

CQ5

ベンゾジアゼピン系薬剤で発作が消失した場合、 発作再発予防のための薬剤追加は有効か

推奨

1. 発作再発予防のための薬剤追加の有効性について、明確なエビデンスはない
推奨グレード C2
2. 予防的にミダゾラム持続静注を行う際は、脳波モニタリングが推奨される
推奨グレード B

解説

発作再発予防のための薬剤追加

急性けいれん発作、SEの発作収束後の再発頻度や再発予防に関するエビデンスは少ない¹⁾。Chamberlainら²⁾は小児SEを対象として、前方視的二重盲検試験としてジアゼパム(DZP)(140機会)とロラゼパム(LZP)(133機会)の静注効果を比較し、主要アウトカムとして有効率を76.5%、79.4%、副次的アウトカムとして4時間以内の発作再発を38.6%、39.2%と報告している。この対象は、熱性けいれんSE、急性症候性SE、慢性症候性SE、特発性SEを含み、SEの主要原因が網羅されているが、再発例の詳細は明らかでない。Lahatら³⁾は、遷延性熱性けいれん患者を対象に、前方視的二重盲検試験としてミダゾラム(MDL)鼻腔内投与(21例、26機会)とDZP静注(23例、26機会)の効果を比較し、有効率を88.5%、92.3%と報告している。発作消失60分後に再発したのは、それぞれ1例ずつであった。

DZPはその薬物動態から発作抑制効果の持続時間が短いとされ、発作再燃予防を目的にフェニトイン(PHT)を併用することも行われていた。LZPはその効果持続時間がDZPより長いとされている。MDLは水溶性であるため持続静注が可能であり、半減期が短いため調節性に優れている。そのため、発作抑制後の効果持続を期待してMDL持続静注を行った報告がある。

皆川ら⁴⁾は他剤無効例を含む30分以上続くSEと発作群発の61機会にMDL初回静注を行い、28機会が発作消失を得、その後にMDL持続静注を行って再燃を認めなかった。Yoshikawaら⁵⁾はSE治療の第一選択肢として、16機会にMDL静注と持続静注を行い、15

機会で発作抑制と12時間以上の再燃がないことを報告した。いずれもMDL持続静注を行わなかった場合との比較はない。Hayashiら⁶⁾の後方視的多施設共同研究では、MDLのボラス静注が有効であった162機会で、その後に持続静注した134機会中119機会で発作再燃なく、行わなかった28機会では28機会ですら再燃を認めなかった。両群の背景については言及されていない。

小児けいれん重積状態患者178例をLZP群90例、DZP+PHT群88例に分けて各薬剤の有効性を検討した報告では、この2群での発作消失率はいずれも100%であり、高い有効性を示した⁷⁾。DZP+PHT群は、DZP静注後15～30分以内にPHTが投与されていた。この群の中にはDZPのみで発作が消失した症例に対してさらにPHTが投与されたことになり、PHTは発作再発予防に寄与していた可能性はあるが、医学的根拠は乏しい。

したがって、現時点では、発作再発予防のために静注用抗けいれん薬を追加する有効性を示すエビデンスはない。

本ガイドラインでのミダゾラム持続静注の位置付け

実際の臨床の現場では、MDL持続静注は次の3つの場合に実施されていると推察される。

- ①発作再発予防：けいれん重積状態がMDL静注により発作が抑制されたのち、発作再発の予防のために投与する。
- ②発作群発の治療：けいれん重積状態には至っていないが、DZPやMDL静注でも発作が反復する場合の治療薬として投与する。
- ③けいれん重積状態の治療：けいれん重積状態がDZPやMDL静注で消失しないため、次の治療選択として投与する。

1 発作再発予防

本CQで述べたように、発作再発の予防に関するエビデンスは乏しい。日本からのMDL持続静注に関する報告では、臨床的な発作消失には有効である。一方、海外からMDL持続静注を実施中に持続脳波記録を行うと電氣的発作重積状態が確認されたという報告^{7,8)}がある。したがって、発作再発の予防目的にMDL持続静注を行う際には、臨床的にけいれん重積状態が消失しても脳波異常は消失していない場合があるため、MDL持続静注を行う場合は脳波モニタリングが推奨される。

2 発作群発の治療

難治性てんかん症例や急性脳炎・脳症において、発作群発状態となることはしばしば経験される。個々の発作は短く発作間欠期の意識は清明で、けいれん重積状態には至っていないものの、発作頻度が多いため入院治療を余儀なくされる場合がある。そのような機会においてMDL持続静注が選択されることがある。その有効性に関して比較対照研究はないが、呼吸循環動態への影響が少なく、経験的には過鎮静状態にならずに管理すること

も可能である。各医療機関での経験、個々の症例での経験によって、MDL 持続静注は選択されうる。

3 けいれん重積状態の治療

本ガイドラインでは、DZP や MDL 静注のベンゾジアゼピン系薬剤が無効なけいれん重積状態治療として、MDL 持続静注を第二選択薬として推奨しない。詳細は難治性けいれん重積状態の項(CQ8)を参照されたいが、海外では MDL 持続静注は第三選択または第四選択として呼吸循環動態がモニタリングできる集中治療室での使用が推奨され⁹⁾、また、既述のように MDL 持続静注により臨床的にけいれん重積状態が消失しても脳波異常は消失していない場合があるからである。

文献検索式 ▶▶▶ p.85 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 38 件

データベース：医中誌 Web 結果 125 件

文献

- 1) Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; **17**: 3-23. (▶レベル該当なし)
- 2) Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. ; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; **311** : 23-30. (▶レベル3)
- 3) Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children : prospective randomized study. *BMJ* 2000 ; **321** : 83-6. (▶レベル3)
- 4) 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. (▶レベル4)
- 5) 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. (▶レベル4)
- 6) 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** : 366-72. (▶レベル4)
- 7) Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med* 2006 ; **32** : 2070-6. (▶レベル4)
- 8) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001 ; **57** : 1036-42. (▶レベル4)
- 9) Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children : a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 ; **14** : 162-8. (▶レベル2)