

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。その結果、けいれん重積による原因疾患、てんかんの症候群分類、重積前発作頻度、内服抗てんかん薬数と種類、投与時年齢、重積誘因、重積発作型などの臨床的要因による有効性の差はあきらかにはできなかった。年齢要因などに関しては今後のさらに多数例の検討が必要と思われた。

F. 健康危険情報

ミダゾラムは酸素飽和度の低下を招くことがあり得る⁹⁾。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⁹⁾。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 2003;35 (4) :304-309
2. 学会発表
1. 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)

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 2003;35:304-309
10. 大澤真木子, 他. 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). 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) 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). 総括/分担研究報告書. 2003, pp55-62.

表1 原因疾患別のミダゾラム初期導入静注の有効性と副作用

原因疾患 (n)	てんかん (37)	機械関連性発作 (16)	熱性けいれん (6)	脳症・脳炎 (10)
投与量 (mg/kg) Mean±SD	0.35±0.22	0.35±0.22	0.35±0.22	0.35±0.22
初期導入静注の有効率	75.7%	87.5%	83.3%	90.0%
副作用合併例	2	0	0	0

表2 原因疾患別のミダゾラム持続静注の有効性と副作用

原因疾患 (n)	てんかん (24)	機械関連性発作 (14)	熱性けいれん (4)	脳症・脳炎 (10)
開始量 (mg/kg/hr) Mean±SD	0.20±0.08	0.18±0.11	0.26±0.10	0.15±0.09
最大量 (mg/kg/hr) Mean±SD	0.29±0.17	0.32±0.19	0.36±0.21	0.30±0.19
投与時間 (hr) Mean±SD	46.5±63.4	47.5±44.3	14.5±7.2	60.7±46.3
持続静注の有効率	70.8%	64.3%	75.0%	60.0%
副作用合併例	3	1*	0	1*

注、*：機械関連発作の副作用がみられた症例は脳症・脳炎の1例

表3 てんかんの各臨床要因と初期導入静注、持続静注の有効性

各臨床要因		初期導入静注 の有効率 (n)	持続静注の 有効率 (n)
てんかん診断	乳児重症ミオクロニーてんかん	100% (6)	66.6% (9)
	症候性局在関連性てんかん	71.0% (31)	73.3% (15)
重積前発作頻度	週に1回未満	74.1% (27)	75.0% (12)
	週に1回以上	80.0% (10)	58.3% (12)
内服 抗てんかん薬	単剤	58.3% (12)	80.0% (5)
	多剤	84.0% (25)	68.4% (19)
ベンゾジアゼピンの 有無	ベンゾジアゼピンあり	72.0% (25)	75.0% (12)
	ベンゾジアゼピンなし	83.3% (12)	66.7% (12)
投与時年齢	3歳以上	65.0% (20)	66.5% (15)
	3歳未満	88.2% (17)	77.8% (9)
重積誘因*	感染症	85.7% (21)	60.0% (15)
	なし	57.1% (14)	85.7% (7)
重積発作型	けいれん性重積	73.5% (34)	73.7% (19)
	非けいれん性重積	100% (3)	60.0% (5)

*：重積誘因のなかで減量および怠薬はともに1例のみで、いずれの投与機会においても初期導入静注、持続静注の両方で有効であったが、1例ずつのため表より削除し感染症・発熱と誘因なしの2群で比較した。

分担研究報告書

Theophylline関連痙攣に対する初期治療法

分担研究者 吉川 秀人 宮城県立こども病院神経科 部長

研究要旨

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、それ以外の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。Diazepamを使用した症例は34例で停止した症例は16例(47.0%)であった。Midazolamは11例で使用し8例で有効であった(72.7%)。Barbiturate療法まで要した症例は3例(5.5%)、人工呼吸器管理を要した症例は15例(27.8%)であった。これらのデータと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、diazepamで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。Midazolamで痙攣が停止した症例、Barbiturate療法を要した症例では、有意差は認められなかった。今回の結果から、theophylline関連痙攣ではdiazepamの有効性は低かったが、midazolamでは有意差は認められなかった。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。Midazolam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。

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るわけではない。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ついても検討し、治療法を確立する必要があると思われる。H14年度はtheophylline関連痙攣に対する治療法について文献的考察を行った³⁾。本年度は、新潟市民病院小児科で過去12年間に経験したtheophylline関連痙攣の症例に対する初期治療効果を検討した。

B. 研究方法

1991年から2002年までに新潟市民病院小児科に入院した総患者数は12,598人で、

その中で痙攣を主訴に入院したのは833例(6.6%)であった⁴⁾。痙攣発作時、theophyllineを内服または持続静注をしており、痙攣とtheophyllineとの因果関係を否定できなかった54例(theophylline関連痙攣)について、その治療効果を検討した。54例は、男児26名、女児28名で、年齢は2カ月から9歳で、0歳6例、1歳4例、2歳10例、3歳13例、4歳6例、5歳5例、6歳2例、7歳4例、8歳2例、9歳2例であった。また、その他の779例(theophylline非関連痙攣)の治療効果と比較検討した。統計学的手法として λ^2 testを行い、 $p<0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

Midazolam使用に関しては、人工呼吸器使用症例、barbiturate麻酔前投薬としての使用例以外は、保険適応外使用について家族の同意を得た上で使用した。

C. 研究結果

Theophylline 関連痙攣 54 例中、痙攣発作時に発熱を伴っていたものは 47 例(87.0%)であった。発作型は全身硬直性痙攣が 36 例、部分発作が 18 例(片側痙攣 16 例、複雑部分発作 2 例)(33.3%)であった。持続型が 46 例、群発型が 6 例、不明 2 例で、持続型では、30 分以内 33 例、30-60 分 7 例、60 分以上 6 例(最長 90 分)であった。発作時の theophylline 血中濃度は、42 例で測定し $10.79 \pm 4.66 \mu\text{g/ml}$ (3.1-27.6 $\mu\text{g/ml}$)であった。5 $\mu\text{g/ml}$ 以下 3 例、5-10 $\mu\text{g/ml}$ 17 例、10-15 $\mu\text{g/ml}$ 13 例、15-20 $\mu\text{g/ml}$ 8 例、20 $\mu\text{g/ml}$ 以上 1 例であり、42 例中 33 例が 15 $\mu\text{g/ml}$ 以下の治療濃度域内であった。明らかに中毒域であったのは 1 例のみであった。また theophylline 血中濃度と痙攣の持続時間には相関関係は認められなかった ($r=0.22$)。急性脳症様の経過を呈したのは 4 例、何らかの神経学的後遺症を残したものが 9 例、死亡例は 2 例であった。しかし、後遺症や死亡例では、それが theophylline によるものが原疾患によるものかは明らかではなかった。

治療に関しては、図 1 にまとめた。外来到着時または入院中病棟で自然に停止し治療を要さなかった症例が 18 例、治療を要した症例が 36 例(66.7%)であった。第 1 選択薬として、diazepam を 34 例、midazolam を 1 例、chloral hydrate を 1 例で使用した。Diazepam で停止した症例は 16 例 (47.0%)で、それ以外の症例は第 2 選択薬として、midazolam を 7 例、phenytoin を 8 例、lidocaine を 2 例、chloral hydrate を 1 例で使用した。Midazolam は総計 11 例で使用し 8 例で有効であった (72.7%)。Barbiturate 療法まで要した症例は 3 例 (5.5%)、人工呼吸器管理を要した症例は 15 例(27.8%)であった。

これらのデータと theophylline 非関連痙攣 779 例のデータとの比較を表 1 に示す。

外来到着時までに痙攣が止まっていなかった症例は theophylline 非関連痙攣では 329/779 例 (42.2%)で、有意に theophylline 関連痙攣で停止していない症例が多かった。Diazepam で痙攣が消失した症例は theophylline 非関連では 159/234 例 (68.0%)で、有意に theophylline 関連痙攣では diazepam に抵抗性を示した。Midazolam で痙攣が消失した症例は theophylline 非関連痙攣では 67/78 例(85.8%)で、theophylline 関連痙攣でやや有効率が低めではあったが有意差は認められなかった。Barbiturate 療法を要した症例は theophylline 非関連痙攣で、31/779 例(3.9%)で、有意差は認められなかった。人工呼吸器管理を要した症例は theophylline 非関連痙攣では 58/779 例 (7.4%)であり、theophylline 関連痙攣では有意に人工呼吸器管理を要する率が高かった。

D. 考察

Theophylline 関連痙攣の機序および benzodiazepine 系薬剤の効果に関しては昨年度の報告書³⁾に報告したとうり、theophylline は、間接的ではあるが benzodiazepine 系薬剤の antagonist であり、これらの薬剤が効きにくいことが推察されている。また報告例でも diazepam 抵抗性の症例が多く、人工呼吸器管理やバルビタール療法に至る症例が多いことも報告されている。

今回の検討においても、theophylline 関連痙攣は、3 歳以下の乳幼児に多く、発作時の theophylline 血中濃度は多くの症例で治療濃度域内であった。また theophylline 非関連痙攣と比較して自然停止する割合が低く、治療では diazepam の有効率が低かった。その結果薬剤反復投与を行い、呼吸抑制を来たして人工呼吸器管理を行った症例が多かった。また midazolam の有効性は、theophylline 関連群との間に有意差を認め

なかったが、使用経験も少なく今後さらに検討が必要である。

過去の文献でも theophylline 関連痙攣の治療には barbiturate の使用が推奨されているが^{1,2,5,6,7)}、今回の検討からも diazepam で痙攣を抑制できない場合には速やかに barbiturate など使用すべきであると考えられた。Midazolam に関しては、臨床データ、動物実験データに乏しく、diazepam と同じなのか、midazolam 独自の効果があるのかは、今後更に検討が必要であるが、benzodiazepine 系薬剤であるということを考えれば、theophylline 関連痙攣においては積極的に使用する必要はないのではないかと思われ、ガイドライン作成に際してはそのことも明記すべきであると思われた。

E. 結論

今回の結果から、theophylline 関連痙攣では diazepam の有効性は低くかったが、midazolam では有意差は認められなかった。文献例、動物実験データからも diazepam の有効性は低いと思われた。Theophylline 関連痙攣においては diazepam、midazolam 等の benzodiazepine 系薬剤に固執せず、無効であれば速やかに barbiturate を使用すべきであると思われた。

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、児玉富美子、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)吉川秀人. 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 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.平成14年度総括・分担研究報告書 50-54.2003
- 4)吉川秀人、山崎佐和子、阿部裕樹、渡辺徹、阿部時也.けいれんを主訴に入院した小児の初期治療法の検討.新潟市民病院医誌 2003;
- 5)Gaudreault P, Guay J. Theophylline poisoning pharmacological considerations and clinical management. Medical Toxicology 1:169-191;1986.
- 6)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一治療を中心として. 日本呼吸器学会雑誌 39:S280;2001.
- 7)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.

F. 健康危険情報

けいれん重積の健康への危険については本分担研究においては追及せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 吉川秀人、山崎佐和子、阿部裕樹、渡辺徹、阿部時也. 痙攣を主訴に入院した小児の初期治療法の検討. 新潟市民病院医誌 2003;24:29-33.
2. 阿部裕樹、吉川秀人、山崎佐和子、渡辺徹、本間丈成、上原由美子、阿部時也. テオフィリン関連けいれんに対する初期治療効果の検討. 日本小児科学会雑誌 2003;107:1356-1360
3. 阿部裕樹、吉川秀人. テオフィリン関連けいれんの発作時脳波. 小児科臨床 2003;56:66-68

2. 学会発表

1. 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

一研究会 2003. 5. 31. 新潟

2. 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

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 |

図 1. Theophylline 関連痙攣に対する急性期治療効果

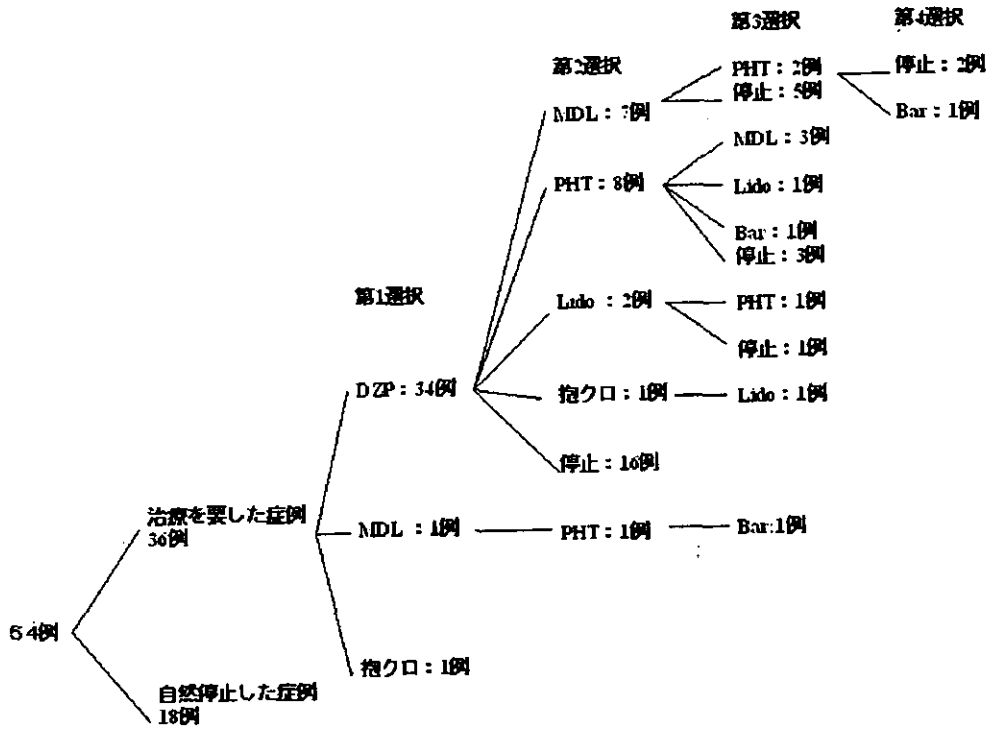


表 1. Theophylline 非関連痙攣との比較

	Theophylline 関連	Theophylline 非関連
症例数	54	779
外来到着時に痙攣が 停止していなかった症例	36/54 (66.7%)	329/779 (42.2%)
	* ┌──────────────────┐	
DZP で痙攣が停止した症例	16/34 (47.0%)	159/234 (68.0%)
	* ┌──────────────────┐	
MDL で痙攣が停止した症例	8/11 (72.7%)	67/78 (85.8%)
	n. s. ┌──────────────────┐	
Barbiturate を要した症例	3/54 (5.5%)	31/779 (3.9%)
	n. s. ┌──────────────────┐	
人工呼吸器管理を要した症例	15/54 (27.8%)	58/779 (7.4%)
	* ┌──────────────────┐	
	* : p<0.05	

研究課題 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

主任研究者 大澤真木子 （東京女子医科大学小児科 教授）
研究協力者 林 北見 （東京女子医科大学小児科 講師）

研究要旨

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、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。生後1ヶ月以上、16歳未満とし、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使用量はボラス静注で 0.25 ± 0.21 mg/kg、持続静注は 0.26 ± 0.25 mg/kg/hr、持続静注期間は 108.6 ± 175.5 hrであった。ボラス静注の効果は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機会で行った。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してあると考えられた。

(1) はじめに

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求められている。

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(DZP)、フェニトイン(PHT)、ペントバ

ルビタール(PTB)はその効能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(MDL)やリドカイン(Lid)はけいれん重積に対しては適応外使用医薬品(off-label use)である。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。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、安全かつ有効なガイドラインを確立する目的で、MDL 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討するため、全国的規模での後方視的多施設共同研究を行った。

(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。調査にあたって、全施設に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。

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 MDL の静注、持続静注療法を行った症例とした。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。複数回使用症例を含め 479 治療機会の症例カードが回収された。そのうち、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。

後方視的検討のため、MDL の使用量、使用方法、増量の方法、使用時間、効果判定の時期、中止などの基準は各施設によって異なったものであった。

治療効果の判定は「発作消失」、「消失後再燃」、「減少（群発型で静注前の頻度の 25%以下になった場合）」、「やや減少（群発型で静注前の頻度の 50%以下になった場合）」、「無効（連続型では発作消失しない、群発型で静注前の頻度の 50%以下にならなかった場合）」、「悪化（連続型で発作の程度が明らかに強くなった場合、群発型で静注前の発作頻度の 25%以上高くなった場合）」とした。

有害事象についてはけいれん発作以外の身体症状の異常について、カルテ記載から確認し、その薬剤との因果関係を「関係なし」、「判定困難」、「関係あり」のいずれかに評価した。

(3) 結果

1. 症例の背景 (表 1)

発作時年齢は 48.6 ± 46.5 カ月 (平均 \pm SD) で 1 歳未満 69 機会 (19.3%) が最も多く、3 歳未満

192 機会 (53.6%)、6 歳未満 286 機会 (79.9%)、と乳幼児期に多くの症例が集中し、中央値は 31 ヶ月であった。原因別ではてんかん群で 55.4 ± 44.4 ヶ月、急性症候性群で 34.6 ± 36.1 ヶ月であり、有意に急性症候性群で年齢が低かった。

てんかん群 195 機会のてんかん症候群分類では症候性局在関連てんかん (SLRE) が 95 機会 (48.7%) と最も多く、 62.2 ± 45.3 ヶ月、ついで乳児重症ミオクロニーてんかんなど焦点性が全般性が決定できないてんかんおよび症候群 (UDFG) の 57 機会 (29.2%)、 38.5 ± 38.0 ヶ月、潜因性または症候性全般てんかん (C/SGE) の 35 機会 (17.9%)、 62.7 ± 44.9 ヶ月であった。急性症候性群 163 機会では髄膜炎・脳炎・脳症が 88 機会 (54.0%) と最も多く、 35.9 ± 39.8 ヶ月、ついで熱性けいれん 48 機会 (29.4%)、 35.5 ± 29.7 ヶ月であった。

2. 発作症状

発作型は二次性全般化を含め、全身性强直間代発作が 280 機会 (78.2%) と最も多く、部分発作は 38 機会 (10.6%) であった。短い強直発作を含め小型発作は 40 機会 (11.1%) と少なく、2 機会を除いて原因はてんかんであった。

3. MDL 治療

発作開始から MDL 治療開始までの時間では、重積症の定義を満たさない 30 分以内が 38 治療機会 (10.6%) であった。1 時間以内に開始したものが 132 機会 (36.9%)、2 時間以内が 60 機会 (16.8%)、3 時間以内が 41 機会 (11.5%)、24 時間以内が 51 機会 (14.2%) であった。24 時間以上は 36 機会 (10.1%) であり、内 31 例は群発型であった。

DZP 坐剤などによる家庭での治療、および前医での治療を先行治療選択に含めた場合、MDL を第 1 選択としたものが 71 機会、第 2 選択が 115 機会、第 3 選択が 94 機会、第 4 選択が 54 機会、第 5 選択が 21 機会、第 6 選択としたものが 3 機会であった。研究対象施設で MDL を最初の治療選択肢としたのは 120 機会であった。

MDL 使用量 (複数回使用例は総量) はボラス静注 286 機会 で $0.03 - 1.15$ mg/kg の範囲で、 0.25 ± 0.21 mg/kg であった。 0.3 mg/kg 未満が治療機会の 74.1% であった。持続静注 306 機会 で開始量 0.17 ± 0.20 mg/kg/hr、最大量は 3 mg/kg/hr の 1 機会を

除くと 0.04 - 1.2mg/kg/hr の範囲で、0.26 ± 0.25mg/kg/hr であった。0.4mg/kg/hr 未満が治療機会の 81%であった。持続静注期間は 108.6 ± 175.5hr であった。静注期間は 120 時間未満が 215 機会 (70.3%)、120 時間以上 240 時間未満が 58 機会 (19.0%) であり、240 時間以上は 33 機会であったが、480 時間以上の長期使用例も 11 機会見られた。

4. 治療効果

ボーラス静注施行 286 機会の内、162 機会 (56.6%) で発作消失、31 機会ですぐ消失後再燃、32 機会ですぐ減少、25 機会ですぐ減少、35 機会ですぐ無効、悪化が 1 機会であった。ボーラス静注で発作消失した 162 機会の内、28 機会は持続静注施行しないままで治療終了し、119 機会は持続静注の間も発作は引き続き抑制されていたが、15 機会ですぐ再燃を認めた。発作再燃、減少、やや減少、無効ないし悪化であった 124 機会の内、100 機会ですぐ持続静注に移行し、49 機会 (49%) で発作が抑制された。無効例 35 機会では持続静注は 17 機会のみ施行され、発作抑制は 2 機会のみであった。

ボーラス静注を行わなかった 72 機会の内、35 機会 (48.6%) で発作抑制された。最終的な発作抑制は 231 機会 (64.5%) で得られた。

ボーラス静注量と効果との関係は 0.3mg/kg 未満で 57.5%、それ以上でも 54.1%であった。また、0.1mg/kg 未満でも 32 機会中 21 機会 (71.9%) で発作消失しており、使用量と効果には明らかな関係は無かった。一方で、発作消失した 92%の機会は 0.5mg/kg 未満であった。持続静注最大量では 0.4mg/kg/hr 未満の 248 機会中 179 機会 (72.2%)、それ以上の 58 機会中 24 機会 (41.4%) で発作消失しており、高用量での有効性は低かった。0.5mg/kg/hr 以上では持続静注によって抑制されたのは 35 機会中 13 機会 (37.1%) のみであった。

てんかん症例 195 機会の内、発作消失は 128 機会 (65.6%) であり、少数例の IGE (1 機会)、CLRE (5 機会) を除くと、SLRE95 機会の内 58 機会 (61.1%)、UDFG 57 機会の内 39 機会 (68.4%)、SGE35 機会の内 25 機会 (71.4%) 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 163 機会の内、103 機会 (63.2%) で発作消失した。原因別では髄膜炎脳炎脳症 88

機会の内 50 機会 (56.8%) とやや効果が低く、熱性けいれんでは 48 機会の内 40 機会 (83.3%) と効果が高かった。(表 1)

重積型では連続型が 173 機会中 115 機会 (66.5%)、群発型で 185 機会中 121 機会 (65.4%) で発作消失した。

発作型では二次性全般化を含む全般性強直間代発作で 280 機会中 181 機 (64.6%)、部分発作で 38 機会中 20 機会 (52.6%)、強直発作で 19 機会中 11 機会 (57.9%) であった。ミオクロニー発作、非定型欠伸発作、脱力発作で 21 機会中 19 機会 (90.5%) の高い有効性を除くと、その他の発作型による有効性に差を認めなかった。

発作出現から MDL 静注開始までの時間と効果の関係を表 2 に示した。重積の定義を満たさない、30 分以内に開始した 38 機会では消失 76.3%、最も機会数の多かった 1 時間以内に開始した 132 機会では 72.0%、2 時間以内の 60 機会では 75%、であったが、3 時間以内の 41 機会では 63.4%と消失率は低下し、それ以降では 87 機会では 41.4%と著明に低下していた。この傾向はてんかん群では同様であり、30 分以内の 21 機会では 90.5%、1 時間以内から 3 時間以内では 70%以上であったが、24 時間以内でも 54.8%、それ以降では 15%と、時間が経過するとともに効果は低下し、3 時間以降で顕著であった。一方、脳炎脳症群では 30 分から 1 時間以内でも 47.4%と発作消失率は低く、2 時間以内で 75%、3 時間以内で 64.7%、24 時間以内で 30.8%であったが、24 時間以上でも 61.5%と消失率は改善しており、時間経過と効果との一定の関係は認めなかった。

MDL を第 1 選択順位とした 71 機会の発作消失率は 74.6%であり、第 2 選択以降の 62.0%と比較して高かったが、統計的に有意ではなかった。研究対象施設で MDL を第 1 選択としたのは 120 機会ですぐ消失率は 71.7%であった。前医および研究対象施設で DZP 静注または PHT を使用して無効であった機会 (他剤使用機会を含む) で、MDL によって発作消失したのは、DZP のみ 124 機会中 80 機会 (64.5%)、PHT のみ 30 機会中 18 機会 (60%)、DZP と PHT55 機会中 36 機会 (65.5%) であった。

5. 有害事象

MDL 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、MDL との因果関係を考慮しながら集計した。

低酸素血症など呼吸障害が 86 機会 で認められた。内 9 機会 は MDL との関連が推定され、酸素吸入を要したが、気管内挿管、呼吸管理を要した例はなかった。20 機会 で因果関係の判定困難、57 機会 には原因疾患またはけいれん重積症との関連が考えられた。酸素吸入 9 機会、bag & mask による補助換気 2 機会、気管内挿管・人工呼吸管理を要したのは 71 機会であった。血圧循環抑制の 27 機会 は MDL との関連が推定された症例は無く、2 機会 で判定困難とされたが、その他は原因疾患によるものと判定された。治療中の死亡が脳炎脳症 9 例、脳血管障害 1 例、計 10 症例で認められたが、MDL との直接の関連が示唆された症例はなかった。その他、意識回復後、MDL 持続静注の間にふらつき、興奮、傾眠、流涎、摂食困難などが認められたが、静注終了と共に改善した。

原因との関連では、てんかん群 195 機会では呼吸抑制は 21 機会(10.8%)で、MDL との関連あり、または疑いが 10 機会(5.1%)、急性症候性群 163 機会 で 65 機会(39.9%)、19 機会(11.7%)であった。

MDL 治療開始までの時間と有害事象の発現との関連を検討した。MDL と関連なしの判定も含め、有害事象の頻度は、発作に対する有効性の高かった 3 時間以内に開始した群では 271 機会の内 81 機会(29.9%)、3 時間以降に開始した群では 87 機会の内 33 機会(37.9%)であり、明らかに 3 時間以内で頻度が低かった。呼吸・循環抑制の頻度はそれぞれ 69 機会(25.5%)と 23 機会(8.5%)、17 機会(19.5%)と 4 機会(4.6%)であった。MDL との関連なしの機会を除くと、それぞれ 35 機会(12.9%)、21 機会(24.1%)、呼吸・循環抑制は 23 機会(8.5%)と 2 機会(0.7%)、6 機会(6.9%)と 0 機会であった。

MDL の用量との関連を検討した。持続静注なし群 52 機会、持続静注最大量 0.4mg/kg/hr 未満群 248 機会、それ以上群 58 機会に分けると、有害事象ありは 10 機会(19.2%)、70 機会(28.2%)、34 機会(58.6%)であった。呼吸・循環抑制はそれぞれ 9 機会(17.3%)と 0 機会、48 機会(19.4%)と 12 機会(4.8%)、29 機会(50%)と 15 機会(25.9%)、MDL との関連なしを除くと、それぞれ 5 機会(9.6%)と 0

機会、16 機会(6.5%)と 0 機会、8 機会(13.8%)と 2 機会(3.8%)であった。

(4) 考案

我が国では、けいれん重積症治療にたいする国内での治療実績の集積に乏しく、諸外国のガイドラインを参考として行われている。第 1 選択薬として DZP、発作が遅延または反復する場合の第 2 選択薬として PHT、治療抵抗性の難治性けいれん重積症に対する第 3 選択薬として PTB が挙げられることが一般的である。DZP は速効性であり、有効性も高いが、半減期が短いために発作の反復を来すことがある。けいれん抑制効果を維持するために、半減期の長い PHT を後療法として選択するが、不整脈などの心毒性及び血管刺激性が強いために緩徐に静注する必要があり、効果の発現には 30 分程度を要する。これらの短所を補うために、近年、諸外国においては第 1 選択としてより半減期の長いロラゼパム、第 2 選択として水溶性でより速やかに静注の可能なフォスフェニトイン、治療抵抗性の場合にフェノバルビタール (PB) の静注が挙げられることが多い¹⁾。

しかし、我が国ではロラゼパム静注製剤、フォスフェニトイン、PB 静注製剤は導入されていない。そのため、DZP や PHT の短所を補うための選択として、また、挿管呼吸管理を必要とする PTB を選択する前段階として、MDL や Lid が広く臨床現場では使用されている。しかし、MDL の我が国での適応症は「麻酔前投薬、全身麻酔の導入および維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静」であるため、けいれん発作については off-label use であり、Lid も同様である。欧米のガイドラインでは 2000 年以降に MDL を取り上げたものもあるが、第 3 選択^{2) 3)}、難治性症例¹⁾、あるいは医療施設に搬送される前に経鼻的に使用するなどの特殊な位置⁴⁾ づけである。Appleton ら⁵⁾ の小児を対象としたけいれん重積症治療のプロトコルでも、MDL 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。

このような我が国の事情の中で、小児救急医療現場で有効かつ安全で、また、制度的にも整合性のある治療選択を行うために、off-label 医薬品である MDL について、その適応、有効性、薬物動

態、副作用等の詳細な情報を集積し、適応症追加を実現する必要がある。

今回の後方視的多施設共同調査には、全国 16 施設から 358 発作機会という過去の報告にはない多数例が集積された。対象症例も多くの類型にわたるてんかんと、脳炎脳症、熱性けいれん、脳血管障害などの急性疾患がほぼ同数であり、想定される全ての疾患が網羅されている。年齢分布は乳幼児に多いが、てんかんでも全般性か局在性か未決定のてんかん (UDFG) が乳幼児期に発作重積症を来すことが多く、熱性けいれんや脳炎脳症などの原因疾患にも年齢依存性があるためであり、小児科の特徴を表していると考えられる。過去に報告されたけいれん重積症の年齢分布、疾患構成とほぼ同様の結果であった^{6) 7) 8)}。

小児を対象とした症例報告は 1992 年から 2003 年までに 11 文献の症例報告があり、前方視的比較対照研究 1 文献⁹⁾、前方視的研究 1 文献¹⁰⁾、後方視的研究 9 文献^{11) -19)} であった。この内、浜野¹⁸⁾、皆川^{14) 19)}、Yoshikawa¹⁷⁾ の症例は今回の調査対象と重複している。

Gilbert²⁰⁾ らは DZP、PHT、PB の静注に抵抗性の難治性全身けいれん重積症に対して、DZP、イソフルレン、MDL、PTB、チオペンタールの 5 薬剤についてメタ分析を行った。MDL は文献^{10) -13)} から 29 症例を選択して他剤と比較している。有効率は DZP が 86%、他の 4 剤は 100% であり、有意に DZP の有効性が低かった。死亡率は MDL で 0% で、他剤と比較して有意に低かった。彼らは MDL は難治性重積症治の第 1 選択としてよいであろう、と結論としている。

我々の成績は発作消失率 64.5% であり、有効率 75-100% とする文献成績と比較して低かった。以下に、治療効果に関与する要因を検討した。

文献例の治療量は急速静注 (0.02-0.6mg/kg、多くは 0.15-0.2mg/kg) 後、持続静注療法 (麻酔療法として使用した報告¹⁵⁾ を除くと、2-5 μ g/kg/min) を行うとされ、今回の対象での治療量と差を認めなかった。今回の成績では治療量と効果には一定の関連は認めず、むしろ持続静注量の多い症例では抑制効果が低下していた。治療抵抗性の例で反復静注し、持続静注量を増やしたことが示唆されている。また、急速静注で無効であっ

た場合には、その後に持続静注を試みても有効性が低い、という結果であった。

原因疾患については、急性疾患とてんかんとで治療成績に差を認めなかった。急性疾患群でも熱性けいれんでは有効性が高く、脳炎脳症では低かったが、50% を越える発作消失率であった。てんかん類型では各類型間に差を認めなかった。発作型ではミオクロニー発作、非定型欠神発作では消失率が明らかに高かったが、二次性全般化を含む全般性強直間代発作、部分発作や強直発作など、頻度の高い発作型では差を認めなかった。

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、DZP、PHT が無効であった難治性症例群に対して、DZP 持続静注との前方視的無作為対照試験を行った Singhi⁹⁾ らの報告では、MDL 静注後の発作消失率は 85.7% で、有効性は DZP と同等であったが、持続静注療法中の発作再燃、死亡率が DZP と比較して高かった、としている。その他 の報告では原因疾患ごとの治療成績を提示していないため、今回の研究との比較はできない。

けいれん発症から MDL 治療開始までの経過時間によって有効性に差を認めた。従来文献例でどの程度の経過時間で MDL 治療が行われているか、言及したものがいないため、比較はできないが、我々の対象では経過時間が 3 時間を超える場合には明らかに有効率が低下しており、この傾向はてんかん群で顕著であった。脳炎脳症群では経過時間による一定の傾向は見られなかった。ベンゾジアゼピン系薬剤の有効性が時間経過とともに低下することの報告もあるが、他の薬剤でも同様の傾向があるかどうかは不明である。一方で、有害事象の発生頻度は、MDL との因果関係の有無に拘わらず、3 時間以降で明らかに高率であり、重積症の病態が悪化して難治化した可能性もある。いづれにしても、発症 3 時間以内に開始した場合の有効率は文献報告と同等であった。

てんかん群を経過時間 3 時間以内とそれ以降とで 2 群に分けて背景因子を検討したが、年齢のみ有意に 3 時間以内の群で低かった。各てんかん類型の比率には差を認めず、年長児で MDL 開始時間の遅くなった理由は不明である。その他、MDL 使用量などには差を認めなかった。

MDL 治療中の有害事象については、従来我が

国から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。全身麻酔療法として行った Igartua¹⁵⁾ の 8 例を除くと、Singhi⁹⁾ の 21 例中 13 例、Kumar¹¹⁾ の 3 例、Parent¹²⁾ の 1 例 (93 症例中 17 症例、18.3%) では気管内挿管を行い呼吸管理を要した。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。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、MDL 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。有害事象の発現には MDL の使用期間が長くなると頻度が高くなっているが、呼吸・循環抑制など重篤な事象の頻度では使用期間との関連は認められなかった。一方、使用量では明らかに用量との関連が認められた。

けいれん重積症治療中の死亡は脳炎脳症や頭部外傷などの重度の基礎疾患によるものであり、MDL 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。バイタルサインのモニタリング、適切な支持療法の準備などを明確にしてゆく必要があると思われる。

今回の研究では、従来の報告と比較して MDL の有効性は高くはなかったが、一方、有害事象は従来報告されたものの範囲であった。けいれん発症早期に治療を開始すれば、有効性は高く、総合的な評価として MDL はけいれん重積症に対する有用性の高い治療選択肢と考えられた。

今後検討されるべき課題として、(1) 日本ではロラゼパムが導入されていないため、DZP 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確立、(3) 副作用と支持療法の検討、特に呼吸抑制と脳症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 MDL の位置づけが明確にされることが期待される。

表1原因別年齢及び発作消失率

	症例数	平均月齢	発作消失
てんかん	195	55.4±44.4	128 (65.6%)
C/SGE	35	62.7±44.9	25 (71.4%)
SLRE	95	62.2±45.3	58 (61.1%)
UDFG	57	38.5±38.0	39 (68.4%)
その他	8	62.3±50.6	6 (75%)
急性症候性	163	34.6±36.1	103 (63.2%)
脳炎脳症	88	35.9±39.8	50 (56.8%)
熱性けいれん	48	35.5±29.7	40 (83.3%)
その他	27	29.1±34.2	13 (48.1%)
計	358	48.6±46.5	231 (64.5%)

	< 30 分	< 1hr	< 2hr	< 3 hr	< 24hr	24hr ≤	total
てんかん	19/21 (90.5)	53/74 (71.6)	22/30 (73.3)	14/19 (73.7)	17/31 (54.8)	3/20 (15)	128/195 (65.6)
急性疾患	10/17 (58.8)	42/58 (72.4)	23/30 (76.7)	12/22 (54.5)	7/20 (35)	9/16 (56.3)	103/163 (63.2)
脳炎・脳症	6/10 (60)	9/19 (47.4)	12/16 (75)	11/17 (64.7)	4/13 (30.8)	8/13 (61.5)	50/88 (56.8)
合計	29/38 (76.3)	95/132 (72.0)	45/60 (75)	26/41 (63.4)	24/51 (47.1)	12/36 (33.3)	231/358 (64.5)

acute sympt : acute symptomatic seizures
encephal : encephalopathy & encephalitis

表 2 : 治療開始時期とミダゾラムの効果

参考文献

1. Treiman DM. Status Epilepticus. In: Wyllie E ed. The treatment of epilepsy : principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001:681-697.
2. Haslam RE. Status Epilepticus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 1827-1829.
3. 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.
4. Aildredge 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.
5. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status epilepticus Working Party, Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. Arch Dis Child 2000;83:415-419
6. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, Alemany M, Newstein D, Delorenzo RJ. In whom does status epilepticus occur: Age-related differences in children. Epilepsia 1997;38:970-914.
7. Hesdorffer DC, Logroscino G, Casino G, Annegers JF, hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. Neurology 1988;50:735-741
8. Sillanpaa M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. Ann Neurol 2002;52:303-310
9. 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
10. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. Crit Care Med 1993;21:991-994
11. Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. Crit Care Med 1992;20:483-488
12. Parent JM, Lowenstein DH. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. Neurology 1994;44:1837-1840
13. Koul RL, Aithala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. Arch Dis Child 1997;76:445-448.
14. 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 1998;30:290-294.
15. Igartua J, Silver P, Maytal J, Sagy M. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. Crit Care Med 1999;27:1982-1985
16. Lohr Jr A, Werneck LC. Comparative non-randomized study with midazolam versus thiopental in children with refractory status epilepticus. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58:282-287
17. 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
18. 浜野晋一郎, 田中学, 望月美佳, 杉山延喜, 衛藤義勝. 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 2003;35:304-309
19. 皆川公夫, 渡辺年秀. 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 2003;35:484-490
20. 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

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

厚生労働省科学研究費補助金
(効果的医療技術の確率推進臨床研究事業)
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報告書

けいれん重積治療中死亡例の検討

(分担研究者) 萩野谷和裕 東北大学大学院小児病態学分野助教授

研究要旨：ミダゾラム・リドカインのけいれん重積に対する使用の全国調査にて判明した20例の死亡例に対して、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、ミダゾラム使用は12例、リドカイン使用は8例だった。また20例中、急性脳症（脳炎/脳症例も含む）は13例（65%）であった。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。

A. 研究目的

前年度に実施されたミダゾラム・リドカインのけいれん重積症例への使用についての全国アンケートにて死亡症例が20例含まれていた。本薬剤のけいれん重積に対する保健適応収載を進めていく上で、本剤使用と死亡との因果関係があるのかを詳細に検討することは重要と考えられ、今回死亡症例に対して二次アンケートを実施して検討した。

B. 研究方法

20例の死亡症例の担当分担研究者にTable 1のような二次アンケートを送り、薬剤使用中の有害事象、死亡との因果関係などについて詳細に検討した。臨床診断に関しては一次アンケートでは脳炎髄膜炎脳症という項目があったが、二次アンケートでは細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎、脳炎、脳症と細目を作り検討した。

C. 研究結果 (Figure 1)

20例中、ミダゾラム使用は12例、リドカイン使用は8例だった。また20例中、急性脳症（脳炎/脳症例も含む）は13例（65%）であった。以下ミダゾラムとリドカインそれぞれについて述べる。

1) ミダゾラム

臨床診断：ミダゾラム使用の12例中、急性脳症が10例と大多数（83%）をしめた。うちインフルエンザ脳症は3例であった。脳症以外では神経芽細胞腫の治療中に出血傾向、腫瘍浸潤から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。

人工呼吸器装着前の使用：7例にみられ、うち有害事象の出現は4例に見られた。いずれも呼吸抑制であった。本剤使用との因果関係については、因果関係が確実との回答はなく、脳症の急速な進行による可能性

もあり判断が困難との回答が3、何らかの因果関係が認められるの回答が1であった。使用量に関しては0.1-0.3mg/kg/hrであった。静注のみが2例にあった。有用性に関してはきわめて有用2例、有用2例、やや有用1、有用なし2例であった。

人工呼吸器装着後の使用：10例にあり、うち有害事象は8例にみられ、呼吸循環不全、多臓器不全、代謝性アシドーシス、心室細動、DICなどであった。因果関係については無しが6例で、判断困難が2例であった。使用量に関しては0.02-0.3mg/kg/hrであり、有用性に関してはきわめて有用2例、有用2例、やや有用4例、有用性無し2例であった。

患者死亡と本剤使用との因果関係：直接の死因は脳症の10例では呼吸循環不全、多臓器不全、DICなどであるが、心室細動も1例有り。脳内出血の症例は胸腔内出血にて、溺水の1例は循環不全にて死亡している。12例全例が患者死亡と本剤使用との因果関係はなしと回答している。

2) リドカイン

臨床診断：リドカイン使用の8例中、急性脳症が3例であった。脳症以外では悪性リンパ腫の治療中に出血傾向あり脳内出血のためけいれん重積となった症例、AMLの治療中に白質脳症となり重積となった症例、點頭てんかん既往のDown症候群患者が肺炎を機にけいれん重積となった症例、2例のてんかん患者が含まれた。

人工呼吸器装着前の使用：6例にみられ、うち有害事象の出現は3例に見られた。2例が呼吸停止で、1例が血圧低下であった。本剤使用との因果関係については、呼吸停

止の2例では脳症の急速な進行による可能性もあり判断が困難との回答であり、血圧低下の1例では因果関係無しとの回答であった。使用量に関しては1.5-4mg/kg/hrであった。静注のみが2例にあった。有用性に関してはきわめて有用1例、やや有用2、有用なし2例、判断困難1例であった。

人工呼吸器装着後の使用：4例にあり、うち有害事象は1例にみられ、呼吸循環不全、多臓器不全であった。因果関係については無しとの回答であった。使用量に関しては1.5-4mg/kg/hrであり、有用性に関してはやや有用1例、有用性無し2例、判断困難1例であった。

患者死亡と本剤使用との因果関係：直接の死因は、脳症では呼吸・循環不全、多臓器不全であった。悪性疾患では原疾患による死亡であり、ダウン症の患者では呼吸不全であった。てんかん患者の重積例では2例とも、チトゾール使用中に1例は循環不全・代謝性アシドーシスで、他の1例は肝機能障害、腎機能障害で死亡している。患者死亡と本剤使用との因果関係は8例全例がなしと回答している。

D. 考察

1) ミダゾラムに関して

ミダゾラムは集中治療における人工呼吸中の鎮静目的での使用が保険適用となっている。数例の試験的な二次アンケートをしたところ、人工呼吸中のミダゾラムの使用例についてもアンケートに含まれていた。この場合の本剤の使用は、鎮静目的として保険申請が可能であり何ら使用を妨げるものではない。本研究の最終的な目的は、本剤のけいれん重積に対する保健適応収載で

あるので、二次アンケートでは人工呼吸器装着前の使用と後の使用に分けて検討することにした。

死亡例中ミダゾラムの使用は12例に認められたが、本剤は人工呼吸管理前には7例に使用され、使用量は静注が2例、点滴静注が5例あり、その用量は0.1-0.3mg/kg/hrで適正量であった。有用性に関しては7例中5例がやや有用以上と回答されている。人工呼吸管理後は10例に使用され、有用性については10例中8例においてやや有用以上の回答を得ている。本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ている。以上より本剤はけいれん重積患者の死亡には関連性が無く、その有用性から積極的な使用が期待されると言える。

12例中急性脳症は10例(83%)に見られたので、急性脳症について以下にまとめる。人工呼吸管理前に6例に使用されており、やや有用以上は5例であった。6例中有害事象は4例にみられ全例呼吸抑制であった。これらは急性脳症の急激な進行を反映している可能性があり、本剤との因果関係は判定困難が3例、何らかの因果関係があるが1例であった。人工呼吸管理後の使用は8例にみられ、やや有効以上は7例であった。有害事象は7例にみられたが脳症の進行によるものと考えられ、本剤との因果関係は無しが5例、2例が判断困難と回答された。急性脳症患者の直接の死因は多臓器不全や循環不全であり、本症ではけいれん重積の治療より、脳症そのものの治療が死亡を減らす上では重要と思われた。

2) リドカインに関して

リドカインも都合上人工呼吸器装着前と

後に分けてアンケートしたが、ここではまとめて考察する。8例の死亡例中、やや有効以上が4例あった。有害事象は3例にみられ呼吸停止2例、血圧低下1例であった。これらはやはり急性脳症の急速な容態悪化の為とも考えられ、因果関係はなしまたは判断困難であった。使用量は静注が2例あり、点滴静注の用量も適正範囲であった。患者死亡との因果関係は全例で無しであり、けいれん重積には試みて良い治療法であると考えられた。

3) けいれん重積に関して

今回の検討でミダゾラム、リドカインを使用したけいれん重積患者の死亡例の65%は急性脳症であることが判明した。急性脳症の治療にはけいれん重積に対する治療以外に脳症そのものの進行を阻止するような治療法の開発が重要である。

むしろ今回の検討で注目すべきはてんかん患者の重積死亡例の2例にあると考えられる。これらは、どちらもリドカインの使用例であるが、リドカインによる十分な効果が無く最終的にチトゾールの点滴静注が導入されその後に1例は循環不全、代謝性アシドーシスにて発症後8日、1例は肝機能障害、腎機能障害にて発症後約2ヶ月にて死亡している。前者は呼吸管理下でチトゾール開始後よりカテコールアミンを併用していたが循環不全、代謝性アシドーシスがみられ、チトゾール中止後も循環不全が改善せず、その他の支持療法にも反応無く死亡している。後者は一時チトゾールにてコントロールされたけいれんが中止後再発しチトゾール再開後肝機能障害、腎機能障害が進行し死亡している。

今後は上記症例のような急性脳症以外の、

特にてんかん患者のけいれん重積死亡例を集積しその死亡原因を詳細に検討することにより、けいれん重積患者の治療法のさらなる進歩をはかることが出来ると考えられる。

E. 結論

ミダゾラムおよびリドカイン使用の患者死亡例について検討したが、両剤使用と患者死亡との因果関係は全例において「確実に無い」との回答であった。以上から、両剤の有用性を鑑みるとけいれん重積時には積極的に試みて良い薬剤ではないかと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Zhao Y, **Haginoya K**, Sun G, Dai H, Onuma A, Iinuma K Platelet-derived growth factor and its receptors are related to disease progression in human muscular dystrophy, J Pathology, 2003; 201:149-159.

2) Munakata M, **Haginoya K**, Soga T, Yokoyama H, Kato R, Nagasaka T, Murata T, Higano S, Takahashi Si, Iinuma K. The metabolic properties of band heterotopia differ from those of other cortical dysplasias: a proton magnetic resonance spectrophotometry analysis. Epilepsia, 2003 ; 44 : 336-371.

2. 学会発表

- 1) **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
- 2) **萩野谷和裕**、孫桂蓮、飯沼一字、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

- 3) 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**、飯沼一字、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
- 4) 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、飯沼一字、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
- 5) 横山浩之、廣瀬三恵子、奈良知恵子、宗形光敏、**萩野谷和裕**、飯沼一字、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
- 6) **萩野谷和裕**、代 紅梅、飯沼一字、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