

症例報告

痙攣重積発作を呈した Brugada 症候群の 1 例

松井 未紗^{1)*} 井上貴美子¹⁾ 藤村 晴俊¹⁾ 佐古田三郎¹⁾

要旨：症例は 35 歳男性。半年前に全般性痙攣発作を伴う意識消失にて救急搬送され Brugada 症候群の疑いを指摘された。意識消失発作にて当科へ緊急受診した。診察中に共同偏視・左上肢の間代痙攣が生じ全身性強直発作へ移行し、約 1 分で回復した。脳波検査中に、発作性心室細動から心肺停止となり、除細動で洞調律に回復した後痙攣重積となった。Brugada 症候群と診断し、除細動器埋め込み術を施行。以後は抗てんかん薬を中止しているが発作の再発はみえていない。Brugada 症候群は心室性不整脈と突然死をきたす遺伝性心疾患であり、痙攣発作の診療においてはてんかんまたは不整脈の可能性の両者を念頭に置くことが重要である。

(臨床神経 2016;56:857-861)

Key words : Brugada 症候群, てんかん, 心室細動, 意識消失発作, 痙攣重積状態

はじめに

てんかん患者は一般人口に比し突然死のリスクが約 24 倍高いと報告されており¹⁾、その一因として不整脈の関与が指摘されている。Brugada 症候群は心室細動を引き起こし突然死の原因となる疾患であり、近年、その一部にてんかんと共通する遺伝子異常が解明されている²⁾。Brugada 症候群の不整脈による意識消失発作がてんかんとして加療されているケースもある³⁾一方で、てんかんと不整脈を合併したと考えられる症例の報告も多くなされている^{4)~8)}。

今回、我々は痙攣重積発作を呈した Brugada 症候群の 1 例を経験した。痙攣重積状態の診断・治療において示唆に富む症例と考えられたため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：35 歳男性

主訴：意識消失発作

家族歴：神経筋疾患・突然死の家族歴はなく血族婚もなかった。

嗜好歴：10 本/日×15 年の喫煙歴があり飲酒歴はなかった。約 1 年前に危険ドラッグの使用歴があった(詳細は不明)。

既往歴：2014 年 11 月、うつ病の診断でクエチアピンを投与された。

現病歴：2014 年 7 月に自宅で意識消失発作を起こし、数分で自然に回復したが呂律の回りにくさが残っていた。救急搬送先において 12 誘導心電図で Brugada 症候群を疑われ精査

をすすめられたが放置していた。2015 年 1 月中旬より感冒症状・発熱があり、クエチアピンの内服を中止し感冒薬を内服していた。2 日後には解熱し出勤した。昼に休憩室で臥床して休んでいる際に、片腕を伸ばすような姿勢で突然奇声を発したが、同僚が声をかけたところすぐに覚醒した。その 1 時間後、ロッカーの前で倒れているところを発見されたが、すぐに意識は回復した。意識消失発作の精査目的で、当科を緊急受診した。

受診時現症：意識は清明で、診察に協力的で質問への返答は正確であった。四肢に明らかな麻痺はなく独歩は可能であった。問診の最中に、意識が遠のく感覚を訴えた。右への共同偏視が出現しその後左への共同偏視へ移行し、左上肢の間代痙攣が出現した。四肢は強直肢位となり呼びかけに回答しなくなった。数十秒で意識を回復し会話が可能な状態となるが、緊急入院となった。

入院後経過：脳波測定中に、再び応答がなくなり四肢を強直させる肢位をとった。この際、脳波上は後頭葉優位の α 波を認めており同時測定の心電図モニターは脈拍 40 回程度の徐脈をしめしていた。その後、心電図波形は心室細動 (ventricular fibrillation; VF) 波形に移行し、脳波は徐波化を認め前頭部から前頭極部を中心とする 3~4 Hz 150 μ V の徐波バーストとなった。この間、脳波上では明らかにてんかん性活動は確認できなかった (Fig. 1)。直ちに除細動を行い、洞調律へ回復したが、意識の回復はなく四肢を強直させ、小刻みに震わせるような発作が持続した。

痙攣重積状態と判断し、ジアゼパム・フェニトイン・プロポフォールを投与したが、回復は認めなかった。気管内挿管

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科 [〒 560-8552 大阪府豊中市刀根山 5 丁目 1 番 1 号]

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科

(Received August 17, 2016; Accepted October 24, 2016; Published online in J-STAGE on November 25, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000945

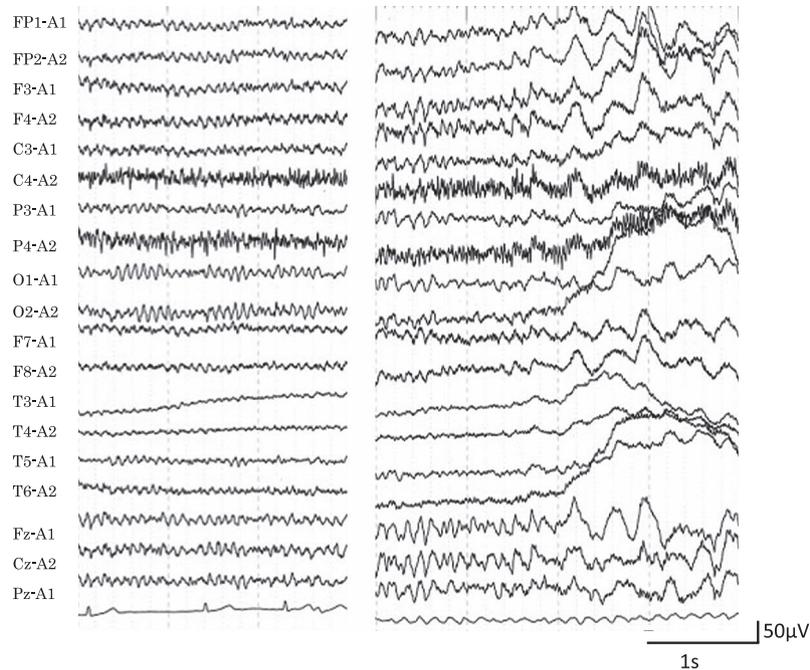


Fig. 1 Electroencephalography (EEG) findings during convulsive attack.

Initially, EEG data were normal with bradycardia on rate monitoring. Approximately 15 seconds later, ventricular fibrillation appeared accompanied by an EEG change of a bilateral slow wave with frontal dominance.

し人工呼吸器管理とした上でチアミラールナトリウムでの鎮静を開始した。また、経鼻チューブよりカルバマゼピン・フェノバルビタールの投与を開始した。

検査所見：CPK 683 IU/l と上昇があり AST 85 IU/l, ALT 158 IU/l と肝酵素の上昇を認めたが、CRP 1.91 mg/dl, WBC 6,070/ μ l と炎症反応の上昇は軽度であった。抗核抗体・腫瘍マーカーは陰性でウイルス抗体は既感染パターンであった。髄液所見は細胞数 5/mm³ (多核球 2, 単核球 3), 蛋白 26.3 mg/dl と正常でヘルペスウイルス DNA は陰性であった。頭部 MRI は明らかな異常を認めず、心臓超音波検査でも器質的異常を指摘されなかった。12 誘導心電図では、V1~V3 に coved 型の ST 上昇を認めた (Fig. 2)。

繰り返す意識消失発作があり心室細動を起こしていること、心電図で coved 型 ST 上昇を認めていることから Brugada 症候群と診断した。埋め込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD) の class I 適応と判断し⁹⁾、他院循環器内科にて ICD の埋め込みを行った。経過中に、脳波検査を繰り返し行った。鎮静終了後も意識レベルの低下が遷延していた第 8 病日の脳波では、前頭部優位の δ 波が左右差なく認められた。第 13 病日には、軽度の失見当識を残すものの会話が可能なまでに回復しており、この時の脳波では一部に 9 Hz の α 波を認めるようになっていた。明らかなてんかん性活動は確認できなかった。抗痙攣薬は Na チャネルに影響を与えないバルプロ酸ナトリウムに変更して継続していたが¹⁰⁾、脳波検査で異常を認めないことから、漸減し中止した。以後も発作の再燃はなく、高次機能を含め明らかな神経学的脱落

症状を認めない状態まで回復し、退院となった。遺伝子検査は、本人の同意が得られず、施行できなかった。以後も発作はなく ICD の作動もなく経過しており、発作半年後、1 年半後に行った脳波検査では明らかな異常を認めていない。

考 察

てんかん患者は、一般人口に比し突然死のリスクが高いことが知られており¹⁾不整脈の関与が示唆されている。てんかん発作の 90% 以上で頻脈を示すが、徐脈を認めるとの報告もある¹¹⁾。また、てんかん患者は心血管イベントや先天性の心疾患の合併率が高い¹²⁾。

近年、QT 延長症候群や Brugada 症候群など不整脈から突然死を引き起こすリスクのある疾患で、てんかんと共通する遺伝子変異が報告されている。Brugada 症候群の原因遺伝子の一つである SCN5A 遺伝子はラットでは辺縁系に発現することが報告されており関連が疑われる²⁾。

Brugada 症候群は、常染色体優先遺伝の疾患でアジアにおける有病率が高く、1,000 人あたり 0.5~1 人とされており、男性の発症率は女性の 8~10 倍高い⁹⁾。器質性心疾患のない若年者で VF 発作のリスクを上昇させる。安静時の発作が多いが、誘因として発熱や過度のアルコール摂取、抗ヒスタミン剤や麻酔薬などの各種薬剤の投与が知られており¹⁰⁾¹³⁾、投薬に際して注意が必要である。本症例でも、痙攣発作のコントロール目的で当初はカルバマゼピン・フェニトインを使用していたが、これらの薬剤は Na チャネルに影響を与える

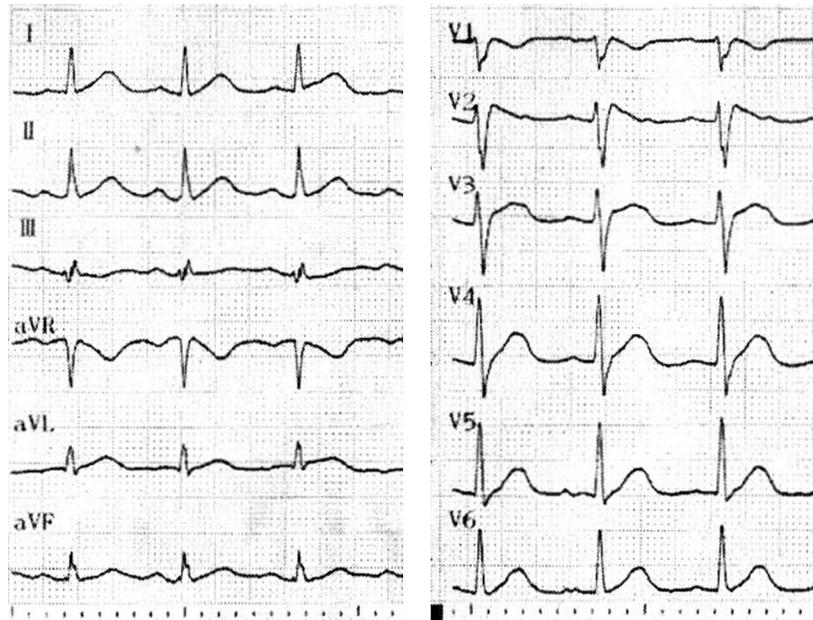


Fig. 2 Electrocardiography (ECG) pattern at admission.
ECG upon admission showed a coved pattern ST-segment elevation on V1-V3.

Table 1 Brugada syndrome (Brs) patients with epilepsy.

	Age/ Gender	Family history	Type of seizure	EEG	Antiepileptic therapy	ECG	Clinical course
Case 1	5/M	Father, uncle	Sudden falls	Generalized slow spike wave	Clobazam, Levetiracetam	Type 1 Brugada pattern	Implantation is planned
Case 2	42/M	Father of case 1	Sudden drops, tonic clonic seizure	Focal posterior left abnormality	Phenobarbital	Type 1 Brugada pattern	Treated well with PB up to 14, and diagnosed with Brs in adulthood
Case 3	40/M	Brother of case 2	Same as case 2	Same as case 2	Same as case 2	Same as case 2	Same as case 2
Case 4	41/M	Not particular	Irregular breathing, tonic flexion of upper limb, Tongue biting, Unresponsiveness	Rapid rhythmic seizure discharge followed by ipsilateral and contralat- eral spread	Valproate, Oxcarbazepine, Levetiracetam	Type 1 Brugada pattern	Attack remained after ICD implantation
Case 5	52/F	Sudden death on father	Generalized tonic clonic convulsion attack	Bilateral frontal intermit- tent rhythmic delta wave	Levetiracetam	Type 1 Brugada pattern	VPA is effective Implantation is planned
Case 6	8/M	Sudden death on Father and grandfather	Syncope, convulsion	Rapid rhythmic and low voltage activity in left temporal region	Valproic acid	Type 1 Brugada pattern	Not mentioned
Case 7	24/M	Not particular	Syncope with urine loss and tongue biting	Normal	Diazepam, Phenobarbital	Type 1 Brugada pattern	No attack after implantation

EEG; Electroencephalography, ECG; Electrocardiography, ICD; implantable cardioverter defibrillator.

ため Brugada 症候群に対する使用は不適切とされているため¹⁰⁾、診断確定後は中止した。心電図変化では、V1-V3で coved 型・saddleback 型の ST 上昇が特徴的とされるが、安静時には変化がみられないこともあり、繰り返し検査することが大切である¹³⁾。

過去に、てんかん発作と Brugada 症候群の合併をうたがわれた症例も複数報告されている (Table 1)。症例 1-3⁴⁾は家

族例であり 1, 2 は遺伝子検査で SCN5A 遺伝子異常を認めている。症例 1-6⁵⁻⁷⁾は、脳波で局所異常を認めたことや、抗痙攣薬で発作が抑制されたこと、ICD 埋め込み後も発作が持続したことなどから、てんかんの合併があったものと判断された。症例 7⁸⁾は、ICD 埋め込み後に発作は消失しているものの、脳波異常があったことと、失禁・咬舌を伴う発作様式から、てんかん発作の合併があったものと診断されている。

Table 2 Brugada syndrome patients misdiagnosed as epilepsy.

	Age/ gender	Family history	Type of seizure	ECG	Clinical course
Case 1	27/F	Mother of case 1	Sudden consciousness loss	Right bundle branch block	No attacks after implantation
Case 2	49/F	Mother of case 2	Dizziness, loss of consciousness	Ajmaline test provoked Brugada change	No symptoms after implantation
Case 3	8/M	Son of case 1	Drop attack, tachycardia	Right bundle branch block (postoperative change)	No attacks after implantation

ECG; Electrocardiography.

一方で、てんかんと診断されていたが、のちに Brugada 症候群による意識消失発作との診断に至った報告もある (Table 2)。これらは、ICD 埋め込み後に発作が消失していることから、てんかんの合併はなかったものと判断されている。脳波検査の記載はないが、発作は失失発作であり心原性の意識消失発作と考えて矛盾がないとしている³⁾。

本症例は、徐脈から VF に移行する心電図異常を示し、同時記録の脳波では明らかなたんかん性活動を確認できていないことから、痙攣性失神として発症したものと考えられた。一方で、部分発作を疑う発作様式がみられ、洞調律に回復後も痙攣が持続したことからは、痙攣性失神からてんかん性の痙攣発作へ進展し重積状態となったものと考えた。鑑別としては脳塞栓症や低酸素脳症が挙げられたが、繰り返し行った画像検査や脳波所見でも異常を確認できず否定的と考えた。確認された痙攣発作が初発であったことと、検査上はてんかんを確認できていないことより、現在は抗痙攣薬を中止し注意深く経過観察を行っている。

失失発作では心原性の意識消失を疑い精査されることが多いが、部分発作などてんかんとして矛盾のない症状で発症した症例では、心原性の要因が見落とされる危険もあり、不整脈の合併の可能性を念頭に置いて詳細な病歴聴取と心電図検査を行うことが重要である。

※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

- Ficker DM, So EL, Shen WK, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology* 1998;51:1270-1274.
- Hartmann HA, Colom LV, Sutherland ML, et al. Selective localization of cardiac SCN5A sodium channels in limbic regions of rat brain. *Nat Neurosci* 1999;2:593-595.
- Plunkett A, Hulse JA, Mishra B, et al. Variable presentation of Brugada syndrome: lessons from three generations with syncope. *BMJ* 2003;326:1078-1079.
- Parisi P, Oliva A, Vidal MC, et al. Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Res* 2013;105:415-418.
- Sandorfi G, Clemens B, Csanadi Z. Electrical storm in the brain and in the heart: epilepsy and Brugada syndrome. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1167-1173.
- Gülşen K, Eker A. Arrhythmia and challenges in anti-arrhythmic therapy. *Am J Cardiol* 2014;113:S84.
- Van Gorp V, Danschutter D, Huyghens L, et al. Monitoring the safety of antiepileptic medication in a child with Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 2010;145:e64-67.
- Fauchier L, Babuty D, Cosnay P. Epilepsy, Brugada syndrome and the risk of sudden unexpected death. *J Neurol* 2000;247:643-644.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15:1389-1406.
- Postema PG, Wolpert C, Amin AS, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations and up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009;6:1335-1341.
- van der Lende M, Surges R, Sander JW, et al. Cardiac arrhythmia during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:69-74.
- Lamberts RJ, Blom MT, Wassenaar M, et al. Sudden cardiac arrest in people with epilepsy in the community. *Neurology* 2015;85:212-218.
- Steinfurt J, Biermann J, Bode C, et al. The diagnosis, risk stratification, and treatment of Brugada syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:394-401.

Abstract

A case of Brugada syndrome which developed status epilepticus

Misa Matsui, M.D.¹⁾, Kimiko Inoue, M.D.¹⁾, Harutoshi Fujimura, M.D., Ph.D.¹⁾ and Saburo Sakoda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

A 35-year-old man showed a convulsive attack with consciousness loss and was suspected of having Brugada syndrome 6 months prior to admission to our hospital. At the initial examination, the patient showed conjugate deviation, followed by left limb convulsions and consciousness loss. He regained consciousness after 1 minute, though cardiac arrest from ventricular fibrillation was noted during an electroencephalography (EEG) examination. Sinus rhythm recovered with defibrillation, though the convulsions persisted and a Status Epilepticus developed. The patient was diagnosed with Brugada syndrome and received implantable cardioverter defibrillator (ICD). After ICD, he has suffered no further convulsive attacks. Brugada syndrome is an inheritable cardiac disease causing sudden death by ventricular fibrillation. It is important to consider both epilepsy and arrhythmia in diagnosis of the seizures.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:857-861)

Key words: Brugada syndrome, epilepsy, ventricular fibrillation, syncope, status epilepticus
