

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15年度総括・分担研究報告書

Report of Research in 2003

平成16(2004)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, TWMU, 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	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	
主任研究者 大澤真木子 東京女子医科大学小児科学	

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：

日本における小児てんかん重積状態の年間発生率に関する検討：第1報	13
分担研究者 大塚 頌子 岡山大学大学院発達神経病態学	

A-2. 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討	16
分担研究者 高橋 孝雄 慶應義塾大学医学部小児科	

A-3. 臨床薬理学的評価に基づくけいれん重積・けいれん群発治療薬選択順位の検討	19
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	

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	29
(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	

B-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

B2-1 けいれん重積の臨床的要因によるミダゾラムの有効性の差	32
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	

B2-2 Theophylline関連痙攣に対する初期治療法	36
分担研究者 吉川 秀人 宮城県立こども病院神経科	

B2-3 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 (後方視的多施設共同研究)：

第1編 けいれん重積症に対する効果と治療上の課題	42
主任研究者 大澤真木子 東京女子医科大学小児科	
研究協力者 林 北見 東京女子医科大学小児科	

C. けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダゾラム静注、リドカイン静注の安全性について

C-1. けいれん重積治療中死亡例の検討：後方視的多施設共同研究のデータ解析	49
分担研究者 萩野谷和裕 東北大学大学院小児病態学分野	

C-2. 小児のけいれん重積/群発に対するミダゾラム長期投与における副作用調査	54
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	
研究協力者 有井 直人 順天堂大学医学部順天堂浦安病院小児科	

D. 新生児/未熟児におけるけいれん重積の治療

D-1. 未熟児と成熟脳におけるけいれん重積病態の差異に関する基礎的研究	61
分担研究者 山野 恒一 大阪市立大学大学院医学部研究科発達小児医学	
研究協力者 徳原 大介、横井俊明	
大阪市立大学大学院医学部研究科発達小児医学	

D-2.未熟児、新生児におけるけいれん重積治療の実態

D 2-1 未熟児、新生児におけるけいれん重積治療の実態 - 1

			アンケート調査方法と結果	64
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	山梨大学小児科		
研究協力者	金村 英秋、加賀 佳美	山梨大学医学部小児科学教室		

D 2-2 未熟児、新生児におけるけいれん重積治療の実態 - 2

			アンケート調査方法と結果	72
分担研究者	相原 正男	山梨大学小児科		
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、青柳 閣郎、下山 仁、中村幸介	山梨大学医学部小児科		

D 2-3 新生児痙攣とその薬物療法に関する後方視的研究

分担研究者	山内 秀雄	獨協医科大学小児科	86
研究協力者	河口 修子、今高 城治	獨協医科大学小児科	

E. 前方視的研究にむけて

E-1.小児のけいれん重積に対するmidazolam治療計画 - midazolamの体内動態検討案 -

分担研究者	三浦 寿男	北里大学名誉教授・重症心身障害児施設相模原療園	91
研究協力者	岩崎 俊之	北里大学医学部小児科	
研究協力者	木村 利美	北里大学病院薬剤部	

E-2.後方視的多施設共同研究のデータ解析

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)	97
-------	-------	------------------------	----

E-3.痙攣重積または群発の治療ガイドラインの検討と症例登録用紙の作成

(主にてんかん重積を中心に)

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科	99
-------	-------	----------------------	----

E-4.痙攣重積初発例の治療方針と治療経過記録方法

分担研究者	泉 達郎	大分大学医学部 脳・神経機能統御講座小児科	102
研究協力者	前田 知己、是松 聖悟、末延 聡一	大分大学医学部 脳・神経機能統御講座小児科	

E-5.痙攣重積症、発作頻発状態におけるミダゾラム静注の安全性と有用性：試験計画書

主任研究者	大澤真木子	東京女子医科大学小児科	105
研究協力者	林 北見、唐木 克二	東京女子医科大学小児科	

F.小児のけいれん重積症の診療ガイドラインの作成

分担研究者	山野 恒一	大阪市立大学大学院 発達小児医学	107
	浜野 晋一郎	埼玉県立小児医療センター神経科	
	吉川 秀人	宮城県立こども病院神経科	
	萩野谷和裕	東北大学大学院小児病態学分野	
	松倉 誠	熊本大学医学部小児発達学講座	
	皆川 公夫	北海道立小児総合保健センター 内科	
	須貝 研司	国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科	
研究協力者	林 北見	東京女子医科大学小児科	
主任研究者	大澤真木子	東京女子医科大学小児科	

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅳ.構成員名簿

I 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
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

てんかん重積症 (SE) 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。塩酸リドカイン (Lid)、ミダゾラム (MDL) はその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、本邦では同薬剤のけいれんに対する保険適応承認がない。昨年度多施設後方視的研究では、MDLの静注および持続静注療法を行った479発作機会のデータが収集可能であった。しかし、有効性は従来の文献に比し低値で、副作用の発現率も高かった。この差の要因解明が課題として残された。また、前方視的研究案を作成したが、痙攣重積が、生命の危険や神経学的後遺症を呈しうること、保険会社の協力が得られない事が問題となった。予後不良例や後方視的研究結果を踏まえ、前方視的研究を再検討することとした。本年度追加目的に、新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、治療の実態調査、および、前方視的研究計画のための、後方視的研究の予後不良例の分析、副作用の検討、さらに痙攣重積治療ガイドライン立案を設定した。SEにつき岡山市の救急診療担当病院にアンケート調査した。その結果2003年度1年間に36例が初発のSEを発症していた。岡山市での年間発生率は37.6/100,000人と算定され、本邦の15歳未満の年齢層では年間約6800人の新たなSEが発生していると推定される。文献的薬理学的検討では、MDLはけいれん抑制作用においてbarbituratesに若干劣るが、他項目はすべて他剤 (DZ、PHT、barbiturates) より優れているか同等であり、けいれん重積/群発の第一選択治療としてMDL静注が最適と結論された。後方視的共同研究の再検討によれば、MDLボラス静注では56.6%、持続静注では64.5%で発作抑制が得られた。原因別ではてんかん群と急性症候性群全体では差を認めなかったが、後者では有効性が脳炎脳症でやや低く、熱性痙攣で高かった。MDL使用量と効果は無関係で、使用開始時間が重積症発症から3時間を過ぎると有効性が低下し、有害事象の頻度は高くなり、持続静注量と有害事象の頻度に関連を認めた。呼吸障害9機会がMDLとの関連が推定された。治療中死亡例が10例あったが、MDLとの関連を認めなかった。有効性、有害事象は、治療開始が3時間以内であれば従来の報告と差がなく、MDLはけいれん発症早期に開始すれば有効性、有用性が高いと考えられた。2週間以上持続点滴静注例で臨床的症状および血液検査による副作用調査では、明らかな副作用を認めず、本剤の長期間使用による安全性が示唆された。有効血中濃度は、250~500ng/mlと推測され、適切な投与量は0.2~1.0mg/kg/hrと推定された。全身クリアランスは高値で、血中濃度/投与量比はlinear kineticを示唆したが、個人差は大きく、CYP3A4阻害効果のある薬の併用例では、MDL血中濃度の著明な上昇を認めた。前方視的研究では、この点を加味し判定したい。また、HPLCにより簡便で感度、精度の高いMDLの血中濃度測定法が確立され、この測定系を用いて、MDLの効果と体内動態を明らかにするプロトコル案を作成した。未熟児、新生児のけいれん重積の治療実態調査からはLid、MDLが全国的に数多く使用され、また高い有用性をもつことが判明した。因果関係ありの有害事象は投与中止により全例で改善した。実験的検討では、未熟脳ではSEによる脳損傷は少なく、早く止痙するほど脳損傷が少ないことが判明した。ガイドラインの項立て、分担は決定した。前方視的研究 試験計画書については、背景、目的、対象、患者の同意、試験方法、治療方法、調査項目、時期、エンドポイント、重篤な有害事象が発見した場合の処置以下14項目の内容を検討中である。

分担研究者

相原正男（山梨大学医学部小児科講師）、泉 達郎（大分医科大学医学部脳神経機能統御講座小児科教授）、大塚頌子（岡山大学大学院医歯学総合研究科 発達神経病態学 小児神経科助教授）、加藤郁子（東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第2講座助手）、金子堅一郎（順天堂大学医学部付属順天堂浦安病院小児科 教授）、須貝研司（国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科医長）、高橋孝雄（慶応義塾大学医学部小児科教授）、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）、浜野晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科医長）、松倉誠（熊本大学医学部小児発達学講師）、三浦寿男（北里大学名誉教授、社会福祉法人慈恵療育会相模原療育園施設長）、皆川公夫（北海道立小児総合保健センター内科部長）、山内秀雄（獨協医科大学小児科助教授）、山野恒一（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学教授）、山本 仁（聖マリアンナ医科大学小児科講師）、吉川秀人（宮城県立こども病院神経科部長）

A. 研究目的＝てんかん重積症(SE)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、諸外国ではロラゼパムを筆頭に、いくつかの治療ガイドラインが提案されている。本邦にはロラゼパムは無く、ジアゼパム(Dz) 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(PHT)、フェノバルビタール(PB)、ペントバルビタール(PTB)などが認められている。一方で、痙攣重積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、かつ、有効性の維持できる薬剤が求められている。塩酸リドカイン(Lid)、ミダゾラム(MDL)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。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。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。日本小児神経学会の薬事委員会では、小児の保険適応が正式には認められていない薬剤の中で、学会員が保健適応が認められる事が最も必要と感じ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。SEに対する治療薬としてのMDLと塩酸Lidは、その中で承認されるべき緊急性が最も高いと判断された。従って本研究班の目標は、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こと。そのために、MDLと塩酸Lidが良い薬剤である事が実証されれば、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様働きかける事である。この目標に向かって分担研究者が一丸となつての研究をすすめるという姿勢を貫いた。

昨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。MDLと塩酸Lid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、保険適応が認められている他の2次選択以降の薬剤よりも本剤が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が要求される前方視的研究に向けて計画を進めた。

昨年度の多施設後方視的研究では、生後1カ月

以上 16 歳未満の MDL の静注および持続静注療法を行った 479 発作機会のデータが集積された。MDL 群対象の原因はてんかん 276 機会、急性症候性 223 機で、過去には類をみない多数例が収集可能であった。しかし、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が問題として残された。

Lid 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。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 17% に認めた。腸炎に伴うけいれん発作の群発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こととなった。

倫理的検討を加えて、前方視的研究の第一案を作成したが、対象とする痙攣重積という病態が、生命の危険や神経学的後遺症を呈しうること、前方視的研究に際し、保険会社の協力が得られない事が問題となった。予後不良例や後方視的研究結果を踏まえ、どのような研究計画で前方視的研究を進めるか検討することとなった。

本年度の追加目的としては、新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、新生児/未熟児の痙攣重積治療の実態を探る事、前方視的研究計画のために、後方視的研究の予後不良例の分析、副作用の検討をする事、さらに痙攣重積治療ガイドラインの立案をすることとした。

B. 研究方法=準備会を含めて班員会議を 2 回、小グループ会議、mail 会議を適宜開催した。班員に、けいれん重積の疫学、原因、病態に対する文献展望、けいれん重積/群発に対する治療薬の検討、MDL の薬理的検討、原因別の治療効果の検討、新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、新生児/未熟児のけいれん重積治療の実態、今後前方視的研究を進めるにあたっての申請書類の作成、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、新生児/未熟児の後方視的研究のためのデータを集めるべく、

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。また前方視的検討のための討論を重ねた。

C 結果

I 総論

1. 疫学調査：日本における小児てんかん重積状態の年間発生率に関する検討

大塚班員は、昨年の世界の疫学調査の文献展望に続き、我が国の小児のてんかん重積状態 (SE) の年間発生率を算定するため、岡山市における 2003 年 1 年間の初発の SE について救急患者を診療する病院にアンケート調査した。その結果 2003 年度 1 年間に 36 例が初発の SE を発症していた。人口動態調査では岡山市在住の 15 歳未満の小児は 95,891 人であり、年間発生率は 37.6/100,000 人と算定された。この値は欧米の報告 (小児の新たな SE の年間発生率は 24.1-約 40 人/100,000) の範囲内であるが、米国の白人を中心とした調査結果 (ロチェスターの報告) より高率であった。

また、1 歳未満が 21.7%、2 歳未満が 47.8% を占めていた。性別は男児 26 例、女児 10 例で、男児優位であった。米国のどの研究でも小児期に発生する 1 つのピークがあり、特に 1 歳未満で高率に発生する^{1,2)}。急性痙攣が 23 例、てんかんが 13 例であり、急性痙攣が全体の 63.9% を占めていた。

急性痙攣のうち大半は発熱に伴う SE であった。我が国では熱性痙攣の発症率が欧米のデータより高率であり、SE の発生率が高いことも人種差によるものかもしれない。本邦の 15 歳未満の小児人口を 1800 万人とすると、この年齢層では年間約 6800 人の新たな SE が発生していると推定される。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 は重要で、適切な治療ガイドラインの策定が急務であると報告した。

2. 病態生理に関する文献的検討

けいれん重積はグルタミン酸等による興奮性の神経伝達の亢進、または γ -n-aminobutyric acid (GABA) を介した神経伝達の減少とそれによって

生じる神経回路の脱抑制が関与していると考えられる。脱抑制が起こるには、GABAの産生、放出の減少、分解の促進などシナプス前における現象、またGABA受容体の量（減少）、質（受容体の構造や細胞内での分布）の変化等が考えられる。高橋班員は、昨年引き続き、病態の文献展望を中心に報告した。ベンゾジアゼピンの作用機序はGABA_A受容体を介するが、けいれん重積中にベンゾジアゼピンに対する耐性が起こる事はヒトおよび実験動物で観察されている。脳の発達におけるGABA_A受容体の変化、けいれん重積によるGABA_A受容体の変化など、GABA_A受容体に関する最近の基礎研究のデータを調査し、マウスおよびラットではGABA_A受容体は、胎生期から発現し、成熟した中枢神経系の抑制性に働くが、生後1週間はGABA_A受容体は興奮性に働く。また、GABA_A受容体のサブユニット構成も発達中に変化し、Dzなどのベンゾジアゼピン感受性が增大する事に注目した。てんかん重積の治療指針作成の理論的根拠とする事ができる。

3 臨床薬理学的評価に基づく治療薬選択順位の検討

皆川班員は昨年、MDL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、速効性があり、希釈し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MDL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。本年は、小児のけいれん重積およびけいれん群発に対して用いられている主要治療薬剤（Dz, PHT, MDL, Lid, barbiturates）の臨床薬理学的特性を分析し、各薬剤につき速効性、けいれん抑制作用、効果持続性、安全性の4項目に関し文献等を参考に優劣の順位づけ（A, B, C）を行った。さらに、この4項目の順位を参考にけいれん重積治療薬およびけいれん群発治療薬に求められる薬理学的特性に基づき治療薬剤の選択順位を検討した。従来から第一次治療にはDz, PHTが使われているが、PHTは速効性に劣り、Dzは効果持続時間が短く反復投与する場合もあり、第一次治療の有効性の判定に30分以上要することもあるなど問題点が

多い。これに対し、MDLはけいれん抑制作用においてbarbituratesに若干劣るが、他項目はすべて他剤より優れているか同等であり、けいれん重積およびけいれん群発の第一選択治療としてはMDL静注（1回量静注、持続静注）が最適であると考えたと提言した。

II 各論

1. MDL治療の薬理学的検討

松倉班員は、昨年、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、PHT代謝を促進するので、PHT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。本年度は、痙攣重積患者におけるMDL使用時のMDL血中濃度を測定し、臨床効果と血中濃度との関係、又、併用薬との相互作用の検討も行った。その結果、MDLの有効血中濃度を250~500ng/mlとした場合には適切な投与量として0.2~1.0mg/kg/hrと考えられ、又、全身クリアランスはこれまで報告されていたものより高値をとっていた。血中濃度/投与量比はlinear kineticを示唆していたが、症例間の個人差は大きかったと報告した。また、CYP3A4阻害効果のある併用薬（抗真菌剤フコナゾールと免疫抑制剤シクロスポリン）を用いていた患者ではMDL血中濃度の著明な上昇（それぞれ3000ng/mlと1800ng/ml）が見られたと報告した。

2. MDL静注の有用性について

1) 臨床的要因によるMDLの有効性の差

昨年、林班員、浜野班員は、MDL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の問題点を整理した。本年度浜野班員はMDLが、けいれん重積の中で、どのようなタイプにおいて有効性が高いかを知るため、原因疾患、発症年齢等の臨床的要因による有効性の違いについて自施設の例で検討した。けいれん重積を主訴として入院しMDLが投与された62機会（45症例）を対象として後方視的に検討した。調査項目は原因疾患、投与量、副作用、および原因疾

患がてんかんの場合はてんかん症候群分類、重積前の発作頻度、内服抗てんかん薬、投与時年齢、重積誘因、重積発作型とした。原因疾患はてんかん 43 機会とそれ以外の機会関連性発作 19 機会に 2 分でき、機会関連性発作はさらに熱性けいれん 7 機会と急性脳症・脳炎 12 機会に分類できた。その結果、原因疾患別の有効率は急性脳症・脳炎では 60.0%、てんかんでは 75.7%で熱性けいれんにおいては 83.3%だったが統計学的な有意差を認めなかった。さらにてんかんにおいて、てんかん症候群分類、重積前の発作頻度、内服抗てんかん薬、投与時年齢、重積誘因、重積発作型で 2 分し有効率を比較したが、これらの要因で有意な有効性の差は認められなかった。熱性けいれん、急性脳症・脳炎の群の症例数が少ないことが統計学的検討で有意差を認めない要因の可能性もあり、今後さらに多数例の検討が必要と思われたと報告した。

2) Theophylline 関連痙攣に対する初期治療法

吉川班員は、昨年 Dz の有効性が低いとされる theophylline 関連痙攣の文献展望を行った。今年度は、1991 年から 2002 年までに痙攣を主訴に新潟市民病院小児科に入院した 833 例の中で theophylline 関連痙攣 54 例と、theophylline 非関連痙攣 779 例の初期治療効果を比較検討した。Theophylline 関連痙攣で、痙攣が自然に停止した症例は 18 例、治療を要した症例は 36 例(66.7%)であった。Dz を使用した症例は 34 例で 47.0%で停止した。MDL は 11 例で使用し 72.7%で有効であった。Barbiturate 療法を要した症例は 5.5%、人工呼吸器管理を要したのは 27.8%であった。これらを theophylline 非関連痙攣 779 例のデータを比較すると、治療を要した症例、Dz では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。MDL で痙攣が停止した症例、Barbiturate 療法を要した症例では、有意差を認めなかった。theophylline 関連痙攣では Dz の有効性は低かったが、MDL では有意差を認めなかった。文献報告例、動物実験データからも diazepam の有効性が低いことが推定された。MDL 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。

3) けいれん重積症に対する効果と治療上の課題 (後方視的多施設共同研究)

大澤、林は、けいれん重積症に対する安全かつ有効なガイドラインを確立する目的で、班員全体の仕事として、MDL のけいれん重積状態における有用性を検討するために、全国 16 施設およびその関連医療機関において後方視的多施設共同研究を行った。昨年、その 499 発作機会のデータを集めた。その有効性は、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。この差異が母集団の規模の違いによるのか、他要因によるのか解明が必要であった。本年は、その中から発作が連続している「連続型」、あるいは発作間に意識の回復しない「群発型」の「重積症」とされた 358 発作機会について分析を行った。生後 1 ヶ月以上、16 歳未満の、入院の上 MDL 静注療法を行った 358 治療機会を研究対象とした。治療時の平均年齢は 48.6±46.5 ヶ月であった。原因はてんかん 195 機会、急性症候性 163 機会であり、脳炎脳症が 88 機会であった。MDL 使用量はボーラス静注で 0.25±0.21mg/kg、持続静注は 0.26±0.25mg/kg/hr、持続静注期間は 108.6±175.5hr であった。ボーラス静注の効果は 286 機会の内 162 機会(56.6%)であった。持続静注を行い、最終的には 231 機会(64.5%)で発作抑制が得られた。原因別では脳炎脳症でやや有効性が低かったが、てんかん群と急性症候性群とで差を認めなかった。MDL 使用量と効果とに関連はなかった。MDL 治療開始時間が重積症発症から 3 時間を越えると有効性が低下し、特にてんかん群でその傾向は明らかであった。有害事象として MDL との関連が推定されたのは呼吸障害 9 機会であったが、脳炎脳症を中心に、治療中に気管内挿管、呼吸管理を 71 機会に要した。MDL 治療開始が 3 時間を越える場合に有害事象の頻度は高くなり、持続静注量と有害事象の頻度に関連を認めた。治療中に 10 例の死亡例があったが、MDL に関連した死亡例は認めなかった。従来の報告と比較して発作抑制効果はやや低かったが、治療開始が 3 時間以内であれば従来の報告との差を認

めなかった。有害事象も報告の範囲であった。MDL はけいれん発症早期に治療を開始すれば有効性は、有用性の高い治療選択してあると考えられた。

3 けいれん重積症、発作頻発状態における MDL 静注、Lid 静注の安全性について

1) けいれん重積治療中死亡例の検討：後方視的多施設共同研究のデータ解析

萩野谷班員は、けいれん重積に対する MDL・Lid の使用例の全国調査にて判明した 20 例の死亡例に対し、その薬剤との因果関係を中心とした詳細な二次アンケートを実施した。その結果、20 例中、急性脳症（脳炎/脳症例も含む）は 13 例（65%）であった。また、20 例中、MDL 使用は 12 例、Lid 使用は 8 例だった。MDL 使用は 12 例中急性脳症が 10 例と大多数（83%：うちインフルエンザ脳症は 3 例）をしめた。脳症以外では神経芽細胞腫の治療中に脳内出血のためけいれん重積となった症例、溺水後の蘇生中に重積となった症例が含まれた。両剤使用と患者死亡との因果関係は全例において無しと回答された。両剤はけいれん重積患者の死亡には関連性が無く、その有用性からけいれん重積に対する治療法として有用な薬剤と考えられたと報告した。

2) MDL 長期投与における副作用調査

金子班員は、MDL 投与の副作用・安全性について、本剤を標準的使用量で 2 週間以上持続点滴静注した 6 例・9 機会につき臨床的症状および血液検査による副作用調査を行った。その結果、症状および肝・腎機能を含めた検査のいずれにも明らかな副作用を認めず、本剤の長期間使用による安全性が示唆された。と報告した。

3 新生児/未熟児における治療

1) 未熟児と成熟脳における病態の差異に関する基礎的研究

山野班員は、成人と乳幼児のけいれん重積では病態が異なる事が推測されたため、成熟脳と幼若脳に及ぼす障害の差異について基礎的に検討した。生後 3 週目までにカイニン酸でけいれん重積を起こした幼若ラットでは海馬の錐体細胞死は認めなかったが、生後 4 週以降に同様のけいれん重積を

起こしたラット海馬では CA1、CA3 の錐体細胞死を認めた。成熟ラットでけいれん重積の持続時間と海馬の錐体神経細胞死の関連をみると、30 分以内で止癒した海馬では錐体細胞死はみられなかった。以上の結果より、未熟脳ではけいれん重積による脳損傷は少なく、早く止癒するほど脳損傷が少ないことが判明したと報告した。

2) 未熟児、新生児における治療の実態

山本班員と相原班員は、未熟児、新生児の調査を行うプロジェクトチームを作り、全国の未熟児、新生児を扱う主要 126 施設にけいれん重積の実態および治療について一次アンケート調査を行い、さらに班員関連の 9 施設 65 症例に二次調査を行った。

原因となった急性疾患は、低酸素性虚血性脳症、脳室内出血、髄膜炎などが多かった。発作型診断は微細発作、全身性强直発作が多く、重積型診断は頻発、群発、連続の順に多かった。けいれんに対する治療は第一選択として PB、Dz、PHT の順に多く、第二選択薬以降として MDL、Lid、PTB が使用されていたが、MDL を第一選択薬として使用している場合も少なからず認められた。MDL、Lid が未熟児、新生児のけいれん重積の治療として全国的に数多く使用され、また高い有用性（MDL；72.2%、Lid；93.7%）をもつことが明らかとなった。有害事象のうち因果関係ありとしたものは、MDL で 4 例（7.3%）、Lid で 1 例（6.3%）であり、投与中止により全例で症状の改善を認めた。さらに症例を蓄積することにより、エビデンスに基づいた発作型や原因疾患に特異的な治療法を確立させることが望まれると報告した。

2) 新生児痙攣の薬物療法に関する後方視的研究

山内班員は、所属施設における新生児痙攣の治療、さらにそれらの病因・病態に関する後方視的検討を行った。1996 年 1 月から 2003 年 6 月までに獨協医科大学新生児病棟に入院した新生児 2,174 名のうち 39 名（1.8%）に新生児痙攣を認めた。新生児痙攣の発生率は超早産児と満期産・過期産児の 2 つのピークを認めた。1 分後 Apgar スコアでは 7 点以下の仮死児 82% であった。一方 5 分後の Apgar スコアでは 8 点以上が 34% であった。痙攣は 60% の新生児は生後 24 時間以内に発症した。新生児痙攣の直接的原因は半数以上

が低酸素性虚血性脳障害ないし脳室内出血であった。痙攣治療については新生児痙攣 39 例のうち MDL 使用総数例は 22 例であり、急速静注 16 例 69%の児では痙攣の減少ないし消失がみられた。持続静注 21 例その 76%の児で痙攣の減少ないし消失がみられた。Lid は 6 例に投与され 2 例が有効であり、うち 1 例は痙攣が消失した。PTB は 11 例に投与され 1 例を除き全例痙攣の消失を認めた。持続静注では、痙攣は全例で消失した。今回の研究から MDL が新生児痙攣においてきわめて有用な薬剤であり、新生児痙攣に対する静注薬として第一選択薬になりうると考えられる。Lid は MDL ほど有用ではないが副作用は少なく MDL が無効の場合、次に選択すべき静注薬剤として試みてよい薬剤であると考えられる。PTB は人工換気下で使用すれば極めて有用な薬剤であり、他剤が無効の場合速やかに使用すべきと考えられたと報告した。

III 前方視的研究にむけて

1 MDL 治療計画 —MDL の体内動態検案—

小児のけいれん重積に対する MDL の効果と安全性を確立するためには、体内動態を明らかにする必要がある。三浦班員は、昨年、HPLC により簡便で感度、精度の高い MDL 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。本年は、この測定系を用いて、MDL 静注後、同氏の施設単独で定時的に採血し、あるいは多施設共同で population pharmacokinetics の手法を用い数点で採血して、血中濃度を測定し、MDL の効果と体内動態を明らかにするプロトコル案を作成した。

2 後方視的多施設共同研究のデータ解析

加藤班員は、MDL の後方視的カルテ調査の結果につき分散分析、多重比較、多変量解析などの手法を用いて解析を行うためのデータ集計、データ散布図検討、2 群間の比較をおこない、今後の前方視的研究の調査形態、内容について検討中である。

3 治療ガイドラインの検討と症例登録用紙の作成

須貝班員は、昨年度作成した痙攣重積治療のガイドライン案の妥当性を検討した。過去 11 年間の痙攣性てんかん重積 77 例 249 機会を検討し、有効性、速効性、安全性、保険適用の面を総合して、

この痙攣重積治療のガイドラインの妥当性を確認した。また、この検討から、てんかん重積を主とした症例登録用紙を作成した。

泉班員は、昨年は、乳児ミオクロニー症候群のけいれん重積治療を検討したが、本年は、痙攣重積初発例の治療と治療経過記録方法を提案した。

4 MDL 静注の安全性と有用性:試験計画書

昨年度、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。試験計画書は、大澤、林が中心になり、背景、目的、対象、患者の同意、試験方法、治療方法、調査項目、時期、エンドポイント、重篤な有害事象が発見した場合の処置、以下 14 項目の内容を検討中である。

IV 小児のけいれん重積症の診療ガイドラインの作成

てんかん重積症(SE)の頻度は大人よりは、小児に多い。また SE の基礎疾患として低年齢層では急性発熱性感染症に続く脳炎・脳症が、幼児以降の小児では難治てんかんが多いとされている。前者はわが国では欧米に比し、頻度が高いことが指摘されている。

山野班員が中心となり、本邦における「小児の痙攣重積に対する治療法」を改善し、国民の医療レベルを上げることを目的とし、一般小児科医が診療の場で SE の診断と治療を行うのに有用な、エビデンスに基づいた小児のけいれん重積症の診療ガイドライン作成を目的として班全体として、研究を進めている。山野班員は、下記の内容を予定し、班員の分担を決定した。

小児のけいれん重積症の診療ガイドライン

I. はじめに

1. ガイドラインの目的
2. 小児のけいれん重積症の背景

II. 小児のけいれん重積症の診断

1. 定義
2. 病歴からの診断
3. 検査からの診断

III. 小児けいれん重積とその基礎疾患に対する治

療

—止痙剤と基礎疾患に対する治療—

1. てんかん重積(SME, PMEについても)
2. インフルエンザ脳炎・脳症
3. テオフィリン脳症
4. 特異な脳炎・脳症 (福山—栗屋)
5. ウイルス脳炎
6. HHE
7. hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome (HSES)
8. mitochondrial cytopathy
9. 代謝疾患 (有機酸代謝異常、etc)、など

IV. 小児けいれん重積症の再発の予防法

V. Abstract forms for references

VI. 付録

けいれん重積に対する各種抗けいれん剤
選択についての文献的考察

D 考案：

てんかん重積(SE)は、乳幼児を突然襲う病態である。岡山の調査から、本邦の15歳未満の人口を1800万人とすると、この年齢層では年間約6800人の新たなSEが発生していると推定された。小児救急診療における最重要病態である。

文献的には、MDLはけいれん抑制作用においてbarbituratesに若干劣るが、他項目はすべて他剤(Dz, PHT, barbiturates)より優れているか同等であり、けいれん重積およびけいれん群発の第一選択治療としてはMDL静注(1回量静注, 持続静注)が最適であると考えられる。

さらに、文献的には、痙攣重積に対するMDLの有効率は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。また、筋肉注射、頬粘膜及び鼻投与でのMDLの有効性も報告されており血管確保が困難な小児救急診療、在宅医療におけるその有用性は高いと推測される。

後方視的共同研究の再検討によれば、MDL ボーラ

ス静注の効果は56.6%、持続静注では64.5%で発作抑制が得られた。原因別ではてんかん群と急性症候性群全体では差を認めなかったが、後者の中では有効性が脳炎脳症でやや低く、熱性痙攣で高かった。MDL使用量と効果とに関連はなく、MDL治療開始時間が重積症発症から3時間を越えると有効性が低下し、有害事象の頻度は高くなり、持続静注量と有害事象の頻度に関連を認めた。有害事象としてMDLとの関連が推定されたのは呼吸障害9機会であった。治療中に10例の死亡例があったが、MDLに関連した例は認めなかった。有効性、有害事象は、治療開始が3時間以内であれば従来の報告との差を認めなかった。MDLはけいれん発症早期に開始すれば有効性は高く総合的に評価してけいれん重積症に対して有用性の高い治療選択であると考えられた。

未熟児、新生児のけいれん重積の治療実態調査からはLid, MDLが全国的に数多く使用され、また高い有用性(MDL; 72.2%、Lid; 93.7%)をもつことが明らかとなった。有害事象のうち因果関係ありとしたものは、MDLで4例(7.3%)、Lidで1例(6.3%)であり、投与中止により全例で症状の改善を認めた。

MDLの有効血中濃度は、250~500ng/ml推測され、適切な投与量として0.2~1.0mg/kg/hrと考えられた。又、全身クリアランスは高値で、血中濃度/投与量比はlinear kineticを示唆していたが、症例間の個人差は大きかった。また、CYP3A4阻害効果のある併用薬使用例では、MDL血中濃度の著明な上昇があるといわれており、前方視的研究では、この点も加味して効果有害事象を判定したい。

本研究の本来の目的はMDL、Lidの新規適応取得である。いずれの薬剤ともに、成書には記載があるが、けいれん重積治療に適応をとっている国がなく、日本での適応取得を申請するには有効性、安全性に関する質の高い研究が必要である。過去の文献では「Dz、PHT、PB無効の症例」に対する前方視的症例研究が1編、後方視的症例研究が5編、「Dz無効例」に対してさらにDzとの無作為比較が1編ある。それ

に新たな知見を加えなくてはならないが、どのようなデザインを選択すべきかが問題となっている。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Ⅰ選択薬であるDz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Lid、MDL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予定としてきた。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。第二選択薬として塩酸Lid、MDL以外で過去に治療された例のデータを集積し予後と比較検討することで、客観性を確立したい方針できた。しかし、昨年度のデータに分析を加え、薬理学的特性、後方視的研究成果から有効性、安全性を報告したところ、評価委員会において、「対照試験でないのも意味がない」との指摘をうけた。「我が子を治療する」立場、「子供の代理人としての小児科医」の立場に立ち、この倫理的問題をどのようにクリアーするか大きな課題である。

ここで、前方視的研究の方法を再考すると、

1. MDL 単独での前方視的オープン試験を Dz 静注無効例に対して、第2選択として行う。

2. 現在適応のある対照薬との無作為比較試験：効果発現の速効性と持続性を MDL と同等に設定するためには 2-1 「Dz 静注+フェニトイン静注」 2-2 「ペントバルビタール静注+持続静注」との比較となる。

3. 現在適応のある薬剤によるすべての治療（実際には2-1と2-2）で無効果であった症例でMDLの有用性を検討する。が考えられる。

基本的には、MDLの有効性、安全性が明確でないため（製薬会社から申請されていないので、厚生労働省からも認められていないから）治験をするので、2.か3.の選択が当然と考えられる。しかし、実際にこの選択の可能性については以下のような問題がある。

2.については、選択肢の問題として、効果は期待できるが、2-1では血管炎、血管痛などの侵襲性、2-2では挿管呼吸管理などの集中管理

の必要性、がMDLと比較して患者に不利益になると、少なくとも経験のある小児科医は考えており、無作為対照試験とするには倫理的問題があると懸念する。2-1はPHTの追加目的は重積症抑制後の再発予防のためであるため、予防的使用期間によっては、患者が覚醒している状態で追加静注を行う必要も出てくる。その際静注時の血管痛が問題となる。

2-2では添付文書からはMDLも呼吸循環管理の準備の上で使用すべき薬剤であるので、差がないとも言えるが、実際には後方視的研究結果からも、MDLはそのような必要がなく使用できている実態がある。

更に、保護者からインフォームドコンセント(IC)を得ることが可能か否かが問題となる。けいれんが抑制されていない状態で、「無作為対照試験」の説明をし、「どちらが選択されるか不明だが了承してほしい」と依頼するので、かなりの困難が予測される。以上の理由からも、早急に止める必要のある状態で、最小限の時間のロスしか許されない時に依頼する立場の医師がこの計画自体を受け入れ難いと予想される。また、MDLの使いやすさと他剤の使いにくさから、無作為対照試験の意義自体に賛成が得られない可能性があり、さらに保護者にこのような依頼をする心理的負担が大きいこと。など、現場の医師が受け入れられ難いことが問題である。

3.については、最もICもとりやすく、医師の立場からは実施し易いが、1.と比較して症例数が激減すると推測される。また、対象が重症例のみになるため、MDLの効果が低下し、安全性判定も難しくなるおそれがある。また、後方視的研究でMDLの有効性が評価されたのに、その結果が活かされない。

以上1.を選択するのが実際的と考えるが、Dzで止まらなかったのがMDLで止まったとしても、証拠のレベルとしては低い。対照をとる1方法としては「かかりつけの、しばしば重積症を起こす方に、あらかじめ説明しておく」ことで、2.を選択可能である。ただしこの際、患者の偏りが強

すぎ、データの意味に疑問がもたれる可能性もある。3. では過去の報告から進んでいないこととなる。どのようなデザインなら申請により近づけるか、どのようなデザインでは過去の報告と同じで意味を持たないか。どの考え方でも、保護者からICをとることはそれぞれ困難があり、「今年、このデザインで研究をしなくてはいけない」ことを研究協力者に理解してもらえるかが、課題である。

E 結論=けいれん重積は、乳幼児を突然襲う病態であり、ミダゾラムは、未熟児/新生児を含め有用な薬剤として期待できることが判明した。さらに検討を重ね証拠を確立したい。

F 健康危険情報=本研究班の研究課程で明らかになった事としては、ミダゾラムに、CYP3A4 阻害効果のある薬剤（抗真菌剤フコナゾールと免疫抑制剤

シクロスポリン）を併用した患者で、ミダゾラム（MDL）血中濃度の著明な上昇（それぞれ3000ng/mlと1800ng/ml）が見られた（松倉班員）。CYP3A4阻害効果のある薬剤を併用時には、ミダゾラム血中濃度の著明な上昇が起こりうるので注意が必要である。

文献から明らかになった事として、ミダゾラムは酸素飽和度の低下を招くことがあり得る。さらに、長期に連用した後の減量時に不穏などの精神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。

ミダゾラムは麻薬と併用することにより、無呼吸の発生リスクが高まると報告されている。一方、リドカインでは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（相原班員）。

G. 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

2. 学会発表

- 1) 皆川公夫. ミダゾラム, リドカインの薬理的総括. 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 年度班会議研究報告会. 2003. 1. 10 東京
- 2) 佐久間友子, 新飯田裕一, 石井 玲, 菊地成佳, 乙井秀人, 渡邊年秀, 皆川公夫, 斎藤哲哉, 越智さと子, 高橋義男, 舘 延忠, 藤川知子, 寺江 聡. 最初難治性痙攣発作が群発し, その後も高 CK 血症が持続した水頭症及び脊髄髄膜瘤の一例
日本小児科学会北海道地方会第 54 回ブロック大会. 2003. 9. 14 札幌
- 3) 渡邊年秀, 皆川公夫, 長谷川 淳.
特異な脳炎・脳症後てんかんの一群 (AERRPS: acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures) の 3 例の急性期以後の臨床経過に関する検討. 第 55 回北海道てんかん懇話会. 2003. 10. 25 札幌
- 4) 皆川公夫, 渡邊年秀. 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する 8 年間のミダゾラム静注治療成績の検討. 第 37 回日本てんかん学会. 2003. 10. 30-31 仙台
- 5) 渡邊年秀, 皆川公夫. 在宅人工呼吸管理下重症児の難治性てんかん発作群発に対するミダゾラム経鼻投与の試み. 日本小児科学会北海道地方会第 258 回例会. 2003. 11. 30 札幌
- 6) 皆川公夫. 薬物動態からみたけいれん重積およびけいれん群発に対するガイドライン案. 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 15 年度第 2 回班会議研究報告会. 2003. 1. 10 東京
- 7) 杉山延喜, 他. 痙攣に対するリドカイン静注および点滴静注の有効性の検討. 第 45 回日本小児神経学会, アクロス福岡, 福岡, 2003 年 5 月 22 日 (抄録掲載雑誌: 脳と発達 2003;35 (総会号): S229)
- 8) . 阿部裕樹, 吉川秀人, 上原由美子, 阿部時也. テオフィリン関連痙攣の検討 - 初期治療を中心に - 第 42 回新潟アレルギー研究会 2003. 5. 31. 新潟
- 9) 吉川秀人, 山崎佐和子. 痙攣を主訴に入院した小児の初期治療法の検討. 第 37 回日本てんかん学会 2003. 10. 30-31 仙台
- 10) 福与なおみ, 萩野谷和裕, 富樫薫, 横山浩之, 高柳勝, 田中総一郎, 戸田達史, 飯沼一宇, 精神発達遅滞を認めない福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) の 1 例 2003 第 45 回日本小児神経学会総会
- 11) 横山浩之, 廣瀬三恵子, 奈良知恵子, 宗形光敏, 萩野谷和裕, 飯沼一宇, ADHD 新規診断患児における CDI の検討 2003 第 45 回日本小児神経学会総会
- 12) 萩野谷和裕, 代 紅梅, 飯沼一宇, 筋ジストロフィーにおける活性化線維芽細胞の役割について 2003 第 106 回日本小児科学会学術集会
- 13) 萩野谷和裕, NIRS による小児てんかんの発作時脳血流変化 2003 第 37 回日本てんかん学会 シンポジウム I
- 14) 萩野谷和裕, 孫桂蓮, 飯沼一宇, 筋ジストロフィーにおける connective tissue growth factor の役割について 2003 第 45 回日本小児神経学会総会
- 15) 石飛真美子, 福与なおみ, 廣瀬三恵子, 北村太郎, 富樫紀子, 奈良智恵子, 宗形光敏, 横山浩之, 萩野谷和裕, 飯沼一宇, 免疫抑制剤により白質脳症をきたした小児 3 例, 2003 第 45 回日本小児神経学会総会
- 16) 岩崎俊之, 三浦寿男, 砂押 渉, ら. けいれん重積に対する midazolam の血中濃度測定に

関する検討（予報）—測定法を中心に— 第20
回日本TDM学会 2003；横浜。

- 17) 泉 達郎. 熱性けいれんの臨床：鑑別診断と
予後. 第26回日本医学会、教育講演
2003. 4. 4-6 福岡市

**H. 知的財産権の出願・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 |

II 分担研究報告

A 総論

分担研究報告書

日本における小児てんかん重積状態の年間発生率に関する検討：第1報

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:我が国の小児のてんかん重積状態(SE)の年間発生率を算定するため、岡山市における2003年1年間の初発のSEについて救急患者を診療する病院にアンケートを依頼し調査した。その結果2003年度1年間に36例が初発のSEを発症していた。人口動態調査では岡山市在住の15歳未満の小児は95,891人であり、年間発生率は37.6/100,000人と算定された。この値は欧米の報告の範囲内であるが、アメリカ合衆国の白人を中心とした調査結果より高率であった。

A. 研究目的

小児のてんかん重積状態(SE)に関する疫学調査は乏しく、日本ではいまだ報告がない。そこで、岡山市におけるてんかん重積状態の年間発生率を検討する。

B. 研究方法

岡山市の小児救急患者を診療する医療機関を対象に2003年度1年間に受診したSE患者の実態調査を行った。まず、事前に該当する各医療機関に協力を依頼した。また正確な患者把握が可能かどうかも問い合わせ、すべての医療機関から可能であるとの回答をえた。調査はアンケート形式で行い、2004年1月末を期限として回答を依頼した。

対象とした医療機関は岡山市で救急患者の診療を行っている以下の病院である。岡山大学附属病院、岡山赤十字病院、国立病院岡山医療センター、川崎医科大学付属川崎病院、岡山市民病院、岡山労災病院、岡山済生会病院、岡山協立病院、岡村一心堂病院、セントラル・シティ一病院である。これらの病院は岡山市の救急医療体制下で1次救急および2次救急を担当している。

調査項目は以下の条件のもとに(2)項に示す項目に回答を求めた。

(1) 対象患者の条件

- 1) 2003年1月1日から12月31日までに受診した患者。
- 2) SEで受診した時に年齢が15歳未満。
- 3) その時の住所が岡山市。

4) 急性痙攣（熱性痙攣を含む）とてんかんなどの慢性疾患。

5) 痙攣以外に非痙攣性てんかん重積状態（意識混濁を主症状とした発作）を含む。

6) 持続時間は30分以上続くものとする。

(2) 調査項目

- 1) 生年月日
- 2) 受診年月日
- 3) 性別
- 4) 原因（急性痙攣かてんかんか）
- 5) そのSEが初発のSEか否か。

C. 研究結果

(1) アンケートの回答

すべての施設から回答をえた。SEを経験した医療機関は岡山赤十字病院と岡山済生会病院（各13例）、岡山大学附属病院（9例）、国立病院岡山医療センターと川崎医科大学付属川崎病院（各2例）、岡山市民病院（1例）であった。報告されたSE患者は合計40例であった。これらの症例の生年月日、性別を比較検討したが、同一症例の重複は認められなかった。これら40例のSEが初発のSEかどうかを検討したところ、36例で初発のSEであった。以下初発のSEを示した36例について検討した結果を示す。

(2) 小児のSEの発生頻度

2003年12月31日現在の岡山市の人口は629,587人であり、そのうちの15歳未満の小児人口は95,891人（男女比:1.05）であった。そこで、岡山市の15歳未満の小児の初発のSEの2003年度における年間発生率は100,000人あた

り 37.6 人と算定された。

(3) SE の特徴

1) 発症年齢と性差

発症年齢は生後 2 カ月から 13 歳 9 カ月に亘り、1 歳未満 7 例、1 歳から 2 歳未満 6 例、2 歳から 3 歳未満 2 例、3 歳から 4 歳未満 3 例、4 歳から 5 歳未満 4 例、5 歳から 6 歳未満 2 例、6 歳から 7 歳未満 4 例、7 歳から 8 歳未満 4 例、10 歳以上 4 例であった。1 歳未満が 21.7%、2 歳未満が 47.8% を占めていた。性別は男児 26 例、女児 10 例で、男児優位であった。

2) 原因

急性痙攣が 23 例、てんかんが 13 例であり、急性痙攣が全体の 63.9% を占めていた。急性痙攣のうち大半は発熱に伴う SE であったが、その他急性胃腸炎による SE が 2 例、気管支喘息でテオフィリン系薬物内服中が 1 例認められた。なお、急性痙攣の症例はすべて岡山大学附属病院以外の医療機関からの報告であり、今回は詳しい原因や発熱の有無が不明な症例もあり、今後さらに詳しく調査予定である。

D. 考察

SE の疫学研究は我が国でもアジア諸国でも報告がない。従来の白人、黒人、ヒスパニックなどを対象にした研究¹⁴⁾では年間発生率は約 10-40/100,000 人と考えられる。アメリカ合衆国リッチモンドにおける 1989-1991 年の 2 年間の SE の全方視的研究では SE の年間発生率は全人口で 41/100,000 人、16 歳未満では約 40/100,000 人と報告されている。リッチモンドの人口構成は白人 43%、非白人(黒人とヒスパニック) 57% であった。この報告では SE の発生頻度に明らかな人種差があり、非白人では発生率が白人より高いことが明らかにされている¹⁾。大半が白人で占められるアメリカ合衆国ロチェスターでの調査結果によると 15 歳未満の小児の初発の SE の年間発生率は 24.1/100,000 人と報告されている²⁾。なお、リッチモンドのデータも白人のみにかぎるとロチェスターの値と類似していたという。今回の我が国における発生率(37.6/100,000 人)は欧米の従来の報告の範囲内の値であるが、ロチェスターの報告より高率であった。我が国では熱性痙攣の発症率が欧米のデータより高率であり³⁾、SE の発生率が高いことも人種差によるものかもしれない。我が国の 15 歳未満の小児人口を 1800 万人とすると⁶⁾、この年齢層では年間約 6800 人の新たな SE が発生していると推定される。

今回日本の平均的な地方都市である岡山市でアンケートによる調査を行った。岡山市では小児救急医療体制は完備し、1 次救急、2 次救急の体制が定まっており、救急患者の流れも把握可能である。そこで、岡山市の小児が SE を起こした場合受診する可能性のある病院はアンケートの対象となった病院に限られる。また、SE、特に初発の SE は入院加療の対象となる。そこで、各医療機関の 1 年間の入院患者と救急外来患者の中から該当する症例を調査いただくよう依頼した。事前の問い合わせにより、各医療機関とも診療記録などから確実に症例の把握が可能であるとの回答を得た。なお、情報の正確さを高めるため、2003 年 1 年間の患者につき 2004 年 1 月末を期限に調査を依頼した。このことより、SE 患者の把握はかなり確実に出来たと考えられる。

SE はてんかん患者に発生する場合とそれ以外があるが、後者には急性疾患や発熱に伴う SE などが含まれる。全体的に半数以上がてんかん以外で起り、小児と老人ではその比率が高いとされる。今回の調査でも 63.9% が急性痙攣で、発熱を伴っていた症例が大半であった。年齢では 2 歳未満が多く、これも欧米の調査結果と一致していた⁷⁾。従来の欧米のど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^{1,2)}。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。

従来小児てんかんでは 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⁷⁾。また、SE は初回の発作として起こることが多いとされる⁷⁾。今回のてんかん症例のうち詳細の明らかな岡山大学附属病院の 6 例のうち半数でこの SE がてんかんの初発発作であった。また従来小児てんかんでは SE を反復する症例も多いといわれている^{8,9)}、今回の調査では調査期間中に SE を起こしたが、その SE が初発の SE ではなく、2 回目以降の SE であった症例は 40 例中 4 例であり、すべててんかん症例であった。このことから小児てんかんの治療に際しては SE は重要な問題であると考えられた。

文献

- 1) DeLorenzo RJ et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-
- 2) Hesdorffer DC et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984.