

図1 年齢分布

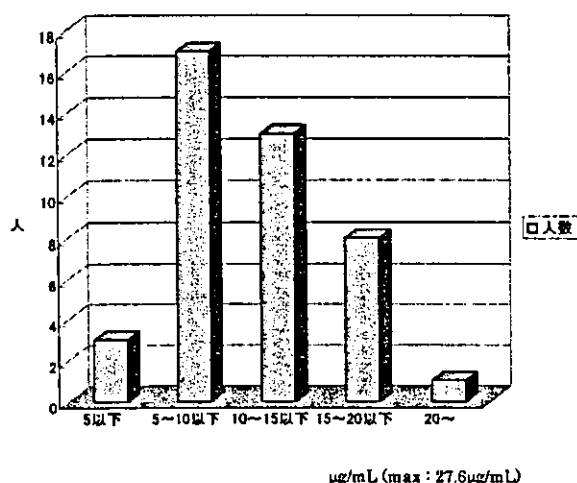


図2 発作時テオフィリン血中濃度

薬剤の投与を行った例が 35/54 例であった。痙攣の停止に有効であった抗痙攣剤の内訳は、diazepam: 15 例 (33 例), midazolam: 8 例 (11 例), phenytoin: 5 例 (11 例), lidocaine: 3 例 (4 例), barbiturate: 3 例 (3 例), chloral hydrate: 1 例 (2 例) (括弧内は非有効例を含めた総投与人数) であった。なお midazolam の痙攣への使用に際しては、保険適応薬剤でない点を説明し、保護者の同意を得た。

第一選択では diazepam が使用された例が 33/35 例と最多であったが、その投与量を検討すると、diazepam 有効例では 0.51 ± 0.22 mg/kg、無効例では 0.70 ± 0.26 mg/kg (いずれも mean \pm SD) と、無効例では反復使用の結果総投与量が多くなっていることが分かった ($p < 0.05$)。また人工呼吸管理を必要とした群としなかった群で投与量を検討した結果、それぞれ 0.63 ± 0.27 mg/kg、 0.53 ± 0.18 mg/kg と、呼吸管理を必要とした群で使用量が多かった ($p < 0.05$)。

3) 予後

明らかな後遺症を残した症例は 9/54 例であった。後遺症を残さなかった症例との間に、年齢、発作の持続時間の有意差は認めなかった。後遺症を残した 9 例中 5 例は軽度精神発達遅滞やてんかん等の障害を残した。また他の 4 例は原因不明の急性脳症として経過し、うち 2 例は死亡している。死亡に至らなかった 2 例も、麻痺やてんかんといった後遺症を残した。これらの 9 例において、痙攣時の theophylline 血中濃度は記載のあった 8 例で全て治療濃度域内であった。

4) Theophylline 関連群と非関連群の比較 (表 1)

病院到着時に痙攣発作が持続しており、抗痙攣剤の投与を行った症例が、theophylline 関連群で 35/54 例 (64.8%) と、theophylline 非関連群の 329/779 例 (42.2%) に比較して有意に多かった。

治療の第一選択としては、両群ともに diazepam の静脈内投与が最多であったが、diazepam のみで痙攣を停止できた症例は theophylline 関連群では 15/33 例 (45.5%) と、theophylline 非関連群の 159/234 例 (68.0%) に対し有意に低率であった。midazolam が有効であった症例は 8/11 例 (72.7%) で、theophylline 非関連群の 67/78 例 (85.9%) よりも若干少ないが有意差は認めなかった。また痙攣の停止に barbiturate が必要であった症例は theophylline 関連群で 3/35 例 (8.6%)、非関連群では 31/329 例 (9.4%) で有意差は認めなかった。

痙攣重積に伴う呼吸不全や抗痙攣剤の呼吸抑制のために人工呼吸管理が必要であった症例は 15/54 例 (27.8%) と、theophylline 非関連群に比較して有意に高率であった。

考 案

Theophylline の痙攣への関与として、① cyclic GMP を上昇させ脳の興奮性を高める⁹⁾ ② pyridoxal kinase を阻害し、GABA 系ニューロンを抑制する¹⁰⁾ ③ アデノシン A₁ レセプターの阻害による痙攣の延長作用を持つ (アデノシンは A₁ レセプターを介して興奮性アミノ酸の放出を抑制する)¹¹⁾ ④ 痙攣時のアデノシン A₂ レセプターを介した脳血管拡張作用を阻害する (アデノシンは脳の虚血や低酸素状態において、A₂ レセプターを介して脳血管を拡張し、脳細胞を保護する作用を持つ)⁹⁾ 等が想定されている。また痙攣の特徴としては、①血中濃度が高いほど起きやすい ②高齢者や乳幼児に起きやすい ③神経学的異常を持つ症例に起きやすい ④痙攣は焦点性であることが比較的多い ⑤痙攣が遷延しやすく、治療に抵抗性であるなどが挙げられる¹²⁾。

Theophylline 関連痙攣が、治療域や軽度上昇程度の

表1 テオフィリン関連群と非関連群の比較

	テオフィリン関連群	テオフィリン非関連群	有意差
来院時まで痙攣が持続	35/54例 (64.8%)	329/779例 (42.2%)	p < 0.05
diazepam が有効	15/33例 (45.5%)	159/234例 (68.0%)	p < 0.05
midazolam が有効	8/11例 (72.7%)	67/78例 (85.9%)	n.s.
痙攣の停止に barbiturate を使用	3/35例 (8.6%)	31/329例 (9.4%)	n.s.
人工呼吸管理が必要	15/54例 (27.8%)	58/779例 (7.4%)	p < 0.05

血中濃度でも起こることはこれまでも報告されている¹³⁾が、我々の今回の検討では、痙攣時の theophylline 血中濃度は治療域以下 (15 μ g/mL 以下) が全体の 78.6% と多数を占めた。theophylline の副作用は、1 回に大量に投与して起こる場合に比べ、反復投与を受けている場合の方が明らかに低い血中濃度で起こる¹⁴⁾ことが報告されており、我々が検討した症例はほとんどが気管支喘息で theophylline 徐放製剤の RTC 療法を行っている症例であることから、これが治療域の濃度で痙攣を起こしている症例が多い理由の一つと考えられる。

また痙攣発症時の年齢は、1~3 歳の乳幼児が全体の 63.0% を占めた。これは乳幼児では theophylline のクリアランスを低下させるようなウイルス性の上気道炎に罹患する機会が多いことなども理由となりうると考えられるが、前述のように痙攣出現時の血中濃度が必ずしも高くないことから、乳幼児の痙攣閾値の低さが大きく関与していると考えられる。また今回の検討では発熱を伴っている場合が 47/54 例と多く、乳幼児では発熱自体が痙攣の誘発に影響している可能性もある。

痙攣のパターンとしては、従来報告されている¹⁵⁾ように焦点性痙攣が少なからず認められた。持続時間は 30 分以上のものが 13 例で、theophylline 非関連群と比較して、来院時まで痙攣が自然停止していない症例が有意に多く、痙攣が遷延しやすい傾向があった。

予後については、theophylline 血中濃度、年齢、痙攣の持続時間、治療に使用した薬剤と後遺症の関連性は認められず、何が後遺症の有無に影響するのかわからない。いかに後遺症を防ぐか、もしくは防ぎ得るのかわかる検討を待たねばならないと考えられた。

治療については、theophylline 関連群、非関連群ともに diazepam が第一選択薬として最も多く使用されていた (theophylline 関連群: 33/54 例, 非関連群: 234/779 例) が、theophylline 関連群では diazepam で痙攣を停止できた症例が有意に少なく、theophylline 関連痙攣に対する diazepam の有効性は低かった。また theophylline 関連群において、diazepam の有効例と無効例の間には年齢、痙攣時の theophylline 血中濃度、発

熱の有無に差は認められず、diazepam が有効か否かを予測することは困難であると考えられた。本邦でのこれまでの報告では、大友らが 42 例の文献報告例をまとめた検討で、diazepam の有効例は 13 例 (31.0%)、無効例 18 例、判定保留が 9 例と報告している¹⁶⁾。また佐野らは 7 例のテオフィリン関連痙攣患児の 6 例に diazepam を使用し、有効は 3 例 (50.0%)¹⁷⁾と報告しており、いずれも diazepam の有効性は低い。

diazepam による鎮静が theophylline の ethylenediamine 塩である aminophylline で覚醒する¹⁸⁻²⁰⁾ことや、diazepam による麻酔時に aminophylline の静注にて脳波所見が高振幅徐波から速やかに正常化したこと²¹⁾が報告されているが、これらは実際には theophylline が有効成分と考えられている。diazepam をはじめとする benzodiazepine の鎮静効果は GABA 受容体を介する機序が主体であるが、アデノシンも重要な役割を担っており、theophylline はアデノシン受容体を阻害することで benzodiazepine の作用を阻害すると推定されている²²⁾。Theophylline 関連痙攣が diazepam で抑制されにくい原因は、恐らくこの機序によるものと考えられる。一方 diazepam と同じ benzodiazepine 系である midazolam は、theophylline 関連群では 8/11 例 (72.7%) に有効で、非関連群の 67/78 例 (85.9%) との間に有意差は認めなかった。

Theophylline 関連痙攣に対する benzodiazepine 以外の薬剤の有効性は barbiturate と lidocaine で高く、phenytoin, chloral hydrate では低かった。大友らは theophylline 関連痙攣の治療において、thiopental, lidocaine が有効であり、phenytoin, pentobarbital, chloral hydrate は無効例が多かったと報告しており¹⁶⁾、重積例では最終的に barbiturate または lidocaine を使用している。佐野らも diazepam が無効であった 3 例にいずれも thiamylal を使用しており¹⁷⁾、theophylline 関連痙攣では diazepam や phenytoin の治療が無効で最終的に barbiturate などの使用に至っている場合が少ない。動物実験のデータでも、phenobarbital が diazepam や phenytoin よりも有意に theophylline の痙攣閾値を上昇させ痙攣の抑制に有効であるとする報告²³⁾や、theophylline による痙攣が

phenytoin や carbamazepine, valproic acid, diazepam 等の抗痙攣剤では抑制されず, phenobarbital で最も抑制されるとする報告¹⁹⁾があり, これを支持する結果と考えられる. Barbiturates は使用に際して呼吸循環抑制などの問題点もあるが, diazepam 無効例に対しては薬剤の反復投与の結果呼吸抑制を来して人工呼吸管理に至っている症例が多く, diazepam で痙攣が抑制されない場合には, 痙攣重積による神経障害を軽減するためにも速やかに barbiturate などへの変更を考慮すべきであると考えられた.

また midazolam に関しては呼吸循環抑制も少なく, 本邦でも皆川らの報告²⁰⁾以来全国的に使用されるようになってきており, 我々の検討でも theophylline 非関連痙攣では非常に高い有効率を示している³⁾. 本剤は diazepam と同じ benzodiazepine 系であるが, 今回の検討では theophylline 関連痙攣に対しては, 非関連痙攣の場合と比較して有効率に有意差はなかった. しかし未だ十分な使用経験があるわけではなく, theophylline 関連痙攣の治療における選択枝としては, 更なる検討が必要であると考えられた.

謝辞 本研究の一部は, 平成14年度厚生労働科学研究費効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 (H14-小児-004) によって行われた.

文 献

- 1) Paloucek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 135-144.
- 2) Bahls FH, Ma KK, Bird TD. Theophylline-associated seizures with "therapeutic" or low toxic serum concentrations: risk factors for serious outcome in adults. *Neurology* 1991; 41: 1309-1312.
- 3) 吉川秀人, 山崎佐和子, 阿部裕樹, 他. けいれんを主訴に入院した小児の初期治療法の検討. 新潟市民病院医誌 in press.
- 4) Gross RA, Ferrendelli JA. Effects of reserpine, propranolol, and aminophylline on seizure activity and CNS cyclic nucleotides. *Ann Neurol* 1979; 6: 296-301.
- 5) Bartel PR, Ubbink JB, Delpont R, et al. Vitamin B-6 supplementation and theophylline-related effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 93-99.
- 6) 田中 勲, 平賀由美子, 稲葉 淳, 他. Theophylline 服用中の気管支喘息患児における血清中 Vitamin B6 濃度について. *アレルギー* 1994; 43: 2272-2278.
- 7) Young D, Dragunow M. Status epilepticus may be caused by loss of adenosine anticonvulsant mechanisms. *Neuroscience* 1994; 58: 245-261.
- 8) Dragunow M. Adenosine receptor antagonism accounts for the seizure-prolonging effects of aminophylline. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 36: 751-755.
- 9) Coney AM, Marshall JM. Role of adenosine and its receptors in the vasodilatation induced in the cerebral cortex of the rat by systemic hypoxia. *J Physiol* 1998; 509: 507-518.
- 10) Olson KR, Benowitz NL, Woo OF, et al. Theophylline overdose: acute single ingestion versus chronic repeated overmedication. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 386-394.
- 11) 大友 守, 田嶋 誠, 薫 雅子, 他. テオフィリン関連痙攣—治療を中心として. *日本呼吸器学会雑誌* 2001; 39: S280.
- 12) 佐野 正, 岩田厚司, 立木秀樹, 他. テオフィリン投与中にけいれんおよび中枢神経症状をきたした7小児例. *日本小児アレルギー学会誌* 1997; 11: 51-57.
- 13) Stirt JA. Aminophylline is a diazepam antagonist. *Anesth Analg* 1981; 60: 767-768.
- 14) Arvidsson S, Niemand D, Martinell S, et al. Aminophylline reversal of diazepam sedation. *Anaesthesia* 1984; 39: 806-809.
- 15) Niemand D, Martinell S, Arvidsson S, et al. Adenosine in the inhibition of diazepam sedation by aminophylline. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 493-495.
- 16) Marrosu F, Marchi A, De Martino MR, et al. Aminophylline antagonizes diazepam-induced anesthesia and EEG changes in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 85: 69-70.
- 17) Bonfiglio MF, Dasta JF. Clinical significance of the benzodiazepine-theophylline interaction. *Pharmacotherapy*. 1991; 11: 85-87.
- 18) Stone WE, Javid MJ. Aminophylline and imidazole as convulsants. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1980; 248: 120-131.
- 19) Yokoyama H, Onodera K, Yagi T, et al. Therapeutic doses of theophylline exert proconvulsant effects in developing mice. *Brain Dev* 1997; 19: 403-407.
- 20) 皆川公男, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有効性. *脳と発達* 1998; 30: 290-294.

テオフィリン関連けいれんの発作時脳波

あべ ゆうき よしかわ ひでと あべ とまなり
阿部 裕樹・吉川 秀人・阿部 時也

要言

テオフィリン関連けいれんは重積化しやすく、部分発作を起こしやすいことが知られているが、調べ得た範囲では発作時脳波記録の報告はない。

今回我々はテオフィリン関連けいれんの1例を経験し、その発作時脳波を記録した。本症例のけいれん発作は右半身けいれんであり、発作時脳波では左半球全般（やや後頭部優位）より焦点性発作波が連続して出現していた。

本症例の所見は熱性けいれんの発作時脳波とは異なり、本症に特徴的な発作時脳波所見であると思われた。

(小児科臨床 56:2172, 2003)

KEY WORDS ▶ テオフィリン関連けいれん, 発作時脳波, 脳波

はじめに

テオフィリン関連けいれんはテオフィリンの最も重篤な副作用の一つであり、部分発作が多く重積しやすいことが知られている¹⁾²⁾。しかしテオフィリン関連けいれんの発作時脳波については調べ得た範囲では報告はない。

今回我々はテオフィリン関連けいれんと考えられた1例を経験し、その発作時脳波を記録し得たので報告する。

症例

症例：3歳3カ月、男児

既往歴：超低出生体重児にて出生。新生児

慢性肺疾患のため在宅酸素療法施行中。また気管支喘息のためテオフィリン徐放製剤を常時内服していた。平成14年11月24日に気管支喘息発作で入院し、アミノフィリン持続点滴中に右半身けいれんが出現した。けいれん停止後に記録した脳波では明らかな異常は認めなかった。

家族歴：兄が気管支喘息

現病歴：平成14年11月29日朝7時30分頃より右半身優位の強直間代性けいれんが出現し救急外来を受診した。テオフィリン徐放製剤の内服中であった。受診時41.2°Cの発熱を認め、ジアゼパムの静注を施行するが右半身けいれんと共同偏視が続くため再度ジアゼパムを静注した。けいれんは約70分後にいったん

新潟市民病院 小児科 (〒950-8739 新潟県新潟市紫竹山2-6-1)

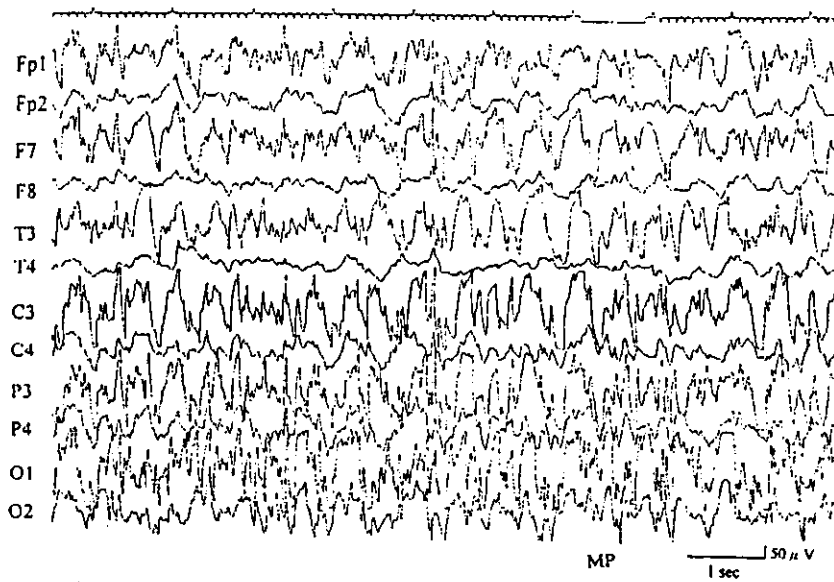


図1 発作時脳波

停止したが、9時10分頃より再び右半身の間代性けいれんと右方への共同偏視が出現したためフェニトインの点滴静注、続いてミダゾラムの持続静注を開始した。9時50分頃に共同偏視が消失し、右手の間代性けいれんも10時30分頃に停止した。9時20分頃、発作時脳波を記録した(図1)。

入院時現症：体温41.2°C，意識レベルJCSで100~200，瞳孔は左右同大，右方への共同偏視あり，頸部硬直なし，右半身優位の強直間代性けいれんを認める。胸部聴診上狭窄音なし，腹部は平坦であった。

入院時検査所見：頭部CTでは左側頭葉にわずかに低吸収域が認められた。一般血液生化学所見で異常は認められなかった。テオフィリン血中濃度は7.11μg/dlと治療濃度域であった。

入院後経過：その後けいれんはなく，ミダゾラムは漸減中止した。アシクロビル，デキサメサゾン，γグロブリンによる治療も併用したが傾眠傾向が続き，12月2日の脳波ではいまだ高振幅徐波が認められた。また翌3日のCTでは低吸収域の拡大を認めた(図2)。その後意識障害は徐々に改善し，現在

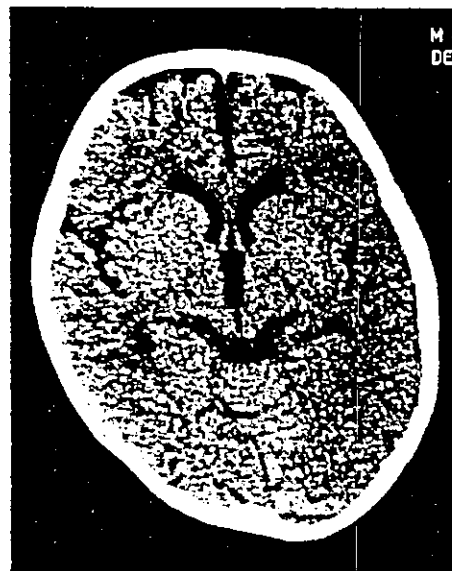


図2 第5病日の頭部CT
左側頭葉中心の低吸収域が拡大している。

はけいれん発作前の知能レベルと差は認められないが，右上肢の軽い麻痺が残存している。本症例のけいれんはテオフィリンによって誘発された可能性が高いと考え，入院後テオフィリンの使用は中止した。

けいれん発作時脳波所見(図1)：右半身の間代性けいれん中に記録した。左半球全体

ではあるが、左中心—後頭部優位に不規則な棘波が連続して出現している。右半球では全般的に抑制されており低振幅波が主体であるが、後頭部に棘波が散発してみられた。

考 案

本症例のけいれん重積の原因として、何らかのウイルス感染による急性脳炎、てんかんなども考えられる。しかしテオフィリン使用時の2回目の右半身部分発作であり、間欠期脳波では棘波を認めず、ヘルペス、サイトメガロ、インフルエンザなどのウイルスについて、血清抗体価あるいは Polymerase Chain Reaction 法を用いて検索し得た限りでは感染も証明されなかった。したがって本例は、テオフィリン関連けいれんであった可能性が高いと考えられる。今回のエピソードの後、現在のところけいれんはないが、右上肢の軽い麻痺は残存しており、今後 hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome として経過する可能性もあると考えられる。

これまで調べ得た限りでは、テオフィリン関連けいれんの発作時脳波についての報告はないが、今回我々はテオフィリン治療中の1例でけいれん発作時の脳波を記録することができた。発作脳波所見では、発作起始の部位は不明であったが、明らかに左半球由来の焦点性発作を示唆する所見であり、臨床発作型と一致した部分発作の所見であった。CT 所見でも左側頭葉を中心に低吸収域が認められており、左半球に焦点を有したことは疑いがないと考えられる。

テオフィリン関連けいれんでは部分発作を起こしやすいことが知られており¹²⁾、画像所見でも局所的な異常を呈することがあり、機序は不明であるが、本症例の画像所見とも一致する。またテオフィリン関連けいれんの

急性期の脳波では、発作間欠期の所見で periodic lateralized epileptiform discharge が出現することもあり¹¹⁾、ヘルペス脳炎、脳梗塞のような局所的障害による機序も推定される。テオフィリン関連けいれんではこのように臨床発作型、間欠期脳波所見、画像所見などにより、脳の焦点性異常の存在が示唆されているが、本症例の発作時脳波もそれを支持する所見であると思われた。

また本症例も含めて、小児のテオフィリン関連けいれんでは発熱を伴っている場合が稀ではなく、熱性けいれん、特に複雑型熱性けいれんとの鑑別も問題になると考えられる。熱性けいれんの発作時脳波の報告も非常に少なく、前原の報告⁵⁾と Taku らの報告⁹⁾のみである。いずれも脳波は全般性の不規則な棘徐波、多棘波が主体であり、全般性発作を強く示唆すると考えられる。本症例の発作時脳波とは、全般化していないことが最大の相違点であると思われた。熱性けいれんでも部分発作を呈する場合や、テオフィリン関連けいれんでも全般性けいれんを呈する場合もあるので一概には言えないが、テオフィリン関連けいれんにおいては本症例のような焦点性異常を呈する症例が多いのではないかと推察される。この点に関しては今後の更なる症例の蓄積と検討が必要である。

文 献

- 1) Paloucek FP, Rodvold KA : Ann Emerg Med 17 : 135~144, 1988
- 2) Bahls FH, Ma KK, Bird TD : Neurology 41 : 1309~1312, 1991
- 3) Yarnell PR, Chu NS : Neurology 25 : 819~822, 1975
- 4) Nakada T, Kwee IL, Lerner AM et al : West J Med : 138 : 371~374, 1983
- 5) 前原光夫 : 臨床脳波 30 : 478~480, 1988
- 6) Taku K, Sugino S, Ohtani Y et al : Brain & Development 13 : 207, 1991

けいれん，意識障害を来した川崎病の1例

いわぶち はるこ ほんま たけなり よしかわ ひでと あべ とみなり
 岩渕 晴子¹・本間 文成¹・吉川 秀人²・阿部 時也³

要言


症例は2カ月の男児で発熱3日目にけいれん重積，意識障害を呈し当院へ転院した。

川崎病の主要症状は3項目（口唇の発赤，眼球結膜の充血，浮腫）であったが，心エコー検査で右冠動脈の輝度の上昇，心嚢液の貯留を認め，4病日よりガンマグロブリン超大量療法（1g/kg/日，2日間），アスピリンの内服を開始した。原田のスコアは4病日ですべてを満たした。また，脳炎/脳症を併発していると考え，ステロイドも併用した。ステロイドの漸減に伴い不定形発疹，発熱を認め，最終的に川崎病診断項目は5項目を満たした。意識レベルは徐々に改善し，発症6カ月を過ぎた現在も，発育・発達ともに正常で冠動脈病変も認めない。

川崎病に伴う無菌性髄膜炎以外の脳神経系合併症の報告は稀で，大部分が後遺症を残さず治癒するが，その発症機序等不明な点も多い。今後多症例での検討が必要と考えられるため，若干の文献的考察を交えて報告する。

（小児科臨床 56：1756，2003）

KEY WORDS▶ 川崎病，意識障害，けいれん重積

 緒言

川崎病は中小動脈を中心とした全身性の血管炎であり，特に冠動脈に病変が生じやすく，先進国における後天性心疾患のなかで最も頻度が高い¹⁾。川崎病の原著²⁾が発表されてから30年以上も経過したが，いまだに原因は不明である。神経学的合併症^{3)~6)}としては無菌性髄膜炎，脳炎・脳症，意識障害，けいれん重積，脳動脈瘤，顔面神経麻痺など報告されている。

今回，我々は，意識障害，けいれんを来した川崎病の1乳児例を経験した。無菌性髄膜炎以外の神経学的合併症の報告は少ないため，文献的考察を交えて報告する。

 症例

症例：2カ月，男児

主訴：けいれん重積，意識障害

既往歴・周産期異常：特記事項なし。

家族歴：父が川崎病既往。

現病歴：2002年5月27日より軽度発熱を認

新潟市民病院 小児科（〒950-8739 新潟県新潟市紫竹山2-6-1）*1：医員，*2：副部長，*3：部長

表 入院時検査所見

血液ガス分析 (動脈血)	検 血	生化学
pH 7.350	WBC 8,500/mm ³	TP 4.5g/dℓ
PCO ₂ 50.4mmHg	St 78.0%	Alb 2.6g/dℓ
PO ₂ 87.4mmHg	Seg 11.0%	GOT 30 IU/ℓ
HCO ₃ 27.2mEq/L	Lym 4.0%	GPT 43 IU/ℓ
BE 1.3mEq/L	Mono 5.5%	LDH 623 IU/ℓ
SO ₂ 99.9%	Eos 1.0%	ALP 664 IU/ℓ
尿中白血球数	A-lym 0.5%	CPK 387 IU/ℓ
5-9/HPF	RBC 297×10 ⁴ /μℓ	TB 1.0mg/dℓ
髄液検査	Hb 7.9g/dℓ	BUN 4.9mg/dℓ
細胞数 27/3	Plt 29.3×10 ⁴ /μℓ	Cr 0.2mg/dℓ
糖 130mg/dℓ	ESR 54/82mm/hr	Na 122mEq/L
蛋白 45mg/dℓ	CRP 10.37mg/dℓ	K 3.7mEq/L
Cl 102mEq/L		Cl 90mEq/L
		Ca 8.0mg/dℓ

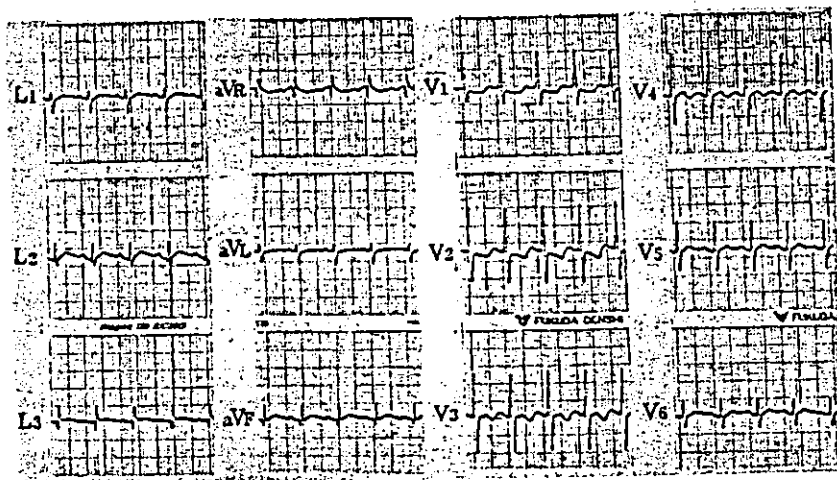


図1 4病日の心電図
V₁, V₂のST-Tの低下を認める。

めた。翌28日近医を受診し WBC 23,300/ $\mu\ell$, CRP 5+のため同日前医に紹介入院した。各種培養検査施行後、抗生剤投与が開始された。29日夕方、呼びかけに対する反応が鈍くなり、両眼球が内転することがあった。約1時間半後、5分間の全身性強直性けいれんを認め、ジアゼパム坐薬を使用した但其後も四肢の硬直が続いた。ジアゼパム0.3mg/kg静注後より呼吸停止に至り気管内挿管を行った。約3時間用手換気を行ったが自発呼吸が弱いため、人工呼吸器管理および精査目的

で同日当院へ転院した。

入院時現症：体温40°C，体重6.5kg，血圧90/50mmHg，心拍数180/分であった。意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) で200，聴診上軽度呼吸雑音を認めた。全身性の浮腫を認め，眼球結膜の充血，口唇の発赤，いちご舌，陰囊水腫を認めた。頸部リンパ節の腫脹ははっきりせず，不定形発疹は認めなかった。大泉門の膨隆は認めなかった。

入院時検査所見 (表)：当院では著明な WBC の上昇は認めなかったが，核の左方移

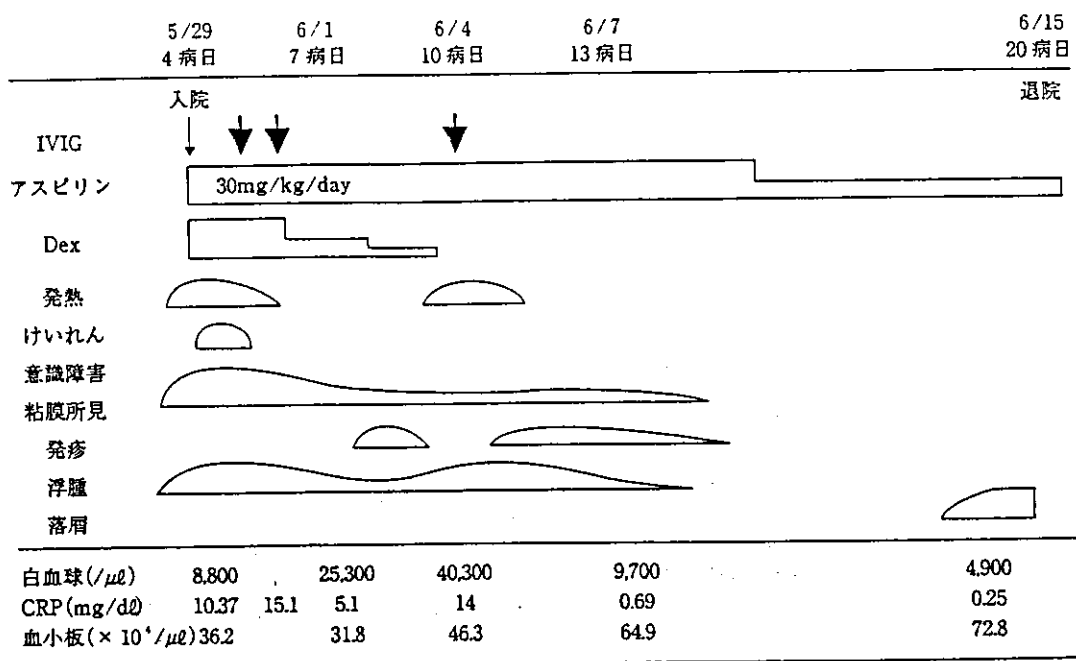


図2 入院後経過

動を伴っていた。また、赤沈の亢進、CRPの上昇、低蛋白血症、低Na血症を認めた。髄液細胞数および尿中白血球が軽度上昇していた(夜間緊急検査で分画不明)。

前医にて撮影した頭部CTは、軽度の浮腫を認めたが低吸収域等は認められなかった。脳波上も徐波や突発性異常波は認められなかった。心電図上はV₁、V₂のST-Tの軽度低下を認めた(図1)。

経過(図2):当院入院時、発熱3日目であり、川崎病の診断基準としては3項目(口唇の発赤、眼球結膜の充血、浮腫)を満たしていた。臨床症状、血液検査所見からは川崎病の可能性は十分に考えられたが、脳炎/脳症の存在も示唆された。著明な低Na血症は、脳炎/脳症によるSIADH(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)、もしくは川崎病に関連したSIADH様の病態の存在が考えられた。以上より、川崎病に関しては診断保留とし、脳炎/脳症、SIADHに準じて治療を開始した(水分率75ml/kg/day、輸液Na濃度50mEq/L、ミダゾ

ラム、デキサメサゾン、 γ -グロブリン、マンニトール、アシクロビル、パニペナム・ベタミプロン(PAPM/BP)、アンピシリン(ABPC)。後日、各種細菌培養、ウイルス分離はすべて陰性と判明した。

入院当日、翌日とけいれんを認めたが、ミダゾラム、バルプロ酸にてコントロール可能であった。

4病日、頭部CT上は脳浮腫の軽減が認められたが、CRPは15mg/dlに上昇し、心エコー検査で右冠動脈の輝度の上昇と心嚢液の軽度貯留を認め、川崎病の可能性が最も考えられた。4病日の時点で原田のスコアはすべて満たしており、4病日より γ -グロブリン超大量療法(1g/kg/day 2日間)、アスピリン30mg/kg/day内服を開始した。デキサメサゾン(0.15mg/kg/回 4回/日 2日間、2回/日 2日間、1回/日 1日)は継続した。

5病日に解熱し、自発呼吸も十分に出現したため抜管した。6病日、低蛋白血症のための全身性浮腫が強く乏尿となったため、アル

ブミン製剤，利尿剤を使用した。デキサメサゾン漸減に伴い，7病日に顔面，前胸部，四肢末端に不定形発疹が出現した。デキサメサゾン終了後の9病日，再び発熱し，WBC 40,000/ μ l，CRP 14mg/dlとなったため，ステロイド中止の影響および川崎病の再燃と考え， γ -グロブリンの追加投与を行った（1g/kg/day）。10病日には解熱しその後の発熱はなかった。12病日，注視，追視可能，13病日，あやし笑い可能，15病日膜様落屑が出現した。血小板数は最高 73×10^4 / μ lであった。冠動脈は輝度の亢進を認めるものの，拡張性病変がないことが確認され，20病日退院した。

考 案

川崎病が日本で初めて報告されてからすでに30年以上が経過する²⁾が，数多くの研究者の努力にもかかわらず，いまだに原因不明である。しかし最近の研究では，川崎病患者の急性期の血清中に IL-1，IL-6，TNF- α 等の単球マクロファージ系のサイトカインが優位に上昇することがわかっており，細胞性免疫異常による高サイトカイン血症のための全身の血管炎の存在が示唆される⁹⁾。また血清 IgG レベルと重症度が相関するといわれており，液性免疫異常も関与していると推察される¹¹⁾。

川崎病に伴った脳炎/脳症，意識障害等の報告は散見され³⁾⁻⁸⁾，脳への血管炎の波及と考えられているが，原因や病理学的変化は不明である。多くは冠動脈病変を伴うような重症例に発症しているが，そのほとんどが原病の軽快とともに急速に改善し，神経学的後遺症を残さずに改善している。神経学的合併症を有する症例は，月齢が低く，貧血，低蛋白血症の程度が強く，CRP 陰性化までの日数が長く，赤沈亢進の程度は比較的軽度で，麻痺性イレウス，冠動脈病変の合併が多いという特徴があると報告⁹⁾もある。これらの特徴

は原田氏のスコアの項目と共通する点が多く，川崎病として重症な症例（冠動脈病変の発生率が高い）なのであろう。しかし，川崎病が乳幼児における熱性疾患でありながら，熱性けいれんを経験する頻度が低いことも報告されており⁴⁾¹⁰⁾，興味深い理由は不明である。

川崎病の標準的治療法としてはガンマグロブリン大量療法，アスピリン内服が定着している。近年は総投与量を1~2日で投与するガンマグロブリン超大量療法が従来の方法と比較し，より効果的との報告¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾が多いが，日本ではまだ保険適応がない等の問題もある。ステロイドについては，1979年に加藤らが冠動脈瘤の発生頻度が増加すると報告して以来¹³⁾，使用頻度は激減した。しかしガンマグロブリン不応例が中には存在し，エラスターゼ阻害剤¹⁴⁾¹⁵⁾やステロイド¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾が有効と報告もある。

今回の我々の症例は，発症時の月齢，低蛋白血症，貧血，血沈値等からは神経学的合併症を生じやすいとする説に合致する。当初，脳炎/脳症の治療として使用したステロイドを川崎病と診断した時点でも継続使用したが，幸い，発症6カ月を経過した時点でも冠動脈病変は認めておらず，発育・発達には正常である。また入院時，低 Na 血症，全身性の浮腫，尿量減少を認めており，SIADH に準じた治療にて改善した。川崎病に低 Na 血症を伴うことはよく経験されることで，これまでの症例報告の中にも同様に SIADH 様の病態が示唆される症例⁹⁾¹⁰⁾があるが，その発症機序等はやはり不明である。

川崎病の最初の症例が報告されてから30年以上経過するが，治療法が確立していく一方で，原因を含め，いまだに多くの点が不明のままである。今後も重症例や非典型例等を含めた多数例における検討が必要であると思われる。

文 献

- 1) Rowley AH and Shulman ST : Nelson text-book of pediatrics, 16th ed, W.B.SAUNDERS COMPANY, Philadelphia, 725~727, 2000
- 2) 川崎富作 : アレルギー 16 : 178~222, 1967
- 3) 渡辺 徹, 佐藤雅久, 阿部時也他 : 新潟市病医誌 14 : 79~82, 1993
- 4) 高木一江, 梅沢哲郎, 佐地 勉他 : 脳と発達 22 : 429~435, 1990
- 5) 大滝晋介, 芳賀恵一, 板垣 勉 : 小児科臨床 41 : 380~383, 1988
- 6) 岡田 満, 藤山忠清, 山本 隆他 : 小児科臨床 42 : 1473~1476, 1989
- 7) Bailie NM, Hensey OJ, Ryan S et al : Eur J Paediatr Neurol 5 : 79~81, 2001
- 8) Tabarki B, Mahdhaoui A, Selmi H et al : Pediatr Neurol 25 : 239~241, 2001
- 9) 阿部 淳 : 小児科診療 64 : 1121~1123, 2001
- 10) 鈴木竜洋, 飯島 恵, 藤原サチ他 : 小児科臨床 52 : 179~182, 1999
- 11) Newburger JW, Masato T, Beiser AS et al : N Engl J Med 324 : 1633~1639, 1991
- 12) 石井正浩, 牟田広夷, 菅原洋子他 : 小児科診療 64 : 1159~1164, 2001
- 13) Kato H, Koike S, Yokoyama T : Pediatrics 63 : 175~179, 1979
- 14) 川村陽一, 竹下誠一郎, 中谷圭吾他 : 小児科診療 64 : 1165~1168, 2001
- 15) 佐地 勉, 小澤安文, 竹内大二他 : 小児科 40 : 1049~1054, 1999
- 16) Wallace CA, French JM, Kahn SJ et al : Pediatrics 105 : e78, 2000
- 17) Wright DA, Newburger JW, Baker A et al : J Pediatr 128 : 146~149, 1996
- 18) 篠原 真, 小林富男, 曾根克彦他 : 小児科診療 64 : 1169~1174, 2001
- 19) 麻生誠二郎, 渡辺治良 : 小児科臨床 37 : 541~548, 1984

原著

インフルエンザ脳炎・脳症後の経時的脳波変化に関する検討

Serial Electroencephalographic Findings in Patients with Neurological Sequelae of Influenza-associated Encephalitis/Encephalopathy

吉川 秀人¹⁾ 山崎佐和子¹⁾ 東條 恵²⁾

要旨：1997年から2002年までに経験したインフルエンザ脳炎・脳症後遺症例9例の経時的脳波所見を検討した。急性期には全例でけいれん発作が頻発し、画像では7例が塩見らの遅発性皮質型、またはけいれん重積型と呼ばれるタイプであった。てんかん発作は5例で認められ、2例が症候性局在関連性てんかんであり、3例はミオクロニー発作を主体とする症候性全般てんかんであった。脳波所見は急性期には全例高振幅徐波を呈し、2例で周期性異常波を認めた。その後7例で1~12カ月後に焦点性棘波が出現し、4~18カ月後にはそれが全般化して多棘波を呈した。今回検討した症例では経時的脳波所見は共通した変化を呈し、インフルエンザ脳炎・脳症に特徴的な経時的脳波変化である可能性が示唆された。 てんかん研究 2003; 21: 175-184

Key Words : Influenza encephalopathy, EEG abnormality, epilepsy, sequelae

(受付：2003年1月27日、訂正：2003年3月10日、受理：2003年3月20日)

はじめに

辺縁系脳炎やけいれん重積症後の海馬硬化による難治性側頭葉てんかん、ラスムッセン脳炎におけるGluR抗体¹⁾、また海馬硬化の部位に高率にHHV6ウイルスが検出されること²⁾などから、脳炎は症候性てんかんの原因として注目されている。しかし急性脳炎全体としての後遺症の検討は数々あるが、インフルエンザなどの起炎ウイルス別の急性脳炎後遺症については十分な検討はされていない。

近年本邦の小児においてインフルエンザ脳炎・脳症が流行し、その死亡率の高さおよび高率に後遺症を残すことが注目されている。厚生省の全国

調査でも、1998~9年のインフルエンザシーズンに217例の報告があり、解析のできた202例中死亡61例(31%)、後遺症51例(26%)、完治87例(43%)であると報告³⁾されている。急性期の病態や治療法については様々な検討が行われているが、その後遺症についての詳細な検討はまだ十分に行われていない。脳波異常、電気生理学的異常についても少数例の報告^{4,5)}があるのみである。今回、当院小児科で経験したインフルエンザ脳炎・脳症後の経時的脳波変化を検討したので報告する。

対象と方法

新潟市民病院小児科で1997年から2002年まで

- 1) 新潟市民病院小児科
〔〒950-8739 新潟市紫竹山2-6-1〕
Hideto Yoshikawa, Sawako Yamazaki
Department of Pediatrics, Niigata City General Hospital
- 2) 新潟県はまぐみ小児療育センター小児科
Megumu Tojo

Table 1 Summary of clinical features of influenza associated encephalopathy/encephalitis with neurological sequelae

	age/sex	present age	etiology	hyper-cytokinemias	seizure	Brain CT	sequale (DQ)	ambulation
1	3 Y/M	4 Y	H 3 N 2		repetitive	Lt, LDA	MR(30)	+
2	3 Y/M	6 Y			repetitive	n. p.	MR(50)	+
3	2 Y/M	5 Y	H 3 N 2	+	repetitive	LDA	MR(40)	+
4	2 Y/F	4 Y	H 1 N 1		repetitive	F, LDA	MR(45)	+
5	1 Y/F	4 Y	H 3 N 2		continuous	n. p.	MR(60)	+
6	2 Y/F	5 Y			repetitive	F, LDA.	MR(60)	+
7	3 Y/F	3 Y			repetitive	F, LDA	MR(60)	+
8	2 Y/F	5 Y	H 1 N 1	+	repetitive	LDA	MR(28)	-
9	1 Y/F	5 Y	H 3 N 2		repetitive	LDA	MR(22)	-

Y : year, M : male, F : female, Lt : left, LDA : low density area, F : frontal, n. p. : nothing particular, MR : mental retardation, DQ : developmental quotient

のインフルエンザシーズンに経験したインフルエンザ脳炎・脳症は 21 例で、その予後は死亡 5 例、後遺症 9 例、治癒 7 例であった。何らかの神経学的後遺症を残した 9 例の臨床症状、検査所見、脳波所見の推移について検討した。症例は、現在 4 歳から 6 歳（発症時 1 歳から 3 歳）で男児 3 例、女児 6 例である。全例、発症後現在まで 1~5 年間の経過観察を行った。インフルエンザウイルス感染は 4 例で H 3 N 2、2 例で H 1 N 1 をウイルス抗体値の上昇および PCR 法によるウイルス抗原の証明により診断し、他の 3 例は流行期の家族内感染、臨床症状により診断した。

結 果

1. 臨床経過 (Table 1)

後遺症として全例精神遅滞 (DQ 22~60) を呈し、7 例は歩行可能で運動障害は認められなかった。歩行不能の 1 例 (症例 8) は低緊張性四肢麻痺で、1 例 (症例 9) は痙性四肢麻痺であった。けいれん発作は急性期には全例頻発または重積したが、4 例では急性期以降けいれんは認められなかった。このうち 1 例 (症例 4) は高度の脳波異常を呈したがてんかん発作は認められていない。5 例は、3~36 カ月後にけいれん発作が出現し、脳炎後てんかんの発症は死亡例を除いた 16 例中 5 例 (31%) であった。2 例 (症例 6、8) は複雑部分発作および二次性全般化発作を呈し、症候性局在関連性てんかんであったが、7~12 カ月後に発作は

消失した。3 例 (症例 5、7、9) はミオクロニー発作、意識消失発作を呈し症候性全般てんかんであったが、未だコントロールはされていない。そのうち 2 例は長い潜伏期間の後 (34、36 カ月) に発症した。

2. 検査所見 (Table 1)

検査所見では、症例 3、8 の 2 例で GOT、GPT、LDH 高値、低タンパク血症、血小板減少、播種性血管内凝固症などの高サイトカイン血症の存在を疑わせる所見を呈したが、他の 7 例では明らかな異常はみられなかった。画像所見は急性期に明らかな異常所見はなく、発症後数日してから皮髄境界が不鮮明化し低吸収域が出現するタイプが 7 例で、塩見らの分類⁹⁾では遅発性皮質型またはけいれん重積型に相当する型であった。全大脳型や急性壊死性脳症型はなかった。2 例は急性期に異常所見はなかったが、回復期に軽度脳萎縮が認められた。

3. 脳波所見 (Table 2, Fig. 1~4)

脳波所見は急性期には全例高振幅徐波を呈し、2 例で周期性異常波を認めた (症例 3、6)。2 例はその後、脳波は正常化した (症例 1、2)。7 例では 1~18 カ月後に前頭部を中心に焦点性棘波、棘徐波が出現し 4~18 カ月後にはそれが全般化して多棘波、棘徐波を呈した。7 例ともけいれん発作出現前に棘波は出現した。抗けいれん剤は 5 例で内服中である。2 例は 17~27 カ月後に棘波が消失し発作も消失した (症例 6 はカルバマゼピンにより、

Table 2 Summary of electroencephalographic findings and clinical course of influenza associated encephalitis/encephalopathy with neurological sequelae

	changes of EEG findings (period after encephalitis)	seizure initiation-cessation	present epileptic attacks	AED
1	HVS → w. n. l.		—	
2	HVS → w. n. l.		—	
3	HVS, PD → diffuse polyspike (4 m) → spike(-) (15 m)		—	
4	HVS → focal spike (5 m) → diffuse polyspike (12 m)		—	VPA
5	HVS → focal spike, diffuse polyspike (18 m)	34 m-	myoclonic	VPA
6	HVS, PD → focal spike (3 m) → diffuse polyspike (6 M) → spike (-) (16 m)	3 m-12 m	CPA → SG	ZNS, CZP, CBZ
7	HVS → focal spike (4 m) → diffuse polyspike (7 m)	7 m-	myoclonic	VPA, CLB
8	HVS → focal spike (3 m) → diffuse polyspike (13 m) → spike (-) (27 m)	3 m-7 m	CPS → SG	VPA
9	HVS → focal spike (1 m) → diffuse polyspike (10 m)	36 m-	myoclonic	VPA, PHT, CLP

HVS: high voltage slow, w. n. l.: within normal limit, PD: periodic discharge, AED: anti-epileptic drug, VPA: valproic acid, ZNS: zonisamide, CZP: clonazepam, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, PHT: phenytoin, CLP: clorazepate, CPS: complex partial seizure, SG: secondarily generalization, m: month

症例8は自然経過で消失した)。1例(症例4)は脳波異常を呈しているが、発作は出現していない。

考 察

急性脳炎後てんかんの発症頻度は、Annegers⁷⁾は早期にけいれんを伴うものでは22%、けいれんを伴わないものでは10%であり、70%は焦点性の発作を示す局在関連性てんかんであると報告した。また奈良ら⁸⁾は33%、Yoshiokaら⁹⁾は27%、Awayaら¹⁰⁾は30%と報告している。今回のインフルエンザ脳炎・脳症症例では、てんかんの発症頻度は31%であり、報告されている頻度⁷⁻¹⁰⁾と大差はなかった。

急性脳炎後てんかんを発症するまでの潜伏期間は、奈良ら⁸⁾は急性脳炎脳症後てんかんを発症した23例中5例は潜伏期なしに発症し、18例は1カ月から2年3カ月後の潜伏期の後に発症したと報告した。栗原ら¹¹⁾の報告では急性脳症後遺症でてんかんを発症した15例中、潜伏期がないタイプが8例、3~10カ月後に発症したものが7例であった。その他Awayaら¹⁰⁾は1カ月から1年、Marksら¹²⁾は3.8±3.7年間、村上ら¹³⁾は8カ月以内などの潜伏期に関する報告があり、その期間は様々であるが、潜伏期の後にてんかんが発症するときは、脳炎の急性期に神経組織が壊死するこ

とによってその部位にてんかん原性焦点が形成され、てんかんが発症するものと考えられる⁸⁾。また今回の検討では、急性期から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部分発作を示し、知的退行を呈する福山らの「特異な経過をとる急性脳炎・脳症」¹⁴⁾の症例はなかったが、これがインフルエンザ脳炎・脳症の特徴であるのかは明らかではない。

脳炎後てんかんの発作型については、奈良ら⁸⁾は潜伏期がなく発症した症例では、脳波は多焦点性で発作は難治性であり、潜伏期後に発症したてんかんは単一焦点性であったと報告した。Marksら¹²⁾は脳炎後てんかん22例中11例が発作時に脳波異常が一側性であり、2例では両側多焦点性、9例では非限局性であると報告した。栗原ら¹¹⁾は難治例では複数の全般発作が多く、非難治例では1種類の部分発作が多かったと報告した。小澤ら¹⁵⁾は症候性部分てんかんが77%、症候性全般てんかんが18%で難治例が多く、部分てんかんにおいては多焦点性が多かったと報告した。村上ら¹³⁾はウイルス性脳炎後16例で、複雑部分発作およびその2次性全般化が11例、単純部分発作が2例およびその2次性全般化が3例、全般性発作が2例であったと報告した。Gibbsら¹⁶⁾は5歳以下の症例で34例中29例に急性期以降にけいれんを認め、

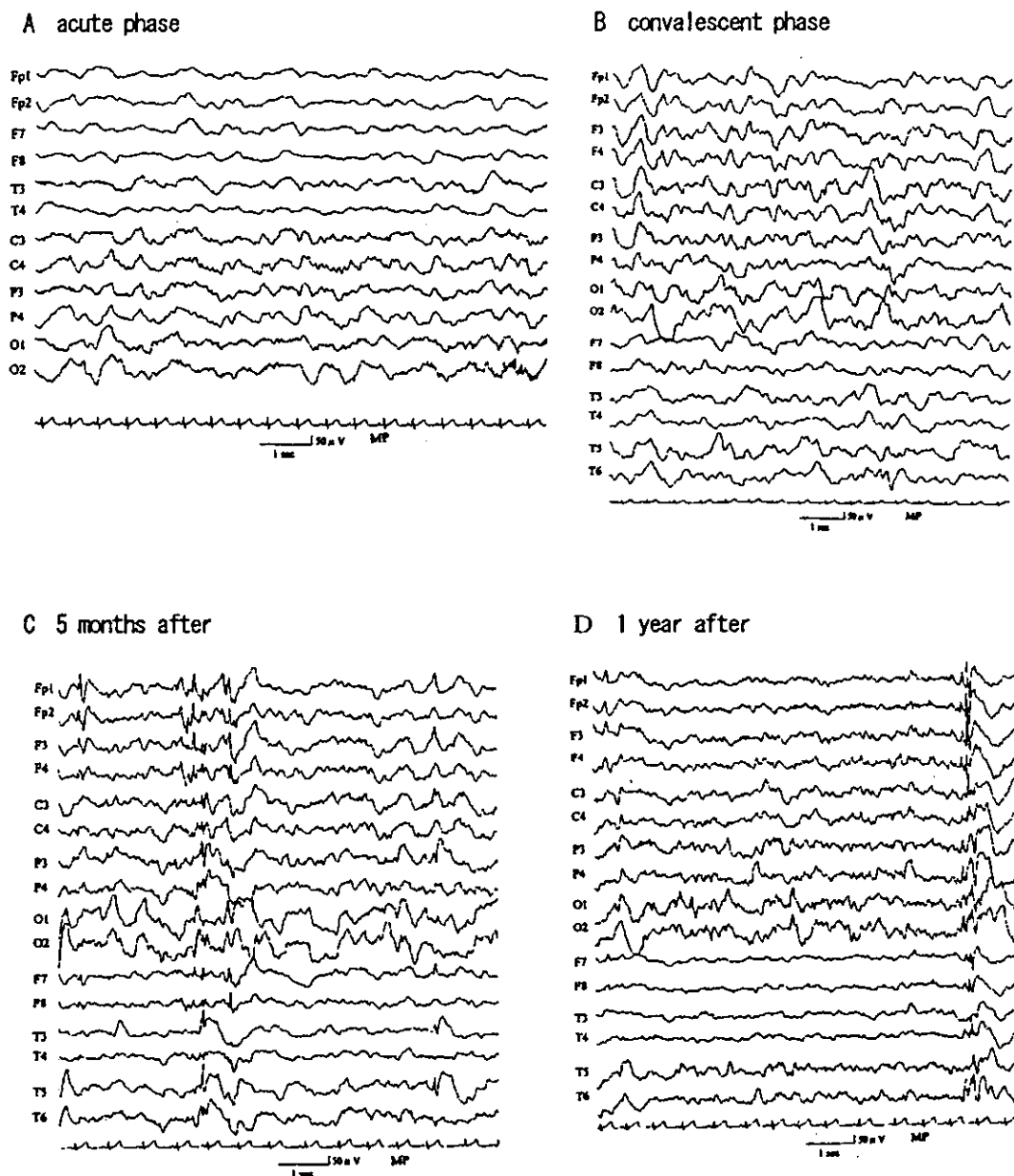


Fig. 1 Serial electroencephalographic findings of case 4

Focal spikes developed in the frontal region 5 months after the encephalitis. Diffuse poly spike and wave bursts predominantly in the frontal region developed one year after the encephalitis. However, she had no symptomatic seizures.

二次性脳炎の65%が脳波上局在を持ったと報告している。寺田ら¹⁷⁾は成人の脳炎後てんかんで、臨床的に単一焦点発作型と思われていても詳細な臨床生理学的検討を行うと多焦点性であることもあ

ると報告し、外科手術適応を決める際に重要であると報告した。一方、Awayaら¹⁰⁾は脳炎・脳症後のてんかんの半数はLennox症候群などの症候性全般てんかんで、その他は反射てんかん、精神運

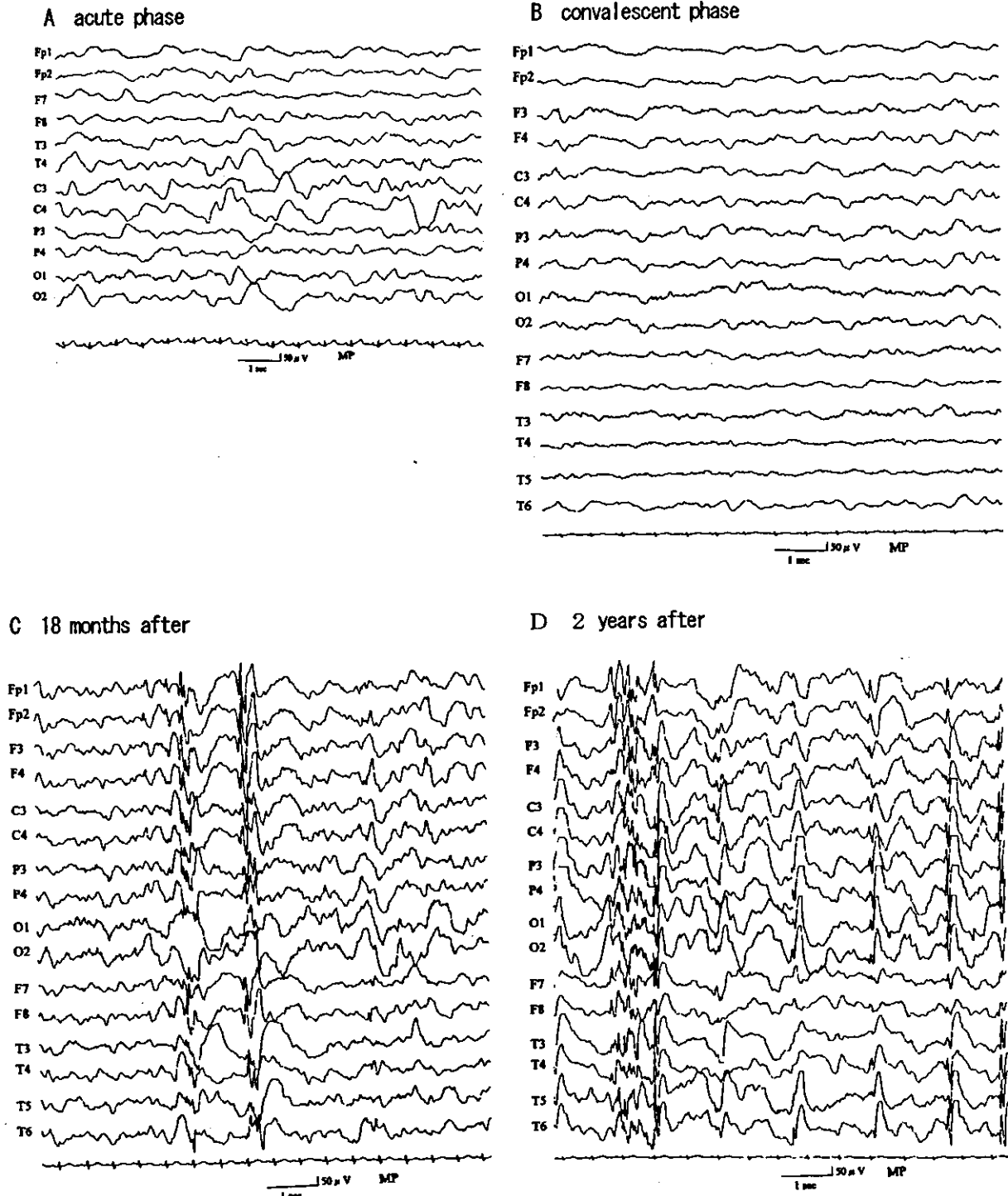


Fig. 2 Serial electroencephalographic findings of case 5

Diffuse spike and wave complex predominantly in the frontal region developed 18 months after the encephalitis, and spike and wave in the occipital region and diffuse poly spikes developed 2 years after the encephalitis. She developed myoclonic seizures 34 months after the encephalitis.

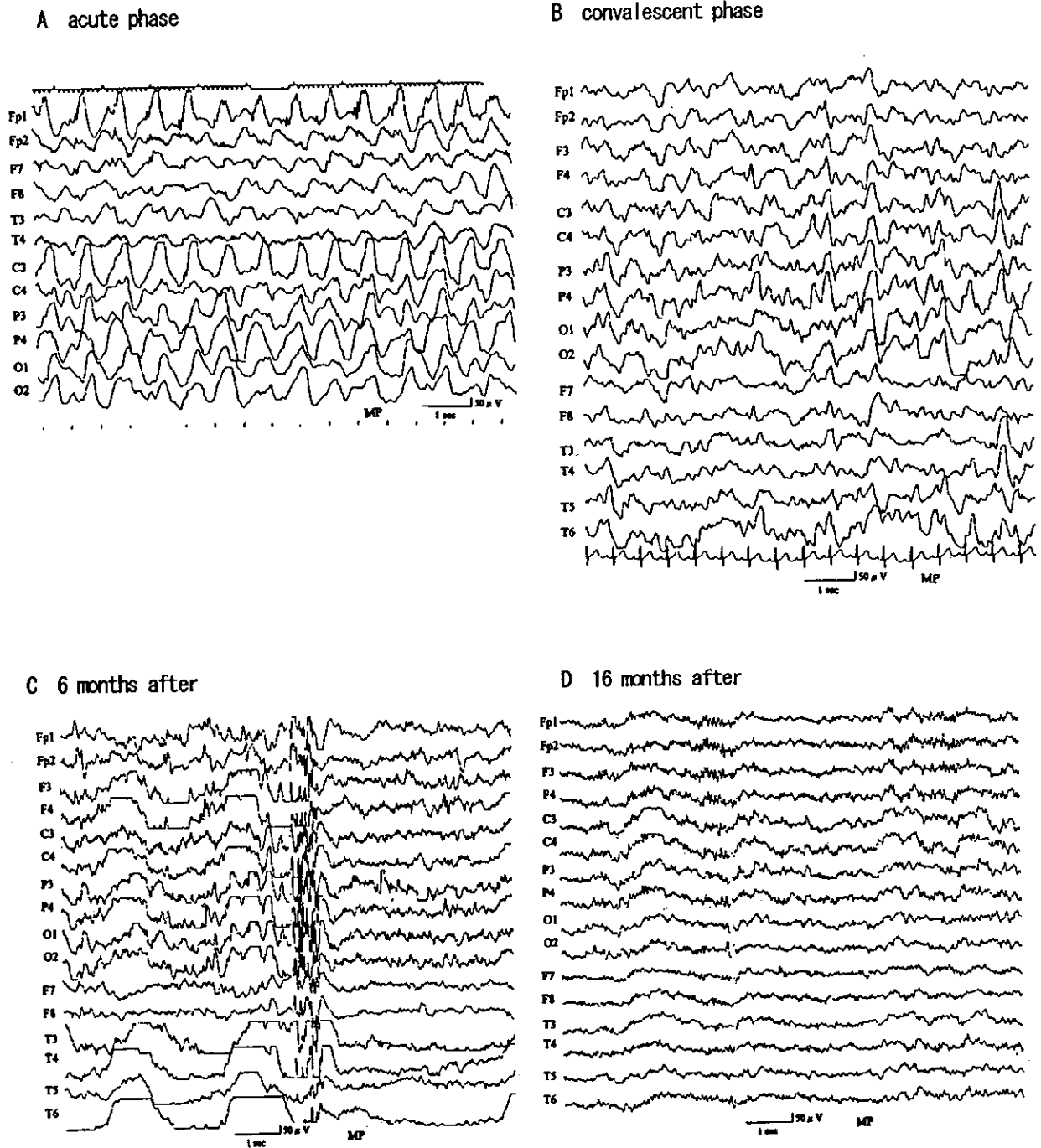


Fig. 3 Serial electroencephalographic findings of case 6

Periodic high voltage slow waves were observed in the left frontal region in the acute phase. Six month later, multifocal spikes developed in the frontal and occipital region, and also diffuse poly spikes developed. However, 16 months later, these paroxysmal discharges disappeared. Complex partial seizures developed 3 months after the encephalitis, however, oral administration of carbamazepine stopped the seizures until 12 months after the encephalitis.

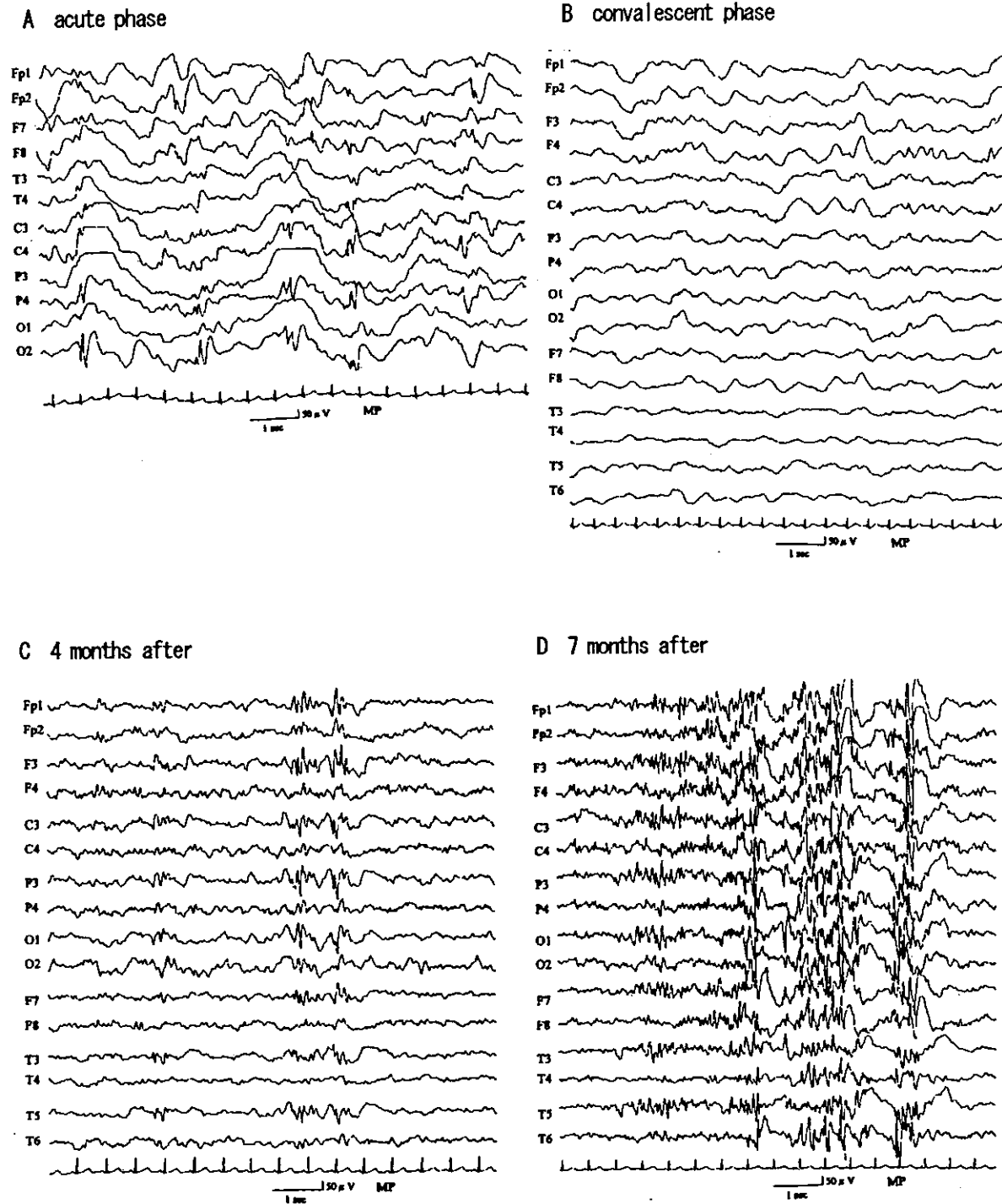


Fig. 4 Serial electroencephalographic findings of case 7

Focal spikes developed in the right occipital region in the acute phase. Four months later, poly spikes developed in the left hemisphere, and 7 months after the encephalitis, diffuse poly spike burst, poly spike and wave developed, when myoclonic seizures had developed.

動発作などの難治性てんかんであったと報告している。脳炎後てんかんの多くが局在性を持つものであると報告^{7-9,11-17}されているが、Awayaらの報告¹⁰との違いは原因、重症度、発症年齢、観察期間などの違いによるものであると思われる。今回の結果では、インフルエンザ脳炎・脳症後てんかんが、どちらのタイプになりやすいかは不明であり、更に症例を重ねて検討する必要があると考えられた。

急性脳炎では原因によって予後は著しく異なる。ヘルペス脳炎や一部の非発疹性ウイルス性脳炎は重症化し、死亡するか高率にてんかんを残すことが多いが、麻疹、水痘、風疹などによる脳炎では、後遺症なく治癒することも多い。原因により後遺症やてんかんの合併頻度も異なると考えられる^{18,19}。しかし起炎ウイルス別の後遺症に関して検討した報告はほとんどなく、インフルエンザも含めて起炎ウイルスごとに後遺症の検討を進めていく必要がある。また、インフルエンザ脳炎・脳症と言っても様々な臨床型があり、その予後もタイプによって異なることが知られている。塩見ら⁶は、インフルエンザに合併する急性脳症を次の6型①急性壊死性脳症—脳幹型、②急性壊死性脳症—病変限局型、③全大脳型、④血球貪食型、⑤遅発性皮質型、⑥けいれん重積型に分類した。このうち遅発性皮質型は、短いけいれんとその後意識障害をきたし、画像所見は発症後数日は正常だが、その後大脳皮質全体に低吸収域を呈してから萎縮するタイプで、重度後遺症を残すことが多い。けいれん重積型は長時間持続するけいれんがあり、画像では脳葉単位の浮腫が特徴で、後遺症を残しやすい。我々の症例の多くはこのいずれかに分類され、すでに報告²⁰しているように全大脳型は死亡、急性壊死性脳症は死亡か完治して後遺症を残すものは少なく、遅発性皮質型、けいれん重積型は死亡することはないが、高頻度に神経学的後遺症を残す傾向が認められる^{3,6,20}。今回の症例のように後遺症として脳波異常、てんかんを残す症例はこれらのタイプであると思われた。これらの画像所見と経時的脳波変化に何らかの関係があると思われるが、このタイプは病理所見の検討はされておらず、発症機序は不明である。しかし、

全大脳型や急性壊死性脳症にみられる高サイトカイン血症—血管内皮細胞の障害—脳浮腫といった機序によるものではないと推測される。

小澤ら⁹は1例ではあるがインフルエンザ脳症後の脳波所見を報告している。急性期には徐波を認め、3カ月後に前頭部の棘波、8カ月後に棘徐波、10カ月後にてんかんを発症し左もしくは右前頭部に棘徐波、ときに全般性の多棘波を認めるようになった。私たちの症例と類似する脳波経過と思われる、インフルエンザ脳炎・脳症に共通する経時的脳波変化であるのかもしれない。大府ら⁵はインフルエンザ脳症後、音で誘発される脱力発作を呈する驚愕てんかんの2例を報告し、大脳皮質のみならず大脳白質を含む広範な脳障害の存在を示唆した。それ以外にはインフルエンザ脳炎・脳症後の脳波を検討したものはないと思われる。

急性期に2例、周期性片側性てんかん様放電(periodic lateralized epileptiform discharges: PLEDS)²¹が認められたのも興味深い。これはほぼ一定した突発性異常波型が、び慢性あるいは限局性に一定の周期で反復出現する異常脳波パターンで、ヘルペス脳炎に特徴的な所見であるとされてきた。脳が広範に障害され、意識障害が強い時期に発生し、原疾患の進行または改善とともに消失する。しかし実際にはヘルペス脳炎以外の辺縁系脳炎、急性脳炎・脳症、低酸素性脳症、頭部外傷、てんかん、脳血管障害、薬物障害などでみられ、疾患特異性は少ない。事実インフルエンザBによる左辺縁系脳炎で、左半球にPLEDSを認めた症例が報告²²されており、今回の症例を含めインフルエンザ脳症でもPLEDSが出現することが明らかになった。

今回の症例では共通した経時的脳波変化が認められ、インフルエンザ脳炎・脳症に特徴的な所見である可能性が示唆された。しかし症例数は少なく、更なる検討が必要である。また、けいれん発作より脳波異常が先行して出現するので、脳炎後の脳波フォローは重要である。脳波異常、てんかんの面でもインフルエンザ脳炎・脳症は後遺症を残しやすく、更なるインフルエンザの予防、急性期治療の重要性が示唆された。

文 献

- 1) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, et al. Autoantibodies to Glutamate receptor GluR 3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648-651.
- 2) 上杉秀二, 清水弘之, 前原健寿, 新井信隆, 中山 宏, 小田雅也. 側頭葉てんかんの病因としての軽度脳ウイルス感染について—第2報—. *てんかん研究* 2000; 18: 37.
- 3) Morishima T, Togashi T, Yokota S, Okuno Y, Miyazaki C, Tashiro M, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 512-517.
- 4) 小澤武司, 中嶋義記, 伊藤玲子, 平野明子, 近藤富雄. インフルエンザ A ウイルス感染による小児急性壊死性脳症の1例における脳波所見の変化. *脳と発達* 2001; 33: 63-68.
- 5) 大府正治, 益崎まゆみ, 奥 郁美, 満留昭久. インフルエンザ脳症後, 驚愕てんかんを呈した2例. *臨床脳波* 1998; 40: 682-686.
- 6) 塩見正司. インフルエンザ脳症—臨床病型分類の試み—. *小児科臨床* 2000; 53: 1739-1746.
- 7) Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures following encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38: 1407-1410.
- 8) 奈良隆寛, 浜野晋一郎, 野崎秀次, 田中圭子, 清水正樹ら. 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* 2000; 32: 261-267.
- 9) Yoshioka M, Kuroki S, Mizue H. Clinical and electroencephalographic studies of postencephalitic epilepsy. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31: 480-483.
- 10) Awaya Y, Kanematsu S, Fukuyama Y. A follow up study of children with acute encephalitis or encephalopathy (II): from the viewpoint of epileptogenesis. *Folia. Psychiatr Neurol Jpn*. 1982; 36: 338.
- 11) 栗原まな, 中江陽一郎, 小萩沢孝利, 衛藤義勝. 急性脳症罹患後に発症したてんかん: 重度後遺症合併例における検討. *日本小児科学会雑誌* 2003; 107: 46-52.
- 12) Marks D, Kim J, Spencer DD, Spencer SS. Characteristics of intractable seizures following meningitis and encephalitis. *Neurology* 1992; 42: 1513-1528.
- 13) 村上貴考, 杉本健郎, 禹満, 小林陽之助, 中野博光, 谷内 清. ウイルス性脳炎後の二次性てんかん—発作型・発症時期についての検討—. *日児誌* 1988; 92: 1546-1549.
- 14) 福山幸夫, 粟屋 豊, 林 北見, 宮本晶恵. 特異な脳炎・脳症後てんかんの一群について. 厚生省神経疾患委託研究「難治性てんかんの予防と対策に関する研究」昭和63年度報告書. 1989: 131-6.
- 15) 小澤武司, 上原さおり, 重松秀夫, 下村次郎, 藤原健樹, 八木和一ら. 脳炎後てんかんの臨床的特性と経過. *脳と発達* 1996; 28: S 263.
- 16) Gibbs FA, Gibbs EL. The electroencephalogram in encephalitis. *Arch Neurol Psychiatr* 1947; 58: 184-192.
- 17) 寺田清人, 池田昭夫, 長峰 隆, 梶 龍兒, 柴崎 浩, 木村 淳. 脳炎後てんかんにおける発作時の脳波と臨床型. *臨床脳波* 1994; 34: 211-216.
- 18) 杉本建郎, 村上貴考, 岡本一章. 急性頭蓋内感染症・脳症とけいれん. *小児内科* 1987; 19: 1269-1273.
- 19) Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 441-446.
- 20) Yoshikawa H, Yamazaki S, Watanabe T, Abe T. Study of influenza-associated encephalitis/encephalopathy in children during the 1997-2001 influenza seasons. *J Child Neurol* 2001; 16: 885-890.
- 21) Chatrian GE, Shaw GM, Leffman H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG. An electroencephalographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1964; 17: 177-193.
- 22) Kurita A, Furushima H, Yamada H, Inoue K. Periodic lateralized epileptiform discharges in influenza B-associated encephalopathy. *Intern Med* 2001; 40: 813-816.