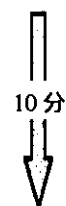


表 1. けいれん重積状態の治療手順

1. 来院前、初期治療

- (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 (エスケレ R 坐薬; 250mg, 500mg) 30~50mg/kg, Max 1000mg

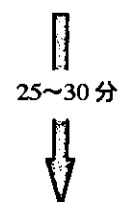


(1) (1') 両方使うことのある患者さんは、最低 10 分以上あける。

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



- 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 が施行ずみの時は #3 より開始する。

3. 難治性けいれん重積状態※

- (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系薬剤の投与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。



- (2) pentobarbital Na 静注 (ネンプタール R; 50mg/ml) 初回 2~5mg/kg iv_0.5~1.0mg/kg/時で持続静注
- (2') thiamylal Na 静注 (イソゾール R; 500mg/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。

- (3) 下痢を伴う良性乳児痙攣は、diazepam は反応せず、carbamazepin, 5→8→10mg/kg, 3x、や lidocaine HCl, iv、が有効

※ 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。
- 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。

以上、Advanced Paediatric Life Support に基づき大分大学小児科用の一部改訂した。

1st edition 2001.12.05, 2nd edition 2003.01.08, 3rd edition 2003.01.15

4th edition 2004.01.14, 5th edition 2005.2.15

痙攣重積症 原因疾患別分類 (1999-2004)

1. 症候性局在関連てんかん	28 回	(14%)
持続性焦点性てんかん	4	(2)
全般てんかん	17	(8.5)
未決定てんかん	6	(3)
半身痙攣-半身麻痺-てんかん (HHE)症候群	7	(3.5)
2. 重症乳児ミオクロニーてんかん (SMEI)、HVS大発作	31	(15.5)
3. 複雑部分発作を伴う乳児期良性部分てんかん	16	(8)
4. 下痢を伴う良性乳児痙攣	10	(5)
5. 急性熱性痙攣重積症	15	(7)
6. 大脳皮質異形成		
滑脳症	6	(3)
限局性厚脳回	14	(7)
裂脳症	6	(3)
片側巨脳症	3	(1.5)
ヘテロトピア	5	(2.5)
(低メラニン症伊藤)	(8)	
7. 急性脳炎、脳症、壊死性脳症	10	6)
8. インフルエンザ脳炎、脳症	9	(4.5)
(テオフィリン関連性	(2)	
9. テオフィリン関連性痙攣	8	(4)
10. 大脳血管梗塞、出血	3	(1.5)
11. 熱射病	1	(0.5)
12. 溶血性尿毒症性症候群 (HUS)	1	(0.5)
計	200 回	(100.0)

死亡例：SMEI、急性脳症、HUS 各1例

分担研究報告書

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

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医長

研究要旨

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、機械関連発作82）機会を対象に調査した。Diazepam(DZP)が88.7%の機会に第1選択として使用されていた。第2選択では保険適応外のmidazolam(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DZP、MDL、LDC、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。

A. 研究目的

てんかん重積状態、特にけいれん性てんかん重積状態（以下けいれん重積状態と称する）は小児の救急診療において主要な症候の一つで予後不良なものも多く、その治療は臨床的にも極めて重要である。Holmesら¹⁾がけいれん重積状態の治療薬として第1選択、第2選択の抗てんかん薬として推奨しているlorazepam, fosphenytoin, valproic acid, phenobarbital (PB)は日本では静注薬そのものがないか、静注での使用が認められていない。また、midazolam (MDL)はけいれんに対して保険適応外使用となる。現時点で我が国においてけいれんまたはてんかん発作、およびその重積状態に対し保険で効能・効果が認められる静注薬はdiazepam (DZP), phenytoin(PHT), thiopental(TPL), pentobarbital(PTB)とthiamylalのみである。しかしTPLとPTBでは第一選択薬として使用するには呼吸循環抑制等の危険が高く、DZPとPHTのみでは十分な発作コントロールが得られない症例も少なくない。このような状況において、麻酔前投薬のMDL、抗不整脈薬のlidocaine (LDC)で抗けいれん作用が報告^{2, 3)}されているため、本邦では適応外使用だがけいれん重積状態に使用されている⁴⁻¹¹⁾。今回、けいれん重積状態においてこれらの薬剤がどのような順序で選択されているのか、当施設における使用状況を調査し、その有効性と副作用を報告する。

B. 方法

1997年10月1日～2004年3月31日の間にけいれん重積状態またはけいれん頻発を主訴とした

入院において発作抑制を目的に使用された静注薬と投与順序、副作用とその対応を調査した。なお、けいれん重積状態とは30分以上けいれんもしくはてんかん発作が持続、もしくは意識が回復することなく断続的に繰り返した場合と定義した。けいれん頻発とは30分未満のけいれん発作が3時間に1回以上の頻度で3回以上繰り返したものと定義した。当科ではけいれん重積状態時の対応として、原則的にはDZPを第一選択薬として、以後は担当医の判断でMDL、LDC、PHTを適宜使用し、これらで頓挫できない場合にTPLを使用していた。なお、既往のけいれん重積状態時にDZPが無効でMDL、LDC、PHTの有効性が確認されている症例では、その薬剤を第一選択とした。有効性の評価はDZP、MDL、LDC、TPLでは投与後15分以内、PHTでは投与後30分以内にけいれん重積状態が頓挫し24時間以上発作の再発を認めない場合を有効と判断した。持続静注では24時間以上発作の再発を認めず、減量中止後48時間以内に再発を認めないものを有効とした。また、上記薬剤使用時にはけいれん重積状態の管理と副作用の確認のため全例で心拍、呼吸、酸素飽和度をモニターした。副作用に関しては治療としての対応を必要としないものを軽度、一時的な酸素投与、バギング、投与量の変更、点滴などを要したものを中等度、気管内挿管、人工呼吸器装着などを要したものを重度と定義した。なお、MDLおよびLDCはけいれん発作に対する使用が効能効果として未承認であるため保護者に口頭で同意を得た後に実施した。統計学的検討では χ^2 検定（項目内の期待値が5以下の場合にはFisherの直接法）を用いた。

C. 結果

対象は177機会、一部は複数回入院の症例で

あり対象症例数は138例(男68,女70例)であった。複数回の入院機会があった14例はいずれもてんかんで、2~10回の入院機会があった。入院時の年齢は0.1~18.4歳(平均±標準偏差:3.69±3.15歳)だった。なお、けいれん重積状態は164機会にけいれん頻発が13機会を占めた。

表1に選択順位別の使用薬剤の頻度を示した。177機会中157機会(88.7%)でDZPが第1選択薬として使用された。61機会は第1選択薬で発作は頓挫し、第2選択薬を必要とした116機会ではMDLが46.6%と最多で、ついでLDCが28.4%で、以下PHT, DZPの順だった。第3選択薬を必要とした64機会の中ではMDL使用が39.1%, LDCが29.7%を占めた。第2選択の投与機会のうち75.0%, 第3選択では68.8%の投与機会に保険適応外のMDLとLDCが使用されていた。各薬剤の投与量は平均±標準偏差でDZPが静注で0.50±0.19mg/kg, MDLが静注で0.38±0.21mg/kg, 持続静注で0.28±0.15mg/kg/hr, LDCが静注で1.78±0.70mg/kg, 持続静注で2.91±1.12mg/kg/hr, PHTが静注もしくは点滴静注で12.74±4.75mg/kg, TPLが静注で4.05±0.92mg/kg, 持続静注で3.71±1.71mg/kg/hrだった。

表2に示した様に薬剤別の有効率はTPL, MDL, LDC, PHT, DZPの順で、TPLは他の4剤より有意に有効率が高く($p<0.01$), MDLはDZP($p<0.01$)とPHT($p<0.05$)よりも有効率が高かった。PHT, LDC, DZPの間では有効率の有意な差はなかった。

177機会全体で有効だった薬剤の比率をみると、保険適応外使用であるMDLとLDCが有効だった機会が合計で82機会(46.3%)を占めていた。

副作用に関しては呼吸停止、もしくは減弱により気管内挿管を要した重度の副作用を21機会に認め、中等度の副作用としては12機会で一時的な呼吸減弱、酸素飽和度の低下のためバギング、マスクによる酸素投与を要し、1機会に減量時に不穏状態を呈したためより緩徐に減量した。その他に特に治療を要さなかった軽微な副作用としてPHT投与後失調を認めた1機会とMDL投与終了後活気が乏しい状態が3日間持続した1機会を認めた。薬剤別に副作用発生の差をみるとTPLは他の4剤に比較し有意に副作用の発生が多く($p<0.01$), 重度の副作用が大部分を占めた。DZP, PHT, LDC, MDLの間では有意差は認められず、LDC, PHTでは重度の副作用は認められなかった。

D. 考察

けいれん重積状態の確立している治療法として粟屋は1997年に第1選択薬にDZP, 第2選択薬ではPHTと述べている¹²⁾。今回の検討では、第2選択薬を使用した投与機会の75.0%, 第3選択薬の68.8%が保険適応外使用で、特にMDLの使用が多かった。Galvinらが1987年におこなった報告¹³⁾以降、MDLのけいれん発作に対する有効性が注目され、1993年にはRiveraらが小児のけいれん重積状態に対してもMDLは有効で安

全性が高いと報告した¹⁴⁾。同様に本邦においても皆川らが1997年に高い有効性と安全性を確認し、持続静注での利便性を強調した⁴⁾。今回の検討では1997年10月以降を対象としており、これらの臨床報告の影響によりPHTやLDCよりもMDLが高頻度に使用されたと思われる。

これまでのMDLのけいれん発作に対する臨床的検討では85.4%~100%と高い有効率が報告されている^{4,6,7,13,14)}。これらの有効率に比較すると本検討におけるMDLの有効率は著しく低い。これまでの報告の一部では有効とする判定基準が不明確なものもあり、その差が有効率の差を生じている可能性がある。また、MDLの臨床報告の中で最多例の499機会の使用経験をまとめた本研究班による後方視的検討¹⁵⁾では、その有効率は61.1%と、本報告におけるMDLの有効率とほぼ同等であった。このことから、これまでに報告された85%以上の高い有効率は症例の偏り、もしくはpublication biasを含んでいたと推測され、本報告の有効率は妥当であると考えられる。LDCについても宮田ら¹⁰⁾、佐田ら¹¹⁾は90%以上の高い有効率を報告している。田辺ら¹²⁾の報告で我々の有効の判断基準を当てはめると、有効率は25%となる。MDLの報告と同様にこれまでの報告では有効の判定基準、対象症例の偏りが大きい。257機会を対象に後方視的に検討した臨床研究班による報告¹⁶⁾では発作再発がなく重篤な副作用を認めなかった“きわめて有用”の判定に合致したものは41%と本報告とほぼ同程度であった。これらのことから本検討における対象数でえられた各薬剤の有効率はMDL, LDCともに妥当性のある数字と考えられ、DZP, PHT, TPLとの有効率で有意差を認めたことの意義は大きいと思われた。

副作用の発生率はTPLでは81.0%と高頻度で、他の4剤と有意な差を認めた($p<0.01$)。さらにTPLにみられた副作用の大多数が気管内挿管を要し人工呼吸管理となる重度の副作用であった。他の4剤の間では副作用の発生に有意な差は認めなかった。特に、LDCとPHTは各々2機会、1機会に副作用を認めたのみで、しかも重度の副作用は認められず、本検討の投与量では安全性の高い薬剤と考えられた。なお、酸素飽和度低下などの副作用の発見、ならびにその後の治療として酸素投与を行う際の両面から、けいれん重積状態の治療において経皮酸素飽和度モニターは必要不可欠であった。

有効率と副作用の発生率、ならびに副作用の重症度を総合的に考えるとTPLはHolmesら¹⁾が示したけいれん重積状態に対する治療方針におけるpentobarbitalと同様に第2, 3選択以降の薬剤として重篤な症例で使用すべき薬剤と考えられた。保険適応があることから本検討でもDZPが第1選択薬として最も使用頻度が高かった。しかしDZPよりMDLの有効率が高かったこと、副作用の発生率は2剤で差がなかったことからYosikawaらの報告⁶⁾と同様にMDLが第1選択薬として考慮される

べきと思われ、MDL の効能・効果として抗けいれん作用が早急に追加される事が望まれる。また、LDC に関しても保険適応のある DZP, PHT と有効率で明らかな差を認めず、安全性は高い。さらに、LDC の抗てんかん作用は GABA 受容体を介し作用する MDL, DZP, PB, PTB, TPL とは異なり Na チャネルを介し発現される¹⁷⁾。けいれん重積状態の多様な病態を鑑み、けいれん重積状態の選択の一つとして LDC も保険適応が得られることが好ましいと思われた。

E. 結論

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、副作用について検討したところ保険適応外の MDL と LDC が高い頻度で使用されていた。TPL は DZP, MDL, LDC, PHT に比し有効率が高かったが、他 4 剤に比し副作用の合併が多かった。MDL は DZP と PHT に比し有効率が高く、副作用の合併では差がなかった。有効性と安全性からけいれん重積状態の第 1 選択薬に MDL を考慮するべきと思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 浜野晋一郎, 望月美佳, 杉山延喜, 田中学, 赤司俊二: 熱性けいれんと急性脳炎・脳症のけいれん重積におけるミダゾラム治療, 埼玉県医学会雑誌 2004; 38: 544-547
2. 浜野晋一郎, 望月美佳, 杉山延喜, 田中学, 衛藤義勝: てんかん重積時におけるミダゾラムの有効性, 日本小児臨床薬理学会雑誌 2003; 16: 101-104
3. 杉山延喜, 浜野晋一郎, 望月美佳, 田中学, 衛藤義勝: けいれんに対する lidocaine 静注および点滴静注の有効性, 脳と発達 2004; 36: 451-454

2. 学会発表

1. 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. 高輪プリンスホテル, 東京, 2004 年 7 月 15 日
2. 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も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の 4 例. 第 38 回日本てんかん学会. グランシップ, 静岡, 2004 年 10 月 1 日

参考文献

1. Holmes GL, Riviello JJ Jr. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1999;20: 259-64.
2. Kaneko S, Kurahashi K, Fujita S, Fukushima Y, Sato T, Hill RG. Potentiation of GABA by midazolam and its therapeutic effect against status epilepticus. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1983;37: 307-9.
3. Bernhard CG, Bohm E, Hojeberg S. A new treatment of status epilepticus, intravenous injections of a local anesthetic (lidocaine). *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1955;74:208-14.
4. 皆川公夫, 柳内聖香. 小児のけいれん重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有効性. *脳と発達* 1998;30: 290-4.
5. 岡藤隆夫, 河崎早希子, 今井祐之, 奈良隆寛, 赤司俊二. けいれん重積症に対する midazolam 静脈内投与の治療効果. *埼玉医学会誌* 1999; 34: 200-3.
6. Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000;22: 239-42.
7. 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;35:304-9.
8. 宮田広善, 坪田徹, 黒田英造, 竹本博行, 金沢克彦, 荻野仁志. けいれん重積症および難治性てんかんに対するリドカイン療法 新生児・乳児を中心に. *脳と発達* 1985;17:203-9.
9. 佐田佳美, 相原正男, 島山和男, 日野原陽一, 神谷裕子, 下田智佳子, 金村英秋, 中沢真平. 小児難治性けいれんに対する lidocaine 持続静注の有効性とその副作用. *脳と発達* 1997;29:39-44.
10. 田辺卓也, 山城國暉, 鈴木周平, 島川修一, 玉井浩. Lidocaine のけいれん重積状態および発作群発状態に対する使用法の検討 特に効果不十分であった症例について. *脳と発達* 1999;31:14-20.
11. 杉山延喜, 浜野晋一郎, 望月美佳, 田中学, 衛藤義勝. けいれんに対する lidocaine 静注および点滴静注の有効性. *脳と発達* 2004;36: 451-454
12. 栗屋豊. けいれん重積状態の治療—序論: ジアゼパム, フェニトインを中心に—. *日小臨薬会誌* 1997;10:35-39
13. Galvin GM, Jelinek GA. Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control. *Arch Emerg Med* 1987;4: 169-72.
14. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993;21: 991-4.
15. 林北見, 大澤真木子. けいれん重積症におけ

るミダゾラムの有用性. 脳と発達
2003;35(suppl) : S230.

16. 服部英司, 山野恒一, 林北見, 大澤真木子,
浜野晋一郎, 金子堅一郎. 小児のけいれん重
積症に対するリドカインの有用性. てんかん
研究 2004;22:38-9.
17. 井本敬二. 電位依存性ナトリウムチャネル.
Clinical Neuroscience 2000;18:274-7.

表1 薬剤の選択順位と投与機会数

	DZP	MDL	LDC	PHT	TPL	投与 機会数
第1選択	157	15	4	1	0	177
第2選択	5	54	33	24	0	116
第3選択	2	25	19	11	7	64
第4選択	0	5	4	5	7	21
第5選択	0	0	0	0	7	7
各薬剤合計 投与機会数	164	99	60	41	21	

注) DZP: diazepam, MDL: midazolam, LDC: lidocaine, PHT: phenytoin, TPL: thiopental

表2 薬剤の有効率と副作用

	DZP	MDL	LDC	PHT	TPL
投与機会数	164	99	60	41	21
有効性					
有効機会	59	57	25	16	19
有効率	36.0%	57.6%*, **	41.7%	39.0%	90.4%**
副作用					
軽度	0	1	0	1	0
中等度	4	5	2	0	2
重度	4	2	0	0	15
合計	8	8	2	1	17
発生率	4.9%	8.1%	3.3%	2.4%	81.0%**

注) * : MDL は PHT に対し有意差あり ($p < 0.05$),

** : TPL は他の4剤に対し, MDL は DZP に対し有意差あり ($p < 0.01$).

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 内科部長

研究協力者 渡邊 年秀 北海道立小児総合保健センター小児科

研究要旨：小児のけいれん重積状態治療におけるミダゾラムの有効血中濃度を検討するため、けいれん重積状態の治療としてミダゾラム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、ミダゾラム血中濃度の測定を施行しえた 8 例を対象とした。2 例についてはミダゾラム 1 回量投与後けいれんが抑制された時点で、6 例については持続静注を継続しけいれん抑制が維持されている時点（減量中、終了直前を含む）でミダゾラム血中濃度を測定した。また、このうち 4 例ではミダゾラム血中濃度を経時的に測定した。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 例の結果からは、けいれん重積状態に対するミダゾラム有効血中濃度は 257~2,730ng/ml であり、幅が広がった。今回は症例数が少なく、ミダゾラム有効血中濃度を明確に規定するには至らなかったが、今後さらに症例数を増して、ミダゾラム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る。

A. 研究目的

著者らは、ミダゾラムはけいれん抑制作用の強力性、速効性、安全性に優れ、さらに持続静注治療によりけいれん抑制作用を長時間持続できるため、小児のけいれん重積状態の治療には保険適応外治療ではあるが、ミダゾラム静注治療が最適であることを示してきた^{1) -6)}。

現在臨床的には小児のけいれん重積状態に対するミダゾラムの 1 回静注投与量は 0.1~0.3mg/kg, 持続静注投与量は 0.1~0.3mg/kg/hr (最高 0.5mg/kg/hr) が基準とされているが^{7) 8)}、ミダゾラム静注治療時の血中濃度に関する検討はほとんどみられず、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は確立されていない。したがって、小児のけいれん重積状態におけるミダゾラム静注治療時の至適投与設計を行うためには、今後ミダゾラムの有効血中濃度と体内動態を検索することが必要である。

B. 研究方法

対象：けいれん重積状態の治療としてミダゾラム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、ミダゾラム血中濃度の測定を施行しえたものを対象とした。

方法：ミダゾラム治療開始後けいれんが抑制された時点あるいは持続静注を継続しけいれん抑制が維持されている時点（減量中、終了直前を含む）でミダゾラム血中濃度を測定した。また、一部の症例ではミダゾラム血中濃度を経時的に測定した。ミダゾラム血中濃度は HPLC にて測定した⁹⁾。

C. 研究結果

対象は静注 7 例と点鼻 1 例の計 8 例で、年齢は 7 ヶ月~15 歳 6 ヶ月、けいれん重積の原因はてんかん 3 例、インフルエンザ脳症 1 例、ADEM 2 例、MELAS 1 例、硬膜下水腫 1 例であった (表 1)。

ミダゾラム投与量は、1回量投与のみの点鼻例が 0.33mg/kg、静注例では1回量静注後引き続き持続静注を開始した5例の1回静注量と持続静注開始時投与量はそれぞれ 0.18～0.24mg/kg と 0.08～0.2mg/kg/hr であった。1回量静注の先行投与なしに最初から持続静注を開始した2例の開始時投与量は 0.06mg/kg/hr と 0.16mg/kg/hr であった。

1回量投与後にけいれんが消失したのは点鼻例(症例2)と静注例3例(症例1, 3, 5)の計4例で、投与量は点鼻例が 0.33mg/kg、静注例が 0.18, 0.24, 0.2 (mg/kg) であった。このうち、けいれん消失時に採血してミダゾラム血中濃度を測定しえたのは症例1, 2の2例のみであった。

また、持続静注によりけいれんが消失した4例(症例4, 6, 7, 8)のけいれん消失時投与量は 0.48, 0.15, 0.16, 0.16 (mg/kg/hr) であった。このうち、症例4, 6, 7の3例ではけいれん消失時の投与量を維持投与中に採血(それぞれ 12, 12, 2 時間後)してミダゾラム血中濃度を測定した。

各症例のミダゾラム血中濃度結果について以下に示す。

症例1(図1)。7ヵ月 男児 硬膜下水腫, 白血病

0.18mg/kg 静注→けいれん消失時採血→2,510 ng/ml→0.12mg/kg/hr 持続静注でけいれん抑制維持→12 時間後採血→5,530ng/ml→0.06mg/kg/hr に減量→10 時間後採血→10,700ng/ml

症例2(図2)。5歳7ヵ月 男児 てんかん, 重症心身障害児

0.33mg/kg 点鼻→点鼻2分後採血→152ng/ml→点鼻5分後のけいれん消失時採血→257ng/ml→点鼻15分後採血→238ng/ml→点鼻30分後採血→176ng/ml→点鼻1.5時間後採血→52ng/ml→点鼻3.5時間後採血→29ng/ml→点鼻6時間後採血→11ng/ml

症例3: 2歳11ヵ月 女児 てんかん, 脳梁欠損

経過: 0.24mg/kg 静注→けいれん消失→0.08mg/kg/hr 持続静注にてけいれん抑制維持→14 時間後採血→177 ng/ml

症例4: 1歳1ヵ月 女児 ADEM

経過: 0.24mg/kg 静注→けいれんやや減少→0.18mg/kg/hr 持続静注→けいれん減少→0.30mg/kg/hr に増量→けいれんほぼ抑制→0.48mg/kg/hr に増量→けいれん抑制→12 時間後採血→2,730 ng/ml

症例5: 3歳10ヵ月 男児 インフルエンザ脳症(軽症)

経過: 0.2mg/kg 静注→けいれん消失→0.2mg/kg/hr 持続静注にてけいれん抑制維持→0.1mg/kg/hr に減量→12 時間後採血→12,600 ng/ml

症例6: 11歳11ヵ月 女児 ADEM

経過: 0.06mg/kg/hr 持続静注→けいれん持続→0.1mg/kg/hr に増量→けいれん減少→0.15mg/kg/hr に増量→けいれん抑制→12 時間後採血→1,720 ng/ml

症例7(図3): 17歳4ヵ月 男児 MELAS

経過: 0.24mg/kg 静注→けいれん減少→0.12mg/kg/hr 持続静注→けいれん減少→0.16mg/kg/hr に増量→けいれん抑制→2 時間後採血→335 ng/ml

症例8(図4): 15歳6ヵ月 女児 てんかん, ヘルペス脳炎後遺症

経過: 0.16mg/kg/hr 持続静注→けいれん抑制→0.11mg/kg/hr に減量→0.05mg/kg/hr に減量→0.026mg/kg/hr に減量→終了直前採血→15 ng/ml

4例について測定した経時的血中濃度推移については図1～4に示す。

D. 考察

midazolam は薬理的に優れた特性が多く、かつ臨床的にも有効性が高く、midazolam 静注治療は小児のけいれん重積状態に対して非常に有用性の高い治療法である^{1) - 6)}。したがって、今後は第一選択治療として diazepam にとって

かわる治療法として確立していくことが期待され、一刻も早く保険適応となることが望まれている。

ミダゾラムの体内動態および鎮静に対する血中濃度についての報告^{10) 11)}はみられるが、小児のけいれん重積状態時におけるミダゾラムの体内動態および有効血中濃度については十分検索されていない。松倉ら¹²⁾は持続静注治療を行った1例について200~400ng/ml以上が有効と報告し、藤田ら¹³⁾は点鼻治療した1例について有効時の血中濃度を測定し、73~172ng/mlであったと報告しているが、他には有効血中濃度に関する報告は見あたらない。

今回の著者らの検索では、ミダゾラム1回量投与後のけいれん消失時にミダゾラム血中濃度を測定しえたのはわずか2例で、2,510, 257 (ng/ml)であった。また、けいれん消失時の投与量維持持続投与中にミダゾラム血中濃度を測定しえたのは3例で、それぞれ2,730, 1,720, 335 (ng/ml)であった。したがって、これら5例の結果からは、けいれん重積に対するミダゾラム有効血中濃度は257~2,730ng/mlであり、幅が広がったが、松倉らの報告¹¹⁾と矛盾しなかった。しかし、今回の検索では、症例数が少なく、小児のけいれん重積に対するミダゾラム有効血中濃度を明確に規定することは困難であった。

従って、小児のけいれん重積状態に対するミダゾラム治療の至適投与設計を行うためには、今後さらに多数の症例に対してミダゾラム血中濃度の測定を行い、ミダゾラムの体内動態および有効血中濃度を確立させることが必要である。

E. 結論

今回の検索では、小児のけいれん重積に対するミダゾラム有効血中濃度は257~2,730ng/mlで、幅が広がった。

小児のけいれん重積状態の治療にはmidazolam 静注治療が最も優れた治療法であるが、ミダゾラムの至適投与設計を行うためには、今後ミダゾラム血中濃度の測定をさらに多数例

について行い、ミダゾラムの体内動態ならびに有効血中濃度を確立することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 皆川公夫. けいれんに対するミダゾラム使用法. 北海道医療新聞 2004.1.30
- 2) 皆川公夫. 特集 小児のくすり Update. けいれん重積に対するミダゾラムの使用法(適応外). 小児内科 2004,36:800-804
- 3) 皆川公夫. 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: 臨床薬理学的評価に基づくけいれん重積・けいれん群発治療薬選択順位の検討. 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)平成15年度研究報告書 2004,21-30
- 4) 大澤真木子, 林 北見, 皆川公夫, 吉川秀人, 浜野晋一郎, 三浦寿男, 萩野谷和裕, 山野恒一, 金子堅一郎, 須貝研司, 大塚頌子, 松倉 誠, 泉 達郎, 相原正男, 山本 仁, 高橋孝雄, 山内秀雄. 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. 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)平成15年度研究報告書 2004,45-51.
- 5) 山野恒一, 浜野晋一郎, 吉川秀人, 萩野谷和裕, 松倉 誠, 皆川公夫, 須貝研司, 林 北見, 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: 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)平成15年度研究報告書 2004,123-125
- 5) 皆川公夫. 小児のけいれん重積状態治療に

における midazolam の有用性. てんかん
研究 2005,23 (印刷中)

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 皆川公夫. 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」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. 第 46 回日本
小児神経学会 2004.7.16 東京

参考文献

- 1) 皆川公夫. 乳児重症ミオクロニーてんかん
を有する小児例におけるけいれん重積症に
対する midazolam の使用経験. 脳と発達
27:498-500,1995.
- 2) 皆川公夫. ミダゾラムによる痙攣重延状態
の治療. 日本小児臨床薬理学会雑誌
10:40-3,1997.
- 3) 皆川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態
に対する midazolam 持続点滴療法の有効性.
脳と発達 1998;30:290-294.
- 4) 皆川公夫, 渡邊年秀. 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.
- 5) 皆川公夫. 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: 小児
のけいれん重積に対するミダゾラム治療の
薬理学的検討 (総論). 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) 平成 14 年度研究報告書

2003;25-33.

- 6) 皆川公夫. 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: 臨
床薬理学的評価に基づくけいれん重積・け
いれん群発治療選択薬順位の検討. 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) 平成 15 年度研究報
告書 2004;21-30.
- 7) 皆川公夫, 渡邊年秀. 特集 けいれん・意
識障害ハンドブック; けいれんの診療: ミ
ダゾラムの使用法と注意点. 小児内科
2003;35:177-179.
- 8) 皆川公夫. 特集 小児のくすり Update. け
いれん重積に対するミダゾラムの使用法(適
応外). 小児内科 2004;36:800-804.
- 9) 三浦寿男. 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: 小
児のけいれん重積に対するミダゾラム治療
の薬理学的検討; HPLC によるミダゾラム
の血中濃度測定法の開発. 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) 平成 14 年度研究報告書
2003;35-37.
- 10) Versed Product Information. Nutley, New
Jersey: Roche Laboratories, 1997.
- 11) Blumer JL. Clinical pharmacology of
midazolam in infants and children. Clin
Pharmacokinet 1998;35:37-47.
- 12) 松倉 誠. 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: 小
児のけいれん重積に対するミダゾラム治療
の薬理学的検討 (各論: 血中濃度, 相互作
用). 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) 平成 14
年度研究報告書 2003;32-34.
- 13) 藤田浩史, 村中秀樹, 丸山秀和. Midazolam
経鼻投与によるてんかん重積予防. 脳と発
達 2001;33:283-284.

表1 対象の詳細

症例	年齢	けいれんの原因疾患	1回量 (mg/kg)	持続静注開始量 (mg/kg/hr)
1	7ヵ月	硬膜下水腫, 白血病	0.18	0.12
2	5歳7ヵ月	てんかん, 重症心身障害児	0.33 (点鼻)	(-)
3	2歳11ヵ月	てんかん, 脳梁欠損	0.24	0.08
4	1歳1ヵ月	ADEM	0.24	0.18
5	3歳10ヵ月	インフルエンザ脳症 (軽症)	0.2	0.2
6	11歳11ヵ月	ADEM	(-)	0.06
7	17歳4ヵ月	MELAS	0.24	0.12
8	15歳6ヵ月	てんかん, HSVE後遺症	(-)	0.16

図1

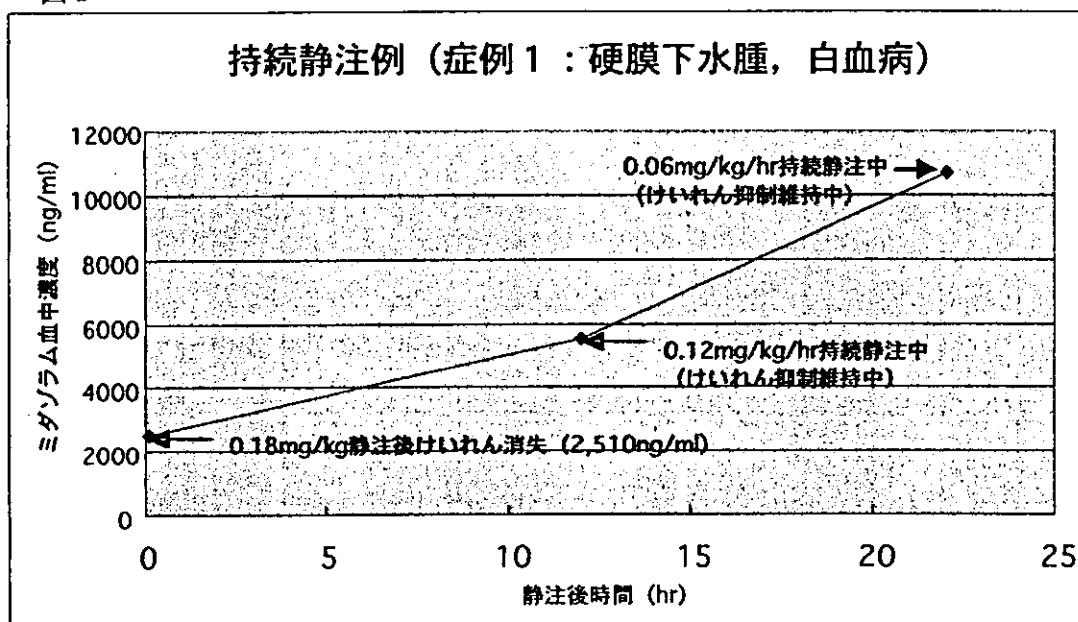


図2

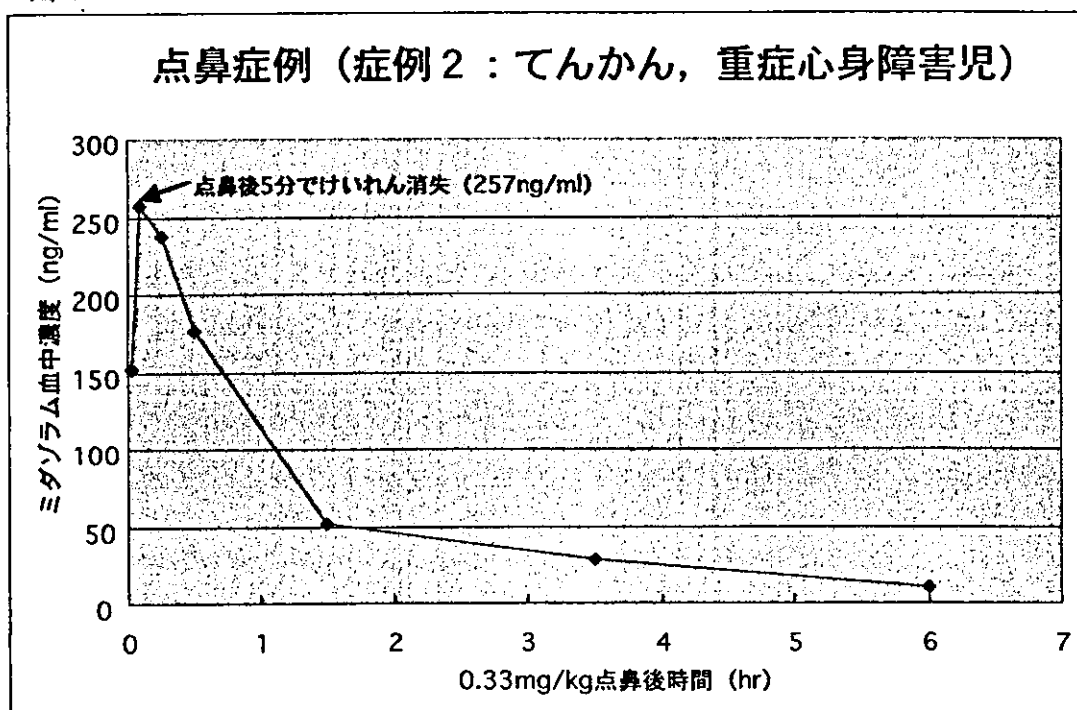


図 3

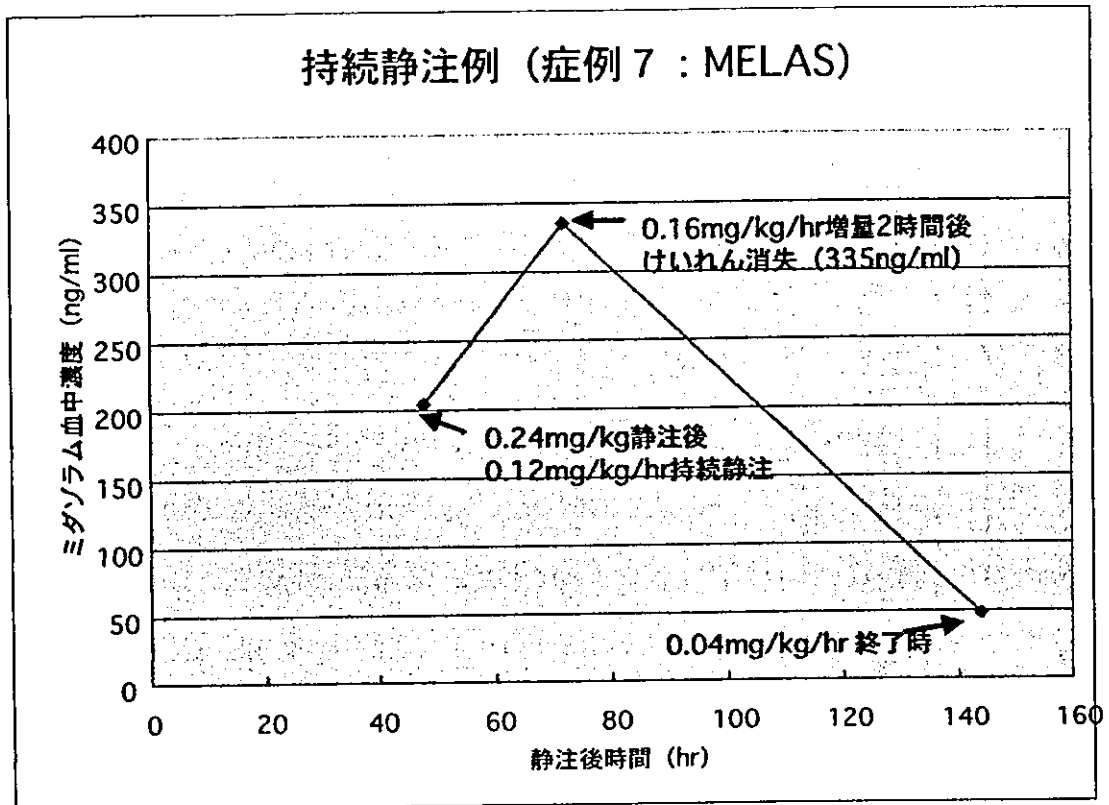
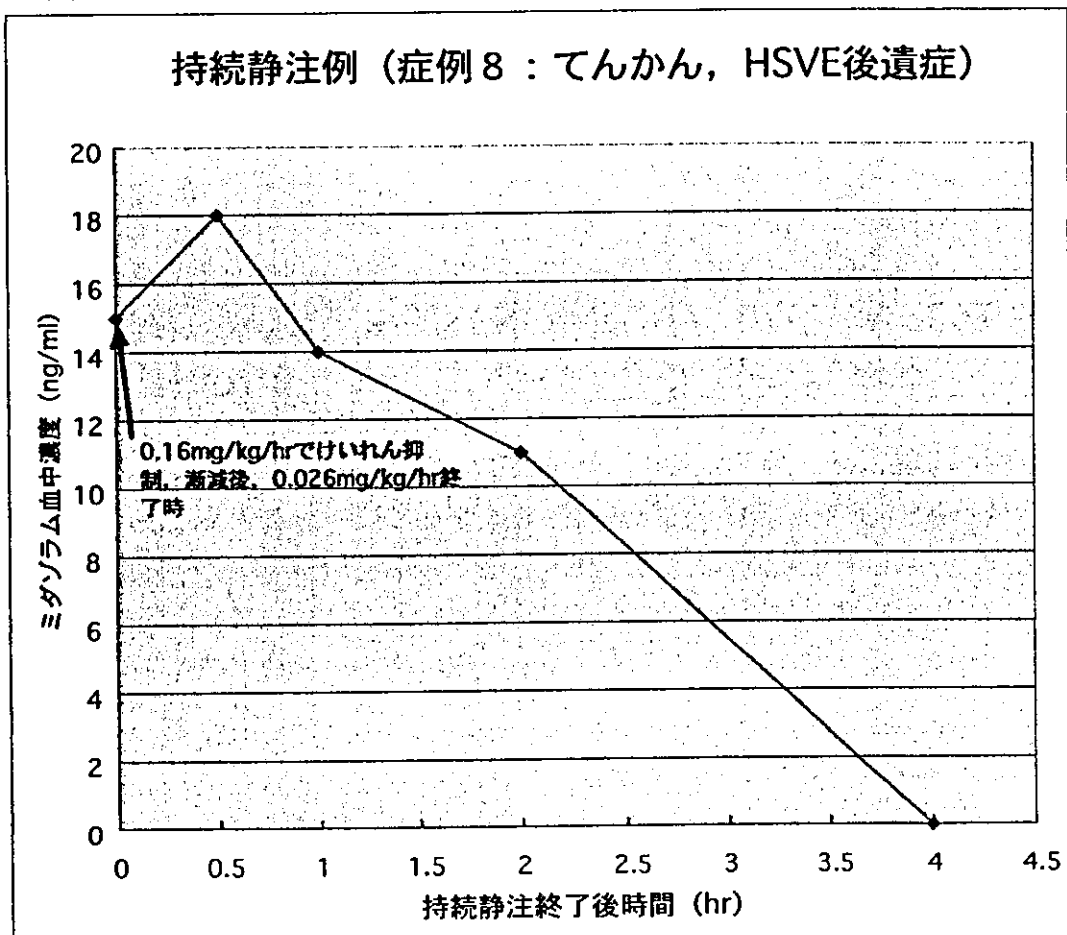


図 4



厚生労働省科学研究費補助金（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

分担研究報告書

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 部長

研究要旨

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ミダゾラム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。同時期にジアゼパム静注を施行した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ミダゾラム治療は、安全かつ有効であると思われた。

A. 研究目的

小児けいれん重積症は、最も緊急を要する救急疾患の一つであり、その初期治療は重要である。近年、小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法の有用性及び安全性が報告され注目されている^{1,2)}。今回1997年から2002年までの6年間に新潟市民病院小児科にけいれんを主訴に入院しミダゾラム静注を施行した症例について検討し、その有効性を明らかにする。

B. 研究方法

新潟市民病院小児科において、1997年から2002年までの6年間にミダゾラム静注療法を施行した71例89機会のけいれん重積症を対象とした。けいれん重積症は、けいれんが30分以上持続するか(持続型)、意識障害が続いたままけいれんは反復する状態が30分以上続いた状態(群発型)と定義した。年齢は1カ月から16才(平均3.31才)で、男児39例、女児33例であった。けいれんの原疾患は、てんかん31例(症候性局在関連性てんかん24例、特発性全

般てんかん5例、Doose症候群2例)43機会、急性脳炎・脳症14例17機会、テオフィリンけいれん11例12機会、熱性けいれん重積9例11機会、髄膜炎3例3機会、その他3例3機会であった。けいれん重積は持続型55機会、群発型34機会であった。

ミダゾラムは0.05-0.4mg/kgを静注した後0.06-0.6mg/kg/hrで持続静注し、有効であれば6-24時間後より漸減開始した。30分以内にけいれんが停止し、ミダゾラム中止後48時間以上発作が抑制された場合を有効とした。また同時期に痙攣を主訴として入院した症例のジアゼパム静注療法を施行した159機会(前医での治療を含む)の有効性と比較検討した。統計学的な検定は χ^2 テストを施行し、 $p<0.05$ を有意とした。(倫理面への配慮)

ミダゾラム使用例は、人工呼吸器施行中の症例、バルビタール麻酔を前提とした麻酔前投薬として使用したもの以外は家族の同意を得た上で施行した。

C. 研究結果

第1選択薬として42機会、第2選択薬として34機会、第3選択薬として12機会、第4選択薬として1機会で行った。第1選択として35/42機会(83.3%)、第2選択として28/34機会(82.3%)、第3選択として11/12機会(91.7%)、第4選択として1/1機会(100%)、計75/89機会(84.2%)でけいれんは消失し有効であった。持続型での有効率は49/55機会(89.1%)、群発型での有効率は26/34機会(76.4%)であった。原因別の有効率はてんかん37/43機会(86.0%)、急性脳炎・脳症14/17機会(82.4%)、テオフィリンけいれん8/12機会(66.7%)、熱性けいれん11/11機会(100%)、髄膜炎3/3機会(100%)、その他2/3機会(66.7%)であった。ミダゾラム使用法は静注のみが8機会、静注後持続静注が81機会、持続時間は1-240時間(平均51.2時間)であった。使用量はbolus dose 0.05-0.4 mg/kg(平均0.154mg/kg)、持続量が0.06-0.6 mg/kg/hr(平均0.178mg/kg/hr)であったが、有効例75機会だけで見ると、bolus dose 0.06-0.3mg/kg(平均0.151mg/kg)、持続量0.06-0.32mg/kg/hr(平均0.145mg/kg/hr)であった。有効例のほとんどは、0.3mg/kg以下の静注でけいれんは消失した。副作用として1例で興奮状態が認められ、1例で呼吸抑制が認められたが気管内挿管は不要であった。

新潟市民病院小児科で同6年間にけいれんを主訴として入院した症例でジアゼパム静注を施行したのは145例159機会であった(前医での治療を含む)。けいれんに対する初期治療法は主治医の判断で選択され、症例、疾患によって選択されたものではなかった。けいれんが消失したのは106機会(66.7%)であり、ミダゾラムの有効率と比較すると有意に低かった。ジアゼパム静注159機会のうち14機会呼吸抑制を来し気管内挿管または人工呼吸管理を要した。そのうち10機会は他院でジアゼパム静注施行後、呼吸抑制をきたし挿管後、搬送された症例であった。

D. 考察

以上の結果をまとめると、ミダゾラム静注療法は小児けいれん重積症の84.2%に有効で、ジアゼパ

ムより有効性が高かった。また呼吸抑制などの副作用も少なく安全に施行できた。近年、国内でも小児けいれん重積症に対するミダゾラムの有効性が報告^{4,7)}されているが、その中でも皆川ら⁶⁾、浜野ら⁷⁾の報告は症例数も多く信頼性が高いと思われる。この2報告と本報告を比較してみると、症例数、有効率、使用量などは皆川ら⁶⁾の報告とほぼ一致する数字であった。浜野ら⁷⁾の報告はbolus dose, infusion rateが他2報告より高値であったが、他のデータではほぼ同様の傾向が認められた。これらの国内における報告をみてもミダゾラム静注療法の有効性および安全性は確かなものであると推察される。

一般的に推奨されている本邦でのけいれん重積症の治療法は、第1選択薬ジアゼパム静注、第2選択薬フェニトイン静注、第3選択薬バルビタール系薬剤の静注が一般的である。しかし、近年、ミダゾラムを治療プロトコールに加えている施設も少なくない。米国では第1選択薬ロラゼパム、第2選択薬フェノバルビタール静注が主流⁸⁾であるが、日本ではこの2剤ともに使用できないためミダゾラムが使用されているという背景もあると思われる。

ミダゾラム^{1,2)}は抗不安作用、筋弛緩作用、催眠作用をもつ水溶性ベンゾジアゼピン系薬剤であり、麻酔前投薬、鎮静剤として使用されている。また、その抗けいれん作用も注目され、本邦でも皆川ら⁹⁾の報告以来、小児けいれん重積症に対して広く使用されている。ミダゾラムの利点は、1. 抗けいれん作用はジアゼパムの約2倍と強力であり、脂溶性が高く速やかに脳内へ到達するため即効的である。2. 水溶性であり、持続静注が可能でかつジアゼパム、フェニトインで見られるような血管痛などを伴わない、また筋注も可能である。3. 呼吸・循環抑制がほとんどみられないため、人工呼吸管理、昇圧剤などを使用する必要がなく安全性が高い。4. 半減期が短いため中止後すぐに覚醒し神経学的所見を把握しやすい。このようにミダゾラムを使用することは、呼吸循環抑制を心配せずけいれん重積症の治療が行える利点があり、またバルビツレート療法に至る症例を減少させる

こともできる³⁾。バルビタール系薬剤の大量投与は、強力な抗けいれん作用を有するが、呼吸抑制、血圧低下、感染症の誘発、免疫能低下、肺浮腫、イレウス、過敏症状などの副作用があり、副作用により全身状態が悪化することもある。ミダゾラムがバルビタール療法を必要とする症例を減少させることは、バルビタール療法による副作用を予防する観点からも意味のあることであると思われる³⁾。当院では、ミダゾラムで止まらない場合には速やかにバルビツレート治療などに変更したため、ミダゾラム無効例とした症例でも更に増量した場合、有効であったかどうかは不明である。どこまで増量すべきか、有効性の判断をどの段階でするか等、効果判定に関する基準も今後必要であると思われた。

現在、日本でけいれん重積症に第一選択薬として使用されているジアゼパムとミダゾラムとの比較に関しては、あまり十分な検討がされていない。Raines ら⁹⁾はマウスでジアゼパム筋注とミダゾラム筋注を比較し、ミダゾラムのほうが有効でかつ副作用が少ないと報告をした。臨床的な効果としても、今回のわれわれの報告と同様に Chamberlain ら¹⁰⁾、Gilbert ら¹¹⁾も、ミダゾラムのほうがジアゼパムより有効で安全であると報告している。ミダゾラムとジアゼパムの有効性は同じでありミダゾラムのほうが副作用が多いという報告¹²⁾もあるが、ミダゾラムのほうが有効でかつ副作用が少ないという評価が一般的であると考えられる。一般的にジアゼパムの有効率は 80-90%と言われているのに対し、当院では 66.7%であった。これは当院が 3 次救急病院であり重症例が集積したということとジアゼパムを更に増量していたら止まった可能性があることなども考慮しなければならない。本検討では、ミダゾラムはジアゼパムより有効で安全であるという結果が得られたが、このような点も考慮して今後更に前方視的な検討が必要であると思われた。

E. 結論

ミダゾラム静注療法は小児けいれん重積症に有効であり、また安全に施行できる治療法であると思われた。

文献

1. Rivera R, Seignini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus. *Crit Care Med* 1993;21:991-994.
2. Koul RL, Aithela GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997;76:445-448.
3. 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.
4. Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000;22:239-242.
5. 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.
6. 皆川公夫、渡邊年秀. 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.
7. 浜野晋一郎、田中学、望月美佳、杉山延善、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.
8. Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. *Arch Dis Child* 1998;79:78-83.
9. Raines A, Henderson TR, Swinyard EA, Dretchen KL. Comparison of midazolam and diazepam by the intramuscular route for the control of seizures in a mouse model of status epilepticus. *Epilepsia* 1990;31:313-317.
10. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized

study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:92-94.

11. 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.

12 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.

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. Yoshikawa H, Abe T. Febrile convulsion in the acute phase of Kawasaki disease. *Pediat Int* 2004;46:31-32.

2. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Oba H,

Maeda M, Tsukahara H, Suzuki M,

Yamamoto T, Shimono T, Ichiyama T, Taoka

T, Sohma O, Yoshikawa H, Kohno Y.

Clinically mild encephalitis/encephalopathy

with reversible splenium lesion. *Neurology*

2004;63:1854-1858

3. 吉川秀人、山崎佐和子、阿部裕樹、渡辺徹、阿部時也. 小児期発症急性脳炎・脳症の臨床的検討. *小児科臨床*

2004;57:2223-2228

4. 吉川秀人、山崎佐和子、阿部時也. 小児けいれん重積症に対するミダゾラム療法の結果. *てんかん研究*

2004;22:180-185.

5. 吉川秀人. テオフィリン関連けいれんの治療法. *小児科* 2004; 45:1295-1298

6. 吉川秀人. インフルエンザ脳症. *小児内科* 2004;36:1113-1116.

2. 学会発表

1. 吉川秀人、山崎佐和子、岩淵晴子、阿部時也. 川崎病における熱性痙攣の検討. 第107回日本小児科学会 2004.4.9-11.

2. 吉川秀人. けいれん重積症の治療の実際 第18回小児救急医学会 2004.6.18-19

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 |

けいれん発作頻発状態におけるミダゾラム静注治療の 有用性に関する臨床的検討

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 服部圭太、唐木克二、伊藤 康（同 助手）
舟塚 真、永木 茂、林 北見（同 講師）

研究要旨：Midazolam (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。発作時年齢は生後3ヵ月から27歳で、平均12歳4ヵ月であった。原因疾患はすべててんかんであった。

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、このうち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。MDL初回静注治療までに24時間以上要した機会は、初回静注治療を行わなかった4機会を除き、6機会あり、うち3機会は無効機会であった。24時間以内に初回静注治療を行った28機会の89.3%という有効率と比較して低かった。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。このように、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。

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。初回静注した34機会中clonazepam (CZP) を内服していたのが8機会、clobazam (CLB) 服用例25機会であり、有効は80.0%であった。持続静注した34機会中24機会服用歴あり、62.5%で有効であった。結果的には薬剤耐性の関与を示すデータは示されなかった。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。

はじめに

けいれん重積状態およびけいれん群発状態の治療に関しては幾つかのガイドラインの提案はあるものの、実際の臨床現場では治療方針はその医師の裁量に委ねられているのが現状である。最近になって特に迅速かつ適切な初期対応が求められるけいれん重積状態に対するmidazolam (MDL) の有効性と安全性に対する評価は、多数の臨床検討にて確立しつつある¹⁾⁻¹³⁾。そのためMDLは現在本邦においてもけいれん重積状態の第二次選択治療または第一次選択治療薬として多くの施設で使用

されるようになった。

一方で、けいれん頻発状態に対するMDLの有用性に関する臨床検討はけいれん重積状態の臨床検討に比べると多くない。けいれん頻発状態に対するMDL治療も、実際の臨床現場では医師の裁量に委ねられる部分が多いが、けいれん重積状態に比べるとその治療方式はより多様性に富む。今回我々はMDLのけいれん頻発状態における有用性に関して、当科におけるMDL使用経験に基づき検討し報告する。

I 対象と方法

2001年1月1日から2004年12月31日の4年間に、当科にけいれん頻発状態にて来院しMDLを使用した22症例38投与機会(以下、機会と略す)を対象とした。ここでのけいれん頻発状態とは発作は頻繁に反復するが発作間欠期には意識が回復している状態とした。対象症例について、診療記録をもとにその背景(原因疾患・年齢・性別・非けいれん頻発時の抗けいれん薬の内服の種類)、発作型、頻発状態開始からMDL投与までの時間、初回導入静注量と持続静注投与量、MDL以外に使用した抗けいれん薬について調査・検討した。

有効性の評価は、初期導入静注ではMDL投与後15分以内に発作が消失または減少した場合を有効、持続静注では投与減量中に発作の再燃または悪化を認めず、かつ中止後24時間以内に再燃または悪化を認めないものを有効とした。

II 結果

1 症例の背景

複数回使用症例を含め各発作機会ごと調査・検討を行ったところ、発作の原因は表1に示すがてんかん38機会、急性症候性0機会であった。てんかん症例の内訳は、症候性局在関連てんかん24機会(63.1%)、症候性全般てんかん1機会(2.6%)、乳児重症ミオクロニーてんかん13機会(34.2%)であった。発作時年齢は3ヶ月から27歳0ヶ月で平均12歳4ヶ月であった。性別では男性15機会、女性23機会であった。

発作型は2次性全般化を含めGTCS10機会(26.3%)、GTS16機会(42.1%)、GCS1機会(2.6%)、CPS15機会(39.4%)、SPS4機会(10.5%)、ミオクロニー発作1機会(2.6%)であった。

非けいれん頻発時の内服薬の種類に関しては表2に示すが、ベンゾジアゼピン系薬剤を内服していたのは28機会(73.7%)で、そのうちclonazepam(CZP)を内服していたのが8機会、clobazam(CLB)を内服していたのが14機会、両方を内服していたのが6機会であった。

2 MDL治療

① 初回静注治療(対象18症例34機会)初期治療(家庭内での治療を除き)としてMDLが第一選択として使用されたのは19機会(55.9%)、第二選択としてDiazepam(DZP)静注後に使用されたのは8機会(23.5%)、DZP坐剤使用後に使用されたのが3機会(8.8%)、phenytoin(PHT)静注後に使用されたのが1機会(2.9%)、またlidocaine持続静注にて効果なしと判断されMDLへと変更した機会が1機会(2.9%)であった。DZP静注、PHT静注の効果なく第三選択薬として使用されたのが2機会(5.9%)であった。

初回静注投与量は0.06mg/kgから0.29mg/kgであり平均0.18mg/kgであった。けいれん頻発状態開始からMDL投与までに要した時間は20分から612時間00分で、平均37時間16分であった。全34機会のうち28機会(82.4%)で有効であり、無効機会は6機会(17.6%)であった。

また普段よりベンゾジアゼピン系薬剤を内服している発作機会は25機会あり、うち有効機会は20機会(80.0%)であった。

② 持続静注治療(対象19症例34機会)持続静注治療が行われた34機会のうち初回静注投与なく行われたのは4機会であった。持続静注開始量は0.0375mg/kg/hrから0.30mg/kg/hrであり平均0.20mg/kg/hrであった。

全34機会のうち有効は18機会(52.9%)、無効は16機会(47.1%)であった。無効機会16機会のうち減量時に発作の再燃または悪化を認めたものが4機会あった。持続静注開始後の減量はすべての機会に発作の再燃または悪化がないことを指標に施行されていた。持続静注減量中に再燃または悪化した4機会では、発作消失または減少から減量開始するまでの時間は5時間05分から37時間、平均19時間01分であった。減量後、悪化または再燃までに要した時間は2時間から16時間で平均6時間11分であった。一方、持続静注減量中・中止後発作の再燃または悪化を認めなかった18機会では、発作消失または減少から減量開

始するまでの時間は8時間から65時間30分、平均30時間22分であった。有効18機会のうち、無効機会の平均である19時間01分よりも前に減量を開始していたのは6機会であった。

MDL 持続治療中止後24時間以内に発作が再燃または悪化を示した機会は8機会あり、中止後発作が再燃または悪化するまでの時間は2時間35分から13時間、平均7時間00分であった。そのうち発作の消失または減少を認めてから持続静注中止までの持続投与時間は17時間10分から103時間、平均63時間20分であった。一方、持続投与有効機会18機会では持続静注中止までの時間は8時間から133時間05分、平均65時間22分であった。有効18機会のうち、無効機会の平均である63時間20分より前に持続静注治療を中止したのが9機会であった。

また普段よりベンゾジアゼピン系薬剤を内服している発作機会は24機会あり、うち有効は15機会(62.5%)であった。

III 考察

けいれん重積におけるMDLの有効性・安全性に関しては多数の臨床検討で評価は確立されつつあるが、その初回至適投与量や持続静注至適投与量、有効性の少ない原因疾患・発作型の検討など、依然検討すべき課題は多い。今回の我々のけいれん頻発状態での有用性に関する後方視的臨床検討においても、MDL無効機会に関する焦点を当て検討した。

今回の我々のMDLの有効性の有効基準においては、初回治療の有効機会は82.4%と高かったにもかかわらず、持続静注治療の有効機会は52.9%とけいれん重積時の従来の報告に比べると低かった。その原因として、今回の対象の原因疾患がてんかんに限られていたことも考えられるが、14年度の後方視的研究ではてんかん群と急性症候性群との間に有効性の差を認めていない。またけいれん重積状態とけいれん頻発状態との発作状態の違いのために、頻発状態開始からMDL投与までに要した時間が長い機会が多かったことにも起因し

ていると思われる。MDL 初回静注治療までに24時間以上要した機会は、初回静注治療を行わなかった4機会を除き、6機会もあり、うち3機会は無効機会であった。これは24時間以内に初回静注治療を行った28機会の89.3%という有効率と比較して低かった。

また初回静注の有無にかかわらずMDL投与までに24時間以上要した機会は7機会あり、うち持続静注有効機会は1機会(14.3%)、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%と比較し低かった。

動物実験において、けいれん群発時間の長さ起因する低酸素血症によって、興奮性ニューロンのグルタミン酸の過剰刺激を原因とする神経細胞壊死とアポトーシスによる遅発性神経細胞死が起こるという報告がある。またkindlingによる抑制系のGABAレセプターの機能低下が関係しているとの報告もある。このように、けいれん発作持続時間とMDLの有効性との間には関連があることを示唆する報告がある。

また、ベンゾジアゼピン系薬剤はGABA-Aレセプターに作用し、レセプター機能を増強することで薬理作用を発現すると考えられている。GABA-Aレセプターをこのような作動薬剤で長時間刺激するとGABA-AレセプターのmRNAの発現が低下し、レセプターの機能低下が起こることが知られている。臨床的にはベンゾジアゼピン系薬剤を長期間服用した後に発作抑制効果が低下する「耐性」という形で経験するところである。2000年6月より本邦で抗てんかん薬として承認市販されているclobazam(CLB)はそれまでの1,4-ベンゾジアゼピン系薬剤とは異なる1,5-ベンゾジアゼピン誘導体であり、有効スペクトラムが広く難治性てんかんに対する効果が期待されているが、当初より従来のベンゾジアゼピン系薬剤同様耐性に関する懸念はあり、実際の外来診療においても経験するところでもある。普段よりベンゾジアゼピン系薬剤であるCZP、CLBなどを内服している症例では、薬理的に耐性を生じている可能性もあり、そのためにMDLの有効性が低下している可能性も想定

される。当科においても、同一症例においてほぼ同様のけいれん頻発状態に対して MDL を使用した際に、初回は MDL が有効と判断されたが、CLB 内服治療開始後では MDL が無効になった症例を経験している。この症例が耐性のために起こったか否かに関しては今後の経過を追っていかねばならないところである。

今回の対象において頻発エピソード前のベンゾジアゼピン系薬剤内服の有無が、MDL 治療成績に関与している可能性を検討した。初回静注 34 機会のうち 25 機会で、持続静注 34 機会中 24 機会でベンゾジアゼピン系薬剤を内服していた。しかし、MDL の初回静注治療・持続静注治療の有効性に服薬の既往が関与を示すデータを得るには至らず、反対にベンゾジアゼピン系内服薬を非群発時に内服していない群で、内服している群に比べ有効率が低い結果であった。これは我々の仮説を否定するデータであるが、今後 MDL の有効性の臨床検討を行う際には非群発時のベンゾジアゼピン系薬剤の内服の有無、服用期間、血中濃度等に関して、さらに検討する必要があると考える。

参考文献

1. Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992;20:483-488
2. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993;21:991-994
3. Parent JM, Lowenstein DH. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology* 1994;44:1837-1840
4. 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.
5. 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.
6. Igartua J, Silver P, Maytal J, Sagy M. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1999;27:1982-1985
7. 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
8. 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
9. 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
10. Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *Child Neurol* 2002;17:106-110
11. 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
12. 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
13. 吉川秀人, 山崎佐和子. 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. *てんかん研究* 2004;22:180-185
14. Tietz EI, Chiu TH. Regional GABA stimulated Chloride uptake in amygdale kindled rats. *Neurosci Lett* 1991;123:269-272
15. Rainnie DG, Asprodingi EK, Shinnick GP. Kindling-induced long-lasting changes in synaptic Transmission in the basolateral amygdala. *J Neurophysiol* 1992;67:443-454
16. Heninger C, Saito N, Tallman JF, et al. Effect of continuous diazepam administration on GABA_A subunit mRNA in rat brain. *J Mol Neurosci* 1990;2:101-107
17. 森本清, 山田了士. 実験てんかんにおける脳内受容体異常. *神経進歩* 1994;38:823-837