

- spectroscopy: a preliminary report. *Epilepsia* 1999;40:1484-9.
29. Donat JF, Wright FS. Simultaneous infantile spasms and partial seizures. *J Child Neurol* 1991;6:246-50.
  30. Zubal IG, Spanaki MV, MacMullan J, et al. Influence of technetium-99m-hexamethylpropylene amine oxime injection time on single-photon emission tomography perfusion changes in epilepsy. *Eur J Nucl Med* 1999;26:12-7.
  31. Lee HW, Hong SB, Tae WS. Opposite ictal perfusion patterns of subtracted SPECT: hyperperfusion and hypoperfusion. *Brain* 2000;123:2150-9.
  32. Haginoya K, Kon K, Tanaka S, et al. The origin of hypsarrhythmia and tonic spasms in West syndrome: evidence from a case of porencephaly and hydrocephalus with focal hypsarrhythmia. *Brain Dev* 1999;21:129-31.
  33. Pinard JM, Delalande O, Chiron C, et al. Callosotomy for epilepsy after West syndrome. *Epilepsia* 1999;40:1727-34.
  34. Desguerre I, Pinton F, Nabbout R, et al. Infantile spasms with basal ganglia MRI hypersignal may reveal mitochondrial disorder due to T8993G MT DNA mutation. *Neuropediatrics* 2003;34:265-9.

## = 症 例 報 告 =

Piracetam が動作性ミオクローヌスに有効であった  
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の 1 例

廣瀬三恵子<sup>1</sup> 横山 浩之<sup>1</sup> 野口 里恵<sup>1</sup>  
萩野谷和裕<sup>1</sup> 青木 正志<sup>2</sup> 飯沼 一字<sup>1</sup>

**要旨** Piracetam がミオクローヌスの緩和に有用であった進行性ミオクローヌスてんかん (PME) を呈した歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) を経験した。患児は PME の 1 症状としての動作性ミオクローヌスが著明で日常生活にも困難を来していた。Piracetam は皮質性ミオクローヌスに対して保険適応がある。しかし、通常、非皮質性ミオクローヌスと考えられている DRPLA 患児のミオクローヌスにも piracetam 投与が有効であった。このことから、非皮質性ミオクローヌスに対しても piracetam が有効である可能性がある。

**見出し語** piracetam, 非皮質性ミオクローヌス, 進行性ミオクローヌスてんかん (PME), 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)

## はじめに

進行性ミオクローヌスてんかん (PME) はミオクローヌスとてんかん発作、および痴呆・退行や小脳失調症状などの進行性の神経症状を主症状とする症候群<sup>1)</sup>とされる。病状は進行性で発症から数年以内に寝たきりとなる場合も数多く見られる。PME を来す疾患で主なものは Unverricht-Lundborg 病, Lafora 病, 神経セロイドリポフスチン蓄積症, シアリドーシス, ミトコンドリア脳筋症などがあり, 本邦ではこれらのほかに鑑別疾患として遺伝性歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)<sup>2)3)</sup>があげられる。本患児は PME の 1 症状としての動作性ミオクローヌスが著明で日常生活にも困難を来していた。Piracetam は皮質性ミオクローヌスに対して有効である<sup>4)5)</sup>が,

DRPLA のミオクローヌスは非皮質性とされ, 同薬は無効と考えられていた<sup>6)</sup>。しかし今回患児のミオクローヌスに piracetam 投与が有効であったので以下に報告する。

## I 症 例

**症 例** 13 歳, 女児。

**家族歴** 家族内に遺伝性神経変性疾患罹患患者はなく, 血族結婚はない。弟が 1 人いるが, 正常発達で, てんかんの症状はない。

**妊娠・出産歴** 黄疸に対して光線療法を 1 日施行した。

**既往歴** 特記すべきことなし。

**現病歴** 乳幼児期の精神運動発達は正常範囲内であった。6 歳頃, 家人が患児のひらがなの覚えが悪いことを心配し, 同地区の教育医療機関を受診した。7 歳時に田中・Binet 式知能検査を施行され, IQ は 55 で精神発達遅滞を指摘された。同年秋頃から手首の安静時ミオクローヌスが出現したが, 半年ほどで一時的に軽快した。8 歳の時, 突然膝の力が抜けてしりもちをつくような脱力発作が出現。近医での脳波検査で“てんかん”と診断され, valproate 投与を開始

<sup>1</sup> 東北大学医学部小児科

<sup>2</sup> 同 神経内科

連絡先 〒 980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1

東北大学医学部小児科 (廣瀬三恵子)

Email: mhiroze@ped.med.tohoku.ac.jp

(受付日: 2002. 8. 26, 受理日: 2003. 8. 29)

された。その後意識レベルの低下と傾眠傾向を伴う複雑部分発作、全般性強直間代発作、上肢および下肢の安静時、動作性ミオクローヌスなどが出現し、軽快と増悪を繰り返していた。13歳時、某総合病院小児神経科を紹介され、“進行性ミオクローヌスてんかん (progressive myoclonic epilepsy; PME)” の疑いと診断された。その精査目的で当科に紹介され、入院した。

入院時所見 身長 148 cm, 体重 32.5 kg, 体温 36.8℃。意識は清明, 簡単な対話や命令には従うことが可能で, 会話は3語文程度。瞳孔正円同大, 対光反射は迅速で, 眼球運動制限なく, 眼振もなかった。筋トーンは正常範囲内であった。深部腱反射の亢進を認めず, 静止時振戦はなかった。運動時および姿勢保持時にミオクローヌスが上肢, 下肢ともに見られた。安静時ミオクローヌスはほとんど見ら

れなかった。指鼻試験は, 患児の協力が得られず施行できなかった。立位は可能であったが, 体幹失調によると考えられる不規則な動揺があり, 不安定であった。また数分以上の坐位保持は困難であった。Romberg 徴候は陰性。歩行は支持があつて数 m 程度可能だったが, 歩行時に下肢の動作性ミオクローヌスが出現, 増強し, 非常に不安定。Wide based な歩行は明らかではなかった。日常生活活動では, 食事時に箸・スプーンなどが使えず介助を要した。コップで水を飲む時にミオクローヌスが増強するため, 半分程度こぼしていた。上着の着脱は可能だが, ボタン掛けは介助を要した。排泄はほぼ自立しているが, 時に尿失禁があつた。移動には主に車椅子を使用していた。睡眠には問題がなかった。

入院時検査所見 末梢血, 生化学所見, 髄液検査所見, 血中・髄液中の乳酸, ビルビン酸は正常。各

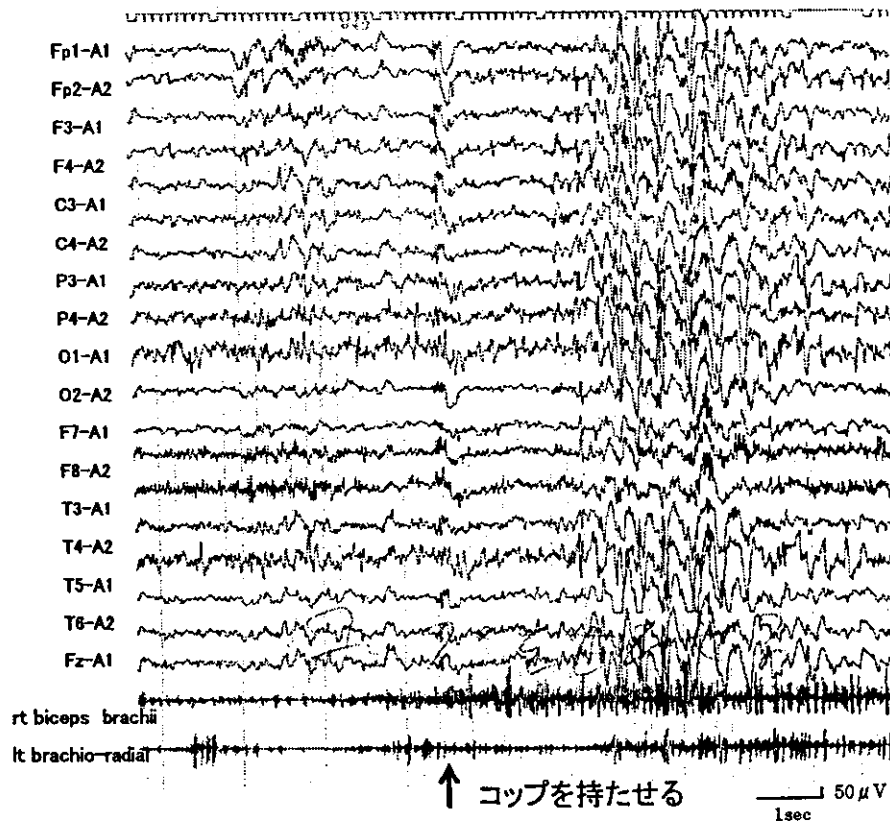


図1 右上腕の表面筋電図および覚醒時脳波所見

右後頭部優位の全般性棘徐波複合がみられた。コップを持たせるなどの動作時に表面筋電図上のミオクローヌス放電が認められた。

種ウイルス抗体価の特異的な上昇を認めなかった。骨髄検査、白血球リソソーム酵素活性、皮膚生検、筋生検では特記すべき所見なし。眼底検査は患児の協力が得られず中止したが、前医での眼科的所見は近視のみ。頭部CT, MRIで脳室、くも膜下腔の軽度拡大を認めた。小脳萎縮は明らかではなかった。頭部血流SPECTは異常なし。

脳波検査を図1に示した。覚醒時背景波は6,7 Hz シータ活動に高振幅徐波が混在し、右後頭部優位の全般性棘徐波複合を頻回に認めた。表面筋電図は静止時はflatで、随意運動時にミオクローヌス放電を示し、それらは脳波上の棘徐波複合とは同期していなかった。

短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP) を図2に示した。潜時は正常範囲内で、巨大体性感覚誘発電位 (巨大SEP) は認めなかった。

両親の同意のもと、当院神経内科に依頼し、DRPLAの遺伝子診断を施行した。第12番染色体上の明らかなCAGリピートの伸張が認められ、DRPLAの確定診断がついた。

経過 てんかん発作とミオクローヌスに対する治療として、以前から投与されていた抗てんかん剤

valproate (VPA) の継続およびclonazepam (CZP) の併用を開始した。VPA, CZPではミオクローヌスの改善は認められず、患児の動作性ミオクローヌスに対してaniracetam (600 mg ~) 投与を開始した。口述および書面によるインフォームド・コンセントのもと投薬を開始し、aniracetamを漸増していった。てんかん発作は月に1,2回程度と以前と著変なく経過していたが、ミオクローヌスは頻度および程度ともに徐々に改善が認められた。“ミオカーム内服液使用成績調査および長期使用に関する繰り返し調査実施要綱”に基づいた、投与前およびaniracetam投与後のミオクローヌスの評価を表1に示す。動作性ミオクローヌス、姿勢時ミオクローヌスともに症状出現部位全般での改善が認められた。歩行時の動作性ミオクローヌスはaniracetam投与により比較的早期から軽快し、aniracetam投与量が1,200 mg/dayとなった頃から自立歩行が可能となった。日常生活活動では、動作性ミオクローヌスの軽快により、食事の自立がある程度可能となった。このように全般的なミオクローヌスの軽快、日常生活活動性の改善が認められた。てんかん発作に対しては効果がみられなかった。投与期間中にaniracetamが製造中止と

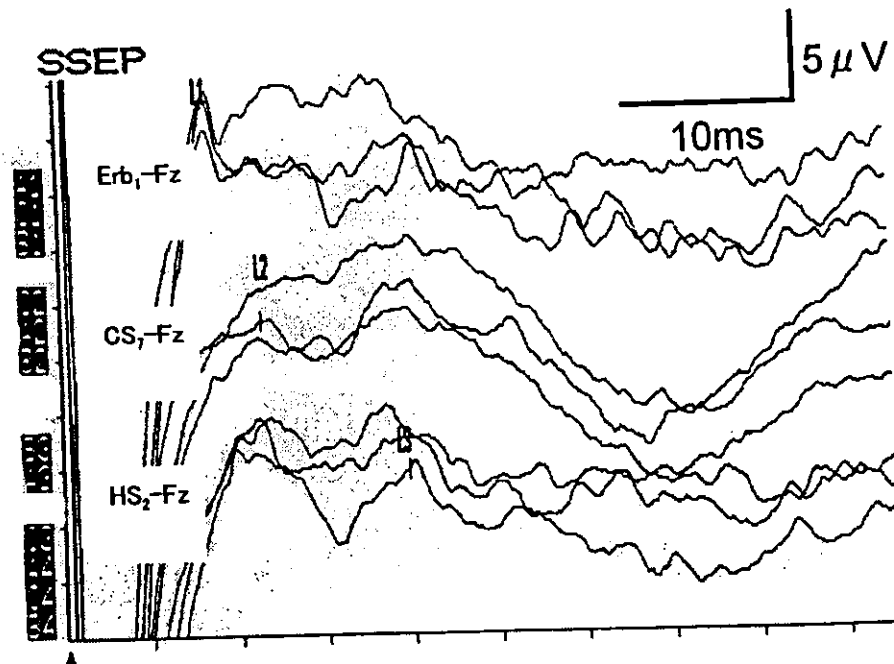


図2 短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP)

潜時は正常範囲内で、皮質性ミオクローヌスで見られるような巨大SEPは認められなかった。

表1 薬物投与前後のミオクローヌスの評価

評価項目	観察部位	投与前	Aniracetam 投与後	Piracetam 投与後
安静時 ミオクローヌス	眼球・顔面・頸部・体 幹・両上肢・両下肢	症状なし	症状なし	症状なし
刺激誘発性 ミオクローヌス	眼球・顔面・頸部・体 幹・両上肢・両下肢	患児の協力が得 られず評価不能	患児の協力が得 られず評価不能	患児の協力が得 られず評価不能
姿勢時 ミオクローヌス	両上肢	重症	中等症～軽症	中等症～軽症
	両下肢	重症	中等症～軽症	中等症～軽症
動作時 ミオクローヌス	眼球・顔面・頸部	症状なし	症状なし	症状なし
	体幹	中等症	軽症	軽症
	両上肢	重症	中等症	中等症
	両下肢	重症	中等症	中等症

評価項目		投与前	Aniracetam 投与後	Piracetam 投与後
随伴症状	全身けいれん	中等症	中等症	中等症
	構音障害	やや症状あり	やや症状あり	やや症状あり
日常生活活動	食事	中等症	軽症	軽症
	嚥下・着脱衣・用便・ 書字	やや症状あり～ 軽症	やや症状あり～ 軽症	やや症状あり～ 軽症

ミオカーム内服液使用成績調査および長期使用に関する繰り返し調査実施要綱1999年作成(大鶴薬品工業株式会社)に基づき、ミオクローヌスおよび随伴症状、日常生活活動を評価した。

動作時ミオクローヌス、姿勢時ミオクローヌスともに症状出現部位全般での改善が認められた。

なったため、2000年10月より同系薬剤である piracetam へ変更した。その後のミオクローヌスの評価を表1に示した。Piracetam 投与後も症状は安定しており、piracetam がミオクローヌスに有効だと考えられた。2001年3月より piracetam 21 g/day で維持している。その後、小脳失調症状は徐々に進行し、2003年7月現在、車椅子の使用が多くなっているが、上肢の動作性ミオクローヌスの増悪は認められていない。

## II 考 察

これまでミオクローヌスの治療としては抗てんかん薬である VPA や CZP などが使用されてきたが、これらの薬剤に反応しないものも多数存在した。Piracetam は環状γアミノ酪酸(cyclicGABA)の誘導体であり、元来、記憶障害・眩暈・注意集中度低下などに対して欧州各国で使用されてきた薬剤であ

る<sup>9)</sup>。現在、PMEなどの皮質性ミオクローヌスに対し、ミオクローヌスの抑制、機能障害の改善および患者の quality of life (QOL) の改善作用があると報告されており<sup>9)</sup>、本邦でも皮質性ミオクローヌスに対しての保険適応がある。Piracetam は皮質性ミオクローヌスに著効を示すとされ<sup>10)</sup>、非皮質性のミオクローヌスに対しては効果がないと考えられていた。しかし、巨大SEPのみられない Angelman 症候群のミオクローヌスに piracetam が有効だったとの報告<sup>9)</sup>や、本邦でも皮質性および皮質下・起源不明のミオクローヌスにも piracetam が有効との報告<sup>10)</sup>がある。本患児では巨大SEPが認められなかったこと、およびDRPLAのミオクローヌスは非皮質性と考えられていることから、患児のミオクローヌスは非皮質性と想定された。しかし、患児はミオクローヌスのため著しくQOLが低下しており、また、ミオクローヌスに対してはVPA、CZPも著効しなかったことか

ら、同薬剤の投与を試みた。インフォームド・コンセントのもと、当時市販されていた同系薬剤である aniracetam 投与を開始し、1日量が1gを超えた頃よりミオクローヌスの改善が認められた。その後、piracetam がオーファンドラッグとして使用可能となったこと、および aniracetam が発売停止となったことから、piracetam 使用に踏み切った。本患児はもとも食事量が少ないこともあり、液状の piracetam より散剤の aniracetam の方がコンプライアンスが良かった。同力価の21gを服薬するのに piracetam では60ml以上必要となる。服薬上の問題がある場合には aniracetam の使用が望ましいかもしれない。2001年8月現在は、動作性ミオクローヌスは完全に消失してはいないが、日常生活活動は著明に改善し、副作用は特に認めていない。

本症例は、これまで皮質性のミオクローヌスに著効すると考えられていた piracetam が、非皮質性のミオクローヌスにも効果があることを示したものである。このように非皮質性のミオクローヌスと想定される例でも piracetam が有効である可能性があり、試みるべき薬剤と考えられる。

#### 文 献

- 1) Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993;34 (suppl 3) : S19-30.
- 2) Naito H, Oyanagi S. Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Neurology* 1982;32:798-807.
- 3) 内藤明彦, 井沢 清, 黒崎孝則, 梶 鎮夫, 沢 政一. 優性遺伝型進行性ミオクローヌスてんかんの2家系. *精神神経学雑誌* 1972;74:817-97.
- 4) Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord* 1993; 8:63-8.
- 5) Genton P, Guerrini R, Remy C. Piracetam in the treatment of cortical myoclonus. *Pharmacopsychiatry* 1999;32:49-53.
- 6) Obeso JA, Artieda J, Quinn N, et al. Piracetam in the treatment of different types of myoclonus. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:529-36.
- 7) Terwinghe G, Daumerie J, Nicaise C, Rosillon O. Therapeutic effect of piracetam in a case of posthypoxic action myoclonus (author's transl). *Acta Neurol Belg* 1978;78:30-6.
- 8) Obeso JA, Artieda J, Luquin MR, Vaamonde J, Martinez Lage JM. Antimyoclonic action of piracetam. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:58-64.
- 9) Guerrini R, De Lorey TM, Bonanni P, et al. Cortical myoclonus in Angelman syndrome. *Ann Neurol* 1996; 40:39-48.
- 10) Ikeda A, Shibasaki H, Tashiro K, Mizuno Y, Kimura J. Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. The Myoclonus/Piracetam Study Group. *Mov Disord* 1996; 11:691-700.
- 1) Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic

〔埼玉県小児科医会〕

## 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

〈南埼玉〉埼玉県立小児医療センター神経科

浜野晋一郎, 望月 美佳, 杉山 延喜

田中 学

埼玉県立小児医療センター病院長

赤司 俊二

**【要旨】** ミダゾラム (MDL) の熱性けいれん, 急性脳炎・脳症などの機会関連発作における使用経験をまとめ報告する。けいれん重積症を呈しMDLが投与された熱性けいれん, 急性脳炎・脳症の19例を対象として, MDLの投与量, 持続静注時間, 有効性と副作用, 最終的な有効薬剤等を調査した。その結果, MDLの初期導入静注が16例で行われ, 投与総量は0.15~0.90 (平均0.34) mg/kgで14例 (87.5%) において有効であった。持続静注は14例で行われ, 開始量は0.06~0.48 (平均0.18) mg/kg/hr, 6例で増量され最大投与量は0.06~0.60 (平均0.32) mg/kg/hrとなり9例 (64.3%) で有効だった。副作用は1例で減量中に不穏状態を認め, 減量をより緩徐に行うことで改善した。MDLはけいれん重積に対し有効性ととも安全性も高く有用な薬剤である。

**【キーワード】** けいれん重積, ミダゾラム, 急性脳炎, 急性脳症

### はじめに

水溶性のbenzodiazepine (BZP) 系薬剤であるmidazolam (MDL) は現在, 麻酔前投与, 全身麻酔の導入と維持などの効能で保険適応となっている。動物実験でdiazepam (DZP) と同等以上の抗けいれん作用が明らかとなり<sup>1)</sup>, 水溶性薬剤のため生理食塩水などで希釈し持続静注療法が可能であるという利便性などから, けいれん重積時にも使用され, 1980年代後半よりけいれん重積に対する有用性が多数報告されている<sup>1)~10)</sup>。当施設では1997年からけいれんおよびてんかん発作重積時に, 原則的には第二次選択薬以降の薬剤として使用している。今回は急性脳炎・脳症, ならびに熱性けいれんなどの機会関連発作におけるけいれん重積症での使用経験をまとめ報告する。

### 対象と方法

1997年10月1日~2001年12月31日の間にけいれん重積症を主訴に入院しMDLが投与された急性脳炎, 急性脳症, 熱性けいれんの19例を対象として検討した。これら19例のMDLの投与時年齢, MDL投与までの発作重積時間, 重積発作型 (全身強直間代けいれんか片側もしくは部分けいれんか), MDL投与前の抗けいれん剤, MDLの選択順位, MDLの投与量, 持続静注時間, 有効性と副作用, 最終的な有効薬剤を調査した。なお, 30分以上けいれんが持続する, またはいったん休止するが意識の回復を認めないままけいれんが再発する状態が30分以上持続するものをけいれん重積と定義した。急性脳症, 急性脳炎, 熱性けいれんはいずれも発熱とけいれん発作を主症状とするため, 下記のごとく鑑別した。熱性けいれんは48時間以内に意識が清明となり, 神経学的後遺症を認めなかったもので, さらに検査所見において48時間以上持続する脳波上の高振幅徐波, 髄液細胞数および蛋白の異常, 頭蓋内圧亢進が疑われる所見を認めないものとした。急性脳症と急性脳炎の鑑別は髄液細胞数が

浜野晋一郎 (Hamano Shinichiro)

文献請求先: 〒339-8551 埼玉県岩槻市馬込2100

埼玉県立小児医療センター神経科

表1 けいれん重積の原因疾患とMDL投与時年齢

診断名	症例数	投与時年齢 (平均)
急性脳症	8例	0.3~6.0 (1.6) 歳
熱性けいれん	7例	0.7~2.3 (1.2) 歳
急性脳炎	3例	1.1~4.0 (3.1) 歳
低酸素性脳症	1例	0.5 歳
合計	19例	0.3~6.0 (1.6) 歳

表2 けいれん重積症の性状

重積時間	症例数
60分未満	4例
60分以上, 90分未満	3例
90分以上, 180分未満	8例
180分以上, 360分未満	1例
360分以上	3例
重積発作型	
全身強直間代けいれん	12例
片側または部分けいれん	7例

10/mm<sup>3</sup>以上の増多を認めたものを急性脳炎とし、それ未満を急性脳症とした。また、当施設ではけいれん重積時の対応として、diazepam (DZP) を第1選択薬として、以後は担当医の判断でlidocaine, phenytoin (PHT), MDLを適宜使用し、これらで頓挫できない場合にthiopentalを使用することを原則としていた。ただし、MDLが有効だった前例のある症例に関してはMDLを第1選択としても良いとした。MDLは0.15~0.40mg/kgを1~2分かけゆっくり静注し、けいれん重積が改善するが完全に消失しないときは静注を繰り返した(初期導入静注)。初期導入静注が有効で再発予防が必要と判断した場合に0.06~0.18mg/kg/hrの投与量でMDL持続静注を開始した。その後は発作の完全抑制まで15分程度毎に0.06mg/kg/hrずつ増量した。また、MDL使用時には呼吸数、心拍とともにパルスオキシメーターで酸素飽和度を全例でモニターした。減量に際しては0.03~0.06mg/kg/hrずつ2~3時間毎に減量した。なお、有効・無効の判定は初期導入静注ではMDL投与後15分以内にけいれん重積が頓挫した場合を有効、持続静注では24時間以上発作がコントロールされ、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。

結果

対象となった症例の原因疾患別の症例数とMDL投与時年齢を表1に示した。MDLの初期導入静注または持続静注前に使用された抗てんかん薬は坐剤としてはDZP坐剤が15例、phenobarbital (PB) 坐剤1例で投与されていた。静注薬としてはDZPが18例、lidocaineが7例、PHTが5例で使用されていた。MDLの抗痙攣薬としての選択順位としては第3選択として使用されたことが10例と最も多かった。次が5例で第4選択、3例で第5選択で、1例で第1選択に使用されていた。表2に発作の性状としての重積発作持続時間と

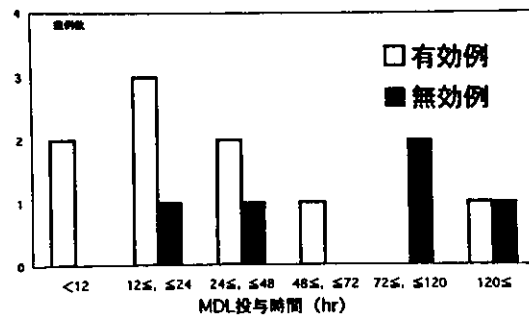


図1 MDL持続静注の有効性と投与時間

重積時発作型を示した。2剤の薬剤でコントロールできず、60分以上持続するけいれん重積を一般に難治性けいれん重積症と定義することが多いが、持続時間が60分以上が15例と大多数を占めていた。

16例でMDLの初期導入静注が行われた。初回静注量は0.15~0.40mg/kg、平均で0.23mg/kgで、このうち4例は2回、2例は3回投与が繰り返され初期導入静注の総量は0.15~0.90mg/kg、平均で0.34mg/kgとなった。16例中14例(87.5%)において有効であった。初期導入静注が有効だった14例のうち3例は持続静注が行われなかった。残りの11例と他剤で発作が頓挫していた3例の合計14例で再発予防目的に持続静注が行われた。14例の持続静注開始量は0.06~0.48mg/kg/hr、平均0.18mg/kg/hrで、6例で増量され最大投与量は0.06~0.60mg/kg/hr、平均で0.32mg/kg/hrとなった。持続静注は14例中9例(64.3%)で有効だった。また、持続静注時間は8~140時間、平均で47.5時間だった。MDLの投与時間を見ると、図1に示すように有効例のほとんどは72時間以内の持続投与ですんでいた。副作用は最大量0.36mg/kg/hr、130時間の持続静注を要した低酸素性



脳症の1例において、減量中に不穏状態を認めた。本症例では減量を一時中断し、より緩徐に行うことで改善した。

疾患毎の有効性を見ると熱性けいれんでは7例中6例でMDLの初期導入静注、持続静注で発作コントロールが出来たのに対し、その他の急性脳症、急性脳炎、低酸素性脳症の12例では7例のみ有効で5例では無効だった。なお、初期導入静注が無効だった2例は熱性けいれんと急性脳炎が1例ずつで最終的に発作を抑制した薬剤はともにthiopentalだった。持続静注が無効だった5例は全て急性脳症でPHTとlidocaineがそれぞれ2例、thiopentalが1例で最終的に有効だった。また、退院時の予後はMDLが無効でthiopentalによって発作が頓挫した1例を含め熱性けいれん全例で後遺症は認めなかった。その他では2例が死亡、10例で運動障害、または知能障害を残した。

### 考 察

1983年に動物実験によりDZPよりすぐれた抗けいれん作用をMDLが有していることをKanekoらが示した<sup>1)</sup>。1987年にはGalvinらがけいれん重積の12例を含むけいれん発作20例に対しMDLの初期導入静注を試み、100%の有効性であったと報告している<sup>2)</sup>。その後はけいれん重積に対する治療経験が本邦を含め多数で報告されている<sup>3)~9)</sup>。当施設でも本誌において、4例のけいれん重積症に対しMDLを使用しその有効性を既に報告した<sup>10)</sup>。今回の検討では、より多数例で検討を行い初期導入静注では87.5%、その後の持続静注でも64.3%と高い有効性を示し、しかも副作用は1例で減量時の不穏状態を認めたのみであった。けいれん重積症、特に多剤で抑制困難な60分以上持続する難治性けいれん重積に対する治療の比較ではPentobarbital、Propofolと同等の有効性を示し、しかも副作用の頻度は極めて少ないと報告<sup>11) 12)</sup>されており、MDLのけいれん重積症における有効性と安全性に対する評価は確立しつつある。しかし、本邦ではMDLは1988年5月に麻酔前投与、全身麻酔の導入と維持などの効能で保険適応となり薬価収載の後、2000年7月には集中治療における人工呼吸中の鎮静に対しては効能追加されているのみで、いまだに抗けいれん作用に対しては効能追加がなされていない。現在我が国でけいれん重積症に対して保険適応がある薬剤はDZPとPHTの2種類のみである。本検討でもこれら2種類では発作を抑制できず、第3選択薬としてMDLを使用

している症例がほとんどであり、難治性けいれん重積症に対する治療では保険適応外のオフラベルユースが日常的になってしまっている。MDLの高い有効性と安全性を考え早期に効能追加されることが望まれる。

当施設での投与量はこれまでの報告に比較して多かった。Riveraらの小児けいれん重積24例の臨床検討では0.15mg/kgの初期導入静注に引き続き、0.06~1.08mg/kg/hr (平均0.138mg/kg/hr)の持続静注を行い全例で有効だった<sup>4)</sup>。Koulらの検討でも小児20例に0.15mg/kgの初期導入静注に引き続き、0.06~0.3mg/kg/hr (平均0.12mg/kg/hr)の持続静注を行い95%の有効率だったと報告されている<sup>5)</sup>。本検討での投与量が多いのに対し有効率が低い原因としては60分以上の難治性けいれん重積が対象の過半数であったことによると思われる。Claassenらの総説<sup>12)</sup>でまとめられたように難治性けいれん重積のみを対象とした場合、有効率は80%にとどまることから、妥当な有効率と思われた。また、副作用に関してはKumarらの報告では0.02~0.42mg/kgの初期導入静注の後0.06~0.39mg/kg/hrの投与量で7例中1例で血圧の低下を認めた<sup>3)</sup>。さらにParentらは0.2mg/kgの初期導入静注の後0.054~0.66mg/kg/hrの投与量で4例中1例で血圧の低下を認めた<sup>5)</sup>。Koulらの報告では上記の投与量で20例中2例で軽度の酸素飽和度低下を認めていた<sup>6)</sup>。本検討ではそれより多くの投与量であったにもかかわらず、副作用は減量中に不穏状態を19例中1例(0.5%)で認めたのみであった。我々の投与量の範囲ではMDLの副作用は用量依存ではなかった。

MDLの持続静注療法では投与時間も重要な検討項目である。他誌に報告<sup>13)</sup>した如く、てんかんでの発作重積に比較し、急性脳症などでは進行性の病態が存在するため持続静注を行う必要性も高く、いったん始めた後の減量と治療終了は重要な課題である。図1に示すように有効例のほとんどは72時間の投与で充分であり、無効例であるほど増量し、持続静注を継続する期間が延長してしまう可能性が高かった。Claassenらはけいれん重積症に対するMDL持続静注療法の際、脳波を常にモニターし、脳波で突発性異常波の完全な消失を確認すべきと報告した<sup>14)</sup>。集中治療施設でなければ脳波モニターを常時行うことは困難と思われる。そこで、MDLの持続静注を開始し72時間前後で一回脳波を行うことにより、MDL持続静注の減量を開始するか、他剤に変更するか判断する目安なると思

われた。

YoshikawaらはMDLの有効性が高く副作用が少ない点からけいれん重積時の第一選択薬として用いるべきであろうと提案している<sup>15)</sup>。我々も有効性の判断が数分でできること、人工呼吸管理を要するような重篤な副作用は全く認めなかったという本検討の結果から第一選択薬として用いても良いと考えられた。また、投与量が症例毎で差が大きかったことなどから、今後の課題としては、保険収載とともに投与量の上限と他剤への変更を判断する基準が重要と考えられた。

### 謝 辞

本稿は厚生労働省「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」における厚生労働科学研究費補助金の助成による。

### 文 献

- 1) 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*, 37 : 3, 307—9, 1983.
- 2) Galvin GM, Jelinek GA : Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control. *Arch Emerg Med*, 4 : 3, 169—72, 1987.
- 3) Kumar A, Bleck TP : Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med*, 20 : 4, 483—8, 1992.
- 4) Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V : Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med*, 21 : 7, 991—4, 1993.
- 5) Parent JM, Lowenstein DH : Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous

infusion of midazolam. *Neurology*, 44 : 10, 1837—40, 1994.

- 6) Koul RL, Aithala GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS : Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child*, 76 : 5, 445—8, 1997.
- 7) 皆川公夫 : ミダゾラムによるけいれん重積状態の治療. *日小臨薬会誌*, 10 : 1, 40—3, 1997.
- 8) 皆川公夫, 柳内聖香 : 小児のけいれん重積状態に対するmidazolam持続点滴療法の有用性. *脳と発達*, 30 : 4, 290—4, 1998.
- 9) 山崎佐和子, 吉川秀人, 渡辺 徹 : 小児における痙攣重積症に対するmidazolam持続静注療法の検討. *脳と発達*, 32 : 1, 73—5, 2000.
- 10) 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. *埼玉医会誌*, 34 : 1, 200—203, 1999.
- 11) Holmes GL, Riviello JJJ. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol*, 20 : 4, 259—64, 1999.
- 12) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment Refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam : a systematic review. *Epilepsia*, 43 : 2, 146—53, 2002.
- 13) 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*, 35 : 4, 304—9, 2003.
- 14) Claassin J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA : Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory non-convulsive status epilepticus. *Neurology*, 57 : 6, 1036—42, 2001.
- 15) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y : Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev*, 22 : 4, 239—42, 2000.

## = 原著論文 =

けいれんに対する lidocaine 静注および点滴静注  
の有効性の検討杉山 延喜<sup>1,2</sup> 浜野晋一郎<sup>1,3</sup> 望月 美佳<sup>1,3</sup> 田中 学<sup>1</sup> 衛藤 義勝<sup>3</sup>

**要旨** Lidocaine のけいれんに対する有効性を検討した。Lidocaine が投与された症例は 29 例（男 12 例，女 17 例）で，投与機会は 38 機会であった。平均投与時年齢は 41.4 カ月で，全体の有効率は 53% であった。静注での有効機会では全機会でも 5 分以内にけいれんの消失を認めた。原因疾患別に有効率を検討したところ，てんかんは 36%，中枢神経感染症によるけいれんは 72%，機会関連発作は 80% の有効率だった。発作型別では，全般けいれんは 42%，部分けいれんは 63% であった。軽症下痢に伴う機会関連発作と部分けいれんで有効率が高かったが統計学的には有意差はなかった。副作用は 1 例で，酸素飽和度の低下を認めるのみであった。けいれんに対する lidocaine の投与は効果判定が早期に可能なことと副作用も少ないことから，けいれん時の使用薬剤として投与選択順を早期に考慮してよいと思われた。

**見出し語** lidocaine, けいれん, 機会関連発作, 部分けいれん, 良性乳児けいれん

## はじめに

けいれんに対する lidocaine の有効性は 1950 年代から報告されているが，その後多数例での lidocaine の有効性に関する検討は少ない。欧米ではけいれん重積時の治療薬として lorazepam, fosphenytoin, phenobarbital, valproic acid など多種類の有用な静注薬が存在するため，lidocaine をあえて検討する必要性が乏しいことがその原因かもしれない。しかし，本邦においてはけいれん重積時に保険適応のある静注薬は diazepam, phenytoin の 2 種類に限られている。そのため，本邦では diazepam, phenytoin に並ぶけいれん重積時または頻発時の静注薬の候補とし

て lidocaine が試みられてきた。林ら<sup>1)</sup>は基礎疾患のない 14 例のけいれん群発群での有効性を，また田辺ら<sup>2)</sup>は 12 例の熱性けいれんなどの良性発作性疾患に有用であったとそれぞれ報告している。しかし，薬効も不明な点が多く使用報告症例数が少ないのが現状である。今回我々はけいれんに対する有効性に関し，原因疾患別，発作型別に検討したので報告する。

## I 対象・方法

対象は 1997 年 5 月から 2002 年 12 月までの 5 年間に埼玉県立小児医療センターに入院し，けいれん重積またはけいれん群発を認め，lidocaine が投与された患児 29（新生児 1）例（男 12，女 17，）投与機会（以下機会と略す）計 38 機会である（表 1）。これらの診療記録をもとに投与時年齢，投与量，発作型，原因疾患別，有効薬剤を調査し後方視的に検討した。

けいれん重積の定義は発作中または発作が断続的な場合は発作間の意識の改善がなく，30 分以上持続するけいれんとした。群発の定義は，発作間での意識の改善があり，発作持続時間が 20 分以下で 3 時間に 1 回以上の頻度で，3 回以上繰り返したものとした。効果判定

<sup>1</sup> 埼玉県立小児医療センター神経科

<sup>2</sup> 東海大学医学部小児科

<sup>3</sup> 東京慈恵会医科大学小児科

連絡先 〒 259-1193 伊勢原市望星台

東海大学医学部小児科（杉山延喜）

E-mail: nobuyosi@is.icc.u-tokai.ac.jp

（受付日：2003. 10. 7, 受理日：2004. 4. 26）

表1 けいれん重積および群発の原因疾患と lidocaine 投与機会数

診断名	機会数	(症例数)
てんかん	22	(13)
症候性局在関連性てんかん	13	(11)
前頭葉てんかん	1	(1)
後頭葉てんかん	3	(1)
焦点不明	9	(9)
潜因性局在関連性てんかん	1	(1)
乳児重症ミオクローニーてんかん	8	(1)
中枢神経感染症	11	(11)
化膿性髄膜炎	2	(2)
急性脳炎	2	(2)
急性脳症	7	(7)
機会関連性発作	5	(5)
熱性けいれん	2	(2)
軽症下痢に伴う良性乳児けいれん	3	(3)
合計	38 機会	29 症例

は静注または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状態であれば有効、それ以外を無効とした。本療法施行中は呼吸心拍モニターおよび血圧測定を行い、呼吸、循環動態の変化に留意した。統計学的検討には Mann-Whitney の U 検定および  $\chi^2$  検定を使用した。

## II 結 果

### 1. 投与時年齢および投与方法について

投与時年齢は生後1日目から15歳1カ月で平均は41.4カ月であった。機会数は静注のみが23機会、静注後持続点滴9機会、持続点滴のみ6機会であった。

### 2. 投与量について

平均初回静注量は2.1 (0.75 ~ 3.3) mg/kg/dose, 平均持続点滴量は2.6 (2.0 ~ 4.0) mg/kg/h, 持続点滴静注療法の投与時間は2 ~ 528 (平均持続静注の投与時間  $\pm$  SE: 101  $\pm$  35 SE) 時間で、最長で使用した528時間は中枢神経感染症で急性脳症に難治性けいれんを併発した症例であった。

### 3. 有効性について

全体では20機会でも有効、18機会でも無効であり、有効率は53%であった。有効機会において静注時のけいれん消失までの時間は全機会5分以内であった。静注のみの23機会中の有効機会は11機会(47%)で、その内訳はてんかん6機会、中枢神経感染症3機会、機会関連発作2機会であった。有効機会での繰り返

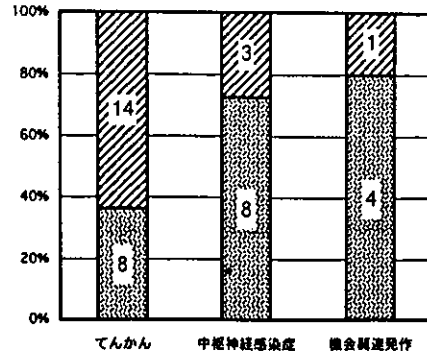


図1 発作型別有効率

各々図の数字は機会数である  
 ☐ 無効 ☒ 有効

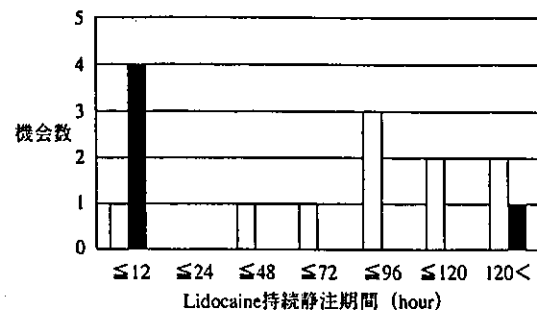


図2 Lidocaine 持続静注の有効性と投与期間

☐ 有効機会, ■ 無効機会

し静注は1例であった。けいれん重積および群発の区別では、けいれん重積群26機会のうち12機会(46%)、けいれん群発群12機会のうち8機会(67%)で有効であった。発作型別では全般けいれん19機会中8機会(42%)、部分けいれん19機会中12機会(63%)に有効であった。原因疾患別では、てんかん8機会、中枢神経感染症8機会、機会関連発作4機会に有効で、有効率は各々36%、72%、80%であった(図1)。

### 4. 持続静注療法について

初期導入静注が有効で、引き続き持続静注療法が行われたのが10機会、さらに持続静注療法のみが5機会、合計15機会のうち10機会でも有効であった。投与期間は有効機会のうち120時間以内が8機会(80%)を占めていた(図2)。

### 5. 中枢神経感染症の一時的有効機会について

中枢神経感染症に対する lidocaine が有効であった8機会のうち4機会では48時間以降に再発を認めた。4機会ともに midazolam の静注でけいれんは頓挫した。なお、急性脳症で栗屋・福山らの「特異な脳炎、脳症後てんかん」はなかった。

### 6. その他の再発機会について

てんかんの1機会では静注にて発作消失後24時間以降に再発を認めた。Valproate sodium の内服でけいれんは消失した。

### 7. Lidocaine 無効時の治療について

Lidocaine 投与38機会のうち無効であった18機会についての有効薬剤は、midazolam 7機会、thiopental sodium 5機会、抗てんかん剤の多剤併用療法2機会、phenytoin 1機会、diazepam 1機会、valproate sodium 1機会、他剤を使用したが発効せず入院3時間で死亡1機会であった。

### 8. 副作用について

点滴静注中の1機会のみで一過性に SpO<sub>2</sub> 90 まで酸素飽和度の低下を認めた。本症例は中枢神経感染症の有効例で、点滴静注は続行し、12時間の酸素投与で軽快した。

## Ⅲ 考 察

Lidocaine の臨床的抗けいれん作用については1955年、Bernhardらにより初めて報告された<sup>3)</sup>。その後臨床的な検討については本邦でも散見されているが、報告数は未だに少ない<sup>1)2)4)5)</sup>。そのためけいれん重積症に対する治療薬として一般的となっていないのが現状である。我々は過去5年間において、後方視的に38機会について検討し、53%に有効であった。また、有効率の詳細についての検討を行い、原因疾患別有効率はてんかんが36%と最も低かった。有効であった内容は、後頭葉てんかん1機会、焦点不明5機会、乳児重症ミオクロニーてんかん2機会に有効であった。けいれんの種類では重積7機会、群発1機会、また、全般けいれん3機会、部分けいれん5機会であった。他の報告でもてんかんに対する効果は低い<sup>6)</sup>。本検討では、投与機会の大部分が同一症例の難治性てんかんであったことも投与機会全体の有効率が低い要因であったと思われる。てんかん発作重積についてはさらなる検討が必要と思われる。中枢神経感染症に対する有効率は72%であっ

た。Tanabeらの報告では有効率は25%で、本検討における有効率は高い<sup>7)</sup>。しかしTanabeらは著効と一時的な有効を区別しており、Tanabeらの定義の著効のみを本検討ではめると有効率は36%となりほぼ同等である。また、機会関連性発作のうち特に軽症下痢に伴う良性乳児けいれんの2機会ではいずれも有効であった。林らも同疾患に対する lidocaine の有効性を報告している。同疾患は臨床症状において嘔吐や下痢を伴っていることが多く、経口および坐薬では投与方法や薬剤の血中濃度の維持が困難である。また、同疾患のけいれんは群発する傾向にあり、持続投与の可能な薬剤が適当であることを考えると lidocaine を第一選択としてよいと思われた。

発作型別有効率は部分けいれんで高かった。Lidocaine は局所的な神経細胞の興奮を抑える作用があることが報告されており<sup>8)</sup>、本検討でも薬効の特徴が認められた。

Lidocaine の持続静注療法では、投与期間も重要な検討事項である。本検討では、15機会に持続静注療法が行われ、有効機会の大部分は120時間以内の投与で十分であった。このことから中枢神経感染症については、lidocaine の持続静注期間については、120時間以内に減量を試みるとよいと思われた。また、軽症下痢に伴う乳児良性けいれんの2機会では、各々80時間と96時間であった。林らは持続静注時間を24時間として、軽度の下痢症を併発した良性乳児けいれんの5例に再発を認めなかったと報告している<sup>9)</sup>。我々の2機会は臨床症状で消化器症状が遷延したため長期投与となった。今後は持続静注の投与期間を検討する必要があると思われた。

副作用は静注後持続点滴の1機会にのみ酸素飽和度の低下を認めた。本機会は急性脳症であり、臨床症状から考慮すると同時期において意識状態の低下と四肢の自発運動の低下を伴っていたことから、lidocaine による影響ではなく原疾患によるものと思われた。

本検討においてけいれん消失までの効果発現時間は、けいれん消失を認めた全機会でも5分以内であった。保険適応からは diazepam、phenytoin が優先して使用されなければいけない。しかし、lidocaine は phenytoin に比べて効果発現が速く、有効性を早期に判断でき、血中濃度の維持が容易である。この2点に加えて、phenytoin は血管炎や点滴ルート内で結晶

化を起こしやすいことから、lidocaine は phenytoin より先に試みるべき薬剤と思われた。

本論文の要旨は第45回日本小児神経学会（2003年5月、福岡）で発表した。

#### 文 献

- 1) 林 北見, 坂内優子, 小国弘量, 大澤真木子. けいれん発作を呈した乳幼児例の治療と予後. 小児科臨床 1999;52:63-7.
- 2) 田辺卓也, 鈴木周平, 島川修一, 山城國暉, 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. 脳と発達 1999;31:14-20.
- 3) Bernhard CG, Bohm E, Hojeberg S. A new treatment of status epilepticus, intravenous injections of a local anesthetic (lidocaine). *Arch Neurol Psychiatry* 1955; 74:208-14.
- 4) 渡辺 徹, 佐藤雅久, 阿部時也, 岩谷 淳, 小田良彦, 石塚利江. けいれん重積および難治性けいれんに対するリドカイン療法の効果—第一報— 新生児以外の小児例に対する検討—. 小児科臨床 1993;46:307-12.
- 5) 佐田佳美, 相原正男, 畠山和夫, ら. 小児難治性けいれんに対する lidocaine 持続静注の有用性とその副作用. 脳と発達 1997;29:39-44.
- 6) Tanabe T, Harada Y, Teraoka S, et al. Intravenous lidocaine treatment in prolonged or clustering seizures in childhood. *Epilepsia* 2001;42 (suppl 6) : 55-6.
- 7) Bohm E, Foldmark S, Petersen I. Effect of lidocaine (xylocaine) on seizure and interseizure electroencephalograms in epileptics. *Arch Neurol psychiatry* 1959;81:550-6.

本論文は平成 14~15 年度において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）を受け実施した研究成果である。

# 小児の臨床薬理学

## 神経疾患薬

### 鎮静催眠薬

Hypnotics and sedatives

まつ くら まこと  
おお たい よしのぶ  
大 谷 宜 伸

熊本大学大学院医学薬学部小児発達学分野  
熊本託麻台病院早期療育センター発達小児科

#### はじめに

多くの薬物が中枢神経の働きを抑制する効果があり、鎮静や眠気をおこす。古くから使用してきた鎮静催眠薬（おもにバルビタール系、以下 Br と略す）は、投与量依存性に鎮静、睡眠、意識障害、麻酔状態、昏睡状態、さらに致死的な呼吸循環虚脱をもたらす。一方、ベンゾジアゼピン（以下、Bz と略す）系の薬剤は、基本的に麻酔には使用されない。最近試みられているてんかん重積状態治療でのミダゾラムの超大量投与によるミダゾラム昏睡を除けば、ベンゾジアゼピン系薬剤は昏睡や呼吸循環虚脱をおこさず、安全性が高く近年の不眠症や不安症に、おもに使われるようになった。

その背景を受け、本稿では二つの Br 系薬剤（フェノバルビタール、ペンタバルビタール）、四つの Bz 系薬剤（ジアゼパム、ニトラゼパム、ミダゾラム、エチゾラム）、その他の系列に入る薬剤（ゾルピデム、抱水クロラールおよびトリクロホスナトリウム）について述べる。

#### フェノバルビタール (PB)

Br 系薬剤（図 1）の代表的なものであり、抗けいれん作用が比較的ほかの Br 系薬剤より優れている。よって、抗けいれん薬として使用されることが多いが、長年にわたって使用されていること、新生児黄疸に過去使用されていたこ

と、安全性が高いこともあり乳幼児の鎮静薬として使用されている。

#### 1. 作用機序と代謝

##### 1) 作用機序

Br 系の薬剤の作用機序の一つとしては、GABA ( $\gamma$ -aminobutylic acid)<sub>A</sub> レセプター（図 2）サブユニットに結合することにより、GABA による Cl<sup>-</sup> チャンネル開存時間を延長し、結果的に Cl<sup>-</sup> の細胞内への流入が促進される。高い濃度では GABA なしでもチャンネル開存させる。後に述べる Bz とは結合部位や作用もいくつかの点で異なる。GABA<sub>A</sub> レセプターは、おもに後シナプス膜にあり post-synaptic な作用での抑制効果がある。さらに、Ca<sup>+</sup> チャンネル抑制を通じて興奮性ニューロンへの直接抑制効果ももちあわせている。これらの作用は Br 系薬剤の種類によっても強さが異なり、PB では、ほかの薬剤に比し安全域が広く、抗けいれん薬として使用される。鎮静作用では上行性網様体賦活系を抑制することによる大脳皮質へのイン

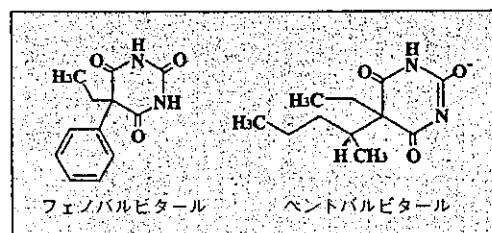


図 1

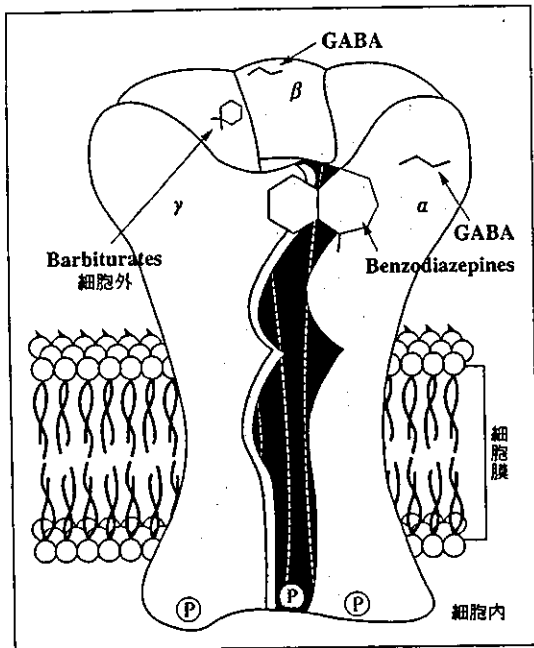


図2 クロライドチャンネル模式図

パルスの伝達を阻害することにより、もたらされるとされている。

## 2) 代謝

吸収率はほぼ100%であるが、製剤間で吸収速度が異なる。経口ではエレキシル薬が一番早く、PB末がもっとも遅い。坐剤は比較的早く吸収される。投与量の約25%は直接尿中に排泄され、残りはおもに水酸化されグルクロ酸抱合されるとN-glycosylationを受ける。血中半減期は成人で50~120時間、小児で40~70時間である。

## 2. 適応と用法

### 1) 適応

不眠症、不安緊張状態の鎮静、てんかん発作など広汎であるが、不眠症や不安緊張の鎮静では、成人や年長児（小学生以上）で用いられることは、現在は少なく、乳幼児での使用がおもである（投与量4mg/kgめど）。抗てんかん薬としてはすべての年齢で用いられる。坐剤は小児の場合4~7mg/kg/dayを用いる。

### 3. 副作用

一番多い副作用は眠気である。眠気は投与量、年齢、個人差で大きく異なる。また、投与開始1~2週間は特に目立つが、その後軽快する傾向が見られる。小児で多動傾向が服用後見られることもある。他剤に比べると比較的皮膚症状が出やすく、重篤な場合Stevens-Johnson症候群などがみられる。発疹が出現した場合には中止すべきである。

### 4. 相互作用

PBは多くの薬剤との相互作用をもつことで知られている。その多くは、CYP3Aの誘導を通して薬物代謝を亢進させ、血中濃度の低下と薬効の低減をもたらす[カルバマゼピン、シクロスポリン、テオフィリン、タクロリムス、抗HIV薬（プロテアーゼ阻害薬）など]。しかし一方で、併用薬（バルプロ酸、フロセミド、シメチジン）により、フェノバルビタール血中濃度が上がることも見られるので注意して併用すべきである。また、Pharmacodynamicな相互作用で、各種中枢神経作用薬と併用による作用の増強があるので注意する必要がある。

### 5. 妊婦・授乳婦への投与

妊娠中の女性には葉酸欠乏などをおこし、奇形症候群の発生する可能性があることと、出生後の新生児に禁断症状として、けいれんがおこる可能性と出血傾向が出現する可能性があることを認識し、治療上の有益性が危険性を上回ることを確認し投与することが必要である。

母乳/血清濃度比は0.36~0.6と比較的に高く、新生児期の半減期が45~500時間と差が大きく、蓄積する可能性がある。母乳栄養は避けることが望ましいが、母乳を事情により与える必要があるときには、新生児、乳児の血清濃度モニタリングを行いながら与える。

### フェノバルビタール (PTB) (図1)

Br系薬剤の一つであり、睡眠の持続時間が



らは中間時間作用型の催眠薬に分類され、内服薬（カルシウム塩）と静脈注射製剤（ナトリウム塩）がある。

## 1. 作用機序と代謝

### 1) 作用機序

基本的に前述のPBと同様であり、Br系の共通の作用機序がある。短時間作用型のバルビツール酸誘導体で中枢神経系に対して全般的な抑制作用を示し、大脳皮質および脳幹網様体の抑制が強く、小脳、脊髄、延髄の機能抑制は弱い。用量により弱い鎮静から催眠、麻酔、中枢麻痺に至るまでの効果があり、けいれん重積の抑制効果を有する。

### 2) 代謝

蛋白結合率は、60～70%で血漿蛋白と強く結合している。主として肝で代謝され、CYP450で酸化の後グルクロン酸抱合されて尿に排泄される。尿中代謝産物としては $\omega$ -1位アルコール体が主体で、ほかに $\omega$ -カルボキシル体やアルコール体のグルクロナイドなどがある。尿のpHが高くなると排泄されやすくなるので中毒のときは重曹を投与するとよい。半減期は15～48時間といわれている。

## 2. 適応と用法

小児の催眠、鎮静に際してPTBが使用されることはまれで、けいれん重積の治療に際し注射製剤が有用なことがある。

### 1) 不眠症・持続睡眠療法における睡眠調節（保険適用）

小児の不眠症では、まれに内服製剤1回25mg～50mgを就寝前に投与することがある。

### 2) 麻酔前投薬（保険適用）

手術前夜に50～100mg、手術前1～2時間に50mgが内服で用いられることがある。

### 3) 不安緊張状態の鎮静（保険適用）

1回25～50mgを1日2～3回とされるが、小児では鎮静目的での使用はまれである。

### 4) けいれん状態の抑制（保険適用）

抗けいれん薬の項参照。

### 5) 小児の検査での睡眠導入（保険適用なし）

われわれは、注射製剤から坐剤を作製し（幼児に50mg、年長児に100mg程度）、けいれん重積の初期治療や脳波あるいはMRI検査での睡眠導入に同意を得て試用している。連用しなければ呼吸抑制などの副作用はほとんどみられず、症例によってはかなり有用であることを経験している。

## 3. 副作用

Br系薬剤に共通の副作用として眠気、依存性、呼吸抑制がある。重大な副作用として皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があり、連用すると薬物依存傾向を生じやすく、急に中止すると不安・不眠・けいれん・抑うつなどの退薬症候が現れることがあるので、徐々に減量するなど慎重な対応が必要である。ペントバルビタールは2～3gの過量投与で重篤な呼吸抑制や昏睡など急性中毒症状がおこる。

## 4. 相互作用

抗不安薬・鎮静催眠薬・抗精神病薬・抗ヒスタミン薬などと併用するとPTBの中枢神経抑制作用が増強される。抗うつ薬と併用するとBr系化合物の代謝は抑制されやすく、いずれも併用にあたり減量投与などで慎重に対処すべきである。

## 5. 妊婦・授乳婦への投与

フェノバルビタールと同様である。

## ベンゼパム(Dz) (図3)

Bz系薬剤のプロトタイプとして最初に発売されたものである。Bz系薬剤には鎮静作用、筋緊張低下作用、抗不安作用、抗けいれん作用の4作用があるが、Bz系薬剤間でそれらの作用のスペクトラムが違い、半減期などの薬物動態が異なることから治療上の応用での違いが生じる(表)。

1. 作用機序と代謝

1) 作用機序

Br系薬剤と同様、分子ターゲットは中枢神経系に存在するGABA<sub>A</sub>レセプター(図2)と考えられている。GABA<sub>A</sub>レセプターのBz結合部位に結合し、GABAによるCl<sup>-</sup>流入量を増やすことにより、GABAのGABA<sub>A</sub>レセプターへの

作用を変容させる。Br系薬剤と違い、GABAなしではCl<sup>-</sup>チャンネルを開かせることはできない。筋緊張低下作用は脊髄反射を抑制することによりもたらされる。

2) 代謝

静脈注射では中枢神経にまず分布し、その後再分布することが知られており、抗けいれん作

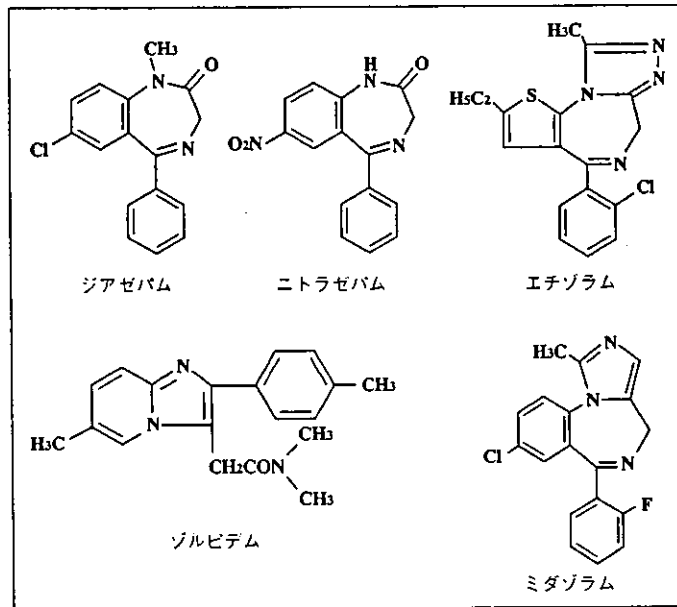


図 3

表 わが国で睡眠障害に使用されているベンゾジアゼピン系薬剤

作用時間	一般名	商品名	臨床用量 (成人 mg)	半減期 (時間)
超短時間作用型	トリアゾラム	ハルシオン®	0.125~0.5	2~4
	ゾピクロン	アモバン®*	7.5~10	4
	ゾルピテム	マイスリー®*	5~10	2
短時間作用型	エチゾラム	デパス®	1~3	6
	プロチゾラム	レンドルミン®	0.25~0.5	7
	ロルメタゼパム	エバミール・ロサメット®	5~10	10
中間作用型	フルニトラゼパム	ロヒプノール・サイレース®	0.5~2	24
	エスタゾラム	ユーロジン®	1~4	24
	ニトラゼパム	ベンザリン・ネルボン®	5~10	28
長時間作用型	フルラゼパム	ダルメート・ベノジール®	10~30	65
	ホロキサゾラム	ソメリン®	5~10	85
	クアゼパム	ドラール®	15~30	36

\*: 非ベンゾジアゼピン系薬剤

用と関連していると考えられる。坐剤による吸収は経口投与より早く、静脈注射に代って使用されるが、経口投与では抗けいれん作用は期待されない。肝臓により脱メチル化され活性代謝物 N-desmethyl diazepam と水酸化による Temazepam であるが、Temazepam は半減期が短く臨床的な意義はあまりない。それに比較し、N-desmethyl diazepam は Dz (20~100時間) より半減期が長く (48~200時間)、筋緊張低下作用などと関連すると考えられている。蛋白結合率は97%と高い値を示す。

## 2. 適応と用法

ほかの Bz 系薬剤は上記の四つの作用のそれぞれに特化した働きをもつが、小児での使用経験は Dz が優るため、とくに幼少児で用いられる。また四つの作用すべてを期待する場合 (例：脳性麻痺での不眠、緊張) には好んで使用される。逆に年長児では新規開発された Bz 系薬剤を使用する方向にある (図4)。

### 1) 内服薬

不安、緊張、筋緊張 (保険適用)、不眠症 (保険適用なし) 1日投与量として3歳以下1~3 mg, 4~12歳は3~6 mg である。一般状態が不良の場合には基準量より少量から開始。

### 2) 注射薬

小児では筋注禁、不安、緊張、けいれん重積 (用法・用量は抗てんかん薬の項参照)。

### 3) 坐剤

熱性けいれん、けいれん発作 (保険適用)、不眠症 (保険適用なし) 1回0.4~0.5 mg/kg を1日1~2回直腸内投与。

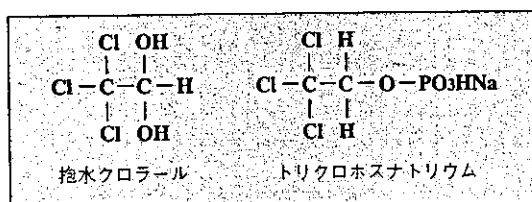


図 4

## 3. 副作用

筋緊張低下、眠気、流涎、喘鳴 (気道分泌過多による)、不活発、興奮 (とくに発達障害児に目立つ)、呼吸抑制 (注射薬ではとくに注意)、薬物依存 (思春期での大量使用時注意)。

## 4. 相互作用

各種中枢神経抑制薬 (Br 系薬剤、向精神薬、アルコールなど) との組み合わせで上記の副作用が強く出現する可能性がある。Dz の代謝を阻害する可能性のある薬剤 (シメチジン、オメプラゾール、ジプロフロキサシン、フルボキサミン、リトナビル) では Dz の中枢神経抑制作用が強まる可能性がある。筋弛緩薬 (ダントロレン) との併用で筋弛緩作用が強まり、関連する副作用が出現する可能性がある。

## 5. 妊婦・授乳婦への投与

胎盤は比較的よく通過し、胎児への移行はよいことが知られている。妊娠の最初の3カ月に服用すると口蓋裂の発生が多くなるとの報告がある。分娩中に投与されたとき、胎児では母親の血中より高くなることが知られており、分娩時の比較的大量 (30 mg 以上) 使用時には Apgar score の低下や、授乳力の低下が報告されている。また、出産後の離脱症状 (withdrawal syndrome) に気をつけなければならない。

乳汁中への分泌も多く、新生児での半減期が成人より長いことを考えあわせると、基本的には授乳しない。事情により授乳せざるをえないときには、新生児、乳児での血中濃度のモニタリングと臨床症状を細かく観察すべきである。

## ニトラゼパム (Nz) (図3)

Nz は日本では抗けいれん薬として広く知られているが、米国では一般臨床使用されていない。抗けいれん薬として使われることが多いが、乳幼児でも使用経験があることにより、低年齢層での鎮静・催眠薬としても使用できる。

### 1. 作用機序と代謝

基本的にはDzと同じと考えられるが、Bz系薬剤間での構造の違いによるGABA<sub>A</sub>マルチサブユニット亜種(脳内各所で分布が違う)への結合の違いにより臨床効果が異なると考えられている。半減期は26~28時間、蛋白結合率87%である。中間作用型の睡眠薬と分類される。

### 2. 適応と用法

#### 1) 不眠症(保険適用)

乳児に対しては1~1.5mg, 1~12歳では1.5~4mgを就寝前に服用する。

#### 2) 抗てんかん薬(保険適用)

不眠症での服薬量よりやや多い。

#### 3) 副作用

筋緊張低下, 眠気, 流涎, 喘鳴(気道分泌過多による), 不活発, 興奮(とくに発達障害児に目立つ), 呼吸抑制(重症患者), 薬物依存(思春期での大量使用時注意)。

#### 4) 相互作用

各種中枢神経抑制薬(Bz系薬剤, 抗精神薬, アルコールなど)との組み合わせで, 上記の副作用が強く出現する可能性がある。Nzの代謝を阻害する可能性のあるシメチジンではNzの中枢神経抑制作用が強まる可能性がある。

#### 5) 妊婦・授乳婦への投与

ジアゼパムと同様の注意が必要である。

## ミダゾラム(MDL) (図3)

### 1. 作用機序と代謝

作用機序はDzと同様にGABA<sub>A</sub>レセプターBz結合部位に結合し鎮静・催眠作用をもたらすと考えられている。代謝は, おもにCYP3A4(一部CYP3A5~7と2C19, 2D6)により酸化され,  $\alpha$ -hydroxymidazolamとなりグルクロン酸抱合され, 尿中に排泄される。MDLの半減期はBz系薬剤の中でもっとも短く, 約2~3時間であり, 代謝物の薬理活性はあるとされ

ているが半減期はさらに短く, 1回静注での短時間(数分)での薬効発現では, 臨床上の意味は通常ない。米国での経口シロップ剤での代謝は腸管や肝臓での, いわゆるfirst-pass効果で代謝物が静注に比較すると多く検出される。

### 2. 適用と用法

#### 1) 麻酔前投薬(保険適用)

成人で0.08~0.1mg/kgを手術前30~60分に静注。

#### 2) 人工呼吸器管理中の鎮静(保険適用)

成人では0.03mg/kgをゆっくりと静注する。維持投与量は0.03~0.18mg/kg/hrとする。個人差が大きく, 遺伝的背景(CYP2C19, 2D6, 3A subfamily 遺伝子多型)とCYPsの発達上の変化が影響していると考えられる。

とくに新生児期での変化は大きく, 低出生体重児ではとくに半減期が延長し, 慎重に投与量設定をすべきである。

#### 3) けいれん重積(保険適用なし)

抗けいれん薬の項参照。

### 3. 副作用

重篤なものとしては呼吸抑制があげられる。つねに呼吸管理が可能な環境で使用する必要がある。ほかはBzと同様である。正確な投与量を行うために, シリンジ型のポンプを用い, 生理食塩水にて5~10倍にうすめ使用する。

### 4. 相互作用

CYP3A4阻害または誘導をする可能性がある薬剤(多種に及ぶので添付文書を参照)との併用でお互いの薬剤の血液中濃度, 効果に変化することが知られている。とくに, 抗HIV薬(プロテアーゼ阻害薬)との併用は禁忌となっている。

#### 5. 妊婦・授乳婦への投与

投与は避けることが望ましい。

## エチゾラム(Ez) (図3)

情緒安定作用や筋緊張緩和作用が比較的強