

第2部
各論

2. 熱性けいれん 重積状態

CQ 2-1

2. 熱性けいれん重積状態

熱性けいれん重積状態の初期治療薬は何か

推奨

1. けいれん発作が5分以上持続している場合、ジアゼパムまたはミダゾラムの静注を行うか、静注が可能な施設に搬送する **グレード A**
2. いずれも呼吸抑制には注意をする **グレード B**

解説

てんかん重積状態の治療について、熱性けいれんに限った報告は少ないため、てんかんなどほかの原因も含めた小児の発作の初期治療で用いられる第一選択薬について検討した結果を記載する。なお、**総論 3** で述べたようにてんかん重積状態の持続時間の定義は30分よりも短くされる傾向があり、乳幼児においてはまだ十分なデータはないが、発作が5分以上持続している場合には薬物治療の開始を考慮すべきと考えられる。

また、けいれん発作の後に、強直した姿勢や体の一部の動き、眼球偏位が続いている場合には、焦点性発作(部分発作)が持続している可能性と発作後の症状の可能性がある^{1,2)}(▶いずれもレベル4)。ただし発作時脳波の記録なしで一般診療医が両者を鑑別するのは困難であり、発作が止まっていないと考えられれば抗てんかん薬の投与をすることはやむを得ないと考えられる。

第一選択薬で止まらない場合の治療薬については本学会にて作成中の「小児けいれん重積治療ガイドライン」にゆずるとして、本ガイドラインでは取り扱わなかった。

ジアゼパム静注

前方視的ランダム化比較試験で小児の発作に対するジアゼパム静注とミダゾラム鼻腔投与または筋注、ロラゼパム静注を比較した研究において、ジアゼパム 0.2~0.4mg/kg(体重)の静注で54~100%の発作は消失しており、熱性けいれんの報告では92%で発作が消失している^{3~6)}(▶いずれもレベル2)。Mahmoudian らは受診時に発作が持続している小児70人においてジアゼパム 0.2mg/kg 静注かミダゾラム 0.2mg/kg 鼻腔投与を行い、全例で10分以内に発作は止まり、同等の有効性があると報告している⁶⁾(▶レベル2)。Chamberlain らは10分以上発作が持続している小児24人にジアゼパム 0.3mg/kg(最大10mg)静注かミダゾラ

ム 0.2mg/kg(最大 7mg)筋注を行い、ジアゼパム静注群とミダゾラム筋注群それぞれ 1 人を除いて発作が消失したとしている⁴⁾(▶レベル2)。Appleton らは受診時に発作が持続している小児 86 人にジアゼパム 0.3～0.4mg/kg 静注(静脈ラインが確保できないときは注腸)かロラゼパム 0.05～0.1mg/kg 静注(静脈ラインが確保できないときは注腸)を行い、ジアゼパム静注では 54% の発作が 1 回の静注で消失、ロラゼパム静注では 70% の発作が 1 回の静注で消失し、ロラゼパムのほうが有効性は高かったと報告している³⁾(▶レベル2)。Lahat らは 10 分以上発作が持続している熱性けいれんの小児 44 人 52 機会にジアゼパム 0.3mg/kg(最大 10mg)静注かミダゾラム 0.2mg/kg(最大 10mg)の鼻腔投与を行い、ジアゼパム静注群 26 機会中 24 機会(92%)、ミダゾラム鼻腔投与群 26 機会中 23 機会(88%)で発作が消失したと報告している⁵⁾(▶レベル2)。

上記の報告において、発作持続以外でジアゼパム静注による呼吸抑制、徐脈などの副作用は認められていない^{3～6)}(▶いずれもレベル2)。

ミダゾラム静注

てんかん重積状態の適応が承認されたミダゾラム静注薬が 2014 年 12 月に発売された。小児の発作に対するミダゾラム静注の前方視的ランダム化比較試験は文献検索でみつからなかったため、後方視的な観察研究による報告について述べる。Hayashi らは小児のてんかん重積状態に対する後方視的な観察研究を行い、第一選択でミダゾラムの静注をした 70 人においては 74% の発作が消失したと報告している⁷⁾(▶レベル4)。吉川らはけいれん重積状態に対してミダゾラムの静注を行った小児の後方視的観察研究を行い、第一選択薬でミダゾラムの静注をした 42 機会のうち 35 機会(83%)で発作が消失したと報告している⁸⁾(▶レベル4)。

Hayashi らの報告では 10% の機会にミダゾラム静注によると考えられる呼吸抑制⁷⁾(▶レベル4)、吉川らの報告では 89 機会中 1 例で興奮状態、1 例で呼吸抑制が認められた⁸⁾(▶レベル4)。

静注以外の投与方法

日本においてはジアゼパムの注腸用液剤、ミダゾラムの鼻腔投与、口腔投与は市販されておらず、ミダゾラムの筋注も麻酔前投薬としての承認のみであるため、推奨としては記載しないが、海外からはエビデンスの高い報告が多く、解説を行う。なお、ジアゼパムの固形の坐薬は有効血中濃度に達するのが投与後約 30 分と報告されており⁹⁾(▶レベル4)、吸収に時間がかかり液剤と同等には扱えないことに注意していただきたい。

小児の発作に対するジアゼパム注腸とミダゾラム口腔投与の前方視的ランダム化比較試験では、両者の有効性や投与から発作が止まるまでの時間には有意差はなかったとの報告¹⁰⁾(▶レベル2)、またはミダゾラム口腔投与のほうが有効性が高いとの報告があ

る¹¹⁾(▶レベル2)。呼吸や循環合併症はミダゾラム口腔投与とジアゼパム注腸で有意な差はみられていない^{10,11)}(▶いずれもレベル2)。

ミダゾラム筋注とジアゼパム静注またはロラゼパム静注のランダム化比較試験では、ミダゾラム筋注はジアゼパム静注やロラゼパム静注と同等以上の有効性があると報告されている^{4,12)}(▶いずれもレベル2)。呼吸障害などの安全性はミダゾラム筋注とジアゼパム静注やロラゼパム静注で差はなかったと報告されている^{4,12)}(▶いずれもレベル2)。

ミダゾラム鼻腔投与とジアゼパム静注のランダム化比較試験では、病院到着から発作停止までの時間はミダゾラム鼻腔投与のほうが短かったとの報告⁵⁾(▶レベル2)、ミダゾラム鼻腔投与はジアゼパム静注と同等の効果があったとの報告がある⁶⁾(▶レベル2)。

システマティックレビューにおいても、ミダゾラムの鼻腔投与、筋注はジアゼパムの静注と同等の効果があり、早く投与ができるため早く効くことが報告されている^{13~15)}(▶いずれもレベル1)。またミダゾラム口腔投与はジアゼパム注腸と同等以上の効果があり、早く効くことが報告されている^{13~15)}(▶いずれもレベル1)。

以上から、ミダゾラムの鼻腔投与、口腔投与、筋注、ジアゼパムの注腸は静脈ラインが確保できていない小児における発作の治療として有効と考えられる。ただし、てんかん重積状態に適応のあるミダゾラム静注薬は10mg/10mLと希釈倍率が高く、投与総量が多くなるため鼻腔投与、口腔投与がしにくくなる可能性がある。鼻腔・口腔投与用製剤、注腸用製剤の臨床試験および市販、ミダゾラム筋注の適応拡大が期待される。

ジアゼパムの固形の坐薬は有効血中濃度に達するのが投与後約30分と報告されており⁹⁾(▶レベル4)、早急に発作を止める目的には向かないが、施設の体制や安全上から静注薬の使用が困難な場合はジアゼパム坐薬を使用しておくことで二次医療機関へ搬送する間に効果がみられる可能性がある。

なお、抱水クロラール坐薬と注腸用キットは日本において「静脈注射が困難なけいれん重積状態」の適応が認可されている。特に抱水クロラール注腸用キットは液剤を直接注腸できるので速効性が期待される。ただし、2014年12月時点においては軽症胃腸炎に伴うけいれん群発などに使用した報告はあるが、小児のてんかん重積の第一選択薬としての多数例の検討はまだみられない。

文献検索式

- PubMed
Status Epilepticus[majr]/drug therapy AND Anticonvulsants[mesh]
Filters : Clinical Trial ; Randomized Controlled Trial ; Systematic Reviews ; Publication date from 1983/01/01 to 2013/12/31 ; English ; Japanese ; Child : birth-18 years
Status Epilepticus AND midazolam
Status Epilepticus AND lidocaine
検索結果 457件
- 医中誌
((てんかん重積状態/TH)and((熱性けいれん/TH or 熱性けいれん/AL)))and(PT= 会議録除く)
検索結果 125件

- ▶ さらに検索された文献の参考文献や総説などから得られ、委員会で検討して重要と判断した文献も加えた。
- ▶ 文献は 2013 年 1 月に検索し、2013 年 3 月に追加検索を行った。

文献

- 1) Yamamoto N. Prolonged nonepileptic twilight state with convulsive manifestations after febrile convulsions : a clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia* 1996 ; **37** : 31-5.
- 2) Specchio N, Cusmai R, Volkov J, Montaldo P, Vigevano F. Occurrence of a prolonged nonepileptic motor status after a febrile seizure. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 1079-81.
- 3) 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.
- 4) Chamberlain JM, 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.
- 5) 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.
- 6) Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004 ; **5** : 253-5.
- 7) Hayashi K, Osawa M, Aihara M, et al. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatr Neurol* 2007 ; **36** : 366-72.
- 8) 吉川秀人, 山崎佐和子. 小児けいれん重積に対するミダゾラム静注療法の検討. てんかん研 2004 ; **22** : 180-5.
- 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) 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.
- 11) 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.
- 12) Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012 ; **366** : 591-600.
- 13) Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 : CD001905.
- 14) Sofou K, Kristjansdottir R, Papachatzakis NE, Ahmadzadeh A, Uvebrant P. Management of prolonged seizures and status epilepticus in childhood : a systematic review. *J Child Neurol* 2009 ; **24** : 918-26.
- 15) McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults : a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010 ; **17** : 575-82.

CQ 2-2

2. 熱性けいれん重積状態

熱性けいれん重積状態を起こした小児において 有用な検査は何か

推奨

1. 熱性けいれん重積状態を起こした小児において、意識の回復が悪い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 の再検査や脳波検査が有用である **グレード B**
2. 熱性けいれん重積状態を起こした小児においては、細菌性髄膜炎などの中枢神経感染症の鑑別のため髄液検査を考慮する **グレード B**
3. 熱性けいれん重積状態では発症後数日以内の頭部 MRI (T2 強調像, 拡散強調像) で海馬の高信号がみられることがあるが、これが将来の側頭葉てんかん発症の予測に役立つかはまだわかっていない **グレード C**

解説

けいれん重積状態で来院した患者において発熱がみられても、発熱はけいれん発作の結果である場合もあり、有熱時けいれんに限らず広くけいれん重積状態の原因を鑑別の念頭におく必要がある。そのため、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。ただし本 CQ では、それらを行った後の有熱時けいれんの重積発作における頭部画像、脳波、髄液検査に焦点をあてて解説する。

急性脳炎・脳症、細菌性髄膜炎の鑑別のための検査

発熱時の重積発作がみられる急性脳症が知られており、熱性けいれん重積状態との鑑別が重要である。Takanashi らが報告した「二相性けいれんと拡散低下を呈する急性脳症 (AESD)」では、発熱時の重積発作がみられたあとに、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、群発する。AESD では最初の重積発作がみられたときの頭部 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像で両側または片側の皮質下白質の高信号がみられる¹⁾(▶レベル4)。Yamanouchi らも前頭葉優位の皮質下白質に拡散強調像で高信号を示す急性脳症を「前頭葉を主として障害する乳幼児急性脳症 (AIEF)」として報告している²⁾(▶レベル4)。けいれん重積型急性脳症とよばれる急性脳症も同様の病態である。これらの報告から、熱性けいれん重積状態と考えられても意

識の回復不良，発作の再発がみられる場合は，初回頭部 MRI 検査が正常でも，頭部 MRI 検査の再度の撮像が有用である。

発熱時けいれん重積状態がみられる急性脳症では急性期の脳波検査で徐波やてんかん(性)放電(てんかん(性)発射)がみられる頻度は高く(16例中15例)，脳波検査も急性脳症の鑑別に有用と考えられる¹⁾(▶レベル4)。なお，熱性けいれんにおける脳波検査の有用性については CQ3-1 に記載されているので参照していただきたい。

CQ1-1 で述べたように単純型，複雑型を含め髄液検査は神経学的異常や髄膜刺激症状などを伴わない熱性けいれんでは通常は必要ではないと考えられるが，発熱に伴う重積発作では通常の熱性けいれんよりも細菌性髄膜炎の頻度が高いとの報告がある。Chin らの報告では，発熱時のけいれん重積状態を起こした 24 例中の 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³⁾(▶レベル4)。4 例中 1 例は水頭症に対する VP シャントが留置されている患者だったが，残りの 3 例は発症前は健常で髄膜刺激症状のみみられなかった。このことから熱性けいれん重積状態においては，全例で髄液検査が必要とはいえないが，重積発作でない熱性けいれんよりも髄液検査の適応を考慮してよいと考えられる。

熱性けいれん重積状態における脳波検査，頭部 MRI 検査，髄液検査

熱性けいれん重積状態とのちの側頭葉てんかんの発症の関連には多くの議論があり，側頭葉てんかん発症の予測に役立つかを検討するために熱性けいれん重積状態における脳波検査や頭部 MRI 検査の検討がされている。米国では FEBSTAT study とよばれる熱性けいれん重積状態のみられた 199 例の前方視的多施設共同研究が行われており，脳波検査や頭部 MRI 所見についての報告がある。ただし，側頭葉てんかん発症の予測に役立つかには長期間の経過観察が必要で，まだ結論は出ていない。

熱性けいれん重積状態を起こした後，数日以内の頭部 MRI 検査(T2 強調像，拡散強調像)で海馬の高信号がみられることがあるが，所見がみられる頻度は報告により 2～64% と開きがある^{4～8)}(▶いずれもレベル4)。この頻度の違いは撮像時期，撮像方法(T2 強調像，拡散強調像)，画像の評価基準，発作の持続時間などの違いによるかもしれない。FEBSTAT study では 30 分以上の熱性けいれん重積状態がみられた小児 199 例中 22 例(11%)で発作後 72 時間以内の T2 強調像で海馬の高信号がみられた⁸⁾(▶レベル4)。また海馬の形成異常は 199 例中 20 例でみられ海馬の回転異常が 15 例と最も多かった⁸⁾(▶レベル4)。Natsume らの報告では 30 分以上の熱性けいれん重積状態の 5 日以内の拡散強調像で 12 例中 3 例(25%)に片側海馬の高信号がみられた⁴⁾(▶レベル4)。Provenzale らの報告では 30 分以上の熱性けいれん重積状態の 72 時間以内の T2 強調像で 11 例中 7 例(64%)に海馬の高信号がみられた⁶⁾(▶レベル4)。Hesdorffer らの報告では 15 分以上の熱性けいれんの 72 時間以内の頭部 MRI 検査で 21 例中 7 例で皮質下構造の高信号などを含む異常がみられた⁵⁾(▶レベル4)。一方で Tanabe らの報告では 15 分以上の熱性けいれん 52 例で 1 週間以内に頭部 MRI 検査を行い 1 例でのみ T2 強調像，FLAIR 像で片側海馬の高信号がみられた⁷⁾(▶レベル4)。ただし，これらの所見が将来

の側頭葉てんかん発症の予測という臨床的な有用性を持つかはまだ明らかでない。

30分以上の熱性けいれん重積状態の後72時間以内の脳波検査で199例中90例(45%)に異常がみられると報告されている⁹⁾(▶レベル4)。多くみられる脳波検査所見は局在性の徐波(199例中47例)、局在性の背景活動抑制(199例中25例)で、特に側頭部に認められやすい。てんかん放電は13例(6.5%)にみられた。局在性徐波は焦点性発作(部分発作)やT2強調像で海馬の高信号のある患者でみられやすく、局在性抑制もT2強調像で海馬の高信号のある患者でみられやすかった。

熱性けいれん重積状態における髄液検査がFEBSTAT studyにおいて136例で行われ、細胞数が4/mm²以上のことは7%、髄液蛋白が60mg/dLより高かったのは2.3%のみと報告されている¹⁰⁾(▶レベル4)。熱性けいれん重積状態において髄液細胞数や蛋白が増加することはまれであり、髄液検査所見は急性脳炎、髄膜炎との鑑別に有用と考えられる。

文献検索式

- PubMed
status epilepticus[majr] AND seizure, febrile[mesh]
Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2013/12/31 ; English ; Japanese
(status epilepticus OR prolonged febrile seizure) AND child AND (meningitis OR encephalitis OR encephalopathy) AND (MRI OR EEG OR lumbar puncture OR cerebrospinal fluid)
prolonged febrile seizure AND child AND (MRI OR EEG)
検索結果 336件
- 医中誌
((てんかん重積状態/TH)and((熱性けいれん/TH or 熱性けいれん/AL)))and(PT= 会議録除く)
熱性けいれん重積 and 急性脳症 and 脳波
検索結果 154件

▶さらに検索された文献の参考文献や総説などから得られ、委員会 で検討して重要と判断した文献も加えた。
▶文献は2013年1月に検索し、2014年3月に追加検索を行った。

文献

- 1) Takanashi J, Oba H, Barkovich AJ, et al. Diffusion MRI abnormalities after prolonged febrile seizures with encephalopathy. *Neurology* 2006 ; **66** : 1304-9 ; discussion 291.
- 2) Yamanouchi H, Kawaguchi N, Mori M, et al. Acute infantile encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* 2006 ; **34** : 93-100.
- 3) Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005 ; **90** : 66-9.
- 4) Natsume J, Bernasconi N, Miyauchi M, et al. Hippocampal volumes and diffusion-weighted image findings in children with prolonged febrile seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007 ; **186** : 25-8.
- 5) Hesdorffer DC, Chan S, Tian H, et al. Are MRI-detected brain abnormalities associated with febrile seizure type? *Epilepsia* 2008 ; **49** : 765-71.
- 6) Provenzale JM, Barboriak DP, VanLandingham K, MacFall J, DeLong D, Lewis DV. Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; **190** : 976-83.
- 7) Tanabe T, Hara K, Shimakawa S, Fukui M, Tamai H. Hippocampal damage after prolonged febrile seizure : one case in a consecutive prospective series. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 837-40.
- 8) Shinnar S, Bello JA, Chan S, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children : the FEBSTAT study. *Neurology* 2012 ; **79** : 871-7.
- 9) Nordli DR, Jr. , Moshe SL, Shinnar S, et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus : results of the FEBSTAT study. *Neurology* 2012 ; **79** : 2180-6.
- 10) Frank LM, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Cerebrospinal fluid findings in children with fever-associated status epilepticus : results of the consequences of prolonged febrile seizures (FEBSTAT) study. *J Pediatr* 2012 ; **161** : 1169-71.