

図10 症例4：再発時の脳波
 基礎律動は消失、全般性に不規則な徐波活動を認め、 δ 波は高振幅で、widespread persistent non-rhythmic delta activityを示した。

側頭葉などに T2強調画像で高信号を呈する病変が出現し、短期間に異なった部位に再発と増悪を繰り返すこともある。経過とともに、大脳皮質や小脳などの萎縮を呈する。脳波異常は、急性期には、局所性突発性異常放電や局所性 PLEDs が見

られる。経過とともに、PLEDsは減少し、基礎波が徐波化、消失する。

ま と め

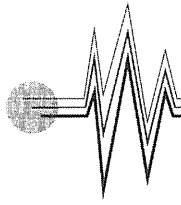
本論文では、急性意識障害を呈する感染性脳炎や急性脳症についてまとめた。脳障害部位や障害の程度により、脳波異常はさまざまである。脳波異常は、非特異的であるが、急性期の脳波は、意

識障害の評価や脳機能の評価に有用である。局所性異常脳波として、軽度であれば、徐波が見られ、重症化すると間欠的異常から連続的異常に、徐波は律動性徐波から広範性徐波から周期性一側性てんかん放電 (PLEDs) と進展する。臨床所見、脳 MRI などの所見に合わせて脳波異常所見を適切に評価することが重要である。

文 献

- 1) Jubelt B: Viral infection, Merritt's Neurology pp190-194, 2005.
- 2) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H et al: Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 1544-1549, 2005.
- 3) 大熊輝雄: 脳の炎症性疾患と脳波. 臨床脳波学第5版. pp305-314, 医学書院, 2005年.
- 4) Jubelt B: Viral infection, Merritt's Neurology, pp198-200, 2005.
- 5) Leary S et al: Multiple sclerosis and demyelinating disease, Neurology, A Queen Square textbook, pp439-441, 2009.
- 6) Magaña SM, Pittock SJ, Lennon VA et al: Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease. Arch Neurol 66: 964-966, 2009.
- 7) DiMauro S, Schon E, Hirano M, Rowland LP: Mitochondrial encephalomyopathies: Disease of Mitochondrial DNA. Merritt's Neurology, pp695-701, 2005.

目から学ぶ脳波



神経内科疾患と脳波 (5) クロイツフェルト・ヤコブ病と脳波異常

EEG in Creutzfeldt-Jacob disease

中村 雄作

NAKAMURA Yusaku

- ・クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) は、異常プリオン蛋白によるまれな致死性疾患である。急速進行性認知症状とミオクローヌスに、周期性同期性放電が CJD 診断に重要である。
- ・CJD では、Periodic sharp wave complexes (PSWCs) が見られる。PSWCs は単相から 3 相からなる鋭波あるいは混合性、多発性棘波複合で、持続時間は 100~600ms で、0.5 から 2 秒の周期である。

KEY WORDS クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD), プリオン蛋白, Periodic sharp wave complexes (PSWCs)

はじめに

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jacob disease : CJD) は、正常プリオン蛋白が、伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し、主に中枢神経内に蓄積することにより急速に神経細胞変性を起こすまれな致死性疾患である。CJD の診断基準¹⁾では、臨床症状として、急速に進行する認知症状とミオクローヌスを特徴とし、脳波上の周期性同期性放電 (Periodic synchronous discharge, PSD) を認めるものを、ほぼ確実例 (probable) と診断する。PSD が見られない場合は、疑い例 (possible) と診断する。CJD 診断において、PSD は重要な役割を果たすことより、本稿では、CJD の症例を提示し脳波の異常所見について報告する。

症例提示

症例 1 62歳女性

主 訴 認知症。

現 病 歴 平成20年2月頃より言語理解が悪いことに家族に気づかれた。平成20年4月 (発症2ヵ月目) に構音障害のため某市立病院神経内科を受診した。平成20年8月 (発症4ヵ月目) に視覚障害のため某医大病院を受診し CJD と診断された。平成21年4月 (発症14ヵ月目) に当院紹介された。

受診時現症 意識は清明だが了解性は著明に障害され、一切の会話は成立しなかった。「すみません」とのみ独語を繰り返し、意味不明の独語があった。独歩可能で診察室内を歩きまわり診察は不能であった。

近畿大学医学部堺病院神経内科 教授

Address/NAKAMURA Y : Dept. of Neurology, Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine, 2-7-1 Harayamadai, Minami-ku, Sakai, OSAKA 589-0021

0485-1447/10/¥50/頁/JCOPY

検査成績 プリオン蛋白遺伝子解析では、Codon129 Met/Met, Codon219 Glu/Gluの正常多形で遺伝性プリオン病は否定され sporadic CJDと診断された。発症15ヵ月目（図1 A, B）では、大脳皮質全体のび慢性萎縮と左側頭頭頂葉、後頭葉などに拡散強調画像で高信号病変が見られ

た。脳波では基礎波の徐波化のみでPSDは見られなかった。

経過 発症15ヵ月目では、自転車などにも乗り運動障害などはなかったが、精神障害、認知障害が悪化し、家事などの日常生活は不能で、尿便失禁状態であった。瘻笑や独語があった。そ

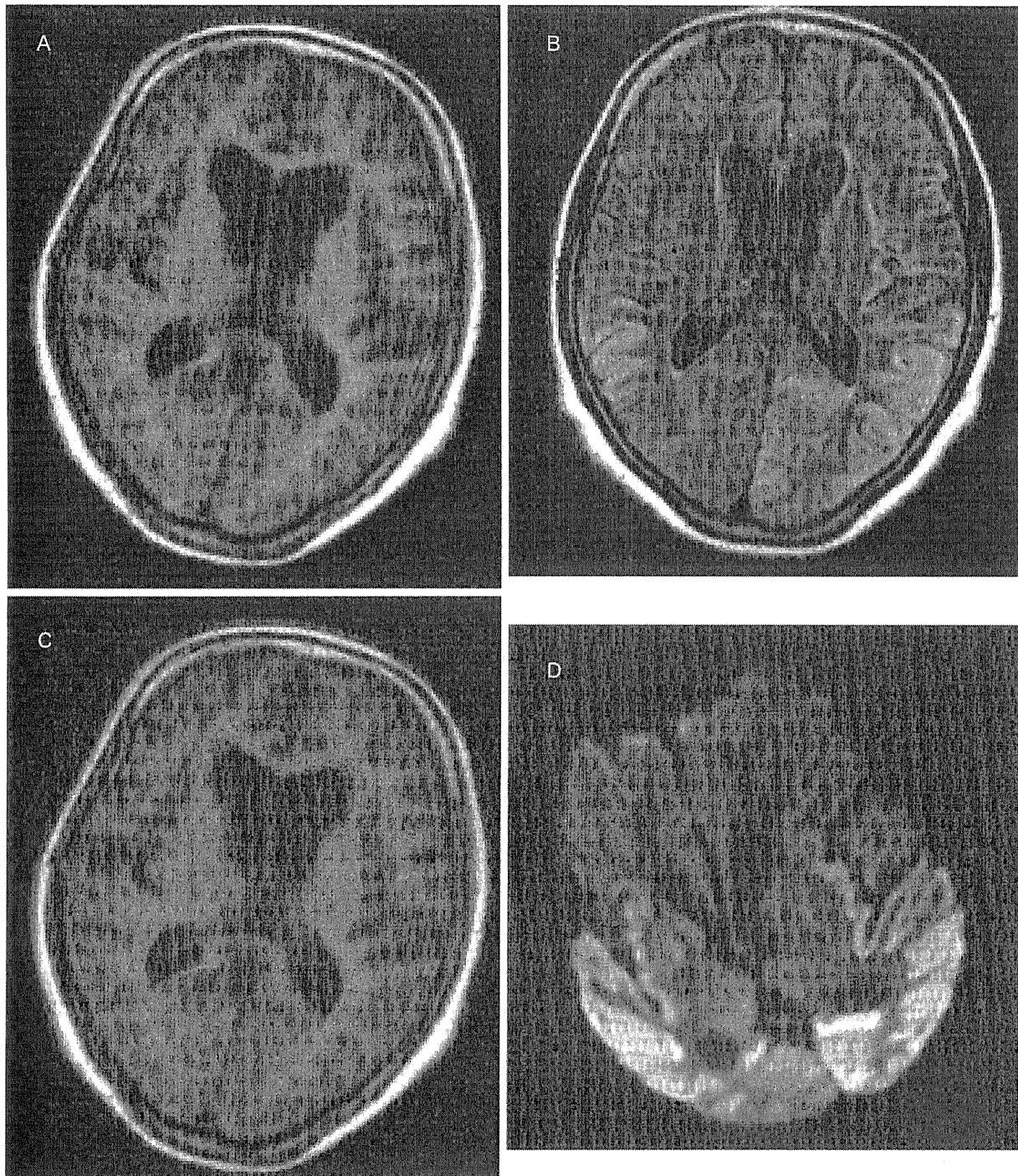


図1 症例1の脳MRI

発症15ヵ月目, A: T1強調画像, B: FLAIR 画像
 発症20ヵ月目, C: T1強調画像, D: 拡散強調画像

の後ADL悪化し、寝たきり傾向になり、発症20ヵ月目に、発熱、食事が不能になり入院になった。

入院時検査

入院時は、ほぼ寝たきり状態で、CJD第2期と考えられた。脳MRI(図1C, D)では、側頭葉、前頭葉などを中心にび慢性の委縮が見られ、拡散強調画像では、両側側頭葉から頭頂葉にかけて高信号を呈していた。脳波(図2)では、周期1.5秒から2秒のperiodic sharp wave complexes (PSWCs)を認めた。基礎波は、抑制されていた。

経過のまとめ

本症例は、進行性認知症を示し脳波上の周期性同期性放電を認めた。視覚症状および精神症状を示した。脳MRI上、拡散強調画像により大脳皮質に高信号を認め、脳萎縮が進行したことよりprobable CJDと診断した。プリオン蛋白遺伝子正常

多型はMMで、第2期で典型的なPSDが記録されたことより、プリオン遺伝子コドン129番多型での分類では、MM1皮質型と考えられた。

症例2 58歳女性

主 訴 意識障害。

現 病 歴 慢性腎不全、腹膜透析にて通院加療中であつたが、平成19年12月ごろより頭痛を訴え腎臓内科に入院した。入院時クレアチニン8.3、BUN74と悪化したため、慢性腎不全に伴う精神症状などが疑われ血液透析に移行した。しかし、透析により全身状態が改善するも受け答えがおかしくなり、言葉が出にくい、視野が黄色く見えるなどを訴えがあり神経内科に対診された。

入院時現症 意識はI群で清明ではなかつた。診察には協力的で、眼球運動は正常、独歩は可能、右下肢優位にミオクロヌスを認め、刺激により誘発された。筋力低下はなく、腱反射は亢進して

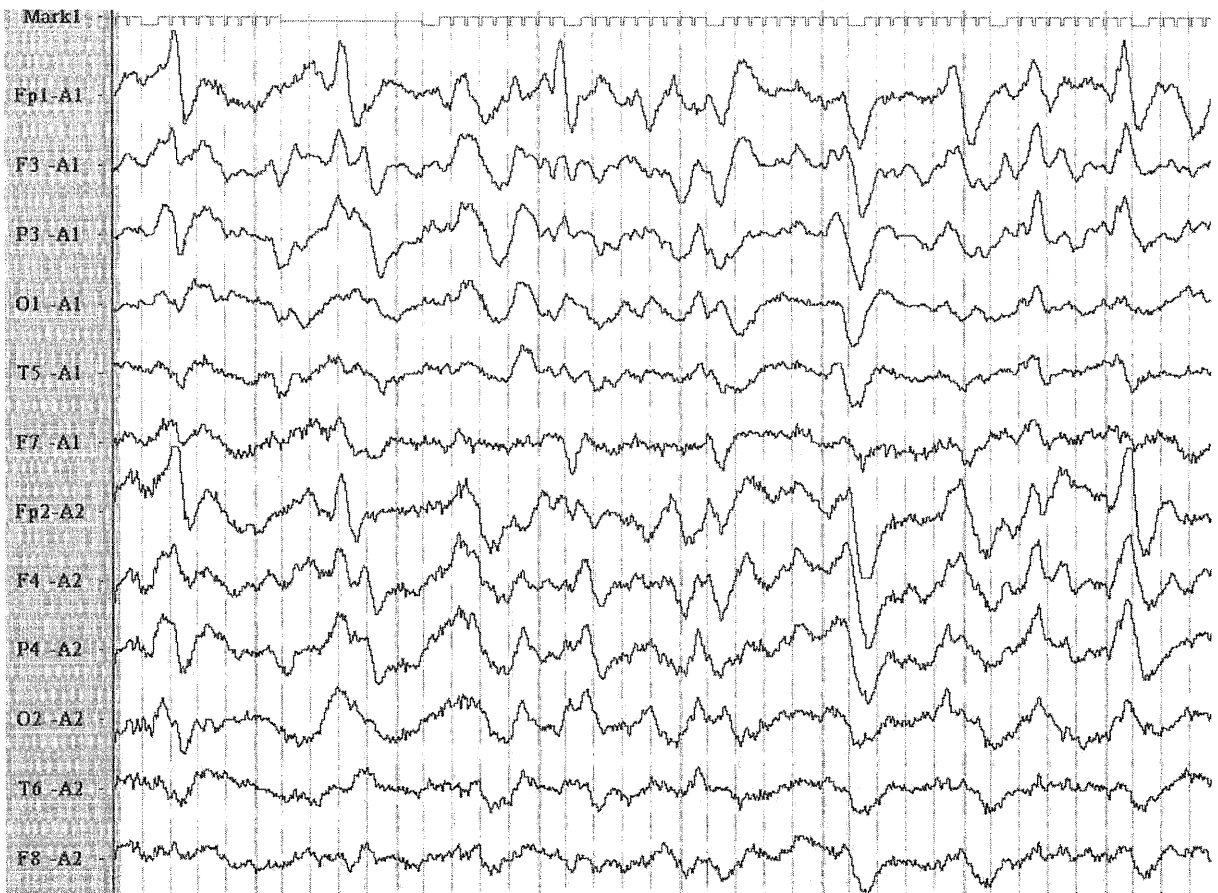


図2 症例1の脳波

いたが病的反射は見られなかった。小脳症状はなかった。

経過 入院2週間目には、応答は不確かで傾眠傾向になった。脳波では(図3-A)、基礎波は徐波化し、前頭部に間欠的律動的 δ 波(FIRDA)を認めた。この時点では、PSWCsは見られなかった。脳MRI(図4)では、拡散強調画像で後頭部皮質優位にhigh intensity lesionsを認めた。入院1ヵ月目では、全身性痙攣を起こし気管内挿管され人工呼吸器管理となった。入院6週目の脳波(図3-B)では、約2秒周期のPSWCsを認め、基礎波は徐波化し抑制されていた。

本例のまとめ

本症例は、慢性腎不全にて治療していたため、当初尿毒症性脳症が疑われた症例である。頭痛、意識障害から無言無動状態に至った。血液透析などで意識障害などが改善せず進行性認知症を示し、脳MRI上、拡散強調画像により大脳皮質に高信号認めたことよりCJDが疑われた。入院後6週目に脳波上周期性同期性放電を認めたことよりprobable CJDと診断した。本症例では、プリオン蛋白遺伝子検査がなされていないため、サブタイプ分類や遺伝性CJDについては検討できなかったが、経過よりsCJDと考えられた。

症例3 69歳女性

主訴 意識障害。

現病歴 元来健康で美容院を経営し働いていた。平成13年10月頃より手が動かしにくくなり、また物が二重に見えるようになり仕事ができなくなった。近医にてパーキンソン病と診断され加療を受けるも改善しなかった。平成13年11月(発症1ヵ月目)に某国立病院脳外科を受診し精査のため入院予約を行った。しかし、数日の経過で動作緩慢、振戦などが急速に悪化し、食事が自力で取れなくなり立位保持もできなくなった。平成13年11月末(発症2ヵ月)入院時には、無言無動状態で、抗パーキンソン病薬による治療を行うも効果なく神経科より心因反応を疑われ抗精神病薬による治療を受けた。一時的にやや改善し介助

にて歩行可能になったが、視力障害を訴え眼球運動障害が見られた。入院5日目には症状は悪化し、傾眠状態、頸部後屈、嚥下困難となった。症状の改善なく意識障害精査のため、平成13年12月(発症2.5ヵ月)に当院へ転入院となった。

入院時現症 無言無動状態で右への共同偏視を認めた。四肢に強い固縮を認め、右下肢は外転外旋位を取っていた。四肢にミオクロヌスを認めた。腱反射は、右上下肢で亢進、右バビンスキー反射を認めた。

検査成績 一般生化学検査では、アンモニアや肝機能異常はなく、代謝性脳症は否定的であった。頭部MRI(図5)では両側側頭葉などの脳萎縮を認めた。入院時の脳波(図6-A)では、入院時には、基礎波は徐波化し、前頭部優位に間欠的高振幅徐波(FIRDA)を認めた。1週間後の脳波(図6-B)では、全般性に、1から1.5秒の周期性同期性放電(PSWCs)を認めた。

プリオン蛋白遺伝子解析では、Codon129 Met/Met, Codon219 Glu/Gluの正常多型で、Codon200 (Glu → Lys) 変異を認め、遺伝性プリオン病と診断された。

CJDとは

CJDは、急速進行性の致死的な感染性海綿状脳症で、中枢神経系内の異常プリオン蛋白の蓄積によって特徴づけられる疾患である。一般的には、孤発性、遺伝性および感染性に分類される。孤発性CJD(sCJD)は、CJDの中でも、もっとも多い病型で、世界の発症数の約84%と考えられ、年間の致死率は100万当たり1.39人と考えられている。遺伝性CJDは約10%と考えられ、医原性CJDは3~4%、変異型CJDは約3%である。CJDは感染性を有し、致死的で急速進行性であるため早期に確実な診断が重要であるが、症状は多彩であり、他の疾患との鑑別を含めて困難な場合が多い。

本邦でのサーベイランス調査(2009年9月)でも、孤発性77.2%、遺伝性16.7%、感染性6.1%

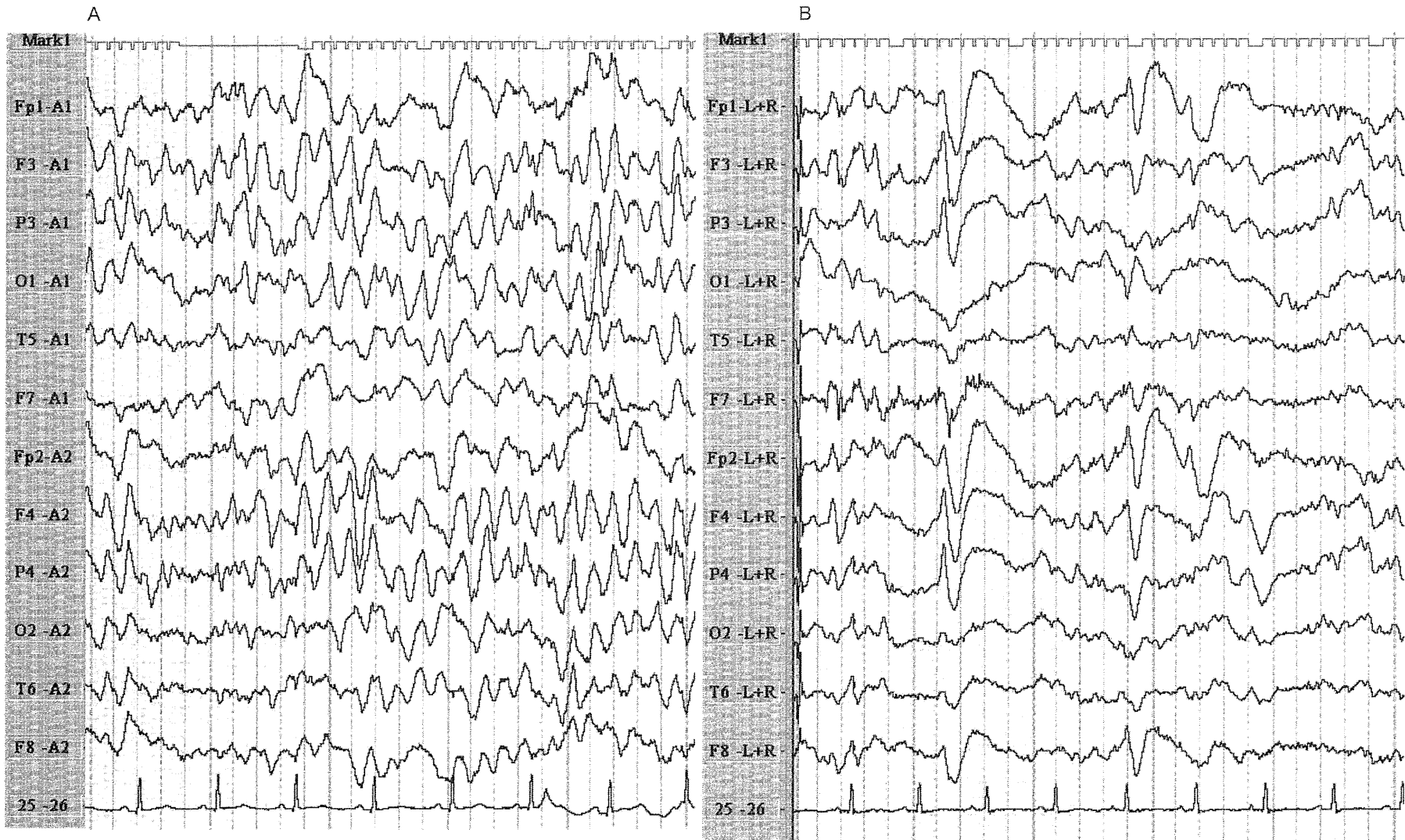


図3 症例2の脳波
A:入院2週間目, B:入院6週目

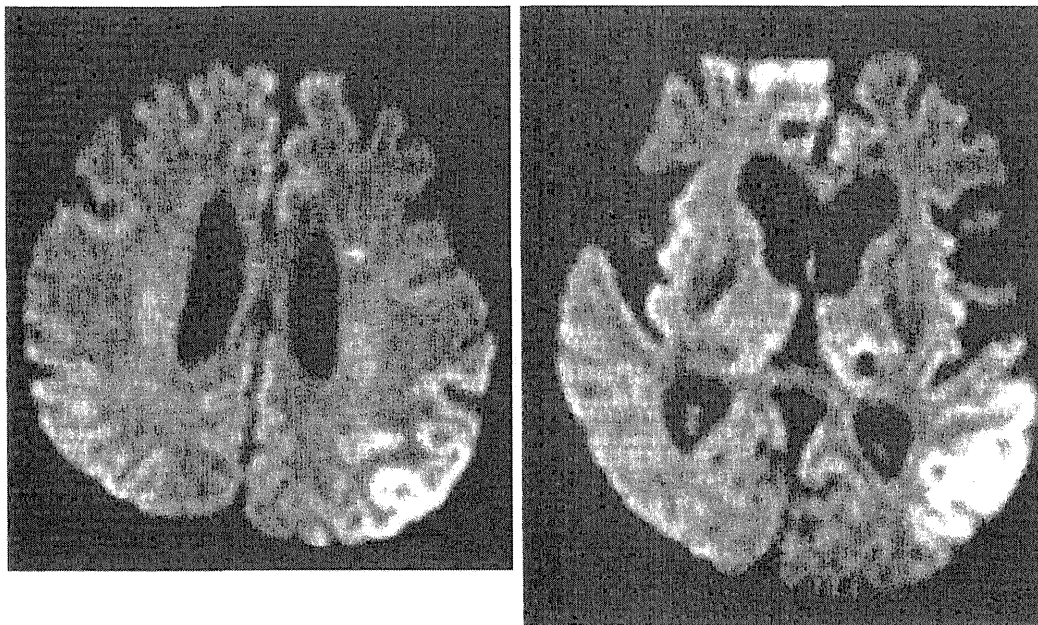


図4 症例2の脳MRI, 拡散強調画像

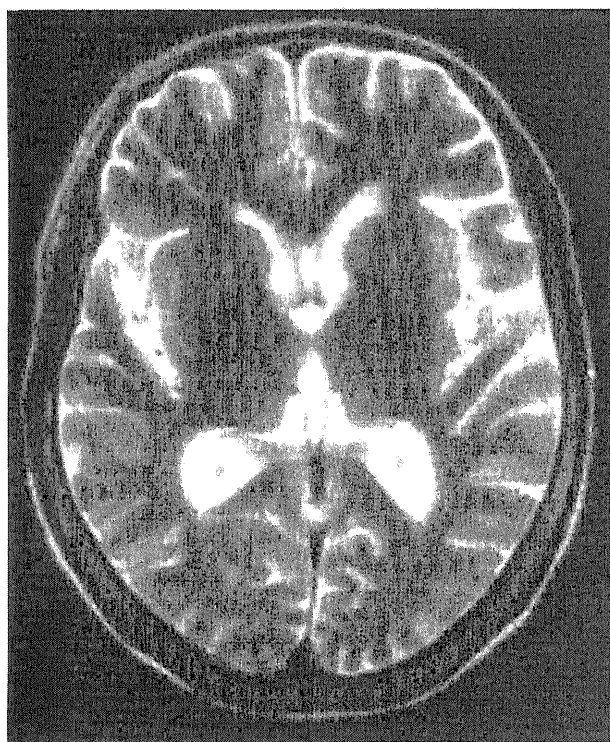


図5 症例3の脳MRI

であり、硬膜移植による医原性CJD以外は、発生頻度は世界とほぼ同じと考えられる。

孤発性CJDの症状と経過

sCJDは、プリオン病の約80%を占めプリオン

蛋白遺伝子の変異を認めないものである。平均64±10歳ごろ発症し、急速に認知症、ミオクローヌス等を呈する。発症から数ヵ月以内に無言無動になり、平均16ヵ月ぐらいで死亡する。臨床病期は一般に3期に分けられる。第1期は、倦怠感、ふらつき、活動性の低下、視覚異常などが見られる。第2期では、認知症が急速に進行し、言葉が出にくくなり、意思疎通が困難になりミオクローヌスが出現する。第3期では、無言無動状態に至る。プリオン蛋白遺伝子Codon129の正常多型により、疾患発症の感受性と臨床像が異なるため、サブクラス分類される。Codon129の(Methionine/Methionine (MM), Methionine/Valine (MV), Valine/Valine (VV), Codon219では、Glutamate/Glutamate (EE), Glutamate/Lysine (EK), Lysine/Lysine (KK)の3種類がある。プリオン蛋白遺伝子コドン129と異常プリオン蛋白タイプにより、MM1, MM2, MV1, MV2, VV1, VV2の6病型に分けられる²⁾。MM1とMV1とは古典的CJDと呼ばれ、典型的経過をとる(表1)。

孤発性CJDの診断基準

従来の診断基準¹⁾では、確実例(definite)は、

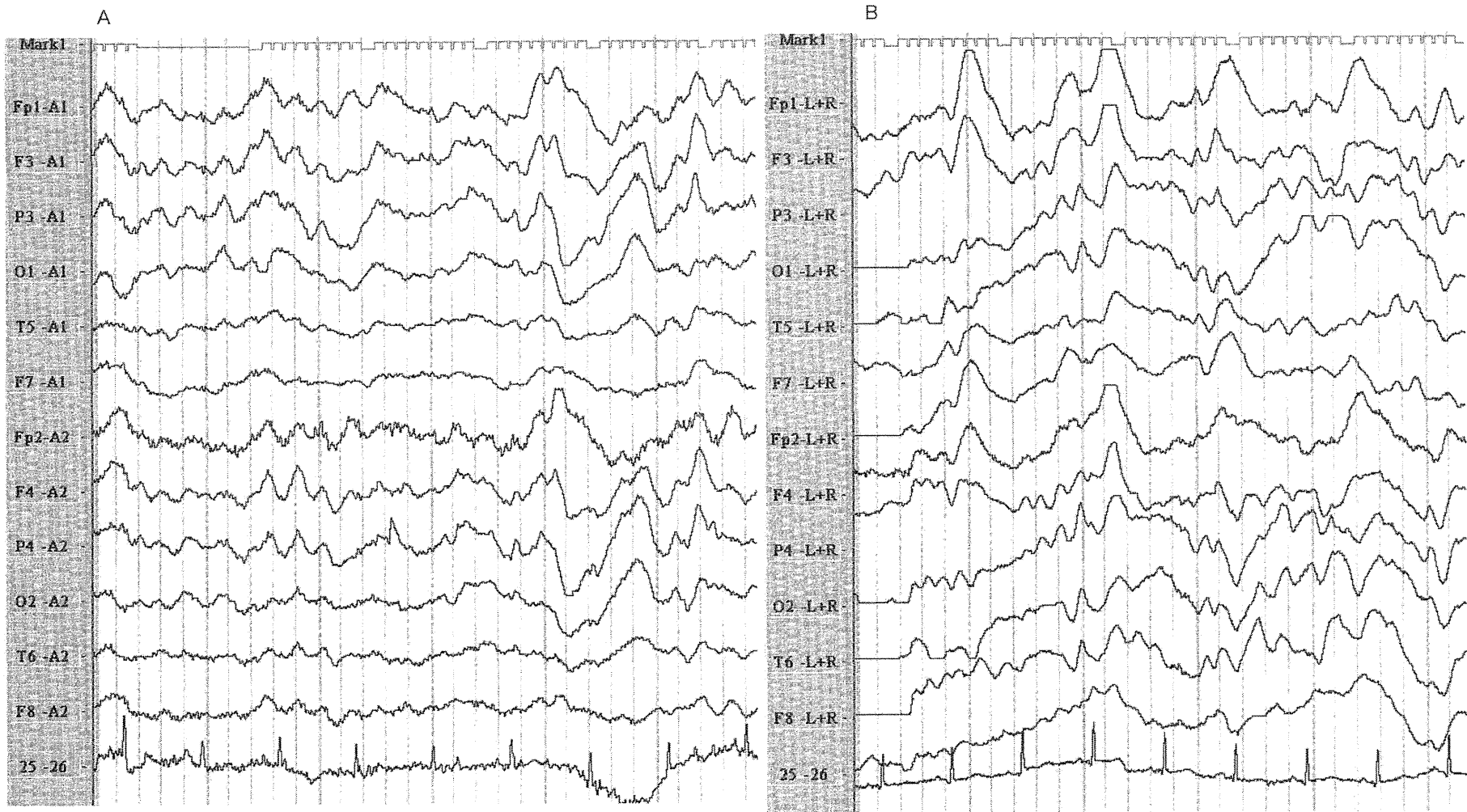


図6 症例3の脳波

表1 プリオン蛋白遺伝子コドン129と異常プリオン蛋白タイプによる sCJD のサブクラス分類

遺伝子型：蛋白型	MM1	MM2	MV1	MV2	VV1	VV2
病型	典型的	皮質型 / 視床型	典型的	失調・認知症型	認知症型	失調・認知症型
ミオクローヌス	+	-	+	+	-	+
周期性同期性放電	+	-	+	まれ	-	まれ
14-3-3蛋白	+	+	+	まれ	+	+
進行速度	亜急性	緩徐	亜急性	緩徐	緩徐	亜急性

(難病情報センター プリオン病 (1) クロイツフェルト・ヤコブ病より引用)

病理所見による異常プリオン蛋白の検出, ほぼ確実例 (probable) は, 病理所見はないが以下の①-③を満たす。①急速進行性認知症, ②次の4項目中2項目以上を満たす, a. ミオクローヌス, b. 視覚または小脳症状, c. 錐体路または錐体外路徴候, d. 無動性無言, ③脳波上での周期性同期性放電 (PSD), 疑い例 (possible) は, 確実例の①, ②を満たすが, 脳波上の PSD を欠く場合である。WHO (1998) の拡大診断基準³⁾では, 上記の診断基準で, 疑い例 (possible) に入る症例で, 脳波上 PSD がなくとも, 脳脊髄液中に14-3-3蛋白が検出され臨床経過が2年未満の場合, ほぼ確実例 (probable) とする。

CJD と脳波

初期の sCJD では, 典型的な PSD は見られない。通常, 非特異的脳波変化が中心で, 基礎波の徐波化や前頭部間欠性 δ 波 (FIRDA) が見られる。FIRDA は, 左右差があったり, θ 波であることもある。

進行期には, sCJD の約3分の2以上に PSD が見られるため診断上重要である。CJD に見られる PSD は, Periodic sharp wave complexes (PSWCs) である。Steinhoff ら⁴⁾によれば, PSWCs は, 形態的には, 単相から3相からなる鋭波あるいは混合性, 多発性棘波複合で, 持続時間は100~600ms で, 0.5から2秒の周期で見られるものである。背景波は, 通常全般的に低振幅である。分布は, 通常両側性で, 前頭中心部で最大振幅を示す。片側性 PSWCs は, 第2期の sCJD に見られる

ことがあり, periodic lateralized epileptiform discharges (PLED) に似ていることがある。進行とともに両側化していく。

PLED は急性脳梗塞などの疾患に伴って見られるもので, 通常基礎疾患の経過とともに2週間程度で消失することが多い。PLED は, 睡眠や外的刺激の影響を受けないが, 一方 sCJD に見られる PSWC では, 睡眠や刺激により変化する。睡眠剤により減弱し, また睡眠と関連して, 覚醒で優位になり, 睡眠中は消失する。

sCJD の末期には, PSD の振幅は減弱し消失する。局所性あるいは全般性てんかん性異常波が, 末期 sCJD されることがあるが, 臨床的な発作を伴うことは少ない。

PSWC の診断上の有用性

sCJD では, 脳波の徐波化や FIRDA は診断上の特異性はないが, PSWC は診断的有用性が高い。PSWC は発症から平均3.7ヵ月 (0.2~19.2ヵ月) で見られた (Steinhoff ら⁴⁾)。Steinhoff ら⁴⁾は, 剖検で確定した CJD 150名中96名 (64%) に PSWC を認め, 他の原因による認知症56名のうち5名 (9%) で PSWC を認めた。同様に, Zerr ら⁵⁾は, 805名の Probable あるいは Possible sCJD で, 陽性率93%, 特異性74%と報告している。プリオン蛋白遺伝子との関係を見ると, PSWC は Methionine を有する Subtype (MM1 の62.5%, MM2 の77.8%, MV1 の75%, MV2 の50%, MV3 の25%) に見られ, valine 変異では見られない。

その他の CJD と PSD

遺伝性 CJD は、プリオン蛋白遺伝子変異によるもので、20 以上の変異が知られている。プリオン病全体の 10 から 15% を占めており、本邦の遺伝性 CJD では、Codon180 (Val→Ile) が約半数、Codon 102 (Pro→Leu) と Codon200 (Glu→Lys) がそれぞれ 20%、Codon232 (Met→Arg) が 15% である。遺伝性 CJD は、PSD が見られることは少ないが、Codon200 (Glu→Lys) は、症状は sCJD に類似するが急速に進行し、典型的な PSWCs が見られる。Codon180 (Val→Ile) は平均 76 歳で発症し、記銘力障害などの高次機能障害が緩徐に進行する。ミオクロヌスなどは

見られず、PSD は見られない。

変異型 CJD では、PSD は見られない。

ま と め

CJD における脳波異常は、初期の基礎波の徐波化、FIRDA などから、わずか数週間で急速に進行し、CJD に特有の PSWC が見られることがある。第 3 期には、PSWC は消失し、脳波は低振幅化する。数週から数ヵ月で進行する CJD においては、診断に重要な PSWC が記録するためには、臨床症状や脳 MRI の拡散強調画像での高信号病変などを考慮して経時的に脳波の測定を行う必要がある。

文 献

- 1) Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC et al: Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 5:177-188, 1979.
- 2) Parchi P, Giese A, Capellari S et al: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46:224-233, 1999.
- 3) World Health Organisation: Consensus on criteria for diagnosis of sporadic CJD. *Wkly Epidemiol Rec* 73:361-159, 1998.
- 4) Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M et al: Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 56:702-708, 2004.
- 5) Zerr I, Pocchiari M, Collins S et al: Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 55:811-815, 2000.

□ お知らせ □

第 2 回

ISMSJ(Integrated Sleep Medicine Society Japan) (日本臨床睡眠医学会) 学術集会

日 時 2010年9月3日(金), 4日(土), 5日(日)
会 場 学術総合センター (東京都千代田区一ツ橋)

プログラム

- Meet the Professor (ISMSJ 会員限定)
- シンポジウム 「Sleep is the window for the brain stem function」
- ポスターセッション
- 特別講演 「Healthy Sleep and Healthy Development (仮題)」
Prof. Mary A. Carskadon (Brown University, USA)
- 企業と共催のイブニングセミナー、ランチョンセミナーなど 3 セッション

問い合わせ先

☎532-0011 大阪市淀川区西中島5-5-15 新大阪セントラルタワー
株式会社コネット内 第2回ISMSJ学術集会 運営事務局
FAX: 06-4806-5658 TEL: 06-4806-5656
E-mail: ismsj@conet-cap.jp

*詳しくはホームページ (<http://www.ismsj.org>) をご覧ください。

目から学ぶ脳波

神経内科疾患と脳波 (6) 肝性脳症と尿毒性脳症

Hepatic encephalopathy and Uremic encephalopathy

中村 雄作

NAKAMURA Yusaku

- ・代謝性脳症の臨床症状は、主に失見当識などの意識障害から、Asterixisや昏睡、けいれんなどを呈する。初期には臨床的に症状が明らかでないことも多い。
- ・脳波では基礎波の徐波化や前頭部に非間欠的に δ 波が見られ診断に有用である。中等症の肝性脳症では三相波が見られるが、尿毒症などの代謝性脳症でも見られることがある。深昏睡になると三相波は消失し、広範な δ 波、進行すると平坦化する。
- ・尿毒症性脳症では、ミオクローヌス、ミオキミアなどの不随意運動や間代性けいれんなどのてんかんを合併することがある。意識障害などの原因として、非痙攣性てんかん発作などは重要である。

KEY WORDS 肝性脳症, 尿毒症性脳症, 三相波, 非痙攣性てんかん発作

はじめに

代謝性脳症は、肝硬変や尿毒症などの全身性疾患による代謝異常により脳機能障害のため生じる脳症で、主に気分の変調や疲労感、嗜眠傾向などから意識障害、傾眠、昏睡に至ることがある。症状の悪化とともに、腱反射亢進、ミオクローヌス、Asterixis、痙攣などを生じる。代謝性脳症の原因は多岐にわたり、腎不全、肝性脳症、電解質異常や橋本脳症などがある。代謝性脳症は、初期の障害では神経学的検査では一見正常で、また脳MRIなどの画像診断でも明らかな異常を示さないことが多い。一方、脳波では、脳症の程度よりも先に異常が見られることがあり有用である。本論文では、肝性脳症と尿毒症性脳症の症例を提示し脳波異常と代謝性脳症の関係について解説する。

症例 1

67歳男性。

主 訴 物忘れ、動作緩慢。

現 病 歴 約1年前より動作緩慢であることに気づかれ、最近悪化したため、近医にてパーキンソン病を疑われ当科に紹介された。アルコール多飲歴があった。

初診時現症 意識清明だが対応などの反応が遅かった。脳神経系には異常は認めなかった。表情は少なく仮面様で寡動であった。右優位の固縮を認めた。羽ばたき振戦などの不随意運動はなかった。徒手筋力検査で筋力低下はなく、協調運動は正常であった。腱反射は両下肢にて亢進しバビンスキー反射は両側陽性であった。歩行は前傾姿勢で姿勢反射障害を認めた。認知症検査では、

近畿大学医学部堺病院神経内科 教授

Address/NAKAMURA Y: Dept. of Neurology, Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine, 2-7-1 Harayamadai, Minami-ku, Sakai, OSAKA 589-0021

0485-1447/10/¥50/頁/JCOPY

MMSE28点（30点満点）で、見当識、記銘力は比較的保たれていたが自発性の欠如が見られた。以上より、姿勢反射障害、寡動、固縮などによりパーキンソン症候群を疑った。

経過 一般生化学検査では、GOT、GPTなどの肝酵素の上昇はなかった。

脳波検査にて、基礎波の徐波化と前頭部有意に間欠的に δ 波（FIRDA）を認めた（図1）。また一部には三相波を認めた（図2）。脳MRIでは淡蒼球を中心に基底核にT1強調画像で信号輝度上昇を認めた（図3）。肝性脳症を疑い再度肝機能検査を行いGOT26、GPT35など肝酵素上昇は

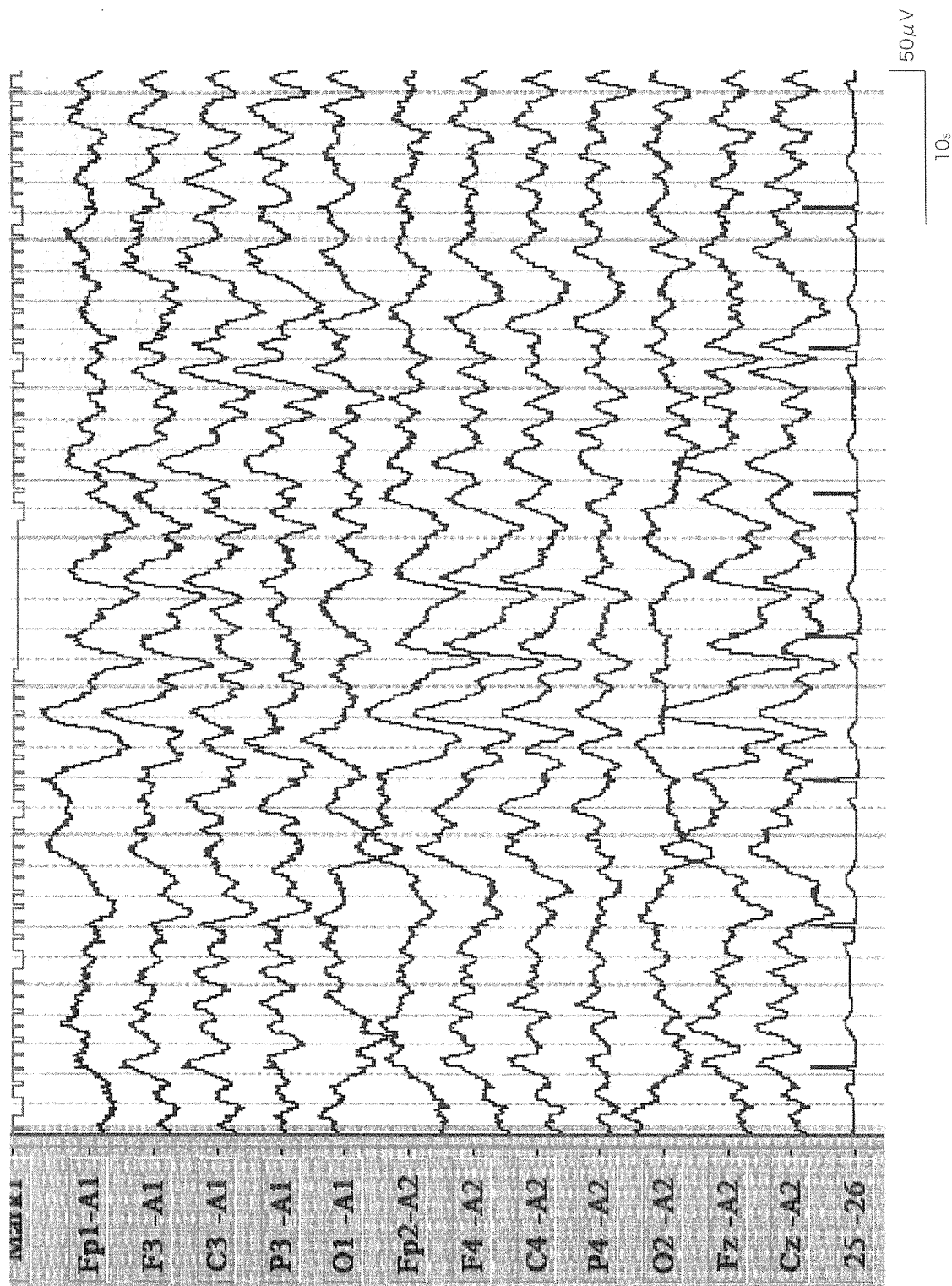


図1 症例1の脳波、基礎波は5～6 Hzの θ 波に徐波化し、前頭部優位に間欠的に δ 波（FIRDA）を認めた。

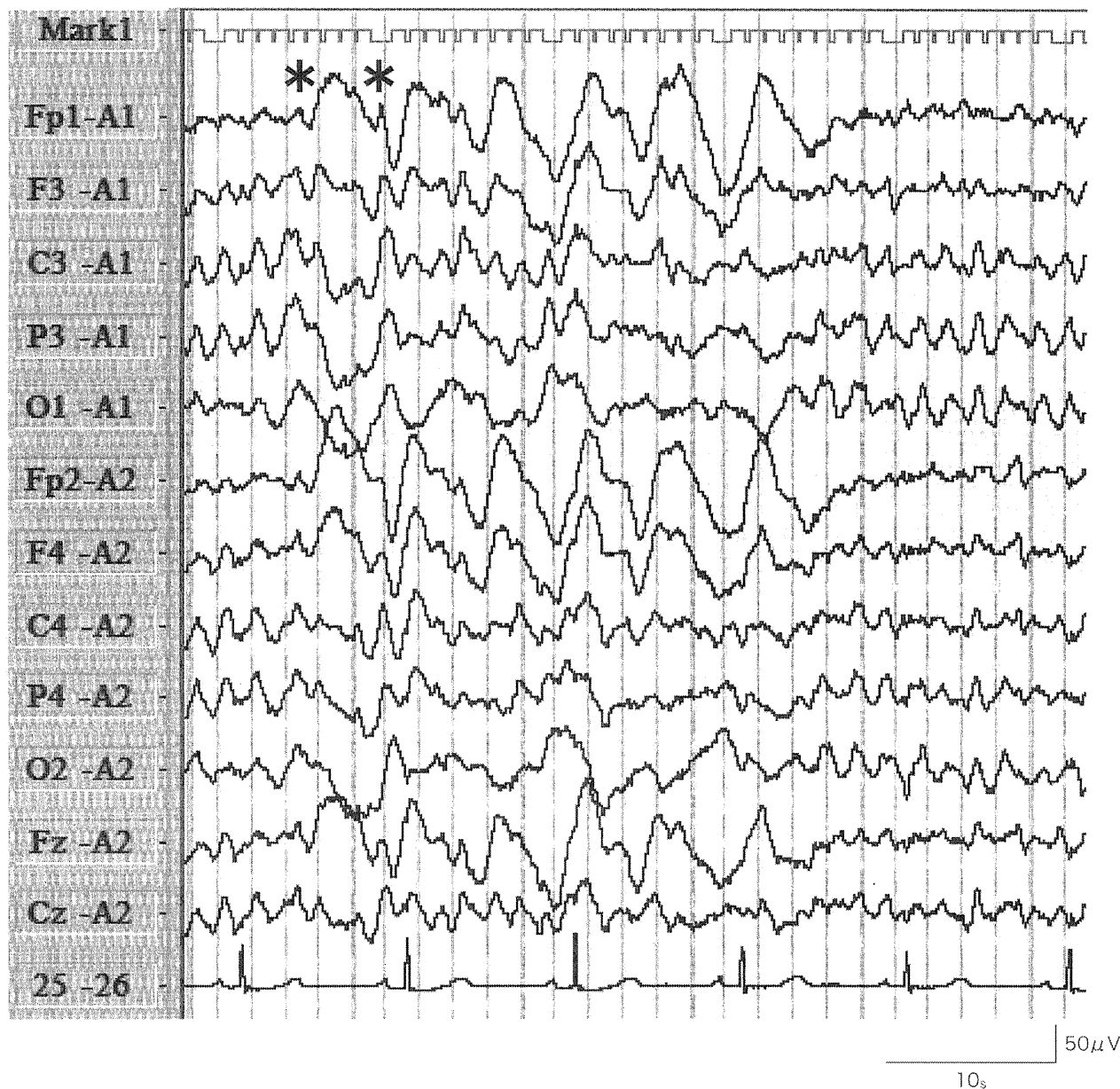


図 2 症例1の脳波，三相波を含む前頭部δ波およびFIRDAを認めた。*は三相波を示す。

認めなかったが、アンモニア310と上昇していた。高アンモニア血症精査を行い、腹部エコー検査および腹部造影CT検査にて門脈大循環短絡路が確認された。

本症例のまとめ 本症例は、近医の一般血液検査などで肝機能異常が認められず、物忘れ、寡動などよりパーキンソン病を疑われた症例である。臨床的には、無動、固縮に加えて両下肢の腱反射亢進が見られ認知症状などの疑いもあり脳波検査を施行した。脳波では、FIRDA および三相波など異常所見が見られたため、肝性脳症などの代謝

性脳症を疑い精査したところ高アンモニア血症が認められた症例であった。脳MRIでは、基底核にT1強調画像で高信号を呈し、肝性脳症に一致した。本症例は、肝機能は正常で、腹部エコー検査および造影腹部CT検査にて、門脈大循環短絡路が確認された、比較的まれな症例である。

1. 肝性脳症とは

肝性脳症は、症状と原因により、3タイプに分類される¹⁾。タイプAは、劇症肝炎に関連する脳症である。タイプBは、肝硬変などの肝細胞障害を伴

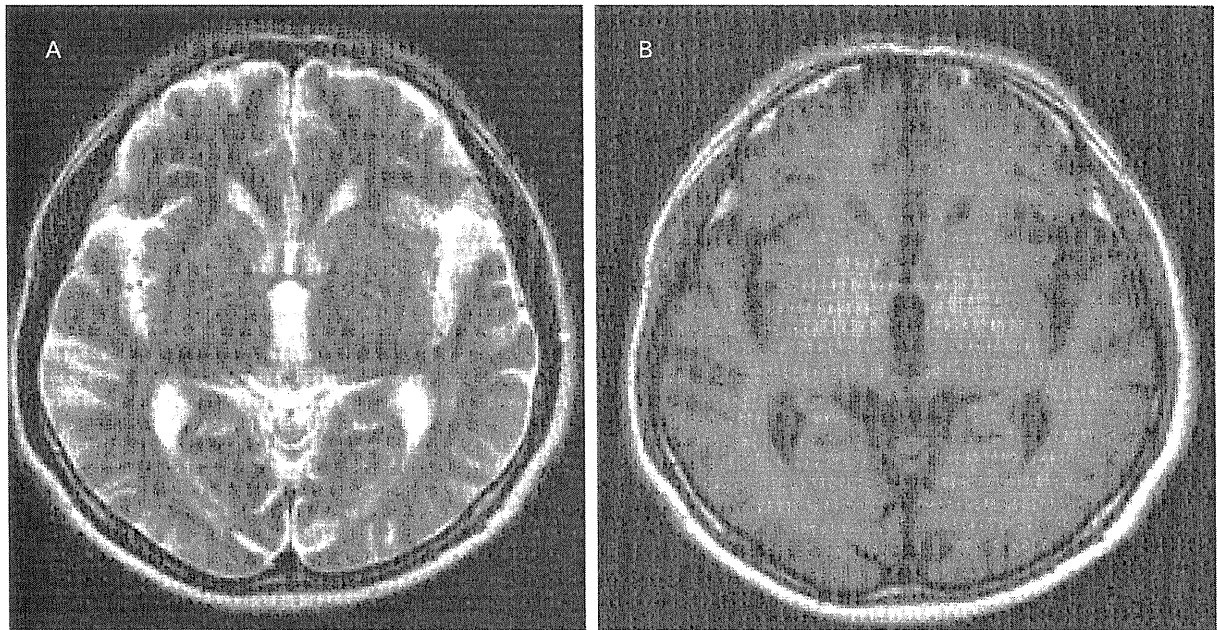


図 3

症例1の脳MRI. AのT2強調画像では明らかな異常は見られないが, BのT1強調画像では, 淡蒼球を中心に基底核に信号輝度上昇を認めた.

わず, 門脈大循環系短絡路によるものであり, タイプCは, 肝硬変などによる広範な肝細胞脱落にもとづく肝機能不全を有している肝硬変や門脈圧亢進症に伴うものである. 症例1は, タイプBに分類される比較的まれな非肝硬変性門脈大循環系短絡路の症例であった. 門脈大循環シャントにより, 腸管由来のアンモニアなどが肝を迂回して直接大循環に流入し脳症を引き起こすもので, Porto-systemic encephalopathyともよばれている²⁾.

2. 肝性脳症の臨床診断分類

肝性脳症は, 潜在性肝性脳症 (minimal hepatic encephalopathy) と顕性肝性脳症 (overt hepatic encephalopathy) に分けられる²⁾. 本邦では, 主に犬山分類 (昏睡度IからV度) が用いられており, 世界的には, West-Haven基準³⁾ が用いられている. 潜在性肝性脳症は, 精神症状などは, 臨床的には明らかではないが, 定量的精神神経症状の検査を行うことにより異常が指摘されるもので前臨床期の脳症と考えられる. 肝硬変患者の60~80%が認知障害あるいは潜在性肝性脳症と考えられている.

顕性肝性脳症は, 犬山分類では, I度: 気分の

変動, II度: 思考力の低下, 異常行動で羽ばたき振戦, III度: 傾眠でしばしば興奮, せん妄, IV度: 昏睡だが痛みに反応する, V度: 深昏睡で痛みに反応しないなどである. West-Haven基準では, Stage 0: 正常, Stage 1: Mild lack of awareness, Stage 2: Lethargic, Stage 3: Somnolent but arousable, Stage 4: Comaである.

3. 顕性肝性脳症の症状

犬山分類でのII度以上の脳症 (見当式障害, 異常行動, 時に傾眠など) では, 腱反射の亢進, 病的反射陽性などが見られる. Porto-systemic encephalopathyでは, 腱反射や病的反射が見られることがあり, 肝性ミエロパチーともいわれている. Asterixisは羽ばたき振戦 (flapping tremor) ともいわれ, 上肢などを水平に保持する時に短時間の筋緊張の消失のために羽ばたき様の振戦を生じるものである. 症状の悪化とともに, 固縮や振戦などのパーキンソン症候群や腱反射亢進 (West-Haven基準 Stage 3) を示し除脳姿位を取ることがある (Stage 4).

4. 肝性脳症と脳波異常

脳波は、一般的に意識障害の程度と相関すると考えられている。初期には α 波の徐波化、不規則化が見られる。意識障害が進行してくると、 θ 波の増加が見られる。意識混濁が進行すると、いわゆる三相波が見られる。三相波は、陰性、陽性、陰性、あるいは陽性、陰性、陽性の三相からなり、前頭部優位なびまん性高振幅周期性徐波で、中等症の肝性脳症に見られることが多い。三相波は、他の代謝性脳症（尿毒症、電解質異常など）でも見られる。深昏睡になると三相波は消失し、さらに不規則な δ 波が広範に現れる⁴⁾。さらに進行すると、脳波は全般に振幅は低下し平坦化する。

5. 肝性脳症の診断と検査所見

潜在性肝性脳症の診断には日常生活状態の変動など些細な変化をみるのが重要であるが臨床的に把握することは困難である。そのため、定量的精神神経機能検査、WAISや脳波検査および誘発電位検査が必要である⁵⁾。Oddball課題を用いた事象関連電位P300潜時の遅延や光点滅周波数を検討するフリッカー試験でのフリッカー値の異常などが見られる⁶⁾。脳MRI検査では、T1強調画像で大脳基底核の淡蒼球の高信号が見られ、脳症の改善とともに高信号は減弱する。高信号の原因として微量元素のマンガン沈着が考えられている。

症例 2

71歳男性。

主 訴 認知症疑い。

既往歴 4年前にP-ANCA関連血管炎による腎炎のため腹膜透析導入した。

現病歴 慢性腎不全で在宅腹膜透析（CAPD）を自分で行っていた。最近CAPD手技ができなくなり、認知症などを疑われて紹介され入院となった。入院後も、部屋を間違えたり、便器外に排尿、排便などをした。

入院時現症 意識レベル1群で命令動作には従えなかった。低栄養であった。眼球運動障害なく、

眼振などを認めなかった。四肢に固縮はなかったが、右手に動作時振戦を認めた。小脳性失調、体幹失調はなかった。

検査成績 赤血球数233万/ μ l, Hb 7g/dl, 血小板数9万/ μ lと貧血および軽度の血小板減少を認めた。肝機能は正常でアンモニア上昇はなかった。Alb2.9g/dlと低下し、クレアチニン13.1mg/dl, BUN56mg/dl, Na 125mEq/l, Cl 89mEq/l, K 4.3mEq/l, とCAPDにもかかわらず腎不全状態の悪化を認めた。腹膜炎による感染をきっかけに状態が悪化したと考えられた。

入院時脳MRI（図4）では、両側側頭葉を中心に脳萎縮と左視床にラクナ梗塞を認めたが基底核の信号異常などは見られなかった。脳波では、基礎波は6～7Hzに徐波化し前頭部優位に非間欠的に δ 波を認めた（図5-A）。また一部には三相波を認めた（図5-B）。尿毒症性脳症と診断し、CAPDより血液透析に移行した。さらに腹膜炎の加療により、意識状態は改善し退院した。その後、自宅にて再度意識レベルの低下があり再入院となった。再入院時、脳MRIでは新たな病変は認められなかった。意識レベルはⅢ群で、右上肢にミオクローヌス様の不随意運動を認めた。脳波では、約1秒の周期で前頭部優位の三相波様の全般性間欠性律動性 δ 活動を認めた（図6）。ミオクローヌス様不随意運動、意識障害などより尿毒症性脳症と診断した。意識障害の原因として、非痙攣性てんかん発作の関与を疑い抗てんかん薬による治療を行ったところ意識状態は改善した。

本症例のまとめ 在宅腹膜透析を行っている患者で、腹膜透析手技ができなくなり認知障害を疑われて入院となった。意識障害とミオクローヌスを示し、臨床症状や脳波異常より感染などにより尿毒症の悪化による尿毒症性脳症と非痙攣性てんかん発作の合併と診断した。血液透析への移行と抗てんかん薬治療により改善した症例である。

1. 尿毒症性脳症とけいれん

尿毒症は、腎機能障害により生じる全身性の毒素による障害と考えられ、主に腎障害による毒素

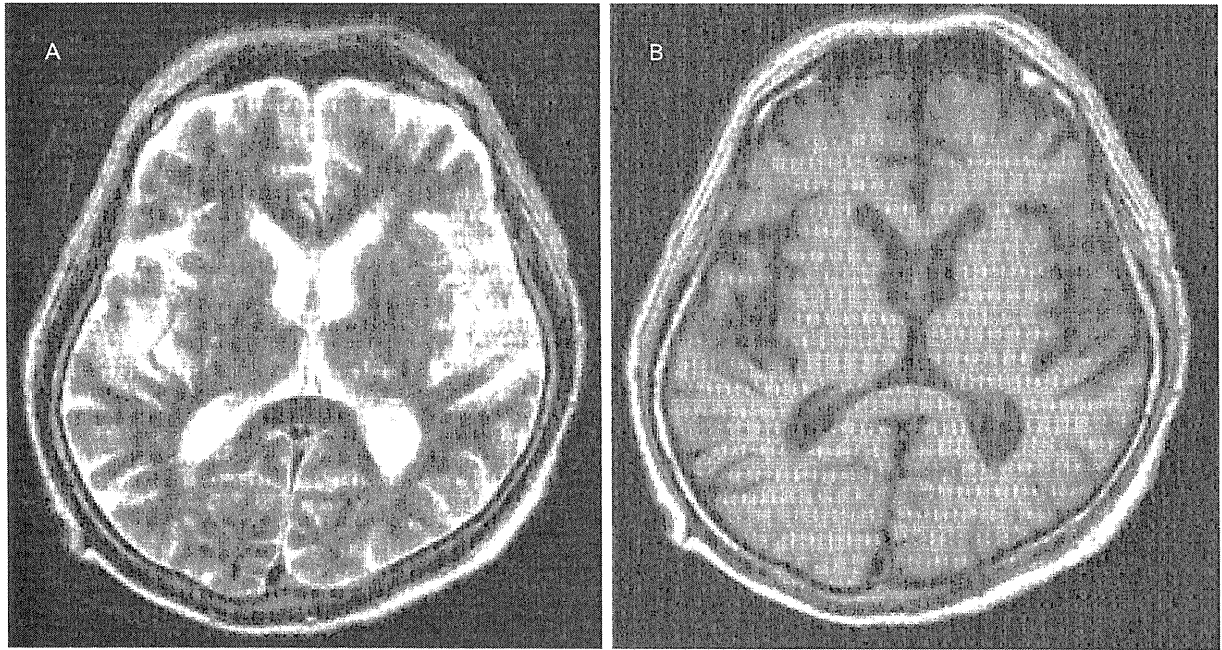


図 4

症例2の脳MRI。A：はT2強調画像，BはT1強調画像を示す。両側側頭葉を中心に脳萎縮と左視床にラクナ梗塞を認めたが基底核の信号異常などは見られなかった。

の蓄積に加えて，体液や電解質の過剰，種々のホルモン欠乏を生じる結果と考えられる。尿毒症性脳症の主な症状は，初期には前頭葉症状を示し，思考能力の低下，性格変化や口唇反射が陽性になる。症状の進行とともに，記銘力の障害，混迷，傾眠や失見当識障害などが見られる⁷⁾。また，尿毒症性脳症の特徴として，ミオクローヌスやミオキミアなどの運動異常症とてんかんが見られることがあり，Uremic twitch-convulsive syndrome⁸⁾として知られている。Fasciculationや痙攣などの多発性局所性ミオクローヌスが見られ，また Asterixis，羽ばたき振戦（flapping tremor）を伴うこともある。尿毒症性脳症では，自発性ミオクローヌスおよび反応性ミオクローヌスの両者を伴うが，これらはベンゾジアゼピン系薬剤に良好に反応する。尿毒症性脳症の約1/3の患者にてんかん性痙攣を合併する⁹⁾。通常，痙攣は，全般性強直性間代性痙攣，局所性運動性痙攣が見られ，持続性部分てんかんが見られることもある。また，終末期尿毒症性脳症では，運動性痙攣を伴わず意識障害のみを呈する非痙攣性てんかん発作（Non-convulsive status epilepticus）¹⁰⁾を伴うことが

ある。

2. 尿毒症性脳症と脳波

尿毒症の進行とともに，初期には基礎律動は7Hz以下に徐波化する⁹⁾。両側性棘徐波結合が見られることがある。進行とともに，開眼により paradoxical response や光過敏性や光刺激によりてんかん性異常波が見られることが特徴である。また，脳波の逆行加算などにより，脳波上，Asterixisに先行してelectric-silenceが見られる。意識障害の悪化とともに，三相波や全般性間欠性 δ 波や，さらに進行すると脳波は低振幅化する。

ま と め

代謝性脳症は，全身性疾患に伴い，アンモニアや興奮性アミノ酸異常，尿毒性的物質の蓄積，電解質異常など種々の原因により生じるものである。臨床症状には，主に失見当識などの意識障害から始まり，昏睡，けいれんなどを呈する。肝性昏睡や尿毒症などでも初期には臨床的に症状が明らかでないことも多いが，脳波検査では基礎波の徐波

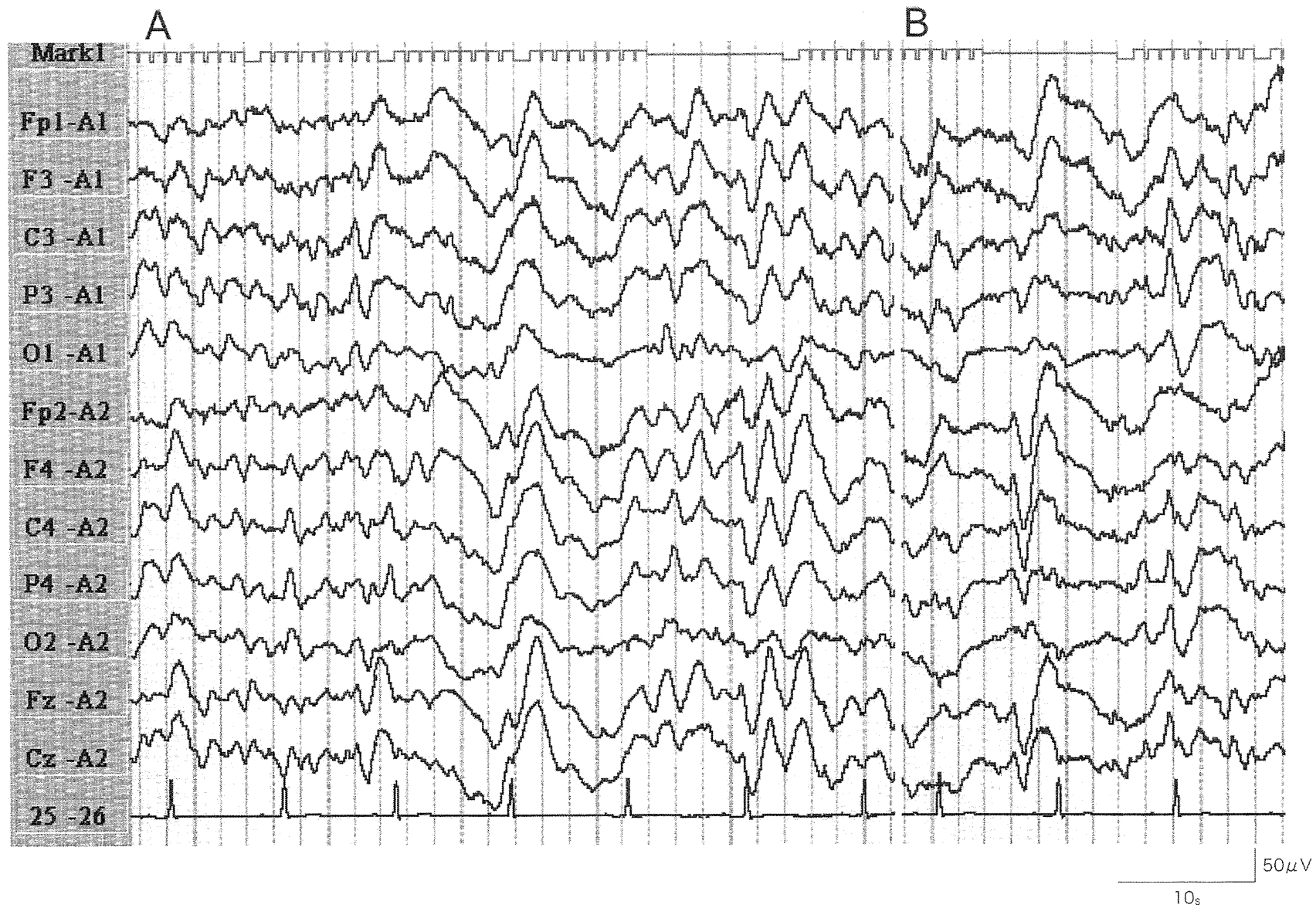


図 5

症例 2 の脳波。A：基礎波は 6～7Hz に徐波化し前頭部優位に非間欠的に δ 波を認めた。また一部には三相波を認めた (図 5-B)。

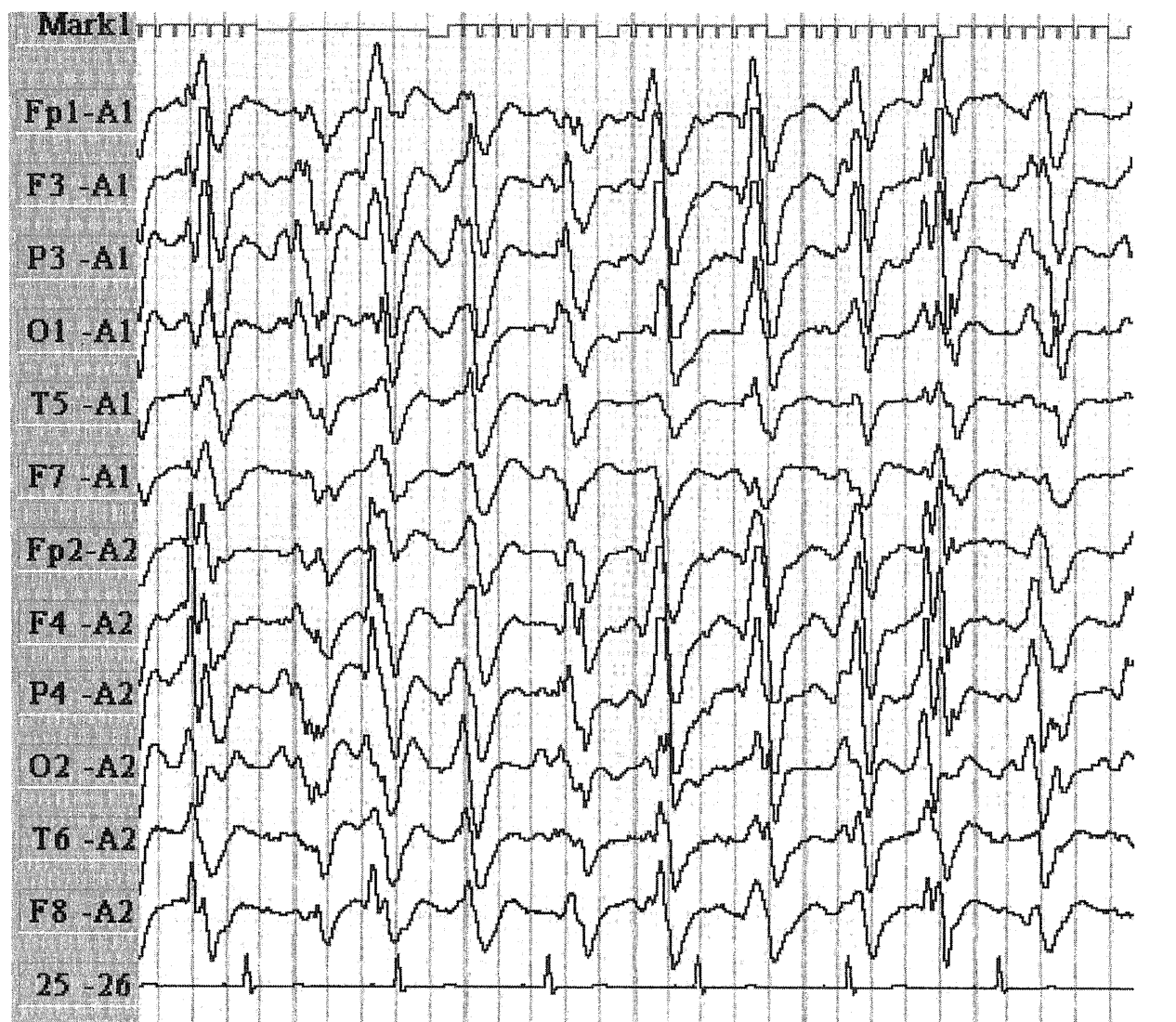


図 6
症例2の再入院時の脳波。約1秒の周期で前頭部優位の三相波様の全般性間欠性律動性 δ 活動を認めた。

化や前頭部に非間欠的に δ 波が見られることがあり、診断に有用である。

尿毒症性脳症では、ミオクローヌス、ミオキミアなどの不随意運動や間代性けいれんなどのてん

かんを合併することがある。特に、意識障害などの原因として、非痙攣性てんかん発作などは重要である。

文 献

- 1) Ferenci P, Lockwood A, Mullen K et al : Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification : final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35 : 716-721, 2002.
- 2) Bajaj JS : Review article : the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 31 : 537-547, 2010.
- 3) Sotil EU, Gottstein J, Ayala E et al : Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 15 : 184-192, 2009.
- 4) Amodio P, Gatta A : Neurophysiological investigation of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 20 : 369-379, 2005.
- 5) 加藤章信, 鈴木一幸 : 肝性脳症 : 診断・検査. *日消誌* 104 : 344-351, 2007.
- 6) Guerit JM, Amantini A, Fischer C et al : Neurophysiological investigations of hepatic encephalo-

- pathy : ISHEN practice guidelines. Liver Int 29 : 789-796, 2009.
- 7) Gobbi G, Grosso S, Bertani G et al: Electrolyte, sporadic Metabolic, and Endocrine Disorders. Epilepsy volume III A comprehensive textbook p2665-2669, published by Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
- 8) Adams RD, Victor M: Principles of Neurology, 3rd ed. New York Mcgraw-Hill, 1985.
- 9) Aminoff MJ, Parent JM: Comorbidity in Adults. Epilepsy volume II A comprehensive textbook p2007-2008, published by Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
- 10) Chow KM, Wang AY, Hui AC et al: Nonconvulsive status epilepticus in peritoneal dialysis patients. Am J Kidney Dis 38 : 400-405, 2001.

□ お知らせ □

第45回 日本てんかん学会

会 期 平成23年(2011年)10月6日(木)・7日(金)
 会 場 朱鷺メッセ：新潟コンベンションセンター
 ☎950-0078 新潟県新潟市中央区万代島6番1号 TEL.025-246-8400
 会 長 亀山 茂樹(独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 院長)
 テーマ 「診断・治療のゴールドスタンダードを求めて」
 事務局 独立行政法人 国立病院機構西新潟中央病院
 事務局長：増田 浩(独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院
 脳神経外科医長)
 ☎950-2085 新潟県新潟市西区真砂1-14-1
 TEL.025-265-3171 FAX.025-231-2831