

# けいれん重積状態が遷延し、6カ月間にわたるペントバルビタール療法を必要とした急性脳炎の1例

山本 克哉, 林 露子, 西尾 利之  
加藤 里恵\*, 海老名 恭子\*, 森本 哲司\*  
吉原 康, 高柳 勝, 村田 祐二  
加藤 晴一, 大竹 正俊, 中川 洋

## はじめに

急性脳炎は発熱、けいれん、意識障害を主徴とする疾患で、一般に重篤な経過をとるため小児救急疾患診療においても重要な位置を占めている。その臨床症状の重症度は症例により様々であるが、最近、難治のけいれん重積状態をもって発症する症例が注目を集めている<sup>1-5)</sup>。今回我々もけいれん重積状態が遷延し、6カ月間にわたってペントバルビタール療法を必要とした1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患児：12歳，男児

主訴：発熱，けいれん

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1993年10月8日より39°Cの発熱と倦怠感が出現。13日，物がかすんでみえるとの訴えも出現したため近医を受診し，感冒として投薬をうけた。12時30分頃，突然顔面をピクピクさせ，四肢を硬直させるけいれん発作が出現し，5分間持続した後停止した。このため同日13時10分仙台市立病院救急センターを受診した。来院時の意識レベルはJapan Coma Scale (JCS) で3であった。13時15分にもけいれん発作が出現，ジアゼパムの静注により停止した。急性脳炎の疑いのもとに，精査，治療の目的で入院となった。

入院時現症：体温37.5°C。意識レベルJCSで100。呼吸数毎分30，脈拍数毎分90，整。血圧87/39 mmHg。項部硬直なし。瞳孔不同なし。対光反射迅速。胸腹部，四肢に異常なし。

入院時検査所見(表)：髄液検査で細胞数が46/3，蛋白が54 mg/dlとわずかに上昇していた。血

表. 入院時検査所見

|       |                                       |               |            |
|-------|---------------------------------------|---------------|------------|
| WBC   | 4,500/mm <sup>3</sup>                 | Na            | 141 mEq/l  |
| RBC   | 492×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>  | K             | 3.8 mEq/l  |
| Hb    | 13.4 g/dl                             | Cl            | 102 mEq/l  |
| Ht    | 40.8%                                 | BS            | 157 mg/dl  |
| Plt   | 11.5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> | PT            | 75%        |
| CRP   | 0.24 mg/dl                            | APTT          | 37 sec.    |
| ESR   | 26 mm/hr                              | Fibrinogen    | 253 mg/dl  |
| GOT   | 39 IU/l                               | FDP           | 9.8 μg/ml  |
| GPT   | 21 IU                                 | ALP           | 375 IU/l   |
| ATIII | 113%                                  | CSF:          |            |
| LDH   | 1038 IU/l                             | Cell count    | 46/3       |
| γ-GPT | 11 IU/l                               | (PMN: Mo=6:4) |            |
| T-BII | 0.3 mg/dl                             | Protein       | 54 mg/dl   |
| CK    | 134 IU/l                              | Sugar         | 67 mg/dl   |
| TP    | 6.2 g/dl                              | Cl            | 123 mEq/l  |
| Alb   | 3.4 g/dl                              | LDH           | 50 IU/l    |
| BUN   | 11 mg/dl                              | NSE           | 7 ng/ml    |
| Cr    | 0.9 mg/dl                             | MBP           | 0.5> ng/ml |
| UA    | 8.7 mg/dl                             | OCB IgG       | (-)        |

MBP=myelin basic protein; NSE=neuron specific enolase; OCB=oligoclonal band

仙台市立病院小児科

\* 東北大学小児科

小板が  $11.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$  と軽度に減少していた他には、末梢血血算値、一般生化学検査、凝固学的検査に異常はなかった。CRP は陰性であった。胸部レ線像、頭部 CT に異常はみられなかった。

**臨床経過 (図 1) :** 16 時 45 分に 3 度目のけいれん発作 (全身性強直性けいれん) が出現、ジアゼパム静注にて停止した。18 時 45 分同様のけいれん発作が出現、ジアゼパムにて一旦停止したが数分後に再発、以後重積状態となった。ジアゼパムの効果は一時的で、塩酸リドカインとフェニトインの静注も試みたが全く無効であった。ついでチオペンタールの静注を施行したところけいれんは完全に抑制されたが呼吸停止をきたしたため気管内挿管を行い人工換気療法を開始した。抗けいれん

ん剤としてミダゾラムの持続点滴静注を  $0.1 \text{ mg/kg/hr}$  で用いたが、時に右側優位を示す全身の強直性けいれんが頻発し、これはリドカインの静注では抑制されず、再度のチオペンタールの静注でようやく頓挫した。そこでペントバルビタールの持続点滴静注を  $2 \text{ mg/kg/hr}$  で開始した結果、けいれんは抑制された。この時の脳波は burst-suppression を示した。聴性脳幹反応 (ABR) では III, V 波の潜時延長がみられたが、波形の分離は明らかに認められた。単純ヘルペス脳炎も疑いアシクロヴィルの投与を開始した。

10 月 21 日に MRI を施行した。T1 および T2 強調像には明らかな異常は認められなかったが、プロトン密度強調像にて右側頭葉後部から右後頭

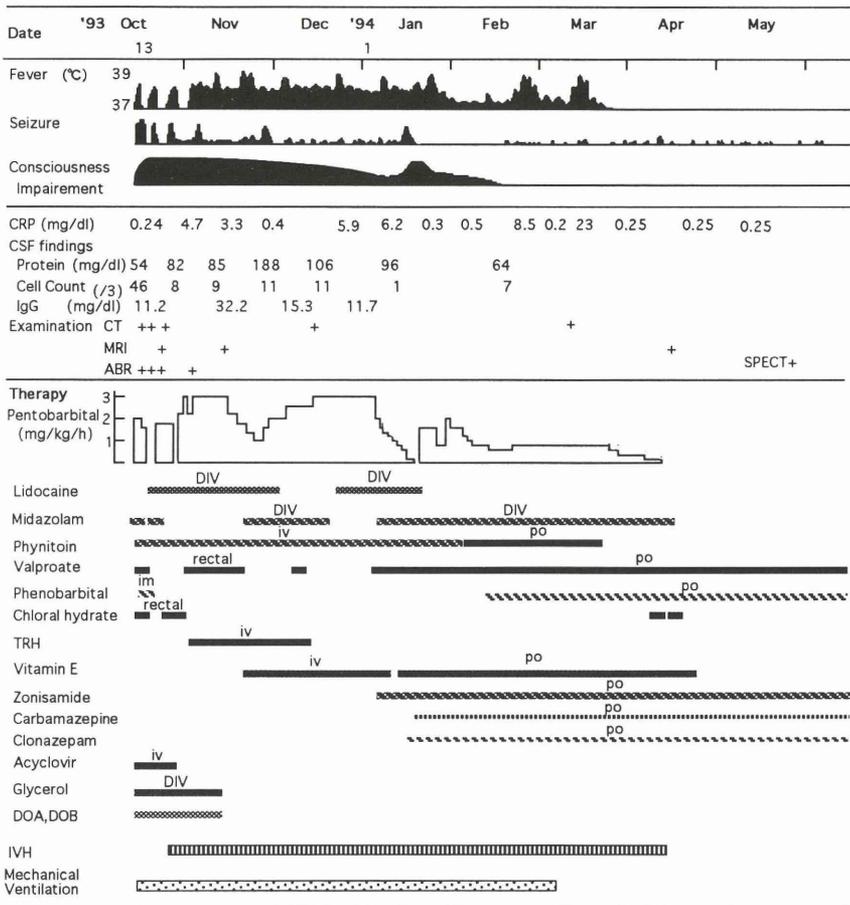


図 1. 治療と経過  
TRH; thyrotropine releasing hormone, DOA; dopamine, DOB; dobutamine

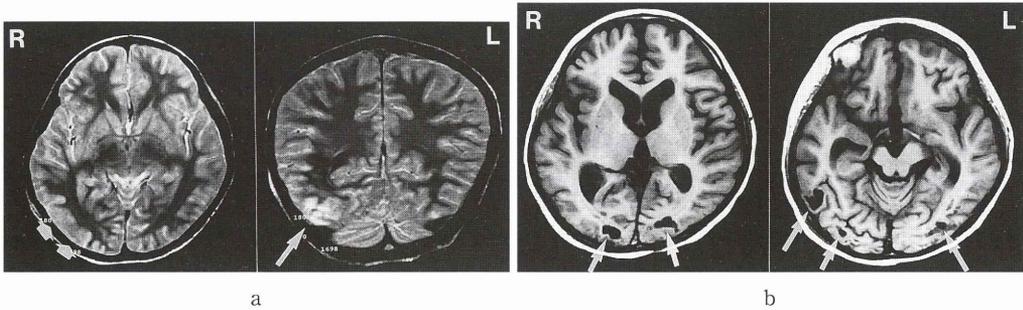


図2. MRI 所見

- (a) 1993年10月21日(第9病日)のプロトン密度強調像。水平断で右側頭葉後部から右後頭葉にかけて脳回のわずかな腫大がみられる(矢印)。冠状断で右後頭葉の皮質および皮質下に高信号域が認められる(矢印)。
- (b) 1994年4月14日のT1強調像。全般性の脳萎縮と、右側頭葉および後頭葉皮質下に低信号を示す病変が認められる。これらはT2強調像では高信号を示した。

葉にかけて脳回がやや腫大し、同部の皮質および皮質下に高信号域が認められたため、炎症性病変の存在が疑われた(図2a)。ペントバルビタールの点滴静注を継続しつつ、フェニトイン静注、リドカイン点滴静注、抱水クロラル、バルプロ酸ナトリウムの直腸内投与を併用した。しかし顔面のピクツキや両下肢にはじまりしばしば全般化する強直性けいれんが出現し、ペントバルビタールを1.0 mg/kg/hr程度に減量するとけいれんが増強し、ついには重積状態となったため再び増量せざるを得なかった。ペントバルビタール減量、けいれん増強、再増量を繰り返す状態が12月末まで続いた。この間38°C前後の発熱が続き、昏睡状態で自発呼吸はみられず、人工換気療法を必要とした。しかしながらoculocephalic reflexや対光反射は認められ、ABRの波形分離も依然明瞭で、脳幹機能は保たれているものと考えられた。麻痺性イレウスが改善せず、中心静脈栄養を開始した。また心室性期外収縮、低ナトリウム血症が認められたが治療により軽快した。

脳波は基本的にペントバルビタールの影響によると考えられる<sup>6)</sup> burst-suppressionを示した(図3a)。ペントバルビタールの減量に伴い、徐波に多焦点性の棘波、鋭波成分を混じたバースト部分が優性となった。とくに両側後頭部と右側頭部中部の棘波、鋭波焦点が顕著であった。時に左ま

たは右後頭部に独立した律動性棘波が持続的に出現し、しばしばこれに一致して両下肢の強直性けいれんが出現した(図3b)。全身けいれん出現時には前述のような後頭部の限局性律動波が全般化して全誘導に高振幅の律動性多棘徐波がみられるようになり(図3c)、ペントバルビタールの静注により臨床発作が消失すると同時に平坦化した。後頭部の棘波は対光反射検査時のペンライトによる光刺激でも誘発された(図3d)。

髄液からのウィルス分離は陰性で、単純ヘルペスをはじめとする種々のウィルスの髄液および血清中抗体価も有意の上昇を示したものはなかった。とくに単純ヘルペスについてはpolymerase chain reaction (PCR)法によるウィルスDNAの検出も試みたが陰性であった。血中、尿中アミノ酸、有機酸分析にも異常はみられなかった。その後の髄液検査では細胞数は正常範囲内であったが蛋白は高値を示し、11月24日に最高値(188 mg/dl)をとった後徐々に減少した。また髄液IgGも上昇しておりやはり11月24日の検査で32.3 mg/dlと最高となり以後も10 mg/dl台で推移した。頭部CT、MRIは繰り返し施行したが、11月12日のMRIで全般性の脳萎縮が明らかになった。

1994年1月6日からまたペントバルビタールの減量を試みた。腸管の蠕動運動の回復がみられ

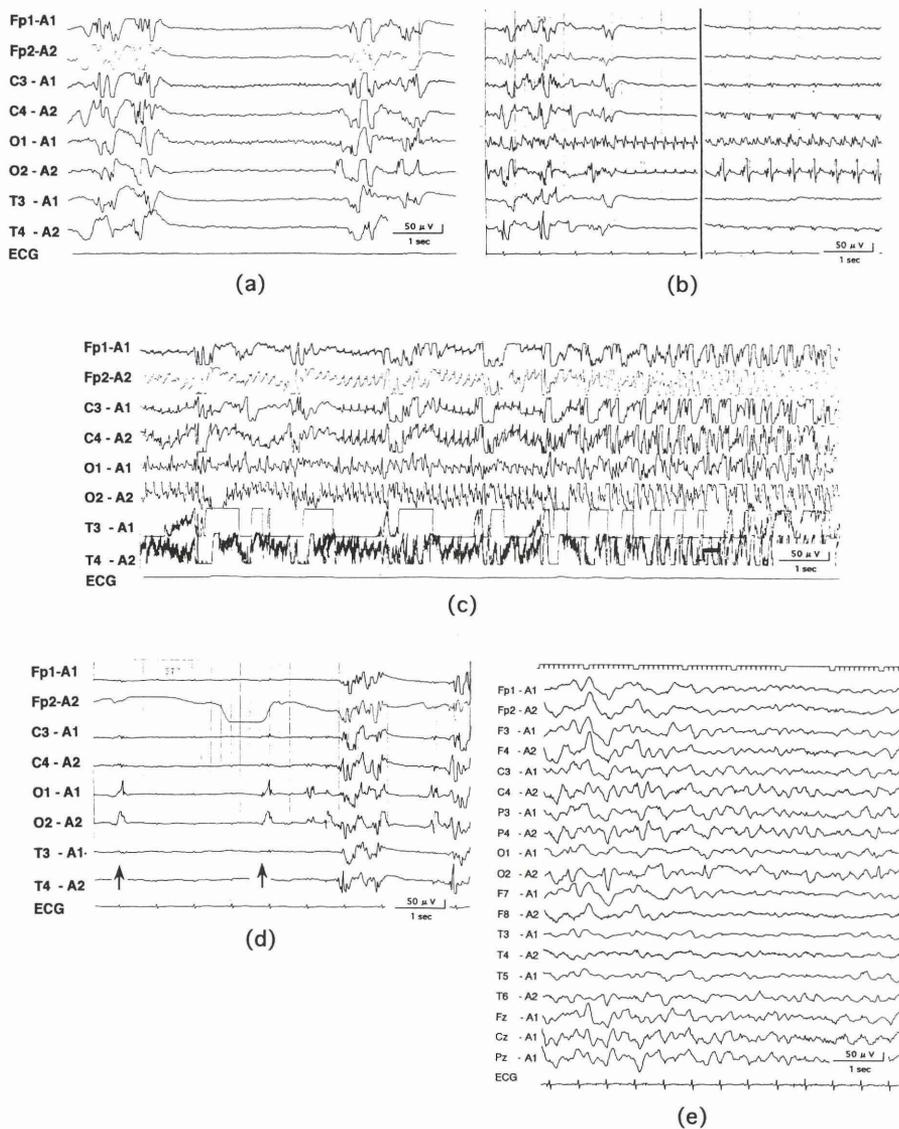


図 3. 脳波所見

- (a) ペントバルビタール投与中にみられた burst-suppression pattern.  
 (b) 両側後頭部に出現した律動波。  
 (左) 左後頭部に 5Hz の二相性律動波がみられる。右側頭中部の焦点性棘波も顕著である。(右) 左後頭部には 5Hz の、右後頭部には約 2Hz の棘波が独立して出現している。  
 (c) 発作時記録。前半では両側後頭部から中心部にかけて律動性棘波が出現しているが、後半では高振幅の全般性棘徐波、多棘徐波へと移行している。  
 (d) ペンライトによる光刺激 (矢印)。再現性をもって両側後頭部に棘波が誘発されている。  
 (e) 回復期 (1994 年 6 月 2 日) の脳波。両側後頭部に非同期の棘波、鋭波の散発が認められる。

たため、ゾニサミドなどの抗けいれん剤を胃管より注入した。1月14日頃から両下肢の自発運動がみられるようになり、視線が合う、命令に従って上肢を挙上するなどの反応が確認された。しかし1月16日にペントバルビタルを0.3 mg/kg/hrまで減量した後18日に中止したところまたもやけいれん重積状態に陥ったため1.6 mg/kg/hrで再開した。1月26日に1.0 mg/kg/hrとし、その後の減量はこれまでよりもさらにゆっくりと行った。その後も長期にわたる呼吸管理が必要となることが予測されたため、28日に気管切開術を施行した。腸管運動は良好なため、31日より経管栄養を開始した。2月18日から、意識が混濁し顔面をピクピクさせるけいれんが1日数回程度までみられるようになったが、以前のように重積化はしなかった。自発呼吸が回復し、意識も徐々に清明となり、2月20日には会話が可能となった。3月4日には人工換気を中止することができた。CT、MRIにて脳萎縮の進行と両側後頭葉と右側頭葉皮質下に梗塞巣と思われる病変が認められた(図2b)。4月14日にペントバルビタルを完全に中止したがけいれん発作の増強はみられなかった。5月20日から運動機能訓練を開始、5月24日に自力歩行可能となり、6月5日に退院となった。

退院直前のSPECTで両側側頭葉に低灌流域が認められた。6月2日の脳波でも急性期と同様に両側後頭部に左右非同期の棘波、鋭波の散発が認められた(図3e)。現在も意識が混濁し、顔面や口角をピクピクさせるてんかん発作(複雑部分発作)が週に数回みられる。譫妄、夜間の興奮、漫画の主人公になりきってしまうなどの精神症状の出現も時々認められる。また他人の顔を識別できない等視覚認知に障害のあることが推測され、後頭葉病変との関連性に興味を持たれる。全般的な知能低下もあるものと思われるが、IQは測定が困難であった。

## 考 案

本症例は急性脳炎の一型と考えられ、抑制困難なけいれん発作で発症し、たびたび重積状態に陥るといった急性期症状が極めて長期に及んだ点

が特徴的であった。一般的な抗けいれん剤ではけいれん発作をコントロールできなかったためペントバルビタル療法を施行せざるを得なかった。文献的に同剤をけいれん重積の治療に用いる場合投与期間は3日間程度とされており<sup>7)</sup>、また肺水腫、心肺停止等の重篤な副作用<sup>7,8)</sup>の発現も危惧されたが結局6カ月間もの長期投与を余儀なくされた。

このような本症例の臨床像は日常みられる急性脳炎のそれとはかなり異なっていると思われるが、最近同様の小児例の報告が散見される<sup>1~5)</sup>。粟屋ら<sup>1)</sup>は、「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」として5例を報告している。彼らは、これらの症例で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との違いを強調している。塩見ら<sup>2)</sup>は急性脳炎の特殊な病型として6例を報告しているが、全例急性期の発作時脳波で主に一側の後頭部から全般化する棘波がみられている点が我々の症例と共通している。奈良ら<sup>5)</sup>は自験急性脳炎50例について検討した結果類似の症例を3例見出したと報告しており、このような症例は稀ならず存在するようである。粟屋ら<sup>1)</sup>は彼らの症例と1967年のBrett<sup>9)</sup>の報告例との類似性を指摘しているが他に文献的に同様の報告はみあたらず、従来あまり興味をひかれてこなかったものと思われる。

他の症例と比較してみると、今回の我々の症例では発症から現在に至るまで脳波上局在性棘波、鋭波が主に左右の後頭部や右側頭部に独立して出現し、MRIでも脳波上の焦点と一致して両側後頭葉と右側頭葉に限局性病変が認められた点が注目される。けいれん発作の型は、急性期には二次性全般化を示す部分発作が主体であり、回復後も複雑部分発作が残った。これらの所見を総合すると、本症例では急性期の炎症過程が後頭葉および側頭葉の限局した部分にとくに顕著におこって強い部分起始性強直間代発作を惹起し、回復期にはこの部分がてんかん焦点を形成しててんかん発作(複雑部分発作)を呈するに至ったものと考えられ

る。即ち、本症例の病態は一種の限局性脳炎とその後遺症としての局在関連性てんかんとして理解しうるものと考えられる。

局在性、非対称性病変を示す中枢神経系炎症性疾患としては単純ヘルペス脳炎がよく知られているが<sup>10)</sup>、風疹脳炎<sup>11)</sup>やムンプス脳炎<sup>12)</sup>でも同様の局在性病変がみられたとの報告がある。今回の我々の症例においても髄液IgGの上昇も認められたため、感染、とくにウイルス感染が疑われたが、ウイルス学的検索の結果は全て陰性であった。また代謝学的検索の結果から既知の代謝異常も否定的であり、原因を明らかにすることはできなかった。

これらの症例は急性脳炎・脳症の特殊型としてのみならず、てんかん学的にも興味を持たれる。おそらくその病因はheterogeneousであると思われるが、今後症例の集積とさらに詳細な検索による解明が望まれる。

## ま と め

1) 抑制困難なけいれん重積状態で発症し6カ月に及ぶペンチバルビタール療法を必要とした急性脳炎の1小児例を報告した。

2) 救命することができたが、知能障害とてんかん発作(複雑部分発作)が残った。

3) 発症時から回復期に至るまで脳波上両側後頭部と右側頭部等に棘波焦点を認め、画像上もこれに一致した局在性病変が認められた点が特徴的であった。

4) 以上の所見から本症例の病態を特殊な型の限局性脳炎とその後遺症としての局在関連性てんかんと推察した。

稿を了るにあたりウイルス学的検索をして頂きました国立仙台病院ウイルスセンター鈴木 宏先生、東北大学医学部小児科萩野谷和裕先生、代謝学的検索をして頂きました東北大学病態代謝学高橋和俊先生、MRI所見につき貴重なご助言を賜りました当院放射線科石井 清先生、木下俊文先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第88回東北小児神経学研究会(1994年8月27日、仙台)において報告した。

## 文 献

- 1) 栗屋 豊 他: 特異な脳炎・脳症後てんかんの一群について、厚生省神経疾患研究難治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、61-66, 1989.
- 2) 塩見正司 他: 頻回の痙攣を伴う急性脳炎の6例、脳と発達 **20**(suppl), S. 195, 1988.
- 3) 安嶋美紀 他: 特異な脳炎・脳症後てんかんの3例について、脳と発達 **22**(suppl), S. 88, 1990.
- 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(Brett syndrome?). 脳と発達 **25**(suppl), S. 167, 1993.
- 5) 奈良隆寛 他: 急性脳炎のてんかん源性について: 「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群」の位置付け、脳と発達 **26**(suppl), S. 208, 1994.
- 6) Kiersey, D.K. et al.: Electroencephalographic patterns produced by thiopental sodium during surgical operations: description and classification. *Brit. J. Anesth.*, **23**, 141-152, 1951.
- 7) Lockman, L.A. et al.: Treatment of status epilepticus in children. *Neurology* **40**(supple 2), 43-46, 1990.
- 8) Rashkin, M.C. et al.: Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. *Neurology* **37**, 500-503, 1987.
- 9) Brett, E.M.: On a peculiar mode of onset of epilepsy in childhood epileptogenous encephalopathy. *J. Neurol. Sci.* **4**, 315-318, 1967.
- 10) Neils, E.W. et al.: Magnetic resonance imaging and computed tomography scanning of herpes simplex encephalitis. Report of two cases. *J. Neurosurg.* **67**, 592-594, 1987.
- 11) Davidson, H.D. et al.: Magnetic resonance imaging in infections of the central nervous system. *AJNR* **6**, 499-504, 1985.
- 12) 廣瀬源二郎: 神経疾患の画像診断、脳炎-単純ヘルペス脳炎を中心に、*診断と治療* **77**, 3140-3147, 1989.