

症例	年齢	診 断	発作型	使用期間 day	投与量 mg/kg/t	血中濃度 μg/ml	効果	副作用	併用薬剤
1	1M	くも膜下出血	GTC	3	4	4.7	有効	筋トーンス 低下	DOA, DOB, glycerin
2	3M	新生児けいれん	GTC, myoclonu	61	1~3	3.4	著効	なし	CBZ
3	4M	良性乳児部分てん かん	CPS, sGTC	3	1.2~2.4	3.9	著効	筋トーンス 低下	VPA
4	1Y	低酸素性脳症	myoclonu,	4	1~2	N.D.	有効	なし	PB, glycerin
5	1Y1M	ロタウイルス感染症 に伴うけいれん	GTC	3	3	1.8	著効	徐脈	calcium gluconate
6	2Y3M	状況関連発作（熱 下痢）	GTC, myoclonu	0.5	2~4	N.D.	無効	なし	なし
7	7Y6M	Doose症候群	GTC, myoclonu	6	1.5~3	3.5	著効	幻視幻聴	VPA
8	12Y10M	脳内出血 悪性リンパ腫	CPS	1	2~4	N.D.	有効	なし	なし
9	14Y2M	結節性硬化症	CPS astatic	8	1~3	3.6	著効	なし	なし
10	24Y8M	低酸素性脳症	CPS	4	2~5	N.D.	有効	なし	なし

図 8 リドカインの使用自験例

分担研究報告書

リドカイン(Lidocaine)吸収、代謝、排泄および新生児での臨床成績

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

- 1) 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た。我国でも、1980年に塚本らによって、けいれん重積状態の治療にその有用性が報告されている。抗けいれん作用の機序としては、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。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、神経細胞のミトコント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などがある。また近年、欠神発作やミオクロ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は、けいれんの誘発に注意すへきて、特に側頭葉てんかんでは禁忌とされている。前頭葉てんかんやLennox-Gastaut症候群でのけいれんの悪化も経験されている。
- 2) 通常の使用法 2mg/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 が有効域といわれている。
- 3) 吸収および血中動態 健康成人に塩酸リドカインをそれぞれ25,75,100mg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)。塩酸リドカインを2mg/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)。高齢者に塩酸リドカイン50mgを静脈内投与後、半減期が140分は小し、若齢者の81分に比較し延長する(Nationら,1977)。
- 4) 分布 リドカイン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。
- 5) 代謝 リドカインは、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-xylidineに代謝され、投与量の約70%が4-hydroxy-2,6-xylidineとして尿中に排泄される(Nationら,1977)。
- 6) 排泄 3H標識リドカイン250mgを健康成人に経口投与したとき、24hr後までの尿中放射能排泄率は投与量の28%である(Nationら,1977)。
- 7) 病態時 心不全、腎不全患者の半減期は、健康人と比へ有意差はなかった。肝機能低下患者または、約3倍に延長する(Burm,1989)。
- 8) 新生児での臨床成績 フェノハルピタールやシアゼハムなどか無効であった

5例の新生児仮死後脳症に伴うけいれん重積に対して3~4mg/kg/hrで3日間リトカインを使用した。5例中4例でけいれんを抑制できた。24時間後の

血中濃度は3.5~5.5 μ g/mlの間にあり、著明な副作用は認めなかった。新生児のけいれん重積に対してもリトカインは安全に使用できると考えられた。

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

後方視的症例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

分担研究者 **山野恒一**（大阪市立大学大学院発達小児医学教授）、
浜野晋一郎、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

研究協力者 **服部英司**

研究要旨

けいれん重積症にリドカインを使用した症例について後方視的研究を行った。症例の背景、リドカインの投与方法とその効果について、研究班班員に調査票を配布し回収した。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。リドカインの効果は有効性を認めた症例の割合が全体の68%であった。腸炎に伴うけいれん重積症（10例）では有効性が高かった。初回投与時に痙攣が消失もしくは減少する場合には、継続使用でけいれん重積の消失する割合が高かった。

A. 研究目的

けいれん重積を治療する目的でリドカインを使用した症例を集積し、リドカインの小児のけいれん重積症に対する効果を確認する。

B. 研究方法

研究班班員を通して、全国の病院に調査票を送付し、過去にけいれん重積の治療を目的としてリドカインを使用した症例について必要事項を記載していただいた。調査票の内容は、けいれん重積を起こした患者の背景（基礎疾患、発作型な

と）、リドカインおよび他の薬剤の治療方法とその効果である。

C. 研究結果

調査票は全体で236例回収できた。年齢は新生児から41歳まで含まれたが、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、発症から初診までの経過時間は、1時間以内の症例が110例(47%)と半数近くは早期に受診していたか、24時間以上の症例も24例(10%)あった。基礎疾患のある症例は110例であり、出生前因子が多く(72%)、てんかん分類で

は局在関連性 てんかんの割合が高かった (60%)。発作型は、全身強直間代発作 (65例、28%)、欠性全般化発作 (91例、39%)、複雑部分発作 (56例、21%) が多数を占めた。また、誘引としては発熱 (77例) が多かった。重積のタイプとして、連続、頻発、群発の割合は、ほぼ3分の1ずつであった。

初回投与量の平均は1.97mg/kgであった。継続投与の開始量の平均は2.39mg/kg/hr、継続投与時の最大使用量の平均は2.79mg/kg/hrであった。けいれん重積症の第1選択薬もしくは第2、第3選択薬として用いられていた。全体としての有効性は68%あり、血圧抑制、呼吸抑制などの副作用は40例、17%に認められた。重積発症からリトカインを使用するまでの時間経過やリトカインの選択順位により有効率にはみられなかった。てんかん、非てんかんて有効性に大きな差はなかったが、腸炎に伴うけいれん発作の群発症例 (10例) にはすべて有効であった。初回投与で発作が消失もしくは減少した症例では、その後の継続治療でけいれん発作の消失する割合が高かった。

D. 考察

今回の調査では、リドカインは種々のタイプのけいれん重積症に使用されていて、その有効性は50~70%余りあり、けいれん重積症に対して有用な薬剤と思われた。従来報告では、てんかん患者に対する有効性が劣る傾向があったか、

今回の報告では、てんかん、非てんかんの別、てんかん分類、急性疾患の種類によって有用性に大きな違いはないように思われた。その中で、腸炎に伴う群発けいれんには効果が高く、第1選択としても良いと考えられた。投与量や他の抗痙攣剤との投与順位、発症から初回投与までの時間との関連は認められず、どの時期に用いても有用性は高かった。

投与量は従来報告にあるような、初回投与時に体重あたり2mg/kg、継続投与時に2-1mg/kg/hrにほぼ準じた使用がなされていた。

初回投与時に発作が消失もしくは減少した場合には、継続投与の効果も高いと思われた。投与量を増やしたり、投与期間を増やしても効果が上昇するとはいえ、初回投与による反応をみて、全く効果のないような場合には、継続投与の必要性は少ないと思われた。

従来、効果が乏しく、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、有効性は他の症例と比べて劣ってはいなかった。

E. 結論

リトカインは小児のけいれん重積症に対して高い有効性をもつ薬剤である。種々の発作型やてんかん類型に対して有用であると考えられる。

D より効果的研究方法を求めて

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進研究事業研究事業）
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

後方視的多施設共同研究のデータ検討および再入力

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）助手

研究要旨: ミタソラムとリトカインの使用実態を明らかにするためのカルテ調査を行うための調査フォームが作成された。後方視的に行われたミタソラムカルテ調査の結果についてデータ解析を委託した。そのためにデータの入力形態の見直し、再入力を行った。なお、今後の前方視的研究においていかなる調査形態、内容が適するものか、今年度の結果を踏まえて検討中である。

目的

けいれん重積症に対するミタソラムの使用実態把握のための後方視的カルテ調査結果入力形態の検討

(倫理面に対する配慮)

カルテ記載をもとに記入されたデータを用いるので、個人情報の保護に留意し、個人の特定を避けるために提出用のシートには施設での患者 ID、姓名(イニシャルも)を記載されていない。

研究方法

今年度行われた後方視的研究についてはデータ解析を外部に委託した。委託に当たってカルテ調査から集積されたミタソラム使用症例のデータについて他の研究者により入力されたデータを見直し、入力形態について各種統計解析ソフトの使用に向く様再入力した。

具体的には、患者の生年月日（西暦）、年齢（月齢）、時間（時間単位、分単位およびその時間の計算）、薬剤使用量（単位）の統一、未記入項目の扱いや複数回答の扱いなどについて検討した。

今後の展望

後方視的カルテ調査の委託統計解析結果をもとに、再調査を要する項目、症例について検討し、必要があれば再調査する。

今回の調査で明らかになった、調査票や記入方法の問題点を明らかにし、前方視的研究をデザインする上の一助とする。

前方視的研究が妥当なものになるためには以下に列挙する点について今後検討される必要がある。

- | | |
|---|--|
| <p>1 どのような試験方法をとるのか</p> <p>2 対象者の取り込み基準と除外基準が明確に設定できるか。</p> <p>3 取り込みに当たって偏りか生じないか。</p> <p>4 介入（治療薬、薬用量、投与方法）の内容</p> <p>5 治療結果、エンドポイントが客観的に定義できるか。</p> <p>6 結果の判定は信頼性と妥当性が明確にできるか。</p> <p>7 対象者ならびに治療結果を評価するものに治療内容を知らせないことが可能か。不可能ならば、以下に客観的な評価に近づけることができるか。</p> <p>8 治療開始に当たってのグループ間の背景因子の差はどうか</p> | <p>9 他の治療法、併用薬使用をどう考慮するか</p> <p>以上の点につき検討したうえで、多施設共同で前方視的研究を進めるための研究をデザインすることか必要となる。</p> <p>さらに、研究を適用する可能性について</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 研究において患者に期待される治療効果と副作用の推測。 2) 施設で研究推進可能か。 3) 患者、患者家族の受け入れが可能か。（インフォームド・コンセントのとり方） <p>以上の点も考慮されるべきである。このために、今年度得られた後方視的研究のデータを再検討する予定である。文献についてもメタアナリシス的な検討を加えたい。</p> |
|---|--|

E 前方視的研究に向けて

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進研究事業研究事業）
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・群発に対するミダゾラム、リドカインの治療効果に関する臨床的研究の実施について

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教授
山内 秀雄 獨協医科大学小児科講師
萩野谷 和裕 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野助教授

研究要旨 小児のけいれん重積 群発に対して本邦の標準的の第一選択薬であるジアゼハムが無効の場合 第二選択薬として現在は保険適応がないか個々に使用されているミダゾラムおよびリドカインが適切な薬剤であるかを調査するため、多施設共同の前方視的に治療効果に関する研究を行う。そのために、統一した治療管理基準および同一の治療計画説明書等により承諾を得る方法を作定した。また 本邦には各施設の倫理委員会あるいはこれに準じた機関での承認が必要であり、その審査申請書類を作成した。

A. 研究目的

小児に於ける種々の病態に伴うけいれん重積・群発状態の治療薬として 本邦の標準的の第一選択薬であるジアゼハムが無効の場合 第二選択薬としてより有効性および安全性の高い薬剤が必要とされる。しかし 本邦で保険適応となっているけいれん抑制薬は呼吸 循環への副作用が懸念される。そこで 諸外国ではガイドラインに採用あるいは有用性の報告があり 本邦でも多数の施設で個々に使用され効果が認められているミダゾラムおよびリドカインがけいれん重積・群発の第二選択薬として適切と考えられるが、これらの薬剤は本邦では保険適応が未承認である。今回、本邦での多数例の使用経験報告を踏まえ、当該2薬剤の有用性を確かめるため多施設共同の前方視的治療効果に関する研究を企画した。その実施にあたっては 統一した治療管理基準を設けることおよび同一の治療計画説明書等による被験者側からの承諾が必須である。同時に各施設の倫理委員会あるいはこれに準じた機関での治療研究の承認が必要である。

B. 研究方法および結果

ミダゾラム リドカインの2薬剤につき 本邦および諸外国での従来の使用報告および本研究事業による多施設・多数例の後方視的使用経験から 2薬剤各々の治療実施基準を作定し これに基づいて治療効果に関する研究の倫理審査申請用の書類を作成した（詳細は別添資料1・2）。同時に対象患者の保護者（親権者）に対し説明書によるインフォームドコンセントを行い承諾を得るための書類を作成した（別添資料1・2）。

（倫理面への配慮）

本治療研究はけいれん重積・群発という救急状態にあることからプラセボ対照は採用せず、ミダゾラムあるいはリドカインの単独治療とし、しかもその使用承諾がすぐに得られない場合は速やかに他の対処法にての治療を行うことを確認した。

C. 考察

現時点で 作定した治療実施基準による治療研究の実施および保護者等による承諾を得る場合についての問題点が挙げられ検討された。すなわち ①該当薬剤使用時の保険未承認であるための費用負担、②発生し得る危険と不利益に対する社会的対応、③本治療研究結果を公表することの了解を取ること、などが議論され、実施までに解決する必要がある。

D. 研究発表

1 論文発表 別紙の研究成果刊行に関する一覧表に記載した。

2 研究会発表 平成15年1月10日の本研究

倫理審査申請書（案）

平成 年 月 日提出

申請者

代表者

申請者所属長

1 研究課題

小児のけいれん重積に対するミダノラム投与の治療効果に関する臨床的研究

2 研究の概要

2-1 目的

小児のけいれん重積および群発状態に対するミダノラムの治療効果と安全性に関する検討を薬剤の選択基準、薬用量、有効性の判定基準と副作用の評価について統一した治療管理基準を設け、前方視的研究を行う。本研究は別紙のとおり多施設共同研究である。

2-2 背景

けいれん重積症およびけいれん群発状態は小児科診療上最もよく遭遇する緊急状態である。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服薬量をきたす可能性から可及的速やかに発作抑制を図る必要があり、諸外国ではロラセハムを筆頭薬にいくつかの治療ガイドラインが提案・実行されている。本邦にはロラセハムはなく、ノアセハム静注療法を第1選択とし、治療抵抗例には保険適応上はフェニトイン、フェノバルビタール、ヘントバルビタールなどが認められている。一方でけいれん重積状態自身による生体の不安定状態に加えて、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きたしやすく、嚴重な集中管理下に行うことが必須とされている。そのため、治療現場では身体に与える影響が少なく安全に使用でき日続有効性の維持できる薬剤が求められている。ミダノ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、その有用性はよく認められている。しかしながら本邦ではミダノラムのけいれん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いて適応外使用として手探りで使用されているのが現状である。そのため、多数症例における薬用量、有効性、安全性に関する情報が蓄積されず、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。結果的に本邦の小児には痙攣重積という中枢神経系の後遺症を最も残す危険性のある状態に対する治療が保証されていないのが現状である。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が、安全かつ有効な治療が行われる上で必要である。

2-3 対象

けいれん重積症・発作群発状態を示す小児（けいれん重積症は発作状態が30分以上持続しているあるいは意識の回復が認められないまま発作を反復している状態と定義する。発作群発状態と

は、意識の回復は認められるか発作を短時間に反復する状態と定義する。発作型、基礎疾患の有無、急性期候性か否かは問わないが、血糖、心解質異常など全身代謝性障害が直接の原因である場合には対象としない、対象年齢は1ヶ月以上16歳未満とする。

2-4 方法

方法 上記対象症例に対して、別に定める治療管理基準に基づいて、一般状態の評価を行い、必要に応じて呼吸循環動態維持を含めた救命救急処置を行う。それと平行して、基礎疾患の有無、中枢神経感染症、代謝障害その他の急性疾患を検査し、発作重積症の誘因、基礎病態について評価し、急性要因の治療を行う。発作重積症治療の第1選択薬はノアセパムとする。上記治療に対して反応しない症例に対して、ミダゾラムによる治療を施行する。治療に当たって、別に定める治療計画説明書を用いて、保護者等に説明を行い、書面による了承を得ることとする。了承が得られない場合には速やかに一般的治療（フェニトイン、ペントバルビタールなど）を行う。薬用量、治療期間、治療有効の判断基準はあらかじめ設定したものを使用する。治療無効と判断された場合、ないし有効と一旦判断されたが急性期において再発した場合には速やかに適切な治療に移行する。結果の解析に当たって、各薬剤の治療効果、基礎疾患、急性期候性要因、年齢、既往の抗けいれん剤治療、発作型、治療開始までの発作持続時間、等の治療効果に関わる要因の分析、治療前、後の呼吸循環動態の変動、意識水準の変動、一般血液検査等の薬剤治療の副作用に関する要因の分析を行う。これらの分析はあらかじめ定められた書式によって記載し、その結果を主任研究者が委嘱した統計解析の専門家によって行う。

3 実施場所

4 倫理的配慮

4-1 人権擁護

本研究はけいれん重積症という救急状態が対象であるので患者の状態改善を優先課題とする。プラセボ対照試験は採用せず、また他の同効薬との使用法の違いから比較対照薬は置かない。ノアセパムに高い有効性が認められていることを考慮し、第一選択としてノアセパムの静注、注腸等を既知の方法で行い、ミダゾラムは原則として第二選択薬とする。本研究はその目的と方法および予想される有益性および危険性についてすべての情報を書面および口頭にて説明し、患者の保護者により同意を取得するか（患者には意識かない）、症例の状態を考慮しつつ速やかに行い保護者の判断に時間がかかる場合には適切な対処を行うために他の治療法を選択することもやむを得ないものとする。

4-2 説明と同意

口頭および文書で説明を行いつつ文書で同意を得る。同意説明書の骨子は次のとおりである。

同意内容

- 1) 本治療の目的と方法
- 2) 治療の任意性と撤回の自由
- 3) 予想される患者の有益性および不利益
- 4) 個人情報保護
- 5) 倫理的事項

5 医師上の貢献の予測

本研究により、けいれん重積症、群発状態に対する科学的根拠に基づいた治療薬としてミダゾラ

ムが策定されることか期待される、また研究結果に基づいて新たな適応疾患 和状として保険適
応の承認申請することか期待できる

資料 2-2

同 意 書 (案)

所属

研究・治験責任者

説 明 事 項

- 1) 治療の目的と方法
- 2) 治療を受けるか否かは自由であり、該当治療を拒否することにより不利益を被ることはないこと、一度承諾してもその承諾を途中で撤回することかてきること
- 3) 予想される患者の有益性および不利益
- 4) 個人情報の保護
- 5) 倫理的事項

***本同意書のほかに別添で説明書等がある場合は、同意書と当該資料間に本人、親権者、説明者の割り印が必要となります。**

上記について別紙文書と口頭による説明を受け、納得しましたので今回のけいれん重積症治療のためにミタノラムを投与することに同意します。

同意年月日 平成 年 月 日

同意者 (自筆)

本人 (保護者の代筆可)

住所 _____

氏名 _____ 印

生年月日 _____

親権者

住所 _____

氏名 _____ 印

(本人との続柄 _____)

上記同意者本人の今回のけいれん重積に対する治療としてミダソラムを使用することについて、こ同意いたたきました。

説明年月日 平成 年 月 日

説明者 (自筆)

氏名 _____ 印

説 明 文 書 (案)

けいれん重積およびけいれん群発状態は速やかに適切な治療がおこなわれるべき救命状態です。諸外国ではロラセパムを筆頭薬にいくつかの治療ガイドラインが提案 実行されています。日本ではノアセパム静注療法を第一 選択とし、治療抵抗例には保険適応にはフェニトイン、フェノバルヒタール、ヘントバルヒタールなどが認められています。これらの薬剤では呼吸抑制や血圧低下をきたしやすく、嚴重な集中管理下に行くことか必要な場合かしばしばあります。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且つ有効性の維持できる薬剤か求められています。ミダノ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ます。残念ながら本邦ではミダノラムのけいれん発作に対する保険適応承認がないため、一般的にはその有用性にもかかわらず適応外使用として手探りて使用されています。このため厚生労働省では東京女子医大小児科教授大澤真木子を統括者として小児のけいれん重積に対するミダノラム投与の治療効果に関する臨床的研究班をつくり、より安全かつ有効な治療が行われるよう日本国内の痙攣重積治療指針を作成しようとしています。

1) 治療の目的と方法

日本国内におけるより安全な痙攣重積治療指針の確立のため、本研究班の定めた治療方針に基づき小児のけいれん重積および群発状態に対し ミダノラムの投与を行いその治療効果と安全性に関する検討を行い薬剤の選択基準、薬用量、有効性、副作用を検討します。本研究は小児てんかんあるいは小児救命医療を専門分野として診療している施設において全国的に行われている共同研究です。

2) 治療の任意性と撤回の自由

この治療研究にご参加いただくかは保護者の方の意思によるものであり強制するものではありません。この治療方針に参加しなくても 上に述べたこれまで保険適応となっている方法により副作用に充分注意しながら治療いたします。またミダノラムによる治療を開始した後も 中止を希望する場合は 保護者の意志によって中止をすることかできます。また中止することによる不利益を最小限にする方法については、中止をする際に受け持ち医より説明いたします。

3) 予想される患者の有益性および不利益

ミダノラムをけいれん重積の治療として使用する場合、諸外国のけいれん重積治療指針にあるように、けいれん重積状態を速やかに治癒、軽快させることか可能となります。しかし、他の抗けいれん剤も同様ですか予期せぬ副作用か生じる可能性かあります。また十分な効果を得られない場合か生ずる可能性かあります。それらの場合は受け持ち医の判断で投与を中止させていただきます。

4) 個人情報の保護

本治療によって得られたすべての情報については、全て嚴重に保管され、個人的な秘密事項は一切公表されません。研究結果の報告は目的の達成のためには必要ですか その際個人情報か公表されることはありません。

5) 倫理的事項

この研究は参加していただく方の人権と安全性、さらに倫理性、科学性に最大限の配慮をして計画されており、当病院に設置された倫理審査委員会でも内容か審議され承認されています。

平成 年 月 日提出

殿

申請者

ミタソラム投与計画

投与対象者 1 ヶ月以上 16 歳未満の小児で痙攣重積ないし放置すれば痙攣重積となることか予想される痙攣状態にあるもの、発作群発状態のもので、シアセパム静注の十分な効果のなかったもの。

投与方法 ミタソラム(トルミカム- 1A2ml 中 10mg)を5%ブドウ糖ないし生理的食塩水で5倍に薄め(1mg/ml)、0.15-0.3mg/kg をゆっくり静注ないし筋注する。効果があると判断された場合は0.1-0.5mg/kg/hr の速度で持続点滴静注する。

注意点 投与中は一般的な痙攣重積の治療法に准して適切な支持療法を行う。また、バイタルチェックを細かく行い呼吸心拍モニター、SpO2 モニターなどを装着するなど副作用の発生に注意する。

資料 3 小児のけいれん重積に対するリト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）

平成 年 月 日

申請者

代表者

申請所属長

- 1 小児のけいれん重積に対するリトカイン投与の治療効果に関する臨床的研究
- 2 研究等の概要（必要に応じ参考資料を添付すること。）

＜研究の意義・目的＞（研究の背景や倫理的側面も含めること）

2-1 目的

小児のけいれん重積および群発状態に対するリトカインの治療効果と安全性に関する検討が目的であり、薬剤の選択基準、薬用量、有効性の判定基準と副作用の評価について統一した治療管理基準を設け、多施設共同で前方視的研究を行う。

2-2 背景

けいれん重積症およびけいれん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、諸外国ではロラゼハムを筆頭薬にいくつかの治療ガイドラインが提案・実行されている。本邦にはロラゼハムはなく、シアゼパム静注療法を第一選択とし、治療抵抗例には保険適応上はフェニトイン、フェノハルピタール、ヘントハルピタールなどが認められている。一方でけいれん重積状態自身による生体の不安定状態に加えて、治療薬剤による呼吸、循環動態への影響も強く、特に上記のような第2選択薬では呼吸抑制や血圧低下をきたしやすく、厳重な集中管理下に行うことが必須とされている。そのため、治

療現場では身体に与える影響が少なく安全に使用でき且つ有効性の維持できる薬剤が求められている。リトカインは、即効性があり、意識レベルを低下させず、呼吸抑制がないなど、このような要求に応える薬剤として諸外国からその有用性が報告されている。しかしながら、本邦ではリトカインのけいれん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いて適応外使用として手探りて使用されているのかと推定される。そのため、多数症例における薬用量、有効性、安全性に関する情報が蓄積されず、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。結果的に本邦の小児には痙攣重積という中枢神経系の後遺症を最も残す危険性のある状態に対する治療が保証されていないのが現状である。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が行われる上で必要である。

<対象 象> (研究に必要な概略の対象人数等の数値を記すこと)

けいれん重積症、発作群発状態を示す小児で、シアゼハム静注の十分な効果のなかったもの。けいれん重積症は発作状態が30分間以上持続しているあるいは意識の回復が認められないまま発作を反復している状態と定義する。発作群発状態とは、意識の回復は認められるが発作を短時間に反復する状態と定義する。発作型、基礎疾患の有無、急性症候性か否かは問わないが血糖、電解質異常など全身代謝性障害が直接の原因である場合には対象としない。対象年齢は1ヶ月以上16歳未満とする。対象人数は研究上の意義からは多い方がよい。当施設での目標対象人数は約15名とする。

<実施計画> (研究期間を表記すること)

本研究はけいれん重積症という救急状態であるので、プラセボ対照、比較対照薬は置かず、単独オープン試験として行う。治療計画は患者の状態改善を優先する。研究実施期間は平成14年4月より2年間とする。

方法 上記対象症例に対して、別に定める治療管理基準に基づいて、一般状態の評価を行い、必要に応じて呼吸循環動態維持を含めた救命救急処置を行う。それと平行して、基礎疾患の有無、中枢神経感染症、代謝障害その他の急性疾患を検索し、発作重積症の誘因、基礎病態について評価し急性要因の治療を行う。発作重積症治療の第1選択薬はシアゼハムとする。上記治療に対して反応しない症例に対して、リトカインによる治療を施行する。治療に当たって、別に定める治療計画説明書を用いて、保護者等に

説明を行い、書面による了承を得ることとする。了承が得られない場合には速やかに一般的治療（フェニトイン、ベントバルビタールなど）を行う。薬用量、治療期間、治療有効の判断基準はあらかじめ設定したものを使用する。治療無効と判断された場合、ないし有効と一旦判断されたか急性期において再発した場合には速やかに適切な治療に移行する。結果の解析に当たって、各薬剤の治療効果、基礎疾患、急性症候性要因、年齢、既往の抗けいれん剤治療、発作型、治療開始までの発作持続時間、等の治療効果に関わる要因の分析、治療前、後の呼吸循環動態の変動、意識水準の変動、一般血液検査その他の薬剤治療の副作用に関する要因の分析を行う。これらの分析はあらかじめ定められた書式によって記載し、その結果を主任研究者が委嘱した統計解析の専門家によって行う。

投与方法 リトカイン(2%静注用キシロカイン 1A5ml 中 100mg)を5%ブドウ糖に溶解し、2mg/kgを緩徐(1~2分間で)に静注する。効果があると判断された場合は5%ブドウ糖で10mg/mlに希釈し、2-1mg/kg/hrの速度で持続点滴静注する。投与中は一般的な痙攣重積の治療法に準じて適切な支持療法を行う。

3 研究等の実施場所

〇〇〇〇〇〇〇〇〇 病院小児科外来および病棟

4. 実際に行っている倫理的配慮について

4-1 <研究等の対象とする個人の人権への対策>

(プライハシー確保の方途その他について具体的に記すこと。)

本研究はけいれん重積症という救急状態が対象であるので患者の状態改善を優先課題とする。ジアゼパムに高い有効性が認められていることを考慮し、第一選択としてジアゼパムの静注、注腸等を既知の方法で行い、リトカインは第二選択薬とする。本研究はその目的と方法および予想される有益性および危険性についてすべての情報を書面および口頭にて説明し、患者の保護者により同意を取得するが(患者には意識かない)、症例の状態を考慮しつつ速やかに行い保護者の判断に時間がかかる場合には適切な対処を行うために他の治療法を選択することもやむを得ないものとする。

本研究を進めるにあたり、守秘義務にしたがって患者及びその家族のプライハシーを守る。具体的には、得られたデータは中央化して実施責任者が管理する。患者の氏名や臨床データと今回の検索により得られたデ

一夕は分割して保管し、第3者にはわからないようにする。

4-2 <被験者に理解を求め同意を得る方法>

(下記の該当項目を○する)

被験者各人に(1 書面,2 口頭,3 両方*)で説明した後

- A* 各人の署名入りの同意書を保管する。
- B 各人の同意の署名が記された診療録を保管する。
- C 各人の同意の署名が記された調査票を保管する。

または、説明の具体的内容

(被験者に対する説明と同意書を添付すること)

具体的説明の内容

- 1 けいれん重積とその治療法について説明する。
- 2 リトカイン利用の目的、方法、及び期待される成果、限界について正確な情報を与える。
- 3 フライハンをやることを約束する。
- 4 被験者の情報は本来の目的以外に使用しないことを約束する。
- 5 本研究の関りに賛同しない場合でも、そのために不利益を被ることは無いことを説明する。
- 6 本研究によって明らかになったことについて、患者及びその家族から説明を求められた場合、判明した範囲内で説明する。(知りたくない権利も尊重する。)
- 7 以上の内容を説明した文書を配布する。

4-3 <被験者が未成年者の場合、成年者でも十分な判断力のない場合>

又は病名に対する配慮が必要な場合などにおける対処方法。

>

(下記の該当項目に○そして対処方法を記載してください)

- A* 未成年者
- B* 成年者でも十分な判断力のない場合
- C* 成年者で意識のない場合
- D 病名に対する配慮が必要な場合