

2004-00429A

厚生労働科学研究費補助金
Health and Labour Sciences Research Grants

小児疾患臨床研究事業
Clinical Research on Pediatric Disease

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)

Research Committee on Clinical Evidence of
Medical Treatment for Status Epileptics in Childhood:
Sponsored by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare

平成16年度総括・分担研究報告書

Report of Research in 2004

平成17(2005)年3月

主任研究者 大澤 真木子

(東京女子医科大学小児科学 主任教授)

Chairman: Makiko Osawa, MD, PhD

(Department of Pediatrics, School of Medicine, TWUMU, Tokyo, Japan)

厚生労働科学研究費補助金
小児疾患臨床研究事業
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

目次

I. 総括研究報告書

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	1
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学	

II. 分担研究報告

A. 総論

A-1. てんかん重積状態の疫学調査：日本における小児てんかん重積状態の疫学調査：第2報	9
分担研究者 大塚頌子 岡山大学大学院発達神経病態学	
研究協力者 西山逸子 同上	
A-2. 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	12
分担研究者 高橋孝雄 慶應義塾大学医学部小児科	
研究協力者 吉井 聡 マサチューセッツ工科大学 マサチューセッツ総合病院小児神経科	
A-3. けいれん重積の臨床：基礎疾患と薬物療法の反応性	15
分担研究者 泉 達郎 大分大学医学部脳・神経機能統御講座小児科、小児神経科	
研究協力者 内山伸一、前田知己、是松聖悟、末延聡一 同上	
A-4. 小児のけいれん重積状態および頻発時における薬剤選択と有効性	19
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	

B. けいれん重積とミダゾラム

B-1. 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	23
B-1-1 小児のけいれん重積状態に対するミダゾラム有効血中濃度の検討	
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	
研究協力者 渡邊年秀 同上 小児科	
B-2. 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効性について	29
B-2-1 小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法の検討	
分担研究者 吉川秀人 宮城県立こども病院神経科	
B-2-2 けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダゾラムの有効性について	33
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	
研究協力者 林 北見 服部圭太 東京女子医科大学小児科	
B-3. けいれん重積症、発作頻発状態におけるミダゾラム口腔内投与の有効性について	39
B-3-1. 04年12月の米国てんかん学会における、救急室での小児けいれん治療に関する発表 演題の紹介	
分担研究者 萩野谷和裕 東北大学大学院小児病態学分野	

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 -----	42
C-1. てんかん小児に使用したミダゾラムの長期投与における副作用およびてんかん診療に与える影響についての調査	
分担研究者 金子 堅一郎 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科	
研究協力者 右井 直人 同上	
D. 新生児/未熟児におけるけいれん重積の治療	
D-1. 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 -----	47
未熟児、新生児におけるけいれん重積治療の実態とリドカインの効果	
分担研究者 山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科	
相原正男 山梨大学医学部 小児科	
研究協力者 金村英秋、加賀佳美 山梨大学医学部小児科	
D-2. 新生児けいれん重積の診断指針に関する研究 -----	49
分担研究者 相原正男 山梨大学医学部小児科	
山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科	
研究協力者 金村英秋、中村幸介、後藤裕介、畑園子、保坂裕美	
山梨大学医学部小児科	
D-3. 新生児痙攣とその薬物療法に関する後方視的研究 -----	58
新生児痙攣治療ガイドライン作成にむけて	
分担研究者 山内秀雄 獨協医科大学小児科	
E. 前方視的研究にむけて	
E-1. 前方視的研究プロトコル作成のための救急病院でのけいれん重積症の実態調査 -----	64
分担研究者 松倉 誠 熊本大学医学部小児発達学講座	
E-2. 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— -----	66
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	
研究協力者 岩崎俊之 北里大学医学部小児科、木村利美 北里大学病院薬剤部	
E-3. 後方視的多施設共同研究のデータ解析、血中濃度測定における倫理問題の検討 -----	71
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)	
E-4. けいれん遷延状態および発作頻発状態におけるミダゾラム静注療法の有効性・安全性に関する研究 —前方視的多施設共同研究プロトコル(案)— -----	75
主任研究者 大澤真木子 東京女子医科大学小児科	
分担研究者 山野恒一 大阪市立大学 小児科	
研究協力者 林 北見、唐木克二 東京女子医科大学小児科	
E-5. けいれん発作遷延状態または発作頻発状態に対するミダゾラム静注療法に関する臨床試験についてのご説明と同意文書(案) -----	108
主任研究者 大澤真木子 東京女子医科大学小児科	
分担研究者 山野 恒一 大阪市立大学 小児科	
研究協力者 林 北見、唐木克二 東京女子医科大学小児科	

F. 小児のけいれん重積症の診療ガイドラインの作成

F-1. 小児のけいれん重積症の診療ガイドラインの作成経過と問題点 ----- 119

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 埼玉県立小児医療センター神経科
吉川秀人 宮城県立こども病院神経科
相原正男 山梨大学医学部小児科
萩野谷 和裕 東北大学大学院小児病態学分野
松倉 誠 熊本大学医学部小児発達学講座
皆川公夫 北海道立小児総合保健センター 内科
須貝研司 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科
研究協力者 林 北見 東京女子医科大学小児科
主任研究者 大澤真木子 東京女子医科大学小児科

F-2 痙攣重積治療ガイドラインの微調整 ----- 123

分担研究者 須貝研司 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科

G. 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン (案) ----- 127

主任研究者 大澤真木子 東京女子医科大学小児科
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 埼玉県立小児医療センター神経科
吉川秀人 宮城県立こども病院神経科
相原正男 山梨大学医学部小児科学教室
萩野谷 和裕 東北大学大学院小児病態学分野
松倉 誠 熊本大学医学部小児発達学講座
皆川公夫 北海道立小児総合保健センター 内科
須貝研司 国立精神神経センター武蔵病院小児神経科
研究協力者 林 北見 東京女子医科大学小児科

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 653

IV. 研究班構成員名簿 ----- 1011

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

おおさわ まきこ
主任研究者 大澤 真木子 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨：てんかん重積症 (SE) は、乳幼児に多い救急状態で、安全かつ有効性の維持できる薬剤が必要である。同治療のために塩酸リドカイン (Lid)、ミダゾラム (MDL) の効果を文献的、後方視的に検討した。新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、治療の実態調査、および、前方視的研究計画のための、後方視的研究の予後不良例の分析、副作用の検討、さらに痙攣重積治療ガイドライン立案を設定した。

岡山市のアンケート調査で得た初発の SE 発症 36 例の例の臨床特徴を検討した。急性痙攣 23 例、てんかん 13 例であった。年齢別年間発生率は 1 歳未満で最も高率であった。SE の様相では痙攣性が多く、焦点徴候を示す症例が多かった。非痙攣性てんかん重積状態もみられた。MDL 療法が DZ 療法よりも効果的であり安全性もあるというデータも一部得ることができた。MDL を第一選択としてもよい証拠になりうる。また、MDL 静注療法は、重積もしくは頻発開始から早いほうが効果的であることが判明した。2 週間以上持続点滴静注例で臨床的症状および血液検査による副作用調査では、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。有効血中濃度は、2 年度に報告したよりも幅広いと推測された。この点はさらに検討を要する。未熟児、新生児のけいれん重積の治療実態調査からは Lid, MDL が全国的に数多く使用され、また高い有用性をもつことが判明した。因果関係ありの有害事象は投与中止により全例で改善した。前方視的研究の試験計画書、説明、同意書を作成した。ガイドラインは日本てんかん学会および日本小児神経学会評議員の意見も反映して作成した。

分担研究者

相原正男 (山梨大学医学部小児科講師)、泉 達郎 (大分医科大学医学部脳神経機能統御講座小児科教授)、大塚頌子 (岡山大学大学院医歯学総合研究科発達神経病態学 小児神経科助教授)、加藤郁子 (東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第 2 講座助手)、金子堅一郎 (順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科 教授)、須貝研司 (国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科医長)、高橋孝雄 (慶応義塾大学医学部小児科教授)、萩野谷和裕 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野助教授)、浜野晋一郎 (埼玉県立小児医療センター神経科医長)、松倉誠 (熊本大学医学部小児発達学助教授)、三浦寿男 (北里大学名誉教授、社会福祉法人慈恵療育会相模原療育園施設長)、皆川公夫 (北海道立小児総合保健センター内科部長)、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)、山内秀雄 (獨協医科大学小児科助教授)、山本 仁 (聖マリアンナ医科大学小児科講師)、吉川秀人 (宮城県立こども病院神経科部長)

A. 研究目的：てんかん重積症 (SE) および群発状態は、小児科診療上最もよく遭遇する救急状態である。その呼吸、循環動態や外傷などの身体に与える影響、新たな脳障害をきたす可能性等から、可及的速やかに発作抑制を図る必要があり、諸外国ではロラゼパム

を筆頭に、いくつかの治療ガイドラインが提案されている。本邦にはロラゼパムは無く、ジアゼパム (Dz) 静注療法を第 1 選択とし、治療抵抗例には適応上は PHT (PHT)、フェノバルビタール (PB)、ペン Tobalbitaral (PTB) などが認められている。一方で、痙攣重積自体による生体の不安定状態に加え、治療薬剤による呼吸、循環動態への影響も強く、特に第 2 選択薬では呼吸抑制や血圧低下を来しやすく厳重な集中管理下に行うことが必須とされている。そのため、治療現場では身体に与える影響が少なく、安全に使用でき、かつ、有効性の維持できる薬剤が求められている。塩酸リドカイン (Lid)、MDL (MDL) はこのような要求に応える薬剤として諸外国のガイドラインに採用されている。一方、本邦ではこれら薬剤の痙攣発作に対する適応承認がなく、個々の臨床医、個々の施設での経験と文献的知識に基づき、適応外使用として手探りで使用されている。そのため、多数例における薬用量、有効性、安全性に関する情報が蓄積されず、小児に対する標準的使用法、管理法、安全性についての十分なコンセンサスも得られていない。統一された治療管理基準によって多施設、多数症例についてこれらの情報に関する知見を得ることが、安全かつ有効な治療が行われる上で必要である。日本小児神経学会の薬事委員会では、小児の適応が正式には認められていない薬剤の中で、学会員が適応承認が最も必要と感じている薬剤につ

いて評議員を対象にアンケート調査した。SEに対する治療薬としてのMDLと塩酸Lidは、その中で承認されるべき緊急性が最も高いと判断された。従って本研究班の目標は、本邦の子供達のために、けいれん重積に対するよりよい治療法を確立すること。そのために、MDLと塩酸Lidが良い薬剤である事が実証されれば、これら薬剤を適応承認薬として安心して使用可能にする様働きかける事である。この目標に向かって分担研究者が一丸となつての研究をすすめるという姿勢を貫いた。

初年度は、①けいれん重積症および群発状態の実態を明らかにし、同症に対する世界の薬物治療ガイドラインを展望し、実際の治療成績に関する文献、成書を収集し、本邦における現行治療の問題点、各薬剤の有用性、選択基準等を評価し、けいれん重積症治療ガイドライン作成における課題を抽出した。MDLと塩酸Lidの薬理学的特性や過去の同症状に対する効果と副作用の文献展望した。

②後方視的に症例の研究を行い、基礎疾患別にMDL,Lid使用効果の評価、副作用分析を全国規模で行い、適応が認められている他の2次選択以降の薬剤よりも本剤が効果的かつ安全であることについて、現時点で得られる最大限の情報を得る事を目標にした。また、その知見に基づき、臨床的証拠を得るために今後行う事が要求される前方視的研究に向けて計画を進めた。多施設後方視的研究では、生後1カ月以上16歳未満のMDLの静注および持続静注療法を行った479発作機会のデータが集積された。しかし、有効性は、従来の文献に比し低値であり、呼吸抑制などの副作用の発現率も高かった。Lidの調査票は236例回収され、3歳以下の乳幼児(66%)が多かった。全体としての有効性は68%あり、腸炎に伴うけいれん発作の群発例には全例有効であった。

2年度は、多施設の調査データを再分析、検討した。けいれん重積開始ご使用開始までの時間が3時間以内であればMDLの有効率は高いことが判明した。また、追加目的としては、新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、新生児/未熟児の痙攣重積治療の実態を探る事、前方視的研究計画のために、後方視的研究の予後不良例の分析、副作用の検討し、前方視的研究計画プロトコルの原案を作成し、痙攣重積治療ガイドラインの立案をすることとした。3年度は、MDLとDZとの比較研究を吉川、浜野両班員に依頼し、これまで得たデータと文献をもとに前方視的研究計画プロトコルの原案と、痙攣重積治療ガイドラインのガイドライン完成を目指した。

B. 研究方法：班員会議を3回、小グループ会議、mail会議を適宜開催した。班員に、けいれん重積の疫学、原因、病態に対する文献展望、けいれん重積/群発に対する治療薬の検討、MDLの薬理学的検討、原因別の治療効果の検討、新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎

的検討、新生児/未熟児のけいれん重積治療の実態、今後前方視的研究を進めるにあたっての申請書案の作成、けいれん重積治療のガイドライン(案)作成等、担当課題を決めて分担を依頼した。また前方視的研究計画プロトコルの原案と、痙攣重積治療ガイドラインのガイドライン完成を目指し討論を重ねた。

C. 結果

I. 総論

1. 疫学調査：日本における小児てんかん重積状態の年間発生率、原因に関する検討

大塚班員は、初年度の世界の疫学調査の文献展望に続き、2年度は我が国の小児のてんかん重積状態(SE)の年間発生率を算定するため、岡山市における2003年1年間の初発のSEについて救急患者を診療する病院にアンケート調査し、年間発生率は37.6/100,000人と算定した。この値は米国の白人を中心とした調査結果より高率であった。3年度はこれら岡山市において2003年1年間に初発のSEを発症した36例の臨床特徴を検討した。急性痙攣23例、てんかん13例であった。急性痙攣では発熱を伴う感染症、中でもインフルエンザが最も多かった。年齢別年間発生率は1歳未満で最も高率であった。SEの様相では痙攣性が多く、焦点徴候を示す症例が多かった。非痙攣性てんかん重積状態もみられた。治療ではDZP以外にMDLなどが多くの症例に用いられていた。SEそのものによる後遺症は少なかった、と報告した。

2. 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

高橋班員は、昨年に引き続き、病態の文献展望を中心に膜電位依存型チャンネルまたはリガンド依存型チャンネルに関する最近の基礎研究のデータを調査報告した。けいれん時には、興奮性アミノ酸による過剰刺激により大量のNaとCaが神経細胞内に流入、アポトーシスなどの機序を介して細胞傷害をきたす。また、けいれん重積時にはGalaninが枯渇し薬剤耐性を生じる。グルタミン酸受容体を構成するサブユニット構成は、年齢特異的であり、また、けいれんの結果変動する。けいれんによる神経損傷の程度や抗てんかん薬の有効性が年齢依存性である1因に年齢によるサブユニット構成の違いがある。

重積中にGABA受容体のベンゾジアゼピンに対する耐性が起こる機序として 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。K/Cl co-transporterであるKCC2の発現が不十分な生後初期にはGABA_A受容体は興奮性に働き、GABA_A受容体のサブユニット構成も発達中に変化する。 $\alpha 1$ サブユニットは発達とともに多くなるためベンゾジアゼピン感受性も増大する。ナトリウムチャンネルの不活性化プロセスの欠陥は、てんかんの原因となる。ナトリウムチ

チャンネルの開閉には各種AEDが関与しているがこれらは、通常の神経活動を阻害せずに高周期の反復するスパイク活動を抑えんと考えられている。AEDの多くは過分極状態ではチャンネルに結合しにくく、脱分極すると結合し易くなり、また繰り返し長く脱分極するほどつき易くなる。Naチャンネルの不活性化の機構から、フェニトン(PHT)はNaチャンネルのイオン透過性や速い不活性化に関わるのではなく、不応期を長くすると考えられる。また、薬効が始まるのが遅いが、一度チャンネルに結合すると強く長期にわたり結合する。遅い不活性化が起こるてんかん発作時に、チャンネルにより結合しやすくなる。PHT、カルバマゼピン、ラモトリジンなどのAEDおよびリドカイン

(Lid)などはドメインIII,IVのS6セグメントに結合する点で共通している。という。

3. けいれん重積の臨床

1) 基礎疾患と薬物療法の反応性

けいれん重積の原因は必ずしも明確でないことがおおい。泉班員は、1999-2004年の6年間に経験した、けいれん重積の入院治療200機会を検討した。基礎疾患として、てんかんとてんかん症候群が最も多く、症候性てんかん(31%)や、MRI上滑脳症や厚脳回などを持つ大脳皮質異形成(17%)、重症乳児ミオクロニーてんかん(SMEI)(15.5%)などで63.5%を占めていた。治療はDiazepam(DZ)とMDLを第一選択薬とし、ベントバルビタール、Lid、チアミラールNa、抱水クロラール、PHT、フェノバルビタールを使用した。SMEIや大脳皮質異形成、テオフィリン関連性痙攣は第一選択薬にはしばしば抵抗性を示した。複雑部分発作を伴う乳児期良性部分てんかんや下痢を伴う良性乳児痙攣(BICD)は、予後良好ではあったが、群発を示すために抗てんかん薬が過量投与となることがあった。けいれん重積状態に伴う死亡は200機会中3例(1.5%)、SMEI、急性脳症、溶血性尿毒症性症候群各1例で、けいれん重積状態後に重度の後遺症を示した例として、熱射病、急性脳炎・脳症、インフルエンザ脳炎・脳症、テオフィリン関連性痙攣があった。早期の適切な診断と治療、一部の難治性てんかん重積状態を呈する疾患群にも対応した治療指針の確立が必要であると報告した。

2) 小児のけいれん重積状態および頻発時における薬剤選択と有効性

浜野班員は、小児期のけいれん重積状態・頻発における静注抗てんかん薬の投与順序、有効性、副作用について177(てんかん95、機会関連発作82)機会を対象に調査した。DZPが88.7%の機会に第1選択として使用されていた。第2選択では適応外のMDLとlidocaine(LDC)が各々116機会中54、33機会で使用され、両者で半数以上にのぼった。Thiopental(TPL)はDZ、MDL、Lid、phenytoin(PHT)に比し($p<0.01$)、MDLはDZP($p<0.01$)とPHT($p<0.05$)に比し有効率が

高く、TPLは他4剤に比し副作用の合併が多かった($p<0.01$)。有効性と安全性からMDLがけいれん重積状態の第1選択薬として考慮されるべきと思われた、と報告した。

II. 各論

1. けいれん重積とMDL

1) 薬理学的検討

皆川班員は初年度、MDLの薬理学的特性を文献的に検討し、同薬剤が強力なけいれん抑制作用を有し、速効性があり、希釈し持続静注投与が可能なこと、代謝産物に生物学的活性がほとんどないこと、半減期が短く中止後の覚醒が速いことなど多くの利点を有し、小児のけいれん重積に対するMDL持続静注治療はきわめて有用な治療法であろうと結論した。2年度は、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(DZ、PHT、MDL、Lid、barbiturates)の臨床薬理学的特性を分析し、各薬剤につき速効性、けいれん抑制作用、効果持続性、安全性の4項目に関し文献等を参考に優劣の順位づけを行った。本年度は、小児のけいれん重積状態治療におけるMDLの有効血中濃度を検討した。けいれん重積状態の治療としてMDLの静注あるいは点鼻を行った小児のうち、けいれんが抑制され、MDL血中濃度の測定を施行しえた8例を対象とした。けいれん消失時の血中濃度は1回量投与後の静注例で2,510 ng/ml、点鼻例で257ng/mlであった。また、けいれん消失時の持続投与量を維持中の血中濃度を測定しえた3例では、それぞれ2,730、1,720、335 (ng/ml)であった。したがって、これら5例の結果から、けいれん重積状態に対するMDL有効血中濃度は257~2,730ng/mlであり、幅が広がった。今後さらに症例数を増して、MDLの薬物動態の解析および有効血中濃度の検索が必要と考えたと報告した。

2) けいれん重積症、発作頻発状態におけるMDL静注の有用性について

吉川班員は、1997年から2002年までの6年間に小児けいれん重積症に対してMDL静注療法を施行した71例89機会の治療効果につき検討した。けいれんの原因はてんかん43機会、急性脳炎・脳症17機会、テオフィリンけいれん12機会、熱性けいれん重積11機会等であった。第1選択42機会、第2選択34機会、第3選択12機会、第4選択1機会に施行し75/89機会(84.2%)でけいれんは消失した。副作用として1例で呼吸抑制が認められたが挿管は不要であった。同時期にDZ静注を施行した159機会中有効であったのは106機会(66.7%)で、14機会に呼吸抑制を来し挿管または人工呼吸管理を必要とした。小児けいれん重積症に対するMDL治療は、安全かつ有効であると思われたと報告した。

大澤班員は、MDL静注療法のけいれん頻発時

における有用性について後方視的に検討した。対象は2001年1月1日から2004年12月31日の間に当科入院しMDL静注を行った22症例38投与機会(生後3ヵ月から27歳で、平均12歳4ヵ月)、全例てんかんであった。MDL初回静注は18症例34機会で行われ、静注量は平均0.18mg/kg、有効率は82.4%であった。発作頻発開始からMDL投与までに経過した時間は平均37時間16分であり、24時間以上要した6機会での有効率は50.0%(3機会)であった。持続静注は19症例34機会で行われ、持続静注量は平均0.20mg/kg/hr、有効率は52.9%であった。無効例中、MDL減量中に再燃を認めたものが4機会、中止後24時間以内に発作再燃したものが8機会であった。初回静注の有無にかかわらずMDL投与までに24時間以上要した7機会での有効率は14.3%(1機会)と24時間以内に投与開始した27機会での持続静注有効率59.3%に比し低かった。MDLはけいれん発作重積症と同様に、けいれん頻発状態においても有効性は高く、慎重なモニタリングの上で安全に使用でき、有用な薬剤であった。また、MDL無効例の要因として、ベンゾジアゼピン系薬剤には耐性が生じやすいことに着目し、頻発エピソード以前の同系薬剤内服群・非内服群でのMDL有効性につき検討した。今後MDLの有用性の臨床的検討を行う際には非頻発時のベンゾジアゼピン系薬剤の内服の有無、内服期間等の要因にも考慮して検討すべきと思われた。また、24時間以内に投与開始した方が有効率が高かった。と報告した。

3) けいれん重積症、発作頻発状態におけるMDL口腔内投与の有用性について

萩野谷班員は、04年12月の米国てんかん学会における、救急室での小児けいれん治療に関する発表演題(Randomized controlled trial of buccal midazolam versus rectal diazepam for the emergency treatment of seizures in children. By RE Appleton, et al (UK))を紹介報告した。その報告では、多施設共同RCT(両方とも0.5mg/kg(2.5-10mg)を使用、各グループ100人を予定)にてはDZ口腔内投与とMDLの注腸両者の有用性を比較した研究である。対象は生後6ヶ月以上で、強直間代けいれんをきたし研究施設の救急室を訪れた患者で、静脈ラインの確保されていない小児。ランダム化は1週毎にDZまたはMDLの使用を交代することにより確保した。同意は薬剤使用前に口頭で得、けいれん頓挫後に文書で得た。多重ロジスティック解析にててんかんの種類、抗けいれん剤の使用、治療前のけいれんの持続時間を補正した上で、両者を比較するとMDLの方が優れていることが判明した($p < 0.001$; Odds Ratio, 3.7; Confidence Intervals, 2.1-6.8)。というものである。これまで、両者の比較検討では、比較的小集団のコントロールスタディにて、MDLの口腔内投与はジアゼパムの注腸と同等の効果がある、または有用性に差がないとの報告がなされ

ていたが(Scott RC, et al. Lancet 353; 623-626, 1999)、今回の報告では明らかな有意差が認められたことになる。

2. けいれん重積症、発作頻発状態におけるMDL静注の安全性について

金子班員は、MDLが長期間持続投与された場合の副作用・安全性について検討した。2週間以上持続点滴静注した、てんかん9例・13機会につき臨床症状および血液検査による副作用調査を行った。併せて、てんかん診療上必要である抗てんかん薬の血中濃度に与える本剤の影響を調べた。その結果、全例で臨床症状および、肝・腎機能を含めた血液検査のいずれにも副作用を認めず、本剤の長期間使用による安全性が示唆された。また、少数例の調査ではあったが、既に投与されていた抗てんかん薬の血中濃度は本剤投与後も明らかな増・減が認められなかったという。

3. 新生児/未熟児におけるけいれん重積の治療 新生児未熟児けいれん重積実態と診断指針

山本班員と相原班員は、2年度未熟児、新生児の調査を行うプロジェクトチームを作り、全国の未熟児、新生児を扱う主要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症例に二次調査した。この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ガイドライン作成について報告した。けいれんに対する治療はまずフェノバルビタール、DZ、PHTが投与されその後はMDL、Lid、ペンバルビタールが使用されていた。またこのなかで新生児けいれんに使用頻度の高いLidについてその効果と問題点につき検討した。Lidは新生児けいれん重積に対しても高い効果があることが認められたと報告した。

また、さらに相原班員、山本班員は、新生児けいれんの病因の診断にあたって、必要な病歴と検査について、文献的に考察した。基礎疾患としては低酸素性虚血性脳症(HIE)、頭蓋内出血(ICH)、中枢神経感染症、中枢神経奇形の4つが多く、成熟児ではHIEが、未熟児ではICHが最も多い。低血糖や低カルシウム血症は単独でけいれんの原因となることは少なく、多くはHIEや感染症などに合併した所見である。先天性代謝異常症はまれであるが、感染症と似た臨床経過をとることが多く、注意が必要である。分娩前要因の関与も強く、妊娠分娩歴を含めた詳細な病歴の聴取が重要と考えられる。検査においては、新生児特有の検査に対する脆弱性と、循環血液量が少ないことによる検体採取量の制限があることを考慮し、病歴および身体所見から鑑別診断を絞り込み、必要最小限の項目にとどめることが望ましい。とくに優先されるものとしては、血糖、血液ガス分析、血中アンモニア、頭部エコーなどがあげられる。頭部CTや血中アミノ酸分析などについては、適応を十分検討した上で施行することが望ましい。脳波検査は、疾患特異性は高くないものの、先天性代謝異常で

はときに特異性の高い所見が得られることがあること、また予後推定における有用性が高いことなどから、できる限り施行しておくことが望ましいと提言した。

山内班員は、2年度までは所属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。新生児痙攣の診断・治療に関するガイドライン作成を目的として、その試案を作成した。これまでの新生児痙攣治療の文献を調査し、当班研究の後方視的研究の結果をふまえ、その試案を作成した。病因の頻度の多いものは低酸素性虚血性脳症、脳出血（脳室内出血、くも膜下出血、硬膜下出血）、脳梗塞、中枢神経感染症、急性代謝障害（低血糖、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低・高ナトリウム血症）などが挙げられる。発症時期と頻度の高いものから鑑別診断を行い、病因を解明しつつ治療を行う。これまで一般的なコンセンサスを得ている新生児痙攣の代表的治療薬はフェノバルビタールとPHTである。フェノバルビタールとPHT両者とも新生児痙攣に有効であると判定されるものの、フェノバルビタールとPHTを中心とした新生児痙攣の治療には限界がある。新生児痙攣に対して第1選択剤としてフェノバルビタール（40mg/kg）が無効であった場合の第2選択剤の効果を検討したところクロナゼパム、MDLは無効であったが、Lidが有効であったものが60%認められたという報告がある¹⁾ 昨年度の全国調査において、Lidを投与した新生児痙攣16例（全例第2選択薬ないしそれ以降としてLidを投与）の検討では、「やや有用」まで含めると有用性は94%であった。また因果関係のある有害事象は6%であった。国内外の結果からLidはフェノバルビタールないしPHTが充分量使用されたにもかかわらず痙攣が消失しない新生児痙攣に対し、選択してよい薬剤であると考えられる。今後、国内においてもできれば多施設共同研究による前方視的調査が必要であると報告した。また、MDLは生後から6ヶ月までは肝臓の代謝機能が成人よりも劣り、クリアランスも悪く $t_{1/2\beta}$ （排泄相半減期）も延長している。新生児に投与した場合不随意運動など興奮性に働いていることを示唆する副作用も報告され、新生児痙攣に対するMDLの有効率がやや低いのはGABA受容体の抑制系に働く作用が低いことや、新生児痙攣を来たす脳障害が新生児期の場合重篤なものが多いことなどが理由として考えられる。有害事象が他の小児痙攣重積症と比較して多い理由として、新生児ではMDLの代謝および排泄機能が遅延しているため、通常量と考えられる用量を使用してもその血中濃度が比較的高値に至った可能性があり、将来的に新生児痙攣にMDLを使用しゆく場合血中濃度の測定を同時に施行し検討しゆくことが望ましいと報告した。

III. 前方視的研究にむけて

1. MDL治療計画—対象症例検討へのリサーチ

松倉班員は、後方視的研究にてMDLが痙攣重積治療薬として一定の薬効があることは示された

ものの、後方視的研究が故に使用プロトコルが一定ではなく、エビデンスとしては限界があったことを踏まえて、前方視的研究の構築、プロトコル作成に当たっての痙攣重積症について、小児救急を主に行っている病院での過去2年間の実態を調査した。2年間に繰り返し痙攣重積を起こし、入院治療を受けた患者数は少なく、一番多かったのは熱性痙攣重積であった。症例数確保や痙攣重積症の重症度など考えるに当たってこのデータは利用出来ると報告した。

2. MDL治療計画—MDLの体内動態検討—

小児のけいれん重積に対するMDL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。三浦班員は、初年度、高速液体chromatography（HPLC）により簡便で感度、精度の高いMDL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。2年度は、この測定系を用いて、MDL静注後、同氏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、MDL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。MDZの効果と体内動態を明らかにするためには、主代謝物1-hydroxymidazolam（1-OHMDZ）の血中濃度を合わせて測定する必要がある。そこで、3年度は、改めてHPLCによるMDZと1-OHMDZの血中濃度を同時に測定する方法の検討を行い、両者共に回収率ならびに測定値の再現性が優れた測定法を開発した。

3. MDL前方視的研究治療計画と倫理

加藤班員は、けいれん重積症例のけるMDL血中濃度測定の情報収集に関して、症例の個人情報、検体取り扱いについて、日本疫学会「疫学研究を実施するに当たっての倫理指針」2005年4月施行の「個人情報の保護に関する法律」を検討し、適切な取扱いがなされるよう検討し報告した。

4. けいれん発作遅延状態または発作頻発状態に対するMDL静注療法に関する試験計画書—多施設共同研究プロトコル（案）と臨床試験についてのご説明と同意文書（案）

初年度、金子、山内、萩野谷班員は倫理的検討を加えて、前方視的研究の第一案を作成した。試験計画書は、2年度、大澤、林が中心になり、背景、目的、対象、患者の同意、試験方法、治療方法、調査項目、時期、エンドポイント、重篤な有害事象が発見した場合の処置、以下14項目の内容を検討してきたが、本年度は、さらプロトコル案、承諾書（案）に修正を重ねた。

IV. 小児のけいれん重積症の診療ガイドラインの作成

2年度に引き続き、山野班員が中心となり、小児けいれん重積状態および頻発する発作の治療に当たる小児科医がその診断、治療、マネージメン

トをおこなう場合に助けとなることを目的として「小児のけいれん重積症の診療ガイドライン」の作成を試みた。作製したものは、小児神経学会評議員、日本てんかん学会評議員に郵送し（前者は3回、後者は2回）意見を求め、その意見を参考に改訂を続けた。その見本（Version 7.0）を添付する。

須貝班員は、最終年度はより実地的な痙攣重積治療ガイドラインにするために微調整を行い、1. 痙攣で来院時の対応：初期処置、必要物品と小児痙攣初期治療セットの作成、医師・看護師の動き、2. 痙攣の原因の鑑別診断と検査、3. 痙攣重積の包括的治療：痙攣の治療、全身管理と脳障害の防止・合併症治療、4. 軽症胃腸炎関連痙攣、良性乳児痙攣による群発型痙攣重積に対する対応（カルバマゼピン経口、リドカイン静注）を追加し、有用だったと報告した。

D. 考案：てんかん重積(SE)は、乳幼児を突然襲う病態である。岡山の調査から、15歳未満の年齢層では年間約6800人の新たなSEが発生していると推定された。小児救急診療における最重要病態である。

けいれん重積時には低酸素血症などによるエネルギー異常、興奮性アミノ酸の過剰による細胞質内イオン濃度の変動により神経細胞傷害が生じる。また、けいれんによる過剰な神経電気活動により、神経細胞の代謝は異常亢進する。代償性血流増加がみられるが、長くなると血流が不足し、不可逆的な脳傷害をきたす。一方、けいれん重積による過剰な神経電気活動そのものも脳傷害の原因となる。けいれん重積後の知能障害やてんかん発症の機序として重要である。又、泉班員によれば、けいれん重積状態に伴う死亡は200機会中、SMEI、急性脳症、溶血性尿毒症性症候群各1例で認め、重度の後遺症を示した例として、熱射病、急性脳炎・脳症、インフルエンザ脳炎・脳症、テオフィリン関連性痙攣があったと報告している。原疾患自体による障害に重積そのものの障害が加味している可能性もあり、早期の適切な診断と治療、一部の難治性てんかん重積状態を呈する疾患群にも対応した治療指針の確立が必要である。

文献的には、MDL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(DZ, PHT, barbiturates)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MDL静注（1回量静注、持続静注）が最適であると考えられる。さらに、文献的には、痙攣重積に対するMDLの有効率は79~100%であり、全身麻酔療法として導入した例、脳症例などを除けば、呼吸抑制など重篤な副作用を認めない。後方視的共同研究の再検討によれば、MDLポーラス静注の効果は56.6%、持続静注では64.5%で発作抑制が得られた。原因別ではてんかん群と急性症候性群全体では差を認めなかったが、後者の中では有効性が脳炎脳症でやや低く、熱性痙攣で高かった。

MDL使用量と効果とに関連はなく、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、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。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。治療中に10例の死亡例があったが、MDLに関連した例は認めなかった。有効性、有害事象は、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。MDLはけいれん発症早期に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であると考えられた。また、浜野班員は、小児期のけいれん重積状態・頻発における静注抗てんかん薬の投与順序、有効性、副作用について調査した。DZが88.7%の機会第1選択として使用されていた。第2選択では適応外のMDLとLidが使用され、両者で半数以上にのぼった。TPLはDZ, MDL, Lid, PHT)に比し、MDLはDZPとPHTに比し有効率が高く、TPLは他4剤に比し副作用の合併が多かった。と報告し、有効性と安全性からMDLがけいれん重積状態の第1選択薬として考慮されるべきと提言している。また、吉川班員は、1997年から2002年までの6年間に小児けいれん重積症に対してMDL静注療法を施行した71例89機会の治療効果につき検討した。MDL治療を第1選択42機会、第2選択34機会、第3選択12機会、第4選択1機会で行い75/89機会(84.2%)でけいれんは消失した。副作用として1例で呼吸抑制が認められたが挿管は不要であった。同時期にDZ静注を施行した159機会中有効であったのは106機会(66.7%)で、14機会呼吸抑制を来し挿管または人工呼吸管理を必要とした。小児けいれん重積症に対するMDL治療は、安全かつ有効であると報告した。この2班員の報告からすれば、MDLを第一選択としてもよい証拠が得られたと言えよう。

MDLの有効血中濃度は、250~500ng/ml推測され、適切な投与量として0.2~1.0mg/kg/hrと考えられたと昨年報告したが、皆川班員の本年度の報告によればさらに幅広い。今後この点はつめる必要がある。

けいれん重積の治療に際し、特に基礎疾患のために麻痺のある患者さんなどでは血管確保が困難であり、治療が難航する。特に、医師一人で治療に当たらなければならない一次診療の場面、重症心身障害児施設などでは重大問題である。日本の現状ではDZの座薬が使用され（注腸液は一部院内製剤で使用）が、欧米で認められている注腸液に比べれば効果発現に時間がかかる。一方、けいれん重積時にはGalaninが枯渇し薬剤耐性を生じる。このことは、けいれんが長時間に及ぶと抗てんかん薬に対する反応性が低下する現象に関与している可能性がある。これまで、MDLの口腔内投与はジアゼパムの注腸の比較検討では、比較的小集団の対照試験にて、MDLの口腔内投与はジアゼパムの注腸と同等の効果がある、または有用性に差がないとの報告がなされていたが（Scott RC, et al. Lancet 353: 623-626, 1999）、04年12月の米国

てんかん学会における、救急室での小児けいれん治療に関する発表演題 (Randomized controlled trial of buccal midazolam versus rectal diazepam for the emergency treatment of seizures in children. By RE Appleton, et al (UK)) では明らかな有意差が認められたことになっており、今後、重積を起こしやすいことが経験的に明かな症例においては、病院に着くまでの間に家族又は救命救急士による MDL の頬粘膜及び点鼻投与が行えれば臨床現場の問題はかなり改善される可能性がある。**血管確保が困難な小児救急診療、在宅医療におけるその有用性は高い。**

未熟児、新生児のけいれん重積の治療実態調査からは Lid, MDL が全国的に数多く使用され、また高い有用性 (MDL ; 72.2%、Lid ; 93.7%) をもつことが明らかとなった。しかし、MDL は生後から 6 ヶ月までは肝臓の代謝機能が成人よりも劣り、クリアランスも悪く $t_{1/2\beta}$ (排泄相半減期) も延長している。昨年の本研究班の報告では第 2 選択薬として MDL を使用した場合、その有用性は約 70% と判定され、有害事象については血圧低下など 7% であった。新生児に投与した場合不随意運動など興奮性に働いていることを示唆する副作用も報告され、新生児痙攣に対する MDL の有効率がやや低いのは GABA 受容体の抑制系に働く作用が低いことや、新生児痙攣を来す脳障害が新生児期の場合重篤なものが多いことなどが理由として考えられる。有害事象が新生児では多い理由として、MDL の代謝および排泄機能が遅延しているため、通常量と考えられる用量を使用してもその血中濃度が比較的高値に至った可能性があり、将来的に新生児痙攣に MDL を使用してゆく場合血中濃度の測定を同時に施行し検討してゆくことが望ましい。

ガイドラインは、班としての獲得した証拠を踏まえた立場を主張しながら、日本小児神経学会、日本てんかん学会評議員の意見も反映し、MDL を使用できない環境にある医師の状況と適応を重視しながら作成した。

班研究の本来の目的は MDL, Lid の新規適応取得であった。いずれの薬剤ともに、成書には記載があるが、けいれん重積治療に適応をとっている国がなく、日本での適応取得を申請するには有効性、安全性に関する質の高い研究が必要である。残念ながら、本邦の現状では、医師主導治験などを利用せずに 3 年間で、適応獲得の治験を実施することは困難であった。

E. 結論：けいれん重積は、乳幼児を突然襲う病態であり、MDL は、未熟児/新生児を含め有用な薬剤として期待できることが判明した。薬物動態についてはさらにつめる必要があるが、第一選択薬 DZ よりも有意に MDL が有効というデータを得ることができたので、前方視的研究を開始する準備状態がほぼ整ったといえよう。Lid については新生児において更につめる価値がある。

F. 健康危険情報：本研究班の研究課程で明らかになった事としては、MDL に、CYP3A4 阻害効果のある薬剤 (抗真菌剤フコナゾールと免疫抑制剤シクロスポリン) を併用した患者で、MDL 血中濃度の著明な上昇 (それぞれ 3000ng/ml と 1800ng/ml) が見られた (松倉班員)。CYP3A4 阻害効果のある薬剤を併用時には、MDL 血中濃度の著明な上昇が起こりうるので注意が必要である。

文献から明らかになった事として、MDL は酸素飽和度の低下を招くことがあり得る。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。

MDL 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、リドカイン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 (相原班員)。

G. 研究発表

1. 論文発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

2. 学会発表

Sugai K, Okada M, Kinoshita S, et al. Prognosis of five surgical cases of early epileptic encephalopathy with suppression burst with large cortical dysplasia. 7th Infantile Seizure Society. Tokyo, 2004.4.16.

Haginoya K, Munakata M, Ishitobi M, et als. High dose melatonin therapy for patients with extremely intractable epilepsy. 2004, 5th Asian & Oseanian Epilepsy Congress, Bangkok.

Haginoya K, Munakata M, Ishitobi M, et als. High dose melatonin therapy for patients with extremely intractable epilepsy. 2004 American Epilepsy Society, New Orleans.

Yamanouchi H, Kawaguchi N, Watabe Y, Imataka G, Nitta A, Suzumura H, Arisaka O, Eguchi M: Midazolam in the Treatment of Neonatal Seizures. 33rd Annual Meeting of Child Neurology Society, Ottawa, Canada, October 13-16, 2004.

Yamanouchi H. Activated remodelling and NMDA receptors in cortical dysplasia. International Symposium on Neuronal Migration Disorders and Childhood Epilepsies. 7th Annal Meeting of The Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, April 16-17, 2004.

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。第 46 回日本小児神経学会
2004.7.16 東京

皆川公夫。パネルディスカッション「けいれん重積症の治療」けいれん重積症の治療：ミダゾラムを中心として。第 18 回日本小児救急医学会
2004.6.19 金沢

高橋孝雄。けいれん重積の病態生理に関する基礎研究と臨床。イブニングトーク“よりよいけいれん重積治療を求めて—ガイドライン作成”第 46 回日本小児神経学会、2004.7.16 東京

相原正男。従来の治療、今後期待できる治療。イブニングトーク“よりよいけいれん重積治療を求めて—ガイドライン作成”第 46 回日本小児神経学会、2004.7.16 東京

林 北見、大澤真木子。小児けいれん発作重積症治療選択肢の検討。イブニングトーク“よりよいけいれん重積治療を求めて—ガイドライン作成”第 46 回日本小児神経学会、2004.7.16 東京

松倉 誠。薬理作用からみた痙攣重積の治療。イブニングトーク“よりよいけいれん重積治療を求めて—ガイドライン作成”第 46 回日本小児神経学会、2004.7.16 東京

萩野谷和裕。重症例における治療法（死亡例の検討を含んで）、イブニングトーク“よりよいけいれん重積治療を求めて—ガイドライン作成”第 46 回日本小児神経学会、2004.7.16 東京

山本仁。未熟児、新生児のけいれん重積、治療の実態。イブニングトーク“よりよいけいれん重積治療を求めて—ガイドライン作成”第 46 回日本小児神経学会、2004.7.16 東京

皆川公夫。新生児のけいれん重積：薬理作用からみたけいれん重積の治療。イブニングトーク“よりよいけいれん重積治療を求めて—ガイドライン作成”第 46 回日本小児神経学会、2004.7.16 東京

浜野晋一郎、山下進太郎、杉山延喜、望月美佳、田中学、南谷幹之、菊池健二郎、衛藤義勝：小児けいれん重積および頻発時における抗てんかん薬

の選択順位と有効性。第 46 回日本小児神経学会。
2004.7.15 東京

河口修子、渡部功之、今高城治、鈴木 宏、山内秀雄、江口興光。新生児痙攣とその薬物療法に関する後方視的研究。第 46 回日本小児神経学会。
2004.7.15 東京

唐木克二、伊藤 康、舟塚 真、中野和俊、林 北見、小国弘量、大澤真木子
けいれん発作群発状態に対するミダゾラム治療。第 23 回東京てんかんフォーラム 2004.4.27 東京

林 北見。当院で経験した軽症下痢に伴う無熱性けいれん 14 例のまとめ（指定発言）。第 523 回日本小児科学会東京都地方会講話会 2004.9.18 東京

西山逸子、菊本健一、宮一志、萩野竜也、大塚頌子。小児におけるてんかん重積状態の実態調査。第 38 回日本てんかん学会、2004.9.30 静岡

山下進太郎、浜野晋一郎、田中学、望月美佳、南谷幹之。各種抗てんかん薬に抵抗性のてんかん重積発作に対して行った非経静脈的フェノバルビタール大量療法 of 4 例。第 38 回日本てんかん学会、2004.10.1. 静岡

須貝研司、田中竜太、大澤麻記、ほか。超難治性てんかんに対するフェノバルビタール高濃度+臭化カリウム療法。第 38 回日本てんかん学会、2004.10.1. 静岡

須貝研司。けいれん重積の治療（バルビタールを中心に）。第 18 回日本小児救急医学会、2004.6.19 金沢

須貝研司。熱性けいれんの治療ガイドライン。第 18 回日本小児救急医学会、2004.6.18 金沢

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 |

分担研究報告書

日本における小児てんかん重積状態の疫学調査：第2報

分担研究者 大塚頌子・岡山大学大学院発達神経病態学
研究協力者 西山逸子・岡山大学大学院発達神経病態学

研究要旨：岡山市において2003年1年間に初発のSEを発症した36例を対象に、臨床特徴を検討した。急性痙攣23例、てんかん13例であった。急性痙攣では発熱を伴う感染症、なかでもインフルエンザが最も多かった。年齢別年間発生率は1歳未満で最も高率であった。SEの様相では痙攣性が多く、焦点徴候を示す症例が多かった。非痙攣性てんかん重積状態もみられた。治療ではDZP以外にMDLなどが多くの症例に用いられていた。SEそのものによる後遺症は少なかった。

A. 研究目的

小児のてんかん重積状態(SE)に関する疫学調査は乏しく、日本では我々の報告以外にはない。前回の報告で岡山市におけるSEの年間発生率について検討したので、今回はさらに詳しくSEの臨床特徴を検討した。

B. 研究方法

前回と同様の方法で、岡山市の小児救急患者を診療する医療機関において、2003年1年間に診察した初発のSE患者について調査した。該当患者のいた6医療機関に2次調査を依頼し、アンケート形式で回答を得た。

(1) 対象患者の条件

- 1) 2003年1月1日から12月31日までに受診した患者。
- 2) SEで受診した時に年齢が15歳未満。
- 3) その時の住所が岡山市。
- 4) 急性痙攣（熱性痙攣を含む）とてんかんなどの慢性疾患。
- 5) 痙攣以外に非痙攣性てんかん重積状態（意識混濁を主症状とした発作）を含む。
- 6) 持続時間は30分以上続くものとする（発作が30分以上持続する場合と短い発作であっても発作と発作の間に意識の回復がない状態が合計30分以上）。

(2) 1次調査の項目

- 1) 生年月日
 - 2) 受診年月日
 - 3) 性別
 - 4) 原因（急性痙攣かてんかんか）
 - 5) そのSEが初発のSEか否か。
- (3) 2次調査項目
- 1) SEの直接原因
 - 2) 出生前・周生期・出生後の障害の有無、痙攣およびてんかんの家族歴
 - 3) SE前の痙攣または発作の既往
 - 4) SEの発症年齢と原因
 - 5) SEの様相
 - 6) 検査所見（血液・髄液・生化学検査、脳波所見、画像検査など）
 - 7) SEの治療
 - 8) 後遺症

C. 研究結果

1次調査で2003年1年間の初発のSE患者は36例、年間発生率は37.6/100,000人であることが明らかになった。今回はこの36例について以下のような臨床特徴を明らかにした。

(1) SEの直接原因

急性疾患に伴う急性痙攣が23例(63.9%)、その他はてんかんであった。
急性痙攣ではインフルエンザが10例、そのうち3例はインフルエンザ脳症と診断されていた。突発性発疹2例であった。細菌性髄膜炎、ウイルス性胃腸炎、アセトン血性嘔吐症、テオ

フィリン関連痙攣が各1例、残りの7例が特定の病原体の明らかでない感染症による熱性痙攣であった。急性痙攣のうち発熱を伴っていたのは23例中21例(91.3%)であった。

(2) SE発症までの発達歴、出生前・周生期・出生後の障害の有無、痙攣およびてんかんの家族歴

急性痙攣の23例中SE発症までに発達遅滞を認めた症例は1例で、低出生体重児であった。他の症例では、重大な出生前・周生期・出生後の異常は見られなかった。痙攣やてんかんの家族例については、いどこまでの範囲内で家族歴を有したのは熱性痙攣が3例、てんかんが2例、小児期に痙攣があったとされるのが1例であった。

てんかんの13例では発達遅滞は3例、境界域1例であった。双生児1例、敗血症+細菌性髄膜炎の既往が1例であった。痙攣やてんかんの家族例については、いどこまでの範囲内で家族歴を有したのは熱性痙攣が1例、てんかんが6例であった。

(3) SE前の痙攣または発作の既往

急性痙攣の23例では、過去に熱性痙攣の既往のある症例は5例であった。てんかんの13例ではSE発症までにてんかん発作が認められていたのは5例で、うち3例は熱性痙攣もあり、他の1例で熱性痙攣のみの既往があった。すなわち、てんかん症例のうちSEがてんかんの初発発作と考えられる8例であった。

(4) SEの発症年齢と原因

SEの発症年齢は1歳未満が極めて高率で、この年齢層での年間発生率は140.7/100,000人に上った。次いで1~2歳未満で高率であった。2歳までに発症した症例が41.7%を占めていた。

SEの原因と発症年齢との関連では、急性痙攣では2歳未満(生後2年間)が23例中11例で、2~7歳(5年間)が10例、7歳以上(7年間)が2例であった。一方、てんかんでは2歳未満が13例中4例、2~7歳が4例、7歳以上が5例であった。

(5) SEの様相

SEの様相を痙攣性と非痙攣性(意識障害のみ、または意識障害と眼球偏倚などの微細な症状のみ)に分類した。痙攣性が31例と大半であったが、痙攣に左右差を認めるなどの焦点徴候を示した症例が17例に上った。なお、痙攣性のうちの1例では短い強直発作を反復し、発作間欠時に意識障害が持続するtonic statusを認めた。非痙攣性では複雑部分発作重積状態が4

例、非定型欠神発作重積状態が1例であった。

(6) 検査所見

急性痙攣の23例では、血液検査は22例に、CT/MRIは20例で行われていた。髄液検査は7例で、脳波検査は急性期には12例、その後の検査も含め20例で施行されていた。

てんかんの13例では急性期には2例を除き、全例で施行され、他の1例も翌日施行された。その後も含め13例全例で施行されていた。

(7) SEの治療

ジアゼパム(DZP)静注/座薬が36例中34例で用いられていた。しかし、DZPのみの使用例は17例であった。ミザゾラム(MDL)静注/点滴静注は10例に、フェニトイン(PHT)静注8例、リドカイン点滴静注2例、フェノバルビタールの筋注・座薬が2例で用いられていた。

(8) 後遺症

後遺症ありと診断されていた症例は急性痙攣の23例中2例であったが、ともにインフルエンザ脳症の症例であった。てんかんの13例ではSE後重度の精神・運動発達遅滞を認めた症例が3例あったが、1例は滑脳症、1例はメンケス病であり、重度発達遅滞がSEそのものによる後遺症か否か不明である。

D. 考察

SEの疫学研究は我が国でもアジア諸国でも報告がなかったが、前回の報告で我が国の小児におけるSEの発生率がアメリカ合衆国の白人を中心としたデータと比較すると高率であることを述べた¹⁾。今回その実態をさらに詳しく検討したところ、原因としては、急性痙攣が6割以上を占め、発熱に伴うSEが多いことが明らかになった。この結果はアメリカ合衆国のデータとよく一致している²⁴⁾。ただし、我が国では発熱性疾患の中でインフルエンザ感染症が群を抜いて多いことが注目された。インフルエンザの10例中3例はインフルエンザ脳症と診断されていた。インフルエンザ脳症にはいくつかのタイプがあるが、痙攣重積状態を主要症状とする重積型がある⁵⁾。また、他の発熱疾患に比較し、インフルエンザ感染症では熱性痙攣が多いことも知られている。他の発熱疾患によるSEとインフルエンザ感染によるSEに差異があるのかどうかなど、今後明らかにされるべき問題点が残されている。また、我が国のみならず世界的に小児では急性疾患による発熱に伴っておこるSEが半数以上を占めることから、発熱性疾患の予防対策と治療が重要である。

今回の症例の SE 発症前の状態について検討した結果、急性痙攣でもてんかんでも、それ以前に何らかの発作を有する症例より、SE が始めての発作の症例の方が多かった。このことから、SE の発症は予測しにくく、一旦発生した場合には、いつでも速やかに診療を受けることができる小児救急医療体制の確立が、全国的に急務と考えられた。

年齢と原因の関連では急性痙攣で特に 2 歳までの発症が目立ち、7 歳以上ではまれになっていた。一方、てんかんでも比率としては 2 歳未満が多いが、それ以降は年齢による大きな差異が認められなかった。乳児期に SE で発症したてんかんの 4 例中 3 例が、まもなく West 症候群を発症したことも注目された。てんかんの中には SE をおこしやすい症例、SE をおこしやすいてんかん類型が存在するので、注意を要する^{6,7)}。

今回の症例では、SE の様相は大半が痙攣性であり、この場合診断に大きな困難はなかった。一方、非痙攣性重積状態は専門施設でないと診断しにくい可能性がある。ちなみにメンケス病の症例は複雑部分発作重積状態であったが、当初は診断がつかず、岡山大学病院に紹介され診断された。このように、第一線の病院では非痙攣性重積状態の診断は困難なことも考えられるが、岡山市では小児救急体制のみならず、それぞれの専門性に応じた患者紹介のシステムもよく機能しており、正確な診断がなされる可能性が高い。また、今回は詳しく触れなかったが、急性期に高率に脳波検査を含めた検査が施行されており、SE のみならず、原因疾患に関する診断についても十分信頼できるデータがえられたと考えられる。

治療に関しては、DZP の使用例が大半であったが、その半数で MDL などの他の治療が行われていたことから、DZP のみでは抑制しにくかった症例がかなり存在したと考えられる。MDL、リドカインはてんかん重積状態の保険適応がなく、適応外使用になる。この臨床の現場の現状をみると、小児のてんかん重積状態に対する治療に MDL やリドカンなどを容易に用いることができるようになることが望まれる⁸⁾。

SE は生命を脅かす可能性のある危険な状態である。以前に比較し、最近では直接 SE による死亡や後遺症は少なくなったといわれる。今回の調査でも SE による直接の死亡例はなく、後遺症も少なかった。岡山市のように救急体制が整い、かつ病院へのアクセスが交通の便や距離的に比較的容易な場所はよいが、これがすべ

ての場所にあてはまるとは言えない。SE を長時間放置すると当然後遺症の危険は高くなるため、よりよい治療体制と治療法の確立が望まれる。

文献

1) 大塚頌子. 日本におけるてんかん重積状態の年間発生率に関する検討:第 1 報. 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 年度総括・分担研究報告書 pp13-15, 2004.

2) DeLorenzo RJ et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996;46:1029-

3) Hesdorffer DC et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50:735-41

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

5)

6) Sillanpaa M et al. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Ann Neurol* 2002;52:303-10.

7) Shinnar S et al. Recurrent status epilepticus in children. *Ann Neurol* 1992;31:598-604.

8) 大澤真木子. 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 平成 15 年度総括・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 高橋孝雄 慶應義塾大学医学部 小児科
研究協力者 吉井 聡 マサチューセッツ工科大学
マサチューセッツ総合病院小児神経科

研究要旨 多くの抗てんかん薬（AED）がNaチャンネルやGABA受容体をターゲットとしている。近年分かってきた遺伝性てんかん症候群の原因遺伝子の多くがこれらの膜電位依存型チャンネルまたはリガンド依存型チャンネルであることは興味深い。脳の発達における膜電位依存型チャンネルまたはリガンド依存型チャンネル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。

A. 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（14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（15年度報告）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。痙攣はGABAとグルタミン酸受容体のバランスが崩れることで起こる。

一度痙攣が起こるとレセプターの生化学的、および電気的な特徴に変化が見られさまざまな遺伝子が発現され、また慢性期にはsprouting、シナプス形成、細胞死など構造が変化することで興奮しやすい新たな回路が形成される。

本研究の目的は、小児のけいれん重積およびけいれん群発の病態生理について調査し、薬物療法の確立の必然性について考察を加える。

B. 方法

けいれん重積の病態生理に関した基礎的研究について、最近10年間の国際的な医学文献を中心に検索した。

C. 結果

けいれん重積に続発する脳障害の発生機序について

けいれん重積時には低酸素血症などによるエネルギー異常、興奮性アミノ酸の過剰による細胞

質内イオン濃度の変動により神経細胞傷害が生じる。けいれんによる過剰な神経電気活動により、神経細胞の代謝は異常亢進する。通常、代謝の増加に見合うだけの血流増加がみられるが、けいれん重積では代謝と血流の不均衡を生じ、不可逆的な脳傷害をきたす可能性がある。一方、けいれん重積による過剰な神経電気活動そのものも脳傷害の原因となる。けいれん重積後の知能障害やてんかん発症の機序として重要である。

興奮性アミノ酸

けいれん時には、興奮性アミノ酸による過剰刺激により大量のNaとCaが神経細胞内に流入、アポトーシスなどの機序を介して細胞傷害をきたす。低酸素血症や低血糖などにおいては細胞外グルタミン酸濃度が上昇し、神経細胞傷害を助長する。けいれん重積時にはGalaninが枯渇し薬剤耐性を生じる。けいれんが長時間に及んだ場合に抗てんかん薬に対する反応性が低下する現象に関与している可能性がある。

グルタミン酸受容体を構成するサブユニット構成は、年齢特異的であり、また、けいれんの結果変動することが知られている。けいれんによる神経損傷の程度や抗てんかん薬の有効性が年齢依存性である理由のひとつとして年齢によるサブユニット構成の違いがある。

GABA_A受容体

重積中にベンゾジアゼピンに対する耐性が起こる機序として 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。K/Cl co-trans-porterであるKCC2の発現が不十分な生後初期には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。α₁ サブユニットは発達とともに多くなるためベンゾジアゼピン感受性も増大する。ピロカルピン誘発によるけいれん後には、顆粒細胞の亜鉛に対する感受性が増加し、クロナゼパムに対する感受性が減少する。

膜電位依存型チャンネルまたはリガンド依存型チャンネル

ナトリウムチャンネルの不活性化プロセスの欠陥は、てんかんの原因となるほか心臓や筋肉では、心室性細動および QT 延長症候群(遅れた心臓の再極性化)、周期性四肢麻痺の原因ともなっている。

ナトリウムチャンネルの開閉には各種 AED がかわっているがこれらは、通常の神経活動を阻害せずに高周期の反復するスパイク活動を抑えると考えられている。AED の多くは過分極した状態ではチャンネルに結合しにくく、脱分極すると結合しやすくなり、また繰り返し長く脱分極するほどつきやすくなる。

Na チャンネルの不活性化(チャンネルの閉じた状態)の機構

速い不活性化 (msec 単位)

アルファサブユニットのドメイン III と IV の間のループの IFMT の 4 アミノ酸がイオン孔の蓋となることで閉まる。

遅い不活性化(数秒単位)

痙攣発作など長期の活性化によって誘発される。おそらくイオン孔の部分の conformation が変わることによると考えられる。

AED、例えばフェニトンは Na チャンネルのイオン透過性や速い不活性化に関わるのではなく(つまり普通のスパイクは変化しない)不応期が長くなる(連発の発火が難しくなる)と考えられる。ラモトリジンやフェニトインのような AED のもうひとつの特徴はリドカインなどの麻酔薬と比べて薬効が始まるのが遅いが、一度チャンネルに結合すると強く長期にわたり結合することである。結合の開始が遅いことで速い不活性化より遅い不活性化とかわりができ、つまり遅い不活性化が起こるてんかん発作時に、よりチャンネルに結合しやすくなる。フェニトイン、カルバマゼピン、ラモトリジンなどの AED およびリドカインなどの局所麻酔薬はドメイン III, IV の S6 セグメントに結合する点で共通している。

てんかん重積動物モデルからの知見 興奮性

- (a) グルタミン酸シナプスの亢進
- (b) mossy fiber sprouting による興奮性シナプスの増加。

抑制性

- (c) 抑制ニューロン上の sprouting
- (d) 抑制ニューロンに対するインプットを送る興奮性ニューロンの細胞死
- (e) ソマトスタチン陽性の抑制性ニューロンの選択的な細胞死と抑制
- (f) GABA/NPY ニューロンの sprouting
- (g) 抑制インプットが減少することによって起こる過興奮(つまり脱抑制)

遺伝性てんかん症候群

遺伝性てんかん症候群から monogenic(一遺伝子)の原因遺伝子を同定することで多くがチャンネル異常であることが分かってきている。特発性のものについては monogenic のものもあるとは考えられるがおそらく多くは polygenic なものでなることが考えられる。

分子異常から、イースト 2 ハイブリッドスクリーニングやプロテオミクス(TOF-mass)の手法を用いてチャンネルに附属する蛋白のコンプレックスの全貌を明らかにし、また mouse genetics、電気生理を組み合わせ、分子機構を明らかにする手法は今後とも重要と考えられる。さらに糖尿病や心疾患、癌のように single nucleotide pleomorphism や computation といった genomic approach も、特に polygenic な病態を知る上で重要になる。

D. 結論

基礎研究の結果から、小児のけいれん重積ではより神経細胞障害及び脳の機能障害が生じる可能性が示唆されている。けいれん重積による後遺症を防止する上で、有効な薬物治療法の確立が重要不可欠と考えられる。

E. 健康危機情報

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。

F. 研究発表

論文発表：なし(他の分担研究と総括して行なわれる予定)

学会発表：けいれん重積の病態生理に関する基礎研究と臨床、よりよいけいれん重積治療を求めて_ガイドライン作成_ 第 46 回
日本小児神経学会総会（東京）

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

けいれん重積の臨床：基礎疾患と薬物療法の反応性

分担研究者：泉 達郎 大分大学医学部 脳・神経機能統御講座小児科、小児神経科
研究協力者：内山伸一、前田知己、是松聖悟、末延聡一

研究要旨： 1999-2004年の6年間で、けいれん重積状態での入院治療が200機会あった。基礎疾患として、てんかんとてんかん症候群が最も多く、症候性てんかん(31%)や、MRI上滑脳症や厚脳回などを持つ大脳皮質異形成(17%)、重症乳児ミオクロニーてんかん(SMEI)(15.5%)などで63.5%を占めていた。治療はジアゼパムとミダゾラムを第一選択薬とし、ペントバルビタール、リドカイン、チアミラールNa、抱水クロラール、フェニトイン、フェノバルビタールを使用した。SMEIや大脳皮質異形成、テオフィリン関連性痙攣は第一選択薬にはしばしば抵抗性を示した。複雑部分発作を伴う乳児期良性部分てんかん(BPEIC)や下痢を伴う良性乳児痙攣(BICD)は、予後は良好ではあったが、群発を示すために抗てんかん薬が過量投与となることがあった。けいれん重積状態に伴う死亡は200機会中3例(1.5%)、SMEI、急性脳症、溶血性尿毒症性症候群各1例、で、けいれん重積状態後に重度の後遺症を示した例として、熱射病、急性脳炎・脳症、インフルエンザ脳炎・脳症、テオフィリン関連性痙攣があった。

早期の適切な診断と治療、一部の難治性てんかん重積状態を呈する疾患群にも対応した治療指針の確立が必要である。

A.研究目的

けいれん重積状態は、乳幼児～小児期に多く、その発症原因として、各種のてんかんやてんかん症候群をはじめとし、各種感染症に起因する脳炎や脳症、髄膜炎、熱性痙攣、テオフィリン関連性痙攣や代謝病、熱射病などがある。しばしば、中枢神経後遺症を残し、時には、致命的経過を取ることが指摘されている。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予後の改善に必須である。一定の治療方針の下、その反応性を前方視的に検討し、救急医療においても安全で有効な治療法の確立と改善を目的とした。

B.研究方法

けいれん重積状態は痙攣が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。ただ、點頭てんかんはこの条件を満たす症例もあるが、今回は対象より除外した。治療はジアゼパム、ミダゾラム、リドカイン、ペントバルビタールを主選択薬とし、チアミラールナトリウムや抱水クロラールを使用し

た(表-1)。

けいれん重積状態の診療と検査は治療方針を家族に明示し、説明、家族の同意の下で施行した。

C.研究結果

1999-2004年の6年間で、けいれん重積状態での入院治療が200機会あった。てんかんとてんかん症候群が最も多く、局在関連性や全般性、未決定群などを含む症候性てんかん(31%)やMRI上滑脳症や厚脳回などを持つ大脳皮質異形成(17%)、重症乳児ミオクロニーてんかん(SMEI)(15.5%)があり、63.5%を占めていた。

複雑部分発作を伴う乳児期良性部分てんかん(8%)や急性熱性痙攣重積症(7%)、下痢を伴う良性乳児痙攣(5%)など、乳児期のみの予後良好群や、機会性てんかん群が含まれていた。その他、急性脳炎・脳症、インフルエンザ脳炎・脳症、テオフィリン関連性痙攣があった(表-2)。

SMEIや大脳皮質異形成、テオフィリン関連性痙攣はしばしば薬剤に抵抗性を示し、てんかん重積状態や群発が遷延、再発した。BPEICやBICDは、予後は良好ではあったが

群発を示すために、臨床上、抗てんかん薬の過量投与と、それに伴う呼吸抑制が一部の症例に見られた。

けいれん重積状態に伴う死亡例は今回の200機会中3例(1.5%)；SMEI,急性脳症、溶血性尿毒症性症候群各1例、であった。けいれん重積状態後に重度の後遺症を示した例としては、熱射病や、急性脳炎・脳症、インフルエンザ脳炎・脳症、テオフィリン関連性痙攣があった。

治療は表-1の方針に従って施行した。SMEIやLennox-Gastaut症候群などベンゾジアゼピン系薬剤投与者に対してはジアゼパムやミダゾラムが無効なことがあり、pentobarbital Naやthiamylal Naがより反応性を示し、有効であった。

下痢を伴う良性乳児痙攣や(BICD)や複雑部分発作を伴う乳児期良性部分てんかん(BPEIC)でもジアゼパムに反応せず、群発が遷延することがあるが、BICDはcarbamazepinの経口投与や、lidocaine HCl静注投与が有効であった(表-1)。

D. 考察、結論

早期に適切な診断を行い、適切で安全な治療にて、早期に痙攣を停止させることが予後の改善に必須であり、難治性で不応性てんかん重積状態を呈する症例群に対しては異なる治方針の確立が必要である。ジアゼパムやミダゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬剤への反応性に乏しいSMEIはpentobarbital Naやthiamylal Naがより有効な反応性を示した。BICDもジアゼパムに不応性でけいれんの群発が遷延することがあるが、carbamazepinやlidocaine HClがより有効で、これらの薬剤を使用すべきであり、診断後は、carbamazepin経口投与が第一選択となるべきであろう。その他の症例に対してはジアゼパムとミダゾラムは第一選択薬として有効であった。

ジアゼパムとミダゾラムのいずれを第一選択にするかに関しては、従来の治療方針上、ジアゼパムを使用している症例の方が多いが、いずれの薬剤を第一選択か第二選択にすべきかは今後、症例を追加し、前方視的検討が必

要である。

E. 健康危険情報

SMEIは投与薬剤が多剤多量投与になりやすく、薬剤の急激な変更でも、てんかん重積状態となりやすい。また、てんかん重積状態に対しても薬剤の過量投与となりやすい。溶血性尿毒症性症候群では腎不全、溶血、高K血症となりやすく、フェニトインの血中濃度が高くなり、心不全を増悪させる可能性がある。

熱射病では、過高熱、脱水、無呼吸発作に伴う全身性ミオクローヌスとなっている可能性がある。全身性强直間代、間代発作のてんかん重積状態と判断してジアゼパムを投与しても反応せず、投与量の増大は更なる呼吸抑制を呈することがある。脳皮や臨床所見より鑑別が必要である。

乳幼児にテオフィリンを投与すると痙攣閾値を低下させ、てんかん重積状態になることがある。インフルエンザ脳症の一部にテオフィリンが投与されている症例があった。難治性痙攣重積状態となり、予後も不良となる傾向があり、注意が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Pediatric Neurosurgery. 40:230-233, 2004. Intracranial ectopic recurrence of craniopharyngioma after Ommaya reservoir implantation.
- 2) 日本小児科学会雑誌. 108:1001-1005, 2004. 地方大学附属病院における小児救急医療体制の問題点
- 3) 微細脳機能障害症候群. 水島 裕、黒川 清編集. 疾患症状別 今日の治療と看護 第2版. 東京:南江堂, 2004:1416-1418.

2. 学会発表

泉 達郎. 発熱とけいれん:いつ腰椎穿刺をし、どのように抗痙攣剤を投与しますか. 第14回日本外来小児科学会 2004.8.21 大分市