

症例報告

長期間の集中治療管理を要した febrile infection-related epilepsy syndrome の 1 例：ケタミン持続静注，デキサメタゾン髄腔内投与の試み

猪奥 徹也¹⁾ 井上 岳司^{2)*} 九鬼 一郎²⁾
今井 啓輔¹⁾ 山本 敦史¹⁾ 長 正訓¹⁾

要旨：16 歳男性。発熱，群発型けいれん重積で救急搬送，febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) と診断した。発作と多発する合併症の管理に苦慮した。超難治てんかん重積状態（super-refractory status epilepticus, 以下 SRSE と略記）に対し，他の抗けいれん薬とともにケタミン持続静注，デキサメタゾン髄腔内投与を追加した。第 170 病日に人工呼吸器から離脱，月単位の焦点運動発作と中等度の運動障害を残したが自宅生活が可能となった。SRSE が遷延する FIRES において，より積極的な治療の追加も選択肢となりうる。

(臨床神経 2022;62:123-129)

Key words：febrile infection-related epilepsy syndrome, 超難治てんかん重積状態, ケタミン, デキサメタゾン, 髄腔内投与

はじめに

Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) は，先行する発熱に続き顔面中心の焦点運動発作（focal motor seizure, 以下 FMS と略記）が群発型けいれん重積を呈する，主に幼児－学童期，近年 adolescent and young adult (AYA) 世代の報告も増加している最重症型の急性脳炎であり^{1)~3)}，new-onset refractory status epilepticus (NORSE) のサブカテゴリーの一つに位置付けされている⁴⁾。自己免疫やサイトカイン/ケモカインが病態に関与し，集中治療管理の上，高用量のバルビツレート持続投与，免疫療法を開始しても発作が 24 時間以上続く超難治てんかん重積状態（super-refractory status epilepticus, 以下 SRSE と略記）⁵⁾に移行することが多い⁶⁾⁷⁾。集中治療管理は長期にわたり，併存する合併症は時に致死的となる。慢性期には通常日単位の発作を生じる難治てんかん，重症例では痙攣性四肢麻痺などの運動障害を伴う⁸⁾。

今回，各種抗けいれん薬，免疫療法に反応せず SRSE に至った FIRES に対してケタミン（ketamine, 以下 KM と略記）持続静注，デキサメタゾン髄腔内投与（intrathecal dexamethasone therapy, 以下 IT-DEX と略記）を含めた治療アプローチを試みた。第 170 病日に人工呼吸器から離脱でき，月単位の入院を要さない FMS と中等度の運動障害を残したが，意思疎通

は可能となった。全国的にも症例数が少ない AYA 世代の FIRES の臨床経過と SRSE に対する治療アプローチについて報告する。

症 例

症例：16 歳，男性

主訴：発熱，群発型けいれん重積

既往歴：生来健康，熱性けいれん，中枢神経感染症の既往なし。

現病歴：2018 年 8 月某日より頭痛と発熱あり，発熱 8 日後に自宅前で倒れているところを発見，左顔面の FMS と焦点起始両側強直間代発作の群発型けいれん重積を認め京都第一赤十字病院に救急搬送された。

入院時一般身体所見：身長 178 cm，体重 58.2 kg，血圧 106/67 mmHg，脈拍数 71 回/分・整，体温 38.1℃。

入院時神経学的所見：発作間欠期の意識レベルは GCS E2V3M5，不穏状態であった。眼位は正中位，四肢に明らかな麻痺はなく，筋緊張は正常であった。

項部硬直なし，深部腱反射正常で病的反射なし。左顔面の間代性けいれんから始まり，その後全身に波及する数分間の発作を繰り返した。

*Corresponding author: 大阪市立総合医療センター小児青年てんかん診療センター，小児脳神経内科〔〒 534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22〕

¹⁾ 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科

²⁾ 大阪市立総合医療センター小児青年てんかん診療センター，小児脳神経内科

(Received March 31, 2021; Accepted September 14, 2021; Published online in J-STAGE on January 31, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology.001624

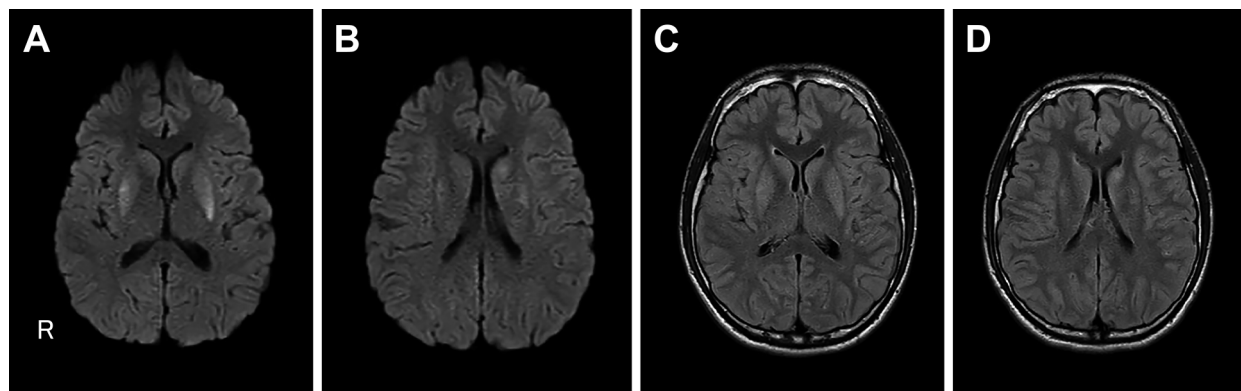


Fig. 1 Brain MRI (axial views) on day 1.

Diffusion-weighted images (A, B) and FLAIR images (C, D) showed hyperintensities in the bilateral globus pallidus, putamen, claustrum, and caudate nucleus. R, right.

検査所見：入院時血液検査で血算、肝、腎、凝固機能異常なく、CRPは陰性、脳脊髄液検査は初圧 170 mmH₂O、細胞数 32/μl (単核球 66%, 多核球 34%) と軽度の細胞数増多あり、蛋白 39 mg/dl、糖 79 mg/dl、オリゴクローナルバンド陰性、髄液単純ヘルペスウイルス 1 型、2 型 PCR 陰性であった。血清可溶性 IL-2 受容体は 327 U/ml で正常、髄液 IL-6 は 162.5 pg/ml (正常値 4.0 pg/ml 未満) と上昇していた。入院時の頭部 MRI では拡散強調画像、FLAIR 画像で両側淡蒼球、被殻、前障、尾状核に異常高信号域を認めた (Fig. 1)。治療前の血清中抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体、抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) 抗体、抗 anti-contactin-associated protein 2 (CASPR2) 抗体、抗 voltage-gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体、抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体が陰性であったことが第 19 病日判明した。

入院後経過・治療 (Fig. 2, Table 1)：ジアゼパム (DZP)、ホスフェニトイン (fPHT)、レベチラセタム (LEV) を開始したが発作はコントロールされず、ミダゾラム (MDL)、プロポフォール、チアミラールを追加するも時間単位で発作が群発した。自己免疫性脳炎を考慮し、ステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 5 日間、計 3 クール) と血漿交換 (連日あるいは隔日で計 7 回)、免疫グロブリン静注療法 (0.4 g/kg/日、5 日間) による免疫療法に加え、2 週間の局所脳低温療法、エダラボンを順次追加するも発作は 60~80 回/日の臨床的発作 (左顔面の間代発作から始まり、左半身、時に全身へ波及する FMS) が持続した。第 15 病日に気管切開を施行、経過中プロポフォール注入症候群、薬剤性急性肝不全、静脈血栓症、麻痺性イレウス、各種感染症など合併症が多発し、各薬剤を十分量使用できず発作コントロールに難渋した。チオペンタール (TPL) 主体に変更し、フェノバルビタール (PB) 静注、KM 持続静注を追加、さらに第 43 病日より IT-DEX 1 クールを実施した。けいれん発作はやや減少するも、TPL を漸減すると時間単位で群発、全般化し、人工呼吸器からの離脱は困難であった。第 90 病日発作コントロール目的で大阪市立総合医療センターへ転院した。

転院後の方針として、1) 長期投与となり合併症を認めた TPL の漸減中止を図り、一般病棟での使用を想定し MDL を再度併用する、2) 間欠的から持続脳波モニタリングに切替え、焦点に止まり全般化せず自発呼吸を妨げない FMS、脳波上の発作は許容し、人工呼吸器からの早期離脱を図る、3) KM を 5 mg/kg/時まで増量、4) PB を 12 mg/kg/日、血中濃度 60~100 mg/ml⁵⁾ を目安に増量する、こととした。以上により発作は軽減したものの臨床的発作は 1 日 50 回を越え (Fig. 3)、さらに 5) IT-DEX 2 クール目を追加し、6) 内服についてはペランパネル、ラコサミドを継続し、バルプロ酸、クロナゼパムを追加した。

第 122 病日一般病棟へ転棟、この頃より発作が漸減、第 160 病日以後の約半年間発作は消失、第 170 病日人工呼吸器を離脱、経腸栄養から経口摂取が可能となり、第 230 病日に気管切開を閉鎖できた。第 248 病日京都第一赤十字病院に再転院、第 327 病日リハビリテーション病院に転院した。転院時、簡単な日常会話は可能で、両下肢麻痺はあるも歩行訓練を行うまでに回復していた (全 IQ : 57, 言語性 IQ : 62, 動作性 IQ : 58 [Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised])。抗てんかん薬はバルプロ酸 1,200 mg/日、ラモトリギン 200 mg/日、ラコサミド 200 mg/日、ペランパネル 4 mg/日、クロナゼパム 3 mg/日を内服し、月単位の FMS が第 220 病日より再出現したものの入院は要していない。

本症例で用いた MDL (ドルミカム®)、LEV、局所脳低温療法、エダラボンはてんかん重積状態での保険適応はなく、使用にあたっては事前に保護者に説明し同意を得た。

KM 投与に際しては、京都第一赤十字病院 (承認番号 : 1134)、大阪市立総合医療センター倫理委員会 (承認番号 : 1708039)、IT-DEX に際しては、大阪市立総合医療センター倫理委員会 (承認番号 : 1411101) に申請し承認を得た。保護者の同意を得た後に持続脳波モニタリング下で発作抑制の効果、有害事象の有無を確認しながら下記の手順で投与した。

KM : 原則として初回投与は 1~2 mg/kg/回静注し脳波、臨床発作の変化、有害事象の有無を確認、その後 1~2 mg/kg/時

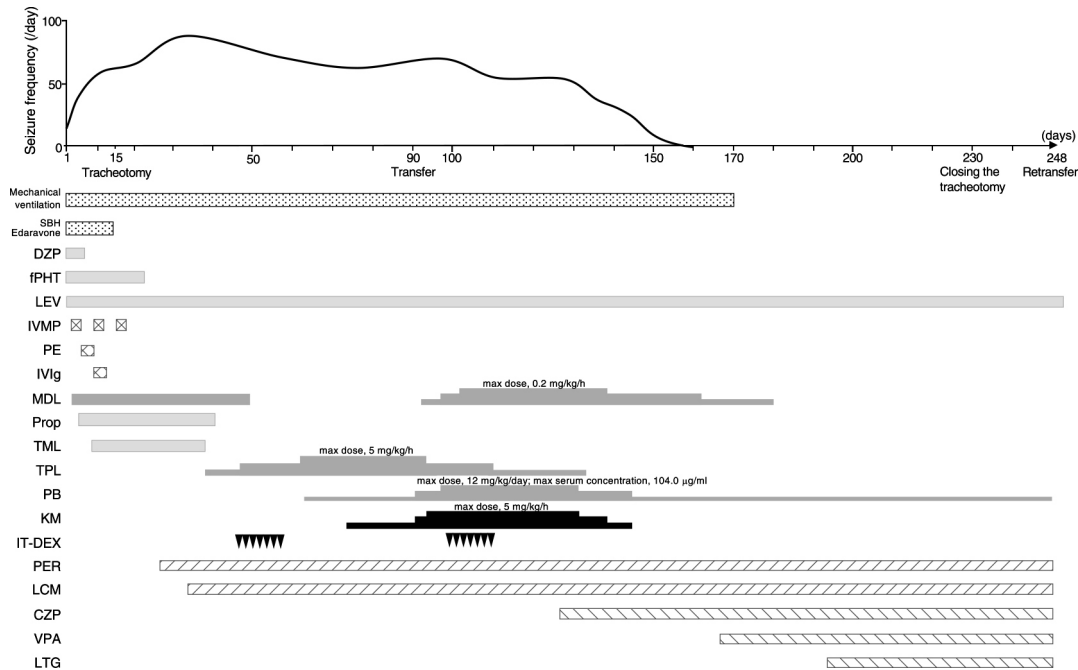


Fig. 2 Clinical course of the patient.

Diazepam, fosphenytoin, and levetiracetam were administered from day 1 (day of admission); however, seizure control was not achieved. Two weeks of selective brain hypothermia and edaravone treatment were then given, and immunotherapy with IVMP, plasma exchange, and intravenous immunoglobulin were added sequentially, but without any response. MDL, propofol, and thiamylal were added, but the clinical seizures persisted at a frequency of 60–80 times/day. The treatment was changed to mainly TPL and KM, and one course of IT-DEX was initiated on day 43. The frequency of seizures decreased slightly and TPL was gradually reduced, but the seizures clustered and became generalized on an hourly basis, making it difficult to wean the patient from the ventilator. After transfer to another hospital on day 90, TPL was gradually decreased, MDL was used again, and the doses of KM and phenobarbital were increased. In addition, a second course of IT-DEX was administered. The patient was transferred to the general ward on day 122, and the seizures gradually decreased and disappeared for 6 months after day 160. The patient was weaned from the ventilator on day 170 and was transferred back to the original hospital on day 248. CZP, clonazepam; DZP, diazepam; EEG, electroencephalography; fPHT, fosphenytoin; h, hour; IT-DEX, intrathecal dexamethasone therapy; IVIg, intravenous immunoglobulin; IVMP, intravenous methylprednisolone; KM, ketamine; LCM, lacosamide; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigine; MDL, midazolam; PB, phenobarbital; PE, plasma exchange; PER, perampanel; Prop, propofol; SBH, selective brain hypothermia; TML, thiamylal; TPL, thiopental; VPA, valproate.

で持続静注，持続投与量は最大 6 mg/kg/時を目安に適宜調節した^{9)~11)}。

IT-DEX：デキサメタゾン 6.6 mg/回を隔日投与とし 1 クール 7 回実施した¹²⁾。

考 察

本症例は発熱先行後に治療抵抗性の SRSE を呈し，抗神経抗体が陰性であったため，FIRES と考えられた^{2)~4)}。Iizuka らは FIRES を含む cryptogenic NORSE (C-NORSE) と抗神経抗体陽性の自己免疫介在性脳炎の早期鑑別に C-NORSE score を提唱している¹³⁾。①抗てんかん薬の効果が乏しいこと，②既往歴がないこと，③原因不明の発熱が先行すること，④精神症状や記憶障害の先行がないこと，⑤口部顔面，四肢のジスキネジアがないこと，⑥左右対称性の MRI 高信号域があること，の 6 項目中 5 項目以上を満たせば抗神経抗体検出の可

能性は低く C-NORSE の可能性が高いとされ，本症例では全項目を満たしていた。また本症例でみられた被殻，淡蒼球，前障の画像変化は既報告でみられる所見と合致した¹⁾¹³⁾。

本症例では FIRES で高頻度に多発する合併症の管理，高用量かつ多剤の抗けいれん薬調整に難渋した (Table 1)。人工呼吸管理は 170 日間に及び，過去の小児 58 例の報告 (平均 49 ± 44.5 日)¹⁴⁾ を越え FIRES の中でも最重症型と考えた。「てんかん診療ガイドライン 2018 (以下日本神経学会ガイドライン)」¹⁵⁾ に準じて抗けいれん薬を使用したが発作抑制には至らず SRSE が遷延し，KM，IT-DEX を試みた。

また局所脳低温療法については，現時点では質の高いエビデンスがある研究は，成人の心室性不整脈に由来する院外心肺停止状態に関連した心肺蘇生後の急性脳障害¹⁶⁾¹⁷⁾ および低酸素性虚血性脳症に関連した研究¹⁸⁾に限られる。小児の急性脳症に対する脳低温療法については，本邦 10 施設 43 例の報告で脳低温療法を施行することで統計学的により早期に神経

Table 1 Antiepileptic drugs, other therapies, timing and route of administration, expected mechanism of action, and suspected side effects in the patient.

Antiepileptic drugs, other therapies	Abbreviation	Timing of administration			Route of administration	Expected mechanism of action (16–20, 30)	Suspected side effects
		Day 1–30	30–90	90–			
Selective brain hypothermia	SBH	+	–	–	–	Reduction of metabolism, mitochondrial dysfunction, and proinflammatory cytokines. Reduced permeability of the blood–brain barrier, vascular wall, and cellular membranes.	Aspiration pneumonia
Edaravone	—	+	–	–	iv	Inhibition of proinflammatory cytokines, free radicals	–
Diazepam	DZP	+	–	–	iv	Enhancement of GABAergic inhibition	–
Fosphenytoin	fPHT	+	–	–	iv	Inhibition of voltage-dependent Na channels	Liver dysfunction
Levetiracetam	LEV	+	+	+	iv, enteral, oral	Action binding SV2A, a glycoprotein of the synaptic vesicle release machinery	–
Intravenous methylprednisolone	IVMP	+	–	–	iv	Immunotherapy	–
Plasma exchange	PE	+	–	–	central venous catheters	Immunotherapy	Catheter-associated infections
Immunoglobulin	IVIg	+	–	–	iv	Immunotherapy	–
Midazolam	MDL	+	+	+	civ	Enhancement of GABAergic inhibition	–
Propofol	Prop	+	+	–	civ	Enhancement of GABAergic inhibition	Propofol infusion syndrome
Thiamylal	TML	+	+	–	civ	Enhancement of GABAergic inhibition	Venous thrombosis, aspiration pneumonia, paralytic ileus
Thiopental	TPL	–	+	+	civ	Enhancement of GABAergic inhibition	Venous thrombosis, aspiration pneumonia, paralytic ileus
Phenobarbital	PB	–	+	+	iv, enteral, oral	Enhancement of GABAergic inhibition, inhibition of voltage-dependent Na, Ca channels	–
Ketamine	KM	–	+	+	civ	Inhibition of NMDA receptor	–
Intrathecal dexamehasone	IT-DEX	–	+	+	intrathecal	Immunotherapy	–
Perampanel	PER	+	+	+	enteral, oral	Non-competitive selective AMPA receptor antagonist	–
Lacosamide	LCM	–	+	+	enteral, oral	Selective enhancement of slow inactivation of sodium channels	–
Clonazepam	CZP	–	–	+	enteral, oral	Inhibition of voltage-dependent Na channels, enhancement of GABAergic inhibition	–
Valproate	VPA	–	–	+	enteral, oral	Enhancement of GABAergic inhibition, inhibition of glutamate release, glutamate receptor	–
Lamotrigine	LTG	–	–	+	enteral, oral	Inhibition of voltage-dependent Na, Ca channels, inhibition of glutamate release, glutamate receptor	–

AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate; civ, continuous intravenous infusion; GABA, g-aminobutyric acid; iv, intravenous infusion; NMDA, N-methyl-d-aspartate; SV2A, synaptic vesicle glycoprotein 2A

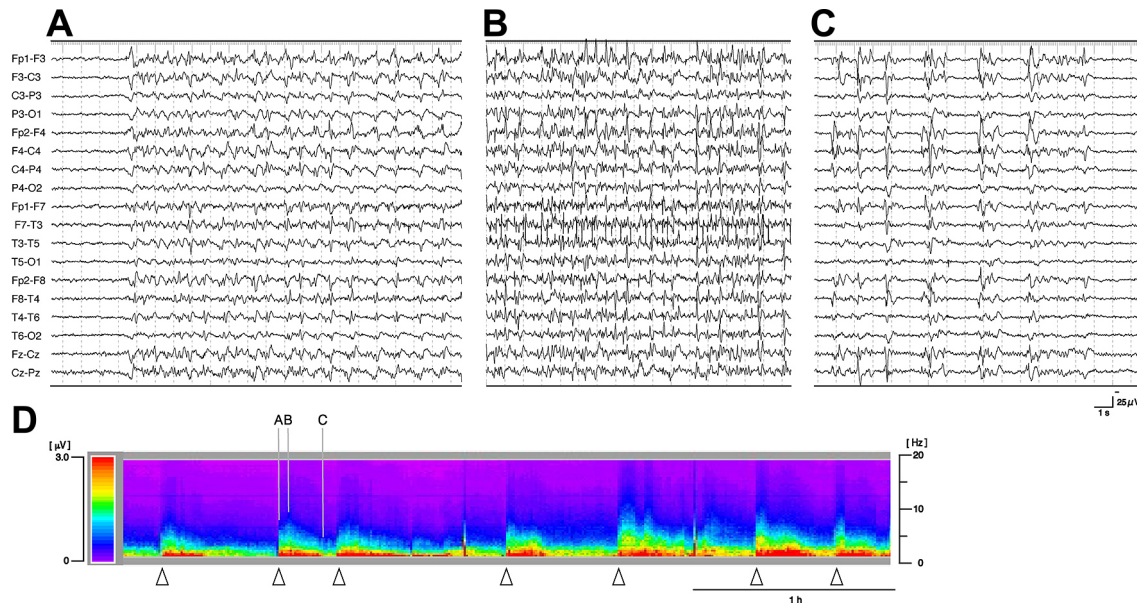


Fig. 3 Super-refractory status epilepticus depicted on continuous video-electroencephalographic monitoring displayed by a standard format and a 4-hour epoch of density spectral array (DSA) analysis on day 92.

A–C: EEG displayed as a longitudinal bipolar montage (sampling rate: 200 Hz, low-frequency filter: 0.16 Hz, high-frequency filter: 60 Hz) (EEG-9100, Nihon Kohden, Tokyo, Japan). Ictal EEG showed a seizure arising from the bilateral fronto-temporal areas (A), becoming generalized (B), and finally ending with a spike-and-wave in the bilateral frontal areas (C). Clinically, the patient developed left-sided face twitching. D: A 4-hour epoch on DSA analysis showed that 7 seizures (Δ) appeared intermittently. DSA was evaluated based on time-frequency analyses of Fp1, Fp2, F3, and F4 electrodes using a short-time Fourier transform. The voltage (μ V) was calculated at 1-Hz resolution using a 5.12-s time window and 2.56-s overlap. Spectrogram: vertical axis: frequency range (0–20 Hz), and color coordinate: voltage (0–3.0 μ V). A–C correspond to the timing of EEG findings A–C, respectively. EEG, electroencephalography; h, hour; s, second.

学的予後が改善されたという報告にとどまる¹⁹⁾。本症例では、長期間のけいれん群発に伴う脳神経細胞障害の軽減、炎症性サイトカイン、フリーラジカルの軽減、blood-brain barrier、血管内皮、細胞膜の透過性低下の軽減が病態進行の改善を図れると考え、同様にフリーラジカル軽減と血管内皮細胞傷害保護作用を有するエダラボン²⁰⁾とともに、保護者へ説明の上施行した。

日本神経学会ガイドラインにおけるてんかん重積状態の治療フローチャートでは、第1段階としてDZP、ロラゼパム（発症時未発売）、第2段階としてfPHT、PB、MDL、またはLEVが使用される。それでも十分に効果が得られない第3段階、難治てんかん重積状態（refractory status epilepticus、以下RSEと略記）として、人工呼吸管理、持続脳波モニタリングの上でMDL持続静注、プロポフォール、そしてバルビツレート投与へ移行する¹⁵⁾。これらの治療でも抑制されず24時間以上発作が持続する場合をSRSEと定義され⁵⁾、日本神経学会ガイドライン上エビデンスに基づいて推奨される治療法がない¹⁵⁾。2017年に日本小児神経学会から刊行された「小児けいれん重積治療ガイドライン2017」では、小児に多いFIRESなどにおけるSRSEに対する治療介入の項目が新たに設けられ、KMは推奨グレードC1：科学的根拠はないが行うことを考慮してよい、と位置付けされている⁹⁾。KMはNMDA型グルタミン酸受容体拮抗薬という他の抗けいれん薬とは異なる

作用機序を持ち、欧米ではRSEやSRSEに対するKMの安全性と有効性の報告がされている¹⁰⁾¹¹⁾²¹⁾。プロポフォールとKMを併用した主に成人67例の検討では91%で発作が消失したという報告²²⁾もあり、従来治療ではコントロールできないSRSEでは、KMの使用を検討する価値があると考えた。

IT-DEXは現在脳脊髄炎に対する髄腔内投与に対して保険適応があり、本症例でも合併症なく安全に使用できた。髄腔内投与については、FIRESと病初期に鑑別を要し、すでに発症に関与する自己抗体が判明し、新たな免疫療法の試みられている抗NMDA受容体脳炎においてメトトレキサートとメチルプレドニゾロンの有効性と安全性が報告されている²³⁾²⁴⁾。また共著者施設から小児FIRES6例（男児5例、女児1例、4～8歳）でIT-DEXを施行し、人工呼吸管理期間の短縮、予後を改善できる可能性について報告している¹²⁾。第20病日以内の5例、第59病日の1例を本症例と同様のプロトコルで施行、全例で有害事象なく安全に施行でき、IT-DEX開始後早期にバルビツレート系薬剤から離脱できた。また、ICUの滞在期間、人工呼吸管理期間と発症からIT-DEX開始までの期間は正の相関を認めた。IT-DEXはサイトカイン/ケモカイン、各種神経伝達物質の放出抑制作用だけでなく、脳浮腫の抑制、脳血管関門の保護作用の可能性が期待される¹²⁾²⁵⁾²⁶⁾。

その他FIRESにおける治療の試みとして、インターロイキン-6阻害薬であるトシリズマブ²⁷⁾、そしてインターロイキン-1

受容体拮抗薬であるアナキンラなどの報告がある²⁸⁾²⁹⁾が、本邦では保険適応が承認されておらず本症例でも実施しなかった。

本症例ではその重篤な経過から KM, IT-DEX を他の抗けいれん薬と併用せざるを得ない状況であったため、それぞれ単独での有効性を支持する証左は得られなかった。最重症型の FIRES では複数の治療を同時並行で進めざるを得ず、SRSE に対する治療アプローチの選択肢の一つになると考えたが、その使用については症例ごとの重篤度、合併症の程度を鑑み、各種薬剤使用に習熟した施設で慎重な議論を重ねた上で施行することが望ましい。

FIRES は年代を問わず迅速かつ安全な治療を進める必要がある神経学的危急事態である。KM, IT-DEX は安全に施行でき、SRSE が遷延する FIRES においてはその使用を検討してもよいと考えた。

謝辞：本症例の治療にあたり多大なご協力、ご指導を賜りました京都第一赤十字病院救急科堀口真仁先生、小児科短田浩一先生、愛仁会リハビリテーション病院寺田明佳先生、大阪市立総合医療センター集中治療部宇城敦司先生、小児脳神経内科スタッフ、その他の多くの諸先生に深謝申し上げます。また、本疾患の診断、治療につきまして、多大なご助言、ご指導を賜りました北里大学医学部脳神経内科学の飯塚高浩先生、東京都医学総合研究所の堀野朝子先生、佐久間啓先生に深謝申し上げます。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010;121:251-256.
- 2) Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): state of the art and perspectives. *Epilepsia* 2018;59:745-752.
- 3) 飯塚高浩. 自己免疫性脳炎およびその類縁疾患における最近の進歩. *臨床神経* 2019;59:491-501.
- 4) Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* 2018;59:739-744.
- 5) Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 8:53-56.
- 6) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性脳炎をめぐる最近の話題. *脳と発達* 2013;45:110-114.
- 7) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev* 2021;43:2-31.
- 8) 井上岳司. 急性脳症 小児神経救急臨床からのアプローチ. *日小児救急医学会誌* 2020;19:171-180.
- 9) 小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ編. 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. 第 1 版. 東京：診断と治療社；2017. p. 53-58.
- 10) Gaspard N, Foreman B, Judd LM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2013;54:1498-1503.
- 11) Fang Y, Wang X. Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2015;30:14-20.
- 12) Horino A, Kuki I, Inoue T, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:645-655.
- 13) Iizuka T, Kanazawa N, Kaneko J, et al. Cryptogenic NORSE: Its distinctive clinical features and response to immunotherapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e396.
- 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;52:1956-1965.
- 15) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編. てんかん治療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京：医学書院；2018. p. 76-90.
- 16) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
- 17) Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
- 18) Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-1358.
- 19) Kawano G, Iwata O, Iwata S, et al. Research network for acute encephalopathy in childhood. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child* 2011;96:936-941.
- 20) 田中正彦. 脳保護薬（フリーラジカルスカベンジャー）エダラボン（ラジカット注 30 mg）の非臨床および臨床プロフィール. *日薬理誌* 2002;119:301-308.
- 21) Sheth RD, Gidal BE. Refractory status epilepticus: response to ketamine. *Neurology* 1998;51:1765-1766.
- 22) Sabharwal V, Ramsay E, Martinez R, et al. Propofol-ketamine combination therapy for effective control of super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015;52:264-266.
- 23) Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, et al. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol* 2015;57:95-99.
- 24) Yang XZ, Zhu HD, Ren HT, et al. Utility and safety of intrathecal methotrexate treatment in severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a pilot study. *Chin Med J* 2018;131:156.
- 25) Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005;46:1724-1743.
- 26) Marchi N, Granata T, Ghosh C, et al. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 2012;53:1877-1886.
- 27) Jun JS, Lee ST, Kim R, et al. Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol* 2018;84:940-945.
- 28) Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, et al. Febrile infection-

- related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol* 2016;80:939-945.
- 29) Sculier C, Gaspard N. New onset refractory status epilepticus (NORSE). *Seizure* 2019;68:72-78.
- 30) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編. てんかん治療ガイドライン 2018. 第 1 版. 東京：医学書院；2018. p. 28.

Abstract

A case of febrile infection-related epilepsy syndrome requiring prolonged intensive care management: a trial of intravenous ketamine and intrathecal dexamethasone therapy

Tetsuya Ioku, M.D.¹⁾, Takeshi Inoue, M.D.²⁾, Ichiro Kuki, M.D., Ph.D.²⁾,
Keisuke Imai, M.D.¹⁾, Atsushi Yamamoto, M.D.¹⁾ and Masanori Cho, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology and Stroke Treatment, Kyoto First Red Cross Hospital

²⁾ Child and Adolescent Epilepsy Center, Department of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital

A 16-year-old male was brought to the emergency room with fever and status epilepticus, and was diagnosed with febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). Seizure control was not achieved and the patient developed multiple complications. Ketamine infusion therapy and intrathecal dexamethasone therapy were administered, in addition to other anti-seizure treatment and immunotherapy for super-refractory status epilepticus (SRSE). The patient was weaned from the ventilator on day 170 and was able to live at home, although he continued to experience monthly focal motor seizures and moderate motor impairment. This case suggests that more aggressive treatment might be an option in FIRES with prolonged SRSE.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:123-129)

Key words: febrile infection-related epilepsy syndrome, super-refractory status epilepticus, ketamine, dexamethasone, intrathecal