Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Thiamylal anaesthetic therapy for febrile refractory status epilepticus in children

Ishida, Yusuke

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2020-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7817号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007817

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Thiamylal anaesthetic therapy for febrile refractory status epilepticus in children

小児有熱性難治性てんかん重積におけるチアミラール昏睡療法

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児科学
（指導教員：飯島　一誠教授）

小児先端医療学
（指導教員：小阪　嘉之客員教授）

石田　悠介

【緒言】難治性てんかん重積状態（refractory status epilepticus: RSE）は、ベンゾジアゼピン系抗けいれん薬と、それ以外の 1 つ以上の抗けいれん薬を使用しても続く臨床的または電気的発作と定義され、小児において危機的状況である。東アジアにおいて有熱性 RSE が小児 RSE の多く占める。RSE に対する治療として脳波モニタリング下の全身麻酔療法があり、バルビツレートは麻酔薬の選択肢の一つである。バルビツレート全身麻酔療法において、脳波上の burst suppression pattern（BSP）は治療目標となりうる。これまでの小児バルビツレート全身麻酔療法に関する報告は、そのほとんどがペントバルビタール、チオペンタールを用いており、チアミラールを用いた報告はほとんど無い。そこで今回小児有熱性 RSE に対するチアミラールを用いたバルビツレート全身麻酔療法の詳細を検討した。

【方法】2012 年 4 月から 2016 年 3 月までに、発熱を伴うけいれん重積で兵庫県立こども病院に入院した連続症例を前方視的に収集したデータベースを使用して、症例をレビューした。対象症例は、1 か月から 15 歳の小児で、けいれんが 60 分以上続き、ベンゾジアゼピンとそれ以外の抗けいれん薬計 2 剤以上を使用後も発作が持続した有熱性 RSE で、小児集中治療室でチアミラールによる全身麻酔療法を行った症例。患者の背景、けいれんから抗けいれん薬投与までの時間、BSP 到達にまでのチアミラール投与量、チアミラール投与開始から BSP 到達までの時間、発作の再発、全身麻酔療法中の合併症、全身麻酔療法終了から覚醒までの時間、神経学的転帰、最終診断について検討した。

【バルビツレート全身麻酔療法のプロトコル】養育者の同意が得られた RSE 症例が全身麻酔療法の適応となった。挿管人工呼吸器管理、筋弛緩剤投与、持続簡易脳波モニタリングが全症例で行われた。チアミラールは初回のボーラス投与後、BSP に到達するまで 1-2 mg / kg ずつのボーラス投与が 2 分間以上の間隔をあけて行われた。BSP 到達は臨床医がベッドサイドで、簡易持続脳波モニタリングを行い判断した。 BSP に到達した後、最大 6 mg / kg / H のチアミラールを 48-72 時間連続投与し、体温管理療法（36℃）を行った。 BSP に達した後は BSP の維持を目的とせず、臨床的または電気的発作があった場合には追加の抗けいれん薬を投与した。昇圧剤は全身麻酔療法中に平均血圧が 50-70 mmHg に維持されるよう調整された。原則として、チアミラールを用いた全身麻酔療法は、循環動態が安定している症例にのみ施行された。

【結果】対象期間中の発熱を伴うけいれん症例は 338 例あった。そのうち基準を満たした 23 例でチアミラールによる全身麻酔療法が行われていた。対象となった症例の性別は男児 9 人女児 14 人、年齢は 9-112 か月（中央値 23 か月）だった。ベンゾジアゼピン投与までの時間は 20-300 分間（中央値 42.5 分間）、ベンゾジアゼピン以外の抗けいれん薬投与までの時間は 43-469 分間（中央値 86 分間）だった。ベンゾジアゼピン投与量は、ジアゼパム 0.2-1.2 mg / kg（中央値 0.5 mg / kg）、ミダゾラム 0.1-1.4 mg / kg（中央値 0.3 mg / kg）だった。BSP には 23 例中 22 例が到達し、1 例はチアミラール 54 mg / kg 投与時で脳波が低振幅となり、臨床医判断でチアミラールボーラス投与が終了されたため BSP に到達しなかった。 BSP に到達した 22 例では、BSP 到達までのチアミラール投与量は 13.5-56 mg / kg（中央値 27.5 mg / kg）で、チアミラール投与開始から BSP 到達までの時間は 29-343 分間

（中央値 109.5 分間）だった。全身麻酔療法開始から 6 時間以内の発作再発を 1 例で認めたが、チアミラールの追加ボーラス投与により発作は抑制された。開始 6 時間以降の全身麻酔療法中の発作再発はなく、全身麻酔療法終了後 48 時間以内の発作再発を 1 例で認めたが、ジアゼパムとミダゾラムの追加投与により発作は抑制された。いずれの場合もチアミラール以外を用いた全身麻酔療法に変更する必要はなかった。昇圧剤は全例で投与され（1 剤が 5 例、2 剤が 18 例）、アルブミン製剤が 1 例で投与され、追加の輸液ボーラス投与が 2 例で行われていた。これらのサポートにより、全例で目標血圧を維持して全身麻酔療法が完遂できていた。その他の合併症として、肺炎が 11 例で、腸炎が 1 例でみられた。チアミラールの副作用である不整脈、高カリウム血症、気管支痙攣で介入を必要とした症例はみられず、腎機能障害または肝機能障害による全身麻酔療法の中断もなかった。チアミラール全身麻酔療法中の死亡例はなく、発症後 1 か月の時点での評価で、神経学的後遺症が 4 例（17%）でみられた。神経学的後遺症がみられた 4 例を除いた、チアミラール全身麻酔療法終了から覚醒までの時間は 24-73.5 時間（中央値 46 時間）だった。最終診断は急性脳症 6 例、てんかん 3 例、熱性けいれん 14 例だった。

【考察】今回小児におけるボーラス投与を行うバルビツレート全身麻酔療法での、BSP 到達までのバルビツレート投与量と所用時間が初めて明らかになった。BSP 到達までの時間は、既報と比べ短時間である。これはボーラス投与を既報では行っていないことが主な要因と考えられるが、チアミラールは同じ超短時間作用型バルビツレートであるチオペンタールと比較して循環動態への影響が少ない可能性が動物実験で報告されており、この特性が早期の BSP 到達に寄与した可能性がある。発作の再発に関しては既報と比べ少なく、これは対象症例が循環動態の安定した有熱性 RSE に限られ、既報のような難治性てんかん、低酸素性虚血性脳症、重症感染症、外傷などが含まれていないことが主な要因と考えられる。その他に早期に BSP に到達して発作をコントロールしたこと、体温管理療法を併用したことも要因となった可能性がある。全身麻酔療法における治療目標はまだ明確に定まっていないが、本研究で発作の再発は少なく、持続脳波モニタリングが可能であれば必ずしも BSP を維持する必要はないと考えられた。合併症については、全症例で昇圧剤が使用されていたが、これは既報の小児バルビツレート全身麻酔療法症例のほとんどでも使用されている。肺炎もしばしばみられる合併症であり、既報と大きな差はなかった。研究の限界として、単施設での後方視的検討で症例数が限られること、RSE 症例の中で有熱性 RSE のみを対象としていること、BSP 到達を臨床医が簡易脳波計から判断し厳格な定義を用いていないこと、がある。

【結論】本研究により、小児におけるボーラス投与を行うチアミラールを用いたバルビツレート全身麻酔療法の、BSP 到達までのチアミラール投与量と所用時間が明らかになった。またボーラス投与を行うバルビツレート全身麻酔療法では、ボーラス投与を行わない場合と比べ短時間で BSP に到達すること、小児有熱性 RSE において発作の再発がほとんどないこと、循環抑制や感染症をしばしば引き起こすがボーラス投与を行わない場合と大きく変わらないことが明らかとなった。全身麻酔療法の中止を必要とする合併症はみられなかった。