

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症(MERS)を合併した川崎病の1例

著者名	橋 健一郎, 本間 哲, 鈴木 恵子, 加藤 文代, 杉原 茂孝
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	87
号	E1
ページ	E118-E124
発行年	2017-05-31
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031775

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra1_E118(https://doi.org/10.24488/jtwmu.87.Extra1_E118)

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症（MERS）を合併した川崎病の1例

東京女子医科大学東医療センター小児科

タカハシケンイチロウ ホンマ サトシ スズキ ケイコ カトウ フミヨ スギハラ シゲタカ
高橋健一郎・本間 哲・鈴木 恵子・加藤 文代・杉原 茂孝

(受理 平成29年3月1日)

**A Case of Kawasaki Disease Complicated by Clinically Mild Encephalitis/Encephalopathy
with a Reversible Splenic Lesion (MERS)****Ken-Ichiro TAKAHASHI, Satoshi HOMMA, Keiko SUZUKI,
Fumiyo KATO and Shigetaka SUGIHARA**

Departments of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

We present a case of Kawasaki disease (KD) complicated by clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS). A 2-year-old boy was brought to the emergency outpatient unit because of recurrent convulsions. He had experienced two episodes of KD at the age of 1 year. Both episodes had been treated with high dose intravenous immunoglobulin therapy (IVIG; 2 g/kg/day) and the patient had recovered from both episodes without any sequelae. He was diagnosed as having KD based on the presence of 5 out of 6 criteria. After hospitalization, the patient exhibited a persistent disturbance of consciousness and was diagnosed as having MERS based on the presence of enhanced signals in the splenium of the corpus callosum on the 3rd day of illness. Initial treatment with IVIG plus pulsed methylprednisolone (30 mg/kg/day × 3 days) for MERS was started. However, a high fever recurred on the 7th day. Additional treatment with IVIG plus intravenous prednisolone (2 mg/kg/day) was started on the 8th day. The patient's body temperature normalized on the 9th day and maintenance therapy with prednisolone was continued until the 28th day. Despite some risk factors for coronary artery lesion, the patient was discharged without any sequelae because of twice IVIG and aggressive steroid therapy including steroid pulse therapy.

Key Words: Kawasaki disease, recurrence, MERS, steroid therapy

緒 言

脳梁膨大部の可逆性病変が認められる病態として、様々な感染症、抗てんかん薬の中断、高山病、川崎病、電解質異常（特に低Na血症）、低血糖、Charcot-Marie-Tooth病などが挙げられる¹⁾。なかでも、『可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion : MERS)』はMRI拡散強調画像で脳梁膨大部に可逆性病変を有し神経学的症状が比較的軽度で予後良好な脳炎・脳症として、一

つの clinical entity を形成している^{1)~7)}。今回我々は、川崎病の3回目の罹患(2回目の再発)の際にMERSを合併した2歳男児例を経験した。MERSを合併することで川崎病の冠動脈後遺症にどのような影響を与えるか、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 2歳10か月, 男児.**主訴:** 発熱, 痙攣.**既往歴:** 1歳6か月時, 1歳11か月時に川崎病に罹患した。川崎病主要症状は1回目, 2回目とも6

Table 1 Laboratory data

<Hematological value>		<Biochemical>	
WBC	8,200 / μ L	IgG	45 mg/dL
Neut	81.3 %	IgM	771.4 mg/dL
Eosi	1.2 %	IgA	96 mg/dL
Baso	0.2 %	Erythrocyte sedimentation rate	45 mm/hr
Mono	7.1 %	Anti-streptolysin O antibody	<10 fold
Lympho	10.2 %	Anti-streptokinase antibody	<80 fold
Hb	11.1 g/dL	Lactic acid	12.3 mg/dL
Ht	33.7 %	Pyruvic acid	0.86 mg/dL
Plt	19.2×10^4 / μ L	Anti-nuclear antibody	<40 fold
<Biochemical>		Anti-DNA antibody	≤ 2.0 IU/mL
Alb	3.8 g/dL	Rheumatoid factor	≤ 3 U/mL
CRP	10.66 mg/dL	Anti-SSA antibody	negative
AST	79 IU/L	Anti-SSB antibody	negative
ALT	28 IU/L	<Cerebrospinal fluid>	
LDH	281 IU/L	Cell	<1 / μ L
γ -GTP	26 IU/L	RBC	1/1 ~ 5 HPF
T-bil	0.8 IU/L	WBC	1/1 ~ 5 HPF
BUN	12.7 IU/L	Protein	14.1 mg/dL
Cr	0.4 IU/L	Glucose	92 mg/dL
Na	133 mEq/L	Cl	119 mEq/L
K	3.9 mEq/L	LDH	24 IU/L
Cl	99 mEq/L	Lactic acid	18.2 mg/dL
Ca	8.7 mg/dL	Pyruvic acid	1.17 mg/dL
<Culture>		<Rapid antigen detection test>	
Blood	negative	Adeno virus	negative
Cerebrospinal fluid	negative	Group A streptococcus antigen	negative
Stool	negative		

項目を満たしていた。いずれも静注用免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin : IVIG) 2 g/kg と抗血小板薬内服で加療し、冠動脈病変 (coronary artery lesion : CAL) を残さずに治癒した。

家族歴：伯父にてんかん。

出生歴・発達歴：特記すべき異常なし。

現病歴：某日朝から 38.8℃ の発熱を認め、翌日から手指の紅斑と鼻尖部に発赤が出現した。16 時頃突然呼びかけに反応がなくなり後ろに転倒したが、数分で意識清明になった。18 時頃強直間代性けいれんと眼球左方偏位を認め、約 2 分で自然頓挫した。その後救急要請し、当院へ搬送となった。診察にて眼球結膜充血、口唇の紅潮、四肢末端の紅斑と硬性浮腫を認め、川崎病の主要症状 4 項目を満たしていた。また、短時間にけいれんを繰り返している可能性が高く、熱性けいれん複雑型の合併と考えて入院加療となった。

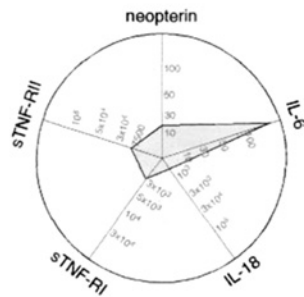
入院時現症：体温 39.3℃、眼球結膜充血を認めた。口唇はわずかに紅潮していたが、イチゴ舌は認めなかった。頸部リンパ節は左右に 5 mm 大を数個ずつ触知し、手掌紅斑と硬性浮腫を認めた。BCG

接種部位の発赤や皮疹は認めなかった。胸部聴診にて心雑音や過剰心音は認めなかった。意識レベルは清明とは言えなかった (JCS I-1)。項部硬直や深部腱反射の亢進や減弱はなく、その他神経学的異常所見は認めなかった。

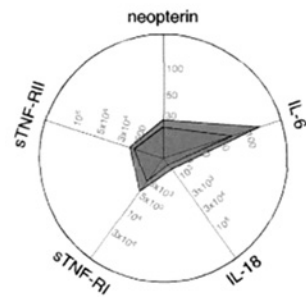
検査所見：CRP 10.66 mg/dL と高値を認め、好中球 81.3 % と好中球優位、AST 79 IU/L と肝機能障害、Na 133 mEq/L と低 Na 血症を認めた (Table 1)。血清 IL-6 は 248 pg/mL と高値であった (Fig. 1)。またアデノウイルス迅速検査、溶連菌迅速検査は陰性であった。胸部単純レントゲン写真では CTR 53 % と明らかな心拡大・肺うっ血像は認めず、心臓超音波検査で冠動脈に異常所見は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 2)：入院時の群馬のスコアは 8 点であった。入院後、幻視が出現し、意識レベルは低下し、見当識障害を認めた (JCS I-2)。第 3 病日に頸部リンパ節の腫大が顕著となり、体幹に不定形発疹も出現し、川崎病主症状をすべて満たした。群馬のスコアは 10 点となった。項部硬直も出現したため、頭部 CT を施行した。頭部 CT 所見は皮髄境界明瞭で、占拠性病変や出血、脳ヘルニアの兆候は認め

This case (the 2nd day of illness)



Kawasaki disease



	serum		cerebrospinal fluid
	Measured value	Standard value	Measured value
IL-6	248	<5 (pg/mL)	40
Neopterin	14.3	<5 (nmol/L)	22.5
TNF-α	<5	<5 (pg/mL)	<5
sTNF-R I	3,040	484~1,407 (pg/mL)	800
sTNF-R II	11,200	829~2,262 (pg/mL)	670
IL-18	265	<500 (pg/mL)	No data
Human Tau	<10	No detection	520

Fig. 1 Cytokine profile

The cytokine profile pattern was similar to Kawasaki disease. A serum IL-6 was raised at 248 pg/ml.

なかった。髄液検査を施行したところ、初圧 180 mmH₂O と高値であったが、細胞数<1/μL と細胞数の増加は認めなかった。後日測定した髄液中 IL-6 は 40 pg/mL と高値であった。脳波では後頭部優位に 2~3 Hz, 300 μV の徐波を認め、刺激による変化も乏しく、脳症による所見と判断した(Fig. 3)。同日に施行した頭部 MRI 検査で、脳梁膨大部に T2 強調画像と FLAIR で軽度高信号、T1 強調画像でわずかに低信号な領域を認めた。同部位を含めた脳梁膨大部は拡散強調画像で全体に高信号を呈し、ADC map で低信号を示し、MERS の所見と合致した(Fig. 4)。以上の所見より、MERS を合併した川崎病と診断した。免疫グロブリン 2 g/kg の大量療法 (IVIG) と抗血小板薬の内服、MERS に対してメチルプレドニゾン (mPSL) 30 mg/kg 3 日間のステロイドパルス療法を施行した。第 4 病日には速やかに解熱を認め、炎症反応も第 6 病日には CRP 1.45 mg/dL まで改善を認めたが、寝ていることが多く、意識レベル JCS I-1 で経過していた。第 7 病日に 39.0 °C 台まで再発

熱を認め、川崎病症状も 4 症状認めた。第 8 病日には CRP 11.50 mg/dL とさらに上昇し、血清アルブミン値の低下も認めた。川崎病の再燃と診断し 2 回目の IVIG (2 g/kg) を施行し、また、アルブミンの補充とプレドニゾン (PSL) 2 mg/kg/日静注を併用する方針とした。同日施行した頭部 MRI では、脳梁膨大部の所見は消失していた。翌第 9 病日には 36.0 °C 台まで解熱し、意識も清明となった。第 10 病日の採血で CRP 3.55 mg/dL と改善傾向を認めた。その後は再燃することなく経過し、CRP の陰性化を確認して PSL を経口に変更した。5 日ごとに 0.5 mg/kg/日ずつ漸減し、第 27 病日に退院し、第 28 病日に PSL を中止した。入院中に施行した心臓超音波検査で CAL を示唆する所見は認めなかった。その後、4 歳時に川崎病 4 回目の再発 (川崎病主症状 6/6, 群馬スコア 0 点) を認めており、IVIG 2 g/kg と抗血小板薬内服にて軽快。退院時には川崎病と MERS による明らかな後遺症は認めず、発症半年後の知能検査でも年齢相応の発達であった。

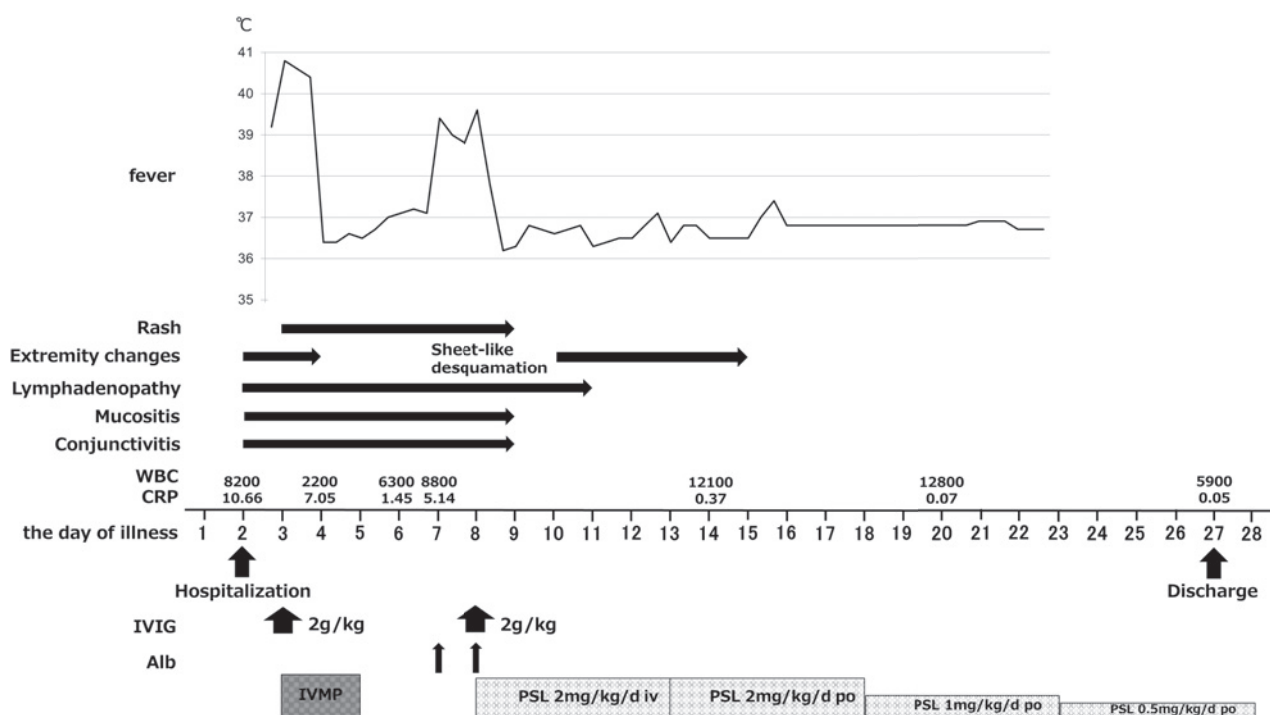


Fig. 2 Clinical course

WBC, white blood cells; CRP, C-reactive protein; IVIG, intravenous immunoglobulin; IVMP, intravenous methyl-prednisolone; PSL, prednisolone; Alb, albumin formulation.

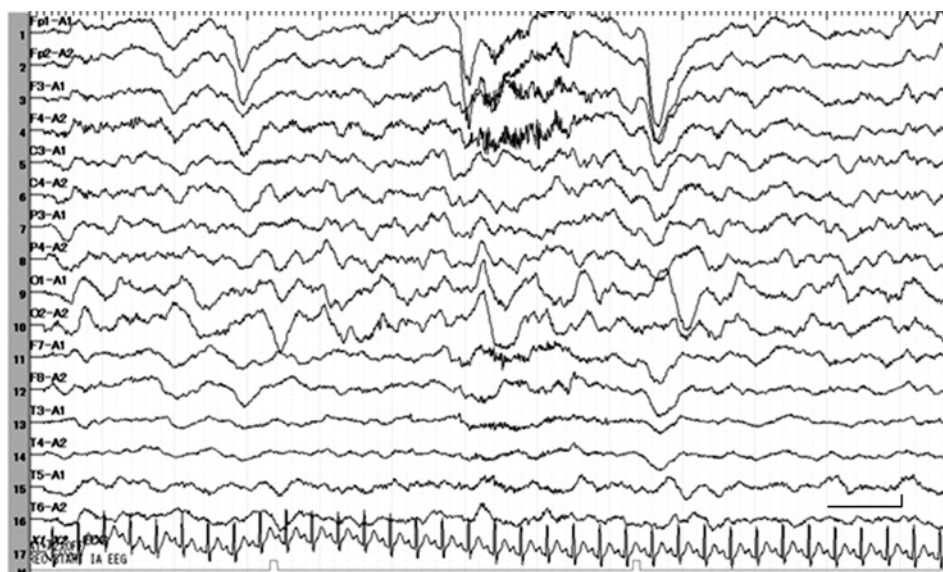


Fig. 3 Electroencephalograph (EEG)

The EEG showed slow wave (2-3 Hz and 300 μV) in the occipital region dominantly.

考 察

1. 診断について

まず本症例は以下の4点からCAL発症のリスクが高い重症例と考えられた。

1) 低Na血症を認めたこと

川崎病で低Na血症は高頻度に認められる。

Laxerら⁸⁾はその機序として低張性脱水、低張性飲料の摂取、ADH不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: 以下、SIADH) を挙げている。Mineら⁹⁾は、川崎病では、脳の血管炎によりSIADHが惹起され、低Na血症を発症すると考察している。低Na血症は冠状

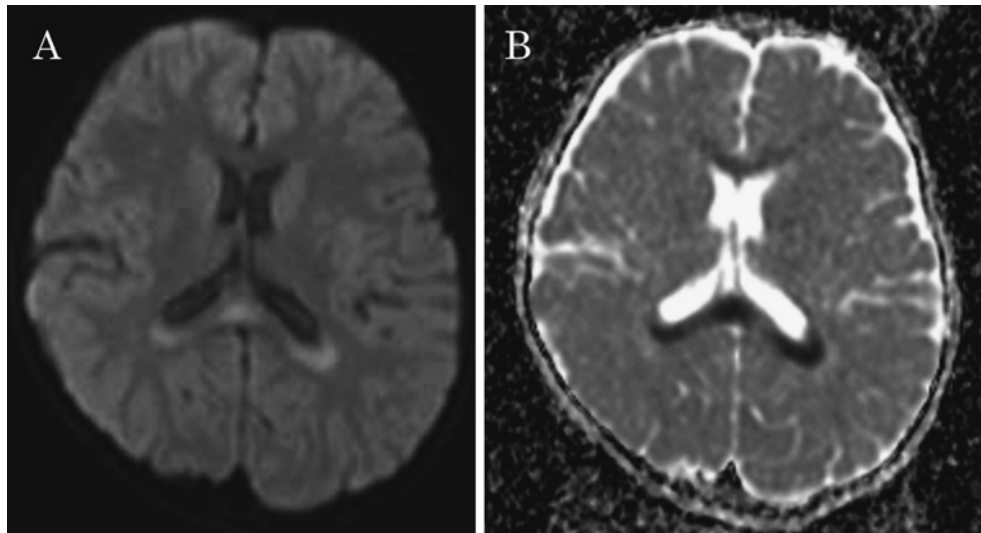


Fig. 4 Magnetic resonance image of the brain

A: Diffusion-Weighted Magnetic Resonance image of the brain demonstrated that enhanced signals in the splenium of the corpus callosum on the 3rd day of illness.

B: Apparent Diffusion Coefficient (ADC) map demonstrated that enhanced signals by Diffusion-Weighted magnetic resonance image were low.

動脈後遺症の独立したリスク因子^{10)~12)}とする報告があり、本症例でも第3病日のNa値が129 mEq/Lと低下しており、CAL発症の高リスクであったと考えられた。

2) 高サイトカイン血症を認めたこと

川崎病における高サイトカイン血症は冠動脈後遺症とも関係しており、vascular endothelial growth factorや血清IL-6高値がIVIG不応リスクと相関するとされている¹³⁾¹⁴⁾。本症例は急性期に血清と髄液のサイトカインプロファイルによる検討を行った。実際、本症例でも血清IL-6は248 pg/mL、髄液中IL-6は40 pg/mLと高値を示していた (Fig. 1)。

3) 群馬スコアが高値であったこと

また本症例では、初回IVIG療法の不応例を予測するための群馬スコアが高値であった。IVIG不応であることは、臨床的重症度と冠動脈後遺症の重要なリスク因子として位置づけられている。Kobayashiら¹⁵⁾は血清Na、治療開始(診断)病日、AST、好中球比率、CRP、血小板数、月齢が独立したIVIG不応予測因子と報告した。それぞれ血清Na 133 mEq/L以下で2点、治療開始(診断)病日が第4病日以前で2点、AST 100 IU/L以上で2点、好中球比率が80%以上で2点、CRP 10 mg/dl以上で1点、血小板数 30万/mm³以下で1点、月齢12か月以下で1点と設定し、4点以上を高リスク群とすると、感度86%、特異度67%であったと報告している。

7点以上のさらに高リスク群ではIVIG不応例が75%、冠動脈病変が36%に認められたと報告している¹⁵⁾。また同報告の中でも、IVIG初回不応例は冠動脈病変が有意に多く認め、初期IVIG不応を予測する重要性が示されている。本症例の群馬スコアは入院時に8点、IVIG開始時に10点と高値であり、冠動脈後遺症のリスクが高いと考えられた。

4) 再発例であったこと

川崎病再発例において冠動脈後遺症が有意に多く見られるという報告¹⁶⁾がある。その理由として、2回の血管炎による血管損傷が1回の場合よりも重度であるためと考えられ、疫学データも示されている^{17)~19)}。本症例は川崎病の3回目の罹患であり、冠動脈病変が顕在化するリスクがあると考えられた。

以上の点から本症例はCALの高リスク症例と考えた。一方、MERSを合併した川崎病は、検索できた範囲ではこれまでに6例の報告³⁾²⁰⁾がある。免疫グロブリン大量療法が全例で行われたが、このうち2例で冠動脈瘤を認めており、MERSを合併した川崎病は冠動脈後遺症リスクが高い可能性があることが示唆されている³⁾。6例に共通する特徴として、低ナトリウム血症(以下、低Na血症)が挙げられている。MERSの機序に関しては、まだ不明な点が多いが、低Na血症を含めた水/電解質バランスの異常による脳浮腫によってMERSに特徴的な可逆性病変が、結果として引き起こされると考えられており³⁾、

MERSでも低Na血症を高頻度に認める³⁾²¹⁾。また、サイトカインに関してもMERS症例で、Miyataら²²⁾、Kometaniら²³⁾が血清や髄液中のIL-6の上昇を報告している。川崎病、MERSともに炎症性サイトカインであるIL-6やTNF- α の高値を認め²⁴⁾²⁵⁾、Takanashiら³⁾は川崎病を合併したMERSの病態として、これら高サイトカイン血症の結果として脳浮腫からMERSへ進展すると考察している。以上の観点からMERSを合併した川崎病ではその背景に高サイトカイン血症や低ナトリウム血症が存在し、CALのリスクをより高めると考えられた。

2. 治療について

MERSの転帰については、Takanashiら²⁾は、全例が治療内容に関わらず後遺症なく軽快したと報告している。一方、軽度から中等度の後遺症を認めたという全国実態調査の報告²⁶⁾もある。そこで、我々は、CALの高リスク症例であったこと、またMERSの予後を考慮してステロイドの使用を含む積極的な治療が必要であると考えた。川崎病の治療の際にステロイドの使用を禁忌とする意見が従来からあり²⁷⁾、実際、本症例が入院加療した時点では、当科での川崎病の治療はステロイドを使用しない方針であった。しかし、川崎病に対するステロイドパルス療法の有効性に関しては、1982年にKijimaら²⁸⁾が初めて報告して以来数々の報告があり、さらに本症例が入院加療した時期は、ちょうど2008年に開始された重症川崎病患者に対する免疫グロブリンとステロイド初期併用のランダム化比較試験(RAISE study)の結果、ステロイド初期併用療法の有効性と安全性が立証され²⁹⁾、ステロイド治療の位置づけが変化していた時期でもあった。そこで、我々は従来の方針を転換し、初めにmPSLによるステロイドパルス療法を行い、さらに症状の再燃時に2回目のIVIGにPSL静注の併用による積極的なステロイド併用による治療を行った。その結果速やかに臨床症状と検査所見の改善が見られた。2014年に発表された川崎病急性期治療のガイドライン³⁰⁾によれば初回IVIG不応例に対する追加治療としてのPSL投与はGrade C(勧められるだけの根拠が明確でない)であるが、本症例は、2回のIVIG療法と、ステロイドパルス療法を含む積極的なステロイド治療が冠動脈後遺症発症の防止に寄与したものと考えた。

結 語

MERSを合併した川崎病再発例を経験した。MERS合併例は冠動脈後遺症合併のハイリスクと

考えた。川崎病の治療において、冠動脈後遺症を残さないためには急性期の強い炎症反応を可能な限り早期に終息させることが重要であるとされている。MERSを合併した川崎病症例に対して早期にステロイドを併用し、治療を強化することが重要であると考えられた。

開示すべき利益相反状態はない

謝 辞

サイトカインプロファイルを快く引き受けてくださった金沢大学附属病院小児科和田泰三先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 高梨潤一：可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症. 別冊日臨 新領域別症候群シリーズ30. 「神経症候群(第2版)」, pp812-816 (2014)
- 2) Takanashi J: Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* **31**: 521-528, 2009
- 3) Takanashi J, Shirai K, Sugawara Y et al: Kawasaki disease complicated by mild encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS). *J Neurol Sci* **315**: 167-169, 2012
- 4) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ et al: Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Neurology* **63**: 1854-1858, 2004
- 5) 藤原 祐, 田中文字子, 若宮卓也ほか：可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎・脳症を合併した急性巣状細菌性腎炎の4例. *日小児会誌* **116**: 1880-1885, 2012
- 6) Ka A, Britton P, Troedson C et al: Mild encephalopathy with reversible splenic lesion: an important differential of encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol* **19**: 377-382, 2015
- 7) Itamura S, Kamada M, Nakagawa N: Kawasaki disease complicated with reversible splenic lesion and acute myocarditis. *Pediatr Cardiol* **32**: 696-699, 2011
- 8) Laxer RM, Petty RE: Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatrics* **70**: 655, 1982
- 9) Mine K, Takaya J, Hasui M et al: A case of Kawasaki disease associated with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Acta Paediatr* **93**: 1547-1549, 2004
- 10) 渡邊 徹：水・電解質異常 最近の話題 川崎病における低Na血症. *小児科* **50**: 1537-1541, 2009
- 11) Watanabe T, Abe Y, Sato S et al: Hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* **21**: 778-781, 2006
- 12) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R et al: Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* **46**: 33-38, 2004
- 13) Terai M, Honda T, Yasukawa K et al: Prognostic impact of vascular leakage in acute Kawasaki dis-

- ease. *Circulation* **108**: 325–330, 2003
- 14) **Suganami Y, Kawashima H, Hasegawa D et al**: Clinical application of rapid assay of serum interleukin-6 in Kawasaki disease. *Pediatr Int* **50**: 264–266, 2008
 - 15) **Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K et al**: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* **113**: 2606–2612, 2006
 - 16) **Maddox RA, Holman RC, Uehara R et al**: Recurrent Kawasaki disease: United States and Japan. *Pediatr Int* **57**: 1116–1120, 2015
 - 17) **中田利正**: 川崎病 発見後 40 年の軌跡と今後の課題 臨床像 再発例の臨床像. *日臨* **66**: 296–300, 2008
 - 18) **Nakamura Y, Yanagawa H, Ojima T et al**: Cardiac sequelae of Kawasaki disease among recurrent cases. *Arch Dis child* **78**: 163–165, 1998
 - 19) **Nakamura Y, Oki I, Tanihara S et al**: Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Pediatrics* **102**: E66, 1998
 - 20) **Sato T, Ushiroda Y, Oyama T et al**: Kawasaki disease-associated with MERS: pathological insights from SPECT findings. *Brain Dev* **34**: 605–608, 2012
 - 21) **Takanashi J, Tada H, Maeda M et al**: Encephalopathy with a reversible splenic lesion is associated with hyponatremia. *Brain Dev* **31**: 217–220, 2009
 - 22) **Miyata R, Tanuma N, Hayashi M et al**: Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS). *Brain Dev* **34**: 124–127, 2012
 - 23) **Kometani H, Kawatani M, Ohta G et al**: Marked elevation of interleukin-6 in mild encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS) associated with acute focal bacterial nephritis caused by *Enterococcus faecalis*. *Brain Dev* **36**: 551–553, 2014
 - 24) **阿部 淳**: 川崎病—基礎・臨床研究の最新知見 川崎病の病因・病態 川崎病とサイトカイン. *日臨* **72**: 1548–1553, 2014
 - 25) **Morichi S, Kawashima H, Ioi H et al**: High production of interleukin-10 and interferon- γ in influenza-associated MERS in the early phase. *Pediatr Int* **54**: 536–538, 2012
 - 26) **Hoshino A, Saitoh M, Oka A et al**: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* **34**: 337–343, 2012
 - 27) **荻野廣太郎**: 【川崎病 最近の進歩と課題】初期治療の歴史的変遷. *小児内科* **41**: 41–56, 2009
 - 28) **Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A et al**: A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. *Jpn Circ J* **46**: 1239–1242, 1982
 - 29) **Kobayashi T, Saji T, Otani T et al**: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomized, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* **379**: 1613–1620, 2012
 - 30) **佐地 勉, 鮎澤 衛, 三浦 大ほか**: 日本小児循環器学会研究委員会研究課題 「川崎病急性期治療のガイドライン」(平成 24 年改訂版). *日小児循環器会誌* **28** (Suppl 3): s1–s28, 2012