

第2部
各論

4. 治療(1)

発熱時の ジアゼパム坐薬

CQ4-1

4. 治療(1) 発熱時のジアゼパム坐薬

熱性けいれんの既往がある小児において 発熱時のジアゼパム投与は必要か. 適応基準は何か

推奨

1. 熱性けいれんの再発予防の有効性は高い. しかし副反応も存在し, ルーチンに使用する必要はない **グレード C**
2. 以下の適応基準 1) または 2) を満たす場合に使用する **グレード B**
適応基準
 - 1) 遷延性発作(持続時間 15 分以上)
 - 2) 次の i~vi のうち二つ以上を満たした熱性けいれんが二回以上反復した場合
 - i. 焦点性発作(部分発作)または 24 時間以内に反復する
 - ii. 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常, 発達遅滞
 - iii. 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴
 - iv. 12 か月未満
 - v. 発熱後 1 時間未満での発作
 - vi. 38°C 未満での発作

解説

発熱時のジアゼパム投与の必要性

発熱時のジアゼパム投与の必要性に関しては, その有効性と副反応の出現頻度およびその程度を鑑みて検討する必要がある. また, 予防で使用するジアゼパム挿肛にあたっての剤形はわが国(坐薬)と海外とで異なる点を鑑みる必要があるが, 本項ではジアゼパムとして議論を進め, 参照した論文の剤形が異なる(挿肛用水溶液, 挿肛用ジェル, 内服薬)場合もあることをあらかじめお断りしておく.

まず有効性についてであるが, Knudsen らの検討では, 38.5°C 以上の際にジアゼパム坐薬の使用により, 再発率は 6 か月時点で 11%, 12 か月時点で 15~16% であるとされ, この結果はフェノバルビタールの予防内服とほぼ同等(各々 9.0%, 15~16%)の有効性であった. この結果からジアゼパム坐薬の使用はフェノバルビタールの予防内服と同等の発現率の低さであると結論づけられている¹⁾(▶レベル3). またほかの検討では, 体温が 38.5°C 以下になるまで, 12 時間ごとにジアゼパム坐薬 5mg を投与することで, 18 か月時点での再発

率が12%と無治療群の39%と比較して有意に再発率を減少させると報告されている²⁾(▶レベル4)。さらに、投与方法は異なるものの、8時間ごとにジアゼパム0.33mg/kgを経口投与させることで、再発率を44%減少させるとも報告されている(RR 0.56, 95% CI 0.38~0.81)³⁾(▶レベル3)。

一方、安全性については、8時間ごとのジアゼパム0.33mg/kg経口投与による中等度副反応出現率が40%であったのに対し、ジアゼパム経口投与による呼吸抑制の出現率は低かった(0.7%未満)と報告されている³⁾(▶レベル3)。しかし、一方でジアゼパムの間欠投与により、25~30%で失調、不活発、易刺激性などを、5.0%で言語障害、抑うつ、睡眠障害を認めたと報告し、135名中3名(2.2%)が投与を中止せざるを得なくなったとも報告している³⁾(▶レベル3)。

以上より、発熱時のジアゼパム坐薬の使用は熱性けいれんの再発を有意に減少させるものの、その副反応も存在することから、一定の適応のもとで使用することが推奨される。しかし、この適応は熱性けいれんの再発予防を目的としており、てんかんの発症予防や発達予後の改善ではない点に留意する必要がある。

発熱時のジアゼパム投与の適応基準

単純型熱性けいれんへの治療適応には、単純型熱性けいれんの反復によるてんかん発症、中枢神経系への傷害として認知面への影響があるかが重要である。

はじめに、てんかん発症のリスクであるが、Nelsonらは神経学的に異常がなく、てんかんの家族歴を有さない単純型熱性けいれん児のてんかん発症は7年間でわずか0.9%と報告している⁴⁾(▶レベル3)。また25年間と観察期間を長くした検討では、てんかん家族歴を有する複数の単純型熱性けいれん児でのてんかん発症は2.4%であり、一般人口の2倍でしかなかったとも報告されている⁵⁾(▶レベル3)。

次に単純型熱性けいれんを反復した際の認知機能へ与える影響は、米国と英国での二つの大規模研究が報告されており、いずれも単純型熱性けいれん反復と認知・学習能力とで有意な関連は認められなかったとしている。431人を対象に米国で検討を行ったEllenberらによれば、知的能力に差はなかったとしている⁶⁾(▶レベル3)。また英国でのVerityらも303人を対象に検討を行い、熱性けいれん前に神経学的異常を有さない児では健常児と比較して学習能力に相違なしと結論づけている⁷⁾(▶レベル3)。

最後に、単純型熱性けいれんで誤嚥などによる死亡危険率であるが、死亡率に関する研究自体がないものの、これまでに死亡例の報告はなく、生命リスクは極めて低いことが推察される。唯一、単純型熱性けいれんの反復による影響として、熱性けいれんの再発があげられる。

これらの結果より、無治療群における熱性けいれんの再発率は39%(比較的最近の報告でも24.2~40.4%と従来の報告と同様)と半分にも満たないことより、多くの患者では予防投薬をしなくても再発はない。さらに単純型熱性けいれんは熱性けいれんの再発を除け

ば、熱性けいれんそのものの有害事象はなく、てんかん発症率も極めて少なく、単純型熱性けいれんを反復しても、学習上問題をきたす根拠もなく、中枢神経系に障害をきたす根拠もない。上記の点を鑑みて、ジアゼパムの間欠投与は熱性けいれんの再発率を確かに減少させるが、副反応出現によるデメリットと比較して、単純型熱性けいれんを反復するデメリットは小さい。

よって、発熱時のジアゼパム投与の適応として複雑型熱性けいれんをはじめとする一定の適応のもとで行われることが推奨される。まず複雑型熱性けいれん、特に遷延性発作は脳障害の発生や生命危機の点を鑑みた対応が必要になる。けいれん重積状態の定義はまだ議論の余地があるものの、30分以上を重積とした DeLorenzo らの検討で、重積群では30分未満の非重積群と比較して有意に死亡率が高い(重積群の19%に対し、非重積群では3%)と報告されている⁸⁾(▶レベル3)。これらの検討からも、複雑型熱性けいれんの中なかでも遷延性発作が認められた際は以後予防をはかることが必要になってくると考えられ、この項目は別に掲げる必要があると考えられる。そのほかの適応基準については、Berg らの報告^{9,10)}(▶いずれもレベル3)をはじめとして Pavlidou ら¹¹⁾(▶レベル3)や El-Radhi ら¹²⁾(▶レベル3)の研究から、家族歴や年齢、発熱経過時間に関する危険因子をもとに、Sugai は警告因子をてんかん発症関連因子と熱性けいれん再発予測因子の二つにわけ、各々の因子を提唱している¹³⁾(▶レベル4)。また、Graves らも同様に因子を二つにわけ、それらをもとにジアゼパム投与の適応基準を提唱している¹⁴⁾(▶レベル4)。なお、発作時の体温に関して、低熱性(38℃未満)は熱性けいれんの定義に厳密には該当しないものの、発熱に関連した発作であることからほかの研究では熱性けいれんに含めて検討を行っており、熱性けいれん再発予測因子としてあげられている¹⁵⁾(▶レベル3)。

以上より、下記適応基準を推奨する。

1) 遷延性発作(持続時間 15 分以上)

または

2) 次の i～iv のうち、二つ以上を満たした熱性けいれんが二回以上反復した場合

- i. 焦点性発作または 24 時間以内に反復する
- ii. 熱性けいれん出現前より存在する神経学的異常、発達遅滞
- iii. 熱性けいれんまたはてんかんの家族歴
- vi. 12 か月未満
- v. 発熱後 1 時間未満での発作
- iv. 38℃未満での発作

なお、上記適応基準は通常発熱時(感染時)を想定したものであり、それ以外の発熱時(予防接種後)については CQ8-2 を参照されたい。

しかしながら、医療機関の体制は地域で異なり、また家族の不安・心配の程度も各々異なるため、これらを鑑みた対応を考慮する必要がある。

文献検索式

- PubMed
febrile seizure/drug therapy[Majr] AND diazepam/therapeutic use [MH] AND antiepileptics/therapeutic use [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983/01/01" [DP] : "2013/12/31" [DP])
検索結果 55 件
- 医中誌
(熱性けいれん /TH or 熱性けいれん /AL) and 治療 /AL and ジアゼパム /AL and 抗てんかん薬 /AL and (PT- 症例報告除く) and (PT- 会議録除く) and (PT- 原著論文, 総説) and (PDAT// : 2013/12/31)
検索結果 92 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

- 1) Knudsen FU, Vestermark S. Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions : A prospective, controlled study. *Arch Dis Child* 1978 ; **53** : 660-3.
- 2) Knudsen FU. Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *J Pediatr* 1985 ; **106** : 487-90.
- 3) Rosman NP, Colton T, Labazzo J. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993 ; **329** : 79-84.
- 4) Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978 ; **61** : 720-6.
- 5) Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987 ; **316** : 493-8.
- 6) Ellenberg JH, Nelson KB. Febrile seizures and later intellectual performance. *Arch Neurol* 1978 ; **35** : 17-21.
- 7) Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II. Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *BMJ* 1985 ; **290** : 1311-5.
- 8) DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999 ; **40** : 164-9.
- 9) Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997 ; **151** : 371-8.
- 10) Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992 ; **327** : 1122-7.
- 11) Pavlidou E, Tzitziridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev* 2008 ; **30** : 7-13.
- 12) El-Radhi AS. Lower degree of fever at the initial febrile convulsion is associated with increased risk of subsequent convulsions. *Eur J Paediatr Neurol* 1998 ; **2** : 91-6.
- 13) Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan : An overview. *Brain Dev* 2010 ; **32** : 64-70.
- 14) Graves RC, Oehler K, Tingle LE. Febrile seizures : risks, evaluation, and prognosis. *Am Fam Physician* 2012 ; **85** : 149-53.
- 15) Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002 ; **17** (suppl 1) : 45.

CQ4-2

4. 治療(1) 発熱時のジアゼパム坐薬

発熱時のジアゼパムの投与量，投与方法，投与対象期間および使用上の注意事項は何か

推奨

1. 37.5℃を目安として，1回 0.4～0.5mg/kg(最大 10mg)を挿肛し，発熱が持続していれば8時間後に同量を追加する **グレードB**
2. 鎮静・ふらつきなどの副反応の出現に留意し，これらの既往がある場合は少量投与にするなどの配慮を行いつつ注意深い観察が必要である．使用による鎮静のため，脳炎・脳症の鑑別が困難になる場合があることにも留意する **グレードB**
3. 最終発作から1～2年，もしくは4～5歳までの投与がよいと考えられるが明確なエビデンスはない **グレードC**

解説

ジアゼパムの投与量および投与方法

予防で使用するジアゼパム挿肛にあたっての剤形はわが国(坐薬)と海外とで異なる点を鑑みる必要があるが，本項ではジアゼパムとして議論を進め，参照した論文の剤形が異なる(挿肛用水溶液，挿肛用ジェル，内服薬)場合もあることをあらかじめお断りしておく。

投与量や投与方法に関する検討は少なく，多くの報告がRosmanらの検討をもとに行っている。Rosmanらは0.33mg/kgのジアゼパムを8時間ごとに48時間まで経口投与するプロトコルにより熱性けいれんの再発を44%減少させたと報告している¹⁾(▶レベル3)。しかし，Autretらは再発群がジアゼパム投与群で16%であったのに対し，プラセボ群では19.5%であり差はなかったと報告した²⁾(▶レベル3)。この相違の理由としてAutretらのジアゼパム投与量が0.2mg/kgと低用量であったことが指摘されている。そのため，再発予防としてジアゼパムを十分量投与することが有効であるとの報告がなされた²⁾(▶レベル3)。その他の投与量に関してはKnudsenらの報告³⁾(▶レベル3)をはじめ，多くが0.5mg/kgでの検討を行っている。一方，剤形の違いよりジアゼパム坐薬の投与量や投与間隔などの投与方法を示す際の基礎データとして海外のデータではなく，日本のデータを用いる必要がある。Minagawaraらは0.5mg/kgでの検討を行い，1回量0.5mg/kgのジアゼパム坐薬を投与すれば15分で治療域濃度に達して維持され，8時間後に同量を投与すると初回投与後24時間は

この濃度を維持できると報告している⁴⁾(▶レベル4)。また、Fukuyama らが先に示した「熱性けいれんの指導ガイドライン」に基づく治療指針においても、ジアゼパムの坐薬または経口薬の容量設定として0.4~0.5mg/kgが推奨されている⁵⁾(▶レベル4)。以上より、再発予防としての投与量は十分量にすべきであると考えられ、さらにジアゼパム坐薬の添付文書でも投与量を「通常0.4~0.5mg/kg」としていることより^{a)}、従来の最低用量に合わせ0.4~0.5mg/kgと設定した。また、三浦らの検討から8時間後に追加投与を行えば、ジアゼパム濃度は36~48時間治療域内に保たれることが判明しており⁶⁾(▶レベル3)、24時間後の追加投与は必要と認めた場合(発熱48時間以降にけいれんを認めた既往があるなど)に使用することが推奨される。しかし、投与量を十分量とすることで、鎮静・ふらつきなどの副反応の出現率は高まることも予想され、鎮静・ふらつきなどの副反応の出現に留意し、これらの既往がある場合は少量投与(0.3mg/kgでも可)にするなどの配慮を行いつつ注意深い観察と脳炎・脳症の観察が困難になる可能性に留意することが必要と考えられる。しかしながら、熱性けいれんは発熱後24時間以内に生じることが圧倒的に多いため、発熱後24時間を予防することが重要であるが、わが国で行われているジアゼパム坐薬0.5mg/kgを8時間ごと2回投与するだけで薬理的には24時間の予防効果が得られる一方で、欧米で行われている発熱期間中の8時間ごとあるいは12時間ごとの反復投与では、ジアゼパムの蓄積に加えて活性型主要代謝産物のN-desmethyl-diazepamが蓄積するため、これらによる鎮静・ふらつきなどの副反応が強くなる可能性があるのに対し、わが国での8時間ごと2回の投与では前述の欧米の投与法に比べて、ジアゼパムとN-desmethyl-diazepamの蓄積が少なく、鎮静・ふらつきなどの副反応が軽減され、脳炎・脳症の観察においてもメリットになるとの意見もある^{4,6)}(▶いずれもレベル5)。

ジアゼパムの投与時期の体温

ジアゼパム坐薬投与時期の体温の目安について、体温別の検討を行っている報告はない。ジアゼパム坐薬投与にあたり、「発熱時」とするのが一般的であるが、体温何℃以上をもって「発熱時」と判断するかは、患者ごとに異なることが想定される。「発熱」とみなす体温の目安については個々の患者の平熱を鑑みた設定が求められるが、感染症法では37.5℃以上を「発熱」と定められている点およびジアゼパム坐薬の添付文書でも「37.5℃以上を目安に」と明記されている。さらにジアゼパム坐薬を直腸内に投与すると有効血中濃度に到達するのに15分(~30分)かかるため、予防という観点からは発熱早期の使用が求められる。以上の点などから、本項と同様に「37.5℃以上」に設定した。しかし、記載した通り、この体温は「目安」であることに留意することが必要である。

ジアゼパムの投与対象期間

いつまで続けるかについては、発熱時のジアゼパム投与の継続期間について、まとまった報告はないのが現状である。しかし、熱性けいれんを反復する時期は初回発作から1年以内が70%(もしくは75%)、2年以内が90%と報告されている^{6,7)}(▶いずれもレベル3)。また、

熱性けいれんの定義として年齢上限が満5歳である点も参考になる。Fukuyamaらや Sugai は2年間または4～5歳までの使用を推奨している^{5,9)}(▶いずれもレベル4)。以上から、本ガイドラインにおけるジアゼパムの予防投与を行う期間の推奨は、最終発作から1～2年、もしくは年齢として4～5歳までの投与がよいと考えられるが、明確なエビデンスはないとした。

なお、ジアゼパム坐薬挿入後排泄された場合は、挿入後の経過時間に応じて適宜再投与を考慮する。

文献検索式

- PubMed
febrile seizure/drug therapy[Majr] AND diazepam/therapeutic use [MH] AND antiepileptics/therapeutic use [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983/01/01" [DP] : "2013/12/31" [DP])
検索結果 55件
- 医中誌
(熱性けいれん /TH or 熱性けいれん /AL) and 治療 /AL and ジアゼパム /AL and 抗てんかん薬 /AL and (PT- 症例報告除く) and (PT- 会議録除く) and (PT- 原著論文, 総説) and (PDAT// : 2013/12/31)
検索結果 92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

- 1) Rosman NP, Colton T, Labazzo J. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993 ; **329** : 79-84.
- 2) Autret E, Billard C, Bertrand P, Motte J, Pouplard F, Jonville AP. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990 ; **117** : 490-4.
- 3) Knudsen FU. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. *Arch Dis Child* 1979 ; **54** : 855-7.
- 4) 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.
- 5) Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C, Miura H, Hara M. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain Dev* 1996 ; **18** : 479-84.
- 6) 三浦寿男. 熱性けいれんの治療・管理. 小児臨 2002 ; **55** : 53-8.
- 7) Camfield CS, Camfield PR, Neville BG. Febrile seizures. In : Engel Jr J, Pedley TA, eds. *Epilepsy : A comprehensive textbook*. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008 : 659-64.
- 8) Knudsen FU. Febrile convulsions. In : Dam M, Gram L, eds. *Comprehensive epileptology*. New York : Raven Press, 1990 : 133-43.
- 9) Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan : An overview. *Brain Dev* 2010 ; **32** : 64-70.

参考にした二次資料

- a) ジアゼパム坐薬(ダイアップ®)薬品説明添付文書