

CQ3

けいれん発作が持続しているが、静脈ルートがとれなかった場合、どのような対処があるか

推奨

1. 適応外使用であるが、ミダゾラム筋肉内注射・鼻腔内・頬粘膜投与は有効で安全性が高い。ジアゼパム直腸内投与も有効で安全性が高い **推奨グレード B**

投与量

• ミダゾラム製剤

- ▶ 筋肉内注射・鼻腔内・頬粘膜投与にはミダゾラム[®]、ドルミカム[®](10 mg/2 mL)を用いる。筋肉内注射では適応症が、鼻腔内・頬粘膜投与では適応症・投与方法ともに適応外使用となることに留意する必要がある。
- ▶ 静注用にはミダフレッサ[®](10 mg/10 mL)を用いる。しかし、筋肉内注射や鼻腔内・頬粘膜投与は適応外の使用方法となり、発作消失に必要な量を使用するためには投与量が多くなってしまいうため推奨されない。特に鼻腔内・頬粘膜投与では、投与自体により呼吸状態の悪化が危惧される。

• ジアゼパム直腸内投与

- ▶ 日本では直腸内投与(注腸)剤型の市販品はなく、既存のジアゼパム注射製剤(セルシン[®]、ホリゾン[®]など)を適応外使用として、初回量として0.3~0.5 mg/kgを原液で緩徐に直腸内に注入する方法がとられている。

解説

乳幼児では静脈ルートが確保できない場合も少なくない。その場合は、日本では適応外使用となるが、ミダゾラム(MDL)頬粘膜投与(0.2~0.5 mg/kg)、鼻腔内投与(0.2 mg/kg)、筋肉内注射(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注射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¹⁻⁸⁾。一方、海外では、MDL 頬粘膜投与製剤や DZP 直腸内投与製剤は家庭での使用可能な製剤として認可されており、病院内治療のみならず病院前治療としても行われている(CQ1 参照)。Brigo らによるシステマティックレビューでは、MDL の非静脈内投与(筋肉内注射・鼻腔内・頬粘膜投与)は DZP 静注あるいは直腸内投与と同等の発作消失効果を

示し、副作用も同等であると結論付けている⁸⁾。副作用は血圧低下、呼吸抑制、易刺激性などベンゾジアゼピン系薬剤に共通である。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している。用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。

ミダゾラム非静脈内投与：筋肉内注射・鼻腔内・頬粘膜投与

けいれん重積発作に対し、静脈注射以外のMDL投与が欧米を中心に行われてきた。筋肉内注射については、小児48例(発作は69機会)に対し、0.2 mg/kgを筋注射し、64機会(93%)で発作消失が得られ、臨床的に有意なバイタルサインの変化を認めなかった⁹⁾。鼻腔内投与では、小児20例(20機会)に対し、0.2 mg/kgを鼻腔内に投与し、19機会(95%)で5分以内(平均3.5分)に発作消失が得られ、60分以内の発作再発は認められなかった¹⁰⁾。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。

Brigoらは、MDLの非静脈内投与(筋肉内注射・鼻腔内・頬粘膜投与)について、DZP静脈内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、前方視的ランダム化比較試験19報告においてメタ解析を行った⁸⁾。その結果、MDL非静脈内投与はDZP静脈内投与もしくは直腸内投与と同等の発作消失効果を示し、副作用も同等であると結論付けている。また、病院到着から薬剤投与までの時間、病院到着から発作消失が得られるまでの時間は、MDLの非静脈内投与のほうが、DZP静脈内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の非静脈内投与について、DZP静脈内投与と比較し、投与経路別に複数の前方視的ランダム化比較試験が採用されている(鼻腔内投与：4報告、頬粘膜投与：2報告、筋肉内注射：3報告)。すべての投与経路においてMDL投与群はDZP静脈内投与群と比較して、発作消失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、病院到着から発作消失までの時間はより短いことが示されている。

以上から、多数例でのランダム化比較試験はないものの、いずれの投与経路においてもけいれん重積発作に対する有効性、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。また、投与経路間についてのランダム化比較試験はないが、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、発作消失に関して同等の効果を有すると結論付けている¹¹⁾。日本では症例報告と少数例におけるMDL鼻腔内投与の報告のみである^{12, 13)}。

ジアゼパム直腸内投与

欧米にはDZPの注腸製剤がある。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¹⁴⁾。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, 15)}。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、発作消失率と副作用において差を認めなかったと報告している¹⁶⁾。

ジアゼパム坐剤

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¹⁷⁾。ピーク濃度に達するまでの時間が遅いため、目前のけいれん治療には推奨されない(CQ1参照)。

抱水クロラル直腸内投与

抱水クロラル直腸内投与(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が、期待される効果発現に要する時間について明確なエビデンスはない。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SE治療について臨床報告はなく、重積状態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。けいれん発作が遷延して病院に搬送され、他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。

文献検索式 >>> p.83 参照

文献検索一次スクリーニング結果

データベース：PubMed 結果 296件

データベース：医中誌Web 結果 78件

文献

- 1) Glauser T, Shinnar S, Gloss D, 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. (▶レベル1)
- 2) NSW Guideline: Infants and Children - Acute Management of Seizures. 3rd Edition, Issue date : February-2016. (▶レベル該当なし)
- 3) NICE The epilepsies : the diagnosis and management. Published : 11 January 2012 last updated February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (▶レベル該当なし)
- 4) Mishra D, Sharma S, Sankhyan N, 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. (▶レベル該当なし)
- 5) Shah MI, Macias CG, Dayan PS, et al. An Evidence-based Guideline for Pediatric Prehospital Seizure Management Using

- GRADE Methodology. *Prehosp Emerg Care* 2014 ; **18**(Suppl 1) : 15-24. (▶レベル**1**)
- 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. (▶レベル**1**)
 - 7) Friedman J, Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee. Emergency management of the paediatric patient with generalized convulsive status epilepticus. *Paediatr Child Health* 2011 ; **16** : 91-7. (▶レベル該当なし)
 - 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. (▶レベル**1**)
 - 9) Lahat E, Aladjem M, Eshel G, Bistrizter T, Katz Y. Midazolam in treatment of epileptic seizures. *Pediatr Neurol* 1992 ; **8** : 215-6. (▶レベル**3**)
 - 10) Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G, Berkovitch M. Intranasal midazolam for childhood seizures. *Lancet* 1998 ; **352** : 620. (▶レベル**3**)
 - 11) Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. A Common Reference-Based Indirect Comparison Meta-Analysis of Buccal versus Intranasal Midazolam for Early Status Epilepticus. *CNS Drugs* 2015 ; **29** : 741-57. (▶レベル**1**)
 - 12) 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. (▶レベル**4**)
 - 13) 九鬼一郎, 川脇 壽, 井上岳司, ら. 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. (▶レベル**3**)
 - 14) Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *Engl J Med* 1998 ; **338** : 1869-75. (▶レベル**2**)
 - 15) O'Dell C, Shinnar S, Ballaban-Gil KR, et al. Rectal diazepam gel in the home management of seizures in children. *Pediatr Neurol* 2005 ; **33** : 166-72. (▶レベル**3**)
 - 16) Chiang LM, Wang HS, Shen HH, et al. Rectal diazepam solution is as good as rectal administration of intravenous diazepam in the first-aid cessation for seizures in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neonatol* 2011 ; **52** : 30-3. (▶レベル**3**)
 - 17) 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. (▶レベル**4**)