

20620584

厚生労働科学研究費補助金  
Health and Labour Sciences Research Grants  
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業  
Clinical Research for Evidenced Based Medicine

# 小児のけいれん重積に対する薬物療法 のエビデンスに関する臨床研究

(H14-小児-004)

**Research Committee on Clinical Evidence of Medical  
Treatment for Status Epileptics in Childhood:  
Sponsored by the Japanese Ministry of Health, Labour  
and Welfare.**

平成14年度総括・分担研究報告書  
Report of Research in 2002

平成15(2003)年3月

主任研究者 **大澤 真木子**  
(東京女子医科大学小児科学 主任教授)

**Chairman: Makiko Osawa, MD, PhD**  
(Department of Pediatrics, School of Medicine, TWUMU, Tokyo, Japan)

厚生労働科学研究費補助金  
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業  
小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究

## 目次

### I 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究 主任研究者 大澤真木子 東京女子医科大学小児科学	1
資料 1-1 けいれん重積症例調査 依頼状	6
資料 1-2 症例シート	8
資料 1-3 症例シート記入要領	9
資料 1-4 症例シート 選択入力項目の選択 分担研究者 林 北見 財団河北総合病院小児科	11

### II 分担研究報告

#### A 総論

A-1 てんかん重積状態の疫学調査に関する検討 分担研究者 大塚 頌子 岡山大学大学院医歯学照合研究科 発達神経病態学分野小児神経科	15
A-2 けいれん重積およびけいれん群発の原因に関する文献的検索 分担研究者 高橋 孝雄 慶應義塾大学医学部小児科学教室 分担研究協力者 武岡 正方 慶應義塾大学医学部小児科学教室	18
A-3 けいれん重積およびけいれん群発の病態生理に関する文献的検索 分担研究者 高橋 孝雄 慶應義塾大学医学部小児科学教室 分担研究協力者 武岡 正方 慶應義塾大学医学部小児科学教室	21

#### B けいれん重積とミダゾラム

B-1 小児のけいれん重積に対するミダゾラム治療の薬理学的検討	
B1-1 小児のけいれん重積に対するミダゾラム治療の薬理学的検討 (総論) 分担研究者 皆川 公夫 北海道立小児総合保健センター 小児神経学	25
B1-2 小児のけいれん重積に対するミダゾラム治療の薬理学的検討 (各論 血中濃度、相互作用) 分担研究者 松倉 誠 熊本大学医学部小児発達学講座	32
B1-3 小児のけいれん重積に対するミダゾラム治療の薬理学的検討 HPLCによるミダゾラムの血中濃度測定法の開発 分担研究者 三浦 寿男 北里大学医学部小児科	35
B-2 ミダゾラム静注療法の有用性に関する文献的検討	
B2-1 ミダゾラム静注療法の有用性に関する文献的検討 分担研究者 林 北見 財団河北総合病院小児科、 東京女子医科大学小児科学教室	38
B2-2 ミダゾラムの小児けいれん重積症に対する臨床的有用性を 明らかにするため文献的検討 分担研究者 浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科	44

<b>B-3 けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性について</b>		
<b>B3-1 Theophylline関連痙攣に対するbenzodiazepine系薬剤の治療効果に関する研究</b>		52
分担研究者	吉川 秀人 新潟市民病院小児科	
<b>B3-2 けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性について (後方視的多施設共同研究)</b>		56
分担研究者	大澤真木子 東京女子医科大学小児科学 林 北見 財団法人河北総合病院小児科 皆川 公夫、吉川 秀人、浜野晋一郎、三浦 寿男、 萩野谷和裕、山野 恒一、金子堅一郎、須貝 研司、大塚 頌子、 松倉 誠、泉 達郎、相原 正男、山本 仁、高橋 孝雄、 山内 秀雄、加藤 郁子	
	資料1-1~4 (前掲)	
<b>C けいれん重積とリドカイン</b>		
<b>C-1 リドカイン (lidocaine) のけいれん重積治療に関する研究</b>		65
分担研究者	相原 正男 山梨医科大学医学部医学科、 小児神経科	
分担研究者	山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科	
研究協力者	金村 英秋、加賀 佳美、下山 仁 岩垂 喜貴 山梨大学医学部小児科	
<b>C-2 リドカイン(lidocaine)吸収、代謝、排泄および新生児での臨床成績</b>		75
分担研究者	山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科	
分担研究者	相原 正男 山梨医科大学小児科	
<b>C-3 後方視的研究による小児のけいれん重積に対するリドカインの効果に関する研究 (後方視的多施設共同研究)</b>		77
分担研究者	山野 恒一 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 浜野 晋一 金子堅一郎、吉川 秀人、大塚 頌子 泉 達郎、萩野谷和裕、相原 正男、松倉 誠、三浦 寿男、 皆川 公夫、山本 仁、須貝 研司、林 北見、大澤真木子、 山内 秀雄、加藤 郁子	
分担研究協力者	服部英司 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学	
	資料1-1~4 (前掲)	
<b>D より効果的研究方法を求めて 後方視的多施設共同研究のデータ検討および再入力</b>		79
分担研究者	加藤 郁子 東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学教室 (二)	
<b>E 前方視的研究に向けて</b>		
<b>E-1 小児のけいれん重積群発に対するミダゾラム、リドカインの 治療に関する臨床的研究の実施について</b>		81
分担研究者	金子堅一郎 順天堂大学医学部 順天堂浦安病院小児科	
分担研究者	山内 秀雄 独協医科大学小児科	
分担研究者	萩野谷和裕 東北大学大学院医学系研究科 小児医学講座小児病態学分野・小児神経学	

資料2-1	小児のけいれん重積に対するミダゾラム投与の治療効果に関する臨床的研究 倫理審査申請書(案)	82
資料2-2	小児のけいれん重積に対するミダゾラム投与の治療効果に関する臨床的研究 同意書(案)	85
資料2-3	小児のけいれん重積に対するミダゾラム投与の治療効果に関する臨床的研究 説明文書(案)	86
資料2-4	小児のけいれん重積に対するミダゾラム投与の治療効果に関する臨床的研究 実施計画書(案) 分担研究者 山内 秀雄 独協医科大学小児科	87
資料3	小児のけいれん重積に対するリドカイン投与の治療効果に関する臨床的研究 倫理審査申請書(案) 分担研究者 萩野谷和裕 東北大学大学院医学系研究科 小児医学講座小児病態学分野 小児神経学	88
E-2	けいれん重積症治療ガイドライン案と作成における課題に関する研究 分担研究者 須貝 研司 国立精神・神経センター武蔵病院 小児神経	93
E-3	乳児重症ミオクロニーてんかんにおけるけいれん重積の治療 分担研究者 泉 達郎 大分医科大学医学部 脳神経機能統御講座 小児科	96
III	招待講演会抄録	99
	The efficacy of Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus Pratibha Singh (Department of Pediatrics, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India)	
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	101
V	構成員名簿	105

# I 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業  
小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する研究  
総括研究報告書

小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する研究

主任研究者 おおさわ まきこ  
大澤 真木子 東京女子医科大学小児科 教授

**研究要旨**

けいれん重積症は、乳幼児に多い救急状態で、安全かつ、有効性の維持できる薬剤が必要である。塩酸リトカイン、ミダゾラムはこのような要求に応える薬剤として諸外国のカイトラインに採用されている。一方、本邦では同薬剤のけいれんに対する保険適応承認がなく、適応外使用として手探りで使用されている。けいれん重積症および群発状態の実態を明らかにすると共に、同症に対する世界の薬物治療ガイドライン、ミダゾラムと塩酸リトカインの薬理学的特性や効果と副作用を文献展望した。また、既に本邦例の後方視的研究を行った。多施設後方視的研究では、生後1カ月以上16歳未満のミダゾラムの静注および持続静注療法を行った499発作機会のデータが集積された。ミダゾラム群対象の原因はてんかん276機会、急性症候性223機会という過去には類をみない多数例が収集可能であった。初回静注した364機会中192機会が発作消失、無効例での持続静注後の消失は65機会。持続静注のみでは135機会中71機会が発作消失し、発作消失率は61%であった。対象平均年齢48ヵ月。ミダゾラムに関連あり、または判定困難とされた副作用は、呼吸抑制31機会、眠気興奮など29機会、消化器症状10機会、運動症状10機会の、計74機会15%であった。この有効性は、従来の文献に比し低値であり、呼吸抑制などの副作用の発現率も高かった。この差が母集団の規模によるのか、他要因が存在するのかをさらに分析する。リドカインのそれは、調査票は236例回収され、3歳以下の乳幼児(66%)が多かった。てんかん患者140例と非てんかん患者96例であり、基礎疾患を110例に認め、出生前因子が多く(72%)、てんかんでは局在関連性てんかんが多かった(60%)。全体としての有効性は68%あり、血圧循環抑制、呼吸抑制などの副作用は40例、17%に認めた。腸炎に伴うけいれん発作の群発例(10例)には全例有効であった。多施設の調査データであるため分析の困難な点についてさらに検討を要する。倫理的検討を加えて、前方視的研究の第一案を作成した。今後後方視的研究結果を踏まえさらに検討する。

**研究目的**=けいれん重積症および群発状態は、小児科診療上最もよく遭遇する救急状態である。その呼吸、循環動態や外傷などの身体に与える影響、新たな脳障害をきたす可能性等から、可及的速やかに発作抑制を図る必要があり、諸外国ではロラセパムを筆頭に、いくつかの治療ガイドラインが提案されている。本邦にはロラセパムは無く、ノアセパム静注療法を第1選択とし、治療抵抗例には保険適応上はフェニトイン、フェノハルヒタール、ペントハルヒタールなどか認められている。一方で、けいれん重積状態自体による生体の不安定状態に加え、治療薬剤による呼吸、循環動態への影響も強く、特に第2選択薬では呼吸抑制や血圧低下を来しやすく嚴重な集中管理下に行うことか必須とされている。そのため、治療現場では身体に与える影響か少なく、安全に使用でき、かつ、有効性の維持できる薬剤か求められている。塩酸リトカイン、ミタソラムはこのような要求に応える薬剤として諸外国のガイドラインに採用されている。一方、本邦ではこれら薬剤の痙攣発作に対する保険適応承認がなく、個々の臨床医、個々の施設での経験と文献的知識に基づき、適応外使用として手探りで使用されているのか実状である。そのため、多数例における薬用量、有効性、安全性に関する情報か蓄積されず、小児に対する標準的使用法、管理法、安全性についての十分なコンセンサスも得られていない。統一された治療管理基準によって多施設、多数症例についてこれらの情報に関する知見を得ることか、安全かつ有効な治療か行われる上で必要である。日本小児神経学会の薬事委員会では、小児の保険適応か正式には認められていない薬剤の中で、学会員か保健適応か認められる事か最も必要と感している薬剤について評議員を対象にアンケート調査を実施した。けいれん重積に対する治療薬としてのミタソラムと塩酸リトカインは、その中で承認されるべき緊急性か最も高いと判断された。従って本研

究班としては、本邦の子供達のために、けいれん重積に対するよりよい治療法を確立するために、ミタソラムと塩酸リトカインの良い薬剤である事か実証されれば、これら薬剤を保険承認薬として安心して使用可能にする事である。この目標に向かって分担研究者か一丸となつての研究をすすめるという姿勢を貫いた。

本年度の目的としては、①けいれん重積症および群発状態の実態を明らかにするとともに、同症に対する世界の薬物治療ガイドラインを展望し、実際の治療成績に関する文献、成書を収集し、本邦における現行治療の問題点、各薬剤の有用性、選択基準等を評価し、けいれん重積症治療ガイドライン作成における課題を抽出する。ミタソラムと塩酸リトカインの薬理学的特性や過去の同症状に対する効果と副作用の文献展望をする。②後方視的に、既に本邦で使用されている症例の研究を行い、基礎疾患別に使用効果の評価、副作用分析を全国規模で行い、保険適応か認められている他の2次選択以降の薬剤よりも本剤か効果的かつ安全性について、現時点で得られる最大限の情報を得る事を目標にした。また、その知見に基づいて、臨床的証拠を得るために今後行う事か要求される前方視的研究に向けて計画を進めた。

**研究方法**=準備会を含めて班員会議を4回開催した。班員に、けいれん重積の疫学、原因、病態、ミタソラム、塩酸リトカインの薬理、同症に対する文献展望、今後前方視的研究を進めるにあつての倫理的配慮を十分に尽くした申請書類案の作成、けいれん重積治療のガイドライン(案)作成等、担当課題をきめて分担を依頼すると共に、全班員で、後方視的研究のためのテーターを集めるべく、調査用紙を検討作成し、統一した調査用紙により、全班員に調査協力を依頼した。

**結果と考察**=大塚班員は、世界のてんか

ん重積状態(SE)に関する疫学調査の文献展望を担当した。本邦やアジア諸国の報告はないか、米国の調査では、小児の新たなSEの年間発症率は24.1-約40人/100,000であった。SEの発症のピークは小児期と老人にあり、発症年齢により、原因、死亡率などが異なっていた。生後1カ月から16歳未満の小児を対象にした地域調査では、SEは40%以上が2歳未満で認められ、発熱または急性の脳侵襲が原因として多かったか、それより年長群では痙攣のリスクを高めるような器質性脳損傷のある例、自然発生発作の既往例、神経学的異常の既往例が多かった。前方視的追跡研究では、SEの再発は、神経学的異常のある例に起こり易く、17%に認め、抗てんかん薬療法中も再発防止不能であったという。また、小児のSEは最近の強力な治療の下では、SEそのものによる死亡率や後遺症の発生は多くなかったという報告もある。小児では頻度が高く、本邦の疫学データをj得る事、適切な治療ガイドラインの策定が急務である。皆川、松倉、三浦班員は、ミダゾラムの薬理学的特性を文献的に検討し、同薬剤が強力なけいれん抑制作用を有し、速効性であり、生食や5%糖液で希釈して持続静注投与が可能なこと、代謝産物に生物学的活性がほとんどないこと、半減期が短く中止後の覚醒が速いことなど多くの利点を有し、小児のけいれん重積に対するミダゾラム持続静注治療はきわめて有用な治療法であろうと結論した。また、抗痙攣剤として持続使用した時の有効血中濃度は200~400ng/mlと結論し、フェニトイン代謝を促進するので、フェニトインの一定の濃度を保つためには同投与量増加の必要があると結論した。このことは痙攣

重積時の薬物療法上重要である。HPLCによる簡便で感度、精度の高い血中濃度の測定系も確立された。林、浜野班員はミダゾラム使用の根拠となる症例研究報告、治療指針、および総説などの文献を整理し、薬効、安全性、薬理学的背景などの客観的なエビデンスの有無を検討し、新たな適応取得を求める上でjの問題点を整理した。林班員は静注療法jの文献に限って検討した。小児例では比較対照研究1、前方視的研究2、後方視的研究7の10文献、148症例、191発作機会の症例報告があり、成人では前方視的研究1、後方視的研究5の6文献、85例の報告があった。有効率は79~100%であり、全身麻酔療法として導入した例、脳症例などを除けば、呼吸抑制など重篤な副作用を認めないとする報告が主であったという。浜野班員は、小児けいれん重積症の文献的検討を行い、報告された9文献の165例、225機会のミダゾラム投与において186機会、82.7%と高い有効性を認めたという。初期投与量は0.02-0.90 mg/kg、維持持続静注量は0.06-1.08 mg/kg/hr、持続静注時間は12-288時間だった。投与量は報告毎、症例毎の差が大きく、標準的投与方法の確立が必要という。副作用は225機会中25機会(11.1%)に認め、一文献上人工呼吸管理を要した4機会の記載があったか、原疾患の重症度の影響も大きかった。その他の副作用は血圧低下、酸素飽和度低下、咽頭分泌物増加などで、その程度も軽症で、順に昇圧剤の投与、マスクによる酸素投与、頻回の吸引ですみやかに改善し、原疾患の病勢に悪影響を及ぼす重篤なものはない。また、筋肉注射、頬粘膜及鼻点鼻投与でのミダゾラムの有効性も報告されており小児救急診



療，在宅医療におけるミタソラムの有用性は高いと報告した。吉川班員は、diazepam の有効性が低いとされる theophylline 関連痙攣と、非関連痙攣の治療効果を比較検討した。Theophylline 関連痙攣のうち、Diazepam を使用した例で 47.0%、Midazolam では 72.7%で痙攣かどまった。diazepam で痙攣が停止しなかった症例、人工呼吸器管理を要した症例の比率は、theophylline 関連痙攣で有意に高かった。theophylline 関連痙攣では diazepam の有効性は低かったが、midazolam では有意差はなかった。Midazolam に関しては臨床データ、動物実験データがなく、今後更に検討が必要であると報告した。

多施設後方視的研究では、生後 1 カ月以上 16 歳未満の小児で入院の上ミタソラムの静注および持続静注療法を行った、499 発作機会のテーターが集積された。前群対象の原因はてんかん 276 機会、急性症候性 223 機会（髄膜炎脳炎脳症 117、熱性けいれん 58、その他 48）であった。多施設共同研究の効果があり、過去には類をみない多数例が収集可能であった。初回静注した 364 機会中 192 機会が発作消失、無効例での持続静注後の消失は 65 機会。持続静注のみでは 135 機会中 71 機会が発作消失し、発作消失率は 61%であった。対象平均年齢 48 ヶ月。脳炎脳症例を中心に、109 機会て呼吸管理、昇圧剤が使用されたか、ミダソラムに関連あり、または判定困難とされた副作用は、呼吸抑制 31 機会、眠気興奮など 29 機会、消化器症状 10 機会、運動症状 10 機会の、計 74 機会 15%であった。今回の有効性の結果は、従来の文献に比し低値であり、呼吸抑制などの副作用の発現

率も高かった。この差異が母集団の規模の違いによるのか、他に要因が存在するのかを今後さらに分析する。

相原班員は、臨床的に抗けいれん作用が認められるリドカインに関する文献を検索、43 文献を収集、解析し、今後のけいれん重積治療ガイドライン作成における課題を抽出した。けいれん重積・群発例に対し、新生児から高齢者まで抗けいれん薬として使用されていた。その有効率は 80%、副作用は 6%であった。使用法は 2 mg/kg/dose 静注後、2~4 mg/kg/hr で維持静注し、1~5 μg/ml を有効濃度する報告が多かった。主な副作用は神経・循環器系症状があるか、重篤なけいれん誘発や心・呼吸停止などはリドカインの大量投与、粘膜処置時、併用薬との関連性が確認された。今後リドカインの使用量、使用方法と併用薬剤との相互作用に留意する必要がある。

多施設共同後方視的研究では、けいれん重積症にリドカインを使用例の調査票は 236 例回収され、3 歳以下の乳幼児(66%)が多かった。てんかん患者 140 例と非てんかん患者 96 例であり、発症から初診までは、1 時間以内か 110 例(47%)、24 時間以上か 24 例(10%)であった。基礎疾患のを 110 例に認め、出生前因子が多く(72%)、てんかん分類では局在関連性てんかんが多かった(60%)。発作型は、全身強直間代発作(65 例、28%)、二次性全般化発作(91 例、39%)、複雑部分発作(56 例、24%)が多数を占め、誘引は発熱(77 例)が多かった。重積の型として、連続、頻発、群発の割合は、各 3 分の 1 であった。リドカインの初回投与量の平均は 1.97mg/kg、継続投与開

始量の平均は2.39mg/kg/hrであった。全体としての有効性は68%あり、血圧循環抑制、呼吸抑制などの副作用は40例、17%に認められた。発症からリトカインを使用開始の時間経過やリトカインの選択順位により有効率に差はなく、てんかん、非てんかんて大きな差はなく、けいれん重積症に対し有用な薬剤と思われた。腸炎に伴うけいれん発作の群発例（良性乳児けいれん）（10例）には全例有効で、第1選択としても良いと考えられた。初回投与で発作消失もしくは減少例では、その後の継続治療でけいれん発作が消失する割合が高かった。投与量、期間を増しても効果か上かるとはいえず、初回投与による反応をみて、効果かない場合には、継続投与の必要性は少ないと思われた。従来、効果か乏しく、むしろ増強する可能性の指摘されていた、側頭葉てんかんや複雑部分発作を有する症例にも多数使用されており、有効性は他の例と比し劣ってはいなかった。

調査データの分析にあたり、分析の困難な点について加藤班員が検討した。

金子、山内、萩野谷班員は倫理的検討を加えて、前方視的研究の第一案を作成した。今後後方視的研究結果を踏まえて、さらに検討する。

須貝班員は、文献調査、および自身の経験からけいれん重積ガイドライン案を作成した。泉班員は重症なけいれん重積をおこす乳児ミオクロニー症候群野けいれん重積治療をけんとうした。

考案 けいれん重積は、乳幼児を突然おそう病態であるか、現時点での本邦における疫学データはなく、早急に得る必要がある事か判明した。また、文献展望では、ミダゾラムが強力なけいれん抑

制作用を有し、ロラゼパムよりも速効性であり、持続静注投与が可能で、代謝産物に生物学的活性がほとんどなく、半減期が短く中止後の覚醒が速いことなど多くの利点を有し、小児のけいれん重積にし、きわめて有用な治療法であろう事か確認できた。後方視的検討では、予想よりも多数例を集めることができ世界に類のない多数例のデータがえられたが、データ集積上の問題があり、原因別に、効果と副作用をさらに検討する必要があるため前方視的研究への取り組みを遅らせる必要があると考えられた。また、前方視的症例研究に際しては、倫理的配慮に基づき、現行の標準的の第1選択薬であるシアセパムが無効のけいれん重積症に対し、予め定められた治療計画説明書によって承諾を得た上で、統一した治療管理基準に従い、塩酸リトカイン、ミダゾラムの有効性、安全性を多施設共同で前方視的オープン試験として行うよていてある。救急状態であるので、プラセボ対照、比較対照薬は置かず単独試験として行う。治療計画は、患者の状態改善を優先する。客観性確立法 第二選択薬として塩酸リトカイン、ミダゾラム以外で過去に治療された例のデータを集積し予後を比較検討する

**結論**=けいれん重積は、乳幼児を突然おそう病態であり、ミダゾラム、リトカインは有用な薬剤として期待できることか判明した。さらに検討を重ね証拠を確立したい。

**危険情報** ミダゾラムは多量、急速な投与は無呼吸を生じることかあり、重篤な患者においては鎮静効果の遷延することかあり得る。さらに、長期に連用した後の減量時に神経学的異常か生じることかあり、緩徐な減量か必要である

## 資料1-1 けいれん重積症例調査 依頼状

### 研究班員各位

先生方におかれましては、てんかん学会等、学会シーズンをお忙しくお過ごしのことと拝察申し上げます。さて、先日お送りいたしました症例シートの雛形について先生方よりご意見を頂き、再修正を行いました。諸処不都合な点もまた残っているかとは思いますが、時間的余裕を考えますとこれ以上先延ばしにするわけにはまいりませんので、本年度は添付致しました症例記入シートでお願いしたいと思っております。不明な点は作成者までご連絡いただければ幸いです。また、来年度の前方視的研究のために、追加や修正を必要とする項目がございましたら、是非ご指摘くださいますようお願い申し上げます。

- 1 調査対象 1991年1月1日から現在に至る期間に、けいれん発作抑制を目的に各施設に入院し、ミダソラムまたはリドカインを使用した症例について後方視的カルテ調査を行う。対象年齢は年齢は1カ月から15歳までとするが、成人のデータが少ないことを鑑み、各施設で可能であれば16歳以上の症例も対象として集積する。発作持続が30分以内で発作重積症の定義に当てはまらない症例、難治性てんかんで日常的な発作頻度を超えて頻発した症例について使用された場合も調査対象に含める。鎮静目的、あるいは発作抑制後に全身管理を目的として使用された症例は除外する。また、他剤で発作消失後に再発予防の目的で使用された場合も除外とする。

- 3 調査方法 研究班として作成したフォームによって、カルテ記載をもとに記入を行う。個人情報の保護に留意し、研究班提出用のシートには各施設の患者ID、姓名イニシャルを記載しない。各施設毎の通し番号と年齢性別および重積症発症日で個人情報を整理する。

ファイルメーカーPro 3.0で作成し、レイアウトは3種類あります。記入時は「班会議提出用のコピー」を使用してください。ここには「提出用」の必要項目に加えて、各施設で症例管理上必要な患者IDと患者

名の項目が含まれます。各班員の研究方針によって他の項目が必要な場合には新しいレイアウトを適宜作成し、項目を追加して頂くのが便利かと思います。フィールド定義の中に他の項目が含まれています。

提出時には「班会議提出用と班会議提出用2」のファイルのみを提出してください。その際、「2」のファイルで患者番号が順序よく正しく振られているか確認してください。患者の削除や修正をしているうちに患者番号が乱れていることがあります。

4 調査票提出期限 調査票は12月10日までに主任研究者（大澤真木子）あてに提出してください。

5 その他 前回メールでご意見を伺いました点については

(1) 年齢 15歳までを小児科領域のデータとしてまとめますが、成人領域のデータが少ないこともあり、16歳以上の症例もできる限り集積したいと考えます。ただし、16歳以上は各施設の任意とします。同しファイルに入れていたたいて結構です。

(2) 有効性 50%以上減少を「やや有効」として加えました。従って有用性の判断も変更になっていますのでご注意ください。

(3) 発作型 最も広範化した時点の発作型、ということにします。

2002年9月24日

林 北見

## 資料 1-2

薬剤			班員名	
			記入者名	
施設名			記入月日	
患者番号	患者性		年齢	
生年月日			患者体重	kg
重積症発症日			発症場所	
基礎疾患			てんかん診断	
急性疾患診断				
発作型診断			重積型診断	
重積症誘因				
家庭内治療			初診までの経過時間	
前医治療			入院までの経過時間	
第1治療薬			第1治療薬量	
第2治療薬			第2治療薬量	
第3治療薬			第3治療薬量	

---

開始時間		初回量	mg	初回効果
持続静注開始量	mg/kg/hr	持続静注最大量	mg/kg/hr	持続静注効果
持続静注期間	hrs			
副作用				
支持療法				
因果関係		有用性		
発作転帰		有効薬剤		急性疾患予後
コメント				

## 資料 1-3 症例シート記入要領

1	薬剤名	ミダソラムカリドカインを選択	選択入力
2	班員名	所属するグループの研究班員名を選択	選択入力
3	記入者名	実際にシート記入を担当した方の名前	
4	記入年月日	シート記入日	自動入力
5	施設名	患者の入院施設名	
6	患者番号	各施設ごとに、対象となる患者にふられる1番からの通し番号 各施設のID番号ではないことに注意	自動入力
7	生年月日	患者生年月日（西暦で）	
8	患者性	男性か女性か選択	選択入力
9	年齢	月齢で計算され自動入力されます	自動入力
10	患者体重	小数点以下四捨五入で整数表示	
11	重積症発症日	各施設の入院日（西暦で）	
12	発症場所	けいれん重積症の発症場所を選択	選択入力
13	基礎疾患	症例がてんかんの場合、その原因となった疾患名	選択入力
14	てんかん診断	てんかん症候群としての国際分類診断	選択入力
15	急性疾患診断	急性症候性のけいれんの場合、けいれんの原因となった疾患名	選択入力
16	発作型診断	対象となった重積症の発作型診断。発作が最も広範化した時点での発作型を選択する	選択入力
17	重積型診断	対象となった状態が重積症（「連続」か「群発」）か、重積症の定義に当てはまらないが、発作「頻発」のために治療対象となったか	選択入力
18	重積症誘因	てんかんの場合に発熱や怠薬などのきっかけがあるかどうか 急性症候性では記入の必要なし	選択入力
19	家庭内治療	てんかんなどであらかじめ指導された治療法を医療機関受診前にしている場合（坐剤、注腸など）	選択入力
20	初診までの経過時間	発作に気づいた時刻から最初の医療機関を受診した時刻までの経過時間をおよその範囲で	選択入力
21	前医治療	初療医療機関での治療内容すべて	選択入力
22	入院までの経過時間	発作に気づいた時刻から記入者所属施設に受診するまでの経過時間をおよその範囲で	選択入力
23	第1（2、3）治療薬	記入者所属施設で使用した1（2、3）番目の治療薬	選択入力
24	第1（2、3）治療薬量	記入者所属施設で使用した1（2、3）番目の治療薬の使用量	

以下の項目がミダソラムまたはリトカインの使用についての記載になります

2 5	開始時間	発作に気づいた時刻からミダソラムまたはリトカインを使用開始するまでの経過時間をおよその範囲で	選択入力
2 6	初回量	ミダソラムまたはリドカインのホーラス使用量（持続静注開始までに複数回ホーラス静注した場合にはその総量、持続静注開始後のホーラス量は除く） 体重あたりではなく、実際の使用量	
2 7	初回効果	持続静注開始前のホーラス静注による治療効果を記載	選択入力
2 8	持続静注開始量	ミダソラムまたはリトカインの持続静注を開始した時点での薬用量	
2 9	持続静注最大量	ミダソラムまたはリトカインの持続静注期間での最大使用薬用量	
3 0	持続静注期間	時間単位で	
3 1	持続静注効果	持続静注終了2 4時間での発作転帰	選択入力
3 2	副作用	持続静注期間に認められた発作症状以外の身体症状全てと検査値の異常全て（脳炎などの急性疾患による発作ではそれと薬剤の作用との区別は困難な事があるので、それをあえて区別せずに記載）	選択入力
3 3	支持療法	通常の維持輸液を除き、昇圧剤、呼吸補助など全ての特種療法	
3 4	因果関係	副作用、支持療法でミダソラムまたはリドカインの薬剤効果との因果関係の推定	選択入力
3 5	有用性	発作に対する効果と副作用その他を総合的に判断して、有効性ではなく「有用性」として評価する	選択入力
3 6	発作転帰	ミダソラムまたはリドカイン無効で他の治療を行った場合も含めての転帰	選択入力
3 7	有効薬剤	最終の発作転帰を判断した時点での発作に対して有効であった薬剤	選択入力
3 8	急性疾患予後	ミダソラムまたはリトカインの作用とは別に、急性疾患自体の転帰	選択入力
3 9	コメント	自由記載	

資料1—4 症例シート 選択入力項目の選択肢

- 1 薬剤名 ミダゾラム リドカイン
- 2 班員名 相原正男 泉達郎 大澤真木子 大塚頌子 金子堅一郎 須貝研司 高橋孝雄  
荻野谷和裕 兵野晋一郎 林北見 松倉誠 三浦寿男 皆川公夫 山内秀雄 山野恒一  
山本仁 吉川秀人
- 8 患者性 男 女
- 1 2 発症場所 家庭内 家庭外 医療機関
- 1 3 基礎疾患 染色体異常症 先天奇形症候群 脳形成障害 神経皮膚症候群 胎内感染症  
先天代謝異常症 ミトコンドリア異常症 周産期低酸素性脳症 周産期感染症  
髄膜炎脳炎脳症後遺症 頭部外傷 脳腫瘍 脳血管障害 代謝異常  
その他の出生前因子 その他の周産期因子 その他の出生後因子  
注 代謝異常は糖尿病など後天発症の代謝障害
- 1 4 てんかん診断 国際てんかん分類による
- 1 5 急性疾患診断 髄膜炎脳炎脳症 頭部外傷 脳血管障害 代謝障害 熱性けいれん その他 不明  
注 代謝障害は、糖代謝、電解質代謝、脱水など
- 1 6 発作型診断 国際てんかん発作分類による
- 1 7 重積型診断 連続 群発 頻発  
注 群発は意識の回復無く発作を反復する 頻発は発作間に意識が回復する
- 1 8 重積症誘因 発熱 怠業 断薬後 睡眠不足 代謝要因 偶発的中枢感染症 その他の偶発因子  
なし 注 代謝要因は、糖代謝、電解質代謝、脱水など
- 1 9 家庭内治療 2 1 前医治療 2 3 第1 (2、3) 治療薬 3 7 有効薬剤  
DZP iv, sup, rec PB im, sup Escre PHT Lid MDL nasal, oral, iv, im, sc  
Pentobarbital Thiamylal Thiopental その他  
注 sup は坐剤 rec は注腸液 nasal は点鼻 oral は舌下 sc は皮下注  
MDL はミダゾラム Lid はリドカイン Escre はエスクレ坐剤 (抱水クロラールを含む)



2 0	初診までの経過時間	2 2	入院までの経過時間	2 5	開始時間	
		1 0分以内	3 0分以内	1 時間以内	2 時間以内	3 時間以内 2 4 時間以内 それ以上
2 7	初回効果	消失	ホーラス静注（複数回の場合を含む）後に発作消失しその後2 4 時間以内に再発しなかった場合 持続静注を引き続き行った場合には、開始前に再発しなかった場合			
		消失後再燃	ホーラス静注（複数回の場合を含む）後、持続静注開始前に再燃した場合			
		減少	群発、頻発型で、静注前の頻度の2 5 %以下になった場合			
		やや減少	群発、頻発型で、静注前の頻度の5 0 %以下になった場合			
		無効	連続型で発作消失しなかった場合 群発 頻発型で発作頻度が5 0 %以下にならなかった場合			
		悪化	連続型で発作の程度が明らかに強くなった場合 群発、頻発型で発作頻度が2 5 %以上高くなった場合			
		判定困難				
3 1	持続静注効果					
		開始前消失	ホーラス静注後に消失した場合			
		開始後消失	持続静注期間中に発作が消失した場合			
		持続中再燃	持続静注期間中に発作が再発した場合			
		中止後再燃	持続静注終了後2 4 時間以内に発作が再発した場合			
		減少	群発、頻発型で、静注前の頻度の2 5 %以下になった場合			
		やや減少	群発、頻発型で、静注前の頻度の5 0 %以下になった場合			
		無効	連続型で発作消失しなかった場合 群発、頻発型で発作頻度が5 0 %以下にならなかった場合			
		悪化	連続型で発作の程度が明らかに強くなった場合 群発、頻発型で発作頻度が2 5 %以上高くなった場合			
		判定困難				
3 2	副作用	呼吸抑制	循環抑制	消化器症状	意識障害	精神症状 運動症状、血液 尿検査所見
3 4	因果関係	関連あり	関連なし	判定困難	記載不明	

3 5	有用性	きわめて有用	発作消失（中止後再燃を除く）し、副作用が無かったか、特に対処が必要でなかった場合
		有用	発作消失（中止後再燃を含む）したが、副作用があり、何らかの対処が必要であった場合 発作は減少し、副作用が重篤でなかった場合
		やや有用	発作消失（中止後再燃を含む）したが、呼吸停止、ショック状態など重篤な副作用があった場合 発作はやや減少し、副作用が重篤でなかった場合
		有用性なし	発作無効であり、副作用が重篤でなかった場合 発作は減少またはやや減少したが重篤な副作用があった場合
		悪化	発作悪化した場合 発作無効であり、重篤な副作用があった場合
		判定困難	急性疾患の病態でミダゾラムまたはリドカインの有用性判定が困難な場合など
3 6	発作転帰	治療後消失	自然消失
		治療後減少	自然減少
		不変	悪化
		判定困難	
3 8	急性疾患予後	治癒	改善
		不変	悪化
		死亡	

## Ⅱ 分担研究報告

# A 総論