



Nonconvulsive Seizure Detection by Reduced-Lead Electroencephalography in Children with Altered Mental Status in the Emergency Department

Yamaguchi, Hiroshi

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2020-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7624号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007624>

※ 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

Nonconvulsive Seizure Detection by Reduced-Lead Electroencephalography in Children with Altered Mental Status in the Emergency Department

救急外来に意識障害で来院した小児に対する簡易脳波での非けいれん性発作の検出

山口 宏、永瀬 裕朗、西山 将広、徳元 翔一、石田 悠介、富岡 和美、田中 司、
藤田 杏子、豊嶋 大作、西村 範行、黒澤 寛史、野津 寛大、丸山 あづさ、
田中 亮二郎、飯島 一誠

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児科学
(指導教員：飯島 一誠教授)

小児先端医療学
(指導教員：小阪 嘉之客員教授)

山口 宏

はじめに：小児はしばしば意識障害を主訴に救急外来を受診する。その原因の一つであるてんかん重積状態は緊急の治療介入が必要であり、治療が奏功しない場合は死亡率が高いとされている。てんかん重積状態はけいれん性と非けいれん性の2種類がある。けいれん性てんかん重積状態は見た目で比較的簡単に診断できるが、非けいれん性てんかん重積状態は身体所見から判別が困難で脳波が必要である。小児の非けいれん性てんかん重積は珍しくないが、多くは入院後、特に集中治療室(ICU)で初めて診断される症例が多い。このため非けいれん性てんかん重積状態が発症する前に非けいれん性発作を検出する、より迅速で効率的な手段が必要である。兵庫県立こども病院ではより早く非てんかん性発作/重積状態を見つけるために、救急外来で簡易脳波モニタリングを採用している。救急外来での脳波の報告は非常に稀で、救急外来で脳波を行うことが臨床結果にどう影響するかは不明である。この研究の目的は救急外来で意識障害を呈した小児の非けいれん性発作の検出率を明らかにし、非けいれん性発作検出群と非検出群の臨床的特徴、治療、予後を比較することである。

方法：本研究は後ろ向きコホート研究で、兵庫県立こども病院の倫理委員会の承認を得て行われた。2016年5月1日から2018年4月30日までに、兵庫県立こども病院の救急外来を受診した18歳未満の患者は13,696人だった。このうち932人が意識障害を呈した。初期評価後に非けいれん性発作が疑われる症例246人に対して、救急医により簡易脳波が施行された。脳波モニタリング中にけいれん性発作を認めた患者(n=4)は除外し、残りの242人の患者の非けいれん性発作の検出率を解析した。次に非けいれん性発作検出群と非検出群の比較のため、複数回受診した症例に関しては最初の来院データのみを解析することで、それぞれの患者の臨床的特徴、治療、および予後を比較した。本研究では、簡易脳波の装着と抗てんかん薬の投与は救急医の裁量に任せられた。簡易脳波モニタリングシステムはポータブルデジタル簡易脳波システム(EEG-9100、日本光電)を使用し、両側前頭部と後頭部のみの4点誘導を用いた。

結果：本研究で意識障害を呈した患者の年齢は中央値43.9か月で、性差は無かった。初期評価のPediatric Cerebral Performance Category(PCPC)の中央値は1で、Glasgow Coma Scale(GCS)の中央値は8だった。救急外来到着前に患者の84.3%でけいれん発作があり、最も多かったのは全身性強直間代けいれん(86.3%)であった。けいれん発作の持続時間の中央値は35.0分であった。神経初発症状から救急医による初期評価までの時間は中央値で87.0分、初期評価から脳波モニタリングまでの中央値は20.5分であった。

本研究では242人中41人(16.9%)の患者で非けいれん発作が検出された(95%CI、12.2%~21.6%)。非けいれん性発作の脳波所見は非特異的であったが、律動的なevolutionを伴うデルタ波が最も多く、28人(68.3%)に検出された。41人のうち38人の患者が実際に抗てんかん薬で治療介入され、発症から30日後の予後では33人が後遺症を発症しなかった。残りの8人は、3人が神経学的後遺症を発症した(1人が難治性筋緊張亢進、1人はてんかん、1人は不完全右上肢麻痺)。そして2人が死亡し1人はインフルエンザB型による急性

脳症、もう1人は低血糖症であった。3人がフォローアップから逸脱した。

非けいれん性発作が検出された41人の患者のうち、5人は神経内科医が救急外来で救急医とともに脳波の解析を行い抗けいれん薬が投与され、これらの患者のうち2人は神経学的合併症（てんかんと難治性筋緊張亢進）を発症した。残りの36人の患者は救急医のみで簡易脳波の解釈が行われ、非けいれん性発作のすべての症例を救急医のみで診断することができた。3人の患者は非けいれん発作が自然に消失したため抗てんかん薬が投与されなかつたが、33人の患者は救急医のみで実際に治療介入され、神経学的後遺症（不完全な右上肢麻痺）を1人が発症し、2人が死亡した。しかしながら、評価された242人の患者のうち13人（5.3%）において、救急医は非けいれん性発作があると判断したが、後日神経内科医の最終診断は非けいれん性発作ではなかつた。非けいれん性発作の誤診断は、律動的デルタ波を非けいれん性発作として誤って診断し介入された（92.3%）。しかしながら1人を除く12人の患者（フォローアップから逸脱）は神経学的後遺症を発症しなかつた。

次に救急外来で非けいれん発作が検出された患者とされなかつた患者の初回来院時のみの特徴の比較では（非けいれん性発作患者33人、非けいれん性発作のない患者173人）、救急医による初期評価から簡易脳波モニタリングの開始までの時間は、非けいれん性発作検出群が非検出群よりも有意に短かつた（中央値：15.0分対22.0分（非けいれん性発作検出群対非検出群））。またICUに入室した患者の割合は、非けいれん性発作検出群で有意に高かつたが（30.3%対15.0%）、入院率または入院期間の合計は、グループ間で統計的に有意な差はなかつた（それぞれ87.9%対82.7%および3.0日対2.0日）。また30日の神経学的後遺症および死亡率は、2つのグループ間で有意差はなかつた（それぞれ9.7%対5.7%および3.2%対0%）。

考察：本研究では、意識障害を呈した小児患者が救急外来で簡易脳波を介して検出された非けいれん性発作は16.9%であり、意識障害を呈したすべての患者の4.4%を占めていた。簡易脳波モニタリングにより、非けいれん性発作の患者10人中1人から2人が治療介入できる可能性があることを示した。その値は予想以上に高く、救急外来での脳波モニタリングの重要性を示していると考えられる。

救急外来の脳波の報告は稀だが、Alehanらは小児患者のうちけいれん発作のないてんかん患者の23.8%（21人中5人）が、救急外来の脳波で非けいれん性発作が検出されたと報告した。我々の結果と同様にこれらの研究も意識障害を呈した非けいれん発作/非けいれん性てんかん重積患者の比較的高い割合を報告している。したがって、救急外来での脳波は、非けいれん性発作の迅速な検出と治療介入に貢献すると考えられた。それにもかかわらず、救急外来での脳波の使用は限られている。その原因として、1)救急外来で20以上の電極を装着するには訓練を受けた技術者または神経科医が必要になること、2)救急外来で通常脳波を付ける際はかなりの時間を要すること、3)ほとんどの病院で救急外来に脳波がないなどが挙げられる。本研究では、両側前頭部と後頭部の4つの電極で構成される簡易脳波を救急外来で10年以上前から導入している。この簡易脳波により、救急医は非けいれん発作

/非けいれん性てんかん重積を簡便かつ迅速に検出することができる。

非けいれん性てんかん重積状態は、重症患者の死亡率と予後不良に関係している。Topjianらは、非けいれん性てんかん重積と死亡リスクの増加（オッズ比5.1）およびPCPCの悪化（オッズ比17.3）との関連を報告した。したがって救急外来で非けいれん性発作を検出するための脳波は合理的である。本研究ではさらに、非けいれん発作検出群と非検出群の予後を比較し、神経学的後遺症の発生率または30日後の死亡率には差がなかつた。このことは救急外来での非けいれん性発作の早期治療が、患者の予後改善に寄与する可能性があることを示唆する。

本研究では、救急医により簡易脳波を施行し非けいれん性発作を認めたすべての患者に抗てんかん薬の治療が行われていたが、患者の5.4%は非けいれん性発作でなかつた場合も治療介入がされていた。これらの介入された患者は多くの場合、徐波の持続を非けいれん発作があると誤解されていた（92.3%）。しかしながら介入された患者は全員後遺症を認めなかつたことから、このような早期の介入は許容されると考えられる。その理由は救急医が非てんかん性発作か違うかを判断できない場合、神経内科医に相談して介入する場合は時間をロスしてしまう可能性があるからである。

本研究はいくつかの制限がある。最も重要な制限は、簡易脳波の装着に明確なプロトコールが存在せず、救急医の裁量であったことである。したがって選択バイアスが存在する可能性があり、本研究の結果が本研究以外の小児にそのまま当てはめることができるかどうかは不明である。次に本研究の簡易脳波は4点誘導なので、両側前頭部または後頭部以外の部分的な非けいれん性発作を見逃している可能性がある。そして救急外来で行われた簡易脳波モニタリング時間が十分であったかも不明である。最後に本研究の予後は30日でしか評価されておらず、より長期的な予後は不明である。

結論：本研究は救急外来で意識障害を呈する小児患者では非けいれん性発作が比較的高く検出されることを報告した。そして救急外来で非てんかん性発作を検出し介入することが、神経学的予後や死亡率を改善した可能性がある。簡易脳波モニタリングは神経内科医が不在の場合でも救急医が簡単に装着と評価ができ、非けいれん発作の治療に寄与すると考えられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2920号	氏名	山口 宏
論文題目 Title of Dissertation	<p>Nonconvulsive Seizure Detection by Reduced-Lead Electroencephalography in Children with Altered Mental Status in the Emergency Department</p> <p>救急外来に意識障害で来院した小児に対する簡易脳波での非けいれん性発作の検出</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 松本理器 Chief Examiner</p> <p>副査 小谷康治 Vice-examiner</p> <p>副査 木屋教輔之 Vice-examiner</p>		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

はじめに

小児は意識障害で救急外来を受診することが多いが、その原因としててんかん発作が重要である。てんかん発作にはけいれん性発作 (convulsive seizure; CS)と非けいれん性発作 (non-convulsive seizure; NCS)がある。前者は臨床的診断が容易であるが、後者は脳波でしか判別できず臨床的診断は困難である。また NCS が長時間持続する状態を非けいれん性てんかん重積 (non-convulsive status epilepticus; NCSE)と呼び、検出されると予後不良と関連があるという報告が多い。小児の NCSE は決して稀ではなく重症小児患者の 30-50%で検出されるとされる。このため NCSE に進展する前に NCS を検出する、より迅速で効率的な手段が必要である。本研究の目的は救急外来で意識障害を呈した小児において、簡易脳波による NCS の検出率を明らかにすること、および NCS 検出群と非検出群の臨床的特徴、治療、予後を比較検討することである。

方法

本研究は後ろ向きコホート研究で、兵庫県立こども病院の倫理委員会の承認を得て行われた。2016 年 5 月 1 日から 2018 年 4 月 30 日までに、兵庫県立こども病院の救急外来を受診した 18 歳未満の患者は 13,696 人だった。このうち 932 人が意識障害を呈した。初期評価後に非けいれん性発作が疑われる症例 246 人に対して、救急医により簡易脳波が施行された。脳波モニタリング中にけいれん性発作を認めた患者 (n = 4) は除外した、残りの 242 人の患者を解析し、NCS の検出率を解析した。次に NCS 検出群と非検出群の患者の臨床的特徴、治療、および予後を比較した。本研究では、簡易脳波モニタリングシステムはポータブルデジタル簡易脳波システム(両側前頭部と後頭部のみの 4 点誘導) (EEG-9100、日本光電)を使用し、その装着と抗てんかん薬の投与は救急医の裁量であった。

結果

本研究で意識障害を呈した患者の年齢は中央値 43.9 か月で、性差は無かった。初期評価の Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) の中央値は 1 で、Glasgow Coma Scale (GCS) の中央値は 8 だった。救急外来来院前にけいれん発作があり、来院時止痙している患者は 84.3% であった。来院前のけいれん発作持続時間の中央値は 35.0 分であった。神経初発症状から救急医による初期評価までの時間は中央値で 87.0 分、初期評価から脳波モニタリングまでの中央値は 20.5 分であった。

本研究では 242 人中 41 人 (16.9%) の患者で NCS が検出された (95%CI、12.2%-21.6%)。NCS の脳波所見は非特異的であったが、律動的な evolution を伴うデルタ波が最も多く 28 人 (68.3%) に検出された。41 人のうち 38 人の患者が実際に抗てんかん薬で治療介入され、発症から 30 日後の予後では 3 人が神経学的後遺症を発症した (1 人が難治性筋緊張亢進、1 人はてんかん、1 人は不完全右上肢麻痺)。そして 2 人が死亡し 1 人はインフルエンザ B 型による急性脳症で、もう 1 人は低血糖症であった。

救急外来で NCS が検出された患者 (NCS(+)) とされなかった患者 (NCS(-)) の初回来院時ののみの

特徴の比較では(NCS (+) 33 人、NCS (-) 173 人)、救急医による初期評価から簡易脳波モニタリングの開始までの時間は、NCS(+)が NCS(-)よりも有意に短かった(中央値:15.0 分対 22.0 分 (NCS (+) 対 NCS (-))。また ICU 入室割合は、NCS (+)で有意に高かったが(30.3%対 15.0%)、30 日での神経学的後遺症および死亡率はグループ間で有意差はなかった(それぞれ 9.7%対 5.7%および 3.2%対 0%)。

考察

本研究は意識障害を呈した小児において、救急外来での簡易脳波による NCS の検出率を報告した最大規模の報告であり、また NCS 検出群と非検出群の臨床的特徴や予後を初めて報告した。意識障害を呈した小児患者が救急外来で簡易脳波を介して検出された NCS は 16.9% であり、意識障害を呈したすべての患者の 4.4% であった。簡易脳波モニタリングにより、NCS(+)の患者 10 人中 1~2 人が治療介入できる可能性があることを示した。本研究では NCS(+)群と NCS (-)群で神経学的後遺症や死亡率の差を認めなかった。このことは救急外来で NCSE に進展する前の NCS への早期介入が予後を改善した可能性がある。

簡易脳波のメリットは装着が容易で、解釈が比較的容易なことが挙げられる。デメリットとしては誘導が少ないので異常波が見逃される可能性がある。既報の簡易脳波による発作検出感度は 68-100% とばらつきが多く、今後さらなる簡易脳波の評価が必要である。

本研究の limitation は、簡易脳波の適応は担当医の裁量であること、両側前頭部と後頭部以外の NCS の見逃しの可能性、簡易脳波モニタリング時間が不十分であった可能性が挙げられる。

結論

本研究は、救急外来で意識障害を呈する小児患者で、非けいれん性発作(NCS)を呈する患者の割合と病態を明らかにした。また、NCS の診断に簡易脳波計測が有用であり、治療介入に寄与することを現時点で最大規模の臨床研究から明らかにした。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。