# 総 説 第43回日本小児放射線学会:教育講演より

# 小児における脳症の画像診断

# 水口 雅

東京大学大学院医学系研究科 国際生物医科学講座発達医科学分野

# Imaging diagnosis of acute encephalopathy in childhood

# Masashi Mizuguchi

Department of Developemental Medical Scences, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

Abstract The pathological substrate of acute encephalopathy is diffuse or widespread, non-inflammatory brain edema. This article reviews the neuroradiologic findings in many syndromes of acute encephalopathy, by classifying them into four major categories according to their pathogenesis.

- A. Encephalopathy due to metabolic error: Various metabolic disorders may present with acute encephalopathy. Many of them show diffuse brain atrophy, and some exhibit symmetric lesions of the deep gray matter. Reye syndrome shows diffuse brain edema.
- B. Encephalopathy due to cytokine storm: Reye-like syndrome, hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE) syndrome show early-onset, vascular edema affecting the whole brain or cerebral cortex. Acute necrotizing encephalopathy (ANE) is characterized by symmetric lesions affecting the thalamus, deep cerebral white matter, brainstem tegmentum and cerebellar medulla.
- C. Encephalopathy due to excitotoxicity, such as acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF) and hemiconvulsion-hemiplegia (HH) syndrome, is characterized by late-onset, cellular edema affecting localized areas of the cerebral cortex. These areas show edema and hyperperfusion from the 4th to 7th day of illness, and atrophy and hypoperfusion during the subsequent weeks.
- D. Encephalopathy of unknown pathogenesis: Clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a transient splenial lesion has recently been described.

Keywords

Reye syndrome, Acute necrotizing encephalopathy,
Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes

# はじめに

急性脳症とは、急激に生じた広範囲の脳障害にもとづく症候群で、乳幼児期に最も多く、感染症(多くの場合、ウイルス感染症)を誘因として生じることが多い。神経症状の中核は意識障害と頭蓋内圧亢進症状であり、しばしば痙攣も合併する。

急性脳症の病理は、炎症をともなわない脳浮腫

である。脳浮腫の機序として、細胞性浮腫(cellular or cytotoxic edema) と血管性浮腫(vascular or vasogenic edema) の2とおりがある。細胞性浮腫とは神経・グリアの細胞膜にある水・電解質輸送チャネルの機能低下により、これらの細胞質に水が過剰に流入する病態である。いっぽう血管性浮腫とは、血液脳関門の破綻により血管内から脳実質へ水や血漿の諸成分が漏出する病態である」)。

急性脳症は、その契機となった感染症の病原ウイルスにより、インフルエンザ脳症、ヒトヘルペスウイルス6型脳症などに分類される。また、急性脳症の臨床症状、検査所見、画像(病理)所見の特徴にもとづいて、Reye症侯群、急性壊死性脳症などの亜型(症候群)に分類される。ウイルスと症候群の間に特異的な関係はなく、どのウイルスがどの症候群を生じることもありうる。しかし疫学的に見ると、ほとんどの症候群においてインフルエンザが契機となる頻度が最も高い1.

本稿では急性脳症のさまざまな症候群を,主たる病態により3群に大別し,それぞれにおける臨床・病理・病態を,頭部画像所見にポイントを置いて解説する.

# 代謝異常による急性脳症

ここでは諸種の先天代謝異常症と古典的Reye

症候群について概説する.

# 1. 先天代謝異常症

## a. 臨床・病理・病態

遺伝性の酵素欠損にもとづく先天代謝異常症の多くは、基本的に慢性進行性の経過を辿る.しかし脂質代謝異常(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症、中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症など)、有機酸代謝異常、糖代謝異常、尿素サイクル異常などの一部の疾患では、感染症や飢餓を誘因として急性増悪を生じ、意識障害、けいれんなど急性脳症に似た臨床像を呈することがよくある.これには摂食不良による糖質・脂質代謝の変化に加え、エネルギー不足や炎症性サイトカインの影響による蛋白異化の亢進が関与していることが多い.

日本のインフルエンザ脳症では、症例の約5%

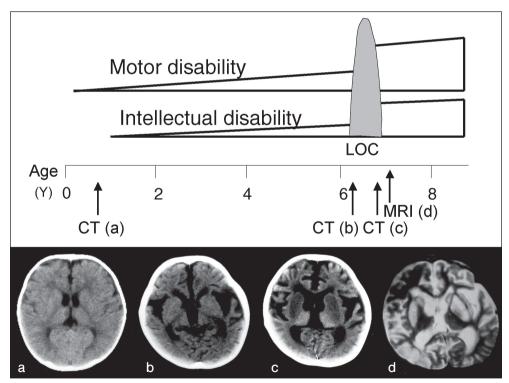


Fig.1 Clinical course and neuroradiologic findings in a case of a probable metabolic disorder, infantile bilateral striatal necrosis

During infancy and early childhood, motor and intellectual disabilities gradually worsened with progressive cerebral atrophy on CT (a and b). At the age of 6 years, acute encephalopathy occurred with loss of consciousness (LOC) and appearance of basal ganglia lesions on CT (c) and MRI (d, T2-weighted image).

がこれらの先天代謝異常症を有する<sup>1)</sup>. 家族性・ 再発性の脳症や低血糖、高アンモニア血症、高乳 酸・ピルビン酸血症などの所見を呈する脳症では、 これらの疾患が特に強く疑われる.

## b. 頭部画像

先天代謝異常には、多種の疾患がある、それら の頭部画像所見は正常なこともあるし、 さまざま な異常所見を呈することもある. びまん性、進行 性の脳萎縮は、多くの疾患で見られる. 大脳基底 核など深部灰白質に両側対称性の局所性病変を呈 する疾患(Leigh症候群などのミトコンドリア脳症、 グルタール酸血症1型など)もあり、この場合の 病変の辺縁は、神経核の境界線に沿うことが多い (ただし例外あり). 急性増悪期(急性脳症類似の 経過を示す時期)には、多くの場合萎縮が急速に 進行する。中にはびまん性脳浮腫を呈したり、大 脳基底核などに新たな局在性病変(当初は浮腫性, 後に萎縮性) を生ずることもある<sup>2)</sup> (Fig.1).

## 2. 古典的 Reve 症候群

#### a. 臨床・病理・病態

感染症を契機に肝ミトコンドリア代謝機能が全 般的・一過性に低下する結果、脳症を発症する症 候群である. Reve 症候群の診断基準 (米国CDC) のうち、高アンモニア血症、肝細胞の小脂肪滴沈 着・ミトコンドリア変形など比較的疾患特異的な 所見を有する群である. 低血糖を伴うことも多い. 日本より欧米で頻度が高く、年長児に好発し、イ ンフルエンザや水痘の回復期に発症し、アスピリ ンとの関連が強い. 現在のわが国では、ごく稀に しか見られない.

古典的Reve症候群では炎症性サイトカインや 薬物・毒物の影響による肝ミトコンドリアの機 能障害により、毒性のある代謝産物(短鎖脂肪酸、 ジカルボン酸など)が蓄積し、二次的に脳障害を きたすと推測されている. 本症候群では著明な肝 機能障害(血清トランスアミナーゼ値の上昇)に加 え, 高アンモニア血症(尿素サイクル異常), 低血 糖 (糖新生異常)、脂肪肝・高遊離脂肪酸血症 (脂 肪酸酸化障害) など肝ミトコンドリア機能異常のさ まざまな側面を反映した検査所見が見られる2).

#### b. 頭部画像

古典的Reye 症候群は、頭部CT・MRI上、脳の

びまん性浮腫を呈し、脳溝・脳室が狭小化する. ときに白質の低吸収 (CT) ないしT2高信号 (MRI) をともなう.

# サイトカインの嵐による急性脳症

わが国のインフルエンザ脳症の重症例によく 見られる病型である。脳症の他、肝臓・腎臓・心 臓・筋などさまざまな臓器の障害、さらに播種性 血管内凝固 (DIC) や血球貪食症候群など血液学的 異常を合併しやすい. これらはマクロファージ活 性化ないし高サイトカイン血症に起因する病態で ある. 実際、インフルエンザ脳症の症例で急性期 の血液・脳脊髄液中のサイトカインを測定すると、 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) % interleukin-6 (IL-6) など炎症性サイトカインの異常高値が多く の症例で認められる4,5). このような証拠の積み 重ねにより、「サイトカインの嵐」がこれらの脳症 の病態の主要部を占めると推測される. またジク ロフェナクナトリウム、メフェナム酸などの非ス テロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) はこの病態を悪化 し. 死亡率を高める1).

予後は不良で、急性期死亡率が約30%と高く、 生存者の多くに中等度~高度の神経学的後遺症が 残る、 剖検例の神経病理学的観察では、 血管周囲 への血漿の漏出と脳実質の粗鬆化が目立ち, びま ん性の血管性浮腫の所見である. Reve 様症候群 ♦ hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE) 症候群の脳では、神経細胞・グリア細胞の多くが アポトーシス (DNA断片化, caspase 3活性化) に 陥り、ミクログリアやマクロファージの活性化を ともなっている6).

## 1. Reve 様症候群

#### a. 臨床・病理・病態

著明な肝機能障害を呈し、Reye 症候群の診断基 準を一応満たすが、古典的 Reve 症候群に特徴的な 生化学的異常(高アンモニア血症)や組織学的異常 (肝細胞の小脂肪滴沈着・ミトコンドリア変形)を ともなわない群を、Reve様症候群と呼ぶ、これは 古典的Reye症候群とは異なり、欧米より日本で頻 度が高く, 乳幼児に好発し, インフルエンザの有 熱期に発症し、アスピリンとの関連はない症候群 である. 低血糖よりも、むしろ高血糖をきたしや

すい. 「急性脳腫脹型急性脳症」とほぼ同義である.

#### b. 頭部画像

頭部CTでは早期(脳症の発症から48時間以内)に全脳または大脳皮質全域のびまん性浮腫をきたす(Fig.2a). ただし発症(ないし入院)数時間後に撮像した初回CTでは、脳浮腫が未出現の例がかなりある.

# 2. Hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE) 症候群

#### a. 臨床・病理・病態

顕著な出血傾向 (DIC) と循環不全 (hypovolemic shock),多臟器障害を伴う症例は HSE 症候群の診断基準<sup>7)</sup>を満たす。本症候群に特徴的な臨床症状としてショック、出血、下痢、乏尿が、特徴的な検査所見として血液凝固異常、人気脳障害、電解質異常(高ナトリウム・高クロール血症)がある。これらの所見のうち多くを有する典型例は、Reye 様症候群とは明らかに異なる。しかし非典型例の所見は Reye 様症候群とオーバーラップし、両者を明確に区別し難い。

#### b. 頭部画像

頭部CT所見は大脳皮質全域の浮腫を呈する例が多く(Fig.2b), 頭蓋内出血の所見をともなう例もある. MRI拡散強調画像では大脳白質に高信号域が見られ, けいれん重積型の重症例との移行ないしオーバーラップがあると推測される.

## 3. 急性壊死性脳症

#### a. 臨床・病理・病態

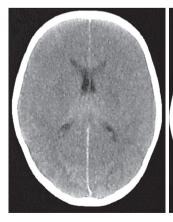
急性壊死性脳症は、脳のびまん性浮腫に加え、

視床を含む特定の脳領域(視床、被殼、大脳深部白質、脳幹被蓋、小脳深部白質)に両側対称性の病変 (Fig.3)を形成する症候群である<sup>8.9</sup>. 臨床症状、検査所見はReye様症候群と大差ない. 肝機能障害が入院時、80%の症例に見られ、その程度は軽度から最重度までさまざまである. 脳脊髄液で蛋白がしばしば増加し、キサントクロミーを呈する例もある. 重症例はショックやDIC、血球貪食症候群を合併しやすい. 回復期に、軽症ないし中等症の例で、神経学的局所症状(失調、片麻痺、眼球運動障害など)の特有の組み合わせが見られやすい.

急性壊死性脳症では灰白質(視床,脳幹被蓋)や白質(大脳深部,小脳髄質)に多発性病変を生じやすい.白質病変ないし病変の周辺部(大脳白質など)では脳実質が粗鬆化し,髄鞘の染色性が低下している.動静脈周囲にはしばしば血漿が漏出しており,血管性浮腫の所見である.病変の境界線は不規則であり,神経核など正常構造の境界線とは無関係である.一方,灰白質病変ないし病変の中央部(視床など)では毛細血管周囲に赤血球が漏出しており(点状出血),神経細胞・グリア細胞の多くが壊死に陥っている.すなわち急性壊死性脳症の病変には同心円状の構造があり,中央部(出血,壊死)は周辺部(血漿漏出,浮腫)に比し血管透過性亢進と実質障害の程度がより強い<sup>10</sup>.

#### b. 頭部画像

急性壊死性脳症を特徴づける視床病変は、発症 直後の昏迷状態では未出現の場合がある。しかし 昏睡に陥ると間もなく、発症から遅くとも48時間 以内に出現し、びまん性脳浮腫をともなう、脳室、





a b

Fig.2

Early-onset brain edema involving the whole brain (a, Reye-like syndrome) and entire cerebral cortex (b, hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome).

脳槽、脳溝は狭小化し、とくに第三脳室はつぶれ ている例が多い. 視床病変は楕円形であり、CTで は低吸収、MRIではT1低信号、T2高信号である。 しばしば内包後脚から被殻の一部にまで及ぶ. こ の他に円形の病変が両側の脳幹(中脳・橋)被蓋に 生じやすい(61%). さらに不整形の白質病変が大 脳の側脳室周囲(56%)や脳梁、小脳の歯状核周囲 (46%) に生じるが、初めは低吸収の程度が軽い (Fig.3a).

第3~5病日のCTでは、これらの病変はますま す低吸収となり、周囲とのコントラストがより明 瞭となる. 典型例(重症例)では視床病変の中央部 に高吸収域が出現し、前述の出血性変化を示唆す る (Fig.3b). MRIでは視床病変の中央にT1高信号、 T2低信号が生じ、同心円状構造が明らかである (Fig.4). 重症例では脳幹出血をともなう場合も ある. びまん性脳浮腫は早くも退き始める.

第6病日以降はびまん性脳萎縮が進行する。た だし予後良好例では、数ヵ月後に萎縮が改善する 場合もある。多発性の病変は縮小し、予後良好例 ではしばしば消失する. 予後不良例では多発性嚢 胞として残存し (Fig.3c)、視床病変にはヘモジデ リン沈着を示唆する信号変化が残る.

# 興奮毒性による急性脳症 (痙攣重積型急性脳症)

インフルエンザや突発性発疹などの有熱期に. 痙攣重積とそれに続く意識障害をきたし、数時 間~数日後、意識の回復した時点で大脳皮質の局 所的機能低下(自発性低下, 失語, 失行, 片麻痺 など)を呈する症候群である. 病初期の痙攣重積 (第1病日)の数日後に、短い痙攣の群発(第3~7 病日)が生じ11) 痙攣後意識障害が二峰性の経過を 辿る症例がしばしばある (Fig.5, Fig.6). このため

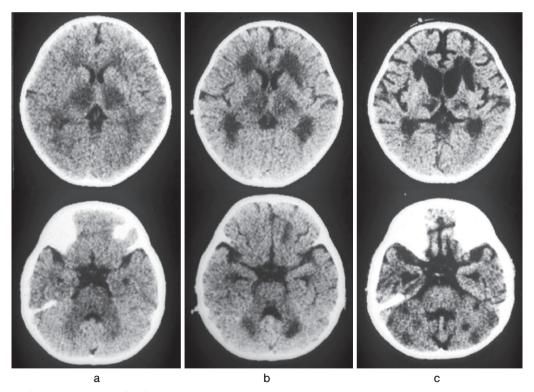


Fig.3 Serial cranial CT findings in acute necrotizing encephalopathy

On the 2nd day of illness (a), there were symmetrical hypodense lesions in both thalami, deep cerebral white matter, cerebellar medulla and pontine tegmentum. On the 8th day (b), these lesions became more hypodense. Tiny hyperdense spots were noted in the center of the thalamic lesions. The brain became slightly atrophic. On the 41st day (c), the lesions became smaller and cystic, but the brain was severely atrophic.

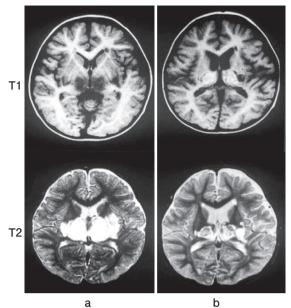


Fig.4 Serial cranial MRI findings in acute necrotizing encephalopathy

On the 4th day of illness (a), there were symmetric, T1-hypointense and T2-hyperintense lesions affecting the thalami, internal capsule and putamina. On the 23rd day (b), the center of the lesions showed T1- and T2-shortening, resulting in a concentric appearance.

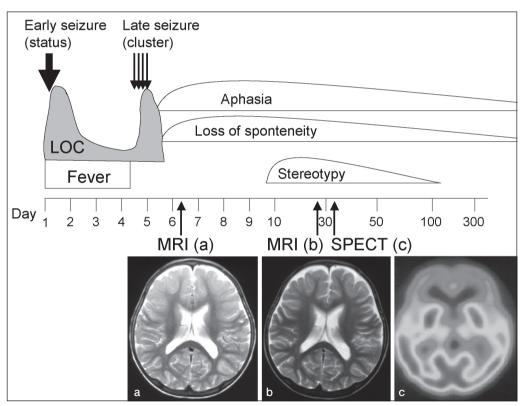


Fig.5 Clinical course and neuroradiologic findings in acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes

Seizures and postictal LOC showed a biphasic course. After the late seizure, there were clinical signs of cerebral cortical dysfunction, with bilateral edema of the frontal cortex (a, T2-weighted MRI). One month later, the frontal lobes showed atrophy (b, T2-weighted MRI) and hypoperfusion (c, SPECT).

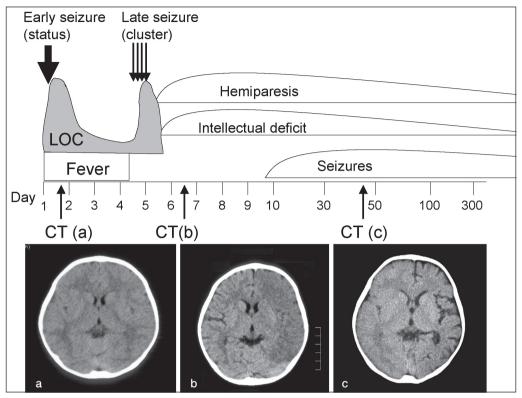


Fig.6 Clinical course and serial CT findings in a case of hemiconvulsion-hemiplegia syndrome

CT findings were normal after the early seizure (a). Immediately after the later seizure, the entire left cerebral hemisphere showed cortical edema (b). Two months later, the left cerebral hemisphere had become atrophic (c).

「二峰性臨床経過を呈する急性脳症」と呼ばれるこ ともある12. 死亡率は低く,軽症例は数週から数ヵ 月の経過で回復する.しかし重症例には知能低下、 てんかんなどの後遺症を遺す症例が多い.

頭部MRI検査では、遅発性(発症3~6日後)に 大脳皮質の限局性浮腫が見られる. 皮質下白質の 浮腫を描出する上では、拡散強調画像がとくに鋭 敏である. 「遷延する熱性痙攣と遅発性拡散低下 をともなう急性脳症 と称される所以である13). Apparent diffusion coefficient (ADC) は低値であ り、細胞性浮腫を示唆する. 1~数週後には同部 位が萎縮に陥るが、機能予後の良好例では数ヵ月 の経過で回復に向かう. 病変分布は症例によりさ まざまだが、大脳の脳葉の区分にほぼ一致した脳 葉性浮腫(lobar edema)を呈することがしばしば ある11). そのうち最もよく見られるのは両側前頭 葉の障害と、一側大脳半球全体の障害である。た だし、脳葉性でない、不規則な分布を示す症例も ある. どの場合でも中心前回・中心後回は病変を 免れる傾向がある.

なお、痙攣重積型の重症例では病変分布が広範 囲となり、大脳皮質全域ないし全脳に及ぶことも ある. また浮腫がより早期に出現し、数週にわた り持続する傾向がある.

病態生理に関しては、痙攣重積の際、大脳皮質 ニューロンの過剰発射により興奮性アミノ酸が大 量に放出され、興奮毒性のため遅発性神経細胞 死ないし選択的な神経細胞アポトーシスが生じ, 数週間かけて進行するという仮説が考えられてい る<sup>1)</sup>. これを支持する所見として、脳血流SPECT の経時的変化14(下記)や髄液中チトクロームCの 増加15)などが観察・報告されている.

ただし本型における神経損傷は通常の痙攣重積 に比し強いこと、血液・髄液の炎症性サイトカイ ンがしばしば軽度~中等度上昇していることなど から、サイトカインの影響も加味されている可能 性が高い<sup>1)</sup>.

なお気管支喘息治療薬であるテオフィリン製剤 については、痙攣重積型急性脳症の危険因子とな りうることが近年、指摘・警告されている11)。テ オフィリンは神経細胞と脳血管のアデノシン受容 体を抑制し、神経細胞の興奮性と血管透過性を高 めることにより、痙攣を遷延・難治化、脳浮腫を 増悪すると推測される.

# 1. 両側前頭葉を障害する乳児急性脳症 (acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes, AIEF)

## a. 臨床・病理・病態

初めの痙攣重積は全身痙攣が多く、この段階 では熱性痙攣重積(複合型熱性痙攣)との鑑別は難 しい. その後に痙攣が群発したり、意識回復後 に自発性低下,失語,常同運動などの症状が出現 した時点で、初めて脳症と認識されることが多い (Fig.5). トランスアミナーゼの上昇は軽度に止 まることが多い. 知能低下, 感情平板化などの神 経学的後遺症を残しやすい16).

#### b. 頭部画像

画像検査上は、両側前頭葉(皮質または皮質下 白質) の浮腫をきたす。第4~7病日の頭部MRI拡 散強調画像が最も鋭敏であり、痙攣重積型に特徴 的とされる皮質下白質の高信号が描出される. 重 症例ではFLAIRやT2強調画像で病変部皮質の腫 脹と高信号が認められる (Fig.5). CTで浮腫が描 出されるのは、少数の最重症例に限られる、脳血 流SPECTによる経時的観察では、前頭葉の血流 は発症後1週までは正常ないし増加、1週から1月 まで減少し、以後数ヵ月の経過で回復に向かうこ とが多い14). 予後不良例では血流低下が残存する.

# 2. Hemiconvulsion-hemiplegia 症候群

#### a. 臨床・病理・病態

発熱にともなう痙攣重積(典型的には片側痙攣 ないし半側優位痙攣)の後に、同側の片麻痺をきた

す. 血清トランスアミナーゼがしばしば軽度~中 等度上昇する. 神経学的後遺症として片麻痺の他 に知能低下やてんかん発作を残しやすい (Fig.6). てんかんをともなった場合. hemiconvulsionhemiplegia-epilepsy症候群と称される<sup>17)</sup>.

#### b. 頭部画像

第1~2病日の頭部CT/MRIは大多数の例で正 常所見である。第3~7病日、一側大脳半球全体(痙 攀と反対側)の皮質が浮腫をきたして腫脹する. AIEFと異なり、CTで明瞭な低吸収を呈する例が 多い、第2病週以後、患側の大脳皮質は萎縮に陥 る (Fig.6).

# その他(病態不明)の急性脳症

上記のいずれの症候群にも分類されず、病態も 全く不明な急性脳症の症例は、現在でもかなりあ る. その中から近年、「可逆性の脳梁膨大部病変を 有する軽症脳炎脳症|が抽出され、新しい症候群 であろうと見られている<sup>18)</sup>.

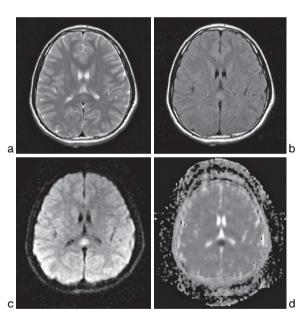


Fig.7 MRI findings in a case of clinically mild encephalitis/ encephalopathy with a reversible splenial lesion

In the splenium of the corpus callosum. there was an oval lesion, hyperintense on T2-weighted (a), FLAIR (b) and diffusionweighted (c) images, and hypointense on an ADC map (d). The lesion completely disappeared one month later.

 可逆性の脳梁膨大部病変を有する軽症 脳炎脳症 (Clinically mild encephalitis/ encepnalopathy with a reversible splenial lesion)

## a. 臨床・病理・病態

感染症の発熱にともなって意識障害または痙攣を生じるが、臨床的には軽症の経過を辿り、1ヵ月以内に後遺症無く治癒する.

# b. 頭部画像

急性期(第1病週)の頭部MRIで脳梁膨大部に楕円形ないし細長い形のT2高信号病変が見られる(Fig.7). ADCは低値である. 病変は3日~2ヵ月以内に消失する<sup>18)</sup>. 機序としてミエリン内浮腫などが疑われているが, 確証を欠く.

# おわりに

急性脳症の臨床病理学的分類は近年,急速に進歩し,多くの新しい症候群が提唱,確立された.本稿ではそれらを整理・分類し,各々の症候群について臨床・病理・病態および頭部画像の特徴を記述した.

## ●文献

- Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand 2007; 115: 45-56.
- 2) Mizuguchi M, Usuda I, Yoneyama A, et al: Infantile bilateral striatal necrosis: chronic and acute manifestations in a single case. Brain Dev 1994: 16:61-64.
- 3) Visentin M, Salmona M, Tacconi MT: Reye's and Reye's-like syndromes, drug-related diseases? (Causative agents, etiology, pathogenesis, and therapeutic approaches). Drug Metab Rev 1995; 27:517-539.
- 4) 富樫武弘, 松薗嘉裕, 板倉 治, 他:インフルエンザ流行期にみられる小児期脳炎・脳症患者の脳脊髄液中IL-6, TNF-α. 日児誌 1999; 103:16-19.
- 5) 伊藤嘉規, 木村 宏, 花田直樹, 他:インフルエンザ関連脳炎・脳症の小児11例の検討. 日児誌 1999;103:1210-1214.
- Nakai Y, Itoh M, Mizuguchi M, et al: Apoptosis and microglial activation in influenza encephalopathy.

- Acta Neuropathol 2003; 105: 233-239.
- Cheaves-Carballo E, Montes JE, Nelson WB, et al: Hemorrhagic shock and encephalopathy. Clinical definition of a catastrophic syndrome in infants. Am J Dis Child 1990; 144: 1079-1082.
- 8) Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al: Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 555-561.
- 9) Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. Brain Dev 1997; 19:81-92.
- Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al: Concentric structure of thalamic lesions of acute necrotizing encephalopathy. Neuroradiology 2002; 44:489-493.
- 11) 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 科臨床 2006; 59: 187-196.
- 12) Maegaki Y, Kondo A, Okamoto R, et al: Clinical characteristics of acute encephalopathy of obscure origin: a biphasic clinical course is a common feature. Neuropediatrics. 2006; 37: 269-277.
- 13) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al: Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. Neurology. 2006; 66: 1304-1309.
- 14) Yamanouchi H, Mizuguchi M: Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes (AIEF): a novel clinical category and its tentative diagnostic criteria. Epilepsy Res. 2006; 70: S263-268.
- 15) Hosoya M, Nunoi H, Aoyama M, et al: Cytochrome c and tumor necrosis factor-alpha values in serum and cerebrospinal fluid of patients with influenza-associated encephalopathy. Pediatr Infect Dis J. 2005: 24: 467-470.
- 16) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, et al: Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. Pediatr Neurol. 2006; 34: 93-100.
- 17) Gastaut H, Poirier F, Payan H, et al: H.H.E. syndrome; hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy. Epilepsia Eksp Khirurg 1960; 1: 418-447.
- 18) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al: Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. Neurology 2004; 63: 1854-1858.