

Proinflammatory Cytokine Levels in Acute Necrotizing Encephalopathy Following Human Herpesvirus 6 with a Good Prognosis

Yukiko IHARA¹⁾, Takahito INOUE¹⁾, Sawa YASUMOTO¹⁾,
Mayumi MATSUFUJI¹⁾, Masaharu OHFU¹⁾, Shinichi HIROSE¹⁾,
Hidetsuna UTSUNOMIYA²⁾ and Akihisa MITSUDOME³⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Fukuoka University School of Medicine

²⁾ Department of Radiology, Fukuoka University School of Medicine

³⁾ International University of Health and Welfare

Abstract : We herein report a 1 year and 2 month old boy who presented with acute necrotizing encephalopathy following a human herpesvirus 6 (HHV-6) infection with a good prognosis. We research the level of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in the serial serum and cerebrospinal fluid (CSF) of the patient. The patient presented with fever, then at 3 days after the onset of acute necrotizing encephalopathy, he demonstrated convulsions and a coma. Magnetic resonance images showed symmetric multiple lesions in the bilateral thalami and precentral gyri. CSF showed high level of anti HHV-6 antibody. He was treated by steroid pulse therapy and then recovered without any subsequent handicap. In the present case, the IL-1 β , TNF- α levels in the both of serum and CSF showed normal. However the IL-6 level in the CSF was significantly higher than the serum IL-6 levels. As a result, IL-6 was thus considered to have been produced by the central nervous system, and therefore it was likely related to the pathogenesis of acute necrotizing encephalopathy.

Key words : Acute necrotizing encephalopathy, Cytokine, Human herpes virus-6, IL-1 β , TNF- α , IL-6

予後良好であった HHV-6 関連急性壊死性脳症における サイトカインの意義

井原由紀子¹⁾ 井上 貴仁¹⁾ 安元 佐和¹⁾
松藤まゆみ¹⁾ 大府 正治¹⁾ 廣瀬 伸一¹⁾
宇都宮英綱²⁾ 満留 昭久³⁾

¹⁾ 福岡大学医学部小児科

²⁾ 福岡大学医学部放射線科

³⁾ 国際医療福祉大学大学院

要旨 : Human herpesvirus 6 (以下 HHV-6) 感染に関連した急性壊死性脳症 (acute necrotizing encephalopathy 以下 ANE) の 1 例について、血清・髄液中の炎症性サイトカインを経時的に測定した。症例は 1 歳 2 ヶ月男児。発熱 3 日目に全身性けいれんで発症し、5 病日の頭部 MRI 所見より ANE と診断した。髄液中の HHV-6DNA 陽性、ペア血清で HHV-6 特異的 IgG の有意な上昇を認め HHV-6 感染に関連した ANE と診断した。ステロイドパルス療法を施行し、後遺症なく軽快した。今回測定した炎症

性サイトカインのうち IL-6 の髄液中濃度は血清を上回って推移し、ステロイドパルス療法後低下したが、回復期に再上昇を認めた。炎症性サイトカインの推移が ANE の発症や回復過程に関与している可能性が示唆された。

キーワード：急性壊死性脳症，サイトカイン，HHV-6，IL-1 β ，IL-6，TNF- α

はじめに

小児急性壊死性脳症 (Acute necrotizing encephalopathy of childhood) は、その特徴的な病理学的・放射線学的所見から、小児期急性脳症の 1 亜型として、1993 年に水口らが提唱した症候群である¹⁾。東アジアの乳幼児に好発し、死亡率 30%，生存例においても重篤な神経学的後遺症を残す例が多い予後不良な疾患であるが、症例の集積が進むにつれ比較的予後良好な症例の報告も増加してきている。

今回我々は、後遺症なく軽快した HHV-6 関連 ANE の 1 男児例を経験し、血清および髄液中の炎症性サイトカインを経時的に測定した。近年、サイトカインが脳血管透過性、脳実質の変化に影響し、ANE の病態に深く関与していることが推察されている²⁾。本症例での髄液中 Interleukin-6 (IL-6) の一連の変動は、中枢神経局所でのサイトカイン産生を示唆しており、ANE の病態におけるサイトカインの役割を考察するにあたり貴重な症例と考えたので報告する。

症 例

症例：1 歳 2 ケ月，男児。

主訴：発熱，けいれん群発，意識障害，異常肢位。

家族歴：父に小児期有熱時けいれん，兄に熱性けいれん（単純型）の既往。

既往歴：突発性発疹の既往なし。発達は正常。

現病歴：平成 13 年 6 月 21 日より 38℃ 台の発熱，不機嫌，食欲低下が出現。抗生物質と抗ヒスタミン薬を服用していた。23 日夕方約 1 分間の全身性強直間代性けいれんが出現し，市立急患センターを受診。熱性けいれんの診断にてジアゼパム坐薬 4mg を投与され帰宅した。24 日 0 時頃より間欠的に啼泣し四肢を突っぱり，その後入眠する症状を反復するため，3 時 30 分頃同センターを再診。受診時，非対称性全身強直と下肢の腱反射亢進を指摘された。ジアゼパム 2.5mg を静注され症状消失。精査加療目的にて当科へ紹介入院した。

入院時現症：体温 36℃，脈拍 138/分，呼吸数 38/分，整，血圧 98/48mmHg，咽頭発赤以外に身体所見に異常を認めなかった。神経学的所見では意識レベル Japan

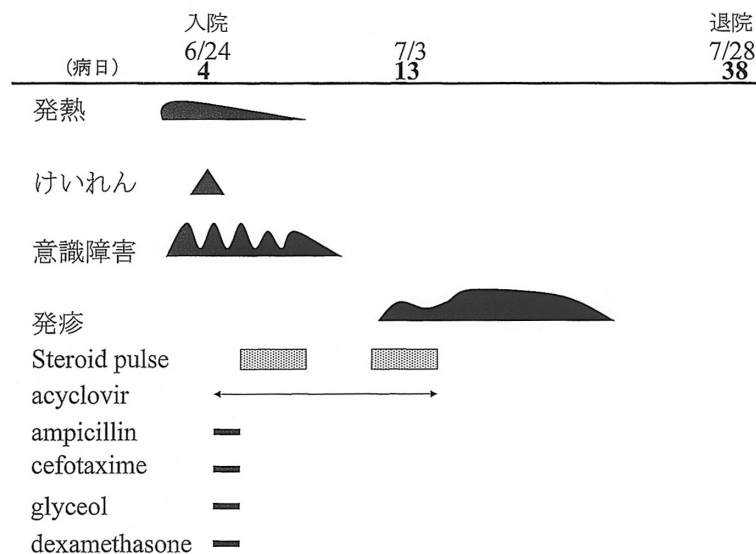


図 1 臨床経過

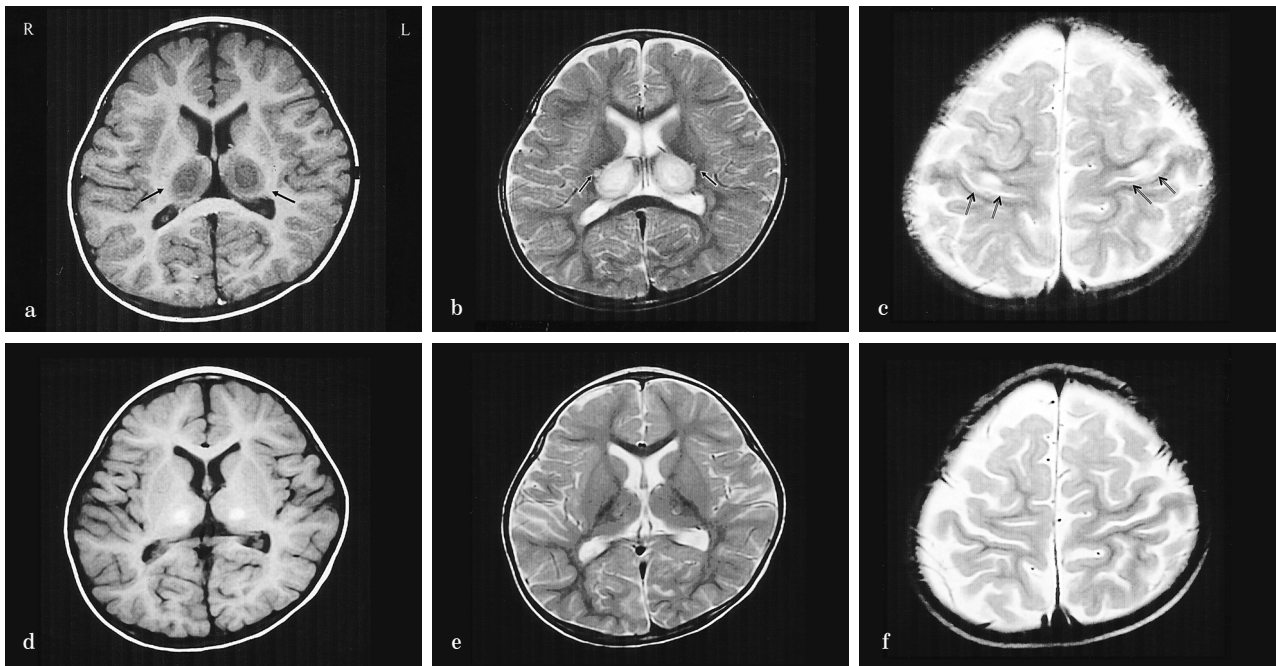


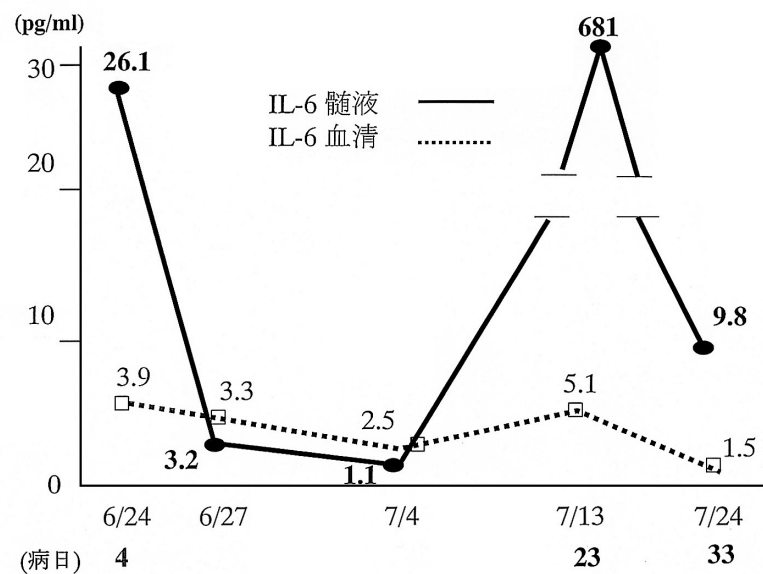
図2 頭部 MRI 所見

a, b, c ; 第5病日 (2001. 6.25)

両側視床に同心円状の層構造を有する類楕円形の異常信号域をほぼ左右対称性に認める(a, b). 中心部は T1 強調画像 (a) にて低信号, T2 強調画像 (b) では明瞭な高信号を呈し, 著明な浮腫を示すと考えられる. また, T2 強調画像において, 両側内包後脚の皮質脊髓路に一致して高信号域を認め浮腫の進展が疑われる (→). 上方のスライス (c) にて, 中心前角を示す病巣 (⇒) を左右対称性に認める.

d, e, f ; 第37病日 (2001. 7.27)

前回 MR (上段) と比較して, 視床の異常信号域は縮小している. T1 強調画像 (d) では高信号域として残存し, 凝固壊死を反映するものと思われる. T2 強調画像 (e) では中心部に小さな高信号域がみられる. また, 中心前回の病巣は完全に消失している (f).

図3 炎症性サイトカインの推移
単位はすべて pg/ml.

Coma Scale (JCS) I-3. 脳神経系異常なし. 筋トームスおよび深部腱反射は亢進, Babinski 徴候が両側陽性だった. 啼泣時および刺激により間欠的に両上肢は屈曲位, 両下肢は強直伸展位をとり, 除皮質硬直様の肢位を認めた. 脳幹反射は正常で, 髄膜刺激徴候は認めなかった.

検査所見: 血液生化学で CRP 1.1mg/dl, AST 41IU/l, ALT 71IU/l, LDH 937IU/l と上昇を認めた. 髄液検査, 頭部 CT は異常なし. 脳波では持続性の全般性高振幅徐波を認めた. ウイルス学的検索では, 入院時血清 HHV-6 IgG 抗体価は10未満だったが, 髄液中 HHV-6DNA が陽性, 血清 IgG 抗体価はその後160倍へと有意な上昇を認めた. インフルエンザ A, 単純ヘルペス, コクサッキーウイルス, エンテロウイルス71型, 麻疹の血清抗体価において有意な上昇は認めなかった.

入院後経過 (図1): 脳圧降下剤, 抗菌薬, アシクロビル投与を開始した. 翌25日 (第5病日) の頭部 MRI で両側視床に同心円状の巣構造をなす左右対称性病変を認めた (図 2a, b). 中心前回にも左右対称性の病変を認めた (図 2c) が, 側脳室周囲白質および脳幹・小脳には異常を認めなかった. 頭部 MRI 所見より ANE と診断し, ステロイドパルス療法を2クール施行した. パルス療法施行前, 除皮質硬直様肢位や筋緊張亢進はすでに消失していたが, 著しい不機嫌と傾眠は1週間遷延した. 7月3日 (第13病日) より顔面・四肢から全身性に広がる発疹が出現した. パルス療法2クール終了後は歩行可能となり, 退院時 (第38病日) には発症前の発達レベルまで回復した.

経過中, 炎症性サイトカインを経時的に測定した. 髄液中の IL-6 は4病日に 26.1pg/ml, 23病日に 681pg/ml と著明な増加を認めたのち, 34病日には 9.8pg/ml と推移し, 二峰性の上昇を示した (図3). 一方, TNF- α , IL-1 β は血清, 髄液ともに 5pg/ml 未満と低値のままで全く変動はみられなかった (図3).

考 察

HHV-6 感染に関連した ANE の一例を経験した. ANE では発症に先行し発熱を伴うウイルス感染症がみられ, 原因となるウイルスの中ではインフルエンザの頻度が最も高く, ついで HHV-6, ロタウイルスの頻度が高いとされる²⁾. HHV-6 は突発性発疹症の原因ウイルスでほとんどの小児が乳幼児期に感染するウイルスだが, HHV-6 初感染に熱性けいれんや脳炎・脳症などの中枢神経症状を合併することが知られている. 塩見らは HHV-6 脳炎・脳症を検討し, ①発熱時にけいれん重積となるけいれん重積型, ②解熱後発疹出現時にけいれんが群発するけいれん群発型, ③ ANE 型に分類するこ

とを提唱している³⁾. 林らも解熱発疹期にけいれんを群発した症例を HHV-6 脳炎・脳症のけいれん群発型として報告している⁴⁾.

ANE の診断においては, 先行感染の違いに因らず, 画像上視床を中心として多発する左右対称性の病変が最大の特徴とされる. 病初期に予後不良を予測させる因子としては, ①1歳未満, ②入院時までの症状の進行が速い (すでに筋緊張低下, 対光反射消失, 血圧低下などがある), ③テント下病変 (脳幹・小脳) がある, ④ AST/ALT 異常高値, ⑤血小板減少, ⑥髄液蛋白の異常高値が挙げられている²⁾. 特に③は重要とされているが, 本症例ではテント下病変の存在はなく, その他の予後不良因子も認めず比較的軽症に属すると考えられる. ANE の病因・発症機序については不明だが, 高熱を伴うウイルス感染を契機として炎症性サイトカインの過剰ないし作用亢進が生じ, 脳血管の透過性が亢進することにより脳実質の浮腫性壊死をきたすと推測されている²⁾⁵⁾.

中枢神経系における免疫応答の主役はミクログリアとアストロサイトで, 炎症病変の形成から修復までの全経過に関与する. これらのグリア細胞は免疫学的に多機能を有し, 炎症形成の時期や性質によって炎症促進的にも抑制的にも働く⁶⁾. IL-1 β , TNF- α , IL-6 などの炎症性サイトカインは感染早期にミクログリアとアストロサイトより産生される⁷⁾. IL-1 β は, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 の産生を誘導し⁸⁾, また Prostaglandin I₂, 一酸化窒素を介して血管内皮細胞に作用し, 血管透過性を亢進させる⁹⁾. TNF- α は NK 細胞やマクロファージなどの炎症細胞を活性化する. また髄鞘を形成する oligodendrocyte の膜電位を変化させ髄鞘を破壊し⁹⁾, さらに, アクチンフィラメントの構造を変化させ, 血液脳関門の tight junction を障害し, 血漿成分の脳内への漏出をもたらす¹⁰⁾. IL-6 は B 細胞に作用し IgG, IgM, IgA の産生や T 細胞の分化・活性化に関与し, 末梢血 T 細胞を増殖させ, cytotoxic T 細胞への分化増殖を引き起こす⁹⁾. またその一方で, アストロサイトに対する増殖促進と活性化, コリン作動性ニューロンの生存維持など神経栄養因子としても作用する¹⁰⁾¹¹⁾.

本症例において, IL-1 β および TNF- α に関しては, 血清・髄液ともに明らかな変動を認めなかった. 急性脳炎・脳症患者における髄液中サイトカインと神経学的予後との関連を検討した報告⁸⁾⁹⁾¹²⁾ によると, IL-1 β , IL-6, TNF- α のいずれも対照群と比較し, 急性脳炎・脳症群では有意に高値を示している. また, 軽症例では TNF- α の上昇がないか, あっても軽度で, 死亡例においては TNF- α 高値の指摘があり, この点から考えると本症例は組織傷害の程度が軽度であった可能性が高い. 本症例の IL-6 値に関しては, 血清をはるかに上

回って髄液中濃度が推移している。これは流血中から血液脳関門経由で髄液中に入ったというよりむしろ、中枢神経局所においてサイトカインが産生されたことを強く示唆する。またステロイドパルス療法中の IL-6 は血清・髄液ともに低値で、ステロイドがサイトカインの産生を抑制したと考えられる。さらに、回復期(第23病日)における上昇は IL-6 の神経保護作用を反映し、病変部の再生修復に関与したのではないかと推察した。

ANE の病態を免疫学的に検討するには、回復期まで含めた血清、髄液のサイトカインの検索が必要と思われる。

文 献

- 1) 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* 58: 555-61, 1995.
- 2) 水口 雅: 急性壊死性脳症. *小児内科* 36: 1129-1132, 2004.
- 3) 塩見正司・他: 突発性発疹または HHV6 初感染に伴う急性脳症. *小児科* 46: 524-531, 2005.
- 4) 林 友美・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* 107: 1241-1246, 2003.
- 5) 水口 雅, 井合瑞江, 高嶋幸男: 急性壊死性脳症—最近の進歩と今後の展望—. *脳と発達* 30: 189-196, 1998.
- 6) 松本 陽: 免疫性神経疾患でのミクログリアとアストロサイトの役割. *神経進歩* 46: 551-555, 2002.
- 7) 池本 香, 森松光紀: 中枢神経系へのウイルス感染とサイトカイン. *医学のあゆみ* 189: 939-942, 1999.
- 8) 市山高志, 松原知代, 伊住浩史, 古川 斬: ウサイトカインの動態と臨床的意義について. *小児感染免疫* 14: 25-29, 2002.
- 9) 市山高志, 西河美希, 林 隆, 古川 漸: 急性脳炎における髄液中サイトカイン. *脳と発達* 29: 466-470, 1997.
- 10) 錫村明生: 脳のサイトカインネットワーク. 田中正美, 湯浅龍彦編. *21世紀の神経免疫学—展望: 別冊「医学のあゆみ」*: 27-31, 2001.
- 11) Van Wagoner NJ, Benveniste EN: Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. *J neuroimmunology* 100: 124-139: 1999.
- 12) 富樫武弘, 松蘭嘉裕, 板倉 治, 成田光生: インフルエンザ流行中にみられる小児期脳炎・脳症患者の脳脊髄液中 IL-6, TNF- α : *日本小児科学会雑誌* 103: 16-19, 1999.
(平成18. 5.10受付, 18. 6.30受理)