

## 同意書

試験課題名 けいれん発作遷延状態または発作頻発状態にたいするミダゾラム静注療法

東京女子医科大学小児科 大澤真木子 教授 殿

### 説明事項

- 1) 治験について
- 2) この試験の目的と方法
- 3) この試験の予定期間
- 4) この試験への参加予定人数
- 5) ミダゾラム治療の予想される効果および副作用
- 6) ミダゾラムを使用しない場合のけいれんに対する他の治療法とその内容
- 7) この試験中に健康被害が生じた場合の対応
- 8) この試験への参加は患者さんとその保護者の方の自由意志によること
- 9) ミダゾラム治療に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- 10) ミダゾラム治療に同意した場合でも随時これを撤回できること
- 11) プライバシー保護に関する事項
- 12) 費用負担について
- 13) 担当医師について
- 14) 相談窓口について

わたしは \_\_\_\_\_ がこの試験に参加するにあたり、担当医よりミダゾラム治療の目的、内容および使用される薬剤について上記項目について十分な説明を受けました。内容について理解した上でミダゾラムの投与を受けることに同意致します。

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

患者様のお名前：

患者様の生年月日： 昭和、平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

代諾者のお名前：

続柄：

ご住所：

説明医師 氏名

# 同意書

試験課題名 けいれん発作遷延状態または発作頻発状態にたいするミダゾラム静注療法

東京女子医科大学小児科 大澤真木子 教授 殿

## 説明事項

- 1) 治験について
- 2) この試験の目的と方法
- 3) この試験の予定期間
- 4) この試験への参加予定人数
- 5) ミダゾラム治療の予想される効果および副作用
- 6) ミダゾラムを使用しない場合のけいれんに対する他の治療法とその内容
- 7) この試験中に健康被害が生じた場合の対応
- 8) この試験への参加は患者さんとその保護者の方の自由意志によること
- 9) ミダゾラム治療に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- 10) ミダゾラム治療に同意した場合でも随時これを撤回できること
- 11) プライバシー保護に関する事項
- 12) 費用負担について
- 13) 担当医師について
- 14) 相談窓口について

わたしは \_\_\_\_\_ がこの試験に参加するにあたり、担当医よりミダゾラム治療の目的、内容および使用される薬剤について上記項目について十分な説明を受けました。内容について理解した上でミダゾラムの投与を受けることに同意致します。

平成 年 月 日

患者様のお名前：

患者様の生年月日： 昭和、平成 年 月 日

代諾者のお名前：

続柄：

ご住所：

説明医師 氏名

## 小児のけいれん重積症の診療ガイドラインの作成経過と問題点

分担研究者 山野 恒一（大阪市立大学大学院 発達小児医学 教授）  
浜野晋一郎、吉川秀人、相原正男、萩野谷和裕、松倉 誠、  
皆川公夫、須貝研司、林 北見、大澤真木子

**研究要旨** 小児けいれん重積状態（てんかんの重積状態のみならず、急性疾患に伴うけいれん重積状態も含む）および頻発する発作の治療に当たる小児科医がその診断、治療、マネージメントをおこなう場合に助けとなることを目的として「小児のけいれん重積症の診療ガイドライン」の作成を試みた。

### A. 研究目的

小児のけいれん重積症は乳幼児に多く、持続すれば神経学的後遺症を残す可能性もあり、その治療は緊急を要する。治療薬にはけいれんを速やかに（速効性）、かつ安全に完全抑制し（安全性、強力性）、その後も再発が起こらない（持続性）特徴を有するものが必要である。わが国では第一次治療はジアゼパム静注、次にフェニトイン静注が行われ、これらが無効な場合にはミダゾラム、塩酸リドカイン、バルピタール酸の静注が行われてきた。しかし、ジアゼパムは速効性で、けいれん抑制作用も強力であるが、呼吸抑制など安全性に問題があり、効果持続時間が短いと言った欠点がある<sup>1)</sup>。また、フェニトインも効果発現まで 15~30 分を要し、不整脈、血管刺激性や静脈から漏れた時の壊死と言った副作用があり、使用しにくい薬剤である<sup>1)</sup>。このように現在の治療薬の使用法にいくつかの問題を残している。これらの薬剤について検討し、小児のけいれん重積症の診療ガイドラインを作成することを試みた。

本ガイドラインは小児けいれん重積状態の治療に当たる小児科医がその診断、治療、マネージメントをおこなう場合に助けとなることを目的としている。しかし、その治療にあたっては複雑な要因が加味される可能性が有るため、担

当医師によるけいれん重積治療法の選択を拘束するものではない。

### B. 研究方法（ガイドライン作成の経過）

福井次矢、丹後俊郎の「診療ガイドラインの作成の手順 ver.4.3」

(<http://www.niph.go.jp/glg4.3rev.htm/>)  
を作成手引きとし、診療ガイドラインを「特定の臨床状況のもとで、適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書」と定義した。現在、国際的に標準的な方法とされている「根拠に基づいた医療 Evidence-based medicine」の手順に沿って作成に努め、根拠を明示しないでコンセンサスに基づいた方法はできるだけ採用しないことを作成の基本的原則とした。平成 16 年 2 月に作成委員と評価・調整委員を大澤班員から選び、作成委員会を設置した。次に、診療ガイドラインの章立て、項目案を作成した。作成委員は平成 16 年 5 月末を締め切りとして、各テーマについて、文献の検索と項目の骨子の作成を開始した。

平成 16 年 6 月の 1 か月間は作成委員から送られてきたガイドライン原稿の整理し、平成 16 年 7 月 3 日に開催された大澤班の班会議に提示した。しかし、この段階ではあまりにも不備が多いものであったが、この班会議での討論で、ガイド

ラインの章立て、項目の追加など、その作成に必要な多くのアドバイスを獲得することができた。

第46回日本小児神経学会の第2日目、平成16年7月16日に「よりよいけいれん重積治療を求めて、ガイドライン作成」と言うタイトルで約2時間の「イブニングトーク（集会）」を開催して頂いた<sup>2)</sup>。この会ではガイドラインの作成案を提示し、日本小児神経学会会員（参加者約200名）のご意見をお聞きした。作成委員が主にスピーカーとなって提示した課題について、会員から多くの有益な示唆を頂き、その結果6月に作成した原案はかなりのgrade-upされた。

イブニングトークを終え、9月初旬を目標にガイドラインの再校正に取りかかり、ほぼ出来上がったガイドライン案を9月中旬に大澤班の全班員に送付し、班員のご意見をうかがった。第38回日本てんかん学会の最終日、すなわち平成16年10月1日に大澤班班会議が開催され、本ガイドライン案が討論された。その後、本ガイドライン案は日本小児神経学会評議員に送付された。評議員からのご意見を戴いた。これらの結果を基に、平成17年1月8日に開催された班会議で再度検討された。また、この班会議で引用文献Abstract Formの不十分さが指摘され、これを補うこととした。以上の経過を経て、ガイドラインが作成された。

### C. 結果（ガイドラインの内容）

本ガイドラインの章立て、項目案を表1のようにした。

けいれん重積状態の疫学に関して、わが国における大掛かりな疫学的研究はない。大澤班での大塚らの報告によると1~15歳を対象とした調査では重積状態の年間発症頻度は10万人当たり37.6人であった。この調査では2歳未満が全体の47.8%を占めていた。てんかんと急性けいれんの比率は36.1対63.9で、急性けいれんでは発熱を伴うものが大半であった<sup>3)</sup>。この結果は先に報告されている欧米の報告と大きな差異がないので、本ガイドラインに引用した。けいれん重積状態の経時的病態の変化を理解しておくことは、けいれん重積状態の治療に重要であると

考え、ギニアヒヒを用いたけいれん重積状態の経時的病態の変化を引用した。けいれん重積状態の治療手順であるが、まず欧米の治療手順を文献検索で検討し、つづけてわが国で使用可能な薬剤について、速効性、安全性、強力性、持続性を評価した。この結果、ミダゾラムが文献的かつ経験的に第一選択薬とすべき結論に至ったが、ミダゾラムはけいれん重積状態に対して保険適応外使用であること、および、第一線の小児科医が第一選択薬としてジアゼパムを使用している現実を鑑み、本ガイドラインでは第一選択薬をジアゼパム、第二選択薬をミダゾラム、第三選択薬を静注用バルピタール酸麻酔薬とした。なお、テオフィリン関連けいれんと特異な脳炎・脳症後のてんかん（福山-栗屋）によるけいれん重積状態の治療薬として静注用バルピタール酸麻酔薬を第一選択薬とした。また、軽症胃腸炎関連けいれん（頻発状態）にはリドカインが著効することを記載した。なお、ミダゾラム、リゾカインのけいれん重積状態への使用は保険適応外となることを付記するとともに、大澤班で行なったミダゾラム（479機会）、リゾカイン（257機会）によるけいれん重積状態の治療に関する後方視的多施設共同研究結果を付記し、その有用性と安全性についても付記した<sup>4,5)</sup>。

### （表1）小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン

#### 1 はじめに

##### 1-1 ガイドラインの目的

##### 1-2 けいれん重積状態の背景

##### 1-2-1) けいれん重積状態の疫学

##### 1-2-2) けいれん重積状態の基礎疾患

##### 1-2-3) 病態生理

##### 1-2-4) 死亡率、神経学的予後

##### 1-2-5) 欧米諸国におけるけいれん重積症治療

#### 2 小児けいれん重積状態の診断

##### 2-1 定義

##### 2-2 問診

##### 2-3 診察

##### 2-4 検査



使用可能にするように努力すべきだ」と言った意見が出たことを記録に残したい<sup>2)</sup>。

今後、本ガイドラインに基づいた診療を通して、本ガイドラインが評価され、grade-up されていくものとする。

## E. 結論

小児のけいれん重積状態の治療に当たる小児科医がその診断、治療、マネージメントをおこなう場合に助けとなることを目的として「小児のけいれん重積症の診療ガイドライン」の作成した。このガイドラインは担当医師によるけいれん重積治療法の選択を拘束するものではない。また、このガイドライン今後改訂されるべきものである。

## F. 引用文献

- 1) 皆川公夫。臨床薬理学的評価に基づくけいれん重積-けいれん群発治療薬選択順位の検討。厚労省化学研究費補助金事業「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」平成15年度報告書。2004:21-30。
- 2) 山野恒一、藤原建樹。イブニングトーク：よりよいけいれん重積治療を求めて、ガイドライン作成。脳と発達 (印刷中)
- 3) 大塚頌子。日本における小児てんかん重積状態の年間発症率に関する検討：第1報。厚労省化学研究費補助金事業「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」平成15年度報告書。2004:13-15。
- 4) 大澤真木子、林北見、皆川公夫ら。けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性について (後方視的多施設共同研究)。厚労省化学研究費補助金事業「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」平成14年度報告書。2003:55-62。
- 5) 山野恒一、浜野晋一郎、金子堅一郎ら。後方視的症例研究による小児のけいれん重積に対するリドカインの効果に関する研究。厚労省化学研究費補助金事業「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」平成14年度報告書。2003:75-76。

6) Lowenstein DH, Alldredge BK. Status Epileptics. *New Eng J Med.* 1998;338:970-6,

7) Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000;83:415-9.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Okano Y, Hase Y, Kawajiri M, Nishi Y, Inui K, Sakai N, Tanaka Y, Takatori K, Kajiwara M, Yamano T. In vivo studies of phenylalanine hydroxylase by phenylalanine breath test: diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Pediatr Res.* 2004;56(5):714-9.

(2) Tamamori A, Fujimoto A, Okano Y, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, Takei H, Shigematsu Y, Hata I, Ozaki H, Tokuhara D, Nishimura Y, Yorifuji T, Igarashi N, Ohura T, Shimizu T, Inui K, Sakai N, Abukawa D, Miyakawa T, Matsumori M, Ban K, Kaneko H, Yamano T. Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr Res.* 2004;56(4):608-14

(3) Saito M, Ichiba H, Yokoi T, Hirai C, Yamano T, Kusuda S. Mitogenic activity of tracheal effluents from premature infants with chronic lung disease. *Pediatr Res.* 2004;55:960-5.

(4) Ishida H, Ayata M, Shingai M, Matsunaga I, Seto Y, Katayama Y, Iritani N, Seya T, Yanagi Y, Matsuoka O, Yamano T, Ogura H. Infection of different cell lines of neural origin with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus. *Microbiol. Immunol.*, 48(4),277-287,2004.

### 痙攣重積治療ガイドラインの微調整

須貝 研司 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科

要旨：痙攣重積の治療ガイドラインのたたき台を作成し、その妥当性を検証してきたが、最終年度はより実的な痙攣重積治療ガイドラインにするために微調整を行い、1. 痙攣で来院時の対応：初期処置、必要物品と小児痙攣初期治療セットの作成、医師・看護師の動き、2. 痙攣の原因の鑑別診断と検査、3. 痙攣重積の包括的治療：痙攣の治療、全身管理と脳障害の防止・合併症治療、4. 軽症胃腸炎関連痙攣、良性乳児痙攣による群発型痙攣重積に対する対応（カルバマゼピン経口、リドカイン静注）、を追加し、有用だった。

#### A. 目的

痙攣重積治療ガイドラインのたたき台を作成し、その妥当性を検証したが、今回はより実的にするための検討を行った。一年次は、既存の痙攣重積治療の文献的考察、痙攣重積治療薬の薬理特性、当院における実際の痙攣重積治療、特に難治性痙攣重積の治療経験より、群発型重積か連続型重積か、一般施設か専門施設かを考慮した痙攣重積治療手順を作成した。二年次は、その妥当性を過去 11 年間の痙攣性てんかん重積 77 例 249 機会の後方視的に検討し、有効性、速効性、安全性、保険適用の面を総合して、この痙攣重積治療手順の妥当性を確認し、また、てんかん重積を主とした症例登録用紙を作成した。これは本研究班の痙攣重積治療ガイドラインのたたき台となった。最終年度は、より実的な痙攣重積治療ガイドラインに必要な項目を検討した。

#### B. 対象と方法

当院での経験と最近の報告より、1. 痙攣で来院時の対応：初期処置、必要物品と小児痙攣初期治療セットの作成、医師・看護師の動き、2. 痙攣の原因の鑑別診断と検査、3. 痙攣重積の包括的治療：痙攣の治療、全身管理と脳障害の防止・合併症治療、4. 軽症胃腸炎関連痙攣、良性乳児痙攣による群発型痙攣重積に対する対応（カルバマゼピン経口、リドカイン静注）、を検討し、前方視的に当院に適用してみた。

#### C. 結果

##### 1. 来院時の初期治療

受診時の痙攣存続の有無と意識レベルにより対応を分け、痙攣存続時は血管確保の可否により治療を分ける。血管確保できれば diazepam (DZP) 静注、で

きなければ midazolam (MDL) 筋注か鼻腔/口腔投与とし、それでも痙攣を抑制できなければ痙攣性てんかん重積 (CSE) 治療に進む。手順は図にまとめたが<sup>1)</sup>、ガイドライン案に採用された。

初期治療を円滑に行うため小児痙攣セットをトレイやバックにまとめておき、他の初期治療物品を用意し（表 1）、初期対応時の医師・看護師の役割分担を明文化した（表 2）。当院で実施してみて、良好に機能することを確認した。

##### 2. 痙攣の原因の鑑別診断と検査

救急現場ではじっくり考えて十分検査をする余裕はないので、すぐ役立つように、簡単な病歴と症状より考えられる原因弛緩の表を作成した。発作症状（全身性強直間代痙攣・強直痙攣、部分運動発作、複雑部分発作、ミオクロニー発作・tonics pasms、脱力・失神、奇妙な動き）別に、病歴・誘因、随伴症状別に、簡単な病歴・誘因、随伴症状より考えられる疾患（良性痙攣性疾患を含む）と必要な緊急検査と確定診断の検査をまとめた<sup>2)</sup>。

確認すべき病歴と診察の項目、緊急検査セットと症状により行うべき検査を検討した（表 3）。

当院では、これらは原因の鑑別に有効であった。

##### 3. CSE の治療

初期治療無効の場合の治療手順はガイドラインに譲るが、良性乳児痙攣、軽症胃腸炎関連痙攣では DZP は無効であり、これらを疑ったら強力な CSE 治療を行う前に carbamazepine 5mg/kg を 1 回経口投与し、抑制できなければ lidocaine 静注+持続静注を行うのがよい。

また、文献と自験例から全身管理と脳障害の防止・合併症治療は表 4 のようにまとめられた。

#### D. 考察および結論

今のところ、当科ではこの方法で CSE は全て頓挫できており、痙攣重積による後遺症はほぼないので、ガイドラインの微調整は有用であると思われる。ただし、当科の痙攣重積はてんかんの重積が大部分で、脳炎・脳症等の急性疾患は少ない。今後、てんかん重積以外の脳炎・脳症等の急性疾

患における痙攣重積に対して、その妥当性・有用性を検証する必要がある。

#### G. 文献

- 1) 須貝研司：てんかん重積の治療。小児科診療 66:1669-1677, 2003.
- 2) 須貝研司：乳児のけいれん発作。小児科診療 68:439-449, 2005.

表1 小児用けいれん初期治療物品

1. 小児けいれんセット		
点滴確保	ソリタ T1 または生食 200ml	1本
	小児用点滴セット、三方活栓、延長チューブ (X-1)	各1個
	24G留置針 5本、切った固定用絆創膏、(念のため20ml 生食水 1A)	
静注・筋注用	2. 5ml シリンジ 2本、23G注射針 2本	
薬品	ジアゼパム (ホリゾン、セルシン) (1A=2ml=10mg)	2A
	ミダゾラム (ドルミカム) (1A=2ml=10mg)	2A
2. 酸素	酸素マスク、チューブ	
吸引	吸引器、チューブ	
用手人工呼吸	アンビューバック	
3. エアウェイ挿入、挿管	救急カート (小児用の挿管チューブ、喉頭鏡、スタイレット等)	
4. 呼吸心拍モニター、経皮酸素飽和度モニター		
5. 心肺蘇生	救急カート	

表2 到着時の初期処置と役割分担 (下線は看護師、当直師長の動き)

1. けいれんなし	
→ A) 反応良好 (名前に返事、問いに答える、まわりを見る、ミルクをのむ、泣いている)	
	: <u>バイタルサインチェック (呼吸、脈拍、血圧)</u>
	→ 病歴、診察、観察、帰宅
→ B) 反応不良: 気道確保→頭部と体を横向きにし、分泌物・吐物を吸引	
	必要なら、 <u>酸素投与、エアウェイ挿入、挿管 (救急カート)</u>
	<u>バイタルサインチェック</u>
	<u>呼吸心拍モニター、経皮酸素飽和度モニター等装着</u>
	→ 病歴、診察、観察または入院 (病棟へ移送)
2. けいれん存続	
1) 気道確保、酸素投与	<u>バイタルサインチェックはあとでもよい</u>
2) 簡単な病歴聴取、診察	必要なら、エアウェイ挿入、挿管 (救急カート)
3) 血管確保: 点滴準備 (ソリタ T1 200ml、小児用点滴セット、絆創膏など)、点滴介助	
	→ ジアゼパム静注 0.3~0.5mg/kg=0.06~0.1ml/kg <u>2.5ml 注射器に1A (23G注射針)</u>
	確保不可→ミダゾラム筋注 0.3mg/kg=0.06ml/kg <u>2.5ml 注射器に1A (23G注射針)</u>
4) 呼吸心拍モニター、経皮酸素飽和度モニター装着	
5) 入院 (病棟へ移送)	

表3 けいれん重積時の病歴聴取、診察、検査

病歴	
痙攣は初発か否か	
基礎疾患の有無: 特にてんかん、精神運動発達遅滞、脳性麻痺の有無	
既往の異常の有無: 胎生期・周生期・発達歴・家族歴・既往歴、インフルエンザ流行・予防接種の有無	
現病歴: 発症様式、発熱の有無と程度、意識障害の有無	
	痙攣・意識障害・発熱の順序
	他の誘因 (大泣き、嘔吐、下痢、頭部打撲、テオフィリン内服、感染、痛み・恐怖・驚愕、脱水)
発作症状	けいれんの原因の推定に重要
	全身性强直間代けいれん、全身性强直けいれん、部分運動発作、複雑部分発作、



欠伸発作（乳児期にはほぼ見ない）、ミオクロニー発作、tonic spasms、脱力、失神

## 診察

バイタルサイン：脈拍、呼吸の数と形態、血圧、体温

意識レベル：3-3-9度、可能なら乳児の意識レベル点数評価法

（筋便には、痛み刺激で元気に泣かなければ意識障害）

身体所見：皮膚の異常（外傷（特に頭頸部）、発疹、点状出血、白斑、カフェオレ斑、線状母斑、肝脾腫、甲状腺腫

頭囲の異常：小頭、大頭

膜刺激症状：項部硬直、頭痛、嘔気・嘔吐

脳圧亢進症状：嘔吐、頭痛、大泉門膨隆、後弓反張、除脳姿勢、除皮質姿勢、うっ血乳頭、縮瞳、バイタルサイン

（特に徐脈、呼吸抑制、血圧低下）

局在兆候\*：片麻痺・単麻痺、片側痙攣、眼球偏位、瞳孔不同、人形の目現象、眼球上転障害、対光反射減弱、

対光反射・睫毛反射・咽頭反射の消失または左右差、眼底異常（出血、うっ血乳頭）

（a：頭蓋内出血や頭蓋内圧亢進を示す疾患を示唆）

検査（太字は緊急セット検査。他は病歴と症状による）

血算：**Hb、Ht、白血球（可能なら分画も）、血小板**

血清：**Na、Ca、AST、ALT、BUN、Cre、CRP、LDH、CK、Mg、ウイルス抗体価、血糖、  
血中アンモニア、乳酸、ビリルビン酸、（アミノ酸用保存も）**

血液ガス（酸素飽和度モニター装着児は静脈血で可：**CO<sub>2</sub>、pH、BE**を確認）

尿検査：ケトンも含めて（アミノ酸、有機酸用保存も）

画像：頭部CTまたはMRI、頭部単純レントゲン、乳児なら頭部超音波エコー

髄液検査\*：一般、培養、ウイルス抗体価、NSE、（ウイルスDNA用保存）

（CT/MRIまたは臨床的に脳圧亢進がないか強くないことを確認後）

脳波（可能なら）

抗痙攣剤血中濃度（服用者）

\*：CTやMRIまたは臨床的に脳圧亢進がないか強くないことを確認して行うのが望ましい。

## 表4 全身管理、脳障害の防止

脳圧亢進の防止、血圧の維持、低酸素血症の防止

### 1. 脳圧亢進の防止

脳圧亢進の手がかり 縮瞳

CT上の脳浮腫の手がかり 皮質・白質の境界が不鮮明（脳室狭小化、脳溝消失よりも早期）

CT/MRIで脳内出血がないことを確認

グリセオール<sup>R</sup> 5～10ml/kg 1～2時間かマニトール<sup>R</sup> 2. 5～5ml/kg 30分、1日2～4回点滴静注

グリセオール<sup>R</sup>はNaClが多く、高Na血症、高Cl血症に注意。Reye症候群、肝機能不全では禁

けいれん重積では脳内乳酸高値となる場合が多いと推測され、マニトールがよいとされる

特に脳炎・脳症の場合 デキサメサゾン1mg/kg 分4静注。高血糖に注意。脳浮腫に対する効果は疑問視される  
が行うこともある

輸液 通常の維持量の70～80%

可能ならTcPCO<sub>2</sub>も連続モニター。PCO<sub>2</sub>を正常より低めに保つ

### 2. 代謝性アシドーシスの補正

メイロンR 静注（-BE x BW x 1/3 x 1/2ml）+点滴静注（-BE x BW x 1/3 x 1/2ml）

### 3. 血圧維持

自動血圧計で頻回測定。持続静注療法中は重積頓挫までは10～15分おき、頓挫当初は1時間おき

ドパミン（イノバン<sup>R</sup>）2～10（～20μg/kg/分）

### 4. 低酸素血症の防止

酸素投与 SpO<sub>2</sub>を正常より高めに維持

### 5. 点滴内容の注意

Na、Ca、糖の異常高値、低値、高アンモニア血症を補正

点滴が長期化した場合 ビタミン剤、K、P、Mg、Fe、Cu、Znを補正

# 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

2005.3.26 版 Version7.1

小児のけいれん重積症に対する薬物療法の

エビデンスに関する臨床研究研究班

(H14-小児-004)

大澤真木子 (東京女子医科大学医学部小児科)  
山野恒一 (大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学)、  
須貝研司 (国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科)、  
皆川公夫 (北海道立小児総合保健センター)、  
相原正男 (山梨大学医学部小児科)、  
吉川秀人 (宮城県立こども病院神経科)、  
浜野晋一郎 (埼玉県立小児医療センター神経科)、  
三浦寿男 (社会福祉法人慈恵療育会相模原療育園)、  
萩野谷和裕 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)、  
大塚頌子 (岡山大学大学院医歯学総合研究科発達神経病態学小児神経科)  
松倉 誠 (熊本大学医学部発達小児科)、  
泉 達郎 (大分大学医学部脳・神経機能統御講座小児科)、  
山本 仁 (聖マリアンナ医科大学小児科)、  
高橋孝雄 (慶應義塾大学医学部小児科)、  
山内秀雄 (獨協医科大学小児科)、  
金子堅一郎 (順天堂大学医学部付属順天堂浦安病院小児科)、  
加藤郁子 (東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二)、  
林北見 (東京女子医科大学小児科)

## 目 次

1. はじめに
  - 1-1 ガイドラインの目的
  - 1-2 けいれん重積状態の背景
    - 1-2-1) けいれん重積状態の疫学
    - 1-2-2) けいれん重積状態の基礎疾患
    - 1-2-3) 病態生理
    - 1-2-4) 死亡率、神経学的予後
    - 1-2-5) 現時点での欧米諸国におけるけいれん重積症治療
2. 小児けいれん重積状態の診断
  - 2-1. 定義
  - 2-2. 問診
  - 2-3. 診察
  - 2-4. 検査
    - 2-4-1) 検体検査（血液、尿、髄液）
    - 2-4-2) 画像検査（頭部CT、頭部MRI）
    - 2-4-3) 生理検査（脳波）
    - 2-4-4) その他の検査（代謝性疾患が疑われる場合）
    - 2-4-5) 基礎疾患の診断のための検体の保存
3. 小児けいれん重積状態の治療
  - 3-1. けいれん重積状態の治療手順
    - 3-1-1) 治療薬の薬理学的特性
    - 3-1-2) 治療手順
    - 3-1-3) 抗けいれん剤の持続静注からの離脱
  - 3-2. 治療ガイドラインで推奨された治療法以外の選択肢について
  - 3-3. 基礎病態と特異的治療
    - 3-3-1) 乳児重症ミオクロニーてんかん
    - 3-3-2) インフルエンザ関連脳症
    - 3-3-3) テオフィリン関連けいれん
    - 3-3-4) ウイルス脳炎、脳症
    - 3-3-5) 脳血管障害(出血、血栓栓塞症、梗塞、など)
    - 3-3-6) 特異な脳炎・脳症後のてんかん（福山-粟屋）
    - 3-3-7) ミトコンドリア異常症、その他の代謝異常症
    - 3-3-8) 染色体異常症、母斑症
4. 良性のため必ずしも治療を要さないが、頻発時には重積に準じた治療が必要となるもの  
 良性乳児けいれん、軽症胃腸炎関連けいれん
5. 小児けいれん重積状態の再発予防と家庭での対応
6. 文献抄録概要
7. 付録：けいれん重積に対する各種抗けいれん剤選択についての一考察

## 1. 【はじめに】

### 1-1. ガイドラインの目的

このガイドラインの目的は小児けいれん重積状態（てんかんの重積状態のみならず、急性疾患に伴うけいれん重積状態も含む）および発作の頻発する患者さんの治療に当たる小児科医がその診断、治療、マネジメントをおこなう際に助けとなることを目的としている。しかし、その治療にあたっては複雑な要因が加味される可能性が有るため、担当医師による療養重積治療法選択を拘束するものではない。

一般に新生児は原因も病態も、けいれん重積自体の症状がそれ以降とは明らかに異なるため、本ガイドラインでは新生児を除く乳児期早期から15歳までの小児を対象とする。(1) 定義、(2) 頻度と基礎疾患、(3) 基礎疾患の診断、(4) 重積状態の治療手順、(5) 基礎疾患への治療、(6) 重積状態再発予防、の6項目についてガイドラインを示す。

なお status epilepticus は「てんかん重積状態」と訳されているが、この病態はてんかんの重積状態のみならず、急性疾患に伴うけいれん重積状態も含まれている。本ガイドラインは status epilepticus をけいれん重積状態と同義語として使用する。

### 1-2. 小児けいれん重積状態の背景

#### 1-2-1) けいれん重積状態の疫学

Rochester のけいれん重積状態の疫学的研究<sup>1)</sup>によると<sup>1)</sup>、けいれん重積状態の年間発症率は15歳以上の成人群では10万人あたり16.2人であるのに対し、15歳未満の小児群では10万人あたり24.1人であった。小児群では成人群より高く、特に1歳未満の発症率が高かった。また小児を対象とした別の調査<sup>2)</sup>では、重積状態の基礎疾患として2歳未満では熱性けいれんと急性の脳侵襲が多く、2歳以上の小児ではもともと器質的脳障害をもつ症例やてんかんの症例が重積状態を起こすことが多かった。また、成人に比して脳血管障害は少なかった。

わが国におけるけいれん重積状態の疫学的研究はこれまでほとんどない。当班の研究事業として行われた大塚の報告<sup>3)</sup>による15歳未満の年齢を対象とした調査ではけいれん重積状態の年間発症頻度は10万人当たり37.6人であり、わが国の15歳未満の小児の人口が1800万人とすると、年間に新たなけいれん重積状態の発症人数は7000人となる。この調査では2歳未満が全体の47.8%を占めていた。性別は男：女が1.6：1と男子に多く、てんかんと急性けいれんの比率は36.1対63.9であった。急性けいれんのうち発熱を伴うものが大半であった。

#### 1-2-2) けいれん重積状態の基礎疾患

小児のけいれん重積状態の基礎疾患として下記などの疾患がある。けいれん重積状態では基礎疾患の診断が治療上きわめて重要である。けいれん重積状態（479機会）治療にミダゾラムを使用した症例の国内調査（大澤班）によると、けいれん重積状態の基礎疾患として頻度の高かったのは てんかん55.9%、髄膜炎-脳炎-脳症23.2%、熱性けいれん11.3%、で、脳血管障害は1.3%であった。けいれん重積状態、頻発状態（257機会）の治療にリドカインを使用した症例の国内調査（大澤班）によると、けいれん重積状態の基礎疾患として頻度の高かったのは てんかん56.4%、急性脳炎-脳症11.7%、熱性けいれん7.4%、髄膜炎5.1%、で、脳血管障害は1.2%、また、頻発状態としての良性乳児けいれん11.7%が含まれた。（但し、ここでは、けいれん重積状態を発作型、基礎疾患の有無、急性症候性か否かは問わずに対象とし、血糖、電解質異常など全身性代謝性障害が直接の原因である場合には除外した。）いずれもけいれん重積状態の基礎疾患として頻度の高かったのはてんかん、急性脳炎-脳症、熱性けいれんであり、頻発状態としては良性乳児けいれんであった。テオフィリン関連けいれん、特異な脳炎・脳症（福山-粟屋）、染色体異常、代謝疾患によるけいれん重積状態の頻度は1%以下であった。

1. てんかん
2. インフルエンザ関連脳炎・脳症
3. ウイルス脳炎
4. 熱性けいれん
5. テオフィリン関連けいれん
6. 特異な脳炎・脳症後てんかん（福山-粟屋）
7. 染色体異常
8. ミトコンドリア異常症、代謝疾患（有機酸代謝異常、etc）

#### 良性の経過をとるがけいれんが頻発する状態

9. 良性乳児けいれん(頻発状態)
10. 軽症胃腸炎関連けいれん(頻発状態)

表1. てんかん重積の生理学的変化 (ヒヒ)

発作開始後の経過	<30分	>30分	>1時間 (不応期)
<b>全身の生理学的変化</b>			
血压	↑	↓	低血压
PaO <sub>2</sub>	↓	↓	低酸素血症
PaCO <sub>2</sub>	↑	↑	炭酸過剰症
肺の水分含量	↑	↑	肺水腫
体温	↑ (1℃)	↑ (2℃)	異常高熱症
<b>代謝変動(血清)</b>			
pH	↓	↓	アシドーシス
Lactate	↑	↑	乳酸性アシドーシス
Glucose	↑	→	低血糖症
K <sup>+</sup>	↑	↑	高K血漿
CK	→	↑	腎不全
<b>中枢神経</b>			
脳血流量	↑ 900%	↑ 200%	脳浮腫
O <sub>2</sub> 消費量	↑ 300%	↑ 300%	脳虚血
エネルギー状態	代償期	エネルギー不足	エネルギー欠乏

### 1-2-3) 病態生理

小児のけいれん重積状態の生理学的経時変化についての詳細な報告はない。ピククリン静注にてギニアヒビにけいれん重積状態を起こし、全身の生理学的変化、代謝変動、中枢神経循環代謝動態を検討した報告がある<sup>1-3)</sup> (表1)。これらの報告によると、30分以内では、血圧は上昇し、酸素分圧は低下する。代謝変動ではpHは低下し、乳酸、血糖、カリウムは上昇するが、CKの変動は少ない。中枢神経においては、酸素消費量は3倍に増大するが脳血流量が10倍近く増加するためエネルギー状態は代償される。30分を超えると、血圧は低下し、体温は上昇し続ける。血糖の上昇は減衰し、CKが上昇してくる。酸素消費量は変化しないものの、脳血流量が維持できないため、中枢神経はエネルギー不足の状態になる。治療抵抗性となり重積状態が何時間も経過すると、低血圧、肺水腫、不整脈、アシドーシス、低血糖、高カリウム血症、腎不全を呈する、中枢神経では、脳浮腫、脳虚血、エネルギー欠乏の状態に陥る。人の場合、このような生理学的変化は治療により修飾を受けるが、治療プロトコルを立案する場合に考慮すべき点である<sup>4-5)</sup>。

### 1-2-4) 死亡率、神経学的予後

#### 死亡率

けいれん重積による死亡率、後遺症については欧米では古くから報告がある。1970年のAicardiら<sup>1)</sup>は死亡率11%、神経学的後遺症を53%と報告している。この対象は1時間以上持続するけいれんであり、現在の定義とは異なっている。それ以降の報告では死亡率は急速に低下し、1989年までには3-6%、1990年代では0-2%と報告されている。けいれん自体による死亡は少なく、多くは発作の原因となる脳症、頭部外傷などの急性症候性要因、脳腫瘍などの進行性中枢神経病変による死亡が多いとされる。Population-based studyは2つある。Loggroschino Gら<sup>2)</sup>のRochesterの初回けいれん重積についての後方視的研究では、5歳未満の発熱時けいれん重積では死亡は0であった。また、無熱性重積の30日以内の死亡は、19歳未満では10%であった。DeloLorenzoら<sup>3)</sup>のRichimondにおける前方視的研究では、15歳以下の死亡率は3%であった。

以下は病院研究である。Phillipsら<sup>4)</sup>は死亡率6%、Maytalら<sup>5)</sup>は死亡率3.6%で、生存例の内9.1%に神経学的後遺症を認め、続発性てんかんを生存例の30%に認めた。Erikssonら<sup>6)</sup>は16歳未満でけいれんに関連した死亡は0、神経学的後遺症は15%、続発てんかんが23%であった。最近のShinnarら<sup>7)</sup>は中枢神経感染症と電解質異常による重積症を除外し、発熱時けいれん重積症の発症30日以内の死亡は0、後遺症も0としている。Metsarantaら<sup>8)</sup>は5分以上続く発作(平均42.5分)で発作自体に関連した死亡は0、死亡率は2.2%で脳腫瘍と肺炎によるものであった。後遺症として40例の続発てんかん、4例で持続性の神経後遺症を報告している。

厚生労働省研究班(大澤班)の後方視的研究では総症例数688例中、死亡例は20例(2.9%)であり、13例は急性脳炎—脳症であった。また、厚生労働省インフルエンザ脳炎—脳症研究班によるインフルエンザ脳炎—脳症予後調査では死亡30%、重度後遺症9%、軽度後遺症17%であった。

このように医学/医療の進歩に伴い成人と比較して小児のけいれん重積に関連した死亡率は低くなっており、死亡の原因は重積の原因である脳炎脳症、脳血管障害などの急性症候性要因によるものが大半であった。一方で、後遺症の頻度は高く、急性症候性要因に関連していると考えられる。

#### 神経学的予後

けいれん重積状態によって大脑海馬の錐体細胞が脱落することが動物実験でも証明されている<sup>1)</sup>。人でも、熱性けいれんによる重積状態によって海馬錐体細胞が脱落し、その結果、数年後に内側海馬硬化となる症例が多く報告されている<sup>2, 3)</sup>。海馬は記憶、認知の中枢のみならず、てんかん病巣にきわめてなりやすい部位である。それゆえ、記憶・認知障害のみならず海馬に起因する内側側頭葉てんかんが後遺症となることがある。

けいれん重積状態の神経学的予後も基礎疾患によって異なる。乳児重症ミオクロニーてんかんではほぼ全例でけいれん重積状態と全般的な知的機能の低下を呈し、特異な脳炎・脳症後てんかん(福山-粟屋)ではほぼ全例に知的障害と部分発作をきたす。ヘルペス脳炎でもてんかん、運動麻痺、知的機能の低下を高率に残す。インフルエンザ関連脳炎—脳症の後遺症の頻度については先にのべた通りである。熱性けいれんは後遺症を残す可能性は比較的少なく、染色体異常やてんかんによる重積状態の後遺症については、患者はすでに神経症状を呈している場合が多く、後遺症を評価するのが困難な場合が多い。一方、良性乳児けいれんや軽症胃腸炎関連けいれんは後遺症は原則としてない。

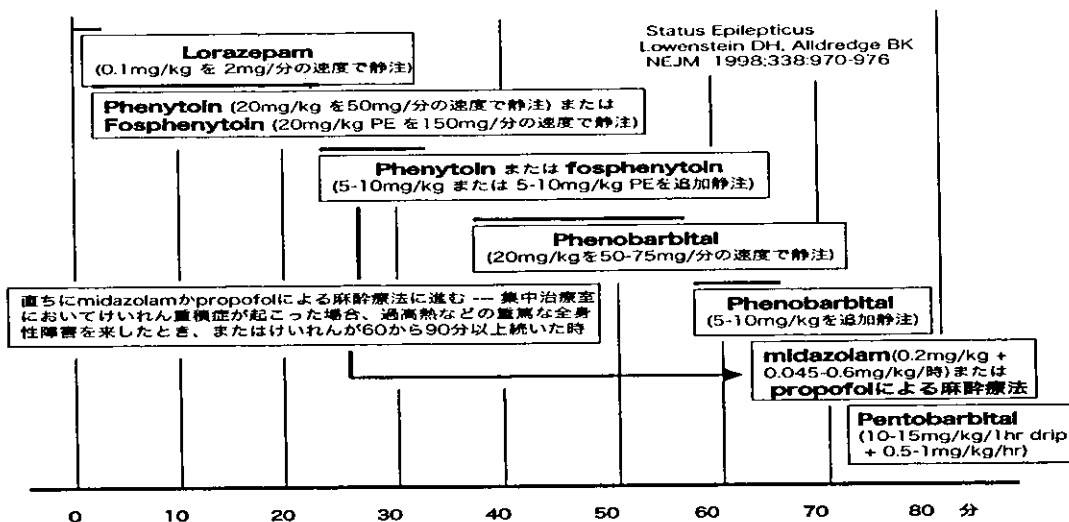


図1 時間経過とけいれん重積治療原因に一部改変 (最終選択枝のPentobarbitalは添付にはなく、本文中の難治性てんかん重積症の治療として、midazolam、propofolによる麻酔療法と併記されているものを図中表示した。また、midazolamの用量も本文中から単位を変換して転記) PE: phenytoin equivalents(フェニトイン等価) 日本語訳は原著による(文責: 林、大澤)

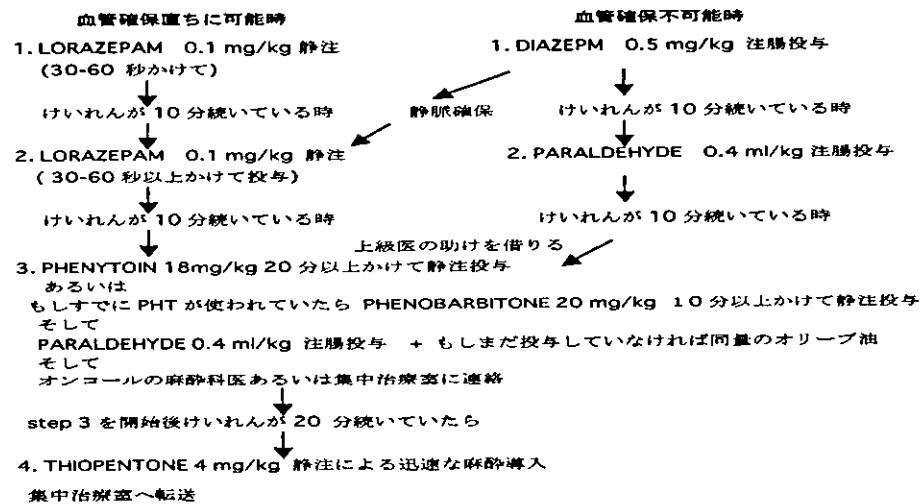


図2 完成されたてんかん重積を含む急性強直性間代性けいれんに対する治療ガイドライン  
Treatment guideline for an acute tonic-clonic convulsion including established convulsive status epilepticus. (The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party Arc Dis Child 2000;83:415-419)

表2 各薬剤の薬理学的特徴

	Diazepam	Lorazepam	Midazolam
効果発現 (分)	< 1	< 2	< 2
最大効果発現 (分)	3 - 15	30	10 - 50
効果持続時間 (分)	< 20	> 360	< 50
分布相半減期	0.96 - 2.2 時間	2 - 3 時間	5.7 +/- 2.4 分
消失相半減期 (時間)	36 +/- 4.9	14.1	1.9 +/- 0.6

The Treatment of epilepsy: Principles & practice. 3rd ed Wyllie E ed 2001  
Lippincott Williams & Wilkins

原因に一部改変 (clonazepamを省略し、各薬剤の静注時のパラメータのみ記載。  
蛋白結合率、分布容積のデータ省略)

## 神経学的予後から見たけいれん重積状態の基礎疾患

### 1. 神経学的予後不良の疾患（原疾患による）

乳児重症ミオクロニーてんかん  
特異な脳炎・脳症後のてんかん（福山—栗屋）  
ヘルペス脳炎てんかん、  
インフルエンザ関連脳炎-脳症  
脳血管障害

### 2. 後遺症を残す可能性のある疾患

テオフィリン関連けいれん

### 3. 後遺症を残す可能性が比較的少ない疾患

熱性けいれん、

### 4. 原則良性的なもの

良性乳児けいれん  
軽症胃腸炎関連けいれん

## 1-2-5) 2004年11月現在での欧米諸国におけるけいれん重積症治療

欧米諸国におけるけいれん重積症治療について解説する。治療プロトコルの提案として、Epilepsy Foundation of America の専門家による検討委員会<sup>1)</sup> から成人と小児の治療について総説、Lowenstein ら<sup>2)</sup> による総説（図1）がある。小児ではAppleton ら<sup>3)</sup> による治療案（図2）がある。

静脈ラインが確保されている場合の第1選択薬は lorazepam である。1990年以前は日本と同様に diazepam (DZP) が第1選択肢であった。この2剤の比較については成人対象の Leppik ら<sup>4)</sup> による二重盲験、Alldredge ら<sup>5)</sup> による前方視的ランダム化二重盲験、Cock ら<sup>6)</sup> による後方視的比較研究がある。Leppik らは臨床効果は同等としているが、Alldredge らと Cock らは lorazepam がやや優位であったとして、lorazepam を第1選択肢としている。小児における前方視的比較研究として、Appleton ら<sup>7)</sup> は61例で静注による比較を行い、発作消失、呼吸抑制ともに統計的な差を認めないものの、lorazepam が優位であったとしている。1回目の lorazepam が無効であった場合に、Appleton は再度 lorazepam を選択しているが明確な根拠はないと認めており、Leppik らも2回目の静注に有用性はないとしている。その他の薬剤との比較では、Treiman ら<sup>8)</sup> による成人での lorazepam、DZP+ phenytoin (PHT)、PHT、phenobarbital (PB) の4選択肢を初期治療として比較した成績（20分以内に発作消失を有効）がある。Lorazepam の有効率が最も高く、PHT との間に統計的有意差を認めたが、他の選択肢の組み合わせでは差がなかった。静注速度の速さ、使用しやすさから lorazepam を第1選択肢としている。

Lorazepam が選択される根拠は、薬物代謝動態として有効血中濃度がより長く維持されることである。DZP の半減期自体は長い、脂溶性が高いために脳から末梢組織に再分布するため、けいれん抑制効果は30分程度<sup>1)</sup> とされる（表2）。DZP を選択した場合には、けいれん抑制効果維持のために PHT 静注を引き続いて行う必要がある。

初期治療が無効であった場合、また維持治療の選択として PHT と PB が挙げられる。有効性比較については、Treiman らの初期治療としての成績では PB の有効性が高いが、統計的有意差を認めていない。呼吸と意識の抑制がより少ない点から PHT が第2選択肢とされている。現在では PHT をリン酸エステル化した誘導体である fosphenytoin の選択が一般的である。fosphenytoin は静注後に体内で代謝されて PHT となる。有効性、不整脈や血圧への影響は同等とされているが、水溶性で血管刺激性が低く、PHT より速い速度で静注可能であるのが利点である。

Benzodiazepines と PHT(or PB)が無効であった難治性重積症に対する治療は、明確なエビデンスに基づいた推奨はないが、pentobarbital (or thiopental)、midazolam、propofol、高用量 PB などが挙げられている<sup>9)</sup>。

発作が出現したら、病院到着前に治療を開始する重要性が指摘され、DZP と midazolam の静注以外の使用法が注目されている。小児で静脈ラインが確保できない場合も含め、DZP の注腸<sup>1, 3)</sup>、midazolam の経鼻<sup>10)</sup>、舌下投与などの有効性が報告され、欧米では家庭でも使用できる DZP の注腸製剤が処方されている。

日本で使用できるのは PHT、pentobarbital、thiopental、midazolam、propofol であるが、けいれん治療が適応として認められているのは PHT と pentobarbital である。欧米諸国でも midazolam によるけいれん治療は適応症としては認められていない。Lorazepam と fosphenytoin、静注用 PB は製剤として日本に導入されていない。日本で使用できる PB は現時点では皮下、筋注製剤であり、水に溶かすと主薬が析出するため、静注しないようにとされている。

## 2【小児けいれん重積の診断】

患児が到着後、救急処置と平行して問診、診察、検査を行いながら診断-治療していくのが基本である



## 2-1. 定義

てんかん（けいれん）重積状態は、“発作がある程度の長さ以上に続くか、または短い発作でも反復しその間意識の回復がないもの”と ILAE（International League Against Epilepsy）(1981)では定義しているが、発作の持続時間については研究者により異なる。30分とする意見が一般的であるが、5分以上、10分以上という意見もある。よりよい治療を求める治療ガイドラインの立場から、30分経過するまで何も処置を始めないということはありえず、持続時間にかかわらず発作が持続するか、または短い発作でも反復しその間意識の回復がない場合は可及的速やかに治療すべきである。

また一方、「重積」とは別に、発作と発作の間は意識が回復するが発作が一日の内に数回～数十回「頻発」する病態を呈する疾患（てんかん、良性乳児けいれん、軽症胃腸炎関連けいれん）がある。これらの病態の治療も「重積状態」に準じた対応が必要となる場合があり、このガイドラインで取り扱う。

## 2-2. 医療面接（問診）

けいれん重積状態では基礎疾患の診断が治療上も重要である。けいれん重積状態は救急かつ集中治療を要する疾患であり、時間をかけた病歴聴取ができない場合が多い。そこで、要領のよい病歴聴取を心がける。

- (1) 発作の状態（いつ、どこで、どのような型）
- (2) 発作前の状態（発熱、頭痛、耳痛、頭・咽頭・頸部外傷、悪心、嘔吐、下痢、摂食障害、意識障害、運動麻痺など）
- (3) てんかんを含めた神経疾患の家族歴、既往歴、（てんかんの初発の発作が重積状態である場合も少なくない）
- (4) 薬物療法（抗てんかん薬、テオフィリン、抗ヒスタミン剤、抗生剤など）の有無、怠薬の有無
- (5) 発達歴の異常の有無、奇形の有無
- (6) 胎児期、周産期、新生児期脳障害の有無

## 2-3. 診察

脳障害および全身状態の評価と診断の手がかりを目的に診察を行う。

- (1) バイタルサイン（呼吸、脈拍、血圧、体温）
- (2) 意識レベル（Japan Coma Scale 3-3-9度方式）
- (3) 項部硬直、Kernig徴候、大泉門膨隆
- (4) 脳幹反射異常（眼球運動、対光反射、瞳孔）
- (5) 口腔内異物（食物残渣）、皮膚（発疹、出血斑）、口臭、外傷、肝脾腫大の有無
- (6) 眼底検査でうっ血乳頭の有無

## 2-4. 検査

### 2-4-1) 検体検査（血液、尿、髄液）

#### (1) 血液検査

血液検査として血算、血糖、アンモニア、生化学検査、血液ガスなどを行う。急性脳症では多臓器不全を合併することがあるので、全身状態が重篤であれば、DIC（disseminated intravascular coagulation）の診断検査も行う。テオフィリンの服用歴がある場合はテオフィリン関連脳症も疑い、血中濃度の測定を行う。ただしテオフィリン関連けいれんは治療域以下の血中濃度でも起こりうる。

#### (2) 髄液検査

発熱、炎症反応などがあり髄膜炎・脳炎を疑う場合にはCT（computed tomography）にて脳ヘルニアの危険がないことを確認後、髄液検査を行う。ヘルペス脳炎の場合は髄液のPCR（polymerase chain reaction）も有効である<sup>1)</sup>。ミトコンドリア脳症を疑う場合は、乳酸・ピルビン酸を測定する。

### 2-4-2) 画像検査（頭部CT、頭部MRI magnetic resonance imaging）

#### (1) CT

最も迅速にできる脳の画像診断である。細菌性髄膜炎においてCTスキャンは初期では多くの場合正常であることが多く、診断的に有用であるのは頭蓋内出血、脳圧亢進が顕著で脳ヘルニアの危険が迫っている患者や硬膜外水腫、膿瘍などの占拠性病変、石灰化（脳動静脈奇形、結節性硬化症、cysticercosisなど）がある一部の患者に限られる<sup>2)</sup>。皮髄境界が不明瞭ならば脳浮腫（あるいは脳圧亢進）を疑う。髄膜炎の疑いや局在性の所見がある場合造影もしておいたほうがよい<sup>3)</sup>。大脳の広範な低吸収、皮髄境界の不明瞭があれば脳症を疑う。しかし初期には変化が現れないので疑いのある場合は経時的に検査する。両側視床の低吸収や脳幹の低吸収をきたす脳症もある。片側起始のけいれん重積状態に伴い、対側の大脳半球に広範に腫大または低吸収の見られる場合には急性小児片麻痺を疑う<sup>4)</sup>。しかしこれも初期には変化を見ないこともある。側頭葉付近の低吸収はヘルペス脳炎を疑う。片側あるいは両側の頭頂葉付近の白質優位の低吸収があり、ス

テロイドや抗腫瘍剤による治療中の白血病・ネフローゼ症候群や臓器移植後に FK506 やサイクロスポリンを使用中の時には高血圧脳症・reversible posterior leukoencephalopathy を疑う<sup>5, 6)</sup>。

## (2) MRI

局在性のけいれん重積状態では発作後早期に拡散強調画像(diffusion weighted MRI)にて異常高信号が一過性に見られ、発作焦点の同定に有用なことがある<sup>7)</sup>。急性脳症を疑う場合には、状態が許せば MRI も行ったほうがよい。T1 強調画像, T2 強調画像, FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery imaging)では初期には所見が軽微であるが拡散強調画像では皮質や皮質下白質に高信号域が認められるため有用である<sup>8)</sup>。両側視床、脳幹に著明な変化(T2 高信号域)の見られる脳症もある。急性小児片麻痺でも初期に拡散強調画像にてけいれんと対側の皮質・皮質下白質に変化を認める<sup>9)</sup>。HHV-6 などは比較的このタイプの脳症の原因となる。ヘルペス脳炎では早期から片側性の海馬付近の T2 強調画像で高信号病変が認められるが、近年拡散強調画像の方が病変を良く描出することが報告されている<sup>10)</sup>。MELAS (mitochondria encephalopathy with lactic acidosis and stroke like syndrome) では FLAIR, T2 強調画像で高信号領域が認められるが、拡散強調画像にて脳梗塞とは異なり等～低信号で、拡散係数(ADC:apparent diffusion coefficient)の上昇を示し血管性浮腫に合致する<sup>11)</sup>。高血圧脳症・reversible posterior leukoencephalopathy においても T2 強調画像, FLAIR にて高信号であるが、拡散強調画像では等～低信号であることから脳梗塞と区別する<sup>12)</sup>。

しかし、CT に比べ、体動があれば良い画像が得られない。検査時間が長くまた、強力な磁場で検査を行うために、MRI 検査に当たっては患児の観察や、患児に装着している医療器具に十分注意を必要とする。

### 2-4-3) 生理検査(脳波)

てんかん患者ではけいれん性の重積状態と非けいれん性の重積状態が見られることがあり、非けいれん性の重積は脳波にて初めて診断可能である。てんかん患者が意識の持続的または間欠的減損、ふらつき、知的退行、発語減少などをきたした場合は非けいれん性てんかん重積状態を疑い、脳波検査をする必要がある。また、治療により一見けいれんが頓挫されたかのように見えても、脳波上発作波の持続する非けいれん性の重積状態が持続していることがあり、ポータブル脳波計またはデジタル脳波計によるベッドサイドでの持続的な脳波モニタリングは重要である<sup>13, 14)</sup>。

一般に脳症の場合、意識障害の進行に伴い全般性の徐波が発作間欠期に認められる。当初から薬剤抵抗性の局在性けいれん・二次性全般化発作の重積状態が数日に渉り遷延する場合、特異な脳炎・脳症(福山-栗屋)を疑う。脳波にて片側性の徐波の持続や、periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs)の出現はヘルペス脳炎や急性小児片麻痺を示唆する<sup>15)</sup>。良性乳児けいれんや軽症下痢に伴うけいれんでは群発性あるいは頻発性のけいれんが見られるが、発作間欠時脳波ではてんかん性異常は見られない<sup>16)</sup>。

### 2-4-4) その他の検査

インフルエンザの迅速診断テスト:発熱がある幼児ではインフルエンザの流行時期には脳症を疑い咽頭ぬぐい液による迅速診断が必要である。しかしインフルエンザ陽性の場合、脳症か熱性けいれんの重積状態かを早期に鑑別することは困難で、意識障害の進行性、脳波、画像などから判断する。

### 2-4-5) 基礎疾患の診断のための検体の保存

軽症下痢に伴う頻発状態やウイルス性の脳炎・脳症を疑う場合、咽頭ぬぐい液、便をウイルス分離のために採取する。検査機関と普段から連絡を取っておき、あらかじめウイルス培養用のメジウムを入れた試験管を準備しておくとうよい。抗体やPCRのための血清・髄液の保存も勧められる。代謝性のアシドーシスがあり有機酸代謝異常を疑う症例では急性期の尿のGC/MS (gas chromatography/mass spectrograph) や血清のアシルカルニチン分析が大切であるので、検体を保存する。

## 3【けいれん重積状態の治療】

疾患の性質上、個々の抗けいれん薬の効果を前方視的に無作為対照試験をした研究は成人を対象としたものが1件しかなく、小児例ではない。さらに、重積状態に対する個々の抗けいれん薬の効果を後方視的に検討した報告は多数あるが、後方視的検討でも(けいれん)重積状態の治療プロトコルに沿って治療効果を検討したものは1報告しかなく、meta-analysis も1報告しかない。それゆえ、evidence-based medicine に基づいた治療手順を作成するのは困難であり、各重積治療薬剤について速効性、強力性、安全性、持続性の4項目を評価して治療手順を作成した。

### 3-1. けいれん重積状態の治療手順

#### 3-1-1) 治療薬の薬理学的特性

けいれん重積状態には連続型(無治療では発作症状が30分以上持続している、あるいは、意識の回復が認められないまま発作を反復している状態)と群発型(意識の回復は認められるが、発作を短時間に反復す

表3 けいれん重積治療法の特徴 (案)

	ジアゼパム 静注	フェニトイン 静注	ベントバル ビタール静 注	リドカイン 静注+持続 静注	ミダゾラム 静注+持続 静注	ベントバル ビタール持 続静注 <sup>a</sup>	フェノバル ビタール大 量療法 <sup>b</sup>	チオペンタ ール持続静 注 <sup>c</sup>	チアミラール 持続静注 <sup>c</sup>
おもな 商品名	ホリゾン(山之内) ゼルシン(武田薬品)	アレビアチン(大日本)	ネンブター(大日本)	静注用キシロカイン2% (麻沢アス)、リドクインク(テルモ)	ドルミカム(山之内) ミダゾラム(日本ヘキサル、富士製薬)	ネンブター(大日本)	筋注: フェノバルビタール坐薬(マルコ); ワコビタール、ルビアール(エスエス)	ラボナール(田辺)	インゾール(三菱ウエルファーマ)、チトゾール(杏林)
規格	1A 2ml=10mg 1A 1ml=5mg	1A 5ml=250mg	1本50ml 1ml=50mg	1A 5ml=100mg(点滴用1A 10ml=1000mgに注意)	1A 2ml=10mg	1本50ml 1ml=50mg	1A 1ml=100mg坐薬(リ)15, 30, 50, 100mg(ル)25, 50, 100mg	1A 300mg 500mg	インゾール、1A=300mg チトゾール 1A=300mg、500mg。
投与量	0, 3-0.6mg/kg	16-20mg/kg	2-5mg/kg	2mg/kg静注+2-4mg/kg/hr持続静注	0.1-0.3mg/kg静注+0.1-0.5mg/kg/hr持続静注	3-5mg静注+1-5mg/kg/hr	1, 2日 20-30mg/kg 3, 4日 10mg/kg 5日~ 5-10mg/kg	3-5mg静注+2-5mg/kg/hr持続静注	3-5mg静注+2-5mg/kg/hr持続静注
効果発現	速効性	5-30分(静注にも1mg/kg/分を要す)	速効性	速効性	速効性	速効性	4-5日→初期治療には不適當	速効性	速効性
保険適用承認 <sup>a</sup>	あり	あり	あり	なし	なし <sup>b</sup>	あり	あり	なし	なし
安全性	急速静注で呼吸抑制	急速静注で不整脈、血圧低下	急速静注で呼吸抑制	呼吸抑制なし、不整脈・痙攣誘発	通常は呼吸抑制・血圧低下なし	呼吸抑制・血圧低下が必発→呼吸管理・昇圧剤	呼吸抑制・血圧低下なし	呼吸抑制・血圧低下	呼吸抑制・血圧低下
持続性	短い。半減期16-90分	比較的長い。半減期10時間	経験的に効果持続2-6時間	静注は短い持続で長い	静注は短い持続で長い	長い	長い	長い	長い
他の長所	広く使用され、使いたれている注腸可能	意識レベルを下げない	確実性	意識レベルを下げない軽症胃腸炎関連けいれん、良性乳児けいれんに著効	腸管麻痺なし→経口薬注入可能筋注、鼻腔/口腔内投与でも速効性一般病棟で管理可能	確実性治療・減量中止の目安あり特異な脳炎・脳症後のてんかんに有効	最も確実腸管麻痺なし→経口薬注入可能特異な脳炎・脳症後のてんかんに有効。脳保護に有効との説も	確実性治療・減量中止の目安あり特異な脳炎・脳症後のてんかんに有効	確実性治療・減量中止の目安あり特異な脳炎・脳症後のてんかんに有効
他の問題点	軽症胃腸炎関連けいれん、チオピリン関連けいれんに無効。PB等バルビタール先行投与時は呼吸抑制、血圧低下に注意	静注にも効果発現にも時間がかかる→連続型には不適當。漏れると組織壊死	静注のみはあまり知られていない	てんかんの重症には有効率低い	群発型けいれん重症、難治性てんかん重症では効果が低い場合も。特異な脳炎・脳症後のてんかんに無効	合併症が多い(CRP著増、赤くならない血管炎、PTB結晶析出、腸蠕動低下)	経口治療でも高濃度を要する1ヵ月以上の超濃度は呼吸抑制、血圧低下、骨髄抑制		
注意	急速静注禁	急速静注禁漏れないよう	急速静注禁	注射薬の種類と濃度	急速静注禁	呼吸・血圧管理希釈濃度	早く高濃度にし、2週間以内	呼吸・血圧管理希釈濃度	呼吸・血圧管理希釈濃度

a: けいれん重積に対する保険適用、b: 人工呼吸中の鎮静としては保険適用されている、c: 代わりにチオペンタールあるいはチアミラールでも可。

表4. 各治療薬の速効性、強力性、安全性、持続性の評価

	速効性	効果性	安全性	持続性
ジアゼパム	A	A	B	C
ミダゾラム	A	A	A	A(持続静注時)
フェニトイン	C	A	B	B
リドカイン	A	A	B	A(持続静注時)
バルビタール酸塩	A	A	C	A(持続静注時)

(3段階A&gt;B&gt;C)

る状態)があり、緊急を要する病態である。したがって、第一次治療は非常に重要であり、できるだけ速やかに、かつ安全に発作を完全抑制することが必要である。さらに、群発型などでは発作の再発が起こりやすく、重積状態から脱した後も短時間以内に発作の再発が起こらないように長時間安定した状況を維持することが望まれる。

わが国では重積状態に対して第一次治療は diazepam (DZP) 静注、次に phenytoin (PHT) 静注が行われ、これらが無効な場合には第二次治療あるいは第三次治療として midazolam (MDL), lidocaine (Lid), barbiturates の静注あるいは持続静注が行われてきた。DZP の 1 回量静注治療は速効性で、けいれん抑制作用も強力であるが、呼吸抑制など安全性に一部問題があり、急速静注時や phenobarbital などの barbiturates が先行投与されている場合にはさらにその危険性が増加する。また、効果持続時間が短いため、長時間のけいれん抑制効果を維持することはできない。また、PHT の 1 回量静注は効果発現まで 15~30 分かかるため、速効性に劣り、血管刺激性が強く静脈から漏れると壊死を生じやすく、また不整脈など循環系への副作用にも注意が必要である。効果持続時間は 12 時間前後と比較的長いが、希釈性が悪く持続静注ができないため数日間に及ぶ安定した効果を維持することは難しい。このように、従来から行われているけいれん重積状態の第一次治療には種々の問題点があり、理想的な治療方式とはなっていないと思われる。第一次治療に必須である速効性、強力性、安全性、持続性のすべてを兼ね備えた治療法を第一次治療として選択すべきであると考えられる。

現在使用されている重積状態治療薬の特徴を表 3 に示す。これらの各薬剤の速効性、強力性、安全性、持続性の 4 項目について、A, B, C と三段階に評価したものを表 4 に示す。

### 3-1-2) 治療手順

#### 3-1-2) 治療手順

以上のような薬剤評価からけいれん重積状態に対し次のような治療手順を現時点で理にかなった治療法と考える。まずジアゼパム(DZP)を第一選択薬、第二選択薬をミダゾラムとし、これが無効の場合は barbiturates(ペントバルビタールあるいはサイオペンタール、チアミラール)へ進むのがその概要である。治療手順を図 3、4、5 に示す。

来院時の治療手順を図 3 に示す。けいれん治療の第 1 選択は DZP 静注であるが、血管確保が困難な場合には、ミダゾラムの口腔内<sup>1)</sup> / 鼻腔内投与<sup>2)</sup>、筋注<sup>3)</sup> が効果も速効性もあり、有用である。ミダゾラムがなければ、DZP 静注薬の注腸でもよい。

DZP で発作が頓挫しなかった場合は図 2 に移る。すなわち、ミダゾラム 1 回量 0.15mg/kg (0.1~0.3mg/kg) を 1mg/分 で静注し、発作が頓挫すれば 0.1~0.15mg/kg/時 で 12~24 時間持続静注した後、漸減中止する。ミダゾラム 1 回量静注しても発作が持続する場合および発作がいったん消失後に再発した場合には、ミダゾラム 0.1~0.15mg/kg/時 で持続静注開始し発作が抑制されるまで 0.05~0.1mg/kg/時 ずつ 0.3mg/kg/時 まで増量 (平均 0.2mg/kg/時, 最大 0.5mg/kg/時 まで増量可) する。この過程で発作が消失すれば、ミダゾラムを発作消失時の量で 24 時間持続静注し、その後漸減中止する<sup>4)</sup>。ミダゾラムを増量しても、発作が持続すれば、治療薬をミダゾラムから barbiturates へと変更する。

Barbiturates (ペントバルビタールあるいはチオペンタール、チアミラール) の使用に当たっては、人工呼吸管理下に以下のいずれかで重積状態を抑制する (図 5)。(1) ペントバルビタール 3-5mg/kg をゆっくり静注し、有効であれば 1-5mg/Kg で持続静注する。血圧管理が可能ならもう少し多量も可能。2mg/kg/hr 以上でドパミン持続点滴が必要になる<sup>5)</sup>。(2) ペントバルビタールの代わりにチオペンタール 2-5mg/Kg 静注し、2-5 (~ときに 10) mg/kg/時 で持続静注してもよい。あるいは、(3) チアミラール 3~5 mg/kg 静注し、2~5 mg/kg/時 で持続静注する。

DZP は軽症胃腸炎関連けいれん、テオフィリン関連けいれんに無効な場合が多い。ミダゾラムは群発型けいれん重積状態、難治性てんかんによるけいれん重積状態では効果が低い場合がある。ミダゾラムはまた特異な脳炎・脳症後てんかん (福山-栗屋) に無効である<sup>4)</sup>。テオフィリン関連けいれんに対するミダゾラムの効果についての報告は少ない。軽症胃腸炎関連けいれんや良性乳児けいれんによるけいれん頻発状態に対してはリドカインを、テオフィリン関連けいれんや特異な脳炎・脳症後てんかん (福山-栗屋) では診断がつけば早期に barbiturates を使用する方がよい<sup>6)</sup>。リドカインの使用法はまず 2mg/kg をゆっくり静注し、けいれんが頓挫すれば、その後 5%ブドウ糖で 10mg/kg になるように希釈して 2~4 mg/kg/hr で 24 時間以上持続静注する。

注 1. 第一選択の DZP について、DZP 1 回量静注で発作持続の場合は DZP 2 回目に進まず、ミダゾラム治療 (持続静注) へ進む。DZP 反復投与は発作抑制効果は少なく<sup>7)</sup>、逆に呼吸抑制などの副作用が増強する可能性がある。

注 2. けいれん重積状態へのミダゾラム、リドカインの使用は適応外使用となる。薬事法上の承認事項、健康保険適用上の事項にもとづかないために、費用請求、有害事象に対する責任の所在、補償の課題を残して