

医療機関受診時にけいれん発作が続いている場合、最初に試みるべき治療は何か

推奨

1. 第一選択薬としてミダゾラム^注もしくはジアゼパムの静注を行う。1回静注で発作収束しない場合は、5分後に同量を静注することができる **推奨グレード A**
2. 血糖値を迅速測定し、低血糖があれば速やかにブドウ糖の補充を行う **推奨グレード A**

注：推奨文1.のグレード分類に関しては、ミダゾラムを第一選択薬として行った質の高い研究報告がないが、日本のSEに対する治療の実情と、ガイドライン策定ワーキンググループの総意にて、**推奨グレード A**とした。

投与量

- ミダゾラム(ミダフレッサ[®])
 - ▶ 0.15 mg/kg を 1 mg/分の投与速度で静脈内投与
 - ▶ 追加投与は 0.1～0.3 mg/kg の範囲内で、総量 0.6 mg/kg は超えない
- ジアゼパム(セルシン[®], ホリゾン[®])
 - ▶ 0.3～0.5 mg/kg を緩徐に静脈内投与(添付文書では小児用量の規定はない)

(薬剤添付文書より引用)

解説

欧米のガイドライン^{1,7)}では、医療機関における第一選択薬はベンゾジアゼピン系が推奨されている。経静脈投与の場合、ジアゼパム(DZP)とロラゼパム(LZP)が同列に推奨されていることが多い。ミダゾラム(MDL)は、静注^{1,2,4,6)}、筋注¹⁻⁶⁾、鼻腔内・頬粘膜投与^{2,6,7)}が初期治療の選択肢として各国のガイドラインに記載されている。

従来、日本ではSEに対する第一選択薬としてDZPの位置付けが確立していたが、1990年代以降、MDL静注製剤がSE治療に使用されるようになった。2014年にミダフレッサ[®]が「てんかん重積状態」を適応症として認可され、現在はMDLとDZPの静注製剤が使用可能となっている。DZPとMDL静注の発作抑制効果について直接に比較した報告はない。LZP静注薬は日本では未認可で現在治験中である。

MDLが水溶性であることから、持続静注による発作抑制効果の維持が可能であることが評価されている。また、経静脈以外のルートで使用できることもMDLの使用範囲拡大

につながっている(ただし、ミダフレッサ®の鼻腔内、頬粘膜、筋注投与は適応外使用である。また、ミダフレッサ®は 10 mg/10 mL の製剤であるため、用量が多く実際の使用は困難)。DZP は脂溶性で浸透圧比が約 30 であり、点滴ルート内での沈殿・混濁や血管痛、持続静注による維持ができない、という欠点を有している。両者共に副作用として呼吸抑制に注意して使用する必要がある。特に病院前治療で DZP 坐剤などが使用されている場合は投与量、投与スピードに注意する必要がある。なお、海外での MDL 持続静注は難治性けいれん重積状態治療に対する全身麻酔療法として評価されており、初回治療での発作抑制効果維持としての使用法には言及されていない。

日本での第一選択は、MDL あるいは DZP の静脈投与となる。初回投与無効例に対して何回まで反復投与するかに関して、発作早期抑制と呼吸循環動態への有害事象の検討から、欧米のガイドラインでは 5 分間おいて 1 回反復使用まで、と規定されている。

DZP (0.3～0.5 mg/kg) もしくは MDL (0.1～0.3 mg/kg) を投与し、5 分経過して発作消失が得られなければ 2 回目を試みて、無効と判断すれば他の薬効をもつ第二選択薬治療に移行する。なお、DZP の用量について、欧米のガイドラインでは Capovilla⁴⁾ (Italy) が 0.5 mg/kg と規定している以外は 0.1～0.3 mg/kg の範囲で規定されている。日本での DZP 用量規定の歴史的根拠は不明であるが、成書や総説等の記載を参考とし、実臨床で使用されている用量とした。

てんかんの診断がすでについている症例では、一般的な 1 次、2 次救急施設と、ICU や HCU を有する 3 次救急施設では治療の選択肢が異なってくる。特に前者の場合は、各々の施設でどこまで治療を行うかを設定しておき、抑制困難と判断したら速やかに高次機能施設へ転送できる連携システムを構築しておくべきである。

ジアゼパム静注

SE に対する DZP 静注に関する海外の前方視的研究⁸⁻¹⁵⁾では、1 回用量は 0.2～0.3 mg/kg が多く、有効率は低い結果として Appleton⁸⁾ の 64.7%、Thakker¹⁴⁾ の 65.2% があり、その他では 70～100% であった。最も新しく、症例数の多い(140 例)報告である Chamberlain¹⁵⁾ は 3 か月から 18 歳の小児を対象として、多施設の ER において二重盲検比較対象試験を LZP との比較で報告している。対象例は熱性けいれんが 35.0%、急性症候性 16.4%、遠隔症候性 9.3%、特発性 26.4% であり、小児のけいれん重積の原因をほぼ網羅している。有効率は 72.1% であった。熱性けいれんを対象とした Lahat⁹⁾ は 26 例中 24 例で有効としている。

有効性は静注開始後 5～10 分以内の発作収束としているが、静注開始から発作収束までに要する平均時間はおおむね 2～3 分であった。静脈ルートを確保するために数分を要することがあり、最近の非経静脈的 MDL 治療と比較して有効性に差を認めないが、治療開始から収束までに数分長くかかることが課題である。

有害事象として Appleton⁸⁾では 20.6% に呼吸補助を要し、Chamberlain¹⁵⁾では 16% に呼吸

補助を要し、何らかの程度の呼吸抑制は 45.7% で認められた。Tonekaboni¹³⁾で 21.7% に無呼吸と軽度の低血圧が認められた。しかし、0% とする報告も多く、その差異の背景は明らかでない。

ミダゾラム静注

小児の SE に対する第一選択肢としての MDL 静注の報告は少なく、MDL を病院治療の第一選択肢としているガイドライン^{1, 2, 4, 6)}でも根拠となる論文は明確でない。1 回使用量は 0.1 mg/kg から 0.2 mg/kg、使用は 2 回までとし、無効の場合は次の治療選択肢に移行している。

Papavasiliou¹⁶⁾が入院治療中の 1～15 歳の内服治療抵抗性の小児てんかんで、5 分以上のけいれん発作、ないし発作間欠期に意識回復しない発作反復例の 76 機会 で MDL を第一選択肢として 0.1 mg/kg のボラス投与を 5 分間隔で最大 5 回まで行った検討では、3 回までで 89% が抑制された(抑制までの平均投与量は 0.17 ± 0.09 mg/kg)が、5 回まで反復しても 91% までしか抑制されず、一方で呼吸抑制の合併率が高くなったと報告している。副反応に関しては、一過性呼吸抑制が 13.1% にみられ、人工呼吸管理を要したのが 3% と報告した。

日本からの報告は後方視的研究であり、DZP など他剤無効例を含んでいる。DZP 静注との比較対照報告はない。

皆川¹⁷⁾は 82 機会(てんかん症例が 71%、他剤無効例が 57%)に対して初回静注(平均 0.173 mg/kg)で速やかに発作消失したのは 45.9% であった。その後持続静注を行い、MDL が第一選択肢であった 35 機会の 85.7% で有効(けいれん消失ないし 50% 以上減少)であった。MDL 関連副反応として喘鳴、軽度呼吸抑制を 3 機会 で認めた。Yoshikawa¹⁸⁾は 10 例 16 機会(てんかん症例 8 例、14 機会)に対して初回静注(0.1～0.3 mg/kg)は 1 機会を除き 1 分以内に発作消失、その後持続静注を行っている。呼吸抑制などを認めなかった。Hayashi¹⁹⁾は多施設共同研究で MDL を第一選択肢とした 70 機会 で 74.3% の発作消失としているが、持続静注施行例が含まれている。呼吸抑制は初回静注のみの 52 機会 で 17.3% に認めた。

ブドウ糖静脈注射

低血糖は小児のけいれんの原因としてまれではない。けいれん患者を診た場合、まず血糖を測定し、 <60 mg/kg の場合は速やかにブドウ糖 0.5 g/kg(最大 25 g)を静脈注射する。もしくは、グルカゴン 0.02 mg/kg(最大 1 mg)の筋注が選択される⁶⁾。

参考

ロラゼパムについて

ロラゼパム(LZP)は現在、日本では未発売であるが、欧州では第一選択薬として使用されている。LZP 静注とジアゼパム(DZP)静注の比較では、Cochrane Database of Systematic Reviews²⁰⁾ではLZPの優位性を結論しているが、ここで採用されている3論文で、小児対象はAppleton⁸⁾の1論文のみである。研究方法は異なるが、Chamberlain¹⁵⁾はLZPとDZPで発作抑制率に差はなく(72.9%:72.1%)、LZPがより鎮静作用が強いと報告している。米国てんかん学会のガイドライン⁵⁾では、LZP静注とDZP静注は小児SEに対してともに有効性が確実である、としている。ミダゾラム(MDL)筋注とLZP静注には統計的有意差がないものの、症例数が少なく確実な結論を導けない、としている。提案されたアルゴリズムではこの3剤がともにレベルAとして初期治療選択肢とされている。MDL静注との比較研究はない。

文献検索式 >>> p.82 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 310 件

データベース: 医中誌 Web 結果 260 件

文献

- 1) Babl FE, Sherif N, Borland M, et al. Emergency management of paediatric status epilepticus in Australia and New Zealand: Practice patterns in the context of clinical practice guidelines. *J Paediatr Child Health* 2009; **45**: 541-6. (▶レベル該当なし)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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**(Supple.7): 23-34. (▶レベル1)
- 5) 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)
- 6) NSW Guideline Infants and Children - Acute Management of Seizures. 3rd Edition, Issue date: February-2016. (▶レベル該当なし)
- 7) 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)
- 8) Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995; **37**: 682-8. (▶レベル2)
- 9) Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000; **321**: 83-6. (▶レベル2)
- 10) Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004; **5**: 253-5. (▶レベル2)
- 11) Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsion in children: a randomized controlled trial. *Brain Dev* 2009; **31**: 744-9. (▶レベル2)
- 12) Javadzadeh M, Sheibani K, Hashemieh M, Saneifard H. Intranasal midazolam compared with intravenous diazepam in patients suffering from acute seizure: a randomized clinical trial. *Iran J Pediatr* 2012; **22**: 1-8. (▶レベル2)
- 13) Tonekaboni SH, Shamsabadi FM, Anvari SS, Mazrooei A, Ghofrani M. A comparison of buccal midazolam and intravenous diazepam for the acute treatment of seizures in children. *Iran J Pediatr* 2012; **22**: 303-8. (▶レベル2)
- 14) Thakker A, Shanbag P. A randomized controlled trial of intranasal-midazolam versus intravenous-diazepam for acute childhood seizures. *J Neurol* 2013; **260**: 470-4. (▶レベル2)
- 15) Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **311**: 1652-66. (▶レベル2)
- 16) Papavasiliou AS, Kotsalis C, Paraskevoulakos E, Karagounis P, Rizou C, Bazigou H. Intravenous midazolam in convulsive sta-

- tus epilepticus in children with pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009 ; **14** : 661-4. (▶レベル4)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. (▶レベル1)