

(5) Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al.(eds): Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed, London, John Libbey, 1992.

## 2 …………… けいれん重積の治療

けいれん重積の治療には、けいれんの抑制だけでなく、原因の検索と治療、全身管理が重要である。

### 1 けいれん重積の原因と検索

抗てんかん薬静注等を行いながら、病歴聴取、診察、検査を行い、原因を検索(表 3-9)。

小児のけいれん重積の原因は、てんかん(34~49%)、脳炎・脳症・髄膜炎(14~28%)、熱性けいれん(13~23%)が多く、代謝性疾患(低Na血症、高Na血症、低Ca血症、低血糖、先天代謝異常症など)が少し混じるが、成人と違って脳血管障害(1~3%)、頭部外傷、脳腫瘍はまれ。乳幼児期で、明らかな原因がなく持続静注療法から離脱できないけいれん重積の場合は、特異な脳炎・脳症後のてんかんや、臭化カリウムが著効する migrating partial seizures in infancy も念頭に置く。

### 2 全身管理、脳障害の防止

脳圧亢進の防止、血圧の維持と低酸素血症の防止が重要。

#### 2-1 脳圧亢進の防止

CTやMRIで脳内出血がないことを確認後、濃グリセリン・果糖(グリセオール®)5~10 ml/kgを1~2時間か、D-マンニトール(マンニトール®)2.5~5 ml/kgを30分で、2~4回点滴静注。脳浮腫に対するステロイドの効果は疑問視されているが、高血糖に注意してデキサメタゾン 1 mg/kg 分4静注を行うこともある。輸液は通常の維持量の70~80%に。

表 3-9 けいれん重積時の病歴聴取, 診察, 検査

1 病 歴

けいれん初発か否か

基礎疾患の有無(特にてんかんの有無)

既往の異常の有無(胎生期・周生期・発達歴・家族歴・既往歴)

現病歴(発症様式, けいれん・意識障害・発熱の順序)

発作症状

熱の有無と程度

2 診 察

バイタルサイン: 脈拍, 呼吸の数と形態, 血圧, 体温

意識レベル: 3-3-9 度

身体所見: 皮膚の異常(外傷(特に頭部), 発疹, 点状出血  
白斑, カフェオレ斑, 線状母斑), 肝脾腫

頭囲の異常: 小頭, 大頭

髄膜刺激症状: 項部硬直, 頭痛, 嘔気・嘔吐

脳圧亢進症状: 嘔吐, 頭痛, 大泉門膨隆, 後弓反張, 除脳姿位  
除皮質姿位, うっ血乳頭, 縮瞳, バイタルサイン

局在兆候: 片麻痺・単麻痺, 片側けいれん, 眼球偏位, 瞳孔不同  
対光反射, 人形の目現象, 睫毛反射, 咽頭反射

眼底: 出血, うっ血乳頭

3 検 査: (太字は緊急検査, 他は病歴と症状による)

血算: **Hb, Ht**, 白血球と分画, 血小板

血清: **Na, K, Ca, AST, ALT, BUN, CRP**

**LDH, CK, Mg**, ウイルス抗体価

血糖, 血中アンモニア, 乳酸, ビルビン酸, (アミノ酸用保存も)

血液ガス

尿検査: ケトンも含めて(アミノ酸, 有機酸用保存も)

画像: 頭部 CT または MRI, 頭部単純レントゲン

髄液検査\*: 一般, 培養, ウイルス抗体価, NSE, (ウイルス DNA 用  
保存)

脳波

抗けいれん薬血中濃度(服用者)

\*: CT や MRI または臨床的に脳圧亢進がないか強くないことを確認後.

(文献 2 より引用)

## 2-2 代謝性アシドーシス

炭酸水素ナトリウム(メイロン®)静注( $-BE \times BW \times 0.17$  ml)+点滴静注( $-BE \times BW \times 0.17$ ml).

## 2-3 血圧維持

血圧はなるべく自動血圧計で頻回(持続静注療法中は重積頓挫までは10~15分おき, 頓挫当初は1時間おき)に測定し, 要すれば塩酸ドパミン(イノバン®)2~10(~20  $\mu$ g/kg/分)を用いて血圧低下を防ぎ, 虚血による脳障害を防ぐ.

## 2-4 低酸素血症の防止

酸素は  $SpO_2$  を正常より高めに維持し, 低酸素による脳障害を防ぐ.

## 2-5 点滴の注意

Na, Ca, 糖の異常高値, 低値, 高アンモニア血症を補正. 点滴が長期化した場合は, ビタミン剤, K, P, Mg, Fe, Cu, Zn を補正し, 特にビタミン  $B_1$  欠乏による Wernicke 脳症に注意.

## 3 けいれん重積の治療手順(図 3-1)

各けいれん重積治療法の有効率, 長所および問題点(表 3-10)を考慮し, 図 3-1 のようにしている. フェニトインは静注に時間がかかり(15 mg/kg なら約 15 分), かつ脳内濃度が有効域まで上昇するのに 15~20 分かかるので, 群発型の重積には有用だが, 連続型には不適當である. また, リドカインはあまり効かずけいれんを悪化させる場合が当科では多かったので, あまり使用していない. ペントバルビタールは発売中止になったが, 最も強力なけいれん重積治療薬であり, チオペンタール持続静注療法の参考になるので詳述した.

### 3-1 ジアゼパム(diazepam; DZP, 製品名:セルシン, ホリゾン)

用法: 0.3~0.5 mg/kg(最大 10 mg)を 1~3 分かけてゆっくり静注. 無効なら 5~10 分後にもう 1 回. もっと多くと効く場合がある(最大 1 mg/kg). けいれん時に DZP 坐剤(ダイアップ®)を入れてから来院する場合が少なくないが, 0.5 mg/kg 以内の坐剤ならば DZP を規定量で静注.

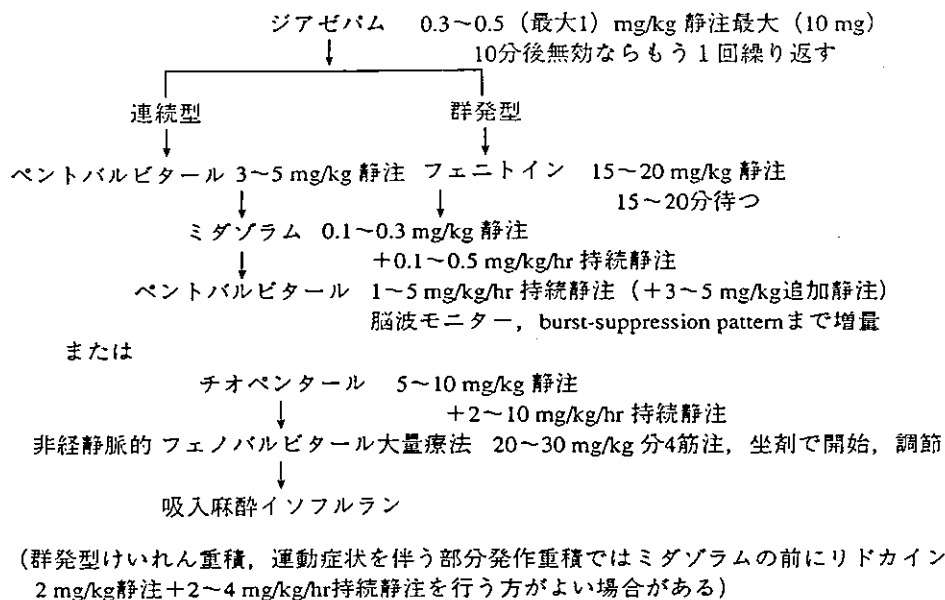


図 3-1 けいれん重積の治療手順 (当科の場合)

注意：①アンビューバックを準備し，呼吸抑制防止のため 0.1 mg/kg 当たり 0.5~1 分で静注。②乳酸入りの点滴液に混ざると白濁，沈殿するので，三方活栓はなるべく点滴刺入部位の近くにつける。③もれると注射部位が腫脹し，壊死を起こすことがある。もれて腫脹したら冷やすか冷湿布。④DZP 静注でけいれん重積は止まるが数時後にけいれんが再発した既往がある場合は，PHT を追加静注しておく。

警告：呼吸抑制防止のため急速静注しないこと。

### 3-2 フェニトイン(phenytoin; PHT, 製品名：アレビアチン)

用法：18~20 mg/kg を 1 mg/kg 当たり 1 分以上かけて(1 mg/kg/分以下)静注。

結晶をつくって点滴ルートが閉塞するの防ぐため，刺入部のなるべく近くから，時々生理食塩水でプッシュしつつ静注。

注意：①血圧低下，伝導ブロック，心室細動，循環虚脱などがあるが，まれであり，老人や重症者で静注速度が速いときに起こる。1 mg/kg 当たり 1 分以上かけて静注すれば防げる。25%に一過性の血圧低下が起こるが，静注速度を遅くすれば防げる。②血管からもれると組織の壊死を起こすことがある。③DZP で止

表 3-10 各けいれん重積治療法の有効率、長所と問題点

抗てんかん薬と有効率	長 所	問題点
ジアゼパム静注 (有効率 約 70%)	即効性 (1~2分で効果)。	呼吸抑制, 気道分泌増加, 意識レベル低下. 血中濃度の半減期は16~90分で短く, 長時間のけいれん抑制困難→PHT静注を追加しておく。
フェニトイン静注 (有効率 記載なし)	意識レベルを下げない. 呼吸抑制・血圧低下なし. 効果が持続.	血管痛, 静注速度が速いと不整脈, 徐脈. 急速静注できず(1mg/kg/分)かつ効果発現に5~30分(平均15分)かかるので, 即効性がなく静注からけいれん抑制まで30分かかる. DZPで止めてPHTで維持するのが実用的.
リドカイン静注 +持続静注 (有効率 50%)	即効性. 意識レベルを下げない. 呼吸抑制なし. 群発型けいれん重積と, 脳波で皮質起源の局在性発作波を有する例に有効.	不整脈, けいれん誘発. 複雑部分発作重積に効果が乏しい. 大量でけいれんを誘発することがあり, けいれん重積時に重積状の発作波は改善するが発作が増加することがある.
ペントバルビタール静注 (有効率 1回静注 50%, 2回 静注と 併せて70%)	即効性, 確実性があり, 2~3分で効果発現. 半減期が長いので静注でも効果が比較的持続(2~6時間).	急速静注で呼吸抑制(持続静注と異なり治療を要するほどの呼吸抑制や血圧低下はない).
ミタゾラム静注 +持続静注 (有効率 80~90%)	即効性(ピークは1~5分), 通常量では呼吸抑制・血圧低下なく, 呼吸器, 昇圧薬不要. 粘膜投与や筋注でも90%以上吸収され, 5~10分で効果発現. 静脈ルート確保が困難な場合は, 筋注, 鼻腔内投与を試みる.	長期間投与で耐性, 大量で呼吸抑制. 半減期が短く, 静注のみでは長時間の重積抑制困難で, 持続静注を要する. 乳児重症ミオクローニーてんかん, 特異な脳炎・脳症後のてんかん, Reye症候群などの脳浮腫が著しい急性脳症では効果が限られる. 難治性けいれん重積にはやや弱い.
ペントバルビタール持続静注 (有効率 80~90%)	即効性, 確実性, 最も強力. 脳波の変化など治療効果と投与量調節の目安がある. 脳圧と脳の代謝を下げるので脳保護にも寄与.	意識レベル低下, 呼吸抑制, 血圧低下がほぼ必発で, 呼吸管理, 昇圧薬を要する. CRP著増, 赤くない血管炎, PTB結晶析出, 腸蠕動低下などの合併症が多い.
チオペンタールナトリウム持続静注 (有効率 ペントバルビタールに近い)	即効性, 確実性. 脳圧と脳の代謝を下げるので脳保護にも寄与.	意識レベル低下, 呼吸抑制, 血圧低下で呼吸管理, 昇圧薬を要する. 赤い血管炎, 結晶析出, 腸蠕動低下などの合併症が多い. 投与量の幅が大きく, 脳波の変化など治療, 投与量調節, 減量・中止の目安はPTBほど確立していない.
非経静脈的フェノバルビタール大量療法 (有効率 90~100%)	短期間では超高濃度でも呼吸抑制や血圧低下はない. ミタゾラム, ペントバルビタール持続療法離脱困難な例に有効. 脳保護にも寄与.	効果発現に4~5日要し, 第一選択にはなり得ない. けいれん抑制後の維持に高濃度を要する. 1か月以上の超高濃度療法では呼吸抑制, 血圧低下, 骨髄抑制例あり.

めて PHT で維持するのが実用的。

警告：血圧低下，不整脈防止のため急速静注しないこと。

### 3-3 ペントバルビタール(pentobarbital; PTB, 製品名：ネンブ タール)静注

用法：3～5 mg/kg を3～5分以上かけてゆっくり静注。原液  
(1 ml=50 mg)か生理食塩水で2～5倍に希釈。

注意：呼吸抑制に注意。アンビューバックを用意し，静注後も  
そばにいて自発呼吸が十分となることを確認。一時的に呼吸が弱  
まることがあるが，2～3分で回復するので待つ。

警告：呼吸抑制防止のため急速静注しないこと。

### 3-4 リドカイン(lidocaine, 製品名：静注用キシロカイン)

用法：2 mg/kg をゆっくり静注。効果あれば5%ブドウ糖液  
に溶解し2～4 mg/kg/hr で24時間以上持続静注。5%ブドウ糖  
で10 mg/mlに希釈して使用。

注意：①徐脈性不整脈を誘発することがあるので心電図をモニ  
ターしながら静注。②大量投与や，複雑部分発作を有する場合に  
けいれんを誘発することがあり，特に側頭葉てんかんでは禁忌。  
前頭葉てんかんや Lennox-Gastaut 症候群でもけいれんの悪化あ  
り。けいれんが悪化したら，ミダゾラムやペントバルビタールな  
どを静注。③2%静注用キシロカイン®であり，局所麻酔用と間  
違えないように注意。

警告：キシロカイン®の種類(静注用)と濃度，量に注意，徐脈  
性不整脈に注意。

### 3-5 ミダゾラム(midazolam, 製品名：ドルミカム)

用法：0.1～0.3 mg/kg をゆっくり静注し，けいれんが止まる  
まで0.1 mg/kg/hr ずつ0.1～0.5 mg/kg/hr まで持続静注。

24時間以上けいれんの再発がなければ，2～3時間ごとに  
0.05～0.1mg/kg/hr ずつ漸減。長期投与の場合は漸減速度を2～3  
倍に遅らせ，1～2日かけて漸減中止。

注意：①半減期が短い(0.8～2.3時間)ので静注のみでは効果の  
持続は短い。②長期の持続点滴で耐性や依存性を生じることがあ  
る。長期持続投与の場合はできるだけ緩徐に減量・中止。③エリ

スロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、シメチジン、PHT と併用すると相互作用で本剤の血中濃度が上昇するので注意。

警告：呼吸抑制防止のため急速静注しない。

### 3-6 ペントバルビタール(pentobarbital; PTB, 製品名：ネンブタール)持続静注

用法：原液，または生食か5%ブドウ糖液で10倍以上に希釈し，1 mg/kg/hr で開始し，通常は脳波をモニターしながら，けいれんが止まり，脳波が burst-suppression pattern(BSP)になるまで1時間おきに0.5～1 mg/kg/hr ずつ最大5 mg/kg/hr まで増量(血圧を管理できればさらに増量可能)。はじめに3～5 mg/kg 静注を行って持続静注を開始するとすみやかに脳波をBSPにでき，重積を早く抑制できる。BSPでもけいれんが起る場合はcomplete suppression(CS)になるまで増量。

呼吸心拍モニター，自動血圧計，脳波計を事前に装着。脳波はBSPやCSとなるまでは頻回または連続モニターするが，BSP，CSとなったら時々確認するだけでよい。けいれん重積時には体動で脳波の電極がはずれやすいが，重積時には発作波は全般化しているのですべての電極は必要ない。はずれにくいF3，F4やC3，C4の2か所のみでもよい。

けいれんが止まりBSPまたはCSを30～40時間持続したら減量・中止を開始する。発作再発や発作波増加が起こりうるが，ジアゼパム，フェニトイン，PTB静注やジアゼパム坐剤，フェノバルビタール(PB)坐剤または筋注を追加しながら中止する。減量中に一時悪化することがあるが，完全に中止すると脳波も発作も改善することが多いので，いったん中止に持ち込む。

けいれんまたは脳波が再度重積状態になったら，再度PTB持続静注療法を2 mg/kg/hr で再開し，BSP，CSとなるまで30分～1時間ごとに1 mg/kg/hr ずつ5 mg/kg/hr まで増量し，BSPまたはCSを40～50時間行い，減量を開始。

注意：①呼吸抑制，血圧低下があり，持続静注では人工呼吸器や昇圧薬を要することが多い。当科の経験では1.5 mg/kg/hr 以

上では挿管し人工呼吸器を装着。2 mg/kg/hr 以上では昇圧薬(塩酸ドパミン2~10  $\mu$ g/kg/分。それでも血圧維持が困難なら塩酸ドパミン5~10  $\mu$ g/kg/分を併用)を持続点滴。ダブルルーメンのカテーテルで中心静脈を確保すると PTB と昇圧薬を中心静脈から入れることができ、末梢静脈の血管炎を回避できる。② PTB 結晶析出、血管炎(赤くならず、皮膚色のまま硬く腫脹)、CRP 著増、腸蠕動低下が高頻度。PTB 結晶析出と血管炎は、PTB の原液か生理食塩水で10倍以上希釈にしたものを用い、維持液を乳酸を含まない点滴液にし、なるべく点滴刺入部の近くから入れれば防げる。血管炎はPTB結晶析出が起こらなければ起こらない。CRP著増はPTB減量とともに改善するが、念のため抗生物質を点滴静注。経口抗てんかん薬と栄養の吸収を促すため、ジノプロスト(PGF<sub>2</sub> $\alpha$ )(プロスタルモン・F<sup>®</sup>)点滴静注など麻痺性イレウスに準じた対応。③経口抗てんかん薬を経管栄養チューブでなるべく早く開始。持続静注だけではけいれん重積を脱することはできない。④縮瞳、まれに大量時には散瞳し、対光反射が消失することがあるが、可逆的。⑤多くは1回でけいれん重積を頓挫させて中止でき、2回繰り返す場合は少ない。3回以上要するときは原疾患(環状20番染色体症候群、migrating partial seizures in infancy、特異な脳炎・脳症後のてんかんなど)やけいれん重積の原因を再検討。

警告：呼吸管理と血圧維持を十分に。

3-7 チオペンタールナトリウム(thiopental sodium, 製品名：ラボナール)

用法：5 mg/kg を3~5分かけて静注し、次いで呼吸心拍モニター(静注前ならなおよい)、血圧計、脳波計を装着し、2 mg/kg/hr で持続静注を開始。けいれんが止まり、脳波でBSPになるまで1~2 mg/kg/hr ずつ10 mg/kg/hr まで増量。即効性はあるが、半減期が短いので静注のみでは重積を抑制できないことが多い。

注意：①呼吸抑制、血圧低下はPTBと同様の注意と対応。②乳酸入りの点滴液で綿状の沈殿を生じるので維持液は生理食塩水とし、点滴刺入部のなるべく近くから点滴。③赤くなる静脈炎が



表 3-11 非経静脈的フェノバルビタール大量療法

- 1 実施手順
  - a 投与方法  
第1, 2日 20~30 mg/kg 分3~4  
第3, 4日 10 mg/kg 分3~4 (血中濃度により増減).  
第5日~ 5~10 mg/kg 分2 (血中濃度により増減).
  - b 投与薬剤  
第1~4日 筋注, 坐剤.  
第5日~ 散剤を経口, 注入.
  - c 血中濃度測定  
第3~5日 毎日.  
第6日~ けいれん消失, 著減まで 1~2日おき.
  - d モニター  
心拍数, 呼吸数, 血圧, SpO<sub>2</sub>,  $\gamma$ -GTP, AST, ALT. 脳波の連続モニターは不要で, 開始前, 発作減少時, 発作抑制時.  
併用経口抗てんかん薬をなるべく早く経口, 注入開始.
- 2 経過
  - a けいれん抑制  
血中濃度 50~60  $\mu$ g/ml で, 第4日前後に得られることが多い.
  - b 脳波  
背景活動と発作波が低振幅化し, 徐々に発作波が消失. burst-suppression pattern にはならない.
  - c 副作用  
血圧低下, 呼吸抑制, 腸管蠕動低下は超高濃度で長期でなければほとんど起こらず, 呼吸器や昇圧薬は不要, 併用薬剤経口・注入可能. 眠気, 不活発, ふらつきが起こるが, 多くは血中濃度 50  $\mu$ g/ml 以下で改善.
  - d けいれん再燃時の対応  
減量によりけいれんが再燃し, それ以下に下げにくい場合, PB の筋注や坐剤を追加し, 再度抑制してからゆっくり減量, かつ併用経口薬剤を検討.
- 3 ポイント
  - 初期に思い切ってPBを大量に投与し, 血中濃度を早く上げ, けいれんを早く抑制し, 早く減量する.
  - 併用経口抗けいれん剤を早く開始する. PB 大量療法のみではけいれん重積を脱出できない

(文献2より引用)

必発で、頻回に点滴差し替えを要する。ダブルルーメンのカテーテルで中心静脈を確保すると防げる。④注射液は分解されるので、遮光し、短時間に使用。

警告：呼吸管理と血圧維持を十分に。

### 3-8 非経静脈的フェノバルビタール大量療法(製品名：フェノバル、ルミナール、ワコピタール坐剤、ルピアール坐剤)

上記3-4~7の持続静注療法を中止するとけいれん重積が再燃し、離脱できない場合に行う。効果発現に数日かかるので、持続静注療法より先に行うことはない。

用法：表3-11。

注意：表3-11。初期に思い切って大量に投与し、血中濃度を上げ、けいれんを早く抑制し、早く減量する。一時的には超高濃度でもよいが、120  $\mu\text{g/ml}$ 以上の超高濃度を1週間以上続けることは避ける。それでも抑制できなければ、全身麻酔に進む。併用経口抗けいれん薬を早く開始することも不可欠。

警告：思い切って大量で開始して早く高濃度にし、長期間行わない。

### 3-9 全身麻酔

発作と脳波を抑制でき、脳圧亢進をきたさないイソフルランが推奨される。ハロタンは大量を要し、脳圧亢進をきたしやすい。笑気ガスはそれのみではけいれん重積には無効で、エンフルランはけいれんをきたし得るので不適當。

(須貝研司)

## ■ 文 献

- (1) Browne TR, Mikati M: Status epilepticus. In Ropper AH (ed), Neurological and neurosurgical intensive care. 3rd ed, pp.383-410, Raven Press, New York, 1993.
- (2) 須貝研司：てんかん重積発作の治療。小児内科 34: 770-776, 2002.
- (3) Sugai K, Iwata H, Ogawa T, et al.: Practice of pentobarbital therapy in convulsive status epilepticus in children with epilepsy. Epilepsia 39(Suppl 5): 83, 1998.
- (4) Sugai K, Sudoh A, Miyamoto T, et al.: Non-intravenous high-dose

phenobarbital add-on therapy for refractory status epilepticus unable to discontinue intravenous infusion of general anesthetics. *Epilepsia* 43 (Supple 9): 65-66, 2002.

## 3 ..... 不随意運動の治療

原因疾患による疾患特異的な不随意運動治療と，原因によらない対症療法とがある．対症療法としての不随意運動の治療薬と対象となる不随意運動を表 3-12 にまとめた．

この種の薬では，抗てんかん薬以外は小児薬用量の表示はないことが多いので，成人量を von Harnack の換算表で換算し，体重を加味して算出する．多くの場合，成人量の最大量を小児量に換算した量まで，少なめ，中量，最大量と3段階くらいで使用する．以下では，mg/kg 表示以外は特に注記しない限り成人量で表す．

年齢	1～3 か月	6 か月	1 歳	3 歳	7 歳	12 歳	成人
薬用量	1/6	1/5	1/4	1/3	1/2	2/3	1

### 1 ミオクローヌス

#### 1-1 疾患特異的なミオクローヌス

てんかんの発作症状としてのミオクローヌスはてんかんの治療．進行性ミオクローヌス症候群の全身性ミオクローヌス頻発時は，フェニトイン 10～20 mg/kg 静注が著効することがある．その他，原因疾患の治療を行う．

#### 1-2 ミオクローヌス全般

バルプロ酸ナトリウム 15～40 mg/kg 分 2～3.

クロナゼパム 0.25～0.15 mg/kg 分 3.

クロバザム 0.2～0.8 mg/kg 分 3.

### はじめに

意識は脳幹網様体賦活系と大脳により保たれており、前者は覚醒度、後者は意識の内容と質にかかわっている。両者のいずれか、それらをつなぐどこの機能障害でも意識障害がもたらされる。意識障害の患者を前にするべきことは、意識障害を生じている原因の検索と同時に推定原因に対する処置が重要である。意識障害が単独で存在することもあるが、多くはほかの症状、特に神経症状を併発している。それらの併発症状から原因を推定し、それに応じた救急度を判断していくことになる。

### 意識障害の原因

意識障害の原因は主たる病変の部位より表1のように三つに大別される。中枢神経系疾患では直接的な中枢神経系の機能的、器質的障害により意識障害が生ずる。全身性疾患では、それによって生ずる代謝性変化、電解質異常などにより二次的に意識障害が生じる。このように意識障害という症候は多彩な原因により生じることを念頭に置く必要がある。

### チェックポイント

#### 1. バイタルサイン

最初に呼吸状態、脈拍、血圧、体温のすべてをチェックすべきで、それに基づ

表1 意識障害の原因疾患

1. 中枢神経系疾患	頭部外傷・虐待、感染症（髄膜炎、脳炎）、急性脳症、脳血管障害（脳梗塞、出血）、てんかん、脳腫瘍、水頭症、片頭痛（脳底動脈片頭痛）、ナルコレプシー
2. 全身性疾患	ショック、水電解質異常（脱水症、低・高Na血症）、糖代謝異常（ケトン性低血糖症、糖尿病）、肝機能異常（肝性昏睡）、中毒（薬物・化学物質）、高血圧性脳症（急性腎炎）、腎機能異常（尿毒症）、低酸素・肺疾患（CO <sub>2</sub> ナルコーシス）、血管迷走神経反射性失神・起立性低血圧・心疾患（不整脈、心不全）、内分泌異常（副腎不全、甲状腺機能低下症）、先天性代謝異常症（高アンモニア血症、感染症に起因する急性増悪）、熱中症、熱性譫妄、低体温
3. 精神科的疾患	解離性障害・転換性障害（ヒステリー）、過換気症候群

いて救命処置と診察・問診の優先度を判断しなければいけない。呼吸状態と脈拍は原因疾患の如何を問わず、救命処置への判断として重要である上、アダムス・ストークス症候群など心原性の意識障害の診断、脳幹障害の推定に不可欠である。発熱は中枢神経系感染症と熱中症を疑

う。小児においては血圧はなおざりになりがちであるが、高血圧性脳症の診断と脳圧亢進の推定において貴重な所見である。

## 2. 意識障害の程度の評価

表2に示した3-3-9度方式 (JCS :

表2 Japan Coma Scale, および坂本らによる乳幼児の意識レベル評価法

	表記方法	Japan Coma Scale (3-3-9度方式)	乳幼児意識レベル評価法
I : 刺激しないでも覚醒している状態 (1桁で表現) (senselessness, confusion, delirium)	1 (I-1)	だいたい意識清明だが、今一つははっきりしない	あやすと笑う。ただし不十分で、声を出して笑わない
	2 (I-2)	見当識障害がある (時・人・場所が分からない)	あやしても笑わないが視線は合う
	3 (I-3)	自分の名前、生年月日が言えない	母親と視線が合わない
II : 刺激すると覚醒する状態 (刺激をやめると眠り込む) (2桁で表現) (drowsiness, somnolence, hypersomnia, lethargy, stupor)	10 (II-1)	普通の呼びかけで容易に開眼する [合目的な運動 (例えば右手を握れ、離せ) をするし言葉も出るが、間違いが多い]	飲み物を見せると飲もうとする、あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う
	20 (II-2)	大きな声、または体をゆさぶることにより開眼する* (簡単な命令に応ずる。例えば離握手)	呼びかけると開眼して目を向ける
	30 (II-3)	痛み刺激を加えつつ、呼びかけを繰り返すと、かろうじて開眼する	
III : 刺激しても覚醒しない状態 (3桁で表現) (semicoma, coma, deep coma)	100 (III-1)	刺激に対し払いのけるような動作をする	
	200 (III-2)	痛み刺激に少し手足を動かしたり、顔をしかめる	
	300 (III-3)	痛み刺激に反応しない	

注. \* : 開眼できない場合、

下記状態があれば略字を付記する

R : restlessness, I : incontinence, A : akinetic mutism, apallic state

例, 100-I, 20-RI, 3-A, etc.

[太田富雄：意識レベル評価法および鑑別診断。意識障害ワークショップ (太田富雄, 他編), 医学書院, 東京, p357-365, 1985. と, 坂本吉正：小児の意識障害, 小児神経診断学, 金原出版, 東京, p33-54, 1978. とより複合]

Japan Coma Scale)<sup>1)</sup>とそれを乳幼児用に一部改変した坂本的方式<sup>2)</sup>は、覚醒度のみを評価するものだが身体的医療が重視される救急救命医療の場では有用である。また、国際的には表3のGlasgow Coma Scale (GCS)<sup>3)</sup>が一般的である。各機能ごとに細分し例えばE2V2M4と表記するほか、大まかな評価として合計点で3～6点が重症、7～10点が中等症、11～15点が軽症と区別される。いずれの方法で表現する場合でも単なる尺度にすぎないので、具体的な状態も併記しておくことが好ましい。

### 3. 身体所見

外傷では虐待を念頭に置き、問診のみならず必ず体全体を確認する。口鼻、皮膚、胸腹部所見も中枢神経系疾患以外の全身的疾患による意識障害の鑑別において重要である。

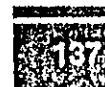
### 4. 神経学的所見

脳の局所病変を示す所見は原因を中枢神経系に推定できるため重要である。救急救命という状態では時間も限られるが姿勢、髄膜刺激徴候、頭位眼反射、眼裂、眼位、瞳孔、対光反射、深部腱反射、病的反射、arm/leg-dropping testなどのできる限り確認する。知覚に関してはJCS

表3 Glasgow Coma Scaleによる意識レベル評価法

観察項目	反応	スコア
開眼 (E: Eye opening)	自発的に開眼する	4
	呼びかけにより開眼する	3
	痛み刺激により開眼する	2
	全く開眼しない	1
最良言語反応 (V: best Verbal response)	見当識あり	5
	混乱した会話	4
	混乱した言葉	3
	理解不明の音声	2
	全くなし	1
最良運動反応 (M: best Motor response)	命令に従う	6
	疼痛部位認識可能	5
	逃避屈曲反応	4
	異常屈曲反応	3
	四肢伸展反応	2
	全くなし	1

(Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet, ii: 81-84, 1974. より)



の評価とともに行う。腱反射と病的反射では左右差に留意する。

## 5. 発症時の状況，現病歴，既往歴，家族歴

意識障害の既往，発症時の状況，進展状況，痙攣，頭痛と嘔吐の有無などを確認する。

## 6. 血液・尿検査

血液ガス，血算，電解質，血糖，GOT，GPT，BUN，クレアチニン，CRP，NH<sub>3</sub>，尿中ケトン体を調べる。そのほか，乳酸，ビリルビン酸，薬物血中濃度も必要に応じ追加する。

## 7. 頭部CT，MRI

軽度意識障害では鎮静剤が必要な場合もあり得るが，その後の意識の変化を診る上で，できるだけ鎮静剤を使用せず行う。

## 8. 髄液検査

髄膜刺激徴候を認めた場合に必要だが，重度意識障害患者では脳圧亢進を伴うことが多く頭部CTまたはMRIを極力優先して行う。

## 9. 脳波検査，聴性脳幹反応 (ABR : auditory brain stem response)

脳波は，てんかん，ヒステリーなどの鑑別と意識障害の経時的変化を診る上で重要である。ABRは脳幹障害の客観的な指標となる。

## 10. その他

外傷，または虐待が疑われる場合には頭部および胸部X線なども行う。

## 処置

### 1. 呼吸循環動態の管理

### 2. バイタルサイン，意識レベルのモニター

### 3. 静脈確保・輸液，胃管，導尿

中等症 (JCSで2桁以上) では静脈確保すべきであろう。所見に応じ痙攣，頭蓋内圧亢進に対しての治療を開始する。そのほか，症状に応じ経鼻胃管を留置し導尿を行う。

### 4. 原因疾患の検索とその治療

意識障害患者の診療で最も大切なことは，基本的な身体所見を基に，より詳細な診察，処置，検査，問診，家族への対応の優先順位を即座に決め，緊急性の高い処置と検査を適切なタイミングで優先して行っていくことである。患者は来院してストレッチャーにいる状態そのままでも多くの情報を提供してくれている。

### ◎ すべきこと

- ・呼吸状態，脈拍，血圧，体温のチェック
- ・バイタルサインの把握から診察と処置などの優先度を決定する
- ・意識障害の定量的評価 (JCS，GCSなど)
- ・神経学的所見 (姿勢，髄膜刺激徴)

候、頭位眼反射、眼と瞳孔、腱反射と病的反射)の確認

### × してはならないこと

- ・ 不用意な頭部の前屈  
(脳圧亢進状態が存在し、ヘルニアによる呼吸停止を誘発することがあるので髄膜刺激症状の項部硬直を見る際に不用意に急激に頭部を前屈させない)
- ・ 原因不明の状況での急速な低張性輸液  
(原因が不明のうちに急速な低張性輸液を行わない。まずは1/2生理食塩水程度の浸透圧のもので徐々に開始する)

### ④ ピットフォール

- ・ 意識障害の原因疾患は中枢神経系疾患とは限らない。常に全身を検索し十分な問診を取ることを心掛ける
- ・ 軽度の意識障害が軽症であるに限らない

#### ● 文献

- 1) 太田富雄：意識レベル評価法および鑑別診断。意識障害ワークショップ(太田富雄、田崎義昭編)，医学書院，東京，p357-365，1985。
- 2) 坂本吉正：小児の意識障害。小児神経診断学，金原出版，東京，p33-54，1978。
- 3) Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet, ii: 81-84, 1974.

(浜野 晋一郎)



## Case Reports

# Rasmussen Syndrome: Multifocal Spread of Inflammation Suggested from MRI and PET Findings

\*Yumi Maeda, \*Hirokazu Oguni, \*Yoshiaki Saitou, \*Ayako Mutoh, \*Kaoru Imai,  
\*Makiko Osawa, †Yukio Fukuyama, ‡Tomokatsu Hori, ‡Fumitaka Yamane, ‡Osamu Kubo,  
§Kenji Ishii, and §Kiichi Ishiwata

\*Department of Pediatrics, Tokyo Woman's Medical University; †Child Neurological Institute; ‡Department of Neurosurgery, Tokyo Woman's Medical University; and §Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan

**Summary:** *Background:* A 6-year-old girl with Rasmussen syndrome (RS) showed multiple small high-signal-intensity areas independently in the right hemisphere by fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging on magnetic resonance imaging (MRI) 1 year after the onset of epilepsy.

*Methods:* MRI performed 4 months later demonstrated a further increase in the number of these foci and enlargement in the size of the previous FLAIR lesions.

*Results:* An [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) study showed a strong, spotty uptake in the right temporooccipital regions, corresponding to the sites of

continuous EEG seizure discharges. In contrast, [<sup>11</sup>C]methionine PET demonstrated multifocal uptake regions, which corresponded anatomically to the FLAIR lesions, suggesting sites of underlying chronic inflammation.

*Conclusions:* These neuroimaging findings suggested that the inflammatory process in RS spreads either multifocally at the same time, as seen in this case, or from one discrete area to the adjacent region, as reported previously. **Key Words:** Rasmussen syndrome—FLAIR image—[<sup>11</sup>C]methionine PET—Multifocal spread.

Rasmussen syndrome (RS) was first described in 1958 as intractable focal epilepsy associated with chronic localized encephalitis (1). Although the definitive diagnosis is to confirm chronic inflammatory changes in brain specimens, recent progress in clinical research has allowed a clinical diagnosis of RS by using characteristic clinical pictures and neuroimaging with a relatively higher accuracy (2–4). Progressive lateralized cerebral hemiatrophy demonstrated by computed tomography (CT) scan and magnetic resonance imaging (MRI) appears to be a characteristic finding of RS (4,5). Although chronic viral infection and an autoimmune mechanism have been postulated as the etiology of RS, it remains controversial (5,6). In addition, one puzzling aspect of RS is why chronic encephalitis always affects only one hemisphere, leaving the other intact. Adult-onset RS patients displayed more localized epileptogenic focus and better surgical results with

focal resection, indicating that the chronic inflammatory process was more localized (7). Although follow-up neuroimaging studies are limited, the chronic inflammatory process appears to start in the frontotemporal lobe, with eventual involvement of other regions, based on sequential CT and MRI findings (3,8). It is important to clarify how the chronic inflammatory changes progress in half of the brain, as this may give us a clue to the etiology itself, an early neuroimaging diagnosis, a response to immunologic treatment, and a surgical indication.

We report here a 6 year-old-girl with RS who demonstrated the characteristic sequential MRI changes and a positive 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET), as well as [<sup>11</sup>C]methionine PET findings suggesting how the underlying inflammatory changes progressed in the affected brain.

## CASE REPORT

The patient was a 6-year-old Japanese girl with no family history of convulsive disorders among third-degree relatives. She was born uneventfully at 38 weeks gestational

Accepted March 27, 2003.

Address correspondence and reprint requests to Dr. H. Oguni at Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan. E-mail: hoguni@ped.twmu.ac.jp

age and weighed 3,056 g; her subsequent development was normal. At age 5 years 3 months, she had an afebrile left hemiconvulsion during sleep. No precedent infection or episode occurred before the onset of the seizure. Two months later, she again had a left unilateral seizure, and a few days later had another attack involving the left side of her face only. Then she started to have simple autonomic seizures characterized by facial flushing, followed by a feeling of nausea and lip smacking lasting for 1 min. The focal motor seizures also persisted, involving either the left face, the left arm, or the left side of the whole body. An EEG examination at that time showed an inactive epileptic EEG abnormality on the right temporal lobe region. At age 5 years 10 months, epilepsy partialis continua (EPC) of her left foot developed and continued throughout the day. Head CT, MRI, and MR angiography (MRA) did not reveal any abnormalities. At age 6 years 3 months, she was referred to our hospital.

At the first examination, she was alert and intelligent, achieving an average IQ level (WISC-R TIQ, 85; VIQ, 92; PIQ, 80). Neurologic examinations demonstrated only minimal paresis in her left foot. An ophthalmologic examination did not discover any abnormalities. She had choreiform movement of her left foot at a rhythm of 3–4 Hz, which disappeared only during sleep. The laboratory examinations, including the CSF immunoglobulin G (IgG) index, oligoclonal banding, herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus (CMV; IgG, IgM), and Epstein-Barr virus (EBV) antibodies were all negative except for the glutamic acid receptor IgG  $\epsilon$ 2 antibody in the serum and CSF.

Interictal EEG examinations showed marked asymmetry of background activity with a diffuse continuous irregular delta and slow theta activity in the right hemisphere. Twenty-four hour simultaneous video-EEG monitoring demonstrated numerous subclinical EEG seizures arising independently from the right posterior temporal, occipital, and parietal regions. Head MRI revealed mild right cerebral atrophy, and multiple small high-signal-intensity areas independently in the right hippocampus, right frontal, mesial occipital, and parietal regions on T<sub>2</sub>-weighted images and more clearly by fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (Fig. 1A). An [<sup>18</sup>F]FDG-PET study displayed a localized increase in glucose metabolism in the right hippocampus and right posterior temporal and medial occipital regions, and a diffuse decrease in the entire right hemisphere (Fig. 1C). Met-PET exhibited a mild increase in methionine uptake in the entire right hemisphere and a localized increase in the same areas as shown in the FLAIR image (Fig. 1D). A clinical diagnosis of RS was made, and steroid pulse treatment was started with 60 mg of intravenous methylprednisolone followed by 2 mg/kg of oral prednisolone every other day.

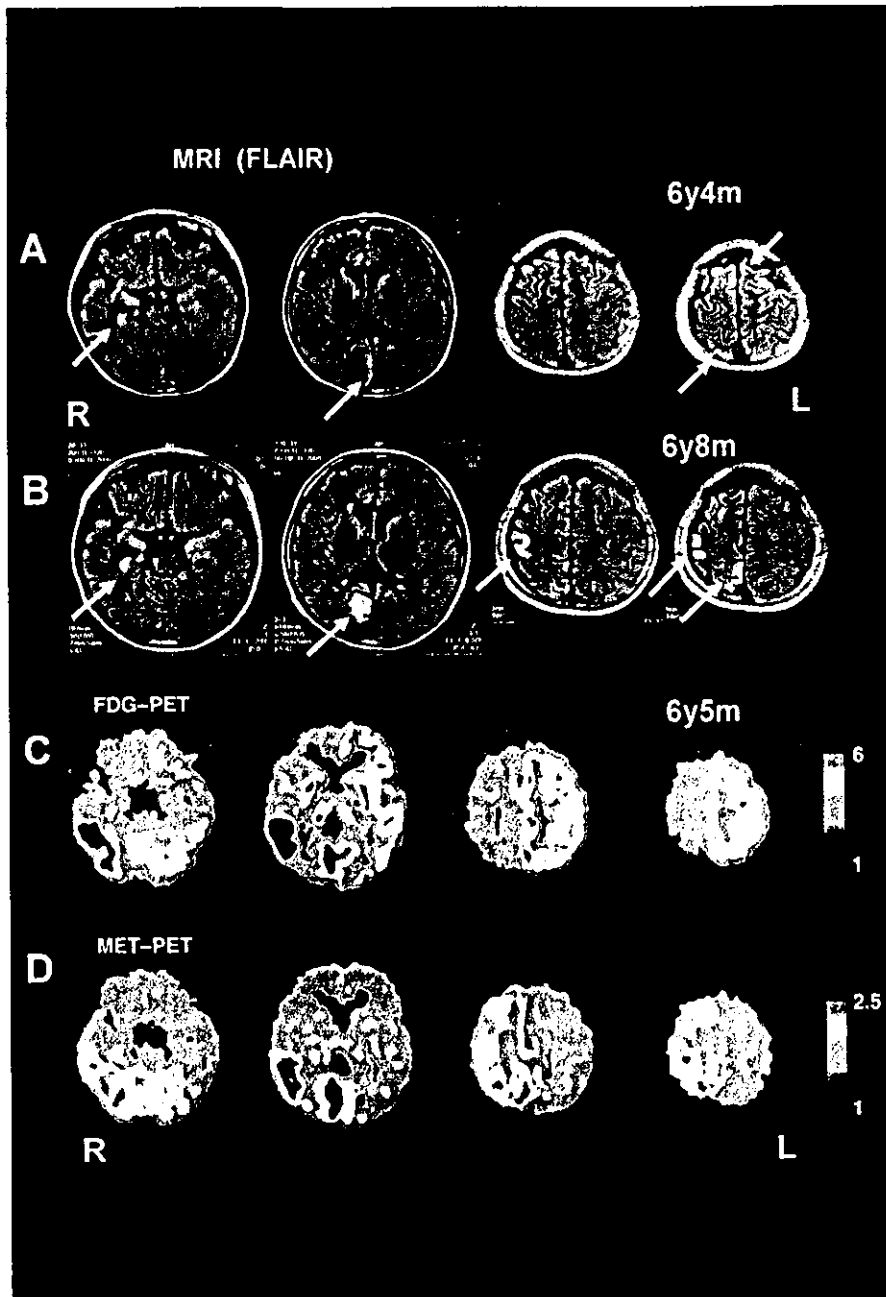
She was discharged after a temporary decrease in seizure frequency, but the left-sided focal motor seizures

and somatosensory seizures of her left hand soon increased in frequency, and gradually involved the upper arm. MRI performed at age 6 years 8 months demonstrated an increase in the atrophy of the right frontotemporal lobe regions, and larger as well as more high-signal-intensity lesions on FLAIR images (Fig. 1B). The EEG seizure discharges, corresponding to the focal motor seizures of the left arm, frequently arose from the right central region. A second steroid pulse treatment was given without significant effect. She lost purposeful right finger movement and had difficulty walking or even standing up because of continuous EPC of the left leg and arm. Finally, she underwent a functional hemispherectomy at age 6 years 9 months. The pathologic finding was consistent with the diagnosis of RS (Fig. 2). After the hemispherectomy, all her seizures, including EPC, disappeared, except a few episodes of autonomic aura.

## DISCUSSION

Recent progress in neuroimaging has contributed greatly to establishing the clinical diagnosis of RS (3,8,9). In the CT era, the progressive atrophy of one cerebral hemisphere was stressed as a unique finding of this disorder, together with intractable lateralized focal epilepsy (3). After the introduction of MRI, sporadic case reports described focal high-signal lesions identified by T<sub>2</sub>-weighted and FLAIR imaging (3,8–12). However, as the number of cases is small and follow-up data insufficient, no consensus has been reached on any characteristic MRI findings in RS, except for progressive lateralized cortical atrophy. Fiorella et al. (9) reported that nine of 10 patients with RS showed bilateral cerebral atrophy that predominantly involved one hemisphere, with foci of abnormally increased T<sub>2</sub> signal intensity (9). Nakasu et al. (10) described the sequential MRI findings in a 12-year-old boy with RS, exhibiting a high-intensity T<sub>2</sub> lesion appearing and disappearing within a short period, but finally involving the adjacent area (10). Most recently, Bien et al. (8), in a sequential MRI study of 10 patients with RS, demonstrated that the inflammatory process appears to have a characteristic manner, starting from localized temporal lobe or frontocentral lesions, and spreading from there across adjacent regions to the entire hemisphere. However, McLachlan et al. (11) reported three adult-onset RS patients, two of whom showed multifocal areas of increased T<sub>2</sub> signals in the affected hemisphere, although MRI was not sequentially studied.

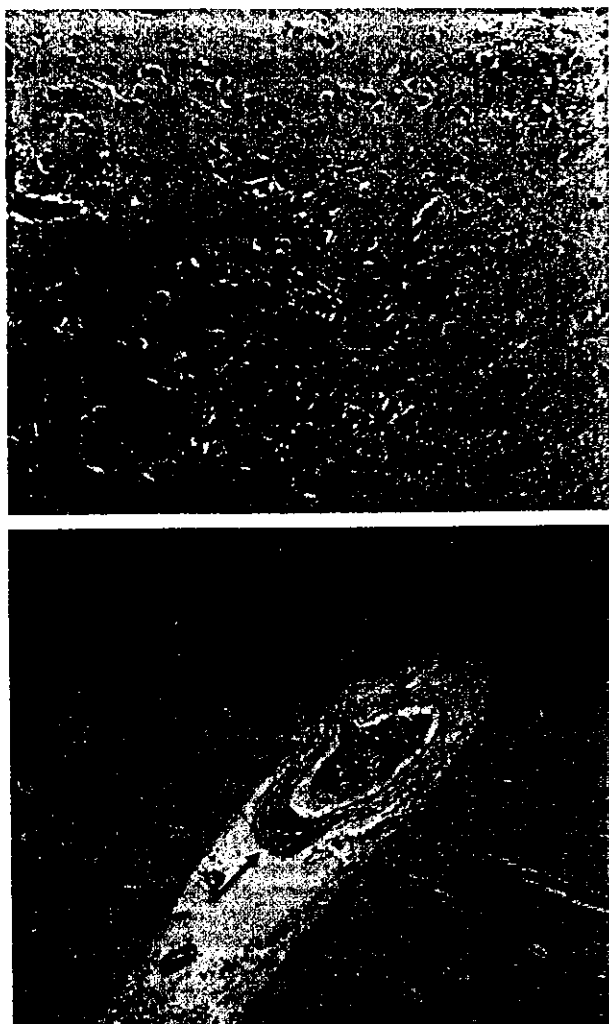
Although the underlying pathology of RS is chronic progressive encephalitis exhibiting neuronal loss and gliosis in the late stage of the pathology, we do not know if the MRI findings reflect such an inflammatory process or how the localized encephalitis spreads to the entire hemisphere. Our 6-year-old girl with RS, who showed typical clinical and EEG pictures in addition to the pathologic



**FIG. 1.** Serial magnetic resonance imaging (MRI) images, and 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-glucose (FDG) and  $^{11}\text{C}$ methionine positron emission tomography (PET) findings of the patient. **A:** Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) picture at age 6 years 4 months. Mild atrophy of the right hemisphere is maximum at the temporal lobe region. A small high-signal-intensity area was seen in the right hippocampus, mesial aspect of occipital regions, and right frontal and parietal regions (arrows). **B:** FLAIR picture at age 6 years 8 months. Four months later, the atrophy was more marked in the right frontotemporal lobe regions. The high-signal-intensity area enlarged and involved a new region (arrows). **C:**  $^{18}\text{F}$ FDG-PET at age 6 years 5 months.  $^{18}\text{F}$ FDG-PET displayed a localized increase in glucose metabolism in the right hippocampus, posterior temporal and medial occipital regions (red), and a decrease in the entire remaining right hemisphere (green). **D:**  $^{11}\text{C}$ methionine PET at age 6 years 5 months. Methionine (Met)-PET performed at the same time as (C) exhibited a mild increase in methionine uptake in the entire right hemisphere (yellow), and a localized increase in the right hippocampus, right temporoparietal, medial occipital, and lateral parietal regions (red). These regions corresponded anatomically to the FLAIR image lesions on the MRI.

findings, had intractable focal epilepsy and eventual ipsilateral hemiplegia 1.5 years after the onset of epilepsy. Although MRI showed no abnormality at the onset of epilepsy, MRI performed 1 year after onset showed mild atrophy and multiple independent high-signal-intensity lesions in the affected hemisphere on  $T_2$ -weighted and FLAIR images. The spreading, as well as enlargement of the FLAIR lesions, was confirmed as soon as after a 4-month interval. In all her MRIs, the FLAIR image provided greater clarity in detecting small lesions and the extent of abnormal lesions than did  $T_2$ -weighted images. The  $^{18}\text{F}$ FDG-PET study showed an increase in glucose uptake in the areas corresponding not exactly to those of

FLAIR lesions, but to those of frequent EEG seizure discharges; therefore the  $^{18}\text{F}$ FDG-PET imaging showed the most active epileptic foci during the PET scan. In addition, the mild generalized decrease of glucose uptake in the entire right hemisphere, except for the active foci, was in part attributed to reduced neuronal activity due to the recurrent seizures, and to the inflammatory process suppressing hemispheric function. Therefore we performed Met-PET at the same time, which showed that the uptake was increased mildly in the entire right hemisphere and strongly in the localized area anatomically corresponding to the FLAIR lesions. The uptake of  $^{11}\text{C}$ methionine is considered to reflect carrier-mediated transport over the



**FIG. 2.** Histopathologic findings in resected brain tissue (top:  $\times 200$  H&E; bottom:  $\times 100$  H&E). Microglial nodules (top, arrow) and perivascular lymphocytic infiltration (bottom, arrow) were noted in a resected specimen from the right paraventricular area.

cell membrane or proliferative activity of the cells (13,14). As encephalomyelitic foci also were shown to increase in the uptake of [ $^{11}\text{C}$ ]methionine (14), the present Met-PET finding suggested the presence of underlying inflammatory changes in the brain, rather than that of active epileptic seizure foci reflected by [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET imaging. Although it is difficult to confirm pathologically the presence of inflammation in multiple FLAIR lesions because of sampling limitations, these findings suggested how the inflammation spread in one hemisphere in RS. Thus the

inflammatory process in RS spreads either multifocally at the same time, as seen in this case, or from one discrete area to the adjacent region, as reported by others. Although we gave methylprednisolone pulse treatment, which modified the disease process itself, the FLAIR findings were already available before the introduction of this treatment. A further accumulation of cases with detailed follow-up MRI study, including FLAIR imaging and Met-PET studies, would help to clarify how the disease process spreads.

**Acknowledgment:** We thank Dr. Yukitoshi Takahashi, Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, for kindly assaying glutamic acid receptor IgG  $\epsilon 2$  antibody in the serum and CSF of the patient.

## REFERENCES

1. Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958;8:435-45.
2. Oguni H, Andermann F, Rasmussen T. The natural history of the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: a study of the MRI series of forty-eight cases. In: Andermann F, ed. *Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's encephalitis*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991:7-35.
3. Tampieri D, Melanson D, Ethier R. Imagings of chronic encephalitis. In: Andermann F, ed. *Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's encephalitis*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991:47-60.
4. Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002;125:1751-9.
5. Power C, Poland SD, Blume WT, et al. Cytomegalovirus and Rasmussen's encephalitis. *Lancet* 1990;336:1282-4.
6. Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al. GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2001;57:1511-4.
7. Hart YM, Andermann F, Fish DR, et al. Chronic encephalitis and epilepsy in adults and adolescents: a variant of Rasmussen's syndrome? *Neurology* 1997;48:418-24.
8. Bien CG, Urbach H, Deckert M, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology* 2002;58:250-7.
9. Fiorella DJ, Provenzale JM, Coleman RE, et al. ( $^{18}\text{F}$ )fluorodeoxyglucose positron emission tomography and MR imaging findings in Rasmussen encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1291-9.
10. Nakasu S, Isozumi T, Yamamoto A, et al. Serial magnetic resonance imaging findings of Rasmussen's encephalitis: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997;37:924-8.
11. McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT, et al. Rasmussen's chronic encephalitis in adults. *Arch Neurol* 1993;50:269-74.
12. Turkdogan-Sozuer D, Ozek MM, Sav A, et al. Serial MRI and MRS studies with unusual findings in Rasmussen's encephalitis. *Eur Radiol* 2000;10:962-6.
13. Langen KJ, Muhlensiepen H, Holschbach M, et al. Transport mechanisms of 3-(123I)iido-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with ( $^3\text{H}$ )methyl-L-methionine. *J Nucl Med* 2000;41:1250-5.
14. Herholz K, Holzer T, Bauer B, et al.  $^{11}\text{C}$ -methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998;50:1316-22.