Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children

徳元，翔一

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2022-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第8394号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100477820

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children

小児における有熱性けいれん重積に対する治療プロトコルの予後への影響

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児先端医療学
（指導教員：飯島　一誠 客員教授）

Shoichi Tokumoto
徳　元　翔　一

【背景】

てんかん重積状態（SE）は、小児における最も一般的な神経学的緊急疾患の一つである。死亡率は 2.7～8%、後遺症（主に神経学的な）の発生率は 10～20%である。遷延する熱性けいれんは、小児における SE の最も主な病因である。治療に関しては、けいれん性てんかん重積状態（CSE）を対象とした様々なガイドラインが発表されており、これらのガイドラインでは、CSE の第一選択薬としてベンゾジアゼピン系薬剤が推奨されている。American Epilepsy Society は、ベンゾジアゼピン系薬剤に抵抗性の場合は、第二選択薬としてホスフェニトイン（fPHT）、バルプロ酸、レベチラセタムを推奨し、これらの薬剤が使用できない場合は、フェノバルビタール（PB）を推奨している。これらの第二選択薬に抵抗性の場合の追加治療については明確なエビデンスはないが、通常は麻酔療法が採用される。現在、多くの国や地域で小児の CSE に対する治療プロトコルが策定されているが、その有無が治療成績に及ぼす影響について検討した報告はない。また、ベンゾジアゼピン抵抗性の CSE に対して、第二選択薬として fPHT や PB を用いた治療戦略と、麻酔薬を用いた治療戦略の有効性を比較した報告もない。

そこで、以下の 2 点に着目し、有熱性 CSE（FCSE）に対する治療戦略の患者予後に対する効果の比較を行った。(1) プロトコルの有無による効果の比較、(2) 異なるプロトコルの効果の比較。

【方法】

本研究は、3 期に分けて行われた単一施設のヒストリカルコホート研究である。兵庫県立こども病院に入院した発熱を伴うけいれん発作症例を前向きに収集した医療データベースを使用した。SE は、少なくとも 5 分間続く発作、または発作間に完全に意識が回復しない断続的な発作と定義した。CSE は、明らかな運動症状を伴う発作が 30 分以上続くか、発作間に完全に意識を回復することなく再発して計 30 分以上続く発作と定義した。FCSE は、少なくとも 1 種類の抗けいれん薬（ベンゾジアゼピン系薬剤）を投与しても 60 分以上持続する有熱性けいれん性 SE の状態と定義した。

対象は、2002 年 10 月から 2016 年 4 月までに発熱を伴うけいれん発作で入院し、FCSE の定義を満たした小児患者（18 歳未満）で、神経症状の既往があるものを除外した。2002 年 10 月から 2016 年 4 月を 3 つの期間に分けた。期間 I（2002 年 10 月～2006 年 12 月）では、プロトコルによらず主治医の判断で治療が行われた。実際には脳波モニタリングを行わず、ミダゾラム持続点滴（MDL ci）で治療されることが多かった。期間 II（2007 年 1 月～2013 年 2 月）は、第一選択薬（ベンゾジアゼピン系）に抵抗性を示す FCSE に対してバルビツレート昏睡療法（BCT）を適応した。期間 III（2013 年 3 月～2016 年 4 月）には、第二選択薬（fPHT または PB）に抵抗性を示す FCSE に対して BCT を適応した。BCT には主にチアミラールが使用された。期間 I は主治医の判断で Targeted Temperature Management（TTM）が実施された。期間 II と III には BCT 適応の場合に TTM を併用し

た。

主要評価項目は、発症後 90 日以内の最終診察時の the Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) スケールスコアで判定した。PCPC スケールスコア≧2 は転帰不良と定義した。副次的アウトカムは、最終診断、治療合併症としての人工呼吸器関連肺炎 (VAP) とした。

【結果】

本研究の定義を満たした対象患者は最終的に 110 名であり、期間 I、II、III はそれぞれ 26 人、48 人、36 人であった。

期間 I と期間 II+III の比較の結果を示す。患者の年齢中央値は、期間 I (16.5 カ月) が期間 II+III (22 ヵ月) より有意に低かった (p=0.03)。脳波モニタリングを実施した患者数は、期間 II+III が期間 I に比べ有意に多かった (p<0.001)。脳波モニタリングによる治療目標は、期間 I では 2 人は脳波上の ictal-interictal continuum の抑制、他の 24 人は臨床発作の消失であった。期間 II+III では 29 人は脳波上の complete burst suppression、43 人では脳波上の ictal-interictal continuum の抑制、残りの 12 人では臨床発作の消失が治療目標であった。TTM を実施した患者は、期間 I で 11 人 (42.3%)、期間 II+III で 38 人 (45.2%) であった (p=0.97)。使用された抗てんかん薬のうち、MDL ci は期間 I で、fPHT は期間 II+III でより多く使用された (p<0.001)。転帰不良 (PCPC スケールスコア≧2) の割合は、期間 I(23.1%)が期間 II+III(7.1%)に比べ有意に高かった。急性脳症(AE)発生率は、期間 I が期間 II+III に比べ有意に高かった。VAP の発生率は、期間 I が 0%、期間 II+III が 17.1%であった (p=0.20)。

次に期間 II と期間 III の比較の結果を示す。脳波モニタリングを実施した患者数は期間 II と期間 III で同程度であった (p=0.38)。TTM を実施した患者は、期間 II で 20 人 (41.7%)、期間 III で 18 人 (50.0%) であった (p=0.59)。抗てんかん薬のうち、MDL ci は期間 II に、fPHT は期間 III に使用頻度が高かった。転帰不良の割合および最終診断の割合に両群の差はなかった。VAP の発生率は期間 II で 6.3%、期間 III で 11.1%であった (p=0.46)。

【考察】

小児における FCSE の治療プロトコル実施前後の神経学的転帰を比較した報告は本研究が初めてである。本研究は、小児における FCSE の治療プロトコルの設定が転帰を改善することを示唆する。しかし、fPHT や PB を用いた治療プロトコルは、FCSE の治療成績の向上や麻酔療法の回避につながらないことが示された。

小児の SE に対する治療プロトコルの有用性については、Xie らはプロトコルの実施前後で、発作を最初に発見してから第一選択薬と第二選択薬を投与するまでの時間が有意に短縮されたと報告している。Gainza-Lein らは、小児 SE の死亡例はすべて発作発症から 10 分以内にベンゾジアゼピン系薬剤を投与できなかった場合であったと報告している。期間 I ではけいれん発作発症から 24 時間以上経過してから BCT を開始した症例を 3 例認め、うち 2 例は予後不良であった。期間 II+III では，全例で発作発生後 24 時間以内に BCT が開始された。SE のプロトコルを実施することで早期治療が可能となり、転帰が改善する可能性がある。本研究でもこれらの理由が転帰の改善に寄与している可能性がある。

期間 I では脳波モニタリング検査を行わず MDL ci での治療が主であった。以前の研究では、164 人の SE 患者が連続的な脳波モニタリングを受け、その 48%が見かけ上の発作が抑制された後も、持続的な電気的てんかん活動を有していた。永瀬らは、難治性 FSE に対して MDL ci を投与した小児 8 例中 5 例に発作を認めたと報告し、脳波モニタリングを行わずに MDL ci による臨床的発作をコントロールする治療は神経障害の防止には不十分であると結論づけた。期間 II と期間 III では脳波モニタリングが増加した。また、治療目標が臨床発作のコントロールから、脳波上の complete burst suppression や ictal-interictal continuum の抑制に変更された。SE に対する確実な発作コントロールが転帰の改善に寄与した可能性がある。

期間 II と期間 III の比較では、治療プロトコルに fPHT や PB を使用した場合と使用しなかった場合で、治療成績に差はなかった。fPHT による治療は、期間 II よりも期間 III でより頻繁に行われた。ベンゾジアゼピン抵抗性の SE に対する第二選択薬として、fPHT は世界中で使用されているが、熱性けいれんに対する効果はまだ不明であり、否定的な効果を示す報告もある。FSE の機会を 62 回認めた 56 人の小児患者のうち、フェニトイン投与により 9 回 (14.5%) で発作が終息し、25 回 (40.3%) では終息しなかった。SE を含む非定型的な熱性けいれんは、ナトリウムチャネル変異と関連することが報告されており、ナトリウムチャネル遮断薬であるフェニトインは、FSE に対して効果が乏しい可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、単一施設における対照のない観察研究である。第二に、データは前向きに収集されたデータベースから抽出されたものであるが、研究自体は後ろ向きである。第三に、本研究は熱性けいれんを対象としており、てんかんや低酸素性虚血性脳症などの非熱性けいれんを対象としておらず、この結果は他の要因による発作には適用できない。最後に、各抗てんかん薬の投与量に関するデータはない点である。

【結論】

本研究では、小児における FCSE の治療プロトコルの存在が患者の予後を改善する可能性があることを示した。さらに、fPHT や PB の使用を含む治療プロトコルは、これらの小児における転帰の改善や麻酔療法の回避につながらない可能性が示唆された。

3448 文字

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3185 号	氏　名	徳元 翔一
論文題目 Title of Dissertation	Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children 小児における有熱性けいれん重積に対する治療プロトコルの予後への影響		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 篠山隆司 副　査 Vice-examiner 松本理器 副　査 Vice-examiner 尾藤祐子		

(要旨は1，000字～2，000字程度)

【背景】

小児のけいれん性てんかん重積状態（CSE）を対象とした治療プロトコルの策定が進んでいるが、その有無が治療成績に及ぼす影響について検討した報告はない。また、ベンゾジアゼピン抵抗性の CSE に対して、第二選択薬としてホスフェニトイン（fPHT)やフェノバルビタール（PB)を用いた治療戦略と、直接麻酔薬による治療に進む場合の有効性を比較した報告もない。

そこで、以下の 2 点に着目し、有熱性 CSE（FCSE）に対する治療戦略の患者予後に対する効果の比較を行った。(1) プロトコルの有無による影響の比較、(2) プロトコルが異なることによる影響の比較。

【方法】

兵庫県立こども病院に入院した発熱を伴うけいれん発作症例を前向きに収集した医療データベースを使用した。FCSE は、少なくとも 1 種類の抗けいれん薬を投与しても 60 分以上持続する有熱性けいれん性てんかん重積状態と定義した。

対象は、FCSE 小児患者で神経症状の既往があるものを除外した。期間 I（2002 年 10 月～2006 年 12 月）では、プロトコルによらず主治医の判断で治療が行われた。期間 II（2007 年 1 月～2013 年 2 月）は、第一選択薬抵抗性の FCSE に対してバルビツレート昏睡療法（BCT）を適応した。期間 III（2013 年 3 月～2016 年 4 月）には、第二選択薬抵抗性の FCSE に対して BCT を適応した。期間 I は主治医の判断で Targeted Temperature Management（TTM）が実施された。期間 II と III には BCT 適応の場合に TTM を併用した。

主要評価項目は、発症後 90 日以内の最終診察時の the Pediatric Cerebral Performance Category（PCPC）スケールスコアで判定した。PCPC スケールスコア≧2 は転帰不良と定義した。

【結果】

最終的な対象患者は 110 名であり、期間 I、II、III はそれぞれ 26 人、48 人、36 人であった。期間 I と期間 II+III の比較の結果を示す。患者の年齢中央値は、期間 I（16.5 ヵ月）が期間 II＋III（22 ヵ月）より有意に低かった。脳波モニタリングを実施した患者数は、期間 II＋III が期間 I に比べ有意に多かった。抗てんかん薬のうち、ミダゾラム持続静注（MDL ci)は期間 I で、fPHT は期間 II＋III で有意に多く使用された。転帰不良の割合は、期間 I (23.1%)が期間 II+III (7.1%)に比べ有意に高かった。

次に期間 II と期間 III の比較の結果を示す。脳波モニタリングを実施した患者数は期間 II と期間 III で同程度であった。抗てんかん薬のうち、MDL ci は期間 II に、fPHT は期間 III に使

用頻度が高かったが、PB は差を認めなかった。転帰不良の割合に両群の差はなかった。

【考察】

小児 CSE に対する治療プロトコルの有用性については、プロトコルの実施前後で、発作発症から第一選択薬と第二選択薬を投与するまでの時間が有意に短縮されたと報告や、小児 CSE の死亡例はすべて発作発症から 10 分以内にベンゾジアゼピン系薬剤を投与できなかった場合であったとする報告がある。治療プロトコルを実施することで早期治療が可能となり、そのことが転帰の改善に寄与した可能性がある。

期間 I では脳波モニタリング検査を併用しない治療が主であった。てんかん重積状態（SE）患者では見かけ上の発作抑制後も 48%で電気的てんかん活動が持続していたとする報告がある。永瀬らは、難治性有熱性けいれん重積に対して MDL ci を投与した小児 8 例中 5 例に発作を認めたと報告し、脳波モニタリングを行わずに MDL ci による臨床的発作をコントロールする治療は神経障害の防止には不十分であると結論づけた。脳波モニタリングを併用することによる確実な発作コントロールが転帰の改善に寄与した可能性がある。

期間 II と期間 III の比較では、第二選択薬で fPHT が増え、直接麻酔療法（MDL を使用）が減少したが治療成績は変わらなかった。fPHT の有熱性けいれんに対する有効性について否定的な報告もある。以前の報告では有熱性 SE の機会を 62 回認めた 56 人の小児患者のうち、25 回（40.3%）では終息しなかった。SE を含む非定型的な熱性けいれんは、ナトリウムチャネル変異と関連することが報告されており、ナトリウムチャネル遮断薬であるフェニトインは、FCSE に対して効果が乏しい可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、単一施設における対照のない観察研究である。第二に、後ろ向き研究である。第三に、熱性けいれんを対象としており、この結果は他の要因による発作には適用できない。最後に、各抗てんかん薬の投与量に関するデータはない点である。

【結論】

小児における FCSE の治療プロトコルの存在が患者の予後を改善する可能性があることを示した。さらに、第二選択薬の治療プロトコルの違いでは、fPHT が増え、直接麻酔療法に進む頻度が減少したが、 治療成績は変わらなかった。

よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。