

分担研究報告書

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・岡山大学大学院発達神経病態学助教授

研究要旨 世界で報告されているてんかん重積状態(SE)に関する疫学調査を検討した。我が国、およびアジア諸国の報告はないが、アメリカ合衆国の疫学調査では、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。小児では頻度が高く、適切な治療ガイドラインの策定が急務である。

A. 研究目的

小児のてんかん重積状態(SE)に関する疫学的研究の知見を、世界の従来の文献から集積し、本研の基礎データを得る。

B. 研究方法

SE に関する population-based study(地域調査)を分析し、特に小児期発症の SE の発生頻度とその特徴について検討する。

C. 研究結果

1 SE に関する疫学調査

アメリカ合衆国(USA)、リッチモンドにおける 1989-1991 年、2 年間の SE の前方視的研究¹⁾が世界で最初の報告である。その結果、年間発生頻度は 41 人/100,000、50 件/100,000 であった。1 歳未満と 60 歳以上に発症のピークがあり、特に老人の方のピークが高かった。年齢別では 15 歳未満の小児の年間発生率は約 40 人/100,000 であった。2 年間の追跡期間中に SE の再発は全体の 13.3%に見られ、特に 4 歳未満では 43%に認められた。死亡率は全体で 22%であったが、小児では 3%にすぎなかった。成因は小児では発熱を伴う感染症が最も多く、老人では急性脳血管障害または以前の脳血管障害を基盤に発症したものが多かった。人種では白人より非白人(黒

人とヒスパニック)に高率であった。発作型としては小児でも成人でも部分発作で始まるものが半数以上であった。てんかんの症例は小児では 38%であった。

続いて、ロチェスター(USA)の地域調査²⁾が発表されたが、これは 1965-1984 年の 20 年間に発症した初発の SE の後方視的研究である。年齢を調整した年間発生率は 18.3 人/100,000 であった。年齢別では 15 歳未満の小児の年間発生率は 24.1 人/100,000 であった。リッチモンドの研究より発生率が低い、主たる原因はロチェスターでは大半が白人であり、人種差によるものと考えられる。その他の特徴はリッチモンドのものと同様であった。その後、スイス、ドイツ(成人のみ)からも疫学研究が発表された。年間発生率はスイスの研究³⁾ではやや低率で、10.3 人/100,000 であったが、ドイツ⁴⁾では成人のみを対象とし、17.1 人/100,000 であった。

2 小児の SE の疫学調査

1) 小児の SE の特徴

SE を経験した生後 1 カ月から 16 歳未満の小児を対象にした地域調査⁵⁾では、SE は 40%以上が 2 歳未満で認められた。2 歳未満の年少群では発熱または acute symptomatic(急性の脳侵襲)が原因として多かったが、それより年長の群では remote

symptomatic(けい撃のリスクを高めるような器質性脳損傷のある症例)、unprovoked seizure(自然発生発作)か以前にあった症例、神経学的異常をもつ症例が多かった。

最初の SE から前方視的に追跡した研究⁹⁾では、17%に SE の再発が見られ、神経学的異常のある症例に再発が起りやすかった。また、抗てんかん薬療法を行っていても再発は防止できなかったという。また、別の地域調査⁷⁾の成績では、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報告されている。

2) 小児てんかんにおける SE

小児てんかんの 30 年以上にわたる前方視的研究⁹⁾では 27%で SE が認められ、そのうち 56%は 2 回以上 SE を起こした。SE の危険は発症時に最も高く、90%は発症から 2 年以内に認められた。SE の危険因子はけい撃のリスクを高めるような器質性脳障害か以前にあったこと、6 歳以下の発症、部分発作であった。SE の存在は死亡率やてんかんの寛解率には影響は及ぼさなかった。

3) てんかんにおける発作持続時間

はじめての自然発生発作の持続時間を検討した研究⁹⁾では、30 分以上発作が持続した症例は 12%であった。持続時間が平均 36 分の症例が 76%、平均 31 分の症例が 24%で少なくとも 2 つのピークがあり、SE を起こしやすい群の症例が存在することが推測された。また、発作が 11 5-10 分続くとその後は自然に止まる可能性は少ないことが明らかになった。

D. 考察

SE はてんかん患者に発生する場合とそれ以外かあるか、後者には急性疾患や発熱に伴う SE などが含まれる。全体的に半数以上かてんかん以外で起こるか、小児と老人ではその比率が高い。

SE の疫学研究は我が国でもアジア諸国からも報告がない。従来白人、黒人、ヒスパニックなどを対象にした研究では年間発生率は約 10-40/100,000 と考えられる。白人と非白人(黒人とヒスパニック)の間に明らかな人種差があることが明らかになっ

ているので、これをそのまま日本人におきかえることは出来ないか、仮にそのまま当てはめると、日本の総人口を約 1 億 3000 万人として¹⁰⁾、年間 13,000 から 52,000 人の新たな SE が発生していることになる。また、15 歳未満の小児の年間発生率は 24 1-約 40 人/100,000 であり、日本の 15 歳未満の小児人口を 1800 万人とすると¹⁰⁾、この年齢層では年間 4300 から 7200 人の新たな SE が発生していると推定される。従来との研究でも小児期に発生の 1 つのピークがあり、特に 1 歳未満で高率に発生する。また、1 歳未満では急性の脳侵襲による SE が多いことが明らかにされており、小児の神経疾患の救急医療では、SE は重要な課題である。

一方、小児てんかんに目を向けると、そのうち 3 割弱が経過中 SE を経験することが明らかにされている。また、SE は初回の発作として起こることが多い。また、SE を反復する症例も多く、小児てんかんの治療に際しては重要な問題であると考えられた。

また、小児における自然発生発作の持続時間に関する研究から SE を起こしやすい群の症例が存在し、また、且ある程度発作が持続すると、自然に止まる可能性は低く、強力な治療が必要であることが示唆されている。

一方、1970 年までの研究¹⁰⁾では小児の SE の死亡率と後遺症につき、悲観的なデータが示されていたか、最近の地域調査⁷⁾では、小児では適切な治療かなされる限り、SE そのものによる死亡率、後遺症の発生はさほど多くないことも指摘されている。

E. 結論

以上のように、疫学的見地からも、小児の SE は重要な問題であり、明確なガイドラインに基づいて治療する必要かあると考えられた。また、日本人のみならずアジア人の疫学的データがないことは問題であり、今後の課題と思われた。

F 文献

1) DeLorenzo RJ et al A prospective,

- population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia *Neurology* 1996,46 1029-35
- 2) Hesdorffer DC et al Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984 *Neurology* 1998,50 735-41
 - 3) Coeytaux A et al Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPISTAR) *Neurology* 2000,55 693-7
 - 4) Knake S et al Incidence of status epilepticus in adults in Germany a prospective, population-based study *Epilepsia* 2001,42 714-8
 - 5) Shinnar S et al In whom does status epilepticus occur age-related difference in children *Epilepsia* 1997,38 907-14
 - 6) Shinnar S et al Recurrent status epilepticus in children *Ann Neurol* 1992,31 598-604
 - 7) Maytal J et al Low morbidity and mortality of status epilepticus in children, *Pediatrics* 1989,83 323-31
 - 8) Sillanpaa M et al Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland *Ann Neurol* 2002,52 303-10
 - 9) Shinnar S et al How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001,49 659-64
 - 10) 財団法人厚生統計協会 国民衛生の動向 2001 年
 - 11) Acardi J et al Convulsive status epilepticus in infants and in children, a study of 239 cases *Epilepsia* 1970,11 187-97

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

分担研究者 高橋 孝雄 慶應義塾大学医学部小児科教室 教授
分担研究協力者 武岡 正方 慶應義塾大学医学部小児科教室 助手

研究要旨

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

A. 研究目的

小児のけいれん重積およびけいれん群発の原因・誘因について調査し、薬物療法の確立の必然性について考察を加える。

B 研究方法

けいれん重積の原因について、最近10年間の国際的な医学文献を中心に検索した。国際的に購読されている神経内科学・てんかん学・小児神経学・小児科学・救急医学の各分野における医学雑誌及び著書を中心に検索を行なった。

（例 Annals of Neurology、Neurology、Epilepsia、Pediatric Neurology など）。

（倫理面への配慮）

過去に公表されている文献を用いた情報検索のため、倫理面には問題ないと判断。

C. 研究結果

報告によって調査人口が異なり、分類方法も統一されてないか、多くの報告ではけいれん重積の原因を以下のように分類している。

- (1) 特発性
- (2) 症候性
 - ア) 急性期の障害に起因するもの（急性症候性 acute symptomatic）
髄膜炎・脳炎・脳血管障害・急性代謝障害（電解質異常・低血糖など）・中毒・怠薬熱性けいれん重積
 - イ) 過去（以前）からの障害に起因するもの（remote symptomatic）
脳の先入異常・形成異常・後天性の障害（脳腫瘍・脳の外傷など）・変性疾患・てんかん症候群など

調査・報告の具体例を列挙する。

1 Mahらは47人（0-12歳、平均3.2歳）、計57回のけいれん重積について調査し、急性症候性が44%、以前からの障害に起因するものが5%、両者によるものが49%、特発性が2%と報告している（Mah JK, Mah MW Pediatric status epilepticus A perspective from Saudi Arabia Pediatr Neurol 1999,20 364-369）。この報告で

は熱性けいれん重積18例(31%)は急性期の障害による症候性けいれん重積に分類されている。

2 Lacroixらは、集中治療室に入院した153人(0-16歳)について調査し、てんかん32%、熱性けいれん14%、他の急性症候性44%、中毒5%、不明4%と報告している

(Lacroix J, Deal C, Gauthier M et al Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus a ten year experience Crit Care Med 1994, 22 827-32)。

3 Maytelらはけいれん重積で救急外来受診、もしくは入院中にけいれん重積を認めた193人(1ヶ月-18歳)について調査し、てんかん47%(特発性24%、症候性23%)、熱性けいれん24%、他の急性症候性23%、中毒6%と報告している(Maytel J, Shinnar S, Moche SL, et al Low morbidity and mortality of status epilepticus in children Pediatrics 1989, 83 323-31)。

けいれん群発(seizure clustering / acute repetitive seizures)については誘因として発熱、睡眠不足などが引き金になることがあるが、けいれん群発の原因は重積と類似しているとMitchellは報告している。また、群発から重積に発展する危険が十分に考えられるため、群発を認める場合は早期に介入することを勧めている(Mitchell WG Status epilepticus and acute repetitive seizures in children,

adolescents and young adults Etiology, outcome, and treatment Epilepsia 1996 37 suppl 1 S74-80)。

D. 考察

いずれの報告においても熱性けいれんか 2 割前後、その他の急性症候性けいれん重積が 3-4 割含まれている。各要因の頻度については年齢の分布が不均一であるため、それぞれの報告の間に差が生じているものと思われる。

特に熱性けいれんの好発年齢が 0.5-5 歳であることから、幼少児の人口の分布が熱性けいれんの頻度に影響すると考えられる。なお、日本では熱性けいれんの頻度が欧米に比べて高く、けいれん重積の原因に占める割合も高くなると予想される。

E. 結論

小児のけいれん重積は様々な原因で生じるが、熱性けいれんなど、高頻度でみられる疾患でも多く見られる。また、髄膜炎・脳炎・電解質異常・低血糖など稀ではない急性期の障害でも生じるため、治療法の確立が必要不可欠と考えられる。

F. 健康危機情報

けいれん重積の健康への危険については本分担研究においては追及せず。

G. 研究発表

- 1 論文発表 なし(他の分担研究と総括して行なわれる予定)
- 2 学会発表 なし(他の分担研

先と総括して行なわれる予定)

H 知的財産の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

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

分担研究報告書

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臨床研究

分担研究者 **高橋孝雄** 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授
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 助手

研究要旨

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

A. 研究目的

小児のけいれん重積およびけいれん群発の病態生理について調査し、薬物療法の確立の必然性について考察を加える。

B. 研究方法

けいれん重積の病態生理に関した基礎的研究などについて、最近10年間の国際的な医学文献を中心に検索した。国際的に購読されている神経内科学・てんかん学・小児神経学・小児科学・救急医学の各分野における医学雑誌及び著書を中心に検索を行なった。

（例 Annals of Neurology、Neurology、Epilepsia、Epilepsy Research、Seizure、Brain、Pediatric Neurology など）。

（倫理面への配慮）

過去に公表されている文献を用いた情報検索のため、倫理面には問題ないと判断。

C. 研究結果

けいれんによる過剰な神経電気活

動により、神経細胞の代謝は異常亢進する。通常、代謝の増加に見合うだけの血流増加がみられるが、けいれん重積では代謝と血流の不均衡を生じ、不可逆的な脳傷害をきたす可能性がある。

一方、低酸素血症や低血糖、局所循環傷害がなくとも、けいれん重積により神経組織の傷害をきたすことが知られている。これらの組織傷害では傷害の起こるタイミングおよび病理組織像が低酸素脳症や低血糖による脳傷害のものとは異なっており、過剰な神経電気活動そのものが脳傷害の原因となっていると考えられている。その機序として特に興奮性アミノ酸の過剰刺激による神経細胞傷害が重要であり、けいれん重積後に知能障害やてんかんが発症する機序としても注目されている。

けいれん時代謝性脳傷害の発症機序のひとつに神経細胞質内のカルシウム濃度調節異常があげられる。けいれん重積時には、エネルギー依存性カルシウム能動輸送が

障害されることによって神経細胞傷害が生じると考えられている。

なお、けいれん群発については重症に準じた変化がおきるのか予想されるか、重症ほど研究は進んでいない。

興奮性アミノ酸

脳の電気活動の約半分は、グルタミン酸やアスハラキニン酸などの興奮性アミノ酸を神経伝達物質とするニューロンによって行われている。けいれん時には、興奮性アミノ酸による過剰刺激により大量のナトリウムとカルシウムが神経細胞内に流入、アポトーシスなどの機序を介して細胞傷害をきたす。興奮性アミノ酸の中で、けいれん時脳代謝と関連して特に重要なものがグルタミン酸である。

興奮性ニューロンの神経末端から放出されたグルタミン酸は、シナプス間隙から能動輸送によって速やかに細胞内に再吸収されるため、細胞外グルタミン酸濃度は非常に低濃度に維持されている。低酸素血症や低血糖などにおいてはグルタミン酸の能動輸送が障害されることによって細胞外グルタミン酸濃度が上昇し、神経細胞傷害を助長すると考えられている。

Substance P、Galanin などの神経伝達物質の変動もグルタミン酸の放出に影響し、けいれんの惹起・持続に関与すると考えられている (Wasterlain ら)。すなわち、Substance P、Neurokinin B はグルタミン酸の放出を促進する。Galanin はシナプス前膜に作用して過分極を起こし、グルタミン酸

放出を抑制、NMDA 受容体の作用を抑える作用がある。Dynorphin も Galanin と同様な作用を有する。けいれん重症時には Galanin が枯渇し、次第に薬剤耐性を生じる。けいれんが長時間に及んだ場合に抗てんかん薬に対する反応性が低下する現象に関与している可能性がある。

グルタミン酸受容体として、N-methyl-D-aspartate (以下 NMDA) 受容体、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole (以下 AMPA) 受容体、kainate (以下 KA) 受容体、数種類の Metabotropic 受容体が知られており、それぞれの受容体は幾つかのサブユニットの組み合わせによって構成されている。NMDA 受容体については、グリニン結合部位、Na、Ca イオンチャンネル、Mg 結合部位などが解明されている。

グルタミン酸受容体を構成するサブユニット構成は、年齢特異的であり、また、けいれんの結果変動することが知られている。けいれんによる神経損傷の程度や抗てんかん薬の有効性が年齢依存性である理由のひとつとして、年齢によるサブユニット構成の違いが挙げられている。

けいれんによる過剰な神経電気活動時には、イオンチャンネルに連結した NMDA 受容体や AMPA / KA 受容体を介して細胞外 Ca が細胞内に流入する。また、L-AP4 受容体や ACPD 受容体受容体などの Metabotropic 受容体においては phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate / protein kinase C

系を介して Ca²⁺が小胞体より細胞質内へ放出される。通常は、エネルギー依存性ポンプによる Ca²⁺の細胞外への排出および Ca/Mg ATPase を介する小胞体への取り込み促進によって細胞質内 Ca²⁺濃度は適正に保たれている。しかし、低血糖や虚血においてはエネルギー不足により細胞質内 Ca²⁺濃度が上昇、さらに活性酸素やフリーラジカルなどが関与して細胞傷害が生じると考えられている (Heinemannら)。

参考文献

- Baudry M, Bi X
Neurotransmitters and Receptors In Wyllie E, editor
The treatment of epilepsy
Principles and practice
Lippincott Williams and Wilkins
Philadelphia 2001 25-32
- Sanchez RM, Jensen FE
Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain *Epilepsia* 2001,42(5) 577-585
- Heinemann U, Buchheim K, Gabriel S, Kann O, Kovacs R, Schuchmann S
Coupling of electrical and metabolic activity during epileptiform discharges *Epilepsia* 2002,43(Suppl 5) 168-173
- Wasterlain CG, Mazarati AM, Naylor D, Niquet J, Liu H, Suchomelova L, Baldwin R,

Katsumori H, Shirasaka Y, Shin D, Sankar R
Short-term plasticity of hippocampal neuropeptides and neuronal circuitry in experimental status epilepticus *Epilepsia* 2002,43(Suppl 5) 20-29

Treiman DM
Therapy of status epilepticus in adults and children *Curr Opin Neurol* 2001,14 203-210

D. 考察

けいれん重積時には低酸素血症などによるエネルギー異常、および特異的代謝異常、すなわち興奮性アミノ酸の過剰による細胞質内イオン、特にカルシウムイオン濃度の変動と神経細胞傷害が生じる。特にグルタミン酸過剰刺激による神経細胞傷害については、けいれん重積に続発する脳障害を考える上で重要と考えられる。

E. 結論

基礎研究の結果から、小児のけいれん重積ではより神経細胞障害及び脳の機能障害が生じる可能性が示唆されている。けいれん重積による後遺症を防止する上で、有効な薬物治療法の確立が重要不可欠と考えられる。

F. 健康危機情報

けいれん重積の健康への危険については本分担研究においては追及せず。

G 研究発表

1 論文発表 なし（他の分担研
究と総

括して行なわれる予定）

2 学会発表 なし（他の分担研
究と総括して行なわれる予定）

H. 知的財産の出願・登録状況

（予定を含む。）

1 特許取得 なし

2 実用新案登録 なし

3 その他 なし

B けいれん重積とミダゾラム

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

平成 14 年度分担研究報告書

小児のけいれん重積に対するミダゾラム治療の薬理的検討（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 内科部長

研究要旨 ミダゾラムの薬理学的特性に関して文献的検討を行い、小児のけいれん重積の治療に対するミダゾラムの有用性を検討した。ミダゾラムは強力なけいれん抑制作用を有し、速効性であること、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するため、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ると考えられる。

A. 研究目的

本邦において現在ミダゾラムはけいれん重積の治療薬として保険適応はないが、最近多くの施設で小児のけいれん重積の一次および二次治療にミダゾラムの持続静注治療が行われ、その有効性と安全性が確認されつつある。本研究では小児のけいれん重積に対するミダゾラム治療の有用性について臨床的および薬理的に検討するが、その分担研究として薬理的検討を行った。

B. 研究方法

ミダゾラムの体内動態など薬理学的特性について文献的に検討し、小児のけいれん重積に対するミダ

ゾラム持続静注治療の有用性と問題点を指摘し、さらに主要治療薬であるジアゼハムおよびロラゼハムとの薬理的比較についても検索した。

C. 研究結果

1. ミダゾラム注射液の性状

ミダゾラムは酸性で水溶性となるため、ミダゾラム注射液（ドルミカム[®]）は pH2.8～3.8 の塩酸水溶液（ミダゾラム 10mg を含有、2ml）としている。したがって、5%糖液や生理的食塩水で希釈でき、持続静注投与が可能である。さらにプロヒレングリコールを含有していないため、静脈への刺激が少ない。しかし、pH が高くなると沈

殿や白濁を生じるため、チオヘン
タール注射液などのアルカリ性注
射液やリトカイン注射液との配合
を避ける。

これに対して、けいれん重積治
療の第一選択薬であるジアセハム
注射液とロラゼハム注射液（日本
では発売されていない）は水溶性
ではなく、フロヒレングリコール
を含有するため静脈への刺激が強
い。シアゼハム注射液は希釈する
と結晶が析出するため原液のまま
静注するか、イントでは人量希釈
した溶液の持続静注投与を行った
報告がみられる。

2 ミダゾラムの作用機序

ミダゾラムはベンゾジアゼピン
受容体に働き、ベンゾジアゼピン
受容体と GABA 受容体との相互作
用により GABA 受容体での GABA
親和性が増し、間接的に GABA の
作用を増強するため、けいれん抑
制作用を発揮するとされているが、
ミダゾラムはシアゼハムの約 2 倍
のベンゾジアゼピン受容体への親
和性を有するため、シアゼハムよ
り抗けいれん作用が強力である。

3 ミダゾラムの脳血管関門通 過性

ミダゾラム注射液は水溶性であ
るか、体内の生理的 pH では脂溶
性となり、容易に脳血管関門を通
過するため、抗けいれん作用は速
効性である。

シアゼハム注射液も脂溶性が高
いので、静注では速効性である。

ロラゼハムの静注は外国ではけい
れん重積の第一選択として行われ
ているか、脂溶性は中程度である
ため、効果発現速度はミダゾラム
やシアセハムの静注時より劣る。

4 ミダゾラムのバイオアベ イラビリティ

ミダゾラムは筋注でも 90%以上
吸収され、効果発現も 10 分以内と
速いため、静脈ラインが確保しに
くい時には一時的に筋注で代用で
きる。

ロラゼハムも筋注時の吸収が良
好であるが、シアセハムは筋注で
は吸収が悪く適さない。

ミダゾラムは経腸、点鼻、舌下、
口腔粘膜投与でも吸収が良く、比
較的速効性のため、家庭での一
次治療などに応用できる。

ミダゾラムの終日投与は肝臓と
腸での初回通過効果を受けるので
小児での吸収率は 27%と不良であ
る。

5. ミダゾラムの体内分布

成人のミダゾラム分布容積 (Vd)
の報告は 10~3 l/kg、0.95~
6.6 l/kg と大きく、女性、老人、肥
満など高値となる傾向がある。
小児の Vd 値の報告はみられない。

ミダゾラムの蛋白結合率は約
97%で、ほとんどがアルブミンと
結合し、遊離型は 2.5~4%である。

6. ミダゾラムの代謝

ミダゾラムは hepatic
microsome oxidation を受ける。
6ヶ月未満の乳児では肝臓機能が未

熟なため代謝が遅く、半減期が延長する。

ミダゾラムは CYP3A4 の基質であるため、他剤との相互作用を認める（後述）。

ミダゾラムの代謝産物は 1- α -hydroxymethyl midazolam が 60～70%、4-hydroxy-midazolam が 5% 未満、dihydroxy-midazolam がごくわずか（定量されていない）である。

主要代謝産物の 1- α -hydroxymethyl midazolam は半減期が約 1 時間と短く、生物学的活性がほとんどなく、肝臓でグルクロン酸抱合を受け水溶性となって容易に排泄されるため、長期持続投与時にも蓄積による影響を受けない。

これに対し、ジアゼパムは主要代謝産物の N-desmethyl diazepam が生物学的活性を有し、半減期が長いため、反復投与時には蓄積による影響を与える。

7. ミダゾラムの排泄

ミダゾラムは主に腎臓から排泄される。主たる尿中排泄型は 1-hydroxymethyl midazolam のグルクロン酸抱合型で 66.1～87.8%、他には 4-hydroxy-midazolam と dihydroxy-midazolam のグルクロン酸抱合型がごく少量排泄され、intact midazolam の尿中排泄は 0.03% 未満である。

8. ミダゾラムの半減期

ミダゾラム静注時の排泄相半減

期 ($t_{1/2\beta}$) の報告値は、成人で 17～26 時間、18～64 時間（平均 3 時間）、小児では 1 歳以上が 0.8～1.8 時間、6 ヶ月～15 歳が 1.4～4.0 時間であり、小児では成人と同等ないしはやや短い。このようにミダゾラムは半減期が短いため、1 回量静注後のけいれん抑制効果の持続が短く、長時間効果を維持させるためには持続静注投与が必要となる。しかし、半減期が短いためミダゾラム投与中止後の覚醒が約 4 時間と速い。

新生児では肝臓機能が未熟なため半減期が長く、在胎 26～42 週の新生児の報告値は 65～120 時間である。

重症全身疾患時には肝臓機能や腎臓機能の低下により半減期が延長する。

9. ミダゾラムのクリアランス

ミダゾラムのプラスマクリアランスの報告値は、成人では 42～90 ml/min/kg、64～110 ml/min/kg、小児では 1 歳以上が 47～197 ml/min/kg、6 ヶ月～15 歳が 32～154 ml/min/kg である。この小児の値はジアゼパムの 15 倍、ロラゼハムの 10 倍と大きい。

しかし、新生児では 1.17～2.0 ml/min/kg と報告され、成人、小児より低値である。

肝臓疾患、腎不全、心不全などではクリアランスが低下し、蓄積するため、投与量を減らすなどの調

弊が必要となる。

小児では 100 時間をこえる長時間持続静注時にはクリアランスが増加し、効果が減弱することもあり、途中で増量を必要とすることもある。

10 ミダゾラムの血中濃度

ミダゾラムの臨床効果と血中濃度の間には直接的な関係は証明されていないが、血中濃度と鎮静効果の間には陽性関係が報告されている。報告では 100ng/ml 以上では 50% 以上の確率で鎮静、200ng/ml 以上では 50% 以上の確率で入眠、最大鎮静効果は 229ng/ml であった。

けいれん抑制効果とミダゾラム血中濃度との関係は十分検討されておらず、けいれん抑制に対する有効血中濃度も確率されていないが、200~500ng/ml との報告がみられる。

11. ミダゾラムの他剤との相互作用

ミダゾラムは CYP3A4 の基質であるため、CYP3A4 の活性を抑制する薬剤との併用でミダゾラムの代謝とクリアランスが低下し、ミダゾラムの血中濃度が上昇する。このような薬剤として、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、シルチアセム、ヘラハミル、ノメチジンが知られている。また、フェニトインはミダゾラムとの併用で血中濃度が上昇しにくくなるとの報告もみられ

る。

12. ミダゾラムの反跳現象

長期持続静注投与後の急激な中止により、けいれん、興奮、幻覚、異常行動、発熱、嘔吐、頻脈などの症状が生じるので、緩徐に減量、中止を心がけることが必要である。

13. ミダゾラムの副作用

小児におけるミダゾラム静注時の副作用として、酸素飽和度低下 4.6%、無呼吸 2.8%、血圧低下 2.7%、逆説反応 2.0%、吃逆 1.2%、けいれん様動作 1.1%、眼振 1.1% が報告されているが、このうち呼吸、循環系の副作用は併用中枢神経抑制剤の影響によると思われる。

また、ミダゾラム治療に関する多数の報告からも、ミダゾラムは呼吸、循環に対する影響が少なく、ミダゾラム自体による呼吸抑制はほとんどみられないので、ミダゾラム治療に先立って人工呼吸管理を開始する必要はないと考える。

ミダゾラム過量投与による過剰鎮静時などにはヘンソシアゼヒン拮抗剤であるフルマゼニルが有効である。フルマゼニルは最初 0.01mg/kg を静注し、その後効果かえられるまで 0.01mg/kg ずつ漸増するか（平均 0.017mg/kg、最大 0.05mg/kg）、効果は 10 分以内に出現する。しかし、けいれんを誘発させることもあり、日本ではヘンソシアゼヒン系薬剤を長期投与されているてんかん患者では禁忌とされている。

14. けいれん重積治療のミダゾラム投与量

けいれん重積の治療に用いるミダゾラム 1 回静注投与量/持続静注投与量に関しては、0.15mg/kg / 0.138mg/kg/hr、0.02 ~ 0.38mg/kg / 0.06 ~ 0.38mg/kg/hr、0.3mg/kg / 0.1 ~ 0.3mg/kg/hr、0.18mg/kg / 0.018 ~ 0.66mg/kg/hr などの報告がある。通常は 1 回静注投与量は 0.15mg/kg 前後、持続静注投与量は平均 0.2mg/kg/hr で最大 0.5mg/kg/hr としている。

1mg/kg/hr 以上の大量投与を行うミダゾラム昏睡治療の報告があるか、その効果については十分に確認されていない。

ミダゾラムは持続静注投与から開始すると、定常状態に達するのに半減期の 5 倍 (2 時間 × 5) で 10 時間かかる。従って、速効性をえるためには最初 1 回量を負荷した後に持続静注投与を行うことが必要である。

けいれん抑制に対するミダゾラムの有効血中濃度が確立されている場合には、目標血中濃度をえるための投与量を予測できる。

1 回負荷静注量 (mg/kg) = 目標血中濃度 (ng/ml) × 分布容積 Vd (ml/kg) の計算式を使って、仮に目標血中濃度を 200ng/ml、Vd を 1000ml/kg とすると、1 回負荷静注量は 200ng/ml × 1,000ml/kg = 200,000ng/kg =

0.2mg/kg となる。

次に、持続静注投与量 (mg/kg/min) = 目標血中濃度 (ng/ml) × クリアランス (ml/min/kg) の計算式を用いて、目標血中濃度を 200ng/ml、クリアランスを 10.0ml/min/kg とすると、持続静注投与量は 200ng/ml × 10ml/min/kg = 2,000ng/min/kg = 120,000ng/kg/hr = 0.12mg/kg/hr となる。

D. 考察

ミダゾラムの薬理学的特性について文献的検討を行った結果、ミダゾラムはロラゼハムより速効性で、かつシアゼハムよりけいれん抑制作用が強力なこと、持続静注投与が可能なためけいれん抑制効果を長時間維持できること、半減期が短く投与中止後の覚醒が速いこと、ジアゼハムに比へて呼吸抑制が生じる危険性が少ないこと、主要代謝産物には生物学的活性がほとんどないため長期投与によっても代謝産物の影響を受けないことなど薬理学的には多くの利点を有し、小児のけいれん重積の治療薬としてきわめて有用であると考えられた。また、けいれん重積の治療として使用する際のミダゾラムの投与量、投与速度、投与方法等についても文献的に総括したが、基準投与量の範囲では人工呼吸管理は不要であり、比較的 safely に使

用てきる治療法である。

今後ミタソラムのけいれん重積に対する保険適応承認を得るために、小児のけいれん重積に対するミダソラム持続静注治療に関して、多施設での臨床治療成績を集約し、多数例について詳細に分析、検討することにより、ミダソラム治療の臨床的有用性を確認することが必要である。

E. 結論

小児のけいれん重積に対するミタソラム持続静注治療は薬理学的には非常に優れた治療法であると考えられる。

F. 研究発表

1 論文発表

1) 皆川公大, 渡邊年秀 ミタソラムの使用法と注意点 小児内科, 35 巻 2 号 177-179, 2003

2 学会発表

1) 皆川公大 イフニングトーク「Therapeutic orphan からの脱却を目指して--診断・治療ガイドラインの必要性--」てんかん重積症とミダソラム, ミダソラム治療の実践 第 44 回日本小児神経学会, 2002 6 28, 仙台

2) 渡邊年秀, 石井 玲, 皆川公大, 長谷川 淳 Midazolam 大量静注療法を試みた acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures(AERRPS)の 1 女児例 第

53 回北海道てんかん懇話会, 2002 9 7, 札幌

参考文献

- 1) 皆川公大 乳児重積ミオクロニーてんかんを有する小児例におけるけいれん重積症に対する midazolam の使用経験 脳と発達 27 498-500,1995
- 2) 皆川公大 ミタソラムによる痙攣重延状態の治療 日本小児臨床薬理学会雑誌 10 40-43,1997
- 3) 皆川公大, 他 小児の痙攣重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有効性 脳と発達 30 290-294,1998
- 4) Blumer JL Clinical pharmacology of midazolam in infants and children Clin Pharmacokinet 35 37-47,1998
- 5) Igartua J, et al Midazolam coma for refractory status epilepticus in children Crit Care Med 27 1982-1985,1999
- 6) 藤井淳子, 他 ミダソラム (トルミカム[®]) のけいれん重積治療薬としての使用経験と問題点 第 27 回日本小児臨床薬理学会, 2000 9 8, 久留米
- 7) Singhi S, et al Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status

epilepticus J Child Neurol
17 106-110, 2002

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

平成14年度分担当研究報告書

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）

（分担当研究者） 松倉 誠 熊本人工学部小児発達学講座 講師

研究要旨 ミダゾラムを抗痙攣剤として持続使用した時の有効血中濃度を痙攣重積患者にて検討した。200～400 ng/ml が有効と考えられた。

又、併用薬のフェニトインへの影響はフェニトイン代謝を促進し、一定の濃度を保つためにはフェニトインの投与量を増加する必要がある。このことは痙攣重積時の薬物療法において重要なことと考えられた。

A 研究目的

痙攣重積患者におけるミダゾラム使用時のミダゾラム血中濃度を測定し、臨床効果と血中濃度との関係を検討した。又、併用薬との相互作用の検討も行った。

B. 研究方法

痙攣重積発作抑制目的にてミダゾラム持続点滴投与中の症例において採血し、ミダゾラムを液体クロマトグラフィー法、フェニトインを FPIA 法にて測定した。

C 研究結果

ミダゾラム投与量と血中濃度との関係は個人差があったか、同一個人内では投与量と血中濃度との関連は見られた。但し、長期間投与時に同一投与量を続けたにもかかわらず、血中濃度の低トを軽度ではあるか認め

た。

【症例】(141) 15才男性、4才時に偏側性ウイルス性脳炎に罹患し、その後難治性てんかんにて抗痙攣剤多剤療法にても、痙攣のコントロールが出来なかった。時に発作が頻発してはシアセハム剤にて軽快することを繰り返していた。第 4 回目の重積発作が出現した時、シアセハム静注にて発作増悪が認められ、ミダゾラム静注と 0.125mg/kg/hr の投与量持続投与にて軽快した。2 カ月後再度重積発作を発症し、入院後すぐにミダゾラムの静注と持続静脈内投与を開始した。低投与量では痙攣抑制が出来ず、投与量の漸増を行った。血中濃度が 200ng/ml 以下では抑制出来なかったか、400ng/ml になると痙攣回数の減少が始まった。フェニトインは重積発作前より併用していたか、重積状態のためフェニ

トインも静脈内投与に変更し有効血中濃度の高目 (20 μ g/ml 前後) を維持するべく投与量設定を行った。細かくモニタリングを行いながら一日投与量が 750mg/day と設定された。痙攣がコントロールされた後、フェニトインは終日投与とし、ミダゾラム持続投与量を漸減した。ミダゾラム投与量の減少にしたがってフェニトイン血中濃度が上昇し、フェニトイン投与量を減量することが必要となった。最終的には 750mg/day から 475mg/day へと投与量が 2/3 程度となった。求められたフェニトインの分布容積は 0.7L/kg と一般的な値であり、ミダゾラム併用による分布容積の変化によるものとは考えられず、フェニトイン代謝の亢進が示唆された。他の症例でもミダゾラム血中濃度が 300ng/ml あたりで発作抑制が見られた。その症例でもフェニトインとの相互作用が認められ、20 μ g/ml 前後に維持するのに 700mg/day から 400mg/day へと減量する必要があった。又、鎮静目的にてミダゾラムを使用した症例において抗真菌剤フコナゾールと免疫抑制剤シクロスポリンを併用時にそれぞれ 3000ng/ml と 1800ng/ml と高値を示し、フコナゾール及びシクロスポリンのミダゾラム代謝酵素 CYP3A 阻害の影響と考えられた。

D. 考察

ミダゾラムの痙攣重積抑制効果をもたらす有効血中濃度は現在明確に設定されていないが、当然、重積発作を起こすてんかんの種類や患者の状態により必要とされる血中濃度は異なると考えられる。臨床的には少な

くともある濃度 (例えば 400ng/ml) に到達しても重積状態からの脱却が不能の場合、ミダゾラム不応性と判断することは出来るのではないだろうかと考えた。ミダゾラムは比較的血中半減期が短いため、投与量変更後他剤と比較すると速やかに steady-state 近くに達すると考えられる。そこで、投与量変更後一定時間の血中濃度を測定すると steady-state に近い濃度が得られる。臨床的有用性と血中濃度との関係に関するデータを今後更に集めることにより、抗けいれん剤としての投与計画 (上限投与量あるいは上限血中濃度を含め) に役立つ可能性が大きいと考えられる。

重積発作を起こすてんかん患者には元々抗けいれん剤多剤併用患者も少なくなく、ミダゾラム治療中もそれらの薬剤の投与を続ける必要がある場合も多い。又、抗けいれん作用の併用効果も考えられ、重積状態を脱した後の後療法としてもフェニトインを始めとした抗けいれん剤の使用が求められる症例も少なくない。ミダゾラムが現在 CYP3A の代謝を受ける薬物の代表的なものとして、シェノム薬学の領域でも研究が進んでいる。又、薬物代謝酵素の中でも CYP3A は基質となる薬物は多く、フェニトインもそのうちの一つであり、臨床例で相互作用が認められたことは、今後の更なる検討が必要である事を示している。

E. 結論

ミダゾラム療法において血中濃度測定が臨床的に有用である可能性を示した。又、フェニトインとの薬物相互作用の存在を示し、けいれん重積発作での投与量設定に重要であると