

Hachiya Y, Miyata R, <u>Tanuma N</u> , Hongou K, Tanaka K, Shimoda K, Kanda S, Hoshino A, Hanafusa Y, Kumada S, Kurihara E, Hayashi M.	Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection.	Brain Dev		In press	2013
Kawano G, Iwata O, Iwata S, Kawano K, Obu K, <u>Kuki I</u> , Rinka H, Shiomi M, Yamanouchi H, Kakuma T, Takashima S, Matsuishi T	Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling.	Arch Dis Child	96(10)	936-941	2012

難治頻回部分発作重積型急性脳炎をめぐる最近の話題

佐久間 啓^{1,2}

要旨 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures; AERRPS) は1986年に粟屋らにより報告され、発熱に伴い顔面を中心とする持続の短い部分発作の頻発が特徴である。けいれんは極めて難治で遷延し、難治てんかんと知能障害を残し予後不良である。近年類似の疾患概念 febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) が提唱された。AERRPSの原因は不明だが、イオンチャネル遺伝子の異常や抗神経抗体との関連が示唆されている。脳波上の周期性放電やMRIでの前障病変を認める例がある。治療として主に高用量バルビタール酸が用いられているが弊害も指摘されている。

見出し語 難治頻回部分発作重積型急性脳炎, febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), 難治てんかん, 自己免疫性脳炎

はじめに

難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures; AERRPS) は、発熱に伴う難治なけいれんの群発を中心とする特異な臨床像を持つ疾患である¹⁾。本稿ではまず2006年に実施された全国調査により明らかにされた本疾患の特徴を概略的に提示する²⁾。その上で、疾患概念・原因・診断・治療に関する最近の議論を取り上げて解説する。

I AERRPSの臨床的特徴

AERRPSは基礎に明らかな神経学的異常を有さない健常な小児に発症する。発症年齢は4～5歳にピークがあり、学童期にも比較的多く見られる。男女比は2:1～3:2と男児に多い傾向がある。我が国の小児急性脳症の中に占める本疾患の割合は0.6%と報告されており、少なくとも年間3～5例の発症があると推定される³⁾。既往にてんかんや発達遅滞などが認められる場合や、何らかの神経疾患が存在する場合はAERRPSとは診断できない。ただし、いわゆる単純型の熱性けいれんや境界域の言語発達遅滞などであれば必ずしも本疾

患の診断を否定するものではない。

AERRPSは発症時に必ず発熱を伴う。一般に神経症状が出現する2～10日(平均5日)前に先行感染としての発熱が見られる。さらにけいれんが頻発する急性期に発熱が数週間にもわたり持続する例があり、発熱は単なる先行感染の症状ではなく、本疾患自体の症状である可能性がある。

AERRPSの初発神経症状はほぼ例外なくけいれんである。発熱を伴うけいれんで発症する神経疾患は小児科領域では急性脳炎・脳症に限らず多岐にわたるが、AERRPSで見られるけいれんはいくつの特徴を有し、これらは診断的価値がある。第一に、けいれんはいずれも部分発作である。発作型としては眼球偏位や顔面間代など顔面を中心とするものが多く、片側肢の間代を伴うことも多い。急性期には二次性全般化がしばしば認められるが、一次性の全身強直間代けいれんが主要な発作型である場合はAERRPSの診断は考えにくい。また、強直発作の頻度も比較的低い。第二に、個々のけいれんの持続時間は数分程度と短く自然に頓挫するが、ピーク時には5～15分間隔で極めて頻発する。典型的な例ではけいれんは数分の周期で規則的に反復する。すなわちAERRPSでは群発型けいれん重積が特徴的であり、持続性けいれん重積は少ない。第三に、けいれんはきわめて難治で、通常の抗てんかん薬に著しい抵抗性を示す。特に急性期にはこの傾向が強くなり、けいれん抑制のためには高用量の経静脈的バルビタール酸持続投与により、脳波をburst suppressionからcomplete suppressionに維持する必要がある。軽症例ではmidazolamをはじめとするbenzodiazepine系静注薬が奏効する場合もあるが、それでも多くは大量投与を必要とする。急性期は一般に数週間から数カ月持続し、長期間のICU管理を要する。

AERRPSでは意識障害の程度は比較的軽く、昏睡に至る例

¹ 東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野
こどもの脳プロジェクト

² 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

連絡先 〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6

東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野
こどもの脳プロジェクト (佐久間啓)

E-mail: sakuma-hs(a)igakuken.or.jp

(受付日: 2012. 8. 29)

は稀である。また、回復期に一過性の不随意運動や精神症状が見られる例がある。ただし、これらの症状はけいれんに付随するもので、疾患の主要症状となることはない。

後遺症としててんかんは必発であり、急性期から潜伏期間を経ずに難治てんかんへ移行する。慢性期のてんかんの発作型は基本的に急性期と同様である。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。一方で社会生活への復帰が可能となる例も少数ながら存在し、このような例では高次脳機能障害や記憶障害が認められる場合がある。

II 疾患の名称について

本疾患は1985年に我が国の粟屋・福山らにより世界に先駆けて報告された⁴⁾。粟屋らは脳炎・脳症後てんかんの中に、急性期より回復・慢性期まで同一発作が持続し、かつ急性期に頻回に重積化する難治な複雑部分発作を示す例があることを指摘し、以来、我が国では「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群(粟屋・福山)」の名称で知られてきた。一方で塩屋らは同様の疾患概念を「頻回の痙攣を伴う脳炎」として報告した⁵⁾。これらの名称を統一して国際的に認知される疾患概念を確立することを目的として、2001年に我々はAERRPSという名称を用いることを提唱した⁶⁾。

2007年に粟屋らは本疾患54例の臨床的特徴をまとめて報告しており、その結果はすでに述べた全国調査の結果とほぼ一致するものであった⁷⁾。彼らは脳炎・脳症後てんかんの発症様式を三つのパターンに分類している。通常型は脳炎・脳症のエピソードから数カ月の潜伏期間を経ててんかんを発症し、脳炎の急性期に神経組織が傷害され、その部位にてんかん原性焦点が形成されると考えられる。内側側頭葉てんかん型では潜伏期間が数年間と長いのが特徴である。これに対して本疾患では急性期から潜伏期間を経ずにてんかんに移行するのが特徴で、けいれん原性が極めて強いために難治な部分発作を抑制できないうちにその焦点部位からてんかん焦点が形成されるのではないかと推測している。

その後、類似の疾患概念が世界各国から提唱された。Kramerらは発熱に伴い難治なけいれん重積を来し、burst-suppression comaを必要とする予後不良の脳炎をsevere refractory status epilepticus owing to presumed encephalitisとして報告している⁸⁾。彼らはこのタイプの難治なけいれん重積は比較的軽度の脳炎に起因するものと推定している。成人の症例に関してはWilder-Smithらが提唱したnew-onset refractory status epilepticus (NORSE)症候群の名称がしばしば用いられている⁹⁾。その特徴は女性に多いという点を除きAERRPSのそれとほぼ一致する。2例で剖検が実施されたが、脳の病理所見として炎症を欠き、斑状の神経細胞の脱落と反応性グリオシスのみが認められた。Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC)は2006年にフランスのグループにより提唱された¹⁰⁾。DESCでは主に学童期に発症するこ

と、けいれん発作の焦点がSylvius裂周辺および側頭葉であることを重視している。また、一部の症例では髄液細胞増多を認めるものの、DESCの原因として脳炎の可能性は否定的で、てんかんの一種であるという立場をとっている。

2010年になり、新たにFIRESという概念が提唱された¹¹⁾¹²⁾。FIRESはfebrile infection related refractory epilepsy syndrome, fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age childrenなど様々な名称の略語として用いられているが、ヨーロッパ諸国を中心に形成された疾患概念であり、基本的にはDESCを継承したものと解釈することができる。最近ではFIRESの概念が急速に普及しつつあり、本疾患に関する報告の多くがこの名称を用いている。

III AERRPSとFIRESは同一疾患か?

AERRPS, NORSE, DESC, FIRESはいずれも発熱に伴う極めて難治なてんかんにより特徴づけられ、これらは基本的には同じ疾患であると考えられる¹³⁾。しかし、いずれも症候学的な診断に基づいていることから、それぞれの疾患概念が完全に一致するかどうかは不明である。AERRPSの暫定診断基準(表1)として、臨床症状に加えて参考条項として髄液・脳波・神経画像所見を盛り込んだ。これは発熱に伴うけいれんを呈する数多くの疾患群の中からAERRPSをより特異的に抽出することを意図したものである。しかし、これによってAERRPSに類似するものの厳密には診断基準を満たさない「辺縁群」が生じる結果となる。FIRESの診断基準として公式のものはないが、一般に「発熱に伴い難治なけいれんをきたす例で、既知の疾患を除外したもの」というシンプルな定義が用いられている。これは一見わかりやすいが、しかし、理論的には発熱とけいれんを呈するあらゆる原因不明の脳炎・脳症を包含する可能性がある。少なくともこれらの定義を見る限り、FIRESはAERRPSおよびそれ以外の疾患群を含むより幅広い概念と捉えることができる。

そこでAERRPSあるいはFIRESとして報告されている症例の臨床的特徴が一致するかどうか、文献を元に比較を試みた(表2)²⁾¹⁴⁾。この結果、男女比、先行感染後の潜伏期間、髄液細胞増多やMRI上の海馬病変の出現率など、多くの点で一致する結果が得られ、両者はほぼ同一であると推測された。なお、発症年齢はFIRESの方がやや高いが、これはFIRESがかつてDESCと呼ばれていたことから学齢期の症例にバイアスがかかっていた可能性がある。しかし、いくつかの点で違いも見いだされた。例えば、発作型に関しては、AERRPSは部分発作およびその二次性全般化を呈する症例と定義されているが、FIRESでは二次性全般化のみ、あるいは全般発作のみの症例も少なからず含まれていた。AERRPSに特徴的で半数以上に認められる顔面の間代発作は、FIRESではわずか12%にとどまった。また、burst-suppression comaの期間はFIRESの7日間と比較してAERRPSでは24日間と長く、知的予後もAERRPSの方が悪い傾向が見られた。これらはFIRESには

表1 難治類回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) 診断基準

1 主要項目
1) けいれんや神経疾患を基礎に持たない小児に、けいれんまたは意識障害で急性発症
2) 急性期の発熱
3) 複雑部分発作・二次性全般化発作が頻発・重積し、1週～数カ月持続。けいれん抑制にはバルビツレートを経脈的持続投与により脳波を burst-suppression に維持することが必要 (稀に midazolam 著効例あり)
4) 上述発作が抑制されぬまま難治な部分てんかんに移行
2 参考項目
1) 先行感染を有し、2～10日後に神経症状が出現
2) 急性期の発熱
3) 髄液細胞数または蛋白の軽度上昇 (細胞数・蛋白の増加がない場合にも IL-6, ネオプテリンなどの増加例があり)
4) 脳波所見: 間欠時脳波では急性期に高振幅徐波, その後 (多) 焦点性棘 (徐) 波が出現, 起始焦点はときに変動, 発作時脳波は局所起始でときに二次性全般化
5) MRI 所見: 急性期では正常～軽度脳浮腫, 回復期では全般性脳萎縮 (ときに急性期 MRI の FLAIR 画像で海馬, 前障, 視床などに高信号所見)
6) 後遺症として難治性部分てんかんの他, 知的障害, 記憶障害, 精神症状や行動障害, 重症例で一部運動障害を残す

より軽症の症例が数多く含まれていることを示唆する。

いずれの定義が正しいかという問題は、本疾患の原因が不明である現時点において結論は出ない。しかし、FIRES は様々な原因による疾患を含む症候群であると考えられ、その病態が明らかになるにつれて、この中から単一の原因による亜群が独立するものと予想される。

IV AERRPS の原因

AERRPS の原因は今なお不明であり、以下に述べるような仮説が提唱されているが、結論は出ていない。

1. てんかん説

AERRPS がてんかんの一種であるという考え方は、てんかんの原因遺伝子に異常を認める症例が存在するという事実に基づく。AERRPS の既往を持つ男性において、Dravet 症候群の原因遺伝子である *SCN1A* の点変異 (R1575T) が同定されている¹⁵⁾。さらに最近になって別の症例で *SCN2A* の点変異が同定された¹⁶⁾。これらの事実はイオンチャネルの異常が本症と関連することを示唆している。一方で 10 例の FIRES 症例において、*SCN1A* 変異やコピー数多型は 1 例も認められなかったという報告もあり、全ての症例がこれらの変異を有するわけではない¹⁷⁾。したがって、これらのイオンチャネルの異常は AERRPS の直接的な原因ではなく、発熱に関連するけいれんや急性脳症を誘発することによって AERRPS の発症に関与していると考えの方が合理的である。事実 *SCN1A* 変異とウイルス関連急性脳症との関連が注目されており、AERRPS が *SCN1A* 関連神経症候群スペクトラムの一部であるという考え方は本疾患の病態生理という視点から興味深い。

イオンチャネル以外の遺伝子異常として、FIRES の 1 例で、

表2 AERRPS と FIRES の比較

	FIRES	AERRPS
年齢	8 歳 (2~17)	5 歳 (1~14)
男/女	4/3	2/1
発症時の発熱	96%	100%
先行感染後の潜伏期間	4 日 (1~14)	5 日 (2~10)
部分発作	75%	100% (必須)
髄液細胞数増多	57%	66%
脳波: 多焦点性棘波	95%	54%
MRI: 海馬信号異常	19%	21%
脳炎後てんかん	97%	100% (必須)

女児のてんかん・知能障害を引き起こすことで知られる protocadherin 19 (*PCDH19*) 遺伝子のミスセンス変異が同定されている¹⁸⁾。

2. 自己免疫説

AERRPS が炎症性疾患であるという考え方は、いくつかの臨床的特徴から裏付けられる。本症は例外なく発熱を伴い、しかも発熱は誘因となるだけでなく急性期にしばしば持続する。また、急性期に原因不明の CRP 高値や血球貪食症候群を合併することもあり、中枢神経系に限らず全身の炎症を伴っている可能性がある。髄液では一過性の細胞増加が見られ、脳波上も脳炎・脳症に特徴的な高振幅徐波が出現する。しかし、これらの炎症の本態が何であるかは明らかにされていない。

現在最も有力視されているのは、自己抗体を中心とする自己免疫説である。AERRPS に関連する自己抗体として最初に同定されたのは電位依存性カリウムチャネル (VGKC) 複合体に対する自己抗体である¹⁹⁾。VGKC 複合体に対する抗体としては、辺縁系脳炎の原因となる抗 LGI1 抗体と neuromyotonia に関連する抗 Caspr2 抗体が知られているが、本症で検出される抗体は LGI1, Caspr2 のいずれも認識せず、真の抗原は不明である。この抗体に関連する脳炎では、比較的予後のよい症例や大脳基底核に画像異常を呈する症例も報告されており臨床像は必ずしも均一ではないが、いずれも難治なけいれん重積を起こす点で共通している²⁰⁾。また、グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase; GAD) に対する自己抗体は、けいれんを主徴とする小児の辺縁系脳炎でしばしば検出されるが、AERRPS と同様に難治なけいれん重積を伴う脳炎において、抗 GAD 抗体が同定されたという報告もある²¹⁾。

AERRPS の 1 例において免疫学的検討を行った報告では、末梢血 CD20 陽性 B 細胞の増加、NK 細胞活性の低下、血清 interferon γ (IFN γ) および髄液 interleukin-6 (IL-6) の増加が認められた²²⁾。B 細胞と IL-6 の異常は抗体産生の亢進を反映している可能性がある。

V AERRPS の検査所見

1. 髄液検査

約 4 割の例で細胞増加が認められる。一般に 100/ μ l 未満の

軽度増加にとどまり、単核球が優位である。また、細胞増加は病初期に一過性に認められることが多く、難治けいれんが持続していても髄液所見は正常化して臨床経過との乖離がしばしば見られる。細胞数の他に neopterin や interleukin 6 が上昇する例がある。髄液中の neuron specific enolase の上昇はあっても軽度にとどまり、神経細胞の破壊が顕著でないことが推定される。髄液中から病原体が検出されないことは診断基準の一つである。

2. 脳波検査

AERRPS はけいれんを主徴とする疾患であることから、脳波検査はきわめて重要である。病初期にはウイルス関連急性脳症などと同様にびまん性の高振幅徐波が見られるが、発症後2週間以内という比較的早期にてんかん性異常波が出現することが多い。AERRPS の病変部位として Sylvius 裂周囲が推定されているが、てんかん性異常波の分布はこの部位に限らず症例により様々である。ほとんどの症例が多焦点性・両側性の異常を示す。けいれんが頻発する極期には、bilateral periodic lateralized epileptiform discharge (biPLED) 様の周期性異常波が見られることがある。このパターンが出現する時期にはバルビタール酸による burst suppression coma が導入されていることが多いが、周期性異常波は burst suppression パターンとは明らかに異なるものである。この周期性異常波は高いてんかん原性と関連する可能性があり、このパターンが出現する時期にはバルビタール酸持続静注療法からの離脱は困難であることが多い²³⁾。周期性異常波は次に述べる発作時脳波に連続的に移行することがある。

AERRPS の発作時脳波は通常 θ 領域を中心とする鋭波・棘波のバーストであり、部分起始二次性全般化を呈した後起始部位に収束する。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ことがあり、これを amplitude integrated EEG で記録するときれいな鋸歯状の波形が得られる²⁴⁾。複数の発作起始部位や、発作波の対側への migration を認める例も少なくない。

3. 神経画像診断

神経画像検査は必須ではあるものの AERRPS の診断においては補助的な役割にとどまる。CT で異常を認めることは少なく、MRI の方が病変の検出に優れている。比較的高頻度に見られる所見として海馬の T2 延長病変が挙げられる。ただし、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。脳室周囲白質の T2 延長病変もしばしば認められる。一方で AERRPS に特異性が高い所見としては、両側前障・島皮質の T2 延長病変がある²³⁾。さらに一部の症例では皮質に散在性の T2 延長病変が見られる。

VI AERRPS の治療

AERRPS におけるけいれんは極めて難治であるという特徴を持ち、これは本疾患の治療を困難にしている最大の要因である。従来我々は高用量の経静脈的バルビタール酸持続投与

が最も効果的であり、また、けいれん重積による二次的脳障害の予防のために必要な治療であると主張してきた⁶⁾。実際にバルビタール酸による burst-suppression coma は本疾患に対する標準的な治療法として用いられている。しかし、最近この治療法がむしろ有害である可能性を示唆する報告が出された。Kramer らは FIRES と診断された 77 例の検討の中で、長期間にわたり burst-suppression coma による治療を受けた群では、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¹⁴⁾。ただし、長期間治療を受けた群はそれだけ重症であった可能性があり、したがって、知能予後の差は単に疾患の重症度を反映しただけで治療内容とは無関係である可能性も否定できず、前方視的な研究による再検討が必要である。しかし、AERRPS 以外の病態でこれほど長期間にわたり大量のバルビタール酸を投与する例は多くないと推定されることから、未知の望ましくない効果が現れている可能性は否定できず、このような指摘は注目に値する。いずれにせよ高用量の経静脈的バルビタール酸持続投与は呼吸循環抑制、機能的イレウス、血栓性静脈炎などを生じうることから、可及的速やかに本療法から離脱できることが望ましい。しかし、バルビタール酸の減量によってけいれんが再燃し、再増量を余儀なくされることをしばしば経験する。けいれんをどこまで抑制する必要があるかについては結論が出ておらず、上記のような治療におけるジレンマを解消するために検討しなければならない課題である。

経静脈的バルビタール酸持続投与の代替療法としていくつかの方法が提案されている。我々は非経静脈的 phenobarbital 大量療法が離脱のために有用で、さらに慢性期には zonisamide, clonazepam, 臭化物等の有効性が比較的高いことを示した⁶⁾。しかし、これらはけいれんが頻発する急性期には一般に無効であることから、burst-suppression coma に取って代わるものとは言いがたい。Lidocaine と topiramate の大量併用療法が有効であったとする報告があり、我が国では topiramate の静注薬が未認可であるという問題はあるが、試みる価値がある²⁵⁾。近年最も注目されているのはケトン食療法である。ケトン食療法はヨーロッパ諸国を中心に FIRES の症例に対して試みられており、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²⁶⁾。先にも述べた通り FIRES は比較的軽症の症例を含む可能性があることから、AERRPS の中でも重症なグループに対して効果が見られるかどうかは不明である。しかし、他に有効な治療法が限られている現状では、早い段階で一度は試みるべき治療である。

AERRPS が炎症性疾患であるという仮説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。Methylprednisolone パルス療法を中心とする副腎皮質ステロイドやガンマグロブリン静注療法が主に行われており、その有効性を示唆する報告は散見されるものの、概して免疫調整療法の短期的効果は認められない。なお、抗 NMDA 受容体脳炎のように自己免疫疾患であっても単独の免疫調整療法に

対する反応性が不十分な疾患があることから、多剤併用によるより強力な免疫抑制が必要なかもしれない。この場合は cyclophosphamide や rituximab といった免疫抑制剤・生物学的製剤の使用も考慮に入れなければならないが、その前に本症における免疫学的解析を十分にを行い、これらの薬剤投与を正当化する裏付けを得ることが先決である。また、多数例における無作為化比較試験による評価が必要であり、長期的効果についても検討の余地がある。

おわりに

AERRPS は稀な疾患ではあるが、難治な経過を示し、予後不良であることから臨床におけるインパクトが高い疾患である。FIRES という概念の登場をきっかけとして近年その注目度は急速に高まっているが、原因解明と治療法確立に向けた歩みはまだ始まったばかりである。髄液検査、脳波、神経画像等のベッドサイドの検査に加えて免疫学的・病理学的解析などを通じて個々の症例を詳細に検討していくことの積み重ねが必要である。

文 献

- 1) Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009;31:510-4.
- 2) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) : a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010;121:251-6.
- 3) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012;34:337-43.
- 4) Awaya Y, Fukuyama Y. Epilepsy sequelae of acute encephalitis or encephalopathy (3rd report). *Jpn J Psychiatr Neurol* 1986;40:385-7.
- 5) 塩見正司, 山本喜代志, 高 泳俊, ら. 頻回の痙攣を伴う急性脳炎の6症例. *脳と発達* 1988;20:S195.
- 6) 佐久間啓, 福水道郎, 神山 潤. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures の治療に関する検討. *脳と発達* 2001;33:385-90.
- 7) 栗屋 豊, 福山幸夫, 林 北見, 大澤真水子. 頻回難治複雑部分発作重積症を呈する非ヘルペス性脳炎—そのてんかん原性, 長期経過および文献例の検討—. *脳と発達* 2007;39:138-44.
- 8) Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T, Goldberg-Stern H, Lahat E. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol* 2005;20:184-7.
- 9) 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;34:417-20.
- 10) Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, Zamfirescu A, Adamsbaum C, Plouin P, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC) : a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69:67-79.
- 11) van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010;51:1323-8.
- 12) Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011;10:99-108.
- 13) Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52:e185-9.
- 14) 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;52:1956-65.
- 15) Kobayashi K, Ouchida M, Okumura A, et al. Genetic seizure susceptibility underlying acute encephalopathies in childhood. *Epilepsy Res* 2010;91:143-52.
- 16) Kobayashi K, Ohzono H, Shinohara M, et al. Acute encephalopathy with a novel point mutation in the SCN2A gene. *Epilepsy Res* 2012;102:109-12.
- 17) Carranza Rojo D, Simon Harvey A, Iona X, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome is not caused by SCN1A mutations. *Epilepsy Res* 2012;100:194-8.
- 18) Specchio N, Fusco L, Vigeveno F. Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) : the role of protocadherin 19 (PCDH19) gene mutation. *Epilepsia* 2011;52:e172-5.
- 19) Illingworth MA, Hanrahan D, Anderson CE, et al. Elevated VGKC-complex antibodies in a boy with fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children (FIRES). *Dev Med Child Neurol* 2011;53:1053-7.
- 20) Suleiman J, Brenner T, Gill D, et al. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology* 2011;76:1252-5.
- 21) Specchio N, Fusco L, Claps D, Vigeveno F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev* 2010;32:51-6.
- 22) Wakamoto H, Takahashi Y, Ebihara T, et al. An immunologic case study of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2012;34:763-7.
- 23) Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007;29:147-56.
- 24) 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.
- 25) Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Hsia SH, Wu CT. Effect of topiramate, in combination with lidocaine, and phenobarbital, in acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009;31:605-11.
- 26) 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;51:2033-7.

