

静注していた。この投与量の範囲でそれぞれ7例中1例(14.3%), 33例中9例(27.3%)が血圧低下の副作用を認めていた。我々の使用量は0.15~0.90 mg/kgとより多かったが、副作用は初期導入静注のみでは酸素飽和度低下が2機会(3.8%), その後の持続静注でも酸素飽和度低下が3機会と減量中の不穏が1機会の合計4機会(10.5%)にすぎなかった。上記の範囲内ではMDLの投与量増加に伴い副作用の発生が増加したとはいえなかった。

持続静注開始量は今回の検討では0.06~0.48 mg/kg/hrで、その後の発作再発のために一部で増量が必要となり持続静注最大量は0.06~0.72 mg/kg/hrとなった。これはKoulら<sup>5)</sup>、皆川ら<sup>6)</sup>、山崎ら<sup>9)</sup>の報告よりも多量であった。他方、Riveraらは0.06~1.08 mg/kg/hrと、我々よりもさらに増量を試みた症例もみられたが副作用も認めなかった<sup>3)</sup>。我々の検討では表3に示す如く有効機会の全てにおいて最大投与量は0.60 mg/kg/hr以下で、この濃度の範囲では副作用の頻度が著しく高まるとはいえないことから、少なくとも0.60 mg/kg/hrまでは増量して効果判定を行うべきと考えた。ただしRiveraらは1.08 mg/kg/hrまで増量を試み、副作用を認めていないので増量の上限に関しては今後さらに検討が必要であろう。

持続静注の投与期間に関しては有効機会の71.4%が24時間、90.5%が72時間以内の投与時間であった。このことから持続静注の際は発作再発により漫然と投与量を増やすのではなく、多くは24時間以内、遅くとも72時間までにその有効性を判断すべきと思われた。この際、Claassenらが述べたように脳波所見を参考することが好ましいだろう<sup>11)</sup>。

副作用は初期導入静注時に2機会(3.8%)、持続静注時には4機会(10.5%)で認められたがいずれも軽微なものであった。同一症例で複数機会において副作用を認めた症例はいずれも重症心身障害児で、これらの症例も含め他機会では副作用の認められないこともあった。これまで報告されている投与量の範囲では副作用は単に投与量に依存しているのではなく、患者の状態などその他の因子の影響が大きいと思われる。また、副作用の程度は軽微であるが、特に重症心身障害児における投与は注意が必要であろう。

一部の投与機会では複数回の初期導入静注や、持続静注の増量が全く試みられることなく他剤に変更

されていることと持続静注開始量の分布の広さはMDL治療の混乱を反映していると思われる。副作用が少なく、あっても重篤なものが見られないことから、MDLをけいれん重積時の第一選択薬とすべきとの意見も出ている<sup>13)</sup>。今後の課題として、初期導入静注量の上限、持続静注開始の判断基準、開始量と上限、有効性の判断基準、投与期間の指針を定める必要があると考えられた。

#### 文 献

- 1) Kaneko S, Kurahashi K, Fujita S, Fukushima Y, Sato T, Hill RG. Potentiation of GABA by midazolam and its therapeutic effect against status epilepticus. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1983;37:307-9.
- 2) Galvin GM, Jelinek GA. Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control. *Arch Emerg Med* 1987; 4:169-72.
- 3) Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993;21:991-4.
- 4) Parent JM, Lowenstein DH. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology* 1994;44:1837-40.
- 5) Koul RL, Aithala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997;76:445-8.
- 6) 皆川公夫. ミダゾラムによるけいれん重積状態の治療. *日小臨業誌* 1997;10:40-3.
- 7) 皆川公夫, 柳内聖香. 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* 1998;30:290-4.
- 8) Holmes GL, Riviello JJ Jr. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1999; 20:259-64.
- 9) 山崎佐和子, 吉川秀人, 渡辺 徹. 小児における痙攣重積症に対するmidazolam持続静注療法の検討. *脳と発達* 2000;32:73-5.
- 10) 岡藤隆夫, 河崎早希子, 今井祐之, 奈良隆寛, 赤司俊二. けいれん重積症に対するmidazolam静脈内投与の治療効果. *埼玉医会誌* 1999;34:200-3.
- 11) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001;57:1036-42.
- 12) Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992;20:483-8.
- 13) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000;22:239-42.

## Midazolam Treatment for Status Epilepticus of Children

Shin-ichiro Hamano, MD, Manabu Tanaka, MD, Mika Mochizuki, MD,  
Nobuyoshi Sugiyama, MD and Yoshikatsu Eto, MD

*Division of Neurology, Saitama Children's Medical Center, Iwatsuki, Saitama (SH, MT, MM, NS);  
Department of Pediatrics, Jikei University School of Medicine, Tokyo (YE)*

We investigated the efficacy and safety of midazolam given intravenously for the treatment of status epilepticus in children. Patients received one to three bolus injections of midazolam (0.15 to 0.40 mg/kg) until seizures disappeared completely. In other patients, continuous infusion of midazolam (0.06 to 0.48 mg/kg/hr) followed a bolus of midazolam or other anti-epileptic agents. The dose was increased every 15 minutes until the seizures were brought under control. The etiology of 62 episodes of status epilepticus was epilepsy in 43, acute encephalopathy/encephalitis in 11, febrile seizures in 7 and hypoxic encephalopathy in 1. The age of the patients ranged from 0.2 to 18.4 years (average: 3.7 years). Bolus injections were administered in 53 episodes. The average loading dose was  $0.35 \pm 0.22$  mg/kg (range 0.15 to 0.90 mg/kg). Of the 42 episodes in which seizures disappeared, 13 required no further continuous infusions. Of the remaining 29 in which continuous infusion was done at the rate of 0.06 to 0.60 mg/kg/hr (mean 0.30 mg/kg/hr), 21 ended in cessation of the seizures. The duration of continuous infusions ranged from 4 to 288 hours (average 49.0 hours). In 6 episodes there were adverse effects: transient hypoxemia (5) and agitation during withdrawal (1). No intervention was needed except oxygenation by mask for less than 72 hours. Midazolam is effective and safe, and can be used as the first line drug in the treatment of status epilepticus in children.

*No To Hattatsu 2003;35:304-9*

本論文は平成 14 年度において厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）を受け実施した研究成果である。

＝ 症 例 報 告 ＝

免疫グロブリン大量静注療法が奏効した  
Bickerstaff 型脳幹脳炎の小児例

杉山 延喜<sup>1</sup> 浜野晋一郎<sup>1</sup> 古賀 道明<sup>2</sup>

**要旨** 症例は11歳男児。上気道炎症状の後、歩行障害と意識障害、眼球運動障害で発症し、多発性脳神経障害や両上肢の筋力低下、小脳症状、深部腱反射の消失を認めた。第7病日に行った髄液検査で髄液蛋白細胞解離がみられ、急性期血中にGQ1bとGT1aに対するIgG抗体を検出した。Bickerstaff型脳幹脳炎(BBE)と診断し、免疫グロブリン大量静注療法を行った。投与中に眼球運動障害や嚥下障害、小脳症状および両上肢の筋力低下は改善傾向を示し、退院時には軽度の眼球運動障害と深部腱反射の消失を認めるのみとなった。

BBEにおける治療法は確立していない。本症例では上肢脱力や髄液蛋白細胞解離、抗ガングリオシド抗体陽性などGuillain-Barré症候群と類似した点が多くみられ、さらにGuillain-Barré症候群で有効性の確立した治療法である免疫グロブリン大量静注療法が奏効した。免疫グロブリン大量静注療法は、BBEの治療において選択肢のひとつとして考慮すべきである。

見出し語 Bickerstaff型脳幹脳炎, Guillain-Barré症候群, Fisher症候群, 抗ガングリオシド抗体, 免疫グロブリン大量静注療法

はじめに

Bickerstaff型脳幹脳炎(BBE)は、先行感染の後に急速発症、進行する筋筋麻痺と小脳性運動失調に加えて、意識障害、深部腱反射の亢進(時に減弱、消失)、大脳半球症状などを主徴とする症候群である。急性期血中にIgG抗GQ1b抗体などの抗ガングリオシド抗体が検出されることが知られるようになった<sup>1)</sup>。それによりBBEの診断も容易となったが、BBEに対する有効性の確立した治療法はない。今回われわれは、血中IgG抗GQ1b抗体が陽性であり、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)が奏効し

たBBE小児例について報告する。

I 症 例

症 例 11歳、男児。

主 訴 複視、歩行障害。

既往歴 特記事項なし。

現病歴 微熱と咳嗽、鼻汁のため近医を受診し内服薬の処方を受け症状は改善した。その3日後より四肢の脱力としびれ感を訴えていたが、学校には自力で登校していた(第1病日)。その翌日より歩行不能となり近医を受診、頭部CTを施行されたが異常所見がなかったため帰宅した。その後も症状の改善なく、第4病日には、意識障害と複視も出現し入院となった。

身体所見 体温36.5℃、頸部硬直やKernig徴候はなかった。

神経学的所見 意識レベルはJapan Coma ScaleでII-10。両側眼陰下垂(右>左)と散瞳(左右同大6mm)があり、対光反射は両側で緩慢であった。眼

<sup>1</sup> 埼玉県立小児医療センター神経科

<sup>2</sup> 獨協医科大学神経内科

連絡先 〒259-1193 伊勢原市展星台

東海大学医学部小児科(杉山延喜)

E-mail: nobuyosi@is.icc.u-tokai.ac.jp

(受付日: 2002. 8. 20, 受理日: 2002. 11. 18)

球運動は両側の下転と左眼球の内転のみ保たれ、上転、外転および右眼球の内転は制限されていた。注視時誘発眼振はなく、輻輳は不可能であった。口輪筋筋力は低下、軟口蓋反射と咽頭嚥下反射は消失しており、飲水は不可能であった。両上肢筋力は徒手筋力テストで4レベルと軽度低下していた。握力は左9kg、右16kgであった。深部腱反射は四肢で消失していた。Babinski反射および病的反射は認めなかった。下肢筋力は正常であったが、立位保持は不安定で歩行させると数歩で転ぶ状態であり、小脳性運動失調を認めた。Romberg徴候は陰性であった。両上肢全体がしびれる感じがあったが、他覚的には温痛覚、触覚および深部感覚は正常であった。膀胱直腸障害および発汗障害はなかった。

入院時検査所見 全血算、血液生化学検査では異常はなかった。髄液検査(第4病日)は細胞数 $1/\text{mm}^3$ 、蛋白 $22\text{mg/dl}$ 、neuron specific enolase $7.8\text{ng/ml}$ (正常 $10.8\text{ng/ml}$ 未満)、IgGインデックス $0.77$ であった。オリゴクローナルバンドおよびミエリン塩基性蛋白は陰性であった。髄液中の単純ヘルペスウイルス、*Mycoplasma pneumoniae*およびサイトメガロウイルス抗体価は陰性であった。脳液は広汎性に $\alpha$ 波が認められた。末梢神経伝導検査(第6病日)では、運動神経伝導速度、複合筋活動電位は四肢で正常範囲であった。咽頭培養や便培養では病原菌は検出されなかった。頭部CT・MRI、脳血流検査( $^{111}\text{In}$ IMP)で異常所見はなかった。

抗ガングリオシド抗体の検索:第7病日の血清を用いて、11種の抗ガングリオシド(GM2, GM1, GM1b, GD3, GD2, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b)に対するIgM・IgG抗体をenzyme-linked immunosorbent assayで測定した。IgG抗GQ1b抗体とIgG抗GT1a抗体が強陽性で、IgM抗体や他のIgG抗体は陰性であった。

入院後経過(図1) 嚥下反射が消失していたため経管栄養と補液で経過観察としていたが、第7病日には眼球正中固定となり、口蓋垂は右への偏位が強くなった。第8病日の髄液検査にて蛋白の上昇を認めBBEを疑い、第11病日より免疫グロブリン大量静注療法( $400\text{mg/kg/day}$ )を連続5日間施行した。第13病日より眼瞼下垂は軽減し、眼球運動は内転と下転が可能となった。さらに第14病日には嚥下反射も出現し始め、第16病日からは食事の経口摂

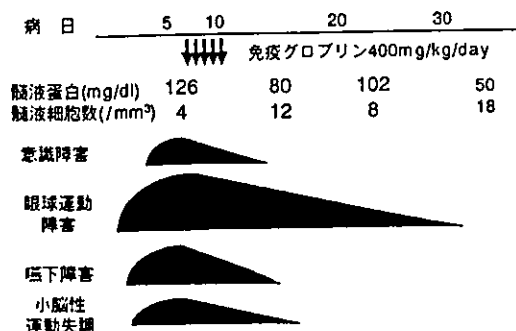


図1 経過

取が、第20病日には自立歩行が可能となった。退院時(第27病日)には軽度の眼球運動障害と深部腱反射の消失を認めるのみとなった。第40病日には眼球運動制限も消失し、発症10カ月後には深部腱反射の消失のみを認めるまでに回復した。

## II 考察

本症例は感染症状が先行し、急速進行性の経過で眼球運動障害などの多発性脳神経障害、小脳性運動失調、意識障害をきたした。急性期血中にはIgG抗GQ1b抗体が検出され、さらに髄液蛋白細胞解離を認めた。小鷹と結城が提唱しているBBEの診断基準に基づき、BBEと診断した。また、深部腱反射の消失を伴う両上肢の脱力を認めたが、脱力の程度は軽度でありBBEとして矛盾する所見ではない<sup>3)</sup>。鑑別診断として急性散在性脳脊髄炎(ADEM)とウイルス性脳幹脳炎があげられる。小児期発症のADEMは小脳性運動失調や歩行障害が目立ち<sup>4)</sup>、病初期の診察では鑑別が困難なこともある。自験例でも感染症状後に小脳性運動失調や歩行障害がみられたが、ミエリン塩基蛋白が陰性であったこと、頭部MRIで異常所見を認めなかったことからADEMは否定した。また、髄液細胞数が正常であり、抗ウイルス剤を使用せずに速やかに症状が回復したことから、髄液中のウイルス検索は行っていないもののウイルス性脳幹脳炎も否定的に考えた。

抗ガングリオシド抗体はGuillain-Barré症候群(GBS)やその関連疾患で特異的に検出されることから、健康保険の適応がないものの補助診断マーカーとして臨床の場で汎用されるようになってきた。自験例で検出されたIgG抗GQ1b抗体はMiller Fisher症候群で検出されることが、1992年Chibaら<sup>5)</sup>に

表1 Bickerstaff型脳幹脳炎報告例(近年分)

報告者	診断	症例	治療	効果 (症状消失までの期間)
松本ら(1984) <sup>1)</sup>	BBE	17歳 男	ステロイド(経口) IVIg ピダラビン	後遺症なし(5カ月)
Yuki(1995) <sup>2)</sup>	BBE	21歳 女	PP	後遺症なし(30日)
	BBE	65歳 女	PP	後遺症なし(2カ月)
北澤ら(1995) <sup>3)</sup>	BBE/GBS	14歳 女	ステロイドパルス(静注) PP	後遺症なし(5カ月)
Kikuchiら(1997) <sup>4)</sup>	BBE	7歳 男	アシクロビル 免疫吸着療法	後遺症なし(4カ月)
国吉ら(1999) <sup>5)</sup>	BBE	18歳 女	ステロイドパルス(静注) IVIg	後遺症なし(30日)
	BBE	17歳 男	アシクロビル ステロイドパルス(静注) IVIg	後遺症なし(39日)
Foxら(2000) <sup>6)</sup>	BBE	20歳 男	IVIg	後遺症なし(4カ月)
根本ら(2000) <sup>7)</sup>	BBE	18歳 女	アシクロビル ステロイド(経口)	後遺症なし(4カ月)
Yukiら(2000) <sup>8)</sup>	BBE	17歳 男	アシクロビル ステロイドパルス(静注) IVIg	後遺症なし(35日)
坂井ら(2002) <sup>9)</sup>	BBE	26歳 男	IVIg	後遺症なし(不明)

BBE: Bickerstaff型脳幹脳炎, GBS: Guillain-Barré症候群,  
PP: 血漿浄化療法, IVIg: 免疫グロブリン大量静注療法

よって初めて報告され、その後、GBSやBBE、急性外眼筋麻痺などでも検出されることが知られるようになってきた<sup>4)</sup>。ただし、BBEにおけるIgG抗GQ1b抗体の陽性率は60~70%と考えられ(古賀, 未発表データ)、陰性例も存在することに留意が必要である。本症例ではBBEとして典型的な神経学的所見(意識障害、眼筋麻痺、球麻痺、運動失調、意識障害)に加え、本抗体が陽性であったことで、比較的早期に診断し治療を開始することができた。BBEは、鑑別を要する疾患(ADEM、ウイルス性脳幹脳炎)と治療法が異なると考えられることから、治療法選択に際してIgG抗GQ1b抗体の測定は有用であると考えられた。

BBEの治療法は確立していない。近年の報告例<sup>1)~7)</sup>(表1)では、アシクロビルやステロイド剤の投与、血漿交換療法、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)が行われている。これらの症例においてステロイド剤の投与による治療効果は乏しく、結果的にはほとんどの症例が血漿交換療法かIVIgで治療効果を得ており、転帰は良好であった。本症例は深部腱反射の消失を伴う上肢脱力や抗グングリオシド抗

体陽性、髄液蛋白細胞解離など、GBSと共通する臨床的特徴を有していた。このような症例の存在は、BBEの少なくとも一部の症例ではGBSと同様の発症機序を有していることを示唆する。つまり、BBEにおける治療法は確立していないが、GBSですでに有効性が確立されている単純血漿交換<sup>10)</sup>やIVIg<sup>11)~13)</sup>が理論的にもBBE治療の第一選択となり得ることが示唆された。事実、自験例でもIVIgを行い、症状は速やかに改善した。血漿浄化療法とIVIgの治療効果は同等と考えられ、副作用が少ないこと、および小児においては血漿交換療法を行うには施設によっては困難なことや血管確保の問題もあり、小児BBEにおいてはIVIgを第一選択とすべきと考えられた。

本論文の要旨は第36回日本小児神経学会関東地方会(2002年3月、横浜)において発表した。

#### 文 献

- 1) Yuki N. Successful plasmapheresis in Bickerstaff's brain stem encephalitis associated with anti-GQ1b antibody. *J Neurol Sci* 1995;131:108-10.
- 2) 北澤克彦, 結城伸泰. 上気道感染後に意識障害, 外

- 眼筋麻痺, 四肢麻痺を呈し Babinski 徴候が認められ, Bickerstaff 型脳幹脳炎と Guillain-Barré 症候群の合併と考えられた症例. 臨床神経 1995;35:626-32.
- 3) 小鷹昌明, 結城伸泰. Bickerstaff 型脳幹脳炎の診断と病因. 神経進歩 1999;43:114-27.
  - 4) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean HJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001;56:1308-12.
  - 5) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ<sub>1b</sub> is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992;31:677-9.
  - 6) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ<sub>1b</sub> IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-5.
  - 7) 松本博之, 柴田香織, 菅 充生, 伊藤公春, 谷内昭. 完全回復をみた脳幹脳炎 (Bickerstaff's encephalitis) の1例. 脳神経外科 1984;36:583-7.
  - 8) Kikuchi M, Tagawa Y, Iwamoto H, Yuki N. Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with IgG anti-GQ<sub>1b</sub> antibody subsequent to *Mycoplasma pneumoniae* infection: favorable response to immunoabsorption therapy. *J Child Neurol* 1997;12:403-5.
  - 9) 国吉和昌, 田川由美, 古賀道明, 結城伸泰. 免疫グロブリン静注療法が奏効した Bickerstaff 型脳幹脳炎の2例. 神経内科 1999;50:377-83.
  - 10) Fox RJ, Kasner SE, Galetta SL, Chalea JA. Treatment of Bickerstaff's brainstem encephalitis with immune globulin. *J Neurol Sci* 2000;178:88-90.
  - 11) 根本 博, 岸 雅彦, 小川武彦, 栗原照幸, 木下真男. 抗 GQ<sub>1b</sub>, 抗 GT<sub>1a</sub>, 抗 GM<sub>1</sub> 抗体が陽性であった Bickerstaff 型脳幹脳炎の1例. 脳神経外科 2000;52:715-7.
  - 12) Yuki N, Odaka M, Hirata K. Bickerstaff's brainstem encephalitis subsequent to *Campylobacter jejuni* encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:680-1.
  - 13) 坂井利行, 本田 卓, 葛原茂樹. 免疫グロブリン大量静注療法が奏効した Bickerstaff 型脳幹脳炎の1例. 神経内科 2002;56:365-8.
  - 14) The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35:1096-104.
  - 15) Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1123-9.
  - 16) Plasma Exchange / Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:225-30.

(埼玉県小児科医会)

## 埼玉県立小児医療センターにおける West 症候群の頭部画像所見

<南埼玉>埼玉県立小児医療センター神経科

浜野晋一郎, 田中 学, 望月 美佳  
杉山 延喜

同 放射線科

相原 敏則, 小熊 栄二, 野澤久美子

同 病院長

赤司 俊二

**【要旨】** West 症候群は全般てんかんに分類されているが、最近では大脳皮質病変の重要性があらためて指摘され始めている。今回、1983年4月から2000年12月までに埼玉県立小児医療センター神経科を受診した West 症候群 178 例のうち、頭部 CT, MRI のいずれかを行った 173 例の画像所見をまとめ限局性病変の症例を中心にその病変の種類と局在について検討した。173 例中 47 例は CT が正常で、33 例は CT, MRI とも正常であった。残り 126 例では MRI また CT のいずれかもしくは両方で異常を認めた。病変の分布からびまん性病変、散在性病変、限局性病変に分類するとそれぞれ 98 例、17 例、11 例であった。限局性病変を認めた 11 例はいずれも後頭葉、側頭葉に病変を認め、右側に病変を有する症例が 9 例だった。West 症候群の発症機序と脳の発達、特に左右差、髄鞘化の進展との関連において興味深い所見と思われた。

**【キーワード】** West 症候群, 點頭てんかん, 大脳皮質病変, 発達

### はじめに

小児期の難治性てんかんの代表である West 症候群は頭部を前屈する epileptic spasms を主徴とし、hyp-sarrhythmia という特徴的な脳波所見を発作間欠時に呈し、てんかんの国際分類では全般てんかんに分類されている<sup>1)</sup>。しかし最近では、限局性大脳皮質病変が West 症候群の発症に関連していることを示唆する症例報告が相次ぎ、West 症候群における大脳皮質病変の重要性があらためて指摘され始めている<sup>2)3)</sup>。今回、我々は埼玉県立小児医療センター神経科を受診した West 症候群の頭部 CT, MRI 所見をまとめ限局性病変の症例を中心にその病変の種類と分布・局在につい

て検討した。

### 対象と方法

1983年4月1日～2001年9月30日までの間に埼玉県立小児医療センター神経科を受診したてんかん患者のうち、West 症候群と診断した 178 例のうち、頭部 CT, MRI のいずれかを行った 173 例 (男 89 例, 女 84 例) を対象とした。West 症候群の診断は、シリーズ形成の有無に関わらず epileptic spasms を 2 歳以下で発症し、発作間欠時脳波で hypsarrhythmia を確認できたものとした。またここでは同期性あるてんかん発射群発、持続する左右差、suppression-burst パターン、限局性異常の持続などいわゆる modified hypsarrhythmia も含むこととした。対象となった 173 例全体の epileptic spasms 発症月齢は 1～22.6 カ月でこのうち 36 例では epileptic spasms 以外の発作が先行した。CT, MRI 両者を 1 回以上行ったのは 144 例であ

浜野晋一郎 (Hamano Shin-ichiro)

文献請求先: 〒339-8556 岩槻市馬込 2100

埼玉県立小児医療センター

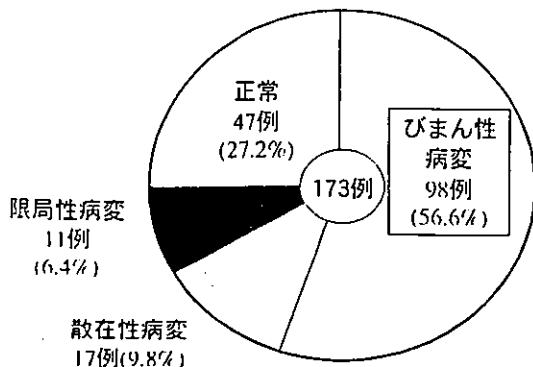


図1 病変の分布別の症例数と全体における比率

った。初回頭部CTの施行された月齢は日齢3～14歳9カ月でこのうち134例は複数回CT検査が行われた。また、初回頭部MRI検査が行われたのは1カ月～17歳2カ月の間でこのうち80例は複数回MRI検査が行われた。

これらの頭部CT, MRI画像を視察し、正常でない場合は病変部位の分布を限局性、散在性、びまん性病変に分類し、病変の種類、ならびに限局性病変についてはその局在について検討した。今回の検討では限局性病変は両側において近接する3葉以下の病変とし、散在性病変とは原因からも正常と推定できる部位に残し病変部位が少なくとも2カ所以上存在し、それらが多葉に分布するものとした。以上の限局性病変と散在性病変の定義に当てはまらないものをすべてびまん性病変とした。

## 結果

頭部CTおよびMRIの両者が施行できた173例のうち47例では頭部CT, MRIともに正常であった(図1)。

残り126例ではMRIまたCTのいずれかもしくは両者で異常を認めた。これら126例の内12例ではMRIにおいてのみ異常を確認できた。残り98例は両者の検査で異常を確認できた。頭部MRIにおいてのみ異常を確認できた12例の内3例は異所性皮質等、白質内限局性病変だった。その他の9例の内7例は初期のMRIでは髄鞘化の遅延を認めるのみで、経過観察のMRIによってびまん性の脳萎縮、脳室拡大などが明らかになった。

頭部CT, MRIのいずれかで異常を認めた126例の病変分布はびまん性病変が98例、散在性病変は17例、限局性病変は11例だった(図1)。びまん性病変のう

ち半数以上にあたる57例が脳萎縮などの出生前要因が推定された。また脳室周囲白質軟化症は25例で多嚢胞性脳軟化症8例のほか、限局性病変のなかの瘢痕回3例の合計36例がその病因として周産期脳障害が推定できた。散在性病変17例の内9例は結節性硬化症で4例は多発性の異所性灰白質とほとんどが出生前要因であった。限局性病変11例では孔脳症が4例、瘢痕回が3例、単発の異所性皮質とまたは質形成異常が2例で、その他は点状の石灰化を白質内に認めたアルギノコハク酸尿症の1例と限局性の萎縮を認めた1例で10例が出生前要因と推定された。限局性病変を認めた11例の病変局在は両側性が3例、右側のみが6例、左側のみが2例であった。前頭葉に病変が及んでいた症例は1例のみだったが、頭頂葉とその周辺葉の境界部に病変があった症例は4例、側頭葉と周辺葉の境界部が5例、後頭葉とその周辺葉の境界部で病変を認めた症例は7例にのぼった。すなわち、限局性病変を認めた11例はいずれも左右いずれか、もしくは両側の後頭葉または側頭葉に病変を認めていた。図2に限局性病変を呈した代表的な症例の画像を示す。図2Aは右側頭葉と後頭葉の境界に楔状の孔脳症を認めた症例である。5カ月にepileptic spasmsを発症し抗てんかん薬の内服とACTH療法施行で発作は数年なかったが8歳11カ月に複雑部分発作で再発した。以後も発作コントロールは良好である21歳現在高校卒業後、定職はない。図2Bは瘢痕回の男児である。日齢2で低血糖によるけいれんを繰り返し抗てんかん薬内服が開始された。7カ月にepileptic spasms発症し、ACTH療法で発作は消失した。1歳7カ月に再発、2歳10カ月に強直発作が主体となり4歳5カ月現在でも発作コントロールは不良で中等度精神遅滞を呈している。図2Cは右側頭葉の萎縮を呈した女児で、日齢3の脳内血腫を原因とする。4カ月にepileptic spasms発症しACTH療法と抗てんかん薬の内服で発作は消失した。5歳2カ月にいったん抗てんかん薬を内服終了としたが6歳2カ月に複雑部分発作で再発した。以後は9歳7カ月現在まで発作コントロールは良好で中等度精神遅滞と左片麻痺をのこしている。図2Dは右側脳室内に突出する異所性灰白質の男児で、生後6カ月に発症した。抗てんかん薬の内服と7カ月、4歳5カ月の2回に及ぶACTH療法で発作は消失し6歳10カ月現在で発作はなく中等度精神遅滞をのこす。図2Eは左後頭葉の皮質形成異常で4カ月に部分発作からepileptic spasmsに連続する発作で発症した。



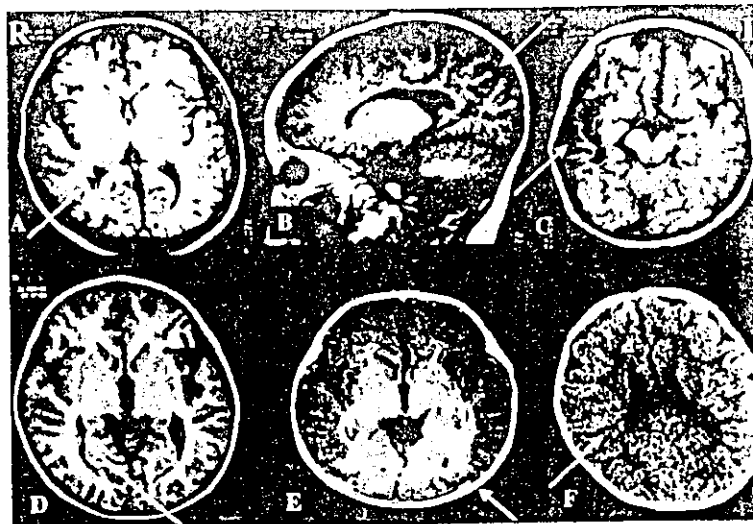


図2 限局性病変を呈した代表的な症例の画像所見。  
 (A～EはMRIのT1強調画像で、Bのみ矢状断で図中左が前額部、他は軸断像で図中左が右側を示す。さらに、FのみCT)  
 A：右側頭葉と後頭葉の境界に楔状の孔脳症を認める。  
 B：新生児期の低血糖による障害として典型的な両側後頭葉と頭頂葉に脳回基部の狭小化した癡痕回を認める。  
 C：日齢3の脳内血腫を原因とする右側頭葉の萎縮認める。  
 D：右側脳室後角外側面から脳室内に突出する異所性灰白質を認める。  
 E：左後頭葉の全領域に及ぶ広汎な皮質形成異常。  
 F：日齢3に意識障害、呼吸障害で発症したアルギノコハク酸尿症の児で右側脳室体部外側面の白質内の脳室近接面に点状の小石灰化像を認める。

ACTH療法も含め抗てんかん薬の効果は乏しく発作コントロール不良で、4歳6カ月に病巣切除術を行った。発作消失は一時的で5歳4カ月に複雑部分発作で再発し、8歳8カ月現在も抗てんかん薬の多剤併用にも関わらず発作は連日認め重度精神遅滞である。図2Fは日齢3に意識障害、呼吸障害で発症しアルギノコハク酸尿症と診断された児である。7カ月にepileptic spasmsを発症しACTH療法施行後は発作を認めず抗てんかん薬の内服ないまま6歳8カ月現在で中等度精神遅滞を認めるが発作の再発はない。

### 考 察

West症候群その病因から潜因性と症候性に二大別される。頭部画像所見で異常を認めた場合は、脳に器質的な異常があると考え症候性に分類される。すなわち今回の画像診断の所見で異常を認めた126例(72.8%)はすべて症候性に分類される。症候性のなかで、その病因として周産期脳障害が推定される症例は脳室周囲白質軟化症25例、多嚢胞性脳軟化症8例で、

限局性病変のなかの癡痕回3例の合計36例(20.8%)にすぎなかった。また、脳萎縮、脳奇形、皮質形成異常・異所性灰白質、結節性硬化症、孔脳症など出生前要因と考えられるもので77例、44.5%と半数近くにはのぼった。Watanabeの報告<sup>1)</sup>では最近の傾向としては周産期要因が増加し全体の40%程度を占め、相対的に出生前要因の比率は低下傾向にあるとしている。本報告では、18年間通しての検討であるため、近年の病因の変化を反映できなかったと思われる。

これまでに報告された局在病変を有しWest症候群を呈した症例は知り得た限りでは25例にのぼり、基底核、視床、視床下部などの間脳の病変を除き、大脳皮質の限局性病変に注目すると病変の種類にはよらず、局在では側頭、後頭のいずれかを巻き込んでいた<sup>1)</sup>。特にChuganiらが検討した10例の手術例では前頭に病変があったのは1例のみで10例全例が側頭を巻き込み、後頭、頭頂に病変を有するものが8例ずつだった<sup>2)</sup>。脳の形態的な異常を認めないWest症候群において、West症候群発症の原因か結果かは不明だが側

頭部に異常が見られることが多いことは、脳血流<sup>9)</sup>、脳波<sup>6)</sup>の両面で指摘されている。今回の検討では少なくとも側頭葉の異常はWest症候群の発症に特に密接な関連があることを示唆していると思われる。我々はこれまでに、片側性的大脑半球病変を有するてんかんでその局在と発作型の関連を検討した<sup>1)</sup>。その結果、前頭葉の病変に比し側頭葉と後頭葉の病変では部分発作のみではなくepileptic spasmsを呈することが多いことがわかった<sup>2)</sup>。今回の検討ではWest症候群全体の中で、これらの限局性的大脑病変を呈する症例は6.4%占めており、そのすべてが側頭葉と後頭葉のいずれかに病変を有していることが明らかとなった。乳児期発症のepileptic spasmsはその関連は脳の発達と密接に関係している。そして、その脳の発達は大腦皮質の部位によってその速度も進行度も異なる。大腦皮質の成熟は基本的には脳幹、中心溝周辺より後頭、側頭に進展し、最終的に前頭葉に及んでいくことが明らかになっている<sup>7-10)</sup>。今回の結果からは大腦皮質の中では側頭葉、後頭葉が早期に成熟するため、その病変が乳児期早期に脳幹との神経回路を形成しepileptic spasmsを発症することになると考えられた。

今回の検討ではいまだ症例数が乏しく明確には出来ないが、限局性病変を呈した11例のうち両側に病変を有する3例を含み合計9例が右大腦半球に病変を有し、性別では男性が7例でその比率が高い。大腦半球の発達に性差、左右差があることは明らかとなつてお

り、今回の検討における、左右差と性差は脳の発達における左右差と性差に関連している者かもしれない。このことはてんかん発症と脳の発達の観点で興味深いものだが、いまだ症例数が少なく結果の解釈には問題も多く、今後の症例の積み重ねが重要と思われた。

#### 文 献

- 1) Commission on Pediatric Epilepsy on the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 33 : 1, 195, 1992.
- 2) Chugani HT, Shewmon DA, Shields WD, et al. : *Epilepsia*, 34 : 4, 764, 1993.
- 3) Hamano S, Tanaka M, Kawasaki S, Nara T, Horita H, Eto Y, et al. : *Pediatr Neurol*, 23 : 3, 219, 2000.
- 4) Watanabe K. : West syndrome : etiological and prognostic aspects. *Brain and Development*, 20 : 1, 1, 1998.
- 5) Maeda N, Watanabe K, Negoro T, et al. : *Lancet* 343 : 8913, 1620, 1994.
- 6) Plouin P, Dulac O, Jalin C, et al. : *Epilepsia*, 34 : 4, 686, 1993.
- 7) Kinney HC, Brody BA, Kloman AS, et al. : *J Neuropathol Exp Neurol*, 47 : 3, 217, 1988.
- 8) Kato T, Okuyama K. : *Showa Univ J Med Sci*, 5 : 1, 99, 1993.
- 9) Chugani HT, Phelps ME. : *Science*, 231 : 4740, 840, 1986.
- 10) Gasser T, Jennen-Steinmetz C, Sroka L, et al. : *Electroencephalogr clin Neurophysiol*, 69 : 2, 100, 1988.

## West症候群200例の病因：20年間における推移

浜野晋一郎<sup>1)</sup> 杉山延喜<sup>1)</sup> 望月美佳<sup>1)</sup>  
田中 学<sup>1)</sup> 南谷幹之<sup>2)</sup> 山下進太郎<sup>1)</sup>

## 要 旨

埼玉県立小児医療センターを受診したWest症候群200例の診療記録よりその病因、頭部画像所見、初期治療に対する反応を調査し、当センター開設以来の20年間の第1期から第4期までの5年ごとの4期に分け病因の推移を検討した。その結果、West症候群の病因は200例のうち41例20.5%が潜因性だった。残りの159例は症候性で、細分類では出生前病因が45.0%、周産期病因が30.5%、出生後病因は4.0%だった。出生前要因の中では原因不明が最多で、ついで脳形成異常、染色体異常の順だった。病因の年代推移では年代が進むにつれて出生前病因の原因不明の比率が減少し、脳形成異常の比率が増加していた。さらに周産期病因を早産と正期産にわけると早産児のWest症候群が減少し、正期産児のWest症候群の比率が増加していた。初期治療の反応性をみると第1期では発作消失率は50.0%だったが、第4期では65.0%に改善していた。20年間の病因の推移から未熟児医療の進歩に伴う変化とMRIなど頭部画像診断技術を中心とする診断技術の向上に伴いWest症候群の病因診断が向上している事が明らかとなり、治療成績も改善していた。

## はじめに

小児神経疾患の中で罹患率が高い疾患としては脳性麻痺、精神遅滞、自閉症などを含む発達障害、そしててんかんなどの痙攣性疾患があげられる。埼玉県立小児医療センター2001年度の年報では神経科および保健発達部発達外来神経科担当初診患者1021名のうち301名(29.5%)が痙攣性疾患であり、痙攣性疾患の約半分がてんかんであった。このように小児神経疾患の中で占める割合の多いてんかんにおいて、West症候群は年齢依存性の臨床症候を示し小児期特有のてんかんの代表である。埼玉県立小児医療センターが1983年4月1日に開設して以来、地域の諸先生方よりこれまでに数多くの神経疾患患者をご紹介いただいた。その中でWest症候群は通算し200例以上にのぼり、今回はこの小児期特有のてんかんであるWest症候群の病因、臨床所見に関し20年間の推移を検討したので報告する。

## 対象と方法

1983年4月1日より2002年12月31日までの間に、埼玉県立小児医療センター神経科を受診したWest症候群200例を検討対象とした。West症候群の診断は、シリーズ形成の有無に関わらず点頭てんかん発作(epileptic spasms, 以下スバスム)を2歳以下で発症し、発作間欠時脳波でヒプスアリスミアを確認できたものとした。ヒプスアリスミアは同期性あるてんかん発射群発、持続する左右差、suppression-burstパターン、限局性異常の持続などのいわゆる修飾型ヒプスアリスミアも含むこととした。これら200例の診療記録より、性、初診時の運動障害の有無、知能障害の有無、視力障害および聴力障害の合併、周産期歴、家族歴、先行発作の有無、頭部画像所見、初期治療に対する反応を調査しその病因を判別した。さらに生年月日によって第1期：1987年まで、第2期：1988年～1992年まで、第3期：1993年～1997年、第4期：1998年～2002年までの4期に分け病因などの推移を検討した。

1) 埼玉県立小児医療センター神経科  
2) 埼玉県立小児医療センター保健発達部

病因に関してはまず潜因性と症候性に大別した。潜因性West症候群は妊娠分娩歴に異常なく、スパズム発症前の既往歴と発達歴に異常がない、スパズム以外に先行する発作を認めない、形態学的画像診断と身体所見で発作以外の神経学的異常を認めないものと定義した。上記の潜因性West症候群の条件に当てはまらない症例を症候性West症候群と診断した。症候性West症候群はさらに推定病因の発生時期により出生前病因群、周産期病因群、出生後病因群の3群に分類した。また、2つの病因が推定される場合はより早期の病因に分類した。例えば脳奇形があり、出生時に新生児仮死を呈した場合は出生前病因とした。また、頭部画像診断に関しては、頭部CT、MRI所見を正常、びまん性異常、散在性異常、限局性異常の4つに分類した。限局性病変は両側において近接する3葉以下の病変とし、散在性病変とは病因からも正常と推定できる部位に残し病変部位が少なくとも2カ所以上存在し、それらが多葉に分布するものとした。以上の限局性病変と散在性病変の定義に当てはまらないものをすべてびまん性病変とした。初期治療に対する反応性としては受診後6か月以内に行った治療により、連続して6か月以上スパズムが消失した場合を発作消失、それ以外を発作残存と定義した。なお、当センターにおけるWest症候群に対する初期治療の基本方針は概ね下記のごとくの変遷をたどった。1990年まではビタミンB6(vitB6)、バルプロ酸(VPA)、クロナゼパム(CZP)またはニトラゼパム(NZP)いずれかの内服で、おおくはvitB6、VPAとCZPの多剤併用で開始されていた。これらが無効の場合、内服薬は継続したままACTH療法が施行された。ACTH療法は0.02mg/kgを連日2週間筋肉注射し、6週間で減量する福山方式の投与方法であった。また、1984年～1985年の間は治験としてガンマグロブリン療法をACTH療法無効例に行った。1991年以降はACTH療法有効例では内服薬を中止するようになった。1993年から第一選択薬としてvitB6単剤で治療開始することになった。vitB6無効例に対しては、VPA、CZP、NZPの内服を試みることなくガンマグロブリン療法、ACTH療法を行うようにした。1994年からACTHの投与量を0.015mg/kgに減じ、連日の投与期間は2週間のままで減量を2週間に短縮した。さらに1996年以降はACTHの投与量を0.0125mg/kgに減量した。2000年からはACTH0.0125mg/kgで発作が消失しない場合には、0.015mg/kg～0.025mg/kgまで増量し、連日投与を最長4週まで行うこととした。

表1 West症候群200例の発症時臨床所見

性別	男	105 ( 52.5% )
	女	95 ( 47.5% )
運動障害	なし	107 ( 53.5% )
	四肢/両麻痺	79 ( 39.5% )
	左片麻痺	6 ( 3.0% )
	右片麻痺	7 ( 3.5% )
	単麻痺	1 ( 0.5% )
知能障害	正常	45 ( 22.5% )
	境界	22 ( 11.0% )
	軽度遅滞	31 ( 15.5% )
	中等度遅滞	47 ( 23.5% )
その他の合併症	視力障害	12 ( 6.0% )
	聴力障害	5 ( 2.5% )
先行発作合併例		41 ( 20.5% )
頭部画像所見	正常	57 ( 28.5% )
	びまん性異常	104 ( 52.0% )
	散在性異常	19 ( 9.5% )
	限局性異常	20 ( 10.0% )

## 結 果

200例の発症時臨床所見を表1に示した。男女比はやや男児に多く、運動障害の合併を約半数に認め、その大部分は四肢麻痺または両麻痺であった。発症時に知能が正常だったものは全体の1/4に過ぎなかった。視力障害、聴力障害をそれぞれ6.0%、2.5%に伴った。また全体の1/5に先行発作を認めた。頭部画像診断に関して、頭部CTは200例全例、頭部MRIは169例で行われていた。約半数にびまん性異常を認め正常は28.5%、限局性異常と散在性異常はそれぞれ10%、9.5%だった。発症月齢は4-6か月が最も多く、2-10か月の発症が172例と全体の86.0%をしめた(図1)。

病因に関しては潜因性West症候群が41例20.5%であった(表2)。残りの159例が症候性で、この中では出生前病因が90例(45.0%)で最も多く、ついで周産期病因が61例(30.5%)で出生後病因は8例(4.0%)にすぎなかった。出生前要因の中では原因不明が最多で、ついで脳形成異常、染色体異常の順だった(表2)。第1期から第4期までのそれぞれの症例数は順に48例、45例、67例、40例だった。図2は20年間に於ける各期の病因の推移

表2 West症候群200例の病因

潜因性	41 ( 20.5% )
症候性	159 ( 79.5% )
出生前病因	90 ( 45.0% )
結節性硬化症	9 ( 4.5% )
染色体異常症	12 ( 6.0% )
先天性感染症	5 ( 2.5% )
代謝性疾患	5 ( 2.5% )
脳形成異常	21 ( 10.5% )
原因不明	38 ( 19.0% )
周産期病因	61 ( 30.5% )
出生後病因	8 ( 4.0% )
中枢神経系感染症	3 ( 1.5% )
脳血管障害	5 ( 2.5% )

を示すが、特に一定の傾向はみられなかった。この中で出生前病因に関して細分類の推移をみると、原因不明の比率が第2期から第4期にかけて減少し、脳形成異常の比率が増加していた(図3)。また、さらに周産期病因に関して病因発生時期を36週以前の早産と37週以降の

正期産に分けて推移をみると、第1期から第4期にかけて早産児のWest症候群が減少し、正期産児のWest症候群の比率が増大していた(図4)。正期産児の中で新生児仮死または低血糖を呈していた症例が第1期から第4期まで順に4例、5例、11例、9例で敗血症など仮死と低血糖以外を原因とする症例は合計でも5例のみだった。

画像所見の推移では、はじめの3期では正常が減少し異常所見を呈するものの比率が増加し、4期全体を通しては限局性異常と散在性異常の比率が増大していた(図5)。発作に対する初期治療の反応性では第1期においては50.0%の症例で発作が残存していたが、第4期では65.0%で発作が消失していた(図6)。

#### 考 察

The International League Against Epilepsy (ILAE) の分類用語委員会が2001年に提案した用語集<sup>3)</sup>では若干の変更があるが、すでに広く普及しているILAEのてんかん診断の国際分類<sup>3)</sup>に基づいて病因を潜因性と症候性に分類することは異論がないと思われる。症候性病因の細分類に関してILAEの国際分類では規定はないが、West症候群に関する多くの報告では、出生前、周産期、出生後

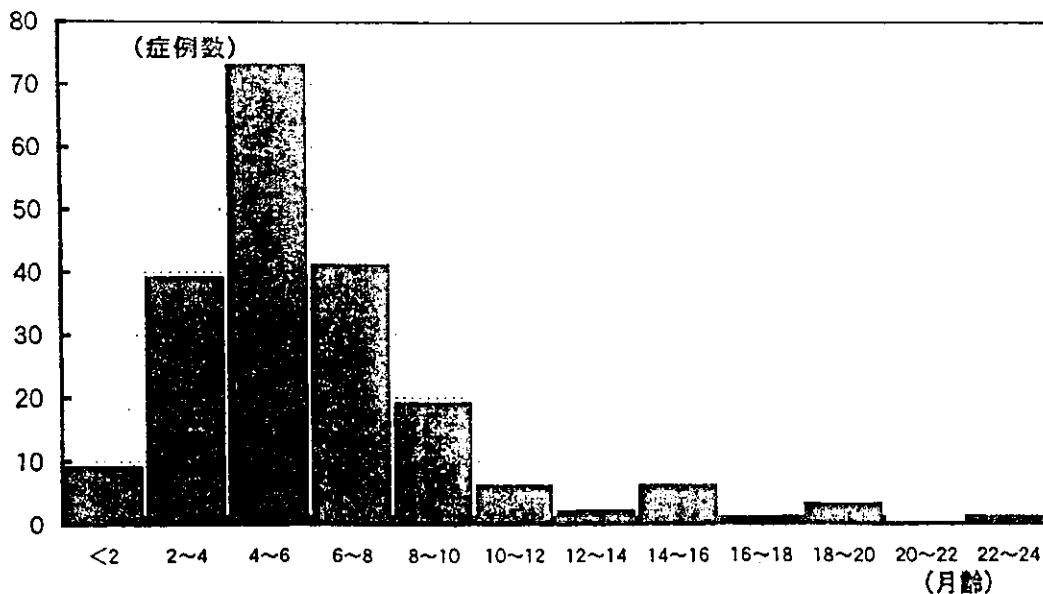


図1 West症候群200例の spasms の発症月齢

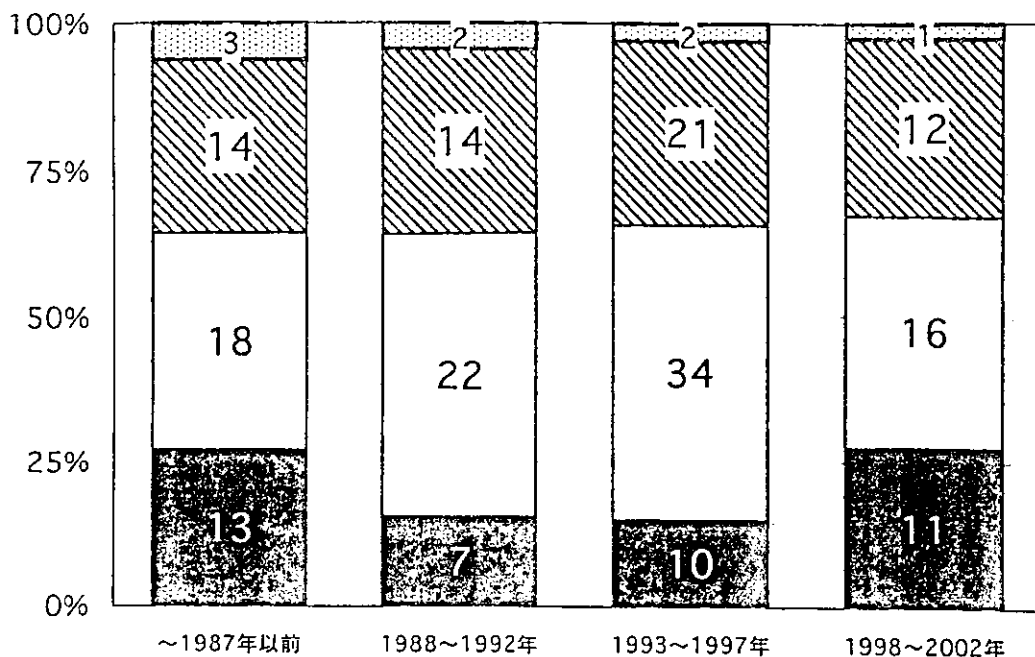


図2 West症候群の病因の推移  
 □出生後病因    ▨周産期病因    ▤出生前病因    ▩潜因性病因    グラフ中の数字は症例の実数

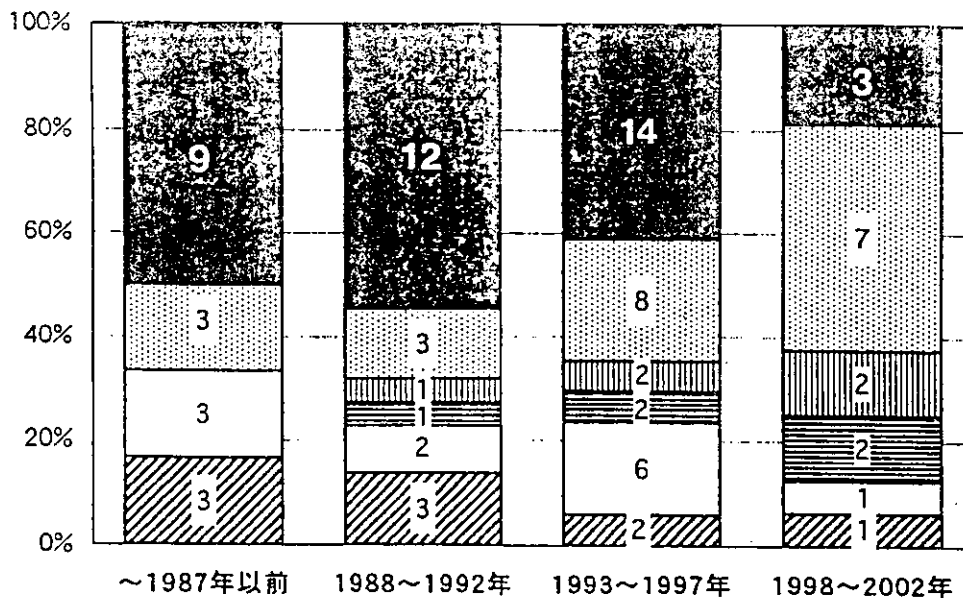


図3 症候性出生前病因の推移  
 ▩原因不明    ▨脳形成異常    ▤代謝性疾患    ▦先天性感染症    □染色体異常症    ▧結節性硬化症  
 グラフ中の数字は症例の実数

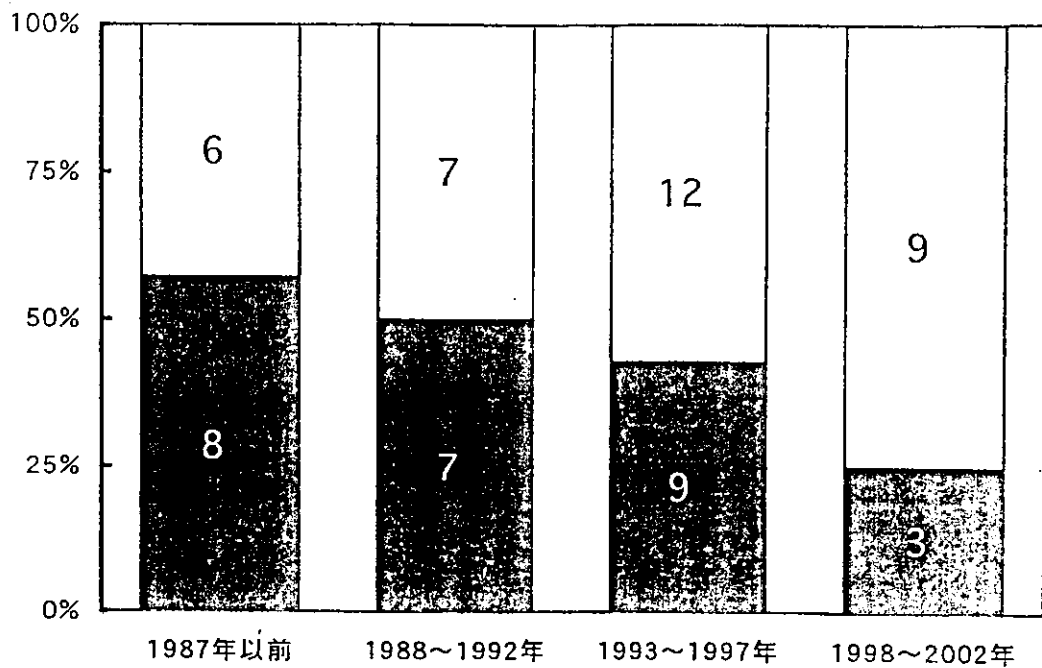


図4 周産期病因の推移  
 □正期産児 ■早産児 グラフ中の数字は症例の実数

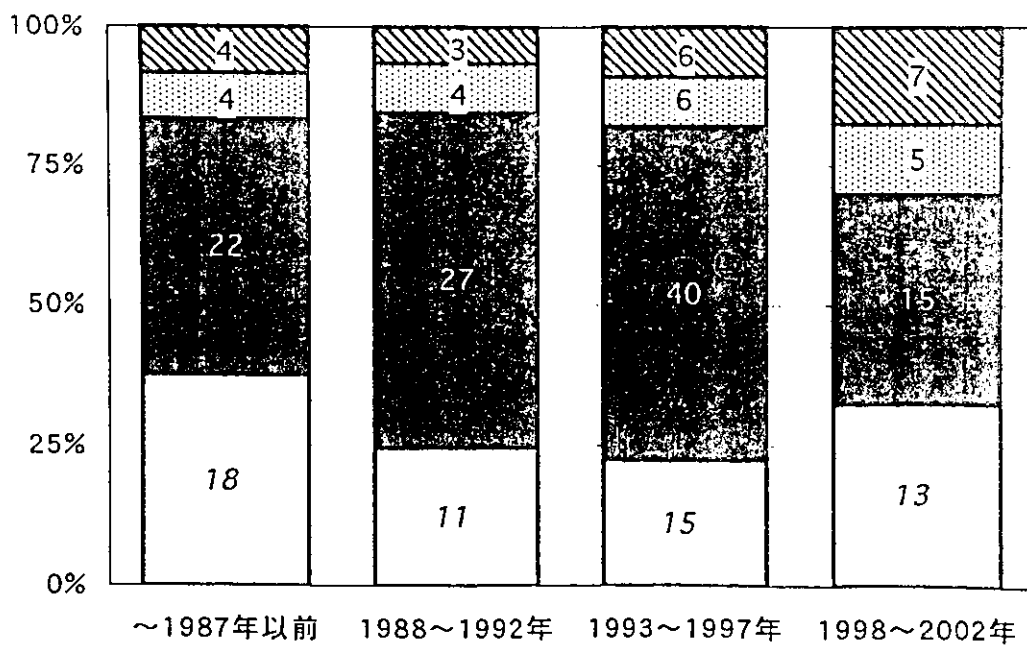


図5 頭部画像所見の推移  
 ■限局性 □散在性 ■びまん性 □正常 グラフ中の数字は症例の実数

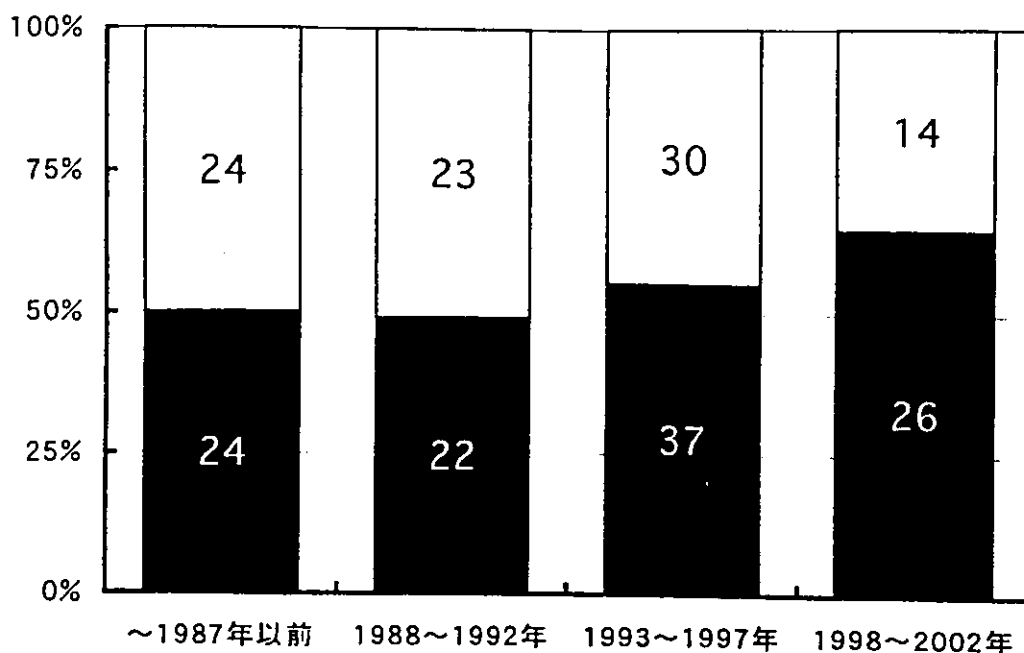


図6 初期治療に対する発作消失率の推移  
 □発作残存 ■発作消失 グラフ中の数字は症例の実数

表3 病因別の比率の既報告例との比較

著者 (発表年)	Kurokawa et al. (1980)	Matsumoto et al. (1981)	本報告 (2003)
潜因性	38.2%	9.0%	20.5%
出生前	37.9%	60.5%	45.0%
周産期	15.9%	22.0%	30.5%
出生後	7.5%	8.5%	4.0%

に分類している<sup>4,5,6</sup>。これらの文献の内、Kurokawaらの報告<sup>4</sup>ではその時点で国際分類が定まっていないこともあり、潜因性の表現は用いず、原因不明で発症前の発達正常群と遅滞群に分けている。この発症前の知能正常群が今回の検討における潜因性にあたると思われる。さらに、他の2報告では症候性と潜因性の他に“doubtful”群を分類している<sup>5,6</sup>。この“doubtful”群は発症前の発達遅滞を認めるが他の明らかな異常を認めず症候性群に分類できないものとされている。また、Kurokawaらの報告<sup>4</sup>でも原因不明の群を発達正常の潜因性群の他に、発症前から発達遅滞を認めた症例をひとつの群としてま

とめている。これらはその時点ではその症候の病因は同定できないが、症候性であろうと強く疑われるものである。病因の発生時期としては出生前であると推定されるため、今回の検討ではそれらを症候性West症候群の出生前病因と分類し、それに準じてKurosawaら、Matsumotoらの報告を再分類し比較のため表3に示した。いずれの報告でも出生後病因が最も少なく4.0~8.5%で出生前要因が多くを占めていた。これらの報告を比較した上で目立つ点はKurokawaらの報告<sup>4</sup>では潜因性が顕著であり、Matsumotoらの報告<sup>5</sup>において出生前病因が多く、我々の報告で周産期病因が多いことである。Kurokawaら、Matsumotoらの報告<sup>4,5</sup>はいずれも1980年代初期のものであるが、前者はアンケートに基づき、後者は2施設における治療例の報告である。West症候群の発症年齢は図1に示す如く乳児期早期のため、発達遅滞の有無の判断が困難な場合がある。そのため先述のdoubtful群は評価者によっては潜因性として分類されたり、症候性として判断される場合もあり、発達の評価を厳しくとればdoubtful群、すなわち症候性の出生前病因群が増加することとなる。アンケートを用いたKurokawaらの報告<sup>4</sup>



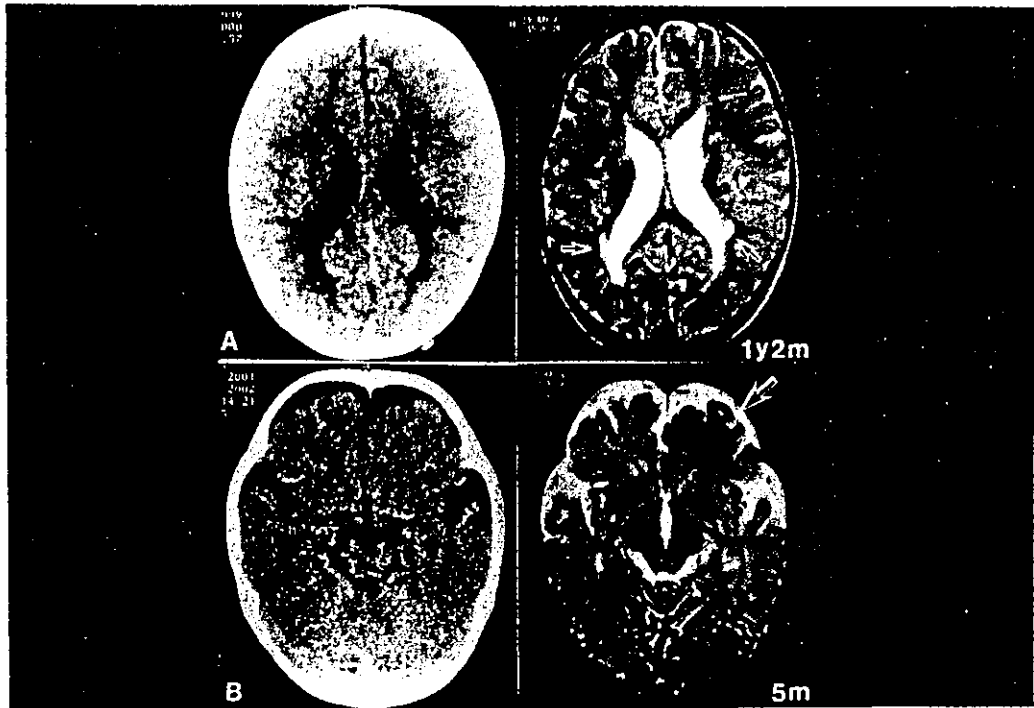


図7 MRIでより明瞭に病変が描出できたWest症候群

上段(A)は4か月で発症し1歳2か月で受診し入院となった症例。1歳2か月時のCT(左)では異常は見られないが、同時期のMRI(右、T2強調画像)では髄鞘化の遅延と考えられる両側側脳室後角周囲の白質に高信号域(矢印)を認めた。

下段(B)は生後3週で発症し2か月で受診、その際のCT(左)で明らかな異常は見られないが、同時期のMRI(右、T2強調画像)で左前頭葉に皮質形成異常と思われる低信号域(矢印)が明らかとなっている。

に比し、Matsumotoらの報告<sup>5)</sup>では発達に関し評価が厳しく評価者による差が生じてしまった可能性がある。Watanabeの報告<sup>6)</sup>では1954年から1995年までの長期にわたり本報告と同様に5年単位の推移を検討している。その結果doubtful群が数%の比率に減少し、1970年以降で周産期群が40%を占めるまで増加している傾向を明らかにしている。彼らの検討における1991年～1995年の病因比率は潜因性が約20%、出生前病因約30%、周産期病因40%、出生後病因が数%とほぼ今回の結果と一致していた。またWatanabeの検討では周産期病因の増加は低出生体重児の増加に伴うものと考察している。今回の我々の検討では20年間で周産期病因の比率はほぼ一定で、その中で早産児に比し正常産児が相対的に増加していた。このことは最近の未熟児医療、特に早産児に対する医療の進歩と発展に起因する可能性が高いと思われた。同時に正常産児の新生児仮死と低血糖症などの管理が今後の課題であることも示している。

1998年～2002年代群を除けば潜因性West症候群は減少傾向を示している(図2)。頭部画像所見も同様に正常所見を示したものが減少している(図5)。図3に示す如く原因不明が減少し、明らかに脳形成異常が増加している。当センターでは1992年4月よりMRIが導入されており、MRIによって頭部画像診断技術が向上したことが大きな要因となっている。図7に示す症例の如く、CTでは異常所見が不明瞭であったり判断が困難な症例においてもMRIで明瞭に異常が同定できるようになった。MRIにより軽微な脳形成異常、髄鞘化遅延などの同定が可能となり、その他の診断技術の進歩と相まってこのように病因診断が飛躍的に向上したと思われる。

治療面に関しては短期予後のみであるが初期治療によって発作消失率が改善してきていることが明らかとなった。治療は多岐にわたっており、今回の検討では詳細を明らかにすることができない。これまで我々はWest症候群の病態に関する検討<sup>7-11)</sup>が中心であったが、今後は長

期予後、特に発作予後のみならず知能予後も含め、各種の治療に対して個別にその効果を評価し、より一層治療効果が改善できるように検討し治療方針を改善していきたい。

謝辞：稿をおえるにあたり、この様に多数の症例をご紹介いただきました地域の諸先生方にあらためて深謝いたします。また、カンファレンスなどの日頃の診療でご協力をいただいている放射線科、生理検査等の各科の諸先生、技師の皆様、さらにこれまでの神経科で診療していただいた諸先輩と同僚に感謝いたします。

#### 参考文献

- 1) 浜野晋一郎. 業務編第1章診療各科, 神経科. 年報. 埼玉県立小児医療センター, 埼玉, pp42-43, 2002年.
- 2) Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al.: Glossary of descriptive terminology for ictal semiology : report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 42 : 1212-1218, 2001
- 3) The commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy : Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndrome. *Epilepsia* 30 : 389-399, 1989
- 4) Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, et al. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome : a survey of natural history. *Pediatrics* 65 : 81-88, 1980
- 5) Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, et al. Infantile spasms : etiological factors, clinical aspects and long term prognosis in 200 cases. *Eur J Pediatr* 135 : 239-44, 1981
- 6) Watanabe K. West syndrome : etiological and prognostic aspects. *Brain Dev* 20 : 1-8, 1998
- 7) 浜野晋一郎, 奈良隆寛, 清水正樹, 他. MRI上で脳室周囲白質軟化症を呈した West 症候群の検討 - West 症候群と大脳白質病変の関係 -. *小児科臨床* 48 : 2149-2154, 1995
- 8) 浜野晋一郎, 田中学, 今井祐之, 他. 結節性硬化症の皮質結節の数と分布 - West 症候群の発症例と非発症例の比較 -. *脳と発達* 31 : 402-407, 1999
- 9) 浜野晋一郎, 奈良隆寛, 有田二郎, 他. West 症候群を呈した結節性硬化症の皮質結節と予後の関連. *脳と発達* 30 : 152-158, 1998
- 10) Hamano S, Tanaka M, Kawasaki S, et al. Regional specificity of localized cortical lesions in West syndrome. *Pediatr Neurol* 23 : 219-224, 2000
- 11) 浜野晋一郎, 田中学, 望月美佳, 他. West 症候群 144例の頭部CT, MRIから見た大脳病変分布の特徴. *日児誌* 106 : 1235-1240, 2002

## 15. 意識障害における画像検査の選択と実施上の注意点

浜野晋一郎\*  
Shin-ichiro Hamano

Key words : 意識障害, MRI, SPECT

意識障害の原因を大別すると、一次性に中枢神経系の機能障害により生じる場合と、中枢神経系以外の他臓器の障害に起因した代謝性的変化に基づく二次的な中枢神経系障害に分けられる。これらの形態的または機能的な中枢神経系障害を描出しうる画像検査としては超音波検査、computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) があげられる。さらに、これらに補足的な検査として頭部単純 X 線撮影、脳血管撮影、タリウムまたはテクネシウムによる脳シンチグラフィなどもある。

超音波検査の中枢神経系における適応は、新生児期に限定される。また、PET が撮影可能な施設はきわめて一部に限定され、脳血管撮影と脳シンチグラフィも対象の多くは脳外科疾患に限定される。すなわち、一般の小児科診療における意識障害患者の画像検査として多くの選択肢があるわけではなく、本稿では下記のように CT, MRI, SPECT および単純 X 線撮影について述べる。

### 【CT か MRI か?】

意識障害の患者において神経学的な単症状を呈している場合は、CT または MRI が必須である。そのほか、実際の診療場面では単症状がなくても、それらをきたす中枢神経系内の器質的疾患の鑑別目的で意識障害の患者の多くは CT または MRI が

施行されている。なかには、漫然とルーチンとして CT and/or MRI が行われていることもあるだろう。確かに血液検査などと違って、中枢神経系の画像診断では選択肢が限られているため、結局は CT と MRI をやることには変わりないかもしれない。しかし、検査前に推定病変の局在診断、鑑別診断を念頭においておくことが見逃しのない正確な判断につながると思われ、ただ漫然と検査の指示を出すべきではない。

### 1. CT, MRI それぞれの利点

MRI は CT と比べると、CT では取得不可能な機能的変化も描出することができること、コントラスト分解能、さらに X 線による被曝がないことなどの点でさまざまな疾患において優位性が高いと考えられる。CT の利点としては体内金属片や心臓ペースメーカーが留置されている患者でも施行可能なこと、多くの施設では MRI より短時間で施行でき患者の全身状態が不良な場合でも可能となること、骨、石灰化の描出力が優れていることがあげられる。しかし、MRI の急速な進歩は撮像時間の著しい短縮を可能とした。最近の MRI 装置では single shot fast spin echo 法、half fourier acquisition single shot turbo spin echo 法、echo planar imaging 法などにより 1 スライスあたり 100~1000 msec で撮影が可能となり、撮像時間は実用面において CT と同等になっている。

### 2. CT, MRI 選択のポイント

意識障害を主訴とした小児はバイタルサインの異常を伴い救急として、しかも夜間に来院することが多い。そのため実際の意識障害患者の初診時

\* 埼玉県立小児医療センター神経科  
(〒339-8551 岩槻市馬込 2100)  
TEL 048-758-1811 FAX 048-758-1818  
E-mail : a1091170@pref.saitama.jp

にCT, MRIのどちらを行うかの選択においては、心拍モニター装着が必要な場合はMRI専用モニターの有無、装置の撮像時間などの能力、緊急検査が可能かどうかという病院設備と放射線技師を含めた人的能力などの病院全体の体制に依存した社会的制約が大きいと思われる。すなわち、それぞれの病院において、それぞれの検査装置の利点欠点を理解したうえで、その適応と目的、時期と緊急度に応じて選択しなければいけない。

### 3. 静脈ルート確保

意識障害患者のCT, MRIを行う際は、バイタルサインの異常を伴うことが多く、その際は静脈ルート確保は当然である。また、バイタルサインの異常がない場合でも、あとで造影検査が必要となることも多いのであらかじめ静脈ルートを確認してから撮影にむかうべきであろう。

### 4. 鎮静と心拍・呼吸・SpO<sub>2</sub>モニター

画像検査で、アーチファクトのない信頼できる画像を撮像するには検査体位を保持し、制止し続けることが必要のため、小児では検査に際し鎮静が必要となることが多い。もちろん、重度の意識障害患者では不要だが、軽度の意識障害、意識の質の変容の患者で鎮静が必要になることがある。検査後に意識障害の変化を判断するうえで薬剤の影響を少なくするためにはできるだけ鎮静をかけないことが望ましい。やむを得ず使用する際は長時間作用する薬物は避けなければいけない。すみやかに検査を行う目的からもミダゾラム、ジアゼパムなどの半減期の短い静注の鎮静薬が用いられることが多い。ジアゼパムは静注時に血管痛を生じるため、軽度意識障害の患者ではそれを機会にかえて不穏となってしまうこともある。ミダゾラムのほうが血管痛もなく、ジアゼパムよりも呼吸抑制が少なく便利であろう。ミダゾラムは0.15~0.3 mg/kgを生理食塩水などで希釈し1~2分で緩徐に静注する。意識障害患者に鎮静薬を使用する際はとくに呼吸抑制に留意しなければいけないので、検査中にパルスオキシメーターまたは心拍・呼吸モニターが必須となる。もし、モニターが使用できない場合は、医師がそばにいて

ある。

### 【CT】

1970年代に開発されたCTは急速に発展を遂げ、それまではほとんど解剖によってしかみることができなかった中枢神経系病変の理解を飛躍的に改善させた。ところが1980年代にMRIが開発され、その驚くべき進化により中枢神経系画像診断の主役はMRIに移りつつある。しかし、先に述べたように社会的な制約もあり、緊急時における小児の中枢神経系画像診断においては、今でも多くの病院で第1選択として行われている。CTの診断能力の限界と検査時間、鎮静の必要性、モニターの装着、放射線被曝などの利点欠点を多面的に理解し、緊急度などに応じて検査を行うことが大切である。今日では、CTは骨折や骨腫瘍などの頭蓋骨病変や頭蓋の形、縫合の状態などをみるために頭部単純X線写真に変わってスクリーニング的に行われることもある。

### CTにおける造影と副反応

炎症性病変、脳瘍性病変、脳血管障害を疑う場合には必須である。CTのヨード造影剤はヨード自体の存在がX線を減弱させ、CT値が上昇し造影効果が発現される。水溶性ヨード造影剤は以前汎用されていたイオン性造影剤で副反応が多かったため、現在では非イオン性造影剤が多く用いられている。

頭部CTで造影を行う場合はヨード含有量300 mg/ml程度の非イオン性水溶性ヨード造影剤を1.5~2 ml/kg、乳児では最大15 ml、1~6歳では最大30 ml、学童では最大50 mlを目安に使用する。

以前は造影前に予備テストとして造影剤を少量投与することがあった。しかし、予備テストで異常がなくても重篤な副反応が起こることもあり、副反応予知に関する予備テストの信頼性は乏しいとされており現在は行われていない。いつでも副反応は起こりうると考えて対応を備えていることが必要である。また、非イオン性造影剤の普及とともに投与数日から1週間後で皮疹、嘔気などを呈する遅延型副反応がみられることがわかった。