

主論文の要旨

**Seizure characteristics of epilepsy in childhood
after acute encephalopathy with biphasic seizures
and late reduced diffusion**

〔 二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症を発症した
小児における脳症後てんかんの発作型の特徴 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 小児科学分野

(指導：高橋 義行 教授)

伊藤 祐史

【緒言】

二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症（AESD）は、感染を契機とする小児急性脳症の約4割を占める。生後6か月から2歳までに発症することが多く、契機の感染症は突発性発疹症（40%）やインフルエンザ（10%）が多い。典型例では、発熱24時間以内にけいれん重積で発症し、意識障害は一旦軽快するが数日後にけいれんが再発し意識障害が増悪するという二相性の経過をとる。二相目のけいれん後のMRI拡散強調画像では、皮質下白質に高信号を認める。病変分布は、片側性・前頭葉優位・広汎性など様々であるが、中心溝周囲が障害されないことが多い（central sparing）。神経学的後遺症の合併率は約7割と高い。

一般に脳症後てんかんは、脳症を発症した児の10～20%で発症し、脳症から1年以内の発症が多く、焦点性発作が中心で難治に経過することが多い。脳症後てんかんの危険因子としては、けいれん発作の群発や重積、および異常な脳波所見が脳症急性期にみられることが挙げられる。しかしながら、AESD発症児における脳症後てんかんについての特徴は十分に分かっていない。その特徴を明らかにし、発作型について詳細に検討することが本研究の目的である。

【対象及び方法】

2005～2012年までに多施設共同で東海小児神経研究会に登録された15歳以下の急性脳症262例のうち、AESDと診断された症例は36例であった。AESDの診断基準は、(1)発熱24時間以内にけいれん（多くは重積）で発症する、(2)意識障害は一旦改善した後、第4～6病日にけいれん再発と共に再度増悪する（二相性の経過）、(3)第3～9病日に拡散強調画像で皮質下白質高信号を認める（bright tree appearance）、の3つの条件を全て満たすものとした。また、(2)以外の全ての条件を満たす急性脳症の症例が14例あり、AESDと同様の病態と考え対象に含めた。これら50例のうち、脳症発症前に神経学的異常を認めた6例は除外し、残りの44例を対象とした。

対象症例の最終評価は2014年1月時点で行い、診療録から臨床情報やMRI所見、および脳症後てんかんを含む神経学的予後を抽出した。脳症後てんかんの発作型は、臨床症候を元にした小児神経科医の判断と、発作時ビデオ脳波同時記録から決定した。認知機能障害は知能指数ないしは発達指数で評価し、51～69を軽度、35～50を中等度、35未満を重度とした。粗大運動障害は、独歩可能なレベルなら軽度、独歩不可だが座位可能なら中等度、座位不可であれば重度とした。統計解析はSPSS ver.22 (IBM, Chicago, IL, U.S.A.) を用いて行い、マン・ホイットニーのU検定にて脳症後てんかんを発症した群と発症しなかった群とで臨床情報の比較を行った。

【結果】

AESD 44例のうち10例で脳症後てんかんを発症した。脳症後てんかんを発症した群と発症しなかった群の臨床情報の比較をTable 1に示す。知的障害は、脳症後てんかんを発症した群でより重度であった。二相性の経過やけいれん重積の有無等の他の

臨床情報は、両群間で有意差を認めなかった。脳症後てんかんを発症した 10 例の詳細な臨床情報を Table 2 に示す。脳症発症からてんかん発症までの期間は、2～39 か月（中央値 8.5 か月）であった。病原体は 10 例中 2 例で同定され、ヒトヘルペスウイルス 6 型が 1 例とアデノウイルスが 1 例であった。急性期に全例で両側に拡散強調画像で異常を認め、うち 9 例は広汎性、1 例は前頭葉優位であった。central sparing は 5 例で認めた。慢性期には全例で広範な大脳萎縮を認めた (Figure 1)。

臨床症候を元にした発作型は多い順に、焦点性発作 (5 例)、てんかん性スパズム (4 例)、ミオクロニー発作 (3 例)、強直発作 (2 例) であった。突然の物音で誘発される驚愕発作は 6 例でみられた。発作時ビデオ脳波同時記録で確認された発作型は、てんかん性スパズム (3 例) と焦点性発作 (3 例) であり、全ての焦点性発作は突然の物音で誘発される驚愕発作であった。発作時脳波所見の代表例として、Figure 2 に症例 8 のてんかん性スパズムを示す。下線の部分で児は頭部前屈して両上肢を挙上した。脳波では広汎性の陽性鋭波とそれに続く高振幅徐波及び速波が認められ、筋電図では筋肉の収縮相が速く弛緩相が遅い菱形を呈した。Figure 3 に症例 3 の焦点性驚愕発作を示す。矢印の箇所は突然の物音に驚いたことによる体動だが、その後の下線の部分で児は椅子に座ったまま動作を停止し、体幹を硬直させたまま頭を左向きにゆっくり回旋した。脳波では前頭部優位の律動的速波が 12 秒ほど続き、前半は振幅を徐々に増しながら周波数は徐々に低下し、後半は振幅が徐々に低下していくという経時的変化を認めた。

【考察】

AESD の発症機序としては、発熱に伴う初回の痙攣により、興奮性の神経細胞が活性化してグルタミン酸を放出するのに加えて、グルタミン酸をグルタミンに代謝するアストロサイトの働きが低下することにより、グルタミン酸が蓄積してしまうことで、二相目のけいれん以降に遅発性細胞壊死を生じるとされている。この AESD 特有の病態が、脳症後てんかんの特徴的な発作型に関与していると考えられた。

てんかん性スパズムでは、皮質と脳幹網様体などの皮質下の構造との異常な神経回路が形成され、その神経回路の興奮が脊髄に伝播することで発作が起きるとされている。驚愕発作では、補足運動野などを中心とした頭頂葉内側から前頭葉内側への神経回路が発生源とされている。AESD によって受けた大脳の障害が回復する過程で、皮質と深部構造、または皮質と皮質の異常な神経回路が形成されることで、前者ではスパズム、後者では驚愕発作が引き起こされると考えられた。

【結論】

AESD を発症した小児における脳症後てんかんの特徴が明らかとなった。脳症後てんかんの発作型は、てんかん性スパズムと突然の物音で誘発される焦点性発作が多かった。この特徴的な発作型は、AESD による広汎な皮質下白質障害と、その後の年齢依存性の脳内ネットワークの再構築が影響していると考えられた。