

Introduction

ガイドライン作成の経緯

てんかん重積状態^註(status epilepticus : SE)は小児救急医療現場において多く遭遇し、時には重症化し全身管理を要することもある救急疾患である。早期に発作を抑制する有効で安全な治療法と、その選択に関する治療ガイドラインが求められている。しかし、疾患の性質から前方視的・二重盲検無作為比較試験、特にプラセボ対照試験は倫理的にも実施が極めて困難であるため、各薬剤の有効性、安全性に関する質の高いエビデンスは欧米諸国においても乏しい。

SEの治療戦略は世界各国において概略は共通しているが、具体的な薬剤選択と治療手順については過去の経験と専門家による意見などに基づいて作成されることが多かった。

日本では、1990年代にはジアゼパム(DZP)、フェニトイン(PHT)と複数のバルビツレートが治療選択肢であり、海外の知見をもとに用法・用量が決められており、学術誌などにエキスパートオピニオンとして治療手順が発表されていたが、専門学会主導の治療ガイドラインは公表されたものがなかった。

2002年に「厚生労働科学研究費補助金、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」として、「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」(主任研究者：大澤真木子)が組織され、多施設共同研究としてミダゾラム(MDL)、リドカインの有効性、安全性に関する後方視的検討が行われた。その研究結果および文献検討をもとに、2005年に「小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン(案)―よりよい治療法を求めて―」が作成された。この「ガイドライン(案)」は日本てんかん学会評議員、日本小児神経学会評議員にコメントを依頼しており、小児神経学領域の専門家によるエキスパートオピニオンとして位置付けられた。

以後、この「ガイドライン(案)」をもとに議論が進められていたが、MDL静注剤のSE治療での使用は国内・国外ともに適応外であり、欧米においても難治性SEに対する少数の研究にとどまっていた。MDL鼻腔内・頬粘膜投与は海外でも剤型はなく、確立した投与方法もなかった。また、欧米では家庭でのけいれん発症早期に使用されるDZP直腸内投与剤が1990年代から市販されていたが、日本ではごく一部の医療機関で自家製剤として使用されるにとどまっており、静注剤を適応外使用せざるを得ない状態であった。このように、実臨床での経験に基づいた提案ではあったが、選択可能な治療薬・剤型が十分でなく、一般の臨床現場で実践するには課題が残されていた。

一方、海外で主要な治療選択肢であるロラゼパム(LZP)静注薬、フェノバルビタール(PB)静注薬、ホスフェニトイン(fosPHT)静注薬は日本には導入されておらず、海外での知見、ガイドラインに基づいた治療提案を行える環境は整っていなかった。

その後、国内でも治療薬開発が進み、2008年にPB静注薬(ノーベルバル®)、2011年にfosPHT静注薬(ホストイン®)、2014年にMDL静注薬(ミダフレッサ®)が「てんかん重積状態」を適応症として認可され、海外のガイドラインとほぼ同等の選択肢が得られることとなった。

また、2011年にMDL 頬粘膜投与製剤が英国で承認され、欧米では家庭や医療機関初療での選択肢となっている。

この間、2010年に日本神経学会が「てんかん重積状態」治療を含む「てんかん治療ガイドライン2010」を公表し、小児SE治療選択にも言及した。日本小児神経学会においても、専門領域におけるガイドライン作成の機運が高まり、「ガイドライン統括委員会」のもとに2014年3月に「小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ」が設置され、治療選択肢が拡大したことを背景としてガイドライン作成が開始された。

注：諸学会の用語定義において、status epilepticus(SE)は「てんかん重積状態」としている。しかし、このintroductionには「てんかん重積状態」と「けいれん重積状態」の記述が混在している。後者は厳密な用語としては「けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus : CSE)」とすべきであるが、すでに公表された記述であり、そのまま表記している。

また、本ガイドラインでは対象をけいれん性発作に限定しており、総論にその理由を説明している。それに従って、以降の解説記述では「けいれん性てんかん重積状態」を「けいれん重積状態」と表記し、その略語をSEとした。

ガイドラインの目的と使い方

SE治療の目標は、けいれん発症からできるだけ早く、かつ安全に発作を収束させることである。そのためには、患者の状況を即座に把握し、治療選択肢を決定し、全身状態をモニタリングしながら治療を進めていく必要がある。本ガイドラインは臨床現場での速やかな方針決定と対応に資することが目的であり、現在得られる最良の知見をもとに作成されている。

けいれん発症初期に対応する第一線の医院・診療所や一般病院から、難治化し全身状態も悪化している時期に対応する三次医療機関である救命救急センターまで、設備やスタッフの状況が大きく異なる医療機関がSE治療にあたっている。医師の治療経験や医療機関の地域における役割は多様であり、救急搬送体制も含め、地域によって救急医療事情には大きな差異があるのが実情である。また、SEの原因や患者個々の背景が多様であるため、治療に対する反応も一定ではない。

そのようななかでも一定水準の対応ができるようにガイドラインを作成したが、本ガイドラインは画一的な治療法、遵守すべき規則として策定されたものではない。実際の治療方針は患者の状態に応じ、医療者の経験と医療環境を踏まえ、ガイドラインを参考に決定されるものである。すべての医療機関に共通の治療、管理の基準を設けることは、上述の理由から現実的ではなく、対応する医師、医療機関の判断とより適切な治療選択を制約するおそれもある。一方で、本ガイドラインに記述されたすべての治療・管理を一医療機関で完結することは困難な場合もあり、地域の救急医療事情および各論CQに示された要件を参考に、個々の患者に適切な治療・管理を行えるよう、転院等の配慮が望まれる。本ガイドラインは、医療サービスの質の評価、医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

ガイドライン作成の手順

1. 組織

日本小児神経学会ガイドライン統括委員会によって「小児けいれん重積治療ガイドライン」の策定が決定され、ワーキンググループが組織された。委員長の他に、実臨床において SE 治療経験の豊富な医師(小児神経専門医)8名にガイドライン執筆にあたる委員を依頼した。また、その支援を目的にガイドライン作成に豊富な経験を有するアドバイザーを3名委嘱した。

2. 利益相反

本ワーキンググループの活動、ガイドライン作成は日本小児神経学会の経費負担(日本図書館協会に対する文献検索依頼費用、ワーキンググループ開催における交通費・宿泊費・会場費に限定)によって行われた。ガイドライン作成に関わる全委員は日本小児神経学会の指針に従って「役員・委員長・倫理委員・COI委員のCOI自己申告書」を提出し、ガイドライン作成過程において配慮を要する経済的COI、およびアカデミックCOIを認めなかった。

3. 作成方法

2014年3月、ガイドラインの全体像をワーキンググループ全体で討議した。その時点では Minds から「診療ガイドライン作成の手引き 2014」が刊行されていたが、すでにワーキンググループ構成が決定されていたこと、SEの治療、管理においては質の高いエビデンスが得られない場合が多いことを想定し、「手引き 2014」は参考として作成を進めることとした。clinical question(CQ)は手引き 2014 による PICO を念頭に置いて作成したが、より網羅的な文案になることは許容した。数回の検討を経て CQ 原案を作成し、日本小児神経学会員、関連諸学会、および患者団体である日本てんかん協会に対してパブリックコメントを求め、その意見を加味して 2015 年 10 月に CQ を決定した。1つの CQ に対して 2名の委員が以降の作成を担当した。

次に CQ ごとに検索 key word を決定し、それに基づいて日本図書館協会に文献検索を依頼した。検索期間は 1980 年 1 月から 2015 年 12 月までとし、言語は英語と日本語に絞り、PubMed および医学中央雑誌から系統的に検索した。検索結果は巻末にまとめた。その結果に加え、各国のガイドライン、成書を参考とし、必要に応じてハンドサーチを行った。検索された文献をタイトルと抄録、発表年代をもとに CQ ごとに担当委員で二次スクリーニングし、文献を選択した。文献の選択に際し、この分野では前方視的比較対照試験などのエビデンスレベルの高い文献が少ないことが推測されたため、症例研究や症例報告も含めて検討した。得られた文献の review と CQ の推奨文、解説文作成は CQ ごとに担当委員が行い、ワーキンググループで選択文献の適切さを含め複数回にわたって検討し修正を行った。

手引き 2014 ではシステムティックレビューを行うことを推奨し、既存のシステムティックレビュー利用を認めている。SE 治療においては Cochrane Database of Systematic Reviews (Prasad 2014) で LZP と DZP の比較、Brigo(2015)の MDL 非静脈内投与と DZP 静脈内・非静脈内投与の比較がシステムティックレビューとして報告されているのみである。日本では現在選択できない治療法の比較であり、本ガイドラインでは CQ の解説で利用するにとどめた。各論 **CQ2**

で取り上げられている DZP と MDL との比較をした文献はなく、CQ6 の PHT / fosPHT と PB とを小児において比較した文献もない。また、個々の薬剤について前方視的に効果、副作用を検討した文献も乏しい。したがって、ワーキンググループでは今回得られた文献の背景、研究計画の多様さなどを考慮し、本ガイドラインではシステマティックレビューを行わず、エビデンスを定性的に比較評価することとした。

ガイドライン策定ワーキンググループによる最終案決定後、日本小児神経学会内の専門家による査読評価、および会員に対して学会ホームページに最終案を提示してパブリックコメントを求めた。また、推奨草案や解説文の評価、質の改善を目的に、治療を受ける立場、救急医療や成人対象など異なる専門性、外来小児科診療など、異なる視点からの意見を求め、関連諸学会(日本小児科学会、日本小児科医会、日本外来小児科学会、日本小児救急医学会、日本てんかん学会、日本神経学会、日本救急医学会)、患者団体(日本てんかん協会)に対して外部評価を自由回答形式で依頼した。また、ガイドライン作成方法、作成過程について、AGREE II に基づく事前評価を依頼した。これらの結果をもとにワーキンググループで検討を行い、原案に加筆、修正を行った。

文献

- Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9.
- 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.

4. エビデンスレベルおよび推奨グレード

前述のように、最近のガイドライン作成は手引き 2014 に従って行われることが多い。しかし、小児領域では前方視的プラセボ対照二重盲検試験などの強いレベルの「科学的根拠」による研究が乏しい。特に、けいれん重積治療は現場で家族からインフォームドコンセントを得る時間を確保することが困難、かつ、倫理的にもプラセボ対照試験を行うことはできない。また、PHT や PB など、古くからの薬剤については新しい研究が行われることも少ない。MDL 静注薬は日本でも認可されたばかりで前方視的研究が乏しく、かつ、海外でも新しい研究は少ない。そのため、CQ の内容によっては質の高い研究に基づく推奨が困難となることが予測された。

Evidence-based guideline を作成する場合、推奨グレードは「科学的根拠の強さ」を基に決定されることが一般的である。Glauser(2016)は前方視的ランダム化比較試験をクラス 1 または 2、その他の比較試験をクラス 3、症例シリーズなどはクラス 4 とし、「結論と推奨」では推奨レベル A はクラス 1、レベル B はクラス 2、レベル C はクラス 3 以上の研究を必要とし、クラス 4 の研究のみの場合、レベル U として「推奨なし」としている。しかし、前述のように、SE 治療においては症例研究、後方視的研究が多く、エビデンスレベルの高い研究報告でも日本には導入されていない薬剤(LZP : レベル A)、剤型(MDL 粘膜投与製剤 : レベル B)であり、日本で使用できる薬剤では DZP 静注、PB 静注がレベル A であるが、fosPHT はレベル U に相当する。このような推奨グレードシステムを採用すると多くの CQ で推奨グレード「なし」となってしまうことが想定された。

表1 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence (和訳)

質問	ステップ1 (レベル1*)	ステップ2 (レベル2*)	ステップ3 (レベル3*)	ステップ4 (レベル4*)	ステップ5 (レベル5)
その問題はどの程度よくあるのか？	特定の地域かつ最新のランダム化サンプル調査(または全数調査)	特定の地域での照合が担保された調査のシステマティックレビュー*2	特定の地域での非ランダム化サンプル*2	症例集積研究*2	該当なし
この診断検査またはモニタリング検査は正確か？(診断)	一貫した参照基準と盲検化を適用した横断研究のシステマティックレビュー	一貫した参照基準と盲検化を適用した個別の横断的研究	非連続的研究, または一貫した参照基準を適用していない研究*2	症例対照研究, または質の低いあるいは非独立的な参照基準*2	メカニズムに基づく推論
治療を追加しなければどうなるのか？(予後)	発端コホート研究のシステマティックレビュー	発端コホート研究	コホート研究またはランダム化試験の比較対照群*1	症例集積研究または症例対照研究, または質の低い予後コホート研究*2	該当なし
この介入は役に立つのか？(治療利益)	ランダム化試験またはn-of-1試験のシステマティックレビュー	ランダム化試験または劇的な効果のある観察研究	非ランダム化比較コホート/追跡研究*2	症例集積研究, 症例対照研究, またはヒストリカルコントロール研究*2	メカニズムに基づく推論
よくある被害はどのようなものか？(治療被害)	ランダム化試験のシステマティックレビュー, ネスティッド・ケース・コントロール研究のシステマティックレビュー, 問題が提起されている患者でのn-of-1試験, または劇的な効果のある観察研究	個別のランダム化試験または(例外的に)劇的な効果のある観察研究	一般にみられる被害を特定するのに十分な症例数がある場合, 非ランダム化比較コホート/追跡研究(市販後調査)(長期的被害については, 追跡期間が十分でなければならない)*2	症例集積研究, 症例対照研究, またはヒストリカルコントロール研究*2	メカニズムに基づく推論
まれにある被害はどのようなものか？(治療被害)	ランダム化試験またはn-of-1試験のシステマティックレビュー	ランダム化試験または(例外的に)劇的な効果のある観察研究			
この(早期発見)試験は価値があるか？(スクリーニング)	ランダム化試験のシステマティックレビュー	ランダム化試験	非ランダム化比較コホート/追跡研究*2	症例集積研究, 症例対照研究, またはヒストリカルコントロール研究*2	メカニズムに基づく推論

*1: 試験間での不一致, または絶対的な効果量が極めて小さいと, レベルは試験の質, 不正確さ, 間接性(試験のPICOが質問のPICOに合致していない)に基づいて下がることもある. 効果量が大きい, または極めて大きい場合には, レベルは上がることもある.

*2: 従来通り, 一般にシステマティックレビューのほうが個別試験よりも好ましい.

エビデンスレベル一覧表の引用方法

OCEBM エビデンスレベル作業部会*3, 「The Oxford 2011 Levels of Evidence」

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

*3: OCEBM エビデンスレベル作業部会 = Jeremy Howie, Ian Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard, Mary Hodkinson

[Centre for Evidence-Based Medicine ウェブサイト (<https://www.cebm.net/ocbm-levels-of-evidence/>)]

表2 CQ 推奨文の推奨グレード

推奨グレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	科学的根拠はないが、行うことを考慮してよい
C2	科学的根拠はなく、行わないことを考慮してよい
D	行わないよう勧められる

そのため、本ガイドラインでは各 CQ で得られたエビデンスの総体の「強さ」だけで判断するのではなく、日本の実臨床に適用できることを重視して推奨グレードを判断することとした。文献のエビデンスレベルは Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011(表 1)により、推奨文の推奨グレードは表 2 のように決定した。そのため、推奨グレード A, B ではあえて「科学的根拠」の程度に言及していない。担当委員が策定したグレードをワーキンググループで討議し、投票を 2 回行って修正、最終案を決定した。

文献

- 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.

今後の課題

日本の SE 治療において、CQ1 で検討した病院前治療は一定した方策もなく、未知の領域である。今後 MDL 頬粘膜投与製剤が日本でも認可される可能性があるが、その導入によって家庭での対応のみならず、救急搬送中や一次医療機関での治療についても変化することが予測される。

また、医療機関での経静脈的治療薬の第一選択肢が DZP と MDL の二本立てになったことで、治療の有効性、安全性がどのように変化する(あるいは変化しない)のか、追跡検討が求められる。同様に、第二選択肢としての PB と PHT / fosPHT の使い分けについても議論は続くと思われる。それ以降の難治性 SE 治療についてはまとまった知見はないに等しい。

このように、ガイドラインは策定されたが、その基礎となる臨床的知見は乏しいのが実情である。より有効で安全な SE 治療を確立するためには、共通の考え方に基づく臨床経験を蓄積することが必要であり、本ガイドラインがその契機となることを期待している。また、そのような新たな知見が集積されることによって、本ガイドラインを改訂する作業が必要であり、日本小児神経学会において引き続き検討が行われる予定である。

適応外使用と禁忌

現在、SE に効能・効果が認められている薬剤は限られており、各論で述べているように早

期治療や難治化した際の選択肢は、本来の適応症とは異なる使用を余儀なくされる。

「適応外使用」とは薬剤添付文書の「効能・効果」「用法・用量」「使用上の注意」などの記載とは異なる使用を指す。医療費の保険請求の可否とは別である。MDL 製剤でも、ドルミカム®は「効能・効果」にけいれん治療は含まれないため適応外使用である。ミダフレッサ®はてんかん重積状態が「効能・効果」として認められているが、鼻腔内や頬粘膜投与は「用法・用量」に記載がなく、適応外使用である。

一般に、適応外使用されている医薬品の対象とする疾患、有効性は症例経験として報告されることが多く、用法・用量や有害事象に関する情報の集積は十分でない。適応外使用であることはその医薬品としての効果と安全性が十分に担保されていないことを意味し、効果が得られない可能性、想定外の健康被害をもたらす可能性があることを認識する必要がある。同時に、現行法制上の対象から外れるため、有害事象に対する責任の所在と補償の課題を残している。

一方、救急疾患である SE に対して無治療のまま静脈確保に時間を要したり、難治化したけいれん発作に対して積極的な治療をせずに経過をみることは許容されない。

このような場合、医学薬学上の知見に基づいた医師の主体的な判断のなかで適切に使用することは可能である。本ガイドラインでは患者の利益、医師の治療選択の擁護を重視し、適応外使用となる医薬品、用法・用量についても海外のエビデンス等に基づいて解説、推奨している。

「禁忌」に抵触する使用(プロポフォールやケタミン)についての判断は困難であり、医学上の問題に止まらず、社会的な課題でもある。

SE 治療現場では患者家族等への説明に十分な時間を確保できないおそれはあるが、「適応外使用」を選択する際には患者の状態、選択できる治療法と期待される効果、想定される有害事象について、可能な限り適切なインフォームドコンセントを得る体制と努力が求められる。

ガイドライン改訂

ガイドライン策定ワーキンググループとして、学会ホームページでの公開、関連諸学会での講演等をおしてガイドラインの周知を図り、意見を求める活動を行う。また、各 CQ に示した治療選択肢の効果、有害事象など臨床成績、検査の有用性、および新たな治療選択肢に関するエビデンスを収集し、およそ 5 年後を目処にガイドライン改訂を予定する。

けいれん重積状態に対する治療選択肢

適応症のある選択肢	対応する CQ	推奨 グレード	日本での適応外使用	対応する CQ	推奨 グレード	海外でのその他の選択肢	対応する CQ
ステップ1 病院前治療	ジアゼパム (坐剤) 抱水クロラール (直腸内投与)	CI CI				ミダゾラム (鼻腔内・頬粘膜) ジアゼパム (直腸内投与)	CQ1
ステップ2 病院初期治療	ジアゼパム (静注) ミダゾラム (静注)	A A	ジアゼパム (直腸内投与) ミダゾラム (筋注) ミダゾラム (鼻腔内・頬粘膜)	CQ3	B B B	ロラゼパム (静注) ミダゾラム (鼻腔内・頬粘膜)	CQ2 CQ3
ステップ3 BZD 抵抗性	ホスフェニトイン (静注) フェニトイン (静注) フェノバルビタール (静注)	B B B	レベチラセタム (静注)	CQ6	なし	バルプロ酸 (静注)	CQ6
ステップ4 難治性	バルビツレート (静注) ミダゾラム (持続静注)	A A	バルビツレート (持続静注)	CQ8	A	プロポフォール	CQ8
ステップ5 超難治性			吸入麻酔 抗てんかん薬 ステロイド・免疫療法 外科治療 ケトン食 脳低温	CQ9 CQ10	CI CI CI CI	ケタミン	CQ9