



NAGOYA UNIVERSITY
HOSPITAL

2022年度第2回てんかん診療支援コーディネーター研修会

てんかん重積状態の診療

名古屋大学大学院医学系研究科
障害児(者)医療学寄附講座

夏目 淳

© 2015 NAGOYA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

1

てんかん発作、てんかん重積状態とは



NAGOYA UNIVERSITY
HOSPITAL

てんかん発作 Epileptic Seizure

→ てんかん患者さんの発作？ **×**

てんかんを持つ患者さんでなくても良い。

急性症候性発作(急性疾患に伴う発作)、熱性けいれんなども含む

てんかん重積状態 Status Epilepticus

も同様に、**てんかん患者さんの発作に限らない。**

けいれん発作、けいれん重積ではいけないの？

→ けいれんするとは限らない

© 2015 NAGOYA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

2

てんかん重積状態の定義

ILAE (International League Against Epilepsy)、国際抗てんかん連盟による定義

1964、1970

発作が長時間持続または頻回に反復し、
固定(fixed)、永続的(enduring)になった状態

1981

発作が長時間持続または頻回に反復し、
発作間に(脳機能の)回復のみられない状態

長時間が何分かの定義はなかった。

1993 疫学研究のガイドライン

30分以上持続する発作、
または複数回の発作でその間に脳機能が回復しない状態

3

なぜ30分？

Meldrum et al. 1973

ビククリン静注で全身けいれんを誘発したBaboon

15例中10例 脳障害

82分以上の発作で、大脳新皮質、小脳、海馬に障害

ヒトでも30分以上のてんかん重積状態は脳障害を引き起こす可能性がある
と考えられた。

ただし、ヒトによるエビデンスは十分ではない。

(原疾患による脳障害とてんかん重積状態による二次的な障害の区別の困難)

4

重積状態を30分以上と定義することへの批判

ヒトにおける発作は5～10分以内に自然におさまることが多い

- それより長く続く発作を治療しなければ、30分以上の持続になる可能性
- 発作が長く続いているほど、発作は止まりにくくなる
- 30分までは大丈夫との誤解を生む可能性

Lowenstein et al. 1999

Operational definition (実地用定義): 成人および5歳以上の小児の全般性のけいれん性てんかん重積で5分以上の持続する単発の発作または複数回の発作で発作間に意識が回復しないもの

5

新しいてんかん重積状態の時間の定義 (2015)

A definition and classification of status epilepticus

– Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus –

Trinka E et al. Epilepsia 2015

time point 1 (t1)

should be regarded as continuous seizure activity **持続する発作活動**

time point 2 (t2)

risk of long-term consequences **長期的な後遺症の危険**

t1 と t2 の時間をてんかん重積のタイプによって決めることを提唱

	t1	t2
強直間代発作	5分	30分
意識障害を伴う焦点発作	10分	>60分

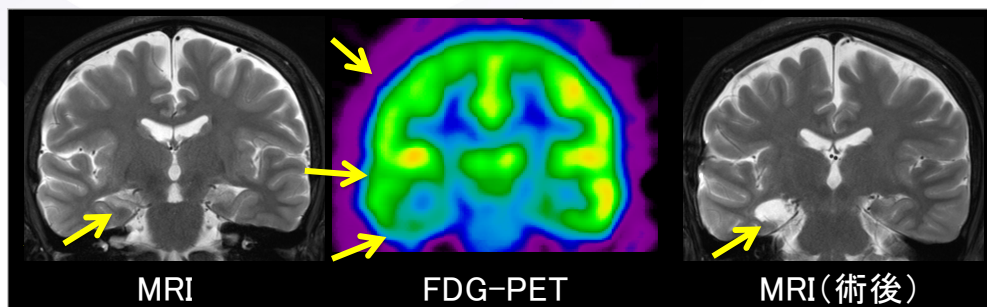
持続時間について2段階の定義になった。

t1を超えれば薬剤投与の適応、t2を超えれば後遺症の考慮が必要

6

内側側頭葉てんかん(MTLE)

発症年齢: 10歳代前後
発作: 前兆(胃部不快感など)、意識減損、自動症
画像、病理: 海馬硬化症
治療: 薬に抵抗性 てんかん外科手術が有効
乳幼児期に熱性けいれん重積状態(30-40%)



7

熱性けいれん重積状態(FSE)と内側側頭葉てんかん(MTLE)

MTLEからみたFSE

Cendes et al. 1993

43例のMTLE

15例(35%)が遷延する熱性けいれん重積状態(FSE)の既往

FSEの既往のある患者で海馬や扁桃体の萎縮が強い

FSEからみたMTLE

Annegers et al. 1987

36例のFSE(30分以上) → 非誘発性発作の発症 7例(19%)

Awaya et al. 1992

30例のFSE 5~21年の経過観察 → 6例がてんかん発症 3例(10%)がTLE

Tarkka et al. 2003

24例の初発熱性けいれん重積状態 平均12年の経過観察 → MRIで海馬硬化0例

8

熱性けいれん重積状態と内側側頭葉てんかん

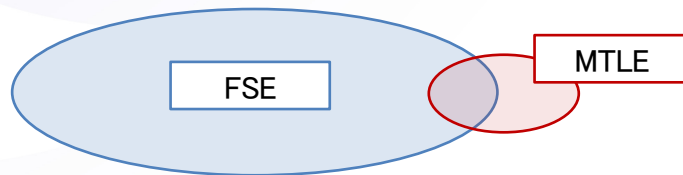
内側側頭葉てんかんの患者において、
乳幼児期の熱性けいれん重積(FSE)は多い。



FSEを起こした乳幼児を追跡しても
内側側頭葉てんかんを発症する患者はまれ。

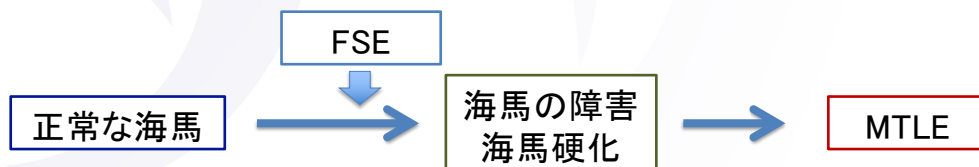


後に内側側頭葉てんかんを発症する患者は、
熱性けいれん重積の中でも特殊なサブグループ



FSEとMTLEの因果関係は？

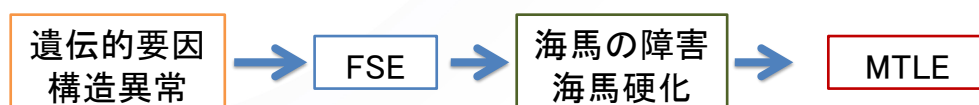
1) 海馬無罪仮説



2) “もともとあった”仮説



3) 2 ヒット仮説



- 米国FEBSTAT Study
 - 30分以上のFSE 199例を前方視的に登録
 - FSE 72時間以内に頭部MRI:
海馬のT2高信号 22例(11.5%)、海馬の形態異常 20例(10.5%)
 - FSE 72時間以内に脳波:
局在性徐波 47例(24%)、局在性抑制 25例(13%)
焦点性てんかん放電 13例(6.5%)
 - 血中HHV-6、HHV-7
 - 154例で髄液検査
 - 認知機能
 - 長期予後評価

Shinnar et al. 2008, Hesdorffer et al. 2011, Shinnar et al. 2012, Epstein et al. 2012, Frank et al. 2012, Nordri et al. 2012, Hesdorffer et al. 2013, Lewis et al. 2014, Seifeld et al. 2014, Chan et al. 2015, Weis et al. 2016, Gallentine et al. 2017.

© 2015 NAGOYA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

11

FSE後早期のMRIで海馬の異常が見られる頻度

	患者数	海馬高信号の頻度	発作持続時間	撮像時期	撮像法
Natsume 2007, Yokoi 2019	22	27%	≥30分	3日以内	DWI
Shinnar 2012	199	11.5%	≥30分	3日以内	T2WI
Tanabe 2011	59	2%	≥15分	7日以内	T2WI
Provenzale 2008	11	64%	≥30分	3日以内	T2WI
Hesdorffer 2008	28	4%	≥15分	7日以内	T2WI

撮像時期、発作持続時間が検出率に影響

ただし、撮像が早すぎる(発作数時間以内)と所見がまだみられない可能性もあり。

© 2015 NAGOYA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

12

海馬の先天的な形成異常

皮質形成異常、MTLEで海馬の形態異常の報告あり

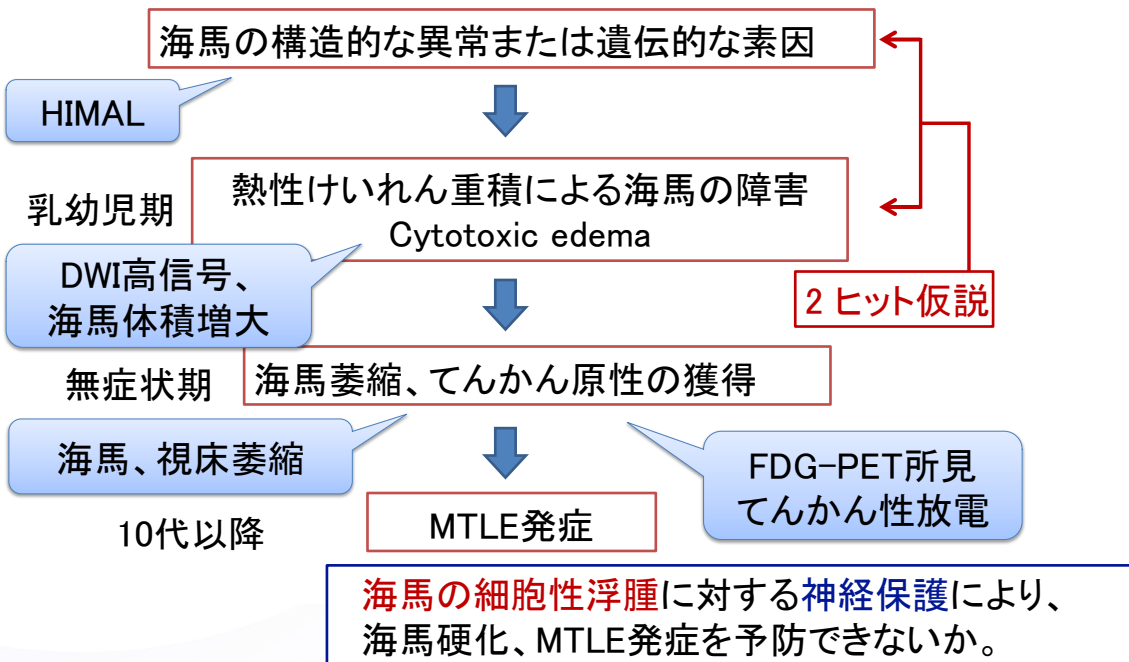
熱性けいれん重積においても報告あり

HIMAL (Hippocampal malrotation)

胎生期に側頭葉の内側で海馬が反転して形成されるのが
不良な場合にみられる所見。

FEBSTAT研究: FSE 199例中15例(7.9%)

FSEとMTLEの発症機序(仮説)



- **抗発作薬の早期投与**
発作持続の長い例で海馬の浮腫、後の萎縮
→ **発作時間の短縮によって海馬を保護できる可能性**
- **海馬障害の早期検出**
海馬のDWI高信号が起きる前から、海馬障害例を検出できないか
- **海馬のCytotoxic edemaに対する治療薬**
海馬に対する神経保護治療で、海馬萎縮の予防、軽減ができないか

てんかん発作が始まった！大変！

- - ・ **あわてないことが大事。**
多くの発作は5分以内に止まります。
 - ・ **けがのないようにねかせて、様子を見ましょう。**
 - ・ **症状を良くみておこう。**
(開眼している？ 目や顔の向きは？ 呼びかけに反応？
手足は突っ張っている？ がくがくしている？ 力が抜けている？)
 - ・ **何をしているときに起こったかも大事。**
 - ・ 発作が起きた**時刻、続いた時間**を確認。

5分以上止まらなかったら → 救急車を呼びましょう。

発作のFirst Aidで重要なのは安全確保！

家や学校などで発作が起こった場合

●けいれんするタイプなら

- ・ 危険なものを遠ざけて、
安全なところで横にする。
- ・ からだや顔は横に向けて(吐いた物で窒息しないように)、あごを上げて呼吸しやすくする。
- ・ **口に何かをくわえさせるのはダメ。**



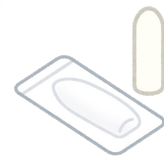
●意識が悪くなるタイプなら

- ・ **周囲の安全の確認**
- ・ うろうろ歩き出すこともあるが、無理に押さえ込まない。一定の距離を保って観察。
- ・ **けいれんや急に倒れることもあるので注意。**



ジアゼパム坐薬(ダイアップ®)について注意！

日本では発作時や発作後によく使用されます。
(海外のジアゼパム注腸は液剤やゲル)



ジアゼパム坐薬は有効血中濃度になるのが投与してから約30分後と報告されており、早急に発作を止める目的には向かない。

ジアゼパム坐薬に期待しすぎない。

ジアゼパム坐薬を使用しておくことで医療機関へ搬送する間に効果がみられる可能性はあり。

小児てんかん重積状態に対する非静注MDLとDZP静注とのランダム化比較試験

	症例数	投与経路	対照	発作消失率	消失までの時間	有害事象
Chamberlain 1997	24	MDL筋注	IV DZP	有意差なし	IM MDLで短かった IM MDL 7.8±4.1分、IV DZP 11.2±3.6分	記載なし
Lahat 2000	47	MDL鼻腔	IV DZP	有意差なし	IN MDLで短かった IN MDL 6.1±3.6分 IV DZP 8.0±0.5	重大な副作用なし
Mahmoudian 2004	70	MDL鼻腔	IV DZP	有意差なし	IV DZPで短かった (ルート確保の時間含まず) IV DZP 2.94分 IN MDL 3.58分	重大な副作用なし
Shah 2005	115	MDL筋注	IV DZP	有意差なし	IM MDLで短かった IM MDL 97.22秒 (15-240), IV DZP 250.35 秒 (90-300)	IV DZPで10%に 血栓性静脈炎
Talukdar 2009	120	MDL口腔	IV DZP	有意差なし	Buc MDLで短かった Buc MDL 2.39±1.04分、IV DZP 2.98±1.01分	重大な副作用なし
Javadzadeh 2012	60	MDL鼻腔	IV DZP	記載なし	IN MDLで短かった IN MDL 3.16±1.24分、IV DZP 6.42±2.59分	SpO ₂ 、HRに差なし (5分後 IN MDL 87- 100%, IV DZP 88- 100%)

注: MDL鼻腔、MDL筋注、DZP注腸は日本ではてんかん重積状態に対して国内未承認

© 2015 NAGOYA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

19

ミダゾラム口腔用液(ブコラム®)



- 2020.12月にミダゾラム口腔用液が市販
適応: 小児(18歳以上は未承認)
- 頬の中に注入(飲み薬ではありません)
- 病院の救急外来でも使用するようになってきている。
- 2022年7月19日、内閣府、文部科学省、厚生労働省から
「学校等におけるてんかん発作時の口腔用液(ブコラム®)の投与について」の
事務連絡

© 2015 NAGOYA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

20

初期治療薬投与後の治療:小児けいれん重積治療ガイドライン2017から

- ベンゾジアゼピン系の静注で発作が消失しない場合の選択肢
 1. フェニトイン/ホスフェニトイン、フェノバルビタール
 2. 原則、ミダゾラム持続静注は第二選択薬として推奨しない
(ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性と考え、)
- ベンゾジアゼピン系で発作消失後の再発予防薬の追加
 1. 有効性の明確なエビデンスはない
 2. ミダゾラム持続静注を行う際は脳波モニタリングが推奨される。
- ICU入室を考慮する目安
全身状態不良、人工呼吸管理が必要、
第二選択薬で発作が止まらないか1時間以上要した場合

© 2015 NAGOYA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

21

ICU脳波モニタリング

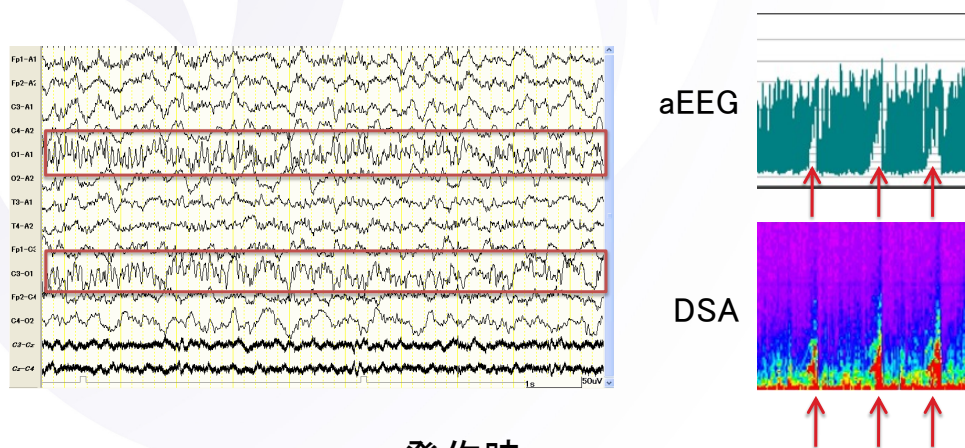


- Electrographic Seizure
脳波上の発作
てんかん放電が2.5Hz以上またはEvolutionを示し、10秒以上持続
- NCSE : Non-Convulsive Status Epilepticus
非けいれん性てんかん重積状態
運動症状が主体でない発作の重積状態
 - 全般性 (欠神発作重積状態)
 - 焦点性 → ICU脳波モニタリングの主な対象

© 2015 NAGOYA UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE

22

aEEG・DSAによる発作の検出



発作時

- aEEG: 最少振幅値の上昇
- DSA: 暖色系の立ち上がり

まとめ

- てんかん重積状態の二段階の定義が提案されています。
- てんかん重積状態による脳障害を防ぐには発作自体を止める必要があります。
- 速効性のある非静注薬が初期治療薬として有効です。
- 難治のてんかん重積状態ではICU脳波モニタリングが必要になります。