

## 第4章

# 全身管理と 体温管理療法 (脳低温・平温療法)

第4章は Minds 2007 に準拠しており，推奨グレードは xi ページ 表3 を参照

# 1 けいれん性てんかん重積・けいれん性てんかん遷延状態への対応

## 推奨

1. 治療の留意点：けいれん性てんかん重積・けいれん性てんかん遷延状態<sup>注1</sup>の治療では、全身管理を行いながら、けいれん持続時間に応じた適切な薬物治療の選択を行う

推奨グレード A

急性脳症の早期診断にはけいれん後の意識状態の評価が重要であるので、必要以上の抗けいれん薬の投与を行わないことを考慮する

推奨グレード C1

2. 非経静脈の治療法：けいれん遷延状態に対する非経静脈の治療法としてミダゾラムの頬粘膜投与、鼻腔内投与、筋肉内注射投与を行う<sup>注2</sup>

推奨グレード B

医療機関来院時におけるジアゼパム坐薬の直腸内投与は推奨されない

推奨グレード C2

3. 経静脈の治療法：けいれん性てんかん重積・けいれん性てんかん遷延状態に対する経静脈の治療法の第一選択薬としてミダゾラム、ロラゼパム、ないしジアゼパムを投与し

推奨グレード B

、第二選択薬としてホスフェニトイン、フェニトイン、レベチラセタム、ないしフェノバルビタールを急速静脈投与する

推奨グレード B

<sup>注3</sup>

。難治けいれん性てんかん重積状態に対してミダゾラムの持続静注、チオペンタールないしチアミラルールの急速静注・持続静注を行う

推奨グレード B

注1：本ガイドラインにおけるけいれん性てんかん重積状態とはけいれんが30分間以上継続して認められる場合ないし断続的にけいれんが認められその間欠時に意識障害を30分間以上認めるものと定義される。けいれん性てんかん遷延状態とはけいれんが5分間以上継続して認められるものと定義される

推奨グレード 該当せず

注2：ミダゾラムの鼻腔内投与、筋肉内注射投与は適応外使用である

注3：レベチラセタム静注はけいれん性てんかん重積状態の治療としては適応外使用である

## 解説

### けいれん性てんかん重積・けいれん性てんかん遷延状態の定義

けいれん性てんかん重積状態(CSE)とは、けいれん発作が認められその持続が長期化する状態ないし発作が断続的に認められるが発作の間欠時における意識障害が長期化するものを指す。けいれんによって増加する脳組織の酸素・エネルギー必要量が供給不可能な状況になり、神経組織が非可逆的な破綻を開始しはじめる時期が、けいれんが発症してから30分間を経過してからであるという動物実験からの知見に基づき、「長期化」とは通常30分間以上のものとすることが多い<sup>1)~3)</sup>。

けいれん発作が5分間以上継続して認められる場合はけいれん発作が自然に消退しづらくなり、15分間以上経過した時点で適切な治療を行わない場合は30分間以上のけいれんに至ることが多い<sup>4)</sup>。5分間以上けいれん発作が認められた場合は積極的治療的介入が推奨される<sup>1,2)</sup>。2015年に公表された国際抗てんかん連盟の指針によれば、「けいれん性てんかん重積状態」の定義は持続するけいれんによって神経組織が破綻しうる時期(30分間以上)と治療的介入開始が推奨される時期(5分間以上)両面を考慮した形でとなっている<sup>5)</sup>。しかし、本ガイドラインでは用語の混乱を避けるために5分間以上継続して認められるけいれん発作を「けいれん性てんかん遷延状態」と定義する。第二選択経静脈薬を投与後も重積状態が持続する場合は難治けいれん性てんかん重積状態と判断し、さらに麻酔薬などの治療後24時間を経過した時点で重積状態が持続するか再発を認める状態(super-refractory status epilepticus)では、低血圧、心肺不全、肝不全、腎不全、過敏症反応、播種性血管内凝固(DIC)、敗血症、横紋筋融解症、イレウスなどといった様々な重篤な合併症をきたしやすく、死に至る場合も少なくない<sup>5)</sup>。

### けいれん性てんかん重積・けいれん性てんかん遷延状態の治療の留意点

けいれん性てんかん遷延状態と判断されたら、適切で迅速な薬物による治療的介入の開始が必要である。この場合けいれんの持続時間に配慮した適切な薬剤の選択とその使用が求められる。たとえばGABA受容体作動薬であるミダゾラムやジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤やNaチャネル遮断薬であるフェニトインはけいれん発作の比較的初期段階しか効果がない可能性がある<sup>6,7)</sup>。それらの治療効果がないからといってむやみに過量を投与すれば、有害事象のみを引き起こす結果になりうる。重積状態の治療が終了した後にジストニアなどの異常姿勢や振戦・舞踏様運動など不随意運動が認められる場合があり、これらの不随意姿勢・運動をけいれんの再発と誤認すべきでない。けいれん性てんかん重積状態治療後の基礎的な評価としてバイタルサインと意識状態の把握は最重要であるが、後者の評価はしばしば不確実となることが多い。すなわち意識状態の低下が使用した薬剤によるものなのか、それとも重積状態を引き起こした病態や原因疾患によるものなのか、それとも重積状態そのものによる中枢神経機能不全なのかの判定が困難であることも少なくない。意識低下状態の遷延の有無を早期に判定することは、現時点においては急性脳症の早期診断の重要なポイントであり、必要以上の薬剤投与による鎮静を行うことは推奨されない。

### けいれん性てんかん遷延状態に対する非経静脈的治療法(表1)

ミダゾラムの頬粘膜投与(0.5 mg/kg)<sup>8~10)</sup>、鼻腔投与(0.2 mg/kg)<sup>11)</sup>は有効で安全な緊急処置方法である。静脈ルートの確保が困難な状況ではその有用性は高く、国内では頬粘膜投与が適応使用可となっている。来院前にも実施しうる治療の選択肢となりうる。

ミダゾラム筋注は成人および小児においてロラゼパム静注と同様の安全性と治療効果があり<sup>12,13)</sup>、小児においてジアゼパム静注と同等で、より早い効果がある<sup>14)</sup>。

ジアゼパム坐薬直腸内投与によるけいれん性てんかん遷延状態に対する治療効果を示すエビデンスは乏しく、上記治療によるベンゾジアゼピン系薬剤過量投与になるおそれがあり、医療機関における治療としては推奨されない。

### けいれん性てんかん重積・けいれん性てんかん遷延状態に対する経静脈的治療法(表1)

Hayashiらは国内でのミダゾラムの小児けいれん性てんかん遷延状態・重積状態に対する有効性についての後方視的研究を行い安全性と有効性を報告している<sup>15)</sup>。小児においてロラゼパム静注はけいれん性てんかん遷延状態、けいれん性てんかん重積状態に対してジアゼパム静注と同等の有効性をもつが<sup>16)</sup>、前者のほうが発作の再発が少なく、呼吸抑制の頻度も低い。さらに、ロラゼパムは静注後効果持続時間が長いため、欧米諸国の小児けいれん性てんかん重積状態治療ガイドラインではけいれん遷延状態の治療に対する第一選択静注薬となっている<sup>2,17,18)</sup>。日本におけるミダゾラムを

**表 1** けいれん性てんかん遷延状態・重積状態の薬物治療**A. けいれん性てんかん遷延状態に対する非経静脈的治療法**

来院時にミダゾラムの投与：

① 0.5%ミダゾラム口腔内用液頬粘膜投与：

修正在胎 52 週以上 1 歳未満の患児には 2.5 mg, 1 歳以上 5 歳未満の患児には 5 mg, 5 歳以上 10 歳未満の患者には 7.5 mg, 10 歳以上 18 歳未満の患児には 10 mg を頬粘膜投与

② 0.5%ミダゾラム注射液：筋肉内注射 (0.1~0.35 mg/kg 最大量 10 mg) (適応外使用)

**B. けいれん性てんかん遷延状態・重積状態に対する経静脈的治療法**

1) 第一選択：次の①~③のいずれかを選択する (適応量で止瘧できなければ直ちに第二選択へ進む)

① ミダゾラム 0.15 mg/kg 静注 (速度：1 mg/分) 必要に応じて 1 回につき 0.1~0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えない\*。

② ロラゼパム 0.05 mg/kg 静注 (速度：2 mg/分) を静脈内投与する。必要に応じて 0.05 mg/kg を追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として 0.1 mg/kg を超えない。

③ ジアゼパム 0.3~0.5 mg/kg 静注

\*：再発が強く予想される場合は持続静注可能。しかしその後の意識レベルの判定が困難となることによって急性脳症の診断が不確実になる可能性がある。

2) 第二選択：次の①~③を選択する (副作用に注意して複数を選択可能)

① ホスフェニトイン 22.5 mg/kg 静注 (速度：3 mg/kg/分以下=7.5分以上) (維持投与の場合 5~7.5 mg/kg/日を 1 回または分割静注, 速度 1 mg/kg/分以下) ないしフェニトイン 15~20 mg/kg 静注 (速度：1 mg/kg/分以下=15分以上 1 回最大量 250 mg)

② レベチラセタム 20~30 mg/kg 静注 (速度：15 分間かけて静脈内に注入) (適応外使用)

③ フェノバルビタール 15~20 mg/kg 静注 (速度：100 mg/分以下かつ 10 分以上かける)

注意：添付文書によれば、ホスフェニトインは 2 歳以上のてんかん重積状態に用いる。しかし急性脳症の治療において 2 歳以下の児に使用されて安全かつ有益であったとする報告がある。レベチラセタム静注はけいれん性てんかん重積状態の治療としては適応外使用となる。しかし、静注用レベチラセタムを経口投与不可の状態においててんかん薬として使用し効果のあった場合は、経口投与が可能となった後に必要であれば同量を経口投与することは適応内の使用方法である。

**C. 難治けいれん性てんかん重積状態に対する経静脈的治療法 (原則として常時モニターできる環境下での適切な全身管理が必要であり、可能であれば ICU 管理下で実施する)**

① ミダゾラム 0.1 mg/kg/時から開始し最大量 0.4 mg/kg/時までの範囲内で、0.05~0.1 mg/kg/時ずつ増量する。

② チオペンタールないしチアミラール 3~5 mg/kg (成人最大量 200 mg) 静注投与後 3~5 mg/kg/時 持続静注

けいれん性てんかん遷延状態ないしけいれん性てんかん重積状態に対する第一選択静注薬とする後方視的検討では、有効率 (けいれん消失ないし 50% 以上減少) は 80% 前後で、呼吸抑制などの副作用は 10% 以下であり、比較的安全で有効な静注薬であるとされている<sup>19~21)</sup>。以上から日本では静注薬の第一選択としてはミダゾラム、ロラゼパムないしジアゼパムの適応使用が推奨される<sup>19~21)</sup>。

第二選択静注薬としては諸外国および国内のガイドラインではホスフェニトイン (ないしフェニトイン)、レベチラセタム、フェノバルビタールが記載されている。フェニトインはホスフェニトインに比較して忍容性に劣るが、ホスフェニトインが使用できない場合は代替薬として選択しうる。レベチラセタムとホスフェニトイン (フェニトイン) を比較した場合、同等の止瘧効果が認められることが諸外国から複数報告されている<sup>22~25)</sup>。またレベチラセタムとロラゼパムの効果について無作為非盲検研究を行った結果では同等の効果が認められ、心血管系への有害事象の発生も少なかったことが報告されている<sup>26)</sup>。フェノバルビタールは投与後の鎮静が遷延する 경우가多く、急性脳症を疑う場合、早期評価が困難になる可能性があるためホスフェニトイン、レベチラセタムに次ぐ選択薬と位置付けられる。ラコサミドの小児けいれん性てんかん重積状態に対する効果に関するエビデンスの高い報告はないが、後方視的研究では対象の 45~78% において止瘧効果があったと報告されている<sup>27)</sup>。なお静注用レベチラセタムと静注用ラコサミドはけいれん性てんかん重積状態に対しては適応外使用となる。

小児難治けいれん性てんかん重積状態に対するミダゾラム持続静注とジアゼパム急速静注の比較

研究では、治療効果と副作用は同等であり<sup>28)</sup>、プロポフォールとチオペンタールの後方視的検討では両者は同様の効果があるが、プロポフォールは用量に十分な配慮をすることによって比較的安全に使用し得たと記載されている<sup>29)</sup>。小児難治けいれん性てんかん重積状態のジアゼパム、ミダゾラム、チオペンタール、ペントバルビタール、イソフルランによる治療に関するメタ・アナリシスでは、すべてに治療効果があるものの、ジアゼパムは他3剤よりも劣っており、副作用は同等であった。致死率はジアゼパムが19%、ペントバルビタールが17%、チオペンタールが31%、イソフルランが40%であり、ミダゾラム使用例は少数であったものの死亡例は認められなかった<sup>30,31)</sup>。

国内外においてプロポフォール、ミダゾラム、チオペンタールやペントバルビタールは成人の難治けいれん性てんかん重積状態に対する代表的な静注薬とされている。いわゆる「プロポフォール注入症候群」は多臓器不全をきたし、致死率が高い。まれであるが小児、成人の両方に認められる。特に高用量・長期投与を行った際に起こりやすい。心電図モニターで Brugada 型変化が早期に認められる。アメリカ神経集中治療学会のガイドラインよると小児に対するプロポフォールの持続経静脈投与は禁忌とされている<sup>32)</sup>。

## 1 注意

ミダゾラム注射薬には筋注と静注の両方が可能な0.5%注射薬と静注のみが可能な0.1%注射薬があり、各用途によって選択する。けいれん性てんかん重積状態の使用適応のあるものは後者である。

チオペンタール、チアミラールなどのバルビツレート製剤は GABA 受容体を介する強力な抗けいれん作用を有するが、体内蓄積効果があるため回復に時間のかかる場合があること、呼吸循環抑制効果があり高率に血圧降下をきたすことなどの不利益性に十分配慮して使用することが推奨される。

## 2 適応外使用

科学的根拠はあるが適応となっていない薬剤の救急の現場での適応外使用につい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。

## 3 文献

- Shorvon S. Status Epilepticus: Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.
- EFA Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on status epilepticus. *JAMA* 1993; **270**: 854-9.
- Lowenstein DH. The Management of Refractory Status Epilepticus: An Update. *Epilepsia* 2006; **47** (Suppl 1): 35-40.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001; **49**: 659-64.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, 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.
- 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.
- Smith KR, Kittler JT. The cell biology of synaptic inhibition in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2010; **20**: 550-6.
- 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.
- McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 205-10.
- 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.
- 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.
- Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; **366**: 591-600.
- Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, et al. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia* 2015; **56**: 254-62.
- Chamberlain LM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997; **13**: 92-4.
- Hayashi K, Osawa M, Aihara M, et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007; **36**: 366-72.

- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) The Guideline Development Group, National Clinical Guideline Centre and NICE project team. The epilepsies : the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> [閲覧日 : 2022. 10. 5]
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 浜野晋一郎, 田中 学, 望月美佳, 杉山延喜, 衛藤義勝. 小児けいれん重積症に対する midazolam 治療の臨床的検討. *脳と発達* 2003 ; **35** : 304-9.
- 22) Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med* 2019 ; **381** : 2103-13.
- 23) Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al. 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.
- 24) Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIPSE) : a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2019 ; **393** : 2125-34.
- 25) Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, et al. 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.
- 26) Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus : a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012 ; **259** : 645-8.
- 27) Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, et al. Lacosamide in status epilepticus : Systematic review of current evidence. *Epilepsia* 2017 ; **58** : 933-50.
- 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) van Gestel JPI, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingré M, Ververs FFT, Braun KPI, van Nieuwenhuizen O. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005 ; **65** : 591-2.
- 30) Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children : a meta-analysis. *J Child Neurol* 1999 ; **14** : 602-9.
- 31) Gilbert DL, Glauser TA. Complications and costs of treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children. *J Child Neurol* 1999 ; **14** : 597-601.
- 32) Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012 ; **17** : 3-23.

## 2 急性脳症の全身管理

### 推奨

1. 中等症～重症の急性脳症に対しては、全身管理を行うための適切なモニター装置を使用し、全身状態をできる限り改善・維持するための支持療法を行う 推奨グレード A

- 1) PALS2020 に準拠した初期蘇生
- 2) 三次救急医療施設ないしそれに準ずる施設への搬送
- 3) 必要な場合、集中治療室(ICU)への入室
- 4) 呼吸、循環、中枢神経、体温、血糖・電解質、栄養を含む全身管理

### 解説

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)などの軽症例を除く中等症～重症の急性脳症の患者においては、タイプにかかわらず、全身状態をできる限り改善しかつ維持するための支持療法が全身管理の基盤である。PALS 2020<sup>a)</sup>に準拠して初期蘇生を行った後、中等症～重症の急性脳症が疑われたら三次救急医療施設ないしそれに準ずる施設と緊密な連携を行いつつ適切な搬送を考慮する<sup>1,2)</sup>。搬送の際は、蘇生・全身管理に精通した医療者の同乗を考慮する。急性脳症のタイプや重症度に応じた全身管理が行われることが推奨され、全身管理には呼吸器管理、循環管理、中枢神経管理、体温管理、血糖・電解質管理、栄養管理が含まれる。

### 呼吸器管理

呼吸器管理のモニター装置：パルスオキシメトリーと、PaCO<sub>2</sub>モニターないし呼気終末CO<sub>2</sub>モニター。

意識障害時では、誤嚥・無呼吸などにより偶発する二次性脳損傷を回避するため、GCS 8 以下、JCS 30 以上では気管挿管により気道確保して呼吸管理を行う<sup>a,b)</sup>。経皮的動脈血酸素飽和度 94% 以上に安定する状態を目標とするが、過剰な高酸素血症による脳障害への影響を否定できないため、動脈血酸素分圧をモニターしながら、適切な酸素濃度投与と人工呼吸器の設定を行う。後述するような治療抵抗性を示す頭蓋内圧亢進に対する治療として過換気治療を行う場合を除き、二酸化炭素分圧を低く保つ状態は脳循環血流量の低下をもたらすことに配慮して設定を行う。気管挿管時の喉頭展開は、頭蓋内圧亢進状態をさらに悪化させ脳ヘルニアを惹起する可能性があるため、十分な鎮静を行ってから気管挿管をすることが推奨される。また、気管挿管による人工呼吸器管理下では鎮痛薬(フェンタニルなど)と鎮静薬を十分投与することが推奨される。神経筋遮断薬を用いる場合は、ストレス徴候(頻拍、高血圧、瞳孔散大、流涙など)の有無に注意し、適切に鎮静されていることを確認する。持続脳波モニタリングは鎮静の確認に有用である。

## 循環管理

循環管理のモニター装置：心電図モニター，血圧・脈圧モニター，パルスオキシメトリー（可能であれば中心静脈血圧モニター，中心静脈血酸素飽和度モニター）。

循環管理の目標は，血圧と心拍出量を適切に維持し，組織への酸素供給および基質の供給を回復し維持することである。中枢脈拍と末梢脈拍，心拍数，毛細血管再充満時間，血圧，四肢体温，皮膚色をチェックするなど身体所見の十分な観察を行う。血圧・脈圧の測定には必要であれば留置動脈ラインによるモニタリングが推奨され，乳児では収縮期圧で 70 mmHg 以上，1～10 歳の小児では  $70 + \text{年齢} \times 2$  mmHg，10 歳を超える小児では 90 mmHg を超えることが参考となる目標値である<sup>9)</sup>。十分な脳灌流圧を維持・管理する目的で脳灌流圧（脳灌流圧〈CPP〉＝平均動脈圧〈MAP〉－頭蓋内圧〈ICP〉）のモニターを行うことがある。脳血流を確保するため，必要十分な輸液を行うことが推奨され，不要な水分制限や利尿薬投与を行うことは推奨されない。心電図モニターによって連続的に心拍数と不整脈の有無をチェックすることが可能である。心臓超音波装置は心機能と血管内血液容量を経時的に測定し評価するのに有用である。適宜実施する標準 12 誘導心電図，胸部 X 線画像も心機能評価の参考となる。血液検査として動脈静脈血ガス，Hb，Ht，血糖，電解質，BUN，Cre，カルシウム，乳酸などを測定し循環管理のための指標とする。全身の酸素摂取量が一定であると仮定した場合，動脈静脈酸素較差の上昇は心拍出量の低下を示唆する。人工呼吸器管理，頭蓋内圧管理，けいれんのコントロールなどの際に使用する鎮静薬，鎮痛薬，抗けいれん薬の投与によって血圧の低下をきたすことがしばしば認められるため注意する。持続的ショックが認められる場合，その要因となる病態を判定しその治療を行うとともに 0.9% 生理食塩水あるいは糖を含まない細胞外液補充液 20 mL/kg を 5～10 分で静注することが推奨される。心原性ショックが否定できない場合は肺水腫の合併や呼吸機能の悪化に十分留意しながら 5～10 mL/kg を 10～20 分で静注することが推奨される。通常の 1 時間ごとの維持輸液量 (mL) の参考となる目安は 10 kg 以下なら  $4 \times \text{体重 (kg)}$ ，10～20 kg なら  $40 + 2 \times (\text{体重 (kg)} - 10)$ ，20 kg 以上なら  $40 + \text{体重 (kg)}$  である。

## 中枢神経管理

中枢神経管理のモニター装置：aEEG（可能であれば脳圧測定モニター）。

### 1 意識状態・神経学的所見

意識状態 (JCS, GCS) と瞳孔径，対光反射，角膜反射，眼球頭位反射などの脳幹反射を経時的に観察する。GCS 8 以下あるいは短時間に 2 ポイント以上の低下，対光反射消失・瞳孔不同など切迫脳ヘルニア徴候が認められる場合には，速やかに頭部 CT を行うことが推奨される。気道確保のために喉頭展開を行う場合には十分な鎮痛と鎮静を行うことに配慮する<sup>9)</sup>。

### 2 頭蓋内圧亢進の管理

① 頭蓋内圧亢進を疑う場合は積極的に頭蓋内圧測定を実施することを考慮する。その場合，頭蓋内圧は 20 mmHg 以下になるように維持し，30 mmHg 以上になる状態が 3 分以上継続しないようにコントロールされることが目標となる<sup>3～7)</sup>。脳灌流圧（脳灌流圧〈CPP〉＝平均動脈圧〈MAP〉－頭蓋内圧〈ICP〉）をモニターする場合，乳幼児では 40 mmHg 以下，それよりも年長児では 50 mmHg 以下にならないようにすることが目標になる<sup>6,8)</sup>。

② 血圧が良好であれば頭部側を 30° 上昇させるようにベッドの傾きを調整してよい<sup>9)</sup>。

③ 頭蓋内圧亢進状態であると判断した場合は，3% 食塩水を 6.5～10 mL/kg を急速静注することが推奨される<sup>9)</sup>。頭蓋内圧が測定できる場合，3% 食塩水を 0.1～1.0 mL/kg/時の速度で投与量を漸増していき頭蓋内圧が 20 mmHg 以下になるように最少投与量で維持する方法がある。血清浸透圧は 320 mOsm/L を超過しないようにするのが一般的であるが，頭蓋内圧亢進状態に対する治療として 3% 食塩水を使用した場合 360 mOsm/L までは耐容しうるとの報告がある<sup>10)</sup>。血清 Na が 160 mEq/L を超えると血清 Cre 値が 2 倍以上に上昇するとの報告<sup>11)</sup>もあり，腎機能に注意する。



- ④ D-マンニトール(0.5～1 g/kg)を使用する場合は15～30分で静注、通常は1日に3～6回繰り返す<sup>b)</sup>。血清浸透圧を測定し、320 mOsm/Lを超えないようすることを目標とする<sup>12)</sup>。
- ⑤ グリセオール<sup>®</sup>は新生児や飢餓状態に陥っている乳幼児、先天性グリセリン代謝異常症、先天性果糖代謝異常症、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)欠損症などにおいては低血糖、高乳酸血症、アシドーシスなどをきたす場合があり推奨しない<sup>d)</sup>。
- ⑥ バルビツレートは小児頭部外傷後の頭蓋内圧亢進に対する治療として他の方法による治療が不十分であり、血圧が安定している場合に試みてよいとされ<sup>13,14)</sup>、小児急性脳症においても同様の期待がもたれる。けいれん性てんかん重積状態で使用する場合と同様の用量を使用してよい。
- ⑦ 治療抵抗性を示す頭蓋内圧亢進に対する治療として過換気治療を行う場合は $p\text{CO}_2=25\sim30$  mmHgまでにとどめ、頭蓋内圧測定をすることを考慮する<sup>15,16)</sup>。

### 3 脳波モニタリング

小児の救急患者における様々な脳症では脳波モニタリングを行うことによりその重症度が判明するが、早期にその異常を発見し治療することが二次的な脳障害を防ぎ神経学的予後を改善するかどうかについての結論はでていない。しかし、脳波モニタリングは多くの患児において臨床的管理の変更を決定するための情報をもたらす<sup>17)</sup>。また、急性脳症小児においてみかけ上のけいれんが認められなくても、脳波上てんかん重積状態が認められる場合は致死率に影響し短期的神経学的予後悪化因子となる<sup>18)</sup>。したがって、小児急性脳症においては継続的に脳波モニターを計測することが考慮される。aEEGは簡易的な脳波モニターとして便利である。より詳細に脳波の検討を要する場合は多チャンネル脳波記録装置を用いて持続的記録を実施することがある。

### 4 服用中の中枢作動性薬剤

服用中の薬剤投与継続についてはそれらが患児にもたらす有益性と不利益性を鑑みて、その是非を判断する。テオフィリンはアデノシンA1受容体阻害作用によりけいれんの抑制を阻害する可能性があり、急性脳症の発症に関与することが否定できない<sup>e)</sup>。ヒスタミンはけいれん抑制的に作用する神経伝達物質であるため、抗ヒスタミン薬が脳内へ移行し拮抗することは望ましくないと考えられる<sup>e)</sup>。バルプロ酸ナトリウムによって高アンモニア血症、低血糖、乳酸アシドーシスをきたす可能性がある<sup>e)</sup>。

## 血糖・電解質管理

- ① Na濃度の管理目標：低ナトリウム血症および、Naの急激な低下(1日12 mEq/L以上)は脳浮腫を引き起こすので、これを避ける。
- ② 低カルシウム血症に対して塩化カルシウム20 mg/kgを経静脈投与する。
- ③ 代謝性アシドーシスに対し、 $\text{NaHCO}_3$ の投与は必ずしも必要ない。
- ④ 血糖値は100～150 mg/dLに保つ。高くとも180 mg/dLを超えないよう、インスリンの使用を考慮する。

## 体温管理

- ① 腋窩、直腸内、膀胱内、外耳道などに体温計を複数設置し測定することが推奨される。
- ② 小児急性脳症に対する解熱薬による体温管理が予後に与える影響に関するエビデンスはない。しかし、集中治療を要する種々の急性神経疾患において高体温の合併は神経学的予後不良因子であることが判明していること、高体温による中枢神経における代謝亢進に伴うエネルギーの枯渇、フリーラジカル産生亢進、血液脳関門の破綻、頭蓋内圧亢進、蛋白異化亢進などが実験で確認されていることから、体温を管理することは重要であると信じられている。解熱薬を使用する場合はアセトアミノフェン10 mg/kg/回を4～6時間ごと、イブプロフェン10 mg/kg/回を6～8時間ごとに投与する。サリチル酸、ジクロフェナク酸、メフェナム酸の使用は望ましくない。
- ③ 積極的治療を目的として体温管理療法(脳低温・平温療法)を行う場合がある(第4章-3参照)。

## 栄養管理

小児急性脳症に対する栄養管理についてのエビデンスのある報告はない。集中治療が必要な小児は十分な栄養が供給されない場合には感染症を併発しやすく、死亡率が高く、また外傷治癒が不良であることが判明している<sup>19)</sup>。経腸栄養法にせよ中心静脈栄養法にせよそれらを阻止する理由がない場合は、開始することを考慮する。

### 参考にした二次資料

- a) AHA. PALS プロバイダーマニュアル AHA ガイドライン 2020 準拠. 東京：シナジー，2021.
- b) Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med* 2012; **13**(Suppl 1) : S1-82.
- c) 山内秀雄, 市山高志, 大澤真木子, ら. 小児の急性脳症. 日本医薬情報センター, 編. 重篤副作用疾患別対応マニュアル第 5 集. 東京：日本医薬情報センター，2011：58-72.

### 文献

- 1) Pearson G, Shann F, Barry P, et al. Should paediatric intensive care be centralized? Trent versus Victoria. *Lancet* 1997; **349** : 1213-7.
- 2) 武井健吉, 清水直樹, 松本 尚, ら. 小児重症患者の救命には小児集中治療施設への患者集約が必要である. 日本救急医学会雑誌 2008; **19** : 201-7.
- 3) Pfenninger J, Kaiser G, Lütsch J, Sutter M. Treatment and outcome of the severely head injured child. *Intensive Care Med* 1983; **9** : 13-6.
- 4) Esparza J, M-Portillo J, Sarabia M, Yuste JA, Roger R, Lamas E. Outcome in children with severe head injuries. *Childs Nerv Syst* 1985; **1** : 109-14.
- 5) Alberico AM, Ward JD, Choi SC, Marmarou A, Young HF. Outcome after severe head injury. Relationship to mass lesions, diffuse injury, and ICP course in pediatric and adult patients. *J Neurosurg* 1987; **67** : 648-56.
- 6) Kasoff SS, Lansen TA, Holder D, Filippo JS. Aggressive physiologic monitoring of pediatric head trauma patients with elevated intracranial pressure. *Pediatr Neurosci* 1988; **14** : 241-9.
- 7) Grinkeviciute DE, Kevalas R, Matukevicius A, Ragaisis V, Tamasauskas A. Significance of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in severe pediatric traumatic brain injury. *Medicina (Kaunas)* 2008; **44** : 119-25.
- 8) Downard C, Hulka F, Mullins RJ, et al. Relationship of cerebral perfusion pressure and survival in pediatric brain-injured patients. *J Trauma* 2000; **49** : 654-8.
- 9) Fisher B, Thomas D, Peterson B. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992; **4** : 4-10.
- 10) Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000; **28** : 1136-43.
- 11) Dominguez TE, Priestly MA, Huh JW. Caution should be exercised when maintaining a serum sodium level > 160 meq/L. *Crit Care Med* 2004; **32** : 1438-40.
- 12) Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guideline for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma* 2007; **24**(Suppl 1) : S14-S20.
- 13) Pittman T, Bucholz R, Williams D. Efficacy of barbiturates in the treatment of resistant intracranial hypertension in severely head-injured children. *Pediatr Neurosci* 1989; **15** : 13-7.
- 14) Kasoff SS, Lansen TA, Holder D, Filippo JS. Aggressive physiologic monitoring of pediatric head trauma patients with elevated intracranial pressure. *Pediatr Neurosci* 1988; **14** : 241-9.
- 15) Skippen P, Seear M, Poskitt K, et al. Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head-injured children. *Crit Care Med* 1997; **25** : 1402-9.
- 16) Curry R, Hollingworth W, Ellenbogen RG, Vavilala MS. Incidence of hypo- and hypercarbia in severe traumatic brain injury before and after 2003 pediatric guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2008; **9** : 141-6.
- 17) Abend NS, Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Donnelly M, Clancy RR, Dlugos DJ. Impact of continuous EEG monitoring on clinical management in critically ill children. *Neurocrit Care* 2011; **15** : 70-5.
- 18) Topjian AA, Gutierrez-Colina AM, Sanchez SM, 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.
- 19) Skillman HE, Wischmeyer PE. Nutrition therapy in critically ill infants and children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; **32** : 520-34.

# 3 急性脳症全般に対する体温管理療法 (脳低温療法：目標体温 32～35℃，脳平 温療法：目標体温 36℃)

## 推奨

1. CQ1 を参照
2. CQ1 以外に小児の急性脳症における体温管理療法(脳低温・平温療法)の有効性に関する明確なエビデンスはない **推奨グレードなし**

## 解説

### 体温管理療法(脳低温療法：目標体温 32～35℃)の適応

小児急性脳症において脳低温療法の臨床効果に関する有効性と安全性を示した質の高い文献的エビデンスはない。今現在、脳低温療法に関する質の高いエビデンスがあるのは、成人の心室性不整脈に由来する院外心肺停止状態に関連した心肺蘇生後の急性脳障害および新生児の低酸素性虚血性脳症の2つのみである。

成人における院外心肺停止状態については、2002年に質の高い2本の論文報告がある。心肺停止状態より蘇生した273例を対象に、急性期に体温管理を行わない群と24時間以内の体内温度を32℃から34℃に保つ群とを比較し、半年後の死亡率に有意差が認められている<sup>1)</sup>。また、心停止より蘇生後に意識が戻らず脳障害を認めた77例の成人に対し、体温管理を行わない群と12時間33℃に保つ群で生命予後が改善している<sup>2)</sup>。同年、アメリカ心臓協会(American Heart Association：AHA)やヨーロッパ蘇生協会(European Resuscitation Council：ERC)は脳低温療法を成人における心肺停止状態から蘇生後の治療として推奨した。一方で、院外心停止をきたした小児38例に対し脳低温療法を実施した臨床研究では、その臨床効果は確認されなかった<sup>3)</sup>。

また、新生児の低酸素性虚血性脳症については2005年から2010年にかけて欧米、中国、オセアニアを中心に6つの大規模臨床試験が行われている。2009年に163例を対象とし直腸温33～34℃を目標温度に全身冷却を72時間実施したTOBY Trialでは18か月後の死亡または重度後遺症に有意差が認められた<sup>4)</sup>。またその後、小児期までの追跡調査でも認知能力の改善を認めている<sup>5)</sup>。2010年に100例を対象に選択的頭部冷却法で鼻咽腔を34±0.2℃に72時間実施したChina Study Groupにおいても18か月後の死亡率および重度後遺症に有意差を認めた<sup>6)</sup>。その後、2010年には国際蘇生連絡協議会(International Liaison Committee on Resuscitation：ILCOR)で新生児低酸素性虚血性脳症に対する脳低温療法が推奨されている<sup>7)</sup>。

その一方、小児急性脳症に対する脳低温療法の有効性を示した報告は症例報告レベルにとどまり、大規模の臨床研究論文はいまだ存在しない。佐治らは臨床的に急性脳症が疑われる症例に対する、デキサメタゾン併用の34℃を目標体温とした体温管理療法15例と36℃を目標体温とした体温管理療法単独(ステロイド併用なし)を行った10例で、Pediatric cerebral performance category(PCPC) scale(1：後遺症なし、2：軽度後遺症、3：中等度後遺症、4：重度後遺症、5：植物状態、6：脳死

もしくは死亡<sup>8)</sup>による退院時神経学的予後の中央値(範囲)は 34℃で 1(1-4), 36℃で 1(1-3), 合併症としての肺炎は 34℃ 1例(7%), 36℃ 1例(10%), 血液凝固障害は 34℃ 1例(7%), 36℃ 0例(0%)といずれも両群間で有意差を認めなかったことを報告した<sup>9)</sup>。Hoshida らによるけいれん重積型(二相性)急性脳症(AESD)診断確定例を対象に, late seizure が出現した後に 34.5 ± 0.5℃, 48 時間の体温管理療法(脳低温療法)を実施した 8 例と, おもにヒストリカルコントロールからなる通常管理 7 例を比較した検討では後遺症の頻度は体温管理療法実施例 8 例中 4 例, 通常管理例 7 例中 4 例と差はなかったが, 後のてんかん発症例の割合はそれぞれ 8 例中 0 例と, 7 例中 4 例で, 体温管理療法実施例で低かったことが報告されている<sup>10)</sup>。急性脳症は, 脳の機能障害に起因する様々な病態を包括する非常に広いスペクトラムを有する概念である。したがって, 小児急性脳症においては, その分類や重症度に応じた治療方法が選択されることが望ましい。症例によっては脳低温療法の導入による医学的な不利益性が利益性に対して上回る可能性も否定はできない。そのため現時点において, 本ガイドラインで脳低温療法をすべての急性脳症にルーチンに推奨する治療法とは位置付けない。

なお, 低体温療法の保険適用は「心肺蘇生後の患者に対して, 直腸温 35℃以下で 12 時間以上維持した場合に開始より 3 日間に限り算定できる」「重度脳障害患者の治療的低温の場合は算定できない」(令和 2 年度診療報酬点数表)とされ, 急性脳症に対する脳低温療法は保険適用外である。そのため小児患者の代理人となって意思決定を行う成人(多くの場合は親権者が保護者)に対して, 脳低温療法が保険適用外であることも含めて十分なインフォームド・コンセントを得ることが必要である。

### 体温管理療法(脳低温療法：目標体温 32～35℃)の方法

以上に示したように, 現時点で小児急性脳症に対する脳低温療法の明確なエビデンスは存在しない。しかし, 国内外のいくつかの施設においてすでに脳低温・平温療法が導入されている現状がある。小児に対する脳低温療法の方法については, 単一施設におけるプロトコル報告<sup>11)</sup>があるのみで, 標準的な実施法および安全性は確立していない。また, 脳低温療法において併用する薬剤も様々であり, 脳低温療法単独の臨床効果と併用薬を用いた場合の効果を比較検討した報告はない。

実際に小児急性脳症に脳低温療法を導入する際, 目標とする低体温の設定とその実施期間が問題となるが, 脳温を何度にも何時間保つのか明確なエビデンスはない。ヨーロッパ, オーストラリアで実施された多施設共同研究では, 心停止後に急性脳障害をきたした成人 950 例を対象とし, ランダムに目標管理体温を 33℃と 36℃に振り分け 6 か月後の予後を比較している。この検討では両群の生命予後に有意差が認められなかった<sup>12)</sup>。

小児の急性脳症に対し脳低温療法を実施する際には, 急性脳症の発生から脳低温療法を開始するまでのタイミングや安全性についても十分に検討する必要がある。小児の急性脳症では, 発病初期の様々な要因による脳神経細胞障害が重篤であればあるほど, より早期に二次性の遅発性エネルギー産生・利用障害, 神経細胞性浮腫, 脳血流灌流障害などを続発する危険性が高くなる。そのため重症の急性脳症においては病初期に有効な治療を施せる可能性のある期間(治療可能時間域: TTW)は非常に短いことが予測される。TTW に関する小児集中治療室(PICU)を有する国内の 10 施設で実施された報告がある。急性脳炎と急性脳症の小児を対象に 33.5～35℃に全身冷却装置を用い 48 時間の脳低温療法を実施した 43 例の報告(mild hypothermia 27 例, normothermia 16 例)では, 統計学的により早期に脳低温療法を実施することで神経学的予後が改善されると結論している<sup>13)</sup>。早期に脳低温療法を実施しながら予後不良の報告<sup>14)</sup>もあり, 適応症例の選別をいかに行うかが今後の課題となる。さらに, 本療法は高次医療施設ないし集中治療室レベルで行う治療法であるが, 小児における脳低温療法の安全性と副作用に関する知見も乏しい。

脳低温療法においては, PICU レベルの全身管理が必要なうえに, 症例によりステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン: mPSL), ガンマグロブリン大量療法, 各種抗けいれん薬の静注療法が併用される例が多い。そのため脳低温療法の臨床効果を確認するには, 脳低温療法単独の治療と

併用薬を用いた治療の臨床経過を2群に分けて検討することが必要となる。しかし、多くの論文報告でこの点に関する検討が不十分である。小児急性脳症においては臨床分類により内科的治療のみで予後良好な例も数多く存在することから、脳低温療法を選択する際には過剰診断に十分留意すべきである。今後、脳低温療法の効果と予後を判定するためにも、脳低温の効果か併存薬の効果かを客観的に評価するエビデンスの蓄積が望まれる。

### 体温管理療法(脳平温療法：目標体温 36°C)

上述のように脳低温療法の有用性が、複数の RCT で示されている病態は限られてはいるが、頭部外傷、脳卒中<sup>15)</sup>、蘇生後<sup>16)</sup>、蘇生後脳低温療法後<sup>17,18)</sup>など多くの神経集中治療の対象となる疾患で高体温は神経学的転帰不良に関連する。成人の蘇生後脳症後の脳低温療法の有用性を示した RCT では<sup>1)</sup>、対照としての平温管理群の体温管理が明記されておらず、一部の症例で高体温となっている可能性があった。その後、高体温を避けることを目標に対照群においても体温を厳密に管理する RCT が行われ、33°C 群と 36°C 群で神経学的転帰の差を認めないことが報告された<sup>12)</sup>。この結果は、脳低温療法が有効でないともいえるが、体温を厳密に平温に管理する脳平温療法も脳低温療法と同等の有効性があると解釈できる。さらにこの研究の post-hoc 解析では 33°C 群は 36°C 群に比べて循環抑制が強かったと報告されており<sup>19)</sup>、安全性に関しては、脳平温療法は脳低温療法よりも有害事象が少なかった。このような背景から近年は脳低温療法(therapeutic hypothermia)という用語に変わり、治療的に特定の体温に維持する体温管理療法(targeted temperature management)と表現されるようになった。小児蘇生後脳症に対しても脳低温療法と体温を厳密に平温に管理した方法を対照群とした RCT が行われ、両者の神経学的転帰には有意差を認めなかったことが示され<sup>3,20)</sup>、2019 年の PALS アップデートにおいては、32~34°C あるいは 36~37.5°C を目標とした体温管理療法が推奨されている<sup>21)</sup>。

急性脳症に対する 35~37°C を目標とした体温管理療法の効果に関する RCT はないが、これまでに 2 報のヒストリカルコホート研究がある<sup>22,23)</sup>。Nishiyama らは、clinical prediction rule により興奮毒性型急性脳症発症リスクが高いとされる、① 38.0°C 以上の発熱に伴う発作、② けいれん性てんかん重積状態(CSE)(60 分以上)or 発症 6 時間後 GCS < 15 or 片麻痺、③ AST < 90 U/L を満たした症例において、発症 24 時間以内に体温管理療法を実施した 23 例(34.5°C; 2005 年以前 7 例、36.0°C; 2006 年以降 16 例)と通常管理 34 例(38.5°C 以上でアセトアミノフェンによる解熱)の転帰を報告している<sup>22)</sup>。両群間の体温は発症 12 時間の時点から有意差を認め(36.3 ± 1.0°C vs 38.3 ± 0.9°C)、発症 1 か月時点で、体温管理療法実施群では全例後遺症を認めず、非実施群では 34 例中 10 例に後遺症を認め、8 例が現在では AESD に分類されるけいれん重積型急性脳症、1 例が難治頻回部分発作重積型急性脳炎(AERRPS)、1 例が heat stroke と最終診断されている。Murata らは 38°C 以上の発熱に伴うけいれん性てんかん重積状態で、① 6 時間以上続く意識障害、② 難治性てんかん重積状態、③ 刺激に反応しない脳波上の高振幅徐波のいずれかを満たした症例において、ステロイドパルス療法(mPSL)単独 10 例(2012 年以前)と、mPSL + 体温管理療法(36.0°C)(2013 年以降)10 例の転帰を比較している<sup>23)</sup>。体温管理療法は発症後 8 時間以内に導入され、後遺症は前者で 10 例中 4 例に認め、うち 3 例が AESD と診断、後者は全例後遺症なく回復し、体温管理療法群において、血圧低下、電解質・凝固異常など脳低温療法でみられる合併症は認めなかったと報告している。Nishiyama ら、Murata らの報告はいずれも臨床像、画像変化、後遺症による急性脳症の診断が確定する前に、発熱に伴うけいれん、意識障害患者で後遺症が残るリスクが高い症例を対象として、発症 6~12 時間以内に導入している症例が多い点に留意する必要がある。

また Tanaka らは、体温管理療法(36°C)を行った症例における転帰不良因子を検討している。73 例中 10 例が転帰不良であり、転帰不良と独立して関連する因子は発症 12 時間以内の AST 上昇(≥ 73 U/L)がみられることであった。AST 上昇はすでに臓器障害が進んでいることを示すのかもしれない<sup>24)</sup>。

なお、平温保持のため使用する体温管理システム(Arctic Sun™ など)の「使用目的又は効果」として「患者の体を冷却又は加温するために使用する」とされ、熱中症や偶発的低体温症などにおいても体温管理(平温保持)目的で臨床使用されている。急性脳症に対する35～37℃を目標とした体温管理療法(脳平温療法)は、35～37℃を目標とした体温管理療法(脳低温療法)同様に保険適用はないため、十分なインフォームド・コンセントを得ることが必要である。

### 小児急性脳症に対する体温管理療法実施の現状

最後に2021年10～12月に実施された小児急性脳症の施設アンケート(128施設、未発表データ)から急性脳症に対する体温管理療法の現状を記載する。2016年(「小児急性脳症診療ガイドライン2016」発刊前)と2021年を比べて、体温管理療法を実施する施設は31%から48%へと増えている。また、体温管理療法を行っている施設では脳低温療法(35℃以下)が減少(45%→20%)し、脳平温療法(36～37℃)が主体(55%→80%)となっている。

この背景には、体温管理療法において脳低温療法(目標体温32～35℃)が脳平温療法(目標体温36℃)より効果の面から優れているという証拠はなく<sup>9)</sup>、体温管理療法(脳平温療法：目標体温36℃)では体温管理療法(脳低温療法：目標体温32～35℃)で生じる合併症が少ない<sup>9,19,22,23)</sup>こと、体温管理療法(脳平温療法：目標体温36℃)の導入による医学的な不利益性が利益性に対して上回る可能性は想定されにくいことがあげられる。

### 参考にした二次資料

- a) 日本医療研究開発機構研究費(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「新型インフルエンザ等への対応に関する研究」班。インフルエンザ脳症の診療戦略。2018。 <https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/influenzaencephalopathy2018.pdf>

### 文献

- 1) Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 549-56.
- 2) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 557-63.
- 3) Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med* 2015 ; **372** : 1898-908.
- 4) Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 1349-58.
- 5) Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014 ; **371** : 140-9.
- 6) Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy : a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010 ; **157** : 367-72, 372.e1-3.
- 7) Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 11 : Neonatal resuscitation : 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010 ; **122**(Suppl 2) : S516-S538.
- 8) Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr* 1992 ; **121** : 68-74.
- 9) 佐治洋介, 永瀬裕朗, 青木一憲, ら。小児急性脳炎・脳症に対するデキサメサゾン併用脳低温療法の神経学的予後に対する有用性の検討。日本小児救急医学会雑誌 2011 ; **10** : 22-6.
- 10) Hoshida M, Yasudo H, Inoue H, et al. Efficacy of hypothermia therapy in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2020 ; **42** : 515-22.
- 11) Imataka G, Wake K, Yamanouchi H, Ono K, Arisaka O. Brain hypothermia therapy for status epilepticus in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014 ; **18** : 1883-8.
- 12) Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33℃ versus 36℃ after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013 ; **369** : 2197-206.
- 13) Kawano G, Iwata O, Iwata S, et al. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis : pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child* 2011 ; **96** : 936-41.
- 14) Imataka G, Wake K, Suzuki M, Yamanouchi H, Arisaka O. Acute encephalopathy associated with hemolytic uremic syndrome caused by Escherichia coli O157 : H7 and rotavirus infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015 ; **19** : 1842-4.
- 15) Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury : a

- comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008 ; **39** : 3029-35.
- 16) Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001 ; **161** : 2007-12.
  - 17) Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2013 ; **84** : 1734-40.
  - 18) Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation* 2013 ; **84** : 1056-61.
  - 19) Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33°C Versus 36°C after out-of-hospital cardiac arrest : a post hoc study of the target temperature management trial\*. *Crit Care Med* 2015 ; **43** : 318-27.
  - 20) Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al. Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N Engl J Med* 2017 ; **376** : 318-29.
  - 21) Duff JP, Topjian AA, Berg MD, et al. 2019 American Heart Association Focused Update on Pediatric Advanced Life Support : An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2020 ; **145** : e20191361.
  - 22) Nishiyama M, Tanaka T, Fujita K, Maruyama A, Nagase H. Targeted temperature management of acute encephalopathy without AST elevation. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 328-33.
  - 23) Murata S, Kashiwagi M, Tanabe T, et al. Targeted temperature management for acute encephalopathy in a Japanese secondary emergency medical care hospital. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 317-23.
  - 24) Tanaka T, Nagase H, Yamaguchi H, et al. Predicting the outcomes of targeted temperature management for children with seizures and/or impaired consciousness accompanied by fever without known etiology. *Brain Dev* 2019 ; **41** : 604-13.

