

第 3 章

全身管理と 脳低温・平温療法

第 3 章

全身管理と脳低温・平温療法

1 けいれん重積・遷延状態への対応

推奨

1. 治療の留意点：けいれん重積・遷延状態^{注1}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的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^{注2} **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：けいれん遷延状態・けいれん重積状態に対する経静脈的治療法の第一選択薬としてミダゾラ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，フェノバルビタール，レベチラセタムを急速静脈投与する **推奨グレード B**^{注3}．難治性けいれ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：ミダゾラム投与は適応外使用である(p. 41 参照)

注3：レベチラセタム静注はけいれん重積状態の治療としては適応外使用である

解説

けいれん重積・遷延状態の定義

けいれん重積状態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始める時期が，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¹⁻³⁾。

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⁴⁾。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^{1, 2)}。2015 年に公表された国際抗てんかん連盟によれば、「けいれん重積状態」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)両面を考慮した形となっている⁵⁾。しかし、本ガイドラインでは言葉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性けいれ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⁵⁾。

けいれん重積・遷延状態の治療の留意点

けいれ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。例えば 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^{6, 7)}。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。けいれん重積状態治療後の基礎的な評価としてバイタル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)^{8, 9)}、鼻腔投与(0.2 mg/kg)¹⁰⁾は有効で安全な緊急処置方法である。国内では現在適応外使用となるが、静脈ルートの確保が困難な状況ではその有用性は高い。使用する場合は筋注可能な 0.5% 注射液製剤を使用する。ミダゾラム筋

表 1 けいれん遷延状態・けいれん重積状態の薬物治療

静脈ルートの確保が困難な状況でのけいれん遷延状態に対する静脈ルートが確保できないときの非経静脈的治療法

来院時にミダゾラム 0.5% 注射液の投与：

- ・頬粘膜投与ないし鼻腔内投与 (0.5 mg/kg 最大量 10 mg)
- ・筋肉内注射 (0.1～0.35 mg/kg 最大量 10 mg)

注意：ミダゾラム 0.1% 注射液の使用は上記投与方法の場合は不適当である。

けいれん遷延状態・けいれん重積状態に対する経静脈的治療法

1) 第一選択：次の①②を選択する(適用量で止症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ジアゼパム 0.3～0.5 mg/kg 静注

注意：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。てんかん重積状態の適応をもつ静注用ミダゾラムの添付文書に記載されている適応年齢は修正在胎45週以上である。

2) 第二選択：次の①②③を選択する(副作用に注意していずれかの後に他の静注薬を追加使用してもよい)。

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)

③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)

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最近の報告がある。レベチラセタム静注はけいれ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抗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。

難治性けいれん重積状態に対する経静脈的治療法(原則として本ガイドライン第3章-2に記載されているように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管理下で施行する)

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

注は成人および小児においてロラゼパム静注(国内未発売)と同様の安全性と治療効果があり^{11,12)}。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¹³⁾。

ジアゼパム坐薬直腸内投与によるけいれ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。しかし、ジアゼパム坐薬0.5 mg/kgを小児の直腸内に投与した場合、15～30分間で有効域(150～300 ng/mL)に到達するため¹⁴⁾、来院前に行う治療の選択肢になりうる。

けいれん遷延状態・けいれん重積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¹⁵⁾。小児においてロラゼパム静注はけいれん遷延状態、けいれ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¹⁶⁾、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脈薬となっている^{2, 17-19)}。日本ではロラゼパムが使用できないため、静注薬の第一選択としてはジアゼパムとミダゾラムの適応使用が推奨される。日本におけるミダゾラムをけいれん遷延状態ないしけいれ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²⁰⁻²²⁾。

第二選択静注薬としては諸外国のガイドラインでも日本でもフェノバルビタールないしホスフェニトイン(ないしフェニトイン)が記載されている。ロラゼパムとレベチラセタ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²³⁾。

小児難治性けいれ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²⁴⁾、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えたと記載されている²⁵⁾。小児難治性けいれん重積症のジアゼパム、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^{26, 27)}。

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性けいれ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。稀であるが小児、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。米国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²⁸⁾。

1 注 意

ミダゾラムには筋注と静脈の両方が可能な 0.5% 静注製剤と静注のみが可能な 0.1% 静注製剤があり、各用途によって選択する。

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、体内蓄積効果のあるため回復に時間のかかる場合のあること、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。

文献検索式

- ▶ PubMed, 医中誌で, 1992 年 1 月から 2012 年 8 月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加えた。

- PubMed
 (“acute encephalopathy”[tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh]) AND status epilepticus Filters : English ; Japanese ; Child : birth-18 years
 検索結果 123 件
- 医中誌
 (((急性脳症/AL)and(てんかん重積状態/TH or(てんかん重積状態/TH or けいれん重積/AL))))and(PT=会議録除く and CK=胎児, 新生児, 乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)and SH=治療)
 検索結果 11 件

文献

- 1) Shorvon S. Status epilepticus : its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge : Cambridge University Press, 1994. (▶ レベル6)
- 2) 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** : 854-859. (▶ レベル6)
- 3) Lowenstein DH. The Management of Refractory Status Epilepticus : An Update. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 35-40. (▶ レベル6)
- 4) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001 ; **49** : 659-664. (▶ レベル4)
- 5) 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** : 1515-1523. (▶ レベル6)
- 6) 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** : 2802-2818. (▶ レベル6)
- 7) Smith KR, Kittler JT. The cell biology of synaptic inhibition in health and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2010 ; **20** : 550-556. (▶ レベル6)
- 8) 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** : 623-626. (▶ レベル2)
- 9) 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** : 205-210. (▶ レベル2)
- 10) 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. *Brit Med J* 2000 ; **321** : 83-86. (▶ レベル2)
- 11) Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012 ; **366** : 591-600. (▶ レベル2)
- 12) Welch RD, Nicholas K, Durkalski-Mauldin VL, et al. Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network Investigators. Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 254-262. (▶ レベル2)
- 13) 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** : 92-94. (▶ レベル2)
- 14) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, Shirai H. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev* 1986 ; **8** : 53-59. (▶ レベル4)
- 15) Hayashi K, Osawa M, Aihara M, 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** : 355-372. (▶ レベル4)
- 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** : 682-688. (▶ レベル2)
- 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** : 415-419. (▶ レベル6)
- 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.
<http://www.nice.org.uk/Guidance/CG137> (▶ レベル6)
- 19) Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M, TaskForce on Status Epilepticus of the ILAE Commission for European

- Affairs. The drug treatment of status epilepticus in Europe : consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 1277-1285. (▶レベル6)
- 20) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000 ; **22** : 239-242. (▶レベル4)
- 21) 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** : 484-490. (▶レベル4)
- 22) 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** : 304-309. (▶レベル4)
- 23) Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus : a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012 ; **259** : 645-648. (▶レベル2)
- 24) Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002 ; **17** : 106-110. (▶レベル3)
- 25) van Gestel JP, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingré M, Ververs FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005 ; **65** : 591-592. (▶レベル4)
- 26) 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** : 602-609. (▶レベル3)
- 27) Gilbert DL, Glauser TA. Complications and costs of treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children. *J Child Neurol* 1999 ; **14** : 597-601. (▶レベル3)
- 28) Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epileptics. *Neurocrit Care* 2012 ; **17** : 3-23. (▶レベル6)

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) PALS2010 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

脳梁膨大部脳症(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。PALS2010^{a)}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緊密な連携を行いつつ三次救急医療施設ないしそれに準ずる施設への適切な搬送を考慮する^{1,2)}。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_2 モニターないし呼気終末 CO_2 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^{a, b)}。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脳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、脳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。

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（可能であれば中心静脈血圧モニター、中心静脈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、1～10歳の小児では収縮期圧で $70 + \text{年齢} \times 2 \text{ mmHg}$ 、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。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用量を経時的に測定し評価するのに有用である。適宜施行する標準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、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血糖、電解質、BUN、クレアチニン、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、脳圧管理、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型輸液 20 mL/kg を $5 \sim 10$ 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 $5 \sim 10 \text{ mL/kg}$ を $10 \sim 20$ 分で静注することが推奨される。通常の1時間毎の維持輸液量(mL)の参考となる目安は 10 kg 以下なら $4 \times \text{体重(kg)}$ 、 $10 \sim 20 \text{ kg}$ 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 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^{a)}.

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施行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^{3,7)}. 脳灌流圧(脳灌流圧〈CPP〉=平均動脈圧〈MAP〉-頭蓋内圧〈ICP〉)をモニターされた場合, 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^{6,8)}.
- 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^{a)}.
- ③脳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⁹⁾. 頭蓋内圧が測定できる場合, 3% 食塩水を0.1~1.0 mL/kg/hr 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, 脳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¹⁰⁾. 血清Naが160 mEq/L を超えると血清クレアチニン値が2倍以上に上昇するとの報告¹¹⁾もあり, 腎機能に注意する.
- ④D- 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^{b)}. 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¹²⁾.
- ⑤グリセオール[®] 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^{c)}.
- 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^{13, 14)}, 小児急性脳症においても同様の期待がもたれる. けいれん重積状態で使用する場合は同様の用量を使用してよい.
- ⑦治療抵抗性を示す脳圧亢進に対する治療として過換気治療を行う場合は $PCO_2 = 25 \sim 30$ mmHg までにとどめ, 頭蓋内圧測定をすることを考慮する^{15, 16)}.

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ない. しかし, 脳波モニタリングは多くの患者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¹⁷⁾. 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予後悪化因子となる¹⁸⁾. 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施行することがある。

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者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⁶⁾。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⁶⁾。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⁶⁾。

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、 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、脳圧亢進、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 時間～6 時間毎、イブプロフェン 10 mg/kg/ 回を 6 時間～8 時間毎に投与する。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軽度脳低温管理を行う場合がある(第3章-3 脳低温・平温療法の適応と方法 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¹⁹⁾。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。

文献検索式

▶ PubMed, 医中誌で, 1992 年 1 月から 2012 年 8 月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。

- PubMed
acute encephalopathy" [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh])) AND (critical care OR ((whole [tiab] OR general [tiab]) AND (therapy [sh] OR care OR management))) Filters : English ; Japanese ; Child : birth-18 years
検索結果 154 件
- 医中誌
(((急性脳症 /AL) and (全身管理 /AL or 管理 /AL or ケア /AL))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児 (1 ~ 23 ヶ月), 幼児 (2 ~ 5), 小児 (6 ~ 12), 青年期 (13 ~ 18))
検索結果 89 件

文献

- 1) Pearson G, Shann F, Barry P, et al. Should paediatric intensive care be centralized? Trent versus Victoria. *Lancet* 1997 ; **349** : 1213-1217. (▶ レベル 6)
- 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** : 201-207. (▶ レベル 6)
- 3) Pfenninger J, Kaiser G, Lütsch J, Sutter M. Treatment and outcome of the severely head injured child. *Intensive Care Med* 1983 ; **9** : 13-16. (▶ レベル 4)
- 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** : 109-114. (▶ レベル 4)
- 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** : 648-656. (▶ レベル 4)
- 6) Kasoff SS, Lansan TA, Holder D, Filippo JS. Aggressive physiologic monitoring of pediatric head trauma patients with elevated intracranial pressure. *Pediatr Neurosci* 1988 ; **14** : 241-249. (▶ レベル 4)
- 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** : 119-125. (▶ レベル 4)
- 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** : 654-658. (▶ レベル 4)
- 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. (▶ レベル 2)
- 10) Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hyponatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000 ; **28** : 1136-1143. (▶ レベル 4)
- 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** : 1438-1440. (▶ レベル 5)
- 12) Brain Trauma Foundation ; American Association of Neurological Surgeons ; Congress of Neurological Surgeons ; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guideline for the management of severe traumatic brain injury. II Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma* 2007 ; **24** (Suppl 1) : S14-S20. (▶ レベル 6)
- 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** : 13-17. (▶ レベル 4)
- 14) Kasoff SS, Lansan TA, Holder D, Filippo JS. Aggressive physiologic monitoring of pediatric head trauma patients with elevated intracranial pressure. *Pediatr Neurosci* 1988 ; **14** : 241-249. (▶ レベル 4)
- 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** : 1402-1409. (▶ レベル 4)
- 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** : 141-146. (▶ レベル 4)
- 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** : 70-75. (▶レベル4)
- 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** : 215-223. (▶レベル4)
- 19) Skillman HE, Wischmeyer PE. Nutrition therapy in critically ill infants and children. *J Parenter Enteral Nutr* 2008 ; **32** : 520-534. (▶レベル4)

参考にした二次資料

- a) American Heart Association (AHA)/American Academy of Pediatrics (AAP). PALS Provider Manual. American Heart Association, 2010.
- b) Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al. American Academy of Pediatrics-Section on Neurological Surgery ; American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons ; Child Neurology Society ; European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care ; Neurocritical Care Society ; Pediatric Neurocritical Care Research Group ; Society of Critical Care Medicine ; Paediatric Intensive Care Society UK ; Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care, World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 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.

3 脳低温・平温療法の適応と方法

推奨

1. 小児の急性脳症における脳低温・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**
2. 小児急性脳症に対する脳低温・平温療法の方法は確立していない **推奨グレードなし**

解説

脳低温・平温療法の適応

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、半年後の死亡率に優位差が認められている¹⁾。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²⁾。同年、米国心臓協会(American Heart Association: AHA)や欧州蘇生協会(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。

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時間施行したTOBY Trialでは18か月後の死亡または重度後遺症に優位差が認められた³⁾。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⁴⁾。2010年に100例を対象に選択的頭部冷却法で鼻咽頭を34±0.2℃に72時間施行した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優位差を認めた⁵⁾。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

奨られている⁶⁾。

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未だ存在しない。院外心停止をきたした小児38例に対し脳低温療法を施行した臨床研究では、その臨床効果は確認されなかった⁷⁾。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。

脳低温・平温療法の方法

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既に脳低温・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ール報告⁸⁾があるのみで、標準的な施行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もない。

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か明らかなエビデンスはない。欧州、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優位差が認められなかった⁹⁾。こうした成人データを基にした知見より小児急性脳症の治療法の1つとして脳温ないし体温を36℃台に保つ治療法として脳平温療法ないし targeted temperature management (TTM) が近年、一部の施設で試みられている¹⁰⁾。しかし、現状では研究段階にとどまっており、TTMに関する明らかな有効性を示すエビデンスは得られていない。

一方、小児の急性脳症に対し脳低温療法を施行する際には、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、脳血流量の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(therapeutic time window: 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10の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施行した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施行することで神経学的予後が改善されると結論してい

る¹¹⁾。一方、早期に脳低温療法を施行しながら予後不良の報告¹²⁾もあり適応症例の選別を如何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反応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、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 over diagnosis に十分留意しなければならない。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。

1 適応外使用

脳低温療法の導入に際し、患者である小児はその時点で重篤な容態にあるためインフォームド・アセントを行うことは不可能である。そのため対象となる小児患者の代理者となって意思決定を行う成人(多くの場合は親権者か保護者)に対して脳低温療法の導入に先立ち十分なインフォームド・コンセントを行うことが必要である。

脳低温療法の保険適応上に記される登録傷病名の算定条件は、「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」とされ、また「重度脳障害患者の治療的低体温の場合は算定できない」と追記されている。したがって、保険適応として脳低温療法を行う小児急性脳症としては、「心肺停止後の蘇生後脳症」に限定される¹²⁾。

例えば、窒息、溺水、急性呼吸不全、急性心不全、けいれん重積状態、低酸素性脳症などを背景に心肺停止状態に陥り、蘇生後の二次性急性脳症にのみ算定が可能となる。

文献検索式

- ▶ PubMed. 医中誌で、年限を設けずに検索した。
- ▶ また重要と判断した文献をハンドサーチで検索した。

- PubMed
 (“acute encephalopathy” [tiab] OR (acute disease [mesh] AND brain diseases [mesh])) AND hypothermia, induced [mesh]
 Filters : English ; Japanese ; Child : birth-18 years
 検索結果 17 件
- 医中誌
 (((急性脳症 /AL) and ((脳低温療法 /TH or 脳低温療法 /AL)))) and (PT = 会議録除く and CK = 胎児, 新生児, 乳児 (1 ~ 23 カ月), 幼児 (2 ~ 5), 小児 (6 ~ 12), 青年期 (13 ~ 18))
 検索結果 41 件

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 : 549-556. (▶レベル2)

- 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** : 557-563. (▶レベル2)
- 3) Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 1349-1358. (▶レベル2)
- 4) Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al. TOBY Study Group. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014 ; **371** : 140-149. (▶レベル2)
- 5) Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, et al. China Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy : a multicenter randomized controlled trial in China. *J Pediatr* 2010 ; **157** : 367-372, 372.e1-3. (▶レベル2)
- 6) Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11 : Neonatal resuscitation : 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010 ; **122**(16 Suppl 2) : S516-S538. (▶レベル2)
- 7) Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al. THAPCA Trial Investigators. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med* 2015 ; **372** : 1898-1908. (▶レベル2)
- 8) 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** : 1883-1888. (▶レベル5)
- 9) Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013 ; **369** : 2197-2206. (▶レベル2)
- 10) Nishiyama M, Tanaka T, Fujita K, Maruyama A, Nagase H. Targeted temperature management of acute encephalopathy without AST elevation. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 328-333. (▶レベル4)
- 11) Kawano G, Iwata O, Iwata S, et al. Research Network for Acute Encephalopathy in Childhood. Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis : pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child* 2011 ; **96** : 936-941. (▶レベル4)
- 12) Imataka G, Wake K, Yamanouchi H, Ono K, 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** : 1842-1844. (▶レベル5)