

CQ14

けいれん重積状態の予後不良因子には何があるか

推奨

1. けいれん重積状態の予後不良に最も影響する因子は、けいれん重積状態の原因である
推奨グレードなし
2. 日本においては、けいれん重積状態の予後不良の原因は急性脳症が最多である
推奨グレードなし
3. 低年齢と発作持続時間が予後不良に関連する可能性がある
推奨グレードなし

解説

けいれん重積状態の予後

けいれん重積状態の予後不良(急性期死亡と神経学的後遺症、てんかん発症)に関連する最も強い因子は、けいれん重積状態の原因であることが多くの論文で示されている(表1)。

Raspall-Chaure らは過去に報告された小児けいれん重積状態の予後に関する論文のシステマティックレビューを行った¹⁾。死亡(2.7～5.2%)とてんかん発症を除く神経学的後遺症(15%未満)に最も強く影響する因子は、けいれん重積状態の原因である¹⁾。予後不良因子を統計解析した文献を表1に示す。予後不良因子は、けいれん重積状態の原因とそれに関連する病態が主であることがわかる。

1 日本における予後不良の原因

けいれん重積状態の原因分類では急性症候性(acute symptomatic)と進行性脳症(progressive encephalopathy)に予後不良例の多くが含まれる。

急性症候性には、急性脳炎・脳症、細菌性髄膜炎、低酸素症、脳血管障害などが含まれるが、その内訳は国や人種、医療・生活環境によって大きく異なる。Nishiyama らは、岡山市内の病院調査による小児けいれん重積状態の疫学研究を行い、120例のけいれん重積状態のうち8例に神経学的後遺症を認め、その内訳は急性脳炎・脳症6例、脳梗塞1例、潜因性1例であったと報告した²⁾。Maegaki らは、小児けいれん重積状態の多施設研究を行い、201例のうち急性期死亡と神経学的後遺症を認めた16例はすべて急性症候性であり、その内訳は急性脳症13例、敗血症2例、細菌性髄膜炎1例であったと報告した³⁾。

表 1 予後に関する論文一覧

著者 (発表年順)	研究法 (タイプ, デザイン)	因子解析法	症列数 (機会)	平均 follow-up 期間	予後関連因子
Dunn (1988) ¹⁴⁾	hospital, prospective	multivariate	97 (114)	3～25m	原因, 発作持続時間
Maytal (1989) ¹¹⁾	hospital, prospective & retrospective	univariate	193	8.1m (prospective) 27.5m (retrospective)	原因 (急性症候性, 進行性脳症), 発作持続時間 (急性症候性内においてのみ)
Eriksson (1997) ⁸⁾	hospital, retrospective	univariate	65	1.1y～14.0y	原因 (急性症候性), 発作持続時間 (≥2時間)
Barnard (1999) ⁵⁾	hospital, retrospective	univariate	52	53m	原因, 年齢 (≤12m)
Kang (2005) ¹⁵⁾	hospital, retrospective	univariate	189	17m	原因 (特発性は少ない), 全般性けいれん
Asadi-Pooya (2005) ¹⁶⁾	hospital (ICU), retrospective	univariate	135	未記載 (follow-up 時に評価)	原因
Maegaki (2005) ⁹⁾	hospital, retrospective	multivariate	234	最終受診	原因, 発作持続時間 (≥2時間), 発熱 (≥38℃), 中～重度喘息発作, 神経疾患の既往 (－)
Sadarangani (2008) ⁶⁾	multicenter, prospective, cohort	multivariate	388	3～4y	死亡リスク: 細菌性髄膜炎, focal onset seizure 後遺症リスク: 低血糖, 年齢 (<12m)
Lambrechtsen (2008) ⁷⁾	hospital, retrospective	univariate	154	3.89y	年齢 (<5y), 発作持続時間, 原因 (急性症候性), 非けいれん性重積発作, aggressive に治療したほうが予後が良好 ($p=0.03$)
Pujar (2011) ¹³⁾	population, prospective, cohort	multivariate	206	8y	死亡リスク: SE 発症前の著しい神経学的異常の存在
Kravljanac (2011) ¹⁰⁾	hospital (ICU), retrospective	multivariate	302	3.36y	死亡リスク: 原因 (進行性脳症), 既存の神経異常 後遺症リスク: 低年齢, 進行性脳症, 発作持続時間 (>24時間)
Loddenkemper (2012) ¹²⁾	multicenter, retrospective, cohort	multivariate	12,365	なし 急性期死亡を outcome	溺水, 出血性ショック, 敗血症, 大量誤嚥, 人工換気 > 96 時間, 輸血, 脳病変, 低血糖, 肝不全を伴う敗血症, 12 月の入院
Barzegar (2015) ¹⁷⁾	hospital, retrospective	univariate	132	未記載	原因 (急性症候性)
Maegaki (2015) ³⁾	multicenter, prospective	multivariate	201	45m (median)	年齢 (≤24m), 難治性発作, 血糖異常 (<61, >250), AST (>56), CRP (>2.0) (病因は検定から除外: すべて急性症候性のため)

塩浜らは、病院調査で 203 機会の小児けいれん重積状態を検討し、後遺症を 16 機会に認め、その内訳は急性脳症 11 機会、頭部外傷 2 機会、結節性硬化症 1 機会、てんかん 1 機会、先天代謝異常 1 機会であったと報告した⁴⁾。

以上から、日本における小児けいれん重積状態における予後不良の原因疾患は急性脳症が最多であるといえる。

2 低年齢と発作持続時間

原因以外の予後不良因子として、低年齢(1 歳以下^{5, 6)}、2 歳以下³⁾、5 歳以下⁷⁾)と発作持続時間(2 時間以上^{8, 9)}、24 時間以上¹⁰⁾)があげられる。ただし、Raspall-Chaure ら¹⁾が述べているとおり、発症年齢や発作持続時間も原因と関連するケースが多いので単独の予後不良因子であるかどうかは判断が困難である。低年齢は細菌性髄膜炎や敗血症、急性脳症の好発年齢である。

急性症候性が原因で生じた発作重積状態は、治療抵抗性で結果として持続時間が長い場合が多い。一方、Maytal らは、急性症候性において発作持続時間が後遺症に関連していると述べているが、急性症候性内でも原因となる疾患が異なるため判断は困難である¹¹⁾。

3 死亡関連因子

急性期死亡の関連因子は、けいれん重積状態の原因とそれに関連した状態(溺水、出血性ショック、敗血症、大量誤嚥、人工換気>96 時間、輸血、脳病変)があげられる¹²⁾。慢性期死亡の関連因子は、けいれん重積状態の前から存在する重篤な神経学的異常に関連した病態があげられる¹³⁾。これらの死因の主なものは呼吸器合併症や消化器合併症、難治性てんかん発作/重積状態、原疾患の増悪や急性合併症(代謝異常や進行性疾患)であった。

4 てんかん発症因子

けいれん重積状態後のてんかん発症率は Raspall-Chaure らのシステマティックレビューによると 13~74% である¹⁾。てんかん発症に関連する因子はやはり原因が最も大きく急性症候性と遠隔症候性(remote symptomatic)で発症率が高い。発作重積状態の持続時間とその後のてんかん発症には関連性がないとされる¹⁾。

原因を除いた発作重積状態の中枢神経系への影響は、不明な点が依然として多い。発作持続時間や年齢、発熱、治療開始までの時間などの影響が推定されるが、その判断のためには、よく計画された多数例の前方視的研究が必要である。

文献検索式 >>> p.93 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 226 件

データベース: 医中誌 Web 結果 54 件

文献

- 1) Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 769-79. (▶レベル1)
- 2) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan: incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res* 2011; **96**: 89-95. (▶レベル3)

- 3) Maegaki Y, Kurozawa Y, Tamasaki A, et al. ; Status Epilepticus Study Group. Early predictors of status epilepticus-associated mortality and morbidity in children. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 478-86. (▶レベル2)
- 4) 塩浜 直, 金澤正樹, 安齋 聡, ら. けいれん重積小児例の検討. 日児誌 2010 ; **114** : 956-60. (▶レベル4)
- 5) Barnard C, Wirrell E. Does status epilepticus in children cause developmental deterioration and exacerbation of epilepsy ? *J Child Neurol* 1999 ; **14** : 787-94. (▶レベル4)
- 6) Sadarangani M, Seaton C, Scotta JA, et al. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children : a cohort study. *Lancet Neurol* 2008 ; **7** : 145-50. (▶レベル2)
- 7) Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children : a comparative analysis. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 615-25. (▶レベル4)
- 8) Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children : aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1997 ; **39** : 652-8. (▶レベル4)
- 9) Maegaki Y, Kurozawa Y, Hanaki K, Ohno K. Risk factors for fatality and neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics* 2005 ; **36** : 186-92. (▶レベル4)
- 10) Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit : a study of 302 cases. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 358-63. (▶レベル4)
- 11) Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989 ; **83** : 323-31. (▶レベル4)
- 12) Loddenkemper T, Syed TU, Ramgopal S, et al. Risk factors associated with death in in-hospital pediatric convulsive status epilepticus. *PLoS One* 2012 ; **7** : e47474. (▶レベル3)
- 13) Pujar SS, Neville BG, Scott RC, Chin RF ; North London Epilepsy Research Network. Death within 8 years after childhood convulsive status epilepticus : a population-based study. *Brain* 2011 ; **134** (Pt 10) : 2819-27. (▶レベル2)
- 14) Dunn DW. Status epilepticus in children : etiology, clinical features, and outcome. *J Child Neurol* 1988 ; **3** : 167-73. (▶レベル4)
- 15) Kang DC, Lee Y-M, Lee JS, Kim HD, Coe CJ. Prognostic factors of status epilepticus in children. *Yonsei Medical Journal* 2005 ; **46** : 27-33. (▶レベル4)
- 16) Asadi-Pooya AA, Poordast A. Etiologies and outcomes of status epilepticus in children. *Epilepsy Behav* 2005 ; **7** : 502-5. (▶レベル4)
- 17) Barzegar M, Mahdavi M, Galegolab Behbehani A, Tabrizi A. Refractory convulsive status epilepticus in children : etiology, associated risk factors and outcome. *Iran J Child Neurol* 2015 ; **9** : 24-31. (▶レベル4)