

Diazepam の経口投与が著効を示した Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep (CSWS) の 1 例

山本 克哉, 大沼 祥子, 福井 晃 矢
小澤 晃, 渋谷 秀則, 井上 重夫
阿部 淳一郎, 加藤 晴一, 大竹 正俊
中川 洋, 小沼 武英*, 厨川 和哉**

はじめに

Continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) は小児にみられる稀なてんかん症候群の 1 型であり, 脳波上の徐波睡眠時のほぼ持続的な広汎性棘徐波複合と知能の退行, 行動異常を特徴とする¹⁻³⁾。脳波所見の改善とともに知能障害や行動異常も改善するところから早期の本症の診断と適切な治療の必要性が指摘されているが, その治療法は未だ確立されていない。今回我々は CSWS の 1 例を経験したが, Diazepam (DZP) の経口投与が脳波所見の改善に極めて有効であったので文献的考察と併せて報告する。

症 例

患児: 6 歳, 女児 (1985 年 9 月 25 日生まれ)。

主訴: 極度の脳波異常。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 在胎 33 週, 2366 g で出生。生後 14 日目に Group B streptococcus による化膿性髄膜炎に罹患。当科にて治療を受けたが左全眼球炎から白内障をきたし, 右下肢痙性麻痺と水頭症を残した。水頭症に対し脳室・腹腔シャント術が施行された。脳波上てんかん性異常波が持続するため抗てんかん薬 (Phenytoin と Phenobarbital の併用, のち Sodium Valproate (VPA) 単独) の服用を継続していた。右下肢麻痺による運動発達の遅れ

が著明であったが, 精神発達の遅れは比較的軽度であった (表 1)。臨床的にてんかん発作は全く認められず, 2 歳時 (87 年 9 月) の脳波でもてんかん性発射は消失していた。しかし 91 年 9 月 12 日の記録では覚醒時に右半球優位の全般性棘徐波, 鋭徐波複合の散発が認められ, これらは睡眠に入ると同時にほぼ持続的に出現した (図 1)。以上の特徴的な脳波所見は CSWS に合致するものと思われた。

現症: 身長 106 cm, 体重 17.6 kg (それぞれ厚生省身体発育値⁴⁾ の 10,25 パーセンタイル値に相当), 頭囲 46.0 cm (同⁵⁾ 3 パーセンタイル以下, Ishikawa ら⁶⁾ の調査値の -3.6 SD に相当)。右白内障, 軽度の右下肢痙性麻痺を認めた他には異常所見はみられなかった。診察に際して, 不安, 緊張が強く, 口頭言語の了解は可能と思われたが自発言語はほとんどみられなかった。

DZP 静脈内投与の効果: 91 年 10 月 23 日の脳波でも前回の記録と同様の右半球優位の広汎性, 持続性棘徐波, 鋭徐波複合が認められた。このようなてんかん波に対する抑制効果を調べる目的で脳波モニター下に DZP 6 mg の静脈内投与を行

表 1. 1 歳 7 カ月時の発達指数 (遠城寺式)

移動運動	39
手の運動	89
基本的習慣	89
対人関係	79
発語	89
言語理解	79

仙台市立病院小児科

* 同 脳神経外科

** 同 中央臨床検査室

なった。その結果、投与終了40秒後に棘徐波、鋭徐波複合は消失し、替わって全誘導に50~100 μ Vの速波が出現した。18分後に再び全般的棘徐波複

合が出現するまでてんかん性放電は完全に抑制された(図2)。

DZP 経口投与後の経過: 以上の結果から本児

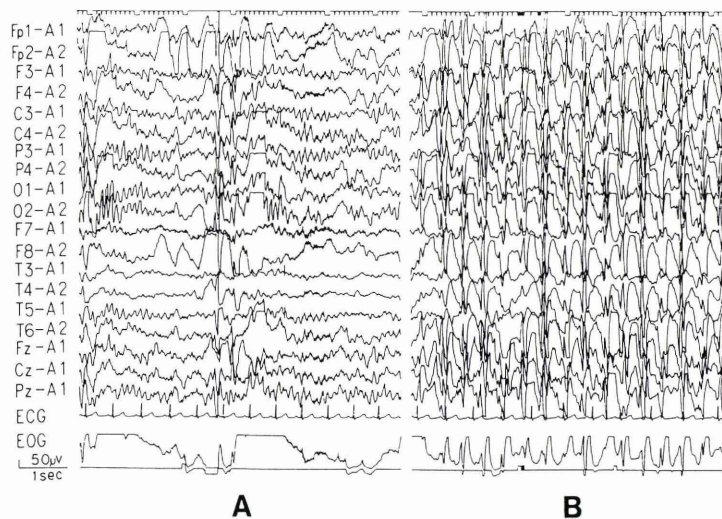


図1. 1991年9月12日の脳波

- (A) 安静閉眼時記録。不規則な全般的棘徐波、鋭徐波複合からなる突発波を認める。また右前頭部に高振幅徐波がみられる。
 (B) 徐波睡眠時記録。右半球優位の全般的棘徐波、鋭徐波複合が持続的に出現している。

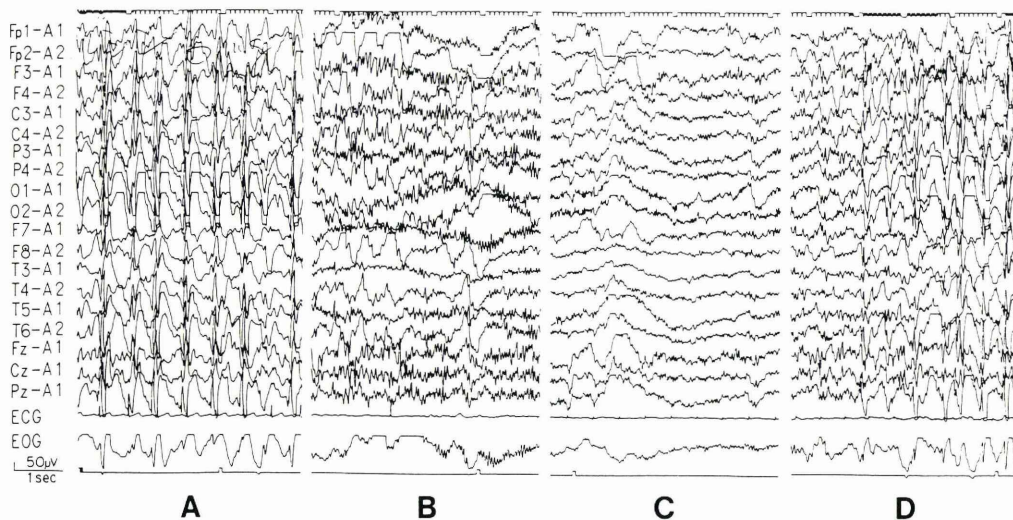


図2. Diazepam (DZP) 静脈内投与前後の睡眠時脳波の変化

- (A) DZP 投与前。図1と同様の持続性てんかん性放電が認められる。
 (B) DZP 投与終了40秒後。棘徐波、鋭徐波複合は消失し替わって50~100 μ Vの速波が出現している。
 (C) 16分後。低振幅速波と左前頭部の高振幅徐波がみられるが棘徐波複合は認めない。
 (D) 18分後。持続性全般的棘徐波、鋭徐波複合の再出現が認められる。

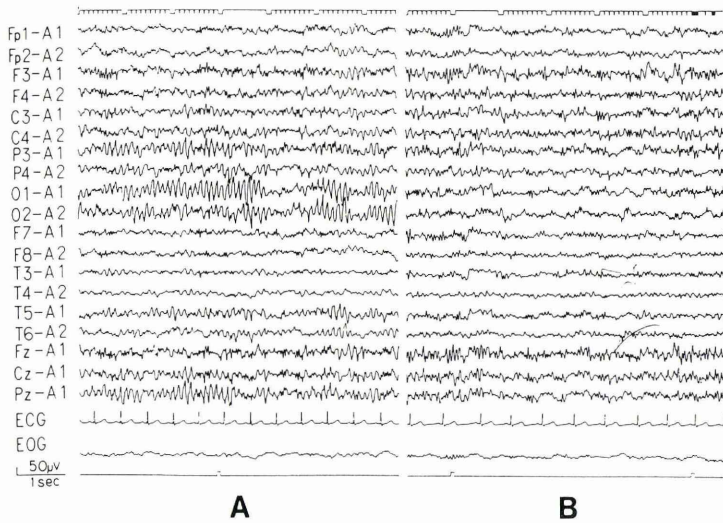


図3. Diazepam 経口投与開始18日後(1991年11月11日)の脳波

(A) 安静閉眼時記録

(B) 徐波睡眠時記録。ともに低振幅速波の混入がみられるが突発性異常波は全く認められない。

の脳波所見の改善にDZPが有効であると考えられたため、それまで投与されていたVPA1日300mgに加えDZP4mgの就寝前投与を開始した。18日後(92年11月11日)の脳波では覚醒時、睡眠時ともに棘徐波複合は全く認められなかった(図3)。12月18日に施行した田中・ビネー式知能検査によるIQは43であった。

考 案

脳波上睡眠時にほぼ持続的なてんかん放電を示したかとも電気的にはてんかん重積状態を思わせるが、臨床的にはこれに対応する発作重積を認めないような病態がはじめPatryら(1971)¹⁾のちTassinariら(1977)²⁾により、electrical status epilepticus during sleep (ESES)として報告された。それ以後小児にみられる特異なてんかんの1型として注目を集め、1989年のてんかん国際分類⁷⁾においても、Epilepsy with continuous spike-waves during slow sleepとして、焦点性か全般性か決定できないてんかんおよび症候群のなかに位置づけられている。

ESESないしCSWSは単に脳波所見の表現として使用されることもあるが、通常てんかん症候

群の1型として用いられる場合には、(1)全般発作と部分発作を併せ持つこと、(2)行動異常の出現や知能の退行がみられること、(3)脳波上棘徐波複合が徐波睡眠の85%以上を占めること、を三徴とする。

CSWSのてんかんの発作型は、睡眠中の運動発作、片側発作、全般性強直・間代けいれん、非定型欠伸、脱力発作等が記載されているが概して稀でありまた強直発作は示さないことが特徴とされ、これらの点でLennox-Gastaut症候群とは区別される^{3,8)}。また本症例のように臨床発作を全く欠く例も知られている^{1,3)}。発作自体の予後は良好で15歳ごろまでには消失するとされており、脳波上のCSWSも数カ月から数年持続したのち消失するといわれている³⁾。

CSWSを示している時期に知能の退行や行動異常が出現することは重要である。全例でIQの低下がみられ、言語能力の低下、記憶や時間・空間の認知の障害等を示す。また注意の持続困難、多動、攻撃性等の行動異常が高頻度にもみられる³⁾。これらの症状の出現にCSWSに示されるような持続的発作放電が深く関わっていると考えられているが、その機序については種々の推測がなされて

いるものなお不明である。我々の症例にみられたIQの低下、極度の不安、緊張等もこれらのCSWSの症状のひとつとして理解できるものと考えられる。これらはCSWSが消失すれば徐々に回復するといわれているため脳波所見の改善を目標にした積極的な薬物療法が勧められている。しかし従来抗てんかん薬の投与によるCSWSの抑制は困難といわれておりわずかにACTH療法の有効性が示唆されているのみであった³⁾。

ところが最近Benzodiazepine系薬剤が有効であったとする報告が散見される⁹⁻¹⁴⁾。とくにYasuharaら¹⁴⁾は5例のCSWS全例でVPAとClonazepamによる治療開始後CSWSは消失し臨床症状も改善したと報告し、この2剤の併用療法が本症に対して有効であったと述べている。筆者らも本症類似の脳波所見と後天性失語症を示すLandau-Kleffner症候群¹⁵⁾の患児でVPAとDZPの投与が脳波所見と言語症状の改善に極めて有用であった1例を経験している^{16,17)}。VPAとBenzodiazepine系薬剤の有効性の評価にはさらに検討を重ねる必要があるが、現時点ではまず最初に試みてよい治療法であると思われる。今回の我々の症例についても脳波所見やIQの推移に留意しながら経過を追っていきたいと考えている。

ま と め

1. 化膿性髄膜炎後水頭症を基礎疾患に持ち、脳波上CSWSを示した6歳女児例を報告した。
2. 臨床的にてんかん発作はみられなかったが、IQの低下、行動異常が認められた点が特徴的であった。
3. Diazepamの静脈内投与がてんかん性放電の抑制に有効であり、同剤の経口投与後棘徐波複合は消失した。
4. CSWSの薬物療法について文献的に考察しSodium ValproateとBenzodiazepine系薬剤の併用療法の有用性について言及した。

IQの測定をして頂きました当院神経精神科、佐藤祥子先生に感謝いたします。

本論文の要旨は、第77回東北小児神経学研究会(1991年

11月、仙台)において発表した。

文 献

- 1) Patry, G., et al.: Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children: a clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch. Neurol.* **24**, 242-252, 1971.
- 2) Tassinari, C.A., et al.: Encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **43**, 529-530, 1977.
- 3) Tassinari, C.A., et al.: Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep: otherwise described as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep). In: Roger, J., et al., ed. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. p 195, John Libbey Eurotext, London, 1985.
- 4) 林 路彰 他: 昭和55年乳幼児身体発育パーセントイル曲線および満年月齢値を含む身体発育値-体重および身長について-。小児保健研究 **40**, 396-409, 1981.
- 5) 神岡英樹 他: 乳幼児の頭囲発育。小児保健研究, **42**, 469-476, 1983.
- 6) Ishikawa, T., et al.: Growth in head circumference from birth to fifteen years of age in Japan. *Acta Paediatr. Scand.* **76**, 824-828, 1987.
- 7) The commission on classification and terminology of the International League against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* **30**, 389-399, 1989.
- 8) Morikawa, T., et al.: Five children with continuous spike-wave discharges during sleep. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. p 205, John Libbey Eurotext, London, 1985.
- 9) 難波栄二 他: Subclinical status epilepticus induced by sleepの症例。臨床脳波 **25**, 639-642, 1983.
- 10) 香坂雅子 他: Electrical status epilepticus induced by sleep (ESES)の1症例。北海道医誌 **61**, 317-318, 1986.
- 11) 宗岡幸広 他: Clonazepamが奏効したESESの1例。北海道医誌 **62**, 665-666, 1987.
- 12) Boel, M., et al.: Continuous spikes and waves during slow sleep: a 30 months follow-up

- study of neuropsychological recovery and EEG findings. *Neuropediatrics* **20**, 176-180, 1989.
- 13) 小林勝弘 他：てんかんと睡眠—徐波睡眠中連続的棘徐波を示す非痙攣性てんかん重積状態を中心に—, *脳と発達* **22**, 136-142, 1990.
- 14) Yasuhara, A., et al.: Epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep and its treatment. *Epilepsia* **32**, 59-62, 1991.
- 15) Landau, W.M., et al.: Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorders in children. *Neurology* **7**, 523-530, 1957.
- 16) Yamamoto, K., et al.: An electroencephalographic and neuropsychological study on a child with the epilepsy-aphasia syndrome. *Brain Develop.* **8**, 195, 1986.
- 17) 永淵正昭 他：Diazepamで改善した小児の純粹語彙, *神経心理* **3**, 98-107, 1987.