

Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome の 2 例

高柳 勝, 山本 克哉, 柿崎 周平*
石飛 真美子*, 北沢 博, 古賀 晋一郎
吉田 弘和, 黒沢 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

Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome (以下, HHE 症候群) は, 長時間の片側優位痙攣で発症し, 次いで同側半身の麻痺, 後にてんかんを発症する, おもに 2 歳までに発症するてんかん症候群である¹⁾。HHE 症候群の原因は多彩で, 中枢神経の血管障害, 血管炎, 髄膜炎, 急性脳症, 痙攣重積などがあげられている²⁾。一方, 最近 HHE 症候群は減少しているといわれており, 早期の痙攣発作に対する管理技術の向上が一因と考えられている³⁾。

今回, 当科では管理に苦慮した急性脳症型の 2 例の HHE 症候群を経験したので報告する。

症 例

症例 1: 2 歳男児。

主訴: 発熱, 咳嗽。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 痙攣の既往なし。精神運動発達正常。1997 年 2 月に気管支喘息にて 5 日間入院。

現病歴: 1997 年 2 月 24 日より発熱, 咳嗽あり, 翌 25 日に当科外来を受診。胸部レントゲンにて肺炎像を認め, 頬粘膜に Koplik 斑を認めたため麻疹の診断にて入院した。

入院時現症: 体温 41.2°C, 心拍 180/分, 呼吸数 60/分。意識清明。神経学的異常を認めなかった。

入院後経過: 発熱は遷延し, 第 4 病日に腹部の

表 1. 検査所見 (症例 1)

WBC	7.9 × 10 ³ /μl	TP	6.7 g/dl	血清抗体価	
RBC	416 × 10 ⁴ /μl	Alb	3.7 g/dl	麻疹 IgM (EIA)	(+)
Hb	11.0 g/dl	BS	233 mg/dl	麻疹 IgG (EIA)	(+)
Ht	31.3 %	NH ₃	33 mg/dl	髄液:	
Plt	32.9 × 10 ⁴ /μl	CK	320 IU/l	cell	2 /μl
Na	130 mEq/l	CRP	3.1 mg/dl	protein	28 mg/dl
K	3.7 mEq/l	フェチリン	570 ng/ml	glucose	63 mg/dl
Cl	91 mEq/l	血液ガス (静脈血):		Cl	115 mEq/l
Ca	7.8 mg/dl	PH	7.139	LDH	127 IU/l
BUN	5.0 mg/dl	CO ₂	93.3 mmHg	麻疹 IgM (EIA)	(-)
CRN	0.4 mg/dl	HCO ₃ ⁻	31.0 mEq/l	麻疹 IgG (EIA)	(-)
GOT	78 IU/l	B.E.	-1.1 mEq/l	麻疹 RNA (RT-PCR)	(-)
GPT	19 IU/l			細菌培養	(-)

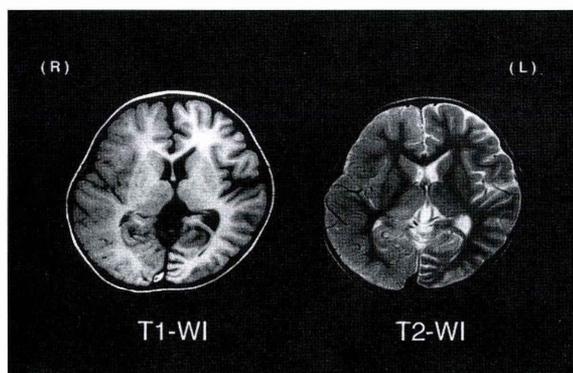


図1. 症例1 頭部MRI (第12病日):
右大脳半球の脳回はびまん性に腫張し、T2強調像で軽度高信号を呈している。皮髄境界は不明瞭化している。

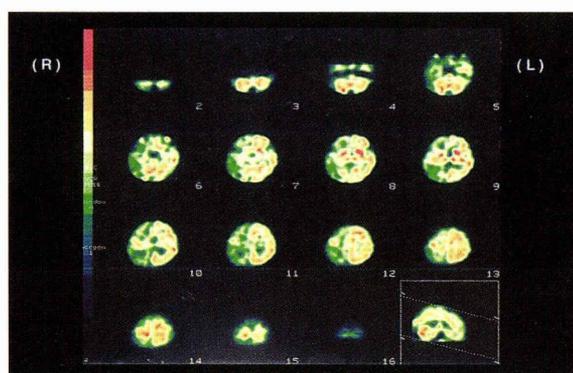


図2. 症例1 脳血流シンチグラム (SPECT: ^{99m}Tc -HMPAO) (第17病日):
右大脳半球の皮質から白質に広汎なRI低集積域を認める。基底核や視床のRI集積は正常。

発疹出現。第6病日に左上肢を中心とする二次性全般化を伴う強直間代痙攣が出現し1時間以上持続。その後、意識障害が遷延した。

検査成績 (表1): 痙攣出現時の検査成績を示す。血糖値、フェリチンの上昇、高CK血症を認めた。血液ガス上は著しい呼吸性アシドーシスを認めた。髄液所見には明らかな異常を認めなかった。第8病日の血清麻疹IgM抗体は陽性であった。

入院後経過: 痙攣出現後は呼吸不全も呈したため、人工呼吸管理下でミダゾラム 0.1 mg/kg/hrの持続静注を行い痙攣のコントロールを得た。痙攣発症直後の頭部CTでは異常所見を認めなかったが、第12病日の頭部MRIでは右大脳半球はび

まん性に腫張していた。MRアンギオグラフィーでは異常を認めなかった(図1)。同日のミダゾラム中止とともに意識レベルは改善したが、左半身を中心とした麻痺は持続した。第17病日の脳血流シンチグラム(SPECT)では右大脳半球の皮質から白質に広汎なRI低集積域が認められ、同域の血流低下が示唆された(図2)。第30病日に施行した頭部MRIでは右半球のびまん性腫張は著明に改善し、逆に脳溝が拡大し皮質が萎縮している所見を認めた。第41病日に行った短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)では左正中神経刺激において、右の第一次感覚野以降のピークの出現を認めなかった。退院後は左半身の麻痺に著明な改善を認め、遠位部の巧緻運動がやや困難であること以外、上肢

の粗大運動，歩行に影響は認めなくなった。脳波検査(図3)では当初から右大脳半球に全般性の低電位を認めたほか，中心部付近の棘波が散発してみられるようになったためバルプロ酸ナトリウムの投与を行い，痙攣発作の再発を予防した。発症1年8ヶ月目に施行した体性感覚誘発磁界(somatosensory-evoked magnetic fields: SEF)

では両側正中神経刺激で左右の中心溝後壁に信号源を検出した(図4A)。現在6歳に達し，痙攣発作の再発はないが脳波異常は持続しており，IQ 60台の知的発達遅滞と多動・口唇傾向を認めている。

症例2: 2歳女児。

主訴: 発熱，意識障害，左片麻痺。

家族歴: 特記事項なし。

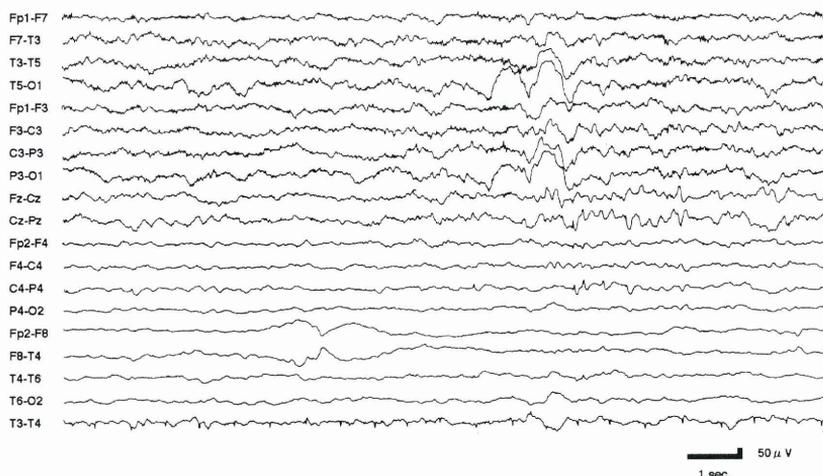


図3. 症例1 脳波(第108病日): 右大脳半球の全般性の低電位を認めるほか，中心部付近に散発性の棘波を認める。

表2. 入院時検査所見(症例2)

WBC	$8.3 \times 10^3/\mu\text{l}$	CK	746 IU/l	CO ₂	34.1 mmHg
RBC	$346 \times 10^4/\mu\text{l}$	Lactate	2.7 mmol/l	HCO ₃ ⁻	20.2 mEq/l
Hb	8.7 g/dl	CRP	<0.25 mg/dl	B.E.	-0.3 mEq/l
Ht	26.9 %	PT per	77.0 %	血清・髄液抗体価:	
Plt	$6.8 \times 10^4/\mu\text{l}$	aPTT	38.7 s	アデノ，単純ヘルペス，麻疹，風疹，	
Na	140 mEq/l	Fib	163 mg/dl	ムンプス，日本脳炎，ポリオ1，エン	
K	2.8 mEq/l	AT3	87 %	テロ71，マイコプラズマ	
Cl	111 mEq/l	B-FDP	74 μg/ml	(: 有意の上昇なし)	
BUN	3.0 mg/dl	アミノ酸分析:		髄液:	
CRN	0.2 mg/dl	血清	Glycine 5.77 mg/dl	cell	47 /μl
GOT	132 IU/l	他の異常なし		protein	31 mg/dl
GPT	134 IU/l	尿	異常なし	glucose	66 mg/dl
TP	5.6 g/dl	有機酸分析: 尿	異常なし	Cl	127 mEq/l
Alb	3.2 g/dl	血液ガス(静脈血):		LDH	128 IU/l
BS	465 mg/dl	PH	7.385	ウイルス培養	(-)
NH ₃	62 mg/dl			細菌培養	(-)

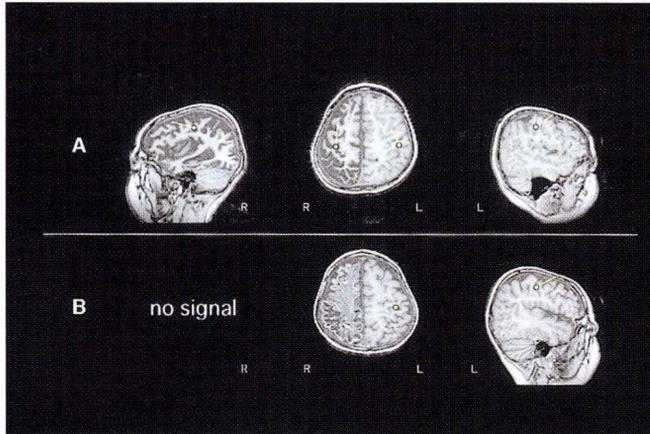


図4. 体性感覚誘発磁界 (SEF) :

Neuromag 社製 122 チャンネル全頭型脳磁計を用いて、正中神経刺激による体性感覚誘発磁界を測定した。頭部を球形に近似した電流ダイポールモデルを用いて信号源を推定し、3D-MRI 画像に重ね合わせて表示した。

A. 症例 1 (発症 1 年 8 ヶ月後) : 両側正中神経刺激で、左右の中心溝後壁に信号源を検出する。右大脳半球の萎縮を認める。

B. 症例 2 (発症 7 ヶ月後) : 両側正中神経刺激で、右の体性感覚野には信号を検出しなかった。右大脳半球の著しいびまん性萎縮を認める。

既往歴: 痙攣の既往なし。精神運動発達正常。

現病歴: 1997 年 12 月 7 日、39°C の発熱を認め同日 22 時痙攣、意識障害を発症。近医にて加療受けるも左半身の痙攣が持続し、その後麻痺を呈したため翌日某病院へ紹介入院。痙攣は頓挫するも左半身麻痺、意識障害が遷延。頭部 CT にて右大脳半球の腫張を認め第 5 病日に当院へ転院となった。

入院時現症: 体温 37.2°C、心拍 160/分、呼吸数 28/分。意識レベルは III-200 (3-3-9 度方式)。右瞳孔径固定 (6 mm)、弛緩性左片麻痺を認めた。入院時検査成績 (表 2) : 血小板減少、低カリウム血症、トランスアミナーゼの軽度上昇、血糖値上昇、高 CK 血症を認めたほか、凝固系の軽度異常を認めた。血清アミノ酸分析ではグリシンの軽度増加を認めた。髄液細胞数の軽度増加を認めたが、血清学的検査・培養検査では有意の所見を認めなかった。

入院後経過: 痙攣発症時の第 2 病日の頭部 CT では右大脳半球のびまん性脳浮腫を認めた (図 5A)。第 5 病日の CT では右大脳半球全体が腫張しびまん性の低吸収域が広がり、皮髄境界が不明

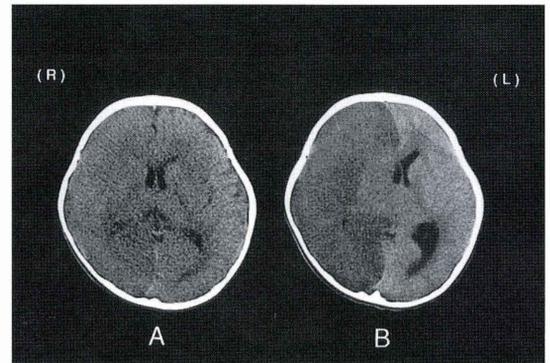


図5. 症例 2 頭部 CT :

A. 第 2 病日 : 右大脳半球のびまん性脳浮腫を認める。

B. 第 5 病日 : 右大脳半球の著明な浮腫と広汎な低吸収域を認める。浮腫が増強し、左側への正中偏位を認める。

瞭化していた (図 5B)。呼吸管理下にミダゾラム 0.1 mg/kg/hr の持続静注を行い痙攣のコントロールを行い、脳浮腫に対してグリセロール、デキサメサゾン、過換気療法などで対処し第 16 病日に抜管した。その後は意識レベルの速やかな回復を認めたが、左痙攣性四肢麻痺、左同名半盲を認め

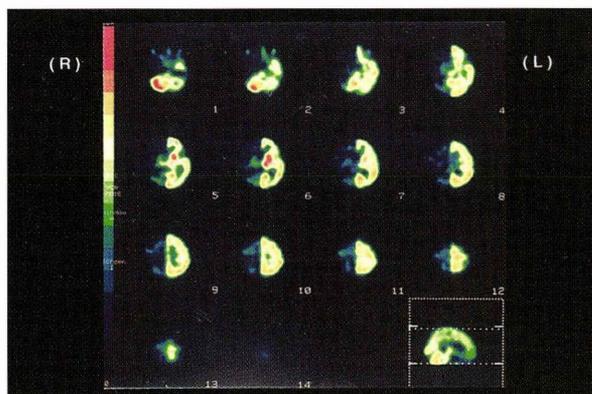


図 6. 症例 2 脳血流シンテグラム(SPECT: 99mTc-HMPAO) (第 34 病日):
右大脳半球への RI 集積がびまん性に低下している。crossed cerebellar diaschisis を認める。

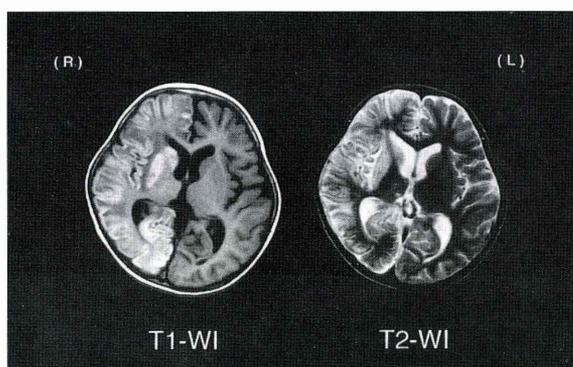


図 7. 症例 2 頭部 MRI (第 38 病日):
右大脳半球の腫張は改善したが、びまん性の T2 高信号域を認める。T1 強調像では層状壊死と思われる皮質と基底核の高信号を認める。

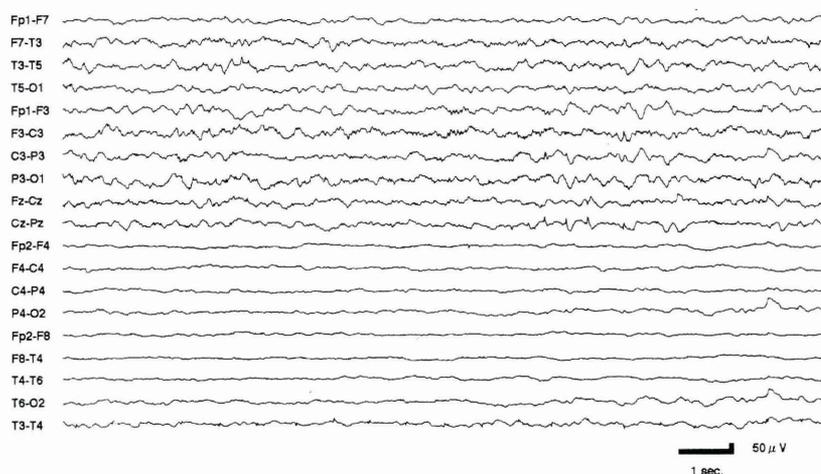


図 8. 症例 2 脳波 (第 45 病日): 右大脳半球の全般性の低電位を認めるほか、中心部付近に散発性の棘波を認める。

た。第31病日に施行した脳波検査では右半球はびまん性に低振幅化し、第34病日のSPECTでは、右大脳半球へのRI集積がびまん性に低下していた(図6)。38病日の頭部MRIでは、T2強調像およびFLAIR画像にて、右大脳半球の皮質・白質にびまん性の高信号域を認めしたが、腫張は改善していた。MRアンギオグラフィーでは異常を認めなかった(図7)。第40病日のSSEPでは右の第一次感覚野以降のピークが認められなかった。脳波検査(図8)では右大脳半球に全般性の低電位は持続し、中心部の棘波が散発してみられるようになったためバルプロ酸ナトリウムの投与を開始した。しかし、2歳7ヶ月時、3歳1ヶ月時に意識消失発作および強直間代発作を繰り返したため、カルバマゼピンを併用し増量していったところ発作の再発を認めなくなった。2歳7ヶ月時に行ったSEFでは右正中神経刺激で左半球の中心溝後壁に信号源を検出したが、左正中神経刺激では右の体性感覚野に信号を検出できなかった(図4B)。聴覚誘発磁界(auditory-evoked magnetic fields: AEF)では、左右耳刺激ともに、左半球のみ反応が認められた。このときの頭部MRIでは著しい右半球の萎縮像が認められた。現在6歳に達しており知的発達に異常はみられず、跛行は認められるものの左半身の痙性麻痺は改善傾向にある。

考 察

健康な乳幼児が、上気道炎や急性胃腸炎が誘因となり、一側優位の全身性間代痙攣、意識障害が出現し、長時間持続したあとに同側の麻痺を残すものを急性小児片麻痺と総称するが、その後、てんかんをきたしたものが特にHHE症候群と呼ばれる¹⁾。片麻痺は半永続的であり、急性期の弛緩性から次第に痙直性麻痺へ移行する。片麻痺が1週間以内の場合はToddの麻痺と称され、これと区別される。急性小児片麻痺の原因は様々であり、中枢神経系の非特異的反応で大脳血管系の何らかの関与が考えられている⁴⁾。急性期の症状と経過から、急性脳症型と脳溢血・梗塞型の2型に分けることができる⁴⁾。急性脳症型は、発熱と痙攣、昏睡からなり急性感染症の経過中に突然焦点性痙攣と

して出現し、片側痙攣や一側優位の全身性間代性痙攣に移行する。この初回痙攣は長時間持続し、痙攣重積状態、昏睡となり、後遺症として片麻痺やてんかん、知能障害を残す。一方の脳溢血・梗塞型では、痙攣や意識障害を伴わずに突然、片麻痺が出現するものでありモヤモヤ病や動静脈奇形、外傷、化膿性髄膜炎、先天性心疾患の関与が考えられている。今回報告した2例はいずれもその臨床経過は急性脳症型の急性小児片麻痺として合致するものであり、症候性局在関連てんかんを後遺症として残した点でHHE症候群と診断し得た。

急性小児片麻痺、あるいはHHE症候群で著明な左右差のある脳病変が形成される病態は明らかにされてはいない。痙攣による神経細胞の損傷原因については虚血あるいは低酸素性と組織障害的な要因が考えられており、この両者のバランスにより大脳皮質や基底核などとの部位の間に損傷程度の差が生じると推定されているが⁵⁾、病変の左右差を説明しうるものではない。今回の2症例ではいずれも病初期には画像上、右半球皮質を中心とした脳浮腫像であったが、病変の進行とともに脳萎縮が全般性に進行し、その程度は右半球で著しかった。2症例で認めた画像所見は、虚血あるいは低酸素による障害とその後の再灌流障害によって脳細胞が壊死したことを示唆していた。すなわち、急性脳症としての脳の全般性の障害と、何らかの機転による大脳動脈血管攣縮による右半球での虚血性あるいは低酸素性の障害によって著明な左右差のある病変が形成されたと考えられた。

今回の2症例ともに画像上、または電気生理学的検査からは病側大脳半球はほぼ機能を消失していることが推測されたが、後日の体性感覚誘発磁界検査(SEF)では症例1において病側の機能残存が認められ、この両者の所見の差は、その後の長期的な麻痺の回復の差と良く一致しており、神経学的予後判定の上で有用な検査と考えられた。

HHE症候群は病因が不明な潜因性、複雑熱性痙攣が契機と考えられる特発性、および様々な脳病変を原因とする症候性の3群に分類される³⁾。発作間欠期のてんかん波の種類についてはChauvelら⁶⁾の報告があるが、潜因性、特発性、症

候性のいずれでも、両側性棘徐波あるいは多焦点性棘波が多く、片側性棘徐波は少ないとされている。また、発作起始部位は二葉にまたがるものが多く、一般のてんかん例に比べると焦点部位が広く、急速に多部位に伝播することが特徴であると述べられている。HH 症候群 (Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome) 発症後、潜伏期間が長ければ側頭葉てんかんを、短ければ全般てんかんを続発するとされている⁷⁾。今回我々が経験した 2 症例においては、いずれも健側あるいは患側脳の中心部に限局的な単一の焦点部位を持っており、抗てんかん薬の投与により最終的に発作は完全に抑制することができた。HHE 症候群におけるてんかんは一般的に難治の場合が多いといわれているが、今回の 2 症例では発作予後の点からいえば経過は順調であったといえる。しかしながら、観察期間は 4 年あまりと短いため確定的な評価はできない。また両者とも永続的な麻痺あるいは知的・情緒障害などの後遺症を残しており、特に急性期における本症候群の管理に今後課題を残していると考えられた。

ま と め

急性脳症型の HHE 症候群の 2 例を報告した。1 例は麻疹ウイルスが原因と考えられたが、残り 1 例の原因は不明であった。HHE 症候群では半永続的な麻痺や難治性てんかんを後遺症として残すことが多く、今回の 2 例も一定の後遺症を残した。

今後、いっそうの病態の解明や効果的な治療法の開発が望まれる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の診断・治療に多大なご協力を頂いた仙台市立病院麻酔科・安藤幸吉先生、同放射線科・石井清先生、宮城県拓桃医療療育センター・大沼晃先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Gastaut H et al: H. H. E. syndrome. Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia* **1**: 418-447, 1959/60
- 2) 木村清次: 【小児の症候群】脳・神経・筋 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) 症候群. *小児科診療* **64**: 102, 2001
- 3) 松浦雅人: 図説 EEG HHE 症候群の脳波. *精神科治療学* **13**: 1173-1177, 1998
- 4) 泉 達郎: 急性小児片麻痺. *小児疾患診療のための病態生理* **1**, 東京医学社, 東京, pp 729-731, 1996
- 5) 大江洋史 他: Hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy syndrome (HHE syndrome) でみられた画像的特徴. *臨床神経学* **39**: 485-488, 1999
- 6) Chauvel P et al: The HHE syndrome. *Epilepsy Surgery* (Luders H ed.), Raven Press, New York, pp 183-196, 1991
- 7) 兼本浩祐: HHE 症候群 (Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy syndrome) その病態形成的側面と前兆の組成を中心として. *てんかん研究* **8**: 39-45, 1990