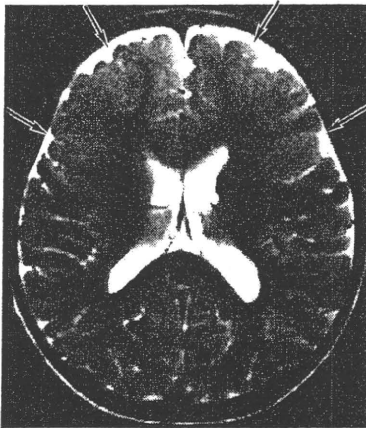
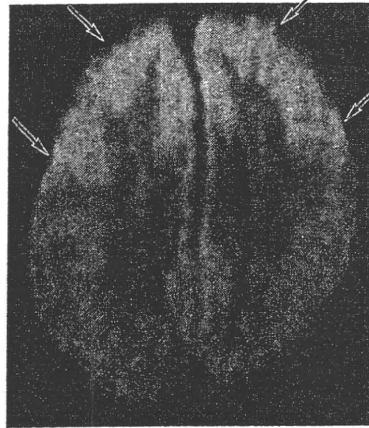


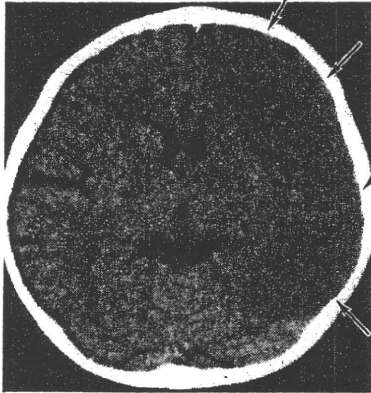
A 2歳, 女児.
T2強調像 (第6病日, SE 3500/99)



B 8か月, 女児.
拡散強調像 (第10病日)



C 1歳, 男児.
単純CT (第7病日)



D 8か月, 女児.
拡散強調像 (第5病日)

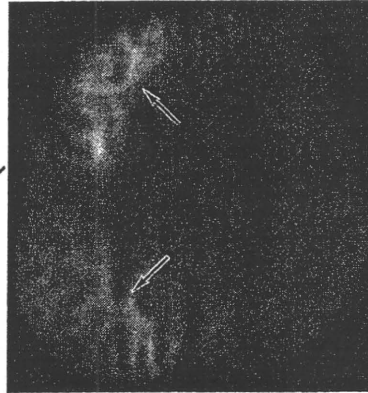


図4 痙攣重積型急性脳症

A: インフルエンザ A (H3N2) の第1病日に痙攣重積, 第5病日に短い痙攣の群発を生じた後, 失語と自発性低下を来した。

両側前頭葉皮質の高信号(→)を認める。精神遅滞とてんかんを残した。

B: 突発性発疹症の第1病日に痙攣重積, 第4病日に短い痙攣の群発を生じた後, 精神運動機能が退行した。

両側前頭葉皮質の高信号(→)を認める。精神遅滞を残した。

C: 喘息性気管支炎のためテオフィリンを内服していたところ, 発熱と同時に右半身優位の全身痙攣が生じ, 抗痙攣薬に抵抗して長時間, 断続した。その後, 昏睡が続き, barbiturate 大量持続静注を要した。

左大脳半球全体の低吸収域(→)を認める。この後, 右大脳は萎縮に陥り, 右不全片麻痺を残した。

D: 突発性発疹症の第1病日に痙攣重積, 第4病日に痙攣群発を生じた。

右大脳半球白質の高信号病変(→)を認める。同病変はADC map (非掲載)では低信号であった。左不全片麻痺と精神遅滞を残した。

dominantly affecting the frontal lobes, 図4-A, B)¹⁰⁾は自発性低下, 失語, 常同運動を呈し, 一側半球全体を障害する急性脳症(hemiconvulsion-hemiplegia 症候群, 図4-C, D)は片麻痺を呈する。前者では発症後1週~1か月にかけて, 病変部皮質で萎縮と血流低下が進行する。

痙攣重積(early seizure)直後に本症と複合型熱性痙攣とを区別することは, ほとんどの場合, 不可能である。痙攣の群発(late seizure)や片麻痺, 高次機能障害の出現により初めて本症の診断がつくことになる。

2 ヘルペスウイルスによる脳炎・脳症 encephalitis and encephalopathy caused by herpesvirus

ヘルペスウイルスはエンベロープを有する DNA

ウイルスで約100種が知られており, このうちヒトを宿主とするウイルス(ヒトヘルペスウイルス)は8種ある。いずれも初感染後に潜伏感染(不顕性感染)となり, 種々の誘因により再活性化し, 脳炎を含むさまざまな臨床症状を呈しうる。

◎ 2-1 単純ヘルペスウイルス脳炎 herpes simplex virus encephalitis

一次性ウイルス性脳炎(ウイルスの直接侵襲による脳炎)の中では最も高頻度に見られる。単純ヘルペスウイルスには1型ないし2型があり, いずれも神経親和性が強い。初感染の経路は, 1型の場合は唾液を介した飛沫・接触感染, 2型の場合は性行為感染症である。末梢神経系(1型は三叉神経節など)に潜伏感染し, 軸索輸送ストレスにより末梢側・中枢側に伝播する。脳炎は初感染ないし再活性化に際し生じる。ウイルスの脳への侵入経路として, 鼻粘膜

A～C: 10歳, 男児.

A T2強調像(第7病日, SE3000/90) B T2強調像(第7病日, SE3000/90) C T2強調像(第7病日, SE3000/90)



D, E: 1歳, 女児.

D FLAIR像(第90病日, SE9000/105) E FLAIR像(第90病日, SE9000/105)

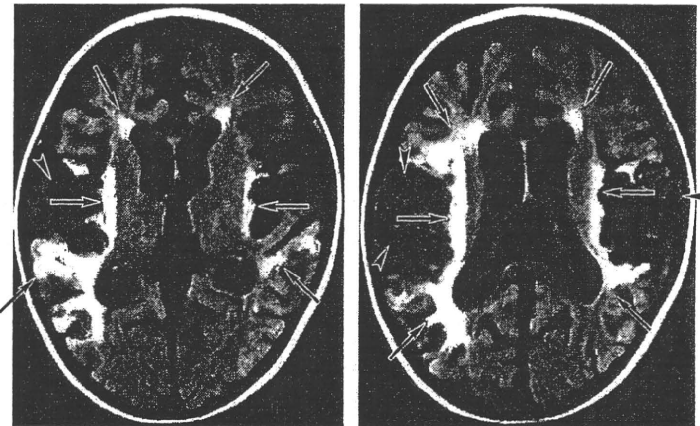


図5 単純ヘルペスウイルス脳炎

A～C: 発熱, 頭痛, 嘔吐に続き, 右半身痙攣, 意識障害を来した. 両側の側頭葉から前頭葉, 頭頂葉に及ぶ大脳皮質, さらに左被殻, 右尾状核など大脳基底核に高信号病変がある.

D, E: 重篤な運動障害・知的障害が残った.

両側の側頭葉・前頭葉の白質に萎縮と高信号(→), 側頭葉前部に嚢胞化病変(↘)がある.

から篩板, 嗅神経を介したルートが推定されている.

脳炎は全年齢層で生じうるが, 特に小児期に多い. 新生児単純ヘルペス脳炎の病原は2型が多いが, 乳幼児期以降の単純ヘルペス脳炎は1型に起因する. 大脳辺縁系を好んで冒す劇症型の髄膜脳炎である. 病変部脳組織は初め著しく腫脹し, 壊死に陥り, しばしば出血を伴う. 神経細胞にウイルス抗原が存在する. 数週間には抗原は陰性化し, 病変は嚢胞化ないし萎縮・グリオーシスを来す.

臨床的には発熱, 意識障害, 痙攣, 神経学的局在徴候などで発症する. 発症初期の診断には, 髄液中での単純ヘルペスウイルスゲノム・抗原の存在, または抗体価の上昇を検出する¹²⁾. 治療として対症・支持療法に加え抗ヘルペスウイルス薬(aciclovirないしvidarabine)投与を行うが, 現在もなお神経学的後遺症を残す例が多い.

頭部画像で異常所見が見られるのは, 通常, 第5病日以降である. 急性期MRIでは一側ないし両側の側頭葉内側, 島回, 前頭葉眼窩面にMRIでT1低信号・T2高信号, CTで低吸収が見られる. 出血を伴った部位にはMRIでT1高信号・T2低信号, CTで高吸収が見られる(図5-A～C)^{14)～17)}. 回復期には病変は萎縮し, 一部は嚢胞化する(図5-D, E).

◎ 2-2 水痘帯状疱疹ウイルス脳炎・脳症 varicella-zoster virus encephalitis / encephalopathy

初感染である水痘の後, 水痘帯状疱疹ウイルスは脊髄神経節や脳神経(知覚神経)神経節に潜伏感染する. これが再活性化すると知覚神経の末梢側(皮膚)・中核側(脊髄)に伝播して, 帯状疱疹や脊髄炎を生じる. 水痘の急性期には急性脳症が生じやすい. Reye

A T2強調像 (第23病日, SE 3000/90) B T2強調像 (第23病日, SE 3000/90)

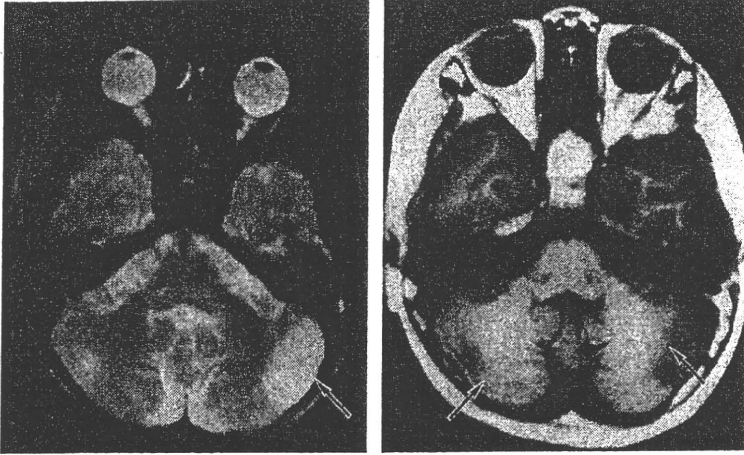
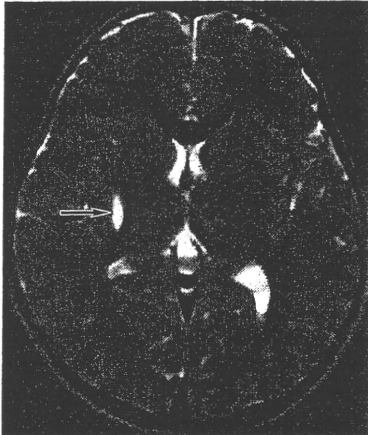


図6 水痘脳炎

5歳, 女児. 水痘罹患の2週後に小脳失調を来した.

A, B: 両側小脳半球皮質に高信号病変(→)がある.

A T2強調像 (SE 3000/90)



B MRA

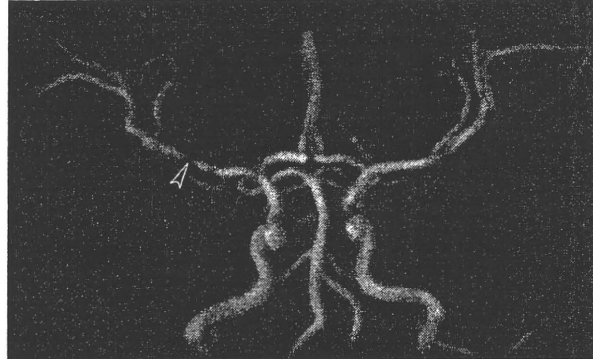


図7 水痘後血管炎による脳梗塞

2歳, 女児. 水痘罹患の3か月後に左片麻痺の発作を2度繰り返した.

A, B: T2強調像 (A) で右被殻に高信号病変(→)を, MRA (B) で右中大脳動脈水平部に狭窄(↔)を認める.

症候群が水痘に続発しやすいことは, 1970年代の米国で指摘された. しかし, 現在の日本では Reye 症候群の発症は稀で, むしろ痙攣重積型・急性壊死性脳症などの報告が多い¹⁸⁾. 水痘帯状疱疹ウイルスによる一次性脳炎の発症は, 免疫不全, 高齢などの背景で生じやすく, 基礎疾患のない小児ではきわめて稀と考えられている.

水痘の回復期(発疹出現の5~20日後)には二次性脳炎(感染後脳炎)が生じやすい. 小脳炎の症例が多いが, 脊髄炎の症例もある. 前者では発熱, 頭痛, 嘔吐, 歩行障害, 眼振などの症候を呈し, 頭部MRI上, 小脳に病変が描出される(図6). 予後は良好な例が多い. なお, 水痘罹患後に歩行障害を呈し, 髄液・画像検査に異常所見がなく, “急性小脳失調症”と診

断される幼児例がよくあるが, その多くは小脳炎の軽症型と推測される.

水痘罹患の数か月後に, 血管炎による脳梗塞を生じる例がある. 症候は一過性の片麻痺, 画像は大脳基底核のラクナ梗塞が典型的である(図7-A). 片麻痺発作を反復する例が約10%ある¹⁹⁾. MR angiography (MRA)では中大脳動脈の狭窄が描出される(図7-B).

◎ 2-3 ヒトヘルペスウイルス6型脳炎・脳症 human herpesvirus 6 encephalitis/encephalopathy

生後6月~1年で大多数の乳児はヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)の初感染を経験し, 突発性発

疹に罹患する。その後、HHV-6は単球、マクロファージ、唾液腺、脳などに潜伏感染し、時に再活性化化する。

成人では、造血幹細胞移植、臓器移植、薬剤誘発性過敏性症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome) に際し HHV-6 が再活性化し、辺縁系脳炎を起こし、頭部 MRI 上、海馬などの信号変化を呈する例がある。

一方、小児の初感染である突発性発疹においても脳炎・脳症が合併しうるが、HHV-6 に固有の特徴はなく、非特異的な臨床症状、画像所見を示す。脳症の中では痙攣重積型急性脳症 (図 4-B, D) が多く、急性壊死性脳症も見られる^{20) 21)}。

◎ 2-4 Epstein-Barr ウイルス脳炎・脳症 Epstein-Barr virus encephalitis / encephalopathy

Epstein-Barr ウイルス (EBV) 感染の臨床像は宿主の免疫能に左右され、変異に富む。小児期の初感染の多くは無症状 (不顕性感染) ないし非特異的な上気道炎症状を呈するに過ぎず、典型的な伝染性単核球症を呈するのはごく一部に過ぎない。一方で、EBV 持続感染は慢性活動性 EBV 感染症、Burkitt リンパ腫、上咽頭痛などを生じ、EBV 再活性化はウイルス関連血球貪食症候群などを引き起こす²²⁾。

EBV 急性感染や再活性化の神経合併症には、脳炎・脳症、髄膜炎、脊髄炎、多発根神経炎などがある。脳炎には一次性と二次性 (急性散在性脳脊髄炎) の両者があり、予後もさまざまである。頭部 CT・MRI における EBV 脳炎・脳症の病変分布は、大脳基底核 (線条体)、海馬、脳幹、小脳、白質など症例により異なる^{23)~26)}。臨床症状から脳炎・脳症と診断されても、画像検査で病変の描出されない症例も多い。

EBV 持続感染の神経合併症には、慢性脳炎や移植後リンパ増殖性疾患がある。また Rasmussen 脳炎の一部において、EBV の関与が推測されている。

3 エンテロウイルスによる脳炎 encephalitis caused by enterovirus

エンテロウイルスは主として腸管で増殖する RNA

ウイルスで、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルスを含む。それぞれに複数の血清型がある。主に小児に罹患し、咽頭炎、結膜炎、胃腸炎、発疹症など軽症の疾患を生ずる例が多いが、時に心筋炎、肝炎、髄膜炎を起こす例もある。

また X 連鎖無ガンマグロブリン血症では、エンテロウイルスによる慢性進行性髄膜脳炎を生じやすい。この場合、頭部 MRI では脳萎縮 (脳室拡大) と髄膜の異常増強効果が認められる^{27) 28)}。

◎ 3-1 コクサッキー・エコーウイルス脳炎 coxsackievirus and echovirus encephalitis

コクサッキーウイルス、エコーウイルスは夏季に流行する無菌性髄膜炎の病原であるが、検出される血清型は年ごとに变化する²⁹⁾。また、これらのウイルスは稀ではあるが脳炎、脊髄炎を起こし、痙攣、意識障害、髄膜刺激症候、片麻痺、失調、ポリオ様麻痺、膀胱直腸障害などの症候を呈する。頭部 CT・MRI では異常所見はないか、あったとしても症例によりさまざまで、一定のパターンを見いだしえない。

◎ 3-2 エンテロウイルス 71 型脳炎 (手足口病脳炎) enterovirus 71 encephalitis

エンテロウイルス 71 型 (EV71) は、手足口病ないしヘルパンギーナの原因となるエンテロウイルスの 1 種である。1997 年以降、マレーシア、台湾で手足口病の流行に伴い、髄膜炎、脳幹脳炎、ポリオ様脊髄炎の症例が多発し、患者の血液・髄液から EV71 が検出された。日本でも少数ながら同様の症例が発生した。脳幹脳炎症例ではミオクロヌス、振戦、失調や脳神経麻痺が特徴的である。重症例はしばしば神経原性の肺水腫を合併し、ショック、昏睡、脳幹反射の消失、無呼吸を呈し、死亡する。ポリオ様脊髄炎症例における急性発症の弛緩性麻痺は、しばしば後遺症として残る。病理学的には、脳・脊髄の血管周囲、実質内に炎症細胞浸潤がある。神経細胞の細胞質内に EV71 抗原が検出され、一次性脳脊髄炎であることを示している。MRI では、脳幹被蓋、小脳歯状核、脊髄前角に T2 強調像の高信号病変が

A T2強調矢状断像 (SE 3000/90)



B FLAIR 像 (SE 10000/109)

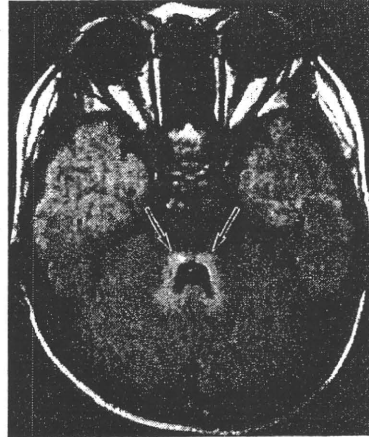


図8 エンテロウイルス71型脳炎
3歳, 男児. 嘔吐の反復から昏睡を来し, 人工換気,
低体温療法を受けた.
A, B: 延髄被蓋に高信号病変 (→) を認める.

しばしば認められる(図8)³⁰⁾. 一部の症例では, 大脳基底核, 視床にも病変が見られる.

4 その他のウイルスによる脳炎 encephalitis caused by other viruses

◎ 4-1 麻疹脳炎 measles encephalitis

麻疹の伝染力はきわめて強く, 不顕性感染はほとんどない. 10~11日の潜伏期の後に発症し, カタル期, 発疹期(各3~4日), 回復期の順に経過する. 小児のウイルス感染症の中では最も重症化しやすい疾患のひとつである. 世界の多くの先進国・中進国では既に過去の疾患となったが, 日本では予防接種率が低いため, 現在でも流行が生じている. 麻疹脳炎は麻疹患者の1,000人あたり1人に生ずるとされる. 1990年代前半まで, 日本のウイルス性脳炎の中で1~3番目に多かったが, 近年, その罹病率は著しく低下した²⁹⁾. なお, カタル期に急性脳症(急性壊死性脳症やReye様症候群)を起こす症例も稀にある.

麻疹脳炎の発症は発疹期ないし回復期に見られ, 特に発疹出現後2~6日が最も多い. 臨床的には発熱, 嘔吐, 頭痛, 痙攣, 意識障害など一般的な脳炎の症状を呈し, 死亡率は約10%で, 神経学的後遺症も25%に見られる. 主な病態は二次性脳炎と推測されているが, 典型的な急性散在性脳脊髄炎とは異なる

臨床像をしばしば呈し, 一次性脳炎の関与も疑われている. その詳細は現在も不明である.

CT・MRIでは白質優位のびまん性・散在性病変(図9-A, B)を認める例が多いが, 大脳基底核・視床・脳幹の局在性病変(図9-C, D)を認める例も稀でない

◎ 4-2 風疹脳炎 rubella encephalitis

風疹は軽症のウイルス性発疹症で, 2~3週の潜伏期の後に発症し, 軽い発熱, 発疹, リンパ節腫脹を呈する. 風疹脳炎は風疹患者の5,000人あたり1人に生ずるとされる. 1990年代前半まで, 日本のウイルス性脳炎の中で2~3番目に多かったが, 近年, その罹病率は著しく低下した.

風疹脳炎の発症は, 発疹出現後3~6日が多い. 臨床症状は, 発熱, 痙攣, 意識障害など一般的な脳炎の症状である. 死亡率は約10%であるが, 生存例の神経学的後遺症は稀である. 二次性脳炎と推測されているが, 一部の症例では一次性脳炎の関与も疑われた.

CTでは白質の低吸収域や脳浮腫, MRIでは脳幹・脊髄・視神経病変が描出される³¹⁾.

◎ 4-3 ムンプス脳炎 mumps encephalitis

ムンプスは比較的軽症なウイルス感染症で, 2~3週の潜伏期の後に発症し, 耳下腺など唾液腺の腫脹と疼痛を呈する. ムンプスウイルスは神経親和性

図9 麻疹脳炎

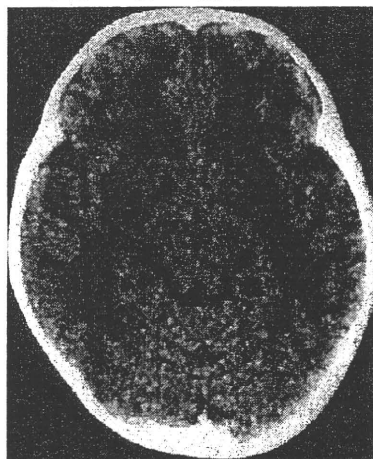
A, B: 発疹出現の6日後に痙攣, 意識障害, 筋緊張亢進を呈した。

両側の脳白質がびまん性にCTで低吸収, MRIで高信号を呈する。重度の神経学的後遺症を残した。

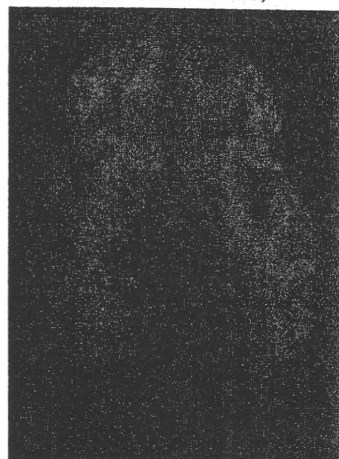
C, D: 発疹出現の2日後に意識障害と筋緊張亢進を呈した。

両側の淡蒼球(→)にCTで低吸収, MRIで高信号を呈する病変がある。重度の神経学的後遺症を残した。

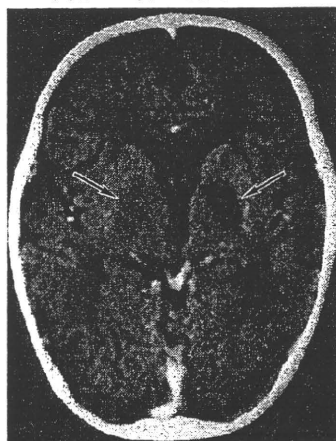
A, B: 2歳, 女児.
A 単純CT (第16病日)



B T2強調像 (第12病日, SE 2000/100)



C, D: 2歳, 女児 (A, Bとは別症例)
C 単純CT (第9病日)



D T2強調像 (第10病日, SE 2500/100)



9 急性脳症・脳炎

が強く、ムンプス患者の60%以上が髄液細胞増多を、10%が髄膜炎を合併すると言う。しかし脳炎の合併は稀で、水痘・麻疹・風疹脳炎よりはるかに少ない。

ムンプス脳炎の発症は、耳下腺腫脹後7~10日が多い。臨床症状は発熱、痙攣、意識障害など一般的な脳炎の症状である。稀だが死亡例もある。

CT・MRIでは異常所見を認めない症例が多いが、びまん性脳浮腫や脳幹病変を呈した症例もある³²⁾。

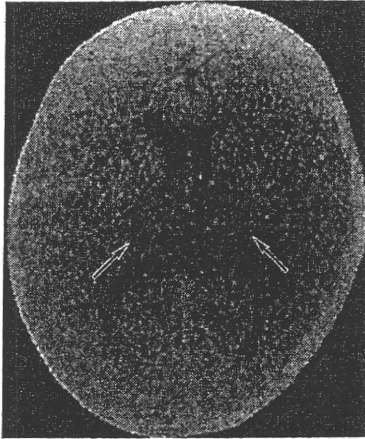
◎ 4-4 日本脳炎 Japanese encephalitis

日本脳炎ウイルスは、増幅動物であるブタの体内で増殖した後、媒介動物であるコガタアカイエカを介して皮膚からヒトに感染する。大多数は無症状に終わるが、100~1,000人に1人は重症の急性

一次性脳炎を発症する。日本脳炎は現在でもアジアからオセアニアに及ぶ広い地域で発生しており、患者数は世界的には年間3~4万人にも達している。しかし日本では近年、発生は少なく、年間10人以下である²⁹⁾。

日本脳炎は6~16日の潜伏期の後に高熱・頭痛・嘔吐などの症状で発症し、髄膜刺激徴候、意識障害、痙攣、神経学的局所症状(脳・脊髄)を来す。運動系の障害が目立ちやすい。死亡率は20~40%で、生存例にも神経学的後遺症が残りやすい。病理学的には脳・脊髄の灰白質、特に視床・黒質・大脳皮質・海馬・小脳皮質に強い炎症が生じ、病変部の脳実質は壊死・粗鬆化する。急性期病変の神経細胞にはウイルス抗原が存在する。血管はうっ血し、周囲にリ

A 単純CT (第6病日)



B 単純CT (第23病日)

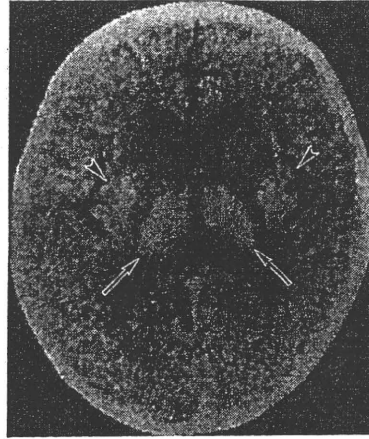


図 10 日本脳炎

2歳、女児。発熱の3日後に痙攣重積から昏睡を来した。

A, B: 第6病日 (A) にはびまん性脳浮腫と両側視床の高吸収域 (→) を、第23病日 (B) には脳萎縮と両側視床 (→)・被殻の高吸収域 (→) を認める。

ンパ球・マクロファージ主体の炎症細胞が浸潤する。神経細胞の壊死・貪食やミクログリア結節、微小出血が認められる。慢性期には病変の萎縮、グリオシス、ヘモジデリン・石灰沈着が見られる³³⁾。

急性期のCT・MRIでは、脳のびまん性浮腫に加え、深部灰白質(視床、大脳基底核など)の局在性病

変がしばしば両側対称性に見られる。病変には浮腫、壊死に加え出血を示す吸収値・信号変化を認める例が多い。このような典型的所見の出現には、発症後数日を要する。慢性期にはびまん性脳萎縮、病変部の萎縮とヘモジデリン・石灰沈着などの所見が見られる(図10)。

◆◆ 文献 ◆◆

- 1) 水口 雅: 急性脳症の発症機序と治療. 柳澤正義, 衛藤義勝, 五十嵐隆・編; 小児科の新しい流れ. 先端医療技術研究所, p.147-152, 2005.
- 2) 水口 雅: インフルエンザ関連脳炎・脳症一病態と治療. 小児科 41: 1586-1593, 2000.
- 3) 木村清次, 根津敦夫, 大槻則行・他: 感染に伴う急性脳症 35 例の臨床的検討. 脳と発達 30: 244-249, 1998.
- 4) Chaves-Carballo E, Montes JE, Nelson WB, Chrenka BA: Hemorrhagic shock and encephalopathy. Clinical definition of a catastrophic syndrome in infants. Am J Dis Child 144: 1079-1082, 1990.
- 5) 塩見正司: インフルエンザ脳症一臨床病型分類の試み. 小児科診療 53: 1739-1746, 2000.
- 6) 塩見正司: インフルエンザ脳症一病型別にみた CT・MRI 画像と脳波の変化. 臨床脳波 46: 380-391, 2004.
- 7) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58: 555-561, 1995.
- 8) Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev 19: 81-92, 1997.
- 9) Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al: Concentric structure of thalamic lesions of acute necrotizing encephalopathy. Neuroradiology 44: 489-493, 2002.
- 10) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, et al: Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. Pediatr Neurol 34: 93-100, 2006.
- 11) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al: Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology 66: 1304-1309, 2006.
- 12) 塩見正司: テオフィリンは治療域濃度であっても、けいれん重積型急性脳症の原因となる. 小児科診療 59: 187-196, 2006.
- 13) 日本神経感染症学会: ヘルペス脳炎のガイドライン. Neuroinfection 10: 78-87, 2005.
- 14) Neils EW, Lukin R, Tomsick TA, Tew JM: Magnetic resonance imaging and computerized tomography scanning of herpes simplex encephalitis. Report of two cases. J Neurosurg 67: 592-594, 1987.
- 15) Schroth G, Gawehn J, Thron A, et al: Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI. Neurology 37: 179-183, 1987.
- 16) 市山高志, 林 隆, 田中晴美, 横山 宏: 特異な非けいれん性てんかん重積状態を伴った単純ヘルペス脳炎の一例. 臨床脳波 33:

- 725-727, 1991.
- 17) Ichiyama T, Hayashi T, Yamaguchi E, et al: Involvement of the white matter in the initial stage of herpes simplex encephalitis. *Pediatr Radiol* 22:145, 1992.
 - 18) Tran TD, Kubota M, Takeshita K, et al: Varicella-associated acute necrotizing encephalopathy with a good prognosis. *Brain Dev* 23: 54-57, 2001.
 - 19) Ichiyama T, Houdou S, Kisa T, et al: Varicella with delayed hemiplegia. *Pediatr Neurol* 6: 279-281, 1990.
 - 20) Oki J, Yoshida H, Tokumitsu A, et al: Serial neuroimages of acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus 6 infection. *Brain Dev* 17: 356-359, 1995.
 - 21) 塩見正司, 石川順一, 吉本 昭, 外川正生: 突発性発疹または HHV6 初感染に伴う急性脳症. *小児科* 46: 524-531, 2005.
 - 22) Hausler M, Ramaekers VT, Doenges M, et al: Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patients. *J Med Virol* 68: 253-263, 2002.
 - 23) 黄国輝, 伊藤雅彦, 川野 豊, 野間 剛: 頭部磁気共鳴で両側被殻に異常所見を認めた Epstein-Barr ウイルス髄膜炎と考えられた 1 女児例. *日本小児科学会雑誌* 98: 2052-2059, 1994.
 - 24) Shian WJ, Chi CS: Epstein-Barr virus encephalitis and encephalomyelitis: MR findings. *Pediatr Radiol* 26: 690-693, 1996.
 - 25) 亀井 淳, 佐々木真理, 赤坂真奈美, 千田勝一: 磁気共鳴画像で異常を認めた EB ウイルス脳症による不思議の国のアリス症候群の 1 例. *脳と発達* 34: 348-352, 2002.
 - 26) 新川友子, 中島 充, 櫻井嘉彦・他: 精神症状のために病状の把握が困難であった EB ウイルス感染後脳症の 1 例. *小児科臨床* 59: 73-78, 2006.
 - 27) 小澤鉄太郎, 小野寺理, 飯塚 統・他: Bruton 型無ガンマグロブリン血症に合併した慢性エンテロウイルス髄膜炎と水頭症の 1 例. *脳と神経* 50: 191-196, 1998.
 - 28) Shiroma N, Omi T, Hasegawa H, et al: A case of X-linked agammaglobulinemia with progressive encephalitis. *Pediatr Neurol* 31: 371-373, 2004.
 - 29) 水口 雅: ウイルス性髄膜炎, 脳炎, 感染後急性脳症の現況. *小児内科* 34: 1490-1494, 2002.
 - 30) 塩見正司, 外川正生, 村上洋介: エンテロウイルス 71 による脳幹脳炎. *小児内科* 36: 1191-1195, 2004.
 - 31) 大府正治: 風疹脳炎. *小児内科* 36: 1100-1104, 2004.
 - 32) 橋本 卓, 杉本純一, 武富浩也・他: 呼吸麻痺をきたしたムンプスによる脳幹脳炎の 1 症例. *小児科臨床* 57: 449-452, 2004.
 - 33) 宮崎千明: 日本脳炎. *小児内科* 36: 1105-1108, 2004.

II 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

5 症状・徴候と検査

市山高志

Summary

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) は小児期早期 (多くは2歳未満) の麻疹自然罹患から2~10年で発症し, 亜急性に経過する。軽微な神経精神症状で発症するので病初期の診断は困難であり, 特徴的なミオクローヌスが出現した時点で確定診断されることが多い。その後, 運動麻痺, 知的退行が徐々に進行し, 脳機能が極度に侵され死に至る。

検査所見では, 血清および髄液中麻疹抗体価が上昇する。髄液 IgG, IgG index は上昇し, オリゴクローナルバンドが陽性となる。脳波検査では Jabbour II 期から III 期に特徴的な周期性同期性高振幅徐波群がみられる。頭部画像検査では, 白質病変 (CT で低吸収域, MRI T2 強調像で高信号域) や脳萎縮が Jabbour II 期以降病状の進行とともに増悪する。

1 症状・徴候

SSPE 患者の臨床経過はおおむね一様であり, Jabbour が提唱した臨床病期分類が一般的に用いられる¹⁾。ただし, 数カ月以内に死亡する劇症型と, 10年以上の緩徐な経過をとる慢性型がそれぞれ約10% ずつみられる。

a. Jabbour I 期

I 期は脳の機能低下による精神神経症状である。性格変化 (無関心, 反抗的など), 行動異常, 睡眠障害, 記憶力低下, 学力低下等の, 比較的軽微な精神神経症状が緩徐に進行する。正確な発症時期の決定が困難な症例が多いが, Jabbour I 期はおおむね数週から数カ月にわたるとされる。この時期に SSPE の確定診断に至ることは少ない。「心因反応」, 「発達障害」などと間違われやすい。

b. Jabbour II 期

II 期は痙攣および運動徴候である。痙攣のタイプは全身強直発作, 失立発作, 複雑部分発作など多彩であり, 「てんかん」と診断されることが少なくない。運動徴候として運動機能低下, 不随意運動が出現してくる。SSPE に特徴的な徴候としてミオクローヌスがある。比較的緩徐な四肢の屈曲や伸展を反復する。ミオクローヌスのため転倒するようになる。神経学的には協調運動障害, 錐体路徴候, 錐体外路徴候などが明らかになり, 次第に歩行や坐位が不能となる。知能低下も進行し, 顕著になる。Jabbour II 期で確定診断される例が多い。Jabbour II 期は数週から数年と, 症例により大きく異なる。また種々の薬物治療により, 長期に II 期を維持できる症例や III 期から II 期に戻る症例もある。

c. Jabbour Ⅲ期

Ⅲ期は昏睡に至る意識障害の進行が特徴である。意識障害が進行し、徐々に反応不良となり昏睡に至る。臥床状態で後弓反張、除脳硬直などの異常姿勢をとるようになる。球麻痺症状も出現し、次第に経口摂取不能となる。呼吸、循環、体温などの自立神経機能も侵される。失調性呼吸やCheyne-Stokes呼吸などの中枢性呼吸障害、異常な体温上昇、発汗過多や低体温、血圧変動などが出現し、死亡することが多い時期である。

d. Jabbour Ⅳ期

Ⅳ期では無言性およびいわゆる植物状態となる。ミオクロヌスはほとんど消失し、驚愕発作、Moro様反射などの原始反射が出現する。筋緊張は著明に亢進し、体幹四肢が拘縮する。逆に筋緊張が低下することもある。激しい眼球運動などの異常眼球運動がみられることもある。自律神経機能は比較的安定する。

② 検査

a. 麻疹抗体価

血清および髄液中の麻疹抗体価が上昇する。特に髄液麻疹抗体価上昇はSSPEに特異的であり、検出されれば診断的意義は高い。補体結合反応(CF)、赤血球凝集抑制反応(HI)、中和反応(NT)、酵素抗体反応(EIA)のいずれの抗体測定法においても、麻疹抗体価は上昇する。従来、SSPE患者の抗体価は異常高値が特徴とされたが、最近では軽度上昇にとどまる症例も多い。また抗体価の推移と臨床経過は必ずしも一致しない。

b. 髄液検査

髄液細胞数、蛋白、糖、クロール濃度はおお

むね正常であるが、細胞数および蛋白濃度が軽度上昇することもある。前述の髄液麻疹抗体価の上昇以外に、髄液IgGとIgG indexの上昇を認める。IgG indexは、髄液中に存在するIgGが中枢神経系内で産生されたものか、血液中から流入したものを鑑別する指標である。IgG indexは、

$$\text{IgG index} = \frac{\text{髄液IgG/血清IgG}}{\text{髄液アルブミン/血清アルブミン}}$$

で表される。IgG indexが高値であれば、中枢神経系内でIgGが産生されたことを示す。また複数のB細胞クローンが特異抗体を産生したことを示すオリゴクローナルバンドが陽性となる。

筆者らのサイトカインの検討では、症状増悪期に組織障害性の強いtumor necrosis factor- α の真の生物学的活性を示すsoluble tumor necrosis factor receptor 1が髄液中で上昇し、症状安定期には正常域だった²⁾。また髄液中interleukin-6は軽度上昇することが多く、特にミオクロヌスを有するSSPE患者でその傾向が強かった³⁾。病勢により髄液中炎症性サイトカイン値が変動することが明らかになった。

さらにSSPE患者では、ニューロンの細胞骨格蛋白であるニューロフィラメントの髄液中濃度が、病状の進行とともに上昇する⁴⁾。

[参考]

小児の髄液IgG正常値

0.21~2.93mg/dL⁵⁾

1歳6カ月以上の髄液IgG index正常値

0.48 ± 0.15⁶⁾

c. 脳波検査

Jabbour I期での検討は少ない。限局性の高振幅徐波や鋭波を認めた報告がある⁷⁾。Jabbour II期からⅢ期にかけて、左右同期性または非同期性で3~20秒間隔で出現する周期性高振幅徐波群を、ほとんどの症例で認める(図

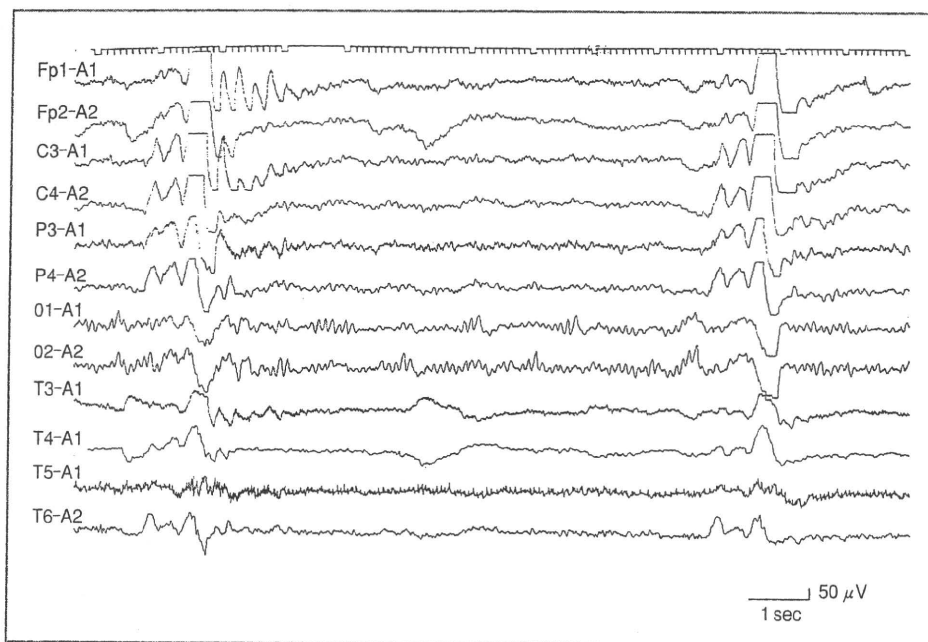


図1 Jabbour II期のSSPE患者の覚醒時脳波
同期性高振幅徐波群を周期性に認める。

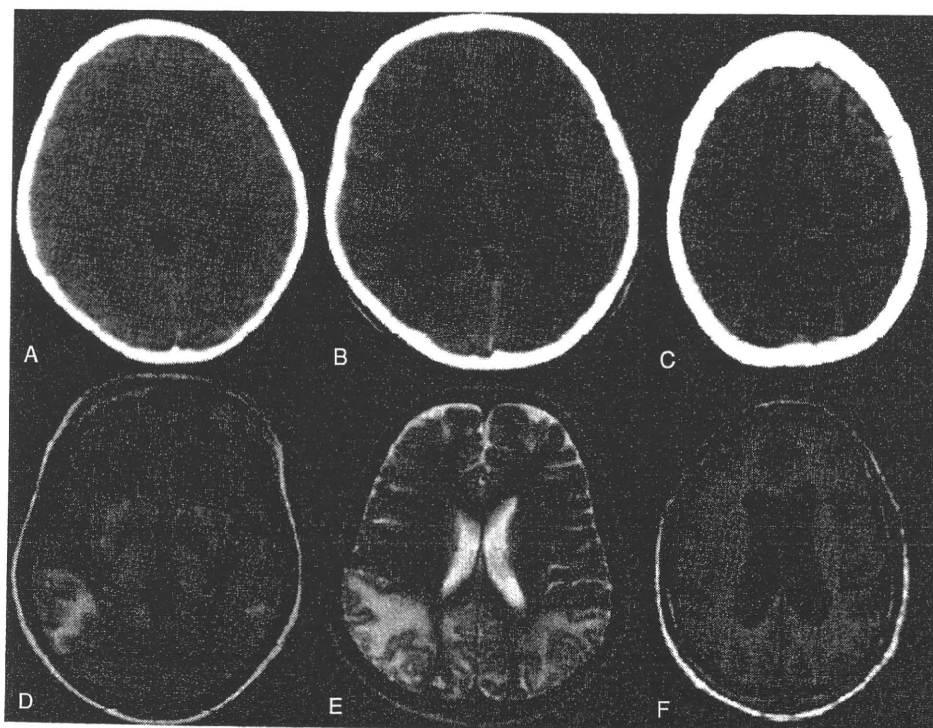
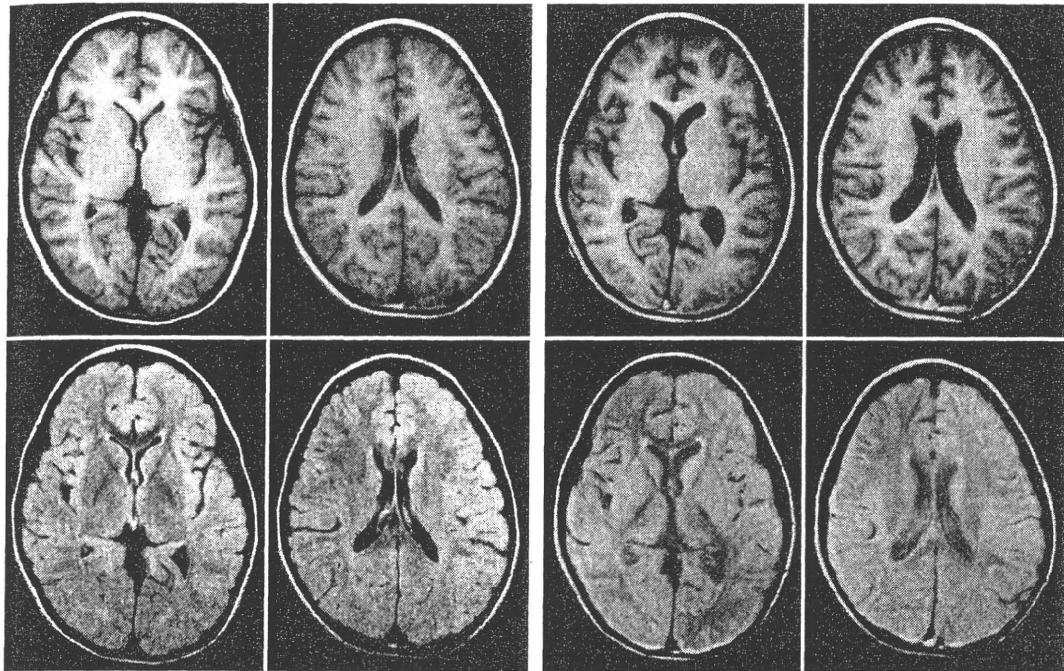


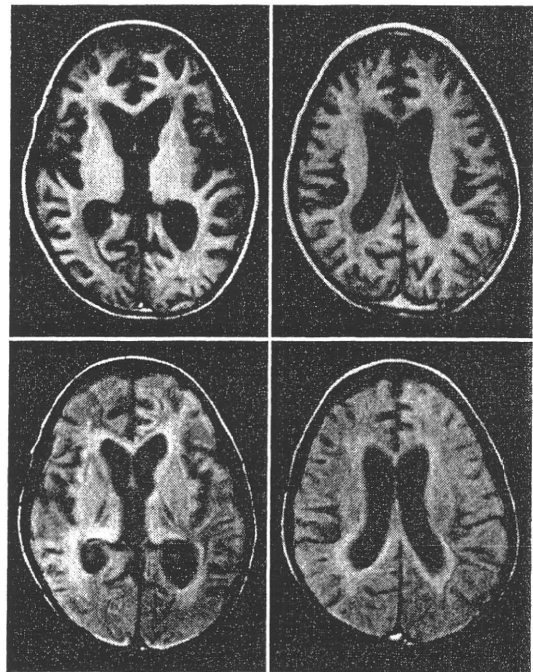
図2 SSPE患者の頭部CT, MRI所見

A: CT; び慢性脳浮腫, B: CT; 広範性白質低吸収病変, C: CT; び慢性脳萎縮, D: MRI; 両側の視床, 線条体および側頭葉(右>左)の高信号病変, E: MRI; 両側の頭頂~後頭葉高信号病変, F: MRI; び慢性脳萎縮
(文献8より引用)



A

B



C

図3 SSPE患者の経時的頭部MRI所見
(T1強調像, FLAIR像)

(独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院小児科
遠山 潤先生提供)

- A: 発症約1カ月, Jabbour II期。異常所見を認めない。
- B: 発症約6カ月後, Jabbour III期。軽度脳萎縮, 左尾状核およびわずかに側脳室周囲白質の高信号病変を認める。
- C: 発症約1年後, Jabbour III期。脳萎縮の著明な進行および白質病変の拡大を認める。

1) ⁸⁾。振幅は $371 \pm 171 \mu\text{V}$ 、徐波群の1回の持続時間は 1.7 ± 1.0 秒である⁸⁾。ミオクロームスと高振幅徐波群の出現はほぼ一致するが、厳密にはしばしば位相のずれがある。Jabbour IV期になると高振幅徐波群は消失する。

d. 頭部画像検査

Jabbour I期やII期早期では、頭部CT、MRIとも正常の症例もあるが、病初期から脳萎縮や脳浮腫、MRIでの白質病変を認める症例もある⁸⁾⁹⁾。II期以降では、CT・MRI上、脳実質の病変が顕著になってくる。頭頂～後頭

葉の白質病変から出現することが多いが、前頭葉、基底核、視床、皮質病変などを認める症例もあり、病巣は多彩である(図2, 3)。病期の進行とともに脳萎縮が進行し、白質病変は拡大する。

③ 診断

臨床症状および血清、髄液中麻疹抗体価の上昇があれば確定診断できる。治療効果の面から、Jabbour I期やII期早期のできるだけ病初期での確定診断が望ましい。

文献

- 1) Jabbour JT, Duenas DA, Modlin J.: SSPE: Clinical staging, course, and frequency, 1975. Arch Neurol 32: 493-494, 1975
- 2) Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S: Subacute sclerosing panencephalitis. Neurology 48: 1142-1143, 1997
- 3) Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, et al: Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. Cytokine 33: 17-20, 2006
- 4) Matsushige T, Ichiyama T, Anlar B, et al: CSF neurofilament and soluble TNF receptor 1 levels in subacute sclerosing panencephalitis. J Neuroimmunol 205: 155-159, 2008
- 5) Vermes LM: Cerebrospinal fluid proteins: III. Normal value of immunoglobulin G, A and M (variations related to race, sex and age). Arq Neurosiquiatr 41: 25-49, 1983
- 6) 椎原弘章: 髄液免疫グロブリン・oligoclonal IgG・ミエリン塩基性蛋白(MBP), 小児臨床検査ガイド(五十嵐隆, 水口雅編), 文光堂, 東京, pp653-656, 2006
- 7) 河原仁志, 太田茂, 難波栄二ほか: 亜急性硬化性全脳炎の発症前後の脳波, CT変化. 臨床脳波 29: 101-105, 1987
- 8) Praveen-Kumar S, Sinha S, Taly AB, et al: Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: A correlative study. Clin Neurophysiol 118: 1947-1954, 2007
- 9) Anlar B, Saatçi I, Köse G, et al: MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. Neurology 47: 1278-1283, 1996

IX. 免疫学的検査 F. 自己抗体

抗N末端 α -エノラーゼ抗体Anti-NH₂-terminal of α -enolase (NAE) autoantibodies

松永晶子 米田 誠 栗山 勝

Key words : 抗NAE抗体, α -エノラーゼ, 橋本脳症

1. 概 説

橋本脳症 (Hashimoto's encephalopathy) は、粘液水腫性脳症とは異なり、自己免疫的機序を背景とした、橋本病に伴う自己免疫性脳症である。1991年にShawらが、橋本脳症という疾患名を初めて使用し、抗甲状腺抗体が存在し、ステロイド反応性を有し、脳波異常、髄液中蛋白増加がこの疾患の特徴であるとした¹⁾。

著者らは2005年に、脳蛋白に対するプロテオーム解析によって橋本脳症の患者血清に特異的に反応する抗原蛋白を検索し、解糖系酵素の一つである α -エノラーゼのN末端部位(NH₂-terminal of α -enolase: NAE)が、橋本脳症血清に疾患特異的に反応することを初めて明らかにし、それ以後本症の診断マーカーとして用いられるようになった^{2,3)}。

著者らの検討による多施設45例(自験例10例)の抗NAE抗体陽性橋本脳症患者の臨床的特徴を以下に述べる。平均年齢は58歳で、30代と70代に2つのピークをもつ二峰性の年齢分布を示す。病歴から脳症発症時に橋本病の既往が明らかであったものは2割程度であり、甲状腺機能は、正常(76%)、低下(9%)、亢進(15%)と甲状腺機能正常例が大部分を占める。神経徴候では、意識障害(73%)が最も多く、以下、精神症状(62%)、認知症(42%)、けいれん

(40%)、不随意運動(36%; 振戦やミオクローヌスなど)、小脳失調(20%)の順で認められる。病型は、意識障害・精神症状・けいれんを呈するような急性脳症型が半数以上を占め(64%)、幻覚、せん妄や認知症を慢性に繰り返す精神病型(22%)が次いで多い。そのほかに、小脳失調型(9%)やCreutzfeldt-Jakob病(CJD)様の臨床像を呈した特異症例も散見される(4%)。脳波異常はほぼ必発で、脳脊髄液検査での蛋白、IgGの上昇も約半数(52%)に認められる。しかし、頭部MRI異常を呈する例は少ない(35%)。

治療は、ステロイドを含む免疫療法が中心となる。治療効果は、著効(56%)、中等度効果(21%)、軽度効果(21%)であり、多くの症例で良好な効果を示す。

2. 検査の目的

橋本脳症の鑑別疾患は多種に及び、ウイルス性脳炎、各種膠原病に伴う脳炎、自己免疫性脳炎、CJD、多種の認知症、精神疾患などがあげられ、診断が困難な場合も多く存在する。抗甲状腺抗体が陽性であり、精神神経症状を呈した場合に、抗NAE抗体を測定することで、橋本脳症の診断が可能となり、早期の免疫療法を行うことができる。

Akiko Matsunaga, Makoto Yoneda, Masaru Kuriyama: Second Department of Internal Medicine (Neurology), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui 福井大学医学部 病態制御医学 内科学2(神経内科)

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

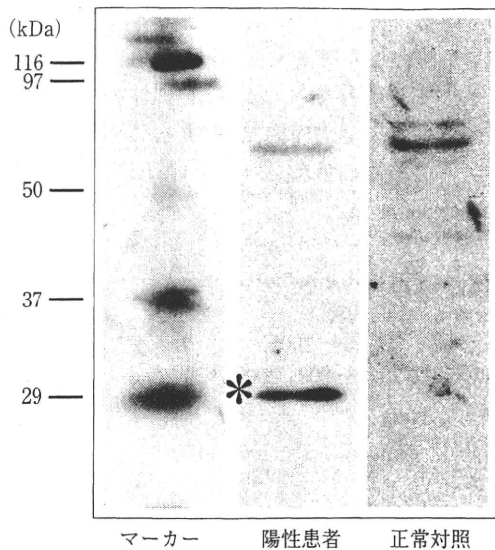


図1 橋本脳症における抗NAE抗体の免疫プロット

橋本脳症患者において、抗NAE抗体の免疫プロットを行うと、21kDaで特異的に免疫反応が生じる。

*：組換えNAE蛋白の位置。

3. 試料の採取方法、保存条件

検体は免疫療法前の血清を用いる。抗体活性は、遠心分離した血清を -80°C で凍結保存すれば安定である。

4. 測定法

抗体測定用抗原(NAE)は、His-tag 哺乳類発現プラスミドベクター(pcDNA3.1 plasmid vector, Invitrogen)に挿入・組換え、リポフェクション法によってヒト由来培養細胞(HEK 293)に導入し、ニッケルカラムを用いて蛋白を精製したものをを用いる。その組換え蛋白を、次元電気泳動後、患者血清を一次抗体としてウエスタンブロットを行い、自己抗体の有無について検討する(図1)。大腸菌で精製した組換えNAE蛋白は、哺乳類細胞で発現した組換え蛋白と抗原性が異なり、注意が必要である。これは、遺伝子の翻訳後修飾の有無によると考えられる。

5. 基準値

著者らの施設では、患者血清を320倍で希釈し、免疫プロットを行い、陽性、陰性を判定している。

6. 生理的変動

脳症を呈さない橋本病では、11%で抗NAE抗体は検出される²⁾。最近の著者らの検討では、患者血清の希釈倍率を変更し抗NAE抗体の力価について検討すると、5,000-2万倍の高力価群と、320-1,000倍程度の低力価群が存在するが、橋本病で抗NAE抗体が検出されるものはすべて320倍と低力価である。

7. 臨床的意義

抗NAE抗体は、脳炎、CJD、中毒性疾患、脳血管障害などの他の疾患では検出されていない³⁾。また、橋本脳症との鑑別が重要な他の自己免疫疾患(多発性硬化症、傍腫瘍性神経症候群など)、膠原病(全身性エリテマトーデス、混合性結合織炎、Sjögren症候群、Behçet病など)でも検出されない。抗甲状腺抗体の陽性率は、日本人男性で5-10%、日本人女性で10-25%にも達するため、診断のきっかけにはなり得ても橋本脳症における特異性は低い。しかし、抗NAE抗体は橋本脳症に極めて疾患特異性が高い。したがって、抗NAE抗体の測定により本症の血清診断が可能となり、早期診断・治療が可能となった。

8. 関連検査項目

日常診療において原因不明の急性脳症に遭遇した場合には、橋本脳症の可能性を疑い、抗甲状腺抗体(抗TPO抗体、抗TG抗体、抗TSH受容体抗体)を測定することが推奨される。初診時には抗甲状腺抗体が陰性であっても、経過とともに陽性化してくる症例の経験もあり、疑わしければ期間をおいて、再度測定してみることも大切である。既に橋本病やBasedow病と診断され診療されている患者において精神・神経症状が出現した場合には、TSH/FT3/FT4などの甲

IX

F
自己抗体

甲状腺機能が正常であっても、橋本脳症の可能性を見逃さないことが重要である。

おわりに

甲状腺疾患に伴う脳症の原因は多種に及ぶが、橋本脳症はその原因の一つとして念頭に置くべ

きである。特に、橋本脳症は、早期の診断と適切な治療により軽快する疾患であり、抗甲状腺抗体の測定のみならず抗 NAE 抗体の解析による診断が推奨される。抗 NAE 抗体の測定は、著者らの施設に依頼されたい(米田: myoneda@u-fukui.ac.jp)。

■ 文献

- 1) Shaw PJ, et al: Neurology 41: 228-233, 1991.
- 2) Fujii A, et al: J Neuroimmunol 162: 130-136, 2005.
- 3) Yoneda M, et al: J Neuroimmunol 185: 195-200, 2007.

Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis

Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y, Sugai K, Sasaki M. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand*: 2010; 121: 251–256.

© 2009 The Authors Journal compilation © 2009 Blackwell Munksgaard.

Objective –We conducted a nationwide multicenter study in Japan to elucidate the clinical and laboratory characteristics of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS). **Materials and methods** –Clinical and laboratory features, treatment, and outcome were assessed using a structured questionnaire. **Results** –Twenty-nine children were enrolled in the study. Refractory and repetitive partial seizures accompanied by fever were the cardinal clinical features. Partial seizures consisted principally of eye deviation or facial twitching, being periodically repeated during the acute phase. These seizures were refractory to conventional anticonvulsants and were only suppressed by high-dose intravenous barbiturate administration. Rhythmic activities on electroencephalography and non-specific cerebral atrophy on neuroimaging were common. Serum or cerebrospinal antibodies against GluR ϵ 2 were positive in six patients. General prognosis was unfavorable due to intractable epilepsy and cognitive deficits. **Conclusion** –Based on the peculiar and homogenous features, AERRPS can be regarded as a distinct clinical entity.

**H. Sakuma¹, Y. Awaya²,
M. Shiomi³, H. Yamanouchi⁴,
Y. Takahashi⁵, Y. Saito¹, K. Sugai¹,
M. Sasaki¹**

¹Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan; ²Department of Pediatrics, Seibo International Catholic Hospital, Tokyo, Japan; ³Department of Infectious Diseases, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan; ⁴Department of Pediatrics, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi, Japan; ⁵National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

Key words: AERRPS; epilepsy; status epilepticus

H. Sakuma, Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawa-Higashicho, Kodaira, Tokyo, Japan
Tel.: +81 42 341 2711
Fax: +81 42 344 6745
e-mail: sakumah@ncnp.go.jp

Accepted for publication March 11, 2009

Introduction

Acute encephalitis/encephalopathy in children is often associated with seizures, and status epilepticus (SE) is one of the presenting symptoms. In most cases, seizures appear transiently during the acute phase and can be controlled by standard therapy. However, 2.7–6.7% of the central nervous system (CNS) infection results in the evolution of epilepsy (1). This ‘post-encephalitic’ epilepsy is characterized by intractable partial seizures associated with mesial temporal sclerosis and cognitive impairment (2). Post-encephalitic epilepsy is observed after a latent period of several months or years (3).

In contrast, in some cases with intractable epilepsy following encephalitis exists, without any latent period. This population was first recognized by Awaya et al. in 1986, and has been subsequently reported in Japan as ‘acute encephalitis with

refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)’ (4, 5). AERRPS has three cardinal features in common: (i) acute encephalitis of unknown origin, without underlying developmental delay or prior unprovoked seizures; (ii) presenting with repetitive and refractory partial seizures during the acute phase, referred to as ‘refractory partial SE’, which is followed by, (iii) continuous transition to intractable epilepsy without a latent period. It is distinct from encephalitis or acute neurological insults of known origin (shown in Table 1). AERRPS has not been perceived in Western countries, although it is widely recognized in Japan. Moreover, systematic analyses with regard to detailed clinical characteristics of AERRPS have not been performed.

In the present study, we describe the clinical characteristics of 29 patients with AERRPS based on the data of the first nationwide multicenter study conducted in Japan. These cases have some

Table 1 Differential diagnosis of AERRPS

<i>Viral encephalitis and virus-associated encephalopathy</i>	
	Herpes simplex encephalitis
	Japanese encephalitis
	Acute necrotizing encephalopathy
	Acute encephalopathy with late reduced diffusion
	Acute infantile encephalopathy
	Predominating over frontal lobe
<i>Acute limbic encephalitis</i>	
	Paraneoplastic
	Non-paraneoplastic
	Anti-VGKC antibody associated
	Anti-NMDA-R antibody associated
	Miscellaneous
<i>Metabolic encephalopathy</i>	
	Organic aciduria
	Urea cycle disorder
	Fatty acid oxygenation disorder
	Mitochondrial disease
<i>Epilepsy</i>	
	Rasmussen's encephalitis
	Migrating partial seizures in infancy
	Other known acute neurological insults

peculiar features in common; such as acute onset of extremely refractory and repetitive partial seizures, presumed autoimmune inflammatory pathomechanism, and poor neurological outcomes.

Patients and methods

Among acute encephalitis of unknown origin in childhood, AERRPS was defined as those fulfilling three aforementioned features. Acute neurological illnesses of known origin (shown in Table 1) were extensively studied and thus were excluded.

This is a retrospective, multicenter, questionnaire-based study. First, we inquired from principal medical institutions whether or not they had experience on cases identical to or analogous to AERRPS. Of 85 institutions consulted, 22 of them responded to us. Then, we sent a detailed multiple-choice-based questionnaire to these institutions, and they agreed to participate in our study. The items in the questionnaire included patient profiles, precipitating factors before onset, seizure types and their duration, concomitant neurological symptoms, blood and cerebrospinal fluid (CSF) studies, electrophysiological and neuroradiological findings, treatments and their efficacy, and outcomes.

There were 39 cases collected from 22 hospitals between 1990 and 2006. After a careful review of the cases, 10 were concluded not to be identical to AERRPS and thus excluded for the following reasons: one had no partial seizure; four required neither intravenous barbiturates nor benzodiazepines to alleviate seizures; two did not develop

subsequent epilepsy; three were diagnosed as acute limbic encephalitis; and one had insufficient medical records. Consequently, 29 patients fulfilled the criteria for AERRPS and were included in the study. Tables S1–S3 detail the clinical characteristics and investigations of the patients with AERRPS. Clinical details of Patients 22–24 have been reported previously (6). Case reports of patients 7, 9, 12, 14, 29, and 25 have also been published elsewhere in Japanese journals. Because of the retrospective nature of the study, written informed consent was not always acquired.

Seizures were classified according to the revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures from the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (7). Routine blood and CSF studies, electroencephalography (EEG) and magnetic resonance (MR) imaging were performed in all patients. Serum and CSF antibodies against glutamate receptor epsilon 2 subunit (GluR ϵ 2) were analyzed as previously described (8). With respect to the efficacy of treatment, we used the following scale according to the reduction in seizure frequency: complete (seizure free), excellent (seizure reduction of 75% or more), good (50–75% reduction), and poor (50% or less reduction).

Results

Patient profiles

Among the 29 patients (M:F = 19:10), the age of disease onset ranged from 1 to 14 years (6.8 ± 4.0). Fourteen patients were at their school age. The family histories of the patients were unremarkable. Four patients had experienced febrile convulsions but none had underlying epilepsies or other neurological abnormalities.

Precipitating factors

Out of the 29 patients, 26 bore evidence of antecedent febrile illness before the onset of neurological symptom. The latency between antecedent fever and the onset of neurological symptoms was 4.9 ± 2.3 days (range: 2–10 days).

Characteristics in the acute phase

The acute phase was defined as the period during which patients presented with persistent fever or necessitated continuous anticonvulsant infusion to suppress seizures or both as described below. The duration of this phase ranged from 15 to 312 days.

Clinical manifestations – All 29 patients presented with fever at the onset of neurological symptoms, as well as throughout the acute phase. High-grade fever was observed in 23 patients (higher than 39°C), which was persistent in most cases. Intermittent fever concomitant with aggravation of seizures was also present.

The initial neurological manifestations were seizures in 20 patients, altered consciousness in seven patients, visual agnosia in one patient, and unidentified in one patient, whereas the manifestations in one patient could not be identified.

Seizures were constantly the most prominent and significant manifestation of AERRPS (Table 2). Partial seizure was invariable, and in the vast majority of cases, it was the predominant seizure type: Most commonly, these seizures took the form of eye deviation (69%) and hemifacial twitching (62%), with an occasional development to ipsilateral clonic seizure (48%). Autonomic manifestations such as apneic spell were not uncommon (28%). Seizures usually lasted 1–5 min (83%) and terminated spontaneously, but often occurred in clusters without recovery of consciousness during the interval periods. Within a week, they increased in frequency despite treatment and became full-blown, being periodically repeated every 5–10 min in 14 cases (48%).

Impairment of consciousness was also common. Other neurological symptoms included psychiatric and movement disorders, and memory impairment.

EEG findings – A total of 71 EEGs was studied (1–289 days of admission). During the first 14 days of neurological illness, pretreatment EEGs consisted principally of high-voltage slow background activity (7/9, 78%). At the later stage, all 29 patients developed interictal epileptiform discharges with a variety of spatial distribution. Multiple independent foci were observed in 15 patients (54%). Seven patients (24%) were found to have epileptic foci that migrated during the acute phase. Ictal discharges were recorded in 24 patients. They typically began with localized rhythmic activities consisting of spikes or sharp waves and progressively involved the adjacent areas, thus leading to secondary generalization. Ictal discharges disappeared spontaneously within a few minutes and then reappeared, being periodically repeated every 5–10 min.

Neuroimaging – Magnetic resonance imaging (MRI) was examined at least once in all patients. Those performed within 7 days after onset (14 cases) revealed mild brain edema in two patients but were otherwise normal. Subsequently, six patients showed hippocampal or amygdaloid hyperintensities on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) without the evolution of epileptic foci at the corresponding area. Abnormal symmetrical T2 hyperintensity in the periventricular white matter and claustrum were found in four and two patients, respectively.

Laboratory examinations – The routine blood cell count and biochemistry, as well as blood levels of glucose, ammonia, and lactate were generally unremarkable. The data on inflammatory and autoimmune markers are summarized in Table 2. Plasma amino acid and urinary organic acid revealed no abnormalities. Extensive virological studies were also conducted. Herpes simplex virus was serologically negative or had remotely infected 27 patients who were examined. Serological studies for cytomegalovirus ($n = 16$), Epstein–Barr virus ($n = 20$), and human herpes virus 6 ($n = 11$) showed no serial elevation of antiviral titer. Viral cultures from CSF or throat swabs in 14 patients were all negative.

Treatment – Intravenous barbiturates were administered in 22 patients, of whom 13 showed complete, three excellent, and four good responses, while none were poor. Pentobarbital was most frequently used (15 patients), followed by thiopental (five) and thiamirial (four). The effective and maximal doses of pentobarbital were 4.22 ± 1.82 and 4.98 ± 2.06 mg/kg/h, respectively. The EEG backgrounds when seizure had been suppressed were high voltage slow wave in one, burst-suppres-

Table 2 Clinical features and laboratory findings

	No. of patients
Acute symptoms	
Seizure	
Simple partial	1
Complex partial	25
Secondary generalized	24
Generalized tonic-clonic	8
Tonic	8
Myoclonic	4
Impairment of consciousness	24
Psychiatric disorders	9
Movement disorders	12
Memory impairment	8
Laboratory findings	
Blood	
High ferritin	4/4 (221–2,370 mg/dl)
Positive anti-GluR α 2 Ab	6/9
CSF	
Pleocytosis ($>5/\text{mm}^3$)	19/29 (6–25/ mm^3)
High protein concentration (>45 mg/dl)	5/29 (46–85 mg/dl)
High neopterin	4/4 (246–1,154 nmol/ml)
High neuron specific enolase	2/6 (33–34 mg/dl)
Positive anti-GluR α 2 Ab	5/9

Ab, antibody.

sion pattern in 14, and complete suppression in three. The duration of barbiturate infusion ranged from 4 to 312 days (52.3 ± 72.6 days).

Benzodiazepines, mainly midazolam, were administered in 25 patients, of whom three showed complete, five good, and 17 poor effects. The maximal dose of midazolam was 0.47 ± 0.33 mg/kg/h. Diazepam was used in bolus injection successfully in five of 12 patients, which were only temporarily effective. The efficacy of intravenous lidocaine (1.5–6 mg/kg/h) and phenytoin (5–25 mg/kg/day) were limited (8% and 30%, respectively), transient, and incomplete.

Immunomodulatory treatments were challenged in some cases. Twelve patients were treated with corticosteroids mostly by intravenous methylprednisolone, of whom two were effective. Intravenous immunoglobulin (IVIG) in 13 patients did not result to any improvement. One patient underwent plasma exchange, which was unsuccessful.

Chronic phase

Course and prognosis

Two of the 29 patients dropped out, and therefore, the remaining 27 patients received follow-up, with a mean period of 60.9 months (ranging from 8 to 194 months). All patients had residual epilepsy. As defined in the diagnostic criteria, all patients showed continuous evolution from encephalitis to residual epilepsy without a latent period. The types of seizures were essentially the same as those in the acute phase except for scarce secondary generalization. Most patients had residual cognitive impairment. Intelligence quotients (IQs), measured using the Wisconsin Intelligence Scale for Children-III (WISC-III), were less than 70 in 16 patients and below 20 in 10 patients. All patients who had the antibody against GluR ϵ 2 were found to have residual cognitive impairment. Other residual neurological deficits included memory impairment (15%), autistic tendency (22%), hyperkinesism (15%), learning disability (15%), personality change (15%), and emotional instability (22%). One patient suddenly died of unknown cause 9 years after onset. Serial MRI scanning revealed diffuse brain atrophy after a month or more. Hippocampal or amygdaloid signal abnormalities remained unchanged in four of six patients.

Discussion

The clinical entity of AERRPS arose in 1986, when Awaya et al. described five cases of 'peculiar onset post-encephalitic epilepsy' (9). In his investigation

into post-encephalitic epilepsy, he found a novel subtype of epilepsy characterized by refractory partial seizures persisting from the onset of encephalitis to the convalescent phase. Meanwhile, in 1989, Shiomi advocated a subgroup of encephalitis characterized by very frequent seizures that can be suppressed only by intravenous barbiturates. It should be noted that Awaya defined this illness as post-encephalitic 'epilepsy' and therefore, discussed mainly its epileptogenesis (4), while Shiomi classified it as a subtype of 'encephalitis' and put emphasis on the symptoms in the acute phase. These two clinical entities shared some characteristics: acute onset of illness, very frequent partial seizures, extremely refractory trait of seizures, inconspicuous switchover from encephalitis to subsequent epilepsy, and residual cognitive impairment. In 2001, we proposed the term AERRPS to integrate the characteristics of these entities (5). To date, more than 30 cases compatible to this condition have been accumulated in Japan (4).

We report the first multicenter collaborative study on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) to clarify its clinical features. The definitive features became evident as a result of this study. Several clinical aspects that seem to be characteristics of AERRPS are vital for the diagnosis, and these are listed in the diagnostic criteria (Table 3). EEG findings in AERRPS, particularly ictal recordings, are of diagnostic significance. The repetitive EEG pattern of ictal discharges has been described (6). In

Table 3 Diagnostic criteria for AERRPS

Mandatory:

1. Acute onset of seizures or consciousness impairment, in the absence of underlying developmental delay or prior unprovoked seizures
2. Extraordinarily frequent and refractory partial seizures, referred to as 'refractory partial SE': The patients usually show partial seizures characterized by eye deviation and facial twitching which repeat within an interval of 30 minutes or less, and necessitate long-term anesthesia (2 weeks or more) with intravenous barbiturates or benzodiazepines to attain burst-suppression coma on EEG
3. Continuous switchover to refractory epilepsy without a latent period

Supportive findings:

1. Antecedent febrile illness, which occurs 2–10 days before the onset of neurological symptoms
2. Persistent fever during the acute phase of illness
3. CSF findings: mild pleocytosis or slight increase in protein (inflammatory markers such as IL-6 or neopterin may be upregulated) or both
4. EEG: slow background during the acute phase and multifocal spikes during the chronic phase (ictal EEG reveals variable foci of epileptiform discharges and frequent secondary generalization)
5. MRI: no specific abnormalities except for occasional T2/FLAIR hyperintense signal of mesial temporal lobe
6. Profound neurological sequelae: cognitive deterioration, psychiatric disorders, and memory impairment, as well as occasional motor disability