

## —特集 [てんかん医療の現状と未来 (6)]—



## てんかん重積診療の実際： 新規抗てんかん薬の使用における留意点

横堀 将司

日本医科大学付属病院救命救急科

日本医科大学救急医学教室

日本医科大学大学院医学研究科救急医学分野

### はじめに

てんかん重積は治療が遅れることで、永続的な神経学的後遺症を残し、あるいは生命にかかわることもある。早期の認知と治療が必要とされるゆえんである。一方で、従来てんかん重積状態の定まった定義がなかったことや、病態の整理がなされていなかったことから、てんかん重積の早期認知と治療に関わる啓発が遅れていたことも否めない。近年、米国神経集中治療医学会 (Neurocritical Care Society : NCS) による定義の整理がなされ、非痙攣性てんかん重積など、新しい疾患概念も提示されるようになった。また、2018年には日本神経学会の監修によるてんかん診療ガイドラインが発行され、現在ではわが国で広く普及している。これらガイドラインには時間軸に沿った治療アルゴリズムが提示されており、実臨床でのてんかん重積治療における大きな参考になる。本総説では、これらのガイドラインからてんかん重積の治療に関するトピックを抜粋したい。

### 1. てんかん重積の定義

てんかん重積は、従来、定義が曖昧であったが、2012年の米国神経集中治療医学会 (Neurocritical Care Society : NCS) のガイドラインの中では、『可視的な症状 (けいれん発作) の有無によらず、臨床的あるいは電氣的 (脳波で確認できる) てんかん活動が少なくとも5分以上続く場合、あるいはてんかん活動が回復なく反復し、5分以上続く場合』をてんかん重積状態 (status epilepticus : 以下 SE) と診断する<sup>1)</sup> としている<sup>1)</sup>。

また、ILAE (国際抗てんかん連盟) のガイドライン (2015) において、けいれん発作が5分以上持続すれば治療を開始すべきで、30分以上継続すると後遺障害の危険性がある、と記載している<sup>2)</sup>。後遺症を残さない適切な治療のためには、5分以内に SE を認知し、30分以内に SE を頓挫させねばならない。

NCS のガイドラインの中では、SE の分類が以下のように定義されている。

①けいれん性てんかん重積状態 (convulsive status epilepticus : CSE) : けいれんが症状の主体であるもの

②非けいれん性てんかん重積状態 (non-convulsive status epilepticus : NCSE) : けいれんを伴わないてんかん重積

③難治性てんかん重積状態 (refractory status epilepticus : RSE) : 抗てんかん薬による適切な治療を行っても、てんかん発作が治まらないもの

特に近年では前述の NCSE が臨床現場において注目されている。例えば神経集中治療を行う ICU の意識障害患者のおよそ2割は NCSE の病態によるものといわれ、また、心停止後症候群 (post-cardiac arrest syndrome : PCAS) の遷延性意識障害の中にも NCSE の頻度が12~22%に及ぶといわれている<sup>3)</sup>。

てんかん発作の確定診断には脳波測定は必須であり、てんかん重積の初期診療においては、脳波を測定し、脳波異常を伴わないけいれん発作を除外し、脳波異常を伴うてんかん発作なのかを判断しなくてはならない。とくに、画像所見や血液生化学検査のみでは説明のつかない意識障害が存在する場合、NCSE の除外のためには脳波測定は必須である。

### 2. てんかん重積発作の一般的治療

ここでは、欧米のてんかん重積診療ガイドライン<sup>1)</sup>、わが国のてんかんガイドライン<sup>4)</sup>に沿っててんかん重積の一般的治療について記載したい。

国際抗てんかん連盟 (ILAE) の声明の中でも、けいれん発作が5分以上持続すれば治療を開始すべきで、30分以上持続すると後遺障害の危険性があるといわれている<sup>2)</sup>。一方、けいれん性てんかん重積状態では手足の震えに目が向きやすいが、まずはバイタルサインの安定化を図ることが重要である。

てんかん発作が5分以上続く早期てんかん重積状態

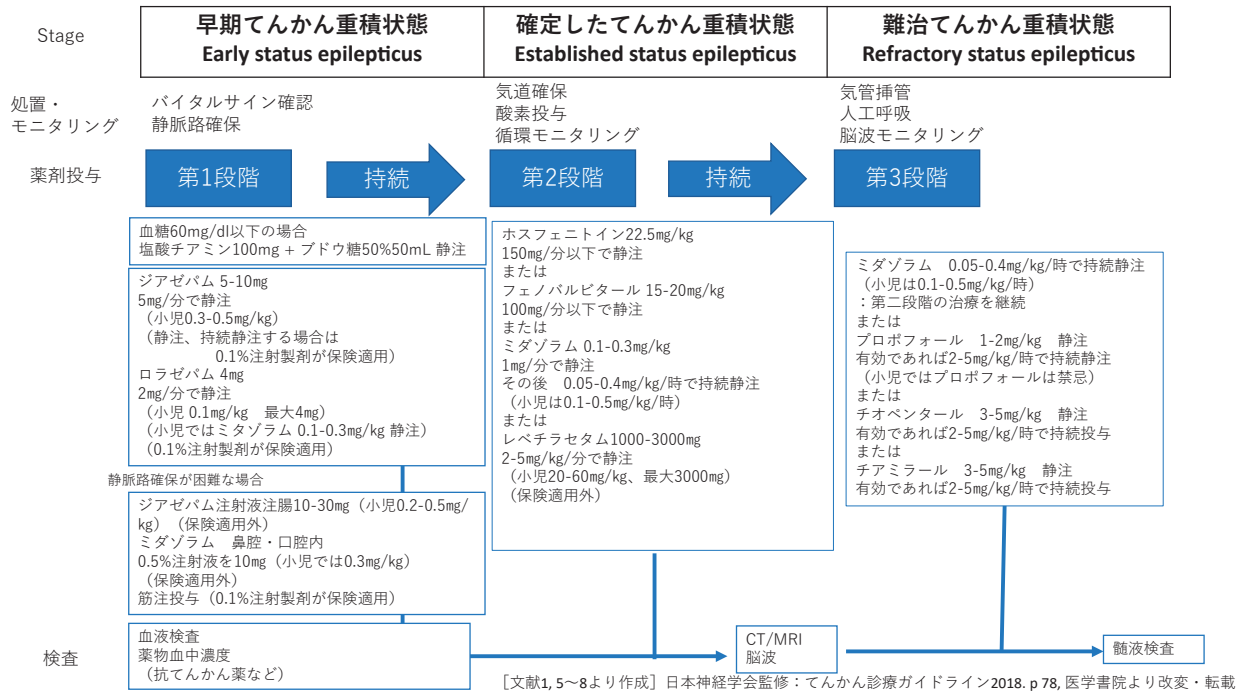


図 1

(early status epilepticus), 60~120分以上発作が続く確定したてんかん重積状態 (established status epilepticus), 適切な治療を行ってもてんかん発作が60~120分以上治まらない状態を難治性てんかん重積状態 (refractory status epilepticus : RSE) の3つのフェーズに分けて考えることが重要である。

わが国のガイドラインに示されている治療の流れを図1に示す<sup>1,4-8</sup>。ペランパネルの投与については、現在は明確な記載がない。

・第1段階 (早期てんかん重積状態)

バイタルサインの確認, 適切な気道呼吸循環の確保とともに, 薬剤投与用の静脈路を確保する。血糖測定も必須であり, 低血糖によるけいれんを除外する。電解質などの血液検査や抗てんかん薬などの血中濃度の確認 (内服薬があれば) もオーダーする。

血糖が60 mg/dL以下の場合には塩酸チアミン 100 mg + ブドウ糖 50% 50 mL を静注する。第一段階の治療として, まずは急性発作を頓挫させるためにジアゼパムやロラゼパムを静注する。

- ジアゼパム 5~10 mg  
5 mg/分で静注  
(小児 0.3~0.5 mg/kg)  
(静注, 持続静注の場合は0.1%注射剤が保険適用)
- ロラゼパム 4 mg  
2 mg/分で静注  
(小児 0.1 mg/kg 最大 4 mg)

静脈路確保が困難な場合は, ミダゾラム静注剤の筋注 (保険適用), 頬粘膜投与 (18歳未満に適用), ジアゼパムの注腸 (保険適用外) を考慮する。

これら治療で発作が頓挫しない場合, 下記への対処に移行する。

・第2段階 (確定したてんかん重積状態)

気道確保, 酸素投与, 循環モニタリングを継続し, 以下を投与する。

- ホスフェニトイン 22.5 mg/kg  
150 mg/分以下で静注
- または  
フェノバルビタール 15~20 mg/kg  
100 mg/分以下で静注
- または  
ミダゾラム 0.1~0.3 mg/kg  
1 mg/分で静注  
その後 0.05~0.4 mg/kg/時で持続静注  
(小児は 0.1~0.5 mg/kg/時)
- または  
レベチラセタム 1,000~3,000 mg  
2~5 mg/kg/分で静注  
(小児 20~60 mg/kg, 最大 3,000 mg)  
(保険適用外)

これら治療で頓挫しなかった場合は必要に応じ頭部CTやMRIなどで頭蓋内病変を確認しつつ, 下記に移行する。

### ・第3段階（難治性てんかん重積状態）

難治性てんかん重積状態とは上記治療で抑制されないてんかん発作と定義される。気管挿管による確実な気道確保と人工呼吸、持続脳波モニタリングを併用し、集中治療を行う。また脳炎等の否定に髄液検査を行うことも重要である。

投与例として下記を記載する。

ミダゾラム 0.05~0.4 mg/kg/時で持続静注

（小児は0.1~0.5 mg/kg/時）

：第2段階の治療を継続

または

プロポフォール 1~2 mg/kg 静注

有効であれば2~5 mg/kg/時で持続静注

（小児ではプロポフォールは禁忌）

または

チオペンタール 3~5 mg/kg 静注

有効であれば2~5 mg/kg/時で持続投与

または

チアミラール 3~5 mg/kg 静注

有効であれば2~5 mg/kg/時で持続投与

上記のごとく全身麻酔下でのけいれん発作・てんかん発作の頓挫を目指す。

てんかん発作を頓挫させたのち、全身状態の安定化を図り、原因検索に移るとともに再発作の予防を図る。同時に脳波、MRI判読や抗神経抗体の評価などを進める。

### 3. てんかん重積における抗てんかん薬と保険適用

てんかん重積において、レベチラセタム静注は第2段階の治療法として有効であるという報告が近年多く出てきた。レベチラセタムはベンゾジアゼピン不応性のでんかん重積発作に対して、ホスフェニトイン静注、およびバルプロ酸静注（日本にはない剤形）との比較研究では同等の有効性であるとも報告されている<sup>9</sup>。即効性があり、呼吸循環に及ぼす作用が少ない薬剤であり、臨床的にも使用しやすい。しかし、てんかん重積状態に対しては、本邦では保険適用外であることは注意すべきである（レベチラセタムの適応：てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）あるいは、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、とされている）。また、レベチラセタム以外にも、ミダゾラムなどは投与方法によっては保険適用外の使用方法もあり注意が必要である。

### 4. てんかん重積における新規抗てんかん薬、ペランパネルの出番は？

ペランパネル（perampanel）は、わが国で開発されたAMPA型グルタミン酸受容体非競合型拮抗薬であり、抗てんかん薬として日本では2016年より製造販売が認可された。現在ではわが国のてんかん診療においても普及しつつある。

わが国におけるペランパネルの保険適用はレベチラセタムと同様であり、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、とされている。とくに二次性全般化し、他の抗てんかん薬で十分な効果が得られない症例で、ペランパネルの使用のタイミングがあるのかもしれない。また、二次性全般化したてんかんの重積を頓挫させたあとの投与が理論的であると思われる。一方、ペランパネルはてんかん重積の患者に関しては、添付文章上では保険適用外となるため、その使用には注意が必要である。

海外からは、近年てんかん重積に対するペランパネルの有効性に関する報告が散見される。最近のシステマティック・レビュー（7つのケースレポート、9つのケースシリーズ、5つの後方視的研究を加えたGRADEアプローチによる）においては<sup>10</sup>、ペランパネルは副作用の頻度も少なく、また、重症な副作用も少ないため、てんかん重積や難治性てんかん重積の患者への治療オプションとなりうるとの記載がある。

一方、現時点ではエビデンスの確実性が非常に低いレベルの報告がほとんどであり、現時点ではてんかん重積に対するペランパネルの使用（適応、投与のタイミング、用量調節や安全性を含む）に関して、注視していかねばならないとも結論付けている。今後ランダム化試験等のエビデンスレベルの高い研究の遂行が望まれる。

また、てんかん重積患者においては、複数の抗てんかん薬を投与されていることも多い。ゆえに、薬剤の相互作用を熟知することも重要である。

とくに、フェニトインやカルバマゼピン等の薬剤はペランパネルの代謝を促進するとされており、ペランパネルの血中濃度が低下することがある。したがって、ペランパネルの投与中にカルバマゼピン、フェニトインを投与開始又は投与中止する際には、慎重に症状を観察し、適切に用量の変更を行わなければならない。

### おわりに

てんかん重積発作治療の第一段階はバイタルサインの安定化にある。気道、呼吸、循環管理が不十分な中

で、ベンゾジアゼピンなど抗てんかん薬を使用する際、舌根沈下、呼吸停止、低血圧にも留意し、いつでも対処できる準備をしておくことが重要である。また、第一段階の治療で改善しない場合、第二段階の治療に迅速に移行できる体制を作っておくことも重要であり、初療室に複数の薬剤を準備しておくことも大切です。重要なことは、てんかん重積の時間を極力短くするように治療のタイミングを逃さないことである。

レベチラセタムやペランパネルはその安全性から、急性発作においても使用しうる薬剤であると思われるが、てんかん重積に関しては保険適用外となるため、ガイドラインや報告される臨床研究と、実診療の乖離についても意識するべきである。今後の臨床研究に期待したいところである。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 文 献

1. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al: Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3-23.
2. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al: A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-1523.
3. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al: Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132 (18 Suppl 2): S465-S482.
4. 日本神経学会 監：(協力学会：日本てんかん学会, 日本脳神経外科学会, 日本小児神経学会, 日本神経治療学会), 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会 編. てんかん診療ガイドライン 2018.
5. 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.
6. Mazurkiewicz-Beldzinska M, Szmuda M, Zawadzka M, et al: Current treatment of convulsive status epilepticus-a therapeutic protocol and review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46: 293-300.
7. Betjemann JP, Lowenstein DH: Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015; 14: 615-624.
8. 大澤真木子：けいれん重積の治療。脳と発達 2007; 39: 185-192.
9. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al: Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019; 381: 2103-2113.
10. Perez DQ, Espiritu AI, Jamora RDG: Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2022; 128: 108583.

(受付：2022年3月19日)

(受理：2022年8月12日)

日本医科大学医学雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学部が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。