

## CQ10

## 難治性けいれん重積状態に脳低温療法は有効か

## 推奨

1. 小児の難治性けいれん重積状態に対し脳低温療法による発作コントロールを試みてもよい **推奨グレード C1**
2. 小児の難治性けいれん重積状態に対する脳低温療法が神経学的予後を改善するという明確なエビデンスはない **推奨グレードなし**

## 解説

## 難治性けいれん重積状態

蘇生後脳症、頭部外傷などの中枢神経損傷後早期の高体温は神経学的予後不良に関連がある。脳低温療法はこのような病態に対し、アポトーシスの予防、ミトコンドリア機能不全の軽減、フリーラジカル産生抑制、血液脳関門や血管の透過性の軽減による浮腫抑制、イオンの恒常性の改善、代謝抑制、免疫抑制、てんかん性活動およびけいれん (epileptic activity and seizures) の抑制などを通して神経保護に働く<sup>1)</sup>。脳低温療法は研究によって体温や持続時間などが様々で正確さを欠くことから、脳低温療法という用語に変えて一定の体温にコントロールする **targeted temperature management (TTM)** という用語が使われるようになり、体温の記載も **mild, moderate** など従来用いられてきた用語に変えて実際の目標体温を記載することが勧められている<sup>2)</sup>。

これまでに難治性けいれん重積状態に対する **TTM** と神経学的予後との関連に関するランダム化比較試験、**TTM** 以外の条件を揃えたコホート研究は報告されていない。ケースシリーズ、症例報告、他の条件が異なるコホート研究において 32 例の脳低温療法と 10 例の平温療法合わせて 42 例が報告されている (表 1)<sup>3-16)</sup>。これらの研究においてはバルビツレート、ミダゾラム、吸入麻酔薬をはじめ様々な薬剤が併用されている。冷却方法はほとんどが冷却ブランケットを用いている。目標体温は 30～36℃の間で、最も多かったのは 33℃、体温モニタリングは膀胱温が最も多く、冷却時間は 11 時間～2 週間で、48 時間とするものが多かった。復温は 0.5～1℃/3～24 時間の速さで行われていた。発作消失またはバーストサプレッションが得られたのが 21 例 50%、発作消失が 17 例 40.5%、発作減少

表1 難治性けいれん重積状態に対する targeted temperature management に関する報告

文献	症例数	原因疾患	年齢	TTM 中の他の治療	発作コントロール	予後	冷却方法	目標体温(°C)	体温測定部位	冷却時間	復温時間/速度
Ren (2015) <sup>3)</sup>	5	ウイルス性脳炎(4), 抗 NMDAR 脳炎(1)	>13 歳	midazolam かつ/または propofol	臨床発作消失(3), 電気的発作消失(3), 発作減少(5)	GOS 1(1), GOS 2(1), GOS 3(1), GOS 5(2)	ブランケット または血管内冷却	34.5~35	膀胱	48~216 時間	25~40 時間 0.5°C/12 時間
Bennett (2014) <sup>4)</sup>	1	てんかん, 総葉, 低ナトリウム血症	N/A	ketamine, levetiracetam, lacosamide, fosphenytoin, mPSL	バーストサブプレッション	回復	ブランケット	33	直腸, 膀胱	24 時間	N/A
Zhumadilov (2014) <sup>5)</sup>	1	N/A	32 歳	isoflurane	発作消失	バーストラインに回復	ブランケット	34~35	皮膚, 食道, 腋窩	2 週間	(0.12°C/時間)
Nagase (2014) <sup>6)</sup>	10	遷延性熱性発作(10)	13~99 か月	thiamylal, 対照群; midazolam	バーストサブプレッション(10)	回復(TTM 100%, 対照群 50%)	ブランケット	36	膀胱	48 時間	N/A
Guilliams (2013) <sup>7)</sup>	5	不明(3), Alpers-Huttenlocher 症候群(1), 抗 NMDAR 脳炎(1)	5~180 か月	phenobarbital, levetiracetam, fosphenytoin, valproic acid, midazolam, pentobarbital, lacosamide	バーストサブプレッション(3), 発作消失(2)	GOS 1(2), GOS 2(1), GOS 4(2)	ブランケット	33 (32~34)	膀胱	24~120 時間	0.5°C/日
Shein (2012) <sup>8)</sup>	1	SCN1A 変異	4 か月	midazolam, phenobarbital, fosphenytoin, topiramate, levetiracetam, folic acid, pyridoxal-5-phosphate	発作消失	GOS 3	ブランケット + 冷却人工呼吸器ガス	33~34	直腸	43 時間	0.5°C/2~4 時間
Eiting (2010) <sup>9)</sup>	1	片側巨脳症	5 か月	ketamine	発作消失	N/A	ブランケット	36	鼓膜	4 日間	N/A
Corry (2008) <sup>10)</sup>	4	潜因性(1), 辺縁系脳炎(2), 肝性脳症(1)	54~75 歳	midazolam, pentobarbital, topiramate	バーストサブプレッション(3), 発作消失(1)	生存(2), 死亡(2)	血管内冷却	33 (31~35)	中心静脈カテーテル	20~61 時間	1.5~45.5 時間
Cereda (2009) <sup>11)</sup>	1	潜因性	21 歳	thiopental	一時的発作消失	発作持続	ブランケット	34	N/A	N/A	N/A
Otlowski (1984) <sup>12)</sup>	3	Reye 症候群(1), 原因不明の神経変性疾患(1), 発熱を伴う上気道炎(1)	6~18 歳	thiopental, phenobarbital	バーストサブプレッション(3)	GOS 4(2), GOS 5(1)	ブランケット	30~31	肺動脈カテーテル	2~3 日間	1°C/3~4 時間
Lin (2012) <sup>13)</sup>	2	Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome (FIREs)	4.5~10.5 歳	midazolam	発作消失(2)	GOS 4(2)	ブランケット	33	膀胱	3~5 日間	3~44.1°C/日
Missert (2012) <sup>14)</sup>	1	Creutzfeldt-Jakob 病	67 歳	pentobarbital, ketamine, valproic acid, levetiracetam, and topiramate	発作消失	完全な発作コントロール	N/A	32~33	N/A	2 日間	48 時間
Vastola (1969) <sup>15)</sup>	6	潜因性(1), <も眼下出血後(1), 医原性(1), 毒性リンパ性白血病(1), 髄膜炎(1), 亜急性細菌性心内膜炎(1)	16~69 歳	N/A	発作消失(6)	N/A	ブランケット	32~36	N/A	11~40 時間	N/A
Ito (2005) <sup>16)</sup>	1	抗 GIIa-Epsilon-2 脳炎	11 歳	thiamylal, phenobarbital	発作減少	GOS 3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

GOS: Glasgow Outcome Scale(1:死亡, 2:植物状態, 3:高度障害を認め高度介護を要する, 4:中等度障害を認めるが日常生活は自立, 5:元の生活に復帰).

N/A:記載なし.

カッコ内は症例数.

が4例9.5%であった。発作消失は得られるものの、脳炎・脳症などの原疾患による後遺症を残した症例が多く、発症前の状態にまで回復したのは15例35.7%、死亡例が5例11.9%であった。

なお、日本では脳低温療法の保険適応は心肺蘇生後の患者に対して3日間のみ認められており、けいれん重積状態に対しては適応外使用となる。

#### 文献検索式 p.89 参照

文献検索一次スクリーニング結果

データベース：PubMed 結果 76件

データベース：医中誌Web 結果 106件

#### 文献

- 1) Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008 ; **371** : 1955-69. (▶レベル該当なし)
- 2) Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, et al. Targeted temperature management in critical care : a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 2011 ; **39** : 1113-25. (▶レベル該当なし)
- 3) Ren GP, Su YY, Tian F, et al. Early Hypothermia for Refractory Status Epilepticus. *Chin Med J (Engl)* 2015 ; **128** : 1679-82. (▶レベル4)
- 4) Bennett AE, Hoesch RE, DeWitt LD, Afra P, Ansari SA. Therapeutic hypothermia for status epilepticus : A report, historical perspective, and review. *Clin Neurol Neurosurg* 2014 ; **126** : 103-9. (▶レベル4)
- 5) Zhumadilov A, Gilman CP, Viderman D. Management of super-refractory status epilepticus with isoflurane and hypothermia. *Front Neurol* 2014 ; **5** : 286. (▶レベル4)
- 6) Nagase H, Nishiyama M, Nakagawa T, Fujita K, Saji Y, Maruyama A. Midazolam fails to prevent neurological damage in children with convulsive refractory febrile status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2014 ; **51** : 78-84. (▶レベル3)
- 7) Guilliams K, Rosen M, Buttram S, et al. Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 1586-94. (▶レベル4)
- 8) Shein SL, Reynolds TQ, Gedela S, Kochanek PM, Bell MJ. Therapeutic hypothermia for refractory status epilepticus in a child with malignant migrating partial seizures of infancy and SCN1A mutation : a case report. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2012 ; **2** : 144-9. (▶レベル4)
- 9) Elting JW, Naalt J, Fock JM. Mild hypothermia for refractory focal status epilepticus in an infant with hemimegalencephaly. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 ; **14** : 452-5. (▶レベル4)
- 10) Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringner MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2008 ; **9** : 189-97. (▶レベル4)
- 11) Cereda C, Berger MM, Rossetti AO. Bowel ischemia : a rare complication of thiopental treatment for status epilepticus. *Neurocrit Care* 2009 ; **10** : 355-8. (▶レベル4)
- 12) Orłowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1984 ; **12** : 367-72. (▶レベル4)
- 13) Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Wang HS ; CHEESE Study Group. Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients. *Pediatr Neurol* 2012 ; **47** : 448-50. (▶レベル4)
- 14) Missert MJ, Qazi KJ, Ionita CC. Utilising therapeutic hypothermia in the control of non-convulsive status epilepticus in a patient with Creutzfeldt-Jakob encephalopathy. *BJMP* 2012 ; **5** : a515. (▶レベル4)
- 15) Vastola EF, Homan R, Rosen A. Inhibition of focal seizures by moderate hypothermia. A clinical and experimental study. *Arch Neurol* 1969 ; **20** : 430-9. (▶レベル4)
- 16) Ito H, Mori K, Toda Y, Sugimoto M, Takahashi Y, Kuroda Y. A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Gluepsilon2. *Brain Dev* 2005 ; **27** : 531-4. (▶レベル4)