

## CQ6

## ベンゾジアゼピン系薬剤の静注で発作が消失しない場合、次の選択肢は何があるか

### 推奨

1. 日本では、フェニトイン/ホスフェニトイン、フェノバルビタールが選択肢である  
推奨グレード B
2. 原則、ミダゾラム持続静注は、第二選択薬として推奨しない(CQ5 参照)  
推奨グレード D

### 投与量

- フェノバルビタール(ノーベルバル®) 15～20 mg/kg
- ホスフェニトイン(ホストイン®) 22.5 mg/kg(2歳以上から成人)
- フェニトイン(アレビアチン®) 15～20 mg/kg

(薬剤添付文書より引用)

### 解説

#### ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性けいれん重積状態の割合

けいれん重積状態に対して、第一選択薬としてベンゾジアゼピン系薬剤であるジアゼパム(DZP)またはミダゾラム(MDL)が無効である割合は、30～60%と報告によりばらつきがある<sup>1-5)</sup>。これは、対象年齢、けいれん重積状態の定義、医療機関の規模、第一選択の薬剤選択と投与量などが、報告により異なるためである。

また、第一選択薬の有効性の評価は、薬剤を静注してからどれくらいの時間経過が必要であるかは明確に決まっていないが、静注後10～20分以内に消失した場合を有効と判断した報告が多い<sup>1-5)</sup>。実際の臨床現場では、ベンゾジアゼピン系薬剤を静注して5～10分経過してもけいれん重積状態が消失しない場合は、ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性と考慮して、第二選択薬の投与を開始するか、対応可能な高次医療機関への転送を考慮すべきであろう。

## 第二選択薬として考えられる薬剤の特徴

海外のけいれん重積状態治療では、フェニトイン/ホスフェニトイン(PHT/fosPHT)、フェノバルビタール(PB)、バルプロ酸(VPA)、レベチラセタム(LEV)が第二選択薬にあげられている<sup>6-10)</sup>。日本で使用できる薬剤は、以下の2種類3薬剤である。

### 1 フェニトイン(PHT) / ホスフェニトイン(fosPHT)

fosPHTは、PHTのプロドラッグで、静注後に体内でアルカリホスファターゼにより、静注後2時間以内にPHTに分解され薬理効果を発揮する。日本では2011年7月より成人または2歳以上の小児に対して使用することが認可されている。

PHTの作用機序は、おもに神経細胞膜の電位依存性Naチャンネルの阻害により、活動電位を抑制し神経細胞膜を安定化させることで発作抑制効果を認める。

PHT注射液は、強アルカリ性(pH約12)で生理食塩液に対する浸透圧比が29の高張液となり、注射部位の疼痛、発赤、腫脹等の炎症や血管外漏出による組織壊死(purple glove syndrome)が生じることがある。PHTの半減期は12~36時間で持続性がある。

一方、fosPHTは、水に溶けやすく、注射液は弱アルカリ性(pH 8.5~9.1)で生理食塩液に対する浸透圧比は約1.9となり、PHTの組織傷害性が軽減された薬剤である。fosPHTの分子量はPHTの約1.5倍であることから、PHT換算としてPHT equivalents(PE)を用いて、fosPHT投与量=1.5×PEと表記することもある。

投与量は、PHT 15~20 mg/kgを、1 mg/kg/分(50 mg/分を超えない)で静脈内投与する。fosPHTとして22.5 mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3 mg/kg/分(150 mg/分を超えない)である。したがって、fosPHTのほうが3倍の速度で投与できる。

既述のように、fosPHTは、日本では2歳以上で使用承認が得られている。2歳未満の症例に対して投与する場合は、適応外使用にあたるため、各医療施設での倫理的配慮が必要である。

### 2 フェノバルビタール(PB)

PBは、ベンゾジアゼピン受容体に結合して、GABA受容体を介して神経細胞の興奮を抑制する。PB 1.0 gを水10 mLに溶解したときのpHは約10と弱アルカリ性で、生理食塩液に対する浸透圧比は2.5である。投与量は15~20 mg/kgを、投与速度100 mg/分以下で10分以上かけて静注する。PBの半減期は48~72時間であり持続性がある。

## 第二選択薬としての3剤の有効性の比較

ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性けいれん重積状態における第二選択薬として、5種類(ラコサミド、LEV、PB、PHT、VPA)の抗けいれん薬の有効性に関する文献的レビューでは、VPA、PB、LEVが第二選択薬として有効であり、PHTの選択は推奨できないと結論付けた<sup>11)</sup>。ラコサミドは十分なデータがなく調査から除外された。

PHTに関しては、DZPとの併用療法を行った成人と小児のけいれん重積状態患者に対

する有効性を検討した報告がある。小児けいれん重積状態患者 178 例を対象としたランダム化コントロール試験では、ロラゼパム (LZP) 群 90 例、DZP+PHT 群 88 例に分けて有効性を検討し、発作消失率はいずれも 100% であり、高い有効性を示した<sup>12)</sup>。Alvarez ら<sup>13)</sup>は、成人 187 機会のベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性けいれん重積状態患者における第二選択薬の有効性について後方視的検討を行い、VPA 74.6%(44 例 / 59 例)、PHT 58.6%(41 例 / 70 例)、LEV 51.7%(30 例 / 58 例)であった。Treiman ら<sup>3)</sup>は、成人 570 例のけいれん性と非けいれん性にてんかん重積状態患者を LZP 群、PB 群、DZP+PHT 群、PHT 群に分けてランダム化二重盲検を行い、LZP 群(64.9%)は PHT 群(43.6%)と比べて有意に有効であり、PB 群(58.2%)と DZP+PHT 群(55.8%)とは優劣はなかったと結論付けている。Shaner ら<sup>4)</sup>は、成人 36 例のけいれん重積患者に対して、DZP+PHT 群、PB 群の 2 群に分けて有効性について後方視的に比較し、DZP+PHT(56%)の併用療法は PB(89%)より劣るとしている。fosPHT に関して、Langer ら<sup>2)</sup>は、ベンゾジアゼピン系薬剤が無効であった成人と小児を合わせた 177 例のけいれん重積状態に対して、第二選択薬として fosPHT の有効性は 22%(6 例 / 27 例)と報告している。

以上の結果より、報告により有効性の差が大きいですが、ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性けいれん重積状態に対して PHT / fosPHT は比較的高い有効性が認められると考えられる。なお、海外における fosPHT 投与量は 30 mg/kg であり、日本で認められている投与量よりも多い。

一方、PB に関しては、Kravljanc ら<sup>5)</sup>は、後方視的検討であるが、小児けいれん重積状態 602 機会において DZP と併用した PB の有効性が 28.6%(10 例 / 35 例)と報告している。Langer ら<sup>2)</sup>は、ベンゾジアゼピン系薬剤が無効であった成人と小児を合わせた 177 例のけいれん重積状態に対して、第二選択薬として PB の有効性は 89%(17 例 / 19 例)と報告している。日本では、ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性の小児けいれん重積状態またはけいれん頻発患者 9 例に対して 7 例(78%)で PB が有効であったという報告がある<sup>14)</sup>。

以上の結果より、PHT / fosPHT と同様に報告による有効性の差が大きいですが、ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性けいれん重積状態に対して PB は比較的高い有効性が認められると考えられる。

### ミダゾラム持続静注は第二選択薬として推奨しない

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。しかし、CQ5 で述べられているように、患者の状態、過去の治療経験によって MDL 持続静注が選択される機会があり、その選択を妨げるものではない。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ている<sup>15)</sup>。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<sup>15,16)</sup>。

**参考****第二選択薬の実際**

ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性けいれん重積状態に対して、第二選択薬として PHT / fosPHT と PB のどちらを選択すればよいかは明確な回答はない。いずれの薬剤も、緩徐に投与する必要があるため速効性に欠けること、半減期が長いこと持続性を有することが共通の特徴といえる。PHT / fosPHT は意識状態に影響が少ないため、けいれん重積状態のなかでも、発作が群発し発作間欠期の意識障害を認める群発型に対して有用と考えられる。

一方、PB においては静注後に過鎮静となることがある。乳幼児の有熱性けいれん重積状態の場合、熱性けいれん重積状態と急性脳炎・脳症との鑑別が重要で、これらの疾患を鑑別する重要な臨床症状は、遷延する意識障害の有無である。日本からの報告<sup>17)</sup>では、急性脳炎・脳症に対するけいれん重積状態に対して fosPHT により発作消失したのは 64.7%(11 例 / 17 例)であり、fosPHT の有効性が示された。したがって、意識レベルへの影響が少ないとされる PHT / fosPHT の投与が優先されてもよいだろう。

**参考****海外では**

海外では、ベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性けいれん重積状態の第二選択薬として、VPA や LEV も推奨されている<sup>1)</sup>。小児けいれん重積状態患者を VPA 群と PB 群の 2 群に分けた無作為ランダム化試験では、VPA 90%(27 例 / 30 例)と PB 77%(23 例 / 30 例)であり同等の効果であった<sup>18)</sup>。Alvarez ら<sup>13)</sup>は成人のベンゾジアゼピン系薬剤抵抗性けいれん重積状態患者 187 機会を後方視的に検討し、有効率は PHT 74.6%(44 例 / 59 例)、VPA 58.6%(41 例 / 70 例)、LEV 51.7%(30 例 / 58 例)であったと報告した。Kravljanc ら<sup>5)</sup>は、小児けいれん重積状態 602 機会における後方視的検討で、有効率は LEV が 63.6%(7 例 / 11 例)と報告している。Zelano ら<sup>19)</sup>は、第二選択薬で使用された LEV に関する 118 論文を検証し、有効性は 44～94% であるがいずれの論文も後方視的研究のためエビデンスレベルは限定的であると結論付けた。また、Aiguabella ら<sup>20)</sup>は、成人けいれん重積状態 40 例に対して LEV の有効性を後方視的に検討した。第一選択薬のベンゾジアゼピン系薬剤が無効で第二選択薬として LEV を投与するほうが、第三または第四選択薬として LEV を投与するよりも有効性が高かったと報告した。また、この研究では LEV を 1 日 2 回投与することで 24 時間以上の発作抑制効果が認められており、予防効果があるかもしれない。

日本では VPA の静注製剤は使用できない。LEV は「一時的に経口投与ができない部分発作を有するてんかん患者における、LEV 経口製剤の代替療法」として使用承認を受けているが、けいれん重積状態に対する適応がないことに留意する。LEV の投与量は、4 歳以上の小児に対して 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて投与する。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いることとされている。

## 文献検索式 ▶▶▶ p.86 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 53 件

データベース：医中誌 Web 結果 130 件

## 文献

- 1) Trinko E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs* 2015 ; **75** : 1499-521. (▶レベル該当なし)
- 2) Langer JE, Fountain NB. A retrospective observational study of current treatment for generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2014 ; **37** : 95-9. (▶レベル4)
- 3) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 792-8. (▶レベル2)
- 4) Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus : a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988 ; **38** : 202-7. (▶レベル3)
- 5) Kravljanc R, Djuric M, Jankovic B, Pekmezovic T. Etiology, clinical course and response to the treatment of status epilepticus in children : A 16-year single-center experience based on 602 episodes of status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol* 2015 ; **19** : 584-90. (▶レベル4)
- 6) Riviello JJ Jr, Claassen J, LaRoche SM, et al. ; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Treatment of status epilepticus : an international survey of experts. *Neurocrit Care* 2013 ; **18** : 193-200. (▶レベル該当なし)
- 7) 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. (▶レベル該当なし)
- 8) Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, et al. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children : a multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure* 2014 ; **23** : 87-97. (▶レベル該当なし)
- 9) Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. ; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012 ; **17** : 3-23. (▶レベル該当なし)
- 10) Lewena S, Young S. When benzodiazepines fail : how effective is second line therapy for status epilepticus in children? *Emerg Med Australas* 2006 ; **18** : 45-50. (▶レベル4)
- 11) Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus : a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014 ; **23** : 167-74. (▶レベル1)
- 12) 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)
- 13) Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment : comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1292-6. (▶レベル4)
- 14) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 小一原玲子, ら. 小児けいれん重積およびけいれん頻発における静注用 phenobarbital の有効性と安全性. *脳と発達* 2010 ; **42** : 304-6. (▶レベル4)
- 15) Wilkes R, Tasker RC. Pediatric intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus. *Crit Care Clin* 2013 ; **29** : 239-57. (▶レベル該当なし)
- 16) 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)
- 17) Nakazawa M, Akasaka M, Hasegawa T, et al. Efficacy and safety of fosphenytoin for acute encephalopathy in children. *Brain Dev* 2015 ; **37** : 418-22. (▶レベル4)
- 18) Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, Nikkha A, Bavarian B, Ashrafi MR. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children : a randomized trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 536-41. (▶レベル2)
- 19) Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus : a systematic review. *Seizure* 2012 ; **21** : 233-6. (▶レベル1)
- 20) Aiguabella M, Falip M, Villanueva V, et al. Efficacy of intravenous levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus : a multicentric observational study. *Seizure* 2011 ; **20** : 60-4. (▶レベル4)