

CQ 1

けいれん発作に対して重積化を防ぐために 早期に治療介入することは必要か

推奨

1. けいれん発作が5分以上持続すると自然収束しにくく、30分以上の遷延状態に移行しやすいため、早期に治療介入することが必要である **推奨グレード B**
2. 日本では医療機関受診までの早期介入として、ジアゼパム坐剤や抱水クロラル直腸内投与が行われているが、急性けいれん発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはない **推奨グレード C1**
3. 欧米諸国では、ミダゾラムの鼻腔内・頬粘膜投与、ジアゼパム直腸内投与、パラアルデヒド直腸内投与が家庭や地域での病院前治療として推奨されている。しかし、いずれも日本には導入されていない **推奨グレードなし** ^注

注：ミダゾラム鼻腔内・頬粘膜投与、ジアゼパム直腸内投与ともに、海外ではエビデンスレベルの高い研究があるが、現在、日本の家庭での対応に使用できる剤型はないため、**推奨グレードなし**とした。

投与量

- ・ジアゼパム坐剤(ダイアップ®) 0.4～0.5 mg/kg/回(1日1 mg/kgを超えない)
- ・抱水クロラル(エスクレ®坐剤, 注腸) 30～50 mg/kg/回(総量1.5 gを超えない)

(薬剤添付文書より引用)

解説

従来の疫学的研究などで、SE定義は30分以上続くけいれん発作とされていた。しかし、治療の観点からは、けいれんが30分以上持続する前に開始すべきとの考えが主流である。欧米のガイドラインなどでは5分以上止まらなければ治療を開始することを推奨している^{1,2)}。

その根拠として、小児ではShinnar³⁾の誘因のない初回けいれん対象の研究、Hesdorffer⁴⁾の初回有熱時けいれん対象の研究がある(p.5 参照)。

日本での救急医療体制では、平成27年中の救急要請の入電から病院収容までの時間は、成人を含め全国平均39.4分⁵⁾であり、菊池ら⁶⁾の埼玉県立小児医療センターの統計でも41.1分とほぼ同様である。この事実は、SE患者の病院での治療開始が、発作開始から30

分以上経過していることが少なくないことを示している。

すでにてんかんと診断され、過去に SE 既往がある場合は、重積化を防ぐために早期の治療開始が必要であり、家庭や学校などで病院前治療が考慮される。病院搬送前における抗てんかん薬の使用に関して、現在日本で市販され適応があるのは、ジアゼパム (DZP) 坐剤と抱水クロラル坐剤および注腸液、フェノバルビタール (PB) 坐剤である。一方、欧米では病院前治療として、ミダゾラム (MDL) 鼻腔内・頬粘膜投与^{1, 2, 7-9)}、DZP 直腸内投与^{1, 9)}、パラアルデヒド直腸内投与¹⁰⁾が推奨されている。また、医療機関への救急搬送途中で paramedic による静注薬を含む薬剤治療が行われている。

ジアゼパム坐剤

日本での効能・効果は「熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善」である。発作予防に対する有効血中濃度 (> 150 ~ 350 ng/mL) に達するのは投与後約 30 分以内であり、8 時間間隔で 2 回挿肛することで予防治療域濃度を 24 時間保てる。

急性けいれん発作発症後に治療として使用した報告は少なく、目前のけいれんを収束させる適切な使用量 (けいれん発作収束が期待される血中濃度は、発作予防に対する濃度より高いことが推定される)、有効性のエビデンスはない。挿肛後ピーク濃度に達するまでの時間が遅いため、救急治療目的には適さない¹¹⁾。

抱水クロラル(坐剤および注腸液)

日本では、抱水クロラルは坐剤と注腸用キットが市販され、「静脈注射が困難なけいれん重積状態」で認可されている。薬理学的には体内でトリクロロエタノールに変化し、中枢神経抑制作用を示し、抱水クロラル自体も中枢抑制効果をもつ。成人における注腸液の最高血中濃度到達時間は、抱水クロラルが 10.8 分 (坐剤では 30 分)、トリクロロエタノールが 39 分 (坐剤では 60 分) である (添付文書)。注腸液では比較的短時間に血中濃度が上昇するため、急性発作や SE に対する有効症例の報告¹²⁻¹⁵⁾はある。しかし、多数例の検討はみられず、SE 治療の有効性に関する明確なエビデンスはない。また、催眠作用が強いことから、使用後の意識レベルの評価が困難になる可能性がある。

フェノバルビタール坐剤

日本での効能・効果は「熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善」である。DZP 坐剤の発売以降、前者での使用機会は減少していると思われる。ワコビタール®の添付文書による「抗けいれん」の臨床成績は 72.7% とされているが、その多くは発熱時の予防的使用ないし、発作群発時の再燃予防としての使用であり、発作を起こしている時点での使用例は少ない。平均 11.6 mg/kg の単回投与¹⁶⁾では投与 30 分後では血中濃度は検出

限界以下、4～8時間で peak level に達したが、1例を除き、熱性けいれんの再発予防が可能とされる血中濃度には達しなかった。したがって、承認された用法・用量である4～7 mg/kg の単回使用ではけいれん抑制効果を期待できず、病院搬送後のベンゾジアゼピン治療時に呼吸抑制などの有害事象を強めるおそれもあるため、急性けいれん発作治療の目的では推奨されない。

家庭、学校等での使用

前述のように、日本ではけいれん発作に対して医療機関外で利用できる製剤は限られている。ジアゼパム坐剤は熱性けいれんの発熱時予防的使用以外に、難治性てんかんでは発作開始後に使用することを目的に処方されることがある。家庭等で保護者もしくは介護者が使用するだけでなく、学校等での発作時に教員等が使用する機会がある。

2016(平成28)年2月に文部科学省から「学校におけるてんかん発作時の坐薬挿入について」という事務連絡が教育委員会等に出されている。このなかで、「学校現場等で児童生徒がてんかんによるひきつけを起こし、生命が危険な状態等である場合に、現場に居合わせた教職員が、坐薬を自ら挿入できない本人に代わって挿入する場合」について、厚生労働省と協議のうえ、医師法違反とならないことを確認し、「適切に対応」することを求めている。

このように、医療機関外での急性発作に対する緊急的対応としてジアゼパム坐剤等が処方される機会は少なくない。しかし、どの製剤も急性けいれん発作に対する有効性のエビデンスはなく、薬物動態から判断し、その効果は限定的と考えられるが、他に選択肢がない現状では、その期待される効果と限界を明確にしたうえで処方、使用されることになる。

数分以内で収束するけいれん発作に使用することは一般的にはない。顔色、呼吸が回復し、四肢の緊張がとれるなど発作収束が明らかであれば、意識の回復まで慎重に観察する。

短い強直発作の群発、数分のけいれん発作の群発など、短時間で反復する発作の再発抑止、早期収束を目的とすることがある。効果発現に時間を要するため、挿肛するタイミング、呼吸状態等の確認、医療機関受診の必要性など挿肛後の対応を明確に指示することが求められる。

救急搬送に時間を要し、SE既往のあるてんかん患者に発作遷延抑止を目的に使用することがある。短時間での効果発現は期待できないため、待機観察ではなく、速やかに救急搬送依頼するなど、個々の病態に応じた対応を明確に指示することが必要である。全身性けいれんを起こしている状態での挿入の困難さも課題であり、可能であれば複数での処置、介助、観察が望ましい。

海外での治療

1 ジアゼパム注腸

1970年代からDZPの直腸内投与が急性けいれん発作治療に有用であることが報告されており、北米では1997年からDiastat[®]が市販され、欧州でも他の製品名で市販されている。適応は2歳以上のてんかん患者における急性群発発作(acute repetitive seizures: ARS)の抑制で、家庭などで保護者もしくは介護者が使用する病院前治療薬としての位置付けである。

Diastat[®]の投与量は2～5歳が0.5 mg/kg、6～11歳は0.3 mg/kg、12歳以上は0.2 mg/kgで、いずれの年齢でも最大使用量は20 mg/回である。薬剤耐性化を防ぐために、1か月に5回以上、5日以内の反復使用は避ける。健康成人ではDiastat[®] 15 mg 直腸内投与後、15分以内に血中濃度は200 µg/Lを超えている¹⁷⁾。

家庭におけるARSに対する前方視的プラセボ対照試験はKriel¹⁸⁾のthe North American Diastat study groupからの報告がある。Diastat[®]群(68例)はプラセボ群(65例)と比較して有意に発作頻度減少、発作再燃までの時間延長が認められ、発作再発もプラセボ群の31%に対して59%で抑えられている。有害事象は傾眠(somnolence)が有意に多かったが、呼吸抑制は認めなかった。

その他は前方視的、後方視的症例研究である。Kriel¹⁹⁾の対照を置かない後方視的研究では難治性てんかんを対象として41家族、428機会にDZP直腸内投与が行われ、85%の機会に発作抑制された。Chiang²⁰⁾のTaiwanでの前方視的症例研究では、難治性てんかん24例の103機会に市販の直腸内投与製剤(Stesolid rectal tube[®])を使用し、87.3%で10分以内に発作抑制された。呼吸抑制は認めなかった。

2 ミダゾラム鼻腔内・頬粘膜投与

海外、特に欧州ではMDLの頬粘膜投与液(Buccolam[®])が市販され、病院前治療薬としてけいれん抑制効果²¹⁻²³⁾、医療経済的な効果²⁴⁾からも推奨されている。Lee²⁴⁾はBuccolam[®]の導入による医療経済的側面の影響について、英国の治療指針、医療モデルを用いてDZP直腸内投与との比較を理論的に検討した。急性遷延性けいれん発作の治療成績が向上するとともに、医療経済面で医療コストが低減し、一定の寄与が認められた(COIとしてViroPharma社のファンドを得ている)。

本剤は専用のシリンジに充填された液剤で、2.5 mg(1歳未満、生後3か月から6か月は医療機関での使用に限定)、5 mg(5歳未満)、7.5 mg(10歳未満)、10 mg(18歳未満)の製剤がある。使い方は頬粘膜と歯茎の間に両側均等に液を注入する。適応はてんかんと診断されている3か月以上18歳未満で、遷延する急性けいれん発作治療に対して保護者もしくは介護者が使用する。使用は1回量に限定し、10分以内に発作が収束しない場合は救急対応を要請することが指示されている。現在、日本では市販されていないが開発中である。

日本では、MDL静注用製剤を家庭内で鼻腔内投与して有効であった、との少数例の報告のみである²⁵⁾。

3 ミダゾラム鼻腔内・頬粘膜投与とジアゼパム直腸内投与の比較

家庭や施設での病院前治療として両者の有用性を比較した論文を検討した。病院救急部など、医療機関での第一選択肢としての検討は **CQ3** を参照されたい。

Scott²⁶⁾ は難治性てんかん小児が居住する寄宿舎において、5分以上続く発作を対象に MDL 頬粘膜投与と DZP 直腸内投与の効果を無作為に比較した。MDL 群の 40 機会では平均 6 分で、DZP 群の 39 機会では平均 8 分で発作収束したが、両群で効果に有意差を認めなかった ($p=0.16$)。呼吸循環に対する重大な副作用を認めなかった。

その他の報告は、MDL 頬粘膜投与の使用効果、副作用、使用感について、それ以前に使用した DZP 直腸内投与との比較を家族への質問紙、電話、対面で調査している²¹⁻²³⁾。MDL では 83～91%、DZP で 79% が有効 (always / usually work) と回答され、両剤ともてんかん急性発作の病院前治療として効果を示している。両剤を使用したことのある保護者もしくは介護者は、81～96% で MDL が DZP を上回る評価を得ている。場所を問わず使用できることや使いやすさを MDL の利点としてあげている。副作用としてはともに眠気が多いが、呼吸抑制から入院を要した報告²³⁾ も存在する。

文献検索式 p.81 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 160 件

データベース：医中誌 Web 結果 44 件

文献

- 1) 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. (▶レベル該当なし)
- 2) NICE The epilepsies : the diagnosis and management. Published : 11 January 2012 last updated February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (▶レベル該当なし)
- 3) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last ? *Ann Neurol* 2001 ; **49** : 659-64. (▶レベル4)
- 4) Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011 ; **70** : 93-100. (▶レベル4)
- 5) 総務省. 消防庁報道資料. 平成 28 年版 救急・救助の現況. 平成 28 年 12 月 20 日付. <http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/houdou/h28/12/281220.houdou.2.pdf> (▶レベル該当なし)
- 6) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 樋渡えりか, ら. 小児てんかん重積状態からみる小児救急医療体制の現状と問題点. *日児誌* 2015 ; **119** : 1226-32. (▶レベル4)
- 7) 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. (▶レベル1)
- 8) NSW Guideline : Infants and Children-Acute Management of Seizures. 3rd Edition, Issue date : February-2016. (▶レベル該当なし)
- 9) 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. (▶レベル該当なし)
- 10) Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child* 2000 ; **83** : 415-9. (▶レベル該当なし)
- 11) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, Shirai H. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of febrile convulsions. *Brain Dev* 1986 ; **8** : 53-9. (▶レベル4)
- 12) 皆川公夫, 渡邊年秀, 大柳玲嬉. 小児のけいれん発作に対する抱水クロラール注腸用キット (エスクレ®注腸用キット) の有用性—ジアゼパム坐剤 (ダイアップ®坐剤) との比較を含めて—. *小児科* 2011 ; **52** : 495-502. (▶レベル該当なし)
- 13) Powell TG, Rosenbloom L. The use of chloral hydrate for refractory childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1983 ; **25** : 524-6. (▶レベル4)
- 14) Pranzatelli MR, Tate ED. Chloral hydrate for progressive myoclonus epilepsy : a new look at an old drug. *Pediatr Neurol* 2001 ; **25** : 385-9. (▶レベル4)
- 15) Krsek P, Sebronová V, Procházka T, Maulisová A, Komárek V. Successful treatment of Ohtahara syndrome with chloral hy-

- drate. *Pediatr Neurol* 2002 ; **27** : 388-91. (▶レベル4)
- 16) 三浦寿男, 皆川公夫, 金子次雄, 須藤芳正. Phenobarbital 坐剤の有用性に関する臨床薬理学的検討—とくに熱性けいれんの再発予防との関連において—. *小児科臨床* 1979 ; **32** : 671-81. (▶レベル4)
 - 17) Cloyd JC, Lalonde RL, Beniak TE, Novack GD. A single-blind, crossover comparison of the pharmacokinetics and cognitive effects of a new diazepam rectal gel with intravenous diazepam. *Epilepsia* 1998 ; **39** : 520-6. (▶レベル2)
 - 18) Kriel RL, Cloyd JC, Pellock JM, Mitchell WG, Cereghino JJ, Rosman NP. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures. *Pediatr Neurol* 1999 ; **20** : 282-8. (▶レベル2)
 - 19) Kriel RL, Cloyd JC, Hadsall RS, Carlson AM, Floren KL, Jones-Saete CM. Home use of rectal diazepam for cluster and prolonged seizures : efficacy, adverse reaction, quality of life, and cost analysis. *Pediatr Neurol* 1991 ; **7** : 13-7. (▶レベル4)
 - 20) Chiang LM, Wang HS, Shen HH, et al. Rectal diazepam solution is as good as rectal administration of intravenous diazepam in the first-aid cessation for seizures in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neonatol* 2011 ; **52** : 30-3. (▶レベル3)
 - 21) WilsonMT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal / buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child* 2004 ; **89** : 50-1. (▶レベル4)
 - 22) Klimach VJ. The community use of rescue medication for prolonged epileptic seizures in children. *Seizure* 2009 ; **18** : 343-6. (▶レベル4)
 - 23) Khan A, Baheerathan A, Setty G, Hussain N. Carer's express positive views on the acceptability, efficacy and safety of buccal midazolam for paediatric status epilepticus. *Acta Paediatr* 2014 ; **103** : 165-8. (▶レベル4)
 - 24) Lee D, Gladwell D, Batty AJ, Brereton N, Tate E. The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam[®]) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures : an approach when trial evidence is limited. *Pediatr Drugs* 2013 ; **15** : 151-62. (▶レベル4)
 - 25) 前垣義弘, 小倉加恵子, 大野耕策. けいれん重積・群発に対する midazolam 口腔粘膜投与. *脳と発達* 2004 ; **36** : 155-7. (▶レベル4)
 - 26) Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescent : a randomized trial. *Lancet* 1999 ; **353** : 623-6. (▶レベル2)