。そのため臨床の現場では, 髄液検査で細胞数増多ないし病原体の証明があれば脳炎, なければ脳症として扱っている。

脳症の認識には国際的に差異が存在するようである。いずれも2006年米国からの発刊である Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology 5th ed. や Swainman KF, et al. Pediatric Neurology 4th ed. の encephalopathy の記述に代謝性脳症などとともに Reye syndrome, hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome (HSES) は記載されてい

る。しかしながらインフルエンザ脳症, human herpes virus (HHV) 6, 7脳症, 急性壊死性脳症についての記述は見当たらないか, わずかに触れられる程度である。後者が日本を含むアジアに多く, 欧米には少ないことが関係しているのであろう。

感染が誘引となる急性脳症を臨床画像的に分類する試みが提案されている。塩見らはインフルエンザ脳症を急性壊死性脳症型, HSES型, 急性脳腫脹型, けいれん重積型に分類している²⁾。これらの脳症分類はインフルエンザに特有ではなく他のウイルス, 特にHHV 6, 7やロタウイルスによっても同様の急性脳症が発症しうる。小児期感染性急性脳症の臨床画像的分類案を表に示す (Table 1)。

脳症患児に対する頭部画像検査として, 髄液検査に先んじて著明な脳浮腫が存在しないことを確認する必要もあり, より簡便なCT検査が施行されることが多いと思われる。一方で近年のMRIの進歩に伴い, 多くの情報を短時間に得ることが可能になっている。従来のT1, T2強調画像, FLAIR画像に加えて, 拡散強調画像が短時間 (通常の1.5テスラ臨床機で20秒程度) で撮像可能となっている。拡散強調画像は種々の疾患で, 早期からの病変検出が可能であり, ADC (見かけ上の拡散定数) を測定することで病態を推測しえる。また, 状況が許せばMR spectroscopyを撮像することで, 脳内代謝動態をも測定することが可能である。

本稿では日本の小児に特有な急性壊死性脳症

Table 1 小児期感染性急性脳症の臨床画像的分類案

1. ライ症候群 (Reye syndromne)
2. 急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy [ANE])
3. 出血性ショック脳症 (hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome [HSES])
4. 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], けいれん重積型急性脳症を含む)
5. 急性脳腫脹型
6. 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS])

(acute necrotizing encephalopathy of childhood [ANE]), 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]) に加え, 可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis / encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS]) について解説する。

急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood [ANE])

ANEはMizuguchiらにより提唱された小児期の急性脳症であり, 画像上多発性の浮腫性壊死性病変が両側の視床を含む特定の脳領域に左右対称性に生じる^{3,4)}。東アジアの乳幼児に好発し, 欧米にはごくまれである。ANE発症に先行して発熱を伴うウイルス感染症が認められ, インフルエンザ, 突発性発疹 (HHV 6, 7感染症), ロタウイルス腸炎の頻度が高い。診断基準を表に示す⁴⁾ (Table 2)。

ANEの画像 (Fig.1) 所見の特徴は, 浮腫性壊死

Table 2 急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy of childhood [ANE]) の診断基準

1. 発熱を伴うウイルス性疾患に続発した急性脳症: 意識レベルの急激な低下, けいれん。
2. 髄液検査: 髄液細胞増多なし, タンパクはしばしば上昇。
3. 頭部CT, MRIによる両側対称性, 多発性脳内病変: 両側視床病変, しばしば大脳側脳室周囲白質, 内包, 被殻, 上部脳幹被蓋, 小脳白質にも病変, 他の脳領域に病変なし。
4. 血清トランスアミナーゼ上昇 (アンモニア正常)
5. 類似疾患の除外
 - a) 臨床的見地からの鑑別診断: 重症の細菌・ウイルス感染症, 劇症肝炎, 中毒性ショック, 溶血性尿毒症症候群などの毒素に起因する疾患, Reye症候群, hemorrhagic shock and encephalopathy症候群, 熱中症。
 - b) 放射線学的見地からの鑑別診断: Leigh脳症などのミトコンドリア異常症, グルタル酸尿症, メチルマロン酸尿症, 乳児両側線条体壊死, Wernicke脳症, 一酸化炭素中毒, 急性散在性脳脊髄炎, 急性出血性白質脳炎などの脳炎, 脳血管炎, 動脈性, 静脈性梗塞, 低酸素・頭部外傷の影響。

性病変が視床を含む特定の領域（基底核、大脳白質[56%]、小脳白質[46%]、橋・中脳被蓋[61%]）に左右対称性に生じることである。急性期には拡散強調画像では高信号（拡散能低下）を呈し、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）との鑑別に有用とされる⁵⁾。病変は点状出血、のう胞化をきたしやすい。またMR score、すなわち1. 脳幹病変；2. 出血；3. のう胞形成；4. 大脳・小脳白質病変の陽性項目の数、と臨床予後は相関する⁵⁾。

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], Fig.2, Table 3)

AESDは、日本(ないし東アジア)の乳児に多く、

欧米からの報告は現時点ではない。発熱24時間以内に多くはけいれん重積で発症し、意識障害はいったん改善傾向となるも、4～6病日にけいれん(多くは部分発作の群発)が再発し、意識障害も増悪する⁶⁾。予後は軽度精神発達遅滞(発語の低下、自発性の低下)から、重度の精神運動障害まで様々である。発症に関与する病原体としてインフルエンザウイルス(4/17例)、HHV 6, 7(4/17例)の頻度が高い。髄液細胞数、タンパクは正常(17/17例)である。

画像上の特徴(Fig.3, 4)は、1, 2病日に施行されたMRI(17例中5例で施行)は拡散強調画像を含めて正常である⁶⁾。3～9病日で拡散強調画像にて皮質下白質高信号(17/17例)、T2強調画像、FLAIR画像にてU fiberに沿った高信号(13/17例)を認め

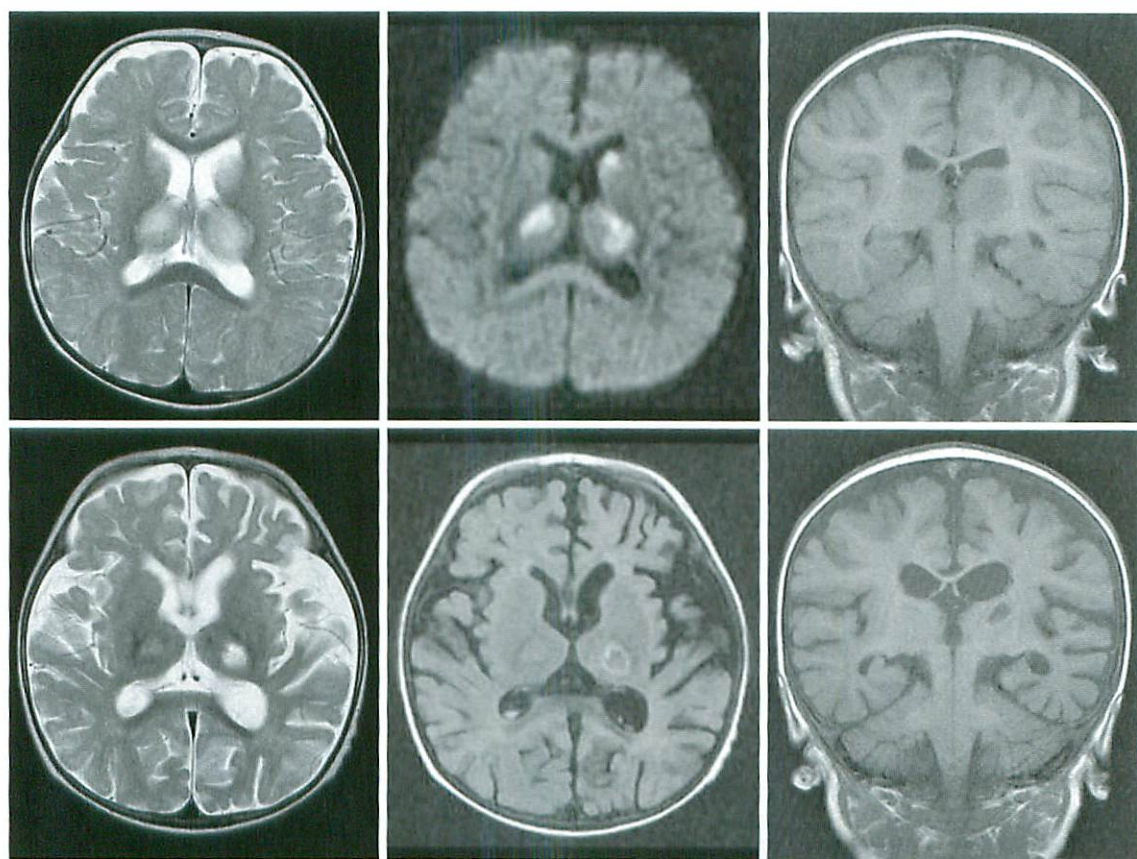


Fig.1 9-month-girl with acute necrotizing encephalopathy associated with HHV-6 infection. MRI on day 2 (a～c) shows T1 and T2 prolongation, and bilateral reduced diffusion in the thalamus, internal capsule and caudate head nucleus. Cystic changes are seen in the thalamus on day 15 (d～f).

a	b	c
d	e	f

る。この時期のMRIは2回目のけいれん後に撮られる例がほとんどであるが、1例は2回目のけいれん(4病日)前に皮質下白質の病変が確認(3病日)されている。病変は前頭部優位(前頭葉、前頭頭頂葉)であり、中心前・後回は障害されにくい。拡散強調画像での皮質下白質の高信号は9~25病日には消失し、同時期に皮質の拡散強調画像での

高信号(11/17例)を認めることがある。2週以降脳萎縮が残存する。

MR spectroscopyは2例にしか施行しえてはいないが、皮質下白質の高信号を認める時期にN-acetyl aspartate (NAA)低下、glutamate (Glu)/glutamine (Gln) complex (Glx)の上昇を認める(Fig.5)。皮質下白質の異常信号消失期にはGlxは正常化し、NAAのみ低値が持続する。興奮性神経伝達物質であるGluが発症に関与していることを示唆している。Gluを毒性の弱いGlnに代謝するGln synthetaseは星状膠細胞にのみ存在し、Glnは細胞浸透圧調整物質でもある。これらのことから、星状膠細胞にGlnが過剰に蓄積し、細胞内浸透圧の上昇により細胞性浮腫に陥り、拡散強調画像で高信号を呈するとも考えうる⁶⁾。

初回けいれん重積の後、2病日には意識が清明となる症例(5/17例)もあり、1,2病日のMRIが正常であることと相まって、病初期には熱性けいれん重積との鑑別が時に困難である。そのため自施設では熱性けいれん重積の診断のもと入院する乳児は、5病日まで経過を観察し、できれば3病日にMRI検査を施行している。

AESDは初回けいれんが重積する症例が多数を占めるが、必ずしも初回けいれんが重積せずとも同様の臨床・画像経過をたどる症例が存在する。すなわち、初回けいれんが極めて短く(1~2分)、意識の回復も良好で単純型熱性けいれんと診断さ

Table 3 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])

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ィルス、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。

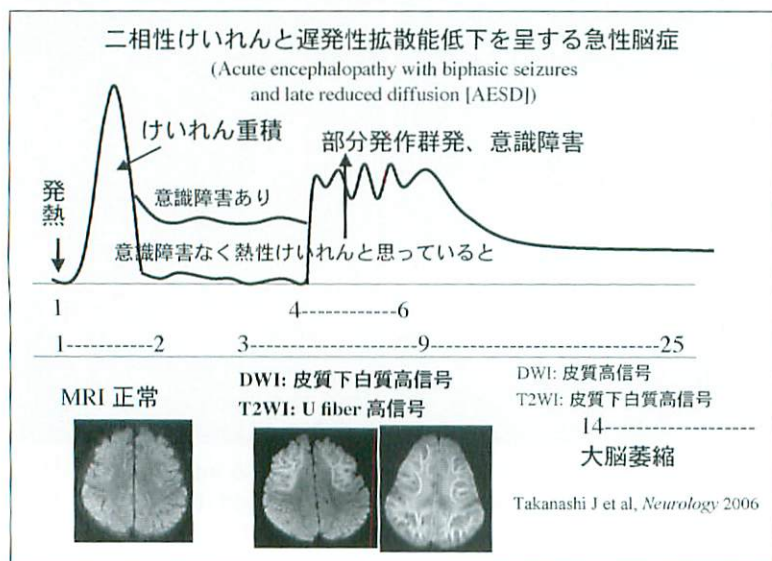


Fig.2 Clinical and radiological schema of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). This figure shows the temporal relations between the seizures, the level of consciousness, and the MRI findings.

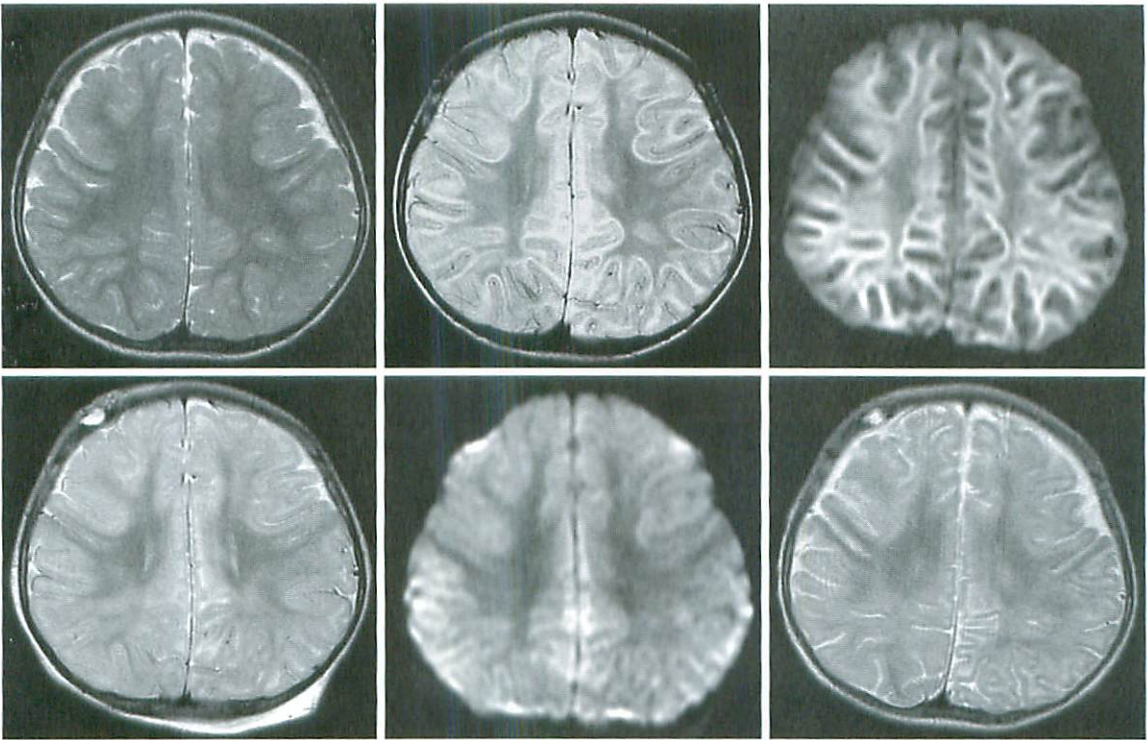


Fig.3 1-year-old boy with AESD

He presented with febrile seizure status at the onset, followed by consciousness disturbance and cluster of complex partial seizures on day 5, finally resulting in severe psychomotor retardation and spastic quadriplegia. MRI on day 2 (a) shows no abnormality. On day 8, T2-weighted (b) and diffusion-weighted images (c) show high signal lesions in the subcortical white matter. On day 15, T2-weighted image (d) shows high signal lesions in the subcortical white matter with no diffusion signal abnormality (e). Cerebral atrophy is recognized on day 22 (f).

a	b	c
d	e	f

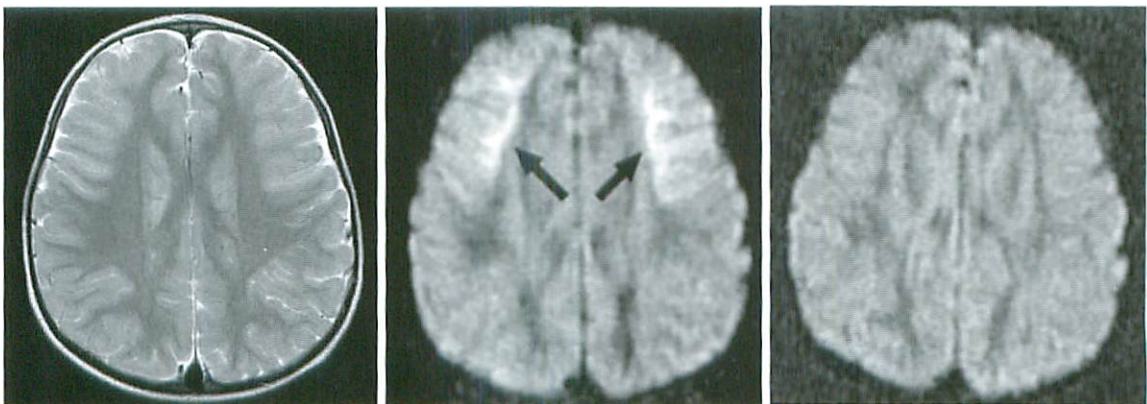


Fig.4 1-year-old boy with mild form of AESD associated with influenza A

He presented with a febrile seizure lasting a few minutes on day 1, followed by a tonic convulsion lasting less than 1 minute, and disturbance of consciousness for 1 day on day 5. MRI on day 5 shows reduced diffusion in the frontal subcortical white matter (arrows, b) with no T2 signal change (a). Follow-up MRI on day 60 (c) shows no abnormality.

a	b	c
---	---	---

れていたインフルエンザ患児にも、5病日前後に2回目のけいれんと軽度の意識レベル低下をきたしうる⁷⁾。病日5に撮像された拡散強調画像では、AESDに特徴的な前頭葉皮質下白質の拡散能低下が認められ、最終的にごく軽度の萎縮を残した(Fig.4)⁷⁾。神経学的な予後は、自験2例では全く良好であった。AESDの最軽症型と考えられ、皮質下白質の遅発性拡散能低下がけいれん重積自体によるものではないことを示唆している。またインフルエンザに伴う熱性けいれんでは(突発性発疹

でも?)いかに軽症でも、5病日前後のけいれんの再発と意識レベルの低下をきたしうることを小児科医(小児神経科医)は知っておくべきであろう。

上記よりAESDは、その中核はけいれん重積で発症し二相性のけいれんを呈するけいれん重積型急性脳症(塩見)²⁾であり、一方でごく軽いけいれんで発症する軽症型も存在する幅広い臨床・画像スペクトラム(Fig.6)を有していると考えられる。またYamanouchiらは、1. ウイルス感染性の発熱時に認められる痙攣重積と遷延する意識障害; 2.

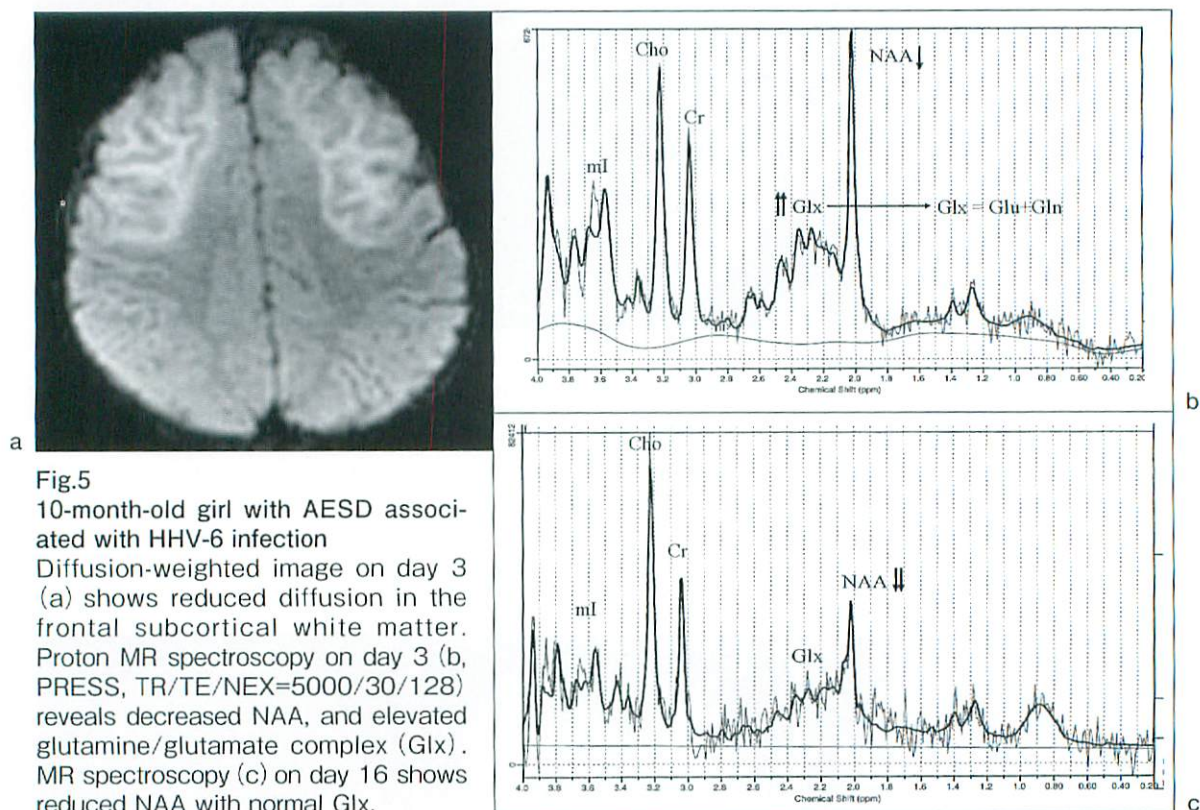


Fig.5
10-month-old girl with AESD associated with HHV-6 infection
Diffusion-weighted image on day 3 (a) shows reduced diffusion in the frontal subcortical white matter. Proton MR spectroscopy on day 3 (b, PRESS, TR/TE/NEX=5000/30/128) reveals decreased NAA, and elevated glutamine/glutamate complex (Glx). MR spectroscopy (c) on day 16 shows reduced NAA with normal Glx.

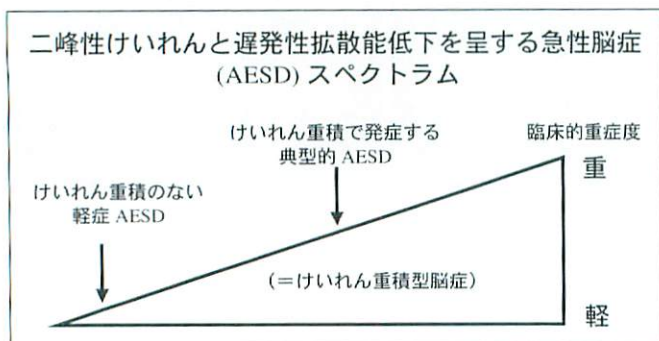


Fig.6
Clinical spectrum of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD).

意識回復後の言語能力の退行と自発性の欠如；3. 急性期での前頭葉優位の浮腫性変化と血流増加、回復期の前頭葉の血流低下を特徴とする脳症を、前頭葉優位の障害を認める乳幼児急性脳症 (acute infantile encephalopathy predominantly affecting the bilateral frontal lobes [AIEF]) として報告している^{8,9)}。AESDとAIEFは、second seizureの有無など相違点はあるが臨床・画像所見ともに共通点も多く（けいれん重積での発症、前頭葉優位の病変、拡散能の低下など）重複する疾患概念の可能性がある。現在共同研究が進行中である。

可逆性脳梁膨大部病変を有する脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [MERS], Fig.7)

脳梁膨大部の可逆性病変は、てんかん患者、抗けいれん剤投与中の患者にけいれんに伴う画像所見ないし抗けいれん剤の副作用として報告された。その後脳炎脳症患者にも同様の画像所見が散発的に報告され、我々は多症例の検討からその臨床像を明らかにした^{10,11)}。

MERSは臨床的には発熱後1週以内に、意識障害、けいれんなどで発症し、多くは神経症状発症後10日以内に後遺症なく回復する¹⁰⁾。発症に関与する病原体は9/27例（インフルエンザ3例、ムンプス2例、ロタウイルス1例、VZV1例、EBウ

イルス1例、HHV-6 1例）で明らかであった。けいれんは12/27例のみで認められ、必ずしも伴わない。治療としてステロイドが7/27例に、グロブリン製剤が3/27例に投与されていたが、無治療で改善している症例も多い。髄液細胞数増加は検査の施行された22例中9例で認められた。

急性期の脳梁膨大部病変は、T2強調画像では高信号、T1強調画像では等信号ないしわずかに低信号を呈し、造影剤による増強効果は認めない。拡散強調画像では著明な高信号を均一に呈し、ADCは低下する。これらの変化は一過性であり、多くは一週間以内に消失する (Fig.8)。病変のメカニズムとして髄鞘・軸索の浮腫 (intramyelinic, axonal edema)、炎症細胞浸潤が想定される^{10,12)}。MERSの部位特異性の理由は不明である。

2004年以降の検討で、脳梁膨大部＋対称性皮質下白質 (中心溝周囲) に病変を有する症例 (Fig.9)¹³⁾、脳梁全体＋対称性皮質下白質病変 (中心溝周囲) に病変を有する症例¹⁴⁾でも、臨床画像的にMERSと同一の特徴を有することが報告された。これらの部位に均一な拡散能の低下を認めた場合は、MERSと同一のスペクトラムと考えられる。

抗けいれん薬投与・中断に伴って、ないし高山病 (high altitude cerebral edema) で認めうる脳梁膨大部病変とは信号強度、経時的变化は同一と思われる。これら2者の病態として脳浮腫が想定されている。これら2者で見られる脳梁膨大部病

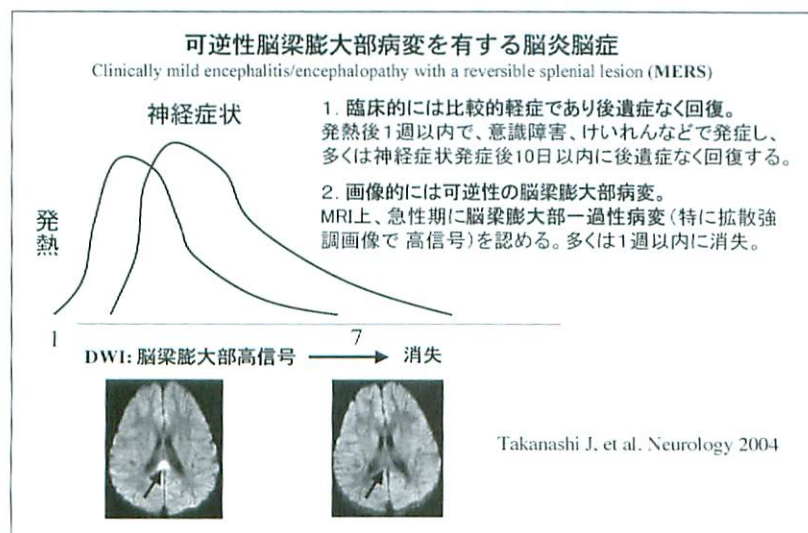


Fig.7
Clinical and radiological schema of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS).

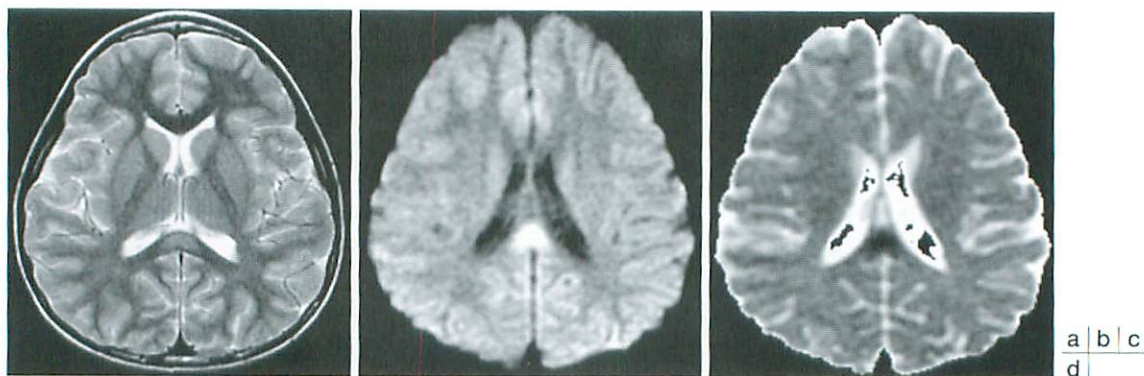


Fig.8 7-year-old girl with MERS associated with influenza
She presented with consciousness disturbance and hallucination on day 2, and recovered completely on day 4. T2-weighted (a) and diffusion-weighted images (b) show high signal lesions in the the splenium of the corpus callosum on day 4. ADC map (c) shows reduced diffusion. The splenial lesion has completely disappeared on day 10 (d).

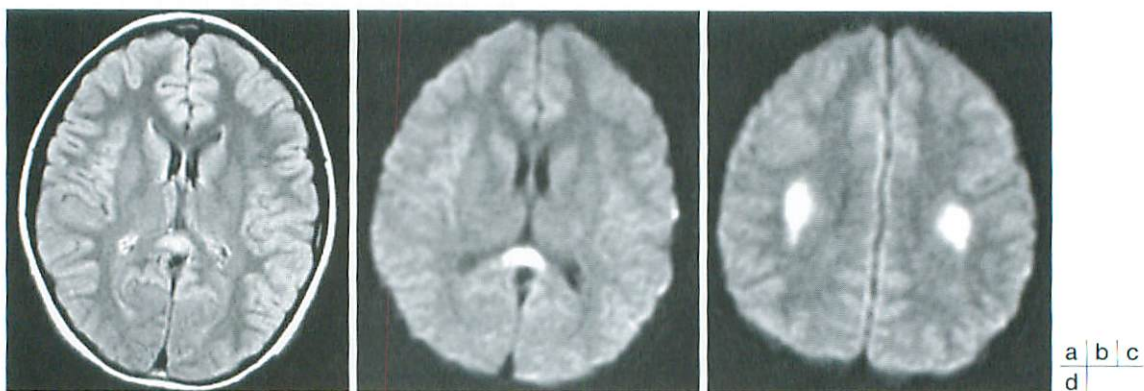


Fig.9 11-year-old boy with MERS associated with influenza
MRI on day 5 (a~c) shows T2 prolongation and reduced diffusion in the splenium of the corpus callosum, symmetrical subcortical white matter, which has completely disappeared on day 10 (d).

変は円形ないし楕円形であるのに対し、MERSのそれは脳梁のより外側まで進展していることが多い。最近の検討でMERS 30症例において他のタイプの脳症、熱性けいれん症例に比してナトリウムが優位に低値であることが判明した。低ナトリウム血症に伴う脳浮腫が抗けいれん薬投与・中断、高山病同様に、MERSの発症に関与している可能性を示唆している。またMERSの一部は低ナトリウム性脳症と臨床的に重複していると考えられる。

終わりに

この場を借りて貴重な症例をご提示いただいた先生方、御校閲いただきました外房こどもクリニック黒木春郎先生に深謝申し上げます。

本稿の執筆にあたり、厚生労働省精神・神経研究委託費（17-指11）、てんかん治療研究振興財団研究助成金の補助を受けました。

●文献

- 1) 椎原弘章：序一病因から病態へ。小児内科 2004；36：1004-1006.
- 2) 塩見正司：インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム。小児内科 2003；35：1676-1681.
- 3) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. 1995 ; J Neurol Neurosurg Psychiatry 58 : 555-561.
- 4) Mizuguchi M : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev 1997 ; 19 : 81-92.
- 5) Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, et al : Acute necrotizing encephalopathy of childhood : correlation of MR findings and clinical outcome. AJNR Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 1919-1923.
- 6) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al : Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology 2006 ; 66 : 1304-1309.
- 7) Takanashi J, Tsuji M, Amemiya K, et al : Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. J Neurol Sci 2007 ; 256 : 86-89.
- 8) Yamanouchi H, Mizuguchi M : Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the bilateral frontal lobes (AIEF) : a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. Epilepsy Res 2006 ; 70 : S263-268.
- 9) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, et al : Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the bilateral frontal lobes. Pediatr Neurol 2006 ; 34 : 93-100.
- 10) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al : Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. Neurology 2004 ; 63 : 1854-1858.
- 11) Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, et al : Influenza encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. AJNR Am J Neuroradiol 2004 ; 25 : 798-802.
- 12) Takanashi J, Maeda M, Hayashi M : A neonate showing a reversible splenial lesion. Arch Neurol 2005 ; 62 : 1481-1482.
- 13) Takanashi J, Barkovich AJ, Shiihara T, et al : Widening spectrum of a reversible splenial lesion with transiently reduced diffusion. AJNR Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 846-848.
- 14) Takanashi J, Hirasawa K, Tada H : Reversible restricted diffusion of entire corpus callosum. J Neurol Sci 2006 ; 247 : 101-104.