

CQ9

超難治性けいれん重積状態に対する介入は何があるか

推奨

1. 超難治性けいれん重積状態に対しては推奨できる治療法はない。ただし、ケタミン、吸入麻酔薬、抗てんかん薬、ステロイド・免疫療法、外科的治療、ケトン食療法、脳低温療法による症例報告がある **推奨グレード C1**

解説

超難治性けいれん重積状態(super-refractory status epilepticus : SRSE)に対する治療は、最初概念を提唱した2報のシステムティックレビューで治療法、プロトコール、アウトカムが詳述されて以来^{1,2)}、いくつかのケースシリーズの報告がされている。この2報のレビューでは全身麻酔療法、抗てんかん薬、脳低温療法、マグネシウム、ピリドキシリン、ステロイド・免疫療法、外科的治療、ケトン食療法、経頭蓋磁気刺激、電気けいれん療法、髄液ドレナージが治療としてあげられているが、症例報告、ケースシリーズのみの報告に基づいており、推奨できる治療はない。また、経頭蓋磁気刺激、電気けいれん療法、髄液ドレナージは報告症例数も極めて少なく、日本では通常行われていない。また、マグネシウムは子癇発作、ピリドキシリンはピリドキシリン依存性発作に対象が限られる。

以上より、ここでは、全身麻酔療法、抗てんかん薬、ステロイド・免疫療法、外科的治療、ケトン食療法について最初のシステムティックレビューでの記載と、システムティックレビューが出版された後に報告された症例について記述する。このシステムティックレビューでは、最初の発作はけいれん性に限られている。アウトカムの評価は、①コントロール、②コントロール一度もできず(initial control failure)、③いったんコントロールできたものの、治療中に発作の再発があり治療法の変更が必要になる breakthrough seizure、④治療減量中もしくは終了直後に発作が再発する withdrawal seizure、⑤副作用のために治療変更が必要になる不耐性の副作用(intolerable side effect)、⑥治療中の死亡、で行っている。再発発作の評価は報告によって異なり、臨床発作のみとしているもの、非けいれん性発作、電氣的発作も含んでいるものもあるが、区別せずに評価されている。なお、脳低温療法についてはCQ10で詳述する。

全身麻酔療法

1 ケタミン

ケタミンは全身麻酔またはその導入に用いられる薬剤であるが、NMDA型グルタミン酸受容体拮抗薬という特性から、SRSEに対する全身麻酔療法導入薬剤の1つとしてあげられている。ケタミンは日本では全身麻酔の導入のみに適応があり、けいれん重積状態に対しては適応がないだけでなく、けいれん発作の既往歴のある患者には禁忌^注となっている。しかし、ケタミンをけいれん発作の既往のある患者に禁忌としているのは日本だけであり、以下に示すように、SRSEに対しては海外から有効例の報告が多く、比較的即効性があり、重篤な副作用も少ない。さらに、SRSEに対して他に有効性と安全性が確立している治療法がない。

以上より、本ガイドラインはSRSEに対するケタミンの選択を妨げないが、使用に際しては患者家族に対して「適応外使用であり、かつ日本では禁忌とされているが、他に有効な治療法がなく、諸外国では推奨されている治療法であることを説明し、インフォームドコンセントを得る」という倫理的配慮が必要である。

システマティックレビュー²⁾には17例が含まれており、14例(82%)で発作がコントロールされた²⁾。その後も2例中2例有効³⁾、8例10発作中8発作に有効⁴⁾とのケースシリーズが報告されている。また、プロポフォールとの併用例67例では91%で発作消失したという報告もある⁵⁾。副作用として血圧上昇があげられるが、SRSEではそれまでの難治性けいれん重積状態(refractory status epilepticus : RSE)に対するバルビツレート昏睡療法により血圧は低くなっていることが多いので問題にはなりにくい。これまでの報告では、0.06～7.5 mg/kg/時で持続投与され、発作コントロールに要する時間は、短い報告で90秒⁶⁾、長い報告では48時間から10日間とされる^{7,8)}。

注：副作用発現頻度は痙攣(喉頭痙攣、声門痙攣又は全身痙攣等)0.59%、6,620症例で全身痙攣14例(医薬品インタビューフォームより)。

2 吸入麻酔薬

システマティックレビュー²⁾ではイソフルラン、デスフルランによる治療が11報あげられており、そのうち7報27例でアウトカムが記載されている²⁾。全例で発作はコントロールされているが、離脱時に41%で発作が再発している。また、コントロールまでの時間は、記載があるものでは直後から数分となっており極めて迅速な効果発現が期待できる⁹⁻¹¹⁾。合併症については、最も症例数の多い7例の報告では、血圧低下7例、無気肺7例、感染5例、麻痺性イレウス3例、深部静脈血栓症2例とされている⁹⁾。その後脳低温療法との併用でのイソフルランによる管理の1例が報告されているが、この症例報告でも数分間で発作がコントロールされている¹²⁾。

抗てんかん薬

SRSE の状態では、抗てんかん薬も新たに追加されることが多いが、アウトカムが記載されている報告は限られている。システマティックレビュー²⁾では、トピラマート 57% (40/70)¹³⁻²²⁾ (カッコ内は症例数)、ラコサミド 10% (1/10)^{23, 24)}、プレガバリン 0% (0/2)²⁵⁾、レベチラセタム 46% (17/35)²⁶⁻³³⁾ が有効であったとされている。その後もペランパネル 25% (3/12)³⁴⁾、スチリペンツール 100% (5/5)³⁵⁾ の有効性が報告されている。また、フェノバルビタール、臭化カリウム、レベチラセタムの併用が難治頻回部分発作重積型急性脳炎での SRSE に 100% (3/3) 有効であったという報告³⁶⁾、フェノバルビタール大量療法で 50% (5/10) 有効という報告がある³⁷⁾。抗てんかん薬に関しては、全身麻酔療法に加え抗てんかん薬も多剤併用されている報告が多いこと、有効性評価までの時間は多くの報告で日単位と長く、評価基準も異なることには留意する必要がある (表 1)。

ステロイド・免疫療法

難治頻回部分発作重積型急性脳炎、febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) などの脳炎・脳症による SRSE に対してステロイド、免疫グロブリン、血漿交換による免疫療法の施行例が報告されている。システマティックレビュー²⁾では 21 例で結果が報告されており、5% (1 例) でコントロールされた²⁾。その後も小児の脳炎による SRSE に対する血漿交換が有効であったという 1 例報告³⁸⁾、難治性けいれん重積で発症した GABA(B) 受容体辺縁系脳炎にリツキシマブが有効であったという 1 例報告がある³⁹⁾。

外科的治療

中枢神経画像や電気生理学的に発作焦点が明らかな場合の焦点切除術などが、SRSE に対する緊急手術として行われる場合がある。システマティックレビュー²⁾では 36 例の報告があり、33 例で発作がコントロールされている²⁾。うち 21 例が焦点切除術、3 例が焦点切除術と軟膜下多切術、2 例が焦点切除術と脳梁離断術、1 例で軟膜下多切術と脳梁離断術、8 例が半球離断術となっている。その後、抗 NMDA 受容体脳炎による SRSE の症例に対して左後頭葉切除術が有効であった 1 例が報告されている⁴⁰⁾。

ケトン食療法

システマティックレビュー²⁾では SRSE に対するケトン比 4:1 でのケトン食療法が 14 例あげられている。12 例で発作がコントロールされ、また原因疾患は 12 例で FIRES であった²⁾。治療を急に中止した 1 例でてんかん発作が再発し、死亡している。以後 7 例の脳炎例を含む 10 例の成人ケースシリーズでの 90% 発作消失という報告のほか⁴¹⁾、5 報 12

表1 超難治性いれいれん重積状態に対する抗てんかん薬の投与方法・効果に関する報告

	文献	コントロール例/症例	投与経路	投与量	効果発現・効果判定までの時間
トピラマート	Synowiec (2012) ¹³⁾	14 / 35	胃管	100-800 mg/日 (5例では200-400 mgのloading投与を先行)	初日にコントロール4 / 35 (11%), 2日目までにコントロール10 / 35 (29%), 3日目までにコントロール14 / 35 (40%)
	Stojanova (2012) ¹⁴⁾	4 / 11	10 / 11例胃管	200-600 mg/日	12~96時間で反応(2例は他剤も増量)
	Akyildiz (2011) ¹⁵⁾	12 / 14	胃管	5-25 mg/kg/日	完全に止癒, 5.5時間(2~48時間)
	Bragatti (2011) ¹⁶⁾	1 / 1	N/A	2.5 mg/kg/日	8時間
	Perry (2006) ¹⁷⁾	1 / 1	経管投与	最初2日間10 mg/kg/日, 続いて5 mg/kg/日	21時間
	Blumkin (2005) ¹⁸⁾	2 / 2	胃管	症例1: 2 mg/kg/日で開始, 6日間で25 mg/kg/日まで増量 症例2: 5 mg/kg/日で開始, 72時間で22 mg/kg/日まで増量	症例1: 6日目で発作著明減少 症例2: 72時間以内に発作消失
	Bensalem (2003) ¹⁹⁾	2 / 2	胃管	1,000 mg/日	症例1: 5日, 症例2: 3日
	Kahriman (2003) ²⁰⁾	1 / 1	胃管	1 mg/kgで開始, 72時間以内に6 mg/kg/日まで増量	6 mg/kg/日に増量した日に発作消失
	Reuber (2002) ²¹⁾	1 / 1	胃管	800 mg/日	2日
	Towne (2003) ²²⁾	2 / 2	胃管	症例1: 1,200 mg/日, 症例2: 1,600 mg/日	症例1: 12時間, 症例2: N/A
	Abend (2009) ²⁶⁾	0 / 3	静注	導入6.5-31 mg/kg loading, その後の投与は記載なし	12~24時間の間は一時的にコントロールできた
	Berning (2009) ²⁷⁾	0 / 2	静注	導入1,500-2,000 mg loading, 初日3,000-4,000 mg/日	24, 27時間でそれぞれ発作消失
	Cilio (2009) ²⁸⁾	2 / 2	静注	導入60 mg/kg loading, その後30 mg/kg×2回/日	12時間
	Gallentine (2009) ²⁹⁾	6 / 10	胃管, 注腸, 経口, 静注	初期投与量15-70 mg/kg, その後15-70 mg/日	中央値1.5日(1~8日)
	Möddel (2009) ³⁰⁾	7 / 14	静注	導入500-2,000 mg 30~60分かけてloading, その後1,000-9,000 mg/日	48時間で判定
	Knaake (2008) ³¹⁾	1 / 2	静注	導入944 (± 396) mg loading, その後2,166 (± 1,280) mg/日	N/A
	Rossetti (2005) ³²⁾	0 / 1	胃管	導入4,500 mg/日, 最大6,000 mg/日	治療不成功
	Zaareh (2005) ³³⁾	1 / 1	経腸	導入1,000 mg/日, 4日間かけて3,500 mg/日まで増量	レベチラセタム開始後5日目に発作消失
	Ueda (2015) ³⁶⁾	3 / 3	N/A	50-60 mg/kg/日	N/A
	Goodwin (2011) ²³⁾	0 / 9	静注	導入100-300 mg loading, その後50-200 mg/日	4時間で評価, もともと昏睡療法に伴うバーストサブプレッションのときは24時間で評価
	Tiliz (2010) ²⁴⁾	1 / 1	胃瘻	150 mg×2回	2回目投与後30分で発作消失
	Novy (2010) ²⁵⁾	0 / 2	胃管	最大600 mg/日	24時間おきに評価 24~72時間で治療に反応
	Rohracher (2015) ³⁴⁾	2 / 12	胃管	4 (2-12) mg/日で開始, 2-4 mg/日ずつ12 (4-12 mg)/日まで増量	24~72時間で効果発現
	Strzelczyk (2015) ³⁵⁾	3 / 5	胃管	2,000-5,000 mg/日で開始, 2~3日かけて4,000-6,000 mg/日まで増量	2~4日で発作消失
	Byun (2015) ³⁷⁾	5 / 10	N/A	導入25 (10-40) mg/kg loading, その後最大18-95.7 mg/kg/日	48時間以上発作が消失していればコントロールと判断

N/A: 記載なし。

例の報告があり7例で発作がコントロールされている^{42,46)}。また、12例中2例には静脈栄養によるケトン食療法が施行されている^{42,46)}。

文献検索式 >>> p.88 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 268 件

データベース：医中誌 Web 結果 206 件

文献

- 1) 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. (▶レベル該当なし)
- 2) Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012 ; **135** : 2314-28. (▶レベル該当なし)
- 3) Shrestha GS, Joshi P, Chhetri S, Karn R, Acharya SP. Intravenous ketamine for treatment of super-refractory convulsive status epilepticus with septic shock : A report of two cases. *Indian J Crit Care Med* 2015 ; **19** : 283-5. (▶レベル4)
- 4) Rosati A, L'Erario M, Ilvento L, et al. Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2012 ; **79** : 2355-8. (▶レベル4)
- 5) Sabharwal V, Ramsay E, Martinez R, et al. Propofol-ketamine combination therapy for effective control of super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015 ; **52** : 264-6. (▶レベル4)
- 6) Sheth RD, Gidal BE. Refractory status epilepticus : response to ketamine. *Neurology* 1998 ; **51** : 1765-6. (▶レベル4)
- 7) Ubogu EE, Sagar SM, Lerner AJ, Maddux BN, Suarez JI, Werz MA. Ketamine for refractory status epilepticus : a case of possible ketamine-induced neurotoxicity. *Epilepsy Behav* 2003 ; **4** : 70-5. (▶レベル4)
- 8) Prüss H, Holtkamp M. Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Res* 2008 ; **82** : 219-22. (▶レベル4)
- 9) Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004 ; **61** : 1254-9. (▶レベル4)
- 10) Sakaki T, Abe K, Hoshida T, et al. Isoflurane in the management of status epilepticus after surgery for lesion around the motor area. *Acta Neurochir (Wien)* 1992 ; **116** : 38-43. (▶レベル4)
- 11) Hughes DR, Sharpe MD, McLachlan RS. Control of epilepsy partialis continua and secondarily generalised status epilepticus with isoflurane. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 ; **55** : 739-40. (▶レベル4)
- 12) 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)
- 13) Synowiec AS, Yandora KA, Yenugadhathi V, Valeriano JP, Schramke CJ, Kelly KM. The efficacy of topiramate in adult refractory status epilepticus : experience of a tertiary care center. *Epilepsy Res* 2012 ; **98** : 232-7. (▶レベル4)
- 14) Stojanova V, Rossetti AO. Oral topiramate as an add-on treatment for refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2012 ; **125** : e7-e11. (▶レベル4)
- 15) Akyildiz BN, Kumandas S. Treatment of pediatric refractory status epilepticus with topiramate. *Childs Nerv Syst* 2011 ; **27** : 1425-30. (▶レベル4)
- 16) Bragatti JA, Torres CM, Netto CB, et al. Topiramate is effective for status epilepticus and seizure control in neuraminidase deficiency. *Arq Neuropsiquiatr* 2011 ; **69** : 565-6. (▶レベル4)
- 17) Perry MS, Holt PJ, Sladky JT. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 1070-1. (▶レベル4)
- 18) Blumkin L, Lerman-Sagie T, Houry T, et al. Pediatric refractory partial status epilepticus responsive to topiramate. *J Child Neurol* 2005 ; **20** : 239-41. (▶レベル4)
- 19) Bensalem MK, Fakhoury TA. Topiramate and status epilepticus : report of three cases. *Epilepsy & Behavior* 2003 ; **4** : 757-60. (▶レベル4)
- 20) Kahrman M, Minecan D, Kutluay E, Selwa L, Beydoun A. Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2003 ; **44** : 1353-6. (▶レベル4)
- 21) Reuber M, Evans J, Bamford JM. Topiramate in drug-resistant complex partial status epilepticus. *Eur J Neurol* 2002 ; **9** : 111-2. (▶レベル4)
- 22) Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003 ; **60** : 332-4. (▶レベル4)
- 23) Goodwin H, Hinson HE, Shermock KM, Karanjia N, Lewin JJ 3rd. The use of lacosamide in refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011 ; **14** : 348-53. (▶レベル4)
- 24) Tilz C, Resch R, Hofer T, Eggers C. Successful treatment for refractory convulsive status epilepticus by non-parenteral lacosamide. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 316-7. (▶レベル4)

- 25) Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 2207-10. (▶レベル4)
- 26) Abend NS, Monk HM, Licht DJ, Dlugos DJ. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Pediatr Crit Care Med* 2009 ; **10** : 505-10. (▶レベル4)
- 27) Berning S, Boesebeck F, van Baalen A, Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J Neurol* 2009 ; **256** : 1634-42. (▶レベル4)
- 28) Cilio MR, Bianchi R, Balestri M, et al. Intravenous levetiracetam terminates refractory status epilepticus in two patients with migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res* 2009 ; **86** : 66-71. (▶レベル4)
- 29) Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009 ; **14** : 215-8. (▶レベル4)
- 30) Möddel G, Buntent S, Dobis C, et al. Intravenous levetiracetam : a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; **80** : 689-92. (▶レベル4)
- 31) Knake S, Gruener J, Hattemer K, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 ; **79** : 588-9. (▶レベル4)
- 32) Rossetti AO, Bromfield EB. Levetiracetam in the treatment of status epilepticus in adults : a study of 13 episodes. *Eur Neurol* 2005 ; **54** : 34-8. (▶レベル4)
- 33) Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus : a case report. *Clin Neuropharmacol* 2005 ; **28** : 243-4. (▶レベル4)
- 34) Rohracher A, Höfler J, Kalss G, et al. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 354-8. (▶レベル4)
- 35) Strzelczyk A, Kortland LM, Knake S, Rosenow F. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2015 ; **132** : 435-9. (▶レベル4)
- 36) Ueda R, Saito Y, Ohno K, et al. Effect of levetiracetam in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures during acute and chronic phase. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 471-7. (▶レベル4)
- 37) Byun JI, Chu K, Sunwoo JS, et al. Mega-dose phenobarbital therapy for super-refractory status epilepticus. *Epileptic Disord* 2015 ; **17** : 444-52. (▶レベル4)
- 38) Gedik AH, Demirkol D, Tatli B, et al. Therapeutic plasma exchange for malignant refractory status epilepticus : a case report. *Pediatr Neurol* 2014 ; **50** : 407-10. (▶レベル4)
- 39) Hainsworth JB, Shishido A, Theeler BJ, Carroll CG, Fasano RE. Treatment responsive GABA(B)-receptor limbic encephalitis presenting as new-onset super-refractory status epilepticus (NORSE) in a deployed U.S. soldier. *Epileptic Disord* 2014 ; **16** : 486-93. (▶レベル4)
- 40) Barros P, Brito H, Ferreira PC, et al. Resective surgery in the treatment of super-refractory partial status epilepticus secondary to NMDAR antibody encephalitis. *Eur J Paediatr Neurol* 2014 ; **18** : 449-52. (▶レベル4)
- 41) Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014 ; **82** : 665-70. (▶レベル4)
- 42) Lin JJ, Lin KL, Chan OW, Hsia SH, Wang HS ; CHEESE Study Group. Intravenous ketogenic diet therapy for treatment of the acute stage of super-refractory status epilepticus in a pediatric patient. *Pediatr Neurol* 2015 ; **52** : 442-5. (▶レベル4)
- 43) Fung EL, Chang SK, Yam KK, Yau PY. Ketogenic Diet as a Therapeutic Option in Super-refractory Status Epilepticus. *Pediatr Neonatol* 2015 ; **56** : 429-31. (▶レベル4)
- 44) Cobo NH, Sankar R, Murata KK, Sewak SL, Kezele MA, Matsumoto JH. The ketogenic diet as broad-spectrum treatment for super-refractory pediatric status epilepticus : challenges in implementation in the pediatric and neonatal intensive care units. *J Child Neurol* 2015 ; **30** : 259-66. (▶レベル4)
- 45) Singh RK, Joshi SM, Potter DM, Leber SM, Carlson MD, Shellhaas RA. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2014 ; **134** : e1431-5. (▶レベル4)
- 46) Strzelczyk A, Reif PS, Bauer S, et al. Intravenous initiation and maintenance of ketogenic diet : proof of concept in super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2013 ; **22** : 581-3. (▶レベル4)