

第6章

# けいれん重積を伴う 急性脳症

## 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. 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。本症は二相性けいれんと遅発性拡散能低下を呈する急性脳症(AESD)、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)」として医療費助成対象の指定難病に認定<sup>a)</sup>されたこともあり、本名称で記載する。急性脳症の全国実態調査(2007年4月～2010年3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29%と最も頻度が高く、平均1.7歳(中央値1歳、男児41%)、年間100～200名の発症が想定される。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)、hemorrhagic shock and encephalopathy 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>3,4)</sup>が想定されている。

### 診断

#### 1 診断基準

##### a) 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、多くはけいれん重積)で発症する。
- ③3～7病日にけいれん(late seizure、多くは部分発作の群発)の再発、ないし意識障害の

増悪を認める。

### b) 画像所見

- ④ 3～14 病日に拡散強調画像で皮質下白質 (bright tree appearance) ないし皮質に高信号を認める。中心溝周囲はしばしばスベアされる (central sparing)。
- ⑤ 2 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スベアされる。
- 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。
- ② early seizure 後、意識障害はいったん改善傾向となる。
- ③ 1, 2 病日に施行された CT, MRI は正常である。
- ④ 軽度精神発達遅滞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

重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究班(研究代表者:水口 雅)で使用した AESD 診断基準<sup>1,2)</sup>は、特徴的な臨床像、画像所見を列挙したものであった。そのなかから、臨床像として early seizure と late seizure, 画像所見として bright tree appearance を主たる特徴と考え診断基準を作成した。②の発熱後のけいれん発作は必須項目とした。late seizure が 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。重症で脳低温・平温療法、高用量バルビツレート療法施行中の患児では③が観察されないこと、画像診断を施行しえない(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、bright tree appearance 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。

AESD の臨床像<sup>3,9)</sup>(**図 1**)は、感染に伴う発熱初期に多くはけいれん重積で発症し、病原体として HHV-6(38%), インフルエンザウイルス(10%)の頻度が高い。early seizure が数分と短い症例も報告されている<sup>6)</sup>。early seizure が短い症例は、early seizure と late seizure の間、ないし late seizure 後の意識障害が清明ないし極軽度で後遺症を残さないこともある。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>3)</sup>。late seizure は4～6 病日に多くは部分発作の群発として発症し、意識障害も増悪しうる。late seizure は非けいれん性の subclinical seizure のことがあり<sup>10)</sup>、持続的な脳波モニターが勧められる。late seizure 後は、意識障害は徐々に回復する。この時期に不随意運動や常同運動がみられることも多い。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て、てんかん発作を起こすことがあり、しばしば難治性である<sup>11,12)</sup>。

AESD は経時的に特徴的な画像所見(**図 1～3**)を呈する<sup>3,4)</sup>。1, 2 病日に施行された MRI

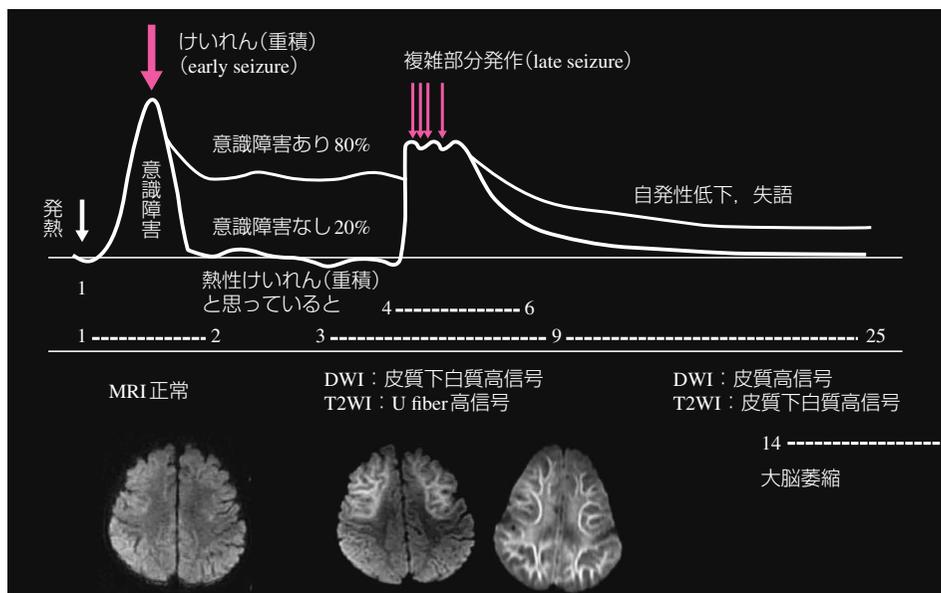
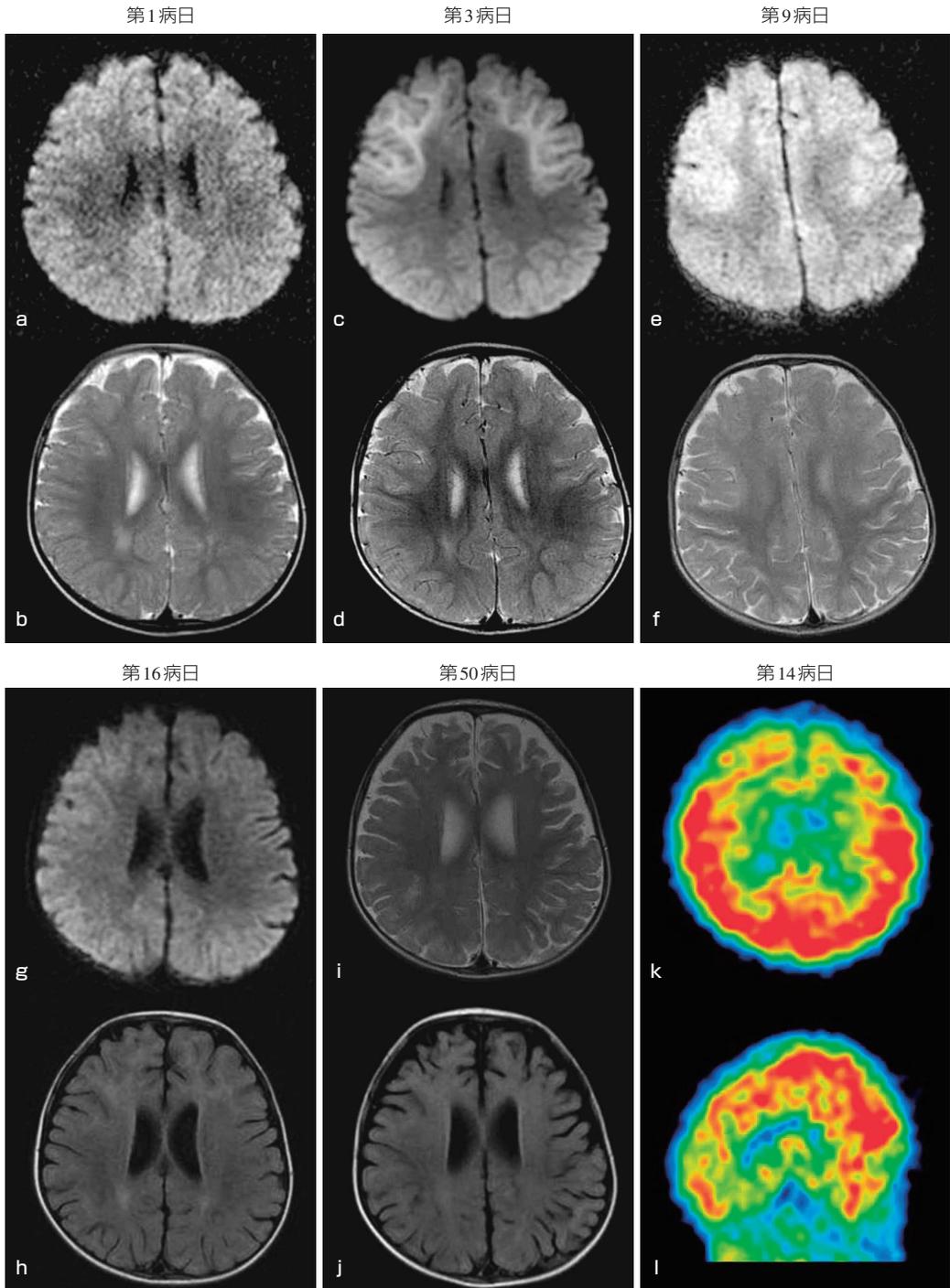


図1 AESDのシエーマ

は拡散強調画像を含めて正常である。3～9病日で拡散強調画像にて bright tree appearance, T2 強調画像, FLAIR 画像にて 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・後回は傷害されにくい(central sparing と称される)。9～25病日には bright tree appearance は消失し, 拡散強調画像で皮質の高信号を認めうる。同時期に T2 強調画像, FLAIR 画像では皮質下白質に高信号を認める。2週以降脳萎縮が残存する。SPECT による脳血流検査では急性期には病変部位血流の増加を, 発症 10 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<sup>13)</sup>。bright tree appearance 出現時ないし以降に基底核(特に尾状核), 視床に病変を認めることがある<sup>14)</sup>。信号変化は bright tree appearance に比して軽度である。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。

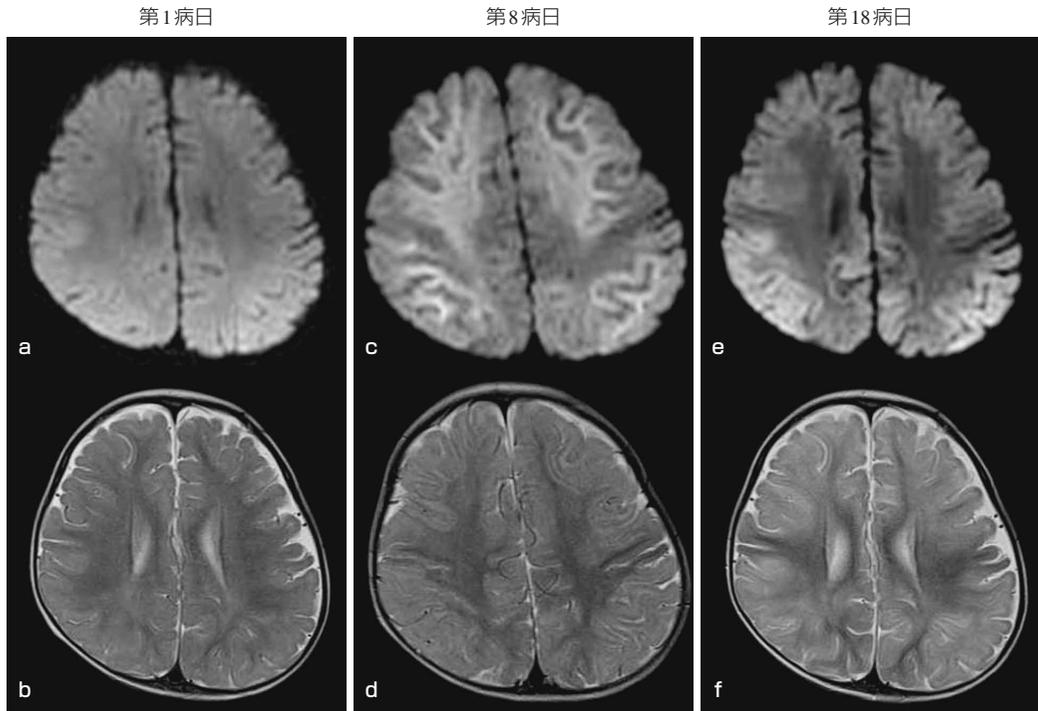
Okumura らによると, central sparing のない bright tree appearance を認めた 5 症例は重篤な意識障害(2/5 例で early seizure が無い)で発症し, 4/5 例で二相性の経過をとらず, 予後も不良(3/5 例が死亡)と報告されている<sup>15)</sup>。AST, ALT, CK は著しく高く, 高サイトカインが主病態であることが示唆されており, これらの症例を AESD に含めることには問題があろう。central sparing の重要性を考慮し診断基準④⑤に加えた。

脳波検査では, AESD は急性期に徐波ないし突発波の出現をほぼ全例に認める<sup>3,5)</sup>ため, 熱性けいれん重積との鑑別に有用と思われる。特に前頭部優位の徐波は AESD の急性期に特徴的な所見と考えられる<sup>14)</sup>。amplitude-integrated EEG(aEEG)の検討では, late seizure の時期に断続的に subclinical seizure が出現している場合があり<sup>10)</sup>, 臨床観察のみでは late seizure を見逃す可能性がありえる。



**図2** 11か月女児，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画像高信号(bright tree appearance)(c)を認めた。T2強調画像では病変は指摘しえなかった(d)。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病日の拡散強調画像では皮質主体に高信号(e)を認めた。T2強調画像では皮質下白質に淡い高信号(f)を認めた。14病日のSPECTでは，前頭部の血流低下(k, l)を認めた。16病日，拡散強調画像の高信号は消失(g)し，以後T2強調画像，FLAIR画像にて前頭部皮質下白質主体の高信号，萎縮を認めた(h~j)。



**図3** 1歳男児，AESD（病原体は不明）

発熱初日に有熱性けいれん重積で入院し，意識障害が遷延した。1病日に施行されたMRIは拡散強調画像を含めて正常(a, b)であった。5病日に複雑部分発作の群発を認め，8病日で拡散強調画像にて皮質下白質高信号(bright tree appearance)，T2強調画像にて皮質とU fiberに沿った高信号(c, d)を認めた。中心前・後回は傷害程度が軽い(central sparing)。18病日には拡散強調画像の皮質下白質の高信号は消失(e)し，T2強調画像で皮質，皮質下白質に高信号(f)を認めた。

前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症(AIEF)<sup>13)</sup>，遅発性拡散能低下を呈する急性脳症<sup>16)</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の鑑別マーカーが切望される。Shiiharaらは髄液タウ蛋白(神経軸索マーカー)やS100B(アストロサイトマーカー)が早期診断(2病日まで)に有用と報告しているが<sup>17)</sup>，Tanumaraらは1病日では髄液タウ蛋白は正常と報告している<sup>18)</sup>。他の研究室レベルの検査(IL-6, IL-10, sTNFR1, MMP-9, TIMP-1)においても早期診断に直結する結果は報告されていない<sup>19, 20)</sup>。

Nagaseらは，複雑型熱性けいれんの基準を満たす患児の予後検討から(i)60分以上のけいれん重積，(ii)発症6時間後GSC<15 or 片麻痺，(iii)発症6時間以内のAST>90 IU/Lを予後不良因子(1つでもあれば感度94.1%，特異度69.6%，陽性的中率43.2%)とした<sup>21)</sup>。予後不良群17例中11例がAEFCSE(全例AST<90 IU/L)であったことから，(i)38.0℃以上の発熱に伴う発作，(ii)けいれん重積(60分以上) or 発症6時間後GSC<15 or 片麻痺，(iii)

AST<90 IU/L を興奮毒性型脳症の inclusion criteria として提唱している<sup>22)</sup>。これらの基準は、感度は高いが特異度が低いため紛れ込みのリスクが相当数あることに留意すべきと思われる。いずれにせよ、日常診療で容易に抽出しうる、AESD の早期診断に有用な臨床・検査項目の確立が望まれる。

鑑別診断は臨床的には他の脳症症候群 (ANE, HSES, AERRPS など)、脳炎 (ヘルペス脳炎、細菌性髄膜脳炎など)、てんかん重積状態、代謝性脳症、画像的には bright tree appearance を呈しうる病態として低酸素性脳症や頭部外傷・虐待があげられる。

## 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ガイドライン<sup>b)</sup>に記載されている支持療法を施行する。特にけいれん重積状態をできるだけ早期に頓挫させることが重要である。詳しくは本ガイドライン第3章-1を参照されたい。

#### b) 特異的治療

現状では、インフルエンザ脳症ガイドライン<sup>b)</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施行を妨げない。詳しくは本ガイドライン第5章-2、第5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、いずれの治療も施行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ガイドライン<sup>b)</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 B<sub>6</sub> 投与が考慮される。

AESD の病態は、けいれ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>3, 4, 14, 15, 23)</sup>。サイトカイン血症型 (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>19, 24)</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、サイトカイ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ガイドライン<sup>b)</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) に抵抗性の難治性けいれん重積状態では、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

ノバルピタール、さらにバルピツレート静注ないし持続静注に移行する<sup>23, 25)</sup>。静注用フェノバルピ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ともにsubclinical seizure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。

### b) 特異的治療

現状ではインフルエンザ脳症ガイドライン<sup>b)</sup>に準じてメチルプレドニゾロンパルス療法が施行される症例が多い。AESDに対してメチルプレドニゾロンパルス療法が有効ではないとのエキスパートオピニオンは散見される<sup>16)</sup>。Hayashi, Okumuraらはステロイド投与と予後には有意差を認めないと報告しているが、症例数が少なく投与時期も一定していない<sup>26, 27)</sup>。一方で、発熱に伴うけいれん重積後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施行前後の比較でAESDの発症が減少したとの報告もみられる<sup>28)</sup>。病初期にはAESDの早期診断が困難であること、サイトカイン血症型脳症を否定しえないこと、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施行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施行していない施設を考慮し、施行しない選択肢も取りうることを記載した。

### c) 特殊治療

有熱時の難治性けいれん重積患児に対して、脳低温・平温療法を早期に施行する施設が増えつつある<sup>29, 30)</sup>。Nagase, Nishiyamaらは、(i)38.0℃以上の発熱に伴う発作、(ii)けいれん重積(60分以上) or 発症6時間後GCS<15 or 片麻痺、(iii)AST<90 IU/Lを興奮毒性型脳症のinclusion criteriaとして、脳低温・平温療法施行群(23例)、未施行群(34例)の検討を報告している<sup>22)</sup>。脳低温・平温療法施行群では全例後遺症を認めず、未施行群では34例中10例に後遺症を認めており、脳低温・平温療法の有効性を示唆している。しかし、脳低温・平温療法未施行群34例中(全例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ともに未施行)24症例(70.5%)は支持療法のみで完全回復しており、本inclusion criteriaには興奮毒性型脳症以外の紛れ込みが想定される(AESDの疫学調査<sup>1, 2)</sup>では70%に神経後遺症を認める)。脳低温・平温療法はAESDへの進展を妨げ、予後を改善しうる治療法として期待されるが、開始基準を含めて検討が必要である。また、脳低温・平温療法は経験豊富な高次医療施設での施行が望ましい。

シクロスポリン療法に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®)を併用し有効であったとの報告もあるが<sup>3)</sup>、症例数( $n=4$ )が少ない<sup>31)</sup>。

インフルエンザ脳症ガイドライン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、bright tree appearance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>32)</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。副作用が少ないこともあり、特殊治療に追記した。

### 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 年限を設けずに検索した.
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した.

#### ● PubMed

"acute encephalopathy" [tiab] OR ("acute disease" [MeSH Terms] AND "brain diseases" [MeSH Terms]) AND (status epilepticus OR biphasic OR reduced diffusion\*) Filters : English : Japanese : Child : birth-18 years  
検索結果 149 件

#### ● 医中誌

((急性脳症/AL)and(二相性/AL))and(PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児(1~23カ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))  
検索結果 41 件

### 文献

- 1) 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究(研究代表者:水口 雅)平成22年度総括・分担研究報告書, 2011. (▶レベル5)
- 2) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndrome. *Brain Dev* 2012; **34**: 337-343. (▶レベル5)
- 3) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006; **66**: 1304-1309. (▶レベル5)
- 4) 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**: 132-135. (▶レベル5)
- 5) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009; **31**: 521-528. (▶レベル6)
- 6) Takanashi J, Tsuji M, Amemiya K, Tada H, Barkovich AJ. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *J Neurol Sci* 2007; **256**: 86-89. (▶レベル5)
- 7) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 2007; **115**: 45-56. (▶レベル6)
- 8) 水口 雅. 急性脳症の分類とけいれん重積型. 脳と発達 2008; **40**: 117-121. (▶レベル6)
- 9) 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**: 1676-1681. (▶レベル6)
- 10) 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**: 472-476. (▶レベル5)
- 11) Saito T, Saito Y, Sugai K, et al. Late-onset epilepsy in children with acute encephalopathy with prolonged convulsions : a clinical and encephalographic study. *Brain Dev* 2013; **35**: 531-539. (▶レベル5)
- 12) 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**: 950-954. (▶レベル6)
- 13) Yamanouchi H, Mizuguchi M. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the bilateral frontal lobes(AIEF) : a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. *Epilepsy Res* 2006; **70**: S263-268. (▶レベル5)
- 14) 高梨潤一. けいれん重積型(二相性)急性脳症 : 頭部MRI所見と病態. 小児科臨床 2012; **65**: 1953-1958. (▶レベル6)
- 15) 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* 2009; **30**: 825-830. (▶レベル5)
- 16) 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**: 883-889. (▶レベル6)
- 17) 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**: 52-55. (▶レベル5)
- 18) 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**: 435-439. (▶レベル5)
- 19) 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. (▶レベル5)
- 20) 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**: 126-130. (▶レベル5)

- 21) Nagase H, Nakagawa T, Aoki K, et al. Therapeutic indicators of acute encephalopathy in patients with complex partial seizures. *Pediatr Int* 2013; **55**: 310-314. (▶レベル5)
- 22) Nishiyama M, Tanaka T, Fujita K, Maruyama A, Nagase H. Targeted temperature management of acute encephalopathy without AST elevation. *Brain Dev* 2015; **37**: 328-333. (▶レベル4)
- 23) 水口 雅. けいれん重積型(二相性)脳症のオーバービュー. *小児科臨床* 2012; **65**: 1941-1945. (▶レベル5)
- 24) 市山高志. 急性脳症の診療・研究最前線 病態解析と治療戦略. *脳と発達* 2011; **43**: 118-122. (▶レベル6)
- 25) 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**: 362-365. (▶レベル6)
- 26) Hayashi N, Okumura A, Kubota M, et al. Prognostic factors in acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 2012; **34**: 632-639. (▶レベル4)
- 27) 奥村彰久. けいれん重積型(二相性)脳症 治療1: ステロイドは有効か?. *小児科臨床* 2012; **65**: 1965-1969. (▶レベル6)
- 28) 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**: S304. (▶レベル5)
- 29) 平井克樹. 神経疾患における脳低温療法 適応と治療の実際. *小児内科* 2012; **44**: 1457-1460. (▶レベル6)
- 30) 今高城治. けいれん重積型(二相性)脳症 治療2: 脳低温は有効か?. *小児科臨床* 2012; **65**: 1971-1975. (▶レベル6)
- 31) Matsuo M, Maeda T, Ono N, et al. Efficacy of dextromethorphan and cyclosporine A for acute encephalopathy. *Brain Dev* 2013; **48**: 200-205. (▶レベル5)
- 32) 石井ちぐさ, 小田 新, 石川涼子, 野田雅裕, 大場邦弘. 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. (▶レベル5)

### 参考にした二次資料

- a) 痙攣重積型(二相性)急性脳症. 難病情報センター, 2015.  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4515>
- b) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 2009.  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0925-01.pdf>

## 第6章

## けいれん重積を伴う急性脳症

## 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(AERRPS)の診断は、発熱に続く極めて難治かつ頻回の焦点けいれん重積という臨床的特徴と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ことを心がける

推奨グレード C1

3. 一部の例でケトン食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>は別名 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、これらは若干の違いはあるものの概ね同一の疾患概念と考えられる。

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。日本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>5)</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する。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。

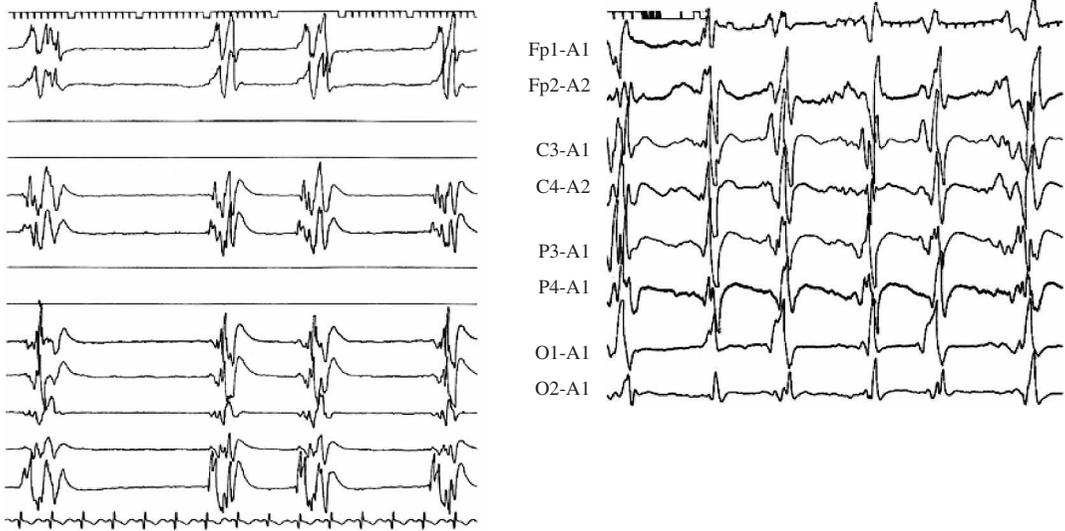


図1 AERRPSの発作間欠時脳波(急性期に認められる周期性放電)

[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 : 147-156.]

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，知的障害を高率に合併し，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。

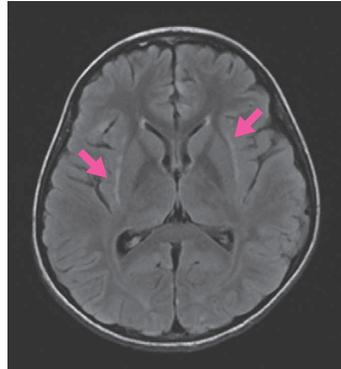
髄液検査では軽度の細胞増加(一般に 100/ $\mu$ L 未満)が認められる。脳波では病初期にはびまん性の高振幅徐波がみられるが，比較的早期にてんかん性異常波が出現することが多い。ほとんどの症例が多焦点性・両側性の異常を示す。けいれんが頻発する極期には，律動的放電がみられることがある(図1)<sup>6)</sup>。発作時脳波は通常 $\theta$ 領域を中心とする鋭波・棘波のバーストであり，周期的に出現する発作を反映して発作時脳波も規則的な出現と消失を繰り返す<sup>7)</sup>。MRIでは海馬のT2延長病変がしばしばみられるが，これらは持続するけいれん重積による二次性病変である可能性がある。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>6)</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。

AERRPS / FIRES / NORSEの国際的な診断基準は存在しないが，以下の特徴はいずれの疾患概念にも共通して認められる。

1. 発熱に続くけいれんで急性発症。
2. 極めて難治かつ頻回のけいれん。
3. 後遺症としての難治てんかん。
4. 既知の神経疾患の除外。

このなかで項目2.についてはさらに詳細な特徴が認められ，これらはAERRPSに比較的特異性が高い所見である。

- ①発作型は顔面を中心とする焦点発作ならびに二次性全般化発作が多い。



**図 2** AERRPS の MRI FLAIR 所見 (前障の高信号病変)

[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** : 147-156.]

②短いけいれんが周期的に出現する群発型けいれん重積。

③けいれん抑制には高用量のバルビツレート投与を要する。

また、項目 3. の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、代謝変性疾患などがあげられる。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。SCN1A などのナトリウムチャンネル遺伝子異常と AERRPS との関係については結論が出ていない。

AERRPS でみられる検査所見として以下の項目があげられる。

5. 髄液細胞数の一過性増加。
6. 髄液中の炎症性サイトカイン・ケモカインの異常高値。
7. 脳波上の律動的放電，周期的に出現する発作時放電。
8. MRI 上の海馬・島周囲皮質・視床・前障・大脳基底核などの散在性病変。
9. 慢性期の脳皮質を中心とした萎縮。

これらのうち項目 5. 6. 9. は AERRPS の大部分で認められる。一方で、項目 7. 8. は全例に認められるわけではないが、AERRPS に比較的特異性が高い所見である。

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

**表 1** 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) の診断基準**A. 症状**

- 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・顔面間代・無呼吸など)
- 3) 群発型けいれん重積(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) 慢性期のでんかん(発症後6か月以降も継続する繰り返す発作)

**B. 検査所見**

- 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) 発作間欠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

**C. 鑑別診断**

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, その他のでんかん(Dravel 症候群, PCDH19 関連でんかんなど)

[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

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、機能的イレウス、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>8)</sup>。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報告されており近年注目を浴びている。ケトン食療法は欧州諸国を中心に FIRES の症例に対して試みられており、9 例中 7 例で有効であったと報告されている<sup>9)</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ている。AERRPS のなかでも重症なグループに対して効果がみられるかどうかは不明であるが、国内でも AERRPS に対する有効例の報告が散見されることから、早い段階で一度は試みてもよい治療である。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>10)</sup>などの抗でんかん薬が比較的有効であると考えられている。

AERRPS が急性脳炎の一種であるという考え方にに基づき、免疫調整療法が試みられているが、その結果は満足できるものではない。メチルプレドニゾロンパルス療法をはじめとする副腎皮質ステロイドやガンマグロブリン大量療法などが主に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。

### 文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed  
 (“acute encephalopathy”[tiab] OR (“acute disease”[MeSH Terms] AND “brain diseases”[MeSH Terms])AND((aerrps OR refractory OR repetitive OR partial)AND seizure\*))Filters : English ; Japanese ; Child : birth-18 years)  
 検索結果 91 件
- 医中誌  
 ((急性脳症 /AL)and(AERRPS/AL or 難治頻回部分発作 /AL))and(PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児 (1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18))  
 検索結果 6 件

### 文献

- 1) Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 510-514. (▶レベル6)
- 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** : 251-256. (▶レベル5)
- 3) van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1323-1328. (▶レベル5)
- 4) 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. (▶レベル5)
- 5) 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** : 110-114. (▶レベル6)
- 6) 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** : 147-156. (▶レベル5)
- 7) 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. (▶レベル5)
- 8) Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : pathogenesis, treatment, and outcome : a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1956-1965. (▶レベル4)
- 9) Nabbout 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** : 2033-2037. (▶レベル5)
- 10) 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** : 471-477. (▶レベル5)

### 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.