

第7章

れんう症  
いを伴脳  
けを急性  
重積急

第7章は Minds 2007 に準拠しており、推奨グレードは xi ページ 表3 を参照

# 1 けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)の診断と治療

## 推奨

1. けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)は日本の小児急性脳症で最も高頻度(約30%)である 推奨グレード該当せず
2. 診断は二相性の臨床像と特徴的な画像所見による MRI 検査の推奨グレード B
3. 治療は支持療法を基盤とする 推奨グレード B
4. 体温管理療法(脳平温療法: 目標体温 36°C)に関しては CQ1 を参照
5. CQ1 以外に現時点でエビデンスのある特異的治療・特殊治療は存在しない 推奨グレードなし

## 解説

けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)は、日本で1990年代後半から認識されはじめた新しい脳症症候群である。二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症、またはけいれん重積型急性脳症(AEFCSE)として報告されたが、2015年に「けいれん重積型(二相性)急性脳症」(AESD)として医療費助成の指定難病<sup>a)</sup>、2018年には小児慢性特定疾病<sup>b)</sup>に認定されたこともあり、本名称で記載する。AESDは、日本の乳児に好発し、国外からの報告は極めてまれである。急性脳症の全国実態調査(2014年4月～2017年10月の3年間)<sup>1,2)</sup>によると、AESDは日本の小児急性脳症のうち34%と最も頻度が高く、平均1.6歳(中央値1歳、男児48%)、年間100～200名の発症が想定される。発症に関与する病原体として、ヒトヘルペスウイルス(HHV)-6(32%)、インフルエンザウイルス(7%)の頻度が高い<sup>1,2)</sup>。死亡例は2%と低いが、神経学的後遺症を62%に認め、治癒は1/3(33%)にすぎない。AESDは神経疾患を有する小児に好発しやすい。実際、AESD 18症例を検討した報告ではそのうち6例は神経疾患を背景とし、基礎疾患のなかった小児(14.5か月)に比して発症年齢が高った(19.5か月)とされている<sup>3)</sup>。有熱性けいれんのうちAESDを発症する頻度については、有熱性けいれん持続時間が20分以上で4.3%(2,844例中123例)、40分以上で7.1%(1,397例中99例)と報告されている<sup>4)</sup>。病態としてはサイトカインストームを主体とする急性壊死性脳症(ANE)、出血性ショック脳症症候群(HSES)とは異なり、興奮毒性による遅発性神経細胞死<sup>5,6)</sup>が想定されている。

## 診断

### 1 診断基準

#### ① 臨床像

- ① 小児で、感染症の有熱期に発症する。頭部外傷など他の誘因に基づく病態、他の脳症症候群、脳

炎は除外する。

- ②発熱当日または翌日にけいれん(early seizure, 多くはけいれん性てんかん重積)で発症する。
- ③3～7病日にけいれん(late seizure, 多くは焦点発作の群発)の再発, ないし意識障害の増悪を認める。

#### b 画像所見

- ④3～14病日に拡散強調像で皮質下白質(bright tree appearance: BTA)ないし皮質に高信号を認める。中心溝周囲はその所見を認めない(central sparing)。
- ⑤2週以降, 前頭部, 前頭・頭頂部に CT, MRI で残存病変ないし萎縮を, または SPECT で血流低下を認める。中心溝周囲はしばしばその所見を認めない。
- ①②に加えて③④⑤のいずれかを満たした場合 AESD と診断する。

#### c 参考所見

- ①原因病原体として HHV-6, インフルエンザウイルスの頻度が高い。
- ②early seizure 後, 意識障害はいったん改善傾向となる。
- ③1, 2病日に実施された CT, MRI は正常である。
- ④全く神経学的後遺症のないものから重度の精神運動障害まで予後は様々である。

## 2 AESD 診断についての解説

AESD は臨床像として early seizure と late seizure, 画像所見として BTA が主たる特徴である。そのため, ②の発熱後のけいれん発作は必須項目とした。late seizure が潜在性発作(subclinical seizure)である場合は, 遅発性(4～6病日)の意識レベル低下として認識される可能性があるため, ③は late seizure ないし意識レベルの低下のいずれかとした。重症で気管挿管中, 高用量バルビツレート療法実施中の患児では③が観察されないこと, 画像診断を実施し得ない(④が得られない)ことがありうる。そのため, ③④⑤のいずれかがあれば AESD と診断しうることにした。また, AESD は小児の感染に伴う脳症であり, BTA 類似の画像所見を呈しうる頭部外傷, 虐待, 低酸素性脳症, 臨床的に他の脳症症候群, 脳炎は除外する必要があることを①に記載し必須項目とした。特に, 乳児期の頭部外傷[abusive head trauma(AHT)を含む]後に AESD に類似した臨床経過・画像所見を呈する症例は, Infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion (TBIRD)として報告され<sup>7)</sup>, 時に病初期に発熱を認めうるため注意が必要である。

AESD は, 感染に伴う発熱初期に多くはけいれん性てんかん重積で発症する<sup>5,6,8～12)</sup>(図 1)<sup>13)</sup>, early seizure 後は, 意識障害はいったん改善傾向となり, 20～30%の症例で意識はほぼ清明となる<sup>5)</sup>, early seizure の持続時間が数分間と短い症例も報告されている<sup>9)</sup>。その場合, early seizure と late seizure の間, ないし late seizure 後の意識障害が認められないか, ないし極めて軽微で神経学的後遺症を残さないこともある。late seizure は4～6病日に多くは群発する焦点発作で発症し, 意識障害が増悪することが多い。late seizure はけいれんの明らかでないで潜在性発作の場合があり<sup>14)</sup>, 脳波モニターによる持続的な観察が勧められる。late seizure 後は, 意識障害は徐々に回復し, この時期に不随意運動や常同運動がみられることがある。慢性期には運動機能に比して知的障害が強く残存しやすい。AESD 発症から数か月経過した後に, てんかんで発症する場合があります, しばしば難治性である<sup>15～17)</sup>。すなわち AESD 後のてんかんは, 10/44例(23%)で2～39か月(中間値8.5か月)後に認められ(音による反射性焦点発作, てんかん性スパズムを含む), 6/10例で難治性と報告されている<sup>17)</sup>。

AESD は経時的に特徴的な画像所見(図 1～3)<sup>13)</sup>を呈する<sup>5,6)</sup>。1, 2病日に実施された MRI は拡散強調像を含めて正常である。3～9病日で拡散強調像にて皮質下白質に高信号(BTA), T2 強調像, FLAIR 画像にて皮質下 U-fiber に沿った高信号を認める。皮質の T2 高信号は約半数に認められるが, U-fiber 病変に比して軽度である。病変は前頭部優位(前頭葉, 前頭頭頂葉)であり, 中心前・後回は保たれやすい(central sparing と称される)。9～25病日には BTA は消失し, 拡散強調像で皮質の高信号を認めうる。同時期以降に T2 強調像, FLAIR 像では皮質下白質に高信号を認める。2週以

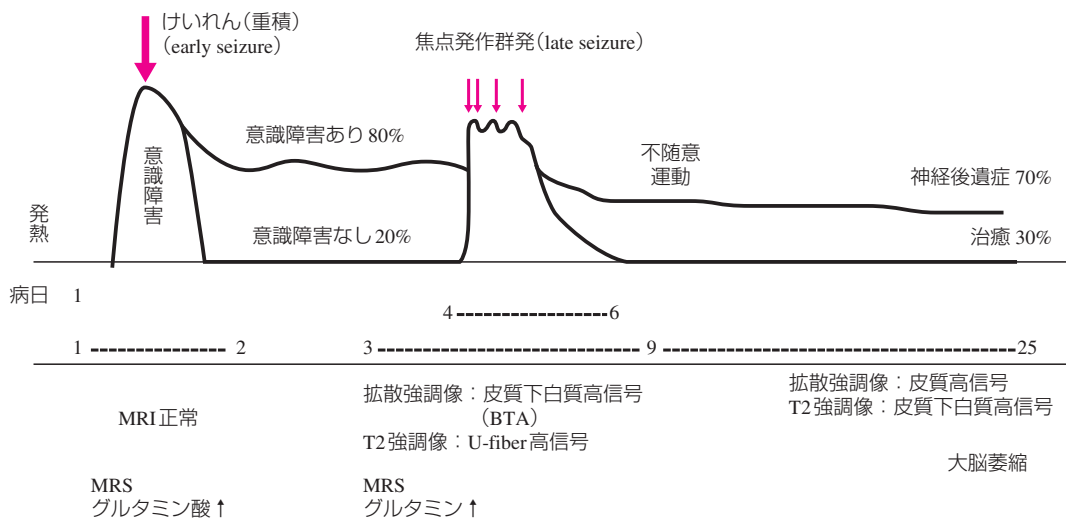


図1 けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)のシエーマ  
 [高梨潤一. けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)の病態・診断・治療. 小児科 2021; 62: 939-48.]

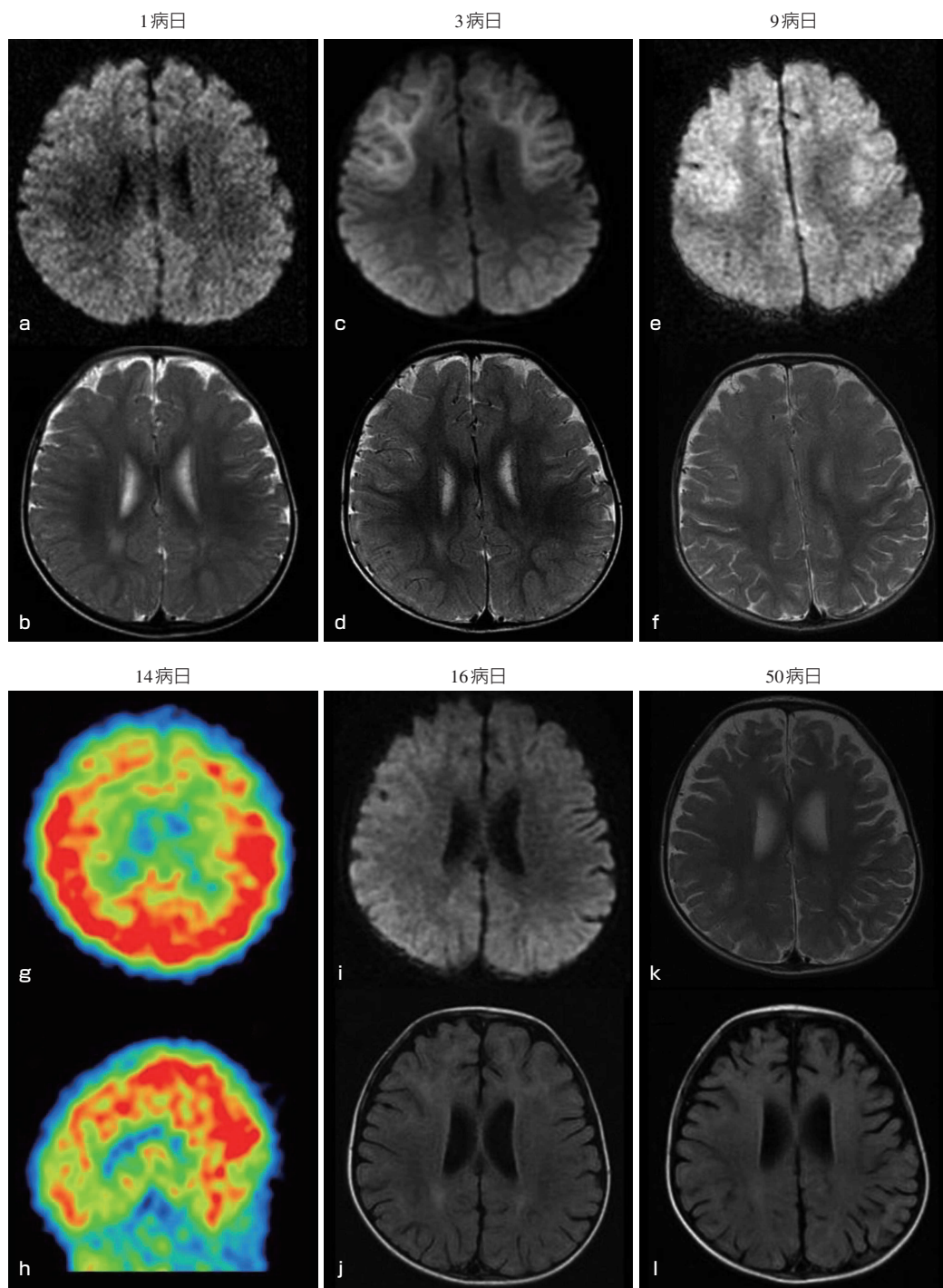
降脳萎縮が残存する。SPECTによる脳血流検査では急性期(5病日前後)には病変部位血流の増加を、10病日以降は血流低下を呈し、数か月から数年にわたり徐々に回復する。このSPECT所見を特徴とする「前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症(acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes: AIEF)」とAESDは同義と考えられる<sup>18)</sup>。BTA出現時ないし以降に基底核(特に尾状核・淡蒼球)、視床にBTAに比して軽度のT2高信号病変を認めることがある<sup>19)</sup>。AESDの視床病変はANEに比べより前方に認めることが多く、ANEで認められる出血性変化や嚢胞形成を呈することはない。

MRI所見におけるcentral sparingはAESDに特徴的な所見と考えられ診断基準では強調されるべきと考えられる。Okumuraらによると、central sparingのないBTAを認めた5症例は重篤な意識障害(2/5例でearly seizureがない)で発症し、4/5例で二相性の経過をとらず、予後も不良(3/5例が死亡)と報告されている<sup>20)</sup>。AST、ALT、CKは著しく高く、高サイトカインが主病態であることが示唆されており、これらの症例を典型的AESDとは考えづらい。以上の点を踏まえcentral sparingの重要性を考慮し診断基準④⑤に加えた。

病初期において脳波所見(視覚的解析)によるAESDと熱性けいれん重積状態との鑑別は時に困難である<sup>21)</sup>。AESDの脳波スペクトル解析(発症24時間以内)で $\alpha$ ・ $\beta$ 波帯パワースペクトルが低いとされる<sup>21)</sup>、実臨床での応用は今後の課題である。amplitude-integrated EEG(aEEG)の検討では、late seizureの時期に断続的に潜在性発作が出現している場合があり<sup>14)</sup>、臨床観察のみではlate seizureを見逃す可能性がありうる。

AIEF<sup>18)</sup>、遅発性拡散能低下を呈する急性脳症<sup>22)</sup>など日本から提唱された急性脳症症候群は、臨床症状・画像所見のどこに注目するかの違いであり、中核像はAESDと同一と考えられる。

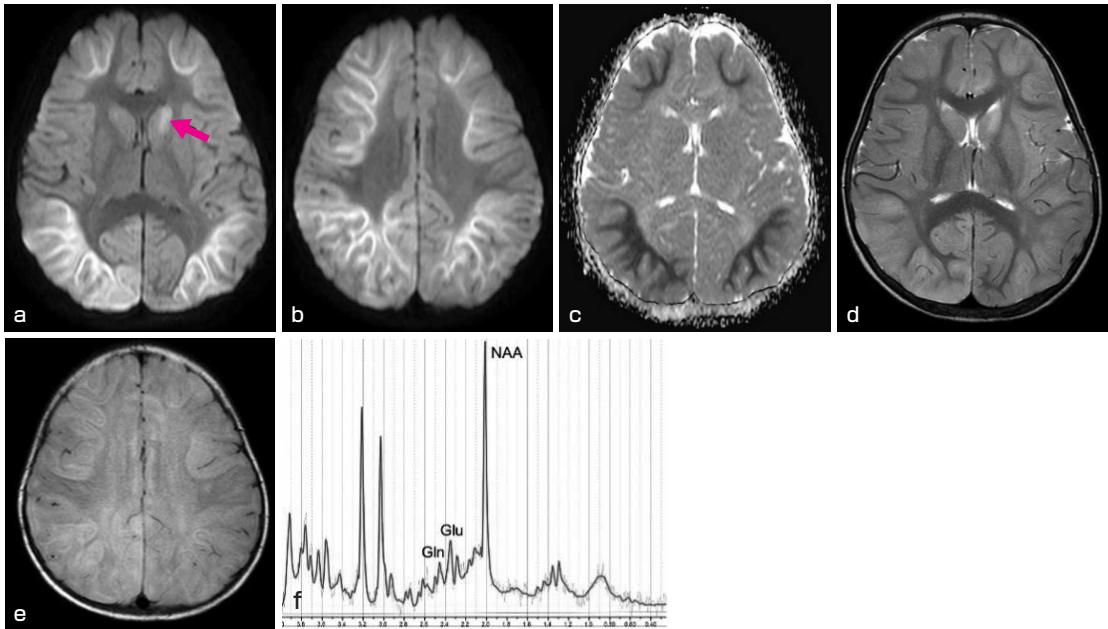
本診断基準の問題点は③④⑤がlate seizure出現以降の所見でありAESDの早期診断には適していないことである。早期診断は早期治療に直結するため、AESDと熱性けいれん重積状態の鑑別マーカーが切望される。臨床症状と血液検査所見からなるAESDの早期診断スコア(Tadaスコア<sup>23)</sup>、Yokochiスコア<sup>24)</sup>(表1, 2)、重症熱性けいれん基準(Nagase)<sup>25)</sup>(表3)が提唱されている。スコアの比較検討では、市坂らによる有熱時けいれん性てんかん重積77例(うちAESD14例)の検討<sup>26)</sup>で、Tadaスコア(感度/特異度/陽性的中率, 90.0%/89.6%/56.3%)、重症熱性けいれん基準(Nagase基準)(100%/70.0%/33.3%)、石田らによる有熱時けいれん性てんかん重積309症例の検討<sup>27)</sup>で、Tadaスコア(データ欠損を除く260例に適用しAESD予測の感度/特異度/AUC/陽性的中率/陰性的中率



**図2** 乳児期女児，HHV-6 初感染(突発性発疹)に伴う AESD

発熱後 2 時間で，1 時間持続するけいれん重積を発症．入院当日(1 病日)の MRI では異常は認めなかった(a, b)．2 病日の意識障害は軽度であったが，3 病日には前頭部皮質下白質の拡散強調像高信号(BTA)(c)を認めた．解熱後発疹が出現した 5 病日に，短いけいれんを 2 回認め，意識障害の増悪を認めた．9 病日の拡散強調像では皮質主体に高信号(e)を認めた．14 病日の SPECT では，前頭部の血流低下(g, h)を認めた．16 病日，拡散強調像の高信号は消失(i)し，以後 T2 強調像，FLAIR 像にて前頭部皮質下白質主体の高信号，萎縮を認めた(j~l)．





**図3** 幼児期男児, AESD

4 病日の拡散強調画像で皮質下白質(BTA), 左尾状核(矢印)に高信号を認める(a, b)が, 中心溝近傍は傷害を免れている. ADC map で皮質下白質は拡散能低下を呈する(c)が, 左尾状核には拡散能低下を認めない. T2 強調像では BTA 部の皮質は腫脹し T2 高信号を認める(d). FLAIR 像で U-fiber に沿った高信号を認める(e). MRS は *N*-アセチルアスパラギン酸(NAA)軽度低下(5.45 mM; mean  $\pm$  SD = 6.8  $\pm$  0.5 mM), グルタミン(Gln)の高値(4.07 mM; 2.0  $\pm$  0.3 mM)を認める(f).

[高梨潤一, けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)の病態・診断・治療, 小児科 2021; 62: 939-48.]

=90%/76%/0.86/23%/99%), Yokochi スコア(90 例に適用し 86%/68%/0.84/18%/99%), Nagase 基準(298 例に適用し 100%/52%/0.76/14%/100%)と報告されている. いずれも陽性的中率は十分とは言い難い. 血液・髄液サイトカイン<sup>28)</sup>, MMP-9・TIMP-1<sup>29)</sup>, 髄液 tau 蛋白<sup>30,31)</sup>, 血清 procalcitonin<sup>32)</sup>, 髄液, 血清 visinin-like protein-1<sup>33)</sup>などバイオマーカーの検討も行われているが, AESD 早期診断に対する有用性は示されていない.

Arterial spin labeling (ASL)法は MRI による非造影脳血流検査法である. BTA 出現前に将来 BTA を呈する部位に脳血流が低下し, 出現期には増加, 慢性期に再度低下すると報告されている<sup>34,35)</sup>. ASL は AESD 早期診断に期待もてる画像検査であり, 小児における撮像条件確立, AESD を含む有熱時けいれん性てんかん重積での追試が望まれる. MRS (図 3)は BTA 出現以前にグルタミン酸(Glu), グルタミン(Gln)の上昇を認め早期診断に有用である<sup>6,13,36)</sup>が, 経年的に変化する代謝物の基準値設定が必要であり, 現状では実施施設が限られている.

鑑別診断は臨床的には他の脳症症候群(ANE, HSES, 難治頻回部分発作重積型急性脳炎<AERRPS>など), 脳炎(ヘルペス脳炎, 細菌性髄膜炎など), てんかん発作, 代謝性脳症, 画像的には BTA を呈しうる病態として低酸素性脳症や頭部外傷・虐待(TBIRD)<sup>7)</sup>があげられる.

## 治療

AESD に対する特異的ないし特殊治療として十分なエビデンスの示されたものはない. このことを前提として以下を記載する.

### 1 AESD 治療の概要

#### a 支持療法

「インフルエンザ脳症の診療戦略」<sup>6)</sup>に記載されている支持療法を実施する. 特にけいれん性てんかん重積状態(CSE)をできるだけ早期に頓挫させることが重要である.

**表 1** AESD 早期診断スコア (Tada スコア)

① 発症 12～24 時間後の意識レベル JCS 0 (GCS 15)	0 点
JCS 1～3, 10～30 (GCS 14～9)	2 点
JCS 100～300 (GCS < 9)	3 点
② 年齢 1.5 歳以下	1 点
③ けいれん 40 分以上	1 点
④ 挿管	1 点
⑤ AST (入院時) 40 U/L 以上	1 点
⑥ BS (入院時) 200 mg/dL 以上	1 点
⑦ Cre (入院時) 0.35 mg/dL 以上	1 点
4 点以上を AESD とする	

[Tada H, Takanashi J, Okuno H, et al. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci* 2015 ; **358** : 62-5. ]

**表 2** AESD 早期診断スコア (Yokochi スコア)

① pH < 7.014 (入院時)	1 点
② ALT 28 U/L 以上 (入院時)	2 点
③ BS 228 mg/dL 以上 (入院時)	2 点
④ 覚醒までの時間 11 時間以上	2 点
⑤ Cre 0.3 mg/dL 以上 (入院時)	1 点
⑥ NH <sub>3</sub> 125 ug/dL 以上 (入院時)	2 点
4 点以上を AESD とする	

[Yokochi T, Takeuchi T, Mukai J, et al. Prediction of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 217-24. ]

**表 3** 重症熱性けいれん基準 (Nagase 基準)

<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤抵抗性の 1 時間以上のけいれん性てんかん重積</li> <li>・初回けいれん発作後 6 時間での GCS 14 点以下, または片麻痺</li> <li>・発症 6 時間以内の AST 90 U/L 以上</li> </ul>
以上のいずれかを満たすものを急性脳症が高率に予測される「重症熱性けいれん」とする

[Nagase H, Nakagawa T, Aoki K, et al. Therapeutic indicators of acute encephalopathy in patients with complex febrile seizures. *Pediatr Int* 2013 ; **55** : 310-4. ]

## b 特異的治療

現状では、「インフルエンザ脳症の診療戦略」<sup>6)</sup>に記載されているメチルプレドニゾロンパルス療法、ガンマグロブリン大量療法実施を妨げない。詳しくは本ガイドライン第 6 章 -2, 第 6 章 -3 を参照されたい。十分なインフォームド・コンセントのもと、いずれの治療も実施しない選択肢もありうる。

## c 特殊治療

「インフルエンザ脳症の診療戦略」<sup>6)</sup>に記載されている特殊治療(脳低温・平温療法, シクロスポリン療法, フリーラジカル除去剤)に加えて, ビタミン剤投与が考慮される。

AESD の病態は, けいれん性てんかん重積状態による興奮毒性と感染症(発熱)によるサイトカイン環境とが相まって大脳皮質神経細胞の遅発性細胞死が誘発されると推定されている<sup>5,6,19,37)</sup>。サイトカインストーム型(髄液 IL-1, IL-10, sTNFR1 すべて高値)と異なり, AESD では IL-10, sTNFR1 の上昇を伴わない IL-6 の上昇が報告されている<sup>28,38)</sup>。AESD における IL-6 上昇は, 興奮毒性による神経細胞傷害に対する生体防御反応とも想定されており, サイトカン血症は主たる病態とは考えられていない。

## 2 AESD 治療についての解説

### a 支持療法

けいれん性てんかん重積状態による興奮毒性が病態として想定されており, けいれん性てんかん重積をできるだけ早く止めることが肝要である。「インフルエンザ脳症の診療戦略」<sup>6)</sup>の第一選択であるベンゾジアゼピン(ジアゼパム, ミダゾラム)に抵抗性の難治性のけいれん性てんかん重積状態では, ミダゾラムに拘泥せず, 早めに第二選択のフェニトインないしホスフェニトイン, 静注用フェノバルビタール, さらにバルビツレート静注ないし持続静注に移行する<sup>37,39)</sup>。静注用フェノバルビタールは意識レベルの評価に影響する懸念があり, フェニトインないしホスフェニトインが望ましい。AESD では early seizure, late seizure とともに潜在性発作がしばしば認められるため, 持続脳波モ

ニターが勧められる。「インフルエンザ脳症の診療戦略」<sup>6)</sup>・支持療法に記載の通り、高体温は予後不良因子であり積極的な解熱をはかる。薄着とし、頭部・腋下・鼠径部のアイスパック、送風・冷拭などを行う。

### b) 特異的治療

現状では「インフルエンザ脳症の診療戦略」<sup>6)</sup>に準じてメチルプレドニゾロンパルス療法が実施される症例が多い。AESD 61 症例の後方視的検討で late seizure 前にステロイドパルス療法を実施した 16 例と非実施例、late seizure 以後にステロイドパルス療法を実施した 31 症例と非実施例との比較で、いずれも予後に有意差がなかったと報告された<sup>40)</sup>。同様に否定的な報告は他にも認められる<sup>22,41,42)</sup>。一方で、発熱に伴うけいれん性てんかん重積後 8 時間で JCS 2 桁以上、12 時間で JCS 1 桁以上の症例に対する早期(8～12 時間後)メチルプレドニゾロンパルス療法実施前後の比較で AESD の発症が減少したとの報告もみられる<sup>43)</sup>。病初期には AESD の早期診断が困難であること、サイトカインストーム型脳症を否定し得ないこと、AESD に対するメチルプレドニゾロンパルス療法の有効性を否定はできないことから、本ガイドラインではメチルプレドニゾロンパルス療法の実施を妨げないとの表現にとどめた。また、AESD にメチルプレドニゾロンパルス療法を実施していない施設を考慮し、実施しない選択肢も取りうることを記載した。

### c) 特殊治療

脳平温療法に関しては **CQ1** を参照<sup>44,45)</sup>されたい。

すなわち下記を弱く推奨(エビデンスの確実性〈強さ〉とても弱い)している。

発熱に伴い下記を満たす症例に対し 36℃ を目標体温とした早期(24 時間以内)の体温管理療法の、AESD への進展、後遺症リスクを低下させるため、実施することを弱く推奨する。

1) または 2)、かつ 3) を満たす

1) 難治けいれん性てんかん重積状態

2) 6 時間以上続く意識障害

3) 多臓器障害を疑わない(例：神経症状出現後 6 時間以内の AST < 90 U/L)

急性脳症全般に対する体温管理療法(脳低温・平温療法)に関しては第 4 章 -3 を参照されたい。

シクロスポリン療法<sup>46)</sup>、シクロスポリン療法+NMDA 受容体拮抗薬であるデキストロメトルファン(メジコン<sup>®</sup>)を併用し有効であったとの報告<sup>47)</sup>もあるが、いずれも症例数が少ない。

「インフルエンザ脳症の診療戦略」<sup>6)</sup>に記載された特殊治療以外では、ビタミン B<sub>6</sub> 療法が報告されている。石井らによると、AESD 9 例に early seizure 後 3～36 時間でビタミン B<sub>6</sub>(1～1.5 mg/kg/日)を投与したところ、BTA を呈したものの 8 例で late seizure を認めず、後遺症は 3 例(うち 2 例は一時的)のみと報告している<sup>48)</sup>。ビタミン B<sub>6</sub> はグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)の補酵素であり、グルタミン酸(Glu)から抑制性神経伝達物質であるガンマアミノ酪酸(GABA)への変換を促進することで症状を軽減するのではと推測されている。また、ビタミンカクテル療法として、B<sub>1</sub>、C、ビオチン、E、Q<sub>10</sub>、L-カルチニンの発症 24 時間以内の投与で予後改善<sup>49)</sup>、B<sub>1</sub>、B<sub>6</sub>、L-カルチニンの 24 時間以内の投与で AESD 発症予防<sup>50)</sup>などが報告されている。副作用が少ないこともあり、特殊治療に追記した。

## 参考にした二次資料

- 痙攣重積型(二相性)急性脳症(指定難病 129)。難病情報センター。 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4515>
- 痙攣重積型(二相性)急性脳症。小児慢性特定疾病情報センター。 [https://www.shouman.jp/disease/html/detail/11\\_32\\_073.html](https://www.shouman.jp/disease/html/detail/11_32_073.html)
- 日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班。インフルエンザ脳症の診療戦略。2018。 <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf>

## 文献

- 厚生労働科学研究費(難治性疾患政策研究事業)「良質なエビデンスに基づく急性脳症の診療確立に向けた体制整備」研究班。平



- 成 30 年度研究報告：急性脳症の全国実態調査(第二回, 平成 29 年度実施). 2019. [https://encephalopathy.jp/nsurvey\\_data/h29\\_1.pdf](https://encephalopathy.jp/nsurvey_data/h29_1.pdf) [閲覧日: 2022. 11. 4]
- 2) Kasai M, Shibata A, Hoshino A, et al. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017. *Brain Dev* 2020; **42**: 508-14.
  - 3) Hirayama Y, Saito Y, Maegaki Y, Status Epilepticus Study Group. "Symptomatic" infection-associated acute encephalopathy in children with underlying neurological disorders. *Brain Dev* 2017; **39**: 243-7.
  - 4) Ichinose F, Nakamura T, Kira R, et al. Incidence and risk factors of acute encephalopathy with biphasic seizures in febrile status epilepticus. *Brain Dev* 2022; **44**: 36-43.
  - 5) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006; **66**: 1304-9.
  - 6) Takanashi J, Tada H, Terada H, Barkovich AJ. Excitotoxicity in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; **30**: 132-5.
  - 7) Takase N, Igarashi N, Taneichi H, et al. Infantile traumatic brain injury with a biphasic clinical course and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2018; **390**: 63-6.
  - 8) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009; **31**: 521-8.
  - 9) Takanashi J, Tsuji M, Amemiya K, Tada H, Barkovich A. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2007; **256**: 86-9.
  - 10) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; **115**(4 Suppl): 45-56.
  - 11) 水口 雅. 急性脳症の分類とけいれん重積型. 脳と発達 2008; **40**: 117-21.
  - 12) 塩見正司. インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム. 小児内科 2003; **35**: 1676-81.
  - 13) 高梨潤一. けいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)の病態・診断・治療. 小児科 2021; **62**: 939-48.
  - 14) Komatsu M, Okumura A, Matsui K, et al. Clustered subclinical seizures in a patient with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010; **32**: 472-6.
  - 15) Saito T, Saito Y, Sugai K, et al. Late-onset epilepsy in children with acute febrile encephalopathy with prolonged convulsions: a clinical and encephalographic study. *Brain Dev* 2013; **35**: 531-9.
  - 16) 前垣義弘. 二相性脳症 / けいれん重積型急性脳症. 小児科診療 2011; **74**: 950-4.
  - 17) Ito Y, Natsume J, Kidokoro H, et al. Seizure characteristics of epilepsy in childhood after acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Epilepsia* 2015; **56**: 1286-93.
  - 18) Yamanouchi H, Mizuguchi M. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF): a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. *Epilepsy Res* 2006; **70**(Suppl 1): S263-S8.
  - 19) 高梨潤一. 頭部 MRI 所見と病態. 小児科臨床 2012; **65**: 1953-8.
  - 20) Okumura A, Kidokoro H, Tsuji T, et al. Differences of clinical manifestations according to the patterns of brain lesions in acute encephalopathy with reduced diffusion in the bilateral hemispheres. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; **30**: 825-30.
  - 21) Oguri M, Saito Y, Fukuda C, et al. Distinguishing acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion from prolonged febrile seizures by acute phase EEG spectrum analysis. *Yonago Acta Med* 2016; **59**: 1-14.
  - 22) 後藤知英. 遅発性拡散低下を呈する感染症関連急性脳症. 小児科学レクチャー 2012; **2**: 883-9.
  - 23) Tada H, Takanashi J, Okuno H, et al. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J Neurol Sci* 2015; **358**: 62-5.
  - 24) Yokochi T, Takeuchi T, Mukai J, et al. Prediction of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in patients with febrile status epilepticus. *Brain Dev* 2016; **38**: 217-24.
  - 25) Nagase H, Nakagawa T, Aoki K, et al. Therapeutic indicators of acute encephalopathy in patients with complex febrile seizures. *Pediatr Int* 2013; **55**: 310-4.
  - 26) 市坂有基, 小原隆史, 平井克樹, ら. 二相性脳症における早期治療介入基準についての比較検討及びその活用. 日本小児救急医学会雑誌 2018; **17**: 396-400.
  - 27) 石田悠介, 西山将広, 徳本翔一, ら. 急性脳症の予測基準の有用性の検証: 第 1 報 AESD 予測のために開発された基準の別コホートにおける再検証. 脳と発達 2020; **52**(Suppl): S264.
  - 28) Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, et al. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; **30**: 47-52.
  - 29) Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, Isumi H, Tohyama J, Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* 2008; **266**: 126-30.
  - 30) Shiihara T, Miyake T, Izumi S, et al. Serum and cerebrospinal fluid S100B, neuron-specific enolase, and total tau protein in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: a diagnostic validity. *Pediatr Int* 2012; **54**: 52-5.
  - 31) Tanuma N, Miyata R, Kumada S, et al. The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010; **32**: 435-9.
  - 32) Fujii Y, Yashiro M, Yamada M, et al. Serum procalcitonin levels in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Dis Markers* 2018; **2018**: 2380179.
  - 33) Hasegawa S, Matsushige T, Inoue H, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of visinin-like protein-1 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2014; **36**: 608-12.

- 34) Kuya K, Fujii S, Miyoshi F, et al. A case of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion : Utility of arterial spin labeling sequence. *Brain Dev* 2017 ; **39** : 84-8.
- 35) Uetani H, Kitajima M, Sugahara T, et al. Perfusion abnormality on three-dimensional arterial spin labeling in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2020 ; **408** : 116558.
- 36) Takanashi J, Mizuguchi M, Terai M, Barkovich AJ. Disrupted glutamate-glutamine cycle in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Neuroradiology* 2015 ; **57** : 1163-8.
- 37) 水口 雅. けいれん重積型(二相性)急性脳症のオーバービュー. *小児科臨床* 2012 ; **65** : 1941-5.
- 38) 市山高志. 病態解析と治療戦略. *脳と発達* 2011 ; **43** : 118-22.
- 39) 秋山倫之. 二相性発作と遅発性拡散能を呈する急性脳症. *小児内科* 2013 ; **45** : 362-5.
- 40) 後藤知英. 急性脳症他施設研究・レジストリの経過と成果 : 関東地区から. *脳と発達* 2020 ; **52**(Suppl) : S81.
- 41) Hayashi N, Okumura A, Kubota M, et al. Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 2012 ; **34** : 632-9.
- 42) 奥村彰久. 治療 1 : ステロイドは有効か? *小児科臨床* 2012 ; **65** : 1965-9.
- 43) 池田尚広, 山形崇倫, 谷口祐子, ら. 早期ステロイドパルス療法によるけいれん重積型急性脳症発症予防効果の検討. *脳と発達* 2014 ; **46**(Suppl) : S304.
- 44) Nishiyama M, Tanaka T, Fujita K, Maruyama A, Nagase H. Targeted temperature management of acute encephalopathy without AST elevation. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 328-33.
- 45) Murata S, Kashiwagi M, Tanabe T, et al. Targeted temperature management for acute encephalopathy in a Japanese secondary emergency medical care hospital. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 317-23.
- 46) Watanabe Y, Motoi H, Oyama Y, et al. Cyclosporine for acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Int* 2014 ; **56** : 577-82.
- 47) Matsuo M, Maeda T, Ono N, et al. Efficacy of dextromethorphan and cyclosporine A for acute encephalopathy. *Brain Dev* 2013 ; **48** : 200-5.
- 48) 石井ちぐさ, 小田 新, 石川涼子, ら. けいれん重積型急性脳症への早期ビタミン B<sub>6</sub> 投与経験. *日本小児救急医学会雑誌* 2009 ; **8** : 35-41.
- 49) Omata T, Fujii K, Takanashi J, et al. Drugs indicated for mitochondrial dysfunction as treatments for acute encephalopathy with onset of febrile convulsive status epileptics. *J Neurol Sci* 2016 ; **360** : 57-60.
- 50) Fukui KO, Kubota M, Terashima H, Ishiguro A, Kashii H. Early administration of vitamins B1 and B6 and l-carnitine prevents a second attack of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion : A case control study. *Brain Dev* 2019 ; **41** : 618-24.

## 2 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) の診断と治療

### 推奨

1. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎は、てんかんや神経疾患の既往のない人に生じた、発熱に続く極めて難治かつ頻回の焦点性けいれん性てんかん重積状態 (CSE) を呈する疾患と定義される。診断は器質的・中毒性・代謝性疾患など既知疾患の除外に基づいて下される。髄液・脳波・頭部 MRI 所見は疾患に特異的ではないものの診断の参考となる  
推奨グレード C1
2. 高用量バルビツレートを中心とする抗てんかん薬による治療が中心となるが、バルビツレートの長期投与による弊害が指摘されているため投与期間は極力短くするべきである  
推奨グレード C1
3. 一部の例でケトン食療法や抗サイトカイン療法が有効である可能性がある  
推奨グレード C1

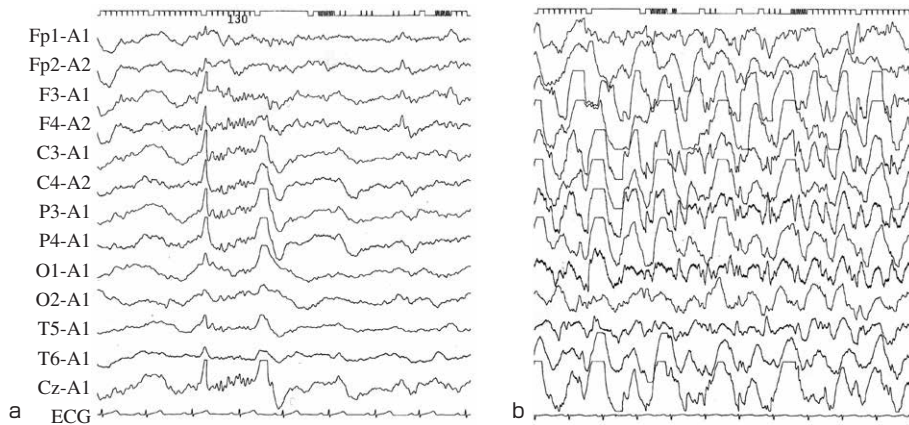
### 解説

#### 診断

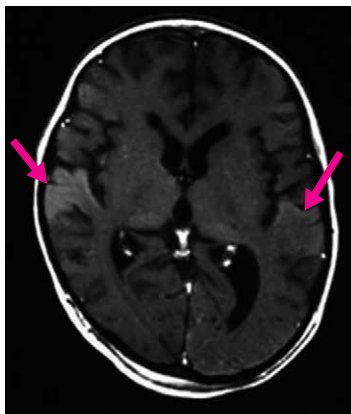
難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS)<sup>1,2)</sup> は極めて難治かつ頻回の焦点発作を特徴とする原因不明の疾患である。AERRPS は febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)<sup>3)</sup>, new-onset refractory status epilepticus (NORSE)<sup>4)</sup> などともよばれてきたが、2018 年に NORSE はてんかんや神経疾患の既往のない人に生じた難治性けいれん性てんかん重積状態で明らかな器質的・中毒性・代謝性疾患を認めない臨床の状態と定義され、FIRES は NORSE のなかで先行する熱性疾患を伴う一型と位置付けられた<sup>5,6)</sup>。したがって AERRPS と FIRES はほぼ同義であるが、前者は後者と比べより厳格な診断基準(後述)に基づいている。抗 NMDA 受容体抗体などの自己抗体が陽性の例も FIRES に含まれることから、これらを除いた潜因性 (cryptogenic) FIRES が AERRPS に相当すると考えられる。

AERRPS は基礎に明らかな神経学的異常を有さない小児に発症する。発症年齢は幼児・学童期にピークがあり、男児に多い傾向がある。わが国では少なくとも年間 3～5 例の発症があると推定される<sup>7)</sup>。

AERRPS ではしばしば先行感染を認め、平均 5 日間の潜伏期を経て神経症状が出現する。初発神経症状はほぼ例外なくけいれんで、必ず発熱を伴う。けいれんはいずれも焦点発作で発作型としては眼球偏位・顔面間代などが多く、急性期には二次性全般化を伴う。けいれんの持続は数分程度と短いが、ピーク時には 5～15 分間隔で極めて頻発して群発型けいれん性てんかん重積状態となる。



**図 1** AERRPS の発作間欠時脳波：急性期に認められる周期性放電  
 [Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007 ; 29 : 147-56. ]



**図 2** AERRPS の MRI 所見：前障の高信号病変 (FLAIR)  
 [Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007 ; 29 : 147-56. ]

けいれんは極めて難治で、通常の抗てんかん薬に著しい抵抗性を示す。けいれん抑制のためには高用量の経静脈的バルビツレート持続投与により、脳波を burst suppression から complete suppression に維持する必要がある。急性期は一般に数週間から数か月持続する。

AERRPS に血球貪食性リンパ組織球症を合併した報告があり<sup>8)</sup>、経過中に皮疹・肝機能障害・不整脈を伴うことがあるが一部は薬剤の影響とも考えられる<sup>9)</sup>。

後遺症としててんかんはほぼ必発であり、急性期から潜伏期間を経ずに難治てんかんへ移行する。また知的障害の合併率は 60～74% で、半数近くの症例が長期臥床となるなど予後は不良である。急性期の死亡率は 10～16% とされている<sup>9,10)</sup>。

髄液検査では一過性に軽度の細胞増加(一般に 100/μL 未満)が認められ、炎症性サイトカイン・ケモカインが異常高値を示す<sup>11,12)</sup>。脳波では病初期には全般性高振幅徐波がみられるが、比較的早期にてんかん性異常波が出現することが多い。ほとんどの症例が多焦点性・両側性の異常を示す。けいれんが頻発する極期には、bilateral lateralized periodic discharge (biLPD) 様の周期性放電がみられることがある(図 1)<sup>13)</sup>。発作時脳波は通常 θ 領域を中心とする鋭波・棘波のバーストであり、周期的に出現する発作を反映して発作時脳波も規則的な出現と消失を繰り返す<sup>14)</sup>。MRI では海馬の T2 延長病変がしばしばみられるが、これらは持続するけいれん性てんかん重積状態による二次性病変である可能性がある。病変は大脳基底核や視床にも出現しうる他<sup>15)</sup>、両側前障・島皮質の T2 延長病変(図 2)は AERRPS に特異性が高い<sup>13)</sup>。一部の症例では皮質に散在性の T2 延長病変がみられる。

表 1 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) の診断基準

<b>A. 症状</b>
1) 発症時(けいれん増悪時)の発熱 2) 顔面を中心とする焦点発作(眼球偏位・顔面間欠・無呼吸など) 3) 群発型けいれん性てんかん重積状態(15分に1回以上) 4) けいれんの著しい難治性(バルビタール酸またはベンゾジアゼピン系薬剤の大量投与を必要とする) 5) 慢性期のてんかん(発症後6か月以降も継続する繰り返す発作)
<b>B. 検査所見</b>
1) 髄液細胞数上昇 2) 髄液中ネオプテリン・インターロイキン6などの炎症マーカーの高値 3) 発作間歇時脳波で周期性の放電 4) 発作時脳波(長時間記録)で周期的な発作の出現パターン 5) 脳MRIで海馬・島周囲皮質・視床・前障・大脳基底核などに信号異常 6) 慢性期の大脳皮質の萎縮
<b>C. 鑑別診断</b>
以下の疾患を鑑別する。 ウイルス性脳炎, その他のウイルス関連急性脳症〔けいれん重積型(二相性)急性脳症など〕, 自己免疫性脳炎(急性辺縁系脳炎, 抗NMDA受容体脳炎), 代謝性疾患, 脳血管炎, その他のてんかん(Dravet症候群, PCDH19関連てんかんなど)
[診断のカテゴリー] Definite: Aのうち5項目すべて+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの Probable: Aのうち4項目以上+Bのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの Possible: Aのうち4項目以上+Bのうち1項目以上を満たすもの

回復期には大脳皮質のびまん性萎縮と海馬硬化を残す。

除外すべき疾患として一次性ウイルス性脳炎, 既知の急性脳炎・脳症やてんかん症候群, 代謝変性疾患等があげられる。一方で熱性けいれんや発達障害の既往, 先行感染としてのウイルス感染症は除外の根拠とはならない。IL1RN および SCN2A 遺伝子多型と AERRPS との関連性が報告されているが<sup>16)</sup>, 本疾患が単一の遺伝子異常に起因する可能性は否定的である<sup>17)</sup>。GABA-A 受容体に対する自己抗体が陽性であった症例の報告があるが<sup>18)</sup>, 一般的に AERRPS では抗神経抗体は陰性である。これらの知見に基づいて, AERRPS の診断基準が作成されている(表 1)。

## 治療

AERRPS におけるけいれんは極めて難治で多くの抗てんかん薬に抵抗性を示す。これまで最も有効とされてきたのはバルビツレートの持続静注療法であるが, 通常の投与量では効果が乏しい。けいれん抑制に要した投与量は平均 4 mg/kg/時と報告されており, 時にこれ以上の大量投与により脳波所見で burst suppression を呈する深度の鎮静が必要となる<sup>2)</sup>。ミダゾラムをはじめとするベンゾジアゼピン系静注薬も一部の症例で有効であるが, その効果はバルビツレートに比べて劣る。

長期にわたるバルビツレートの大量静注療法は呼吸循環抑制, 機能性イレウス, 無気肺, 血栓性静脈炎などの合併症を引き起こすことに加え, FIRES の症例において高用量バルビツレート療法がかえって予後を悪化させる可能性が指摘されている。Kramer らは FIRES と診断された 77 例の検討のなかで, 長期間にわたり burst suppression に至る鎮静を受けた群では, 短期間の群と比較して知能予後が有意に不良であったとしている<sup>19)</sup>。バルビツレートを含む静脈麻酔薬が長期予後を改善するというエビデンスはなく, したがって治療のメリットとデメリットを考慮しながらバルビツレートの投与量と投与期間を必要最小限にとどめる努力が必要である。

FIRES に対するケトン食療法の有効性が注目されており, 初期の報告では 9 例中 7 例で有効であったとされている<sup>20)</sup>。また急性期であっても比較的短期間で発作を抑制しうるとされ, 早い段階で一度は試みるべき治療である。長期的な知的予後を改善したとする報告があるが<sup>21)</sup>, 無効例も少なか



らず存在する。低血糖に注意しながら尿ケトンが強陽性となるよう無糖または低糖輸液を行い24時間で効果判定するという方法が提唱されている。

この他にトピラマート、臭化カリウム、レベチラセタム<sup>22)</sup>、リドカインなどの抗てんかん薬が比較的有効であると考えられている。わが国では認可されていないが cannabidiol が有効だったとする報告がある<sup>23)</sup>。

AERRPS がサイトカインを中心とする炎症応答と関連するという考え方に基づき、免疫調整療法が多くの例で行われている。メチルプレドニゾンパルス療法をはじめとする副腎皮質ステロイド、ガンマグロブリン静注療法、タクロリムス等の免疫抑制薬<sup>24)</sup>などが試みられているものの、有効性を示すエビデンスは得られていない。抗サイトカイン療法として IL-1 受容体拮抗薬である anakinra や、抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブが有効であった症例が報告され有望視されているが<sup>25,26)</sup>、具体的な投与レジメンは確立されていない。

## 🔗 参考にした二次資料

- a) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)難治頻回部分発作重積型急性脳炎の病態解明のための包括的研究：平成23年度～24年度総合研究報告書。2013。

## 🔗 文献

- 1) Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 510-4.
- 2) 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** : 251-6.
- 3) van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1323-8.
- 4) Wilder-Smith EPV, Lim ECH, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome : defining a disease entity. *Ann Acad Med Singap* 2005 ; **34** : 417-20.
- 5) Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : State of the art and perspectives. *Epilepsia* 2018 ; **59** : 745-52.
- 6) Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* 2018 ; **59** : 739-44.
- 7) 佐久間 啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎をめぐる最近の話題. *脳と発達* 2013 ; **45** : 110-4.
- 8) Farias-Moeller R, LaFrance-Corey R, Bartolini L, et al. Fueling the FIRES : Hemophagocytic lymphohistiocytosis in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2018 ; **59** : 1753-63.
- 9) Lee HF, Chi CS. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. *Seizure* 2018 ; **56** : 53-9.
- 10) Lam SK, Lu WY, Weng WC, Fan PC, Lee WT. The short-term and long-term outcome of febrile infection-related epilepsy syndrome in children. *Epilepsy Behav* 2019 ; **95** : 117-23.
- 11) Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; **86** : 820-2.
- 12) Kothur K, Bhandodkar S, Wienholt L, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy : Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 1678-88.
- 13) Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures : case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007 ; **29** : 147-56.
- 14) Okumura A, Komatsu M, Abe S, et al. Amplitude-integrated electroencephalography in patients with acute encephalopathy with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2011 ; **33** : 77-82.
- 15) Culletton S, Talenti G, Kaliakatsos M, Pujar S, D'Arco F. The spectrum of neuroimaging findings in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : A literature review. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 585-92.
- 16) Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, et al. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *J Neurol Sci* 2016 ; **368** : 272-6.
- 17) Helbig I, Barcia G, Pendziwiat M, et al. Whole-exome and HLA sequencing in Febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2020 ; **7** : 1429-35.
- 18) Caputo D, Iorio R, Vigevano F, Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) with super-refractory status epilepticus revealing autoimmune encephalitis due to GABA<sub>A</sub>R antibodies. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 182-5.
- 19) Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : pathogenesis, treatment, and outcome : a multi-center study on 77 children. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1956-65.
- 20) Nababout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory

- epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010 ; **51** : 2033-7.
- 21) Singh RK, Joshi SM, Potter DM, Leber SM, Carlson MD, Shellhaas RA. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2014 ; **134** : e1431-5.
  - 22) Ueda R, Saito Y, Ohno K, et al. Effect of levetiracetam in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures during acute and chronic phase. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 471-7.
  - 23) Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 35-40.
  - 24) Sato Y, Numata-Uematsu Y, Uematsu M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures : Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 772-6.
  - 25) Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol* 2016 ; **80** : 939-45.
  - 26) Jun JS, Lee ST, Kim R, Chu K, Lee SK. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol* 2018 ; **84** : 940-5.

