



病初期の発作頻度増加に伴い髄液 IL-6 上昇を認めた cryptogenic new-onset refractory status epilepticus (NORSE) の 1 例

中田 遼志¹⁾ 寺澤 由佳^{1)*} 佐藤 健朗¹⁾
高津 宏樹¹⁾ 海渡 信義²⁾ 井口 保之¹⁾

要旨：症例は 25 歳男性である。発熱後の間代性痙攣で発症し、てんかん重積状態となった。発症様式は new-onset refractory status epilepticus (NORSE) の臨床像に合致し、最終的に cryptogenic NORSE (c-NORSE) と診断した。第 10 病日より複数の免疫抑制療法を導入したが、転帰は不良であった。髄液 IL-6 は脳波上の発作頻度が増加する第 6 病日から第 11 病日の間で著明に上昇しており、IL-6 は c-NORSE の病初期における発作増悪に関与する可能性が示唆された。

Key words：new-onset refractory status epilepticus (NORSE), cryptogenic NORSE, てんかん重積状態, 免疫抑制療法, IL-6

はじめに

New-onset refractory status epilepticus (NORSE) とは発症以前にてんかんやその他の神経疾患の既往がない患者に発症し、急性期に器質的疾患、中毒性疾患、また代謝性疾患を認めず、難治性てんかん発作が持続する臨床症状を呈する¹⁾。病初期の発作増悪過程で髄液 IL-6 が上昇した cryptogenic NORSE (c-NORSE) を経験した。

症 例

症例：25 歳、男性

主訴：痙攣、意識障害

既往歴：特記事項なし。

家族歴：家族内に類症なし。

生活歴：特記すべき薬物の曝露歴なし。飲酒は機会飲酒。

現病歴：25 歳時、入院 5 日前から頭痛を認め、入院 3 日前に 39°C の発熱を認めた。入院日の 9 時に夜勤を終えて退勤したことを同僚が確認している。19 時に屋外で倒れている状態で発見され、通行人が救急要請した。救急隊到着時に全身の間代性痙攣を認め、当院に搬送となった。

入院時現症：身長 175 cm、体重 79.7 kg、脈拍 82/分・整、血圧 119/64 mmHg、体温 36.8°C、SpO₂ 99% (室内気)、一般

身体所見に異常はなかった。

神経学的所見：意識は GCS: E3V2M6 であった。脳神経所見は、瞳孔は両側 3 mm、対光反射は直接、間接ともに迅速だった。頭部および眼球共同偏倚はなかった。四肢の筋緊張亢進は認めず、痙攣も認めなかった。痛み刺激には左右差なく反応した。Babinski 反射と Chaddock 反射はいずれも左で陽性だった。項部硬直および Kernig 徴候はなかった。

検査所見：血液検査で血算や血糖値に異常はなく、電解質、甲状腺機能は正常で、CRP の上昇もなかった。抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/Ro 抗体、抗 GAD 抗体、抗 MPO-ANCA、抗 PR3-ANCA はいずれも正常、可溶性 IL-2 セレブターは陰性だった。髄液所見は、外観は無色透明、初圧 160 mmH₂O、細胞数 22/μl (単核球のみ)、糖 63 mg/dl (血液：131 mg/dl)、蛋白定量 92 mg/dl、IgG index 0.41、髄液中の単純ヘルペスウイルス、水痘-帯状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型は PCR 法で陰性だった。一般細菌培養と抗酸菌培養は陰性、ムンプス、EB ウイルス、サイトメガロウイルスの血清 IgM 抗体および HIV 抗原は陰性、さらに既知の血清および髄液抗神経抗体 (抗 NMDA 受容体抗体、抗 AMPA 受容体抗体、抗 GABA(A)抗体、抗 GABA(B)抗体、抗 mGluR1 抗体、抗 mGluR5 抗体、抗 LGL1 抗体、抗 CASPER2 抗体、抗 Glu-R 抗体、抗 DPPX 抗体、抗 Neurexin3 抗体、抗 Iglon5 抗体) は陰性であった。頸胸腹部造影 CT で

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科 [〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8]

¹⁾ 東京慈恵会医科大学内科学講座脳神経内科

²⁾ 東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

(Received May 4, 2023; Accepted August 23, 2023; Published online in J-STAGE on November 22, 2023)

臨床神経 2023;63:843-846

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001879

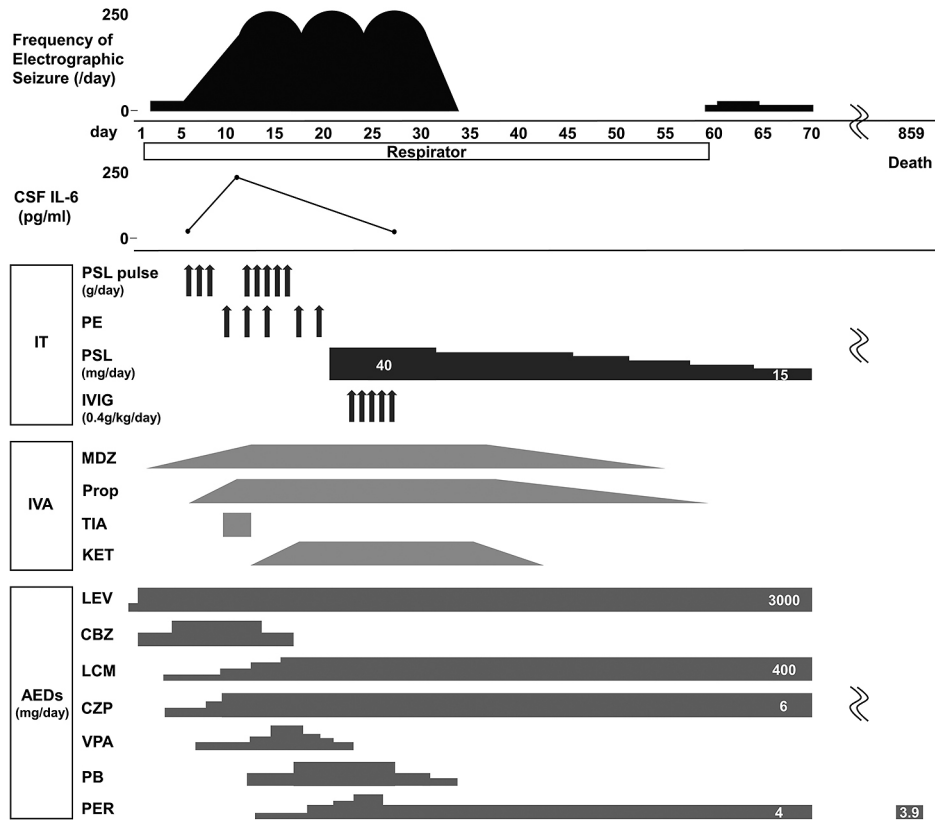


Fig. 1 Clinical course.

Convulsion improved after treatment of multiple AEDs and IVA, but frequency of electrographic seizure was worsened. The addition therapy with a second high-dose intravenous mPSL, PE, and IVIG improved frequency of electrographic seizure, but final outcome was unfavorable. CSF, cerebrospinal fluid; AEDs, antiepileptic drugs; CBZ, carbamazepine; CZP, clonazepam; IT, immunotherapy; IVA, intravenous anesthetic; IVIG, intravenous immunoglobulin; KET, ketamine; LCM, lacosamide; LEV, levetiracetam; MDZ, midazolam; mPSL, methylprednisolone; PB, Phenobarbital; PE, plasma exchange; PER, perampanel; Prop, propofol; TIA, thiamylal; VPA, sodium valproate.

悪性腫瘍は認めなかった。入院時頭部 MRI で脳実質に器質的異常や信号変化はなかった。

経過：臨床経過を Fig. 1 に示した。入院時髄液所見は単核球の細胞数上昇と糖の低下であり、痙攣を伴う髄膜炎（原因および機序不明）と考えアシクロビル静注とセフトリアキソンを開始した。またレベチラセタム投与にも関わらず、入院から 10 時間後にてんかん重積状態となり、人工呼吸器管理、および持続脳波計によるモニタリングを開始した。第 4 病日に右顔面から始まる全身痙攣が出現し、脳波では左頭頂部を焦点とした発作波に続き（Fig. 2A）、棘徐波複合へ移行する波形を認めた（Fig. 2B）。各種薬剤投与に加えてステロイドパルス療法を施行したが、持続脳波計で全般性発作波が持続した。第 10 病日の頭部 MRI の fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) 画像で脳表と両側海馬に信号上昇を認め、てんかん発作による脳症と髄膜脳炎と診断した（Fig. 2C, D）。培養検査は陰性、各種ヘルペスウイルスは PCR 法で陰性であり感染性機序は否定的と考え、自己免疫学性機序を考慮し、第 10 病日より単純血漿交換療法を計 5 回施行し、2 回目のステロイドパルス療法を施行した。ケタラール²⁾、フェノバル

ビタールおよびベランパネルを開始したが全般性発作波は持続し、プレドニゾロン 40 mg/日、さらに免疫グロブリン療法を 30 g/日で 5 日間施行した。第 32 病日より脳波上の発作波出現頻度は減少し、第 34 病日には消失した。髄液 IL-6 は第 6 病日に 10.9 pg/ml であったが第 11 病日 211 pg/ml と著明に上昇した。免疫抑制療法導入後の第 27 病日には 8.9 pg/ml に改善した。第 60 病日に人工呼吸器管理を終了した。気管切開後のため発語は不可能であったが筆談や身振りでの意思疎通が可能となった。しかしその後も全身性の痙攣は月に 1, 2 回の頻度で出現した。発症から 1 年 6 カ月後の頭部 MRI・FLAIR 画像では前頭葉優位の脳萎縮を認めた。また両側海馬に萎縮を認め海馬硬化症への移行を疑った（Fig. 2E, F）。最終的に菌血症による多臓器不全で発症から 2 年 4 カ月後に死亡した。家族の同意を得て病理解剖を実施した。

病理所見：両側海馬硬化を認めたが、痙攣重積後の変化として矛盾なかった。中枢神経系全般にトキソプラズマ虫体を含むミクログリア結節や膿瘍を認めたが、発症前に免疫不全の既往はなく、免疫抑制剤使用に伴う感染と考えた。NORSE の原因は特定できなかった。

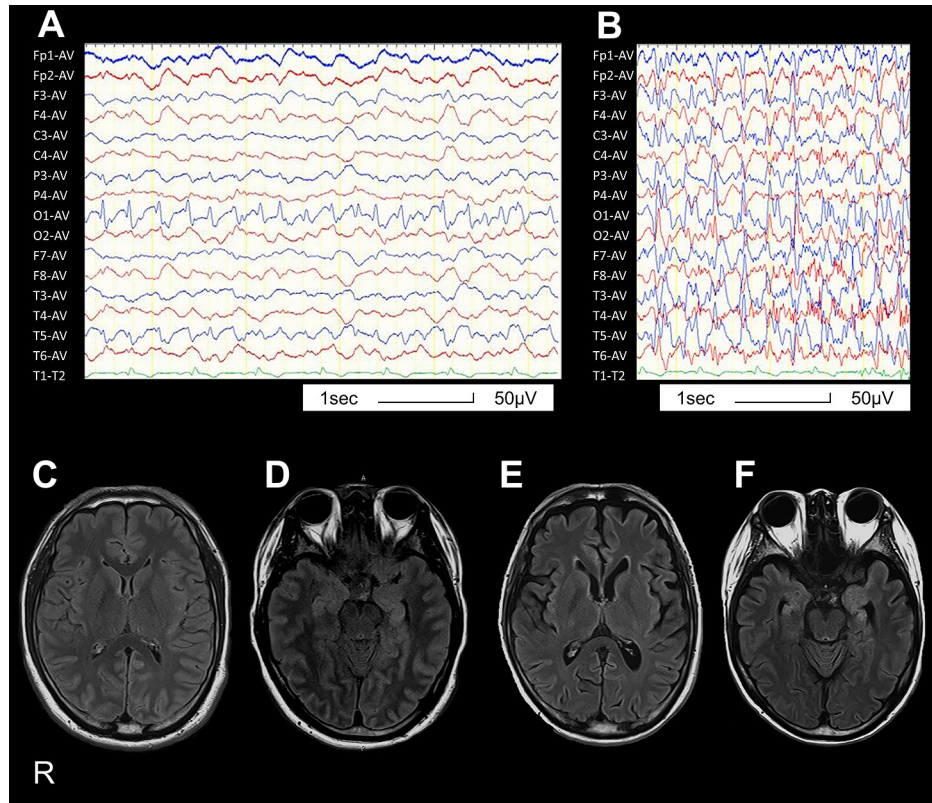


Fig. 2 Electroencephalogram (EEG) on day 4 and Brain MRI on day 10 and 1 year and 6 months after onset.

A: EEG shows spike wave in the left central region. B: EEG shows generalized spike and slow wave complex. C, D: FLAIR axial (3 T; TR 9,000 ms, TE 102 ms) shows mild hyperintense signal in brain surface, mainly the cortex. E, F: FLAIR axial (3 T; TR 9,000 ms, TE 102 ms) shows brain atrophy with frontal lobe dominance and bilateral hippocampal atrophy.

考 察

本症例は神経疾患の既往はなく、薬物使用歴はなく、代謝障害は認めず、画像検査で器質的異常がないことから NORSE の臨床像に合致し、複数の免疫抑制療法で改善を得た。

NORSE の原因が特定できない例を c-NORSE と呼ぶ¹⁾。NORSE に該当したシステマティックレビューでは半数が c-NORSE であった。判明した最多の原因は傍腫瘍性を含む自己免疫性脳炎であった³⁾。本症例の微生物検査は全て陰性であり、膠原病も指摘できなかった。傍腫瘍性神経症候群及び自己免疫性脳炎を考慮したが、造影 CT で悪性腫瘍は示唆されず、既知の抗神経抗体も全て陰性であった。剖検まで実施したが、NORSE の原因を特定できず c-NORSE と診断した。

C-NORSE の詳細な病態は不明だが、炎症を介したてんかん発生が推察されている⁴⁾。特に IL-6 は炎症が介在する神経細胞障害に重要である⁵⁾。NORSE の類縁疾患である febrile infection related epilepsy syndrome の症例では血清および脳髄液中での IL-6 高値が報告されており、同様に c-NORSE の病態へ IL-6 の関与が推察されている⁶⁾。c-NORSE に対する治療は確立しておらず、ステロイドパルス療法などの古典的な免疫抑制療法が施行される場合があるが効果は限定的である⁷⁾。

一方で上記の病態仮説から IL-6 受容体拮抗薬を導入し奏効した報告もある⁸⁾。本症例はステロイドパルス療法、単純交換療法、免疫グロブリン療法を継続し、次第に発作頻度は改善したが、最終的な転帰は不良であった。本症例でも髄液 IL-6 の上昇を認めたが、特筆すべきは発作頻度が増加する第 6 病日から第 11 病日にかけて著明に上昇しており、発作増悪の過程に IL-6 が関与している可能性が示唆された。本例の経過では感染性機序を否定しきかず免疫抑制療法導入開始の判断は困難であったが、第 10 病日よりも早期の治療介入により臨床経過の改善が期待できた可能性があると考えた。また現時点では保険適応外である IL-6 受容体拮抗薬の早期導入は、将来的な治療選択肢の一つとして考慮できるかもしれない。

謝辞: 抗神経抗体の測定にご協力頂いた北里大学医学部脳神経内科の飯塚高浩先生、またバルセロナ大学神経内科学の Josep Dalmau 先生に深く感謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、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) Hirsch LJ, Gaspard N, Van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus

- (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* 2018;59:739-744.
- 2) Fang Y, Wang X. Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2015;30:14-20.
 - 3) Lattanzi S, Leiting M, Rocchi C, et al. Unraveling the enigma of new-onset refractory status epilepticus: a systematic review of aetiologies. *Eur J Neurol* 2022;29:626-647.
 - 4) Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011;10:99-108.
 - 5) Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics* 2016;13:824-832.
 - 6) Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:820-822.
 - 7) Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurology* 2017;25:e396.
 - 8) Jun JS, Lee ST, Kim R, et al. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol* 2018;84:940-945.

Abstract

A case of cryptogenic new-onset refractory status epilepticus (NORSE) in which cerebrospinal fluid IL-6 was elevated with increased seizure frequency early in the disease: a case report

Ryoji Nakada, M.D.¹⁾, Yuka Terasawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Takeo Sato, M.D.¹⁾,
Hiroki Takatsu, M.D.¹⁾, Nobuyoshi Kaito, M.D., Ph.D.²⁾ and Yasuyuki Iguchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine

²⁾ Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine

A 25-year-old male presented with clonic seizures three days following a fever. The patient developed status epilepticus and required mechanical ventilation and intravenous anesthesia. The patient's epileptic seizures persisted despite administering intravenous anesthesia and multiple anti-epileptic drugs. The clinical presentation in this case, without pre-existing relevant neurological disorder and an active structural, toxic, or metabolic cause in the acute phase, was compatible with new-onset refractory status epilepticus (NORSE). After immunotherapy, including intravenous methylprednisolone, plasma exchange, and intravenous immunoglobulin therapy, the epileptic discharge on electroencephalogram (EEG) decreased gradually, and mechanical ventilation was discontinued. Nevertheless the final outcome was poor. The patient's condition was finally diagnosed as cryptogenic NORSE. The IL-6 levels in the cerebrospinal fluid showed a significant increase between day 6 and 11 after onset, during which time there was a rapid escalation in seizure frequency on EEG. Considering this, IL-6 may be involved in the process of seizure exacerbation.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:843-846)

Key words: new-onset refractory status epilepticus (NORSE), cryptogenic NORSE, status epilepticus, immune therapy, IL-6