

第2章

各論

CQ 1

発作が遷延する場合の早期治療にはどのようなものがあるか

要約

1. 発作が5分以上持続すると自然停止しづらく、てんかん重積状態に移行しやすくなるため早期の治療介入が望ましい。
2. ミダゾラム頬粘膜投与は、遷延性の発作を病院外できたした場合の初期治療として適している。
3. ジアゼパム坐剤や抱水クロラール(坐剤および注腸)は遷延性の発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはない。
4. ミダゾラム鼻腔内投与、注腸製剤によるジアゼパム直腸内投与は、欧米のガイドラインで病院前治療の初期治療薬として推奨があるが、現在日本の家庭で使用できる剤型がない。

投与量

- ミダゾラム頬粘膜投与(ブコラム[®]口腔用液)
 - ▶ 3か月以上1歳未満 2.5 mg ; 1歳以上5歳未満 5 mg ; 5歳以上10歳未満 7.5 mg ; 10歳以上18歳未満 10 mg
- ジアゼパム坐剤(ダイアップ[®]坐剤)
 - ▶ 0.4~0.5 mg/kg/回(1日1 mg/kgを超えない)
- 抱水クロラール(エスクレ[®]坐剤, 注腸)
 - ▶ 30~50 mg/kg/回(総量1.5 gを超えない)

(薬剤添付文書より引用)

解説

てんかん重積状態(status epilepticus : SE)の定義は、従来30分以上続く遷延性の発作とされていたが、5分以上続く発作は自然停止しづらいため^{1,2)}、近年のガイドラインでは初期治療薬として、発作出現後10分以内のベンゾジアゼピン系薬剤(BZD)投与が推奨されている^{3,4)}。遷延性発作をきたした小児例に10分以内のBZD投与ができた群とできなかった群の予後を比較した研究では、投与が遅れた群で有意に死亡率と抗けいれん薬持続投与が必要な割合が高く、治療的介入の遅れが予後規定因子の一つであると報告している⁵⁾。日本では救急救命士による抗けいれん薬投与は認めら

れていないがドクターカーが整備された地域ではSEに対し早期の治療介入が可能である。ドクターカー導入による発作持続時間の短縮や病院到着時の発作停止例の増加の報告がなされている^{6,7)}。

日本で現在使用可能なジアゼパム(DZP)坐剤(ダイアップ[®])は欧米のDZP注腸製剤とは薬物動態が異なり、けいれん性発作に対する早期抑制効果についての明確なエビデンスはない。抱水クローラル坐剤および注腸液、フェノバルビタール(PB)坐剤も同様であったが、国際的に推奨されているミダゾラム(MDL)頬粘膜投与薬(ブコラム[®]口腔用液)が使用可能となった。

日本で使える薬剤

a ミダゾラム頬粘膜投与(ミダゾラム口腔用液)

MDLは水溶性であるが生体のpHでは脂溶性になる特徴があり、頬粘膜投与すると隣接する組織に吸収され肝臓の初回通過効果を受けずに中枢神経に作用する。速やかな血中濃度上昇と高い生体利用率を有し、マラリアで5分以上のけいれん性発作をきたした小児に対しMDL頬粘膜投与の血液中の薬物動態を検討した研究ではピーク時間(T_{max})の中央値は27分、静脈投与薬に対する生体利用率は87%だった⁸⁾。

適応症は生後3か月(厳密には在胎週数+出生後週数52週)から18歳未満のSEで、医師の指導を受けた保護者またはそれに代わる適切な者や、すでに本剤が処方されている患者で医師からの文書指示がある教育・保育施設等の教職員による病院外投与が可能である。専用のシリンジに充填された液剤で常温保存できる。用量は通常1歳未満の患者には1回2.5mg、1歳以上5歳未満に1回5mg、5歳以上10歳未満に1回7.5mg、10歳以上18歳未満には1回10mgを頬粘膜投与する。原則年齢に応じた投与量になるが、体格や気道・呼吸器障害などの併存症によっては、年齢に応じた量よりも低容量で処方することも許容される。頬粘膜と歯茎の間にできるだけ飲み込まないように投与する必要がある。保護者や教職員に用法を十分理解してもらうことは重要で、発作時対応をシミュレーションしたうえでの投与指導が欠かせない。実際の使用上の留意点については、製薬会社ホームページ上の資料などを参考に、各医療機関や医療体制の事情に応じた指導を行う。初回使用時は発作が持続している場合に医療機関で行うことを考慮してもよい。初回使用が病院外である場合は救急搬送の手配を行う。第3種向精神薬でもあり処方時に適切な数量を処方する。添付文書の以下の注意事項を参考にされたい。なお、本剤の使用期限は、2.5mgの規格は18か月、5mg/7.5mg/10mgの規格はいずれも24か月であり、ケースに使用期限が記載されているので使用する前に確認することが重要である。また使用期限切れの薬剤を使用することがないように適宜本剤の処方を受けることが必要である。

■重要な基本的注意

- ①呼吸抑制および徐脈等があらわれる恐れがあるため、患者の呼吸数および脈拍数を確認し、無呼吸、呼吸抑制、脈拍数低下がないかなど、患者の状態を注意深く観察し、救急搬送の手配等の緊急事態の対応に備える。医療機関では、本剤投与前に救急蘇生のための医療機器、薬剤等を準備し、本剤投与中はパルスオキシメーターや血圧計等を用いて患者の呼吸および循環動態を継続的に観察する。なお、3～6か月の乳幼児に本剤を投与する場合は、医師の監督下においてのみ行う。
- ②本剤を追加投与(シリンジ2本目を投与)することにより、本剤の曝露量が増加する可能性があり、追加投与の可否を慎重に判断する。本剤投与後に発作が再発した場合は、本剤を追加投与しないこと。
- ③原則として本剤投与後は救急搬送の手配を準備し、10分以内に発作が停止しない場合、薬剤を全量投与できなかった場合、浅表性呼吸や意識消失等が認められた場合は、医療機関に救急搬送する。その際、本剤投与状況の確認のため使用済みのシリンジを医療従事者に提示する。

b ジアゼパム坐剤

日本での効能・効果は「熱性けいれんおよびてんかんのけいれん発作の改善」である。発作予防

に対する有効血中濃度 (> 150 ~ 350 ng/mL) に達するのは投与後約 30 分であり、8 時間間隔で 2 回挿肛することで予防治療濃度を 24 時間保てる⁹⁾。DZP 注腸製剤に比べピーク濃度に達するまで時間がかかる。急性けいれん性発作に治療として使用した報告は少なく、目前の発作を停止させる適切な使用量および有効性のエビデンスは乏しい。症例によっては発作停止に寄与する可能性はあり、その期待される効果と限界を説明したうえで試してもよいと考える。

c 抱水クロラール

日本では、抱水クロラールは坐剤と注腸液が市販され、「静脈注射が困難なけいれん重積状態」で認可されている。薬理的には体内でトリクロロエタノールに変化し中枢神経抑制作用を示し、抱水クロラール自身も中枢抑制効果をもつ。成人における注腸液の最高血中濃度到達時間は、抱水クロラールが 10.8 分(坐剤では 30 分)、トリクロロエタノールが 39 分(坐剤で 60 分)である(添付文書)。注腸液は坐剤に比して短時間に血中濃度が上昇するため、急性発作や SE に対する有効症例の報告¹⁰⁻¹³⁾はある。しかし多数例の検討はなく SE 治療の有効性に関する十分なエビデンスはない。また催眠作用が強いことから、使用後の意識レベルの評価が困難になる可能性がある。

d フェノバルビタール坐剤

日本での効能・効果は「熱性けいれんおよびてんかんのけいれん発作の改善」である。添付文書による「抗けいれん」の臨床成績は 72.7% とされているが、その多くは発熱時の予防的使用ないし発作群発時の再燃予防としての使用効果で、発作時の使用例は少ない。乳幼児に熱性けいれん予防に 100 mg を単回投与して薬理動態を検討した研究¹⁴⁾では投与 30 分後の血中濃度は検出限界以下で最大血中濃度(C_{max})に達するのは 4 時間以降であった。起こっている発作の抑制を強くは期待できず、病院搬送後の BZD 投与で呼吸抑制などの有害事象を強める可能性もある。SE 時の使用は通常推奨されない。

海外での治療

救急隊員による薬剤投与が可能なアメリカから 2012 年に MDL 筋肉内投与とロラゼパム(LZP)静脈投与の二重盲検比較研究が報告された¹⁵⁾。救急隊到着時に発作持続している患者に、片方が実薬、片方がプラセボの、どちらかに実薬が入った治療セットを準備し、先に筋肉内投与を施行後に静脈路確保をして静脈投与を行った。MDL 筋肉内投与と LZP 静脈投与の発作停止率に有意差はなく、救急隊到着から発作停止までの合計時間も有意差がなかった。小児例のみを比較しても同様だった¹⁶⁾。アメリカの病院前治療のガイドラインは¹⁷⁾静脈ルート確保に要する時間を鑑み、非静脈ルートによる BZD を初期治療薬として推奨している。家族・介護者が投与可能な製剤としては MDL 頬粘膜または鼻腔内投与、DZP 直腸内投与が推奨されているが、エビデンスと投与しやすさを加味し MDL 頬粘膜投与を最も推奨している。パラアルデヒド直腸内投与も有効性を示すエビデンスはあるが¹⁸⁾、最新のガイドラインの第一選択にはなっていない。

a ジアゼパム直腸内投与

1970 年代からけいれん性発作に対する DZP の直腸内投与が報告され 1990 年代後半にアメリカで反復性のけいれん性発作に対する DZP 注腸製剤の有効性が示された^{19, 20)}。小児例を検討した Kriel らの報告²¹⁾でも DZP 群(68 例)はプラセボ群(65 例)と比較して有意に発作頻度減少、発作再燃までの時間延長が認められた。有害事象としては傾眠が多かったが重篤な呼吸抑制は認めなかった。Diastat[®]の商品名で承認され、欧州でも同様の製剤が使用可能である。適応症は 2 歳以上のてんかん患者における発作増悪の抑制で、家庭などで保護者もしくは介護者が使用する病院前治療薬として位置づけられている。成人では Diastat[®] 15 mg を直腸内投与後 15 分以内に血中濃度は有効域の 200 µg/L を超えている²²⁾。投与量は 2 ~ 5 歳が 0.5 mg/kg、6 ~ 11 歳は 0.3 mg/kg、12 歳以上は 0.2 mg/kg で最大使用量は 20 mg/ 回となっている。

b MDL 頬粘膜投与と DZP 直腸内投与の比較

病院初期治療での MDL 頬粘膜投与薬と他の BZD との前方視的比較研究が複数あり本ガイドラ

イン CQ3 でも詳しく検討している。病院前に近い状況での前方視的研究は Scott ら²³⁾の寄宿舎に居住する小児から若年青年期のてんかん患者を対象とした研究がある。5分以上続く発作に対する MDL 頬粘膜投与と DZP 直腸内投与を比較したところ MDL 群 40 機会で 75% が、DZP 群 39 機会で 59% が発作停止し、両群で有意差を認めなかった ($p=0.16$)。薬剤投与から発作停止までの時間はそれぞれ平均 6 分と 8 分でこちらも有意差はなかった ($p=0.31$)。両者で呼吸循環に対する重大な副作用を認めなかった。Moretti ら²⁴⁾の外来患者を対象とした後方視的研究では MDL 群 16 例と DZP 群 17 例の比較で MDL 群は有意に発作持続時間が短く SE に至る割合も低かった。

C MDL 鼻腔内投与と DZP 直腸内投与の比較

MDL は鼻腔内噴霧デバイスを装着して鼻腔内投与できる。Holsti ら²⁵⁾は家庭における病院前治療で MDL 鼻腔内投与と DZP 直腸内投与を比較した。外来診療でいずれかを次回遷延性の発作が起きたら使うように無作為化して処方し MDL 群 50 例、DZP 群 42 例を比較した。薬剤投与から発作停止までの平均時間は MDL 群でやや短く、治療効果および副作用は同等であった。

病院前治療薬の家族・介護者の使用満足度の比較

病院前治療薬の家族・介護者の満足度を比較した報告が複数あり、いずれも MDL 頬粘膜および鼻腔内投与薬のほうが DZP 直腸内投与よりも効果の実感と投与しやすさで満足度が高い²⁶⁻²⁹⁾。衣服を脱がす必要がなく速やかに投与可能で、公共の場で投与しやすい利点があるためと分析される。

学校等、家庭以外での緊急薬剤投与における課題

現段階では、学校などの教育現場では、てんかん発作時の坐剤投与は医師からの書面での指示や保護者からの明確な依頼などの一定の条件を満たせばその使用が可能である。今後、剤型が異なるミダゾラム口腔用液の教育現場での使用が想定されるが、医療者からの詳しい投与手技の説明、指導は欠かせない。学校など地域社会において発作に対する緊急薬剤投与がむずかしいのはわが国に限らず各国で共通した課題である。てんかん患者は多様性があり、その重症度や背景疾患、合併症などは様々である。各人に応じた対応が不可欠でてんかん診療にかかわる医師が果たすべき役割は大きい。欧州の病院前治療のワーキンググループは、実際に学校で有効に投与するために、薬剤について明確な情報を提供すること、各個人に応じたヘルスケアプランを立てること、教育現場での治療について実際的なデータを集積すること、遷延性発作を有する子どもにかかわるすべての関係者に系統的な研修を実装することを提言している³⁰⁾。

コラム ミダゾラム口腔用液投与の実際

ミダゾラム (MDL) 口腔用液 (ブコラム[®] 口腔用液) は 2020 年 12 月から市販されるようになったものの、まだ実際に処方したり、本剤を使用した経験がないかもしれない。MDL 頬粘膜投与の有効性や安全性については CQ3 も参照されたい。ここでは本剤の処方および投与する際のポイントについて述べる。

本剤処方の対象者としては、SE の既往があるてんかん・熱性けいれんの患者に加え、併存疾患から今後 SE が生じる可能性がある患者が想定される。

投与量は、体重換算ではなく年齢に応じて定められている。しかしながら、体格や併存症によっては、年齢に応じた量よりも低容量で処方することも許容される。なお、3~6 月月の乳児に対しては、医師の監督のもとで投与することに留意が必要である。

投与方法の指導において、保護者またはそれに代わる適切な者や、すでに本剤が処方されている患

者で医師からの文書指示がある場合の教育・保育施設等の教職員に対して、①本剤は発作が遷延したときに使う治療薬であり、ジアゼパム(DZP)坐剤(ダイアップ®坐剤)のように発作予防の目的で使用
する薬剤ではないこと、②本剤使用に際して躊躇しないこと、③頬粘膜から吸収させる薬剤である
こと、を十分に説明する。発作が生じた際は誤嚥による窒息を避けるために体や顔を横向きにして寝か
せ、その姿勢のまま、本剤シリンジの先端を片側の頬と歯茎の間に入れ、全量を緩徐に投与する。本
剤投与時に抵抗を感じる場合は、プランジャーを後方に少し引くとスムーズに投与できる。投与した
薬剤を飲み込まず、また口腔外から出ないように、患者の下あごを少し上にあげるよう手で支えられ
るとよい(図1)。本剤投与後は救急要請の手配を行うが、明らかに発作停止が確認され、呼吸状態が
安定している場合には、救急搬送を保留することもありうるため、本剤使用後の救急搬送に関して担
当医は保護者や教職員とよく相談されるとよい。なお、本剤投与後も発作が10分以上持続する場合は、
本剤を追加投与せず、医療機関への救急搬送を行う。

本剤とDZP坐剤との併用については、有効性と安全性に関するエビデンスがない。具体的には、
①熱性けいれんを有する症例で、有熱時に発作予防でDZP坐剤を使用したにもかかわらずSEに至っ
た場合や、②てんかんを有する症例で、学校や保育の現場で発作を起こしDZP坐剤を使用したが一
つ後も発作が遷延しSEに至った場合に、保護者が本剤を使用してよいかという場面が想定される。
呼吸抑制などの副作用を鑑みて、DZP坐剤を投与してから6～8時間経過していれば救急要請後に本
剤投与を許可している施設もある。担当医は地域の医療事情を勘案して保護者や教職員と十分に協議
する必要がある。

本剤を投与しても停止しない場合の病院初期治療については、本剤が頬粘膜内に適切に投与でき
ない可能性もあるため、静脈ルートが確保できたら第一選択薬であるベンゾジアゼピン系薬剤
(BZD)の静脈投与を行ってよいと考える。医療事情によっては、呼吸抑制を考慮してBZDの追加投
与を行わず、第二選択薬を静脈投与することもよい。なお、この際にBZDは適正量を躊躇せず静脈
投与することが重要である(CQ2も参照されたい)。また、点滴ルートが確保できない場合の治療に
ついてはCQ3を参照されたい。

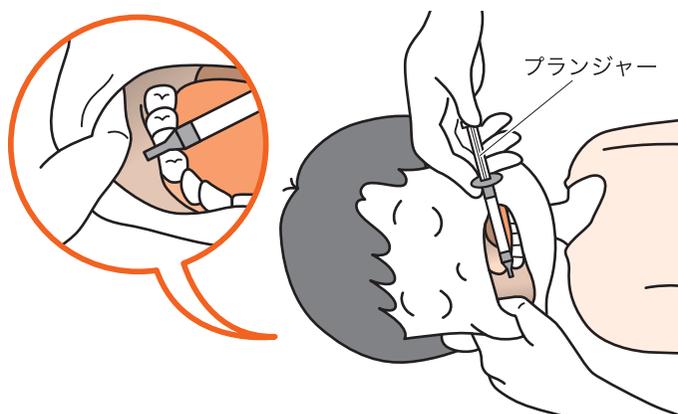


図1 ミダゾラム口腔用液投与方法

- 1) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001 ; **49** : 659-64.
- 2) Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011 ; **70** : 93-100.
- 3) 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.
- 4) 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>)
- 5) Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, Abend NS, Arya R, Brenton JN, et al. ; Pediatric Status Epilepticus Research Group. Association of time to treatment with short-term outcomes for pediatric patients with refractory convulsive status epilepticus. *JAMA Neurol* 2018 ; **75** : 410-8.
- 6) 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.
- 7) 柴原淳平, 千手絢子, 五十嵐亮太, 神代万壽美, 福田智文, 石井雅宏, 他. 小児のけいれん重積に対するラピッドカーと救急車のドッキングシステムの効果. 日小児救急医学会誌 2020 ; **19** : 33-8.
- 8) Muchohi SN, Kokwaro GO, Ogutu BR, Edwards G, Ward SA, Newton CR. Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; **66** : 529-38.
- 9) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, Shirai H. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev* 1986 ; **8** : 53-9.
- 10) 皆川公夫, 渡邊年秀, 大柳玲嬉. 小児のけいれん発作に対する抱水クロラール注腸用キット(エスケレ注腸用キット)の有用性-ジアゼパム坐剤(ダイアアップ坐剤)との比較を含めて-. 小児科 2011 ; **52** : 495-502.
- 11) Powell TG, Rosenbloom L. The use of chloral hydrate for refractory childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1983 ; **25** : 524-6.
- 12) Pranzatelli MR, Tate ED. Chloral hydrate for progressive myoclonus epilepsy : a new look at an old drug. *Pediatr Neurol* 2001 ; **25** : 385-9.
- 13) Krsek P, Sebrnová V, Procházka T, Maulisová A, Komárek V. Successful treatment of Ohtahara syndrome with chloral hydrate. *Pediatr Neurol* 2002 ; **27** : 388-91.
- 14) 三浦寿男, 皆川公夫, 金子次雄, 須藤芳正. Phenobarbital 坐剤の有用性に関する臨床薬理学的検討—とくに熱性けいれんの再発予防との関連において—. 小児臨 1979 ; **32** : 671-81.
- 15) Silbergerleit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R ; Neurological Emergency Treatment Trials (NETT) Investigators. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial) : a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia* 2011 ; **52** (Suppl 8) : 45-7.
- 16) Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, Lowenstein DH, Conwit R, Mahajan PV, et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 254-62.
- 17) Shah MI, Macias CG, Dayan PS, Weik TS, 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.
- 18) Rowland AG, Gill AM, Stewart AB, Appleton RE, Al Kharusi A, Cramp C, et al. Review of the efficacy of rectal paraldehyde in the management of acute and prolonged tonic-clonic convulsions. *Arch Dis Child* 2009 ; **94** : 720-3.
- 19) Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998 ; **338** : 1869-75.
- 20) Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation : a randomized study. The North American Diastat Study Group. *Neurology* 1998 ; **51** : 1274-82.
- 21) Kriel RL, Cloyd JC, Pellock JM, Mitchell WG, Cereghino JJ, Rosman NP. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures. The North American Diastat Study Group. *Pediatr Neurol* 1999 ; **20** : 282-8.
- 22) Cloyd JC, Lalonde RL, Beniak TE, Novack GD. A single-blind, crossover comparison of the pharmacokinetics and cognitive effects of a new diazepam rectal gel with intravenous diazepam. *Epilepsia* 1998 ; **39** : 520-6.
- 23) Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence : a randomised trial. *Lancet* 1999 ; **353** : 623-6.
- 24) Moretti R, Jullian S, Rinaldi VE, Titomanlio L. Buccal midazolam compared with rectal diazepam reduces seizure duration in children in the outpatient setting. *Pediatr Emerg Care* 2019 ; **35** : 760-4.
- 25) Holsti M, Dudley N, Schunk J, Adelgais K, Greenberg R, Olsen C, et al. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010 ; **164** : 747-53.
- 26) Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child* 2004 ; **89** : 50-1.
- 27) Klimach VJ. The community use of rescue medication for prolonged epileptic seizures in children. *Seizure* 2009 ; **18** : 343-6.
- 28) Khan A, Baheerathan A, Setty G, Hussain N. Carers' express positive views on the acceptability, efficacy and safety of buccal midazolam for paediatric status epilepticus. *Acta Paediatr* 2014 ; **103** : e165-8.
- 29) Nunley S, Glynn P, Rust S, Vidaurre J, Albert DVF, Patel AD. A hospital-based study on caregiver preferences on acute seizure rescue medications in pediatric patients with epilepsy : intranasal midazolam versus rectal diazepam. *Epilepsy Behav* 2019 ; **92** : 53-6.
- 30) Wait S, Lagae L, Arzimanoglou A, Beghi E, Bennett C, Cross JH, et al. The administration of rescue medication to children with prolonged acute convulsive seizures in the community : what happens in practice? *Eur J Paediatr Neurol* 2013 ; **17** : 14-23.

文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース: PubMed

検索期間: 1983 年～2021 年

検索日: 2021 年 11 月 27 日

検索式:

- #1 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,746
- #2 "Time-to-Treatment" [Mesh] OR "Time Factors" [Mesh] 1,226,889
- #3 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,624,793
- #4 #1 AND #2 AND #3 373
- #5 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND (therap*[TI] OR treatment*[TI] OR prevent*[TI] OR intervention[TIAB]) AND (duration[TIAB] OR earl*[TIAB] OR prolong*[TIAB]) AND (child*[TI] OR infant*[TI] OR pediatric*[TI] OR paediatric*[TI]) 186
- #6 #4 OR #5 542
- #7 #6 AND 1983 : 2021[DP] 487
- #8 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 451
- #9 #8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 8
- #10 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 9
- #11 #8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 14
- #12 #8 AND "Review" [PT] 54
- #13 #9 OR #10 OR #11 OR #12 70
- #14 #8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 44
- #15 #8 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB] NOT medline[SB])) 96
- #16 (#14 OR #15) NOT #13 89
- #17 #8 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR "prospective study" [TIAB] OR (cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 291
- #18 #17 NOT (#13 OR #16) 193

● [文献検索 2] データベース: 医中誌 Web

検索期間: 1983 年～2021 年

検索日: 2021 年 11 月 27 日

検索式:

- #1 てんかん重積状態 /TH and (SH= 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法, 予防) 2,245
- #2 けいれん性発作 /TH and (SH= 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法, 予防) 6,355
- #3 治療までの期間 /TH or 時間因子 /TH 23,774
- #4 (#1 or #2) and #3 24
- #5 #4 and 小児 /TH 0
- #6 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 21
- #7 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and 重積 /TI and (治療 /TA or 予防 /TA or 介入 /TA) and (早期 /TA or 遅延 /TA or 時期 /TA or 時間 /TA or 期間 /TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 94
- #8 #5 or #6 or #7 112
- #9 #8 and (DT=1983 : 2021) 112
- #10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 2
- #11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
- #12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 1
- #13 #10 or #11 or #12 2
- #14 #9 and 介入研究 /TH 2
- #15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 2
- #16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
- #17 (#14 or #15 or #16) not #13 2
- #18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 25

#19 #9 and (RD= 比較研究) 23

#20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 [/TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 1

#21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 31

● [文献検索 3] データベース：Cochrane Library

検索期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

#1 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2,780

#2 therap* : ti,ab,kw OR treatment* : ti,ab,kw OR prevent* : ti,ab,kw OR intervention : ti,ab,kw 1,312,068

#3 duration : ti,ab,kw OR earl* : ti,ab,kw OR prolong* : ti,ab,kw 318,385

#4 child* : ti OR pediatric* : ti OR paediatric* : ti 87,160

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 93

#6 #5 publication date from 1983 to 2021 93

#7 #6 CDSR 2

#8 #6 CCRCT 91

CQ2

医療機関受診時にけいれん性発作が続いている場合、最初に試みるべき治療は何か

要約

1. 受診後5分以内に初期評価を行うとともに、気道確保、呼吸循環動態の安定化をはかる。血糖値を迅速測定し、低血糖があれば速やかにブドウ糖の補充を行う。
2. 第一選択薬としてミダゾラム、ロラゼパム、ジアゼパムがある。これら3剤の静脈投与は同等の発作停止効果を期待できる。
3. ミダゾラム非静脈投与(頬粘膜投与、鼻腔内投与、筋肉内投与)は、ジアゼパム静脈投与と同等の発作停止効果を期待できる。
(ミダゾラム口腔用液による頬粘膜投与は保険適用が承認されているが、その他のミダゾラムによる頬粘膜投与、鼻腔内投与、筋肉内投与は適応外使用である)
4. 適切かつ十分な投与量で治療を行う。

投与量

- ジアゼパム(セルシン[®]、ホリゾン[®])
 - ▶ 0.3～0.5 mg/kg(最大10 mg)を緩徐に静脈投与(添付文書には小児用量の規定はない)
- ロラゼパム(ロラピタ[®])
 - ▶ 生後3か月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg(最大4 mg)を静脈投与(追加投与は0.05 mg/kgで、総量0.1 mg/kgを超えない)
- ミダゾラム(ミダフレッサ[®])
 - ▶ 0.15 mg/kgを1 mg/分の投与速度で静脈投与(追加投与は0.1～0.3 mg/kgの範囲内で、総量0.6 mg/kgを超えない)

解説

医療機関受診時には、まず気道確保、呼吸循環動態の安定化を試みるのが重要であると各国のガイドラインにおいて強調されている¹⁻⁷⁾。5分以内に初期評価を行うとともに、血糖測定を行い、血糖値<60 mg/dLの場合には速やかにブドウ糖を静脈投与することが望ましい⁷⁾。初期評価で発作が停止していないと判断されれば抗けいれん薬投与が必要である。発作が停止したかを判断するための観察項目は別項(発作停止についての観察項目)を参照されたい。

各種薬剤投与のためには静脈ルートを確保できることが望ましいが、けいれん性発作の初期治療

として用いられるベンゾジアゼピン系薬剤の投与においては、非静脈投与(筋肉内投与、鼻腔内・頬粘膜投与)は静脈投与と同等の有効性があることが2018年のコクランレビューに記載されている⁸⁾。静脈ルートが確保できない場合には非静脈経路での抗けいれん薬投与を行う^{1, 2)}。(CQ3を参照)

欧米のガイドライン¹⁻⁷⁾では、医療機関における第一選択薬はベンゾジアゼピン系が推奨されている。静注用抗けいれん薬は、ジアゼパム(DZP)とロラゼパム(LZP)が同列に推奨されていることが多い。ミダゾラム(MDL)は、静脈投与^{2, 5-7)}、筋肉内投与^{1-3, 5-7)}、鼻腔内・頬粘膜投与^{1, 4, 6, 7)}が初期治療の選択肢として各国のガイドラインに記載されている。

従来、日本ではてんかん重積状態(status epilepticus: SE)に対する第一選択薬としてDZPの位置づけが確立していたが、1990年代以降、MDL静脈投与製剤がSE治療に使用されるようになり、2014年にミダフレッサ[®]が「てんかん重積状態」を適応症として認可された。欧米ですでにSEに対する第一選択薬として使用されていたLZPについても、2018年にロラピタ[®]が「てんかん重積状態」を適応症として認可され、現在はDZP、LZP、MDLの静注用抗けいれん薬が使用可能となっている。DZPとLZP静脈投与の発作停止効果は同等であり、呼吸抑制発生はDZPに比べてLZPが少ないと報告される⁸⁻¹¹⁾。DZPとMDL静脈投与の比較、およびLZPとMDL静脈投与の比較に関する無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は1報告のみ¹⁰⁾、それぞれ発作停止効果および呼吸抑制発生は同等であった。

MDLが水溶性であることから、持続静注による発作停止効果の維持が可能であることが評価されている。また、経静脈以外のルートで使用できることもMDLの使用範囲拡大につながっている〔MDL口腔用液(ブコラム[®])による頬粘膜投与は保険適用が承認されている(CQ1のコラムも参照)が、そのほかのMDLによる頬粘膜投与、鼻腔内投与、筋肉内投与は適応外使用である〕。DZPは脂溶性で浸透圧比が約30であり、点滴ルート内での沈殿・混濁や血管痛、持続静注による投与ができない、という欠点を有している。両者ともに副作用として呼吸抑制に注意して使用する必要がある。特に病院前治療でMDL頬粘膜投与やDZP坐剤などが使用されている場合は投与量、投与速度に注意する必要がある。なお、海外でのMDL持続静注は難治性てんかん重積状態(refractory status epilepticus: 難治性SE)の治療のための全身麻酔療法として評価されており、初回治療での発作停止効果維持としての用法には言及されていない¹²⁾。

日本での第一選択は、DZP、LZP、MDLの静脈投与となる。これらベンゾジアゼピン系薬剤の初回投与量が推奨されている量よりも少ないと、発作停止率が下がったとする報告があり¹³⁾、適切かつ十分な投与量で治療することが重要である。初回投与無効例に対して何回まで反復投与するかに関して、早期発作停止と呼吸循環動態への有害事象の検討から、欧米のガイドラインでは5～10分間において1回反復使用まで、と規定されている^{1, 4, 6)}。

DZP(0.3～0.5 mg/kg)、LZP(0.05～0.1 mg/kg)もしくはMDL(0.1～0.3 mg/kg)を投与し、5分経過して発作停止が得られなければ2回目を試みて、無効と判断すれば他の薬効をもつ第二選択薬治療に移行する。なお、DZPの用量について、欧米のガイドラインではCapovilla²⁾(イタリア)が0.5 mg/kgと規定している以外は0.1～0.3 mg/kgの範囲で規定されている。わが国でのDZP用量規定の歴史的根拠は不明であるが、成書や総説等の記載を参考とし、実臨床で使用されている用量とした。LZPの用量は、欧米のガイドラインでは0.1 mg/kgと記載されているが^{1, 4, 6)}、わが国で保険適用が承認された初回投与量は0.05 mg/kgとなっている。

てんかんの診断がすでについている症例では、一般的な一次、二次救急施設と、ICUやHCUを有する三次救急施設では治療の選択肢が異なってくる。特に前者の場合は、各々の施設でどこまで治療を行うかを設定しておき、発作停止困難と判断したら速やかに高次機能施設へ転送できる連携システムを構築しておくべきである。

ジアゼパム静脈投与

SE に対する DZP 静脈投与に関する海外の前方視的研究^{9-11, 14-19)}では、1 回用量は 0.2～0.3 mg/kg が多く、有効率は低い結果として Appleton¹¹⁾の 64.7%、Thakker¹⁴⁾の 65.2% があり、そのほかでは 70～100% であった。最も新しく、症例数の多い(140 例)報告である Chamberlain⁹⁾は 3 か月から 18 歳の小児を対象として、多施設の ER において二重盲検比較対象試験を LZP との比較で報告している。対象例は熱性けいれんが 35.0%、急性症候性 16.4%、遠隔期症候性 9.3%、特発性 26.4% であり、小児の SE の原因をほぼ網羅している。有効率は 72.1% であった。熱性けいれんを対象とした Lahat¹⁸⁾は 26 例中 24 例で有効としている。

有効性は静脈投与開始後 5～10 分以内の発作停止を指標としているが、静脈投与開始から発作停止までに要する平均時間は概ね 2～3 分であった。静脈ルートを確保するために数分を要することがあり、非経静脈的 MDL 治療と比較して有効性に差を認めないが、治療開始から発作停止までに数分長くかかることが課題である。

有害事象として Appleton¹¹⁾では 23.5% に ICU 入室を要する呼吸抑制が認められ、Chamberlain⁹⁾では 16% に呼吸補助を要し、何らかの程度の呼吸抑制は 45.7% で認められた。Tonekaboni¹⁵⁾で 21.7% に無呼吸と軽度の低血圧が認められた。しかし、0% とする報告も多く、その差異の背景は明らかでない。

ロラゼパム静脈投与

SE に対する LZP 静脈投与に関する海外の前方視的研究^{9-11, 20, 21)}では、1 回用量は 0.1 mg/kg が多く、発作停止率は低い結果として Appleton¹¹⁾は 70.4% と報告し、最も症例数の多い(140 例)Chamberlain⁹⁾の報告では 72.9% であった。一方で、Gathwala¹⁰⁾は小児 40 例において、Sreenath²¹⁾は小児 90 例において、それぞれ有効率は 100% と報告している。Sreenath²¹⁾の報告ではすべての症例で 18 時間以内の再発も認めなかったが、Gathwala¹⁰⁾の報告では 2 例(5.0%)で 12 時間以内の再発を、Chamberlain⁹⁾の報告では発作停止を得た 97 例のうち 38 例(39.2%)で 4 時間以内の再発を認めた。LZP 静脈投与と DZP 静脈投与を直接比較した 3 つの RCT においては⁹⁻¹¹⁾、LZP と DZP の発作停止効果には有意差を認めず、2018 年のコクランレビューでも発作停止効果および発作再発予防効果は同等であると結論している⁸⁾。

有害事象として Appleton¹¹⁾では 3.7% に ICU 入室を要する呼吸抑制が認められ、Chamberlain⁹⁾では 17.6% に呼吸補助を要し、何らかの程度の呼吸抑制は 36.5% で認められた。コクランレビューでは Gathwala¹⁰⁾の報告を含む 3 つの RCT をあわせて、何らかの程度の呼吸抑制は LZP では DZP に比べて少ないと結論している⁸⁾。

ミダゾラム静脈投与

小児の SE に対する第一選択肢としての MDL 静脈投与の報告は少なく、MDL を病院治療の第一選択肢としているガイドライン^{2,5-7)}でも根拠となる論文は明確でない。1 回使用量は 0.1～0.2 mg/kg、使用は 2 回までとし、無効の場合は次の治療選択肢に移行している。

Papavasiliou²²⁾が入院治療中の 1～15 歳の内服治療抵抗性の小児てんかんで、5 分以上のけいれん性発作、ないし発作間欠期に意識回復しない発作反復例の 76 機会に MDL を第一選択肢として 0.1 mg/kg のボース投与を 5 分間隔で最大 5 回まで行った検討では、3 回までで 89% の発作が停止した(発作停止までの平均投与量は 0.17 ± 0.09 mg/kg)が、5 回まで反復しても 91% までしか停止せず、一方で呼吸抑制の合併率が高くなったと報告している。副反応に関しては、一過性呼吸抑制が 13.1% にみられ、人工呼吸管理を要したのが 3% と報告した。

Gathwala¹⁰⁾の 6 か月～14 歳の小児 40 例を対象とした報告では、初回 0.1 mg/kg と追加 0.1 mg/kg の MDL 静脈投与による有効率は 97.5% であった。この報告は MDL、DZP、LZP の静脈投与を直

接に比較した唯一の RCT であり、発作停止効果は各薬剤で同等であった (MDL 97.5%, DZP 90%, LZP 100%)。呼吸抑制も各薬剤で有意差を認めなかった (MDL 0%, DZP 2.5%, LZP 0%)。

Hamano²³⁾は日本の 26 施設が参加した前方視的研究を報告した。16 歳以下の小児で 15 分以上の SE、または、5 分以上の発作を繰り返す 34 例を対象とした (てんかん症例が 88.2%, DZP 静脈投与無効例が 58.8%)。MDL 0.15 mg/kg のボース投与および 0.1~0.3 mg/kg ずつの追加投与 (総量 0.6 mg/kg 以下)により、MDL ボース投与終了後 10 分以内の発作停止率は 88.2% であった。総量 0.15 mg/kg 以下での発作停止率は 52.9% で、0.3 mg/kg 以下での発作停止率は 82.4% であった。MDL との関連が示唆される有害事象を 3 例に認めた。肝酵素上昇、発疹、呼吸抑制が 1 例ずつであり、呼吸抑制の症例では酸素投与とバッグバルブマスク換気を要した。

そのほかの日本からの報告は後方視的研究であり、DZP など他剤無効例を含んでいる。DZP 静脈投与との比較対照報告はない。皆川²⁴⁾は 82 機会 (てんかん症例が 71%, 他剤無効例が 57%) に対して初回静脈投与 (平均 0.173 mg/kg) で速やかに発作停止したのは 45.9% であった。その後持続静注を行い、MDL が第一選択肢であった 35 機会の 85.7% で有効 (けいれん消失ないし 50% 以上減少) であった。MDL 関連副反応として喘鳴、軽度呼吸抑制を 3 機会に認めた。Yoshikawa²⁵⁾は 10 例 16 機会 (てんかん症例 8 例、14 機会) に対して初回静脈投与 (0.1~0.3 mg/kg) を行い、1 機会を除き 1 分以内に発作停止し、呼吸抑制を認めなかった。Hayashi²⁶⁾は多施設共同研究で MDL を第一選択肢とした 70 機会に 74.3% の発作停止としているが、持続静注施行例が含まれている。呼吸抑制は初回静脈投与のみの 52 機会に 17.3% に認めた。

ブドウ糖静脈注射

低血糖は小児のけいれんの原因としてまれではない。けいれんの患者を診た場合、まず血糖を測定し、 $< 60 \text{ mg/dL}$ の場合は速やかにブドウ糖 0.5 g/kg (最大 25 g) を静脈注射する。もしくはグルカゴン 0.02 mg/kg (最大 1 mg) の筋肉内投与が選択される⁷⁾。

コラム 発作停止についての観察項目

発作の状況を把握するための観察項目として、まず、明らかな運動症状の有無と、意識レベルが重要である。2015 年に国際抗てんかん連盟がまとめた分類と定義によれば、SE の臨床的徴候のうち、①明らかな運動症状がある、かつ、②意識障害がある、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) とされる²⁷⁾。30 分以上のけいれん性 SE は神経損傷や神経細胞死をもたらすリスクが高く²⁷⁾、まずは、運動症状としての「けいれん」を速やかに停止させることが重要である。本章で取り上げた各種薬剤の有効性評価においても、運動症状の停止がアウトカム判定所見となっている^{9, 23)}。Hamano²³⁾の報告では発作停止を「意識障害の有無に関係なく運動症状の消失」としているのに対して、Chamberlain⁹⁾の報告では発作停止を「全般的けいれん消失、かつ、4 時間以内の意識レベル回復」としている。なお、運動症状としての「けいれん」とは、過剰で異常な筋収縮のエピソードであり、大抵は両側性で、持続的な場合も断続的な場合もある²⁷⁾。

しかし、運動症状としての「けいれん」が停止しても、非けいれん性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus: NCSE) が持続することは珍しくない^{28, 29)}。NCSE については CQ7 を参照されたいが、発作の初期評価としての観察ポイントを本章でも記載する。脳波により電氣的に非けいれん性発作が確認された際の臨床的徴候としては、意識変容 (嗜眠、興奮、錯乱、せん妄など)、昏睡が最も多く^{30, 31)}、意識レベルの観察は重要である。次いで、眼の症状 (眼球偏位、眼振、瞬目) も多く報告されている^{28, 30, 31)}。運動症状としての「けいれん」停止を治療目標として初期治療されたけいれん性 SE 5 例のうち、DZP 投与後に瞳孔散大していた 2 例は神経学的後遺症を認め、瞳孔 $1 \sim 3 \text{ mm}$ で散瞳して

いなかった3例は後遺症がなかったとの報告もあり³²⁾、眼の観察も重要である。その他には、振戦、微細な顔面や口周囲の動き、微細な四肢のミオクローヌス、筋弛緩、無呼吸、突発的なSpO₂低下や頻脈などのバイタルサイン変化が報告されている^{28, 30, 31)}。まとめると、意識レベル、眼の異常所見、微細な運動症状、突発的なバイタルサイン変化は、非けいれん性発作の存在を疑う所見である。しかし、これらの所見は発作以外でも認めることも多く、所見の有無で明確に非けいれん性発作の存在を鑑別できるわけではない。

コラム 発作群発について

けいれん性または非けいれん性発作(以下、発作)群発は、単一の発作と、SEの中間のスペクトラムであるが、明確な定義はない^{33, 34)}。しかし、SEが「連続的な発作」に加えて「2回以上の発作で、発作間欠期に意識レベルが完全に回復しない状態」と定義される²⁷⁾ことと対比的に、発作群発は「断続的に複数回の発作を認め、各発作の間は意識清明に回復する状態」とされる³⁵⁾。発作の持続時間は、SEのうち強直間代発作を認めるもの(けいれん性SE)では5分以上と定義される²⁷⁾ことと対比的に、発作群発での1回の発作は5分未満とされる³⁵⁾。発作群発の回数は、24時間以内に3回以上とするものが多いが、24時間以内に2回以上、6時間以内に2回以上、48時間以内に2~4回との報告もある³³⁾。発作型によって区別し、強直間代発作では4時間以内に2回以上、複雑部分発作では4時間以内に3回以上とする報告もある³³⁾。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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>)
- 5) Babl FE, Sheriff N, Borland M, Acworth J, Neutze J, Krieser D, et al. Emergency management of paediatric status epilepticus in Australia and New Zealand : practice patterns in the context of clinical practice guidelines. *J Paediatr Child Health* 2009 ; **45** : 541-6.
- 6) Friedman J. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health* 2011 ; **16** : 91-104.
- 7) Office of Kids and Families, Ministry of Health, NSW. *Infants and Children : Acute Management of Seizures*. 3rd ed. 2016.
- 8) McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; **1** : CD001905.
- 9) Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. ; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; **311** : 1652-60.
- 10) Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr* 2012 ; **79** : 327-32.
- 11) Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995 ; **37** : 682-8.
- 12) Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, Novotny EJ, Loddenkemper T, Faught E, et al. Treatment of refractory convulsive status epilepticus : a comprehensive review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr* 2020 ; **20** : 245-64.
- 13) Vasquez A, Gaínza-Lein M, Abend NS, Amengual-Gual M, Anderson A, Arya R, et al. First-line medication dosing in pediatric refractory status epilepticus. *Neurology* 2020 ; **95** : e2683-96.
- 14) Thakker A, Shanbag P. A randomized controlled trial of intranasal-midazolam versus intravenous-diazepam for acute childhood seizures. *J Neurol* 2013 ; **260** : 470-4.

- 15) Tonekaboni SH, Shamsabadi FM, Anvari SS, Mazrooei A, Ghofrani M. A comparison of buccal midazolam and intravenous diazepam for the acute treatment of seizures in children. *Iran J Pediatr* 2012 ; **22** : 303-8.
- 16) Javadzadeh M, Sheibani K, Hashemieh M, Saneifard H. Intranasal midazolam compared with intravenous diazepam in patients suffering from acute seizure : a randomized clinical trial. *Iran J Pediatr* 2012 ; **22** : 1-8.
- 17) Talukdar B, Chakraborty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children : a randomized controlled trial. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 744-9.
- 18) Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children : prospective randomised study. *BMJ* 2000 ; **321** : 83-6.
- 19) Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004 ; **5** : 253-5.
- 20) Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu JK, Kalra V. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children : a randomized open-label study. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 788-93.
- 21) Sreemath TG, Gupta P, Sharma KK, Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children : a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 ; **14** : 162-8.
- 22) Papavasiliou AS, Kotsalis C, Paraskevoulakos E, Karagounis P, Rizou C, Bazigou H. Intravenous midazolam in convulsive status epilepticus in children with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009 ; **14** : 661-4.
- 23) 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.
- 24) 皆川公夫, 渡邊年秀. 小児のけいれん重積及びけいれん群発に対する8年間のmidazolam静注治療成績の検討. 脳と発達 2003 ; **35** : 484-90.
- 25) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000 ; **22** : 239-42.
- 26) Hayashi K, Osawa M, Aihara M, Izumi T, Ohtsuka Y, Haginoya K, et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007 ; **36** : 366-72.
- 27) 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.
- 28) Chen J, Xie L, Hu Y, Lan X, Jiang L. Nonconvulsive status epilepticus after cessation of convulsive status epilepticus in pediatric intensive care unit patients. *Epilepsy Behav* 2018 ; **82** : 68-73.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia* 1996 ; **37** : 643-50.
- 32) 佐々木香織, 丸山あずさ, 永瀬裕朗. 集中管理後に神経学的所見を残す小児の発熱に伴う難治性けいれん重積状態の初療時の臨床的特徴. 脳と発達 2017 ; **49** : 327-31.
- 33) Jafarpour S, Hirsch LJ, Gainza-Lein M, Kellinghaus C, Detyniecki K. Seizure cluster : Definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure* 2019 ; **68** : 9-15.
- 34) Haut SR. Seizure clusters : characteristics and treatment. *Curr Opin Neurol* 2015 ; **28** : 143-50.
- 35) 菊池健二郎. てんかん重積(けいれん重積)状態とけいれん群発. 小児内科 2018 ; **50** : 536-40.

② 文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1980年～2020年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索1] データベース : PubMed

期間 : 1980年～2020年

検索日 : 2021年1月27日

検索式 :

- #1 "Status Epilepticus/therapy" [Majr] OR ((status epilepticus*[TI] AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB])) NOT medline[SB]) 2,713
- #2 ("Seizures, Febrile/therapy" [Majr] OR ((febrile seizure*[TI] AND (therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB])) NOT medline[SB])) AND prolong*[TIAB] 60
- #3 "Seizures/drug therapy" [Majr] OR ((seizure*[TI] AND (drug therap*[TIAB] OR chemotherap*[TIAB] OR pharmacotherap*[TIAB])) NOT medline[SB]) 5,749
- #4 #1 OR #2 OR #3 6,910
- #5 #4 AND ("Diazepam/therapeutic use" [Mesh] OR (diazepam*[TIAB] NOT medline [SB])) 553
- #6 #4 AND ("Midazolam/therapeutic use" [Mesh] OR (midazolam*[TIAB] NOT medline [SB])) 331
- #7 #4 AND ("Lorazepam/therapeutic use" [Mesh] OR (lorazepam*[TIAB] NOT medline [SB])) 176
- #8 #4 AND ("Anticonvulsants/therapeutic use" [Mesh] OR (anticonvulsant*[TIAB] NOT medline [SB])) 3,565

#9 #5 OR #6 OR #7 OR #8 3,935
 #10 #9 AND (“Injections, Intravenous” [Mesh] OR intravenous*[TIAB]) 675
 #11 #9 AND (“Injections, Intramuscular” [Mesh] OR intramuscular*[TIAB]) 131
 #12 #9 AND (“Administration, Intranasal” [Mesh] OR intranasal*[TIAB] OR nasal [TIAB]) 109
 #13 #9 AND (“Administration, Buccal” [Mesh] OR buccal*[TIAB]) 78
 #14 #9 AND (“Administration, Rectal” [Mesh] OR rectal*[TIAB]) 179
 #15 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 844
 #16 #15 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) 776
 #17 #16 AND 1980 : 2020 [DP] 755
 #18 #17 AND (Review[PT] OR “Meta-Analysis” [PT] OR “meta-analysis” [TI] OR “Cochrane Database Syst Rev” [TA] OR review[TI] OR “Practice Guideline” [PT] OR “Practice Guidelines as Topic” [MH] OR guideline*[TI] OR overview[TI]) 181
 #19 #17 AND (“Clinical Trial” [PT] OR “Clinical Trials as Topic” [MH] OR ((clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB]) NOT medline[S-B])) 158
 #20 #17 AND (“Epidemiologic Studies” [Mesh] OR case control*[TI] OR cohort*[TI]) 176
 #21 #18 OR #19 OR #20 433

● [文献検索 2] データベース：医中誌 Web

期間：1980 年～2020 年

検索日：2021 年 1 月 27 日

検索式：

#1 てんかん重積状態 /TH or けいれん重積 /AL 5,229
 #2 てんかん重積状態 /TH or てんかん重積 /AL 5,139
 #3 熱性けいれん /TH or 熱性けいれん /AL 3,340
 #4 #1 OR #2 OR #3 8,387
 #5 静脈内注射 /TH or 静脈注射 /AL or 静脈内注射 /AL 6,822
 #6 筋肉内注射 /TH or 筋肉内注射 /AL or 筋肉注射 /AL 5,994
 #7 鼻腔内注射 /TH or 鼻腔内投与 /AL or 鼻腔内注射 /AL 3,488
 #8 頬粘膜投与 /TH or 頬粘膜 /AL or 口腔粘膜 /AL 16,264
 #9 直腸内投与 /TH or 直腸 /AL or 注腸 /AL 111,858
 #10 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 143,961
 #11 Midazolam/TH or ミダゾラム /AL 5,587
 #12 Diazepam/TH or ジアゼパム /AL 5,859
 #13 Lorazepam/TH or ロラゼパム /AL 666
 #14 #11 OR #12 OR #13 11,396
 #15 #4 AND #10 AND #14 131

CQ 2-1

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか

 推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与よりもロラゼパム静脈投与を行うことを弱く推奨する。

GRADE 2B. 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「中」

付帯事項：けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ロラゼパム静脈投与とジアゼパム静脈投与の有効性に差はないが、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも呼吸抑制の発生頻度が少ない。益は同等で、害に差があるため、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与に比べて条件付きで弱く推奨される。患者の背景や併存症、過去の治療歴、および医療機関の環境に応じて両薬剤の使い分けが許容される。

 解説

1 背景、この問題の優先度

けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性SE)では、速やかに発作停止を目指す必要がある。病院初期治療として、静脈ルートが確保できた場合はベンゾジアゼピン系薬剤投与が推奨される¹⁻³⁾。現在わが国でSEに対して保険適用を有する薬剤は、ミダゾラム、ロラゼパム、ジアゼパムの3剤があるが、これら薬剤の選択は診療する医療機関での薬剤採用状況や診療にあたる医師の裁量に委ねられているのが現状である。本CQでは、ロラゼパムとジアゼパムの益(有効性)と害(副作用)を含めた有用性について解説する。

2 エビデンスの要約

小児期のけいれん性SEを対象に、静注用抗けいれん薬としてのロラゼパムとジアゼパムの有用性に関して、PubMed、医中誌、Cochrane Library (Cochrane Database Systematic Review)を検索対象としてシステマティックレビューを行った。Prisma2009 flowに従い、無作為化比較試験(randomized controlled trial：RCT)の文献検索を行い、対象論文は3件であった⁴⁻⁶⁾。ワーキング内でのパネル会議の結果、以下の5項目を重大なアウトカムとして選定した。

- アウトカム1：発作停止
- アウトカム2：追加の抗けいれん薬投与
- アウトカム3：発作停止までの時間
- アウトカム4：呼吸抑制
- アウトカム5：発作再発

アウトカム 1：発作停止

システマティックレビューの結果、発作停止について2報(334例)があった。発作停止を得られたのは、ロラゼパム静脈投与は116/160例(72.5%)、ジアゼパム静脈投与は123/174例(70.7%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(RR 1.02, 95%CI 0.89~1.17, Z=0.34, $p=0.73$)。

注意点として、発作停止の定義は報告により異なっており、「静注用抗けいれん薬投与後7~8分後のけいれん停止」とした報告ではロラゼパム静脈投与は19/27例、ジアゼパム静脈投与は22/34例であり⁴⁾、「静注用抗けいれん薬投与後10分以内にけいれん停止かつ30分後までけいれん停止維持かつ4時間後の意識レベル回復」とした報告ではロラゼパム静脈投与は97/133例、ジアゼパム静脈投与は101/140例となっており⁵⁾、報告ごとに発作停止の頻度にばらつきを認める。

アウトカム 2：追加の抗けいれん薬投与(同薬剤反復投与)

追加の抗けいれん薬投与について3報(414例)があった。同薬剤による追加の抗けいれん薬反復投与を要したのは、ロラゼパム静脈投与は52/200例(26.0%)、ジアゼパム静脈投与は58/214例(27.1%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(RR 1.04, 95%CI 0.94~1.16, Z=0.80, $p=0.43$)。

アウトカム 3：発作停止までの時間

発作停止までの時間について1報(80例)があった。ロラゼパム静脈投与は91.1 ± 23.6秒、ジアゼパム静脈投与は84.9 ± 38.6秒で、この差は統計学的に有意ではなかった(MD 6.20, 95%CI -7.82~20.22, Z=0.87, $p=0.39$)。

アウトカム 4：呼吸抑制(なんらかの呼吸抑制)

呼吸抑制について3報(451例)があった。なんらかの呼吸抑制を認めたのは、ロラゼパム静脈投与は55/215例(25.6%)、ジアゼパム静脈投与は82/236例(34.7%)で、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与に比べて呼吸抑制の頻度が少なかった。(RR 0.74, 95%CI 0.57~0.97, Z=2.19, $p=0.03$)。

注意点として、呼吸抑制の定義は報告によって異なっており、「酸素マスクまたは浅表性呼吸」とした報告ではロラゼパム静脈投与は1/27例、ジアゼパム静脈投与は7/34例⁴⁾、「なんらかの呼吸抑制」とした報告ではロラゼパム静脈投与は54/188例、ジアゼパム静脈投与は75/202例であり^{5,6)}、報告ごとに発生頻度にばらつきを認める。

アウトカム 5：発作再発

発作再発について3報(414例)があった。発作再発を認めたのは、ロラゼパム静脈投与は46/200例(23.0%)、ジアゼパム静脈投与は55/214例(25.7%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(RR 0.91, 95%CI 0.65~1.27, Z=0.58, $p=0.56$)。

注意点として、発作再発の観察期間は報告により異なっており、観察期間が4時間の報告ではロラゼパム静脈投与は38/133例、ジアゼパム静脈投与は39/140例であった⁵⁾。観察期間が12時間の報告ではロラゼパム静脈投与は2/40例、ジアゼパム静脈投与は4/40例であった⁶⁾。観察期間が24時間の報告ではロラゼパム静脈投与は6/27例、ジアゼパム静脈投与は12/34例であった⁴⁾。

3 パネル会議

a アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

該当文献のバイアスリスクは全体的に低く“深刻でない”と判断した。結果の非一貫性もI² 統計量で0~29%と小さいため“深刻でない”と判断した。非直接性はアウトカムの定義および薬剤投与量がRCT間で異なるため1段階グレードダウンした。不精確性は全体的に低く“深刻でない”と判断した。出版バイアスは該当文献が10件以下であるため“深刻でない”と判断した。各アウトカムのエビデンスの質は「中」であり、これらを統括してエビデンス総体の確実性は「中」とした。

b 利益と害のバランスはどうか

ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与と同等に発作停止が期待できる。ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも呼吸抑制の頻度が少ないことから、両者の益は同等であり、ロラゼパ

ム静脈投与の害が小さいと判断した。

c 患者の価値観や好みはどうか

けいれん性 SE の初期治療では早期に発作を停止することを目的としており、その目的に対して患者の価値観や好みに重要な不確実性や多様性はないと判断した。

d 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

ロラゼパム注射液の薬価は 1 瓶 2,229 円、ジアゼパム注射液の薬価は 1 管 59 円である。ロラゼパムの薬価が高いが、入院を要することの多い SE の総医療費を勘案すると、このコストの差は小さいと考えられる。

e 推奨のグレーディング

パネル会議では、ロラゼパム静脈投与とジアゼパム静脈投与の益は同等であるが、害はロラゼパム静脈投与が小さいとして、『ロラゼパム静脈投与を行うことの弱い推奨(条件付きの推奨)』とすることが決定した。GRADE システムによる 1 回目の投票では 63% の得票率であったが、追加の議論後に行われた 2 回目の投票で 89% の得票率となり、事前に定めた 80% 以上の得票率を得た。エビデンスの確実性は中であり、GRADE 2B、推奨の強さは最終的に“弱い推奨”とした。

4 関連する他の診療ガイドラインの記載

わが国では、日本てんかん学会から 2018 年に「てんかん診療ガイドライン 2018」が公表されている。「てんかん診療ガイドライン 2018」の CQ8-2 に「けいれん性てんかん重積状態に使う薬剤はなにか」があり、要約として、図 1「てんかん重積状態の治療フローチャート」が示されている。ジアゼパム 5～10 mg (小児 0.3～0.5 mg/kg)、ロラゼパム 4 mg (小児 0.1 mg/kg 最大 4 mg) が同列に記載されている。諸外国のガイドライン¹⁻³⁾にも同様の記載がある。

5 治療のモニタリングと評価

ロラゼパム静脈投与およびジアゼパム静脈投与後には、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作再発の有無を評価する必要がある、バイタルサインのモニタリングが必要である。いずれの薬剤を投与して 5 分経過しても発作が停止しない場合は、次の治療ステップに進む。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。入院の適応に関しては、CQ4 を参照されたい。

6 今後の研究の可能性

国家、人種、医療体制などの違いにより、静注用抗けいれん薬の有効性や害の発生が異なる可能性がある。わが国でのロラゼパム注射液販売開始は 2019 年 2 月であったため、静注用抗けいれん薬としてのロラゼパムのわが国からの報告は乏しい。これからより多数での臨床成績、有害事象のデータが出てくると予想される。これらの結果によっては、今後推奨グレードが変わる可能性がある。

7 本 CQ で対象とした RCT 論文

Appleton R 1995⁴⁾, Gathwala G 2012⁶⁾, Chamberlain JM 2014⁵⁾

8 資料一覧(付録参照)

- 資料 CQ2-1-01 フローダイアグラムと検索式
- 資料 CQ2-1-02 Risk of bias サマリー
- 資料 CQ2-1-03 Risk of bias グラフ
- 資料 CQ2-1-04 Forest plot
- 資料 CQ2-1-05 Summary of findings (SoF) テーブル
- 資料 CQ2-1-06 Evidence to Decision テーブル

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995 ; **37** : 682-8.
- 5) Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. ; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; **311** : 1652-60.
- 6) Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr* 2012 ; **79** : 327-32.

CQ 2-2

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与よりも推奨されるか

📌 推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与とミダゾラム静脈投与は有効性と副作用としての呼吸抑制の出現頻度に差がなく、どちらも同程度に推奨される。

GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」

💬 解説

1 背景、この問題の優先度

けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性SE)では、速やかに発作停止を目指す必要がある。病院初期治療として、静脈ルートが確保できた場合はベンゾジアゼピン系薬剤投与が推奨される¹⁻³⁾。現在わが国でSEに対して保険適用を有する薬剤は、ミダゾラム、ロラゼパム、ジアゼパムの3剤があるが、これら薬剤の選択は診療する医療機関での薬剤採用状況や診療にあたる医師の裁量に委ねられているのが現状である。本CQでは、ジアゼパムとミダゾラムの益(有効性)と害(副作用)を含めた有用性について解説する。

2 エビデンスの要約

小児期のけいれん性SEを対象に、静注用抗けいれん薬としてのジアゼパムとミダゾラムの有用性に関して、PubMed, 医中誌, Cochrane Library (Cochrane Database Systematic Review)を検索対象としてシステマティックレビューを行った。Prisma2009 flowに従い、無作為化比較試験(randomized controlled trial：RCT)の文献検索を行い、対象論文は1件のみであった⁴⁾。ワーキング内でのパネル会議の結果、以下の4項目を重大なアウトカムとして選定した。

アウトカム1：発作停止までの時間

アウトカム2：呼吸抑制

アウトカム3：人工呼吸管理を要する呼吸抑制

アウトカム4：発作再発

アウトカム1：発作停止までの時間

発作停止までの時間は、ジアゼパム静脈投与は84.9 ± 38.6秒、ミダゾラム静脈投与は92.7 ± 25.6秒で、この差は統計学的に有意ではなかった(MD -7.80, 95%CI -22.15 ~ 6.55, Z=1.07, p=0.29)。

アウトカム 2：呼吸抑制

呼吸抑制の頻度は、ジアゼパム静脈投与は 1/40 例(2.5%)、ミダゾラム静脈投与は 0/40 例(0.0%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(RR 3.00, 95%CI 0.13～71.51, Z=0.68, $p=0.50$)。

アウトカム 3：人工呼吸管理を要する呼吸抑制

人工呼吸を要する呼吸抑制の頻度は、ジアゼパム静脈投与は 1/40 例(2.5%)、ミダゾラム静脈投与は 0/40 例(0.0%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(RR 3.00, 95%CI 0.13～71.51, Z=0.68, $p=0.50$)。

アウトカム 4：発作再発

発作再発の頻度は、ジアゼパム静脈投与は 4/40 例(10.0%)、ミダゾラム静脈投与は 2/40 例(5.0%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(RR 2.00, 95%CI 0.39～10.31, Z=0.83, $p=0.41$)。

3 パネル会議

a アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

バイアスリスクに関して、該当文献における選択・施行・検出・症例減少・報告においていずれも低リスクと考えられたため“深刻でない”と判断した。結果の非一貫性に関して、当該文献が一つの RCT 研究であり“評価できない”と判断した。非直接性は本 CQ で設定した PICO と差異がなく“深刻でない”と判断した。不精確性は、RCT が一つであり、サンプル数とイベント数が少ないため 2 段階グレードダウンして“非常に深刻である”と判断した。出版バイアスは該当文献が 1 件であるため出版バイアスの否定は困難であった。各アウトカムのエビデンスの質は「低」であり、これらを統括してエビデンス総体の確実性は「低」とした。

b 利益と害のバランスはどうか

ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与と同等の発作停止効果が期待できる。また人工呼吸管理を含めた呼吸抑制の頻度は同程度に低く、発作再発も同等に低い。ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与と同等の利益と害を有していると判断した。

c 患者の価値観や好みはどうか

けいれん性 SE の初期治療では早期に発作を停止することを目的としており、その目的に対して患者の価値観や好みに重要な不確実性や多様性はないと判断した。

d 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

ジアゼパム注射液の薬価は 1 管 59 円、ミダゾラム注射液の薬価は 1 管 3,392 円である。ミダゾラムの薬価が高いが、入院を要することの多い SE の総医療費を勘案すると、このコストの差は小さいと考えられる。

e 推奨のグレーディング

パネル会議では、ジアゼパム静脈投与とミダゾラム静脈投与の益と害は同等であり『いずれの治療ともに条件付きの推奨』とすることが決定した。GRADE システムによる 1 回目の投票では 68% の得票率であったが、追加の議論後に行われた 2 回目の投票で 100% の得票率を得た。エビデンスの確実性は低であり、GRADE 2C。推奨の強さは最終的に“弱い推奨”とした。

4 関連する他の診療ガイドラインの記載

わが国では、日本てんかん学会から 2018 年に「てんかん診療ガイドライン 2018」が公表されている。このなかの CQ8-2「けいれん性てんかん重積状態に使う薬剤はなにか」では、静脈確保時の第 1 段階の治療として、ジアゼパム、ロラゼパム、小児ではミダゾラムと記載されている。諸外国のガイドライン¹⁻³⁾にも同様の記載がある。

5 治療のモニタリングと評価

ジアゼパム静脈投与およびミダゾラム静脈投与後には、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作

再発の有無を評価する必要があり、バイタルサインのモニタリングが必要である。いずれの薬剤を投与して5分経過しても発作が停止しない場合は、次の治療ステップに進む。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。入院の適応に関しては、CQ4を参照されたい。

6 今後の研究の可能性

ジアゼパム静脈投与とミダゾラム静脈投与の有用性に関する研究報告は多数あるものの、両薬剤の有用性の差異を明確に示す報告はない。今後症例数が多いRCTが行われる可能性がある。これらの結果によっては、今後推奨グレードが変わる可能性がある。

7 本CQで対象としたRCT論文

Gathwala 2012⁴⁾

8 資料一覧(付録参照)

- 資料 CQ2-2-01 フローダイアグラムと検索式
- 資料 CQ2-2-02 Risk of bias サマリー
- 資料 CQ2-2-03 Risk of bias グラフ
- 資料 CQ2-2-04 Forest plot
- 資料 CQ2-2-05 Summary of findings (SoF) テーブル
- 資料 CQ2-2-06 Evidence to Decision テーブル

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Mishra D, Sharma S, Sankhyan N, Konanki R, Kamate M, Kanhere S, et al. Consensus guidelines on management of childhood convulsive status epilepticus. *Indian J Pediatr* 2014 ; **51** : 975-90.
- 4) Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr* 2012 ; **79** : 327-32.

CQ 2-3

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与よりも推奨されるか

 推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与は有効性と副作用としての呼吸抑制の出現頻度に差がなく、どちらも同程度に推奨される。

GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確実性「低」

 解説

1 背景、この問題の優先度

けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性 SE)では、速やかに発作停止を目指す必要がある。病院初期治療として、静脈ルートが確保できた場合はベンゾジアゼピン系薬剤投与が推奨される¹⁻³⁾。現在わが国で SE に対して保険適用を有する薬剤は、ミダゾラム、ロラゼパム、ジアゼパムの 3 剤があるが、これら薬剤の選択は診療する医療機関での薬剤採用状況や診療にあたる医師の裁量に委ねられているのが現状である。本 CQ では、ミダゾラムとロラゼパムの益(有効性)と害(副作用)を含めた有用性について解説する。

2 エビデンスの要約

小児期のけいれん性 SE を対象に、静注用抗けいれん薬としてのミダゾラムとロラゼパムの有用性に関して、PubMed, 医中誌, Cochrane Library(Cochrane Database Systematic Review)を検索対象としてシステマティックレビューを行った。Prisma2009 flow に従い、無作為化比較試験(randomized controlled trial：RCT)の文献検索を行い、対象論文は 1 件のみであった⁴⁾。ワーキング内でのパネル会議の結果、以下の 4 項目を重大なアウトカムとして選定した。

- アウトカム 1：発作停止までの時間
- アウトカム 2：呼吸抑制
- アウトカム 3：人工呼吸管理を要する呼吸抑制
- アウトカム 4：発作再発

アウトカム 1：発作停止までの時間

発作停止までの時間は、ミダゾラム静脈投与は 92.7 ± 25.6 秒、ロラゼパム静脈投与は 91.1 ± 23.6 秒で、この差は統計学的に有意ではなかった(MD 1.60, 95%CI -9.28 ~ 12.48, Z=0.29, p=0.77)。

アウトカム 2：呼吸抑制

呼吸抑制の頻度は、ミダゾラム静脈投与は 0/40 例(0.0%)、ロラゼパム静脈投与は 0/40 例(0.0%)

であり、両群のイベント数が0のため統計学的検定は成立しなかった。

アウトカム3：人工呼吸管理を要する呼吸抑制

人工呼吸管理を要する呼吸抑制の頻度は、ミダゾラム静脈投与は0/40例(0.0%)、ロラゼパム静脈投与は0/40例(0.0%)であり、両群のイベント数が0のため統計学的検定は成立しなかった。

アウトカム4：発作再発

発作再発の頻度は、ミダゾラム静脈投与は2/40例(5.0%)、ロラゼパム静脈投与は2/40例(5.0%)で、この差は統計学的に有意ではなかった(RR 1.00, 95%CI 0.15～6.76, Z=0.00, $p=1.00$)。

3 パネル会議

a アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

バイアスリスクに関して、該当文献における選択・施行・検出・症例減少・報告においていずれも低リスクと考えられたため“深刻でない”と判断した。結果の非一貫性に関して、当該文献が一つのRCT研究であり“評価できない”と判断した。非直接性は本CQで設定したPICOと差異がなく“深刻でない”と判断した。不精確性は、RCTが一つであり、サンプル数とイベント数が少ないため2段階グレードダウンして“非常に深刻である”と判断した。出版バイアスは該当文献が1件であるため出版バイアスの否定は困難であった。各アウトカムのエビデンスの質は「低」であり、これらを統括してエビデンス総体の確実性は「低」とした。

b 利益と害のバランスはどうか

ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与と同等の発作停止効果が期待できる。また人工呼吸管理を含めた呼吸抑制の頻度は同程度に低く、発作再発も同等に低い。ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与と同等の利益と害を有していると判断した。

c 患者の価値観や好みはどうか

けいれん性SEの初期治療では早期に発作を停止することを目的としており、その目的に対して患者の価値観や好みに重要な不確実性や多様性はないと判断した。

d 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

ミダゾラム注射液の薬価は1管3,392円、ロラゼパム注射液の薬価は1瓶2,229円である。ミダゾラムの薬価が高いが、入院を要することの多いSEの総医療費を勘案すると、このコストの差は小さいと考えられる。

e 推奨のグレーディング

パネル会議では、ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与の益と害は同等であり『いずれの治療ともに条件付きの推奨』が1回目の投票で100%の得票率を得た。エビデンスの確実性は低であり、GRADE 2C。推奨の強さは最終的に“弱い推奨”とした。

4 関連する他の診療ガイドラインの記載

わが国では、日本てんかん学会から2018年に「てんかん診療ガイドライン2018」が公表されている。このなかのCQ8-2「けいれん性てんかん重積状態に使う薬剤はなにか」では、静脈確保時の第1段階の治療として、ジアゼパム、ロラゼパム、小児ではミダゾラムと記載されている。諸外国のガイドライン¹⁻³⁾にも同様の記載がある。

5 治療のモニタリングと評価

ミダゾラム静脈投与およびロラゼパム静脈投与後には、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作再発の有無を評価する必要がある。バイタルサインのモニタリングが必要である。いずれの薬剤を投与して5分経過しても発作が停止しない場合は、次の治療ステップに進む。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。入院の適応に関しては、CQ4を参照されたい。

6 今後の研究の可能性

ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与の有用性に関する研究報告は多数あるものの、両薬剤の有用性の差異を明確に示す報告はない。今後症例数が多いRCTが行われる可能性がある。これらの結果によっては、今後推奨グレードが変わる可能性がある。

7 本CQで対象としたRCT論文

Gathwala 2012⁴⁾

8 資料一覧(付録参照)

- 資料 CQ2-3-01 フローダイアグラムと検索式
- 資料 CQ2-3-02 Risk of bias サマリー
- 資料 CQ2-2-03 Risk of bias グラフ
- 資料 CQ2-3-04 Forest plot
- 資料 CQ2-3-05 Summary of findings (SoF) テーブル
- 資料 CQ2-3-06 Evidence to Decision テーブル

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Mishra D, Sharma S, Sankhyan N, Konanki R, Kamate M, Kanhere S, et al. Consensus guidelines on management of childhood convulsive status epilepticus. *Indian J Pediatr* 2014 ; **51** : 975-90.
- 4) Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr* 2012 ; **79** : 327-32.

CQ3

けいれん性てんかん重積状態の小児
に対して、静脈ルートがとれなかつた場合、どのような対処があるか

要約

ミダゾラム口腔用液による頬粘膜投与は有効で安全性が高い。適応外使用であるが、ミダゾラム注射剤のうち 0.5% 製剤を使用したミダゾラム筋肉内投与・鼻腔内投与・頬粘膜投与、ジアゼパム直腸内投与も有効で安全性が高い。

投与量

- ミダゾラム口腔用液(ブコラム[®])による頬粘膜投与
 - ▶ 通常、修正在胎 52 週(在胎週数+出生後週数)以上 1 歳未満の患者にはミダゾラムとして 1 回 2.5 mg (0.5 mL), 1 歳以上 5 歳未満には 1 回 5 mg (1 mL), 5 歳以上 10 歳未満には 1 回 7.5 mg (1.5 mL), 10 歳以上 18 歳未満には、1 回 10 mg (2 mL) を頬粘膜投与する。
- ミダゾラム注射剤(0.5% 製剤)を使用した非静脈ルートによる治療
 - ▶ 筋肉内投与・鼻腔内投与・頬粘膜投与(ミダゾラム口腔用液が使用できない状況)にはミダゾラム注射剤のうち 0.5% 製剤であるミダゾラム注 10 mg 「サンド」, ミダゾラム注射液 10 mg 「テバ」, ドルミカム[®]注射液 10 mg を用いる。投与量は、筋肉内投与は 0.2～0.5 mg/kg (最大投与量は 10 mg), 鼻腔内投与は 0.2 mg/kg (最大投与量は 10 mg), 頬粘膜投与はミダゾラム口腔用液の投与量が目安になる(最大投与量は 10 mg)。筋肉内投与・鼻腔内投与・頬粘膜投与には 0.1% 製剤であるミダフレッサ[®] (10 mg/10 mL) を原則として用いない。
- ジアゼパム直腸内投与
 - ▶ 日本では直腸内投与剤型の市販品はなく、既存のジアゼパム注射剤(セルシン[®], ホリゾン[®]など)を適応外使用として、初回量 0.3～0.5 mg/kg を原液で緩徐に直腸内に注入する。

解説

乳幼児では静脈ルートを確認できない場合が少なくない。その場合は、ミダゾラム口腔用液を用いた頬粘膜投与が可能である。またわが国では適応外使用となるが、ミダゾラム口腔用液以外のミダゾラム(MDL)0.5% 製剤(10 mg/2 mL)を用いた筋肉内投与(0.2～0.5 mg/kg), 鼻腔内投与(0.2 mg/kg), 頬粘膜投与(0.2～0.5 mg/kg), ジアゼパム(DZP)直腸内投与(0.3～0.5 mg/kg)があり、救急現場でもおもに静脈ルートが確保できなかった場合のレスキュー治療として行われている[投与量は、過去の無作為化比較試験(randomized controlled trial : RCT)での使用量を記載]¹⁻⁸⁾。適応外使用をす

る場合は、保護者等に説明し同意を得るか、保護者等が不在の場合は事後に説明し、可能であれば同意を得ておくことが推奨される。海外では、MDL 頬粘膜投与製剤や DZP 直腸内投与製剤が、家庭で使用可能な製剤として認可されており、病院初期治療に加えて病院前治療としてもすでに多くの使用実績がある(CQ1 参照)。Brigo らによるシステマティックレビューおよび Jain らによるメタ解析では、MDL の非静脈投与(筋肉内投与、鼻腔内投与、頬粘膜投与)は DZP 静脈投与あるいは直腸内投与と同等の発作停止効果を示し、副作用も同等であると結論づけている^{8,9)}。副作用はベンゾジアゼピン系薬剤に共通する血圧低下、呼吸抑制、易刺激性などである。発生頻度は 0~22%と差異があるが、副作用の定義は一定でなく、頻度の高い報告では軽度の血圧低下とされている。投与量は報告によって差異があるが、対象が一定ではないため、効果、副作用と用量との関連は明らかでない。2018 年のコクランレビューにおいても、ベンゾジアゼピン系薬剤の筋肉内投与、鼻腔内投与、頬粘膜投与は静脈投与と同等の有効性があるとされている¹⁰⁾。

ミダゾラム口腔用液による頬粘膜投与

わが国で 2020 年 12 月にミダゾラム口腔用液(ブコラム[®])が発売となり、病院前治療および病院初期治療として使用可能となった。本薬剤はすでに欧州中心に世界各国で使用されてきた。病院前治療としての MDL 頬粘膜投与については、CQ1 を参照されたい。MDL 頬粘膜投与の検討については、けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus : けいれん性 SE)の小児例を対象とした RCT として、DZP 静脈投与との比較試験が 1 件、DZP 直腸内投与との比較試験が 4 件報告されている。また、けいれん性 SE を発症した 18 歳未満の患者に対して MDL 頬粘膜投与した国内第三相多施設共同介入非無作為化非盲検試験では、25 例(年齢の中央値 2.8 歳)が組み入れられ、10 分以内に発作停止した患者の割合は 21 例(84%)であった¹¹⁾。MDL 頬粘膜投与の有効性は DZP 静脈投与と同程度、DZP 直腸内投与より高い結果となっているが、詳細は CQ3-1、CQ3-2 を参照されたい。

ミダゾラム口腔用液の投与法は、原則として年齢に応じた投与量の全量を、片側の頬粘膜に緩徐に投与する。体格や併存症により、年齢に応じた投与量よりも低用量の投与を検討することができ、必要に応じて両側の頬粘膜に投与してもよい。本剤投与に慣れていない場合、投与する者以外に介助者がいない場合では、薬液を頬粘膜下に十分量投与できなかつたり、投与した薬液の一部が口角から漏れ出てしまつたりすることで、十分に効果が得られない可能性がある。そのため、事前にシミュレーションキットなどを用いて、実施する可能性がある医療者への指導が重要である。頬粘膜投与により発作停止が得られない可能性があるため、頬粘膜投与後も静脈ルート確保に努めることが推奨される。

ミダゾラム口腔用液による頬粘膜投与以外のミダゾラム非静脈投与： 筋肉内投与・鼻腔内投与・頬粘膜投与

けいれん性 SE に対し、静脈投与以外の MDL 投与が欧米を中心に行われてきた。筋肉内投与については、小児 48 例(発作は 69 機会)に対し 0.2 mg/kg を投与し、64 機会(93%)で発作停止が得られ、臨床的に有意なバイタルサインの変化を認めなかつた¹²⁾。鼻腔内投与では、小児 20 例(20 機会)に対し、0.2 mg/kg を投与し、19 機会(95%)で 5 分以内(平均 3.5 分)に発作停止が得られ、60 分以内の発作再発は認められなかつた¹³⁾。これらの報告を踏まえ、病院での治療に加え、病院前での使用が検討されるようになった。日本では症例報告と少数例での MDL 鼻腔内投与の使用経験があり、藤田らは難治性てんかん症例の全身間代性けいれんに対して 3/5 機会(60%)で 3 分以内に発作停止が得られたと報告し¹⁴⁾、九鬼らは 14 例 32 機会(65%)の SE に対して、21 機会(65%)で発作停止が得られ呼吸抑制はなかつたと報告している¹⁵⁾。

Brigo らは、MDL 非静脈投与(筋肉内投与・鼻腔内投与・頬粘膜投与)について、DZP 静脈投与あるいは直腸内投与と比較して、その有効性および安全性を検討する目的で、1966 年から 2015 年

においてシステマティックレビューを行い、前方視的 RCT¹⁹ 報告においてメタアナリシスを行った⁸⁾。その結果、MDL 非静脈内投与は DZP 静脈投与もしくは直腸内投与と同等の発作停止効果を示し、副作用も同等であると結論づけている。また、病院到着から薬剤投薬までの時間、病院到着から発作停止が得られるまでの時間は、MDL 非静脈投与のほうが、DZP 静脈投与あるいは直腸内投与と比較してより短いことが示された。また MDL 非静脈投与について、DZP 静脈投与と比較し、投与経路別に複数の前方視的 RCT が採用されている(筋肉内投与：3 報告、鼻腔内投与：4 報告、頬粘膜投与：2 報告)。すべての投与経路において MDL 投与群は DZP 静脈投与群と比較して、発作停止率は同等で呼吸や循環に関する合併症に有意な差は認められず、病院到着から発作停止までの時間はより短いことが示されている。

また、MDL 非静脈投与の投与経路間での比較を行った報告がある。Alansari らは MDL 頬粘膜投与と筋肉内投与について、治療から 5 分以内の発作停止を主要アウトカムとして RCT を行い、頬粘膜投与では 32/70 例(46%)、筋肉内投与では 41/67 例(61%)で、有意差は認められなかったものの筋肉内投与で発作停止が得られやすい傾向を示したと報告している¹⁶⁾。Brigo らは鼻腔内投与と頬粘膜投与に関してメタ解析を行い、発作停止に関して同等の効果を有すると結論づけている¹⁷⁾。

以上から、多数例での RCT はないものの、いずれの投与経路においてもけいれん性 SE に対する有効性、安全性が示されており、適切な静注ルートが確保できなかった場合の選択肢になる。ミダゾラム注射剤のうち 0.5% 製剤であるミダゾラム(各社)、ドルミカム[®](10 mg/2 mL)に関しては、筋肉内投与では適応症の観点から、鼻腔内投与・頬粘膜投与(ミダゾラム口腔用液以外の製剤の場合)では適応症・投与方法の両者の観点からいずれも適応外使用となることに留意する。また、0.1% 製剤であるミダフレッサ[®](10 mg/10 mL)に関しては、筋肉内投与・鼻腔内投与・頬粘膜投与は適応外の使用方法となり、発作停止に必要な投与量を使用するためには薬液量が多くなってしまいうため推奨されない。特に鼻腔内投与、頬粘膜投与では、投与自体により呼吸状態が悪化する可能性がある。

ジアゼパム直腸内投与

欧米には DZP 注射剤がある。多施設共同プラセボ二重盲験試験において、急性の反復する発作に対し、DZP 直腸内投与群はプラセボ群に対し、有意に発作頻度を減少させることを示し、かつ両群において有害事象に差は認められなかった¹⁸⁾。以降、病院前使用の報告を含めて、安全性と有効性を示す複数の報告がある^{8, 19)}。注射剤の直腸内投与について、Chiang らは難治性てんかん症例を対象に DZP 注射用製剤(10 mg/2 mL)と市販されている DZP 直腸内投与製剤(10 mg/2.5 mL, stesolid rectal tube[®])を比較し、発作停止率と副作用において差を認めなかったと報告している²⁰⁾。



コラム

ロラゼパム非静脈投与：鼻腔内投与・直腸内投与

海外ではロラゼパム(LZP)を使用した非静脈経路による治療の報告がある。Arya らは、LZP 静脈投与と LZP 鼻腔内投与のオープンラベル RCT を行い、薬剤投与から 10 分以内の臨床的な発作停止は、静脈投与群では 56/70 例(80%)、鼻腔内投与群では 59/71 例(83.1%)であり、効果は同等と結論づけている²¹⁾。Appleton らは、LZP と DZP の比較試験において、両薬剤の直腸内投与を実施している。LZP 直腸内投与は 6/6 例(100%)、DZP 直腸内投与は 6/19 例(32%)で発作停止が得られ、呼吸抑制は LZP 群では認められず、DZP 群では 1/19 例(5%)であったと報告している²²⁾。わが国の LZP 製剤は原液では粘稠であるため、通常 2 倍希釈して静脈投与する必要があるが、非静脈投与についてはわが国では臨床報告がない。



コラム ジアゼパム坐剤について

海外での報告がある直腸内投与用液剤とは薬物動態が異なる。日本で使用している固形剤のDZP坐剤(ダイアップ[®]坐剤)は、熱性けいれんの発作再発予防を目的とした検討において有効血中濃度に到達するのに要する時間は投与後約30分以内である²³⁾。ピーク濃度に達するまでの時間が遅いため、目前のけいれん性発作治療には推奨されない(CQ1参照)。



コラム 抱水クロラール直腸内投与

抱水クロラール直腸内投与(エスケレ[®]注腸用キット)は適応症として「静脈注射が困難なけいれん重積状態」が認められている。ただし、臨床効果、副作用はエスケレ[®]坐剤の成績であり、添付文書ではけいれん重積状態の治療についての新たな情報はない。注腸液の最高血中濃度到達時間はエスケレ[®]坐剤やダイアップ[®]坐剤と比較して速やかである(CQ1参照)。そのため、一次医療機関での急性けいれん発作への初期対応の選択肢になりうる。坐剤の副作用として「無呼吸、呼吸抑制、ショック(頻度不明)」も記載されており、使用後の慎重な観察が必要である。一方、医療機関でのけいれん性SEに対する治療について臨床報告はなく、けいれん性SEになっている場合の至適用量、効果発現時間、および、有効性や副作用について明確なエビデンスはない。発作が遷延して病院に搬送され、ほかに治療選択肢が得られない場合には使用を考慮する。効果発現までに時間を要することに留意し、高次医療機関への転送を準備すべきである。

文献

- 1) 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.
- 2) Office of Kids and Families, Ministry of Health, NSW. *Infants and Children - Acute Management of Seizures*. 3rd ed. 2016.
- 3) 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>)
- 4) Mishra D, Sharma S, Sankhyan N, Konanki R, Kamate M, Kanhere S, et al. ; Multi-disciplinary group on management of status epilepticus in children in India. Consensus guidelines on management of childhood convulsive status epilepticus. *Indian Pediatr* 2014 ; **51** : 975-90.
- 5) Shah MI, Macias CG, Dayan PS, Weik TS, 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.
- 6) 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.
- 7) Friedman J. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health* 2011 ; **16** : 91-7.
- 8) Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus : a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 325-36.
- 9) Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available : systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2016 ; **122** : 47-55.
- 10) McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; **1** : CD001905.
- 11) Yoshinaga H, Benitez A, Takeda S, Fournier M, Kugler AR. A phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects. *Epilepsy Res*. 2021 ; **174** : 106651.
- 12) Lahat E, Aladjem M, Eshel G, Bistrizter T, Katz Y. Midazolam in treatment of epileptic seizures. *Pediatr Neurol* 1992 ; **8** : 215-6.
- 13) Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G, Berkovitch M. Intranasal midazolam for childhood seizures. *Lancet* 1998 ; **352** : 620.
- 14) 藤田浩史, 村中秀樹, 丸山秀和. Midazolam 経鼻投与によるてんかん重積予防. 脳と発達 2001 ; **33** : 283-4.
- 15) 九鬼一郎, 川脇 壽, 井上岳司, 温井めぐみ, 木村志保子, 岡崎 伸, 他. 小児てんかんのけいれん重積に対する midazolam

点鼻投与の有効性と薬物動態に関する検討. 脳と発達 2010 ; 42 : 34-6.

- 16) Alansari K, Barkat M, Mohamed AH, Al Jawala SA, Othman SA. Intramuscular versus buccal midazolam for pediatric seizures : a randomized double-blinded trial. *Pediatr Neurol* 2020 ; 109 : 28-34.
- 17) Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinkka E. A common reference-based indirect comparison meta-analysis of buccal versus intranasal midazolam for early status epilepticus. *CNS Drugs* 2015 ; 29 : 741-57.
- 18) Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1869-75.
- 19) O'Dell C, Shinnar S, Ballaban-Gil KR, Hornick M, Sigalova M, Kang H, et al. Rectal diazepam gel in the home management of seizures in children. *Pediatr Neurol* 2005 ; 33 : 166-72.
- 20) Chiang LM, Wang HS, Shen HH, Deng ST, Tseng CH, Chen YI , et al. Rectal diazepam solution is as good as rectal administration of intravenous diazepam in the first-aid cessation of seizures in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neonatol* 2011 ; 52 : 30-3.
- 21) Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu JK, and Kalra V. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children : a randomized open-label study *Epilepsia* 2011 ; 52 : 788-93
- 22) Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995 ; 37 : 682-8.
- 23) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, Shirai H. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev* 1986 ; 8 : 53-9.

② 文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1980 年～2020 年

検索日 : 2021 年 1 月 27 日

検索式 :

- ```
#01 "Status epilepticus" [MeSH Terms] 14,303
#02 "Midazolam" [MeSH Terms] OR "Diazepam" [MeSH Terms] OR "Lorazepam" [MeSH Terms] 36,088
#03 "Buccal" [All Fields] OR "Buccally" [All Fields] OR ("Intranasal" [All Fields] OR "Intranasally" [All Fields]) OR "Intramuscular" [All Fields] OR ("Administration, Rectal" [MeSH Terms] OR ("Administration" [All Fields] AND "Rectal" [All Fields]) OR "Rectal administration" [All Fields] OR "Rectal" [All Fields]) 167,419
#04 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,758,654
#05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 128
#06 #5 AND 1983 : 2021[DP] 128
#07 #5 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 114
#08 #7 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 8
#09 #7 AND ("systematic review" [Filter]) 9
#10 #7 AND ("Practice Guideline" [Filter] OR "Consensus Development Conferences" [Filter] OR guideline*[Filter]) 0
#11 #8 OR #9 OR #10 11
#12 #7 AND ("Randomized Controlled Trial" [Filter]) 5
#13 #7 AND ("Clinical Trial" [Filter] OR "Observational Study" [Filter]) 19
#14 (#12 OR #13) NOT #11 19
#15 #7 AND ("Comparative Study" [Filter] OR "Multicenter Study" [Filter]) 18
#16 #15 NOT (#11 OR #14) 0
```

### ● [文献検索 2] データベース : 医中誌 Web

期間 : 1980 年～2020 年

検索日 : 2021 年 1 月 27 日

検索式 :

- ```
#01 (てんかん重積状態 /TH or てんかん重積状態 /AL) 5,340
#02 (Midazolam/TH or ミダゾラム /AL) 5,873
#03 (Diazepam/TH or ジアゼパム /AL) 6,025
#04 (Lorazepam/TH or ロラゼパム /AL) 707
#05 ("Chloral Hydrate" /TH or 抱水クロラル /AL) 303
#06 頬粘膜投与 /AL 6
#07 点鼻投与 /AL 139
#08 (直腸内投与 /TH or 直腸内投与 /AL) 1,250
#09 (筋肉内注射 /TH or 筋肉注射 /AL) 6,008
```

#10 #6 or #7 or #8 or #9 7,377
 #11 #2 or #3 or #4 or #5 12,081
 #12 #1 and #10 and #11 35
 #13 (#12) and (CK= 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)) 18
 #14 (#13) and (DT=1983 : 2021) 18
 #15 (#14) and (RD= メタアナリシス) 1
 #16 (#14) and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
 #17 (#14) and (RD= 比較研究) 0
 #18 #15 or #16 or #17 1

CQ3-1

けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム静脈投与と同程度に推奨される。静脈ルートが早期に確保できない、あるいは確保できないことが予想される場合、ジアゼパム静脈投与よりもミダゾラム頬粘膜投与を行うことを推奨する。

GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」

付帯事項：ミダゾラム口腔用液は販売されて間もないため、各医療機関での採用状況により必ずしも実施できるとは限らないことに留意する。静脈ルートがすでにある場合はジアゼパムの静脈投与が推奨される。

解説

1 背景、この問題の優先度

けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性 SE)では、速やかに発作停止を目指す必要がある。CQ2に記載があるように、静脈ルートが確保できた場合はベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与が推奨される。小児期では静脈ルートが早期に確保できない、あるいは確保できないことが予想される場合が少なくない。その場合、非静脈ルートでの治療が選択肢にあげられ、静脈ルートがない状況でも薬液が投与でき、発作停止させることが期待できる。わが国では、ミダゾラム口腔用液を用いた頬粘膜投与が実施可能で、「てんかん重積状態」に対する使用が承認されている。ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与とミダゾラム頬粘膜投与のどちらを行うべきか、臨床現場では即断が求められるため、この問題の優先順位は高い。

2 エビデンスの要約

小児期のけいれん性 SE に対して、ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与の有用性に関して、PubMed、医中誌、Cochrane Library(Cochrane Database Systematic Review)を検索対象としてシステマティックレビューを行った。小児期のけいれん性 SE に対して、2015年に非静脈ルートでの治療に関するメタ解析およびシステマティックレビューが報告された^{1,2)}。さらに2018年にコクランレビューで同様の臨床的疑問を含んだ報告がされ、それぞれ参考にした³⁾。検索した論文はPrisma2009 flowにしたがってスクリーニングを行ったところ、ミダゾラム頬粘膜投与とベンゾジアゼピン系薬剤静脈投与の無作為化比較試験(randomized control trial：RCT)は、ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム静脈投与の1報であった⁴⁾。他のベンゾジアゼピン系薬剤とのRCTはなかった。ワーキング内でのパネル会議の結果、以下の3項目を重大なアウトカムとして選定し、システマティックレビューを行った。

アウトカム1：発作停止

アウトカム 2：呼吸抑制

アウトカム 3：薬剤準備から発作停止までの時間

アウトカム 1：発作停止

5分以内に発作停止が得られたのは、ミダゾラム頬粘膜投与は 51/60 例(85%)、ジアゼパム静脈投与は 56/60 例(93.3%)で、統計学な有意差は認められなかった(RR 0.91, 95%CI 0.80～1.03, Z=1.46, $p=0.124$).

アウトカム 2：呼吸抑制

両群で呼吸抑制を含む有害事象は観察されなかった。

アウトカム 3：薬剤準備から発作停止までの時間

ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム静脈投与の薬剤準備から薬剤投与に至るまでの所要時間(分)はそれぞれ中央値 0.9733(0.23)と 2.07(0.841)で(MD -1.09, 95%CI -1.31～-0.87, Z=9.75, $p < 0.001$), ミダゾラム頬粘膜投与で統計学的に有意に短かった。薬剤投与から発作停止までの時間はそれぞれ中央値 1.6902(0.93)と 1.13(0.5)で(MD 0.56, 95%CI 0.29～0.83, Z=4.11, $p < 0.001$), ジアゼパム静脈投与で統計学的に有意に短かった。それらのトータルの時間(薬剤準備から発作停止)はそれぞれ中央値 2.3922(1.04)と 2.98(1.01)で(MD -0.59, 95%CI -0.96～-0.22, Z=3.14, $p = 0.002$), ミダゾラム頬粘膜投与で統計学的に有意に短かった。

3 パネル会議

a アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

該当研究のバイアスのリスクは該当文献が RCT であり、コンシールメントの記載がない以外は問題ないため“なし”と判定した。結果の非一貫性に関して、当該文献が一つの RCT 研究であり“評価できない”と判断した。不精確性は、該当する RCT が 1 報であること、サンプル数が少なく、呼吸抑制のイベントが両治療で認められなかったため、グレードを 1 レベル下げて“深刻”と判定した。非直線性は本 CQ で設定した PICO と差異がなく“なし”と判断した。出版バイアスについては RCT が 1 報のみであるため評価が困難と判定した。各アウトカムのエビデンスの質は「低」であり、これらを統括してエビデンス総体の確実性は「低」とした。

b 利益と害のバランスはどうか

ミダゾラム口腔用液による頬粘膜投与はジアゼパム静脈投与と同等の発作停止効果が期待できる。特に小児期では静脈ルートが早期に確保できない状況が予想されるため、そのような場合は、ミダゾラム口腔用液を使用できる状況であれば、頬粘膜投与を実施することの益は高い。いずれの治療においても呼吸抑制は観察されなかったことから、害は低い。一方、口腔分泌物が過多の場合や実施手技に慣れていない場合では、ミダゾラム口腔用液が十分に投与・吸収されない可能性がある。十分に効果が得られず発作が遷延した場合、害が益を上回る可能性がある。

c 患者の価値観や好みはどうか

けいれん性 SE の初期治療では早期に発作を停止することを目的としており、その目的に対して患者の価値観や好み重要な不確実性や多様性はないと判断した。

d 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

ミダゾラム口腔用液の薬価はプロラム®口腔用 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg の各 1 筒は 1,125 円, 1,977 円, 2,750 円, 3,474 円である。ジアゼパム注射液の薬価は 1 管 59 円である。ミダゾラム口腔用液の薬価が高いが、高頻度に入院治療を要する SE の治療の総費用のうちでは、このコストの差は小さいと考えられる。参考に、「てんかん重積状態」に適応のあるミダゾラム製剤(10 mg/10 mL)は 3,392 円/瓶、ロラゼパム製剤(2 mg/mL)は 2,229 円/瓶である。ミダゾラム口腔用液は販売されて間もないため、医療機関の薬剤採用状況により必ずしも実施できるわけではない。

e 推奨のグレーディング

パネル会議では、ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム静脈投与は同程度の効果があり、呼吸抑制は両治療とも認められなかったことを共有した。薬剤準備から発作停止までの時間はミダゾラム頬粘膜投与で短い結果であったが、臨床的には僅かな差で、該当論文が1報であるため、アウトカム3に関しては更なる研究が必要であると判断した。さらに、ミダゾラム口腔用液は販売されて間もないため、医療機関の状況により必ずしも実施できるわけではないため、「強く推奨」することに関して複数の委員から慎重な意見があった。しかし静脈ルートが早期に確保できない、あるいは確保できないことが予想される場合は、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム静脈投与と同程度に発作停止が見込め、呼吸抑制の頻度も低いことから、パネル会議では、実施可能な状況であれば多くの参加者が「推奨」する意見であった。一方、ジアゼパム静脈投与のほうが薬剤投与から発作停止までの時間が短いため、すでに静脈ルートがある場合はジアゼパムの静脈投与が推奨されるとの意見が複数の委員から出た。

臨床現場では上述の通り様々な状況が考えられることを踏まえて、1回目の投票では、「当該介入の強い推奨」(1/23 : 5%)、「当該介入の条件付きの推奨」(16/23 : 63%)、「当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨」(6/23 : 32%)となり、いずれの項目も80%以上の得票率が得られなかった。議論を重ね、2回目の投票では、「当該介入の強い推奨」(1/23 : 5%)、「当該介入の条件付きの推奨」(22/23 : 95%)となり、「当該介入の条件付きの推奨」が80%以上の得票率が得られた。本CQに関するRCTが1報であること、エビデンスの確実性が「低」であることから、GRADE 2Cで最終的に「弱い推奨」とした。

4 関連する他の診療ガイドラインの記載

わが国では、日本てんかん学会から2018年に「てんかん診療ガイドライン2018」が公表されている。ミダゾラム頬粘膜投与について、ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与との比較に関して議論はなされていないが、CQ8-2-①に「静脈がまだ確保できない場合の治療はどうか」があり、要約として「ジアゼパム注射液の注腸が有効である。小児の場合、ミダゾラム注射液の鼻腔・口腔内投与、筋注が有効である(保険適用外)」との記載がある⁵⁾。諸外国のガイドラインにも、同様の記載がある⁶⁻⁸⁾。

5 治療のモニタリングと評価

ミダゾラム頬粘膜投与およびジアゼパム静脈投与後は、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作再発の有無を評価する必要があり、バイタルサインのモニタリングが必要である。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。入院の適応に関しては、CQ4を参照されたい。

6 今後の研究の可能性

国家、人種、医療体制などの違いにより、有効性や害の発生が異なる可能性がある。わが国ではミダゾラム口腔用液が2020年12月に発売されたため、これからより多数での臨床成績、有害事象のデータが出てくると思われる。これらの結果によっては、今後推奨グレードが変わる可能性がある。

7 本CQで対象としたRCT論文

Talukdar B 2009⁴⁾

8 資料一覧(付録参照)

資料 CQ3-1-01 フローダイアグラムと検索式

- 資料 CQ3-1-02 Risk of bias サマリー
- 資料 CQ3-1-03 Risk of bias グラフ
- 資料 CQ3-1-04 Forest plot
- 資料 CQ3-1-05 Summary of findings (SoF) テーブル
- 資料 CQ3-1-06 Evidence to Decision テーブル

文献

- 1) Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus : a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 325-36.
- 2) Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available : systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2016 ; **122** : 47-55.
- 3) McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; **1** : CD001905.
- 4) Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children : a randomized controlled trial. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 744-9.
- 5) てんかん診療ガイドライン作成委員会編. 日本神経学会監修. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京 : 医学書院. 2018 : 79-80.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

CQ3-2

けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合において、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与よりも推奨されるか

📌 推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合は、ジアゼパム直腸内投与よりもミダゾラム頬粘膜投与を行うことを弱く推奨する。

GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」

付帯事項：ミダゾラム頬粘膜投与は期待できる効果が大きく、重篤な有害事象の頻度も低いことから、パネル会議では80%以上の参加者が「強い推奨」とする意見であった。GRADEでは、エビデンスの確実性が「低」であっても、一定の条件を満たせば「強い推奨」とすることができるが、今回はその条件に該当しないため「弱い推奨」とした。ジアゼパム直腸内投与はジアゼパム原液(海外ではゲル状の製剤)を投与する治療であり、わが国では適応外使用となる。わが国で使用されているジアゼパム坐剤とは薬物動態が異なる。ミダゾラム口腔用液は販売されて間もないため、各医療機関での採用状況により必ずしも実施できるとは限らないことに留意する。

🗨️ 解説

1 背景、この問題の優先度

けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性SE)では、速やかに発作停止を目指す必要がある。CQ2に記載があるように、静脈ルートが確保できた場合はベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与が推奨される。小児期では静脈ルートが早期に確保できない、あるいは確保できないことが予想される場合が少なくない。その場合、非静脈ルートでの治療が選択肢にあげられ、静脈ルートがない状況でも発作停止を期待できる。しかし、非静脈ルートには様々な投与経路および使用薬剤があり、治療選択は医療機関での薬剤採用状況や診療にあたる医師の裁量に委ねられているのが現状である。そのため、非静脈ルートによる治療間での有用性についてあらかじめ検討しておくことが重要である。ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与は海外を中心に使用実績のある治療法であり、前者はわが国でも2020年12月から使用可能となっている。ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与の益(有効性)と害(副作用)を含めた有用性について解説する。

2 エビデンスの要約

小児期のけいれん性SEに対して、ミダゾラム頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与(海外でのゲル状の製剤を使用した検討)の有用性に関して、PubMed, 医中誌, Cochrane Library(Cochrane Database Systematic Review)を検索対象としてシステマティックレビューを行った。2015年に非静脈ルートでの治療に関するメタ解析およびシステマティックレビューが報告され^{1,2)}、さらに2018年にコクランレビューで同様の臨床的疑問を含んだ報告があり³⁾、それぞれ参考にした。検索した論文はPrisma2009 flowにしたがってスクリーニングを行ったところ、無作為化比較試験(randomized con-

trol trial：RCT)は4報^{4,7)}であり、システマティックレビューを行った。ワーキング内でのパネル会議の結果、以下の4項目を重大なアウトカムとして選定した。

- アウトカム1：発作停止
- アウトカム2：呼吸抑制
- アウトカム3：発作停止に要する追加薬剤の必要性
- アウトカム4：1時間以内の発作再発

アウトカム1：発作停止

システマティックレビューの結果、4報(648例、690機会)のRCTが見つかった^{4,7)}。ミダゾラム頬粘膜投与は253/346機会(73.1%)、ジアゼパム直腸内投与は201/344機会(58.4%)で発作停止が得られ、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与に比べ統計学的に有意に高い効果を示した(RR 1.25, 95%CI 1.13～1.38, Z=4.21, $p < 0.001$)。

アウトカム2：呼吸抑制

呼吸抑制に関しては、4報(648例、690機会)すべてで呼吸抑制の発生率が報告された^{4,7)}。ミダゾラム頬粘膜投与は7/346機会(2.0%)、ジアゼパム直腸内投与は9/344機会(2.6%)で呼吸抑制が認められ、この差は統計学的に有意ではなかった(RR 0.78, 95%CI 0.30～2.05, Z=0.50, $p=0.62$)。挿管を要したのは、ミダゾラム頬粘膜投与は2/346機会(0.6%)、ジアゼパム直腸内投与は3/344機会(0.9%)であったが、いずれも発作停止に集中治療を要した症例であった。

アウトカム3：発作停止に要する追加薬剤の必要性

発作停止に要する追加薬剤の必要性に関しては1報(177例、219機会)のRCTが見つかった⁵⁾。ミダゾラム頬粘膜投与は36/109機会(33.0%)、ジアゼパム直腸内投与は63/110機会(57.2%)で発作停止までに追加薬剤の投与が必要であり、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与と比べて統計学的に有意に低い割合を示した(RR 0.58, 95%CI 0.42～0.79, Z=3.46, $p < 0.001$)。

アウトカム4：1時間以内の発作再発

1時間以内の発作再発に関しては2報(355機会)のRCTが見つかった^{5,6)}。ミダゾラム頬粘膜投与は20/196機会(10.2%)、ジアゼパム直腸内投与は35/159機会(22.05%)で1時間以内の発作再発を認め、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与と比べ統計学的に有意に低い割合を示した(RR 0.44, 95%CI 0.27～0.73, Z=3.18, $p < 0.0001$)。

3 パネル会議

a アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか

該当研究のバイアスのリスクは全体的に高くなく、“深刻でない”とした。非一貫性に関しては、発作停止のアウトカムのI²統計量が81%であったため“深刻”と判定したが、その他については“ない”と判定した。不正確さについては、発作停止のアウトカムは2報で信頼区間が臨床判断閾値をまたぐ結果であり、呼吸抑制はイベント数が少ないこと、追加治療の必要性と発作再発はRCTが少ないことにより、それぞれグレードダウンした。非直線性は、発作停止および呼吸抑制のアウトカムについては定義が報告により異なることからグレードダウンした。出版バイアスについてはRCTが4報のみであるため評価が困難と判定した。このため、各アウトカムのエビデンスの質は、発作停止は「非常に低」であるが、呼吸抑制、追加治療の必要性、発作再発は「低」であり、全体的なエビデンスの総体の確実性は「低」とした。

b 利益と害のバランスはどうか

ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与より発作停止が得られる割合が高く、益が大きいと判断した。呼吸抑制は両治療とも頻度は少なく同等であり、追加治療の必要性も低く、1時間以内の再発も少ないため害は小さいと判断した。

c 患者の価値観や好みはどうか

けいれん性 SE の初期治療では早期に発作を停止することを目的としており、その目的に対して患者の価値観や好みに重要な不確実性や多様性はないと判断した。

d 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

ミダゾラム口腔用液の薬価について、ブコラム®口腔用液 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg の各 1 筒は 1,125 円, 1,977 円, 2,750 円, 3,474 円である。ジアゼパム注射液の薬価は 1 管 59 円である。ミダゾラム口腔用液の薬価が高いが、高頻度入院治療を要する SE の治療の総費用のうちでは、このコストの差は小さいと考えられる。

e 推奨のグレーディング

パネル会議では、益としてミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム直腸内投与に比べて期待できる効果が高く、害として呼吸抑制の頻度は同等で低いことを共有した。ミダゾラム頬粘膜投与では臨床現場および社会生活上での使用が比較的容易である。一方、ジアゼパム直腸内投与を実施するには下着を脱がす必要があり、発作の種類や体勢によっては実施困難なことが少なくなく、わが国では保険適用外使用となる点を共有した。1 回目の投票では「当該介入の強い推奨」(20/23 : 84%)とする意見となり、「当該介入の強い推奨」が 80% 以上の得票率が得られた。GRADE では、エビデンスの確実性が「低」である場合、原則として「強い推奨」とすることはできない。ミダゾラム頬粘膜投与は期待される効果が大きく、重篤な有害事象の頻度も低いことから、パネル会議では 80% 以上の参加者が「強い推奨」とする意見であった。GRADE では、エビデンスの確実性が「低」であっても、一定の条件を満たせば「強い推奨」とすることができるが、今回はその条件に該当しないため GRADE 2C, 推奨の強さは最終的に“弱い推奨”とした。

4 関連する他の診療ガイドラインの記載

わが国では、日本てんかん学会から 2018 年に「てんかん診療ガイドライン 2018」が公表されている。「てんかん診療ガイドライン 2018」の CQ8-2-①に「静脈がまだ確保できない場合の治療はどうするか」があり、要約として「ジアゼパム注射液の注腸が有効である。小児の場合、ミダゾラム注射液の鼻腔・口腔内投与、筋注が有効である(保険適用外)」との記載がある⁸⁾。諸外国のガイドラインにも、同様の記載がある⁹⁻¹¹⁾。

5 治療のモニタリングと評価

ミダゾラム頬粘膜投与およびジアゼパム直腸内投与後は、発作停止の有無、呼吸抑制の有無、発作再発の有無を評価する必要がある。バイタルサインのモニタリングが必要である。治療後も静脈ルート確保に努め、発作停止が得られない場合は、次の治療ステップに進む。医療機関の診療体制によって、数時間の経過観察後に帰宅するか、入院措置を行うかを判断する。入院の適応に関しては、CQ4 を参照されたい。

6 今後の研究の可能性

国家、人種、医療体制などの違いにより、有効性や害の発生が異なる可能性がある。わが国ではミダゾラム口腔用液は 2020 年 12 月に発売されたため、使用実績に関する報告は乏しい。今後より多くの臨床成績、有害事象のデータが出てくると思われる。これらの結果によっては、今後推奨グレードが変わる可能性がある。

7 本 CQ で対象とした RCT 論文

Baysun S 2005⁴⁾, McIntyre J 2005⁵⁾, Mpimbaza A 2008⁶⁾, Ashrafi MR 2010⁷⁾

8 資料一覧(付録参照)

- 資料 CQ3-2-01 フローダイアグラムと検索式
- 資料 CQ3-2-02 Risk of bias サマリー
- 資料 CQ3-2-03 Risk of bias グラフ
- 資料 CQ3-2-04 Forest plot
- 資料 CQ3-2-05 Summary of findings (SoF) テーブル
- 資料 CQ3-2-06 Evidence to Decision テーブル

文献

- 1) Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus : a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 325-36.
- 2) Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available : systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2016 ; **122** : 47-55.
- 3) McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; **1** : CD001905.
- 4) Baysun S, Aydin, OF, Atmaca E, Güler YK. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin.Pediatr. (Phila)* 2005 ; **44** : 771-6.
- 5) McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children : a randomized controlled trial. *Lancet* 2005 ; **366** : 205-10.
- 6) Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children : a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008 ; **121** : e58-64.
- 7) Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, Malamiri RA, Bavarian B, Zarch AV, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 ; **14** : 434-438.
- 8) てんかん診療ガイドライン作成委員会編, 日本神経学会監修. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京 : 医学書院, 2018 : 79-80.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.

CQ4

発作を起こした小児で、入院(入院可能な病院への搬送)の適応はどう判断するか

目 要約

発作を起こした小児で、入院(入院可能な病院への搬送)の適応は、下記の項目が目安になる。地域や施設によって異なる。

- ・てんかん重積状態、群発のある場合
- ・意識障害の遷延や新たな神経徴候がある場合
- ・頭蓋内圧亢進所見や髄膜刺激徴候がある場合や、呼吸・循環などの全身状態が不良な場合
- ・上記以外でも診療した医師が、入院が必要と考えられる場合

目 解説

発作を起こした小児における入院適応は、医学的な判断のみならず、医療機関や地域の医療体制、保護者や介助者の不安などの社会的な要因によって異なる。けいれん性発作を認めた場合の入院適応に関するエビデンスの高い報告や基準はない。しかし、救急現場では、けいれん性発作で受診した患者を入院(入院可能な病院へ搬送)させるか否かは重要な問題であり、その目安となる項目は、発作持続や反復の有無、発症年齢、誘因の有無、神経所見・神経症状の経過、検査結果である。

来院時に発作が持続している場合

全身強直間代発作の場合は5分、焦点性意識減損発作の場合は10分を超えると発作が自然停止しむずかしくなる。さらに前者では30分、後者では60分を超えると神経学的後遺症の可能性がでてくるため(総論参照)、来院時に発作が持続している場合は発作抑制を目指して直ちに治療を試みる必要がある(CQ2, 3)。発作が生じた原因精査(CQ12~14)、発作自体による呼吸・循環系に与える悪影響、薬剤投与による呼吸抑制などを念頭に、入院を考慮する。また病院初期治療により発作停止したにもかかわらず、その後早い時点で発作が再発することがある。ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与後の発作再発(少なくとも24時間以内)は5~35%、ミダゾラム頬粘膜投与後の発作再発は1時間以内で8~14%、24時間以内で39%との報告がある¹⁻⁵⁾。幅があるものの少ないとはいえ、外来での十分な経過観察や入院を考慮する。また、1歳未満でのけいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus: けいれん性SE)の発症は、予後不良と関連する(CQ15)^{6,7)}。低年齢は細菌性髄膜炎や敗血症、急性脳症の好発年齢であり、自覚症状を適切に伝えることができず急激に病状が悪化する可能性があり、入院を考慮する。

来院時に発作が止まっている場合

問診により発作がSEと考えられる場合は、来院時に発作が停止している場合でも、前項に準じ

て入院を考慮する。SE でないと考えられる場合は、一定時間の経過観察や患者の状態に応じた検査を考慮し、地域の救急体制、医療機関へのアクセスなど社会的な要因を踏まえたうえで、総合的に帰宅 / 入院の判断をする。必ずしも抗てんかん薬の内服や静注用抗けいれん剤の投与は必要ではないが、発症早期に発作が再発する場合があることに注意する必要がある。生後 29 日から 18 歳までで初回非誘発性発作を認めた 475 例の検討では、解析に該当した 392 例中 26 例(6.6%)が 48 時間以内に発作の再発が認められた⁸⁾。その要因として、救急外来受診前 24 時間以内に 1 回以上の発作を起こした患者では 48 時間以内に発作が再発するリスクが高いことが示された。また誘因のない発作を認めた小児 117 例を対象にした後方視的検討では、69 例が入院し、入院後 24 時間以内に 14 例(20%)で発作が再発した。発作再発のリスク要因は、来院時までの複数回の発作であった⁹⁾。受診時の時点で、複数回の発作を認めた場合は、早期に発作が再発の可能性があるため入院を考慮する。なお、発作群発については CQ2 の「コラム：発作群発について」を参照にされたい。

発作の原因

けいれん性 SE において予後不良と関連する因子(CQ15)は、その原因であり、わが国では急性脳症が最多である¹⁰⁻¹²⁾。意識障害が急性に発症し、遷延する場合には、急性脳症を念頭に入院を考慮する。胃腸炎が誘因となり、発作が群発した場合は、軽症胃腸炎に伴うけいれんを考える必要がある。軽症胃腸炎に伴うけいれんは臨床症状から診断がなされる。発作は群発傾向を示し、ジアゼパムが無効である場合が多く、頻発状態のときには SE に準じた治療が必要となる。カルバマゼピン投与、リドカイン静注(＋持続静注)、抱水クロラル、ホスフェニトイン、フェノバルビタールが有効治療と考えられている¹³⁻¹⁹⁾。軽症例では必ずしも入院する必要はないが、全身状態が悪い場合や治療後も発作が再発する場合は入院を考慮する。

神経所見や神経症状の悪化を認める場合や全身状態不良(脱水・呼吸不全など)である場合

発作が停止した後も意識障害の遷延や麻痺などを認める場合には、急性脳炎・脳症、脳腫瘍、水頭症、脳血管障害など頭蓋内病変の存在が示唆される。外見上の発作抑制後に意識が長時間回復しない場合には、非けいれん性てんかん重積状態(nonconvulsive status epilepticus : NCSE)の可能性がある(CQ7, 12)。また髄膜刺激所見を認める場合には髄膜炎、急性脳炎などの中枢神経感染症の可能性が考えられる。また、これらの場合には、それぞれの病態に応じた特異的かつ迅速な治療が必要となるため、入院を考慮する。発作による誤嚥、肺水腫、経口摂取困難などが生じた場合には、病状に応じた治療が必要となるため、入院を考慮する。

検査所見の異常

けいれん重積状態における各種検査の意義については CQ12～14 に記載している。血液検査の異常(炎症所見高値、電解質異常、臓器障害など)、頭部画像検査の異常(脳浮腫など)、脳波検査の異常(高振幅徐波など)、を認めた場合もしくは強く疑われた場合は、全身疾患に伴う発作や急性脳炎・脳症などの可能性があり入院を考慮する。

上記以外でも診療した医師が入院が必要と考えられる場合(帰宅が可能と考えられる場合)

現場で対応した医師の判断で、入院の適応について考慮されるべきである。なお帰宅が可能と考えられる場合は、てんかんの具体的な診断がついており、いつも通りの発作で見通しが立つ場合、各種検査で明らかな異常がなく、十分に病態が把握でき(熱性けいれん、憤怒けいれんなど)経過がよい場合では、保護者もしくは介護者と相談し帰宅という選択肢がある。その際には、再発時の対処方法や再診が必要な状況について十分な説明をする。

入院適応に関するガイドラインや海外の報告

有熱時発作に関して入院を考慮する目安については、熱性けいれん診療ガイドライン 2015 の CQ1～4 に記載があり、けいれん重積状態や群発時、中枢神経感染症が疑われる場合、脱水や全身状態が不良の場合、などの項目があげられている²⁰⁾。無熱性発作での入院基準に関するエビデンスの高い論文はない。イギリスからの報告では、1歳未満、発作から1時間以上経過して Glasgow coma scale < 15 や新たな神経徴候の出現、頭蓋内圧亢進所見、全身状態不良、髄膜刺激徴候、けいれん重積状態(15分以上)・焦点性発作・発作再発、誤嚥により酸素が必要な呼吸状態、保護者もしくは介護者の不安が入院基準としてあげられており、経過観察とさらなる検査を目的に入院が推奨されている^{21, 22)}。わが国とは医療体制や医療事情が異なる点は注意が必要である。

文献

- 1) Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995 ; **37** : 682-8.
- 2) Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr* 2012 ; **79** : 327-32.
- 3) Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. ; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; **311** : 1652-60.
- 4) McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children : a randomized controlled trial. *Lancet* 2005 ; **366** : 205-10.
- 5) Mpimbaza A, Ndeez G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byrugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children : a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008 ; **121** : e58-64.
- 6) Barnard C, Wirrell E. Does status epilepticus in children cause developmental deterioration and exacerbation of epilepsy? *J Child Neurol* 1999 ; **14** : 787-94.
- 7) Sadarangani M, Seaton C, Scott JA, Ogutu B, Edwards T, Prins A, et al. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children : a cohort study. *Lancet Neurol* 2008 ; **7** : 145-50.
- 8) Goldberg LR, Kernie CG, Lillis K, Bennett J, Connors G, Macias CG, et al. Early recurrence of first unprovoked seizures in children. *Acad Emerg Med* 2018 ; **25** : 275-82.
- 9) Sogawa Y, Maytal J. Emergency department admission of children with unprovoked seizure : recurrence within 24 hours. *Pediatr Neurol* 2006 ; **35** : 98-101.
- 10) Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus : a systematic review. *Lancet Neurol* 2006 ; **5** : 769-79.
- 11) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan : incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res* 2011 ; **96** : 89-95.
- 12) Maegaki Y, Kurozawa Y, Tamasaki A, Togawa M, Tamura A, Hirao M, et al. ; Status Epilepticus Study Group. Early predictors of status epilepticus-associated mortality and morbidity in children. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 478-86.
- 13) Takami Y, Nakagawa T. Efficacy of phenobarbital for benign convulsions with mild gastroenteritis : a randomized, placebo-controlled trial. *Brain Dev* 2019 ; **41** : 600-3.
- 14) Higuchi Y, Kubo T, Mitsuhashi T, Nakamura N, Yokota I, Komiyama O, et al. Clinical epidemiology and treatment of febrile and afebrile convulsions with mild gastroenteritis : a multicenter study. *Pediatr Neurol* 2017 ; **67** : 78-84.
- 15) Nakazawa M, Toda S, Abe S, Ikeno M, Igarashi A, Nakahara E, et al. Efficacy and safety of fosphenytoin for benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 864-7.
- 16) Li T, Hong S, Peng X, Cheng M, Jiang L. Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis : an electroclinical study of 34 patients. *Seizure* 2014 ; **23** : 16-9.
- 17) Tanabe T, Okumura A, Komatsu M, Kubota T, Nakajima M, Shimakawa S. Clinical trial of minimal treatment for clustering seizures in cases of convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2011 ; **33** : 120-4.
- 18) Enoki H, Yokota T, Nagasaki R, Ohro Y, Takeda S, Nakashima Y, et al. Single-dose chloral hydrate for benign convulsions with mild gastroenteritis. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 1026-8.
- 19) Okumura A, Uemura N, Negoro T, Watanabe K. Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2004 ; **26** : 164-7.
- 20) 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会編. 日本小児神経学会監修. 熱性けいれん診療ガイドライン 2015. 東京 : 診断と治療社, 2015 : 28-30.
- 21) Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Hemingway P, Werneke U, Smith S. An evidence and consensus based guideline for the management of a child after a seizure. *Emerg Med J* 2003 ; **20** : 13-20.
- 22) Baumer JH ; "Paediatric Accident and Emergency Research Group". Evidence based guideline for post-seizure management in children presenting acutely to secondary care. *Arch Dis Child* 2004 ; **89** : 278-80.

文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース：医中誌 Web

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

- #01 てんかん重積状態 /TH 5,069
- #02 けいれん性発作 /TH 21,090
- #03 入院 /TH 102,662
- #04 (#1 or #2) and #3 249
- #05 #4 and 小児 /TH 6
- #06 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 145
- #07 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (入院 /TI or (病院 /TI and 搬送 /TI)) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 260
- #08 #5 or #6 or #7 374
- #09 #8 and (DT=1983:2021) 368
- #10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 7
- #11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 1
- #12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 1
- #13 #10 or #11 or #12 7
- #14 #9 and 介入研究 /TH 2
- #15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 1
- #16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 1
- #17 (#14 or #15 or #16) not #13 2
- #18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 55
- #19 #9 and (RD= 比較研究) 29
- #20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 2
- #21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 61

● [文献検索 2] データベース：PubMed

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

- #01 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,746
- #02 "Hospitalization" [Mesh] OR "Hospital Administration" [Mesh] 516,339
- #03 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,624,793
- #04 "Child, Hospitalized" [Mesh] 7,040
- #05 #1 AND ((#2 AND #3) OR #4) 267
- #06 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND (hospital*[TIAB] OR admission[TIAB]) AND (criteria[TIAB] OR management[TI]) AND (child*[TI] OR pediatric*[TI] OR paediatric*[TI] OR infant*[TI]) 111
- #07 #5 OR #6 359
- #08 #7 AND 1983:2021[DP] 345
- #09 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 328
- #10 #9 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 3
- #11 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 8
- #12 #9 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 24
- #13 #10 OR #11 OR #12 31
- #14 #9 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medicine[SB])) 23
- #15 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Top-

ic" [Mesh] OR ((“clinical trial” [TIAB] OR “case control” [TIAB] OR “case comparison” [TIAB]) NOT medline[SB])) 38

#16 (#14 OR #15) NOT #13 37

#17 #9 AND (“Epidemiologic Methods” [Mesh] OR “Comparative Study” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR “Validation Study” [PT] OR “prospective study” [TIAB] OR ((cohort*[TIAB] OR “comparative study” [TIAB] OR “follow-up” [TIAB] OR “Retrospective study” [TIAB]) NOT medline[SB])) 231

#18 #17 NOT (#13 OR #16) 189

● [文献検索3] データベース：Cochrane

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

#01 “status epilepticus*” : ti OR seizure* : ti 2,780

#02 hospital* : ti,ab,kw OR admission : ti,ab,kw 204,924

#03 criteria : ti,ab,kw 267,435

#04 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,870

#05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 36

#06 #5 publication date from 1983 to 2021 36

#07 #6 CDSR 2

#08 #6 CCRCT 34

CQ5

ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与で発作が停止した場合、発作再発予防のための薬剤追加は有効か

要約

発作再発予防のための薬剤追加の有効性について明確なエビデンスはない。

解説

発作再発予防のための薬剤追加

急性けいれん性発作、てんかん重積状態(status epilepticus : SE)の発作停止後の再発頻度や再発予防に関するエビデンスは少ない¹⁾。小児 SE に対するジアゼパム(DZP)とロラゼパム(LZP)の二重盲検無作為化比較試験(randomized controlled trial : RCT)では、主要アウトカムとして有効率は LZP 72.9%(97/133 例)、DZP 72.1%(101/140 例)と有意差を認めず、副次的アウトカムとして4時間以内の再発率も LZP 39.2%(38/97 例)、DZP 38.6%(39/101 例)と有意差を認めなかった²⁾。この対象は熱性けいれん重積、急性症候性 SE、慢性症候性 SE、特発性 SE を含み、SE の主要原因が網羅されているが、再発例の詳細は明らかではない。遷延性熱性けいれん患者を対象としたミダゾラム(MDL)鼻腔内投与と DZP 静脈投与の二重盲検 RCT では、有効率は MDL 鼻腔内投与 88.5%(23/26 例)、DZP 静脈投与 92.3%(24/26 例)であり、発作停止後に再発したのは両群でそれぞれ1例ずつであり、有意差を認めなかった³⁾。これら二つのベンゾジアゼピン系薬剤(BZD)の静脈投与の報告からは再発頻度に差を認めなかった。

小児 SE に対して DZP 静脈投与後にフェニトイン(PHT)静脈投与が行われた報告がある。これは小児 SE に対する DZP+フェニトイン(PHT)併用と LZP 単剤のオープンラベル RCT であり、それぞれ全例で18時間以上の発作停止を認めていた。ただし DZP+PHT 併用群では DZP 静脈投与後15~30分の時点で PHT が投与され、PHT 静脈投与前に発作停止していた症例や停止していない症例が含まれており、PHT が再発予防に有効性を示したとは断定できない⁴⁾。

MDL は水溶性で持続静注が可能であり、半減期が短いため調節性に優れている。そのため、発作停止後の再発予防を期待して MDL 持続静注を行った以下のような報告がある。30分以上発作が持続する SE に対する第一選択薬または第二選択薬に MDL 静脈投与と MDL 持続静注を行った後方視的試験では、56.2%(27/48 機会)で MDL 静脈投与後に発作停止が得られ、その後に MDL 持続静注を行った27例全例で発作停止を維持できた⁵⁾。SE に対して第一選択薬に MDL 静脈投与を行い、その後に MDL 持続静注を行った後方視的試験では、93.8%(15/16 機会)で12時間以上の発作停止を認めた⁶⁾。いずれの報告も MDL 持続静注を行わなかった症例との比較はない。また小児 SE に対する MDL 静脈投与と MDL 持続静注を行った後方視的多施設共同研究では、MDL 静脈投与で56.6%(162/286 機会)で発作停止が得られ、このあとに MDL 持続静注を行った群では88.8%(119/134 機会)で発作停止を維持し、MDL 持続静注を行わなかった群は100%(28/28 機会)で発作再発を認めなかった⁷⁾。ただし両群の患者背景については言及されていない。これらの報告から、MDL 静脈投与で発作が停止した場合に MDL 持続静注が発作再発予防に有効性を示したとは断定できない。

以上から、BZDの静脈投与で発作が停止した場合、発作再発予防のための薬剤追加の有効性について明確なエビデンスはない。

文献

- 1) 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.
- 2) Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. ; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; **311** : 1652-60.
- 3) Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children : prospective randomised study. *BMJ* 2000 ; **321** : 83-6.
- 4) Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children : a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 ; **14** : 162-8.
- 5) 皆川 公夫, 渡邊 年秀. 小児のけいれん重積及びけいれん群発に対する8年間のmidazolam静注治療成績の検討. *脳と発達* 2003 ; **35** : 484-90.
- 6) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000 ; **22** : 239-42.
- 7) Hayashi K, Osawa M, Aihara M, Izumi T, Ohtsuka Y, Haginoya K, et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007 ; **36** : 366-72.

文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983年～2021年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983年～2021年

検索日 : 2021年11月27日

検索式 :

- ```
#1 "Status Epilepticus/drug therapy" [Mesh] OR "Seizures/drug therapy" [Mesh] 12,030
#2 ("Benzodiazepines" [Mesh] OR "Anticonvulsants" [PA]) AND "administration and dosage" [SH] 35,497
#3 "Child" [Mesh] 2,048,937
#4 #1 AND #2 AND #3 658
#5 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND (Benzodiazepine*[TIAB] OR Midazolam[TIAB] OR Diazepam[TIAB] OR Phenytoin[TIAB] OR fosphenytoin[TIAB] OR Levetiracetam[TIAB] OR Anticonvulsant*[TW]) AND treatment[TIAB] AND (child*[TI] OR paediatric*[TI] OR paediatric*[TI] OR "critically ill patients" [TIAB]) 699
#6 #4 OR #5 1214
#7 #6 AND 1983 : 2021[DP] 1096
#8 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 1002
#9 #8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 26
#10 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 29
#11 #8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 47
#12 #9 OR #10 OR #11 83
#13 #8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 162
#14 #8 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 270
#15 (#13 OR #14) NOT #12 555
#16 #16 NOT (#12 OR #15) 320
```

### ● [文献検索 2] データベース : Cochrane

期間 : 1983年～2021年

検索日 : 2021年11月27日

検索式 :

- ```
#1 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2780
#2 Benzodiazepine* : ti OR Midazolam : ti OR Diazepam : ti OR Phenytoin : ti OR fosphenytoin : ti OR Levetiracetam : ti OR Anticonvulsant* : ti 8,388
#3 treatment : ti,ab,kw OR therapy : ti,ab,kw 1,053,186
```

#4 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177870
 #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 187
 #6 #5 publication date from 1983 to 2021 187
 #7 #6 CDSR 0
 #8 #6 CCRCT 187

● [文献検索 3] データベース：医中誌 Web

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

#1 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
 #2 Benzodiazepines/TH or 抗けいれん剤 /TH 59,481
 #3 多剤併用療法 /TH or 追加 /TA 201,900
 #4 #1 and #2 and #3 260
 #5 #4 and 小児 /TH 5
 #6 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 115
 #7 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (Benzodiazepines /TA or ベンゾジアゼピン /TA or 抗けいれん剤 /TA or 抗てんかん剤 /TA or 抗痙攣剤 /TA or 抗痙攣薬 /TA or 抗癲癇剤 /TA) and (治療 /TA or 療法 /TA or 薬剤 /TA or 再発 /TA or 予防 /TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) and 追加 /TA 11
 #8 #5 or #6 or #7 124
 #9 #8 and (DT=1983 : 2021) 124
 #10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 3
 #11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
 #12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 0
 #13 #10 or #11 or #12 3
 #14 #9 and 介入研究 /TH = 4
 #15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 1
 #16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 1
 #17 (#14 or #15 or #16) not #13 4
 #18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 17
 #19 #9 and (RD= 比較研究) 12
 #20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 1
 #21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 15

CQ6-1

ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与で発作が停止しない場合、次の選択肢は何があるか

要約

1. わが国ではホスフェニトイン/フェニトイン、フェノバルビタールが選択肢である。
2. ミダゾラム持続静注は第二選択薬として推奨しない。

投与量

- ホスフェニトイン(ホストイン®)
 - ▶ 22.5 mg/kg (2歳以上から成人)
- フェニトイン(アレビアチン®)
 - ▶ 15～20 mg/kg
- フェノバルビタール(ノーベルバル®)
 - ▶ 15～20 mg/kg

(薬剤添付文書より引用)

解説

ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性てんかん重積状態の割合

けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性SE)に対して、第一選択薬としてベンゾジアゼピン系薬剤(BZD)であるジアゼパム(DZP)またはミダゾラム(MDL)が無効である割合は、約20～50%と報告によりばらつきがある¹⁻⁷⁾。これは、対象年齢、SEの定義、医療機関の規模、第一選択薬の薬剤選択、投与量などが報告により異なることが原因と考える。

また第一選択薬の有効性の評価において、薬剤を静脈投与してからどれくらいの時間経過が必要であるかは明確に決まっていないが、静脈投与後10～20分以内に停止した場合を有効と判断した報告が多い¹⁻⁶⁾。臨床現場では、追加投与を含めて推奨投与量のBZDを静脈投与して5～10分経過しても発作が停止しない場合は、BZD抵抗性と考えて、薬理作用の異なる第二選択薬を投与するか、対応可能な高次医療機関への搬送を考慮すべきであろう。

第二選択薬として考えられる薬剤の特徴

アメリカのけいれん性SE治療では、ホスフェニトイン(fPHT)/フェニトイン(PHT)、フェノバルビタール(PB)、バルプロ酸(VPA)、レベチラセタム(LEV)が第二選択薬にあげられている^{8,9)}。わが国で小児SEに対して保険適用がある薬剤は以下の2種類3薬剤である。

a ホスフェニトイン (fPHT) / フェニトイン (PHT)

fPHT は、PHT のプロドラッグで、静脈投与後に体内でアルカリフォスファターゼにより静脈投与後 2 時間以内に PHT に分解され、薬理効果を発揮する。わが国では 2011 年 7 月より成人または 2 歳以上の小児に対して使用することが認可されている。PHT の作用機序は、おもに神経細胞膜の電位依存性 Na チャネルの阻害により、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認める。fPHT と PHT は鎮静作用が低く、意識レベルの評価に与える影響は少ないため、脳炎や意識障害を認める場合に有用である。PHT 注射薬は、強アルカリ性 (pH 約 12) で生理食塩水に対する浸透圧比が 29 の高張液となり、注射部位の疼痛、発赤、腫脹等の炎症や血管外漏出による組織壊死や purple glove syndrome が生じることがある。PHT の半減期は 12~36 時間であり、持続性がある。一方、fPHT は水に溶けやすく、注射液は弱アルカリ性 (pH8.5~9.1) で生理食塩水に対する浸透圧比は約 1.9 となり、PHT の組織障害性が軽減された薬剤である。fPHT の投与量の表記には注意が必要である。fPHT の分子量は PHT の約 1.5 倍である。わが国ではわかりやすいようにはじめから mg/kg で表しているが、海外では PHT 投与量に換算するために phenytoin equivalents (PE) という表記が用いられており、fPHT 投与量 = PE × 1.5 と換算表記される (例 15 mgPE/kg = fPHT 22.5 mg/kg)。投与量は、PHT は 15~20 mg/kg を 1 mg/kg/分 (50 mg/分を超えない) で静脈投与し、fPHT は 22.5 mg/kg を 3 mg/kg/分 (150 mg/分を超えない) で静脈投与する。そのため fPHT のほうが短時間で投与できる。海外での fPHT の推奨投与量は 30 mg/kg (20 mgPE/kg) であり⁸⁻¹¹⁾、わが国の投与量よりも多いため、有効率の解釈に注意が必要である。

上述のように fPHT はわが国では 2 歳以上で使用承認が得られている。2 歳未満の症例に対して投与する場合は、適応外使用にあたるため、各医療施設での倫理的配慮が必要である。

b フェノバルビタール (PB)

PB はバルビツレート結合部位に結合して GABA_A 受容体を介して神経細胞の興奮を抑制する。PB は鎮静作用が強く、意識レベルの評価が困難となる場合が多い点に注意が必要である。PB 1 g を水 10 mL に溶解したときの pH は約 10 と弱アルカリ性で、生理食塩水に対する浸透圧比は 2.5 である。投与量は 15~20 mg/kg を投与速度 100 mg/分以下で 10 分以上をかけて静脈投与する。PB の半減期は 48~72 時間であり、持続性がある。

第二選択薬としての 3 剤の有効性の比較

a ホスフェニトイン / フェニトイン

PHT に関して、成人のけいれん性 SE に対する抗けいれん薬静脈投与の二重盲検無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) では、PHT、DZP+PHT、クラゼパム (LZP)、PB に分けて行われ、有効性はそれぞれ 43.6%、55.8%、64.9%、58.2% であり、PHT は LZP や PB と比較して有効性は低かった²⁾。BZD 抵抗性の小児けいれん性 SE に対する PHT と LEV の二つのオープンラベル RCT では、それぞれの有効性は PHT 64.2% と LEV 69.7%、PHT 59.6% と LEV 50.4% であり、PHT と LEV の有効性に有意差を認めなかった¹²⁻¹³⁾。また BZD と LEV に抵抗性を示した成人 SE に対する第三選択薬として PHT とラコサミド (LCM) の後方視的試験では、有効性は PHT 40.0% (6/15 例)、LCM 33.3% (7/21 例) であり、有効性に有意差を認めなかった¹⁴⁾。fPHT に関しては、BZD 抵抗性の小児と成人 SE に対する第二選択薬の fPHT、LEV、VPA の二重盲検 RCT において、有効性は fPHT 44.9%、LEV 46.9%、VPA 46.3% であり、薬剤間に有意差を認めなかった¹⁰⁾。また BZD 抵抗性の小児 SE に対する第二選択薬の fPHT、LEV、VPA の二重盲検 RCT においても、有効性は fPHT 49.3%、LEV 51.8%、VPA 52.2% であり、薬剤間に有意差を認めず¹¹⁾、fPHT/PHT は LEV、VPA、LCM と同等の有効性をもつと考えられた。

以上から、fPHT/PHT は BZD 抵抗性の小児 SE に対して有効性が認められる。なお、本剤を選択する際には、患者の疾患特性や本剤投与歴の有無などを見極めることが望ましい。

b フェノバルビタール

PBに関して、BZD 抵抗性の小児けいれん性 SE に対する第二選択薬として PB, VPA の二重盲検 RCT において、有効性は PB 76.7% (23/30 例), VPA 90% (27/30 例) であり、有効性に有意差を認めなかった¹⁵⁾。BZD 抵抗性の小児けいれん性 SE に対する第二選択薬として PB, fPHT/PHT, LEV の後方視的試験では、有効性は PB 89.5% (17/19 例), fPHT/PHT 22.2% (6/27 例), LEV 77.8% (7/9 例) であり、PB は fPHT/PHT と比較して有効性が高かった⁴⁾。また BZD 抵抗性の成人けいれん性 SE における第二選択薬として、6 種類 (VPA, PHT, DZP, PB, LCM, LEV) の抗けいれん薬静脈投与の有効性に関するネットワークメタアナリシスでは、PB は静脈投与後 1 時間の時点で VPA, PHT, DZP, LCM, LEV よりも発作停止率が高いこと、24 時間の時点で VPA, DZP, LCM よりも発作停止率が高いことが報告された¹⁶⁾。

以上から BZD 抵抗性の小児 SE に対して、PB は有効性が高いと考えられる。

c ミダゾラム持続静注

本ガイドラインでは BZD 抵抗性 SE に対する MDL 持続静注を第二選択薬には推奨しない。BZD 抵抗性の小児けいれん性 SE における第二選択薬として fPHT 静脈投与と MDL 持続静注を行った検討では、fPHT 静脈投与と MDL 持続静注が無効でバルビツレート昏睡療法を要した割合はそれぞれ 48.7% (20/41 例), 35.3% (29/82 例) であり、有意差を認めなかった¹⁷⁾。しかし MDL 持続静注では人工呼吸器を要する割合が高いこと、投与開始 12 時間の時点で意識レベルの改善が得られない割合が高いことが報告された。MDL 持続静注は患者の過去の抗けいれん薬静脈投与の反応性、各医療施設の診療体制、医師の経験に応じて治療選択肢にあがるが、その使用には注意が必要である。海外では、MDL 持続静注は第三選択薬または第四選択薬として呼吸循環動態をモニタリングができる集中治療室での使用が推奨されている¹⁸⁾。MDL 持続静注によりけいれん性発作が停止していても脳波では発作が停止していない場合があり^{18, 19)}、その使用には注意が必要である。

コラム

てんかん重積状態や発作群発に対するホスフェニトイン / フェニトインとフェノバルビタールの使い分けは？

てんかん重積状態 (SE) や発作群発に対して、ホスフェニトイン (fPHT) / フェニトイン (PHT) とフェノバルビタール (PB) のどちらを優先して投与すべきかの明確なエビデンスはない。また、SE の病因によってこれら薬剤の有効性の違いを示すレベルの高いエビデンスもない。一般に fPHT/PHT は鎮静作用が低く、意識レベルの評価に与える影響が少ない。一方、PB は鎮静作用が強く、意識レベルの評価が困難となる場合が多い。したがって、意識レベルの評価を優先する場合には、fPHT/PHT が PB よりも優先されるかもしれない。SE の病因が明確である症例、過去に有効性が確認できている症例、fPHT が適応外使用となる 2 歳未満の症例では PB が優先されることもある。発作群発に対しては、いずれの薬剤も半減期が長いためどの薬剤を選択しても妥当である。鎮静効果が残存すると全例入院を考慮しなければならない場合も想定されるため、医療事情に応じてこれら薬剤選択を考慮する。

文献

- 1) Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus : a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988 ; **38** : 202-7.
- 2) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 792-8.
- 3) Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus : a randomized, open labeled pilot study. *J Neuro* 2012 ; **259** : 645-8.
- 4) Langer JE, Fountain NB. A retrospective observational study of current treatment for generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2014 ; **37** : 95-9.
- 5) Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, Mahajan P, Brown KM, Vance C, et al. ; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PE-

- CARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; **311** : 1652-60.
- 6) 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.
 - 7) Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs* 2015 ; **75** : 1499-521.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. ; NETT and PECARN Investigators. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 2019 ; **381** : 2103-13.
 - 11) Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. ; Neurological Emergencies Treatment Trials ; Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT) : a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* 2020 ; **395** : 1217-24.
 - 12) Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al. ; PREDICT research network. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT) : an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019 ; **393** : 2135-45.
 - 13) Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. ; Paediatric Emergency Research in the United Kingdom & Ireland (PERUKI) collaborative. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLIPSE) : a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2019 ; **393** : 2125-34.
 - 14) Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, Larch J, Rosenow F, Rossetti AO, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011 ; **123** : 137-41.
 - 15) Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkiah A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children : a randomised trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 536-41.
 - 16) Brigo F, Del Giovane C, Nardone R, Trinka E, Lattanzi S. Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus : a systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2019 ; **101** : 106466.
 - 17) Nishiyama M, Nagase H, Tomioka K, Tanaka T, Yamaguchi H, Ishida Y, et al. Fosphenytoin vs. continuous midazolam for pediatric febrile status epilepticus. *Brain Dev* 2018 ; **40** : 884-90.
 - 18) Wilkes R, Tasker RC. Pediatric intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus. *Crit Care Clin* 2013 ; **29** : 239-57.
 - 19) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001 ; **57** : 1036-42.

🔍 文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 "Status Epilepticus/drug therapy" [Mesh] OR "Seizures/drug therapy" [Mesh] 12030
- #2 "Benzodiazepines" [Mesh] AND "Anticonvulsants" [PA] 27771
- #3 "Injections, Intravenous" [Mesh] OR "Drug Therapy, Combination" [Mesh] 424735
- #4 #1 AND #2 AND #3 243
- #5 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND (Benzodiazepine*[TIAB] OR diazepam[TIAB] OR lorazepam[TIAB] OR midazolam[TIAB] OR fosphenytoin[TIAB] OR phenytoin[TIAB] OR phenobarbital[TIAB]) AND treatment[TIAB] AND (child*[TI] OR pediatric*[-TI] OR paediatric*[TI] OR "critically ill patients" [TIAB]) 322
- #6 #4 OR #5 550
- #7 #6 AND 1983 : 2021[DP] 493
- #8 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 454
- #9 #8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 20
- #10 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 18
- #11 #8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 21
- #12 #9 OR #10 OR #11 46
- #13 #8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 76

- #14 #8 AND (“Clinical Trial” [PT] OR “Clinical Trials as Topic” [Mesh] OR “Observational Study” [PT] OR “Observational Studies as Topic” [Mesh] OR (“clinical trial” [TIAB] OR “case control” [TIAB] OR “case comparison” [TIAB]) NOT medline[SB])) 105
- #15 (#13 OR #14) NOT #12 94
- #16 #8 AND (“Epidemiologic Methods” [Mesh] OR “Comparative Study” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR “Validation Study” [PT] OR “prospective study” [TIAB] OR ((cohort*[TIAB] OR “comparative study” [TIAB] OR “follow-up” [TIAB] OR “Retrospective study” [TIAB]) NOT medline[SB])) 216
- #17 #16 NOT (#12 OR #15) 123

● [文献検索2] データベース：Cochrane

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 “status epilepticus*” : ti OR seizure* : ti 2,780
- #2 Benzodiazepine* : ti,ab,kw OR diazepam : ti,ab,kw OR lorazepam : ti,ab,kw OR midazolam : ti,ab,kw OR fosphenytoin : ti,ab,kw OR phenytoin : ti,ab,kw OR phenobarbital : ti,ab,kw 20,575
- #3 treatment : ti OR therapy : ti 338,014
- #4 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,870
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 82
- #6 #5 publication date from 1983 to 2021 82
- #7 #6 CDSR 0
- #8 #6 CCRCT 82

● [文献検索3] データベース：医中誌 Web

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 てんかん重積状態 /TH and (SH= 治療, 薬物療法) 2175
- #2 けいれん性発作 /TH and (SH= 治療, 薬物療法) 5,816
- #3 Benzodiazepines/TH or 抗けいれん剤 /TH 59,481
- #4 静脈内注射 /TH or 多剤併用療法 /TH 166,945
- #5 (#1 or #2) and #3 and #4 238
- #6 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (Benzodiazepine /TA or ベンゾジアゼピン /TA or 抗けいれん剤 /TA or 抗てんかん剤 /TA or 抗痙攣剤 /TA or 抗痙攣薬 /TA or 抗癲癇剤 /TA or 抗癲癇薬 /TA) and (静脈内注射 /TA or 静注 /TA or 静脈注射 /TA or 多剤併用療法 /TA or 多剤化学療法 /TA or 多剤服用 /TA) 80
- #7 #5 or #6 315
- #8 #7 and (DT=1983;2021) 313
- #9 #8 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 14
- #10 #8 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
- #11 #8 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 2
- #12 #9 or #10 or #11 14
- #13 #8 and 介入研究 /TH 10
- #14 #8 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
- #15 #8 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 1
- #16 (#13 or #14 or #15) not #12 10
- #17 #8 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 32
- #18 #8 and (RD= 比較研究) 14
- #19 #8 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) = 0
- #20 (#17 or #18 or #19) not (#12 or #16) 24

CQ6-2

てんかん重積状態に対して
レベチラセタム静脈投与とラ
コサミド静脈投与は有効か

要約

1. てんかん重積状態に対してレベチラセタム静脈投与は海外において有効性が報告されているが、わが国では小児に対して適応外使用である。
2. てんかん重積状態に対するラコサミド静脈投与の有効性を示す報告はあるが、エビデンスレベルの高い報告は少ない。わが国では適応外使用である。
3. 個々の症例に応じて保護者からの同意取得や事前の院内倫理委員会承認といった倫理的配慮を行い、これらの薬剤の使用を検討することもありうる。

解説

レベチラセタム(LEV)

レベチラセタム(LEV)はおもに神経終末のシナプス小胞蛋白質 2A(SV2A)に結合し、発作抑制作用を示す。LEV 注射薬の pH は 5~6 と酸性で、生理食塩水に対する浸透圧比は 3 である。LEV の半減期は成人では 7.2 時間、4~16 歳の小児では 7.6 時間と短い。わが国では LEV は 2022 年 12 月に成人に対しててんかん重積状態(status epilepticus : SE)の保険適用が認められたが、小児においては適応外使用となる。American Epilepsy Society のけいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus : けいれん性 SE)治療に関するガイドラインでは、ベンゾジアゼピン系薬剤(BZD)の静脈投与で発作が停止しない場合に第二選択薬として LEV 60 mg/kg(最大 4,500 mg/回)が推奨されている¹⁾。実際にわが国のてんかん診療ガイドライン 2018 では SE の第二段階の選択薬に LEV(小児では LEV 20~60 mg/kg, 最大 3000 mg)があがっている²⁾。またわが国の小児急性脳症ガイドラインでも「けいれん遷延状態・けいれん重積状態の薬物治療」の第二選択薬として LEV 20~30 mg/kg(15 分かけて静脈内に注入)が候補にあげられている³⁾。ここでは適応外使用に関しては「あくまでも患者救命を優先し、有益性と不利益性を十分考慮したうえで、治療にあたる医師の裁量に委ねられる」と記載されている。

ラコサミド(LCM)

ラコサミド(LCM)はおもに電位依存性 Na チャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示す。LCM 注射薬の pH は 3.8~5.0 と酸性で、生理食塩水に対する浸透圧比は 1 である。LCM の半減期は成人では 12~13 時間である。わが国では LCM は LEV 同様、「一時的に経口投与ができない部分発作を有するてんかん患者における、LCM 経口製剤の代替療法」として適応症を有しており、SE の適応症はない。成人では 200~400 mg/回を 15 分以上かけて投与と推奨されているが、小児に関しては明確な投与量

の記載はない⁴⁾。

第二選択薬としての有効性の比較

a レベチラセタム

American Epilepsy Society のけいれん性 SE 治療に関するガイドラインでは、SE の第二選択薬に LEV、ホスフェニトイン (fPHT)、バルプロ酸 (VPA) の静脈投与が推奨されている¹⁾。BZD 抵抗性の小児と成人 SE に対する LEV、fPHT、VPA の二つの二重盲検無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) ではそれぞれ有効性に有意差を認めなかった^{5, 6)}。BZD 抵抗性の小児けいれん性 SE に対する LEV とフェニトイン (PHT) の二つのオープンラベル RCT では、それぞれ有効性は LEV 69.7% と PHT 64.2%、LEV 50.4% と PHT 59.6% であり、LEV と PHT の有効性に有意差を認めなかった^{7, 8)}。BZD 抵抗性の成人けいれん性 SE に対する第二選択薬において、6 種類〔VPA、PHT、ジアゼパム (DZP)、フェノバルビタール (PB)、LCM、LEV〕の抗けいれん薬静脈投与の有効性に関するネットワークメタアナリシスでは、PB は LEV よりも有効性が高いことが報告された⁹⁾。BZD 抵抗性の小児 SE に対する LEV、PB の後方視的比較試験でも、有効性はそれぞれ LEV が 33.3%、PB が 100% であり、PB の有効性が高かった¹⁰⁾。

以上から BZD 抵抗性の小児 SE に対して、LEV は PB よりも有効性は低いが、PHT/fPHT や VPA と同等の有効性を示し、有効性が高いことが考えられる。

SE に対する治療を行う際に、抗けいれん薬による呼吸抑制や分泌物増加が生じ、全身管理に悪影響をもたらすことが予測される場合は、副作用の少ない LEV が有用と考えられる。また複雑型熱性けいれんと急性脳炎・脳症を区別するために継時的な意識レベルの評価が重要であり、鎮静作用が低い LEV は意識レベルの評価に与える影響は少ないと考えられる。わが国では LEV は小児 SE に対して適応外使用となり、倫理的配慮が必要であるが、本剤は選択肢の一つになりうる。

b ラコサミド

BZD 抵抗性の成人けいれん性 SE に対する第二選択薬において、6 種類 (VPA、PHT、DZP、PB、LCM、LEV) の抗けいれん薬の有効性に関するネットワークメタアナリシスでは、LCM は PB よりも有効性は劣るが、それ以外の薬剤とは有効性に有意差を認めなかった⁹⁾。BZD および非 BZD 抵抗性 SE に対する LCM のシステマティックレビューでは、小児 (初期投与量 2.0~10.0 mg/kg) と成人と合わせた有効性は 57%、小児のみでは 45~78% と報告されている。小児に限定した SE に対する LCM の多数例の報告はない¹¹⁾。BZD または非 BZD 抵抗性の小児 SE に対する LCM のコホート試験〔初期投与量 平均 8.7 mg/kg (3.3~10.0 mg/kg)〕では、有効性は発作停止 44.4% (4/9 例)、50% 発作減少 33.3% (3/9 例) であった¹²⁾。また BZD または非 BZD 抵抗性の小児 SE に対する LCM の後方視的試験 (初期投与量 2.0 mg/kg) では、有効性は 18.9% (7/37 例) であった¹³⁾。

以上から、LCM の BZD 抵抗性 SE に対する有効性は報告によりばらつきがあり、現時点では一定の見解を見出せない。

文献

- 1) 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.
- 2) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編、日本神経学会監修。てんかん診療ガイドライン 2018。東京：医学書院、2018 : 77-8.
- 3) 小児急性脳症診療ガイドライン査定委員会編、日本小児神経学会監修。小児急性脳症診療ガイドライン 2016。東京：診断と治療社、2016 : 40-5.
- 4) Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, 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) Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, et al. ; NETT and PECARN Investigators. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 2019 ; **381** : 2103-13.
- 6) Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, Elm J, Holsti M, Babcock L, et al. ; Neurological Emergencies Treatment Trials ; Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by

age group (ESETT) : a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet* 2020 ; **395** : 1217-24.

- 7) Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, Neutze J, Donath S, et al. ; PREDICT research network. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT) : an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019 ; **393** : 2135-45.
- 8) Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, et al. ; Paediatric Emergency Research in the United Kingdom & Ireland (PERUKI) collaborative. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE) : a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2019 ; **393** : 2125-34.
- 9) Brigo F, Del Giovane C, Nardone R, Trinka E, Lattanzi S. Intravenous antiepileptic drugs in adults with benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus : a systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2019 ; **101** : 106466.
- 10) Lee YJ, Yum MS, Kim EH, Ko TS. Intravenous levetiracetam versus phenobarbital in children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Korean J Pediatr* 2016 ; **59** : 35-9.
- 11) Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus : Systematic review of current evidence. *Epilepsia* 2017 ; **58** : 933-50.
- 12) Poddar K, Sharma R, Ng YT. Intravenous lacosamide in pediatric status epilepticus : an open-label efficacy and safety study. *Pediatr Neurol* 2016 ; **61** : 83-6.
- 13) Welsh SS, Lin N, Topjian AA, Abend NS. Safety of intravenous lacosamide in critically ill children. *Seizure* 2017 ; **52** : 76-80.

🔍 文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 "Status Epilepticus/drug therapy" [Mesh] OR "Seizures/drug therapy" [Mesh] 12,030
- #2 "Levetiracetam" [Mesh] OR "Lacosamide" [Mesh] 3027
- #3 "Child" [Mesh] 2,048,937
- #4 #1 AND #2 AND #3 131
- #5 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND (levetiracetam[TIAB] OR lacosamide[TIAB]) AND treatment[TIAB] AND (child*[TI] OR pediatric*[TI] OR paediatric*[TI] OR "critically ill patients" [TIAB]) 95
- #6 #4 OR #5 187
- #7 #6 AND 1983 : 2021[DP] 186
- #8 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 181
- #9 #8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 10
- #10 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 12
- #11 #8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 8
- #12 #9 OR #10 OR #11 23
- #13 #8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 38
- #14 #8 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR (("clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 50
- #15 (#13 OR #14) NOT #12 47
- #16 #8 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR "prospective study" [TIAB] OR ((cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 104
- #17 #16 NOT (#12 OR #15) 53

● [文献検索 2] データベース : Cochrane

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2780
- #2 levetiracetam : ti,ab,kw OR lacosamide : ti,ab,kw 1207
- #3 treatment : ti,ab,kw OR therapy : ti,ab,kw 1,053,186
- #4 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,870

- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 87
 #6 #5 publication date from 1983 to 2021 87
 #7 #6 CDSR 1
 #8 #6 CCRCT 86

● [文献検索3] データベース：医中誌 Web

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 てんかん重積状態 /TH and (SH= 治療,薬物療法) 2175
 #2 けいれん性発作 /TH and (SH= 治療,薬物療法) 5816
 #3 Levetiracetam/TH or Lacosamide/TH 1762
 #4 静脈内注射 /TH 4546
 #5 (#1 or #2) and #3 and #4 17
 #6 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (Levetiracetam/TA or レベチラセタム /TA or Lacosamide/TA or ラコサミド /TA) and (静脈内注射 /TA or 静注 /TA or 静脈注射 /TA) = 47
 #7 #5 or #6 58
 #8 #7 and (DT=1983:2021) 58
 #9 #8 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 3
 #10 #8 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
 #11 #8 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 1
 #12 #9 or #10 or #11 3
 #13 #8 and 介入研究 /TH 3
 #14 #8 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
 #15 #8 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
 #16 (#13 or #14 or #15) not #12 3
 #17 #8 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 11
 #18 #8 and (RD= 比較研究) 5
 #19 #8 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 2
 #20 (#17 or #18 or #19) not (#12 or #16) 7

CQ 7

非けいれん性てんかん重積状態を治療すると、しない場合に比べて転帰は改善するか

要約

1. 小児の脳波上発作 (electrographic seizure : ES) ・脳波上てんかん重積状態 (electrographic status epilepticus : ESE) は集中治療室では 3～45%，救急外来においては 8～17% の症例で見られる。
2. 小児の ES/ESE は転帰と関連する独立した因子である。
3. 非けいれん性てんかん重積状態を治療すると転帰が改善するかどうかについては結論が出ていない。

解説

小児の脳波上発作 (ES) ・脳波上てんかん重積状態 (ESE) の頻度

救急・集中治療で見られる非けいれん性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus : NCSE) はけいれん性てんかん重積状態 (convulsive status epilepticus : けいれん性 SE) に引き続いてみられることが多く両者を切り離して解析することはむずかしい。そのため近年の報告では両者を包含した脳波上発作 (electrographic seizure : ES), 脳波上てんかん重積状態 (electrographic status epilepticus : ESE) として記述されている。意識障害で集中治療室に入室し、持続脳波モニタリングを行った小児の 7～40% に ES, 3～45% に ESE を認めたと報告されている¹⁻¹⁹⁾ (表 1) (p88-94)。報告によって対象となる症例が異なっており、ES では集中治療室に入室した全意識障害患者を対象とした研究において最も割合が低い (7%)⁴⁾。救急外来における小児の意識障害患者での報告はまだ乏しく ES は 16.9%²⁰⁾、ESE は 8.9%²¹⁾ のそれぞれ 1 報ずつがあるのみである。

ES・ESE と転帰との関連

1970 年の Aicardi らの報告ではけいれん性 SE は神経学的後遺症が 50% 以上にみられ、けいれん性 SE が脳損傷を起こすと考えられていた²²⁾。しかし、1989 年に Maytal らによって、急性症候性発作以外のけいれん性 SE では後遺症は 2% 以下と低くなっていたことが報告され²³⁾、急性期治療体制が充実してきたことなどを背景としながら、小児けいれん性 SE の脳損傷への関連が強いのは発作よりもその原因であると考えられるようになってきていた^{23, 24)}。ところが、2000 年代後半から、小児集中治療室の入室患者を対象として、非けいれん性発作 (nonconvulsive seizure : NCS), NCSE が転帰に与える影響について報告されるようになり^{8-18, 25-27)} (表 1)、特に近年の報告では発作の程度は転帰に悪影響を及ぼす独立した因子であることが示され^{12, 13, 16, 18, 26)}、発作の脳損傷への寄与が再評価されてきている。これらの研究においてもけいれん性 SE を除外したものはなく、NCSE と転帰との関連を示したものは 2 報のみであり^{25, 27)}、他はけいれん性発作 (convulsive seizure : CS), け

いれん性 SE も合わせて ES, ESE として解析している。

転帰との関連は 10～15 秒以上で定義される ES と、30 分以上、または任意の 1 時間の 50% 以上の発作持続と定義される ESE とで評価されているが、2014 年の Payne による報告は、これに加えて脳波モニタリング中の 1 時間に占める発作時間の割合の最大値を最大発作負荷 (maximum seizure burden) と定義している。最大発作負荷が 0% (ES なし)、0～20%、20～50%、> 50% の群で後遺症が残った割合はそれぞれ、60%、57%、96%、100% であり、最大発作負荷 20% (1 時間あたり 12 分) がカットオフとなることを示している¹⁴⁾。5 分というけいれん性 SE の治療開始基準^{28, 29)}と合わせて、今後の治療研究の目安になると考えられる。

転帰の評価は、退院時の死亡、簡便な神経学的後遺症の評価スケールである Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) scale³⁰⁾による神経学的転帰、集中治療室滞在期間などの短期的なものと^{8-10, 12-15, 17-19)}、発達評価スケールによる年単位の長期評価によるもの^{11, 16, 25-27)}がある。これまでの前方視的研究で最も長期の転帰評価を行った Abend らの研究は²⁶⁾、病前には神経学的に正常であった症例を対象とし、各種評価スケールにより適応行動、行動と感情の問題、実行機能の評価を中央値 2.6 年 (IQR : 1.2～3.8) 追跡した。発作がなかった症例に比べ、ES, ESE を認めた症例では適応行動が悪化し、行動、感情、実行機能の悪化傾向が見られた。このように詳細な長期予後への影響も明らかになりつつある。

非けいれん性てんかん重積状態 (NCSE) を治療すると転帰は改善するか？

SE の治療研究の転帰には、発作時間、発作停止率、神経学的後遺症 (臨床的、放射線医学的) がある。

a 小児を対象とした研究

無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) は行われていない。神経学的後遺症を転帰としたものでは難治性熱性けいれん重積に対するヒストリカルコホート研究があり、1 か月時点での神経学的後遺症は、臨床発作のみを治療対象とした群 (4/8 例) よりも、ES を治療対象とした群 (0/10 例) のほうが有意に少なかったことが報告されている³¹⁾。発作停止を転帰とした小児のケースシリーズ研究は一報ある³²⁾。この研究ではてんかん性脳症で NCSE を認めた小児 5 例対し、経口ケタミン投与を行い、全例で 48 時間以内に発作が停止している。

b 小児以外が対象で、神経学的後遺症を転帰とした無作為化比較試験

小児以外が対象の研究で、神経学的後遺症を転帰とした RCT は、新生児低酸素性虚血性脳症に伴う ES を対象としたものが 2 報ある。Rooij らは出生後 24 時間以内に NICU に入室した在胎 37 週以上の低酸素性虚血性脳症と新生児発作と診断された症例に対し、臨床発作と ES いずれも治療した A 群と、臨床発作のみ治療した B 群で転帰の比較を行った³³⁾。症例登録が進まず、予定されていた 130 例のサンプルサイズに対し集まったのは A 群 19 例、B 群 14 例であった。全症例を対象とした解析では ES の長さや MRI での脳損傷のスケールでの相関がみられた。さらに A 群と B 群で分けて解析すると、この相関は B 群でのみみられた。Srinivasakumar らは³⁴⁾、出生後 24 時間以内に NICU に入室した在胎 36 週以上の中等度から重度の低酸素性虚血性脳症または臨床発作を起こした症例を対象に、臨床医が脳波モニタを見られる状態で ES を治療する群 (EEG seizure treatment group : ESG) と脳波は表示されずに臨床発作のみを治療する群 (clinical seizure treatment group : CSG) に群分けした。CSG では医師がリモートで脳波を監視し、30 分以上続く ESE を認めた場合には、ベッドサイドの脳波を表示に切り替え ESG と同様に治療された。ESG 35 例、CSG 34 例に群分けされたうち、それぞれ 15 例、20 例で ES を認めた。ESE となった症例を除くと、全発作時間は ESG が CSG より有意に短かった。ESG は CSG に比べ発作回数が少なく、治療までの時間が早かった。発作時間は MRI での脳損傷スコアと相関した。生存退院した 30 例 (ESG 12 例、CSG 18 例) では、発作時間は 18～24 か月時の認知、運動、言語面での神経発達の低下と有意に関連した。

これらの研究のほか、成人の蘇生後脳症を対象とした RCT である TELSTAR study が現在行われ

ている³⁵⁾。ES の治療の有無で群分けし 3 か月時点での神経学的後遺症を転帰として行われている。2021 年 1 月に予定症例数の組み入れが終了しており結果が待たれる。

c 小児以外が対象で、発作停止を転帰とした無作為化比較試験

重症成人患者の持続脳波モニタリングで診断された NCSE を対象に転帰を発作停止とした研究も 1 報報告されている。NCSE に対するラコサミドの非劣勢試験である TRENdS study は³⁶⁾、主要評価項目を脳波での 24 時間続く発作停止として、患者をラコサミド(400 mg)群とホスフェニトイン(20 mg/kg)群に割り付けた。ラコサミド群の 19/30 例、ホスフェニトイン群の 16/32 例で発作は停止し、ラコサミドはホスフェニトインに対して非劣勢であった。

コラム

実際に NCSE や ESE に対して どのように対処しているのか？

以上のように NCSE や ESE を見つけたときの最適な対処法は確立していないが、けいれん性 SE だけでなく ESE は意識障害患者の独立した転帰不良因子であることが示唆されている。一部の施設では、けいれん性 SE 後をはじめとした意識障害患者に対しては可能な限り脳波モニタリングを行い、possible NCSE (臨床症状が改善を認めない脳波の改善や、明確な進展のない変動)³⁷⁾も含めて ESE が疑われるような所見が得られた場合には、脳波上の発作活動を完全に抑制することを目標に CSE に準じた薬剤を投与する。さらにベンゾジアゼピンとその他の薬剤合計 2 剤抵抗性の難治性てんかん重積状態 (refractory status epilepticus : 難治性 SE) の場合には確実に発作活動を抑制したといえるレベルであるバーストサプレッションの状態までバルビツレート製剤 (チオペンタール、チアミラール) を用いて数時間以内に到達するように管理している³⁸⁾。

文献

- 1) Jette N, Claassen J, Emerson RG, Hirsch LJ. Frequency and predictors of nonconvulsive seizures during continuous electroencephalographic monitoring in critically ill children. *Arch Neurol* 2006 ; **63** : 1750-5.
- 2) Hyllienmark L, Amark P. Continuous EEG monitoring in a paediatric intensive care unit. *Eur J Paediatr Neurol* 2007 ; **11** : 70-5.
- 3) Abend NS, Topjian A, Ichord R, Herman ST, Helfaer M, Donnelly M, et al. Electroencephalographic monitoring during hypothermia after pediatric cardiac arrest. *Neurology* 2009 ; **72** : 1931-40.
- 4) Shahwan A, Bailey C, Shekerdemian L, Harvey AS. The prevalence of seizures in comatose children in the pediatric intensive care unit : a prospective video-EEG study. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1198-204.
- 5) McCoy B, Sharma R, Ochi A, Go C, Otsubo H, Hutchison JS, et al. Predictors of nonconvulsive seizures among critically ill children. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1973-8.
- 6) Williams K, Jarrar R, Buchhalter J. Continuous video-EEG monitoring in pediatric intensive care units. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1130-6.
- 7) 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.
- 8) Greiner HM, Holland K, Leach JL, Horn PS, Hershey AD, Rose DF. Nonconvulsive status epilepticus : the encephalopathic pediatric patient. *Pediatrics* 2012 ; **129** : e748-55.
- 9) Gwer S, Idro R, Fegan G, Chengo E, Garrashi H, White S, et al. Continuous EEG monitoring in Kenyan children with non-traumatic coma. *Arch Dis Child* 2012 ; **97** : 343-9.
- 10) Kirkham FJ, Wade AM, McElduff F, Boyd SG, Tasker RC, Edwards M, et al. Seizures in 204 comatose children : incidence and outcome. *Intensive Care Med* 2012 ; **38** : 853-62.
- 11) Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD, Kaulas H, Dean N, Carpenter JL. Continuous video EEG for patients with acute encephalopathy in a pediatric intensive care unit. *Neurocrit Care* 2012 ; **17** : 31-8.
- 12) 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.
- 13) Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, Berg RA, Friess SH, Dlugos DJ, et al. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children. *Crit Care Med* 2013 ; **41** : 215-23.
- 14) Payne ET, Zhao XY, Frndova H, McBain K, Sharma R, Hutchison JS, et al. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain* 2014 ; **137**(Pt 5) : 1429-38.
- 15) 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.

- 16) Wagenman KL, Blake TP, Sanchez SM, Schultheis MT, Radcliffe J, Berg RA, et al. Electrographic status epilepticus and long-term outcome in critically ill children. *Neurology* 2014 ; **82** : 396-404.
- 17) Lin JJ, Banwell BL, Berg RA, Dlugos DJ, Ichord RN, Kilbaugh TJ, et al. Electrographic seizures in children and neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2017 ; **18** : 249-57.
- 18) Sánchez Fernández I, Sanseverè AJ, Guerriero RM, Buraniqi E, Pearl PL, Tasker RC, et al. Time to electroencephalography is independently associated with outcome in critically ill neonates and children. *Epilepsia* 2017 ; **58** : 420-8.
- 19) Fung FW, Jacobowitz M, Vala L, Parikh D, Donnelly M, Xiao R, et al. Electroencephalographic seizures in critically ill children : Management and adverse events. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 2095-104.
- 20) 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.
- 21) Alehan FK, Morton LD, Pellock JM. Utility of electroencephalography in the pediatric emergency department. *J Child Neurol* 2001 ; **16** : 484-7.
- 22) Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. *Epilepsia* 1970 ; **11** : 187-97.
- 23) Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989 ; **83** : 323-31.
- 24) Gross-Tsur V, Shinnar S. Convulsive status epilepticus in children. *Epilepsia* 1993 ; **34** (Suppl 1) : S12-20.
- 25) Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children : a comparative analysis. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 615-25.
- 26) Abend NS, Wagenman KL, Blake TP, Schultheis MT, Radcliffe J, Berg RA, et al. Electrographic status epilepticus and neurobehavioral outcomes in critically ill children. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 238-44.
- 27) Chen J, Xie L, Hu Y, Lan X, Jiang L. Nonconvulsive status epilepticus after cessation of convulsive status epilepticus in pediatric intensive care unit patients. *Epilepsy Behav* 2018 ; **82** : 68-73.
- 28) Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, 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.
- 29) 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.
- 30) Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr* 1992 ; **121** : 68-74.
- 31) Nagase H, Nishiyama M, Nakagawa T, Fujita K, Saji Y, Maruyama A. Midazolam fails to prevent neurological damage in children with convulsive refractory febrile status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2014 ; **51** : 78-84.
- 32) Mewasingh LD, Sékhara T, Aeby A, Christiaens FJ, Dan B. Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 2003 ; **12** : 483-9.
- 33) van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG : randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2010 ; **125** : e358-66.
- 34) Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, et al. Treating EEG seizures in hypoxic ischemic encephalopathy : a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015 ; **136** : e1302-9.
- 35) Ruijter BJ, van Putten MJ, Horn J, Blans MJ, Beishuizen A, van Rootselaar AF, et al. ; TELSTAR study group. Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 ; **15** : 433.
- 36) Husain AM, Lee JW, Kolls BJ, Hirsch LJ, Halford JJ, Gupta PK, et al. ; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium. Randomized trial of lacosamide versus fosphenytoin for nonconvulsive seizures. *Ann Neurol* 2018 ; **83** : 1174-85.
- 37) Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlin H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2013 ; **54** (Suppl 6) : 28-9.
- 38) Ishida Y, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Tanaka T, Takeda H, et al. Thiамylal anaesthetic therapy for febrile refractory status epilepticus in children. *Seizure* 2020 ; **80** : 12-7.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Weiss H, Ryan DD, et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia* 1998 ; **39** : 1194-202.
- 42) Ebersole JS, Pedley TA eds. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. 3rd ed. Philadelphia, PA : Lippincott, Williams & Wilkins, 2003.
- 43) Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L. Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures : clinical findings and outcome. *Neurology* 2007 ; **69** : 2177-85.
- 44) Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004 ; **62** : 1743-8.
- 45) 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.

文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

1. 集中治療室, 救急外来での小児での電氣的発作 (electrographic seizure) がみられる頻度はどれくらいか

● [文献検索 1] データベース: Cochrane

期間: 1983 年～2021 年

検索日: 2021 年 11 月 27 日

検索式:

#01 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2,780
#02 electrograph* : ti,ab,kw OR electroencephalograph* : ti,ab,kw 7,443
#03 "Intensive Care Unit*" : ti,ab,kw OR ICU : ti,ab,kw OR Emergency : ti,ab,kw 51,732
#04 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,874
#05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 13
#06 #5 publication date from 1983 to 2021 13
#07 #6 CDSR 0
#08 #6 CCRCT 13

● [文献検索 2] データベース: 医中誌 Web

期間: 1983 年～2021 年

検索日: 2021 年 11 月 27 日

検索式:

#01 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
#02 脳波記録法 /TH 33,306
#03 ICU/TH or 病院救急医療サービス /TH or 小児救急医学 /TH or 危篤 /TH 98,939
#04 #1 and #2 and #3 129
#05 #4 and 小児 /TH 3
#06 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 65
#07 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (電氣的 /TI or 脳波 /TI) and (集中治療室 /TA or 救急 /TA or ICU/TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 20
#08 #5 or #6 or #7 82
#09 #8 and (DT=1983 : 2021) 82
#10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 1
#11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
#12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 1
#13 #10 or #11 or #12 1
#14 #9 and 介入研究 /TH 1
#15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
#16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
#17 (#14 or #15 or #16) not #13 1
#18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 14
#19 #9 and (RD= 比較研究) 10
#20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 0
#21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 15

● [文献検索 3] データベース: PubMed

期間: 1983 年～2021 年

検索日: 2021 年 11 月 27 日

検索式:

#01 "Status Epilepticus" [Mesh] OR "Seizures" [Mesh] 67,941
#02 "Electroencephalography" [Mesh] 173,126
#03 "Intensive Care Units" [Mesh] OR "Emergency Service, Hospital" [Mesh] OR "Pediatric Emergency Medicine" [Mesh] OR "Critical Illness" [Mesh] 206,022
#04 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,624,793
#05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 166

- #06 (“status epilepticus” [TI] OR seizure*[TI]) AND (electrograph*[TIAB] OR electroencephalograph*[TIAB]) AND (“Intensive Care Unit*” [TIAB] OR ICU[TIAB] OR Emergency[TIAB]) AND (child*[TI] OR pediatric*[TI] OR paediatric*[TI]) 60
- #07 #5 OR #6 205
- #08 #7 AND 1983 : 2021[DP] 204
- #09 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 200
- #10 #9 AND (“Meta-Analysis” [PT] OR “Meta-Analysis as Topic” [Mesh] OR “meta-analysis” [TIAB]) 0
- #11 #9 AND (“Cochrane Database Syst Rev” [TA] OR “Systematic Review” [PT] OR “Systematic Reviews as Topic” [Mesh] OR “systematic review” [TIAB]) 2
- #12 #9 AND (“Practice Guideline” [PT] OR “Practice Guidelines as Topic” [Mesh] OR “Consensus” [Mesh] OR “Consensus Development Conferences as Topic” [Mesh] OR “Consensus Development Conference” [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 6
- #13 #10 OR #11 OR #12 7
- #14 #9 AND (“Randomized Controlled Trial” [PT] OR “Randomized Controlled Trials as Topic” [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 3
- #15 #9 AND (“Clinical Trial” [PT] OR “Clinical Trials as Topic” [Mesh] OR “Observational Study” [PT] OR “Observational Studies as Topic” [Mesh] OR (“clinical trial” [TIAB] OR “case control” [TIAB] OR “case comparison” [TIAB]) NOT medline[SB])) 21
- #16 (#14 OR #15) NOT #13 21
- #17 #9 AND (“Epidemiologic Methods” [Mesh] OR “Comparative Study” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR “Validation Study” [PT] OR “prospective study” [TIAB] OR ((cohort*[TIAB] OR “comparative study” [TIAB] OR “follow-up” [TIAB] OR “Retrospective study” [TIAB]) NOT medline[SB])) 140
- #18 #17 NOT (#13 OR #16) 119

2. 小児の非けいれん性てんかん重積状態はアウトカムと関連するか

● [文献検索 1] データベース : Cochrane

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #01 “status epilepticus*” : ti OR seizure* : ti 2,780
- #02 nonconvulsive : ti OR convulsive : ti OR NCSE : ti OR Electrographic : ti 178
- #03 outcome* : ti,ab,kw OR prognos* : ti,ab,kw 661,538
- #04 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,874
- #05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 27
- #06 #5 publication date from 1983 to 2021 27
- #07 #6 CDSR 2
- #08 #6 CCRCT 25

● [文献検索 2] データベース : 医中誌 Web

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #01 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
- #02 非けいれん /TI or 非痙攣 /TI or NCSE/TI or “non-convulsive” /TI or nonconvulsive/TI or 脳波所見 /TI 2,086
- #03 予後 /TH or 死亡率 /TH 584,214
- #04 #1 and #2 and #3 23
- #05 #4 and 小児 /TH 0
- #06 #4 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 8
- #07 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (非けいれん /TI or 非痙攣 /TI or NCSE/TI or “non-convulsive” /TI or nonconvulsive/TI or 脳波所見 /TI or 集中治療室 /TA) and (アストカム /TA or 予後 /TA or 死亡率 /TA or 転帰 /TA or 後遺症 /TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 35
- #08 #5 or #6 or #7 40
- #09 #8 and (DT=1983 : 2021) 38
- #10 #9 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 0
- #11 #9 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
- #12 #9 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 0
- #13 #10 or #11 or #12 0
- #14 #9 and 介入研究 /TH 0
- #15 #9 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
- #16 #9 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
- #17 (#14 or #15 or #16) not #13 0

- #18 #9 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 5
 #19 #9 and (RD= 比較研究) 6
 #20 #9 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 [TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 1
 #21 (#18 or #19 or #20) not (#13 or #17) 8
 #22 #9 and (PT= 原著論文, 解説, 総説) 22
 #23 #22 not (#13 or #17 or #21) 14

● [文献検索 3] データベース : PubMed

期間 : 1983 年 ~ 2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #01 ("Status Epilepticus" [Mesh] OR "Seizures" [Mesh]) AND (nonconvulsive[TIAB] OR "non convulsive" [TIAB] OR NCSE[TIAB]) 1,468
 #02 "Prognosis" [Mesh] 1,788,391
 #03 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,624,793
 #04 #1 AND #2 AND #3 68
 #05 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND (nonconvulsive[TIAB] OR convulsive[TIAB] OR NCSE[TIAB] OR Electrographic[TIAB]) AND (outcome*[TI] OR prognos*[TI]) 220
 #06 #4 OR #5 273
 #07 #6 AND 1983 : 2021[DP] 269
 #08 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 263
 #09 #8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 0
 #10 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 6
 #11 #8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 4
 #12 #9 OR #10 OR #11 10
 #13 #8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 6
 #14 #8 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((("clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 22
 #15 (#13 OR #14) NOT #12 23
 #16 #8 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR "prospective study" [TIAB] OR ((cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 191
 #17 #16 NOT (#12 OR #15) 162

3. 非けいれん性てんかん重積状態を治療するとアウトカムは改善するか

● [文献検索 1] データベース : Cochrane

期間 : 1983 年 ~ 2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #01 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2,780
 #02 nonconvulsive : ti OR convulsive : ti OR NCSE : ti OR subclinical : ti OR Electrographic : ti OR electrograph* : ti OR electroencephalograph* : ti OR EEG : ti 3,642
 #03 treat* : ti OR therapy : ti 385,532
 #04 outcome* : ti,ab,kw OR prognos* : ti,ab,kw OR severity : ti,ab,kw 706,037
 #05 #1 AND #2 AND #3 AND #4 34
 #06 #5 publication date from 1983 to 2021 34
 #07 #6 CDSR 0
 #08 #6 CCRCT 34

● [文献検索 2] データベース : 医中誌 Web

期間 : 1983 年 ~ 2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #01 てんかん重積状態 /TH and (SH= 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法, 予防) 2,245

- #02 けいれん性発作 /TH and (SH= 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法, 予防) 6,355
- #03 非けいれん /TI or 非痙攣 /TI or NCSE/TI or “non-convulsive” /TI or nonconvulsive/TI or 脳波所見 /TI 2,086
- #04 予後 /TH or 死亡率 /TH 584,214
- #05 (#1 or #2) and #3 and #4 16
- #06 #5 and 小児 /TH 0
- #07 #5 and (CK= 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)) 5
- #08 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (非けいれん /TI or 非痙攣 /TI or NCSE/TI or “non-convulsive” /TI or nonconvulsive/TI or 脳波所見 /TI) and (治療 /TA or 療法 /TA) and (アウトカム /TA or 予後 /TA or 死亡率 /TA or 転帰 /TA or 後遺症 /TA) 29
- #09 #6 or #7 or #8 31
- #10 #9 and (DT=1983 : 2021) 31
- #11 #10 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 0
- #12 #10 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
- #13 #10 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 0
- #14 #11 or #12 or #13 0
- #15 #10 and 介入研究 /TH 0
- #16 #10 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
- #17 #10 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
- #18 (#15 or #16 or #17) not #14 0
- #19 #10 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 7
- #20 #10 and (RD= 比較研究) 5
- #21 #10 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 1
- #22 (#19 or #20 or #21) not (#14 or #18) 8
- #23 #10 and (PT= 原著論文, 解説, 総説) 21
- #24 #23 not (#14 or #18 or #22) 14

● [文献検索 3] データベース : PubMed

期間 : 1983 年 ~ 2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #01 (“Status Epilepticus/therapy” [Mesh] OR “Seizures/therapy” [Mesh]) AND (nonconvulsive[TIAB] OR “non convulsive” [TIAB] OR NCSE[TIAB] OR subclinical[TIAB] OR electrograph*[TIAB] OR electroencephalograph*[TIAB]) 1,872
- #02 “Prognosis” [Mesh] 1,788,391
- #03 “Child” [Mesh] OR “Infant” [Mesh] 2,624,793
- #04 #1 AND #2 AND #3 231
- #05 (“status epilepticus*” [TI] OR seizure*[TI]) AND (nonconvulsive[TI] OR convulsive[TI] OR NCSE[TI] OR subclinical[TI] OR Electrographic[TI] OR electrograph*[TI] OR electroencephalograph*[TI] OR EEG[TI]) AND (treat*[TI] OR therapy[TI]) AND (outcome*[TIAB] OR prognos*[TIAB] OR severity[TIAB]) 100
- #06 #4 OR #5 329
- #07 #6 AND 1983 : 2021[DP] 323
- #08 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 308
- #09 #8 AND (“Meta-Analysis” [PT] OR “Meta-Analysis as Topic” [Mesh] OR “meta-analysis” [TIAB]) 7
- #10 #8 AND (“Cochrane Database Syst Rev” [TA] OR “Systematic Review” [PT] OR “Systematic Reviews as Topic” [Mesh] OR “systematic review” [TIAB]) 4
- #11 #8 AND (“Practice Guideline” [PT] OR “Practice Guidelines as Topic” [Mesh] OR “Consensus” [Mesh] OR “Consensus Development Conferences as Topic” [Mesh] OR “Consensus Development Conference” [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 8
- #12 #9 OR #10 OR #11 16
- #13 #8 AND (“Randomized Controlled Trial” [PT] OR “Randomized Controlled Trials as Topic” [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 26
- #14 #8 AND (“Clinical Trial” [PT] OR “Clinical Trials as Topic” [Mesh] OR “Observational Study” [PT] OR “Observational Studies as Topic” [Mesh] OR (“clinical trial” [TIAB] OR “case control” [TIAB] OR “case comparison” [TIAB]) NOT medline[SB])) 46
- #15 (#13 OR #14) NOT #12 49
- #16 #8 AND (“Epidemiologic Methods” [Mesh] OR “Comparative Study” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR “Validation Study” [PT] OR “prospective study” [TIAB] OR ((cohort*[TIAB] OR “comparative study” [TIAB] OR “follow-up” [TIAB] OR “Retrospective study” [TIAB]) NOT medline[SB])) 217
- #17 #16 NOT (#12 OR #15) 165

表 1 脳波上発作・てんかん重積状態の頻度、転帰との関連に関する報告

筆頭著者	対象患者	発作・てんかん重積状態の定義	脳波上発作(ES)の頻度	脳波上てんかん重積状態(ESE)の頻度	神経学的転帰の指標・結果・要因
Jette ¹⁾	一定期間に PICU, NICU で cEEG を行った 18 歳未満の重篤患者全症例 (疾患は問わない) n=117	発作 ES: 10 秒以上続く、律動的発射または頻度、分布、形態の明確な進展を伴う棘徐波複合。振幅のみの漸増は含まない(Chong らの定義 ³⁹⁾) 発作は以下のうちのいずれかの用語で記載されていなければいれん性とする: 「全般性強直間代発作」「大発作」「けいれん」「律動的なけいれん」「律動的にピクピクする」または同様な記載 てんかん重積状態: 記載なし	44%(51/117 例) 75%(38/51 例)NCSのみ 16%(8/51 例)NCSとCS 10%(5/51 例)CSのみ	23%(27/117 例)SE 89%(24/27 例)NCSEのみ 11%(3/27 例)NCSEとGCSE	記載なし
Hyllienmark ²⁾	PICU において 12 時間以上 cEEG を行った急性神経障害を伴う小児・思春期患者 n=54	発作 ES: Young ら ⁴⁰⁾ の定義(周期的波形は発作に含めない) てんかん重積状態 記載なし	記載なし	44.4%(24/54 例)	記載なし
Abend ³⁾	脳低温療法を受けた心停止後の小児患者 n=19	発作 ES: 形態、周波数、振幅の時間的-空間的進展を伴い、脳波上もっともらしい場を伴う、10 秒以上続く(臨床的变化があればより短い時間)背景と異なる異常な発作的イベント NCS: ビデオレビューで臨床徴候のない ES てんかん重積状態 ESE: 単一の発作が 30 分以上続いた場合、または再発性の発作が 1 時間の時間区分で 30 分以上続いた場合〔発作負荷(seizure burden)50% 以上〕	47%(9/19 例): ES 67%(6/9 例): NCS 78%(7/9 例): 脳波上全般発作 発作は脳低温の終盤または復温期に出現(8/9 例)。	32%(6/19 例)ESE	記載なし
Shahwan ⁴⁾	GCS < 8 の意識障害で PICU に入室した 2 か月から 17 歳までの前方視的連続症例 n=100	発作 ES: Young ら ⁴⁰⁾ の定義(周期的波形は発作に含めない) てんかん重積状態 記載なし	7%(7/100 例)	記載なし	記載なし
McCoy ⁵⁾	診断目的で cEEG を行った PICU NICU の連続症例の後方視的レビュー n=121	発作 けいれん性発作(CS): 報告されたビデオおよび/または発作の臨床的徴候の直接的な視覚化に関連する発作後脳波の変化があった場合 NCS: 臨床症状なしに発生した脳波上発作で以下の報告の基準に従って定義: 周波数、振幅、および形態の変化が少なくとも 10 秒間続く連続的な律動的な放電 振幅、頻度、または形態の明確な進展のない周期的なてんかん様放電は記録したが、発作には分類しない(Young ら ⁴⁰⁾ , Litt ら ⁴¹⁾ , Chong ら ³⁹⁾) てんかん重積状態 記載なし	32%(39/121 例) NCSのみ 72%(28/39 例) NCSとCS 18%(7/39 例) CS のみ 10%(4/39 例)	記載なし	記載なし
Williams ⁶⁾	PICU と NICU で長時間ビデオ脳波モニタリングを行った新生児と小児の後方視的レビュー 新生児 n=17 小児 n=105	発作 ES: 行動の変化なしに 10 秒以上続く振幅、頻度、場所、または形態の進化を伴う律動的な活動 ECS: ベッドサイドの看護、家族、または EEG の背景の変化に関連するビデオのレビューで指摘された臨床的变化を伴う(Ebersole & Pedley ⁴²⁾) てんかん重積状態 > 30 分	38.5%(47/122 例)	最初の 24 時間以内に 9.0%(11/122 例)	記載なし

筆頭著者	対象患者	発作・てんかん重積状態の定義	脳波上発作(ES)の頻度	脳波上てんかん重積状態(ESE)の頻度	神経学的転帰の指標・結果・要因
Abend ⁷⁾	単一施設のPICUにおいて臨床適応でcEEGを行った新生児を除く小児患者の前方視観察研究 n=100	発作 ES: 周波数, 振幅, および/または形態の明白な進展が少なくとも10秒間持続する律動的パターンからなる発作性放電 臨床発作は脳波変化を伴う異常で常同的で発作的な動きと定義した。ビデオでの臨床的变化がなく、ベッドサイドの保護者が気づく変化がない場合に、発作は非けいれん性であるとしたてんかん重積状態 NCSE: 明らかな運動症状を伴わない30分以上続くES, または いずれかの1時間の間に合計30分以上になる繰り返す独立した〔>50%の発作負荷(seizure burden)〕脳波上発作に伴う意識障害	27%(27/100例) (ESE含まない) NCSのみ20例 NCSとCS7例	19%(19/100例) NCSのみ12例 NCSとCS7例	記載なし
Greiner ⁸⁾	NCSE評価目的に行われた単一小児病棟の3か月から21歳までのEEG施行症例(PICU以外も含む) n=75	発作 記載なし てんかん重積状態 NCSE: 明らかな運動症状を伴わない30分以上続くES発作, または いずれかの1時間の間に合計30分以上になる繰り返す独立した〔>50%の発作負荷(seizure burden)〕脳波上発作に伴う意識障害(Aabendら ⁷⁾)	NCS 4例 CS 3例(うち1例がCSEに)	35%(26/75例)NCSE 38%(10/26例)ICU 57%(15/26例)神経内科病棟 4%(1/26例)脳神経外科病棟	指標 退院時の死亡率, 後遺症率 結果 NCSEあり: 15%(4/26例)死亡, 31%(8/26例)神経学的後遺症 NCSEなし: 8%(4/49例)死亡, 4%(2/49例)神経学的後遺症 要因 記載なし
Gwer ⁹⁾	急性昏睡(低血糖および/またはAED治療後30分以上持続するBlantyre coma score(BCS) ≤ 2)を呈した9か月から13歳の小児でhigh dependency unit(HDU)入室症例, てんかんまたは著しい発達遅延のある人は除外 n=82 17(21%)はおそらくウイルス性脳症	発作 脳波での発作: てんかん様活動(鋭波, 棘波, 鋭徐波, 棘徐波, 多棘徐波)の明白なエピソードで最短で6秒続き, 他のエピソードからは9秒以上離れている ECS: 脳波でも臨床症状でも明らかな発作 ES: 臨床症状のない脳波上の発作 てんかん重積状態 SE: 少なくとも30分にわたる継続的なてんかん様活動または1時間以内の意識回復しない少なくとも3回の明白な発作エピソード	34%(28/82例)	21%(17/82例)	指標 退院時後遺症 結果と要因 ESまたはECSの出現は転帰不良と関連した(OR 3.2, 95% CI 1.2~8.7, p=0.02) SEの出現は転帰不良と関連した(OR 4.5, 95% CI 1.3~15.3, p<0.01)

表 1 脳波上発作・てんかん重積状態の頻度、転帰との関連に関する報告(つづき)

筆頭著者	対象患者	発作・てんかん重積状態の定義	脳波上発作(ES)の頻度	脳波上てんかん重積状態(ESE)の頻度	神経学的転帰の指標・結果・要因
Kirkham ¹⁰⁾	過去に急性神経損傷のない昏睡状態の小児で cEEG を行った 2 つの前方視的連続コホート ロンドンの Guy's Hospital: すべての小児は人工呼吸器管理を行われ、パンクロニウムによる筋弛緩を行った ケニア医学研究所, キリフィ, ケニアでは、施設が利用できなかったため、人工呼吸器は使用しなかったため臨床評価も可能であった 急性脳症でアデレード昏睡スコア(ACS)の合計が年齢相当以下の生後 1 か月以上の小児 n=204	発作 > 15 秒以上の律動的棘徐波活動 てんかん重積状態 記載なし	36%(74/204 例)	記載なし	指標 退院時死亡または 1 か月の時点での神経学的診察 結果と要因 ES は重篤な障害や植物状態などの短期的転帰と関連した
Schreiber ¹¹⁾	急性脳症で PICU に入室・48 時間ビデオ cEEG を行った生後 30 日から 18 歳までの連続入室患者の前方視研究 n=94 急性脳症は、薬剤の影響、ベースラインの慢性脳症で説明のつかない GCS < 12 の意識障害	発作 ES: 周波数, 振幅, および/または形態の明白な進展が少なくとも 10 秒間持続する律動的パターンからなる発作性放電 NCS: 関連する明白なけいれん運動がない ES てんかん重積状態 NCSE: 明らかな運動症状を伴わない 30 分以上続くほぼ連続的な ES	30%(28/94 例)	18%(17/94 例)	指標 転帰不良: Glasgow Outcome Scale-Extended Pediatric Version (GOS-E Peds), PCPC のスコアで中等度以上の障害がある/平均追跡期間: 1.3 年/イベント前に発達の遅れを含む神経学的診断がついていた症例は転帰解析からは除外 結果と要因 急性脳傷害(低酸素, 外傷, 卒中, PRES, 中枢神経感染症, 水頭症)($p=0.035$)と ES ($p=0.006$)は転帰と関連した
Abend ¹²⁾	アメリカとカナダの 11 センターの PICU で cEEG を行った生後 1 か月から 21 歳の連続症例の後ろ向きコホート研究 n=550	発作 ES: 形態, 周波数, 振幅の時間的-空間的進展を伴い, 脳波上もっともらしい場を伴う, 10 秒以上(臨床的变化があればより短い時間)続く背景と異なる異常な発作的イベント てんかん重積状態 ESE: 30 分以上続くまたはいずれかの 1 時間の間に > 50% の発作負荷(seizure burden)	30%(162/550 例) (ES と ESE 合わせて)	11%(61/550 例)	指標 死亡退院 結果と要因 ESE は死亡退院 (OR 2.42, 95% CI 1.08~5.40, $p=0.032$)と独立して関連した ES は関連せず

筆頭著者	対象患者	発作・てんかん重積状態の定義	脳波上発作(ES)の頻度	脳波上てんかん重積状態(ESE)の頻度	神経学的転帰の指標・結果・要因
Topjian ¹³⁾	単一施設のPICUにおける急性脳症で臨床適応でcEEGを行った新生児を除く小児患者の前方視観察研究 n=200 急性脳症の定義はないが、てんかん重積後の意識障害、低酸素性虚血性脳症、脳炎、頭部外傷などを含む	発作 ES:形態, 周波数, 振幅の時間的-空間的進展を伴い, 脳波上もっともらしい場を伴う, 10秒以上続く(臨床的变化があればより短い時間)背景と異なる異常な発作的イベント てんかん重積状態 ESE: > 30分以上続く または いずれかの1時間の間に > 50%の発作負荷(seizure burden)	42%(84/200例)(ESとESE合わせて)	21.5%(43/200例)	指標 死亡率と入院前から入院後にかけてのPCPCの悪化 結果と要因 ESEは死亡(OR 5.1, 95% CI 1.4~18, p=0.01), PCPCの悪化(OR 17.3, 95% CI 3.7~80, p < 0.001)と独立して関連した ESは関連せず
Payne ¹⁴⁾	単一施設のPICUとcardiac ICUで臨床適応でcEEGが行われた正期産新生児から18歳の症例の前方視観察研究 n=259	発作 ES: 開始と停止が明確であり周波数, 振幅, 形態の進展を伴う10秒以上(臨床的变化があればより短い時間)続く, 律動的脳波上パターン(Chongら ³⁹⁾). てんかん重積状態 ESE: > 30分以上続く または いずれかの1時間の間に > 50%の発作負荷(seizure burden) (Pisaniら ⁴³⁾ , Abendら ¹²⁾ , Topjianら ¹³⁾)	36%(93/259例) NCSのみ39%(36/93例) NCSとCS47%(44/93例) CSのみ14%(13/93例)	9%(23/259例) NCSのみ9/23例 NCSとCS14/23例 CSのみ0/23例	指標 死亡率と入院前から入院後にかけてのPCPCの悪化 結果と要因 最大発作負荷が20%(1時間に12分以上発作)を超えると, PCPCによる神経学的悪化の割合と程度が全ての診断カテゴリーにおいて著しく増加(p < 0.0001) 多変量解析では, 1時間あたりの発作負荷が1%増えるごとに, PCPCによる神経学的悪化のオッズが1.13(95%CI 1.05~1.21, p=0.0016)になる
Sanchez Fernandez ¹⁵⁾	アメリカとカナダの11センターのPICUでcEEGを行った1か月から21歳の連続症例の後ろ向きコホート研究 ¹²⁾ の中でCSE後にcEEGを行った症例 n=98	発作 ES: 形態, 周波数, 振幅の時間的-空間的進展 C16:C17を伴い, 脳波上もっともらしい場を伴う, 10秒以上(臨床的变化があればより短い時間)続く背景と異なる異常な発作的イベント てんかん重積状態 ESE: 30分以上続く または いずれかの1時間の間に > 50%の発作負荷(seizure burden)	32.7%(32/98例) ESのみ34.4%(11/32例) 脳波臨床発作(electroclinical seizure) 53.1%(17/32例) 臨床発作との関連不明 12.5%(4/32例) (ESとESE合わせて)	15.3%(15/98例)	指標 PICU入院期間 結果と要因 ESがあるとESがないよりもPICU入院期間は長い(p=0.0001) ESEはESEのないESよりもPICU入院期間が長い(p=0.0007)

表 1 脳波上発作・てんかん重積状態の頻度、転帰との関連に関する報告(つづき)

筆頭著者	対象患者	発作・てんかん重積状態の定義	脳波上発作(ES)の頻度	脳波上てんかん重積状態(ESE)の頻度	神経学的転帰の指標・結果・要因
Wagenman ¹⁶⁾	単一施設のPICUにおける急性脳症で臨床適応でcEEGを行った新生児を除くイベント前に神経学的異常のない小児急性神経疾患、急性脳症患者の前方視的観察研究 n=60	発作 ES: 周波数, 形態, 空間分布の進展を伴い, 10 秒以上(臨床的变化があればより短い時間)続く背景と異なる異常な発作的イベント てんかん重積状態 ESE: > 30 分以上続くまたはいずれかの1時間の間に > 50% の発作負荷(seizure burden)	20%(12/60 例) (ESE 含まず)	23%(14/60 例)	指標 Adaptive-Behavior-Assessment-System-II (ABAS-II) 32 例, Child Behavior Checklist (CBCL) 36 例, Behavior Rating-Inventory of Executive Function (BRIEF) 20 例で郵送での評価/フォローアップ期間の中央値: 2.6 年 結果と要因 SEはGOS-E Pedsによる転帰不良(オッズ比 6.36, $p=0.01$)が多く, PedsQL (23 点低い, $p=0.001$)が低かった. イベント前にてんかん診断のなかった症例では, ESEは後のてんかん診断のリスク上昇(オッズ比 13.3, $p=0.002$)とそれぞれ独立して関連した ESは転帰不良と関連せず
Lin ¹⁷⁾	ECMO 補助が必要な新生児と小児で, 臨床適応でESのスクリーニングのためにcEEGが行われた症例の単一施設における観察研究(医療の品質改善のための枠組みの一部として実施) n=99	発作 ES: 形態, 周波数, 振幅の時間的-空間的進展を伴い, 脳波上もつともらしい場を伴う, 10 秒以上(臨床的变化があればより短い時間)続く背景と異なる異常な発作的イベント てんかん重積状態 ESE: 30 分以上続くまたはいずれかの1時間の間に > 50% の発作負荷(seizure burden)	18%(18/99 例) (ESとESE合わせて)	11%(11/99 例)	指標 退院時 PCPC (Fiser ³⁰⁾) PCPC 1~2: 転帰良好 PCPC 3~6: 転帰不良 結果と要因 ESのあった患者(3/18, 17%)は, ESのなかった患者(44/81, 54%)より転帰良好の割合が低かった($p=0.004$)
Sanchez Fernandez ¹⁸⁾	単一施設のICU (NICU, cardiac ICU, medical and surgical ICU, medical ICU)において臨床適応でcEEGを行った新生児から21歳までの小児患者の後方視的記述研究 新生児 n=211 小児 n=414	発作 ES: 周波数, 形態, 空間分布の進展を伴い, 10 秒以上(臨床的变化があればより短い時間)続く背景と異なる異常な発作的イベント (Abendら ³⁵⁾) てんかん重積状態 ESE: > 30 分以上続くまたはいずれかの1時間の間に > 50% の発作負荷(seizure burden)	新生児 35.1%(74/211 例) 小児 24.6%(102/414 例)	新生児 3.8%(8/211 例) 小児 2.9%(12/414 例)	指標 死亡退院 結果と要因 ESEとICU入室からcEEG開始までの時間は新生児, 小児いずれにおいても死亡退院と独立して関連した

筆頭著者	対象患者	発作・てんかん重積状態の定義	脳波上発作(ES)の頻度	脳波上てんかん重積状態(ESE)の頻度	神経学的転帰の指標・結果・要因
Fung ¹⁹⁾	単一の四次医療施設のPICUにおける、(1)原因を問わない急性脳症、(2)臨床的にcEEGが適応となり施行され、新生児、てんかん外科術後回復のための入室、難治性てんかん重積の治療を3日以上行ってから入室した患者を除外した連続症例 n=472	発作 ES:形態、周波数、振幅の時間的-空間的進展を伴い、脳波上もつともらしい場を伴う、10秒以上続く背景と異なる異常な発作的イベント(Schreiberら ¹¹⁾ 、Abendら ¹²⁾ てんかん重積状態 記載なし	28%(131/472例)	6%(27/472例)	記載なし
Yamaguchi ²⁰⁾	単一施設の救急外来で臨床的適応でcEEGを行った18歳未満の患者の後ろ向き観察研究 n=242	発作 NCS:周波数、空間分布、形態のいずれかの明らかな進展を伴い、10秒以上続く律動的発射または棘徐波複合。明らかな全般性強直間代発作、大発作、けいれん、律動的なびくんとする動きや、ピクンとする動きを伴わない振幅の進展だけのものは含まない(Claassenら ⁴⁴⁾) てんかん重積状態 記載なし	16.9%(41/242例)	記載なし	記載なし
Alehan ²¹⁾	単一施設後ろ向き観察研究。小児救急外来で脳波検査を行った全ての患者のレビュー n=56	発作 記載なし てんかん重積状態 記載なし	8.9%(5/56例)	記載なし	記載なし
Lam-brechtsen ²⁵⁾	単一施設における11年間の18歳未満のてんかん重積に関連したICDコードのついた脳波検査ログの後ろ向き観察研究(ICU以外も含む) n=154	発作 記載なし てんかん重積状態 SE(1)10分以上続く連続的な強直間代または脳波上の発作活動または、(2)意識の回復がない30分以上続く間欠的な強直間代または脳波上の発作活動 SEはGCSE、NCSE、単純部分SE(Mayerら ⁴⁵⁾)に分類 GCSEカテゴリーは一次性と二次性全般性強直間代発作とミオクローニー発作を含む NCSEカテゴリーは複雑部分発作と欠神発作を含む 発作分類はカルテの臨床的記述と脳波記録に基づいて行った 患者が意識障害を伴っているか、部分発作を伴い、GCSEの記録がない場合にNCSEと分類した てんかん発射は臨床症候学と関連することを必要とした	該当せず(母集団がSE)	該当せず(母集団がSE)	指標 Glasgow Outcome Scale-Extended Pediatric Version (GOS-E Peds), the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), とてんかん発症に関する質問(電話フォローアップ)/フォローアップ期間の中央値:2.7年 結果と要因 転帰不良の予測因子は長い発作時間(>210分)($p<0.001$), 急性症候性発作($p=0.04$), NCSE($p=0.01$), 入院時年齢<5歳($p=0.05$)

表 1 脳波上発作・てんかん重積状態の頻度、転帰との関連に関する報告(つづき)

筆頭著者	対象患者	発作・てんかん重積状態の定義	脳波上発作(ES)の頻度	脳波上てんかん重積状態(ESE)の頻度	神経学的転帰の指標・結果・要因
Abend ²⁶⁾	単一施設のPICUにおける急性脳症で臨床適応でcEEGを行った新生児を除くイベント前に神経学的異常のない小児急性神経疾患、急性脳症患者の前方視的観察研究 n=60	発作 ES: 周波数、形態、空間分布の進展を伴い、10秒以上(臨床的变化があればより短い時間)続く背景と異なる異常な発作的イベント てんかん重積状態 ESE: > 30分以上続くまたはいずれかの1時間の間に > 50%の発作負荷(seizure burden)	32例(ABAS-IIデータあり): 19例(59%)発作なし, 7例(22%)ES, 6例(19%)ESE 36例(CBCLデータあり): 22例(61%)発作なし, 7例(19%)ES, 7例(19%)ESE 20例(BRIEFデータあり): 11例(55%)発作なし, 4例(20%)ES, 5例(25%)ESE	32例(ABAS-IIデータあり): 19例(59%)発作なし, 7例(22%)ES, 6例(19%)ESE 36例(CBCLデータあり): 22例(61%)発作なし, 7例(19%)ES, 7例(19%)ESE 20例(BRIEFデータあり): 11例(55%)発作なし, 4例(20%)ES, 5例(25%)ESE	指標 Adaptive Behavior Assessment System—II(ABAS-II) 32例, Child Behavior Checklist (CBCL) 36例, Behavior Rating Inventory of Executive Function(BRIEF) 20例で郵送での評価/フォローアップ期間の中央値: 2.6年 結果と要因 ES ($p=0.014$), ESE ($p=0.003$)はいずれもABAS-IIスコアで評価される適応・日常生活能力と独立して関連したCBCL, BRIEFのスコアとは関連せず
Chen ²⁷⁾	単一施設のPICUに30分以上続くCSE後に入室してEEGモニタリング(連続ではない)を行い、NCSを認めた生後1か月から18歳までの症例の後ろ向き観察研究 n=38	発作 記載なし てんかん重積状態 NCSE: 明らかな運動症状を伴わない30分以上続く脳波上発作、またはいずれかの1時間の間に合計30分以上になる繰り返す独立した [$> 50\%$ の発作負荷(seizure burden)] 脳波上発作に伴う意識障害(Greinerら ⁸⁾)	該当せず(母集団がCSE後のNCSE)	該当せず(母集団がCSE後のNCSE)	指標 最終フォローアップ時に2つのカテゴリーで分類 良好: 自立した生活を送ることができ、または病前の状態にまで回復 不良: 自立した生活が不能(植物状態を含む)、または死亡 結果と要因 死亡退院 21.1% (8/38例) 生存退院 30例のフォローアップ期間7か月から3年 神経画像所見が転帰に関連した ($p=0.013$) NCSEの原因、発作起始、長さ(24時間未満と以上)は転帰と関連せず

cEEG: continuous electroencephalographic monitoring 持続脳波モニタリング, CI: confidence interval 信頼区間, CSE: convulsive status epilepticus けいれん性てんかん重積状態, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation 体外式膜型人工肺, ECS: electroclinical seizure 脳波臨床発作, ES: electrographic seizure 脳波上発作, ESE: electrographic status epilepticus 脳波上てんかん重積状態, GCSE: generalized convulsive status epilepticus 全般性けいれん性てんかん重積状態, ICU: intensive care unit 集中治療室, NCS: non-convulsive seizure 非けいれん性発作, NCSE: nonconvulsive status epilepticus 非けいれん性てんかん重積状態, NICU: neonatal intensive care unit 新生児集中治療室, OR: odds ratio オッズ比, PICU: pediatric intensive care unit 小児集中治療室, PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome 可逆性後頭葉白質脳症, SE: status epilepticus てんかん重積状態

CQ8

てんかん重積状態において、
ICU 入院を考慮する目安は
何か

要約

1. 急性脳症や代謝異常症などの背景疾患のために、意識状態や呼吸・循環状態が悪く集中治療が必要な場合。
2. てんかん重積状態やその治療によって呼吸および循環障害が生じ、集中治療が必要な場合。
3. 第二選択薬で発作停止されない場合や発作の持続時間が長い場合。

解説

ICU に入院する小児のてんかん重積状態の原因

5年間の調査期間に ICU に入院した小児のてんかん重積状態(status epilepticus : SE) 139 例 162 機会の報告¹⁾によれば、SE の原因の内訳は、特発性(不明)36.7%、てんかん(発熱時)22.3%、熱性けいれん 10.8%、急性脳炎・髄膜炎 7.2%、頭蓋内占拠病変 7.2%、遺伝性・代謝疾患 14.4%、脳血管イベント 1.4% であった。SE の転帰は、おもに病因によるところが大きい(転帰と病因については **CQ15** を参照)^{2,7)}。背景疾患のために集中治療が必要である場合に ICU に入院し、SE の治療と並行して背景疾患の治療と管理を行う。

薬剤による呼吸および循環障害

SE あるいはその治療によって呼吸や循環障害が生じる場合がある。第一選択薬のベンゾジアゼピン系薬剤も、特に規定量を超えた投与は呼吸管理を目的とした ICU 入院の理由となる⁸⁻¹⁰⁾。救急外来で初期治療にあたる場合、病院前治療としてのミダゾラム口腔用液やジアゼパム坐剤の使用歴、前医での薬剤投与歴の情報収集も重要である。

また、バルビツレートを使用する場合や抗けいれん薬の持続静注を行う場合には、呼吸循環サポートが必要であり ICU での管理が望ましい。

難治性てんかん重積状態

218 例のけいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus : けいれん性 SE)のコホート研究において、ベンゾジアゼピン系薬剤の投与が発作開始から 10 分以上の場合は 10 分以内に投与した群に比べると有意に発作持続時間が長く、抗てんかん薬の持続静注が多く、血圧低下や死亡のリスクが高いと報告されている¹¹⁾。薬剤の投与開始が遅れると発作の持続時間は長くなる可能性があり早期治療を目指す必要がある。また第二選択薬でも発作停止できない難治性てんかん重積状態(refractory status epilepticus : 難治性 SE)の場合は、非けいれん性てんかん重積状態(nonconvulsive

status epilepticus : NCSE)や難治に経過する可能性があり^{12,13)}, ICUでの管理を考慮する。

文献

- 1) Chegondi M, Garland MM, Sendi P, Jayakar AR, Totapally BR. Course and outcome of children with convulsive status epilepticus admitted to a pediatric intensive care unit. *Cureus* 2019 ; **11** : e4471.
- 2) 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.
- 3) Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children : a comparative analysis. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 615-25.
- 4) Arzimanoglou A. Outcome of status epilepticus in children. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 91-3.
- 5) Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus : a systematic review. *Lancet Neurol* 2006 ; **5** : 769-79.
- 6) Sadarangani M, Seaton C, Scott JA, Ogutu B, Edwards T, Prins A, et al. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children : a cohort study. *Lancet Neurol* 2008 ; **7** : 145-50.
- 7) Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989 ; **83** : 323-31.
- 8) Spatola M, Alvarez V, Rossetti AO. Benzodiazepine overtreatment in status epilepticus is related to higher need of intubation and longer hospitalization. *Epilepsia* 2013 ; **54** : e99-102.
- 9) Tirupathi S, BcMenamin JB, Webb DW. Analysis of factors influencing admission to intensive care following convulsive status epilepticus in children. *Seizure* 2009 ; **18** : 630-3.
- 10) Chin RF, Verhulst L, Neville BG, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; **75** : 1584-8.
- 11) Gaíza-Lein M, Sánchez Fernández I, Jackson M, Abend NS, Arya R, Brenton JN, et al. ; Pediatric Status Epilepticus Research Group. Association of time to treatment with short-term outcomes for pediatric patients with refractory convulsive status epilepticus. *JAMA Neurol* 2018 ; **75** : 410-8.
- 12) 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** : 127-33.
- 13) Sansevere AJ, Hahn CD, Abend NS. Conventional and quantitative EEG in status epilepticus. *Seizure* 2019 ; **68** : 38-45.

文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983年～2021年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983年～2021年

検索日 : 2021年11月27日

検索式 :

- #1 "Status Epilepticus" [Mesh] OR "Seizures" [Mesh] 67,941
- #2 "Intensive Care Units" [Mesh] 96,134
- #3 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,624,793
- #4 #1 AND #2 AND #3 259
- #5 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND (prolonged[TIAB] OR refractory[TIAB] OR "new-onset" [TIAB]) AND ("Intensive Care Unit*" [TIAB] OR ICU[TIAB] OR Emergency[TIAB]) AND (child*[TI] OR pediatric*[TI] OR paediatric*[TI]) 176
- #6 #4 OR #5 410
- #7 #6 AND 1983 : 2021[DP] 400
- #8 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 373
- #9 #8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 2
- #10 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 7
- #11 #8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 17
- #12 #9 OR #10 OR #11 23
- #13 #8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 14
- #14 #8 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 39
- #15 (#13 OR #14) NOT #12 42
- #16 #8 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR "prospective study" [TIAB] OR (cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR retrospective[-

TIAB) NOT medline[SB]) 256

#17 #16 NOT (#12 OR #15) 219

● [文献検索2] データベース：医中誌 Web

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
- #2 ICU/TH 43,465
- #3 #1 and #2 206
- #4 #3 and 小児 /TH 7
- #5 #3 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 113
- #6 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (基準 /TA or 目安 /TA or 遷延 /TA or 難治性 /TA) and (集中治療室 /TA or ICU/TA) and (小児 /AL or 幼児 /AL or 子供 /AL or 子ども /AL or 児童 /AL) 42
- #7 #4 or #5 or #6 151
- #8 #7 and (DT=1983:2021) 151
- #9 #8 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 2
- #10 #8 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
- #11 #8 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 0
- #12 #9 or #10 or #11 2
- #13 #8 and 介入研究 /TH 1
- #14 #8 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
- #15 #8 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第I相試験 /TA or 第II相試験 /TA or 第III相試験 /TA or 第IV相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 1
- #16 (#13 or #14 or #15) not #12 2
- #17 #8 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 35
- #18 #8 and (RD= 比較研究) 20
- #19 #8 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症列対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 2
- #20 (#17 or #18 or #19) not (#12 or #16) 36

● [文献検索3] データベース：Cochrane Library

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2,780
- #2 prolonged : ti,ab,kw OR refractory : ti,ab,kw OR "new-onset" : ti,ab,kw 51,395
- #3 "Intensive Care Unit*" : ti,ab,kw OR ICU : ti,ab,kw 25,304
- #4 child* : ti,ab,kw OR pediatric* : ti,ab,kw OR paediatric* : ti,ab,kw 177,874
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 15
- #6 #5 publication date from 1983 to 2021 15
- #7 #6 CDSR 0
- #8 #6 CCRCT 15

CQ9

難治性てんかん重積状態に
対して昏睡療法は有用か

要約

1. 難治性てんかん重積状態に対して、ミダゾラムまたはバルビツレートによる昏睡療法は有用である。
2. バルビツレートによる昏睡療法では、発作活動がコントロールされていると考えられるレベルである脳波でのバーストサプレッションを治療目標とするが、ミダゾラムではバーストサプレッションに到達することはむずかしく、非けいれん性てんかん重積状態の定義から外れることを治療目標とする。
3. 小児てんかん重積状態に対するプロポフォールの使用はわが国では禁忌である。

投与量

- ミダゾラム(ミダフレッサ®)¹⁻³⁾
 - ▶ 急速静脈投与による導入：0.2 mg/kg. 引き続き持続静注療法。
 - ▶ 持続静注療法：0.1 mg/kg/時で開始。持続静注療法中の再発時には0.1～0.2 mg/kgの追加急速静脈投与を行い、5～10分おきに0.05 mg/kg ずつ必要に応じて0.4 mg/kg/時まで増量する(最大2 mg/kg/時まで増量したという報告があるが、適応外使用にあたる)。ミダゾラム持続静注療法中には、発作の再発が約50%にみられるが、非けいれん性発作が多く、脳波モニタリングが特に重要となる。持続静注療法は24～48時間維持する。
- チオペンタール(ラボナール®)(持続静注療法は適応外使用にあたる)¹⁻³⁾
 - ▶ 急速静脈投与による導入：1 mg/kg/分以下の速度で2～7 mg/kg. または3 mg/kgを2分間隔で2回静脈投与し、引き続き持続静注療法を行う。
 - ▶ 持続静注療法：脳波モニタリングでのバーストサプレッションを目標に、1 mg/kg/時で開始。2分ごとに1 mg/kg/時ずつ最大15 mg/kg/時まで増量したとの報告。または0.5～5 mg/kg/時で持続静注療法を行い、持続静注療法中の発作再発時には1～2 mg/kgの追加急速静脈投与を行い、0.5～1 mg/kg/時ずつ増量したとの報告がある。バーストサプレッションは12～48時間維持する。

- ・チアミラール(イソゾール®, チトゾール®) (持続静注療法は適応外使用にあたる)⁴⁻⁷⁾
 - ▶ 急速静脈投与による導入：4～5 mg/kg. 引き続き持続静注療法.
 - ▶ 持続静注療法：1 mg/kg/時で開始し、バーストサプレッションを目標に最大 10 mg/kg/時まで増量したとの報告がある。バーストサプレッションは 12～48 時間維持する。

解説

難治性てんかん重積状態(refractory status epilepticus：難治性 SE)には、複数の定義があるが、最近は少なくとも一つのベンゾジアゼピン系薬剤と一つの第二選択薬に不応な臨床的または脳波上発作と定義されることが多い(詳細は総論 2, 3 を参照)。難治性 SE に対しては、ICU における呼吸、循環、脳波モニタリング管理下で、以下の薬物治療を行う。

なお昏睡療法については、Young ら⁸⁾が難治性 SE に対して人工呼吸管理を併用してのバルビツレートの持続静注療法を行ったケースシリーズを報告し、脳波上のバーストサプレッションに一致して発作も抑制されることを報告したのがはじまりとされる。しかし現在では、その概念はやや広がり、バルビツレートに加えてミダゾラムやプロポフォールを含む静脈麻酔薬の持続静注によって脳機能を抑制する治療を指すことが多い。全身麻酔療法と呼ばれることもあるが、本ガイドラインでは昏睡療法に統一する。脳波上のバーストサプレッションの有無など麻酔深度に関する明確な定義はない。

バルビツレート昏睡療法中の循環抑制への対応

バルビツレート昏睡療法中は、薬剤副作用による心機能低下や末梢血管抵抗低下のために、循環不全に陥る。動脈ライン、中心静脈ライン確保が必要であり、集中治療室での管理を考慮すべきである。心エコーや理学所見、動脈血液ガス分析(乳酸値)等を用いて全身状態を頻繁に評価する。高用量のカテコラミンを要する場合には、昏睡療法に対するバルビツレートの投与量を減量、または中止して循環維持を優先する。カテコラミンは各施設で使い慣れた薬剤を選択してよい。

難治性 SE の治療ゴールは、発作のコントロール、脳保護、合併症の軽減である⁹⁾。海外のガイドラインにおいては、難治性 SE に対しては ICU での呼吸、循環、脳波モニタリング下での全身麻酔療法が推奨されている^{1-3, 10-14)}。全身麻酔療法に用いられる薬剤には、ミダゾラム、バルビツレート、プロポフォールが成人を含めたガイドラインでは推奨されている^{2, 10-12)}。プロポフォールに関しては、小児の超難治性てんかん重積状態(super-refractory status epilepticus：超難治性 SE)に対しての昏睡療法の報告があるが¹⁵⁾、小児のガイドラインでは記載がない、もしくは深刻な副作用であるプロポフォール注入症候群に関する警告が付記されている^{1, 3, 14)}。わが国の添付文書では小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)にはプロポフォールは禁忌とされており、当ガイドラインでは推奨しない。添付文書での「てんかん重積状態」に対するミダゾラムの用法用量は難治性 SE を念頭に記載されたものではなく、難治性 SE では適応外使用にあたる高用量が必要になる。またチオペンタール、チアミラールは、持続静注療法は適応外使用である。

難治性 SE に対するミダゾラム、バルビツレートの優劣に関しては、無作為化比較試験(randomized controlled trial：RCT)がなく、システマティックレビュー、コホート研究、ケースシリーズ、症例報告があるのみである。これまでのシステマティックレビュー^{16, 17)}とコホート研究^{5, 18, 19)}の結果を要約すると以下の3点になる。バルビツレートでのバーストサプレッションレベルでの管理はミダゾラムによる管理と比較して、高い発作抑制効果、強い循環抑制を示すが、両者での神経学的予後の優劣は不明である。このように、小児における昏睡療法の標準的な薬剤選択は確立していないが、アメリカの主要な小児集中治療室 10 施設のプロトコルを集計した報告では、全施設でミダゾラ

ムの持続療法が先行して行われ、不応例に対しては7施設ではペントバルビタール、3施設ではプロポフォールが投与されるプロトコールが採用されている²⁰⁾。

本CQでは、現在の海外の小児SEガイドラインすべてが推奨している昏睡療法を推奨する。昏睡療法に使用する薬剤は、現在わが国で販売されているミダゾラム、チオペンタール、チアミラールとする。用法用量はミダゾラムとチオペンタールに関しては、小児が対象に含まれる他のガイドラインに則り¹⁻³⁾、他のガイドラインに記載のないチアミラールに関しては、これまでのケースシリーズ研究⁴⁻⁷⁾を参考に委員のコンセンサスを得て記述した。

昏睡療法の開始時期の明確な指標はないが、難治性SEの成人159例でのコホート研究では、48時間以内に開始したほうが、予後は良好であり、チオペンタールを要した率が低く、バーストサブプレッションの期間が短かった²¹⁾。また昏睡療法が深く(投与量が多く)、短期間の方が合併症や予後不良が少ないとの報告もあり²²⁾、けいれん抑制が不良時には遅滞なく導入し、漫然と続けないほうが望ましい。

昏睡療法の治療ゴールには発作抑制とバーストサブプレッションを含む背景活動の抑制がある。ミダゾラムではバーストサブプレッションに到達することはむずかしく、臨床的・脳波上発作停止、バルビツレートを使用する場合には、発作活動がコントロールされていると考えられるレベルである脳波でのバーストサブプレッションとし、それぞれミダゾラムでは24～48時間、バルビツレートでは12～48時間の維持とした¹⁻³⁾。この治療目標に到達するためには、いずれも適応外使用となるが、ミダゾラムでは大量の投与が、バルビツレートでは持続静注療法が必要である。

ミダゾラム

ミダゾラムでは0.2 mg/kgの静脈投与に引き続き、持続静注療法を0.1 mg/kg/時で開始する。持続静注療法中の再発には0.1～0.2 mg/kgの追加急速静脈投与を行い、5～10分おきに0.05 mg/kgずつ必要に応じて0.4 mg/kg/時まで増量する(最大2 mg/kg/時まで増量したという報告があるが、適応外使用にあたる)。24～48時間維持したのち減量中止する。ミダゾラム持続静注療法中には発作再発の頻度は1.44～2.9 mg/kg/時の高用量プロトコールでの報告においても約50%にみられる^{23, 24)}。

成人難治性SEに対して、低用量(中央値0.2 mg/kg/時、最大0.4 mg/kg/時)と高用量(中央値0.4 mg/kg/時、最大2.9 mg/kg/時)のミダゾラム持続静注療法管理を比較したヒストリカルコホート研究では、高用量群では減量後の発作再発が少なく(低用量群64%、高用量群15%)、退院時死亡率が低く(低用量群62%、高用量群40%)、呼吸・循環抑制の合併症頻度は両群で差はなかった〔全例人工呼吸管理、気管切開の頻度(低用量群59%、高用量群48%)、昇圧剤を要した血圧低下の頻度(低用量群32%、高用量群53%)〕²³⁾。わが国の添付文書での投与量は低用量と同等であり、高用量の投与量ははるかに多いが、ICUでの人工呼吸管理下では高用量ミダゾラム持続静注療法は低用量と同じ合併症頻度で施行できている。

バルビツレート(チオペンタール、チアミラール)

バルビツレートであるチオペンタールは3 mg/kgを2分間隔で2回ボラス投与し、引き続き1～15 mg/kg/時で持続静注療法を開始する。脳波モニタリングを行いバーストサブプレッションに到達するまで、2分ごとに1 mg/kg/時ずつ増量するというプロトコールと^{1, 3)}、1 mg/kg/分以下の速度で2～7 mg/kgの静脈投与で導入し、引き続き0.5～5 mg/kg/時で持続静注療法を行い、持続静注療法中の再発には1～2 mg/kgのボラス追加投与を行い、12時間おきに0.5～1 mg/kg/時ずつ増量するというプロトコールが小児のガイドラインではあげられている²⁾。いずれの方法でも、大切なのは合併症が容認できる範囲でなるべく早くバーストサブプレッションに到達することである。バーストサブプレッションは12～48時間維持する。

チアミラールについてはガイドラインでの記載はない。チアミラールは麻酔効果においてはチオ

ペンタールより約 1.5 倍強力であり，麻酔効果も早く，興奮性も少なく，麻酔の回復が早いという動物での報告があるが²⁵⁾，ヒトの難治性 SE に対する報告として，小児から成人まで含む 15 例のケースシリーズ⁴⁾，小児の発熱に伴う難治性 SE に対する 10 例とミダゾラムを使用した 8 例との比較⁵⁾，小児の発熱に伴う難治性 SE の 23 例⁶⁾，小児の発熱に伴う難治性 SE に対してミダゾラムと併用した 3 例⁷⁾がある．いずれの報告でもチアミールによりほぼ全例で発作が停止している．Ishida ら⁶⁾の報告では，難治性 SE に対してチアミールを投与した 9 か月から 9 歳の小児 23 例において，全例で昇圧剤を要し，11 例で肺炎の合併を認め，急性期死亡はなかったものの，4 例で神経学的後遺症を認めたと報告している．これらの報告でのチアミールの投与量は初回 4～5 mg/kg のボース投与後，1～10 mg/kg/時とされている．

バルビツレートによる昏睡療法では血圧低下は必発⁶⁾であり，カテコラミンの併用が必要となる．

参考

難治性てんかん重積状態に対する 昏睡療法のエビデンス

難治性 SE に対する昏睡療法についてのエビデンスは乏しい．昏睡療法と他の治療との大規模前方向視的研究は行われていない．

昏睡療法に使用する薬剤を比較した RCT は以下の 3 報が報告されている．成人の難治性 SE に対するプロポフォールとバルビツレートを比較した試験では，症例の登録が進まず，目標の 6 分の 1 の症例数の時点で試験が打ち切られた²⁶⁾．成人難治性 SE に対するプロポフォールとミダゾラムの比較では，プロポフォールの方が，けいれん停止率が高く（プロポフォール 45%，ミダゾラム 25%），入院期間が短かった．一方で死亡率や合併症の発症には有意差はみられなかった²⁷⁾．小児難治性 SE に対するミダゾラム持続静注療法とジアゼパム持続静注療法の比較試験でのミダゾラムの成績は，平均持続投与量は 0.22 ± 0.11 ($0.12 \sim 0.48$) mg/kg/時で，発作消失率 86%，持続静注療法中の発作再発率は 57% であった．この報告は，髄膜炎，髄膜脳炎などの症例が多く含まれ，全 40 例中 10 例が死亡の転帰となっている．原疾患や重症度の影響が大きいと考えられるが，半数で人工呼吸管理を必要とし，40% で血圧低下を認めている²⁸⁾．

Zhang らは成人の難治性 SE に対するプロポフォールとバルビツレート投与を比較したメタアナリシスを報告している．プロポフォールの方が，発作停止率は高く（オッズ比 3.2），発作停止まで短時間で，気管内挿管の期間は短かった．一方で血圧低下の合併率や死亡率に有意差はなかった²⁹⁾．

Claassen らは成人の難治性 SE に対するミダゾラム 54 例，プロポフォール 33 例，ペントバルビタール 106 例による介入を比較したシステマティックレビューを報告している．そのなかでミダゾラムとペントバルビタールの比較では，ペントバルビタールは発作コントロールの失敗がミダゾラムに対して少なく（ミダゾラム 20%，ペントバルビタール 8%），持続静注療法中の発作再発はミダゾラムが多く，ペントバルビタールで少ない（ミダゾラム 51%，ペントバルビタール 12%）が，昏睡療法終了後の発作再発頻度（ミダゾラム 63%，ペントバルビタール 43%），死亡率（ミダゾラム 46%，ペントバルビタール 48%）には差がない．一方で，昇圧剤を必要とする血圧低下はミダゾラムで低く，ペントバルビタールで高い（ミダゾラム 30%，ペントバルビタール 77%）．薬剤増量のゴールについては，発作抑制までと設定した症例の割合は，ミダゾラム 100%，ペントバルビタール 4%，脳波の背景活動抑制まで目指した症例の割合は，ミダゾラム 0%，ペントバルビタール 96% だった．効果と副作用の違いが，薬剤の違いによるものなのか治療ゴールの違いによるのかは明らかではない⁶⁾．

Wilkes らによる小児の SE に対する昏睡療法のシステマティックレビューでは，ミダゾラムでは 76% でけいれん（または臨床発作）がコントロールされるとされる．さらにミダゾラムでは脳波モニタリングを併用すると，脳波上発作の抑制をも目指すためにけいれんのコントロールに長時間，大量投与が必要になったとされる（持続投与量中央値 モニタリングなし：0.168 mg/kg/時，モニタリングあり：0.642 mg/kg/時）．またミダゾラム無効例にバルビツレートを投与した症例では，65% で投与に

反応したとされている¹⁷⁾。別の小児難治性 SE の研究では、ミダゾラムとバルビツレートにより 94% (51/54 例) で発作停止を得られており、この 2 剤による昏睡療法が現時点でも主流な治療であることが強調されている³⁰⁾。

昏睡療法におけるミダゾラムとバルビツレートを比較する後ろ向きコホート研究では、臨床発作のコントロールは同等、脳波上発作も含めた持続静注療法中の発作再発率はミダゾラムがバルビツレートより高く、循環抑制の合併はバルビツレートがミダゾラムより高いとされる^{5, 18, 19)}。神経学的予後では結果が分かれており、ミダゾラムが優れるという成人の報告と¹⁸⁾、バルビツレートが優れるという小児有熱性難治性 SE を対象とした報告がある⁵⁾。また、バルビツレートを使用した難治性 SE および超難治性 SE の小児 40 例では、院内死亡が 12 例(30%)であり、入院前の神経機能に回復したのは生存 28 例のうち 6 例(21%)だった³¹⁾。



参考

ミダゾラム持続静注療法の実際

わが国では、小児けいれん重積治療ガイドライン 2017 が発刊される以前は、2005 年にまとめられた「小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案)」³²⁾によって推奨された SE の臨床発作に対するミダゾラム静脈投与と、それに引き続く持続静注療法(0.1～0.5 mg/kg/時)が行われてきた。この使用法では呼吸・循環抑制の頻度は高くないとされているが³³⁻³⁵⁾、同程度の投与量でも難治性 SE を対象とした Fernandez らの報告²³⁾では全例で、Singhi らの報告²⁸⁾では 50% で人工呼吸管理がなされている。いずれの報告も重症例が多く含まれるが、難治性 SE に対してはミダゾラムの持続静注療法でも、原疾患を考慮して呼吸・循環状態に十分注意必要がある。

また Nagase ら⁵⁾は、有熱性難治性 SE の小児症例に対して、脳波モニタリングを行いながらバルビツレート薬で治療した群と脳波モニタリングを行わずにミダゾラム持続静注療法で臨床発作を治療した群に分けて、神経学的後遺症の有無について後方視的に検討し、ミダゾラム持続静注療法で治療した群は、バルビツレート薬で治療した群と比べて有意に神経学的後遺症を防げなかったと報告した。解説で述べたように、ミダゾラム持続静注療法中には発作再発(海外の論文では breakthrough seizures と表現している)が多いことが明らかになってきており、本 CQ の対象である難治性 SE の脳波上の発作停止を目的とした投与量は、わが国でこれまで行われてきた SE の臨床発作を対象とした治療法よりもはるかに多い。

以上より SE 治療においてミダゾラム持続静注療法を行う場合は、難治性 SE を対象として ICU における呼吸循環モニタリングとともに脳波モニタリングを行うことが重要で、医療スタッフや医療資源設備が整っている施設で行うことが望ましい。

一方、難治性てんかん症例において、発作間欠期には意識清明となるが短い発作が頻回になり群発状態となることはしばしば経験される。SE ではないため本ガイドラインの対象ではないが、そのような機会において、フェノバルビタール、フェニトイン/ホスフェニトインとならんでミダゾラム持続静注療法が選択されることがある。比較対照研究はないが、呼吸循環動態への影響が少なく、経験的には過鎮静状態にならずに管理することも可能である。各医療機関での経験、個々の症例での経験によって、ミダゾラム持続静注療法が選択されうる。

- 1) 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.
- 2) Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, 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.
- 3) Mishra D, Sharma S, Sankhyan N, Konanki R, Kamate M, Kanhere S, et al. ; Multi-disciplinary Group on Management of Status Epilepticus in Children in India. Consensus guidelines on management of childhood convulsive status epilepticus. *Indian Pediatr* 2014 ; **51** : 975-90.
- 4) 氏家良人, 並木昭義, 今泉 均, 藤原慎司, 住田臣造, 高橋俊彦, 他. 症候性癲癇重積発作に対するサイアミラール昏睡療法. 麻酔 1985 ; **34** : 1384-90.
- 5) Nagase H, Nishiyama M, Nakagawa T, Fujita K, Saji Y, Maruyama A. Midazolam fails to prevent neurological damage in children with convulsive refractory febrile status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2014 ; **51** : 78-84.
- 6) Ishida Y, Nishiyama M, Yamaguchi H, Tomioka K, Tanaka T, Takeda H, et al. Thiamylal anaesthetic therapy for febrile refractory status epilepticus in children. *Seizure* 2020 ; **80** : 12-7.
- 7) Lin JJ, Chou CC, Lan SY, Hsiao HJ, Wang Y, Chan OW, et al. Therapeutic burst-suppression coma in pediatric febrile refractory status epilepticus. *Brain Dev* 2017 ; **39** : 693-702.
- 8) Young GB, Blume WT, Bolton CF, Warren KG. Anesthetic barbiturates in refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci* 1980 ; **7** : 291-2.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. ; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010 ; **17** : 348-55.
- 12) Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigevano F, Tinuper P. Treatment of status epilepticus in adults : guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006 ; **47** (Suppl 5) : 9-15.
- 13) Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006 ; **13** : 445-50.
- 14) Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000 ; **83** : 415-9.
- 15) Arayakarnkul P, Chomtho K. Treatment options in pediatric super-refractory status epilepticus. *Brain Dev* 2019 ; **41** : 359-66.
- 16) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam : a systematic review. *Epilepsia* 2002 ; **43** : 146-53.
- 17) Wilkes R, Tasker RC. Intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus in children : systematic literature search of midazolam and anesthetic therapies. *Pediatr Crit Care Med* 2014 ; **15** : 632-9.
- 18) Bellante F, Legros B, Depondt C, Créteur J, Taccone FS, Gaspard N. Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus : a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol* 2016 ; **263** : 799-806.
- 19) Patten W, Naqvi SZ, Raszynski A, Totapally BR. Complications during the management of pediatric refractory status epilepticus with benzodiazepine and pentobarbital infusions. *Indian J Crit Care Med* 2015 ; **19** : 275-7.
- 20) Vasquez A, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Abend NS, Anderson A, Brenton JN, et al. ; Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). Hospital emergency treatment of convulsive status epilepticus : comparison of pathways from ten pediatric research centers. *Pediatr Neurol* 2018 ; **86** : 33-41.
- 21) Madžar D, Reindl C, Giede-Jeppe A, Bobinger T, Sprügel MI, Knappe RU, et al. Impact of timing of continuous intravenous anesthetic drug treatment on outcome in refractory status epilepticus. *Crit Care* 2018 ; **22** : 317.
- 22) Muhlhofer WG, Layfield S, Lowenstein D, Lin CP, Johnson RD, Saini S, et al. Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 921-34.
- 23) Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology* 2014 ; **82** : 359-65.
- 24) Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med* 2006 ; **32** : 2070-6.
- 25) Wyngaarden JB, Woods LA, Ridley R, Seevers MH. Anesthetic properties of sodium 5-allyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbiturate and certain other thiobarbiturates in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1949 ; **95** : 322-7.
- 26) Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011 ; **14** : 4-10.
- 27) Masapu D, Gopala Krishna KN, Sanjib S, Chakrabarti D, Mundlamuri RC, Manohar N, et al. A comparative study of midazolam and target-controlled propofol infusion in the treatment of refractory status epilepticus. *Indian J Crit Care Med* 2018 ; **22** : 441-8.
- 28) Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002 ; **17** : 106-10.
- 29) Zhang Q, Yu Y, Lu Y, Yue H. Systematic review and meta-analysis of propofol versus barbiturates for controlling refractory status epilepticus. *BMC Neurol* 2019 ; **19** : 55.
- 30) Tasker RC, Goodkin HP, Sánchez Fernández I, Chapman KE, Abend NS, Arya R, et al. ; Pediatric Status Epilepticus Research Group. Re-

fractory status epilepticus in children : intention to treat with continuous infusions of midazolam and pentobarbital. *Pediatr Crit Care Med* 2016 ; **17** : 968-75.

- 31) Erklauer J, Graf J, McPherson M, Anderson A, Wilfong A, Minard CG, et al. Outcomes in children treated with pentobarbital infusion for refractory and super-refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2018 ; **29** : 171-9.
- 32) 大澤真木子, 林 北見, 山野恒一. けいれん重積の治療ガイドライン. *小児内科* 2006 ; **38** : 236-43.
- 33) 皆川公夫, 渡邊年秀. 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する 8 年間の midazolam 静注治療成績の検討. *脳と発達* 2003 ; **35** : 484-90.
- 34) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000 ; **22** : 239-42.
- 35) Hayashi K, Osawa M, Aihara M, Izumi T, Ohtsuka Y, Haginoya K, et al. ; Research Committee on Clinical Evidence of Medical Treatment for Status Epilepticus in Childhood. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007 ; **36** : 366-72.

🔗 文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,746
- #2 "refractory status" [TIAB] 1,302
- #3 "Barbiturates" [Mesh] OR "Anesthetics" [PA] OR "Anesthetics/therapeutic use" [Mesh] OR "Convulsive Therapy" [Mesh] 306,672
- #4 #1 AND #2 AND #3 283
- #5 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND (refractory[TI] OR uncontrolled[TI]) AND (pentobarbital[TIAB] OR coma[TIAB] OR neuroprotection[TIAB] OR midazolam[TIAB] OR anesthe*[TIAB] OR anaesthe*[TIAB] OR Barbiturate*[TIAB]) AND (therap*[TI] OR treatment[TI]) 148
- #6 #4 OR #5 364
- #7 #6 AND 1983 : 2021[DP] 363
- #8 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 347
- #9 #8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 8
- #10 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 15
- #11 #8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 10
- #12 #8 AND "Review" [PT] 90
- #13 #9 OR #10 OR #11 OR #12 99
- #14 #8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 16
- #15 #8 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 38
- #16 (#14 OR #15) NOT #13 31
- #17 #8 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR "prospective study" [TIAB] OR (cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 134
- #18 #17 NOT (#13 OR #16) 86

● [文献検索 2] データベース : 医中誌 Web

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
- #2 難治性 /AL 61,818
- #3 Barbiturates/TH or Midazolam/TH or 麻酔剤 /TH or けいれん療法 /TH 65,355
- #4 #1 and #2 and #3 133
- #5 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and 難治性 /TA and (Barbiturates/TA or バルビツレート /TA or 昏睡療法 /TA or Midazolam/TA or ミダゾラム /TA) and (治療 /TA or 療法 /TA) 38
- #6 #4 or #5 149
- #7 #6 and (DT=1983 : 2021) 149

- #8 #7 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 8
 #9 #7 and (RD=メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
 #10 #7 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 0
 #11 #8 or #9 or #10 8
 #12 #7 and 介入研究 /TH 0
 #13 #7 and (RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
 #14 #7 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
 #15 (#12 or #13 or #14) not #11 0
 #16 #7 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 6
 #17 #7 and (RD=比較研究) 1
 #18 #7 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 [/TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 1
 #19 (#16 or #17 or #18) not (#11 or #15) 7

● [文献検索 3] データベース : Cochrane Library

期間 : 1983 年 ~ 2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 ("status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti) AND refractory : ti 346
 #2 pentobarbital : ti,ab,kw OR coma : ti,ab,kw OR neuroprotection : ti,ab,kw OR midazolam : ti,ab,kw OR anesthetic* : ti,ab,kw OR anaesthetic* : ti,ab,kw OR Barbiturate* : ti,ab,kw 97,947
 #3 therap* : ti,ab,kw OR treatment : ti,ab,kw 1,090,870
 #4 #1 AND #2 AND #3 33
 #5 #4 publication date from 1983 to 2021 33
 #6 #5 CDSR 1
 #7 #5 CCRCT 32

CQ 10 超難治性てんかん重積状態 に対する介入は何があるか

要約

超難治性てんか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、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。

解説

超難治性てんかん重積状態(super-refractory status epilepticus：超難治性 SE)とは、昏睡療法開始後 24 時間以上続くもしくは反復する SE である(詳細は総論 2, 3 を参照)。けいれん性と非けいれん性を含めた超難治性 SE に対する治療は、最初に概念を提唱した 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。そのほかの治療として、迷走神経刺激療法(vagus nerve stimulation：VNS)、脳深部刺激療法(deep brain stimulation：DBS)、カンナビジオールの報告もあるが、現状ではわが国での経験は少なく、本項では言及しない。

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 2 報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コントロールが一度もできず(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(break-through seizures)があり治療法の変更が必要になる、④治療減量中もしくは終了直後に発作が再発する withdrawal seizures、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 effects)、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、脳波上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。なおいずれの治療も SE に対する治療としては適応外使用である。また脳低温療法については CQ11 で詳述する。

全身麻酔療法：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、超難治性 SE に対する全身麻酔療法導入薬剤の一つとしてあげられている。

ケタミンはわが国では全身麻酔の導入のみに保険適用があり、SEに対しては保険適用がないだけでなく、けいれん性発作の既往歴のある患者には禁忌となっている。しかしケタミンをけいれん性発作の既往のある患者に禁忌としているのはわが国だけであり、以下に示すように超難治性SE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。さらに超難治性SEに対してほか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超難治性SEに対するケタミンを用いた発作コントロールを妨げないが、使用に際しては患者家族に対して適応外使用であり、かつわが国では禁忌とされているが、ほか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やケースシリーズでは、14/17発作²⁾、2/2例³⁾、8/10発作⁴⁾と有効性が報告されている。またプロポフォールとの併用例67例では91%で発作停止したという報告もある⁵⁾。超難治性SEの成人68例の観察研究では、高濃度のミダゾラムの持続静注療法への不応例において、ケタミンの投与を開始してから24時間以内に、63%でけいれんが停止し、18%で半減を認めている⁶⁾。成人超難治性SE39例を含む別の観察研究では、42例のうち27例(64%)でケタミン投与後にけいれん性発作の停止を認めた⁷⁾。

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⁸⁾、長い報告では24時間から10日間とされる⁶⁻¹⁰⁾。

副作用として血圧上昇があげられるが、超難治性SEではバルビツレート昏睡療法で低血圧が問題になるのに対して、ケタミンの投与量が増えるほど血圧が安定し、昇圧剤が不要になると報告されている⁶⁾。さらにケタミンの投与量によって脳圧、脳血流、脳灌流圧に相違はなかったと報告されている⁶⁾。一方で、ケタミン投与をした超難治性SEの成人例36/63例で二次性の低体温を認めており、体温管理に注意が必要である¹¹⁾。

全身麻酔療法：吸入麻酔薬

システマティックレビューではイソフルラン、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¹²⁻¹⁴⁾。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¹²⁾。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¹⁵⁾。

抗てんかん薬

超難治性SE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およびそれ以降の報告をまとめると、トピラマート57%(40/70)¹⁶⁻²⁵⁾(カッコ内は症例数)、ラコサミド6%(1/18)²⁶⁻²⁸⁾、プレガバリン0%(0/2)²⁹⁾、レベチラセタム53%(20/38)³⁰⁻³⁸⁾、ペランパネル33%(22/66)³⁹⁻⁴³⁾、スチリペンツール60%(3/5)^{44, 45)}、フェノバルビタール大量療法50%(5/10)⁴⁶⁾、ゾニサミド14%(1/7)⁴⁷⁾、ルフィナミド100%(1/1)⁴⁸⁾の有効性が報告されている。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)など脳炎・脳症による超難治性SE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では21例で結果が報告されており、5%(1例)でコン

表 1 超難治性てんか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	ローディング量	維持量	効果発現・効果判定までの時間
トピラマート					
Synowiec, 2012 ¹⁶⁾	14/35	胃管	200~400 mg	100~800 mg/日	コントロールされた時期 初日 11%, 2日目 29%, 3日目 40%
Stojanova, 2012 ¹⁷⁾	4/11	胃管		200~600 mg/day	12~96 時間
Alkyildiz, 2011 ¹⁸⁾	12/14	胃管		5~25 mg/kg/日	5.5 時間(2~48 時間)
Bragatti, 2011 ¹⁹⁾	1/1	N/A		2.5 mg/kg/日	8 時間
Perry, 2006 ²⁰⁾	1/1	胃管		最初 2 日間 10 mg/kg/日, その後 5 mg/kg/日	21 時間
Blumkin, 2005 ²¹⁾	2/2	胃管		2 or 5 mg/kg/日で開始, 22 or 25 mg/kg/日まで増量	症例 1: 6 日目で発作の著明な減少, 症例 2: 72 時間以内に発作停止
Bensalem, 2003 ²²⁾	2/2	胃管		1,000 mg/day	症例 1: 5 日, 症例 2: 3 日
Kahriman, 2003 ²³⁾	1/1	胃管		1 mg/kg/日, 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停止
Reuber, 2002 ²⁴⁾	1/1	胃管		800 mg/日	2 日
Towne, 2003 ²⁵⁾	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
レベチラセタム					
Abend, 2009 ³⁰⁾	0/3	静脈	6.5~31 mg/kg	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 ³¹⁾	0/2	静脈	1500~2000 mg	3,000~4,000 mg/日	24, 27 時間でそれぞれ発作停止
Cilio, 2009 ³²⁾	2/2	静脈	60 mg/kg	60 mg/kg/日	12 時間
Gallentine, 2009 ³³⁾	6/10	胃管, 直腸, 経口, 静脈	15~70 mg/kg	15~70 mg/日	中央値 1.5 日(1~8 日)
Moddel, 2009 ³⁴⁾	7/14	静脈	500~2000 mg	1000~9,000 mg/日	48 時間で判定
Knake, 2008 ³⁵⁾	1/2	静脈	944 (± 396) mg	2,166 (± 1280) mg/日	N/A
Rossetti, 2005 ³⁶⁾	0/1	胃管		4,500 mg/日, 最大 6,000 mg/日	治療不成功
Zaatreh, 2005 ³⁷⁾	1/1	直腸		1,000 mg/日, 4 日間かけて 3,500 mg/日まで増量	levetiracetam 開始後 5 日目に発作停止
Ueda, 2015 ³⁸⁾	3/3	N/A		50~60 mg/kg/日	N/A
ラコサミド					
Goodwin, 2011 ²⁶⁾	0/9	静脈	100~300 mg	50~200 mg/日	4 時間で評価, もともと昏睡療法に伴うサブプレッションパーストの時は 24 時間で評価
Tilz, 2010 ²⁷⁾	1/1	胃瘻		150 mg×2 回	2 回目投与後 30 分で発作停止
d'Orsi, 2016 ²⁸⁾	0/8	静脈	200 mg	200 mg/日	導入後 4 時間後, 24 時間後の発作停止
プレガバリン					
Novy, 2010 ²⁹⁾	0/2	胃管		最大 600 mg/day	24 時間おきに評価 24~72 時間で治療に反応
ペランパネル					
Rohracher, 2018 ⁴³⁾	5/30	経口		2~32 mg/日で開始	8~48 時間でけいれん消失, 12~72 時間で脳波上のてんかん重積所見の消失
Rahbani, 2019 ³⁹⁾	1/1	胃管	4 mg	12 時間後から 4 mg/日	開始 12 時間後よりけいれん停止
Newey, 2019 ⁴⁰⁾	4/4	経口, 胃管	32 mg	6~12 mg/日	導入後 2~4 時間でけいれん停止
Strzelczyk, 2019 ⁴¹⁾	6/23	胃管		2~24 mg/日, 4~24 mg/日まで増量	導入後 24 時間以内に臨床上也しくは脳波上のてんかん重積所見の消失
Beretta, 2018 ⁴²⁾	6/8 (NCSE)	経口		6~12 mg/日	導入 72 時間以内に脳波上のてんかん重積所見の消失
スチレピントール					
Strzelczyk, 2015 ⁴⁴⁾	3/5	胃管		2,000~5,000 mg/日, 2~3 日かけて 4,000~6,000 mg/日まで増量	2~4 日で発作停止
Uchida, 2018 ⁴⁵⁾	N/A/10	N/A		500~1,000 mg/日, 500 mg/週ずつ増量	有効性についての記載はなし, 薬剤過敏症を合併した 5 例でも安全に投与可能だった。
フェノバルビタール					
Byun, 2015 ⁴⁶⁾	5/10	N/A	10~40 mg/kg	最大 18~95.6 mg/kg/日	48 時間以上発作が停止していればコントロールと判断
ゾニサミド					
Hubert, 2020 ⁴⁷⁾	1/7	N/A		25~600 mg/日, 25~600 mg まで増量	他剤を追加せずに発作停止したときにコントロールと判断
ルフィナミド					
Thompson, 2016 ⁴⁸⁾	1/1	N/A		400 mg/日, 10 日間で 3 g/日まで増量	数日で昏睡療法から離脱

N/A: 記載なし

トロールされた²⁾。その後も小児の脳炎による超難治性 SE に対する血漿交換が有効であったという 1 例報告⁴⁹⁾、難治性てんかん重積状態 (refractory status epilepticus : 難治性 SE) で発症した GABAB 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⁵⁰⁾。超難治性 SE 成人例におけるコルチコステロイドの有効性は 20% (1/5 例) と低いが⁵¹⁾、その一方で GABA_A 受容体作動性神経ステロイドであるアロプレグナノロン (プレキサノロン) の有効性が報告されている⁵²⁻⁵⁵⁾。超難治性 SE 成人例に対するオープンラベル試験では、68% (17/25) で投与開始後に昏睡療法から離脱できたと報告されている⁵³⁾。アロプレグナノロンは、アメリカでは産後うつに対して FDA の承認を受けている。

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、超難治性 SE に対する緊急手術として行われることがある。システマティックレビューでは 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。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 受容体脳炎による超難治性 SE 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⁵⁶⁾。

ケトン食療法

システマティックレビューでは超難治性 SE 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 例で効果がみられており、また原因疾患は 12 例で FIRES であった。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% で発作消失という報告のほか⁵⁷⁾、おもに FIRES を原疾患とした超難治性 SE について 12 報 67 例の報告があり、54 例で有効 (発作消失もしくは 50% 未満に減少) とされている⁵⁸⁻⁶⁹⁾。また 54 例中 7 例には静脈栄養によるケトン食療法が施行されている^{58, 62, 64-66)}。小児例において、ケトン食療法の開始から超難治性 SE の改善までの期間は、1 週間以内⁶⁴⁾、5 日以内⁶⁵⁾、1 ~ 19 日 (平均 8.3 日)⁶⁶⁾ と報告されている。小児例における早期の合併症としては、下痢を含む消化管障害、脂質性誤嚥性肺炎、高脂血症、肝逸脱酵素上昇があげられる⁶³⁻⁶⁵⁾。

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.
- 2) Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012 ; **135** : 2314-28.
- 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.
- 4) Rosati A, L'Erario M, Ilvento L, Cecchi C, Pisano T, Mirabile L, et al. Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2012 ; **79** : 2355-8.
- 5) Sabharwal V, Ramsay E, Martinez R, Shumate R, Khan F, Dave H, et al. Propofol-ketamine combination therapy for effective control of super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015 ; **52** : 264-6.
- 6) 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.
- 7) Höfler J, Rohrer A, Kalss G, Zimmermann G, Dobesberger J, Pilz G, et al. (S)-Ketamine in refractory and super-refractory status epilepticus : a retrospective study. *CNS Drugs* 2016 ; **30** : 869-76.
- 8) Sheth RD, Gidal BE. Refractory status epilepticus : response to ketamine. *Neurology* 1998 ; **51** : 1765-6.
- 9) 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.
- 10) Prüss H, Holtkamp M. Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Res* 2008 ; **82** : 219-22.
- 11) Sabharwal V, Poongkunran M, Talahma M, Iwuchukwu IO, Ramsay E, Khan F, et al. Secondary hypothermia in patients with super-refractory status epilepticus managed with propofol and ketamine. *Epilepsy Behav* 2020 ; **105** : 106960.
- 12) Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane.

- rane. *Arch Neurol* 2004 ; **61** : 1254-9.
- 13) Sakaki T, Abe K, Hoshida T, Morimoto T, Tsunoda S, Okuchi K, et al. Isoflurane in the management of status epilepticus after surgery for lesion around the motor area. *Acta Neurochir (Wien)* 1992 ; **116** : 38-43.
 - 14) 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.
 - 15) Zhumadilov A, Gilman CP, Viderman D. Management of super-refractory status epilepticus with isoflurane and hypothermia. *Front Neurol* 2014 ; **5** : 286.
 - 16) 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.
 - 17) Stojanova V, Rossetti AO. Oral topiramate as an add-on treatment for refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2012 ; **125** : e7-11.
 - 18) Akyildiz BN, Kumandaş S. Treatment of pediatric refractory status epilepticus with topiramate. *Childs Nerv Syst* 2011 ; **27** : 1425-30.
 - 19) Bragatti JA, Torres CM, Netto CB, Vedolin L, Garzon E, Rieder CR, et al. Topiramate is effective for status epilepticus and seizure control in neuraminidase deficiency. *Arq Neuropsiquiatr* 2011 ; **69** : 565-6.
 - 20) Perry MS, Holt PJ, Sladky JT. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 1070-1.
 - 21) Blumkin L, Lerman-Sagie T, Houry T, Gilad E, Nissenkorn A, Ginsberg M, et al. Pediatric refractory partial status epilepticus responsive to topiramate. *J Child Neurol* 2005 ; **20** : 239-41.
 - 22) Bensalem MK, Fakhoury TA. Topiramate and status epilepticus : report of three cases. *Epilepsy Behav* 2003 ; **4** : 757-60.
 - 23) Kahriman M, Minecan D, Kutluay E, Selwa L, Beydoun A. Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2003 ; **44** : 1353-6.
 - 24) Reuber M, Evans J, Bamford JM. Topiramate in drug-resistant complex partial status epilepticus. *Eur J Neurol* 2002 ; **9** : 111-2.
 - 25) Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003 ; **60** : 332-4.
 - 26) 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.
 - 27) Tilz C, Resch R, Hofer T, Eggers C. Successful treatment for refractory convulsive status epilepticus by non-parenteral lacosamide. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 316-7.
 - 28) d'Orsi G, Pascarella MG, Martino T, Carapelle E, Pacillo F, Di Claudio MT, et al. Intravenous lacosamide in seizure emergencies : observations from a hospitalized in-patient adult population. *Seizure* 2016 ; **42** : 20-8.
 - 29) Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 2207-10.
 - 30) 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.
 - 31) Berning S, Boesebeck F, van Baalen A, Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J Neurol* 2009 ; **256** : 1634-42.
 - 32) Cilio MR, Bianchi R, Balestri M, Onofri A, Giovannini S, Di Capua M, et al. Intravenous levetiracetam terminates refractory status epilepticus in two patients with migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res* 2009 ; **86** : 66-71.
 - 33) Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009 ; **14** : 215-8.
 - 34) Möddel G, Bunten S, Dobis C, Kovac S, Dogan M, Fischera M, et al. Intravenous levetiracetam : a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; **80** : 689-92.
 - 35) Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 ; **79** : 588-9.
 - 36) Rossetti AO, Bromfield EB. Levetiracetam in the treatment of status epilepticus in adults : a study of 13 episodes. *Eur Neurol* 2005 ; **54** : 34-8.
 - 37) Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus : a case report. *Clin Neuropharmacol* 2005 ; **28** : 243-4.
 - 38) Ueda R, Saito Y, Ohno K, Maruta K, Matsunami K, Saiki Y, et al. Effect of levetiracetam in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures during acute and chronic phase. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 471-7.
 - 39) Rahbani A, Adwane G, Jomaa N. Oral perampanel for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Case Rep Neurol Med* 2019 ; **2019** : 8537815.
 - 40) Newey CR, Mullaguri N, Hantus S, Punia V, George P. Super-refractory status epilepticus treated with high dose perampanel : case series and review of the literature. *Case Rep Crit Care* 2019 ; **2019** : 3218231.
 - 41) Strzelczyk A, Knake S, Kälviäinen R, Santamarina E, Toledo M, Willig S, et al. Perampanel for treatment of status epilepticus in Austria, Finland, Germany, and Spain. *Acta Neurol Scand* 2019 ; **139** : 369-76.
 - 42) Beretta S, Padovano G, Stabile A, Coppo A, Bogliun G, Avalli L, et al. Efficacy and safety of perampanel oral loading in postanoxic super-refractory status epilepticus : a pilot study. *Epilepsia* 2018 ; **59** (Suppl 2) : 243-8.
 - 43) Rohracher A, Kalss G, Neuray C, Höfler J, Dobsberger J, Kuchukhidze G, et al. Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit : a single-center audit of 30 patients. *Epilepsia* 2018 ; **59** (Suppl 2) : 234-42.
 - 44) Strzelczyk A, Kortland LM, Knake S, Rosenow F. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2015 ; **132** : 435-9.
 - 45) Uchida Y, Terada K, Madokoro Y, Fujioka T, Mizuno M, Toyoda T, et al. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus with cross-sensitivity. *Acta Neurol Scand* 2018 ; **137** : 432-7.
 - 46) Byun JI, Chu K, Sunwoo JS, Moon J, Kim TJ, Lim JA, et al. Mega-dose phenobarbital therapy for super-refractory status epilepticus. *Epi-*

- leptic Disord 2015 ; 17 : 444-52.
- 47) Hubert K, Knake S, Bauer S, Voss M, Rosenow F, Strzelczyk A. Treatment of status epilepticus with zonisamide : a multicenter cohort study of 34 patients and review of literature. *Epilepsy Behav* 2020 ; 109 : 107139.
 - 48) Thompson AGB, Cock HR. Successful treatment of super-refractory tonic status epilepticus with rufinamide : first clinical report. *Seizure* 2016 ; 39 : 1-4.
 - 49) Gedik AH, Demirkol D, Tath B, Bayraktar S, Alkan A, Karabocuoğlu M, et al. Therapeutic plasma exchange for malignant refractory status epilepticus : a case report. *Pediatr Neurol* 2014 ; 50 : 407-10.
 - 50) 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.
 - 51) Pantazou V, Novy J, Rossetti AO. Intravenous corticosteroids as an adjunctive treatment for refractory and super-refractory status epilepticus : an observational cohort study. *CNS Drugs* 2019 ; 33 : 187-92.
 - 52) Rossetti AO. Place of neurosteroids in the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 2018 ; 59 (Suppl 2) : 216-9.
 - 53) Rosenthal ES, Claassen J, Wainwright MS, Husain AM, Vaitkevicius H, Raines S, et al. Brexanolone as adjunctive therapy in super-refractory status epilepticus. *Ann Neurol* 2017 ; 82 : 342-52.
 - 54) Broomall E, Natale JE, Grimason M, Goldstein J, Smith CM, Chang C, et al. Pediatric super-refractory status epilepticus treated with allopregnanolone. *Ann Neurol* 2014 ; 76 : 911-5.
 - 55) Vaitkevicius H, Husain AM, Rosenthal ES, Rosand J, Bobb W, Reddy K, et al. First-in-man allopregnanolone use in super-refractory status epilepticus. *Ann Clin Transl Neurol* 2017 ; 4 : 411-4.
 - 56) Barros P, Brito H, Ferreira PC, Ramalheira J, Lopes J, Rangel R, 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.
 - 57) Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014 ; 82 : 665-70.
 - 58) 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.
 - 59) 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.
 - 60) 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.
 - 61) 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.
 - 62) Strzelczyk A, Reif PS, Bauer S, Belke M, Oertel WH, Knake S, et al. Intravenous initiation and maintenance of ketogenic diet : proof of concept in super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2013 ; 22 : 581-3.
 - 63) Park EG, Lee J, Lee J. The ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients in intensive care units. *Brain Dev* 2019 ; 41 : 420-7.
 - 64) Farias-Moeller R, Bartolini L, Pasupuleti A, Brittany Cines RD, Kao A, Carpenter JL. A practical approach to ketogenic diet in the pediatric intensive care unit for super-refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2017 ; 26 : 267-72.
 - 65) Peng P, Peng J, Yin F, Deng X, Chen C, He F, et al. Ketogenic Diet as a Treatment for super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Front Neurol* 2019 ; 10 : 423.
 - 66) Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2016 ; 41 : 62-5.
 - 67) Uchida Y, Kato D, Toyoda T, Oomura M, Ueki Y, Ohkita K, et al. Combination of ketogenic diet and stiripentol for super-refractory status epilepticus : a case report. *J Neurol Sci* 2017 ; 373 : 35-7.
 - 68) Blunck JR, Newman JW, Fields RK, Croom JE. Therapeutic augmentation of ketogenic diet with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a super-refractory status epilepticus patient. *Epilepsy Behav Case Rep* 2018 ; 10 : 61-4.
 - 69) Francis BA, Fillenworth J, Gorelick P, Karanec K, Tanner A. The feasibility, safety and effectiveness of a ketogenic diet for refractory status epilepticus in adults in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 2019 ; 30 : 652-7.

文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で、1983年～2021年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983年～2021年

検索日 : 2021年11月27日

検索式 :

#1 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,746

#2 "super-refractory" [TIAB] 302

#3 "Therapeutic Uses" [Mesh] OR "Therapeutics" [Mesh] 6,633,100

- #4 #1 AND #2 AND #3 133
- #5 (“status epilepticus” [TI] OR seizure*[TI]) AND “super-refractory” [TIAB] AND (pentobarbital[TIAB] OR anes* [TIAB] OR propofol[TIAB] OR hypothermia[TIAB] OR “ketogenic diet” [TIAB] OR surgery[TIAB] OR immunoglobulin[TIAB] OR steroid*[TIAB] OR ketamine[TIAB]) AND (therap*[TI] OR treatment[TI]) 58
- #6 #4 OR #5 155
- #7 #6 AND 1983 : 2021[DP] 155
- #8 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 147
- #9 #8 AND (“Meta-Analysis” [PT] OR “Meta-Analysis as Topic” [Mesh] OR “meta-analysis” [TIAB]) 2
- #10 #8 AND (“Cochrane Database Syst Rev” [TA] OR “Systematic Review” [PT] OR “Systematic Reviews as Topic” [Mesh] OR “systematic review” [TIAB]) 4
- #11 #8 AND (“Practice Guideline” [PT] OR “Practice Guidelines as Topic” [Mesh] OR “Consensus” [Mesh] OR “Consensus Development Conferences as Topic” [Mesh] OR “Consensus Development Conference” [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 5
- #12 #8 AND “Review” [PT] 43
- #13 #9 OR #10 OR #11 OR #12 47
- #14 #8 AND (“Randomized Controlled Trial” [PT] OR “Randomized Controlled Trials as Topic” [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 4
- #15 #8 AND (“Clinical Trial” [PT] OR “Clinical Trials as Topic” [Mesh] OR “Observational Study” [PT] OR “Observational Studies as Topic” [Mesh] OR (“clinical trial” [TIAB] OR “case control” [TIAB] OR “case comparison” [TIAB]) NOT medline[SB])) 13
- #16 (#14 OR #15) NOT #13 12
- #17 #8 AND (“Epidemiologic Methods” [Mesh] OR “Comparative Study” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR “Validation Study” [PT] OR “prospective study” [TIAB] OR ((cohort*[TIAB] OR “comparative study” [TIAB] OR “follow-up” [TIAB] OR “Retrospective study” [TIAB]) NOT medline[SB])) 71
- #18 #17 NOT (#13 OR #16) 50

● [文献検索 2] データベース：医中誌 Web

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

- #1 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
- #2 超難治性 /AL 22
- #3 治療の利用 /TH or 治療 /TH 3,867,544
- #4 #1 and #2 and #3 10
- #5 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and 超難治性 /TA and (脳低温 /TA or 治療 /TA or 療法 /TA or 介入 /TA or 麻酔 /TA or プロポフォール /TA or “ketogenic diet” /TA or ケトン食 /TA or 外科 /TA or 手術 /TA or 免疫グロブリン /TA or ステロイド /TA or ケタミン /TA or pentobarbital /TA or anesthesia /TA or propofol /TA or hypothermia /TA or surgery /TA or immunoglobulin /TA or steroid /TA or ketamine /TA) 11
- #6 #4 or #5 12
- #7 #6 and (DT=1983 : 2021) 12
- #8 #7 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 4
- #9 #7 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
- #10 #7 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 0
- #11 #8 or #9 or #10 4
- #12 #7 and 介入研究 /TH 0
- #13 #7 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
- #14 #7 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
- #15 (#12 or #13 or #14) not #11 0
- #16 #7 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 2
- #17 #7 and (RD= 比較研究) 1
- #18 #7 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 0
- #19 (#16 or #17 or #18) not (#11 or #15) 2
- #20 #7 and (PT= 原著論文, 解説, 総説) 6
- #21 #20 not (#11 or #15 or #19) 3

● [文献検索 3] データベース：Cochrane Library

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

檢索式：

- #1 (“status epilepticus*” : ti OR seizure* : ti) AND “super-refractory” : ti,ab,kw 16
- #2 pentobarbital : ti,ab,kw OR aneshe* : ti,ab,kw OR propofol : ti,ab,kw OR hypothermia : ti,ab,kw OR “ketogenic diet” : ti,ab,kw OR surgery : ti,ab,kw OR immunoglobulin : ti,ab,kw OR steroid* : ti,ab,kw OR ketamine : ti,ab,kw 308,357
- #3 therap* : ti,ab,kw OR treatment : ti,ab,kw 1,090,870
- #4 #1 AND #2 AND #3 12
- #5 #4 publication date from 1983 to 2021 12
- #6 #5 CDSR 0
- #7 #5 CCRCT 12

CQ 11 難治性てんかん重積状態に 脳低温療法は有効か

要約

1. 小児の難治性てんかん重積状態に対し脳低温療法による発作コントロールを試みてもよい。
2. 小児の難治性てんかん重積状態に対する脳低温療法が神経学的予後を改善するエビデンスはない。

解説

蘇生後脳症、頭部外傷などの中枢神経損傷後早期の高体温は神経学的予後不良に関連がある。脳低温療法はこのような病態に対し、アポトーシスの予防、ミトコンドリア機能不全の軽減、フリーラジカル産生抑制、血液脳関門や血管の透過性の軽減による浮腫抑制、イオンの恒常性の改善、代謝抑制、免疫抑制、てんかん性活動および発作(epileptic activity and seizures)の抑制などを通して神経保護に働く¹⁾。脳低温療法は研究によって体温や持続時間などが様々で正確さを欠くことから、脳低温療法という用語に変えて一定の体温にコントロールする体温管理療法(targeted temperature management: TTM)という用語が使われるようになり、体温の記載も mild, moderate など従来用いられてきた用語に代えて実際の目標体温を記載することが勧められている²⁾。

難治性てんかん重積状態(refractory status epilepticus: 難治性 SE)に対する TTM (32~34℃の脳低温療法)と神経学的予後との関連に関する無作為化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は、これまでに Legriell らの 1 報告しかない³⁾。この研究では、SE の 18 歳以上を対象に、TTM 治療群 138 例を非治療群 130 例と比較している。第 1 病日の脳波上のてんかん重積状態(electrographic status epilepticus: ESE)が確認される率は、TTM 治療群 11% vs 非 TTM 群 22% と発作コントロールに有意差を認めた。その一方で、第 90 病日時点での神経学的予後良好例や死亡例の割合に有意差を認めなかった。ただし年齢で層別化すると異なる傾向がみられた。神経学的良好例の割合は、65 歳より年長の症例では対照群で高い傾向があり〔オッズ比 0.49(0.19-1.25)〕、65 歳以下の症例では TTM 治療群で高い傾向にあった〔オッズ比 1.75(0.98-3.16)〕。

また、小児を対象とした研究としては、小規模な症例比較試験が 2 報ある^{4,5)}。febrile infection-related epilepsy syndrome(FIRES)をおもな原因疾患した研究では、TTM 群でけいれんの再発率、神経学的予後が良好だったと報告している⁴⁾。また急性脳症を対象としたわが国の報告では、ステロイドパルス単独群では 10 例中 4 例で神経学的後遺症を認めたが、TTM 併用群では、全例で後遺症を認めなかった⁵⁾。そのほか、ケースシリーズ、症例報告、他の条件が異なるコホート研究において 181 例の脳低温療法と 22 例の平温療法合わせて 203 例が報告されている(表 1)³⁻²¹⁾。

これらの研究においてはバルビツレート、ミダゾラム、吸入麻酔薬を始め様々な薬剤が併用されている。冷却方法はほとんどが冷却ブランケットを用いている。目標体温は 30~36℃の間で、最も多かったのは 33℃、体温モニタリングは膀胱温が最も多く、冷却時間は 11 時間~2 週間で、48

時間とするものが多かった。復温は0.5～1℃/3～24時間の速さで行われていた。発作停止またはバーストサプレッションが得られたのが193例中41例(21%)であった。発作停止は得られるものの、脳炎・脳症などの原疾患による後遺症を残した症例が多く、発症前の状態にまで回復したのは203例中81例(40%)、死亡例が203例中24例(12%)であった。

なおわが国では脳低温療法の保険適用は心肺蘇生後の患者に対して3日間のみ認められており、「てんかん重積状態」に対しては適応外使用となる。

表1 超難治性てんか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	症例数	原因疾患	年齢	TTM中の他の治療	発作コントロール	予後	冷却方法	目標体温(℃)	体温測定部位	冷却時間	復温時間/速度
Legrieli, 2016 ³⁾	RCT研究, TTM群138(vs non-TTM群130)	Acute symptomatic (98), remote symptomatic (6), progressive symptomatic (4)	>18歳	propofol, cis-tracurium	第1病日の脳波上でのてんかん重積状態 TTM群11%(vs non-TTM群22%)	90病日でのGOS 5 49%(vs 43%)で有意差なし。死亡例13%(vs 15%)	血管内冷却+プランケット	32～34	食道	24時間	0.25～0.5℃/時間
Hsu, 2020 ⁴⁾	TTM群11(vs non-TTM群12)	TTM群:FIRES (7), 頭部外傷 (3), Dravet 症候群(1); non-TTM群 FIRES (7), N/A (5)	中央値 TTM群 6.5歳, non-TTM群 9歳	midazolam, rocuronium	発作再発率 TTM群 45%(vs non-TTM群 100%)	GOS 5 TTM群 27.2%(vs non-TTM群 16.6%)	プランケット	34～35	N/A	48～72時間	0.05℃/時間
Murata, 2016 ⁵⁾	TTM/MP群10(vs MP群10)	ウイルス性脳症	12～47か月	methylprednisolone pulse, mannitol, thiopental, etc	N/A	TTM/MP群全例で後遺症なし(vs MP群 神経後遺症 4例)	プランケット	36	食道もしくは膀胱	12～72時間	N/A
Mizutani, 2020 ⁶⁾	1	New-onset refractory status epilepticus (NORSE)	30歳	plasma exchange, CHDF, levetiracetam, lacosamide, perampamil, potassium bromide	発作減少	生存	プランケット	37	N/A	N/A	N/A
Kim, 2017 ⁷⁾	1	側頭葉てんかん, 海馬硬化	46歳	valproate, levetiracetam, vigabatrin	電氣的発作停止	意識清明	プランケット	35	食道	24時間	8時間
Ren, 2015 ⁸⁾	5	ウイルス性脳炎(4), 抗NMDAR脳炎(1)	>13歳	midazolam かつ/または propofol	臨床発作停止(3), 電氣的発作停止(3), 発作減少(5)	GOS 1 (1), 2 (1), 3 (1), 5 (2)	プランケットまたは血管内冷却	34.5-35	膀胱	48～216時間	25～40時間, 0.5℃/12時間
Bennett, 2014 ⁹⁾	1	てんかん, 急薬, 低ナトリウム血症	N/A	ketamine, levetiracetam, lacosamide, fosphenytoin, mPSL	サプレッションバースト	ベースラインに回復	プランケット	33	直腸, 膀胱	24時間	N/A
Zhuhadilov, 2014 ¹⁰⁾	1	N/A	32歳	isoflurane	発作停止	ベースラインに回復	プランケット	34～35	皮膚, 食道, 腋窩	2週間	(0.12℃/時間).
Nagase, 2014 ¹¹⁾	10	遷延性熱性発作(10)	13～99か月	thiamylal, 対照群:midazolam	サプレッションバースト(10)	ベースラインに回復 TTM 100%, 対照群 50%	プランケット	36	膀胱	48時間	N/A
Guilliams, 2013 ¹²⁾	5	不明 (3); Alpers-Huttenlocher 症候群(1); 抗NMDAR脳炎(1)	5～180か月	phenobarbital, levetiracetam, fosphenytoin, valproic acid, midazolam, pentobarbital, lacosamide	サプレッションバースト(3), 発作停止(2)	GOS1(2), GOS2(1), GOS4(2)	プランケット	33(32～34)	膀胱	24～120時間	0.5℃/日
Shein, 2012 ¹³⁾	1	SCN1A 変異	4か月	midazolam, phenobarbital, fosphenytoin, topiramate, levetiracetam, folic acid, pyridoxal-5-phosphate	発作停止	GOS3	プランケット+冷却人工呼吸器ガス	33～34	直腸	43時間	0.5℃/2～4時間

表 1 超難治性てんか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(つづき)

文献	症例数	原因疾患	年齢	TTM中の他の治療	発作コントロール	予後	冷却方法	目標体温(℃)	体温測定部位	冷却時間	復温時間/速度
Elting, 2010 ¹⁴⁾	1	片側巨脳症	5か月	ketamine	発作停止	N/A	ブランケット	36	鼓膜	4日間	N/A
Corry, 2008 ¹⁵⁾	4	潜因性(1); 辺縁系脳炎(2); 肝性脳症(1)	54~75歳	midazolam, pentobarbital, topiramate	サプレッションパースト(3), 発作停止(1)	生存(2), 死亡(2)	血管内冷却	33(31~35)	中心静脈カテーテル	20~61時間	1.5~45.5時間
Cereda, 2009 ¹⁶⁾	1	潜因性	21歳	thiopental	一時的発作停止	発作持続	ブランケット	34	N/A	N/A	N/A
Orlowski, 1984 ¹⁷⁾	3	Reye 症候群(1); 原因不明の神経変性疾患(1); 発熱を伴う上気道炎(1)	6~18歳	thiopental, phenobarbital	サプレッションパースト(3)	GOS4(2), GOS5(1)	ブランケット	30~31	肺動脈カテーテル	2~3日間	1℃/3~4時間
Lin, 2012 ¹⁸⁾	2	Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome (FIRES)	4.5~10.5歳	midazolam	発作停止(2)	GOS4(2)	ブランケット	33	膀胱	3~5日間	3~4d, 1℃/日
Missert, 2012 ¹⁹⁾	1	Creutzfeldt Jakob 病	67歳	pentobarbital, ketamine, valproic acid, levetiracetam, and topiramate	発作停止	完全な発作コントロール	N/A	32~33	N/A	2日間	48時間
Vastola, 1969 ²⁰⁾	6	潜因性(1); くも膜下出血後(1); 医原性(1); 慢性リンパ性白血病(1); 髄膜脳炎(1); 亜急性細菌性心内膜炎(1)	16~69歳	N/A	発作停止(6)	N/A	ブランケット	32~36	N/A	11~40時間	N/A
Ito, 2005 ²¹⁾	1	抗 Glu-Epsilon-2 脳炎	11歳	thiamylal, phenobarbital	発作減少	GOS3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

GOS: Glasgow Outcome Scale(1:死亡, 2:植物状態, 3:高度障害をみとめ高度介護を要する, 4:中等度障害をみとめるが日常生活は自立, 5:元の生活に復帰), N/A:記載なし, カッコ内は症例数

文献

- Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008; **371**: 1955-69.
- Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med* 2011; **39**: 1113-25.
- Legriel S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 2016; **375**: 2457-67.
- Hsu MH, Kuo HC, Lin JJ, Chou MY, Lin YJ, Hung PL. Therapeutic hypothermia for pediatric refractory status epilepticus may ameliorate post-status epilepticus epilepsy. *Biomed J* 2020; **43**: 277-84.
- Murata S, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Shigehara S, Yamazaki S, et al. Targeted temperature management for acute encephalopathy in a Japanese secondary emergency medical care hospital. *Brain Dev* 2016; **38**: 317-23.
- Mizutani AU, Shindo A, Arikawa S, Shimada T, Matsuura K, Ikejiri K, et al. Reversible splenic lesion in a patient with new-onset refractory status epilepticus (NORSE). *eNeurologicalSci* 2019; **18**: 100220.
- Kim DH, Kang HH, Kim M, Yang TW, Kwon OY, Yeom JS, et al. Successful use of therapeutic hypothermia for refractory nonconvulsive status epilepticus. *J Epilepsy Res* 2017; **7**: 109-14.
- Ren GP, Su YY, Tian F, Zhang YZ, Gao DQ, Liu G, et al. Early hypothermia for refractory status epilepticus. *Chin Med J (Engl)* 2015; **128**: 1679-82.
- Bennett AE, Hoesch RE, DeWitt LD, Afra P, Ansari SA. Therapeutic hypothermia for status epilepticus: a report, historical perspective, and review. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; **126**: 103-9.
- Zhumadilov A, Gilman CP, Viderman D. Management of super-refractory status epilepticus with isoflurane and hypothermia. *Front Neurol* 2015; **5**: 286.
- Nagase H, Nishiyama M, Nakagawa T, Fujita K, Saji Y, Maruyama A. Midazolam fails to prevent neurological damage in children with convulsive refractory febrile status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2014; **51**: 78-84.
- Guilliams K, Rosen M, Buttram S, Zempel J, Pineda J, Miller B, et al. Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2013; **54**: 1586-94.
- Shein SL, Reynolds TQ, Gedela S, Kochanek PM, Bell MJ. Therapeutic hypothermia for refractory status epilepticus in a child with malignant migrating partial seizures of infancy and SCN1A mutation: a case report. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2012; **2**: 144-9.
- Elting JW, Naalt J, Fock JM. Mild hypothermia for refractory focal status epilepticus in an infant with hemimegalencephaly. *Eur J Paediatr*

Neurol 2010 ; **14** : 452-5.

- 15) Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringner MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2008 ; **9** : 189-97.
- 16) Cereda C, Berger MM, Rossetti AO. Bowel ischemia : a rare complication of thiopental treatment for status epilepticus. *Neurocrit Care* 2009 ; **10** : 355-8.
- 17) Orłowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1984 ; **12** : 367-72.
- 18) Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Wang HS ; CHEESE Study Group. Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients. *Pediatr Neurol* 2012 ; **47** : 448-50.
- 19) Missert MJ, Qazi KJ, Ionita CC. Utilising therapeutic hypothermia in the control of non-convulsive status epilepticus in a patient with Creutzfeldt-Jakob encephalopathy. *BJMP* 2012 ; **5** : a515.
- 20) Vastola EF, Homan R, Rosen A. Inhibition of focal seizures by moderate hypothermia. A clinical and experimental study. *Arch Neurol* 1969 ; **20** : 430-9.
- 21) Ito H, Mori K, Toda Y, Sugimoto M, Takahashi Y, Kuroda Y. A case of acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, presenting autoantibody to glutamate receptor Gluε2. *Brain Dev* 2005 ; **27** : 531-4.

文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures/therapy" [Mesh] 20,752
- #2 "Hypothermia, Induced" [Mesh] 21,301
- #3 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,625,234
- #4 #1 AND #2 AND #3 72
- #5 brain[TIAB] AND hypothermia*[TI] AND (therap*[TI] OR treatment[TI]) AND effective*[TIAB] 152
- #6 #4 OR #5 223
- #7 #6 AND 1983 : 2021[DP] 221
- #8 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 205
- #9 #8 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 7
- #10 #8 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 7
- #11 #8 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 3
- #12 #9 OR #10 OR #11 14
- #13 #8 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 30
- #14 #8 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 40
- #15 (#13 OR #14) NOT #12 40
- #16 #8 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR "prospective study" [TIAB] OR ((cohort*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 96
- #17 #16 NOT (#12 OR #15) 58

● [文献検索 2] データベース : 医中誌 Web

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 てんかん重積状態 /TH or けいれん性発作 /TH 21,090
- #2 難治性 /AL 61,818
- #3 低体温療法 /TH 9,499
- #4 #1 and #2 and #3 10
- #5 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and 難治性 /TA and (低温 /TA or 低体温 /TA) and (治療 /TA or 療法 /TA) 10
- #6 #4 or #5 16

- #7 #6 and (DT=1983 : 2021) 15
- #8 #7 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 1
- #9 #7 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
- #10 #7 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 0
- #11 #8 or #9 or #10 1
- #12 #7 and 介入研究 /TH 0
- #13 #7 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
- #14 #7 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0
- #15 (#12 or #13 or #14) not #11 0
- #16 #7 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 2
- #17 #7 and (RD= 比較研究) 1
- #18 #7 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 [TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 0
- #19 (#16 or #17 or #18) not (#11 or #15) 2

● [文献検索 3] データベース : Cochrane Library

期間 : 1983 年 ~ 2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 "status epilepticus*" : ti OR seizure* : ti 2,780
- #2 brain : ti,ab,kw AND hypothermia* : ti,ab,kw 889
- #3 therap* : ti,ab,kw OR treatment : ti,ab,kw 1,090,870
- #4 #1 AND #2 AND #3 14
- #5 #4 publication date from 1983 to 2021 14
- #6 #5 CDSR 0
- #7 #5 CCRCT 14

CQ12 てんかん重積状態に対して、 どのような検査が必要か

目 要約

1. てんかん重積状態で受診した患者では、以下の検査を考慮する。
 - ・バイタルサインのモニター(呼吸数, 経皮的動脈血酸素飽和度, 心拍数, 血圧, モニター心電図, 意識レベル, 体温)
 - ・血糖迅速検査, 血液ガス分析, 電解質(カルシウムを含む)
 - ・全血算, 肝腎機能, アンモニア
 - ・抗てんかん薬血中濃度(抗てんかん薬内服中の患者の場合)
 - ・頭部 CT 検査(CQ14 参照)
2. 病歴, 診察所見, 疑われる原因疾患に応じて, 頭部 MRI 検査(CQ14 参照), 脳波検査, 追加の血液検査, 血液培養, 髄液検査を考慮する。
3. 必要と考えられる検査が行えない場合, 高次医療機関への搬送を検討する。

目 解説

一般血液検査

てんかん重積状態(status epilepticus : SE)の原因検索において、血液検査は有用であると考えられる。しかし、どのような項目を行うべきかについては、明確なエビデンスはない。以下に述べるように、救急外来で一般的に行える血液検査項目として、血糖、血液ガス、電解質(カルシウムを含む)、全血算、肝腎機能、アンモニアは考慮してよい。重症感染症、中枢神経感染症、急性脳症等が考えられる場合には、播種性血管内凝固症候群、多臓器障害、サイトカインストーム等の合併も考慮して有用と考えられる検査項目を追加する。

小児の SE の原因について記載された 45 報告(1 報告内 20 例以上)¹⁻⁴⁵⁾をまとめたものを表に示す(表 1)。これらの 45 報告では、何らかの代謝障害(電解質異常や低血糖等であり、先天性代謝異常症は含まず)は 0~25.0% において認められた。どの程度の割合の患者に血液検査が行われたのかは不明であるため、実際の患者数をもっと多い可能性がある。原因疾患の頻度に幅がみられる原因としては、研究が行われた地域や年代、医療体制等の差異が影響していると考えられる。

American Academy of Neurology によるガイドライン⁴⁶⁾では、全血算と一般生化学検査はルーチン検査として一般的に行われているため、これらについて根拠に基づいた推奨度の作成は行われなかった。低血糖、電解質異常、脱水等の代謝障害は 1~16% にみられたが、これらが SE の直接的

表 1 小児のてんかん重積状態に関する報告のサマリー

筆頭著者	国 / 地域	前方視 / 後方視	集計期間	対象年齢	SE の型	SE の基準	機会 / 症例数	代謝性病 因 (%)	敗血症 (%)	中枢神経 系感染症 (%)
Aicardi ¹⁾	フランス	後方視	1961～1968	<15y	けいれん性	>1h	239	7.5	0	12.1
Dunn ²⁾	アメリカ	前方視	1984～1986	1m～18y	けいれん性	>30 min	114	5.3	0	7
Yager ³⁾	カナダ	前方視	1985～1986	小児	すべて	>30 min	52	11.5	0	9.6
Maytal ⁴⁾	アメリカ	前, 後方視	1985～1987	1m～18y	すべて	>30 min	193	2.1	0	7.8
Phillips ⁵⁾	アメリカ	後方視	1983～1987	1m～14y	けいれん性	>30 min	218	11.5	0	13.8
Lacroix ⁶⁾	カナダ	後方視	1976～1986	3d～18y	けいれん性	>30 min	153	0.7	0	26.8
Kwong ⁷⁾	香港	後方視	1989～1993	2m～114m	けいれん性	>30 min	37	10.8	0	21.6
Eriksson ⁸⁾	フィンランド	後方視	1980～1992	<16y	けいれん性	>30 min	65	4.6	1.5	12.3
Scholtes ⁹⁾	オランダ	後方視	1980～1987	28d～15y	すべて	>30 min	112	0.9	0	8.9
Mah ¹⁰⁾	サウジアラビア	後方視	1992～1997	1m～12y	すべて	>30 min	59	3.4	0	3.4
Tabarki ¹¹⁾	チュニジア	後方視	1990～1997	1～24m	すべて	>30 min	139	10.1	0	18.7
Garzon ¹²⁾	ブラジル	前方視	1989～1993	新生児以外 †	すべて	>30 min	37	8.1	0	10.8
Ibrahim ¹³⁾	パキスタン	後方視	1998～2002	小児	すべて	>30 min	24	4.2	0	16.7
Karasalihoglu ¹⁴⁾	トルコ	後方視	1994～2001	1m～16y	けいれん性	>30 min	83	1.2	2.4	9.6
Chin ¹⁵⁾	英国	後方視	1998～2001	29d～15y	けいれん性	>30 min	90	2.2	1.1	20
Kwong ¹⁶⁾	香港	後方視	1997～2002	1m～15y	けいれん性	>30 min	25	16	0	20
Asadi-Pooya ¹⁷⁾	イラン	後方視	1999～2004	1m～15y	けいれん性	>30 min	135	3	0	7.4
Gulati ¹⁸⁾	インド	後方視	1993～2000	1m～120m	すべて	>30 min	30	6.7	6.7	10
Kang ¹⁹⁾	韓国	後方視	1995～2003	<15y	すべて	>30 min	189	4.2	0	5.3
Chin ²⁰⁾	英国	前方視	2002～2004	29d～15y	けいれん性	>30 min	176	2.8	0	10.2
Visudtibhan ²¹⁾	タイ	後方視	1981～2000	1m～15y	けいれん性	>30 min	32	3.1	0	0
Siddiqui ²²⁾	パキスタン	前方視	2005～2007	2m～15y	けいれん性	>30 min	125	3.2	0.8	39.2
Lewena ²³⁾	オーストラリア	後方視	2000～2004	小児	けいれん性	>10 min	542	1	0	3
Lin ²⁴⁾	台湾	後方視	1999～2006	2m～18y	けいれん性	>30 min	141	0	0	48.2
Molinero ²⁵⁾	アメリカ	後方視	2013	1m～16y	けいれん性	>30 min	47	2.1	0	17
Besli ²⁶⁾	トルコ	後方視	2008	1m～18y	すべて	>15 min	56	1.8	0	1.8
Singh ²⁷⁾	アメリカ	前方視	2001～2007	<18y	すべて	>30 min	144	1.4	0	9
Nishiyama ²⁸⁾	日本	後方視	2003～2005	31d～15y	すべて	>30 min	120	2.5	0	10.8
菊池 ²⁹⁾	日本	後方視	2011～2013	1m～18y	すべて	>15 min	177	0.6	0	14.1
Kumar ³⁰⁾	インド	前方視	2008～2009	6m～12y	すべて	>30 min	70	8.6	0	38.6
森山 ³¹⁾	日本	後方視	2007～2011	1m～16y	すべて	>20 min	59	0	1.7	1.7
Kravljanac ³²⁾	セルビア	後方視	1995～2011	0.2～18y	けいれん性	>30 min	602	0.5	0	13.6
Halawa ³³⁾	エジプト	前方視	2011～2012	1m～12y	けいれん性	>5 min	70	1.4	0	31.4
Maegaki ³⁴⁾	日本	前方視	2005～2010	1m～16y	すべて	>30 min	201	0	1	3.5
Lingappa ³⁵⁾	インド	後方視	2011～2014	2y～12y	けいれん性	>5 min	73	0	13.7	50.7
Shah ³⁶⁾	カナダ	後方視	1994～2004	<18y	けいれん性	>30 min	189	12.2	0	9
Reddy ³⁷⁾	南アフリカ	後方視	2007～2014	1m～13y	けいれん性	未記載	76	25.0	5.3	52.6
Hommady ³⁸⁾	サウジアラビア	後方視	2005～2015	1m～10y	すべて	>30 min	116	0	0	6.9
Chegondi ³⁹⁾	アメリカ	後方視	2015～2010	1m～18y	すべて	>5 min	139	0	0	7.2
Sadik ⁴⁰⁾	インド	前方視	2016～2017	1m～12y	けいれん性	>30 min	50	2.0	0	54.0
Bergin ⁴¹⁾	ニュージーランド	前方視	2015～2016	新生児以外 ‡	すべて	>10 min	199	3.5	0	2.5
Specchio ⁴²⁾	イタリア	後方視	2009～2014	0～18y	すべて	>30 min	173	0	0	4.6
Chetan ⁴³⁾	インド	前方視	2017～2018	1m～18y	けいれん性	>5 min	109	6.4	0	24.8
Chiarello ⁴⁴⁾	イタリア	後方視	2001～2016	2m～18y	すべて	>5 min	124	0.8	0	4.0
Wang ⁴⁵⁾	中国	後方視	2013～2015	1m～18y	すべて	>30 min	4455	5.5	0	20.9

† : 1m～19y のデータのみ集計

‡ : 1m～18y のデータのみ集計

SE : てんかん重積状態

な原因が否か、またこれらの補正が発作の停止につながったか否かは不明であるとしている。

アメリカの Neurocritical Care Society によるガイドライン⁴⁷⁾では、血糖(迅速検査を含む)、全血算、基本的代謝パネル(詳細の記載なし)、カルシウム(総カルシウム、イオン化カルシウム)、マグネシウムが全患者において推奨されている。アメリカてんかん学会によるガイドライン⁴⁸⁾では、血糖迅速検査、電解質、血液学的検査、中毒スクリーニングがフローチャート上に記載されている。香港てんかん学会によるガイドライン⁴⁹⁾では、すべての患者に対する基本的検査として、血糖迅速検査、バイタルサイン、頭部 CT 検査、血糖、肝腎機能、カルシウム、マグネシウムが記載されている。いずれのガイドラインにおいても明確な根拠は示されていない。

わが国の熱性けいれん診療ガイドライン 2015⁵⁰⁾では、発熱を伴うけいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus: けいれん性 SE)の場合、原因の鑑別を広く行うため、一般血液生化学、アンモニア、血液ガス分析などの血液検査は有用であると記載されている(推奨グレード未記載)。

抗てんかん薬血中濃度

抗てんかん薬を内服中の患者で SE がみられた場合、抗てんかん薬の血中濃度が治療域以下である可能性を念頭に置く必要がある。ふだんの血中濃度と比較することにより、もともと血中濃度が低めで発作がコントロールされていたのか、怠薬等の理由で血中濃度が下がったのかを判断できる。以下に述べるように、抗てんかん薬を内服中の患者の場合、抗てんかん薬血中濃度測定を考慮してよい。

てんかん患者(成人を含む)における SE 124 機会(連続例)につき後方視的に検討した報告⁵¹⁾では、入院時の抗てんかん薬血中濃度をふだんのトラフ値と比較した。情報が得られた 64 機会のうち、24 機会(38%)において血中濃度の低下が認められ、怠薬の可能性が考えられた。しかし、飲み忘れを申告したのはわずか 2 例であった。仮に情報の得られなかった残りの 60 機会でも怠薬がなかったとしても、全体の 19% において怠薬がみられたことになる。

小児の SE に関する 20 報告(表 2)^{2, 4, 5, 7, 10, 12-14, 18, 21, 25, 26, 34, 39-41, 44, 45, 52, 53)}では、全患者のうち、抗てんかん薬に関する問題(血中濃度が治療域以下、怠薬、抗てんかん薬の最近の中止や変更)がみられたのは平均 17.5% (0.9~62.8%)であった。これは全患者に対する割合なので、対象を抗てんかん薬内服中の患者に限れば、抗てんかん薬に関する問題がみられた割合はより多くなったことになる。

American Academy of Neurology のガイドライン⁴⁶⁾では、抗てんかん薬の血中濃度が低かった患者は平均 32% であり、これが必ずしも SE の原因ではないとしながらも、抗てんかん薬内服中の患者では抗てんかん薬の血中濃度の測定を推奨している。そのほかのガイドライン⁴⁷⁻⁴⁹⁾においても、抗てんかん薬内服中の患者では抗てんかん薬の血中濃度測定が推奨されている。

血液培養

表 1 に示した 45 報告では、敗血症の割合は 0~13.7% である。どの程度の割合の患者に血液培養が行われたのかは不明であるため、実際の患者数はもっと多い可能性がある。臨床的に敗血症が疑われた患者やそうでない患者での血液培養の陽性率も明らかではない。

American Academy of Neurology のガイドライン⁴⁶⁾では、敗血症は最低 2.5% に認められたが、どのような患者に行われたかの情報はないとしている。そのため、臨床で敗血症を疑わせる所見のない患者においてルーチンに血液培養を行うか否かについては十分なデータがないと結論している。

髄液検査

表 1 に示した 45 報告では、中枢神経系感染症の割合は 0~54.0% である。髄液検査がどのような事例に行われたかの情報はない。報告された数値にはかなりの幅があるが、対象年齢や地域の違い、ワクチンの普及の程度、医療体制等の因子に影響されたと考えられる。American Academy of Neurology のガイドライン⁴⁶⁾では、中枢神経感染症は 12.8% に認められたが、血液培養と同様、ど

表 2 小児てんかん重積状態における抗てんかん薬に関する報告のサマリー

筆頭著者	機会 / 症例数	抗てんかん薬 血中濃度低	怠薬	抗てんかん薬 中止・変更	計	%
Dunn ²⁾	60	32			32	53.3
Maytal ⁴⁾	193			4	4	2.1
Phillips ⁵⁾	43	27			27	62.8
Kwong ⁷⁾	37			3	3	8.1
Maytal ⁵²⁾	51	9			9	17.6
Mah ¹⁰⁾	59	15			15	25.4
Garzon ¹²⁾	37		1		1	2.7
Ibrahim ¹³⁾	24	5		1	6	25
Karasalihoglu ¹⁴⁾	83			23	23	27.7
Gulati ¹⁸⁾	30			1	1	3.3
Visudtibhan ²¹⁾	32		3		3	9.4
Hussain ⁵³⁾	49	2		6	8	16.3
Moliner ²⁵⁾	47		8		8	17
Besli ²⁶⁾	56		12		12	21.4
Halawa ³⁴⁾	70			6	6	8.6
Chegondi ³⁹⁾	139	41			41	29.5
Sadik ⁴⁰⁾	50		5		5	10.0
Bergin ⁴¹⁾	219		6		6	3.0
Chiarello ⁴⁴⁾	124	7			7	5.6
Wang ⁴⁵⁾	4455		内訳不明		40	0.9

のような患者を対象としたか明確な情報はないとしている。そのため、臨床上中枢神経感染症を疑わせる所見のない患者においてルーチンに髄液検査を行うか否かについては十分なデータがないと結論している。

SEの小児患者で髄液検査を受けた126例に関するアメリカからの報告⁵⁴⁾では、細菌性髄膜炎が1例(0.8%)、ウイルス性髄膜炎が3例(2.4%)であり、SEの原因として細菌性髄膜炎はまれであると結論している。

わが国の熱性けいれんガイドライン2015⁵⁰⁾では、有熱時けいれん性SEでは通常の有熱時けいれん性発作よりも中枢神経感染症の頻度が高いという報告⁵⁵⁾が引用されている。この報告によれば、有熱時けいれん性SEを引き起こした24例中9例で髄液検査が行われ、4例(17%)で細菌性髄膜炎がみられた。そのため、有熱時けいれん性SEにおいては、全例で髄液検査が必要とはいえないが、重積状態ではない有熱時けいれん性発作よりも髄液検査の適応を考慮する(推奨グレードB)と結論している。

有熱時発作をきたした6～60か月の小児例333例に関するわが国からの報告⁵⁶⁾では、有熱時SEが98例で認められ、重積状態をきたさなかった235例よりも髄液検査が行われた率が有意に高かった。しかし、異常を認めた率には有意差はなく、細菌性髄膜炎の患者は全くいなかった。脳炎・脳症の患者は重積群では7例、非重積群では0例で有意差があったが、脳炎・脳症患者で髄液検査が行われた6例中、髄液中細胞増多がみられたのは1例にすぎなかった。そのため、有熱時SEにおいては、ルーチンに髄液検査を行うことは推奨されないと結論している。

脳波検査

持続脳波モニタリングについては別(CQ13)に記載し、本項では通常の脳波検査について述べる。以下に述べるように、状況に応じて脳波検査は考慮される。

SEにおいて、治療により発作が外見上停止した場合でも、非けいれん性てんかん重積状態(non-convulsive status epilepticus : NCSE, 定義については CQ7 を参照)として発作が持続している場合がある。救急外来で緊急脳波を施行された 111 例についての前方視的検討の報告⁵⁷⁾では、77.5% の例において脳波は診断に有用であり、36% の例において臨床的に考えられた診断を確定できたと報告している。脳波検査の 11.2% は、けいれん性 SE の初期治療後に施行され、そのうち 22.2% において SE の持続が確認された。そのほか、症状の軽微な SE や NCSE が疑われた事例においても、それぞれ 45%、43.3% において診断確定に有用であった。

European Society of Intensive Care Medicine のガイドライン⁵⁸⁾では、SE に対して静注用抗けいれん薬を使用後 1 時間以内にふだんの状態に回復しない患者において緊急脳波検査を推奨している。香港てんかん学会のガイドライン⁴⁹⁾でも、すべての患者に対する基本的検査として脳波検査が推奨されている。

また、心因性発作等のてんかん発作ではない現象が、SE に類似した症状を示し、真のてんかん発作との鑑別が問題となる事態もある。SE と考えられた 29 患者に関する報告⁵⁹⁾では、6 例(20.7%) において真のてんかん発作ではなかったものの、その多くはてんかんの既往歴や家族歴を有していたとしている。小児救急外来での緊急脳波検査に関する報告⁶⁰⁾では、てんかん発作または SE 疑いのため 57 例に対して脳波検査が行われた。頻繁かつ反復性に発作らしき症状を示した 38 例中 11 例、SE が疑われた 19 例中 2 例において、発作が否定され入院を免れたという。

以上のように、脳波は、けいれん性 SE の初期治療後の NCSE の発見や真のてんかん発作ではない現象の鑑別に有用である。発作時脳波記録が得られれば、発作活動の空間的分布に基づき発作が全般性のものか焦点性のものか明らかになり、画像診断等における責任病変の検索に有用な情報が得られる。

一方、発作後の記録が得られた場合、背景活動が脳機能の評価に有用である。背景活動に局在所見(一側半球の徐波化、低振幅化)を認める場合には、その部位の機能低下があり、発作が焦点起始であったことが示唆される。また、徐波化が遷延するようであれば、その部位の構造的異常の存在が示唆される。広汎性に背景活動の異常(徐波化、低振幅化)を認める場合には、脳全体の機能低下があり、発作が全般発作であった可能性が示唆される。また、背景活動の著明な徐波化が持続する場合には、急性脳炎・脳症の可能性も示唆される。

神経画像検査については、CQ14 を参照されたい。

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) Dunn DW. Status epilepticus in children : etiology, clinical features, and outcome. *J Child Neurol* 1988 ; **3** : 167-73.
- 3) Yager JY, Cheang M, Seshia SS. Status epilepticus in children. *Can J Neurol Sci* 1988 ; **15** : 402-5.
- 4) Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989 ; **83** : 323-31.
- 5) Phillips SA, Shanahan RJ. Etiology and mortality of status epilepticus in children. A recent update. *Arch Neurol* 1989 ; **46** : 74-6.
- 6) Lacroix J, Deal C, Gauthier M, Rousseau E, Farrell CA. Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus : a 10-year experience. *Crit Care Med* 1994 ; **22** : 827-32.
- 7) Kwong KL, Lee SL, Yung A, Wong VC. Status epilepticus in 37 Chinese children : aetiology and outcome. *J Paediatr Child Health* 1995 ; **31** : 395-8.
- 8) Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children : aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1997 ; **39** : 652-8.
- 9) Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Status epilepticus in children. *Seizure* 1996 ; **5** : 177-84.
- 10) Mah JK, Mah MW. Pediatric status epilepticus : a perspective from Saudi Arabia. *Pediatr Neurol* 1999 ; **20** : 364-9.
- 11) Tabarki B, Yacoub M, Selmi H, Oubich F, Barsaoui S, Essoussi AS. Infantile status epilepticus in Tunisia. Clinical, etiological and prognostic aspects. *Seizure* 2001 ; **10** : 365-9.
- 12) Garzon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure* 2003 ; **12** : 337-45.
- 13) Ibrahim SH, Yezdan MA, Nizami SQ. Status epilepticus in children : a five-year experience at Aga Khan University Hospital. *J Pak Med Assoc* 2003 ; **53** : 597-9.
- 14) KarasallhoGlu S, Oner N, Celik C, Celik Y, Biner B, Utku U. Risk factors of status epilepticus in children. *Pediatr Int* 2003 ; **45** : 429-34.
- 15) Chin RF, Verhulst L, Neville BG, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to

- need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; **75** : 1584-8.
- 16) Kwong KL, Chang K, Lam SY. Features predicting adverse outcomes of status epilepticus in childhood. *Hong Kong Med J* 2004 ; **10** : 156-9.
 - 17) Asadi-Pooya AA, Poordast A. Etiologies and outcomes of status epilepticus in children. *Epilepsy Behav* 2005 ; **7** : 502-5.
 - 18) Gulati S, Kalra V, Sridhar MR. Status epilepticus in Indian children in a tertiary care center. *Indian J Pediatr* 2005 ; **72** : 105-8.
 - 19) Kang DC, Lee YM, Lee J, Kim HD, Coe C. Prognostic factors of status epilepticus in children. *Yonsei Med J* 2005 ; **46** : 27-33.
 - 20) 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.
 - 21) Visudtibhan A, Limhirun J, Chiemchanya S, Visudhiphan P. Convulsive status epilepticus in Thai children at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006 ; **89** : 803-8.
 - 22) Siddiqui TS, Anis-ur-Rehman, Jan MA, Wazeer MS, Burki MK. Status epilepticus : aetiology and outcome in children. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008 ; **20** : 51-3.
 - 23) 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 Emerg Care* 2009 ; **25** : 83-7.
 - 24) Lin KL, Lin JJ, Hsia SH, Wu CT, Wang HS. Analysis of convulsive status epilepticus in children of Taiwan. *Pediatr Neurol* 2009 ; **41** : 413-8.
 - 25) Molinero MR, Holden KR, Rodriguez LC, Collins JS, Samra JA, Shinnar S. Pediatric convulsive status epilepticus in Honduras, Central America. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 2314-9.
 - 26) Besli GE, Saltik S, Erguven M, Bulut O, Abul MH. Status epilepticus in children : causes, clinical features and short-term outcome. *Pediatr Int* 2010 ; **52** : 749-53.
 - 27) Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010 ; **74** : 636-42.
 - 28) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan : incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res* 2011 ; **96** : 89-95.
 - 29) 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. 小児専門病院におけるけいれん性疾患の救急医療の現状. *埼玉医会誌* 2014 ; **49** : 300-4.
 - 30) Kumar M, Kumari R, Narain NP. Clinical profile of status epilepticus (SE) in children in a tertiary care hospital in Bihar. *J Clin Diagn Res* 2014 ; **8** : PC14-7.
 - 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) Halawa EF, Draz I, Ahmed D, Shaheen HA. Predictors of outcome of convulsive status epilepticus among an Egyptian pediatric tertiary hospital. *J Child Neurol* 2015 ; **30** : 1736-42.
 - 34) Maegaki Y, Kurozawa Y, Tamasaki A, Togawa M, Tamura A, Hirao M, et al. ; Status Epilepticus Study Group. Early predictors of status epilepticus-associated mortality and morbidity in children. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 478-86.
 - 35) Lingappa L, Konanki R, Patel R, Vooturi S, Jayalakshmi S. Clinical profile and outcome of refractory convulsive status epilepticus in older children from a developing country. *Seizure* 2016 ; **36** : 31-5.
 - 36) Shah S, Shah N, Johnson R, West AN, Prasad N. Single center outcomes of status epilepticus at a paediatric intensive care unit. *Can J Neurol Sci* 2016 ; **43** : 105-12.
 - 37) Reddy Y, Balakrishna Y, Mubaiwa L. Convulsive status epilepticus in a quaternary hospital paediatric intensive care unit (PICU) in South Africa : an 8 year review. *Seizure* 2017 ; **51** : 55-60.
 - 38) 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.
 - 39) Chegondi M, Garland MM, Sendi P, Jayakar AR, Totapally BR. Course and outcome of children with convulsive status epilepticus admitted to a pediatric intensive care unit. *Cureus* 2019 ; **11** : e4471.
 - 40) Sadik KC, Mishra D, Juneja M, Jhamb U. Clinico-etiological profile of pediatric refractory status epilepticus at a public hospital in India. *J Epilepsy Res* 2019 ; **9** : 36-41.
 - 41) Bergin PS, Brockington A, Jayabal J, Scott S, Litchfield R, Roberts L, et al. Status epilepticus in Auckland, New Zealand : incidence, etiology, and outcomes. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 1552-64.
 - 42) Specchio N, Pietrafusa N, Bellusci M, Trivisano M, Benvenega 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.
 - 43) Chetan C, Sharma S, Mathur SB, Jain P, Aneja S. Clinical profile and short-term outcome of pediatric status epilepticus at a tertiary-care center in Northern India. *Indian Pediatr* 2020 ; **57** : 213-7.
 - 44) 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** : 127-33.
 - 45) 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.
 - 46) Rivielo JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter : diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2006 ; **67** : 1542-50.

- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) Fung EL, Fung BB ; Subcommittee on the Consensus Statement of the Hong Kong Epilepsy Society. Review and update of the Hong Kong Epilepsy Guideline on status epilepticus. *Hong Kong Med J* 2017 ; **23** : 67-73.
- 50) 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会編, 日本小児神経学会監修. 熱性けいれん診療ガイドライン 2015. 東京 : 診断と治療社, 2015.
- 51) Lie IA, Hoggen I, Samsonsen C, Brodtkorb E. Treatment non-adherence as a trigger for status epilepticus : an observational, retrospective study based on therapeutic drug monitoring. *Epilepsy Res* 2015 ; **113** : 28-33.
- 52) Maytal J, Novak G, Ascher C, Bienkowski R. Status epilepticus in children with epilepsy : the role of antiepileptic drug levels in prevention. *Pediatrics* 1996 ; **98** : 1119-21.
- 53) Hussain N, Appleton R, Thorburn K. Aetiology, course and outcome of children admitted to paediatric intensive care with convulsive status epilepticus : a retrospective 5-year review. *Seizure* 2007 ; **16** : 305-12.
- 54) Michelson KA, Lyons TW, Johnson KB, Nigrovic LE, Harper MB, Kimia AA. Utility of lumbar puncture in children presenting with status epilepticus. *Pediatr Emerg Care* 2017 ; **33** : 544-7.
- 55) Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005 ; **90** : 66-9.
- 56) Haro K, Igarashi R, Hoshina T, Kojiro M, Kusuhara K. Utility of the performance of lumbar puncture for febrile children with status epilepticus in the bacterial conjugate vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2018 ; **37** : 963-6.
- 57) Praline J, Grujic J, Corcia P, Lucas B, Hommet C, Autret A, et al. Emergent EEG in clinical practice. *Clin Neurophysiol* 2007 ; **118** : 2149-55.
- 58) Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients : consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 2013 ; **39** : 1337-51.
- 59) Pakalnis A, Paolicchi J, Gilles E. Psychogenic status epilepticus in children : psychiatric and other risk factors. *Neurology* 2000 ; **54** : 969-70.
- 60) Fernández IS, Loddenkemper T, Datta A, Kothare S, Riviello JJ Jr, Rotenberg A. Electroencephalography in the pediatric emergency department : when is it most useful? *J Child Neurol* 2014 ; **29** : 475-82.

文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 ("Status Epilepticus/diagnosis" [Mesh] OR "Seizures/diagnosis" [Mesh] OR "Status Epilepticus/epidemiology" [Mesh] OR "Seizures/epidemiology" [Mesh]) AND ("Status Epilepticus" [Majr] OR "Seizures" [Majr]) 10,429
- #2 "Blood Chemical Analysis" [Mesh] OR "Electroencephalography" [Mesh] 310,816
- #3 "Central Nervous System Diseases/diagnosis" [Mesh] OR "Central Nervous System Diseases/complications" [Mesh] 579,719
- #4 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,625,234
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 802
- #6 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND diagnosis[TW] AND (sepsis[TIAB] OR "blood culture" [TIAB] OR "lumbar puncture" [TIAB] OR "central nervous system infection" [TIAB] OR meningitis[TIAB] OR encephalitis[TIAB] OR electroencephalogram[TIAB] OR "brain disease*" [TW]) AND (child*[TI] OR infant*[TI]) 219
- #7 #5 OR #6 993
- #8 #7 AND 1983 : 2021[DP] 926
- #9 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 847
- #10 #9 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 1
- #11 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 4
- #12 #9 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 22
- #13 #10 OR #11 OR #12 26
- #14 #9 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 4
- #15 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 34
- #16 (#14 OR #15) NOT #13 35
- #17 #9 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT])

OR “prospective study” [TIAB] OR ((cohort*[TIAB] OR “comparative study” [TIAB] OR “follow-up” [TIAB] OR “Retrospective study” [TIAB]) NOT medline[SB])) 485

#18 #17 NOT (#13 OR #16) 445

● [文献検索 2] データベース：医中誌 Web

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

#1 てんかん重積状態 /TH and (SH= 診断, 画像診断 ,X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) 1,806

#2 けいれん性発作 /TH and (SH= 診断, 画像診断 ,X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) 4,826

#3 血液化学分析 /TH or 画像診断 /TH 1,169,985

#4 中枢神経系疾患 /TH 824,449

#5 (#1 or #2) and #3 and #4 807

#6 #5 and 小児 /TH 16

#7 #5 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 410

#8 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (診断 /TI or 検査 /TI) and (敗血症 /TA or 血液培養 /TA or 画像診断 /TA or X 線診断 /TA or 放射性核種診断 /TA or 超音波診断 /TA or 髄液検査 /TA or 脊椎穿刺 /TA or 腰椎穿刺 /TA or 中枢神経系感染症 /TA or 脳炎 /TA or 髄膜炎 /TA or 脳波 /TA) and (小児 /TA or 幼児 /TA or 子供 /TA or 子ども /TA or 児童 /TA or 乳児 /TA) 158

#9 #6 or #7 or #8 566

#10 #9 and (DT=1983 : 2021) 564

#11 #10 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 6

#12 #10 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0

#13 #10 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 3

#14 #11 or #12 or #13 7

#15 #10 and 介入研究 /TH 2

#16 #10 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0

#17 #10 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 1

#18 (#15 or #16 or #17) not #14 2

#19 #10 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 38

#20 #10 and (RD= 比較研究) 33

#21 #10 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 6

#22 (#19 or #20 or #21) not (#14 or #18) 51

● [文献検索 3] データベース：Cochrane Library

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

#1 “status epilepticus*” : ti OR seizure* : ti 2,780

#2 epidemiolog* : ti OR diagnos* : ti OR exam* : ti OR test* : ti 49,390

#3 sepsis : ti,ab,kw OR “blood culture” : ti,ab,kw OR “lumbar puncture” : ti,ab,kw OR “central nervous system infection” : ti,ab,kw OR meningitis : ti,ab,kw OR encephalitis : ti,ab,kw OR electroencephalogram : ti,ab,kw OR “brain disease*” : ti,ab,kw 20,443

#4 child* : ti,ab,kw OR infant* : ti,ab,kw 200,685

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 5

#6 #5 publication date from 1983 to 2021 5

#7 #6 CDSR 0

#8 #6 CCRCT 5

CQ 13-1 てんかん重積状態の初期治療後において，持続脳波モニタリングは有用か

目 要約

1. てんかん重積状態の初期治療後において，外見上の発作停止後に意識が長時間回復しない場合には，非けいれん性てんかん重積状態や急性脳症の可能性があり，持続脳波モニタリングが有用である。
2. 難治性てんかん重積状態の場合，抗けいれん薬静注や持続静注の治療効果を評価するため，持続脳波モニタリングが有用である。
3. 記録電極数を減らした持続脳波モニタリングは比較的簡便に行え，非けいれん性発作の検出に有用である。しかし，頭部全域をカバーできる数の電極を用いた場合と比べ，検出感度が低下する可能性に留意しておく必要がある。

目 解説

てんかん重積状態の初期治療後に非けいれん性てんかん重積状態がみられる割合

持続脳波モニタリングは，非けいれん性発作や非けいれん性てんかん重積状態(nonconvulsive status epilepticus：NCSE，定義については CQ7 を参照)の有無を調べるために有用である。特に臨床症状が不明瞭な発作(筋弛緩剤使用例も含む)では，脳波記録を行わない限り発作に気づくことができない。てんかん重積状態(status epilepticus：SE)の治療の現場では，静注用抗けいれん薬による外見上の発作停止後，NCSE として発作が持続しているか否かの判断がまず問題になる。また，発作がいったん停止したとしても，その後の再発，特に NCSE での再発が問題である。前者に関しては通常の脳波検査を長めに行っても把握可能であるが，後者に関しては持続脳波モニタリングでないと把握は困難である。

けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性 SE)患者(16 歳以上，病因は問わない)164 例における持続脳波モニタリングにつき前方視的に検討した報告¹⁾では，患者全員において持続脳波モニタリングが行われ，外見上のけいれん停止後，48% において脳波上の発作活動(=非けいれん性発作)が認められた。このうち 30%(全体の 14%)において，外見上のけいれん停止後 30 分以内に脳波上の発作活動(=けいれん性 SE 後の NCSE)がみられた。

ミダゾラム，プロポフォール，ペントバルビタール持続静注を行った難治性てんかん重積状態(refractory status epilepticus：難治性 SE)に関する報告を集積した計 193 例の成人例についての検討²⁾では，受診時の SE について情報が得られた 157 例中 128 例(82%)がけいれん性 SE，29 例(18%)が NCSE であった。一方，初期治療後，持続脳波モニタリング開始時の状態について情報が得られた 179 例中 87 例(49%)がけいれん性 SE，92 例(51%)が NCSE であり，NCSE の占める人数・割合が

増加していた。つまり、けいれん性 SE の初期治療後に NCSE に移行した症例が多かった。

北米の 11 施設による後方視的共同研究で 98 例のけいれん性 SE 患者(1 か月～21 歳, 18 歳以上は 3 例のみ, 連続例で病因は問わない)における持続脳波モニタリングについての検討³⁾では, 脳波記録中に発作が 32 例(33%)に認められ, NCSE は 7 例(7%)に認められた。また, 発熱を伴ったけいれん性 SE 患者 19 例中 2 例(11%)において, けいれん性 SE に引き続いての発作がみられた。

けいれん性 SE をきたした 12 歳以上の患者の連続症例 145 例に関する報告⁴⁾では, 145 例中 48 例(33.1%)が最終的に NCSE に至っていた。

ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性のけいれん性 SE 患者(2 歳以上の小児と成人, 発作持続時間 5 分以上)に関する研究報告⁵⁾では, 参加者 475 例中, 24 時間以内(中央値 5 時間, 四分位範囲 3～10 時間)に脳波検査が開始された 278 例において, 脳波上の発作は 39 例(14%, 95% 信頼区間 10～19%)に認められた。この 39 例中 34 例(87%)においては, 持続脳波モニタリングで発作が検出された。また, この 39 例は, 第二選択薬の無作為割り付け後 60 分以内に外見上の発作が停止した患者の 13%(7～21%)を占めていた。さらに, この 39 例中 15 例(38%, 25～54%)では, ビデオ脳波上で全く臨床症状が認められなかった。

以上より, SE において, 外見上の発作停止後に NCSE は少なからず認められ, 持続する意識障害の原因になる。また, **CQ12** の通常の脳波検査の項で述べたように, けいれん性発作の停止後に意識の回復が長時間得られない場合, 急性脳症の可能性も考える必要がある。これらを総合すると, SE において, 外見上の発作停止後に意識が長時間回復しない場合には, NCSE や急性脳症の可能性を考慮し, 持続脳波モニタリングを考慮してよい。

American Clinical Neurophysiology Society は, 非けいれん性発作, NCSE, その他の突発性イベントの診断の手段として, 持続脳波モニタリングを推奨している⁶⁾。また, European Society of Intensive Care Medicine のガイドライン⁷⁾では, けいれん性 SE で静注用抗けいれん薬使用後 1 時間以内にふだんの状態に回復しない患者では持続脳波モニタリングを弱く推奨している。

なお, 重症小児(SE 以外の事例も含む)における持続脳波モニタリングにおいて, 非けいれん性発作の出現が神経学的転帰不良⁸⁻¹³⁾や死亡¹³⁾に関連する報告や, NCSE の出現が神経学的転帰不良^{9, 12, 14-16)}や死亡^{15, 17, 18)}に関連すると報告されている。また, 持続脳波モニタリング中に発作が占める時間的割合が大きいほど, 神経学的転帰が不良であるとも報告されている¹⁹⁾。さらに, ICU 入室から持続脳波モニタリング開始までの経過時間が, 死亡に関連した独立した因子であるとする報告もある²⁰⁾。そのため, 持続脳波モニタリングによる NCSE の発見が重要視されてきている。しかし, NCSE の早期停止のための介入が, 転帰改善に有効かどうかはまだ明らかになっていない。

難治性てんかん重積状態における治療評価のための持続脳波モニタリング

難治性 SE の小児例に対する抗けいれん薬持続静注に関する 16 報告(645 症例)の結果をまとめた検討²¹⁾では, ミダゾラム持続静注による発作の停止率は 76% であり, 平均用量は 2.8 μ g/kg/分, 停止に至るまでの時間は平均 41 分であった。しかし, 持続脳波モニタリングを併用した事例では, 発作抑制に至るまでの時間はずっと長く, ミダゾラム平均用量は 10.7 μ g/kg/分であった。この結果より, 持続脳波モニタリングにより付加的な治療目標(例えば, 非けいれん性発作の抑制)が提供されたと推測している。

難治性 SE においては, 抗けいれん薬静注や持続静注により発作が停止しているか否か判断し, 未抑制であれば抗けいれん薬の追加, 用量変更や別の薬剤の使用といった対応を早急に考える必要がある。非けいれん性発作は脳波以外に診断する手段はない。そのため, 持続脳波モニタリングが推奨される。

American Clinical Neurophysiology Society は, 発作と SE に対する治療効果の評価の手段として, 持続脳波モニタリングを推奨している⁶⁾。また, European Society of Intensive Care Medicine のガイドライン⁷⁾では, 難治性 SE において持続脳波モニタリングを推奨している。

脳波記録に使用する電極数に関して

国際 10-20 電極システムの全電極により記録した脳波 155 例(発作を含むものが 73 例)に対し、電極を減らして(9 電極: Fp1, C3, T3, O1, Fp2, C4, T4, O2, Cz)リモニタージュを行った 2 時間分のデータを 2 名のてんかん専門医が判読した研究報告²²⁾によれば、てんかん発作検出に対する平均感度は 81%、平均特異度は 92% であり、十分な被験者間の一致(κ 係数 0.71)がみられた。また、SE に対する平均感度は 69% であったが、平均特異度は 97% で高かった(κ 係数 0.67)。電極数を減らした状況では、特に SE に対する感度低下の可能性を意識しておく必要があると結論づけられた。

原因不明の意識障害を示す成人患者(年齢中央値 72 歳)50 例に対し、国際 10-20 電極システムの全電極により記録した脳波と、8 電極(左右前頭部、左右中心部、左右側頭部、O1, O2)により記録した脳波(縦連結両極導出 8 チャンネル)を 2 名の脳波専門医またはてんかん専門医が判読した研究報告²³⁾によれば、脳波異常(39 例)検出に対する感度は 97.4%(95% 信頼区間 86.5~99.9%)、特異度は 90.9%(58.7~99.8%)であり、NCSE 検出に対する感度は 70.6%(44.0~89.7%)、特異度は 97.0%(84.2~99.9%)であった。

国際 10-20 電極システムの全電極により記録した成人患者の脳波 212 例を用いた報告²⁴⁾では、電極数を減らして(頭部周囲の 10 電極:Fp1, F7, T3, T5, O1, Fp2, F8, T4, T6, O2)リモニタージュしたデータの判読が行われた。発作を含む脳波 117 例中、電極数を減らした判読でも発作があると判定されたのは 77 例(65.8%)であった。また、発作を含まない脳波 95 例中、発作がないと判定されたのは 92 例(96.8%)であった。次に、判読結果に乖離がみられた 43 例(発作あり 40 例、発作なし 3 例)において、全電極による脳波と電極数を減らした脳波を同一人物が判読したところ、判定の一貫性(95%)と判読者内の合致率(93%)は高かった。ただし、発作を含む脳波 40 例中、全電極による脳波で発作ありと判定されたのは 4 例にすぎなかった。これらを踏まえ、従来の報告で示されてきた電極数の減少による判定精度の低下は、電極数減少そのものによるのではなく、gold standard の設定方法(ビデオ等の臨床情報も用いて発作の有無を判定)と判読者間のばらつきによるところが大きいと結論された。

以上より、記録電極数を減らした持続脳波モニタリングは比較的簡便に行え、非けいれん性発作の検出に有用であるが、全電極を用いた場合と比べ、電極の数や位置、判読者など種々の要因により検出感度が低下する可能性に留意しておく必要がある。

文献

- 1) 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.
- 2) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam : a systematic review. *Epilepsia* 2002 ; **43** : 146-53.
- 3) 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.
- 4) Yuan F, Yang F, Li W, Yang X, Gao Q, Bi L, et al. Nonconvulsive status epilepticus after convulsive status epilepticus : clinical features, outcomes, and prognostic factors. *Epilepsy Res* 2018 ; **142** : 53-7.
- 5) Zehtabchi S, Silbergleit R, Chamberlain JM, Shinnar S, Elm JJ, Underwood E, et al. Electroencephalographic seizures in emergency department patients after treatment for convulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 2020 ; Published ahead of print. doi : 10.1097/WNP.0000000000000800.
- 6) Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. ; Critical Care Continuous EEG Task Force of the American Clinical Neurophysiology Society. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I : indications. *J Clin Neurophysiol* 2015 ; **32** : 87-95.
- 7) Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M. ; Neurointensive Care Section of the European Society of Intensive Care Medicine. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients : consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 2013 ; **39** : 1337-51.
- 8) 丸山あずさ, 永瀬裕朗. 小児神経集中治療における連続脳波モニタリングの試み 脳と発達 2010 ; **42** : 23-8.
- 9) Gwer S, Idro R, Fegan G, Chengo E, Garrashi H, White S, et al. Continuous EEG monitoring in Kenyan children with non-traumatic coma. *Arch Dis Child* 2012 ; **97** : 343-9.

- 10) Kirkham FJ, Wade AM, McElduff F, Boyd SG, Tasker RC, Edwards M, et al. Seizures in 204 comatose children : incidence and outcome. *Intensive Care Med* 2012 ; **38** : 853-62.
- 11) Schreiber JM, Zelleke T, Gaillard WD, Kaulas H, Dean N, Carpenter JL. Continuous video EEG for patients with acute encephalopathy in a pediatric intensive care unit. *Neurocrit Care* 2012 ; **17** : 31-8.
- 12) Abend NS, Wagenman KL, Blake TP, Schultheis MT, Radcliffe J, Berg RA, et al. Electrographic status epilepticus and neurobehavioral outcomes in critically ill children. *Epilepsy Behav* 2015 ; **49** : 238-44.
- 13) Lin JJ, Banwell BL, Berg RA, Dlugos DJ, Ichord RN, Kilbaugh TJ, et al. Electrographic seizures in children and neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2017 ; **18** : 249-57.
- 14) Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children : a comparative analysis. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 615-25.
- 15) Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, Berg RA, Friess SH, Dlugos DJ, et al. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children. *Crit Care Med* 2013 ; **41** : 215-23.
- 16) Wagenman KL, Blake TP, Sanchez SM, Schultheis MT, Radcliffe J, Berg RA, et al. Electrographic status epilepticus and long-term outcome in critically ill children. *Neurology* 2014 ; **82** : 396-404.
- 17) Greiner HM, Holland K, Leach JL, Horn PS, Hershey AD, Rose DF. Nonconvulsive status epilepticus : the encephalopathic pediatric patient. *Pediatrics* 2012 ; **129** : e748-55.
- 18) 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.
- 19) Payne ET, Zhao XY, Frndova H, McBain K, Sharma R, Hutchison JS, et al. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain* 2014 ; **137** : 1429-38.
- 20) Sánchez Fernández I, Sansevere AJ, Guerriero RM, Buraniqi E, Pearl PL, Tasker RC, et al. Time to electroencephalography is independently associated with outcome in critically ill neonates and children. *Epilepsia* 2017 ; **58** : 420-8.
- 21) Wilkes R, Tasker RC. Intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus in children : systematic literature search of midazolam and anesthetic therapies. *Pediatr Crit Care Med* 2014 ; **15** : 632-9.
- 22) Ma BB, Johnson EL, Ritzl EK. Sensitivity of a reduced EEG montage for seizure detection in the neurocritical care setting. *J Clin Neurophysiol* 2018 ; **35** : 256-62.
- 23) Egawa S, Hifumi T, Nakamoto H, Kuroda Y, Kubota Y. Diagnostic reliability of headset-type continuous video EEG monitoring for detection of ICU patterns and NCSE in patients with altered mental status with unknown etiology. *Neurocrit Care* 2020 ; **32** : 217-25.
- 24) Westover MB, Gururangan K, Markert MS, Blond BN, Lai S, Benard S, et al. Diagnostic value of electroencephalography with ten electrodes in critically ill patients. *Neurocrit Care* 2020 ; **33** : 479-90.

🔍 文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で、1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- ```
#1 "Status Epilepticus/diagnosis" [Mesh] OR "Seizures/diagnosis" [Mesh] 10,289
#2 "Electroencephalography" [Mesh] 173,168
#3 "Monitoring, Physiologic" [Mesh] 186,632
#4 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Age Factors" [Mesh] 2,983,048
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 251
#6 ("status epilepticus*" [TI] OR seizure*[TI]) AND (Electroencephalography[TIAB] OR Electroencephalogram*[TIAB] OR EEG[TIAB]) AND monitor*[TIAB] AND (continuous[TIAB] OR "amplitude-integrated" [TIAB]) 617
#7 #5 OR #6 824
#8 #7 AND 1983 : 2021[DP] 811
#9 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 782
#10 #9 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 4
#11 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 6
#12 #9 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI]) 9
#13 #10 OR #11 OR #12 16
#14 #9 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB])) 25
#15 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ("clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB]) 51
```

- #16 (#14 OR #15) NOT #13 56  
#17 #9 AND (“Epidemiologic Methods” [Mesh] OR “Comparative Study” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR “Validation Study” [PT] OR “prospective study” [TIAB] OR ((cohort\*[TIAB] OR “comparative study” [TIAB] OR “follow-up” [TIAB] OR “Retrospective study” [TIAB]) NOT medline[SB])) 399  
#18 #17 NOT (#13 OR #16) 347

● [文献検索2] データベース：医中誌 Web

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 てんかん重積状態 /TH and (SH= 診断) 1,416  
#2 けいれん性発作 /TH and (SH= 診断) 4,083  
#3 脳波記録法 /TH 33,306  
#4 生体機能モニタリング /TH 67,021  
#5 (#1 or #2) and #3 and #4 146  
#6 #5 and (小児 /TH or 年齢因子 /TH) 0  
#7 #5 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 50  
#8 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (診断 /TA or 検査 /TA or モニタリング /TA) and 脳波 /TI and (持続 /TA or amplitude /TA) 75  
#09 #6 or #7 or #8 119  
#10 #9 and (DT=1983 : 2021) 119  
#11 #10 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 2  
#12 #10 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0  
#13 #10 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 1  
#14 #11 or #12 or #13 3  
#15 #10 and 介入研究 /TH 0  
#16 #10 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0  
#17 #10 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0  
#18 (#15 or #16 or #17) not #14 0  
#19 #10 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 6  
#20 #10 and (RD= 比較研究) 4  
#21 #8 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 [TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 0  
#22 (#19 or #20 or #21) not (#14 or #18) 7

● [文献検索3] データベース：Cochrane Library

期間：1983年～2021年

検索日：2021年11月27日

検索式：

- #1 “status epilepticus\*” : ti OR seizure\* : ti 2,780  
#2 Electroencephalography : ti,ab,kw OR Electroencephalogram\* : ti,ab,kw OR EEG : ti,ab,kw 11,886  
#3 monitor\* : ti,ab,kw AND (continuous : ti,ab,kw OR “amplitude-integrated” : ti,ab,kw) 10,518  
#4 child\* : ti,ab,kw OR infant\* : ti,ab,kw 200,685  
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 28  
#6 #5 publication date from 1983 to 2021 28  
#7 #6 CDSR 0  
#8 #6 CCRCT 27

# てんかん重積状態の初期治療後において、amplitude-integrated EEG は有用か

## CQ 13-2

### 要約

てんかん重積状態における持続脳波モニタリングに際し、通常脳波の代替手段としての amplitude-integrated EEG は有用な可能性があるが、頭部全体をカバーした多チャンネル記録・表示の使用が望ましい。しかし、十分な発作検出感度を得られる電極数と電極配置に関しては、十分なデータがない。

### 解説

#### amplitude-integrated EEG (aEEG, 振幅統合脳波)による発作の検出

通常脳波による小児の持続脳波モニタリング 27 例のデータをもとに、aEEG によるトレンド表示を用いた発作の検出率についての検討<sup>1)</sup>では、トレンド表示による発作の検出について基本的なトレーニングを受け、脳波データの内容については知らされていない 3 名の脳波専門医がトレンド表示のみを用いて発作を検出した。aEEG の表示には、頭部全域をカバーする 8 電極を用いた縦連結の双極導出 8 チャンネルが使用された。発作検出率は中央値 81.5% (80.6~83.9%) であったが、症例ごとの発作検出率は 0~100% で大きなばらつきがあった。一方、偽陽性(発作でない現象を発作と誤認)は 1 時間あたり中央値 0.05 回 (0.00~0.19) であった。

成人脳波 56 例(全般発作のみられた 46 例、発作のない 10 例)のデータを用いた aEEG による発作の検出率の検討<sup>2)</sup>では、aEEG に両側前側頭部の 2 電極からなる双極導出 1 チャンネルを用い、4 名の集中治療医が臨床情報を知らされずに脳波記録中の発作の有無を判定した。発作の検出感度は全体に低く 40~60% (中央値 40%) にとどまった。本研究では、救急車内による短時間(平均 21.3 分)の脳波記録が用いられており、この結果を持続脳波モニタリングにおける発作検出率に即適用できるものではない。

通常脳波による小児の持続脳波モニタリング 39 例のデータをもとに、aEEG によるトレンド表示を用いた発作の検出について行った検討<sup>3)</sup>では、aEEG に関する 30 分間の訓練を受けた PICU の医師 18 名と看護師 5 名が、2 時間の脳波データのトレンド表示のみを 100 件提示され、発作の有無を判定した。トレンド表示の作成には頭部全域をカバーする 14 電極を用いた縦連結の双極導出 12 チャンネルが使用されたが、全チャンネルのデータが同時に提示されたかどうかは明確に記載されていない。発作の検出感度は 77% (95% 信頼区間 73~80%)、特異度は 65% (62~67%)、陰性的中率は 88% (86~90%)、陽性的中率は 46% (43~49%) であった。また、てんかん重積状態(status epilepticus : SE)の検出感度は 77% (71~82%) であった。

以上より、aEEG を用いた検出の感度はチャンネル数が少ない場合には低く、頭部全域をカバーした多チャンネル記録表示であれば許容範囲に達すると考えられる。しかし、個々の症例においては発作検出感度にばらつきがあり、通常の脳波に及ばない事例も存在する。どのような電極配置、どの

程度のチャンネル数が発作検出率の上昇に有用であるかについては、まだ十分なデータが報告されていない。

## コラム 海外とわが国における持続脳波モニタリングの現状

欧米諸国では、特に大規模施設において、持続脳波モニタリングが普及している。国際 10-20 電極法による通常の脳波が用いられ、患者の様子を把握するためにビデオ脳波同時記録が行われる。脳波判読は、集中治療における脳波判読スキルを有する専属のオンコール医師(脳神経内科医、小児神経科医、脳波専門医等)が担当する。判読はネットワークを通じて院内や自宅より行い、判読結果をベッドサイドの医療スタッフに通知する。ベッドサイドにおける aEEG や色密度スペクトル配列(CDSA)を用いた脳波判読や、コンピュータプログラムによる発作自動検出技術の精度に関する研究報告<sup>5)</sup>も行われている。

わが国では、持続脳波モニタリングの普及が遅れている。その理由として、集中治療における脳波判読スキル(特に発作時脳波の判読)の訓練体制が不十分なこと、脳波判読スキルをもつ人員による 24 時間のオンコール体制を築きたいこと、ネットワークを通じて院内外から脳波判読が行える環境が充実していないことなどがあげられる。そのため、代替手段として電極数を減らしトレンド表示を用いた簡略版の aEEG を用いて、現場の医療スタッフによる脳波の解釈が行われることが多い。aEEG に関しての報告は海外からもみられるようになったものの依然として少なく、欧米諸国では可能な限り簡略版ではなく通常の脳波による持続脳波モニタリングが推奨されている<sup>5)</sup>が、わが国では上記の事情を考慮する必要がある。

## 文献

- 1) Stewart CP, Otsubo H, Ochi A, Sharma R, Hutchison JS, Hahn CD. Seizure identification in the ICU using quantitative EEG displays. *Neurology* 2010 ; **75** : 1501-8.
- 2) Nitzschke R, Müller J, Engelhardt R, Schmidt GN. Single-channel amplitude integrated EEG recording for the identification of epileptic seizures by nonexpert physicians in the adult acute care setting. *J Clin Monit Comput* 2011 ; **25** : 329-37.
- 3) Rowberry T, Kanthimathinathan HK, George F, Notghi L, Gupta R, Bill P, et al. Implementation and early evaluation of a quantitative electroencephalography program for seizure detection in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2020 ; **21** : 543-9.
- 4) Din F, Lalgudi Ganesan S, Akiyama T, Stewart CP, Ochi A, Otsubo H, et al. Seizure detection algorithms in critically ill children : a comparative evaluation. *Crit Care Med* 2020 ; **48** : 545-52.
- 5) Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part II : personnel, technical specifications, and clinical practice. *J Clin Neurophysiol* 2015 ; **32** : 96-108.

## 文献検索一次スクリーニング結果

CQ13-1 を参照。

# てんかん重積状態に対して CQ 14 緊急画像検査 (CT, MRI) は 必要か

## 要約

1. 臨床症状や病歴より脳の器質的病変が疑われる場合、および原因不明 (初発時など) の場合には、緊急画像検査が有用である。
2. 頭部 CT 検査はほとんどの救急外来で行うことができ、頭部 MRI 検査が直ちに行えない場合には有用である。
3. 臨床症状や病歴より超急性期脳梗塞が疑われる場合や急性脳炎・脳症が疑われる場合、頭部 MRI 検査を考慮する。

## 解説

頭部画像検査 (CT, MRI) は、新たに局在性神経症状を示した例や意識障害の遷延する例、発熱のある例、頭部外傷例、血液凝固異常の既往例、虐待の疑い例などで、脳の器質的病変が疑われる場合に、診断に有用であると考えられる。虐待例の場合は病歴が信頼できない場合が多く、可能性は常に念頭に置いておく必要がある。また、未診断の病変を有する例 (皮質形成異常、腫瘍など) が、てんかん重積状態 (status epilepticus : SE) で初発する場合もある。

MRI 検査、特に拡散強調画像は、脳梗塞超急性期の病変の描出において CT 検査よりも優れている。また、頭部 CT よりも微細な構造異常を描出可能である。しかし、24 時間体制で緊急 MRI を行える医療機関は限られており、撮影時間も頭部 CT に比して長いいため、通常の救急の現場では CT 検査のほうが容易に行える。

SE で発作が初発した小児 144 例について前方視的に検討した報告<sup>1)</sup>では、143 例 (99%) について頭部 CT、45 例 (31%) において頭部 MRI 検査が行われた。頭部 CT で異常がみられたのは 28 例 (20%) であった。頭部 CT と MRI の両方が 44 例において行われたが、頭部 CT が正常であった 31 例において MRI では異常が 14 例で検出された。逆に頭部 MRI で正常であった 19 例において CT で局所性の異常吸収域がみられたのが 2 例あった。MRI と CT の結果が異なった例の多くでは、以前から存在していたと考えられる原因が MRI により示された。MRI と CT と合わせると全体の 144 例中 43 例 (30%) において異常が認められ、24% においては急性期の対応方針決定に有用であった。

SE で受診した患者 34 例について前方視的検討を行った報告<sup>2)</sup>では、頭部 CT で診断に至ったのは 3 例 (8.8%) のみであったが、頭部 MRI により 11 例 (32.4%) において診察、脳波、他の臨床検査、頭部 CT によって得られた診断の改善がなされた。

SE の小児患者 73 例についての後方視的検討の報告<sup>3)</sup>では、全患者に対して MRI が施行されていた。異常のみられた合計患者数は明記されていないが、皮質高信号 14 例、グリオーシス 11 例、孤発性の神経嚢虫症 3 例、海綿状血管腫 2 例、白質脳症 2 例、石灰化 1 例、限局性皮質異形成 4 例が記載されており、少なくとも半数には異常が認められたと推測される。

そのほか、SEに関する疫学報告では、頭部CT施行例の37.7～70.0%<sup>4,6)</sup>、頭部MRI施行例の68.3～77.8%<sup>7, 8)</sup>に異常が認められた。個別の検査での数値は示されていないが、頭部CTとMRIを合わせ、33～76%に異常がみとめられたという報告もある<sup>9-11)</sup>。

発熱を伴うけいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus：けいれん性SE)では、熱性けいれん重積と急性脳症〔特に二相性発作と遅発性拡散能低下を示す急性脳症(acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion：AESD)〕との鑑別が重要になる。AESDの典型的な経過では、発熱時のけいれん性SEの後、様々な程度の意識障害が数日続き、4～6病日に発作が再発または群発する。初期の頭部MRI検査は正常のことが多いが、数日後の発作群発がみられたときには拡散強調画像で両側または一側の皮質下白質の高信号がみられる<sup>12)</sup>。そのため、わが国の熱性けいれん診療ガイドライン2015<sup>13)</sup>では、発熱を伴うけいれん性SEを起こした小児において、意識障害が遷延する場合や発作の再発がみられる場合は、発症時の頭部MRI検査が正常でも急性脳症の鑑別のために頭部MRIの再検査が有用であるとしている。

AESDのほか、急性壊死性脳症<sup>14)</sup>や可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症<sup>15)</sup>においても、病変の特徴的な分布を把握するために頭部MRIは有用である。

American Academy of Neurologyのガイドライン<sup>16)</sup>では、臨床的に適応が考えられる場合および原因が不明な場合には神経画像検査を考慮してよいと結論している。一方、小児SE患者において、ルーチンに神経画像検査を行うべきか否かについては十分な根拠がないとしている。

アメリカのNeurocritical Care Societyのガイドライン<sup>17)</sup>では、ほとんどの例に適切であるとして、頭部CT検査を全例に推奨している。

## 文献

- 1) Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010 ; **74** : 636-42.
- 2) Goyal MK, Sinha S, Ravishankar S, Shivshankar JJ. Role of MR imaging in the evaluation of etiology of status epilepticus. *J Neurol Sci* 2008 ; **272** : 143-50.
- 3) Lingappa L, Konanki R, Patel R, Vooturi S, Jayalakshmi S. Clinical profile and outcome of refractory convulsive status epilepticus in older children from a developing country. *Seizure* 2016 ; **36** : 31-5.
- 4) Dunn DW. Status epilepticus in children : etiology, clinical features, and outcome. *J Child Neurol* 1988 ; **3** : 167-73.
- 5) Lacroix J, Deal C, Gauthier M, Rousseau E, Farrell CA. Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus : a 10-year experience. *Crit Care Med* 1994 ; **22** : 827-32.
- 6) Gulati S, Kalra V, Sridhar MR. Status epilepticus in Indian children in a tertiary care center. *Indian J Pediatr* 2005 ; **72** : 105-8.
- 7) Ibrahim SH, Yezdan MA, Nizami SQ. Status epilepticus in children : a five-year experience at Aga Khan University Hospital. *J Pak Med Assoc* 2003 ; **53** : 597-9.
- 8) Wang T, Wang J, Dou Y, Yan W, Ding D, Lu G, et al. ; Chinese Paediatric Status Epilepticus Task Force. Clinical characteristics and prognosis in a large paediatric cohort with status epilepticus. *Seizure* 2020 ; **80** : 5-11.
- 9) Halawa EF, Draz I, Ahmed D, Shaheen HA. Predictors of outcome of convulsive status epilepticus among an Egyptian pediatric tertiary hospital. *J Child Neurol* 2015 ; **30** : 1736-42.
- 10) Reddy Y, Balakrishna Y, Mubaiwa L. Convulsive status epilepticus in a quaternary hospital paediatric intensive care unit (PICU) in South Africa : an 8 year review. *Seizure* 2017 ; **51** : 55-60.
- 11) Chegondi M, Garland MM, Sendi P, Jayakar AR, Totapally BR. Course and outcome of children with convulsive status epilepticus admitted to a pediatric intensive care unit. *Cureus* 2019 ; **11** : e4471.
- 12) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, Tada H, Tanabe Y, Yamanouchi H, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-9.
- 13) 熱性けいれん診療ガイドライン策定委員会編, 日本小児神経学会監修. 熱性けいれん診療ガイドライン2015. 東京：診断と治療社, 2015.
- 14) Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood : a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 1997 ; **19** : 81-92.
- 15) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Oba H, Maeda M, Tsukahara H, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004 ; **63** : 1854-8.
- 16) Riviello JJ Jr, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, et al. Practice parameter : diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2006 ; **67** : 1542-50.
- 17) Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus.

## 文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

### ● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 "Status Epilepticus/diagnosis" [Mesh] OR "Seizures/diagnosis" [Mesh] 10,289
- #2 "Magnetic Resonance Imaging" [Mesh] OR "Tomography, X-Ray Computed" [Mesh] 880,288
- #3 "Critical Care" [Mesh] OR "Emergency Medicine" [Mesh] OR "Emergency Medical Services" [Mesh] OR "Time Factors" [Mesh] OR emergenc\*[TW] 1,769,796
- #4 "Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh] 2,625,234
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 74
- #6 ("status epilepticus\*" [TI] OR seizure\*[TI]) AND diagnosis[TIAB] AND ("Magnetic Resonance Imaging" [TIAB] OR MRI[TIAB] OR "Computed Tomography" [TIAB] OR "Computerized Tomography" [TIAB] OR CT[TIAB]) AND ("new onset" [TIAB] OR emergency[TIAB]) 136
- #7 #5 OR #6 203
- #8 #7 AND 1983 : 2021[DP] 202
- #9 #8 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 180
- #10 #9 AND ("Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "meta-analysis" [TIAB]) 1
- #11 #9 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Systematic Review" [PT] OR "Systematic Reviews as Topic" [Mesh] OR "systematic review" [TIAB]) 1
- #12 #9 AND ("Practice Guideline" [PT] OR "Practice Guidelines as Topic" [Mesh] OR "Consensus" [Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [Mesh] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR guideline\*[TI] OR consensus[TI]) 5
- #13 #10 OR #11 OR #12 6
- #14 #9 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR (random\*[TIAB] NOT medline[SB])) 3
- #15 #9 AND ("Clinical Trial" [PT] OR "Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR "Observational Study" [PT] OR "Observational Studies as Topic" [Mesh] OR ((("clinical trial" [TIAB] OR "case control" [TIAB] OR "case comparison" [TIAB]) NOT medline[SB])) 10
- #16 (#14 OR #15) NOT #13 10
- #17 #9 AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR "prospective study" [TIAB] OR ((cohort\*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB])) 91
- #18 #17 NOT (#13 OR #16) 77

### ● [文献検索 2] データベース : 医中誌 Web

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 てんかん重積状態 /TH and (SH= 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) 1,806
- #2 けいれん性発作 /TH and (SH= 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) 4,826
- #3 MRI/TH or X 線 CT/TH 512,030
- #4 クリティカルケア /TH or 救急医学 /TH or 救急医療サービス /TH or 時間因子 /TH or 緊急 /TA 210,280
- #5 (#1 or #2) and #3 and #4 72
- #6 #5 and 小児 /TH 1
- #7 #5 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 32
- #8 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (診断 /TI or 検査 /TI) and (MRI/TA or "Magnetic Resonance Imaging" /TA or 磁気共鳴映像 /TA or X 線 CT/TA or CT スキャン /TA or コンピュータ断層撮影 /TA or エックス線 CT/TA or CT 画像 /TA or CT 診断 /TA) and (小児 /TA or 幼児 /TA or 子供 /TA or 子ども /TA or 児童 /TA or 乳児 /TA or 緊急 /TA) 46
- #9 #6 or #7 or #8 78
- #10 #9 and (DT=1983 : 2021) 76
- #11 #10 and (メタアナリシス /TH or システマティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 1
- #12 #10 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
- #13 #10 and (メタアナリシス /TA or システマティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 1
- #14 #11 or #12 or #13 1

- #15 #10 and 介入研究 /TH 0  
#16 #10 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0  
#17 #10 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 0  
#18 (#15 or #16 or #17) not #14 0  
#19 #10 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 4  
#20 #10 and (RD= 比較研究) 4  
#21 #10 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 [TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 0  
#22 (#19 or #20 or #21) not (#14 or #18) 6  
#23 #10 and (PT= 原著論文, 解説, 総説) 66  
#24 #23 not (#14 or #18 or #22) 60

● [文献検索 3] データベース : Cochrane Library

期間 : 1983 年 ~ 2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 "status epilepticus\*" : ti OR seizure\* : ti 2,780  
#2 diagnosis : ti,ab,kw 158,953  
#3 "Magnetic Resonance Imaging" : ti,ab,kw OR MRI : ti,ab,kw OR "Computed Tomography" : ti,ab,kw OR "Computerized Tomography" : ti,ab,kw OR CT : ti,ab,kw 116,846  
#4 child\* : ti,ab,kw OR infant\* : ti,ab,kw OR "new onset" : ti,ab,kw OR emergency : ti,ab,kw 226,296  
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 26  
#6 #5 publication date from 1983 to 2021 26  
#7 #6 CDSR 0  
#8 #6 CCRCT 26

# CQ 15 てんかん重積状態の転帰不良因子には何があるか

## 要約

1. てんかん重積状態の転帰不良に最も影響する因子は、てんかん重積状態の原因である。
2. わが国においては、てんかん重積状態の転帰不良の原因は急性脳症が最多である。
3. 低年齢と発作持続時間が転帰不良に関連する可能性がある。

## 解説

### 神経学的後遺症

てんかん重積状態(status epilepticus : SE)の転帰不良(急性期死亡と神経学的後遺症、てんかん発症)に関連する最も強い因子は、SEの原因であることが多くの論文で示されている。Raspall-Chaure<sup>1)</sup>は過去に報告された小児SEの転帰に関する論文のsystematic reviewを行った。死亡(2.7~5.2%)とてんかん発症を除く神経学的後遺症(15%未満)に最も強く影響する因子は、SEの原因であった。Pujar<sup>2)</sup>は北ロンドンにおける小児けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus : けいれん性SE)の人口ベースのコホート研究を行い、知的障害(IQ ≤ 70)と運動障害(一肢以上に痙性あるいは運動麻痺を認める)、てんかんの発生率とその関連因子を報告した。134例を平均8.9年追跡調査し、知的障害を61例(45.5%)、運動障害を41例(30.6%)、てんかんを79例(59.0%)に認めたが、大部分はSE発症前から存在したものであった。SE前に知的発達の遅れのない80例のうち、SE後に新たに知的障害を生じたのは7例(8.8%)であった。新たに生じた知的障害の関連因子は、SE発症前からのてんかんのみであった。SE前に運動発達の遅れのない95例のうち、SE後に新たに運動障害を生じたのは2例(2.1%)であった。SE前にてんかん発作のない73例のうちSE後に新たにてんかんを発症したのは18例(24.7%)であった。SE後に新たに発症したてんかんの関連因子は、SEが無熱性であったことのみであった。これら新たに生じた神経学的後遺症には、発症年齢や発作持続時間、SEの分類(原因)は関連しなかった。

また、同じ研究グループは、同様のコホート研究で、神経発達症(発達障害)などの神経精神疾患の発生率とその関連因子を報告した<sup>3)</sup>。質問紙による評価を行った83例中31例(37.3%)に何らかの行動異常を認め、23例(27.7%)が神経精神疾患の診断を医師より受けた。SE発症前およびSE後にてんかんと診断された44例中19例(43.2%)に行動障害を認め、その関連因子はSE発症前の発作とSEの再発であった。てんかんを発症しなかった39例中12例(30.8%)に行動異常を認めたが、統計的に有意な関連因子はなかった。これらの結果から、行動異常はてんかんと関連があるが、SEそのものが行動異常や神経精神疾患の発症に関連することが示唆される。

SEの転帰とその関連因子は、調査対象や方法、追跡期間、人種、医療状況などにより大きく異なる。表1<sup>4-17, 2, 18-20)</sup>に小児SEの転帰不良因子を統計解析したおもな論文を示す。

表1 転帰に関する論文一覧

| 著者<br>(発表年順)                      | 研究法(タイプ,<br>デザイン)                           | 因子解析法        | 症例数<br>(機会) | 平均 follow-up 期間                                  | 転帰関連因子                                                                            |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|--------------|-------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Dunn, 1988 <sup>4)</sup>          | hospital,<br>prospective                    | multivariate | 97<br>(114) | 3~25 m                                           | 原因, 発作持続時間                                                                        |
| Maytal, 1989 <sup>5)</sup>        | hospital,<br>prospective &<br>retrospective | univariate   | 193         | 8.1 m (prospective)<br>27.5 m<br>(retrospective) | 原因(急性症候性, 進行性脳症), 発作持続時間(急性症候性内においてのみ)                                            |
| Eriksson, 1997 <sup>6)</sup>      | hospital,<br>retrospective                  | univariate   | 65          | 1.1y~14.0y                                       | 原因(急性症候性), 発作持続時間(≥2h)                                                            |
| Barnard, 1999 <sup>7)</sup>       | hospital,<br>retrospective                  | univariate   | 52          | 53 m                                             | 原因, 年齢(≤12 m)                                                                     |
| Kang, 2005 <sup>8)</sup>          | hospital,<br>retrospective                  | univariate   | 189         | 17 m                                             | 原因(特発性は少ない), 全般性けいれん                                                              |
| Asadi-Pooya, 2005 <sup>9)</sup>   | hospital (ICU),<br>retrospective            | univariate   | 135         | 未記載<br>(follow-up 時に評価)                          | 原因                                                                                |
| Maegaki, 2005 <sup>10)</sup>      | hospital,<br>retrospective                  | multivariate | 234         | 最終受診                                             | 原因, 発作持続時間(≥2h), 発熱(≥38°C), 中-重度喘息発作, 神経疾患の既往(-)                                  |
| Sadarangani, 2008 <sup>11)</sup>  | multicenter,<br>prospective,<br>cohort      | multivariate | 388         | 3~4y                                             | 死亡リスク: 細菌性髄膜炎, focal onset seizure<br>後遺症リスク: 低血糖, age (<12 m)                    |
| Lambrechtsen, 2008 <sup>12)</sup> | hospital,<br>retrospective                  | univariate   | 154         | 3.89y                                            | 年齢(<5y), 発作持続時間, 原因(急性症候性), 非けいれん性重積発作 aggressive に治療したほうが予後が良好 (p=0.03)          |
| Pujar, 2011 <sup>13)</sup>        | population,<br>prospective,<br>cohort       | multivariate | 206         | 8y                                               | 死亡リスク: SE 発症前の著しい神経学的異常の存在                                                        |
| Kravljanac, 2011 <sup>14)</sup>   | hospital (ICU),<br>retrospective            | multivariate | 302         | 3.36y                                            | 死亡リスク: 原因(進行性脳症), 既存の神経異常<br>後遺症リスク: 低年齢, 進行性脳症, 発作持続時間(>24 h)                    |
| Loddenkemper, 2012 <sup>15)</sup> | multicenter,<br>retrospective,<br>cohort    | multivariate | 12,365      | なし<br>急性期死亡を outcome                             | 溺水, 出血性ショック, 敗血症, 大量誤嚥, 人工換気>96h, 輸血, 脳病変, 低血糖, 肝不全を伴う敗血症, 12月の入院                 |
| Barzegar, 2015 <sup>16)</sup>     | hospital,<br>retrospective                  | univariate   | 132         | 未記載                                              | 原因(急性症候性)                                                                         |
| Maegaki, 2015 <sup>17)</sup>      | multicenter,<br>prospective                 | multivariate | 201         | 45 m (median)                                    | 年齢(≤24 m), 難治性発作, 血糖異常(<61, >250), AST(>56), CRP(>2.0)<br>(原因は検定から除外: 全て急性症候性のため) |
| Pujar, 2018 <sup>2)</sup>         | population,<br>prospective,<br>cohort       | multivariate | 134         | 8.9y                                             | 知能障害: 原因(発症前から診断されていたてんかん)<br>てんかん: 無熱性 SE                                        |
| Kravljanac, 2018 <sup>18)</sup>   | hospital,<br>retrospective                  | univariate   | 236         | 退院時 (<30d)                                       | 神経学的後遺症: 発作持続時間(>60 m)と原因(急性症候性, 遠隔症候性, 進行性脳症)<br>死亡リスク: 原因(進行性脳症)                |
| Specchio, 2019 <sup>19)</sup>     | hospital,<br>retrospective                  | multivariate | 173         | 4.9y                                             | 神経学的後遺症: super-refractory SE と新生児期発症が関連                                           |
| Tiwari, 2021 <sup>20)</sup>       | multicenter,<br>prospective                 | multivariate | 61          | 退院後 3 m                                          | ベンゾジアゼピン抵抗性, 多臓器不全                                                                |

SEの原因以外の転帰不良因子として、低年齢(1歳以下<sup>7, 11</sup>), 2歳以下<sup>17</sup>), 5歳以下<sup>12</sup>)と発作持続時間(2時間以上<sup>6, 10</sup>), 24時間以上<sup>14</sup>)があげられる。ただし、Raspall-Chaureら<sup>1)</sup>やSculierら<sup>21)</sup>が述べている通り、発症年齢や発作持続時間もSEの原因と関連する場合が多いので独立した転帰不良因子であるかどうかは判断が困難である。低年齢は細菌性髄膜炎や敗血症、急性脳症の好発年齢である。Maytalら<sup>5)</sup>は、急性症候性てんかん重積状態(acute symptomatic status epilepticus)において発作持続時間が後遺症に関連していると述べている。SEの治療抵抗性(難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態)が転帰不良因子であるとする研究論文は多数報告されている<sup>19, 20, 22</sup>)。治療抵抗性のSEは、発作持続時間が長くなり、原因として急性症候性が多く、全身状態も不良のことがあるため、転帰不良には複数の要因が関連していると考えられる。

### わが国における転帰不良の原因

SEの原因分類では急性症候性と進行性脳症(progressive encephalopathy, 神経変性疾患や代謝異常など)に転帰不良例の多くが含まれる<sup>5, 6, 11, 12, 14, 16, 18</sup>)。急性症候性には、急性脳炎や急性脳症、細菌性髄膜炎、低酸素症、脳血管障害などが含まれるが、その内訳は国や人種、医療・生活環境によって異なる<sup>11, 15, 17, 23, 24</sup>)。Nishiyama Iら<sup>23)</sup>は、岡山市内の病院調査による小児SEの疫学研究を行い、120例のうち8例に神経学的後遺症を認め、その内訳は急性脳炎・脳症6例、脳梗塞1例、潜因性1例であったと報告した。Maegakiら<sup>17)</sup>は、小児SEの多施設研究を行い、201症例のうち急性期死亡と神経学的後遺症を認めた16例はすべて急性症候性であり、その内訳は急性脳症13例、敗血症2例、細菌性髄膜炎1例であったと報告した。塩浜ら<sup>24)</sup>は病院調査で203機会の小児SEを検討し、後遺症を16機会上に認め、その内訳は急性脳症11機会、頭部外傷2機会、結節性硬化症1機会、てんかん1機会、先天代謝異常1機会であったと報告した。以上から、小児SEの転帰不良の原因疾患は急性脳症が最多であるといえる。

Nishiyama Mら<sup>25)</sup>は、中枢神経感染症を除く有熱時のけいれん性SE 253例を対象に実施した病院調査で、退院時の転帰を解析した。死亡3例を含む転帰不良32例(12.6%)はすべて急性脳症であった。転帰不良の関連因子は、てんかんの既往なしと体温40℃以上、発症12時間後の意識障害であった。発作持続時間と発症年齢は転帰に関連しなかった。

### 急性期死亡関連因子

急性期死亡の関連因子は、SEの原因とそれに関連した状態(溺水、出血性ショック、敗血症、多臓器不全、大量誤嚥、人工換気>96時間、輸血、急性脳病変、超難治性SE)があげられる<sup>15, 18, 20, 22</sup>)。慢性期死亡の関連因子はSEの前から存在する重篤な神経学的異常に関連した病態があげられ、おもなものは呼吸器合併症や消化器合併症、難治性発作/けいれん性SE、原疾患の増悪や急性合併症(代謝異常や進行性疾患)であった<sup>13</sup>)。

### てんかん発症関連因子

SE後のてんかん発症率はRaspall-Chaureら<sup>1)</sup>のsystematic reviewによると13~74%である。てんかん発症に関連する因子はやはりSEの原因が最も大きく急性症候性と遠隔症候性(remote symptomatic, 周産期脳障害などの既存の脳障害)で発症率が高い。SEの持続時間とその後のてんかん発症には関連性を認めなかった。Pujarら<sup>2)</sup>の北ロンドンにおける小児けいれん性SEのコホート研究では、SE後の新規のてんかん発症は24.7%であったが、病因別では遠隔症候性[11例中5例(45.5%)]と分類不能[12例中6例(50.0%)]が高く、熱性けいれん重積(prolonged febrile seizure)[35例中5例(14.3%)]と急性症候性[15例中2例(13.3%)]は低かった。てんかん発症はSE後5年以内であり、89%は18か月以内であった。このうち側頭葉てんかんは4例[4/73(5.5%)]のみであり、病因別では、熱性けいれんで1例[1/35(2.9%)], 分類不能で2例[2/12(16.7%)], 遠隔症候性で1例[1/11(9.1%)]であった。

## ② 文献

- 1) Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus : a systematic review. *Lancet Neurol* 2006 ; **5** : 769-79.
- 2) Pujar SS, Martinos MM, Cortina-Borja M, Chong WKK, De Haan M, Gillberg C, et al. ; North London Epilepsy Research Network. Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus : a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018 ; **2** : 103-11.
- 3) Martinos MM, Pujar S, Gillberg C, Cortina-Borja M, Neville BGR, De Haan M, et al. Long-term behavioural outcomes after paediatric convulsive status epilepticus : a population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2018 ; **60** : 409-16.
- 4) Dunn DW. Status epilepticus in children : etiology, clinical features, and outcome. *J Child Neurol* 1988 ; **3** : 167-73.
- 5) Maytal J, Shinnar S, Moshé SL, Alvarez LA. Low morbidity, and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989 ; **83** : 323-31.
- 6) Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children : aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1997 ; **39** : 652-8.
- 7) Barnard C, Wirrell E. Does status epilepticus in children cause developmental deterioration and exacerbation of epilepsy? *J Child Neurol* 1999 ; **14** : 787-94.
- 8) Kang DC, Lee Y-M, Lee JS, Kim HD, Coe CJ. Prognostic factors of status epilepticus in children. *Yonsei Med J* 2005 ; **46** : 27-33.
- 9) Asadi-Pooya AA, Poordast A. Etiologies and outcomes of status epilepticus in children. *Epilepsy Behav* 2005 ; **7** : 502-5.
- 10) 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.
- 11) Sadarangani M, Seaton C, Scott AG, Ogutu B, Edwards T, Prins A, et al. Incidence and outcome of convulsive status epilepticus in Kenyan children : a cohort study. *Lancet Neurol* 2008 ; **7** : 145-50.
- 12) Lambrechtsen FA, Buchhalter JR. Aborted and refractory status epilepticus in children : a comparative analysis. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 615-25.
- 13) Pujar SS, Neville BG, Scott RC, Chin RF ; North London Epilepsy Research Network. Death within 8 years after childhood convulsive status epilepticus : a population-based study. *Brain* 2011 ; **134** (Pt 10) : 2819-27.
- 14) Kravljanc R, Jovic N, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Outcome of status epilepticus in children treated in the intensive care unit : a study of 302 cases. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 358-63.
- 15) Loddenkemper T, Syed TU, Ramgopal S, Gulati D, Thanaviratananich S, Kothare SV, et al. Risk factors associated with death in in-hospital pediatric convulsive status epilepticus. *PLoS One* 2012 ; **7** : e47474.
- 16) Barzegar M, Mahdavi M, Galegolab Behbehani A, Tabrizi A. Refractory convulsive status epilepticus in children : etiology, associated risk factors and outcome. *Iran J Child Neurol* 2015 ; **9** : 24-31.
- 17) Maegaki Y, Kurozawa Y, Tamasaki A, Togawa M, Tamura A, Hirao M, et al. ; Status Epilepticus Study Group. Early predictors of status epilepticus-associated mortality and morbidity in children. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 478-86.
- 18) Kravljanc R, Jovic N, Tadic BV, Kravljanc D, Pekmezovic T. New-onset seizure presenting as status epilepticus : etiology and clinical characteristics in a cohort of 236 children. *Seizure* 2018 ; **63** : 79-84.
- 19) 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.
- 20) Tiwari R, Chakrabarty B, Gulati S, Jauhari P, Lodha R, Sankar J, et al. Development of a novel outcome prediction score (PEDSS) for pediatric convulsive status epilepticus : a longitudinal observational study. *Epilepsia* 2020 ; **61** : 2763-73.
- 21) Sculier C, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus : a critical assessment. *Epilepsia* 2018 ; **59** (Suppl 2) : 155-69.
- 22) Wang T, Wang J, Dou Y, Yan W, Ding D, Lu G, et al. ; Chinese Paediatric Status Epilepticus Task Force. Clinical characteristics and prognosis in a large paediatric cohort with status epilepticus. *Seizure* 2020 ; **80** : 5-11.
- 23) Nishiyama I, Ohtsuka Y, Tsuda T, Kobayashi K, Inoue H, Narahara K, et al. An epidemiological study of children with status epilepticus in Okayama, Japan : incidence, etiologies, and outcomes. *Epilepsy Res* 2011 ; **96** : 89-95.
- 24) 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.
- 25) Nishiyama M, Nagase H, Tanaka T, Fujita K, Maruyama A, Toyoshima D, et al. Demographics and outcomes of patients with pediatric febrile convulsive status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2015 ; **52** : 499-503.

## ② 文献検索一次スクリーニング結果

▶ PubMed, 医中誌 Web, Cochrane Library で, 1983 年～2021 年までの期間で検索した。また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

● [文献検索 1] データベース : PubMed

期間 : 1983 年～2021 年

検索日 : 2021 年 11 月 27 日

検索式 :

- #1 "Status Epilepticus/therapy" [Mesh] OR "Seizures, Febrile/therapy" [Mesh] OR "Status Epilepticus/mortality" [Mesh] OR "Seizures, Febrile/mortality" [Mesh] 4,835
- #2 "Prognosis" [Mesh] OR "Quality of Life" [Mesh] OR "Mortality" [Mesh] OR "mortality" [SH] OR "Morbidity" [Mesh] 2,938,531
- #3 "Child" [Mesh] OR "Pediatrics" [Mesh] 2,057,534
- #4 #1 AND #2 AND #3 592

- #5 (“status epilepticus\*” [TI] OR seizure\*[TI]) AND (prognos\*[TI] OR outcome[TI] OR score[TI] OR EMSE[TI] OR STESS[TI] OR mortality[TI] OR morbidity[TI] OR death[TI] OR “health-related quality of life” [TI]) AND (child\*[TI] OR infant\*[TI] OR pediatric\*[TI] OR paediatric\*[TI]) 319
- #6 #4 OR #5 865
- #7 #6 AND 1983 : 2021[DP] 817
- #8 #7 AND (JAPANESE[LA] OR ENGLISH[LA]) 761
- #9 #8 AND (“Meta-Analysis” [PT] OR “Meta-Analysis as Topic” [Mesh] OR “meta-analysis” [TIAB]) 10
- #10 #8 AND (“Cochrane Database Syst Rev” [TA] OR “Systematic Review” [PT] OR “Systematic Reviews as Topic” [Mesh] OR “systematic review” [TIAB]) 16
- #11 #8 AND (“Practice Guideline” [PT] OR “Practice Guidelines as Topic” [Mesh] OR “Consensus” [Mesh] OR “Consensus Development Conferences as Topic” [Mesh] OR “Consensus Development Conference” [PT] OR guideline\*[TI] OR consensus[TI]) 15
- #12 #9 OR #10 OR #11 34
- #13 #8 AND (“Randomized Controlled Trial” [PT] OR “Randomized Controlled Trials as Topic” [Mesh] OR (random\*[TIAB] NOT medline[SB])) 54
- #14 #8 AND (“Clinical Trial” [PT] OR “Clinical Trials as Topic” [Mesh] OR “Observational Study” [PT] OR “Observational Studies as Topic” [Mesh] OR (“clinical trial” [TIAB] OR “case control” [TIAB] OR “case comparison” [TIAB]) NOT medline[SB])) 102
- #15 (#13 OR #14) NOT #12 98
- #16 #8 AND (“Epidemiologic Methods” [Mesh] OR “Comparative Study” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR “Validation Study” [PT] OR “prospective study” [TIAB] OR ((cohort\*[TIAB] OR “comparative study” [TIAB] OR “follow-up” [TIAB] OR “Retrospective study” [TIAB]) NOT medline[SB])) 555
- #17 #16 NOT (#12 OR #15) 453

● [文献検索 2] データベース：医中誌 Web

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

- #1 てんかん重積状態 /TH or 熱性けいれん /TH 7,545
- #2 予後 /TH or 生活の質 /TH or 死亡率 /TH or 罹病率 /TH 701,116
- #3 #1 and #2 472
- #4 #3 and 小児 /TH 26
- #5 #3 and (CK= 新生児, 乳児(1～23ヶ月), 幼児(2～5), 小児(6～12), 青年期(13～18)) 256
- #6 (てんかん /TI or けいれん /TI or 癲癇 /TI or 痙攣 /TI or 発作 /TI) and (死亡率 /TI or 転帰 /TI or 予後 /TI or EMSE/TI or STESS/TI) and (小児 /TI or 幼児 /TI or 子供 /TI or 子ども /TI or 児童 /TI) 290
- #7 #4 or #5 or #6 540
- #8 #7 and (DT=1983 : 2021) 466
- #9 #8 and (メタアナリシス /TH or システムティックレビュー /TH or 診療ガイドライン /TH) 18
- #10 #8 and (RD= メタアナリシス, 診療ガイドライン) 0
- #11 #8 and (メタアナリシス /TA or システムティックレビュー /TA or 診療ガイドライン /TA) 2
- #12 #9 or #10 or #11 18
- #13 #8 and 介入研究 /TH 5
- #14 #8 and (RD= ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験) 0
- #15 #8 and (介入研究 /TA or 臨床試験 /TA or ランダム化比較試験 /TA or 無作為化比較試験 /TA or 第 I 相試験 /TA or 第 II 相試験 /TA or 第 III 相試験 /TA or 第 IV 相試験 /TA or 非劣性試験 /TA or 同等性試験 /TA or ランダム割付け /TA) 4
- #16 (#13 or #14 or #15) not #12 6
- #17 #8 and (疫学研究特性 /TH or 疫学的研究デザイン /TH) 83
- #18 #8 and (RD= 比較研究) 6262
- #19 #8 and (疫学研究 /TA or 疫学的研究 /TA or 実現可能性研究 /TA or 双生児研究 /TA or 多施設共同研究 /TA or パイロットプロジェクト /TA or 標本調査 /TA or 臨床研究 /TA or 観察研究 /TA or 縦断研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 後ろ向き研究 /TA or 症例対照研究 /TA or 前向き研究 /TA or コホート研究 /TA or 追跡研究 /TA or 断面研究 /TA or 比較研究 /TA or クロスオーバー研究 /TA) 10
- #20 (#17 or #18 or #19) not (#12 or #16) 102

● [文献検索 3] データベース：Cochrane Library

期間：1983 年～2021 年

検索日：2021 年 11 月 27 日

検索式：

- #1 “status epilepticus\*” : ti OR seizure\* : ti 2,780
- #2 prognos\* : ti OR outcome : ti OR score : ti OR EMSE : ti OR STESS : ti OR mortality : ti OR morbidity : ti OR death : ti OR “health-related quality of life” : ti 45,370
- #3 child\* : ti OR infant\* : ti OR pediatric\* : ti OR paediatric\* : ti 109,018

#4 #1 AND #2 AND #3 16  
#5 #4 publication date from 1983 to 2021 16  
#6 #5 CDSR 0  
#07 #5 CCRCT 14

