

常症が約400疾患であった。このうちてんかんの合併率が高い疾患は Wolf-Hirschhorn (4p-)症候群, Miller-Dieker 症候群 (del 17p13.3), Angelman 症候群 (del 15q11-q13), inversion duplication 15, terminal deletions of chromosome 1q and 1p, and ring chromosomes 14 and 20. などであった。

【結論】染色体のどの部位がてんかんと関係するのか本研究である程度解明された。臨床医はある種のてんかん症候群について小さな染色体異常とを見つけることはてんかん遺伝子の発見の重要な糸口を見つける手がかりになるかもしれない。

☆☆4. 良性乳児けいれん、軽症胃腸炎関連けいれん

1)

【タイトル】 Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis.

【著者名】 Okumura A, Uemura N, Negoro T, Watanabe K.

【雑誌名】 Brain Dev. 2004;26(3):164-7.

【レベル】 III

【目的】 下痢に伴う群発けいれんに対する抗けいれん剤の硬化に対する研究

【研究デザイン】 観察研究

【研究施設】 Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

【対象患者】 下痢に伴う群発けいれん 103 例

【介入】 なし。

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 けいれん頓挫, Mann-Whitney U-test

【結果】 下痢に伴う群発けいれん 103 例について DZP/BZP で止癒できたのが 39/139 例(38%), PB で止癒できたのが 2/5 例(40%), リドカインで止癒できたのが 2/2 例(100%)であった。また、DZP/BZP で止癒できなかった 64 例中、7 例にリドカインを使用したところ前例止癒できた

【結論】 リドカインが下痢に伴う群発けいれんに有効であった。

2)

【タイトル】 けいれんに対する lidocaine 静注および点滴静注の有効性の検討

【著者名】 杉山延喜、浜野晋一郎、望月美佳、田中学、衛藤義勝「

【雑誌名】 脳と発達、36 巻 6 号、2004 年

【レベル】

【目的】 けいれんに対する lidocaine の有用性に関する研究。

【研究デザイン】 観察研究

【研究施設】 埼玉県立小児医療センター神経科

【対象患者】 lidocaine でけいれんを治療された 29 例

【介入】 なし

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 Mann-Whitney の U 検定と χ^2 検定

【結果】 けいれん重積あるいはけいれん群発で入院した 29 例、リドカイン投与 38 機会について検討した。リドカイン静注および点滴静注にてけいれんが消失し、その後 24 時間以上けいれんが抑制されたものを有効とすると、てんかんによるもの 36%、中枢神経感染症によるもの 72%、期間関連発作は 80%に有効であった。軽症下痢に伴うけいれんは 3 例中 3 例に有効であった。

【結論】 リドカインはけいれんと来の使用薬として早期に使用してもよい可能性が示唆された。

☆☆5. 小児てんかん性けいれん重積状態の再発予防と家庭での対応

1)

【タイトル】 熱性けいれんの指導ガイドライン

【著者名】 福山幸夫・監修、関亨、大塚親哉、三浦寿男、原美智子

【雑誌名、巻：頁】 小児科臨床 1996; 49: 207-215

【Level】 IV

【目的】 1996 年の時点での熱性けいれんの指導ガイドラインの提案。

【研究デザイン】 Review article

【研究施設】 熱性けいれん懇話会ガイドライン改訂委員会

【対象患者】

【介入】

【主要評価項目とこれに用いた統計学的手法】 なし

【結果】

【結論】 医師は保護者に対し十分な説明のもとに、本ガイドラインを参考にそれぞれの症例にあわせて適切な対応を行うことが推奨された。

2)

【タイトル】 Diazepam 坐剤発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防に関する臨床的検討

【著者名】 白井宏幸, 三浦寿男, 皆川公夫, 水野諭

【雑誌名, 巻: 頁】 日本小児科学会雑誌 1986; 90: 1535-1541

【Level】 III

【目的】 DZP 坐剤の発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果

【研究デザイン】 症例対照研究

【研究施設】 北里大学附属病院小児科精神神経外来

【対象患者】 1984年10月までの間に6カ月以上経過観察され、この間38℃以上の発熱が認められ少なくとも1回はDZP坐剤の間歇投与法が行われた症例。

【介入】 6カ月～3年2カ月(平均1年5カ月)の経過観察期間内での調査。

【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 経過観察期間中の発熱回数, DZP坐剤間歇投与法が施行された回数, 熱性けいれんの再発回数。

【結果】 全対象の38℃以上の総発熱回数は419回, うちDZP坐剤の間歇投与法が施行されたのは92.6%。熱性けいれんの総再発回数は32回であったが, うちDZP坐剤投与後に発作が認められた回数はわずか1回のみであった。

【結論】 DZP坐剤の発熱時間歇投与法は, 投与時期さえ失しなければ, 有効な熱性けいれんの再発予防法であると考えられた。

3)

【タイトル】 Buccal absorption of midazolam: pharmacokinetics and EEG pharmacodynamics

【著者名】 Scott RC, Besag FMC, Boyd SG, Berry D, Neville BGR

【雑誌名, 巻: 頁】 Epilepsia 1998; 39: 290-294

【Level】 IIa

【目的】 ミダゾラムの口腔内投与による血中濃度と脳波変化を明らかにする

【研究デザイン】 健常ボランティアを対象とした二重盲検法による研究

【研究施設】 Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children and Medical Toxicology Unit, London

【対象患者】 23歳～47歳の健常者(男5, 女5)

【介入】 ペパーミント風味のミダゾラム(10mg/2ml)またはプラセボとしてペパーミント風味の水2mlを口腔内に5分間保持しその後はき出す。

【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 投与後5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 300, 600分後のMDL血中濃度, および脳波と心拍をモニターした。

【結果】 ミダゾラムの濃度は投与後20～30分で急速に上昇した。脳波のスペクトロ分析では5～10分以下で8-30Hz帯域波が変化した。この変化はプラセボでは認められず, 血中濃度上昇よりも早期に生じた。明らかな副作用は認めなかった。

【結論】 ミダゾラムの口腔内投与により脳への効果が得られることがわかった。

4)

【タイトル】 Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial

【著者名】 Scott RC, Besag FMC, Boyd SG, Neville BGR

【雑誌名, 巻: 頁】 Lancet 1999; 353: 623-626

【Level】 Ib

【目的】 けいれん発作時のミダゾラム口腔内投与の有効性と安全性をDZP注腸と比較する

【研究デザイン】 無作為化対照研究

【研究施設】 Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, London

【対象患者】 24時間看護スタッフが常駐するresidential centreに在住で研究に同意の得られた重症てんかんを有する学生患者(5～22歳)42名

【介入】 3分以上の発作時に看護スタッフが無作為に選択されたミダゾラム10mg口腔内投与またはDZP10mg注腸を行う。

【主要評価項目とそれに用いた統計学的手法】 看護スタッフ到着から薬剤投与までに要した時間, 投与後発作消失までの時間, さらに薬剤投与後30分間の酸素飽和濃度をモニターし心肺抑制の発生を評価した。統計学的手法としては χ^2 検定, Mann-Whitney U検定を使用。

【結果】14例40発作でミダゾラム口腔内投与、14例39発作でDZP注腸が行われた。ミダゾラム口腔内投与では30発作(75%)で有効、DZP注腸では23発作(59%)で有効と有意差は認められなかった。到着から看護スタッフの薬剤投与までに要した時間は2分(中央値)だった。薬剤投与から発作消失までの時間は2群間で差がなく、2群とも臨床的に問題となる副作用は認めなかった。

【結論】ミダゾラムの口腔内投与はけいれん発作の初期の治療においてDZP注腸と同等の有効性を認めた。病院外での発作においてはミダゾラムの口腔内投与の方が注腸よりも受け入れやすく便利である。

VII. 附：けいれん重積に対する各種抗けいれん剤選択についての一考察

北海道立小児総合保健センター 皆川公夫

1. はじめに

けいれん重積状態は一般的にはけいれんが30分以上持続する(連続型)か、または短い発作でも反復しその間意識の回復がない(群発型)ものと定義されるが、できるだけ早期からの治療が重要視されている。したがって、このような緊急事態に対する第一次治療は非常に重要であり、できるだけ速やかに(速効性)、かつ安全に(安全性)、けいれんを完全抑制すること(強力性)が必要である。さらに、群発型などけいれんの再発が起こりやすい場合も多く、けいれん重積状態から脱した後も短時間以内にけいれんの再発が起こらないように長時間けいれん抑制状態を維持持続すること(持続性)が望まれる。

諸外国においては、第一次治療はlorazepam静注、第二次治療にfosphenytoin静注、治療抵抗性の第三次治療にはphenobarbital静注あるいは静脈麻酔治療としてbarbituratesの持続静注が行われることが多い^{1) - 4)}。LorazepamはDZP同様、速効性と強力性に優れ、さらにDZPより半減期が長く効果が約12~24時間維持されるので持続性も比較的良好であるため、DZPより好んで使用されている。Fosphenytoinは水溶性で血管刺激性が少なく静注速度も速くできるため、PHTより安全性と速効性に優れる。しかし、わが国ではlorazepam静注製剤、fosphenytoin静注製剤、phenobarbital静注製剤は導入されていないため、これらを使用することはできない。ちなみに、phenobarbital静注製剤は現在日本で開発中であり、その後新生児けいれんに対する治験が計画されている。

従来から日本ではけいれん重積状態に対して第一次治療はDZP静注、第二次治療にPHT静注が行われ、これらが無効な場合には第三次治療としてbarbituratesの静注あるいは持続静注が行われてきたが、さらに、最近ではbarbiturates静注の前にけいれんに対する保険適応はないがlidocaineやmidazolamの持続静注が行われることが多くなった⁵⁾。現在第一次治療に選択されているDZPの1回量静注治療は速効性と強力性に優れるが、呼吸抑制など安全性に一部問題があり、急速静注時やphenobarbitalなどbarbituratesが先行投与されている場合にはさらにその危険性が増加する⁶⁾。また、効果持続時間が短いため2~3回反復静注投与する場合もあるが、漸次効果は減弱し⁷⁾、長時間のけいれん抑制効果を維持することができないなど、安全性と持続性に問題がある。第二次治療のPHTについては1回量静注後効果発現まで15~30分と速効性に劣り、血管刺激性が強く静脈から漏れると壊死を生じやすく、また不整脈など心毒性があり、安全性に問題がある。持続性に関しては、効果維持時間が12時間前後と比較的長い、希釈性が悪く持続静注ができないため数日間に及ぶ安定した効果を維持することは難しい。このように、わが国において従来から行われているけいれん重積状態の第一次治療および第二次治療には安全性と効果持続性に問題があり、とくに有効性の判定に30分以上かかる場合があるなど、理想的な治療方式とはなっていないと思われる。Tasker⁸⁾はDZPの反復静注やPHTあるいはphenobarbitalの静注を行うプロトコルでは時間がかかりすぎるとして、midazolamを中心としたプロトコルを提唱している。

Midazolamは1975年に米国で開発され、1982年にスイスで承認、発売されたimidazobenzodiazepine系薬剤で、日本では1988年から発売され、麻酔前投薬、全身麻酔の導入および維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静に対して適応を有する。Midazolamはけいれん重積状態に対する保険適応は承認されていないが、けいれん重積状態治療薬に必要なけいれん抑制作用の速効性、強力性、安全性を兼ね備え、さらに持続性については、半減期は短い持続静注治療により長時間安定した効果を維持持続できるので、薬理的にきわめて優れた薬剤である。欧米では前述のごとく、けいれん重積状態の第一次および第二次治療にlorazepam静注やfosphenytoin静注が行われる。したがって、midazolamはこれらに反応しない治療抵抗性のけいれん重積状態に対して静脈麻酔治療として使用されることが多いが、臨床的にもけいれん重積治療におけるmidazolam静注治療の有効性と安全性が広く認められてきている^{9) - 13)}。著者らは1994年の早期から多数の小児のけいれん重積状態に対してmidazolam静注治療を行い、その有効性および安全性を報告してきた^{14) - 17)}。最近では日本でもmidazolam静注治療が普及し^{18) - 20)}、現在厚生労働省科学研究費補助金に基づく「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：大澤真木子教授)」の中でもmidazolamの有効性に関する多施設共同研究が行われている²⁰⁾。

したがって、現在日本において使用できる静注用抗けいれん薬であるDZP、PHT、barbiturates(pentobarbital, thiopental, thiamylal)、およびけいれんに対する使用は保険適応外となるが、最近主と

して第二次治療として使用されるようになった lidocaine と midazolam について、けいれん抑制作用の速効性、強力性、安全性、持続性を評価し、小児のけいれん重積状態治療における最適の治療方法を検討することを試みた。

2. 薬理学的特性

1) 速効性

Midazolam と DZP は脂溶性のため、脳血管関門を速やかに通過し、きわめて速効性である^{2 1) 2 2)}。ちなみに、lorazepam はこれらより幾分脂溶性が悪いため多少速効性に劣る^{2 2)}。また、lidocaine も容易に脳血管関門を通過するため速効性である^{2 3)}。Barbiturates も速効性であるが^{2) 2 4)}、PHT は静注後効果発現まで 15~30 分かかり²⁾、速効性に劣る。したがって、midazolam, DZP, lidocaine, barbiturates は速効性に優れ、けいれん重積状態の第一次治療に適している。しかし、PHT は群発型けいれん重積状態をはじめ頻発性や群発性けいれんの治療で 15~30 分の猶予が許されるような場合および DZP によるけいれん抑制後 12 時間程度の再発予防目的としての使用は有用であるが、とくに連続型けいれん重積状態の治療には不向きである。

2) 強力性

Midazolam, DZP, PHT, lidocaine, barbiturates とともに強力な抗けいれん作用を有するが、とくに脳波を complete suppression ないしは burst suppression に至らしめる barbiturates の大量療法はきわめて強力で、脳保護作用も併有する。したがって、Reye 症候群やインフルエンザ脳症など脳浮腫を伴う重篤な急性脳症によるけいれん重積状態では脳圧降下など脳保護作用も併せ持つ barbiturates 昏睡療法が有効と思われる⁴⁾。また、特異な脳炎・脳症後てんかんの一群と theophylline 関連けいれん^{2 5)}には他治療が無効で、barbiturates 持続静注治療が導入されることが多い^{2 5) - 2 7)}。Midazolam は強力なけいれん抑制作用を有し、benzodiazepine 受容体への親和性は DZP の約 2 倍で、薬理的には DZP より 3~4 倍強力といわれている^{2 8)}。Midazolam は最初 1 回量を静注後引き続き持続静注を開始し、けいれんが確実に抑制されるまで漸増するが、midazolam は投与量の安全域が広いため増量過程でけいれん重積状態から脱する確率が高い。Barbiturates との効果比較では同等との報告もみられるが^{1 0) 2 9)}、臨床的にこれらの有効性を厳密に比較検討した報告は見あたらない。したがって、けいれん重積状態の原因が明らかになるまではまず midazolam のような安全性の高い薬剤による第一次治療を行い、原因が前述の重篤な急性脳症や特異な脳炎・脳症後てんかんの一群あるいは theophylline 関連けいれんと判明した時点で、早めに集中管理のもとに barbiturates 持続静注治療が導入されるべきであると考えられる。ちなみに、midazolam 大量持続投与による midazolam 昏睡療法の報告^{3 0)}があるが、特異な脳炎・脳症後てんかんの一群の 1 例に対して 1mg/kg/hr の midazolam 大量持続投与を行った筆者らの経験では脳波を burst suppression や complete suppression に至らすことができず、その有効性を確認できなかった。臨床的に DZP と midazolam の持続静注治療効果を比較した報告ではけいれん抑制効果に有意な差は認めないとするもの^{3 1)}もあるが、メタ分析では DZP は midazolam および pentobarbital, thiopental の barbiturates 静注治療より効果が劣ると報告されており^{1 0)}、第一次治療薬としては従来の DZP よりむしろ midazolam の方がふさわしいと考える。なお、胃腸炎に伴うけいれんでは DZP が無効で、lidocaine が有効なことが多く^{2 3)}、原因疾患や病態によって治療薬の有効性に差があると思われる。

3) 安全性

DZP は軽度の呼吸抑制や血圧低下をきたすことがあり、とくに急速静注時や barbiturates 先行投与時には注意を要する⁶⁾。また、DZP 注射液は希釈性が悪く、希釈すると結晶が析出するため、通常原液のまま静注するが、注射液には propylene glycol が添加されており血管刺激性が強く^{2 2)}、浸透圧による腎障害の危険も知られている^{3 2) 3 3)}。また、DZP 注射液には sodium benzoate と benzyl alcohol も添加されており、新生児では benzoate がビリルビンと蛋白結合において競合し遊離ビリルビンが増加して核黄疸の危険が生じる^{3 4)}。また、新生児に大量の benzyl alcohol が摂取されると gasping syndrome や floppy baby syndrome などがおこることも知られており^{3 5) 3 6)}、とくに新生児に対する安全性に問題がある。また、DZP の反復投与あるいは持続投与時には、生物学的活性を有する主要代謝産物の N-desmethyldiazepam の蓄積による影響も出現する^{2 2)}。現在日本で第一次治療に選択されている DZP には安全性においてこれらの問題点がある。これに対して、midazolam は呼吸、循環に対する影響は非常に少なく、安全性が高い。したがって、急性脳症などの基礎疾患や重症心身障害児に伴う呼吸障害など患者自身による影響を別にすれば、midazolam の 1 回量静注および持続静注治療とも人工呼吸管理や昇圧剤は不要であり^{1 7) 2 6) 2 7)}、一般病棟での管理が十分可能である。また、midazolam は酸性で水溶性となるため塩酸水溶液である注射液は水溶性で希釈性が良好である^{2 2)}。さらに、日本の midazolam 注射液には propylene glycol, sodium benzoate, benzyl alcohol と含まれていないため、血管刺激性がなく、新生児にも安全性が高い。また、midazolam の主要代謝産物である 1-hydroxymethyl midazolam には生物学的活性がほとんどなく^{2 1) 2 2)}、その半

減期も短いため、長期持続投与時でも蓄積による影響を受けない。さらに、半減期が短いため投与中止後の回復が速いなど、安全性にはきわめて優れており、midazolam 治療は第一次治療としても非常に適した治療法であると考えられる。一方、midazolam の長期間持続投与に伴う問題としては、依存性²²⁾、耐性²²⁾、clearance の増加²²⁾、排泄相半減期の延長²²⁾ などが生じることがあるが、予めこれらの点に対応できるよう配慮することが必要である。また、midazolam 使用時には種々の薬剤との相互作用^{21) 22)} にも留意が必要である。PHT は循環系への影響があるため心電図モニターが必要であるが、呼吸抑制は少ない。希釈性が悪くかつ血管刺激性が非常に強いため、生食水で希釈し緩徐に静注後生食水でフラッシュするが、血管痛が非常に強く、誤って動脈に注入した場合や血管から漏れると皮膚や血管の壊死をおこしやすいので十分な注意が必要である²⁾。Lidocaine は一般的に呼吸抑制は少ないが、血圧低下や心伝道障害など循環への影響があり、心電図モニターが必要である。また、主として大量投与時ではあるが、けいれんを誘発することが知られている²³⁾。さらに、Lidocaine の主要代謝産物である methylethylglycinexylidide および glycinexylidide は生物学的活性を有するため、持続投与時にはこれらが蓄積し、副作用の増強につながる可能性がある²³⁾。一方、lidocaine 注射液の希釈性は良好で、血管刺激性も少ない。また、覚醒度が保たれ、意識状態の評価に支障を来さないことが多い。Barbiturates^{2) 24)} は呼吸、循環に対する影響が強く、1回量静注時でも呼吸抑制や血圧低下などの緊急事態に対応できる体制で行う必要があり、大量持続静注時にはあらかじめ人工呼吸管理下におき、昇圧剤を投与し、厳密に呼吸、循環、および脳波のモニターを行うため、ICU 管理が必要となる。また、長期持続静注投与中は腸管麻痺や易感染性なども高率に発生するなど安全性には問題点が多い。さらに、長期間持続投与後は減量時に再発しやすく、中止から覚醒まで長時間を要するなどの不利な点も多い。また、希釈性が悪く、結晶が析出しやすいため、乳糖を含まない溶液で希釈して投与するが、血管刺激性が強く、血管炎をおこしやすいので、中心静脈投与が望ましい。このように、barbiturates 治療は安全性には大きな問題があるため、第一次治療には不向きである。

したがって、安全性からは midazolam が最も優れており、次に lidocaine, DZP で、PHT と barbiturates は問題が多いと考える。

4) 持続性

Midazolam は半減期が短いため、1回量静注ではけいれん抑制効果の持続は 3~4 時間と短い^{21) 22)}。しかし、希釈性が良好で持続静注投与が可能のため、1回量静注後引き続き midazolam の持続静注治療を行うことにより長期間安定したけいれん抑制効果を維持できる。Midazolam と同様、lidocaine と barbiturates も 1回量静注投与では効果の持続性は短い、持続静注投与により長時間効果を維持できる。とくに、群発型のけいれん重積状態や脳炎・脳症などでは長時間安定したけいれん抑制効果を維持することが必要であり、持続静注治療が最適である。DZP は希釈性が悪いため、通常は原液の 1回量投与を行うが、けいれん抑制効果の持続は約 20 分と短い。このため、再発に対して 2~3 回反復投与することがあるが、漸次効果が減弱する⁴⁾。したがって、群発型など再発が起こりやすい場合や脳炎・脳症には不向きである。なお、DZP 注射液を大量の溶液で希釈して持続静注投与した報告がみられる³¹⁾が、前述の安全性の面からも DZP の持続静注治療は日本では普及していない。PHT は 1回量静注後のけいれん抑制効果の持続は 8~12 時間²⁾と比較的長い、短時間以内の再発は予防できる。しかし、希釈性が悪く持続静注投与ができないため、さらに長時間効果を維持させるためには血中濃度を測定しながら追加投与量を決め 1回量静注を反復するが、数日間に及ぶ安定した効果を維持することは難しい。したがって、長期間の安定したけいれん抑制効果を維持する必要があるような病態には不向きである。

5) 4特性のまとめ

前述したけいれん抑制作用の速効性、強力性、安全性、持続性の 4項目に関する各治療薬の評価をまとめて以下に示す。

(1) 速効性：DZP, midazolam, lidocaine, barbiturates とともに速効性に優れるが、PHT は劣る。

(2) 強力性：Barbiturates, midazolam, DZP, lidocaine, PHT とともに強力であるが、原因疾患によって有効薬剤に差を認める。

(3) 安全性：Midazolam が最も安全性が高い。DZP, PHT, lidocaine はいくつかの問題点を有し、barbiturates 治療は集中管理を要する。

(4) 持続性：PHT は比較的効果持続時間が長い、DZP は持続が短い。Midazolam, lidocaine, barbiturates はいずれも半減期が短いため、1回量静注では効果持続は短い、持続静注投与を行うことにより長期間安定した効果を維持持続できる。

すなわち、midazolam は持続静注治療法を行うことにより、これら 4特性がすべて満たされ、midazolam 持続静注治療はけいれん重積状態に対する治療法として非常に有望な選択肢となる可能性が示唆された。

3. 小児のけいれん重積状態治療方式の私案

けいれん重積に対する保険適応を有する薬剤という点を重視すれば、従来どおり diazepam 静注が第一次治療に選択される。一方、midazolam はけいれんに対する保険適応はないが、持続静注治療においても一般

病棟での管理が十分可能であり、第二次治療、第三次治療としてだけでなく、むしろ第一次治療として midazolam 持続静注治療を選択する意義は十分ある。さらに、midazolam を第一次治療に用いることにより、多くの場合は第二次治療、第三次治療が不要になることが期待される。実際、著者ら¹⁷⁾と Yoshikawa ら¹⁸⁾は midazolam を第一次治療に選択した場合でも有効率が高かったことを報告したが、さらに midazolam 持続静注治療の導入後、lidocaine と barbiturates の使用頻度が激減したことを経験している。

なお、胃腸炎に伴うけいれんには lidocaine が有効であるように原因疾患や病態によっては lidocaine や PHT が第一選択薬となる場合もありうる。第一次治療の midazolam が無効な場合あるいは lidocaine や PHT が無効な場合には、全身管理のもとに barbiturates 持続静注治療を行う。とくに、原因疾患が Reye 症候群やインフルエンザ脳症などの重篤な急性脳症や特異な脳炎・脳症後てんかんの一群および theophylline 関連けいれんと診断された場合には早めに barbiturates 持続静注治療を導入することが望ましい。

第一次治療：

- (1) DZP 1 回量静注 (Barbiturate 先行投与時、急速静注時は呼吸抑制に注意) あるいは Midazolam 1 回量静注→Midazolam 持続静注
- (2) 原因疾患によっては、lidocaine 1 回量静注→持続静注 (とくに胃腸炎に伴うけいれんに有効) または PHT 1 回量静注→(反復静注)

第二次治療：

Barbiturates 1 回量静注→持続静注 (重篤な急性脳症、特異な脳炎・脳症後てんかんの一群、theophylline 関連けいれんの場合は早めに導入)

4. Midazolam の筋注、注腸、頬粘膜投与、経鼻投与

Midazolam は静注以外の投与経路として、筋注、注腸、経鼻、経頬粘膜投与が利用でき、いずれも速効性かつ強力なけいれん抑制効果を与えることができる。したがって、医療機関においても静脈確保に時間がかかるような場合には応急的には midazolam の筋注^{37) 38)}、経鼻^{39) -42)}、頬粘膜投与^{42) -44)}が有用である。Midazolam 注射液を用いた投与量は筋注 0.15~0.3mg/kg、注腸 0.15~0.3mg/kg、経鼻投与 0.2~0.3mg/kg、頬粘膜投与 0.3mg/kg と報告されているが、実際の臨床使用にあたってはさらに症例の蓄積と詳細な検討を要すると思われる。

5. Midazolam 治療の今後の問題点

Midazolam 治療の今後の問題点として、1 回量静注時と持続静注時の至適投与量や最大投与量などの至適投与設計を行うために、有効血中濃度、薬物動態パラメーターの検索が必要である。また、原因疾患や病態による midazolam の有効性の差についての検討も必要である。さらに、新生児けいれんの治療にも midazolam が使われる場合があるが、その適応および使用基準などについては今後の検討課題である。

6. 結語

諸外国では小児のけいれん重積状態に対する第一次治療および第二次治療として使用されている lorazepam 静注製剤と fosPHT 静注製剤が日本には導入されていないため、今後これらの薬剤が日本にも導入されるよう働きかけることが必要である。また、現在日本で使用できる薬剤としては midazolam 持続静注治療が薬理学的および臨床的にも非常に優れた治療法であり、けいれん重積の第一次治療ならびに第二次治療薬となりうることを示唆され、midazolam がけいれんに対する保険適応となるようさらに臨床研究を進めることも重要であると考えられる。

文献

- 1) Treiman DM. Status epilepticus. In: Wyllie E, ed. The treatment of epilepsy: principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:681-697.
- 2) Alldredge BK. General Principles: Treatment of status epilepticus. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, eds. Antiepileptic drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:160-168.
- 3) Classen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. J Neurol Sci 2003;211:37-41.
- 4) Walker MC, Shorvon SD. Emergency treatment of seizures and status epilepticus. In: Shorvon SD, Perucca E, Fish DR, Dodson WE, eds. The treatment of epilepsy. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science Ltd. 2004:227-243.
- 5) 須貝研司. 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：けいれん重積症治療ガイドライン案と作成における課題に関する研究. 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;91-93.
- 6) Prensky AL, Raff MC, Moore MJ, Schwab RS. Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizure activity. N Engl J Med 1967;276:779-784.
- 7) Walker MC, Sander JW. Benzodiazepines in status epilepticus. In: Trimble MR, Hindmarch I, eds.

- Benzodiazepines. Petersfield and Philadelphia: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 2000:73-85.
- 8) Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. *Arch Dis Child* 1998;79:78-83.
 - 9) Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993;21:991-994.
 - 10) Holmes GL, Riviere JJ. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1999;20:259-264.
 - 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) 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.
 - 13) Koul R, Chacko A, Javed H, Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol* 2002;17:908-910.
 - 14) 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* 1995;27:498-500.
 - 15) 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* 1997;10:40-43.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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, ら. 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: 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問題. 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.
 - 21) Versed Product Information. Nutley, New Jersey: Roche Laboratories, 1997.
 - 22) Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:37-47.
 - 23) 相原正男, 山本 仁. 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: リドカイン(lidocaine)のけいれん重積治療に関する研究. 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;63-72.
 - 24) 須貝研司. 特集 けいれん・意識障害ハンドブック; けいれんの診療: 静注用バルビタール剤の使用法と注意点. *小児内科* 2003;35:184-186.
 - 25) 吉川秀人. 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: Theophylline 関連痙攣に対する初期治療法. 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;39-44.
 - 26) 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.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) Classen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systemic review. *Epilepsia* 2002;43:146-153.
 - 30) Igartua J, Silver P, Maytal J, Mayer S. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1999;27:1982-1985.
 - 31) 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.
 - 32) Yaucher NE, Fish JT, Smith HW, Wells JA. Propylene glycol-associated renal toxicity from lorazepam infusion. *Pharmacotherapy* 2003;23:1094-1099

- 33) Hayman M, Seidl EC, Ali M, Malik K. Acute tubular necrosis associated with propylene glycol from concomitant administration of intravenous lorazepam and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pharmacotherapy* 2003;23:1190-1194.
- 34) Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2001:178-214.
- 35) Gershank J, Boecler B, Ensley H, McCloskey S, George W. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med* 1982;307:1384-1388.
- 36) Brown WJK, Buist NR, Gipson HT, Huston RK, Kennaway NG. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit (letter). *Lancet* 1982;1:1250.
- 37) Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager 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.
- 38) Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emerg Med* 1999;17:323-328.
- 39) Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children. *BMJ* 2000;321(7253):83-86.
- 40) Kutlu NO, Yakinci C, Dogrul M, Durmaz Y. Intranasal midazolam for prolonged convulsive seizures. *Brain Dev* 2000;22:359-361.
- 41) Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002;17:123-126.
- 42) Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child* 2004;89:50-51.
- 43) Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9153):623-626.
- 44) Kutlu NO, Dogrul M, Yakinci C, Soylu H. Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. *Brain Dev* 2003;25:275-278.

16年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

	著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	相原正男	脳梗塞		今日の小児科治療指針第14版	医学書院	東京	2005	in press
2	山野恒一	Lesch-Nyhan syndrome.	玉置邦彦	最新皮膚科学大系 特別巻 2. 皮膚科症候群	中山書店	東京	2004	201-202
3	山野恒一	熱性けいれん	水島 裕, 黒川 清	今日の治療と看護 第2版	南江堂	東京	2004	1397-99
4	須貝研司	てんかん	水島 裕, 黒川 清	今日の治療と看護 第2版	南江堂	東京	2004	1399-404
5	須貝研司	てんかんと日常生活、学校生活等における注意		こんなときどうする? 救急処置part 2. (子どもと健康増刊号)	南江労働教育センター	東京	2004	30-46
6	泉 達郎	微細脳機能障害症候群	水島 裕, 黒川 清	今日の治療と看護 第2版	南江堂	東京	2004	1416-18

【雑誌】

	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
1	林 北見, 大澤真木子	ミダゾラム、リドカインの臨床試験	小児外科	36(7)	917-922	2004
2	林 北見, 大澤真木子	ミダゾラムの効果と問題点	先端医療シリーズ34 小児科の新しい流れ			2005 in press
3	石井のぞみ, 近田照己, 河原三紀, 山岡光子, 鈴木暁子, 大澤真木子	2002~2003年シリーズにおけるリン酸オセルタミピルの小児に対する使用経験	小児科臨床	57(3)	353-360	2004
4	塩田睦記, 穴倉啓子, 吉井啓介, 児玉美帆, 松尾真理, 佐々木香織, 田良島美佳子, 舟塚 真, 鈴木暁子, 小国弘量, 大澤真木子, 原 正道	Infantile neuroaxonal dystrophyの早期診断に関する検討	末梢神経	15(1)	71-77	2004
5	近田照己, 舟塚 真, 斎藤加代子, 大澤真木子	小児の意識障害のみかた -Reye症候群の剖検例より学ぶこと-	東京小児科医学会報	23(1)	31-35	2004
6	Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso M, Shi J, Osawa M, et al	Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy	Nature Genet	38(8)	842-849	2004
7	伊藤康, 小国弘量, 土屋喬義, 土屋恭子, 大澤真木子	Carbamazepineによる爪甲脱落症の1例	てんかん研究	23	14-17	2005
8	相原正男	リドカインの効果と問題点	先端医療シリーズ34 小児科の新しい流れ			2005 in press

9	山城 大、相原正男、小野智佳子、他.	併存傷害のある注意欠陥／多動性障害児における交感神経皮膚反応の検討	脳と発達	36	49-54	2004
10	山城 大、相原正男、小野智佳子、他.	視覚的情動刺激による交感神経皮膚反応の発達の变化	脳と発達	36	372-377	2004
11	相原正男	高次脳機能傷害としての発達傷害	発達傷害医学の進歩	16	1-9	2004
12	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
13	相原正男、後藤裕介、畠山和男、他.	ワーキングメモリと学習障害	臨床脳波	46	268-272	2004
14	相原正男	注意欠陥・多動性障害	小児科臨床	57	1517-23	2004
15	金村英秋、相原正男	鎮静薬—臨床検査における適正使用	小児内科	36	819-821	2004
16	Shimoyama H, Aihara M, Aoyagi K, et al	Context-dependent reasoning in a cognitive bias task	Brain Dev	26	37-42	2004
17	Kanemura H, Aihara M, Okubo T, Nakazawa S	Sequential 3-D MRI frontal volume changes in subacute sclerosing panencephalitis	Brain Dev	27	148-151	2005
18	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
19	Ishii K, Sugita K, Kobayashi H, Kamida T, Fujiki M, Izumi T, Mori T	Intracranial ectopic recurrence of craniopharyngioma after Ommaya reservoir implantation	Pediatr Neurosurg	40	230-233	2004
20	末延聡一、前田知己、是松誠悟、泉達郎、他	地方大学附属病院における小児救急医療体制の問題点	日本小児科学会雑誌	108	1001-5	2004
21	金子堅一郎	感染症—最近の話題—髄膜炎	小児科	45	620-624	2004
22	金子堅一郎	小児期の溶連菌感染と精神神経障害	日本医事新報	No. 4198	89	2004
23	井上成彰、金子堅一郎	神経系の炎症の病態生理—細菌感染症	小児内科	36	1013-18	2004
24	須貝研司	抗てんかん薬	小児科診療	67	411-419	2004
25	須貝研司	抗てんかん薬	小児科臨床	57	813-822	2004
26	須貝研司	けいれん重積	クリニカ	31	15-20	2004

27	Sugai K	Clobazam as a new antiepileptic drug and clorazepate dipotassium as an alternative antiepileptic drug in Japan	Epilepsia	45 (Suppl)	20-25	2004
28	須貝研司	乳児のけいれん発作	小児科診療	38	439-449	2005
29	Kosaki K, Tamura K, Sato R, Samejima H, Tanigawara Y, Takahashi T	A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethyclobazam	Brain Dev	26	530-534	2004
30	武岡正方、高橋孝雄	けいれん時の脳代謝 特集：けいれん、意識障害ハンドブックけいれんの診療	小児内科	35(2)	130-132	2004
31	Ishitobi M, Haginoya K, Kitamura T, Munakata M, Yokoyama H, Iinuma K.	Acute dysautonomia: complete recovery after two courses of IVIg	Brain Dev	26	542-4	2004
32	Iinuma K, Haginoya K	Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long-term treatment: a postmarketing, multi-institutional survey.	Seizure	13(s1)	34-39	2004
33	Munakata M, Haginoya K, Ishitobi M, Sakamoto O, Sato I, Kitamura T, Hirose M, Yokoyama H, Iinuma I.	Dynamic cortical activity during spasms in three patients with West syndrome; A multichannel near-infrared spectroscopic topography study	Epilepsia	45	1248-57	2004
34	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。	Piracetamにより動作性ミオクローヌスが改善したDRPLAの女児	脳と発達	36	75-79	2004
35	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	35	544-547	2004
36	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	36	451-454	2004
37	松倉 誠、大谷宜伸	鎮静催眠薬、神経疾患薬 小児の臨床薬理学	小児科診療	67巻増刊号	402-409	2004
38	三浦寿男	熱性けいれんの治療・管理	小児科臨床	57	31-37	2004
39	岩崎俊之、三浦寿男、砂押涉、武井研二、小舘慎哉	けいれん重積に対するmidazolamの血中濃度測定に関する検討(予報)ー測定法を中心にー	TDM研究	21(2)	191-192	2004

40	三浦寿男, 飯沼一宇, 佐々木 望, 大澤真木子, 岩本弘子, 平田善章, 山野恒一, 川脇 寿, 岡 一, 満留昭久, 松石豊次郎, 福山幸夫	てんかん患者を対象とした新規バルブプロ酸ナトリウム徐放剤の多施設共同臨床試験成績	小児科臨床	57	1729-38	2004
41	Miura H.	Zonisamide monotherapy with once-daily dosing in children with cryptogenic localization-related epilepsies : clinical effects and pharmacokinetic studies	Seizure	13S	S17-S23	2004
42	三浦寿男	抗てんかん薬の発達薬理	臨床薬理	35	275-279	2004
43	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	36	800-804	2004
44	皆川公夫	小児のけいれん重積状態治療におけるmidazolamの有用性	てんかん研究	23	2-13	2004
45	Okano Y, Hase Y, Kawajiri M, Nishi Y, Inui K, Sakai N, Tanaka Y, Takatori K, Kajiwara M, Yamano T	In vivo studies of phenylalanine hydroxylase by phenylalanine breath test: diagnosis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency.	Pediatr Res	56(5)	714-9	2004
46	Ishida H, Ayata M, Shingai M, Matsunaga I, Seto Y, Katayama Y, Iritani N, Seya T, Yanagi Y, Matsuoka O, Yamano T, Ogura H.	Infection of different cell lines of neural origin with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus.	Microbiol. Immunol	48(4)	277-287	2004
47	山内秀雄	新生児痙攣重積の治療	先端医療シリーズ34 小児科の新しい流れ	34		2005 in press
48	Yamanouchi H.	Activated Remodeling and N-Methyl-D-Aspartate Receptors in Cortical Dysplasia.	J Child Neurol			2005 in press
49	Yamamoto H, Yamano T, Nijima S, Kohyama J, Yamanouchi H	Spontaneous improvement of intractable epileptic seizures following acute viral infections	Brain Dev			2004 in press
50	山本 仁, 依田 卓, 村上浩史, 神山紀子, 小林憲昭, 宮本雄策, 福田美穂	未熟児、新生児のけいれん重積治療におけるリドカインの使用経験	てんかん研究	22	96-100	2004
51	山本 仁, 今井克美, 神山紀子, 他	てんかんを合併した原発性小頭症の3例	てんかん研究	22	201-205	2004
52	宮本雄策, 山本 仁, 福田美穂, 他.	小児難治てんかんに対する新プロトコールリポステロイド療法.	日本小児科学会雑誌	108	993-996	2004

53	Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, et al	A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia	Pediatr Neurol	30	216-218	2004
54	Miyamoto Y, Yamamoto H, Murakami H, et al.	Studies on CSF ionized Ca and Mg concentrations in convulsive children.	Pediat Int	46	394-397	2004
55	Yamamoto H, Yamano T, Niijima S, et al	Spontaneous improvement of intractable epileptic seizures following acute viral infections.	Brain Dev	26	394-397	2004
56	Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T.	Hypouricemia in severely disabled children II : influence of elemental nutrition on serum uric acid levels.	Brain Dev	26	43-46	2004
57	Yoshikawa H, Abe T	Febrile convulsion in the acute phase of Kawasaki disease.	Pediat Int	46	31-32	2004
58	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	63	1854-8	2004
59	Yoshikawa H.	The difficulties of diagnosing VPA-induced pancreatitis in children with severe motor and intellectual disabilities	Eur J Pediatr Neurol	8	109-110	2004
60	Yoshikawa. H	Astrocytoma in bilateral striopallidodentate calcinosis.	Pediatric Neurology	30	301	2004
61	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	57	2223-8	2004
62	吉川秀人、山崎佐和子	小児けいれん置積症に対するミダゾラム静注療法の検討。	てんかん研究	22	180-185	2004
63	吉川秀人。	テオフィリン関連けいれんの治療法。	小児科	45	1295-8	2004
64	吉川秀人。	インフルエンザ脳症	小児内科	36	1113-6	2004

Lesch-Nyhan syndrome

Lesch-Nyhan 症候群

MIM 300322

皮膚症状 びらん，爪変化，舌変化
 全身症状 精神遅滞，不随意運動，自損行為，自咬症
 病因 先天性代謝異常症

○定義

1964年にLeschとNyhanが，小児期に精神遅滞，舞蹈様アテトーゼ，自損行為，高尿酸血症を呈する遺伝性疾患を報告した¹⁾。これがLesch-Nyhan症候群である。欠損酵素はヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase ; HGPRT) で，本酵素はプリン代謝でプリンの回収路においてヒポキサンチンとグアニンの回収および再利用に働く。本酵素欠損では，プリン *de novo* 合成系が亢進し，尿酸合成が増加する。

○病因，疫学

本症候群は伴性劣性遺伝を呈し，HGPRT 遺伝子は染色体 Xq26.1 に座位する。遺伝子異常は，点突然変異，挿入，欠失など家系ごとに異なり，多彩である²⁾。本症候群の正確な頻度は不明である。

◎臨床症状

生後3~6か月ころまでに筋緊張低下，哺乳異常，1歳ころには舞蹈病様あるいはアテトーゼなどの不随意運動が現れ，漸次，痙性四肢麻痺を呈してくる。また，本症候群に特徴的な口唇，舌，手指などを激しく咬む自損行為は1~2歳ころから認められる。末期には口唇は薄く，ときに部分的に欠落し，舌も短く，歯肉も破れ歯牙が見えることもある(図1a)。また，手指の爪や爪と皮膚の接合部を咬み，びらん，抜爪から指の切断に至ることもある(図1b)。

年齢が進むと高尿酸血症による尿路結

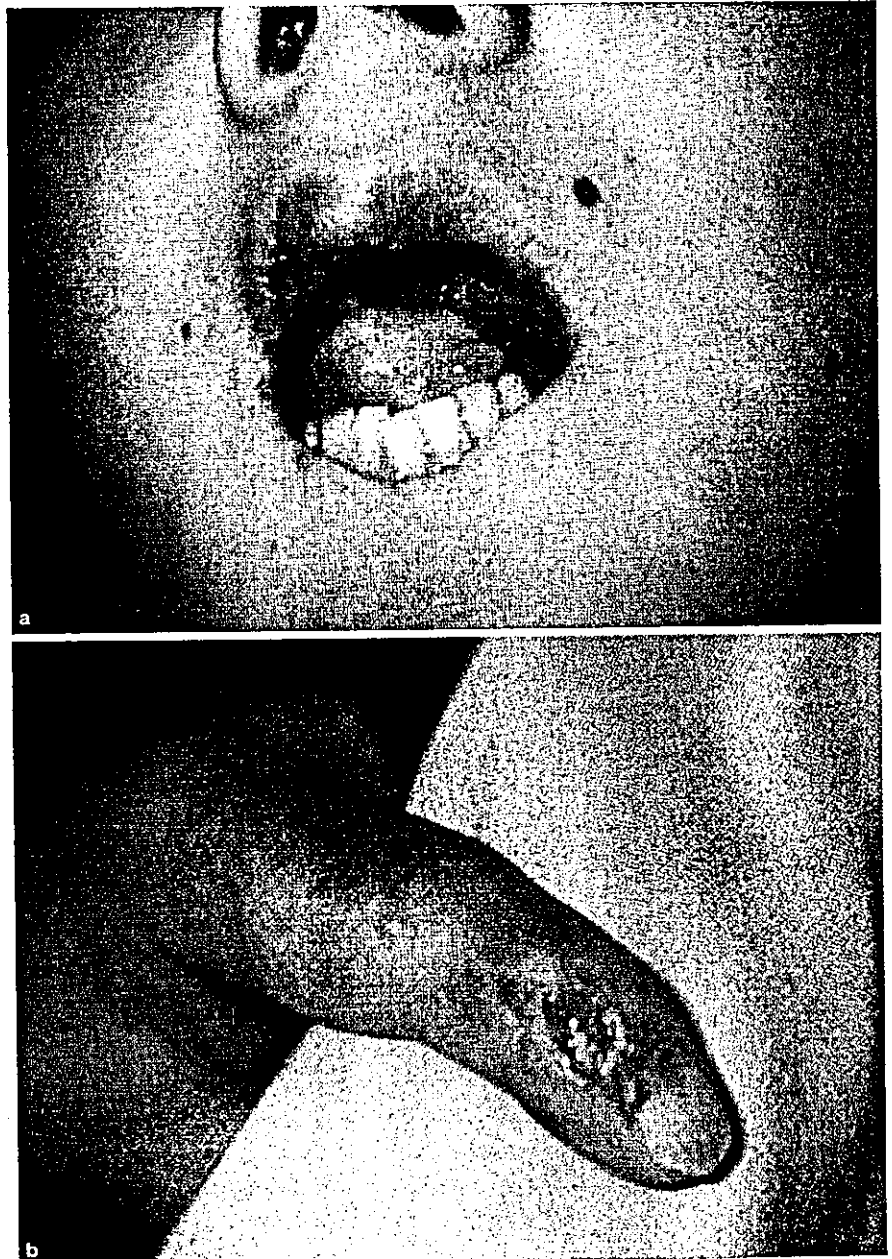


図1 Lesch-Nyhan 症候群 (14歳，男児)

a: 自損行為により薄くなった下口唇。

b: 自咬により傷ついた第2指。

Lesch-Nyhan syndrome

石が生じ、尿路感染を繰り返し、腎障害を合併するようになる。

◎検査

大脳基底核を含めた神経病理学的検討や神経画像の解析でも、本症候群に特徴的な異常は指摘されていない³⁾。血清尿酸高値を示す。

◎診断

不随意運動や自損行為が現れるまでは、精神運動発達遅滞や脳性麻痺と診断されている場合が多い。幼児期早期に進行性不随意運動を呈する疾患として、Leigh脳症、セロイド-リポフスチノーシス (ceroid-lipofuscinosis)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubropallidoluysian atrophy; DRPLA) などがある。自損行為がみられれば本症候群を疑うが、原因不明の精神運動発達遅滞児や脳性麻痺児では高尿酸血症の有無をチェックする必要がある。

確定診断はHGPRT活性の欠損を赤血球やリンパ球、線維芽細胞で証明する。遺伝子診断は家系ごとに異常が異なるために簡単ではない。

◎治療

高尿酸血症にキサンチン酸化阻害薬 (アロプリノール) は有効であるが、神経症状は改善されない。中枢神経症状の発症病態は不明な点が多いが、神経伝達物質の機能的異常が推測され、これらの関連薬剤による治療が試みられているが効果は一定ではない。今後、モデルマウスを用いた研究により中枢神経障害の発生機序とその治療の解明が期待される⁴⁾。

◎予後

療育・医療の進歩により成人まで生存が可能となった。腎障害の合併が生命予後を左右する。また、神経症状の進行により肺炎や誤嚥、窒息などで死亡することもある。

(山野恒一)

文献

- 1) Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964; 36: 561-70.
- 2) Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC, et al. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res* 2000; 463: 309-26.
- 3) Saito Y, Takashima S. Neurotransmitter changes in the pathophysiology of Lesch-Nyhan syndrome. *Brain Dev* 2000; 22 (Suppl 1): 122-31.
- 4) Kasim S, Jinnah HA. Pharmacologic thresholds for self-injurious behavior in a genetic mouse model of Lesch-Nyhan disease. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 583-92.

○ 熱性けいれん febrile convulsion

① 概念と発症機序

熱性けいれんは通常 38℃ 以上の発熱に伴って乳幼児に生ずる発作性疾患(けいれん, 非けいれん性発作を含む)で, 中枢神経感染症, 代謝異常, その他の明らかな発作の原因疾患(異常)のないものと定義されている。

発症機序は不明である。熱性けいれんは患者の家族に高率に発症していることから, 熱性けいれんの発症に遺伝的要因が大きな役割を演じていることがうかがえる。

② 臨床症状と治療

熱性けいれんは, 小児のけいれんのうちもっとも多いもので, わが国における有病率は 7~8% である。大多数の熱性けいれんは, 全般性強直間代性けいれん, 強直性けいれん, あるいは間代けいれんで, 発作の持続時間は 5 分以内, 発作後多くは 1~2 時間眠ったあと, 比較的早く意識の回復がみられ, 通常の生活に戻る。

熱性けいれんは体温上昇時に起こりやすく, 発熱後 30 分から数時間でけいれんを起こす症例が大半を占めている。しかし, 微熱でけいれんを起こしたあとに高熱となったものや, 無熱でけいれんを起こしたあとに発熱する症例も少なからず存在する。一般的にはけいれん後 1~2 時間以内に発熱した症例も熱性けいれんとして扱われている。

好発年齢は生後 6 ヶ月から 3 歳で, 大半は 5~6 歳になると発熱してもけいれんを起こさなくなり, 予後は良好である。かつて, 「熱性けいれん経験児は幼児期後半から学童期になって認知・行動障害, 学習障害をきたす比率が高い」と報告されていたが, その後これを肯定する報告はほとんどみられず, 現在では否定的な見解が多い。

症例の約 50% 以上は熱性けいれんを生涯 1 回しか起こさない。しかし, 熱性けいれんの再

発に関する要注意因子のある場合, すなわち 1 歳未満の発症や, 両親のいずれかが熱性けいれんの既往のある場合は再発率は約 50% となる。

熱性けいれんのうち, ごく少数ではあるがてんかんに移行することがある。神経学的異常あるいは発達遅滞のある児の熱性けいれん, 部分発作や, 持続時間が 20 分以上の熱性けいれん, 24 時間以内に繰り返す熱性けいれん, 両親・同胞にてんかんの家族歴のある熱性けいれんを, てんかんの要注意因子のある熱性けいれんと呼んでいる。7 歳までにてんかんを発症する確率は, てんかん要注意因子がない場合 1%, 1 因子のみ陽性の場合 2%, 2~3 因子が陽性の場合 10% と報告されている。熱性けいれんにおける脳波検査がてんかんを予知できるかどうかについては議論の多いところであるが, てんかんの要注意因子のある熱性けいれんでは脳波検査を行うべきである。

熱性けいれんとてんかんのある家系がごくまれにある。1997 年, Scheffer と Berkovic は熱性けいれんと無熱性けいれんを合併した患者や, 6 歳以降も熱性けいれんを引き起こした患者が多数存在する家系を報告し, 「熱性けいれんプラスをもつ全般てんかん」(generalized epilepsy with febrile seizure plus: GEFS+) という疾患概念を提唱した。GEFS+ では 2 つの遺伝子座が報告され, 遺伝子病であることが判明している。GEFS+ は熱性けいれんの類縁疾患と考えられているが, 発症機序が熱性けいれんや他のてんかんと共通であるかどうかはまだ明らかでない。

発熱時に熱性けいれんと鑑別が必要なものとして, 高熱せん妄と悪寒がある。前者は高熱時に生じる意識障害で, 恐怖や不安, 失見当識, 幻覚などを伴う状態であり, 後者は急激な体温上昇時にみられる四肢や口唇, あるいは全身の細かいふるえである。両者とも症状の始まりと

終わりが不明確であり、呼吸抑制を伴わないことから鑑別は容易である。

熱性けいれんのさいの発熱の大多数は、ウイルス性上気道炎である。しかし、中枢神経感染症(脳炎・髄膜炎)や急性脳症の一症状として発熱とけいれん発作がみられることがあり、治療上その鑑別が重要となる。1歳未満の初回発作、発熱に気づいてから24時間以上経過して起こった発作、非定型発作に対して細心の注意を払い、発作前後の遷延性意識障害、髄膜刺激症状(頭痛、嘔吐、項部硬直)の有無に留意し、疑いがあれば腰椎穿刺を積極的に施行すべきである。ただし、腰椎穿刺にさいしては頭蓋内占拠病変への注意を忘れてはならない。

治療

熱性けいれんの治療は発作持続時の治療と再発予防からなっている。

◆発作時の治療◆

熱性けいれんの持続時間はおおむね5分以内である。医療機関に受診したとき、けいれんが持続している場合はホリゾン(ジアゼパム)を0.3mg/kg(または1mg×年齢+1mg)を2～3分かけて、呼吸状態に十分注意しながら徐々に静注する。多くは、静注の途中でけいれんは静止する(即効例)。抑制不十分の場合は、呼吸・脈拍に留意しながら同量を追加する(最大10mg/回)。ホリゾンで効果が不十分なけいれん重積状態に対しては、作用時間の長いアレピアチン(フェニトイン)を15～20mg/kgを20～30分かけて点滴静注を行う。不整脈、血圧低下に十分注意する。なお、けいれん重積のさいは、静脈ルートを確保し、心肺蘇生の準備下に行い、全身状態の管理と頭蓋内圧亢進に留意する。

◆再発予防の治療◆

抗けいれん薬の積極的投与による再発予防の有効性はかなり高いが、必ずしも100%確実ではなく、副作用などの短所もある。再発予防に対して熱性けいれんの指導ガイドラインにより下記の方法が推奨されている。

1) 過去の熱性けいれんが2回以下で、かつ先に述べたてんかんおよび熱性けいれんの要注

意因子がすべてない場合は、発熱性基礎疾患に対する治療だけで、熱性けいれん再発に関しては無処置のまま観察することが望ましい。

2) 15～20分以上遷延する発作が、過去に1回でもあった場合や、てんかんおよび熱性けいれんの要注意因子のうち2項目以上あり、過去に発作を2回以上経験している場合、あるいは短期間に発作が頻発する場合(例:半日で2回、半年で3回以上、1年で4回以上)は発熱時すみやかにジアゼパム投与(ダイアップ坐剤)を行うことが望ましい。ダイアップ坐剤の使用法は患者ごとに用量を決め(0.4～0.5mg/kg/回)、保護者に渡しておく。保護者は37.5℃をこす発熱時にすみやかに投与する。8時間経過後もなお発熱が持続するときは、同量を追加投与し終了とする。

3) 低熱性(37℃台)発作を2回またはそれ以上起こした場合や15～20分以上の遷延性熱性けいれんの既往があり、かつ発作発現前の発熱に気づかず、ジアゼパム投与のタイミングを失する可能性がある場合、あるいは15～20分以上の遷延性熱性けいれんの既往があり、発熱時ジアゼパム応急投与にかかわらず、同じ遷延性熱性けいれんを起こした既往のある場合は、抗けいれん薬連日持続内服療法が望ましい。抗けいれん薬は通常はフェノバルビタール3～5mg/日、分1～2、またはバルプロ酸20～30mg/kg/日、分2で、最初の2週間は上記の半量として、3週目から上記量として投薬する。再発予防目的には、1～2年間を目標とする。

◆解熱薬の使い方◆

解熱薬は高熱による患児の苦痛を和らげるが、熱性けいれんの再発予防効果は認められていない。ダイアップ坐剤に解熱坐剤を併用するときは、ジアゼパムの初期の吸収が阻害される可能性があるため、少なくとも30分以上間隔をあけることが望ましい。

③ 看護の指針

1) 熱性けいれんは予後良好な疾患であるので、不必要な不安を取り去るために、以下の点

について両親に説明・指導する。すなわち、熱性けいれんの有病率、年齢特異性、再発率、同胞出現率、てんかんとの違い、発達予後などについて説明する。また、発熱および発作を起こした場合の対応、薬物に過剰な期待をしないこと、および副作用についても説明する。予防注射についても説明する。説明・指導は口頭とともに文章(リーフレット)を用意するのよい。

2) 家庭での発作時の対応について、以下のように指導する。まず発作の始まった時間を確認し、あわてないで衣服を緩くする。頭部をやや低くし、仰臥位にして顔を横に向け、吐物や分泌物が口のまわり、鼻孔にたまっていたらガーゼで拭きとり、誤飲を防止する。歯をくいしばっているときでも、口の中に物を入れない。舌を噛まないように、介護者の手指を入れることは危険である。また、体温を測定し、発作の長さ(持続時間)と性状(左右差、眼球偏位など)を観察記録し、発作が止まるまで必ずそばにいろよう指導する。

3) 発作が10分以上続く場合や、短い間隔で繰り返し発作が起こり、このかん意識障害が続くとき、あるいは身体の一部の発作、または全身性であるが部分優位性の発作(部分発作を指す)の場合、初回発作でとくに1歳未満の場合、あるいは発熱と発作に加え遷延性意識障害や麻痺など他の神経症状を伴うときは、ただちに医療機関に受診するように指導する。

4) 予防注射は原則的にはすべて行って差し支えない。ただし、かかりつけ医による個別接種で、両親・保護者に対して個々の予防接種の必要性、副作用、有用度について十分な説明と同意に加え、発熱けいれんのさいの指導が必要である。とくに、麻疹の予防接種では副反応がもっとも出現しやすい時期(接種後第5日から12日)に発熱を認めたらただちにダイアブソル坐剤の予防的使用、あるいはフェノバルビタールを接種10日前から接種後12日間予防投与方法も推奨されている。(山野 恒一)

てんかん epilepsy

□ 概念

てんかんとは、脳の神経細胞の突発的な異常興奮によって起こる発作性・反復性の、運動・意識・知覚・行動・自律神経系の異常であり、脳の病変によって起こる慢性反復性のけいれんである。

けいれんは突発的に起こる運動・感覚・意識・行動・自律神経系(呼吸、心拍など)の異常であるが、脳に原因があつてけいれんが起こるてんかんだけでなく、脳に病変がない場合でも発熱、心理的ストレス、低血糖、酸素欠乏などの特殊な状況下で起こる。身体をがくがくさせることだけがけいれんではなく、ポーとして動作停止、奇妙な物が見える、聞こえる、何かを感じる、恐怖、急に走り出す、頭痛、腹痛などもけいれんである。

臨床上是、けいれんと、発作時または発作間

欠期に脳波でてんかん性突発波がある場合にてんかんというが、てんかん性突発波は発作間欠期には必ずしも検出されないので、発作間欠期にてんかん性突発波がなくても症状からてんかんとする場合もある。一方、脳波でてんかん性突発波があつても、けいれんがない場合はてんかんとはいわない。

てんかんは発症年齢、発作症状、脳波所見から、てんかんおよびてんかん症候群に分類される(表1)。てんかんとひとまとめにするのではなく、薬剤選択などの治療と発作予後(止まりやすさ、再発しやすさ)・知能予後の推定には、正確なてんかん分類と発作型分類が重要である。

頻度は全人口の0.8～1.0%であり、わが国では100万人以上とされる。どの年齢でも起こるが、発生率は乳児期がもっとも高く、年齢

終わりが不明確であり、呼吸抑制を伴わないことから鑑別は容易である。

熱性けいれんのさいの発熱の大多数は、ウイルス性上気道炎である。しかし、中枢神経感染症(脳炎・髄膜炎)や急性脳症の一症状として発熱とけいれん発作がみられることがあり、治療上その鑑別が重要となる。1歳未満の初回発作、発熱に気づいてから24時間以上経過して起こった発作、非定型発作に対して細心の注意を払い、発作前後の遷延性意識障害、髄膜刺激症状(頭痛、嘔吐、項部硬直)の有無に留意し、疑いがあれば腰椎穿刺を積極的に施行すべきである。ただし、腰椎穿刺にさいしては頭蓋内占拠病変への注意を忘れてはならない。

治療

熱性けいれんの治療は発作持続時の治療と再発予防からなっている。

◆発作時の治療◆

熱性けいれんの持続時間はおおむね5分以内である。医療機関に受診したとき、けいれんが持続している場合はホリゾン(ジアゼパム)を0.3mg/kg(または1mg×年齢+1mg)を2～3分かけて、呼吸状態に十分注意しながら徐々に静注する。多くは、静注の途中でけいれんは静止する(即効例)。抑制不十分の場合は、呼吸・脈拍に留意しながら同量を追加する(最大10mg/回)。ホリゾンで効果が不十分なけいれん重積状態に対しては、作用時間の長いアレピアチン(フェニトイン)を15～20mg/kgを20～30分かけて点滴静注を行う。不整脈、血圧低下に十分注意する。なお、けいれん重積のさいは、静脈ルートを確保し、心肺蘇生の準備下に行い、全身状態の管理と頭蓋内圧亢進に留意する。

◆再発予防の治療◆

抗けいれん薬の積極的投与による再発予防の有効性はかなり高いが、必ずしも100%確実ではなく、副作用などの短所もある。再発予防に対して熱性けいれんの指導ガイドラインにより下記の方法が推奨されている。

1) 過去の熱性けいれんが2回以下で、かつ先に述べたてんかんおよび熱性けいれんの要注

意因子がすべてない場合は、発熱性基礎疾患に対する治療だけで、熱性けいれん再発に関しては無処置のまま観察することが望ましい。

2) 15～20分以上遷延する発作が、過去に1回でもあった場合や、てんかんおよび熱性けいれんの要注因子のうち2項目以上あり、過去に発作を2回以上経験している場合、あるいは短期間に発作が頻発する場合(例:半年で2回、半年で3回以上、1年で4回以上)は発熱時すみやかにジアゼパム投与(ダイアップ坐剤)を行うことが望ましい。ダイアップ坐剤の使用法は患者ごとに用量を決め(0.4～0.5mg/kg/回)、保護者に渡しておく。保護者は37.5℃をこす発熱時にすみやかに投与する。2時間経過後もなお発熱が持続するときは、同量を追加投与し終了とする。

3) 低熱性(37℃台)発作を2回またはそれ以上起こした場合や15～20分以上の遷延性熱性けいれんの既往があり、かつ発作発現前の発熱に気づかず、ジアゼパム投与のタイミングを失する可能性がある場合、あるいは15～20分以上の遷延性熱性けいれんの既往があり、発熱時ジアゼパム応急投与にかかわらず、同じ遷延性熱性けいれんを起こした既往のある場合は、抗けいれん薬連日持続内服療法が望ましい。抗けいれん薬は通常はフェノバルビタール3～5mg/日、分1～2、またはバルプロ酸20～30mg/kg/日、分2で、最初の2週間は上記の半量として、3週目から上記量として投与する。再発予防目的には、1～2年間を目標とする。

◆解熱薬の使い方◆

解熱薬は高熱による患児の苦痛を和らげるが、熱性けいれんの再発予防効果は認められていない。ダイアップ坐剤に解熱坐剤を併用するときは、ジアゼパムの初期の吸収が阻害される可能性があるため、少なくとも30分以上間隔をあけることが望ましい。

3 看護の指針

1) 熱性けいれんは予後良好な疾患であるので、不必要な不安を取り去るために、以下の

ついて両親に説明・指導する。すなわち、熱けいれんの有病率、年齢特異性、再発率、同出現率、てんかんとの違い、発達予後などについて説明する。また、発熱および発作を起こした場合の対応、薬物に過剰な期待をしないことおよび副作用についても説明する。予防注射についても説明する。説明・指導は口頭とともに文章(リーフレット)を用意するのもよい。

1) 家庭での発作時の対応について、以下のよう¹⁾に指導する。まず発作の始まった時間を確認し、あわてないで衣服を緩くする。頭部をやや低くし、仰臥位にして顔を横に向け、吐物や分泌物が口のまわり、鼻孔にたまっていたらガゼで拭きとり、誤飲を防止する。歯をくいし²⁾っているときでも、口の中に物を入れない。噛まないように、介護者の手指を入れること危険である。また、体温を測定し、発作の持続時間と性状(左右差、眼球偏位など)を記録し、発作が止まるまで必ずそばにいて指導する。

3) 発作が10分以上続く場合や、短い間隔で繰り返し発作が起こり、このかん意識障害が続くとき、あるいは身体の一部の発作、または全身性であるが部分優位性の発作(部分発作を指す)の場合、初回発作でとくに1歳未満の場合、あるいは発熱と発作に加え遷延性意識障害や麻痺など他の神経症状を伴うときは、ただちに医療機関に受診するように指導する。

4) 予防注射は原則的にはすべて行って差し支えない。ただし、かかりつけ医による個別接種で、両親・保護者に対して個々の予防接種の必要性、副作用、有用度について十分な説明と同意に加え、発熱けいれんのさいの指導が必要である。とくに、麻疹の予防接種では副反応がもっとも出現しやすい時期(接種後第5日から12日)に発熱を認めたらただちにダイアップ坐剤の予防的使用、あるいはフェノバルビタールを接種10日前から接種後12日間予防投与方法も推奨されている。(山野 恒一)

てんかん epilepsy

概念

てんかんとは、脳の神経細胞の突発的な異常によって起こる発作性・反復性の、運動・知覚・行動・自律神経系の異常であり、痛変によって起こる慢性反復性のけいれん病。

けいれんは突発的に起こる運動・感覚・意識・行動・自律神経系(呼吸、心拍など)の異常だが、脳に原因があつてけいれんが起こる場合だけでなく、脳に病変がない場合でも心理的ストレス、低血糖、酸素欠乏など様々な状況下で起こる。身体をがくがくさせただけがけいれんではなく、ポーとして動揺、奇妙な物が見える、聞こえる、何かを感じる、恐怖、急に走り出す、頭痛、腹痛などけいれんである。

臨床は、けいれんと、発作時または発作間

欠期に脳波でてんかん性突発波がある場合にてんかんというが、てんかん性突発波は発作間欠期には必ずしも検出されないので、発作間欠期にてんかん性突発波がなくても症状からてんかんとする場合もある。一方、脳波でてんかん性突発波があつても、けいれんがない場合はてんかんとはいわない。

てんかんは発症年齢、発作症状、脳波所見から、てんかんおよびてんかん症候群に分類される(表1)。てんかんとひとまとめにするのではなく、薬剤選択などの治療と発作予後(止まりやすさ、再発しやすさ)・知能予後の推定には、正確なてんかん分類と発作型分類が重要である。

頻度は全人口の0.8～1.0%であり、わが国では100万人以上とされる。どの年齢でも起こるが、発生率は乳児期がもっとも高く、年齢