プロポフォール投与が契機となり早期の原因診断から良好な転帰を得た薬剤誘発性非痙攣性てんかん重積の一例

相澤茉莉子 石原 聡 西迫 良
秋本 貴子 上村 亮介 横山 健

手稲溪仁会病院集中治療室 (〒006-8555 北海道札幌市手稲区前田1条12丁目1-40)

Key words: ① nonconvulsive status epilepticus, ② cefepime, ③ propofol

はじめに

非痙攣性てんかん重積 (nonconvulsive status epilepticus, NCSE) は、運動症状を伴わないてんかん重積である。NCSEの症状は非特異的なため見逃されることが多く、診断が難しい¹⁾。今回、意識障害患者に対してプロポフォール投与を契機にNCSEを疑い早期の脳波検査で診断に至り、原因薬剤の中止と抗痙攣薬の投与により速やかに症状の改善を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

症例は80歳、女性。12年前より本態性血小板血症の加療をされ、二次性骨髄線維症をきたしてG-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) を毎週投与されていた。来院前日より倦怠感を自覚、当日に39℃の発熱を認めたため当院を受診した。血液検査で好中球減少 ($770 / \mu\text{L}$) と腎機能障害 (血清Cr 1.2 mg/dL , 推定糸球体濾過量 $31 \text{ mL/min/1.73m}^2$) を認め、発熱性好中球減少症として入院した。セフェピム (cefepime, CFPM) 4 g/day が開始され、翌日より解熱と好中球数増加を認めた。CFPM投与3日目より意識障害 (JCS 20, GCS E3V3M4) が出現し、凝視、舌の自動症を認め、不穏状態だった。血液検査と頭部CTで異常を認めず、原因不明の意識障害としてICUへ入室した。

ICU入室後、腰椎穿刺時にプロポフォール 40 mg の静注で鎮静したところ、約1分でJCS 2, GCS E4V4M5に意識状態が改善した。プロポフォール投与終了後は約10分で元の意識状態に悪化した。その後、MRI撮像のため再度プロポフォール $80 \sim 160 \text{ mg/hr}$ の持続静注で鎮静したところ、約20分で意識障害の改善を認め、投与終了後は約10分で元の意識状態に悪化した。

プロポフォール投与による一過性の急速な意識障害の改善が再現されたため、NCSEを疑い脳波検査を施行し、前頭部を中心とした左右対称な棘徐波を認めた (Fig. 1)。脳波所見に基づき意識障害を複雑部分発作型のNCSEと診断し、とくに腎機能障害患者へのCFPM高用量投与中に生じたことから、CFPMによる薬剤誘発性NCSEと診断した。

CFPMを中止してレベチラセタム 500 mg/day を開始したところ、徐々に意識状態は改善した。ICU入室2日目にJCSが1桁となり、3日目の脳波検査で棘徐波の消失を認め、4日目に一般病棟へ転棟した。意識障害の再発はなかったが、レベチラセタム内服を継続し、45日目に退院した。

考 察

NCSEは様々な基礎疾患を背景とする、痙攣発作を伴わないてんかん重積である。NCSEは、ICUにおける原因不明の意識障害患者の8%に発症するとされ¹⁾,

Paradoxical response to propofol and electroencephalogram (EEG) findings leads to early diagnosis of drug induced nonconvulsive status epilepticus: a case report

Mariko Aizawa, Satoshi Ishihara, Ryo Nishisako, Takako Akimoto, Ryouyusuke Kamimura, Takeshi Yokoyama
Department of Intensive Care, Teine Keijinkai Hospital (1-12-1-40 Maeda, Teine-ku, Sapporo, Hokkaido 006-8555, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2019;26:37-8.

Fig. 1 Electroencephalogram (EEG) recordings of the patient
EEG recorded on the day of ICU admission. It shows continuous spikes and slow waves of 2 to 2.5 Hz.

日常臨床で少なからず遭遇する可能性がある。NCSEへの認識があれば脳波検査で診断でき、治療可能なこともあるため、原因も含めて正しく診断し治療する意義は大きい。

脳波検査は、NCSEの診断において重要な役割を果たす。本症例では経過からNCSEを疑い脳波検査を実施し、棘徐波を認めたことで診断し得た。NCSEは臨床症状からは診断し難く、意識障害患者への脳波検査で診断に至る例が少なくない²⁾。原因不明の意識障害では、NCSEを鑑別に含めた早期の脳波検査が望ましい。

本症例ではプロポフォール投与時の逆説的な意識障害の改善に再現性があり、それが診断の契機となった。抗痙攣薬による脳波所見や意識障害の改善はNCSEの診断基準に含まれており³⁾、ベンゾジアゼピンなどの抗痙攣薬を投与することが多い。プロポフォールは難治性てんかん重積や⁴⁾、NCSEの治療に用いられる⁵⁾。即効性と持続時間の短さから、診断的治療としてNCSE疑いの患者にプロポフォールを投与することは有益だろう。なお、プロポフォール使用時は呼吸抑制や循環抑制に注意しながら少量ずつ投与し、稀であるがてんかん様体動を誘発する可能性もある点に留意が必要である。

NCSEは、背景疾患も含めて診断がつけば治療可能な場合がある。本症例はNCSEという診断に基づき抗痙攣薬を開始し、CFPMを原因と考え投与を中止した。NCSEの背景疾患はセフェム系抗菌薬を含む薬剤誘発性が一部を占めており⁶⁾、原因薬剤の中止が治療

となる。CFPMの腎機能障害患者での使用や高用量投与はNCSEの発症リスクである⁷⁾。てんかん重積の持続は死亡率を上昇させるため⁸⁾、抗痙攣薬で早期に改善させることも重要である。原因の除去が根本治療であり、抗痙攣薬の投与期間についてコンセンサスはないが、NCSEの寛解を認めれば投与を終了できるだろう。薬剤使用の多いICUでは薬剤誘発性NCSEは無視できない問題であり、薬剤の有害作用の認識が重要である。

結 語

原因不明の意識障害ではNCSEを鑑別に含め、早期の脳波検査が的確な診断と転帰の改善に寄与する。また、プロポフォール投与による意識障害の改善は、NCSEの診断に有用な可能性がある。NCSEは治療薬の有害作用として生じることがあり、正しい原因診断が適切な治療に繋がる。

本稿の要旨は日本集中治療医学会第1回北海道支部学術集会(2017年、札幌)にて報告した。

本稿の全ての著者に規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-5.
- 2) Sutter R, Fuhr P, Grize L, et al. Continuous video-EEG monitoring increases detection rate of nonconvulsive status epilepticus in the ICU. *Epilepsia* 2011;52:453-7.
- 3) Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 8:39-41.
- 4) Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;17:3-23.
- 5) Uysal U, Quigg M, Bittel B, et al. Intravenous anesthesia in treatment of nonconvulsive status epilepticus: characteristics and outcomes. *Epilepsy Res* 2015;116: 86-92.
- 6) Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in adults - insights into the invisible. *Nat Rev Neurol* 2016;12:281-93.
- 7) Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, et al. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care* 2013;17: R264.
- 8) Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-9.

受付日2018年2月1日
採択日2018年6月11日