

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

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育園施設長

研究要旨

近年、小児のけいれん重積を抑制するために midazolam が使用されているが、そ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。すでにわれわれは、HPLC により簡便で感度、精度の高い midazolam 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。この測定系を用いて、midazolam 静注後、われわれ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、midazolam 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。

A. 研究目的

midazolam の体内動態など臨床薬理学的特性について文献的に考察し、midazolam 静注後、われわれ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、統一した測定系ならびに条件下で血中濃度を測定し、midazolam の効果と体内動態を明らかにすることを目的として、具体的にその方法を検討する。

B. 研究方法

文献的考察により、小児のけいれん重積に対する midazolam の投与量と投与方法を集約し、さらに midazolam の体内動態の概略を知って、midazolam の投与设计と体内動態を明らかにするプロトコルを作成する。midazolam は静注後 two compartment open model をとる。

C. 研究結果

1. midazolam 単回もしくは複数回投与の場合¹⁻⁴⁾

midazolam 1 回量 0.15mg/kg を 1mg/min の速度で静注する。けいれんが消失しないか、けいれん消失後に再発する場合には、この単回投与を初回投与も含めて 3 回まで繰り返す。その後もけいれんが重積する場合には、持続投与が必要であり、次の 2 に移行する。

血中濃度の測定は、単回投与の場合には、投与直後、15、30、90 分、3、6 時間後に行い、複数回投与の場合には、各回投与直後ならびに最終投与後 15、30、90 分、3、6 時間に行うことが望ましい。しかし、臨床の実際には、採血の回数が制限されることが多い。そこで、既存のデータの薬物動態シミュレーションにより、血中濃度の測定は、単回投与の場合には、投与直後、15 分、1、4、8 時間後に行い（図 1）、複数回投与の場合には、

各回投与直後ならびに最終投与後 15 分, 1, 4, 8 時間に行うように設定した (図 2).

2. midazolam 持続投与の場合⁴⁻⁷⁾

midazolam 単回もしくは複数回投与を行っても、けいれんが反復あるいは持続する場合には、0.1-0.15mg/kg/h で持続静注を開始し、けいれんが抑制されるまで 10 分ごとに 0.05-0.1mg/kg/h ずつ増量する。0.5mg/kg/h まで増量は可能とする。

血中濃度の測定は、けいれんが消失した直後、15, 30, 90 分, 3, 6 時間後ならびに 24, 48 時間後に行い、持続静注中止直後、6, 12, 18, 24 時間後にも行うことが理想的である。しかし、実際には、血中濃度の測定は、持続投与を開始してけいれんが消失した直後、15 分, 1, 4, 24 時間に行い、持続静注を中止後は、中止直後、4, 12 時間後に行うように設定した (図 3)。

なお、midazolam から 1-hydroxymidazolam への代謝には CYP3A4 が関わるため、同じくこれに関与する erythromycin, clarithromycin, phenytoin, carbamazepine などの使用例は、治療効果ならびに薬物動態の解析に注意を要する²⁾。

また、われわれの測定法では、midazolam の定量限界は 10ng/ml である。1 回の採血量は最低 0.8ml が必要で、次に述べる多施設共同で population pharmacokinetics を検討する場合には、血清は-20℃の凍結保存を要する。

D. 考察ならびに結論^{2,3,5)}

静注後の midazolam の体内動態を明らかにし、小児のけいれん重積に対する至適投与設計を確立する目的で、既存の各種データを参考に、採血ポイントをしばり、血中濃度の

測定回数を可及的少なくした体内動態検討案を作成した。

さらに、多施設共同で症例数を増せば、population pharmacokinetics の手法を用い、単回ならびに複数回投与の場合には、消失の α 相と β 相でそれぞれ 2 点 (図 4)、単回あるいは複数回投与後持続投与に移行する場合には、 α , β の消失相のほか、定常状態に至る持続投与開始後 4-6 時間と、その後の定常状態のそれぞれ 1 点 (図 5) で血中濃度を測定すればよく、採血時間を厳格に規定する必要はない。

なお、midazolam の主要代謝経路の第一次代謝物 1-hydroxymidazolam については、薬理学的活性の有無に関して両論があるが、midazolam の体内動態を一層明確にし、midazolam の効果と安全性をより明らかにするために、今後 midazolam と同時に 1-hydroxymidazolam の血中濃度を測定する必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

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— TDM 研究 2004 ; 21(2) 掲載予定.

2. 学会発表

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.

F. 研究協力者

1. 岩崎 俊之 北里大学医学部小児科
2. 木村 利美 北里大学病院薬剤部

G. 参考文献

- 1) 皆川公夫, 渡邊年秀. ミダゾラムの使用法と注意点. 小児内科 2003 ; 35 : 177-179.
- 2) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, et al. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children : a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. Br J Anaesth 2002; 87: 428-437.
- 3) Burtin P, Jacqz-Aigrain E, Girard P, et al. Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. Clin Pharmacol Ther 1994; 56: 615-625.
- 4) Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Scavone JM, et al. Effect of infusion rate on the kinetic-dynamic relationship for intravenous midazolam. Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 218.
- 5) de Wildt SN, de Hoog M, Vinks AA, et al. Population pharmacokinetics and metabolism of midazolam in pediatric intensive care patients. Crit Care Med 2003; 31: 1952-1958.
- 6) 田上 恵, 花岡一雄, 稲田 豊, ら. ミダゾラムの体内動態と薬理効果. 日本臨床麻酔学会誌 1990 ; 10 : 19-22.
- 7) 花岡一雄, 田上 恵, 稲田 豊, ら. Midazolam の臨床薬理学的検討—第 1 相試験—. 臨床薬理 1983 ; 14 : 573-591.

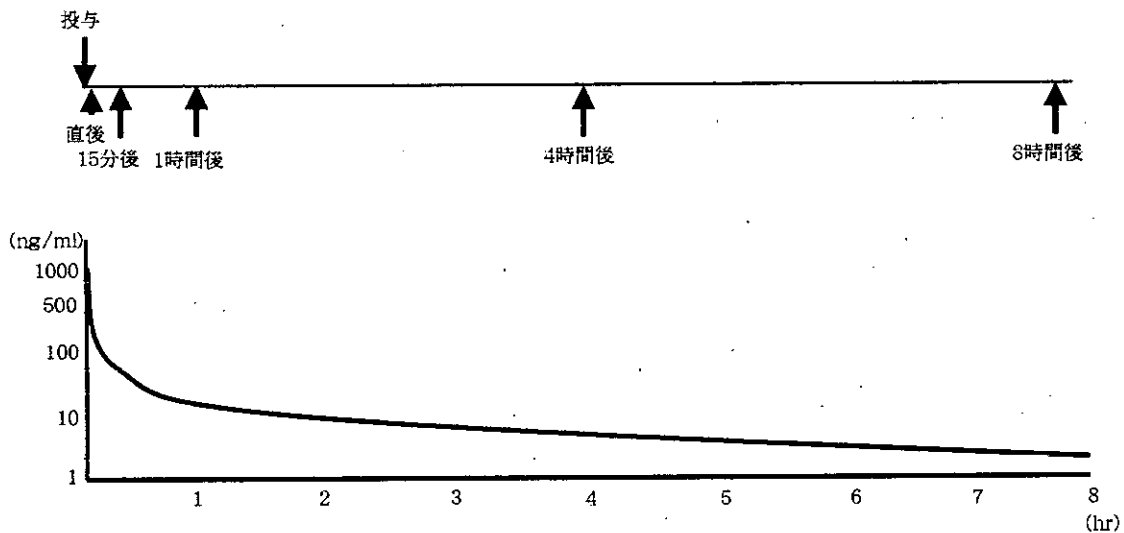


図 1 ; Midazolam 静注後の血中濃度測定プロトコール—単回投与の場合—

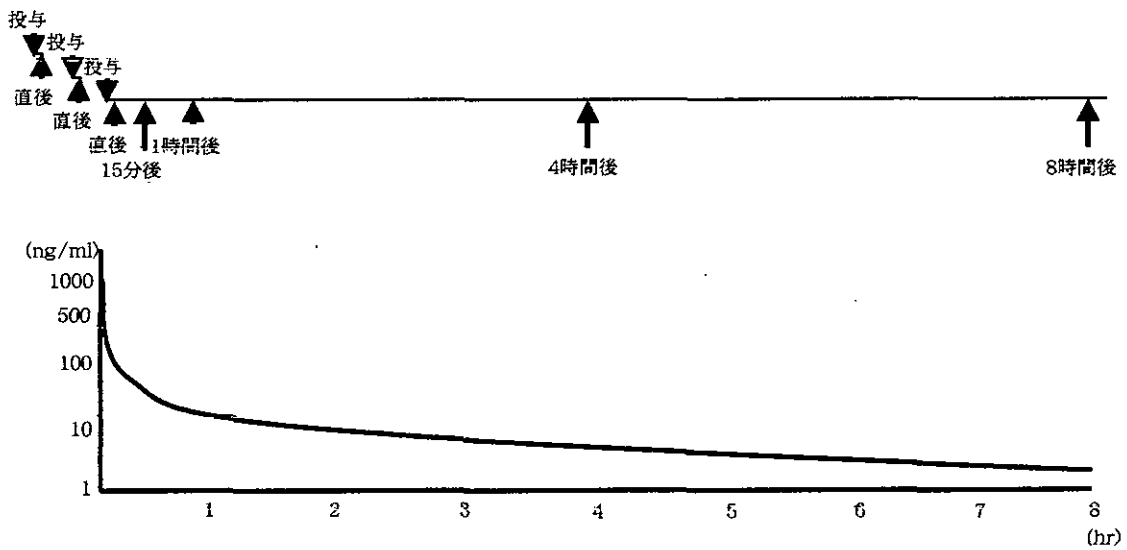


図 2 ; Midazolam 静注後の血中濃度測定プロトコールー複数回投与の場合ー

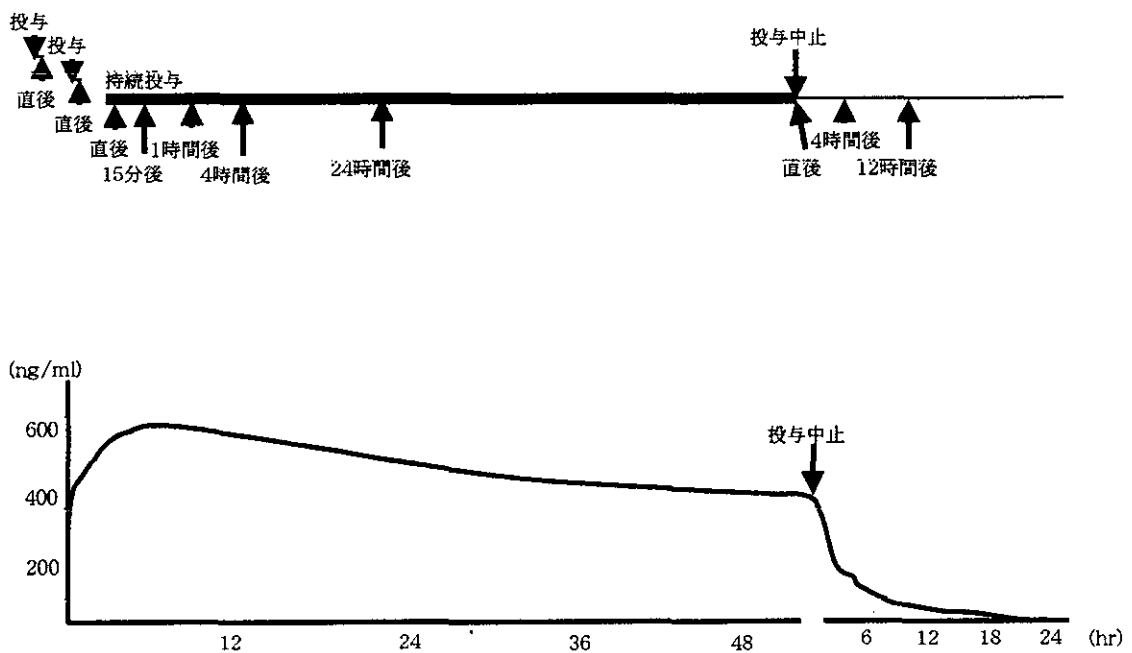


図 3. ; Midazolam 静注後の血中濃度測定プロトコールー複数回投与+持続投与の場合ー

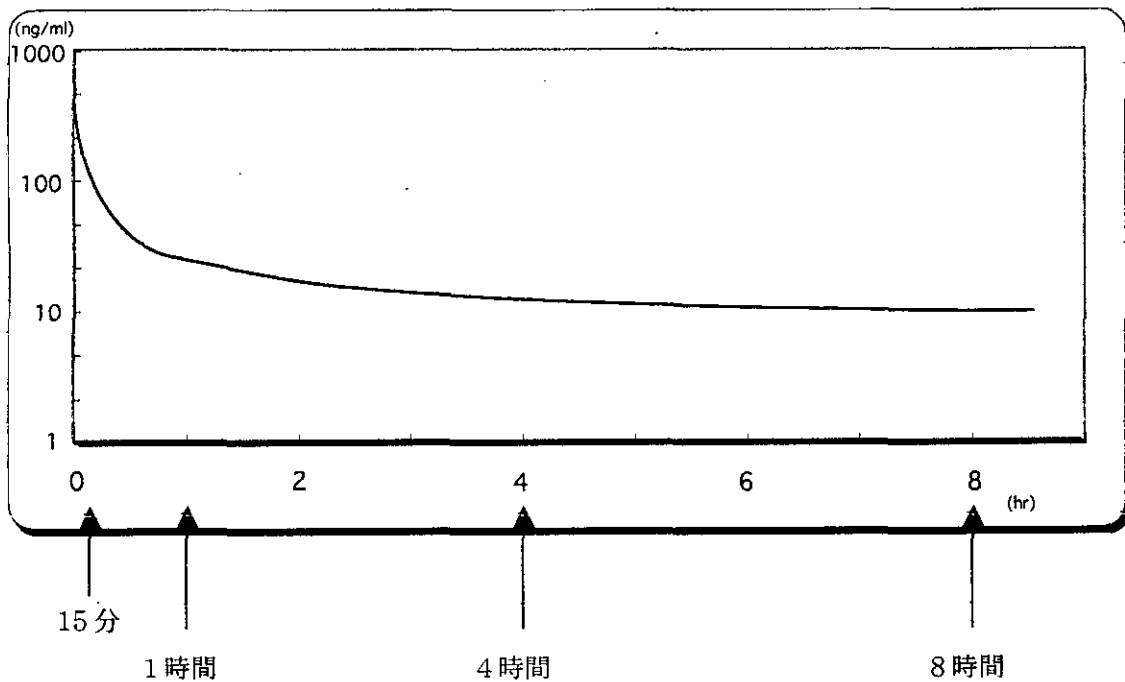


図 4 ; Population pharmacokinetics を用いた midazolam 静注後の血中濃度測定プロトコール—単回投与の場合—

α 相 : 10 分～1 時間以内に 2 ポイント

例) 15 分, 1 時間

β 相 : 4 時間以降に 2 ポイント

例) 4 時間, 8～12 時間

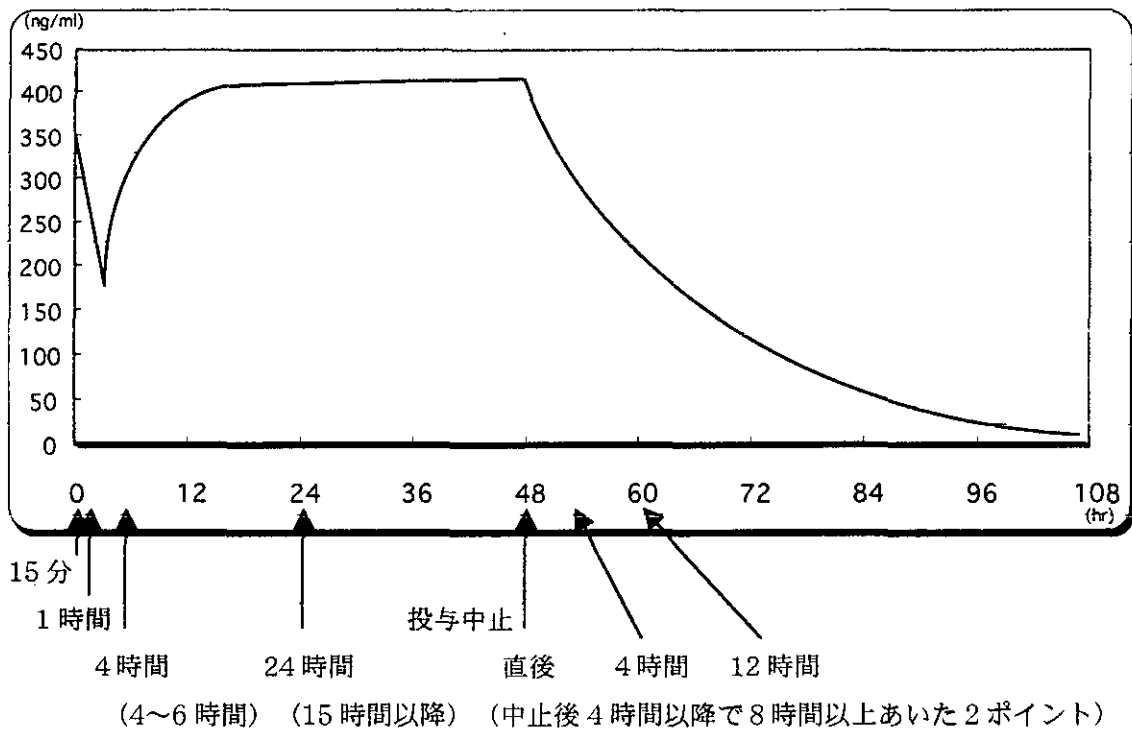


図 5 ; Population pharmacokinetics を用いた midazolam 静注後の血中濃度測定プロトコール—単回投与+持続投与の場合—

α 相 : 10分~1時間以内に2ポイント

例) 15分, 1時間

吸収相と定常状態 : 4~6時間後に1ポイントと定常状態(15時間以降)で1ポイント

例) 4時間, 24時間

β 相 : 投与中止直後と4時間以降で8時間以上あいた2ポイント

例) 投与中止後 ; 4時間, 12時間

厚生労働科学研究費
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

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) 助手

研究要旨

ミダゾラムとリドカインの使用実態を明らかにするためのカルテ調査を行うための調査フォームが作成された。後方視的に行われたミダゾラムカルテ調査の結果についてデータ解析を委託した。さらに分散分析、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った。なお、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。

目的

けいれん重積症に対するミダゾラムの使用実態把握のための後方視的カルテ調査結果の粗集計、解析

(倫理面に対する配慮)

カルテ記載をもとに記入されたデータを用いるので、個人情報の保護に留意し、個人の特定を避けるために提出用のシートには施設での患者 ID、姓名(イニシャルも)を記載されていない。

研究方法・結果

昨年度行われた後方視的研究についてはデータ解析を外部に委託した。その結果から、ミダゾラム使用の最終効果が有効であった機会は0から2歳の年齢症例(251症例)のうち64%、3から5歳の120症例のう

ち82例(68%)6歳以上の108症例のうち61症例(56%)であった。疾患タイプ別に見ると急性疾患に起因するもののうち有効であったのが211症例中131症例(62%)てんかんによるものが268症例中173例(65%)であった。重積型で見た場合には群発型185例中121例(65%)頻発型121例中65例(54%)($p=0.041$)連続型173例中118例(68%)について有効であった。またミダゾラムの開始時間を30分以内、24時間以内それ以上で見た場合、24時間以上では明らかに有効性が低下しており、開始時間のトレンド分析では開始時間が遅くなるにつれて有効性が低下する傾向があった。以上の粗集計、単変量解析結果を踏まえてさらに重回帰

分析、分散分析および多重比較による解析を行う。

今後の展望

後方視的カルテ調査の委託統計解析結果をもとに、再分類する。

特に年齢、性などの交絡を調整したうえで基礎疾患別、発作型別、重積型別、前治療の有無やミダゾラムボラス静注の有無別に、群別の分散分析を行い、多重比較する。それぞれの因子を組み合わせる多変量解析を行う。また、治療開始までの時間について回帰分析および多因子を組み合わせた重回帰分析を行う。

一方来年度以降の前方視的調査に向けて実施可能な研究デザインを考慮する。

今回の調査で明らかになった、調査票や記入方法の問題点を明らかにし、前方視的研究をデザインする上での一助とする。

前方視的研究が妥当なものになるためには介入研究がもっとも望ましい形であるが、これはけいれん重積という緊急に救命を要する状態では実施不可能である。その中でグループ間の背景因子をそろえて、偏りを可能な限り除去あるいは調整可能な状況にした上で治療方法、効果判定方法、治療内容の客観化を図ることが必要である。さらに患者、患者家族の受け入れには十分な説明と同意が必要であるから、期待される治療効果や副作用について平易に理解可能な説明の元になるものが必要である

と思われる。それらを含めて研究のデザインをする。

参考図書

- 1) Kenneth J. Rothman Sander Greenland Modern epidemiology: Lippincott Williams & Wilkins
- 2) R. A. Fisher Statistical methods experimental design and scientific inference : oxford science publications
- 3) David Clayton and Michael Hills Statistical models in epidemiology : oxford science publications
- 4) Mitchell H. Gail and Jacques Benichou Encyclopedia of Epidemiologic Methods

厚生労働科学研究費（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

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 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科 須貝 研司

要旨：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 機会を以て検討し、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。

A. 目的

昨年度、痙攣重積治療および痙攣重積治療薬の薬理に関する文献の検討と、難治てんかんを主とした当科における痙攣重積症に対する治療経験から、痙攣重積の薬物療法ガイドライン案を作成した。今年度は、症例を増やしてその妥当性を検討し、有効性、速効性、安全性、保険適用等を総合して、痙攣および痙攣重積の治療手順を作成する。また、この経験から、てんかんの重積を中心とした症例登録用紙の作成を試みる。

B. 対象と方法

1) 過去11年間の痙攣性てんかん重積症(CSE)で、外来でのdiazepam(DZP)、phenytoin(PHT)のいずれかまたは両方の静注で頓挫できず入院したか、抑制されたが観察のため入院した例と、入院中にCSEとなりDZP、PHT静注を含む治療を行った77例249機会（症候性局在関連性てんかん154機会、Lennox-Gastaut症候群(LGS)25、LGS以外の症候性全般てんかん37、未決定てんかん30、脳炎の急性期で分類不能3)に、DZP静注(0.3~0.5mg/kg。止まらなければ10分後に反復)、PHT静注(10~18mg/kg)、pentobarbital(PTB)静注(2~5mg/kg。止まらないか、すぐ再発すれば2回まで反復)、lidocaine(LDC)療法(2mg/kg静注後2~4mg/kg/hrで持続静注)、midazolam(MDZ)療法(0.1~0.3mg/kg静注後0.1~0.5mg/kg/hr持続静注)、PTB持続静注(静注なしまたは2~7.5mg/kg静注後1.2~5.0mg/kg/hr持続静注)、非経静脈的phenobarbital(PB)大量療法(7~40mg/kg筋注または坐薬で開始、経口・注入で維持)を行い、効果と問題点を検討した。

2) 有効性、速効性、安全性、保険適用を総合して、痙攣および痙攣重積の治療手順を検討した。

3) この経験から、てんかんの重積をおもな対象とした効果的な症例登録用紙の作成を試みた。

C. 結果

1) CSE消失は、DZP静注37/143機会(25.9%)、PHT静注14/63(22.2%)、PTB静注103/129(84.5%)、MDZ療法19/38(50.0%)、LDC療法3/27(11.1%)、PTB持続静注21/27(77.8%)、PB大量療法17/17(100%)であった。

2) 各治療法無効例への最終有効治療法(延べ数、重複あり)は、PTB静注無効の25例では、PTB持続静注15、PB大量療法5、MDZ療法4、DZP静注1、LDC療法で無効の

16例では、PTB持続静注8、PB大量3、thiopental(THP)持続静注1、PHT静注2、DZP静注1、MDZ療法無効の17例では、PB大量13、PTB持続静注1、THP持続静注1、PTB持続静注無効の9例では、PB大量6、原疾患(ring20症候群)のためCPS持続2、脳の迷入異物を手術で除去1であった。PB大量は無効例はなかった。

3) 呼吸抑制、血圧低下等の重大な副作用はPTB持続静注のみ24/27例だったが、他ではなかった。

4) PB大量は重積消失に4~5日要し、速効性はないので初期治療にはなり得ず、PHTは静注に15分前後、効果発現に5~30分かかり、連続型重積には不相当。

5) MDZ、LDCは痙攣重積に対する保険適用がない点が問題である。

6) 各治療法の有効性、速効性、安全性、保険適用等の特徴は表1のようにまとめられ、以上と合わせて治療手順は図1、図2のようにまとめられる。

7) 以上の過程を検討し、おもにてんかん重積に対して、痙攣重積の基礎疾患や誘因、治療過程や発作型別の有効薬剤、MDZ、LDCの治療効果や副作用も評価しうる症例登録用紙案を作成した(表2)。

D. 考察および結論

昨年度作成した痙攣重積の薬物療法手順は妥当であった。痙攣および痙攣重積の治療の目標は、痙攣の頓挫、原因の検索と治療、全身管理と脳障害の防止・合併症治療であり、そのための治療手順は図1、図2のようにまとめられる。到着時の痙攣の有無と意識レベルにより対応は異なり、痙攣が止まらなければ痙攣重積の治療手順にはいる(図2)。現在までのところ、当科ではこの方法で痙攣重積は全て頓挫できているが、当科の痙攣重積はてんかんの重積が大部分で、脳炎・脳症等の急性疾患は少ない。したがって、当院だけでなく一般小児救急を担当している施設でも、またてんかん重積以外の脳炎・脳症等の急性疾患における痙攣重積に対して、その妥当性を検討する必要がある。

G. 文献

1) 須貝研司：けいれん重積の治療。加我牧子、佐々木征行、須貝研司(編)：国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル、診断と治療社、pp 279-289, 2003.

2) 須貝研司：てんかん重積の治療。小児科診療 66: 1669-1677, 2003.

表1 けいれん重積治療法の特徴

	DZP静注	PHT静注	PTB静注	LDC療法	MDZ療法	PTB持続	PB大量
効果発現	速効性	5-30分(静注にも10-20分を要す)	速効性	速効性	速効性	速効性	4~5日一初期治療には不適當
保険適応	あり	あり	あり	適応外	適応外	あり	あり
安全性	急速静注で呼吸抑制	急速静注で不整脈、血圧低下	急速静注で呼吸抑制	呼吸抑制なし 不整脈・痙攣誘発	呼吸抑制・血圧低下なし	呼吸抑制・血圧低下が必発一呼吸管理・昇圧剤	呼吸抑制・血圧低下なし
持続性	短い	長い	短い	短い	短い	長い	長い
他の長所	広く使用されており、使われている	意識レベルを下げない	確実性	意識レベルを下げない	腸管麻痺なし	確実性 治療・減量中止の目安あり	最も確実 腸管麻痺なし
他の問題点		急速静注不可一連続型には不適當		有効率低い	有効率やや低い	合併症が多い	経口治療でもPB高濃度を要す

図1 けいれんの治療手順

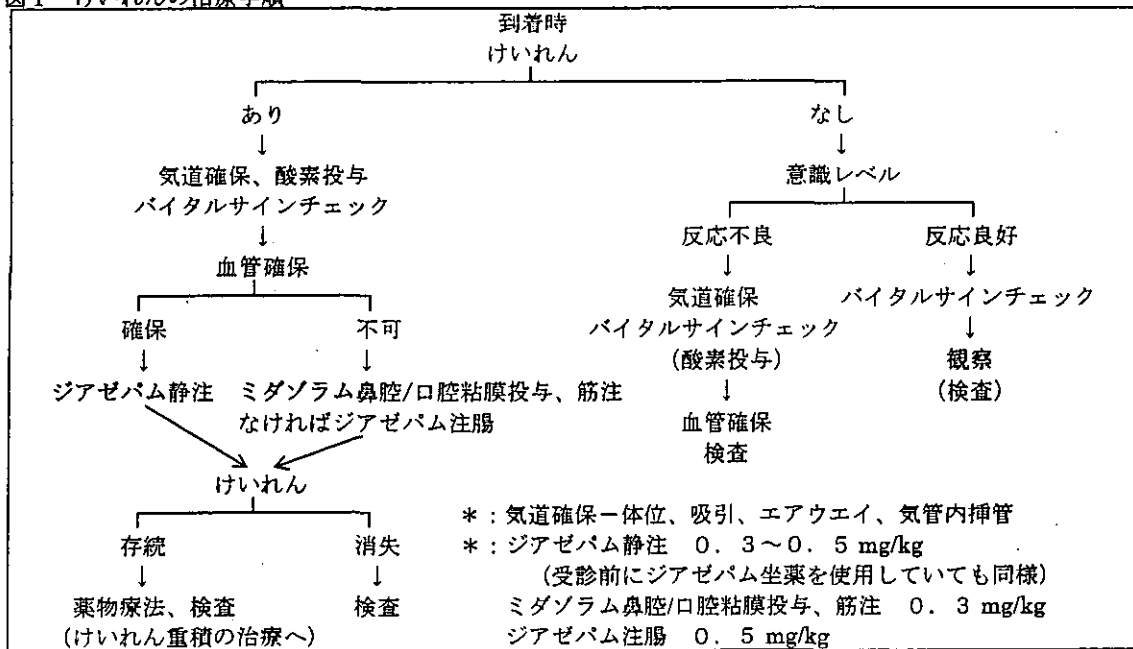


図2 けいれん重積の薬物療法手順

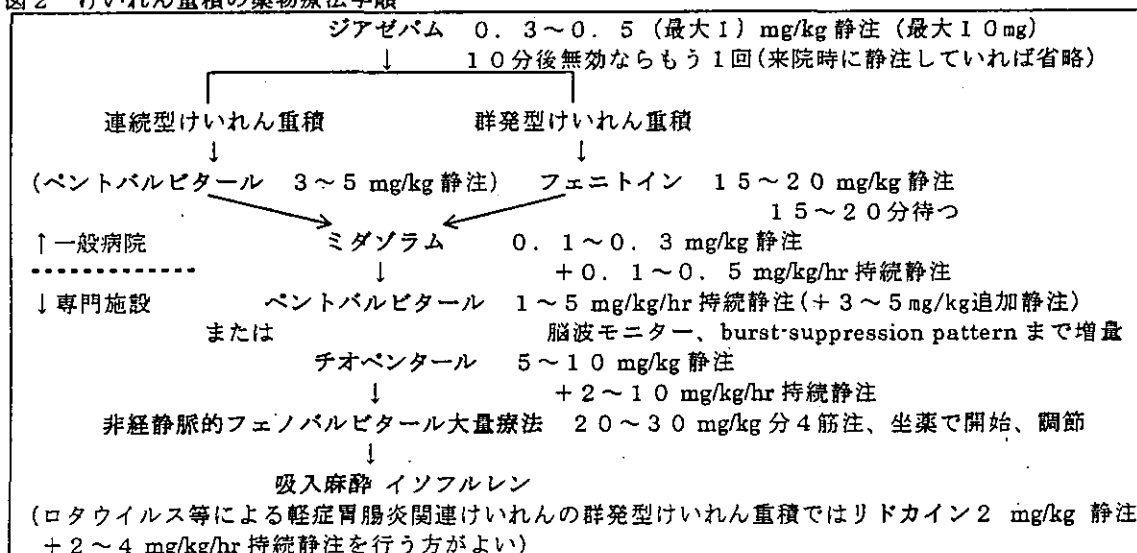


表2 けいれん重積症例登録用紙

施設名 患者名 (イニシアル)	症例番号	
	性	年齢
生年月日 (西暦)	年 月 日	1. 男 2. 女
重積発生日	年 月 日	体重 kg
重積発場所	1. 自宅 2. 医療機関 3. 外出先 4. その他 ()	
基礎疾患	1. てんかん 2. 熱性痙攣 3. 中枢神経感染 4. 脳形成異常 5. 代謝異常症 6. 脳変性疾患 7. 染色体異常 8. 脳血管障害 9. 頭部外傷 10. 脳腫瘍	
重積の誘因	1. 1. 電解質異常 1.2. その他 () 1.3. なし 1.4. 不明 2. 発熱 2. 怠薬 3. 不適当な断薬・交換 4. 進行性疾患の進行 5. 嘔吐・下痢 6. 脱水・電解質異常 7. 睡眠不足 8. 疲労 9. 月経・月経前 10. その他 ()	
重積型	1. 連続型 2. 群発型 3. 頻発型	
てんかん診断	1. 局在関連性 2. 全般性 3. 未決定 4. 特殊症候群 5. 不明 6. 非てんかん	
てんかん・てんかん症候群	1. 前頭葉てんかん 2. 側頭葉てんかん 3. 頭頂葉てんかん 4. 後頭葉てんかん 5. Panayiotopoulos 症候群 6. Kojewnikov 症候群 7. Rasmussen 症候群 8. 欠神てんかん 9. Lennox-Gastaut 症候群 10. ミオクロニー失立発作てんかん 11. ミオクロニー欠神てんかん 12. EME 13. EIEE 14. 乳児重症ミオクロニーてんかん 15. CSWS 16. 熱性痙攣 17. その他 () 18. 不明 19. 非てんかん	
発作症状 1	1. 痙攣性てんかん重積 2. 非痙攣性てんかん重積 3. 不明	
発作症状 2	1. 全般発作 2. 部分発作 3. 二次性全般化 4. 分類困難 5. 不明	
発作症状 3	1. 強直間代 2. 強直 3. 間代 4. ミオクロニー 5. 欠神 6. 複雑部分発作 7. 分類困難 8. 不明	
家庭内・受診前治療 (最大量)	1. ジアゼパム坐薬 (mg) 2. フェノバルビタール坐薬 (mg) 3. 抱水クロラール坐薬 (mg) 4. ジアゼパムシロップ (ml) 5. ジアゼパム錠・散 (mg) 6. ミダゾラム口腔・鼻腔 (mg) 7. その他 () 8. なし 9. 不明	
前医の治療 (最大量)	1. ジアゼパム静注 (mg) 2. フェニトイン静注 (mg) 3. ミダゾラム静注 (mg) 4. ミダゾラム持続静注 (mg/kg/hr) 5. リドカイン静注 (mg) 6. リドカイン持続静注 (mg/kg/hr) 7. ベントバルビタール静注 (mg) 8. ベントバルビタール持続静注 (mg/kg/hr) 9. チオペンタール静注 (mg) 10. チオペンタール持続静注 (mg/kg/hr) 11. その他静注(薬品名) (mg) 12. その他持続静注(薬品名) (mg/kg/hr) 13. 麻酔 () 14. 坐薬・経口薬(薬品名) (mg) 15. なし 16. 不明	
前医の治療手順 (治療順に上記の番号)		
当施設の治療 (最大量)	1. ジアゼパム静注 (mg) 2. フェニトイン静注 (mg) 3. ミダゾラム静注 (mg) 4. ミダゾラム持続静注 (mg/kg/hr) 5. リドカイン静注 (mg) 6. リドカイン持続静注 (mg/kg/hr) 7. ベントバルビタール静注 (mg) 8. ベントバルビタール持続静注 (mg/kg/hr) 9. チオペンタール静注 (mg) 10. チオペンタール持続静注 (mg/kg/hr) 11. その他静注(薬品名) (mg) 12. その他持続静注(薬品名) (mg/kg/hr) 13. 麻酔 () 14. 坐薬・経口薬(薬品名) (mg) 15. なし 16. 不明	
当施設の治療手順 (治療順に上記の番号)		
重積の最終転帰	1. 消失 2. 消失→再発 3. 重積頓挫、散発 4. 50%以下に減少 6. 無効(50%未満の減少) 7. 死亡 8. 不明	
最終有効薬剤 (上記の番号)		
重積の神経学的転帰	1. 完全回復 2. 機能低下 3. 後遺症を残す () 4. 不明	
ミダゾラム使用	1. 静注+持続静注 2. 持続静注 3. 静注 4. 使用せず	
初回静注量	1. mg/kg 2. 使用せず	
初回静注の効果	1. 消失 2. 50%以下に減少 3. 無効 4. 増悪 5. 使用せず	
第2回静注量	1. mg/kg 2. 使用せず	
第2回静注の効果	1. 消失 2. 50%以下に減少 3. 無効 4. 増悪 5. 使用せず	
持続静注開始量	1. mg/kg/hr 2. 使用せず	
持続静注最大量	1. mg/kg/hr 2. 使用せず	
持続静注期間	1. 時間 2. 使用せず	
持続静注の効果	1. 消失 2. 50%以下に減少 3. 無効 4. 増悪 5. 使用せず	
副作用 1	1. あり 2. なし 3. 使用せず	
副作用 2 (内容)	1. 呼吸抑制(人工呼吸、気管内挿管、酸素、バッキング、何もせず) 2. 血圧低下(昇圧剤使用、非使用) 3. 興奮(処置あり、なし) 4. その他 () 5. なし 6. 不明 7. 使用せず	
血液検査の異常	1. あり(内容) () 2. なし 3. 不明 4. 使用せず	
検査(行ったもの) ○をつけ異常があれば内容を記載)	1. CT () 2. MRI () 3. 脳波 () 4. 血液 () 5. 髄液 ()	
有用性	1. 極めて有用(痙攣消失・頓挫、副作用なし) 2. 有用(痙攣消失・頓挫、副作用あり) 3. やや有用(痙攣50%以下に減少、副作用なし) 4. 無効 5. 有害 6. 使用せず	
リドカイン使用	1. 静注+持続静注 2. 持続静注 3. 静注 4. 使用せず	
初回静注量	1. mg/kg 2. 使用せず	
初回静注の効果	1. 消失 2. 50%以下に減少 3. 無効 4. 増悪 5. 使用せず	
第2回静注量	1. mg/kg 2. 使用せず	
第2回静注の効果	1. 消失 2. 50%以下に減少 3. 無効 4. 増悪 5. 使用せず	
持続静注開始量	1. mg/kg/hr 2. 使用せず	
持続静注最大量	1. mg/kg/hr 2. 使用せず	
持続静注期間	1. 時間 2. 使用せず	
持続静注の効果	1. 消失 2. 50%以下に減少 3. 無効 4. 増悪 5. 使用せず	
副作用 1	1. あり 2. なし 3. 使用せず	
副作用 2 (内容)	1. 呼吸抑制(人工呼吸、気管内挿管、酸素、バッキング、何もせず) 2. 血圧低下(昇圧剤使用、非使用) 3. 興奮(処置あり、なし) 4. その他 () 5. なし 6. 不明 7. 使用せず	
血液検査の異常	1. あり(内容) () 2. なし 3. 不明 4. 使用せず	
検査(行ったもの) ○をつけ異常があれば内容を記載)	1. CT () 2. MRI () 3. 脳波 () 4. 血液 () 5. 髄液 ()	
有用性	1. 極めて有用(痙攣消失・頓挫、副作用なし) 2. 有用(痙攣消失・頓挫、副作用あり) 3. やや有用(痙攣50%以下に減少、副作用なし) 4. 無効 5. 有害 6. 使用せず	
コメント		

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
(H14-小児-004) 主任研究者 大澤真木子

痙攣重積初発例の治療方針と治療経過記録方法

大分大学医学部 脳・神経機能統御講座小児科、小児神経科

泉 達郎、前田知己、是松聖悟、末延聡一

(分担研究者 泉 達郎)

A. 研究目的

けいれん重積症は、乳幼児～小児期に多く、しばしば、中枢神経後遺症を残し、時には、致命的経過を呈することが指摘されている。発症原因として、各種感染症に起因する脳炎や脳症、髄膜炎と、てんかん、てんかん症候群などがある。予後決定因子としては、発症原因の他に、早期の適切な診断と治療による、痙攣停止が頻繁であり、安全で有効な治療薬の選択と投与方法の確立は重要である。

B. 研究方法と治療方針

けいれん重積症はけいれんが 30 分間以上持続するか、もしくは、1 回の痙攣が 30 分未満であっても、反復し、その間の意識障害が改善せずに遷延する症例とした。治療方針は表 1. に示すように、てんかん患児が家庭やかかりつけ医における治療を含め、継時的な対応方針と、投与量、投与速度を明示して対応した。ジアゼパム、ミダゾラム、ペントバルビタール、リドカインを主な選択薬とし、その他、抱水クロラールやフェニトインを使用した。

尚、けいれん重積症初発時の治療に際しては、御両親、ご家族に、臨床状態と診断

手順、表 1. の治療方針を明示し、治療方針の有効性、副作用、必要性を説明し、同意の下で施行した。

C. 研究結果

過去 5 年間、1998 年 1 月～2002 年 12 月、にけいれん重積症の診断の下で当小児科に入院治療を受けた患児 (者) は 36 例で、周産期低酸素性虚血性脳症、髄膜炎、脳炎、脳症、乳児重症ミオクロニーてんかんが、それぞれ 6 例でその他、染色体異常に起因する症候性てんかんや新生児けいれん、良性乳児てんかんがあった (表 2.)。

治療は乳児重症ミオクロニーてんかんには、自宅でジアゼパム坐剤、抱水クロラール坐剤が投与されることが多いが、大部分は無効で、来院後救急室で治療を受けている事が多い。ただ、本症候群ではジアゼパムは 2 歳以下ではある程度 (5 例/6 例、83%) 有効性を示すも、幼児期以降は無効で、ペントバルビタールやミダゾラムを第一選択薬とした。ペントバルビタール Na2・5mg/kg、iv 後に、1・2mg/kg/hr の持続点滴静注にて 4 例中 4 例全例発作の抑制を得た。

軽症下痢に伴う良性乳児痙攣では、ジア

ゼパムは無効の事が多いが、リドカインは呼吸抑制や気道分泌物の増加もなく、痙攣は抑制作用がより有効である事を確認した。

治療経過の記録は図-1. に示すように、表-1. の治療方針に従って治療、検査し(表-3.)、温度板に簡潔に継続的に記録するようにしている。例えば、治療薬剤は薬剤名を明示し、bolus iv は縦矢印、持続点滴は太い横線、経口投与は横線としている。多種類の薬剤を使用するときは、色を変えて明示している。痙攣は発作型、持続時間、反応性を明示し、脳波、CT、MRI はその都度所見を記録している。また、痙攣重積症時は体温、脱水、尿、電解質バランスの管理は重要であり、輸液計画と、その施行には 24 時間単位の輸液量と尿量を基準に注意深く輸液を施行した。

D. 考察、結論

早期に安全で、適切な治療にて出来るだけ早く痙攣を停止させることが予後の改善に必須である。重症乳児ミオクロニーてんかんや、下痢を伴う良性乳児けいれんでは、それぞれ、ペントバルビタール Na やキシロカインが第一選択薬となりうるが、その他の原因や、原因不明の場合はジアゼパムやミダゾラムが第一選択薬となりうる。これらの治療手順でも十分に反応しない場合は呼吸、循環動態に注意し、基礎病態や原因の再検討、ICU管理が必要である。

E. 健康危険情報

低酸素性虚血性脳症、Lance-Adams 症候群、では、全身性ミオクローヌスを呈し、ジアゼパムは無効で、全身性間代性痙攣との鑑別を必要とする事がある。脳波検査を

行い、ジアゼパムをはじめとする抗痙攣剤による更なる呼吸抑制とならないように注意が必要である。

F. 研究発表

1. 論文

1) Moritake H, Sugimoto T, Kuroda H, Hidaka F, Takahashi Y, Izumi T, Nunoi H. Newly established Askin tumor cell Line and overexpression of focal Adhesion kinase in Ewing sarcoma family of tumors cell Lines. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2003;146:102-109.

2) 泉 達郎. 神経疾患. 森川昭廣、内山聖編集. 標準小児科学 第5版、医学書院 東京 pp550-582, 2003

3) 泉 達郎、半田陽祐、松田光展、是松聖悟、今井一秀. インフルエンザ脳症の急性期臨床神経画像所見. 厚生科学研究医薬安全総合研究事業 安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究 平成14年度研究報告書 2003年3月

2. 学会

1) 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

表一. 痙攣重積症の治療手順

1.来院前、初期治療
 いずれか (1) diazepam注腸(ダイアップR坐薬:4mg, 6mg, 10mg) 0.3mg~0.5mg/kg, Max 10mg
 (1) chloral hydrate(エスクレR坐薬; 250mg, 500mg) 30~50mg/kg, Max 1000mg
 (1)(1)両方使うことのある患者さんは、最低10分以上あける。

2.救急室、初期治療
 diazepam静注(セルシンR, ホリゾンR; 10mg/2ml/1A)
 0.3mg~0.5mg/kg bolus iv, 0.5mg(0.1ml)/10秒 25~30分
 ○無効の場合は、(1)血液ガス(2)脳波 をチェック、全身性間代性痙攣(GCS)または、全身性ミオクローヌスの場合は呼吸抑制、無呼吸(HIE)に伴う遷延状態を必ず鑑別する。
 ○前医にて、#2が施行済みの時は#3より開始する。

3.難治性けいれん重積※
 (1) midazolam静注(ドルミカムR; 10mg/2ml/1A)
 a.) 0.15~0.2mg/kg bolus iv, 0.5mg(0.1ml)/30秒
 b.) 上記で止まらない場合max3回までは反復可能
 c.) 止まらない場合さらに0.1~0.2mg/kg/時、持続静注
 d.) 10分ごとに0.1 mg/kg/hrずつ増量可能、max 0.5mg/kg/時
 ただし、SMEIなどベンゾジアゼピン使用者に対しては無効の事があり、以下の(2)もしくは(2)'より開始する。
 いずれか (2) pentobarbital Na静注(ネプターールR; 50mg/ml) 60分
 初回2~5mg/kg iv→0.5~1.0mg/kg/時で持続静注
 (2)' thiamylal Na静注(インソールR; 0.5g/A, 溶解液20ml付き)
 初回2~5(10)mg/kg iv, 50mg/分→0.5~1.0mg/kg/時で持続静注
 分泌物が多く喘鳴が強い時は(2)(2)'の際に硫酸アトロピン(0.01mg/kg iv or im)等のベラドンナ系薬剤を投与する事が望ましい。
 ※難治性けいれん重積に対するその他の薬物療法
 lidocaine HCL静注 (キシロカインR「静注」2%; 100mg/5ml, キシロカインR「注」1%; 1000mg/100ml)
 1~2mg/kg bolus iv→2~4mg/kg/hrで持続静注
 以上、Advanced Paediatric Life Supportに基づき大分大学小児科用の一部改訂、推奨する。
 (又、近年、midazolamの方が、diazepamより安全で、痙攣抑制効果が強く、痙攣重積症の第一選択とすべきとの意見もある)
 1st edition 2001.12.05 2nd edition 2003.01.08 3rd edition 2003.01.15
 4th edition 2004.01.14

表二. 痙攣重積症一症因別分類(1998-2002年)

a. 大分大学病院 小児科

痙攣重積症一症因別分類

I. 症候性てんかん	
1. 周産期低酸素性虚血性脳症	6
2. 髄膜炎、脳炎、脳症	6 (2/3/1)
3. 乳児重症ミオクローニーてんかん	6
4. 皮質異形成	5
5. 染色体異常	3(Sotos症候群1.)
6. Rett症候群	1
7. 頭部外傷	1
8. Pearson-骨髄-硬膜様群(ミトコンドリア病、EPC ^a)	1
9. 原因不明、分類不能	2
	小計31例
II. 機心性てんかん	
新生児痙攣、良性乳児てんかん・痙攣、急性毒性血漿重積症: 溶血性尿毒症症候群	5
	総計36例

a. EPC: Epilepsia partialis continua

表三. 痙攣重積初発例の検査項目: 全身、中枢神経、生理、画像等

Lab. Examinations

- Systemic
 Bwt, B Temp, B P, H R,
 Respiratory Function, Hypoxia, Acidosis-lactate, ketone body,
 CBC-leukocytosis,
 Serum chemistry-rhabdomyolysis, renal functions,
 TDM, Ammonia, Amino Acids, Carnitine, Cytokines,
 CNS
 Intracranial Pressure, CSF-Pleocytosis, Protein,
 Blood Brain Barrier-pH, lactate, cytokines,
 Oxygen, Glucose,
 EEG, Image and Others
 EE, ABR, CT/MRI, Malformation/Chromosome

☒ 1.

氏名 AB 性別 M 年齢 10m (No. 1)

主訴: 主要所見 Prolonged Sz. & Fever 病歴: 検査: 治療計画 EEG MRI CSF Virus study

診断 Flu. Encephalopathy The pt. began to have fever and cough 2days ago, and then followed to have high fever & lt. unilateral sz.

日	6	7	8	9	10	11
入院日	24	3	4	5	6	7
退院日						8
治療	Dormicum 1.8mg iv → 2mg/hr					
経過	① Bolus ivは投与量を明示し脱失印。 点滴持続投与は誤認。 経口投与薬は色を変え換算					
EP	8	10	11			
300	70	160	41			
250	80	140	40			
200	50	120	39			
150	40	100	38			
100	30	80	37			
50	20	60	36			
0	10	40	35			
体温	9.2℃					
脈	120					
呼吸	450ml					
尿量	450ml					
比重	1.020					
投与(点滴水分)	Drip inf. 90ml/kg/d. 800ml/d. 90ml/hr. 25ml/hr					
1,000ml	② 輸液は投与料量と、初期、維持輸液速度を明示、尿量は色を変えて1日量(24時間単位)を明示					
500ml						
検査	(MR I) slit ventricles (EEG) diffuse HVS (EEG) (CBC) Diffuse irregular poly sp. burst. (S. Chem) (BGA) (CSF) (Virus) (血算) 左上肢、半身痙攣 2' GTS					
検査結果	③ 痙攣は発作型、痙攣持続症は時間、薬剤の反応性、同時 EEG 記録時はその所見を明示					
計算(測定値)	身長 93.1 cm 体重 9.2 kg 頭圍 45.9 cm 胸圍 46.3 cm					

厚生労働科学研究

(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

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
安全性と有用性

試験計画書

—初版(案)—

目 次

1.	背景	2
2.	目的	3
3.	対象	3
4.	患者の同意	4
5.	試験方法	5
6.	治療方法	6
7.	調査項目・調査時期	8
8.	エンドポイント	10
9.	重篤な有害事象が発現した場合の処置	11
10.	エンドポイントの評価判定	11
11.	問題データの取り扱い	11
12.	統計解析	12
13.	中間評価	12
14.	患者の機密保護	12
15.	試験実施計画書の変更および試験中止・期間延長	13
16.	試験期間	13
17.	GCPおよびヘルシンキ宣言への対応と倫理的配慮	13
18.	目標患者数	14
19.	試験組織	15
20.	施設監査	17
21.	試験成績	17
22.	試験実施計画書の作成経緯	17
23.	参考文献	18

F 小児のけいれん重積症の
診療ガイドラインの作成

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

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）
浜野晋一郎、吉川秀人、荻野谷和裕、松倉 誠、皆川公夫、須貝研司、林 北見、
大澤真木子

研究要旨

小児のけいれん重積症（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。

本研究班員は、一般小児科医が診療の場で SE の診断と治療に有用な、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を作成することを目的として研究を進めている。その経過について報告する。

研究目的

Rochester のけいれん重積症(SE)の疫学的研究によると、SE の年間発症率は 15 才以上の成人群では 16.2 人であるのに対し、15 才以下の小児群では 10 万人当たり約 24.1 人であった。このうち、小児例では特に 1 才未満の発症率が特に高かった。その基礎疾患として、2 才未満の SE では発熱を伴う急性感染症に関連した脳炎・脳症が多く、2 才以上の小児では難治性てんかんなどが大きな原因であった。わが国における小児けいれん重積症(SE)の疫学的研究はないが、熱性けいれんやウイルス感染に伴う脳炎・脳症の多いわが国では、SE の発症率はさらに高いものと推測される。

本研究班員は、一般小児科医が診療の場で SE の診断と治療に有用な、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を作成することを目的として研究を進めている。今年度のとり組みについ

て報告する。

研究方法

福井次矢、丹後俊郎の「診療ガイドラインの作成の手順 ver.4.3」（<http://www.niph.go.jp/glg-4.3rev.htm/>）を作成手引きとし、診療ガイドラインを「特定の臨床状況のもとで、適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書」と定義した。現在、国際的に標準的な方法とされている「根拠に基づいた医療 Evidence-based medicine」の手順に則って作成に努め、根拠を明示しないでコンセンサスに基づいた方法はできるだけ採用しないことを作成の基本的原則とした。作成委員と評価・調整委員は本班員から選り、作成委員会を設置した。次に、診療ガイドラインの章立て、項目案を作成した。現在、各テーマについて、文献の検索と項目の骨子の作成を開始した。

診療ガイドラインの章立て、項目案

小児のけいれん重積症の診療ガイドラインの章、項目をひとまず表1の様に立案した。小児のけいれん重積の背景は低年齢では熱性けいれんや急性熱性疾患に続く脳炎・脳症に起因するSEが多く、高年齢の小児ではてんかんに起因するSEが多いと思われる。また、頻度が少ないが福山-栗屋らの特異な脳炎・脳症、あるいはミトコンドリア脳症(MERRF など)や glutaric aciduria II などの代謝異常症に起因するSEもあり、小児のSEの原因となる基礎疾患はきわめて多彩である。

診療ガイドラインを特定の臨床状況のもとで、適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書と考え、SEの診断のみならず、SEの基礎疾患の診断も必要となる。そこで、基礎疾患の診断に必要な最小限の病歴と検査項目についても検討が必要と考え、ガイドラインの項目に列挙した。

治療では、てんかんに起因するSEや福山-栗屋らの特異な脳炎・脳症ではどのような抗てんかん剤を使用するか主たる課題であるが、急性熱性疾患に続く脳炎・脳症に起因するSEや代謝異常症に起因するSEの治療では止痙のみならず、その基礎疾患への治療も診療ガイドラインでは必要と考え、検討することにした。

小児てんかんでは約3割弱がその経過中にSEを起こし、SEの再発は約17%に見られるとの報告がある。これらの点から、小児のSEの再発の予防法についても、本ガイドラインで一定の方針を出すことが好ましいものと思われる。

リドカインやミダゾラムと言った薬剤はわが国では抗けいれん剤として保険適応は許可されていないが、諸外国では使用されている。そこで、保険適応にとらわれずに

SEの止痙に有用な薬剤を、有用性、副作用、安全性、血中濃度、速効性などの種々の点から順位付けできるかどうかを検討したものを付録として本ガイドラインに掲載することとした。

(表1) 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. 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

今後のスケジュール

小児のけいれん重積症の診療ガイドラインの各項目についてEBMに基づく論文を検索し、各論文についてはタイトル、著者

名、雑誌名、レベル、目的、研究デザイン、研究施設、対象患者、介入、主要評価項目とこれに用いた統計学的手法、結果、結論を整理した Abstract forms を作成し、各項目の骨子の作成を平成 16 年 5 月 10 日までに終える予定で、現在作業が進行中である。平成 16 年 7 月までにこれらの骨子をまとめ、整理し、再度班員による検討するとともに、平成 16 年 7 月に開催される日本小児神経学会の夜間集会で小児神経科医の御意見をお聞きし、再度検討を行い、秋のてんかん学会の前後に開催される班会議でガイドライン作成の手順を終え、評価・調整委員に送る予定である。

ガイドライン作成における問題点

ガイドライン作成に当たって、次のような問題点が想定された。(1) 急性熱性疾患に関連した脳炎・脳症による SE は日本に多く、

欧米で少ない。(2) 欧米で SE の治療として認められている抗けいれん剤のうち、わが国では保険適応が認められていない薬剤がある。(3) SE の治療に関する EBM に基づいた論文の報告が十分にあるのか。

(4) SE の基礎疾患に対する治療も本ガイドラインに含めるのは大変な作業量となる。また、そのような作業が可能であるのか。

(5) 先にあげた「診療ガイドラインの章立て、項目案」が論理的であるのかどうか。

これらの問題点は作成作業を通して明確になると思われる。適時、方針を調整しながら作業を進めていく予定である。