

小児科診療 UP-to-DATE

2023年3月14日放送

小児けいれん重積・てんかん重積の最新治療

埼玉県立小児医療センター 神経科
科長 菊池 健二郎

けいれん重積・てんかん重積とは

小児のけいれん性発作は、成人に比べて発症頻度が高く、日常診療において遭遇する頻度が多い兆候のひとつです。けいれん性発作の持続時間が長くなればなるほど、発作が自然消失する可能性は低くなる傾向にあるため、迅速かつ適切な対応が求められます。

ここで用語の整理をしたいと思います。「けいれん」は、筋肉が発作性かつ不随意に持続的、または断続的に収縮する状態です。「発作」は、けいれん性のみならず非けいれん性も含めたすべての脳起源による現象を意味します。

この発作が遷延した状態を「てんかん重積状態」と言い、これにはけいれん性と非けいれん性の両方が含まれます。従いまして、日々使用されている『けいれん重積状態』は、厳密にはけいれん性てんかん重積状態のみを意味しています。

てんかん重積状態の原因疾患は多岐にわたり、単にてんかん患者のてんかん発作が遷延した場合のみを指しているわけではなく、熱性けいれん、急性脳炎脳症、脳血管障害、低血糖など、多くの原因によって引き起こされる状態です。予後に関しては、てんかん重積状態を引き起こす原因と

それに関連する病態が最も影響するとされ、予後と関連する代表的な原因としては急性脳炎脳症、脳血管障害、中枢神経感染症が挙げられます。

Convulsive seizure けいれん性発作	Non-convulsive seizure 非けいれん性発作
Status epilepticus (SE) てんかん重積状態	
Convulsive status epilepticus けいれん性 てんかん重積状態 (けいれん重積状態)	Non-convulsive status epilepticus 非けいれん性 てんかん重積状態

てんかん重積状態の定義

てんかん重積状態の定義は、時代とともに変わってきています。以前は「30分以上持続する発作、または反復する発作で30分以上にわたって発作間欠期に意識回復しないもの」とされていました。2000年前後から、けいれん性発作のほとんどは5分未満で自然消失し、10分以上持続すると自然消失する可能性が低くなることが報告され、けいれん性発作が5分ないし10分以上持続する場合はてんかん重積状態と判断して、早期に治療介入すべきとする考えが広まってきました。

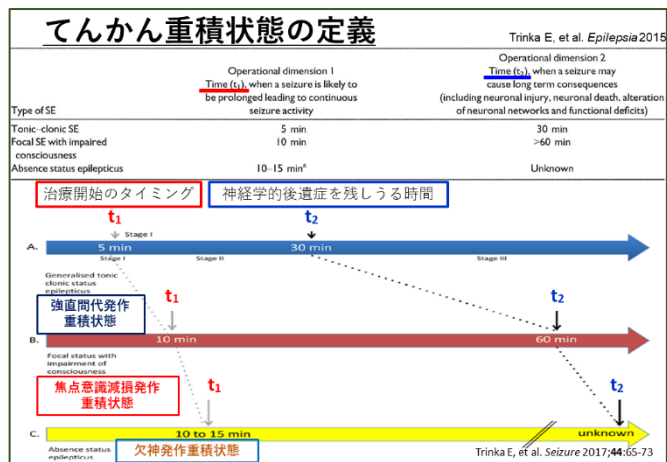
そして、2015年に国際抗てんかん連盟より、「発作が自然消失する時間を t_1 時間、神経学的な長期的影響を残す可能性のある時間 t_2 時間」という新たな概念が提唱されました。具体的には、強直間代発作重積状態、いわゆるけいれん性てんかん重積状態では t_1 時間が5分、 t_2 時間が30分とされ、早期治療の重要性が今まで以上に強調されるようになりました。

てんかん重積状態に対する治療

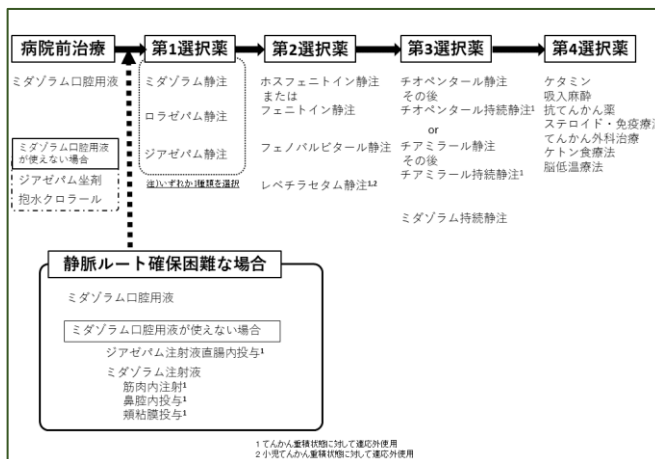
本邦における小児てんかん重積状態に対する治療に関して、2005年に大澤真木子先生が主任研究者として「小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン（案）-よりよい治療法を求めて-」が作成されました。その後、本邦でフェノバルビタール、ホスフェニトイン、ミダゾラムが相次いで保険適用を取得し、海外と同様の治療薬が使用できるようになりましたが、一方で、治療選択肢が増えたことによりどの薬剤をどのように選択すれば良いかと言う臨床現場での疑問が生じるようになりました。そのような社会的ニーズに応えるため、2017年に日本小児神経学会より林北見先生を委員長とする『小児けいれん重積治療ガイドライン 2017』（以下、ガイドライン 2017）が発刊されました。

ガイドライン 2017 発刊後にも、ロラゼパム、ミダゾラム口腔用液が新たにてんかん重積状態に対して保険適用が認められました。さらに、海外では第2選択薬として推奨されているレベチラセタムも2022年12月に本邦で成人に対して保険適用が認められました。このような医療事情の変化に対応するため、ガイドライン 2017の改訂版である『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』（以下、ガイドライン 2023）が発刊されました。

病院内での初期治療では、静脈ルートが確保できた場合、第1選択薬としてベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラム、ロラゼパム、ジアゼパムのいずれかを選択し、1回の静脈投与で発作が停止しない場合は5分後に同量を追加投与します。また、血糖値の迅速測定を行い、低血糖があれば速やかにブドウ糖の補充を行います。



ベンゾジアゼピン系薬剤 3 種類の有効性や安全性についてガイドライン 2023 ではシステマティックレビューを行いました。有効性はいずれの薬剤も同等でしたが、副作用としての呼吸抑制はジアゼパムでやや認められやすかったという結果でした。したがって、3 種類の薬剤間での選択順位の優劣をつけるのは難しいため、各医療機関での薬剤採用状況や救急診療体制、患者さんの今までの治療歴などを総合的に判断して選択することになります。なお、第 1 選択薬が無効であった場合には、同じベンゾジアゼピン系薬剤の種類を変えて追加投与するのではなく、作用機序が異なる第 2 選択薬を投与することが重要です。



第 2 選択薬は、フェニトイン/ホスフェニトイン、フェノバルビタールのいずれかを選択します。いずれも緩徐に投与する必要があるため即効性に欠けます。ホスフェニトインはフェニトインのプロドラッグで、体内のアルカリフォスファターゼにより加水分解され、速やかにフェニトインに変換されます。ホスフェニトインはフェニトインに比べて、弱アルカリ性で、生理食塩水に対する浸透圧比が約 1.9 であるため、フェニトインの組織傷害性が軽減された薬剤といえます。また、フェニトインに比べて約 3 倍の速度で投与できる長所があります。フェノバルビタールは有効性が高い薬剤ですが、鎮静作用が認められることが多いため、意識レベルの評価が重要となる有熱性てんかん重積状態ではホスフェニトインが優先されるかもしれません。レベチラセタムは小児のてんかん重積状態に対しては適応外使用となりますが、海外ではその有効性に関する報告があり、本邦でも今後小児に対する使用頻度が増えてくるかもしれません。

第 2 選択薬が無効の場合は難治性てんかん重積状態と定義され、この段階では発作停止に加えて、脳保護や合併症の軽減を考慮する必要があります。第 3 選択薬として、バルビツレートまたはミダゾラム持続静注による昏睡療法があります。昏睡療法の実施にあたっては、呼吸循環動態のモニタリングに加えて、脳波上発作の評価のため脳波モニタリングが極めて重要です。

第 3 選択薬が無効の場合は超難治性てんかん重積状態と定義され、この段階での治療法については質の高いエビデンスが乏しいため推奨できる治療方法はありませぬ。ケタミン、吸入麻酔、抗てんかん薬、ステロイド・免疫療法、てんかん外科手術、ケトン食療法、脳低温療法などが選択肢に挙げられますが、これらの治療選択にあたっては、各医療機関における医療事情を勘案して、十分な倫理的配慮が必要となります。

ミダゾラム口腔用液

ここからは、先ほど少し触れましたミダゾラム口腔用液についてお話をしたいと思います。ミダゾラム口腔用液は、GABAA 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、クロールイオンの

細胞内流入を増強させることで神経細胞膜が過分極し、神経細胞興奮を抑制することで効果を発揮します。

本剤はすでに海外では病院前治療薬として有用性が確立しています。2020年9月にてんかん重積状態に対する保険適用が本邦で認められ、同年12月より市販されています。本剤は、病院前治療および病院内初期治療における静脈ルート確保困難な場合に使用されることが考えられます。

病院前治療においては、予め本剤が処方されている症例に投与が可能です。具体的には、てんかんや熱性けいれんなどを原因とするてんかん重積状態の既往がある症例や、てんかん重積状態を呈する可能性が高い症例になると思います。

留意点としては、本剤は第3種向精神薬に該当するため、必要な症例に対して適切な数量を処方すべきです。また、本剤使用にあたっては、副作用を含めた注意点を十分理解した保護者又はそれに代わる適切な者、あるいは書面で医師からの指示を受けた学校/保育等の教職員が使用できます。なお、生後3～6か月の症例は医師の監督の下で使用することになっています。また、本剤は熱性けいれん/熱性発作に対するジアゼパム坐剤のように発作予防効果を期待する薬剤ではありませんので、てんかんや熱性けいれんという疾患名だけで安易に処方すべきではありません。

投与量は、年齢によって決まっています。生後3か月から1歳未満では2.5 mg (薬液量として0.5ml)、1歳から5歳未満では5 mg (1ml)、5歳から10歳未満では7.5 mg (1.5ml)、10歳から18歳未満では10 mg (2ml)となっています。

本剤は投与量に対応した薬液量がシリンジ内にあらかじめ充填されています。使用時は頬と歯ぐきの間に入れて緩徐に全量投与します。副作用としては、循環抑制はほとんど認められず、呼吸抑制は0.6～5%と報告されています。発作中に本剤を口腔内へ投与することで引き起こされる誤嚥のリスクを危惧する意見もありますが、発作中は口腔内分泌液が増加するので、本剤の薬液量は相対的に極少量であり実臨床では問題になることは少ないと考えられています。

以上簡単ではありますが、小児けいれん重積状態・てんかん重積状態の最新治療についてお話し致しました。

ミダゾラム口腔用液

適応症: てんかん重積状態(2020年9月に取得、2020年12月より市販)

使用想定状況: 病院前治療および静脈ルート確保困難な場合

本剤処方対象:

てんかんに限らず熱性けいれんなどを原因とするてんかん重積状態の既往を有する症例、もしくはてんかん重積状態を呈する可能性が高い症例

留意点:

- 本剤は**第3種向精神薬**⇒適切な数量を処方
- 本剤は保護者又はそれに代わる適切な者や書面で医師からの指示を受けた学校/保育等の教職員が使用できる
 - * 3-6か月の症例は医師の監督の下で使用
- ジアゼパム坐剤のように発作予防効果を期待する薬剤ではないので、てんかんや熱性けいれんという診断だけで本剤を安易に処方すべきではない。

ミダゾラム口腔用液

投与量は(原則)年齢で決まっている

3か月-1歳未満: 2.5 mg (0.5ml)

1歳- 5歳未満: 5 mg (1.0ml)

5歳-10歳未満: 7.5 mg (1.5ml)

10歳-18歳未満: 10 mg (2.0ml)

修正在胎52週未満および18歳以上の患者には**適応外使用**となる



薬剤投与の実際

- ①顔を横に向けて、頬をつまみ広げる
- ②シリンジの先端を頬と歯ぐきの間に入れて薬剤をゆっくりと全量注入する