

てんかん発作重積の治療管理 2020 Management of Status Epilepticus

長谷川 大輔

Daisuke Hasegawa, DVM, PhD.
Prof. of Nippon Veterinary and Life Science University,
Member of International Veterinary Epilepsy Task Force,
Dipl. of JSVN and AiCVIM (Neurology),
Council of Japan Epilepsy Society.

てんかん発作重積 (SE) の臨床的定義

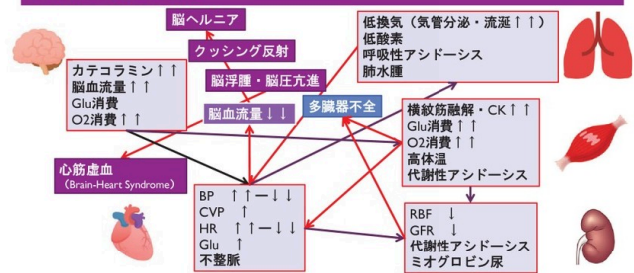
以下のうちのいずれかに当てはまる場合

1. 1回の発作が5分以上持続する場合
(ヒトでは全般発作は5分以上、焦点性発作の場合は10分以上)
2. 意識の完全な回復なしに2回以上の発作が連続する場合

てんかん発作重積の定義・病態発生機序

- 発生機序はよく解明されていない
- 発作停止機構が破綻した状態
- 異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態
- 発作型や持続時間によっては、神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワークの変化を含む長期定期的な後遺症をもたらす状態

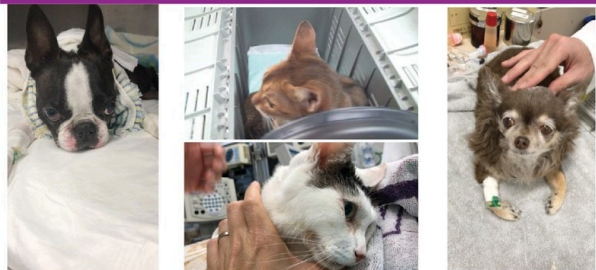
重積が及ぼす影響



重積の発作型分類

	けいれん性発作重積 CSE	非けいれん性発作重積 NCSE
全般性	<ul style="list-style-type: none"> 全般強直間代性発作重積 強直性発作重積 間代性発作重積 ミオクローニー重積 	<ul style="list-style-type: none"> 昏睡を伴う非けいれん性重積 欠神発作重積
焦点性	<ul style="list-style-type: none"> 焦点性運動性発作重積 持続性部分てんかん 向反発作重積 眼球間代発作重積 発作性麻痺 (焦点性抑制性重積) 焦点起始から進展した両側けいれん性重積 	<ul style="list-style-type: none"> 感覚性発作重積 (行動性発作重積) 意識障害を伴う焦点性発作重積 (複雑部分発作重積) 自律神経発作重積

非けいれん性発作重積 non-convulsive status epilepticus (NCSE)

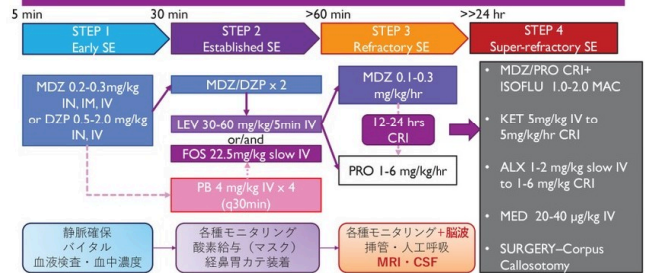


重積の治療反応による分類

Early SE 早期重積	BZD (DZP/MDZ/LRZ) により概ね30分以内に終息するもの
Established SE 確立された重積	BZDや他のAED (PB/LEV/FOS) によって概ね1時間以内に終息するもの
Refractory SE 難治性重積	BZDや他のAEDでも1時間以上終息しない
Super refractory SE 超難治性重積	24時間以上の全身麻酔でも終息しない、または再燃する

日本てんかん学会編、てんかん専門医ガイドブック、2014

重積の治療管理チャート



STEP 1: ベンゾジアゼピン投与 – 早期重積

- まず、今生じている発作を止める！そのために以下何れかのベンゾジアゼピン (BZD) を投与
 - ミダゾラム (MDZ) 0.2-0.3 mg/kg, IN/IM/IV
 - ジアゼパム (DZP) 0.5-2.0 mg/kg, IN/IV
- IVのための血管確保が行えていないのであれば、IN (鼻腔内投与)
 - IN後に落ち着いたところで血管確保
- 血管確保する際に、採血→CBC, 血ガス, 生化学, 電解質
 - 発作が落ち着いたら、バイタル (TPR, CRT, 股圧) をチェック
 - てんかんで抗てんかん薬の処方を受けている症例では血中濃度測定も

ベンゾジアゼピンの鼻腔内投与 (IN)

- IVルートが容易に確保できない、あるいは確保することなく、MDZあるいはDZPを鼻腔内投与 (IN) する
- MDZのINはDZPの直腸内投与およびMDZのIV投与よりも速効性・有効性ともに優れている
 - vs. Rectal-DZP: Charalambous et al. JVIM 2017
 - vs. IV-MDZ: Charalambous et al. JVIM 2019
- INには粘膜投与デバイス (MAD) を用いた鼻腔内噴霧が有効
 - 鼻粘膜から嗅神経や三叉神経を介し、肝臓やBBBを通過せずに直接脳内へ浸透し作用する
 - 日本ではフジメディカル社製、ファインアトマイザー・ネイザルが相当



血液検査項目

- 特発性てんかんのTier IにおけるMDBの項目; CBC, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca, P, ALT, ALP, Bil, BUN, Cre, TP, Alb, Glu, TCho, TG, TBA or NH₃, (CK, CRP/SAA)
- 発作中または発作後であるため、高/低Glu, 高NH₃, 高CKは一般的に認められる; これらの異常値が必ずしも原因疾患 (ex低血糖症, 肝性脳症など) を示唆するわけではない
- 血液ガス
 - 多くの場合、代謝性アシドーシスが観察される…通常SEが終息すると改善する
 - 呼吸性アシドーシスが認められる場合、酸素吸入や気道確保の介入が必要
- 可能であれば投与中抗てんかん薬の血中濃度測定

STEP 2-1: ベンゾジアゼピン反復投与・フェノバルビタール負荷投与 – 確立した重積

- STEP 1のMDZ/DZPの1回投与で終息しない、あるいは3時間以内に再燃する場合、BZDをあと2回反復投与する (初回と合わせて合計3回)
 - ミダゾラム (MDZ) 0.2-0.3 mg/kg, IN/IV
 - ジアゼパム (DZP) 0.5-2.0 mg/kg, IN/IV } × 2回
- 患者がフェノバルビタール (PB) を常用しておらず、また肝障害がない場合にはPBの負荷投与 (急速飽和) を行うことができる
 - フェノバルビタール (PB) 4.0 mg/kg, IV, 30分おきに4回
 - たいていの患者は途中で強い鎮静状態に陥る
 - これで終息した場合は、以降2.0 mg/kg, BID (PO/IV) で治療継続



STEP 2-2: レベチラセタムorホスフェントイン静脈内投与
- 確立した重積

- BZDの反復投与 (or PBの負荷投与) でも終息しない、あるいは3時間以内に再燃する場合は以下の方法を行う
 - **レベチラセタム (LEV) 30-60 mg/kg, 5分かけてIV** - Hardy, et al. JVIM 2012
 - 静注薬がない場合、経鼻胃カテーテルで破砕した錠剤をお湯で溶かして投与することもできる
 - **ホスフェントイン (FOS) 22.5 mg/kg, slow (75mg/min) IV** - Patterson, et al. Epilepsia 2015



STEP 2でのその他の処置

- モニタリング: 目標値
 - 呼吸: 8-30 BPM
 - SPO₂: >95% (可能ならETCO₂: 35-40 mmHg)
 - 心電図: HR 犬 60-120, 猫 140-180 BPM; 不整脈なし
 - 血圧 (非観血的): MAPで70-120 mmHg
 - 体温: 36.5-39.5°C
- 酸素給与
 - チアノーゼ, 呼吸性アシドーシス, SPO₂/ETCO₂に問題がある場合
 - 酸素ケージあるいはマスク給与で改善がない場合, 挿管して積極的に介入する
- 経鼻胃カテーテルの設置
 - この後の経口抗てんかん薬投与および栄養管理のため
 - 気道への誤挿入がないかどうかを使用する度に確認すること

STEP 3: ミダゾラムあるいはプロポフォールによる持続点滴
- 難治性重積

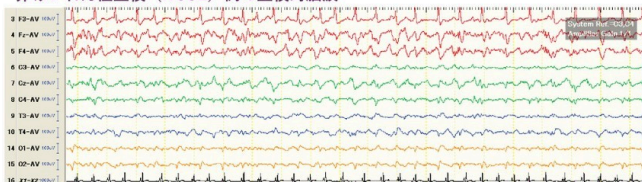
- STEP 2の処置でも発作が終息しない、3時間以内に再燃する場合は、以下いずれかの持続点滴 (CRI) による麻酔 (昏睡) 治療 (全く発作が無い状態) を12-24時間行う
 - **ミダゾラム (MDZ) 0.1-0.3 mg/kg/hr**
 - **プロポフォール (PRO) 2 mg/kg程度で導入・挿管後に1-6 mg/kg/hr**
 - MDZで無効の場合PROへ移行はあり
- 12-24時間継続した後に、2-4時間毎に25%ずつ漸減し覚醒させる
- 人工呼吸が必要な場合 (特にPRO) では100%酸素ではなく空気による換気
- サクションによる気道内分泌液の吸引除去
- スフィンクス (腹臥位+頭部挙上) 体位が望ましい
 - 横臥位の場合は定期的に体位変換すること

STEP 3でのその他の処置

- 理想的にはCRIによる麻酔治療中は連続的脳波モニタリング
 - 発作活動が無く、フラットorバースト・サプレッションパターンで維持できるのが理想 = 外科麻酔期 (Stage III) の麻酔深度に相当
- 近隣にMRIがあれば、この治療中にMRI撮影を行い、構造的てんかんand/or 発作性脳障害や頭蓋内圧亢進所見の有無を確認
 - 重度の頭蓋内圧亢進所見がない場合はCSF検査も実施 = 脳炎の診断・除外
 - 脳炎が診断された場合にはステロイド療法やシトシンアラビノシド療法の開始
 - 頭蓋内圧亢進所見がある場合、濃グリセリンやマンニトール投与
- 経鼻胃カテーテルを介した日常的な経口抗てんかん薬の継続投与

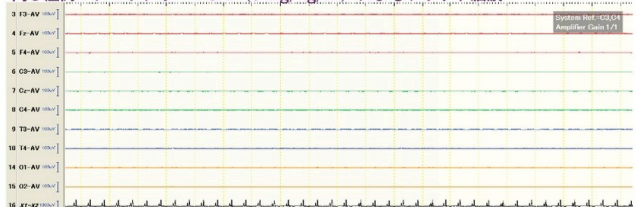
脳波モニタリングの例

非けいれん性重積 (NCSE) 例の重積時脳波

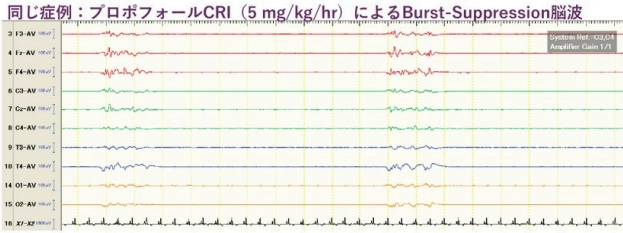


脳波モニタリングの例

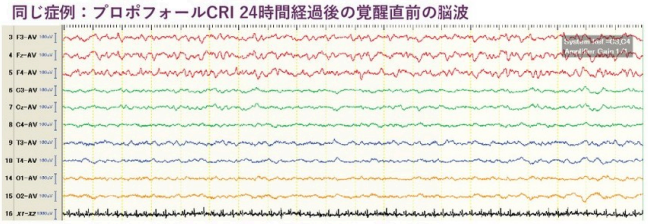
同じ症例: プロポフォールCRI (6 mg/kg/hr) によるフラット脳波



脳波モニタリングの例



脳波モニタリングの例



ワイヤレス生体計測装置
PolyMate Mini AP108
Windows Single-Point Amplifier System

ポリメイトに待望の小型ワイヤレスモデルが登場
Bluetooth®内蔵・約80gの超軽量!

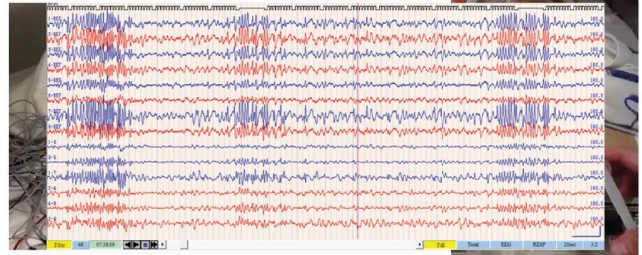
簡易脳波測定装置（ポリメイトミニ）のススメ

● 簡易脳波測定装置（ポリメイトミニ）のススメ

● 簡易脳波測定装置（ポリメイトミニ）のススメ

Miyuki Giken

ポリメイトミニでの重積脳波モニタリング例



STEP 4：MDZ/PROのCRIでも終息しない -超難治性重積

- ① MDZ/PROのCRIに追加してイソフルレン（1.0-2.0 MAC）の吸入麻酔
 - ② ケタミン5 mg/kgのIV，効果があれば5 mg/kg/hrでCRI
 - ③ アルファキサロン 1-2 mg/kgのslow IV，効果があれば1-6 mg/kg/hrでCRI
 - ④ メドミジン 20-40 μg/kg IV or デクスメドミジン 1-5 μg/kg IV
 - ⑤ 緊急的てんかん外科として脳梁離断術
- いずれの方法もエビデンスレベルは低い
- 個人的には①→③→②or④or②+④，オーナーが希望すれば⑤あるいは安楽死
- ②+④についてはBZD+PRO-CRIで難治だった3例の報告あり（Gioeni et al. JVECC 2020）
 - KET 1mg/kg 5min-IV後，DEX 3μg/kg 5min-IV，その後KET 1mg/kg/hr + DEX 3-7μg/kg/hrで12時間

重積中の抗てんかん薬療法

- 重積中も重積前から投与しているAEDは継続する必要がある
 - 経鼻胃カテーテルの重要性
- PBIは注射薬によるIV, IM, SCでの継続or経鼻胃カテーテル経由でPO
- 経鼻胃カテーテルの装着が可能な場合
 - ZNSはコンセーブ錠であれば直腸内投与が可能
 - 経口投与量の1.5-2倍のコンセーブ錠を50℃前後のお湯で溶かして懸濁液（2-5cc）とし，直腸内注入
 - KBrの直腸内投与：常時KBrを処方されている場合はPOと同量のKBr溶液を直腸内投与
 - KBrの直腸内負荷投与：100mg/kgを4時間間隔で6回投与。

重積終息後の抗てんかん薬療法

- 重積時or重積直前の血中濃度が判っている場合、目標値（25%増）を設定し増量
- 重積治療中にPB負荷投与で終息した例では、終息後もPBによる治療を継続
- ただし既にPB上限or肝障害でPB利用不可の場合；ZNS, LEV, KBrの考慮
 - ZNSの負荷投与：初回のみ12.5mg/kgで投与，移行通常量（5mg/kg）
 - ZNS通常量 + LEV（5日間）：ZNSが定常状態に到達するまでLEVで補助
- 猫の場合はPBまたはLEVで治療
 - PB/LEVが無効な場合にZNS, DZPまたはLZP

重積の予後

- データは少ない
- 犬156例の群発／重積の回顧的研究 –Bateman et al. JAVMA 1999
 - 25%が死亡または安楽死
 - GMEによる重積，6時間以上の重積，NCSEの予後が悪い
- 犬88例の重積の回顧的研究 –Zimmermann et al. JVIM 2009
 - 34%が死亡または安楽死
 - STEP 1で終息できたのは11%
 - 構造的てんかんの重積の予後が最も悪く，反応性発作（急性症候性発作）の予後が良い