

小児てんかん重積状態・ けいれん重積状態 治療ガイドライン

2023

監修 日本小児神経学会

編集 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態
治療ガイドライン改訂ワーキンググループ

小児てんかん重積状態・ けいれん重積状態 治療ガイドライン

2023

監修 日本小児神経学会

編集 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態
治療ガイドライン改訂ワーキンググループ

小児てんかん重積状態・ けいれん重積状態 治療ガイドライン

2023

監修 日本小児神経学会

編集 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態
治療ガイドライン改訂ワーキンググループ

発刊にあたって

日本小児神経学会は小児神経疾患の診療標準化を目指しており、2011年にガイドライン統括委員会を発足させました。本学会ではこれまでに「熱性けいれん診療ガイドライン 2015」、「小児急性脳症診療ガイドライン 2016」および「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」を発刊しました。このたび、「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」を改訂し、「小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023」を策定しました。本ガイドラインは、日本小児神経学会「小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ」によって原案が作成され、本学会評価委員ならびに評議員による内部評価、関連学会と患者団体による外部評価、さらに Minds による AGREE II 評価を経て発刊に至りました。本ガイドライン策定にご尽力されました本ガイドライン改訂ワーキンググループ委員ならびにご協力いただきました関連学会、患者団体の皆様、小児神経学会員の皆様には、心より感謝申し上げます。

てんかん重積状態・けいれん重積状態(以下、てんかん重積状態)は緊急度の高い急性疾患であり、小児科医や救急医のみならず内科医や総合診療医、研修医など多くの診療科の医師がその対応にあたります。小児のてんかん重積状態は、細菌性髄膜炎や急性脳炎、急性脳症、頭部外傷、その他の重大な急性中枢神経疾患の初期症状である場合があります。初期治療ならびに原疾患の診断は極めて重要です。てんかん重積状態治療に関する質の高いエビデンスは少なく、特に小児を対象にしたものは極めて乏しいのが実情です。さらに「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」策定の時点では、海外においては使われているにもかかわらず、わが国においては保険適用のない重要な薬剤があったため、海外のガイドラインとは異なる部分がありました。その後、2018年9月にロラゼパム注射液、2020年にミダゾラム口腔用液がわが国において保険適用となり、使用できる薬剤は海外に漸く並んだといえます。本ガイドラインでは、これらの薬剤を含めた初期治療について詳しく述べています。特に病院前治療として使用されるミダゾラム口腔用液の有用性ならびに病院到着時の初期治療として使用されるジアゼパムとミダゾラム、ロラゼパムの注射液の有用性を、システムティックレビューを行い、推奨を決定しました。

「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」においては、けいれん性てんかん重積状態を対象としていました。本ガイドラインもおもな対象は同様ですが、非けいれん性てんかん重積状態も日常診療で経験することがあり重要であるため、非けいれん性てんかん重積状態についても記述しています。

本ガイドラインで示された治療選択は画一的なものではなく、推奨は参考にすぎません。実際の治療にあたる場合、病院機能や医療環境がそれぞれ異なっていますので、治療方針の決定は、主治医の総合的判断に基づいて行われるべきであることはいうまでもありません。てんかん重積状態の治療には、適応外使用として使われている薬剤がいくつかあります。本ガイドラインでも、適応外使用薬もその旨を明記したうえで紹介しています。これらの薬剤の使用には、施設ごとに倫理的配慮を含めてご検討いただきたいと思います。さらに重要な点として、本ガイドラインは医療の質の評価、医事紛争や医療訴訟などの判断基準を示すものではないため、医療裁判に本ガイドラインを用いることは認めていません。

本ガイドラインが、小児救急を担当する本学会員や小児科医、総合診療医他の皆様にとって、役立つものであることを願っています。本ガイドラインをご活用いただき、皆様からのフィードバックをいただくことにより、今後の改訂に役立てて参りたいと思います。

2022年11月

日本小児神経学会
理事長 加藤 光広
ガイドライン統括委員会担当理事 前垣 義弘
ガイドライン統括委員会前委員長 福田冬季子
ガイドライン統括委員会委員長 柏木 充

序文(2023)

小児では、てんかん重積状態に遭遇する機会は稀ではなく、診療にあたる医療者は適切かつ迅速な対応が求められます。発作は、長く続けば続くほど、自然に停止する可能性が低くなり、さらに神経学的転帰も不良となる可能性があることが分かっています。近年では発作が自然消失する時間(t_1 時間)と神経学的な長期的影響が残る可能性のある時間(t_2 時間)という新しい定義が提唱され、以前よりも早期治療の重要性が明確となりました。

わが国では、小児てんかん重積状態に対する治療指針として、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)ーよりよい治療法を求めてー」(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)が作成され、その内容は国内外における薬理的知見と臨床報告に基づいています。その後、静注用フェノバルビタール、ホスフェニトイン注射液、ミダゾラム注射液(ミダフレッサ®)がわが国でもてんかん重積状態に対する保険適用が認められ、治療選択肢が増えました。このような社会情勢の変化を受け、本学会より2017年6月に「小児けいれん重積治療ガイドライン2017」(委員長:林 北見)が発刊されました。その後もロラゼパム注射液、非静注製剤としてミダゾラム口腔用液がてんかん重積状態に対して使用できるようになりました。

ロラゼパムは海外ではすでに第一選択薬として推奨されている薬剤であり、ミダゾラム口腔用液は病院前治療および静脈ルートが確保できない場合の第一選択薬となり得る薬剤です。これら薬剤はてんかん重積状態の早期治療においてその有用性が期待されます。一方で、これらはいずれも初期治療薬であるため、その薬剤選択や使い分けなどについて臨床現場では高い関心があります。このような医療を取り巻く新たな社会情勢の変化に対応するため、2018年5月に「小児けいれん重積治療ガイドライン改訂ワーキンググループ」が設置されました。

改訂ワーキンググループでは、次の3つの項目を重要臨床課題として改訂の主軸と考えました。一つめはミダゾラム口腔用液による病院前治療について、二つめは第一選択薬である3種類のベンゾジアゼピン系薬剤選択について、三つめは非けいれん性てんかん重積状態に対する病態について、です。それぞれに対応するclinical question(CQ)をお読みいただき、日々の診療に少しでもお役に立てれば幸いです。また、正しい用語の使用と普及を念頭に、本ガイドラインの名称も『小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン』に変更しました。診療/治療ガイドラインは、発刊後も数年ごとに新しいエビデンスを取り入れながら改訂を継続していくものであります。もしかしたら将来的にこのガイドラインの内容が臨床現場や病態生理の観点にそぐわない部分も出てくるかもしれません。時代や医療事情の変化に対して柔軟に対応しながら、本ガイドラインがよりよいものに成長し続けてくれることを心から願います。

本ガイドライン発刊に際して、実に多くの方々にご支援いただきました。改訂ワーキンググループの先生方には、新型コロナウイルス感染症流行により一躍主流となったオンラインシステムを利用した長時間におよぶ度重なる会議、手探りで取り組み膨大な時間を費やしたシステムティックレビューなど、多大なるご尽力をいただきました。まさにその結晶として改訂作業を無事に終了することができました。また、パネル会議にご出席いただいた外部委員、外部評価やパブリックコメントにご意見をお寄せいただいた先生、ガイドライン作成に関する学術集会セミナー等で公私にわたり貴重なご意見をお寄せいただいた先生、本学会ガイドライン統括委員会および本学会事務局、細部にわたる原稿修正にも丁寧にご対応いただきました診断と治療社の担当者、それ以外の多くの先生方に心より感謝し、この場をお借りして御礼申し上げます。

2022年11月

日本小児神経学会
小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン
改訂ワーキンググループ委員長 菊池健二郎

序文(2017)

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、策定にとりかかりました。2016年5月の日本小児神経学会総会において骨格を呈示した後、推敲を重ね、このたび発刊にいたしました。この間に貴重なご意見を多く頂きましたこと、この場を借りまして心より感謝申し上げます。

担当委員の原案をとりまとめる過程で、改めて強く感じたことがあります。一つは、日常的に行っている診療行為の裏付けが確かなものであるのか、ということです。一例をあげると、日本のジアゼパム静注の用量は0.3～0.5 mg/kgとしていることが多いのですが、海外のガイドラインでは0.2～0.3 mg/kgであることが多く、日本での用量が多めであることが判りました。薬剤添付文書では小児用量に記載はありませんので、われわれの先輩方が検討した結果であろうと思われるのですが、世界共通の第一選択肢でありながら、用量にこれだけの幅がある理由は不明です。国ごとの治療成績に大きな差があるとは思えませんので、至適用量はどこにあるのでしょうか。本ガイドラインでは日本での用量を採用しておりますが、今後の検討課題です。

もう一つは、この領域でのエビデンスレベルの高い研究の少ないこと、あるいは質の高い研究を実施することの難しさです。救急医療現場の事情を考えれば、当然予想できることではありますが、諸外国においても似たような状況です。本ガイドラインでも多く参考としたBrophyのガイドラインに触れて、Shorvon〔Shorvon S. Guidelines for status epilepticus: are we there yet? *Neurocritical Care* 2012; 17: 1-2.〕は多くの重積治療ガイドラインに共通する課題として、十分な“controlled data”が不足するなかで推奨を策定せざるを得ない点を指摘しています。とはいえ、このような実情に甘えることなく、少しでも質の高いエビデンスを得るために、私たちにできることが何かあるのではないかと、議論する余地はあるように思います。本ガイドラインを一つの通過点として、そのような機運が生まれることを期待しております。

ガイドライン最終稿を作成するうえで、関連諸学会と日本てんかん協会にご評価いただき、多くの問題点をご指摘いただきました。可能な限りお応えできるように検討を行いました。基本骨格が決まっているなかで、十分に反映できなかった点もございます。今後、新たな知見が加わるなかで、より実臨床に即した有用なガイドラインに成長できるよう、将来の改訂に向けた作業を進めたいと考えております。

2017年5月

日本小児神経学会
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委員長
林 北見

目次

発刊にあたって	iii
序文(2023)	iv
序文(2017)	v
ガイドラインサマリー	viii
略語一覧	xiii
小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023 作成組織	xiv
小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023 作成過程	xvi
小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023 公開後の取り組み	xx

第1章 ▶ 総論

1 小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023 の目的, 治療および利用対象	2
2 てんかん重積状態の定義	3
3 てんかん重積状態の症候分類	6
4 疫学(epidemiology)	9
5 病態(pathophysiology)	14
6 治療(treatment)	17

第2章 ▶ 各論

CQ1 発作が遷延する場合の早期治療にはどのようなものがあるか	24
CQ2 医療機関受診時にけいれん性発作が続いている場合, 最初に試みるべき治療は何か	32
CQ2-1 けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として, ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか	39
CQ2-2 けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として, ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与よりも推奨されるか	43
CQ2-3 けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として, ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与よりも推奨されるか	46
CQ3 けいれん性てんかん重積状態の小児に対して, 静脈ルートがとれなかった場合, どのような対処があるか	49
CQ3-1 けいれん性てんかん重積状態の小児に対して, ミダゾラム頬粘膜投与は, ジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか	55

CQ3-2	けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合において、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与よりも推奨されるか	59
CQ4	発作を起こした小児で、入院(入院可能な病院への搬送)の適応はどう判断するか	63
CQ5	ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与で発作が停止した場合、発作再発予防のための薬剤追加は有効か	68
CQ6-1	ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与で発作が停止しない場合、次の選択肢は何かがあるか	71
CQ6-2	てんかん重積状態に対してレベチラセタム静脈投与とラコサミド静脈投与は有効か	76
CQ7	非けいれん性てんかん重積状態を治療すると、しない場合に比べて転帰は改善するか	80
CQ8	てんかん重積状態において、ICU入院を考慮する目安は何か	95
CQ9	難治性てんかん重積状態に対して昏睡療法は有用か	98
CQ10	超難治性てんかん重積状態に対する介入は何かがあるか	106
CQ11	難治性てんかん重積状態に脳低温療法は有効か	114
CQ12	てんかん重積状態に対して、どのような検査が必要か	119
CQ13-1	てんかん重積状態の初期治療後において、持続脳波モニタリングは有用か	127
CQ13-2	てんかん重積状態の初期治療後において、amplitude-integrated EEGは有用か	132
CQ14	てんかん重積状態に対して緊急画像検査(CT, MRI)は必要か	134
CQ15	てんかん重積状態の転帰不良因子には何かがあるか	138

付録 ▶ システマティックレビュー・外部評価

資料 CQ2-1	けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか	146
資料 CQ2-2	けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与よりも推奨されるか	156
資料 CQ2-3	けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与よりも推奨されるか	164
資料 CQ3-1	けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか	172
資料 CQ3-2	けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合において、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与よりも推奨されるか	180

外部評価

外部評価まとめ	191
外部評価返答リスト	191
索引	196

ガイドラインサマリー

CQ1 発作が遷延する場合の早期治療にはどのようなものがあるか

要約

1. 発作が5分以上持続すると自然停止しづらく、てんかん重積状態に移行しやすくなるため早期の治療介入が望ましい。
2. ミダゾラム頬粘膜投与は、遷延性の発作を病院外できたした場合の初期治療として適している。
3. ジアゼパム坐剤や抱水クロラール(坐剤および注腸)は遷延性の発作に対する早期抑制効果の明確なエビデンスはない。
4. ミダゾラム鼻腔内投与、注腸製剤によるジアゼパム直腸内投与は、欧米のガイドラインで病院前治療の初期治療薬として推奨があるが、現在日本の家庭で使用できる剤型がない。

CQ2 医療機関受診時にけいれん性発作が続いている場合、最初に試みるべき治療は何か

要約

1. 受診後5分以内に初期評価を行うとともに、気道確保、呼吸循環動態の安定化をはかる。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。
2. 第一選択薬としてミダゾラム、ロラゼパム、ジアゼパムがある。これら3剤の静脈投与は同等の発作停止効果を期待できる。
3. ミダゾラム非静脈投与(頬粘膜投与、鼻腔内投与、筋肉内投与)は、ジアゼパム静脈投与と同等の発作停止効果を期待できる。
(ミダゾラム口腔用液による頬粘膜投与は保険適用が承認されているが、その他のミダゾラムによる頬粘膜投与、鼻腔内投与、筋肉内投与は適応外使用である)
4. 適切かつ十分な投与量で治療を行う。

CQ2-1 けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与よりもロラゼパム静脈投与を行うことを弱く推奨する。

GRADE 2B. 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「中」

付帯事項：けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ロラゼパム静脈投与とジアゼパム静脈投与の有効性に差はないが、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも呼吸抑制の発生頻度が少ない。益は同等で、害に差があるため、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与に比べて条件付きで弱く推奨される。患者の背景や併存症、過去の治療歴、および医療機関の環境に応じて両薬剤の使い分けが許容される。

CQ2-2 けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与よりも推奨されるか

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与とミダゾラム静

脈投与は有効性と副作用としての呼吸抑制の出現頻度に差がなく、どちらも同程度に推奨される。

GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確実性「低」

CQ2-3 けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与よりも推奨されるか

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与とロラゼパム静脈投与は有効性と副作用としての呼吸抑制の出現頻度に差がなく、どちらも同程度に推奨される。

GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確実性「低」

CQ3 けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、静脈ルートがとれなかった場合、どのような対処があるか

要約

ミダゾラム口腔用液による頬粘膜投与は有効で安全性が高い。適応外使用であるが、ミダゾラム注射剤のうち0.5%製剤を使用したミダゾラム筋肉内投与・鼻腔内投与・頬粘膜投与、ジアゼパム直腸内投与も有効で安全性が高い。

CQ3-1 けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与はジアゼパム静脈投与と同程度に推奨される。静脈ルートが早期に確保できない、あるいは確保できないことが予想される場合、ジアゼパム静脈投与よりもミダゾラム頬粘膜投与を行うことを推奨する。

GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確実性「低」

付帯事項：ミダゾラム口腔用液は販売されて間もないため、各医療機関での採用状況により必ずしも実施できるとは限らないことに留意する。静脈ルートがすでにある場合はジアゼパムの静脈投与が推奨される。

CQ3-2 けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合において、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与よりも推奨されるか

推奨

けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合は、ジアゼパム直腸内投与よりもミダゾラム頬粘膜投与を行うことを弱く推奨する。

GRADE 2C. 推奨の強さ「弱い推奨」/ エビデンスの確実性「低」

付帯事項：ミダゾラム頬粘膜投与は期待できる効果が大きく、重篤な有害事象の頻度も低いことから、パネル会議では80%以上の参加者が「強い推奨」とする意見であった。GRADEでは、エビデンスの確実性が「低」であっても、一定の条件を満たせば「強い推奨」とすることができるが、今回はその条件に該当しないため「弱い推奨」とした。ジアゼパム直腸内投与はジアゼパム原液(海外ではゲル状の製剤)を投与する治療であり、わが国では適応外使用となる。わが国で使用されているジアゼパム坐剤とは薬物動態が異なる。ミダゾラム口腔用液は販売されて間も

ないため、各医療機関での採用状況により必ずしも実施できるとは限らないことに留意する。

CQ4 発作を起こした小児で、入院(入院可能な病院への搬送)の適応はどう判断するか

要約

発作を起こした小児で、入院(入院可能な病院への搬送)の適応は、下記の項目が目安になる。地域や施設によって異なる。

- ・ てんかん重積状態、群発のある場合
- ・ 意識障害の遷延や新たな神経兆候がある場合
- ・ 頭蓋内圧亢進所見や髄膜刺激徴候がある場合や、呼吸・循環などの全身状態が不良な場合
- ・ 上記以外でも診療した医師が、入院が必要と考えられる場合

CQ5 ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与で発作が停止した場合、発作再発予防のための薬剤追加は有効か

要約

発作再発予防のための薬剤追加の有効性について明確なエビデンスはない。

CQ6-1 ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈投与で発作が停止しない場合、次の選択肢は何かがあるか

要約

1. わが国ではホスフェニトイン/フェニトイン、フェノバルビタールが選択肢である。
2. ミダゾラム持続静注は第二選択薬として推奨しない。

CQ6-2 てんかん重積状態に対してレベチラセタム静脈投与とラコサミド静脈投与は有効か

要約

1. てんかん重積状態に対してレベチラセタム静脈投与は海外において有効性が報告されているが、わが国では小児に対して適応外使用である。
2. てんかん重積状態に対するラコサミド静脈投与の有効性を示す報告はあるが、エビデンスレベルの高い報告は少ない。わが国では適応外使用である。
3. 個々の症例に応じて保護者からの同意取得や事前の院内倫理委員会承認といった倫理的配慮を行い、これらの薬剤の使用を検討することもありうる。

CQ7 非けいれん性てんかん重積状態を治療すると、しない場合に比べて転帰は改善するか

要約

1. 小児の脳波上発作(electrographic seizure: ES)・脳波上てんかん重積状態(electrographic status epilepticus: ESE)は集中治療室では3~45%、救急外来においては8~17%の症例でみられる。
2. 小児のES/ESEは転帰と関連する独立した因子である。
3. 非けいれん性てんかん重積を治療すると転帰が改善するかどうかについては結論が出ていない。

CQ8 てんかん重積状態において、ICU入院を考慮する目安は何か

要約

1. 急性脳症や代謝異常症などの背景疾患のために、意識状態や呼吸・循環状態が悪く集中治療が必要な場合。
2. てんかん重積状態やその治療によって呼吸および循環障害が生じ、集中治療が必要な場合。
3. 第二選択薬で発作停止されない場合や発作の持続時間が長い場合。

CQ9 難治性てんかん重積状態に対して昏睡療法は有用か

要約

1. 難治性てんかん重積状態に対して、ミダゾラムまたはバルビツレートによる昏睡療法は有用である。
2. バルビツレートによる昏睡療法では、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抑制を治療目標とするが、ミダゾラムではバースト抑制に到達することはむずかしく、非けいれん性てんかん重積状態の定義から外れることを治療目標とする。
3. 小児てんかん重積状態に対するプロポフォールの使用はわが国では禁忌である。

CQ10 超難治性てんかん重積状態に対する介入は何かがあるか

要約

超難治性てんかん重積状態に対しては推奨できる治療法はない。ただしケタミン、吸入麻酔、抗てんかん薬、ステロイド・免疫療法、外科的治療、ケトン食療法、脳低温療法による症例報告がある。

CQ11 難治性てんかん重積状態に脳低温療法は有効か

要約

1. 小児の難治性てんかん重積状態に対し脳低温療法による発作コントロールを試みてもよい。
2. 小児の難治性てんかん重積状態に対する脳低温療法が神経学的予後を改善するエビデンスはない。

CQ12 てんかん重積状態に対して、どのような検査が必要か

要約

1. てんかん重積状態で受診した患者では、以下の検査を考慮する。
 - ・バイタルサインのモニター(呼吸数、経皮的動脈血酸素飽和度、心拍数、血圧、モニター心電図、意識レベル、体温)
 - ・血糖迅速検査、血液ガス分析、電解質(カルシウムを含む)
 - ・全血算、肝腎機能、アンモニア
 - ・抗てんかん薬血中濃度(抗てんかん薬内服中の患者の場合)
 - ・頭部 CT 検査(CQ14 参照)
2. 病歴、診察所見、疑われる原因疾患に応じて、頭部 MRI 検査(CQ14 参照)、脳波検査、追加の血液検査、血液培養、髄液検査を考慮する。
3. 必要と考えられる検査が行えない場合、高次医療機関への搬送を検討する。

CQ13-1 てんかん重積状態の初期治療後において、持続脳波モニタリングは有用か

要約

1. てんかん重積状態の初期治療後において、外見上の発作停止後に意識が長時間回復しない場合には、非けいれん性てんかん重積状態や急性脳症の可能性があり、持続脳波モニタリングが有用である。
2. 難治性てんかん重積状態の場合、抗けいれん薬静注や持続静注の治療効果を評価するため、持続脳波モニタリングが有用である。
3. 記録電極数を減らした持続脳波モニタリングは比較的簡便に行え、非けいれん性発作の検出に有用である。しかし、頭部全域をカバーできる数の電極を用いた場合と比べ、検出感度が低下する可能性に留意しておく必要がある。

CQ13-2 てんかん重積状態の初期治療後において、amplitude-integrated EEG は有用か

要約

てんかん重積状態における持続脳波モニタリングに際し、通常脳波の代替手段としての amplitude-integrated EEG は有用な可能性があるが、頭部全体をカバーした多チャンネル記録・表示の使用が望ましい。しかし、十分な発作検出感度を得られる電極数と電極配置に関しては、十分なデータがない。

CQ14 てんかん重積状態に対して緊急画像検査(CT, MRI)は必要か

要約

1. 臨床症状や病歴より脳の器質的病変が疑われる場合、および原因不明(初発時など)の場合には、緊急画像検査が有用である。
2. 頭部 CT 検査はほとんどの救急外来で行うことができ、頭部 MRI 検査が直ちに行えない場合には有用である。
3. 臨床症状や病歴より超急性期脳梗塞が疑われる場合や急性脳炎・脳症が疑われる場合、頭部 MRI 検査を考慮する。

CQ15 てんかん重積状態の転帰不良因子には何があるか

要約

1. てんかん重積状態の転帰不良に最も影響する因子は、てんかん重積状態の原因である。
2. わが国においては、てんかん重積状態の転帰不良の原因は急性脳症が最多である。
3. 低年齢と発作持続時間が転帰不良に関連する可能性がある。

略語一覧

略語	正式名称
aEEG	amplitude-integrated electroencephalogram (振幅統合脳波)
ES	electrographic seizure (脳波上発作)
ESE	electrographic status epilepticus (脳波上てんかん重積状態)
GCS	Glasgow coma scale (グラスゴー・コーマ・スケール)
GOS	Glasgow outcome scale (グラスゴー・アウトカム・スケール)
ICU	intensive care unit (集中治療室)
NCS	nonconvulsive seizure (非けいれん性発作)
NCSE	nonconvulsive status epilepticus (非けいれん性てんかん重積状態)
RCT	randomized controlled trial (無作為化比較試験)
SE	status epilepticus (てんかん重積状態)
けいれん性 SE	convulsive status epilepticus (けいれん性てんかん重積状態)
難治性 SE	refractory status epilepticus (難治性てんかん重積状態)
超難治性 SE	super-refractory status epilepticus (超難治性てんかん重積状態)

治療薬

BZD	benzodiazepine (ベンゾジアゼピン系薬剤)
DZP	diazepam (ジアゼパム)
fPHT	fosphenytoin (ホスフェニトイン)
LCM	lacosamide (ラコサミド)
LEV	levetiracetam (レベチラセタム)
LZP	lorazepam (ロラゼパム)
MDL	midazolam (ミダゾラム)
PB	phenobarbital (フェノバルビタール)
PHT	phenytoin (フェニトイン)
TPL	thiopental (チオペンタール)
VPA	valproate (バルプロ酸)

小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023 作成組織

監修

日本小児神経学会

編集

小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ

小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 改訂ワーキンググループ

■委員長

菊池健二郎 埼玉県立小児医療センター神経科(埼玉県)

■委員

秋山 倫之 岡山大学学術研究院医歯薬学域小児医科学分野発達神経病態学領域(岡山県)
植田 佑樹 北海道大学病院小児科(北海道)
九鬼 一郎 大阪市立総合医療センター小児脳神経内科(大阪府)
塩浜 直 千葉大学医学部附属病院小児科(千葉県)
永瀬 裕朗 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども急性疾患学部門(兵庫県)
西山 将広 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野(兵庫県)
前垣 義弘 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科学分野(鳥取県)
松浦 隆樹 埼玉県立小児医療センター神経科(埼玉県)

■アドバイザー

須貝 研司 ソレイユ川崎小児科(神奈川県)
林 北見 東京女子医科大学八千代医療センター神経小児科(千葉県)
村上 貴孝 大阪旭こども病院(大阪府)
山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科(神奈川県)

日本小児神経学会ガイドライン統括委員会

■担当理事

前垣 義弘 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経小児科学分野

■前委員長

福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科浜松成育医療学講座

■委員長

柏木 充 市立ひらかた病院小児科

■委員

稲垣 真澄 鳥取県立鳥取療育園
是松 聖悟 埼玉医科大学総合医療センター小児科
白石 秀明 北海道大学病院小児科・てんかんセンター

■アドバイザー

福田冬季子 浜松医科大学医学部医学科浜松成育医療学講座

システマティックレビューチーム

■委員長

菊池健二郎 埼玉県立小児医療センター神経科

■委員

植田 佑樹 北海道大学病院小児科
九鬼 一郎 大阪市立総合医療センター小児脳神経内科
西山 将広 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

評価委員

大澤真木子 東京女子医科大学名誉教授，立教女学院
皆川 公夫 緑ヶ丘療育園

外部評価

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

日本てんかん協会(波の会)
ドラベ症候群患者家族会

Minds ガイドライン作成相談

森實 敏夫 日本医療機能評価機構 客員研究主幹

作成方針

1 作成の経緯

てんかん重積状態(status epilepticus: SE)は、小児救急医療の現場で遭遇する機会が多く、神経学的後遺症を残すことがあるため、迅速かつ適切な治療が求められる。小児 SE に対する治療戦略は、世界各国で概ね共通しているものの、国ごとの医療事情により使用可能な薬剤が異なる。また、SE の治療については、緊急性を要する点で無作為化比較試験のようなエビデンスレベルの高い臨床研究の実施には限界があり、専門家の意見(エキスパートオピニオン)に基づいた治療が推奨されることが多かった。

わが国では、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やリドカインの有効性および安全性に関する後方視的検討が行われた。その成果として、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)ーよりよい治療法を求めてー」(班長:大澤真木子, 作成担当:山野恒一, 相原正男, 泉達郎, 大塚頌子, 加藤郁子, 金子堅一郎, 須貝研司, 高橋孝雄, 萩野谷和裕, 浜野晋一郎, 松倉誠, 三浦寿男, 皆川公夫, 山内秀雄, 山本仁, 吉川秀人, 林北見)が報告され、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づけられた。その後、海外のガイドラインなどで推奨されている薬剤として、2008 年にフェノバルビタール(phenobarbital: PB), 2011 年にホスフェニトイン(fosphenytoin: fPHT), 2014 年にミダゾラム(midazolam: MDL)がわが国で SE に対する保険適用を取得した。一方で、治療選択肢が増えたことにより臨床の現場で薬剤選択の優先順位に関する臨床的疑問が生じるようになった。そこで、2014 年 3 月に日本小児神経学会において「小児けいれん重積治療ガイドライン策定委員会」(委員長:林北見, 委員:秋山倫之, 菊池健二郎, 九鬼一郎, 須貝研司, 永瀬裕朗, 前垣義弘, 村上貴孝, 山本仁, アドバイザー:坂本博昭, 浜野晋一郎, 山内秀雄, 協力者:西村洋子)が設置され、2017 年 6 月に「小児けいれん重積治療ガイドライン 2017」(以下、小児 SE ガイドライン 2017)が発刊された。

小児 SE ガイドライン 2017 が発刊された後も、2018 年 9 月にロラゼパム(lorazepam: LZP), 2020 年に MDL 口腔用液が、わが国での保険適用を取得し、病院前治療を含めた SE に対する治療選択肢がさらに拡充した。

わが国では、従来けいれん重積状態という用語が広く使用されてきた。しかしながら、本来 SE には、けいれん性てんかん重積状態(convulsive status epilepticus: けいれん性 SE)と非けいれん性てんかん重積状態(nonconvulsive status epilepticus: NCSE)の両方の意味が含まれるため、厳密には小児 SE ガイドライン 2017 はけいれん性 SE のみに限定したガイドラインと解釈される。実臨床において、けいれん性 SE に対する治療により見た目のけいれん性発作が停止しても脳波上発作が持続している NCSE は重要な病態である。

2 作成方針

これらの医療を取り巻く社会情勢の変化を鑑み、治療薬として LZP と MDL 口腔用液、病態として NCSE についてエビデンスを調査し、小児 SE ガイドライン 2017 の改訂版として、今回「小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン 2023」(小児 SE ガイドライン 2023)を作成した。先述のように、わが国ではけいれん重積状態という用語が広く使用されている現状を考慮して、ガイドライン名にはけいれん重積状態の用語を併記した。小児 SE ガイドライン 2023 では、公益財団法人日本医療機能評価機構の EBM 医療情報部(Minds 事務局)の『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』と『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0』を参考に作成する基本方針とした。

3 本ガイドラインの治療対象

小児 SE ガイドライン 2023 における治療対象は、小児 SE ガイドライン 2017 と同様に生後 1 か月から 18 歳未満とした。新生児期の SE は、①その原因が特有であること、②治療選択肢がそれ以降の年齢層と異なること、③新生児期の治療がおもに NICU で実施されること、などの観点から対象外とした。また、小児と成人の SE では原因疾患が異なることもあり、その治療方法も異なるため成人は対象外とした。

使用上の注意

SE に対する治療は、発作が起こった場所によって病院外治療と病院内治療に大別できる。わが国での病院外治療は、保護者やそれに準ずるもの、保育・教育関係者などにより非静脈的に抗けいれん薬が使用されている。一方、病院内治療は、初期治療にあたる一次医療機関や二次医療機関から難治性 SE に対する全身管理を含めた集中治療を行う三次医療機関まで、医療設備や診療体制が大きく異なる状況で実施されている。加えて診療にあたる医師の専門領域や経験年数、地域における各医療機関の役割、救急医療体制の違いなどがあり、医療環境の多様性が認められている。また、SE の病因や患者背景も様々であるため、治療薬の選択や治療薬の反応性も一定ではない。

小児 SE ガイドライン 2023 は、その利用者である医療関係者、患者およびその家族、保育・学校関係者に対して、現時点で得られる最新のエビデンスをもとに、適切な医療の提供を目指すものである。したがって、小児 SE に対する画一的な治療方法や遵守すべき規則として策定されたものではなく、すべての SE 患者に良好な転帰をもたらすことを約束するものではない。記載されている推奨やその強さに強制力はなく、患者背景や併存症、診療体制、医療環境などを多面的に考慮し、柔軟に治療方針を決定していただきたい。さらに、医療の質の評価、医事紛争や医療訴訟などの判断基準を示すものではないため、医療裁判の証拠として小児 SE ガイドライン 2023 を用いることを認めない。

利益相反 (conflict of interest: COI)

小児 SE ガイドライン 2023 の作成に携わった委員長、委員、外部委員は、「日本小児神経学会医学系研究の COI 管理に関する指針」に則り、日本小児神経学会に COI 状態を申告した。

経済的 COI については、資金提供者がガイドライン作成に影響を与えていないことを確認した。学術的 COI については、後述する推奨決定時のパネル会議に外部委員を招聘し、参加者の匿名性を担保するために無記名投票を行った。

作成資金

小児 SE ガイドライン 2023 は、日本小児神経学会の経費負担により作成された。

組織編成

小児 SE ガイドライン 2023 は、日本小児神経学会の公式ガイドラインである。同学会がガイドライン統括委員会を形成し、その下部組織として 2018 年 5 月に「小児けいれん重積治療ガイドライン改訂ワーキンググループ」が発足した。その後、2020 年 12 月に「小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループ」と改名した。

ガイドライン改訂ワーキンググループは、委員長のほかに、作成委員として実臨床で小児 SE に対する治療経験を有する小児神経専門医 8 名、アドバイザーとして小児 SE ガイドライン 2017 の作成に深くかかわった小児神経専門医 4 名により構成された。システマティックレビューチームは、小児 SE ガイドライン 2023 の委員長と作成委員 3 名の合計 4 名が兼任した。

作成工程

1 スコープ

小児 SE ガイドライン 2017 発刊後の医療事情の変化を鑑み、改訂内容の重要臨床課題として、

1) 病院前治療について、2) 第一選択薬であるベンゾジアゼピン系薬剤 3 種類の使用について、を立案した。

2 clinical question (CQ) の設定

システマティックレビューを行う clinical question (CQ) は、ガイドライン改訂ワーキンググループ内でパネル会議を行い、以下の 5 つの CQ を設定した。

- ・ CQ2-1 けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ロラゼパム静脈投与はジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか？
- ・ CQ2-2 けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ジアゼパム静脈投与はミダゾラム静脈投与よりも推奨されるか？
- ・ CQ2-3 けいれん性てんかん重積状態の小児に対する初期治療として、ミダゾラム静脈投与はロラゼパム静脈投与よりも推奨されるか？
- ・ CQ3-1 けいれん性てんかん重積状態の小児に対して、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム静脈投与よりも推奨されるか？
- ・ CQ3-2 けいれん性てんかん重積状態の小児に対して静脈ルートが確保できない場合において、ミダゾラム頬粘膜投与は、ジアゼパム直腸内投与よりも推奨されるか？

それ以外の CQ は、小児 SE ガイドライン 2017 を参考に、基本的な知識、用語、概念などに関する background question (背景的疑問) として記載とした。小児 SE ガイドライン 2023 では、foreground question (前景的疑問) としてシステマティックレビューを行った CQ には『推奨文』を作成し、background question に相当する CQ には『要約』を作成した。

3 システマティックレビュー

a. エビデンス収集

文献検索は、日本医学図書館に依頼した。検索データベースは、PubMed, 医中誌, The Cochrane Library (Cochrane Database Systematic Review) を用いて、検索期間は 1983 年から 2021 年とした。

b. エビデンス選択基準・除外基準

①対象年齢が生後 1 か月から 18 歳未満の小児、②英語または日本語で記載されたエビデンスを必須条件とした。そのうえで、以下の内容に従ってエビデンスを選択・除外した。

- (1) 採用条件を満たすシステマティックレビュー論文、メタアナリシス論文が存在する場合は、それを第一優先とする。
- (2) システマティックレビュー論文、メタアナリシス論文がない場合は、無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT)、非無作為化比較試験、観察研究を対象とする。
- (3) 条件を満たす RCT を優先して実施するが、採用条件を満たさない場合は、非無作為化比較試験を対象とする。
- (4) 採用条件を満たす非無作為化比較試験がない場合は、観察研究を対象とする。
- (5) 採用条件を満たす観察研究がない場合は、システマティックレビューは行わない。

一つの CQ に対して 2 名のシステマティックレビューチーム委員が独立してスクリーニングを行い、結果を照合した。結果が一致しなかったときは、システマティックレビューチーム全員で協議した。

c. エビデンス評価、エビデンス総体、サマリーレポート作成

各 CQ において、エビデンス評価シートを用いて各アウトカムのエビデンス評価を行った。その後エビデンス総体評価シートやメタアナリシスを用いて各 CQ 全体のエビデンス総体を評価した。その結果を summary of findings (SoF) テーブルにまとめて、ガイドライン改訂ワーキンググループに提出した。

4 推奨作成

推奨決定はパネル会議を開催して行った。パネル会議参加委員は、ガイドライン改訂ワーキンググループ委員に加えて、外部委員として非小児神経専門医 (小児科専門医, 小児集中治療医, 成人救急救命医, 小児科専攻医), 看護師, 学校教諭, 患者家族会代表者, 弁護士の方にも加わっていただいた。パネル会議は Zoom システムを用いたオンライン会議で開催した。

パネル会議参加外部委員一覧(五十音順)(敬称略)

海野浩寿	富士市立中央病院小児科
大瀧佑平	東京慈恵会医科大学救急医学講座
黒岩ルビー	ドラベ症候群患者家族会
黒澤寛史	兵庫県立こども病院小児集中治療科
塚原紘平	岡山大学病院救命救急科
中下裕子	コスモス法律事務所
久光敏史	宮城県加美町立小野田中学校教諭
細井千晴	埼玉県立小児医療センター看護部
松原康平	大阪市立総合医療センター小児科専攻医
若林太一	おうじキッズクリニック

パネル会議参加委員には事前にエビデンス評価シート、エビデンス総体評価シート、メタアナリシス、SoF テーブルを配布した。

推奨の強さを決定する方法は GRADE grid 法を採用した。設定した CQ では、すでに実臨床で行われている治療薬に関して比較する内容が含まれるため、該当介入が比較対象と比べて益や害が同等である場合を想定し、推奨タイプは以下のように設定して無記名投票を行った。

1. 当該介入の強い推奨
2. 当該介入の条件付きの推奨
3. 当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨
4. 当該介入に反対する条件付きの推奨
5. 当該介入に反対する強い推奨

なお、システムティックレビューチームの4名はパネル会議に参加したが、投票には参加しなかった(パネル会議参加委員数は23名、投票資格者は19名)。

推奨の強さの決定は、全投票数の80%以上の一致が得られた推奨タイプを採択した。1回の投票で、いずれかの推奨タイプが80%以上の一致に至らなかった場合は、再度パネル会議参加委員で意見交換を行い、再投票を行った。3回まで投票を実施し、いずれかの推奨タイプが80%以上の一致に至らなかった場合は、推奨の強さは『推奨なし』とした。

推奨決定の詳細については、付録に資料として掲載した。パネル会議での外部委員からの意見などは「実施にかかわる検討事項」に記載した。

5 公開に向けた最終調整

推奨決定のパネル会議の結果を踏まえて、推奨文や解説を作成し、ガイドライン改訂ワーキンググループ内で推敲を行った。また、background question に相当する CQ における要約や解説の記載についても、同様に推敲を行った。その後、小児 SE ガイドライン 2023 草案を外部評価委員と関連学会による外部評価を受けた。また、本学会ホームページでパブリックコメントを募集した。外部評価委員への対応は、本学会ガイドライン統括委員会、ガイドライン改訂ワーキンググループ委員と共有し対応した。

6 公開

小児 SE ガイドライン 2023 は発刊後、一定期間の後に日本小児神経学会ホームページに公開する予定である。発刊後に、実臨床においてどのように活用されているかを、本学会ガイドライン統括委員会が中心となり、アンケート調査などを行い評価する予定である。小児 SE ガイドライン 2023 への要望や意見、上述のアンケート調査結果、新たな治療薬に関するエビデンスの集積などを踏まえて、5年後を目標に改訂を行う予定である。

公開後の組織体制

本学会ガイドライン統括委員会は改編しないが、小児てんかん重積状態・けいれん重積状態治療ガイドライン改訂ワーキンググループは解散し、今後小児 SE ガイドライン 2023 改訂ワーキンググループが設置される予定である。

普及・活用・効果の評価

本ガイドライン発刊後に、実臨床においてどのように活用されているかを、本学会ガイドライン統括委員会が中心となり、ガイドライン 2023 の普及や活用状況、活用における促進要因や阻害要因、費用対効果についてアンケート調査などを行い評価する予定である。

改訂

本ガイドラインへの要望や意見、上述のアンケート調査結果、新たに使用可能となった治療薬に関するエビデンスの集積などを踏まえて、5 年後に改訂を行う予定である。