

無呼吸発作を生じた側頭葉てんかんの2例

高松赤十字病院 卒後臨床研修センター¹⁾, 神経内科²⁾,
慶応義塾大学病院 臨床検査科 神経機能検査室³⁾

千葉 雄太¹⁾, 荒木みどり²⁾, 峯 秀樹²⁾, 武井 茂樹³⁾

要 旨

成人の側頭葉てんかんで無呼吸発作を生じた2例を経験したので報告する。症例1は20歳台男性。1日数回の発作性の呼吸困難があり受診した。来院時、一過性の無呼吸発作を認め、血液ガスで呼吸性アシドーシスを認めた。脳波では発作間欠期に左側頭領域に鋭波を認め、呼吸モニターでは覚醒時にも無呼吸を認めた。側頭葉てんかんによる無呼吸と診断し、カルバマゼピン投与にて無呼吸が消失した。症例2は70歳台女性。痙攣、意識障害で当院に救急搬送された。脳MRIで左側頭葉内側に異常陰影を認め、髄液中のウイルスが陽性であり、単純ヘルペス脳炎と診断し、それに伴う痙攣重積発作と診断した。人工呼吸管理下でアシクロビル、レベチラセタムを投与したが、無呼吸発作が頻発し人工呼吸器からの離脱に難渋した。無呼吸発作が側頭葉てんかんによると考え、ラコサミドを追加したところ、発作は改善し、人工呼吸器から離脱できた。

キーワード

側頭葉てんかん、無呼吸発作、単純ヘルペス脳炎

はじめに

てんかんの単独症状としての無呼吸発作は新生児や乳幼児では報告があるが^{1) 2)}、成人例は少ない。今回、無呼吸発作が主症状となった成人の側頭葉てんかん患者2例を経験したので報告する。

症例1

【患者】20歳台、男性

【主訴】呼吸困難

【既往歴】特記事項なし（周産期異常なし、熱性けいれんの既往なし）。

【家族歴】特記事項なし（てんかんの家族歴なし）。

【内服歴】特記事項なし。

【現病歴】当院受診の3カ月前から1日数回の発作性の呼吸困難があり、近医を受診した。過換気症候群と診断されたが、加療しても改善せず、当院呼吸器内科に紹介された。呼吸器内科では異常を指摘されず、神経内科に紹介された。その際、待合室で一過性の無呼吸発作を認めた。

【入院時現症】

意識清明、体温36.2℃、血圧114/60mmHg、脈拍80回/分・整、呼吸数15回/分。

胸部：心雑音なし、呼吸音正常。

腹部：平坦軟、肝脾触知せず。

四肢：運動麻痺なし。

【入院時検査所見】

血液検査：発作直後の血液ガスでpH 7.342、PaCO₂ 49.5mmHg、PaO₂ 76.7mmHgと呼吸性アシドーシスを認めた（表1）。

心電図：異常なし。

呼吸機能：%肺活量：122.8%、1秒率：94.6%。

胸部X線：異常なし。

胸部CT：異常なし。

頭部CT・MRI：異常なし。

呼吸モニター：夜間睡眠時と日中覚醒時の2回計測した。睡眠時には1時間当たり2.1回の無呼吸を認めたが、睡眠時のみならず覚醒時にも1時間

表1 (症例1)血液検査

<尿検査>		<生化学検査>		<内分泌>	
蛋白 (-)		TP	7.3 g/dl	TSH	2.3 μ IU/ml
糖 (-)		Alb	4.6 g/dl	FT ₄	1.73 ng/dl
		T-Bil	0.7 mg/dl	FT ₃	3.4 pg/dl
		D-Bil	0.4 mg/dl		
<血算>		ALP	228 IU/L	<動脈血ガス>	
WBC	$6.1 \times 10^3 / \mu$ l	AST	14 U/L	(発作時)	
RBC	$4.88 \times 10^6 / \mu$ l	ALT	18 U/L	pH	7.342
Hb	15.7 g/dl	LDH	129 U/L	PCO ₂	49.5 mmHg
Plt	$181 \times 10^3 / \mu$ l	CRP	0.1 mg/dl	PO ₂	76.7 mmHg
		BUN	11 mg/dl	(非発作時)	
		Cre	0.9 mg/dl	pH	7.405
		Na	141 mmol/l	PCO ₂	42.1 mmHg
		K	4 mmol/l	PO ₂	104.6 mmHg
		Cl	103 mmol/l		
		BS	92 mg/dl		

表2 (症例1)呼吸モニター

睡眠時のみならず覚醒時にも4.5回/時の無呼吸を認めた。

日時	状態	測定時間 (分)	無呼吸発作 回数(回)	平均無呼吸 時間(秒)	最長無呼吸 時間(秒)	無呼吸指数 (回/時)
入院3日目	睡眠	496	20	16.2	29	2.1
入院8日目	覚醒	292	22	13.1	29	4.5

当たり4.5回の無呼吸を認めた(表2)。

脳波：初回施行時と再検時に左側頭領域(T₃, F₇, A₁優位)に鋭波および棘・徐波複合を認めた(図1)。

【臨床経過】

X月に当院を受診。脳波異常よりてんかんと診断し、バルプロ酸を投与した。しかし、投与後も覚醒時と睡眠時に20~30秒程持続する呼吸困難発作は軽減せず、1分以内の意識減損を伴うことがあった。脳波所見を考慮すると、意識減損は側頭葉てんかんの複雑部分発作と推定されたが、低酸素による意識障害であった可能性も否定できない。さらに夜尿も生じた。夜尿は、部分発作(自律神経発作)としての尿失禁、二次性全般化発作による尿失禁、バルプロ酸による副作用³⁾が考えられ、いずれの場合もバルプロ酸が有効でないと判断した。そこで、バルプロ酸をカルバマゼピンに置換したところ夜尿は速やかに消失、発作性の呼吸困難もカルバマゼピンの増量とともに消失した(図2)。

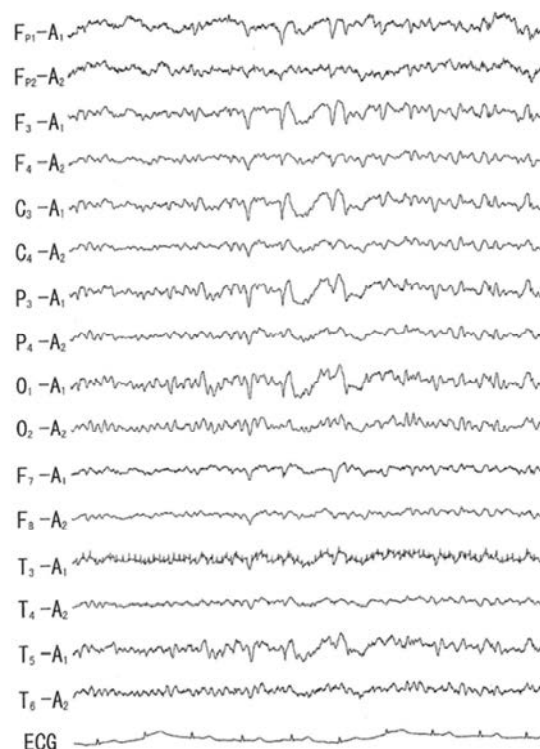


図1 (症例1)再検時脳波
左側頭領域(T₃, F₇, A₁優位)に鋭波と棘・徐波複合を認めた。

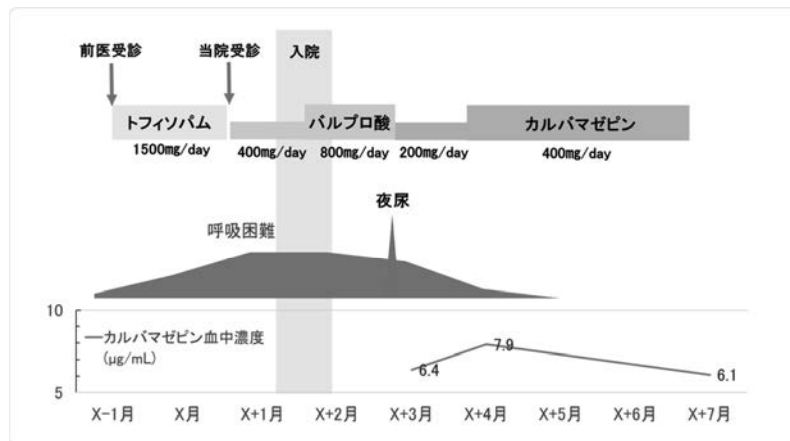


図2 (症例1)臨床経過

X月に当院を受診。脳波異常よりてんかん発作と考え、バルプロ酸を投与。しかし、投与後も呼吸困難発作は軽減せず、夜尿が生じた。再検査した脳波で側頭葉てんかんと診断しカルバマゼピンを投与すると夜尿は速やかに消失、呼吸困難発作もカルバマゼピンの増量とともに改善した。

表3 (症例2) 血液検査

<血算>			<生化学検査>			<動脈血ガス>	
WBC	9.05 × 10 ³ /μL	TP	6.7 g/dL	Na	133 mEq/L	pH	7.383
RBC	4.95 × 10 ⁶ /μL	ALB	3.3 g/dL	K	4.2 mEq/L	PCO ₂	46.8 mmHg
Hb	15.0 g/dL	T-Bil	0.8 mg/dL	Cl	94 mEq/L	PO ₂	68.4 mmHg
Ht	42.9 %	D-Bil	0.3 mg/dL	Ca	8.7 mg/dL	HCO ₃	25.8 mmol/L
MCV	86.7 fL	ALP	203 IU/L	T-Cho	183 mg/dL	BE	1.6 mmol/L
MCH	30.3 pg	ChE	301 IU/L	<u>BS</u>	<u>216 mg/dL</u>	SO ₂	94.3 %
MCHC	35 %	AST	30 IU/L	<u>Alc</u>	<u>8.4 %</u>		
PLT	227 × 10 ³ /μL	ALT	48 IU/L	CK	47 IU/L		
<凝固系>			LAP	60 IU/L	S-AMY	276 IU/L	
PT 時間	11 sec	LDH	279 IU/L	アンモニア	61 μg/dL		
PT INR	1.0	γ-GTP	29 IU/L	乳酸	<u>36.6 mg/dL</u>		
PT 活性	100 %	<u>CRP</u>	<u>0.44 mg/dL</u>				
APTT	23.5 sec	BUN	23.9 mg/dL				
		UA	4.9 mg/dL				
		Cre	0.5 mg/dL				
		eGFR	90.4 mL/min/1.73m ²				

症例2

【患者】70歳台、女性

【主訴】痙攣、意識障害

【現病歴】当院入院1週間前から高熱があり、痙攣、意識障害が出現した。当院入院3日前より発熱、嘔吐、意識障害の増悪を認めた。入院日の朝4時頃より高熱、6時頃より痙攣発作と眼球右偏位を認め、当院に救急搬送された。

【既往歴】2型糖尿病、高血圧。

【家族歴】特記事項なし。

【内服歴】アジルサルタン20mg、アムロジピン2.5mg、ドキサゾシン2mg、ビルダグリプチン50mg、エンパグリフロジン10mg。

【入院時現症】

GCS E4V1M1、体温38.2℃、血圧188/87mmHg、脈拍101回/分・整、呼吸数17回/分、SpO₂ 97%（室内気）。

瞳孔径：2mm/2mm、対光反射両側迅速。

右上肢優位の痙攣あり。

胸部：心雑音なし、呼吸音正常。

腹部：平坦軟。

【入院時検査所見】

血液検査：白血球数は9050/μlと軽度の増多、CRPは0.44mg/dLとごくわずかの増加であった（表3）。免疫検査では、血清中の単純ヘルペスウイルス（HSV）抗体が陽性。髄液検査では細胞数、

表4 (症例2)免疫検査, 髄液検査, 細菌培養

<免疫(血清)>			<髄液検査>		<細菌培養>	
HSV/CF	4 >	倍	色調	無色透明	静脈血	塗抹陰性
HSV-IgG/EI	(+)12.5		細胞数	205 / μ L	髄液	塗抹陰性
HSV-IgM/EI	(-)0.11		Mono 率	99 %	喀痰	塗抹陰性
VZV/CF	4 >	倍	Poly 率	1 %		
VZV-IgG/EI	(+)10.1		蛋白	100.7 mg/dL		
VZV-IgM/EI	(-)0.14		糖	106 mg/dL		
			HSV/CF	1 >		
			HSV 定量	2×10^2		
			HSV-IgG/EI	(+)1.32		
※ HSV-IgG 血漿 / 髄液 9.47 < 20			HSV-IgM/EI	(-)0.11		
			VZV/CF	1 >		
			VZV-IgG/EI	(+)0.27		
			VZV-IgM/EI	(-)0.19		

タンパクの増加を認め、髄液中の HSV が陽性であった(表4)。

【画像所見】

頭部 CT で左の側頭葉に淡い帯状の低吸収域を認め(図3)、頭部 MRI で左側頭葉内側部に浮腫性変化を認めた(図4)。

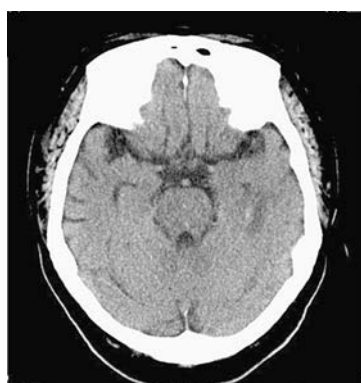


図3 (症例2)頭部 CT
左の側頭葉に淡い帯状の低吸収域あり

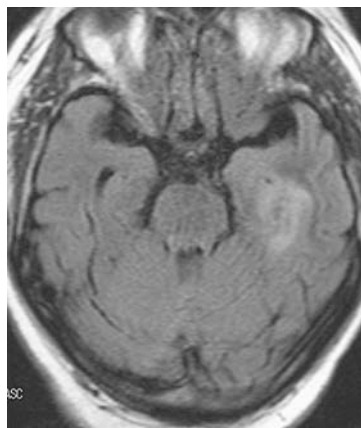


図4 (症例2)頭部 MRI
左側頭葉内側部に浮腫性変化あり

【臨床経過】

入院当日より ICU に入室し、ミダゾラム、フェンタニルでの鎮静下で挿管、人工呼吸管理を開始した。頭部 MRI、髄液検査の結果から HSV 脳炎と診断し、アシクロビル、メチルプレドニゾロン、免疫グロブリンの投与を開始、また痙攣に対してレベチラセタムの投与を開始した。入院5日目より自発呼吸を促すためミダゾラム、フェンタニルの減量を開始し、入院8日目に中止、同時に抗痙攣薬としてバルプロ酸を追加し、徐々に量を増やした。しかし、20~30秒程度の無呼吸発作が頻回にあり、人工呼吸器からの離脱が困難であったため気管切開を施行した。また、無呼吸発作時に一点を凝視している様子が認められ、側頭葉てんかんの複雑部分発作が考えられた。バルプロ酸の効果が乏しかったこともあり、バルプロ酸を漸減しラコサミドに切り替えたところ、無呼吸発作が減り、人工呼吸器からの離脱に成功した。その後は無呼吸発作はみられなくなった(図5)。

考 察

てんかんは発症率 0.5~1.0%で、幼児・小児期と、高齢期に高い二峰性の発症率を示す⁴⁾。小児期では先天異常によるてんかんや特発性てんかんが多い一方、高齢期では脳血管障害、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患などを背景とした症候性てんかんが多く、症状は自動症、意識消失、精神症状や記憶障害が特徴的とされる⁵⁾。今回経験したてんかん2例はいずれも無呼吸が問題であった。

症例1は若年男性で、唯一の主訴は発作性の一

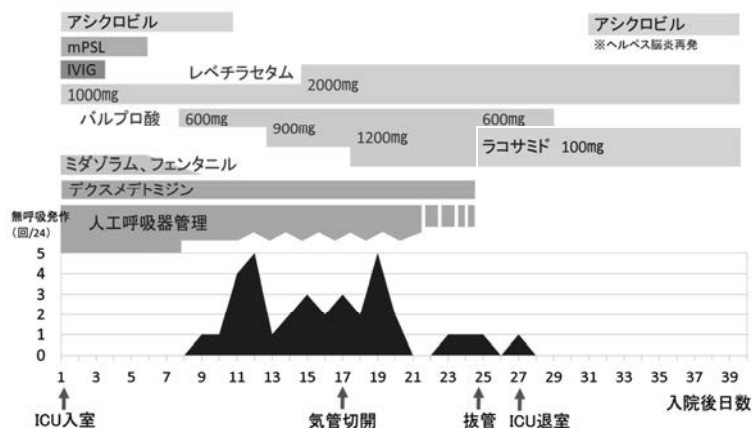


図5 (症例2)臨床経過

入院当日より鎮静下で人工呼吸管理を開始。頭部MRI、髄液検査の結果からHSV脳炎を疑いアシクロビル等を開始、また痙攣にレベチラセタムを開始した。入院5日目より鎮静を浅くしバルプロ酸を追加するも、無呼吸発作が頻発し人工呼吸器からの離脱が困難だった。バルプロ酸からラコサミドに切り替えたところ、無呼吸発作が減り、離脱に成功した。

過性の呼吸困難であった。このため、前医で過換気症候群と診断されたが、加療しても改善せず、当院の呼吸器内科に紹介されていた。当科受診時にたまたま呼吸困難を訴え、その時の呼吸状態が無呼吸であり、血液ガスにて呼吸性アシドーシスを認めたため無呼吸発作を疑い、さらに呼吸モニターで精査したところ覚醒時にも無呼吸を認めたため脳波所見と合わせててんかんの診断に至った。バルプロ酸を開始したが、無呼吸は改善せず、夜尿が新たに生じたため、バルプロ酸をカルバマゼピンに置換した。その結果、呼吸困難、夜尿共に消失した。その後、外来で継続加療していたが、発作の再発はなく、経過は良好であった。数年後、通院を自己中断したが、約20年後に他疾患で当院受診した際の問診で、薬物を内服しない状態でてんかん発作の再発がないということであり、予後良好であることが確認できた。本症例の診断は、発作症状として20～30秒程度の無呼吸発作（自律神経発作）とおそらく意識減損発作が見られ、発作間欠期脳波で左側頭領域に鋭波を認め、カルバマゼピンが有効であったが、てんかんの原因は特定できなかったことから、側頭葉てんかん（潜性性局在関連性てんかん）⁶⁾が考えられた。ただし、意識減損は、無呼吸による低酸素を原因とする意識障害の可能性もある。

症例2は高齢女性で、痙攣、意識障害で救急受診した。髄液検査と画像所見よりHSV脳炎と診断した。全身状態の悪化に伴い人工呼吸管理をした上で痙攣に対しレベチラセタムを投与していた

が、人工呼吸器からの離脱のため鎮静を浅くすると度々無呼吸発作を生じ、離脱が困難であった。発作間欠期の脳波では異常を認めなかったが、発作時に一点を凝視している様子が観察されたため、側頭葉てんかんが原因の無呼吸発作と考え、ラコサミドを追加投与した。その後、無呼吸発作が改善して人工呼吸器からの離脱に成功した。以降無呼吸発作は生じていない。本症例の診断は、発作症状として約20～30秒間の無呼吸（自律神経発作）と一点を凝視する発作（複雑部分発作が推定される）が見られたこと、頭部MRIで左側頭葉内側部の病変を認めたこと、ラコサミドが有効であったことから、HSV脳炎による側頭葉てんかん（症候性局在関連性てんかん）⁶⁾が考えられた。

今回の2症例は、若年男性と高齢女性のいずれも無呼吸発作が主症状の側頭葉てんかん患者であった。無呼吸を主症状とする小児の側頭葉てんかんの報告は散見される¹⁾。一方、成人のてんかん患者で無呼吸が主症状である報告は少ない^{7) 8)}。成人のてんかん患者で、睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome : SAS）の合併による無呼吸は報告されているものの⁹⁾、今回報告した2症例はいずれも覚醒下で無呼吸発作が生じており、SASのみでは説明ができない。側頭葉てんかんで無呼吸発作が生じる機序については、側頭葉からの発作波により大脳辺縁系や自律神経に異常をきたすことや¹⁾、扁桃体や海馬を直接刺激することで無呼吸を誘発できたとして、扁桃

体、海馬と無呼吸との関連が指摘されている¹⁰⁾。今回の2症例では、上記のような機序で側頭葉てんかんを直接の原因として無呼吸発作が生じていたと考えられる。

治療について⁶⁾、無呼吸発作が部分てんかんによるものであれば、部分てんかん治療の第一選択薬としてカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、次いでゾニサミド、トピラマートが推奨されており、これらを単剤で少量から開始し発作が抑制されるまで漸増するのが基本とされている。症例1ではカルバマゼピンのみで発作が改善している。一方、第一選択薬が無効だった場合、他の第一薬剤か、もしくは第二選択薬としてフェニトイン、バルプロ酸、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール、ガバペンチン、ラコサミド、ペランパネルの使用が推奨されている。症例2ではレベチラセタムが無効であったためラコサミドを追加したところ発作が改善している。以上より、成人の無呼吸発作の鑑別診断にてんかんを挙げ、適切な治療を行うことが重要と考える。

おわりに

無呼吸発作を主症状とした側頭葉てんかんの成人例（症例1）と無呼吸発作により人工呼吸器からの離脱が困難であった単純ヘルペス脳炎による症候性側頭葉てんかんの成人例（症例2）を経験した。無呼吸発作はsudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)との関連が指摘されており¹⁰⁾、時に致死的となる可能性がある。この点からも、成人発症の側頭葉てんかんにも無呼吸発作を生じることを念頭に置き、無呼吸発作を予防、加療することが大切である。

●文献

- 1) 赤池洋人, 中川栄二, 須貝研司, 他: 無呼吸を主症状とする乳児側頭葉てんかんの3例. 脳と発達 40: 33-37, 2008.
- 2) 宮川 正, Ojemann J: 内側側頭葉病変による無呼吸発作を主症候とした乳児てんかん. 小児の脳神経 32: 133, 2007.
- 3) 堀田秀樹, 浜野晋一郎, 福島清美: バルプロ酸による体重増加および夜尿について. てんかん研究: 176-178, 1990.
- 4) 神 一敬: 疾患に応じた神経診察 てんかん. 内科 122 (6): 1157-1160, 2018.
- 5) 小玉 聡, 渡辺雅子: 高齢初発てんかん. 精神医

学 60 (4): 347-358, 2018.

- 6) 日本神経学会 (監修), 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会 (編集): てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院, 東京, 2018.
- 7) 山崎信也, 伊藤 寛, 小川幸恵, 他: 歯科外来で呼吸停止となり救急搬送した側頭葉てんかんの1例. 日歯麻誌 36 (2): 212-213, 2008.
- 8) 石本智之, 三枝隆博, 北川 理, 他: 急性症候性発作の同定とその治療に難渋した, 急性脳症とみられる若年者の一例. てんかん研究 35 (2): 612, 2017.
- 9) Yildiz FG, Tezer FI, Saygi S: Temporal lobe epilepsy is a predisposing factor for sleep apnea: A questionnaire study in video-EEG monitoring unit. Epilepsy & Behavior 48: 1-3, 2015.
- 10) Lacuey N, Zonjy B, Londono L et al: Amygdala and hippocampus are symptomatogenic zones for central apneic seizures. Neurology (7): 701-705, 2017.