

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

てんかんをめぐって (2011.03) 29巻:30～37.

Rasmussen脳炎の14歳女児例
機能的半球離断術後4年間の経過

高橋 悟, 松本直也, 佐々木彰, 荒木章子, 田中 肇, 宮本
晶恵, 梶野真弓, 沖 潤一, 小国弘量

Rasmussen 脳炎の 14 歳女児例： 機能的半球離断術後 4 年間の経過

高橋 悟¹⁾ 松本 直也¹⁾ 佐々木 彰¹⁾ 荒木 章子¹⁾
田中 肇^{1, 2)} 宮本 晶恵²⁾ 梶野 真弓³⁾ 沖 潤一³⁾
小国 弘量⁴⁾

はじめに

Rasmussen 脳炎は、主に小児期に発症し慢性に経過する限局性脳炎である。臨床的には、一側大脳半球に焦点を有する治療抵抗性の焦点性発作と持続性部分てんかん (epilepsia partialis continua, EPC) を生じることが多い。また、焦点側大脳半球は進行性に萎縮し、片麻痺が出現し、知的退行が進む¹⁾。生検脳の病理学的検索では、リンパ球浸潤、グリオシス、ミクログリアの活性化といった慢性炎症の像がみられる¹⁾。その病因として自己免疫の関与が指摘されており、血漿交換、ガンマグロブリン療法、ステロイド療法などの免疫療法が行われているが、効果は一時的である²⁾。現在のところ最も有効な治療法は、機能的半球離断術である。手術治療を受けるまでに長い時間が経過した場合には、手術にてけいれん発作が消失しても重度の知的障害は改善しないため³⁾、早期に機能的半球離断術を考慮すべきであるとの意見が多い⁴⁾。しかし、手術により運動機能、言語機能が障害される可能性があり、手術治療を選

択する決断は容易ではない⁵⁾。我々は、9歳時に Rasmussen 脳炎を発症し、その9か月後という早期に機能的半球離断術をうけた患者を診療する機会を得た。そこで、手術後4年間の臨床経過から本症の病態を考察する。

症 例

患者は、現在14歳の女子である。成長、発達の経過に異常はなかった。平成15年3月24日(7歳2か月時)より、咳嗽が続いていた。3月27日に学校で急に動きが止まり、意識消失する発作があり、近医へ救急搬送された。傾眠傾向を示す軽度の意識障害が持続し、脳波検査では右半球に高振幅徐波を認めた(図1)。37~38°C台の発熱が2日間続き、マイコプラズマ IgM 抗体価の上昇がみられた。マイコプラズマ感染に伴う限局性脳炎が疑われた。初回のけいれん発作から4か月後の平成15年8月に行った脳波検査では、右半球に棘徐波複合が出現していた(図2)。平成17年1月31日(初回発作から1年10か月後)、左上下肢に

¹⁾ 旭川医科大学小児科

²⁾ 北海道立旭川肢体不自由児総合療育センター小児科

³⁾ 旭川厚生病院小児科

⁴⁾ 東京女子医科大学小児科

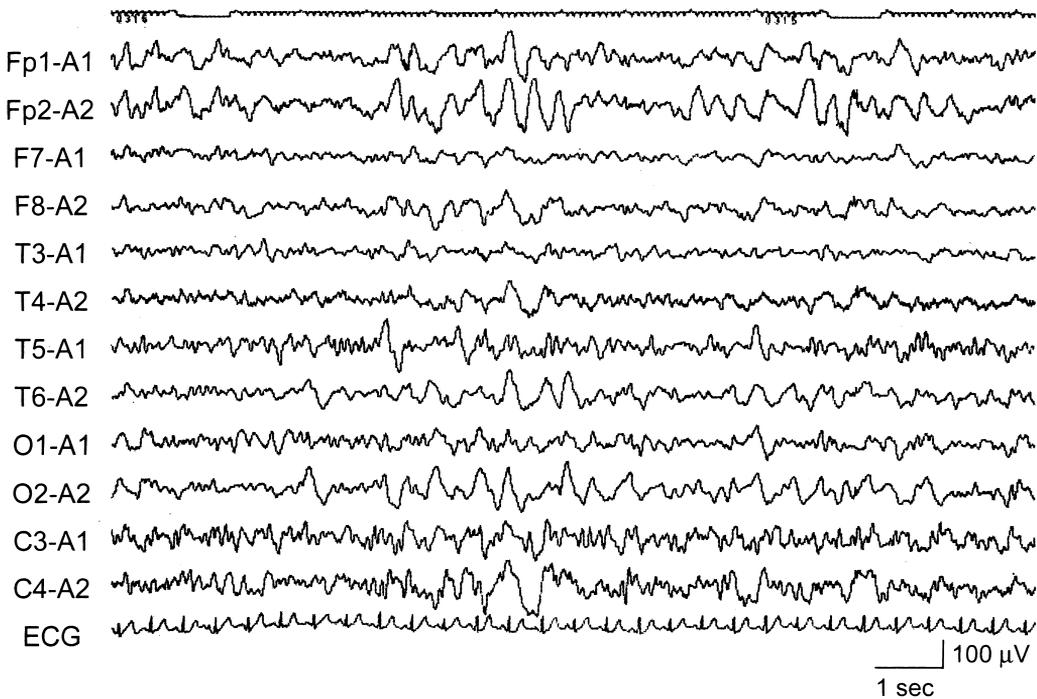


図1：安静閉眼時脳波（7歳2か月時、epilepsia partialis continua 発症の1年10か月前）。右半球に高振幅徐波が混入している。

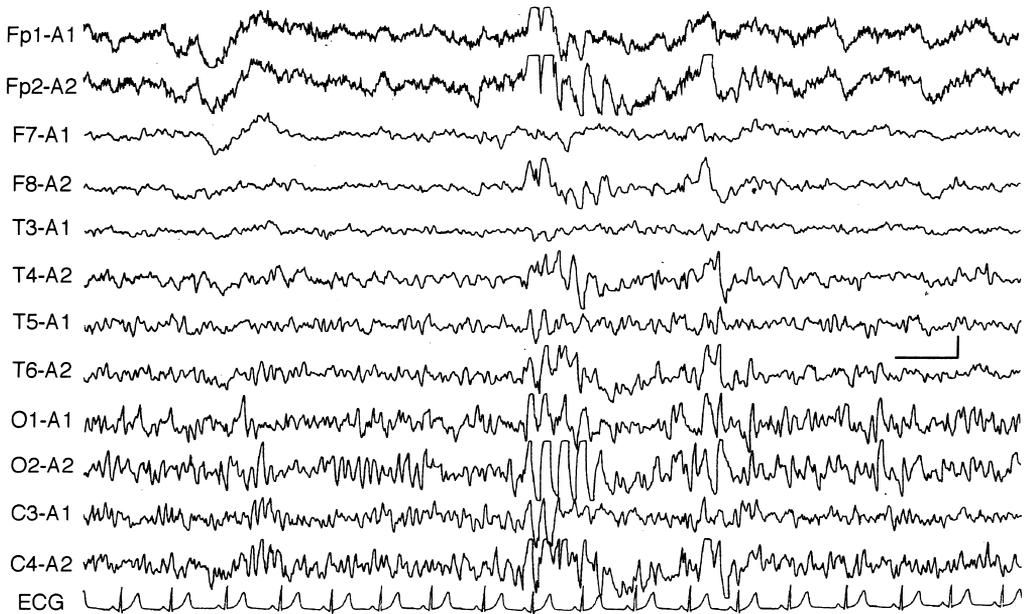


図2：安静閉眼時脳波（7歳7か月時、epilepsia partialis continua 発症の1年5か月前）。右半球に棘徐波複合が出現している。スケールは、1秒、100 μ V。

間代性けいれんが出現した。けいれん発作時に、意識障害は伴わなかった。発作時に記録した脳波では、右前頭中心部から2次性に右半球全体へ広がる棘徐波がみられた(図3)。種々の抗けいれん薬(VPA, ZNS, PHT, CLB, CZP, Midazolam)を用いた治療は効果がなく、EPCを生じた。右大脳半球の萎縮が出現し、EPC発症2か月後には左片麻痺がみられた。

Rasmussen脳炎と診断され、ガンマグロブリン療法、ステロイドパルス療法を試みられたが、効果は一時的であった。経時的に記録した脳波では、右大脳半球の基礎波が急速に徐波化していることが明らかであった(図4)。知的退行がみられ、EPCのために寝たきりの状態を余儀なくされた。平成17年10月25日(EPC発症9か月後)に、右大脳半球の機能的半球離断術を受けた(図5)。手術前に行った髄液検

査では、細胞数11/3(好中球2、リンパ球9)、総蛋白58mg/dl、糖48mg/dl、乳酸10.0mg/dl、ビリルビン酸0.48mg/dl、IgG index 0.68と総蛋白の上昇がみられた以外には異常はなかった。Rasmussen脳炎との関連が議論されている抗グルタミン酸受容体抗体(GluR ϵ 2抗体)は、血清および髄液にてともに陰性であった。また、サイトカイン(IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ)は、血清と髄液でともに有意な上昇はなかった。摘出された脳組織の海馬・扁桃体にはリンパ球浸潤と著明なグリオシスといった慢性炎症の所見がみられた。半球離断術後にけいれん発作は消失していたが、平成18年8月に発作性に嘔気・嘔吐が出現する自律神経発作が再燃した。右側頭葉の離断が不完全であったと考えられたため、右側頭葉の焦点切除術が追加された。以後、けいれん発作の

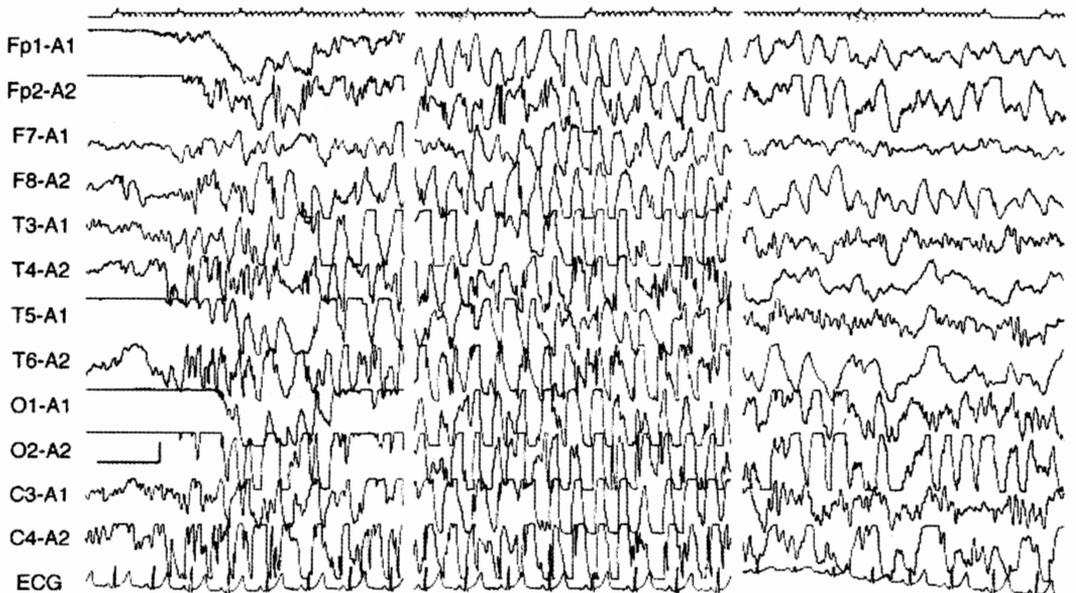


図3：発作時脳波(9歳0か月時、epilepsia partialis continua発症)。右前頭中心領域より棘波が出現し、右半球全体へ棘徐波が広がった。左上下肢の単純部分発作が持続していた。スケールは、1秒、100 μ V。

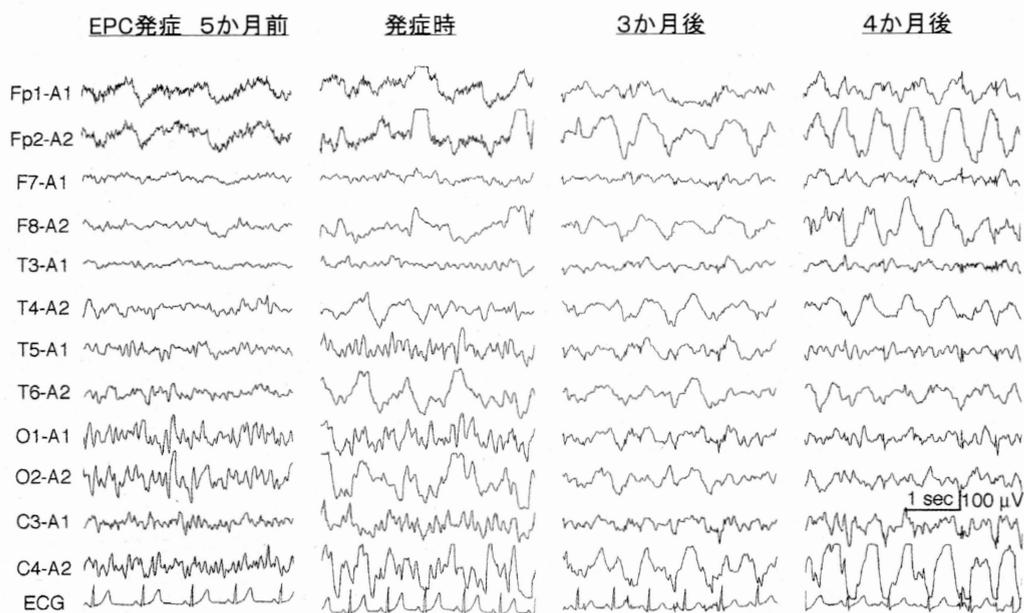


図4：安静閉眼時脳波。epilepsia partialis continua 発症後に、右半球の徐波化が急速に進んだ。

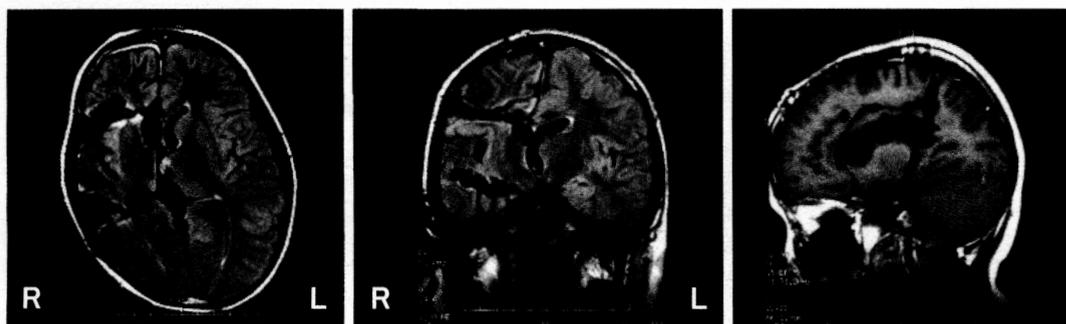


図5：頭部MRI FLAIR画像。epilepsia partialis continua 発症9か月後に、右大脳半球の機能的半球離断術が行われた。

再燃はなく、平成20年6月には全ての抗けいれん薬を中止することができた。手術側である右大脳半球の萎縮は進行しているが、反対側である左大脳半球に萎縮はなく（図6）、脳波上の棘波の出現も右大脳半球に局限している。手術後4年を経過して、左片麻痺、左側同名半盲は残るものの、独歩は可能である。知的障害の進行はなく、高校進学に向けて学習塾にも通っている（図7）。

考 察

Rasmussen 脳炎は、てんかん発作が難治に経過し、しだいに片麻痺と知的障害が出現し、適切な治療がないと“寝たきり状態”となる慢

性進行性の疾患である⁶⁾。治療に関しては、抗けいれん薬の効果は乏しく、ガンマグロブリン療法やステロイドパルス療法などの免疫療法の効果も一時的であり、早期に機能的半球離断術を考慮すべきであるとの意見が多い⁴⁾。

Pulsifer らは、米国 Johns Hopkins 大学病院で半球離断術を受けた Rasmussen 脳炎患者31名について、手術後5年の予後について報告している⁷⁾。手術を受けた患者の73%は、けいれん発作が完全に消失し、約半数ではすべての抗けいれん薬を中止できていた。しかし、手術後に認知機能が改善したのは3名（9.7%）のみで、20名（64.5%）は手術前後で変化がなく、8名（25.8%）では手術後にさらに低

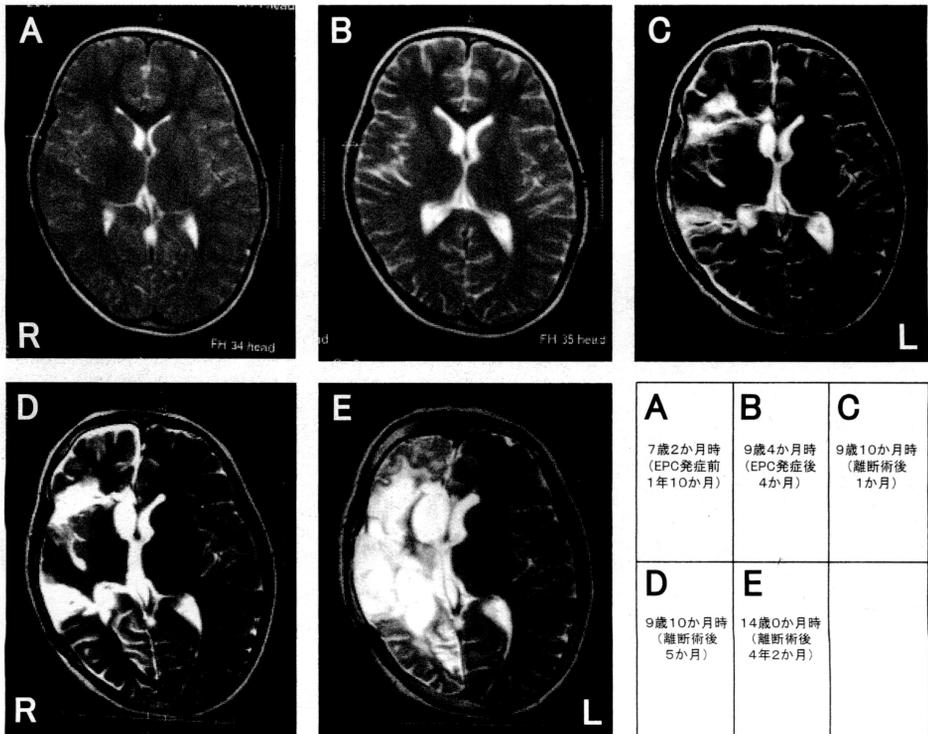


図6：頭部MRI 所見（T2強調画像）の経時的変化。epilepsia partialis continua (EPC) 発症後に脳萎縮が進行した。しかし、右大脳半球の機能的半球離断術後には、反対側である左大脳半球に萎縮性変化はみられない。

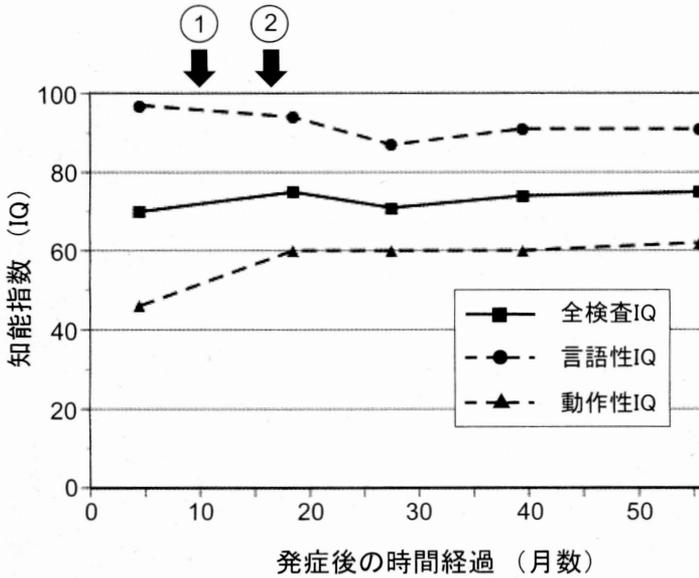


図7: 発症後の知能指数の推移。機能的半球離断術後3年10か月を経過して、知的退行はみられない。
①機能的半球離断術 ②焦点切除術。

トしていた。また、Terra-Bustamanteらは、ブラジルサンパウロ大学てんかん外科センターで手術治療を受けたRasmussen脳炎患者23名について、手術後5年の予後について報告している⁸⁾。けいれん発作が完全に消失していたのは11名(47.8%)であった。半球離断術を受けた21名の認知機能についてみると、11名(52.4%)では手術前後で変化はなく、8名(38.1%)では手術後にさらに低下していた。改善がみられたのは、2名(9.5%)のみであった。Rasmussen脳炎が慢性進行性の疾患であることを考えると、手術後5年を経過して60~70%の患者で知的退行が抑制されていたという事実は、半球離断術の有効性を示していると考えられる。

本症の病態ははまだ十分に解明されていないが、感染症に引き続く自己免疫反応の関与が推定されている。患者の脳には、細胞障害性T

細胞が浸潤しており、その細胞障害性T細胞から分泌されるタンパク分解酵素 Granzyme Bにより神経細胞はアポトーシスに陥ると考えられている⁹⁾。我々が経験した症例は、限局性脳炎に罹患し、その1年10か月後にEPCを発症した。しかし、機能的半球離断術後にはけいれん発作は消失し、反対側である左大脳半球の萎縮もみられない。また、これまでの報告にもあるように、手術後4年を経過して知的退行はみられない。以上の経過より、先行感染に関連した自己免疫反応が関与するのは、病初期の限局性脳炎に関してであり、その後の慢性進行性の経過には持続するてんかん発作による神経興奮毒性の影響が大きいと考えられる。この病態仮説は、病初期にはリンパ球浸潤とグリア細胞の活性化はみられるが神経細胞死はなく、病期が進行すると興奮性障害で観察される神経細胞死と海綿状変化が出現するという脳病理所見から

も支持される¹⁰⁾。半球離断によりけいれん発作が消失した患者の知的機能が維持されるのは、二次的に生じる神経興奮毒性を回避できたためと考えられる。小児の Rasmussen 脳炎患者においては、内科的治療に対する反応が乏しく片麻痺症状により QOL が低下してきた場合には、早期に半球離断術を考慮すべきである。

文 献

- 1) Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002; 125: 1751-1759
- 2) Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 2005; 128: 454-471
- 3) Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. A study based on the MNI series of 48 cases. *Adv Neurol* 1992; 57: 419-433
- 4) Vining EP, Freeman JM, Pillas DJ, Uematsu S, Carson BS, Brandt J, et al. Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy—the Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. *Pediatrics* 1997; 100: 163-171
- 5) Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaishi Y, Yano T, et al. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev* 2010 ; 32: 445-453
- 6) 高橋幸利、久保田裕子、山崎悦子、松田一巳。ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎。 *臨床神経* 2008; 48: 163-172
- 7) Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF, Vining EP, Carson BS, Freeman JM. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia* 2004; 45: 243-254
- 8) Terra-Bustamante VC, Machado HR, dos Santos Oliveira R, Serafini LN, Souza-Oliveira C, Escorsi-Rosset S, et al. Rasmussen encephalitis: long-term outcome after surgery. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 583-589
- 9) Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, et al. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002 ; 51: 311-318
- 10) Pardo CA, Vining EP, Guo L, Skolasky RL, Carson BS, Freeman JM. The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies. *Epilepsia* 2004; 45: 516-526

Summary

Clinical outcome at 4 years after functional hemispherectomy: a 14 years old girl with Rasmussen encephalitis

Satoru Takahashi¹⁾, Naoya Matsumoto¹⁾, Akira Sasaki¹⁾, Akiko Araki¹⁾, Hajime Tanaka^{1, 2)}, Akie Miyamoto²⁾, Mayumi Kajino³⁾, Junichi Oki³⁾, Hirokazu Oguni⁴⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Asahikawa Habilitation Center for Disabled Children, Asahikawa, Japan

³⁾Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, Asahikawa, Japan

⁴⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Rasmussen encephalitis (RE) is characterized by intractable epilepsy and progressive unilateral neurological deficits due to chronic localized encephalitis. Antiepileptic drugs are usually not effective to control seizures. Functional hemispherectomy, a surgical deafferentation of the affected hemisphere, offers a very high chance of seizure freedom. Here, we report the clinical outcome in a patient with RE who underwent functional hemispherectomy. The patient developed the focal motor seizures involving her left upper and lower limbs, and the left side of face at the age of 9 years, which evolved to epilepsy partialis continua. Many antiepileptic drugs, intravenous immunoglobulins and high-dose corticosteroids were tried without beneficial long-term effects. As the disease progressed, she gradually developed hemiparesis of her left limbs and progressive atrophy of the right hemisphere. EEG showed slowing of background activity with epileptic abnormality lateralized over the right hemisphere. The patient underwent functional hemispherectomy of the right hemisphere 9 months after the onset of RE. Four years after the operation, she is now seizure-free and is taken off all the antiepileptic drugs. She has not shown a cognitive decline (IQ: pre-op 70; post-op 75). Furthermore, follow-up MRI showed no atrophic changes in the left hemisphere despite the atrophic changes in the right hemisphere. Functional hemispherectomy is of benefit not only to seizure control but also to preventing from cognitive decline probably through protecting the unaffected hemisphere from seizure-induced excitotoxic brain injury.