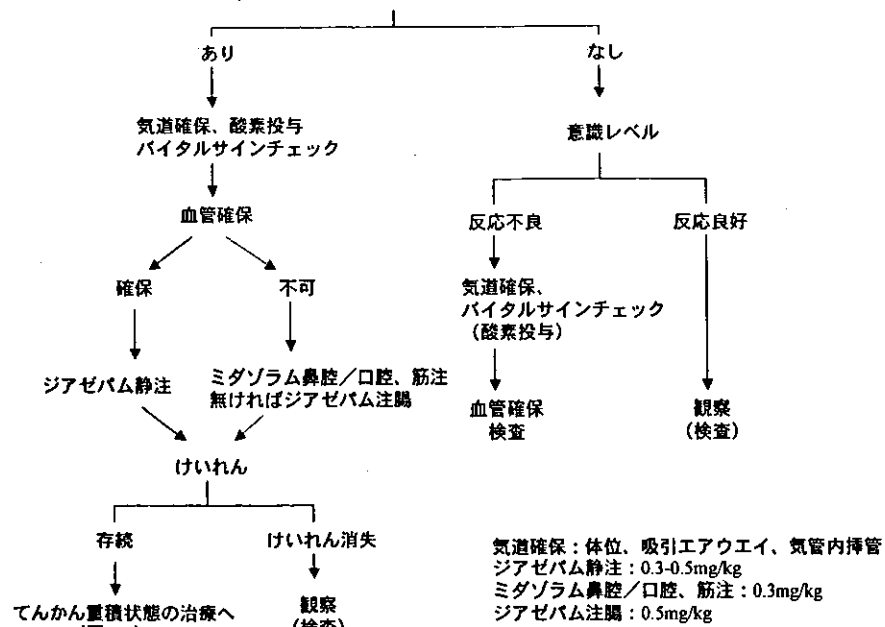


図3来院時の治療手順(案) 到着時けいれん



気道確保: 体位、吸引エアウェイ、気管内挿管
 ジアゼパム静注: 0.3-0.5mg/kg
 ミダゾラム鼻腔/口腔、筋注: 0.3mg/kg
 ジアゼパム注腸: 0.5mg/kg

てんかん重積状態の治療へ (ジアゼパム無効の場合)

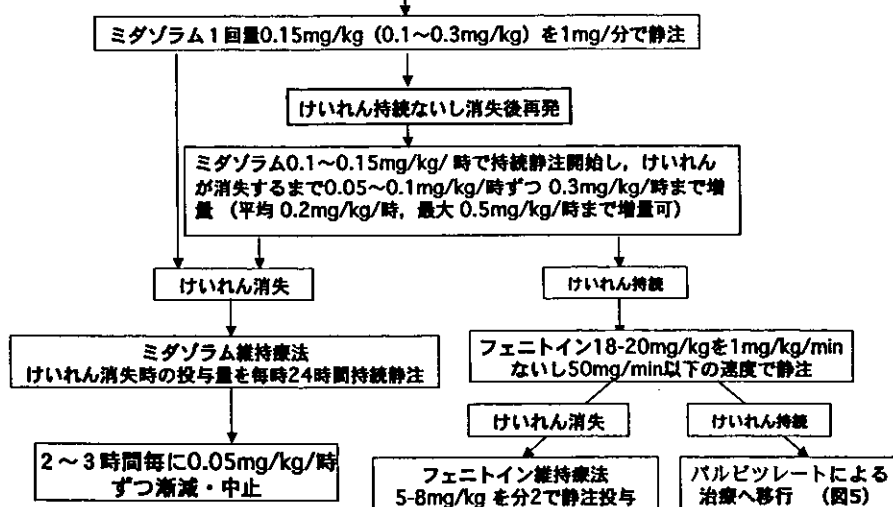
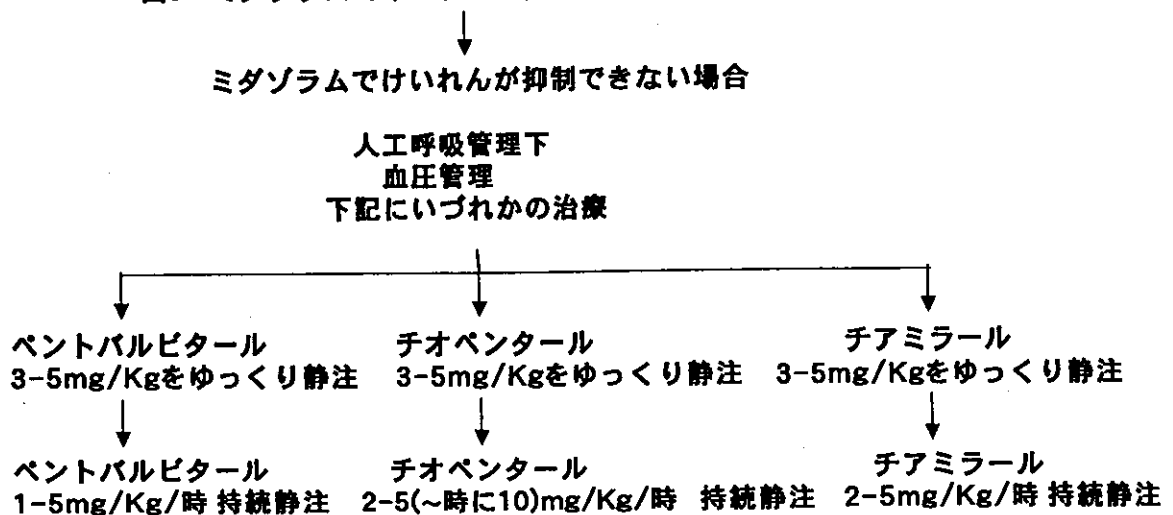


図4 ジアゼパムで頓挫不可能であった場合:ミダゾラム静注治療方式 (案)

ジアゼパムで頓挫不可能の場合、ミダゾラムが使えない場合か原因疾患によっては現状ではフェニトインが第二選択薬となる (ミダゾラムの適応は現状では「全身麻酔の導入維持」と「集中治療での人工呼吸中の鎮静」であり、抗けいれん剤としては、有効性を示す論文が多数あり本邦でも多く使用されているが厳密には適応外使用となる)

図5 ミダゾラムでけいれんが抑制できない場合 (案)



おり、このために使用に当たっては informed consent が必要である。

注3. ミダゾラムで治療したてんかん重積状態(479 機会)とリドカインで治療したてんかん重積状態(257 機会)の症例に関する後方視的多施設共同研究(大澤班)によると、死亡は20例(2.7%)であった。このうち急性脳症が13例(1.7%)であった。--両薬剤使用と患者死亡との因果関係について検討したが、全例に認められなかった。

3-1-3) 抗けいれん剤の持続静注からの離脱

熱性けいれんや良性乳児けいれんなどの重積の場合には、持続静注治療時間が短くてすむことが多く、その後の抗てんかん薬投与の必要性もないため、持続静注治療はそのまま漸減する(ミダゾラムは図4Aに示すように2-3時間毎に0.05mg/kg/時ずつ漸減中止する)。

脳炎・脳症の場合には、持続静注治療期間が長期に及び、その後も一定期間は再発に備える必要がある為、フェノバルビタールに置換して漸減中止する。すなわち、フェノバルビタール15-20mg/kgを1回量投与(筋注、経口、坐薬)し、引き続き5mg/kg/dayの維持量を分2(筋注、注入、坐薬)で継続投与し、血中濃度を有効濃度に維持した上で、持続静注治療を漸減中止する。なお、バルビタール持続静注治療を導入した特異な脳炎-脳症後てんかんの1群や、重篤な急性脳症などでは、漸減を試み、再発するなら非経静脈的フェノバルビタール大量療法を行うことがある^{1), 2)}。

てんかんの場合には、持続静注治療中に経口抗てんかん薬の調整を行い、発作抑制状態をみながら持続静注治療を漸減中止していくが、漸減中に発作が頻発した場合には一時的にフェニトイン静注やDZP坐薬、フェノバルビタール坐薬を併用して発作抑制をはかることがある³⁾。

3-2 治療ガイドラインで推奨された治療法以外の選択肢について

現在、日本においてけいれん治療目的で使用されているその他の薬剤は、静注薬としてPHT、lidocaineである。また、筋注薬、坐剤としてPB、坐剤または注腸薬としてDZP、抱水クロラールがある。血中濃度の上昇速度を考慮すると、けいれん重積症の初期治療に対して実際に使用されるのは、DZP注腸、PHT静注、lidocaine静注に限られる。PBについては、難治性けいれん重積症の遷延期または治療維持などを目的に大量療法が行われることがある¹⁾。

PHT静注は欧米のガイドラインには第2選択肢として記載されている。日本においても、従来の治療ガイドラインにはDZP後の第2選択肢として記載されており、臨床現場での使用経験も多い。けいれん治療としての適応が認められている。しかし、その有効性については、静注に時間を要するため単独での初期治療としては有効性が低い。DZPとの併用療法、他の治療法によって発作抑制された後の維持療法、または他剤無効例での選択肢として有用である。また、副作用としての意識水準の低下や呼吸抑制が少ないために、呼吸抑制に対する十分な対応ができない環境では選択肢として有用である。

副作用として不整脈、血圧低下が認められ、血管に対する刺激性が高いために緩徐に静注する必要がある。血管炎によって輸液ラインの閉塞や組織障害の可能性がある。

使用法は、18-20mg/kgを1mg/kg/分以下の速度で緩徐に静注する。これによって25-30μg/mlの血中濃度が得られる。できるだけ点滴刺入部位の近くから静注する。主薬が析出するため輸液製剤に併用することはできず、静注の前後に輸液ラインを生理食塩液によってフラッシュする必要がある。閉塞と血管障害を防ぐために、静注の間も適宜生理食塩液でフラッシュする。

Lidocaineのけいれん治療への使用は、適応症として認められていない。欧米のガイドラインにも記載はなく、文献も1980年代に少数例での報告^{2), 3)}があるに過ぎない。最近では日本における使用報告が多くみられる^{4), 5), 6)}が、有効性を他剤と比較した研究はない。多数例の報告は服部らの全国調査成績⁷⁾があるが、同時に調査が行われたmidazolamとの比較では(選択にバイアスがあるものの)有効性は低い傾向にある。意識抑制、呼吸抑制がみられないという利点がある。従って、個々の発作間隔があく発作頻発例、軽症下痢にともなう機会性けいれん、良性乳児けいれんなどの特殊な事例や、midazolam無効例などに試みられる場合がある。

使用法は、1-2mg/kgを不整脈に注意しながらゆっくり静注する。有効であれば希釈して2-4mg/kg/時で持続静注する。有効血中濃度に関する明確な基準は報告されていない。

けいれん発作発症後に病院外で使用できるのはDZP坐剤、PB坐剤である。いずれも血中濃度の上昇速度⁸⁾を考慮すると、重積症治療としてはふさわしくない。DZP注腸製剤の血中濃度上昇は静注に匹敵する⁸⁾が、日本では注腸製剤は発売されておらず、一部施設で自家製剤として調製しているが、原則としては適応外使用にあたる。病院到着後、輸液ラインの確保が困難な場合に静注用製剤を転用して注腸しているが、これも適応外使用にあたる。抱水クロラールは末を微温湯に溶かしてけいれん発作抑制のために注腸することが認められている。

使用法はDZP注腸液として0.5mg/kg、抱水クロラールは30-50mg/kgを注腸する。抱水クロラールのけいれんに対する有効血中濃度、動態に関する情報はないが、睡眠導入目的での使用経験から20分程度で効果発現すると考えられる。

図6.特殊な場合の治療 (案)

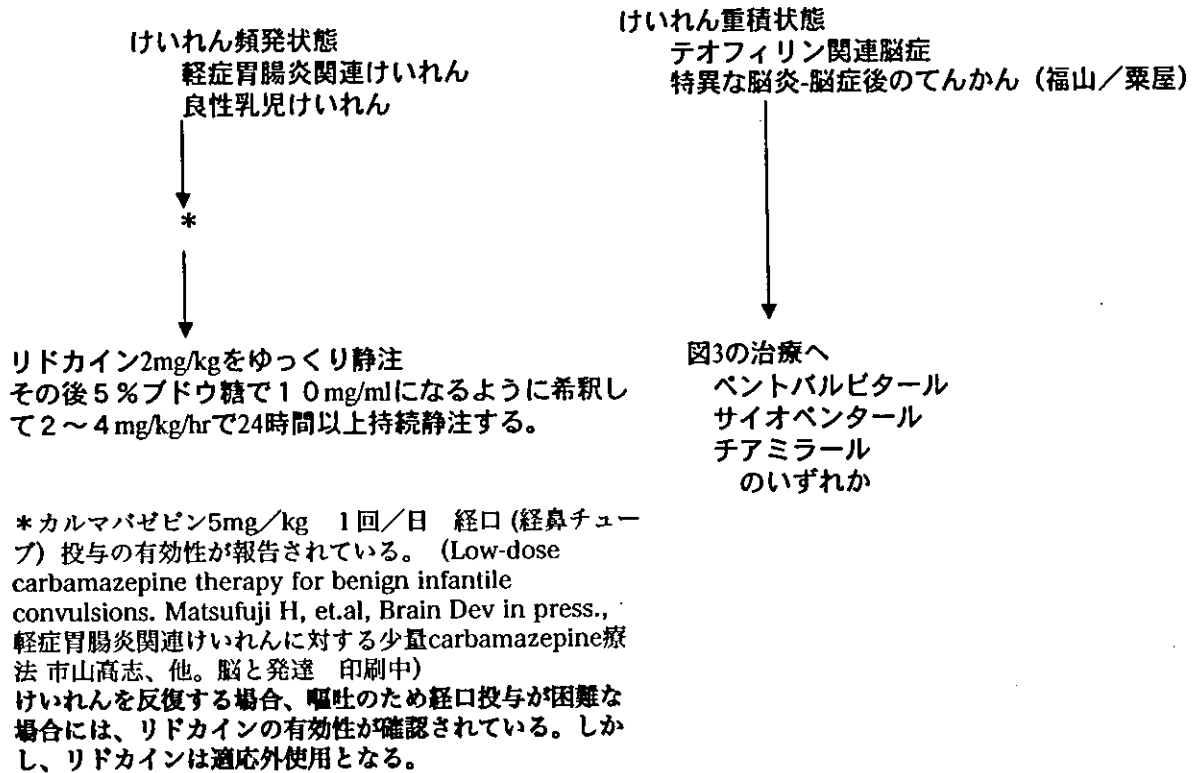
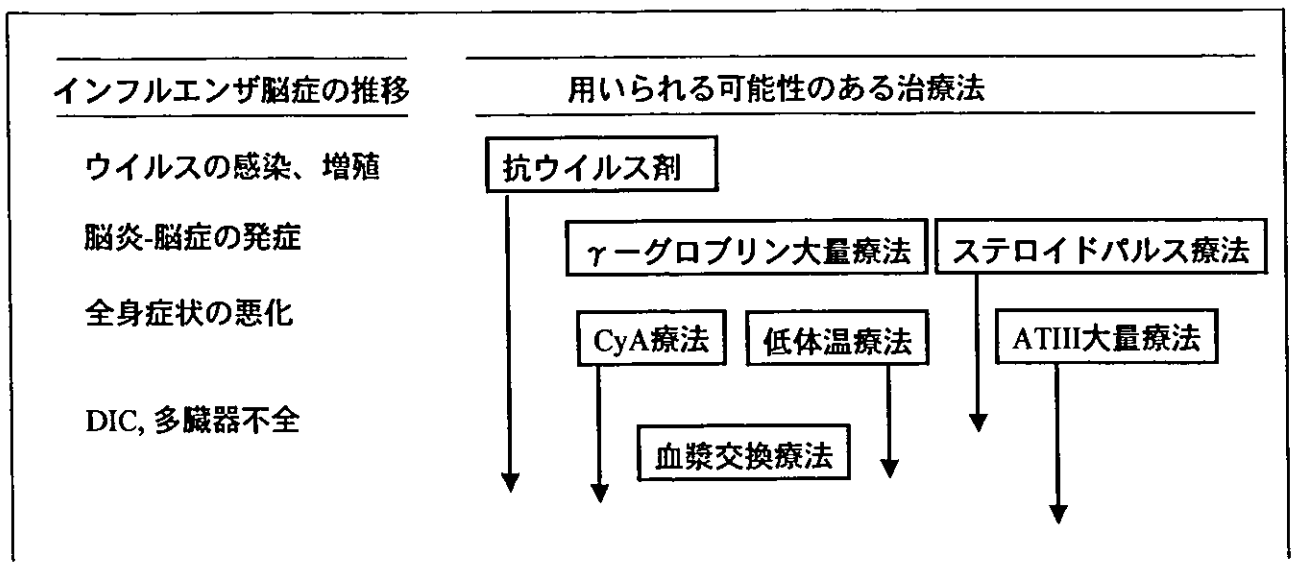


図7.インフルエンザ関連の脳症に対する特殊な治療法 (案)
(インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会)



CyA : cyclosporinA
ATIII : アンチトロンビンIII

3-3. 基礎病態と特異的治療

3-3-1) 乳児重症ミオクロニーてんかん(SME, severe myoclonic epilepsy)

乳児重症ミオクロニーてんかんは乳児期に重積状態を合併しやすい、予後不良な疾患である。SCN1A 遺伝子異常が高率に認められ、原因として Na チャネルの異常が想定されている¹⁾。臨床的特徴から診断がなされている²⁾。

臨床的特徴

- (1) 1歳未満に全身性あるいは一側性のけいれんで発症
- (2) けいれんは入浴、発熱で容易に誘発される
- (3) しばしば重積状態になる。
- (4) 複雑部分発作も高率に認められる。
- (5) 1歳過ぎからてんかん性ミオクロニー発作と非定型欠神が追加出現する典型的症例と、これを欠く非典型的症例 (borderline SME) がある。
- (6) 難治であり、治療法も定まったものは無い。
- (7) ほぼ全例に知能障害を残し、知的予後はきわめて不良である。

乳児重症ミオクロニーてんかんによるけいれん重積状態に対する特異的治療法はないが、体温上昇を避ける事、発熱後は物理的手段を用いても、すみやかに熱を下げる事が重要である。また、光過敏性があれば誘発可能な視覚刺激を避ける。

3-3-2) インフルエンザ脳炎・脳症

臨床的特徴

- (1) 好発年齢は5歳以下特に1-3歳の小児である。
- (2) インフルエンザ感染に伴い、発熱後数時間から2日以内に発症し、意識障害や痙攣などの中樞神経症状を急激に呈する病態の総称である。
- (3) 急性壊死性脳症、出血性ショック脳症症候群、ライ症候群など種々の臨床型を呈することがある。
- (4) 中核となる病態は、脳浮腫である。
- (5) 多臓器不全や脳圧亢進に伴う脳ヘルニアが主なる死因である。高サイトカイン血症を伴う脳と全身の炎症性変化と続く脳浮腫を認める。

治療

根本的治療法はなく、他の脳炎・脳症と同様に対症療法が主体である。

- (1) 救急の初期対応：呼吸循環の確保、痙攣や低酸素血症による二次性脳障害の予防などが大事で、救急の初期対応が重要である。
- (2) 対症療法：輸液、呼吸循環管理、クーリング、高浸透圧療法およびデキサメサゾンによる抗脳浮腫療法、けいれん重積状態、播種性血管内凝固症、尿崩症に対する治療を行う。
- (3) 発熱に対する薬剤を使用する場合、アセトアミノフェンで対応し、ジクロフェナク酸、メフェナム酸は避ける。
- (4) インフルエンザ脳炎・脳症治療研究会より、特殊療法試案（ガンマグロブリン大量療法、抗ウイルス薬、メチルプレドニゾロン・パルス療法、アンチトロンビン大量療法、脳低体温療法、シクロスポリン療法、血漿交換療法等）が提案されている（図6）。

3-3-3) テオフィリン関連けいれん

テオフィリン服用中の患児がけいれん、意識障害をおこしたものをテオフィリン関連けいれんと定義する。下記のような臨床的特徴を有し、病歴と臨床症状から診断する。

臨床的特徴

- (1) 神経学的異常（知能障害、麻痺、てんかん、熱性けいれん）を有する小児に多い。
- (2) 6歳未満の小児に多い。
- (3) テオフィリン血中濃度が治療域以下でも認められる。
- (4) けいれんは遷延しやすく、治療に抵抗性であり、焦点性のものが多い。
- (5) 予後不良な場合が多い。

治療

DZP 静注が無効な場合が多く、テオフィリン関連けいれんと診断がつけば barbiturates(ペントバルビタール、サイオペンタール、チアミラール)の早期使用を考慮する(図5、7)。

予防法

乳幼児で発熱を伴っているような場合には可能な限りテオフィリンの使用は控える。止むを得ない場合は血中濃度をみながら乳児では5~10µg/ml以下、幼児では10~15µg/ml以下を目安に慎重に投与する¹⁾。テオフィリン使用時にけいれんの既往のある児には、原則として再び使用しない。

3-3-4) ウイルス脳炎/脳症

インフルエンザウイルス（他項を参照）および HIV を除くと、脳炎/脳症を起こしうるウイルスは日本では単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、日本脳炎ウイルス、EBV や HHV-6、ロタウイルス、ノロウイルスなどの下痢症ウイルスである。サイトメガロウイルスによる脳炎は免疫不全のある児のみに認められる。このうち単純ヘルペスウイルスによる脳炎が抗ウイルス剤による治療が可能である。同じβヘルペスウイルス群に属する EBV や HHV-6 による脳炎に対しての治療報告は散見されるが、十分なエビデンスはない。それ故、ここでは単純ヘルペスウイルス脳炎によるけいれん重積状態の治療について述べる。

臨床的特徴と臨床検査

一般に臨床の場で初期に単純ヘルペスウイルス脳炎の確定診断をするのが困難な場合が多い。以下のような所見から本症を疑う。

- (1) 髄膜刺激症状
- (2) 片側起始のけいれん重積状態
- (3) 髄液のウイルス性炎症所見（一般には細胞数および蛋白増加、糖値正常）
- (4) 頭部 CT 検査で側頭葉付近の低吸収
- (5) 脳波にて片側性の徐波、periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs)の持続
- (6) 頭部 MRI 検査で早期から片側性の海馬付近の T2 強調画像で高信号病変、あるいは拡散強調画像による同部位の病変
- (7) 種々の検体からヘルペスウイルスが同定されることは稀である。髄液の PCR が有効である場合がある。

治療

- (1) 全身管理：気道の確保，水分・電解質管理。
- (2) 抗ヘルペスウイルス薬の早期投与。

けいれんの発症初期に本症が疑われれば、ウイルス検査結果が出なくても疑いがあれば抗ウイルス薬を開始する。アシクロピルを通常 10mg/kg を 8 時間ごとに計 10 日間投与することが推奨されている。治療後の脳炎再発を防止する考えから、最近では 15mg/kg の 8 時間ごとの投与を計 14~21 日間投与することが提唱されている^{1, 2)}。

ヒト免疫グロブリンやメチルプレドニゾロンのパルス療法が推奨されることがあるが、十分な証拠はない。

- (3) けいれん発作のコントロール（図 3,4,5）。
- (4) 脳浮腫に対する治療：グリセオールまたはマンニトールの点滴静注。
- (5) 後遺症への対策。

治療に最善を尽くすが救命できても、残念ながら、急性期後に神経学的後遺症が残存する可能性が高いことを保護者に説明し理解をもとめることも必要となる。

3-3-5) 脳血管障害

動静脈奇形；脳血管炎：中耳・副鼻腔・咽頭の炎症に伴う脳血管炎、中枢神経感染症に伴うもの；外傷：咽頭の外傷後頭蓋外内頸動脈の閉塞；もやもや病；血栓栓塞症；心疾患に伴うもの、などがある。臨床的には、熱性けいれん重積症の形をとり、片麻痺や知能障害を残す例も多い。片麻痺を生じる例は古くから HHE 症候群（Hemiconvulsion Hemiplegia Epilepsy syndrome）として知られている。また、重積後数日して無熱性けいれんを数日間反復する例もあり、このような例も後遺症を残す。画像では急性期、部分的に脳浮腫、血流増加がみられ、やがて、萎縮してゆく。熱性けいれん重積症の予後は楽観できない。また、不顕性であった脳形成障害や周産期脳障害に低還流を伴ったもの（含：HHE 症候群）もある。

3-3-6) 特異な脳炎・脳症後てんかん（福山-栗屋）

診断は下記のような特異な臨床経過から診断する¹⁾。

臨床的特徴

- (1) 学童期以降の小児に多い。
- (2) けいれん重積状態の数日前に発熱が先行している。
- (3) 持続時間 2-3 分の二次性全般化する多焦点性発作が約 10 分間隔で頻発するようになる。
この発作は難治で数日間持続する。
- (4) 1 ヶ月程度の発熱と意識障害が続く。
- (5) 髄液細胞数は 100/3 以下、100mg/dl 以下の軽度蛋白上昇。

(6) CTは急性期には浮腫、回復期は脳萎縮を認める。

(7) 生命や運動機能の予後は良いが、複雑部分発作と知能障害を残す。

治療

特異な脳炎・脳症後のてんかん(福山-栗屋)はDZPやミダゾラムには無効で、診断がつけば早期にbarbituratesを使用する方がよい^{2), 3)}(図5, 7)。

3-3-8) ミトコンドリア異常症、有機酸代謝異常症

臨床症状として“けいれん”を呈するのはミトコンドリア異常症としてMERRF (mitochondria encephalopathy with ragged red fibers)、MELAS、Leigh 脳症、その他の代謝異常症としては尿素サイクル異常症(OTC、CPSI 欠損症、シトルリン血症、アルギノコハク酸血症など)、CPT(carnitine palmitoyltransferase) 欠損症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、プロピオン酸血症、カルニチン代謝異常症、高乳酸血症、高ピルビン酸血症(pyruvate carboxylase 欠損症、pyruvate dehydrogenase 欠損症)などがある。これらの疾患はともに細胞内エネルギー代謝の異常が表れ、高アンモニア血症¹⁾、代謝性アシドーシス²⁾、高乳酸血症³⁾、尿中・血中ケトン体高値が出現する。脳浮腫が出現しやすく、低血糖、DICなど全身の異常が認められることが多い。代謝異常症が疑われれば、正確な診断を行うために専門家に相談する。診断用の材料を保存する。

治療：治療法は各疾患により異なるが、基本的には以下のような点に配慮する。

- (1) 蛋白摂取制限と高カロリー輸液(糖質と電解質の投与；7.5~10%グルコース)、代謝性アシドーシスの補正(メイロンなど)を行う。しかしアルカローシスにしない。
- (2) 必要なら経中心静脈での高カロリーの投与(50~100Kcal/kg/day)
- (3) 輸液量の厳重な管理(脱水の治療と水中毒の予防をし、乳酸加輸液を行うのを控える。)
- (4) 高アンモニア血症の治療(Lカルニチン投与、アルギニン投与、血液透析、血液濾過など)Lカルニチンは有機酸血症では50~100mg/kg；カルニチントランスポーター欠損症には100~200mg/Kg(最大量2000mg経口分3)。L-アルギニンは初回量200~600mg/Kg静注、その後は血中アンモニア値を見ながら投与量を調整する。
- (5) 低炭酸ガス血症の予防
- (6) ビタミンC、B1、B6、B12、H(ビオチン)の投与
ビタミンC(100mg/日静注)、ビタミンB1(100~200mg/日静注、経口)、
ビタミンB6(40mg/Kg/日または500mg/日静注、経口)、
ビタミンB12(1~2mg/日静注、経口)、ビタミンH(10~40mg/日静注、経口)
- (7) 脳浮腫の予防(グリセオール禁忌)
- (8) 専門家にコンサルテーションを求める。診断用の検体を保存する。

3-3-9) 染色体異常症

400以上のてんかんを症状とする染色体異常が報告されている。これらの報告の中で、「てんかん」のみを症状とする染色体異常は極めて稀である。知能障害、出生前あるいは出生後の発育障害、奇形や顔面形成障害を伴ったてんかんの場合はその原因として染色体異常をまず考慮すべきである。

てんかんを合併する染色体異常として、ゲノム刷り込み異常によるAngelman症候群や脆弱X症候群、欠失によるWolf-Hirschhorn症候群(4p-)、Miller-Dieker症候群や1p36欠失症候群、環状染色体異常によるRing Chromosome 14やRing chromosome 20、などがある。けいれん性重積状態ではWolf-Hirschhorn症候群、Inv dup(15)、モザイク異常によるHypomelanosis of Itoなどを、非けいれん性重積状態ではAngelman症候群、Ring Chromosome 20などをまず考える。

染色体異常児に合併したてんかん重積状態は多くは頑固で繰り返す場合が多い。先に述べた図1, 2, 3に従って治療を進めるが、各症例によってどの薬剤でけいれんが頓挫できるか判明しておれば、その薬剤を第一選択にすべきである。

4【良性のため必ずしも治療を要さないが、頻発時には、重積に準じた治療が必要となるもの】

1 良性乳児けいれん、軽症胃腸炎関連けいれん

両疾患の診断は臨床症状からなされる。原則的には良性疾患である。しかし、両疾患のけいれん発作はともに頻発あるいは群発傾向があり、これら発作の抑制にはDZPが無効な場合が多い。

[良性乳児けいれんの臨床的特徴]

- (1) 無熱性けいれん発作で群発傾向があり持続時間は数分以内である。発作は一見、全身性强直間代性発作であるが、部分起始をもつ二次性全般化発作、複雑部分発作のみで終止することがある。
- (2) 発症年齢は3歳未満(80%は1歳未満の乳児)
- (3) 原因は不明

- (4) 精神運動発達は正常
- (5) 群発発作の頓挫には DZP が無効なことが多い

[軽症胃腸炎関連けいれんの臨床的特徴]

- (1) 短時間に複数回の無熱性けいれんを繰り返す。主に、全身性强間代性発作であり、
- (2) 痛み刺激や啼泣で誘発されることがある。
- (3) 好発年齢は6ヶ月～3歳
- (4) 発作間欠期には神経学的異常所見は見られない。
- (5) 血液検査、髄液検査に異常所見なし（原因不明）。
- (6) 頭部画像検査で異常を認めない。
- (7) 糞便からロタウイルス、小型球状ウイルス（SRSV）、アデノウイルスが半数の例で検出される。

[良性乳児けいれんと軽症胃腸炎関連けいれんの治療]

先に述べたように両疾患とも原則的には良性疾患であるが発作は頻発あるいは群発傾向があり（1歳未満にその傾向は強い）、DZPが無効な場合が多く、リドカインが有効である¹⁻²⁾。リドカインの使用法はまず2mg/kgをゆっくり静注し、けいれんが頓挫すれば、その後5%ブドウ糖で10mg/kgになるように希釈して2～4mg/kg/hrで24時間以上持続静注する（表5）。

軽症胃腸炎関連けいれんや良性乳児けいれんによる重積状態に対してはカルバマゼピン5mg/kg、1回/日経口投与が有効という報告がある。

5【小児てんかん性けいれん重積状態の再発予防と家庭での対応】

5-1) 再発の予防法

保健指導：小児のてんかん患者のけいれん重積の誘因としては、ほぼ多い順に、発熱（入浴後など軽度の体温上昇も含む）、難治てんかんのコントロール不良、怠薬やのみまちがい、抗てんかん薬の速すぎる中止や突然の断薬・不適切な変更、進行性疾患の病状進行、嘔吐・下痢を伴う感染症、脱水や不適当な輸液による電解質異常（低Na血症、低K血症、低Ca血症、低Mg血症）、睡眠不足、疲労などがある。これらを踏まえ、発作が機会関連性であった場合は、発熱などの発作誘発因子の機会を少なくする目的で生活上の指導を行う。その際には、極力児のQOLを損なうことのないよう、配慮されるべきである。

抗けいれん薬投与による予防^{1, 2)}：熱性けいれんなどの機会性けいれんの場合、抗投与によりけいれん発作の再発を予防する方法もある。ただし、必ずしも内服開始の初期から100%の効果が期待できるわけではなく、副作用にも考慮すべきである。

5-2) 家庭でのけいれん時の対応法

発作の際の家庭での対応について以下の点を指導しておく。

- (1) あわてないこと、おちつくこと。
- (2) 衣服を緩くし、特に首のまわりを緩くする。
- (3) 仰臥位にして顔と体を横に向け、頭部をそり気味にする。
- (4) 吐物、分泌物が口のまわりや鼻孔にたまっていたらガーゼで拭き取る。歯を食いしばっている時でも、口の中にもものを入れない。
- (5) 体温を測定し、発作の持続時間と性状を観察記録する。
- (6) 口から薬や飲み物を与えない。
- (7) 元に戻るまで必ず側にいる。
- (8) 5分以内で止まらなかったら救急車を依頼する。

DZP 坐剤の有用性（投与基準）

DZP 坐剤は利便性に富み、緊急時でも使用法が比較的容易である。緊急時でも使用可能で効果の期待できる手段を有していることで、保護者に安心感を与えることが出来る。ただし、頻発或いは群発発作時の再発予防効果についてのエビデンスはない。

ミダゾラムの粘膜投与

ミダゾラム 0.3mg/kg の鼻腔あるいは口腔粘膜投与が発作の頓挫に有効であることが報告されている³⁾。

4) 本剤は向精神薬であり、習慣性を有する注射薬であるため、患者さんによる院外使用は不可である。

VI 参考文献抄録 (ABSTRACT FORMA) 一覧

☆☆1-2-1) けいれん重積状態の疫学

1)

【タイトル】 Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984.

【著者名】 Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA.

【雑誌名】 Neurology 1998;50:735-41.

【レベル】

【目的】 初発のてんかん重積状態の患者の発生頻度を調査する。

【研究デザイン】 診療録による後方視的コホート研究

【研究施設】 Rochester Epidemiology Project の record-linkage system

【対象患者】 Minnesota 州、Rochester の全住民のなかで、対象年度に初発のてんかん重積状態を発症した患者

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 発生頻度とてんかん重積状態の臨床特徴。Rochester の人口動態の国勢調査の値から年間発生率と累積発生率を算定。

【結果】 1965～1984年の20年間の年間発生率は18.3/100,000人であった。頻度は生後1歳未満と60歳位以上で高率であった。男性に高率であった。原因では急性症候性が高率であり、発作型では部分性の重積状態が高率であった。長時間の重積状態は1歳未満と65歳以上で高率であった。累積発生率は75歳までに4/1000人であり、60歳以上では増加率が高くなった。

【結論】 高齢化社会ではてんかん重積状態は公衆衛生の観点からより重要な問題となるであろう。

2)

【タイトル】 In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children.

【著者名】 Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, Alemany M, Newstein D, DeLorenzo RJ.

【雑誌名】 Epilepsia 1997;38:907-14.

【レベル】 III

【目的】 小児期の初発のてんかん重積状態の特徴を明らかにする。

【研究デザイン】 2つのコホート研究（前方視的、一部後方視的）

【研究施設】 Bronx cohort は Epilepsy Management Center, Montefiore Medical Center, Richmond cohort は Department of Neurology and Pediatrics, Medical College of Virginia

【対象患者】 1985～1987年にNew YorkのBronx地区のいくつかの病院をてんかん重積状態で受診した小児（前方視的）と、1980～1984年の間に入院したてんかん重積状態の小児の診療録による後方視的調査。Richmond cohort は Richmond で行われている全人口を対象にした前方視的研究の一部。1989～1994年間の生後1カ月から16歳未満の小児のうちてんかん重積状態を発症した患者。

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 てんかん重積状態の原因と発症年齢。

【結果】 40%以上で2歳までに発症していた。2歳までに発症した症例の80%以上が発熱を伴うか、急性症候性であった。年長児には潜因性と元々神経学的異常を示す症例やてんかんの症例が多かった。

【結論】 てんかん重積状態の頻度と原因に関し、年齢は強い影響をもつ。

3)

【タイトル】 日本における小児てんかん重積状態の年間発症率に関する検討：第1報

【著者名】 大塚頌子.

【雑誌名】 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究 平成15年度総括・分担研究報告書.

【レベル】 III

【目的】 小児期の初発のてんかん重積状態の発生頻度と臨床特徴を明らかにする。

【研究デザイン】 岡山市のすべての病院を対象にした診療録による後方視的調査

【研究施設】 岡山市の小児救急医療を行う11施設。

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 2003年度の初発のてんかん重積状態患者の発生頻度と臨床特徴。2003年度の国勢調査の人口動態の値から発生頻度を算定。

【結果】 年間発生率は37.6/100,000人であった。1歳未満で最も高率であり、全体の42%が2歳未満で発症していた。原因では急性痙攣が64%を占めた。特に発熱を伴う急性痙攣が多かった。急性痙攣に比較

し、てんかんでは発症年齢による頻度の差が乏しかった。

【結論】日本人小児の初発のてんかん重積状態発生率は、白人を主体とする USA のデータより高率であった。発生頻度と原因に関し、年齢は強い影響を示した。

☆★1-2-3) けいれん重積状態の病態生理

1)

【タイトル】 Physiology of status epilepticus in primates

【タイトル(日本語)】 霊長類のけいれん重積の生理学

【著者名】 Meldrum BS, Horton RW

【雑誌名、巻：頁】 Arch Neurol 1973;28:1-9

【Level】 IV

【目的】 けいれん重積時の生理学・代謝学的な変化についての検討

【研究デザイン】 ケース・シリーズ

【研究施設】 Medical Research Council Neuropsychiatry Unit.

【対象】 ビククリン静注にてけいれん重積状態を誘発したギニアヒヒ 18 頭

【介入】 けいれん重積を初期(開始から 25 分以内)、第 2 期 (25 分～300 分) に便宜上分類し、生理学的変化を比較

【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 けいれんの持続時間と、脳波、動脈・脳静脈圧、動脈・脳静脈中の酸素分圧・ヘモグロビン・二酸化炭素分圧・pH・乳酸・血糖・電解質・尿素・タンパクなどを測定した。

【結果】 けいれん持続時間は 13～299 分で、脳波上は棘波・棘徐波を認めた。直腸温は、2～5 度程度上昇し、けいれん停止とともに下降した。動脈圧は、けいれん直後上昇し、次第に下降し、けいれん第 2 期では著しい低血圧になった。脳静脈圧は、けいれん直後上昇した後、正常値まで下降した。動脈酸素分圧は、けいれん直後下降したが、一度回復した後、気道内分泌物による呼吸抑制に伴い再び低下した。脳静脈酸素分圧は、けいれん初期にやや上昇し、その後低下した。二酸化炭素分圧は、けいれん直後、動静脈ともに上昇し、その後緩やかに下降した。pH はけいれん直後に下降した後、正常～軽度のアシドーシスまで回復した。乳酸値はけいれん初期に上昇し、pH の上昇とともに下降した。血糖はけいれん初期にやや下降した後著しく上昇し、再び低下した。電解質・尿素はいずれも上昇し、タンパクは殆ど変化がなかった。

【結論】 けいれん初期は脳の興奮を抑制する傾向の変化(アシドーシス・血しょう浸透圧の上昇)を認め、第 2 期(けいれん開始から 25 分以降)には脳の興奮性を促進する傾向の変化(発熱・過呼吸・細胞内代謝のアンバランス)を認めた。このことは、けいれんは 30～40 分以内に停止させられるべきだという見解に根拠を与えるものと考えられる。

2)

【タイトル】 Prolonged epileptic seizures in primates

【タイトル(日本語)】 霊長類におけるけいれん重積

【著者名】 Meldrum BS, Brierley JB

【雑誌名、巻：頁】 Arch Neurol 1973;28:10-17

【Level】 IV

【目的】 けいれん重積に伴うニューロン変性の性質や分布、またそれらと生理学的変化との関連について検討する。

【研究デザイン】 ケース・シリーズ

【研究施設】 Medical Research Council Neuropsychiatry Unit.

【対象】 ビククリン静注にてけいれん重積状態を誘発したギニアヒヒ 15 頭

【介入】 脳のダメージの程度により、損傷なし群(A)・軽度～中等度損傷群(B)・重度損傷群(C)に分類

【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 けいれん重積後の脳標本につき、解剖学的・組織学的な変化を観察し、それらとけいれん中の生理学的変化との関連を検討する。

【結果】 4 例で脳ヘルニアの所見を認めた。10 例で脳細胞の空胞変性などの虚血性変化を認めた。脳損傷を認めたケースはすべて、82 分以上のけいれんが持続していた。それ以上けいれんが持続していたにもかかわらず、脳損傷を認めなかった 1 例では、直腸温は 40℃以下だった。けいれん焦点と損傷部位、またけいれんの程度と脳損傷の相関は明らかではなかった。C 群では全例、40℃以上の直腸温が 3 時間以上続いていた。著しい低血糖は B・C 群に 1 例ずつ認めた。血中酸素・二酸化炭素分圧と脳損傷の程度との相関は明らかではなかった。

【結論】 発熱・低血圧・低血糖・低酸素血症の程度と、脳の虚血性変化の程度との相関は証明できなかった

が、それぞれの因子が複雑に関与している可能性が示唆された。

3)

【タイトル】 Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons

【タイトル(日本語)】 全身的要因とけいれん時の脳障害。麻酔下・人工呼吸下のギニアヒヒにおけるけいれん重積

【著者名】 Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB

【雑誌名、巻：頁】 Arch Neurol 1973;29:82-87

【Level】 IV

【目的】 けいれん重積時に認められる脳の損傷について、全身の生理的变化の影響を評価する。

【研究デザイン】 ケース・シリーズ

【研究施設】 Medical Research Council Neuropsychiatry Unit.

【対象】 全身麻酔・人工呼吸器管理下にて、ピククリン静注にてけいれん重積状態を誘発したギニアヒヒ 8頭

【介入】 -

【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 けいれん誘発後の脳波・血圧・血液ガス・pH・脳血流・体温を測定し、脳の病理標本を観察した。

【結果】 ピククリン静注後まもなく、全般けいれん性の活動電位が脳波上に記録された。けいれんは 109～450 分持続した。血圧はけいれん開始後から上昇し、30 分～3 時間後に正常化した。酸素による人工呼吸を行っていた症例では酸素分圧は高値を示し、けいれん中も 8 例中 3 例は正常範囲内を維持しえた。二酸化炭素分圧は上昇、pH は下降した。けいれん初期には脳血流は増加し、皮質の血流はその後さらに増加した。7 時間経過したところで、血流の低下が見られた。体温は麻酔後、低下したが、けいれん中は 1～2.7℃上昇した。解剖学的には脳出血が 2 例に認められた。病理学的にはニューロンの虚血性変化が散在して認められたが、新皮質・下垂体・海馬に局限していた。

【結論】 無麻酔下でけいれんを誘発した前回の実験結果と比較し、生理的变化は著しくなかった。けいれん持続時間はむしろ延長したが、それによる脳の損傷程度は無麻酔下での場合と比べ軽度であった。このことから、けいれん時の治療として、呼吸・循環管理のほか体温を下げ、鎮静をかけることも予後を左右すると思われる。

4)

【タイトル】 The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus

【タイトル(日本語)】 けいれん重積の生化学的基盤と病態生理

【著者名】 Lothman E

【雑誌名、巻：頁】 Neurology 1990;40 (suppl 2):13-23

【Level】 IV

【目的】 けいれん重積を誘発した動物実験モデルによる、病理・生理学的な変化に関する検討

【研究デザイン】 文献的総説

【データソースおよび抽出と質の評価】 ヒトにおけるけいれん重積の疫学的検討、自然経過、けいれん重積のモデル動物での実験的検討

【主な結果】 てんかん重積後 30 分以内では、血圧、体温、血糖、血液 pH、脳血流量の変化は、中枢神経系における糖・酸素利用の上昇を代償しうるが、30 分を超えるとそれが維持出来ず脳の障害が生じてくる。こうした脳の障害は、脳の代謝・血流ミスマッチ自身によるものではなく、細胞内への Ca イオン・遊離脂肪酸・アラキドン酸・フリーラジカルなどの細胞障害因子や興奮性アミノ酸（グルタミン酸とアスパラギン酸）による。

【結論】 けいれん重積における生理学的変化は複雑で、生命に関わる可能性もあるため、迅速で積極的な集中治療を要する。

5)

【タイトル】 Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus

【タイトル(日本語)】 急性期のけいれんとけいれん重積の救急治療

【著者名】 Tasker RC

【雑誌名、巻：頁】 Arch Dis Child 1998;79:78-83

【目的】 急性期のけいれんおよびけいれん重積の治療において、とくにベンゾジアゼピン系薬剤の有用性や安全性を評価し、その使用に重点をおいた治療プロトコルの作成

【研究デザイン】 文献的総説

【データソースおよび抽出と質の評価】 後ろ向き症例-対象研究、前向き症例-対象研究、症例報告など様々
【Level】 IV

【結論】 けいれん重積に対する実際の治療レジメンを比較した臨床データは少なく、さらなる研究が望まれる。臨床の場にミダゾラムやロラゼパムなどの比較的新しい薬剤を導入し、その有用性を評価していく必要がある。

☆☆1-2-4) 死亡率に関する文献 (現在進行中)

- 1) Aicardi J et al. Convulsive status epilepticus in infants and children. *Epilepsia* 1970;11:187-197.
- 2) Logroscino G et al. Short-term Mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia*;38:1344-1349.
- 3) DeLorenzo RJ et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-1035.
- 4) Phillips SA et al. Etiology and mortality of status epilepticus in children. *Arc Neurol* 1989;46:74-76.
- 5) Maytal J et al. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989;83:323-331.
- 6) Eriksson KJ et al. Status epilepticus in children: aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:652-658.
- 7) Shinnar S et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:47-53.
- 8) Metsaranta P et al. Outcome after prolonged convulsive seizures in 186 children: low morbidity, no mortality. *Dev Med child Neurol* 2004;46:4-8.

☆☆1-2-4) 神経学的予後

1)

【タイトル】 Kainic acid-induced seizures produce necrotic, not apoptotic, neurons with internucleosomal DNA cleavage: implications for programmed cell death mechanisms.

【著者名】 Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B.

【雑誌名】 *Neuroscience*. 2000;98(1):41-53..

【レベル】 IV

【目的】 カイニン酸で誘発されるけいれん重積症での海馬錐体細胞死はアポトーシスかネクローシスかを解明する。

【研究デザイン】 観察研究

【研究施設】 Experimental Neurology Laboratory, VA Greater Los Angeles Healthcare System, Sepulveda Ambulatory Care Center and Nursing Home Care Unit, Sepulveda CA 91343, USA.

【対象患者】 なし

【介入】 なし。

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】

【結果】 成熟ラットにカイニン酸を腹腔内注射し、海馬を経時的に光学顕微鏡、電子顕微鏡、TUNEL法で観察した。カイニン酸誘発けいれん重積症での海馬錐体細胞死はネクローシスとアポトーシスからなっていた。

【結論】 カイニン酸誘発けいれん重積症での海馬錐体細胞死はネクローシスとアポトーシスからなっていた。

2)

【タイトル】 Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions.

【著者名】 Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B.

【雑誌名】 *Neurology*. 1998;50(4):917-22.

【レベル】 III

【目的】 側頭葉てんかんの外科治療を行なった症例で熱性けいれんの病歴のある頻度が多い。

【研究デザイン】 観察研究

【研究施設】 Department of Neurology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA.

【対象患者】 てんかん患者 1005 名

【介入】 インタビュー

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 てんかん外来を受診している 1005 名の患者に熱性けいれんの既往の有無を問診と質問用紙で調査した。

【結果】 熱性けいれんの既往のある者は 1005 名中 133 名 (13.2%) であった。このうち熱性けいれんの既往は側頭葉てんかん 3116/146(11.0%)であった。

【結論】 熱性けいれんは側頭葉てんかんの危険因子である。

3)

【タイトル】 Acute diffusion abnormalities in the hippocampus of children with new-onset seizures: the development of mesial temporal sclerosis.

【著者名】 Farina L, Bergqvist C, Zimmerman RA, Haselgrove J, Hunter JV, Bilaniuk LT.

【雑誌名】 Neuroradiology. 2004;46(4):251-7

【レベル】 V

【目的】 diffusion-weighted imaging(DWI)による小児けいれん重積による海馬障害の検討

【研究デザイン】 観察研究。症例報告

【研究施設】 Department of Neuroradiology, Istituto Nazionale Neurologico C. Besta, Milan, Italy.

【対象患者】 生後 17 か月から 7 才までのけいれん重積を起こした小児

【介入】 検査法(MRI)

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 MRI ことに DWI

【結果】 4 名でけいれん重積後 3 日以内に T2 強調画像および DWI で海馬に病変を認めた。5 例ともけいれん重積後 2~18 か月で海馬の萎縮を呈した。

【結論】 けいれん重積後の海馬病変の検索に MRI ことに DWI が有効である。

☆★1-2-5) 2004 年 1 1 月現在での欧米諸国におけるけいれん重積症治療 (現在進行中)

- 1) Working group on status epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus; Recommendations of the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus. JAMA 1993;270:854-859
- 2)Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. NEJM 1998;338:970-976
- 3)The status epilepticus working party. The treatment of convulsive status epilepticus in children. Arch Dis Child 2000;83:415-419
- 4)Leppik IE, Derivan AT, Homan RW et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA 1983;249:1452-1454
- 5)Alldredge BK, Gebel AM, Isaacs JM et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Eng J Med 2001;345:631-637
- 6)Cock HR, Schapira AHV. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. Q J Med 2002;95:225-231
- 7)Appleton R, Sweeney A, Choonara I et al. Lorazepam versus diazepam in the treatment of epileptic seizures and status epilepticus. Dev Med child Neurol 1995;37:682-688
- 8)Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. NEJM 1998; 339:792-798
- 9)Mitchell WG. Status epilepticus and acute serial seizures in children. J Child Neurol 2002;17:S36-S43
- 10)Fisgin T, Gurer Y, Tezic T et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. J Child Neurol 2002;17:123-126

☆★2-1 小児けいれん重積症の診断

1) 定義

- 【タイトル】 Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures
- 【著者名】 the Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy.
- 【雑誌名、巻:頁】 Epilepsia 1981;22:489-501
- 【Level】 IV
- 【目的】 てんかん発作の分類
- 【研究デザイン】 —
- 【研究施設】 the Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy
- 【対象患者】 —
- 【介入】 —
- 【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 —
- 【結果】 けいれん重積の定義は、けいれん発作がある程度の長さ以上に続くか、または短い発作でも反復しその間意識の回復がないもの
- 【結論】 —

2)

- 【タイトル】 Treatment of convulsive status epilepticus; recommendation of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus
- 【著者名】 the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus
- 【雑誌名、巻:頁】 JAMA1993;270:854-9.
- 【Level】 IV
- 【目的】 米国のけいれん重積ワーキンググループからのけいれん重積症に対する治療法の勧め
- 【研究デザイン】 —
- 【研究施設】 米国てんかん財団
- 【対象患者】 —
- 【介入】 けいれん重積症をけいれん持続時間 30 分以上と定義
- 【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 —
- 【結果】 けいれん重積症に適切なプランに基づき、適切な薬剤を用いることが予後を改善させる
- 【結論】 —

3)

- 【タイトル】 Convulsive disorders: status epilepticus
- 【著者名】 Bleck T
- 【雑誌名、巻:頁】 Clin Neuropharmacol 1991;14:191-8.
- 【Level】 IV
- 【目的】 けいれん重積症の病態、治療法の概説
- 【研究デザイン】 文献的総説
- 【研究施設】 Department of Neurology, University of Virginia School of Medicine
- 【対象患者】 —
- 【介入】 けいれん重積症をけいれん持続時間 20 分以上と定義
- 【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 —
- 【結果】 最近のけいれん重積の治療に用いる薬剤（ベンゾジアゼピン、フェニトイン、バルビタール）について概説
- 【結論】 —

4)

- 【タイトル】 Midazolam in treatment of epileptic seizures.
- 【著者名】 Lahat E, Aladjem M, Eshel G, Bistrizter T, Katz Y.
- 【雑誌名、巻:頁】 Pediatr Neurol 1992;8:215-6.
- 【Level】 III
- 【目的】 てんかん痙攣重積に対するミダゾラムの有効性を明らかにする
- 【研究デザイン】 ケース・シリーズ
- 【研究施設】 Assaf Harofeh Medical Center
- 【対象患者】 けいれん重積でミダゾラム筋注を施行した 48 例 69 機会

【介入】 けいれん重積症をけいれん持続時間 20 分以上と定義
【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 —
【結果】 5 機会以外で、けいれんは 1-10 分で停止した。
【結論】 ミダゾラム筋注は、静脈ラインの確保が難しい場合にもけいれん重積に対して有効な治療法である。

5)

【タイトル】 A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus.
Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group.
【著者名】 Treiman D, Meyers P, Walton N, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faight E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay E, Hamdani MB.
【雑誌名、巻:頁】 N Eng J Med 1998;339:792-8.
【Level】 I b
【目的】 けいれん重積症に対する 4 種類の薬剤の治療効果を比較検討する
【研究デザイン】 ランダム化二重盲検比較試験
【研究施設】 16 Veterans Affairs Medical Center, 6 affiliated University Hospital
【対象患者】 10 分以上、けいれんが持続するか、頻発し間欠期に意識の回復しない患者 384 例
【介入】 intention-to-treat 解析
【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 発作活動度、脳波、再発の有無、カイ二乗検定
【結果】 有効率は Lorazepam 64.9%、phenobarbital 58.2%、diazepam and phenytoin 55.8%、phenytoin 43.6%であった。Lorazepam は有意に PHT より有効であった。(P = 0.002) 12 時間以内の再発率、副作用、予後では 4 剤で有意差は認められなかった。
【結論】 Lorazepam は PHT より有効であったが、phenobarbital、diazepam and PHT とは有意差はなかった。

6)

【タイトル】 A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children.
【著者名】 Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y.
【雑誌名、巻:頁】 Pediatr Emerg Care 1997;13:92-94.
【Level】 I b
【目的】 けいれん重積に対するミダゾラム筋注と DZP 静注の効果を前方視的に比較検討する
【研究デザイン】 前向きランダム化比較研究
【研究施設】 Emergency department of Children's Hospital, Washington DC 他多施設
【対象患者】 けいれん重積で第一治療薬としてミダゾラム筋注を施行 13 例と DZP 静注を施行 11 例
【介入】 けいれん重積症をけいれん持続時間 10 分以上と定義
【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 到着後治療開始までの時間、到着後けいれん消失までの時間、治療後けいれん消失までの時間。Student's T test, Mann-Whitney U test, χ^2 test
【結果】 到着後、治療開始までの時間：ミダゾラム vs DZP (3.3±2.0 vs 7.8±3.2 分, P=0.001)、けいれん消失までの時間：ミダゾラム vs DZP (7.8±4.1 vs 11.2±3.6, P=0.047)。
【結論】 ミダゾラム筋注は DZP 静注よりも速やかにけいれんを停止することができ、静脈ライン確保が困難な小児においても有効である。

7)

【タイトル】 It's time to revise the definition of status epilepticus.
【著者名】 Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL.
【雑誌名、巻:頁】 Epilepsia 1999;40:120-122.
【Level】 IV
【目的】 けいれん重積の定義の見直し
【研究デザイン】 文献的総説
【研究施設】 Department of Neurology, USCF School of Medicine
【対象患者】 —
【介入】 —
【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 —
【結果】 けいれん重積の定義を実際の定義、病態生理学的定義にわけて考えるべきである。速やかに治療を必要とする患者管理上実際の治療に必要な定義として、成人や 5 歳以上の小児では、発作が 5 分以上続くか、または 2 回以上の発作の間に完全な意識の回復のないものとした。これより低年齢の乳幼児における定義は、現時点では規定できない。
【結論】 てんかん発作重積状態の定義を上記に改訂すべきである

8)

【タイトル】 Status epilepticus.

【著者名】 Lowenstein DH, Alldredge BK.

【雑誌名、巻:頁】 N Eng J Med 1998;338:970-976

【Level】 IV

【目的】 けいれん重積症の概念、病態、治療について概説する

【研究デザイン】 文献的総説

【研究施設】 Department of Neurology and Anatomy, School of Medicine, University of California

【対象患者】 —

【介入】 —

【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 —

【結果】 てんかん重積症の定義、臨床徴候、原因、予後、病態、治療につき概説し治療のアルゴリズムを解説した。けいれん重積の定義として、発作が5分以上続くか、または2回以上の発作の間に完全な意識の回復のないものを推奨。

【結論】 —

☆★2-3 けいれん重積の基礎疾患の診断に必要な診断

1)

【タイトル】 Status epilepticus in children: aetiology, treatment, and outcome.

【著者名】 Eriksson KJ, Koivikko MJ.

【雑誌名】 Dev Med Child Neurol. 1997;39:652-8.

【レベル】 IIa

【目的】 小児けいれん重積患者の原因、治療、結果についての検討

【研究デザイン】 対照無しの後向き研究

【研究施設】 Department of Pediatrics, Tampere University Hospital, Finland

【対象患者】 65人の小児けいれん重積患者

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 臨床像、カイ二乗法

【結果】 65例中、40%が症候性、37%が熱性けいれん、23%が特発性であった。経過観察にて神経学的後遺症は15%にみられ、23%に新たにてんかんを発症した。死亡はなかった。2時間以上のけいれんの持続例は後遺症を残す傾向にあった。75%がバルビタールまでの治療プロトコルにてけいれんを頓挫させ得た。

【結論】 早期にバルビタール昏睡による治療をした方がよい治療予後を期待できる。

2)

【タイトル】 Low morbidity and mortality of status epilepticus in children.

【著者名】 Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA.

【雑誌名】 Pediatrics. 1989;83:323-31.

【レベル】 IIa

【目的】 小児のけいれん重積の原因、予後についての検討

【研究デザイン】 対象無しの後向き研究

【研究施設】 Montefiore Epilepsy Center, and Department of Neurology and Pediatrics Montefiore Medical Center, NY, USA

【対象患者】 193人の小児けいれん重積患者

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 患者病歴、カイ自乗法、Kaplan-meier法

【結果】 原因は、特発性が46例、脳障害を基盤に持った例45例、熱性46、急性症候性45例、進行性神経病11例であった。7例(3.6%)は3ヵ月以内に死亡した。これらの例は全例急性症候性または進行性神経病の患者であった。9%に新たに神経学的後遺症を生じた。

【結論】 適切に治療されたけいれん重積児の死亡率は、急性症候性、進行性神経病を持たない症例では低い

3)

【タイトル】 Prospective study of computed tomography in acute bacterial meningitis.

【著者名】 Cabral DA, Flodmark O, Farrell K, Speert DP.

【雑誌名】 J Pediatr. 1987;111:201-5.

【レベル】 III

【目的】 細菌性髄膜炎に対するCTの有用性についての検討

【研究デザイン】 対象無しの後向き研究

【研究施設】 Department of Pediatrics and Radiology, The University of British Columbia and British Columbia's Children's Hospital, Canada

【対象患者】 細菌性髄膜炎の患者 43 人

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 急性期の CT での異常所見、その後の対処

【結果】 43 例中 30 例は急性期には異常所見がなかった。Subdural effusion 5 例、脳浮腫 2 例、脳梗塞 5 例、脳底槽の膿瘍 1 例であった。

【結論】 初期の 1 週間では CT にて異常が出現する可能性は低い、しかし 2 週目には明らかな異常がくるものがある。

4)

【タイトル】 CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients.

【著者名】 Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, Ozkan U, Hosoglu S, Simsek MM.

【雑誌名】 Acta Radiol. 2000;41:13-7.

【レベル】 III

【目的】 結核性髄膜炎患者の CT の役割を検討

【研究デザイン】 対照無しの後向き研究

【研究施設】 Department of Radiology, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakir, Turkey

【対象患者】 結核性髄膜炎の患者 289 人

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 CT での異常所見

【結果】 254 人中 35 人のみが CT 正常。水頭症 204 人、実質の高吸収あり 62 人、脳底槽の造影効果あり 49 人、脳梗塞または脳浮腫 39 人、結核腫 14 人であった。

【結論】 CT は大部分において異常であり、合併症を把握するのに役立つ。造影も役立つ。

5)

【タイトル】 Cranial computed tomographic and electroencephalographic abnormalities in children with post-hemiconvulsive hemiplegia.

【著者名】 Kataoka K, Okuno T, Mikawa H, Hojo H.

【雑誌名】 Eur Neurol. 1988;28:279-84.

【レベル】 IIa

【目的】 急性小児片麻痺患者の CT, EEG の検討

【研究デザイン】 対照無しの後向き研究

【研究施設】 Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kyoto University, Japan

【対象患者】 急性小児片麻痺患者 25 人

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 CT、脳波、臨床像、カイ二乗検定

【結果】 CT での浮腫が初期にみられ、その後萎縮または孔脳症が 84%に見られた。半球性の脳波異常は全例にみられた。てんかん性異常は 13 例は異常半球と同側に、9 例は対側に、3 例は両側に認められた。半球の萎縮が著明な例では萎縮と対側にてんかん性異常が見られた。

【結論】 脳波異常のサイドと CT の萎縮の強さには相関がある。

6)

【タイトル】 Hypertensive Encephalopathy: Complication in Children Treated for Myeloproliferative Disorders—Report of Three Cases.

【著者名】 Michael J. Cooney, William G. Bradley, Sophia C. Symko, Sangita T. Patel, Paula K. Groncy,

【雑誌名】 Radiology 2000; 214:711-716

【レベル】 III

【目的】 骨髄増殖性疾患の治療中に見られた高血圧性脳症を報告

【研究デザイン】 症例報告

【研究施設】 Department of Radiology and Pediatric Oncology, Long Beach Memorial Medical Center, CA, USA

【対象患者】 骨髄増殖性疾患の治療中にけいれんがみられた小児 3 例

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 MRI

【結果】 conventional MRI では脳梗塞の所見と同一であったが、拡散強調画像にて高血圧性脳症と同一の所見であった。拡散強調画像による早期の診断と血圧のコントロールが回復に重要。

【結論】 高血圧性脳症は骨髄増殖性疾患の治療中にもみられ早期の診断・治療が大切

7)

- 【タイトル】 FK506-induced leukoencephalopathy in children with organ transplants.
【著者名】 Torocsik HV, Curless RG, Post J, Tzakis AG, Pearse L.
【雑誌名】 Neurology. 1999; 52:1497-500
【レベル】 III
【目的】 小児の FK506 脳症について臨床像、脳画像を報告
【研究デザイン】 症例報告
【研究施設】 Department of Neurology, University of Miami School of Medicine, FL, USA
【対象患者】 臓器移植をした小児 4 例
【介入】 なし
【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 臨床像、MRI
【結果】 2 人は可逆性であった。
【結論】 FK506 による reversible posterior leukoencephalopathy をはじめて報告した。

8)

- 【タイトル】 Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis.
【著者名】 Rowley AH, Whitley RJ, Lakeman FD, Wolinsky SM.
【雑誌名】 Lancet. 1990 ;335:440-1.
【レベル】 IIb
【目的】 PCR によるヘルペス脳炎の迅速診断について検討
【研究デザイン】 対照ありの後ろ向き研究
【研究施設】 Department of Pediatrics, Northwestern University, Chicago, IL, USA
【対象患者】 4 人のヘルペス脳炎患者、6 人のその他の脳炎患者
【介入】 なし
【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 髄液の PCR
【結果】 4 人全例で陽性、6 人は陰性
【結論】 髄液の PCR は迅速診断に有用

9)

- 【タイトル】 Postictal diffusion-weighted imaging for the localization of focal epileptic areas in temporal lobe epilepsy.
【著者名】 Diehl B, Najm I, Ruggieri P, Tkach J, Mohamed A, Morris H, Wyllie E, Fisher E, Duda J, Lieber M, Bingaman W, Luders HO
【雑誌名】 Epilepsia. 2001 Jan;42(1):21-8.
【レベル】 IIa
【目的】 側頭葉てんかんにおける発作後拡散強調画像での発作焦点の検索
【研究デザイン】 対照無しの前向き研究
【研究施設】 Department of Neurology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA
【対象患者】 9 人の側頭葉てんかん患者
【介入】 なし
【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 MRI
【結果】 単一発作後早期 (45-150 分後) と重積患者の拡散強調画像にて、内即側頭葉の ADC を測定し対側と比較した結果、3 症例において有意な低下をみた。
【結論】 発作後早期の拡散強調画像は発作焦点の同定に有用である可能性がある。

10)

- 【タイトル】 MRI of influenza encephalopathy in children: value of diffusion-weighted imaging.
【著者名】 Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, Hachiya J..
【雑誌名】 J Comput Assist Tomogr. 2000;24:303-7.
【レベル】 III
【目的】 インフルエンザ脳症患児の MRI 画像診断において拡散強調画像の有用性を検討
【研究デザイン】 症例報告
【研究施設】 Department of Radiology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan
【対象患者】 5 人のインフルエンザ脳症患者の MRI を検討
【介入】 なし
【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 MRI
【結果】 従来の撮像法より拡散強調画像は病変の描出に優れていた。

【結論】 拡散強調画像をくわえて撮像することが望ましい。

11)

【タイトル】 Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: characteristic early magnetic resonance imaging findings.

【著者名】 Freeman JL, Coleman LT, Smith LJ, Shield LK.

【雑誌名】 J Child Neurol. 2002;17:10-6.

【レベル】 III

【目的】 小児急性片麻痺症候群に特徴的な拡散強調画像の提示

【研究デザイン】 症例報告

【研究施設】 Department of Neurology, Royal Children's Hospital, Australia

【対象患者】 3人の小児急性片麻痺症候群患者

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 MRI

【結果】 拡散強調画像にて一側の半球に病変が見られていた。

【結論】 拡散強調画像により、早期の診断が可能。けいれん重積により一側の神経細胞障害をきたして本症が起こることを示唆する。

12)

【タイトル】 Diffusion imaging in pediatric central nervous system infections.

【著者名】 Teixeira J, Zimmerman RA, Haselgrove JC, Bilaniuk LT, Hunter JV.

【雑誌名】 Neuroradiology. 2001 ;43:1031-9.

【レベル】 III

【目的】 小児中枢神経感染症における拡散強調画像の有用性を検討

【研究デザイン】 症例報告

【研究施設】 Department of Radiology, The Children's Hospital of Philadelphia, PA, USA

【対象患者】 ヘルペス脳炎、髄膜炎、脳膿瘍の小児患者

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 MRI

【結果】 従来の撮像法より拡散強調画像は病変の描出に優れていた。

【結論】 拡散強調画像をくわえて撮像することが望ましい。

13)

【タイトル】 Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS?

【著者名】 Oppenheim C, Galanaud D, Samson Y, Sahel M, Dormont D, Wechsler B, Marsault C.

【雑誌名】 J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:248-250

【レベル】 III

【目的】 MELASの急性期病変はDiffusion MRIにより脳梗塞と区別可能か？

【研究デザイン】 症例報告

【研究施設】 Department of Neuroradiology, Pris VI University, Paris, France

【対象患者】 1例のMELAS患者

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 MRI (ADC)

【結果】 拡散強調画像はT2高信号病変においてisoまたは高信号であった。ADCは同部において正常または増加していた。このことから梗塞と異なり、血管性の浮腫を示していることがわかった。

【結論】 拡散強調画像は脳梗塞とMELAS病変を鑑別可能である。

14)

【タイトル】 Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging.

【著者名】 Mukherjee P, McKinsty RC

【雑誌名】 Radiology. 2001;219:756-65.

【レベル】 III

【目的】 Reversible posterior leukoencephalopathy syndromeにおける脳内の水の拡散状態をdiffusion-tensor MR imagingにて検討

【研究デザイン】 対照無しの後向き研究

【研究施設】 Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, MO, USA

【対象患者】 12例の患者

【介入】なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】MRI

【結果】diffusion-tensor MR imagingにて検討した結果、病変部は isotropic diffusion coefficient が増加し、diffusion anisotropy の減少が見られた。

【結論】Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome は脳血管の autoregulation の破綻による血管性浮腫であることがわかった。

15)

【タイトル】Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus.

【著者名】DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, Brown A, Garnett L.

【雑誌名】Epilepsia. 1998;39:833-40.

【レベル】III

【目的】標準的な治療法が脳波上のけいれん重積を止めるのに十分かを検討する。

【研究デザイン】対照無しの前向き研究

【研究施設】Department of Neurology, Medical College of Virginia Communication University, USA

【対象患者】164人のけいれん重積患者

【介入】なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】持続脳波モニタリング

【結果】けいれん重積が治療にて頓挫されても、持続脳波モニタリングにて48%に脳波上のけいれんが認められた。その多くは非けいれん性の重積であった。結論：けいれん重積を頓挫後も、脳波の持続モニタリングはその後に見られる非けいれん性の重積状態を認識するのに不可欠である。

16)

【タイトル】Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus.

【著者名】Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA.

【雑誌名】Neurology. 2001;57:1036-42.

【レベル】III

【目的】持続的なミダゾラムの難治性けいれん重積に対する効果を検討する

【研究デザイン】対照無しの後向き研究

【研究施設】Department of Neurology, Division of Critical Care Neurology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, NY, USA

【対象患者】33人のけいれん重積患者

【介入】なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】持続脳波モニタリング

【結果】持続的なミダゾラムの難治性けいれん重積に対する効果は、点滴開始後1-6時間後の発作発現は18%、6時間後からの発作発現は56%、点滴中止後の再発が68%、頓挫不成功は18%に見られた。6時間後からの発作発現では89%が電気的または臨床的に微細な症候のみであった。

【結論】初期には多くの患者がミダゾラムの点滴静注に反応するが、半数以上が脳波でのみ判別可能な非けいれん性の発作を発現させている。

17)

【タイトル】Acute hemiplegia in infancy and childhood.

【著者名】Aicardi J, Amsili J, Chevrie JJ.

【雑誌名】Dev Med Child Neurol. 1969;11:162-73.

【レベル】IIa

【目的】急性小児片麻痺症候群の臨床像、脳波、画像についての検討

【研究デザイン】対照ありの後向き観察研究

【研究施設】Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, College of Medicine, King Saud University, Daidi Arabia

【対象患者】89人の急性小児片麻痺患者

【介入】なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】臨床像、脳波

【結果】89人のけいれん後の急性片麻痺(A)群と33人のけいれん無しの急性片麻痺(B)群に分け臨床症状、脳波、気脳写について比較検討した。A群ではけいれん重積は73人に見られ、31人が24時間以上、他の20人は6時間以上であった。脳波異常はA群においてより顕著で、低振幅、平坦化、てんかん波

の出現がみられた。B群では血管造影を施行した24例中8例にて動脈閉塞が見られたが、A群では31例中閉塞例はなかった。

【結論】A群とB群は明らかに異なる臨床経過をしめし、A群は単一の臨床症候群であると考えられる。B群は原因は多彩であろう。

18)

【タイトル】 Benign familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients.

【著者名】 Caraballo RH, Cersosimo RO, Espeche A, Fejerman N.

【雑誌名】 Epileptic Disord. 2003;5:45-9.

【レベル】 IIa

【目的】 家族性、または非家族性の良性乳児けいれんについての臨床的検討

【研究デザイン】 対照無しの後向き研究

【研究施設】 Servicio de Neurología, Hospital Nacional de Pediatría, Buenos Aires, Argentina

【対象患者】 64人の良性家族性、または非家族性乳児けいれん患者

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 臨床症状、脳波、神経画像

【結果】 家族性のある25人の良性乳児けいれん患者では、非発作時脳波は96%で正常であった。非家族性の39人では12.8%に家族外近親者にてんかんが認められた。

【結論】 家族性良性乳児けいれんでは優性遺伝が考えられた。非家族性の良性乳児けいれんも家族性と臨床的、脳波的には同様の傾向を認めた。

19)

【タイトル】 アトピー性皮膚炎のため食事制限をした母親の乳児に認めたB1欠乏(Wernicke脳症)の6例。

【著者名】 宮林重明、沼田美香、吉岡寿郎、阿部弘、州崎渉る、柿澤秀行、小野木宏、萩野谷和裕、加納一毅、一迫祐、花水啓。

【雑誌名】 日本小児科学会雑誌 2000:104:1061

【レベル】 III

【目的】 母親の極度の食事制限による母乳児のWernicke脳症の存在を提示すること

【研究デザイン】 対照無しの後向き研究

【研究施設】 東北大学小児科

【対象患者】 6人の乳児

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 臨床症状、ビタミンB1濃度

【結果】 母親がアトピー性皮膚炎にて極度の食事制限をし、その母乳栄養児にビタミンB1欠乏をきたしWernicke脳症をきたした。当初Leigh脳症を疑われたが、B1投与にて劇的に改善し、血中、母乳中のビタミンB1低値にて診断された。

【結論】 Leigh脳症を疑う乳児には注意深い病歴聴取が大切。本症の存在の認知が必要。

20)

【タイトル】 Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy.

【著者名】 Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, Hojo H.

【雑誌名】 Neurology. 2001;57:295-9.

【レベル】 IIa

【目的】 インフルエンザ脳症と血中炎症性サイトカインとの関連性を検討

【研究デザイン】 対照ありの後向き研究

【研究施設】 東北大学小児科

【対象患者】 6人のインフルエンザ脳症患者と6人のage-matched インフルエンザ患者

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 血中炎症性サイトカイン

【結果】 インフルエンザ脳症患者ではTNFalpha, IL-6が有意に上昇していた。また、IL-6が15000以上では全例死亡していた。

【結論】 血中IL-6レベルは脳症の診断および脳症の予後と密接に関連している。

☆★2-4-1) -5) 検査 (検体検査、画像検査、生理検査、その他の検査、検体の保存)

1)

【タイトル】 Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis.