

- 8) Dalmau. J., Lancaster, E., Martinez-Hernandez, E. et al.: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 10:63-74, 2010
- 9) Munhoz. C.D., García-Bueno, B., Madrigal, J.L.M. et al.: Stress-induced neuroinflammation: mechanisms and new pharmacological targets. *Braz J Med Biol Res.* 41:1037-1046, 2008
- 10) Kiecott-Glaser, J.K.: Stress, food, and inflammation: Psychoneuroimmunology and nutrition at cutting edge. *Psychosom Med.* 72:365-369, 2010
- 11) Marsden, W. N. : Stressor-induced NMDAR dysfunction as a unifying hypothesis for the aetiology, pathogenesis and comorbidity of clinical depression. *Med Hypotheses.* 77:508-528, 2011

部分てんかん

Localization-related (focal, local, partial) epilepsies and syndromes

高橋幸利* Takahashi Yukitoshi 植田佑樹 Ueda Yuki

定義・概念：てんかんは、てんかん発作(脳の過剰あるいは同期性の神経活動による一過性の症候あるいは症状)を起こす持続性の素因を有し、神経・認知・心理・社会的結果をもたらす脳の疾患と定義される。そのうち部分発作(焦点発作)を主に起こすものを部分てんかん(局在関連性てんかん)とよぶ。

病態生理：病因には、基礎疾患が見当たらず遺伝性の素因が強いと考えられる特発性と、中枢神経系に既知の障害あるいは推定される障害をもつ症候性があり、小児てんかんでは特発性が約60%、症候性が約40%を占めている。特発性のものには、単一遺伝子異常によるてんかん、多因子遺伝によるてんかんなどが含まれる。単一遺伝子異常によるてんかんには、カリウムチャンネル遺伝子(KCNQ2, KCNQ3)による良性家族性新生児けいれんを始めとして、イオンチャンネル遺伝子の異常が多い。特発性てんかんの大多数は多因子遺伝によるてんかんとして推定されているが、多因子遺伝のメカニズムはまだ解明されていない。症候性の原因のうち、出生前のもものでは中枢神経系奇形が、周産期のもものでは仮死が、生後の要因では中枢神経系感染症が多い。

1. てんかんの発症機序—てんかん原性変化：仮死などのてんかんの病因が発生すると、神経細胞、神経ネットワークに生物学的変化が起こり、興奮性が高まりてんかんが発病する。この過程をてんかん原性変化とよぶ。

皮質形成異常動物モデルにおいては、NMDA型グルタミン酸受容体(GluR)のサブユニットのうちのNR2B(GluR ϵ 2)の発現が増加することが、また、てんかん外科症例の皮質形成異常部位の解析では、NR2BとNR1サブユニットからなるNMDA型GluR複合体がPSD-95と会合増加していることが分かっており、NR2Bがニューロンの興奮性の獲得に寄与している可能性がある。

成人の難治てんかんの代表格である内側側頭葉てんかんは、小児期の有熱けいれん重積後数年以上経過して、シナプス再構成、GABA作動性介在ニューロンの機能低下などの神経ネットワークの変化による興奮性の獲得が関与して、てんかん原性を獲得するとされている。

2. てんかん発作の発症機序—発作原性変化：てんかん原性変化が起こり、ある集団としてのニューロンの興奮性が形成されるとてんかん発作が起こるようになるが、その後、個々のてんかん発作が起こる際に、てんか

ん焦点においてなんらかの一過性の興奮性の変化がイオンチャンネルなどにより起こることが必要で、発作間欠期から発作時への変化をもたらすこの過程を発作原性変化とよぶ。内側側頭葉てんかんでは、発作が始まる3分前くらいから、細胞外グルタミン酸濃度が6倍に増加することが知られている。

臨床症状・経過・予後：てんかん患者の臨床症状は、てんかん発作のみならず種々の中枢神経症状(運動障害、感覚障害、認知障害、学習障害など)を伴うことがあり、また基礎疾患として結節性硬化症などがある場合は中枢神経系以外の全身の症状も観察される(ここではてんかん発作について記述する)。部分発作では意識障害の有無により単純部分発作、複雑部分発作、二次的に全般化するものに分類され、単純部分発作は発作焦点に局在する脳機能を頼りに、①運動徴候を呈するもの、②体性感覚あるいは特殊感覚症状を呈するものなどに分類され、複雑部分発作は①単純部分発作で始まり意識減損にいたるものと②意識減損で始まるものに分類される。個々の発作分類の詳細な症候は「小児てんかん診療マニュアル、改訂第2版(診断と治療社)」を参照願いたい。

経過は、特発性に分類される中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん、後頭部に突発波をもつ小児てんかんなどでは発作予後は良好で、3~5年の発作抑制後に抗てんかん薬をきわめてゆっくり減量、中止でき、治療終結を迎えることも可能である(図)。一方、症候性と考えられる症例では発作が抑制できず、難治てんかんとなることもある。てんかん全体でみると37%が難治例となり、6.5%が治療終結にいたる。

てんかん発作以外の中枢神経症状で、てんかん発作と関連して出現するものに精神運動発達遅滞、行動変化などがある。局在関連性てんかんでは、発作が止まると著しい発達の伸びが観察される症例がある。前頭葉てんかんなどで発作が治まると、行為障害、注意欠陥障害などが軽減する症例を経験する。

診断基準：発作症状、脳波所見などから、状況関連性発作；心因性非てんかん発作などを除外し、1981国際発作分類に基づいて発作型をまず診断する。その後年齢・画像所見などを考慮し、1989国際てんかん分類に従ったてんかん分類を行う(図)。

治療方針・治療基準：てんかん発作・てんかんの分類診断ができると、治療を開始するべきてんかんか、あるいは保留可能なてんかんかを判断し、治療開始について患児あるいは保護者から同意が得られた場合に、抗てんかん薬の選択となる。中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかんでは、数回発作があっても治療は保留される場合があり、重積発作では初回発作であっても治療が開

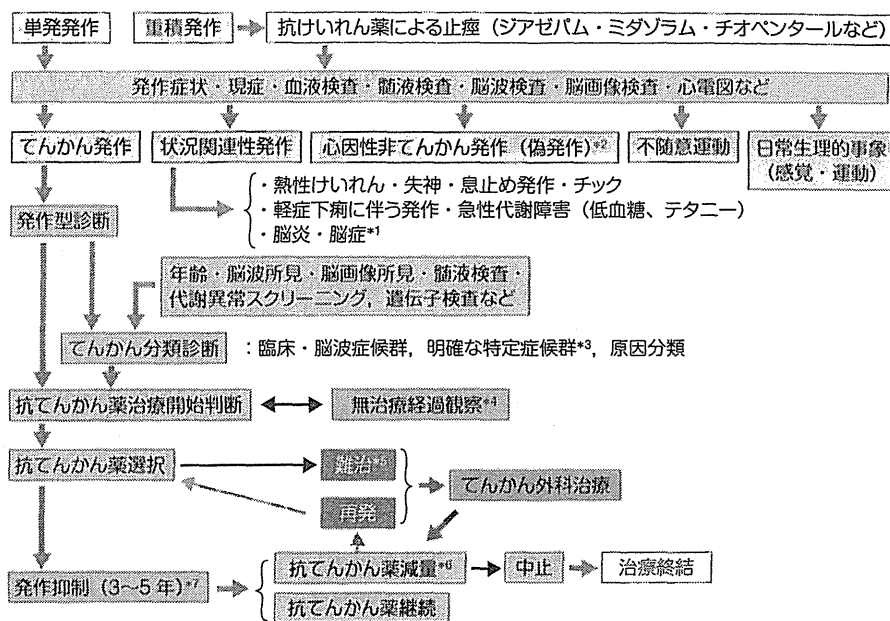


図 診断から治療フローチャート

- *1: 急性辺縁系脳炎 (<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>), インフルエンザ脳症 (<http://www.okayama-u.ac.jp/user/pedhome/dfiles/guide.pdf>)
- *2: 偽発作の診断は, 発作時の対光反射, 長時間ビデオ脳波同時記録や血中プロラクチン濃度などを参考に行う。
- *3: 内側側頭葉てんかん, Rasmussen 症候群, 視床下部過誤腫による笑い発作てんかん (2010 国際分類提案)
- *4: 無治療経過観察中に再度てんかん発作があれば, 抗てんかん薬開始を再度検討する。
- *5: 2~3 種類の抗てんかん薬で 1~2 年治療しても発作コントロールできなければ, 難治てんかんを疑い, てんかん外科治療の可能性を検討する。
- *6: 特発性てんかんであっても, 脳波をみながら数年かけて減量するのがよいと考える。
- *7: 複雑部分発作が 2 年以上ない場合は, その他の条件を満たせば運転免許が取得できる。

始となる場合がある。

部分発作の初発例の場合は, 通常カルバマゼピン (CBZ) による単剤治療 (2~4 mg/kg/日) で治療が始まり, 発作抑制が得られるところまで, 副作用 (忍容性) をみながらゆっくり漸増していく。至適血中濃度は 4~12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とされている。小児では 44% が発作抑制にいたる。副作用は眠気, 複視, 薬疹などが多く, 漢民族には重症薬疹をきたしやすい HLA をもつ人が多く, とくに注意を要する。また絶対音階を有する人では, 半音下がって聞こえるという耐えがたい副作用が起こることがあり, 考慮する必要がある。

CBZ による単剤治療で抑制できないときには, ゴキサミド (ZNS), ラモトリギン (LTG), パルプロ酸 (VPA) などを用いるが, 難治例での responder rate (発作が半分に抑制される症例の頻度) は, それぞれ ZNS 55.8% (成人), LTG 45% (小児), VPA 51% (成人) である。これらの二次選択薬を付加投与する場合, CBZ を減量しながら行う場合と, 減量せずに二次選択薬が効果を示して

から漸減する方法があり, 発作頻度により選択する。

Dravet 症候群では部分発作が主体の症例もあり, CBZ よりも VPA, トピラマート (小児治験中), スチリペンタール (治験中) のほうが有効と考えている。徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかんでは部分発作と欠神様発作がみられるが, CBZ よりもレベチラセタム (小児治験中), スルチアムが有効とされている。

難治例では, 発作時脳波, MRI などてんかん焦点が確定できる場合には, てんかん外科治療も検討される。難治部分てんかん症例では, 早期にてんかん外科の可否を検討し, 発達予後を保てるようにする必要がある (図)。

Key Words: 局在関連性てんかん, 部分発作, 焦点発作

*静岡てんかん・神経医療センター小児科

[〒420-8688 静岡市葵区漆山 886]

TEL 054-245-5446 FAX 054-247-9781

E-mail: takahashi-ped@umin.ac.jp

＜特異な病態を呈する脳炎・脳症・髄膜炎＞

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎

高橋幸利*,** 植田佑樹* 保立麻美子 山口解冬
 那須裕郷 高山留美子

I. 疾患の概念, 病因, 病態

辺縁系脳炎は海馬・扁桃体などの辺縁系を主座とする脳炎で、辺縁系症状とよばれる特徴的な症状が診断のポイントとなる。当初は、傍腫瘍性の亜急性の経過をとる辺縁系脳炎の報告が主体であった¹⁾が、腫瘍を合併しない急性経過の症例の報告も増加している。成人領域の急性辺縁系脳炎では、ウイルスの判明している脳炎では単純ヘルペスウイルス (HSV) による脳炎が最も多く、ヘルペス脳炎かどうか、辺縁系脳炎の治療戦略上重要であった。そのため、1994年に楠原らはHSV陰性で腫瘍の合併のない症例群を非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (non-herpetic acute limbic encephalitis: NHALE) として報告した²⁾。NHALEの病因としては、NMDA型グルタミン酸受容体 (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor: NR), 電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) 複合体等に対する神経自己抗体が知られている。

本稿では、われわれの施設にグルタミン酸受容体 (GluR) に対する抗体検査を目的に情報提供されたNHALE 100例 (成人+小児) のデータを基に記載する。

TAKAHASHI Yukitoshi UEDA Yuki HOTATE Mamiko
 YAMAGUCHI Tokito NASU Hirosato TAKAYAMA Rumiko
 * 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科
 [〒420-8688 静岡市葵区漆山 886]
 TEL 054-245-5446 FAX 054-247-9781
 E-mail: takahashi-ped@umin.ac.jp
 ** 岐阜大学医学部小児病態学

II. 発生頻度, 好発年齢

日本の成人の非ヘルペス性辺縁系脳炎罹患率は4.7/100万人年で、急性脳炎罹患率は19.0/100万人年であることから、急性脳炎の24.5%を占めると推定される³⁾。われわれの100例の検討では、発病年齢 26.5 ± 18.7 歳 (平均 \pm SD) (2~81歳) で、男性49例、女性51例であった。思春期から若年成人期では女性が多かった (図1A)。

III. 症状

感染症などの先行症状は75.0%に認め、発熱のみ (35%) > 感冒などの上気道炎症状 (25%) が多かった (図1B)。先行症状から神経症状出現までの間隔は 6.4 ± 4.2 日 (平均 \pm SD) であった。初発神経症状では行動異常 (74%), 記憶障害 (7%), 幻覚 (5%) などが多かった (図1C)。小児の行動異常の症状としては、“髪の毛が全部抜けちゃった” といった奇妙な発言や行動がみられたり、暴れてパニック様になったり、突然泣き出したりしたといったものがあつた。初発神経症状から 4.3 ± 4.9 日 (平均 \pm SD) でけいれんなどの発作症状が59/81例 (小児の20/33例) に出現し、そしてさらにけいれん重積が31/76例 (小児の10/34例) に 2.7 ± 6.3 日間 (平均 \pm SD) 出現した。

IV. 診断の進め方

診断は、① 明らかな意識障害出現前の急性期初期に辺縁系症状がみられ、② その後急性に意識障

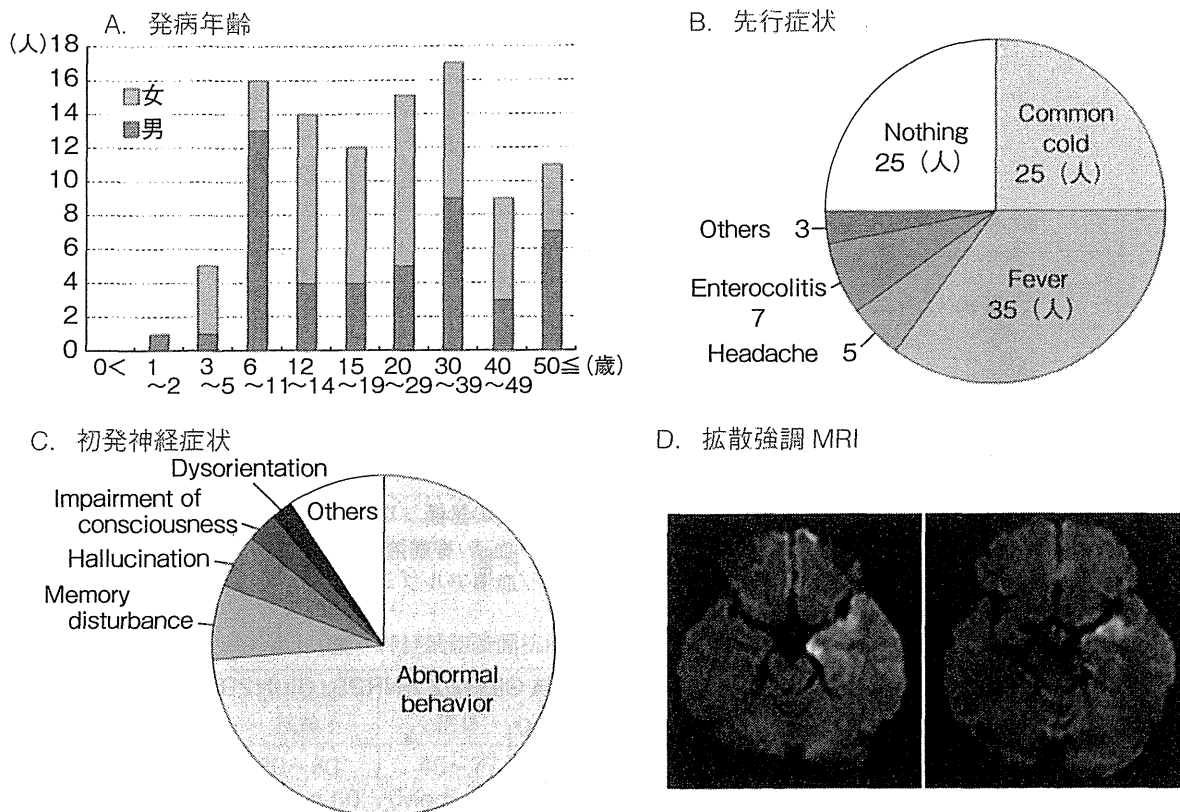


図 1 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) の臨床特徴
 辺縁系症状で発病し、HSV 感染が否定でき、卵巣奇形腫など腫瘍の合併のない脳炎症例を NHALE とし、100 例で検討した。

害を含む脳炎症状が出現・経過した症例で、③ HSV 中枢神経系感染が否定され、④ 髄液内に NR に対する抗体などの証明があった場合に NHALE の中核群と診断する (図 2)。

V. 画像診断

NHALE の MRI 拡散強調画像 (DWI) の特徴は両側あるいは片側の内側側頭葉 (海馬など) に淡い ADC の低下を示す DWI 高信号病変が出現することが特徴である (図 1 D) が、頻度は 14.3% と少なく、早期にみられる傾向がある。詳しくは「急性辺縁系脳炎等の自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断スキーム-20101017-(<http://www.shizuoka-mind.org/wp-content/uploads/2012/03/06-1-2-15.pdf>) を参照されたい。

VI. 血液・髄液検査

髄液検査 (平均 ± SD) では、細胞数 $64.5 \pm$

$141.3/\text{mm}^3$, 蛋白 $46.2 \pm 55.0 \text{ mg/dL}$, IgG $4.3 \pm 5.2 \text{ mg/dL}$ と軽度上昇がみられ、IgG-index 2.1 ± 3.3 の上昇がみられた。

抗 NR 抗体 (ELISA) は、NR2B, NR1 両者に対する髄液抗体が有意に高値で、発病後経過とともに低下していく (図 3)。Dalmau らの開発した cell-based assay による抗 NR 複合体抗体は急性期髄液の 75% で陽性であった。NR の構造, 抗 NR 抗体エピトープ, その病態機能については文献を参照されたい^{4,5)}。

VII. 生理学的検査

発作間歇時脳波では急性期には全般性あるいは局在性の徐波がみられ、回復とともに消失し、退院時には α 帯域の基礎波が回復した (図 4)。

VIII. 疾患特異的検査

NHALE に特異的な検査はなく、われわれの測

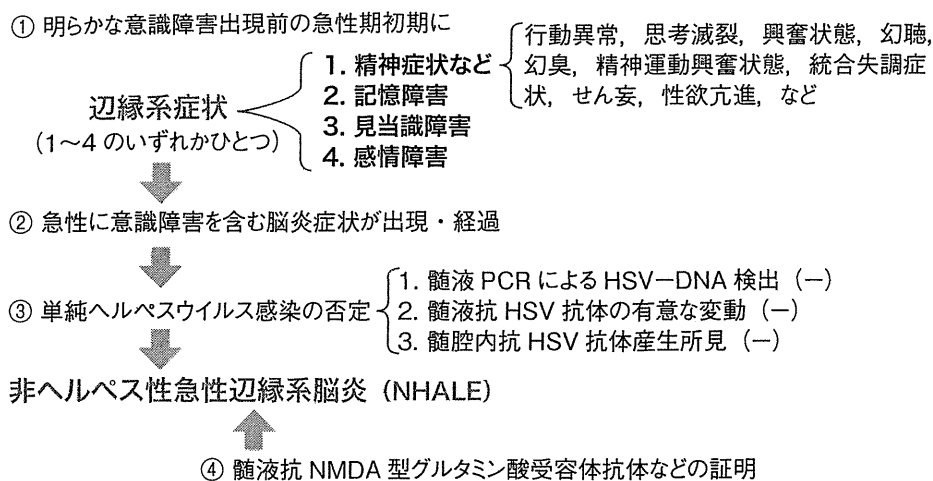


図 2 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の診断フローチャート
 髄腔内の抗体産生を示唆する所見としては、① 血清/脊髄液抗体比 ≤ 20 、② 抗体価指数 = 脊髄液抗体/血清抗体 \div 脊髄液アルブミン/血清アルブミン ≥ 2

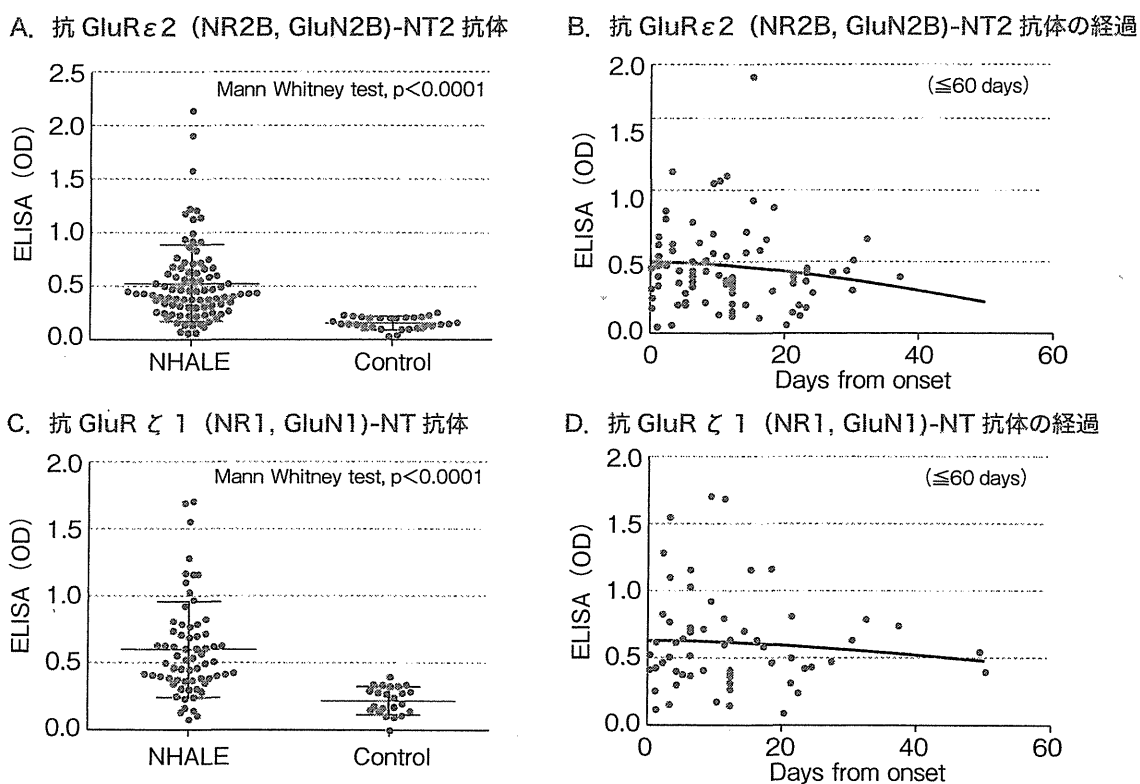


図 3 髄液抗 NMDA 型グルタミン酸受容体抗体

N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体 (GluR) のサブユニットには NR1, NR2B などがあり、細胞外にある N 末から 4 つの膜貫通部位を経て、細胞内側に C 末が存在する共通構造をとっている。抗 GluR ϵ 2-NT2 抗体は、GluR ϵ 2 (NR2B, GluN2B) 分子の細胞外 N 末を抗原とする抗体で、抗 GluR ζ 1-NT 抗体は、GluR ζ 1 (NR1, GluN1) 分子の細胞外 N 末を抗原とする抗体である。

定する ELISA による抗 NR 抗体も、Dalmau らの開発した cell-based assay による抗 NR 複合体抗体も、てんかん症例などでも陽性例が報告されて

いる。臨床症状、抗 NR 抗体などを総合的に判断して診断する (図 2)。

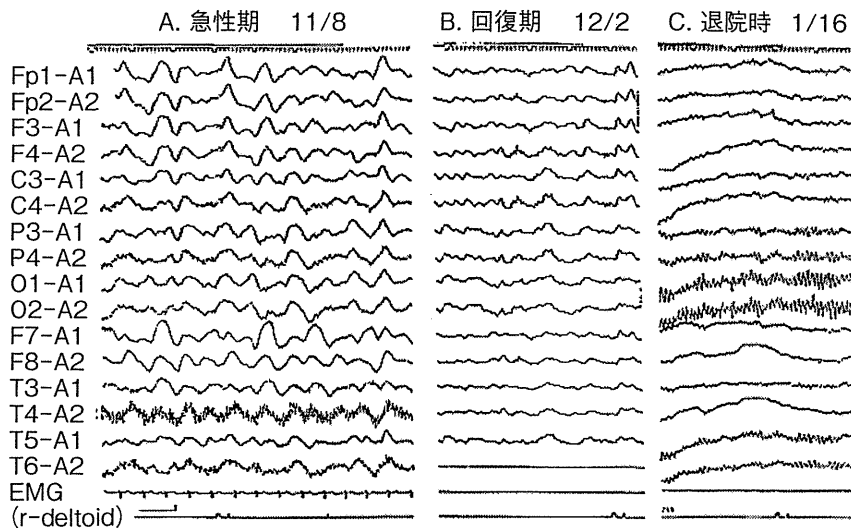


図 4 発作間欠時脳波

表 神経細胞表面抗原に対する抗体と脳炎の特徴

	抗 NMDAR 抗体	抗 LGI1 抗体	抗 Caspr2 抗体	抗 GABA _B R 抗体	抗 AMPAR 抗体	抗 GAD 抗体	抗 GlyR 抗体	抗 NAE 抗体
好発年齢 (歳)	6~39 (Mean 26.5)	30~80 (Median 60)	46~77 (Median 60)	24~75 (Median 62)	38~87 (Median 60)	若い成人 女性		28~85 (平均 58)
性	小児: 男>女 成人: 男<女	65% 男	85% 男	男=女	90% 女性	女性		81% 女性
臨床症状	急性に, 言動 異常, 記憶障 害, 他)	亜急性, 急性 に, 記憶障 害, てんかん 発作	Morvan 症 候群	記憶障害, て んかん発作	記憶障害	てんかん, 軽度認知 障害。	筋強剛, ミオク ローヌス, 驚愕反応。	急性脳症> 精神病型> 小脳失調型
検査	50% MRI 病変	84% MRI 病変, 60% 低 Na 血症	40% MRI 病変	66% MRI 病変	90% MRI 病変	抗 GAD 抗 体 > 1000 U/mL	まれ	100% TPO 抗体, MRI 正常
腫瘍合併	卵巣奇形腫	まれ	胸腺腫など	60% 肺小細胞 がん	70% 肺がん など	まれ	報告なし	
抗体	IgG1 主体	IgG4 > IgG1	IgG4 > IgG1	IgG1 主体	?	IgG1 主体	IgG1 主体	
予後	比較的良好, 再発あり	単相性	腫瘍に依る	不良	再発	慢性経過	免疫治療 有効例。	ステロイド 有効

NMDAR: NMDA 型 Glutamate receptor LGI1: leucine-rich glioma-inactivated 1 Caspr2: contactin-associated protein 2 GABA_BR: γ -aminobutyric acid type B receptor AMPAR: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor GAD: glutamic acid decarboxylase GlyR: glycine receptor NAE: N-terminal α -enolase.

(Lancaster E, et al: Neurology 77: 179-189, 2011; Vincent A, et al: Lancet Neurol 10: 759-772, 2011;

米田 誠: Bio Clinica 24: 1199-1205, 2009 より改変)

IX. 鑑別診断と確定診断

現在では8種類以上の自己抗体介在性の脳炎(脳症)が知られていて(表), これらの中には急性辺縁系脳炎を来すものがある⁶⁾。英国での前方

視的疫学調査によると, 脳炎の原因はHSV 脳炎(19%) > acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) (11%) > 抗 NMDA 型 GluR 抗体脳炎(4%) > 水痘帯状疱疹ウイルス脳炎(4%) > 抗 VGKC 抗体脳炎(3%) の順で⁷⁾, 自己抗体の関係する脳炎では抗 NR 抗体によるものが多いと推定

される。確定診断は各自己抗体の測定による。

2012/03/06-1-2-15.pdf) を参照願いたい。

X. 治療の進め方

まず、辺縁系脳炎の病因として多い HSV を念頭にアシクロビルを開始し、HSV 感染が否定できた時点で中止し、ステロイドパルス治療や免疫グロブリン (IVIg) 治療や血漿交換といった免疫調節治療を行う。卵巣奇形腫が合併する場合は、早期の核出術が病勢を好転させることがある。

XI. 治療効果判定と治療方針の変更

意識レベル、けいれん発作頻度や脳波などを参考に治療を進める。難治例ではリツキシマブ、シクロホスファミドなどの使用を Dalmau らは記載している⁸⁾。

XII. 合併症とその対策

自律神経系の障害として、呼吸不全や循環障害、DIC、肺炎などの合併症がある。

XIII. 予 後

急性期入院日数は、以前の調査では平均 86.8 ± 149.3 日で長期の入院を余議なくされていたが、最近の調査では 68.6 日と短縮してきていて、診断・治療法が普及してきたためと思われる。一次性脳炎に比べて生命・ADL 予後は良いが、成人での調査では日常生活活動 (ADL) 障害・精神症状・てんかん発作・知的障害・運動障害が約 30% の症例にみられるのに対し、記憶の面での後遺症が 60% 程度と高頻度に残る。詳しくは研究班の HP (<http://www.shizuokamind.org/wp-content/uploads/>

XIV. 予防法とその効果

現在のところ、予防法は確立されていない。

Key Points

- ① NHALE の多くは自己免疫介在性の脳炎で、診断は臨床症状と自己抗体による。
- ② 自己抗体としては抗 NR 抗体が頻度的に重要である。
- ③ 急性期はけいれん重積などにより重篤であっても、長期経過してからも回復が期待できるので、綿密な治療を続ける必要がある。

文献

- 1) Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevins S : Subacute encephalitis of later adult mainly affecting the limbic areas. *Brain* **83** : 357-368, 1960
- 2) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 他 : 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. *臨床神経* **34** : 1083-1088, 1994
- 3) 和田健二, 中島健二 : 非ヘルペス性辺縁系脳炎の疫学, *医学のあゆみ* **223** : 295-296, 2007
- 4) 高橋幸利, 最上友紀子, 高山留美子, 他 : 辺縁系脳炎とグルタミン酸受容体抗体. *Brain Nerve* **62** : 827-837, 2010
- 5) 高橋幸利 : 「自己免疫性脳炎 Up-to-date」グルタミン酸受容体抗体の意義. 脳と発達 (印刷中)
- 6) 高橋幸利 : 自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム. *臨床神経学* **52** : 836-839, 2012
- 7) Granerod J, Cunningham R, Zuckerman M, et al : Causality in acute encephalitis : defining aetiologies. *Epidemiol Infect* **138** : 783-800, 2010
- 8) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* **10** : 63-74, 2011

* * *

<特異な病態を呈する脳炎・脳症・髄膜炎>

Rasmussen 症候群

高橋幸利^{*,**} 植田佑樹^{*} 保立麻美子 山口解冬
 那須裕郷 高山留美子

I. 疾患の概念, 病因, 病態

Rasmussen 症候群¹⁾は, 神経症状のない健常者に何らかの先行感染症 (上気道炎など) やワクチン接種があった後に, 限局性に細胞傷害性 T 細胞を主役とした自己免疫性炎症が起こり, てんかん発作が発症, 難治に経過, しばしば片麻痺・知的障害などが出現し, 半球性の萎縮が明らかとな

り, 適切な治療がないと“寝たきり”となる慢性進行性の疾患とされている (図 1)。Rasmussen 症候群 52 例 (当センター診療 34 症例 + 抗 NMDA 型 GluR 抗体の検査目的 18 症例) でのデータをもとに, 以下の記載をする。

II. 発生頻度, 好発年齢

日本の Rasmussen 症候群の疫学データは正確

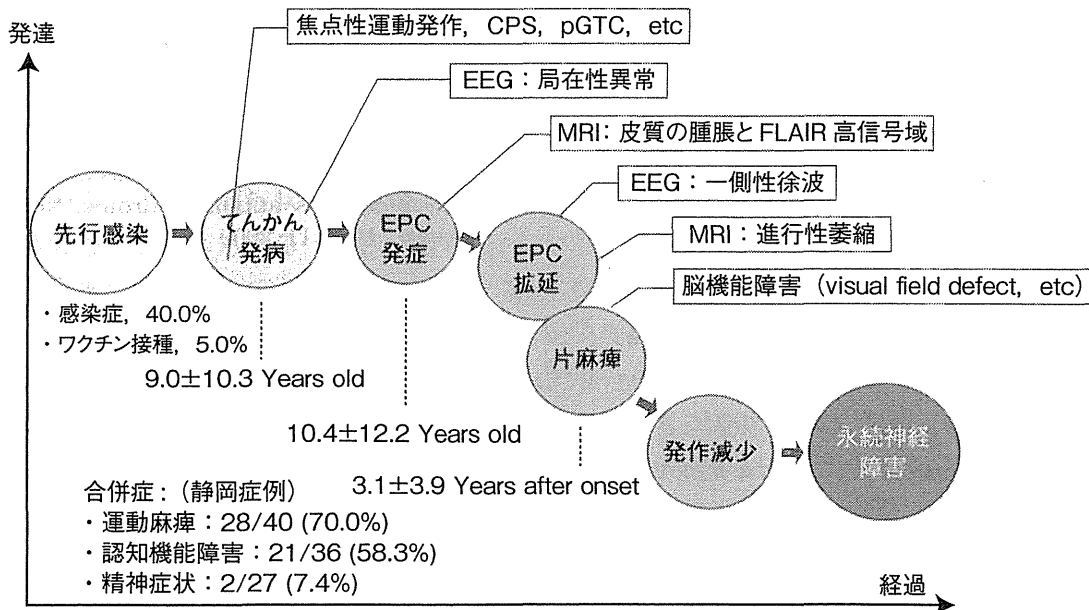


図 1 Rasmussen 症候群の臨床経過

先行感染症などに続いててんかん発作で発病し, その後特徴的なてんかん発作である EPC (epileptia partialis continua) が約半数に出現する。治療が奏功しないと, 月から年単位の速度で徐々に脳機能が退行し, 一肢麻痺から片麻痺に進展, 認知機能障害なども顕在化してくる。かなり進行すると発作は少なくなり, 永続的な神経障害を残す。

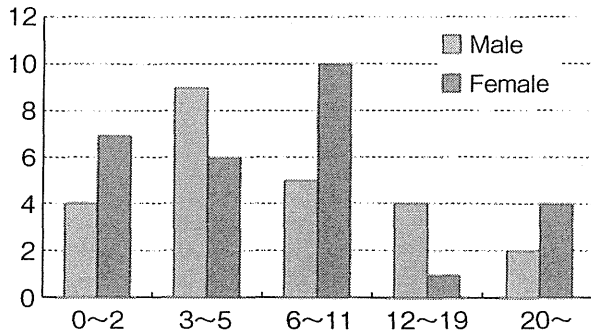
TAKAHASHI Yukitoshi UEDA Yuki HOTATE Mamiko YAMAGUCHI Tokito NASU Hiroto TAKAYAMA Rumiko

* 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科 [〒420-8688 静岡市葵区漆山 886]

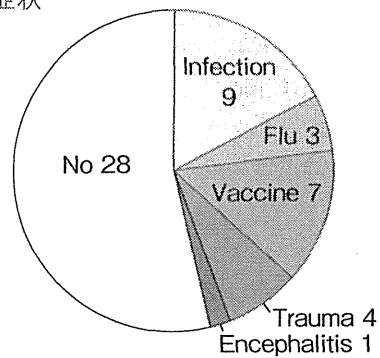
TEL 054-245-5446 FAX 054-247-9781 E-mail: takahashi-ped@umin.ac.jp

** 岐阜大学医学部小児病態学

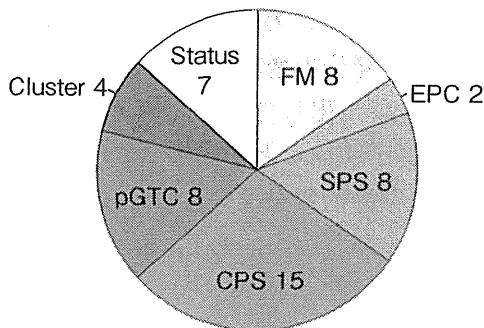
A. 発病年齢



B. 先行症状



C. 初発てんかん発作症状



D. 発病年齢と初発症状

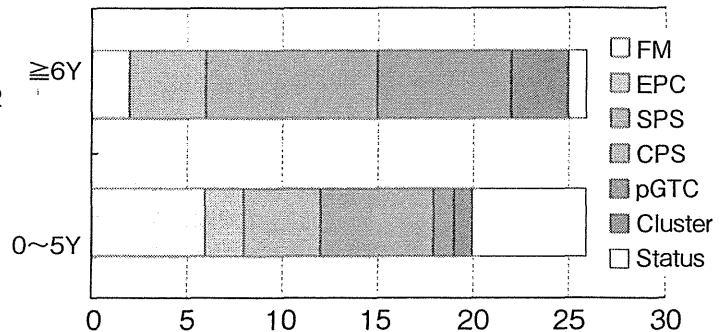


図 2 Rasmussen 症候群の臨床特徴

- A: 発病年齢。横軸は年齢，縦軸は症例数を示す。
 B: 先行症状。infection: インフルエンザウイルス以外の非中枢神経系感染症，Flu: インフルエンザウイルス感染症，Vaccine: 予防接種，Trauma: 頭部外傷，Encephalitis: 脳炎疑いのけいれん重積，No: 先行症状なし。
 C: 初発てんかん発作症状。FM: focal motor seizure, EPC: epilepsia partialis continua, SPS: simple partial seizure, CPS: complex partial seizure, pGTC: partial onset generalized tonic-clonic seizure, cluster: 発作群発，Status: 重積発作。
 D: 発病年齢と初発症状。≥6Y: 6歳以上の発病26例の初発症状。0~5Y: 0~5歳発病26例の初発症状。

なものがなく，岡山県での調査でも chronic progressive epilepsia partialis continua of childhood はゼロとなっている²⁾が，われわれの中部7県での調査では有病率が0.04人/10万人口と推定している。52例の検討では，発病年齢 9.0 ± 10.3 歳(平均 \pm SD)(0.2~57歳)で，11歳までが多数を占めるが，成人でも発病することがある(図2A)。男性22例，女性27例で，6~11歳では女性が多かった。

Ⅲ. 症状

先行症状は24/52例(46.2%)に認め，上気道炎やインフルエンザなどの感染症(12/52)>ワクチン接種(7/52)が多かった(図2B)。先行症状

から神経症状出現までの間隔は 18.8 ± 20.2 日(平均 \pm SD)であった。初発神経症状は全例てんかん発作で，複雑部分発作(15/52)>単純部分発作(8/52)，2次性全般化強直間代発作(8/52)の順に多かった(図2C)。発病年齢別にみると，0~5歳の幼児では重積発作と部分運動発作と複雑部分発作が多く，6歳以上では複雑部分発作と2次性全般化強直間代発作が多い(図2D)。

特徴的な発作である epilepsia partialis continua (EPC) が経過中に出現した症例は26例(50%)で，I指やII指に持続性のミオクローヌスとして出現することが多いが，顔面や舌にみられることもある。

自然経過では単肢麻痺-片麻痺と進行するが，発病から 3.1 ± 3.9 年(平均 \pm SD)で片麻痺や一側

表 Rasmussen 症候群の診断基準

	Part A	Part B
臨床 症状	<ul style="list-style-type: none"> • 焦点性発作 and • 一側半球障害 	<ul style="list-style-type: none"> • EPC or • 進行性一側半球障害
脳波	<ul style="list-style-type: none"> • 一側の徐波化 and • 一側に発作焦点 	
MRI	<ul style="list-style-type: none"> • 一側焦点性皮質萎縮 and • 皮質または白質：T2/FLAIR 高信号 or • 同側尾状核頭：高信号または萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> • 進行性一側焦点性皮質萎縮
組織		<ul style="list-style-type: none"> • 活性化ミクログリアと反応性グリオシスを示すT細胞優位の脳炎 • 多数の脳実質内マクロファージ • B細胞の浸潤がない
診断	All three of A	Two of B

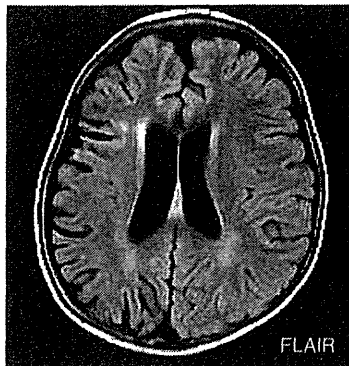
(Bienら⁴⁾, 2005)

性の半球機能障害が明らかとなる(図1)。認知機能障害も進行するにつれ顕著となるが、若年症例で進行が早く、痙性四肢麻痺となった症例も存在する³⁾。

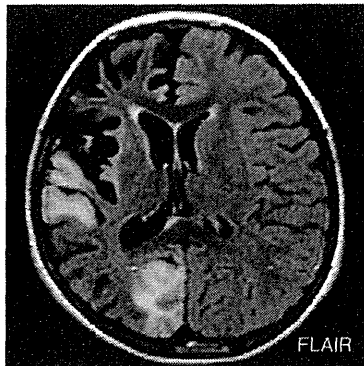
IV. 診断の進め方

Bienらはヨーロッパの知見をまとめ、表のPart Aのうちの3項目すべてを満たすか、Part Bの3項目のうちの2項目を満たす場合に診断できるとした(表)⁴⁾。焦点性の発作(部分発作)が比較的頻回にあり、発作の増加とともに一側半球機能障害の症状が顕在化してくることが特徴で、片麻痺、視野狭窄、失語などが観察される。近年では、早期に免疫修飾治療が導入され、一側半球機能障害の出現がみられない、あるいは遅れる症例の存在が知られてきた。

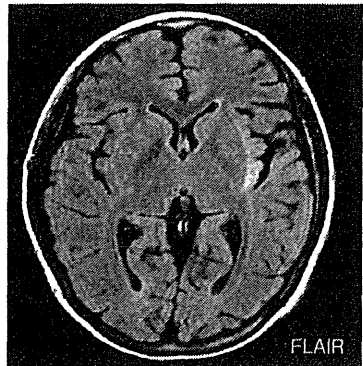
症例1. 5歳6か月
(発病後1年5か月)



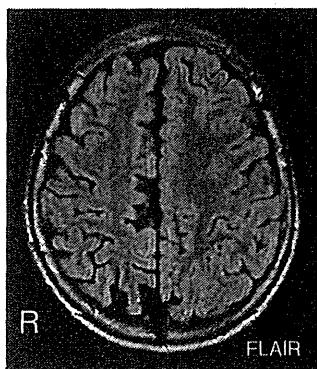
症例2. 6歳11か月
(発病後6か月)



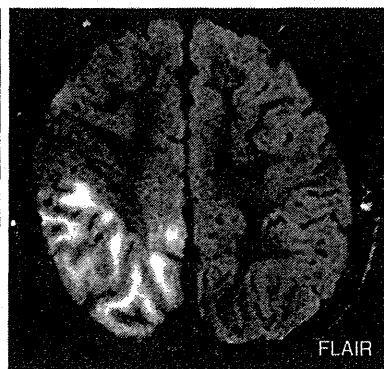
症例3. 7歳2か月
(発病後1年)



症例4. 8歳6か月
(発病後5年6か月)



症例5. 9歳
(発病後5年4か月)



症例6. 33歳6か月
(発病後6年4か月)

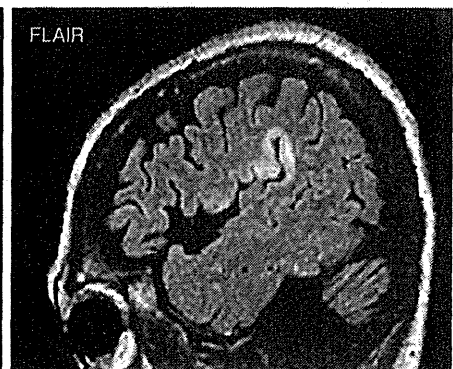


図3 Rasmussen 症候群のMRI

症例1は発病後1年5か月であるが、右前頭部に葉脈を残したような皮質の萎縮がみられる。症例2は発病後6か月であるが、すでに右前頭部の萎縮と後頭部に及ぶ高信号病変、右尾状核頭の萎縮がみられる。症例3は発病後1年であるが、左島にのみ高信号病変を認め、症例4は右半球に萎縮病変のみを認め、症例5は皮質下白質に高信号病変を認め、症例6は限局性の皮質高信号病変を認める。

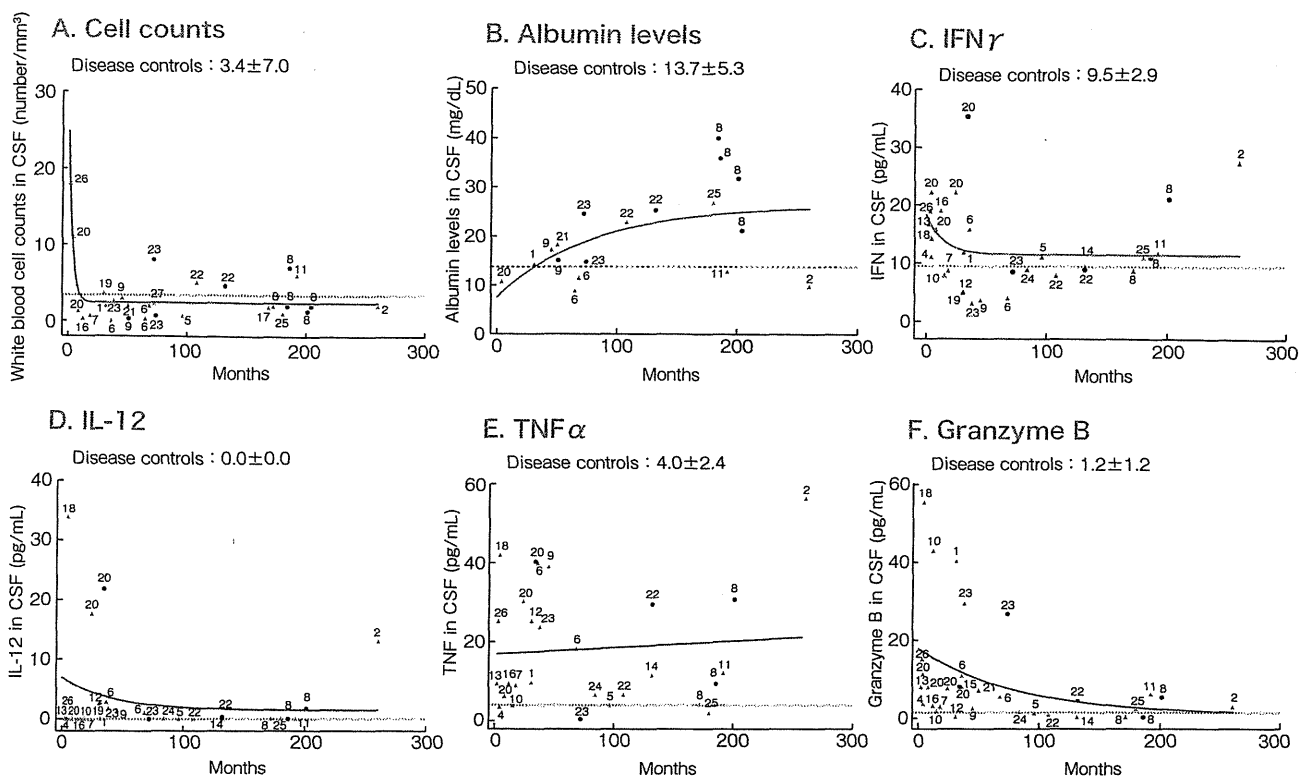


図 4 Rasmussen 症候群の髄液検査 (Takahashi ら⁷⁾, 2009)
横軸は発症後の月数を示す。

脳組織診断では脳表血管の増殖、血管内皮の増殖、海綿状空胞変性、マイクログリア結節、血管周囲炎症細胞浸潤などがみられる⁵⁾。

V. 画像診断

初期には FLAIR 高信号病変を認めることが多いが、明らかな MRI 病変を認めない症例もある (図 3)。高信号病変は、皮質単独 > (皮質 + 皮質下白質) > 白質単独 > (皮質 + 白質) の順に高頻度である。島回は高信号病変が出現しやすい部位である。全経過で見ると萎縮性病変は 80% 以上に、T2 強調画像や FLAIR 画像での高信号病変も 80% 以上に出現する⁶⁾。

Rasmussen 症候群は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変も 20% 程度に認められる⁶⁾。

VI. 血液・髄液検査

髄液一般検査では細胞数は初期に増加するが、

その後は正常範囲のことが多い (図 4 A)⁷⁾。髄液蛋白濃度は初期には正常範囲でその後上昇する、アルブミン濃度で見るとよりその傾向が顕著となる (図 4 B)。

細胞傷害性 T 細胞の関与を示す髄液中の Granzyme B は有意に高く、発病初期に高値で初期診断に役立つ。そのほかには髄液 IFN γ 、IL-12 も初期に高値となる。髄液 TNF α は発病初期から慢性期まで高値の症例が多い。

髄液抗 GluR3 抗体、抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体などの自己抗体の証明が参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、他の自己免疫関与の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。抗 GluR ϵ 2 (NR2B) 抗体は発病からしばらくして陽性化することが多い。

VII. 生理学的検査

発作間欠時脳波で、初期は局在性、つづいて一側半球性の徐波がみられる⁵⁾。

Ⅷ. 疾患特異的検査

臨床画像特徴に加えて、髄液 Granzyme B, 抗 NMDA 型 GluR 抗体をマーカーのひとつとして、診断基準 (表) にしたがって総合的に判断する。

Ⅸ. 鑑別診断と確定診断

一側性のでんかん症候群では cortical dysplasia, Hemimegalencephaly, hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy-syndrome, Tumorなどを鑑別する。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症, 炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを検討する⁴⁾。

X. 治療の進め方

Rasmussen 症候群では早期診断-早期免疫調節治療が重要と、筆者らは考えている⁸⁾。言語優位半球障害例では機能的半球切除術 (半球離断術) は幼児例を除いて行えない場合が多く、免疫調節治療と抗てんかん薬治療が主体となる。言語非優位側障害例では運動麻痺が出現するまではやはり機能的半球切除術は行えない場合が多く、免疫調節治療と抗てんかん薬治療が主体となる。

Ⅺ. 治療効果判定と治療方針の変更

てんかん発作頻度, 運動障害, 認知機能障害の進行速度などを参考に, 抗てんかん薬調整, てんかん外科治療, 免疫調節治療の変更を進める⁹⁾。

Ⅻ. 合併症とその対策

運動障害, 認知機能障害, 精神症状などの合併症がある。

Ⅼ. 予 後

言語非優位側障害例の機能的半球切除術の seizure free rate (SFR) は 71% で, IQ (DQ) 80 以

上を保てる症例の頻度 (R80) は 0% である。定期的パルス治療の, 発作が半分抑制される症例の頻度 (responder rate : RR) は 81%, R80 は 50%, 運動機能が悪化する症例の頻度 (rate of motor function aggravation : AR) は 10% である⁸⁾。定期 IVIg 治療の RR は 23%, R80 は 43%, AR は 62% である。タクロリムス治療の RR は 42%, R80 は 29%, AR は 0% である。

Ⅽ. 予防法とその効果

現在のところ, 予防法は確立されていない。

Key Points

- ① Rasmussen 症候群は細胞傷害性 T 細胞の持続活性化による自己免疫介在性炎症が病態の中核であるが, その原因は未解明である。
- ② 診断は臨床症状, 画像, 脳波, 髄液免疫マーカー (granzyme B など) による。
- ③ 抗てんかん薬, 免疫調節治療, てんかん外科, リハビリを有機的に組み合わせて治療を進める。

文献

- 1) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D : Focal seizures due to chronic encephalitis. *Neurology* **8** : 435-445, 1958
- 2) Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al : Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes : A population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* **47** : 626-630, 2006
- 3) Takahashi Y, Kubota H, Fujiwara T, et al : Epilepsia partialis continua of childhood involving bilateral brain hemispheres. *Acta Neurol Scand* **96** : 345-352, 1997
- 4) Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al : Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis : a European consensus statement. *Brain* **128** : 454-471, 2005
- 5) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 松田一己 : ラスマッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* **48** : 163-172, 2008
- 6) Yamazaki E, Takahashi Y, Akasaka N, et al : Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome. *Epileptic Disorders* **13** : 229-239, 2011
- 7) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, et al : A substantial

number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺T cells, TNF α , and granzyme B in CSF. *Epilepsia* **50** : 1419-1431, 2009

8) Takahashi Y, Yamasaki E, Mine J, et al : Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood. *Brain & Devel-*

opment (in press)

9) 高橋幸利, 植田佑樹編集, 大槻泰介, 他 : 稀少難治性てんかん診療の手引き, Ⅲ章 治療マニュアル, その他の内科的治療マニュアル, 診断と治療社, 東京, 2012 (印刷中)

雑誌『小児内科』43巻3号(2011年3月増大号) 定価4,830円

特集 全面改訂版 必携! けいれん, 意識障害 —その時どうする

〔けいれんの治療と管理〕

けいれん重積への救急対応

家族, 救急隊から連絡があったとき何を聞くか/救急室への連絡と準備すること/けいれん重積を起こす疾患は何を考えるか/患児が到着した。さあ何からはじめるか…ほか17項目

けいれんに関する知識

けいれんの定義と種類/けいれんの機序と病態/けいれん重積とけいれん群発/けいれんと間違えやすい生理的運動・異常運動/けいれんを起こす疾患の鑑別診断…ほか7項目

〔意識障害の治療と管理〕

意識障害への救急対応

家族, 救急隊から連絡があったとき何を聞くか/救急室への連絡と準備すること/意識障害を起こす疾患は何を考えるか/患児が到着した。さあ何からはじめるか…ほか10項目

意識障害に関する知識

意識・意識障害の定義/意識障害の機序と病態/意識障害の種類と意識レベルの判定/意識障害と脳幹反応/意識障害とバイタルサイン/脳浮腫・頭蓋内圧の評価…ほか5項目

〔けいれん・意識障害をおこす疾患の治療管理のポイント〕

脳炎・脳症, 髄膜炎
ヘルペス脳炎/インフルエンザ脳症/HHV-6, HHV-7による脳症/急性壊死性脳症, 出血性ショック脳症候群/特異な脳炎・脳症後てんかんの一群(福山-粟屋)/細菌性髄膜炎

脳血管障害, 外傷, 腫瘍

脳梗塞/もやもや病/急性小児片麻痺症候群/頭蓋内出血/頭部外傷/脳腫瘍
変性脱髄性疾患

多発性硬化症/急性散在性脳脊髄炎

てんかん, 脳の機能的疾患

けいれんを主症状とするてんかん/意識障害を主症状とするてんかん/熱性けいれん/憤怒けいれん/良性乳児けいれん/ウイルス性胃腸炎に伴うけいれん

他臓器疾患, 代謝障害による二次的脳障害

失神発作/高血圧性脳症/心・肺疾患によるけいれん・意識障害/電解質異常/糖尿病性昏睡/低血糖症/ミトコンドリア病/尿素サイクル異常症/有機酸代謝異常症/肝性昏睡/溶血性尿毒症候群

薬剤・中毒・事故

テオフィリン使用中におきるけいれん/抗ヒスタミン薬使用中におきるけいれん/シクロスポリン, タクロリムスによるけいれん・意識障害/向精神薬, 睡眠薬, 抗てんかん薬の中毒/農薬, エタノール, ニコチンの中毒/銀杏中毒/低酸素脳症(窒息, 溺水)/熱中症/虐待による乳幼児頭部外傷—いわゆる揺すぶられっ子症候群

精神心理疾患

転換性障害(ヒステリー)

好評発売中



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail : hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL : http://www.tokyo-igakusha.co.jp/

= 原 著 論 文 =

脳炎・脳症後てんかん症例における抗てんかん薬の副作用の検討

— 眠気について —

最上友紀子 高橋 幸利 福山 哲広 高山留美子 大谷 英之
池田 浩子 今井 克美 重松 秀夫 井上 有史

要旨

【目的】脳炎・脳症後てんかんは難治で、抗てんかん薬を多剤使用することが多い。抗てんかん薬の副作用の眠気について病態を検討した。

【方法】患者 66 名について、臨床的特徴、髄液一般、髄液・血液サイトカイン等と眠気の関連を検討した。

【結果】眠気は 26 名 (39.3%) に出現し、clorazepate (75%), lamotrigine (66.7%), ethosuximide (40%) の順に高率であった。髄液中の IgG, 蛋白, albumin, IL-8 が眠気出現群で有意に高値であった。

【結論】脳炎・脳症後てんかんでは、脳炎・脳症発病時に生じた血液脳関門障害が遷延し、薬剤の脳内移行が増加、眠気が生じやすくなっている可能性がある。

見出し語 脳炎後てんかん, 副作用, 眠気, 髄液 albumin, 血液脳関門

はじめに

脳炎・脳症には、感染に伴いウイルス・細菌が直接的に中枢神経障害を起こす 1 次性脳炎と、細胞性・液性免疫 (サイトカイン・ケモカインの作用を含む) により中枢神経障害を起こす 2 次性脳炎がある。脳炎・脳症後てんかん発病率は 16.4% と報告されている¹⁾。脳炎・脳症後てんかんは難治に経過することが多く、我々のてんかんセンターにおいて、1993 年～1994 年に入院した 383 名の小児てんかん患者のうち、40 名 (10.4%) が脳炎・脳症後てんかんであった²⁾。日本の小児難治性てんかんのかなりの部分が、脳炎・脳症に起因することが示唆される。また、脳炎・脳症後てんかんの治療では、抗てんかん薬多剤使用により副作用が見られる症例が多く、副作用の軽減・予防は大きな課題となっている。

脳炎の急性期における免疫学的メカニズムの関与については、いくつか報告がある^{3)~5)}。インフルエンザウイルス関連脳症のサイトカイン分析では、サイトカインが末梢血単核球で産生され、髄液 IL-6 は重症度の有用な指標になることが明

らかとなっている³⁾。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎では、抗 GluR 抗体が病態に関与していることが知られ⁴⁾、髄液 IL-6 はコントロール群に比べ有意に高濃度であるとされている⁵⁾。

今回我々は、脳炎・脳症後てんかん患者について、抗てんかん薬の副作用のうち頻度の高い眠気の発現特徴を調べ、免疫マーカーを含めてリスク因子の同定を試みたので報告する。

I 対象・方法

対象は、1996 年 2 月から 2010 年 3 月までに当院に通院もしくは入院した脳炎・脳症後てんかん患者 66 名 (男 38 名, 女 28 名) である。眠気のために日常生活に支障がでる、もしくは生活リズムが乱れるものを眠気群、眠気がない、もしくは軽度眠気であっても生活リズムが乱れないものを非眠気群とした。眠気と抗てんかん薬との関連性は、診療の中で、本人もしくは家族からの聴取と診察時の主治医の観察により、眠気が抗てんかん薬の開始もしくは増量で増悪し、減量もしくは中止で改善する経過から判断した。眠気をきたした 26 名 (眠気群) ときたさなかった 40 名 (非眠気群) について、診療録もしくは主治医へのアンケート再調査をもとに、臨床情報の後方視的検討を行った。髄液一般検査値は、眠気群 21 名と非眠気群 10 名で、髄液免疫学的検査値は、眠気群 17 名と非眠気群 7 名で、血液免疫学的検査値は、眠気群 17 名と非眠気群 12 名で、比較検討した。

サイトカイン、ケモカイン、増殖因子 (IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IFN- γ , Eotaxin, FGF basic, G-CSF, GM-CSF, IL-8, IP-10, monocyte chemotactic protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , regulated on activation normal T cell expressed and secreted

第 53 回日本小児神経学会総会推薦論文

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

連絡先 〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840

大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科

(最上友紀子)

E-mail: yukimoga(a)mch.pref.osaka.jp

(受付日: 2011. 10. 20, 受理日: 2012. 3. 9)

表1 各抗てんかん薬の眠気出現率

抗てんかん薬	脳炎・脳症後てんかんの眠気出現率	一般医薬品の添付文書情報
CLZ (4名)	75.0%	4.0%
LTG (6名)	66.7%	18.5%
ESM (10名)	40.0%	0.1-5%
CZP (23名)	30.4%	13.9%
PHT (31名)	25.8%	未調査
SLM (4名)	25.0%	未調査
GBP (14名)	21.4%	33.5%
CLB (36名)	19.4%	38.6%
ZNS (47名)	19.1%	11.7%

CLZ:clorazepate, LTG:lamotrigine, ESM:ethosuximide,
CZP:clonazepam, PHT:phenytoin, SLM:sultiame, GBP:gabapentin,
CLB:clobazam, ZNS:zonisamide

(RANTES), vascular endothelial growth factor (VEGF) は、Bio-plex (BioPad) で測定した。Soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFR)-1 (60 kDa) は human sTNF-r (60 kDa) ELISA (コスモバイオ BMS203) で、granzyme B は ELISA kit (Cat. No. KT-078, KAMIYA Biomedical Company, Seattle, WA, USA) で測定した。Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) は、MMP-9 Biotrak Activity Assay System (GE Health care Japan RPN2634) で、tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) は sandwich-type ELISA kit (Cosmo Bio, DFKZ3) で測定した。

統計学的検討は Mann-Whitney test を用いた。データは、平均±SD で示した。

II 結 果

1. 患者背景

脳炎・脳症発病時年齢は平均 9 歳 1 カ月 (生後 2 週～64 歳, 中央値=4 歳) であった。脳炎・脳症発病からてんかん発症までの期間は平均 6.4 カ月 (0～7 年 3 カ月, 中央値=0 カ月) であり, 1 カ月未満が 41 名 (61.1%), 6 カ月未満が 53 名 (80.3%) と, 特に 6 カ月未満が多かった。脳炎・脳症の原因は様々であり, インフルエンザウイルスが 14 名 (21.2%), 単純ヘルペスウイルスが 7 名 (10.6%), HHV-6 が 4 名 (6.1%) などであった。

66 症例中 65 例は症候性部分てんかんで, 1 名のみ Lennox-Gastaut 症候群の辺縁群と考えられる症候性全般てんかんと診断されていた。てんかん発作型分類は, 単純部分発作 5 名, 複雑部分発作 60 名, spasms 3 名, 二次性全般化発作 2 名, 驚愕発作 1 名, 笑い発作 1 名, ミオクロニー失立発作 1 名, 全身強直間代性発作 1 名, 脱力発作 1 名, 非定型欠神発作 1 名であった。当院受診時の発作頻度は, 日単位 30 名 (45.5%), 週単位 4 名 (6.1%), 日～週単位 6 名 (9.1%), 月単位 8 名 (12.1%), 日～月単位 4 名 (6.1%), 週～月単位 2 名 (3.0%), 年単位 2 名 (3.0%), 月～年単位 2 名 (3.0%), 発作なし 8 名 (12.1%) であった。

観察時における抗てんかん薬処方数は, 平均 2.6 剤 (1～6 剤) で, 抗てんかん薬を多剤使用しており, 使用薬剤頻度は sodium valproate (VPA) 55 名 (83.3%), carbamazepine (CBZ) 53 名 (80.3%), zonisamide (ZNS) 47 名 (71.2%), clobazam (CLB) 36 名 (54.5%), phenobarbital (PB) 36 名 (54.5%), phenytoin (PHT) 31 名 (47.0%) の順であった。

抗てんかん薬の副作用は 32 名 (48.5%) で認め, 眠気 26 名 (39.4%), 薬疹 16 名 (24.2%), 精神症状 16 名 (24.2%), 食欲低下 8 名 (12.1%) の順であった。

2. 眠気群の臨床的特徴

Clorazepate (CLZ) の眠気出現率は 4 名中 3 名 (75%), lamotrigine (LTG) 6 名中 4 名 (66.7%), ethosuximide (ESM) 10 名中 4 名 (40%) で, clonazepam (CZP) 23 名中 7 名 (30.4%), PHT 31 名中 8 名 (25.8%) 等であり, 20 例以上の使用例のある抗てんかん薬では CZP, PHT が高頻度に眠気を認めた (表 1)。眠気が出現した際のそれぞれの薬剤の 1 日投与量 (血中濃度) は CLZ 7.5 mg, LTG 50～250 mg, ESM 250～330 mg (55～108 μ g/ml), CZP 0.4～2 mg であった。眠気を生じた際の平均併用薬数の検討では, LTG は 2 剤, CLZ は 2.6 剤, ESM は 0.6 剤, ベンゾジアゼピン系薬剤 CZP は 2.5 剤, CLB は 1.7 剤, NZP は 2 剤と, 抗てんかん薬ごとに差はなかった。眠気を認めた薬剤数では 1 剤のみに眠気を認めた症例は 15 名 (57.7%), 2 剤 1 名 (3.8%), 3 剤 4 名 (15.4%), 4 剤 4 名 (15.4%), 5 剤以上 2 名 (7.7%) であった。

眠気群 (26 名) と非眠気群 (40 名) において, 男女比, 脳炎・脳症発病年齢平均, 脳炎・脳症からてんかん発病までの期間に明らかな有意差は認めなかった。脳波所見は, 眠気群が非眠気群に比べ脳波異常が広汎性や多焦点性に認める傾向があった。過去の抗てんかん薬剤使用数は眠気群が有意に多かった (表 2)。

3. 血清・髄液サイトカイン, ケモカイン, 増殖因子

血清サイトカイン, ケモカイン, 増殖因子を眠気群 (14 名) と非眠気群 (11 名) で比較した。TNF- α は眠気群が非眠気群に比べ低値であったが ($p=0.03$), その他の因子は両群間で明らかな有意差を認めなかった。

髄液サイトカイン, ケモカイン, 増殖因子を眠気群 (14 名) と非眠気群 (11 名) で比較した。IL-8 は眠気群が有意に高値であり ($p=0.03$), RANTES は眠気群が有意に低値であった ($p=0.04$) (表 3)。

4. 血液脳関門因子

血清 MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 比を眠気群 (17 名) と非眠気群 (12 名) で比較したが, いずれも両群間で明らかな有意差を認めなかった (表 4)。

5. 髄液一般検査

髄液一般を眠気群 (21 名) と非眠気群 (10 名) で比較した。髄液細胞数は両群間に有意差は認めなかったが, 髄液蛋白, 髄液 albumin (Alb), 髄液 IgG はいずれも眠気群が有意

表2 眠気群と非眠気群の臨床像

	眠気群 (26名)	非眠気群 (40名)	有意差
男女	19 : 7	19 : 21	p=0.08
脳症発病年齢 (平均)	4歳9カ月 (2週~25歳0カ月)	10歳1カ月 (5カ月~64歳6カ月)	p=0.30
脳症からてんかん発病までの期間 (平均)	4カ月 (0カ月~5年)	7カ月 (0カ月~7年3カ月)	p=0.93
脳波所見			
・ diffuse epileptic discharge	5 (19%)	3 (7.5%)	
・ multilobar spikes	16 (62%)	22 (55%)	
・ spikes in single lobe	3 (11%)	9 (22.5%)	
・ no epileptic discharge	2 (8%)	6 (15%)	
薬剤使用歴 (平均)	7.5剤 (2~12剤)	5.3剤 (1~12剤)	p=0.02

表3 血液・髄液サイトカイン, ケモカイン, 増殖因子

(pg/ml)	眠気群 (血液)	非眠気群 (血液)	眠気群 (髄液)	非眠気群 (髄液)
IL-1b	3.4±2.4	4.2±3.9	0.8±0.7	1.3±2.8
IL-1ra	0.3±0.3×10 ³	0.2±0.3×10 ³	48.7±34.4	70.5±94.0
IL-2	8.8±9.5	20.3±24.6	4.6±3.7	35.3±1.6
IL-4	4.3±4.4	3.9±2.8	13.1±0.6	4.0±9.4
IL-5	3.4±2.3	4.3±4.9	1.1±0.9	1.2±1.1
IL-6	21.63±28.6	25.4±30.5	12.1±10.6	7.0±3.9
IL-7	16.6±14.4	20.5±15.6	4.9±5.8	3.1±5.5
IL-8	13.6±13.5	9.3±4.3	64.3±64.5	25.4±16.3
IL-9	42.7±25.8	48.3±33.1	62.8±69.0	22.9±7.3
IL-10	10.6±8.6	10.9±7.6	5.3±2.7	4.4±3.4
IL-12	15.2±9.5	15.7±13.1	5.8±4.8	4.8±2.7
IL-13	12.1±11.2	12.1±9.3	11.4±10.0	8.7±6.9
IL-15	7.1±7.4	11.6±11.9	22.4±11.3	19.6±10.8
IL-17	55.1±47.7	51.3±36.3	25.3±18.8	90.9±169.9
Eotaxin	88.1±46.9	126.1±110.3	7.9±7.4	10.2±7.9
FGF basic	52.1±52.5	53.7±40.0	78.8±40.2	47.5±32.2
G-CSF	23.5±14.3	17.2±6.5	8.5±4.6	11.3±10.3
GM-CSF	56.4±53.8	70.1±53.3	144.4±71.8	108.1±31.2
IFN-g	106.7±54.1	237.4±278.0	34.4±29.3	24.2±23.0
IP-10	0.7±0.4×10 ³	0.8±0.4×10 ³	0.9±0.5×10 ³	0.8±0.6×10 ³
MCP-1	53.9±39.8	103.8±119.6	0.3±0.1×10 ³	0.4±0.2×10 ³
MIP-1a	11.0±6.5	11.8±5.3	6.8±4.5	5.1±4.3
MIP-1b	178.7±81.9	193.3±81.9	30.7±16.0	27.1±18.0
PDGF bb	11.4±4.3×10 ³	11.9±4.3×10 ³	25.2±30.1	18.7±25.8
RANTES	0.1±0.3×10 ⁶	0.1±0.3×10 ⁶	8.7±6.8	18.6±14.7
VEGF	115.6±78.7	145.7±137.4	33.1±23.1	21.3±19.2
TNF-α	53.7±37.8	134.7±145.7	42.0±19.6	44.5±22.6
sTNF-R	0.9±0.3×10 ³	0.83±0.2×10 ³	0.6±0.3×10 ³	0.6±0.5×10 ³

表4 血液脳関門因子

	眠気群	非眠気群
MMP-9 (ng/ml)	69.1±34.0	72.0±41.2
TIMP-1 (ng/ml)	157.9±38.3	145.6±33.7
MMP-9/TIMP-1	0.4±0.2	0.5±0.3

表5 髄液一般

	眠気群	非眠気群
細胞数 (/mm ³)	4.6±19.2	0.7±0.4
蛋白 (mg/dl)	27.1±12.9	17.7±3.1
Alb (mg/dl)	19.4±8.3	11.4±2.3
IgG (mg/dl)	3.2±3.0	1.6±0.6

に高値であった ($p=0.03, 0.01, 0.05$) (表5)。

Ⅲ 考 察

脳炎・脳症後てんかん患者66名中、抗てんかん薬の副作用として眠気を認めたのは26名で、副作用の中で最も高頻度であった。

抗てんかん薬による副作用として眠気が出現した症例では、抗てんかん薬の過去の使用数が有意に多く、広汎化あるいは多焦点性の脳波異常が多い傾向があった。以上より、多剤無効の難治例や広汎な障害を伴った症例に眠気が出現しやすい可能性が示唆される。各症例は多数の抗てんかん薬使用歴があるにもかかわらず、眠気を認めた薬剤数では1剤のみの症例が最も多かった。眠気の副作用が出た症例では、次の薬剤選択として経験的に眠気の少ない薬剤が選択されたり、ゆっくりとした増量投与が行われたりしている可能性があるかもしれない。

抗てんかん薬別の眠気出現率の検討では、CLZ>LTG>ESM>CZP>PHTの順で高率に出現したが、眠気が出現した際のそれぞれの薬剤の投与量(血中濃度)は決して過量投与ではなく、少量でも眠気が出現する症例があった。また、LTGは2008年10月本邦で発売され、比較的眠気の少ない薬剤とされているが、本研究では難治例に使用されている可能性があり、バイアスが存在する可能性がある。

20例以上の症例で使用された抗てんかん薬のデータで比較すると、眠気の出現が多い抗てんかん薬は、CZP>PHT>CLB, ZNSの順であった。一般用医薬品の添付文書情報と比較すると、脳炎・脳症後てんかん症例でCZP, ZNSは高率、CLB, CBZは低率であった。今後さらに多数例での検討が必要であるが、脳炎・脳症後てんかん症例ではCZPやZNSで眠気が出やすい可能性があり、慎重な投与計画が必要である。一方、通常眠気が多いとされるCLB, CBZが脳炎・脳症後てんかん症例では眠気が出にくい可能性もあるが、慎重に投与されているためかも知れない。

脳炎・脳症後てんかん患者の眠気群で、髄液IgG, 蛋白, Albが有意に高値であったことから、血液脳関門の透過性亢進が推測される。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎では、急性期にみられるMMP-9/TIMP-1比の高値が、回復期にかけて徐々に改善することが報告されており、急性期に始まる血液脳関門障害が慢性期まで持続すると推測されている⁶⁾。本研究ではMMP-9による血液脳関門障害は証明できなかったが、今後髄

液MMP-9なども測定して検討し、さらに詳しくMMP-9の関与を検討する予定である。一方、症候性 infantile spasms では、髄液Albが血液脳関門の透過性の指標になり、血液脳関門透過性亢進が治療により改善することが報告されている⁷⁾。脳炎・脳症後てんかん症例でも、脳炎急性期から慢性期までてんかん発作を呈する時期に至るまで血液脳関門透過性亢進が持続している可能性がある。血液脳関門破綻により、抗てんかん薬の中枢神経系への移行も高まり、中枢神経系での作用効果が強くなって、眠気が出現しているものと推測する。今後は、髄液抗てんかん薬濃度の測定、血液脳関門破綻のより良い指標とされるAlb 髄液/血液比での検討⁸⁾を行って、さらに詳しく検討したい。

我々は眠気群で、髄液IL-8が高値であることを見出した。IL-8は好中球遊走活性化、血管新生などに関与するケモカインである。Kossmannらは、重度外傷による脳障害の患者14名において、髄液IL-8が血清IL-8に比べ有意に高値であり、脳内(くも膜)にてグリア細胞や好中球により産生されているかもしれないと報告している⁹⁾。よって、脳炎・脳症を含む脳障害の患者においては、急性期に脳内でのIL-8産生が上昇、慢性期まで一部の症例では高値が持続するものと推測した。脳炎・脳症の慢性期においてもIL-8により血管新生が活発で、幼弱な血管が多く、血液脳関門透過性亢進に寄与している可能性があると思われた。

脳炎・脳症後てんかんは、その他のてんかんと異なり、おそらく脳炎・脳症急性期に始まるMMP-9による血液脳関門障害や、IL-8による活発な血管新生で幼弱な血管が増加するために、血液脳関門透過性が亢進し、抗てんかん薬が中枢神経系に多く移行し、中枢神経に関連した副作用、眠気が起こりやすいと思われた。脳炎・脳症後てんかん患者において薬剤を使用する際には、血液脳関門透過性亢進病態の存在に留意し、必要であれば髄液蛋白, Alb, IL-8などをモニターし、眠気などの中枢神経に関連した副作用の出現を予防し、増量は慎重に行うことが望ましいと思われる。

なお、本論文の要旨は、第53回日本小児神経学会総会(2011年5月, 横浜)で発表した。

この研究は文部科学省科学研究費補助金基盤研究C(No. 21591342, 23591238), 厚生労働科学研究補助金(H21-生物資源-一般-007), 精神・神経疾患研究開発費などの支援を得た。

文 献

- 1) Lee WT, Yu TW, Chang WC, Shau WY. Risk factors for post-encephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *Eur J Pediatr Neurol* 2007; **11**:302-9.
- 2) Fujiwara T, Shigematsu H. Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy: focus on pediatric cases. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; **58**:s9-12.
- 3) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; **27**: 31-7.
- 4) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsia partialis continua. *Neurology* 2003; **61**: 891-6.
- 5) Ichiyama T, Shoji H, Takahashi Y, et al. Cerebrospinal fluid levels of cytokines in non-herpetic acute limbic encephalitis: comparison with herpes simplex encephalitis. *Cytokine* 2008; **44**:149-53.
- 6) Ichiyama T, Takahashi Y, Matsushige T, Kajimoto M, Fukunaga S, Furukawa S. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in non-herpetic acute limbic encephalitis. *J Neurol* 2009; **256**: 1846-50.
- 7) Siemes H, Siegert M, Aksu F, Emrich R, Hanefeld F, Scheffner D. CSF protein profile in infantile spasms: influence of etiology and ACTH or dexamethasone treatment. *Epilepsia* 1984; **25**: 368-76.
- 8) Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 1987; **163**: 319-28.
- 9) Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, et al: Interleukin-8 released into the cerebrospinal fluid after brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; **17**: 280-9.

Sleepiness: a Frequent Adverse Reaction of Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy after Encephalitis/Encephalopathy

Yukiko Mogami, MD, Yukitoshi Takahashi, MD, Tomohiro Fukuyama, MD, Rumiko Takayama, MD, Hideyuki Ohtani, MD, Hiroko Ikeda, MD, Katsumi Imai, MD, Hideo Shigematsu, MD and Yushi Inoue, MD
Department of Pediatrics and Psychiatry, National Epilepsy Center Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka

Objective: Patients with epilepsy after encephalitis/encephalopathy (EAE) are often on polytherapy with anti-epileptic drugs (AEDs), and are at risk of adverse reactions. We examined the adverse effects of AEDs, especially sleepiness, in these patients.

Methods: In this retrospective study, the medical records of 66 patients who were diagnosed with EAE in our hospital were reviewed and the clinical characteristics were analyzed. Immunological biomarkers including cytokines, chemokines, granzyme B, soluble tumor necrosis factor receptor 1, matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 were also investigated.

Result: The mean onset age of acute encephalitis was 9 years and 1 month and the mean interval from onset of acute encephalitis to onset of epilepsy was 6.4 months. Sleepiness induced by AEDs was observed in 26 of 66 patients (39.3%). The incidence of sleepiness was high in patients treated with clonazepam (75%), lamotrigine (66.7%), and ethosuximide (40%). Comparing the AEDs used by more than 20 patients, the incidence of sleepiness was high for clonazepam (30.4%) and phenytoin (25.8%). IgG, protein, and albumin levels in cerebrospinal fluid were significantly higher in patients affected by sleepiness than in those not affected. IL-8 in cerebrospinal fluid was significantly higher in the group with sleepiness compared to that without. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels were not different between the two groups.

Conclusion: Long-lasting blood-brain barrier dysfunction and proliferation of immature vessels induced by IL-8 may contribute to the occurrence of sleepiness as an adverse effect of AEDs in patients with EAE. We recommend to assess for blood-brain barrier dysfunction when choosing AEDs for treating patients with intractable EAE.

No To Hattatsu 2012; **44**: 472-6

症例報告

SLE を背景とし、病態に抗グルタミン酸受容体抗体の関与が示唆された自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎の 1 例

山口 佳剛^{1)*} 和田 学¹⁾ 栗田 啓司¹⁾ 高橋 幸利²⁾ 加藤 丈夫¹⁾

要旨：症例は 23 歳女性である。発熱・頭痛・多形紅斑の後に全身性間代性痙攣が出現し、頭部 MRI で左側頭葉内側と左視床枕に病変をみとめた。失見当識、健忘症状があり抗核抗体などの自己抗体をみとめ、自己免疫疾患を背景とした辺縁系脳炎をうたがいてステロイドで治療した。その後 SLE の診断にいたり、SLE に関連した自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎と診断した。本例では血清・脳脊髄液の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体 (抗 GluR₂ 抗体、抗 GluR₁ 抗体、抗 GluR₂ 抗体) をみとめ、脳炎回復期に抗体価は低下した。SLE にともなう辺縁系脳炎の一部は病態に抗 GluR 抗体が関与し、抗 GluR 抗体測定が辺縁系脳炎の診断と治療に寄与することが考えられる。

(臨床神経 2012;52:545-550)

Key words：自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎、全身性エリテマトーデス、非ヘルペス性辺縁系脳炎、抗グルタミン酸受容体抗体

はじめに

神経細胞に対する自己抗体の存在が明らかにされるにつれ、辺縁系脳炎の包括する概念は大きく変貌してきている。辺縁系脳炎に関連した抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体の測定は、辺縁系脳炎の診断に重要な役割を担ってきているが、その一方で、全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患に伴って発症した辺縁系脳炎が報告されており、自己免疫疾患関連性辺縁系脳炎 (limbic encephalitis with autoimmune disease : LEAD) という病態も指摘されている¹⁾。SLE に関連した辺縁系脳炎は報告が少なく^{2)~9)}、詳細な病態はいまだに解明されていない。今回、われわれは SLE を背景に発症した辺縁系脳炎を経験し、その病態に抗 GluR 抗体が関与していると考えられたため報告する。

症 例

患者：23 歳、女性
主訴：発熱、痙攣
既往歴：高校生時より顔面紅斑を指摘。
生活歴：特記事項なし。
家族歴：母 乳癌。
現病歴：2009 年 8 月某日より頭痛、翌日より 39~40℃ 台の発熱と食思不振があった。〇病院救急外来を受診し上気道

炎の診断でアセトアミノフェンなどを処方された。5 日後に全身に発疹が出現し、その翌日に同院を受診した。この間、幻覚や妄想などの症状はなかった。同院外来で診察を待っている間に全身性間代性痙攣が頻回に出現した。脳 MRI で、左側頭葉から頭頂葉に拡散強調画像で高信号域がみとめられ、精査・治療のため当院へ搬送された。

入院時現症：身長 157.5cm、体重 47.5kg、体温 37.2℃、血圧 107/67mmHg、心拍 100 回/分で整、両眼瞼に紅斑、四肢・体幹に多形紅斑をみとめた。

神経学的所見：入院時に意識障害 (JCS I-3, GCS 13 E4V4M5) をみとめ、問いかけに対して「気持ちが悪い」とのみくりかえした。また、口部自動症と思われる歯ぎしり様の口の動きをみとめた。項部硬直および Kernig 徴候はみとめられず、脳神経に明らかな異常はなかった。また、四肢に明らかな麻痺はなく、筋緊張は正常であった。腱反射は正常で病的反射はみとめなかった。感覚系および協調運動に異常は明らかでなかった。また、血圧のいちじるしい変動や、唾液分泌・発汗異常あるいは排尿障害などの自律神経障害は明らかでなかった。

検査所見：入院時血液検査では白血球数 13,120/mm³ (分画：Neu 90.40%, Lymph 6.40%, Mono 3.10%, Eosi 0%, Baso 0.10%) と上昇し、白血球数の増加に比較し、リンパ球数は低値であった。生化学検査では AST 98IU/l, ALT 59IU/l, LDH 608IU/l, CRP 5.83mg/dl と肝機能障害および炎症所見をみとめた。また、Na 128mEq/l, ADH 4.8pg/ml (0.3~3.5) であり、

*Corresponding author: 山形大学医学部内科学第三講座 [〒990-9585 山形県山形市飯田西 2 丁目 2-2]

¹⁾山形大学医学部内科学第三講座²⁾国立静岡てんかん・神経医療センター小児科

(受付日：2011 年 10 月 27 日)