

原著論文

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

正田敏之¹⁾, 神長達郎²⁾, 仲本なつ恵^{1,3)}, 藤井靖史¹⁾, 椿 英晴¹⁾
加賀文彩¹⁾, 天方かおり¹⁾, 荻田佳織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⁾

Clinical and radiological study of the central nervous system involvement in exanthema subitum

Toshiyuki Hikita¹⁾, Tatsuro Kaminaga²⁾, Natsue Nakamoto^{1,3)}, Yasushi Fujii¹⁾
Hideharu Tsubaki¹⁾, Fumiya Kaga¹⁾, Kaori Amakata¹⁾, Kaori Ogita¹⁾
Hiroshi Oba²⁾, Yukishige Yanagawa¹⁾

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

Abstract We have investigated central nervous system involvement (convulsion or disturbance of consciousness) in exanthema subitum (CNS-ES) between 1997 and 2006 in Teikyo University Hospital.

42 patients were diagnosed with CNS-ES (male 16, female 26). In evaluable patients, cure with sequelae was recorded in 7/38 patients (male 2, female 5). Forty-one of the 42 patients diagnosed with CNS-ES exhibited convulsions during the fever period, with seven of those occurrences happening during the exanthema period. Anti human herpes virus 6 IgM was examined in 14 patients, resulting in 5 positives.

On single Photon Emission Computed Tomography (SPECT ^{99m}Tc hexamethylpropylene amine oxime), 15 out of 17 patients showed abnormal decreased perfusion in the frontal lobe, hemisphere and localized areas. Decreased perfusion in the frontal lobe was observed in 8 patients (male 3, female 4), abnormal lateral perfusion was observed in 6 cases (male 0, female 6). Computed Tomography (CT) showed atrophy or edema in 4 of the 42 patients. Nine of 24 patients' brain Magnetic Resonance Images (MRI) showed atrophy, delayed myelination or high intensity lesions. In patient cured with sequelae, abnormal radiological findings were seen in 0/7 patients (0%) on CT, 3/6 (50.0%) on MRI and 6/6 (100%) on SPECT. In cured without sequelae patients, abnormal radiological findings were seen in 4/35 patients on CT, 4/18 on MRI and 9/11 on SPECT.

Keywords *Exanthema subitum, Human herpesvirus 6 (HHV-6), SPECT(single-photon emission computed tomography), Computed tomography (CT), Magnetic resonance imaging (MRI)*

原稿受付日：2007年3月27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

突発性発疹は乳幼児期に罹患する予後良好な発熱性疾患で日常診療では良く遭遇する疾患である。原因ウイルスとしては1988年にヒトヘルペス6 (HHV-6) が^{1,2)}、1990年にはヒトヘルペス7 (HHV-7) が分離されている³⁾。ときに熱性けいれんを合併することはよく知られているが、まれに重篤な中枢神経合併症を起こすことも知られ、CT, MRIによる異常所見、脳血流シンチグラム(以下SPECTと略)による局在性の脳血流変化が報告されてきた⁴⁻⁹⁾。そこで、1997年から2006年の過去10年間に帝京大学医学部附属病院(以下当院と略)に入院した中枢神経症状をきたした突発性発疹42例の臨床像と頭部の画像検査として42例のCT, 24例のMRI, 17例のSPECTの所見を検討した。さらに当院では入院時に治療方針決定のために撮像されることが多いCTに比較して、MRI, SPECTは回復期に撮像されることが多く、これらの画像所見が後遺症予測の判定に有用であるか検討した。

対象と方法

1997年から2006年の過去10年間に当院に入院した中枢神経症状をきたした突発性発疹の患児について検討した。当院小児科に入院した患者数は延べ7568例で、入院時の年齢が4歳未満で入院の理由が中枢神経疾患である例は230例であり、中枢神経症状をきたした突発性発疹の症例は42例であった。突発性発疹の診断に関しては臨床的に発熱期に引き続き発疹の出現した例とし、一部では血清学的に抗HHV-6 IgM抗体が陽性であった例とした。MRIは1.5 T MR装置 (1.5 Signa, GE medical systems, Milwaukee)を用い、T1weighted image (以下WIと略) (TR/TE = 540/8.7 msec), およびT2WI (TR/TE = 4000/87.9 msec), fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR/TE = 8000/135 msec, TI = 2000 msec), 拡散強調画像 (b値 = 1000sec/mm²) が撮影された。SPECTは核種として^{99m}Tc-HMPAO (^{99m}Technetium hexamethylpropylene amine oxime) (投与量300~500MBq)を用い、SPECT装置 (MAXXUSS, GE medical systems, Milwaukee)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. 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内服、抱水クロラール座剤、塩酸ヒドロキシジン、ジアゼパム、ミダゾラム、ケタミン、チオペンタール、プロポフォール静注などが受け持ち医の判断で用いられていた。撮像されたMRI, SPECTの画像は全て放射線専門医が異常所見の有無を評価した。退院後は原則として神経外来で2年以上の経過観察をしている。統計計算はWilcoxon検定(順位和)を用いて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

中枢神経症状をきたした突発性発疹42例の年齢は6ヵ月から2歳11ヵ月で平均は13ヵ月であった (Table 1)。男児が16例、女児が26例であった。

入院月について検討したところ少ないのは1月、2月で1例、多いのは4月で8例であった (Fig.1)。

臨床症状は42例全ての患児で発熱期に中枢神経症状がみられ、7例で解熱後の発疹期にも中枢神経症状が見られた。発熱期の中枢神経症状としては意識障害のみが1例、残りの41例でけいれんが認められた。発熱期のけいれんについては数秒から110分で、20分未満が13例、20分以上が28例であった。このうち明らかな全身性もしくは半身性けいれんを呈したのは39例で、総けいれん数は62回 (平均1.6回/例)であった。発疹期にもけいれんが見られた7例について、けいれん持続時間は5分以下が6例、45分が1例であった。全例全

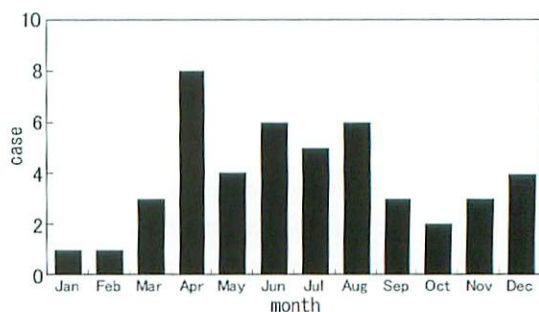


Fig.1 A bar graph of hospitalized month and case number

Table 1 Clinical features of patients

No	Mo	sex	fever period		exanthema period		diagnosis	HHV6 IgM	prognosis
			Prolonged Sz (> 20min)	occurrence	Prolonged Sz (> 20min)	occurrence			
1	9	F	no	1	no	1	E		np
2	10	M	yes	1			FC		np
3	7	F	no	>50			E	(+)	np
4	14	M	no	>50			E		np
5	32	F					E		np
6	6	M	no	3			E		np
7	13	M	yes	1	yes	3	E	(+)	R-paralysis
8	8	F	yes	1			FC	(-)	np
9	6	M	yes	1			E	(-)	np
10	10	M	no	4			FC	(+)	np
11	13	M	yes	2			FC		unknown
12	10	M	yes	1			FC		np
13	9	F	yes	1	no	9	E		MR, Epi, quadriplegia
14	7	F	yes	2			FC		np
15	13	M	yes	1			FC		np
16	10	F	yes	3			FC		np
17	23	M	yes	1			FC	(-)	unknown
18	10	F	yes	2			FC		np
19	12	F	no	2			FC	(-)	np
20	6	F	no	1			FC	(-)	unknown
21	12	M	yes	1			FC		np
22	15	F	yes	1			FC		unknown
23	15	M	no	2	no	3	E		np
24	14	M	yes	2			FC		np
25	10	F	no	1			E		np
26	11	F	yes	1	no	2	E		np
27	11	M	yes	2			FC		MR or AS
28	16	M	yes	2			E	(+)	np
29	13	F	yes	1			FC		np
30	8	F	yes	2			E		np
31	10	F	yes	1			E		np
32	11	F	yes	1	no	3	E		np
33	9	F	no	3			E		Epi
34	11	F	no	4			FC		np
35	11	F	no	2	no	11	E	(+)	np
36	14	F	yes	1			E (HHE)	(-)	MR, R-paralysis
37	25	F	yes	2			E	(-)	Epi
38	23	F	yes	1			E		np
39	18	F	no	1			E	(-)	MR, quadriplegia
40	12	F	yes	1			E	(-)	np
41	11	F	yes	1			E		np
42	28	M	yes	1			E		np

The abbreviations used are : No, case number ; Mo, month ; M, male ; F, female ; Sz, seizure ; FC, complex febrile convulsion ; E, Encephalopathy ; HHE, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy ; HHV6 IgM, Anti HHV-6 IgM ; np, no problem ; R, right ; L, left ; MR, mental retardation ; Epi, epilepsy ; AS, Asperger syndrome

Table 2 Neuroradiologic findings of patients

Underline of case number indicates a patient with sequelae. The CT scan, MRI and SPECT were performed on the day shown in the table.

No	CT		MRI		SPECT	
	day	findings	day	findings	day	findings
1	8	np				
2	3	np				
3	4	atrophy	15	atrophy		
4	3	np				
5	2	np	13	np	15	np
6	1	np	7	(mild delayed myelination (susp))		
7	2	np	17	BiF lobe atrophy	11	DP of BiF lobe and LT lobe
8	2	np				
9	3	edema	27	np	6	np
10	3	np				
11	3	np				
12	2	np				
13	5	np	30	BiF lobe atrophy	15	DP of BiF lobe
14	2	np	5	np		
15	2	np	5	np		
16	3	np				
17	3	np	10	np		
18	2	np				
19	2	np				
20	1	np				
21	2	np				
22	2	np				
23	4	np	25	np	15	DP of BiF and RP lobe
24	2	np				
25	1	np	22	np	16	DP of BiF lobe
26	2	np	13	np		
27	3	np				
28	12	np	12	np		
29	2	np				
30	2	np			24	DP of BiF lobe
31	3	mild edema	23	np		
32	3	np	17	Mild atrophy	13	Asymmetry distribution of RI on Bi cerebral hemisphere
33	2	np	9	(R choroidal fissure cyst)	17	mild DP of RF, T, P lobe
34	3	np				
35	2	np	24	np	25	DP of BiF lobe
36	2	np	12	L cerebral edema	9	DP of L cerebral hemisphere
37	2	np	7	np	40	DP of LT
38	1	edema	16	np	8	DP of L parahippocampal and LT lobe
39	5	np	16	np	8	DP of BiT, PO
40	2	np	32	Mild atrophy	25	DP of BiF lobe and R cerebellar hemisphere
41	2	np	37	White matter abnormalities of BiP (susp)	38	mild DP of LT, LF, RF lobe (susp)
42	1	np	23	np	24	DP of BiF lobe (L>R)

The abbreviations used are : np, no significant abnormality ; Bi, bilateral ; F, frontal ; R, right ; L, left ; P, parietal ; susp, suspected ; DP, Decreased perfusion ; T, temporal ; P, parietal ; PO, parieto-occipital

身性もしくは半身性けいれんを呈し、総けいれん数は32回(平均4.6回/例)であった。7例の発疹期のけいれん回数は39例の発熱期のけいれん回数に比較して優位に多かった($p < 0.05$)。42例のなかで経過を観察することができたのは38例で7例に精神遅滞、てんかん、麻痺などの後遺症が残った。

ウィルス学的検索は14例で抗HHV-6 IgM抗体が検査され5例が陽性であった。発疹の出現しなかった症例28は抗HHV-6 IgM抗体陽性で診断した¹⁰⁾。

頭部の画像検査としてCTが42例全例に行われていた。38例が正常、3例で脳浮腫、1例で脳萎縮がみられた。経過中最初に施行されたCT、

MRI、SPECTの所見と発熱初日を1日とした検査施行日をTable 2にまとめた。MRIは24例で撮影され15例で正常、脳萎縮が5例、髄鞘化遅延、両側頭頂葉白質にT2WIで高信号、左側大脳半球がT2WIでびまん性に高信号(Fig.2A)、右脈絡膜嚢胞(Fig.3A)が見られた例がそれぞれ1例であった。SPECTは17例に施行され2例が異常なし、主に前頭葉の血流が低下した例を前頭葉群(Fig.4, 5)、左右差が主な所見の症例を左右差群(Fig.2, 3)とすると、前頭葉群が8例(男児3例、女児5例)、左右差群は6例(女児6例)、両側側頭葉・頭頂後頭葉の血流低下が見られた例が1例(女児1例)であった。左右差群は6例のうち4例で主に左側の

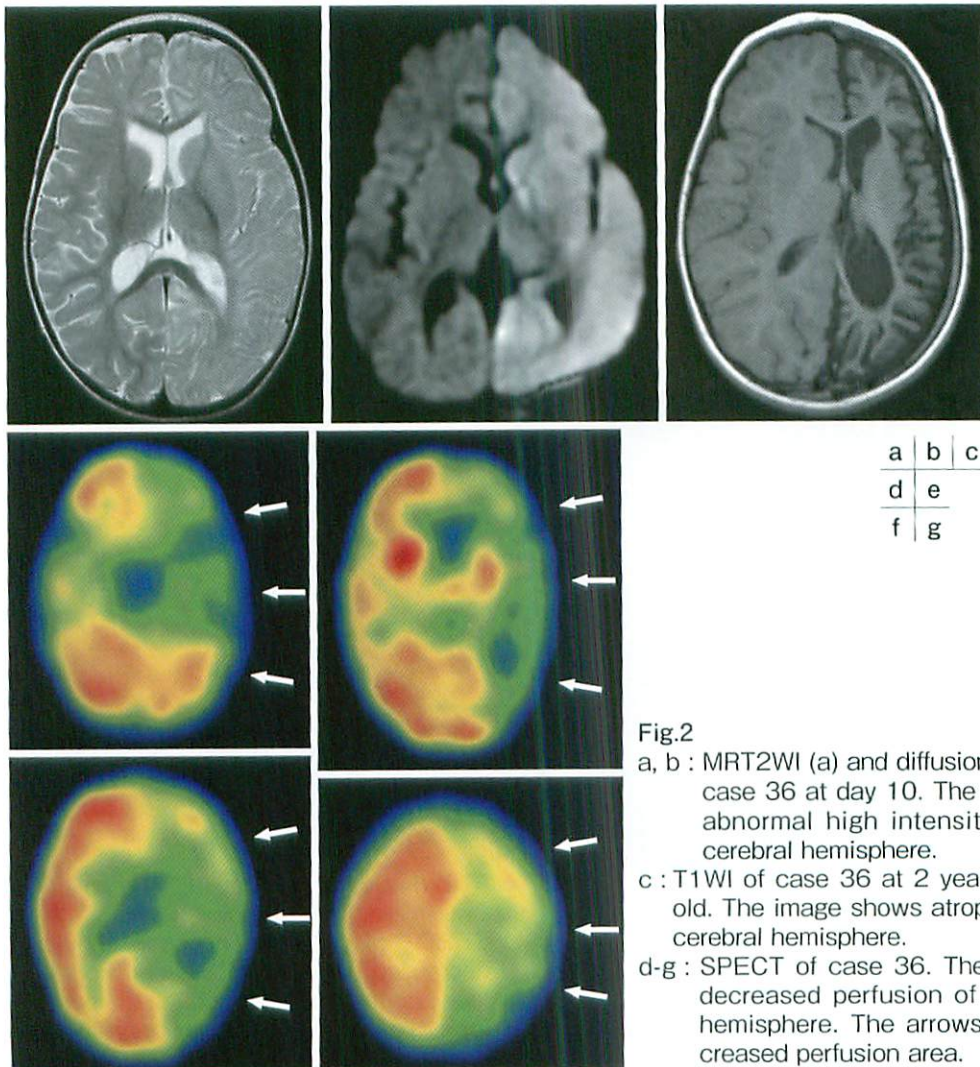


Fig.2

a, b : MRT2WI (a) and diffusion image (b) of case 36 at day 10. The image shows abnormal high intensity of the left cerebral hemisphere.

c : T1WI of case 36 at 2 years 11 months old. The image shows atrophy of the left cerebral hemisphere.

d-g : SPECT of case 36. The scan shows decreased perfusion of left cerebral hemisphere. The arrows indicate decreased perfusion area.

血流低下が見られ、1例が左の低下ないしは右の増加、1例が右前側頭・頭頂葉の血流低下が見られた。前頭葉群で左右差のある症例は左側低下が2例、右側低下が2例であった。

考 察

突発性発疹は季節による流行はないとされている^{11, 12)}。また、三宅らの報告では突発性発疹による熱性けいれんも季節差はないとされている¹³⁾。熱性けいれんは1月、2月、3月に多いという報告もある¹⁴⁾。そこで、当院に入院した中枢神経症状をきたした突発性発疹の症例について入院月について検討した。全体の症例数が少ないが冬季に少

なく春から夏にかけて多く入院している印象を受けた(Fig.1)。松永らは突発性発疹の経過中に見られた単純型を含む熱性けいれん6例を報告しており、発症月は4月と8月が2例、3月と11月が1例ずつと4月と8月に多く当院の結果と似ていた。

近年発疹期にけいれんを起こす症例の報告が散見される^{7, 15-17)}。大橋らによる突発性発疹関連脳炎脳症の全国調査では発疹出現後に神経症状が認めら

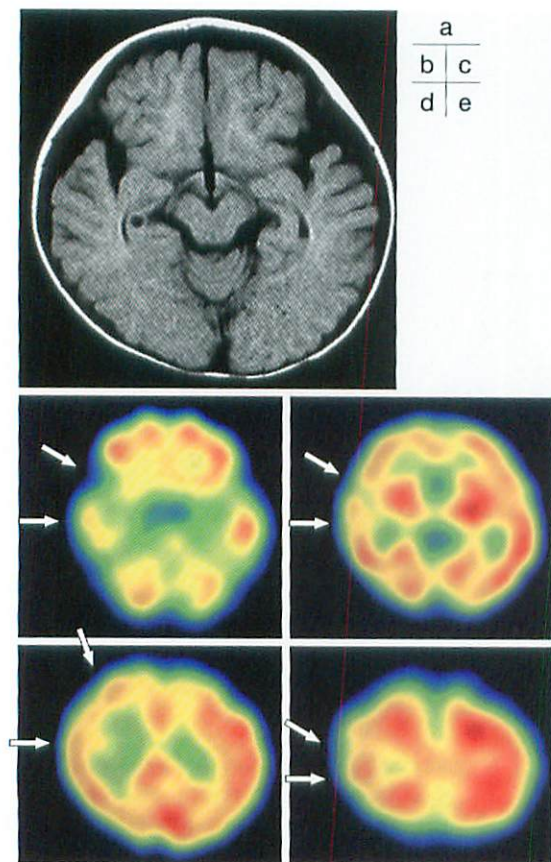


Fig.3

a: MRT1WI of case 33. The arrows indicate chroidal fissure cyst.

b-e: SPECT of case 33. The scan shows decreased perfusion of right frontal, temporal and parietal lobe. The arrows indicate decreased perfusion area.

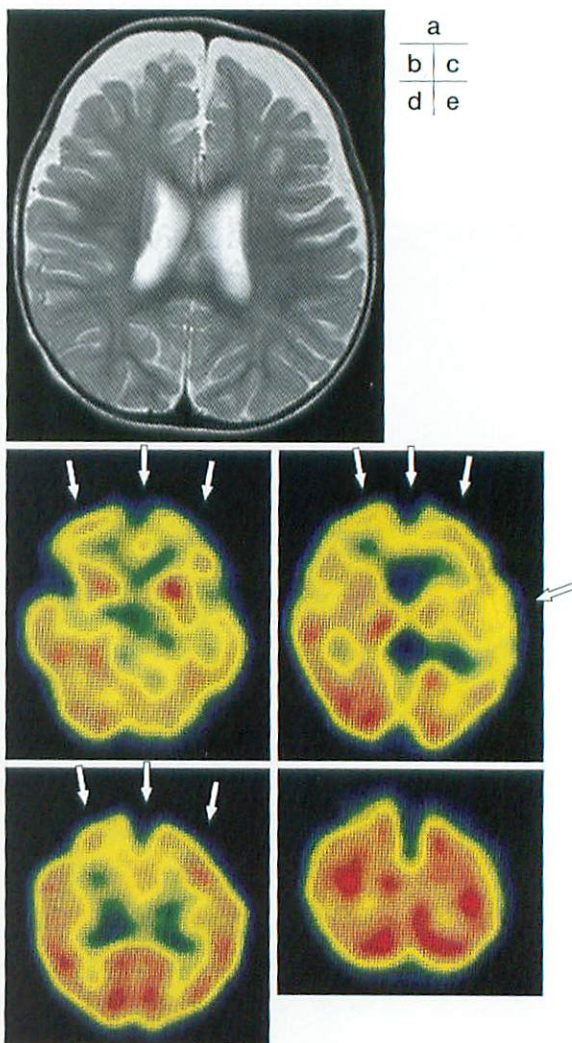


Fig.4

a: MRT2WI of case 7 at day 16. The image shows frontal lobe atrophy.

c-f: SPECT of case 7. The scan shows decreased perfusion of bilateral frontal lobe and medial part of the left temporal lobe. The arrows indicate decreased perfusion area.

れた症例は17%とされている¹⁷⁾。当院で発疹期にけいれんの見られた例はけいれんした41例中に7例(17.1%)であり同様の傾向が見られた。また当院の症例では、発疹期のけいれん回数は発熱期のけいれん回数に比較して優位に多かった。

本研究は後向き研究でありTable 2に示したように検査の施行時期は一定していない。入院時に治療方針決定のために撮像されることの多い、病初期(発症2～5日, 中央値2日)のCTは後遺症を残した7例全例で施行したが全例で異常は認められなかった。MRIは後遺症を残した6例で発症7日～30日(中央値14日)に施行し4例に異常が見られた。ただし、筆者らは撮像時期と所見からcase 6の髄鞘化遅延およびcase 33の右脈絡膜嚢胞は突発

性発疹により生じた変化でないと考えTable 2では所見を括弧付きで記載した。SPECTは後遺症を残した6例で発症8日～40日(中央値13日)に施行し6例に異常が見られた(Table 1, 2)。Hashimotoらは、小児中枢性疾患の急性発症に対する画像検査の中では、SPECTが最も異常所見の検出感度が高いとしており¹⁸⁾、今回の結果は検査時期が異なるため単純に比較することはできないが同様の傾向が見られた。

2006年にYamanouchiらは乳児の急性脳症の中で前頭葉が障害される群を“acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF)”として分類した¹⁹⁾。さらに2007年にはYoshinariらはHHV-6脳症で前頭葉が障害される

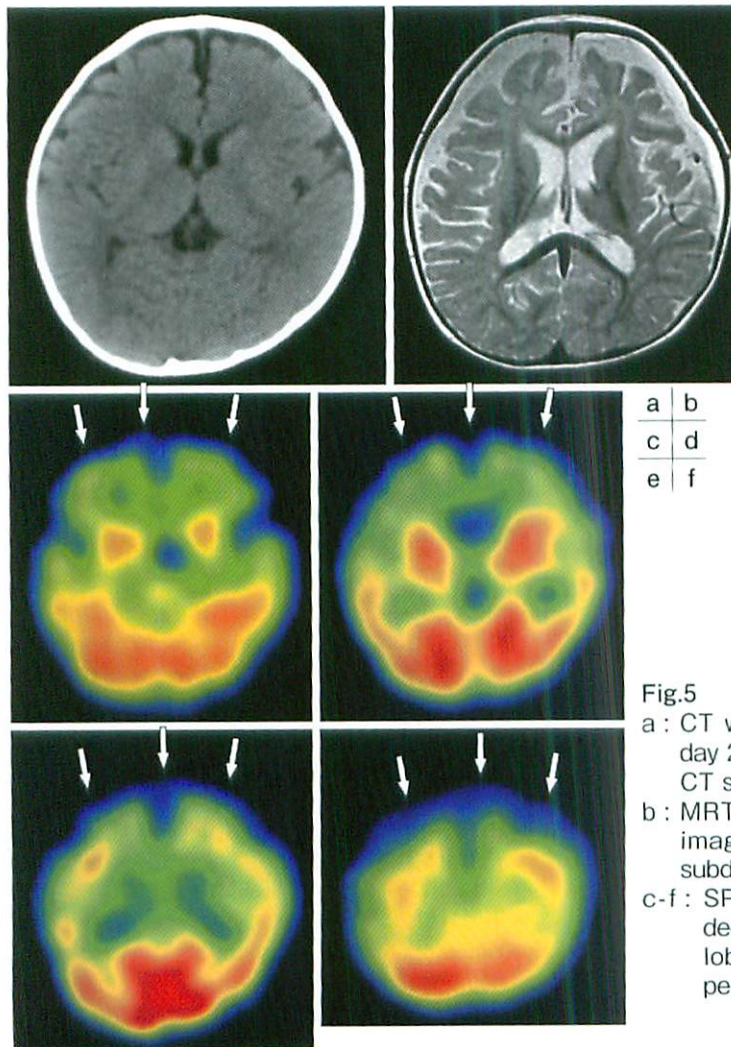


Fig.5

- a : CT without contrast scan of case 13 at day 2 (2 days before hospitalization). The CT scan shows no definite abnormality.
 b : MRT2WI of case 13 at day 22. The image shows frontal atrophy and left subdural hemorrhage.
 c-f : SPECT of case 13. The scan shows decreased perfusion of bilateral frontal lobe. The arrows indicate decreased perfusion area.

群について画像所見を報告している⁴⁾。これらの報告と今回検討した前頭葉群の8例は同一の疾患群であると考えられた。SPECTの画像上では右側の増加か左側の低下か判断出来ない症例32は臨床的に右麻痺であり左側の低下であると考えられた。このことより、左右差群では左側が低下している症例が6例中5例と右側に比べ左側の血流低下が多い傾向が見られた。

今回の研究で長期的にSPECTの経過が観察されていたのは3例で、後遺症の見られたcase 7は発症3年9ヵ月でも異常が検出されていた。また、後遺症がないと考えられているcase 23, case 35の2例でも発症9ヵ月、発症2年1ヵ月で再検査が行われ異常が指摘されている。このように突発性発疹脳症では臨床では所見が見いだされなくても、発症後長期にわたりSPECTで脳血流の部分の低下が続いており今後も慎重に観察する必要があると考えた。

まとめ

中枢神経症状をきたした突発性発疹で後遺症を残した症例の発症2～5日の頭部CTでは7例中0例(0%)で、発症7日～30日のMRIでは6例中3例(50%)で、発症8日～40日のSPECTでは6例中6例(100%)で異常所見が検出された。

本論文の要旨は第43回日本小児放射線学会(2007年、東京)において発表した。

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。統計計算に関して助言を頂きました林啓一先生に深謝いたします。

●文献

- 1) Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al : Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986 ; 234 : 596-601.
- 2) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al : Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988 ; 1 : 1065-1067.
- 3) Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, et al : Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 748-752.
- 4) Yoshinari S, Hamano S, Minamitani M, et al : Human herpesvirus 6 encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2007 ; 36 : 13-16.
- 5) 藤田ひとみ, 森 雅人, 後藤珠子, 他 : 【感染症】突発性発疹に伴う脳炎・脳症の4例. *小児科臨床* 2006 ; 59 : 2385-2393.
- 6) 堀江昭好, 木村正彦, 内山 温, 他 : 複雑部分発作型有熱性けいれん重積後の脳血流シンチグラムで血流増加が観察された突発性発疹の乳児例. *日本小児科学会雑誌* 2005 ; 109 : 373-376.
- 7) 武山雅博, 朴永東, 福田和由, 他 : 【感染症】解熱発疹期にけいれんが群発したヒトヘルペスウイルス6型脳炎/脳症の1例. *小児科臨床*. 2006 ; 59 : 971-976.
- 8) 小平隆太郎, 羽尾則子, 山崎弘貴, 他 : 画像診断シリーズ 定量的脳血流SPECTが有用であった突発性発疹後脳症の1例. *日大医学雑誌* 2001 ; 60 : 471-472.
- 9) Takanashi J, Barkovich AJ, Tada H, et al : Cortical liquefaction in severe human herpesvirus 6 encephalopathy. *Neurology* 2006 ; 66 : 452-453.
- 10) 村上貴孝 : 初回熱性けいれんとヒトヘルペスウイルス6, 7型感染症との関係. *脳と発達* 2004 ; 36 : 248-252.
- 11) 沼崎 啓 : 【小児疾患の診断治療基準】感染症 突発性発疹. *小児内科* 2006 ; 38 : 318-319.
- 12) 小林生子, 中島俊彦, 吉川哲史 : 突発性発疹症の合併症全国調査. *小児科臨床* 1994 ; 47 : 975-980.
- 13) 三宅捷太, 山下純正, 林美智子 : 突発性発疹症に伴う熱性けいれん その臨床と予後. *小児科臨床* 1985 ; 38 : 2225-2229.
- 14) 松永健司, 矢本陽子, 武山雅博, 他 : 神経疾患熱性けいれん患児の咽頭からのウイルス分離. *小児科臨床* 2002 ; 55 : 1577-1581.
- 15) 小嶋恭子, 作田亮一, 加賀谷厚, 他 : HHV-6による突発性発疹の解熱発疹期にけいれん発作を繰り返した乳児の神経学的検討. *脳と発達* 1999 ; 31 : 310-316.
- 16) 林 友美, 長澤哲郎, 荒木 聡, 他 : 解熱発疹期にけいれんを群発したヒトヘルペスウイルス6脳炎・脳症の2例. *日本小児科学会雑誌* 2003 ; 107 : 1241-1246.
- 17) 大橋正博, 吉川哲史, 三宅 史, 他 : 突発性発疹関連脳炎脳症の全国調査. *小児感染免疫* 2006 ; 18 : 385-392.
- 18) 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. *日本小児放射線学会雑誌* 2001 ; 17 : 98-105.
- 19) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, et al : Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2006 ; 34 : 93-100.