



脳波up to date : 意識障害の脳波学

松本, 理器
下竹, 昭寛
吉村, 元

(Citation)

臨床病理, 67(7):764-774

(Issue Date)

2019-07

(Resource Type)

journal article

(Version)

Accepted Manuscript

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90008121>



臨床病理

神経生理検査 up to date

脳波 up to date: 意識障害の脳波学

EEG up-to-date: EEG patterns in patients with impaired consciousness

松本理器、下竹昭寛、吉村 元

Riki Matsumoto MD, PhD, Akihiro Shimotake MD, PhD, Hajime Yoshimura MD

PhD

松本理器

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 脳神経内科学分野 教授

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7 丁目 5 番 1 号

電話：078-382-5885, FAX:078-382-5889

email: matsumot@med.kobe-u.ac.jp

Corresponding address:

Riki Matsumoto M.D., Ph.D.

Professor, Division of Neurology

Kobe University Graduate School of Medicine

7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, Japan 650-0017

下竹昭寛

京都大学大学院医学研究科臨床神経学 助教

〒6 04-0812 京都市左京区京都市左京区聖護院川原町 54

電話：075-751-3662, FAX:075-751-3663

吉村元

神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科 医長

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 2-1-1

電話：078-302-4321, FAX：078-302-7537

ABSTRACT

Recent advances in the digital EEG equipment brought us ability to continuously monitor EEG in patients with impaired consciousness. There are many underlying etiologies for the lethargic or comatose patients, ranging from metabolic encephalopathy, toxic encephalopathy to non-convulsive status epilepticus (NCSE). Standardized critical care EEG terminology (2012) by the American Clinical Neurophysiology Society provided physicians and researchers with “common languages” to investigate EEG associated with impaired consciousness. This article reviews typical EEG patterns for metabolic/toxic encephalopathy and NCSE that are of clinical use for the diagnosis and evaluation of the underlying etiology. The article also introduces controversies regarding the implication of generalized periodic discharges (GPDs). GPDs, such as triphasic wave, can be observed both in metabolic/toxic encephalopathy and NCSE, and careful assessment should be done by incorporating both clinical and EEG findings. Thanks to technological advancements, attempts have been recently made to

develop a concise headset, a portable or wearable EEG device, and a graphical EEG display software in order to concisely record and easily evaluate EEG. Comparison with traditional EEG recording and reading system warrants clinical utility of these newly emerging devices and softwares.

KEY WORDS

EEG, impaired consciousness, metabolic encephalopathy, toxic encephalopathy, non-convulsive status epilepticus

はじめに

令和元年の 2019 年は、Hans Berger 博士が脳波を発見して 90 年の節目となる。

90 年を経ても、意識障害・てんかんなど脳機能や大脳皮質の興奮性と直接に関わる病態・疾患の診断には中核的な検査法と位置づけられる。てんかんは、慢性の脳の病気で、大脳の神経細胞が過剰に興奮するために、脳の症状であるてんかん発作が反復性におこるもの、と定義される。現在においても、狭義のてんかん原性を診断できるのは脳波である。意識障害患者では、CT や MRI といった解剖画像や血液検査による病因の検索がかかせない。一方、大脳の機能評価に関しては、脳波検査は、大脳皮質の神経活動（シナプス後電位）をミリ秒単位で動的に計測でき、長時間、そして繰り返し患者のベッドサイドで検査ができる長所を持ち、意識障害の診断・評価にはかかせない検査法である。

コンピュータをはじめとしたデジタル機器の進歩により、従前のアナログ脳波計での紙書き脳波の「アナログな」判読から、デジタル脳波計の記録をパソコン上でフィルタやモニタージュを自在に変えて「デジタルに」判読できる時代となった。デジタル機器の発達で、比較的容易に長時間のビデオ脳波モニタリングや持続脳波記録が可能となり、てんかんの診断・術前評価や神経救急の現場での意

識障害のモニタリングにも応用されている。本稿では、著者らの最近の総説をおとに[1,2,3]、持続脳波モニタリングの現状と課題、そして持続脳波記録から明らかになった意識障害の脳波について概説し、最後に近未来の脳波検査について展望する。

脳波モニタリングの現状と課題

てんかん患者で、病歴、発作間欠期の脳波記録や神経画像検査から診断に苦慮する症例や、薬剤抵抗性の難治性てんかんでてんかん外科手術を考慮する場合は、長時間ビデオ脳波モニタリング検査による発作記録が重要となる。モニタリング専用の Epilepsy Monitoring Unit (EMU) を設置し本格的な検査体制を敷くてんかん専門診療施設が本邦でも着実に増えている。同時に、デジタル脳波計やビデオカメラ、パソコンなどデジタル機器の進歩から、ベッドサイドでポータブルのデジタル脳波計にカメラを取り付けてビデオと脳波の同時モニタリングが簡便に行える時代となった。てんかん 2 次診療施設では、診断目的やてんかん重積状態の患者の評価には、安全性を担保した上で、ポータブル脳波計を個室に持ち込んだ短期のモニタリングが实际的で有用と考えられる。現在のビデオ脳

波同時記録では、頭皮上の脳波電極と脳波計が物理的にケーブルで接続されており、ベッド上の患者の動作に制限が加わる。脳波電極から脳波計への脳波データの無線通信などの機器開発・普及から、検査時の患者のストレスが低い環境の整備が望まれる。

デジタル脳波の普及から、21世紀に入り北米を中心に、ICUなどでベッドサイドでの持続脳波モニタリングが盛んとなり、意識障害、なかんずく、非けいれん性てんかん重積状態の診断や治療介入の評価に脳波が極めて有用であることが明らかになってきた。脳波検査では、非侵襲的に繰り返しあるいは持続して記録ができ、ベッドサイドでの検査が可能である。欠点として、従来からの本格的な多数の電極（国際 10-20 法では 25 個前後の電極装着）を用いた脳波検査では、電極装着に時間がかかる点が挙げられる。正確なてんかん焦点同定や意識障害の診断には従来からの本格的な脳波記録が重要であるが、感度・特異度を大きく下げること無く、スクリーニングができる簡便な脳波計が開発されれば、脳波検査の可能性は広がる。現在、電極数を減らした脳波帽の開発[4]や神経生理専門医以外の医師でも判定が可能な脳波情報の可視化の工夫から、本邦でも神経救急の領域や ICU でポータブル脳波や簡易脳波の記録が普及しつつある。海外

では、神経救急や ICU での臨床応用をめざしたバンド状で簡易に装着できる小型脳波計[5]や側頭部のてんかん性放電の検出を目的とした耳に装着する小型脳波計[6]の開発が欧米では進んでおり、今後我が国の特色を活かした日本発の機器開発が大いに望まれる。

このように、ルーチン脳波、ビデオ脳波モニタリングや ICU 領域での持続脳波モニタリングといった脳波検査は、てんかんをはじめとした脳病態や脳機能の評価に欠かせず、ますます重要性は増しているものの、検査を施行する生理系検査技師や専門医が不足しているのが現状である。サステナブルな検査体制構築のために、脳波領域の教育活動の促進、機器改良による検査の効率化、検査コストに見合う脳波検査や判読料の保険点数の引き上げが望まれる。

意識障害の脳波学：代謝性・中毒性脳症

意識障害の原因は多岐にわたるが、脳波はどのような疾患であっても客観的な脳機能評価に用いることができる。すなわち、意識障害の程度は全般性脳波異常の程度とよく相関し（図 1）、意識障害が進行するにつれて背景活動が徐波化～消失し、全般性徐波（ θ 波から δ 波）が出現し、最終的にはバースト・サプレッ

ション、EEG background suppression から電気的大脳無活動 electrocerebral inactivity (ECI) へと至る。また、外部刺激に対する反応性が保たれていれば障害の程度は軽度で、消失していれば高度と判断される[7]。このような相関を念頭に置いて脳波検査を行うことで、検査時点での患者の脳機能を客観的に評価できるとともに、経時的に検査を繰り返すことによりその変化をとらえることも可能である。

意識障害の脳波用語

北米を中心とした神経救急領域における持続脳波モニタリングの知見の集積から、アメリカ臨床神経生理学会(ACNS)は Standardized critical care EEG terminology 2012 という統一した用語で記載することを提唱した[8]。従来は 3Hz 以下のデルタ活動は「徐波」であることから、全般性ないし限局性の機能異常や代謝性障害を示す所見として捉えられていた。意識障害の中に紛れ込む非けいれん性てんかん重積状態では、しばしばデルタ活動を中心とした脳波が記録されることがあり、ictal-interictal continuum と定義し、分類が提唱された。具体的には、分布（全般性 generalized [G]、片側性 lateralized [L]）と波形パタ

ーン（周期性放電（Periodic Discharge: PD）と律動性デルタ活動（Rhythmic Delta Activity: RDA））から、てんかん重積との関連で意識障害の脳波の分類がなされた。その概略に関して図2に示す。特にこれらの脳波所見に速波（ベータ活動）が紛れ込む場合は、より ictal-interictal continuum の可能性が高いとされる。一方、これらの中で全般性の脳波所見（GPD（generalized periodic discharge）、GRDA（generalized rhythmic delta activity））は、代謝性脳症でも認める場合があり、鑑別が困難なことがしばしば経験される（後述）。

代謝性・中毒性脳症

意識障害の患者において代謝性脳症は比較的よく遭遇する病態である。治療により改善が見込めることから早期の診断と治療が重要である。急性期には画像上の変化を認めないことが多く、脳波はその診断と病勢の把握に有用である。中毒性脳症において、脳波は原因検索においては必ずしも特異的な検査ではないが、特徴的な脳波所見を示す場合がある。代謝性脳症・中毒性脳症においては、脳波は非侵襲的に早期に病態把握ができ、繰り返し行うことで臨床経過の客観的な評価が可能であり、積極的に活用すべきである。

代謝性脳症の原因は多岐にわたり、腎不全、肝性脳症、電解質異常や橋本脳症などがある。脳波との関係は必ずしもその代謝異常の程度と平行関係にはなく、脳の機能的異常による意識障害の発現・程度と相関することが多い。MRIでは異常を認めないことも多く、時に脳波変化・異常が意識障害に先行することがあり、診断、治療の一助となることがある。

代謝性脳症の脳波所見は、びまん性脳機能障害を示唆する脳波変化を呈する。意識障害の存在、程度と関係して、基礎律動・後頭部優位律動の徐波化や消失、 θ 波の増加、間欠的律動性または持続性高振幅の全般性 δ 活動を認めることが多く、三相波(Triphasic wave)のように特徴的な所見を呈する場合もある。脳波所見が変動を示すことも特徴の一つである。時にこの脳波変化は意識障害に先行することがあり診断、治療の一助となることがある。意識障害が進行し、昏睡から深昏睡へと意識レベルが低下すると、全汎性 δ 波から低電位となる。以下に代謝・中毒性脳症による意識障害に特徴的な脳波所見を概説する。

小見出し：前頭部間欠性律動性デルタ活動 Frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA)

代謝性脳症において、背景活動の徐波化に伴って間欠性律動性デルタ活動を認め、前頭部優位のものを Frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) と呼ぶ（図 3）。高振幅の 2-3Hz の律動的な波形で、背景には全般性のシータ波を伴うことがある。FIRDA の出現頻度は、ルーチン脳波の 0.06-6 % で、意識変容を伴う集中治療を要する患者においては 17% 認める。代謝性異常に注意が必要な所見とされるが、病因は様々で、低酸素脳症、敗血症、薬物による過鎮静、ときに神経変性疾患においても認めることがある。代謝性異常においては、特定の原因を示唆するわけではないが、腎不全において頻度が高いとされる[9]。一般的には、左右対称性なことが多いが、非対称性に認める場合には、頭蓋内の病変を伴っている可能性が示唆される。側頭部の間欠性律動性デルタ活動(TIRDA)と異なり、てんかん原性について示唆する波形ではない。ただし、同じ形状の波形が、持続する場合においては、非けいれん性てんかん重積（NCSE）状態も考慮する必要がある。

小見出し：三相波 Triphasic wave

三相波は、陰-陽-陰の三相性からなり、70 μ V 以上の高振幅の陽性波の前後にそ

れより小さな陰性波を伴う。びまん性の周期性徐波（約 1～2Hz）で、多くは左右対称性に同期して出現し、振幅は前頭部で高く、後方領域の方が前方領域に比べて時間の遅れがある（A-P delay）のが典型的な波形である[10](図 4)。通常は中等度の意識障害で出現し、昏睡・昏迷状態ではみられない。肝性脳症に伴って出現が知られるが、特異的な所見ではなく、腎不全、敗血症、糖代謝異常、電解質異常などを含む代謝性脳症、低酸素脳症、脳血管障害(脳幹)、甲状腺機能低下、橋本脳症、でも出現する。波形はときに類似の波形（例えば A-P delay が明確ではない）を呈し、厳密な三相波の波形の特徴をそろえない場合は三相波様（様の上に・をつける）と表現することがある。全般性の棘徐波複合と区別が困難なことがしばしばあり、非けいれんてんかん重積(NCSE)の病態との鑑別を必要とする。

小見出し：周期性放電

先に述べた三相波は、周期性放電(periodic discharges: PDs)に分類され、代謝性脳症・中毒性脳症においては、全般性の周期性放電、Generalized periodic discharges(GPDs)を認めることがある。周期性放電には、他にヘルペス脳炎の

ような急性破壊性病変、または NCSE を含むてんかん重積を示唆する一側性周期性放電（ACNS 用語では Lateralized periodic discharges: LPDs, 従来からの名称は Periodic lateralized epileptiform discharges: PLEDs）、BiPLEDs (Bilateral PLEDs, BILPDs)がある。

GPDs の起源は、視床 - 皮質経路の重篤な機能障害の可能性と、皮質の抑制系ニューロンの障害の可能性の一方、または両者によるものが考えられる。

GPDs は、原因としては、クロイツフェルト・ヤコブ病や亜急性全脳硬化症 (SSPE)の他、急性低酸素脳症(脳虚血)、代謝性脳症（三相波）、急速進行性の脳腫瘍/ 脳膿瘍、脳炎などが挙げられ(図 5)、NCSE, 薬物中毒の結果としても起こりうる。GPDs を呈する薬物としては、炭酸リチウムやテオフィリン、セフェピムなどが重要で、バクロフェンやパラシクロビルにより GPDs を呈したという報告もある[1]。このうちセフェピム脳症については臨床的に遭遇する機会が少なくない[11](図 6)。Sonck らは、腎機能障害例でのセフェピム脳症が考えられた 8 例の報告において、脳波では、全般性のデルタ波および三相波を認めた[12]。本邦でも、腎機能障害・肝機能障害例で脳症をきたし意識障害、ミオクローヌス、脳波にて広汎な δ 波、GPDs および三相波を認めた 2 例の報告[13]、NCSE と

の鑑別を要した症例の報告がある[14]。セフェピム脳症の機序の詳細は明らかではないが、抑制系の GABA_A 受容体の阻害が起きることできたすと考えられている[15]。

GPDs とてんかん重積の関連については確立してはいないが[16]、Foreman らの 200 例の GPDs の報告では、けいれん性重積とは相関を示さないが、非けいれん性てんかん重積 (NCSE) /非けいれん性てんかん発作と有意な相関を認めている[17]。周期性パターンの多くは、原因は様々で特定の疾患を示唆するわけではないが、病態との高い相関が指摘されていて臨床的には客観的指標とみなすことができる。

意識障害の脳波学：非けいれん性てんかん重積状態

てんかん性重積状態 (Status Epilepticus: SE) は、けいれん性てんかん性重積状態 (convulsive SE) と非けいれん性重積状態 (non-convulsive SE: NCSE) に分類される。高齢者はてんかん重積状態の発症率が高く[18]、若年者に比べて NCSE を生じやすいことが知られている[19]。このため、高齢の意識障害患者の診療では常に NCSE を鑑別に挙げる必要がある。

NCSE の臨床症候は様々な程度の意識障害の他、発語障害、ミオクローヌス、異常行動、不安・興奮・せん妄、錐体外路徴候、幻覚など非常に多彩、かつ非特異的である[20]。このため診断には脳波で持続性もしくは反復性の発作活動を確認することが必須となるが、現在のところどのような脳波所見を NCSE と考えるかについては完全なコンセンサスは得られていない。これは、てんかん重積状態では、単発のてんかん発作時と同様の早い周波数のてんかん性放電や evolution を伴う発作パターンの他に、ictal-interictal continuum と呼ばれる遅い周波数（＜3Hz）にとどまる周期性放電 periodic discharges (PDs) や律動性デルタ活動 rhythmic delta activity (RDA) を認めることがあり、これらの波形の解釈にまだ定まった見解が得られていないためである。高齢者のてんかん重積状態 107 例を対象とした我々の検討では、治療介入後できるだけ早期に施行した脳波検査において、evolution を伴う典型的な発作パターンを認めたのが約 10%であったのに対して、周期性放電 (lateralized periodic discharges [LPDs]) は約 20%、律動性デルタ活動 (lateralized rhythmic delta activity [LRDA] もしくは generalized rhythmic delta activity [GRDA]) は約 10%と比較的高頻度に認められた[21] (図 7)。

このような中で、現在最もよく用いられている NCSE の診断基準はザルツブルグ基準である（表 1）[22]。実臨床においてはこの基準で possible NCSE となる場合も多いが（抗てんかん薬静注製剤により臨床症状が改善せずに脳波所見のみ改善する場合や、脳波所見が evolution と断定できない fluctuation の場合）、その際には他の検査所見や経過（抗てんかん薬に対する治療反応性など）を含めて総合的に判断する必要がある。possible NCSE を含めるとザルツブルグ基準の診断精度は感度 97.7%、異度 89.6%であったと報告されている[23]。なお、ザルツブルグ基準には軽微な臨床的発作症候の有無が項目に含まれているが、何らかの軽微な運動症状を認めるのみで NCSE と速断してはならない。集中治療室で軽微な運動症状（ミオクローヌス、筋の強直、自動症、眼球偏倚）を認めた昏睡患者 60 例を対象とした前向き研究では、実際に脳波で NCSE であったのは 23%のみで、どの症候も NCSE に特異的ではなかったと報告されている[24]。このことから NCSE の診断にはやはり脳波が必須である。

小見出し：三相波の解釈

代謝性脳症で見られるいわゆる三相波は古典的には前頭部優位と定義され、全

般性かつ周期性に出現することが多いため、アメリカ臨床生理学会の Standardized critical care EEG terminology では「三相性波形を呈する generalized periodic discharges (GPDs)」となる (図4)。一方、GPDs は最初に亜急性硬化性全脳炎で記載された波形であり、その後クロイツフェルト・ヤコブ病、低酸素脳症、薬物中毒、代謝性脳症などでも認められることから、一般的には脳症を表わす波形と考えられてきた ([metabolic] encephalopathy-related GPDs) [25]。しかし、近年、急性期の持続脳波を用いた研究の結果、重症患者において GPDs は非けいれん性のもてんかん発作や NCSE と強く関連することが明らかとなった (seizure-related GPDs)[17]。しかし、この2種類の GPDs を波形のみで区別することは一般に困難で、Foreman らの報告では三相性波形の有無によってもてんかん発作のリスクは変わらず (25% vs 26%)、三相性波形を呈する GPDs は呈さない GPDs よりも代謝性脳症との関連がむしろ低かったことから (55% vs 79%, $p < 0.01$) [26] はじめ 17、三相性波形を呈しているかどうか両者の鑑別の助けとはならない。一方で、三相波の波形を厳密に定義して脳波記録全体を評価すれば、三相性波形を呈する GPDs は有意に発作リスクが低いとの報告もある (28% vs 93%, $p < 0.001$) [27]。従っ

て、三相性波形を呈する GPDs（三相波）を認めた場合は、両者の可能性を考えて、その他の脳波所見（焦点性異常など）や臨床情報（てんかんの既往や代謝性要因の有無、意識障害の程度など）も併せて総合的に判断することが重要である。

さらに三相性波形を呈する GPDs（三相波）の解釈を難しくしているのは、代謝性脳症による三相波もベンゾジアゼピン投与によって消失するという事実である。Fountain らは三相波を認めた 10 例全例（うち 8 例は代謝性脳症によるもの）でベンゾジアゼピン投与によって三相波が消失したが、背景活動や意識レベルの改善は認めなかったと報告している[28]。このため、ベンゾジアゼピンで波形が消失するだけでは seizure-related GPDs とは断定できず、同時に臨床症状も明確に改善して初めて NCSE と診断できる。

脳波の近未来の展望

神経救急や ICU での持続脳波モニタリングでは、前述のように、電極数を減らした脳波帽の開発やバンド状で簡易に装着できる小型脳波計が開発され、デバイスの進歩が実感できる時代に入りつつある。このような簡易脳波計を携帯し

て、すなわちウェアブル脳波の導入で、病院のみならず家庭でも脳波記録を行えないか、脳波の近未来的展望として述べてみたい。現在、全世界的なデジタル化の波の中、持ち運んだり、屋内外で使ったりできる、「ウェアブルな」小型脳波計の開発が、工学・情報分野主導で全世界で始まっている。医療人の発想を超えた自由な着想から、実社会（例．運転中など）での脳活動計測のツールや Brain Machine Interface を応用した福祉機器をめざし、機器開発が行われている。このような機運のもと、医療の領域においても、電極数を減らした簡易な小型のウェアブル脳波の開発が期待される。脳波電極の工夫（長時間使用可能な伝導性ジェルの開発、電極抵抗を下げる必要のない電極の開発、帽子の工夫）により、簡単に脳波を長期に装着することが可能となるであろう。半導体チップ、電池、記録媒体の小型・省電力・高性能化から、アンプ・記録装置を含めて小型化できれば、真のウェアブル脳波が完成する。このようなウェアブル脳波が臨床応用され、在宅で脳波を 1 泊 2 日と長時間に脳波記録ができれば、てんかん性放電の活動性が増えるノンレム睡眠時の記録も可能となり、若年のみならず増加する高齢者てんかんの診断に大いに貢献が期待される。高齢発症てんかんの中には、抗 LGI1 抗体など、細胞膜やシナプス間隙の抗原を標的とした自己免疫介在性

辺縁系脳炎の不全型が紛れ込むことがある[29]。臨床症状を伴わない発作時脳波所見（subclinical EEG seizure pattern）が頻発することが特徴で、診断マーカーとして期待されている[30]。認知機能低下の原因にもなり、持続脳波計測によりこのような脳波パターンの検出と免疫治療介入が期待される。認知症とてんかんの接点として、若年発症のアルツハイマー病患者を中心に、発症前後に海馬の神経興奮性が高まり（アミロイド β オリゴマー仮説）、てんかん性放電が側頭部に出現し、てんかん発作が出現することが注目されている[31,32]。また、動物モデルでは、神経過興奮を反映するてんかん性放電が抗てんかん薬により抑制され、シナプス伝達が改善することが報告される[33]。持続脳波記録からてんかん性放電を検出し、アルツハイマー病の早期診断や症候性てんかんの治療が可能になるかもしれない。いうまでもなく、ウェアブル脳波計のような新デバイスの開発には、安全性の検証、そして現在の gold standard である院内での持続モニタリングとの比較検討から有効性の検証が重要となる。この観点からも、医学・情報学・工学分野での融合的研究が益々重要となる。関連企業との産学連携から、IoT (Internet of Things)、Society 5.0 を迎える令和の時代に、我が国からウェアブル脳波など、次世代の脳波計測法の開発や AI を用いた自動脳波判読が

発信されることを期待したい。

文献

1. 下竹昭寛、松本理器、人見健文、池田昭夫. 代謝性・中毒性脳症の脳波. 臨床神経生理学 47:40-46, 2019
2. 吉村元、松本理器、池田昭夫、幸原伸夫. 高齢者の意識障害の脳波. 臨床神経生理学 47:47-52, 2019.
3. 松本理器. 脳波診断における課題と工夫. クリニシアン 673:446-451, 2019
4. 本多 満, 一林 亮, 鈴木 銀河, 杉山 邦男, 坂元 美重, 奥寺 敬. 神経救急・集中治療における脳波デバイス開発とその活用. 臨床神経生理学 47:58-63, 2019
5. Parvizi J, Gururangan K, Razavi B, Chafe C. Detecting silent seizures by their sound. *Epilepsia*. 59:877-884, 2018
6. Zibbrandtsen IC, Kidmose P, Christensen CB, Kjaer TW. Ear-EEG detects ictal and interictal abnormalities in focal and generalized epilepsy - A comparison

- with scalp EEG monitoring. Clin Neurophysiol. 128:2454-2461, 2017.
7. Waterhouse E: Generalized encephalopathy. In Ebersole JS, Husain AM, Nordle DR (eds). Current practice of clinical electroencephalography. 4th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia, pp 213-237, 2014.
 8. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al: American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. J Clin Neurophysiol 30: 1-27, 2013.
 9. Accolla EA, Kaplan PW, Maeder-Ingvar M, Jukopila S, Rossetti AO. Clinical correlates of frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA). Clin Neurophysiol 122:27-31, 2011
 10. Bickford RG, Butt HR. Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. The Journal of clinical investigation 34:790-799, 1955
 11. 中谷光良、月野光博、高橋良輔、池田昭夫. バラシクロビルによる一過性の周期性同期性放電を伴う薬剤性脳症をきたした高齢者例. 臨床神経学 56:504-507, 2016
 12. Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment

with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 23:966-970, 2008

13. 代田 悠一郎, 大友 亮, 花島 律子, 寺尾 安生, 堤 涼介, 辻 省次. セフェピム塩酸塩投与により周期性あるいは律動性脳波所見を呈した2症例. *臨床神経学* 52:356-359, 2012

14. 戸田 諭補, 山崎 峰雄, 太田 智大, 藤澤 洋輔, 木村 和美, 細菌性髄膜炎治療中に意識障害が出現し, 非痙攣性てんかん重積との鑑別が問題となった Cefepime 脳症の1例, *臨床神経学* 56:678-683, 2016

15. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 45:304-314, 2003

16. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav* 49:203-222, 2015

17. Foreman B, Claassen J, Abou Khaled K, et al. Generalized periodic discharges in the critically ill: a case-control study of 200 patients. *Neurology* 79:1951-1960, 2012

18. Chin RF, Neville BG, Scott RC: A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol* 11: 800-810, 2004.
19. Yoshimura H, Matsumoto R, Ueda H, Ariyoshi K, Ikeda A, Takahashi R, Kohara N. Status epilepticus in the elderly: Comparison with younger adults in a comprehensive community hospital. *Seizure* 61: 23-29, 2018.
20. Sutter R, Ruegg S, Kaplan PW: Epidemiology, diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus: Opening Pandora's box. *Neurol Clin Pract* 2: 275-286, 2012.
21. Yoshimura H, Matsumoto R, Ueda H, Ariyoshi K, Kawamoto M, Ishii J, Ikeda A, Takahashi R, Kohara N. Status epilepticus in the elderly: Prognostic implications of rhythmic and periodic patterns in electroencephalography and hyperintensities on diffusion-weighted imaging. *J Neurol Sci* 370: 284-289, 2016.
22. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al: Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 54 Suppl 6: 28-29, 2013.
23. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, et al: Diagnostic accuracy of the Salzburg

- EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study.
Lancet Neurol 15: 1054-1062, 2016.
24. Florea B, Beniczky SA, Demeny H, et al: Semiology of subtle motor phenomena in critically ill patients. Seizure 48: 33-35, 2017.
25. Sully KE, Husain AM: Generalized Periodic Discharges: A Topical Review. J Clin Neurophysiol 35: 199-207, 2018.
26. Foreman B, Mahulikar A, Tadi P, et al: Generalized periodic discharges and 'triphasic waves': A blinded evaluation of inter-rater agreement and clinical significance. Clin Neurophysiol 127: 1073-1080, 2016.
27. Alkhachroum AM, Al-Abri H, Sachdeva A, et al: Generalized Periodic Discharges With and Without Triphasic Morphology. J Clin Neurophysiol 35: 144-150, 2018
28. Fountain NB, Waldman WA: Effects of benzodiazepines on triphasic waves: implications for nonconvulsive status epilepticus. J Clin Neurophysiol 18: 345-352, 2001.
29. 松本理器, 坂本光弘, 池田昭夫. てんかんと自己免疫. BRAIN and NERVE

69:1115-1124, 2017

30. Kanazawa K, Matsumoto R, Shimotake A, Kinoshita M, Otsuka A, Watanabe O, Tanaka K, Takahashi R, Ikeda A: Persistent frequent subclinical seizures and memory impairment after clinical remission in smoldering limbic encephalitis. *Epileptic Disord* 16:312-317, 2014.
31. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, Mizuiri D, Honma SM, Dowling AF, Darwish SM, Van Berlo V, Barnes DE, Mantle M, Karydas AM, Coppola G, Roberson ED, Miller BL, Garcia PA, Kirsch HE, Mucke L, Nagarajan SS. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 80:858-870, 2016.
32. Lam AD, Deck G, Goldman A, Eskandar EN, Noebels J, Cole AJ. Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 678-680, 2017.
33. Sanchez PE, Zhu L, Verret L, Vossel KA, Orr AG, Cirrito JR, Devidze N, Ho K, Yu GQ, Palop JJ, Mucke L. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's

disease model. Proc Natl Acad Sci U S A. 109(42): E2895-903, 2012.

図説

以下の図の permission 取得をお願いします

表 1 は

Adapted from

Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al: Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia 54 Suppl 6: 28-29, 2013.

をお願いします

Fig. 1 Correlation between the degree of impaired consciousness and EEG findings

Adapted from

三枝隆博, 池田昭夫: てんかん以外の異常波形. 宇川義一 (編). 臨床神経生理検査入門. 中山書店, 東京, pp 123-137, 2017.

Fig. 2 Standardized critical care EEG terminology 2012 (American Clinical Neurophysiology Society)

Describe as a combination of main term 1 and main term 2. Main term 1 stands for the waveform distribution (e.g., generalized [G] and lateralized [L]), and main term 2 the waveform patterns (e.g., periodic discharges [PDs] and rhythmic delta activity [RDA]).

Adapted from

Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al: American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. J Clin Neurophysiol 30: 1-27, 2013.

(引用した図の一部が元々カラーのため全て白黒にすることができませんでした。このまま白黒で印刷していただければと思います)

Fig.3 Frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA)

Case of 60 year old man with uremic encephalopathy, undergoing peritoneal dialysis due to diabetic nephropathy.

Fig.4 Triphasic wave

Case of 68 year old man with alcoholic cirrhosis and chronic renal failure.

On admission, Japan Coma Scale was II-200. NH₃:136 μ g/dL

Fig.5 Generalized periodic discharges (GPDs)

77 year old woman, anoxic encephalopathy after cardiopulmonary resuscitation.

Fig.6 Cefepime-induced encephalopathy

70 year old woman with autoimmune disease treated with steroids.

Generalized rhythmic delta and periodic discharges (partly seen as triphasic wave like activity)

Figure 3-6 adapted from

1. 下竹昭寛、松本理器、人見健文、池田昭夫. 代謝性・中毒性脳症の脳波. 臨床神経生理学 47:40-46, 2019

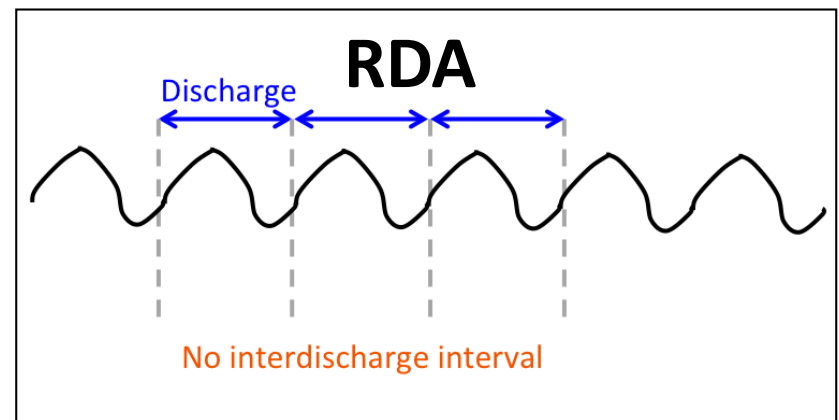
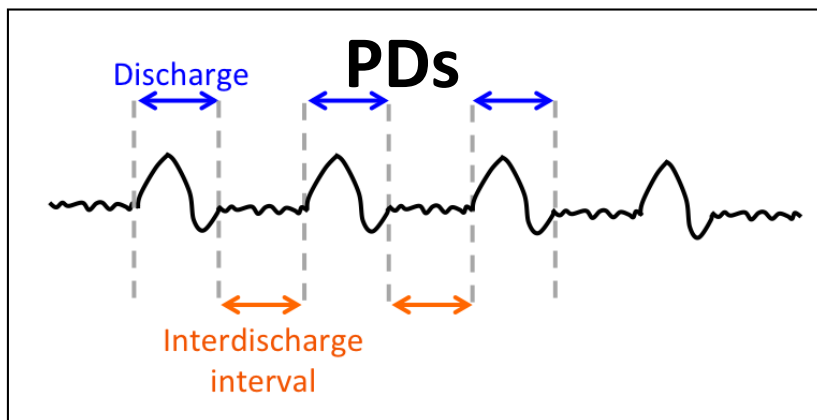
Fig. 7 Typical waveforms of lateralized periodic discharges (LPDs) (a), and lateralized rhythmic delta activity (LRDA) (b).

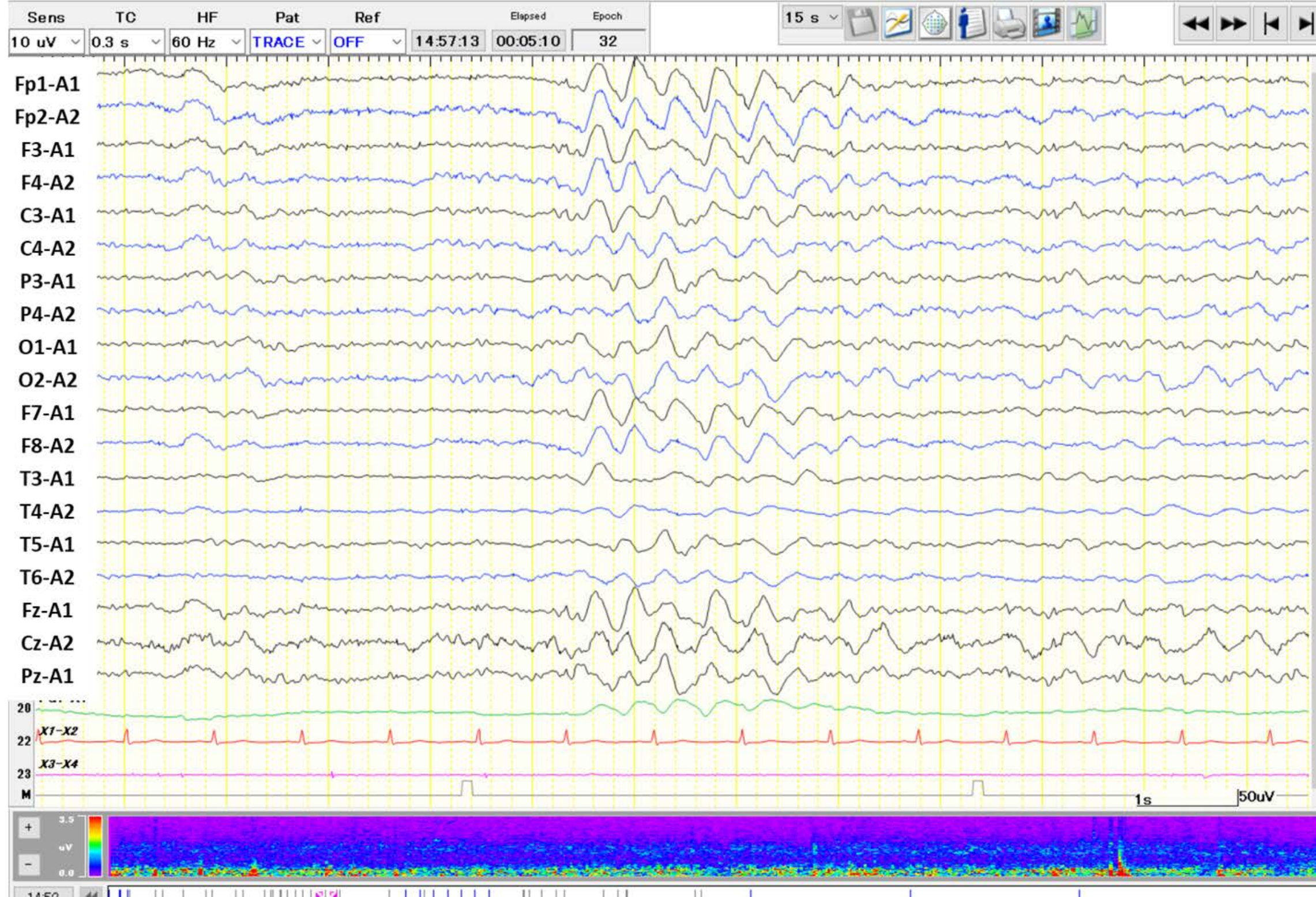
Adapted from

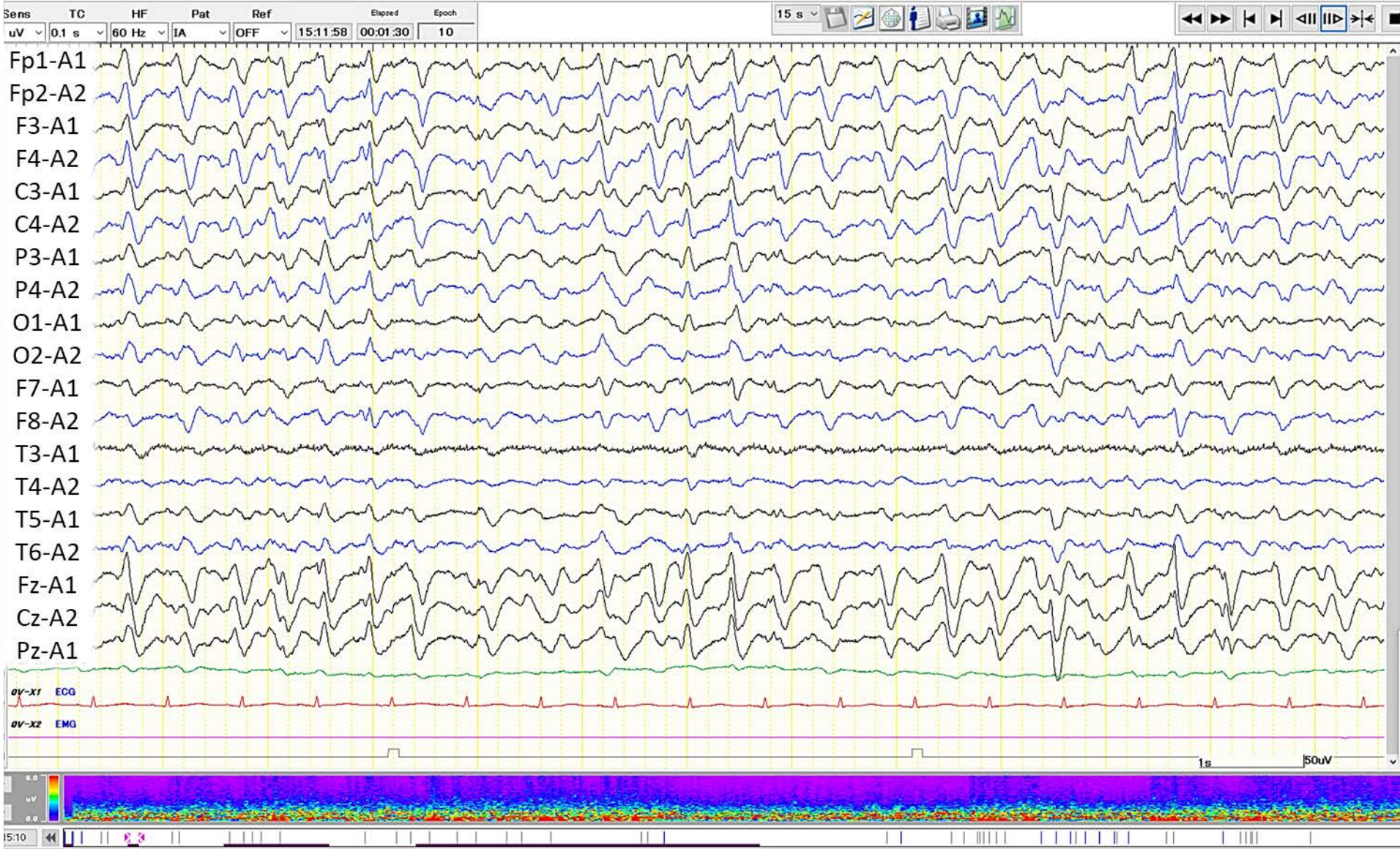
Yoshimura H, Matsumoto R, Ueda H, et al: Status epilepticus in the elderly: Prognostic implications of rhythmic and periodic patterns in electroencephalography and hyperintensities on diffusion-weighted imaging. J Neurol Sci 370: 284-289, 2016.

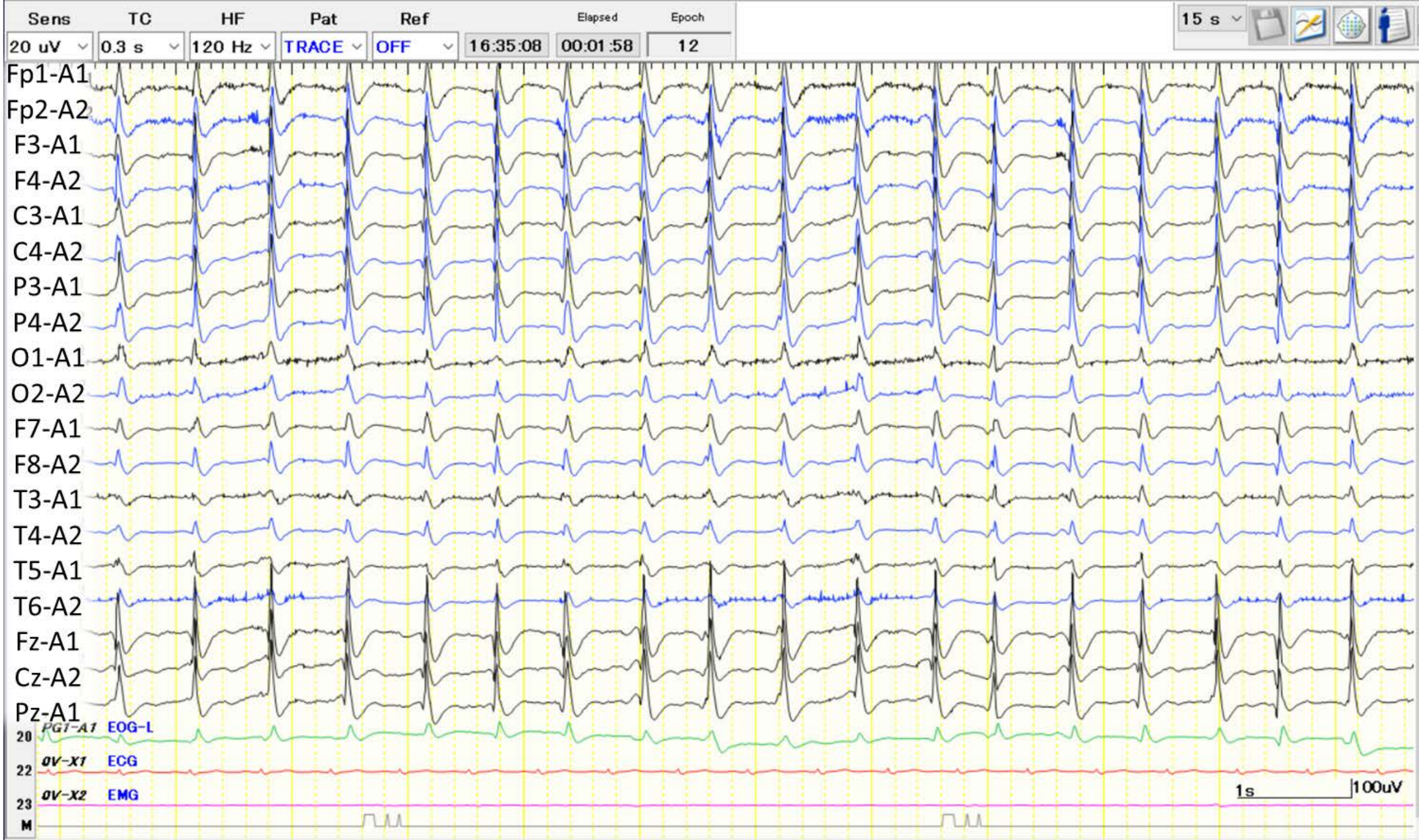
Degree of impairment	EEG findings	
	Responsiveness	Basic findings
Mild (Somnolence)  Severe (Deep coma) Brain death	 + Spontaneous fluctuation and responsiveness to external stimuli  —	Normal dominant rhythm Slowing of dominant rhythm Diffuse intermittent slow waves IRDA (Intermittent rhythmic delta activity) Triphasic waves Diffuse continuous polymorphic slow waves Periodic patterns Alpha coma Low-voltage continuous slow waves Burst-suppression Background suppression (<10μV) Electrocerebral inactivity (<2μV)

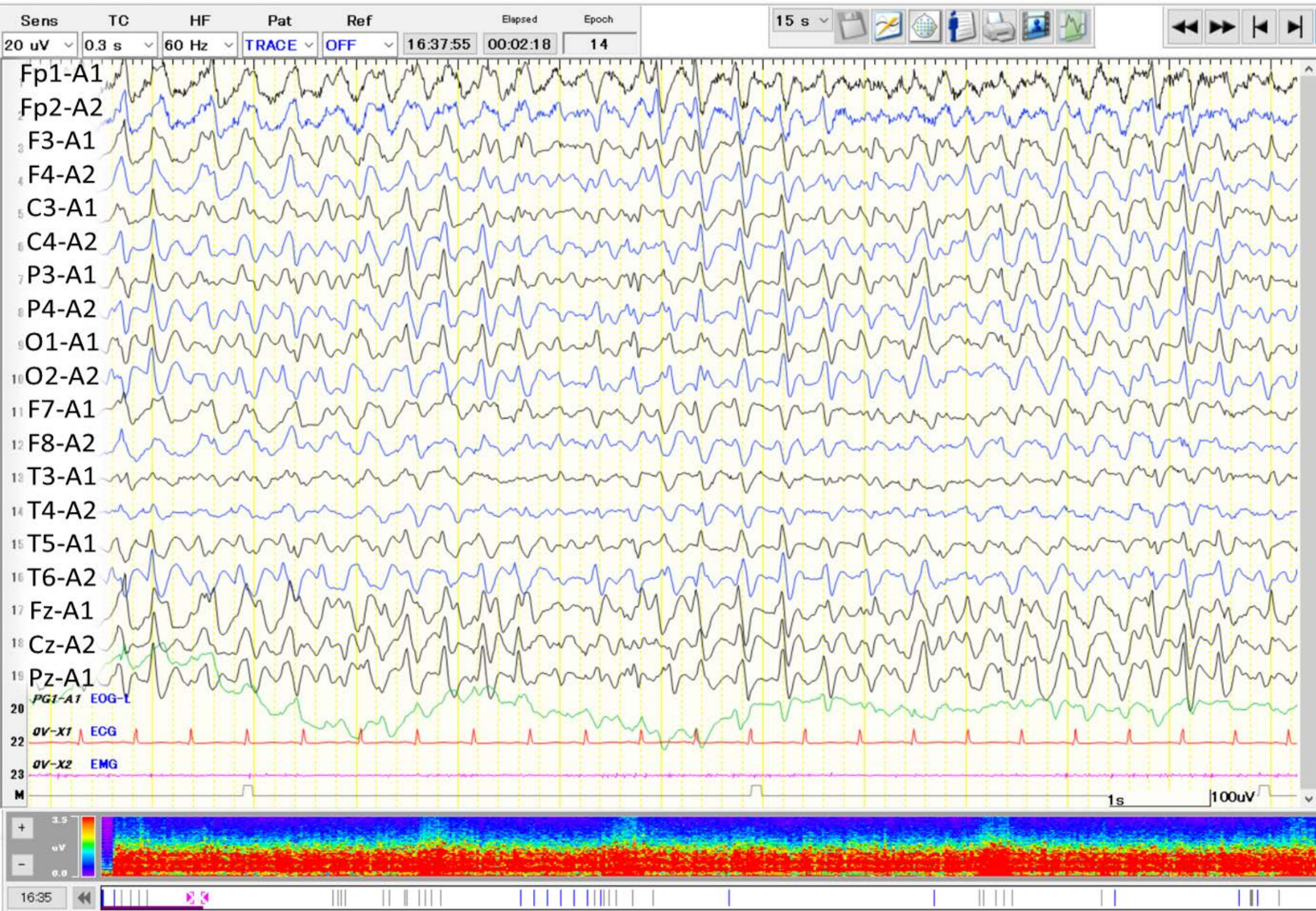
#2 #1	PDs (Periodic Discharges)	RDA (Rhythmic Delta Activity)
G (Generalized)	GPDs	GRDA
L (Lateralized)	LPDs	LRDA





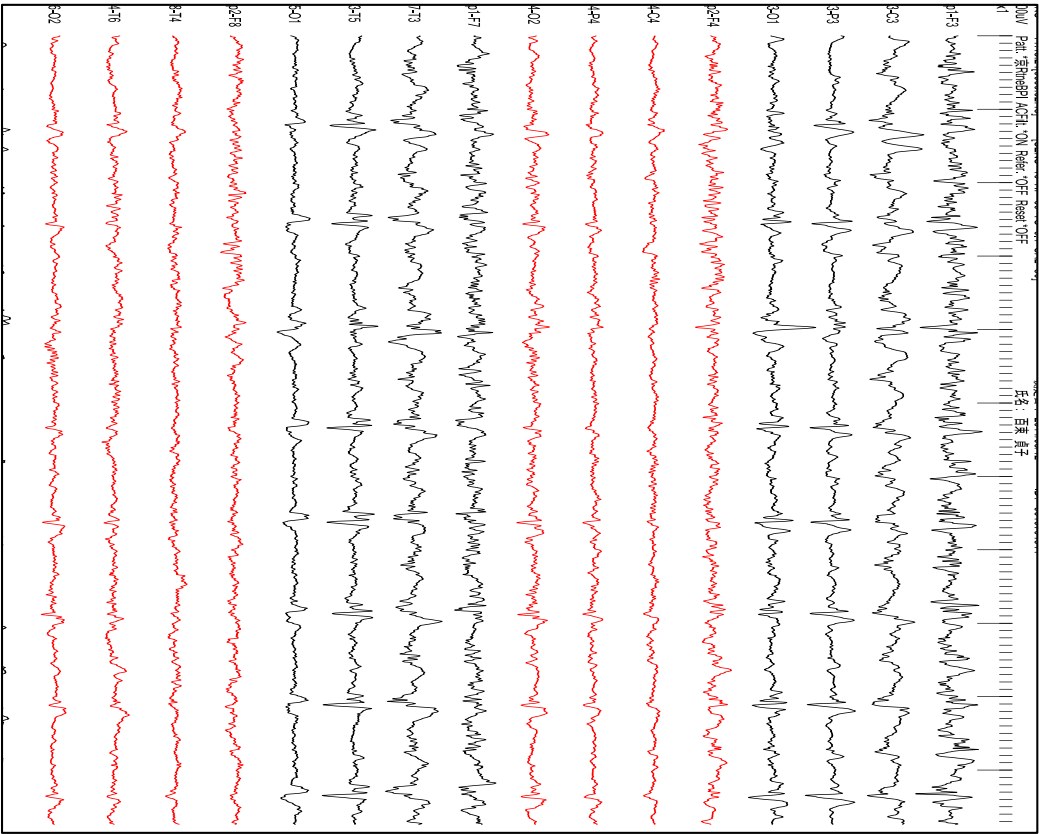




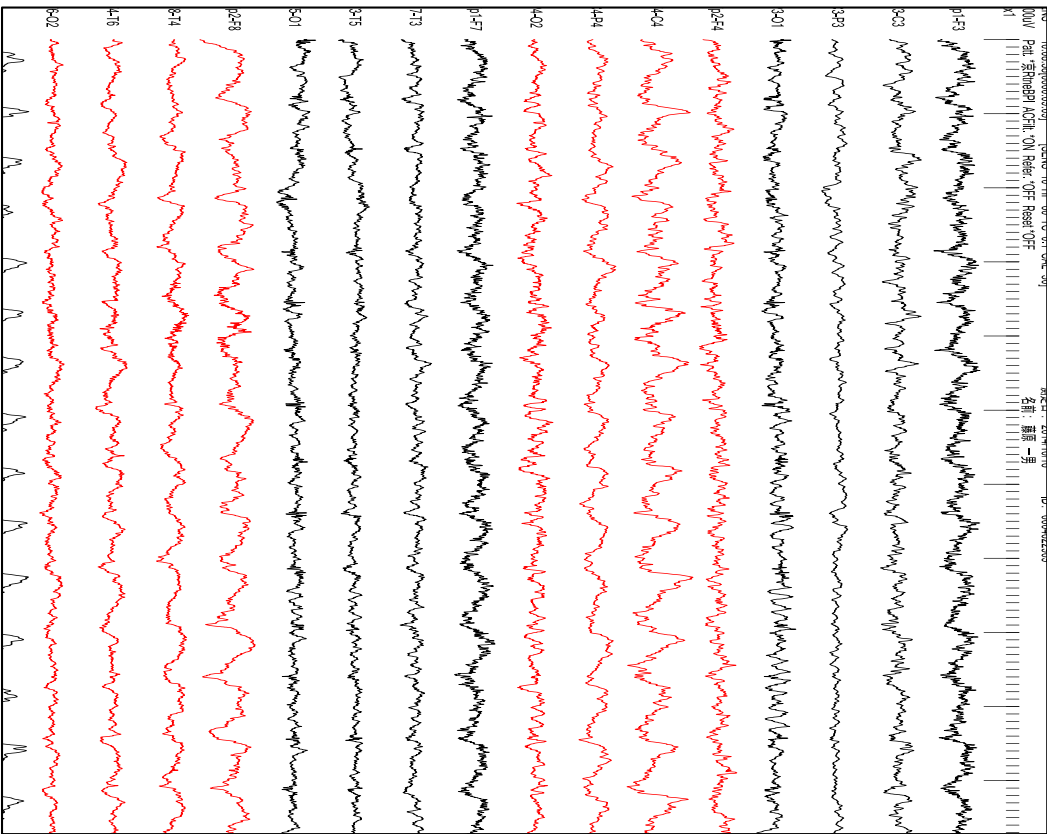


a

Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fp1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O2
Fp2-F8
F7-T5
T4-T6
T6-O2
Fz-Cz
Cz-Pz
ECG

**b**

Fp1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
Fp2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
Fp1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O2
Fp2-F8
F7-T5
T4-T6
T6-O2
Fz-Cz
Cz-Pz
ECG



100 μ V
1 sec

Table 1 Salzburg EEG criteria

Patients without known epileptic encephalopathy

EDs > 2.5 Hz, *or*

EDs ≤ 2.5 Hz or rhythmic delta/theta activity (>0.5 Hz) AND one of the following:

EEG and clinical improvement after IV AED, *or*

Subtle clinical ictal phenomena during the EEG patterns mentioned above, *or*

Typical spatiotemporal evolution

Patients with known epileptic encephalopathy

Increase in prominence or frequency of the features mentioned above, when compared to baseline with

observable change in clinical state

Improvement of clinical and EEG features with IV AEDs

EDs, epileptiform discharges (spikes, poly spikes, sharp-waves, sharp-and-slow-wave complexes); IV AEDs, intravenous antiepileptic drugs.

Adapted from

Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al: Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. Epilepsia

54 Suppl 6: 28-29, 2013.