

第1回抗てんかん薬 戦略会議

脳外チーム

本日の内容

- てんかんに対する初期治療のおさらい
～セルシンとイーケプラで満足していませんか？～
- 初期治療後の考え方
～NCSEの重要性和疑う所見～
- 当センターのてんかん重積治療戦略
～初期治療での発作停止を目指して～

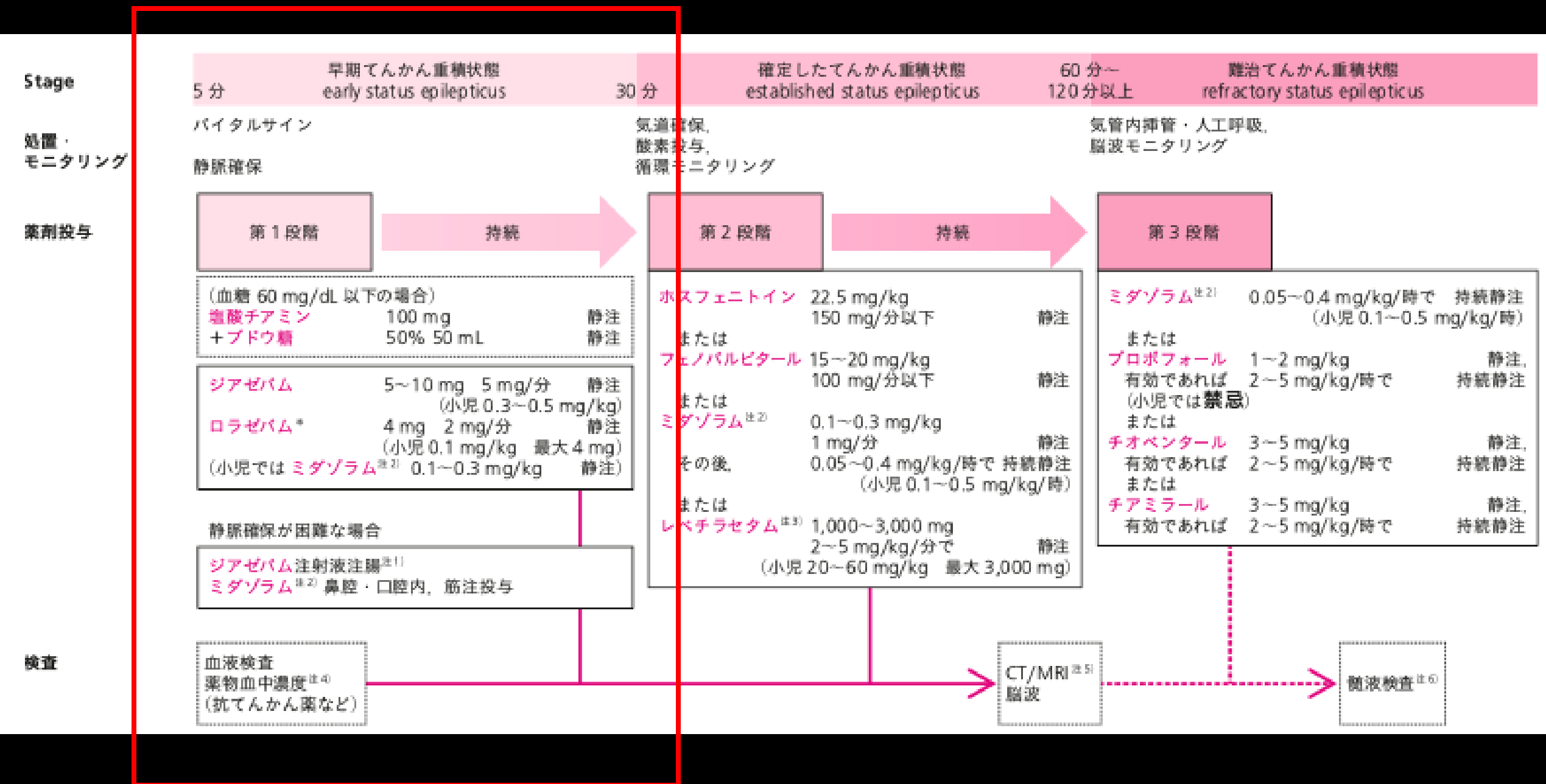
てんかんに対する初期治療

～セルシンとイーケプラで満足していませんか？～

こんなときどうする？

- 当院脳外科に脳腫瘍でかかりつけ
- 予防的にレベチラセタム 1000mg/日を内服中
- 全身性強直間代性けいれんが10分以上継続し、SpO2測定不能





T i p s



第1段階治療 どの薬剤がベストか？

- ロラゼパムは脂溶性が低く、末梢組織へ分布が少ない
- ロラゼパムの優位性を証明した研究はない 非劣性ではある

Treiman et al. *N Engl J Med*. 1998 Sep 17;339(12):792-8.

Allredge et al. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):631-7.

- ミダゾラム筋注はロラゼパム静注に非劣性

Silbergleit et al. *N Engl J Med*. 2012 Feb 16;366(7):591-600.

ジアゼパム5-10mg 静注 ないしは ミダゾラム5-10mg 筋注が現実的

ジアゼパム投与後に再度けいれん

- 静脈路を確保しジアゼパムを投与
- 採血では乳酸値の上昇を認めるのみ
- 頭部CTを撮影中に再度全身強直間代性けいれん

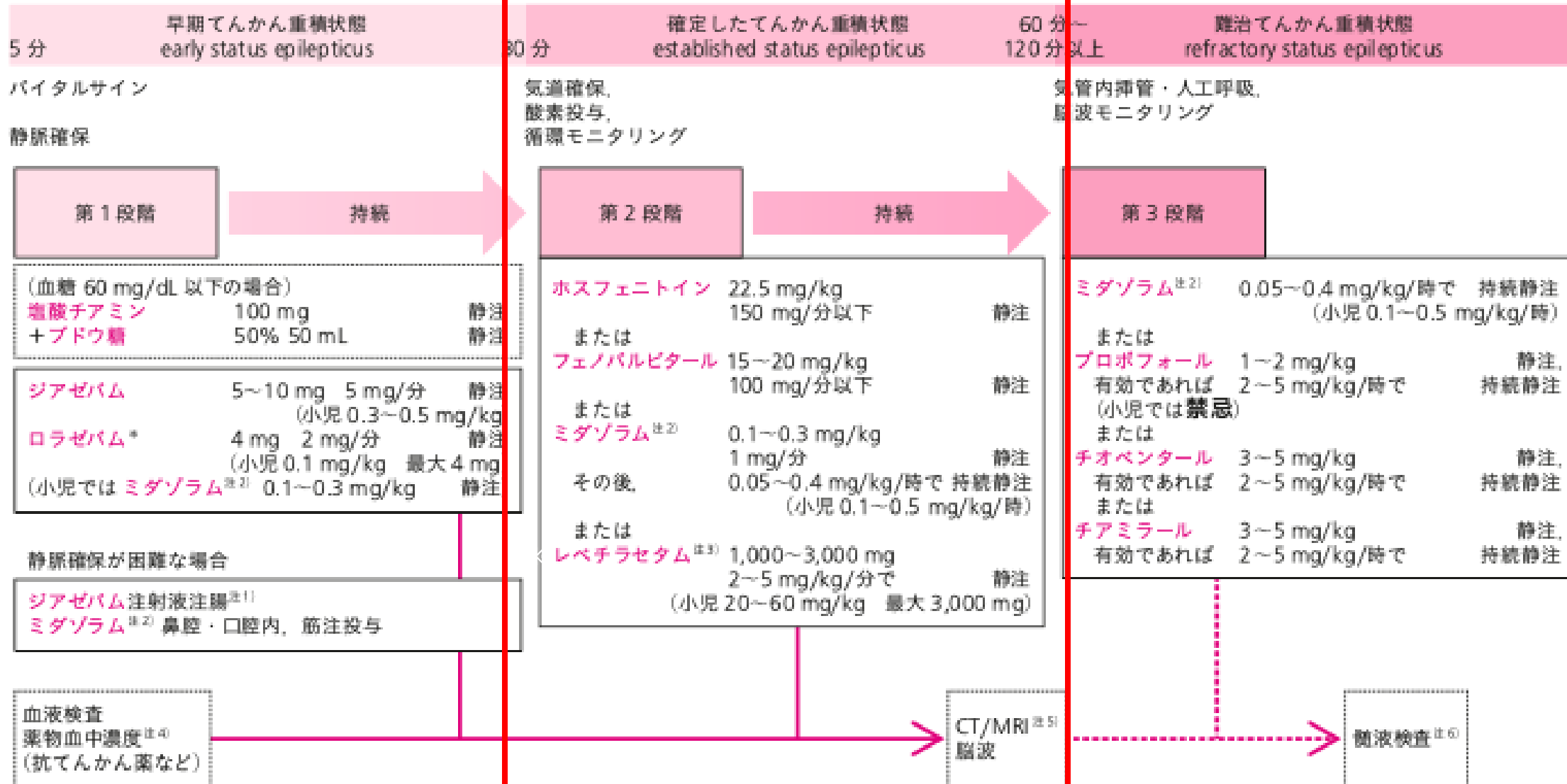
 第2段階の治療に移行

Stage

処置・
モニタリング

薬剤投与

検査



第2段階の治療薬比較

	日本神経学会 ガイドライン2018	米国てんかん学会 ガイドライン2016	米国集中治療学会 ガイドライン2012
ホスフェニトイン	22.5 mg/kg (投与速度150 mg/min以下)	30 mg/kg 最大量2250 mg/dose	30 mg/kg 追加で5 mg/kg可
フェノバルビタール	15-20 mg/kg (投与速度100 mg/min以下)	他の薬物が使用できない 場合に限り15 mg/kg	20 mg/kg 追加で5-10 mg/kg可
レベチラセタム	1000-3000 mg (投与速度2-5 mg/kg/min以下)	60 mg/kg 最大量4500 mg/dose	1000-3000 mg
バルプロ酸	記載なし	40 mg/kg 最大量3000 mg/dose	20-40 mg/kg 追加で20 mg/kg可

Tips



第2段階治療薬の使い方は？

• ホスフェニトイン

発作停止率は文献にもよるが50.2% (95%CI 43.2-66.1%)

血圧低下の副作用は3.2%

腎機能障害の影響を受けずに投与できる 肝代謝

Kapur et al. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2103-2113.

Yasiry et al. *Seizure*. 2014 Mar;23(3):167-74.

• レベチラセタム

発作停止に関しては他薬剤と比べて非劣性とする報告と劣性とする報告がある

呼吸や循環に影響が少なく、相互作用が少ない

2022年12月に重積に適応追加

腎機能障害で用量調節あり (Loadingには不要)

Kapur et al. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2103-2113.

Brigo et al. *Epilepsy Behav*. 2016 Nov;64(Pt A):110-115.

Navarro et al. *Lancet Neurol*. 2016 Jan;15(1):47-55.

Alvarez et al. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1292-6.

ホスフェニトイン 22.5 mg/kg div or レベチラセタム 60mg/kg div

第2段階治療薬の使い方は？

• ラコサミド

発作停止率は33-88%だが概ね57%ほど
相互作用なし
多量投与・急速投与ではPR間隔の延長
1.8%程度にIII度AVブロックやPR間隔の延長
肝代謝でありChild-Pugh Cは禁忌

Strzelczyk et al. Epilepsia 2017 58(6):933–950.
Höfler et al. Epilepsia. 2013 Mar;54(3):393-404.
Rossetti et al. Intensive Care Med. 2024 Jan;50(1):1-16.
Ramsay et al. Epilepsy Behav 2015;49:340–342.
Garces et al. Epilepsy Behav 2014;36:144–152.

• ペランパネル

奏功率は文献により16.7%-100%
Systematic reviewでは36.7%程度
他の抗てんかん薬と多少の相互作用あり
肝酵素上昇、眠気、めまい、不穏、イライラ
重度の腎機能障害or肝機能障害は禁忌

Perez et al. Epilepsy Behav. 2022 Mar;128:108583.
Ishida et al. Open Access J Neurol Neurosurg.2020;13:044–56.
Rossetti et al. Intensive Care Med. 2024 Jan;50(1):1-16.

ラコサミド8 mg/kg 30分かけて or ペランパネル8mg div

**Early and established SE:
1st and 2nd lines**

LZP
0.1 mg/kg IV ¹

or

MDZ
0.15 mg/kg IV ¹ (IM, IN)

or

CLZ
0.15 mg/kg IV ¹

LEV ²
60 mg/kg IV

or

VPA ³
40 mg/kg IV

or

(fos-) PHT ^{4,5}
20 mg/kg IV ⁵

focal SE w/o severe
consciousness impairment

generalized convulsive,
or focal SE w/ severe
consciousness impairment

**Refractory SE:
3rd line (sedating or not)**

LEV ², **VPA** ³, **(f)PHT** ^{4,5}
LCM 8 mg/kg IV ⁴
BRV 2 mg/kg IV
PB 15 mg/kg IV
TPM, **PGS**, **PER** PO

MDZ
0.2 mg/kg IV
→ 0.1-3.0 mg/kg/h*

and
or

PRO ⁶
2 mg/kg
→ 2-5 mg/kg/h*

consider
immunomodulation ⁷

KET
2 mg/kg IV
→ 2-15 mg/kg/h*

ketogenic diet
electrical stimulation

THP/PTB
1 mg/kg IV (repeated)
→ 1-5 mg/kg/h*

**Super-refractory SE:
additional lines**

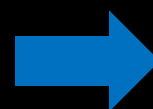
- ¹ Slow bolus over 2-3 minutes
- ² Avoid in psychiatric patients
- ³ Avoid in pregnant women, in liver insufficiency; beware of encephalopathy (NH₃-related or not)
- ⁴ Cardiac monitor
- ⁵ Maximal rate at 50 mg/min, CI in IGE
- ⁶ Check CK, lactate (PRIS)
- ⁷ If suspected immunological cause
- * Maintenance doses

初期治療後の考え方

～NCSEの重要性と疑う所見～

けいれんは収まったけど意識が戻らない・・・

- ホスフェニトインの投与終了
- 来院から40分が経過
- けいれんは発生しないが意識の改善が得られない

 何を考える？次の一手は？



postictal stateで
まだぼーっとしているのかな？

それとも実は脳梗塞になっている？
MRI撮るか・・・？

とりあえずMRI撮って問題なければ
postictalってことで経過観察かな・・・



それNCSEじゃありませんか？

NCSE (Non-convulsive status epilepticus)

- 救急外来で脳波検査を受けた198人のうち、**37%**にNCSEを認めたとの報告

Privitera et al. *Emerg Med Clin North Am.* 1994 Nov;12(4):1089-100.

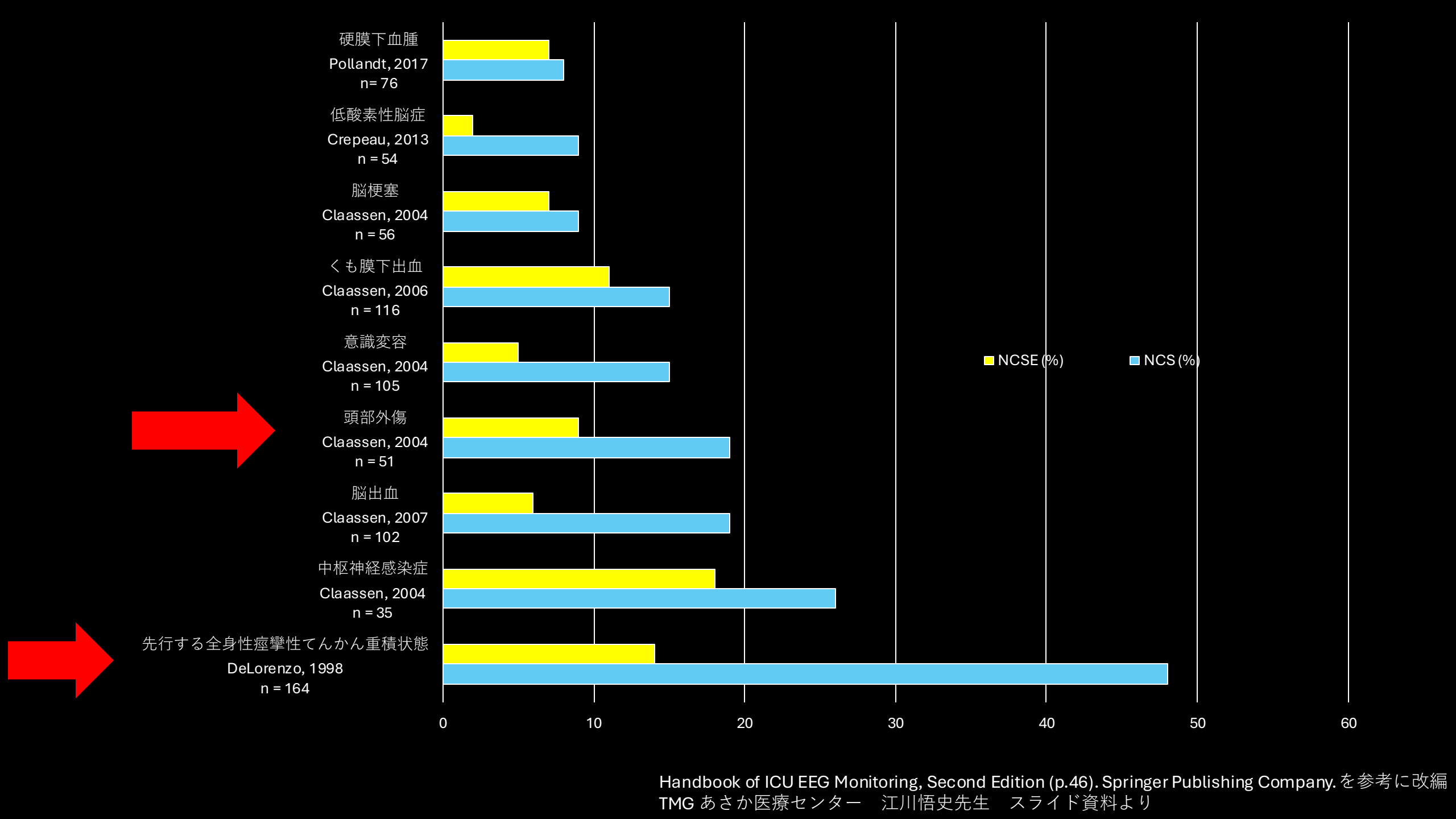
- Meta-analysisではNCSEは痙攣性てんかん重積状態後で**20.2%**、髄膜炎などの中枢神経感染症で**18.1%**、心肺停止後で**17.3%**の頻度で認めると報告

Limotai et al. *Crit Care Med.* 2019 Apr;47(4):e366-e373.

- ICUで画像上説明できない意識障害のある症例では**19-29%**でNCSEの可能性がある

Claassen et al. *Neurology.* 2004 May 25;62(10):1743-8.

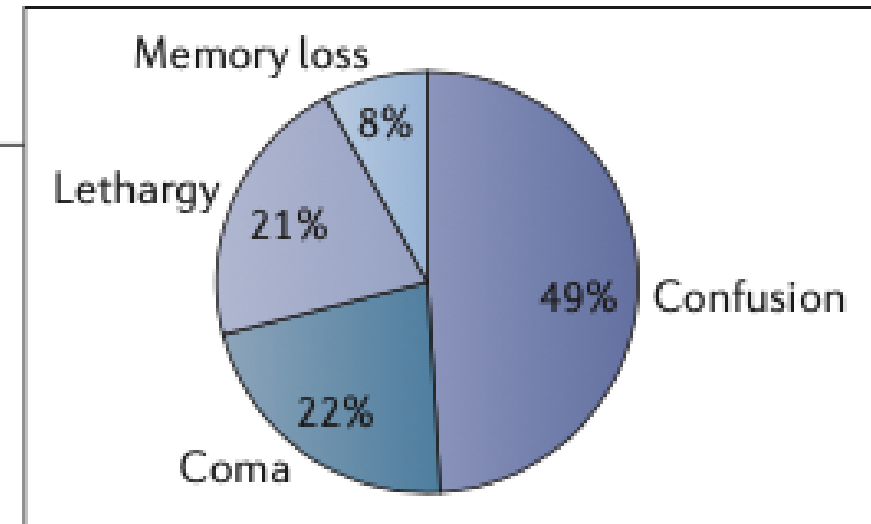
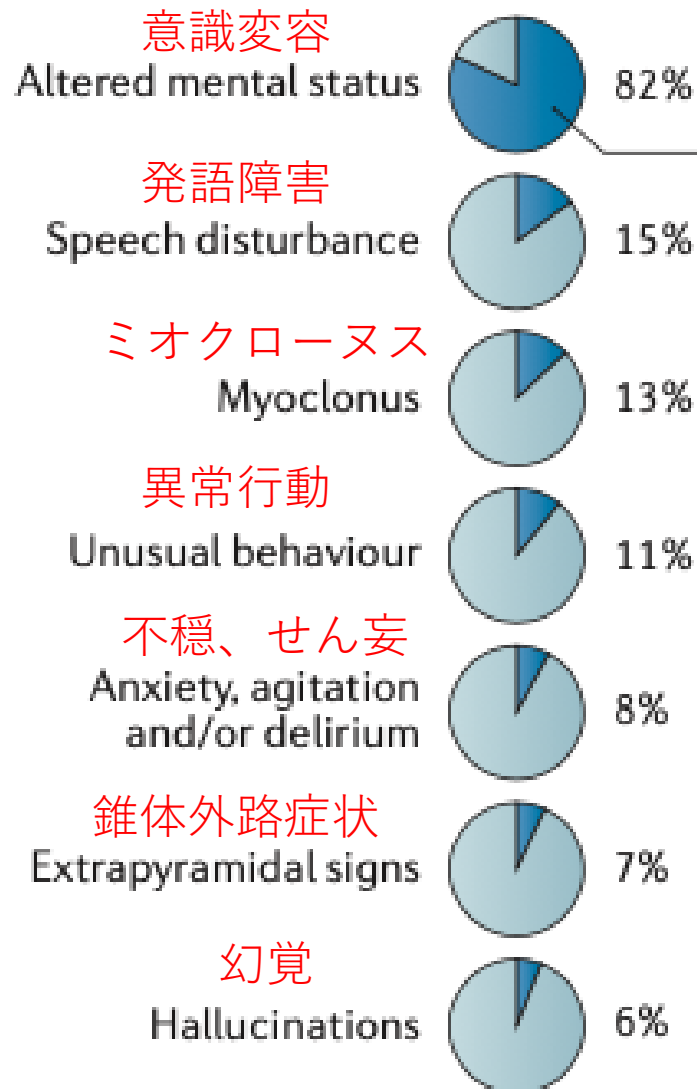
Shafi et al. *Neurology.* 2012 Oct 23;79(17):1796-801.



NCSEを疑うべき臨床所見

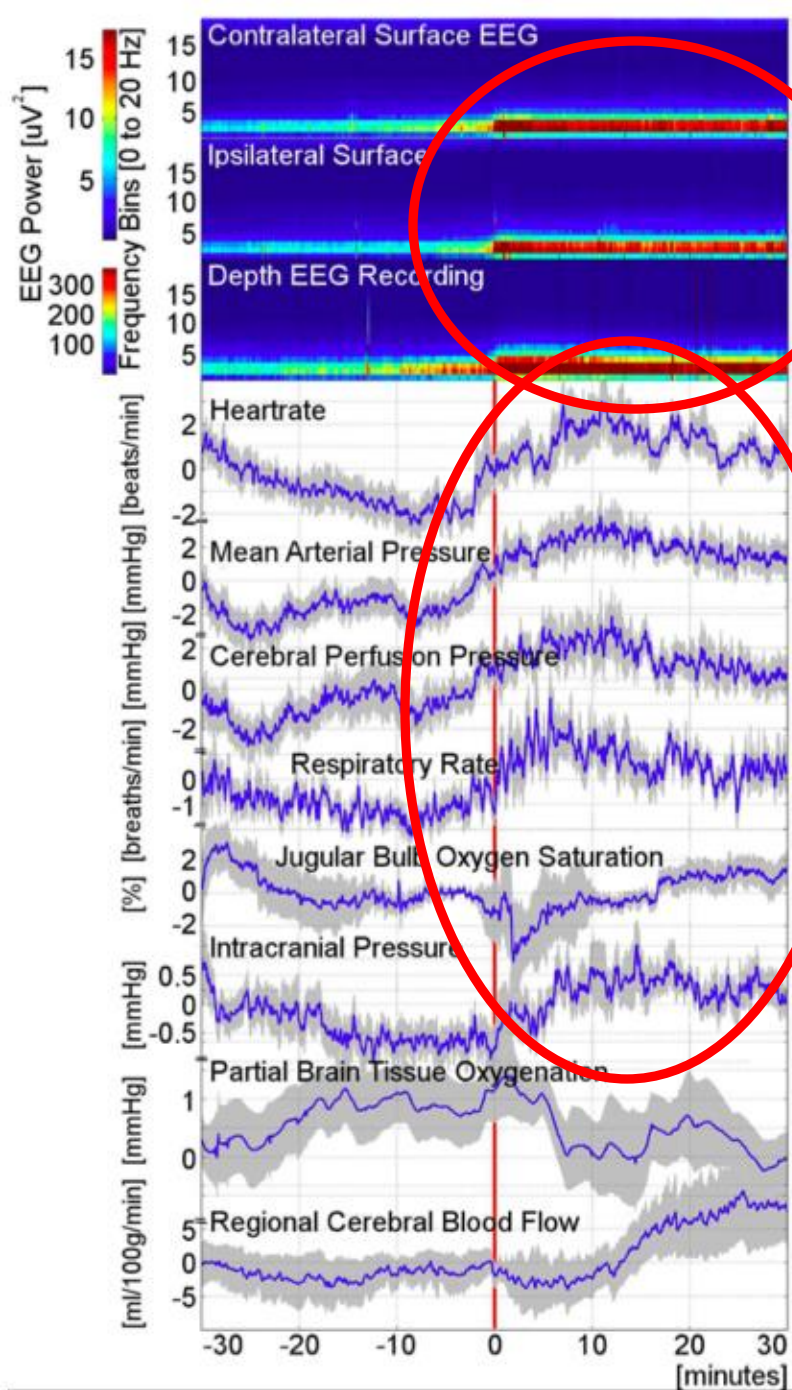
その他
四肢顔面の微細な運動
(ピクつきや自動運動)
眼球運動異常
(眼振、瞳孔変動、
持続性眼球偏位)

Sutter et al. *Neurol Clin Pract.*
2012 Dec;2(4):275-286.
Husain et al. *J Neurol
Neurosurg Psychiatry.* 2003
Feb;74(2):189-91.



意外と症状がある！！

Sutter et al. *Nat Rev Neurol.* 2016 May;12(5):281-93.



NCSEを疑うべき臨床所見

脈拍数上昇
平均動脈圧上昇
呼吸数上昇

と有意に相関

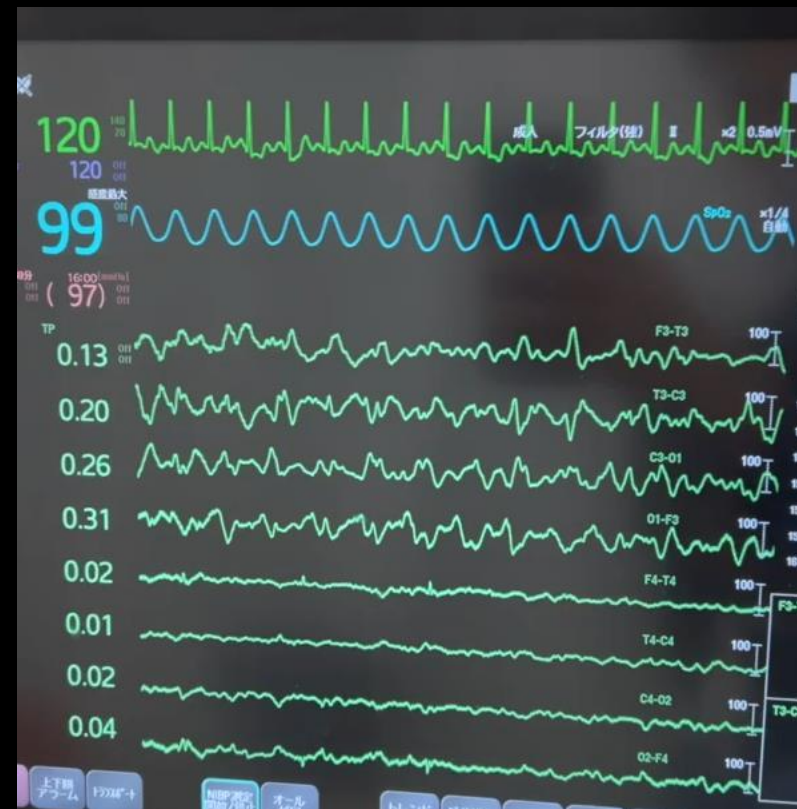
バイタルサインにも表れる

32歳女性 右急性硬膜下血腫 両側前頭葉脳挫傷 びまん性脳腫脹

- 重症頭部外傷で両側外減圧後
- ICPコントロール中
- 突発的な開眼や眼位異常
- ICP上昇

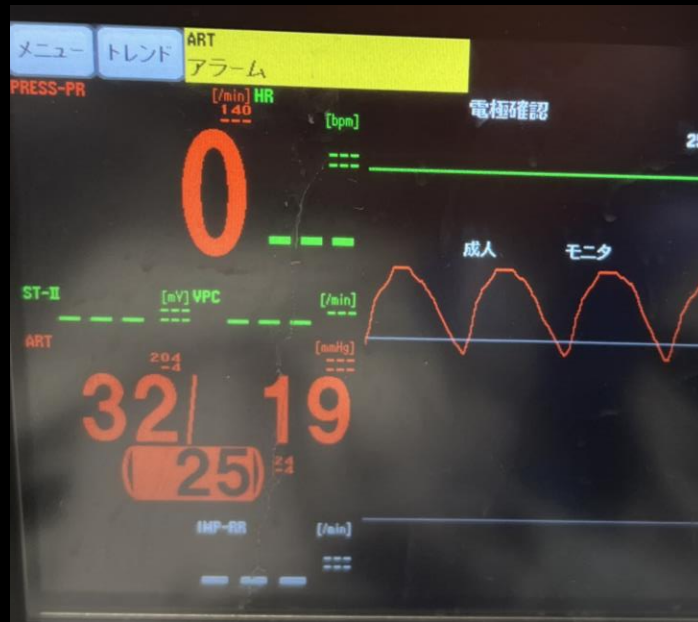


(患者さんの許可を得て使用)

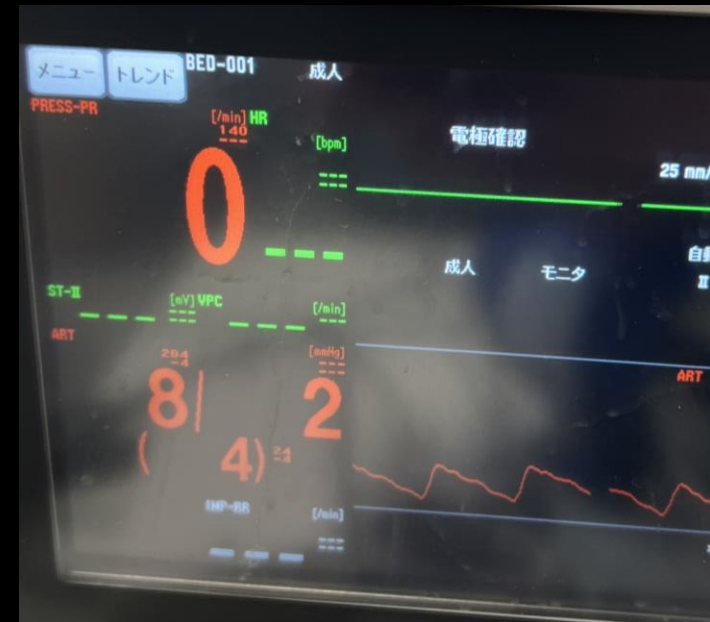


臨床所見と相関関係にあり発作と判断

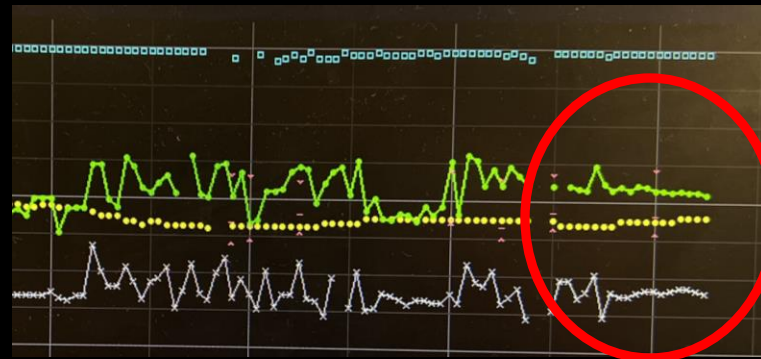
抗てんかん薬投与前



抗てんかん薬投与後



ICP低下



HR・RRの安定化

てんかん重積は緊急疾患！！ 脳外チームに連絡を！！

臨床的あるいは電氣的てんかん活動が少なくとも**5分以上**続く場合、
またはてんかん活動が回復なく反復し**5分以上**続く場合

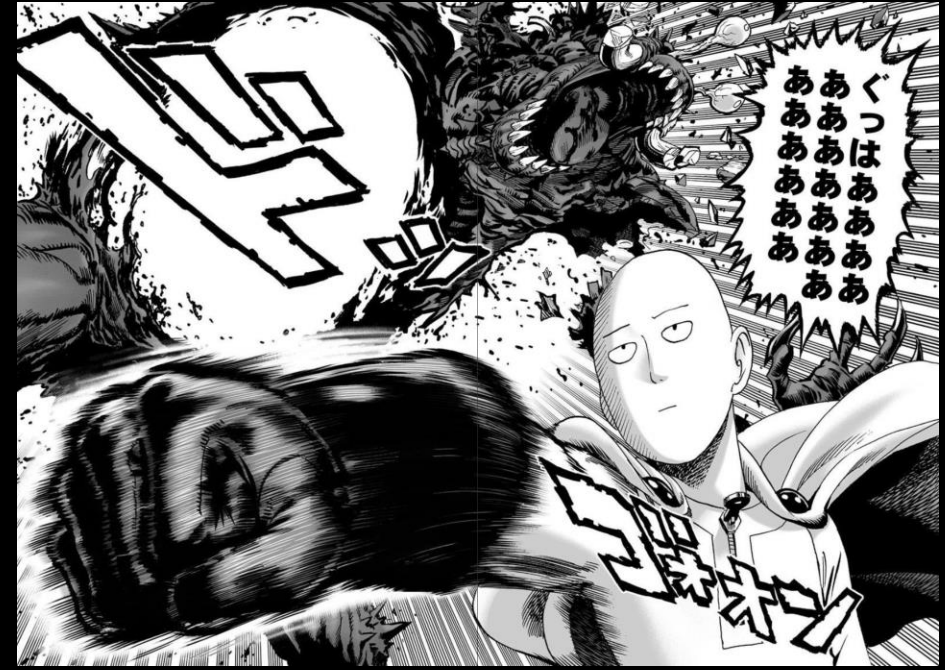
Neurocrit Care. 2012; 17: 3-23. PMID: 22528274

- t1：発作が遷延して持続的な発作活動に移行すると思われる時間
- t2：発作が長期的な影響を引き起こす可能性のある時間

Table 1. Operational dimensions with t₁ indicating the time that emergency treatment of SE should be started and t₂ indicating the time at which long-term consequences may be expected

Type of SE	Operational dimension 1 Time (t ₁), when a seizure is likely to be prolonged leading to continuous seizure activity	Operational dimension 2 Time (t ₂), when a seizure may cause long term consequences (including neuronal injury, neuronal death, alteration of neuronal networks and functional deficits)
Tonic-clonic SE	5 min	30 min
Focal SE with impaired consciousness	10 min	>60 min
Absence status epilepticus	10–15 min ^a	Unknown

^aEvidence for the time frame is currently limited and future data may lead to modifications.



当センターのてんかん重積治療戦略

～初期治療で発作停止を目指して～

てんかん発作疑い
(けいれんしている、けいれん後の身体症状※を伴う意識障害)

※顔面・四肢のピクつきや自動運動、
眼振、瞳孔不同、眼球偏位

5分 { ジアゼパム5-10mg IV もしくは ミダゾラム5-10mg 筋注※

※小児
ジアゼパム0.3-0.5mg/kg
ミダゾラム0.1-0.3mg/kg

身体症状なく覚醒良好
なら経過観察

覚醒不良もしくはてんかん発作が続く
(けいれんしている、身体症状※を伴う意識障害)

以下をチェック

- ・心機能低下やその既往歴がある
- ・Child-Pugh Cの肝機能障害がある

1つでも満たす

※Loadingに腎機能は考慮しない
イーケプラ60mg/kg (Max 3000mg)
15分で投与

全て満たさない

ビムパット4mg/kg (Max 200mg) 30分で投与

身体症状なく覚醒良好
なら経過観察

覚醒不良もしくはてんかん発作が続く
(けいれんしている、身体症状※を伴う意識障害)

ミダゾラム 0.2mg/kg ivし、0.2-4mg/kg/h
プロポフォール 1-2mg/kg ivし、1-15mg/kg/h + 脳外チームに連絡

第3段階治療薬のFirst choiceは？

- ミダゾラム vs プロポフォール vs ペントバルビツール

- ・ ミダゾラムは治療開始6時間以内に発作が出現する割合が有意に高かった
- ・ 持続静脈麻酔終了後48時間以内の再発作は有意ではないがミダゾラムが多かった

Claassen et al. *Epilepsia*. 2002 Feb;43(2):146-53.

- ミダゾラム high dose(2.9 mg/kg/h) vs low dose(0.4 mg/kg/h)

- ・ 治療開始6時間以内に発作が出現する割合には有意差ないが、low doseで多い傾向
- ・ 持続静脈麻酔終了後48時間以内の再発作はhigh dose群で有意に低い

Fernandez et al. *Neurology*. 2014 Jan 28;82(4):359-65.

- プロポフォール vs バルビツレート

- ・ サンプル数不足で有意差ないが、発作停止率はプロポフォールで高い傾向

Rossetti et al. *Neurocrit Care*. 2011 Feb;14(1):4-10.

プロポフォールやバルビツレートはミダゾラムよりも効果が高い可能性

ミダゾラム、プロポフォールのいずれか → 併用 → ケタミン or バルビツレート併用 が現実的

Take home message

- 第1段階治療はジアゼパム静注 ミダゾラム筋注も選択肢
- 第2段階治療にレベチラセタムもしくはラコサミド
- けいれん後の意識障害ではNCSEの鑑別を！身体所見やバイタルから疑う
- 第3段階治療にミダゾラムかプロポフォール
- NCSEは緊急疾患 けいれん止まっても油断せずに早期の投薬と脳波を！