

慢性進行性持続性部分てんかんの1小児例 —神経放射線学的, 電気生理学的所見, および治療の試み—

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

ヨシダ マコト イズミ タツロウ オグニ ヒロカズ
吉田 眞・泉 達郎・小国 弘量

サイトウカ ヨコ スナハラ マリコ フクヤマ ユキオ
斎藤加代子・砂原真理子・福山 幸夫

戸田市立健康管理センター

ヒラ イワ ミキ オ
平 岩 幹 男

(受付 平成4年12月28日)

A Case of Chronic Progressive Epilepsia Partialis Continua: Neuroradiological and Electrophysiological Analysis and Therapeutic Trials

Makoto YOSHIDA, Tatsuro IZUMI, Hirokazu OGUNI, Kayoko SAITO,
Mariko SUNAHARA and Yukio FUKUYAMA

Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), Tokyo Women's Medical College

Mikio HIRAIWA

Toda Municipal Health Center

We report the case of girl, 6 years 10 months of age, with chronic progressive epilepsy partialis continua (EPC). Initial seizures were focal tonic seizures of the right foot which began at age 3 years 6 months. EPC of the right hand began 1 year and 10 months after the onset of illness. She presented with increasing right hemiparesis and mental slowing. Left side dominant cerebral atrophy was evident on brain CT scan and MRI. Single photon emission CT (SPECT) and positron emission tomography (PET) during ictal phases revealed abnormal hypoperfusion of the left fronto-temporal area. EEG showed a decrease in voltage in the left hemisphere and focal high voltage slow waves in the left frontal area. Electrographical seizure activity was observed more prominently in the right hemisphere. Serial somatosensory evoked potential (SEP) studies revealed enlarged cerebral evoked potentials in the left centroparietal area. Under a clinical diagnosis of Rasmussen's encephalitis, various therapeutic trials were initiated. Methylprednisolone pulse therapy, ACTH, intramuscular and intrathecal administration of interferon- α , and intravenous drip infusion of gancyclovir were attempted but without distinct clinical improvement.

緒 言

Rasmussen 症候群は, 持続性部分てんかん (epilepsia partialis continua: EPC) を含む難治性部分てんかん, 片麻痺, 知的退行を主徴とする原因不明の症候群であり, 慢性限局性脳炎の一型と考えられている。我々は, 3歳6カ月, 右下肢

の部分発作にて発症, 5歳4カ月より右上肢の持続性部分痙攣を示すようになった本症候群と思われる6歳女児を経験した。右片麻痺, 知的退行を認め, 頭部 CT, MRI では左大脳半球優位の脳萎縮を認めた。患側上肢正中神経電気刺激による体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked poten-

tial:SEP)にて巨大誘発電位を認め、持続性不随意運動は、皮質反射性ミオクローヌスの性格を有し、増悪期には患側上肢の連続叩打刺激で右半身痙攣が誘発された。通常の抗痙攣剤による治療に抵抗性で、methylprednisolone (MPSL) パルス療法, ACTH療法, interferon- α 筋注, および髄腔内投与, 抗ウイルス剤 gancyclovir の点滴静注等による治療を試みた。免疫学的, ウイルス学的所見, および継時的な神経放射線学的, 電気生理学的所見, さらに治療に対する反応について報告する。

症 例

患者：1985年9月17日生，6歳9カ月，女児。

家族歴：近親婚なし。自然流産なし。両親健康。同胞はアレルギー体質の5歳3カ月男児と，健康な2歳10カ月の男児。

既往歴：

出生前：異常なし。

周産期：40週3日2,900gで誘発経膈分娩にて出生。仮死，黄疸なし。

出生後：9カ月時，突発性発疹。4歳8カ月時，水痘罹患。易感染性なし。

発達歴：頸定3カ月。寝返り5カ月。坐位6カ

月。独歩開始は1歳3カ月。3歳半まで精神運動発達は正常。

予防接種歴：ポリオ，ツ反，BCG，三種混合(1期3回)済み。2歳時，麻疹ワクチン接種。

現病歴(図1)：

1989年3月(3歳6カ月)プールに通っていて伝染性膿痂疹様の皮膚疾患に罹患。この頃より就眠後右足がビクンとなり覚醒してワーッと泣くことあり。同年5月，就眠後右手右足の強直発作(持続時間約30秒)あり。同年7月某医大受診。全般化する右手右足の強直発作があったが，脳波，頭部CTは正常，phenobarbitalを処方された。同年9月覚醒時にも発作あり。同年11月，同医大入院し薬剤変更。1990年1月，体幹の失調と，言語不明瞭に気づかれた。月数回の痙攣は持続しており，1991年1月，覚醒時のみ，右手から右肩にかけての不規則なヒョレア様の持続性部分発作が始まり，2月から4月にかけて，同医大に2回入院した。5月13日，精査加療を求めて当科初診，7月1日入院となった。前医での治療は，phenobarbital (PB)，valproic acid (VPA)，clonazepam (CZP)，zonisamide (ZNA)，carbamazepine (CBZ)，acetazolamide，mexiletine，vitamin B₆。

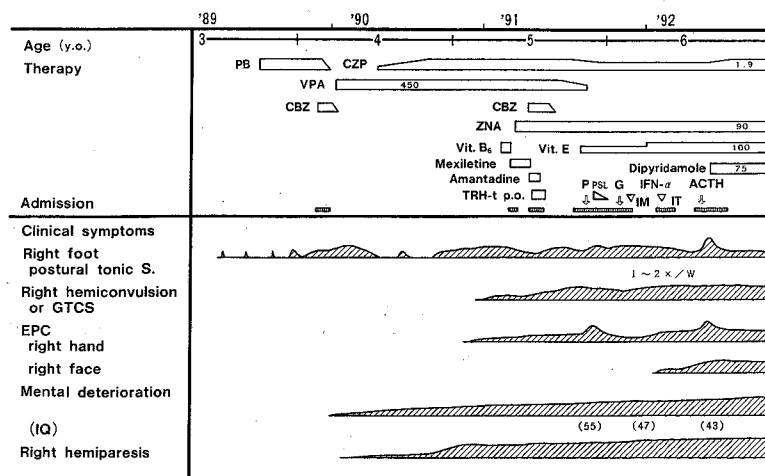


図1 臨床経過

P: methylprednisolone pulse therapy, PSL: prednisolone, G: gancyclovir intravenous drip infusion, IFN- α : interferon- α , TRH-t: thyrotropin releasing hormone-tartrate, GTCS: generalized tonic clonic seizure, EPC: epilepsia partialis continua.

表1 臨床検査成績

A. 血算			
WBC 10,800/mm ³ (Seg 49.5%, Eo 2.5, Baso 1.5, Mo 2.5, Ly 44), RBC 493×10 ⁴ /mm ³ , Hb 14.0g/dl, Ht 41.6%			
B. 血液生化学			
CRP 0.0mg/dl, ESR 4mm/hr, Na 143mEq/l, K 3.9mEq/l, Cl 111mEq/l, GOT 18KU, GPT 6KU, LDH 254mU/ml, ALP 798IU/l, CK 72mU/ml, FBS 97mg/dl, ammonia 64μg/dl, lactate 4.6mg/dl, pyruvate 0.52mg/dl, blood gas analysis normal			
C. 尿			
urinalysis normal, amino acid and organic acid screening normal			
D. 免疫学的検査			
IgG	1,107mg/dl (1,055-1,487)	IgG subclass (Total IgG	216mg/dl)
IgM	336mg/dl (93-237)		control
IgA	87mg/dl (175-318)	IgG ₁	1.59 mg/ml (6.18)
IgE	7IU/ml (10-372)		73.75 % (65.50)
		IgG ₂	0.47 mg/ml (2.65)
			21.80 % (28.10)
		IgG ₃	0.09 mg/ml (0.37)
			4.17 % (3.90)
		IgG ₄	0.01 mg/ml (0.23)
			0.28 % (0.24)
Lymphocyte blast formation (PHA, Con-A, PWM) normal, Peripheral lymphocyte subsets normal, PPD (+), DNCB (+), ADCC activity 57% (41-72), NK cell activity 34% (18-42), Human IFN-α < 6IU/ml, CH ₅₀ 43.9U/ml (control 34.4), C _{3c} 76.9mg/dl (70-130), C ₄ 32.6mg/dl (20-50)			
ANA (+) 40×, Anti-DNA test 320× (<80), LE test (-), RA (-), Thyroid test <100, Microsome test <100, Immune complex Anti-C1q, Anti-C3, Raji cell all (-)			
E. 血清抗体価およびウイルス学的検査			
1) 血清			
ASO <32, ASK <40, Wa-R (RPR)(-), toxoplasma FA IgG (-), IgM (-)			
Epstein-Barr virus: FA VCA IgG 160, IgM 10, IgA <10, EADR IgG <10, IgA <10, EBNA <10			
Paul-Bunnell reaction: 56× (<242)			
Measles: HI 64, CF <4, ELISA IgG (+), IgM (-)			
Adeno virus: CF 16			
Parainfluenza virus:			
		'91 7/19	9/11
1 (HA2)	128		32
2	16		16
3	256		128
Cytomegalovirus: CF <4, ELISA IgG, IgM (-), FA IgG, IgM (-)			
Herpes simplex virus: ELISA IgG, IgM (-)			
Rubella: ELISA IgG, IgM (-)			
HB: HBsAg (-), HBsAb (-)			
HIV, HTL-1, Mumps, RS, Influenza A, B, Polio 1~3, Echo 4, 7, 11, Coxsackie A9, B1, B2, B3, B4, B5, B6, Japanese encephalitis, VZ: CF all (-)			
2) 髄液			
Viral culture (-)			
DNA assay (PCR) Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, EB virus all (-)			
EB virus VCA IgG, IgM, IgA, EADR IgG, IgA, EBNA all below 1			
3) 骨髄			
EB virus DNA assay (PCR)(-)			
F. 髄液検査			
Lumbar puncture opening pressure 250mmH ₂ O, closing pressure 120mmH ₂ O, c.c. 6/3 (N:L=1:5), sugar 69mg/dl, protein 25mg/dl, Nonne (-), Pandy (-), LDH <10mg/dl, oligoclonal IgG band (-), myelin basic protein <0.5ng/ml (<4), lactate 9.5mg/dl, pyruvate 0.67mg/dl.			
CSF	IgG 2.2 mg/dl (2-5)	CSF	C _{3c} 0.09 mg/dl (0.1-0.25)
	Alb 11.5 mg/dl (15-30)	Serum	C _{3c} 59.9 mg/dl (55-120)
Serum	IgG 1,044 mg/dl (1,055-1,489)		C _{3c} index 0.48
	Alb 3,650 mg/dl		
IgG index	0.67 (<0.6)	CSF	C ₄ 0.08 mg/dl (0.1-0.2)
		Serum	C ₄ 19.7 mg/dl (20-50)
CSF	IgM 0.025 mg/dl		C ₄ index 1.29
Serum	IgM 310 mg/dl (60-250)		
IgM index	0.03		

の他 TRH-tartrate 経口投与等である。

初回入院時現症：1991年7月1日，5歳9カ月。

身長113.6cm (+0.7SD)，体重17.6kg (-0.5SD)，頭囲50.6cm(+0.3SD)，表情に乏しく発語，会話は遅く不明瞭，内容は3歳程度。鼻に抜ける話し方だが，嚥下障害なし。軽度の右顔面神経麻痺を認める。眼球運動，瞳孔の形状，対光反射は正常。舌に線維束攣縮なく，挺出に際し偏位を認めず。上肢優位の右不全片麻痺あり。上腕二頭筋反射，三頭筋反射，膝蓋腱反射はすべて右側のみ亢進，病的反射陰性。歩行時は体幹を含めて全体が動揺し，右に傾斜する。Romberg 徴候陰性。diadochokinesis 極めて拙劣。随意運動に際して上肢中心に筋緊張異常を認め，ジストニー肢位をとる。右手から前腕，肩にかけて見られる持続性の不随意運動は全体としてはヒョレア様であるが，関節運動は中指指節関節，近位指節間関節に最も頻回で，各筋肉で多少の時間的ずれを持ったミオクロヌスの総合された動きと考えられた(以下，右手の不随意運動，ミオクロヌス，EPCという言葉はいずれも同じ運動を指したものとして使用する)。これらの各関節の動きは時に同期性となり，手関節，肘関節，時に肩関節を含む比較的节奏的な攣縮となり，更に右上肢全体の間代性痙攣となることもあり，稀ながら右半身痙攣への移行も認められた。半身痙攣後は常に約10~20分完全なToddの麻痺を残し，不随意運動は停止した。眼球の右方偏位を伴う複雑部分発作も見られた。不随意運動は増悪時には睡眠中にも持続したが，通常は睡眠時には減弱ないしは消失した。企図にて増強し，最も増悪した時期には，手掌部を4~5回/秒の頻度で軽く叩打することにより半身痙攣が誘発された。現症を要約すると，以下の通りである。

1) 右手，右足からの強直あるいは攣縮で始まり，マーチすることもあり，時に右半身痙攣あるいは全身性強直間代発作に全般化する複雑部分発作。あるいは眼球の右方偏位のみを伴う複雑部分発作。

2) 覚醒時に強く，睡眠時には減弱ないしは消失する右手の持続性の不規則な不随意運動。これは

機械的刺激に対する過敏性を伴う。

- 3) 顔面を含む上肢優位の右不全片麻痺。
- 4) 失調と著明な不器用。
- 5) 軽度のジストニー肢位。
- 6) 知的退行。

血液，尿，髄液検査所見(表1)：

血算，血清脂質，血糖，乳酸，ピルビン酸，内分泌学的検査に異常なし。免疫学的には，抗核抗体，抗DNA抗体陽性と，持続的なIgMの高値を認めた。細胞性免疫，補体等に異常はない。ウイルス学的検査では，EBウイルスの血清抗体価で，VCA IgGは160倍であるが，EBNAは陰性であった。9カ月後の1992年4月28日(6歳7カ月)に再検し，VCA IgGは80倍，その他の項目は同じ値であった。麻疹は，IgG抗体の産生が見られた。EBウイルスについては末梢血，骨髄単核細胞，および髄液細胞で，また単純ヘルペス，サイトメガロウイルスについては髄液のみで，PCR法によりDNAアッセイを施行し，すべて陰性であった。腰椎穿刺による髄液検査では，IgGインデックスが0.67で，正常値(<0.6)を超えているが，IgGの絶対値の増加はなく，反復検査でIgGインデックスもすべて正常範囲内であった。髄液中のIgM，補体についても異常を認めなかった。

神経放射線学的検査：

頭部CT；発症後4カ月の1989年7月5日(3歳9カ月)に他院で施行したCTには，左優位の軽度の脳室拡大をみるのみであったが，発症後2年4カ月の1991年7月11日(5歳9カ月)に当科で施行した検査(図2)では，左側優位性大脳萎縮，脳室拡大を認めた。

頭部MRI；発症後2年10カ月，1992年2月18日(6歳5カ月)の頭部MRI(図3)では，第III脳室，第IV脳室を含む全脳室系，および脳底クモ膜下腔の著明な拡大を認め，特に左側脳室下角，後角の拡大が著明。萎縮は左側頭葉に最も強いと考えられた。

^{99m}Tc-HMPAOによる発作時single photon emission CT (SPECT)；1991年7月10日(5歳9カ月)，右手の不随意運動が持続している軽睡眠時(図4)には，左大脳半球全体，特に側頭葉か

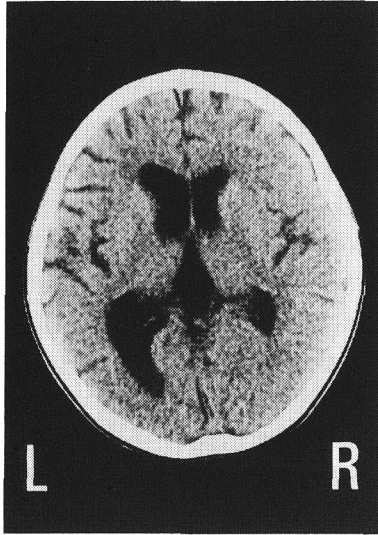


図2 頭部CT(1991年7月11日, 5歳9カ月, 発症後2年4カ月)
左大脳半球に優位な萎縮を認める。

ら前頭葉にかけての血流低下を認めたが, 小脳の血流には左右差なし。1992年1月17日(6歳3カ

月)不随意運動の持続する睡眠中のSPECTも同様の所見であった。

positron emission CT (PET); ^{11}C -標識 U-glucose 10mCi の経口投与により, Headtome IV (Shimadzu Co.) を用いて1991年11月8日(6歳1カ月), 右手の不随意運動持続中の睡眠時に撮影した(図5)。血流, グルコース代謝共に左前頭から側頭葉にかけて低下を認めた。

脳血管撮影(CAG, VAG); 1991年7月15日(5歳9カ月)に施行し異常を認めなかった。

電気生理学的検査:

脳波; 1991年8月5日(5歳10カ月)の覚醒時脳波(図6a)では, 基礎波は頭頂, 後頭優位の不規則な8~9Hz, 30~80 μV α 波, および中心, 頭頂, 後頭優位の4~6Hz θ 波で, 20Hz低振幅速波が重畳する。速波成分は右側に比し左側で乏しい。瀰漫性に3Hzの徐波を混じるほか, 左前頭優位に2.5~3Hz, 200 μV の局在性徐波を認めた。脳波トポグラフィ(高速フーリエ解析による周波数分析の振幅絶対値)(図7)で, δ 波は左前頭に, θ

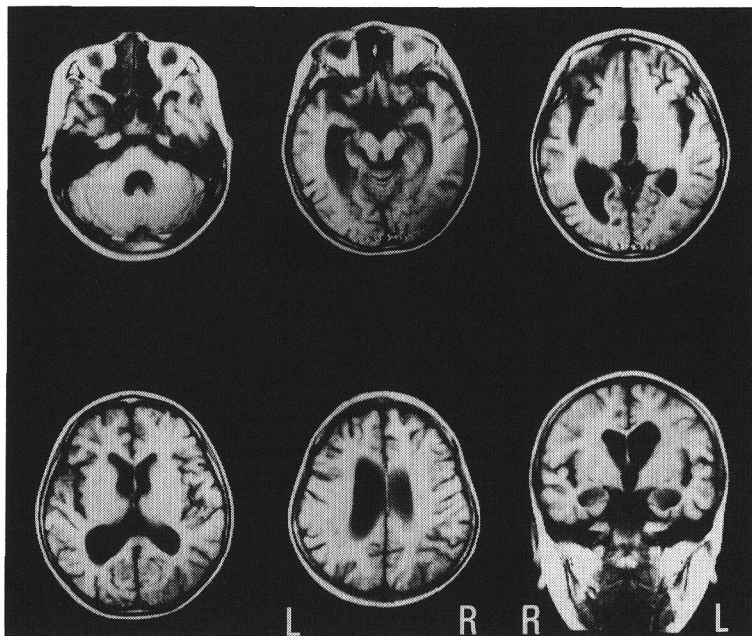


図3 頭部MRI(1992年2月18日, 6歳5カ月, 発症後2年10カ月, T_1 強調像)
全脳室系の拡大を認め, 特に左側脳室後角, 下角の拡大が著しい。冠状断(右下)では左半球に皮質, 白質両者の萎縮を認める。

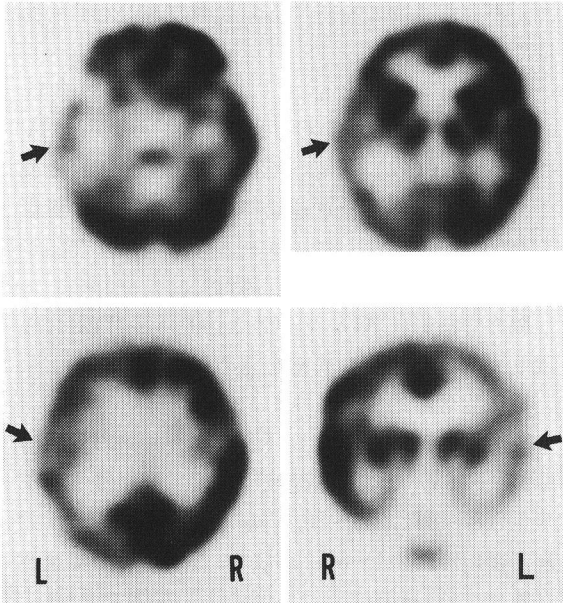


図4 発作時 SPECT 像 (1991年7月10日, 5歳9ヵ月)
水平断 (上段, および下段左) と冠状断 (下段右) を示す。左大脳半球, 特に側頭葉 (矢印) から前頭葉にかけて血流低下を認める。

波は右頭頂部に, α 波は右後頭に, β 波は右前頭部に優勢であった。睡眠時 (図 6b) には, 左前頭部を中心として, 高振幅徐波, 鋭徐波複合が頻発し

ていた。1991年10月22日 (6歳1ヵ月) の覚醒時脳波 (図 6c) の基礎波は, 後頭優位の7~8Hz, 30~80 μ V θ 波で, 左半球全体の徐波化が著明であった。右半球では, 前頭極, 前側頭, 頭頂部に棘波が群発するが, 臨床的な変化は見られず, 左半球前頭部の散在性小棘波は右手の不随意運動と明瞭な時間的關係を持たなかった。睡眠時 (図 6d) には覚醒時の突発波に加え, 左後側頭, 左前頭の棘波, 鋭徐波も明瞭であった。1992年1月13日 (6歳3ヵ月) の覚醒時脳波 (図 6e) の基礎波は少量の後頭優位不規則性6~7Hz θ 波で, 全体に徐波化が著しく, 2~2.5Hz, 150~250 μ V の棘波を伴った高振幅徐波が両側前頭葉を中心に連続して出現していた。棘波成分および重畳する速波は右半球により明瞭に出現していた。睡眠時 (図 6f) には右前頭部の高振幅棘徐波複合がより明瞭であった。1991年11月7日早朝 (6歳1ヵ月), 睡眠時ポリグラフィ記録中にとらえられた右半身痙攣の記録 (図 8) では, 右拇指球筋, 腕橈骨筋, 時に上腕二頭筋の筋電図としてとらえられている右手の不随意運動と, 左頭頂部を起始として右半身痙攣に全般化する発作とは, 全く異なる起源を持つことがわかる。なお, 右拇指の不随意運動をトリガーとしてコンピューターで加算した脳波には, 筋攣縮に先行する棘波, 鋭波等の変化を認め

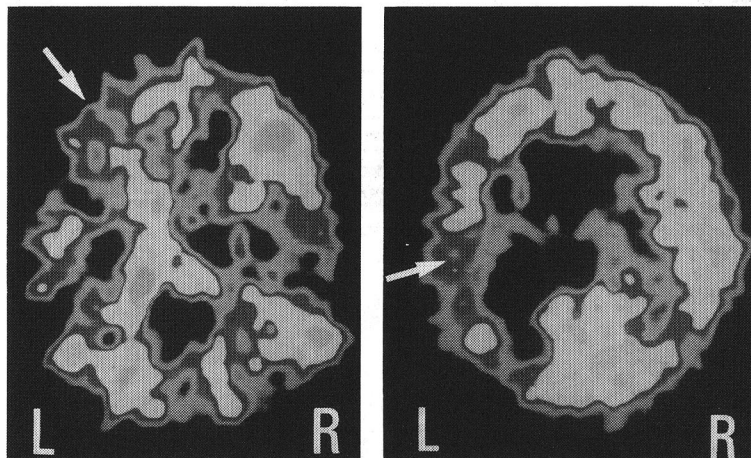


図5 発作時の PET 像 (1991年11月8日, 6歳1ヵ月)
左: 血流イメージ。左前頭葉に血流低下部位を認める (矢印)。
右: 糖代謝イメージ。左側頭葉に糖代謝低下部位を認める (矢印)。

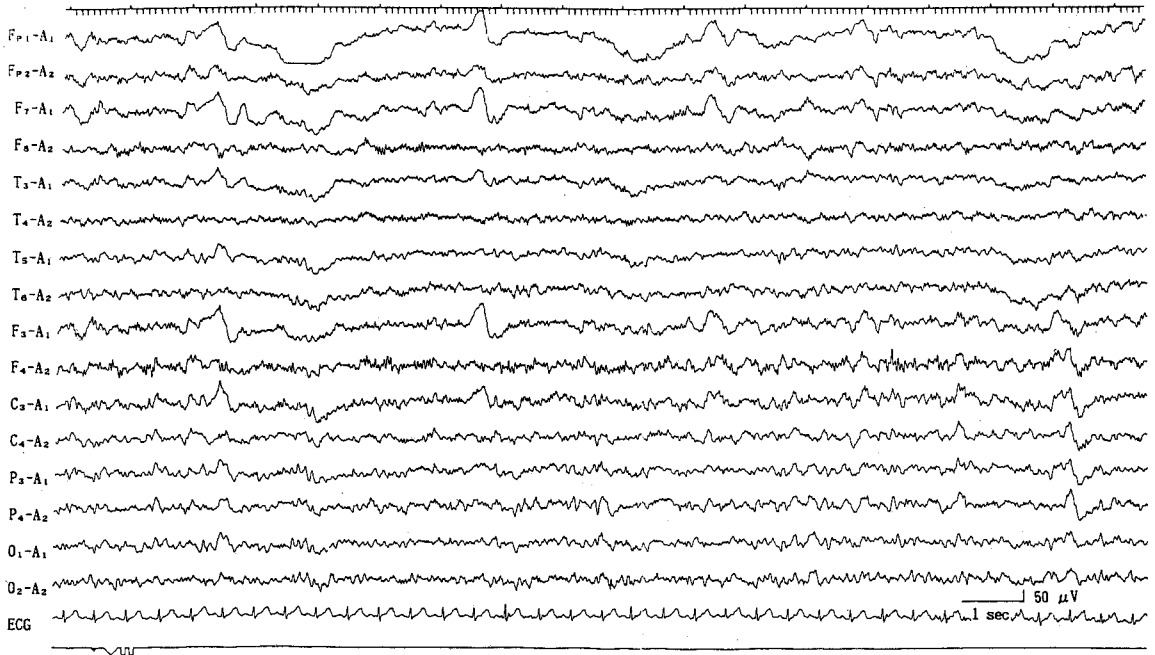


図6a 1991年8月5日, 5歳10カ月時の覚醒時脳波

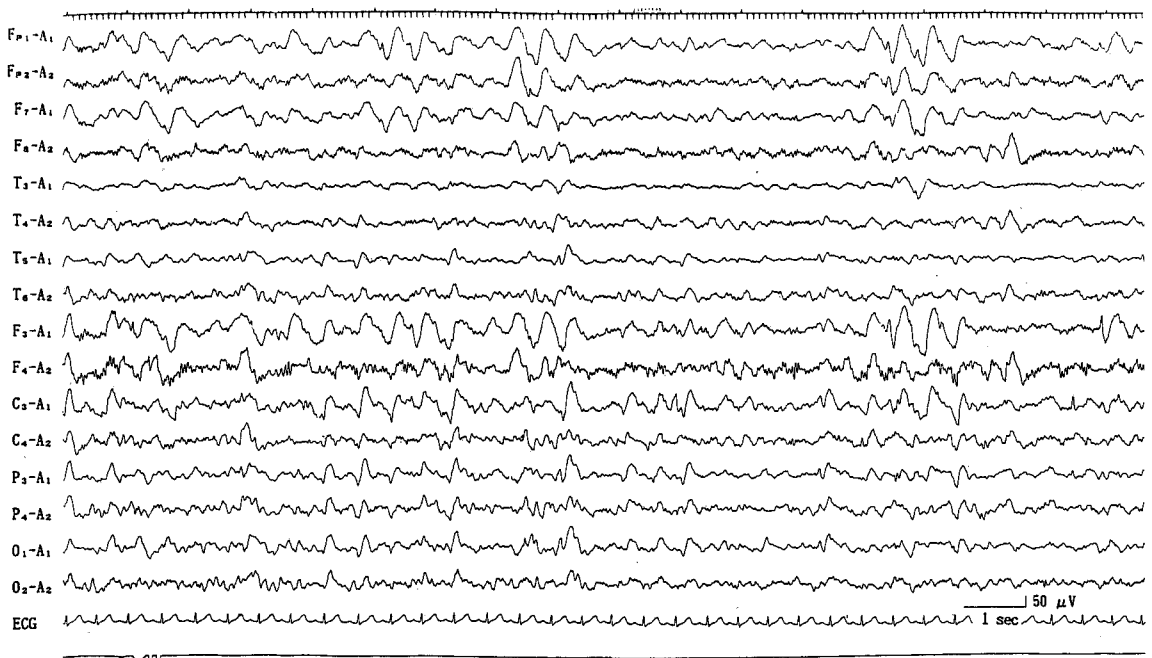


図6b 同 睡眠時脳波

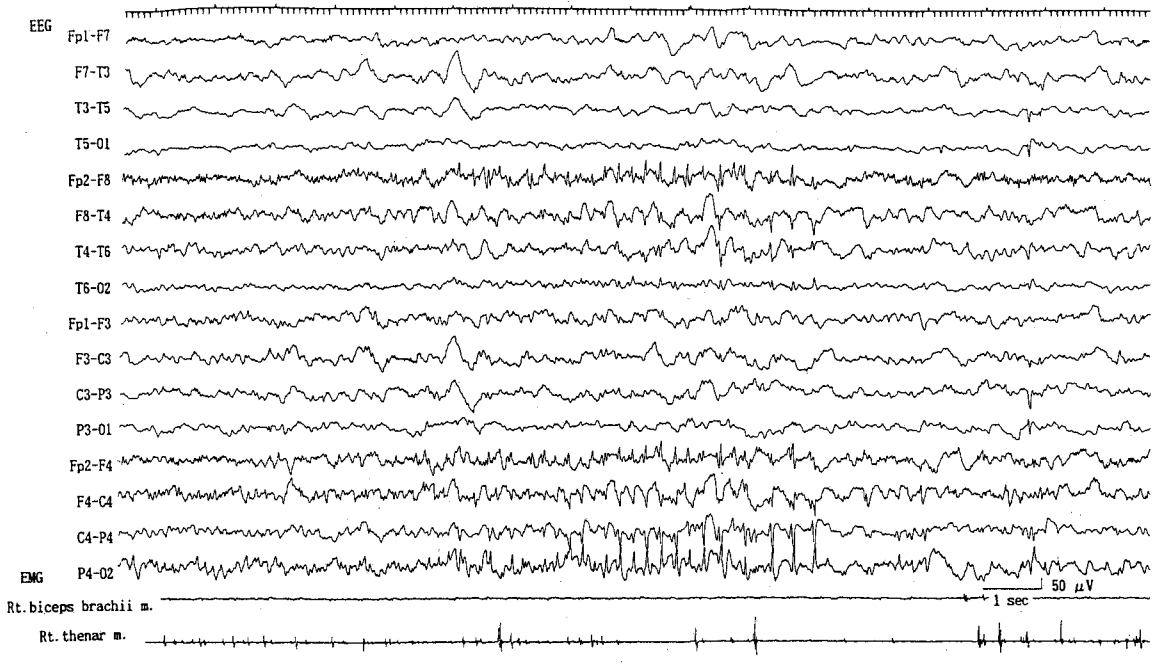


図 6c 1991年10月22日, 6歳1カ月時の覚醒時ポリグラフ

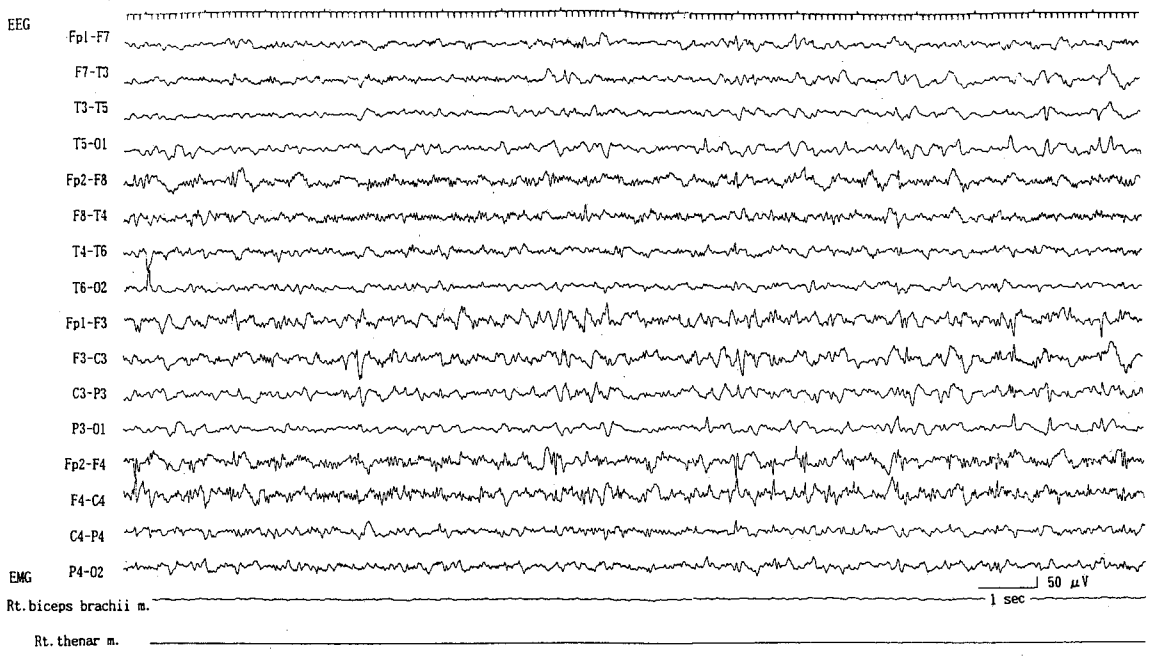


図 6d 同 睡眠時ポリグラフ

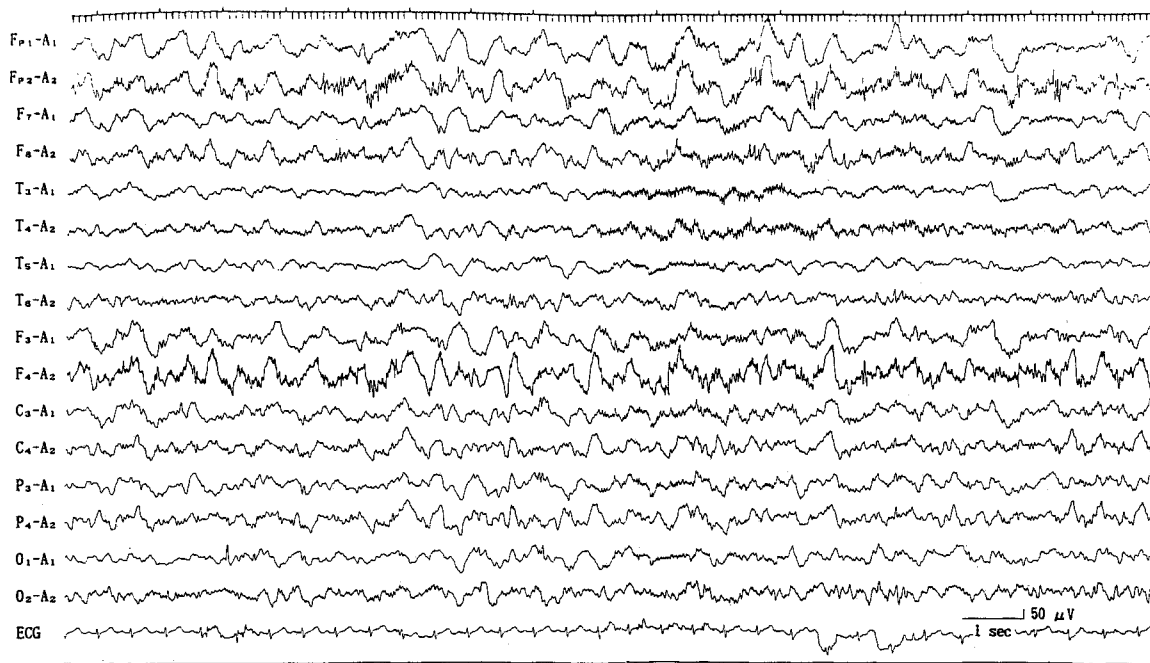


図 6e 1992年1月13日, 6歳3カ月時の覚醒時脳波

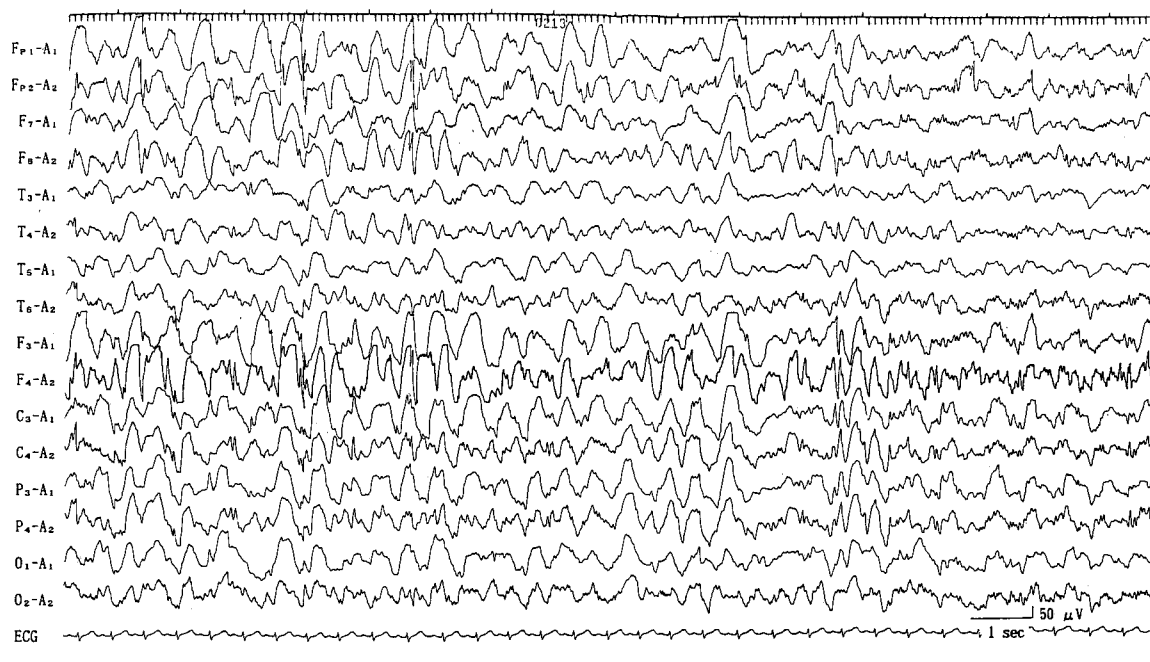


図 6f 同 睡眠時脳波

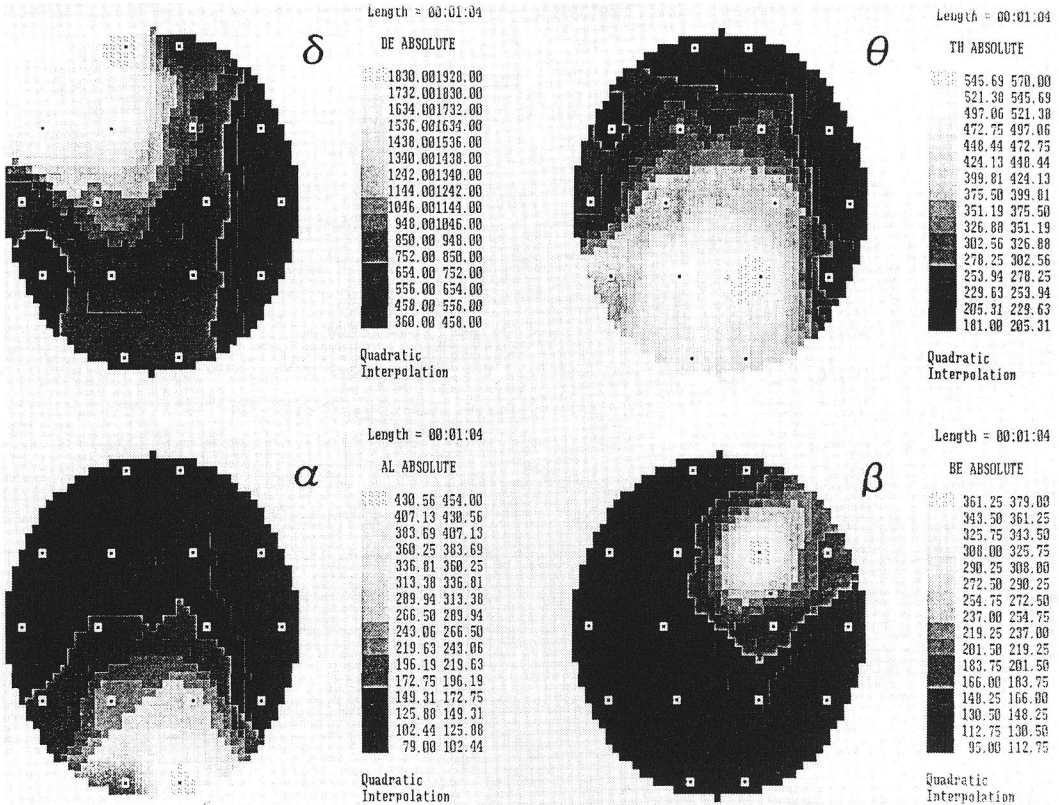


図7 脳波トポグラフィー（1991年8月5日，5歳10カ月）
覚醒時脳波の振幅絶対値を示す。（各図の右が身体の右側にあたる）。
 δ 波は左前頭に（左上）， θ 波は右頭頂に（右上）， α 波は右後頭に（左下）， β 波は右前頭に（右下），それぞれ優勢である。

なかった。

体性感覚誘発電位（SEP）（図9）；継時的に記録したが，患児の協力は得られず，トリクロロールシロップ80mg/kg 経口投与により睡眠導入し，入眠後の10～40分の間，体動の最も少ない時間帯に測定した。刺激は幅0.2msec，2Hzの矩形波電気刺激とし，運動閾値上20～70%の強さで正中神経手関節部，あるいは後脛骨神経内踝後縁に与え，図9に示した電極配置で記録した。周波数帯域は20～3,000Hz，分析時間は目的に応じて，50，100，あるいは200msecとした。1991年7月16日（5歳9カ月）（図9①），右および左の正中神経刺激，Fzを不関電極として左右のShagass点（C3'，C4'）からの記録では，右刺激でのN20潜時は18.0msec（正常値15.52±0.54：+4.6 SD），P23潜時は23.5

msec（18.47±0.82：+6.1 SD），左刺激ではそれぞれ17.5msec（+3.7 SD），21.5msec（+3.7 SD）であった。これらの所見は，N13潜時が左右とも正常であったことから，左右両側性の中枢伝導時間の延長であり，障害は左半球により強いと考えられた。またN20，P23あるいはその後の長潜時成分は，振幅の異常な増大を認めなかった。しかし，1992年1月14日（6歳3カ月）の記録（図9②）では，右正中神経刺激でgiant SEPを認めP23-N32頂点間振幅は20～28 μ Vであった。この時点で右正中神経刺激，右拇指球より導出したC-response（long loop reflex）は陽性で，潜時41.0msec，および99.8msecの二峰性に筋放電を記録した。1992年5月14日（6歳7カ月）（図9③），SEPと同時に右拇指球筋で記録したC-responseも陽性

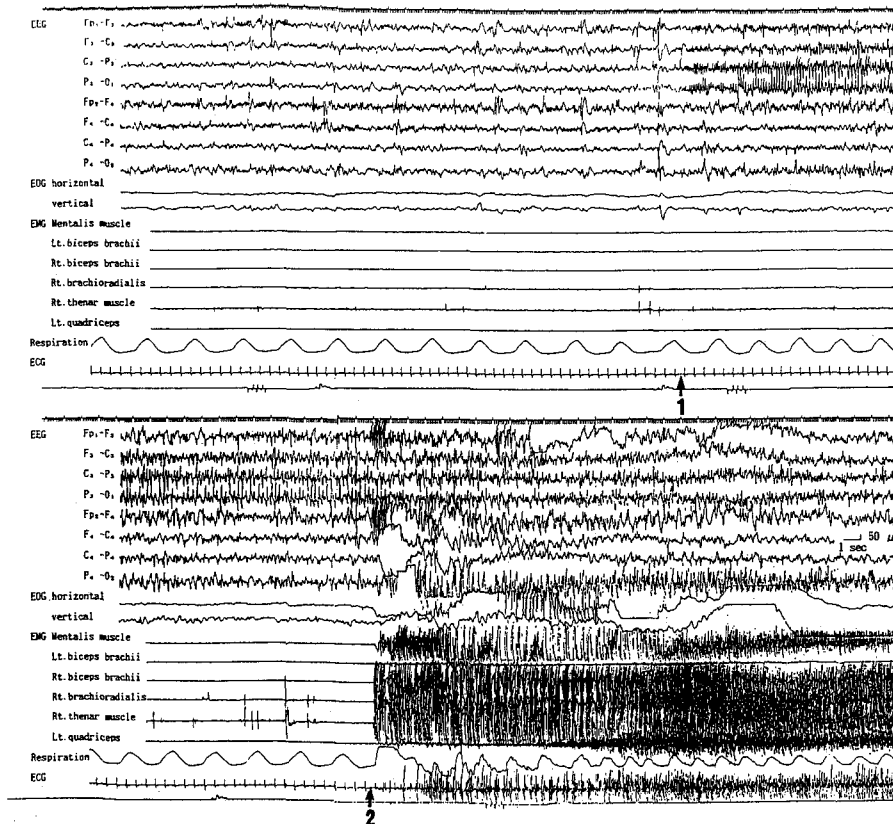


図8 睡眠時ポリグラフィー記録中にとらえられた右半身痙攣の記録（1991年11月7日，6歳1カ月）

Non-REM 睡眠中の脳波で，左半球は右半球に比して速波成分が少なく，低電位徐波化の傾向を認める。左右前頭，中心，頭頂に多焦点性棘波，棘徐波複合を認めるが，筋電図上，右拇指球筋，腕橈骨筋等に認められる不随意運動とは同期性を持たない。左頭頂部を起始として漸増する18Hz多棘波バーストが出現（矢印1）し，徐々に左半球全体，右前頭，後頭に拡張していくが，右手の不随意運動は，やや頻度を増した程度で同様に続いている。29秒後に両側前頭部に新たに多棘波が出現（矢印2），右半身痙攣が始まった。その約10秒後，左大腿四頭筋のトーンスの上昇を認めた。左上腕二頭筋トーンスは不変。右半身痙攣は計30秒で終了した。

で，その潜時は42.6msec，giant SEP陽性頂点（P23）からC-response立ち上がりまでの間隔は17.6msecであった。同時期に右後脛骨神経刺激により得られたSEP（図9④）でも，左半球にP35-N42頂点間振幅の増大を認めたが，C-responseは記録されなかった。

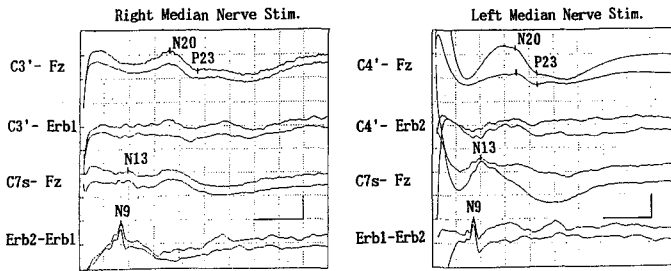
その他，聴性脳幹反応，視覚誘発電位，眼底を含めた眼科的な検査等に異常を認めなかった。

当科初回入院後の経過：

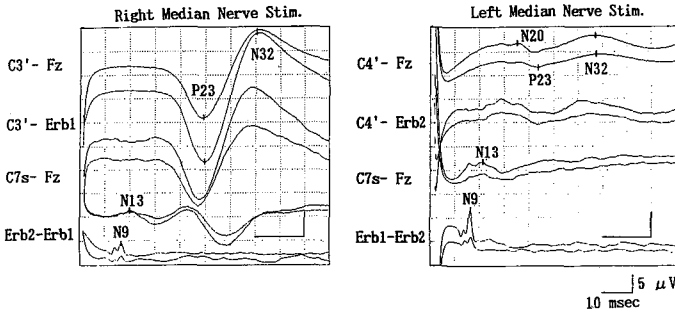
抗痙攣剤は，ZNA，CZPにvitamin Eを加え，

用量を若干変更したのみで経過観察した。経口抗痙攣剤以外の治療としてMPSLパルス療法を試みた。500mg/日（30mg/kg/日）を3日連日点滴静注し，これを1週間おきに計3コース反復。引き続き経口のprednisolone 1mg/kg/隔日から4週間で漸減中止した。この間，右手の不随意運動の強さ，複雑部分発作の頻度に変化はなく，無効と判断した。次に，本例の基礎病変はEBウイルス等何らかの慢性ウイルス性脳炎ではないかという仮説を抱き，両親に充分説明し，その同意を得

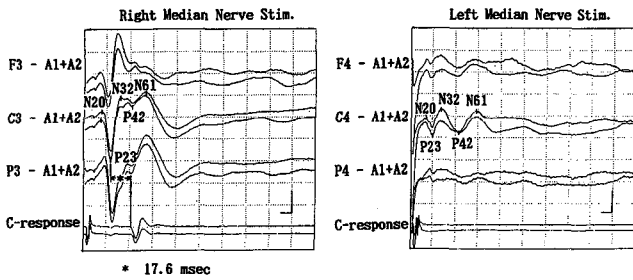
① 1991 Jul.16 5Y 9Mo.



② 1992 Jan.14 6Y 3Mo.



③ 1992 May 14 6Y 7Mo.



④ 1992 May 4 6Y 7Mo.

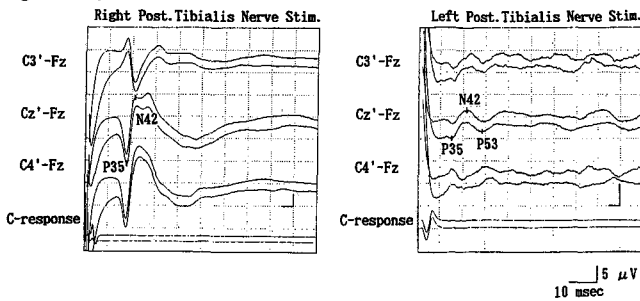


図9 体性感覚誘発電位

- ① 1991年7月16日, 5歳9ヵ月時の正中神経刺激による体性感覚誘発電位
左右ともN20以降の潜時の延長を認めるが, 振幅の異常はない.
- ② 1992年1月14日, 6歳3ヵ月時の正中神経刺激による体性感覚誘発電位
右正中神経刺激で左中心部に巨大SEPを認める.
- ③ 1992年5月14日, 6歳7ヵ月時の正中神経刺激による体性感覚誘発電位とC-responseの同時記録
右拇指球筋で記録したC-responseは陽性で, その潜時は42.6msec, 巨大SEP頂点(P23)からC-response立ち上がりまでの間隔(*)は17.6msecであった.
- ④ 1992年5月4日, 6歳7ヵ月時の後脛骨神経刺激による体性感覚誘発電位とC-responseの同時記録
左半球でP35-N42頂点間の振幅増大を認める. C-responseは陰性である.

て, 抗ウイルス剤 gancyclovir 90mg×2/日点滴静注を2週間連日施行したが, 無効であった. 引き続き, 天然型 interferon-α を筋注投与した. 即ち, 300万単位/日筋注5日連日, 9日休薬, 5日連日, 4日休薬, 4日連日の不規則投与で計14本使用, 右手の不随意運動は最初の3日連日投与翌日より

軽減したが, 二次性に全般化する複雑部分発作の頻度, 右不全片麻痺, 発音障害, 脳波所見等には改善は見られなかった.

1991年11月14日(6歳1ヵ月), 退院としたが, 右手の不随意運動は比較的軽いまま持続していた. 1992年1月初旬(6歳3ヵ月)より右眼周囲

の持続性不随意運動が出現し、1月9日、再入院となった。理解力はほぼ同様に保たれているが、6カ月前の初回入院時に比し、発語の数が減少し、問いかけに対する応答に時間を要した。右手は殆ど使わず、右手、右顔面に細かい筋の攣縮を認め、発声等を意図すると増悪した。天然型 interferon- α を投与経路を変更し再投与した。即ち、ブリックテストの後、100万単位筋注。翌日と翌々日は各100万単位、200万単位を髄注。その後は、25日間に不規則な間隔で、計8回各300万単位を髄注、総計11回投与した。副作用として、最高39.6°Cの発熱、食欲不振、軽度の顆粒球減少症(WBC 4,900/mm³ Seg 15%, Ly 79.5%)を認め、食欲不振から一時補液を必要とした。不随意運動は右手、右顔面とも連日5日間の投与終了の頃から増悪、発語は更に減少した。

1992年2月29日(6歳5カ月)に退院し、同年4月9日に3回目の入院、ACTH-Z療法0.45mg/日(0.025mg/kg/日)連日12日間筋注を施行したが、10日目頃より複雑部分発作の頻度増加、不随意運動の増強と右頸部、右足への拡大と、明らかな増悪を認め、中止した。現在外来で経過観察中、外科的治療も考慮中である。

考 察

1. 診断

本症例は、頻回の部分発作に引き続く、主として右手、右顔面に限局した不随意運動(持続性部分攣縮:EPC)、右片麻痺、知的退行によって特徴づけられる。臨床経過、脳波の特徴、左半球優位の進行性の脳萎縮等は Rasmussen 症候群の記載に合致する^{1)~3)}。当科入院初期には失調を認め、画像上も、右大脳半球、および小脳にも軽度萎縮があり、Ramsay Hunt 症候群等の、進行性ミオクロヌスてんかんの一群との鑑別を要したが、失調そのものは抗攣縮剤の可及的減量により軽快傾向にある。協調運動が拙劣であるが、錐体外路系の障害も伴っていると考えられ、本例の失調は、頻回の攣縮が大脳皮質全般、および小脳に与えた影響に、薬剤による影響が加味されたものと考えられた。Rasmussen 症候群の診断は最終的には組織診断を要し、詳細な臨床的検討から Rasmussen

症候群と思われても、組織学的には cortical dysplasia であった例⁴⁾、慢性炎症を証明できなかった例⁵⁾等がある。Rasmussen 症候群における慢性脳炎は、一般に血液、髄液等の臨床検査で証明することは困難で、一部の症例⁶⁾で、血清 IgG の上昇、IgM の上昇、あるいは低下、IgA の低値、髄液蛋白の上昇³⁾⁴⁾、オリゴクロナール IgG バンドの存在^{7)~9)}、IgG インデックス、IgG 合成率の上昇⁹⁾、等の報告があるに過ぎない。本例では先行感染として伝染性膿痂疹様の皮膚感染症を認めたが、攣縮初発との時間的關係は記録が不十分で、その病因的意義は不明である。抗核抗体と抗 DNA 抗体の陽性は抗攣縮剤による可能性が大きい。持続的血清 IgM 高値を認め、慢性の感染あるいは抗体産生機構の異常を示す有意な所見と思われたが、中枢神経内で何らかの免疫反応の異常が生じている証拠は得られなかった。Honavar ら⁴⁾は Rasmussen 症候群の摘出脳組織で免疫組織化学的検査を行い、髄液および血管周囲に浸潤したリンパ球はほとんどが T 細胞であり、microglial nodule として知られる細胞の集合の中や、貪食過程にある神経細胞の近傍にマクロファージと共に T 細胞が存在することから、細胞性免疫過程によって組織障害が生じている可能性を示唆している。髄液細胞で T リンパ球の減少を認めたとする報告⁸⁾もあり、本例についても更に検討が必要であろう。

2. 電気生理学的所見

電気生理学的所見は本例の進行性の経過に対応して徐々に悪化した。知的退行、発語の減少、不随意運動の増悪に一致して、脳波は全般性の徐波化の傾向を強め、SEP では巨大 SEP を左半球のみに認めるようになった。C-response の誘発を伴い、手掌叩打によって半身攣縮が誘発されたことから、本例の不随意運動は刺激過敏性の皮質反射性ミオクロヌスと考えられる。手の皮質運動野に比較的限局していた病変が、体性感覚野にも拡大し、かつより外側の眼周囲、更に口周囲の運動をつかさどる大脳皮質領域にも広がったものと考えられる。棘波群発等の突発性の異常波は、むしろより健常と考えられる右大脳半球に目立ち、萎

縮の強い左半球は相対的に低電位を示した。前述のごとく、本例の不随意運動は皮質反射性ミオクロームスの性格を有しているにも拘わらず、脳波上でミオクロームス関連皮質棘波を証明し得なかったのは、脳萎縮に伴う左半球全体の低電位化のため、頭皮上電極では左半球の突発性異常波が検出困難となったとも考えられる。もうひとつの考え方としては、右手の不随意運動が皮質下起源である可能性である。EPCの起源が皮質性か、皮質下性かについては長い間議論されてきた。皮質起源とする Wieser ら¹⁰⁾は、大脳皮質の固定性病変を基礎に持つ EPC 例を深部電極によって検討し、皮質下の構造は、EPCの発生に何ら寄与していないと結論している。しかし Rasmussen 症候群においては、皮質下病変の関与を否定できない。すなわち、Morrell ら¹¹⁾によれば、Rasmussen 症候群患者の運動野、体性感覚野の術中電気刺激で EPC は停止せず、更に、運動野に multiple subpial transection を加えて、突発波の消失を見た後も、EPC は同様に持続していたという。古く、Juul-Jensen と Denny-Brown¹²⁾も、ある種の EPC は皮質下起源であるとしている。本例についても、画像診断により皮質下構造の萎縮性変化を認め、また臨床的に協調運動障害を呈したこと等から、不随意運動に皮質下病変が関与している可能性が示唆される。連続叩打刺激が半身痙攣を誘発する場合があります。反射てんかんの要素を有していたが、部分発作あるいは半身痙攣はむしろ不随意運動の減弱ないしは消失する睡眠中に多く、本例の右半身痙攣に進展した部分発作の発作時脳波・ポリグラフ (図 8) によれば、この部分発作と右手の不随意運動とはそれぞれ別の起源を有する現象であることが確認された。

3. 病変の広がり

病変の重篤度がより軽微と考えられる右大脳半球に頻発した発作波は、独立焦点からの発射なのか、二次性両側同期化によるものかは不明であった。しかし臨床経過中、右半球焦点に由来すると思われる臨床発作は一度も観察されておらず、右半球が二次的にてんかん源性を持った可能性はあるにせよ、主要な脳病変は左半球にあると考えた。

左半球に一定の広がりを持った皮質、皮質下病変があり、特にてんかん源性を持った活動性の病変部位が空間的に連続して拡大あるいは移動することにより、EPC を示す身体部位も、皮質運動野の局在分布に従って、一方では拇指、前腕、上腕、肩、頸部、足部の順に、一方では、拇指、顔面上部、口角部の順で拡大あるいは移動したものであると思われた。これらの所見も、本例が Rasmussen 症候群である可能性を強く支持する。

4. 治療

本例では通常の抗けいれん剤の他に、MPSL パルス療法、interferon- α 、gancyclovir、ACTH 等を試みた。MPSL パルス療法は少なくとも短期的には無効であった。Dulac ら⁷⁾は MPSL 400mg/m²を隔日で3回静注後、経口の prednisolone 2 mg/kg/日あるいは hydrocortisone 10mg/kg/日を3~24カ月使用するステロイドの長期、大量療法を提唱しているが、現段階では長期投与の効果は不明であり、副作用その他を考慮し、本例では施行しなかった。ACTH はむしろ発作を増悪させた。interferon- α の筋注は退行を止める効果はなく、髄注は非特異的な刺激作用からか、むしろ病状を悪化させた。

Rasmussen 症候群の脳組織でサイトメガロウイルス¹³⁾、EBウイルス¹⁴⁾¹⁵⁾を in situ hybridisation で証明したとする報告、あるいは hemiplegia, hemiconvulsion, and epilepsy 症候群の脳組織でエンテロウイルス様の構造物を電顕で認めたとする報告¹⁶⁾もある。方法論への批判もあり¹⁷⁾、今のところ追試も乏しいが、Rasmussen 症候群に有効な内科的治療が知られていない現在、サイトメガロウイルス、EBウイルスを標的として抗ウイルス剤を試みる価値があると考え、gancyclovir を投与した。しかしこれも結果としては見るべき効果をあげなかった。本症候群の本態の解明、および有効な治療法の開発が待たれる。

PCR 法により EB ウイルスゲノムの有無を検討していただきました国立小児病院小児医療研究センターウイルス研究室川口裕之先生、芥直子先生、水谷修紀先生に感謝いたします。

文 献

- 1) **Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D**: Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 8 : 435-445, 1958
- 2) **Rasmussen T, McCann W**: Clinical studies of patients with focal epilepsy due to "chronic encephalitis". *Trans Am Neurol Assoc* 93 : 89-94, 1968
- 3) **Rasmussen T**: Further observations on the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. *Appl Neurophysiol* 41 : 1-12, 1978
- 4) **Honavar M, Janota I, Polkey CE**: Rasmussen's encephalitis in surgery for epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 34 : 3-14, 1992
- 5) **Cowan JMA, Rothwell JC, Wise RJS et al**: Electrophysiological and positron emission studies in a patient with cortical myoclonus, epilepsy partialis continua and motor epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 : 796-807, 1986
- 6) **Grenier Y, Antel JP, Osterland CK**: Immunologic studies in chronic encephalitis of Rasmussen. *In* *Chronic Encephalitis and Epilepsy, Rasmussen's Syndrome* (Andermann F ed) pp125-134, Butterworth-Heinemann, Boston (1991)
- 7) **Dulac O, Robain O, Chiron C et al**: High-dose steroid treatment of epilepsy partialis continua due to chronic focal encephalitis. *In* *Chronic Encephalitis and Epilepsy, Rasmussen's Syndrome* (Andermann F ed) pp193-199, Butterworth-Heinemann, Boston (1991)
- 8) **Gaggero R, Ferraris PC, De Negri M**: CSF anomalies in children affected by epilepsy partialis continua (EPC). *Neuropediatrics* 21 : 143-145, 1990
- 9) **Andrews JM, Thompson JA, Pysker TJ et al**: Chronic encephalitis, epilepsy, and cerebrovascular immune complex deposits. *Ann Neurol* 28 : 88-90, 1990
- 10) **Wieser HG, Graf HP, Bernoulli C et al**: Quantitative analysis of intracerebral recordings in epilepsy partialis continua. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44 : 14-22, 1978
- 11) **Morrell F, Whisler WW, Smith MC**: Multiple subpial transection in Rasmussen's encephalitis. *In* *Chronic Encephalitis and Epilepsy, Rasmussen's Syndrome* (Andermann F ed) pp219-233, Butterworth-Heinemann, Boston (1991)
- 12) **Juul-Jensen P, Denny-Brown D**: Epilepsia partialis continua, a clinical, electroencephalographic, and neuropathological study of nine cases. *Arch Neurol* 15 : 563-578, 1966
- 13) **Power C, Poland SD, Blume WT et al**: Cytomegalovirus and Rasmussen's encephalitis. *Lancet* 336 : 1282-1284, 1990
- 14) **Walter GF, Renella RR**: Epstein-Barr virus in brain and Rasmussen's encephalitis. *Lancet* 1 : 279-280, 1989 (Letter)
- 15) **Walter GF, Renella RR, Hori A et al**: Nachweis von Epstein-Barr-Viren bei Rasmussen's Enzephalitis, Bericht über zwei Fälle. *Nervenarzt* 60 : 168-170, 1989
- 16) **Friedman H, Ch'ien L, Parham D**: Virus in brain of child with hemiplegia, hemiconvulsions, and epilepsy. *Lancet* 2 : 666, 1977 (Letter)
- 17) **Gilden DH, Lipton H**: Cytomegalovirus and Rasmussen's encephalitis. *Lancet* 337 : 239, 1991 (Letter)