

【鑑別疾患】

救急疾患の背景として考えられる鑑別およびその検討を行う。

1. 外傷

十分に外傷の可能性を疑わせるエピソードが存在し、無発熱性の脳内出血を起こしているため考慮すべきである。ただし、CSF の所見は少なくとも数時間前に出血していたことを示唆するもので、エピソードから考えられる外傷だけで説明はできない。

出血部位が両側の脳白質および小脳白質、深部灰白質、橋と広範囲にわたって多発性に存在しており、しかも対称性であることも外傷を原因とすると説明ができない。

また、頭蓋底の骨折により難聴をきたすことはあるが、特に頭蓋底骨折を疑わせる所見はなく、両側の感音性難聴を説明できるものではない。

2. 感染

患児は発熱しておらず、むしろ低体温を呈しているが、重篤な感染症の場合は低体温をきたすことも考えられる。ただし、その場合は通常ショックを伴っており、体温以外のバイタルが比較的安定しており、他臓器の障害も示唆されていない患児においては考えにくい。

CSF の所見上細胞数が少なく、特にこれほどの重篤な症状を引き起こす細菌性髄膜炎があったとは考えられない。また、深部灰白質や脳幹部の対称性の出血も髄膜炎を支持するものではない。

胎児期の感染症を考慮するならば、先天性感音性難聴を呈したことから風疹とサイトメガロウイルスがもっとも疑わしい。しかし、小頭症、他臓器の障害、頭蓋内石灰化、網膜症などがいずれもなかったこと、および PCR の結果と母体抗体価から両感染症は否定的である。

後天的なエンテロウイルスと単純ヘルペスウイルス感染は全身症状を伴わずに中枢神経症状のみを起こすことがあるが、その場合は本症例のような重篤な脳出血を伴うことはなく、PCR 結果からも否定的である。

3. 薬剤性中枢神経障害

急性の脳症においては鑑別に挙げるべきものではあるが、明らかな出血が確認されている以上、積極的には疑わない。また、凝固能も正常で他臓器での出血もなく、出血傾向になっていたとも考えられない。

4. 出生に伴う脳血管障害

出生に伴って脳血管障害が起こることがあるが、その場合は生後まもなく発症し、生後 7 日目に発症した本症例には当てはまらない。また、本症例ほど重篤な障害をきたすこともほとんどなく、否定的である。

何らかの要因で脳が広範にわたって虚血状態に置かれると、対称的な脳内出血を認めることも考えられる。呼吸障害や不整脈が潜在的に存在していれば、脳が虚血に陥る可能性があるが、同時に他臓器の障害も見られるはずであり、脳のみ特異的に障害が出るとは考えにくい。

5. 代謝性疾患

代謝性疾患のうち有機酸、アミノ酸、アンモニア、グルコースの代謝異常およびペルオキシソーム病とミトコンドリア病では急性の脳症を呈することがある。

有機酸代謝障害は嘔吐とアシドーシスをきたすことより除外できる。アミノ酸代謝異常および尿素サイクルで急性の発作および脳症を呈する場合は、感染が併発してタンパク分解が亢進したときのように、異化ストレスがかかったときである。ガラクトース血症のようなグルコース代謝異常では、低血糖とそれによる二次性の脳症をきたすが、同時に嘔吐とアシドーシス、黄疸を伴い、新生児スクリーニング検査でも否定されているため考えにくい。

Zellweger 病、副腎白質ジストロフィーなどペルオキシソーム病も脳症をおこすが、これも通常は生後間もなく症状があらわれ、奇形や肝腫大を伴う。また、脳内出血を説明することができない。

6. ミトコンドリア病

ミトコンドリア病は代償しきれない乳酸アシドーシスとショックを起こすこともあるが、脳症のみで発症す

る場合もある。本症例では高乳酸血症を伴わないながらも、CSF で乳酸値の異常高値を認めたことから、脳症のみで発症した可能性を考えることができる。特に、Leigh 脳症は亜急性壊死性脳症として知られており、比較的大脳皮質は保たれるものの、基底核、視床、深部白質、脳幹部、小脳、脊髄が対称性に障害されることが特徴的である。本症例のように亜急性ではなく急性に発症することもしばしばあり、脳幹部の障害、あるいは出血による脳圧亢進によって脳幹部が圧迫されて発症したと考えれば、他の疾患よりもよく説明することができる。

ただし、今回ほどの出血は Leigh 脳症としては特殊であり、むしろ MELAS(Mitochondrial encephalopathy, Lactic acidosis, Stroke)に近い。児の年齢や、乳酸アシドーシスがないこと、出血部位(典型的な MELAS では後頭部を中心に梗塞様の病変が見られる)から MELAS も否定的である。出血の部位からは Wernicke 脳症を疑うこともできるが、これはピルビン酸デヒドロゲナーゼの活性低下を伴うことがあり、しかもこの酵素が先天的に欠損すれば Leigh 脳症の原因となることもある。さらに、先天性難聴があったこともミトコンドリア関連疾患を疑わせる。

以上より、出血量のみ典型的ではないが、臨床的には Leigh 脳症が最も疑わしく、Leigh-like syndrome という診断名を用いることとした。

【分子学的診断】

筋生検ではクエン酸合成酵素の活性が低下していたことから、ミトコンドリア数の減少が示唆され、複数の電子伝達系酵素活性について異常も見つかった。ただし、ピルビン酸デヒドロゲナーゼの欠損は否定された。母系遺伝を示唆するような家族歴がないこと、および複数の酵素について活性異常が生じていることから、mtDNA の primary な変異があるとは考えにくく、実際に mtDNA を調べても特に異常は見つからなかった。また、核 DNA の検索でも特に原因遺伝子を同定することはできなかった。

以上より、臨床的には Leigh-like syndrome と診断されたが、分子学的には診断をつけることができなかった。ただし、過去に Leigh 脳症と診断されているケースの 20-50%では分子学的診断には至っておらず、これは核 DNA に存在するミトコンドリアの機能に関わる重要な遺伝子のうちの多くが未だ同定されていないことによる。したがって、今回のケースでも核 DNA に何らかの異常があった可能性が考えられるが、将来この夫婦が別の子供をもうける際に伴うリスクに関しては評価しきれない。