

表1 けいれん群発の原因疾患とMDL投与機会

診断名	投与機会 (症例数)
てんかん	38 機会 (22 症例)
症候性局在関連てんかん	24 機会 (17 症例)
症候性全般てんかん	1 機会 (1 症例)
乳児重症ミオクロニーてんかん	13 機会 (4 症例)

表2 非けいれん群発時の内服薬

ベンゾジアゼピン系薬剤内服		28 機会
CZP1 剤		8 機会
併用薬	VPA	2 機会
	CBZ	1 機会
	VPA+CBZ	1 機会
	ZNS+PB	2 機会
	VPA+PB	1 機会
	PHT+PB	1 機会
CLB1 剤		14 機会
併用薬	CBZ	3 機会
	VPA	1 機会
	PHT	1 機会
	PHT+VPA	4 機会
	PHT+CBZ	1 機会
	CBZ+VPA	1 機会
	PHT+VPA+PRM	1 機会
	PHT+CBZ+ZNS+PRM	1 機会
	単剤	1 機会
CZP+CLB2 剤		6 機会
併用薬	VPA	2 機会
	ZNS+PB	3 機会
	ZNS+PB+PHT+CBZ+PRM	1 機会

表3 けいれん群発状態開始からMDL初回静注治療に要した時間と有効率

MDL初回静注治療	34 機会	有効機会 28 機会(82.4%)
~3 時間	4 機会	有効機会 3 機会(75.0%)
3~6 時間	8 機会	有効機会 6 機会(75.0%)
6~12 時間	6 機会	有効機会 6 機会(100.0%)
12~24 時間	10 機会	有効機会 10 機会(100.0%)
24 時間~	6 機会	有効機会 3 機会(50.0%)

表4 MDL 初回静注量(mg/kg)と有効率

MDL 初回静注治療 34 機会		有効機会 28 機会(82.4%)
-0.10	3 機会	有効機会 2 機会(66.7%)
0.10-0.15	7 機会	有効機会 6 機会(85.7%)
0.15-0.20	18 機会	有効機会 15 機会(83.3%)
0.20-0.25	2 機会	有効機会 2 機会(100.0%)
0.25-	4 機会	有効機会 3 機会(75.0%)

表5 持続静注治療量(mg/kg/hr)と有効率

MDL 持続静注治療 34 機会		有効機会 18 機会(52.9%)
-0.10	4 機会	有効機会 3 機会(75.0%)
0.10-0.15	3 機会	有効機会 2 機会(66.7%)
0.15-0.20	18 機会	有効機会 12 機会(66.7%)
0.20-0.25	5 機会	有効機会 1 機会(20.0%)
0.25-0.30	4 機会	有効機会 0 機会(00.0%)
0.30-	0 機会	有効機会 0 機会(00.0%)

表6 持続静注治療の際、発作消失または減少から初めの減量までの時間と有効率

MDL 持続静注治療 34 機会		有効機会 18 機会(52.9%)
-6 時間	1 機会	0 機会(0.00%)
-12 時間	4 機会	4 機会(100.0%)
-24 時間	6 機会	3 機会(50.0%)
-48 時間	11 機会	9 機会(81.8%)
48 時間-	8 機会	2 機会(25.0%)

*開始時よりまったく効果を示さなかったのは4機会

表7 バンザジアピリン系薬剤を内服している群・していない群への投与機会と有効率の比較

内服をしている群への投与機会	初回静注 25 機会・持続静注 24 機会
初回静注治療有効機会 20 機会(80.0%)	持続静注治療有効機会 15 機会(62.5%)
内服をしていない群への投与機会と有効率	初回静注 9 機会・持続静注 10 機会
初回静注治療有効機会 8 機会(88.9%)	持続静注治療有効機会 3 機会(30.0%)

厚生労働省科学研究費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

16年度分担研究報告書

(分担研究者) 萩野谷和裕 東北大学大学院小児病態学分野助教授

- I. 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：
Randomized controlled trial of buccal midazolam versus rectal diazepam for the emergency treatment of seizures in children.
By RE Appleton, et al (UK)

小児のけいれんの治療に、ミダゾラムの口腔内投与がジアゼパムゲルの注腸と同等の効果があるとの報告がすでにあるが、いずれが優れているか判明していない。そこで多施設共同 RCT(両方とも 0.5mg/kg (2.5-10mg) を使用、各グループ 100 人を予定)にて両者の有用性を比較した。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 DZP または MDZ 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。

結果：219 人が同意しこの研究に参加した。年齢の中央値は3歳。MDL 使用 109 例、DZP 使用 110 例。けいれん頓挫成功率(10分以内でけいれんが消失し、少なくとも1時間以上けいれんの再発が無く、医療行為が必要なレベルの呼吸抑制がない)：

MDL55.4%, DZP27.3%($p<0.001$)。10分以内の発作消失率：MDL65%, DZP41%($p<0.001$)。けいれんが持続しロラゼパムの静注を要した頻度：MDL33%, DZP57.3%($p<0.001$)。呼吸抑制をきたしレスピレーターケアまで至った症例：MDL4.6%, DZP6.4%, 有意差なし。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、両者を比較するとミダゾラム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)。

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、ミダゾラム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、我々が作ろうとしつつあるけいれん重積の治療ガイドラインにおいても、ふれておいて良い研究であると考えられた。

研究発表

1. 論文発表：なし
 2. 学会発表
- 1) 萩野谷和裕. イブニングトーク：重症例における治療法 (死亡例の検討も含

- んで) 2004 第 46 回日本小児神経学会
 2) **Haginoya K**, Munakata M, Ishitobi M, Togashi N, Yokoyama H, Iinuma K. High dose melatonin therapy for patients with extremely intractable epilepsy. 2004 American Epilepsy Society (New Orleans)

その他の論文・学会発表
 論文発表

- 1) Munakata M, **Haginoya K**, Ishitobi M, Sakamoto O, Yokoyama H, Iinuma I. Hemodynamical analysis during tonic spasms in patients with West syndrome: a study with a multichannel near infrared spectroscopic topography. *Epilepsia* 2004; 45:1248-57.
 - 2) Iinuma K, **Haginoya K**. Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long-term treatment: a postmarketing, multi-institutional survey. *Seizure* 2004;13(s1): 34-39.
 - 3) Ishitobi M, **Haginoya K**, Kitamura T, Munakata M, Yokoyama H, Iinuma K. A Child with Acute Pandysautonomia: Recovered after Two Series of Intravenous High-dose Immunoglobulin Therapy. *Brain Dev* 2004; 26:542-4.
 - 4) **Haginoya K**, Ishitobi M, Togashi N, Munakata M, Yokoyama H, Iinuma K. High dose melatonin therapy for patients with extremely intractable epilepsy. *Neurology Asia* 2004; 9(s1): 114.
 - 5) 廣瀬三恵子、横山浩之、宗形光敏、萩野谷和裕、青木正史、飯沼一字. pirasetam により動作性ミオクローヌスが改善した DRPLA の女兒. *脳と発達* 2004;36:75-79.
- 学会発表
- 1) **萩野谷和裕**、孫 桂蓮、山本克哉、高柳勝、加藤里恵、宗形光敏、横山浩之、石飛真美子、北村太郎、菊地正広、藤江弘美、酒見喜久雄、飯沼一字. インフルエンザ脳症における血清炎症性サイトカイン・血管透過性因子の検討: エラスターゼが血中にて有意に上昇. 2004 第 46 回日本小児神経学会
 - 2) **萩野谷和裕**、孫 桂蓮、大沼晃、飯沼一字. 筋組織内レニン・アンギオテンシン系が筋ジストロフィー筋において活性化している. 2004 第 46 回日本小児神経学会
 - 3) 宗形光敏、**萩野谷和裕**、石飛真美子、北村太郎、富樫紀子、横山浩之、飯沼一字. 光トポグラフィ/脳波同時記録による West 症候群の発作時モニタリング. 2004 第 46 回日本小児神経学会
 - 4) 福輿なおみ、**萩野谷和裕**、小川英伸、田中総一郎、飯沼一字. てんかんを合併し、常に手もみを呈する 3 番染色体短腕部分欠失(3P-)の女兒例. 2004 第 46 回日本小児神経学会
 - 5) 福輿なおみ、**萩野谷和裕**、飯沼一字. 宮城県における West 症候群の発生率の検討. 2004 第 46 回日本小児神経学会
 - 6) 富樫紀子、**萩野谷和裕**、飯沼一字、

- 渡辺みかこ. Parry-Romberg 症候群の1男児例. 2004 第46回日本小児神経学会
- 7) 佐藤育子、萩野谷和裕、石飛真美子、富樫紀子、宗形光敏、横山浩之、大浦敏博、田中佳子、小林康子、大沼晃、飯沼一字. 先天性サイトメガロウイルス感染症に関する検討：新生児マスキューリングの提唱. 2004 第46回日本小児神経学会
- 8) 石飛真美子、萩野谷和裕、阿部弘、坂本修、宗形光敏、横山浩之、大浦敏博、飯沼一字、沢石由記夫、矢野珠巨、後藤雄一. ミトコンドリア rRNA 遺伝子異常を伴う急速進行性全身性ジストニアの1例. 2004 第46回日本小児神経学会
- 9) 社本博、中里信和、石飛真美子、萩野谷和裕. 小児てんかん外科治療適応と治療時期. 2004 第46回日本小児神経学会
- 10) 近藤郁子、山下裕史朗、永光信太郎、松石豊治郎、宇杉明子、齊藤加代子、大守伊織、大塚ようこ、宮地幸、萩野谷和裕、笛木昇、橋本俊顕.
- MECP2 変異解析：Rett 症候群の早期診断基準の作成の試み. 2004 第46回日本小児神経学会
- 11) 萩野谷和裕、宗形光敏、石飛真美子、横山浩之、富樫紀子、飯沼一字.メラトニン大量療法による小児難治てんかんの治療的試み. 2004 第38回日本てんかん学会
- 12) Haginoya K, Munakata M, Ishitobi M, Togashi N, Yokoyama H, Iinuma K. High dose melatonin therapy for patients with extremely intractable epilepsy. 2004, 5th Asian&Oseanian Epilepsy Congress (Bangkok)
- 13) Haginoya K, Sun G, Onuma A, Iinuma K. Intramuscular renin-angiotensin system is activated in the muscles of muscular dystrophy. 2004, 8th Asian&Oseanian Child Neurology Association. (New Delhi)

小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究

分担研究者 金子 堅一郎 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科教授

研究協力者 有井 直人 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科助手

研究要旨：ミダゾラムは鎮静および抗けいれん作用を有し、てんかん小児に使用される機会が増加しているが、長期間持続投与された場合の副作用・安全性については明かではない。今回、本剤をけいれん重積の治療あるいは鎮静目的で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。

分担研究課題：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

A. 研究目的

小児に於る種々の病態に伴うけいれん重積・群発の治療および鎮静目的にミダゾラムは本邦でも多数の施設で使用され、その有効性が判明してきている。また、本剤の安全性については、単回投与や短時間・短期間での副作用報告がなされている。すなわち、血圧低下・呼吸抑制・意識障害などの症状が時に出現するが、他の抗けいれん薬と比較するとその発現頻度は少ないとされる。さらに、これらの症候は、けいれん重積の原因疾患としての脳炎・脳症による症状である可能性があり、本剤の副作用であるかの判断が困難であった。

一方、本剤を長期間持続投与せざるを得ない状態が経験されるが、この場合の副作用症状や臨床検査異常を検討した調査は乏しい。そこで、前年度の本研究班の分担研究として、けいれん重積・群発に本剤を長期間連用した例での臨床的副作用、血液検査所見について調査し、明ら

かな副作用を認めなかったことを報告した。しかし、さらに検討を継続して進める必要性が認められた。今年度は、けいれんの基礎疾患とし最も重要なてんかんの小児に対する本剤の長期投与による副作用およびてんかん診療に与える影響を調査した。

B. 研究方法

1) 対象は、当科関連施設においてミダゾラムを2週間以上継続投与したてんかん（1～14歳）の9例・13機会（けいれん重積治療が7例・10機会、合併した重症肺炎に対する呼吸管理の際の鎮静目的が2例・3機会）であった。全例で既に種々の抗てんかん薬の定期治療が行われており、原則としてその治療を継続していた。各症例の年齢、基礎疾患、抗てんかん薬およびミダゾラムの使用目的を表1に示す。

2) ミダゾラムの投与方法は、全例で持続点滴静注で行い、開始量は0.1～0.25mg/kg/時、

投与継続中の最大使用量は 0.1~0.6mg/kg/時で延べ使用日数は 14~110 日であった。

けいれん重積に対する作用は 1 例を除き、けいれんの消失・減少と有効であったが、再発や減量に伴う再出現のため長期投与が必要であった。呼吸管理の際の鎮静は有効に保持されたが、重症肺炎の管理のため長期化した。各症例のミダゾラムの投与量および期間を表 1 に示す。

3) 副作用調査は、①臨床的副作用：呼吸抑制、血圧変化、不穏・興奮、皮膚粘膜症状など、②血液検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、尿素窒素、クレアチニン、AST、ALT、LDH、CK、総蛋白、血糖につき、ミダゾラム投与開始前あるいは開始時と各例の状況にあわせて持続投与 14 日以降のいずれかの時点での所見を後方視的に比較して行った。

4) てんかん診療に与える影響の調査として、従前から行われている抗てんかん薬の血中濃度がミダゾラムの長期投与により変動するかを確かめるため、期間中、同一抗てんかん薬の血中濃度を 2 回以上測定されていたものの 4 例・4 薬剤につき、その値を調べた。

(倫理面への配慮) けいれん重積に対してのミダゾラム投与は保険適応外の使用であるが、今回の投与例はいずれもけいれん重積という緊急で重篤な症状は早急の抑止が必要なことから、本剤の有効性・副作用、使用する必要性など家族への十分なインフォームド・コンセントを行った上、承諾を得て投与を開始している。また、血液検査は各例の病態から診療上必要な検査として行われたものを解析しており、この研究だけのために採血したものではない。

C. 研究結果

1) 臨床的副作用：副作用チェックの項目で

呼吸抑制が 1 症例・1 機会にみられたがフェノバルビタール (PB) 大量療法との併用であることおよびミダゾラムを標準的使用量より多量に用いていたためと考えられた。その他の全例・全機会にて副作用チェック項目およびそれ以外の明らかな臨床的副作用は認めなかった。

2) 血液検査所見：調査項目の使用前後の検査値の変動およびその有意差の評価 (Wilcoxon, Paired t) を表 2 に示す。9 例・13 機会の全てで全項目が調べられていないため各項目の検査結果の総数が異なる。

結果はクレアチニン、ALT、CK でミダゾラム投与前後の測定値に有意差が認められたが、いずれも投与後の値が低下しており、悪化ではなかった。また、いずれの検査値とも本剤投与前に既に異常値であったもの以外に投与後の値が異常となったものはなかった。

3) 併用抗てんかん薬の血中濃度の変動：ミダゾラムの長期間投与中に併用していた抗てんかん薬の血中濃度の変動をみることができた 4 例・4 薬剤の測定値を表 3 に示す。

いずれも複数の抗てんかん薬を併用しているため、各々の血中濃度はそれらの抗てんかん薬間の影響も受ける可能性はあるが、表に示す如く各々の抗てんかん薬の投与量を増量すると、血中濃度は相応に増加するが、ほぼ同量使用ではミダゾラム持続投与にかかわりなく明らかな増・減が認められなかった。

D. 考察

けいれん重積・群発におけるミダゾラム治療の副作用については、国内外の報告をまとめてみると、血圧低下がもっとも多く、他に呼吸抑制、低酸素化などの呼吸障害が認められている。しかしいずれも、他の抗けいれん剤に比べその

発現頻度は少なく、安全性に優れているとされる。しかし、本剤を長期間投与した場合にはこれら臨床的副作用や肝・腎機能など血液検査異常の出現を調査した報告は乏しかった。そこで昨年度の本研究班の分担研究で本剤を2週間以上長期持続投与した場合の検討を行い、臨床的副作用および血液検査上の明らかな異常を認めず、本剤の長期連用による安全性が示された。しかし、調査例数が未だ少なく、さらなる調査の必要性が認められた。

一方、報告されている副作用症状については、けいれん重積・群発をおこす基礎疾患に脳炎・脳症などがあり、この場合それらの症候が本剤の副作用ではなく、基礎疾患自体の症候であった可能性も大きく、その判断は困難であった。そこで今回の調査では、てんかん小児についての検討とし、けいれん重積・群発の治療および鎮静目的で長期間本剤を使用した場合の検討を行った。その結果、ミダゾラムの標準的使用量で、併用抗てんかん薬が超大量投与のような特例を除き臨床的副作用は認められなかった。また、血球系、肝・腎機能など血液検査上の副作用調査にも投与前後での異常を認めなかった。以上より、前年度調査同様、本剤は長期間投与にてもその安全性が示された。

また、今年度の本研究ではミダゾラムを投与する機会が多いてんかん小児を対象としての調査であり、本剤の投与が長期間になればてんかん診療に及ぼす影響を考慮しなければならない。その一端として、従前より投与されている抗てんかん薬の効果や副作用が本剤を長期間併用することにより影響を受けるかを確かめる必要がある。そこで今回は、併用している抗てんかん薬の血中濃度の変動およびミダゾラム使用前後の血液検査上の変化を調べた。その結果、少数

例の調査ではあるが、抗てんかん薬の血中濃度に増・減はなく、血液検査での副作用の発現も認めなかった。

E. 結論

てんかん小児のけいれん重積治療および鎮静目的にてミダゾラムを2週間以上、持続点滴静注を行った9例・13機会において、臨床症状および血液検査上の副作用について検討した。その結果、

1) ミダゾラムを標準的投与量で使用し、通常の抗てんかん薬の併用であれば、長期間持続投与にても臨床的副作用は認められなかった。

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

3) 従前から投与されていた抗てんかん薬の血中濃度はミダゾラム投与によって明らかな増・減が認められなかった。

今回の検討結果からはてんかん小児に対する本剤の長期間連用による安全性には問題はなく、さらに従前からのてんかん診療に与える影響は少ないと考えられたが、未だ少数例の結果であり、より多数例での調査や本剤の血中濃度との関連の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表：別紙の研究成果刊行に関する一覧表に記載した。

2. 研究会発表：平成17年5月の第47回日本小児神経学会総会に於て本稿の要旨を発表する。

表1. 対象症例のまとめ

	年齢	基礎疾患	使用抗てんかん薬	合併疾患	MDZ使用目的	開始量	最大量	使用日数
症例1	1歳	てんかん (分類未決定), 精神発達遅滞	VPA, CZP		けいれん	0.25	0.25	20
症例2	1歳	脳形成障害, 症候性局在関連てんかん	VPA	間質性肺炎	鎮静	0.25	0.25	23
症例3	4歳	局在未決定局在関連てんかん	PHT, CZP, VPA, CBZ		けいれん	0.1	0.15	36
症例4-1	5歳	脳構造異常, 症候性局在関連てんかん	CBZ, CLB, ZNS, TRH		けいれん	0.1	0.15	18
症例4-2			CBZ, CLB, ZNS, VPA大量		けいれん	0.1	0.25	17
症例5	6歳	脳炎後, 症候性局在関連てんかん	PHT, PB大量, AZA, CZP		けいれん	0.15	0.6	17
症例6	9歳	早期てんかん性脳症	PB超大量, ZNS, CLB, KBr		けいれん	0.2	0.6	16
症例7	10歳	特異な脳炎脳症後てんかん	ZNS, VPA, CBZ, CZP		けいれん	0.3	0.3	110
症例8-1	12歳	Dravet症候群	ZNS, KBr, VPA大量	肺炎	鎮静	0.13	0.27	23
症例8-2			VPA	肺炎	鎮静	0.18	0.54	24
症例9-1	14歳	局在未決定局在関連てんかん	PHT, ZNS		けいれん	0.03	0.18	14
症例9-2			PHT, ZNS, CLB		けいれん	0.07	0.1	22
症例9-3			PHT, ZNS, CLB		けいれん	0.06	0.16	17
					平均	0.148	0.292	27.462
						mg/kg/時	mg/kg/時	

表2. ミダゾラム長期間投与前後の血液検査所見

白血球数 (/ μ l)		赤血球数 (103/ μ l)		ヘモグロビン (g/dl)		血小板数 (104/ μ l)		尿素窒素 (mg/dl)		クレアチニ (mg/dl)		AST (IU/l)		ALT (IU/l)		LDH (IU/l)		CK (IU/l)		総蛋白 (g/dl)		血糖 (mg/dl)	
前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
14700	7300	471	448	13.6	12.6	19.9	15.2	8	5	0.2	0.2	34	26	9	9	278	268	150	55	6.8	5.9	85	88
6800	5700	454	412	13.3	12.1	43.8	30.9	9.3	8.7	0.53	0.35	12	24	12	24	378	466	111	78	7	6.6	162	128
9200	5800	422	483	12.4	13.6	34.9	28.9	8	13	0.6	0.5	20	20	11	11	200	181	50	53	6.9	7	110	86
7300	7400	482	413	14.3	12.3	42.8	17.3	10	4	0.4	0.4	7	18	16	21	598	416	197	132	7.8	8.3	87	95
3500	4300	341	382	11.1	12.2	20.1	27	17	8.9	0.4	0.3	33	17	38	10	196	194	44	23	8.7	7.6	139	114
7500	5300	431	489	13.7	15.3	33.2	40.6	6.3	6.3	0.3	0.2	43	57	79	49	272	214	59	29	7.8	7.4	98	109
14200	5700	473	444	14.8	14.2	33.2	54.6	9.8	6	0.3	0.3	48	39	75	31	179	159	51	39	5.9	6.2	149	96
7800	8900	466	468	14.4	14.8	30.4	32.1	4	3	0.2	0.1	53	42	86	48	830	607	212	109	5.3	5.2		
11500	13800	338	280	10.8	8.8	18.8	18.2	10	34	0.3	0.2	30	23	17	5	258	538			5.3	6.5		
5900	5500	254	292	8.9	9.4	5.5	6.3	40	8	0.4	0.2	45	27	18	10	209	340			6.8	5.7		
3700	9100	222	361	6.6	10.9	6.1	44.4	10	6	0.3	0.3	38	14	8	9								

有意差評価

Wilcoxon	0.4541	0.6917	P>1	0.6589	0.2034	0.018	0.1684	0.0418	0.6485	0.0173	0.4808	0.1764
Paired t	0.3468	0.5839	0.7164	0.6419	0.5092	0.0043	0.1073	0.0226	0.6485	0.0144	0.4405	0.1248

表3. ミダゾラム (MDZ) 長期間持続投与中の併用抗てんかん薬血中濃度の変動

(血中濃度の単位は $\mu\text{g}/\text{ml}$)

症例1) MDZ 持続静注期間: 9/26 ~ 10/16

併用薬剤: VPA、CBZ

VPA 血中濃度の変化

9/30) 内服量: 21.6mg/kg/day → 血中濃度 44.0

10/16) 内服量: 30mg/kg/day → 血中濃度 68.5

症例2) MDZ 持続静注期間: 10/31 ~ 12/6

併用薬剤: CBZ (12/1 までに中止)、VPA (11/6 までに中止)

PHT (11/6 より開始)

PHT 血中濃度の変化

11/9) 内服量: 4.3mg/kg/day → 血中濃度 1.0

11/13) 内服量: 7.9mg/kg/day → 血中濃度 7.0

11/16) 内服量: 7.9mg/kg/day → 血中濃度 8.6

11/24) 内服量: 7.9mg/kg/day → 血中濃度 13.4

12/4) 内服量: 7.9mg/kg/day → 血中濃度 8.4

12/11) 内服量: 8.6mg/kg/day → 血中濃度 12.9

症例3-2) MDZ 持続静注期間: 8/2 ~ 8/21

併用薬剤: CBZ (8/15 までに中止)、CLB、ZNS、VPA 大量 (8/9 より開始)

ZNS 血中濃度の変化

7/24) 内服量: 8.0mg/kg/day → 血中濃度 19.1

8/15) 内服量: 8.0mg/kg/day → 血中濃度 15.7

症例9) MDZ 持続静注期間: 5/31 ~ 6/16

併用薬剤: PB 超大量、ZNS、CLB、KBr

PB 血中濃度の変化

5/31) 内服量: 12.0mg/kg/day → 血中濃度 59.1

6/11) 内服量: 15.0mg/kg/day → 血中濃度 99.6

6/18) 内服量: 12.0mg/kg/day → 血中濃度 61.3

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）
分担研究報告書小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する研究
未熟児、新生児におけるけいれん重積治療の実態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学教室講師
相原正男 山梨大学医学部小児科学教室講師
研究協力者 金村英秋、加賀佳美 山梨大学医学部小児科学教室

研究要旨 全国の未熟児、新生児を扱う主要施設に行ったアンケート調査の結果を元にした未熟児、新生児のけいれん重積の実態および治療ガイドライン作成について報告した。原因となった急性疾患は、低酸素性虚血性脳症、脳室内出血、髄膜炎などが多く、脳の奇形によるものも認めた。発作型診断は微細発作、全身性强直発作が多く、次いで焦点性間代発作で、重積型診断は頻発、群発、連続の順に多かった。けいれんに対する治療はまずフェノバルビタール、ジアゼパム、フェニトインが投与されその後はミダゾラム、リドカイン、ペンタ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リドカインについてその効果と問題点につき検討した。リドカイン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。

A. 研究目的

未熟児、新生児を扱う全国の主要施設に、けいれん重積の実態および治療についてアンケート調査を行い本邦の現状について調査することを目的とした。また班員所属施設においての実際の使用経験を元に、けいれん重積治療のガイドライン作成を試みた。また新生児けいれんに使用頻度の

高いリドカインの効果と問題点につき過去の文献を参考に検討をした。

B. 研究方法

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

Lidについて過去の文献を参考に重点的にその効果と問題点につき検討した。

C. 研究結果

一次調査票は126施設より回答を得た。Mz、Lidどちらかでも使用ありと回答した施設は70施設であった。その中でMzが330症例、Lidが87症例に使用されていた。上記70施設の中から班員関連の9施設に二次調査を行った。その9施設において65症例(Mz49症例、Lid10症例、併用6症例)についてより詳しく解析を行った。その結果、各薬剤使用例群ごとの患者背景には差はなかった。基礎疾患は、Mz群では新生児仮死、極低出生体重児、超低出生体重児、染色体異常などが多かった。Lid群では新生児仮死、低出生体重児、染色体異常、脳形成異常などであった。急性疾患診断はMz群では低酸素性虚血性脳症(HIE)、脳室内出血(IVH)、敗血症、脳梗塞、Lid群ではHIE、新生児期のでんかん症候群、IVH、髄膜炎の順に多かった。発作型診断は両群とも微細発作、全身性强直発作が多く、重積型診断は頻発、群発、連続の順であった。Mz、Lid投与前の治療薬はPB、DZP、PHTの順に多かった。投与量については両群とも通常投与量であった。有害事象に関して因果関係が認められたのはMz4例(7.3%)、Lid1例(6.3%)であった。Mz、Lid投与が無効であった例ではその後の治療としてペンタバルビタールが投与された例が多かった。総合判定での有用性はMzで72.2%、Lidで93.7%であった。Lidは抗けいれん薬としてけいれん重積の群発例に対して、新生児から高齢者(文献上)までその有用性が報告されていた。主な副作用は、神経、循環器系症状があるが、重篤なけいれん誘発や心、呼

吸停止などは大量投与、併用薬、粘膜処置時との関連が多いため、使用量、使用方法との相互

作用に留意することが重要である。

D. 考察および結論

Mz、Lidは、抗けいれん薬として新生児、未熟児のけいれん重積に対しても高い有用性を持つことが判った。とくにLidは新生児にも比較的安全に使用できると考えられた。基礎疾患の違いによる治療薬の選択の問題も含め、エビデンスに基づいた診断、治療ガイドラインの作成が現在進行中である。

謝辞

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

研究発表

・学会

- 1) 山本 仁. 未熟児、新生児のけいれん重積治療の実態. 日本小児神経学会 2004年7月 東京
- 2) 山本 仁. 原発性小頭症に合併したてんかんの経過と予後について. 日本てんかん学会 2004年9月 静岡

・誌上

- 1) Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, Murakami H, Kamiyama N. A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. *Pediatr Neurol* 2004;30:216-218.
- 2) 山本 仁、今井克美、神山紀子、村上浩史、宮本雄策、福田美穂. てんかんを合併した原発性小頭症の3例. *てんかん研究* 2004;22:201-205.

新生児けいれん重積の診断指針に関する研究

分担研究者 相原正男 山梨大学医学部小児科講師
山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科助教授
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

研究要旨

新生児けいれん重積の基礎疾患は、青年期・学童期はもとより乳幼児期のものとも大きく異なっており、したがって治療法も異なる。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。

A. 研究目的

新生児期は、ヒトの生涯の中でもっともけいれんを起こしやすい時期のひとつと考えられている。新生児期でのてんかん症候群はまれであるが、周産期要因による低酸素性虚血性脳症(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)や、頭蓋内出血(intracranial hemorrhage, ICH)、中枢神経感染症などによるけいれんを発症しやすく、しばしば治療抵抗性で重積あるいは群発する傾向を示す。また、けいれんの基礎疾患により治療法や予後が大きく異なることも新生児けいれんの特徴であり、基礎疾患を迅速かつ正確に診断することがきわめて重要である。

B. 研究方法

新生児けいれん重積においては、基礎疾患の診断のために確認すべき病歴、臨床検査についても、青年期・学童期はもとより乳幼児

期とも大きく異なっている。本分担研究では、基礎疾患の診断のためにとくに重要と思われる病歴および検査について文献的に考察し、診療における病歴聴取と検査の流れの指針を具体的に提示する。

C. 研究結果

1) 頻度と持続時間

新生児けいれんの頻度は、0.1~8.6%と報告によって大きく異なる[1,2]。この差は、対象となる新生児の在胎週数や調査施設の性格などが関係しており、population-based studyでは、0.2~0.3%とするものが多い[1,3,4]。また、けいれんの頻度は在胎週数に大きく関連している。Shethらの報告では、けいれんの発症率は在胎30~34週では4%程度であるのに対し、在胎30週未満では10%以上、在胎38週以降でも12%以上といずれも高率であるとしてい

る[2]。

新生児けいれんの持続時間について、Clancyらは、1回のけいれんは通常2分以内で、回復期をはさんで群発する傾向にあり、連続型の重積はまれだとしている[5]。

2) 病因論

新生児けいれんの基礎疾患は様々である(図1)[6,7]。頻度が高いものはHIE、ICH、中枢神経感染症、中枢神経奇形の4つがあげられる。低血糖、低カルシウム血症などの代謝疾患の多くはHIEに合併したものであり、単独では新生児けいれん全体の各3%程度と比較的まれであると考えられている[6]。また、リン含有量の高い人工乳が新生児低カルシウム血症の原因となることが判明した後は、人工乳の組成が改良され、晩発性低カルシウム血症はまれな疾患となったため、現在では低カルシウム血症単独でけいれんを発症したと考えられる場合、内分泌疾患をまず疑う必要がある。

新生児けいれんの病因論を複雑にしている原因として、第1に、前述のHIEと低血糖・低カルシウム血症のほか、感染症と低血糖、先天代謝異常と脳奇形[8]など、けいれんの原因となりうる複数の病態の合併が多いことがあげられる。このため、けいれんの主たる原因を特定することが困難であり、診断にあたっては慎重でなければならない。一方で、グルコースやカルシウム製剤、ビタミンB6の静注などにより診断的治療も可能である。

第2に、在胎週数によりけいれんの原因が異なることである。早期産児では、脳室内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)の割合が圧倒的に多く、この時期のけいれんの50~75%近くを占める[2]。正期産・過期産児ではIVHはほとんどみられなくなり、HIEが25~50%と多くを占めるようになる[2]。中枢神経感染症および中枢神経奇形の割合は、在胎週数に関係なく5~10%とほぼ一定である[2]。早期産児は、それだけでけいれんの危険因子と考えられており、最近の報告では、在胎週数が1週短くなるとけいれんの発症率が9%増加するとされている[9]。また、低出生体重児では、その未熟さゆえの特殊な病態(動脈管開存症やRDS、壊死性腸炎など)および医療処置(インドメ

タシン投与、外科的処置など)とけいれんとの関与も指摘されている(表1)[9]。

第3に、母体因子の関与である。表2は、population-based studyにおける、母体因子による新生児けいれんのオッズ比を示したものである[10]。従来からいわれていた妊娠中毒症や胎盤病変のみならず、母体の体重増加や既往歴も大きな危険因子となっている。HIEについても、これまで考えられていたような分娩時の低酸素症のみが原因となることは少なく、分娩前要因単独、もしくはそれに分娩中の低酸素症が加わったものが原因の大半と考えられるようになってきている[11]。HIEと特に関連性を有する分娩前因子としては、過期産、重症妊娠中毒症が良く知られているが、母体の甲状腺疾患、不妊治療歴やウイルス性疾患なども危険因子であり、神経疾患の家族歴も重要とされている(表3)[12]。

また、新生児けいれんやてんかんの家族歴、新生児期の突然死の家族歴(「感染症の疑い」と説明されている場合を含む)、反復流産の既往などがある場合、先天性代謝異常症が考慮される。

以上のことより、新生児けいれんの病因を診断するにあたっては、母体情報・妊娠分娩経過を含めた詳細な病歴の聴取が必須であるといえる。

3) 新生児けいれんの発症時期

図2に、疾患別のけいれんの発症時期を示した。頭蓋内感染、脳奇形によるけいれんは生後いずれの時期においても考慮しなければならない。HIEは生後24時間以内、ICHは生後2~3日、先天代謝異常によるけいれんは生後1日以降(ミルクが始まってから)が多く、発症時期によりある程度原疾患を推定することが可能である。

4) 原疾患によるけいれん発症の頻度

原疾患ごとのけいれん発症の頻度についての検討は少ない。HIEでは2.4~78.9%と報告により大きく異なる[13,14]。これはHIEの明確な定義がないため、現在、便宜上Sarnat[15]やShankaranら[16]の重症度分類がよく用いられているが、文献によっては新生児仮死(asphyxia)とほぼ同義で用いられているものもある。新生児仮死を

low Apgar score と混同している文献も散見されるが、現在では“asphyxia”という言葉は脳性麻痺の予測因子として使用され、その診断には神経学的異常の他、臍帯動脈血ガス分析所見や心不全・腎不全といった多臓器不全症状が必要である[17]。

IVH では、全体で 17%、両側脳室内から実質内出血の重症症例では 23.2%という報告があるが[9]、在胎週数など他の要因の影響を受けることは前述のとおりである。細菌性髄膜炎によるけいれん発症の頻度は、Volpe によると 26~50%とされているが[6]、B 群溶連菌による劇症型ではけいれんを発症する間もなく死の転帰をとることが多い。その他の疾患について、けいれんの発症率を検討した文献はごく少ない。

5) 先天性代謝異常と新生児けいれん

乳児期にけいれんを発症する先天性代謝異常症は約 50 種あるとされているが[18]、そのうち特に新生児けいれんと関係の深いものを表 4 に示した[6]。先天性代謝異常におけるけいれんでは、一般的に、哺乳開始後の突然の発汗過多、呼吸障害、ショックで発症し、感染症と間違われることもある。けいれん発作はミオクロヌス発作がみられることが多い[18]。重度のアシドーシス、高アンモニア血症、低血糖などを伴うことが多く、胎児仮死徴候がない (HIE ではない) 新生児でこれらを認めた場合には、先天性代謝異常症の検索が必要である。

6) けいれんの発作型と原疾患との関係

多焦点性間代発作は新生児けいれんのもっとも一般的な発作型で、低血糖、低カルシウム血症、低マグネシウム血症などの代謝異常や、軽度のくも膜下出血、IVH、HIE などで見られる[4]。微細発作は新生児に特徴的な発作であり、広範な神経細胞の障害を示唆し、HIE のほぼ全例で見られる[4]。全般性強直発作は、重篤な HIE、IVH、EIEE など脳への侵襲が特に大きい場合にみられ、代謝異常の頻度は低い[8,19]。ミオクロニー発作は早期ミオクロニー脳症 (EME)、代謝異常などでみられることが多い[8]。

7) 臨床症状と原疾患との関係

易刺激性は、HIE の初期のほか、低血糖

や低カルシウム血症に特徴的な所見である。胎便汚染は胎児ジストレス (HIE の原因となりうる)、子宮内けいれん (ビタミン B6 依存症で起こりうる) [8]を示唆する。けいれん間欠期の全身状態が良いいわゆる“well baby with seizures”は、新生児特発性くも膜下出血や良性新生児けいれんの特徴である。わが国ではまれであるが、母体への局所麻酔を誤って児へ注射した場合に起こる薬物離断が新生児けいれんの原因となっている場合もあり、注射痕が見出されれば有力な診断根拠となる。随伴症状として不整脈、徐脈の特異性が高い。その他、原疾患の推定に有用な身体所見・神経学的所見を表 5 に示す[20]。

D. 考察

1) 実際の病歴聴取の流れ

上述したことをまとめた、実際の病歴聴取の流れの 1 例を図 3 に示す。新生児けいれんの原因として HIE は多いが、その診断のためには胎内環境をよく反映する臍帯動脈血ガス分析の所見が必須という考えが主流になってきている。スムーズな妊娠分娩歴の聴取のためにも、産科医との連携が重要である。

2) 検査についての考え方

特に病的新生児は検査ストレスに対し脆弱であること、また循環血液量が少ないことから採血量が制限されることを考慮する必要がある。

検査の優先度を判断する基準として、(1) 診断・治療の遅れが予後に影響するもの、(2) 検査による児への負担が少ないもの、(3) 他の検査法では代替できない診断価値の高いもの、があげられる。これらの例を表 6 に示した。

(1) の例は低血糖、ビタミン B6 依存症や先天性代謝異常症などである。これらについては、デキスターによる血糖測定、血液ガス分析、アンモニア測定などにより、少量の検体で迅速に検査できる。ビタミン B6 依存症は、ビタミン B6 の投与で診断的治療が可能である。(2) の例は血液ガス分析や頭部エコーなどで、児への負担が少なく、ベッドサイドで反復して施行でき、経過観察にも適している。(3) としては、髄液検査 (髄膜

炎の診断)、血液ガス分析・アンモニア(低血糖、先天性代謝異常などの診断)、頭部画像検査(IVH や中枢神経奇形の診断)があげられる。先天代謝異常では、確定診断のためにはより詳細な特殊検査が必要になるが、その頻度のごくまれであることや、特殊検査の侵襲(採血量が多いことなど)を考慮し、それらは先天性代謝異常の疑いが濃厚になった段階で進めて行くべきであろう。

3) 検査方法とその解釈

① 低血糖

低血糖は単独でけいれんの原因となることは少ないが、HIE や感染症、一部の先天性代謝異常症など、多くの病態に合併しうる。低血糖の持続時間が神経学的予後に影響するので[6]、原疾患の検索とともに治療を進めていく必要がある。血糖値と症状の出現に関しては個体差が大きく、また併存する病態によって中枢神経系への影響が変化するので、単純に血糖値のみでは「低血糖」の診断はできない。

出生直後や、生後6時間以降の低血糖では基礎疾患の存在が強く疑われる。Nesidioblastosis、下垂体機能異常などを念頭において検索を進める。グルコースの投与等による治療は内分泌系の検査所見に影響を与えるので、治療開始前の検体保存が原則である。

② 低カルシウム血症

低血糖同様、単独でけいれんの原因となることは少ないが、生後1週間以降に発症する晩発型は、内分泌疾患(母体もしくは児の副甲状腺機能低下症)のほか、先天性心疾患(DiGeorge 症候群その他)に合併することが知られている[21]。

③ 血中アンモニア、血液ガス分析

先天性代謝異常症の診断に不可欠であり、少量の検体で検査できる。関連する病歴として、哺乳開始後の発汗過多、呼吸障害など、敗血症を思わせる臨床症状、新生児期・乳児期の突然死の家族歴などが参考になる。尿素サイクル異常症では、末期までアシドーシスを認めないため注意を要する。先天性代謝異常症の疑いが濃厚になった場合、確定診断には疾患別により詳細な検査が必要になるが、血

液検査のみでは不十分で、皮膚生検や肝生検を要する疾患もある。

④ 髄液検査

頭蓋内感染症の診断に不可欠であり、血液検査での炎症反応では代用できない。その他の特異的診断として、glucose transporter type 1 syndrome(髄液糖<40mg/dl、髄液糖/血糖比<0.65)[8]、ビタミンB6依存症(髄液GABA低値、グルタミン酸高値)、ミトコンドリア代謝異常症(髄液乳酸・ピルビン酸高値)に有用である。

⑤ 頭部エコー

侵襲が少なく、ベッドサイドで繰り返し行えるのが利点である。特に脳室周囲や脳室内出血の描出に優れているが、皮質や小脳の病変は検出力が低い。10MHz以上の高解像度プローブを用いると病変の検出率が増加する[22]。

⑥ 頭部CT

病変の描出力は頭部エコーに勝るが、放射線被曝の問題、また急性期には施行しがたいことが欠点である。急性期の病的新生児に対しては、第1段階の検査としては不適切と思われる。

⑦ 頭部MRI

頭部画像検査ではもっとも病変の描出力が優れているが、撮像時間が長く急性期の施行は非常に困難である。また、HIEに関しては、発症直後の診断的価値は低い。したがって、第1段階の検査としては不適切である。

⑧ 脳波検査

侵襲は比較的少なく、ポータブル脳波計でベッドサイドでも施行可能である。一般的には疾患特異性が低いものの、先天性代謝異常などの一部の疾患では、原疾患の推定に有用なこともある(表7)[18,23]。

一方で、新生児期にはすべてのけいれん発作に脳波異常を伴うわけではなく、特に微細発作や全身強直発作では脳波所見を伴わないことが多い[6]。したがって、けいれん発作か否かの鑑別に、脳波検査は必ずしも有用とはいえない。以上から、第1段階の検査としては必ずしも必要な検査ではないと考えられる。

しかし、診断的な価値は高くないものの、

予後推定には極めて有用性が高いという知見が蓄積されつつある。

E. 結論

新生児けいれんにおける検査の優先順位をまとめて図4に示した。

F. 健康危険情報

新生児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求せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 相原正男、山本 仁、大澤真木子。リドカインの効果と問題点。先端医療シリーズ「小児科の新しい流れ」、先端医療技術研究所、2005（印刷中）
- 2) 相原正男。脳梗塞。今日の小児科治療指針 第14版。医学書院、2005
- 3) 相原正男。高次脳機能障害としての発達障害。発達障害医学の進歩 16:1-9,2004.
- 4) 金村英秋、相原正男。Prader-Willi症候群と高機能自閉症との関連。日本医事新報 4163;112-113,2004.
- 5) 相原正男、後藤裕介、畠山和男、ら。ワーキングメモリと学習障害。臨床脳波 46268-272,2004.
- 6) 相原正男。注意欠陥・多動性障害。小児科臨床 57;1517-1523,2004
- 7) 金村英秋、相原正男。鎮静薬一臨床検査における適正使用。小児内科 36;819-821,2004.
- 8) 山城 大、相原正男、ら。視覚的情動刺激による交感神経皮膚反応の発達的变化。脳と発達 36 ; 372-377, 2004.
- 9) 後藤裕介、相原正男、畠山和男、ら。注意欠陥・多動性障害児における衝動性眼球運動に関する検討。脳と発達 37;10-14,2005
- 10) Kanemura H, Aihara M, Okubo T, Nakazawa S. Sequential 3-D MRI frontal volume changes in SSPE. Brain Dev 27; 148-151, 2005.
- 11) Aoyagi K, Aihara M, Goldberg E, Nakazawa S. Lateralization of the frontal lobe functions elicited by a cognitive bias task is a fundamental

process: Lesion study. Brain Dev 27, 2005 (in press)

引用文献

- [1] Saliba RM, Annegers F, Waller DK, et al. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992-1994. Am J Epidemiol 1999;150:763-769.
- [2] Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M. Neonatal seizures: Incidence, onset, and etiology by gestational age. J Perinatol 1999;19:40-43.
- [3] Ronen GM, Penny S. Epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland, Canada: a five-year cohort. (Abstract). Epilepsia 1995;36(Suppl 3):18.
- [4] Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, et al. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. Neurology 1995;45:724-32.
- [5] Clancy RR, Legido A. The exact ictal and interictal duration of electroencephalographic neonatal seizures. Epilepsia 1987;28:537-41.
- [6] Volpe JJ. Neurology of the newborn (4th edition). Philadelphia, WB Saunders, 2001.
- [7] Mizrahi EM, Kellaway P. Diagnosis and management of neonatal seizures. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998.
- [8] Tharp BR. Neonatal seizures and syndromes. Epilepsia 2002;43(Suppl 3):2-10.
- [9] Kohlet D, Shochat R, Lusky A, et al. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. J Child Neurol 2004;19:123-8.
- [10] Arpino C, Domizio S, Carrieri MP, et al. Prenatal and perinatal determinants of neonatal seizures occurring in the first week of life. J Child Neurol 2001;16:651-6.
- [11] Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. BMJ

- 1998;317:1554-8.
- [12]Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1549-53.
- [13]Low JA, Pickersgill H, Killen H, et al. The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:724-30.
- [14]Selton D, Andre M. Prognosis of hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term newborns – Value of neonatal electroencephalography. *Neuropediatrics* 1997;28:276-80.
- [15]Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
- [16]Shankaran S, Laptook A, Wright LL, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 2002;110:377-85.
- [17]American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Relationship between perinatal factors and neurologic outcome. In: Poland RL, Freeman RK, et al. *Guidelines for Perinatal Care, 3rd ed.* Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 1992:221-224.
- [18]Nordli DR Jr, De Vivo DC. Classification of infantile seizures: implications for identification and treatment of inborn errors of metabolism. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 3):3S3-3S8.
- [19]Brown JK. Convulsions in the newborn period. *Dev Med Child Neurol* 1973;15:823-846.
- [20]Painter MJ, Bergman I, Crumrine PK. Neonatal seizures. In: Pellock JM, Myer EC. *Neurologic emergencies in infancy and childhood.* Philadelphia, Harper&Row, 1984:17-35.
- [21]Lynch BJ, Rust RS. Natural history and outcome of neonatal hypocalcemic and hypomagnesemic seizures. *Pediatr Neurol* 1994;11:23-7.
- [22]Eken P, Jansen GH, Groenendaal F, et al. Intracranial lesions in the fullterm infant with hypoxic ischaemic encephalopathy: ultrasound and autopsy correlation. *Neuropediatrics* 1994;25:301-7.
- [23] 渡辺一功. 新生児脳波入門. 新興医学出版社. 2002

謝辞

本分担研究の発表および報告書作成にあたっては、山梨県立中央病院総合周産期母子医療センター新生児科 溝部直樹先生に多大なご協力をいただきました。この場を借りて厚くお礼申し上げます。

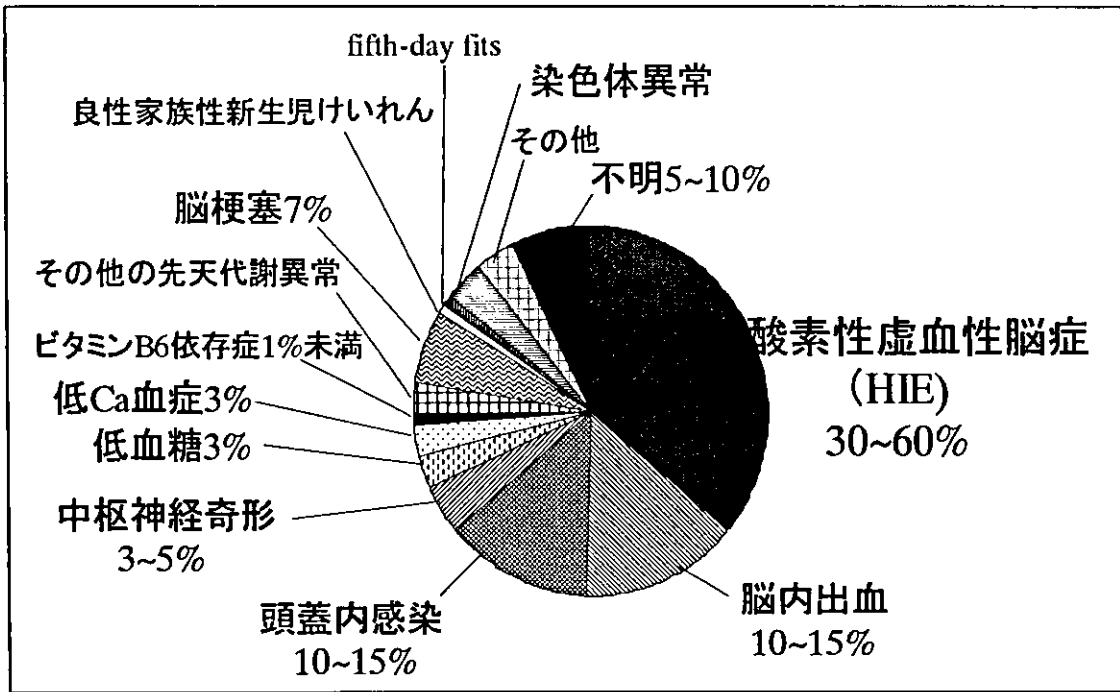


図1 新生児けいれんの病因別割合

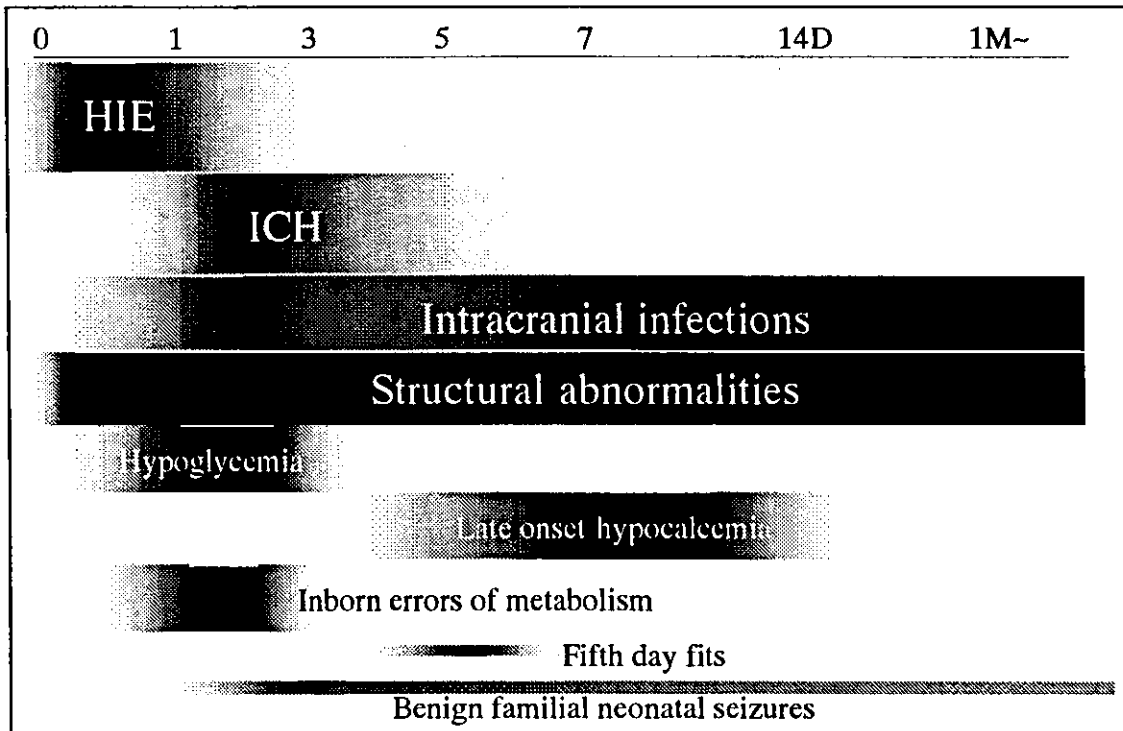


図2 原因疾患によるけいれんの発症時期

新生児けいれん重積時の病歴聴取の流れ

- ①母体の妊娠歴、家族歴
基礎疾患(甲状腺疾患、糖尿病など)、妊娠中毒症の有無
不妊治療歴、薬物投与
- ②分娩時の異常はなかったか？
胎児ジストレスの有無
出血量、胎盤所見、臍帯動脈血ガス分析
- ③児の出生時の情報
在胎週数、出生体重、Apgar score
けいれん発症時の日齢
- ④児の身体所見
けいれん発作間欠期の全身状態
筋緊張低下もしくは亢進、易刺激性の有無
皮膚所見、大泉門膨隆
けいれんの発作型(本当にけいれん発作なのか?)

図3 新生児けいれん重積時の病歴聴取の流れの1例

- 必ず行うべきもの
一般検査(血算、生化学、血糖、免疫グロブリンなど)
血中アンモニア、血液ガス分析(動脈血)
血液培養、髄液検査
頭部エコー(なるべく10MHz)
- 可能な限り行うべきもの
脳波検査
血中アミノ酸分析、血中マグネシウム
尿中有機酸分析
頭部CT、MRI

図4 新生児けいれん重積時に行う検査の優先順位

表1 出生体重1500g未満児のけいれんの危険因子

	odds ratio(OR)
IVH Grade III~IV	3.83
PDA インドメタシン投与	1.94
+外科治療	3.50
壊死性腸炎	1.76
+外科治療	2.90
Air leak	2.49
RDS	1.72
PVL	2.36

表2 新生児けいれんに関与する母体因子

	odds ratio(OR)
母体体重増加(14kg以上)	26.9
胎盤病変 (前置胎盤、梗塞、後血腫、早期剥離、胎便汚染など)	16.6
妊娠前2年間の母体疾患 (糖尿病、心疾患、卵巣嚢腫など)	6.1
妊娠中毒症	5.1

表3 HIEに関係する分娩前要因

	odds ratio(OR)
過期産(42週)	13.2
母体甲状腺疾患	9.70
重症妊娠中毒症	6.30
不妊治療歴	4.43
妊娠中の出血	3.57
母体のウイルス性疾患	2.97
家族歴:神経疾患	2.73
けいれん	2.55

表4 新生児けいれんの原因となる代謝異常

- 非ケトン性グリシン血症
亜硫酸酸化酵素欠損
Multiple carboxylase deficiency
グルタル酸尿症II型
尿素サイクル異常症