

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
分担研究報告書

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 相原正男 山梨大学小児科講師
山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科講師
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

研究要旨

未熟児、新生児を扱う全国の主要 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、脳室内出血などが多かった。発作型診断では微細発作、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フェノバルビタール、ジアゼパム、フェニトインの順に多く、第二選択薬以降としてミダゾラム (Mz)、リドカイン (Lid)、ペントバルビタールが使用されていたが、ミダゾラム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。ミダゾラム、リドカインが未熟児、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 (Mz ; 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、Mz 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。

A. 研究目的

新生児期では、けいれん準備性は低いものの、低酸素性虚血性脳症 (HIE) などの外因により、比較的けいれんが多いとされている。新生児発作はほとんどが部分発作であり、無呼吸、一点凝視などの軽微な不全型発作を示すことも少なくない。そのため、発作の確認も難しく、また発作持続の判断に苦慮することも少なくない。これらの点よりけいれん重積に

関して、未熟児、新生児においては一般小児と同等に扱うことはできない。さらに未熟児、新生児のけいれん重積治療に関しても十分なデータが集積されていないのが現状である。そこで今回は、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を行った。

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近年使用頻度の高いミダゾラム (Mz)、リドカイン(Lid)の使用後方視的調査票(別掲)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、計 194 施設へ送付した。さらに、一次調査で回答が得られ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、新生児のけいれんの重積型として、「連続(15分以上持続するもの)」、「群発(15分以内ではあるが、意識の回復なく発作を反復するもの)」、「頻発(発作間に意識は回復するが反復するもの)」と定義し、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、カルシウム投与など)を必要とした上でけいれんが停止せずに Mz、Lid を使用した未熟児、新生児を対象とした。二次調査票(別掲)では、使用例の患者情報、妊娠分娩歴、基礎疾患、急性疾患診断、発作型診断、投与方法、有害事象について調査した。その上で、Mz、Lid それぞれの総合判定を調査した。なお、総合判定として、「発作が消失し、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；極めて有用」、「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・減少(投与前の 25%以下)し、副作用が重篤でなかった場合；有用」、「発作は消失したが、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；やや有用」、「発作は不変であり、副作用が重篤でなかった場合、あるいは発作はやや減少したが重篤な副作用があった場合；有用性なし」と定義した。

C. 研究結果

1. 対象の内訳

一次調査票は 126 施設より回答が得られた。Mz、Lid どちらかでも使用ありと回答した施設は 70 施設あり、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 65 症例(Mz49 症例、Lid10 症例、併用 6 症例)について詳細な解析を行った。

2. 患者背景

Mz 群、Lid 群ごとの患者背景には差はなかった。

3. 基礎疾患(図 1、2)

Mz 群では新生児仮死が最も多く、低出生体重児がそれに続いていたが、極低出生体重児、超低出生体重児も少なからずいた。一方、Lid 群では Mz 群と同様に新生児仮死が最も多く、その他はごく少数であった。

4. 急性疾患診断(図 3、4)

Mz 群では HIE が最も多く、脳室内出血(IVH)、敗血症の順に多かった。Lid 群では HIE が最も多いのは同じであるが、新生児期のでんかん症候群がそれに次いで多い点が Mz 群との大きな違いであった。

5. 発作型診断(図 5、6)

両群ともに微細発作、全身強直発作が多かった。症例数は少ないながら、焦点性間代発作では、Mz で有用性が低かったのに対し、Lid では有用性が高かったのが特徴

的な違いとして挙げられる。

6. 重積型診断(図 7, 8)

両群ともに頻発、群発、連続の順に多かった。しかし、Lid 群では頻発例が圧倒的に多く、群発、連続はそれぞれ 2 例、1 例であったのに対し、Mz 群では群発例も多く、また連続例も少なくなく、重積型では Mz 群がより重症であった。

7. Mz, Lid 投与前の治療薬(図 9, 10)

Mz 群、Lid 群ともに PB、DZP、PHT の順に多かった。ビタミン B6 を使用していたものはごく少数であった。その中で、Mz が第一選択薬として使用されていた症例が少なからずみられたのに対し、Lid を第一選択として使用している症例はなかった。

8. 投与量

Mz、Lid の平均投与量はそれぞれ初回静注量で 0.148 mg/kg、1.5 mg/kg、持続静注量で 0.247 mg/kg/hr、1.88 mg/kg/hr であり、ともに通常投与量であった。

9. 有害事象(図 11-14)

有害事象ありと回答のあったものは、Mz 群で 56%、Lid 群で 25%であった。そのうち薬剤との因果関係について、因果関係ありと回答のあったものは Mz 群で 4 例(7.3%)、Lid 群で 1 例(6.3%)であった。因果関係ありとされたものは、その対応として全例投与中止されていた。

10. 総合判定(図 15, 16)

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

新生児けいれんは、そのほとんどが HIE をはじめとした何らかの基礎疾患を有する症候性けいれんである。新生児期は大

脳皮質の発生分化が不十分であるため、年長児にみられるような全身けいれんは少なく、けいれんかどうかの判断が困難な微細発作や無呼吸、限局性けいれんが圧倒的に多いとされている。また、意識状態の確認も困難なことが多いため、重積型の診断も臨床の場で苦慮することも少なくない。そのため、新生児けいれんに対する治療についても、それぞれの薬剤の有用性を正確に評価することが困難であり、未熟児、新生児のけいれん重積治療に関して十分なデータが集積されておらず、経験的に行われているのが現状である。そのためにも、エビデンスに基づいた治療法を確立することが重要であると考える。

今回のアンケート調査により、けいれんに対する治療は第一選択としてフェノバルビタール、ジアゼパム、フェニトインの順に多く、第二選択薬以降としてミダゾラム、リドカイン、ペントバルビタールが使用されていたが(図 17)、Mz、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、また高い有用性をもつことが明らかとなった。しかし、その有用性を検討する上で両薬剤の特徴に相違が認められた。まず、Mz が Lid に比較してより早期に使用されている症例が多く、第一選択薬としている場合も少なくなかった。Mz は DZP と比較して作用時間はより短く、小児では Mz を第一選択とすべきとの報告もなされてきているが、未熟児、新生児においてもその傾向がうかがわれた。しかし、症例によっては Mz が有効でなく、Lid が奏功したのも少なからず認められた。発作

型では焦点性間代発作でその傾向が高かった。さらに、急性疾患診断でも新生児期のでんかん症候群で Lid の有用性が高いことが判明した。これらのことから、発作型と原因疾患あるいは病巣局在との関連は密接でなく、発作型から原因疾患の推定は困難なことが多いものの、生後からの経過時間で原因疾患を推定できる場合もあり、可能なかぎり発作型や急性疾患診断別に使用薬剤を調整することが重要と考えられる。

有害事象に関しては、Mz で 56%、Lid で 25% に認められたが、その多くは経過観察や対症療法で対応可能であった。基礎疾患との関連も考えられるが、症状としては血圧低下や無呼吸、気道分泌亢進が多く、これらの症状をあらかじめ想定しながら対応することにより、両薬剤を安全に使用できると考えられる。

両薬剤の総合判定では、Mz で 72.2%、Lid で 93.7% と、ともに高い有用性を持つことが明らかとなった。どちらがより有用かについては、症例数が異なっているため明確に言及できないものの、発作型や原因疾患別で異なってくるのが考えられ、さらに症例を蓄積することにより、エビデンスに基づき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。

E. 結論

1. 未熟児、新生児のけいれん重積に対し、その治療として Mz、Lid がともに全国的に数多く使用されていることが判明した。
2. Mz はより早期に使用されており、第一選択薬に挙げられている場合も少なく

なかった。

3. 総合判定での有用性は、Mz で 72.2%、Lid で 93.7% と、ともに高い有用性を持つことが明らかとなった。
4. 発作型や原因疾患により各薬剤の有用性が異なる可能性が示唆され、それぞれに応じた薬剤選択を確立することが重要と考えられる。

F. 健康危険情報

Mz 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、Lid 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。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし（他の分担研究と総括して行われる予定）
2. 学会発表
 - 1) 反頭智子、金村英秋、下山仁、岩垂喜貴、相原正男、中澤眞平. 発作群発時ミダゾラムに加えリドカインの併用持続静注療法を要した partial epilepsy in infancy の 1 例. 第 103 回日本小児科学会甲信地方会、辰野町民会館、長野、2003 年 6 月 8 日（抄録掲載雑誌：日本小児科学会雑誌 2003；107：1408）

謝辞

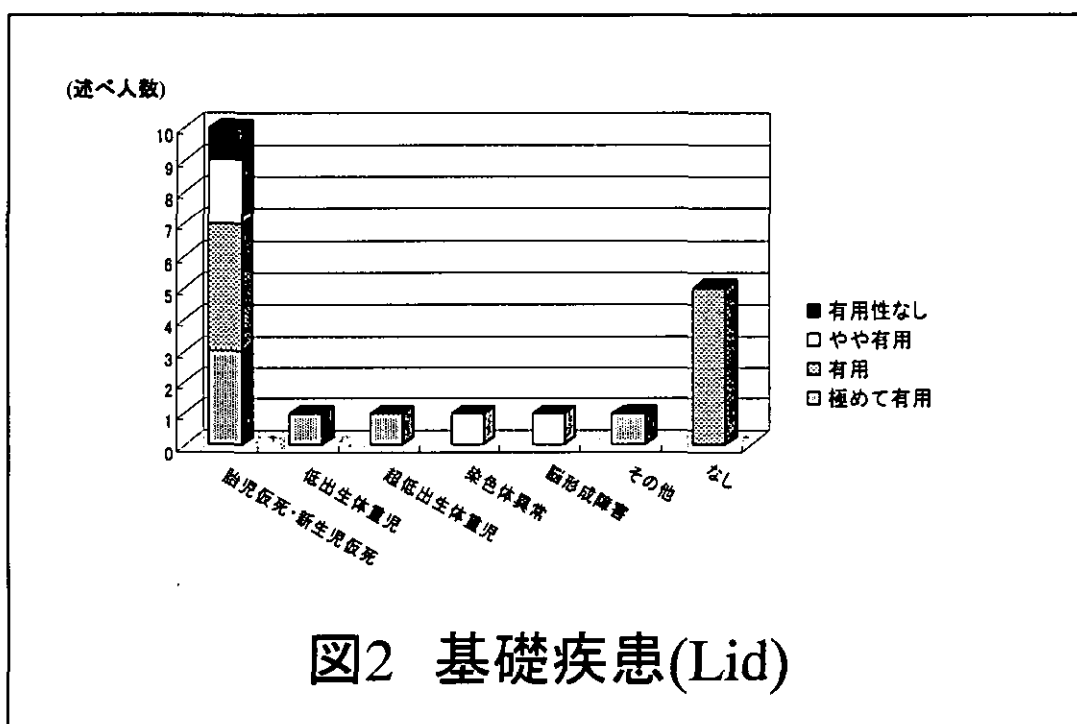
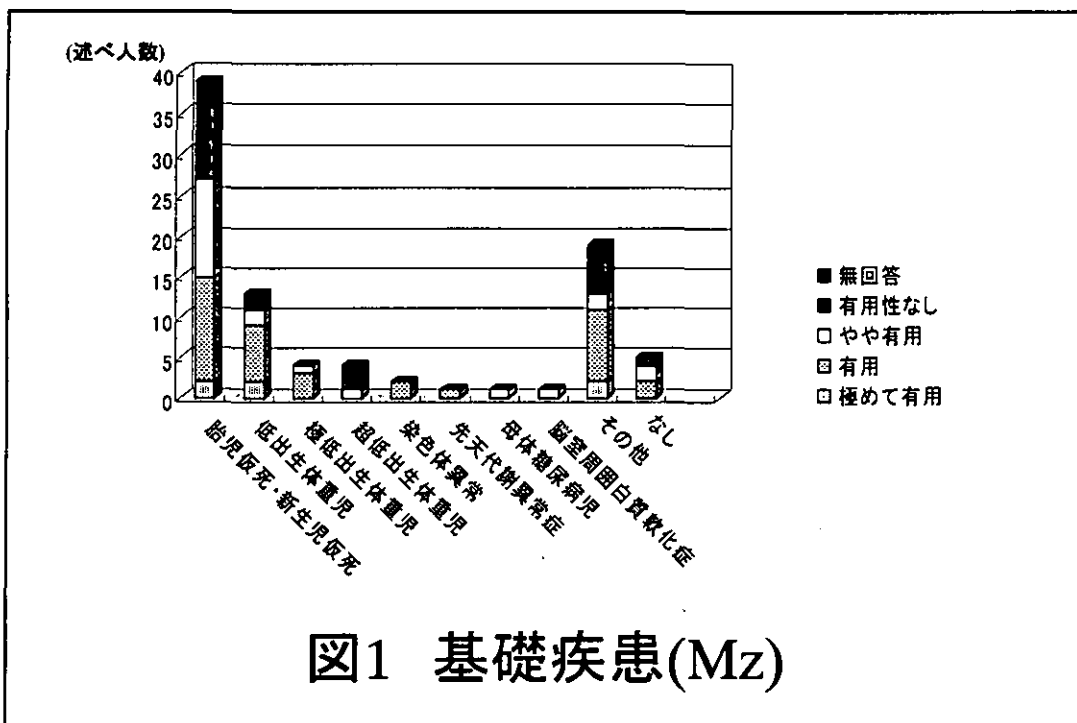
一次アンケート調査実施にあたりご協力、ご助言をいただいた大阪府立母子保健総合医療センター藤村正哲先生と香川

医科大学伊藤進先生に深謝いたします。

また 2 次アンケート調査にあたりご協力いただいた先生方に深謝いたします。

(順不同、敬称略)

長澤真由美	埼玉県立小児医療センター
山本 仁	聖マリアンナ医科大学
亀田佳哉	聖マリアンナ医科大学
池田ちづる	熊本市民病院
近藤裕一	熊本市民病院
横山晃子	熊本市民病院
池田一成	慶應大学
飛騨麻里子	慶應大学
永松理恵	大分県立病院
園田和孝	大分県立病院
乙井秀人	道立小児総合保健センター
岩崎俊之	北里大学
佐久間泉	東京女子医大母子センター
福井千佳	東京女子医大母子センター
山内秀雄	独協医科大学
坪井弥生	独協医科大学
後藤裕介	甲府市立甲府病院
溝部直樹	山梨県立中央病院総合周産 期母子医療センター



(述べ人数)

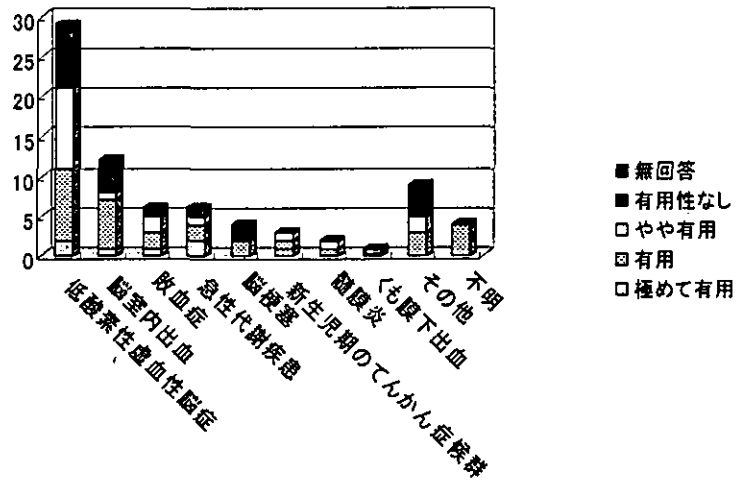


図3 急性疾患診断(Mz)

(述べ人数)

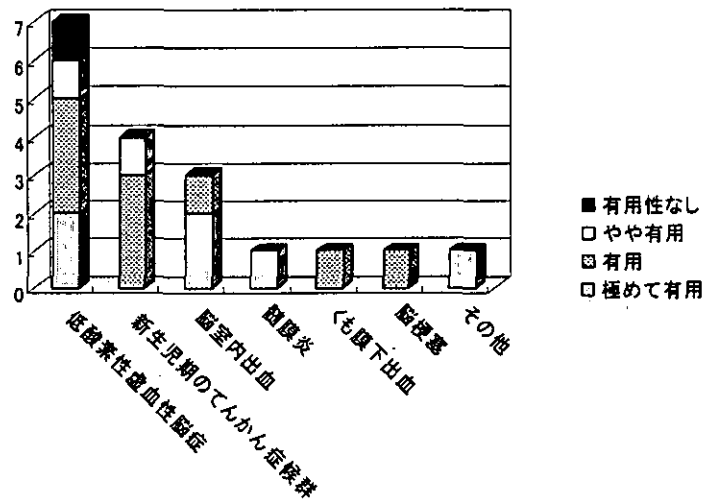
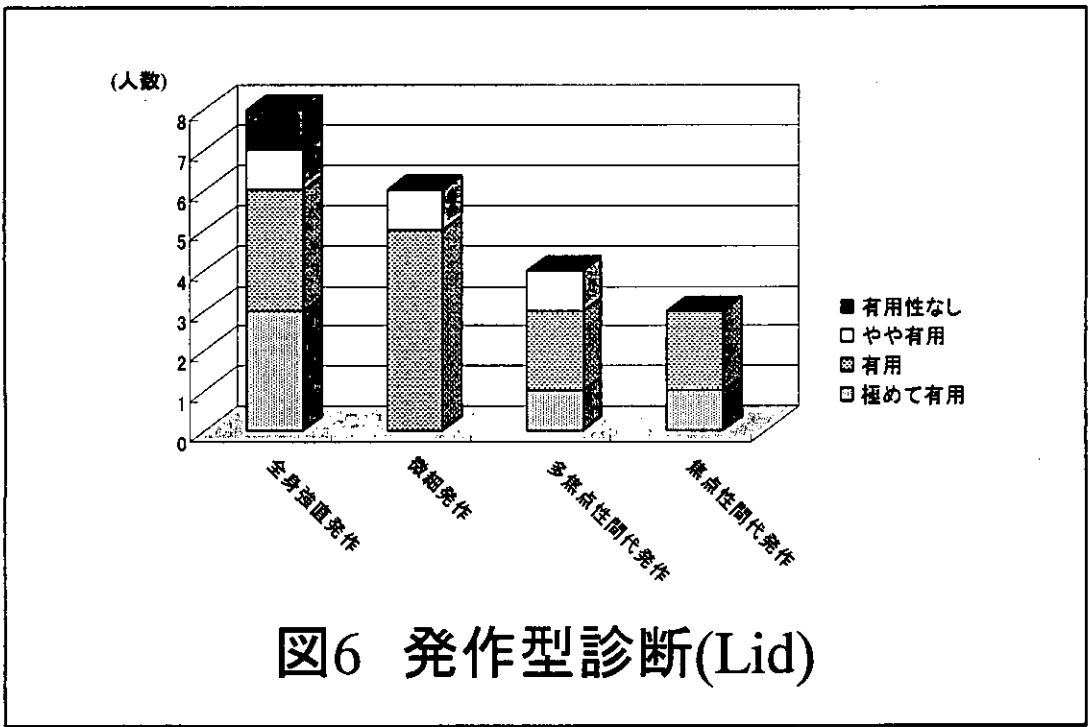
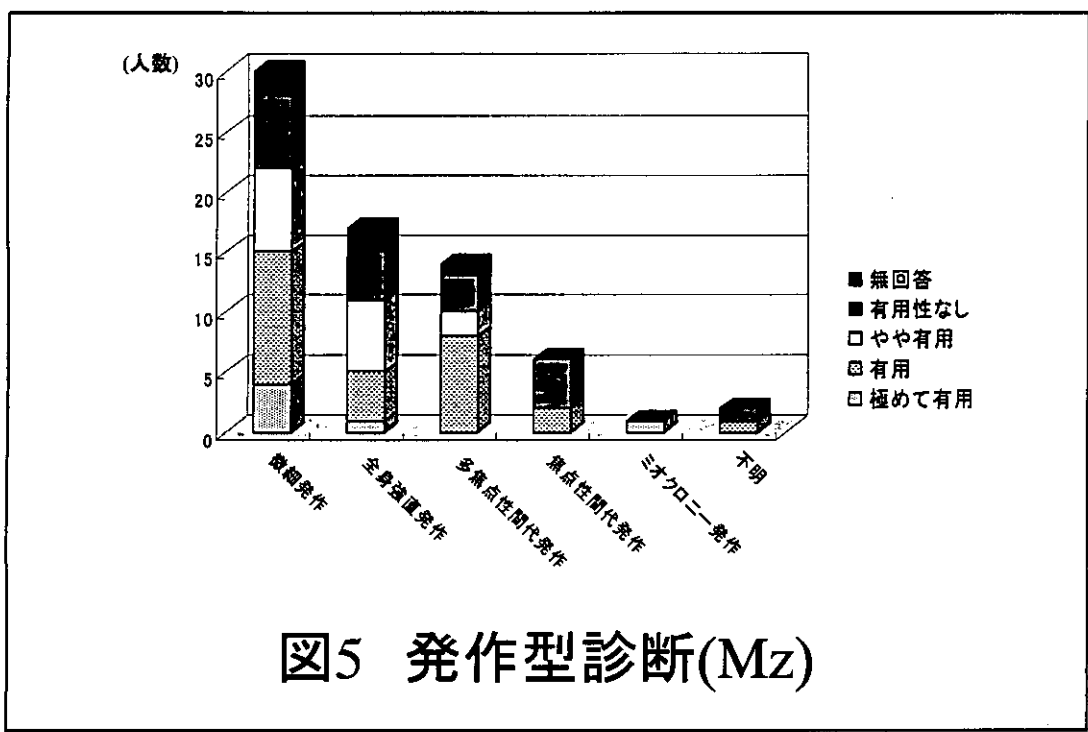
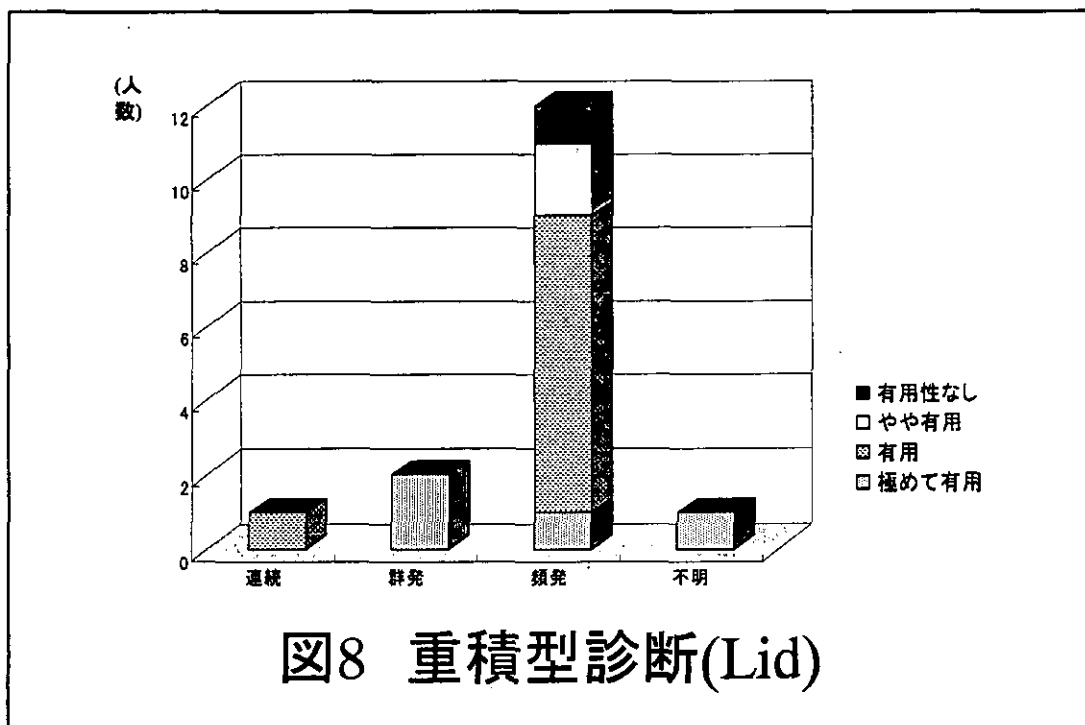
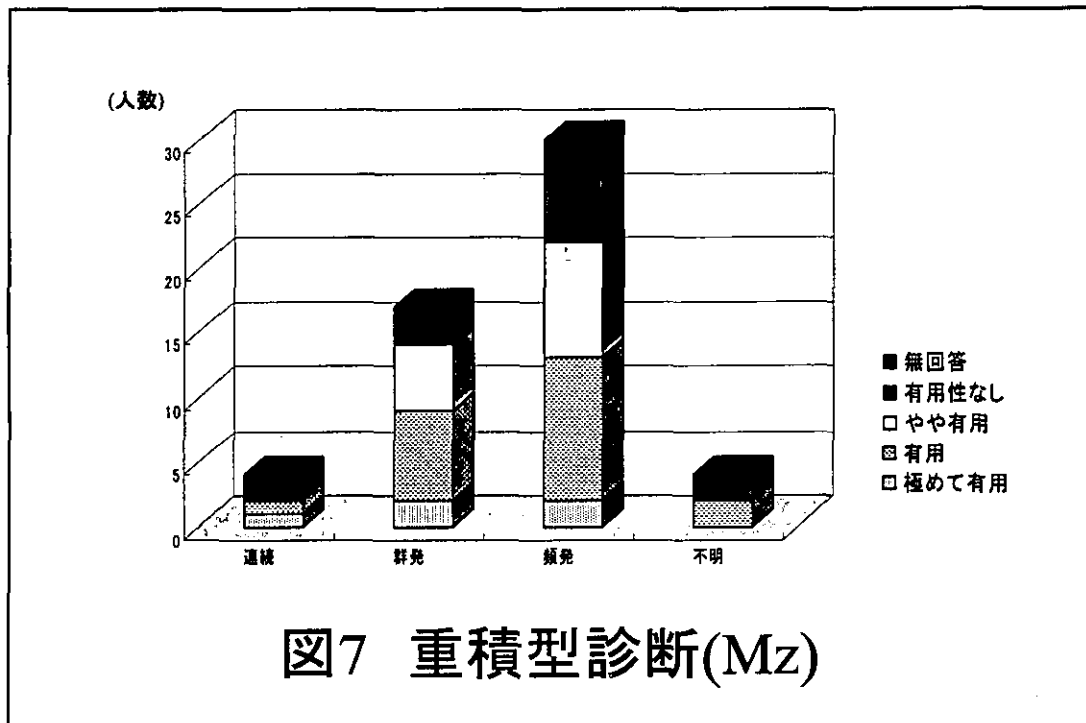
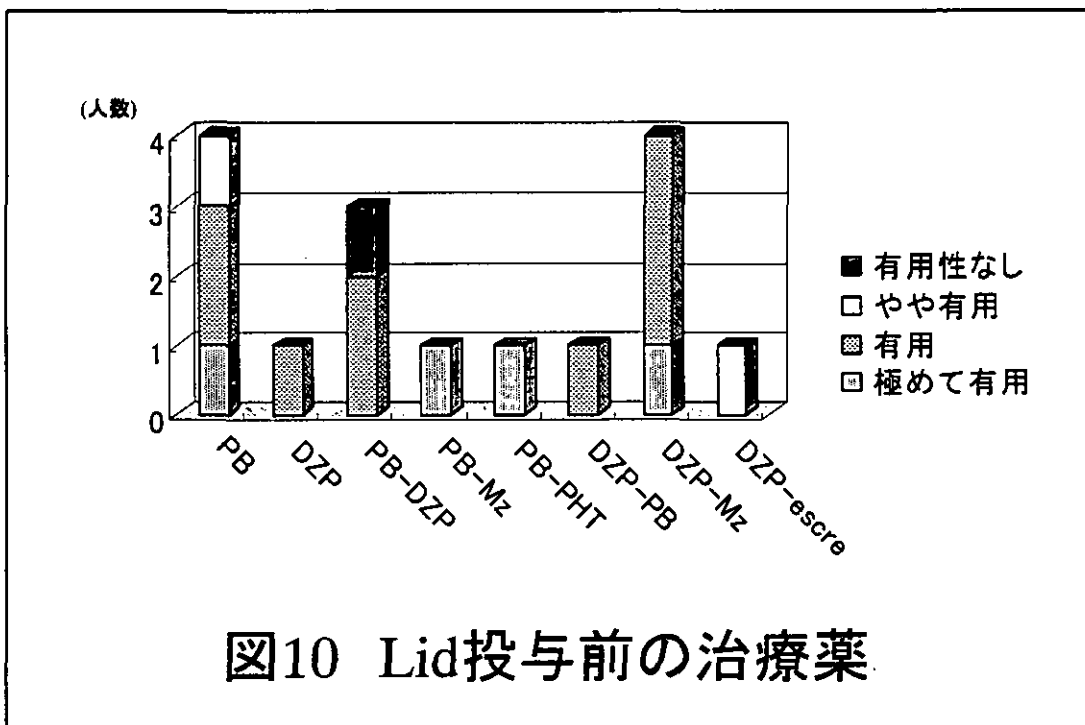
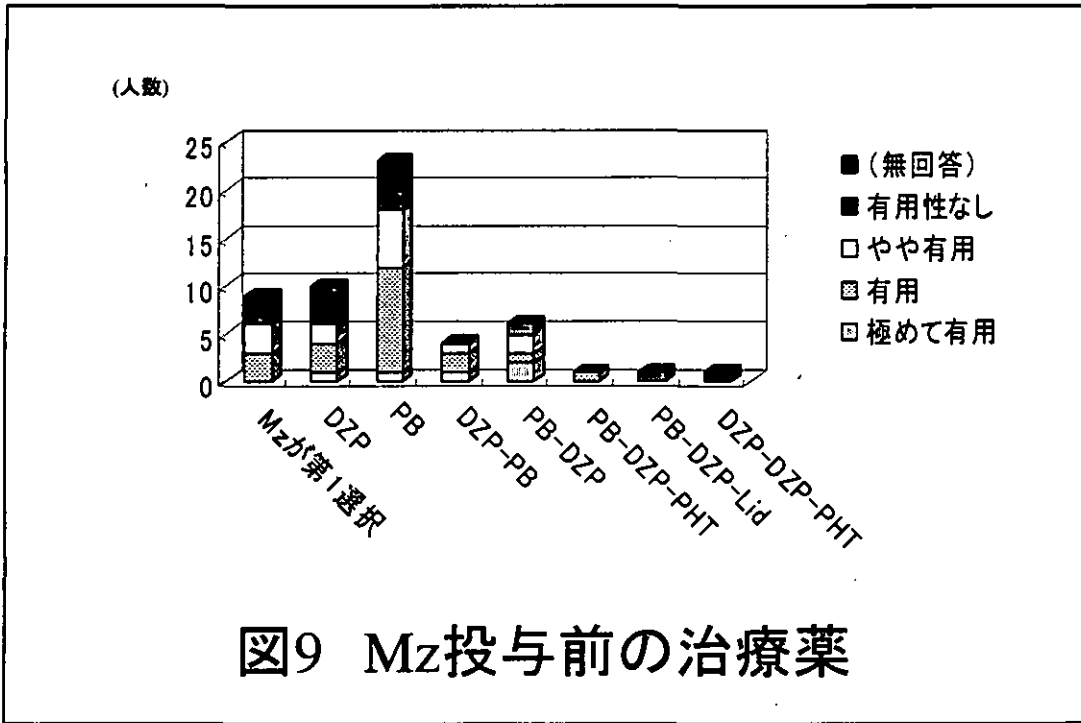


図4 急性疾患診断(Lid)







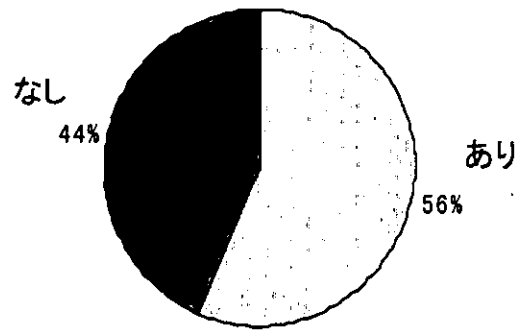


図11 有害事象(Mz)

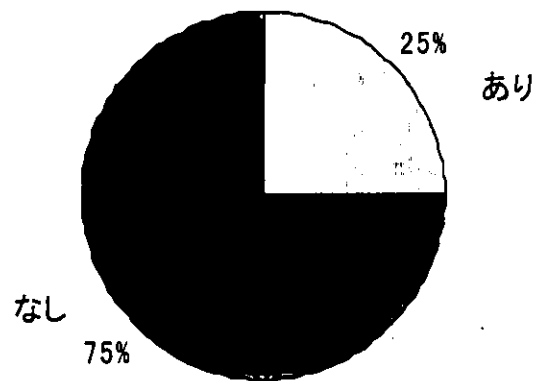
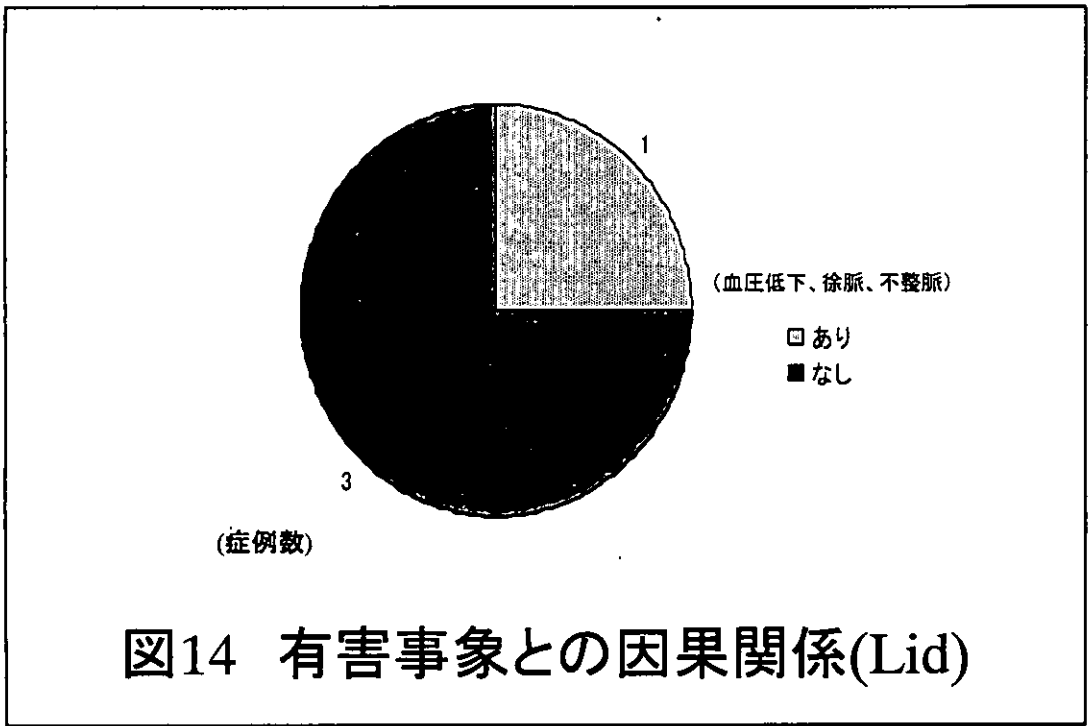
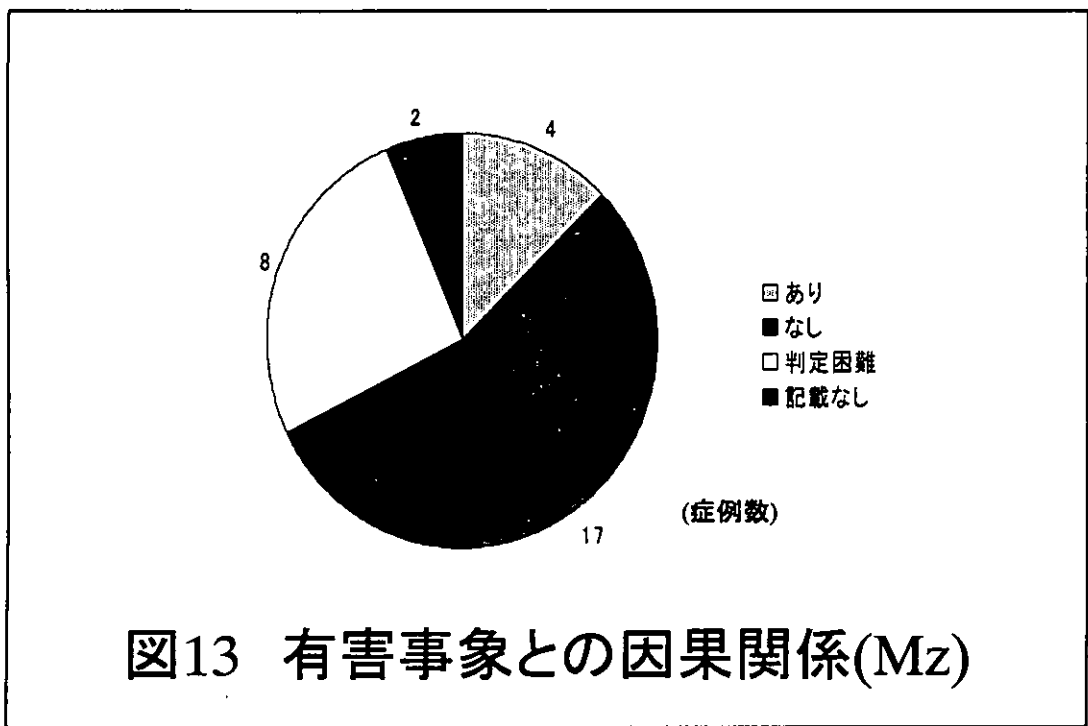
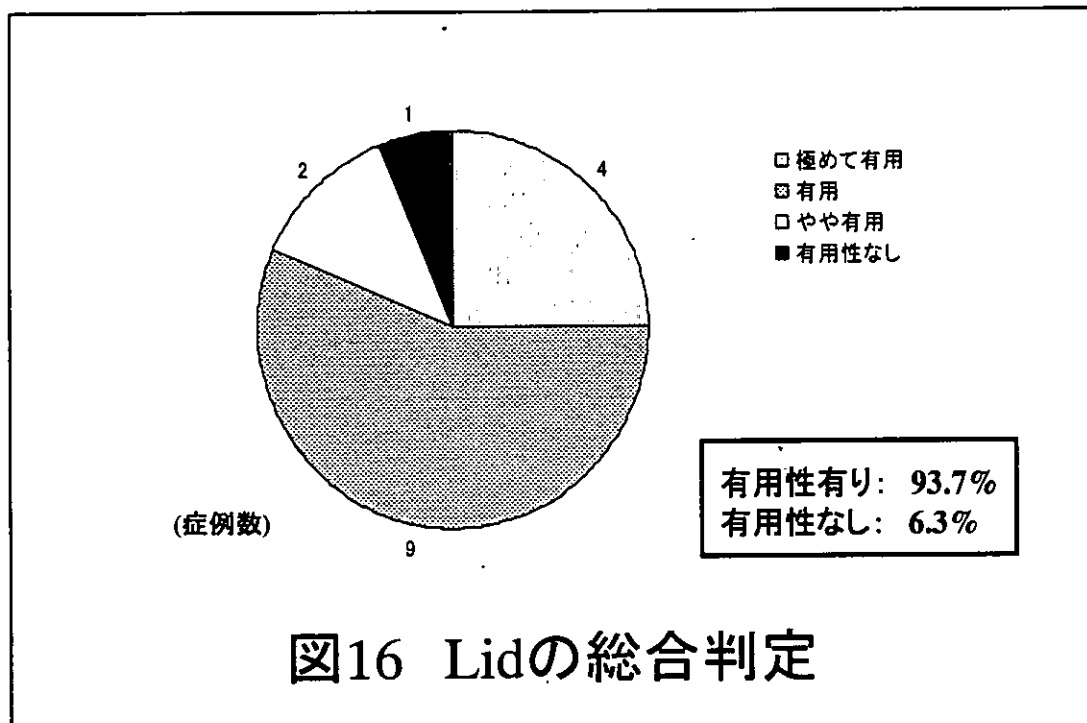
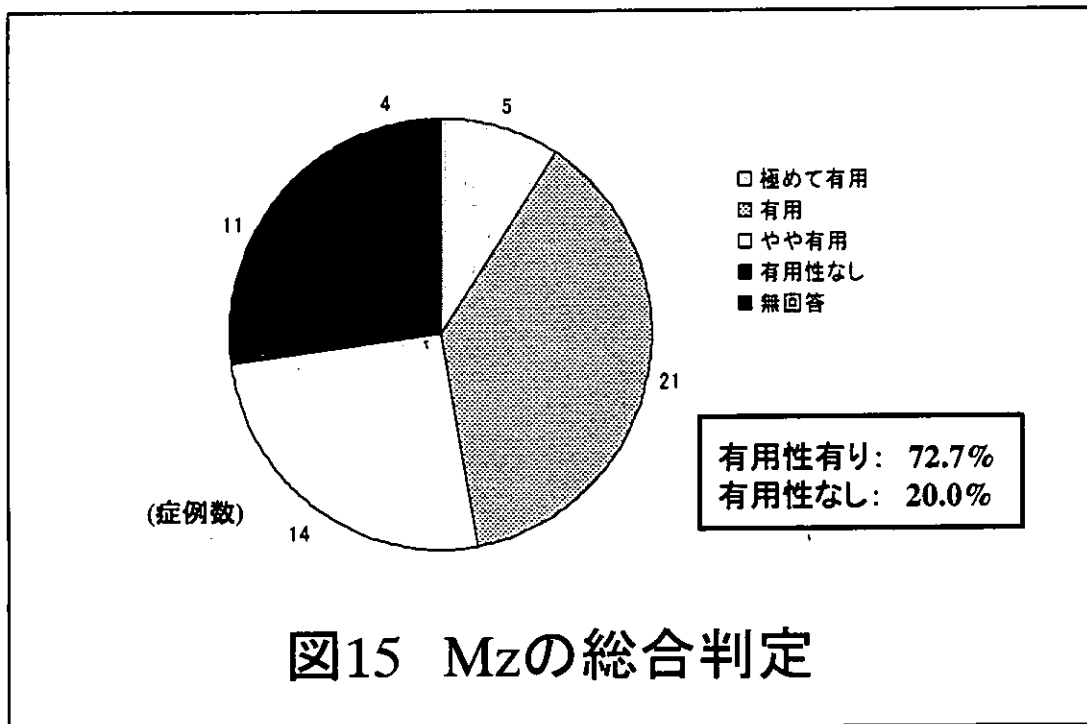
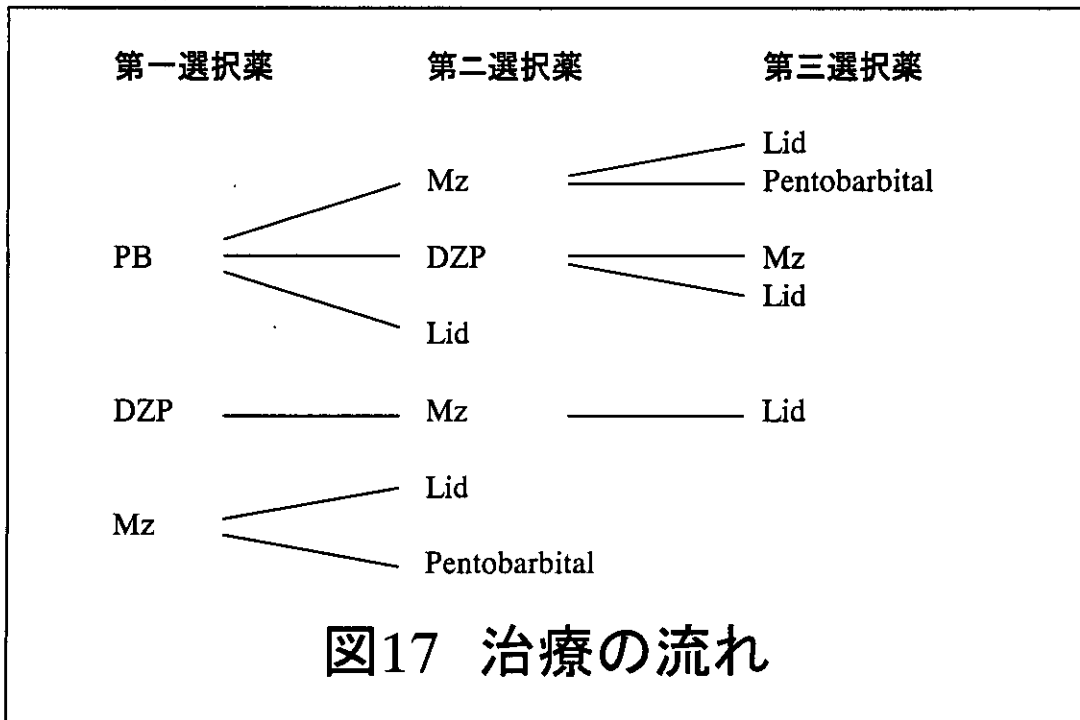


図12 有害事象(Lid)







厚生労働省科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業
小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究

分担研究報告書

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 助教授)

研究協力者 河口修子、今高城治 (獨協医科大学小児科 助手)

研究要旨

当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例のうちミダゾラム使用総数例は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。リドカインは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。ペントバルビタールは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。今回の研究からミダゾラム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。リドカインはミダゾラムほど有用ではないが副作用は少なくミダゾラムが無効の場合、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。ペントバルビタール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であると考えられた。

A. 研究目的

初年度においてはミダゾラム・リドカインに対する後方視的研究を行ったが、対象は新生児以外の症例であり、新生児期での後方視的研究は不十分であったため、本研究における目標達成のため、本分担研究において当施設における新生児痙攣の治療、それらの病因・病態に関する後方視的検討を

行った。

B. 研究方法

対象は1996年1月から2003年6月までに当施設NICUに入院した新生児2,174名のうち新生児痙攣と診断された39名(1.8%)である。医師・看護師記録簿、放射線画像等の資料に基づき後方視的に医療情報を得

た。

C. 研究結果

1. 新生児痙攣の病因・病態

1996年1月から2003年6月までに当施設NICU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。満期出生児が22例(56%)を占めた。6例は28週未満の超早産児であった。これをそれぞれの在胎週数別人数に対する比をグラフにしたのが図1である。在胎週数別新生児痙攣発症人数と割合では、超早期産の3.1%、早期産の0.91%、満期産の2.5%、過期産の9.9%と早期産、満期産では少なかった。すなわちこの結果から新生児痙攣発症には在胎週数からみた場合超早産児と満期産・過期産児の2つピークのあることが判明した。アプガースコアでは1分後7点以下の仮死児82%(Apgar 0-3; 17人、Apgar 4-7; 14人、Apgar 8-10; 7人)であった。5分後のアプガースコアでは8点以上が34%(Apgar 0-3; 5人、Apgar 4-7; 18人、Apgar 8-10; 12人)であった。痙攣発症時期については23例(60%)が生後24時間以内に発症し、48時間以内では29例(74%)が痙攣を発症していた。痙攣の直接的原因(図2)としては重度の低酸素性虚血性脳症(HIE)は11例であり、中程度以下のものもあわせると17例(43%)がHIEであり、これに脳室内出血(IVH)5例もあわせると両方で痙攣直接原因の半数以上(56%)を占めた。なおHIEは院外出生児が14例であり、HIEでは院外出生児の割合が82%であった。新生児痙攣の直接原因とNICU退院後の追跡神経画像を追跡しえた11例の重度のHIEでは多嚢胞脳白質軟化症が5例、限局した脳の破壊

性病変を示したものが2例、脳室周囲白質軟化症に基底核病変を伴うものが2例認められた。中程度以下のHIEは5例が追跡され、うち4例は正常画像、1例は軽度の脳室周囲白質軟化症を示していた。重度のIVH例は2例で追跡され1例は多嚢胞脳白質軟化症、1例は著明な脳室拡大を認めた。

2. 新生児痙攣の治療

痙攣治療については新生児痙攣39例のうちミダゾラム使用総数例は22例、うち静注単独1例、静注と持続静注併用例15例、持続静注単独例6例であった。急速静注16例の平均投与量は $0.17 \pm 0.10 \text{mg/kg}$ であった。このうち4例は消失(投与量 $0.23 \pm 0.10 \text{mg/kg}$)、7例は減少($0.15 \pm 0.07 \text{mg/kg}$)、不変5例($0.16 \pm 0.14 \text{mg/kg}$)、悪化0例であった。68%で痙攣の消失ないし減少がみられ、前3者間の投与量に有意な差は認められなかった。持続静注を施行した21例の平均最終投与量は $0.33 \pm 0.13 \text{mg/kg/hr}$ で、それぞれの効果の内訳は消失7例($0.33 \pm 0.09 \text{mg/kg/hr}$)、減少($0.34 \pm 0.12 \text{mg/kg/hr}$)、不変5例($0.36 \pm 0.15 \text{mg/kg/hr}$)、悪化0例であった。76%の児で痙攣の減少ないし消失がみられ、前3者間の時間あたりの持続投与量の間に優位な差は認められなかった。有害事象は62%(13例)にみられた。血圧低下が11例と半数を占めたがそのほとんどは軽度であり、多くの場合経過観察ないし昇圧剤使用で対処できた。気道分泌亢進、尿量減少もそれぞれ2例みられたが因果関係は不明であった。また有害事象あり際の投与量は 0.33mg/kg/hr 、有害事象なしの投与量は 0.34mg/kg/hr であり、両者の間に有意な差を認めなかった。

新生児痙攣をきたした直接的原因と痙攣に対する最終的に最も効果のあった治療薬剤の関連を検索した(図2)。ミダゾラムは直接原因の如何にかかわらず効果を認めた薬剤として注目すべき結果が得られた。在胎週数からみても(図3)その在週数如何にかかわらず最終有効薬剤としてミダゾラムが比較的多く使用されていた。

リドカインは6例に投与されていた。内訳は重度HIEが2例、中程度以下のHIEが2例、敗血症・細菌性髄膜炎が2例であった。投与量は急速静注法で2.5-3mg/kgであり持続静注法では4mg/kg/hrであった。効果は消失したものが1例(中程度のHIE)、減少したものが1例(重度のHIE)、その他の4例の発作はリドカイン投与後も不変であり無効と判定された。有害事象は6例すべてにおいて認められなかった。

ペントバルビタールは初回急速静注が11例に投与され、発作減少のみにとどまった1例を除き全例痙攣の消失を認めた。平均投与量は 4.0 ± 1.7 mg/kgであった。持続静注を施行した9例の平均投与量は 1.1 ± 0.5 mg/kg/hrで、痙攣は全例で消失した。有害事象のうち血圧低下は全例に認められたが、多くの場合昇圧剤で対処できた。また乏尿になるものが2例見られ、全例有用と判定された。

D. 考察

前年後の本研究班においてミダゾラム・リドカインの有用性が後方視的に検討された。今回の研究からミダゾラムは新生児痙攣においてもその直接原因の如何にかかわらず有効を示す薬剤でありまた有害事象は容易に対処できる軽微なものが多く全体的に

は有用な薬剤であると考えられた。これまでフェノバルビタールが新生児痙攣の第一選択薬として考えられてきたが、本邦ではその静注薬がないことなどからみて、ミダゾラムを新生児痙攣の第一選択薬としてあるいはフェノバルビタールと併用ないしフェノバルビタールに続く抗けいれん剤として新生児痙攣のガイドラインに掲載しうる薬剤として考えられた。リドカインはミダゾラムほど有用ではないが副作用は少なくミダゾラムが無効の場合、選択しうる静注薬剤として考慮してよい薬剤であると考えられる。ペントバルビタール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であると考えられる。ただし、呼吸抑制、血圧低下に注意し、全身状態の様子を見ながら投与すべきである。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

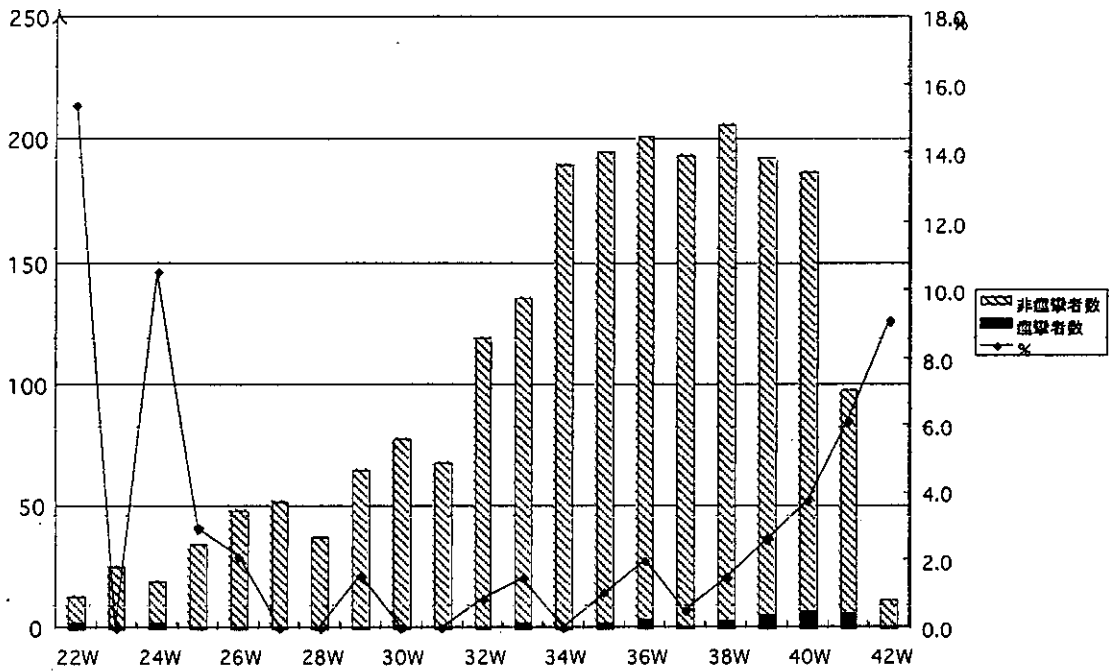


図 1：在胎週数別新生児けいれん発症数と発症率

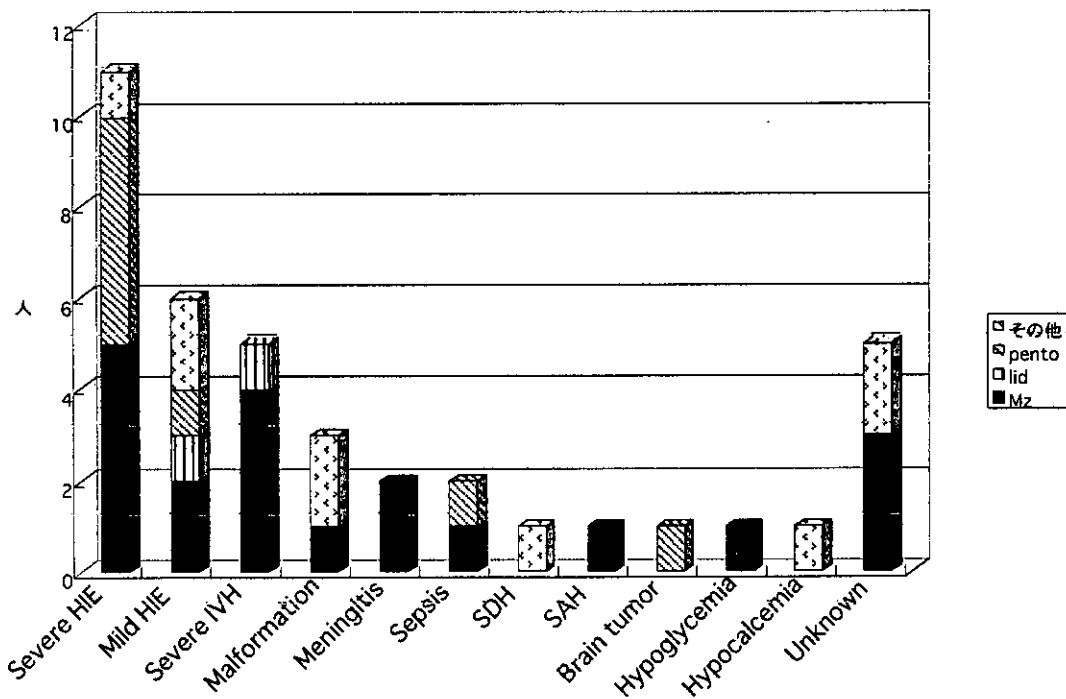


図 2：新生児けいれんの直接原因ともっとも効果のあった薬剤の内訳

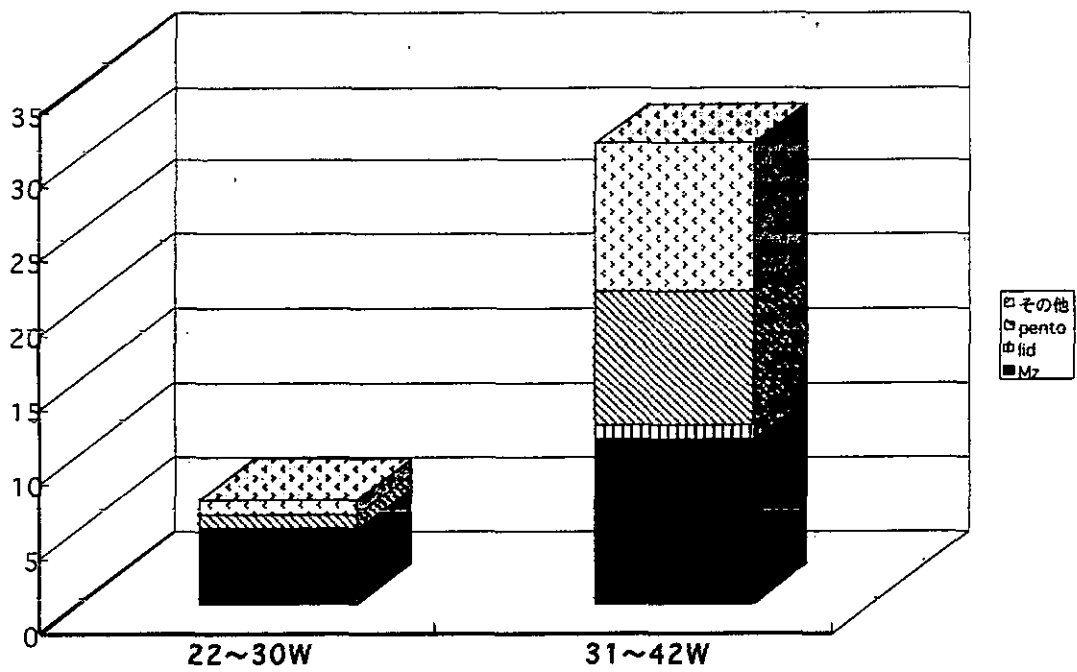


図3：在胎週数と最も有効であった抗けいれん剤の内訳

+

E 前方視的研究に向けて