

## 第 8 章

# その他の 急性脳症

第 8 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 Dravet 症候群に合併した脳症の診断と治療

## 推奨

1. Dravet 症候群は乳児期に発症し、発熱や高体温で誘発されるけいれん性てんかん重積状態(CSE)を繰り返すてんかん性脳症である 推奨グレード該当せず
2. Dravet 症候群では急性脳症の合併がまれでなく、死亡することもある 推奨グレード該当せず
3. 重積する発作を抑制することができてもその後の意識の回復が悪いときには、急性脳症の合併を疑い集中治療を行う必要がある 推奨グレード B

## 解説

### Dravet 症候群とは

Dravet 症候群は、従来は重症乳児ミオクロニーてんかん(severe myoclonic epilepsy in infancy)の名称で知られていた治療抵抗性のてんかん性脳症で、疾患概念を確立した Dravet の名前を冠する名称に近年改められた。

Dravet 症候群の特徴を表 1 に示す<sup>1)</sup>。初回の発作は生後 4～8 か月頃に出現する。初回の発作は、有熱性のことも無熱性のこともある。乳児期の発作はけいれんを伴うことがほとんどであるが、けいれんは両側性の場合もあるし、半身性や焦点性のこともある。Dravet 症候群の顕著な特徴は、発熱によって高率に発作が誘発されることであり、しかもしばしばけいれん性てんかん重積状態(CSE)に陥る。発作は抗てんかん薬に対して著しい抵抗性を示し、けいれん性てんかん重積状態を予防することは困難である。発症後早期の脳波は正常で、MRI にも異常を認めない。したがって、

**表 1** Dravet 症候群の特徴

- ・生後 4～8 か月に初回の発作を認める。発作はけいれんを伴うことがほとんどで、有熱性のことも無熱性のこともある。抗てんかん薬に対して著しい抵抗性を示す。
- ・発熱によって高率に発作が誘発され、しばしば重積に陥る。
- ・発症までの発達は正常であるが、発症後は発達が停滞する。
- ・発症後早期の脳波は正常で、MRI にも異常を認めない。幼児期以降の脳波では様々な突発波を認めるが、Dravet 症候群に特異的な所見は知られていない。
- ・1～4 歳頃の間に様々なタイプの発作(ミオクロニー発作、非定型欠神発作、焦点発作など)が出現し、いずれも抗てんかん薬に抵抗性である。
- ・失調様の運動の障害を認めることが多い。
- ・70～80% の症例に *SCN1A* 遺伝子の変異を認める。

〔Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol* 2013; **111**: 627-33.〕

検査所見から Dravet 症候群を診断することは困難であり、あくまで臨床的な特徴から疑う必要がある。発症までの発達には正常であるが、発症後は発達が停滞する。また、徐々に失調様の運動障害や錐体路徴候などの神経症状が明らかになる。1～4 歳頃の間には、ミオクロニー発作・非定型欠伸発作・焦点発作などの様々なタイプの発作が出現する。これらの発作はいずれも抗てんかん薬に抵抗性である。幼児期以降の脳波では全般性多棘徐波複合や焦点性鋭波 / 棘波などの様々な突発波を認めるが、Dravet 症候群に特異的な所見は知られていない。5 歳を過ぎると発作の頻度はやや減少して、比較的安定した状態になるのが一般的である。

Dravet 症候群は著しい治療抵抗性が特徴である。現在まで有効性が知られている抗てんかん薬はバルプロ酸とベンゾジアゼピン系抗てんかん薬であり、スチリペントール・臭化カリウム・トピラマートなども有効であるとされている。しかし、発作を抑制することは極めて困難である。

Dravet 症候群では 70～80% の症例に *SCN1A* 遺伝子の変異を認める<sup>2)</sup>。*SCN1A* 以外にも *SCN1B*・*SCN2A*・*GABRG2* などの遺伝子変異が Dravet 症候群と関連することが知られている。現在これらの 4 つの遺伝子については、保険で検査が可能になっている。ただし、Dravet 症候群以外のてんかんでも *SCN1A* 遺伝子変異が関与していることが知られており<sup>3)</sup>、Dravet 症候群の診断はあくまで臨床症状に基づいて行う必要がある。

### Dravet 症候群と急性脳症

Dravet 症候群の患児は他のてんかんの患児に比べて、死亡するリスクが高いことは以前から知られていた。Sakauchi らは日本における Dravet 症候群の早期死亡について質問紙調査を行い、623 例のうち 63 例が 13 か月から 24 歳までに死亡していることを報告している<sup>4,5)</sup>。このうち 59 例について死因の解析が行われ、31 例が突然死、21 例がけいれん性てんかん重積状態を伴う急性脳症、6 例が溺水による死亡であると結論された。急性脳症で死亡した児では、死亡時の年齢は 3～8 歳が多く 6 歳にピークを認めた(図 1)。これらの症例では発作が抑制されたにもかかわらず多臓器不全や播種性血管内凝固(DIC)の合併を 67% に認め、この点が Dravet 症候群の通常のけいれん性てんかん重積状態と大きく異なっていた。したがって、治療の遅れや不成功が死亡と関連しているとは考えにくい。

Okumura らは Dravet 症候群に合併した急性脳症について、質問紙調査を行い 15 例の臨床像を報告している<sup>6)</sup>。急性脳症が発症した年齢は中央値 3 歳 8 か月(範囲 8 か月～15 歳)で 1～4 歳の症例が 9 例であった。急性脳症は全例でけいれん性てんかん重積状態ではじまり、抗てんかん薬で発作

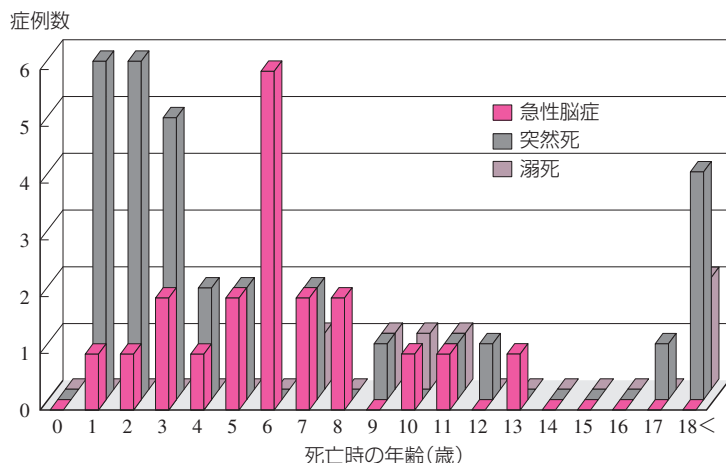
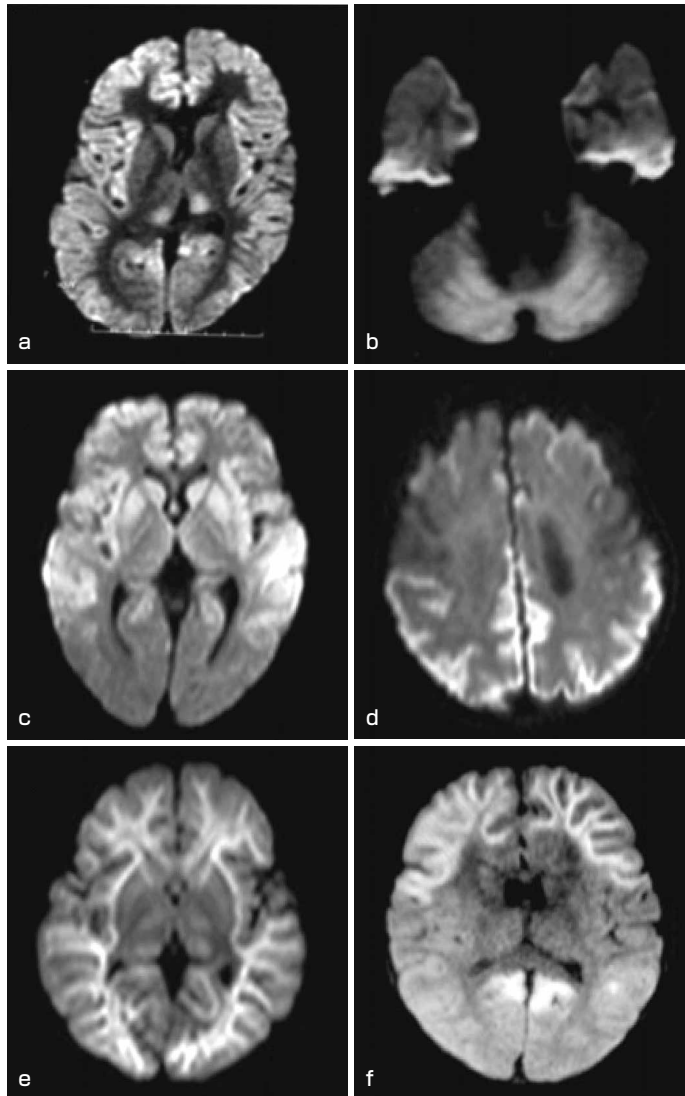


図 1 Dravet 症候群の死因の年齢分布

[Sakauchi M, Oguni H, Kato I, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011 ; 52 : 1144-9.]



**図 2** Dravet 症候群に合併した急性脳症の頭部 MRI 拡散強調画像  
 a・b：大脳皮質・視床・小脳半球に高信号域を認める。  
 c：前頭部から側頭部の大脳皮質・両側尾状核・レンズ核に高信号域を認める。  
 d：側頭部から頭頂後頭部の大脳皮質に高信号域を認める。  
 e：皮質下白質全体が高信号を呈している。  
 f：前頭部および後頭部内側が高信号を呈している。  
 [Okumura A, Uematsu M, Imataka G, et al. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012 ; 53 : 79-86.]

が抑制されたにもかかわらず深昏睡に陥っていた。異常言動を認めたり、二相性の経過をたどったりする症例は皆無であった。肝機能障害や血清 CK 値の上昇はまれでないが、高アンモニア血症を認めた症例はなかった。画像所見では皮質優位病変(時に深部灰白質病変を合併)を 5 例に、皮質下白質優位病変を 2 例に認めた(図 2)。15 例の転帰は死亡 4 例・重度後障害 9 例であった。Tian らの 35 例の報告では<sup>7)</sup>、急性脳症の発症年齢は中央値 3 歳 1 か月で、全例でけいれん性てんかん重積状態とそれに続く昏睡を認めた。急性期に MRI を実施した 11 例では、両側性の脳浮腫を 6 例に、片側性の脳浮腫を 5 例に認めた。12 例は死亡し、生存した 23 例すべてに後障害を認めた。このように Dravet 症候群に合併した急性脳症の予後は不良である。

これらの報告から、Dravet 症候群の患児においては発作が抑制されたにもかかわらず意識の回復が悪い場合には、急性脳症の合併を考慮する必要があると思われる。検査値の変化はある程度の時間が経過してから出現するため、急性脳症を診断するには意識障害などの神経学的所見が重要であろう。画像検査や脳波検査は有用である可能性があるが、十分に検討されていないため現時点ではその診断的意義は不明であるといわざるを得ない。

Dravet 症候群に合併した急性脳症に対する治療については、現時点では特異的な方法は知られていない。けいれん性てんかん重積状態で発症するため発作の抑制を十分に行い、可能であれば持続脳波モニタリングを行って非けいれん性てんかん重積の有無を確認するのがよいと思われる。ステロイドパルス療法やガンマグロブリン大量療法については、その有効性の検討はなされておらず有用性は不明といわざるを得ない。脳低温・平温療法などの脳保護療法などについても報告がないが、今後検討されるべき治療であると思われる。

なお、SCN1A 変異と急性脳症との関連を示唆するいくつかの報告がある。Kobayashi らは 15 例の急性脳症の既往のある小児に対して SCN1A 遺伝子を解析し、難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) の既往のある 1 例にミスセンス変異を見出ししている<sup>8)</sup>。この症例は AERRPS の発症前には熱性けいれんやてんかん発作を認めていなかった。Saitoh らは 87 例の急性脳症の既往のある小児において SCN1A 遺伝子を解析し、3 例にミスセンス変異を見出した<sup>9)</sup>。このうち 2 例は急性脳症の発症前にてんかん発作を有していたが、1 例は急性脳症の発症まで熱性けいれんやてんかん発作を認めていなかった。このように、SCN1A 変異はてんかんの有無にかかわらず急性脳症のリスクである可能性がある。

## 文献

- 1) Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *Handb Clin Neurol* 2013 ; **111** : 627-33.
- 2) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001 ; **68** : 1327-32.
- 3) Miller IO, de Menezes MAS. SCN1A Seizure Disorders. In : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. eds. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-2022. 2007 Nov 29 [updated 2019 Apr 18].
- 4) Sakauchi M, Oguni H, Kato I, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1144-9.
- 5) Sakauchi M, Oguni H, Kato I, et al. Mortality in Dravet syndrome : search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia* 2011 ; **52** (Suppl 2) : 50-4.
- 6) Okumura A, Uematsu M, Imataka G, et al. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012 ; **53** : 79-86.
- 7) Tian X, Ye J, Zeng Q, et al. The clinical outcome and neuroimaging of acute encephalopathy after status epilepticus in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2018 ; **60** : 566-73.
- 8) Kobayashi K, Ouchida M, Okumura A, et al. Genetic seizure susceptibility underlying acute encephalopathies in childhood. *Epilepsy Res* 2010 ; **91** : 143-52.
- 9) Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, et al. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 2012 ; **53** : 558-64.

## 2 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症の診断と治療

### 推奨

1. 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症は先天性副腎皮質過形成において発熱や胃腸炎症状を契機に急性副腎不全に伴い発症する急性脳症である。脳症症状は非可逆で神経学的に後遺症を認めることが多い **推奨グレード該当せず**
2. 発症時にはブドウ糖含有生理的食塩水の急速点滴投与、ステロイドパルス療法の実施を考慮してよい **推奨グレードC1**

### 解説

#### 概念

先天性副腎皮質過形成において発熱や嘔吐下痢など急性胃腸炎症状を契機とする急性副腎不全に伴い発症する急性脳症で、迅速に治療を行っても比較的重篤な神経学的後遺症をきたしやすいのが特徴である<sup>1~5)</sup>。

#### 特徴<sup>2~4)</sup>

- ①先天性副腎皮質過形成の経過中に発症する。
- ②発熱や胃腸炎症状を契機とする急性副腎不全に伴いけいれんや意識障害で発症する。
- ③急性副腎不全の治療を行っても脳症症状は非可逆的で改善しない。
- ④MRI 拡散強調像で脳に局所的ないし広範な高信号領域を認める。
- ⑤脳波で局所性ないし広汎性高振徐波や持続的な突発波の出現を認める。

#### 診断に有用な検査

血液生化学検査として血糖、Na、Cl、K、ACTH、コルチゾール、アルドステロン、血清レニン活性を測定する<sup>a,b)</sup>。

尿中Na、K、Creを測定する<sup>a,b)</sup>。

拡散強調像MRI、脳波検査を実施する<sup>2~5)</sup>。

#### 鑑別診断

低血糖性脳症、低酸素性虚血性脳症。

#### 治療

これまでのところ、治療に関するエビデンスのある論文は報告されていない。急性副腎不全の治療

療を迅速かつ的確に行うこと、発症の契機になった感染症の治療を行うこと、遷延するけいれんの場合はその治療を行うなどの支持療法を行いながら全身管理を行っていくことが肝要である。急性脳症に対してはメチルプレドニゾンパルス療法を用いる<sup>3)</sup>。

## 1 急性副腎不全の治療

- ①輸液：20 mL/kg の5% ブドウ糖含有生理的食塩水を1時間で点滴投与し、その後は24時間かけて60 mL/kg を点滴投与する<sup>4)</sup>。
- ②静脈確保が不可能なら50～75 mg/m<sup>2</sup> ヒドロコルチゾンコハク酸エステル<sup>5)</sup>の筋肉内注射を行う<sup>6)</sup>。静脈が確保できれば、メチルプレドニゾン 30 mg/kg を3日連日投与する<sup>3)</sup>。

## 2 参考にした二次資料

- a) 日本内分泌学会診療指針「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針」作成委員会。副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針。日本内分泌学会雑誌 2015 ; **91** (Suppl) : 1-78.
- b) 日本小児内分泌学会(性分化・副腎疾患委員会, マスクリーニング委員会), 日本マスクリーニング学会, 日本小児泌尿器科学会, 日本内分泌学会, 厚生労働省難治性疾患政策研究事業(副腎ホルモン産生異常に関する調査研究)。21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン(2021年改訂版)。 <http://www.j-endo.jp/uploads/files/news/20211102.pdf>

## 3 文献

- 1) 鞍嶋有紀, 花木啓一, 木下朋絵, 長石純一, 神崎 晋. 先天性副腎過形成症の治療中にみられた中枢神経合併症(急性脳症・痙攣重積)の全国調査. ホルモンと臨床 2002 ; **50** : 1165-9.
- 2) 李 守永. 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症. 小児内科 2013 ; **45** : 390-3.
- 3) Abe Y, Sakai T, Okumura A, et al. Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 638-47.
- 4) 阿部裕一, 山内秀雄. 先天性副腎皮質過形成に伴う脳症. 小児科学レクチャー 2012 ; **2** : 918-24.
- 5) Lee S, Sanefuji M, Watanabe K, et al. Clinical and MRI characteristic of acute encephalopathy in congenital adrenal hyperplasia. *J Neurol Sci* 2011 ; **306** : 91-3.

# 3 可逆性脳梁膨大部病変を有する 軽症脳炎・脳症 (MERS) の 診断と治療

## 推奨

1. 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) は日本の小児急性脳症で 2 番目に高頻度 (19%) である **推奨グレード該当せず**
2. 診断は比較的軽症で予後良好な神経症状と、特徴的な画像所見 (脳梁膨大部の可逆性拡散能低下) による **MRI 検査の推奨グレード B**
3. 治療は支持療法を基盤とする **推奨グレード B**
4. 現時点でエビデンスのある特異的治療・特殊治療は存在しない **推奨グレードなし**
5. 典型軽症例には、ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量療法を必ずしも実施する必要はない **推奨グレード C2**

## 解説

MRI 拡散強調像の普及に伴い脳梁膨大部の可逆性病変が、感染、抗てんかん薬の中断、高山病、川崎病、電解質異常 (特に低ナトリウム血症)、低血糖、X 連鎖性 Charcot-Marie-Tooth 病などで検出され、可逆性脳梁膨大部病変症候群 (RESLES) の名称が提案されている<sup>1)</sup>。なかでも神経症状が軽症で予後良好な脳炎・脳症は、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS) として報告されている<sup>2~11)</sup>。

## 診断

MERS の診断基準を表 1<sup>9)</sup> に示す。急性脳症の全国実態調査<sup>2,3)</sup> (2014 年 4 月～2017 年 10 月の 3 年間) によると、MERS は日本の小児急性脳症のなかでけいれん重積型 (二相性) 急性脳症 (AESD) (34%) に次ぎ 2 番目に頻度が高い (19%)。明らかな男女差 (男性 59%) を認めず、発症平均年齢は 5.6 歳であり、学童・思春期にも多くみられる。MERS の先行感染病原体別ではインフルエンザ (22%) が最も多く、ロタウイルス (9%)、ヒトヘルペスウイルス (HHV)-6/7 (5%)、ムンプス (3%) がこれに次ぐ。ロタウイルスの頻度が高いことと相まって「軽症胃腸炎に伴うけいれん」に伴い MERS を呈することがある。ムンプスワクチン接種後の MERS も報告されている<sup>12)</sup>。細菌感染症 (4%) に伴う MERS では尿路感染症、特に急性層状細菌性腎炎 (AFBN) の頻度が高い<sup>11)</sup>。MERS 54 症例の検討<sup>3,4)</sup> では、神経症状発現は発熱を 1 病日として 1～3 病日が約 70% である。神経症状の内訳は、異常言動・行動が 54% (29/54 例) と最多であり、以下けいれん 33%、意識障害 30%、頭痛 24%、髄膜刺激症状 6% などである。神経症状は、全例 1 か月 (多くは 10 日) 以内に消失する。

本ガイドライン (第 2 章 -1) によると、急性脳症は「JCS 20 以上 (GCS 11 未満) の意識障害が急性



表 1 MERS の診断基準

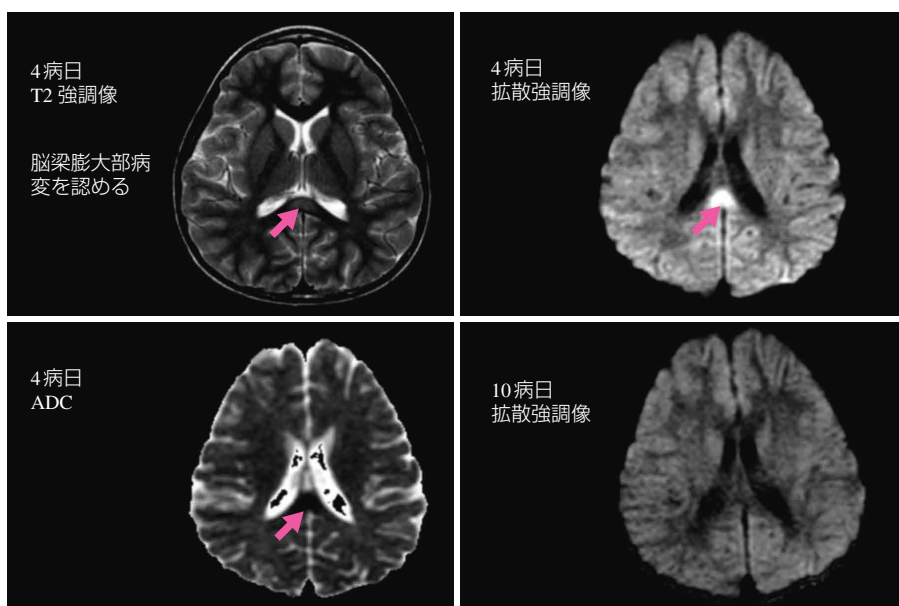
<b>【臨床像】</b>
①発熱後 1 週以内に異常言動・行動、意識障害、けいれんなどを発症する。 ②神経症状発症後 1 か月以内に後遺症なく回復する。 ③他の神経疾患(急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、けいれん重積型(二相性)急性脳症 (AESD)、急性小脳炎など)を否定しうる。 ④神経症状は 12 時間以上持続する(異常言動・行動は断続的でもよい)。
<b>【画像所見】</b>
①急性期に脳梁膨大部に拡散強調画像で高信号を呈し、T1、T2 信号異常は比較的軽度である。 ②病変は脳梁膨大部を含み、脳梁全体ないし対称性白質に拡大しうる。 ③ 2 か月以内に消失し信号異常・萎縮を残さない。
<b>【追記】</b>
臨床像④を満たさない症例(意識障害が 12 時間以内、異常言動・行動が断続的に 12 時間以内など)も同一スペクトラム(MERS spectrum)と考えられる。 MRI 上の病変が脳梁(少なくとも膨大部を含む)に限局すれば MERS 1 型、脳梁に加え対称性白質病変(中心溝近傍の深部白質)に好発し、白質全体に拡大しうる)を有すれば MERS 2 型とする。

[厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究(研究代表者:水口 雅)平成 22 年度総括・分担研究報告書, 2011. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2010/103071/201024105A/201024105A0001.pdf> を改変]

に発症し、24 時間以上持続する」と規定されている。しかし、意識障害(レベルの低下)が MERS の主症状である場合は、より短い 12 時間以上の持続で診断しうる。MERS の神経症状として頻度の高いせん妄(異常言動・行動)は寛解増悪を繰り返すことが多く、必ずしも持続するわけではない。せん妄(異常言動・行動)が断続的に寛解増悪を繰り返しながらも 12 時間以上持続し、可逆性脳梁膨大部病変を有する場合 MERS と診断してよい。また、意識障害ないしせん妄(異常言動・行動)の持続時間が 12 時間以内の症例は、12 時間以上の症例と比べ臨床像・画像所見に差異はなかったと報告されている<sup>13,14)</sup>。せん妄(異常言動・行動)の持続時間を 12 時間で区切ることはあくまで便宜上であり、同一スペクトラム(MERS spectrum)と考えられる。

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。急性期の脳梁膨大部病変は、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>4,5)</sup>。拡散強調像では著明な高信号を均一に呈し、みかけの拡散係数(ADC)は低下する。これらの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<sup>5)</sup>。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(図 1)<sup>6)</sup>、脳梁(少なくとも膨大部を含む)に加え対称性白質(おもに中心溝周囲深部白質)に病変を有する症例を MERS 2 型(図 2)<sup>15)</sup> と称する<sup>8~11,16,17)</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<sup>8)</sup>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。MERS の家族例・反復例が報告されており、一部の症例に遺伝学的背景が存在する可能性が指摘されていた<sup>15)</sup>。MERS 2 型の家族例の全エクソーム解析の結果、共通する MYRF 遺伝子のミス変異 c.1208A>G(p. Gln403Arg)が同定された<sup>18)</sup>。MYRF は中枢神経系においてはオリゴデンドロサイトに特異的に発現し、オリゴデンドロサイトの分化や維持、髄鞘関連遺伝子の発現調節などに関与している。MYRF 変異により、平常時には影響ないが感染や発熱時には軽度の機能低下が顕在化し、髄鞘が一時的に障害を受けると考えられる。

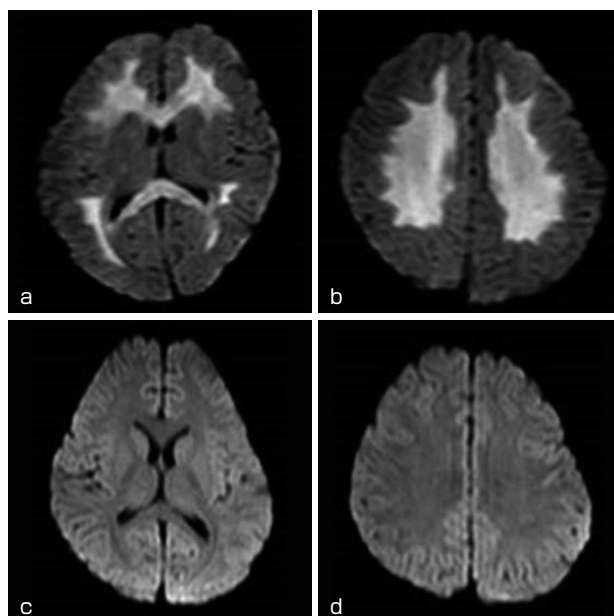
MERS の診断には既知の疾患の除外が重要である。MERS と合致する画像所見を得ても小脳炎(口タウウイルスに多く、意識障害軽快後の無言・構音障害が特徴的)<sup>19)</sup>、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、AESD<sup>20)</sup>、難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)などに進展することがありうる。臨床症状・画像の詳細な観察が必要である。



**図 1** MERS 1 型

7歳女児，インフルエンザ A に伴う MERS。2 病日から意識障害，幻覚を認め，4 病日には症状軽快した。4 病日の拡散強調画像で脳梁膨大部高信号 (ADC は低下) を認めるが，10 病日には消失した。

[Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, Kohno Y. Influenza-associated encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum: a case report and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 798-802. ]



**図 2** MERS 2 型

学童女児。発熱，けいれん，意識障害。姉妹に同様のエピソードを認め，のちに MYRF 遺伝子異常が判明。2 病日の拡散強調画像 (a, b) で脳梁膨大部を含む広範な白質に高信号を認める。6 病日の拡散強調画像 (c, d) で病変は消失している。

[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. ]

表2 MERSの治療

1. 支持療法
インフルエンザ脳症ガイドライン <sup>a)</sup> に記載されている支持療法を実施する。
2. 特異的治療
メチルプレドニゾロンパルス療法、ガンマグロブリン大量療法は患者の状態によって実施する。症状が軽い場合には、メチルプレドニゾロンパルス療法に代えてデキサメタゾン投与、ないし特異的治療を実施しない選択肢もありうる。

## 治療

支持療法と特異的治療(表2)を行うが、エビデンスはない。支持療法として心肺機能の評価と安定化、中枢神経の評価と管理、体温の管理などを実施する。MERS 54症例の検討<sup>5)</sup>では、特異的治療としてステロイドが16例(10例がメチルプレドニゾロンパルス療法、6例がデキサメタゾン)に、ガンマグロブリン大量療法が8例に実施されている。一方19例(35%)は支持療法のみであった。この報告では治療の如何にかかわらず、全例が後遺症なく改善している<sup>5)</sup>。RESLES 22例(うちMERS 6例)の報告<sup>14)</sup>では、メチルプレドニゾロンパルス療法が7例(うちMERS 6例)に実施され22例全例が完全回復している。急性脳症の全国実態調査<sup>2,3)</sup>では、MERS 217名中、治癒が94%、軽度から中等度の後遺症が4%とされるが、具体的な治療内容は不明である。

MERS 髄液の検討でIL-6、IL-10の上昇(3/6例)、8-ヒドロキシデオキシグアノシン(OHdG)(DNA酸化ストレスマーカー)(4/6例)が報告されている<sup>21,22)</sup>。tau蛋白(軸索マーカー)、神経細胞特異的エノラーゼ(NSE)は変化しない<sup>21)</sup>。髄液高サイトカインに対して、ステロイド、ガンマグロブリンが理論的に有効である可能性はある。

いずれにせよ、多くのMERS症例の予後は、治療内容にかかわらず良好である。しかし、MERS診断前(MRI実施前など)に脳症の特異的治療を開始する必要がある場合、ないし主治医が重篤と判断した場合はステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量療法を実施してかまわない。一方で症状が軽い典型症例には、ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量療法を必ずしも実施する必要はない。ステロイドパルス療法に代えてデキサメタゾン投与、ないし特異的治療を実施しない選択肢もありうる。

## 参考にした二次資料

- 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>
- 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>
- 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究(研究代表者:水口 雅)平成22年度総括・分担研究報告書。2011。 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2010/103071/201024105A/201024105A0001.pdf>

## 文献

- Garcia-Monco JC, Cortina IE, Ferreira E, et al. Reversible splenic lesion syndrome (RESLES): what's in a name? *J Neuroimaging* 2011; **21**: e1-e14.
- 厚生労働科学研究費(難治性疾患政策研究事業)「良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療確立に向けた体制整備」研究班。平成30年度研究報告:急性脳症の全国実態調査(第二回。平成29年度実施)。2019。 [https://encephalopathy.jp/nsurvey\\_data/h29\\_1.pdf](https://encephalopathy.jp/nsurvey_data/h29_1.pdf) [閲覧日:2022.11.4]
- Kasai M, Shibata A, Hoshino A, et al. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain Dev* 2020; **42**: 508-14.
- Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Neurology*

- 2004 ; **63** : 1854-8.
- 5) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 521-8.
  - 6) Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, Kohno Y. Influenza-associated encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum : a case report and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; **25** : 798-802.
  - 7) Takanashi J, Barkovich AJ, Shiihara T, et al. Widening spectrum of a reversible splenial lesion with transiently reduced diffusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 ; **27** : 836-8.
  - 8) 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.
  - 9) 多田弘子, 高梨潤一. MERS. 五十嵐 隆, 塩見正司, 編. 小児科臨床ビクシス 28. 急性脳炎・急性脳症. 東京 : 中山書店, 2011 : 184-7.
  - 10) 多田弘子, 高梨潤一. 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症. 小児内科 2013 ; **45** : 366-70.
  - 11) 多田弘子, 高梨潤一. 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎脳症 : up-to-date. 日本小児科学会雑誌 2019 ; **123** : 814-23.
  - 12) Takanashi J, Shiihara T, Hasegawa T, et al. Clinically mild encephalitis with a reversible splenial lesion (MERS) after mumps vaccination. *J Neurol Sci* 2015 ; **349** : 226-8.
  - 13) Takanashi J, Tada H, Kuroki H, Barkovich AJ. Delirious behavior in influenza is associated with a reversible splenial lesion. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 423-6.
  - 14) Kashiwagi M, Tanabe T, Shimakawa S, et al. Clinico-radiological spectrum of reversible splenial lesions in children. *Brain Dev* 2014 ; **36** : 330-6.
  - 15) 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.
  - 16) Yokoyama A, Saito Y, Kato F, Asai K, Maegaki Y, Ohno K. Transient encephalopathy with reversible white matter lesions : a case report. *Brain Dev* 2008 ; **30** : 434-6.
  - 17) Okumura A, Noda E, Ikuta T, et al. Transient encephalopathy with reversible white matter lesions in children. *Neuropediatrics* 2006 ; **37** : 159-62.
  - 18) Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, et al. *MYRF* is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Ann Neurol* 2018 ; **83** : 98-106.
  - 19) Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, et al. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 ; **31** : 1591-5.
  - 20) Hatanaka M, Kashiwagi M, Tanabe T, Nakahara H, Ohta K, Tamai H. Overlapping MERS and mild AESD caused by HHV-6 infection. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 334-8.
  - 21) Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, et al. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *Brain Dev* 2012 ; **34** : 124-7.
  - 22) Komatani H, Kawatani M, Ohta G, et al. Marked elevation of interleukin-6 in mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) associated with acute focal bacterial nephritis caused by *Enterococcus faecalis*. *Brain Dev* 2014 ; **36** : 551-3.

# 4 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症に併発する脳症の診断と治療

## 推奨

1. 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症は、溶血性尿毒症症候群 (HUS) 発症と相前後して急性脳症を合併することがある。高頻度にみられる症状は、けいれんと意識障害である  
推奨グレード該当せず
2. 診断は臨床症状と画像診断に基づく。脳症を疑った段階で頭部画像検査 (CT または MRI) 推奨グレード B と脳波検査 推奨グレード B を行う
3. 治療は支持療法を基盤とする 推奨グレード B
4. 特異的治療として、ステロイドパルス療法の実施を検討してもよい 推奨グレード C1

## 解説

腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症に併発する脳症の診断と治療に関しては「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」(総括責任者：五十嵐 隆，編集：溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班)<sup>a)</sup>に準拠することが適当と考えられる。同ガイドラインの文献検索期間(2012年8月まで)以降の資料を追加し、一部改変して記載する。

## 診断

EHEC 感染症は、溶血性尿毒症症候群 (HUS) 発症と相前後して急性脳症を合併することがある。高頻度にみられる症状は、けいれんと意識障害である。脳症を疑った(表 1 の Probable に該当した)段階で頭部画像検査 (CT または MRI) と脳波検査を行う。

脳症の診断は本ガイドライン(第 2 章 -1)、「インフルエンザ脳症の診療戦略」<sup>b)</sup>に準じた、「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」<sup>a)</sup>の診断基準(表 1)が適当と思われる。

### 1 EHEC 感染症における中枢神経症状と HUS

EHEC 感染症は HUS とともに中枢神経系症状をしばしば合併する。中枢神経症状は、1970 年代以降は「腎以外の合併症」として HUS と別に取り扱われることが多くなった。しかし、実際に中枢神経症状を有する患者のほとんどが HUS を発症し、かつ重症である。HUS の診断基準を満たす以前に中枢神経症状が発症して死亡する症例も少数みられるが<sup>1,2)</sup>、例外的である。中枢神経症状は HUS 発症よりわずかに遅れて(24～48 時間以内に)発症することが多い。HUS に中枢神経症状を合併する割合はおおよそ 10% 前後であるが、報告により 3～30% 以上と幅がある<sup>3～6)</sup>。

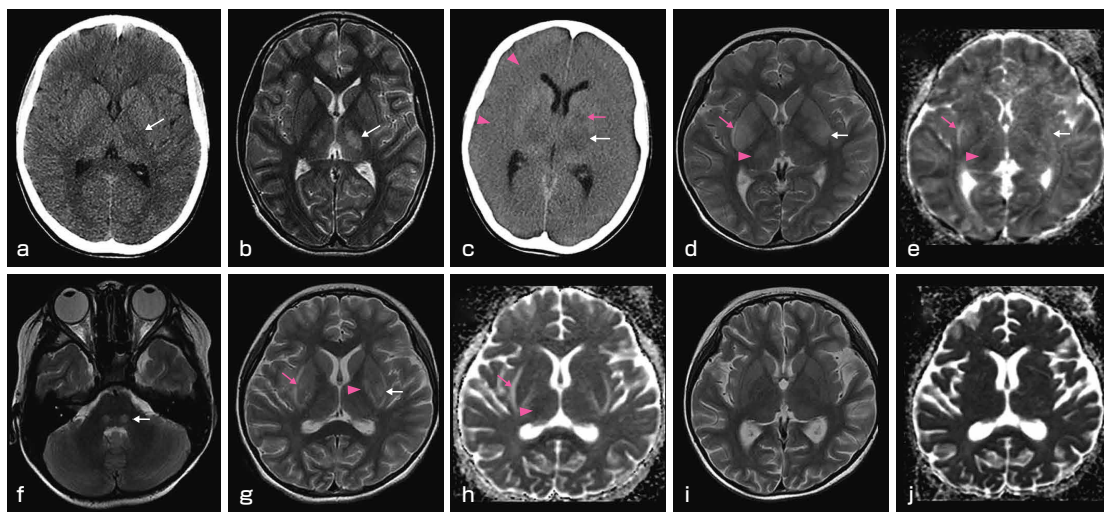
### 2 EHEC 感染症による脳症

HUS の急性期中枢神経症状は多彩である。けいれん(全身または部分けいれん)、意識障害(昏睡または傾眠、幻覚など)、片麻痺、除脳姿勢がみられ、とりわけ前二者は半数以上の患者に認め

**表 1** EHEC 感染症に伴発する脳症の診断基準

Definite : EHEC 感染症の経過中、下記のいずれかに該当する場合 1) けいれんまたは意識障害を生じ、頭部 CT または MRI で異常所見(両側深部灰白質病変またはびまん性脳浮腫)がある。 2) 意識障害(Japan Coma Scale で II-10 以上, Glasgow Coma Scale で 13 点以下)が 24 時間以上持続する。 Probable : EHEC 感染症の経過中、けいれんまたは意識障害を生じた場合
--

[溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班, 編. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京: 東京医学社, 2014.]



**図 1** EHEC O111 感染症に伴う急性脳症患者の CT, MRI

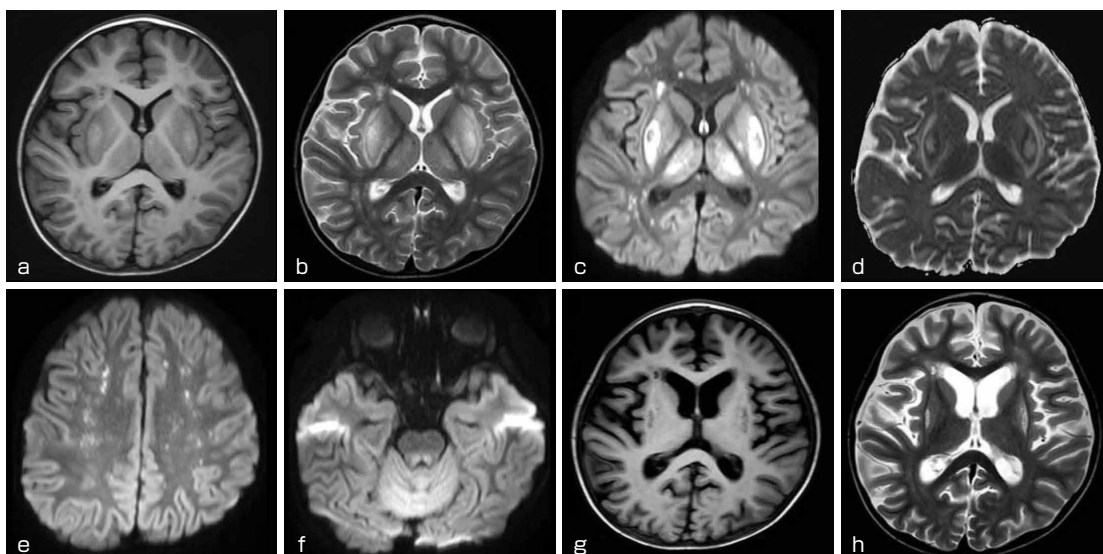
10 歳代男性の 1 病日 CT (a), MRI T2 強調像 (b) で視床腹側に病変 (白矢印) を認める。2 病日の CT (c) では著明な脳浮腫、大脳白質 (矢頭), 視床 (白矢印), 淡蒼球 (矢印) の低吸収を認める。学童女児の 2 病日 MRI T2 強調像 (d) で被殻 (白矢印), 外包 (矢印), 視床 (矢頭) に高信号を認める。ADC map (e) で被殻 (白矢印), 外包 (矢印) の拡散能亢進, 視床 (矢頭) の拡散能低下を認める。同日の中小脳脚レベル T2 強調像 (f) で橋背側に高信号 (白矢印) を認める。6 病日 MRI T2 強調像 (g) で外包 (矢印), 被殻 (白矢印) に加え新たに, 左淡蒼球 (矢頭) に高信号を認める。ADC map (h) で外包 (矢印) の拡散能亢進, 視床 (矢頭) の拡散能低下を認める。2 か月後の T2 強調像 (i), ADC map (j) で脳萎縮を呈すが, 明らかな脳病変を認めない。

[Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, et al. Clinical and radiological features of encephalopathy during 2011 *E. coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014 ; **82** : 564-72.]

られる<sup>3,5,7,8</sup>。意識障害の程度が強く (JCS で 20 以上, GCS で 11 未満), 持続が長い (24 時間以上) 場合に急性脳症と確定診断できる。しかし, EHEC 感染症の存在が明らかであれば, 神経学的所見 (けいれんないし意識障害) に基づき早期に「脳症の疑い」と診断をして治療を開始する。脳症発症の予測因子として血清 sST2 (可溶性 ST2), 血清 tau 蛋白の高値が報告されている<sup>9,10</sup>。

頭部画像検査 (CT または MRI) と脳波検査が診断に有用である。頭部 CT・MRI は軽症例では異常を認めないが, 重症例ではびまん性脳浮腫, 両側深部灰白質病変 (大脳基底核または視床) を呈することが多い (図 1, 2)<sup>4,8,11~14</sup>。脳波検査では軽症例でも基礎波の異常 (徐波化) を認め, 重症例では徐波化の程度が強まるとともに, 発作性異常波も出現する<sup>15</sup>。

病態生理は全身の志賀毒素および炎症性サイトカインによる脳血管の機能障害とりわけ透過性亢進 (血液脳関門の破綻) が主で, これに脳内に入った志賀毒素の直接作用, 急性腎障害による体液異



**図2** 幼児期男児，EHEC O157 による急性脳症

16 病日の MRI (a～f)．T1 強調像 (a) 被殻に高信号，内包，外包に低信号を認める．T2 強調像 (b) では被殻，内包，外包，視床に高信号を認める．拡散強調像 (c, e, f) では被殻，視床，背側橋に高信号を，さらに大脳白質に散在性の高信号を認める．ADC マップ (d) で被殻，内包，外包の拡散能亢進，視床の拡散能低下を認める．54 病日の T1, T2 強調像 (g, h) で被殻に嚢胞性病変を認める．

[Ishida S, Yasukawa K, Koizumi M, et al. Excitotoxicity in encephalopathy associated with STEC O-157 infection. *Brain Dev* 2018 ; 40 : 357-60. ]

常，電解質異常，循環動態異常(高血圧など)などが様々な比重で加味されるものと推測される<sup>3,16,17)</sup>。

### 3 EHEC 感染症による脳梗塞

一部の HUS 患者は脳梗塞を合併する。発症時期は HUS の急性期から回復期まで様々で，片麻痺，失調，不随意運動などの神経学的局所症状を呈する。診断は頭部 CT・MRI による。CT・MRI では梗塞病変が描出され，小さなラクナ梗塞から大きな出血性梗塞まで多彩である<sup>8,18,19)</sup>。病態生理は血栓性微小血管症 (TMA) が主で，これに血小板減少による出血傾向や前述した諸要因が関与していると推測される。

## EHEC 感染症に併発する脳症の治療

### 1 EHEC 感染症による脳症の支持療法

EHEC による脳症の治療の基本は，支持療法である。脳浮腫と発作(けいれん)の治療を目的とした，全身管理と中枢神経症状の治療を行う。全身管理により呼吸・循環を安定させ，必要に応じ透析療法などで体液異常を補正する。

### 2 EHEC 感染症による脳症の特異的治療

EHEC 感染症による脳症は予後不良のことが少なくなく，現時点では確立した治療法がない。

EHEC O111 感染症による脳症患者に対し，ステロイドパルス療法の有効性が示されている<sup>8)</sup>。EHEC 感染症による脳症患者に対して，安全性を確認のうえ，同療法の実施を検討してもよい。

血漿交換 (PE) 療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが，脳症患者に対しては，安全性を確認のうえ，同療法の実施について検討してもよい。なお，同療法は十分な治療経験のある施設において実施することが望ましい。

## 1 EHEC 感染症による脳症の支持療法

### a) EHEC 感染症による脳症の治療において考慮すべき事項

EHEC 感染症による脳症の症状は、発作(けいれん)と意識障害が主であり、重症例では、頭部画像検査(CT または MRI)でびまん性脳浮腫、両側深部灰白質病変(大脳基底核または視床)を呈することが多い。これらの病理・病態を補正する目的で支持療法が行われている。EHEC 感染症による脳症の治療法については、ランダム化比較試験や症例対照研究が過去に行われていないため、エビデンスレベルの高い治療法はない。しかし、基本的にはインフルエンザウイルスなどのウイルス感染症に伴う急性脳症と類似した治療戦略でよいと考えられる<sup>b)</sup>。ただし、EHEC 感染症による脳症の場合、ほとんどの患者で HUS による急性腎障害を合併しているため、脱水や電解質異常、透析療法による薬物の血中濃度変動への配慮が必要となる。また、肝臓・心臓など他臓器の二次的な障害も生じうるが、インフルエンザ脳症の重症例に比べればその程度は軽い。また、EHEC 感染症による脳症は、HUS の主要な死因である<sup>20)</sup>。その一方で数週間にわたる長期の昏睡後に回復した患者の報告もあり<sup>21,22)</sup>、積極的かつ持続的な治療を考慮する。

### b) EHEC 感染症による脳症の支持療法

脳症の急性期治療の原則は、第一に全身状態の管理を強化することであり、第 4 章 -1, 2 を参照されたい。常に呼吸・循環の状態を評価し、輸液、薬物療法、透析療法、呼吸器管理などで呼吸・循環を安定化させる。動脈血二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>)を正常域に保ち、体液量を適正に管理し、脱水・脱水を避ける。透析については「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」<sup>a)</sup>を参照されたい。体液組成(電解質・血糖)の異常があれば補正する。第二に中枢神経症状の治療であり、意識状態と発作(けいれん)をモニターする。発作(けいれん)に対する治療は、抗けいれん薬の静注を基本とする。ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、ミダゾラム)で抑制可能な患者が多いが、発作(けいれん)が群発または重積し、バルビツレート系薬剤(チオペンタール)の大量静注療法を要する難治例も一部にある。発作(けいれん)の再発予防のための抗けいれん薬(ジアゼパム、ミダゾラム、フェノバルビタール、フェニトイン・ホスフェニトインなど)は、血中濃度をモニターしながら投与する。また、低ナトリウム血症を含む電解質異常や低血糖による発作(けいれん)にも注意する。頭蓋内圧亢進に対しては、鎮静と高浸透圧療法(濃グリセリン・果糖)を行う。なお、マンニトールは腎排泄性の薬物であること、腎不全を増悪する危険性があることから、HUS を伴う脳症に対して推奨しない。重症例では頭蓋内圧モニタリングを考慮する。高体温がある場合、冷却して解熱を図る<sup>b,3)</sup>。

## 2 EHEC 感染症による脳症の特異的治療

EHEC 感染症による脳症に対する特異的治療としてステロイドパルス療法や PE などがあげられるが、その効果について検討されたものはほとんどが小規模であり、十分なエビデンスは得られていない。

### a) ステロイドパルス療法

2011 年に富山県を中心として発生した EHEC O111 集団感染(86 名)では、HUS を 34 名に、脳症を 21 名に発症し、5 名が脳症により死亡している。急速に進行する脳症に対してメチルプレドニゾロンパルス療法が実施された。予後不良例(6 例、うち死亡 5 例)と予後良好例(15 例)との比較から、ステロイドパルス療法の有効性(Class III evidence)が示されている<sup>8)</sup>。ステロイドパルス療法の有効性については、複数の続報がある<sup>23~25)</sup>。なお、この研究成果の発表前に策定された「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」<sup>a)</sup>では、脳症に対するステロイドパルス療法の推奨グレードは「該当せず」であった。本ガイドラインはステロイドパルス療法の有効性を示唆する研究成果<sup>8,23~25)</sup>を踏まえ、ステロイドパルス療法の実施を検討してもよいと記載した。一方で EHEC 感染症に対する副腎皮質ステロイドの投与について Perez らは、HUS に対してメチルプレドニゾン 5



mg/kg/ 日の7日間経口投与はけいれんの予防や輸血の回避などの効果がないと報告している<sup>26)</sup>。

EHEC感染症によるHUSは、全身にTMAを引き起こす疾患であるが、EHEC感染症による脳症患者の剖検では、脳組織におけるTMAの所見は目立たず、血管透過性亢進を示す血管周囲の血漿成分の漏出とそれに基づく脳浮腫が主体であった<sup>6)</sup>。さらに、EHEC感染症による脳症の病態にはTNF- $\alpha$ やIL-6などの炎症性サイトカインが強く関与している<sup>16,17,23)</sup>。そのため、早期のステロイドパルス療法が脳症に対し有効であった可能性がある<sup>8)</sup>。EHEC感染症に対して行われた同療法による重大な副作用の報告はないが、EHEC感染の重症化、血栓形成の助長、血圧上昇などHUSの病態下で同療法を実施することには十分な注意・観察が必要である。

EHEC感染症による脳症はしばしば予後不良であり、脳症患者に対しては、安全性を確認のうえ、ステロイドパルス療法を検討してもよいと考えられる。同療法についてはさらなる治療経験の蓄積と詳細な解析が求められる。

### ② 血漿交換(PE)療法

血栓性血小板減少性紫斑病に対するPE療法の有効性は確立しており、それに基づいてHUSの重症例(特に中枢神経合併症例)に対してPE療法が実施されてきた。DundasらはPE療法が行われた成人EHEC感染症患者16名のうち5名が死亡(31%)し、実施しなかった6名のうち5名が死亡(83%)したことを報告した<sup>27)</sup>。また、Nathansonらは、急性期に重度の中枢神経合併症を呈したHUS患者52名のうち、特に神経症状が発現してから24時間以内の早期にPE療法を実施した群と実施しなかった群の転帰を比較し、生命予後と後遺症に有意差があったと報告した<sup>6)</sup>。Colicらは、O104:H4によるHUS5名にPE療法を実施し、PE療法の開始時期が早いほどLDH、血小板数などがより早期に改善し、全員に神経学的後遺症を認めなかったと報告した<sup>28)</sup>。しかし、いずれも少数例での後方視的検討であり、同療法の効果や作用機序は明らかではない。さらに、PE療法には溢水による肺水腫、血液製剤使用に伴う感染や高額な医療費などの問題がある。

PE療法の有効性を示すエビデンスは確立されていないが、重症患者に対しては、安全性を確認のうえ、同療法の実施を検討してもよいと考えられる。なお、同療法については十分な治療経験のある施設において実施することが望ましい(「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」<sup>a)</sup>血漿交換療法の項を参照)。

### ③ その他

2011年ドイツO104集団感染において、EHEC感染症の予後改善に抗C5モノクローナル抗体であるエクリズマブの有効性を支持する報告<sup>29)</sup>が散見されたが、同集団感染におけるコホート研究(平均年齢47.7歳)では有効性は認められなかった<sup>30)</sup>。中枢神経症状へのエクリズマブの有効性を示唆する続報<sup>31)</sup>もあるが、逆にエクリズマブ投与群に神経学的後遺症の頻度が高いとも報告されている<sup>32)</sup>。また、リコンビナントトロンボモジュリン製剤に関して、その補体制御や抗炎症作用からHUSに対する有効性を示唆する報告<sup>33)</sup>があるが、少数例の検討であり、十分な評価がされていない。本剤の中枢神経症状への効果も明らかではない。これらの治療方法に関しては脳症に対する新たな治療戦略として今後のさらなる検討が必要と考えられる。

## 3 回復期以降のフォローアップ

急性期を脱した患児では、退院の前後に頭部画像検査や脳波検査、必要に応じて発達検査を行い、異常の有無をチェックする。また、知能障害、高次脳機能障害、運動障害、てんかんなどの神経学的後遺症が残存した患児では、その治療やリハビリテーションを行う。しかし、退院時に後遺症がないと診断された患児でも、後になって学習障害や行動異常が顕在化することもあるため、精神発達面でも長期間のフォローアップが必要である。

## ④ 参考にした二次資料

- a) 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班、編、溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン、東京：東京医学社、2014。

- 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/influenzaencephalopathy\\_2018.pdf](https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy_2018.pdf)
- c) 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業. EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究. 平成23年度総括・分担研究報告書, 2012.

## 文献

- 1) 赤司俊二, 城 宏輔, 辻 敦敏, ら. 浦和市における病原大腸菌による出血性大腸炎の臨床像. 日誌 1991 ; **95** : 2607-15.
- 2) Magnus T, Röther J, Simova O, et al. The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German *E. coli* serotype O104 : H4 outbreak. *Brain* 2012 ; **135** : 1850-9.
- 3) Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1994 ; **125** : 511-8.
- 4) 古瀬昭夫. 腸管出血性大腸菌による溶血性尿毒症症候群の中中枢神経症候群併発例の解析. 日誌 2006 ; **110** : 919-25.
- 5) Sheth KJ, Swick HM, Haworth N. Neurologic involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Ann Neurol* 1986 ; **19** : 90-3.
- 6) Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; **5** : 1218-28.
- 7) Bale JF Jr, Brasher C, Siegler RL. CNS manifestations of the hemolytic-uremic syndrome. Relationship to metabolic alterations and prognosis. *Am J Dis Child* 1980 ; **134** : 869-72.
- 8) Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, et al. Clinical and radiological features of encephalopathy during 2011 *E. coli* O111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014 ; **82** : 564-72.
- 9) Yamada S, Shimizu M, Kuroda M, Inoue N, Sugimoto N, Yachie A. Interleukin-33/ST2 signaling contributes to the severity of hemolytic uremic syndrome induced by enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Clin Exp Nephrol* 2019 ; **23** : 544-50.
- 10) Kuroda M, Shimizu M, Inoue N, et al. Serum tau protein as a marker of disease activity in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic uremic syndrome. *Neurochem Int* 2015 ; 85-86 : 24-30.
- 11) Theobald I, Kuwertz-Brökling E, Schiborr M, Heindel W. Central nervous system involvement in hemolytic uremic syndrome (HUS)--a retrospective analysis of cerebral CT and MRI studies. *Clin Nephrol* 2001 ; **56** : S3-S8.
- 12) Steinborn M, Leiz S, Rüdiger K, Griebel M, Harder T, Hahn H. CT and MRI in haemolytic uraemic syndrome with central nervous system involvement : distribution of lesions and prognostic value of imaging findings. *Pediatr Radiol* 2004 ; **34** : 805-10.
- 13) Donnerstag F, Ding X, Pape L, et al. Patterns in early diffusion-weighted MRI in children with haemolytic uraemic syndrome and CNS involvement. *Eur Radiol* 2012 ; **22** : 506-13.
- 14) Ishida S, Yasukawa K, Koizumi M, et al. Excitotoxicity in encephalopathy associated with STEC O-157 infection. *Brain Dev* 2018 ; **40** : 357-60.
- 15) Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D, Torres F. EEG and seizures in children with hemolytic-uremic syndrome. *Epilepsia* 1992 ; **33** : 482-6.
- 16) Shiraishi M, Ichihama T, Matsushige T, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hemolytic uremic syndrome with encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2008 ; **196** : 147-52.
- 17) Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, et al. Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 2012 ; **60** : 694-700.
- 18) Crisp DE, Siegler RL, Bale JF, Thompson JA. Hemorrhagic cerebral infarction in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1981 ; **99** : 273-6.
- 19) DiMario FJ Jr, Brönte-Stewart H, Sherbotie J, Turner ME. Lacunar infarction of the basal ganglia as a complication of hemolytic-uremic syndrome. MRI and clinical correlations. *Clin Pediatr (Phila)* 1987 ; **26** : 586-90.
- 20) Robson WL, Leung AK, Montgomery MD. Causes of death in hemolytic uremic syndrome. *Child Nephrol Urol* 1991 ; **11** : 228-33.
- 21) Kahn SI, Tolkan SR, Kothari O, Garella S. Spontaneous recovery of the hemolytic uremic syndrome with prolonged renal and neurological manifestations. *Nephron* 1982 ; **32** : 188-91.
- 22) Steel BT, Murphy N, Chuang SH, McGreal D, Arbus GS. Recovery from prolonged coma in hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1983 ; **102** : 402-4.
- 23) Shimizu M. Pathogenic functions and diagnostic utility of cytokines/chemokines in EHEC-HUS. *Pediatr Int* 2020 ; **62** : 308-15.
- 24) Ito M, Shiozaki A, Shimizu M, Saito S. Hemolytic-uremic syndrome with acute encephalopathy in a pregnant woman infected with epidemic enterohemorrhagic *Escherichia coli* : characteristic brain images and cytokine profiles. *Int J Infect Dis* 2015 ; **34** : 119-21.
- 25) Hosaka T, Nakamagoe K, Tamaoka A. Hemolytic uremic syndrome-associated encephalopathy successfully treated with corticosteroids. *Intern Med* 2017 ; **56** : 2937-41.
- 26) Perez N, Spizzirri F, Rahman R, Suarez A, Larrubia C, Lasarte P. Steroids in the hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998 ; **12** : 101-4.
- 27) Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157 : H7 outbreak. *Lancet* 1999 ; **354** : 1327-30.
- 28) Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark : an observational study. *Lancet* 2011 ; **378** : 1089-93.
- 29) Lapeyraque A-L, Malina M, Fremaux-Bacchi V, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011 ; **364** : 2561-3.

- 30) Menne J, Nitschke M, Stingele R, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104 : H4 induced haemolytic uraemic syndrome : case-control study. *BMJ* 2012 ; **345** : 4565.
- 31) Percheron L, Gramada R, Tellier S, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS : a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2018 ; **33** : 1385-94.
- 32) Monet-Didailler C, Chevallier A, Godron-Dubrasquet A, et al. Outcome of children with Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome treated with eculizumab : a matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2020 ; **35** : 2147-53.
- 33) Honda T, Ogata S, Mineo E, et al. A novel strategy for hemolytic uremic syndrome : successful treatment with thrombomodulin  $\alpha$ . *Pediatrics* 2013 ; **131** : e928-33.

