

定義と分類 (definition & classification)

解説

定義

ILAE(International League Against Epilepsy)は過去の治験と近年の臨床場面での議論を踏まえ、2015年に status epilepticus (SE)の新たな定義を公表した¹⁾。

SE is a condition resulting either from the failure of the mechanisms responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms which lead to abnormally prolonged seizures (after time point t_1). It is a condition that can have long-term consequences (after time point t_2), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures¹⁾.

てんかん重積状態は、発作停止機構の機能不全、または異常に遷延する発作(時点 t_1 以降)を引き起こすような機構の発生によってもたらされる状態である。発作の型と持続時間に依存して、神経細胞死、損傷および神経回路網の異常を含む長期的な後遺症をきたす(時点 t_2 以降)。

(本ガイドライン策定ワーキンググループ訳)

従来、多くの定義は全身性けいれん発作を対象としていたが、新たな定義では意識障害を伴う焦点性 SE(focal SE with impaired consciousness)と欠神発作 SE(absence SE)を含めたものとなっている。発作持続時間に関する議論の要点は、①何分以上持続すると自然停止しがたくなるか(time point t_1)、②何分以上持続すると脳に長期的な影響を残すか(time point t_2)、である。強直間代発作 SE(tonic-clonic SE)では time point t_1 を5分、time point t_2 を30分としている。

SEの定義に関する議論は長い経緯がある。ILAE(1981)では「発作がある程度の長さ以上に続くか、または短い発作でも反復しその間意識の回復がないもの」と定義した²⁾が、発作の持続時間を明確に定義していなかった。その後、baboonを用いた、けいれん発作による神経障害が不可逆性に至る実験の結果を踏まえ、ILAE(1993)では「30分以上持続する発作、または反復する発作で30分以上にわたって発作間欠期に意識回復しないもの」と変更した³⁾。疫学研究では30分とする定義が一般的である。しかし、近年、早期治療

介入，治療予後など臨床的立場からはより短い持続時間で定義する考え方が多くなった。

成人の全身性けいれんの平均持続時間は1分前後であり，2分以上持続することはなかったとする報告をもとに，Wasterlain⁴⁾らは，①診断と治療判断を行う臨床家の立場から，impending SEとして5分以上持続する全身性けいれん発作か，15分以上持続する非けいれん性発作か焦点性発作，または間欠期に意識が十分に回復しない2回の発作，②疫学または臨床研究の立場から，SEとして発作型を問わず30分以上持続する場合，または発作間欠期に意識の十分に回復しない発作反復が30分以上持続する場合，とすることを提唱している。根拠として，10分以上，29分以下の発作の40%は自然停止しており，死亡率が2.6%と30分以上のSEにおける19%と比較して低いことをあげている。新生児と幼小児では事情が異なるため，この定義を適用しないとしている。

成人のけいれん発作持続時間をビデオ脳波同時記録によって検討し，二次性全般化発作の持続時間中央値は130秒であり，11分以上続く場合にSEとなる可能性が高い⁵⁾。また，2分以上を遷延性発作とする⁶⁾，という報告がある。

Shinnar⁷⁾は小児407例の誘因のない初回けいれん発作における発作持続時間を検討し，30分以上が12%であった。持続時間は症例の76%を占める平均3.6分の群と，24%を占める平均31分の群との二峰性の分布を示した。発作は10～15分を経過すると収束しがたくなることを示し，治療介入が必要であるとした。SEの時間定義としては従来の30分を支持している。また，Hesdorffer⁸⁾は初回有熱時けいれん発作(febrile seizures: FSs)158例について発作持続時間を分析し，全体の82.3%を占める平均3.8分の群(short FS)と17.7%を占める平均39.8分の群(long FS)とに分けられることを示している。この結果から単純型FSの時間上限を10分が妥当としている。

これらの知見から，早期治療介入のタイミングとしてSEの発作持続時間を5分，ないし10分という提案がなされてきた。ILAEの新しい定義(time point t_1)はこれらに基づいて提案されている。

文献

- 1) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1515-23.
- 2) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981 ; **22** : 489-501.
- 3) Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993 ; **34** : 592-6.
- 4) Wasterlain CG, Chen JW. Definition and classification of status epilepticus. In : Wasterlain CG, Treiman DM, eds. *Status Epilepticus, Mechanisms and Management*. Cambridge, Massachusetts : the MIT Press, 2006 : 11-6.
- 5) Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last ? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 1499-503.
- 6) Dobsberger J, Ristić AJ, Walser G, et al. Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures-a video-EEG analysis. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 111-7.
- 7) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last ? *Ann Neurol* 2001 ; **49** : 659-64.
- 8) Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011 ; **70** : 93-100.

分類

ILAE の新提案¹⁾では以下の4軸によってSEを分類している。各項目の細分類は論文を参照されたい。なお、付録1で詳細な原因がリストアップされているが、日本で多い感染症関連の急性脳症は明示されておらず、HHV-6も急性脳炎の原因としてあげられている。従来の疫学研究における原因分類では、これとは少し異なる分類(表1)²⁾がなされている。

- 1) 症候(semiology)：明らかな運動症候を呈する(with prominent motor symptoms)型と、それを伴わない型に分類。前者の内、けいれん性SE(CSE)をさらに全般性、焦点性起始で両側性CSEに進展、焦点性か全般性か未決定に分類している。
- 2) 原因(etiology)：原因が既知(症候性:symptomatic)と未知(潜因性: cryptogenic)とに分類。SEの原因分類であるため、てんかん症候群分類にある特発性(idiopathic/genetic)はここでは採用されていない。
- 3) 脳波相関(EEG correlates)：SEにおける脳波所見を記述する用語を提案しているが、従来使用されているlocation(全般性、片側性、両側独立性、多源性)以外に、波形や時間経過による特徴などの特性があげられている。
- 4) 年齢(age)：幼児(1か月から2歳)、小児(3歳以上12歳)とし、13歳以上は成人まで一括されている。それぞれの年齢層で認められる脳波臨床症候群があげられている。

ILAEの新提案では言及されていないが、治療反応性によって以下の用語も頻用されている。

1 難治性けいれん重積状態

難治性けいれん重積状態(refractory status epilepticus：RSE)という用語は、複数の抗てん

表1 てんかん重積状態の原因分類

- (1) **Febrile SE**：SE occurring when the only provocation is a febrile ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) illness after excluding a direct CNS infection such as meningitis or encephalitis in a previously neurologically healthy child.
- (2) **Acute-symptomatic**：SE occurring during an acute illness such as brain trauma, CNS infection, cerebrovascular disease, acute diffuse encephalopathy (primary anoxic), and toxic / metabolic insults in a previously neurologically healthy child.
- (3) **Remote-symptomatic**：SE in a child with a history of a preexisting CNS abnormality in the absence of an identified acute insult.
- (4) **Acute-on-remote-symptomatic**：SE occurring during an acute neurological insult or febrile illness in a child with a remote symptomatic etiology.
- (5) **Cryptogenic / idiopathic epilepsy-related**：SE occurring in a child with a previous diagnosis of cryptogenic / idiopathic epilepsy, or SE that is the child's second unprovoked seizure, indicating a diagnosis of cryptogenic / idiopathic epilepsy.
- (6) **Unclassified**：SE that cannot be classified into any other group.

[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.]

かん薬を使用してもコントロールできず、バルビツレート昏睡療法を要するけいれん重積状態に対して最初使われ³⁾、その後多くの文献で様々な定義が用いられてきた。近年よく使われる定義は、少なくとも1つのfirst lineの抗てんかん薬(ベンゾジアゼピンなど)と少なくとも1つのsecond lineの抗てんかん薬(フェニトイン, フェノバルビタールなど)を使用しても続く臨床的または電氣的発作⁴⁻⁶⁾とされており、持続時間を定義していないものが多いが、60分以上と持続時間を定義している報告もある⁷⁻¹²⁾。

2 超難治性けいれん重積状態

超難治性けいれん重積状態(super-refractory status epilepticus : SRSE)は、2011年に開催されたthe Third London-Innsbruck Colloquium on status epilepticusで初めて使われた¹³⁾。SRSEは「全身麻酔開始後24時間以上続く、または繰り返すてんかん重積状態を指し、麻酔の減量、または中止に伴っててんかん重積が再発する状態も含む」と定義される¹⁴⁾。

文献

- 1) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1515-23.
- 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.
- 3) Young GB, Blume WT, Bolton CF, Warren KG. Anesthetic barbiturates in refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci* 1980 ; **7** : 291-2.
- 4) Tully I, Draper ES, Lamming CR, et al. Admissions to paediatric intensive care units (PICU) with refractory convulsive status epilepticus (RCSE) : A two-year multi-centre study. *Seizure* 2015 ; **29** : 153-61.
- 5) Vooturi S, Jayalakshmi S, Sahu S, Mohandas S. Prognosis and predictors of outcome of refractory generalized convulsive status epilepticus in adults treated in neurointensive care unit. *Clin Neurol Neurosurg* 2014 ; **126** : 7-10.
- 6) Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol* 2013 ; **70** : 72-7.
- 7) Kravljanaec R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children : A 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol* 2015 ; **19** : 584-90.
- 8) Saz EU, Karapinar B, Ozcetin M, et al. Convulsive status epilepticus in children : etiology, treatment protocol and outcome. *Seizure* 2011 ; **20** : 115-8.
- 9) Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children : a comparative analysis. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 615-25.
- 10) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ Jr. Prolonged treatment for acute symptomatic refractory status epilepticus : outcome in children. *Neurology* 2003 ; **61** : 398-401.
- 11) Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus : frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002 ; **59** : 205-10.
- 12) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001 ; **42** : 1461-7.
- 13) Shorvon S. Super-refractory status epilepticus : an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 2011 ; **52** (Suppl 8) : 53-6.
- 14) Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus : a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011 ; **134** : 2802-18.