

Neurology 1998;50:735-41.

3) Coeytaux A et al. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland (EPSTAR). 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) 大田原俊輔, 石田純郎, 山磨康子, 岡えい次, 吉田治美, 松田都. 熱性痙攣に関する研究 1. 玉野市における熱性痙攣の神経疫学調査. 脳研究会会誌 1975;6:365-381.

6) 財団法人厚生統計協会. 国民衛生の動向 2001年

7) Shinnar S et al. In whom does status epilepticus occur: age-related difference in children. Epilepsia 1997;38:907-14.

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. Recurrent status epilepticus in children. Ann Neurol 1992;31:598-604.

厚生労働省研究費(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症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:東京女子医科大学小児科、大澤真木子)

分担研究報告書

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

分担研究者 慶應義塾大学医学部 小児科 高橋孝雄

研究要旨

ベンゾジアゼピンの作用機序は GABA_A 受容体を介することが知られている。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、てんかん重積の治療指針作成の理論的根拠として資する。

【背景】

けいれん重積には、グルタミン酸等による興奮性の神経伝達の亢進(昨年度報告)、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。

【方法】

PUBMED で GABA および STATUS EPILEPTICUS をキーワードとして過去10年の文献を検索した。

【結果】

GABA_A 受容体

GABA_A 受容体には多くのサブユニット ($\alpha 1$ - $\alpha 6$, $\beta 1$ - $\beta 3$, $\gamma 1$ - $\gamma 3$, δ , ϵ , π , θ , $\rho 1$ - $\rho 3$) があるが、一般には2つの α 、2つの β および1つの γ サブユニットからなる五量体を形成している[1, 2]。一度受容体として形成されると GABA_A 受容体は、Cl⁻イオンチャネルとして機能し、パルビツール酸、ベンゾジアゼピン、ニューロステロイド、ピククリン、ピクロトキシン、亜鉛によりアロステリックな修飾を受ける。これらの修飾はサブユニット特異的で、たとえばベンゾジアゼピン感受性は $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ および β 、 $\gamma 2$ の組み合わせのみに起こる。また亜鉛に対する感受性は $\alpha \beta$ のみで $\gamma 2$ の含まれない受容体で高く、 $\alpha 1$ 、 β 、 $\gamma 2$ の組み合わせで低感受性となる[3]。

GABA_A 受容体のけいれん重積による変化

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

[4, 5]。機序としてはベンゾジアゼピン感受性を決める α サブユニットの変化や $\gamma 2$ サブユニットを含む受容体の消失などが推測されているが、今後の研究結果が待たれる。

GABA_A 受容体のサブユニットの変化はヒトおよび動物モデルでの側頭葉てんかんでよく研究されている。側頭葉てんかんの病態生理はけいれん重積と類似するものの、前者はけいれんおよびけいれん直後の急性期および慢性期の変化を含む点異なる。

Sperk, Schwarzer, Tsunashima らは、側頭葉てんかんの患者検体およびカイニン酸の側頭葉注入によるてんかんのモデルにおいて、GABA_A 受容体サブユニット($\alpha 1$ - $\alpha 6$, $\beta 1$ - $\beta 3$, $\gamma 1$ - $\gamma 3$, δ) の変化を免疫組織化学で観察した[6-8]。急性期には CA1, CA3 の錐体細胞層におけるすべてのサブユニット減少が見られた。また同時期、dentate gyrus の分子細胞層における

$\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 2$ および δ サブユニットの mRNA の減少が見られた。慢性期には分子細胞層で $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 4$, $\beta 1$, $\beta 3$, $\gamma 2$ の代償性と考えられる増加が見られた。顆粒細胞層では $\alpha 1$ の減少 $\alpha 4$, $\beta 3$ の免疫組織シグナルの増加が見られた。CA1, CA3 ではすべてのサブユニットが減少したままであった。

Brooks-Kayal らはピロカルピン誘発によってけいれんしたラットで single cell PCR をもちいて慢性期には $\alpha 1$, $\beta 1$ の mRNA が減少し、 $\alpha 4$, $\beta 3$, δ の mRNA は増加すると報告した[9]。

Fritschy らは、ピロカルピンモデルを用いて dentate gyrus での $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 2$, $\beta 3$ サブユニットの増加 CA1, CA3 でのすべてのサブユニットの減少を報告している[10]。

以上3グループによる知見は必ずしも一致していないが CA1, CA3 における GABA_A 受容体の減少は共通した結果である。結果の相違の理由として

は、けいれんの誘発にカイニン酸またはピロカルピンという2つの薬剤を用いたこと、免疫組織化学、single cell PCRという異なった解析方法を取ったことが考えられる。

これらの動物モデルが、てんかん患者の病態生理をどれだけ反映するかは今後の研究が待たれるが、Loupらは最近難治性てんかんで側頭葉切除術によって切除されたヒト組織を用いて免疫組織化学を行い $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 2$, $\beta 3$ サブユニットの増加 CA1, CA3 の錐体細胞の消失および $\alpha 1$ サブユニット陽性の interneuron の減少を報告した[11]。上記の動物モデルと共通項が多い点で興味深い。

GABA_A 受容体の発達脳における変化

マウスおよびラットでは GABA_A 受容体は、胎生期から発現している[12]。成熟した中枢神経系のニューロンでは過分極を起こし抑制性に働くが、生後1週間は GABA_A 受容体は脱分極を起こす[13]。この相違は受容体のサブユニットの構成や修飾によるものではなく、発達中の細胞内外の Cl⁻イオンの濃度勾配の変化による。抑制性の GABA_A 受容体による電位は生後3週間で徐々に増大しこれは Cl⁻イオンを細胞外に排出する K/Cl co-transporter である KCC2 の発現の増加と一致する[14]。このため生後初期には GABA_A 受容体は興奮性に働く。

GABA_A 受容体のサブユニット構成も発達中に変化する。 $\alpha 1$ サブユニットは生後少なく、発達とともに徐々に多くなる[12]。この変化は Cl⁻イオン透過性が上がることで、またジアゼパムなどのベンゾジアゼピン感受性が増大することと相関している。

GABA_A 受容体の薬理学とけいれん重積による変化

薬理的には GABA_A 受容体アゴニストである 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo-[4-5-c]-pyridin-3-ol は、けいれんを抑え、アンタゴニストのピロカルピンやピククリンは、けいれんを誘発する作用がある。さらにベンゾジアゼピンやバルビツール酸は GABA_A 受容体の働きを強めることが知られている。またアルコール離脱やペニシリン中毒で起こるけいれんは GABA_A 受容体を介することが知られている[15, 16]。さらに、GABA の取り込みを阻害する tiagabine や GABA の分解を阻害する vigabatrin が有効な抗癲癇薬として使われている。

Brooks-Kayalらおよび Gibbsらはピロカルピン誘発によるけいれん後、顆粒細胞を分離培養し、これらの細胞の亜鉛に対する感受性が増加し、クロナゼパム、ゾルピデムに対する感受性が減少することを報告した[9, 17]。この結果は癲癇のヒトおよびラット組織で $\alpha 1$ サブユニットが減少するデータに合致する(GABA_A 受容体参照)。

GABA_A 受容体とてんかん原因遺伝子

Baulacらおよび Wallaceらは generalized epilepsy and febrile seizures plus (GEFS+)の家系から GABA_A 受容体 $\gamma 2$ サブユニット(GABRG2 遺伝子)の変異を発見した[18, 19]。この家系では遺伝変異は M2, M3 という2つの膜貫通ドメインの間に存在する(K289M)。Baulacらはさらにこの変異遺伝子を他のサブユニットともに oocyte に発現し電気生理学的手法で GABA 受容体の Cl⁻チャンネル機能を解析し Cl⁻イオンの透過性の減少を発見した。この他に N 末端に近い R43Q という変異の家系が知られている。この変異部位はベンゾジアゼピン結合部位に合致する点で興味深い。この遺伝変異では GABA 感受性は変化しなかったが、ジアゼパムによる GABA 受容体の修飾が見られなかった。最近イントロン6の変異による $\gamma 2$ サブユニットの truncation が原因で欠心発作を起こす家系が報告された[20]。ただしこの truncation は M1 つまり第一膜貫通ドメインの手前起こるため、機能する GABA 受容体が形成されるか疑問視されている。また M3 と M4 の間にある Q351X という変異(細胞膜内にある)では、 $\gamma 2$ サブユニットが小胞体で滞るため、GABA 受容体が神経細胞表面まで輸送されず、このため機能する GABA 受容体の数が減少すると考えられる[21]。

$\beta 3$ サブユニットは染色体15q11-13にあることから Angelman Syndrome との関連が指摘されている[22]。 $\beta 3$ サブユニットのノックアウトマウスは、けいれんを起こす。

Cossetteらは、juvenile myoclonic epilepsy の家系で $\alpha 1$ サブユニットの TM3 の A322D という変異を報告し、さらに受容体の量は変わらないが、GABA 受容体の Cl⁻透過性が減少すると結論づけた[23]。

【参考文献】

1. Chang, Y., et al., *Stoichiometry of a recombinant GABAA receptor*. J Neurosci, 1996. 16(17): p. 5415-24.
2. Macdonald, R.L. and R.W. Olsen, *GABAA receptor channels*. Annu Rev Neurosci, 1994. 17: p. 569-602.
3. Macdonald, R.L. and J. Kapur, *Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus*. Epilepsia, 1999. 40 Suppl 1: p. S9-20; discussion S21-2.
4. Kapur, J. and R.L. Macdonald, *Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA*

- receptors. *J Neurosci*, 1997. 17(19): p. 7532-40.
5. Kapur, J. and D.A. Coulter, *Experimental status epilepticus alters gamma-aminobutyric acid type A receptor function in CA1 pyramidal neurons*. *Ann Neurol*, 1995. 38(6): p. 893-900.
 6. Sperk, G., et al., *GABA(A) receptor subunits in the rat hippocampus I: immunocytochemical distribution of 13 subunits*. *Neuroscience*, 1997. 80(4): p. 987-1000.
 7. Schwarzer, C., et al., *GABA(A) receptor subunits in the rat hippocampus II: altered distribution in kainic acid-induced temporal lobe epilepsy*. *Neuroscience*, 1997. 80(4): p. 1001-17.
 8. Tsunashima, K., et al., *GABA(A) receptor subunits in the rat hippocampus III: altered messenger RNA expression in kainic acid-induced epilepsy*. *Neuroscience*, 1997. 80(4): p. 1019-32.
 9. Brooks-Kayal, A.R., et al., *Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy*. *Nat Med*, 1998. 4(10): p. 1166-72.
 10. Fritschy, J.M., et al., *GABAergic neurons and GABA(A)-receptors in temporal lobe epilepsy*. *Neurochem Int*, 1999. 34(5): p. 435-45.
 11. Loup, F., et al., *Selective alterations in GABAA receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy*. *J Neurosci*, 2000. 20(14): p. 5401-19.
 12. Laurie, D.J., W. Wisden, and P.H. Seeburg, *The distribution of thirteen GABAA receptor subunit mRNAs in the rat brain. III. Embryonic and postnatal development*. *J Neurosci*, 1992. 12(11): p. 4151-72.
 13. Staley, K.J., B.L. Soldo, and W.R. Proctor, *Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABAA receptors*. *Science*, 1995. 269(5226): p. 977-81.
 14. Rivera, C., et al., *The K+/Cl-co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation*. *Nature*, 1999. 397(6716): p. 251-5.
 15. Alldredge, B.K. and D.H. Lowenstein, *Status epilepticus related to alcohol abuse*. *Epilepsia*, 1993. 34(6): p. 1033-7.
 16. Fisher, R.S., *Animal models of the epilepsies*. *Brain Res Brain Res Rev*, 1989. 14(3): p. 245-78.
 17. Gibbs, J.W., 3rd, M.D. Shumate, and D.A. Coulter, *Differential epilepsy-associated alterations in postsynaptic GABA(A) receptor function in dentate granule and CA1 neurons*. *J Neurophysiol*, 1997. 77(4): p. 1924-38.
 18. Baulac, S., et al., *First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene*. *Nat Genet*, 2001. 28(1): p. 46-8.
 19. Wallace, R.H., et al., *Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures*. *Nat Genet*, 2001. 28(1): p. 49-52.
 20. Kananura, C., et al., *A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions*. *Arch Neurol*, 2002. 59(7): p. 1137-41.
 21. Harkin, L.A., et al., *Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus*. *Am J Hum Genet*, 2002. 70(2): p. 530-6.
 22. Wagstaff, J., et al., *Localization of the gene encoding the GABAA receptor beta 3 subunit to the Angelman/Prader-Willi region of human chromosome 15*. *Am J Hum Genet*, 1991. 49(2): p. 330-7.
 23. Cossette, P., et al., *Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy*. *Nat Genet*, 2002. 31(2): p. 184-9.

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 年度分担研究報告書

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
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

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（diazepam, phenytoin, midazolam, lidocaine, barbiturates）の臨床薬理学的特性を分析し、各薬剤について速効性、けいれん抑制作用、効果持続性、安全性の4項目に関して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いて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 diazepam, phenytoin が使われているが、phenytoin は速効性に劣り、diazepam 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、midazolam 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 midazolam 静注（1 回量静注，持続静注）が最適であると考えた。

A. 研究目的

小児のけいれん重積およびけいれん群発に対して従来から第一次治療には diazepam, phenytoin が使われているが、phenytoin は速効性に劣り、diazepam は効果持続時間が短く反復投与する場合もあり、これら薬剤による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¹⁾が多い。

今回は主要治療薬剤の臨床薬理学的特

性を分析し、臨床的ならびに薬理学的両面からけいれん重積およびけいれん群発に対する治療薬剤の選択順位を検討することを目的とした。

B. 研究方法

diazepam, phenytoin, midazolam, lidocaine, barbiturates (pentobarbital, thiopental, thiamylal) について、速効性、けいれん抑制作用、効果持続性、安

全性の4項目に関して文献を参考に優劣の順位をA, B, Cの3段階で評価した。

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いて治療薬剤の選択順位を検討した。

C. 研究結果

1. diazepam

(1) 速効性 A: diazepamは脂溶性のため脳血管関門の通過性が良好であり、速効性に優れる²⁾。

(2) けいれん抑制作用 B: diazepamは強力なけいれん抑制作用を有するが、benzodiazepine受容体への親和性はmidazolamがdiazepamの約2倍あるため³⁾、diazepamのけいれん抑制作用はmidazolamよりは弱いとされている⁴⁾。臨床的に両者の持続静注治療効果を比較した報告ではけいれん抑制効果に有意な差は認めないとするもの⁵⁾もあるが、メタ分析ではmidazolamより有効率が低いと報告されている⁶⁾。また、一般的にbarbiturates静注治療はdiazepamおよびmidazolamのbenzodiazepine系薬剤より強力であると報告されている⁷⁾。なお、phenytoin, lidocaineとの比較検討成績は報告されていないが、基礎疾患や病態によって有効性に差があると思われる。

(3) 効果持続性 C: 希釈性が悪く持続静注投与ができないため、1回量投与を行うが、けいれん抑制効果の持続は約20分と短い²⁾。

(4) 安全性 B: 軽度の呼吸抑制、血圧低下がおこることがあり²⁾、とくに

phenobarbital 使用時には注意を要する。また、希釈性が悪く、原液のまま静注するが、血管刺激性が強い²⁾。

2. phenytoin⁸⁾

(1) 速効性 C: 緩徐に静注するが、けいれん抑制効果の発現が遅く、15~30分を要するため、とくに連続型のけいれん重積の治療には不向きである。

(2) けいれん抑制作用 B: 比較的強力なけいれん抑制作用を有するが、barbituratesよりは劣る。他剤との比較がなされていないが、ある種のでんかんをはじめ基礎疾患などによっては他剤より有効な場合もある。

(3) 効果持続性 B: 1回量静注後のけいれん抑制効果の持続は8~12時間と比較的長い。しかし、希釈性が悪く持続静注投与ができないため、さらに長時間効果を持続させるためには血中濃度を測定しながら追加投与量を決め1回量静注を反復するが、長期間安定した効果を維持することはむずかしい。

(4) 安全性 B: 循環系への影響があるため心電図モニターが必要であるが、呼吸抑制は少ない。希釈性が悪くかつ血管刺激性が非常に強いため、生食水で希釈し静注後生食水でフラッシュするが、血管痛がつよく、漏れると皮膚の壊死をおこしやすいので注意が必要である。

3. midazolam

(1) 速効性 A: diazepamと同様、脂溶性のため脳血管関門通過性が良好で、速効性に優れる²⁾。

(2) けいれん抑制作用 B: 強力なけいれん抑制作用を有し、benzodiazepine受容体への親和性はdiazepamの約2倍

3) するため、薬理的には diazepam より強力であるとされている⁴⁾。barbiturates との効果比較で同等との報告もみられるが⁹⁾、重篤な急性脳症では脳圧降下など脳保護作用も併せ持つ barbiturates 昏睡療法の方が有効と思われる^{10) - 12)}。

(3) 効果持続性 A: 1 回量静注では効果の持続は短い²⁾、希釈性が良好²⁾で持続静注投与が可能のため、これにより長期間安定した効果を維持できる。また、半減期が短い²⁾ため、投与中止後の覚醒が速い²⁾という利点もある。

(4) 安全性 A: 呼吸、循環に対する影響が少ないため²⁾、基礎疾患による影響を別にすれば、基準量の範囲内での治療では人工呼吸器や昇圧剤は不要である^{10) - 16)}。また、希釈性が良好で、血管刺激性も少ない²⁾。さらに、主要代謝産物には生物学的活性がほとんどなく²⁾、その半減期も短いため、長期持続投与時でも蓄積による影響を受けない。また、通常量の持続静注期間中は覚醒度の低下が少なく、日常生活動作が可能なが多い^{11) 12)}。一方、midazolam の長期間投与に伴う問題として、依存性、耐性、クリアランスの増加²⁾、排泄相半減期の延長¹⁶⁾などがあり、注意を要する。また、midazolam は CYP3A4 の基質²⁾のため CYP3A4 の活性を抑制する薬剤との併用で midazolam の血中濃度が上昇する。このような薬剤として、erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, diltiazem, verapamil, cimetidine が知られている²⁾。さらに、phenytoin は midazolam との併用で血

中濃度が上昇しにくくなるとの報告¹⁷⁾もみられ、これらの点には留意する。

4. lidocaine¹⁸⁾

(1) 速効性 A: diazepam, midazolam, barbiturates と同様、速効性に優れる。

(2) けいれん抑制作用 B: 比較的強力はけいれん抑制作用を有し、胃腸炎に伴うけいれんなどには benzodiazepine 系薬剤より有効性が高い¹⁹⁾が、一般的には midazolam の方が有効率は高い。また、他剤同様、barbiturates よりは効果は劣る。

(3) 効果持続性 A: 希釈性が良く持続静注投与ができるため、持続静注により長時間効果を維持できる。

(4) 安全性 B: 呼吸抑制は少ないが、循環への影響がある。また、主として大量投与時ではあるが、けいれんを誘発することが知られている。一方、希釈性は良好で、血管刺激性も少ない。また、覚醒度が保たれ、意識状態の評価に支障を来さないことが多い。

5. barbiturates²⁰⁾

現在日本では barbiturates 静注剤として pentobarbital, thiopental, thiamylal が使用されている。

(1) 速効性 A: benzodiazepine 系薬剤や lidocaine 同様、きわめて速効性である。

(2) けいれん抑制作用 A: 非常に強力なけいれん抑制作用を有し、とくに大量持続静注治療（昏睡治療）では脳圧降下など脳保護作用も発揮するので、他剤が無効なことの多い重篤な急性脳症の治療などにはよく用いられる。

(3) 効果持続性 A: 1 回量静注時に

は効果の持続は短い、持続静注投与では長期間効果を持続させることができる。とくに他剤が無効な難治性のけいれん重積やけいれん群発の場合には脳波をburst suppressionあるいはcomplete suppressionに至らせる昏睡療法が行われることが多い。

(4) 安全性 C:呼吸、循環に対する影響が強く、1回量投与時でも緊急事態に対応できる体制で行う必要があり、大量持続静注時にはあらかじめ人工呼吸管理下におき、昇圧剤を投与し、厳密に呼吸、循環、および脳波のモニターを行うため、ICU管理が必要となる。また、長期持続投与中は腸管麻痺や易感染性なども高率に発生するなど問題点が多い⁶⁾⁷⁾。さらに、長期間持続投与後は減量時に再発しやすい、中止から覚醒まで長時間を要するなどの不利な点もある。また、血管刺激性が強く、血管炎をおこしやすい。

6. 4項目に関する各薬剤の評価順位

速効性、けいれん抑制作用、効果持続性、安全性の4項目について各薬剤のA, B, C評価をまとめて示した。

(1) 速効性

A: diazepam, midazolam, lidocaine, barbiturates

C: phenytoin

(2) けいれん抑制作用

A: barbiturates

B: midazolam, diazepam, lidocaine, phenytoin

(3) 効果持続性

A: 持続静注 (midazolam, lidocaine, barbiturates)

B: phenytoin

C: diazepam

(4) 安全性

A: midazolam

B: diazepam, phenytoin, lidocaine

C: barbiturates

7. けいれん重積治療薬に必要な特性順位の検討と薬剤別評価順位

けいれん重積治療薬に必要とされる特性の順位を4項目について検討し、速効性→けいれん抑制作用→安全性→効果持続性の順が妥当と考えた。各薬剤についてこの順に評価順位を示す

midazolam: A→B→A→A

barbiturates: A→A→C→A

lidocaine: A→B→B→A

diazepam: A→B→B→C

phenytoin: C→B→B→B

midazolamはけいれん抑制作用が若干barbituratesに劣る以外はすべてAランクであり、けいれん重積の第一選択治療としてはmidazolam静注が最適であり、midazolamが無効な場合に第二次治療として選択されるのはbarbiturates静注が適当と考える。基礎疾患や病態によってはmidazolamに代えてlidocaineやphenytoinが第一選択薬となる場合もありうるが、diazepamは4項目すべてにおいてmidazolamに優る項目がなく、第一選択薬としての存在意義に乏しい。すなわち、けいれん重積治療の第一選択薬は従来からのdiazepamからmidazolamに変えるべきであると考える。

8. けいれん群発治療薬に必要な特性順位の検討と薬剤別評価順位

けいれん群発治療薬に必要とされる特性の順位を4項目について検討し、効果

持続性→けいれん抑制作用→速効性→安全性の順が妥当と考えた。各薬剤についてこの順に評価順位を示す

midazolam : A→B→A→A

barbiturates : A→A→A→C

lidocaine : A→B→A→B

diazepam : C→B→A→B

phenytoin : B→B→C→B

midazolam は barbiturates 以外の薬剤と比較し4項目において劣る項目がなく、重積時同様、群発時の第一選択治療としても midazolam 1 回量静注後に引き続き持続静注を行う治療が最適であり、midazolam が無効な場合には第二次治療として barbiturates 持続静注治療が適当と考える。なお、基礎疾患や病態によっては phenytoin や lidocaine 持続静注が第一選択治療となる場合もありうるが、今後は基礎疾患や病態による有効性の差を各薬剤について検討する必要がある。

9. けいれん重積治療方式

第一次治療：

midazolam 1 回量静注→(持続静注)(図1)

基礎疾患、病態により

lidocaine 1 回量静注→(持続静注)

または

phenytoin 1 回量静注→(反復静注)

第二次治療：

barbiturates 1 回量静注→(持続静注)

他に、isoflurane 吸入, propofol 静注などがある。

10. けいれん群発治療方式

第一次治療：

midazolam 1 回量静注→持続静注(図1)

基礎疾患、病態により

lidocaine 1 回量静注→持続静注

または

phenytoin 1 回量静注→反復静注

第二次治療：

barbiturates 1 回量静注→持続静注

他には、isoflurane 吸入, propofol 静注, 非経静脈的 phenobarbital 大量療法などがある。

11. 病院到着前治療

現在行なわれている投与方法：

diazepam の坐薬, 注腸, 経口投与

triclofos sodium の経口投与

chloral hydrate の坐薬, 注腸投与

他に thiopental, thiamylal の注腸投与が行なわれることがある。

今後期待される投与方法：

midazolam 注腸, 経鼻, 経頬粘膜投与²⁾

熱性けいれんやてんかんの小児では midazolam 注射溶液を家庭に常備しておく、けいれん出現時にこれらの投与方法により家庭での治療が可能であり、けいれん持続時間の短縮に有用^{1,2)}である。とくに midazolam 経鼻投与^{2,1) 2)}は有望視されており、今後は従来の diazepam 坐薬にとつかわる可能性がある。

また、病院内においても静脈確保に時間がかかるような場合には midazolam 筋注^{2,3)}や midazolam 経鼻投与が有用である。

D. 考察

midazolam は薬理学的に優れた特性が多く、かつ臨床的にも有効性が高く、midazolam 静注治療は小児のけいれん重積およびけいれん群発に対して非常に

有用性の高い治療法である。したがって、今後は第一選択治療として diazepam にとってかわる治療法として確立していくことが期待され、一刻も早く保険適応となることが望まれる。

なお、midazolam 治療の問題点として以下の項目があげられる。

(1) 1 回量静注時と持続静注時の至適投与量や最大投与量などの至適投与設計を行なうために、有効濃度、薬物動態パラメーターの検索が必要である。

(2) 長期投与時にクリアランスの増加²⁾あるいは過耐性²⁾による効果の減弱が生じることがあり、その対応が必要である。

(3) 長期投与による排泄相半減期の延長¹⁶⁾、肝障害や腎障害などによる半減期の延長²⁾がみられることがある。

(4) 長時間投与により依存性²⁾が生じることがあり、中止する際には緩徐に減量し、withdrawal syndrome を防ぐ^{10) -15)}。

(5) midazolam 過量投与による過剰鎮静時などには flumazenil が有効であるが、けいれんを誘発させることがあり、日本では benzodiazepine 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¹²⁾。

(6) midazolam は CYP3A4 の基質であるため、CYP3A4 の活性を抑制する薬剤 erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, diltiazem, verapamil, cimetidine との併用で midazolam の代謝とクリアランスが低下し、midazolam の血中濃度が上昇する²⁾。また、phenytoin は midazolam 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¹⁷⁾。

(7) barbiturate 昏睡治療と同様に脳波を burst suppression ないしは complete suppression に至らせる midazolam 昏睡治療の有効性に関する報告²⁴⁾があるが、特異な脳炎・脳症後てんかんの一群の患者に対して試みた筆者らの経験では十分な効果はえられず、本治療法の有効性についてはさらに今後検討が必要と考える。

(8) 新生児けいれん^{25) 26)}や theophylline 関連けいれん²⁷⁾に対する有効性の検討および midazolam が無効あるいは有効性の少ない基礎疾患や病態の検討が必要である。

(8) midazolam 治療開始後第二次治療へ移行する基準を明確にする。

E. 結論

小児のけいれん重積およびけいれん群発の治療には midazolam 静注治療が最も優れた治療法であり、今後は第一選択治療として diazepam にとってかわる治療法として確立していくことが期待され、midazolam がけいれん重積の治療薬として一刻も早く保険適応となることが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 皆川公夫, 渡邊年秀. 特集けいれん・意識障害ハンドブック; けいれんの診療: ミダゾラムの使用法と注意点.

- 小児内科 35:177-179,2003.
- 2) 皆川公夫. 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: 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(総論). 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)平成 14 年度研究報告書 25-31,2003.
 - 3) 大澤真木子, 林 北見, 皆川公夫, 吉川秀人, 浜野晋一郎, 三浦寿男, 萩野谷和裕, 山野恒一, 金子堅一郎, 須貝研司, 大塚頌子, 松倉 誠, 泉達郎, 相原正男, 山本 仁, 高橋孝雄, 山内秀雄, 加藤郁子. 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: 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). 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)平成 14 年度研究報告書 55-62,2003.
 - 4) 山野恒一, 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. 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: 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. 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)平成 14 年度研究報告書 75-76,2003.
 - 5) 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 midazolam 静注治療成績の検討. 脳と発達 35:484-490, 2003.
2. 学会発表
 - 1) 皆川公夫. ミダゾラム, リドカインの薬理学的総括. 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, 館 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

参考文献

- 1) Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. Arch Dis Child 79: 78-83, 1998.
- 2) Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. Clin Pharmacokinet 35:37-47, 1998.
- 3) Raine A, Henderson TR, Swinyard EA, Drechen KL. Comparison of midazolam and diazepam by the intramuscular route for the control of seizures in a mouse model of status epilepticus. Epilepsia 31:313-7, 1990.
- 4) Rey E, Treluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. Clin Pharmacokinet 36:409-24, 1999.
- 5) Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. J Child Neurol 17:106-10, 2002.
- 6) 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 14:602-9, 1999.
- 7) Classen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systemic review. Epilepsia 43:146-53, 2002.
- 8) 木村清次. 特集けいれん・意識障害ハンドブック; けいれんの診療: フェニトインの使用法と注意点 小児内科 35 : 175-6, 2003.
- 9) Holmes GL, Riviello JJ. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. Pediatr Neurol 20:259-64, 1999.
- 10) 皆川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有用性. 脳と発達 30:290-4, 1998.
- 11) 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 midazolam 静注治療成績の検討. 脳と発達 35:484-90, 2003.
- 12) 皆川公夫, 渡邊年秀. 特集けいれん・意識障害ハンドブック; けいれんの

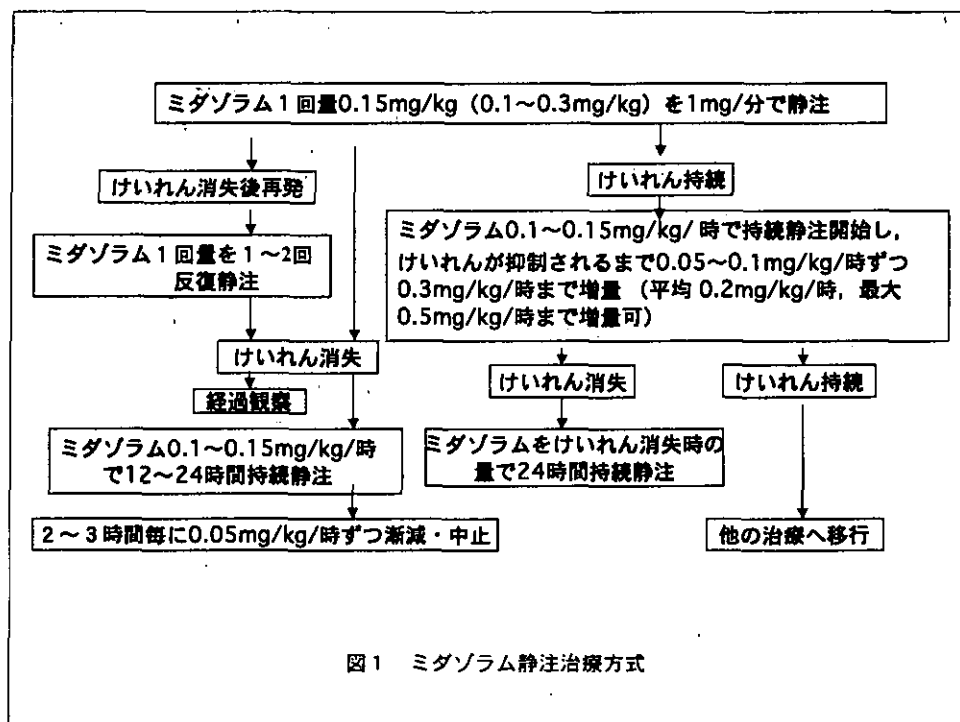
- 診療：ミダゾラムの使用法と注意点
小児内科 35 : 177-9, 2003.
- 13) 皆川公夫. 乳児重症ミオクロニーてんかんを有する小児例におけるけいれん重積症に対する midazolam の使用経験. 脳と発達 27:498-500,1995.
- 14) 皆川公夫. ミダゾラムによる痙攣重延状態の治療. 日本小児臨床薬理学会雑誌 10:40-3,1997.
- 11)
- 15) 皆川公夫. 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究：小児のけいれん重積に対するミダゾラム治療の薬理的検討（総論）. 厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）平成 14 年度研究報告書 25-31,2003.
- 16) Naritoku DK, Sinha S . Prolongation of midazolam half-life after sustained infusion for status epilepticus. Neurology 28:1366-8,2000.
- 17) 松倉 誠. 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：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（各論：血中濃度，相互作用）. 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）平成 14 年度研究報告書 32-4,2003.
- 18) 相原正男, 山本 仁. 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：リドカイン (lidocaine) のけいれん重積治療に関する研究. 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）平成 14 年度研究報告書 63-72,2003.
- 19) 山野恒一, 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. 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：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. 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）平成 14 年度研究報告書 75-76,2003.
- 20) 須貝研司. 特集けいれん・意識障害ハンドブック；けいれんの診療：静注用バルビタール剤の使用法と注意点 小児内科 35 : 184-6, 2003.
- 21) Fisgin T, Gurer Y, Senbil N, Tezic T, Zorlu P, Okuyaz C, Akgun D. Nasal midazolam effects on childhood acute seizures. J Child Neurol 15:833-5,2000.
- 22) Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. Arch Dis Child 89:50-1,2004.
- 23) Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. J Emerg Med 17:323-8,1999.
- 24) Igartua J, Silver P, Maytal J, Mayer S. . Midazolam coma for

refractory status epilepticus in children . Crit Care Med 27:1982-1985,1999.

- 25) Gherpelli JL, Luccas FJ, Roitman I, Troster EJ . Midazolam for treatment of refractory neonatal seizures. A case report . Arg Neuropsiquiatr 52:260-2,1994.
- 26) Sheth RD, Buckley DJ, Gutierrez AR, Gingold M, Bodensteiner JB, penney S . Midazolam in the

treatment of refractory neonatal seizures . Clin Neuropharmacol 19:165-70,1996.

- 27) 吉川秀人. 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: Theophylline 関連痙攣に対する治療法に関する研究. 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) 平成 14 年度研究報告書 50-4,2003.



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）

平成15年度分担研究報告書

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

（主任研究者）大澤 真木子 東京女子医科大学小児科 教授

（分担研究課題）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）

（分担研究者） 松倉 誠 熊本大学医学部小児発達学講座 講師

研究要旨

ミダゾラムの有効血中濃度を250～500 ng/mlとした場合には投与量として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。

CYP3A4 阻害効果のある併用薬を用いていた患者ではミダゾラム血中濃度の著明な上昇が見られた。

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

痙攣重積発作患者においてミダゾラム持続点滴を行い、経時的に採血し、ミダゾラム血中濃度を測定した。

C. 研究結果

ミダゾラムは痙攣重積状態において投与され、時には長期にわたる投与が必要とされる症例がある。そのような症例においては、投与量と血中濃度との関係が重要となってくる。

全身クリアランスを算出したところ、図1に示すように投与期間中には比較的経過を通して安定しており、特に併用薬の無い例では平均5.8ml/min/kg（□—□）と文献で

の全身クリアランスの報告（6.6±1.8ml/min/kg）とほぼ一致していた。ところが、他の平均は15.5（□—□）、16.5（○—○）、34.8ml/min/kg（○—○）と報告より大きな値であった。これらの差は34.8ml/min/kgを示した症例が生後9カ月の乳児であったこと、他の2例も含めフェニトイン等の抗けいれん剤を併用しており、投与量調整も期間中に行ったことによると考えられる。

図1に示すように全身クリアランスが比較的安定しているのを反映して、それぞれの症例での血中濃度／投与量比をプロットすると同一症例内では直線関係が見られ（図2）、linear kinetic をとるものと考えられた。

又、鎮静目的にてミダゾラムを使用した症例においてCYP3A4阻害剤を服用していない症例と比較すると、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

痙攣重積状態でのミダゾラム投与は特に長期にわたるときには厳密な投与設計が必要であり、出来れば血中濃度モニタリングを行いながら投与を行うことが望まれる。

Clearance (mL/min/kg)

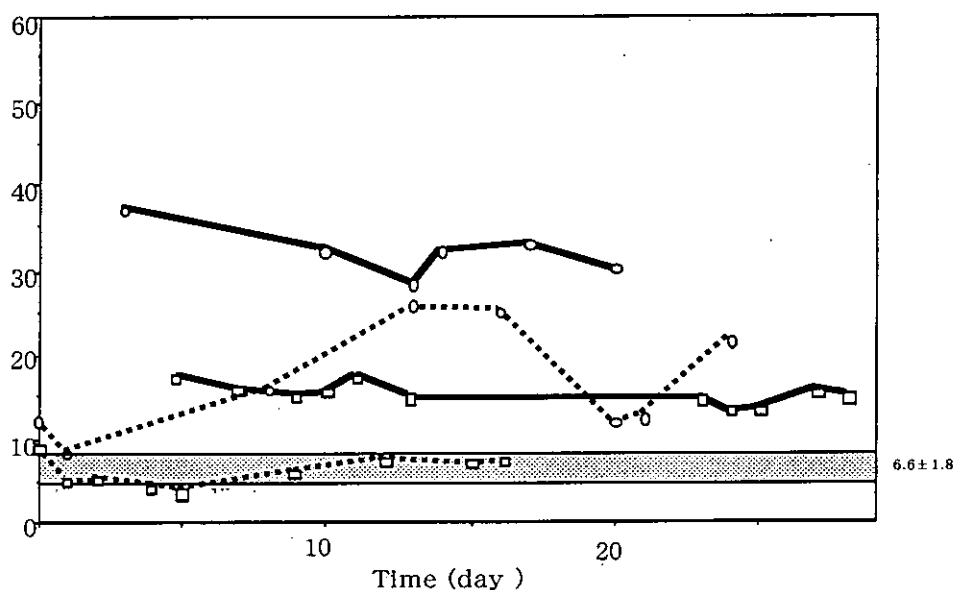


図1 全身クリアランスの変動

Midazolam concn. in serum (ng/mL)

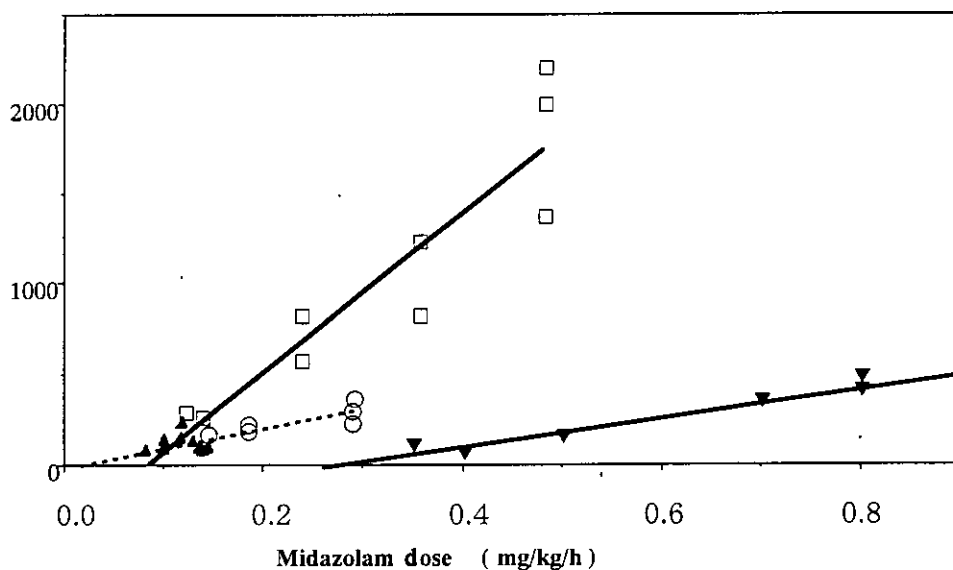
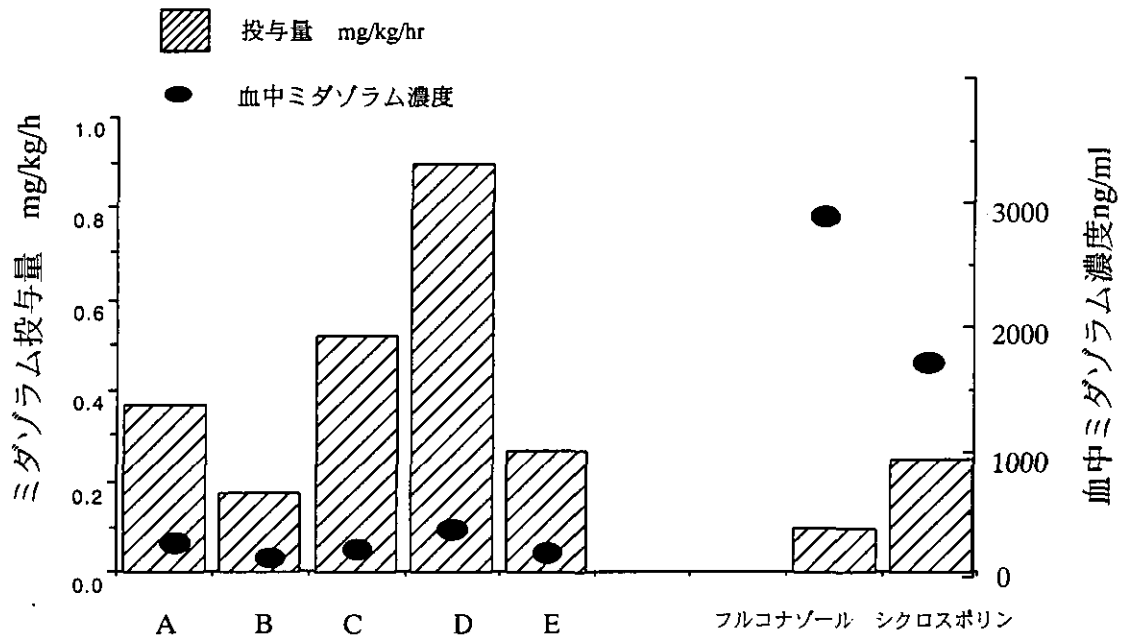


図2 ミダゾラム投与量と血中濃度の関係



CYP3A4阻害薬非併用患者 CYP3A4阻害薬併用患者
 図3 ミダゾラムの血中濃度に及ぼす併用薬の影響

分担研究報告書

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

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医長

研究要旨

ミダゾラムは適応外使用ではあるが、これまでの多くの臨床検討よりけいれん重積の治療薬として有効性が高いと報告されている。しかしけいれん重積の中で、特にどのようなタイプにおいて有効性が高いかはわかっていない。今回は我々の施設におけるミダゾラムの使用経験をまとめ、けいれん重積の原因疾患、発症年齢等の臨床的要因による有効性の違いについて検討した。けいれん重積を主訴として入院しミダゾラムが投与された 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、ミダゾラムの投与量、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は認められなかった。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。

A. 研究目的

これまでの多くの臨床検討よりミダゾラムは適応外使用だがけいれん重積の治療薬として有効性が高いと報告されている¹⁻⁹⁾。しかしけいれん重積の中で、特にどのようなタイプにおいて有効性が高いかはわかっていない。今回は我々の施設におけるミダゾラムの使用経験をまとめ、けいれん重積の原因疾患、発症年齢等の臨床的要因による有効性の違いについて検討し報告する。

B. 方法

1997 年 10 月から 2001 年 12 月までにけいれん重積症を主訴として埼玉県立小児医療センター神経科に入院したのべ 98 回入院記録より、ミダゾラムが使用された 62 回のミダゾラム投与機会（以下、単に投与機会とする）を対象として検討した。62 機会のうち、一部の症例は複数回の入院を繰り返したため症例数は 45 例（男 27 例、女 18 例）である。診療記録より後方視的に、投与時年齢、ミダゾラムの初期導入静注および持続静注の投与量と持続投与時間、その他の抗てんかん薬を含めた抗てんかん薬の投与順序、副作用とその対応、けいれん重積の原因疾患、もしてんかんであるならばてんかんの国際分類に基づくてんかん診断、継続内服していた抗てんかん薬、重積時発作型（けいれん性重積か、非け

いれん性重積か）、重積誘因（発熱／感染症、減量、怠薬、その他）を調査し、これらの要因の違いによるミダゾラムの有効性の差を検討した。なお、統計学的検討としては Mann-Whitney 検定または χ^2 検定（項目内の期待値が 5 以下の場合は Fisher の直接法）を使用した。なお、当施設ではけいれん重積時の対応として、ジアゼパムを第一選択薬として、以後は担当医の判断でリドカイン、フェニトイン）、ミダゾラムを適宜使用し、これらで頓挫できない場合にチオペンタールを使用することを原則としていた。なお、ミダゾラムの使用機会でその有効性が確認された症例では 2 回目以降の重積時にはミダゾラムを第一選択として用いることもあった。ミダゾラムは 0.15-0.40mg/kg を 1~2 分かゆゆっくり静注することとし、軽度改善のみで完全には重積が頓挫しない場合に静注を繰り返しても良いこととしていた（初期導入静注）。初期導入静注が有効で再発予防が必要と判断した場合に、0.06~0.18 mg/kg/hr の投与量でミダゾラムの持続静注を開始し、発作の完全抑制まで 15 分程度毎に 0.06mg/kg/hr ずつ増量することを原則とした。さらに、ミダゾラム使用時には呼吸数、心拍とともにパルスオキシメーターで酸素飽和度を全例でモニターした。減量に際しては 0.03~0.06mg/kg/hr ずつ 2~3 時間毎に減量した。なお、有効性の評価は初期導

入静注ではミダゾラム投与後 15 分以内にけいれん重積が頓挫した場合を有効、持続静注では 24 時間以上発作の再発を認めず、減量中止後 48 時間以内に再発を認めないものを有効とした。

なお、midazolam は小児への使用に関しては未承認薬であるため保護者に同意を得た後に実施した。

C. 結果

けいれん重積の原因疾患とその症例数、およびミダゾラム投与時年齢はてんかんが 43 機会 (26 例) で投与時年齢は 0.2~18.4 (平均 4.6) 歳、機会関連性発作は 19 機会 (19 例) で 0.3~6.0 (平均 1.6) 歳だった。機会関連性発作を再分類すると熱性けいれんが 7 機会 (7 例) で投与時年齢は 0.7~2.3 (1.2) 歳、急性脳症は 8 機会 (8 例) で 0.3~6.0 (1.6) 歳、急性脳炎 3 機会 (3 例) で 1.1~4.0 (3.1) 歳、そして低酸素性脳症が 1 機会 (1 例) で 0.5 歳だった。急性脳炎、急性脳症、低酸素性脳症はそれぞれ症例数が少ないため、熱性けいれんと対比する群として脳症・脳炎で 12 機会 (12 例) として有効性の比較時にまとめて検討した。なお、脳症・脳炎のミダゾラム投与時年齢は 0.3~6.0 (1.9) 歳だった。

原因疾患別でミダゾラムの初期導入静注と持続静注の有効性と副作用の差を表 1, 2 に示した。初期導入静注において有効率はてんかんで 75.7%、機会関連性発作で 87.5% であったが統計学的に有効率の差は認められなかった。機会関連性発作の細分類でも熱性けいれんと脳症・脳炎における差は認めなかった。投与量と副作用の合併においても各原因疾患による差はみられなかった。ミダゾラム持続静注においても有効率はてんかんで 70.8%、機会関連性発作で 64.3% で、機会関連性発作の細分類で熱性けいれんは 75.0%、脳症・脳炎では 60.0% と原因疾患における統計学的に有意な差は認めなかった。また、持続静注においても開始量および最大量と副作用の合併において各原因疾患による差はみられなかったが、持続静注の投与時間に関して熱性けいれんでは脳症・脳炎よりも短時間であった ($p < 0.05$)。なお、合併した副作用は持続静注療法を最大投与量 0.36mg/kg、130 時間行った症例で減量時に不穏を呈し、より緩徐な減量により改善した。初期導入静注も含め、副作用が認められた残りの 5 機会はいずれもてんかんでパルスオキシメーターで酸素飽和度の低下を認め、一時的に酸素投与を要した。

てんかんではさらにてんかん症候群分類の診断名、重積前の発作頻度と内服抗てんかん薬薬剤数とベンゾジアゼピンの有無、重積時年齢、誘因、重積発作型で分類し、有効性の差を検討した。てんかん 43 機会 (26 例) 中、乳児重症ミオクロニーてんかんが 9 機会 (4 例) で、症候性局在関連性てんかん 34 機会 (22 例) だった。後者のうち前頭葉てんかんは 16 機会 (8 例)、側頭葉てんかん 2 機会 (2 例)、後頭葉てんかん 10 機会 (6 例)、焦点不明が 6 機会 (6 例) だった。複数機会使用症例は 8 例で 2~6

機会の投与機会があった。重積前の発作頻度は週に 1 回未満が 23 機会、週に 1 回以上が 20 機会、内服抗てんかん薬は単剤が 14 機会、2 剤以上が 29 機会だった。重積誘因は感染症または発熱が 25 機会、減量が 1 機会、怠薬が 1 機会では明らかな誘因がなかったものは 16 機会だった。重積発作型別ではけいれん性重積が 38 機会、非けいれん性重積は 5 機会のみだった。なおミダゾラム使用前の重積時に投与された抗てんかん薬は、坐剤ではジアゼパム坐剤が 29 機会、フェノバルビタール坐剤が 4 機会、プロマゼパム坐剤が 3 機会で使用されていた。静注薬としてはジアゼパム 35 機会、リドカイン 8 機会、フェニトインが 10 機会で使用されていた。

表 3 に示すようにてんかん診断では乳児重症ミオクロニーてんかんと症候性局在関連性てんかん、重積前発作頻度では週 1 回以上とそれ未満、内服の抗てんかん薬では単剤と多剤、さらにそれらにベンゾジアゼピンを含むか否か、投与時年齢が 3 歳未満かそれ以上か、重積誘因が感染症・発熱かないか、重積発作型がけいれん性か非けいれん性かで二分し、それぞれで有効率を求め比較した。しかし、いずれの臨床要因においても統計学的に明らかな有意差は認められなかった。

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研究においてその有効率は 85.4%~100% と報告されている¹⁻⁸⁾。我々のこれまでの検討では 73.6% とこれまでの報告より低い有効率であった⁹⁾。それぞれの報告の対象症例数をみると、我々の報告で 62 機会 (45 例)⁹⁾ と最多で、ついで皆川らの報告が 48 機会 (16 例)⁵⁾、Yoshikawa らの報告が 38 機会 (27 例)⁷⁾、Rivera らの報告が 24 例²⁾、Singhi らの報告が 21 例⁸⁾、その他は数例の報告にとどまっている^{1, 3, 4, 6)}。昨年度に本研究班で実施した後方視的検討では、499 機会という膨大な投与機会を検討しこれをまとめたところ、初期導入静注における発作消失率は 54.0% で、持続静注でも 60% 台とこれまでの報告より低い値となった¹⁰⁾。すなわち、対象症例の増加に伴い有効率が低下しており、対象症例の選択により有効率の差が生じる可能性が示唆された。そこで本研究では、けいれん重積の原因疾患など多くの臨床的要因によってその有効率が変化しているのかを検討した。持続静注の投与時間では熱性けいれんで脳症・脳炎よりも短時間で済むことは明らかとなったが、有効率に関してはいずれの要因においても明らかな有意差は認められなかった。しかし、投与時年齢では 3 歳未満において初期導入静注、持続静注ともに 3 歳以上で 10 ポイント以上有効率が高く、ミダゾラムの作用部位である GABA 受容体の成熟との関連で興味深く今後、さらに多数例による検討が必要と思われた。

E. 結論

けいれん重積におけるミダゾラムの使用経験をま