

症例報告

一過性てんかん性健忘の発作時脳波記録：
非ヘルペス性辺縁系脳炎に出現した1例

千葉 智哉¹⁾²⁾ 邊見名見子¹⁾³⁾ 音成秀一郎³⁾⁴⁾ 高田 和城¹⁾
池田 昭夫⁵⁾ 高橋 良輔³⁾ 横江 勝^{1)*}

要旨：症例は60歳女性。数日の経過で鳥肌・悪寒の自律神経発作と意識消失発作を一過性に認めた後に、起床後からの健忘症状で来院した。神経学的には記憶力障害以外に異常なく、同症状の持続した状況での脳波では左中側頭部より出現する発作時脳波変化（律動性α波）を3回認め、その発作波の進展はいずれも側頭部に限局した。健忘症状は約6時間で自然消失した。頭部MRIは左優位に両側内側側頭葉にFLAIR高信号を認め、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の初期臨床像としての一過性てんかん性健忘（transient epileptic amnesia; TEA）と診断し、ステロイド治療後に軽快退院した。本例の発作時脳波変化及び治療後の継時的変化はTEAの病態解明において貴重であり報告する。

（臨床神経 2020;60:446-451）

Key words：海馬，一過性てんかん性健忘，側頭葉，自己免疫性てんかん，複雑部分発作

はじめに

一過性てんかん性健忘（transient epileptic amnesia; TEA）は、てんかんの発作活動が海馬に限局し意識減損なく健忘症状のみを呈する側頭葉てんかんの重症である¹⁾。その電気生理学的検証、特に発作時脳波の報告は非常に限られ、その病態も十分に解明されていない¹⁾。我々は急性非ヘルペス性辺縁系脳炎の発症急性期の表現系の一つにTEAが観察された症例を経験した。そのTEAの発作時脳波を捕捉し、さらには急性期治療の経過中を含めた経時的な脳波変化を評価した貴重な症例であり報告する。

症 例

症例：60歳，右利き女性

主訴：同じ質問を何度も繰り返す

現病歴：X-7日頃から1日に数回、悪寒や四肢の鳥肌症状が発作性に出現し5分程度持続して自然消失するようになった。X-2日、自宅で意識消失し他院に救急搬送された。搬送

中に30分程度の不穏状態を経て徐々に意識は回復した。頭部CT、血液検査で異常はなかったが、X-1日の血液検査でCK上昇を認めた（Fig. 1）。X日、普段通りに起床し朝の身支度をしたが、感情的負担や身体的疲労などの誘因なく、異常言動を呈するようになった。自分が作った朝食を見て「この朝ご飯は誰がつくった？」と家人に問いかけ、自身と一緒に朝食を摂取した息子について「どうしてあの子はまだ起きてこないのか？」と尋ねた。日常会話は成立し家族の説明で一旦は納得するも、その直後には受けた説明内容の記憶が保持されておらず、同じ質問を何度も繰り返したため当院を受診した。

既往歴：てんかんの危険因子（熱性けいれん、周産期障害、頭部外傷、中枢神経感染症、てんかんの家族歴）なし。

家族歴：子に単純型熱性けいれん（不詳）。

最終学歴・職業：高等学校卒業後に銀行勤務、現在は専業主婦。

内服歴：特になし。

入院時現症：体温 37.6°C，血圧 138/87 mmHg，心拍数 75 回/分，呼吸数 16 回/分，一般身体所見に異常なし。神経学的

*Corresponding author: 地域医療推進機構星ヶ丘医療センター脳神経内科〔〒573-8511 大阪府枚方市星丘4-8-1〕

¹⁾ 地域医療推進機構星ヶ丘医療センター脳神経内科

²⁾ 大阪大学大学院医学研究科神経内科学

³⁾ 京都大学大学院医学研究科脳神経内科

⁴⁾ 広島大学大学院医歯薬保健学研究科脳神経内科学

⁵⁾ 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学

（Received January 15, 2020; Accepted February 7, 2020; Published online in J-STAGE on May 19, 2020）

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001414

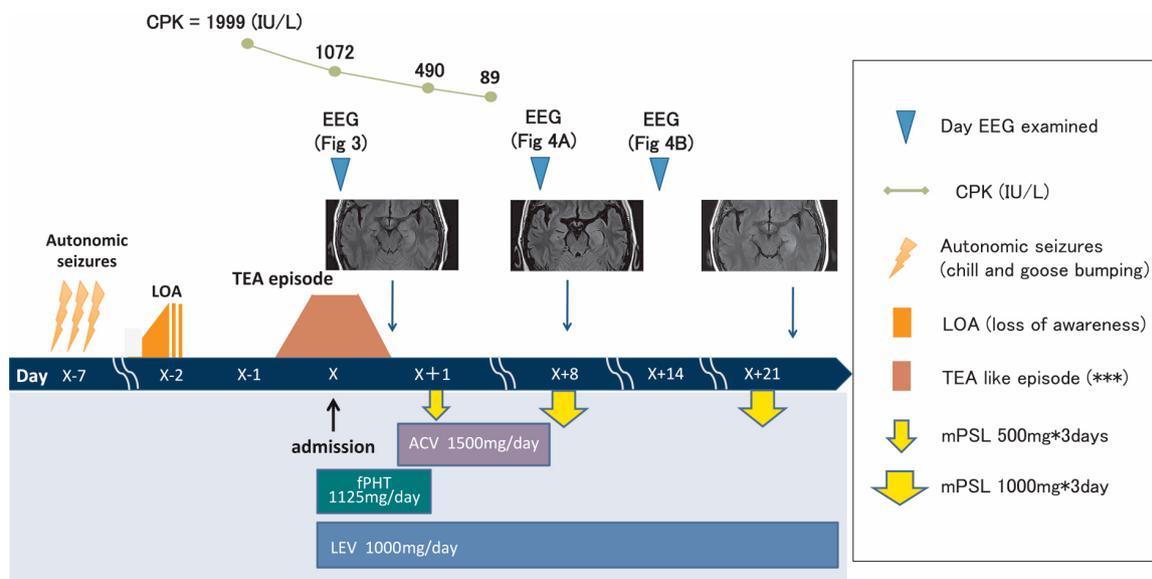


Fig. 1 Clinical picture of the patient with transient amnesia epilepsy-like episode.

Autonomic seizures preceded the episodes of loss of awareness and transient epileptic amnesia. EEG and MRIs are evaluated before and after the treatments of anti-epileptic drugs and steroid pulse.

所見では意識は清明でJCS I-0, 失行や失認を認めず, 言語理解も良好で指示は入る. 呼称・復唱も可能で失語症状はないが, 診察中も記憶力障害が持続し, 診察の前半での会話内容の再現は不可で, 受診までの経緯を自身で説明することは困難で, 取り繕いがあった. 眼球運動は正常で眼振はなく, 他の脳神経系に異常なし. 四肢に麻痺はなく, 筋トヌス・四肢腱反射は正常で, ミオクローヌスや振戦など不随意運動なし. 運動失調なく, 感覚系・自律神経系に異常なし. 髄膜刺激徴候なし. 血算や凝固系は正常, 肝機能・腎機能・電解質に異常ないがCK 1072 IU/l. 血糖は正常 (108 mg/dl) で, 甲状腺機能は正常, 腫瘍マーカー陰性で (AFP 2 mg/dl, CEA 1.3 ng/ml, CA19-9 5.4 ng/ml), 各種自己抗体も陰性 (抗 Tg 抗体 10 IU/ml, 抗 TPO 抗体 9 IU/ml, 抗核抗体 陰性, 抗 dsDNA 抗体 10 IU/ml, PR3-ANCA 1 U/ml, MPO-ANCA 1 U/ml, 抗 GAD 抗体 5 U/ml, 可溶性 IL-2R 抗体 250 U/ml), 梅毒・肝炎ウイルスは陰性で, HSV・VZV・CMV は既感染パターン. 髄液検査は初圧正常で細胞数 5 (単核球 4, 多核球 1), 髄液糖 62 mg/dl, 髄液蛋白 46 mg/dl, 髄液 Cl 124 mEq/l, 髄液 ADA 2 IU/l, HSV-DNA は陰性, IgG Index 0.48, オリゴクローナルバンド 陰性. 傍腫瘍性関連抗体 (Amphiphysin, CV2, PNMA2, Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1, titin, zic4, GAD65, Tr) 陰性.

脳波: 健忘症状が持続した状況で30分間記録し (サンプリング周波数: 500 Hz), 左側頭部より出現する発作時脳波変化を3回捕捉した. その発作起始はやや不明瞭だが, 左中側頭部 (T3) の律動性 α 波で始まり, 30秒程度同部位で局限して持続した後に, 両側側頭部に進展し60~90秒程度で終了し, 再現性があった (Fig. 2). この発作時脳波変化間の発作間欠期では左中側頭部の間欠性律動性徐波 (3~5 Hz) を認

め, 安静閉眼時の優位律動は後頭部にあり (7~8 Hz, 30~50 μ V), 左右差はないが組織化は不良. 記録中, 明らかな意識障害や自動症は認めず閉眼等の指示に従えた. 検査終了後より前行性の健忘症状は消失した. 頭部MRIのT₂強調像とFLAIR画像で左優位に両側側頭葉内側に高信号変化あり, 拡散強調像で同部位は高信号だがADC mapでの信号低下なくT₂ shine throughが示唆された. T₂強調像と頭部MRAに異常なし (Fig. 3). 胸腹部CTで腫瘍性病変なし.

入院後経過: 入院時にはTEA様の健忘症状は消失したが, 再発予防として抗てんかん薬投与を開始した. 辺縁系脳炎に対しメチルプレドニゾンパルス療法を開始し, HSV-DNA陰性の確認まではアシクロビルを併用した (Fig. 1). 高次脳機能は初回パルス終了段階でMini Mental State Examination検査は26点 (時間見当識-1点, 遅延再生-3点), Momentary Cognitive Assessment Japan検査は23点 (時間見当識-1点, 遅延再生-5点, 透視立方体-1点) だったが, パルス2クール終了後でFrontal assessment battery, Trail making test, Behavioural assessment of the dysexecutive syndromeは正常だった. また再検した頭部MRIのFLAIR画像はガドリニウム造影での増強はないものの内側側頭葉の信号変化は残存し, メチルプレドニゾンパルス療法2クール目終了後の脳波では両側側頭部にそれぞれ独立したてんかん性放電を認めため (Fig. 4B), メチルプレドニゾンパルス療法は3クールまで実施した. FLAIR画像での信号変化の残存や, 発作間欠期てんかん性放電の残存はあったが, TAE様症状, 自律神経発作や全身けいれん発作の再発はなくX+32日に自宅退院し, 抗てんかん薬単剤療法を継続している. なお, 外来フォロー中に明らかなたんかん発作の再発はなく, 発症後約4ヶ月時点での脳波検査ではてんかん性放電は消失, 約1年後の

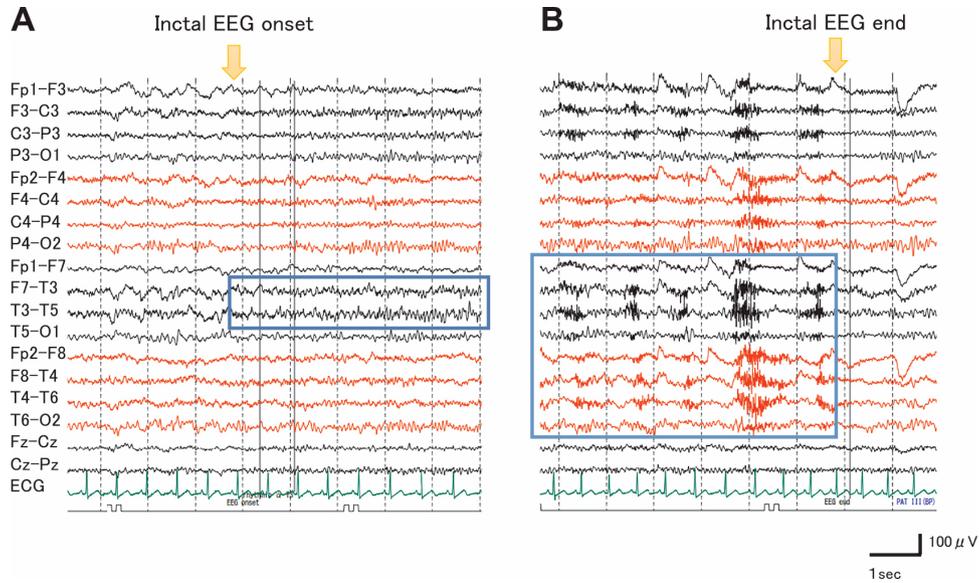


Fig. 2 Ictal EEGs.

Ictal EEGs findings during the episode of transient epileptic amnesia are shown (time constant of 0.1 sec and high cut filter of 60 Hz). Rhythmic alpha arising from left mid-temporal are visible (A). This EEG seizure pattern shows evolution in the both temporal region before the end of the seizure activity.

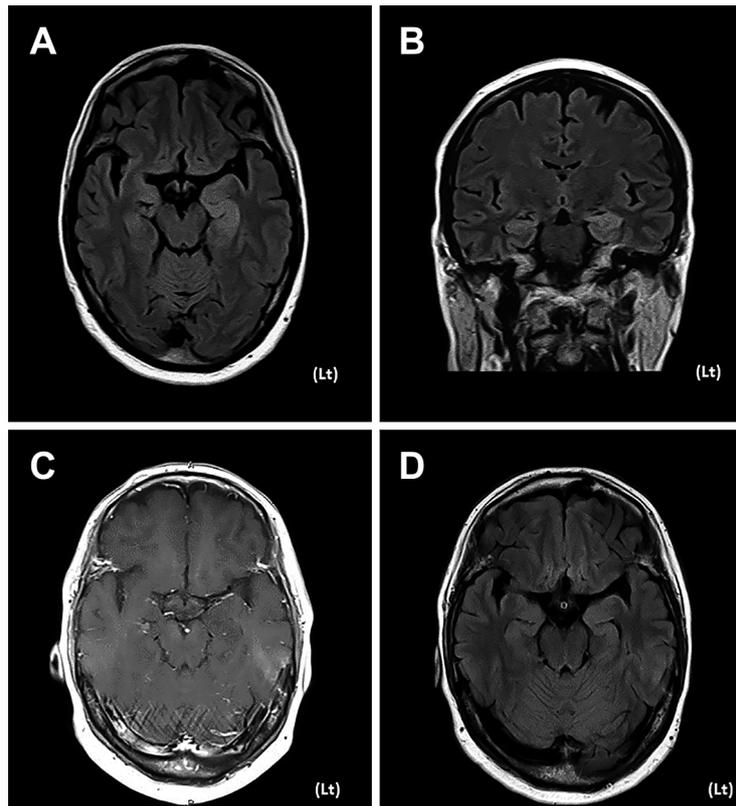


Fig. 3 MR images of patient with transient epileptic amnesia.

Axial (A) and coronal (B) view of FLAIR images show high intensity in the mesial temporal lesion. There are no significant enhance for Gd MRI (C). These findings are not event at one year from the onset (D).

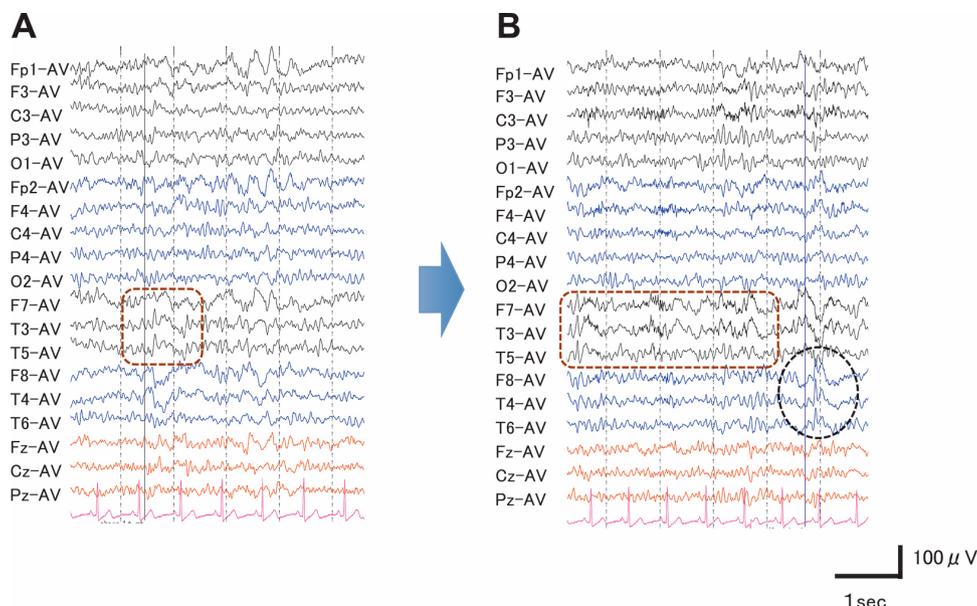


Fig. 4 Interictal EEGs.

Interictal EEGs are examined after the first (A) and second (B) steroid pulse therapies. EEG waves are shown with the time constant of 0.1 sec and high cut filter of 60 Hz. Focal spikes (left frontotemporal region) are observed after 7 days from the administration (A). This epileptic discharge has changed in their lateralities (from the left frontotemporal to the bilateral independent frontotemporal) after the second steroid pulse therapy. (B).

MMSE も 26 点から 28 点（遅延再生-2 点）に改善し，頭部 MRI では左優位の両側内側頭葉に見られた異常信号は消失し，同部位の萎縮も認めていない（Fig. 3D）。

考 察

本例は自律神経系の発作が先行し 1 週間の経過で意識消失発作さらには TEA 症状を急性に呈した症例である。髄液異常はないが頭部 MRI 含めた臨床所見より急性辺縁系脳炎が示唆され，髄液 HSV-DNA 陰性より急性非ヘルペス性辺縁系脳炎としてステロイド治療開始し良好な経過を得た。先行出現した自律神経系の発作症状は辺縁系由来の急性症候性発作と考慮され²⁾，また後続の意識消失発作についても後の血清 CK 高値あり二次性全般化した急性症候性発作の存在が示唆された。一方，入院契機の健忘症状は臨床的に TEA の臨床像と考えられた。一般に TEA の 2/3 の症例では幻臭など他の発作型が並存するが³⁾，本例では健忘症状のみを呈した。本例の TEA 症状持続中の脳波検査では左側頭部（T3）起始の発作時脳波変化が見られ，その発作活動の後半部分では両側側頭部に律動波は波及した。発作起始部が不明瞭な点や進展様式が軽度な点は一般的な内側側頭葉てんかんとして非典型的で⁴⁾，すなわち典型的な内側側頭葉てんかんと比較して「軽微」な発作時脳波変化は，本例の病態が「海馬などの深部に局限して生じた発作」であること，さらには「てんかん原性が強くないこと」を示唆する可能性がある。発作間欠期/周辺期の脳波は，発作起始と同じ局在中側頭部にデルタ波を認め，同

部位での局所異常を示唆する所見であり，ステロイド治療後も残存した。頭部 MRI でも信号変化が左海馬に残存した点も併せて考えると，同部位の軽度の機能異常が後遺障害として残存した可能性がある。

TEA の発作時脳波は過去に 10 例報告があるが⁵⁾，明らかな複雑部分発作の発作中（あるいは発作後）の健忘症状と判断されるものが 3 例⁶⁾⁷⁾，明確な発作時脳波所見の記載がないものが 4 例⁸⁾⁹⁾で，発作時症候から TEA と判断されるものは残る 3 例^{10)~12)}にとどまった。このうち 2 例の発作時脳波は全般性律動波（1 例は左半球優位¹¹⁾，もう 1 例は前方優位¹²⁾）とされ発作活動が広範囲に広がった段階での所見である可能性が高い。一方，Dugan らの 1 例は，不自然な瞬目や発話量の低下など随伴した TEA で（複雑部分発作に近い発作症候だった可能性も否定できない点もあるが）左側頭部の律動性デルタ波を発作時脳波として報告し¹⁰⁾，発作活動の局在としては本例と類似した。一般に側頭葉てんかんでは周波数が速い律動から遅いものへと進展するため⁴⁾，この Dugan らの報告するデルタ帯域の発作時脳波変化もある程度発作活動が脳内で拡大した途中経過を捉えたものである可能性がある。より速い周波数である α 帯域の発作時脳波変化を捉えた本例は，TEA の病態をより特異的に反映した可能性があるが，本例の TEA 症状は慢性てんかんの病態ではなく急性症候性発作としての側面も有しており，慢性病態としての側頭葉てんかんの発作時脳波との直接比較には限界が指摘されるため今後の症例の蓄積を要する。なお発作間欠期については TEA の 37% でてんかん性放電を側頭部・前側頭部で認めたとされ¹⁾

本例でも同様に確認された。

本例は急性非ヘルペス性辺縁系脳炎と臨床診断したが、その病因の検証は重要である。検索した抗神経抗体はいずれも陰性だったが、入院時に微熱を認めた点、自律神経系の発作が先行した点、またステロイド治療への反応性が見られた点で免疫介在性の病態が示唆される¹³⁾。原因不明の難治性てんかんには自己免疫性てんかんが混在していることが明らかとなり¹⁴⁾、国際抗てんかん連盟 (ILAE) の最新のてんかん症候群分類 (2017) でも「免疫性」が新規に採用された¹⁵⁾。自己免疫性てんかんの関連因子に基づく抗神経抗体陽性に対する臨床スコア¹³⁾は、本例では4点 (感度 82.6%、特異度 82.0%) であり、未検索の抗神経抗体の精査について今後の検討を要する。また本邦では、病歴・臨床症候と臨床検査の二段階で評価とする自己免疫てんかんの診断アルゴリズムを提唱し¹⁶⁾、今後は自律神経発作や脳波所見など本例でも認めた所見を含めた診断アルゴリズムの改定が検討されている¹⁷⁾。なお本例の発作間欠期の脳波所見の側方性が短期間で経時的変容した点は通常の側頭葉てんかんとしては非典型的で、免疫介在性を示唆する特異的な所見となる可能性もあり¹⁸⁾、今後の検証を要する。

本例では入院後にも近似記憶障害を主体とした高次脳機能障害を認めており、入院時の健忘症状は TEA 自体ではなく脳炎としての健忘症状を見た可能性が指摘される。ただし何度も同じ質問を繰り返す健忘症状は入院時の脳波検査終了後には完全消失し、その疎通性もステロイド治療開始前に平素の水準まで回復したため、おそらく入院時の健忘症状は TEA 症状と考えられる。

急性非ヘルペス性辺縁系脳炎の急性期に TEA 症状を呈した 1 例を経験した。その発作時脳波は左側頭部より始まり、進展形式は軽微で、発作間欠期てんかん性放電の側方性は経時的変容があり、免疫介在性の病態が示唆された。本例の臨床的・電気生理学的所見は TEA の病態解明の一助となる可能性があり、また薬剤難治の場合には早期の免疫治療も考慮する必要がある自己免疫性てんかん¹⁹⁾²⁰⁾の早期診断における脳波所見の役割を考慮する上で重要な症例である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織・団体講演料：エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社 (池田昭夫)

企業などが提供する寄附講座等：大塚製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン株式会社 (寄附講座 = 2018 年 5 月 31 日まで。京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学) エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、日本光電工業株式会社、ユーシービージャパン株式会社 (産学共同講座 = 2018 年 6 月 1 日から。京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学)

文 献

1) Zeman A, Butler C, Muhlert N, et al. Novel forms of forgetting in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26:335-342.

2) 日本てんかん学会編. 部分発作の発作症候・側方徴候. てんかん専門医ガイドブック. 東京: 診断と治療者; 2014. p. 63-64.

3) Zeman AZ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:435-443.

4) 日本てんかん学会編. 発作時ビデオ脳波. てんかん専門医ガイドブック. 東京: 診断と治療者; 2014. p. 98-104.

5) Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 2008;131:2243-2263.

6) Tassinari CA, Ciarmatori C, Alesi C, et al. Transient global amnesia as a postictal state from recurrent partial seizures. *Epilepsia* 1991;32:882-885.

7) Palmieri AL, Gloor P, Jones-Gotman M. Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. Definition, clinical symptomatology and functional anatomical considerations. *Brain* 1992;115:749-769.

8) Morrell F. Memory loss as a Todd's paralysis. *Epilepsia* 1980;21:185.

9) Maheu G, Adam C, Hazemann P, et al. A case of postictal transient anterograde and retrograde amnesia. *Epilepsia* 2004; 45:1459-1460.

10) Dugan TM, Nordgren RE, O'Leary P. Transient global amnesia associated with bradycardia and temporal lobe spikes. *Cortex* 1981;17:633-637.

11) Meo R, Bilo L, Striano S, et al. Transient global amnesia of epileptic origin accompanied by fever. *Seizure* 1995;4:311-317.

12) Vuilleumier P, Despland PA, Regli F. Failure to recall (but not to remember): pure transient amnesia during nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 1996;46:1036-1039.

13) Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54:46-49.

14) Dubey D, Alqallaf A, Hays R, et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol* 2017;74:397-402.

15) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.

16) 坂本光弘, 松本理器, 十川順平. 自己免疫てんかんにおける診断アルゴリズムの提唱とその有用性の予備的検討. *臨床神経* 2018;58:609-616.

17) 坂本光弘, 松本理器, 十川順平. 改訂版自己免疫てんかん診断アルゴリズムの有用性の向上: 免疫組織染色等の検証. *臨床神経* 2019;59:S237.

18) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15:391-404.

19) Toledano M, Britton JW, McKeon A, et al. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology* 2014;82:1578-1586.

20) Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69:582-593.

Abstract**Ictal EEG pattern of transient epileptic amnesia in acute phase of non-herpetic limbic encephalitis**

Tomoya Chiba, M.D.¹⁾²⁾, Namiko Henmi, M.D.¹⁾³⁾, Shuichiro Neshige, M.D., Ph.D.³⁾⁴⁾, Kazushiro Takada, M.D., Ph.D.¹⁾, Akio Ikeda, M.D., Ph.D.⁵⁾, Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.³⁾ and Masaru Yokoe, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Japan Community Health care Organization, Hoshigaoka Medical Centre

²⁾ Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

³⁾ Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁴⁾ Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biochemical and Health Sciences

⁵⁾ Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

A 60-year-old, right-handed woman was admitted to our hospital for amnesia as the only neurological abnormal findings following the autonomic symptoms and transient episodes of loss of awareness. EEG during the amnesia showed rhythmic alpha activity arising from the left mid-temporal region. Although this ictal activity showed evolution in the frequency and amplitude, the location was limited in the bilateral temporal areas. After the EEG evaluation, her amnesia was resolved immediately, suggesting that her presentation was transient epileptic amnesia (TEA). Meanwhile, given the clinical course and MRI findings (high intensity in the bilateral mesial temporal areas, more on the left), she was diagnosed with non-herpetic limbic encephalitis and treated with steroid and anti-epileptic drugs, leading to the positive outcome. The ictal EEG findings during TEA as the one of the presentation in acute phase of non-herpetic limbic encephalitis may contribute to further investigation of underlying mechanism of TEA.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:446-451)

Key words: autoimmune epilepsy, temporal lobe epilepsy, epileptic discharges, EEG seizure pattern, complex partial seizure
