

## 第 3 章

# 急性脳症の 診断と検査

第 3 章は Minds 2007 に準拠しており，推奨グレードは xi ページ 表 3 を参照

# 1 急性脳症の診断に必要な 診察と検査，タイミング

## 推奨

1. 急性脳症を疑う場合，意識障害・神経学的異常を主とした臨床症状の評価，頭部画像，脳波検査，血液検査 / 尿検査を行う<sup>注</sup> **推奨グレード B**
2. 判断に迷う場合，ある時間的間隔をあけて再度評価・検査を行う **推奨グレード C1**
  - 1) 病初期において各種検査で異常が認められず，数日の経過で症状や検査異常が顕在化する急性脳症も存在する(たとえば，けいれん重積型〈二相性〉急性脳症〈AESD〉)
  - 2) 設備や時間帯などの状況により各種検査の実施がむずかしい場合は，実施可能な医療機関への転送を検討する
  - 3) 他の疾患との鑑別などに備えて，急性期の残検体を保存する<sup>注</sup>

注：本文「特殊な検査設備が必要 / 結果が出るまで時間がかかると思われる検査」参照。症例の病態に応じて血清，髄液または尿を保存する

## 解説

従来，急性脳症の診断は，急性脳症を「多くは発熱性の感染症に伴い，持続的あるいは進行性の神経症状を急性に呈する症候群」と広義に定義し，そのなかで神経学的後遺症を呈した症例を対象として後方視的に検討したものが多く，症候群分類に基づいた検討や，感度・特異度などの統計学的な検討が行われている報告はまだ少なかった。前回のガイドライン刊行以降，感度・特異度について検討がなされた報告がいくつか出版され，なかでも最も頻度が高い病型であるけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)に関する文献が増えてきた。

本項では，

- ①神経学的後遺症を残す急性脳症(特に，重篤な後遺症を残すもの)において，病初期 / 急性期にその予後を推測しうる因子
  - ②病初期 / 急性期から有意な変化が認められる検査項目(特に，主要な鑑別疾患である熱性けいれんと比較して)
- に加えて，
- ③急性脳症の症候群分類による病型に基づく診断

について検討した文献を対象として，急性脳症の診断に必要なあるいは有用な所見・検査を探索し，初版のガイドラインに加筆する形でその結果を記載した。

急性脳症は機序と病態が異なる複数の疾患から構成される症候群であり，本来はそれぞれに異なった診断手法と治療方法があるはずである。現状では症候群分類に基づいた急性脳症の診断は臨床像と画像所見からなされており，必ずしも病初期 / 急性期において診断がつくものではない。一

方で、特に有熱時にけいれんを呈した症例に含まれる AESD を病初期に分離する試みが、スコアリングなどの手法を用いて感度・特異度とともに示されるようになってきた。将来的には、AESD およびそれ以外の急性脳症に対しても病初期に症候群分類に基づいた診断を行う手法が進み、そして早期の治療介入と有効な治療方法の開発が進んでいくことが待たれる。

急性脳症を診断する手法については、従来から「インフルエンザ脳症ガイドライン」として厚生労働省の研究班により改訂が重ねられ、現在の一番新しい版は「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班による「インフルエンザ脳症の診療戦略」である<sup>1)</sup>。本来はインフルエンザウイルス感染症に伴う急性脳症に関するものとして作成されたものであるが、インフルエンザウイルス以外の病原体による感染症において発症した急性脳症に関しても一般的に用いられている。「インフルエンザ脳症ガイドライン」での定義では、初診時に意識障害(JCS 20 以上あるいは GCS 10～11 以下)を呈する症例もしくは頭部 CT 検査で大脳の浮腫性病変を呈する症例を急性脳症と確定診断している。これに合致しない症例に関しては、意識障害の持続や悪化、頭部画像異常の出現に関して時間的間隔をあけて評価を行うことで急性脳症を診断する方法が提示されている(JCS 10 以上〈GCS 13 以下〉の意識障害が 24 時間以上続くものは確定例、JCS 10 以上〈GCS 13 以下〉の意識障害が 12 時間以上続く場合および JCS 10 未満〈GCS 14～15〉の意識障害であっても、その他の検査から脳症が疑われる場合は疑い例)。また、診断の参考となるものとして、脳波所見(びまん性高振幅徐波、electrical storm, p. 34 第 3 章 -4 参照)、頭部 MRI 検査、血液検査・尿検査(血小板減少、AST・ALT 上昇、CK 上昇、血糖異常、凝固異常、BUN・Cre 上昇、高アンモニア血症、血尿・蛋白尿)をあげている。「インフルエンザ脳症ガイドライン」および「インフルエンザ脳症の診療戦略」は急性脳症を上記のように広義にとらえ、このうちおもに神経学的後遺症を残すものを極力漏らさないための早期診療指針として、各種検査項目を集大成した指針である。

今までに、予後不良の急性脳症(広義)を予測する因子としての各種検査所見、診察所見の感度・特異度などの検討がなされている(表 1)<sup>2～6)</sup>。また、発熱を伴うけいれんの後、急性脳症(広義)を発症する例としない例、予後の良好な例と不良な例の間で有意差を認める所見、両者の鑑別に有用である所見が見出されている(表 2)<sup>1,7～17)</sup>。急性脳症の特定の症候群を対象として早期の診断を行うべく検討を行い感度・特異度が示された報告が新たにあり、臨床の現場での有用性が期待されるが、多くは後方視的な検討であり、前方視的な検証作業が行われることが望まれる(表 3)<sup>14,18～31)</sup>。

以上の文献から、急性脳症の診断に必要なあるいは有用と考えられる診察項目・検査項目は以下の通りである。

#### ①意識障害、神経学的異常症状(遷延・持続、悪化)

##### ・意識障害

明らかに意識障害を呈しているもの(JCS 20 以上あるいは GCS 10～14 以下)。

##### ・けいれん

複雑型熱性けいれん(焦点発作〈部分発作〉の要素、15 分以上持続する発作、24 時間くらい以内に複数回反復する発作、の 3 項目の 1 つ以上をもつもの)、治療抵抗性のもの、単純型熱性けいれんでも意識障害が遷延するもの(概ね 1 時間以上)。

##### ・その他の神経学的異常

片麻痺。

異常言動・行動が遷延あるいは悪化するもの(概ね 1 時間以上)。

#### ②頭部画像検査

大脳の浮腫性病変が認められるもの。

#### ③脳波検査

びまん性高振幅徐波、electrical storm、入院後 24 時間以内の紡錘波(spindle wave)の出現(予後良好)、速波成分を伴わない全般性で高振幅 δ 波・基礎波の無律動・平坦化(予後不良)。

**表 1** 予後不良な急性脳症の予測因子の感度・特異度に関する報告

文献	対象	検討した項目	結果
2	複雑型熱性けいれんとして入院した急性脳症	けいれん意識障害 AST	神経学的予後不良である早期の危険因子は、治療抵抗性のけいれん性てんかん重積状態、発症 6 時間の時点での意識障害 (GCS 14 以下) あるいは片麻痺、発症 6 時間までの時点での AST の上昇 (90 U/L 以上) の 3 項目である。このうち 1 項目以上を満たす場合、退院時に神経学的予後が不良である確率は感度 94.1%、特異度 69.6% であった。
3	けいれん性てんかん重積状態で発症した急性脳症	けいれん白血球数 AST 血糖 Cre 尿蛋白	熱性けいれん群に比し急性脳症群では白血球数・AST・血糖値・けいれん難治例・血清 Cre 高値・尿蛋白陽性が有意に高く、そのリスク比は AST $\geq$ 100 U/L : 7.23, 血清 Cre 高値 : 5.61, けいれん難治例 : 5.48, 血糖値 $\geq$ 200 mg/dL : 4.84, 尿蛋白陽性 : 4.76 であった。
4	急性脳症	血清チトクローム c	急性脳症と診断した群では平均 681.1 ng/mL, 非急性脳症群では 30.9 mg/dL. ROC 分析により、カットオフ値を 35.0 ng/mL に設定したところ、感度 64.5%、特異度 79.7% で、感度は AST (16.1%) や ALT (32.3%) よりも高かった。
5	急性脳炎・脳症	髄液 S-100 $\beta$ 髄液 GFAP 髄液 tau	髄液 S-100 $\beta$ , GFAP, tau の重度後遺症ないし死亡群の予測精度はそれぞれ 91%, 74%, 78% であり、それぞれをスコア化した場合、S-100 $\beta$ + GFAP + tau で 96%, S-100 $\beta$ + tau で 100% であった。
6	複雑型熱性けいれんとして入院した急性脳症	けいれんの持続時間 意識レベル AST	複雑型熱性けいれんの基準を満たした症例 (1,612 例) における予後不良な急性脳症の診断について検証。文献 2) で示された 3 項目のうち少なくとも 1 つを満たす場合、ROC 曲線下面積は 0.915 (95%CI 0.825-1.000)、感度、特異度、陽性反応的中度、陰性反応的中度はそれぞれ 0.867, 0.954, 0.149, 0.999 であった。

#### ④血液検査・髄液検査・尿検査・特殊な解析手法

・通常、臨床の現場で可能 / 迅速検査が可能と思われる検査

血清 AST の上昇 (40 ~ 150 U/L 以上), 血清 LDH の上昇, 血清 ALT の上昇, 代謝性アシドーシスの持続 (2 時間以上), 白血球数の上昇, 血糖値の上昇, 血清 Cre の上昇, 血小板数の低下, 播種性血管内凝固 (DIC) の合併.

髄液蛋白濃度の上昇.

尿蛋白陽性.

・特殊な検査設備が必要 / 結果が出るまで時間がかかると思われる検査<sup>注</sup>

血清チトクローム c の上昇, 血清 visinin-like protein 1 の上昇, 血清 IL-6 の上昇, 血清 IL-10 の上昇, 血清 sTNFR1 の上昇, 血清 osteopontin の上昇, 血清 CC chemokine ligand 4 の上昇, 血清 NSE の上昇, 血清総 tau の上昇, 血清 procalcitonin および procalcitonin/CRP 比の上昇.

髄液 S-100 $\beta$  の上昇, 髄液 tau の上昇, 髄液 NSE の上昇, 髄液 IL-6 の上昇, 髄液 sTNFR1 の上昇, 髄液 GFAP の上昇, 髄液 visinin-like protein 1 の上昇, 髄液 OPN の上昇, 髄液 CC chemokine ligand 4 の上昇, 髄液 IL-10 の上昇, 髄液 MIF の上昇, 髄液 LIF の上昇.

尿中  $\beta_2$ -MG/Cre 比の上昇.

脳波の周波数解析で  $\delta$  波と  $\alpha$  波の比および ( $\delta$  波 +  $\theta$  波) と ( $\alpha$  波 +  $\beta$  波) の比が高値.

注 : これらの検査のなかにはごく限られた機関でしか実施できない検査, 評価が定まっていない検査, あるいは研究的な検査が多く含まれており, 臨床の現場で早期の診断には使えない場合が多い.

各種検査を実施するタイミングは以下の通りである.

①初診時.

②初診時もしくはその後の経過で急性脳症を否定できなかった場合には, 適切な間隔 (患者ごとの病態により異なる. 数時間 ~ 数日) の後に再度評価.

**表2** 急性脳症の早期診断に有用な検査所見・診察所見に関する報告

文献	対象	検討した項目	結果
1	インフルエンザ脳症	けいれん 意識障害 異常言動	複雑型熱性けいれん, 単純型でも遷延する意識障害, 異常言動・行動が遷延あるいは悪化するもの(概ね1時間以上), についてはインフルエンザ脳症を疑う必要がある.
7	急性脳症	けいれん 意識障害 脳波	神経学的後遺症を残す症例では初回けいれんが長い, 初回けいれん後の意識回復が悪い, 脳波で異常所見がある, 第二相のけいれん時間が長い, などの傾向がある.
8	発熱に伴うけいれん, 意識障害	血清チトクロームc	早期に脳波検査を実施した場合, 入院後24時間以内の脳波所見として紡錘波の出現は予後良好であった. 一方, 速波成分を伴わない全般性・高振幅δ波, 基礎波の無律動, 平坦化は予後不良の要素であった.
9	発熱に伴うけいれん, 意識障害	頭部CT 脳波 血液ガス 乳酸	発熱を伴う遷延性のけいれん・意識障害・人工呼吸器管理を要したが搬送時に頭部CTで異常が認められなかった28症例のうち, 入院後に著明な脳腫脹を呈した6例(A群)と脳腫脹がみられなかった22症例(B群)を比較した研究では, 入院時の意識レベルに差はなく, B群の3症例を除く25症例で脳波異常があった. 両群で搬送時に代謝性アシドーシスが認められたが, A群では搬送時の血清乳酸値が高く, 入院後2時間の時点でも代謝性アシドーシスが持続した.
10	中枢神経症状を呈した発熱性疾患	尿β <sub>2</sub> -MG	新鮮尿中のβ <sub>2</sub> -MGを1~6病日に測定. Cre比の尿中β <sub>2</sub> -MG(μg/g Cr)は, 熱性けいれんは5例で平均0.48×10 <sup>4</sup> , けいれん性てんかん重複状態は4例で平均0.46×10 <sup>4</sup> , 高熱せん妄は3例で平均0.77×10 <sup>4</sup> , 急性脳症は2例で平均21.74×10 <sup>4</sup> . 急性脳症は2例とも尿中β <sub>2</sub> -MGが著しく高値で, このうち1例は1病日から高値を示した.
11	急性脳症	血液・髄液サイトカイン	多臓器不全を呈した急性脳症では, TNF-α, sTNFR1, IL-6は髄液よりも血清で高値であった. 血清サイトカインのレベルは予後に相関. 髄液蛋白, 血清BUN, Cre, AST, LDH, CRPが上昇した.
12	インフルエンザ脳症	TNF-α チトクロームc	病状悪化期においては, 予後不良の症例は血清TNF-αとチトクロームc濃度は高値であった.
13	急性脳症	意識レベル 頭部画像所見	死亡/神経学的後遺症/脳萎縮を呈した急性脳症の症例では, すべて頭部画像で異常を認めた. 意識障害が遷延すると急性脳症になる割合が高い. 急性脳症を早期診断する所見で重要なものは発熱, 画像異常, 意識レベルであった.
14	急性脳症	サイトカイン・ケモカイン	OPNを含む49種類のサイトカイン・ケモカインについて, 急性脳症17例(ANE1例, AESD3例, MERS4例, 分類不能型急性脳症9例, 死亡・神経学的後遺症を残したもの5例, 神経学的後遺症なく回復したもの12例)と熱性けいれん8例と比較. OPN, CC chemokine ligand 4, IL-10は, 髄液中濃度と血清中濃度の比が熱性けいれんよりも急性脳症群で有意に高値. 髄液中のMIFとLIFは, 急性脳症の予後良好群よりも予後不良群で有意に高値.
15	急性脳症	基礎疾患	感染症に関連して発症した急性脳症には, 周産期障害や遺伝学的症候群・先天性脳形成異常などの基礎疾患を有するケースが多かった(55例中14例).
16	インフルエンザ脳症	年齢 体温 けいれんの持続時間 臨床症状	インフルエンザ脳症発症例(79例)と未発症例(2,190例)における臨床特徴を比較. 4歳以下の低年齢, 最高体温40℃以上, けいれんの持続時間が15分以上, 脱力や末梢の著しい冷感などがインフルエンザ脳症の危険因子となる可能性が示唆された.
17	急性脳症	NSE tau S-100β	急性脳炎/脳症(88例)と熱性けいれん(51例)において比較したところ, 血清ではNSEと総tau(tTau)が, 髄液ではS-100βとtTauが, 急性脳炎/脳症で有意に高値.

**表 3** 急性脳症の症候群・亜型の早期診断・予後予測に関する報告

文献	対象	検討した項目	結果
14	AESD MERS	OPN MIF, LIF	OPN の髄液と血清の比は、熱性けいれん群と比較して AESD と MERS で有意に高値。MIF と LIF は分類不能型急性脳症あるいは熱性けいれんと比較して MERS で高値。
18	AESD	visinin-like protein1	血液および髄液中の visinin-like protein1 を AESD と遷延性熱性けいれんで比較した。AESD で有意な上昇がみられたが、発症 1 病日では認められなかった。
19	AESD	S-100β NSE tau	髄液および血清の S-100β, NSE, tau について AESD と熱性けいれんで比較した。すべてのマーカーが AESD で上昇していた。発症 0 病日から 2 病日まで、血清 NSE を除いたすべてのマーカーが上昇した。髄液 S-100β, 髄液 tau 蛋白にそれぞれ 100 pg/mL を cut-off 値として設定した場合、陽性的中率は 83.3% であった。
20	AESD	臨床所見	AESD では、発症 24 時間以内の意識障害、発作重積、人工呼吸器管理の必要性が予後不良因子であった。
21	AESD	髄液 tau	AESD において、髄液中 tau は 1 病日には正常であったが、初回と 2 回目のけいれんの間である 3 病日から増加した。画像異常が出現する前に tau 蛋白が上昇する症例があった。NSE は AESD の 7 例中 2 例でのみ増加した。
22	AESD などの急性脳症	髄液 tau	遷延性熱性けいれんに引き続いて発症する急性脳症と急性脳症を発症しなかった遷延性熱性けいれんを比較したところ、急性脳症群では髄液 IL-6 が上昇していたが、血清 IL-6, IL-10, sTNFR1 は上昇しなかった。急性脳症群では髄液 IL-6 は血清よりも高値であったが、熱性けいれん群では高値ではなかった。両群ともに血清 IL-10 と sTNFR1 は上昇した。第二相の発作が生じていない症例では、第二相の発作が生じた症例よりも血清 IL-10 と sTNFR1 が高値であった。
23	AESD	NSE	AESD7 例の血清 NSE を測定した。発症後 1～3 病日以内に測定をした 6 例では、明らかな異常は認められなかったが、反復性けいれんの時期に全例で NSE が上昇した(平均 85.4 ± 40.6 ng/mL)。
24	HHV-6 感染症に関連した急性脳症	血清サイトカイン	HHV-6 感染症に関連した急性脳症と熱性けいれんを比較した。血清 IL-6, IL-10, sTNFR1, 髄液 IL-6, sTNFR1 が急性脳症群で有意に高値であった。急性脳症群において神経学的後遺症があったものは、血清 IL-6, sTNFR1, 髄液 IL-6 が上昇しており、血清 IFN-γ, IL-6, IL-10, sTNFR1 は髄液よりも高値であった。
25	AESD	意識レベル 年齢 けいれんの持続時間 呼吸管理 AST 血糖 血清 Cre	①けいれん出現後 12～24 時間後の意識状態(GCS), ②年齢(1.5 歳未満), ③けいれん持続時間が 40 分以上, ④入院時の挿管・人工呼吸器管理の有無, ⑤ AST > 40 U/L, ⑥血糖値 > 200 mg/dL, ⑦血中 Cre 値 > 0.35 mg/dL, の 7 つの項目ごとにスコアリング(full score 9 点)。遷延性熱性けいれんと AESD で有意差あり, 合計スコアが 4 点以上を AESD ハイリスク症例と予測する。
26	AESD	意識レベル(経時的变化)	①けいれん発症 24 時間後の GCS ≤ 14, ②6～24 時間の経過で GCS が 2 以上の改善がみられない, この 2 つを満たす場合に予後不良な AESD として早期治療介入対象とする。
27	AESD	けいれんの持続時間 意識レベル(経時的变化) AST 年齢 呼吸管理 血糖 血清 Cre	AESD と熱性けいれんに関して, 文献 2), 文献 25), 文献 26) の基準について比較検討。文献 2) では感度 100%, 特異度 70.2%, 文献 25) では感度 90.0%, 特異度 89.6%, 文献 26) では感度 90.0%, 特異度 95.5% であった。

(つづく)

28	AESD	けいれんの持続時間 意識レベル(経時的変化) pH ALT 血清 Cre 血糖 NH <sub>3</sub>	熱性けいれん重積状態症例と AESD 症例を比較。熱性けいれん重積状態後、覚醒までの時間が 11 時間以上、pH < 7.014、ALT ≥ 28 U/L、Cre ≥ 0.3 mg/dL、血糖値 ≥ 228、NH <sub>3</sub> ≥ 125 μg/dL とした場合、AESD を感度 93%、特異度 91% で診断。
29	AESD	procalcitonin CRP	AESD 9 例と熱性けいれん重積状態 10 例において、AESD の第二相の発出現時に比較。procalcitonin (PCT) は AESD (9.8 ± 6.7 ng/mL) で有意に高値 (FS 群 0.8 ± 0.9)。CRP は有意差を認めなかったが、PCT と CRP の比 (PCT/CRP 比) で比較したところ有意差があった。IL-6、TNF-α、IFN-γ は有意差なし。PCT/CRP 比のカットオフ値を 1.0 とした場合、感度は 100%、特異度は 80%。
30	AESD	脳波(周波数解析)	熱性けいれん重積状態(20 例)、けいれん性てんかん重積状態(11 例)、AESD(18 例)で急性期(120 時間以内)に行われた脳波検査の周波数解析を行い比較。周波数解析によるパワーバンドの比較では、δ波と α波の比および(δ波+θ波)と(α波+β波)の比で、AESD は有意に高値。
31	AESD	意識レベル 不随意運動 AST	AESD 症例を重度(8 症例)および非重度(12 症例)の後遺症の 2 群に分けて比較。重度の群で第二相の前で昏睡、不随意運動(ジストニアや口部ジスキネジアを含む)が有意に多く、AST が高値。第二相の時点で行われた頭部 MRI では異常信号領域が重度の群でより広範。

## 文献

- 1) 日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班。インフルエンザ脳症の診療戦略。2018。https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf [閲覧日: 2022. 10. 1]
- 2) Nagase H, Nakagawa T, Aoki K, et al. Therapeutic indicators of acute encephalopathy in patients with complex febrile seizures. *Pediatr Int* 2013; **55**: 310-4.
- 3) 塩浜 直, 金澤正樹, 安齋 聡, ら。けいれん重積小児例の検討。日児誌 2010; **114**: 956-60.
- 4) 布井博幸, 細矢光亮, 塩見正司, ら。血清中チトクロム c 測定キットの急性脳症診断における臨床的評価。医学と薬学 2009; **61**: 245-51.
- 5) Tsukahara H, Fujii Y, Matsubara K, et al. Prognostic value of brain injury biomarkers in acute encephalitis/encephalopathy. *Pediatr Int* 2013; **55**: 461-4.
- 6) Sasaki K, Nagase H, Maruyama A, et al. Clinical prediction rule for neurological sequelae due to acute encephalopathy: a medical community-based validation study in Harima, Japan. *BMJ Open* 2017; **7**: e016675.
- 7) 井上元子, 山形崇倫, 門田行史, ら。急性脳症 40 例の臨床的検討。小児科臨床 2011; **64**: 2215-23.
- 8) 井上岳司, 川脇 壽, 温井めぐみ, ら。当院救急外来でペーパレス脳波を施行した症例の臨床的検討。脳と発達 2012; **44**: 305-9.
- 9) 林下浩士, 久保田哲史, 有元秀樹, ら。脳腫脹が進行する急性脳症の早期診断の指標 - 代謝性アシドーシスが 2 時間持続する症例は熱性痙攣ではない。日本小児救急医学会雑誌 2011; **10**: 9-13.
- 10) 権藤健二郎, 花井敏男, 武本環美, 水野由美。急性脳症の診断における尿中 β2-microglobulin 測定の有用性に関する検討。脳と発達 2010; **42**: 233-4.
- 11) Morita H, Hosoya M, Kato A, Kawasaki Y, Suzuki H, et al. Laboratory characteristics of acute encephalopathy with multiple organ dysfunctions. *Brain Dev* 2005; **27**: 477-82.
- 12) Hosoya M, Nunoi H, Aoyama M, Kawasaki Y, Suzuki H, et al. Cytochrome c and tumor necrosis factor-alpha values in serum and cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2005; **24**: 467-70.
- 13) 前垣義弘, 黒沢洋一, 林 篤, ら。けいれん重積で発症する急性脳症の早期診断における臨床症状と検査所見。日児誌 2006; **110**: 1550-7.
- 14) Kawahara Y, Morimoto A, Oh Y, et al. Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy. *Brain Dev* 2020; **42**: 185-91.
- 15) Hirayama Y, Saito Y, Maegaki Y, Status Epilepticus Study Group. "Symptomatic" infection-associated acute encephalopathy in children with underlying neurological disorders. *Brain Dev* 2017; **39**: 243-7.
- 16) 玉井郁夫, 横田俊平, 後藤知英, 渡辺好宏, 和田敬仁, 小坂 仁。インフルエンザ脳症発症例と未発症例における臨床徴候の比較。日児誌 2017; **121**: 855-62.
- 17) Shiihara T, Miyake T, Izumi S, et al. Serum and CSF biomarkers in acute pediatric neurological disorders. *Brain Dev* 2014; **36**: 489-95.

- 18) Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of visinin-like protein-1 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2014 ; **36** : 608-12.
- 19) Shiihara T, Miyake T, Izumi S, et al. Serum and cerebrospinal fluid S100B, neuron-specific enolase, and total tau protein in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion : a diagnostic validity. *Pediatr Int* 2012 ; **54** : 52-5.
- 20) Hayashi N, Okumura A, Kubota T, et al. Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 2012 ; **34** : 632-9.
- 21) Tanuma N, Miyata R, Kumada S, et al. The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010 ; **32** : 435-9.
- 22) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008 ; **30** : 47-52.
- 23) 石井ちぐさ, 小田 新, 野田雅裕, ら. けいれん重積型急性脳症における血清 neuron-specific enolase の変動. *小児科臨床* 2007 ; **60** : 1702-6.
- 24) Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, Furukawa S. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 731-8.
- 25) Tada H, Takanashi J, Okuno H, et al. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci* 2015 ; **358** : 62-5.
- 26) 天笠俊介, 松井彦郎, 宮本 和, ら. 急性脳症 Glasgow Coma Scale によるけいれん重積型脳症の早期診断. *日本集中治療医学会雑誌* 2016 ; **23** : S285.
- 27) 市坂有基, 小原隆史, 平井克樹, ら. 二相性脳症における早期治療介入基準についての比較検討及びその活用. *日本小児救急医学会雑誌* 2018 ; **17** : 396-400.
- 28) Yokochi T, Takeuchi T, Mukai J, et al. Prediction of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 217-24.
- 29) Fujii Y, Yashiro M, Yamada M, et al. Serum procalcitonin levels in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Dis Markers* 2018 ; 2380179.
- 30) Oguri M, Saito Y, Fukuda C, et al. Distinguishing acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion from prolonged febrile seizures by acute phase EEG spectrum analysis. *Yonago Acta Med* 2016 ; **59** : 1-14.
- 31) Lee S, Sanefuji M, Torio M, et al. Involuntary movements and coma as the prognostic marker for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2016 ; **370** : 39-43.



## 2 急性脳症の鑑別診断

### 推奨

1. 急性脳症の鑑別診断の対象として、感染症の経過中に急性発症の意識障害を生じる多彩な疾患が含まれる—頭蓋内感染症（ウイルス性脳炎，細菌性髄膜炎など），自己免疫性脳炎，脳血管障害，外傷，代謝異常，中毒，臓器不全，その他 推奨 グレード該当せず
  - 1) けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）では，発症直後の数日間は複雑型熱性けいれんと区別できない例が多い
  - 2) 急性壊死性脳症（ANE）などサイトカインストーム，全身臓器障害を伴う病型では，重症感染症，熱射病など他の病因による全身性炎症反応症候群（SIRS）を鑑別する
  - 3) Reye 症候群，疑似 Reye 症候群では，先天代謝異常症を鑑別する<sup>注</sup>

注：p.64 第5章-2 先天代謝異常症の診断と検査を参照

### 解説

急性脳症は，感染症の経過中に急性発症し意識障害とけいれんを主徴とする症候群である。したがって，鑑別診断においては，類似の臨床症状と経過を呈する多くの疾患（表1）を考慮に入れる必要がある<sup>1)</sup>。

急性脳症には複数の病型（症候群）が含まれるが，発熱，けいれん，意識障害は，ほぼすべての病型に共通して認められる。単純ヘルペス脳炎や細菌性髄膜炎などの頭蓋内感染症は，発熱，けいれん，意識障害を呈するので，常に考慮されるべき疾患群である。頭蓋内感染症の疑いを否定できない患児では，高度の頭蓋内圧亢進の臨床症状（昏睡と姿勢，瞳孔，呼吸，循環の顕著な異常）や画像所見（頭部 CT・MRI における高度のびまん性脳浮腫や脳幹の腫脹）がみられない限り腰椎穿刺による脳脊髄液検査を行い，また各種のウイルス学的・細菌学的検査（血液，髄液，必要に応じ尿，便，鼻咽頭粘液など）を行って鑑別を進める。検査結果が判明するまでの間は，脳炎と脳症のどちらであっても対応できるような管理と治療を行うことが実際的である。

けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）では，発症時に長時間の有熱時けいれん（熱性けいれん重積状態）がしばしばみられる。発症当日から翌日にかけては，AESD に特徴的な頭部 MRI 所見は通常みられない。AESD を複雑型熱性けいれんから区別するため近年，発症当日の臨床症状と検査所見に基づいて AESD の発症を予測するスコアが複数，考案されたが，それらの有用性については検証の途上にある<sup>2,3)</sup>。現状では，AESD の診断は二相目のけいれん（いわゆる late seizure）と MRI の遅発性拡散低下（bright tree appearance：BTA）が出現する 3～9 病日まで確定しない例が多い<sup>4,5)</sup>。

急性壊死性脳症（ANE），出血性ショック脳症症候群（HSES）などサイトカインストーム，全身臓器障害を伴う病型では，全身症状（ショック，出血傾向など）や検査所見（臓器障害，血液凝固異常

**表 1** 急性脳症の鑑別診断

感染症・炎症性疾患	
1. 脳炎 単純ヘルペスウイルス 1 型 単純ヘルペスウイルス 2 型 ヒトヘルペスウイルス 6 型 ヒトヘルペスウイルス 7 型 水痘帯状疱疹ウイルス Epstein-Barr ウイルス サイトメガロウイルス 麻疹ウイルス 風疹ウイルス ムンプスウイルス アデノウイルス 7 型 エンテロウイルス属ウイルス 日本脳炎ウイルス ウエストナイルウイルス 細菌, マイコプラズマ 原虫, 寄生虫など 2. 髄膜炎 a. 化膿性髄膜炎 b. 結核性髄膜炎 c. 真菌性髄膜炎 d. ウイルス性髄膜炎 3. 脳膿瘍 4. 硬膜下膿瘍 5. 脱髄性疾患 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) 多発性硬化症 (MS) 6. 自己免疫疾患 全身性エリテマトーデス	2. 血管性疾患 a. 脳血管障害 b. 脳動静脈奇形 c. 上矢状静脈洞症候群 d. もやもや病 3. 脳腫瘍 代謝性疾患・中毒 1. ミトコンドリア脳筋症: MELAS 2. ビタミン欠乏症: Wernicke 脳症 3. Wilson 病 4. 糖尿病性ケトアシドーシス 5. 薬物中毒 6. その他の代謝性疾患 (有機酸・脂肪酸代謝異常など)
頭蓋内疾患	臓器不全(脳症によるものを除く)
1. 頭蓋内出血 a. 硬膜下血腫 b. 硬膜外血腫 c. 脳内出血 d. くも膜下出血 e. shaken baby syndrome	1. 肝不全 2. 腎不全 3. 呼吸不全 4. 心不全 その他 1. 熱性けいれん 2. 心筋炎・不整脈 3. 熱中症 4. 乳幼児突然死症候群 5. 高血圧性脳症 6. 睡眠障害 過眠症, 周期的傾眠症 夜驚症, 夢中遊行 7. 傾眠をきたすその他の疾患 8. 薬物の副作用 抗けいれん薬 鎮静薬, 麻酔薬 向精神薬 抗ヒスタミン薬 9. 心因性発作

[森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, ら. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 小児科臨床 2009; 62: 2483-528. を改変]

など)に基づいて, 早期から急性脳症を疑うことができる. しかし, 重症感染症(細菌性髄膜炎, 敗血症など)や熱射病など他の病因による全身性炎症反応症候群(SIRS)も類似の全身症状や検査所見を呈するので, それらの除外診断が必須である<sup>6)</sup>.

Reye 症候群(古典的 Reye 症候群および疑似 Reye 症候群)では, 肝障害の他に高アンモニア血症, 低血糖, 高乳酸血症など代謝異常を示唆する検査所見がしばしばみられる. このような症例では各種の先天代謝異常症(表 2)<sup>7)</sup>を鑑別するために急性期の血液・尿を検体として, 各種の生化学的検査を進める必要がある.

## 参考にした二次資料

- a) 日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班. インフルエンザ脳症の診療戦略. 2018. <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf>

**表 2** 急性脳症類似の臨床像を呈しうる先天代謝異常症

脂肪酸輸送・β酸化
全身性カルニチン欠損, カルニチンパルミトイル転移酵素 II (CPT-II) 欠損, 中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損, グルタル酸血症 II 型など
有機酸代謝
プロピオン酸血症, メチルマロン酸血症, イソ吉草酸血症, グルタル酸血症 I 型など
糖代謝
ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損, フルクトース -1,6- ビスホスファターゼ欠損など
アミノ酸代謝・尿素サイクル
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損, カルバミルリン酸合成酵素欠損, アルギニノコハク酸合成酵素欠損など

[Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007 ; **115** (4 Suppl) : 45-56. を改変]

## 文献

- 1) 森島恒雄, 岡部信彦, 中村祐輔, ら. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 小児科臨床 2009 ; **62** : 2483-528.
- 2) Tada H, Takanashi J, Okuno H, et al. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci* 2015 ; **358** : 62-5.
- 3) Yokochi T, Takeuchi T, Mukai J, et al. Prediction of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 217-24.
- 4) 塩見正司. インフルエンザ脳症－臨床病型分類の試み. 小児科臨床 2000 ; **53** : 1739-46.
- 5) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-9.
- 6) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood : a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; **58** : 555-61.
- 7) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007 ; **115** (4 Suppl) : 45-56.

# 3 急性脳症の画像診断

## 推奨

1. 急性脳症の診断に画像検査 (CT ないし MRI) を行うことが推奨される 推奨グレード B
2. 急性壊死性脳症 (ANE) 推奨グレード B, けいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) 推奨グレード B, 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) 推奨グレード B では MRI が特徴的な所見を呈し, 診断の根拠となる

## 解説

### CT (図 1)

急性脳症を疑った場合, 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から, 簡便な CT 検査が急性期に実施されることが多い。「インフルエンザ脳症ガイドライン」<sup>a)</sup>、「インフルエンザ脳症の診療戦略」<sup>b)</sup>では, 頭部 CT 検査による脳症診断確定例として表 1 の 5 つがあげられている。

CT 検査は国内ほぼすべての医療施設で救急対応可能であり, 短時間で実施しうるため, 脳症の疑われる患児に対して初期に実施される頭部画像検査である。木村らは急性脳症 35 例を画像所見 (おもに CT) から 5 群に分類した<sup>1,2)</sup>。1 群 (11 例) は経過を通して正常画像, 2 群 (1 例) は急性期正常, 1 か月後に軽度萎縮, 3 群 (7 例) は 48 時間以内に高度脳浮腫, 4 群 (9 例) は病初期正常, 4 病日以降に大脳皮質浮腫・壊死, 5 群 (7 例) は対称性視床病変である。4 群はけいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) に, 5 群は急性壊死性脳症 (ANE) に, 3 群は Reye 症候群, Reye 様症候群ないし急性脳腫脹型脳症<sup>3)</sup>に該当すると考えられる。2 群は軽症 AESD, 1 群の一部は可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) に相当する可能性がある。

ANE に両側対称性の視床病変は必発で, 診断に重要である。すなわち, びまん性脳浮腫に加えて, 浮腫性壊死性病変が視床 (病変は楕円形) を含む特定の領域 (基底核, 側脳室周囲大脳白質, 小脳歯状核周囲, 橋・中脳被蓋) に左右対称性に生じる<sup>4~7)</sup>。CT 検査では 1~2 病日に視床病変は低吸収を呈し, 3 病日以降出血性変化を反映し, 視床低吸収域の内部にしばしば高吸収病変を認める。AESD の皮質下白質 (U-fiber) 病変 (bright tree appearance : BTA) は CT でも低吸収域として認められることがある。MERS の脳梁病変は CT では検出不能である。塩見らによると日本の出血性ショック脳症症候群 (HSES) 症例の CT は, 発症半日から 2 日後に皮質低吸収, 皮質白質分離不良を呈する<sup>3)</sup>。

### MRI

MRI 所見は脳症症候群に特徴的な所見を呈するため症候群ごとに記載する (表 2)。各脳症症候群の記載も参照されたい。鑑別疾患として重要な急性散在性脳脊髄炎 (ADEM), 近年臨床現場で頻



図1 急性脳症のCT

急性脳症，幼児，小脳に比して大脳全体に低吸収であり，皮質白質境界の不明瞭化，脳室・脳溝・脳槽の狭小化が認められ著明な脳浮腫が存在する。

表1 インフルエンザ脳症の診療戦略<sup>9)</sup>において確定診断の根拠とされた頭部CT所見(図1)

- 1) びまん性低吸収域(全脳，大脳皮質全域)
- 2) 皮髓境界不鮮明
- 3) 脳表クモ膜下腔・脳室の明らかな狭小化
- 4) 局所性低吸収域(両側視床(ANE)，一側大脳半球など)
- 5) 脳幹浮腫(脳幹周囲の脳槽狭小化)

用されている拡散強調像，みかけの拡散係数(ADC)について後述した。

### 1 急性壊死性脳症(ANE, 図2)

ANEは，画像検査が主要な診断項目とされたはじめての脳症症候群である。視床の対称性病変を特徴とし，基底核，側脳室周囲大脳白質，小脳歯状核周囲，橋・中脳被蓋にも病変を認めうる。視床病変は中心からやや前方に位置し，急性期には腫大することが多い。ANEの視床病変は拡散能低下を呈し，同様に視床病変を呈しうるADEM(拡散能は上昇傾向)との鑑別に有用と考えられる<sup>7,8)</sup>。視床病変は数日の経過で出血を反映したT1，T2信号変化を呈する。MR score(①脳幹病変，②出血，③嚢胞形成，④大脳・小脳白質病変，の陽性項目の数)とANEの臨床予後が相関すると報告されている<sup>9)</sup>。

### 2 けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD, 図3)

短時間で実施しうる拡散強調像の普及はAESDの診断に大きく貢献している。1，2病日に実施されたMRIは拡散強調像を含めて正常である<sup>10,11)</sup>。3～9病日で拡散強調像にて皮質下白質高信号(BTA)，T2強調像，FLAIR像にてU-fiberに沿った高信号を認める。高b値拡散強調像( $b=3,000 \text{ s/mm}^2$ )は通常の拡散強調像( $b=1,000 \text{ s/mm}^2$ 程度)に比してBTAの描出能に優れている<sup>12)</sup>。皮質のT2高信号はU-fiberに比して軽度である。病変は前頭部優位(前頭葉，前頭頭頂葉)であり，中心前・後回は傷害されにくい(central sparing)。9～25病日には拡散強調像の皮質下白質の高信号は消失し，皮質の拡散強調像での高信号を認めることがある。同時期にT2強調像，FLAIR像では皮質下白質に高信号を認める。2週以降脳萎縮が残存する。BTA出現しないし以降に基底核(特に尾状核・淡蒼球)，視床に病変を認めることがある。信号変化はBTAに比して軽度である。ANEにおける視床病変に比べより前方に認めることが多く，ANEと異なり出血性変化はきたさない。非造影脳血流検査法であるMRI arterial spin labeling(ASL)法では，BTA出現以前に脳血流が低下し，BTA出現期には増加，慢性期に再度低下すると報告され<sup>13,14)</sup>，AESDの早期診断に期待がもてる。

MRスペクトロスコピー(MRS)は，BTA出現前後にN-acetyl aspartate(NAA)低下，グルタミン酸(Glu)・グルタミン(Gln)複合(Glx)の上昇を認める<sup>10,11,15)</sup>。1～4病日にGluが上昇し，4～12病日でGln上昇に転ずると報告されている<sup>16)</sup>。過剰な興奮性神経伝達物質であるGluが星状膠細胞でGlnに変換(無毒化)される過程を観察していると解釈しうる。興奮毒性による遅発性細胞死がAESDの病態とする説を支持する所見と考えられる。熱性けいれん重積状態とAESDの早期鑑別にMRSが有用である可能性が示される。BTA消失期にはGlxは正常化するが，NAAは神経学的予後良好例でほぼ正常化するのに対し，不良例では低値が持続する<sup>15)</sup>。NAAは神経細胞マーカーであり，

**表 2** 頭部 MRI 所見による脳症の診断

**急性壊死性脳症 (ANE) (図 2)**

びまん性脳浮腫に加え、浮腫性壊死性病変が視床(病変は楕円形)を含む特定の領域に左右対称性に生じる。1～2 病日の MRI では病変は T1 低信号、T2 高信号を呈し、拡散能は低下する。3 病日以降出血性変化を反映し、視床に T1 高信号病変が同心円状に出現する。拡散強調像では、視床病変の中心部で拡散能上昇(壊死、血管周囲出血)、その周囲に拡散能低下(乏突起膠細胞の浮腫、組織の粗鬆化)、さらに外側に拡散能上昇(血漿成分漏出)を認める。第 2 週以降、脳萎縮が進行し、視床病変は縮小ないし消失する。

**けいれん重積型(二相性)急性脳症 (AESD) (図 3)**

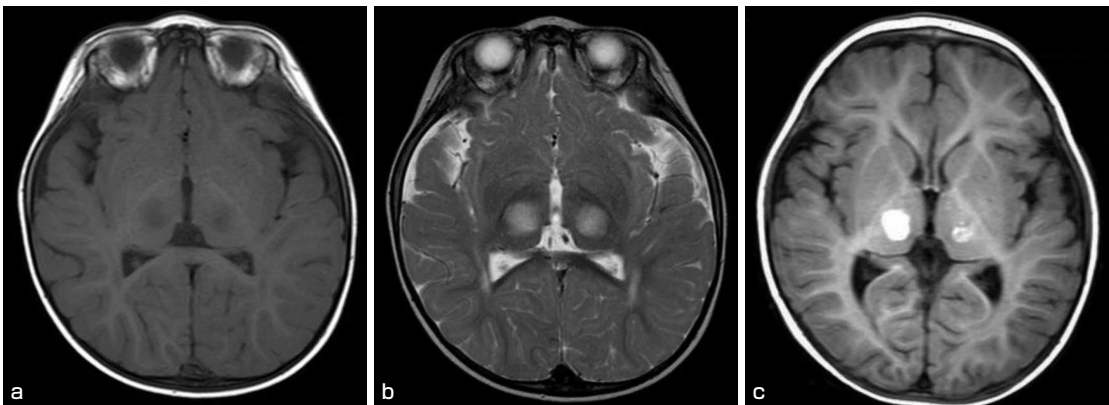
AESD の診断基準(①は参考所見)に記載された画像所見は、以下の通りである。

- ① 1, 2 病日に実施された CT, MRI は正常である。
- ② 3～14 病日に拡散強調像で皮質下白質(BTA) ないし皮質に高信号を認める。中心溝周囲はしばしばスピアされる。
- ③ 2 週以降、前頭部、前頭・頭頂部に CT, MRI で残存病変ないし萎縮を、または SPECT で血流低下を認める。中心溝周囲はしばしばスピアされる。

**可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) (図 4)**

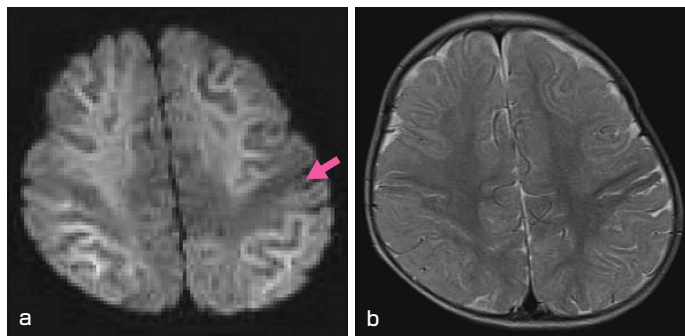
MERS の診断基準に記載された画像所見は、以下の通りである。

- ①急性期に脳梁膨大部に拡散強調像で高信号を呈し、T1, T2 信号異常は比較的軽度である。
- ②病変は脳梁膨大部を含み、脳梁全体ないし対称性白質に拡大しうる。
- ③ 2 か月以内に消失し信号異常・萎縮を残さない。



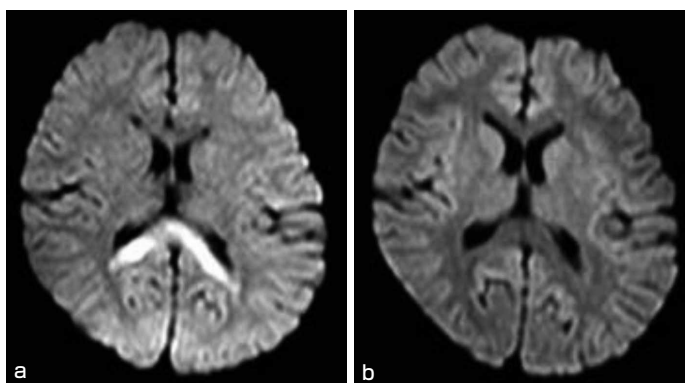
**図 2** 急性壊死性脳症 (ANE), 乳児期, 男児

発熱、けいれん性てんかん重積状態、意識障害(HHV-6 陽性)で発症。4 病日の T1, T2 強調像(a, b)で視床に対称性の T1 低信号、T2 高信号病変を認める。14 病日の T1 強調像では出血性病変を反映し高信号(c)を呈する。  
[高梨潤一. 急性脳炎・脳症. 小児科診療 2018; 81: 1049-57.]



**図 3** けいれん重積型(二相性)急性脳症 (AESD) の MRI

AESD, 幼児。8 病日の MRI 拡散強調像(a), T2 強調像(b)。拡散強調像で皮質下白質高信号(BTA), T2 強調像にて U-fiber に沿った高信号を認める。中心前・後回は傷害程度が軽い(central sparing, 矢印)。



**図4** 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS, 幼児期, 女児3病日の拡散強調像(a)で脳梁膨大部に高信号を認める, 6病日には病変は消失(b). [Imamura T, Takanashi J, Yasugi J, Terada H, Nishimura A. Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features; Familial MERS? *J Neurol Sci* 2010; **290**: 153-6.]

その評価が AESD の予後判定に有用と考えられる。SPECT による脳血流検査では急性期(5 病日前後)には病変部位血流の増加を, 10 病日以降は血流低下を呈し, 数か月から数年にわたり徐々に回復する<sup>17)</sup>。

### 3 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS, 図4)

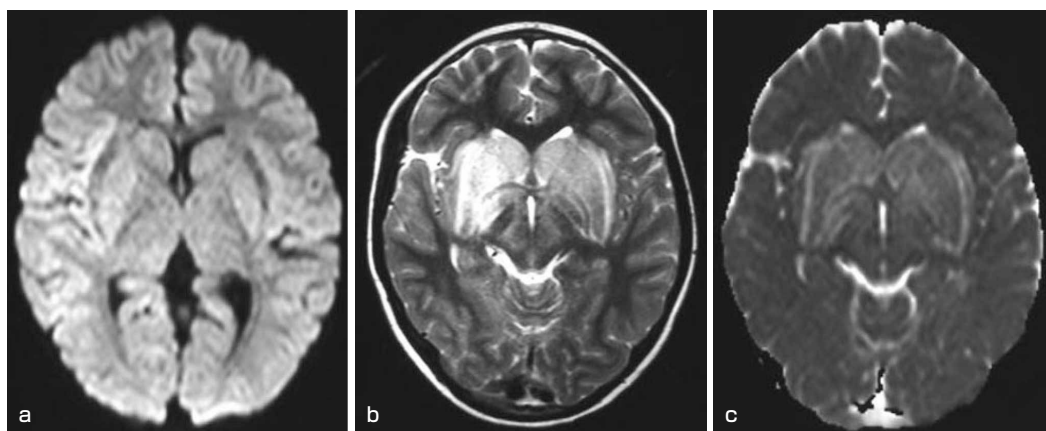
MERS は MRI 所見, 特に拡散強調像に基づく臨床画像症候群であり, 画像所見は重要である。脳梁膨大部病変は, 急性期の拡散強調像では著明な高信号を均一に呈し, ADC は低下する。T2 強調像で高信号, T1 強調像で等信号ないしわずかに低信号を呈し, 造影剤による増強効果は認めない<sup>11,18~21)</sup>。T2, T1 強調像では病変を指摘し得ないこともある。画像変化は一過性であり, 2 か月以内(72% で 1 週間以内)に消失する。脳梁のみ(膨大部ないし膨大部を含む脳梁)に病変を有する典型症例を MERS 1 型, 脳梁(少なくとも膨大部を含む)に加え対称性白質(主に中心溝周囲深部白質)に病変を有する症例を MERS 2 型と称する<sup>11,19,21)</sup>。経時的に MERS 2 型の画像所見から 1 型を経てすべての病変が消失する症例からは, 白質病変と脳梁膨大部病変では病変の時間的経過に差異がある, すなわち白質病変は脳梁病変に比べて消失しやすいことが示唆される<sup>19)</sup>。

### 4 急性散在性脳脊髄炎(ADEM, 図5)

ADEM は, ウイルス感染, ワクチン接種後に自己免疫機序で起こると考えられている脱髄疾患である。感染後の抗体が上昇する時期, ないし 2~3 週後に中枢神経症状が出現することが多い。発症時より広範かつ多巣性の病巣があるため, 初発症状も発熱, 髄膜刺激症状, 意識障害, けいれんなどの脳炎・脳症様の症状に加えて, 多彩な神経症状を示す。症状は通常単相性である。髄液 myelin basic protein の上昇, oligoclonal band 陽性がしばしば認められる。MRI では, 左右非対称に T2 強調像で脳白質, 基底核, 小脳, 脳幹, 脊髄に境界不明瞭な斑状の高信号域を認める。脳血管関門(blood-brain barrier)の破綻を反映して造影剤増強効果がしばしば陽性であり, 拡散強調像では拡散能亢進(ADC 高値)を認めることが多い。

### 5 拡散強調画像とみかけの拡散係数(ADC)

拡散強調像は, 水分子の拡散現象すなわち動きやすさを画像化したもので, 拡散を定量的に表したものが, ADC である。細胞内の水分子は細胞膜などにより拡散が制限され ADC 低値(拡散強調像高信号)に, 細胞外の水分子は Brown 運動による自由な拡散を行いやすく ADC 高値(拡散強調像等ないし低信号)を呈する。血管原性浮腫(vasogenic edema)では, 水は細胞外間隙に貯留するため ADC 高値(拡散強調像等ないし低信号)に, 一方細胞障害性浮腫(cytotoxic edema)では水は細胞内に貯留するので ADC 低値(拡散強調像高信号)になる。髄鞘に対しても水分子は透過しにくいことが



**図5** 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) のMRI

ADEM, 幼児. MRI 拡散強調像(a), T2 強調像(b), ADC map(c). T2 強調像で基底核, 外包, 内包に高信号を認めるが, 拡散強調像では所見は目立たない. ADC map で病変は高信号であり, 拡散能が亢進している.

ら, 経年的な髄鞘化に伴い ADC は低下していく. 髄鞘内(ないし髄鞘間隙)に生じた浮腫 (intramyelinic edema) も細胞障害性浮腫同様に ADC 低値 (拡散強調像高信号) を呈する. まとめて, ADC 低値 (拡散強調像高信号) を呈する病態として細胞障害性浮腫と髄鞘内浮腫, 細胞成分の増加など, ADC 高値 (拡散強調像等ないし低信号) を呈する病態が血管原性浮腫, 静水圧性浮腫, 髄鞘形成不全 (Pelizaeus-Merzbacher 病など) などとなる. 拡散強調像は撮像時間が短い (1 分以内) ことも利点の 1 つであるので, MRI 撮像時には必須である.

## 6 拡散強調像と T2 強調像, みかけの拡散係数 (ADC) の関係

拡散強調像の信号強度は, T2 強調像と ADC で決まる.

**拡散強調像信号 = T2 強調像信号 - ADC**

とすると理解しやすい. この式から ADC に変化がなくとも T2 強調像で高信号の病変は拡散強調像でも高信号となる. この現象を T2 shine-through と称する. 一般的に病変は T2 強調像で高信号 (+) を呈する. 細胞障害性浮腫と髄鞘内浮腫では ADC が低い (-) ため拡散強調像信号は (+) - (-) = (++) 高信号となる. 一方, 血管原性浮腫, 静水圧性浮腫などでは ADC は高く (+), 拡散強調像信号は (+) - (+) = (0) となり信号変化が目立たない.

## 参考にした二次資料

- a) 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 2009. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>
- b) 日本医療研究開発機構研究費 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班. インフルエンザ脳症の診療戦略. 2018. <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf>

## 文献

- 1) 木村清次, 根津敦夫, 大槻則行, 田中文雅, 武下草生子. 感染に伴う急性脳症 35 例の臨床的検討. 脳と発達 1998; **30**: 244-9.
- 2) 水口 雅. 急性脳症の分類とけいれん重積型. 脳と発達 2008; **40**: 117-21.
- 3) 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**: 1676-80.
- 4) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; **115** (4 Suppl): 45-56.
- 5) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997; **19**: 81-92.
- 6) 水口 雅. 急性壊死性脳症. 小児内科 2004; **36**: 1129-32.



- 7) 高梨潤一. 急性脳炎・脳症. 小児科診療 2018 ; **81** : 1049-57.
- 8) Harada M, Hisaoka S, Mori K, Yoneda K, Noda S, Nishitani H. Differences in water diffusion and lactate production in two different types of postinfectious encephalopathy. *J Magn Reson Imaging* 2000 ; **11** : 559-63.
- 9) Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, Wang HS, Toh CH, Ng SH. Acute necrotizing encephalopathy of childhood : correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 ; **27** : 1919-23.
- 10) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-9.
- 11) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 521-8.
- 12) Tsubouchi Y, Itamura S, Saito Y, et al. Use of high b value diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute encephalopathy/encephalitis during childhood. *Brain Dev* 2018 ; **40** : 116-25.
- 13) Kuya K, Fujii S, Miyoshi F, et al. A case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion : Utility of arterial spin labeling sequence. *Brain Dev* 2017 ; **39** : 84-8.
- 14) Uetani H, Kitajima M, Sugahara T, et al. Perfusion abnormality on three-dimensional arterial spin labeling in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2020 ; **408** : 116558.
- 15) Takanashi J, Tada H, Terada H, Barkovich AJ. Excitotoxicity in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 ; **30** : 132-5.
- 16) Takanashi J, Mizuguchi M, Terai M, Barkovich AJ. Disrupted glutamate-glutamine cycle in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Neuroradiology* 2015 ; **57** : 1163-8.
- 17) 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**(Suppl) : S263-8.
- 18) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004 ; **63** : 1854-8.
- 19) Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, Terada H. Differences in the time course of splenial and white matter lesions in clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *J Neurol Sci* 2010 ; **292** : 24-7.
- 20) Imamura T, Takanashi J, Yasugi J, Terada H, Nishimura A. Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features ; Familial MERS? *J Neurol Sci* 2010 ; **290** : 153-6.
- 21) 多田弘子, 高梨潤一. MERS. 五十嵐 隆, 塩見正司, 編. 小児科臨床ピクシス 28. 急性脳炎・急性脳症. 東京 : 中山書店, 2011 : 184-7.