

疫学 (epidemiology)

解説

発症率 (incidence)

SE の頻度は年齢層、地域、人種によって異なることが多くの報告で一致している。日本では Nishiyama¹⁾、森山²⁾による疫学的研究がある。岡山市における生後1か月以上15歳未満の小児を対象とした調査¹⁾では、初発 SE の発症頻度は10万人/年あたり41.3であり、2歳までが全体の約60%を占めていた。千葉県八千代市における調査²⁾では、生後1か月から16歳未満の小児人口10万対発症率は5年間の平均で41.0であった。

海外からの報告は対象の人種構成によって頻度は異なる。Richmond における DeLorenzo (1996) の生後1か月以上の30分以上続く新規の SE を対象とした前方視的疫学研究³⁾では、発症率は10万人/年あたり41人と高いが、人種による発症率が異なり、白人層では10万人/年あたり19人と、白人層が多数を占める他の疫学研究⁴⁾と同等である。年齢層では1歳未満が最も多く10万人/年で156、以降減少するが40歳以降増加に転じ、60歳以上では86であった。

欧米先進国の小児あるいは0～15歳人口における SE 発症率の報告を比較すると、人口に占める白人の比率が高い Rochester⁴⁾ や North London⁵⁾、French-speaking Switzerland⁶⁾ では発症率が10万人/年で13.3～24.1と低い。年齢層別では若年層ほど頻度が高く、1歳未満では10万人/年あたり50.7⁵⁾～135.2⁴⁾と高率であった。

文献

- 1) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan : incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Research* 2011 ; **96** : 89-95.
- 2) 森山陽子, 林 北見, 松尾映未由, ら. 小児のてんかん重積状態の疫学調査. 日児誌 2014 ; **118** : 1336-41.
- 3) DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996 ; **46** : 1029-35.
- 4) Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998 ; **50** : 735-41.
- 5) Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC ; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood : prospective population-based study. *Lancet* 2006 ; **368** : 222-9.
- 6) Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland : (EPISTAR). *Neurology* 2000 ; **55** : 693-7.

原因(etiology)

最近の疫学研究において、SE を p.6 の表 1 のように分類することが多い。ILAE(1993) の分類では遷延性熱性けいれん(prolonged febrile seizures)は Acute-symptomatic に属していたが、急性脳症など他の急性症候性要因とは治療効果、予後などで明らかに異なるため、独立して扱われるようになっていく。

日本における小児を対象とした疫学調査では、「熱性けいれん」(49.2～62.7%)、「急性症候性」(16.9～17.5%)が主要な原因であり、「遠隔症候性」「潜因性/特発性てんかん関連性」「遠隔後急性症候性」「分類不能」がほぼ同数となっている。急性症候性では 21 例中 11 例¹⁾、10 例中 9 例²⁾が急性脳炎・脳症、細菌性髄膜炎は 2 例¹⁾、1 例²⁾となっている。

諸外国の報告は年代、地域、人種構成などが異なるため、報告によって原因疾患の構成が異なっている。Shinnar(1997)³⁾は小児においても年齢層によって原因が異なり、乳幼児では全身感染症による熱性、中枢神経系感染症を含む急性症候性など、急性疾患によるものが多く、年長児では既往に神経学的異常を有する慢性症候性疾患が多くみられる、としている。DeLorenzo(1996)⁴⁾は 15 歳以下の小児では全身性感染症が 52%、慢性症候性 39%、抗てんかん薬血中濃度低下 21%が主要なものであり、脳血管障害、代謝性異常、中枢神経系感染症、特発性などは 10% 以下であった。成人では抗てんかん薬血中濃度低下 34%、慢性症候性 24%、脳血管障害 22%、代謝性 15%、低酸素血症 13%、アルコール関連 13%であった。成人では急性、慢性を含め、脳血管障害が関連する割合が約 50%であった。一方、てんかん既往を有する割合は小児で 38%、成人で 42%であるが、16 歳から 59 歳で 54%と高く、60 歳以上では 30%と低かった。

SE の原因に占める熱性けいれん重積状態の比率は North London⁵⁾や Rochester⁶⁾では 23.2～31.8% だったのに対し、岡山市や八千代市では 49.2～62.7% と高かった。熱性けいれん重積状態の原因として HHV-6/HHV-7 の頻度は、米国では再活性化も含めて 34.3%⁷⁾、岡山市では 27.1% であった。

急性脳炎・脳症の頻度は八千代市で 59 例中 9 例(15%)、岡山市では 120 例中 11 例(9.1%)であり、これらの日本データと比較して、North London では 4%、Richmond では 3% と急性脳炎・脳症の占める割合は低い。パンデミックインフルエンザ A H1N1 の世界的流行期においても日本における急性脳症の頻度の高さが示されている⁸⁾。Glaser らは、パンデミックインフルエンザ A H1N1 の際の急性脳症を含めた神経学的合併症の起きる頻度として、アジア太平洋諸国の子どもがその他の地域の子どものに比べて最も高かったと報告している⁹⁾。急性脳症の頻度が高いことも日本での SE の発症率の高さに関係していると推測される。

重篤感染症として細菌性髄膜炎があり、新興国の Kenya では全体の 9%¹⁰⁾、2006 年の North London でも 7% と多くを占めている。

日本の疫学調査では例外的であったが、小児の頭部外傷では急性期けいれんの頻度は高く、かつ SE となることも少なくない。急性期けいれんは外傷後の二次的脳損傷(secondary brain injury)の原因となりうることも指摘されており、小児救急診療では注意すべき病態

である¹¹⁾。PICUで治療を受けた頭部外傷例に持続脳波モニタリングを行い、18.4%にSEを認め、その75%で明らかなけいれん発作症状を呈することなく非けいれん性発作重積状態(nonconvulsive status epilepticus: NCSE)を呈したことが報告されている¹²⁾。虐待による外傷性脳損傷はCSEないしNCSEのリスク因子の1つとされている。後方視的検討であるが、重症の小児虐待による頭部外傷ではNCSEの頻度が高いことも報告されている¹³⁾。

治療への抵抗性(難治性)という観点から原因を検討すると、小児のけいれん重積状態の30~50%の頻度¹⁴⁻¹⁷⁾と報告されている難治性けいれん重積状態(RSE)の原因では、急性脳炎・脳症などの急性症候性発作, remote symptomatic, 遷延性熱性けいれんなどが多いが、その頻度は報告によって異なる¹⁵⁻¹⁹⁾。

超難治性けいれん重積状態(SRSE)の原因では、重篤な急性脳損傷の患者か、難治頻回部分発作重積型急性脳炎(acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: AER-RPS)²⁰⁾やnew-onset refractory status epilepticus(NORSE)²¹⁾, febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES)²²⁾, devastating epileptic encephalopathy in school-aged children(DESC)²³⁾などとして知られる病態でみられる。成人ではけいれん重積状態の7~20%²⁴⁻²⁷⁾, RSEの22%²⁸⁾を占めるとされている。小児ではけいれん重積状態41例中16例(39%)がSRSEであったという報告がある²⁷⁾。SRSEの原因についての報告は成人の報告のみがあるが、急性症候性発作が16~100%²⁴⁻²⁷⁾, 進行性脳症が30~60%と多く、なかでもencephalitis, presumed encephalitisというカテゴリーを設けている報告では60~70%がそれに当たるとされる^{25, 27)}。

文献

- 1) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan : incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Research* 2011 ; **96** : 89-95.
- 2) 森山陽子, 林 北見, 松尾映未由, ら. 小児のてんかん重積状態の疫学調査. 日児誌 2014 ; **118** : 1336-41.
- 3) Shinnar S, Pellock JM, Moshé SL, et al. In whom does status epilepticus occur : age-related differences in children. *Epilepsia* 1997 ; **38** : 907-14.
- 4) DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996 ; **46** : 1029-35.
- 5) Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC ; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood : prospective population-based study. *Lancet* 2006 ; **368** : 222-9.
- 6) Hesdorffer DC, Logroschino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998 ; **50** : 735-41.
- 7) Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus : The FEBSTS study. *Epilepsia* 2012 ; **53** : 1481-8.
- 8) Kawashima H, Morichi S, Okumura A, Nakagawa S, Morishima T ; collaborating study group on influenza-associated encephalopathy in Japan. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. *J Med Virol* 2012 ; **84** : 1151-6.
- 9) Glaser CA, Winter K, DuBray K, et al. A population-based study of neurologic manifestations of severe influenza A (H1N1) pdm09 in California. *Clin Infect Dis* 2012 ; **55** : 514-20.
- 10) Sadarangani M, Seaton CG, Scott A, et al. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children : a cohort study. *Lancet Neurol* 2008 ; **7** : 145-50.
- 11) Arndt DH, Goodkin HP, Giza CC. Early posttraumatic seizures in the pediatric population. *J Child Neurol* 2016 ; **31** : 46-56.
- 12) Arndt DH, Lerner JT, Matsumoto JH, et al. Subclinical early posttraumatic seizures detected by continuous EEG monitoring in a consecutive pediatric cohort. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 1780-8.
- 13) Hasbani DM, Topjian AA, Friess SH, et al. Nonconvulsive electrographic seizures are common in children with abusive head trauma. *Pediatr Crit Care Med* 2013 ; **14** : 709-15.
- 14) Kravljanc 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.
- 15) Saz EU, Karapinar B, Ozcetin M, et al. Convulsive status epilepticus in children : etiology, treatment protocol and outcome. *Seizure* 2011 ; **20** : 115-8.
 - 16) Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children : a comparative analysis. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 615-25.
 - 17) Koul R, Chacko A, Javed H, Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus : midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol* 2002 ; **17** : 908-10.
 - 18) Tully I, Draper ES, Lamming CR, et al. Admissions to paediatric intensive care unit (PICU) with refractory convulsive status epilepticus (RCSE) : A two-year multi-centre study. *Seizure* 2015 ; **29** : 153-61.
 - 19) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Rivielo JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001 ; **42** : 1461-7.
 - 20) Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 510-4.
 - 21) Wilder-Smith EP, Lim EC, Teoh HL, et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome : defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005 ; **34** : 417-20.
 - 22) Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) : pathogenesis, treatment, and outcome : a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1956-65.
 - 23) Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC) : a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006 ; **69** : 67-79.
 - 24) Kravljanc 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.
 - 25) Tian L, Li Y, Xue X, et al. Super-refractory status epilepticus in West China. *Acta Neurol Scand* 2015 ; **132** : 1-6.
 - 26) Pugin D, Foreman B, De Marchis GM, et al. Is pentobarbital safe and efficacious in the treatment of super-refractory status epilepticus : a cohort study. *Crit Care* 2014 ; **18** : R103.
 - 27) Jayalakshmi S, Ruikar D, Vooturi S, et al. Determinants and predictors of outcome in super refractory status epilepticus--a developing country perspective. *Epilepsy Res* 2014 ; **108** : 1609-17.
 - 28) Kantanen AM, Reinikainen M, Parvainen I, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 131-4.

死亡(mortality)

Aicardi¹⁾(1970)の239例の小児を対象とした報告では、原因疾患は熱性けいれんが28.0%、急性症候性要因が26.4%、遠隔症候性が25.3%、潜因性が24.7%であった。死亡率11%で、その半数はけいれん自体が死亡原因と推定された。この対象は1時間以上持続するけいれんであり、現在の定義とは異なっている。

Shinnar²⁾(2001)は中枢神経系感染症と電解質異常による重積状態を除外した10歳以下の180例の発熱時SE(30分以上)の発症30日以内の死亡は0としている。Metsäranta³⁾(2004)は5分以上続く発作(平均42.5分)で入院した16歳未満の小児186例、279機会を検討し、発作自体に関連した死亡は0であった。

Raspall-Chaure⁴⁾のシステマティックレビューでは短期的予後として2.7~5.2%の死亡率、急性症候性要因では12.5~16.0%、熱性けいれんと誘因のないSEでは0~2%であった。

このように小児ではSE自体に関連した死亡率は低く、急性脳炎・脳症、脳血管障害などの急性症候性要因による死亡が大半であった。

DeLorenzo⁵⁾らの研究では、けいれん抑制30日以内のけいれんに関連した死亡率は対象全体の22%、成人では26%、15歳以下の小児では3%であったが、60歳以上では38%と

高率であった。原因別では成人では低酸素血症で高率であり、脳血管障害、腫瘍、薬物過量では20%以上の死亡率であった。

治療への抵抗性(難治性)という観点から予後を検討すると、小児のRSEの予後は、死亡率が0~30%⁶⁻¹¹⁾、SRSEの予後は退院時死亡率が10~50%¹²⁻¹⁵⁾、1年後の死亡率が36~58%^{13, 15)}と報告されている。

文献

- 1) Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. *Epilepsia* 1970; **11**: 187-97.
- 2) Shinnar S, Pellock JM, Berg AT, et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001; **42**: 47-53.
- 3) Metsäranta P, Koivikko M, Peltola J, Eriksson K. Outcome after prolonged convulsive seizures in 186 children: low morbidity, no mortality. *Dev Med Child Neurol* 2004; **46**: 4-8.
- 4) Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 769-79.
- 5) DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; **46**: 1029-35.
- 6) 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.
- 7) Kravljanc 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. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001; **42**: 1461-7.
- 11) Koul R, Chacko A, Javed H, Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol* 2002; **17**: 908-10.
- 12) Tian L, Li Y, Xue X, et al. Super-refractory status epilepticus in West China. *Acta Neurol Scand* 2015; **132**: 1-6.
- 13) Pugin D, Foreman B, De Marchis GM, et al. Is pentobarbital safe and efficacious in the treatment of super-refractory status epilepticus: a cohort study. *Crit Care* 2014; **18**: R103.
- 14) Jayalakshmi S, Ruikar D, Vooturi S, et al. Determinants and predictors of outcome in super refractory status epilepticus - a developing country perspective. *Epilepsy Res* 2014; **108**: 1609-17.
- 15) Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav* 2015; **49**: 131-4.

神経学的後遺症(neurological sequelae)

一方、神経学的後遺症は急性症候性要因に起因することが多いが、けいれん持続時間などSE自体の関与も示唆されている。

Aicardi¹⁾の報告では片麻痺などの運動障害後遺症は37%であり、その約半数でSE自体が後遺症の原因と推定された。知的障害を含めると、対象の57%に何らかの神経学的後遺症を認めた。前述のとおり、この対象は1時間以上持続するけいれんである。Raspall-Chaure²⁾のシステマティックレビューでは続発てんかんが13~74%に、急性症候性要因では50%以上にてんかん発症が認められており、SEの原因が続発てんかんの主要因としている。神経学的後遺症として15%以下としているが、認知機能への影響などは過小評価されている可能性を指摘している。

頻度の高い熱性けいれん重積状態(febrile status epilepticus : FSE)の短期および長期予後に関する、現在までの知見と今後の課題について Scott³⁾(2014)の review がある。短期的、長期的な死亡率はほぼ0とされている。課題はその後のてんかん発症、特に内側側頭葉てんかんと関連、および認知機能への影響である。最近の FEBSTAT 研究^{4, 5)}、および London 研究^{6, 7)}から、FSE 後に海馬の浮腫をきたし、その後に海馬萎縮につながる可能性のあることが指摘されている。現時点では、その後に内側側頭葉てんかんを発症したという知見はなく、長期経過観察が必要である。Scott が指摘しているように、仮にてんかん発症リスクが高まる、あるいは認知機能低下が想定されるとして、どのような条件がリスク要因となるか、どのような予防対策をとることができるか、さらなる動物実験や疫学研究が必要である。

治療への抵抗性(難治性)という観点から予後を検討すると、RSE の後遺症が5~70%⁸⁻¹³⁾、SRSE の後遺症は26~72%であった¹⁴⁻¹⁷⁾。

文献

- 1) Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. *Epilepsia* 1970 ; **11** : 187-97.
- 2) Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus : a systematic review. *Lancet Neurol* 2006 ; **5** : 769-79.
- 3) Scott RC. Consequences of febrile seizures in childhood. *Curr Opin Pediatr* 2014 ; **26** : 662-7.
- 4) Shinnar S, Bello JA, Chan S, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children. The FEBSTAT study. *Neurology* 2012 ; **79** : 871-7.
- 5) Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus : The FEBSTAT study. *Ann Neurol* 2014 ; **75** : 178-85.
- 6) Scott RC, Gadian DG, King MD, et al. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain* 2002 ; **125** : 1951-9.
- 7) Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BG, Connelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion : a longitudinal MRI study. *Brain* 2003 ; **126** : 2551-7.
- 8) 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.
- 9) Kravljanc 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.
- 10) Saz EU, Karapinar B, Ozcetin M, et al. Convulsive status epilepticus in children : etiology, treatment protocol and outcome. *Seizure* 2011 ; **20** : 115-8.
- 11) Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children : a comparative analysis. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 615-25.
- 12) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001 ; **42** : 1461-7.
- 13) Koul R, Chacko A, Javed H, Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus : midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol* 2002 ; **17** : 908-10.
- 14) Tian L, Li Y, Xue X, et al. Super-refractory status epilepticus in West China. *Acta Neurol Scand* 2015 ; **132** : 1-6.
- 15) Pugin D, Foreman B, De Marchis GM, et al. Is pentobarbital safe and efficacious in the treatment of super-refractory status epilepticus : a cohort study. *Crit Care* 2014 ; **18** : R103.
- 16) Jayalakshmi S, Ruikar D, Vooturi S, et al. Determinants and predictors of outcome in super refractory status epilepticus - a developing country perspective. *Epilepsy Res* 2014 ; **108** : 1609-17.
- 17) Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 131-4.