

CQ 8-1

てんかん重積状態の定義はなにか

推奨

国際抗てんかん連盟 (ILAE, 1981) によれば、てんかん重積状態 (status epilepticus; SE) とは、「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、その間の意識の回復がないもの」と定義されている¹⁾。これまで持続時間については、30分とすることが多かった²⁾。しかし、持続時間を、治療を開始すべき時間とし、短い持続時間を設定している報告も多く、一定の見解はない (グレード B)。

解説・エビデンス

これまで持続時間については、動物実験の結果、てんかん放電が30～45分以上続くと脳に損傷が起きることから、30分とするのが一般的であるが (エビデンスレベル II)²⁾、世界的に受け入れられる定義ではない。近年は発作が10分 (エビデンスレベル I)³⁾、5分 (エビデンスレベル I)⁴⁾以上続けば SE と診断し、治療を始めるように推奨されている。

文献

- 1) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981; 22(4): 489-501. (エビデンスレベル IV)
- 2) Riviello Jr JJ, Ashwal S, Hirtz D, et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2006; 67(9): 1542-1550. (エビデンスレベル II)
- 3) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339(12): 792-798. (エビデンスレベル I)
- 4) Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001; 345(9): 631-637. (エビデンスレベル I)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 12 日)

Status Epilepticus [Mesh] AND (define*OR definition*) = 136 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 8-2

てんかん重積状態に使う薬剤はなにか

推奨

図1にてんかん（けいれん）重積状態での治療フローチャートを示す¹⁾（グレードC）。

文献

- 1) Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's working group on status epilepticus. Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993; 270(7): 854-859. (エビデンスレベルⅣ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索2008年9月9日）

“Status Epilepticus/drug therapy” [Mesh] AND (first-line OR first-choice) = 49件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

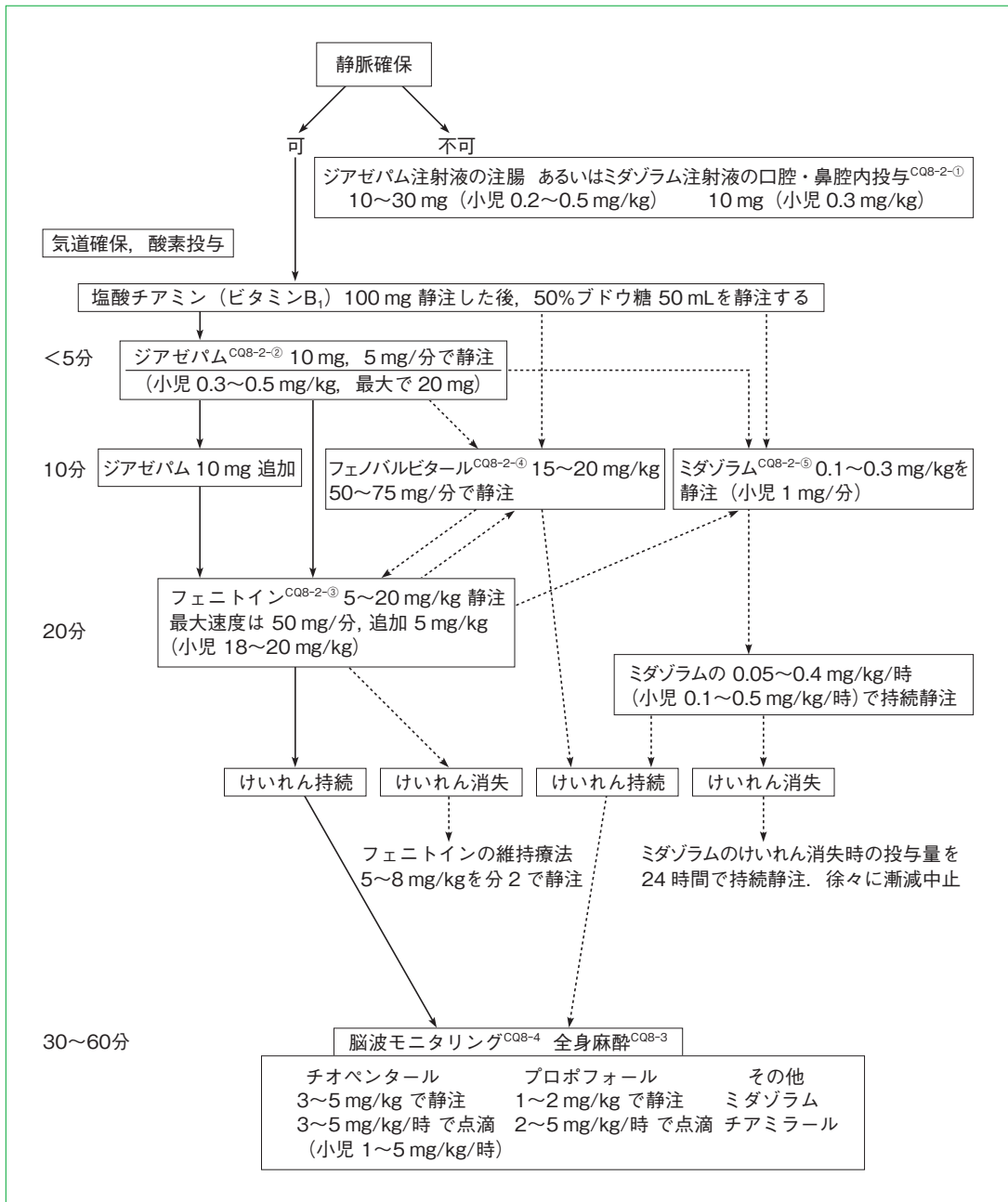


図1 てんかん重積状態の治療フローチャート

- *1: 括弧内は小児量. 右肩の数字は本文中で説明している項目を表す.
- *2: ある薬剤を投与し, 血中濃度を測定すれば, その薬剤が分布する容量がわかる. この容量を分布容量 (Vd) という. 3者の関係は, 血中濃度増加分 (mg/L) = 投与量 (mg) ÷ 体重 (kg) ÷ Vd (L/kg) である. フェニトインの Vd は 0.7 なので, 希望する血中濃度と体重がわかれば, フェニトインの投与量は算出できる.
- *3: フェニトインを投与する場合は, 血中濃度の推移は個体差が大きいに注意する. 特に高用量では血圧低下などの副作用に注意する.
- *4: 栄養障害性急性脳症であり, ビタミン B₁ の急速な消費により惹起される Wernicke 脳症では, ブドウ糖の投与がけいれんを増強することがあるために, 病歴が不確かなときは, 糖を投与する前にビタミン B₁ 100 mg を静注する (エビデンスレベル IV)¹⁾.
- *5: 実線は標準的な治療, 破線は別の選択肢を示す.

CQ 8-2 てんかん重積状態に使う薬剤はなにか

① 静脈がまだ確保できない場合、どのような治療があるか

推奨

ジアゼパム注射液を注腸する。小児の場合、ミダゾラム注射液の鼻腔・口腔内投与、注腸、筋注も推奨されている（保険適用外）（**グレードB**）。

解説・エビデンス

小規模オープン前向き試験（エビデンスレベルⅡ）¹⁾と小規模後ろ向き比較試験²⁾によると、ジアゼパム注射液の注腸は、有効である。呼吸抑制などの副作用も起きにくく、静注に比べて安全である。

ジアゼパムを注腸した場合、多くは10分以内に効果を表す（エビデンスレベルⅡ）^{1,2)}。ただし、てんかん重積状態（status epilepticus; SE）に有効なのは、坐薬ではなく、注腸製剤としてのゲル、あるいは注射液を代用して使用した場合である（ゲルはわが国では未発売である）。ジアゼパム坐薬は即効性がなく、目のけいれんの抑制には無効のことが多い（エビデンスレベルⅡ）³⁾。

また、ジアゼパムの筋肉注射は、効果発現が遅く、ばらつきが大きいので、勧められない（エビデンスレベルⅡ）¹⁾。

ミダゾラム 10 mg（小児 0.3 mg/kg）注射液の使用が推奨されている。前向き無作為比較試験によると、ミダゾラムの有効性は高く、10分以内に全身けいれんが止まったのは、ミダゾラム 10 mg の口腔粘膜注入では40例中30例（75%）、ジアゼパム 10 mg の注腸では39例中23例（59%）であった（エビデンスレベルⅠ）⁴⁾。また、ミダゾラム注射液の筋注、注腸、点鼻投与も有効である（エビデンスレベルⅣ）⁵⁾。

文献

- 1) Remy C, Jourdil N, Vilemain D, et al. Intrarectal diazepam in epileptic adults. *Epilepsia*. 1992; 33(2): 353-358. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Dieckmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *An Emerg Med*. 1994; 23(2): 216-224. (エビデンスレベルⅢ)
- 3) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, et al. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev*. 1986; 8(1): 53-59. (エビデンスレベルⅡ)
- 4) Scott RC, Besag FMC, Neville BGR. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in children and adolescence: a randomized trials. *Lancet*. 1999; 353(9153): 623-626. (エビデンスレベルⅠ)
- 5) 大澤真木子. けいれん重積の治療. *脳と発達*. 2007; 39(3): 185-192. (エビデンスレベルⅣ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 9 日)

“Status Epilepticus/drug therapy” [Mesh] AND (first-line OR first-choice) = 49 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 8-2 てんかん重積状態に使う薬剤はなにか

② てんかん重積状態の第一選択薬はなにか

推奨

第一選択薬は、ベンゾジアゼピンの中の、ジアゼパムないしロラゼパムの静注である。しかし、ロラゼパム静注製剤はわが国では未発売である（**グレードA**）。

解説・エビデンス

前向き無作為二重盲試験によると、ジアゼパム 10 mg の静注で 76% の発作が抑制された（エビデンスレベル I）¹⁾。ジアゼパムは筋注ではなく、静注する。ジアゼパムは生理食塩水、ブドウ糖で混濁するので、希釈せずに使用する。無効ならば 5～10 分後に追加できる。呼吸抑制に十分注意する。ジアゼパムを静注した場合、けいれん抑制効果は 20 分といわれている（エビデンスレベル III）²⁾。すぐに作用時間が長いフェニトイン（CQ 8-2-③：次頁）を静注する。

てんかん重積状態 (status epilepticus; SE) に関する米国のワーキンググループによると、ジアゼパムは目の前で起きている発作抑制に使うのであって、発作が止まっている場合は、効果持続の長いフェニトイン、フェノバルビタールを推奨している（エビデンスレベル IV）³⁾。

文献

- 1) Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA. 1983; 249(11): 1452-1454. (エビデンスレベル I)
- 2) Prasad K, Krishnan PR, Al-Room K, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Br J Clin Pharmacol. 2007; 63(6): 640-647. (エビデンスレベル III)
- 3) Recommendations of the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus. Working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993; 270: 854-859. (エビデンスレベル IV)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 19 日)

“Status Epilepticus/drug therapy” [Mesh] AND (first-line OR first-choice) = 49 件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 8-2 てんかん重積状態に使う薬剤はなにか

③ てんかん重積状態にフェニトインの静注は有効か

推奨

フェニトインは第二選択薬として有効である（**グレード A**）。

解説・エビデンス

フェニトインは欠伸発作てんかん重積状態（status epilepticus; SE）とミオクロニー発作 SE 以外の、多くの SE に有効である（エビデンスレベルⅢ）¹⁾。

総勢 384 名の前向き無作為比較二重盲試験の結果、発作が抑制できたのは、フェニトイン単独で 43.5%、ジアゼパムとフェニトインの組み合わせで 55.8%であった（エビデンスレベルⅠ）²⁾。フェニトインは（エビデンスレベルⅠ）^{2,3)}、作用時間は長いが効果発現まで約 20 分を要し、さらに緩徐に静注する必要があるため、目の前の発作に対しては即効性のジアゼパムが使われ、その直後にフェニトインを静注する。フェニトイン投与は再発予防と考えるべきである。フェニトイン静注液は糖などで沈殿を起こすため、比較的大きな血管に、希釈せずに緩徐に投与する。静注の前後に輸液ラインを生理食塩水によってフラッシュする。意識水準の低下や呼吸抑制は起きにくい。フェニトインを緩徐に投与する理由の一つは、フェニトインは心循環系障害（主に低血圧、不整脈）による心不全を起こしやすいためである。最小限、血圧、脈拍はモニターする。心電図モニターも必要である。また、注射液が血管外に漏れたときに、壊死を起こしやすい。

以上は、特に小児においては十分に注意を払う必要があり、第一選択薬の選択においても議論がある（エビデンスレベルⅣ）³⁾。フェニトイン静注に関しては、小児では循環動態への影響や細い血管から投与した場合などには血管外に漏れなくてもパープルグローブ症候群をきたすことがあるので、注意が必要である。

これらを改善する目的で、fosphenytoin が開発され、欧米ではフェニトインに取って代わったが（エビデンスレベルⅣ）⁴⁾、わが国では治験中である。fosphenytoin がわが国で使用可能になれば、フェニトインに代わって使用することが望ましい。

文献

- 1) Shorvon S, Waker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46: 73-79. (エビデンスレベルⅢ)
- 2) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339(12): 792-798. (エビデンスレベルⅠ)
- 3) 大澤真木子, 林 北見, 山野恒一. けいれん重積の治療ガイドライン. *小児内科*. 2006; 38(2): 236-243. (エビデンスレベルⅣ)
- 4) Lowenstein DH. The management of refractory status epilepticus: an update. *Epilepsia*. 2006; 47

(Suppl 1): 35-40. (エビデンスレベルⅣ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 21 日)

Status Epilepticus [Mesh] AND (“Diazepam” [Mesh] OR “Phenytoin” [Mesh] OR “Midazolam” [Mesh]
OR “Propofol” [Mesh]) = 357 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 8-2 てんかん重積状態に使う薬剤はなにか

④ フェノバルビタールの静注は使用可能か。また、有効であるか

推奨

第一あるいは第二選択薬のオプションの一つで、有効である。わが国でも静注用製剤が発売された（**グレード A**）。

解説・エビデンス

ジアゼパムとフェニトインの組み合わせとフェノバルビタールとの前向き無作為比較オープン試験では、後者の方が、けいれんの持続時間、効果発現時間（平均 5.5 分）のすべてにおいて若干勝っており、副作用には差がなかった（エビデンスレベル II）¹⁾。別の二重盲比較試験では両群の発作抑制に有意差はなかった（エビデンスレベル I）²⁾。フェノバルビタールを第一選択薬として使ったり、ジアゼパムとフェニトインの組み合わせで発作が抑制できないとき、フェノバルビタールを使う（エビデンスレベル IV）³⁾。あるいは、ジアゼパム静注の後、フェニトインの代わりにフェノバルビタールを静注する選択肢もある（エビデンスレベル IV）⁴⁾。ジアゼパムの後にフェノバルビタールを使う場合、呼吸抑制の頻度が高くなる。

文献

- 1) Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, et al. Treatment of status epilepticus, a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus Phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology*. 1988; 38(2): 202-207. (エビデンスレベル II)
- 2) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339(12): 792-798. (エビデンスレベル I)
- 3) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendation of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993; 270: 854-859. (エビデンスレベル IV)
- 4) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. 2003. (エビデンスレベル IV)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 9 月 21 日）

Status Epilepticus [Mesh] AND (“Diazepam” [Mesh] OR “Phenytoin” [Mesh] OR “Midazolam” [Mesh] OR “Propofol” [Mesh]) = 357 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 8-2 てんかん重積状態に使う薬剤はなにか

⑤ てんかん重積状態にミダゾラムは有効か

推奨

有効であるが、二重盲試験はされていない。正式にはわが国では保険適用外である（**グレードB**）。

解説・エビデンス

ミダゾラムはてんかん重積状態に、第一選択薬、第二選択薬、あるいは全身麻酔として使用できる（エビデンスレベルⅡ）¹⁻³⁾。ミダゾラムはベンゾジアゼピン系薬剤で、即効性があり、抗けいれん作用も強力である。ジアゼパムの静注に代わり、ミダゾラムの静注ないし持続点滴という選択肢がある（エビデンスレベルⅡ）¹⁾。点滴静注が可能で、呼吸抑制や循環障害も起こしにくく、人工呼吸器なしに使用できる。また半減期が短いため、無効の場合、時間を浪費することなく、他の薬剤（バルビタールによる全身麻酔）に切り替えることができる。

二重盲試験がされていないため、明確な位置付けはされておらず、オプションとして使うことが多い。わが国の小児領域では、第二選択薬として重要視されている³⁾。また、非けいれん重積状態で、ジアゼパムやフェニトインの無効例にも有効性が報告されている（エビデンスレベルⅢ）⁴⁾。

欧米では、一部の例外を除いて、全身麻酔薬として位置付けられている。けいれん発作抑制という点ではバルビツール系薬剤に劣るが、死亡率での有意差はない（エビデンスレベルⅢ）²⁾。

文献

- 1) Singhi S, Murthy A, Singhi P, et al. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol.* 2002; 17(2): 106-110. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al. Treatment of refractory SE with pentobarbital, propofol, or midazolam: systematic review. *Epilepsia.* 2002; 43(2): 146-153. (エビデンスレベルⅢ)
- 3) 大澤真木子, 林 北見, 山野恒一. けいれん重積の治療ガイドライン. *小児内科.* 2006; 38(2): 236-243. (エビデンスレベルⅣ)
- 4) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology.* 2001; 57(6): 1036-1042. (エビデンスレベルⅢ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 21 日)

Status Epilepticus [Mesh] AND ("Diazepam" [Mesh] OR "Phenytoin" [Mesh] OR "Midazolam" [Mesh] OR "Propofol" [Mesh]) = 357 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 8-3

全身麻酔療法の適応はなにか

推奨

呼吸状態の悪化時だけでなく、難治てんかん重積状態（status epilepticus; SE）にはできるだけ早く全身麻酔療法が必要である。全身麻酔には、チオペンタール、プロポフォール、ミダゾラムが使用できる。特定の麻酔薬の推奨はできない（**グレードB**）。

解説・エビデンス

難治SEとは、第一と第二選択薬（ジアゼパム、フェニトインなど）で抑制されないSEと定義される。

SEのうち、31～43%が難治性になると報告されている（エビデンスレベルⅢ）¹⁾。第一と第二選択薬で発作が抑制されない場合、早急に全身麻酔療法を施す必要がある。SEが30分以上続くと、脳に不可逆的な変化が起きると報告されていることから、約30分で全身麻酔に移るのが理論的である。しかし、このタイミングだけでなく、どの全身麻酔薬を、どの程度の麻酔の深度で、どれくらいの長さで、麻酔をかけるか、についてのエビデンスの高い報告はなく、明確な基準はない（エビデンスレベルⅣ）²⁾。

全身麻酔には、バルビツレート、プロポフォール、ミダゾラムが使われている。バルビツール系薬剤には、チオペンタール、チアミラル、ペントバルビタールがある。ペントバルビタールはわが国では発売中止になった。けいれん発作を抑制するという意味では、チオペンタールがプロポフォールやミダゾラムに勝っているが、これらの麻酔薬と疾患予後（outcome）との関係はみられなかった（エビデンスレベルⅢ）³⁾。

プロポフォールは、抗てんかん作用は強く、多くの患者に有効である。しかも即効性で半減期も短いので、他の麻酔薬に切り替えるときにも時間の無駄がない。致死的な副作用が報告されているが、5 mg/kg/時を超えず（エビデンスレベルⅢ）⁴⁾、48時間以内に終了するならば²⁾、その可能性は低い。

チオペンタール（エビデンスレベルⅢ）³⁾は効果発現は早い³⁾が、中止した後の覚醒に時間を要す。また麻酔中の副作用（低血圧、感染症など）の頻度が高い。

チアミラルについてはチオペンタールに準じる。

文献

- 1) Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. Arch Neurol. 2005; 62(11): 1698-1702. (エビデンスレベルⅢ)
- 2) Rossetti AO. Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? Epilepsia. 2007; 48: 52-55. (エビデンスレベルⅣ)
- 3) Parviainen I, Kälviäinen R, Ruokonen E. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory

convulsive status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res.* 2007; 29(7): 667-671. (エビデンスレベルⅢ)

- 4) van Gestel JP, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingré M, et al. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology.* 2005; 65(4): 591-592. (エビデンスレベルⅢ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 9 日)

Status Epilepticus [Mesh] AND (general anesthesia) = 48 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 8-4

てんかん重積状態で脳波モニターの必要性はあるか

推奨

てんかん重積状態 (status epilepticus; SE) で脳波モニターは必要である (グレードB)。

解説・エビデンス

SEが疑われる場合は、治療と並行して脳波を記録する。脳波検査は、① psychogenic nonepileptic seizure (PNES) などの非てんかん発作との鑑別、② 全般発作と部分発作の鑑別、③ 非けいれんSEの診断、④ 脳機能の判断、⑤ 予後の推定、に重要である。

PNESは詐病や仮病とは違い、失禁、自傷だけでなく、何でも起こし得、人工呼吸器を装着した例も経験する(エビデンスレベルⅡ)^{1,2)}。発作中ないし直後に脳波を記録する以外、確定診断はできない。PNESが疑われる場合、治療と並行して可能な限り脳波を記録する。

全身麻酔のゴールは、臨床的な発作だけではなく、脳波上のてんかん放電を消失させることである。見た目には発作が抑制されるが、麻酔を中止した後には48%がsubtle convulsion(微細なけいれん)や脳波上のみのelectrical status(てんかん放電重積)に移行していたとの報告がある(エビデンスレベルⅡ)³⁾。

全身麻酔にて、麻酔深度を深くし、脳波で平坦脳波(flat EEG)(エビデンスレベルⅡ)^{3,4)}や群発抑圧交代(burst-suppression)(エビデンスレベルⅣ)⁵⁾を維持した方がSEの予後がよいとする報告は多いが、Rossettiら(エビデンスレベルⅢ)⁶⁾の127回のSEの後ろ向きコホート研究では、burst-suppressionと疾患予後(outcome)に相関はみられないと報告している。

文献

- 1) Meierkord H, Will B, Fish D, et al. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology*. 1991; 41(10): 1643-1646. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology*. 2006; 66(11): 1727-1729. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998; 39(8): 833-840. (エビデンスレベルⅡ)
- 4) Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1999; 40(6): 759-762. (エビデンスレベルⅢ)
- 5) Shorvon S, Baulac M, Cross H, et al. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2008; 49(7): 1277-1285. (エビデンスレベルⅣ)
- 6) Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus, effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005; 62(11): 1698-1702. (エビデンスレベルⅢ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 7 日)

Status Epilepticus [Majr] AND "Electroencephalography" [Majr] = 178 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.