原 著

右視床梗塞を伴った睡眠時電氣的重積症 (ESES) の 1 例

A Child Case of Electrical Status Epilepticus During Sleep in Children (ESES)
with Infarction of the Right Thalamus

小 国 弘 量* 早 川 武 敏 福 山 幸 夫

要旨：われわれは、右視床梗塞を伴った Electrical status epilepticus during sleep in children (ESES) の 1 例を経験し、4 年 9 カ月間治療、終夜睡眠脳波を含めた臨床経過を観察できたので報告した。症例は現在 10 歳 0 カ月の女兒。4 歳 11 カ月時左半身痙攣重積症にて発症。5 歳 8 カ月時非定型欠神発作、向反発作を合併、脳波上、右側頭中心領域優位の広汎性遅棘徐波複合であり、non-REM 睡眠全期間を通じて spike and wave index = 95% と ESES の診断基準を満たした。頭部 CT で右視床梗塞が見出され、ESES の発現に視床障害の関与が示唆された。本例の ESES は極めて難治性で、ACTH 療法、MCT ケトン食療法にても一過性改善をみたのみであった。ESES の極期には、短期記憶、地誌的オリエンテーションの一過性障害があり、また経過中軽度 IQ の低下を認めた。

てんかん研究 1988 ; 6 : 47-57

Key Words: ESES, spike and wave index, thalamic infarction, short term memory, geographic orientation.

Electrical status epilepticus during sleep in children (ESES と略す) は、脳波上、徐波睡眠期を通して持続性てんかん波を認めながら、発作症状は明らかでないてんかんの一特殊型である。その記載は、1971 年 Patry ら¹⁰⁾ の 6 症例に遡るが、その特殊性ゆえに現在までの報告例は世界中で 50 例^{1,7,8,12,13)} にも満たない。しかしこの状態は、status epilepticus の中でも、てんかん発作の神経機序、睡眠機構との関連、更に知能荒廃の発生機序などに関して極めて示唆に富む病態と考えられる。今回、われわれは、明らかな右側視床障害を認める ESES の 1 例について、その治療に対する反応、終夜睡眠脳波所見の経過、神経放射線学的所見、神経心理学的異常などを詳しく検討し、若

干の知見を得たので報告する。

I. 症 例

現在 10 歳 0 カ月の女兒。家族歴に特記すべきことなし。妊娠、分娩ともに異常は認められず、発達は正常であった。4 歳 11 カ月、睡眠中 2 時間続く左半身痙攣で発症、その後近医にて脳波異常、CT 異常を指摘され、てんかんの診断のもとに治療を受けていた。5 歳 3 カ月時 1 時間続く同様の発作があり、更に 5 歳 7 カ月より非定型欠神発作や意識減損を伴う向反発作が出現した。近医による入院治療で発作の改善が認められないので、当科に紹介された (Fig. 1)。

5 歳 9 カ月当科入院時の現症では、理 学 的 所

* 東京女子医科大学小児科

[〒162 東京都新宿区河田町 8-1]

Hirokazu Oguni, Taketoshi Hayakawa, Yukio Fukuyama
Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College
1987年12月11日受理

Fig. 1 Clinical course and treatment of the patients with ESES. Abbreviations are as follows,
Status epi.=Status epilepticus, C.P.S.=Complex partial seizures

見, 粗大な神経学的所見, 眼底所見などに異常は認められなかった。検査所見では, 鈴木 Binet 式 IQ 100, 血液生化学所見, 尿ウリテスト, 血中乳酸, ピルビン酸, 髄液一般, 血糖などに異常は認められなかった。

脳波所見では, 覚醒時脳波で, 後頭優位の 8 Hz α 波が認められ, 時に 10~20 秒続く 2~2.5 Hz の広汎性遅棘徐波複合に一致して, 軽い意識減損に終始する非定型欠神発作が認められた。また入眠と同時に, 背景脳波がほとんど認識できないほど間断なく連続する 2~2.5 Hz の広汎性遅棘徐波複合に変わり, これが non-REM 睡眠期 (stage non-REM) に終始持続した (Fig. 2)。REM 睡眠期 (stage REM) にはこの広汎性遅棘徐波複合が中断され, 散発性の広汎性遅棘徐波複合や多焦点性棘波となり, 更に stage REM から stage non-REM に移行する時に, 前頭部から始まる棘波律動に一致して, 大きく開眼し筋トーンが脱失する部分発作を認めた (Fig. 3)。stage non-REM の stage 分類は, 背景活動が区別できないため, 不可能であった。広汎性遅棘徐波複合の占める時間を背景脳波の時間で除して % で表した棘徐波複合の出現率 (spike and wave index²⁾ 以下 SP.WI と略す) は, 95% にも達した。しかし stage

REM には, SP.WI は 12% であった。また全睡眠時間中の stage REM の占める割合 (% REM) は 11.5% と著明に減少していた。

Thiopental 負荷テスト (Lombroso et al⁵⁾, 1969) では広汎性遅棘徐波複合が消失し, 散在性の多焦点性棘波となり, 更に右側頭部で左側頭部に比べ β 波の出現が不十分であり, 彼らのいう type II 反応と考えられた。diazepam 静注負荷 (黒川ら³⁾, 1972) では, 右前, 中側頭部から, 二次性に全汎化する広汎性遅棘徐波複合が認められた (Fig. 4)。本症例は, 当科にて 4 年 3 カ月にわた

Fig. 2 All night EEG at 5 years 9 months old
Upper EEG=Awake record presenting the diffuse 2 Hz sharp wave and wave complex short bursts associated with the atypical absense.

Lower EEG=Non-REM sleep record presenting the continuous diffuse 2~2.5 Hz sharp wave and wave complex with no visible back ground activity. spike and wave index=95%

Fig. 3 Ictal EEG of the nocturnal partial seizures during REM sleep

Diffuse 2 Hz sharp wave and wave complex short burst was suddenly interrupted by the bifrontal irregular rhythmic spike discharges, which gradually reduced in frequency to the irregular high voltage wave burst. It lasted for about 2 minutes.

Fig. 2 Stage NonREM Sp-windex = 95%

Fig. 3

Fig. 4 Diazepam loading test

7.5 mg of diazepam was administered intravenously during Non-REM sleep. Continuous diffuse 2~2.5 Hz sharp wave and wave complex was suppressed, but it gradually developed from the right anterior and middle temporal lead, forming the secondarily generalized sharp wave and wave complex bursts.

り入院，外来を通じ詳細な観察が可能であったので，その治療的側面，脳波学的側面，神経放射線学的所見，神経心理学的側面について以下に述べる。

治療学的側面 (Fig. 1) : 5歳9カ月時，非定型欠神発作が抗痙攣剤 (VPA, CZP) で抑制困難であったため，ACTH 療法を開始したところ，発作，脳波，特に睡眠時脳波の異常はともに著明な改善をみた。しかし，ACTH 中止後1カ月頃より脳波所見が徐々に悪化し，6歳2カ月より再び非定型欠神発作が出現しはじめた。更に異常行動 (後述) が認められるようになったため，6歳5カ月時再入院した。入院後，非定型欠神発作や脳波異常に対して ACTH の効果は短期間しか望めない過去の経験に基づいて，今回は MCT ケトン食療法を開始した。その結果，覚醒時の非定型欠神発作は消失し，睡眠時の脳波異常も著明な改善をみた。その後8歳6カ月までの2年間 MCT ケトン食療法を続け，中止した。その間発作は，消失したままであったが睡眠時の脳波は徐々に悪化し，8歳8カ月時点で，SP.WI は95%となっていた。8歳8カ月時，睡眠時脳波の改善を目的として就寝前の diazepam syrup 0.5 mg/kg を就寝

直前に内服する方法を試み，終夜睡眠脳波にて SP.WI として95%から60~90%と改善をみた。しかし就寝前投与を連日続けたところ，徐々に眠気が出現し中断せざるをえなかった。その後従来の抗痙攣剤，PHT, PB, VPA を続けていたところ，9歳9カ月時の通常睡眠時脳波では，改善傾向がみられている。

脳波学的側面 (Fig. 5) : 終夜睡眠時脳波のヒブノグラム所見を中心に述べる。

5歳9カ月 : SP.WI ; stage I-IV = 95% , stage REM = 12% , % REM = 11.5%

6歳0カ月 (ACTH 療法1カ月後) : ACTH 療法にて，睡眠時の広汎性遅棘徐波複合は，周波数が早くなり，数，電位ともに大幅に減少し背景脳波の識別が可能となった。また発作性脳波異常は，右側頭中心領域に最も優位であった。SP.WI ; stage I-II = 44% , stage III = 52% , stage IV = 55% , stage REM = 4% , % REM = 33.7%

6歳5カ月 (ACTH 療法5カ月後) : ACTH 療法後，時間とともに睡眠時脳波所見は悪化した。特に広汎性遅棘徐波複合の周波数が遅くなり，電位が上昇，連続して出現するようになり，背景脳波の識別ができなくなってきた。SP.WI ; stage

Fig. 5 Sequence of the hypnogram, according to the treatment and age of the patient

- (1) 5 years 9 months old: spike and wave index;
stage I-IV=95%, stage REM=12%, % REM=11.5%
- (2) 6 years 0 month old (1 month after beginning of ACTH therapy):
spike and wave index; stage I-II=44%, stage III=52%, stage IV=55%, stage REM=4%,
% REM=33.7%
- (3) 6 years 5 months old (5 months after beginning of ACTH therapy):
spike and wave index; stage I-II=87%, stage III-IV=59%, stage REM=17%, % REM=9.3%
- (4) 6 years 6 months old (1 month after beginning of MCT ketogenic diet therapy) spike and wave
index; stage I-II=27%, stage III=36%, stage IV=38%, stage REM=0%, % REM=28.1%
- (5) 7 years 7 months old (14 months after beginning of MCT ketogenic diet therapy) spike and wave
index; stage I-II=58%, stage III=85%, stage IV=95%, stage REM=10%, % REM=27.7%
- (6) 8 years 8 months old (2 months after cessation of MCT ketogenic diet therapy) spike and wave
index; stage I-IV=95%, stage REM=10%, % REM=18.5%

I-II=87%, stage III-IV=59%, stage REM=17%, % REM=9.3%

6歳6カ月 (MCT ケトン食療法開始1カ月後): MCT ケトン食療法にて、再び脳波所見の著明な改善をみた。SP.WI; stage I-II=27%, stage III=36%, stage IV=38%, stage REM=0%, % REM=28.1%

7歳7カ月 (MCT ケトン食療法14カ月後): 6歳9カ月頃より再度脳波所見の悪化が認められてきた。この時の所見もそれを裏づけるものであり、睡眠深度が深くなるにつれ、SP.WIが増加した。SP.WI; stage I-II=58%, stage III=85%, stage IV=95%, stage REM=10%, % REM=27.7%

Fig. 6 EEG at the age of 9 years and 9 months old

- A: Awake record basic activity consisted of 8~9 Hz α wave with no paroxysmal discharges.
 B: stage I Rare isolate spike discharges were seen.
 C: stage II More frequent and higher voltage spike and wave discharges were seen.
 D: stage III-IV Almost continuous diffuse 2~2.5 Hz sharp wave and wave complex was recognized.

Fig. 7 Magnetic resonance image finding (SE 2,000/100) of the patient at the age of 9 years and 8 months old

Note the ill defined low intensity area, isointense to CSF, in the right thalamus with enlargement of the right lateral ventricle.

8歳8カ月 (MCT ケトン食療法中止後2カ月): 睡眠と同時に連続する広汎性遅棘徐波複合が出現し、ほぼ5歳9カ月と同様に stage non-REM の全経過を通じほとんど背景脳波の識別が不可能な脳波であった。SP.WI; stage I-IV = 95%, stage REM = 10%, % REM = 18.5%

9歳9カ月 (現在の脳波): 通常脳波検査において、睡眠時脳波を30分以上記録したが、明らかに改善が認められ、stage I-II では広汎性遅棘徐波複合が散在性に、stage III-IV では連続性に広汎性遅棘徐波複合が出現した (Fig. 6)。

CT, 脳血管写, Magnetic resonance of imaging (MRI) 検査所見: 5歳6カ月時の CT 所見は、4歳11カ月時、近医でとられた CT 所見と変化がなく、右側脳室の軽度拡大と、右の視床に一致した部位の enhance されない広汎な低吸収域が認められた。また、脳血管写では深部静脈の偏位、腫瘍陰影などは認められなかった。9歳8カ月時に MRI 検査を施行したが、右側視床欠損、右側脳室の軽度拡大した所見が、CT 所見に比べ、より明瞭に認められた (Fig. 7)。

神経心理学的経過 (Fig. 1): 5歳6カ月時の鈴

木 Binet 法による IQ は 100 であり、知的には正常範囲であった。6歳2カ月時の当科入院前後、自分の家の場所がわからなくなる、自分のベッドの場所やトイレの場所がわからなくなり、途方に暮れているなど場所のオリエンテーションがつかなくなることが非発作性にみうけられた。詳細に観察すると、何カ月も前の長期記憶、あるいは即時記憶は問題ないのに、朝食べた食事の内容がいえない、病棟で教えられた場所を覚えていない。数時間前の行動が言えないなどの短期記憶の障害も認められた。また防御的になり、母親を含め人前では寡黙となり、何を聞かれても笑ったまま何もいわない状態が続いた。非定型欠神発作は、1日10回前後認められたものの重積状態でもなく、非定型欠神発作中の異常行動そのものとは考えられなかった。この時点での鈴木 Binet 法テストでは、IQ = 65 と低値を示した。MCT ケトン食後1カ月の脳波改善後に施行した WPPSI 法による知能テストでは、VIQ < 45, PIQ = 46, TIQ < 45 であり IQ の低値と VIQ < PIQ のパターンを認めた (VIQ < 45 は、1点が多いため換算不能)。同時に施行した Illinois Test of Psy-

Fig. 8 The results of the Illinois Test of Psycholinguistic Abilities (ITPA)

Psycholinguistic Age (PLA) of the each category was estimated and compared between those at the ages of 6 years and 5 months and 9 years and 2 months because the scaled score (SS) could not be calculated over the age of 9 years old. Note the lower PLA of the verbal and manual expressions than the other categories, especially it was prominent at the age of 9 years and 2 months old.

- (1) Result at the age of 6 years and 5 months old (-----)
Mean PLA=2 years and 11 months old.
- (2) Result at the age of 9 years and 2 months old (—)
Mean PLA=6 years and 2 months old.

cholingistic Abilities (ITPA) においては, Psycholinguistic Age (PLA)=2歳11カ月, Scaled Score (SS) 平均値=16 と中等度の遅れが認められたが, その内容には一定の傾向が認められなかった。地誌的オリエンテーション, 短期記憶の障害は, MCT ケトン食療法後に徐々に消失したが自己防御的で, 新しい事柄にとりくむ意欲がない, 質問に対して寡黙になるなどの心理的異常は続いた。

経時的に IQ の経過を見たが, 7歳7カ月 WI SC-R IQ=66 (VIQ=67, PIQ=77), 9歳2カ月同 IQ=58 (VIQ=64, PIQ=66) であった。同時に施行した ITPA 検査では, PLA=6歳2カ月, SS=222 点で, 特にことばの表現, 動作の表現が他に比べ劣っていた (Fig. 8)。

II. 考 案

ESES に関しては, 最近 Tassinari らが Patry らの症例を含めた19症例について臨床脳波学的に検討している¹²⁾。その中では神経放射線学的に, 7例 (37%) に一側優位の脳萎縮を認めているが, それ以外に特異な所見の記載はない。われわれの症例では, 4歳11カ月の CT 所見, 更には9歳2カ月の MRI 所見より, 4歳11カ月のてん

かん発症以前に生じた陳旧性の右側視床の梗塞による右視床陰影の消失とそれに伴う側脳室の萎縮と考えられた。本症例では, 特異な右視床崩壊にもかかわらず, 粗大な神経学的異常は認められなかった。Thiopental 負荷⁵⁾ および diazepam 負荷⁸⁾ 時の脳波所見で, 右半球, 特に右側頭中心領域に強いてんかん源性焦点の存在が強く示唆されたことより, ESES と視床の障害との関連が示唆された。

大田原ら⁹⁾は, 広汎性遅棘徐波複合を呈する Lennox 症候群の病態生理における視床の重要性を協調している。また Gloor ら²⁾は Corticor eticular hypothesis の中で, 広汎性棘徐波複合は, 視床と易興奮性をもつ皮質との間の interaction により形成されるとして, 連続する棘徐波複合の形成に視床からの一定のリズム形成が必須としている。

また ESES では, 臨床発作と関連のない神経心理学的異常や精神症状の合併が強調されている¹²⁾。われわれの症例でも, 選択的な地誌的オリエンテーションや短期記憶の障害によると考えられる異常行動が一過性に認められた。これは治療による脳波の改善とともに, 3~4カ月の経過で消失した。その後睡眠脳波の悪化時でもこれら神

経心理学的異常が出現しなかったところをみると、本症状は ESES そのものよりむしろ、覚醒時の非定型欠神発作との関連が考えられた。しかし発作性でも、直接脳波上での発作波との対応もないため、非定型欠神発作そのものではなく、この時の発作波が右側頭中心領域優位であることと合わせ、欠神発作に伴う同部の大脳皮質機能障害に由来するのではないかと考えられた。事実、地誌的オリエンテーションの障害は右半球の障害、また短記憶の障害は側頭葉の障害が、解剖学的に考えられている¹¹⁾。

経過中の神経心理学的所見の推移では、ESES 極期の6歳5カ月と9歳2カ月時のITPAと比較すると、ことば、動作の表現力などの表現過程の低下が明らかになってきている。また軽度ながら、WISC-R 特にPIQの低下傾向が認められる。これらの結果は、その間、発作が抑制されていることを考え合わせると、ESESと神経心理学的退行との関連を示唆する所見ではないかと考えられる。しかしITPAにおける障害と解剖学的障害位置との関係についてまだ報告がないこと、またこの結果が本例のようなESESに特異的と言えるかどうか、さらに前述の一過性の地誌的オリエンテーションや短期記憶の障害などとの関連など含めて、今後更に検討が必要であろう。

また松岡ら⁶⁾は、頭頂葉に焦点を持つ非定型欠神発作重積症において一過性の選択的な頭頂葉の高次脳機能障害を認めている。Tassinariら¹²⁾も、彼らの症例において即時記憶と時間的空間的方向性の障害や言語の障害、集中力の欠如、多動、攻撃性などの行動異常、また明らかな精神病的徴候をESESの極期に認めている。そしてこれらの精神症状は、脳波の改善と共に消失していくが、完全に発症前状態に回復することは困難とし、てんかんとして予後はよいが、精神的知的予後は、不良としている。

今回われわれはACTH、MCT ケトン食など積極的な治療を施行したが、両治療法ともに脳波に対する効果は一過性であった。現在ESESの状態がくずれ、睡眠時脳波が改善しはじめてきたが、この間治療法は特に変更しなかったため、加齢、発達に伴う自然経過上の改善と考えられる。

ESESの臨床脳波学的特徴の解析や、てんかんの病態生理学上の位置づけは、まだ十分解明されたとはいえない。著者らは本例の今後を更に詳細に検討してゆく予定である。

文 献

- 1) Billard C, Autret A, Laffont F, Lucas B, Degiovanni E. Electrical status epilepticus during sleep in children: A reappraisal from 8 new cases. *Sleep and Epilepsy*. ed by Sterman, MB, Shouse MN, Passouant P. New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, **1982**; 465-479.
- 2) Gloor P. Electrophysiology of generalized epilepsy. In: *Electrophysiology of epilepsy*. ed by Schwartzkroin PA, Wheal HV. New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, **1984**; 107-136.
- 3) 黒川 徹, 横田 清, 満留昭久, 柴田留美子. Diazepam 静注時脳波の臨床的意義. *脳と発達* **1979**; 6: 363-371.
- 4) Kirk SA, McCarthy JJ, Kirk WD. Examiners manual Illinois test of psycholinguistic abilities. Revised edition. 日本版著: 三木安正, 田口恒夫, 上野一彦, 越智啓子. 東京: 日本文化科学社, **1973**; 23-76.
- 5) Lombroso CT, Erba G. Primary and secondary bilateral synchrony in epilepsy. *Arch Neurol* **1970**; 22: 321-334.
- 6) Matsuoka H, Okuma T, Ueno T, et al. Impairment of parietal cortical functions associated with episodic prolonged spike and wave discharges. *Epilepsia* **1986**; 27: 432-436.
- 7) Morikawa T, Seino M, Osawa T, Yagi K. Five children with continuous spike and wave discharges during sleep. In: *Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence*. ed by Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P. Current Problems in Epilepsy. London, Paris: II John Libbey Eurotext, **1985**; 205-212.
- 8) 難波栄二, 吉野邦夫, 竹下研三, 笠木重人. Subclinical electrical status electricus induced by sleep の症例. *臨床脳波* **1983**; 25: 639-642.
- 9) 大田原俊輔: Lennox 症候群とその周辺. 原 俊夫, 平井富雄, 福山幸夫編: てんかんの臨床と理論. 東京: 医学書院, **1974**; 57-78.

- 10) Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. A clinical and Electroencephalographic study of 6 cases. *Arch Neurol* **1971**; 24: 242-252.
- 11) Sturb R, Black FW. The mental status examination in neurology. 上田 敏, 監訳: 高次脳機能検査法. 東京: 医歯薬出版, **1977**; 76-152.
- 12) Tassinari CA, et al. Electrical status epilepticus during sleep in children (ESES). *Sleep and Epilepsy*. ed by Sterman MB, Shouse MN, Passouant P. New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, **1982**; 465-479.
- 13) 山本尚文, 井上英雄, 大田原俊輔. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep の 2 症例. *小児の脳神経* **1978**; 2(6): 425-432.

Summary

A Child Case of Electrical Status Epilepticus During Sleep in Children (ESES) with Infarction of the Right Thalamus

Hirokazu Oguni, Taketoshi Hayakawa, Yukio Fukuyama

We reported a case, a 10 years old girl, with ESES with infarction of the right thalamus confirmed by CT scan and MRI. She began to have nocturnal hemiconvulsion at the age of 4 years 11 months old and atypical absence and unconscious adverse seizures at the age of 5 years and 7 months old. Overnight EEG recording at the age of 5 years and 11 months revealed that diffuse bilateral synchronous 2~2.5 Hz sharp and slow wave complexes with right hemispheric dominance continued throughout the period of non-REM sleep without any discernible background activity (sp.w index = 95%).

Her seizures gradually became more frequent and abnormal behaviors, the disturbance of short term memory and geographic orientation appeared. Institution of MCT ketogenic diet therapy successfully controlled the above troubles, but the improvement to the ESES was only transient for the period of observation of 4 years and 9 months.

We suggested that a loss of thalamic function may contribute to the genesis of such a rare epileptic condition as ESES and the continuous spike and wave complexes could cause the selective impairment of the higher cortical functions.

J. Jpn. Epil. Soc. 1988; 6: 47-57