

Convulsive Status Epilepticus(CSE)

救急外来における
痙攣重積初期対応

和歌山県立医科大学 救急集中治療医学教室

本レクチャーで憶えるべき3つのこと

- ① なぜERで診る痙攣性てんかん重積(CSE)は、原因検索前に疑いも含め**最速**で**発作停止治療**させないといけないのか？
- ② なぜERでは初期抗痙攣薬として**ロラゼパム**と**レベチラセタム**が使いやすいのか？
- ① ERでの病状説明や病棟への**申し送り**の注意点は？

「てんかん」という診断のついた慢性疾患ではなく
「痙攣重積」という **ERにおける緊急病態** の初療のため
神経内科や脳神経外科の先生とは重視すべき
初期診療の考え方が異なる

【ER初療担当医の目標】

発作遷延による脳障害や関連合併症を最小限に抑え
(呼吸・循環維持) 専門医/専門治療に橋渡しすること
(ERでの原因診断は必須ではない)

- ✓ **ER搬入直後にSE治療開始** 基準に合致しても
- ✓ **後ほど他の急性病態が判明** することがある
- ✓ 「ホンマにSE？」と言われても **最速で発作(疑)停止**

成人の「痙攣」と「てんかん」

✓ 「痙攣」は急性の症候/病態

⇔ 「てんかん」は慢性の疾患

- 痙攣を起こさないてんかんもあるし、てんかん以外の原因でも痙攣を起こす

✓ 「急性症候性発作」

- 急性の全身性疾患や外傷に関連しておこる痙攣発作
- 脳血管障害・代謝性脳症・急性中毒・頭部外傷・感染症 など

✓ 「部分発作」と「全般発作」

- 部分：局在関連、意識障害(減損)あれば「複雑部分発作」
- 全般：全身性の強直間代性発作、部分→二次性全般化

てんかん重積の疫学

✓ 頻度

- 罹患率：欧米年間10万人あたり10～20人
- このうち急性症候性発作は1～2割
- 高齢者てんかん発作の初発30%は痙攣重積
- ERてんかん重積の約1/4は初発(てんかん未診断)
 - 初発CSEの約半数は脳血管障害

Coeytaux A, et al. Neurology 55: 693-697, 2000

✓ 死亡率

- 3～39%と文献により異なる、80歳以上では60%
- 死亡の原因は90%が基礎疾患に関連したもの
- 死亡リスクが高いのは「低酸素脳症」「脳腫瘍」誘発CSE

Sutter R, et al. Epilepsia 54: 502-511, 2013

✓ 機序

- 生体の発作停止機構：①GABA_A抑制、②アデノシンA₁抑制
- 細胞外液pHを低下させGABA_A抑制↑で通常は自然停止する

ERで診る「てんかん重積」とは？

✓ 重積の定義(≡ 緊急治療を開始すべき基準)

- **5分以上持続**する痙攣発作 (通常のでんかん発作<1分)
- 持続5分未満でも **意識完全回復しないまま反復**する痙攣発作

Alldredge, et al. N Engl J Med 345(9): 631-7, 2001

✓ **重積をすぐに停止**させなければならない理由

- 発作開始30分程度までは脳の代償機構が働くが…
- **30～45分以上持続**すると脳ダメージが不可逆性となり、発作が長く続くほど(特にGABA作動性)抗痙攣薬の効果が低下して悪循環で難治性となり、後遺障害を残すリスクが上昇

Trinka E, et al. Epilepsia 56(10): 1515-1523, 2015

✓ 「**非痙攣性てんかん重積(NCSE)**」に注意

- AIUEOTIPSで痙攣を除外しきれない**遷延性意識障害**
- 厳密には脳波診断が必要だが、怪しければ**ロラゼパム®IV**

心因性非てんかん発作

✓ PNES Psychogenic Non-Epileptic Seizures

- 昔の「偽発作(Pseudoseizure)」
- 真のてんかんと併存し得る(10~20%)、ビデオ脳波で鑑別



✓ PNES症状の特徴

- 発作の度にパターンや経過が多彩、左右上下肢バラバラ
- 「いつまでも閉眼したまま痙攣が続く」 ≡ PNES 疑い
 - 真のてんかんでは97~100%が開眼、PNESでは3.8%のみ開眼

Chung SS, et al. Neurology 66: 1730-1731, 2006

✓ ERにおける真の痙攣(重積)との鑑別検査は？

- BDZ静注でPNESも発作停止するため鑑別にはならない
- 精神疾患既往、アームドロップテスト(避けたら陽性)

SE鑑別の一助となる検査

✓ 一般的な意識障害鑑別

- 基本のAIUEOTIPS：NCSEが否定できない
- 発熱あれば髄液穿刺を積極的に検討

✓ 血液検査

- 代謝性アシドーシス($\text{HCO}_3^- \downarrow$)：生体に備わる自然停止機構
- 一過性高アンモニア血症：筋代謝異常、数～8時間で正常化
 - 慢性肝障害/肝硬変既往の確認は必要、高齢脱水なども重複関与
- CPK(?)：感度85%/特異度75%

Hung T, et al. Epilepsia 52: 2043-9, 2011

✓ 頭部CT

- 目撃のない外傷・脳血管障害(陳旧性含)・脳腫瘍などの否定

抗てんかん薬(AED)の役割

① Emergent Initial Therapy

- 「先ずは目の前で起こっている痙攣発作を即座に止める」
- BDZ：ロラゼパム(LOR)静注・ミダゾラム[®](MDZ)筋注

② Urgent Control Therapy

- 「重積直後の再発作/非痙攣性てんかん発作を予防(停止)」
- レベチラセタム(LEV)点滴、ホストイン[®](PHT)

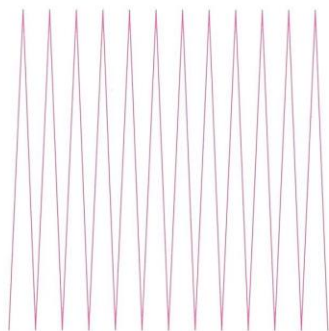
③ Maintenance Therapy

- 「意識改善後に必要あれば内服抗てんかん薬へ移行」
- テグレトール[®](CBZ)内服やイーケプラ[®](LEV)内服 など

てんかん 診療ガイドライン 2018

監修 日本神経学会

編集 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会



てんかん診療の必携書 さらに充実の改訂版!

新たに第2部として、3つの臨床的・クエスチョンの
システムティック・レビューのダイジェストを掲載

医学書院

CO 8-2

けいれん性てんかん重積状態に使う薬剤はなにか

要約

図 1 に、けいれん性てんかん重積状態での治療フローチャートを示す。

解説

けいれん発作が5分以上持続する場合を早期てんかん重積状態 (early status epilepticus)、ベンゾジアゼピン系薬剤による治療で頓挫せず30分以上持続する場合を確定したてんかん重積状態 (established status epilepticus)、抗てんかん薬の点滴・静注などで頓挫せず60~120分以上持続する場合を難治てんかん重積状態 (refractory status epilepticus) という¹⁾。各々の stage に応じた治療を行う¹⁻⁵⁾。全身麻酔によっても抑制されず24時間以上持続する場合を超難治てんかん重積状態 (super-refractory status epilepticus) というが、治療法は確立されていない¹⁾。また、非けいれん性てんかん重積状態の治療もけいれん性てんかん重積状態に準じるが、全身麻酔の有用性は定まっていない。

文献

- 1) Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011; 134(Pt 10): 2802-2818.
- 2) Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012; 17(1): 3-23.
- 3) Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Zawadzka M, et al. Current treatment of convulsive status epilepticus—a therapeutic protocol and review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014; 46(4): 293-300.
- 4) Berjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015; 14(6): 615-624.
- 5) 大澤真木子. けいれん重積の治療. 脳と発達. 2007; 39(3): 185-192.

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索: 2008年9月9日
Status Epilepticus/drug therapy AND (first-line OR first choice) = 49件

PubMed 追加検索: 2015年6月26日
((Anticonvulsants/therapeutic use [Major]) AND Status Epilepticus/drug therapy [Major]) OR ((Status Epilepticus/drug therapy [Major]) AND ((first-line) OR first-choice)) = 242件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

てんかん診療ガイドライン 2018

CQ8-2-②

てんかん重積状態の第1選択薬はなにか

要約

第1選択薬は、ベンゾジアゼピン系のジアゼパムないし**ロラゼパム**の静注(**グレードA**)である。しかし、(2018年当時)ロラゼパム静注製剤は本邦では未発売である。

2019年 **ロラピタ**[®] 日本発売

解説

前向き無作為二重盲検試験によると、**ジアゼパム10mgの静注で76%の発作が抑制**された。ジアゼパムは筋注ではなく、静注する。ジアゼパムは生理食塩水・ブドウ糖で混濁するので、希釈せずに使用する。**無効ならば5~10分後に追加**できる。呼吸抑制に十分注意する。ジアゼパムを静注した場合、**けいれん抑制効果は20分**と言われている。

小児273例の前向き無作為二重盲検試験では、ジアゼパムとロラゼパムの有効性および副作用に差は認めなかったが、コクランレビューによる289例のメタ解析ではロラゼパムの方が無効率が低かった(よく効いた)。

BDZ(ベンゾジアゼピン)系薬剤が無効であれば、第2段階の治療に移行する。

Leppik A, et al. JAMA 249(11): 1452-1454, 1983

Prasad M, et al. Cochrane Database Syst Rev. (9): CD003723, 2014

ロラピタ® (LOR) vs セルシン® (DZP)

Acute Medicine & Surgery 2020;7:e582

doi: 10.1002/ams2.582

Mini Review Article

Comparison of diazepam and lorazepam for the emergency treatment of adult status epilepticus: a systemic review and meta-analysis

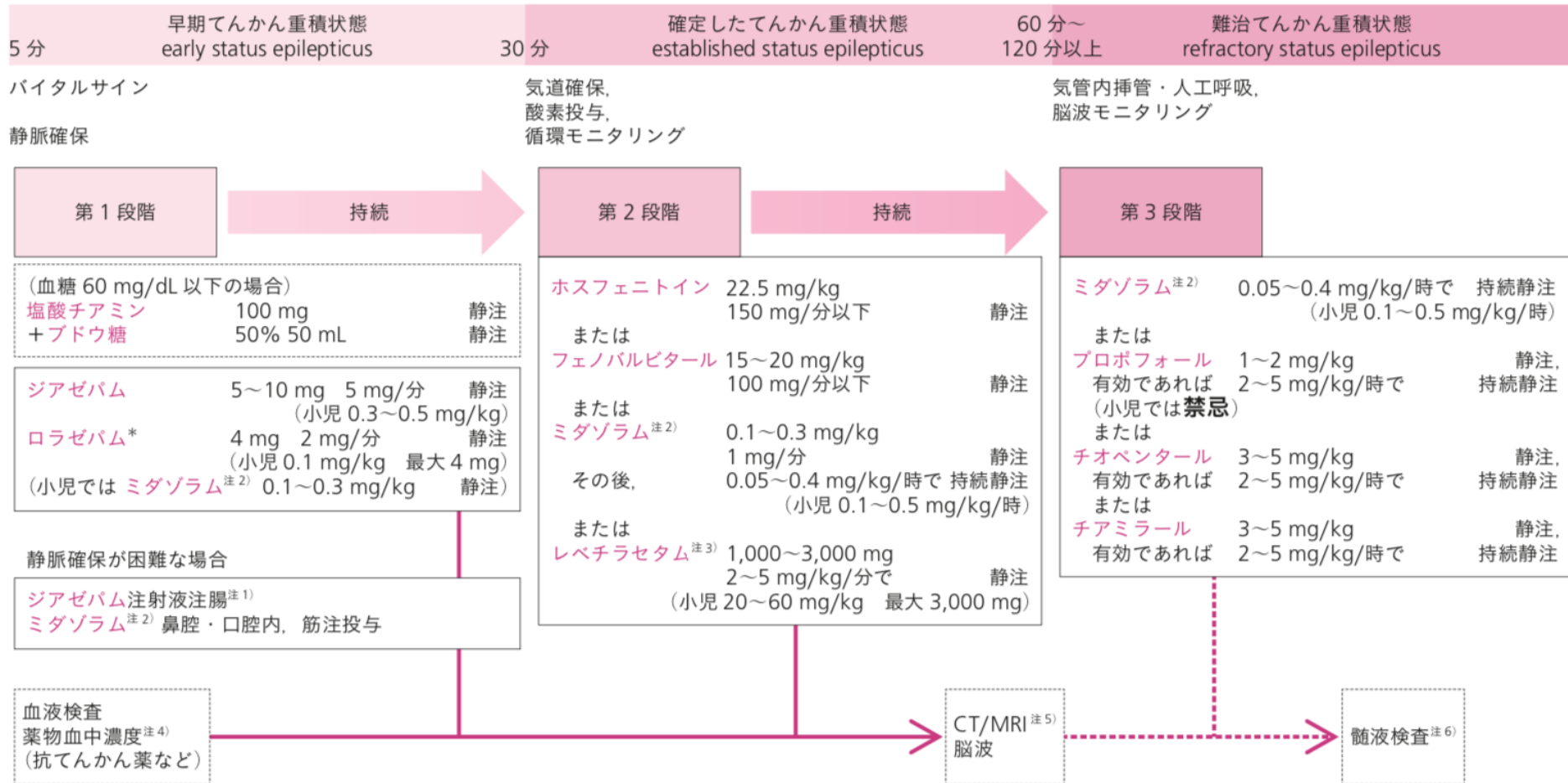
Hitoshi Kobata,¹  Toru Hifumi,²  Eisei Hoshiyama,³ Kazuma Yamakawa,⁴  Kentaro Nakamura,⁵  Mitsuhiro Soh,² Yutaka Kondo,⁶  Shoji Yokobori,⁷  and for the Japan Resuscitation Council (JRC) Neuroresuscitation Task Force and the Guidelines Editorial Committee

¹Osaka Mishima Emergency Critical Care Center, Takatsuki, ²Department of Emergency and Critical Care Medicine, St. Luke's International Hospital, Tokyo, ³Department of Emergency and Critical Care Medicine and Neurology, Dokkyo Medical University, Mibu, ⁴Department of Emergency Medical Care, Osaka Medical College, Takatsuki, ⁵Emergency Medical Center, Kagawa University Hospital, Miki, ⁶Department of Emergency and Disaster Medicine, Juntendo University Urayasu Hospital, Urayasu, and ⁷Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

成人てんかん重積に対する**ER**第1選択薬として
(死亡率・神経学的予後・呼吸・循環において)

ロラゼパムが**ジアゼパム**よりも有意に優れていた

てんかん診療ガイドライン 2018



けいれん性てんかん重積の治療フローチャート

イーケプラ® vs ベンゾジアゼピン系

J Neurol (2012) 259:645–648
DOI 10.1007/s00415-011-6227-2

ORIGINAL COMMUNICATION

**Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus:
a randomized, open labeled pilot study**

**LEVはBDZと同程度(7~8割)に発作中の痙攣も停止
24時間以内の再発作予防も同程度(7~8割)に可能**

U. K. Misra · J. Kanta · P. K. Maurya

対象：痙攣重積(CSE)患者対象のRCT

LEV(20mg/kg 15分でDIV) vs. LOR(0.1mg/kg 数分で静注)

1次評価項目：30分以内の発作停止、24時間以内再発作なし、死亡、有害事象

結果：LEV・LOR共に有効

1st Lineでの発作停止 … LEV 76.3% ≒ LOR 75.6%

2nd Lineでの発作停止 … LEV→LOR 88.9%、LOR→LEV 70%

24hr以内の再発作なし … LEV 79.3%、LOR 67.7%

15例はLOR+LEVで24時間発作なし

結論：LEVは呼吸困難や低血圧のある患者に、LORに変わる選択肢となり得る

ジアゼパム抵抗性CSEにレベチラセタム

ORIGINAL ARTICLE

Early enteral levetiracetam in diazepam-resistant convulsive status epilepticus

Naoaki Shibata, Takafumi Yonemitsu, Kentaro Ueda, Masaoh Tanaka, Tsuyoshi Nakashima, Yu Kawazoe, Shinji Yamazoe, Yasuhiro Iwasaki and Seiya Kato

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

**早期LEVでDZP無効CSEも9割が30分以内に発作停止
LEV続行で急性期3日以内の再発作予防も8-9割で可能**

対象：痙攣重積(CSE)患者対象の前向き介入試験(UMIN-CTR000010552)

DZP(20mg)発作停止CSE vs. **DZP(20mg)発作非停止CSE**

1次評価項目：30分以内の発作停止、3日以内再発作なし、死亡、有害事象

結果：**早期LEV1500mg～3000mg投与でDZP抵抗性CSE症例にも有効**

1st Line(DZP)で発作停止 … DZP有効 62.5% vs. **DZP無効 37.5%**

2nd Line(LEV)で発作停止 … DZP有効 91.7% vs. **DZP無効 88.9%**

3日以内の再発作なし … DZP有効 83.3% vs. **DZP無効 88.9%**

副作用・死亡・入院期間に有意差なし、**DZP無効例で誤嚥が多い(P=0.0211)**

結論：**早期LEV(DZPにOn)で発作停止に有効、重大副作用なく3日間予防可能**

SE既存→新規AED^{2nd}の変遷

成人



改良

アレビアチン注 [®]
フェニトインNa
浸透圧比 約29
点滴静注
1アンプル 5ml(250mg)
¥132-/本
血管痛/血管炎 意識障害 血圧低下

ホストイン静注 [®]
ホスフェニトインNa
浸透圧比 1.9
点滴静注
1バイアル 10ml(750mg)
¥6,361-/本 2012年1月～
血圧低下 不整脈 薬価が高い

初期量 ¥12722-

フェニトイン
(PHT)

小児



改良

フェノバル注射液 [®]
フェノバルビタール
浸透圧比 約19
皮下注または筋注
1アンプル 1ml(100mg)
¥75-/本
効果発現が遅い 肝機能障害 呼吸抑制/鎮静作用

ノーベルバル静注 [®]
フェノバルビタールNa
浸透圧比 2.5～2.6
点滴静注
1バイアル 250mg (凍結乾燥品)
¥2,119-/本 2008年12月～
意識障害 呼吸抑制

フェノバルビタール
(PB)

イーケプラ点滴静注[®]

レベチラセタム
浸透圧比 3
点滴静注
1バイアル 5ml(500mg)
¥1,978-/本 2016年4月～
重大副作用少 呼吸/循環抑制なし 相互作用なし 血中濃度測定不要

初期量 ¥5934-

レベチラセタム
(LEV)

BDZ抵抗性CSE → LEV vs PHT vs VPA

Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial

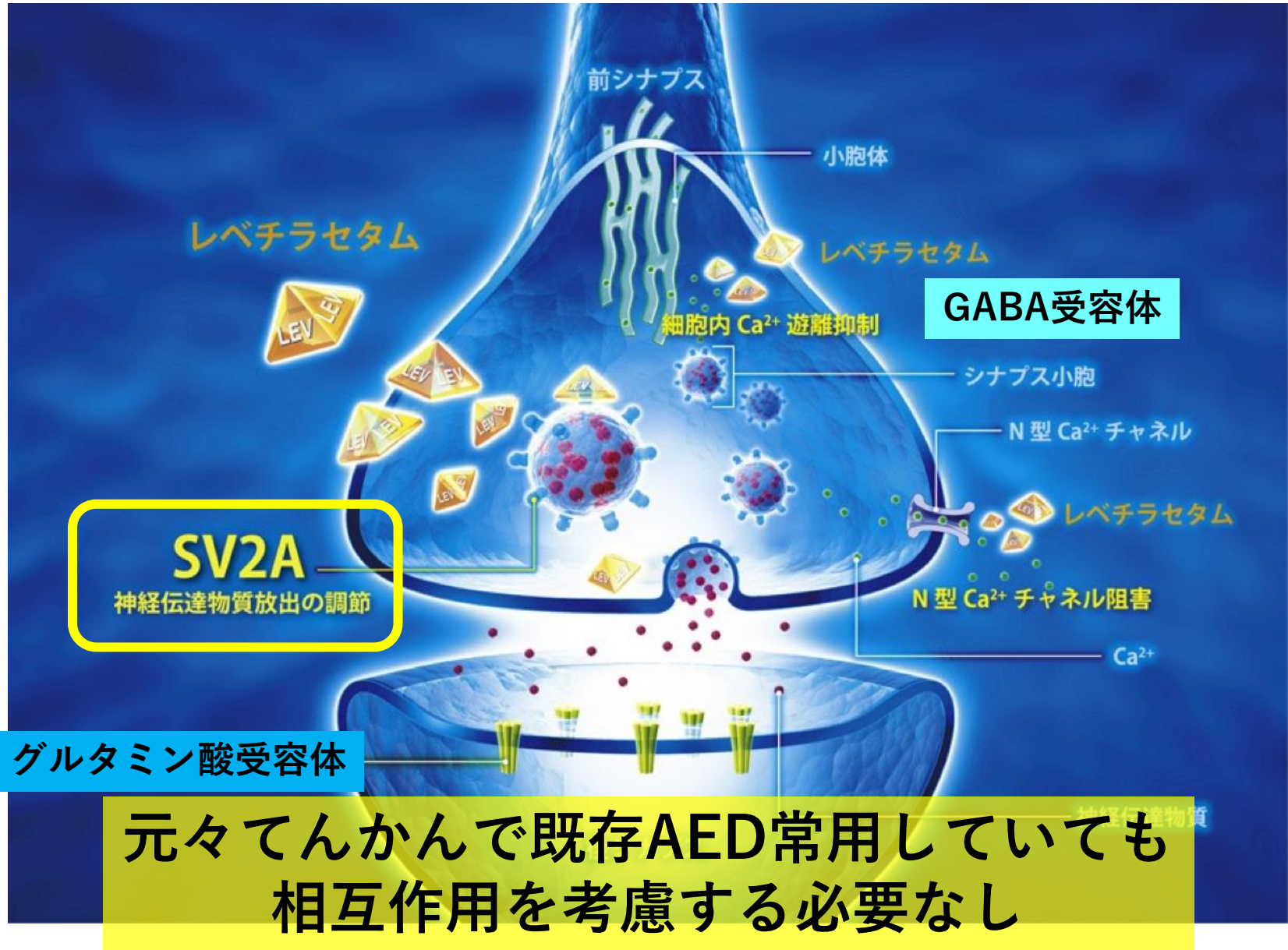


James M Chamberlain, Jaideep Kapur, Shlomo Shinnar, Jordan Elm, Maija Holsti, Lynn Babcock, Alex Rogers, William Barsan, James Cloyd, Daniel Lowenstein, Thomas P Bleck, Robin Conwit, Caitlyn Meinzer, Hannah Cock, Nathan B Fountain, Ellen Underwood, Jason T Connor, Robert Silbergleit, for the Neurological Emergencies Treatment Trials and the Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators†*

対象：BDZ静注後5分以上痙攣持続する難治性CSEに対する二重盲検RCT
1次評価項目：【有効性】投与開始1時間後に意識改善し追加AED不要
【安全性】致命的な低血圧 or 心筋梗塞

成人BDZ抵抗性CSEに対するER第2治療薬として
イーケプラ®・ホストイン®・デパケン(日本×)®
は有効性・安全性において有意な差が無かった

既存AEDとは全く異なる機序



“LEVは他AEDと相互作用がない”

肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない

抗てんかん薬の薬物相互作用

併用薬 主薬	PB	PHT	ESM	CBZ	VPA	ZNS	GBP	TPM	LTG	LEV
PB		PB↑	↔	↔	PB↑	↔	↔	↔	↔	↔
PHT	PHT↑↓		↔	PHT↑↓	PHT↓	↔	↔	PHT↑	↔	↔
ESM	ESM↓	ESM↓		ESM↓	ESM↑↓	-	-	-	-	-
CBZ	CBZ↓	CBZ↓	↔		CBZ-E↑	CBZ↑↓	↔	↔	↔	↔
VPA	VPA↓	VPA↓	VPA↓	VPA↓		↔	↔	VPA↓	↔	↔
ZNS	ZNS↓	ZNS↓	-	ZNS↓	↔		-	?	↔	-
GBP	↔	↔	-	↔	↔	-		-	-	↔
TPM	TPM↓	TPM↓	-	TPM↓	TPM↓	-	-		-	-
LTG	LTG↓	LTG↓	-	LTG↓	LTG↑	↔	-	?		↔
LEV	↔	↔	-	↔	↔	-	↔	-	↔	

PB:フェニバルピタール、PHT:フェニトイン、ESM:エトスクシミド、CBZ:カルバマゼピン、VPA:バルプロ酸、ZNS:ゾニサミド、GBP:ガバペンチン、TPM:トピラマート、LTG:ラモトリギン、LEV:レベチラセタム、CBZ-E:カルバマゼピン10.11-エポキシド

↔:不変、↓:わずかな血中濃度の低下、↓:臨床的意味のある低下、↑:わずかな血中濃度の上昇、↑:臨床的意味のある上昇
-:未検討

“LEVはWfnと相互作用がない”

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸 ナトリウム	ワーファリンの作用を 増強 することがあるので、併用する場合には 血液凝固能の変動 に十分注意しながら投与すること	抗てんかん薬が血液凝固因子（フィブリノゲン）の肝生合成を減弱させる 抗てんかん薬の血小板凝集抑制作用による 抗てんかん薬がワーファリンの血漿蛋白からの遊離を促進する
カルバマゼピン	ワーファリンの作用を 減弱 することがあるので、併用する場合には 血液凝固能の変動 に十分注意しながら投与すること	抗てんかん薬が本剤の肝薬物代謝酵素を誘導する
フェニトイン	ワーファリンの作用を 減弱 又は 増強 することがある また、フェニトンの作用を 増強 することがある。 併用する場合には 血液凝固能の変動 及び フェニトンの中毒症状 又は血中濃度の上昇に十分注意しながら投与すること	抗てんかん薬がワーファリンの肝薬物代謝酵素を誘導し、抗てんかん薬の作用を減弱する 抗てんかん薬がワーファリンの血漿蛋白からの遊離を促進し作用を増強する 抗てんかん薬がワーファリンの肝薬物代謝酵素を阻害し、抗てんかん薬の作用を増強する

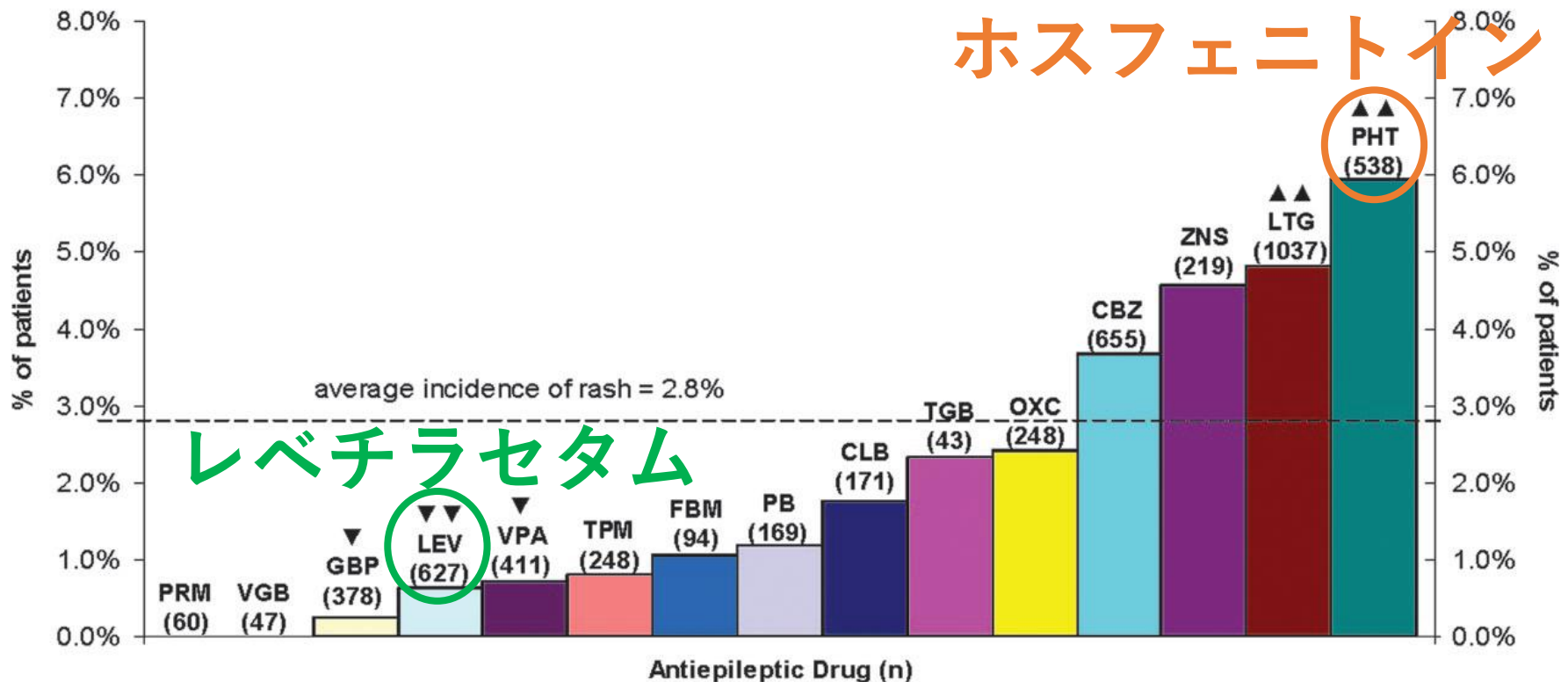
“LEVは皮疹が少ない”

抗てんかん薬による発疹の発現率

Chi-square分析

A Incidence of AED-rash*

約20人に1人が皮疹のリスク



- ▲▲ 発疹の発現率が他の抗てんかん薬より有意に多い($p < 0.003$)
- ▼▼ 発疹の発現率が他の抗てんかん薬より有意に少ない($p < 0.003$)



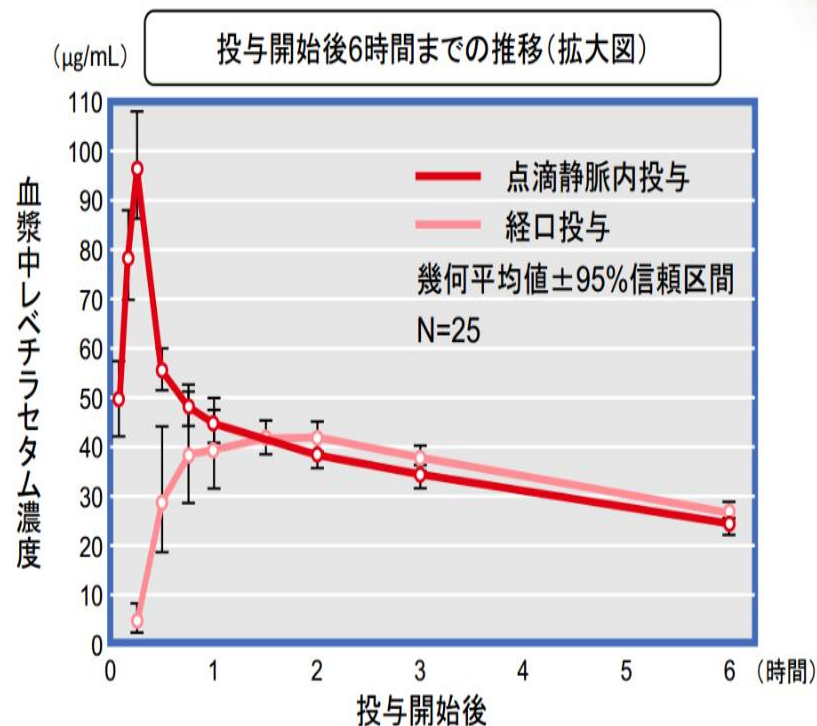
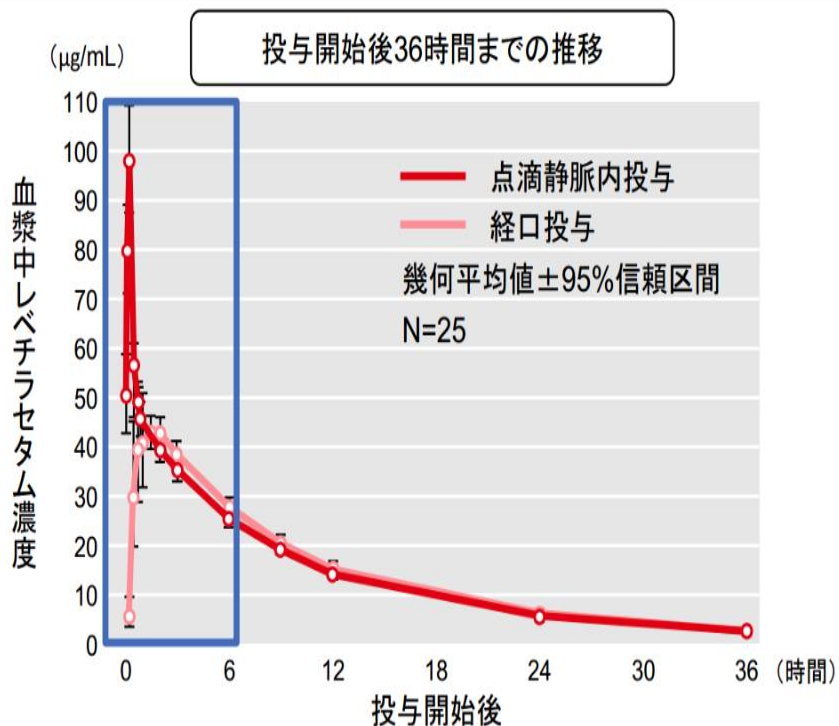
単回点滴静脈内投与時と単回経口投与時の副作用(健康成人)

	点滴静脈内投与 (N=26)	経口投与 (N=27)	全体 (N=27)
因果関係が否定できない有害事象	46.2%	51.9%	81.5%
神経系障害	46.2%	48.1%	81.5%
傾眠	38.5%	33.3%	59.3%
浮動性めまい	19.2%	22.2%	33.3%
頭痛	3.8%	3.7%	7.4%
胃腸障害	0.0%	3.7%	7.4%
悪心	0.0%	3.7%	7.4%
腹痛	0.0%	3.7%	3.7%
一般・全身障害および投与部位の状態	0.0%	3.7%	3.7%
疲労	0.0%	3.7%	3.7%

**副作用発生自体が少なく
呼吸/循環抑制なし
皮疹・傾眠など軽度副作用のみ
皮疹でさえ他AEDより頻度少ない**



単回点滴静脈内投与時と単回経口投与時の血漿中濃度(健康成人)



薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与(N=25)	経口投与(N=25)
C_{max} (μg/mL)	97.00 (27.6)	58.94 (37.0)
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	472.28 (15.4)	487.36 (15.9)
t_{max} (h)	0.250 (0.17-0.27)	0.750 (0.50-3.00)
$t_{1/2}$ (h)	7.106 (11.7)	7.230 (12.7)

幾何平均値 (変動係数, t_{max} で中央値(最小値-最大値))

100mL生食に溶解し15分で点滴静注(全開)
投与15分で血中濃度ピーク



ERけいれん帰宅症例にレスキュー

ERの特殊性に即したLEVの使いやすさ

① 全身状態不良

✓ 呼吸・循環に関する重大な副作用が稀

② 情報不足

✓ 他AEDなど常用薬との相互作用がない

③ フォロー外来がない(可能なら応急対応のみで帰宅)

✓ TDM不要、皮疹などの副反応も少ない

【ER搬入時には意識清明まで改善し歩行可能な痙攣】

• **「元々てんかんf/u中だがAED内服できなかった」**

• 有意なVS/血液検査異常なし、独居ではない

“Post-ictal State”の観察

✓ “Post-ictal State/Recovery”とは？

- 「関連脳局所の機能低下を主体とした痙攣発作“後”状態」
- 「痙攣停止後特有の鎮静されたような状態」**重積後すぐに意識状態は改善してこない(数日~1週間)に及ぶこともある**

✓ 「非痙攣性てんかん発作」との鑑別は困難

- 14%にNCSE潜在(高い死亡率)、怪しければBDZ静注
- むしろ不穏体動あればNCSEではなく改善傾向と捉えやすい

DeLorenzo RJ, et al. Epilepsia 39: 833, 1998

✓ Post-ictalのうちに頭部CTなど検査へ

- **急性症候性発作**の否定(初発CSEの半分は脳血管障害)
- ER初療時のMRI撮影は必須ではないが、入院翌日MRI考慮
- 発熱などでCNS感染症(≡脳髄膜炎)が疑われれば、髄液穿刺

Refractory (難治性) CSE

✓ 難治性痙攣重積

- ①LOR+②LEV/PHT(1st→2nd)にても制御不能な痙攣重積
- 痙攣が遷延するほど難治化(約30%)

Sutter R, et al. Epilepsia 54: 502, 2013

✓ 気管挿管・全身麻酔→ICU入室(満床ならHCU)

- ERストック薬は**プロポフォール**
- ペントバルビタールは効果的だが血圧低下しやすい

Claassen J, et al. Epilepsia 43: 146, 2002

✓ 持続脳波モニタリング

- 全身麻酔の状態ですら本当に異常脳波が消失しているか確認
- NCSE潜在リスク考慮すると可能ならばルーチンが望ましい
- 原則は**ICU入室して持続脳波モニタリング**

本レクチャーで憶えるべき3つのこと

- ① なぜERで診る痙攣性てんかん重積(CSE)は、原因検索前に疑いも含め

1秒でも早く止めないと遷延・難治化リスク

- ② なぜERでは初期抗痙攣薬として **ロラゼパム** と **レベチ**

相互作用・副作用が少なくTDM不要で比較的安全

- ① ERでの病状説明や病棟への **申し送り** の注意点は？

「原因・改善・合併症に幅」や「経過と薬の量」