

## 症例報告

## 難治性てんかんに臭化カリウムが奏効した new-onset refractory status epilepticus syndrome の 1 例

武井 潤<sup>1)2)</sup> 武井 藍<sup>1)</sup> 野妻 智嗣<sup>1)\*</sup>  
 中原 啓一<sup>1)</sup> 渡邊 修<sup>2)</sup> 高嶋 博<sup>2)</sup>

要旨：症例は 40 歳男性である。発熱後に強直間代発作で発症し、入院後てんかん重積状態となったため、鎮静・人工呼吸器管理を要した。ステロイドパルス療法、免疫グロブリン療法、免疫吸着療法を行い、てんかん重積状態は改善したが、難治性てんかんが残存した。複数の抗てんかん薬を使用したが発作を繰り返したため、臭化カリウムを開始したところ発作が抑制された。臭化カリウムは小児において脳炎後の難治性てんかんに有効とされる。本症例は new-onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome と提唱される症候群と考えられ、臭化カリウムが難治性てんかんに有効であった。

(臨床神経 2016;56:759-763)

Key words：new-onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome, 自己免疫性脳炎, てんかん重積状態, 難治性てんかん, 臭化カリウム

## はじめに

New-onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome とは先行感染後に強直間代発作、てんかん重積状態で発症し、慢性期には難治性てんかんが持続する症候群であり、Wilder-Smith らが 2005 年に提唱した概念である<sup>1)</sup>。近年、NORSE syndrome の原因として自己免疫学的機序が推測されており、急性期には積極的な免疫治療を推奨する報告はあるが、慢性期の難治性てんかんに対する治療に関する報告は少ない。小児科領域においては NORSE syndrome と同様の病態と考えられる脳炎後の難治性てんかんに臭化カリウムが有効であるとされる。今回、臭化カリウムが NORSE syndrome の難治性てんかんに有効であった症例を経験したため報告する。

## 症 例

症例：40 歳、男性

主訴：痙攣

既往歴：副鼻腔炎。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2014 年 1 月某日から発熱し、4 日後（第 1 病日）に意味不明な発言、異常行動が出現し、強直間代発作を認めため、A 病院に搬送された。意識レベルは GCS: E1V1M4 で、

髄液所見は細胞数 13/μl（多核球 2/μl, 単核球 11/μl）、蛋白 61.8 mg/dl, 糖 85 mg/dl であった。辺縁系脳炎が疑われ、アシクロビル、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン療法が施行された。ホスフェニトイン投与もてんかん重積状態が持続したため、ミダゾラム、プロポフォールを追加したが発作は持続した。精査加療目的で第 12 病日に鹿児島大学病院神経内科へ転院となった。転院時、人工呼吸器管理にて鎮静されていたが、左頬部を中心とした部分発作を頻回に認めた。インフルエンザ抗原は陰性であり、血液検査では甲状腺機能、ビタミン B1、乳酸、ビルビン酸は正常であった。各種自己抗体検査では抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-B 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、抗 GAD 抗体、ACE、リゾチームはいずれも陰性であったが、抗 SS-A 抗体 21.3 IU/ml（正常値 7 未満）、抗サイログロブリン抗体 96 IU/ml（正常値 28 未満）、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 35 IU/ml（正常値 16 未満）は高値を認めた。傍腫瘍性神経症候群に対する抗神経抗体である抗 NMDA 受容体抗体、抗 VGKC 複合体抗体、抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体、抗 titin 抗体、抗 SOX1 抗体、抗 recoverin 抗体、抗 Ma2/Ta 抗体、抗 CV2 抗体、抗 amphiphysin 抗体はいずれも陰性だった。髄液での培養は一般・抗酸菌とも陰性で、単純ヘルペス、ヒトヘルペス 6 型は PCR 法で陰性であった。頭部 MRI では fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で両側側頭葉内側から島にかけて高信号域をみとめた (Fig. 1)。

\*Corresponding author: 恒心会おぐら病院神経内科 [〒 893-0023 鹿児島県鹿屋市笠之原町 27 番 22 号]

<sup>1)</sup> 恒心会おぐら病院神経内科

<sup>2)</sup> 鹿児島大学病院神経内科・老年病学講座

(Received July 2, 2016; Accepted September 16, 2016; Published online in J-STAGE on October 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000925

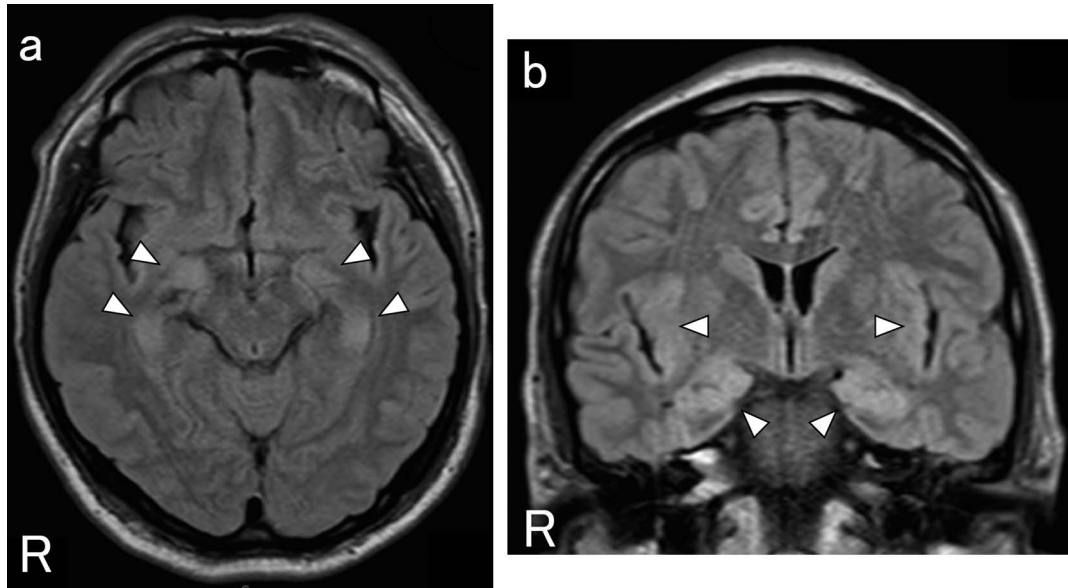


Fig. 1 Brain magnetic resonance images.

a, b: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) axial (1.5 T; TR 11,000 ms, TE 100 ms) and coronal (1.5 T; TR 11,000 ms, TE 100 ms) images on day 10 showed hyperintensity in bilateral medial temporal lobes and insular cortices (white arrowheads).



Fig. 2 Electroencephalogram (EEG) on day 13.

EEG showed generalized multiple spike and wave complexes.

胸腹部造影 CT では異常所見はみとめなかった。脳波検査では発作時に全般性棘徐波複合および多棘徐波複合をみとめた (Fig. 2)。自己免疫性脳炎の可能性が高いと考え、免疫療法と

して第 3 病日から第 70 病日の間にステロイドパルス療法を計 4 回施行した。てんかん重積状態に対してはミダゾラム 10 mg/h, プロポフォール 18 mg/h の経静脈麻酔投与とし、抗

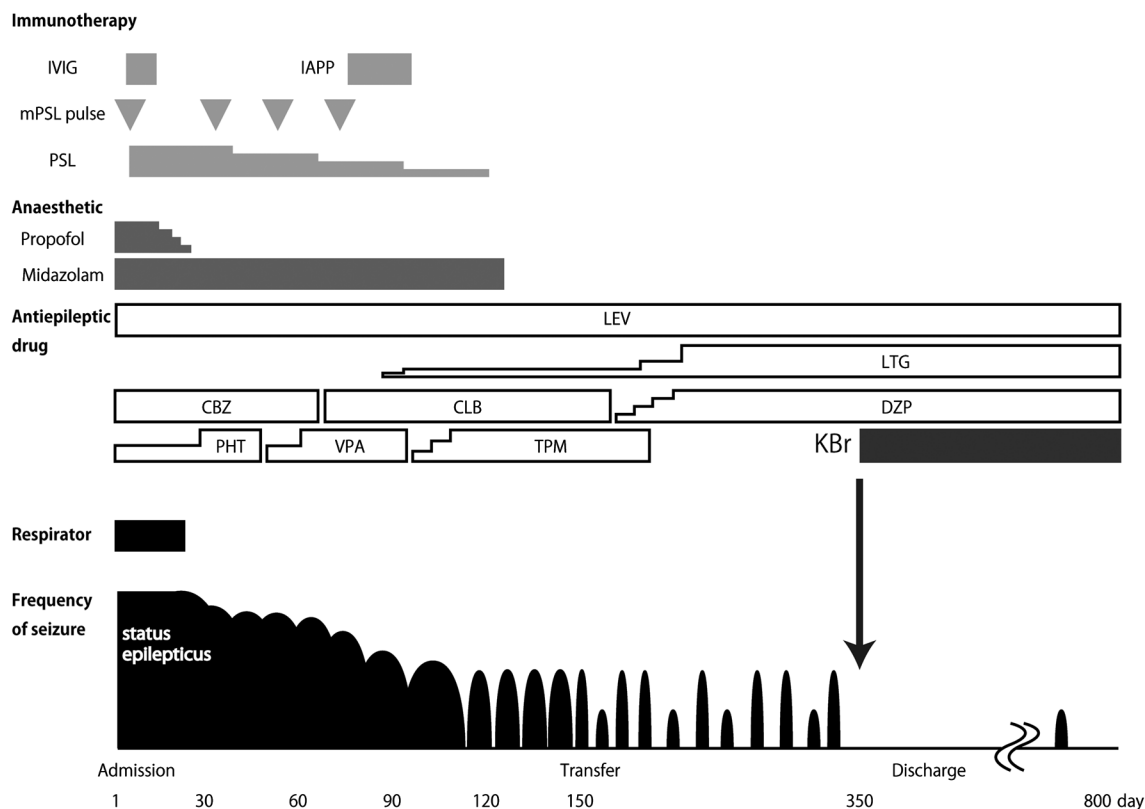


Fig. 3 Clinical course.

Though status epilepticus was improved after immunotherapy, refractory epilepsy still remained. The addition of potassium bromide resulted in a significant reduction of seizures. IVIG, intravenous immunoglobulin; IAPP, immunoadsorption therapy; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone; PHT, phenytoin; LEV, levetiracetam; CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; VPA, sodium valproate; TPM, topiramate; DZP, diazepam; LTG, lamotrigine; KBr, potassium bromide.

てんかん薬はレベチラセタム 3,000 mg に加え、フェニトイン 150 mg およびカルバマゼピン 400 mg を併用した。治療により意識レベルが改善し徐々に痙攣の頻度が減少したため、第 24 病日に人工呼吸から離脱した。覚醒レベルは回復し、会話も可能となったが記憶障害が持続した。またミダゾラムを中止すると痙攣を起こす状態が続いた。第 86 病日から免疫吸着療法を週 2 回、計 7 回施行したが、記憶障害、痙攣の頻度に改善をみとめなかった。抗てんかん薬はフェニトインを 300 mg まで漸増したが効果乏しく、フェニトインとカルバマゼピンを中止とし、バルプロ酸 800 mg、クロバザム 20 mg としたが痙攣の抑制が得られなかった。そのためバルプロ酸、クロバザムを中止し、レベチラセタム 3,000 mg、トピラマート 150 mg、ラモトリギン 50 mg を併用することでミダゾラムが中止可能となった。第 158 病日に当院転院となった。

入院時現症：身長 167 cm、体重 65 kg、血圧 110/70 mmHg、脈拍 80/分・整、体温 36.0°C、SpO<sub>2</sub> 98%。一般身体所見に異常はみとめなかった。

神経学的所見：意識は清明。短期記憶障害、注意障害、大脳性色覚障害をみとめた。明らかな失語、失行はみとめなかった。脳神経は正常で、不随意運動や麻痺、運動失調はみとめず、感覚障害なく、深部腱反射も正常であった。

経過 (Fig. 3)：当院転院時はレベチラセタム 3,000 mg、トピラマート 150 mg、ラモトリギン 50 mg の 3 剤が併用されていた。転院後も月に 1~3 回の頻度で複雑部分発作や月に 1~2 回の強直間代発作を繰り返し、特に一時帰宅した際に強直間代発作やてんかん重積状態を起こし救急搬送され、自宅への退院が困難であった。ラモトリギンを 200 mg へ、ジアゼパム 20 mg まで増量したが効果不十分であり、眼痛・視力低下などの副作用のためトピラマートは中止となった。小児科領域において NORSE syndrome と同様の病態と考えられる脳炎後の難治性てんかんに臭化カリウムが有効であるとの報告にもとづき、第 354 病日より臭化カリウム 1.5 g/日を投与したところ発作は消失し、自宅退院が可能となった。その後 1 年 4 ヶ月経過しているが、ほとんど発作なく経過している。

## 考 察

本症例は発熱後に強直間代発作およびてんかん重積状態で発症し、自己免疫性脳炎として治療を行った後に難治性てんかんが残存し、てんかん発作に臭化カリウムが有効であった 1 例である。NORSE syndrome は Wilder-Smith らにより 2005 年に提唱され、先行感染後に難治性のてんかん重積状態をきた

す症候群とされる<sup>1)</sup>。小児科領域では、acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures (AERRPS), devastating epilepsy in school-age children, fever induced refractory epileptic encephalopathy など様々な呼称があるが、すべて同一概念と考えられている<sup>2)</sup>。発熱を前駆し薬剤抵抗性のてんかん重積状態をきたし、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。当初は原因不明であることが定義の一つであったが、抗神経抗体の検出法の進歩により各種の自己抗体や抗神経抗体陽性例も多く報告されており、自己免疫学的な機序が推察されている<sup>3)4)</sup>。そのため急性期には免疫治療が推奨され、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫グロブリン療法、免疫抑制剤が功を奏したとの報告も多い<sup>5)~7)</sup>。本症例は発熱4日後に異常行動とてんかん重積状態で発症し、当初は自己免疫性脳炎と考え、発症早期からステロイドパルス療法、免疫グロブリン療法など積極的な免疫治療を行った。免疫治療により意識障害、てんかん重積状態の改善を認めるなど効果を示している点、血清で抗SS-A抗体、抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が陽性である点からは、病態に免疫学的機序が関与している可能性が示唆された。自己免疫性脳炎においてもてんかん発作は主症状の一つであるが、当症例は発症時よりてんかん重積状態が前景に立ち、急性期には長期に鎮静・人工呼吸器管理を要するなど重篤で、意識障害や精神症状が改善した慢性期にも頻回のてんかん発作を繰り返すなど治療抵抗性の難治性てんかんが持続した点が特徴的であり、NORSE syndrome の特徴に一致すると考えた。NORSE syndrome 症例をまとめた報告では、慢性期において37%でてんかん発作が残存し、92%で抗てんかん薬が継続され、平均5剤使用していたとされる<sup>3)</sup>。このように後遺症としての難治性てんかんに対して治療に苦慮することが多いが、慢性期での抗てんかん薬に関する治療報告例はほとんどない。

AERRPS は本邦より提唱された小児における難治性てんかん性疾患であり、発熱が先行し痙攣で発症、顔面を中心とする部分発作が特徴で、急性期には二次性全般化が頻発・重積し、鎮静・人工呼吸器管理を要し、慢性期に難治な部分てんかんに移行することが特徴である<sup>8)~10)</sup>。本症例でも年齢以外はAERRPSの臨床的特徴と一致していた。佐久間らはAERRPS 21例の慢性期の難治性てんかんの治療を検討し、臭化カリウムの有効性を報告している<sup>8)</sup>。そのためAERRPSに準じて臭化カリウムを使用したところてんかん発作の頻度が著明に抑制され、有効であった。

臭化カリウムは、1857年にCharles Locockが鎮静作用を報告し、1868年にThomas Cloustonが抗てんかん作用を確認した世界初の抗てんかん薬とされるが、副作用と治療成績の良い他の抗てんかん薬の出現に伴い使用されなくなった<sup>11)</sup>。しかし近年、小児の難治性てんかんでその有用性が再評価され、難治性強直間代発作や乳児悪性移動性部分発作などで使用されている<sup>12)13)</sup>。作用機序としてはGABA抑制系の作用を増強することにより抗痙攣作用を示すとされる<sup>14)</sup>。AERRPSにお

ける痙攣の発生機序としてGABA抑制系の相対的な減弱による神経細胞の興奮の閾値低下が推測されており<sup>8)</sup>、当症例においてGABA抑制系に作用する臭化カリウムが有用であったと考えられる。臭化カリウムは蓄積を起こしやすく、頭痛、下痢、臭素疹などの副作用を起こすため注意が必要である。臭化カリウムの血中濃度測定は一般的に行われていないが、血清クロール値が血清臭素イオン値のモニタリングに有用とされる<sup>15)</sup>。当症例においてもクロール値を定期的に測定し、Cl 113 mEq/l と正常上限を超えた際に眠気や注意力の低下を訴えたため、臭化カリウムを1.0 g/日に減量した。その後は副作用なく継続投与出来ている。

われわれは、てんかん痙攣状態で発症しNORSE syndrome と考えられた1例を経験した。NORSE syndrome と同一概念とされる小児科領域のAERRPSの難治性てんかんに対して臭化カリウムが有効であったとの報告にもとづき使用したところ発作が抑制された。NORSE syndrome においても慢性期の難治性てんかんに臭化カリウムが有効である可能性が示唆された。

本報告の要旨は、第212回日本神経学会九州地方会で発表し、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、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52:e185-189.
- 3) Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 2015;85:1604-1613.
- 4) 石倉照之, 奥野龍禎, 荒木克哉ら. 自己免疫介在性と考えられた new-onset refractory status epilepticus の1例. *臨床神経* 2015;55:909-913.
- 5) Khawaja AM, DeWolfe JL, Miller DW, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)—The potential role for immunotherapy. *Epilepsy Behav* 2015;47:17-23.
- 6) 山本大介, 内山 剛, 竹内智泰ら. 発症早期から血漿交換を含む免疫療法をおこなった、難治性頻回の部分発作重積を呈した急性脳炎の1例. *臨床神経* 2014;54:715-720.
- 7) Gall CR, Jumma O, Mohanraj R. Five cases of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: outcomes with early immunotherapy. *Seizure* 2013;22:217-220.
- 8) 佐久間啓, 福水道郎, 神山 潤. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures の治療に関する検討. *脳と発達* 2001;33:385-390.
- 9) 栗屋 豊, 福山幸夫, 林 北見ら. 頻回難治複雑部分発作重積症を呈する非ヘルペス性脳炎. *脳と発達* 2007;39:138-144.
- 10) 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.
- 11) Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010;19:650-655.
- 12) Korinthenberg R, Burkart P, Woelfle C, et al. Pharmacology, efficacy, and tolerability of potassium bromide in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2007;22:414-418.
- 13) Unver O, Incecik F, Dundar H, et al. Potassium bromide for treatment of malignant migrating partial seizures in infancy. *Pediatr Neurol* 2013;49:355-357.
- 14) Meierkord H, Grunig F, Gutschmidt U, et al. Sodium bromide: effects on different patterns of epileptiform activity, extracellular pH changes and GABAergic inhibition. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000;361:25-32.
- 15) 松藤博紀, 西河美希, 吉富友美ら. 臭化カリウム投与時の血清クロール濃度測定の意義. *脳と発達* 1999;31:465-466.

### Abstract

#### **Efficacy of potassium bromide in the treatment of drug-resistant epilepsy: a case of new-onset refractory status epilepticus**

Jun Takei, M.D.<sup>1,2)</sup>, Ran Takei, M.D.<sup>1)</sup>, Satoshi Nozuma, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Keiichi Nakahara, M.D.<sup>1)</sup>, Osamu Watanabe, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kohshinkai Ogura Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 40-year-old man presented with a series of generalized tonic-clonic seizures after febrile illness. He developed status epilepticus and required mechanical ventilation with anesthetics. Steroid pulse, intravenous immunoglobulin, and immunoadsorption therapy were administered, and the status epilepticus improved; however, drug-resistant seizures remained. Despite the use of several antiepileptic drugs, seizures frequently occurred. Additional administration of potassium bromide resulted in significant suppression of seizures. Potassium bromide is regarded as an effective medication for pediatric refractory epilepsy after encephalitis. The present case is considered to be new-onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome based on clinical features, and potassium bromide could be effective in treating adult refractory epilepsy, such as NORSE syndrome.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:759-763)

**Key words:** new-onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome, autoimmune encephalitis, status epilepticus, refractory epilepsy, potassium bromide