

—— 症例報告 ——

複雑部分発作の重積を示す急性脳炎様の発症様式を

とった部分てんかんの2小児例

—— いわゆる「特異な脳炎・脳症後てんかん」

との関連について ——

山本 克哉, 高柳 勝, 古賀 晋一郎,
吉田 弘和, 北沢 博, 黒澤 寛史,
新堀 哲也, 涌澤 圭介, 大沼 祥子,
村田 祐二, 大竹 正俊

はじめに

部分発作の重積を伴う急性脳炎様発症を示し、急性期と同じ発作型を持つ難治の部分てんかんに移行してゆく小児例が注目されている。栗屋ら^{1),2)}はこのような一群を「特異な脳炎・脳症後てんかん」とよび、小児期難治性てんかんの一症候群をなしうる可能性を指摘している。我々もこれまでに同様の症例を6例経験しているが、今回は栗屋らのいう「特異な脳炎・脳症後てんかん」に比較

して発作予後が極めて良好で、知的退行もきたさなかった2例について報告し、「特異な脳炎・脳症後てんかん」との関連について考察を加えてみた。

症 例

症例1 (図1) : 8歳, 女児。

主訴: 発熱と頻回の意識消失発作。

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1993年12月6日から発熱, 7日から腹痛, 嘔吐が出現したため前医に入院となった。治

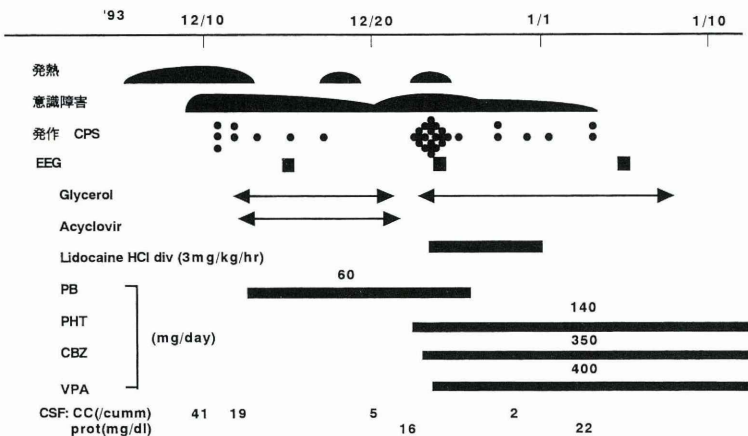


図1. 症例1の経過

療により腹痛は徐々に軽快してきていたが、12日18時、頭痛を訴えた後開眼したまま意識消失し全身脱力を示す発作が出現した。これはジアゼパムの静注にて消失したが、17時にも同様の発作が出現したため仙台市立病院に転院となった。

入院時現症：体温 38.2°C、譫妄状態を呈していたが、他に神経学的異常所見は認められなかった。

入院時検査成績：白血球数 11,300/mm³、CRP 3.8 mg/dl と軽度上昇していた。髄液検査では細胞数 123/3 と増加しており、またマイコプラズマ抗体価が 160 倍と上昇していた。

入院後経過：急性脳炎と診断し、アシクロビル、グリセロール、フェノバルビタールの投与を開始した。しかし14日までに6回の同様の発作の出現がみられ、発作間歇期も錯乱ないし混迷状態を示した。その後時に譫妄状態となるものの発作は減少し意識も徐々に改善する傾向にあったが、23日再発熱とともに意識消失、眼瞼、口唇をピクピクさせる発作が頻発し発作間欠期も昏迷状態が続いた。脳炎の再燃と考え、グリセロール再開、フェニトインの投与を開始したが発作は抑制できず、翌24日も同様の状態が続いた。この時の発作時脳波(図2)では、右前側頭部から中側頭部にかけて認められていた鋭波が過呼吸賦活中に出現頻度を増し次第に全般化、過呼吸の中止に伴い右中側頭部、前頭部に速波が出現(a)、ついで右前頭部、中心部、側頭部に律動性鋭波が出現してしだいに後頭部を除く右半球全体に広がり(b)、その後再び全般化して不規則棘徐波、鋭徐波複合の連続となり(c)、これに一致して眼瞼をピクピクさせる臨床発作が出現した。これは約1分間持続した後消失し、発作前の状態に復した。リドカインの持続静注、カルバマゼピン、バルプロ酸の投与開始後は発作頻度は減少し意識も徐々に回復した。1月4日以降は発作は消失して意識清明となり、1月18日に退院となった。その後発作は1994年1月に2回2月に2回あった後は1996年2月まで2年間認められず、現在のところこれが最終発作となっている。回復期以降の脳波は、1997年までは両側後頭・頭頂部に3-4 Hzの高振幅徐波が出現しており、1998年以降は右後頭部に小棘波

の散発が持続しているため、現在もフェニトインの単剤治療を続けている。

回復期以降の頭部CT、MRIにも異常は認められなかった。また経時的な抗体価の測定の結果から肺炎マイコプラズマ感染の関与は否定的で、ペア血清で抗体価の上昇を示したウィルスは見出せなかった。

症例2(図3)：4歳男児。

主訴：発熱と意識障害。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：生後8カ月時に熱性けいれん。

現病歴：1995年11月17日から発熱し近医にて感冒として投薬をうけていた。11月22日午前5時、奇声を発し全身をブルブルさせているのに気づかれた。呼名に反応せず、手もみ、ふとんをたく、唇をなめるなどの自動症がみられた。このような状態が持続したため午前7時仙台市立病院救急センターを受診、入院となった。

入院時現症：体温 39.2°C、意識レベル Japan coma scale (JCS) で 100~30。強い痛み刺激に対しては「あいた」と発語があった。麻痺他の神経学的異常は認められなかった。

入院時検査成績：頭部CT、髄液に異常はみられなかった。CRPは陰性、その他血算、一般生化学検査等に以上は認められなかった。

入院後経過：急性脳症と診断し、アシクロビル、グリセロール、フェノバルビタール、ミダゾラムの投与を開始した。その結果11月23日から発作は消失し意識障害も徐々に改善してきたが、24日の時点では脳波はなお全般性徐波化を示していた。26日にはほぼ意識清明となり、経口摂取が可能となった。しかし12月1日から再び38°C台の発熱が出現するとともに、開眼し、眼球をきよろきよろ、口唇をもぐもぐさせる発作が頻発するようになった。これに対しフェニトインを開始した結果12月4日から発作は消失し、意識も清明となった。12月6日に発作時脳波が捕捉された。(図4)発作間歇期にも左前頭部に徐波と鋭波の出現が認められていたが、発作時には左前頭部に速波が現れ全般化すると同時に急に開眼し起き上がるといった臨床発作が出現した。その後は発作は週1

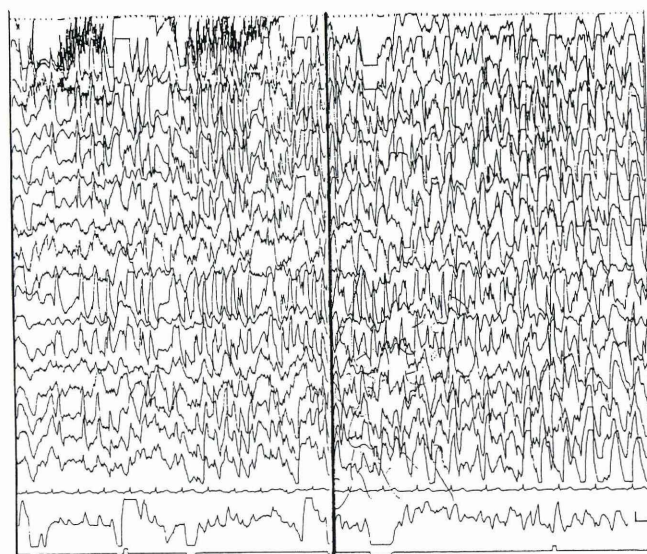
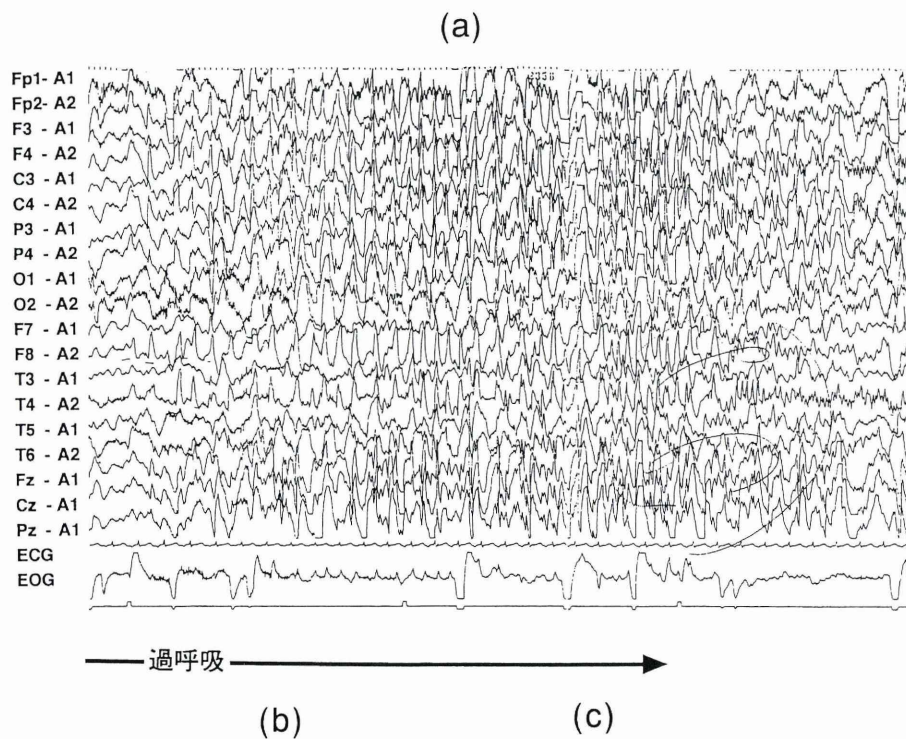


図2. 症例1の発作時脳波 (説明本文)

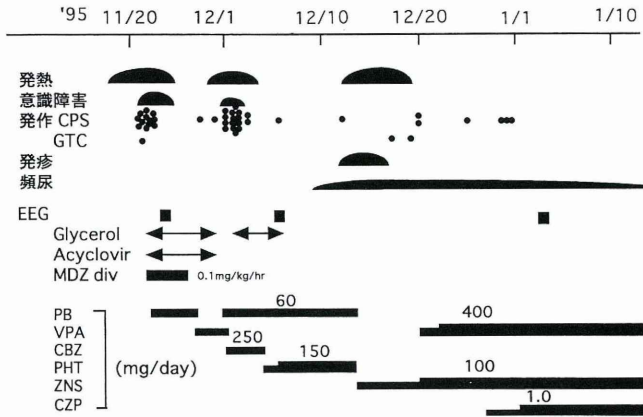
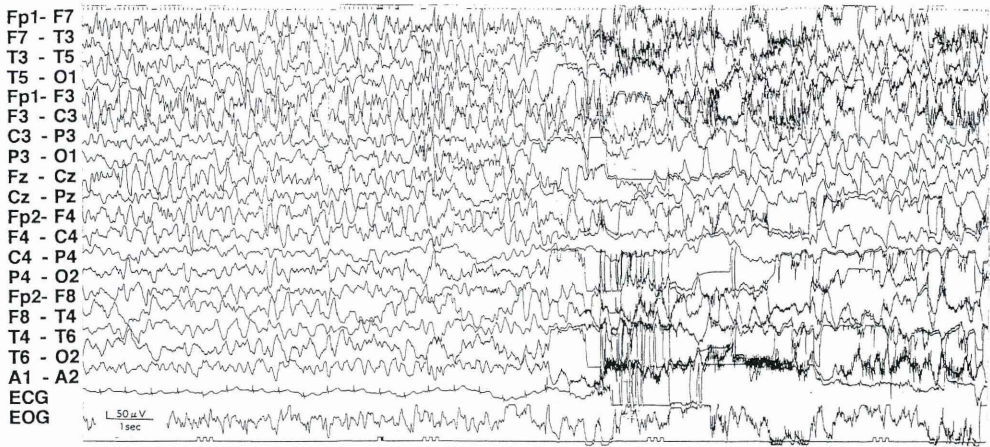


図3. 症例2の経過



発作 (開瞼し起き上がる)

図4. 症例2の発作時脳波 (説明本文)

～2回に減少し1月13日に退院となった。退院時多動傾向と頻尿が認められたが、頻尿はその後軽快した。発作は年数回複雑部分発作(数分までの意識混濁発作)が認められていたが、平成12年2月インフルエンザ罹患時に複雑部分発作重積となり入院治療を受けた。これを契機に発作が増加し、現在まで週1～2回から月1～2回の頻度となっている。脳波は平成12年2月の発作間欠期記録で右後頭部に棘波の散発が認められたが、それ以外にはてんかん性放電は認められていない。経時的に

記録した頭部CT, MRIに異常は認められなかった。また有意のウィルス抗体価の上昇も認められなかった。

考 案

今回の2例に類似の症例は文献上粟屋らの「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」の5例¹⁾²⁾をはじめとして幾つかの報告がみられる^{3)~12)}。その頻度について奈良¹⁰⁾は自験急性脳炎・脳症中70例中5例(7%)と報告している。仙台市立病院小児

表 1. 特異な脳炎・脳症後てんかんの一群の特徴¹⁾

-
- 1) 生後初めての痙攣
 - 2) 基礎疾患, 神経症状 (MR など) なし
 - 3) てんかんの家族歴なし
 - 4) 極めて難治で頻発する痙攣, 挿管して静脈麻酔剤 DIV 必要例多し
 - 5) 急性期発作型は CPS, CPS → GTCS/alternative hemiconvulsion が多い
 - 6) 痙攣は, 有熱性+無熱性, 急性期発熱持続多い。数日前に先行感染を認む。
 - 7) 急性期, 1~2ヶ月痙攣頻度 fluctuate し 2~3 峰性をとることあり。
 - 8) 痙攣頻発時以外はっきりした意識障害ない (脳波, 炎症との鑑別点)
 - 9) 急性期と回復期の痙攣発作型はほぼ同一で引き続く (脳炎後てんかんと, 発症の仕方が異なる) 即ち回復後も CPS (→ GTCS), SPS が多い。頻度は一般に減少傾向
 - 10) 原因検索すべて negative (viral, metabolic 等), (肝機能正常, リコール: 原則として正常)
 - 11) 後遺症 (+)。Deteriorate する。知能障害, 人格障害, 聴覚室認などを認める。運動障害はなし。
 - 12) 発症年齢 4~5 歳代
 - 13) CT: edema → diffuse atrophy に
 EEG: 急性期: HVS (focal/diffuse) sp. 間欠時乏しい。
 回復期: HVS (±), multifocal spike (±)~(+)
-

科でも 1986 年 1 月から 2001 年 12 月までの 16 年間に 6 例を経験しており, 実際には稀ならず存在するものと考えられるが, 従来あまり興味をひかれてこなかったものと推測される。

本症について栗屋ら^{1,2)}は急性期より回復期まで同じ型の発作が持続し, また急性期に難治な部分発作が重積することを重視し, 急性期のけいれんが一旦おさまった後数カ月おいててんかんが発症してくる通常の脳炎後てんかん¹³⁾との違いを強調している。その特徴は表 1 のように要約されるが, これらのなかでも, 4) 極めて難治で頻発するけいれん, 5) 急性発作型は複雑部分発作または二次性全般化, 9) 急性期と回復期のけいれん発作型はほぼ同一で引き続く, といった諸点が重要と思われる。

既報告類似例のなかに塩見ら⁹⁾が急性脳炎の特殊な病型として報告している 7 例があるが, 全例急性期のけいれん重積状態がより重篤であり, 発作時脳波で主に一側の後頭部などから全般化する棘波がみられている点が我々の以前報告した例⁹⁾と共通している。

一方今回の 2 例については「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」の主要な特徴を備えているものの, 栗屋らの報告例と比較すると発作予後が良好で画像上変化がみられず, 知能障害も残さな

かったことからより軽症と考えられる。

今回の 2 例と, これまでに報告されている「特異な脳炎・脳症後てんかん」およびその類似例との関連について以下のように考察してみた。これらの症例は, 「急性期より回復期まで同一発作が持続し, かつ急性期に頻回に重積化する難治な部分発作を示す」という共通の特徴の下に一括することができるものと考えられるが, その重症度をもとに特異な脳炎・脳症後てんかんを中核群とし, 症例 1, 2 を軽症群, 塩見ら⁹⁾の例や我々の既報告例⁹⁾, そして最近田草¹¹⁾らの報告している例を重症群として位置づけることができると思われる。今回症例 1, 2 のような軽症例が見出されたことは本症が従来認識されていたよりも広い臨床的スペクトラムを持つことを示すものとして興味もたれる。佐久間ら¹²⁾は自らの経験した 1 例と既報告の 21 例について詳細に分析し, 主に治療法について検討を行っている。彼らは ① 急性発症で急性期が 2 週間異常持続, ② 急性期から回復期までほぼ同一の部分発作が持続, ③ けいれん頻度は極めて高く頻回に重積化, ④ けいれんは極めて難治で各種抗けいれん薬に抵抗性, ⑤ 各種原因検索でも病因を特定できない, の 5 項目を中核症状ととらえ, acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) と呼ぶこ

とを提唱しているが、AERRPS は我々の中核群、及び重症群に相当する。

「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」とその類似例の病態は未だ明らかになっていない。その病因は単一ではないものと思われる。我々が以前報告した症例⁹⁾ではMRI上急性期の脳波上の棘波焦点に一致した局在性病変が認められたため、本症の一部では脳の限局した部位を冒す特殊な脳炎とその後遺症としての部分てんかんがその本態であるという可能性を推測した。奈良ら¹⁰⁾は潜伏期を経て発症する通常の脳炎・脳症後てんかんとは違った機序が働いており、kindling 類似の病態を推察している。また佐久間ら¹²⁾は彼らのいうAERRPSでは急性期のけいれんの抑制にGABA-A レセプターを介して作用を表すパービツレート系及びベンゾジアゼピン系薬剤が有効であったところから、GABA を神経伝達物質とする抑制系の相対的な減弱による神経細胞の興奮の閾値の低下が病因に関連している可能性について言及している。

最後に治療についてであるが、本病型の発作は一般に極めて難治であるがゆえに確立された治療法はない。今回の症例1,2では急性期の治療にそれぞれリドカイン、ミダゾラムが有効であった。とくにミダゾラムは小児のけいれん重積に対する有用性が近年実証されつつあるので¹⁴⁾、急性期のけいれん重積に対して一般的な治療（ジアゼパム、フェニトイン）が無効な場合重篤な副作用の多いパービツレートを導入する前に試みる価値があるものと考えられる。パービツレートをを用いた場合その離脱にはフェノバルビタール大量療法やフェニトイン、回復期以降のけいれんに対しては、上記の他にクロナゼパム、ゾニサミド、臭化カリウムを使用するという佐久間ら¹²⁾の提案も参考となろう。

ま と め

有熱性複雑部分発作重積を示す急性脳炎様の発症様式をとった部分てんかんの2小児例（8歳女児、および4歳男児）を報告した。急性期より回復期まで同じ型の発作が持続し、また急性期に部

分発作が重積した点で栗屋の提唱している「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」に類似していた。しかしながら急性期の重積発作はリドカインまたはミダゾラムで抑制され、回復期以降の発作も少なく、知能障害やMRI上の脳萎縮は認められない等、「特異な脳炎・脳症後てんかん」に比較して予後が良好であり、その軽症型と位置づけることができるものと考えられた。このような軽症例が見出されたことは本症が従来認識されていたよりも広い臨床的スペクトラムを持つことを示すものとして注目される。

文 献

- 1) 福山幸夫 他：特異な脳炎・脳症後てんかんの一群について。「厚生省難治性てんかんの予防と対策に関する研究」昭和63年度研究報告書：131-136, 1989
- 2) 栗屋 豊 他：特異な脳炎・脳症後てんかんの一群について。脳と発達 **21** (suppl) : S118, 1989
- 3) 吉村加与子 他：特異な脳炎・脳症後てんかんの1群（栗屋・福山）と考えられた1女児例。小児科臨床 **46** : 332-336, 1993
- 4) 若井周治 他：「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」に属すると思われる1例。臨床小児医学 **42** : 109-115, 1994
- 5) 山本克哉 他：けいれん重積状態が遷延し、6カ月間にわたるベントバルビタール療法を必要とした急性脳炎の1例。仙台市立病院医誌 **15** : 79-84, 1995
- 6) 山本俊至 他：聴覚性認知障害を示した急性脳炎後てんかんの2例。脳と発達 **27** : 291-296, 1995
- 7) 箕輪秀樹 他：単純部分発作で発症した特異な脳炎・脳症後てんかん（栗屋・福山）の1女児例。小児科診療 **133** : 1055-1060, 1996
- 8) 植松潤治 他：特異な脳炎・脳症後てんかん（栗屋・福山）と考えられた1男児例。小児科診療 **137** : 463-466, 1999
- 9) 塩見正司 他：「頻回のけいれんを伴う急性脳炎」の再検討。脳と発達 **31** (suppl) : S126, 1999
- 10) 奈良隆寛 他：急性脳炎・脳症のてんかん発症について—潜伏期をもたない群の位置づけ—。脳と発達 **32** : 261-267, 2000
- 11) 田草雄一 他：臭化カリウムが奏効した特異な脳炎・脳症後てんかんの一群（栗屋・福山）類似の最重症例。脳と発達 **33** : 351-356, 2001

- 12) 佐久間 啓 他: Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures の治療に関する検討. 脳と発達 **33**: 385-390, 2001
- 13) Marks DA et al: Characteristics of intractable seizures following meningitis and encephalitis. Neurology **42**: 1513-1518, 1992
- 14) 皆川公夫 他: 小児のけいれん重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有効性. 脳と発達 **30**: 290-294, 1998