

特集 ■ PCAS 2024

発作定義を満たしていない脳波異常に抗発作薬を投与するvs.しない

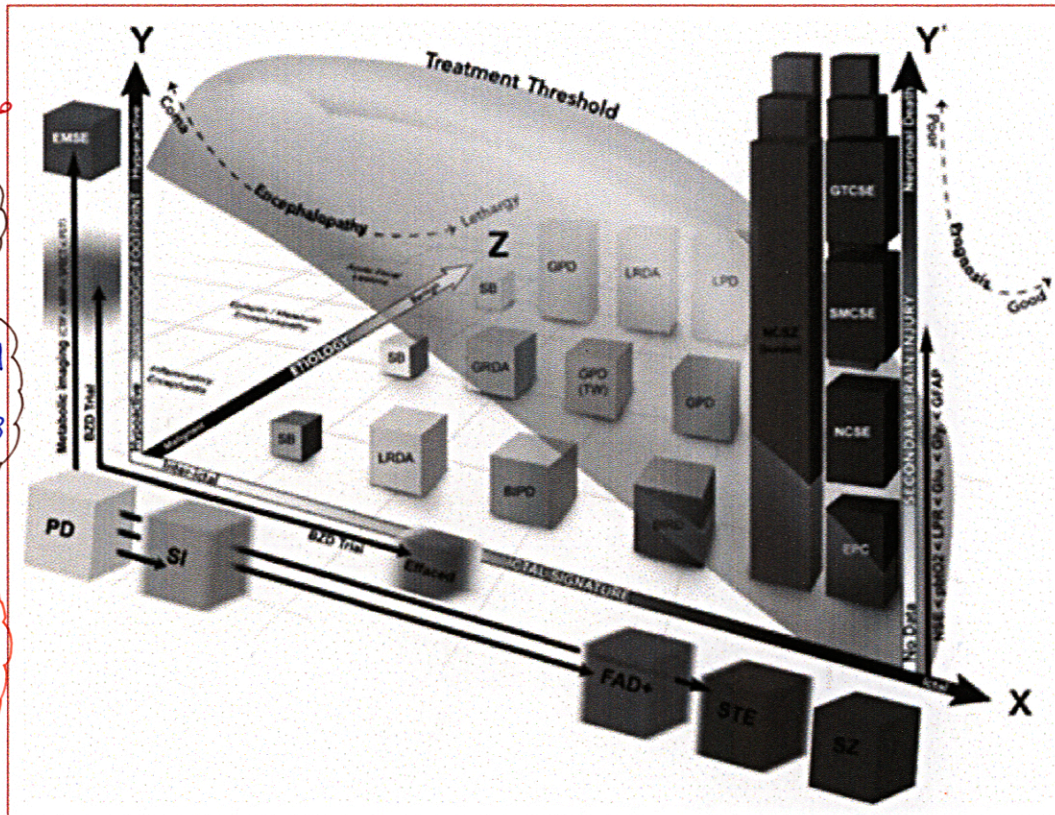
Pro: 投与する
完全に抑制できないので治療を考慮鈴木 秀鷹 SUZUKI, Hidetaka
武蔵野赤十字病院 救命救急センターはじめに 12a ロダンB (Y90%)
心停止後症候群 post cardiac arrest syndrome (PCAS) では、Draganceaら¹⁾は、127例の心肺蘇生後脳症の患者において、41例(32%)に electrographic status epilepticus (ESE) を認め、それらのうち37例(90%)は CPC (cerebral performance category) 5で神経学的予後が不良だった。3例(7%)はCPC 1ないし2であったと報告している。当然のことながら、発作は神経学的予後に影響を与えるため、ガイドライン²⁾では治療が推奨されている。一方で、発作基準を満たさない脳波異常も少なくない頻度で遭遇する。

そこで本稿では、発作の定義を満たさないが明らかな脳波異常を有する症例に対して、抗てんかん発作薬 antiseizure medication (ASM) を使用するという立場でまとめる。

発作の定義を満たさない
律動的周期的波形(RPPs)が
脳へ与える影響近年、PCASのガイドライン³⁾では、highly malignant EEGとして generalized periodic discharge (GPD) with suppressionが予後不良を強く示唆する所見の要素として挙げられている。PD (periodic discharge) が不可逆的な脳組織損傷を示しているのか、治療で改善が得られる可能性を有しているかは明らかになっていない。American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) が取りまとめた critical care EEGの診断基準⁴⁾で発作の定義を満たさない律動的周期的波形 rhythmic periodic patterns (RPPs) に多く遭遇する。この一部は発作・発作間欠期連続体 ictal-interictal continuum (IIC) と定義されている⁴⁾。この概念は、多面的な視点で治療開始閾値を決定するもの⁵⁾であり、発作か非発作かの二項対立ではなく、グラデーションのある概念である。提唱された当初は、発作リスクと二次性脳損傷の可能性の二軸であったが、Chongらの提案⁶⁾で、発作のリスク、てんかん原性、metabolic imageで判断する生理学的影響、採血や髄液の検査データなどから二次性脳損傷の可能性、さらに臨床症状との関連を評価して、複数の次元で治療閾値を考えることが提唱されている(図1)。例えば、FDG-PET (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) を代表とした代謝反応を画像で示し、酸素需給バランスを評価することがいくつかの研究^{7~9)}で示されている。ただし、背景疾患(炎症や壊死など)によって大きな影響を受ける可能性があり、必ずしもてんかん性放電だけが酸素需給バランスに影響を与えていると判断できないことから、よりリアルタイムに「モニタキーワード
highly malignant EEG
律動的周期的波形(RPPs)
generalized periodic discharge (GPD) with suppression
periodic discharge (PD)
発作・発作間欠期連続体(IIC)
てんかん性放電1ミリのケイ・スミベタ 50%
137%
184%グラデーションを
文字白スキがわかるように変更して下さい!!
140% (以上可)14a ロダンB (Y90%)
18H
スミベタ

流甲

図1 発作-発作間欠期連続体 (IIC) 80%
 BIPD: bilateral independent periodic discharge, BIRD: brief potentially ictal rhythmic discharges, BZD-trial: ベンゾジアゼピン試験, CTP: CT 灌流画像, EMSE: 電気代謝性てんかん重積状態, EPC: 局灶性運動発作重積状態, FAD+: frequency, amplitude or duration, GFAP: glial fibrillary acidic protein, Glu: グルコース, Gly: グリシン, GPD: 全般性周期性放電, GRDA: generalized rhythmic delta activity, GTCSE: generalized tonic clonic SE, LPD: lateralized periodic discharge, LPR: 乳酸/ピルビン酸比, LRDA: lateralized rhythmic delta activity, MRP: MR 灌流画像, NCSE: 非けいれん性てんかん重積状態, NCSZ: 非けいれん性発作, NSE: 神経特異エノラーゼ, PbtO2: 脳組織酸素分圧, PD: 周期性発射, SB: suppression burst, SI: 刺激誘発性, SMCSE: subtle myoclonic or convulsive SE, STE: 時間・空間的, SZ: けいれん発作, TW: triphasic wave
 (文献6より許可を得て転載)



図版は、
 0.12~0.44
 色ベタ2面
 (以下同)
 図中ネーム
 ・基本 11a ロダ>M
 ・太くするネーム
 11a ロダ>DB
 (以下同)
 (以下同)
 108~140
 (179~191 以下同)

リング」できるデバイスでの評価が必要であった。

Vespa ら¹⁰⁾ の外傷性脳損傷患者を対象に脳波所見と microdialysis を用いた代謝性変化の関連を調べた研究では、PD を認めた患者において有意な乳酸/ピルビン酸比の上昇認め、酸素需給バランスに影響を与えることが示された。また、Witsch ら¹¹⁾ の検討では、くも膜下出血患者に対して皮質内電極もしくは頭皮上電極で脳波を測定し、PbtO₂ (脳組織酸素分圧) との関連を検討したサブ解析では、2.0Hz であっても PbtO₂ が低下をすることが示された。

このように、発作と判断されない場合でも一次性的脳損傷がある場合、二次性脳損傷が惹起され得る。実際に Zafar ら¹²⁾ により、て

んかん性放電が多いほど、用量依存的に神経学的予後悪化と関連していることが示され、低酸素性虚血性脳症に限定したサブグループ解析でも同じ結果であった。

これらの結果を IIC に落とし込む際に、以下のようにいくつかの留意点がある。

- ①複数の研究において、皮質内電極と頭皮上脳波の間に検出力に差があり、頭皮上脳波では検出できない発作や PD がある^{10, 11)}
- ②現実的に全記録中の RPPs 発生数のすべてを計測できない
- ③二次性脳損傷の影響が原疾患によって異なる

今回対象とする低酸素性虚血性脳症は一般に全脳虚血であり、どこまでてんかん性放電の代謝的負荷が許容できるのか、今後の研究

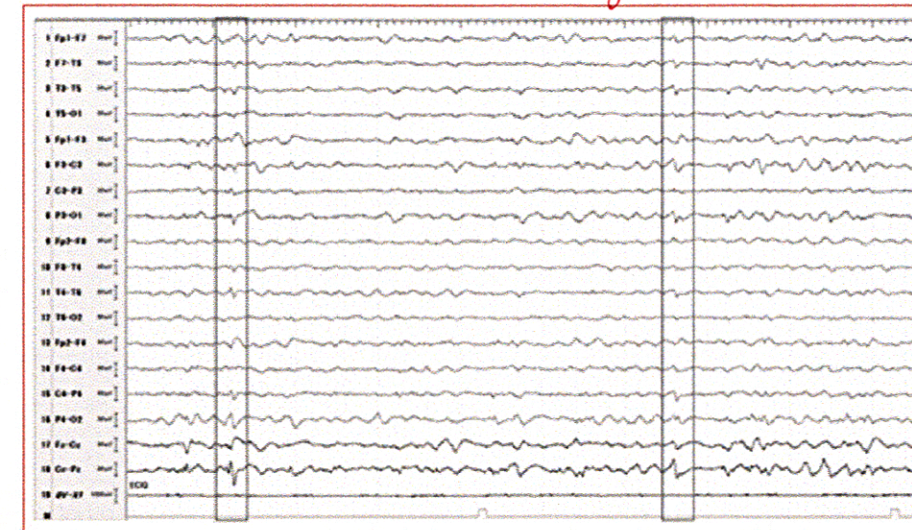


図2 ROSC36 時間後の脳波 (縦つなぎ双極誘導 感度 10μV, 時定数 0.1)
 ほぼ持続的なθ帯域の背景活動を認める。
 赤色囲い部分にてんかん性放電を認める

(前後) 70~120 (以下同)

が待たれる。それでは現在、我々が直面する低酸素性虚血性脳症の患者に対して、どう対応すべきなのだろう。

発作の定義を満たさない低酸素性虚血性脳症の脳波異常を治療する適応

低酸素性虚血性脳症の脳波では、highly malignant EEG を代表とする著しい脳損傷を反映した所見があり、これらは ASM の効果が得られる可能性は低い。患者がどれほどてんかん性放電の影響を受けているか、つまり Trinko ら¹³⁾ が述べている epileptic brain dysfunction (てんかん性脳機能障害) の要素が強いのか、structural brain damage (構造的脳損傷) が強いのか見積もる必要がある。

70 歳代の男性で、心室細動による心停止である。ROSC まではおおよそ 20 分程度であった。来院時 Glasgow Coma Scale (GCS) は E1V1M1、瞳孔径は 2.0mm/2.0mm 両側対光反射を認めなかった。CT 検査では明らかな低酸素性虚血性脳症の所見は認めなかった。

この時点では致命的な脳損傷はない可能性が高いことが判断できるだろう。

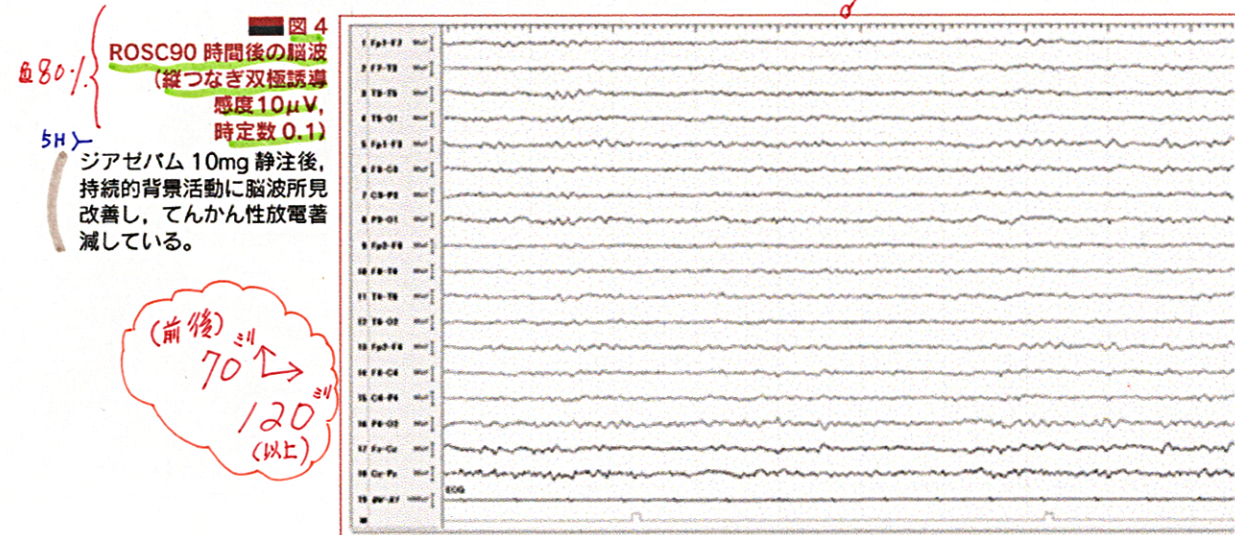
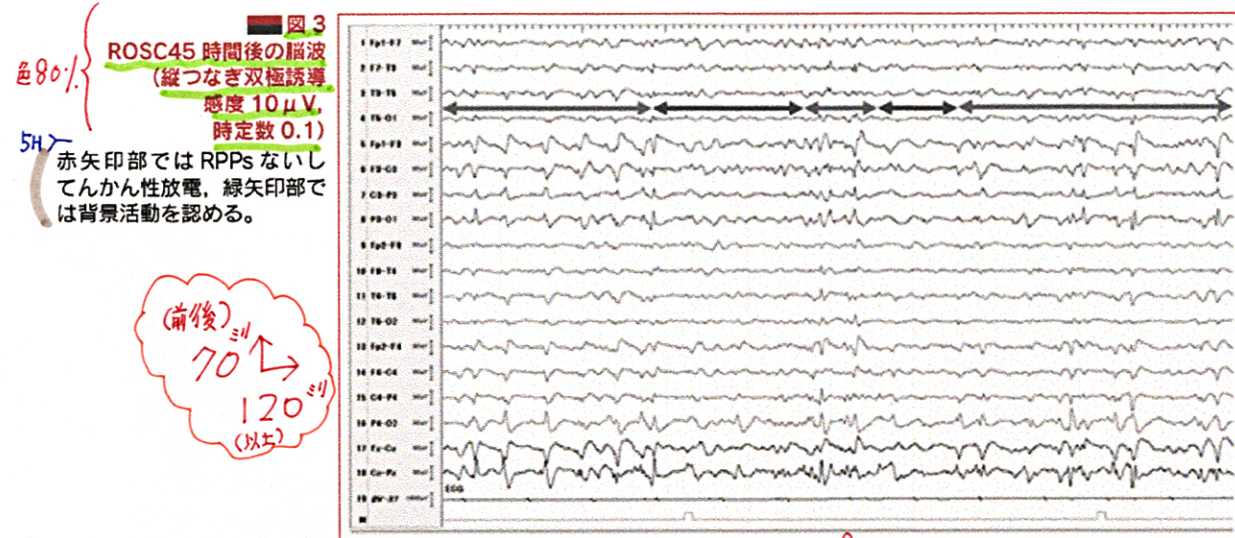
図2に自己心拍再開 (ROSC) 36 時間後の脳波を示す。ほぼ持続的なθ帯域の背景活動を認めている。孤発性てんかん性放電を認めるが、RPPs 定義を満たすものではなかった。Ruijter ら¹⁴⁾ の報告では、ROSC 後に周波数にかかわらず早期から背景活動が持続的に認める場合は予後良好である可能性が示されている。このことから、本症例の構造的脳損傷が少ないことが期待される。

図3に、ROSC 45 時間後の脳波を示す。間欠的に RPPs の基準を満たす波形が認められるが、持続的な背景活動を呈する部分が混在していた。highly malignant EEG の1つである GPD with suppression のような重篤な構造的脳損傷を有する症例に比べて、持続的な背景活動を認める構造的脳損傷が少ない症例では、二次性脳損傷による神経学的予後悪化を懸念して、図4時点で ASM での治療介入を検討してもよいかもしれない。

さらに、ROSC 90 時間後にジアゼパム 10mg を投与したところ、suppression にならず持続的な背景活動を認め、てんかん性放電が著減した (図4)。臨床症状 (意識障害) の改善はなかったが、脳波所見からは ASM での治療介入を検討される。

Practice 70% + 20%
 14a ロダ>B
 (以下同) 色ベタ (以下同)

12a ロダ>M
 14a ロダ>B
 18a
 20a
 15% + 5%



また, TELSTAR 試験¹⁵⁾では, RPPs で最も多かった波形は GPD (約 80%) であった。一般に GPD の病因としては代謝性脳症や敗血症などで, 大部分が昏睡状態であり, 発作への進展のリスクや死亡率が高い (30 ~ 64%)¹⁶⁾。PCAS における GPD の特徴について比較した研究¹⁷⁾では, てんかん重積状態前に持続的背景活動があった症例は神経学的予後が良好であった。

それをふまえて, TELSTAR 試験¹⁵⁾の結果からは, 持続的背景活動の症例は治療群と対照群で 56/88 例 (63.6%) vs. 40/83 例 (48.2%) であり, 予後良好であったのは

9/56 例 (16%) vs. 7/40 例 (18%) であった。これは Ruijter ら¹⁴⁾が挙げた観察研究の結果とはまったく異なっている。TELSTAR 試験の無作為化後の治療群における RPPs 抑制率は 24 時間以内 73%, 24 ~ 48 時間では 68% と, 完全に抑制には至っていない。脳波上では予後良好であったにもかかわらず, RPPs が抑制されなかったことによって予後が悪化した可能性があるのではないだろうか。よって, 発作の定義を満たさない RPPs であっても, 治療することを考慮すべき症例があると考え。

おわりに

発作の定義を満たさない脳波異常は, てんかん性脳機能障害と構造的脳損傷のどちらが, 目の前の患者において主体となっているか判断することが望ましい。その参考になる所見として, 脳波の持続性に基づいて治療適応を考慮することができる可能性がある。当然ながら, 瞳孔所見や採血検査, MRI, 体性感覚誘発電位などの multimodal monitoring を駆使して, てんかん性脳機能障害がどの程度影響を与えているか判断し, 治療適応を考慮していくことが最も望ましいだろう。

文献 12a 見込 MB 317 (20) H

1. Dragancea I, Backman S, Westhall E, et al. Outcome following postanoxic status epilepticus in patients with targeted temperature management after cardiac arrest. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 173-7. PMID: 26117526
2. Hirsch KG, Geocadin RG, Falconer M, et al. Critical Care Management of Patients After Cardiac Arrest: A Scientific Statement from the American Heart Association and Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 2024; 40: 1-37. PMID: 37109576
3. Nolan JP, Sandroni C, Bottiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2021; 47: 369-421. PMID: 33751134
4. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol* 2021; 38: 1-29. PMID: 33395159
5. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22: 79-91. PMID: 15815161
6. Kapinos G, Trinka E, Kaplan PW. Multimodal

Approach to Decision to Treat Critically Ill Patients With Periodic or Rhythmic Patterns Using an Ictal-Interictal Continuum Spectral Severity Score. *J Clin Neurophysiol* 2018; 35: 314-24. PMID: 29994808

7. Struck AF, Ustun B, Ruiz AR, et al. Metabolic Correlates of the Ictal-Interictal Continuum: FDG-PET During Continuous EEG. *Neurocrit Care* 2016; 24: 324-31. PMID: 26960370
8. Venkatraman A, Schindler K, Kaplan PW, et al. Perfusion MRI Can Impact Treatment Decision in Ictal-Interictal Continuum. *J Clin Neurophysiol* 2017; 34: e15-8. PMID: 28654480
9. Zeiler SR, Turtzo LC, Kaplan PW. SPECT-negative SIRPIDs argues against treatment as seizures. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 493-6. PMID: 21799468
10. Vespa P, Nenov V, Nuwer MR, et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. *Ann Neurol* 2016; 79: 579-90. PMID: 26854399
11. Witsch J, Frey HP, Schmidt JM, et al. Electroencephalographic Periodic Discharges and Frequency-Dependent Brain Tissue Hypoxia in Acute Brain Injury. *JAMA Neurol* 2017; 74: 301-9. PMID: 28114460
12. Zafar SF, Westover MB, Choi HA, et al. Automated Annotation of Epileptiform Burden and Its Association with Outcomes. *Ann Neurol* 2021; 90: 300-11. PMID: 34213167
13. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav* 2015; 49: 203-22. PMID: 26149017
14. Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Tromp SC, et al. Early electroencephalography for outcome prediction of postanoxic coma: A prospective cohort study. *Ann Neurol* 2019; 86: 203-14. PMID: 31228369
15. Ruijter BJ, Hofmeijer J, van Putten MJ. Treating Rhythmic and Periodic EEG Patterns in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2022; 386: 724-34. PMID: 35172052
16. Johnson EL, Kaplan PW. Population of the ictal-interictal zone: The significance of periodic and rhythmic activity. *Clin Neurophysiol Pract* 2017; 2: 107-18. PMID: 29057387
17. Ruijter BJ, van Putten MJ, Hofmeijer J. Generalized epileptiform discharges in postanoxic encephalopathy: Quantitative characterization in relation to outcome. *Epilepsia* 2015; 56: 1845-54. PMID: 26408402

利益相反 (COI): なし