

theophylline は 5-ヌクレオチターゼ活性を阻害し内因性アデノシンの生成を低下させる¹⁷⁾。5) ヒトキサンチナーゼを阻害しリン酸ヒトキノン濃度を低下させる。これは GABA を生成する酵素の補酵素であり、GABA が減少しけいれん閾値が低下する¹⁸⁾。6) theophylline はてんかん性放電の引き金になり、その保持に関与する脳内 cyclic GMP を増加させる¹⁹⁾。7) GABA 受容体への直接的阻害作用²⁰⁾などの機序が推定されているか、2) のアデノシン A1 受容体阻害作用が主体であると考えられている。また、テオフィリン投与と非投与で、痙攣の発現率には差はないという報告²¹⁾もあるか、一度起きた痙攣が遷延化することは明らかである。アデノシン A1 受容体は痙攣発作の終結に関与している可能性も報告¹⁵⁾されており、興味深いと思われる。

一方、theophylline は、midazolam や diazepam などの benzodiazepine 系薬剤の antagonist であるという側面も持っている。実際、benzodiazepine 使用後の覚醒に、flumazenil が使用される以前には theophylline, aminophylline, caffeine などの methylxanthine が使用されていたこともあった。1981 年に Sturt が、diazepam で鎮静した患者を aminophylline 1mg/kg の静注で覚醒させたと報告²²⁾して以来、diazepam 以外の flunitrazepam²³⁾、lorazepam²⁴⁾、midazolam²⁵⁾などの benzodiazepine 系薬剤に対しても同様な作用があることが報告された。投与されたのは aminophylline であるか、有効成分は theophylline だと推定されている。Midazolam 例では、2-4mg の midazolam 静注により麻酔された 3 症例に aminophylline 1mg/kg を静注し、2 分以内に覚醒させたという報告²⁵⁾がある。また、客観的データとして diazepam 麻酔後、aminophylline による脳波所見の改善も報告²⁶⁾されている。Benzodiazepine と

theophylline の相互関係については、明確にわかっているわけではないが、theophylline によるアデノシン受容体への阻害作用が関係していると推定されている²⁷⁾。Benzodiazepine の鎮静効果は、GABA 受容体を介する機序が主体であるか、中枢神経抑制物質であるアデノシンも重要な役割を担っていると考えられている²⁷⁾。Theophylline は、benzodiazepine と cAMP によるラフト脳皮質ニューロンの抑制に拮抗する作用をもつことが知られている^{28,29)}。Theophylline のアデノシン受容体への競合的阻害作用により、benzodiazepine によるアデノシン濃度の増加を阻害し間接的にはあるか benzodiazepine の鎮静作用を阻害し覚醒させるものと考えられている^{28,30,31)}。In vitro では、theophylline による直接的な GABA 受容体阻害作用も報告されているか、この結合は弱く、benzodiazepine との競合関係を説明できるものではないと考えられていたか³²⁾、最近、GABA 受容体阻害作用が主体であるという報告²⁰⁾もされている。Theophylline 関連痙攣においても benzodiazepine による治療を行う場合にはこの相互作用が存在するものと思われる。

D 考察

Theophylline が benzodiazepine の antagonist であるならば、benzodiazepine は theophylline の antagonist とも言える。このような機序により diazepam をはじめとする benzodiazepine 系薬剤は theophylline 関連痙攣に有効性が低いものと推定される。しかし、midazolam に関しては、臨床的有用性、動物実験データもなく、今後更なる検討が必要である。

E 結論

又 献例、動物実験データから、theophylline 関連痙攣に対する diazepam の有効性は低いと思われ、治療法の再考が必要であると思われた。Midazolam に関して

は、臨床データ、動物実験データに乏しく、*diazepam* と同しなのか、*midazolam* 独自の効果かあるのかは、今後更に検討が必要で

ある。

引用文献

- 1)大澤真木子、今井薫、藤巻恭子、平野幸子 テオフィリン関連痙攣について 日本小児臨床薬理学会雑誌 11 7-10,1998
- 2)前垣義弘、児王富美子、汐田まどか テオフィリン関連けいれんの長期予後とてんかん原性獲得に関する研究 特にテオフィリン関連けいれんと海馬硬化症の関連について てんかん治療研究振興財団研究年報 14 43-48,2002
- 3)Gaudreault P, Guay J Theophylline poisoning pharmacological considerations and clinical management *Medical Toxicology* 1 169-191,1986
- 4) 大友守、田嶋誠、薫雅子、小川忠平、鈴木直仁、佐野靖之 テオフィリン関連痙攣—治療を中心として 日本呼吸器学会雑誌 39 S280,2001
- 5) 佐野正、岩田厚司、立木秀樹、田中敏博、荒川武、村上吉男、前田郷子 テオフィリン投与中にけいれんおよび中枢神経症状をきたした7小児例 日本小児アレルギー学会誌 11 51-57,1997
- 6)瀬島斎、領家由子、田草雄一、木村正彦、井上真、大家隆晴、泉信夫、山口清次、加藤文英、伊藤正利 テオフィリンが関与したと考えられる乳幼児のけいれん重積の3例 小児科臨床 49 2433-2436,1996
- 7)近本裕子 テオフィリン投与中に遷延性意識障害を呈した2例 小児臨床薬理研究会雑誌 2 8-10,1995
- 8) Stone WE, Javid MJ Aminophylline and imidazole as convulsants *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 248 120-131,1980
- 9)Walker JE Aminophylline seizures in the rat *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 33 479-480,1981
- 10)Yokoyama H, Onodera K, Yagi T, Inuma K Therapeutic doses of theophylline exert proconvulsant effects in developing mice *Brain Dev* 19 403-407,1997
- 11)Glenn GM, Krober MS, Kelly P, McCarty J, Weir M Pyridoxine as therapy in theophylline-induced seizures *Vet Human Toxicol* 37 342-345,1995
- 12)矢島昭彦、深沢尚伊、小野由紀子、鈴木政子 テオフィリン関連けいれんの特徴と治療について—Thiopental sodiumの有効性について 日本小児アレルギー学会雑誌 10 S426,1996
- 13) Alvertson TE Aminophylline and kindled seizures *Exp Neurol* 81 703-713,1983
- 14) Dragunow M Adenosine receptor antagonism accounts for the seizureprolonging effects of aminophylline *Pharmacol Biochem Behavior* 36 751-755,1990
- 15)Young D, Dragunow M Status epilepticus may be caused by loss of adenosine anticonvulsant mechanisms *Neuroscience* 58 245-261,1994
- 16) Puiroud S, Pinard E, Seylaz J Dynamic cerebral and systemic circulatory effects of adenosine, theophylline and dipyridamole *Brain Res* 453 287-298,1998
- 17)Jensen MH, Jorgensen S, H Nielsen, Sanchez R, Andersen PK Is theophylline-induced seizures in man caused by inhibition of cerebral 5'-nucleotidase activity? *Acta Pharmacol Toxicol* 55 331-334,1984

分担研究報告書

けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダソラム静注の有用性について（後方視的多施設共同研究）

大澤真木子（東京女子医科大学小児科 教授）

林 北見（河北総合病院小児科、東京女子医科大学小児科 講師）

皆川 公夫、古川 秀人、浜野晋一郎、一浦寿男、萩野谷和裕、

山野恒一、金子 肇一郎、須貝研司、大塚頌了、松倉 誠、泉 達郎、

相原 正男、山本 亓、高橋孝雄、山内秀雄、加藤郁了

研究要旨

ミダソラムのけいれん重積症に対する国内での使用経験を集約し、けいれん重積症の原因疾患ごとの有効性、安全性をより多くの症例について分析するために、小児神経専門医によって多くの治療経験を有する施設による、後方視的多施設共同研究を行った。

対象は生後1カ月以上16歳未満の小児で、けいれん重積症、けいれん発作頻発状態にあり、入院の上ミダソラムの静注および持続静注療法を行った、479発作機会について検討した。

発作時年齢平均47.5カ月。原因はてんかん268機会、急性症候性211機会。急性症候性の内訳は髄膜炎脳炎脳症111機会、熱性けいれん54機会、脳血管障害6機会、その他40機会であった。ホーラス静注を行った363機会中196機会が発作消失。無効例中、持続静注で消失したのは68機会。ホーラス静注なしで持続静注した116機会中60機会が発作消失。発作消失率は63.5%であった。シアゼパムやフェニトインなどの他剤無効例についても50%以上の発作抑制効果が得られた。

ミダソラム使用後の死亡例が脳炎脳症10例、脳血管障害1例、溺水1例で認められたが原疾患によるものであり、ミダソラムに直接関連した死亡例はなかった。脳炎脳症の症例を中心に、97機会呼吸管理、36機会昇圧剤使用されたが、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12機会、眠気興奮など28機会、消化器症状12機会、運動症状9機会などの、計63機会13.2%であった。

発作消失した場合をきわめて有用、発作頻度が25%以下に減少した場合を有用し、ミダソラムが有用以上と判定されたのは74.9%であった。脳炎脳症などの急性症候性の症例では呼吸抑制などの有害事象の発現率は高いが、他剤無効例にたいしても有効性が期待でき、けいれん重積、発作頻発状態に対する有用な治療薬剤であると考えられた。

1 けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダソラム静注の有用性について —後方視的多施設共同研究—

(1) はしめに

けいれん重積症は小児神経学領域において頻度の高い救急疾患であり、発症早期に適切な対

処が必要である。その治療の主体は静注抗けいれん薬であり、けいれん重積症の病態に即した、有効・安全かつ普遍的な治療指針が定められている。

しかるに、現在我が国では私的な治療ガイドラインの提案はあるものの、提案の裏付けとなる客観的なデータには乏しい。また、臨床現場で一般的に使用されている静注抗けいれん薬の内、ジアゼパムとフェニトインはその効果効果にけいれん重積が記載されているが、その他のミダゾラムやリドカインはけいれん重積に対しては適応外使用医薬品である。難治性重積症に使用されていたペントバルビタールは販売が中止されてしまい、同種薬であるチオペンタールは厳密に解釈すればやはり適応外使用となる医薬品である。従って、適応医薬品のみを選択して治療することは現実的ではない。今後、現在適応外使用されている医薬品を何らかの形で適応追加を検討する必要がある、そのために薬物動態、有効性、副作用に関する十分なデータを集積することが定められている。

今回、下記に記した全国16施設から過去に経験されたてんかん重積症、および発作頻発状態に対するミダゾラム静注療法のデータを集積し、その有用性について検討したので報告する。

(2) 対象と方法

小児神経専門医によってけいれん重積症に対して多くの治療経験を有する全国16施設の参加を得て後方視的多施設共同研究を行った。

対象は生後1カ月以上、16歳未満の小児でけいれん重積症、けいれん発作頻発状態にあり、入院の上ミダゾラムの静注、持続静注療法を行った479発作機会について分析を行った。調査にあたって、全施設にあらかじめ調査用紙と記載要領を配布し、同一の有効性判定を行えるようにした。調査期間は1991年以降、2002年10月に至るまでの全ての経験症例とした。

(3) 結果

・症例の背景

複数回使用症例を含め、479発作機会の症

例カードが回収された。発作時年齢は47.5±4.3 6カ月(平均±SD)で1歳未満97機会(20.3%)が最も多く、3歳未満251機会(52.4%)、6歳未満371機会(77.5%)、と乳幼児期に多くの症例が集中し、中央値は32カ月であった。

発作の原因はてんかん268機会、急性症候性211機会。てんかん症候群分類では症候性局在関連てんかん(SLRE)が132機会(49.3%)と最も多く、ついで乳児重症ミオクロニーてんかんなど焦点性か全般性か決定できないてんかんおよび症候群(UDFG)の70機会(26.1%)、症候性全般てんかん(SGE)の56機会(20.9%)であった。急性症候性では髄膜炎・脳炎・脳症が111機会(52.6%)と最も多く、ついで熱性けいれん54機会(25.6%)であった。

発作症状

重積型は通常の重積症の定義に従った「連続型」が173機会(36.1%)、発作間歇期に意識の回復しない「群発型」が185機会(38.6%)、難治性てんかんなどで通常の発作頻度を超えて何らかの対処を必要とし、発作間歇期に意識の回復を認める「頻発型」121機会(25.3%)であった。内、42機会は発作開始から30分以内にミダゾラム治療が開始されており、持続時間の定義を満たさない症例であった。1時間以内にミダゾラム治療を開始した例が143機会(29.9%)と最も多かったが、71機会では発症から24時間以上を経過してからミダゾラム治療が開始されており、内66機会は群発型と頻発型であった。

発作型は二次性全般化を含め、全身性强直間代発作が344機会(71.8%)と最も多く、ついで部分発作が76機会(15.9%)であり、短い強直発作を含め小型発作は59機会(12.3%)と少なかった。

・ミダゾラム治療

ミダゾラムの選択は家庭内での治療を除き、第1選択が124機会、ジアゼパムやフェニトインなどの無効例に対して第2選択が168機

会 第3選択が118機会 第4選択が57会
第5選択も12機会あった。

ミダゾラム使用量はホーラス静注363機会
で 0.25 ± 0.20 mg/kg、持続静注4
20機会では開始量 0.17 ± 0.18 mg/kg
最大量 0.27 ± 0.25 mg/kgであり
持続静注期間は 1.22 ± 1.83 h
rであった。静注期間は120時間未満が2
77機会(66.0%) 120時間以上240
時間未満が88機会(21.0%)であり 2
40時間以上は55機会であったが 480時
間以上の長期使用例も17機会見られた。

治療効果

ホーラス静注施行363機会の内 231機
会(63.6%)で発作消失、発作頻度が50%
以下になった「減少」が45機会であった。無
効が50機会 悪化が1機会見られた。ホー
ラス静注で発作消失した231機会の内 33
機会は持続静注施行しないままで治療終了し
166機会は持続静注の間も発作は引き続き抑
制されていた。発作減少 やや減少であった
78機会の内、74機会では持続静注に移行し
39機会(50%)で発作が抑制された。無
効例50機会では持続静注は29機会でのみ施
行され、発作抑制は6機会のみであった。

ホーラス静注を行わなかった116機会の内、
60機会(51.7%)で発作抑制された。
最終的な発作抑制は304機会(63.5%)
で得られた。

てんかん症例268機会の内、発作消失は1
73機会(64.6%)であり、SLRE13
2機会の内82機会(62.1%)、UDFG7
0機会の内49機会(70%)、SGE56機
会の内30機会(53.6%)とてんかん類型に
よる効果の差を認めなかった。

急性症候性211機会の内、131機会(6
2.1%)で発作消失した。原因別では髄膜
炎脳炎脳症111機会の内61機会(55
0%)とやや効果が低く、熱性けいれんでは5
4機会の内46機会(85.2%)と効果が高
かった。頭部外傷3機会では発作抑制は得ら
れなかった。

重積型では連続型が173機会中118機会
(68.2%) 群発型で185機会中121機
会(65.4%) 頻発型で121機会中65機
会(53.7%)と 頻発型で有効性が低かつ
た。

発作型では二次性全般化を含む全般性強直間
代発作で65.7% 部分発作で56.6%、
強直発作で41.2%、ミオクロニー発作 非
定型欠神発作などで16%と発作型による有効
性の差を認めた。

ホーラス静注量 0.3 mg/kg未満で53
6%、それ以上でも55%であり、使用量と効
果には明らかな関係は無かった。持続静注最
大量では 0.3 mg/kg/hr未満の275
機会の内125機会は開始前から抑制されてお
り、開始前に抑制されていなかった150機
会の内82機会(54.7%)が持続静注によ
って抑制された。 3 mg/kg/hr以上の13
5機会の内、開始前に抑制されていなかった9
7機会では38機会(39.1%)のみが開始
後に抑制されており、機会数の少なかった
 0.5 mg/kg/hr以上では持続静注によ
って抑制されたのは29.0%のみであった。

有害事象

ミダゾラム静注の間に認められた呼吸抑制、
血圧循環動態などの症状について ミダゾラム
との因果関係を考慮しながら集計した。

治療中の死亡が脳炎脳症10例、脳血管障害
1例、溺水1例の計12症例で認められた。ミ
ダゾラムとの直接の関連が示唆された症例は無
かった。

低酸素血症など呼吸障害が97機会では認めら
れ、内12機会はミダゾラムとの関連が推定さ
れた。ついて血圧循環障害の36機会はミダ
ゾラムとの関連が推定された症例は無く、原因
疾患によるものと判定された。眠気その他の
意識障害が24機会あり、8例はミダゾラムに
よると判定された。強い興奮などの精神症状
が8機会では認められ、5機会はミダゾラムに
よると判定された。その他はふらつき、歩
行障害、流涎などであるが 3機会では摂食障害
を来し 一時的に経管栄養を余儀なくされてい

る。

特定の支持療法として、酸素吸入や気管内挿管 人工呼吸管理を要したのは97機会、昇圧剤を必要としたのは36機会であった。脳症症例を中心に、123機会でグリセオールやステロイドが脳浮腫対策として使用されていた。

(4) 考案

ベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラムは、従来使用されているジアゼパムやロラゼパムと同様に抗けいれん作用が認められている。我が国においては、その適応疾患は「麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の沈静」とされているが、けいれん発作に対する適応は認められていない。欧米においても事情は同様であり、けいれん重積に対して使用が認められている国は、現在のところない。これは、一方では治療薬剤としてジアゼパムの他にロラゼパム、フェニトイン、静注用製剤としてフェノバルビタールが使用できることが理由であり、また、一方で、ミダゾラムの過度の鎮静、呼吸抑制作用が臨床使用上で危惧されていることも理由として挙げられよう。

我が国ではけいれん重積症に対する治療選択は諸外国におけるガイドラインを参考にして行われており、国内での治療実績の集積には乏しい。しかも、各薬剤の適応症を厳密に守るとすると、けいれん重積症に対する治療選択は、現状ではジアゼパム静注とフェニトイン静注しか選択できないことになっている。しかし、実際にはミダゾラム、リトカイン、チオペンタールなどが病態に応じて使用され、その有用性が広く認識されている。救急状態に対する治療選択は、最終的には医師の裁量に任されている部分があるとしても、制度上の整合性を欠いた状況はいくつかの点で今後の問題を起こす可能性が指摘されている。また、ミダゾラムの文献展望でも指摘しているように、薬剤自体の使用実績の集積が少ないために、その臨床効果、副作用の頻度、使用する適応、他剤との選択順位など、臨床現場で使用するに際して必須の情報不足しているのが実状である。

このような状況をうち破り、安全かつ有効な治療法を確立する目的で、ミダゾラムのけいれん重積および発作頻発状態における有用性を検するための全国的規模での研究が組織された。

今回は過去の使用経験を集積することによって、効果、副作用、適応についての情報を整理することを目的として、後方視的多施設共同研究を行った。

対象症例はてんかん、急性疾患に広く分布しており、想定されるほぼ全ての疾患が網羅されていると考えられ、症例数は従来の文献報告を遥かに上回るものとなった。データは示していないが、各施設毎の対象疾患には異なった傾向があり、治療選択方針が施設によって異なっている可能性が示唆された。各施設で経験された全てのけいれん重積症を母集団としていないため、症例にどのような偏りがあるのかは、明確にできていない。

多くの文献では「ジアゼパム、フェニトインに抵抗性の症例」と対象設定したものが多いが、今回の調査対象では、ミダゾラムが第1選択薬として採用されている施設もあるため、その有効性判断にも影響があることが推測される。

症例の年齢分布は乳児に片寄っているが、これは熱性けいれん、難治性てんかん、脳炎脳症などの原因疾患自体に年齢依存性があり、より乳幼児に頻度が高いためと推定される。

今回の調査対象に「頻発型」を加えた。これは通常のでんかん重積症の定義にはないものであるが、臨床現場では難治性てんかんなどでけいれん発作が1日に数回から数10回おこり、何らかの対応を余儀なくされる場合も多い。そのような症例に対してミダゾラムやリドカインなど、過度の呼吸循環抑制や鎮静を来さない薬剤を使用する機会が多い。

対象症例全体に対する治療成績は、従来の文報告と比較して低かった。理由として、調査対象数が単一の文献では数10例、単純総和をとっても200例程度であり、今回調査では規模が大きく、様々の疾患が含まれ、脳炎脳症例も多かったことが考えられる。また、難治性てんかんの発作頻発例を含めたことも結果に影響している可能性もあろう。さらに分析を進

めたい。

従来 ミダゾラムの治療効果に関連する要因分析はほとんとなされていない。これは対象となる症例数が少なく特定の要因ことの分析が不可能であったためと考えられる。今回の調査では原因疾患（熱性けいれんでは有効性が高く 脳炎脳症では低い）発作型（全般性強直間代発作で高く 部分発作やミオクロニー発作などの小型発作で低い）などいくつかの要因が治療効果に関与することが示唆された。一方、ミダゾラムの使用量はおおむね従来の文献に示された量に合ったものであったが、効果には一定の関連は認められなかった。むしろ持続静注量の多い症例では抑制効果が低下するなど、発作自体の重症度がより関連していることが示唆された。

これらの要因は原因、症候、年齢など相互に関連することが想定されるものであるため、今後統計的検討を進めて 詳細な分析を行う予定である。

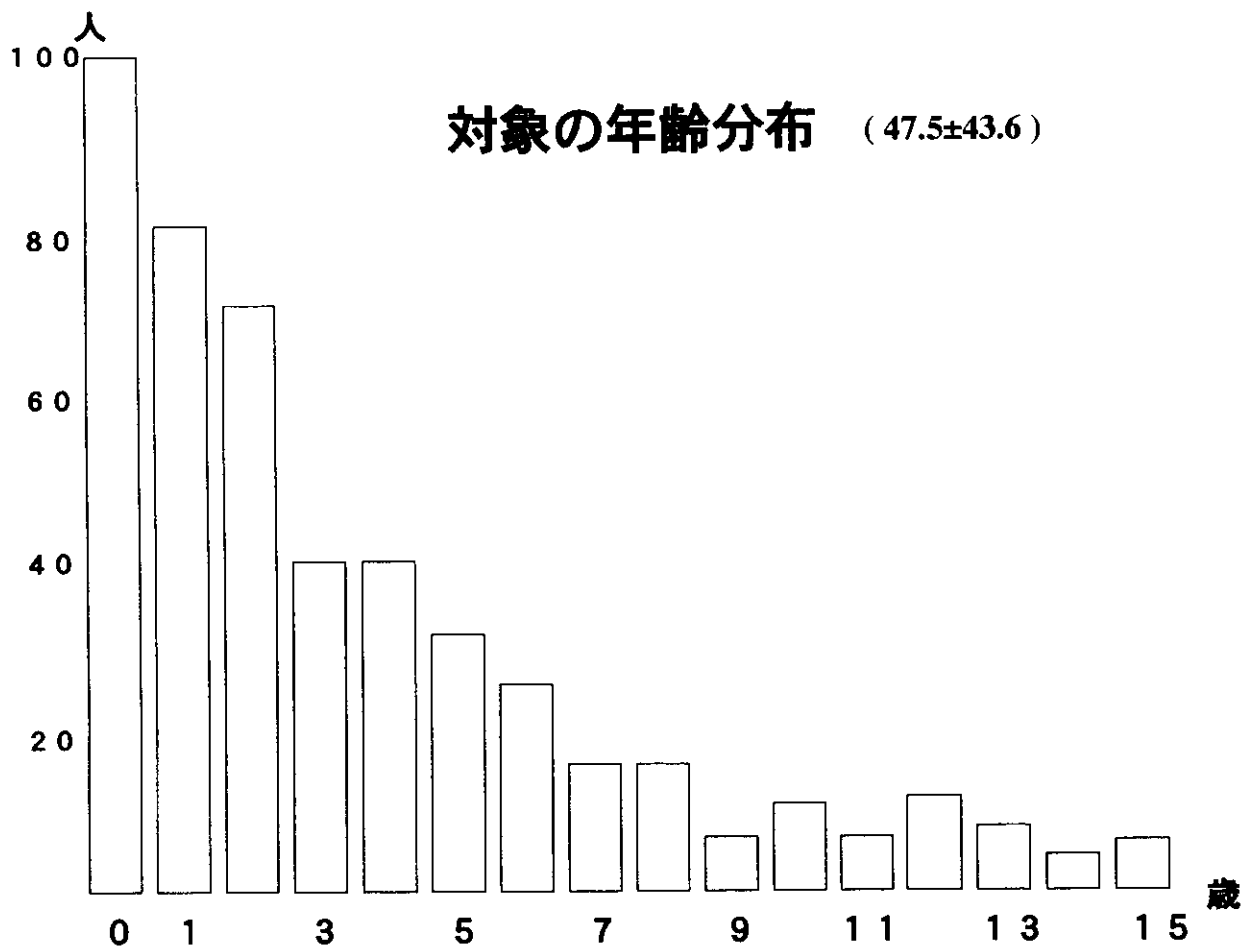
ミダゾラム治療中の有害事象については、従来の文献では呼吸循環抑制は少なく、安全に使用することができる、とするものが多かったが、今回の調査では、脳炎脳症の症例を中心に挿管呼吸管理を要するものが多くみられた。その大多数は脳炎など原因疾患によるものと判定されていたが、ミダゾラムに関連して酸素吸入や、少数とはいえ挿管管理の必要があったと判定された症例も認められた。また、けいれん重積症治療中の死亡は脳炎脳症や頭部外傷 溺水などの重度の基礎疾患によるものであり、ミダゾラム自体の薬理作用によるものではないと考えられたが、先に述べたように、呼吸抑制の可能性のある薬剤であるため 基礎疾患による呼吸循環抑制をさらに増悪させる可能性は否定できない。

今後、ミダゾラムの治療指針を検討するに当たり 安全な使用量、ハイタルサインのモニタリング、適切な支持療法との準備などを明確にしてゆく必要があると思われる。

調査票記入にあたり ご協力いただいた先生方

に深謝致します。（順不同、分担研究者は除く）

鈴木保宏	大阪府立母子保健総合医療センター
植田 仁	大阪府立母子保健総合医療センター
服部英司	大阪市立大学病院 PL 病院
南浦保生	PL 病院
上田亨	大阪市立住吉市民病院
大野雅樹	滋賀医科大学
田辺卓也	市立枚方市民病院小児科
南 弘一	和歌山県立医科大学小児科
柳川敏彦	和歌山県立医科大学小児科
下野九理子	大阪大学小児科
山崎佐和子	新潟市民病院
武岡正方	慶應大学病院
金村英秋	山梨大学医学部附属病院小児科
宮本雄策	聖マリアンナ医科大学小児科
三宅進	香川県立中央病院
真庭聡	松山赤十字病院
服部旬里	松山赤十字病院
小川和則	広島市民病院
寺崎智行	岡山労災病院
杉山延喜	埼玉県立小児医療センター
岩崎俊之	北里大学医学部小児科
山本克哉	仙台市立病院
北村太郎	古川市立病院
田中佳子	仙台赤十字病院
菊地正広	日立総合病院
藤江弘美	いわき市立総合磐城共立病院
三上仁	岩手県立中央病院
石飛真美子	東北大小児科
田名部宗之	八戸市民病院
前田	大分医科大学
高橋	大分医科大学
小泉	大分医科大学
二階堂弘輝	札幌医大小児科
池田哲雄	熊本市市民病院
星出龍志	熊本日赤病院
高橋寛	関東労災病院小児科
有井直人	順天堂大学附属順天堂浦安病院小児科
角張綾子	済生会川口総合病院小児科
東芝直樹	順天堂医院
齋藤昌宏	多摩南部地域病院小児科
山下進太郎	順天堂大学附属順天堂伊豆長岡病院



けいれん重積症の原因

てんかん (268)	特発性全般てんかん	2
	症候性全般てんかん	56
	潜因性局在関連てんかん	6
	症候性局在関連てんかん	132
	未決定てんかん	70
	未分類	2
急性症候性 (211)	髄膜炎・脳炎・脳症	111
	熱性けいれん	54
	脳血管障害	6
	頭部外傷	3
	代謝要因	3
	その他	34

ミダゾラム群の重積状態

重積型	連続型 1 7 3	群発型 1 8 5	頻発型 1 2 1
てんかん	7 5	1 2 0	7 3
急性症候性	9 8	6 5	4 8
1 0分>		1	1
3 0分>	1 5	2 2	3
1 時間>	8 5	4 7	1 1
2 時間>	3 7	2 3	7
3 時間>	1 8	2 3	1 0
2 4 時間>	1 3	3 8	5 4
それ以上	5	3 1	3 5

ミダゾラム群の発作型

部分発作	7 6
二次性全般化発作	1 5 0
全身性强直間代発作	1 9 4
短い強直発作	3 4
脱力発作	2
ミオクロニー脱力発作	1 3
ミオクロニー発作	6
非定型欠神発作	4

ミダゾラムの有効性

		ボーラス静注効果		持続静注効果		
				消失	減少	施行せず
静注あり	363					
消失	231 (63.6%)	⇒	166	10	33	
減少	45 (12.4%)	⇒	28	10	3	
やや減少	33 (9.1%)	⇒	11	5	1	
無効	50 (13.8%)	⇒	6	3	21	
悪化	1 (0.3%)	⇒	0	0	1	
判定困難	3 (0.8%)	⇒	1	1	0	
静注なし	116	⇒	60			
総計	479		304	(63.5%)		

	総機会数	発作消失	減少	やや減少	無効	悪化
てんかん	268	173 (64.6)	38	16	40	1
IGE	2	2	0	0	0	0
C/SGE	56	33	14	7	1	1
CLRE	6	6	0	0	0	0
SLRE	132	82	15	4	31	0
UDFG	70	49	9	4	8	0
UC	2	1	0	1	0	0
急性症候性	211	131 (62.1)	23	25	31	1
中枢感染症	111	61	15	14	20	1
熱性けいれん	54	46	2	3	3	0
脳血管障害	6	4	0	1	1	0
頭部外傷	3	0	1	2	0	0
その他	37	17	5	5	7	0
総計	479	304 (63.5)	61	41	71	2

C けいれん重積とリドカイン

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

リドカイン (lidocaine) のけいれん重積治療に関する研究

分担研究者 相原正男 山梨大学小児科講師
山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科講師
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

研究要旨

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可能な限り検索、解析して、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する目的で本研究を行った。1955年から2002年までの43文献を収集した。けいれん重積・群発例に対して、新生児から高齢者までリドカインは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。使用方法は2 mg/kg/dose 静注後、2~4 mg/kg/hrで維持静注し、1~5 μg/mlを有効濃度と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。

A. 研究目的

リドカイン (lidocaine) は1948年に開発されて以来、局所麻酔薬、抗不整脈薬として広く使用されている。また、その臨床的抗けいれん作用は、1955年にBernhardらによって初めて報告され、けいれん重積症、難治てんかん10例(3~68歳)に使用され、良好な結果が得られた。その後1980年代に小児への投与が報告され、80年代後半には新生児にも使用され有効な結果を得ている。しかし、リドカインのけいれん重積治療に関しては十分なデータが集積されていないのか

現状である。そこで、けいれん重積症に使用されたリドカインに関する文献を可能な限り追跡して、現行治療の選択基準、有用性、問題点等を解析して、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する目的で本研究を行った。

B. 研究方法

リドカインの薬理作用(吸収、血中動態、分布、代謝、排泄)と抗けいれん作用機序を成書、文献から収集した。

けいれん重積、群発、難治てんかんを対象にリドカインを使用した1955年よ

り2002年までの43文献を収集した。その後方視的研究であったか、リトカインの抗けいれん作用の記述があった26文献 (reviewの2文献を含む) と他の目的 (主に局所麻酔、抗不整脈薬として使用) で出現した副作用報告の17文献に分類した。抗けいれん作用に関する24原著論文について、症例数、原疾患、年齢、性別、先行治療薬 (種類、量、投与方法、効果)、リトカインの投与量、投与方法、投与期間、リトカイン血中濃度を検査し、けいれん重積に対するリトカインの効果と副作用 (併用薬剤との相互作用を調査した。さらに、抗けいれん作用以外でリトカインが使用されて副作用が報告された17文献で、原疾患、年齢、性別、併用薬剤、リトカインの投与量、投与方法、投与期間、リトカイン血中濃度を調査し、副作用出現原因を検討した。

既に我々は、けいれん重積、群発、難治けいれんを呈した自験例10名に対してリトカインを使用したか、この経験をもとにリトカインの有用性と副作用を再検討した。

C. 研究結果

1) リトカインの薬理学的検討

1) 吸収および血中動態 健康成人に塩酸リトカインをそれぞれ25~100 mgを静脈内投与したとき、血清中濃度は注入直後に最高濃度を示し、いずれも約2時間の半減期で減少する (Ochsら、1983)。塩酸リトカインを2 mg/minで点滴静注したとき、血中濃度は投与終了時に2~6.5 μ g/mlの最大値を示し、約90分の半減期で減少する (Bassanら、1974)。高

齢者に塩酸リトカイン50 mgを静脈内投与すると、半減期は140分となり、若齢者の81分に比較し延長する (Nationら、1977)。

2) 分布 リトカイン2 μ g/mlの血漿蛋白結合率は約65%で、 α 1-酸性糖蛋白およびアルブミンと結合する。血球への分布は少ない。また胎盤を通過する。

3) 代謝 リトカインは、主として肝でN-脱メチル体であるMEGXに代謝された後、GX、2,6-xyldineに代謝され、投与量の約70%が4-hydroxy-2,6-xyldineとして尿中に排泄される (Nationら、1977)。

4) 排泄 3H標識リトカイン250 mgを健康成人に経口投与したとき、24 hr後の尿中放射能排泄率は投与量の28%である (Nationら、1977)。心不全、腎不全患者の半減期は、健康人と比べ有意差はなかったが、肝機能低下患者では、約3倍に延長する (Burm、1989)。

5) 抗けいれん作用 全般発作には無効で、局在性焦点を有する部分てんかんには有効であったことから大脳皮質における神経興奮抑制作用と考えられている (崔ら、1958)。その生理的機序としてNaチャンネルに作用して膜の興奮性を低下させるという説 (Evans、1984)、神経細胞のミトコンドリアの代謝を低下させ、神経細胞興奮を抑え、大脳皮質の酸素消費量を減少させるという説 (Haschke、1975) などがあろう。また近年、欠神発作やミオクローニー発作などの全般発作にも有効との報告もある。しかし複雑部分発作を有する場合、けいれんの誘発に任意すべきで、特に側頭葉てんかんは禁忌とされている。前頭葉てんかんやLennox-Gastaut

症候群でけいれんの悪化も経験されている。大量投与では抑制性神経細胞が抑制され、扁桃体から広がるけいれん誘発作用をもつ(Tanaka,1955、Wagman,1967)。なお、通常の使用方法は 2 mg/kg/dose iv 後 2~4mg/kg/hr で持続静注する方法が一般的である。血中濃度 1~6 μ g/ml が抗けいれん作用発現の有効域といわれている。

2 リドカインの抗けいれん作用に関する検討

1)対象 24 文献から対象年齢の判別が可能であった 198 例より、新生児から成人(高齢者も含む)まで報告がなされていた(図 1)。とくに、生後 1 か月未満の新生児例の報告が多く認められたか、新生児、小児から高齢者まで幅広くリドカインは抗けいれん薬として使用されていた。けいれん重積や群発例、難治てんかんなどに使用されているか、主に diazepam (DZP)、phenobarbital(PB)、phenytoin(PHT)投与後の第 2 選択薬以降に使用されていた。また、頭部外傷、脳外科手術後のけいれんなど脳外科領域でも使用されていた。

2)けいれん重積の原疾患 けいれん重積は、151 例で、原疾患ではてんかんが最も多く、脳血管障害、新生児仮死、脳炎脳症、低酸素性脳症と続いた(図 2)。有効率は、新生児仮死で高かったか、脳炎脳症では低かった。

3) けいれん群発の原疾患 けいれん群発は、117 例で、原疾患としては新生児けいれんが最も多く報告されていた(図

3)。有効率は、新生児けいれんで 92 %、てんかんで 44 %、脳炎脳症では 57 %であった。

4) 先行抗けいれん薬 Diazepam(DZP)の座薬(sup)もしくは静注(iv)の使用が最も多く、次いで phenobarbital(PB)の座薬もしくは筋注(im)が報告されていた(図 4)。リトカインは、第 2、3 選択薬ときにそれ以降で使用されていた。抗てんかん薬(AED)の内服は難治てんかん例に多く認められた。

5) リドカイン使用方法 初期は 1~2mg/kg/dose の one shot 静注の方法かとられた。1980 年代以降、2mg/kg/dose iv 後 2~4mg/kg/hr で持続静注する方法がとられている。持続静注量については血中濃度と臨床効果を見ながら漸減、漸増することが多い。

6) リドカイン投与期間 投与期間は one shot 静注もしくは、数時間が多いか、報告の中には 100 日におよぶ例もあった(図 5)。とくに、近年では mexiletine 内服への後療法の有用性も報告されている。

7) リドカイン血中濃度 24 文献中記載のあるものは 8 文献であった。投与量と血中濃度はほぼ相関する報告が多い(図 6)。血中濃度は 1~6 μ g/ml の範囲で、副作用の出現は必ずしも血中濃度と相関するものではないか、副作用例の一部は 5 μ g/ml を越えるものが多い。

8) けいれん重積、群発に対するリドカインの効果 273 例中、著効 86 例、有効 134 例、無効 49 例、増悪 4 例(文献上カウント可能なもののみ)であった(図 7)。いずれも著効、有効例の報告が多いか、無効、増悪(または副作用のため中止)例

は全体の2割程度であった

3 リトカインの副作用

1) 抗けいれん薬として使用時の副作用

258症例中副作用報告は16例であった。神経系では、けいれん誘発が4例（新生児1、乳児2、幼児1例）、ふらつきが3例、軽度眠気が2例、幻視幻聴等精神症状が1例、筋トーンス低下が2例であった。循環器系（併用薬 Ca クルコネイト、イノフルラン吸入など）では、徐脈が3例（新生児1、乳児2例（ヘルペス脳炎で肝障害を有する1例））、心停止が1例（心不全が基礎疾患にある高齢者例）であった。

2) 抗けいれん薬以外の目的で使用した時の副作用 副作用報告の内訳は、全身麻酔で6文献、局所麻酔（特に粘膜内）で5文献、不整脈治療で4文献、誤投与で1文献であった。全身麻酔や局所麻酔中、とくに口腔内や膀胱内、気管などの粘膜処置時に多く認められた。リトカインの副作用について年齢別にまとめてみると、新生児では、麻酔薬としてリトカイン（0.7 mg/kg/dose）iv時、midazolam（0.2 mg/kg）との併用で全身強直間代けいれんをきたした例が報告されている。血中濃度は0.3 μg/ml（投与後2時間）であった。乳児、小児では、8例報告されていた。けいれんが8例（全例）、そのうち呼吸停止を伴う3例、心停止を伴う1例が報告されていたが、心停止、呼吸停止例はいずれも誤って大量投与されたためであった。血中濃度は3.8、4.9 μg/ml以外は5 μg/ml以上であった。成人では、神経系でけいれん、意識障害、精神

症状（せん妄、気分障害、不安症状、錯乱状態、幻覚）、めまい、複視、眼瞼下垂（眼球後部への局麻）、全麻後覚醒遅延が報告され、呼吸器、循環器系では、呼吸停止、心停止、血圧低下、徐脈が報告されていた。

4 リトカイン使用経験

1か月から24歳までの10例について、diazepam投与後の第2選択薬以降にリトカインを投与したところ、けいれん重積2例、けいれん群発7例について有効な結果を得た（図8）。無効だったのは症例6だが、この症例はSME類縁疾患と思われる難治性かんかん例であった。血中濃度は3 μg/ml前後で有効な結果が得られている症例が多く、投与を開始した直後から1日で効果が見れる症例が多かった。副作用は、筋トーンス低下が2例、幻視幻聴が1例、徐脈が1例であったが、徐脈の例はリトカインとカルチコールを併用していた。徐脈はカルチコール減量後速やかに改善した。他の副作用もリトカイン減量後数時間で改善した。

D 考察

リトカインが、1948年に局所麻酔薬として臨床に導入されてからすでに半世紀が過ぎている。1950年にSouthworthらにより心室性不整脈に有効であると報告され、静注薬として頻繁に使用されるようになった。一方、1955年にBerhardらによって臨床的に抗けいれん作用が報告されたが、抗不整脈薬ほどには使用されなかったため、系統立った報告はなされていない。リトカインの抗けいれん作用

機序は、Naチャンネルに作用して神経膜の興奮性を低下させる説や、神経細胞のミトコンドリアの代謝を低下させ神経細胞興奮を抑えて大脳皮質の酸素消費量を減少させるという説がある。さらに、大脳皮質だけでなく脳幹部への作用も想定されている。

今回の検討より、リトカインの利点として、新生児から成人まで幅広い年齢層に有効であること、てんかん、脳血管障害、低酸素性脳症などによるさまざまな原因によるけいれん重積に有効で、とくにけいれん群発例では持続静注によりけいれんを継続して抑制できることが判明した。さらに、静注してから効果発現は速やかに効果判定が行いやすく、臨床症状の改善だけでなく脳波の改善も認められた。さらに、半減期が短いため副作用出現時も治療の中止により速やかに副作用が改善する事があげられる。このような利点から、けいれん重積・群発の救急処置を要する臨床場において、リトカインは抗けいれん薬として非常に有用であると考えられる。

一方、抗けいれん薬として使用した時、比較的重篤な副作用が少なくといわれてきたリトカインであるが、258例中16例(約6%)に副作用が認められた。神経症状としてけいれん誘発(paradoxical seizure)を4名に、幻視幻聴を1名に、筋トーン低下を2名に認めた。リトカインのけいれん誘発や精神症状発現の機序として、辺縁系である海馬や扁桃体への関与が報告されている。筋トーン低下については、リトカインは細胞膜が脱分極したと

き起こるNaイオン膜透過性の一過性増大を減少することにより伝導を遮断する作用から局所麻酔薬として使われていること、骨格筋はリトカインの貯蔵組織として重要であること、リトカインは筋弛緩剤の作用を増強する作用があることを勘案すると、リトカイン静注により末梢神経の膜安定化作用が筋トーン低下をもたらしたものと考えられる。循環器症状として、徐脈が3例に認められた。いずれもカルニウムグルコネイトを併用した例と、肝機能障害のあった例であった。リトカインは心抑制などの副作用は比較的起こりにくいといわれているが、急速に静注したときや、肝血流を低下させるような薬剤、循環器系薬剤と併用したときに、血圧低下、不整脈等の循環器系症状が起こりやすいと報告されている。したがって、リトカイン使用にあたっては、多量投与を含む血中濃度の上昇、麻酔薬や循環器系薬剤との相互作用、宿主側の心機能や肝機能に留意する必要があるものと思われる。

E. 結論

1 リトカインは抗けいれん薬として、けいれん重積、群発例に対して、新生児から高齢者までその有用性が報告されている(有効例は80%、副作用例は6%)。
2 使用法は2 mg/kg/dose iv 後、2~4 mg/kg/hr で維持、血中濃度は1~5 μg/mlを推奨する報告が多い。
3 おもな副作用は神経・循環器系症状があるが、重篤なけいれん誘発や心呼吸停止などは大量投与、併用薬、粘膜処置時との関連が多いため、使用量、使用方

はと併用薬剤との相互作用に留意する必要がある。

F 健康危険情報

リトカイン血中濃度の予想外の上昇をきたす多量投与、誤投与、粘膜内処置時、さらに麻酔薬や抗不整脈薬などの併用薬剤による相互作用によって、呼吸停止、心停止、けいれん等の副作用が出現する可能性がある。

G. 研究発表 (論文発表)

1) Aihara M, Aoyagi K, Goldberg E, Nakazawa S Age shifts frontal cortical control in a cognitive bias task from right to left Part I Neuropsychological study *Brain & Dev* 25,2003 in press

2) Kanemura H Aihara M Aoki S et al Development of the prefrontal lobe in infants and children a three-dimensional magnetic resonance volumetric study *Brain & Dev* 25 2003 in press

3) 青柳閣郎、相原正男、神谷裕子、他 前頭葉離断症候群における認知・感覚機能の検討 *臨床脳波* 45,2003,印刷中

4) 相原正男 脳梗塞の診察のポイント「特集 けいれん 意識障害ハンドブック」*小児内科* 35,271-273,2003

5) Sata Y, Matsuda K, Mihara T, Aihara M, et al Quantitative analysis of benzodiazepine receptor in temporal lobe epilepsy *Epilepsia* 43 1039-1048 2002

6) 相原正男 前頭葉てんかん「特集 てんかん」*小児内科* 34 905-909,2002

7) 山城 大 相原正男 小野智佳子 他 Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis

児における発作時 SPECT - 重刺激 SLP 回復曲線に関する検討 *脳と発達* 34 498-503 2002

8) 金村英秋、相原正男 中澤眞平 前頭葉と前頭前野の成長に関する研究-II 3D-MRIによる栄養因子の影響に関する検討 *脳と発達* 34,398-403,2002

9) 金村英秋、相原正男、中澤眞平 前頭葉と前頭前野の成長に関する研究-III 3D-MRIによる性差に関する検討 *脳と発達* 34,404-408,2002

10) 青柳閣郎、相原正男、金村英秋、他 目閉性障害および注意欠陥/多動性障害における前頭葉機能の側性化(lateralization)に関する研究 *脳と発達* 34,409-413,2002

11) 神谷裕子、相原正男、長田美智子、他 前頭葉機能の側方性に関する電気生理学的検討-Cognitive bias task 施行中の脳波周波数解析 - *認知神経科学* 3,188-191 2002

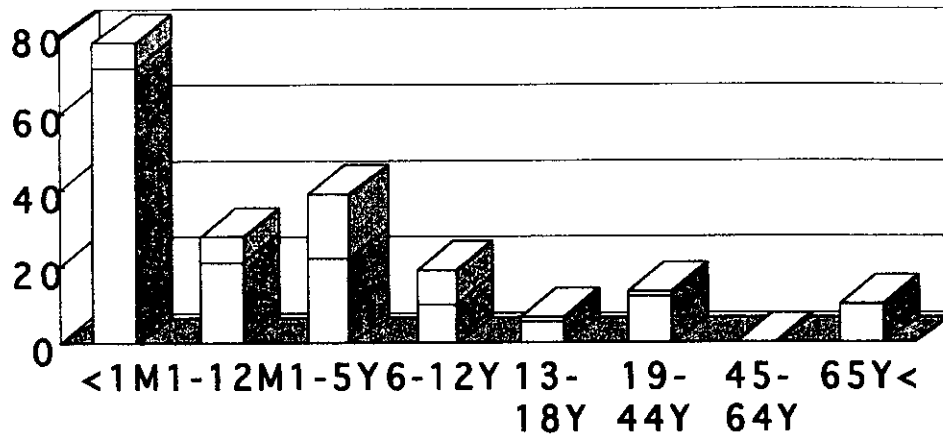


図1 対象年齢（判別可能な198症例） □有効例 □無効例

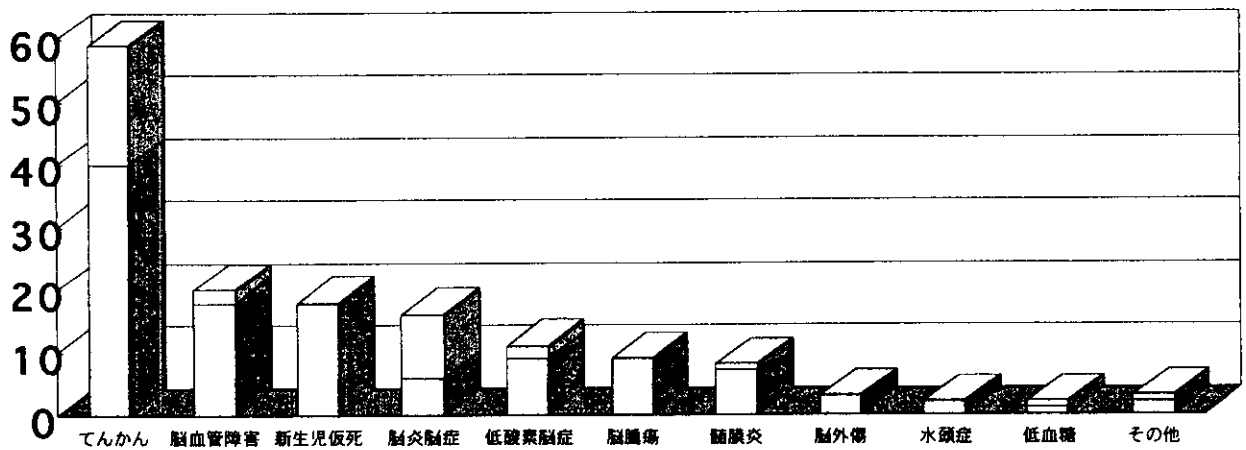


図2 対象疾患（けいれん重積例1511） □有効例 □無効例

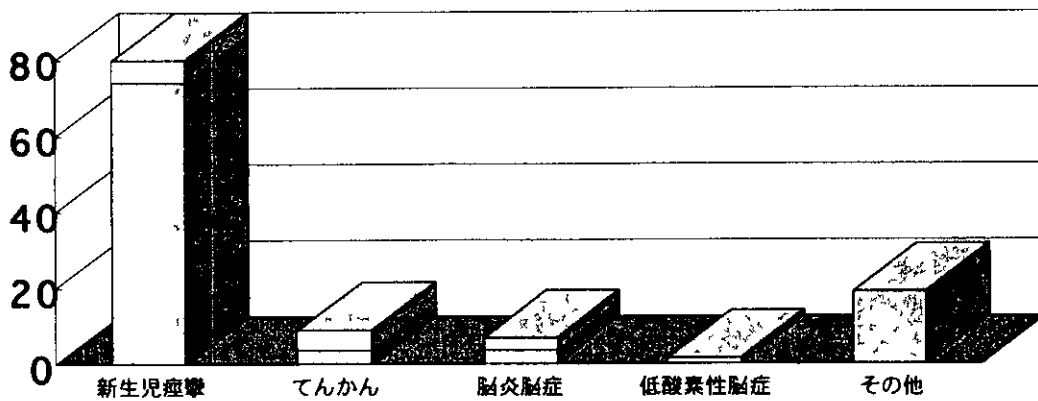


図3 対象疾患（けいれん群発例117） □有効例 □無効例

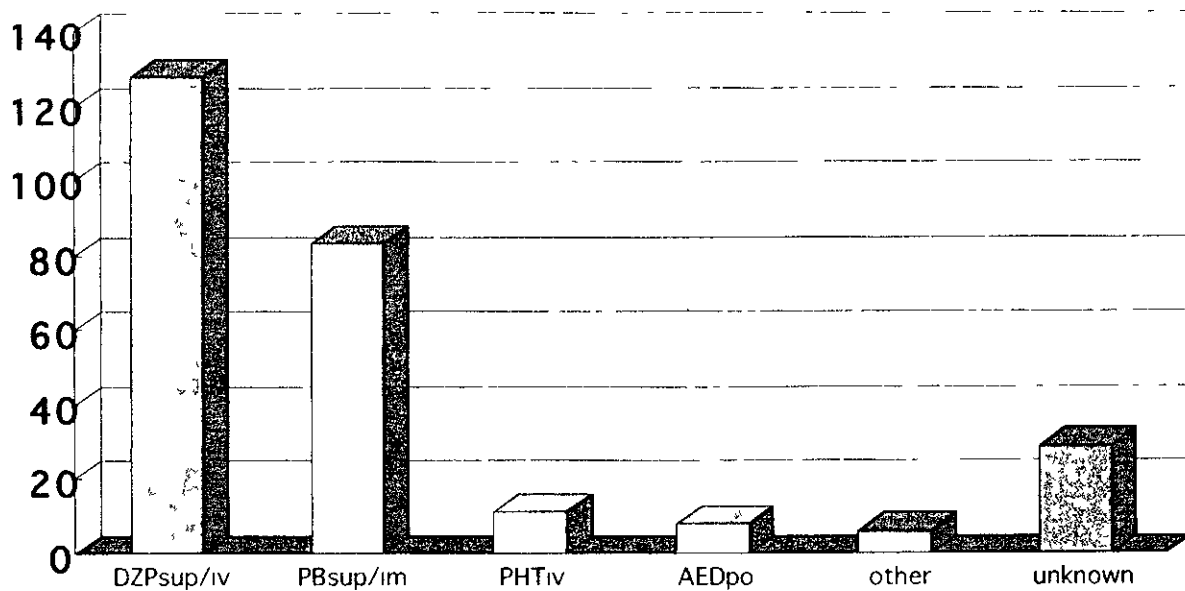


図4 先行けいれん薬(延べ人数)

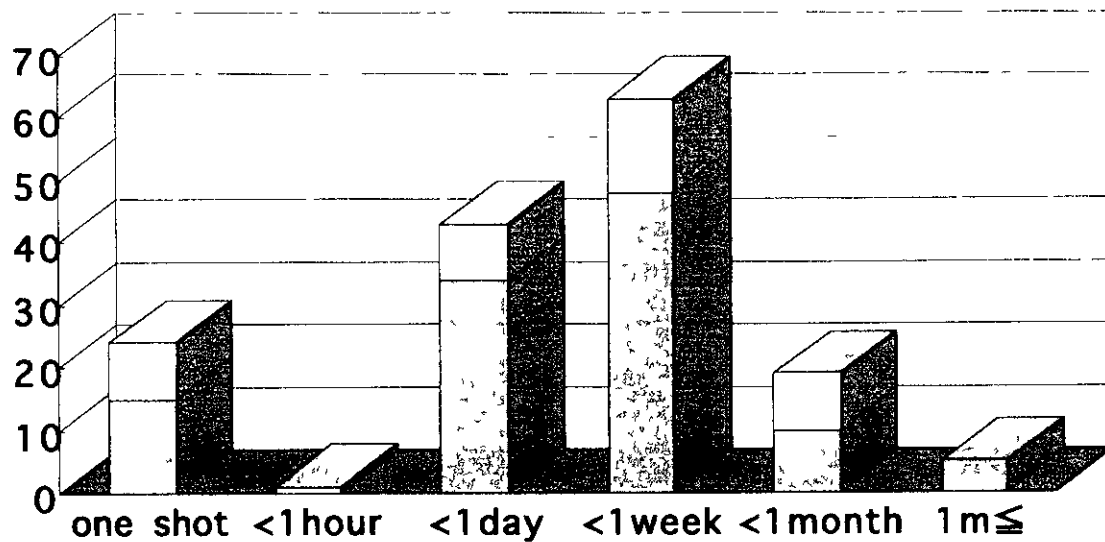


図5 リドカイン使用期間(判定可能な15) □有効例 □無効例

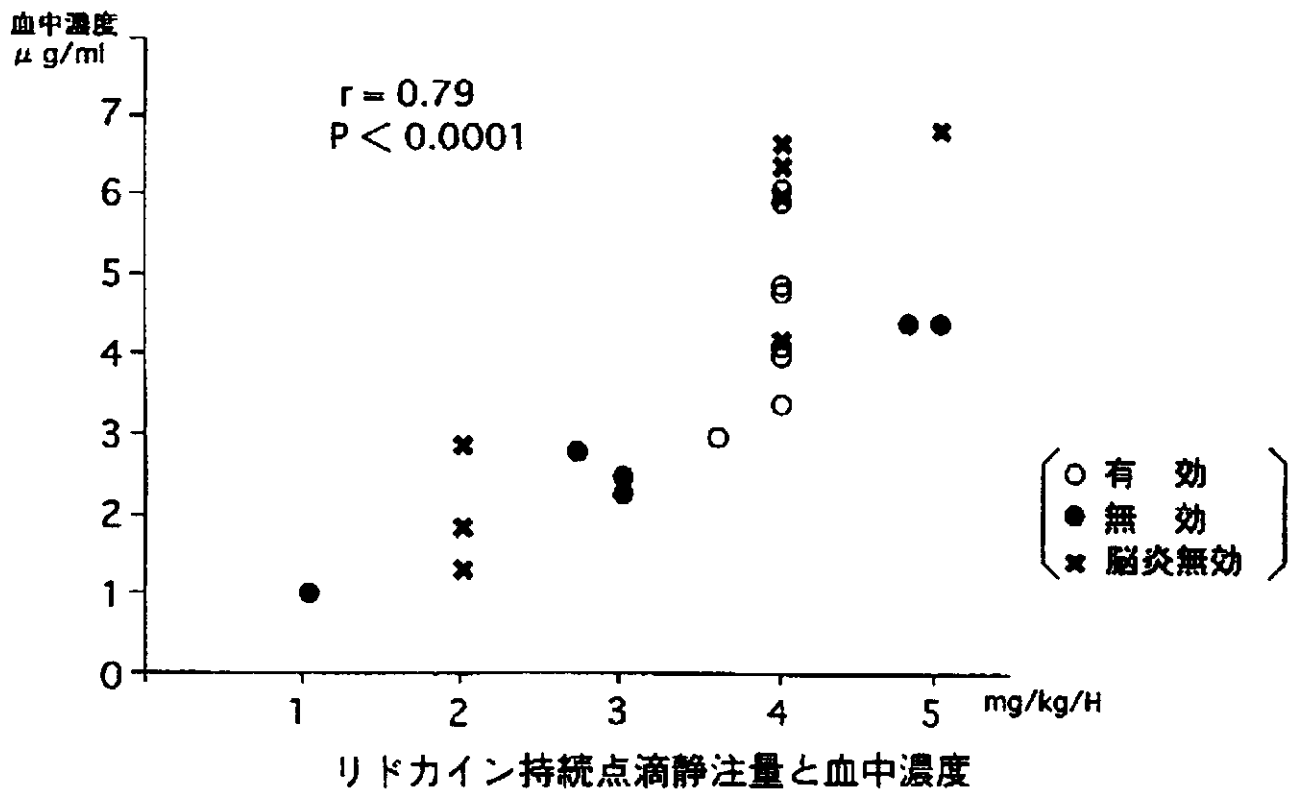


図6 投与量と血中濃度の相関 (高橋寛 日本小児臨床薬理 1997)

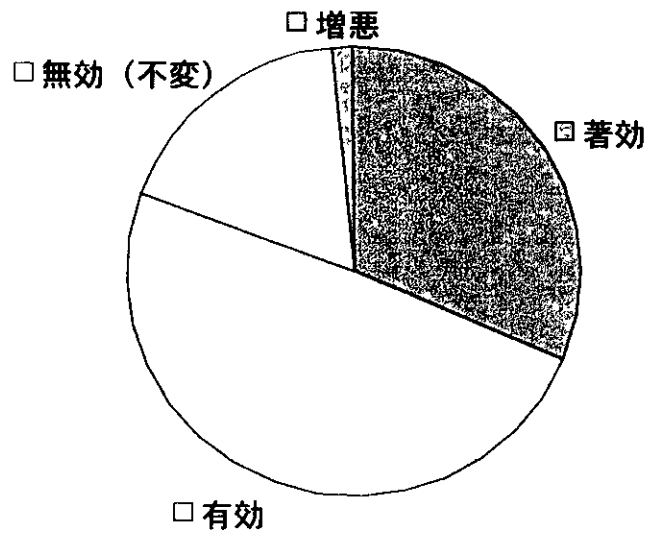


図7 けいれん重積、群発に対する効果 (24文献より273)