

- 3) Dean J C, Penry J K : Valproate monotherapy in 30 patients with partial seizures. *Epilepsia* 29 : 140~144, 1988
- 4) Bourgeois B F D : Valproic acid : clinical efficacy and use in epilepsy. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.808~817, 2002
- 5) Eadie M J, Tyrer J H : Anticonvulsant therapy : pharmacological basis and practice, 3rd ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 265~290, 1989
- 6) Bruni J, Wilder B J : Valproic acid : review of a new antiepileptic drug. *Arch Neurol* 36 : 393~398, 1979
- 7) Gugler R, von Unruh G E : Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 5 : 67~83, 1980
- 8) Levy R H, Shen D D, Abbott F S, Riggs K W, Hachad H : Valproic acid : chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.780~800, 2002
- 9) 三牧孝至, 福山幸夫, 大塚親哉他 : バルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤 NIK-240の小児てんかん患者での血中濃度の検討. *小児科臨床* 43 : 2970~2976, 1990
- 10) 三牧孝至, 福山幸夫, 阿部敏明他 : てんかん患者におけるバルプロ酸ナトリウム徐放性顆粒剤 NIK-240の交差比較臨床試験—Depakene細粒との比較—. *小児科臨床* 44 : 183~201, 1991
- 11) 日研化学株式会社社内資料 : 治験総括報告書 ; NIK-317薬物動態比較試験—セレニカ®R顆粒とのクロスオーバー単回投与比較—. 2000.6.14
- 12) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy : Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30 : 389~399, 1989
- 13) Fleiss J L : *Statistical methods for rates and proportions*, 2nd ed, John Wiley & Sons, New York, p.216~236, 1981
- 14) 医薬審第487号 : 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. 1997.12.22
- 15) Genton P, Gelisse P : Valproic acid : adverse effects. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.837~851, 2002
- 16) Vining E P G : Cognitive dysfunction associated with antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 28(Suppl 2) : S 18~22, 1987
- 17) Swann A C : Valproic acid : clinical efficacy and use in psychiatric disorders. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.828~836, 2002
- 18) Minagawa K, Miura H : Phenobarbital, primidone and sodium valproate in the prophylaxis of febrile convulsions. *Brain Dev* 3 : 385~393, 1981
- 19) Löscher W : Valproic acid : mechanisms of action. In : Levy R H, Mattson R H, Meldrum B S, Perucca E eds, *Antiepileptic drugs*, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.767~779, 2002

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆



# Zonisamide monotherapy with once-daily dosing in children with cryptogenic localization-related epilepsies: clinical effects and pharmacokinetic studies

Hisao Miura\*

Saganihara Ryouikuen, Institute for Severe Disabled, 1-21-9 Wakamatsu Sagamihara, Kanagawa 229-0014, Japan

## KEYWORDS

Zonisamide;  
Carbamazepine;  
Carbamazepine-10,  
11-epoxide;  
Monotherapy;  
Drug interaction

**Summary** Clinical effects and pharmacokinetics of once-a-day pediatric zonisamide (ZNS) monotherapy were investigated in 72 children (range, 3 months to 15 years; mean age, 8 years and 3 months) with cryptogenic localization-related epilepsies with simple, complex, or secondarily generalized partial seizures; none had prior epilepsy treatment. ZNS was initiated at 2 mg/kg; daily dosage was doubled at weekly intervals to achieve maintenance dosage (8.0 mg/kg; mean,  $7.97 \pm 0.55$  mg/kg). Blood samples determined trough and peak plasma levels; levels were  $27.0 \pm 9.4$   $\mu$ g/ml and  $33.8 \pm 10.8$   $\mu$ g/ml, respectively, with ratios as small as  $1.28 \pm 0.15$ . Plasma level to dose ratios increased with age; peak-to-trough ratios were not age variable. Seizures were not controlled in 23 of 72 patients; low trough plasma levels (approximately 15  $\mu$ g/ml) were observed. Drowsiness/short attention span in five patients instigated a dosage decrease (peak plasma levels  $>40$   $\mu$ g/ml). During treatment (6–43 months; mean, 27.2 months), seizure control occurred in 57 of 72 patients (79.2%), including eight refractory patients. In 12 patients with uncontrolled seizures and high ZNS levels, carbamazepine (CBZ) was added (BID; mean total dose,  $15.1 \pm 3.0$  mg/kg) to ZNS (QD; mean dose,  $11.1 \pm 2.5$  mg/kg); drug interactions were examined.  
© 2004 Published by Elsevier Ltd on behalf of BEA Trading Ltd.

## Introduction

Zonisamide, an antiepilepsy drug (AED) developed in Japan, was shown to have strong inhibitory effects on convulsions of cortical origin in animal studies by suppressing both focal spiking and the spread of secondarily generalized seizures induced by electric or chemical stimuli.<sup>1,2</sup> Clinical studies have re-

vealed that zonisamide is effective in most types of epileptic seizures, especially for the control of partial seizures.<sup>3–6</sup>

Zonisamide is absorbed slowly from the gastrointestinal tract, and its biological half-life is long compared to other prevalent AEDs. Pilot studies indicate that peak plasma concentrations of zonisamide occur approximately 4 to 6 h after dosing, and that its half-life is long—up to 60 h in adult volunteers.<sup>4,7</sup>

Based on these pharmacokinetic characteristics, we investigated the clinical effects and plasma

\*Tel.: +81 42 749 6316; fax: +81 42 749 6356.  
E-mail address: s-ryouikuen@tbd.t-com.ne.jp (H. Miura).

levels of zonisamide in a prospective randomized study where zonisamide was administered once a day as monotherapy to children with cryptogenic localization-related epilepsies.

## Materials and methods

Patients comprised 72 children, ages 3 months to 15 years (mean, 8 years and 3 months) with partial seizures, who had not previously received treatment for epilepsy, and were newly referred to our pediatric seizure clinic. All patients were classified as having cryptogenic localization-related epilepsies, and all had experienced two or more seizures before starting zonisamide monotherapy. Four patients had simple partial seizures, 23 had complex partial seizures, and 45 had partial seizures evolving to secondarily generalized seizures (Table 1). No patients showed evidence of mental retardation or other associated neuropsychiatric handicaps.

Patients received zonisamide at a starting daily dose of 2 mg/kg, in order to avoid initial side effects of drowsiness and ataxic gait. The dosage was then doubled at weekly intervals until an initial maintenance daily dose of 8 mg/kg (mean,  $7.97 \pm 0.55$  mg/kg per day) was reached. Zonisamide was prescribed once a day, in the morning.

Pharmacokinetic data were obtained 4 weeks after starting the maintenance dosage. To determine trough plasma levels of zonisamide in a day, blood samples were taken prior to the morning dose; to determine peak levels, blood samples were taken 4 h after the morning dose. Subsequently, plasma levels were determined every 6 months,

and more often as necessary. Determination of plasma levels of zonisamide was performed using high-performance liquid chromatography (HPLC).

Among patients whose seizures could not be controlled by zonisamide monotherapy, even by adjusting dosage and maintaining high plasma levels, carbamazepine was added and drug interactions between zonisamide and CBZ were investigated. The effects of CBZ on seizure control were also observed.

These 12 patients, who were 5 to 16 years old (mean age, 12 years and 1 month), received zonisamide once daily in the morning (mean daily dose,  $11.1 \pm 2.5$  mg/kg), and CBZ twice daily: once in the morning and once in the evening (mean daily dose,  $15.1 \pm 3.0$  mg/kg) (Table 2). After combination therapy with zonisamide and CBZ for 6 to 12 months, 9 of the 12 patients discontinued zonisamide, switching to CBZ monotherapy (Table 3). Blood samples for determination of plasma concentrations of zonisamide, CBZ, and its main metabolite, carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-E), were taken before, and 4 h after the morning dose; each represented trough and peak levels of zonisamide and CBZ in a day, respectively. Plasma concentrations of CBZ and CBZ-E were determined by HPLC.

## Results

### Phase I: clinical effects and plasma levels of zonisamide monotherapy

Initial maintenance daily doses of zonisamide (mean,  $7.97 \pm 0.55$  mg/kg) yielded trough plasma

**Table 1** Patient characteristics.

	Age	
	Mean: 8 years and 3 months	Range: 3 months to 14 years and 11 months
Seizure classification	Simple partial ( $n = 4$ ), complex partial ( $n = 23$ ), simple/complex evolving to secondarily generalized ( $n = 45$ )	
Initial maintenance dosage	Mean $\pm$ S.D.: $7.97 \pm 0.55$ mg/kg per day	Range: 5.82–10.19 mg/kg per day
Duration of follow-up <sup>a</sup>	Mean: 27.2 months	Range: 6–43 months

<sup>a</sup> Excluding 15 cases in whom zonisamide monotherapy was discontinued because of seizure recurrences.

**Table 2** Characteristics of patients receiving zonisamide monotherapy, and then zonisamide combined with carbamazepine ( $n = 12$ ).

	Age	
	Mean: 12 years and 1 month	Range: 5–16 years
Dosage (mean $\pm$ S.D.)	ZNS: $11.1 \pm 2.5$ mg/kg per day	CBZ: $15.1 \pm 3.0$ mg/kg per day

**Table 3** Characteristics of patients receiving zonisamide combined with carbamazepine, and then carbamazepine monotherapy ( $n = 9$ ).

	Age	
	Mean: 11 years and 6 months	Range: 5–16 years
Dosage (mean $\pm$ S.D.)	ZNS: $11.1 \pm 2.8$ mg/kg per day	CBZ: $15.8 \pm 2.9$ mg/kg per day

levels of  $27.0 \pm 9.4$   $\mu$ g/ml and peak plasma levels of  $33.8 \pm 10.8$   $\mu$ g/ml. Peak-to-trough plasma level ratios were as small as  $1.28 \pm 0.15$  (Table 4). Ratios of plasma level ( $\mu$ g/ml) to dose (mg/kg per day), estimated by trough and peak plasma levels, increased for both with increasing age (Fig. 1); however, peak-to-trough plasma level ratios were maintained almost uniformly throughout the pediatric age period (Fig. 2).

Clinical effects were then investigated with reference to plasma levels of zonisamide. Of the 72 total patients, seizures were not controlled with the initial maintenance dosage in 23 patients, and recurred within 6 months after administration of zonisamide. Many of the patients who showed low trough plasma levels of zonisamide (approximately 15  $\mu$ g/ml) had seizure recurrences. In five patients whose peak plasma levels of zonisamide exceeded 40  $\mu$ g/ml, daily doses were decreased to tolerable levels because of continuous complaints of drowsiness in four patients and short attention span in one patient.

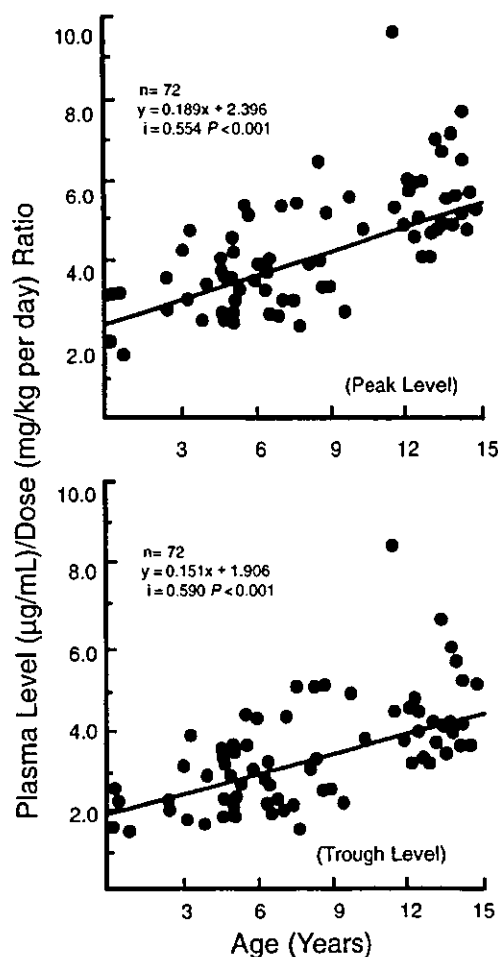
Zonisamide monotherapy was discontinued early in two patients because of frequent seizure recurrences. Dosage increment was difficult in one patient because of the behavioral side effect of short attention span. In one patient whose seizures were not controlled despite high peak plasma levels of zonisamide, CBZ was combined with zonisamide immediately after seizure recurrences. In another patient whose seizures recurred only with fever, rectal diazepam suppositories were given intermittently at the time of febrile illness to control these seizures.

**Table 4** Daily fluctuations in plasma zonisamide level in patients receiving zonisamide monotherapy ( $n = 72$ ).

	Plasma level	
	Mean $\pm$ S.D.	Range
Trough level ( $\mu$ g/ml)	$27.0 \pm 9.4$	10.2–49.1
Peak level ( $\mu$ g/ml)	$33.8 \pm 10.8$	12.7–65.5
Peak/trough ratio	$1.28 \pm 0.15$	0.98–1.66

In 10 patients whose seizures recurred with the initial maintenance dosage, seizures were not controlled even after increasing the dosage. In eight patients, however, seizure control could be attained by increasing the daily dose of zonisamide, as shown in Fig. 3. This brought the total number of patients whose seizures were controlled on zonisamide monotherapy to 57 of 72 patients (79.2%) over a period of treatment ranging from 6 to 43 months (mean, 27.2 months).

Fig. 4 shows relationships between trough and peak plasma levels of zonisamide at the initial main-

**Figure 1** Relationship between age and ratios of plasma level to dose in patients receiving zonisamide monotherapy.

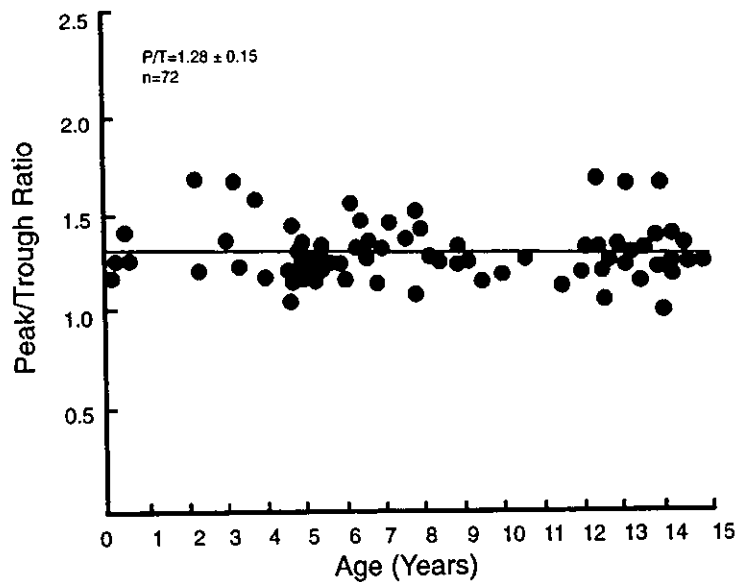


Figure 2 Relationship between age and ratios of peak-to-trough plasma levels in patients receiving zonisamide monotherapy.

tenance dosage, and clinical effects for patients in three age groups (3 months to 6 years, 6 to 12 years, and 12 to 15 years). Generally, plasma levels increased with age, but there was no clear relationship between plasma levels and seizure control in each age group.

Side effects observed with zonisamide treatment included drowsiness (13 patients) and short attention span (2 patients). Most of the adverse effects were transient, but daily doses were decreased to more tolerable levels due to persistent problems with drowsiness in four patients and short attention span in one patient. Loss of appetite

appeared transiently in two patients after starting the therapy. In addition, one patient had a rash and agranulocytosis at an early stage of the therapy, and another patient had to be returned to his initial maintenance daily dosage of 4 mg/kg because of continuous complaints of drowsiness; both were excluded from this study. A 6-year-old female patient showed decreased high cerebrocortical activity and mental slowing soon after starting the zonisamide therapy; these complaints disappeared after the therapy was discontinued. This patient was also excluded from the study group.

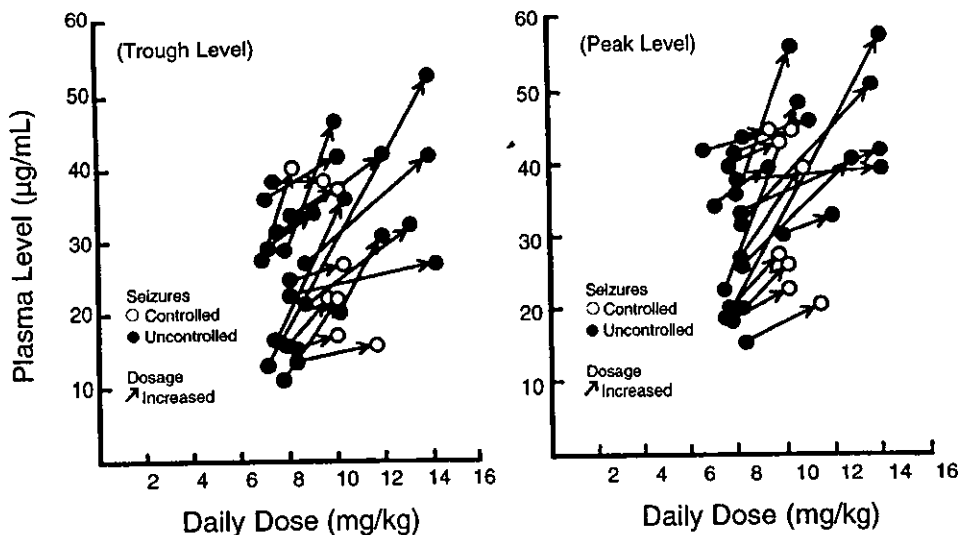


Figure 3 Plasma levels of zonisamide in relation to dosage increases and clinical effects in 18 patients whose seizures were not controlled on initial maintenance dosage.

**Table 5** Effect of concurrent administration of carbamazepine on plasma concentrations of zonisamide (n = 12).

	Medication	
	ZNS monotherapy	ZNS + CBZ
ZNS trough level (µg/ml)	35.4 ± 10.0	22.2 ± 9.8*
ZNS peak level (µg/ml)	43.0 ± 11.3	28.1 ± 12.5*
Peak/trough ratio	1.23 ± 0.12	1.29 ± 0.22

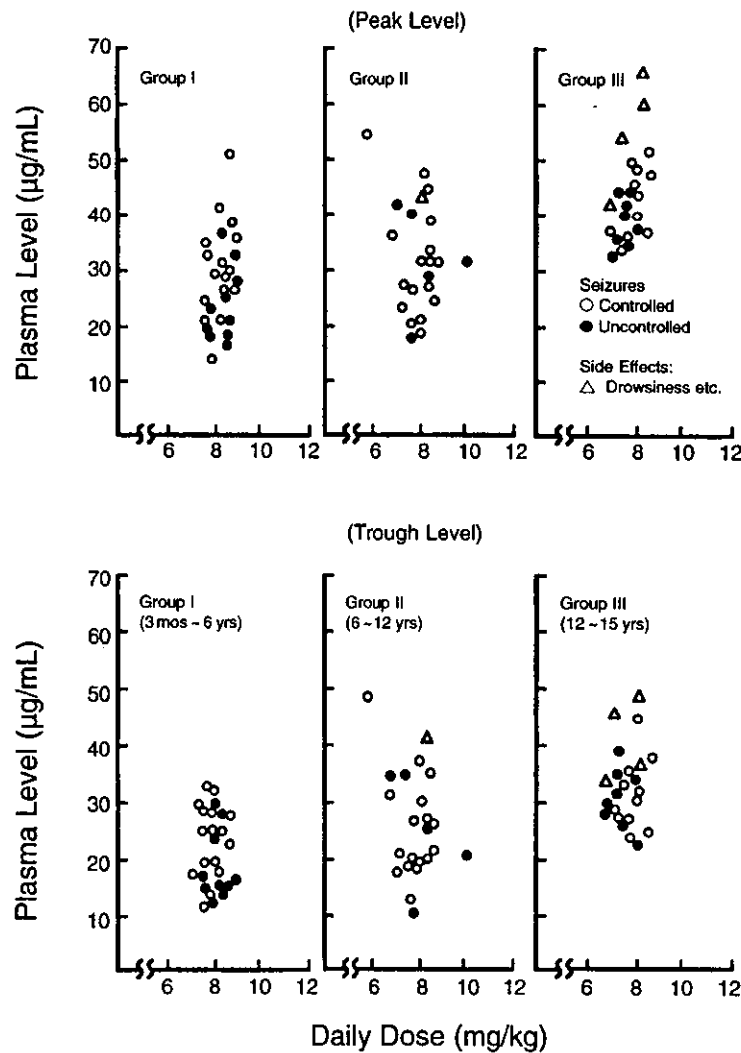
\*P < 0.05 (Wilcoxon T).

**Phase II: interactions between zonisamide and CBZ**

With the addition of CBZ in 12 patients, trough and peak plasma levels of zonisamide decreased from 35.4 ± 10.0 µg/ml to 22.2 ± 9.8 µg/ml, and from 43.0 ± 11.3 µg/ml to 28.1 ± 12.5 µg/ml, respectively (Table 5). Plasma levels of CBZ and CBZ-E

before the morning dose were 6.05 ± 1.98 µg/ml and 1.32 ± 0.23 µg/ml, and those 4h after the morning dose were 9.06 ± 2.83 µg/ml and 1.61 ± 0.35 µg/ml, respectively. Fig. 5 shows the effect of concurrent administration of CBZ on the plasma concentrations of zonisamide in individual patients.

After combination therapy with zonisamide and CBZ, drug therapy was changed to CBZ monother-



**Figure 4** Plasma levels of zonisamide in relation to age and clinical effects on initial maintenance dosage.

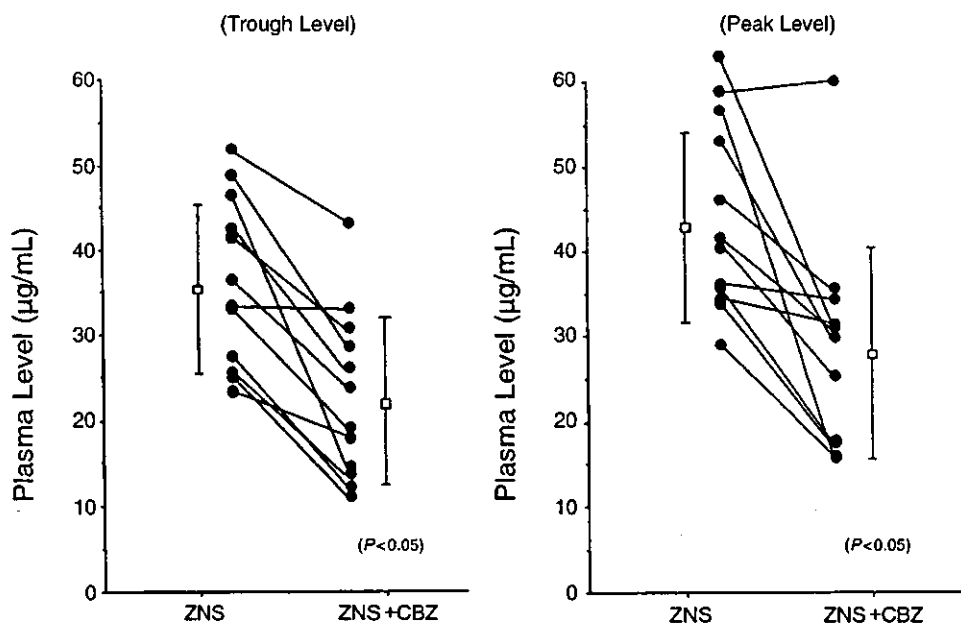


Figure 5 Effect of concurrent administration of carbamazepine on plasma concentrations of zonisamide.

Table 6 Effects of concurrent administration of zonisamide on plasma concentrations of carbamazepine (CBZ) and its epoxide metabolite (CBZ-E) ( $n = 9$ ).

	Medication	
	ZNS + CBZ	CBZ monotherapy
<b>CBZ</b>		
Trough level ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>	$6.05 \pm 1.98$	$6.52 \pm 2.06$
Peak level ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>b</sup>	$9.06 \pm 2.83$	$9.24 \pm 1.91$
Peak/trough ratio	$1.52 \pm 0.24$	$1.46 \pm 0.23$
<b>CBZ-E</b>		
Trough level ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>	$1.32 \pm 0.23$	$1.15 \pm 0.19$
Peak level ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>b</sup>	$1.61 \pm 0.35$	$1.50 \pm 0.27$

<sup>a</sup> Levels before morning dose.

<sup>b</sup> Levels 4 h after morning dose.

apy in 9 of the 12 patients. Comparison of plasma levels of CBZ and CBZ-E in these patients before and after discontinuation of zonisamide revealed no significant differences when CBZ was used alone or in combination with zonisamide (Table 6).

In 6 of the 12 patients whose seizures were not controlled with zonisamide monotherapy, complete seizure control was obtained after addition of CBZ for a period ranging from 7 to 33 months (mean, 24 months). In three of the remaining six patients whose seizures were not controlled with both zonisamide and CBZ, seizures were finally controlled after administration of sodium valproate in two patients, and clonazepam in one patient.

## Discussion

Zonisamide is absorbed slowly from the gastrointestinal tract, and its biological half-life is long compared to other common AEDs. Studies<sup>4,7,8</sup> in adult volunteers indicate that the plasma concentration of zonisamide peaks 4 to 6 h after dosing, and that its half-life is as long as 60 h. We investigated the clinical effects and pharmacokinetics of zonisamide given once a day as monotherapy in children with cryptogenic localization-related epilepsies.

In this study, peak-to-trough plasma level ratios during the day were as small as  $1.28 \pm 0.15$  in children taking an initial maintenance daily dose of  $8.0 \pm 0.6$  mg/kg once a day as monother-

apy. This finding was similar to that observed recently in healthy adult volunteers.<sup>8</sup> Plasma level ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) to dose ( $\text{mg}/\text{kg}$  per day) ratios estimated by trough and peak levels both increased with advancing age, but peak-to-trough plasma level ratios were maintained almost uniformly throughout the pediatric age period. Zonisamide may show nonlinear pharmacokinetics resembling that of phenytoin.<sup>9</sup> This, however, would not be substantiated within the range of generally accepted therapeutic dosage and therapeutic plasma levels.

Although plasma levels varied widely among patients who became seizure free with zonisamide monotherapy, and the final range of plasma levels, after increasing the dosage among patients who did not respond to zonisamide, was high relative to those whose seizures were controlled, the ultimate clinical effects observed were consistent with the range of therapeutic plasma levels generally accepted for zonisamide, that is, 15 to 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .<sup>3,4</sup>

It has been suggested that impairments of high cerebrocortical function, such as decreased spontaneity or memory, are seen in some patients taking zonisamide combined with many other AEDs.<sup>3</sup> However, these adverse effects were not seen in our patients treated with zonisamide monotherapy, except for one patient who was excluded from the study group.

Zonisamide is widely approved as an adjunctive drug for partial seizures. The findings presented here suggest that zonisamide is also effective as monotherapy for partial seizures in children and can provide effective control when taken once daily, which should enhance patient compliance with treatment. However, an initial maintenance dose of zonisamide should be determined based not only on weight but also age, because ratios of plasma zonisamide levels ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) to dose ( $\text{mg}/\text{kg}$  per day) increase with age.

For patients whose seizures are not controlled by zonisamide, CBZ can be added with some success. Any patient who receives polytherapy is at risk to develop one or more drug interactions. As expected based on zonisamide metabolism by cytochrome P<sub>450</sub> enzymes, CBZ reduces both peak and trough levels of zonisamide. However, zonisamide does not alter plasma levels of CBZ and CBZ-E. CBZ is extensively metabolized to its active metabolite, CBZ-E, and finally to an inactive metabolite, 10,11-dihydroxycarbamazepine.

## References

1. Ito T, Hori M, Masuda Y, Yoshida K, Shimizu M. 3-Sulfamoyl-methyl-1,2-benzisoxazole, a new type of anticonvulsant drug: electroencephalographic profile. *Arzneimittel-Forschung* 1980;30:603-9.
2. Wada Y, Hasegawa H, Okuda H, Yamaguchi N. Anticonvulsant effects of zonisamide and phenytoin on seizure activity of the feline visual cortex. *Brain Dev* 1990;12:206-10.
3. Wilensky AJ, Friel PN, Ojemann LM, Dodrill CB, McCormick KB, Levy RH. Zonisamide in epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* 1985;26:212-20.
4. Sackellares JC, Donofrio PD, Wagner JG, Abou-Khalil B, Berent S, Aasved-Hoyt K. Pilot study of zonisamide (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1985;26:206-11.
5. Leppik IE, Willmore LJ, Homan RW, et al. Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. *Epilepsy Res* 1993;14:165-73.
6. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993;15:67-73.
7. Ito T, Yamaguchi T, Miyazaki H, et al. Pharmacokinetic studies of AD-810, a new antiepileptic compound: phase I trials. *Arzneimittel-Forschung* 1982;32:1581-6.
8. Kochak GM, Page JD, Buchanan RA, Peters R, Padgett CS. Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures. *J Clin Pharmacol* 1998;38:166-71.
9. Wagner JG, Sackellares JC, Donofrio PD, Berent S, Sakmar E. Non-linear pharmacokinetics of CI-912 in adult epileptic patients. *Therapeut Drug Monit* 1984;6:277-83.



## ●特集／小児の臨床薬理

## 2. 抗てんかん薬の発達薬理

重症心身障害児施設相模原療育園\*

北里大学名誉教授

三浦 寿 男

## 1. はじめに

周知のように、米国では40年ほど前から臨床薬理学 (clinical pharmacology) といわれる分野が起こり、薬物の生体内での動態 (pharmacokinetics) を明らかにし、またその臨床効果や副作用の機序を解明する薬力学 (pharmacodynamics) など薬理学の原理をふまえて、臨床における薬物の理論と実際について研究する学問が発展している。さらに、成人を中心とした臨床薬理学に対し、発育成長期の個体を対象とする同様の学問をとくに発達薬理学 (developmental pharmacology) とよび、この分野が小児医学のなかで重要な地位を占めつつある。

とくに、各種抗てんかん薬ならびにその代謝物の体液中濃度測定方法の進歩に伴う、抗てんかん薬の臨床薬理学的事項の解明は、抗てんかん薬物療法に一大進歩をもたらした。現在では臨床の実際において、服用量そのものよりも血中濃度を指標とするほうが、抗てんかん薬物療法をより「合理的」に行うことが明らかになった。

しかし、すべての抗てんかん薬について臨床薬理学的事項が十分に知られているわけではなく、とくに発達薬理学的データはいまだ乏しい。現在知られている範囲内で、小児を対象に抗てんかん薬物療法を的確に行ううえで必要な、主要抗てんかん薬の血漿蛋白との結合比率、体内分布容量、血中半減期、有効血中濃度 (治療濃度域 therapeutic range) および中毒血中濃度を Table に要約する<sup>1-13)</sup>。

## 2. 血中濃度の評価と採血時間

長期にわたり継続投与を行う抗てんかん薬の効果判定および血中濃度の評価は、急性の中毒症状が疑われ

る場合を除き、通常定常状態 (steady state) で行う。定常状態とは、反復投与により薬物の吸収、体内分布、代謝、排泄が平衡に達した状態をいい、投与開始後この定常状態に達するのに要する時間は、投与間隔をそれぞれの薬物の血中半減期 (生物学的半減期 biological half-life) 以下とした場合、半減期の約5倍といわれる。Fig. 1 は、血中からの消失が一次速度動態 (first order kinetics) をとり、したがって血中半減期が常に一定である薬物の血中濃度が定常状態に至る推移、すなわち“5 half-lives rule”を模式的に示す。

また、定常状態に至った後も薬物の血中濃度は日内で変動し、投与間隔を等しくするかぎり、主として半減期が短いものほど血中濃度の日内変動が大きい。したがって、このような薬物では、有効血中濃度 (治療濃度域) を評価する際に、投与時間、投与間隔と採血時間との関係を明確に規定する必要がある。

理論上、長期にわたり抗てんかん薬を継続投与し、その効果を血中濃度面より評価する場合には、朝服薬直前に採血した日内の最低血中濃度 (trough or minimum level) を基準とするのが原則である。この時間には単位時間当たりの血中濃度の変化が最も少ない。主として外来患者を対象とする場合には、診療の便宜上、一般に日内で最高血中濃度 (peak or maximum level) に近い朝服薬後2~4時間に採血することが多いが、厳密に言えば、この時間帯では血中濃度の変動が大きく、最高血中濃度にあるのか、血中濃度がいまだ上昇過程にあるのか、すでに下降過程にあるのかを明確に規定し得ない。いずれにせよ、定常状態では日内の平均血中濃度、ならびにその周辺の血中濃度の変動幅はほぼ一定となる。

Key words : antiepileptic drugs, clinical pharmacology, developmental pharmacology, epilepsy

\*〒229-0014 相模原市若松 1-21-9

**Table** 小児を中心とした主要抗てんかん薬の蛋白結合比率, 分布容量, 血中半減期, 有効血中濃度および中毒血中濃度

薬物名	蛋白結合比率 (%)	分布容量 (L/kg)	血中半減期 (時間)	有効血中濃度 (μg/mL)	中毒血中濃度 (μg/mL)
Phenytoin	85~90	0.5~0.8	10~20**	5~20	>20~25
Phenobarbital	40~60	0.7~1	40~70	15~25(40)	>40~50
Primidone	(0)~30	0.6	9	5~12**	>15
Carbamazepine	70~80	0.8~1.4	8~20	(4)6~10	>15
Ethosuximide	none	0.7	30	40~100	>150
Sodium valproate	85~95	0.15~0.4	8~12(15)	40~110	—
Nitrazepam	55; 85~90	2.4	20~30	—	—
Clonazepam	85~90	2.5	24~48	0.02~0.07	>0.08
Clobazam	85~90	0.9	10~30	0.05~0.3**	—
Zonisamide	50	0.94	60	15~40	>40
Acetazolamide	90	0.2	10~15	8~14	—

\*1 投与量, 血中濃度により異なる. \*2 primidone 由来の phenobarbital 血中濃度も考慮のこと.  
 \*\* 活性代謝物 N-desmethyloclobazam の効果と血中濃度に留意のこと.

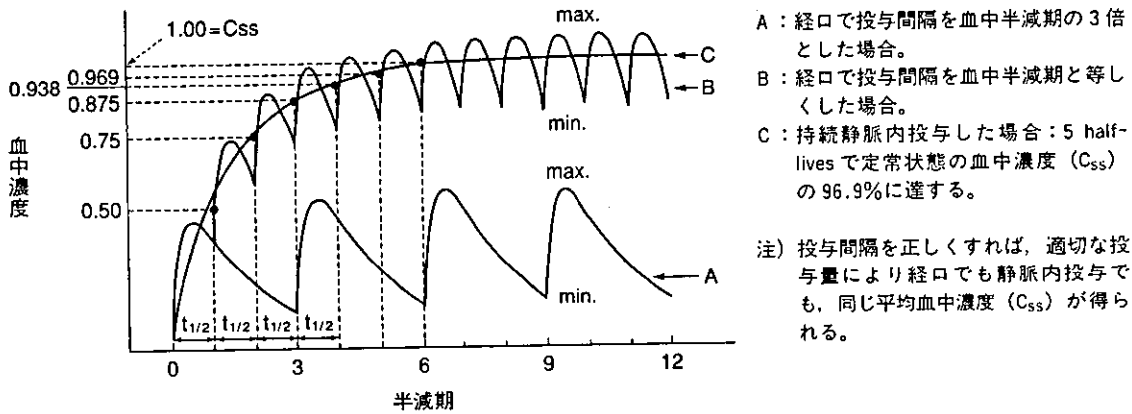


Fig. 1 反復投与により薬物血中濃度が定常状態に至る推移

(Behrman RE, et al (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 13th ed. WB Saunders, 1987: 233.)

### 3. 血中濃度に影響を及ぼす動態因子

抗てんかん薬物療法の究極の目的は, てんかん病態に対する脳内作用部位の薬物濃度を一定に保つことにある。脳組織内濃度は血中濃度と平衡関係にあることを前提に血中濃度を評価するが, 反復投与により定常状態に至れば, 薬物の体内からの消失は一次速度動態を示すために, 同じ量を一定の間隔で投与すると, 生体内での薬物濃度がある一定の振幅で動揺する状態になる。

この場合, 血中濃度の振幅の最高点と最低点の平均血中濃度( $C_{ss}$ )は投与量(D), 分布容量(volume of distribution:  $V_d$ ), 薬物の生体からの消失速度定数(elimination rate constant:  $K_{e1}$ ), 投与間隔( $\tau$ ), 吸収率(生物学的利用率 bioavailability: F)に

規定され, 次式が成り立つ。

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{K_{e1} \cdot V_d \cdot \tau}$$

したがって, 有効血中濃度 ( $C_{eff}$ ) をうるための投与量は  $D = C_{eff} \cdot K_{e1} \cdot V_d \cdot \tau / F$  で表されるが,  $K_{e1}$  ならびに  $V_d$  により反映される薬物動態には個人差があり, とくに生体ならびに生理機能の発達段階に応じての個人差, 年齢差が大きい。分布容量とは, 投与薬物が血中濃度と同一濃度で均一に分布するみかけ上の生体液の容積であるが, 小児期を通じての細胞外液比の変化に伴って薬物の分布容量が変化する。肝機能, とくに薬物代謝酵素の活性(誘導性)は代謝過程を介して薬物の生体からの消失速度の年齢差に関わりをもつ。しかし, 現在わが国で発売されている抗てんかん

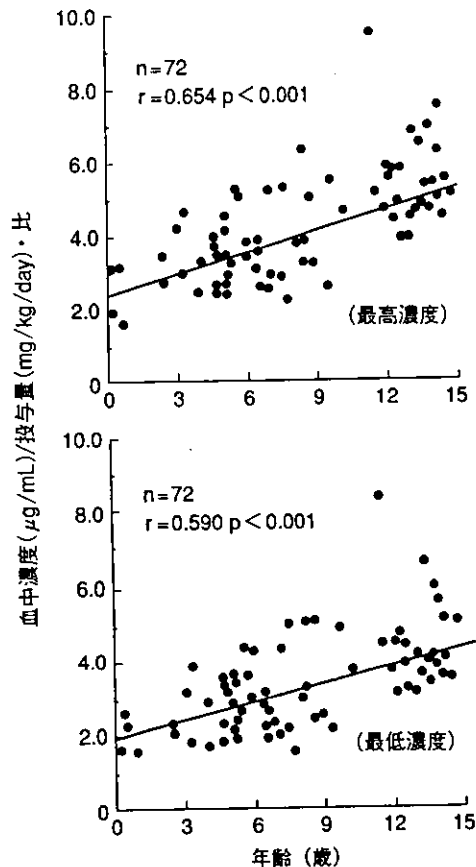


Fig. 2 年齢と zonisamide の血中濃度/投与量・比との関係

薬は大部分が肝で代謝され、直接腎から排泄される割合は少ないので、新生児期を除けば、腎機能の成熟度が薬物の消失速度に及ぼす影響は少ない。さらに、薬物の腸管からの吸収に関しては、乳児期以降年齢差は明らかではないといわれている。

#### 4. 抗てんかん薬の体内動態

前述のように、抗てんかん薬は大部分が肝で代謝されるが、小児においては各年齢によって薬物の代謝速度が異なり、薬物の血中半減期は、新生児期の初期を除き、小児では成人に比較して短い。したがって、新生児期の初期を除けば、同じ血中濃度をうるために、年少なものほど単位体重当たりの投与量が多く必要である。

Zonisamide (ZNS) は腸管からの吸収が遅く、血中半減期が長いので、1日1回の投与でも、日内の血中濃度は比較的一定に保たれるが、本剤を単剤で1日1回服用時の血中濃度の年齢的变化を Fig. 2 に示す。ZNS は1日量 2 mg/kg から導入、1週ごとに倍増して、8 mg/kg/day を初回維持量とした。血中濃度の

測定は定常状態で行い、採血は日内で最低および最高濃度となる朝服薬直前と服薬後4時間に行ったが、最低血中濃度および最高血中濃度で求めた血中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )/投与量 ( $\text{mg/kg/day}$ )・比は、いずれも年少なものほど低値を示す。

一般に用いられる抗てんかん薬の多くでは、ふつう投与量と血中濃度の間に直線関係が得られるが、phenytoin (PHT) は特異な体内動態 (Michaelis-Menten kinetics) を示す。すなわち、治療域の範囲内で、個々に一定の投与量、一定の血中濃度を超えると血中半減期が延長し、以後は少量の投与量の増加に伴い急激に血中濃度が上昇して、容易に中毒濃度に至る危険がある。

さらに、sodium valproate (VPA: 血中では valproic acid として存在する) は高血中濃度にあるときは蛋白結合率が減じ、遊離型の薬物濃度の比率が増加し、これに伴いクリアランスが増して、投与量と血中濃度の関係が直線的でなくなる。

抗てんかん薬の血中濃度とは、通常は蛋白結合型と非結合型 (遊離型) 薬物濃度を合わせた総血中濃度をいうが、実際には蛋白と非結合型で存在する薬物のみが細胞膜を通過して薬理作用を発揮する。この蛋白結合比率に関しては、血漿蛋白との結合率が低い新生児期の問題を除けば、年齢的差異はないと思われる。

#### 5. 有効血中濃度の基礎的概念

有効血中濃度 (至適血中濃度 optimum range あるいは治療濃度域 therapeutic range) とは、本来個々の薬物によりてんかん発作を抑制できる薬物血中濃度の下限から、中毒症状発現以前までの濃度を意味する。そして、Table に示したように、一般に PHT の有効血中濃度は 5~20  $\mu\text{g/mL}$ 、phenobarbital (PB) の有効血中濃度は 15~25 (40)  $\mu\text{g/mL}$  という場合には、これは大多数の症例において、中毒症状を認めることなく、発作の抑制または発作頻度の著明な改善が可能である、いわば平均的なおおよその範囲を指す。

したがって、個々の症例についてみれば、当然有効血中濃度はそれぞれに異なり、Table に示したおのおの薬物の有効血中濃度の下限よりはるかに低濃度で発作が完全に抑制されるものがみられ、これらではそれ以上に投与量を増し、血中濃度を上げる必要はない。

一方、有効血中濃度の上限以上、すなわち中毒症状を呈するに至っても、なお発作が抑制されないものも

みられるが、この際には対象発作型に対し適応を有する薬物が選択されているか否かを再検討する必要がある。適剤が選ばれていなければ、血中濃度がどれほど上昇しても、当然発作は抑制されない。しかし、適応薬物が選択されていても、多くの薬物治療に抵抗する例があり、これらの難治な症例では、血中濃度モニタリングにより薬物濃度を「有効血中濃度」に保った場合、どれほど発作が抑制されるかは個々の症例により異なる。

また、わが国では最も新しく、2000年5月に市販された clobazam (CLB) の臨床効果は投与量ならびに血中濃度と相関せず、低用量すなわち導入量で効果を示す例が多い。一方、耐性が出現し、一時的に発作が減少しても、その後短時間で発作が増強することがある<sup>11)</sup>。

## 6. 抗てんかん薬間の相互作用と遊離型薬物血中濃度の測定

2種以上の抗てんかん薬を併用する場合には、両者間の相互作用 (interaction) が問題になる。抗てんかん薬間の相互作用はほとんどすべてが肝での代謝過程に関わるもので、肝の microsome 分画における酵素系 cytochrome P450 を誘導し、併用他剤の代謝を促進して血中濃度を低下させる一方、代謝過程が他剤の代謝と拮抗するなどして抑制されると血中濃度が上昇する<sup>12)</sup>。

たとえば、最近広く使用されている carbamazepine (CBZ)、VPA、clonazepam (CZP)、さらには ZNS ならびに前述の CLB に、かつての主要抗てんかん薬である PHT、PB あるいは primidone を併用すると、相互作用により肝での代謝が促進されて CBZ、VPA、CZP ならびに ZNS、CLB の血中濃度はいずれも、それぞれの単剤投与時に比べ、明らかに低値を示す。また、CBZ にも肝での酵素誘導作用があり、併用他剤の血中濃度を低下させる。

CLB には肝酵素誘導作用はなく、CLB が併用他剤の血中濃度に影響を及ぼすことはないと思われるが、CLB との併用により PHT、PB、CBZ、VPA の血中濃度が上昇したとの報告もある。

一方、CBZ には主要代謝経路の第一次代謝物として epoxy 化合物、すなわち carbamazepine-10,11-epoxide (CBZ-epoxide) が知られているが、CBZ に VPA を併用すると、CBZ の血中濃度は変化しないが、この CBZ-epoxide の血中濃度が上昇する。これは、VPA が CBZ-epoxide から第二次代謝物 10,

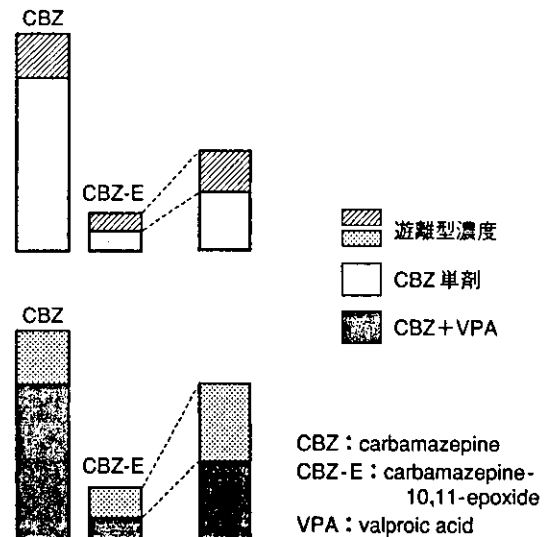


Fig. 3 Sodium valproate の併用が carbamazepine の体内動態に及ぼす影響

11-dihydroxycarbamazepine への代謝を抑制するためと考えられる。CBZ-epoxide は薬理的に活性で、抗てんかん作用は明らかではないが、眠気、ふらつきなどの中毒症状の発現に参与する。

VPA と CBZ 間の相互作用はさらに複雑で、VPA は CBZ ならびに CBZ-epoxide と蛋白結合に関して拮抗し、CBZ に VPA を併用すると、総血中濃度に対する遊離型の CBZ ならびに CBZ-epoxide 血中濃度の比率が増す。また、VPA は PHT とも蛋白結合に関して拮抗し、両者を併用すると遊離型 PHT 血中濃度の比率が増す。同じく、VPA との併用により CLB の血漿蛋白結合比率が低下し、クリアランスが増して CLB の血中濃度が低下することがある。

先にも述べたが、抗てんかん薬の血中濃度とは、ふつうは蛋白結合型と非結合型 (遊離型) 薬物濃度を合わせた総血中濃度をいい、血中濃度のモニタリングも、通常は蛋白結合比率がそれぞれの薬物でほぼ一定であることを前提に、総血中濃度について行われる。しかし、薬物の治療効果をモニターするうえで、総血中濃度を測定するよりも、薬理作用を有する、蛋白と結合しない遊離型薬物濃度を測定するほうがより理想的である。

CBZ に VPA を併用すると、CBZ の遊離型血中濃度の比率が増加し、さらに CBZ-epoxide の総血中濃度が上昇するのに加え、その総血中濃度に対する遊離型血中濃度の比率も増加する (Fig. 3)。このため、両剤の併用時には、とくに CBZ-epoxide に由来する眠気、ふらつきなどの副作用が出現する可能性があ

り、遊離型CBZ-epoxide血中濃度が1.5 µg/mLを超えると、これらの中毒症状が出現する<sup>3)</sup>。

## 7. 代謝物の血中濃度測定

CBZ-epoxideなど、臨床の実際において、代謝物の血中濃度を測定することはほとんどない。

前述のごとく、CLBの臨床効果は血中濃度と相関しないが、CLBの血中濃度は通常の投与量の範囲内では50~300 ng/mL、第一次代謝物N-desmethyloclobazam (N-desmethyl-CLB)濃度はCLB濃度の10倍以上を示す。N-desmethyl-CLBにはCLBの1/5~1/4の生物学的力価があると考えられ、CLBの効果を血中濃度から評価するならば、CLBのみならずN-desmethyl-CLB濃度も考慮する必要があるが、実際にはCLBの効果を両者の血中濃度と併せて判断することはきわめて困難である。さらに、CLBの生物学的半減期は10~30時間であるが、N-desmethyl-CLBの半減期は40~120時間と長く、CLBの体内動態が定常状態に達するのには長時間を要する<sup>14)</sup>。

また、CZPの主たる代謝過程は、7-aminoclonazepam (7-amino-CZP)から7-acetamidoclonazepam (7-acetamido-CZP)へ移行する経路であるが、この7-amino-CZPの血中濃度が、単剤治療例に比べ、VPA併用例では高く、CBZ併用例では低く、VPAとCBZの両者併用例では等しい。このことは、VPAはCZPから7-amino-CZPへの代謝には影響しないが、7-amino-CZPから7-acetamido-CZPへの代謝を抑制し、CBZはCZPから7-amino-CZPへの代謝を促進し、さらに7-amino-CZPから7-acetamido-CZPへの代謝も著しく促進すると考察される<sup>15)</sup>。

CZPの長期投与に伴う問題点として、断薬後に反跳発作 withdrawal seizureあるいは反跳症候群 withdrawal symptomが出現しやすいことが挙げられ、これらを認めた症例は、断薬前に測定した7-amino-CZP濃度が著しく高値であったとの報告がある。今後、血中7-amino-CZP濃度測定の臨床的意義を確認する必要がある。

## 8. おわりに

抗てんかん薬の発達薬理あるいは臨床薬理学的事項と血中濃度モニタリングについて述べた。

すべての抗てんかん薬の吸収、体内分布、代謝およ

び排泄には年齢差、個人差があり、ここに血中モニタリングの意義があるが、一方では発作の抑制に有効な薬物の反応濃度も個々に、あるいは同一個人でも治療経過によって異なる。したがって、抗てんかん薬物療法に際しては、併用薬物間の相互作用の問題も含めて、投与量を血中濃度面から規定する必要もあるが、血中濃度のみを根拠に薬物療法を行うべきではなく、個々の臨床経過と合わせて投与量を決定することが重要である。軽症例では、一般に提唱されている有効血中濃度(治療濃度域)以下で発作が抑制される場合も少なくない。

## 文 献

- 1) Eadie MJ, Tyrer JH. *Anticonvulsant Therapy: Pharmacological Basis and Practice*, 3rd ed. Edinburgh · London · Melbourne · New York: Churchill Livingstone, 1989.
- 2) 三浦寿男. 抗てんかん薬の発達薬理. 小児医学 1989; 22: 92-128.
- 3) 三浦寿男. てんかんの薬物療法. 日本小児神経学会卒後教育委員会(編). 小児神経学の進歩第19集. 診断と治療社, 1990: 100-12.
- 4) 三浦寿男. 抗けいれん剤の薬理. 小児内科 1993; 25: 1243-8.
- 5) 三浦寿男. 抗てんかん薬の治療的薬物モニタリングとコンプライアンス. 小児内科 1995; 27: 1125-30.
- 6) 三浦寿男. 抗てんかん薬の薬理と臨床. 秋元波留夫, 山内俊雄(編). てんかん学の進歩 No. 3-1996. 岩崎学術出版, 1996: 205-17.
- 7) 三浦寿男, 細田のぞみ. 小児の部分発作に対するゾニサミド単剤1日1回投与法の効果と血中濃度. 八木和一, 関亨(編). ゾニサミドの世界—単剤療法と薬理作用の新知見—. ライフサイエンス出版, 1996: 43-7.
- 8) 三浦寿男. 抗てんかん薬の発達薬理とTDM. 日本小児臨床薬理学会雑誌 1999; 12: 17-23.
- 9) Miura H. Developmental and therapeutic pharmacology of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 9): 2-6.
- 10) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E(Eds). *Antiepileptic Drugs*, 5th ed. Philadelphia · Baltimore · New York · London · Buenos Aires · Hong Kong · Sydney · Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- 11) 武井研二, 三浦寿男, 砂押涉, 片山文彦, 岩崎俊之. 難治てんかんに対するclobazamの効果とclobazamならびに活性代謝物N-desmethyloclobazamの血中濃度. 日本小児臨床薬理学会雑誌 2002; 15: 138-41.
- 12) 三浦寿男. 抗てんかん薬の発達薬理. 小児内科 2002; 34: 743-7.
- 13) 三浦寿男. 抗てんかん薬の薬理作用と臨床薬理. 神経内科 2003; 58: 133-8.
- 14) 砂押涉, 三浦寿男. 抗てんかん薬の相互作用と副作用. 小児内科 1999; 31: 474-9.
- 15) 武井研二, 三浦寿男, 砂押涉, 岩崎俊之. 抗てんかん薬clonazepamの体内動態モニタリング: 主代謝物7-amino-clonazepamの血中濃度測定. てんかん治療研究振興財団研究年報 2004; 16: 123-7.

## けいれん重積に対するミダゾラムの使用法〔適応外〕

皆川公夫\*

Kimio Minogawa

### Most Valuable Points

- 1) 小児のけいれん重積、群発に対するミダゾラム静注治療は保険適応外ではあるが、薬物動態学的および臨床的にきわめて優れた治療法であり、今後一次治療として選択されるべき治療法である。
- 2) ミダゾラムは呼吸循環に対する影響が少なく、基準量の範囲では持続静注の際に人工呼吸管理や昇圧薬は不要であり、安全性が高い。
- 3) ミダゾラムは静注以外にも、筋注、注腸、点鼻、頬粘膜投与も有効で、静脈確保に時間がかかる場合や病院に到着する前の治療としても利用でき、有用である。

### 1. けいれん重積治療薬としてのミダゾラムの薬理学的特性

ミダゾラムは、1) 静注ではきわめて速効性であり、筋注、注腸、経鼻、頬粘膜投与でも速効性である、2) けいれん抑制作用がジアゼパム(DZP)より強力である、3) 静注の際の血管刺激性が少なく、希釈性が良好である、4) 持続静注投与が可能である、5) 呼吸・循環に対する影響が少なく基準投与量の範囲内では持続静注治療中でも人工呼吸管理や昇圧剤の投与を必要としない

Key words : けいれん重積, けいれん群発, けいれん頻発, 持続静注治療, 薬理学的特性

・北海道立小児総合保健センター小児科  
〔〒047-0261 小樽市銭函1-10-1〕  
TEL 0134-62-5511 FAX 0134-62-5517  
E-mail : kimio.minogawa@pref.hokkaido.jp

ため、安全性が高い、6) 通常量の持続静注期間中でも日常生活動作が可能である、7) 半減期が短く主要代謝産物に生物学的活性がほとんどないため中止後の覚醒が速いなど薬理学的に多くの利点を有するため、ミダゾラム静注治療は外国ではすでにけいれん重積の治療法として確立されている<sup>1-3)</sup>。わが国においても保険適応外使用ではあるが、最近多くの施設でけいれん重積および群発の一次治療および二次治療としてミダゾラム静注治療が行われるようになった<sup>4-9)</sup>。

### II. けいれん重積および群発時の治療

てんかんおよび種々の基礎疾患(急性脳炎、髄膜炎、急性脳症、脳血管障害、低酸素性虚血性脳症、代謝障害、熱性けいれんなど)に関連する急性症候性けいれんの重積、群発に対するミダゾラム治療について、当センターにおける使用方法<sup>4-6,9,10)</sup>を中心に紹介する。

#### 1. ミダゾラム静注治療

けいれん重積および群発時のミダゾラム静注治療方式を図1に示す。

##### 1) 1回量静注治療

ミダゾラム注射液(10 mg/2 ml)を生食水か5%糖液で希釈し(1 mg/1 mlが便利)、1回量0.15 mg/kg(0.1~0.3 mg/kg)を基準に1 mg/minの速度で静注する。ミダゾラム1回量静注治療はDZPに比べ前述の多くの利点を有するため最近ではDZPに代わって一次治療として用いられることが多くなっている。ミダゾラム1回量静注により速やかに重積から脱した場合でも、再発予防と脳の安静を保つ目的で、その後12~24時間程度

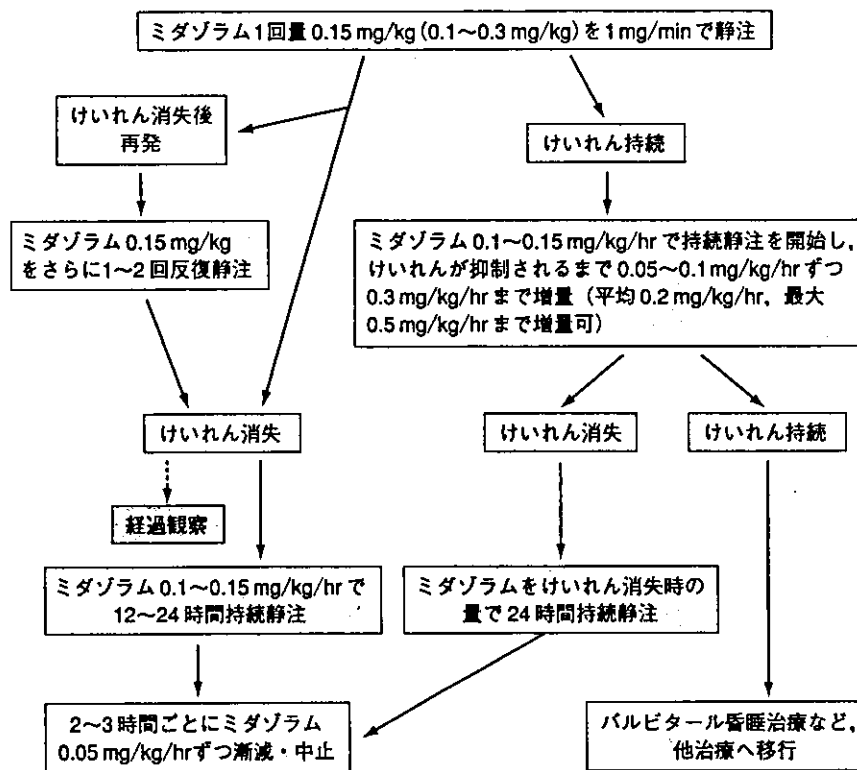


図 1 けいれん重積および群発時のミダゾラム静注治療方式

はミダゾラムの持続静注を行うことが望ましい。ただし、けいれん開始後 30 分以内ではあるが、無治療ではけいれん重積になることが予測される場合に初期治療としてミダゾラム 1 回量の静注を行い、速やかにけいれんが消失、以後再発の危険性がないと判断されるようなときにはそのまま経過観察としてもよいかと考える。なお、いったんけいれんが消失後に再発をみた場合には、ミダゾラム 1 回量静注をさらに 1~2 回反復することもあるが、けいれん抑制が不十分な場合にはミダゾラム 1 回量静注後引き続きミダゾラム持続静注治療を開始する。また、けいれん群発の場合には 1 回量静注後引き続き持続静注を行う。

## 2) 持続静注治療

ミダゾラム 1 回量静注後けいれん重積から脱した場合は、ミダゾラム溶液を 0.1~0.15 mg/kg/hr で 12~24 時間持続静注を行う。けいれん重積から完全には脱却できていない場合やけいれん群発時には、けいれん抑制が維持されるまでミダゾラム

を 0.05~0.1 mg/kg/hr ずつ 0.3 mg/kg/hr まで増量していくが、治療経過によっては最大 0.5 mg/kg/hr まで増量してもよい。増量速度は重積時には急速に、群発時には比較的緩徐とする。ちなみに、ミダゾラム持続静注治療の平均有効投与量は 0.2 mg/kg/hr 前後である。ミダゾラム持続静注中は呼吸、循環状態をモニターするが、通常投与量の範囲では人工呼吸管理は不要である。また、脳波でもけいれんが抑制されていることを確認するが、脳波の持続的なモニターは必ずしも必要ない。ミダゾラム持続静注治療によりけいれんが抑制され、その後 24 時間けいれんの再発がなく全身状態が安定した後は、2~3 時間ごとに 0.05 mg/kg/hr ずつ漸減・中止とするが、長期間持続投与した場合には反跳発作を防ぐためさらに減量速度を 2~3 倍遅らせることが望ましい。一方、ミダゾラム持続静注開始後もけいれん抑制が得られない場合や効果が不十分と判断した場合には、基礎疾患も考慮してできるだけ速やかに（重積ではミダゾラム治

療開始後 30 分を限度とする) バルビタール大量療法など他の治療に切り替える。ミダゾラムはバルビタールにみられる脳圧低下など脳保護作用を有さないため脳圧亢進や脳腫脹を伴う重篤な急性脳症では効果が限られる。また、筆者らの経験からは特異な脳炎・脳症後てんかんの一群にも有効性は低いと思われる。乳児重症ミオクロニーてんかんのけいれん重積や難治性症候性てんかんの強直発作重積などでは効果が不十分な場合がありうるが、症例によっては有効な場合もある。なお、テオフィリン関連けいれんに対するミダゾラムの有効性については未だ充分には検討されていない。したがって、このような基礎疾患や病態によってミダゾラムの有効性に差があることをあらかじめ念頭において治療することが重要である。

## 2. 筋注, 注腸, 頬粘膜投与, 経鼻投与

ミダゾラムは静注以外の投与経路も利用できるといふ利点を有する。けいれんに対するミダゾラム 1 回量の筋注, 注腸, 点鼻<sup>11)</sup>, 頬粘膜投与<sup>12)</sup>による治療の報告があり, 比較的速やかに効果が発現するため, 静脈確保が困難な場合や家庭での初期治療として利用しうると考えられる。とくに, けいれん出現初期の対応としてミダゾラムの経鼻投与と頬粘膜投与は有用性が高く, 現在普及している DZP 坐薬にとってかわる治療法として期待される。ミダゾラム注射液を用いた投与量は筋注 0.15~0.3 mg/kg, 注腸 0.15~0.3 mg/kg, 経鼻投与 0.2~0.3 mg/kg, 頬粘膜投与 0.3 mg/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。

## III. てんかん発作頻発時の治療

レノックス症候群をはじめとする難治性症候性てんかんでは, 強直発作などのてんかん発作が頻発し, その抑制に難渋することがある。このような場合にミダゾラム持続静注治療を長期間継続しながら, 急性発作の鎮静化に加え経口抗てんかん薬の調整による発作抑制維持をはかることが可能である。0.1~0.3 mg/kg/hr のミダゾラム持続静

注では日常生活動作が可能であるため長期間継続しても大きな支障がなく, 非常に有用な治療法である。さらに, ミダゾラム持続静注治療中にフェニトイン (PHT) 静注など他治療を並行して行うことも可能である。

## IV. ミダゾラム治療の注意点と問題点

1) ミダゾラム治療によりけいれんが消失したようにみえても, 実際にはけいれんが持続している場合があるため, 脳波にてけいれんが抑制されていることを確認することが望ましい。

2) 長期持続投与によりクリアランスの増加や耐性のため効果が減弱することがある。

3) 基準投与量の範囲内ではミダゾラム自体による呼吸抑制のために人工呼吸管理を必要とすることはないが, 脳圧亢進や脳腫脹を伴う重篤な急性脳症などでは基礎疾患の病態に関連する呼吸抑制のために人工呼吸管理を要することが多い。

4) ミダゾラムは CYP3A4 の基質であるため, エリスロマイシン, クラリスロマイシン, ケトコナゾール, ジルチアゼム, ベラパミル, シメチジンなどとの間に相互作用が生じ, ミダゾラムの血中濃度が上昇することがあるため, 注意が必要である。また, フェニトインとの併用ではフェニトインの血中濃度が低下しやすいことも知られている。

5) 長期間の持続投与により依存性が生じることがあるので, 反跳発作を防ぐため減量は緩徐に行う。

6) 長期持続投与により排泄相半減期が延長し, 投与中止後の覚醒に長時間を要することがある。

7) ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬のフルマゼニルは覚醒遅延などのミダゾラムによる副作用出現時に投与されることがあるが, 長期間ベンゾジアゼピン系薬物を投与されているてんかん患者ではけいれんを誘発させる危険性があるため禁忌とされている。

8) 重篤な急性脳症, 特異な脳炎・脳症後てんかんの一群などミダゾラム治療が無効ないしは効果が限られる病態をあらかじめ念頭に入れて治療を行うが, 今後さらに基礎疾患や病態によるミダ



ゾラムの有効性の差についての検討が必要である。

9) バルビタール大量療法 (バルビタール昏睡治療) と同様, ミダゾラムを大量投与して脳波所見を burst suppression ないし complete suppression に至らせるミダゾラム昏睡治療の報告<sup>13)</sup>があり, 筆者らも特異な脳炎・脳症後てんかんの一群の12歳女児に対して人工呼吸管理下にミダゾラム持続静注投与量を1 mg/kg/hrまで増加させてみたが, 脳波上 burst suppression や complete suppression には至らず, けいれん抑制も不十分で, バルビタール昏睡治療に匹敵するような期待した効果は得られなかった。しかし, 1 mg/kg/hr のミダゾラム投与量でも呼吸・循環に対する影響は比較的少なく, 投与量の安全域はかなり広い印象を受けた。このようなミダゾラム大量投与により前述の報告<sup>13)</sup>のように臨床的ならびに脳波学的にバルビタール昏睡治療と同等の効果が得られるのかどうかはさらに今後の検討が必要と考える。

10) 新生児けいれんの治療にもミダゾラム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。

## V. 小児のけいれん重積および群発に対する治療方式 (私案)

小児のけいれん重積および群発に対する治療方式に関して, 各種薬剤の薬物動態学的特性および安全性などを考慮した私案を図2に示す。今後これらの治療法の有効性, 安全性の比較検討が必要である。

### まとめ

ミダゾラム静注治療は臨床効果, 安全性, 薬物動態の面からも非常に優れた小児のけいれん重積, 群発の治療法であり, 一刻も早く保険適応となることが望まれる。

本研究の一部は, 平成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。

### 1) First step

ミダゾラム1回量0.15 mg/kg (0.1~0.3 mg/kg) を1 mg/minで静注

ミダゾラム0.1~0.15 mg/kg/hrで持続静注開始し, けいれんが抑制されるまで0.05~0.1 mg/kg/hrずつ0.3 mg/kg/hrまで増量  
(平均0.2 mg/kg/hr, 最大0.5 mg/kg/hrまで増量可)

病態によっては

フェニトイン15~20 mg/kg ゆっくり静注→維持量

あるいは

リドカン2 mg/kg 静注→2~4 mg/kg/hr 持続静注

### 2) Second step

ペントバルビタール3~5 mg/kg 静注→1~5 mg/kg/hr 持続静注

あるいは

チオペンタール5 mg/kg 静注→2~10 mg/kg/hr 持続静注

あるいは

チアミラール3~5 mg/kg 静注→2~5 mg/kg/hr 持続静注

### 3) 他治療法

イソフルレン吸入

プロポホル静注→持続静注

非経静脈的フェノバルビタール大量療法

図2 小児のけいれん重積, 群発に対する治療方式 (私案)

### 文献

- 1) Galvin GM, Jelinek GA: Midazolam: an effective intravenous agent for seizure control. Arch Emerg Med 4: 169-172, 1987
- 2) Rivera R, Segnini M, Baltodano A, et al: Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. Crit Care Med 21: 991-994, 1993
- 3) Koul RL, Aithala GR, Chacko A, et al: Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. Arch Dis Child 76: 445-448, 1997
- 4) 皆川公夫: 乳児重症ミオクロニーてんかんを有する小児例におけるけいれん重積症に対するmidazolamの使用経験. 脳と発達 27: 498-500, 1995
- 5) 皆川公夫: ミダゾラムによる痙攣重積状態の治療. 日本臨床薬理学会雑誌 10: 40-43, 1997
- 6) 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 30 : 290-294, 1998
- 7) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, et al : Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. Brain Dev 22 : 239-242, 2000
- 8) 浜野晋一郎, 田中 学, 望月美佳, 他 : 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 : 304-309, 2003
- 9) 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 35 : 484-490, 2003
- 10) 皆川公夫, 渡邊年秀 : けいれんの診療 : ミダゾラムの使用法と注意点. 小児内科 35 : 177-179, 2003
- 11) 藤田浩史, 村中秀樹, 丸山秀和 : Midazolam 経鼻投与によるてんかん重積予防. 脳と発達 33 : 283-284, 2001
- 12) Kutlu NO, Dogrul M, Yakinci C, et al : Buccal midazolam for treatment of prolonged seizures in children. Brain Dev 25 : 275-278, 2003
- 13) Igartua J, Silver P, Maytal J, et al : Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. Crit Care Med 27 : 1982-1985, 1999

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。

## 小児のけいれん重積状態治療における midazolam の有用性

Effectiveness of Midazolam in the Treatment of Status Epilepticus in Children

皆 川 公 夫<sup>1)</sup>

要旨：小児のけいれん重積状態の治療には、けいれん抑制作用の速効性、強力性、安全性および持続性のすべてを兼ね備えた治療法が理想的である。日本で現在第一次治療に選択されている diazepam は呼吸抑制や血圧低下など安全性に一部問題があり、さらに効果持続時間が短い。また、phenytoin も速効性に劣り、血管刺激性が強く静脈から漏れると壊死を生じやすく、不整脈がおこりうるなど安全性に劣る。このように、従来から行われているけいれん重積状態の主要治療薬には種々の問題点があり、理想的な治療方式とはなっていない。Midazolam はけいれんに対する保険適応はないが、速効性、強力性、安全性に優れ、さらに持続静注により安定した効果を長時間維持持続させることが可能であり、けいれん重積状態に対する臨床効果も優れており、小児のけいれん重積状態の主要治療薬として第一次治療、第二次治療に利用できると考える。

てんかん研究 2005 ; 23 : 2-13

**Key Words** : status epilepticus, midazolam, first-line treatment, epilepsy, children

(受付：2004年7月12日、訂正：2004年9月17日、受理：2004年9月28日)

### 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。

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 diazepam 静注、第二次治療に phenytoin 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<sup>1)</sup>。現在第一次治療に選択されている diazepam 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

1) 北海道立小児総合保健センター小児科

{〒047-0261 小樽市銭函1-10-1}

Kimio Minagawa

Department of Pediatrics, Hokkaido Children's Hospital and Medical Center

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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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 phenytoin 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<sup>4)</sup>が、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。Tasker<sup>4)</sup>は diazepam の反復静注や phenytoin あるいは phenobarbital の静注を行うプロトコー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ールを提唱している。

一方、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 静注あるいは他の barbiturates の持続静注が行われることが多い<sup>5-8)</sup>。Lorazepam は diazepam 同様、速効性と強力性に優れ、さらに diazepam 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、diazepam 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、phenytoin 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。

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 diazepam、phenytoin、barbiturates、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。

Midazolam は 1975 年にアメリカで開発され、1982 年にスイスで承認、発売された imidazobenzodiazepine 系薬剤で、日本では 1988 年から発売されている。Midazolam は現在、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し、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として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<sup>9)</sup>が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、薬理学的にきわめて優れた薬剤である。欧米ではけいれん重積状態の治療に lorazepam 静注や fosphenytoin 静注が使用でき、敢えて midazolam を第一次治療に用いる必要がないためか、主に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 midazolam などの静脈麻酔剤を使用しており、臨床的にもけいれん重積状態における 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<sup>9-13)</sup>。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<sup>14-17)</sup>。最近では日本でも midazolam 静注治療が普及し<sup>18-20)</sup>、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<sup>20)</sup>。

本稿では、(1) Midazolam の薬理学的特性、(2) 現在けいれん重積状態に使用されている主要治療薬剤と midazolam の薬理学的特性に関する比較、(3) 小児のけいれん重積状態に対する新たな治療方式の私案、(4) 小児のけいれん重積状態に対する midazolam の使用方法について解説する。