

CQ8

難治性けいれん重積状態に対して昏睡療法は有用か

推奨

1. 難治性けいれん重積状態に対して，ミダゾラムまたはバルビツレートでの昏睡療法は有用である **推奨グレード A**
2. バルビツレートの場合には，発作活動がコントロールされていると考えられるレベルである脳波でのバーストサプレッションを治療目標とするが，ミダゾラムではバーストサプレッションに到達することは難しく，脳波上の発作消失を目標とする **推奨グレード B**

解説

難治性けいれん重積状態 (refractory status epilepticus : RSE) に対しては，ICU における呼吸，循環，脳波モニタリング管理下で，以下の薬物治療を行う。

投与例

- ミダゾラム (最大投与量は適応外使用にあたる)¹⁻³⁾
 - ▶ 急速静注による導入：0.2 mg/kg. 引き続き持続静注
 - ▶ 持続静注：0.05～0.5 mg/kg/時で開始。脳波モニタリング下に脳波上の発作(または電氣的発作)が消失するまで，5～10分おきに0.05 mg/kg ずつ最大2 mg/kg/時まで増量
 - ▶ 持続静注の維持：24～48時間維持
 - ▶ 持続静注中の再発(breakthrough seizure)：0.1～0.2 mg/kg 追加急速静注
 - ▶ ミダゾラム持続静注中には持続静注中の再発(breakthrough seizure)が約50%にみられ，非けいれん性発作が多く，脳波モニタリングが特に重要
- チオペンタール (持続静注は適応外使用にあたる)¹⁻³⁾
 - ▶ 急速静注による導入：1 mg/kg/分以下の速度で2～7 mg/kg. または3 mg/kg を2分間隔で2回静注。引き続き持続静注
 - ▶ 持続静注：脳波モニタリングでのバーストサプレッションを目標に，1 mg/kg/時で開始。2分毎に1 mg/kg/時ずつ最大15 mg/kg/時まで増量する。または0.5～5 mg/kg/時

で持続静注を行い、持続静注中の再発(breakthrough seizure)には1～2 mg/kgのボラス追加投与を行い、12時間おきに0.5～1 mg/kg/時ずつ増量する

- ▶バーストサプレッションは12～48時間維持する
- チアミラール(持続静注は適応外使用にあたる)^{4,5)}
 - ▶急速静注による導入：4～5 mg/kg. 引き続き持続静注
 - ▶持続静注：1 mg/kg/時で開始し、バーストサプレッションを目標に最大10 mg/kg/時まで増量する
 - ▶バーストサプレッションは12～48時間維持する
- バルビツレート昏睡療法中の循環抑制への対応
 - ▶バルビツレート昏睡療法中は、血圧低下が必発であり、ドパミン、ドブタミンなどのカテコラミンが1剤または2剤以上必要になることが多い(投与量の例を以下に示す).
それでも血圧が維持できない場合には、昏睡療法に対するバルビツレートの投与量を減量、または中止し、循環維持を優先する.
ドパミン 1～5 μg/kg/分で開始. 最大20 μg/kg/分まで増量可.
ドブタミン 1～5 μg/kg/分で開始. 最大20 μg/kg/分まで増量可.

難治性けいれん重積状態(refractory status epilepticus : RSE)の治療ゴールは、発作のコントロール、脳保護、合併症の軽減である⁶⁾. 海外のガイドラインにおいては、RSEに対してはICUでの呼吸、循環、脳波モニタリング下での全身麻酔療法が推奨されている^{1-3, 7-11)}. 全身麻酔療法に用いられる薬剤には、ミダゾラム、バルビツレート、プロポフォールが成人を含めたガイドラインでは推奨されている^{2, 7-9)}. また、プロポフォールに関しては、小児のガイドラインでは記載がない、もしくは深刻な副作用であるプロポフォール注入症候群に関する警告が付記されている^{1, 3, 11)}. 日本の添付文書では小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)にはプロポフォールは禁忌とされており、本ガイドラインでは推奨しない. 添付文書でのてんかん重積状態に対するミダゾラムの用法・用量はRSEを念頭に記載されたものではなくRSEでは適応外使用にあたる高用量が必要になる. また、チオペンタール、チアミラールは局所麻酔薬中毒・破傷風・子癇等に伴うけいれんに対する静注が適応となっているのみで、持続静注は適応外使用である.

RSEに対するミダゾラム、バルビツレートの優劣に関しては、ランダム化比較試験がなく、システマティックレビュー、コホート研究、ケースシリーズ、症例報告があるのみである. これまでのシステマティックレビュー^{12, 13)}とコホート研究^{5, 14, 15)}の結果を要約すると以下の3点になる. バルビツレートでのバーストサプレッションレベルでの管理はミダゾラムでの管理と比較して、発作抑制効果は高いが、循環抑制が強く、両者での神経学的予後の優劣は明らかになっていない.

本CQでの推奨は、現在の海外の小児けいれん重積ガイドラインすべてが推奨している昏睡療法を推奨する. 昏睡療法に使用する薬剤は、現在日本で販売されているミダゾラム、チオペンタール、チアミラールとする. 用法・用量はミダゾラムとチオペンタールに関し

ては、小児が対象に含まれる他のガイドラインに則り^{1,3)}、他のガイドラインに記載のないチアミラールに関しては、これまでのケースシリーズ研究^{4,5)}に拠って記述した。

治療目標は、ミダゾラムではバーストサプレッションに到達することは難しく、臨床的・電氣的発作消失、バルビツレートを使用する場合には、発作活動がコントロールされていると考えられるレベルである脳波でのバーストサプレッションとし、それぞれミダゾラムでは24～48時間、バルビツレートでは12～48時間の維持とした^{1,3)}。この治療目標に到達するためには、いずれも適応外使用となるが、ミダゾラムでは大量の投与が、バルビツレートでは持続静注が必要である。

ミダゾラム

ミダゾラムでは0.2 mg/kgの静注に引き続き、持続静注を0.05～0.5 mg/kg/時で開始する。脳波モニタリングで発作が消失するまで、5～10分おきに0.05 mg/kg ずつ最大2 mg/kg/時まで増量し、24～48時間維持したのち減量中止する。breakthrough seizure(持続静注中の再発)では0.1～0.2 mg/kg 追加静注する。ミダゾラム持続静注中にはbreakthrough seizureの頻度は1.44～2.9 mg/kg/時の高用量プロトコルでの報告においても約50%にみられる^{16,17)}。

成人RSEに対して、低用量(中央値0.2 mg/kg/時、最大0.4 mg/kg/時)と高用量(中央値0.4 mg/kg/時、最大2.9 mg/kg/時)のミダゾラム持続静注管理を比較したヒストリカルコホート研究では、高用量群では減量後の発作再発が少なく(低用量群64%、高用量群15%)、退院時死亡率が低く(低用量群62%、高用量群40%)、呼吸・循環抑制の合併症頻度は両群で差はなかった(全例人工呼吸管理、気管切開の頻度<低用量群59%、高用量群48%)、昇圧薬を要した血圧低下の頻度<低用量群32%、高用量群53%)¹⁶⁾。日本の薬剤添付文書での投与量は低用量と同等であり、高用量の投与量ははるかに多いが、ICUでの人工呼吸管理下では高用量ミダゾラム持続静注は低用量と同じ合併症頻度で施行できている。

バルビツレート(チオペンタール, チアミラール)

バルビツレートであるチオペンタールは3 mg/kgを2分間隔で2回ボラス投与し、引き続き1～15 mg/kg/時で持続静注を開始する。脳波モニタリングを行いバーストサプレッションに到達するまで、2分毎に1 mg/kg/時ずつ増量するというプロトコルと^{1,3)}、1 mg/kg/分以下の速度で2～7 mg/kgの静注で導入し、引き続き0.5～5 mg/kg/時で持続静注を行い、breakthrough seizureには1～2 mg/kgのボラス追加投与を行い、12時間おきに0.5～1 mg/kg/時ずつ増量するというプロトコルが小児のガイドラインではあげられている²⁾。いずれの方法でも、大切なのは合併症が容認できる範囲でなるべく早くバーストサプレッションに到達することである。バーストサプレッションは12～48時間維持する。

チアミラールについてはガイドラインでの記載はない。チアミラールは麻酔効果におい

ではチオペンタールより約 1.5 倍強力であり、麻酔効果も早く、興奮性も少なく、麻酔の回復が早いという動物での報告があるが¹⁸⁾、ヒトの RSE に対する報告は少なく、小児から成人まで含む 15 例に使用したケースシリーズの報告と⁴⁾、小児の発熱に伴う RSE に対する 10 例とミダゾラムを使用した 8 例との比較⁵⁾が主なものである。いずれの報告でもチアミラールにより発作は 100% コントロールされている。後者ではミダゾラムを投与した症例で後遺症を残した症例が多かったとされるが、体温管理や脳波モニタリングの違いなど背景の違いもあるため、薬剤のみの影響とはいえない。これらの報告でのチアミラールの投与量は初回 4～5 mg/kg のボラス投与後、1～10 mg/kg/時とされている。

チオペンタール、チアミラールとも、昏睡療法に用いる場合には血圧低下は必発であり、カテコラミンの併用が必要となる。

参考

難治性けいれん重積状態に対する昏睡療法に関するこれまでの研究

難治性けいれん重積状態(refractory status epilepticus : RSE)に対する昏睡療法についてのエビデンスは乏しい。昏睡療法と他の治療との大規模前方視的研究は行われていない。

昏睡療法に使用する薬剤を比較したランダム化比較試験は以下の 2 報がある。成人の RSE に対するプロポフォールとバルビツレートと比較した試験では、症例の登録が進まず、目標の 6 分の 1 の症例数の時点で試験が打ち切られた¹⁹⁾。小児の RSE に対するミダゾラム持続静注とシアゼパム持続静注の比較試験でのミダゾラムの成績は、平均持続投与量は 0.22 ± 0.11 (0.12～0.48) mg/kg/時で、発作消失率 86%、持続静注中の再発(breakthrough seizure)率は 57% であった。この報告は、髄膜炎、髄膜脳炎などの症例が多く含まれ、全 40 例中 10 例が死亡の転帰となっている。半数で人工呼吸管理を必要とし、40% で血圧低下を認めているが²⁰⁾、これは原疾患や重症度の影響が大きいと考えられる。

Claassen らは成人の RSE に対するミダゾラム 54 例、プロポフォール 33 例、ペントバルビタール 106 例による介入を比較したシステマティックレビューを報告している。そのなかで、ミダゾラムとペントバルビタールの比較では、ペントバルビタールは発作コントロールの失敗がミダゾラムに対して少なく(ミダゾラム 20%、ペントバルビタール 8%)、breakthrough seizure はミダゾラムが多く、ペントバルビタールで少ない(ミダゾラム 51%、ペントバルビタール 12%)が、全身麻酔療法終了後の発作再発頻度(ミダゾラム 63%、ペントバルビタール 43%)、死亡率(ミダゾラム 46%、ペントバルビタール 48%)には差がない。一方で、昇圧薬を必要とする血圧低下はミダゾラムで低く、ペントバルビタールで高い(ミダゾラム 30%、ペントバルビタール 77%)。全身麻酔療法の治療ゴールには発作抑制とパーストサプレッションを含む背景活動の抑制があるが、治療ゴールを発作抑制と設定した症例の割合はミダゾラム 100%、ペントバルビタール 4%、脳波の背景活動の抑制と設定した症例の割合はミダゾラム 0%、ペントバルビタール 96% となっている。効果と副作用の違いが、薬剤によるものなのか治療ゴールによるのかは明らかではない¹²⁾。

Wilkes らによる小児のけいれん重積に対する昏睡療法のシステマティックレビューでは、ミダゾラムでは 76% でけいれん(または臨床発作)がコントロールされていたとされる。さらに、ミダゾラムでは脳波モニタリングを併用すると、電氣的発作の抑制をも目指すためにけいれんのコントロールに長時間、大量投与が必要になったとされる(持続投与量中央値：モニタリングなし 0.168 mg/kg/時、モニタリングあり 0.642 mg/kg/時)。また、ミダゾラム無効例にバルビツレートを投与した症例では、65% で投与に反応したとされている¹³⁾。昏睡療法におけるミダゾラムと

バルビツレートと比較する後ろ向きコホート研究では、臨床発作のコントロールは同等、電氣的発作も含めた breakthrough seizure の率はミダゾラムがバルビツレートより高く、循環抑制の合併はバルビツレートがミダゾラムより高いとされる^{5, 14, 15)}。神経学的予後では結果が分かれており、ミダゾラムが優れるという成人の報告と¹⁴⁾、バルビツレートが優れるという小児有熱性難治性けいれん重積を対象とした報告がある⁵⁾。

参考

ミダゾラム持続静注の実際

日本では、2005年にまとめられた「小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案)」²¹⁾によって推奨されたSEの臨床発作に対するミダゾラム静注後に引き続きその持続静注(0.1~0.5 mg/kg/時)が行われてきた。この使用方法では呼吸・循環抑制の頻度は高くないとされているが²²⁻²⁴⁾、同程度の投与量でもRSEを対象としたFernandezらの報告¹⁶⁾では全例で、Singhiらの報告²⁰⁾では50%で人工呼吸管理がなされている。いずれの報告も重症例が多く含まれるが、RSEに対してはミダゾラムの持続静注でも、原疾患を考慮して呼吸・循環状態に十分注意する必要がある。

また、Nagaseら⁵⁾は、小児有熱性難治性けいれん重積に対して、脳波モニタリングを行いながらバルビツレート薬で治療した群と脳波モニタリングを行わずにミダゾラム持続静注で臨床発作を治療した群に分けて、神経学的後遺症の有無について後方視的に検討し、ミダゾラム持続静注で治療した群は、バルビツレート薬で治療した群と比べて有意に神経学的後遺症を防げなかったと報告した。解説で述べたように、ミダゾラム持続静注中には持続静注中の再発(breakthrough seizure)が多いことが明らかになってきており、本CQの対象であるRSEの脳波上の発作消失を目的とした投与量は、日本でこれまで行われてきたSEの臨床発作を対象とした投与量よりもはるかに多い。

以上より、SE治療においてミダゾラム持続静注を行う場合は、RSEを対象としてICUにおける呼吸循環モニタリングとともに脳波モニタリングを行うことが重要で、医療スタッフや医療資源設備が整っている施設で行うことが望ましい。

一方、難治性てんかん症例において、発作間欠期には意識清明となるが短い発作が頻回になり群発状態となることはしばしば経験される。けいれん重積状態ではないため本ガイドラインの対象ではないが、そのような機会において、フェノバルビタール、フェニトイン/ホスフェニトインと並んでミダゾラム持続静注が選択されることがある。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、ミダゾラム持続静注が選択されうる。

文献検索式

▶▶▶ p.88 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 47件

データベース：医中誌Web 結果 77件

文献

- 1) 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)
- 2) 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1)
- 3) 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)
- 4) 氏家良人, 並木昭義, 今泉 均, ら. 症候性痙攣重積発作に対するサイアミラル昏睡療法. *麻酔* 1985 ; **34** : 1384-90. (▶レベル4)
 - 5) Nagase H, Nishiyama M, Nakagawa T, Fujita K, Saji Y, Maruyama A. Midazolam fails to prevent neurological damage in children with convulsive refractory febrile status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2014 ; **51** : 78-84. (▶レベル3)
 - 6) Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus : a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011 ; **134** : 2802-18. (▶レベル該当なし)
 - 7) 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)
 - 8) Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. ; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010 ; **17** : 348-55. (▶レベル1)
 - 9) Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigevano F, Tinuper P. Treatment of status epilepticus in adults : guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006 ; **47** (Suppl 5) : 9-15. (▶レベル1)
 - 10) Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006 ; **13** : 445-50. (▶レベル1)
 - 11) Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000 ; **83** : 415-9. (▶レベル該当なし)
 - 12) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam : a systematic review. *Epilepsia* 2002 ; **43** : 146-53. (▶レベル1)
 - 13) Wilkes R, Tasker RC. Intensive care treatment of uncontrolled status epilepticus in children : systematic literature search of midazolam and anesthetic therapies*. *Pediatr Crit Care Med* 2014 ; **15** : 632-9. (▶レベル1)
 - 14) Bellante F, Legros B, Depondt C, Créteur J, Taccone FS, Gaspard N. Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus : a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol* 2016 ; **263** : 799-806. (▶レベル4)
 - 15) Patten W, Naqvi SZ, Raszynski A, Totapally BR. Complications during the management of pediatric refractory status epilepticus with benzodiazepine and pentobarbital infusions. *Indian J Crit Care Med* 2015 ; **19** : 275-7. (▶レベル4)
 - 16) Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology* 2014 ; **82** : 359-65. (▶レベル4)
 - 17) 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)
 - 18) Wyngaarden JB, Woods LA, Ridley R, Seevers MH. Anesthetic properties of sodium 5-allyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbiturate and certain other thiobarbiturates in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1949 ; **95** : 322-7. (▶レベル5)
 - 19) Rossetti AO, Milligan TA, Vulliómez S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011 ; **14** : 4-10. (▶レベル2)
 - 20) Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002 ; **17** : 106-10. (▶レベル2)
 - 21) 大澤真木子, 林 北見, 山野恒一. けいれん重積の治療ガイドライン. *小児内科* 2006 ; **38** : 236-43. (▶レベル該当なし)
 - 22) 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)
 - 23) 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)
 - 24) 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)