

Table 1

患者番号：

1) 死亡年月日：

2) 臨床診断が髄膜炎・脳炎・脳症の場合

化膿性髄膜炎・無菌性髄膜炎・脳炎・脳症のどれですか？（脳炎・脳症の区別が付かない時は両方をマークしてください。）

3) 直接の死因は？

4) 急性の死亡の場合死亡は入院後何時間ですか？

5) コメント（入院から死亡に至るまでの経過をできるだけ詳細に記載してください）：

6) 人工呼吸管理前の MDZ・Lid の使用に関して

MDZ・Lid 使用中に有害事象はありましたか？

あり・なし

あるとすればそれは何でしたか？

MDZ・Lid の使用中に出現した有害事象は：

1；確実に因果関係がない、2；何らかの因果関係が疑われる、3；強い因果関係が考えられる、4；判断困難、のどれですか？

7) 人工呼吸管理後の MDZ・Lid の使用に関して

MDZ・Lid 使用中に有害事象はありましたか？

あり・なし

あるとすればそれは何でしたか？

MDZ・Lid の使用中に出現した有害事象は：

1；確実に因果関係がない、2；何らかの因果関係が疑われる、3；強い因果関係が考えられる、4；判断困難、のどれですか？

8) MDZ・Lid を中止した理由の詳細：

9) MDZ・Lid は死亡時まで使用していましたか？

10) MDZ・Lid と患者死亡の因果関係：

1；確実に因果関係がない、2；何らかの因果関係が疑われる、3；強い因果関係が考えられる、4；判断困難、のどれでしょうか？

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）
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

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
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助手

研究要旨：小児のけいれん重積・群発に対するミダゾラム投与の副作用・安全性については、本剤の単回投与や短期間の持続投与では検討されているが、長期間持続使用に於る副作用は明らかではない。今回、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。

分担研究課題：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

A. 研究目的

小児に於る種々の病態に伴うけいれん重積・群発の治療薬としてミダゾラムは本邦でも多数の施設で使用され、その有効性の検討がなされている。また、本剤の安全性については単回投与や短時間・短期間の副作用報告がなされている。すなわち、血圧低下・呼吸抑制・意識障害などの症状が時に出現するが、他の抗けいれん薬と比較するとその発現頻度は少ない。しかし、本剤を長期間持続投与した場合の副作用症状や臨床検査値異常を検討した調査は乏しい。一方、本剤がけいれん抑止に有効であっても減量・中止に伴って発作の再発を認める場合、他の内服抗けいれん薬にて発作が抑制されるまで長期間の持続投与が行われることがある。そこで、今回はこのような長期使用における安全性の検討を行った。

B. 研究方法

対象は当科関連施設において、この一年間に基礎疾患は問わず、けいれん重積に対してミダゾラムの点滴静注を2週間以上持続投与を受けた1才～14才小児6例・9機会である。その内訳とけいれん重積の原因疾患を表1に示す。

ミダゾラムの投与量は、開始量 0.1～0.25（平均 0.13）mg/kg/hr、最大使用量 0.1～0.6（平均 0.24）mg/kg/hr で、延べ使用日数は 14～110（平均 30.1）日であった。けいれんに対する作用は1例を除き、けいれんの減少・消失と有効であったが、再発や減量に伴う再出現のため持続投与が余儀なくされた。

各々の投与量・投与日数・けいれんに対する効果および副作用調査に影響すると考えられる併用抗けいれん薬について表2に示す。

副作用調査は、ミダゾラム投与開始前あるいは開始時と各例の状況にあわせて持続投与14日以降のいずれかの時点での臨床的副作用症状および血液検査所見を後方視的に比較して行った。臨床的副作用および血液検査の調査項目を表3に示す。

（倫理面への配慮）けいれん重積に対してミダゾラムの投与は保険適応外の使用であるが、今回の投与例はいずれもけいれん重積という緊急で重篤な症状は早急の抑止が必要なことから、本剤の有効性・副作用、使用する必要性など家族への十分なインフォームドコンセントを行った上、承諾を得て投与を開始している。

C. 研究結果

1) 臨床的副作用：全例に於て呼吸抑制・血圧低下など調査項目の異常は認めなかった。

2) 血液検査所見：調査項目の使用前後の検査値の変動を図1.2.3.4.5 および表4に示す。血中アンモニア値を除き、いずれも使用前後の検査値の異常な変動や使用後の検査の病的異常値は認めなかった。

血中アンモニア値については前後の変動が見られた例はなく、2例でのみ使用後に測定され、1例は異常高値（表4の症例3-2）を認めた。しかし、臨床症状は呈さず、10日後の検査では正常化していた。

D. 考察

けいれん重積・群発におけるミダゾラム治療の副作用については、国内外の報告をまとめてみると、血圧低下がもっとも多く、他に呼吸抑制、低酸素化などの呼吸障害や傾眠・昏睡あるいは興奮など意識障害が認められている。しかしいずれも、他の抗けいれん剤に比べその発現頻度は少なく、安全性に優れているとされる。また、これらの副作用症状は、けいれん重積・群発をおこす基礎疾患に脳炎・脳症などがあり、この場合それらの症候が本剤の副作用ではなく、基礎疾患自体の症候であった可能性も大きく、その判断は困難である。今回の調査では、いずれの使用例もてんかん発作の重積に対してであったため呼吸・循環・意識障害などが認められなかったとも考えられる。また、本剤の投与量が通常用いられる使用量あるいはやや低用量で使用されていたため副作用の発現がなかったとも思われる。

一方、種々の薬剤に於て認められることがある血液検査値の異常については、血球系や肝・腎機能など一般におこりやすい異常の有無を調査したがいずれも問題なかった。ただ、1例でのみ使用後に血中アンモニアの高値を認めたが、この例では本剤投与中から抗てんかん薬としてVPA内服が始められており、その後のアンモニア値の推移から本剤中止後にも調査時の値よりさらに高値を呈したことから、VPA投与の影響が考えられた。しかし、今後本剤投与とアンモニア値の関連は多数例で検討すべきである。

E. 結論

小児のけいれん重積に対してミダゾラムを2週間以上、持続点滴静注を行った6例・9機会において、臨床症状および血液検査上の副作用について検討した。その結果、

1) 14日～110日の長期間使用にても臨床的副作用は認められなかった。

2) 開始前あるいは開始時と2週間以上連用後の血液検査の比較からは、肝・腎機能を含め調査した項目に明らかな異常は認めなかった。

今回の検討結果からは本剤の長期間連用による安全性には問題はないと考えられたが、未だ少数例の結果であり、より多数例や、さらに大量使用量での調査検討が必要である。

F. 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16年1月10日の本研究班平成15年度第2回班会議に於て本稿の要旨を発表した。

表 1. 症 例

症例 1 (1 機会)	1 歳	てんかん + 精神発達遅滞
症例 2 (1 機会)	4 歳	局在未決定局在関連てんかん
症例 3 (2 機会)	5 歳	脳構造異常、症候性局在関連てんかん
症例 4 (1 機会)	6 歳	脳炎後、症候性局在関連てんかん
症例 5 (1 機会)	10 歳	特異な脳炎脳症後てんかん
症例 6 (3 機会)	14 歳	局在未決定局在関連てんかん

計 6 症例、9 機会

表 2. 症 例

	開始量 mg/kg/hr	最大使用量 mg/kg/hr	延べ使用日数	けいれんに対する 有効性	併用薬
症例 1	0.25	0.25	20	減少	VPA, CZP
症例 2	0.1	0.15	36	減少	PHT, CZP, VPA, CBZ
症例 3-1	0.1	0.15	18	減少	CBZ, CLB, ZNS, TRH
症例 3-2	0.1	0.25	17	無効	CBZ, CLB, ZNS, VPA大量
症例 4	0.15	0.6	17	一時的減少	PHT, PB大量, AZA, CZP
症例 5	0.3	0.3	110	発作消失	ZNS, VPA, CBZ, CZP
症例 6-1	0.03	0.18	14	減少	PHT, ZNS
症例 6-2	0.07	0.1	22	減少	PHT, ZNS, CLB
症例 6-3	0.06	0.16	17	減少	PHT, ZNS, CLB

表 3. 副作用調査

対象例において、以下の項目を後方視的に検討

1、臨床的副作用

呼吸抑制、血圧変化、不穏・興奮、皮膚粘膜症状など

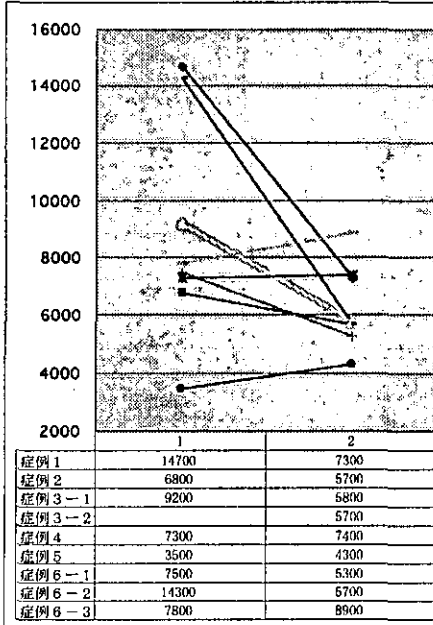
2、血液検査所見（使用前・後）

白血球数、赤血球数、Hb値、血小板数
 総蛋白、BUN、クレアチニン、血糖値
 AST、ALT、LDH、CK、Ammonia

表 4

	総蛋白 (g/dl)		血糖 (mg/dl)		アンモニア (μ g/dl)	
	前	後	前	後	前	後
症例 1	6.8	5.9	85	88	29	
症例 2	7	6.6			31	
症例 3-1	6.9	7				
症例 3-2		6.8				159
症例 4	7.7		120			
症例 5						
症例 6-1	7.8	8.3	123			
症例 6-2	8.7	7.6	162	128		74
症例 6-3	7.8	7.4	110	86		

图1 白血球数 / μl



赤血球数 $\times 10^4 / \mu\text{l}$

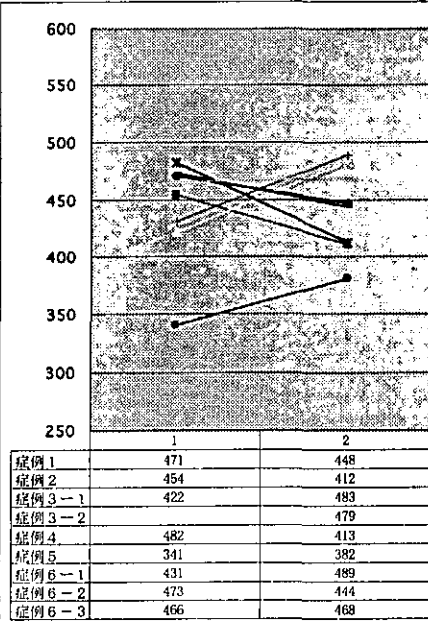
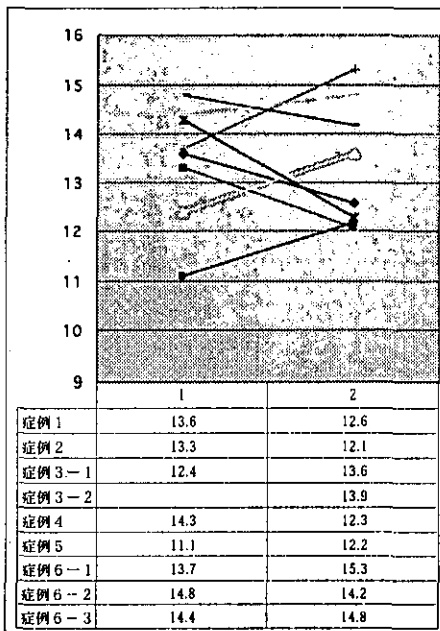


图2 Hb值 g/dl



血小板数 $\times 10^4 / \mu\text{l}$

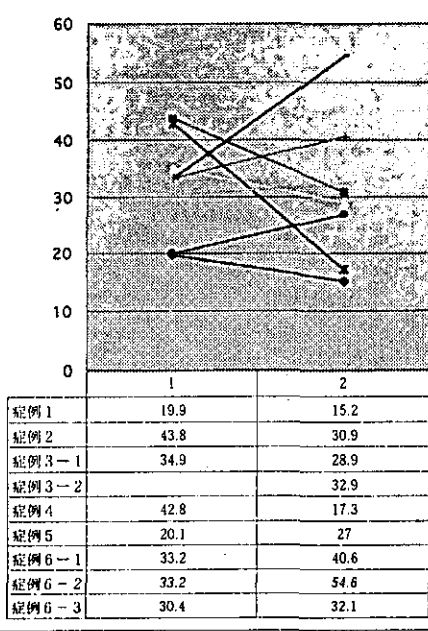


図 3

BUN mg/dl

クレアチニン mg/dl

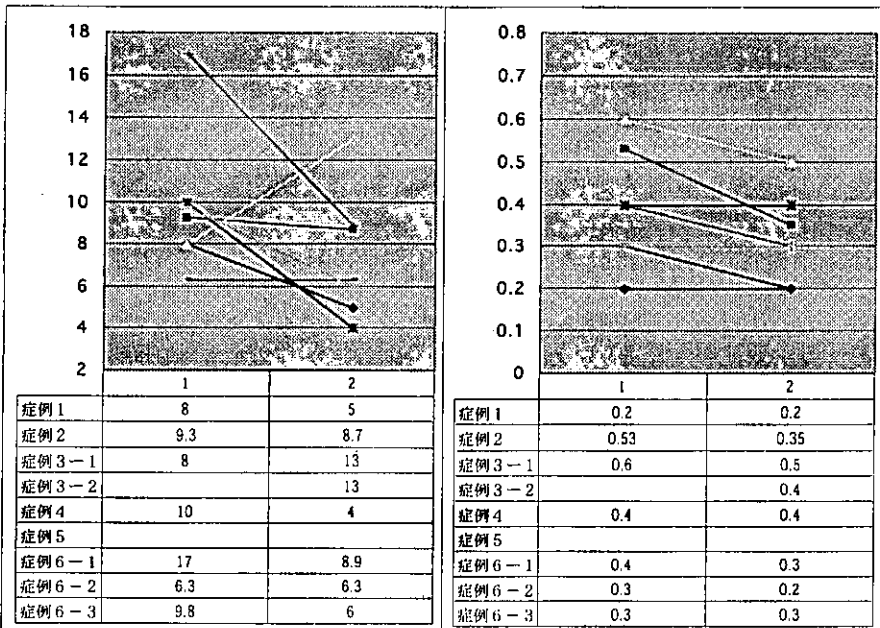


図 4

AST IU/l

ALT IU/l

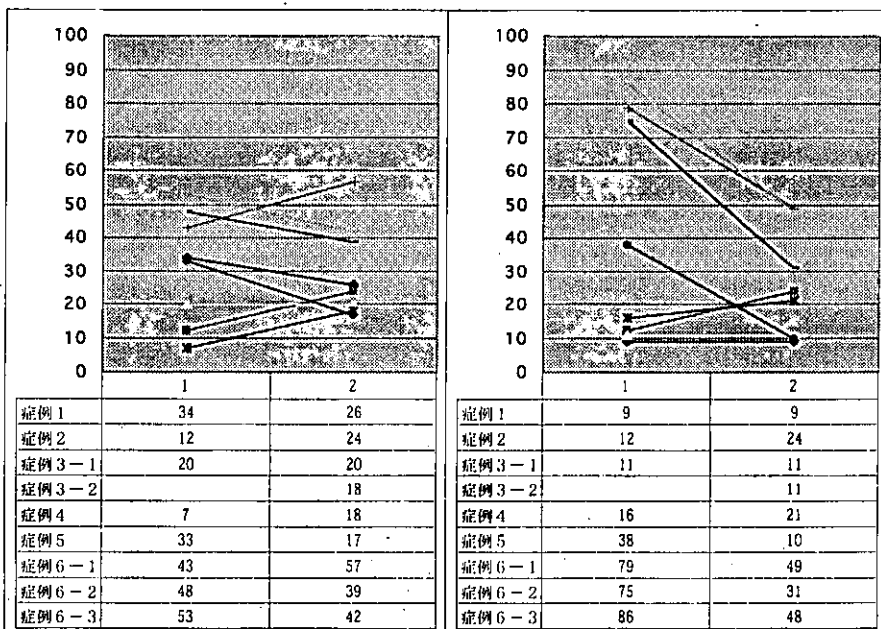
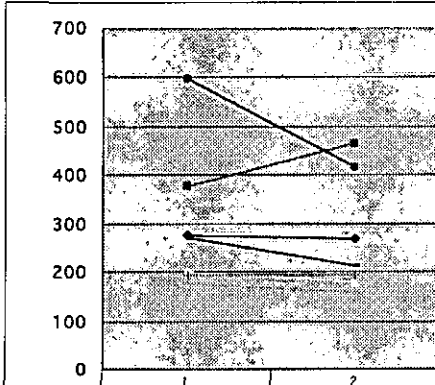


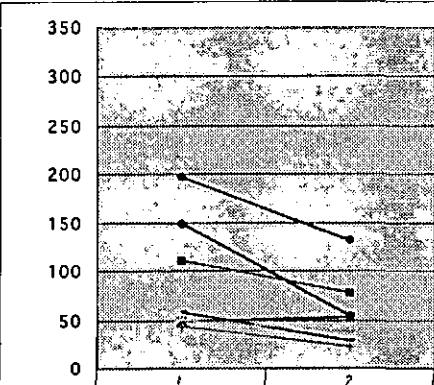
图 5

LDH IU/l

CK IU/l



	1	2
症例 1	278	268
症例 2	378	466
症例 3-1	200	181
症例 3-2		
症例 4		
症例 5	598	416
症例 6-1	196	194
症例 6-2	272	214
症例 6-3	179	159



	1	2
症例 1	150	55
症例 2	111	78
症例 3-1		
症例 3-2		
症例 4	50	53
症例 5	197	132
症例 6-1	44	23
症例 6-2	59	29
症例 6-3	51	39

D 新生児／未熟児における
けいれん重積の治療

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

未熟脳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

分担研究者 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
研究協力者 徳原大介、横井俊明 同・大学院生

研究要旨

けいれん重積が成熟脳と幼若脳に及ぼす障害の差異について検討した。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。以上の結果は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。

A. 研究目的

けいれん発作が正常神経細胞に障害を及ぼすことは(1)側頭葉てんかんは小児期に熱性けいれん重積の病歴のある人に多い、(2)側頭葉てんかんの手術例では、早期に手術をした症例ほど記憶や感情障害が少なく、社会的適応がよい、と言った報告からもうかがえる。しかし、このような現象は発作時の年齢や発作の持続時間によって当然変わってくるものと思われる。本研究ではけいれん発作が未熟脳と成熟脳に及ぼす障害の差異について検討した。

B. 研究方法

生後1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8週目のWister系ラットにカイニン酸(KA)を1.5-12mg/kg腹腔内注射し、けいれん重積(SEと略す)を起こさせ、これらのラットの脳を処置後1, 2, 3週後に取り出し、主に海馬をHE

染色およびTUNEL法で検索した。

つぎに生後8週目のラットを用いて、SEの持続時間と海馬錐体細胞の脱落との関係を明らかにするために、けいれん開始30分、60分、90分、120分後にジアゼパム10mg/kgを腹腔内注射し、けいれんを止め、1週間後に海馬をHE染色で検索した。

C. 研究結果

成熟ラットでは9-12mg/kgのKAでSEを起こすが、生後4週目までのラットではKAを同量投与するとすべて死亡した。そこで、種々の方法を検討した結果、生後1, 2, 3週目の幼若ラットにはKAの投与量をそれぞれ1.5mg/kg, 2mg/kg, 4mg/kgで、生後4週以降のラットには9-12mg/kgで約3時間以上のSEを起こすことができた。

生後5, 6, 7, 8週目にけいれん重積を起こしたラットの海馬ではCA1やCA3領

域の錐体細胞の脱落を認めた。しかし、生後1, 2, 3週目にけいれん重積を起こしたラットの海馬では錐体細胞の脱落は認められなかった。

生後8週目のラットではKAが9mg/kgでも12mg/kgでもSEが起こったが、前者では海馬CA1, CA3領域でTUNEL陽性のアポトーシス小体が多数観察されたが、後者ではTUNEL陰性の細胞脱落であった。

SE持続時間と海馬錐体細胞の脱落を検討する実験ではSE30分後にジアゼパムでけいれんを止めたラット海馬では錐体細胞の脱落は認められなかったが、SEの60分、90分、120分後にジアゼパムで止療したラット海馬では錐体細胞の脱落が認められた。

D. 考案

けいれんはグルタミン酸やアスパラギン酸などの興奮性シナプス伝達とGABAやタウリンと言った抑制性シナプス伝達の不均衡によって発症する。カイニン酸はグルタミン酸受容体であるAMPA型受容体、カイニン酸型受容体に反応してけいれんを起こす。成熟ラットを用いたわれわれの実験では海馬のCA1, CA3領域の錐体細胞死が観察された。これはAMPA型受容体がCA1領域や歯状回分子層で増加しているために^{1, 2)}、これらの部位の錐体細胞が異常興奮を起こし、Ca²⁺が流入し、細胞死が起こったものと推測される³⁾。このような現象はヒトの海馬でもみられることが報告されている⁴⁾。成熟ラットでのSEによる海馬の神経細胞死はSEの程度によりアポトーシスとネクローシスの2つのパターンがあることが本研究で判明した⁵⁾。

われわれの実験では、日齢3週目までのラットではSEで海馬神経細胞の脱落は起こらなかった。ただ、生後3週までのラットではKA1.5-4mg/kgでSEを起こし、そ

れ以上の量ではすべて死亡した。すなわち、幼若脳は成熟脳にくらべSEを起こしやすいが、SEによる海馬神経細胞の脱落を起こしにくいことが判明した。生後3週目のラット脳はヒトの1才のそれに相当する。小児期の熱性けいれん重積が海馬神経細胞の脱落を起こし、難治性側頭葉てんかんの発症と関係あるとする報告が多くなされてきたが、これらの因果関係を論じるときに、本研究の結果は多くの示唆を与えるものである。SEによる海馬の錐体神経細胞死がなぜ幼若脳起でこりにくいのか、研究を続けたい。

SEの持続時間と海馬の錐体細胞死の関連をみると、SEが30分以内で止まった成熟ラットでは海馬錐体細胞死はみられなかった。ラットの30分の重積時間はヒトではどれ位の時間に相当するか不明であるが、本研究からSEを早く止めるほど脳損傷が少ないことが示唆された。

E. 結論

ラットを用いたKA誘発SEでは、幼若脳は成熟脳にくらべSEを起こしやすいが、SEによる海馬神経細胞の脱落はみられなかった。また、成熟ラットでSEの持続時間と海馬の錐体細胞死の関連をみると、SEが30分以内で止まった成熟ラットでは海馬錐体細胞死はみられず、本研究からSEを早く止めるほど脳損傷が少ないことが示唆された。

F. 引用文献

- 1) McDonald JW, Garofalo EA, Hood T, et al. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1991; 29: 529-4
- 2) Hosford DA, Crain BJ, Cao Z, et al. Increased AMPA-sensitive quisqualate receptor

binding and reduced NMDA receptor binding in epileptic human hippocampus. *J Neurosci.* 1991 ; 11 : 428-34.

3) 三谷章。グルタミン酸と神経細胞死。*Clinical Neuroscience* 2000 ; 18:421-4

4) Fujikawa DG, Itabashi HH, Wu A, Shinmei SS. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia.* 2000 ; 41 : 981-91.

5) Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B. Kainic acid-induced seizures produce necrotic, not apoptotic, neurons with internucleosomal DNA cleavage: implications for programmed cell death mechanisms. *Neuroscience.* 2000 ; 98 : 41-53

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Hattori H, Matsuoka O, Ishida H, Hisastune S, Yamano T: Magnetic resonance imaging in occipital lobe epilepsy with frequent seizures. *Pediatr Neurol* 2003;28:216-218.

(2) Ichiba H, Mastunami S, Itoh F, Ueda T, Ohsasa Y, Yamano T: Three-year follow up of term and near-term infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatric International* 2003 ;45:290-293

(3) Takaura N, Yagi T, Maeda M, Nanba E, Oshima A, Suzuki Y, Yamano T, Tanaka A.: Attenuation of ganglioside GM1 accumulation in the brain of GM1 gangliosidosis mice by neonatal intravenous gene transfer. *Gene Therapy* 2003;10:1487-1493.

(4) Tanaka A, Hoang LT, Nishi Y, Maniwa S, Oka M, Yamano T. : Different attenuated phenotypes of GM2 gangliosidosis variant B in Japanese patients with HEXA mutations at codon 499, and five novel mutations responsible for infantile acute form. *J Hum*

Genet. 2003;48:571-574.

(5) 田中勝治、石田博、服部英司、松岡収、山野恒一。長期の発作抑制を経て断薬後に再発したてんかんの3症例について。大阪てんかん研究会雑誌 14;29-36,2003

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)
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研究
未熟児、新生児におけるけいれん重積治療の実態

分担研究者 山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科学教室講師
相原正男 山梨大学医学部小児科学教室講師
研究協力者 金村英秋、下山 仁、青柳閣郎 山梨大学医学部小児科学教室

研究要旨 全国の未熟児、新生児を扱う主要施設に行ったアンケート調査の結果を元にした未熟児、新生児のけいれん重積の実態および治療について報告した。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、全身性強直発作が多く、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まずフェノバルビタール、ジアゼパム、フェニトインが投与されその後はミダゾラム、リドカイン、ペントバルビタールが使用されていた。

A. 研究目的

未熟児、新生児のけいれんの定義は、はっきりしておらず完全には確立していない。またけいれん重積という言葉の使用についても、未熟児、新生児においては一般小児と同等には扱えない。今回は未熟児、新生児を扱う全国の主要施設に、けいれん重積の実態および治療についてアンケート調査を行い本邦の現状について調査することを目的とした。

B. 研究方法

一次調査として未熟児、新生児のけいれん重積に対して最近使用頻度の多いミダゾラム(Mz)、リドカイン(Lid)の使用後方視的調査票(別紙)を、小児のけいれん重積研究班関連施設および新生児医療連絡会会員施設、合計194施設へ送付した。また一次調査で回答を得た施設の中から班員関連施設を選びより詳しい二次調査を行った。未熟児、新生児のけいれん重積の定義を今回は、「けいれんが連続(15分以上持続するもの)、群発(意識の回復なく発作を反復するもの)、頻発(発作間に意識が回復するが反復するもの)した未熟児、新生児で通常の抗けいれん薬であるフェノバルビタール(PB)、ジアゼパム(DZP)、フェニトイン(PHT)投与などを含めけいれんに対して何らかの対処(人工呼吸器管理、グルコースやカルシウム投与など)を必要とした者のうちけいれんが停止せずMz、Lidを使用した者」とした。二次調査票(別紙)では、使用例の妊娠分娩歴、基礎疾患、急性疾患診断、発作型診断、重積型診断、治療、投与方法、有害事象について調査した。

C. 研究結果

一次調査票は126施設より回答を得た。Mz、Lidどちらかでも使用ありと回答した施設は70施設であった。その中でMzが330症例、Lidが87症例に使

用されていた。上記70施設の中から班員関連の9施設に二次調査を行った。その9施設において65症例(Mz49症例、Lid10症例、併用6症例)についてより詳しく解析を行った。その結果、各薬剤使用例群ごとの患者背景には差はなかった。基礎疾患は、Mz群では新生児仮死、極低出生体重児、超低出生体重児、染色体異常などが多かった。Lid群では新生児仮死、低出生体重児、染色体異常、脳形成異常などであった。急性疾患診断はMz群では低酸素性虚血性脳症(HIE)、脳室内出血(IVH)、敗血症、脳梗塞、Lid群ではHIE、新生児期のてんかん症候群、IVH、髄膜炎の順に多かった。発作型診断は両群とも微細発作、全身性強直発作が多く、重積型診断は頻発、群発、連続の順であった。Mz、Lid投与前の治療薬はPB、DZP、PHTの順に多かった。投与量については両群とも通常投与量であった。有害事象に関して因果関係が認められたのはMz4例(7.3%)、Lid1例(6.3%)であった。Mz、Lid投与が無効であった例ではその後の治療としてペントバルビタールが投与された例が多かった。総合判定での有用性はMzで72.2%、Lidで93.7%であった。

D. 考察および結論

今回の未熟児、新生児のけいれん重積治療に対するアンケート調査の結果から、Mz、Lidが、全国的に数多く使用され高い有用性を持つことが判った。今後は基礎疾患の違いによる治療薬の選択の問題も含め、エビデンスに基づいた診断、治療ガイドラインの作成が早急に望まれる。

謝辞

アンケート調査実施にあたりご協力、ご助言をいただいた大阪府立母子保健総合医療センター藤村正哲先生と香川医科大学伊藤進先生に深謝いたします。

一次アンケート調査用紙

(調査対象期間 平成 14 年 4 月 1 日から平成 15 年 3 月 31 日)

記入日 年 月 日

施設名：

施設新生児グループ責任者名：

記入者名（上記と同一の時は不要）：

連絡先 e-mail address：

- 1) 新生児未熟児のけいれん重積に対して対象薬剤（リドカイン、ミダゾラム）を使用したことが有る。

リドカイン 有 無 ミダゾラム 有 無

もし無ければ、使用経験が無い理由は、1. 対象患者がいない 2. 他剤でまにあっている 3. 適応外使用であるため 4. 経験がないため 5. 副作用が心配

有る方は以下へ

- 2) けいれんに対して適応外使用と知っていたか。

知っていた 知らなかった

- 3) 使用症例数（概算でも可）。

リドカイン 例、 ミダゾラム 例

- 4) 使用に当たってインフォームドコンセント取得が必要と

思う 思わない

- 5) けいれん以外（鎮静、脳保護目的など）での使用の有無

リドカイン 有 無 ミダゾラム 有 無

ご回答ありがとうございました。

平成 15 年 9 月 20 日までにご返送ねがいます。

リドカイン (Lid) / ミダゾラム (Mz) 2次調査票

使用薬剤名 リドカイン ミダゾラム

記入年月日 平成____年____月____日

記入者名 _____

施設名 _____

患者性別 男 女

患者生年月日 平成____年____月____日

患者情報

在胎週数 _____週____日

出生体重 _____g AFD SFD LFD

Apgar スコア 1分 _____点

5分 _____点

呼吸管理 なし

酸素投与のみ

人工換気 (nasal D-PAP を含む)

けいれん発症日齢 _____日 (もしくは____カ月____日)

妊娠分娩歴・基礎疾患

母体合併症 なし

※複数回答可 妊娠中毒症

糖尿病 (GDM を含む)

治療のための抗けいれん剤・向精神剤等の投与

薬物中毒

その他 (具体的に: _____)

不明

分娩形式 経膈分娩 (吸引分娩・誘発分娩を含む)

予定帝王切開

緊急帝王切開

その他 (具体的に: _____)

不明

産科的合併症 なし

※複数回答可 切迫早産・切迫流産

絨毛膜羊膜炎

前置胎盤出血後

胎盤早期剥離

羊水過多

羊水過少

その他 (具体的に: _____)

不明

出生場所 院内出生

院外出生

- 基礎疾患** なし
- ※複数回答可 胎児仮死・新生児仮死
- 低出生体重児（1500g 以上 2500g 未満）
- 極低出生体重児（1000g 以上 1500g 未満）
- 超低出生体重児（1000g 未満）
- 染色体異常
- 先天奇形
- 脳形成障害
- TORCH 感染症
- 先天代謝異常症
- 頭部外傷・分娩外傷
- 脳腫瘍
- 心臓手術後
- 母体糖尿病児（IDM）
- 脳室周囲性白質軟化症
- その他（具体的に： _____）

- 急性疾患診断** 低酸素性虚血性脳症
- ※複数回答可 敗血症
- 髄膜炎
- その他の周産期感染症
- 脳室内出血（上衣下出血を含む）
- ビタミン K 欠乏症による頭蓋内出血
- 硬膜下出血
- くも膜下出血
- 硬膜外出血
- 脳梗塞
- 新生児期のおてんかん症候群（別途記載）
- 急性代謝疾患（低血糖、低カルシウム血症、ビタミン B6 欠乏症を含む）
- 核黄疸
- その他（具体的に： _____）
- 不明

- てんかん診断** 注記：ILAE のてんかん、てんかん症候群分類 1989 による
- 良性新生児けいれん
- 早期ミオクロニー脳症
- サブレッションバーストを伴う早期乳児てんかん性脳症
- その他（具体的に： _____）

- 発作型診断** 注記：Volpe の分類による
- ※複数回答可 微細発作
- 全身強直発作
- 多焦点性間代発作
- 焦点性間代発作
- ミオクロニー発作
- 不明

重症型診断

注記：連続は15分以上持続するけいれん発作
群発は意識の回復なく発作を反復するもの
頻発は発作間に意識が回復するもの と定める

- 連続
- 群発
- 頻発
- 不明

治療

けいれん発症から治療開始までの経過時間

- 30分以内
- 1時間以内
- 3時間以内
- 6時間以内
- 12時間以内
- 24時間以内
- それ以上
- 不明

第1治療薬

注記※1

- PB
- DZP
- PHT
- Lid
- Mz
- escre
- pentobarbital
- thiamilal
- thiopental
- その他(_____)

治療薬量 注記※2・3

_____mg/kg x____
iv im
suppo
 _____mg/kg/hr(div)

第2治療薬

- PB
- DZP
- PHT
- Lid
- Mz
- escre
- pentobarbital
- thiamilal
- thiopental
- その他(_____)

治療薬量

_____mg/kg x____
iv im
suppo
 _____mg/kg/hr(div)

第3治療薬

- PB
- DZP
- PHT
- Lid
- Mz
- escre
- pentobarbital
- thiamilal
- thiopental
- その他(_____)

治療薬量

_____mg/kg x____
iv im
suppo
 _____mg/kg/hr(div)

(注記)

- ※1 PB：フェノバルビタール（商品名フェノバル、ワコピタール、ルピアールなど）
 DZP：ジアゼパム（商品名セルシン、ダイアップなど）
 PHT：フェニトイン（商品名アレピアチンなど）
 Lid：リドカイン（商品名静注用キシロカインなど）
 Mz：ミダゾラム（商品名ドルミカムなど）
 escre：抱水クロラール（商品名エスクレ坐剤など）
- ※2 iv：静注、im：筋注、suppo：坐剤挿肛
 div：持続静注療法（1時間以上持続投与した場合）
- ※3 同一薬剤を同一投与方法で反復投与した場合、mg/kgの後に「x2」「x3」のように記載してください。静注または筋注後に持続静注療法に移行した場合、同じ治療薬量欄に記載してください。持続静注中に投与量を変更した場合、mg/kg/hr(div)の欄に「0.1~0.3」のように記載して頂いても結構です。

Lid/Mz 投与法

開始時間 生後 _____ 時間
 _____ カ月 _____ 日
 不明

初回量 _____ mg/kg
 _____ mg/kg/hr

初回効果 消失
 減少
 不変
 悪化

持続静注開始量 _____ mg/kg/hr
持続静注最大量 _____ mg/kg/hr
持続静注効果 消失
 減少
 不変
 悪化

持続静注総時間 _____ 時間

副作用 なし
※複数回答可 無呼吸
 気道分泌亢進
 血圧低下、徐脈、不整脈
 消化管出血、腹部膨満、消化管運動能低下
 尿閉、尿量減少
 血液検査異常
 その他（具体的に： _____）
 不明

副作用への対処 経過観察（無治療）
※複数回答可 対症療法 人工換気（nasal D-PAP を含む）
 呼吸促進剤（aminophylline、doxapram など）注記※4
 昇圧剤
 利尿剤
 導尿
 その他（具体的に： _____）
 Lid/Mz の減量
 Lid/Mz の投与中止
 その他（具体的に： _____）
 不明

（注記）

※4 aminophylline（商品名ネオフィリンなど）
doxapam（商品名ドブラムなど）

Lid/Mz 投与前からの支持療法

- なし
- 人工換気 (nasal D-PAP を含む)
- 頭部のみでの低体温療法
- 全身低体温療法
- 交換輸血
- CHDF
- 血液・血漿吸着療法
- その他 (具体的に: _____)
- 不明

併用薬剤

- なし
- mannitol, glyceol
- 利尿剤
- カルシウム製剤
- 循環器用剤 (強心剤、昇圧剤、血管拡張剤など)
- 抗生物質
- aminophylline, doxapram
- ステロイド
- 麻薬性鎮痛剤、鎮静剤
- 筋弛緩剤
- その他 (具体的に: _____)

Lid/Mz と副作用との因果関係

- 関連あり
- 関連なし
- 判定困難
- 記載不明

Lid/Mz の総合判定 注記: 次ページ※5

- 極めて有用
- 有用
- やや有用
- 有用性なし
- 悪化

Lid/Mz による治療開始後 24 時間以内の発作転帰 注記: 次ページ※6

- 治療後消失
- 治療後減少
- 治療後再発で他剤使用
- 不変
- 悪化
- 判定困難

本症例のけいれん発作に対する最有効薬剤は?

- 急性疾患予後
- 治癒
 - 改善
 - 不変
 - 悪化
 - 死亡

コメント

()

(注記)

※4 Lid/Mz の総合判定について

- 極めて有用：発作が消失（中止後再燃を除く）し、かつ、副作用がなかったか、特に対処が必要でなかった場合。
- 有用：発作は消失したが、副作用があり、何らかの対処が必要であった場合。
あるいは発作が消失（中止後再燃を含む）・減少（投与前の 25%以下）し、副作用が重篤でなかった場合。
- やや有用：発作は消失（中止後再燃を含む）したが、呼吸停止、ショック状態などの重篤な副作用があった場合。
あるいは発作がやや減少（投与前の 50%以下）し、副作用が重篤でなかった場合。
- 有用性なし：発作は不変であり、副作用が重篤でなかった場合。
あるいは発作は減少（投与前の 25~50%）したが、重篤な副作用があった場合。
- 悪化：発作が悪化した場合。
あるいは発作は不変であって、かつ重篤な副作用があった場合。
- 判定困難：急性疾患の病態もしくはミダゾラムまたはリドカインの投薬前からの支持療法により、薬剤の総合判定が困難な場合など。

※5 Lid/Mz 治療治療後 24 時間以内の発作転帰について

- 治療後消失 初回投与後に発作が消失し、その後 24 時間以上再発しなかった場合（初回投与後持続静注を引き続き行った場合も含める）。
- 治療後減少 連続型では、初回投与後に発作は消失したが 24 時間以内に再発し、持続静注後再発しなかった、あるいは明らかに軽症化した場合。
群発型・頻発型では、投与前の頻度の 50%以下になった場合。
- 治療後再発で他剤使用 初回投与後に一旦発作は消失したが 24 時間以内に再発し、持続静注でも有効性に乏しく、他剤を併用または薬剤変更した場合（変更後の有用性は問わない）。
- 不変 連続型では、初回投与・持続投与でも発作が消失しない場合。
群発型・頻発型では、投与後発作頻度が 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・頻発型では、発作頻度が 25%以上高くなった場合。
- 判定困難