

原著論文

脳血流SPECT (^{99m}Tc -HMPAO) による
川崎病の脳血流異常についての検討

正田敏之¹⁾, 脇田 傑¹⁾, 神長達郎²⁾, 川越 信¹⁾, 荻田佳織¹⁾, 天方かおり¹⁾
 仲本なつ恵^{1,3)}, 藤井靖史¹⁾, 大場 洋²⁾, 柳川幸重¹⁾
 帝京大学医学部 小児科¹⁾, 同 放射線科²⁾, 目白大学 保健医療学部³⁾

Reduced regional cerebral blood flow in patients with Kawasaki disease
detected with ^{99m}Tc -HMPAO brain SPECT

Toshiyuki Hikita¹⁾, Suguru Wakita¹⁾, Tatsuro Kaminaga²⁾, Shin Kawagoe¹⁾
 Kaori Ogita¹⁾, Kaori Amakata¹⁾, Natsue Nakamoto^{1,3)}, Yasushi Fujii¹⁾, Hiroshi Oba²⁾
 Yukishige Yanagawa¹⁾

Department of Pediatrics¹⁾, Radiology²⁾, Teikyo University School of Medicine
 Department of Occupational Therapy³⁾, Meiji University Faculty of Health Sciences

Abstract Kawasaki disease (KD) is an acute febrile disease. It is a mucocutaneous lymph node syndrome associated with systemic arteritis, which has been demonstrated histologically. Abnormalities of the cerebral arteries have also been noted as a complication of this disease in the central nervous system. There have been previous reports of brain single photon emission computed tomography (SPECT) demonstrating localized cerebral hypoperfusion without abnormal neurological findings or clinical symptoms. The aim of the present study was to observe cerebral blood flow in KD with and without neurological symptoms, using SPECT.

Fifty-four patients had acute KD on admission to our hospital between April 2004 and May 2007. Neurological symptoms were observed in three cases (one case reporting disturbed consciousness and two cases of convulsions). The mean ages of the patients with and without neurological symptoms were 7.7 and 28.4 months, respectively.

SPECT (^{99m}Tc -hexamethylpropylene amine oxime) was performed on 13 patients with KD from day 6 to day 30. Their parents gave informed consent for their participation in the study. SPECT showed reduced perfusion in the frontal lobe in three patients with neurological symptoms, and abnormal localized reduced perfusion in five patients without neurological symptoms.

SPECT is a useful tool for detection of brain perfusion abnormality in patients with KD.

Keywords Kawasaki disease, Cerebral blood flow, Single-photon emission computed tomography (SPECT), ^{99m}Tc hexamethylpropylene amine oxime (^{99m}Tc -HMPAO), Magnetic resonance imaging (MRI)

原稿受付日：2007年6月29日，最終受付日：2007年8月10日

別刷請求先：〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1 帝京大学医学部小児科 正田敏之

はじめに

川崎病では神経系の合併症を伴うことが報告されている^{1,2)}。急性期にはけいれん¹⁻⁵⁾、意識障害⁴⁻⁶⁾、無菌性髄膜炎^{1,7-9)}、脳症¹⁰⁾が、回復期には顔面神経麻痺^{2,3,11)}、小脳症状¹²⁾などの合併症が報告されている。これらの原因の一部は川崎病における血管炎によると考えられている^{2,13)}。脳血流SPECT (以下SPECTと略) は局所脳血流を知ることができ、小児の脳炎・熱性けいれんなどの病変検出感度が高いとされる^{14,15)}。また、川崎病では経過中に神経学的症状を伴わない症例でもSPECTで局所脳血流低下が認められるとの報告もある^{16,17)}。SPECTは川崎病における脳血管病変の検出に有用である可能性があると考えられた。今回我々は川崎病患者13例についてSPECTを施行し、その有用性を検討した。

対象と方法

対象は2004年4月から2007年5月の間に帝京大学病院小児科に入院した川崎病患者のうち、両親の同意を得られた13症例であった。

SPECTは、^{99m}Tc-HMPAO (^{99m}Technetium hexamethylpropylene amine oxime, 日本medyphysics社, 西宮) 300~500MBq投与5分後より、GE社製MAXUSSないしはシーメンス社製e-comで撮像した。撮像条件は以下の通りである: コリメーター LEGP (Low energy general purpose), フィルター: Batterworth, Ramp. matrix. 128×128. MRIおよびMRAは1.5T MR機 (Signa, GE medical systems. Milwaukee. USA) を用い、T1強調画像 (以下WIと略) (TR/TE=540/8.7msec), およびT2WI (TR/TE=4000/87.9msec), Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR/TE=8000/135 msec, TI=2000msec), 拡散強調画像 (b値=1000 sec/mm²) が撮影された。画像検査時に自然睡眠が得られない場合はトリクロホスナトリウム (60mg/kg) 内服、塩酸ヒドロキシジン (1mg/kg), ミダゾラム (0.2mg/kg), プロポフォール (1mg/kg) 静注などが用いられた。撮像されたSPECT, MRIの画像は全て放射線専門医によって読影された。

すべての統計計算は2群間はWilcoxon検定, 3群間はKruskal-Wallis検定で行った。p値が0.05

未満の場合は有意差ありと判断した。統計解析ソフトウェアはJMP 6 (SAS Institute, NC, USA) を使用した。

結果

2004年4月から2007年5月の38ヵ月の間に当院に入院した川崎病患者は男児31例, 女児23例の54例であった。このうち中枢神経症状を伴ったのは3例 (5.6%) であった。中枢神経症状を伴わない51例の月齢は1ヵ月から121ヵ月で平均は28.4ヵ月であった。中枢神経症状を伴った3例の月齢は3ヵ月から14ヵ月で平均7.7ヵ月であった。中枢神経症状を伴った症例の月齢は伴わない症例に比べて有意に低かった。中枢神経症状を伴わない症例のCRPは1.16mg/dℓから26.16mg/dℓで平均は10.3mg/dℓ, 中枢神経症状を伴う症例のCRPは2.51mg/dℓから21.01mg/dℓで平均は14.0mg/dℓであった。CRP値には有意差はなかった。

SPECTを施行したのは中枢神経症状を伴う3例を含む13例であった。Table 1に症例の情報をまとめた。中枢神経症状を伴った3例の症状はCase 1が1~2病日の意識障害, Case 2が1病日の77分間のけいれん重積 (全身性強直間代けいれん), Case 3が5病日の数秒の全身性強直間代けいれんであった。Case 1, 2では髄液が採取され細胞数はそれぞれ4/3, 5/3/μℓと正常であった。中枢神経症状を伴った3例全例に局所的脳血流低下が認められた (Fig.1~3)。中枢神経症状のない10例中の5例にも局所的脳血流低下が認められた (Fig. 4, 5)。中枢神経症状を伴った3例を神経症状+血流低下群, 神経症状は認められないが局所的脳血流低下が認められた5例を血流低下群, 局所的脳血流低下が認められなかった5例を非血流低下群とした。

神経症状+血流低下群の月齢は3ヵ月から14ヵ月で平均は7.7ヵ月, 血流低下群の月齢は1ヵ月から31ヵ月で平均14.2ヵ月, 非血流低下群の月齢は7ヵ月から33ヵ月で平均は21.8ヵ月で, 各群間に有意差はなかった。このほかに神経症状+血流低下群, 血流低下群, 非血流低下群間のCRP, atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), 発症からSPECT撮影までの日数について検討したがいずれも各群間に有意差はな

かった。

治療として13例全例に免疫グロブリンを2 g / kg/dayで投与した。Case 3のみ免疫グロブリン

投与直前にSPECTを施行し、残りの12例では投与後1日から26日、平均9.25日にSPECTを施行した。

Table 1 Clinical data and radiological findings
SPECT was performed on the day indicated in the table.

Case number	Age (months)	Sex	Symptoms	CRP (mg/dℓ)	ANP (pg/mℓ)	BNP (pg/mℓ)	SPECT	
							day	hypo perfusion
1	3	M	Disturbed consciousness	21.01		46.6	18	bilateral frontal lobes
2	6	M	Seizure	18.52	167	99.1	7	bilateral frontal lobes and left temporal lobe
3	14	F	Seizure	2.51	47.3	13.4	7	bilateral frontal lobes
4	1	M		14.72		351.2	30	bilateral frontal lobes and parieto-occipital areas
5	10	M		14.04	83.1	91	12	right internal carotid artery territory
6	14	M		9	153.8	75.4	10	multiple
7	15	M		8.33	37.7	52.2	12	right temporal lobe and left parieto-occipital area
8	31	M		9.1	81.5	26.4	6	right parieto-occipital area, right frontal and temporal lobes
9	7	M		8.23	135.2	258.3	12	no significant abnormality
10	18	M		13.31	74.6	39.2	20	no significant abnormality
11	25	F		11.24	86.4	46.1	18	no significant abnormality
12	26	M		6.09	107.5	60.5	11	no significant abnormality
13	33	F		13.64		30.4	18	no significant abnormality

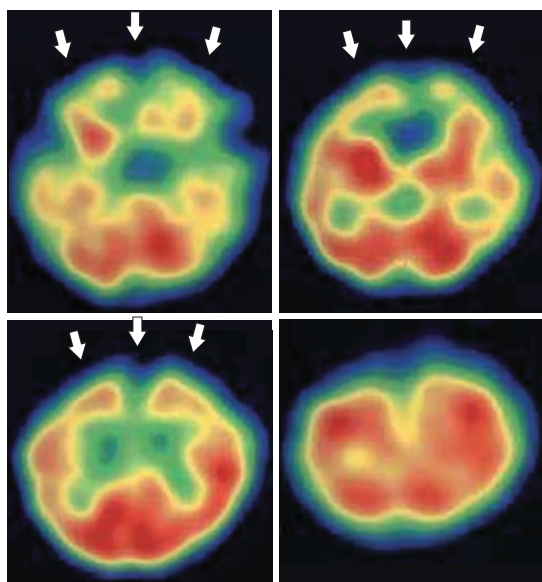


Fig.1 SPECT of Case 1 on day 18
The scan shows reduced perfusion in both frontal lobes (arrows).

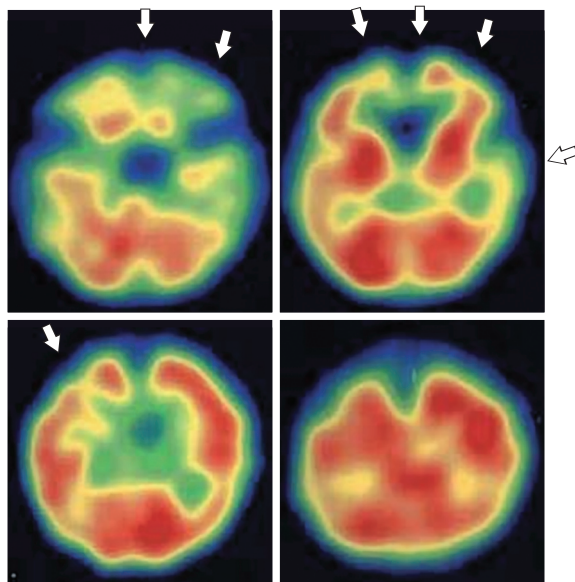


Fig.2 SPECT of Case 2 on day 7
The scan shows reduced perfusion in both frontal and left temporal lobes (arrows).

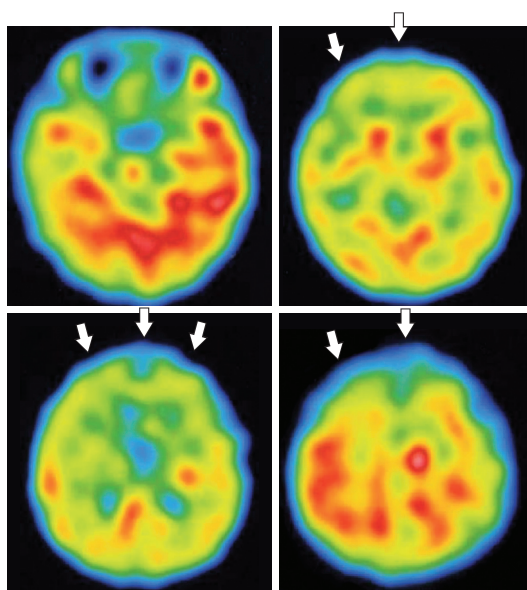


Fig.3 SPECT of Case 3 on day 7

The scan shows mildly reduced perfusion in both frontal lobes (arrows).

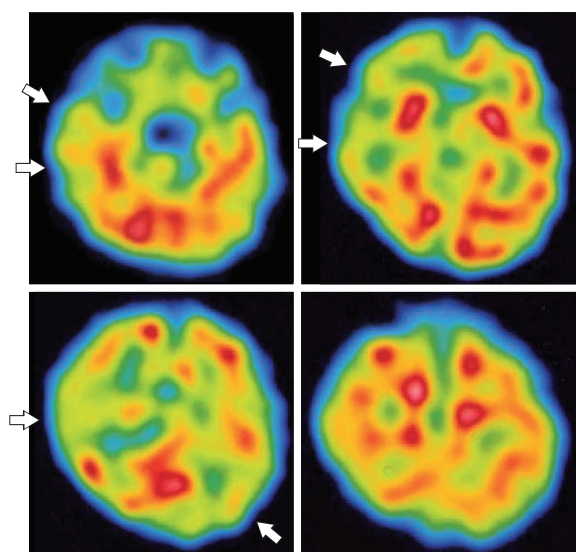


Fig.4 SPECT of Case 7 on day 12

The scan shows reduced perfusion in right temporal lobe and left parieto-occipital area (arrows).

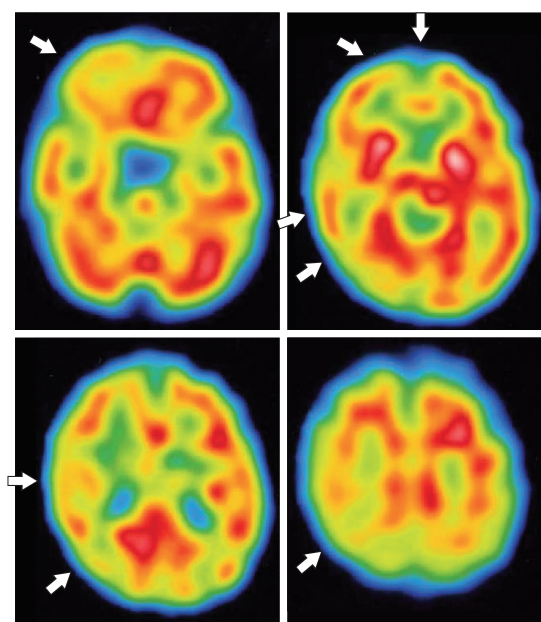


Fig.5 SPECT of Case 8 on day 6

The scan shows reduced perfusion of the right parieto-occipital area, and mildly reduced perfusion of right frontal, and temporal lobes. The arrows indicate the area of reduced perfusion.

神経症状+血流低下群3例の血流低下部位は両側前頭葉が主であった (Fig.1~3). 血流低下群で前頭葉に両側前頭葉の血流低下が見られたのは1例で他は Table 1 に示したとおり特に部位の特徴はみられなかった. 神経症状+血流低下群の2例および血流低下群の1例でSPECTを再試行したが, Case 1は発症24ヵ月(生後27ヵ月), Case 2は6ヵ月(生後12ヵ月), Case 4は11ヵ月(生後12ヵ月)でいずれも局所的脳血流低下が同様に認められた.

13例中で頭部MRIを施行したのは神経症状+血流低下群を含む4例で, Case 1では42病日のMRIで両側大脳半球脳表に慢性硬膜下血腫が認められたがMRAは正常であった. 24ヵ月のMRIでは左頭頂葉に古い梗塞巣が認められた. Case 2では17病日にMRIが施行され両側海馬の軽度萎縮が見られ, 6ヵ月のMRIでは両側海馬の萎縮と左海馬はT2WI, FLAIRにて高信号で海馬硬化症と考えられた. Case 3は55病日にMRI, MRAが, Case 4は2ヵ月と11ヵ月にMRIを施行し異常はなかった. いずれもSPECTの血流低下部位には異常所見は認められなかった.

考 察

川崎病は全身の血管炎であり^{13,18)}、川崎病の脳の病理はAmanoらが報告している¹⁹⁾。多くの症例では脳実質の血管周囲と神経周囲の浮腫性変化が見られ、一部では血管周囲の浮腫性壊死と局所の海綿状変化が生じ、動脈内膜の軽度の炎症細胞浸潤と血管周囲へのリンパ球と巨核球の浸潤が小血管の実質に見られたとしている。しかし、その病変は冠動脈、腸骨動脈、腸間膜動脈など他の組織に見られるほど広範囲でなく、脳の血管の不足、ないしは血管周囲の結合組織の欠損など構造的特徴が血管変化の弱い理由であると考察されている¹⁹⁾。中枢神経症状を伴った3例は中枢神経症状の無い症例に比較して有意に低年齢であり脳組織、血管の未熟性が関与していた可能性があると考えられるが、生存例であり侵襲が大きいため生検による病理組織学的に血管変化を検討することは行っていない。今回SPECTで観察された血流低下も血管周囲の浮腫性変化ないしは血管炎によるものである可能性があると考えられる。市山らは中枢神経症状を伴わない川崎病患者の29%に局所脳血流低下が認められたと報告しており、当院でも中枢神経症状を伴わない10例の内、局所脳血流低下が5例で認められ中枢神経症状のない例でも脳血流低下が認められることが確認された。炎症反応の強い症例、心不全の強い症例、発症から撮像までの期間が短い症例にSPECTで異常が出ると予測しCRP、ANP、BNP、撮像時期を検討したが今回の研究では有意差は得られなかった。

小児脳血流は生後2歳まではdynamicに正常分布が変化するためCase 1～4の前頭葉の血流低下は生理的範疇である可能性がある。Case1, 2, 4ではSPECTを再度施行したところ同様に血流低下が認められ、血流低下が存在することが示唆された。

MRIではCase 1で慢性硬膜下血腫と脳梗塞が認められた。川崎病に合併する脳梗塞は川崎病の病変による梗塞と、免疫グロブリンによる梗塞の報告がある^{20,21)}。免疫グロブリン投与後(42病日)のMRIで梗塞の所見はなく、発症24ヵ月後に古い梗塞巣が認められたため川崎病による梗塞と考えている。Case 2では海馬萎縮、硬化症が認められた。

川崎病による海馬硬化症の報告はなく、けいれん重積により海馬が障害されたと考えている²²⁾。

川崎病に意識障害^{4～6)} やけいれん^{1～5)} などの中枢神経症状が合併することは報告されているが、中枢神経症状のある川崎病のSPECT所見の報告はなく、本報告ではSPECTは川崎病において、中枢神経症状のあった3例の全例に異常所見が認められ病変検出に有効であると考えられた。

まとめ

川崎病で中枢神経症状のある症例では3例全例に両側前頭葉の血流低下が見られた。中枢神経症状の無かった症例にも10例中5例に局所的脳血流低下が認められた。MRIを撮影していた症例では、これらの血流低下部位には異常所見は認められなかった。SPECTは川崎病における中枢神経病変の描出に優れていると考えられた。

謝辞 英文校正をいただいたInstitute for Systems BiologyのChristopher Carney氏に感謝いたします。

●文献

- 1) 川崎富作：指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜淋巴線症候群。アレルギー 1967；16：178-222.
- 2) 麻生誠二郎，渡辺治良：川崎病における神経合併症。小児科臨床 1984；37：541-548.
- 3) 牛島広治，関山雅夫，菅又久美子：多彩な神経症状を呈した川崎病の1症例。日児誌 1985；89：1825-1829.
- 4) 大滝晋介，芳賀恵一，板垣 勉：〔小児の救急医療〕意識障害と抗利尿ホルモン分泌異常症候群をきたした川崎病の1例。小児科臨床 1988；41：380-383.
- 5) 岩渕晴子，本間丈成，吉川秀人，他：けいれん，意識障害をきたした川崎病の1例。小児科臨床 2003；56：1756-1760.
- 6) 岡田 満，藤山忠清，山本 隆：意識障害と低ナトリウム血症をきたした川崎病の1例。小児科臨床 1989；42：1473-1476.
- 7) 高木一江，梅沢哲郎，佐地 勉：川崎病に伴う髄膜炎の臨床的検討。脳と発達 1990；22：429-435.
- 8) 志村稔美，有馬速水：MCLSにみられる無菌性髄膜炎についての臨床的検討。小児科臨床 1978；31：789-792.

- 9) 渡辺治良, 川崎富作, 竹村民子: MCLSにおける髄液の細胞学的検索. 日児誌 1980; 84: 1259-1263.
- 10) 捻橋芳久, 高田良子, 岡崎富男, 他: Reye症候群にて死亡した1剖検例. 小児科診療 1980; 43: 960-962.
- 11) 玉井和人, 寺井 勝, 杉本和夫: 顔面神経麻痺を合併したMCLSの4例. 小児科臨床 1984; 37: 549-552.
- 12) 高木省治郎, 宮城 淳, 押味和夫, 他: 18歳で初発し, 小脳症状を伴い冠動脈瘤を確認しえた成人型川崎病の1例. 内科 1981; 47: 853-856.
- 13) 濱島義博: 川崎病. 日病理誌 1977; 66: 59-92.
- 14) Hashimoto T, Chikatsu H, Nishiyama H, et al: 小児中枢性疾患の急性発症に対する99mTc-ECD脳SPECTの有用性 CT及びMRIと比較して. 日小放誌 2001; 17: 98-105.
- 15) 疋田敏之, 神長達郎, 仲本なつ恵, 他: 中枢神経症状をきたした突発性発疹の臨床像と画像の検討. 日小放誌 2007 投稿中.
- 16) 市山高志: 【川崎病】川崎病における急性期一過性脳血流低下について. 小児科臨床 1997; 50: 2201-2204.
- 17) Ichiyama T, Nishikawa M, Hayashi T, et al: Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease. Stroke 1998; 29: 1320-1321.
- 18) Fujiwara H, Hamashima Y: Pathology of the heart in Kawasaki disease. Pediatrics 1978; 61: 100-107.
- 19) Amano S, Hazama F: Neutral involvement in kawasaki disease. Acta Pathol Jpn 1980; 30: 365-373.
- 20) Fujiwara S, Yamano T, Hattori M, et al: Asymptomatic cerebral infarction in Kawasaki disease. Pediatr Neurol 1992; 8: 235-236.
- 21) Wada Y, Kamei A, Fujii Y, et al: Cerebral infarction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease. J Pediatr 2006; 148: 399-400.
- 22) Parmar H, Lim SH, Tan NC, et al: Acute symptomatic seizures and hippocampus damage: DWI and MRS findings. Neurology 2006; 66: 1732-1735.