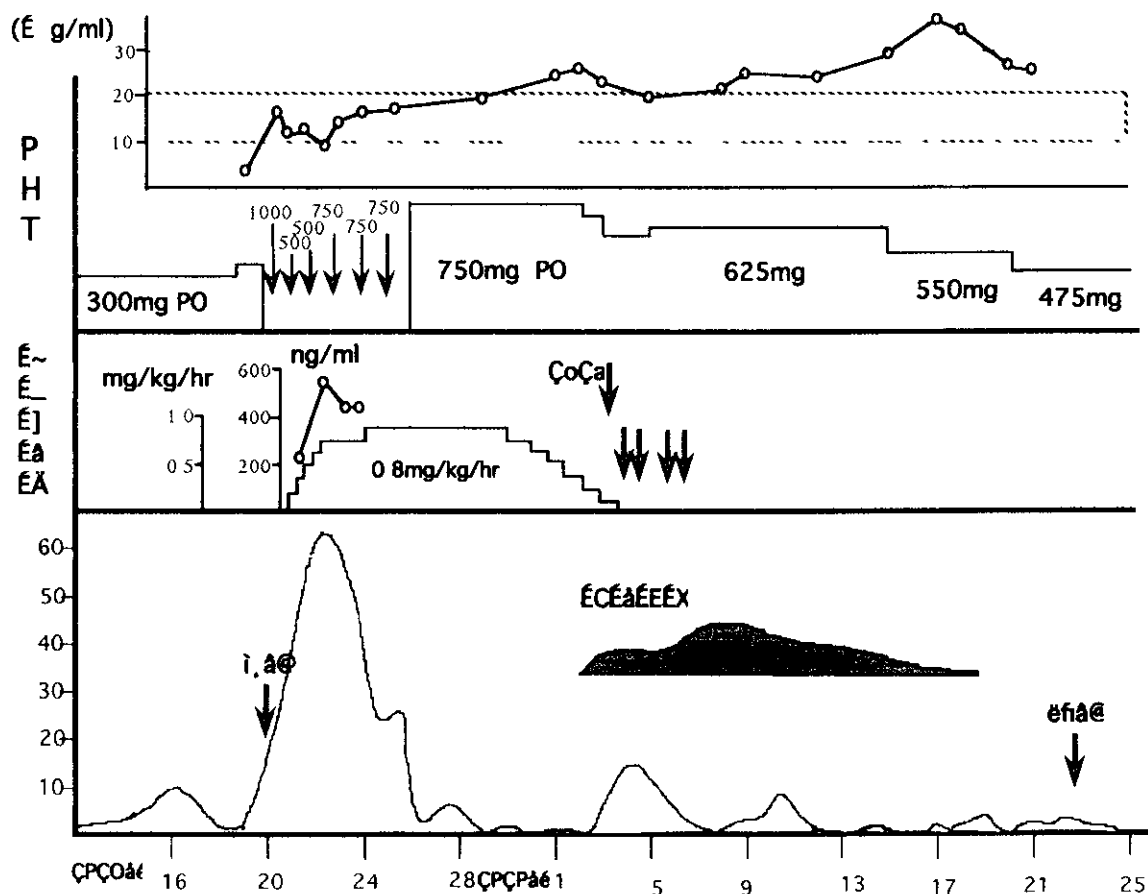


考えた。

F. 参考文献

- 1 藤井淳子、堤尚子、松倉誠、大草康弘、遠藤文人、池輝久、中の眞汎 ミタソラム（トルミカムR）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，久留米大学，久留米市，2000年9月8日

(図1)



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 三浦 寿男 北里大学医学部小児科教授

研究要旨

小児のけいれん重積抑制にミダゾラムが使用されるが、その血中濃度測定の必要性は、ミダゾラムの血中半減期が短いこと等によりあまり重視されてこなかった。しかし、けいれんの基礎疾患、患児の状態、投与期間などによっては血中濃度の測定は重要であると考えられる。そこで、HPLCにより簡便で感度、精度の高いミダゾラムの血中濃度測定法の開発を行い、ほぼ満足すべき測定系を確立した。

A. 研究目的

HPLCによるミダゾラムの血中濃度測定法の開発を行った。他剤を併用していることか多い小児の投与例を対象に、十分な感度、精度で血中濃度の測定を可能にし、けいれん重積などに使用する場合の薬物動態学的背景の臨床研究に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

分析法として、HPLCを使用した。シアノカラム、C18系カラムを使用して最適分離条件を設定し、試料からの抽出条件および機器測定条件の設定を行った。そして、スタンダード添加血清により測定法の評価を行った。

C. 研究結果

カラムはSUPELCO ABZ+PLUS 4×250mm および Licrospher100 C N 4 250nm を用い、移動相を変化させ分離を試みた。その結果、両者とも分離は可能であったが、より理論段数の高いSUPELCOを選択した。

移動相はメタノール アセトニトリルリン酸緩衝液 pH4.5=13.27.60、流速1.2ml/min、測定波長220nmで良好な分離が得られた（HPLCの条件参照）。

前処理は検体、コントロール検体および標準血清0.5mlをシリル化試験管に取り、これに内部標準液フルラゼハム2000ng/mlを0.1ml加える。次いで、0.5M炭酸ナトリウム0.5mlを加えて混合し、抽出溶媒としてシクロヘキサン4mlを加えて10分間振

とう後、2500rpm(5℃)で5分間遠心を行い、ここで得た上層溶媒を他のシリル化試験管に分取して、40℃空気流下で蒸発乾固する。残渣を移動相200μlで溶解した後、溶解液100μlをHPLCに注入し、波長220nmにて測定を行った（フローチャート参照）。

ミダゾラムの最適波長は235nm付近であったが、内部標準として用いたフルラゼハムとの関係で220nmを測定波長として選択した。この際、問題になる感度低下は認められなかった。また、抽出溶媒としてシクロヘキサン、ジクロルメタン、ヘンゼン、クロロフォルムの4種類を試みたが、この中ではシクロヘキサン抽出てきわめて妨害の少ないクロマトグラム（別紙クロマトグラム参照）が得られ、回収率も良好であった。

測定法評価

1 再現性

3濃度(20、50、100ng/ml)のコントロール検体について、前処理および測定を行い、同時に作成した検量線より併行精度(n=5)を評価した。変動係数(CV)は5.7-11.6%を示し良好であった

2 定量限界

5、7、10ng/ml(n=3)を調製して前処理および測定を行い、同時に作成した検量線より濃度を算出した。定量限界は真度と精度をほぼ満足する濃度として5.0ng/mlとした。

3 直線性

フランク血清にミタノラムの標準溶液を添加し調製した6濃度(10、20、50、100、200、500ng/ml)の標準血清について前処理および測定を行い、検量線を作成した。検量線は500ng/mlまで直線性を示し、ミタノラムの直線式は $Y = 1.354e-3 X - 1.499e-3$ 、相関係数は $r = 0.9999$ と良好な直線性を示した。

D 考察

ヘノノアセヒン系薬物の抽出は一般には塩基性化での有機溶媒抽出であるが、今回ノクロヘキサノというあまり使われない有機溶媒で効果的な抽出が可能であった。これは、ミタノラムの化学的特徴のためと思われるが、他剤との選択的分離には効果があると思われた。カラムは、ノアノ系カラムでも測定は可能で

はあったが、カラム寿命がきわめて短い。測定法評価の結果から、本測定法は十分臨床分析に耐えうるものと考えられる。この測定系を用いて今後の検討、とくに他剤併用症例でも測定が可能であることの確認を行いたい。また、対象が小児であるため、サンプル微量化などの検討も行いたい。

E 結論

ほぼ良好なミタノラムの測定法が構築されたと考える。今後、ミタノラム使用例での血中濃度を測定し、体内動態を検討し、これを小児のけいれん重積への臨床応用につなげたいと考えている。

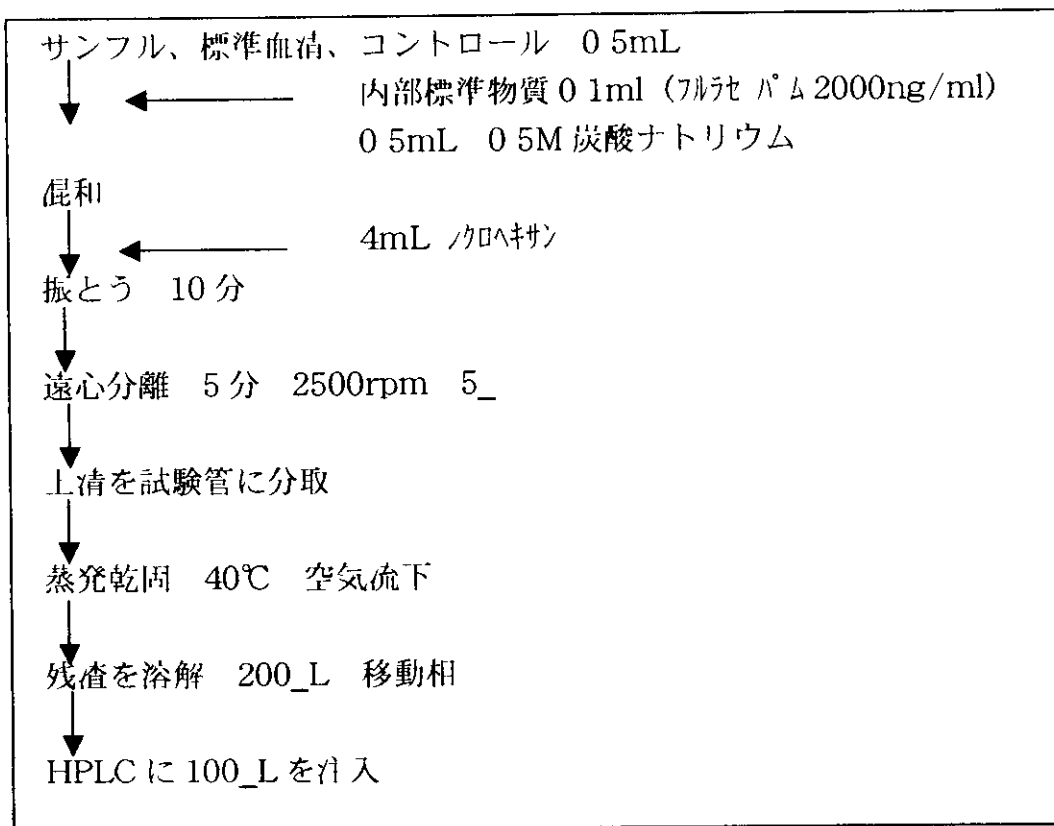
F 研究協力者

- 1 岩崎俊之 北里大学医学部小児科
- 2 小舘慎哉 SBS(株)研究開発課

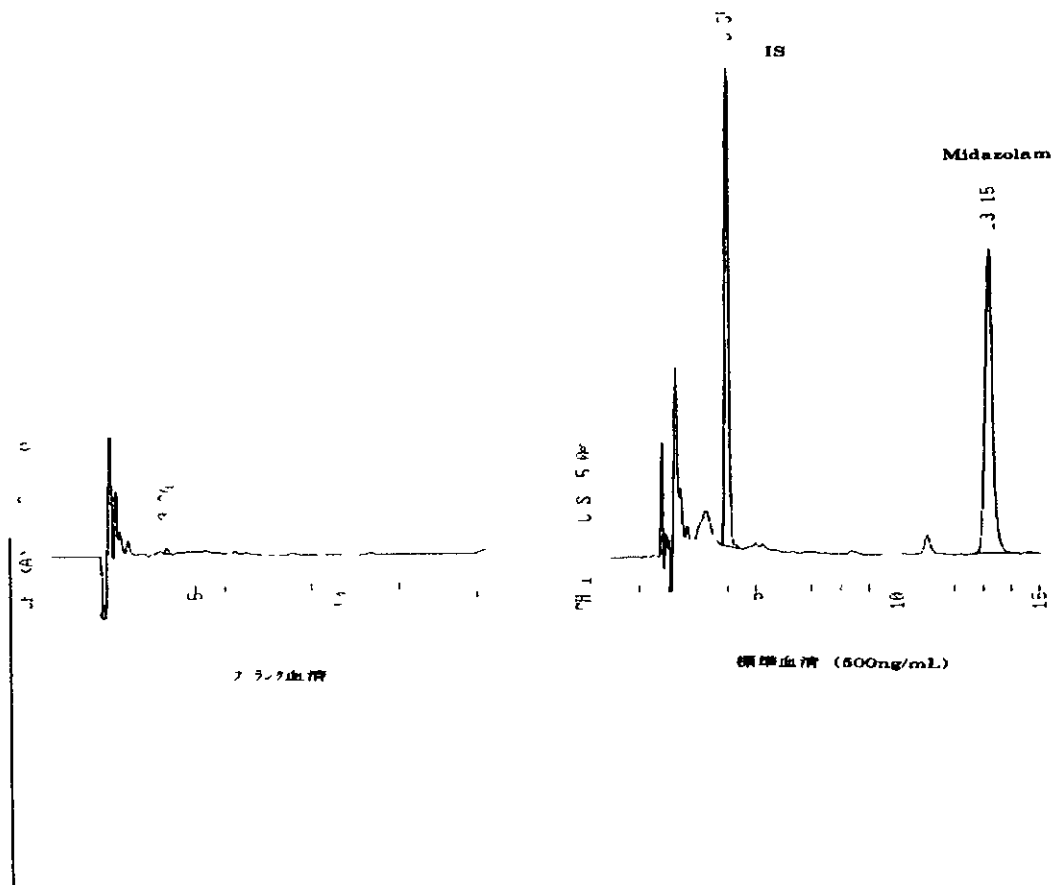
HPLCの条件

カラム	SUPELCO ABZ+ PLUS 4_250nm
移動相	アセトニトリル、メタノール、リン酸緩衝液(pH 4.5)=13:27:60
流速	1.2mL/min
検出器	UV 220nm
注入量	100_μL
カラム温度	45℃

測定法フローチャート



ブランク血清およびスタンダード添加血清のクロマトグラム



分担研究報告書

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（河北総合病院小児科 東京女子医科大学小児 講師）

研究要旨

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各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の問題点を整理した。静注療法の文献に限って検討した。

小児例では10文献、148症例、191発作機会の症例報告があり、比較対照研究1文献、前方視的研究2文献、後方視的研究7文献であった。成人では6文献、85例の報告があり、前方視的研究1文献、後方視的研究5文献であった。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。

ミダゾラムの有用性に関する文献的検討

小児科領域における代表的な成書 Medline による文献検索によって、ミダゾラム静注療法に関する総説、症例報告を収集し、原因疾患、治療法、有効性、副作用等について検討した。

(1) 成書^{1) 8)}

小児科領域および神経学領域における代表的な成書から、けいれん重積症の治療に関する記述をまとめた。（表1）

1999年までに発行された成書にはミダゾラムの記述はなく、その場合の選択はニアセラムないしロラゼラムが第1選択薬であり、続いてフェニトイン、フェノバルビタール、ペンタバルビタール、全身麻酔療法が挙げられている。2000年以降の4成書にミダゾラムが選択肢として取り上げられていた。Haslam⁹⁾はニアセラム、ロラゼラムと共にベンゾジアゼピンとして第1選択に含めているが、その3者間の順位には明確には言及していない。また、難治化した重積症に対して、バルビツレート麻酔を選択する前にミダゾラムの持続静注を選択肢として挙げている。Menkes⁶⁾は重積症治療の第1選択としてロラゼラムを挙げている。難治性重積症に対する選択肢として、ヘントハル

ヒタールと並べてミダゾラムを挙げているがこの2剤の比較はしていない。Fremman⁷⁾は難治化した場合の選択としてペンタバルビタール、フロホフォル、ミダゾラムを挙げているが、前方視的比較研究が無く3者間の比較は困難であるか、おそらくヘントハルヒタールが最も強力であろうとし、それが無効の場合として、最終的な選択肢として挙げている。Aldredge⁸⁾第1選択にベンゾジアゼピンをあげ、その中でミダゾラムにも触れているが、静注以外の使用法が可能であることを強調している。また、難治化した重積症に対して、フロホフォル、ヘントハルビタールとならんで持続静注として挙げている。

このように、欧米ではロラゼラムが静注薬として選択可能であるため、重積症初期治療としてのミダゾラムは副次的な役割しかなく、特に医療施設に搬送される前段階で経鼻的に使用するなどの、特殊な位置づけが与えられている。一方で、難治化した場合に持続静注薬として有効であるとされているか、フロホフォル、ヘントハルビタールとの比較が無いため、明確な位置づけは与えられていないのか不確かである。

(2) 総説^{1) 11)}

小児を対象としたけいれん重積症治療のプロトコルの提案は少ない。Appletonら⁹⁾の検討でもミダゾラムはむしろ副作用が強調され、選択肢として取り上げられていない。

Pellock¹⁰⁾ Holmes¹¹⁾は、ヘントバルビタール麻酔療法の呼吸循環動態への強い侵襲性と比較して、ミダゾラム持続静注法の有用性を強調し、小児の難治性重積症治療の治療選択肢としている。

(3) 症例報告¹²⁻²²⁾

小児では1992年から2002年までに10文献、148症例、191発作機会の症例報告があり、比較対照研究1文献、前方視的研究2文献、後方視的研究7文献であった。原因疾患として、てんかん72症例、中枢神経感染症、低酸素性脳症、脳血管障害などの急性症候性疾患によるもの76症例であった。(表2)

Gilbert¹²⁾らはジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタールの静注に抵抗性の難治性全身けいれん重積症に対して、ジアゼパム、イソフルレン、ミダゾラム、ヘントバルビタール、チオヘンタールの5薬剤のについてメタ分析を行った。ミダゾラムは文献13、14、15、16から29症例を選択して他剤と比較している。有効率はジアゼパムが86%、他の4剤は100%であり、有意にジアゼパムの有効性が低かった。死亡率はミダゾラムで0%で、他剤と比較して有意に低かった。彼らはミダゾラムは難治性重積症治療の第1選択としてよいであろう、と結論としている。

中枢神経感染症など急性症候性要因が主要な原因であり、ジアゼパム、フェニトインが無効であった難治性症例群に対して、ジアゼパム持続静注との前方視的無作為対照試験を行ったSinghiら¹³⁾の報告では、ミダゾラム静注後の発作消失率は85.7%で、有効性はジアゼパムと同等であったが、持続静注療法中の発作再燃、死亡率がジアゼパムと比較して高かったとしている。

その他の症例報告はYoshikawaら²²⁾の報告を除き、全てジアゼパム、フェニトインその他の薬剤が無効であった症例に対して選択されて

いる。有効率は79-100%と高かったが10例未満の少数例の報告^{11、16、19、20)}を除くと、平均有効率は86.3%であった。

治療法は急速静注(0.02-0.6mg/kg、多くは0.15-0.2mg/kg)後に持続静注療法(1-24μg/kg/min、麻酔療法として使用した報告¹⁹⁾)を除くと、平均は2-5μg/kg/min)を行うか、急速静注反復の有無、持続静注法において増量の仕方については報告によって多様であり、またミダゾラムを無効と判断し、次の治療選択に移行する基準を明確にしたものは少なかった。従って、ミダゾラムの効果判定の時期も30分以内から最長48時間と幅があった。日本からの報告では30分以内に消失したものを有効と判断した。

Singhi¹³⁾の21例中13例、Kumar¹⁴⁾の3例、Parent¹⁶⁾の1例と、全身麻酔療法として行ったIgartua¹⁹⁾の8例を除き、それ以外の6文献、133症例では、気管内挿管を行い呼吸管理を要した症例は0であった。時に低血圧を呈した症例があるものの呼吸、循環動態に関する副作用は無かったとする文献が多かった。

(4) 成人領域での症例報告^{11、16、23-26)}

成人例での主な対象は中枢神経感染症、脳血管障害、アルコール離脱症候群などの急性症候性であり、てんかん症例は85例中22例であり、小児例とは症例の構成が異なっていた。

有効率は小児例と同様に高いものの、気管内挿管し、呼吸管理を必要とした症例、死亡例は小児例と比較して高かった。

(5) まとめ

成書、総説、症例報告を通して、現時点までのミダゾラムの適応は、主に、ジアゼパム、ロラゼパム、フェニトイン、フェノバルビタールなどの従来の治療選択が無効であった場合とされている。その主要な理由は、欧米ではロラゼパムやフォスフェニトインの選択が可能であり、あえてミダゾラムを第1選択薬とする必要がないことが考えられる。またミダゾラムが抗けいれん薬としては認可されていないことも挙げられよう。一方で、従来、難治性重積

症の治療選択肢とされたベントハルビノレートによる麻酔療法は侵襲性が高く、成人と異なりてんかん症例の割合が高い小児では呼吸循環動態への影響の少ないミダゾラムの有用性が注目されている。メタ分析に示されているように、有効性と安全性はプロセラムよりも高く、他の麻酔療法と比較して遜色はないとする報告もある。

治療対象としてはてんかん、急性脳病を問わず、有効性が期待できるようであるか、Singhら¹⁾の報告のように、急性脳病など病態によっては有効性、安全性が異なる可能性もあり、基礎疾患毎の検討が必要と思われるか、現状では十分なデータはない。

また、初回静注量、持続静注量はおおむね定しているか、どのくらいの時間毎にとこまで増量するか、さらに、どの時点でミダゾラムを無効と判断し次の治療選択に移行するかは文献によって様々であった。後方視的症例研究が人目を占めることかその理由と考えられた。

今後検討されるべき課題として、(1)日本ではロラセハムが導入されていないため、プロセラムと並ぶ第1選択薬としての意義、(2)初回静注量、持続静注の際の増量スケジュール、無効と判定する時期、などの治療スケジュールの統一、(3)副作用と支持療法の検討、特に呼吸抑制と脳病などの基礎疾患との関連、(4)他剤との前方視的比較研究、が挙げられよう。それらの成果にたつて、けいれん重積症治療のプロトコル、およびミダゾラムの位置づけが明確にされることか期待される。

参考文献

1 Leppik IE. Status Epilepticus. In Wyllie E ed. The treatment of epilepsy, principles and practice. Philadelphia: Lea & Febinger, 1993:678-685.

2 Shorvon S. Emergency treatment of status epilepticus. In Shorvon S ed. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. London: Cambridge University Press,

1991:198-203.

3 Meardi J. Status epilepticus. In: Meardi J ed. Diseases of the nervous system in childhood. 2nd ed. London: Mac Keith Press, 1998:598-601.

4 Pellock JM. Status Epilepticus. In Swann JW, Ashwal S eds. Pediatric neurology: principles & practice. 3rd ed. St Louis: Mosby, 1999:683-691.

5 Haslam RE. Status Epilepticus. In Behrman RL, Kliegman RM, Jensen HB eds. Nelson Textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:1827-1829.

6 Menkes JH. Treatment of status epilepticus. In Menkes JH, Sarnat HB eds. Textbook of child neurology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:981-984.

7 Freeman DM. Status Epilepticus. In Wyllie E ed. The treatment of epilepsy: principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:681-697.

8 Aldredge BK. General Principles Treatment of status epilepticus. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E eds. Antiepileptic drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:160-168.

9 The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status epilepticus Working Party, Appleton R, Choonara I, Martland I, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. Arch Dis Child 2000;83:415-419.

10 Pellock JM. Use of midazolam for refractory status epilepticus in pediatric

- patients. *J Child Neurol* 1998,13 581-587
- 11 Holmes GL, Rivnello JJ. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1999; 20 259-264
- 12 Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol* 1999,14 602-609
- 13 Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002,17 106-110
- 14 Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992,20 183-188
- 15 Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993,21 991-994
- 16 Parent JM, Lowenstein DH. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology* 1994,44 1837-1840
- 17 Koul RL, Athala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997,76 445-448
- 18 皆川公夫, 柳内聖香. 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* 1998,30 290-294
- 19 Igartua J, Silver P, Maytal J, Sagy M. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1999; 27 1982-1985
- 20 岡藤隆夫, 河崎早希子, 今井祐之, 奈良隆寛, 赤司俊二. けいれん重積症に対する midazolam 静脈内投与の治療効果. *埼玉医誌* 1999, 31 200-203
- 21 Lohi Jr A, Werneck LC. Comparative non-randomized study with midazolam versus thiopental in children with refractory status epilepticus. *Arq Neuropsiquiatr* 2000, 58 282-287
- 22 Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000; 22 239-242
- 23 Galvin GM, Jelinek GA. Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control. *Arch Emerg Med* 1987,4 169-172
- 24 Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001,57 1036-1042
- 25 Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001, 42 380-386
- 26 Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, Yigitler R. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurol Sci* 2002,23 177-182

level of evidence	author	case / episode	etiology	case	bolus mg/kg	continuous ug/kg/min	efficacy	definition of efficacy	adverse event	intubation	prior treatment
1 meta-analysis	Gilbert										
2 open-label RC	Singhi	21	CNS infection KCH of newborn others	11 4 6	0.2	2.0-10 (5.3±2.6)	18/21	recurrence of szs 15/18	hypotension	13	DZP/PHT
3 prospective	Rivera	24	epilepsy first szs CNS infection	14 6 4	0.15	1.18 (2.3)	20/24	arrest of szs 15-270 min	nil	no	DZP/PHT/PB
4 retrospective	Lohr	24	epilepsy acute disease idiopathic chronic encephalitis	14 7 1 2	0.2	0.25-15 (2.0)	19/24	< 48 hrs		no	DZP/PHT/others
	Kumar	3	epilepsy head trauma	2 1	0.02-0.38	1-6.5	3/3	arrest of szs < 2 min	hypotension	all	DZP/PHT/PB
	Parent	1	head trauma	1	0.18	1.1	1/1	arrest of szs 20 min	hypotension	all	DZP/PHT/PB
	Kouji	20	epilepsy meningitis CVA	12 6 2	0.15	1-5 (2.0)	19/20	cessation of szs 15-240 min	nil	no	DZP/PHT/PB
	齋川	16/48	epilepsy CNS infection CVA HIE	9 2 1 4	0.15	1.7-5 (3.7)	41/48	stop <30 min	no	no	DZP/PHT/PB lidocaine
	Igartua	8	encephalitis metabolic ICH HIE neonatal szs unknown	2 2 1 1 1 1	0.15	4.24 (14±6)	7/8	cessation of szs ?	no	all	PHT/PB
	淵藤	4	epilepsy	4	0.15		3/4		no	no	DZP
	Yoshikawa	27/38	epilepsy encephalitis FC HIE	17 4 3 3	0.06-0.6	1.25-8 (2.7)	34/38	stop < 30 min & no relapse > 12 hrs 33 cases < 1min	no	no	16 no 12 one 9 two 1 three
		191				165/191					

表 2 小児のけいれん重積症に対するミダゾラム療法

著者	発行年	第1選択薬	第2選択薬	第3選択薬	第4選択薬
Leppik	1993	diazepam	phenytoin	phenobarbital	pentobarbital
		lorazepam			
Shorvon	1994	diazepam	lorazepam	phenobarbitone	thiopentone
Alcardi	1998	dizepam	phenytoin	paraldehyde	barbitrate
		lorazepam	phenobarbitone	chlormethazole	halothane
				VPA	
				lidocaine	
				clonazepam	
Pellock	1999	lorazepam	phenobarbital	diazepam	halothane
		phenytoin		pentobarbital	
Haslam	2000	diazepam	phenytoin	midazolam	thiopental
		lorazepam		propofol	general anaesthesia
		midazolam		paraldehyde	
Menkes	2000	lorazepam	phenytoin	midazolam	pentobarbital
		diazepam	phenobarbital Na		
Treiman	2001	lorazepam	fosphenytoin	phenobarbital	propofol
				pentobarbital	midazolam
Allredge	2002	lorazepam	phenytoin	phenobarbital	midazolam
					propofol

表1：けいれん重積症に対する治療ガイドライン(成膏)

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

分冊研究者 浜野 晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科部長

研究要旨

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を行った。その結果、これまでに報告された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。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。投与量に関しては報告毎及び同報告内でも症例毎の差が大きく、標準的投与方法の確立が必要と思われた。副作用は225機会中25機会（11.1%）に認められた。文献において人工呼吸管理を要した4機会の記載があったが、原疾患の重症度の影響も大きかった。その他の文献において認められた副作用は血圧低下、酸素飽和度低下、咽頭分泌物増加などであり、その程度も軽症でそれぞれ昇圧剤の投与、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かった。さらに、筋肉注射、頬粘膜及び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ダゾラムの有用性は高い。以上よりミダゾラムはけいれん重積において臨床的有用性が高いと考えられた。

A 研究目的

ミダゾラムとリトカインの抗けいれん作用に関する報告は古くから知られ、本邦の一部の成書においてもけいれん重積症の標準的治療法のひとつとして記載されている。しかし、現時点ではけいれん重積に対してミダゾラムは保険適応が承認されていない。

本研究ではミダゾラムのけいれん重積に対する臨床的有用性を文献的に検討した。

B 方法

ミダゾラムのけいれん重積症に対する臨床的有用性に関する文献をPubMedおよび科学技術振興事業団オンライン情報システム(JOIS)を使用し、けいれん重積、てんかん(発作)重積、ミダゾラム、小児status epilepticus、midazolam、childrenをキーワードとして検索した。検索によって得られた日本語または英語の文献のうち、同一著者により症例が重複している可能性のある文献は除いた計8編の文献に日験例の45症例、62機会の検討を加えて対象とした。これらの文献から研究方法、ミダゾラムの投与対象数と投与方法、および投与量、有効性ならびに副作用、特に人工呼吸管理を要したか否かの点を中心に検討した。

C 結果

検討対象となった文献の著者、発表年、対象機会数(症例数)、病因、ミダゾラム投与前抗てんかん薬、初期導入静注量、最大持続静注量、投与から発作抑制までの時間、持続静注時間、有効機会数(症例数)、有効率、そして副作用と気管内挿管の例数を表に示した。

米国健康政策研究局の定めるエビデンスの水準として最も高いIa水準にあたる無作為化対照比較試験のメタアナリシスの文献はなかった。Ib水準にあたる文献としてはSinghi S, et al⁸⁾のノアセハムの持続静注とミダゾラムの持続静注の比較をオープンラベルではあるが無作為化対照試験として行った報告があげられる。IIaにあたる無作為化はしていない対照比較研究はなく、IIbにあたるその他の準実験的研究はRivera R, et al⁹⁾の前方視的研究であった。残りの7文献はいずれも後方視的な検討であった。これらの9文献の内3文献では同一の症例で複数回投与したものに関する有効性を個々に評価していた。副作用の出現率を判断するうえでも、それらを個々の投与機会として評価するべきと考え合算して検討した。

その結果、165症例、225機会が対象となった。症例の病因はてんかんが85例、髄膜炎、急性脳炎などの中枢神経系感染症が39例、熱性けいれんが11例、脳血管障害と低酸素性虚血性脳症が各々8例ずつ、頭部外傷と代謝性疾患が2例ずつ、その他9例であった。いずれの報告でも原則的にはミダゾラム投与前にノアセハム、フェニトイン、フェノバルヒタール、ロラセハムなどが投与されて発作が頓挫できない場合にミダゾラムが試みられていた。一部、皆川ら¹⁾、Yoshikawa H et al²⁾、浜野ら³⁾の報告においては第一選択薬としてミダゾラムが使用された症例が含まれていた。投与方法はいずれの報告でも初期に静注し、その後、持続投与を行う事を原則としていた。

初期導入静注量は0.02~0.90 mg/kgと症例に

よって投与量のみが大きかった。報告によっては全ての症例で初期導入静注量を0.15 mg/kgと一定に定め、そのまま持続静注を連続して行い、持続静注量を増量することにより重症発作の頓挫をはかっていた。我々の報告ももっとも初期導入静注量が多く、投与量のみが大きかった⁹⁾。全体としては0.15 mg/kgの初期導入静注が多かった。

持続静注量に関してはIgartua J, et al⁶⁾の報告ではミダゾラム昏睡を目標とした治療のため、他の報告と比べ多量に投与していた。Igartua J, et al⁶⁾の報告をのぞいても持続静注量の範囲は0.06~1.08 mg/kg/hrと症例毎の差は大きかったか。平均値をみると概ね0.15~0.30 mg/kg/hrであった。発作抑制に要する時間は0.8~270分と症例毎の差が大きかったが、Yoshikawa H, et alの報告では3.8機会中3.1機会が1分以内に重症発作が頓挫していた⁷⁾。ミダゾラムの持続静注の期間についてもミダゾラム昏睡を目標としたIgartua J, et al⁶⁾の報告では平均で1.92時間と長期に及んだが、その他の報告ではほとんどか1.2~2.4時間の持続静注だった。我々の検討でも有効機会の70%以上が減量に要した時間も含めて2.4時間以内の投与期間であった⁹⁾。有効性に関しては各報告で73.6%~100%。9文献をまとめた全投与機会のうち18.6機会(86.1%)で有効であった。

副作用の報告は9文献中6文献で記載があった。副作用出現頻度は22.5機会中2.5機会(11%)だった。報告された副作用は血圧低下が最多で9機会、酸素飽和度低下が7機会、呼吸不全が4機会、咽頭分泌物増加が3機会、さらに減量時に多動または不穏を呈したものが2機会あった。気管内挿管を要した症例はIgartua J, et al⁶⁾の報告で8例、Singhi S, et al⁸⁾の報告で1.3例、Parent JM, et al⁹⁾の報告で1例、さらに我々の報告⁹⁾で9機会の合計3.1機会であったが、そのほとんどは原疾患の重症度で起因するものと思われ、ミダゾラム投与以前に気管内挿管を要していた。明らかにミダゾラム投与後に呼吸不全を呈したSinghi S, et al⁸⁾の報告における4機会はいずれも人工呼吸管理となった。酸素飽和度の低下を認めた7機会はいずれもマスクによる酸素投与のみで改善した。低血圧を呈したKumar A, et al¹¹⁾の報告の1例とSinghi S, et al⁸⁾の報告した8例中5例で昇圧剤の治療を要した。咽頭分泌物の増加が3機会報告されたが、これはいずれも吸引を頻回にすることで対処できた。我々の報告における減量時の不穏はより緩徐な減量により改善した⁹⁾。残りの3文献の内Igartua J, et al⁶⁾の報告では全例人工呼吸管理下でミダゾラムを投与されたため呼吸不全、酸素飽和度低下といった副作用に関しては評価できないがミダゾラム昏睡までの使用においても血圧低下は認められなかった。

死亡例はIgartua J, et al⁶⁾の報告で1例、Singhi S, et al⁸⁾の報告で8例、そして我々の報告⁹⁾で1例の合計10例であったか。いずれもミダゾラム投

与に起因するという記載はなく、原疾患の重症度によるものと思われた。

D 考察

これまでの小児のけいれん重積におけるミダゾラム治療に関する文献をまとめた結果、その有効率はほとんどの報告で80%以上となり、全体の使用経験をもとめても86.1%と高い有効率だった。多くの報告が、通常けいれん発作時の第一選択とされるニアゼハム、フェニトイン、フェノバルビタールなどか無効な症例を対象に使用した結果であることを考慮するとその有効性は特筆すべきものである。

Gilbert DL, et al¹⁰⁾は通常の第一選択薬が無効だった小児難治性けいれん重積に対する第二選択薬に関するメタアナリシスを行っている。その結果、ミダゾラムはチオヘンタール、ヘントハルピタール、イソフルレンの持続投与と同様に有効性を示し、ジアゼパムの持続投与より有効であった。チオヘンタール、ペントハルピタール、イソフルレンはいずれも全身麻酔薬、もしくは麻酔前投薬として使用されている薬剤で、呼吸循環動態への影響は大きく、その使用に際し気管内挿管、人工呼吸管理を要することが多い。それに対しミダゾラムでは気管内挿管、人工呼吸管理を要することが少なく、呼吸抑制により気管内挿管を要した症例は、原疾患に起因するものがほとんどであった。対象全例が気管内挿管を要したIgartua J, et al⁶⁾の報告ではミダゾラム昏睡を目的とした使用で、使用量も他報告に比し極めて多く、通常の使用における副作用と考えるべきではない。また、1.3例で気管内挿管を要したSinghi S, et al⁸⁾の報告では、9例でミダゾラム投与前に既に人工換気が行われていた。この報告では対象症例にてんかんはなく、中枢神経系感染症や頭蓋内出血などがほとんどを占めており、死亡率も他報告と異なり著しく高かった。原疾患の偏り、さらには地域特異性が副作用ならびに生命予後の結果に影響した可能性が考えられる。ペントハルピタールとミダゾラムを比較検討したHolmes GL, et al¹¹⁾の報告では両者に有効性の差はなく、副作用はミダゾラムで少ないとしている。Claassen J, et al¹²⁾は成人例を中心とした難治性けいれん重積に関するミダゾラム、ペントハルピタール、プロポフォールの体系的な文献検討を行っている。その結果、発作抑制ではペントハルピタールに比しミダゾラムが若干劣っていたが、死亡率では差がなく、副作用の血圧低下はミダゾラムで有意に少なかった。本研究においても血圧低下も22.5機会中9機会(4%)とまれて、その他には重篤な副作用を認めなかった。

以上、ミダゾラムはけいれん重積症に対しその他の第二選択薬に匹敵する有効性を示し、かつ呼吸循環器系への影響が少なく、重篤な副作用の頻度が低いことから、けいれん重積に対し有効で安全な薬剤と考えられた。

Hanley DL, et al¹³⁾は投与方法の多様性、作用

時間か短いなどの薬理学的特性、副作用の少ない点からけいれん重積に対する第一選択薬として考慮されるべきと述べている。実際にYoshikawa H (etal)¹⁷⁾の検討では16機会に第一選択薬として使用し、93.8%の有効性を報告し、第一選択薬としての有用性を強調している。さらに、ミダソラムは他の多くのベンゾジアゼピン系薬剤と異なり水溶性で血管刺激がなく、筋肉注射も可能である。けいれん発作に対し筋肉注射でも有効であると報告¹¹⁾¹⁰⁾されており、緊急時に血圧確保が困難であることかまわれない小児救急医療現場においてその臨床的有用性は高い。さらにミダソラムは頬粘膜への投与¹⁷⁾、点鼻¹⁸⁾でも有効で、在宅におけるけいれん発作時の対応を考える上でも臨床的有用性が極めて高い。

E 結論

本邦で保険適応外のままけいれん重積に対し使用されているミダソラムの臨床的有用性を明らかにするために文献的検討を行った。その結果、通常の第一選択薬として無効であったけいれん重積症に対し80%以上の高い有効性を示し、しかも重篤な副作用がほとんどみられなかった。さらに筋肉注射、頬粘膜及び点鼻投与による有効性も報告されており、小児救急診療および在宅医療における有用性も高い。以上よりミダソラムはけいれん重積において高い臨床的有用性を有すると考えられた。

F 健康危険情報

ミダソラムは多量、急速な投与は無呼吸を生じることがあり、重篤な患者においては鎮静効果の遷延することもあり得る¹⁹⁾。さらに、長期に連用した後の減量時に神経学的異常が生じることがあり、緩徐な減量が必要である^{7,9)10)}。

G 研究発表

1 学会発表

- 1 浜野晋一郎、ミダソラム治療の実例、第11回日本小児神経学会、仙台国際センター、仙台市、2002年6月28日(抄録掲載雑誌「脳と発達」2002;31(総会号)587)
- 2 浜野晋一郎、杉山延喜、望月大佳、田中千穂、てんかん重積時におけるミダソラムの有効性、第29回日本小児臨床薬理学会、東京慈恵会医科大学1号館講堂、東京、2002年9月20日(抄録掲載雑誌「第29回日本小児臨床薬理学会プログラム」抄録集、2002;56)
- 3 浜野晋一郎、望月大佳、杉山延喜、田中千穂、早川洋、南谷幹之、赤司俊一、熱性けいれんと急性脳炎、脳症のけいれん重積におけるミダソラム治療、第10回埼玉県医師会総会、埼玉県民健康センター、さいたま市、2003年2月23日(抄録掲載雑誌「第10回埼玉県医師会総会プログラム」抄録集、2003;58)

参考文献

- 1 Kumar A, et al Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus Crit Care Med 1992,20 483-488
- 2 Rivera R, et al Midazolam in the treatment of status epilepticus in children Crit Care Med 1993,21 991-994
- 3 Parent JM, et al Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam Neurology 1994,44 1837-1840
- 4 Koul RL, et al Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus Arch Dis Child 1997,76 445-448
- 5 皆川公夫 他 小児のけいれん重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有用性 脳と発達 1998,30 290-294
- 6 Igartua J, et al Midazolam coma for refractory status epilepticus in children Crit Care Med 1999,27 1982-1985
- 7 Yoshikawa H, et al Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children Brain Dev 2000,22 239-242
- 8 Singhi S, et al Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus J Child Neurol 2002,17 106-110
- 9 浜野晋一郎 他 小児けいれん重積症に対する midazolam 治療の臨床的検討 脳と発達(印刷中)
- 10 Gilbert DL, et al Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis J Child Neurol 1999,14 602-609
- 11 Holmes GL et al Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus Pediatr Neurol 1999,20 259-264
- 12 Claassen J, et al Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review Epilepsia 2002 43 146-153
- 13 Hanley DL, et al Use of midazolam in the treatment of refractory status epilepticus Clin Ther 1998,20 1093-1105
- 14 Lgli M, et al Relief of status epilepticus after i.m. administration of the new short-acting benzodiazepine Midazolam (Dormicum) Excerpta Medica 1981,137 14
- 15 Ghilain S Midazolam in the treatment of epileptic seizures J Neurol Neurosurg Psychiatr 1988,51 732
- 16 Lahat L, et al Midazolam in treatment of epileptic seizures Pediatr Neurol 1992,8 215-216
- 17 Scott RC, et al Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence, a randomised trial Lancet 1999,353 623-626
- 18 Kutlu NO, et al Intranasal midazolam for prolonged convulsive seizures Brain Dev 2000,22 359-361
- 19 Bergman I et al Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration J Pediatr 1991,119 644-649

表 これまでの小児を対象としたけいれん重積症に対するミタソラム治療の臨床報告

文献	著者名 (発表年)	研究 デザイン	対象機会ま たは症例数	原因	MDL投与前 抗てんかん薬
1	Kumar A et al (1992年)	後方視的	3例 ^{*1}	頭部外傷1例 発熱性けいれん1例 てんかん1例	LZP PHH PB
2	Rivera R et al (1993年)	前方視的	21例	てんかん20例 ^{*2} 中枢神経系感染症 1例	DZP PHH PB
3	Parent JM, et al (1994年)	後方視的	1例 ^{*3}	頭部外傷1例	DZP PHH PB
4	Koul RL, et al (1997年)	後方視的	20例	てんかん12例 中枢神経系感染症 6例 脳血管障害 2例	DZP 12例 PHH 11例 PB 3例
5	皆川公人 他 (1998年)	後方視的	18機会 (16例)	てんかん9例 HIL 1例 中枢神経系感染症 2例 脳血管障害 1例	DZP PHH PB lidocaine
6	Igartua J, et al (1999年)	後方視的	8例	中枢神経系感染症 2例 代謝性疾患 2例 頭蓋内出血 1例 その他 2例	PHH PB
7	Yoshikawa H, et al (2000年)	後方視的	38機会 (27例)	てんかん17例 中枢神経系感染症 1例 熱性けいれん 3例 HIL 3例	記載なし
8	Singh S, et al (2002年)	オープンラ ヘル無作為 対照比較 ^{*6}	21例	中枢神経系感染症 10例 頭蓋内出血 1例 その他 7例	DZP PHH
9	浜野晋一郎 他 (2003年)	後方視的	62機会 (45例)	てんかん26例 中枢神経系感染症 11例 熱性けいれん 7例 HIL 1例	DZP PHH PB BZP lidocaine
225機会 (165例)				てんかん85例 中枢神経系感染症 39例 熱性けいれん 11例 脳血管障害 8例 HIL 8例 頭部外傷 2例 代謝性疾患 2例 その他 9例	

(つづく)

(表続き-2)

	初期導入静注量 (mg/kg)	最大持続静注量 平均±SD (範囲) (mg/kg/hr)	投与～発作抑制ま での時間(min)	持続静注時間 (hr)	有効機会ま たは症例数	有効率
1	0.18±0.18 (0.02-0.38)	0.2±0.17 (0.06-0.39)	1.12±0.3 (0.8-1.2)	37±7.5 (29-44)	3例	100%
2	0.15	0.14 (0.06-1.08)	46.8 (15-270)	12≤	24例	100%
3	0.18	0.66	20	12	1例	100%
4	0.15	0.12±0.07 (0.06-0.30)	54±62.6 (15-240)	24≤	19例	95.0%
5	0.15	0.22 (0.1-0.3)	記載なし	12-24≤	41機会	85.4%
6	0.15	0.84±0.36 (0.24-1.44)	4680±2700*1	192±120	7例	87.5%
7	0.16 (0.06-0.6)	0.16 (0.06-0.60)	31機会1分以内 3機会30分以内	12≤	34機会	89.5%
8	0.2	0.32±0.16 (0.12-0.6)	15.9±9.6 (3-30)	6≤	18例	85.7%
9	0.35±0.22 (0.15-0.90)	0.30±0.17 (0.06-0.72)	記載なし	46.8±56.4 (13-288)	39機会	73.6%*8
	0.02-0.90	0.06-1.08	0.8-270*9	6-288*9	186機会*10	86.1%*8

(つづく)

文献	副作用	気管内挿管 例	死亡例	備考
1	血圧低下1例	なし	なし	全例でD/P L/P PH1が試みられ無効でMIDLが投与された。成人1例を含め全例で有効
2	咽頭分泌増加3例	なし	なし	投与終了後平均12(2-85)時間で意識回復した
3	なし	1例	なし	成人例3例を含め全例で有効。副作用は成人例の1例に血圧低下を認めた
4	SpO2低下2例	なし	なし	発作コントロールできた時点で21時間継続後に減量中止。MIDL投与中止平均5.1時間で意識回復した
5	なし	なし	なし	同 3例でMIDL有効の既往がある場合は第1選択でMIDLを使用することがあった
6	なし ⁵⁾	8例	1例	脳波でburst suppressionに転ること(MIDL昏睡)を目標とした検討で5例はburst suppressionに転る前に発作が消失。MIDL無効例か死亡
7	減量時多動1機会	なし	なし	第1次選択薬としての使用例が10例/16機会 第2次選択薬として10例/12機会 第3次選択薬として9例/9機会 第4次選択薬として1例/1機会
8	血圧低下8例 呼吸不全1例	13例 ⁷⁾	8例	8例D/P持続投与との比較で有効性にはななかったか。MIDL投与中の再発が多かった。死亡は50例中10例と対象全体の重症度が高かった
9	SpO2低下5機会 減量時不穏1機会	9機会	1例	1機会第1選択薬としてMIDL使用。13機会では初期導入静注のみで持続静注は行われなかった。重症心身障害児で副作用が繰り返しみられた
血圧低下9機会 SpO2低下7機会 ¹⁰⁾ 呼吸不全1機会 咽頭分泌増加3機会 多動/不穏2機会		31機会 ¹⁰⁾	10例	

表注、 *1 成人 1 例を含んだ報告 *2 14 例はてんかんで加療中で 6 例は初回発作 *3 成人 3 例を含んだ報告 *4 発作消失または MDL 昏睡を目標に MDL 持続静注を増量 *5 MDL 昏睡を目標にした報告であり全例人工呼吸管理下で MDL が投与され循環器系の副作用はなかった *6 DZP 使用例 19 例との比較検討 *7 このうち人工換気を要したのは 11 例でその内 4 例のみ MDL 投与後に開始 *8 他剤により発作後頓挫しその後持続静注のみを行った 9 機会を除く *9 記載のあるもののみでさらに MDL 昏睡を目的とした Igarua の報告は除外、*10 全て機会数として表示、略語 BZP プロマゼパム、DZP ジアセパム、HIL 低酸素性虚血性脳症、LZP ロラゼパム、MDL ミダゾラム、PB フェノハール、PHT フェニトイン、SpO2 酸素飽和度(ハルスオキシメータ)

厚生労働省科子研究費補助金（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

Theophylline関連痙攣に対する治療法に関する研究

分担研究者 吉川 秀人 新潟市民病院小児科 副部長

研究要旨

Theophylline 関連痙攣は、重積症となりやすく難治で diazepam が効きにくいという特徴を持つが、その治療法については十分な検討がなされていない。本年度の研究として theophylline 関連痙攣に対する治療法、特に benzodiazepine 系薬剤である diazepam および midazolam の有効性を明らかにするために文献的考察を行った。Theophylline 関連痙攣報告例を検討したところ、theophylline 関連痙攣は難治で diazepam の無効例が多いことは明らかになったが、統計的に証明されたものはなかった。動物実験データからも phenobarbital の有効性は示唆されているが diazepam の有効性を支持するデータは少なかった。Theophylline は、間接的(アデノシン受容体を介する)ではあるが benzodiazepine 系薬剤の antagonist であり、これが benzodiazepine 系薬剤が効きにくい理由であると推測された。Midazolam に関しては臨床データ、動物実験データがなく、今後データの集積が必要である。

A 研究目的

Theophylline 関連痙攣は、重積症となりやすく難治で、痙攣重積症の第一選択薬である diazepam が効きにくいという特徴^{1,2)}を持つが、その治療法については十分な検討がなされていない。本研究班で小児痙攣重積症に対する midazolam の有効性を検討し、小児痙攣重積症の治療プロトコールを作成するに際し、theophylline 関連痙攣に対する対応法に関しても検討し、治療法を確立する必要性があると思われる。本年度は theophylline 関連痙攣に対する治療法、特に benzodiazepine 系薬剤である diazepam および midazolam の有効性を明らかにするために、benzodiazepine 系薬剤の治療効果および theophylline との相互作用について文献的考察を行った。

B 研究方法

過去に報告された theophylline 関連痙攣けいれん例に対する治療法およびその効果、動物実験での theophylline の痙攣誘発

性に対する抗痙攣剤の効果、theophylline と benzodiazepine の相互作用に関する文献を検討し、theophylline 関連痙攣に対する治療法に関して考察した。

C 研究結果

Theophylline 関連痙攣の治療に関する検討は少なく、有効な治療法が確立されているわけではない。Gaudreault ら³⁾は、文献報告例 78 例をまとめ、90% 以上が diazepam 単独または phenobarbital との併用、phenytoin などの通常の抗痙攣剤では痙攣は抑制できなかったと報告した。前垣ら²⁾の報告では theophylline 関連痙攣発作は 47 例中 31 例が部分発作で、30 分以上続いた重積発作が 33 例(68.8%)であった。これらの重積例の中に diazepam や phenytoin の静注でも抑制困難だった症例

か 17 例(36.1%)あり、静脈麻酔薬を必要とした症例も 4 例あった。大友ら⁴⁾は文献報告例 42 症例を検討し、diazepam 有効か 13 例、無効 18 例、判定保留 9 例、phenytoin では有効 1 例、無効 3 例、判定保留 2 例であったと報告した。佐野ら⁵⁾の報告では、diazepam を使用した 6 例中 3 例は無効で 3 例とも thiamylal を必要とした。瀬島ら⁶⁾の報告では、痙攣重積を呈した 3 例全例で diazepam 静注 1 回のみでは抑制困難で、複数回または 2 例では thiopental、lidocaine を必要とし、3 例とも人工呼吸管理を要した。痙攣ではないか、遷延性意識障害にリノ酸ピリトキサールを 10mg/kg 点滴静注して有効だったという報告⁷⁾もある。Phenytoin、barbiturate、lidocaine などの使用経験の報告は数も多くなく、結果も様々であった。他にも症例報告での治療効果の記載はあるか、やはり治療抵抗性の症例が多く、特に diazepam 抵抗性症例が多いという印象はあるが統計学的に実証されたものではない。また midazolam の治療効果に関しては調べた限りでは報告はなく、今後、データを収集し更に検討する必要がある。

動物実験データでは、Stone ら⁸⁾は、phenobarbital 10mg/kg か、他の薬剤 (10mg/kg diazepam、30mg/kg phenytoin) より有意に theophylline の痙攣閾値を上昇させる作用が強く、痙攣抑制に有効であったと報告した。Phenytoin は逆に aminophylline 痙攣閾値を低下させることかあると報告されている⁹⁾。Yokoyama ら¹⁰⁾は、theophylline の痙攣誘発作用は phenobarbital で最も抑制され、他の薬剤 (phenytoin、carbamazepine、valproic acid、zonisamide、diazepam、nitrazepam) では抑制されなかったと報告した。また、ピリトキノンの投与か theophylline 痙攣を抑制し、theophylline 投与により出現した脳波異常

もヒリトキノンの投与により正常化したという報告¹¹⁾もある。

過去の文献で推奨されている theophylline 関連痙攣の治療方法は Gardreault ら³⁾は、まず diazepam を 5-20mg を使用して無効であれば 15mg/kg の phenobarbital を静注し、20 分以内にとまらなければ thiopental 3-5mg/kg を静注し、2-4mg/kg/hr 持続静注が必要であると述べている。大澤ら¹⁾は、theophylline 関連痙攣は、一般に diazepam 0.5-1.0mg/kg まで反復すれば抑制可能であるか、不可能な場合には phenytoin や他の薬剤ではなく、thiamylal Na 3-5mg/kg の静注を行うことを薦めている。矢島ら¹²⁾は、thiopental の使用を積極的に勧めている。従来の痙攣重積症の治療と同様に、第一選択薬として diazepam を薦めているものが多いか、文献報告例からも diazepam で止まらなければ、速やかに他剤に変更すべきであると思われた。第 2 選択薬としては、根拠があるわけではないか、barbiturates を早めに使用したほうが、痙攣による神経障害や diazepam 反復投与による呼吸抑制などを減少させることができるのではないかと考えており、矢島ら¹²⁾、大澤ら¹⁾の意見に賛成である。Midazolam の位置付けに関しては、今後更に検討しないと明確なことは言えないと思われた。

Theophylline 痙攣の発症機序として、1) theophylline は痙攣の閾値を低下させる¹³⁾。2) アテノノンは A1 受容体を介して興奮性アミノ酸の放出を抑制し、痙攣を抑制する作用があるか、theophylline はアテノノンの受容体への結合を競合的に阻害する¹⁴⁾¹⁵⁾。3) アテノノンは A2 受容体を介し、虚血や低酸素状態において脳血管を拡張して脳血流を増加させ、神経細胞を保護する作用を有するか、theophylline はこの作用を阻害し血管を攣縮させる¹⁶⁾。4)