

海外の治療ガイドライン

解説

2010年以降、欧米諸国から公表された治療ガイドライン(GL)はおおむね共通の構成と治療薬選択肢があげられている。おもなGLとその治療選択肢を抜粋して表1に示した。個々の用量はGLによって差異がみられる。代表的なGLの概略を示す。

1) Glauser(2016: American Epilepsy Society)は公表されている無作為対照研究を検討してアルゴリズムを策定した。成人と小児とで病態生理は同様であるため、治療選択肢は同一とした。けいれん発症からの時間経過で stabilization, initial therapy(発作持続が5分以上, 20分までに有効性の判断), second therapy(20分から40分), third therapy(40分から60分)の4つの phase に分類した。

initial therapy phase ではロラゼパム(LZP)静注, ジアゼパム(DZP)静注, ミダゾラム(MDL)筋注(level A)が推奨されている。これらが使用できないときにはフェノバルビタール(PB)静注(level A), DZP 直腸内投与と MDL 鼻腔内・頬粘膜投与(level B)が選択肢である。PBは有効であるが、静注に時間を要することで代替選択肢とされた。病院前治療として、DZP 直腸内投与と MDL 鼻腔内・頬粘膜投与(level B)は有用な選択肢である。小児では class 1 研究結果から LZP 静注, DZP 静注が有効性と同一(level A)である。また、どの使用経路においても MDL 筋注・鼻腔内・頬粘膜投与が DZP 静注・直腸内投与より有効(level B)である。小児のけいれん性てんかん重積状態(CSE)治療において、呼吸抑制が臨床的に重要な有害事象であるが、どのような使用経路においても LZP, DZP, MDL の間に有意の差を認めない(level B)。

second therapy phase ではホスフェニトイン(fosPHT)とレベチラセタム(LEV)(level U), バルプロ酸(VPA)(level B)をあげ、それらが使用できない場合に PB(level B)をあげた。フェニトイン(PHT)と fosPHT の有効性の相違について十分なエビデンスはないが、両者とも使用できる場合には fosPHT を優先する。

third therapy phase では second therapy phase の選択肢を反復するか、チオペンタール, MDL, ペントバルビタール, プロポフォールを全身麻酔量で持続脳波モニタリング下に使用することをあげている。CSEの原因や発作の重症度によっては、各 phase を短時間で、あるいはスキップして治療を進めることも考慮すべきである、としている。なお、同じ北

米から出されている Brophy (2012) のガイドラインとほぼ同様の構成であるが、Brophy の refractory SE ではプロポフォールは young children では禁忌とされている。

- 2) NICE (National Institute for Health and Care Excellence) CG137 は 2016 年に update されているが、てんかん重積治療 (prolonged or repeated seizures and convulsive status epilepticus) の項では内容は 2012 年と同様であり、小児では 2011 年に公表されたガイドラインに基づき、以下のように記述している。エビデンスとなる文献の引用はされていない。なお、Appendix F の表には後述する薬剤すべてが記載されていない。

community では発作開始後、全身状態を確認しつつ (1st step)、5 分以上続く発作、1 時間に 3 回以上のけいれん発作に対して救急対応を求めている (2nd step: 発作開始から 5 分)。既往に CSE のある小児らに MDL 頬粘膜投与製剤を処方し、CSE に際して第一選択肢として使用する。MDL 頬粘膜投与製剤が使用できない場合、または DZP 直腸内投与がより適切である場合にはそれを使用する。

病院での選択肢 (3rd step: 15 分) は LZP 静注であり、LZP が使用できない場合には DZP 静注を、静脈ラインが確保できない場合には MDL 頬粘膜投与製剤が選択される。治療薬は病院前治療も含めて 2 回までの使用とされている。発作が続く場合 (4th step: 25 分) は PHT または PB が選択される。なお、無効の場合 (5th step: 45 分)、小児ではチオペンタールまたは MDL が選択肢とされ、成人で選択肢とされるプロポフォールは除外されている。既往に CSE を反復している場合には個々に治療法を決める必要があるとしている。

- 3) Shah (2014) は小児 CSE の病院前治療について GRADE methodology に基づいて検討し、非静脈経路 (筋注・鼻腔内・頬粘膜投与) でのベンゾジアゼピン系薬剤使用を (エビデンスの質: moderate, 推奨度: strong) 推奨、また DZP 直腸内投与より MDL 頬粘膜投与を (low, strong) 推奨している。MDL 鼻腔内投与を DZP 直腸内投与に対して (very low, weak) 推奨している。

文献

① 病院前治療

- 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.

② 総括的

- 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. (USA)
- 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. (USA)
- NICE The epilepsies: the diagnosis and management. Published: 11 January 2012 last updated February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (UK)
- 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. (Italy)
- 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. (Canada)
- NSW Guideline: Infants and Children-Acute Management of Seizures. 3rd Edition, Issue date: February-2016. (New South Wales, Australia)

表1 諸外国の治療ガイドライン(文献をもとに本ガイドライン策定ワーキンググループにて表にまとめた)

Glauser 2016 (US)	NSW 2016 (Australia)	NICE 2016 (UK)	Shah 2014 (US)	Capovilla 2013 (Italy)	Brophy 2012 (US)	Friedman 2011 (Canada)
prehospital pr DZP (0.2-0.5 mg/kg) in/buccal MDL (not specified)			buccal/in/im MDL (0.2 mg/kg)	prehospital buccal MDL (0.5 mg/kg) im MDL (not specified) pr DZP (0.5 mg/kg)		1st line treatment prehospital buccal/pr LZP (0.1 mg/kg) buccal MDL (0.5 mg/kg) in MDL (0.2 mg/kg) pr DZP (0.5 mg/kg)
initial therapy phase (5-20min) im MDL (5 mg for 13-40 kg) (10 mg for >40 kg) iv LZP (0.1 mg/kg) iv DZP (0.15-0.2 mg/kg) iv PB (15 mg/kg) pr DZP (0.2-0.5 mg/kg) in/buccal MDL (not specified)	(5-15min) iv MDL (0.15 mg/kg) iv DZP (0.25 mg/kg) no IV access buccal/in MDL (0.3 mg/kg) im MDL (0.15 mg/kg)	2nd step (5-15min) buccal MDL (0.5 mg/kg) iv LZP (0.1 mg/kg)	2nd dose of benzodiazepine IV access present iv MDL (0.1 mg/kg) iv LZP (0.1 mg/kg) iv DZP (0.1 mg/kg) no IV access present buccal/in/im MDL (0.2 mg/kg)	initial CSE IV access present iv LZP (0.1 mg/kg) iv DZP (0.5 mg/kg) iv MDL (0.2 mg/kg) no venous access buccal MDL (0.5 mg/kg) im MDL (0.2 mg/kg) buccal LZP (0.1 mg/kg)	emergent initial therapy LZP (0.1 mg/kg) im MDL (0.2 mg/kg) pr DZP (0.5 mg/kg 2-5y) (0.3 mg/kg 6-11y) (0.2 mg/kg > 12y)	in hospital rapid IV access iv LZP (0.1 mg/kg) iv MDL (0.1 mg/kg) iv DZP (0.3 mg/kg) no IV access buccal/pr LZP (0.1 mg/kg) buccal MDL (0.5 mg/kg) in/im MDL (0.2 mg/kg) pr DZP (0.5 mg/kg)
second therapy phase (20-40min) fosPHT (20 mgPE/kg) VPA (40 mg/kg) LEV (60 mg/kg) PB (15 mg/kg)	(15-40min) PHT (20 mg/kg) LEV (20 mg/kg) PB (20 mg/kg)	4th step (25-45min) PHT (20 mg/kg) PB (20 mg/kg)		definite CSE PHT (18-20 mg/kg) PB (15-20 mg/kg) VPA (30-45 mg/kg)	urgent control therapy fosPHT/PHT (20 mg/kg) VPA (20-40 mg/kg) LEV (20-60 mg/kg)	2nd line treatment iv access present fosPHT (20 mgPE/kg) PHT (20 mg/kg) PB (20 mg/kg) no IV access im fosPHT (20 mgPE/kg) pr paraldehyde io PHT (20 mg/kg)
third therapy phase (40-60 min) thiopental MDL pentobarbital propofol (anesthetic dose)	(40min) thiopental (2-5 mg/kg)	5th step (45min) thiopental (4 mg/kg)		refractory CSE thiopental (3 mg/kg → 1-15 mg/kg/hr) propofol (1-5 mg/kg → 5 mg/kg/hr) MDL (0.2 mg/kg cease → 0.06 mg/kg no response → 0.2 mg/kg → 0.5-1 mg/kg/hr) iv VPA (30-45 mg/kg) iv high dose PB iv LEV/oral TPM/ isoflurane/ lidocaine/ ketamine/ lacosamide	refractory therapy ci MDL (0.2 mg/kg → 0.05-2 mg/kg/hr) pentobarbital (5-15 mg/kg → 0.5-5 mg/kg/hr) thiopental (2-7 mg/kg → 0.5-5 mg/kg/hr)	refractory SE ci MDL (0.15 mg/kg → 2 μg/kg/min max 24 μg/kg/min) pentobarbital (10 mg/kg → 0.5-1 mg/kg/hr) thiopental (2-4 mg/kg → 2-4 mg/kg/hr)

im : intramuscular.

in : intranasal.

iv : intravenous.

pr : per rectal.

io : intraosseous.

ci : continuous infusion.

PE : phenytoin equivalents.