

小児科診療 UP-to-DATE

2018年4月4日放送

小児けいれん重積への対応 新たな診療ガイドラインから

岡山大学大学院 発達神経病態学
准教授 秋山 倫之

小児救急の現場で働いていますと、けいれんを起こした患者を診療することが少なからずあります。また、病院に到着した時点でけいれんが止まっておらず、緊急治療が必要になる場合もあります。このような状況には、どう対応したらよいのでしょうか。特に、研修医や若手の医師にとっては悩ましい問題です。

昨年、日本小児神経学会より、小児けいれん重積治療ガイドライン 2017 が出版されました。私もガイドライン策定ワーキンググループの委員として、このガイドラインの作成に携わる機会がございました。今回は、このガイドラインに基づいてお話ししたいと思います。

けいれん重積は、正式には、けいれん性てんかん重積状態と呼ばれます。本日は、けいれん重積という言葉を使うことにいたします。このガイドラインでは、生後1か月以上、20歳未満の患者にみられるけいれん重積を対象としており、原因は問いません。けいれん重積の定義としては、従来は、30分以上発作が持続する状態、または発作が頻発して意識が回復しない状態と定義されてきました。しかし、最近はより短い時間で定義されるようになり、発作が5分持続したら早く治療を始めようという考え方

けいれん重積

正式な用語：**けいれん性てんかん重積状態**

従来の定義

- 発作が**遷延し、30分以上**持続する
- 発作が**頻発して意識が回復しない状態が、30分以上**持続する

最近は、より短い時間で考える

- けいれんの場合、**5分**を超えたら治療開始

が主流になってきています。

ガイドラインでは、けいれん重積に対する治療選択肢がステップ毎に示されています。ステップ1は病院前治療、つまり病院に到着するまでの治療です。ステップ2は、病院初期治療、つまり病院に着いた時の第一選択薬です。ステップ3は、第一選択薬が効かない場合の次の一手、第二選択薬です。ステップ4は、第二選択薬も効かない難治性けいれん重積に対する治療です。ステップ5は、さらに難治な超難治性けいれん重積に対する治療ですが、本日はこれについては述べません。また、ガイドラインでは、けいれん重積に対する検査についても記載されています。

けいれん重積の治療の流れ



まず、ステップ1の病院前治療です。けいれんが5分以上続くと、自然には止まりにくいいため、早い段階での治療介入が必要です。しかし、日本では、この段階での治療で有効性が証明された薬剤はありません。ただし、ジアゼパム坐剤、抱水クロラル坐剤および注腸液については投与量がガイドラインに記載されています。ジアゼパム坐剤は、0.4~0.5mg/kg、抱水クロラルについては、30~50mg/kgとされています。有効性の根拠は乏しいわけですが、他に選択肢がない現状ですので、期待される効果と限界をはっきりさせたいうえで、主治医の裁量により使用されることはあってよいと考えられます。海外では有効な薬剤が既に市販されておりますので、日本における今後の導入が期待されます。

次に、ステップ2の病院初期治療です。第一選択薬としては、ミダゾラムまたはジアゼパムの静注が推奨されています。1回の静注で発作が止まらない場合には、5分後に再度の静注が可能です。また、血糖の迅速測定で低血糖が判明した場合には、速やかにブドウ糖の補充を行うことが推奨されています。ミダゾラムの使用

ステップ1 病院前治療

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、早期に治療介入が必要である（推奨グレードB）

本邦で病院前治療に有効性が証明された薬剤はなし

参考

ジアゼパム坐剤 0.4~0.5 mg/kg

抱水クロラル坐剤、注腸剤 30-50 mg/kg

ステップ2 病院初期治療

第一選択薬としてミダゾラム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）

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）

ミダゾラム

- 0.15 mg/kg、1 mg/分の投与速度で静注
- 追加投与は0.1~0.3 mg/kgの、総量0.6 mg/kgまで

ジアゼパム

- 0.3~0.5 mg/kgを緩徐に静注

量は、初回は 0.15mg/kg です。無効な場合の追加投与は、0.1~0.3mg/kg です。ジアゼパムの使用量は、0.3~0.5mg/kg です。有効例の大部分では2、3分以内に発作が止まります。では、静注のルート確保が困難な場合にはどのようにするのでしょうか？ このような場合には、適応外使用ではありますが、ミダゾラムの筋注や、鼻腔内・頬粘膜投与が推奨されています。これにはミダゾラムの注射液を用いますが、使う製剤の濃度が問題です。現在、ミダゾラムには2種類の濃度の製剤があり、1mLあたり 5mg の製剤と、1mg の製剤があります。筋注や鼻腔内・頬粘膜投与では、投与する製剤の液量を最小限にする必要があるため、1mLあたり 5mg の製剤を用いてください。

第一選択薬を使っても発作が止まらない場

合、ステップ3の第二選択薬に進みます。フェニトイン、ホスフェニトイン、フェノバルビタールが選択肢として推奨されています。しかし、どのような状態にどの薬剤がよいかは、よく分かっていません。フェニトインについては、注射液が強アルカリ性であり、注射部位の疼痛、発赤腫脹や血管外漏出による組織壊死が生じることがあり、最近はやり危険性の少ないホスフェニトインを使う機会が増えています。投与量としては、フェニトインの場合、15~20mg/kg を用います。1分当たり 1mg/kg を超えない速度とされていますので、15~20分かかります。ホスフェニトインの場合は、22.5mg/kg を用います。フェニトインの3倍速度で投与できますので、7分強で投与できます。フェノバルビタールは、15~20mg/kg を用います。投与には10分以上かかります。このガイドラインで強調されていることとして、ミダゾラムの持続静注を第二選択薬として推奨しない、ということがあります。ミダゾラム持続静注では、見た目に発作が止まっても脳波の異常が治まっていない場合があります。持続静注を行いますと、患者が長時間覚醒しない場合、単に眠っているだけなのか、発作が治まっていないのかを区別できなくなりますので、この段階の治療選択肢としては推奨されておりません。

第二選択薬でも発作が止まらない場合は、ステップ4に進みます。原則として、ICUでの入院管理が必要になります。この段階での治療選択肢としては、ミダゾラムまたはバルビツレートでの昏睡療法が推奨されています。ここで示される薬剤の用法はいずれも適応外使用にあたります。

ステップ2 病院初期治療

静脈ルートがとれない場合

適応外使用であるが、ミダゾラム筋肉内注射・鼻腔内・頬粘膜投与は有効で安全性が高い。ジアゼパム直腸内投与も有効で安全性が高い（推奨グレードB）

ミダゾラム（5 mg/mLの注射液）

- 筋肉内注射、頬粘膜投与 0.2~0.5 mg/kg
- 鼻腔内投与 0.2 mg/kg

ジアゼパム（注射液）

- 直腸内投与 0.3~0.5 mg/kg

ステップ3 第二選択薬

フェニトイン/ホスフェニトイン、フェノバルビタールが
選択肢である（推奨グレードB）

原則、ミダゾラム持続静注は、第二選択薬として
推奨しない（推奨グレードD）

フェニトイン

- 15~20 mg/kg、1 mg/kg/分（50 mg/分以下）で静注

ホスフェニトイン

- 22.5 mg/kg、3 mg/kg/分（150 mg/分以下）で静注

フェノバルビタール

- 15~20 mg/kg、10分以上かけて（100 mg/分以下）静注

この昏睡療法を行う際には、ICUにおける呼吸、循環、脳波モニタリング管理が必要になります。ミダゾラムを使用する場合、まず0.2mg/kgを静注し、その後0.05～0.5mg/kg/hの速度で持続静注を開始します。脳波を参照しながら、発作が治まるまで0.05mg/kg/hずつ最大2mg/kg/hまで増量を行います。発作が治まった状態を24～48時間維持した後に徐々に減量を始めます。ミダゾラム昏睡療法における使用量は、日本で従来用いられていた用量よりも高く設定されていることにご注意ください。また、ミダゾラム持続静注中には発作再発が約50%にみられ、見た目に分からない発作が多いため、脳波モニタリングが特に重要です。バルビツレートとして用いられるのは、チオペンタールとチアミラールです。チオペンタールの場合、体重2～7mg/kgを静注した後、1mg/kg/hの速度で持続静注を開始します。脳波でのバーストサプレッションを目標とし1mg/kg/hずつ最大15mg/kg/hまで増量します。チアミラールの場合、体重4～5mg/kgを静注した後、1mg/kg/hの速度で持続静注を開始します。脳波でのバーストサプレッションを目標とし、最大10mg/kg/hまで増量します。いずれの薬剤でも、脳波のバーストサプレッションを12～48時間維持した後、徐々に減量に入ります。バルビツレート昏睡療法の場合、血圧低下は必発であり、カテコラミン製剤が必要になる場合が多くなります。カテコラミン製剤で血圧が維持できない場合には、バルビツレートを減量または中止し、循環維持を優先する必要があります。

以上、けいれん重積状態の治療について述べてまいりました。次に検査について述べます。

ガイドラインでは、バイタルサインのモニター、血液検査としては血糖迅速検査、血液ガス、肝腎機能、カルシウムを含む電解質、全血算、CRP、アンモニア、抗てんかん薬内服中の患者の場合には抗てんかん薬血中濃度、頭部CT検査を考慮すると記載されています。また、病歴、診察所見、疑われる原因疾患に応じて、頭部MRI検査、脳波検査、追加の血液検査、血液培養、髄液検査を考慮するようにと記載されています。

このガイドラインでは持続脳波モニタリングに関する記載があります。外見上けいれんが

ステップ4 難治性けいれん重積

難治性けいれん重積状態に対して、ミダゾラムまたはバルビツレートでの昏睡療法は有用である (推奨グレードA)

薬剤名	ミダゾラム	チオペンタール	チアミラール
導入量 (静注)	0.2 mg/kg	2-7 mg/kg、または 3 mg/kgを2回	4-5 mg/kg
持続静注開始量	0.05~0.5 mg/kg/h	1 mg/kg/h	1 mg/kg/h
増量幅	0.05 mg/kg/h	1 mg/kg/h	未記載
最大量	2 mg/kg/h	15 mg/kg/h	10 mg/kg/h
目標	脳波上の発作消失	脳波でのバーストサプレッション	

けいれん重積における検査

考慮する検査 (推奨グレードB)

- バイタルサインのモニター
- 血液検査 (血糖迅速検査、血液ガス、肝腎機能、電解質 [カルシウムを含む]、全血算、CRP、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場合)
- 頭部CT検査

必要に応じて考慮する検査 (推奨グレードB)

- 頭部MRI検査
- 脳波検査
- 追加の血液検査、血液培養
- 髄液検査

抑制された後に意識が長時間回復しない場合には、見た目に分からない発作の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とされています。また、難治性の重積状態の場合、抗てんか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とされています。先に述べましたミダゾラム、バルビツレート昏睡療法では持続脳波モニタリングが必要になります。

持続脳波モニタリング、CT、MRI

持続脳波モニタリング（推奨グレードB）

- けいれん抑制後に意識が長時間回復しない場合
- 難治性発作重積状態の場合

頭部CT（推奨グレードA）

- 脳の器質的病変が疑われる場合、および原因不明の場合

頭部MRI（推奨グレードB）

- 超急性期脳梗塞が疑われる場合、急性脳炎・脳症が疑われる場合

画像検査については、臨床症状や病歴より脳の器質的病変が疑われる場合、および原因不明の場合には、頭部 CT 検査が推奨されています。また、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 検査を考慮するよう記載されています。

以上、けいれん重積状態における治療の流れ、評価に用いる検査につき、小児けいれん重積治療ガイドラインに基づいてお話しいたしました。みなさまの日々の診療で、このガイドラインをぜひご活用いただけましたらと強く願っております。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>