

大量ガンマグロブリン療法を行った急性脳症の1例

竹内 元浩

IRYO Vol. 61 No. 3 (201-204) 2007

要 旨

急性脳症の原因にはさまざまなものがあるが、その治療は脳浮腫やけいれんに対する支持療法が中心であり、とくに原因がはっきりしない場合には有効な根治療法がない。今回、われわれは原因不明の急性脳症に対して大量ガンマグロブリン療法（2 g/kg）を行った後、順調な回復を示した重症心身障害者を経験した。最近、ガンマグロブリン療法はインフルエンザ脳症の治療法の1つとして有効性が認められつつあるが、それ以外の脳症においても免疫学的機序が関与する症例では、高い有効性を示す可能性が示唆された。

キーワード ガンマグロブリン療法、急性脳症、重症心身障害者

はじめに

急性脳症とは、中枢神経系の非炎症性浮腫による機能障害とされ、さまざまな要因が発症に関与している¹⁾。原因がはっきりしない場合に有効な治療はなく、脳浮腫やけいれんに対する対策や、呼吸循環の維持などの支持療法が中心となっている。しかし、急性脳症の中でよく知られるインフルエンザ脳症に関しては、最近本邦においてガイドラインが発表され、特異的治療法として、メチルプレドニゾロン・パルス療法とともにガンマグロブリン療法の有効性が提唱された²⁾。今回、われわれは原因不明の急性脳症を発症した重症心身障害者に対して大量ガンマグロブリン療法（2 g/kg）を行った後、速やかな回復をみたので報告する。

●既往歴

周産期に由来する重症心身障害のため、幼児期より当院に入院中。現在、大島分類1（寝たきり、知能指数20以下）の痙直型脳性麻痺だが、左上肢は粗大運動可能で、全介助にて経口摂取している。発語は「オーイ」という言葉のみ。てんかんに対してはバルプロ酸、フェニトイン、エクセグラン、クロバザムを内服し、コントロールは良好で5年以上発作はない。頭部CTでは左大脳半球の著明な萎縮が認められる。

●現病歴

2004年2月26日（発症前日）より33～34度台の低体温が出現（通常35度台）。発症前の少なくとも1カ月間には、感冒等の感染症状や何らかの体調変化はみられなかった。

●経 過（図1）

2月27日（第1病日）より傾眠傾向となり、徐々に悪化。第3病日には意識レベルはⅢ-300の深昏睡状態となり、自発運動は消失した。心拍、血圧は安

症 例

●症 例 36歳、男性

国立病院機構福井病院 小児科

別刷請求先：竹内 元浩 〒914-0195 福井県敦賀市桜ヶ丘町33-1 国立病院機構福井病院小児科

（平成18年7月21日受付，平成18年12月15日受理）

High-Dose γ -Globulin Therapy in a Patient with Acute Encephalopathy Motohiro Takeuchi

Key Words: acute encephalopathy, high-dose γ -globulin therapy, severe motor and intellectual disabilities

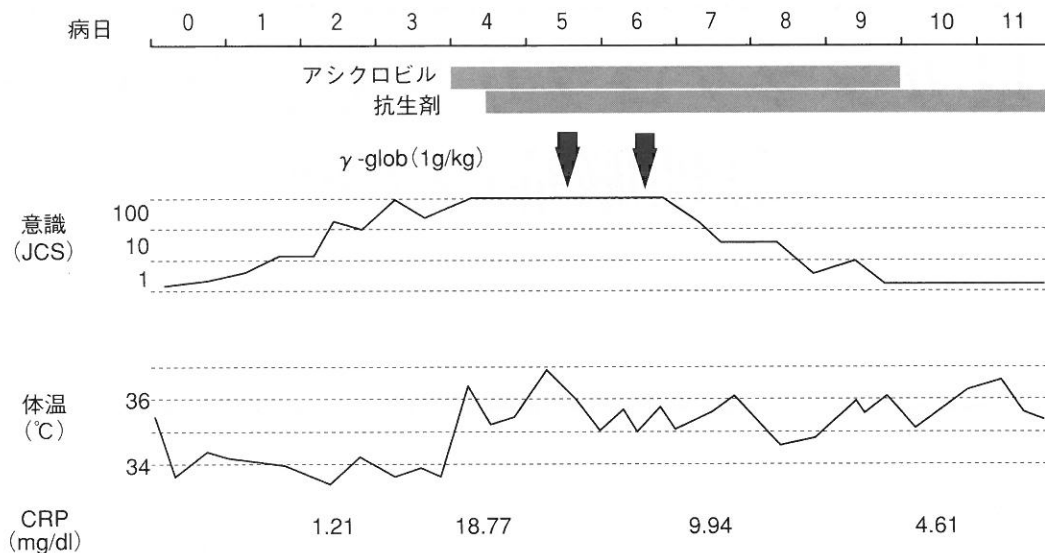


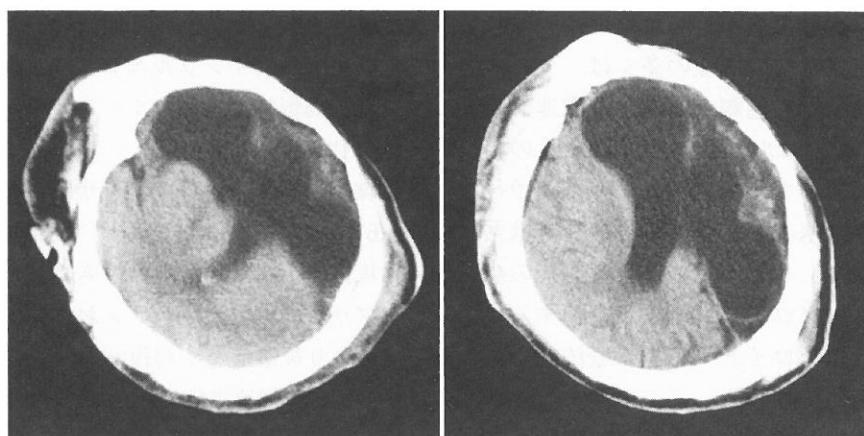
図1 経過表

表1 主要検査所見

血液検査 (1)		血液検査 (2)	
WBC	4,800 / μ l	IL-6	34.4 pg/ml (基準値<10pg/ml)
Hb	13.3 g/dl	TNF- α	24 pg/ml (基準値<6pg/ml)
Plt	27.4×10^4 / μ l	髄液検査	
CRP	1.21 mg/dl		
AST	32 IU/l	細胞数	2/3
ALT	35 IU/l	蛋白	30 mg/dl
LDH	126 IU/l	糖	80 mg/dl
CK	17 IU/l	Cl	115 mEq/l
NH ₃	37 μ g/dl	myelin basic蛋白	<40 pg/ml
ANA	陰性	IL-6	18.8 pg/ml
ミクロゾームテスト	陰性	TNF- α	<6 pg/ml
サイロイドテスト	陰性	oligoclonal band	陰性
静脈血ガス		単純ヘルペスPCR	陰性
pH	7.377	ウイルス分離	陰性
pCO ₂	54.1 mmHg		
B.E.	4.2 mmol/l		

定していたが、舌根沈下による努力性呼吸、尿閉が出現、また経口摂取不能となったため経鼻経管栄養に変更した。頭部CTでは、びまん性の脳浮腫が認められたが(図2)、脳血流シンチグラフィ(¹²³I-IMP)では明らかな血流異常部位はみられなかった。血液検査では代謝性アシドーシスやアンモニア上昇はなく、自己抗体陰性で抗てんかん薬の血中濃度の変動もなかった。髄液一般検査では炎症所見陰性であった。しかし血清IL-6、TNF- α および髄液中IL-6は軽度上昇していたため(表1)、何らかの感染症を背景とする急性脳症と考えられた。残念ながら、ペア血清によるインフルエンザ抗体検査や髄液ヘル

ペスウイルスPCR(polymerase chain reaction)、髄液ウイルス分離はすべて陰性で、急性脳症の原因は不明であった。また臨床症状の点からも先行感染は明らかではなかった。脳浮腫については、もともと著しい脳萎縮のため頭蓋内に十分なフリースペースがあり、脳圧亢進を示すバイタルサイン異常(クッシング徴候)やうっ血乳頭もなかったため、脳浮腫軽減の処置は行わなかった。髄液ヘルペスウイルス陰性を確認するまでアシクロビルを静注した。発症後、中枢神経機能障害によると思われる低体温を呈していたが、第4病日、36度前後への発熱とともに血液検査においてもWBC28,400/ μ l、CRP18.7



(a) 発症時

(b) 回復後

図2 頭部CT所見

発症時には脳浮腫により脳溝が消失している。もともと左大脳半球は著しく萎縮している。

mg/dl まで上昇。左肺の誤嚥性肺炎を併発していることが判明したため、抗生剤と酸素投与を開始した。意識の回復みられなかったため、第5病日よりガンマグロブリン（ベニロン I®）1.0g/kg/day を連日2日間投与した（総量2.0g/kg）。投与に当たっては両親に危険性を説明し、同意を得た上で行った。とくに副作用はみられなかった。第7病日（投与終了翌日）より、左上肢や顔面の自発運動が始まり、第9病日には「オーイ」という発語がみられるようになり、意識は完全に回復した。第12病日から経口摂取も再開したが、摂食嚥下機能も保たれていた。頭部CT所見上も脳浮腫は改善し（図2）、さらにMRIでも出血や梗塞等の脳血管障害の所見は認められなかった。

考 察

急性脳症の厳密な定義はないが、一般的には中枢神経系の浮腫による機能障害とされ、感染、免疫、栄養、代謝異常、薬物、毒素などさまざまな要因が発症に関わっている¹⁾。急性脳症の治療は、支持療法が主体であり、呼吸、循環、脳圧、けいれんの管理が中心となる。脳炎／脳症の領域では、ヘルペス脳炎に対するアシクロビルや、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）に対するステロイドは有効な薬物治療となりうるが、原因不明の脳炎／脳症では有効な根治療法はない。

さまざまな急性脳症のうち、インフルエンザ脳症は日本で多い疾患であり、致死率は30%、後遺症は25%にのぼる重篤な疾患である³⁾。現在でも、治療

法が完全に確立されているとはいえないが、2005年12月、ようやく治療ガイドラインが公表された²⁾。その中で、特異的治療としてはメチルプレドニゾロン・パルス療法が最も推奨されているが、同時にガンマグロブリン療法（1g/kg）の有効性も提唱されており、実際の症例での使用経験も報告されている⁴⁾。ガンマグロブリンは、川崎病における抗炎症、抗サイトカイン作用がよく知られているが⁵⁾、特発性血小板減少性紫斑病やギラン・バレー症候群に対しても優れた臨床効果を示す。その作用機序は、いまだに不明な点も多いが、ガンマグロブリンのFc部分がエフェクター細胞や食細胞上のFcレセプターに結合することにより、免疫担当細胞の活性化が抑制されることが重要なメカニズムとされている⁶⁾。

ガンマグロブリンは、分子量約15万-17万 kDa で血液脳関門の通過が困難なため、ステロイド・パルス療法の方が脳内の抗炎症効果が期待されるが⁷⁾、今回の自験例では重症細菌性肺炎を併発していたため、われわれは安全性と感染に対する効果も期待して、ガンマグロブリン療法を選択した。その結果、4-5日で意識状態も正常化した。自然経過で軽快した可能性を完全には否定できないが、投与終了翌日から神経学的所見が速やかに改善し始めた点を考えると、免疫学的に活性化された状態がガンマグロブリンによって是正された可能性が高い。実際に、今回測定した範囲では、血清中のIL-6、TNF- α および髄液中IL-6が軽度上昇していた。強い脳萎縮を示す重症心身障害者であるため、血液脳関門の防御機構が十分ではなく、何らかのウイルス感染を背景にして産生亢進したサイトカイン等の液性因子が、

容易に中枢神経を傷害したのかもしれない。一般に、原因をはっきり特定できない脳症の多くは、ウイルス感染に続発する免疫系の過剰な活性化が関連するといわれている¹⁾。インフルエンザ脳症は、その自己免疫反応の誘導が他のウイルスより強いため予後不良となっているが、基本的な発症メカニズムは共通点が多いと思われる。したがって、急性脳症の少なくとも一部はガンマグロブリン療法が奏功するはずである。さらに、ステロイド・パルス療法との併用により相乗効果も期待される。

大量ガンマグロブリン療法の危険性としては、アナフィラキシー反応や未知の病原体の混入が挙げられるが、原疾患の重篤性と川崎病等での豊富な実績をふまえると、実施に当たって大きな障害とはならない。それよりも、保険適用がなく、薬剤がきわめて高価であるという経済的な問題の方が大きい。その点が解決されれば、インフルエンザ脳症以外にも、大量ガンマグロブリン療法は急性脳症において治療手段の選択肢の1つとなりうる可能性が考えられる。

[文献]

1) 水口雅：脳炎・脳症 In 小児神経学講義。有馬正高

編，診断と治療社，東京，p.77-89，2003

- 2) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班，主任研究者森島恒雄：インフルエンザ脳症ガイドライン，p.12-16，2005
- 3) 森島恒雄：インフルエンザ脳症の治療指針，日臨61：2006-2012，2003
- 4) 坂田宏，岡本年男，中村英紀：大量ヒト免疫グロブリン，デキサメサゾンおよびアマンタジン投与により後遺症なく回復したインフルエンザ脳症の2例，小児感染免疫 12：85-88，2000
- 5) Terai M, Jibiki T, Harada A et al: Dramatic decrease of circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease after gamma globulin treatment. J Leukoc Biol 65：566-572, 1999
- 6) Kazatchkine MD, Kaveri SV: Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med 345：747-755, 2001
- 7) 横田俊平：インフルエンザ関連脳症の治療，インフルエンザ 2：45-50，2001

High-Dose γ -Globulin Therapy in a Patient with Acute Encephalopathy

Abstract Acute encephalopathy is a functional disorder mainly characterized by cerebral edema. Supportive therapy is the mainstay of treatment for this condition. We report a patient with severe motor and intellectual disabilities who developed acute encephalopathy of unknown origin. After high-dose γ -globulin therapy (2g/kg), his neurological symptoms improved from the following day, resulting in complete recovery of the patient. High-dose γ -globulin therapy, the effectiveness of which for influenza-associated encephalopathy is being confirmed, is worth trying in acute encephalopathy from other causes.