

第 1 章

總論

1 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン2023の目的，治療および利用対象

てんかん重積状態(status epilepticus：SE)を速やかに停止させることは神経学的後遺症を軽減するために重要である。小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン2023(小児SEガイドライン2023)は，臨床現場における迅速かつ適切な治療介入の方針決定の一助となることを目的に作成した。

小児SEガイドライン2023における治療対象は，生後1か月から18歳未満とした。新生児期のSEは，①その原因が特有であること，②治療選択肢がそれ以降の年齢層と異なること，③新生児期の治療がおもにNICUで実施されること，などの観点から対象外とした。また，小児と成人のSEでは原因疾患が異なることもあり，その治療方法も異なるため成人は対象外とした。

小児SEガイドライン2023では，SEと記載している場合はけいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性SE)と非けいれん性てんかん重積状態(nonconvulsive status epilepticus：NCSE)の両方を包含し，必要に応じてこれら二つの症候を区別した。

小児SEガイドライン2023の利用対象は，すべての診療機関で勤務される医師や看護師，コメディカル，そして病院前治療に携わる学校・保育関係者，救急救命士などを想定した。

2 てんかん重積状態の定義

てんかん重積状態(status epilepticus：SE)の定義は、国際抗てんかん連盟(International League Against Epilepsy：ILAE)により提唱され、その時代のエビデンスをもとに内容が改訂されてきた。本ガイドラインでは、2015年に提唱された定義¹⁾を採用した。この定義では、二つの時間的操作的側面が特徴的である。一つ目は、異常に遷延した発作状態であるとみなす t_1 時間(time point t_1)という概念で、これはこの時間を超えると発作が自然停止しにくくなると考えられ、いい換えれば治療を開始あるいは考慮するタイミングといえる。二つ目は、長期的な後遺症を残しうる t_2 時間(time point t_2)という概念で、神経細胞死、神経細胞損傷、神経細胞ネットワークの変化に基づく後遺症の発症を防止するために積極的治療を行うタイミングといえる。この t_1 時間と t_2 時間は、SEの発作型と持続時間により異なる(図1)。

SEは、症候学分類に基づき大きく二つに大別され、(A)明確な運動症状を伴うものと(B)明確な運動症状を伴わないもの〔非けいれん性SE(nonconvulsive SE：NCSE)〕がある¹⁾。運動症状の目立つものの代表的症候はけいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性SE)であり、わが国で頻用されてきた『けいれん重積状態』と同義である。2015年の定義では、けいれん性SEである強直間代発作重積状態では、 t_1 時間が5分、 t_2 時間が30分とされた。一方、NCSEでは、焦点意識減損発作重積状態(focal status with impairment of consciousness)なら t_1 時間が10分、 t_2 時間が60分以上とされ、欠神発作重積状態(absence status epilepticus)なら t_1 時間は10～

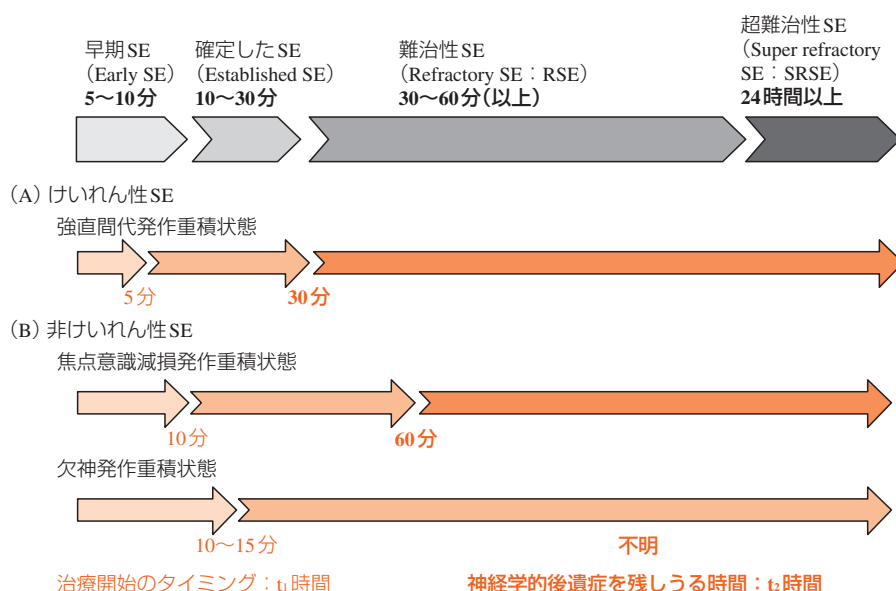


図1 てんかん重積状態の定義
SE：status epilepticus

15分、 t_2 時間は不明とされた。

ここでSEの定義の歴史を振り返ると、ILAEは1970年に「発作が固定的(fixed)かつ永続的(enduring)な状況に至るために十分な時間持続するか、あるいは反復する状態」と定義した²⁾。その後1981年には「一つの発作が十分な時間ある程度の長さ以上に続くか、または発作間の意識の回復がないほど反復する状態」と定義した³⁾。

そして、1993年には、動物実験による発作持続時間と中枢性脳損傷の関係をもとに「30分以上持続する発作、または繰り返す発作で30分以上にわたって脳機能が回復しない状態」と定義⁴⁾し、以後この定義が広く使用されてきた。DeLorenzoら⁵⁾は、成人と小児を対象として、発作持続時間が30分以上または発作間欠期に意識が回復しないSE患者226例と発作持続時間が10～29分の遷延性発作患者81例を比較したところ、発作自然停止率はSEが7%に対しては遷延性発作が43%であり、死亡率はSEが19%に対しては遷延性発作が2.6%であったと報告している。

その後、Shinnarら⁶⁾は初回非誘発性無熱性発作の小児407例を調査し、発作持続時間が5分以上であったのが50%、10分以上が29%、30分以上が12%と報告した。さらに、強度関数(intensity function)を用いて解析したところ、全体の76%において発作持続時間が平均3.6分、24%において平均31分であった。この結果より、発作が5～10分以上持続するとその後の数分以内に発作は自然に停止しにくくなる結論づけている。同様の報告⁷⁻⁸⁾が散見されるようになり、けいれん性発作はその多くが5分未満で自然に停止し、10分以上持続すると自然に停止する可能性が低くなるため、発作持続時間が5～10分持続する場合は治療を開始するのが適切であるという考えが広まった。そのようななかで、前述したように2015年に新たな定義が提唱され、今まで以上に早期治療の重要性が強調されたといえる。

SEの臨床的時間経過や薬物治療の反応性の観点から、以下の用語が使われる。

早期てんかん重積状態(early status epilepticus)

発作持続時間が5～10分経過した時点であり、初期治療を開始するタイミングといえる。病院外発生のSEに対しては病院前治療を、病院内発生のSEに対しては第一選択薬の治療を開始する。

確定したてんかん重積状態(established status epilepticus)

発作持続時間が10～30分経過した時点であり、この時点で第二選択薬の治療に進む。わが国では、病院内発生のSEに対してはこの対応が可能であるが、病院外発生のSEに対してはこの対応がむずかしいのが現状である。海外の一部の国では、適切な病院前治療が実施できる医療体制が整っているため、この時点で第二選択薬の治療が推奨されている。しかし、わが国での病院外発生のSEにおいて、発作開始から医療機関に救急搬送されるまでの所要時間は20～40分程度かかる⁹⁻¹⁰⁾ため、この時点で第一選択薬の治療を開始せざるをえない。

難治性てんかん重積状態(refractory status epilepticus)

発作持続時間が30～60分経過した時点であり、この時点で第三選択薬の治療に進む。一般には、『一つ以上の第一選択薬のベンゾジアゼピン系薬剤と一つ以上の第二選択薬を投与しても、臨床的または電気的発作が持続する状態』と定義¹¹⁻¹³⁾され、報告によっては発作持続時間が60分以上経過した時点と定義¹⁴⁻²⁰⁾しているものもある。

超難治性てんかん重積状態(super-refractory status epilepticus)

第三～四選択薬の治療に抵抗性の状態であり、一般には、『昏睡療法開始後24時間以上持続する、または繰り返すてんかん重積状態を指し、薬剤の減量または中止に伴って発作が再発する状態も含む』と定義される²⁰⁻²⁴⁾。

ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性てんかん重積状態

上記四つの用語とは異なり、薬物治療の反応性の観点から命名された用語である。文字通り第一選択薬のベンゾジアゼピン系薬剤を投与しても発作が停止しない状態であり、確定したてんかん重積状態とほぼ同義である^{22, 25)}。

文献

- 1) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, 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) Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1970 ; **11** : 102-13.
- 3) 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.
- 4) Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993 ; **34** : 592-6.
- 5) DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999 ; **40** : 164-9.
- 6) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001 ; **49** : 659-64.
- 7) Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999 ; **40** : 120-2.
- 8) Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure : a videotape analysis. *Neurology* 1994 ; **44** : 1403-7.
- 9) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 樋渡えりか, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治, 他. 小児てんかん重積状態からみる小児救急医療体制の現状と問題点. 日小児会誌 2015 ; **119** : 1226-32.
- 10) 野澤正寛, 伊藤英介, 塩見直人. ドクターカーは小児の痙攣重積患者に有効か. 日小児救急医学会誌 2017 ; **16** : 12-6.
- 11) Tully I, Draper ES, Lamming CR, Mattison D, Thomas C, Martland T, 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.
- 12) 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.
- 13) Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol* 2013 ; **70** : 72-7.
- 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, Polat M, Tosun A, Serdaroglu F, 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) 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.
- 18) 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.
- 19) Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001 ; **42** : 1461-7.
- 20) Erklauer J, Graf J, McPherson M, Anderson A, Wilfong A, Minard C, et al. Outcomes in children treated with pentobarbital infusion for refractory and super-refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2018 ; **29** : 171-9.
- 21) Shorvon S. Super-refractory status epilepticus : an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 2011 ; **52** (Suppl 8) : 53-6.
- 22) 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.
- 23) Ochoa JG, Dougherty M, Papanastassiou A, Gidal B, Mohamed I, Vossler DG. Treatment of super-refractory status epilepticus : a review. *Epilepsy Curr* 2021 ; **21** : 405-15.
- 24) Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, Massad N, Letchinger R, Doyle K, et al. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2020 ; **95** : e2286-94.
- 25) Sánchez Fernández I, Gaínza-Lein M, Lamb N, Loddenkemper T. Meta-analysis and cost-effectiveness of second-line antiepileptic drugs for status epilepticus. *Neurology* 2019 ; **92** : e2339-48.

3 てんかん重積状態の症候分類

ILAE が 2015 年に新たに提唱したてんかん重積状態(status epilepticus : SE)分類¹⁾では、症候学(semiology)として、(A) 明確な運動症状を伴うものと(B) 明確な運動症状を伴わないもの〔非けいれん性てんかん重積状態(nonconvulsive status epilepticus : NCSE)〕に大別された(表 1)。

(A) 明確な運動症状を伴う SE

けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus : けいれん性 SE)が代表的で、さらに全般けいれん性、焦点起始両側けいれん性、起始不明けいれん性に細分化される。また、ミオクロニー発作重積状態、焦点運動発作重積状態などが含まれ、「けいれん重積状態」と同義である。

(B) 明確な運動症状を伴わない SE

NCSE と同義である。

非けいれん性てんかん重積状態(NCSE)

NCSE は、小児けいれん性 SE 後の 26～57% に認められ^{2,7)}、けいれん性 SE と切り離すことはできない重要な症候である。

NCSE は、古典的には焦点性 NCSE(焦点起始意識減損発作重積状態)と全般性 NCSE(欠神発作重積状態)に分類されていたが、集中治療室での昏睡(coma)患者などに認められる NCSE with coma という概念が近年新たに加わった。この概念は 1996 年に Young らが、①周波数と電位の進展(incrementing onset)と収束(decrementing offset)、収束後の徐波化と低電位化を伴い、②律動的波形を呈する、従来の SE に該当しない脳波所見の一群を非けいれん性発作(nonconvulsive seizure : NCS)の脳波所見に包含したことに始まる⁸⁾。この概念の出現により、周期的放電(periodic discharge)や三相波(triphasic wave)の一部が NCS に含まれるようになり、これらの波形が発作時脳波なのか発作間欠時脳波なのか、そして治療が必要な状態なのかという問題が提起されてきた⁹⁾。集中治療における昏睡患者で認められる律動的で周期的な脳波の用語を統一するため、アメリカ臨床神経生理学学会が改訂した 2013 年版標準化用語集¹⁰⁾と Kaplan の定義¹¹⁾を参考に、2013 年の 4th London-Innsbruck Colloquium on status epilepticus in Salzburg において NCSE の実用的基準である通称 Salzburg Criteria¹²⁾(表 2)が提唱された。実臨床では、NCSE は脳波所見のみならず、臨床症状、放射線学的所見、各種検査結果、治療への抵抗性などを含めて専門家により総合的に判断される病態である。一方で、専門家により総合的に判断された NCSE を Salzburg Criteria と照合した場合の感度、特異度はオリジナルの validation study ではそれぞれ 97.7%、89.6% であった¹³⁾が、別コホートではそれぞれ 66.7%、89.4% と感度が低いことが報告¹⁴⁾されており、研究対象の母集団の影響を強く受けることが示唆されている。このように NCSE の脳波所見についてはコンセンサスが得られたものの、NCSE の定義はいまだ確立していないのが現状である。

NCSE の症候学を細分類すると、上記のように集中治療室の昏睡患者に認められる NCSE with coma(いわゆる「微細な」SE を含む)とは別に、意識障害を主訴に救急外来を受診した患者に認められる NCS や NCSE があり、この場合は NCSE without coma(表 1 の B.2.b.c 意識減損を伴うもの)に分類される¹⁵⁻¹⁶⁾。両者の臨床症状の違いは明確でないことも多く、今後さらに概念が整理される

ことが期待される。なお、NCSEの転帰についてはCQ7を参照されたい。

表1 てんかん重積状態の分類

(A) 明確な運動症状を伴うもの
A.1 けいれん性てんかん重積状態(同義語：強直間代てんかん重積状態)
A.1.a 全般けいれん性
A.1.b 焦点起始両側けいれん性てんかん重積状態
A.1.c 焦点か全般か不明
A.2 ミオクロニーてんかん重積状態(顕著なてんかん性ミオクロニーれん縮)
A.2.a 昏睡を伴う
A.2.b 昏睡を伴わない
A.3 焦点運動
A.3.a 反復性焦点運動発作(ジャクソン型)
A.3.b 持続性部分てんかん
A.3.c 向反発作重積状態
A.3.d 眼間代発作重積状態
A.3.e 発作性麻痺(例：焦点抑制てんかん重積状態)
A.4 強直発作重積状態
A.5 運動亢進てんかん重積状態
(B) 明確な運動症状を伴わないもの〔非けいれん性てんかん重積状態(NCSE)〕
B.1 昏睡を伴う非けいれん性てんかん重積状態 (いわゆる「微細な」てんかん重積状態を含む)
B.2 昏睡を伴わない非けいれん性てんかん重積状態
B.2.a 全般発作
B.2.a.a 定型欠神発作重積状態
B.2.a.b 非定型欠神発作重積状態
B.2.a.c ミオクロニー欠神発作重積状態
B.2.b 焦点発作
B.2.b.a 意識減損を伴わないもの(自律神経、感覚、視覚、嗅覚、味覚、情動・精神・体験、あるいは聴覚の症状を伴う持続性前兆)
B.2.b.b 失語発作重積状態
B.2.b.c 意識減損を伴うもの
B.2.c 焦点か全般か不明
B.2.c.a 自律神経てんかん重積状態

NCSE : nonconvulsive status epilepticus

表2 非けいれん性てんかん重積状態の実用的臨床基準

既知のてんかん性脳症がない患者
EDs>2.5 Hz, または
EDs<2.5 Hz または律動的デルタ/シータ活動(>0.5 Hz)かつ次のうち1項目： 抗けいれん薬 ^a の経静脈投与後の脳波と臨床症状の改善, または 上記の脳波パターン間の微細な臨床的発作現象, または 典型的な空間時間的進展 ^b
既知のてんかん性脳症がある患者
臨床像の変化に伴ってベースラインと比較して, 上記の特徴が目立つようになる, または頻度が増加する 臨床症状と脳波所見が抗けいれん薬 ^a の経静脈投与による改善
Kaplan(2007)を改変
EDs：てんかん性放電(epileptiform discharges)(棘波, 多棘波, 速波, 速徐波複合)
a：臨床症状が改善なく脳波が改善, または明確な進展のない変動の場合, 非けいれん性てんかん重積状態の可能性(possible NCSE)と考える。
b：増大する発症(電位の増加, 周波数の変化), またはパターンの進展(>1 Hzの変化または局在の変化), または減衰する終結(電位または周波数)

NCSE : nonconvulsive status epilepticus

- 1) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, 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) DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998 ; **39** : 833-40.
- 3) Tay SK, Hirsch LJ, Leary L, Jette N, Wittman J, Akman CI. Nonconvulsive status epilepticus in children : clinical and EEG characteristics. *Epilepsia*. 2006 ; **47** : 1504-9.
- 4) Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Topjian AA, Zhao H, Guo R, Donnelly M, et al. Nonconvulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology* 2011 ; **76** : 1071-7.
- 5) Williams K, Jarrar R, Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1130-6.
- 6) Abend NS, Arndt DH, Carpenter JL, Chapman KE, Cornett KM, Gallentine WB, et al. Electrographic seizures in pediatric ICU patients : cohort study of risk factors and mortality. *Neurology* 2013 ; **81** : 383-91.
- 7) Sánchez Fernández I, Abend NS, Arndt DH, Carpenter JL, Chapman KE, Cornett KM, et al. Electrographic seizures after convulsive status epilepticus in children and young adults : a retrospective multicenter study. *J Pediatr* 2014 ; **164** : 339-46 e1-2.
- 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.
- 9) 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.
- 10) Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology : 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 2013 ; **30** : 1-27.
- 11) Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2007 ; **48** (Suppl 8) : 39-41.
- 12) Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlen H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2013 ; **54** (Suppl 6) : 28-9.
- 13) Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohrer A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus : a retrospective study. *Lancet Neurol* 2016 ; **15** : 1054-62.
- 14) Goselink RJM, van Dillen JJ, Aerts M, Arends J, van Asch C, van der Linden I, et al. The difficulty of diagnosing NCSE in clinical practice ; external validation of the Salzburg criteria. *Epilepsia* 2019 ; **60** : e88-e92.
- 15) Alehan FK, Morton LD, Pellock JM. Utility of electroencephalography in the pediatric emergency department. *J Child Neurol* 2001 ; **16** : 484-7.
- 16) Yamaguchi H, Nagase H, Nishiyama M, Tokumoto S, Ishida Y, Tomioka K, et al. Nonconvulsive seizure detection by reduced-lead electroencephalography in children with altered mental status in the emergency department. *J Pediatr* 2019 ; **207** : 213-9. e3.

4 疫学 (epidemiology)

発生率 (incidence)

てんかん重積状態(status epilepticus : SE)の発生率は、年齢、人種、地域により異なる。わが国においては、Nishiyamaらの報告¹⁾では、岡山市における生後31日から15歳未満の小児初回SEの発生率が年間10万人あたり38.8人で、2歳までの発生が全体の約60%を占めていた。森山らの報告²⁾では、千葉県八千代市における生後1か月以上16歳未満の小児では5年間の平均で年間10万人あたり41.0人であった。一般に、小児SEの発生率は年間10万人あたり3~42人とされている³⁻⁹⁾が、報告されている年代、地域、人種構成、SEの定義により差がある。また、小児期の年齢によっても発生率は異なり、1歳未満が最多であり年間10万人あたり50~135人と報告されている^{3,5)}。

SEの再発率については、初回SEから4年以内で約20%とされ、そのほとんどがはじめの2年以内と考えられている¹⁰⁾。病因によらず初回けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus : けいれん性SE)から1年以内に16%が再発を認めたという報告¹¹⁾がある。

難治性てんかん重積状態(refractory status epilepticus : 難治性SE)の発生率はSEの10~40%と考えられている¹²⁻¹⁴⁾。さらに超難治性てんかん重積状態(super-refractory status epilepticus : 超難治性SE)の発生率は、成人が主体であるがSEの5~17%、難治性SEの11~4%と報告されている¹²⁻²⁰⁾。小児の報告ではSEから超難治性SEに進展したのは7~20%²⁰⁻²²⁾、難治性SEから超難治性SEに進展したのは11%²³⁾と報告されている。SEから難治性SEや超難治性SEに進展する背景には、病因が大きく関与している。なお、詳細は **CQ15** を参照されたい。

病因 (etiology)

SEの原因疾患は多岐にわたる。これらの原因疾患は、2015年のILAEの提言²⁴⁾では病因分類として原因既知(known)と原因不明(unknown)に大別されている。さらに、原因既知のものについて、1)急性症候性(acute symptomatic)、2)遠隔症候性(remote symptomatic)、3)進行性(progressive)、4)脳波臨床症候群(electroclinical syndromes)の四つに細分化している(表3)。なお、表3の病因分類別原因疾患は、本ガイドラインワーキンググループ内で独自に作成したものであり、同一疾患でも病因が重複する場合や今後の疾患概念の再構成で内容が変更となりうることをあらかじめお断りしておく。

病因別に概説する。なお原因疾患の割合にかなりの幅が生じている背景として、①年代ごとにSEの定義が異なっていること、②病院外発症SE、ICU入院したSEなど研究対象患者の背景が異なっていること、③原因疾患の概念や分類が異なること、④地域や医療環境が異なること、が推測される。

1 原因既知 (known)

a 急性症候性 (acute symptomatic)

急性疾患を原因としてSEが生じたものを意味する。一般には、SE発症前には神経学的異常を認めていない健常児に、頭部外傷などによる頭蓋内出血、中枢神経感染症、脳血管障害、中毒など

表3 小児てんかん重積状態の病因分類別原因疾患

<p>1. 原因既知 (known)</p> <p>1-1. 急性症候性 (acute symptomatic)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 脳血管障害 脳梗塞, 頭蓋内出血, くも膜下出血, 硬膜下血腫, 硬膜外血腫, 静脈洞および皮質静脈血栓症, もやもや病, など2. 中枢神経感染症 急性細菌性髄膜炎, 急性ウイルス性髄膜炎, 急性結核性髄膜炎, 急性真菌性髄膜炎, 急性ウイルス性脳炎 (インフルエンザ, ヘルペス脳炎, HHV-6 脳炎など), 脳膿瘍, 亜急性硬化性全脳炎, など3. 急性脳症 / 急性脳炎 AESD, AERRPS (FIRES), ANE, HSES, など4. 急性散在性脳脊髄炎5. 代謝性疾患 電解質異常, 低血糖, 急性腎障害, 急性肝不全, など6. 低酸素症 低酸素性虚血性脳症, 窒息, 溺水, 一酸化窒素中毒, など7. 中毒 アミノフィリン, 銀杏, 抗てんかん薬, 重金属, アルコール, など8. その他 抗てんかん薬の薬剤調整 / 自己断薬 / 急薬, 高血圧性脳症, 頭部外傷 (虐待含む), 悪性高熱, など <p>1-2. 遠隔症候性 (remote symptomatic)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 脳形成異常 全前脳胞症, 先天性水頭症, など2. 神経皮膚症候群 Sturge-Weber 症候群, 結節性硬化症, 神経皮膚黒色腫, など3. 皮質異形成 限局性皮質異形成, 片側巨脳症, 異所性灰白質, 皮質下帯状異所性灰白質, 滑脳症, 多少脳回, 裂脳症, など4. その他 新生児低酸素性虚血性脳症や脳室内出血などの後遺症, 急性脳症 / 急性脳炎の後遺症, 脳血管障害や脳腫瘍の後遺症, など <p>1-3. 進行性 (progressive)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 先天代謝異常・神経変性疾患 ミトコンドリア病 (Alpers 病, MELAS, Leigh 脳症, MERRF), Menkes 病, 副腎白質ジストロフィー, Alexander 病, オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症, 高プロリン血症, メープルシロップ尿症, 異染性白質ジストロフィー, 神経セロイドリポフスチン症, Lafora 病, Unverricht-Lundborg 病, シアリドーシス, Gaucher 病, DRPLA, カルニチンパルミトイル基転移酵素 (CPT) 欠損症, など2. 脳腫瘍 神経膠腫, 髄膜腫, 転移性脳腫瘍, リンパ腫, 癌性髄膜炎, 上衣腫, 胎児性腫瘍 (非定型奇形腫瘍 / ラブドイド腫瘍, 髄芽腫など), LEATs [神経節神経膠腫, 胚芽異形成性神経上皮腫瘍 (DNET), びまん性神経膠腫, など], など3. 自己免疫性 自己免疫性脳炎 [抗 NMDA 受容体脳炎, 抗 VGKC 複合体抗体脳炎 (LGI-1 脳炎含む), 抗 GAD 抗体関連脳炎, 抗 AMPA 受容体脳炎, 自己抗体陰性の自己免疫性脳炎], 傍腫瘍性脳炎, 橋本脳症, Rasmussen 脳炎, 中枢神経ループス, 多発性硬化症, など <p>1-4. 脳波臨床症候群 (electroclinical syndromes)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 熱性けいれん2. てんかん Dravet 症候群, Lennox-Gastaut 症候群, Panayiotopoulos 症候群, 環状 20 番染色体症候群, Angelman 症候群, Wolf-Hirshhorn 症候群 (4p 欠失症候群), など <p>2. 原因不明 (unknown)</p> <ol style="list-style-type: none">1. てんかん (病因が不明なもの)2. その他

AESD : acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, AERRPS : acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, ANE : acute necrotizing encephalopathy, DRPLA : dentatorubral-pallidoluysian atrophy, FIRES : febrile infection related epilepsy syndrome, GAD : glutamic acid decarboxylase, HHV-6 : human herpesvirus-6, HSES : hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome, LGI-1 : leucine-rich glioma-inactivated 1 protein, MELAS : mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MERRF : myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, NMDA : N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor, VGKC : voltage-gated potassium channel

注)この分類は文献 24)を参考にして作成した。

が認められた場合を含む。SE全体に占める割合は海外では10～40%^{3, 5-6, 9, 24-33)}で、わが国では8～45%^{1-2, 34-39)}であり、頻度のばらつきはあるものの概ね同程度である。

急性脳症のSE全体に占める割合は、海外では1.9%³¹⁾で、わが国では15～18%^{1-2, 37-39)}とその割合が高い。これは海外とわが国では急性脳症に対する疾患概念が異なるためかもしれない。細菌性髄膜炎のSE全体に占める割合は、海外では1.7～10%^{3, 21, 26-27, 29, 31-32)}で、わが国では2～12%^{1-2, 24)}であり、概ね同程度である。また、海外もわが国でも脳血管障害や代謝性異常のSE全体に占める割合は数%^{2, 21, 29, 31-32, 39-40)}である。

㉑ 遠隔症候性 (remote symptomatic)

脳形成異常、皮質異形成、外傷後や脳炎後などの中枢神経系の障害が併存症として認められる患者において、急性症候性の要因がない状況でSEが生じた場合を意味する。SE全体に占める割合は海外では15～28%^{3, 5-6, 9, 24-33)}で、わが国では6.8～53%^{1-2, 34-39)}である。一部の報告では急性遠隔症候性 (acute-on-remote symptomatic) という病因分類がされているが、これは遠隔症候性要因を有する患者が急性疾患に罹患してSEを呈した状態を意味している。

㉒ 進行性 (progressive)

原因疾患として進行性疾患を有する患者に生じるSEを意味する。先天代謝異常、脳腫瘍、自己免疫性脳炎などが含まれる。SE全体に占める割合は海外では17～28%^{21, 25, 29-30)}であるが、わが国では0.9%³⁴⁾とその割合が極めて低い。なお、自己免疫性脳炎の概念が普及してきた現在においては、SEに占める割合は従来よりも高いかもしれない。

㉓ 脳波臨床症候群 (electroclinical syndromes)

脳波臨床症候群には、熱性けいれん、てんかんが含まれる。てんかんでは、SEを呈しうるてんかん症候群分類が含まれる。この病因分類は2015年にILAEより新たに提言され、SE全体に占める割合は今後の研究結果の蓄積が待たれる状況である。Specchioら³⁰⁾は小児SE患者を新たな提言に基づいて再分類したところ、脳波臨床症候群は4.6% (8/173人)と報告している。

従来の報告において、てんかんがSE全体に占める割合は海外では33～48%^{27-29, 31)}で、わが国では12～54%^{2, 35-39)}であり、概ね同じ割合である。これらのてんかん患者のなかで、てんかん症候群分類がなされているかは不明である。なお、てんかん患者において病因が不明の場合は、病因不明に分類される。既述のように、報告によって病因の定義が異なることに留意する必要があるだろう。

小児SEのなかで頻度が多い熱性けいれん重積は、一つの独立した病因として分類されてきた。しかし、2015年のILAEの新たな提言では、脳波臨床症候群のなかに分類されている。熱性けいれん重積のSE全体に占める割合は、海外では15～40%^{3, 5-6, 9, 24-33)}であるが、わが国では25～63%^{1-2, 34-39)}とその割合が高い。

2 原因不明 (unknown)

SEを呈した患者の原因が不明または潜因性 (cryptogenic: おそらく原因があることが推測されるがその時点ではまだ不明) の場合を意味する。従来の病因分類では、分類不能 (unclassified) や特発性 (idiopathic) に分類されていた症例が該当するであろう。SE全体に占める割合は海外では5～20%^{3, 5-6, 9, 24-33)}で、わが国では2～14%^{2, 40)}であり、ほぼ同程度である。ただし、2015年のILAEの新たな提言では、idiopathic や genetic といった表記はSE分類には適さないとされており、今後の研究結果の蓄積が待たれる状況である。Specchioら³⁰⁾は小児SE患者を新たな提言に基づいて再分類したところ、原因不明は16.2% (28/173人)と報告している。

転帰 (outcomes)

SEの急性期合併症としては、頻脈、高血圧、呼吸障害、代謝性および呼吸性アシドーシス、頭蓋内圧亢進、脳浮腫、電解質異常、横紋筋融解症、腎不全などの多臓器障害をきたす⁴¹⁾。神経学的後遺症としては、運動障害、認知障害、行動障害、てんかんなどがある⁴¹⁻⁴⁴⁾。死亡率は3～11%とされ、死因はSEの病因やその原因疾患が最も関与する⁴¹⁻⁴⁴⁾。SEの転帰に関する詳細は **CQ15** を

参照されたい).

文献

- 1) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Inoue H, Kunitomi T, Shiraga H, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan : incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res* 2011 ; **96** : 89-95.
- 2) 森山陽子, 林 北見, 松尾映未由, 渡邊肇子, 白戸由理, 本田隆文, 他. 小児のてんかん重積状態の疫学調査. 日小児会誌 2014 ; **118** : 1336-41.
- 3) Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC, et al. ; NLSTEPSS Collaborative Group. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood : prospective population-based study. *Lancet* 2006 ; **368** : 222-9.
- 4) Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland : (EPSTAR). *Neurology* 2000 ; **55** : 693-7.
- 5) Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998 ; **50** : 735-41.
- 6) DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996 ; **46** : 1029-35.
- 7) Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. Refractory status epilepticus : a prospective observational study. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 251-6.
- 8) Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology* 2002 ; **58** : 1070-6.
- 9) Mitchell C, Dickson LC, Ramsay A, Mesalles-Naranjo O, Leonard P, Brand C, et al. Epidemiology and outcome of status epilepticus in children : a Scottish population cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2021 ; **63** : 1075-84.
- 10) Zimmern V, Korff C. Status epilepticus in children. *J Clin Neurophysiol* 2020 ; **37** : 429-33.
- 11) Chin RFM. The outcomes of childhood convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2019 ; **101** : 106286.
- 12) Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus : literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008 ; **38** : 377-90.
- 13) Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2019 ; **68** : 62-71.
- 14) Husari KS, Labiner K, Huang R, Said RR. New-onset refractory status epilepticus in children : etiologies, treatments, and outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; **21** : 59-66.
- 15) Dubey D, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus : refractory and super-refractory. *Neurology India* 2017 ; **65** (Suppl) : S12-7.
- 16) Bayrlee A, Ganeshalingam N, Kurczewski L, Brophy GM. Treatment of super-refractory status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015 ; **15** : 66.
- 17) Delaj L, Novy J, Ryvlin P, Marchi NA, Rossetti AO. Refractory and super-refractory status epilepticus in adults : a 9-year cohort study. *Acta Neurol Scand* 2017 ; **135** : 92-9.
- 18) Tian L, Li Y, Xue X, Wu M, Hao X, Zhou D. Super-refractory status epilepticus in West China. *Acta Neurol Scand* 2015 ; **132** : 1-6.
- 19) Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, Ruokonen E, Ala-Peijari M, Backlund T, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 131-4.
- 20) Jose J, Keni RR, Hassan H, Menon R, Sukumaran S, Cherian A, et al. Predictors of outcome in super refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2021 ; **118** : 107929.
- 21) 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.
- 22) Lu WY, Weng WC, Wong LC, Lee WT. The etiology and prognosis of super-refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsy Behav* 2018 ; **86** : 66-71.
- 23) Vasquez A, Farias-Moeller R, Sánchez-Fernández I, Abend NS, Amengual-Gual M, Anderson A, et al. Super-refractory status epilepticus in children : a retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2021 ; **22** : e613-25.
- 24) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, 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.
- 25) Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children : aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1997 ; **39** : 652-8.
- 26) Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children : a critical review. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 1652-63.
- 27) Lewena S, Pennington V, Acworth J, Thornton S, Ngo P, McIntyre S, et al. Emergency management of pediatric convulsive status epilepticus : a multicenter study of 542 patients. *Pediatr Emer Care* 2009 ; **25** : 83-7.
- 28) Hommady RH, Alrifai MT, Mubayrik OK, Alayed RS, Alsemari MA, Arumayyan A, et al. Retrospective review of pediatric status epilepticus in 116 Saudi patients : predictors of outcome. *Ann Saudi Med* 2017 ; **37** : 455-60.
- 29) Wang T, Wang J, Dou Y, Yan W, Ding D, Lu G, et al. Clinical characteristics and prognosis in a large paediatric cohort with status epilepticus. *Seizure* 2020 ; **80** : 5-11.
- 30) Specchio N, Pietrafusa N, Bellusci M, Trivisano M, Benvenga A, de Palma L, et al. Pediatric status epilepticus : Identification of prognostic factors using the new ILAE classification after 5 years of follow-up. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 2486-98.
- 31) Chiarello D, Duranti F, Lividini A, Maltoni L, Spadoni C, Taormina S, et al. Clinical characterization of status epilepticus in childhood : a retrospective study in 124 patients. *Seizure* 2020 ; **78** : 127-133.
- 32) Alyoubi RA, Aljaafari DT, Basheikh MA, Al-Yahyawi NY, Bakry MA, BenHli NM, et al. The etiology and risk factors of convulsive status epilepticus in pediatric patients of tertiary center in Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)* 2021 ; **26** : 26-30.

- 33) Ulusoy E, Duman M, Türker HD, Çağlar A, Er A, Akgül F, et al. The effect of early midazolam infusion on the duration of pediatric status epilepticus patients. *Seizure* 2019 ; **71** : 50-5.
- 34) Maegaki Y, Kurozawa Y, Hanaki K, Ohno K. Risk factors for fatality and neurological sequelae after status epilepticus in children. *Neuropediatrics* 2005 ; **36** : 186-92.
- 35) Hayashi K, Osawa M, Aihara M, Izumi T, Otsuka Y, Haginoya K, et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007 ; **36** : 366-72.
- 36) Okanishi T, Maegaki Y, Ohno K, Togari H. Underlying neurologic disorders and recurrence rates of status epilepticus in childhood. *Brain Dev* 2008 ; **30** : 624-8.
- 37) 浜野晋一郎, 杉山延喜, 田中 学, 山下進太郎, 吉成 聡, 南谷幹之, 他. 小児のけいれん重積状態および頻発時における薬剤選択と有効性. *脳と発達* 2005 ; **37** : 395-9.
- 38) 塩浜 直, 金澤正樹, 安齋 聡, 加藤いづみ, 阿部克昭, 武田紳江, 他. けいれん重積小児例の検討. *日小児会誌* 2010 ; **114** : 956-60.
- 39) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 菅谷ことこ, 田中 学, 南谷幹之, 他. 小児けいれん重積状態に対する静注用抗けいれん薬の選択と有効性の検討. *日小児会誌* 2012 ; **116** : 687-92.
- 40) Hamano SI, Sugai K, Miki M, Tabata T, Fukuyama T, Osawa M. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous midazolam in Japanese children with status epilepticus. *J Neurol Sci* 2019 ; **396** : 150-8.
- 41) Gurcharran K, Grinspan ZM. The burden of pediatric status epilepticus : epidemiology, morbidity, mortality, and costs. *Seizure* 2019 ; **68** : 3-8.
- 42) Zimmern V, Korff C. Status epilepticus in children. *J Clin Neurophysiol* 2020 ; **37** : 429-33.
- 43) Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children : a critical review. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 1652-63.
- 44) Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus : a systematic review. *Lancet Neurol* 2006 ; **5** : 769-79.

5 病態 (pathophysiology)

けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性 SE)の定義に発作持続時間が含まれるようになったのは、動物実験の結果が参考にされた経緯がある。その実験は、けいれん性発作誘発作用を有する薬剤の一つであるビククリンをギニアヒヒ(Papio papio)に静脈投与した際の全身の生理学的変化、血清の代謝変動、中枢神経循環代謝動態を検討したものが代表的である¹⁻³⁾(表4)⁴⁾。結果としては、発作持続時間が30分以内では、生理学的変化として血圧の上昇、動脈血酸素分圧の低下、動脈血二酸化炭素分圧の上昇、体温上昇を認め、血清代謝変動として、pHの低下、乳酸・血糖・カリウムの上昇を認めた。中枢神経循環代謝動態では、発作前の状態と比較して酸素消費量は300%に、脳血流も900%にそれぞれ上昇し、この時点ではエネルギー状態は代償されていたと考えられた。発作持続時間が30分以上を超えると、生理学的変化として血圧の低下、体温のさらなる上昇を認め、血清代謝変動として、血糖の上昇がおさまらず、クレアチンキナーゼが上昇した。中枢神経循環代謝動態では、酸素消費量は依然として300%のままで変化がない一方で、脳血流は200%まで低下し、この時点でエネルギー状態は不足状態に至ったと考えられた。さらに発作が持続すると、生理学的変化として低血圧、低酸素血症、高二酸化炭素血症、肺浮腫、高体温を認め、血清代謝変動として、乳酸および呼吸性アシドーシス、低血糖、高カリウム血症、腎不全に至った。中枢神経循環代謝動態は、エネルギー欠乏状態となり、脳虚血、脳浮腫を呈した。これらの結果を踏まえて、けいれん性 SE に対する治療としては、発作を停止させることに加え、呼吸循環動態の安定化、体温維持、低血糖予防が中枢神経障害の発生を遅らせることができるかもしれないと考察された。

ヒトのけいれん性 SE においても、ギニアヒヒを用いた実験結果と同様の現象が起こるとされて

表4 けいれん性てんかん重積状態における生理学的変化⁴⁾

発作開始後の経過	<30分	>30分	>1時間(不応期)
全身の生理学的変化			
血圧	↑	↓	低血圧
PaO ₂	↓	↓	低酸素血症
PaCO ₂	↑	↑	炭酸過剰症
肺の水分含量	↑	↑	肺水腫
体温	↑ (1℃)	↑ (2℃)	異常高熱症
代謝変動(血清)			
pH	↓	↓	アシドーシス
Lactate	↑	↑	乳酸性アシドーシス
Glucose	↑	→	低血糖症
K ⁺	↑	↑	高K血症
CK	→	↑	腎不全
中枢神経			
酸素消費量	↑ 300%	↑ 300%	脳虚血
脳血流	↑ 900%	↑ 200%	脳浮腫
エネルギー状態	代償期	エネルギー不足	エネルギー欠乏

いる⁵⁾。また、けいれん性 SE では安静時に比べて血漿中エピネフリンが 40 倍、ノルエピネフリンが 12 倍に上昇し、これにより不整脈のリスクが上がると推測されている⁶⁻⁷⁾。さらに、SE で死亡した成人の心臓病理組織では、心筋の収縮帯壊死の割合が高かったと報告されている⁸⁾。収縮帯壊死は、一度虚血に陥った心筋に再灌流が起ると心筋障害が増悪することで起こるとされるが、それ以外でも遷延する低血圧やカテコラミン大量投与でも認められるとされている。したがって、SE に関連する死亡の病態生理に心代償不全も関与しているかもしれない。

けいれん性 SE の病態として、発作持続中の神経伝達物質受容体の変化も報告されている^{5, 9)} (図 2)。成熟神経細胞において、抑制性作用を示す γ -アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid : GABA)_A 受容体がシナプス後膜表面から細胞内に移動し、後膜表面の受容体数が減少する内在化(internalization)が起こり、抑制性作用が低下すると考えられている¹⁰⁻¹²⁾。一方、興奮性作用を示す N-メチル-D-アスパラギン酸(N-methyl-D-aspartate : NMDA)受容体はシナプス後膜上への発現が増加するため、神経細胞の興奮性が上昇すると考えられている¹³⁾。また、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid : AMPA)受容体は、けいれん性発作によりその可塑性が維持され、結果として発作を持続させる作用を示すとされる^{14, 15)}。これらの受容体の変化により、ベンゾジアゼピン系薬剤の効果が低下するとされている^{5, 9, 14-16)}。そして、これらの病態を踏まえて、動物モデルのけいれん性 SE に対する早期治療として、GABA_A 受容体作動薬であるベンゾジアゼピン系薬剤と NMDA 受容体阻害薬であるケタミンの多剤併用療法が有効であると報告¹⁷⁻²⁰⁾されており、今後ヒトへの臨床応用が行われるかもしれない。

小児期 SE においては、脳の発達と成熟も考慮する必要がある。ヒトの神経細胞は胎生期に大脳皮質へ移動し、その後神経細胞間のシナプス結合による神経ネットワークを形成する。一部のネットワークは刈り込まれ、残りのネットワークはその結合がより強いものとなる。この過程には、遺伝的要因に加えて、外的環境刺激なども影響する。また、大脳皮質間ネットワークの成熟に関して、動物実験の結果をもとに未熟神経細胞から成熟神経細胞への移行が関与していると報告されている^{5, 9)}。GABA_A 受容体を有する成熟神経細胞において、細胞内 Cl⁻濃度は、細胞内から細胞外へ Cl⁻を汲みだす KCC2 と、細胞外から細胞内へ Cl⁻を汲み入れる NKCC1 により調整されており、細胞内 Cl⁻濃度は細胞外よりも低く維持されている。一方、未熟な神経細胞ではこの KCC2 の作用発現が弱いため、細胞内 Cl⁻濃度が細胞外よりも高くなる²¹⁾。このため GABA_A 受容体が活性化されると、成熟神経細胞では GABA_A 受容体を介して Cl⁻が細胞外から流入し細胞内 Cl⁻濃度が上昇

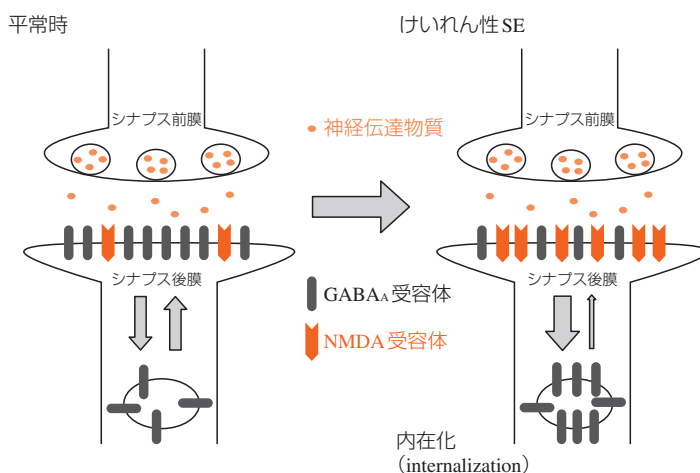


図 2 けいれん性てんかん重積状態最中の神経伝達物質受容体の変化

GABA : γ -aminobutyric acid (γ -アミノ酪酸), NMDA : N-methyl-D-aspartate (N-メチル-D-アスパラギン酸), SE : status epilepticus

するため、過分極(hyperpolarization)が起こり抑制性作用を示す。一方、未熟神経細胞では GABA_A 受容体を介して Cl⁻が細胞内から流出し細胞内 Cl⁻濃度が低下するため脱分極(depolarization)が起こり興奮性作用を示す。

この GABA_A 受容体の興奮性作用から抑制性作用を示す変化は、げっ歯類で生後 2 週間前後に起こるとされ、ヒトでは 1~2 歳頃に相当すると考えられる²²⁾。したがって、この GABA_A 受容体の変化がベンゾジアゼピン系薬剤への反応性にも関連するのではないかと推測されている^{5,9)}。

文献

- 1) Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol* 1973 ; **28** : 1-9.
- 2) Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Arch Neurol* 1973 ; **28** : 10-7.
- 3) Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. *Arch Neurol* 1973 ; **29** : 82-7.
- 4) 大澤真木子, 山野恒一, 相原正男, 泉 達郎, 大塚頌子, 加藤郁子, 他. 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案) - よりよい治療法を求めて - 2005.3.27 版 version8.2. 厚生労働科学研究費補助金事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」, 2005 : 4.
- 5) Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure* 2019 ; **68** : 16-21.
- 6) Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med* 1980 ; **69** : 657-66.
- 7) Simon RP, Aminoff MJ, Benowitz NL. Changes in plasma catecholamines after tonic-clonic seizures. *Neurology* 1984 ; **34** : 255-7.
- 8) Manno EM, Pfeifer EA, Cascino GD, Noe KH, Wijdicks EFM. Cardiac pathology in status epilepticus. *Ann Neurol* 2005 ; **58** : 954-7.
- 9) Zimmern V, Korff C. Status epilepticus in children. *J Clin Neurophysiol* 2020 ; **37** : 429-33.
- 10) Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABA_A receptors. *J Neurosci* 2005 ; **25** : 5511-20.
- 11) Goodkin HP, Sun C, Yeh JL, Mangan PS, Kapur J. GABA (A) receptor internalization during seizures. *Epilepsia* 2007 ; **48** (Suppl 5) : 109-13.
- 12) Naylor DE, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Trafficking of GABA (A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005 ; **25** : 7724-33.
- 13) Naylor DE, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Rapid surface accumulation of NMDA receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2013 ; **54** : 225-38.
- 14) Rajasekaran K, Todorovic M, Kapur J. Calcium-permeable AMPA receptors are expressed in a rodent model of status epilepticus. *Ann Neurol* 2012 ; **72** : 91-102.
- 15) Adotevi N, Lewczuk E, Sun H, Joshi S, Dabrowska N, Shan S, et al. α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor plasticity sustains severe, fetal status epilepticus. *Ann Neurol* 2020 ; **87** : 84-96.
- 16) Burman RJ, Selfe JS, Lee JH, van den Berg M, Calin A, Codadu NK, et al. Excitatory GABAergic signalling is associated with benzodiazepine resistance in status epilepticus. *Brain* 2019 ; **142** : 3482-501.
- 17) Thompson KW, Suchomelova L, Wasterlain CG. Treatment of early life status epilepticus : what can we learn from animal models? *Epilepsia Open* 2018 ; **3** (Suppl 2) : 169-79.
- 18) Niquet J, Lumley L, Baldwin R, Rossetti F, Schultz M, de Araujo Furtado M, et al. Early polytherapy for benzodiazepine-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2019 ; **101** : 106367.
- 19) Zhou R, Wang Y, Cao X, Li Z, Yu J. Diazepam monotherapy or diazepam-ketamine dual therapy at different time points terminates seizures and reduces mortality in a status epilepticus animal model. *Med Sci Monit* 2021 ; **27** : e934043.
- 20) Lumley LA, Marrero-Rosado B, Rossetti F, Schultz CR, Stone MF, Niquet J, et al. Combination of antiseizure medications phenobarbital, ketamine, and midazolam reduces soman-induced epileptogenesis and brain pathology in rats. *Epilepsia Open* 2021 ; **6** : 757-69.
- 21) Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006 ; **5** : 1055-63.
- 22) Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain : emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009 ; **5** : 380-91.

6 治療 (treatment)

てんかん重積状態に対する治療戦略(図 3)

てんかん重積状態(status epilepticus : SE)に対する治療戦略を図 3 に示す。詳細は各 CQ を参照されたい。

抗けいれん薬の薬理学的特徴

以下に、わが国で SE に対して使用されることが想定される薬剤の薬理学的特徴を示す。なお、これら薬剤の使用にあたっては、各薬剤の添付文書に記載されている用法用量を確認されたい。適応外使用にあたっては、医療事情や医療体制を十分に考慮し、倫理的配慮にも留意することが重要である。

1 抱水クロラール (chloral hydrate)

体内でトリクロロエタノールに変化し、これが中枢神経抑制効果を示す。

2 ベンゾジアゼピン系薬剤(表 5)¹⁾

各薬剤の有効性や安全性、薬剤選択に関する詳細は CQ1-4 を参照されたい。

a ジアゼパム (diazepam : DZP)

作用機序は、 γ -アミノ酪酸(γ -aminobutyric acid : GABA)_A 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、Cl⁻の細胞内流入を増強させることで神経細胞膜が過分極し、神経細胞興奮を抑制する。効果発現が早く効果持続時間が短い、消失半減期が長い。生理食塩水に対する浸透圧比は約 30 で、pH が 6.0~7.0 であるため、静注時の血管痛があり、他の注射液と混合したり希釈したりすると白濁して沈殿物が生じることがある。代謝物の N-デスメチルジアゼパムは DZP の約 30% 程度の抗けいれん作用を有するため、反復投与時には副作用として呼吸抑制に注意が必要である。

b ミダゾラム (midazolam : MDL)

作用機序は、DZP と同様である。効果発現が早く、効果持続時間が短いことに加え、消失半減期も短い。代謝物の 1'-ヒドロキシミダゾラムは MDL の約 10% 程度の生物学的活性を有する。

c ロラゼパム (lorazepam : LZP)

作用機序は、DZP や MDL と同様である。効果発現が早く、効果持続時間と分布相半減期が長いことが特徴である。

3 フェニトイン / ホスフェニトイン (phenytoin : PHT / fosphenytoin : fPHT)

各薬剤の有効性や安全性、薬剤選択に関する詳細は CQ6-1 を参照されたい。

a フェニトイン (phenytoin : PHT)

作用機序は、神経細胞膜の電位依存性 Na チャネルを阻害し、活動電位を抑制し神経細胞膜を安定化させることで発作抑制効果を示す。15~20 分かけて緩徐に静脈投与する必要があるため即効性に欠けるが、半減期が長く薬理効果の持続性がある。強アルカリ性(pH 約 12)で生理食塩液に対する浸透圧比が約 29 倍であるため、注射部位の疼痛、発赤、腫脹を認め、血管外に漏出した場合は組織壊死や purple glove syndrome を生じることがある。また、循環器系への副作用があるため、

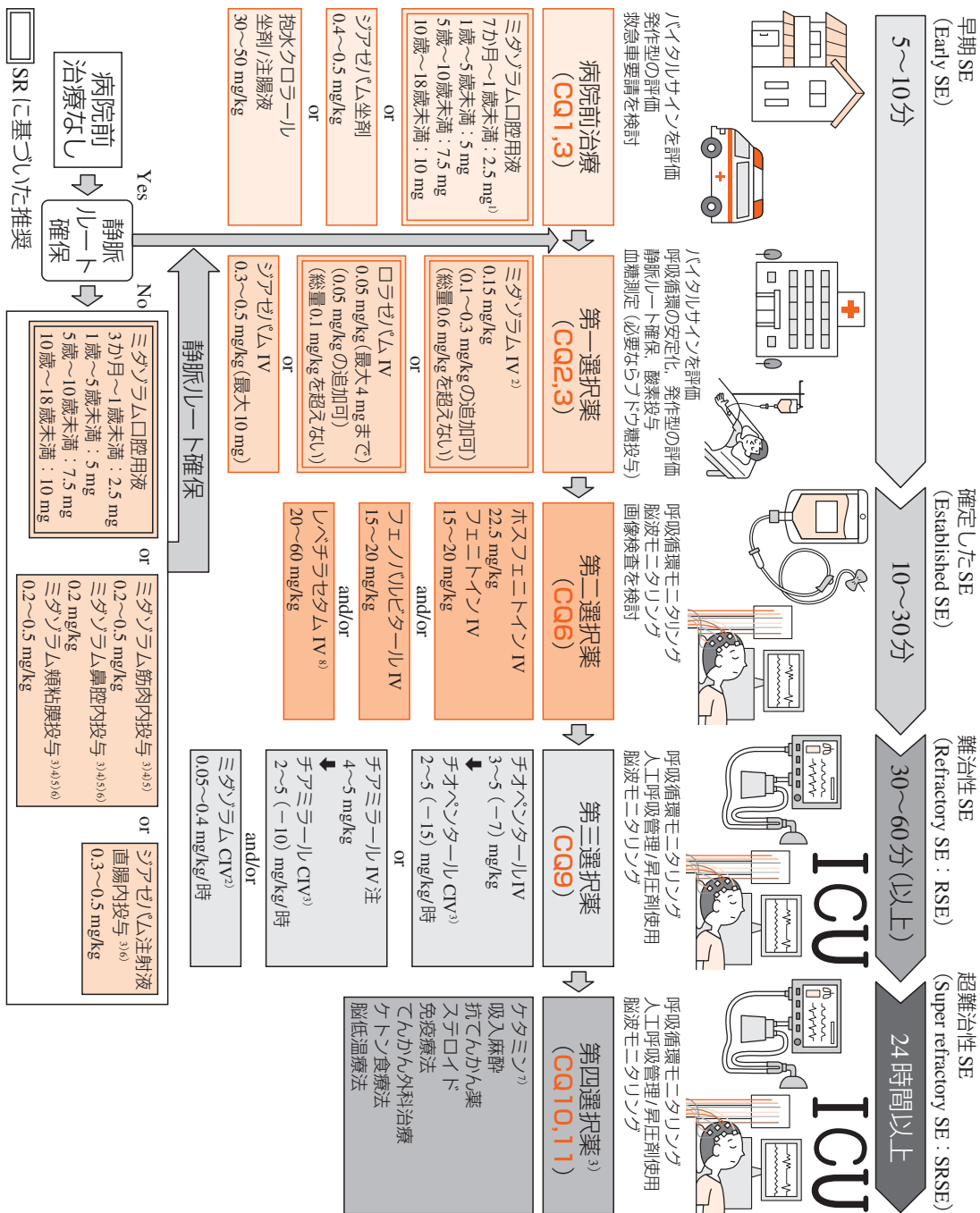


図3 てんかん重積状態の治療戦略(詳細は該当するCQを参照)

注1) 適応外使用となる薬剤は、医療事情や医療体制を考慮し倫理的配慮を行ったうえで選択する。注2) 病院外発生のSEなどでは、発作持続時間にかかわらず早期SE治療から開始する。

CIV : continuous intravenous (持続静注), IV : intravenous (静脈投与), SR : systematic review

二重枠で表記されている治療は、SRに基づいて弱く推奨される(CQ2, 3を参照)。

- 3~6か月の乳児に投与する際は医師の監督下で行うため、病院前治療では7か月より投与する。
- ミダゾラム注射剤のうち、ミダフレッサ®(10mg/10mL)を使用する。ドルミカム®とミダゾラム®(10mg/2mL)は「てんかん重積状態」に対して適応外使用となる。
- 「てんかん重積状態」に対して適応外使用となる。
- ミダゾラム注射剤のうち、ミダフレッサ®(10mg/10mL)は薬液量が多くなるため原則使用しない。
- ミダゾラム注射剤のうち、ドルミカム®とミダゾラム®(10mg/2mL)を使用する。
- 投与方法が適応外使用となる。
- けいれん発作の既往歴がある場合は禁忌となる。
- 小児の「てんかん重積状態」に対して適応外使用となる。

洞性徐脈、高度刺激伝導障害のある場合は禁忌である。投与中は心拍・呼吸モニター、SpO₂ モニターを装着してバイタルサインのモニタリングを行い、必要に応じて投与中止や投与速度を緩めるなどの対応を行う。

b) ホスフェニトイン (fosphenytoin : fPHT)

作用機序は、PHTと同様である。本剤は、PHTの水溶性プロドラッグで、体内に入ると血液および組織中のアルカリフォスファターゼにより速やかに加水分解され、投与後2時間以内にほぼすべてPHTに変換されて薬理効果を示す。本剤は、弱アルカリ性(pH 8.5~9.1)で生理食塩水に対する浸透圧比は約1.9であるため、PHTの組織傷害性が軽減された薬剤といえる。組織壊死以外の副作用はPHTと同様である。

4 フェノバルビタール (phenobarbital : PB)

作用機序は、GABA_A受容体のバルビツール結合部位に結合し、Cl⁻の細胞内流入を増強させることで神経細胞膜が過分極し、神経細胞興奮を抑制する。ベンゾジアゼピン系薬剤はClチャンネルの開口頻度を増やすが、PBはチャンネル開口時間を延長させるという違いがある²⁾。さらに、高濃度において電位依存性Caチャンネルの抑制や電位依存性Naチャンネルの抑制作用を示す。本剤は緩徐に静脈投与する必要があるため即効性に欠けるが、半減期が長く薬理効果の持続性がある。副作用としては、呼吸・循環抑制、過鎮静がある。本薬剤の有効性や安全性、薬剤選択に関する詳細は **CQ6-1** を参照されたい。

5 レベチラセタム (levetiracetam : LEV)

作用機序は、前シナプスのシナプス小胞たんぱく質2A(SV2A)に特異的に結合し、SV2Aからの神経伝達物質の放出を抑制することで発作抑制作用を示す³⁾。そのほかにも、Caチャンネルの阻害、細胞内Caイオンの遊離抑制、GABAおよびグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制、神経細胞間の過剰な同期化の抑制などの機序もある。本剤は腎代謝薬剤であり、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されないため、薬剤相互作用が少ない。本薬剤の有効性や安全性、薬剤選択に関する詳細は **CQ6-2** を参照されたい。

表5 ベンゾジアゼピン系薬剤の特徴¹⁾

薬剤名	ジアゼパム	ミダゾラム	ロラゼパム
商品名(1A成分)	セルシン®(10 mg/2 mL, 5 mg/1 mL) ホリゾン®(10 mg/2 mL)	ミダフレッサ® (10 mg/10 mL)	ロラピタ®(2 mg/1 mL)
浸透圧比 / pH	約 30 / 6.0~7.08	約 1.0 / 3.5~4.5	資料なし
蛋白結合率	約 98%	約 96%	約 87%
効果発現(分)	<1	<2	<2
最大効果発現(分)	3~15	10~50	30
効果持続時間(分)	<20	<50	>360
最高血中濃度到達時間(分)	2~30	30	30~120
分布相半減期(時間)	0.3	0.06	2~3
消失半減期(時間)	28~54	2~4	8~25
分布容積(L/kg)	1~2	1~3	1~2
代謝・排泄	おもに肝 CYP3A4 で代謝され、グルクロン酸抱合を受けて尿中排泄	おもに肝 CYP3A4 で代謝され、グルクロン酸抱合を受けて尿中排泄	おもに肝でグルクロン酸抱合を受けて尿中に排泄
代謝物の活性	N-デスメチルジアゼパムはジアゼパムの約 1/3 程度の抗けいれん作用を有する	1'-ヒドロキシミダゾラムはミダゾラムの約 10% 程度の生物学的活性を有する	なし

6 チオペンタール (thiopental : TPL)

超短時間作用型の静注用麻酔薬で、作用機序は PB と同様に GABA_A 受容体のバルビツール結合部位に結合し、Cl⁻チャンネルを開口して神経細胞興奮を抑制する²⁾。また、脳幹の網様体賦活系を抑制することにより麻酔作用を示す。さらに、用量依存的に脳代謝や脳内酸素消費量を減少させ、脳血流と頭蓋内圧が低下することにより脳保護作用を示す。水溶液は pH が 10~11 のアルカリ性であるため、投与時の疼痛や静脈炎に注意する。発作抑制効果は高いものの呼吸循環抑制が強い。本薬剤の有効性や安全性、薬剤選択に関する詳細は **CQ9** を参照されたい。

7 チアミラール (thiamylal)

作用機序はチオペンタールとほぼ同様である。動物実験での麻酔作用は、チオペンタールと比べて本剤は約 1.5 倍の効果があり、作用発現時間が早く、持続時間が長いとされる。投与に際しての注意点はチオペンタールと同様である。本薬剤の有効性や安全性、薬剤選択に関する詳細は **CQ9** を参照されたい。

8 ケタミン (ketamine)

作用機序は、非競合性拮抗薬として Mg イオン結合部位と重なるフェンシクリジン結合部位に結合して N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate : NMDA) 受容体機能に拮抗し、興奮性神経伝達を抑制する。ケタミンの蛋白結合率は 27% と著明に低く、分布容積は 3.1 L/kg と大きく、クリアランスは 19.1 mL/分/kg と早く、消失半減時間が 3.0 時間と短い。

9 リドカイン (lidocaine)

作用機序は、PHT/fPHT と同様に神経細胞膜の Na チャンネルを阻害し、活動電位を抑制し神経細胞膜を安定化させることで発作抑制効果を示す。わが国では Ib 群抗不整脈薬としての静注製剤と局所麻酔薬としての注射製剤があるが、いずれも SE に対する保険適用はない。しかしながら、小児科領域では、SE や軽症胃腸炎に伴う乳児発作などで認められる発作群発に対する有効性と安全性が報告されている⁴⁻⁷⁾。治療に際しては、静注製剤を選択し、初期投与量は 2 mg/kg で、持続静注として 2~4 mg/kg/時を投与する⁸⁾。また、循環系への副作用があるため、洞性徐脈、高度刺激伝導障害のある場合は禁忌である。投与中は心拍・呼吸モニター、SpO₂ モニターを装着してバイタルサインのモニタリングを行い、必要に応じて投与中止や投与速度を緩めるなどの対応を行う。

海外のてんかん重積状態治療

海外の SE 治療は、各国のガイドラインや施設ごとのプロトコルを含めて概ね共通した治療が推奨されている⁹⁻²³⁾。

1 第一選択薬 (initial therapy phase)

静脈ルートが確保できれば、ベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラム (midazolam : MDL)、ロラゼパム (lorazepam : LZP)、ジアゼパム (diazepam : DZP) が推奨されている。

静脈ルートが確保できない場合は、MDL 頬粘膜投与・鼻腔内投与・筋肉内投与・骨髄内投与、DZP 直腸内投与・骨髄内投与、LZP 筋肉内投与・頬粘膜投与・骨髄内投与が推奨されている。

また、非静脈投与できる薬剤として、DZP 鼻腔内スプレー、MDL 自動筋肉内注射器、MDL 鼻腔内スプレー、アルプラゾラム経口吸入薬などが実際に使用されていたり、臨床試験が実施されている²⁴⁻²⁵⁾。今後これらの薬剤がわが国でも使用可能となるかもしれない。

2 第二選択薬 (second therapy phase)

フェニトイン (phenytoin : PHT)/ホスフェニトイン (fosphenytoin : fPHT)、フェノバルビタール (phenobarbital : PB)、レベチラセタム (levetiracetam : LEV)、ラコサミド (lacosamide : LCM)、バルプロ酸 (valproate : VPA)、クロナゼパム (clonazepam : CZP) が推奨されている。わが国では、VPA と CZP の注射製剤は使用できない。

3 第三選択薬 (third therapy phase)

MDL 持続静注、チオペンタール、ペントバルビタール、プロポフォール、ケタミンが推奨され

ている。プロポフォールは、わが国では小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静には禁忌となっている。

さらには、インフルラン吸入麻酔療法、免疫治療〔免疫グロブリン、血漿交換、ステロイド治療(メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン)〕、リドカイン、低体温療法、電気刺激療法、迷走神経刺激、マグネシウム、ケトン食療法、てんかん外科手術、経頭蓋磁気刺激、PB大量療法、抗てんかん薬(ペランパネル、トピラマート、LCM、プレガバリン、プリバラセタム、スチルペントール、ゾニサミド、オクスカルバゼピン)、ピリドキシン(乳幼児)などが提案されている。

適応外使用に関して

上記のてんかん重積状態に対する治療薬の一部は、すでにその有効性が示され、用法や用量もある程度確立しているにもかかわらず適応外使用となるものがある。このような薬剤を使用する際には、倫理的配慮として患者家族への十分な説明と同意取得や各医療機関での倫理審査などの対応が必要となる。また、適応外使用による有害事象が生じた場合は医薬品副作用被害救済制度の対象外となることにも留意する。

文献

- 1) 菊池健二郎, 浜野晋一郎. てんかん重積状態(けいれん重積状態)の治療-最近の変化-. 日小児会誌 2021 ; **125** : 557-68.
- 2) Fulton S, McGregor A. Barbiturates and primidone. In : Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, et al. eds. *Pellock's Pediatric Epilepsy : Diagnosis and Therapy*. 4th ed. New York : Demos Medical, 2017 : 745-766.
- 3) Sankar R, Rao LM. Levetiracetam and brivaracetam. In : Pellock JM, Nordli DR, Sankar R, et al. eds. *Pellock's Pediatric Epilepsy : Diagnosis and Therapy*. 4th ed. New York : Demos Medical, 2017 : 845-859.
- 4) Hamano S, Sugiyama N, Yamashita S, Tanaka M, Hayakawa M, Minamitani M, et al. Intravenous lidocaine for status epilepticus during childhood. *Dev Med Child Neurol* 2006 ; **48** : 220-2.
- 5) Hattori H, Yamano T, Hayashi K, Osawa M, Kondo K, Aihara M, et al. Effectiveness of lidocaine infusion for status epilepticus in childhood : a retrospective multi-institutional study in Japan. *Brain Dev* 2008 ; **30** : 504-12.
- 6) Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitebaum J, Gillman LM, West M, Kazina CJ. Lidocaine for status epilepticus in pediatrics. *Can J Neurol Sci* 2015 ; **42** : 414-26.
- 7) Strzelecka J, Słowińska M, Józwiak S. Long-term outcome of intravenous lidocaine in pediatric cluster seizures : a preliminary study. *Pediatric Neurology* 2019 ; **97** : 43-9.
- 8) 大澤真木子, 山野恒一, 相原正男, 泉 達郎, 大塚頌子, 加藤郁子, 他. 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案) - よりよい治療法を求めて - 2005. 3. 27版 version8.2. 厚生労働科学研究費補助金事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」2005 : 8-18.
- 9) McKenzie KC, Hahn CD, Friedman JN. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health* 2021 ; **26** : 50-66.
- 10) Trau SP, Sterrett EC, Feinstein L, Tran L, Gallentine WB, Tchapyjnikov D. Institutional pediatric convulsive status epilepticus protocol decreases time to first and second line anti-seizure medication administration. *Seizure* 2020 ; **81** : 263-8.
- 11) Singh A, Stredny CM, Loddenkemper T. Pharmacotherapy for pediatric convulsive status epilepticus. *CNS Drugs* 2020 ; **34** : 47-63.
- 12) Bashiri FA, Hamad MH, Amer YS, Abounelkheir MM, Mohamed S, Kentab AY, et al. Management of convulsive status epilepticus in children : an adapted clinical practice guideline for pediatricians in Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)* 2017 ; **22** : 146-55.
- 13) Fung EL, Fung BB. Review and update of the Hong Kong Epilepsy Guideline on status epilepticus. *Hong Kong Med J* 2017 ; **23** : 67-73.
- 14) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Epilepsies : diagnosis and management*. Published : 11 Jan 2012, last updated : 12 May 2021. (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>)
- 15) Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-based guideline : treatment of convulsive status epilepticus in children and adults : report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016 ; **16** : 48-61.
- 16) Shah MI, Macias CG, Dayan PS, Weik T, Brown KM, Fuchs SM, et al. An Evidence-based guideline for pediatric prehospital seizure management using GRADE methodology. *Prehosp Emerg Care* 2014 ; **18** (Suppl 1) : 15-24.
- 17) Mishra D, Sharma S, Sankhyan N, Konanki R, Kamate M, Kanhere S, et al. Consensus guidelines on management of childhood convulsive status epilepticus. *Indian Pediatr* 2014 ; **51** : 975-90.
- 18) Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood : recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013 ; **54** (Suppl. 7) : 23-34.
- 19) Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012 ; **17** : 3-23.
- 20) Friedman J. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health* 2011 ; **16** : 91-7.

- 21) Bayrlee A, Ganeshalingam N, Kurczewski L, Brophy GM. Treatment of Super-refractory status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015 ; **15** : 66.
- 22) Ochoa JG, Dougherty M, Papanastassiou A, Gidal B, Mohamed I, Vossler DG. Treatment of super-refractory status epilepticus : a review. *Epilepsy Curr* 2021 ; **21** : 405-15.
- 23) Willems LM, Bauer S, Jahnke K, Voss M, Rosenow F, Strzelczyk A. Therapeutic options for patients with refractory status epilepticus in palliative settings or with a limitation of life-sustaining therapies : a systematic review. *CNS Drugs* 2020 ; **34** : 801-26.
- 24) Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome : a review of current management. *Pediatr Neurol* 2020 ; **107** : 28-40.
- 25) Asnis-Alibozek A, Detyniecki K. The unmet need for rapid epileptic seizure termination (REST) . *Epilepsy Behav Rep* 2020 ; **15** : 100409.