



川崎病経過中に痙攣重積型急性脳症から深昏睡に至った1例

瀬戸 司 丸谷 怜 益海大樹 西 孝輔 今岡のり 竹村 司

近畿大学医学部小児科学教室

A case of Kawasaki disease with Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion led to a state of the deep coma

Tsukasa Seto, Satoshi Marutani, Hiroki Masumi, Kousuke Nishi, Nori Imaoka,
Tsukasa Takemura

Department of Pediatrics, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka-Sayama, Japan

抄 録

症例は1歳11ヶ月の男児。川崎病が疑われ、加療目的にて近医小児科へ入院した。第5病日に川崎病と診断され、アスピリン (30mg/kg)、ウリナスタチン (15000 U/kg)、免疫グロブリン (2 g/kg) による治療が開始され、第7病日に追加の免疫グロブリン (1 g/kg) 療法が行われ、第11病日に退院となった。しかし、同日の夜間より再度発熱を認めたため、再燃として、第12病日より免疫グロブリン (1 g/kg) の追加治療が行われた。第13病日も発熱が継続、約40秒の全身性强直性痙攣を認めたため、同日当院へ転院となった。転院当日、再度全身性强直性痙攣が出現、ミダゾラムの持続投与にて鎮痙した。頭部MRI検査で白質脳症の所見を認めたため、ステロイドパルス療法を開始した。しかし、第15病日より痙攣重積状態となり、人工呼吸器管理、脳保護治療を開始するも、同日の夜には瞳孔が散大し、尿崩症の状態となった。2度目のステロイドパルス療法にて炎症反応は陰性化するも、汎下垂体機能低下症、自発呼吸の消失、瞳孔散大、対光反射消失など、脳幹機能の消失を認めた。その後も意識状態の改善は認めず、深昏睡の状態が継続している。川崎病経過中に痙攣重積型急性脳症から、最終的に深昏睡の状態に至った稀な症例を経験したので報告する。

Key word : 川崎病, 痙攣, 痙攣重積型急性脳症, 深昏睡, 後遺症

緒 言

川崎病は1967年に川崎富作医師にて報告された乳幼児期に好発する原因不明の全身性血管炎症候群である¹。川崎病による血管炎は特に冠動脈に強く炎症が惹起され、無治療では約1/4に冠動脈瘤が生じることが知られており²、適切な急性期治療によりできる限り早期に炎症反応を収束させることが重要である。川崎病では心血管系以外にも、中枢神経系、呼吸器系、消化器系、皮膚・関節など様々な臓器の合併症を来することが知られている。川崎病の中枢神経症状合併症については、痙攣や無菌性髄膜炎が広く知られているが、急性脳炎・脳症と診断された例の報告はまれである。また、少ないながらもこれまでに報告されている川崎病経過中の急性脳炎・脳症

発症例の多くは、神経学的な後遺症を残さずに良好な転機をたどっている^{3-5, 7-10}。今回我々は、1歳11ヶ月の川崎病患児に痙攣重積型急性脳症を合併し、最終的に深昏睡の状態に至った症例を経験したので報告する。

症 例 呈 示

症例：1歳11ヶ月、男児。
既往歴：食物アレルギー（卵）。
家族歴：特記事項なし。
現病歴：発熱を主訴に近医を受診、周囲の流行状況からインフルエンザと診断され、オセルタミビルリン塩酸の処方を受けた（第1病日）。翌々日（第3病日）には発熱に加え、全身の紅斑が出現、第4病日には左側頸部リンパ節腫脹と手掌紅斑を認めたため、

川崎病の疑いにて近医に入院となった。入院時血液検査では、WBC 9650 / μ L, CRP 2.64 mg/dL であり、細菌感染症も考慮に入れて、セフトリアキソンナトリウム水和物 (60 mg/kg/day) の投与と、近畿大学川崎病治療プロトコルに従い、ウリナスタチン (15000 U/kg/day) による治療が開始された。入院翌日の第5病日には口唇発赤が出現、川崎病主要症状のうち5項目を満たし、同日よりアスピリン (30 mg/kg/day) の内服とガンマグロブリン (2 g/kg) が開始された。翌日の第6病日には一旦解熱を認めたが、第7病日より再度発熱を認めたため、2回目のガンマグロブリン (1 g/kg) が投与された。第8病日には解熱し、血液検査上も炎症所見の陰性化を認めた。また経過中に複数回施行した心臓超音波検査では明らかな冠動脈病変は認めず、第11病日に退院となった。しかし退院当日の夜より再度発熱を認めたため、第12病日に再入院となった。川崎病再燃疑いにてガンマグロブリン療法 (1 g/kg) が施行された。しかし、第13病日も発熱が継続し、また

全身性紅斑が出現した。同時に約40秒の全身性の強直性痙攣を認めたため、ジアゼパムを挿肛、同日当院へ転院となった。

転院時現症：体温 37.2°C, 脈拍 132回/分, 呼吸数 32回/分。全身状態は不良であったが、診察には反応できる状態であった。項部硬直なし、眼球結膜充血なし、口唇発赤なし、頸部リンパ節腫脹はなく、全身性紅斑を認めた。呼吸音は清、左右差なし、副雑音なし。心音は整、雑音なし。腹部は平坦、軟、腫瘤・圧痛なし、蠕動音を聴取した。

当院転院時検査所見を表1に示す。WBC 5700 / μ L, CRP 0.836 mg/dL とごく軽度の炎症反応の上昇、AST 65 IU/L, ALT 30 IU/L と軽度の肝酵素上昇を認める他は明らかな異常値は認めなかった。髄液検査でも細胞数 6 / μ L (多核細胞 10.5 %, 単核細胞 89.5 %), 糖 74 mg/dL, 蛋白 32 mg/dL と異常値は認めなかった。頭部 CT 検査では出血や浮腫の所見も認めなかった。

表1 当院転院時血液検査所見

WBC	5700 / μ L	CRP	0.836 mg/dL
Neutro	39.5 %	Na	134 mEq/L
Lymph	55.2 %	K	4.2 mEq/L
Mono	4.9 %	Cl	98 mEq/L
Eosino	0.2 %	TP	9.5 g/dL
RBC	437万 / μ L	Alb	3.5 g/dL
Hb	11.6 g/dL	BUN	13 mg/dL
Ht	35.8 %	Cre	0.26 mg/dL
Plt	28.4万 / μ L	AST	65 IU/L
		ALT	30 IU/L
ESR	36 mm	LDH	369 IU/L
IgG	4505 mg/dL (460-1220)	CPK	67 IU/L
BNP	28.8 pg/mL (≤ 18.4)	T-Bil	0.3 mg/dL

* () 内は基準値を示す

症状発生時からの経過を図1に示す。転院時点での体温は37度台、血液検査結果から重症感乏しく、群馬のスコアは1点 (血小板数 $\leq 30 \times 10^4$ / μ L のみ該当) であったことなどより、アスピリンのみの内服にて経過観察とした。入院当日の夜間に全身性の強直性痙攣が出現、ミダゾラムの静注にて (計 1.2 mg/kg を複数回に分割して投与)、約40分後に鎮痙した。翌朝 (第14病日) にはミダゾラムの持続投与中であつたことからやや傾眠傾向ではあるものの、経口での水分摂取は可能な状態であった。血液検査では、Na 130 mEq/L, Ca 8.1 mEq/L, Glu 92 mg/dL, 乳酸 6.9 mg/dL, ビルビン酸 0.73 mg/dL, NH₃ 26

umol/L, と明らかな電解質異常や低血糖、代謝性疾患を積極的に疑う所見は認めなかった。しかし同日施行した頭部 MRI 検査で、両側皮質下白質や視床にびまん性の高信号域を認めたことから (図2)、白質脳症と診断し、ステロイドパルス療法 (mPSL 30 mg/kg) を開始した。翌日 (第15病日) の昼頃より再度痙攣が群発、そのまま重積状態となったため、人工呼吸器管理下に、深鎮静としICU管理、ステロイドパルス療法を継続、同時にマンニトール、エダラボンの投与を開始した。しかし同日夜には瞳孔散大、多量の低張尿を認め、尿崩症と診断し、バゾプレシンの投与を開始した。ICU入室後は高サイトカ

イン血症が顕在化し（第23病日の血液検査では sIL-2R 17129 U/mL, LDH 1177 U/L), ARDS も呈したため, 2 度目のステロイドパルス療法を行い, 炎症所見の陰性化を確認した. 川崎病徴候としての四肢末端の膜様落屑は第27病日から確認している. 高サイトカイン血症の状態が収束した後も, 意識状態の改善は認めず, 痛み刺激に全く反応しない状態 (JCS 300) である深昏睡の状態が継続した. 汎下垂体機能低下症（第32病日の血液検査で TSH 0.01 μ IU/ml 未満, ACTH 1 pg/mL 未満, GH 0.1 ng/mL 未満）に加え, 自発呼吸の消失, 瞳孔散大, 対光反

射消失などの脳幹機能消失の所見を認めたため, 第34病日に脳波検査を施行するも平坦脳波であり, 同時に施行した聴性脳幹反応も認めない状態であった. 第51病日に施行した頭部造影 CT 検査では, 大脳構造の不明瞭化, 脳血管の途絶所見を認めた. なお前医での血漿, 当院で採取した尿と便を用いてウイルス分離を試みたが, 感染源と考えるウイルスは検出されなかった. また ICU の経過中に施行した心臓超音波検査では, 明らかな冠動脈病変はなく, 一時的に僧帽弁逆流を認めたが, 最終的には所見の消失を確認している.

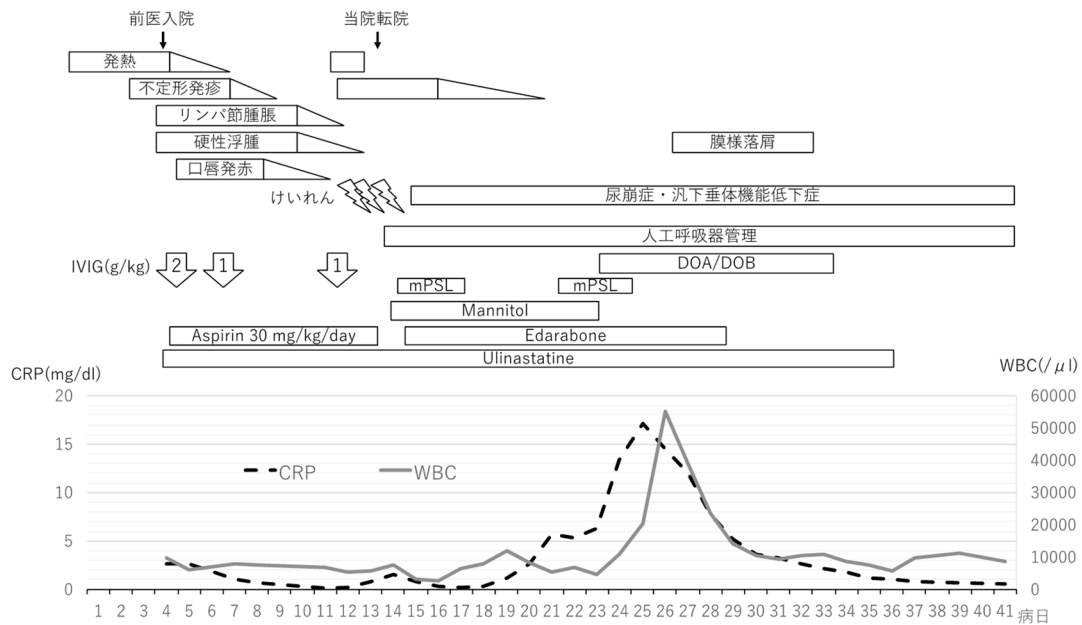


図1 経過

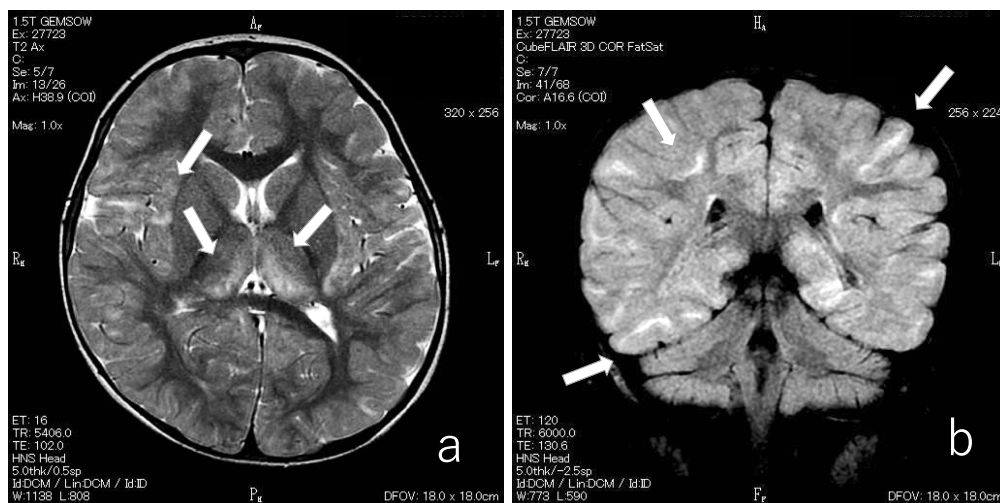


図2 頭部 MRI 画像

- (a) T2 (水平断): 両側視床に高信号域を認める (矢印部分).
 (b) FLAIR (前額断): 両側皮質下白質に多数高信号域を認める (矢印部分).

第49病日に気管切開，第84病日に胃瘻造設，拘縮予防目的にリハビリテーションを行いながら在宅療養の準備を進め，第231病日に退院となった。なお，退院時の神経学的所見としては，JCS 300と深昏睡の状態が継続しており，対光反射や咳反射などの脳幹反射を認めない。呼吸に関しては，自発呼吸は認めず，人工呼吸器により呼吸が維持されている状態であった。現在も訪問リハビリテーションを継続しているが，有意な神経学的反応は認めない状態であり，在宅医と当院外来で定期的な追跡を継続している。

考 察

痙攣重積型急性脳症は，2000年に塩見によりインフルエンザ脳症の分類の一つとして提唱された概念である^{11,12}。二相性の臨床経過と遅発性の画像所見を特徴とし，本邦の小児急性脳症のうち最も高頻度(29%)に認められるサブタイプである¹³。発熱24時間以内に痙攣(多くは痙攣重積)で発症，その後意識障害は一旦改善傾向となるが，4-6病日に二相目の痙攣が再発，ないし意識障害の増悪を認める。画像所見としては3-14病日の頭部MRI拡散強調画像で皮質下白質ないし皮質に高信号域を認め，14病日以降には前頭部，前頭・頭頂部に残存病変ないし萎縮を，またはSPECTで血流低下を認めることを特徴とする¹⁴。詳細な病態は不明であるが，HHV-6やインフルエンザウイルスなどの感染症を契機として生ずる有熱時痙攣，ないし痙攣重積状態が中心的役割を果たしていると考えられている。後遺症としては軽度精神発達遅滞から重度の神経運動障害まで予後は様々である¹²。本症例でも，コントロール不良な痙攣重積後に一過性の回復期を経て，24時間後に再度全身性强直性痙攣の重積状態に至った。各種検体にて施行したウイルス分離は陰性であり，感染症を契機として発症するとされる痙攣重積型急性脳症の厳密な定義は満たしていないが，その経過と画像所見より，川崎病に合併した痙攣重積型急性脳症と類似の状態であったと考えている。

川崎病の中枢神経合併症としては，診断基準の参考条項にも記載されているが，髄液の単核球増多，痙攣，意識障害，顔面神経麻痺，四肢麻痺などが知られており，その頻度は比較的まれで，約0.4-1.1%と報告されている¹⁵。また中枢神経症状はその発症時期によっても異なる病像を呈することが知られている。急性期には微細血管及び小動脈の炎症による無菌性髄膜炎，痙攣，脳波異常，意識障害，急性脳炎・脳症などが，亜急性期(発症1～4週間以内)には動脈拡張による神経圧迫が顔面神経麻痺，四肢麻痺，難聴などが，回復期(4週間以降)には中型動脈の

狭窄や閉鎖による脳血管病変，てんかん，Reye症候群などを合併しうると報告されている⁶。通常，これらの中枢神経症状合併例の予後は良好であり，川崎病に準じた治療を行うことで，神経学的後遺症を残すことはほとんどないと言われている¹⁶⁻¹⁹。

川崎病経過中に急性脳炎・脳症を合併した症例の報告はさらに少なく，第21回川崎病全国調査成績では，その合併頻度は0.09%と報告されている²⁰。これまで本邦で報告されている川崎病経過中に急性脳炎・脳症の診断に至った症例は，自験例も含めて18例にすぎない³⁻¹⁰(表2)。その内訳は，年齢の中央値が2歳11ヶ月，男性12名，女性6名であった。意識障害以外の中枢神経合併症としては，痙攣，痙攣重積，無菌性髄膜炎，可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)などが報告されている。冠動脈病変の合併頻度は，仮に詳細不明の症例を全て「冠動脈病変なし」と考えたとしても，冠動脈瘤形成症例が2症例(11.1%)，冠動脈拡大症例が8症例(44.4%)と，川崎病全国調査で報告されている心障害後遺症の頻度と比較しても²¹，明らかに冠動脈病変の合併頻度が高い傾向にあることが示されている。これは急性脳炎・脳症を合併するような，川崎病重症例では全身の血管炎がより重症である可能性を示唆している。次に神経学的予後に関しては，18症例中16症例で神経学的後遺症を残すことなく回復したと報告されている。これらの症例の特徴は，画像所見を伴わずに神経症状としての痙攣，痙攣重積のみを呈している事，仮に画像所見を呈したとしても，神経学的予後が良好な疾患として知られるMERS(可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症)と診断されている事などが挙げられる。逆に，重篤な神経学的後遺症を残したものは，自験例以外ではわずか1症例であった。その詳細は，0歳7ヶ月の女児例で，第3病日より痙攣と意識障害を認め，ガンマグロブリン療法が行われたが，第6病日より痙攣重積状態に至った症例である。同日の頭部MRI検査では，両側大脳皮質・脳梁膝にびまん性の高信号域を認めている。その経過と画像所見より痙攣重積型急性脳症と診断，急性脳炎・脳症に対する治療を行うも，最終的には一度獲得していた定額の消失といった退行を認めた。その後のリハビリテーションで，経口摂取が可能な状態まで回復したとされているが，運動発達障害を残していると報告されている⁶。この症例も自験例と類似の経過から，痙攣重積型急性脳症と診断され，重篤な神経学的後遺症を残している。自験例を含めたこれら2症例の特徴としては，痙攣重積という神経症状に加えて，早期よりMERSとは異なる急性脳炎・脳症の可能性を示唆す

表2 急性脳炎脳症合併の川崎病報告例の内訳（1990年～2014年8文献と自験例の計18例）

報告年	年齢	性別	神経症状	神経学的後遺症	冠動脈病変
1990	3ヶ月	男	痙攣重積	なし	拡大
1990	6ヶ月	女	痙攣重積	なし	拡大
1990	10ヶ月	男	無菌性髄膜炎	なし	拡大
1990	3ヶ月	女	無菌性髄膜炎	なし	拡大
1990	1歳	男	なし	なし	なし
2000	2歳	男	痙攣	なし	瘤形成
2003	2ヶ月	男	痙攣重積	なし	なし
2009	7ヶ月	女	AESD	運動発達障害	拡大
2011	3ヶ月	男	無菌性髄膜炎	なし	拡大
2011	7歳	女	なし	なし	拡大
2011	14歳	女	MERS	なし	瘤形成
2011	7歳	男	痙攣	なし	なし
2014	2ヶ月	男	MERS	なし	不明
2014	5ヶ月	男	痙攣重積	なし	不明
2014	4歳	女	MERS	なし	不明
2014	5歳	男	MERS	なし	なし
2014	8歳	男	MERS	なし	拡大
2017	1歳	男	AESD	脳死同様の状態	なし

* 2017年の症例は自験例

* MERS (mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion)：可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症

* AESD(acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion)：痙攣重積型急性脳症

る画像所見を呈していた点である。自験例においては、痙攣重積型急性脳症の経過を辿ったことが、これほどまでに予後不良な神経学的後遺症を残した理由と考えられるが、その原因としては以下の2つの可能性が考えられる。1つは微細血管及び小動脈の炎症を主とした川崎病自体の血管炎が原因となり急性脳炎・脳症を引き起こした可能性、もう1つには川崎病に伴う高サイトカイン血症が急性脳炎・脳症を引き起こした可能性である。本症例は当初より炎症所見に乏しく、経過を通して冠動脈病変を認めていないことから、急性脳炎・脳症の原因となり得るほどの強い血管炎があったとは考えにくい。しかしその反面、sIL-2RやLDHの推移、ARDSを来した経過からは高サイトカイン血症の存在が強く疑われ、これが脳炎・脳症を来した原因だと考えられる。炎症反応が低いにも関わらず、ステロイドパルス療法に抗して高サイトカイン血症を来し、その高サイトカイン血症で痙攣重積型急性脳症に至ったことが本症例の特異な点で、明らかに出来なかった病態であり、今後も症例の集積と痙攣重積型急性脳症に関する病態の解明が望まれる。

本論文は営利団体との利害関係はございません。

文 献

1. Kawasaki T. (1967) Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Jpn J Allergy 16: 178-222
2. 小林徹 (2012) 川崎病急性期治療の進歩 日本小児循環器学会雑誌 28(5)：241-249
3. 高木一江, 梅沢哲郎, 佐地勉, 諸岡啓一, 松尾準雄 (1990) 川崎病に伴う髄膜脳炎の臨床的検討 脳と発達 22(5):429-435
4. 川井正信ら (2000) ガンマグロブリン投与にもかかわらず脳炎・巨大冠動脈瘤を来した川崎病の1例 Progress in Medicine 20(7)：1371-1675
5. 岩渕晴子, 本間丈成, 吉川秀人, 阿部時也 (2003) けいれん, 意識障害を来した川崎病の1例 小児科臨床 56(8)：1756-1760
6. 深尾大輔ら (2009) けいれん重積型急性脳症を合併した川崎病の1例 Progress in Medicine 29(7)：1669-1672
7. 石口由希子ら (2011) 中枢神経系合併症を認めた川崎病の6例 Progress in Medicine 31(7)：1663-1677

8. 渡辺陽和ら (2011) 急性脳症を呈した川崎病の1例 Pro-
gress in Medicine 31(7):1668-1670
9. 荻田佳織ら (2014) 中枢神経症状を伴う川崎病の頭部MR
の検討 日本小児放射線学会雑誌 30(2):100-105
10. 松村雄ら (2014) 川崎病に合併した脳症の症例報告 心臓
46(12):1648-1649
11. 塩見正司 (2000) インフルエンザ脳症 臨床病型分類の試
み 小児科臨床 53(10):1739-1746
12. 塩見正司 (2004) インフルエンザ脳症 病型別にみたCT・
MRI 画像と脳波の変化 臨床脳波 46(6):380-391
13. 水口雅 (2010) 急性脳症の全国実態調査
14. 森島恒雄ら (2009) インフルエンザ脳症ガイドライン改訂
版 小児科臨床 62(11):2483-2528
15. 五十嵐隆, 石井正浩. 小児科臨床ピクシス9. 東京: 中山
書店, 2015
16. 鎌田政博 (2014) 川崎病の臨床像 川崎病の合併症 日本臨
床 72(9):1571-1577
17. 島川修一, 山田勝彦, 原啓太, 田辺卓也, 玉井浩 (2008) 川
崎病経過中に発症したけいれん症状の検討 脳と発達
40(4):289-294
18. 曾我恭司, 上村茂 (2008) 川崎病 発見後40年の軌跡と今
後の課題 臨床像 合併症 日本臨床 66(2):289-295
19. 浅井利夫 (2001) 川崎病重症心血管合併症の対処法 小児科
臨床 75(8):1183-1190
20. 屋代真弓, 上原里程, 中村好一, 柳川洋, 川崎病全国調査
担当グループ (2012) 第21回川崎病全国調査成績 小児科診
療 75(3):507-523
21. 屋代真弓, 牧野伸子, 中村好一, 柳川洋, 川崎病全国調査
担当グループ (2016) 第23回川崎病全国調査成績 小児科診
療 79(2):273-292