

症例報告

発症早期から血漿交換療法をふくむ免疫療法をおこなった、 難治頻回の部分発作重積を呈した急性脳炎の1例

山本 大介^{1)*} 内山 剛¹⁾ 武内 智康¹⁾ 佐藤慶史郎¹⁾
清水 貴子¹⁾ 田中 恵子²⁾ 大橋 寿彦¹⁾

要旨：症例は35歳男性である。発熱をともなう上気道炎の罹患1週間後に間代性痙攣で発症した。入院後複雑部分発作をくりかえし、複数の抗てんかん薬投与に抵抗性であった。ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン静注療法にも反応なく第8病日から痙攣重積にいたった。経静脈麻酔による痙攣重積治療とともに血漿交換療法を施行し、発作は漸く抑制された。本症例の急性期の発症様式はNORSE (new-onset refractory status epilepticus) に合致すると考えられた。抗NMDA受容体抗体以外の抗神経抗体は未評価で診断は明らかでなかったが、発症早期からの一連の免疫療法が有効であった可能性が考えられた。

(臨床神経 2014;54:715-720)

Key words：自己免疫性脳炎、免疫療法、NORSE (new-onset refractory status epilepticus)

はじめに

Autoimmune epilepsy という概念が近年提唱されており、てんかん発作をきたす自己免疫性機序が関与する神経細胞表面抗体やシナプス関連抗原に対する種々の抗体陽性の脳炎の報告がされている¹⁾。一方、同様に自己免疫性機序が想定されるものの未だ関連する抗体は未特定で炎症の原因も明らかでない、先行感染後に難治性の痙攣重積をきたす臨床的に均一な一群がある。若年成人においては new-onset refractory status epilepticus (NORSE)²⁾、小児領域では欧州を中心に fever-induced refractory epileptic encephalopathy (FIRES)³⁾、本邦の小児領域では難治性頻回部分発作重積型急性脳炎 acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)⁴⁾ などの呼称がある。これらは類似の臨床像を呈する疾患群であると考えられており⁵⁾⁶⁾ 急性期の発症様式も共通し、発熱を前駆し薬剤抵抗性の痙攣重積をきたし、慢性期には重度の神経障害と難治性てんかんをみとめ、死亡症例も多い予後不良な疾患群として捉えられている。今回われわれは、痙攣重積治療とともに早期からの一連の免疫療法を施行した、難治性痙攣重積をきたした急性脳炎の1例を経験した。急性期の発症様式はNORSEに合致すると考えられた。文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：35歳、男性
主訴：痙攣
家族歴：特記事項なし。
既往歴：特記事項なし。
内服歴：モキシフロキサシン 400 mg、ロキソプロフェン 180 mg
現病歴：2011年10月某日発熱をともなう上気道炎あり、近医で上記薬剤を処方された。発熱から1週間後に間代性痙攣をみとめ、A総合病院に入院となった(第1病日, Fig. 1)。初診時神経所見は不穏状態以外には特記事項はなし。髄液所見は細胞数 1/μl、蛋白 45 mg/dl であった。辺縁系脳炎を想定しアシクロビル投与、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン静注療法が施行された。第4病日にはJCS I-1まで意識の改善をみとめるも、第5病日以降、一過性に凝視した後に意識障害をきたす複雑部分発作をくりかえした。以後複数の抗てんかん薬投与(フェニトイン静注、ミダゾラム持続静注に加え、レベチラセタム 1,000 mg 内服、フェノバルビタール 200 mg 筋注)にもかかわらず同様の発作は頻回となり、意識障害の悪化もみとめ、第8病日には痙攣重積にいたった。挿管管理とし経静脈麻酔での治療がおこなわれたが発作は抑制されず、難治性てんかんの治療のため第9病日に当院神経内科へ転院となった。

*Corresponding author: 聖隷浜松病院神経内科 [〒430-8558 静岡県浜松市中区住吉2-12-12]

¹⁾ 聖隷浜松病院神経内科

²⁾ 金沢医科大学神経内科

(受付日：2013年10月22日)

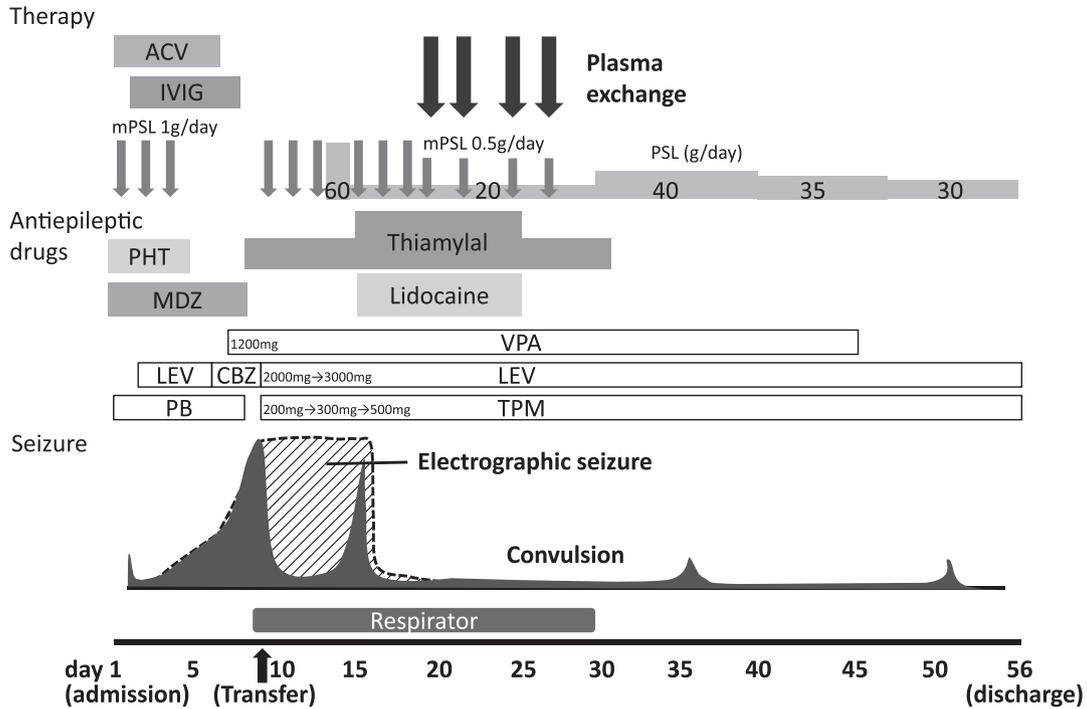


Fig. 1 Clinical course.

After completion of plasma exchange therapy with intravenous thiamylal and lidocaine to achieve a burst-suppression coma on electroencephalography, refractory status epilepticus improved. ACV, acyclovir; IVIG, intravenous immunoglobulin; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone; PHT, phenytoin; MDZ, midazolam; VPA, sodium valproate; CBZ, carbamazepine; LEV, levetiracetam; PB, phenobarbital; TPM, topiramate.

当院初診時現症：身長 180 cm, 体重 60 kg, 血圧 121/71 mmHg, 脈拍 95/分・整, 体温 37.6°C, 呼吸数 12/分 (自発) 人工呼吸器管理 (SIMV モード), チアミラールにて鎮静中。甲状腺腫や胸腹部の異常はなく, 明らかな皮疹をみとめなかった。

神経学的所見：意識状態は GCS : E1VMT1。脳神経系では脳幹反射は消失し, 瞳孔は両側 1.5 mm で対光反射は両側消失, 頭位変換眼球運動なく, 睫毛反射もみとめなかった。運動系では四肢の筋緊張は低下し自発運動はなし。反射は四肢で低下しており病的反射はなし。項部硬直はみとめなかった。

検査所見：血液検査では WBC 4,670/ μ l で全血算は異常なし。凝固系検査では PT 13.6 秒 (正常対照 : 11.1 秒) と軽度延長あり, フィブリンゲン 435 mg/dl (正常値 360 mg/dl 以下), D ダイマー 4.7 μ g/ml (正常値 < 1.0) と軽度上昇していた。血液生化学検査では ALT 70 IU/l, LDH 216 IU/l, CRP 1.7 mg/dl と軽度上昇をみとめた。各種自己抗体検査は, 抗 ds-DNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 GAD 抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA, リウマチ因子はいずれも陰性であったが, 抗サイログロブリン抗体 108 IU/ml (正常値 28 未満), 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 32 IU/ml (正常値 16 未満) は軽度上昇をみとめた。甲状腺機能は正常であった。ループスアンチコアグラントは陰性であった。髄液所見は細胞数 1/ μ l (単核球のみ), 蛋白 52 mg/dl, 糖 91 mg/dl, IgG 6.0 mg/dl (IgG index 0.62) と軽度蛋白上昇をみとめるのみであった。髄液中 IL-6 は 306 pg/ml

と上昇をみとめた。髄液中の抗 NMDA 受容体抗体は陰性であった。一般培養は陰性で単純ヘルペス, ヒトヘルペス 6 型は PCR 法で陰性であった。その他血清ウイルス抗体価は HIV, インフルエンザ A・B, 麻疹, 日本脳炎, 水痘帯状疱疹, ムンプス, EB ウイルス, サイトメガロウイルスの上昇はみとめなかった。転院時 (第 9 病日) の脳波所見は, てんかん性放電をくりかえしていた。頭部 MRI では, FLAIR 画像で両側側頭葉内側に皮質を中心とした淡い高信号域をみとめた (Fig. 2a~c)。胸腹部造影 CT では異常所見はみとめなかった。

経過：入院後はチアミラールによる経静脈麻酔投与 (250 mg/hr) とともに, レベチラセタム 2,000 mg, トピラマート 200 mg, パルプロ酸 1,200 mg を併用した。臨床的な痙攣発作は抑制されたものの, 脳波では左優位の両側の側頭葉に焦点のある発作波を頻回にみとめた (120 回/日) (Fig. 3a)。以後経口抗てんかん薬を増量しても脳波上の発作は抑制されず, 第 15 病日頃には下顎の痙攣と伴に四肢のびくつきをみとめる発作が頻回におこるようになった。発作抑制のためリドカイン持続静注を開始し, 脳波は burst suppression にいたった (Fig. 3b)。免疫治療としては, 転院後からステロイドパルス療法を継続し, 合計 3 コール施行した。発症形式からは自己免疫性脳炎が考えられたことから, 免疫療法を追加でおこなう方針とし, 第 18 病日から合計 4 回の血漿交換療法を施行した。第 19 病日に気管切開をおこなった。チアミラール, リ

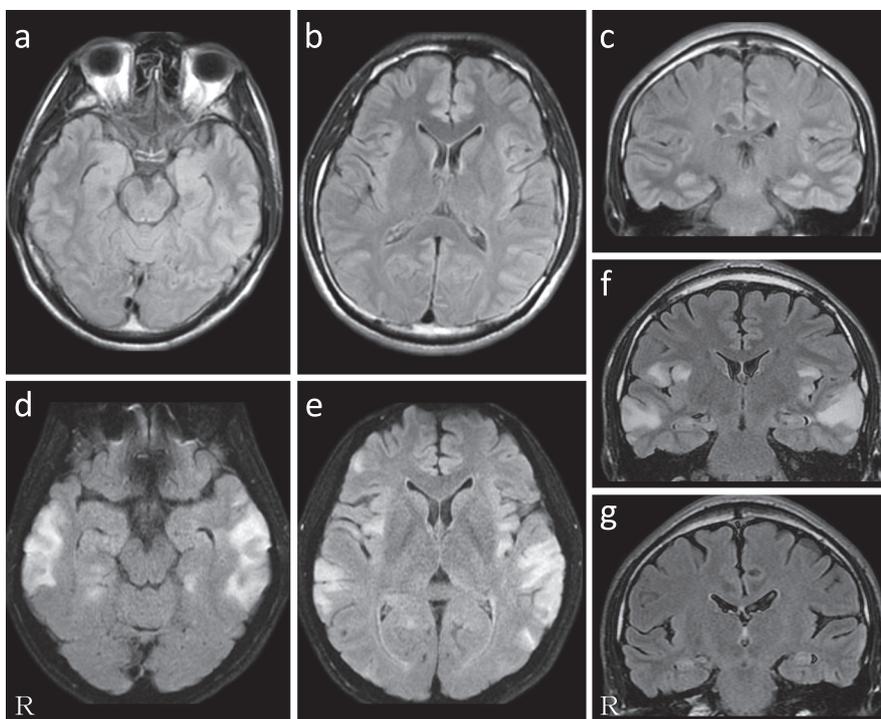


Fig. 2 Brain magnetic resonance imaging (MRI) course.

a, b, c: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) axial (1.5 T; TR 10,000 ms; TE 100 ms) and coronal (1.5 T; TR 10,000 ms; TE 100 ms) images on admission show mild hyperintense signal lesions in the bilateral temporal lobes. d, e, f: Pre-discharge FLAIR axial (1.5 T; TR 10,000 ms; TE 100 ms) and coronal (1.5 T; TR 10,000 ms; TE 100 ms) images show hyperintense signal lesions in the lateral temporal lobe, cortex of the insula, and the frontal lobe. g: At 6-months post-discharge, FLAIR coronal (1.5 T; TR 10,000 ms; TE 100 ms) image shows atrophy in the bilateral temporal lobes (predominantly on the left side) and improvement of the hyperintense signal lesions.

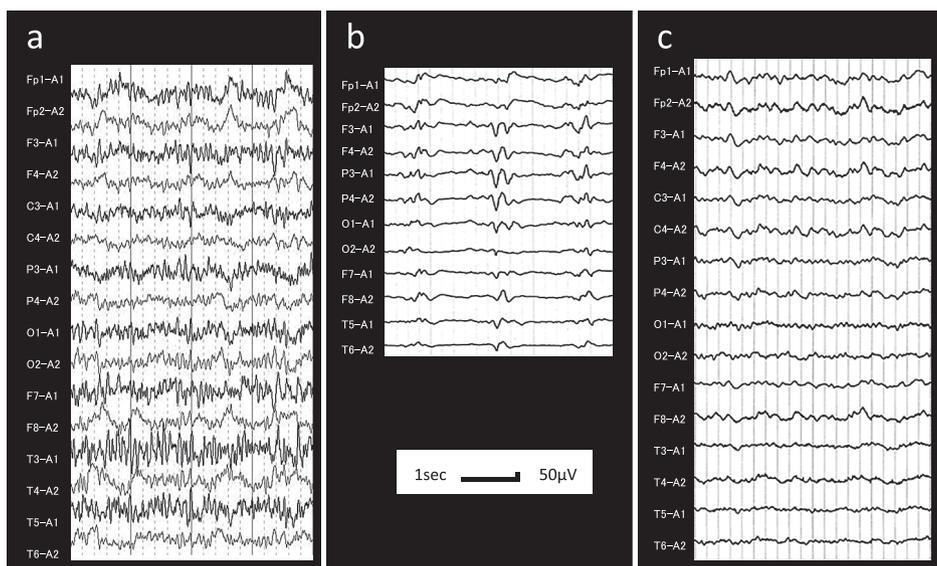


Fig. 3 Electroencephalography (EEG) course.

a: EEG on day 12 showed refractory ictal discharges predominantly in the left temporal regions. b: EEG on day 18 showed burst suppression pattern induced by intravenous anesthesia. c: EEG on day 52 primarily showed alpha waves and sporadic theta waves in the frontal regions.

ドカインでの経静脈麻酔で burst suppression を保ちつつ血漿交換療法を並行しておこない、第 24 病日にリドカインを中止、以後チアミラルを漸減したが発作は抑制されたままであった。血漿交換療法後はプレドニゾロン 40 mg/日 を投与し、以後漸減した。第 30 病日にはチアミラルを中止、人工呼吸器管理も終了した。この頃には顔面のみの部分発作を時折みとめていた。以後、経時的な認知機能、運動症状の改善をみとめ、第 42 病日には発語可能、第 45 病日には歩行可能となった。第 52 病日には日常会話は概ね可能となった。この時点での脳波は θ 波の混入はみとめるものの、 α 波主体であった (Fig. 3c)。第 54 病日に再検した頭部 MRI では FLAIR 画像で側頭葉外側皮質に高信号域をみとめ、病変は島皮質や頭頂部にも散在していた (Fig. 2d~f)。第 56 病日にリハビリテーション病院に転院となった。発症半年後には運動機能は回復したが、MMSE は 26/30 で軽度の超皮質性感覚性失語と記憶障害中心の認知機能障害の残存をみとめた。同時期に再検した頭部 MRI では、側頭葉外側を中心とした FLAIR 画像での高信号域は消失し、同部位の萎縮性変化をみとめた (Fig. 2g)。てんかん発作は多剤の抗てんかん薬 (レベチラセタム 3,000 mg, トピラマート 200 mg, クロバザム 10 mg) 内服により発作なく経過している。

考 察

本症例は、発熱をとまなう先行感染後に難治頻回の部分発作重積をきたし、てんかん治療に対して静脈麻酔と伴に早期からの一連の免疫療法を施行した急性脳炎の 1 例である。発熱が前駆し、てんかん発作で発症後、治療抵抗性の難治性の痙攣重積にいたった経過は NORSE の急性期の発症様式に一致すると考えられた。脳波所見では両側側頭葉に焦点を持つ発作波をみとめ、これも脳波での両側性発作、多焦点性発作をみとめるとする NORSE の既報告に合致した²⁾。NORSE の画像所見については、AERRPS、FIRES での報告をふくめ、病初期には画像変化に乏しいとされるが⁵⁾⁷⁾、一部には病初期から海馬・前障・視床・島皮質などに T₂ 延長病変をみとめるものや⁸⁾、病後期にびまん性の脳萎縮をきたす報告もあり⁵⁾⁹⁾、本症例の画像経過に相同すると考えられた。抗細胞表面抗原抗体の検索については抗 NMDAR 抗体のみ評価しており、同抗体は退院後に陰性であることが確認された。その他の既報告にある抗細胞表面抗原抗体 (抗 AMPAR 抗体、抗 GABABR 抗体、抗 LGI1 抗体など) は未評価である。これらに関連した脳炎は比較的免疫療法が有効であると考えられ、臨床像もことなることから肯定的ではないものの、本症例の正確な診断においては不十分な点は否めない。以上より、本症例は急性期の発症様式が NORSE に類似した、痙攣重積発作を呈した自己免疫性機序が想定される急性脳炎である、と評価した。

NORSE は自己免疫反応による炎症性疾患であるという説⁹⁾¹⁰⁾ が有力であるが、結論は出ていない。発熱の前駆、一過性の髄液細胞増多、一部の症例における抗神経抗体の存在⁴⁾ はこの説を支持するが、免疫療法への反応性は一般的に乏し

い。感染による一次性脳炎の可能性は、一部には感染性要因が証明される報告⁷⁾¹¹⁾ もあるもののそれが直接原因ではなく、二次的に惹起される免疫性機序がてんかん発生に関与していると考えられている。他方、病理変化については gliosis がみとめられるのみで、免疫細胞はみとめられず炎症所見にも乏しい²⁾ ことから、遺伝的素因に基づくてんかんであるという説⁶⁾¹¹⁾ もある。抗細胞表面抗原抗体との関連も明らかになっておらず、病因は均一でない可能性もある。以上より、現時点では NORSE は自己免疫性の炎症が関与すると推定されるが、原因不明の疾患群であると評価される。

NORSE は有効な治療法は確立しておらず、ステロイドパルス療法、intravenous immunoglobulin (IVIG)、血漿交換療法などの一次免疫療法に対しては不応性であるとされている。このような背景から、二次免疫療法としてエンドキサンパルス療法を施行し、奏功したという報告がある¹²⁾。また FIRES ではケトン食療法の有効性の報告がある¹³⁾。一般的に、難治性痙攣重積に対して抗てんかん薬による通常治療が奏功しないばあいには、静脈麻酔をもちいて burst suppression coma (BSC) の状態にすることが推奨され、より難治例では、免疫治療も試みるべきであるとされる¹⁴⁾。本症例では発症早期からのステロイドパルス療法と IVIG での免疫療法を試み、積極的な BSC によるけいれん重積の治療と並行して、第 18 病日という比較的早いタイミングで血漿交換療法を施行したことで、痙攣重積の期間の短縮と、その結果としての認知機能障害の抑制がえられた可能性がある。本症例の病態として先行感染によって惹起される二次性脳炎が推定されることから、発症早期において末梢血での液性免疫を抑制する IVIG、血漿交換療法がある程度有効であった可能性が推測される。診断確定をおこなった後に治療に移ることが理想的ではあるが、治療抵抗性の難治性けいれんによる予後不良な経過が想定されたことから、現時点では計測期間もふくめ抗体測定の限界も考慮し、抗体未確定のばあいにおいても、早期からの積極的な免疫療法の施行を試みる必要があると考えられた。

われわれは発熱をとまなう上気道炎症状が先行し、抗てんかん薬に不応性の難治性痙攣重積をきたし、早期からの免疫療法を施行した急性脳炎の 1 例を経験した。急性期の発症様式は NORSE に合致したが、明らかな原因は不明であった。難治性てんかんをきたす自己免疫性機序の関与がうたがわれる症例では予後不良な臨床経過が予想されることから、原因は明らかでなくともてんかん治療とともに、早期からの積極的な免疫療法を施行する重要性が示唆された 1 例であると考えられた。

本報告の要旨は、第 135 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54:46-49.
- 2) Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:417-420.
- 3) van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010;51:1323-1328.
- 4) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010;121:251-256.
- 5) Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52:185-189.
- 6) van Baalen A, Häusler M, Plecko-Starting B, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable auto-antibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics* 2012;43:209-216.
- 7) Glaser CA, Gilliam S, Honarmand S, et al. Refractory status epilepticus in suspect encephalitis. *Neurocrit Care* 2008;9:74-82.
- 8) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, et al. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001;42:1461-1467.
- 9) Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011;10:99-108.
- 10) Specchio N, Fusco L, Claps D, et al. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev* 2010;32:51-56.
- 11) Costello DJ, Kibride RD, Cole AJ. Cryptogenic new onset refractory status epilepticus (NORSE) in adults-infectious or not? *J Neurol Sci* 2009;277:26-31.
- 12) Kaneko J, Iizuka T, Asari H, et al. Retrospective review of 6 patients with new-onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: early intervention with intravenous cyclophosphamide may improve outcome (abstr). *Neurology* 2013;80:171
- 13) Nabbout R. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. *Epilepsia* 2013;54:54-56.
- 14) Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134:2802-2818.

Abstract**Acute encephalitis with refractory partial status epilepticus treated with early immunotherapies including plasma exchange: a case report**

Daisuke Yamamoto, M.D.¹⁾, Tsuyoshi Uchiyama, M.D.¹⁾, Tomoyasu Bunai, M.D.¹⁾, Keishiro Sato, M.D.¹⁾, Takako Shimizu, M.D.¹⁾, Keiko Tanaka, M.D.²⁾ and Toshihiko Ohashi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Seirei Hamamatsu General Hospital

²⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University Hospital

We describe a patient of acute encephalitis with refractory partial status epilepticus who was successfully treated with early immunotherapy. A 35-year-old male presented with generalized seizures a week after febrile upper respiratory illness. He developed refractory multifocal and generalized seizures despite multiple antiepileptic drug therapies, thereby requiring intubation on the 8th day after admission. No significant improvement was observed after steroid pulse and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapies. On the 18th day, he received plasma exchange (PE) therapy in combination with intravenous thiamylal and lidocaine to achieve burst-suppression coma. This multidisciplinary treatment led to remission of refractory status epilepticus and subsequent withdrawal from general anesthesia. Although anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in cerebrospinal fluid were negative, other neural surface antibodies may responsible for the development of status epilepticus in this case. Clinical features in this case, including previous good health, an antecedent febrile illness, and prolonged treatment-resistant status epilepticus, were similar to those of the acute phase of new-onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome. Consecutive use of glucocorticoids, IVIG, and PE in the early phase was speculated to ameliorate seizures by suppressing abnormal activation of humoral immunity. This indicates that early aggressive immunotherapy may prevent complications resulting from immune-mediated treatment-resistant status epilepticus.

(Clin Neurol 2014;54:715-720)

Key words: autoimmune epilepsy, immunotherapy, NORSE (new-onset refractory status epilepticus)
