

症例報告

一過性脳虚血発作様症状で発症し遺伝的要因が疑われた
可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎/脳症の1例

忽那 史也^{1)*} 上野 未貴¹⁾²⁾ 徳田 昌紘¹⁾
 岩永 洋¹⁾ 堤 圭介³⁾

要旨：一過性脳虚血発作様症状で発症し、家族歴から遺伝的要因が考えられる1例を経験した。症例は26歳男性。8歳時にも類似の病歴がある。突然の構音障害、嚥下障害を発症したが数時間で軽快した。翌日、同様の症状が再発し当科へ入院した。症状は2時間で軽快したが、MRIで両側深部白質にDWI高信号域を認めた。後日画像所見の消失を確認し可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎/脳症（mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion, 以下MERSと略記）と診断した。同胞に同様の臨床経過を示すMERSの既往があり、MERS発症機序の一因として遺伝的要因の関与が示唆された。

（臨床神経 2022;62:224-230）

Key words：脳梁膨大部病変, MERS, 家族内発症, TIA様症状, 脳卒中様症状

はじめに

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎/脳症（mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion, 以下MERSと略記）は2004年にTadaらが報告した脳炎/脳症を呈する疾患群であり、臨床経過や頭部画像所見により診断される¹⁾。主に小児に発症し、MRIでは脳梁膨大部を中心に拡散強調画像（Diffusion-weighted imaging, 以下DWIと略記）で高信号域を認め、症状の改善に伴い画像所見も消失することが特徴である。典型的な初発症状としては異常言動や意識障害、痙攣が多く報告されており、通常10日以内に後遺症なく回復し、予後は比較的良好とされている。一方、その病態や発症機序に関して、髄鞘内浮腫・電解質異常、遺伝的要因などが想定されているが²⁾³⁾、不明な点も多い。

今回我々は、非典型的な一過性脳虚血発作（transient ischemic attack, 以下TIAと略記）様症状で発症し、家族歴の明らかなMERS成人例を経験した。MERS発症における遺伝的要因の関与を示唆する症例であり、家族性MERSの既報を中心に文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：26歳、男性

主訴：右半身の異常感覚、構音障害、嚥下障害

既往歴：8歳の頃、感冒に伴い一過性に右半身の筋力低下、構音障害、嚥下障害を来し近医に入院した。頭部MRIで脳梁膨大部と両側深部白質にT₂強調画像/Fluid-attenuated inversion recovery（FLAIR）画像で高信号域を指摘された（Fig. 1A, B）。症状は数時間で消失し、第5病日に再検されたMRIでは異常信号の消失が確認された（Fig. 1C, D）。この時点では確定診断されなかったが、後方視的にはMERSであったと考えられる。

内服歴：特記なし。

家族歴（Fig. 2）：同胞は3人。弟（III-6）が9歳、13歳、14歳、15歳、16歳の頃に一過性の不全片麻痺・構音障害を来し、13歳時以降は当施設へ入院した。頭部MRIで脳梁膨大部及び両側深部白質、時期によっては内包・視床・中脳などにも異常信号を認め、MERS（type 2）と診断されている（8）（Fig. 3A~D）。弟以外の家族に類症はなかった。また、三等親以内に近親婚は確認されなかった。

現病歴：2019年8月、仕事中に突然の喋りにくさ、舌の動かしにくさを自覚した。徐々に右上下肢の筋力低下、嚥下障

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター脳神経内科 [〒856-0835 長崎県大村市久原2丁目1001-1]

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター脳神経内科

²⁾ 現：医療法人寺沢病院内科

³⁾ 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター脳神経外科

(Received September 7, 2021; Accepted October 5, 2021; Published online in J-STAGE on February 25, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001697

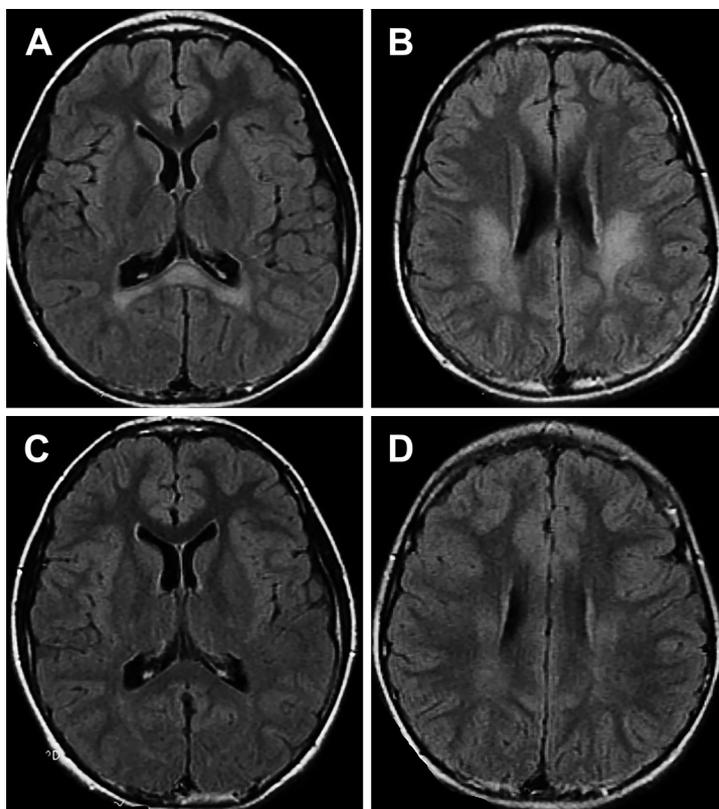


Fig. 1 MRI at the age of 8 years.

A, B) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging revealed the high intensity area in the splenium of the corpus callosum and bilateral cerebral deep white matter. C, D) Follow-up MRI with FLAIR performed 5 days later revealed complete resolution of the abnormal high intensity area.

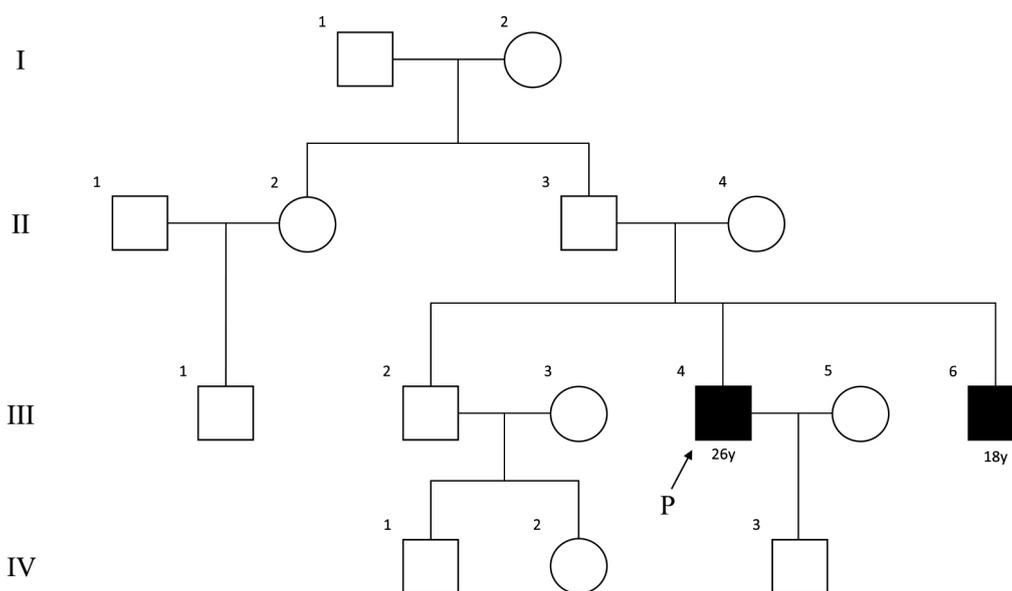


Fig. 2 Pedigree of the family.

Squares and circles indicate male and females. Family members with similar symptom are shown in black. P: proband.

害が出現したため発症 3 時間後に当院救急外来を受診した。

受診直後より症状は改善を認め、来院から 1 時間後には症状

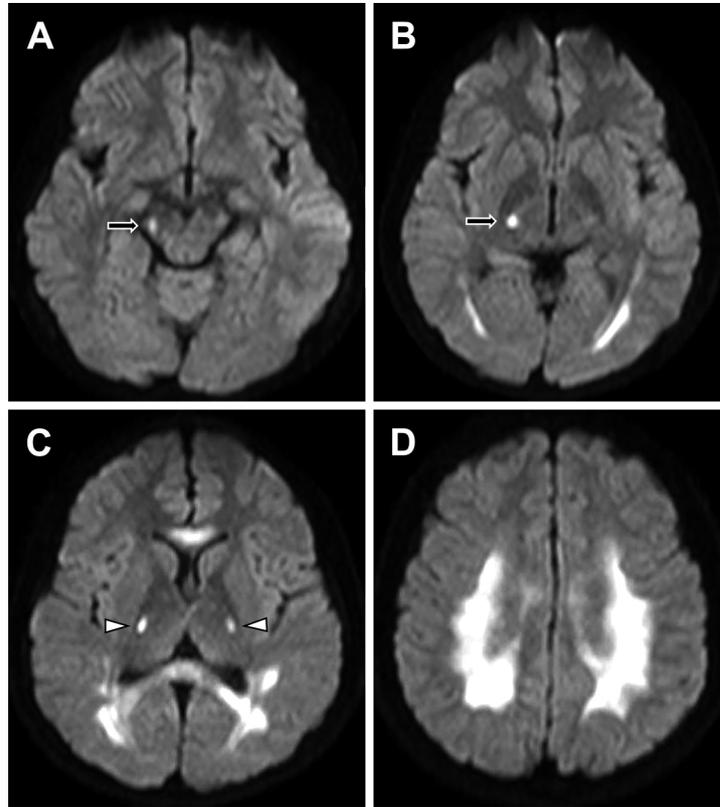


Fig. 3 MRI of the patient's brother at the age of 14 years.

A–D) Diffusion-weighted imaging revealed the high intensity area in the right midbrain/lateral thalamus (arrows), bilateral internal capsule (arrowheads), genu/splenium of the corpus callosum, and bilateral cerebral deep white matter.

が消失したため同日は帰宅した。翌日午後と同様の症状が再燃し、近医で施行した頭部MRIで異常を指摘され、精査目的に当科へ入院した。

入院時所見：身長 171.0 cm，体重 75.1 kg。血圧 112/58 mmHg，心拍数 79 回/分，呼吸数 18 回/分，体温 37.7°C，SpO₂（室内気）97%。眼球結膜黄染・充血なし，眼瞼結膜貧血なし，頸部リンパ節腫脹なし，胸腹部に異常所見なし。神経学的所見では意識清明。言語理解や書字は可能であったが発声障害があり，無声であった。また，嚥下障害が見られ，挺舌は不可であった。右下部顔面筋に軽度の筋力低下を認められたが，四肢では筋力低下を認めなかった。感覚系では右半身にじんじんとした異常感覚を認めた。四肢の腱反射は正常で，病的反射はみられなかった。

検査所見：血液検査では一般血液検査，生化学，血液凝固系に異常所見はみられなかった。甲状腺機能異常やビタミンB群の低値もみられず，ビルビン酸 0.48 mg/dl，乳酸 9.6 mg/dl と上昇はなかった。髄液検査では細胞数 1/mm³，蛋白 53 mg/dl，髄糖 59 mg/dl（同時血糖値 96 mg/dl），IgG・Index 0.55，ビルビン酸 0.72 mg/dl，乳酸 9.1 mg/dl，ミエリン塩基性蛋白 <31.3 pg/ml，オリゴクローナルバンド陰性，と異常所見はなかった。ウイルス学的検査ではEBウイルス抗体，水

痘带状疱疹ウイルス抗体，ムンプスウイルス抗体はいずれもIgM陰性，IgG陽性であった。

画像所見：頭部MRIではDWIで両側大脳深部白質から脳梁膨大部後外側にかけて左右対称性の高信号域を認めた（Fig. 4A）。同部位はapparent diffusion coefficient（ADC）mapで低信号，T₂強調画像/FLAIR画像で高信号を示していた。

入院後経過：入院2時間後に症状は完全に消失した。受診時に37.7°Cの体温上昇を認めたが，検査結果から感染症は否定的と考え抗菌薬や抗ウイルス薬は使用せず，入院第2病日には自然に解熱した。鑑別疾患として脳梗塞や脱髄性疾患，ミトコンドリア病などの白質病変を呈する疾患が考慮されたが，脳血管障害のリスク因子はなく，髄液検査でも異常所見はなかった。同胞が同様の臨床経過を呈しMERSと診断された家族歴があり，頭部MRI所見も踏まえMERSの可能性を第一に考え，対症療法のみで経過観察とした。

入院第2病日に構音障害が再燃したが，4時間程度の経過で消失した。第3病日以降は症状の再燃を認めなかった。第7病日に施行した頭部MRIでは深部白質の異常所見は消失していなかったものの（Fig. 4B），症状の再燃がみられなかったため退院した。退院後，第21病日に施行した頭部MRIで深部白質の異常信号が消失していることを確認し（Fig. 4C），

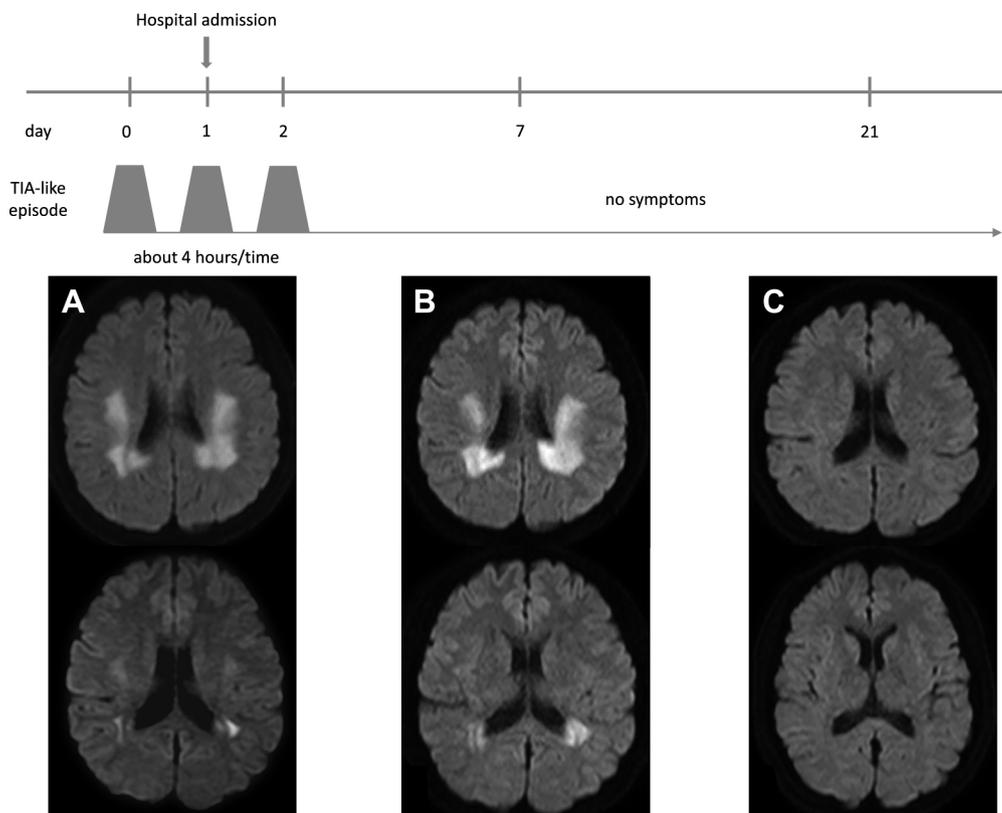


Fig. 4 Clinical course and MRI.

A) Diffusion-weighted imaging revealed high intensity area in the bilateral cerebral deep white matter on admission and B) the 7th hospital day. C) Follow-up MRI on the 21st day from admission revealed complete resolution of the abnormal high intensity area. TIA: transient ischemic attack.

MERS と確定診断した。以降は症状の再発はなく経過している。

考 察

本例における臨床的特徴は、① 家族内発症 ② MERS type 2 の画像所見 ③ TIA 様症状の反復（唯一の成人例）④ 再発までの期間が最長（18年）等である。

I. 家族内発症例と遺伝的要因

MERS の発症機序は未だ明らかではないが、病態として 1) 脳梁膨大部またはその周囲の髄鞘内浮腫・間質性浮腫 2) 電解質異常に伴う脳浮腫、3) 炎症細胞の一過性局所浸潤等が推察されており、背景に遺伝的要因の関与が示唆される症例も報告されている³⁾。

最近 Kurahashi ら⁴⁾ は、MERS 家族内発症例 2 家系の解析から、オリゴデンドログリアの分化並びに維持に関連した *myelin regulatory factor* (*MYRF*) 遺伝子のミスセンス変異を同定し、両側大脳白質病変を伴う MERS の病因に遺伝的なミエリン形成の脆弱性が関与する可能性を報告した。自験例と同胞（実弟）の臨床経過並びに画像所見は類似し、いずれも再発している点から、本家族例の発症機序においても遺伝的因

子の潜在が示唆される。家族内発症例の既報は少なく、自験 1 家系以外では姉妹³⁾ と一卵性双生児⁵⁾ の 2 家系、並びに上記 Kurahashi らが解析した 2 家系（1 家系は文献 3 と重複）が報告されているに過ぎない。本例を含めた 8 症例の臨床像を Table 1 に示す（遺伝子異常がみられた Kurahashi らの 8 例からは、MERS の画像所見まで確認された 4 例中、文献 3 との重複例を除く 2 例を提示している）。初発年齢は 2 歳から 10 歳（平均：6 歳 9 ヶ月）で学童期に多い。男女比は同等であるが全体の症例数が少ないため、性差の有無については今後検討する必要がある。また、家族内発症例は本邦からの報告のみであった。一般的な MERS の既報例も日本を中心とした東アジアからの報告が多いことから、疾患の地域性についても今後のさらなる検討が必要である。

MERS は病変の広がりにより、画像所見が脳梁のみにみられる type 1 と、対称性白質病変を含む type 2 に分けられている⁶⁾⁷⁾。小児 MERS 84 症例の画像解析によれば、type 2 を呈する症例は 3 例（3.6%）と少ない²⁾。一方、家族内発症例の MRI 所見は、全例 MERS type 2 であることが特異的である（Table 1）。Case 5 や Case 7（実弟）再発時の異常信号はさらに内包後脚・視床外側・中脳等にまで及んでおり（Table 1）、大脳白質病変の進展範囲（重篤度）に関しても遺伝的素因の関与が疑われる。Kurahashi らは、家族性 MERS の病態が、

Table 1 Reported cases of mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS) with a familial history.

Author/year	Families	Case No./ Sex	Age at onset (years)	Symptoms	Reversible lesions on MRI	Type of MERS	Duration of symptoms	Treatment	Prognosis
Imamura T./2010	A	1/F	6		SCC/Bi-DWM	type 2		Midazolam, ampicillin, mPSL pulse	GR
		2/F	2	Seizures, Impaired orientation	SCC/Bi-DWM	type 2	4 days	Dexamethasone, ampicillin	GR
		3/F	9		SCC/Bi-DWM	type 2	ND	NP	GR
Kurahashi H./2018	B	4/F	3 6, 7, 8	Seizure Altered consciousness	SCC/Bi-DWM SCC/Bi-DWM	type 2 type 2	3 days ND	mPSL pulse NP	GR GR
		5/M	7	Lassitude of left arm, Gait disturbance	Bi-DWM	type 2		mPSL pulse, ACV	GR
		6/M	9	Impaired orientation, Gait disturbance	SCC/Bi-IC/DWM	type 2	2-3 days	mPSL pulse, IVIg	GR
Tahara J./2016	C	6/M	10	Facial palsy, Lassitude of left arm	SCC/Bi-DWM	type 2		mPSL pulse, ACV	GR
		9		SCC/Bi-DWM	type 2		Observation	GR	
		13		Dysphagia, Dysesthesia, Hemiparesis	SCC/Bi-DWM	type 2		Aspirin, PSL, Vitamin agents	GR
Shigeno A./2020 (The brother of the present case)	D	7/M	14		G-SCC/IC/T/CP/Bi-DWM	type 2		Anti-virus drug, PSL	GR
		15		Visual field defect	SCC/Bi-DWM	type 2	2-5 hours	Observation	GR
		16		Hemiparesis	CC/IC/T/CP/Bi-DWM	type 2		Observation	GR
Kutsuma F./2021 (Present case)		8/M	8	Dysarthria, Lassitude of body	SCC/Bi-DWM	type 2		Observation	GR
		26		Dysphagia, Dysarthria, Dysesthesia	Bi-DWM	type 2		Observation	GR

No: number, F: female, M: male, SCC: splenium of corpus callosum, Bi-DWM: bilateral deep white matter, Bi-IC: bilateral internal capsule, DWM: deep white matter, G-SCC: genu and splenium of corpus callosum, IC: internal capsule, T: lateral thalamus (Thalamocortical fibers), CP: cerebral peduncle, CC: corpus callosum, ND: not described, NP: not performed, mPSL: methyl prednisolone, ACV: acyclovir, IVIg: intravenous immunoglobulin, PSL: prednisolone, GR: good recovery, according to Glasgow Outcome Scale.

MYRF 遺伝子変異のない通常の MERS 孤発例とは異なる可能性を指摘し、前者に対し“MYRF-related mild encephalopathy with reversible myelin vacuolization (MMERV)”という診断名を提唱している⁴⁾。

II. TIA 様症状で発症する MERS

本例は、一過性の構音障害や嚥下障害・片麻痺など脳卒中 (TIA) を想起させる症状で急性発症した。脳卒中様症状で発症した MERS の既報は少なく、今回渉猟し得た限りでは 13 例である^{5)8)~17)}。中でも TIA 様の症状で初発した症例はさらに稀で、自験例とその同胞を含めても 5 例のみであり、本例以外はすべて学童期の小児であった。小児脳血管障害の臨床、念頭に置く必要がある。

TIA を含む脳卒中様症状を示す MERS 13 例中 10 例 (76.9%) の画像所見が type 2 であり、通常の MERS における type 2 の頻度 (3.6%)²⁾ よりもかなり高いことから、深部白質病変が脳卒中様症状と関連する可能性が示唆される。一方 Hibino らは、type 1 においても脳卒中様症状を来す理由として、半球間の統合を行う脳梁膨大部のみでも運動麻痺を来し得る可能性と、MRI 画像で確認できない白質の障害に起因する可能性を考察している⁹⁾。本例では片側の TIA 症状で発症したものの、頭部 MRI の異常信号には明らかな左右差は指摘できず、軸索障害の重篤度と異常信号の程度が並行しない。MRI 画像に反映されない機序によって、軸索の一過性機能不全を来す病態が存在する可能性がある⁸⁾。

極めて稀ではあるが、特に自験例のような成人発症の MERS で脳卒中様症状を呈した場合、急性期には TIA や脳梗塞との鑑別が困難となりやすい。虚血性脳卒中として抗血小板薬を使用された事例もあり¹⁷⁾、頭部 MRI の DWI 画像で脳梁膨大部や深部白質に高信号域を認める場合には、脳卒中様症状で発症した MERS の可能性も念頭に置くべきである。

III. MERS 再発例について

一般に MERS の再発は稀であるが、家族例では 8 例中 4 例 (50%) と比較的高頻度の再発を認めている。脳卒中様症状を来した MERS においても、13 例中 4 例 (30.8%) と頻度が高い傾向にある。再発例の既報はいずれも小児例であり^{5)8)16)18)~20)}、初発から再発までの期間は数ヶ月から 1 年の報告が多いが、家族内発症の 1 例では 2 年 7 ヶ月と比較的長い。本例では 8 歳時の初発から、18 年の無症候期を経て成人期に再発している点特徴的であった。このような長期間を経ての再発については過去に記載がなく、成人期での再発例も報告されていない。家族性 MERS では、一般の孤発例よりも長い間欠期があり得る。初期の画像所見のみでは他の白質脳症との鑑別が困難となる可能性も考えられるため、小児期に MERS を発症した後、成人期に再発する可能性を認識しておく必要がある。

結 語

小児期に非典型的な TIA 様症状で初発し、成人期に同様の症状で再発した家族性 MERS の症例を報告した。家族内発症を起した MERS の既報は極めて稀であるが、再発頻度は通常より高い。MRI 画像所見は全例 type 2 であり、2 家系に共通した遺伝子異常が発見されている。孤発性 MERS とは別の病態である可能性も推察されており、今後さらなる研究の発展が望まれる。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004;63:1854-1858.
- 2) Li G, Li S, Qi F, et al. Mild encephalitis/encephalopathy in children with a reversible splenial lesion. *Radiol Infect Dis* 2018;5:118-122.
- 3) Imamura T, Takanashi J, Yasugi J, et al. Sisters with clinically mild encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)-like features; Familial MERS?. *J Neurol Sci* 2010;290:153-156.
- 4) Kurahashi H, Azuma Y, Masuda A, et al. MYRF is associated with encephalopathy with reversible myelin vacuolization. *Ann Neurol* 2018;83:98-106.
- 5) Tahara J, Shinozuka J, Awaguni H, et al. Mild encephalopathy with reversible lesions in the splenium of corpus callosum and bilateral cerebral deep white matter in identical twins. *Pediatr Rep* 2016;8:6615.
- 6) Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, et al. 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;292:24-27.
- 7) Mao XJ, Zhu BC, Yu TM, et al. Adult severe encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion of the corpus callosum: a case report. *Medicine* 2018;97:e11324.
- 8) 重野晃宏, 日宇 健, 岩永 洋ら. 長期にわたり TIA 様症状の再発を繰り返した“可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (MERS)”の小児例. *脳神経外科* 2020;48:131-140.
- 9) Hibino M, Horiuchi S, Okubo Y, et al. Transient hemiparesis and hemianesthesia in an atypical case of adult-onset clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion associated with adenovirus infection. *Intern Med* 2014; 53:1183-1185.
- 10) Dong K, Zhang Q, Ding J, et al. Mild encephalopathy with a reversible splenial lesion mimicking transient ischemic attack: a case report. *Medicine* 2016;95:e5258.
- 11) Liptai Z, Ivády B, Barsi P, et al. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion in children. *Ideggyogy* 2013;66:67-71.
- 12) Bulakbasi N, Kocaoglu M, Tayfun C, et al. Transient splenial lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1983-1986.

- 13) Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, et al. 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.
- 14) Kimura E, Okamoto S, Uchida Y, et al. A reversible lesion of the corpus callosum splenium with adult influenza-associated encephalitis/encephalopathy: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:220.
- 15) Ueda F, Yoshie Y, Aburano H, et al. Splenial and white matter lesions showing transiently-reduced diffusion in mild encephalopathy monitored with MR spectroscopy and imaging. *Magn Reson Med Sci* 2014;13:271-275.
- 16) Ünver O, Kutlubay B, Besci T, et al. Transient splenial lesion of the corpus callosum related to migraine with aura in a pediatric patient. *Acta Medica* 2016;59:64-66.
- 17) 阿部英治, 梶原 寛, 郷田 周ら. 多発性脳梗塞と鑑別が困難だった可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症. *脳卒中* 2014;36:443-448.
- 18) 森岡茂己, 小田部修, 上原久輝ら. 一過性脳梁膨大部病変を示した軽傷胃腸炎に伴う良性乳児けいれんを繰り返した2歳女児例. *脳と発達* 2010;42:449-453.
- 19) Hong JY, Park JK, Kim SH, et al. Recurrent clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) on diffusion weighted imaging: a case report. *J Korean Soc Radiol* 2011;64:213-216.
- 20) Kouga T, Iai M, Yamashita S, et al. A child with three episodes of reversible splenial lesion. *Neuropediatrics* 2013;44:199-202.

Abstract

Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) with a family history: an adult case

Fumiya Kutsuna, M.D.¹⁾, Miki Ueno, M.D.¹⁾²⁾, Masahiro Tokuda, M.D.¹⁾, Hiroshi Iwanaga, M.D., Ph.D.¹⁾ and Keisuke Tsutsumi, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

²⁾ Present address: Department of Internal Medicine, Terasawa Hospital

³⁾ Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

We present an adult case of mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). A 26-year-old man with a family history of MERS presented to our hospital owing to dysarthria and dysesthesia of the right side of his body. The duration of these symptoms was approximately 4 hours. T₂ and diffusion weighted MRI showed high signal intensity lesions in the bilateral deep white matter. On a 3-week follow-up MRI, the lesions had completely disappeared. We attributed this clinical course and image findings to MERS. The patient had experienced similar symptoms at the age of 8 years old. Furthermore, his younger brother showed a similar clinical history and experienced a few recurrence events during the age of 9–16 years old. The mechanism of MERS remains controversial. However, similar to our case, there are some case reports with a family history. In addition, a previous report has confirmed the existence of a heterozygous variant in the myelin regulatory factor gene in patients with MERS. Some genetic factors may induce MERS, especially with extensive white matter lesions.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:224-230)

Key words: deep white matter lesion, mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS), familial, transient ischemic attack, type 2 lesion