

Table 2 MRI data for patients with encephalitis/encephalopathy with reversible central splenial lesion

Patient no.	Initial MRI									Follow-up MRI	
	Scan date	Lesion	Shape	T2WI	T1WI	Gd	DWI	ADC	Scan date	Lesion	
1	Day 3 (0)	SCC	Extended	II	sl L	NE	NE	NE	Day 6	None	
2	Day 3 (0)	SCC	Extended	sl H	sl L	—	H	L	Day 60	None	
3	Day 5 (2)	SCC	Ovoid	sl H	I	NE	NE	NE	Day 9	None	
4	Day 3 (1)	SCC	Ovoid	sl H	I	NE	H	L	Day 13	None	
5	Day 3 (0)	SCC	Extended	sl H	I	NE	H	L	Day 7	None	
6	Day 4 (1)	SCC	Extended	sl H	I	NE	H	L	Day 8	None	
7	Day 3 (2)	None									
	Day 5 (4)	SCC	Ovoid	sl II	sl L	—	II	L	Day 20	None	
8	Day 3 (2)	SCC	Ovoid	sl H	I	—	NE	NE	Day 25	None	
9	Day 8 (2)	SCC	Extended	sl H	I	NE	NE	NE	Day 12	None	
10	Day 7 (3)	SCC	Extended	H	I	—	NE	NE	Day 14	None	
11	Day 3 (1)	SCC	Extended	sl H	I	NE	NE	NE	Day 30	None	
12	Day 10 (8)	SCC		sl H	I	NE	NE	NE	Day 40	None	
13	Day 7 (4)	SCC	Ovoid	H	L	—	NE	NE	Day 15	None	
14	Day 7 (1)	SCC	Ovoid	II	sl L	NE	II	L	Day 11	None	
15	Day 4 (2)	SCC	Extended	sl H	sl L	NE	H	L	Day 8	None	

Scan date (days after CNS manifestations). T2WI = T2-weighted image; T1WI = T1-weighted image; Gd = gadolinium enhancement; DWI = diffusion-weighted imaging; ADC = apparent diffusion coefficient; SCC = splenium of the corpus callosum; H = high intensity; sl L = slightly low intensity; NE = not examined; sl H = slightly high intensity; L = low intensity; I = isointensity.

tration in any of the five patients who received contrast material. MRI of Patient 7 showed normal findings at 2 days after the onset of neurologic symptoms but revealed an SCC lesion at 4 days (see figure 1). The SCC abnormalities of all 15 patients completely disappeared at follow-up MRI studies performed 3 days to 2 months after the first abnormal study (within 1 week in 8 of 15 patients). In at least six patients (Patients 1, 5, 8, 9, 13, 15), the SCC lesion disappeared before clinical recovery was complete.

Discussion. Despite different causative agents, the clinical features of the 15 patients with encephalitis/encephalopathy and an isolated reversible SCC lesion were nearly identical, consisting of relatively mild CNS manifestations and complete recovery within 1 month. Thus, we propose that this may represent a new clinicoradiologic syndrome with an excellent prognosis and that MRI is a key study in establishing the diagnosis.

As in any patient with encephalitis/encephalopathy and lesions in the white matter, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) should be considered in the differential diagnosis.⁹ ADEM is monophasic postinfectious or postvaccinial inflammatory disorder, which is pathologically characterized by an acute perivenous lymphocytic infiltration with confluent demyelination. ADEM presents with seizures, focal neurologic signs, and alteration of consciousness, which develop days to weeks after the onset of presumed viral infections. CSF analysis reveals mild pleocytosis. Corticosteroids are accepted as useful treatment for ADEM, and recovery occurs

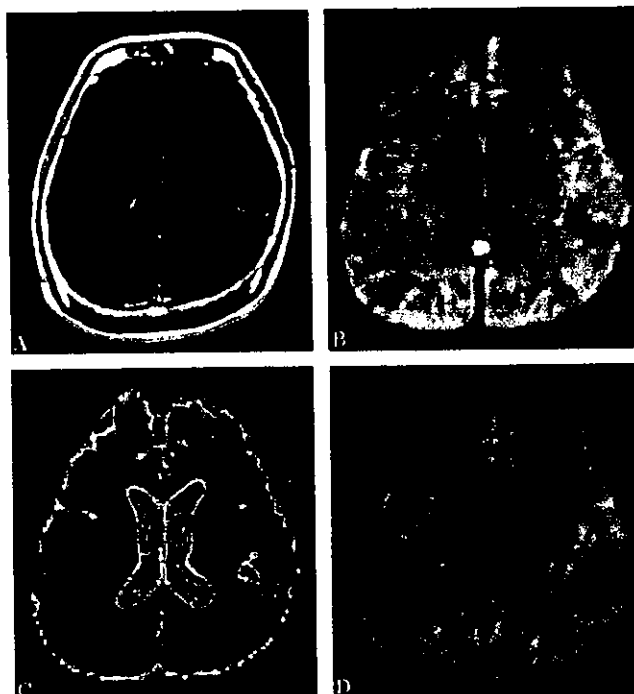


Figure 1. Case 7. MRI on day 5, showing an ovoid lesion in the mid-splenium of the corpus callosum on diffusion-weighted imaging (B) and apparent diffusion coefficient (ADC) map (C) with decreased ADC value and no enhancement on gadolinium-enhanced T1-weighted imaging (A). Follow-up study on day 20 showed no lesion on any sequence (D).

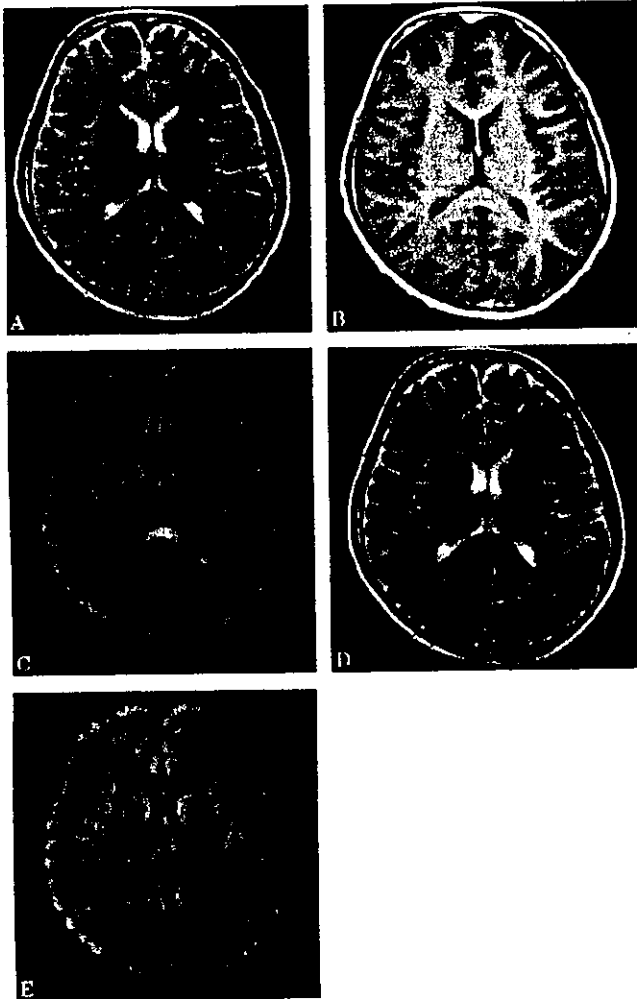


Figure 2. Case 15. MRI on day 4, showing a lesion extending into the lateral portion of the splenium of the corpus callosum (SCC) on T2- and T1-weighted imaging (A, B) and diffusion-weighted imaging (C). The lesion in the SCC disappeared on all sequences on day 8 (D, E).

within weeks.⁹ In contrast, the patients in this report developed neurologic symptoms quickly after the onset of illness (day 1 to 7) and also recovered completely within 1 month (mostly within 1 week after neurologic manifestations). Directly causative agents were identified in 5 of the 15 patients, suggesting primarily infectious encephalitis/encephalopathy rather than postinfectious. Corticosteroids were not necessary in most of the patients.

MRI in ADEM usually shows multiple foci of T1 and T2 prolongation, typically bilateral and asymmetric, in the subcortical white matter.¹⁰ Although the corpus callosum may be involved in ADEM, these patients nearly always have asymmetric callosal lesions in addition to other white matter lesions.¹¹ After contrast agent infusion, the lesions in ADEM will show variable enhancement depending on their acuity. The lesions usually evolve over weeks to months and disappear only after several months, as the imaging evolution of the disease lags behind the clinical

evolution. Indeed, the white matter damage may be permanent. The SCC lesions in the patients in this report had no contrast enhancement, and most disappeared completely within 1 week before clinical recovery was complete. The splenial lesions in these patients, therefore, are clinically and radiologically unlikely to represent a manifestation of ADEM.

Other possible differential diagnoses of splenial lesions include ischemia, posterior reversible encephalopathy syndrome, diffuse axonal injury, multiple sclerosis, hydrocephalus, Marchiafava-Bignami disease, lymphoma, and extrapontine myelinolysis.¹¹ These are excluded clinically and radiologically in our patients.

One of the most interesting MRI findings in the patients in this study is that the SCC lesion has reversible, homogeneous reduced diffusion. The reversibility suggests that this finding is distinct from cytotoxic edema seen in cellular energy failure, such as acute infarction, which is nearly always irreversible. We postulate two possible mechanisms for the transiently decreased ADC of the lesions: intramyelinic edema and inflammatory infiltrate. Recently, high signal on diffusion-weighted imaging and decreased ADC values of white matter lesions have been observed in patients with Canavan disease, metachromatic leukodystrophy, and phenylketonuria.^{12,13} A possible explanation proposed for this phenomenon is intramyelinic edema due to separation of myelin layers.^{12,13} Interestingly, periventricular T2 abnormalities in phenylketonuria have been shown to be reversible with improvement in metabolic control.¹³⁻¹⁵ Therefore, the transiently decreased ADC values of the SCC lesion suggest that reversible intramyelinic edema may be the operant factor. A diffusion-weighted imaging study of multiple sclerosis found decreased ADC values in 4 of 28 homogeneously enhancing multiple sclerosis lesions.¹⁶ The authors postulated that the influx of inflammatory cells and macromolecules, combined with related cytotoxic edema, might have caused decreased ADC. Thus, the decreased ADC in the splenium may be a result of inflammation. With either cause, intramyelinic edema or inflammation, ADC may return to normal if the cause resolves quickly.

Why is the splenium involved as an isolated site? Although the splenium is the only region where the vertebrobasilar system supplies blood to the corpus callosum (which is primarily supplied by the carotid system),¹⁷ the reversibility of the lesions and the absence of any other lesions in vascular distributions make it unlikely that the splenial abnormalities are the result of ischemia. Another possible pathogenesis of the splenial lesions might be related to the presence of elevated inflammatory cytokines, such as interleukin-6,^{18,19} although the exact mechanism by which the splenium would be involved as an isolated site due to any of the causes is difficult to understand. One might propose that the viral antigens or receptors on the antibodies induced by the antigens have specific affinities for receptors on splenial axons

or the myelin sheaths surrounding them, but this is pure speculation.

Recently, an ovoid-shaped reversible splenial lesion has been reported in approximately 20 patients with epilepsy receiving antiepileptic drugs.¹⁻⁵ Homogeneously reduced diffusion was reported in some examined patients.³⁻⁵ Toxic levels or rapid withdrawal of antiepileptic drugs or frequent seizures are presumed to be the cause of the lesion in these patients. The imaging features of the lesions in these epileptic patients are very similar to those in our encephalitis/encephalopathy patients; however, the shape of the lesion is somewhat different. In reported patients and one patient referred to us who was receiving antiepileptic drugs, the SCC lesions were ovoid or round in shape¹⁻⁵ except for one patient.³ In contrast, the lesions were ovoid in six of our patients and irregularly extended into the lateral portion of the SCC in eight patients with encephalitis/encephalopathy. Among 15 patients with encephalitis/encephalopathy in this study, 7 patients had no seizures, and only 3 of the 8 patients with seizures received antiepileptic drugs. We conclude, therefore, that the lesions in our patients with encephalitis/encephalopathy did not result from seizures or antiepileptic drugs per se, though these two conditions may share the same unknown pathogenesis or have same spectrum.

It is unclear how common this finding might be in patients with mild encephalitis/encephalopathy. Because of the relatively high incidence of influenza-associated encephalitis/encephalopathy in Japan,^{18,19} we have had the opportunity to obtain brain MRI in 15 children with relatively mild CNS symptoms; however, MRI studies are not commonly obtained in such patients, making it difficult to know how often SCC lesions might be seen in this patient population.

Acknowledgment

The authors thank the patients and their families for their participation. They also thank Z. Kato, MD (Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Japan), for advice and Mamiko Ishitobi, MD (Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine, Miyagi, Japan), and Tomomi Honma, MD (Department of Pediatrics, Yamagata Prefectural Nihonkai Hospital, Japan), for referring patients.

References

1. Kim SS, Chang K-H, Kim ST, et al. Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity? *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:125-129.
2. Polster T, Hoppe M, Ebner A. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum: three further cases in epileptic patients and a pathophysiological hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:459-463.
3. Oster J, Doherty C, Grant PE, Simon M, Cole AJ. Diffusion-weighted imaging abnormalities in the splenium after seizures. *Epilepsia* 2003;44:852-854.
4. Mirsattari SM, Lee DH, Jones MW, Blume WT. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum in an epileptic patient. *Neurology* 2003;60:1838-1841.
5. Maeda M, Shiroyama T, Tsukahara H, Shimono T, Aoki S, Takeda K. Transient splenial lesion of the corpus callosum associated with antiepileptic drugs: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2003;13:1902-1906.
6. Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, Kohno Y. Influenza encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:798-802.
7. Kobata R, Tsukahara H, Nakai A, et al. Transient MR signal changes in the splenium of the corpus callosum in rotavirus encephalopathy: value of diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:825-828.
8. Ogura H, Takaoka M, Kishi M, et al. Reversible MR findings of hemolytic uremic syndrome with mild encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1144-1145.
9. Dyken PR. Viral diseases of the nervous system. In: Swaiman KF, ed. *Pediatric neurology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1994:643-688.
10. Barkovich AJ. Toxic and metabolic brain disorders. In: Barkovich AJ, ed. *Pediatric neuroimaging*. 3rd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:71-156.
11. Frieese SA, Bitzer M, Freudenstein D, Voigh K, Kuker W. Classification of acquired lesions of the corpus callosum with MRI. *Neuroradiology* 2000;42:795-802.
12. Engelbrecht V, Scherer A, Raseek M, Witsack HJ, Mödder U. Diffusion-weighted MR imaging in the brain in children: findings in the normal brain and in the brain with white matter disease. *Radiology* 2002;222:410-418.
13. Micheal D, McGraw P, Lowe MJ, Mathews VP, Hainline BE. Diffusion-weighted imaging of white matter abnormalities in patients with phenylketonuria. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1583-1586.
14. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, et al. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr* 1995;127:251-255.
15. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, et al. Brain MRI changes in phenylketonuria. Associations with dietary status. *Brain* 1993;116:811-821.
16. Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossman RI. Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:869-874.
17. Kakou M, Velut S, Destrieux C. Arterial and venous vascularization of the corpus callosum. *Neurochirurgie* 1998;44:S31-S37.
18. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002;35:512-517.
19. Yoshikawa H, Yamazaki S, Watanabe T, Abe T. Study of influenza-associated encephalitis/encephalopathy in children during the 1997 to 2001 influenza seasons. *J Child Neurol* 2001;16:885-890.



ELSEVIER



www.elsevier.com/locate/ejpn

LETTER TO THE EDITOR

The difficulties of diagnosing VPA-induced pancreatitis in children with severe motor and intellectual disabilities

A 5-year-old girl developed normally until 1 year of age, when she contracted influenza encephalopathy. She then became bed-ridden with spastic quadriplegia, mental retardation and epilepsy as sequelae. Oral administration of valproic acid (VPA) was begun because of intractable seizures. In March 2003, her seizures stopped completely after the VPA dosage was increased. However, she lost her appetite and her body weight decreased from 17.5 to 16.5 kg in one month. On April 10, she became inactive without fever, nausea or vomiting. Physical examination revealed no abnormal findings, including abdominal defense and tenderness. Laboratory examinations disclosed no abnormal findings. On April 11 she started vomiting and the next day she developed fever to 38 °C. On April 13, she developed acute respiratory failure and hypoxemia refractory to oxygenation. Chest XP showed bilateral diffuse infiltrations and she was put on mechanical ventilation. Laboratory data blood results were as follows: CRP 13.55 mg/dl, total protein 4.3 g/dl, GOT 45 IU, GPT 29IU, LDH 776 IU, Ca 7.5 mg/dl, FDP 98.0 µg/dl (nl < 5.0) and serum amylase 190 IU/l (nl < 130). However, no diagnosis could be established at that time. An abdominal CT showed marked swelling of the pancreas, and abdominal fluid (Fig. 1), and acute pancreatitis was diagnosed, probably due to VPA. VPA was stopped and treatment for pancreatitis was started. On April 16, laboratory examination disclosed a marked increase of pancreatic enzymes (lipase 76 IU/L (5-33), trypsin 4012 ng/ml (100-500) and elastase 119138 ng/dl (72-436)), but with only slightly increased serum amylase 153 IU/l. On May 9 laboratory data had normalized and an abdominal CT disclosed a marked improvement in pancreatic swelling. She recovered completely without any sequelae.

Acute pancreatitis has been reported as a rare adverse effect of VPA.¹ Many patients developed

acute pancreatitis induced by VPA had neurological deficits, such as cerebral palsy and mental retardation.¹⁻⁴ Grauso-Eby et al.² reported that 55% of reported children with VPA-induced pancreatitis had neurological deficits. Patients with neurological deficits rarely complain of clinical symptoms such as abdominal pain. Abdominal defense and tenderness are also unclear. Our patient did not show any symptoms suggesting pancreatitis. Furthermore, severely disabled children often vomit due to gastroesophageal reflux, and it has been reported that acute pancreatitis can be misdiagnosed as gastroesophageal reflux.⁴ The increased level of serum amylase was trivial in our patient. Almost half of the reported patients with VPA-induced pancreatitis had a trivial increase or normal levels of serum amylase.¹⁻³ The reason for this remains obscure. The diagnosis of pancreatitis without suggesting symptoms and elevation of serum amylase levels is difficult and only swelling of the pancreas on abdominal CT enabled us to diagnose acute pancreatitis in our patients. Other pancreatic enzyme tests, such as trypsin, elastase and lipase were also helpful for the diagnosis. In severely disabled children, we should keep in



Figure 1 Abdominal CT finding. Abdominal CT disclosed diffuse markedly swelling of pancreas.

mind VPA-induced pancreatitis as a cause of vomiting or unexplained symptoms, even if the serum amylase level is not or only slightly elevated.

References

1. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, Sommerville KW. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia* 2002;43:142-4.
2. Grauso-Eby NL, Goldfarb O, Feldman-Winter LB, McAbee GN. Acute pancreatitis in children from valproic acid; case series and review. *Pediatric Neurol* 2003;28:145-8.
3. Otsubo S, Huruzono T, Kobae H, Yoshimi S, Miyata K. Pancreatitis with normal serum amylase associated with sodium valproate: a case report. *Brain Dev* 1995;55:219-21.
4. Riikonen P. Misdiagnosis of pancreatitis during valproate treatment in gastro-esophageal reflux. *Arch Dis Child* 1996;75:355.

Hideto Yoshikawa*
Department of Pediatrics,
Niigata City General Hospital,
Niigata, Japan
E-mail address: hideto@miyagi-children.or.jp

*Address: Department of Neurology, Miyagi Children's Hospital, 4-3-17 Ochiai, Aoba-ku, Sendai 989-3126, Japan. Tel.: +81-22-391-5111; fax: +81-22-391-5118.

小児期発症急性脳炎・脳症の臨床的検討

よしかわ ひでと やまざき さわこ
 吉川 秀人・山崎佐和子
 あべ ゆうき わたなべ とおる あべ とみなり
 阿部 裕樹・渡辺 徹・阿部 時也

要旨

1990年から2003年までの14年間に新潟市民病院小児科に入院した急性脳炎・脳症の患児123例について検討した。月別では冬期間、特に1月に多かった。原因が明らかになったものではインフルエンザ21例、HHV6 7例、単純ヘルペス5例、マイコプラズマ8例などが多かったが59例は原因不明だった。予後により死亡群(20例)、後遺症群(32例)、治癒群(71例)に分類し予後因子を検討したところ、肝機能障害、播種性血管内凝固症、腎不全、横紋筋融解症の合併は予後不良因子であった。また、入院時検査値で Cre、血小板数、FDP値が予後の推定に有用であった。治療法は、人工呼吸器管理、ステロイド剤、グリセオール、抗蛋白凝固阻止剤、アシクロビル等が用いられたが、治療法の有用性を実証するためには今後、さらに前方視的検討が必要であると思われた。

(小児科臨床 57:2223, 2004)

KEY WORDS ▶ 急性脳炎, 急性脳症, 小児

はじめに

近年、インフルエンザ脳症の流行もあり、社会的にも小児期の脳炎・脳症には関心が集まっている。しかし、脳炎・脳症の病態は小児においては侵襲的な検査ができず、剖検も少ないことから未解明な部分が多い。治療法に関しても経験的なものが多く、必ずしもエビデンスに基づいた治療法が確立されているわけではない。当院においても個々の急性脳炎、脳症に関してはすでに報告¹⁾⁶⁾されたものもあるが、その全体像については、十分に

検討されておらず、いまだ不明な点も多い。今回、当院に入院した急性脳炎・脳症患児の臨床像をまとめ、予後因子を検討したので報告する。

対象と方法

1990年から2003年までの14年間に、新潟市民病院小児科に入院し治療を要した急性脳炎・脳症の患児123例を対象とした。急性脳炎・脳症の診断は、発熱、嘔吐、意識障害、けいれんなどの中枢神経症状を急激な経過で呈し、代謝異常症や中毒などを除外されたも

新潟市民病院 小児科 (〒950-8739 新潟県新潟市紫竹山2-6-1)、*: 現 宮城県立こども病院 神経科部長 (〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合4-3-17)

のとした。病理学的には急性脳炎は脳実質の炎症，急性脳症は脳浮腫であるが，髄液細胞数で区別することは難しい症例も多く，急性脳炎・脳症とした。

これらの症例の原因，診断，病態，治療法を検討し，また予後との相関を検討した。予後により，死亡20例（16.2%）（A群），後遺症32例（26.0%）（B群），治癒71例（C群）に分類し，それぞれの年齢，性別，原因，血液生化学検査所見，髄液所見，合併症，治療について比較検討した。血液生化学検査所見は GOT, LDH, CK, TP, Na, Cre, WBC, Hb, plt, FDP, BS, NH₃について入院時検査値を比較検討した。髄液所見は，髄液細胞数，タンパク値，糖値について入院時検査値を比較検討した。値はすべて平均値±標準偏差（mean±SD）で表した。また肝機能障害，播種性血管内凝固症，腎不全，横紋筋融解症の有無と予後との間の関係も比

較検討した。3群間の差は Kruskal-Wallis 検定を用いて検定した。いずれも $p < 0.01$ を有意とした。統計ソフトは StatView5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用いた。

後遺症32例の内容は，痙性四肢麻痺+重度精神遅滞12例，精神遅滞+てんかん12例，精神遅滞のみ4例，てんかんのみ3例，右片麻痺のみ1例であった。

治療に関しては，人工呼吸器管理，ステロイド薬の使用（デキサメサゾンまたはメチルプレドニゾロンによるパルス療法），グリセオールの使用，抗蛋白凝固阻止剤の使用，免疫グロブリン製剤の使用，アシクロビルの使用，カテコラミンの使用，フェノバルビタールの使用について，3群間で比較検討した。

結 果

1) 症例の臨床像（表1）：123症例は，男児66例，女児57例で，年齢は1カ月から14歳

表1 各群の患者背景および原因

	A群 死亡例	B群 後遺症例	C群 治癒例	計
症例数	20	32	71	123
男児	10	15	41	66
女児	10	17	30	57
年齢 (mean±SD)	43.4±48.7月	34.9±34.9月	63.6±46.0月	
けいれん	20	28	50	98
原因				
インフルエンザ	6	9	6	21
単純ヘルペス	1	3	1	5
HHV 6	1	2	4	7
麻疹		1		1
マイコプラズマ			8	8
風疹			7	7
水痘			2	2
バルボ B19			2	2
ムンプス			1	1
百日咳			1	1
川崎病			2	2
テオフィリン関連	1	1	5	7
不明	11	16	32	59

7カ月までであった。原因が明らかになったものは64例(52.0%)で、その内訳はインフルエンザ21例⁴⁾、マイコプラズマ8例、ヒトヘルペスウイルス6型7例、単純ヘルペス5例、パルボB19 2例¹⁾、麻疹脳炎1例、風疹脳炎7例、ムンプス脳炎1例、百日咳1例等で、59例は原因不明であった。死亡例では、原因不明が11例と多く、次いでインフルエンザが6例と多かった。月別では夏に少なく冬、特に1月に多い傾向が認められた(図)。1992年に風疹脳炎の流行、1997~2001年にインフルエンザ脳症の流行がみられたが⁴⁾、それ以外には大きな流行はみられなかった。亜型分類では、急性散在性脳脊髄炎5例、急性壊死性脳症10例、出血性ショック脳症3例、溶血性尿毒症症候群3例等であった。けいれんは98例で出現し治療を要したものは69例であった。合併症として肝機能異常47例、腎不全19例、播種性血管内凝固症30例、横紋筋融解症17例で併発し、いずれも死

亡例、後遺症例、治癒例の順に高率に併発した(表2)。脳波で急性期に周期性片側性てんかん様放電を呈した症例が10例(インフルエンザ脳症4例、テオフィリン脳症2例、辺縁系脳炎2例、マイコプラズマ脳炎1例、原因不明の急性脳症1例)認められた⁷⁾。

2) 予後因子の検討: 肝機能障害、腎不全、播種性血管内凝固症、横紋筋融解症の有無と予後との関係では、4項目すべてで、有意差が認められた(表2)。3群間の入院時検査値の比較で有意差を認めた項目はGOT, LDH, Cre, 血小板数, FDPの5項目であった(表3)。GOT, LDHは有意差は認められたが、後遺症例が一番高値であり予後判定には使用できないと思われた。これは後遺症例の中にGOT, LDH値が数千に達した症例が数例存在したためであると考えられた。有意差はなかったが、髄液タンパク, NH₃も死亡例において高い傾向が認められた。

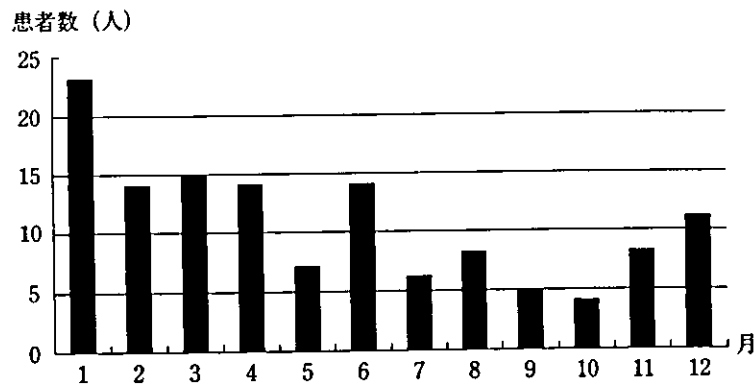


図 月別患者発生数

表2 各群における合併症の有無と予後との関係

	計	A群 死亡例	B群 後遺症例	C群 治癒例	
肝機能障害	47	19/20(95%)	13/32(40.6%)	15/71(21.1%)	p<0.0001
腎不全	19	12/20(50%)	2/32(6.3%)	5/71(7.0%)	p<0.0001
播種性血管内凝固症	30	16/20(80%)	7/32(21.8%)	7/71(9.8%)	p<0.0001
横紋筋融解症	17	10/20(50%)	4/32(12.5%)	3/71(4.2%)	p<0.0001

表3 各群における入院時検査値と予後との関係

		A群 死亡	B群 後遺症	C群 治癒	
GOT	IU/ℓ	285.0±225.2	727.5±1686.4	383.4±1736.4	p<0.01
LDH	IU/ℓ	1549.1±853.5	2109.1±3471.0	1150.0±2203.5	p<0.01
CK	IU/ℓ	715.8±981.3	1570.2±4974.1	279.1±651.6	n.s.
TP	g/dℓ	5.9±0.8	6.0±0.6	6.4±0.7	n.s.
Na	mEq/L	140.2±11.2	135.1±5.8	135.7±5.0	n.s.
Cre	mg/dℓ	1.2±0.8	0.42±0.2	0.58±0.7	p<0.01
WBC	/mm ³	10210.5±5339.8	9854.4±5687.8	11597.0±6031.2	n.s.
Hb	g/dℓ	12.0±1.9	11.5±1.0	11.9±1.3	n.s.
plt	×10 ⁴ /mm ³	15.1±11.5	23.1±9.3	28.6±13.8	p<0.01
FDP	μg/dℓ	234.1±373.1	32.9±70.7	9.1±9.07	p<0.01
BS	mg/dℓ	197.1±76.8	161.7±70.0	156.8±75.2	n.s.
NH ₃	μg/dℓ	128.1±129.0	64.4±57.5	66.1±46.1	n.s.
髄液細胞数	/3	77.8±142.1	89.0±198.4	70.6±110.3	n.s.
髄液蛋白濃度	mg/dℓ	86.2±70.1	88.5±29.1	85.8±31.2	n.s.
髄液糖濃度	mg/dℓ	164.1±182.4	30.7±36.1	38.0±38.2	n.s.

n.s. : not significant

表4 各群における治療法

	A群 死亡例	B群 後遺症例	C群 治癒例
人工呼吸器管理	20/20(100%)	11/32(34.3%)	11/71(15.4%)
ステロイド薬	13/20(65%)	20/32(62.5%)	30/71(42.2%)
グリセオール	20/20(100%)	31/32(96.8%)	51/71(71.8%)
抗蛋白凝固阻止剤	16/20(80%)	9/32(28.1%)	10/71(14.1%)
免疫グロブリン製剤	14/20(70%)	22/32(68.7%)	34/71(47.8%)
アシクロビル	8/20(40%)	19/32(59.3%)	39/71(54.9%)
カテコラミン	20/20(100%)	7/32(21.8%)	11/71(15.4%)
フェノバルビタール	6/20(30%)	20/32(62.5%)	28/71(39.4%)

3) 治療(表4)は、人工呼吸器管理42例、ステロイド剤63例、蛋白分解酵素阻害剤35例、ガンマグロブリン70例、アシクロビル66例、グリセオール102例、カテコラミン38例、血漿交換7例、低体温療法4例、ウリナスタチン6例、アンチトロンピンIII 8例で施行された。いずれの治療法も予後が悪いほど、重症なほど、複数の治療を併用していた。けいれんに対しては通常のジアゼパム、フェニトイン以外では、ミダゾラム42例、リドカイン29例、バルビタール療法16例で施行

された。

考 察

小児期に発症する急性脳炎・脳症の実態については、近年のインフルエンザ脳症流行に関しては全国調査等されてはいるものの、それ以外の急性脳炎、脳症の実態については不明な点が多い。

当院における急性脳炎・脳症の予後因子に関して、渡辺ら²⁾は1974年から1992年10月までに入院した急性脳炎・脳症51例について検

討し報告した。原因ではヘルペス、百日咳、原因不明の予後が不良であり、発症年齢が3歳以下、意識障害がGCSで6以下、意識障害期間が5日以上、けいれん重積有り、回復期CT異常所見、急性期背景脳波活動が平坦あるいはデルタ波主体の場合、予後不良であった。死亡例7例(13.7%)、後遺症例13例(25.5%)であった。しかし入院時検査値については検討されておらず、またインフルエンザ脳症の流行前の検討であり、インフルエンザ脳症の症例は含まれていなかった。今回は、前回の検討で施行されなかった入院時検査値と予後との関係について検討した。

今回の検討の結果、肝機能障害、播種性血管内凝固症、横紋筋融解症、腎不全いずれの合併も予後と相関がみられ、入院時検査値ではCre、血小板数、FDP値が予後不良に関連する因子であった。また今回の検討で原因が明らかになった症例ではインフルエンザが多く、インフルエンザ脳症の流行および死亡例の多さも今回の結果に影響を及ぼしたと考えられた。予後不良因子として肝機能障害の合併が認められたが、急性脳症では非特異的にGOT、NH₃上昇がみられ、Reye症候群様の症状を呈することも多い。Reye症候群との鑑別が問題になることもあるが、Reye症候群の診断にはCDC診断基準(GOT、GPT、NH₃の上昇、意識障害、脂肪肝、他の疾患の除外)は用いるべきではないと考えられており、また重症の急性脳症とReye症候群とは類似の病態と思われ、特にReye症候群が他の急性脳症と比べ特殊な病態ではないと考えられている⁹⁾。

川崎ら⁹⁾は1986年から2000年までの15年間に福島県内における急性脳炎・脳症105例について検討し報告した。病因が判明した症例は46例(43.4%)と低率であり、その内訳はインフルエンザ11例、HHV6 5例、水痘5例、風疹5例、麻疹4例、マイコプラズマ4例であった。6歳未満が81.9%で、12月か

ら3月の冬期に64.8%が発症していた。後遺症38例(36.1%)、死亡15例(14.2%)であった。予後不良因子は、遷延する意識障害、肝・腎機能障害やDICなどの多臓器不全を有すること、病初期から頭部画像および脳波上異常所見を有することなどであった。これらは当院でのデータとほぼ一致していると思われた。

インフルエンザ脳症流行前の報告では、1984年から1987年に愛知県下におけるアンケート調査¹⁰⁾がある。160例の脳炎・脳症が確認され、原因は麻疹(25%)、単純ヘルペス(16%)、風疹(11%)、水痘(10%)、原因不明(32%)であった。死亡率は6.8%で1/3に後遺症がみられた。意識障害の重い例と、頭部CTで異常がある例で予後が悪い傾向が認められた。Ishikawaら¹¹⁾の愛知県下のアンケート調査では、1990~1992年に小児脳炎は256例が確認された。発病率は小児10万人あたり3.3人で、0~4歳で6.6人、5~15歳で2.0人であった。原因が明らかになったものは105例で、麻疹24例、単純ヘルペス21例、風疹24例などであり、予後は死亡7.8%(20例)、後遺症24%(58例)であった。これらの報告における原因はインフルエンザ脳症流行後の報告とは異なり、1994年の予防接種法改正との関係も推察される。また国によって脳炎の原因も異なる。フィンランドでは、1993~1994年の2年間にサーベイランス調査¹²⁾をし、15歳までの小児人口791,712人中175例の急性脳炎が確認され、発病率は10.5人/10万であった。原因は、水痘、RS、エンテロウイルスが主体であり、日本での報告と明らかに異なっていた。

小児期急性脳炎・脳症の予後に関しては、Ishikawaら¹¹⁾は死亡7.8%、後遺症24%、渡辺ら⁹⁾は死亡13.7%、後遺症25.5%、川崎ら⁹⁾は死亡14.3%、後遺症36.1%、因田ら¹⁰⁾は死亡6.8%と報告している。また、米国ではウイルス性脳炎の死亡率は3.8~12%と報

告¹³⁾¹⁴⁾されている。今回の結果は、死亡16.2%、後遺症26.0%であり、これらの報告とほぼ一致する数字であると思われた。

治療に関しては、急性脳炎、脳症の根本治療はなく、抗脳浮腫療法や全身管理などの対症療法のみである。エビデンスレベルの高い治療法はほとんどないが、デキサメサゾン、パルス療法などのステロイド剤、グリセロールをはじめとする高浸透圧療法が高頻度に施行されていた。また、原因不明のウイルス性脳炎ということで、アシクロビルが病初期より高率に使用されていたのは、やむをえないと思われた。今後、前方視的研究を含めた検討を行い治療ガイドラインを作成していく必要があると思われた。

本研究の一部は、平成15年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 発達期に発症する外因性脳障害の診断・治療ガイドラインに関する臨床的実証的研究(15指-4)によって行われた。

文 献

- 1) Watanabe T et al: Arch Dis Child 70:71, 1994
- 2) 渡辺 徹他:小児科臨床 47:543~546, 1994
- 3) Yoshikawa H et al: J Child Neurol 14:249~255, 1999
- 4) Yoshikawa H et al: J Child Neurol 16:885~890, 2001
- 5) 吉川秀人他:脳と発達 35:429~431, 2003
- 6) 赤坂紀幸他:日本小児科学会雑誌 103:1215~1221, 1999
- 7) Yoshikawa H et al: J Child Neurol 18:803~805, 2003
- 8) 木村清次他:脳と発達 30:244~249, 1998
- 9) 川崎幸彦他:日本小児科学会雑誌 105:695~702, 2001
- 10) 因田祥子他:日本小児科学会雑誌 94:1132~1139, 1990
- 11) Ishikawa T et al: Brain Dev 15:192~197, 1993
- 12) Koskiniemi M et al: Eur J Pediatr 156:541~545, 1997
- 13) Beghi E et al: Ann Neurol 16:283~294, 1984
- 14) Ho DD et al: Med Clin North Am 69:415~429, 1985

原 著

小児けいれん重積症に対するミダゾラム 静注療法の検討

A Study of Intravenous Midazolam for Status Epilepticus in Children

吉 川 秀 人^{1,2)} 山 崎 佐和子¹⁾

要旨：1997年から2002年までの6年間に小児けいれん重積症に対してミダゾラム静注療法を施行した71例89機会の治療効果につき検討した。けいれんの原因はてんかん43機会、急性脳炎・脳症17機会、テオフィリンけいれん12機会、熱性けいれん重積11機会等であった。第1選択42機会、第2選択34機会、第3選択12機会、第4選択1機会で施行し75/89機会(84.2%)でけいれんは消失した。持続静注時間は1~240時間(平均51.2時間)で、使用量はbolus dose 0.05~0.4 mg/kg、持続量0.06~0.6 mg/kg/hrであった。副作用として1例で呼吸抑制が認められたが挿管は不要であった。同時期にジアゼパム静注を施行した159機会中有効であったのは106機会(66.7%)で、14機会で呼吸抑制を来し挿管または人工呼吸管理を必要とした。小児けいれん重積症に対するミダゾラム治療は、安全かつ有効であると思われた。

てんかん研究 2004 ; 22 : 180-185

Key Words : midazolam, status epilepticus, children, diazepam, adverse effect

(受付：2004年7月5日、訂正：2004年8月2日、受理：2004年8月17日)

はじめに

小児けいれん重積症は、最も緊急を要する救急疾患の一つであり、その初期治療は重要である。近年、小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法の有用性および安全性が報告され注目されている^{1,2)}。

新潟市民病院は、新潟市周辺および新潟県北部の人口約120万人をカバーする3次救急病院であり、この地区では最も多くの小児救急疾患を診て

いる施設である。当院におけるけいれん重積症に対する初期治療の概要については既に報告した³⁾。今回1997年から2002年までの6年間に当院小児科にけいれんを主訴に入院しミダゾラム静注を施行した症例について検討したので報告する。

対象と方法

当院小児科において、1997年から2002年までの6年間にミダゾラム静注療法を施行した71例

- 1) 新潟市民病院小児科
Hideto Yoshikawa, Sawako Yamazaki
Department of Pediatrics, Niigata City General Hospital
- 2) 宮城県立こども病院神経科
〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合4-3-17
Hideto Yoshikawa
Department of Neurology, Miyagi Children's Hospital

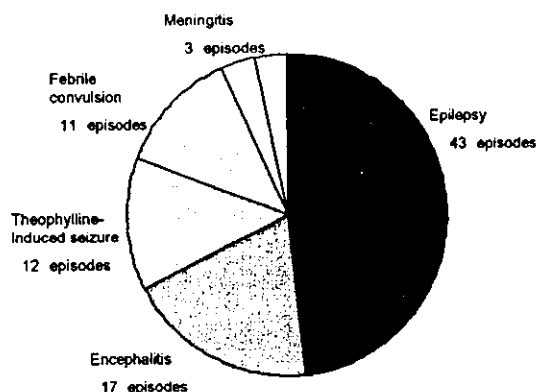


Fig. 1 Itemized etiologies of 89 episodes of status epilepticus treated with midazolam

89 機会のけいれん重積症を対象とした。既に 1997 年から 1999 年までの第一選択で使用した 10 例 16 機会については報告済み⁴⁾である。けいれん重積症は、けいれんが 30 分以上持続するか(持続型)、意識障害が続いたままでけいれんは反復する状態が 30 分以上続いた状態(群発型)と定義した。年齢は 1 カ月から 16 歳(平均 3.31 歳)で、男児 39 例、女児 33 例であった。けいれんの原因は、てんかん 31 例(症候性局在関連性てんかん 24 例、特発性全般てんかん 5 例、Doose 症候群 2 例) 43 機会、急性脳炎・脳症 14 例 17 機会、テオフィリンけいれん 11 例 12 機会、熱性けいれん重積 9 例 11 機会、髄膜炎 3 例 3 機会、その他 3 例 3 機会であった(Fig. 1)。けいれん重積は持続型 55 機会、群発型 34 機会であった。

ミダゾラムは 0.05~0.4 mg/kg を静注した後 0.06~0.6 mg/kg/hr で持続静注し、有効であれば 6~24 時間後より漸減開始した。30 分以内にけいれんが停止し、ミダゾラム中止後 48 時間以上発作が抑制された場合を有効とした。また同時期に痙攣を主訴として入院した症例のうちジアゼパム静注療法を施行した 159 機会(前医での治療を含む)の有効性と比較検討した。ジアゼパム座薬の使用はけいれんを止めるための治療ではないので統計には含んでいない。その他の治療にはフェノバルビタール筋注、フルニトラゼパム静注、抱水クロラル注腸などが施行された。統計学的な検定は

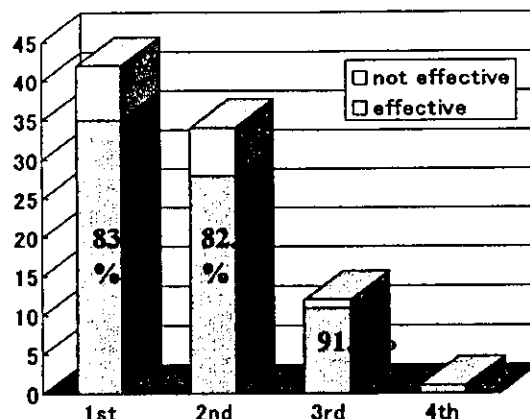


Fig. 2 Results of midazolam infusion in each line
1st : first-line, 2nd : second-line, 3rd : third-line, 4th : fourth-line

χ^2 -テストを施行し、 $p < 0.05$ を有意とした。ミダゾラム使用例は、人工呼吸器施行中の症例、バルビタール麻酔を前提とした麻酔前投薬として使用したもの以外は家族の同意を得た上で施行した。

結 果

第 1 選択薬として 42 機会、第 2 選択薬として 34 機会、第 3 選択薬として 12 機会、第 4 選択薬として 1 機会で行った。第 1 選択として 35/42 機会(83.3%)、第 2 選択として 28/34 機会(82.3%)、第 3 選択として 11/12 機会(91.7%)、第 4 選択として 1/1 機会(100%)、計 75/89 機会(84.2%)でけいれんは消失し有効であった(Fig. 2)。持続型での有効率は 49/55 機会(89.1%)、群発型での有効率は 26/34 機会(76.4%)であった。原因別の有効率はてんかん 37/43 機会(86.0%)、急性脳炎・脳症 14/17 機会(82.4%)、テオフィリンけいれん 8/12 機会(66.7%)、熱性けいれん 11/11 機会(100%)、髄膜炎 3/3 機会(100%)、その他 2/3 機会(66.7%)であった。有効であった 75 機会中 71 機会は 1 分間以内にけいれんは消失した。ミダゾラム使用法は静注のみが 8 機会、静注後持続静注が 81 機会、持続時間は 1~240 時間(平均 51.2 時間)であった。使用量は bolus dose 0.05~0.4 mg/kg (平均 0.154 mg/kg)、持続量が 0.06~0.6 mg/kg/hr (平均 0.178 mg/kg/hr)であったが、有

Table 1 Bolus dose and infusion rates of intravenous midazolam infusion

	Bolus dose (mg/kg)	Infusion rate (mg/kg/hr)
Total 89 episodes	0.05-0.4 (mean 0.154)	0.06-0.6 (mean 0.178)
Effective 75 episodes	0.06-0.3 (mean 0.151)	0.06-0.32 (mean 0.145)

Table 2 Comparison of effectiveness between midazolam and diazepam

DZP (first-line) : 106/159 (66.7%)] p < 0.05
MDL (first-line) : 35/ 43 (83.3%)	
MDL (total) : 75/ 89 (84.2%)	
DZP : diazepam, MDL : midazolam	

効例 75 機会だけでみると、bolus dose 0.06~0.3 mg/kg (平均 0.151 mg/kg)、持続量 0.06~0.32 mg/kg/hr (平均 0.145 mg/kg/hr) であった (Table 1)。有効例のほとんどは、0.3 mg/kg 以下の静注でけいれんは消失した。副作用として 1 例で興奮状態が認められ、1 例で呼吸抑制が認められたが気管内挿管は不要であった。

当院小児科で同 6 年間にけいれんを主訴として入院した症例でジアゼパム静注を施行したのは 145 例 159 機会であった (前医での治療を含む)。けいれんに対する初期治療法は主治医の判断で選択され、症例、疾患によって選択されたものではなかった。けいれんが消失したのは 106 機会 (66.7%) であり、ミダゾラムの有効率と比較すると有意に低かった (Table 2)。ジアゼパム静注 159 機会のうち 14 機会呼吸抑制をきたし気管内挿管または人工呼吸管理を要した。そのうち 10 機会他院でジアゼパム静注施行後、呼吸抑制をきたし挿管後、搬送された症例であった。この 14 機会の原疾患は急性脳炎・脳症 6 機会、てんかん 4 機会、熱性けいれん 2 機会、テオフィリンけいれん 2 機会であったが、明確に分類できない症例もあった。

Table 3 Domestic reports of midazolam infusion for status epilepticus in children

Author	Region	episodes	Effectiveness (%)	First-line	Mean bolus dose (mg/Kg)	Mean infusion rates (mg/Kg/hr)	Mean infusion time (hr)
Minagawa et al ⁶⁾	Hokkaido	82	85.4%	35/82	0.173	0.191	132.7
Hamano et al ⁷⁾	Saitama	53	79.2%	n.d.	0.35	0.30	49.0
Present report	Niigata	89	84.2%	42/89	0.154	0.178	51.2

n.d. : no description

Table 4 Reports of comparison between midazolam and diazepam for status epilepticus

Author	Year	Effectiveness	Adverse effect
Raines et al. ⁹⁾	1990	DZP i.m. < MDL i.m.	DZP > MDL
Chamberlain et al. ¹⁰⁾	1997	DZP i.v. < MDL i.m.	DZP > MDL
Gilbert et al. ¹¹⁾	1999	DZP i.v. < MDL i.v.	DZP > MDL
Singhi et al. ¹²⁾	2002	DZP i.v. = MDL i.v.	DZP < MDL
Yoshikawa et al.	at present	DZP i.v. < MDL i.v.	DZP > MDL

DZP : diazepam, MDL : midazolam, i.m. : intramuscular, i.v. : intravenous

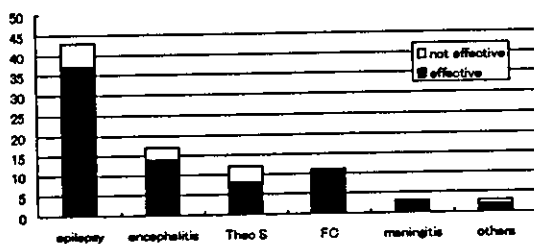


Fig. 3 Results of midazolam infusion for each etiology
Theo S : Theophylline-induced seizure, FC : Febrile convulsion

考 察

以上の結果をまとめると、ミダゾラム静注療法は小児けいれん重積症の84.2%に有効で、ジアゼパムより有効性が高かった。また呼吸抑制などの副作用も少なく安全に施行できた。近年、国内でも小児けいれん重積症に対するミダゾラムの有効性が報告⁴⁻⁷⁾されているが、その中でも皆川ら⁶⁾、浜野ら⁷⁾の報告は症例数も多く信頼性が高いと思われる。この2報告と本報告を比較してみると(Table 3)、症例数、有効率、使用量などは皆川ら⁶⁾の報告とほぼ一致する数字であった。浜野ら⁷⁾の報告は bolus dose、infusion rate が他2報告より高値であったが、他のデータではほぼ同様の傾向が認められた。これらの国内における報告をみてもミダゾラム静注療法の有効性および安全性は確かなものであると推察される。

一般的に推奨されている本邦でのけいれん重積症の治療法は、第1選択薬ジアゼパム静注、第2選択薬フェニトイン静注、第3選択薬バルビター

ル系薬剤の静注が一般的である。しかし、近年、ミダゾラムを治療プロトコールに加えている施設も少なくない。米国では第1選択薬ロラゼパム、第2選択薬フェノバルビタール静注が主流⁸⁾であるが、日本ではこの2剤ともに使用できないためミダゾラムが使用されているという背景もあると思われる。ミダゾラム¹²⁾は抗不安作用、筋弛緩作用、催眠作用をもつ水溶性ベンゾジアゼピン系薬剤であり、麻酔前投薬、鎮静剤として使用されている。また、その抗けいれん作用も注目され、本邦でも皆川ら⁵⁾の報告以来、小児けいれん重積症に対して広く使用されている。ミダゾラムの利点は、1. 抗けいれん作用はジアゼパムの約2倍と強力であり、脂溶性が高く速やかに脳内へ到達するため即効的である。2. 水溶性であり、持続静注が可能でかつジアゼパム、フェニトインで見られるような血管痛などを伴わない、また筋注も可能である。3. 呼吸・循環抑制がほとんどみられないため、人工呼吸管理、昇圧剤などを使用する必要がなく安全性が高い。4. 半減期が短いため中止後すぐに覚醒し神経学的所見を把握しやすい。このようにミダゾラムを使用することは、呼吸循環抑制を心配せずにけいれん重積症の治療が行える利点があり、またバルビツレート療法に至る症例を減少させることもできる³⁾。バルビタール系薬剤の大量投与は、強力な抗けいれん作用を有するが、呼吸抑制、血圧低下、感染症の誘発、免疫能低下、肺浮腫、イレウス、過敏症状などの副作用があり、副作用により全身状態が悪化することもある。ミダゾラムがバルビタール療法を必要とする症例を減少させることは、バルビタール療法による副作

用を予防する観点からも意味のあることであると思われる⁹⁾。当院では、ミダゾラムで止まらない場合には速やかにバルビツレート治療などに変更したため、ミダゾラム無効例とした症例でも更に増量した場合、有効であったかどうかは不明である。どこまで増量すべきか、有効性の判断をどの段階であるか等、効果判定に関する基準も今後必要であると思われる。

現在、日本でけいれん重積症に第一選択薬として使用されているジアゼパムとミダゾラムとの比較に関しては、あまり十分な検討がされていない (Table 4)。Raines ら⁹⁾はマウスでジアゼパム筋注とミダゾラム筋注を比較し、ミダゾラムのほうが有効でかつ副作用が少ないと報告をした。臨床的な効果としても、今回のわれわれの報告と同様に Chamberlain ら¹⁰⁾、Gilbert ら¹¹⁾も、ミダゾラムのほうがジアゼパムより有効で安全であると報告している。ミダゾラムとジアゼパムの有効性は同じでありミダゾラムのほうに副作用が多いという報告¹²⁾もあるが、ミダゾラムのほうに有効でかつ副作用が少ないという評価が一般的であると考えられる。一般的にジアゼパムの有効率は 80~90% と言われているのに対し、当院では 66.7% であった。これは当院が 3 次救急病院であり重症例が集積したということとジアゼパムを更に増量していたら止まった可能性があることなども考慮しなければならない。本検討では、ミダゾラムはジアゼパムより有効で安全であるという結果が得られたが、このような点も考慮して今後更に前方視的な検討が必要であると思われる。また最近、ミダゾラムの点鼻療法¹³⁾の効果が注目され、初期治療法として今後、静注以上に汎用される可能性もあり関心を集めている。

以上、ミダゾラム静注療法は小児けいれん重積症に有効であり、また安全に施行できる治療法であると思われる。保険適応の問題さえ解決されれば、第一選択薬としてジアゼパムにも代わりうる薬剤であると思われる。

本研究の一部は、平成 14 年度厚生労働科学研究費効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 (H 14-小児-004) によって行われた。

文 献

- 1) Rivera R, Seignini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus. *Crit Care Med* 1993; 21: 991-994.
- 2) Koul RL, Aithela GR, Chacko A, Joshi R, Elbualy MS. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997; 76: 445-448.
- 3) 吉川秀人, 山崎佐和子, 阿部裕樹, 渡辺 徹, 阿部時也. 痙攣を主訴に入院した小児の初期治療法の検討. *新潟市民病院医誌* 2003; 24: 29-33.
- 4) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T. Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 2000; 22: 239-242.
- 5) 皆川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態に対する midazolam 持続点滴療法の有用性. *脳と発達* 1998; 30: 290-294.
- 6) 皆川公夫, 渡邊年秀. 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する 8 年間の midazolam 静注治療成績の検討. *脳と発達* 2003; 35: 484-490.
- 7) 浜野晋一郎, 田中 学, 望月美佳, 杉山延善, 衛藤義勝. 小児けいれん重積症に対する midazolam 治療の臨床的検討. *脳と発達* 2003; 35: 304-309.
- 8) Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. *Arch Dis Child* 1998; 79: 78-83.
- 9) Raines A, Henderson TR, Swinyard EA, Dretchen KL. Comparison of midazolam and diazepam by the intramuscular route for the control of seizures in a mouse model of status epilepticus. *Epilepsia* 1990; 31: 313-317.
- 10) Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, 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.
- 11) Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: A meta-analysis. *J Child Neurol* 1999; 14: 602-609.
- 12) Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002; 17: 106-110.
- 13) Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G, Berkovitch. Intranasal midazolam for childhood seizures. *Lancet* 1998; 352: 620.

- 14) Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizer T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children : prospective randomized study. BMJ 2000 ; 321 : 83-86.

本論文は平成 14～16 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・小児疾患臨床研究事業）を受け実施した研究成果である。



テオフィリン関連けいれんの治療法

吉川 秀人*

要 旨

テオフィリン関連けいれんは難治でジアゼパムが無効な症例も多く、人工呼吸器管理を要することも多い。しかし、その治療法について十分な検討がなされているわけではない。動物実験データからはフェノバルビタールの有効性は示唆されているが、ジアゼパムの有効性を支持するデータは少ない。テオフィリン関連けいれんにおいてベンゾジアゼピン系薬剤が効きにくいのは、テオフィリンが間接的ではあるがベンゾジアゼピン系薬剤の antagonist であることが理由の一つであると思われる。テオフィリン関連けいれんに対する初期治療としてベンゾジアゼピン系薬剤が無効であったら、速やかにバルビタール系薬剤に変更すべきであると思われる。

はじめに

テオフィリン関連けいれんは、半身けいれんなどの部分発作を呈することが多く難治で、重積症となりやすい。また、けいれん重積症の第1選択薬であるジアゼパムが効きにくいという特徴¹⁾²⁾をもつが、その治療法については十分な検討がなされているわけではない。将来的に小児けいれん重積症のガイドラインを作成するに際しても、テオフィリン関連けいれんに対する治療法も検討する必要があると思われる。

本稿では、テオフィリン関連けいれんに対する治療法、とくにベンゾジアゼピン系薬剤の治療効果およびテオフィリンとの相互作用について文献的考察を行った。

I. テオフィリン関連けいれんに対する治療効果

テオフィリン関連けいれんの治療に関する検討は少なく、有効な治療法が確立されているわけではない。Gaudreault ら³⁾は、文献報告例 78 例をまとめ、90%以上がジアゼパム単独、ジアゼパムとフェノバルビタールの併用、フェニトインなどの通常の抗けいれん剤ではけいれんは抑制できないと報告した。前垣ら⁴⁾は、テオフィリン関連けいれんは 47 例中 31 例が部分発作で、30 分間以上続いた重積発作が 33 例 (68.8%) であったと報告した。これらの重積例のなかにジアゼパムやフェニトインの静注でも抑制困難だった症例が 17 例 (36.1%) あり、静脈麻酔薬を必要とした症例も 4 例あった。大友

* Hideto YOSHIKAWA 宮城県立こども病院神経科

[連絡先] ☎ 989-3126 宮城県仙台市青葉区落合 4-3-17 宮城県立こども病院神経科

ら⁴⁾は文献報告された42症例を検討し、ジアゼパム有効が13例、無効18例、判定保留9例、フェニトインでは有効1例、無効3例、判定保留2例であったと報告した。佐野ら⁵⁾の報告では、ジアゼパムを使用した6例中3例は無効で3例ともサイアミラールを必要とした。瀬島ら⁶⁾は、けいれん重積を呈した3例で、ジアゼパム静注1回のみでは抑制困難で複数回静注を要し、2例ではサイオペンタール、リドカインを必要とし、3例とも人工呼吸管理を要したと報告した。阿部ら⁷⁾は、テオフィリン関連けいれんは自然停止する割合が低く、ジアゼパムの有効率も低いため薬剤の反復投与を行い、人工呼吸器管理に至った症例が多かったと報告した。またジアゼパムでけいれんを抑制できない場合には速やかにバルビタール系薬剤の使用を考慮すべきだと推奨した。

フェニトイン、リドカインなどに関しては報告も少なく、結果もさまざまであった。またミダゾラムの治療効果に関しては調べた限りでは阿部ら⁷⁾の報告以外にはなく、その有効性も示唆されたが、今後データを収集しさらに検討する必要がある。

II. 動物実験データ

Stoneら⁸⁾はマウスを用いた実験で、フェノバルビタール10 mg/kgが、他の薬剤(10 mg/kg ジアゼパム, 30 mg/kg フェニトイン)より有意にテオフィリンのけいれん閾値を上昇させる作用が強く、けいれん抑制に有効であったと報告した。フェニトインは逆にアミノフィリンけいれん閾値を低下させることがあると報告されている⁹⁾。Yokoyamaら¹⁰⁾はマウスを用いた実験で、テオフィリンのけいれん誘発作用はフェノバルビタールでもっとも抑制され、他の薬剤(フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミド、ジアゼパム、ニトラゼパム)では

抑制されなかったと報告した。また、ピリドキシンの投与がテオフィリンけいれんを抑制し、テオフィリン投与により出現した脳波異常もピリドキシンの投与により正常化したという報告もある。

III. 推奨されている治療法

過去の文献で推奨されているテオフィリン関連けいれんの治療方法は、Gardreaultら¹¹⁾は、まずジアゼパムを5~20 mg使用して無効であれば15 mg/kgのフェノバルビタールを静注し、20分以内に止まらなければサイオペンタール3~5 mg/kgを静注し、2~4 mg/kg/hr持続静注が必要であると述べている。大澤ら¹²⁾は、テオフィリン関連けいれんは、一般にジアゼパム0.5~1.0 mg/kgまで反復すれば抑制可能であるが、不可能な場合にはフェニトインや他の薬剤ではなく、サイアミラール3~5 mg/kgの静注を行うことを勧めている。矢島ら¹³⁾は、サイオペンタールの使用を積極的に勧めている。

従来のけいれん重積症の治療と同様に、第1選択薬としてジアゼパムを勧めているものが多いが、文献報告例からもジアゼパムで止まらなければ、速やかに他剤に変更すべきであると思われた。第2選択薬としては、バルビタール系薬剤を早めに使用したほうが、けいれんによる神経障害やジアゼパム反復投与による呼吸抑制などを減少させることができるのではないかと推察される。ミダゾラムの位置付けに関しては、今後さらに検討が必要である。

IV. テオフィリン関連けいれんの機序

テオフィリンけいれんの発症機序として、①テオフィリンはけいれんの閾値を低下させる、

② テオフィリンはアデノシン受容体への結合を競合的に阻害する¹²⁾ (アデノシンはA1受容体を介して興奮性アミノ酸の放出を抑制し、けいれんを抑制する作用がある。またA2受容体を介し、虚血や低酸素状態において脳血管を拡張して脳血流を増加させ、神経細胞を保護する作用を有する¹³⁾)、④ テオフィリンは5'-ヌクレオチダーゼ活性を阻害し内因性アデノシンの生成を低下させる、⑤ テオフィリンはピリドキサルキナーゼを阻害しリン酸ピリドキシン濃度を低下させる (これはGABAを生成する酵素の補酵素であり、GABAが減少しけいれん閾値が低下する)、⑥ テオフィリンはてんかん性放電の引き金になり、その保持に関与する脳内cyclic GMPを増加させる、⑦ GABA受容体への直接的阻害作用¹⁴⁾、などの機序が推定されているが、②のアデノシンA1受容体阻害作用が主体であると考えられている。

また、テオフィリン投与と非投与で、けいれんの発現率には差はないという報告もあるが、一度起きたけいれんが遷延化することは明らかである。アデノシンA1受容体がけいれん発作の終結に関与している可能性も報告¹²⁾されており、興味深いと思われる。

V. テオフィリンとベンゾジアゼピン系薬剤の相互作用

一方、テオフィリンは、ジアゼパムやミダゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬剤のantagonistであるという側面ももっている。実際、フルマゼニルが使用される以前にはテオフィリン、アミノフィリン、カフェインなどのメチルキサンチンがベンゾジアゼピン系薬剤使用後の覚醒に使用されていた。1981年にStirtが、ジアゼパムで鎮静した患者をアミノフィリン1mg/kgの静注で覚醒させたと報告¹⁵⁾して以来、ジアゼパム以外のフルニトラゼパム、ロラゼパム、ミ

ダゾラム¹⁶⁾などのベンゾジアゼピン系薬剤に対しても同様な作用があることが報告された。投与されたのはアミノフィリンであるが、有効成分はテオフィリンだと推定されている。ミダゾラム例では、2~4mgのミダゾラム静注により麻酔された3例にアミノフィリン1mg/kgを静注し、2分以内に覚醒させたという報告¹⁶⁾がある。

また、ジアゼパム麻酔後アミノフィリンによって脳波所見が改善することも報告されている。ベンゾジアゼピンとテオフィリンの相互関係については、明確にわかっているわけではないが、テオフィリンによるアデノシン受容体への阻害作用が関係していると推定されている¹⁷⁾。ベンゾジアゼピンの鎮静効果は、GABA受容体を介する機序が主体であるが、中枢神経抑制物質であるアデノシンも重要な役割を担っている¹⁷⁾。テオフィリンは、ベンゾジアゼピンによるラット脳皮質ニューロンの抑制に拮抗する作用をもつことが知られている¹⁸⁾。またテオフィリンのアデノシン受容体への競合的阻害作用により、ベンゾジアゼピンによるアデノシン濃度の増加を阻害し、間接的ではあるがベンゾジアゼピンの鎮静作用を阻害し覚醒させるものと考えられている¹⁸⁾。in vitroでは、テオフィリンによる直接的なGABA受容体阻害作用も報告されているが、この結合は弱くベンゾジアゼピンとの競合関係を説明できるものではないと考えられていたが、最近、GABA受容体阻害作用が主体であるという報告¹⁴⁾もされている。テオフィリン関連けいれんにおいても、ベンゾジアゼピンによる治療を行う場合にはこのような相互作用が存在するものと思われる。

おわりに

テオフィリンがベンゾジアゼピンのantagonistであるならば、ベンゾジアゼピンはテオフィリンのantagonistであるといえる。このような機序によりジアゼパムをはじめとするベン