

出現するめまい・失神・低血圧である。この現象を避けるため初回投与は就眠前になされるべきである。同様の現象は増量の際にも認められることがあるのでやはり就眠前に投与されるべきである。長期投与されている成人では耐性が生じることが知られている。このことが小児においても prazosin の有効性を制限するものか否かは明らかでない。

- 2) Artman M, Graham TP Jr. Guidelines for vasodilator therapy of congestive heart failure in infants and children. Am Heart J 113: 994-1005, 1987.

投与量：初期投与量 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 経口、 $25 \mu\text{g}/\text{kg} / \text{dose}$ 経口 6-8 時間毎まで増量可能(最大一日 20mg)
作用機序：prazosin は quinazoline 系の薬剤でシナプス後 $\alpha 1$ アドレナリンレセプターを阻害する。

本薬剤は $\alpha 1$ レセプターを選択的に拮抗阻害し、 $\alpha 2$ レセプターにはほとんど作用しない。これは非選択的 α 阻害薬である phentolamine とは対照的である。血行動態への影響: prazosin は高血圧患児において体血管抵抗を減少し、体血圧を低下させる。鬱血性心不全患児においては prazosin は前負荷を減少させ、心拍出量を増加させる働きも有する。細動脈に直接作用する血管拡張剤とは異なり、prazosin は心拍数にはほとんど作用しない。

臨床薬理学: prazosin は経口投与のみ可能である。消化管での吸収は良好で 2-3 時間以内に最高血中濃度に到達する。prazosin は肝臓で代謝され約 90% が脱アルキル化代謝物として胆汁中に排泄される。蛋白結合率が高いことが(約 95% が $\alpha 1$ acid glycoprotein と結合する)血中濃度と高血圧に対する作用が相関しない理由かもしれない。

我々の小児に対する推奨投与量は $0.01\text{mg}/\text{kg}/\text{dose}$ を 6-8 時間毎である。徐々に $0.05\text{mg}/\text{kg}/\text{dose}$ まで増量。特に乳児では 12 時間毎の投与で十分な効果が得られるかもしれない。副作用: prazosin は副作用は少なくそれが理由で投与中止に至ることない。もっとも深刻な副作用は "first-dose phenomenon" として知られる初回投与 30-90 分後に生じるめまい・失神を伴う低血圧である。このため初回投与は就眠時になされるべきである。他の副作用は口渇、鼻閉、起立性低血圧である。慢性投与では耐性を生じる可能性がある。小児において耐性の問題が本薬剤の有用性を損ねるか否かは明らかではない。

- 3) 斎藤彰博. 血管拡張剤の生理作用・薬理作用と適応. 小児内科 25:370-375, 1993.

用量： $20-80 \mu\text{g}/\text{kg}$ 分 3-4

prazosin はシナプス後受容体 ($\alpha 1$ 受容体) を選択的に遮断しシナプス前受容体 ($\alpha 2$ 受容体) にはほとんど作用しないため、反射性頻脈や血漿レニン活性の上昇を引き起こすことは少なく、長期連用における耐性発現が起こりにくい。高血圧に対する段階的な治療法においては第 2 段階の薬剤であり、ときには第 1 段階の薬剤として用いられることもあるが、小児では一般的な高血圧や褐色細胞腫による高血圧に用いられるほか、拡張型心筋症や弁の逆流などによる慢性心不全症例に対する血管拡張剤療法としても有用である。初回投与時には過剰な血圧低下や起立性めまいを起こすことがあるので少量から始めるのが望ましい。

2、Bunazosin

該当する文献なし

V. β 遮断薬

1、アテノロール (商品名：テノーミン；ゼネカ)

[適応] 高血圧, 不整脈

[用量] $1-2\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 経口(1日1回)

[注意] 心不全・徐脈性不整脈・喘息の増悪

- 1) Artman M. Pharmacological Therapy. In: Emmanouilides GC, Riemenshneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adung, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 375-398.

1995.

血管拡張薬・抗高血圧薬として：1-2mg/kg/day 経口(1日1回) (p.1819薬用量の表)

抗不整脈薬として：5mg/kg 静注atenololは比較的 β 1受容体選択的(心臓選択的)である。

atenololの適応はpropranololと同様である(上室性頻拍、ある種の心室性不整脈、QT延長症候群)。1日1回あるいは2回の投与なので年長児あるいは青年期の不整脈の治療に使用しやすい。また副作用の発現頻度もpropranololと比較して少ないかもしれない。比較的 β 1選択的ではあるが喘息の既往のある患児では気管支攣縮を引き起こす可能性がある。(p.1817薬用量の表)

- 2) Buck ML, Wiest D, Gillette PC, Trippel D, Krull J, O'Neal W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in children. Clin Pharmacol Ther 46: 629-633, 1989.

10人の患児において電気生理学的検査の際にatenolol静注時の薬物動態・薬理作用を検討した。two-compartment modelにmatchし、クリアランスは 0.15 ± 0.06 L/hr/kg, 分布容積は 0.83 ± 0.15 L/kg, 半減期は 4.56 ± 1.05 時間であった。成人に比較し、半減期はやや短い傾向が認められた。薬理学的作用ではsinus cycle lengthは有意に増加し、ヒス-心室伝導時間を有意に延長した。至適投与量・投与回数を知るため、また長期投与の反応を知るためさらなる検討が必要である。

2、カルテオロール (商品名：ミケラン；大塚)

[適応] 高血圧、不整脈、ファロー四徴症などにおける無酸素発作の予防

[用量] 無酸素発作の予防に0.1-0.4mg/kg/day 2x

[注意] 心不全・徐脈性不整脈・低血糖・気管支喘息の増悪

- 1) 門間和夫, Fallot四徴症. 高尾篤良, 門間和夫, 中澤誠, 中西敏雄編集, 第2版 臨床発達心臓病学. 東京:中外医学社, 469-476.1997.

チアノーゼ発作に対する予防と治療はpropranololまたはcarteololを用いる。低酸素発作予防はcarteolol 0.1-0.3mg/kg/日 分2(p880薬用量のsection)

- 2) 坂本博文. β 遮断薬の適応と使い方. 小児内科 25: 340-344, 1993.

(チアノーゼ型先天性心疾患の無酸素発作) 無酸素発作の予防。

プロプラノロール1-3mg/kg/day分4の内服が有効であるが、作用時間の長いカルテオロールであれば0.2-0.4mg/kg/day分2の内服投与も可能である。

3、カルベジロール (商品名：アーチスト；ベーリンガー)

[適応] 慢性心不全

[用量] 0.07mg/kg/day から開始。ゆっくり0.37mg/kg/day 程度まで増量する。

[注意] 心不全の増悪・徐脈性不整脈・喘息の増悪

- 1) Bernstein D. Cardiac Therapeutics. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 1440-1448, 2000. β 遮断剤による慢性治療

成人の拡張型心筋症患者において包括的心不全治療の一部として徐々に導入されている β 遮断薬のデータによれば、運動耐容能は改善し、入院期間は短縮し、総死亡率は減少する。最も多く用いられているのは β 1選択性のmetoprololと α , β 受容体をとともに遮断しかつ抗酸化作用もあるcarvedilolである。

- 2) Bruns LA, Kichuk MR, Lamour JM, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. Circulation 100: I-530(Abst), 1999.

Carvedilolは α 遮断作用および抗酸化作用を有する非選択性 β 遮断薬であるが、成人における心不全の予後を改善することが明らかになっている。しかしながら小児心不全患児における効果は明

らかではない。6つの施設で、45人の患児(0.4-18.9歳)に標準的治療薬(ジギタリス、利尿剤、ACE阻害剤)に加え、carvedilolを投与した。45人のうち80%は拡張型心筋症で、残りの20%は様々な先天性心疾患患児であった。初回投与量は0.07mg/kgで平均11週間かけて平均維持量0.37mg/kgまで増量した。維持量にしてからの平均follow-up期間は8.4ヶ月(1-19ヶ月)であった。NYHAクラス、心エコーでの左室短縮率、駆出率をもちいた左室収縮機能を初期投与時および維持量にしてから一ヶ月以上経過した時点で評価した。症状の改善は45名中29名(67%)で認められた。carvedilol投与により左室短縮率(16%→19%, p=0.006)、駆出率(32%→41%, p=0.003)、およびNYHAクラス(3→2, p=0.0001)に有意な改善が認められた。ジゴキシン(患児の28%)、利尿剤(32%)、ACE阻害剤(39%)の投与量の調整が行われた。副作用、主にめまい・低血圧・頭痛、は51%の患児に出現し、10歳以上の児でおこす傾向が認められた。(p=0.001)。状態の悪化(死亡・移植・補助循環)は28%の患児で認められ、うち6例はcarvedilolの初期投与では改善しており、また有意に初期の左室収縮機能の悪い児であった(p=0.04)。小児心不全患児において、標準的な心不全治療にcarvedilolを加えることは安全で短期的には症状と左室機能の改善をもたらす。しかしながら副作用の出現や併用薬の調整が必要となることが多い。小児心不全に対するcarvedilolの役割に関してさらなる研究が必要である。

4、メトプロロール(商品名:セロケン;藤沢アストラ)

[適応] 慢性心不全

[用量] 0.1-0.2mg/kg/dose x2から開始。ゆっくり1.0mg/kg/day程度まで増量する。

[注意] 心不全の増悪・喘息の増悪

- 1) Bernstein D. Cardiac Therapeutics. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HM, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 1440-1448, 2000.

β遮断剤による慢性治療

成人の拡張型心筋症患者において包括的心不全治療の一部として徐々に導入されているβ遮断薬のデータによれば、運動耐容能は改善し入院期間は短縮し、総死亡率は減少する。最も多く用いられているのはβ1選択性のmetoprololとα、β受容体をとともに遮断しかつ抗酸化作用もあるcarvedilolである。

- 2) Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, et al. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. J Heart Lung Transplant 18: 269-274, 1999.

拡張型心筋症は小児における心移植の適応疾患である。成人の鬱血性心不全においてβ遮断薬は症状、駆出率、生命予後を改善するが小児においてその効果はほとんど知られていない。

本研究は3つの施設におけるβ遮断薬、metoprololの小児に対する使用経験をまとめたものである。われわれは15人の小児にmetoprololを投与した。年齢は 8.6 ± 1.3 歳(2.5-15歳)、対象疾患は特発性拡張型心筋症9例、anthracycline心筋症3例、およびDuchenne型筋ジストロフィー、心筋炎後心筋症、術後心筋症各1例である。metoprolol開始前には、全例従来からの心不全治療(ジゴキシン、利尿剤、ACE阻害剤)を受けており、その期間は 22.5 ± 9 ヶ月であった。metoprololは0.1-0.2mg/kg/dose x2で開始し数週間ずつかけてゆっくり 1.1 ± 0.1 mg/kg/day(0.5-2.3mg/kg/day)まで増量した。

従来の治療で安定していた時点とmetoprolol開始時では左室短縮率($13.1 \pm 1.2\%$ vs $15.0 \pm 1.2\%$)および駆出率($25.6 \pm 2.1\%$ vs $27.0 \pm 3.4\%$)に有意な変化はなかった。しかしながら、metoprolol開始後 23.2 ± 7 ヶ月で短縮率($23.3 \pm 2.6\%$)、駆出率($41.1 \pm 4.3\%$)に有意な増加を認めた(p<0.05)。

metoprololは拡張型心筋症、鬱血性心不全患児で心室機能を改善する。どのような患児にβ遮断薬療法が適するのがあるいはどのβ遮断薬が最も有効なのかを明らかにするためさらなる研究が

必要。

5、プロプラノロール（商品名：インデラル；ゼネカ）

〔適応〕 高血圧、不整脈、ファロー四徴症などにおける無酸素発作の治療およびその予防、肥大型心筋症、甲状腺機能亢進症

〔用量〕 ファロー四徴症の無酸素発作に対しては0.01-0.1mg/kg静注、またその予防には1-5mg/kgを3-4xで投与する。肥大型心筋症に対しては2mg/kg day(年長児では160-320mg/day)の投与で1/2から1/3の児で改善が認められる。甲状腺機能亢進症における頻脈・振戦に対しては0.5-2mg/kg 3xで投与される。

〔注意〕 心不全・徐脈性不整脈・喘息の増悪

- 1) Zuberbuhler J. Tetralogy of Fallot. In: Emmanouilides GC, Riemenshneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, eds, 5th ed. Moss and Adams' Heart disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult, Williams & Wilkins, Baltimore, pp.998-1018, 1995.

用量： 成人 初期量 1.0mg静注，反応をみながら徐々に増量最大5mgまで
10mg経口 6-12時間毎，最大80mg経口 6時間毎

小児 初期量 0.01mg/kg静注，注意深く増量し最大0.10mg/kg doseまで
3-5mg/kg day 分3

propranololのようなβ遮断剤の静注も無酸素発作の治療に有効かもしれない。propranololは手術の良い適応ではないと考えられる患児の無酸素発作の予防にも経口で投与される。(p1351肥大型心筋症の治療のsection)

1960年代の中頃からさまざまなβアドレナリン受容体遮断剤が閉塞性および非閉塞性の肥大型心筋症の症状改善のために用いられてきた。標準量のpropranololの経口投与で(乳児・年少児ではおおよそ2mg/kg/day、年長児・成人では160-320mg/day)おおよそ1/2-1/3の患児において症状の改善が報告されている。β遮断薬は心臓における交感神経刺激を遮断し、運動時のように左心室への交感神経刺激亢進状態で生じる流出路の圧較差を減弱することで症状を改善するのかもしれない。あるいは心拍数、左室収縮性、壁応力を減少させることで心筋酸素需要を低下させ、鬱血に伴う症状や胸痛を改善するのかもしれない。β遮断薬は心拍数を減少させ虚血を改善することで心室への流入を促すけれども、左室の拡張機能に関しては直接的に大きな影響を及ぼさない。(p1817薬用量のsection)

- 2) Gillette P, Garson A, Jr Eterovic E, Neches W, Mullins C, McNamara DG. Oral propranolol treatment in infants and children. J Pediatr 92: 141-144, 1978.

小児における経口propranololの有効性を検討するため、64人の小児に0.5-4.0mg/kg/dayを投与した。年齢は1日-20歳。疾患は41人が不整脈、6人が大動脈弁下狭窄、17人が右室流出路狭窄に伴う無酸素発作であった。新しい液体のpropranolol(10mg/ml)が37人に、残りの27人には錠剤で投与された。不整脈の41人中31人が改善し、特に上室性頻拍、QT延長に伴う心室性頻拍で有効であった。大動脈弁下狭窄は6人中6人、無酸素発作では17人中12人で改善した。液体でも錠剤でも効果は同様であり、液体は小児の様々な量の投与に対して有用であった。このような心疾患の小児において経口propranololは有効である。

VI. Ca拮抗薬

1、ベラパミル（商品名：ワソラン；エーザイ）

〔適応〕 頻脈性不整脈、狭心症、心筋梗塞（急性期をのぞく）、その他の虚血性心疾患
(下線：現在の保険病名)肥大型心筋症に伴う心不全の報告多い

〔用量〕 経口 4-10mg/kg/day 分3-4 静注 0.15-0.4mg/kg

〔注意〕 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

- 1) Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Rosenthal A. Chronic verapamil therapy in pediatric and young adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 53:1614-1619, 1984.

3名の肥大型心筋症の小児に対し $5.2 \pm 1.1 \text{mg/kg/day}$ (2.8-7)のベラパミル経口投与を 13 ± 6 (2-10)カ月行った。患児はベラパミル治療により明らかな臨床症状の改善がみられた。治療中、6名で心雑音が減少、心電図の左室電位は減高4名、増大5名、不変4であった。運動耐用時間は 8.4 ± 3.9 から 10.9 ± 2.8 分へ増加した($p < 0.01$)。ベラパミル治療前に7名にみられたST部分の低下($0.38 \pm 0.28 \text{mV}$)はベラパミル治療後5名で改善した($0.24 \pm 0.17 \text{mV}$, $p < 0.02$)。運動誘発性の心室性期外収縮のみられた4名ではベラパミル治療後3名においてそれが減少または消失した。

- 2) Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TD, Gutgesil HP, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp.1167-1186, 2001.

治療初期には β ブロッカーにより改善がみられても、患者によっては症状の再燃がみられ、より大量の β ブロッカーまたはベラパミルなどのカルシウム拮抗剤による治療が必要となる。肥大型心筋症患者に対するベラパミル治療の多くの経験は成人のものであるが(平均一日量360mg)、小児の患者の一部もこの薬剤により改善することが報告されている(経口量約5mg/kg/日)。短期的および長期的研究により経口のベラパミルが流出路狭窄の有無にかかわらず、すくなくも一定期間大部分の患者において心臓に起因する症状と運動耐用能の改善することが、示されている。手術を考慮せねばならないような重篤な症状のみられる患児のうち大半は、ベラパミルによりその時点ではしばらく手術を延期できるほどのかなりの症状の改善を経験する。症状の改善には左室の拡張および流入へのベラパミルの直接改善作用が大きく寄与していると思われる。とはいえ、肺静脈圧が上昇し特に左室基部の流出路狭窄を合併している患児では、ベラパミルの服用中、肺水腫および突然死のリスクを増大することがある。そこでこのような患児でははじめは特に慎重に投与する必要がある。もし β ブロッカーおよびベラパミルで症状の改善が見られないときは他の有用な可能性のある薬物(すなわちジソピラミド、ジルチアゼム、 β ブロッカーとカルシウム拮抗剤の組み合わせ)を経験的に開始することがある。

- 3) Shaffer EM, Rocchini AP, Spicer RL et al. Juni J, Snider R, Crowley DC, Rosenthal A. Effects of verapamil on left ventricular diastolic filling in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 61: 413-417, 1988.

肥大型心筋症の小児および思春期の小児10名を対象に経口ベラパミルの安静時における左室流入への効果を検討した。拡張期流入の評価は心電図同期法(RRインターバルの5%以上はずれたものは除外した)による99mテクネシウムを用いたRIアンギオによった。左室のタイムアクティビティカーブを作成し、急速流入時の曲線を3次元曲線にフィットさせることにより、最大流入速度、および収縮末期より最大流入までの時間を計算した。すべての患児においてRIアンギオを経口ベラパミルの服用前および0.25-3年間服用後に行った。ベラパミルは左室の駆出率は変化させなかったが、最大流入速度(3.24 ± 0.15 から 4.62 ± 1.05 拡張末期容積/秒 $P < 0.01$)を増大し、最大流入までの時間(217 ± 57 から $168 \pm 63 \text{ms}$, $p < 0.01$)を減少させた。ベラパミル治療後トレッドミルテストにより評価した運動耐用能は増大し、客観的な症状の改善も見られた。このように肥大型心筋症の小児において長期の経口ベラパミル療法により症状の改善および左室拡張に関するパラメータの改善がもたらされた。

2、ニフェディピン(商品名: アダラート; バイエル)

[適応] 本態性高血圧症, 腎性高血圧症, 狭心症, (下線: 現在の保険病名)
原発性肺高血圧症?, 肺高血圧症の報告も多い

[用量] 経口 0.1-0.5mg/kg/回 1日3回

[注意] 未熟児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

- 1) Wimmer M, Schlemmer M. Long-term hemodynamic effects of nifedipine on congenital heart disease with Eisenmenger's mechanism in children. *Cardiovasc Drugs Ther* 6: 183-186, 1992.

ニフェディピン長期服用の血行動態への効果を10名の小児において検討した。10名の内訳は心室中隔欠損5例，完全型共通房室間孔5例で，いずれもアイゼンメンジャー症候群を呈しておりました7名はダウン症候群を合併していた。患児に対しニフェディピン服用前および1-4年の服用中に心臓カテーテル検査を施行した。フィックの原理を用いて肺動脈圧と血圧の比(PAP/PAO)，肺血流量と体血流量の比(QP/QS)，および肺血管抵抗と体血管抵抗の比(RP/RS)を計算した。8.8才以下の7名の患児においては，ニフェディピン使用によりPAP/PAOの有意な低下(P<0.004)，動脈血酸素飽和度の軽度の上昇，有意なQP/QSの増加(P<0.02)，RP/RSの有意な低下(P<0.02)がみられた。ニフェディピンの効果は年齢と関係した。ニフェディピン服用中に酸素を吸入させると，年齢に関係なくQP/QS(P<0.003)の有意な増大，PAP/PAO(P<0.04)およびRP/RS(P<0.003)の有意な低下がみられた。6名の患児において酸素消費量を直接計測しながら酸素吸入前と吸入中でRP，RS，QP，およびQSなどの指数を比較したがいずれも変化していなかった。ニフェディピンはアイゼンメンジャー症候群の特に若い患児において肺血管床を弛緩させる効果を有する。ニフェディピン治療中において，酸素投与は肺循環以外に対し複雑な反応を起こす。

- 2) Nihill MR. Clinical management of patients with pulmonary hypertension. Primary pulmonary hypertension and persistent pulmonary hypertension after repair of congenital heart effects. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Rimenshneider TA, Gutgesell HP, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents: including the fetus and young adult*, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 1695-1711, 1995.

体循環に悪影響をおよぼさずに肺動脈圧および肺血管抵抗を低下させる努力をすべきである。現在では薬物が有用か否かは，心臓カテーテル法を用いて肺動脈および動脈圧，心拍出量をモニターしながら短時間作用型の静注薬を投与し，その反応により臨床的に判断する。最近では各種の血管拡張剤を用いた強力な長期的治療が提唱されている。はじめの評価は心臓カテーテル検査中に，プロスタサイクリン，アデノシン，アセチルコリン，イソプロテレノール，およびニトロプルシドなどの静注血管拡張薬を投与し，その反応を計測することにより行われる。これらの薬物に対する肺動脈圧または肺血管抵抗の20%以上の急性低下はニフェディピンのような経口の血管拡張薬への良好な反応を予測するが，すでにニフェディピンはその症状と長期的な経過を一部の患者において改善することが示されている。急性反応が良好であればプロスタサイクリンなどの静注薬またはニフェディピンなどの経口薬による治療を集中治療室において持続的にモニターしながら開始する。肺血管床損傷の程度と広がり，血管拡張剤に対する反応を決定するが，それは血管拡張剤にはアセチルコリンのように血管内皮依存性のものと直接平滑筋を弛緩させるものとの違いによる。

VII. 交感神経刺激薬

1. 塩酸フェニレフリン(商品名:ネオシネジン;興和)

- [適応] 1) 各種疾患若しくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療，
2) 発作性上室性頻拍，
3) 局所麻酔時の作用延長(下線:現在の保険病名)，ファロー四徴症における無酸素発作?

[用量] 静注; 0.05-0.1mg/kg

持続点滴0.5-5 μ g/kg/min continuous infusion iv

[注意] 未熟児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

- 1) Shaddy RE, Viney J, Judd VE, McGough EC. Continuous intravenous phenylephrine infusion for treatment of hypoxemic spells in tetralogy of Fallot. *J Pediatr* 114: 468-470, 1989.

フェニレフリン静注によるアルファ受容体刺激は、ファロー四徴症において全身血管抵抗を上昇させ、右左短絡を減少し、大動脈の酸素飽和度を上昇させるため推奨された治療である。

【患者および結果】今回著しい無酸素血症を伴ったファロー四徴症の4名（乳児3名および幼児1名）を提示する。3名のファロー四徴症の乳児は、膝胸位、酸素、モルヒネの静注に、うち2例はさらにプロプラノロールの静注にて改善のない著しい無酸素血症に陥っていた。しかしフェニレフリンは使用直後に無酸素血症を改善し、患児たちはフェニレフリンの持続のもと、安全に姑息手術を受けることができた。根治手術のための麻酔中に低血圧と無酸素血症に陥った第4の患児では体外循環が開始されるまで、フェニレフリンの持続静注を行うことにより、良好にコントロールされた。

【ディスカッション】本研究における各々の患者は生命を脅かされる重篤な無酸素発作に陥っており、うち乳児の3名はいわゆるルーチンと考えられる無酸素発作への対応に反応しなかった。プロプラノロールの静注には危険性が潜むため、その使用には十分な注意が必要である。我々は現在、ファロー四徴症を伴った患児が手術を行う場合、ルーチンにフェニレフリンの持続点滴を準備している。その安全性と反応性の速さから、我々はフェニレフリンを遷延したまた治療しがたい無酸素発作に限るのではなく、ルーチンの治療の一部として発作の早期より使用することを提唱する。それは手術前および手術中において特に有用である。

- 2) Zuberbuhler JR. Tetralogy of Fallot. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 998-1018, 1995.

チアノーゼ発作は重要であり、修復前のファロー四徴症患児においては時に生命をおびやかすこともある。多くの発作は比較的単純な治療に反応するが、緊急手術の適応を考えねばならないこともある。もっとも手軽な治療は膝胸位をとらせることである。発作中酸素は有用である。もし可能なら0.2mg/kgのモルヒネを筋注または静注する。

プロプラノロールなどのβブロッカーの静注はチアノーゼ増強発作に対し有効なことがある。

他の治療として血管内液の増加や、フェニレフリンのような全身血管収縮薬の静注は血圧を上昇させ右左短絡を減少させるため有用である。

まれに以上のすべての治療に反応しないことがあり、緊急手術が必要となる。発作は麻酔の導入により終息することがある。

2、エピネフリン（商品名：ポスミン；第一）

【適応】 1) 次の疾患に基づく気管支けいれんの緩解：気管支喘息，百日咳，2) 各種疾患若しくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療，3) 局所麻酔時の作用延長，4) 手術時の局所出血の予防と治療，5) 心停止の補助治療，6) 虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止(下線：現在の保険病名)

【用量】 静注；0.01-0.1mg/kg、持続点滴0.1-1.0μg/kg/min

【注意】 小児等では安全性が確立していないため、少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

- 1) Benzing G 3rd, Helmsworth JA, Schreiber JT. Nitroprussid and epinephrine for treatment of low output in children after open heart surgery. Ann Thorac Surg 27: 523-528, 1979.

我々は、心臓術後の13名の患児において、低拍出量状態に対するニトロプルシドおよびエピネフリンの血行動態への急性効果を評価した。13名の患者は、106名の連続的に心臓の開心術を行った後の患者より選択した。患児らは心室の充満圧を上昇させる治療後で、かつニトロプルシドを持続的に注入中にもかかわらず、心係数は2.0 L/min/m²以下であった。ニトロプルシドは心係数の著明な増大と全身血管抵抗の著明な低下をもたらしたにもかかわらず、心係数は著しく低下（2.0 L/min/m²以下）したままであった。エピネフリン使用は全身血管抵抗を有意に変化させることなく、心係数を有意に増大した。本研究は適応の正しい患児において、血管拡張剤（ニトロプルシド）

ド) と強心薬の併用が、心内手術後の低拍出量状態の患者において有用であることを示唆している。

- 2) Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Part VI Pediatric Advanced Life Support. Emergency cardiac care committee and subcommittees, American Heart Association. JAMA 268; 2262-2275, 1992.

：心停止および蘇生に使用する薬物

エピネフリンエピネフリンは内因性のカテコラミンで α および β 刺激作用を有する。心停止においては α 受容体を介する血管収縮作用はもっとも重要な薬理作用であり、その理由は大動脈の拡張期圧を保つことは蘇生を成功させるか否かの決定的な要因であるからである。血管収縮は心マッサージ中の還流圧を上昇させるため、酸素の心臓への供給を増大する。またエピネフリンは心筋の収縮力を増大させ、自立的収縮を支持し、また心室細動中も心筋の活動性および収縮性を増大するため、より電氣的除細動の成功率をたかめる。

：除脈の治療

低年齢乳児(6ヶ月以下)では心拍出量は心拍数依存性である。血圧が正常であっても、体循環状態の悪い除脈(心拍数一分間80以下)は、どの年齢の小児においても治療が必要である。エピネフリンは蘇生中の低拍出量状態を伴う除脈の治療においてもっとも有用な薬物である。

：心拍出量を保持するための薬剤

エピネフリン；エピネフリン注入は原因のいかんにかかわらず、容量負荷に反応しない、体循環不良を伴うショックの治療に適応である。エピネフリンは循環状態の安定しない患児、特に乳児ではドパミンより好んで用いられる。

- 3) Wernovsky G, Chang AC, Wessel DL. Intensive care. Low Cardiac Output States. Pharmacologic support. Epinephrine. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenshneider TA, Gutgesell HP, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 398-439 (p416), 1995.

作用機序：エピネフリンは内因性のカテコラミンで副腎髄質より分泌され、ノルエピネフリンに由来する。 α 、 $\beta 1$ 、および $\beta 2$ 受容体に作用する。

薬物動態：小児では直線的に代謝されるとするが、成人よりその排泄は遅いとする報告がある。小児における気管内注入は有効である。

適応：エピネフリンは特にドパミンに反応しない心原性または敗血症性ショックなどのように、低血圧を伴う低拍出量状態において有用である。またエピネフリンは適切な使用量については近年議論のあるところではあるが、心停止に対しても有効である。

臨床使用：低用量(0.05-0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)では $\beta 1$ および $\beta 2$ 受容体に作用する。しかし高用量(1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)では α 受容体を介して著しい血管収縮および組織の虚血が起こる。基本用量のわずかに2倍量の使用で著しい血行動態の変化の起こることも知られている。成人の心臓手術後患者におけるエピネフリンの血行動態への効果はよく研究されている。またニトロプルシドに反応しない小児の開心術後の低拍出量状態の患児および虚血後の心原性ショックに対して効果のあることも知られている。

VIII. 硝酸剤

1、ニトロプルシド(商品名：ニトロプルシッド)

[適応] 1) 手術時の低血圧維持, 2) 手術時の異常高血圧の救急処置(下線：現在の保険病名)

[用量] 持続点滴0.5-3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

[注意] 未熟児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(臨床試験は16歳以上の手術患者を対象としており, 承認時では臨床成績は得られていない)

- 1) Nakano H, Ueda K, Saito A. Acute hemodynamic effects of nitroprusside in children with

isolated mitral regurgitation. Am J Cardiol 56: 351-355, 1985.

先天性孤立性僧帽弁閉鎖不全症の小児の患児12名において心臓カテーテル検査中のニトロプルシド静注に対する急性の血行動態変化について検討した。患児を2群に分類した。グループIはジギタリスまたは利尿剤服用中の5名，グループIIは薬物を服用していない7名である。血行動態の計測はニトロプルシドを2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にて注入しながら，多数のセンサーのついたカテーテルを用いて行った。ニトロプルシドにより平均右房圧はグループIでは平均50% (6 ± 1 から $3 \pm 1 \text{ mmHg}$)，グループIIでは75% (4 ± 1 から $1 \pm 1 \text{ mmHg}$)，肺動脈楔入圧はグループIでは50% (14 ± 3 から $7 \pm 3 \text{ mmHg}$)，グループIIでは56% (9 ± 2 から $4 \pm 1 \text{ mmHg}$) 減少した。ニトロプルシドの静注はまた体血管抵抗値をいずれのグループにおいても40% (グループIでは 25 ± 6 から $15 \pm 5 \text{ U}/\text{m}^2$ へ，グループIIでは 25 ± 2 から $15 \pm 3 \text{ U}/\text{m}^2$ へ) 有意に低下させ，一方前方への心拍出量をグループIで48% (3.3 ± 0.5 から $4.9 \pm 0.9 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ へ)，グループIIで58% (3.3 ± 3.3 から $5.2 \pm 0.8 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ へ) と著明に増加させた。グループIとグループIIの間に反応性の違いは見られなかった。これらのデータは，ニトロプルシドは前負荷および後負荷軽減の結果として僧帽弁閉鎖不全の程度にかかわらず，その逆流量を減少させ，前方への拍出量を増大することをしめす。僧帽弁閉鎖不全症の乳児および小児において血管拡張療法は有用であると結論される。

- 2) Benzing G 3rd, Helmsworth JA, Schrieber JT, Loggie J, Kaplan S. Nitroprusside after open-heart-surgery. Circulation 54: 467-471, 1976.

心奇形に対する開心術直後の患児11名に対しニトロプルシド静注の効果を検討した。人工心肺後心係数 $2.0 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ 以下，かつ体血管抵抗値30単位以上の患児を選択して対象とした。前負荷の影響を軽減するため輸血により左房圧を一定に保った。ニトロプルシド注入中動脈圧は平均18.6%低下，体血管抵抗値は平均53.7%低下，さらに心係数は76.9%上昇した。全患児は回復した。

- 3) Wernovsky G, Chang AC, Wessel DL. Intensive Care. Low Cardiac Output States. Pharmacologic support. Sodium Nitroprusside. In: Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenshneider TA, Gutgesell HP, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 398-439 (418), 1995.

作用機序：もっとも広く使用される，後負荷軽減のための薬物はニトロ系のニトロブルーシッドナトリウムである。ニトロブルーシッドナトリウムは一酸化窒素ドナーとして作用し，細胞内cGMPを増加，それが動脈および静脈の平滑筋を弛緩することにより作用する。総合的な効果は心房圧の低下，心拍出量の増大を伴う体血管抵抗の低下である。

薬物動態：ニトロブルーシッドの静注による血管拡張効果は数分以内に出現する。ニトロブルーシッドナトリウムの主な代謝産物はチオシアネートとシアン化物である。チオシアネート中毒は，肝および腎機能の正常な小児ではまれであり，小児におけるシアン化物およびチオシアネートの血中濃度は臨床的中毒症状と関連しないこともある。

適応：ニトロブルーシッドは心臓手術後の低拍出量症候群，大動脈および僧帽弁閉鎖不全，さらにうっ血性心不全を伴った患児に有用である。また肺高血圧および大動脈縮窄症術後を含む高血圧の治療にも使用されてきた。

臨床における使用：ニトロブルーシッドはドブタミンより体血管抵抗低下作用は強い。心臓手術後の小児ではニトロブルーシッドは頻脈をおこさずに心拍出量を増加かつ心房圧を低下させることが知られている。単心室症のフォンタン手術後の患児において心房圧を低下させながら心拍出量を増大させることに加え，大動脈縮窄症術後例において拡張能を改善することも知られている。低拍出量症候群を伴った新生児に関するひとつの報告ではニトロブルーシッドの導入により尿量の増加と還流の改善を示したが，呼吸窮迫症候群の新生児における報告では著しい血圧低下がみられたという。

2、硝酸イソソルビド（商品名：ニトロール；エーザイ）

商品名：ニトロール錠

〔適応〕 狭心症、心筋梗塞、その他の虚血生心疾患

〔用量〕 0.5~1.0mg/kg/日, 分4

商品名：ニトロールRカプセル

〔適応〕 狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血生心疾患

〔注意〕 小児等への投与：小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

商品名：フランドルテープS

〔適応〕 狭心症、心筋梗塞（急性期を除く）、その他の虚血生心疾患

〔注意〕 小児等への投与：小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

〔用量〕 1/4~1枚/回, 1日1~2回

- 1) 中澤誠他. 治療学: 心不全の治療. 臨床発達心臓病学 第2版, 高尾篤良他編. 232-244, 1997.

亜硝酸剤は、主として静脈側に作用し前負荷軽減作用を表すが、投与量を増やすと量依存性に動脈拡張作用を示す。nitroglycerin, isosorbide dinitrateがある。前者は静注用もあり緊急時に使用する。舌下錠や噴霧によるものは即効性で作用時間が短く、心不全の治療ではなく狭心症に対して使用する。貼付薬や軟膏では使用中は効果がある。経口薬としてisosorbide dinitrateが使われる。耐性が問題で、昼間だけ使用する方法もある。

- 2) 田村雅治, 宮本治子, 丹波公一郎他. 小児うっ血性心不全に対する硝酸イソソルビドテープ (TY-0081) の使用経験. 小児科臨床 39: 370-374, 1986.

小児うっ血性心不全患児8例に硝酸イソソルビドテープ (TY-0081, Frandol tape) を投与し、心エコー法により左室収縮時間 (LVSTI) および右室収縮時間 (RVSTI) を計測し、効果を検討した。貼付量は硝酸イソソルビドとして0.67~1.49mg/kg/dayで1日1回貼付とした。貼付直後よりLVSTIおよびRVSTIは低下し、貼付後5分、15分、60分後の計測では前値とくらべてLVSTIは有意に改善した。貼付後、臨床症状も改善し、低血圧、皮膚障害、血液検査の異常等の副作用はみられなかった。小児ではテープという剤型は適しており、薬剤の吸収も確実で、1日1~2回貼付の場合は0.5~1.0mg/kgで効果が得られると思われた。以上の結果より硝酸イソソルビドテープは小児のうっ血性心不全に対し、有用な血管拡張剤療法の1つと考えられた。

- 3) 佐藤浩生, 高橋虎男, 堀田壽郎, 梶山真. 乳児期開心術後の硝酸イソソルビドテープ剤の体内動態. ICUとCCU 11:189, 1987.

硝酸イソソルビド(ISDN)は、従来より狭心症および心不全の治療薬として広く用いられ、その薬理学的効果や、循環動態に及ぼす影響は詳しく報告されてきた。しかし、乳幼児に対する報告は少なく、適正使用量や、体内動態に関してもよく知られていない。我々は、術前高度肺高血圧を示した5例の乳児期開心根治術後に、ISDNテープ剤を利用しその血中濃度および循環動態に及ぼす影響を経時的に観察した。ISDNテープの投与量は、5cm²/kg(2mg/kg)で、皮膚貼付後血中濃度は速やかに上昇し、12時間後に最高値(12.58±6.59ng/ml)に達した後徐々に下降した。平均動脈圧は時間ともに上昇し、平均肺動脈圧はほとんど変化せず、結果的に肺体平均動脈圧比は低下した(p<0.02)。Fick法を用いて計測した心拍出量は血中濃度とよく相関して増大し、体血管抵抗、肺血管抵抗は減少した。以下に各々の、ISDN投与前値および投与後12時間値を示す。C.I.(3.22±0.31→4.48±0.72l/min/m²)、SVR(1243±172→1069±48dyne/sec/cm⁻⁵/m²)、PVR(431±100→307±143)。以上の結果より、乳児期の開心術後にも、ISDNテープは安全に使用でき、心拍出量を増大させ、肺および体血管抵抗を減少させることが示された。またテープによる剤型は、長時間の輸液路確保や確実な経口投与が必ずしも容易でない乳幼児例に最も適しており、術後遠隔期の遺残肺高血圧等にも有用であると考えられる。

3、ニトログリセリン（商品名：ミリスロール；日化）

商品名：ミリスロール注

〔適応〕 手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）、不安定狭心症

〔注意〕 小児等への投与：新生児及び乳幼児には慎重に投与すること。「メトヘモグロビン還元酵素活性が低いので、メトヘモグロビン血症を起こしやすい。」

〔用量〕 0.5~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ IV(maximum 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

商品名：ミリステープ

〔適応〕 狭心症、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）

〔注意〕 小児等への投与：未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。「使用経験が少ない。」

〔用量〕 1/4~1枚/回, 1日1~2回

- 1) Artman M: Pharmacologic therapy. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, eds. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 375-398, 1995.

ニトログリセリンは心血管、呼吸器、消化器系のすべての平滑筋に対する作用を有するが、通常使用量での主な作用点は静脈の血管平滑筋である。ニトログリセリンは主として静脈の血管容量を増加させ、心房および心室充満圧を軽減する。ニトログリセリンは肺静脈および肺動脈の圧を下げる。しかし、常用量では体血管抵抗、体動脈圧ないし心拍数への影響はほとんどない。高容量では低血圧と反射性の頻脈を伴う細動脈の拡張を来す。ニトログリセリンは前負荷が増加し体および肺静脈鬱血症を有する患者にもっともよく適用される。ニトログリセリンは速やかに肝臓で代謝されるため経口投与は効果的ではない。経静脈的、舌下、経皮的に投与される。血漿中における半減期が短いため経静脈投与の場合は持続的な静注が必要である。ニトログリセリンの最も一般的な適応は心臓手術後の急性期である。小児におけるニトログリセリンの他経路による投与もしくは慢性的管理を目的とした使用については、不十分なデータしかない。成人においてはニトログリセリンの長期使用に伴う問題点として耐性があげられている。ニトログリセリンは適切な血行動態の監視下に使用されるべき血管拡張剤である。前負荷の少ない患者に用いられた場合、充満圧の減少が心拍出量の低下を導くため副作用が出現するであろう。また過量投与は低血圧、頻脈、低酸素血症をきたす。

- 2) Ilbawi MN, Idriss FS, DeLeon SY, Berry TE, Duffy CE, Paul MH. Hemodynamic effects of intravenous nitroglycerin in pediatric patients after heart surgery. *Circulation* 72: 101-107, 1985.

8ヶ月から6歳の先天性心疾患心内修復術後の患児20例にニトログリセリン1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を経静脈投与し、血行動態への効果、肺血管の反応を評価した。全例で術前の肺体血流量比は2.5以上であり、肺動脈圧は大動脈圧と等圧が14例、正常範囲内が6例であった。肺血管抵抗は5例で上昇していた(4単位以上)。手術後、左右心房圧、肺動脈圧、熱希釈法による心拍出量を計測し、体および肺血管抵抗を算出した。ニトログリセリンの経静脈投与は、高用量(5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)でのみ有意な体血管抵抗の低下をもたらした。同様に、高用量でのみ心拍出量の増加が得られた。さらに、肺血管床への効果も高用量で著明であり、肺動脈圧の上昇した症例においてのみ有意な肺血管抵抗の低下が得られた。

- 3) Vaksman G, Rey E, Francart C, Olive G, Dupuis C. Transcutaneous transport of trinitrin in children after application of nitroglycerin patches. *Presse Med* 19: 1937-1938, 1990.

1ヶ月から7歳の心不全を有する7症例においてニトログリセリンテープ貼付後13から24時間後に血漿ニトログリセリン濃度を測定した。血漿中濃度は症例ごとに大きく異なり、経皮投与時のバ

イオアベイラピリティーの相違が示された。3症例で血中濃度は1ng/mlを上回った。副作用はみられなかった。我々の使用量(体重5kgにつき1/4枚)は治療開始量として適当であり、耐性に応じて増加を検討すべきであると考えられた。

- 4) Tamura M, Kawano T. Effects of intravenous nitroglycerin on hemodynamics in neonates with refractory congestive heart failure or PFC. *Acta Paediatr Jpn* 132: 291-298, 1990.

新生児20例(17例は治療抵抗性の心不全、3例は胎児循環遺残)にニトログリセリンを経静脈的に持続投与した(2-10 μ g/kg/min)。2-4 μ g/kg/minの用量では心拍数、体血圧に有意な変化はなかったが、中心静脈圧は低下し、尿量は増加した。2-5 μ g/kg/minの用量で心エコー図上の左室駆出率と心拍出量が上昇した。右室収縮時間は2 μ g/kg/minで有意に低下したが、左室収縮時間は4 μ g/kg/min以下の用量では有意な低下を示さなかった。ニトログリセリンは新生児の心不全および胎児循環遺残の治療において、2-4 μ g/kg/minの用量で有効かつ安全な血管拡張剤である。

IX. 利尿薬

1、エタクリン酸(商品名:エデクリル;万有)

[適応] 心性浮腫(うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、脳浮腫、脳圧上昇

[注意] 乳児〔乳児は電解質バランスがくずれやすい。〕

[投与量] 1-3 mg/kg/day 内服(分1-2)

- 1) Artman M. Pharmacologic therapy. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult*, 5th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 375-398, 1995.

エタクリン酸は重篤な容量負荷患者の管理に緊急で用いられることがある。一般的に、エタクリン酸はフロセミドに反応がなかったときに使用するために取っておいてある。エタクリン酸の適応と毒性は、フロセミドの記載と同様である。

- 2) Scalais E, Papageorgiou A, Aranda JV. Effects of ethacrynic acid in the newborn infant. *J Pediatr* 104: 947-950, 1984.

水分過負荷の状態にある10例の新生児において、エタクリン酸が電解質と水分排泄に及ぼす影響について調査を行った。エタクリン酸1mg/kg静注でFENa⁺とFECl⁻は10倍に増加し、尿量と浸透圧クリアランスは6倍に増加した。これらの効果はエタクリン酸投与後1時間でピークに達し、その後しだいに減少し5時間後には元のレベルにもどった。カリウムの平均排泄量は1時間で280%に増加し、5時間後には元に戻った。カルシウムの平均排泄は1時間後に4倍となり、効果は4時間続いた。2例の新生児は軽度の低ナトリウム血症となった。新生児において、エタクリン酸の利尿と塩排泄に対する効果が遷延することが示された。

2、スピロラクトン(商品名:アルダクトン-A;日本モンサント)

[適応] 高血圧症(本態性、腎性等)

心性浮腫(うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、突発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫及び腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断及び症状の改善

[注意] 乳児〔乳児は電解質バランスがくずれやすい。〕

小児等への投与:小児等に対する安全性は確立していない。「使用経験が少ない。」

[投与量] 1.5-3 mg/kg/day内服

- 1) Artman M: Pharmacologic therapy. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: including the fetus and young adult*, 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 375-398, 1995.

スピロラクトン、トリウムテレン、アミロライドはすべてカリウム保持性利尿剤に分類されるが、その作用機序は異なっている。小児心臓病領域で最も一般的に使用されるのはスピロラクトンである。現在、一般小児臨床でのトリウムテレンとアミロライドの使用に関して十分な情報は無い。スピロラクトンは遠位尿細管においてアルドステロンを競合的に阻害する。スピロラクトンは経口投与されるため、概して長期的な治療に用いられる。アルドステロンの効果を阻害することにより、スピロラクトンは尿へのカリウム排泄を減じる。その利尿効果はループ利尿剤やサイアザイドに比べて弱い。多くの例では、スピロラクトンはフロセミドやサイアザイドと共に用いられる。スピロラクトンの主要な副作用は高カリウム血症である。多くの患者では重大な問題とはならないが、カリウム過摂取（カリウム投与時）や腎障害、肝障害の患者ではリスクは増大する。高カリウム血症となりやすいアンジオテンシン変換酵素阻害剤との併用は、非常に慎重にするかまたはすべきでない。同様にカリウムを投与している場合も避けるべきである。他に可能性がある副作用は成人で報告されている女性化乳房や月経不順などのホルモン作用である。

- 2) Hobbins SM, Fowler RS, Rowe R, Korey AG. Spironolactone therapy in infants with congestive heart failure secondary to congenital heart disease. Arch Dis Child 56: 934-938, 1981.

1歳未満の21例の乳児において、先天性心疾患によるうっ血性心不全に対するスピロラクトンの治療効果を研究した。全例がジゴキシンとクロロサイアザイドを投与されており、さらにAグループ10例にはカリウムが、Bグループ11例にはスピロラクトンが投与された。バイタルサイン、体重、肝腫大、嘔吐などの臨床所見を毎日記録した。対応のあるt検定では、Bグループにおいて肝腫大、体重 ($p < 0.01$)、呼吸数 ($p < 0.05$) が有意に減少したが、Aグループでは有意な減少はなかった。嘔吐の頻度はBグループが軽度に少なかった。うっ血性心不全の乳児において、スピロラクトンの追加投与は、ジゴキシンとクロロサイアザイドの標準的治療に対する反応を促進すると結論づけた。

3、カンレノ酸カリウム（商品名：ソルダクトン；日本モンサント）

〔適応〕 原発性アルドステロン症、心性浮腫（うっ血性心不全）、肝性浮腫

開心術及び開腹術時における水分・電解質代謝異常

〔注意〕 小児等への投与：小児等に対する安全性は確立していない。

〔投与量〕 1.5-4.0 mg/kg 静注 1-2回/日

- 1) 亀山順治, 馬場 清: 特集 未熟児新生児の輸液療法 心不全と輸液療法 (総説). 周産期医学 25: 634-638, 1995.

スピロラクトンは腎の遠位尿細管にあるアルドステロンの受容体に結合することでアルドステロン拮抗作用を示す。したがってナトリウム、水の排泄を促しカリウムや水素の排泄を抑制することで利尿作用と高圧作用をきたす。作用の特殊性からフロセミドによる低カリウム血症を予防するため併用されることが多い。静注（カンレノ酸）用は新生児の代謝がよくわかっていないが、1-3mg/kg/回で投与している。

- 2) 鈴木敏文, 坂本徹, 中島博, 浅野献一. 乳児開心術後低カリウム血症に対する抗アルドステロン剤静注投与. 外科診療 24: 523-526, 1982.

抗アルドステロン剤であるcanrenoate potassium (soldactone) を乳児開心術後に尿中K⁺排泄抑制の目的に使用した。重症心不全におけるloop系利尿剤使用の症例は二次的アルドステロン症の状態にあり、抗アルドステロン剤投与による利尿は目的にかなった治療法である。soldactoneの乳幼児における投与量の定説はないが、本症例では成人とほぼ同様の投与量である4mg/kg/dayを投与し、血清K⁺の補正と利尿効果を得ることができたので報告した。

X. その他の血管拡張薬

1. ヒドララジン (商品名: アプレゾリン; 日本チバガイギー)

[適応] 高血圧性緊急症 (子癇、高血圧性脳症等)

[禁忌] 大動脈狭窄、僧帽弁狭窄及び拡張不全 (肥大型心筋症、収縮性心膜炎、心タンポナーデ等) による心不全のある患者

[注意] うっ血性心不全のある患者

[用量] 小児: 内服; 0.75~3mg/kg/日 分3~4回 (最大7mg/kg/日)。

注射 (静注); 0.15~0.2mg/kg/回、4~6時間ごと (最大20mg/回)。

- 1) Beekman RH, Rocchini AP, Dick M 2nd, et al. Vasodilator therapy in children: acute and chronic effects in children with left ventricular dysfunction or mitral regurgitation. *Pediatrics* 73: 43-51, 1984.

小児の血管拡張療法の急性および慢性効果を調べる目的で、重度の左室不全あるいは僧帽弁閉鎖の小児13例 (0.2-14.5歳) での血管拡張療法を評価した。7例ではニトロプルシドによって心係数が平均33% ($p < 0.01$)、一回拍出係数が29% ($p < 0.01$) 増加した。8例ではヒドララジンによって心係数が平均31% ($p < 0.01$)、一回拍出量係数が27% ($p < 0.02$) 増加した。10例で慢性的に経口的血管拡張療法が施行され 5.7 ± 1.4 (SEM) か月経過観察された。全例で投与初期に臨床症状の改善がみられた。心不全症状は全例で軽減し、内5例では全く無症状となった。1か月の治療後に有意な ($p < 0.05$) 成長曲線、呼吸数、心拍数、ギャロップリズムの頻度の改善が見られた。有益な血管拡張療法の反応時期にはばらつきがあり、ある群では1か月の血管拡張療法で有意な改善がみられなかった。4例では6か月以上をかけて臨床症状の改善が見られたが、他の症例では1か月から4か月の間に心不全の再発が経験された。

- 2) Nakazawa M, Takao A, Chon Y, Shimizu T, Kanaya M, Momma K. Significance of systemic vascular resistance in determining the hemodynamic effects of hydralazine on large ventricular septal defects. *Circulation* 68: 420-424, 1983.

17例の心室中隔欠損をもつ幼児あるいは小児患者で、ヒドララジンの血行動態への効果を規定する全身血管抵抗 (SVR) の意義を検討した。最高肺動脈圧が体動脈収縮期血圧の75%以上の患者をI群とし、更にこれをSVRが20単位以上のIa群 ($n = 6$) と、低い体血管抵抗のIb群 ($n = 8$) に分類した。II群は低い肺動脈圧の患者3例とした。ヒドララジンの静注 (0.3mg/kg) により2例を除いて全例でSVRが低下した。SVRの低下の程度は静注前のSVRと相関した ($r = 0.66, p < 0.01$)。体血流 (Q_s) は 3.7 ± 0.7 から 5.0 ± 0.8 l/min/m²に増加した ($p < 0.005$)。全例の平均体血圧は 69 ± 2 から 65 ± 2 へ低下し ($p < 0.01$)、平均肺動脈圧は静注前よりI群では $9 \pm 4\%$ 、II群では $17 \pm 1\%$ 低下した。肺血流量 (Q_p) はいずれの群でも有意な変化はなかった。 Q_p/Q_s はIa群で 3.6 ± 0.4 から 2.4 ± 0.2 へ低下した ($p < 0.02$)。しかし反対にIb群では Q_p/Q_s は 2.6 ± 0.4 から 3.3 ± 0.5 へ増加した ($p = 0.06$)。I群ではヒドララジン投与前の Q_p/Q_s 値を100%として投与後の値を%で表現すると投与前のSVRと負の相関をした ($r = -0.61, p = 0.02$)。この関連はII群では見られなかった。以上から大きな心室中隔欠損をもつ幼児あるいは小児患者ではヒドララジンの後負荷に対する血行動態の効果の予測にはヒドララジン投与前のSVRが重要である。またヒドララジン投与前のSVRが高い症例では Q_p/Q_s が低下することからヒドララジンによる治療法は有効かも知れない。

2. カルペリチド (商品名: ハンプ; ゼリア)

[適応] 急性心不全 (慢性心不全の急性増悪期を含む)

[用量] カルペリチドとして1分あたり0.1ug/kgを持続静脈内投与。
患者の病態に応じて1分あたり0.2ug/kgまで増量できる。

[注意] 小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

- 1) Hiramatsu T, Imai Y, Takanashi Y, Seo K, Terada M, Nakazawa M. Hemodynamic effects of

human atrial natriuretic peptide after modified Fontan procedure. *Ann Thorac Surg.* 65: 761-764, 1998.

背景：フォンタン型術後の肺血管抵抗軽減と尿量確保が重要である。心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）は血管拡張（肺動脈を含め）効果と生理的利尿効果があり、また新しく合成されたヒトANPが使用可能となっている。フォンタン術前後で血漿ANP濃度を測定しヒトANPのフォンタン術後の心行動態指標への効果を検討した。方法：8例（2から15歳）がフォンタン手術（心房肺動脈吻合）が施行された。血液サンプルは術前と術後3時間で採取され測定された。中心静脈圧とANPの関連を検討した。ヒトANPはフォンタン術後1時間0.1ug/kg/分で持続投与され人工換気下にて施行された。尿量と中心静脈圧が測定され、肺血管抵抗と心係数を熱希釈法でヒトANP投与前後で算出した。ヒトANP投与中止後1時間で、同様に再評価した。他の利尿剤は投与されず測定中はカテコラミンの投与量は一定に保たれた。結果：血漿ANP濃度は前後ではそれぞれ29.1および54.9pg/mlであり、中心静脈圧と血漿ANPの間には正相関があった（ $r = 0.661, p < 0.05$ ）。ヒトANPは中心静脈圧と肺血管抵抗を有意に低下させ尿量と心係数を増加させ、一方で血漿ANP濃度は617.5pg/mlまで上昇した。体血圧は有意に変化しなかった。結論：フォンタン術後には心房性ナトリウム利尿ペプチドは中心静脈圧の上昇に反応して上昇するが、その濃度は充分でないかも知れない。ヒトANPは生理的利尿作用と肺血管拡張剤としてフォンタン術後治療の一つの選択肢となり得る。

- 2) Hamawaki M, Tomino T, Sato H, Imura M, Suzuki T, Hibino N. Human atrial natriuretic peptide infusion for a neonate with congestive heart failure after total correction of total anomalous pulmonary venous connection. *Jpn Circ J* 64: 708-710, 2000.

総肺静脈還流異常術後に心不全が進行した乳児症例に生後1日にヒト心房ナトリウム利尿ペプチド（HANP）を投与し奏効した。投与量を0.125から0.25ug/kg/分に漸増した後14時間で、尿量と血行動態は著しく改善した。尿量は1.1から10.6ml/時間（ $p < 0.0001$ ）に増加し、投与中止後も良好（13.0 ml/時間）に維持された。投与中、心拍数は166から152毎分に低下し（ $p < 0.0001$ ）、体収縮期血圧は82から103mm Hgに上昇した（ $p < 0.0001$ ）。中心静脈圧はHANPの影響を受けなかった。この年齢では術後肺高血圧の第一の治療法としては最初の症例である。この治療法は安全で他の症例での術後心不全もある乳児症例に有用かも知れないが、さらに検討が必要である。

薬品名	現在の保険病名	保険病名に 心不全のあ るもの	小児に関する記載
1 塩酸ブナソシン	本態性高血圧、腎性高血圧、褐色細胞腫による高血圧	0	小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)
2 塩酸ブラソシン	本態性高血圧、腎性高血圧、前立腺肥大症に伴う排尿障害	0	未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していな い
3 アテノロール	本態性高血圧、狭心症、頻脈性不整脈(洞性頻脈、期外収縮)	0	小児に対する安全性は確立していない
4 カルテオロール	フロード四徴症に伴うチアノーゼ発作、心臓神経症、不整脈(洞 性頻脈、頻脈型不整脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮)、狭 心症、本態性高血圧症(軽症～中等症)	0	(0.2%細粒を除く):小児に対する安全性は確立していない(使用経験 が少ない)、(0.2%細粒)未熟児および新生児に対する安全性は確立し ていない(使用経験がない)
5 プロプラノロール	狭心症、期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍 性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房 細動の予防、褐色細胞腫手術時、本態性高血圧症(軽症～中等 症)	0	小児に対する安全性は確立していない
6 カルベジロール	本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症、狭心症	0	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)
7 メトプロロール	本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、頻脈性不整脈	0	未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していな い
8 テモカプリル	高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症	0	未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していな い(使用経験がない)
9 カプトプリル	本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血 圧症	0	未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していな い(使用経験が普通剤では少なく、徐放剤ではない)
10 イミダプリル	高血圧症、腎実質性高血圧症	0	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)
11 キナプリル	高血圧症	0	小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)
12 シラザプリル	高血圧症	0	未熟児、新生児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使 用経験がない)
13 エナラプリル	本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎血管性高血圧症、悪性高血 圧症、慢性心不全(軽症～中等症)	1	小児等に対する安全性は確立していない
14 リシノプリル	高血圧症、慢性心不全(軽症から中等症)	1	未熟児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない(使 用経験がない)

15	デノパミン	慢性心不全	1	小児等に対する安全性は確立していない(少量から開始するなど慎重に投与する)
16	アムリノン	次の病態で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合：急性心不全 次の病態で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合：急性心不全	1	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)
17	オルプリノン	次の病態で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合：急性心不全	1	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)
18	ピモベンダン	1) 次の状態で利尿剤等を投与しても十分な心機能改善が得られない場合：急性心不全 2) 次の状態で、ジギタリス製剤、利尿剤等の基礎治療剤を投与しても十分な効果が得られない場合：慢性心不全(軽症～中等症)	1	未熟児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない
19	ミルリノン	次の病態で他の薬剤を投与しても効果が不十分な場合：急性心不全	1	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)
20	ジゴキシン	1) 次の疾患に基づくうっ血性心不全(肺水腫、心臓喘息等を含む)：先天性心疾患、弁膜疾患、高血圧症、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症等)、肺性心(肺血栓、塞栓症、肺気腫、肺繊維症等によるもの)、その他の心疾患(心膜炎、心筋疾患等)、腎疾患、甲状腺機能亢進症ならびに低下症等 2) 心房細動・粗動による頻脈 3) 発作性上室性頻拍 4) 次の際における心不全及び各種頻脈の予防と治療：手術、急性熱性疾患、出産、ショック、急性中毒	1	小児に投与する場合にはジギタリス中毒が現れやすいので、少量から開始し、血中濃度や心電図等を監視するなど、観察を十分に行い、慎重に投与する。
21	スピノラクトン	1) 高血圧症(本態性、腎性等) 2) 心性浮腫(うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫 3) 原発性アルドステロン症の診断および症状の改善	1	小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない。また乳児については慎重投与の項参照)
22	カンレノ酸ナトリウム	経口抗アルドステロン薬服用困難な次の症状(高アルドステロン症によると考えられる)の改善：原発性アルドステロン症、心性浮腫(うっ血性心不全)、肝性浮腫、開心術および開腹手術時における水分・電解質代謝異常	1	小児等に対する安全性は確立していない。

23	硝酸イソソルビド	a) 二硝酸塩：内服薬および貼付薬；狭心症，心筋梗塞，その他の虚血性心疾患 注射薬：1) 急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）2) 不安定狭心症 3) 冠動脈造影時の冠れん縮寛解 貼付錠：狭心症 b) 一硝酸塩：狭心症	1	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
24	ニトログリセリン	a) 舌下錠：狭心症，心筋梗塞，心臓喘息，アカラシアの一時的な寛解 b) 注：手術時の低血圧維持，手術時の異常高血圧の救急処置，急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む），不安定狭心症 c) 貼付錠：狭心症 d) 軟膏：急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む），狭心症 e) 貼：狭心症，急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）	1	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）
25	カルペリチド	急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）	1	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
26	ヒドララジン	内：本態性高血圧，妊娠中毒症による高血圧 注：高血圧性緊急症（子癇，高血圧性脳症等）	0	記載なし??
27	エタクリン酸	心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，脳浮腫，脳圧上昇	1	乳児は電解質バランスがくずれやすいため，慎重に投与する。
28	ベラパミル	頻脈性不整脈，狭心症，心筋梗塞（急性期をのぞく），その他の虚血性心疾患	0	小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
29	ニフェディピン	本態性高血圧症，腎性高血圧症，狭心症，	0	未熟児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
30	ニトログリセリン トリウム	1) 手術時の低血圧維持2) 手術時の異常高血圧の救急処置	0	未熟児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（臨床試験は16歳以上の手術患者を対象としており，承認時では臨床成績は得られていない）
31	エピネフリン	1) 次の疾患に基づく気管支けいれんの緩解：気管支喘息，百日咳，2) 各種疾患若しくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療， 3) 局所麻酔時の作用延長 4) 手術時の局所出血の予防と治療，5) 心停止の補助治療，6) 虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止	0	小児等では安全性が確立していないため，少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。
32	フェニレフリン	1) 各種疾患若しくは状態に伴う急性低血圧又はショック時の補助治療，2) 発作性上室性頻拍 3) 局所麻酔時の作用延長	0	未熟児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

合計

14

厚生科学研究補助金（厚生省医薬安全総合研究事業）

平成12年度研究報告書

小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究
（主任研究者）大西鐘壽（香川医科大学小児科学 教授）

小児医薬品調査研究班による研究報告書

3. 日本小児神経学会

研究課題「課題1 ジアゼパム（経口剤、注腸製剤）の熱性けいれん再発予防、
およびてんかん発作重積、発作群発状態に対する有用性

課題2 本邦における vigabatrin 治験の中止にあたって—今後の展
望について—

課題3 アレビアチン細粒の製造販売中止に関するアンケート」

（小児医薬品調査研究班代表委員）

大澤真木子（東京女子医科大学小児科 教授）

（研究協力者） 林 北見（東京女子医科大学小児科 講師）

研究要旨

課題1 ジアゼパム（経口剤、注腸製剤）の熱性けいれん再発予防、およびてんかん発作重積、発作群発状態に対する有用性

小児期熱性けいれんの再発予防、およびてんかん発作の治療目的で認可されているジアゼパム坐剤（ダイアップ、和光堂）と同じ目的で、経口剤型および注腸剤型が国内外で試みられ、その臨床的有用性が検討されている。いずれも保険適応として認められてはいないが、医師、患者家族双方から使用が可能となることが要望されている。この2剤型の薬理学的特徴、有効性、安全性について文献的に検討を行った。小児においてけいれん発作に対する有効血中濃度、有効域あるいは最高血中濃度に達するまでの時間、有効濃度域を維持できる時間などの代謝動態が検討されている。シロップ製剤は経口でありながら坐剤と同等の代謝動態が示され、熱性けいれん発作予防の目的での効果が期待できる。注腸溶液は静注製剤に匹敵する代謝動態を示しており、発作出現後に使用する目的に適している。ジアゼパムには呼吸、循環抑制などの重度の副作用が懸念されるが、最高血中濃度は坐剤と同等であり、家庭など十分なモニター設備がない場合でも安全に使用できることが予想される。欧米での臨床成績では、経口剤の場合、服用のコンプライアンスの問題により、統計的には有用性が明らかではないが、確実な服用により熱性けいれん予防効果が期待できると考えられた。注腸剤では対照群を設定してない症例研究であるが、ジアゼパム静注群と比較して同等の効果があるとされている。安全性については注腸剤において軽度の呼吸抑制が認められているが、回復も早く、臨床上問題になることはなかった、とされている。

以上の検討により、ジアゼパムの経口剤は熱性けいれん再発予防に、注腸用製剤はけいれん発作抑制の目的に有効かつ安全な選択肢であると考えられた。

課題2 本邦における vigabatrin 治験の中止にあたって—今後の展望について—

vigabatrin は主にヨーロッパ諸国において市販され、10年以上の治療成績が得られている。小児科領域における難治性てんかんの代表である點頭てんかんに対しても有効率の高いことが報告されている。最近、欧米、および日本における成人の治験において、不可逆性の視野障害が高率に発

現することが確認され、日本での治験は中止を余儀なくされ、このままでは我が国での使用は不可能となる見込みである。このような状況をふまえ、日本小児神経学会評議員に対して、その有用性、治験再開の可否についてアンケートを行った。

アンケートは 190 名に発送し、回答率は 50%であった。この結果は小児神経学会評議員の意識を正確に反映しているものとはいえ、参考意見として扱うこととした。vigabatrin 導入に積極的な意見は回答者の 78%であり、視野障害を鑑みてもてんかん治療の選択肢として残すべきであるという考えが多かった。しかし、その全ての回答者が治験再開を希望したわけではなく臨床現場での困惑の大きさ、慎重な姿勢を伺わせた。この問題に関して薬事委員会の果たすべき役割について、今後議論が必要と思われる。

課題3 アレビアチン細粒の製造販売中止に関するアンケート

大日本製薬が製造販売している抗てんかん薬フェニトインは、現在アレビアチン細粒(97%)とアレビアチン 10 倍散(10%)の 2 種類があり、処方箋指示の取り違えによる中毒、発作増悪を起こす事例が増加している。このため、細粒剤を製造販売中止し、1 剤形に整理する意向が表明されている。臨床現場での混乱をさけるため、小児神経学会理事、評議員のこの問題に対する意向を調査した。各々の剤形使用の頻度はほぼ同数であり、剤形整理の可否、どちらの剤形を選択するかについてもほぼ同数の意見であり、見解は 2 分された。

課題1 ジアゼパム(経口剤、注腸製剤)の熱性けいれん再発予防、およびてんかん発作重積、発作群発状態に対する有用性

A. 研究目的

小児科の日常診療において、けいれん性疾患の管理は重要な対象である。中でも熱性けいれんは人口のおよそ 3-5%に見られ、その内 30-40%に再発を来すとされているため、適切な再発予防策を講じることが求められる。従来、この目的でジアゼパム坐剤(ダイアップ、和光堂)が市販され、その有用性が認められているが、坐剤使用を嫌って拒否する場合、刺激によって排便してしまい吸収が不安定になるなど、実際の使用にあたっては困難も多い。坐剤とまったく同等の成分でありながら、経口剤にはこの目的での適応は認められていないが、実地臨床場面においては医師、患者家族双方から経口剤の選択が可能となることが要望されている。

他方、小児期には慢性疾患としてのてんかんの頻度も他の年齢層に比して高く、年齢的特徴として発作重積症や群発状態も多く見られる。この発作遷延状態による身体的影響は大きい。また、いつ発作を起こすか、という家族の不安や、集団生

活への適応など社会的影響も無視できないため、発作時の効果的な対処が望まれる。現在のところ、発作出現後に家庭や施設などで行うことのできる有効な対策はなく、救急対応の可能な医療機関を受診することになる。前述のジアゼパム坐剤を使用する場合もあるが、その血中濃度上昇は遅く、発作抑制目的には十分でない。また、医療機関においても小児の静脈確保は困難な場合が少なくなく、特に発作時の対応は困難なことが多い。従来、フェノバルビタールの筋注などが行われていたが、抗けいれん作用を期待できる吸収速度で有効濃度に達することはなく、却ってその後の薬剤使用に際して呼吸循環動態に悪影響がでる恐れもあった。欧米ではその目的にかなったジアゼパムの注腸製剤が開発、市販され、その有用性が広く認められている。我が国では一部の医療機関で自家製剤として注腸用製剤を使用しているが、保険適応のある製剤としての市販が期待される。

以上の理由により、現在保険適応の認められていないジアゼパム経口剤と日本には導入されていない注腸用製剤について、その有効性、安全性について検討した。