

200400429B

厚生労働科学研究費補助金
Health and Labour Sciences Research Grants

小児疾患臨床研究事業
Clinical Research on Pediatric Disease

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
(H14-小児-004)

Research Committee on Clinical Evidence of
Medical Treatment for Status Epileptics in Childhood:
Sponsored by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare

総合研究報告書
平成14～16年度
Report of Research in 2002,2003 and 2004

平成17(2005)年3月

主任研究者 大澤 真木子
(東京女子医科大学小児科学 主任教授)

Chairman: Makiko Osawa, MD,PhD
(Department of Pediatrics, School of Medicine, TWMU, Tokyo, Japan)

目 次

I. 総合研究報告

小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する研究 ……	1
大澤真木子	
(資料-1)	
けいれん重積治療のガイドライン (案) ……	13
(資料-2)	
けいれん遷延状態および発作頻発におけるミダゾラム静注療法の有効性…	15
安全性に関する研究—前方視的多施設共同研究プロトコール (案)	
(資料-3)	
けいれん発作遷延状態または発作頻発状態に対するミダゾラム静注療法…	25
に関する臨床試験についてのご説明と同意文書 (案)	
II. 14年度研究成果の刊行に関する一覧表及び、その刊行物 ……	27
15年度研究成果の刊行に関する一覧表及び、その刊行物 ……	313
16年度研究成果の刊行に関する一覧表及び、その刊行物 ……	653

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 東京女子医科大学医学部小児科主任教授

研究要旨 小児の痙攣重積および群発状態に対し速効し、安全に使用でき、有効性の維持できる薬剤が求められている。ミダゾラム(MDL)、塩酸リドカイン(Lid) はこのような要求に応える薬剤として諸外国でも使用されている。一方、本邦ではこれら薬剤の痙攣発作に対する適応承認がなく、個々の臨床医、個々の施設で手探りで使用されている。その実態を明らかにし、小児に対する標準的使用法、管理法、安全性について検討し、本邦の子供達のために、**けいれん重積（含群発）のよりよい治療法を確立することを目的とした**。目標に向かい分担研究者が一丸となり研究した。けいれん重積(SE)の疫学、原因、病態、治療薬の検討、MDLの薬理学的検討、原因別の治療効果の検討、新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、新生児/未熟児のけいれん重積治療の実態、今後前方視的研究の申請書類案の作成、けいれん重積治療のガイドライン(案)作成等、課題を分担した。また、小児および新生児/未熟児のけいれん重積/群発治療の後方視的研究のため、統一した用紙により全班員で調査を実施した。また前方視的検討のためのプロトコル案の討論を重ねた。痙攣重積治療ガイドラインを立案し、日本小児神経学会、日本てんかん学会評議員からも意見を得た。前方視的研究実施が困難であったため、**ジアゼパムとMDLの有効性の後方視的比較検討を依頼した**。後方視的研究は、連結可能匿名化とし、主治医医療チーム以外にはプライバシーを守秘した。前方視的研究は所属施設の倫理委員会承認を受けた。1) けいれん重積症および群発状態の実態を明らかにし、同症に対する世界の薬物治療ガイドラインを展望し、実際の治療成績に関する文献、成書を収集し、本邦における現行治療の問題点、各薬剤の有用性、選択基準等を評価した。MDLと塩酸Lidの薬理学的特性や過去の同症状に対する効果と副作用を文献展望した。その知見を踏まえ、2004年11月現在で最新の文献情報を織り込んだ日常診療に役立つガイドライン(案)を作成した。これは班としてのみならず、関連学会の意見を得たものであることは意義がある。2) 新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、痙攣重積治療の実態を検討し、MDLと塩酸Lidが有用という結果を得たが、この点はさらに検討の必要がある。3) 倫理的検討を加えて、前方視的研究の原案を作成したが、対象とする痙攣重積という病態が、生命の危険や神経学的後遺症を呈しうることで、前方視的研究に際し、保険会社の協力が得られない事が問題となり、前方視的治験を実施できなかった。痙攣重積の治療に関する過去の論文を展望してみても、実際に二重盲検で出されたデータはなく、このような病態における前方視的研究の困難さが如実に示されている。今後更に治験プロトコルを詰めて、医師主導治験のような形で治験を進める必要がある。4) 共同研究により、世界に類を見ない多数例のデータを分析し、MDL、Lidの有用性安全性を示した。小児けいれん重積症に対するMDL静注療法を後方視的に検討した個別研究では、MDL静注療法例と同時期のジアゼパム静注療法例を比較して、SEに対するMDL治療はジアゼパム静注に比べても安全かつ有効であることを示した。SEは乳児期に多い急性の病態であり、その原因・病態をさらに明らかにし、プロトコル(案)をさらに検討し、前方視的研究を進めていくことは重要である。

分担研究者：相原正男(山梨大学医学部小児科講師)、泉 達郎(大分医科大学医学部脳神経機能統御講座小児科教授)、大塚頌子(岡山大学大学院医歯学総合研究科発達神経病態学小児神経科教授)、加藤郁子(東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第2講座助手)、金子堅一郎(順天堂大学医学部付属順天堂補安病院小児科教授)、須貝研司(国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科医長)、高橋孝雄(慶応義塾大学医学部小児科教授)、萩野谷和裕(東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野助教

授)、浜野晋一郎(埼玉県立小児医療センター神経科医長)、松倉 誠(熊本大学医学部小児発達学講師)、三浦寿男(北里大学名誉教授、社会福祉法人慈恵療育会相模原療育園施設長)、皆川公夫(北海道立小児総合保健センター内科部長)、山野恒一(大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学教授)、山内秀雄(獨協医科大学小児科助教授)、山本 仁(聖マリアンナ医科大学小児科助教授)、吉川秀人(宮城県立こども病院神経科部長)

1. 研究目的小児の痙攣重積および群発状態は、小児科診療上最もよく遭遇する救急状態である。その呼吸、循環動態や外傷などの身体に与える影響、新たな脳障害をきたす可能性等から、可及的速やかに発作抑制を図る必要がある。身体に与える影響が少なく、安全に使用でき、かつ、有効性の維持できる薬剤が求められている。塩酸リドカイン (Lid)、ミダゾラム(MDL)はこのような要求に応える薬剤として諸外国のガイドラインに採用されている。一方、本邦ではこれら薬剤の痙攣発作に対する適応承認がなく、個々の臨床医、個々の施設での経験と文献的知識に基づき、適応外使用として手探りで使用されている。その実態を明らかにし、小児に対する標準的使用法、管理法、安全性について検討し、本邦の子供達のために、けいれん重積に対するよりよい治療法を確立することを目的とした。そのために、MDLと塩酸Lidが良い薬剤である事が実証されれば、これら薬剤を保険承認薬として安心して使用可能にする様働きかける事である。この目標に向かって分担研究者が一丸となつての研究をすすめるという姿勢を貫いた。

2. 研究方法

班員に、けいれん重積の疫学、原因、病態に対する文献展望、けいれん重積/群発に対する治療薬の検討、MDLの薬理学的検討、原因別の治療効果の検討、新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、新生児/未熟児のけいれん重積治療の実態、今後前方視的研究を進めるにあつての申請書類案の作成、けいれん重積治療のガイドライン(案)作成等、担当課題をきめて分担を依頼すると共に、全班員で、小児のけいれん重積/群発に対する治療の後方視的研究、新生児/未熟児の後方視的研究のためのデータを集めるべく、調査用紙を検討作成し、統一した調査用紙により、全班員に調査協力を依頼した。また前方視的検討のためのプロトコル案の討論を重ねた。作成したけいれん重積治療のガイドライン(案)についての検討を重ねた。

①けいれん重積症および群発状態の実態を明らかにするとともに、同症に対する世界の薬物治療ガイドラインを展望し、実際の治療成績に関する文献、成書を収集し、本邦における現行治療の問題点、各薬剤の有用性、選択基準等を評価し、けいれん重積症治療ガイドライン作成における課題を抽出する。MDLと塩酸Lidの薬理学的特性や過去の同症状に対する効果と副作用の文献展望をする。

②後方視的に、既に本邦で使用されている症例の研究を行い、基礎疾患別に使用効果の評価、副作用分析を全国規模で行い、保険適応が認められている他の2次選択以降の薬剤よりも本剤

が効果的かつ安全性について、現時点で得られる最大限の情報を得る事を目標にした。また、その知見に基づいて、臨床的証拠を得るために今後行う事が要求される前方視的研究に向けて計画を進めた。

③新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、新生児/未熟児の痙攣重積治療の実態を後方視的に探った。

④前方視的研究計画のために、後方視的研究の予後不良例の分析、副作用の検討をした。さらに痙攣重積治療ガイドラインの立案をし、これについては日本小児神経学会、日本てんかん学会評議員へも原案を送り、その意見を吸収して作成することとした。

⑤前方視的研究の実施が困難であったため、ジアゼパムとミダゾラムの有効性の比較検討を後方視的に行うこととし、症例経験数の多い吉川班員に依頼した。

(倫理面への配慮) 後方視的研究については、連結可能匿名化とし、本人のプライバシーを主治医医療チーム以外には分からないよう配慮した。前方視的研究を行った班員はそれぞれの施設の倫理委員会で承認をうけた。

3. 研究結果及び考察

I. 総論

1. 疫学調査：日本における小児けいれん重積状態の年間発生率に関する検討

大塚班員は、世界の疫学調査の文献展望、本邦が国の小児のてんかん重積状態(SE)の年間発生率を算定するため、岡山市における2003年1年間の初発のSEについて救急患者を診療する病院にアンケート調査した。その結果2003年度1年間に36例が初発のSEを発症していた。人口動態調査では岡山市在住の15歳未満の小児は95,891人であり、年間発生率は37.6/100,000人と算定された。この値は欧米の報告(小児の新たなSEの年間発症率は24.1-約40人/100,000)の範囲内であるが、米国の白人を中心とした調査結果(ロチェスターの報告)より高率であった。

また、1歳未満が21.7%、140.7/100,000人で、最も高率であった。2歳未満が47.8%を占めていた。性別は男児26例、女児10例で、男児優位であった。米国のどの研究でも小児期に発生1つのピークがあり、特に1歳未満で高率に発生する^{1,2)}。急性痙攣が23例、てんかんが13例であり、急性痙攣が全体の63.9%を占めていた。

急性痙攣のうち大半は発熱に伴う SE であった。我が国では熱性痙攣の発症率が欧米のデータより高率であり、SE の発生率が高いことも人種差によるものかもしれない。本邦の 15 歳未満の小児人口を 1800 万人とすると、この年齢層では年間約 6800 人の新たな SE が発生していると推定される。1 歳未満では急性の脳侵襲による SE が多いことが明らかにされており、小児の神経疾患の救急医療では、SE は重要で、適切な治療ガイドラインの策定が急務であると報告した。

2. 病態生理に関する文献的検討

けいれん重積はグルタミン酸等による興奮性の神経伝達の亢進、または γ -n-aminobutyric acid (GABA) を介した神経伝達の減少とそれによって生じる神経回路の脱抑制が関与していると考えられる。脱抑制が起こるには、GABA の産生、放出の減少、分解の促進などシナプス前における現象、また GABA 受容体の量 (減少)、質 (受容体の構造や細胞内での分布) の変化等が考えられる。高橋班員は、昨年引き続き、病態の文献展望を中心に報告した。ベンゾジアゼピンの作用機序は GABA_A 受容体を介するが、けいれん重積中にベンゾジアゼピンに対する耐性が起こる事はヒトおよび実験動物で観察されている。脳の発達における GABA_A 受容体の変化、けいれん重積による GABA_A 受容体の変化など、GABA_A 受容体に関する最近の基礎研究のデータを調査し、マウスおよびラットでは GABA_A 受容体は、胎生期から発現し、成熟した中枢神経系の抑制性に働くが、生後 1 週間は GABA_A 受容体は興奮性に働く。また、GABA_A 受容体のサブユニット構成も発達中に変化し、Dz などのベンゾジアゼピン感受性が増大する事に注目した。てんかん重積の治療指針作成の理論的根拠とする事ができる。

3. 臨床薬理学的評価に基づく治療薬選択順位の検討

皆川班員は、MDL の薬理学的特性を文献的に検討し、同薬剤が強力なけいれん抑制作用を有し、速効性があり、希釈し持続静注投与が可能なこと、代謝産物に生物学的活性がほとんどないこと、半減期が短く中止後の覚醒が速いことなど多くの利点を有し、小児のけいれん重積に対する MDL 持続静注治療はきわめて有用な治療法であろうと結論した。また、小児のけいれん重積およびけいれん群発に対して用いられている主要治療薬剤 (Dz, PHT, MDL, Lid, barbiturates) の臨床薬理学的特性を分析し、各薬剤につき速効性、けいれん抑制作用、効果持

続性、安全性の 4 項目に関し文献等を参考に優劣の順位づけ (A, B, C) を行った。さらに、この 4 項目の順位を参考にけいれん重積治療薬およびけいれん群発治療薬に求められる薬理学的特性に基づき治療薬剤の選択順位を検討した。従来から第一次治療には Dz, PHT が使われているが、PHT は速効性に劣り、Dz は効果持続時間が短く反復投与する場合もあり、第一次治療の有効性の判定に 30 分以上要することもあるなど問題点が多い。これに対し、MDL はけいれん抑制作用において barbiturates に若干劣るが、他項目はすべて他剤より優れているか同等であり、けいれん重積およびけいれん群発の第一選択治療としては MDL 静注 (1 回量静注、持続静注) が最適であると考えたと提言した。

II. 各論

1. MDL 治療の薬理学的検討

松倉班員は、痙攣重積症例の長期にわたる MDL による治療を経験した。MDL を抗痙攣剤として持続使用した時の有効血中濃度を痙攣重積患者にて検討し、これらの患者では 250 ~ 500 ng/ml が有効と考えられたと報告した。又、併用薬のフェニトインへの影響はフェニトイン代謝を促進し、一定の濃度を保つためにはフェニトインの投与量を増加する必要がある、このことは痙攣重積時の薬物療法において重要なことと報告した。MDL の血中濃度を 250 ~ 500 ng/ml とした場合には投与量として 0.2 ~ 1.0 mg/kg/hr と考えられた。又、全身クリアランスはこれまで報告されていたものより高値を示すものが多かった。血中濃度/投与量比は同一個体間では linear kinetic を示唆していたが、症例間の個人差は大きかった。ミダゾラムが主に、CYP3A4 阻害効果のある併用薬 (フルコナゾール、シクロスポリン) を用いていた患者ではミダゾラム血中濃度の著明な上昇が見られた。長期にわたるミダゾラム投与では感染症治療薬 (細菌、真菌、ウイルスなど) や免疫抑制剤 (高サイトカイン血症など) の発症などにより、併用薬の使用が求められることがある。そのような場合には薬物代謝の側面からの使用薬剤の選択をも考慮すべきであると報告した。

2. MDL 静注の有用性について

1) 臨床的要因による MDL の有効性の差

林班員、浜野班員は、MDL 使用の根拠となる症例研究報告、治療指針、および総説などの文献を整理し、薬効、安全性、薬理学的背景などの客観的なエビデンスの有無を検討し、新たな適応取得を求める上での問題点を整理した。

これまでに報告された9文献の165例、225機会のMDL投与において186機会、82.7%と高い有効性を認め、重篤な副作用の出現頻度は低いことがわかった。しかし報告により、投与量、投与方法は様々では、多彩なけいれん重積の中でどのような症例において有用であるかといった特異性に関する検討は不十分であった。以上よりけいれん重積及びてんかん発作重積症においてダゾラムは適応外使用ではあるが高い臨床的有用性を有することが明らかとなった。

さらに、浜野班員は多彩な原因で生じるけいれん重積の中で、特にどのようなタイプにおいて有効性が高いか検討した。けいれん重積を主訴としMDLが投与された62機会の原因疾患、MDL投与量、投与時年齢、重積誘因、重積発作型、原疾患がてんかんの場合はその症候群分類、それまでの内服抗てんかん薬と発作頻度等に関し分類し、それぞれの要因別の有効率を比較検討したがこれらの要因で有意な有効性の差は認められなかったと報告した。さらに、小児期のけいれん重積の臨床現場で適応外使用の薬剤がどのように使用されているか、投与順序、有効性、副作用について177機会を対象に調査した。その結果、第1選択としてはジアゼパムが88.7%の機会で使用されていたが第2選択では保険適応外のMDLとリドカインが116機会中各々54、33機会で使用され、両者で半数以上にのぼった。また有効率ではMDLはジアゼパム($p<0.01$)とフェニトイン($p<0.05$)に比し有効率が高かった。チオペンタールは他の薬剤に比較し有効性は高かったが副作用の合併が多かった($p<0.01$)。有効性と安全性からMDLがけいれん重積状態の第1選択薬として考慮されるべきであると報告した。

2) Theophylline関連痙攣に対する初期治療法

吉川班員は、Dzの有効性が低いとされるtheophylline関連痙攣の文献展望を行った。次に、1991年から2002年までに痙攣を主訴に新潟市民病院小児科に入院した833例の中でtheophylline関連痙攣54例と、theophylline非関連痙攣779例の初期治療効果を比較検討した。Theophylline関連痙攣で、痙攣が自然に停止した症例は18例、治療を要した症例は36例(66.7%)であった。ジアゼパムは34例中16例(47.0%)で有効、ミダゾラムは11例中8例(72.7%)で有効であった。ジアゼパムは34例中16例(47.0%)で有効、ミダゾラムは11例中8例(72.7%)で有効であった。これらを

theophylline非関連痙攣779例のデータを比較すると、治療を要した症例、Dzでは痙攣が停止しなかった症例、人工呼吸器管理を要した症例の比率は、theophylline関連痙攣で有意に高かった。theophylline関連痙攣ではDzの有効性は低かったが、MDLでは有意差を認めなかった。文献報告例、動物実験データからもdiazepamの有効性が低いことが推定された。MDLに関しては臨床データ、動物実験データがなく、今後更に検討が必要であると報告した。

3) けいれん重積症に対する効果と治療上の課題(後方視的多施設共同研究)

大澤、林は、けいれん重積症に対する安全かつ有効なガイドラインを確立する目的で、班員全体の仕事として、MDLのけいれん重積状態における有用性を検討するために、全国16施設およびその関連医療機関において後方視的多施設共同研究を行った。昨年、その499発作機会のデータを集めた。その有効性は、従来の文献に比し低値であり、呼吸抑制などの副作用の発現率も高かった。この差異が母集団の規模の違いによるのか、他要因によるのか解明が必要であった。次に、その中から発作が連続している「連続型」、あるいは発作間に意識の回復しない「群発型」の「重積症」とされた358発作機会について分析を行った。生後1ヶ月以上、16歳未満の、入院の上MDL静注療法を行った358治療機会を研究対象とした。治療時の平均年齢は 48.6 ± 46.5 ヶ月であった。原因はてんかん195機会、急性症候性163機会であり、脳炎脳症が88機会であった。MDL使用量はボラス静注で 0.25 ± 0.21 mg/kg、持続静注は 0.26 ± 0.25 mg/kg/hr、持続静注期間は 108.6 ± 175.5 hrであった。ボラス静注の効果は286機会の内162機会(56.6%)であった。持続静注を行い、最終的には231機会(64.5%)で発作抑制が得られた。原因別では脳炎脳症でやや有効性が低かったが、てんかん群と急性症候性群とで差を認めなかった。MDL使用量と効果とに関連はなかった。MDL治療開始時間が重積症発症から3時間を越えると有効性が低下し、特にてんかん群でその傾向は明らかであった。有害事象としてMDLとの関連が推定されたのは呼吸障害9機会であったが、脳炎脳症を中心に、治療中に気管内挿管、呼吸管理を71機会を要した。MDL治療開始が3時間を越える場合に有害事象の頻度は高くなり、持続静注量と有害事象の頻度に関連を認めた。治療中に10例の死亡例があったが、MDLに関連した死亡例は認めなかった。従来の報告と比較して発作抑制効果はやや

低かったが、治療開始が3時間以内であれば従来の報告との差を認めなかった。有害事象も報告の範囲であった。MDLはけいれん発症早期に治療を開始すれば有効性は、有用性の高い治療選択してあると考えられた。

4) ジアゼパムとミダゾラムの有効性の比較検討

吉川班員は、小児けいれん重積症に対する1991年から2002年にけいれんを主訴に新潟市民病院小児科へ入院した833例の初期治療法につきミダゾラム静注療法とジアゼパム静注療法の有効性を比較検討した。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。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機会で行われ75/89機会(84.2%)でけいれんは消失した。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機会に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報告された。

3. リドカイン治療の有用性について

相原班員が、けいれん重積治療ガイドライン作成における課題を抽出する目的で、臨床的に抗けいれん作用が認められるリドカインに関する文献を可能な限り検索、解析した。1955年から2002年までの43文献を収集した。けいれん重積・群発例に対して、新生児から高齢者までリドカインは抗けいれん薬として使用されていた。その有効例は80%、副作用例は6%であった。使用法は2mg/kg/dose 静注後、2-4mg/kg/hrで維持静注し、1-5μg/mlを有効濃度とする報告が多かった。主な副作用は神経・循環器系症状があるが、重篤なけいれん誘発や心・呼吸停止などはリドカインの大量投与、粘膜処置時、併用薬との関連が確認されたと報告した。

多施設共同研究で集めた塩酸リドカインで治療したけいれん重積症の調査票257機会について解析は山野班員が中心となり行なった。本剤は57%に有用であり、連続型よりは頻発型重積症に有効で、とくに、下痢症に伴う乳児けいれん群発型には極めて有効であった。17%に血圧循環障害、呼吸抑制等の副作用が認められたが、致命的なものではなかった。以上よりリドカインは小児のけいれん重

積症に高い有効性を示す薬剤であることを明らかにした。

4. けいれん重積症、発作頻発状態におけるMDL静注、Lid静注の安全性について

1) けいれん重積治療中死亡例の検討：後方視的多施設共同研究のデータ解析

萩野谷班員は、けいれん重積に対するMDL・Lidの使用例の全国調査にて判明した20例の死亡例に対し、その薬剤との因果関係を中心とした詳細な二次アンケートを実施した。その結果、20例中、急性脳症(脳炎/脳症例も含む)は13例(65%)であった。20例中、MDL使用は12例、Lid使用は8例だった。MDL使用の12例中急性脳症が10例と大多数(83%：うちインフルエンザ脳症は3例)をしめた。脳症以外では神経芽細胞腫の治療中に脳内出血のためけいれん重積例、溺水後の蘇生中の重積例が含まれた。MDLには集中治療における人工呼吸中の鎮静目的での適応がある。このため人工呼吸管理下での本剤の使用は、鎮静も目的となっている。死亡例の調査で、人工呼吸管理前のMDLの使用例をみると7例あり、用量は静注が2例、点滴静注が5例あり、その用量は0.1-0.3mg/kg/hrで適正量であった。有用性に関しては7例中5例がやや有用以上と回答されていた。

リドカインでは、8例の死亡例中、やや有効以上が4例あった。有害事象は3例にみられ呼吸停止2例、血圧低下1例であった。これらはやはり急性脳症の急速な容態悪化の為とも考えられ、因果関係は、なしまたは判断困難であった。用量は静注が2例あり、点滴静注の用量も適正範囲であった。患者死亡との因果関係は全例で無しであった。

以上、ミダゾラムおよびリドカイン使用の患者死亡例について検討したが、両剤使用と患者死亡との因果関係は全例において「確実に無い」との回答であった。両剤の有用性を鑑みるとけいれん重積時には積極的に試みて良い薬剤と考えられると報告した。

2) MDL長期投与における副作用調査

金子班員は、MDL投与の副作用・安全性について、本剤を標準的使用量で2週間以上持続点滴静注した6例・9機会につき臨床的症状および血液検査による副作用調査を行った。その結果、症状および肝・腎機能を含めた検査のいずれにも明らかな副作用を認めず、本剤の長期使用による安全性が示唆された。次にけいれ

んの基礎疾患であるてんかんの診療に対する本剤の長期投与による影響を調査した。その結果、てんかん小児9例・13機会につき、①臨床的副作用は全例に認めず、②肝・腎機能を含めた血液検査の投与前後の結果から、クレアチニン、ALT、CKに有意差を認めたが、いずれも投与中止後に各々の値が低下したことから、本剤の長期投与の安全性が確かめられたと報告した。また、必要である抗てんかん薬の血中濃度に与える本剤の影響では、既に投与されていた抗てんかん薬の血中濃度は本剤投与後も明らかな増・減が認められなかった。しかし、例数が少なく、今後の調査課題であると報告した。

5. 新生児/未熟児における治療

1) 未熟児と成熟脳における病態の差異に関する基礎的研究

山野班員は、成人と乳幼児のけいれん重積では病態が異なる事が推測されたため、成熟脳と幼若脳に及ぼす障害の差異について基礎的に検討した。生後3週目までにカイニン酸でけいれん重積を起こした幼若ラットでは海馬の錐体細胞死は認めなかったが、生後4週以降に同様のけいれん重積を起こしたラット海馬ではCA1、CA3の錐体細胞死を認めた。成熟ラットでけいれん重積の持続時間と海馬の錐体神経細胞死の関連をみると、30分以内で止癒した海馬では錐体細胞死はみられなかった。以上の結果より、未熟脳ではけいれん重積による脳損傷は少なく、早く止癒するほど脳損傷が少ないことが判明したと報告した。

2) 未熟児、新生児における治療の実態

山本班員と相原班員は、未熟児、新生児の調査を行うプロジェクトチームを作り、全国の未熟児、新生児を扱う主要126施設にけいれん重積の実態および治療について一次アンケート調査を行い、さらに班員関連の9施設65症例に二次調査を行った。

原因となった急性疾患は、低酸素性虚血性脳症、脳室内出血、髄膜炎などが多かった。発作型診断は微細発作、全身性強直発作が多く、重積型診断は頻発、群発、連続の順に多かった。けいれんに対する治療は第一選択としてPB、Dz、PHTの順に多く、第二選択薬以降としてMDL、Lid、PTBが使用されていたが、MDLを第一選択薬として使用している場合も少なからず認められた。MDL、Lidが未熟児、新生児のけいれん重積の治療として全国的に数多く使用され、また高い有用性(MDL; 72.2%、Lid; 93.7%)をもつことが明らかとなった。有害事象のうち

因果関係ありとしたものは、MDLで4例(7.3%)、Lidで1例(6.3%)であり、投与中止により全例で症状の改善を認めた。さらに症例を蓄積することにより、エビデンスに基づいた発作型や原因疾患に特異的な治療法を確立させることが望まれると報告した。

3) 新生児痙攣の薬物療法に関する後方視的研究

山内班員は、所属施設における新生児痙攣の治療、さらにそれらの病因・病態に関する後方視的検討を行った。1996年1月から2003年6月までに獨協医科大学新生児病棟に入院した新生児2,174名のうち39名(1.8%)に新生児痙攣を認めた。新生児痙攣の発生率は超早産児と満期産・過期産児の2つのピークを認めた。1分後7プガ-スコアでは7点以下の仮死児82%であった。一方5分後の7プガ-スコアでは8点以上が34%であった。痙攣は60%の新生児は生後24時間以内に発症した。新生児痙攣の直接的原因は半数以上が低酸素性虚血性脳障害ないし脳室内出血であった。痙攣治療については新生児痙攣39例のうちMDL使用総数例は22例であり、急速静注16例69%の児では痙攣の減少ないし消失がみられた。持続静注21例その76%の児で痙攣の減少ないし消失がみられた。

有害事象は22例中13例(62%)にみられた。血圧低下は11例に認められ、このうち因果関係ありと判定されたものは7例(32%)であった。これらのうち2例は投与中止、2例は投与量の減量、3例は経過観察で対処していた。尿量減少は3例にみられ、このうち1例は因果関係認めたが、経過観察のみで対処できた。また2例は因果関係を認めなかった。

Lidは6例に投与され2例が有効であり、うち1例は痙攣が消失した。PTBは11例に投与され1例を除き全例痙攣の消失を認めた。持続静注では、痙攣は全例で消失した。今回の研究からMDLが新生児痙攣においてきわめて有用な薬剤であり、新生児痙攣に対する静注薬として第一選択薬になりうると考えられる。LidはMDLほど有用ではないが副作用は少なくMDLが無効の場合、次に選択すべき静注薬剤として試みてよい薬剤であると考えられる。ペントバルビタールは人工換気下で使用すれば極めて有用な薬剤であり、他剤が無効の場合速やかに使用すべきであると考えられたと報告した。

III. 前方視的研究にむけて

1. MDL治療計画 —MDLの体内動態検討案

小児のけいれん重積に対するMDLの効果と

安全性を確立するためには、体内動態を明らかにする必要がある。三浦班員は、最初に、HPLCによる簡便で感度、精度の高いMDLならびに主要代謝経路の第一次代謝物 1-hydroxymidazolam の血中濃度測定法を開発した。MDLは1回量0.15mg/kgを1mg/minの速度で静注する。けいれんが消失しないか、けいれん消失後に再発する場合には、この単回投与を初回投与も含めて3回まで繰り返す。その後もけいれんが重積する場合には、0.1-0.15mg/kg/hで持続静注を開始し、けいれんが抑制されるまで10分ごとに0.05-0.1mg/kg/hずつ増量する。0.5mg/kg/hまで増量は可能とする。

次に、静注後のMDLの体内動態を明らかにするために、既存の各種データを参考に、採血ポイントをしばり、血中濃度の測定回数を可及的少なくした体内動態検討案を作成した。population pharmacokineticsの手法を用い、単回ならびに複数回投与の場合には、消失の α 相と β 相でそれぞれ2点、単回あるいは複数回投与後持続投与に移行する場合には、 α 、 β の消失相のほか、定常状態に至る持続投与開始後4-6時間と、その後の定常状態のそれぞれ1点で血中濃度を測定すればよく、採血時間を厳格に規定する必要はないとプロトコル案を作成した。

なお、主要代謝物 1-hydroxymidazolam については、薬理学的活性の有無に関して両論があるが、midazolam の体内動態を一層明確にし、midazolam の効果と安全性をより明らかにするためには、この代謝物の血中濃度も同時に測定する必要があるという。

2. 後方視的多施設共同研究のデータ解析

加藤班員は、MDLの後方視的カルテ調査の結果につき分散分析、多重比較、多変量解析などの手法を用いて解析を行うためのデータ集計、データ散布図検討、2群間の比較をおこない、今後の前方視的研究の調査形態、内容について検討した。

3. 治療ガイドラインの検討と症例登録用紙の作成

須貝班員は、痙攣重積治療のガイドライン案の妥当性を検討した。過去11年間の痙攣性てんかん重積77例249機会を検討し、有効性、速効性、安全性、保険適用の面を総合して、この痙攣重積治療のガイドラインの妥当性を確認した。また、この検討から、てんかん重積を主とした症例登録用紙を作成した。

泉班員は、乳児ミオクロニー症候群のけいれん重積治療を検討したが、本年は、痙攣重積初発例の治療と治療経過記録方法を提案した。

4. MDL 静注の安全性と有用性:試験計画書

初年度、金子、山内、萩野谷班員は倫理的検討を加えて、前方視的研究の第一案を作成した。次に後方視的研究結果を踏まえて、さらに検討した。試験計画書は、大澤、林が中心になり、背景、目的、対象、患者の同意、試験方法、治療方法、調査項目、時期、エンドポイント、重篤な有害事象が発見した場合の処置、以下14項目の案を作成した。

IV. 小児のけいれん重積症の診療ガイドラインの作成

てんかん重積症(SE)の頻度は大人よりは、小児に多い。またSEの基礎疾患として低年齢層では急性発熱性感染症に続く脳炎・脳症が、幼児以降の小児では難治てんかんが多いとされている。前者はわが国では欧米に比し、頻度が高いことが指摘されている。

山野班員が中心となり、本邦における「小児の痙攣重積に対する治療法」を改善し、国民の医療レベルを上げることを目的とし、一般小児科医が診療の場でSEの診断と治療を行うのに有用な、エビデンスに基づいた小児のけいれん重積症の診療ガイドライン作成を目的として班全体として、研究を進めている。山野班員は、下記の内容を予定し、班員に分担し作成を推進した。

小児のけいれん重積症の診療ガイドライン

I. はじめに

1. ガイドラインの目的
2. 小児のけいれん重積症の背景

II. 小児のけいれん重積症の診断

1. 定義
2. 病歴からの診断
3. 検査からの診断

III. 小児けいれん重積とその基礎疾患に対する治療

—止痙剤と基礎疾患に対する治療—

1. てんかん重積(SME, PMEについても)
2. インフルエンザ脳炎・脳症
3. テオフィリン脳症
4. 特異な脳炎・脳症(福山—栗屋)
5. ウイルス脳炎
6. HHE
7. hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome (HSES)
8. mitochondrial cytopathy
9. 代謝疾患(有機酸代謝異常、etc)、など

IV. 小児けいれん重積症の再発の予防法

V. Abstract forms for references

VI. 付録

けいれん重積に対する各種抗けいれん剤選択についての文献的考察、

須貝班員からは、痙攣全般に対応し、より実地的な痙攣重積治療ガイドラインにするべく、

1. 痙攣で来院時の対応：初期処置、必要物品（小児痙攣初期治療セットの作成も含めて）、医師・看護師の動き、2. 痙攣の原因の鑑別診断と検査、3. 痙攣重積の包括的治療：痙攣の治療、全身管理と脳障害の防止・合併症治療、4. けいれん重積治療薬の特性一覧と使い方の実際、5. 軽症胃腸炎関連痙攣、良性乳児痙攣による群発型痙攣重積に対する対応（カルバマゼピン経口、リドカイン静注）、を追加すべきことが提案された。

D. 考案：

てんかん重積(SE)は、乳幼児を突然襲う病態である。岡山の調査から、本邦の15歳未満の人口を1800万人とすると、この年齢層では年間約6800人の新たなSEが発生していると推定された。小児救急診療における最重要病態である。

文献的には、MDLはけいれん抑制作用においてbarbituratesに若干劣るが、他項目はすべて他剤(DZ、PHT、barbiturates)より優れているか同等であり、けいれん重積およびけいれん群発の第一選択治療としてはMDL静注（1回量静注、持続静注）が最適であると考えられる。

さらに、文献的には、痙攣重積に対するMDLの有効率は79～100%であり、全身麻酔療法として導入した例、脳症例などを除けば、呼吸抑制など重篤な副作用を認めない。また、筋肉注射、頬粘膜及び点鼻投与でのMDLの有効性も報告されており血管確保が困難な小児救急診療、在宅医療におけるその有用性は高いと推測される。

後方視的共同研究の再検討によれば、MDLボラス静注の効果は56.6%、持続静注では64.5%で発作抑制が得られた。原因別ではてんかん群と急性症候性群全体では差を認めなかったが、後者の中では有効性が脳炎脳症でやや低く、熱性痙攣で高かった。MDL使用量と効果とに関連はなく、MDL治療開始時間が重積症発症から3時間を越えると有効性が低下し、有害事象の頻度は高くなり、持続静注量と有害事象の頻度に関連を認めた。有効性、有害事象は、治療開始が3時間以内であれば従来の報告との差を認めなかった。MDLはけいれん発症早期に

開始すれば有効性は高く総合的に評価してけいれん重積症に対して有用性の高い治療選択であると考えられた。

未熟児、新生児のけいれん重積の治療実態調査からはLid、MDLが全国的に数多く使用され、また高い有用性（MDL；72.2%、Lid；93.7%）をもつことが明らかとなった。有害事象のうち因果関係ありとしたものは、MDLで4例（7.3%）、Lidで1例（6.3%）であり、投与中止により全例で症状の改善を認めた。

MDLの有効血中濃度は、250～500ng/ml推測され、適切な投与量として0.2～1.0mg/kg/hrと考えられた。又、全身クリアランスは高値で、血中濃度/投与量比はlinear kineticを示唆していたが、症例間の個人差は大きかった。また、CYP3A4阻害効果のある併用薬使用例では、MDL血中濃度の著明な上昇があるといわれており、前方視的研究では、この点も加味して効果有害事象を判定したい。

班研究の本来の目的はMDL、Lidの新規適応取得の推進であった。いずれの薬剤ともに、成書には記載があるが、けいれん重積治療に適応をとっている国がなく、日本での適応取得を申請するには有効性、安全性に関する質の高い研究が必要である。過去の文献では「Dz、PHT、PB無効の症例」に対する前方視的症例研究が1編、後方視的症例研究が5編、「Dz無効例」に対してさらにDzとの無作為比較が1編ある。それに新たな知見を加えなくてはならないが、どのようなデザインを選択すべきかが問題となっている。前方視的症例研究に際しては、倫理的配慮に基づき、現行の標準的のI選択薬であるDzが無効のけいれん重積症に対し、予め定められた治療計画説明書によって承諾を得た上で、統一した治療管理基準に従い、塩酸Lid、MDLの有効性、安全性を多施設共同で前方視的オープン試験として行う予定としてきた。救急状態であるので、プラセボ対照、比較対照薬は置かず単独試験として行う。治療計画は、患者の状態改善を優先する。第二選択薬として塩酸Lid、MDL以外で過去に治療された例のデータを集積し予後を比較検討することで、客観性を確立したい方針できた。しかし、初年度のデータに分析を加え、薬理学的特性、後方視的研究成果から有効性、安全性を報告したところ、評価委員会において、「対照試験でないので意味がない」との指摘をうけた。「我が子を治療する」立場、「子供の代理人としての小児科医」の立場に立ち、この倫理的問題をどのようにクリアーするか大きな課題である。

ここで、前方視的研究の方法を再考すると、

1. MDL 単独での前方視的オープン試験を Dz 静注無効例に対して、第2選択として行う。

2. 現在適応のある対照薬との無作為比較試験：効果発現の速効性と持続性を MDL と同等に設定するためには 2-1 「Dz 静注+フェニトイン静注」

2-2 「ペントバルビタール静注+持続静注」との比較となる。

3. 現在適応のある薬剤によるすべての治療（実際には2-1と2-2）で無効果であった症例で MDL の有用性を検討する。が考えられる。

基本的には、MDL の有効性、安全性が明確でないため（製薬会社から申請されていないので、厚生労働省からも認められていないから）治験をするので、2. か3. の選択が当然と考えられる。しかし、実際にこの選択の可能性については以下のような問題がある。

2. については、選択肢の問題として、効果は期待できるが、2-1では血管炎、血管痛などの侵襲性、2-2では挿管呼吸管理などの集中管理の必要性、が MDL と比較して患者に不利益になると、少なくとも経験のある小児科医は考えており、無作為対照試験とするには倫理的問題があると懸念する。2-1は PHT の追加目的は重積症抑制後の再発予防のためであるため、予防的使用期間によっては、患者が覚醒している状態で追加静注を行う必要も出てくる。その際静注時の血管痛が問題となる。

2-2では添付文書からは MDL も呼吸循環管理の準備の上で使用すべき薬剤であるので、差がないとも言えるが、実際には後方視的研究結果からも、MDL はそのような必要がなく使用できている実態がある。

更に、保護者からインフォームドコンセント (IC)を得ることが可能か否かが問題となる。けいれんが抑制されていない状態で、「無作為対照試験」の説明をし、「どちらが選択されるか不明だが了承してほしい」と依頼するので、かなりの困難が予測される。以上の理由からも、早急に止める必要のある状態で、最小限の時間のロスしか許されない時に依頼する立場の医師がこの計画自体を受け入れられずと予想される。また、MDL の使いやすさと他剤の使いにくさから、無作為対照試験の意義自体に賛成が得られない可能性があり、さらに保護者にこのような依頼をする心理的負担が大ききこと。など、現場の医師が受け入れられ難いことが問題である。

3. については、最も IC もとりやすく、医師の立場からは実施し易いが、1. と比較して症例数が激減すると推測される。また、対象が重症例のみになるため、MDL の効果が低下し、安全性判定も難しくなるおそれがある。また、後方視的研究で MDL の有効性が評価されたのに、その結果が活かされない。

以上 1. を選択するのが実際的と考えるが、Dz で止まらなかったのが MDL で止まったとしても、証拠のレベルとしては低い。対照をとる1方法としては「かかりつけの、しばしば重積症を起こす方に、あらかじめ説明しておく」ことで、2. を選択可能である。ただしこの際、患者の偏りが強すぎ、データの意味に疑問がもたれる可能性もある。3. では過去の報告から進んでいないこととなる。どのようなデザインなら申請により近づけるか、どのようなデザインでは過去の報告と同じで意味を持たないか。どの考え方でも、保護者から IC を とることはそれぞれ困難がある。

今回、同じ施設で、MDL と Dz を初期治療として使用した例についての後方視的研究で、MDL の有効性、安全性が Dz よりも優れているという研究成果を出せたことは意味がある。

4. 評価

1) 達成度について

けいれん重積症および群発状態の実態を明らかにし、同症に対する世界の薬物治療ガイドラインを展望し、実際の治療成績に関する文献、成書を収集し、本邦における現行治療の問題点、各薬剤の有用性、選択基準等を評価した。MDL と塩酸 Lid の薬理学的特性や過去の同症状に対する効果と副作用を文献展望した。これらの知見を踏まえて、2004年11月現在で最新の文献情報を織り込んだ日常診療に役立つガイドライン（案）を作成した。またこれは班としてのみならず、実際の医療に携わる関連学会の承認を得たものであることは意義があると考えられる。

新生児/未熟児の痙攣重積病態の基礎的検討、新生児/未熟児の痙攣重積治療の実態を検討し、MDL と塩酸 Lid が有用であるという結果を得たが、この点についてはさらに検討を進める必要がある。

倫理的検討を加えて、前方視的研究の原案を作成したが、対象とする痙攣重積という病態が、生命の危険や神経学的後遺症を呈しうること、前方視的研究に際し、保険会社の協力が得られない事が問題となり、前方視的研究を行うこと

ができなかった。痙攣重積の治療に関する過去の論文を展望してみても、実際に二重盲検で出されたデータはなく、このような病態における前方指摘研究の困難さが如実に示されている。現状では製薬会社もあまり積極的でなく、今後更に治験プロトコルを詰めて、医師主導治験のような形で治験を進める必要がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

共同研究により、世界に類を見ない多数例のデータを分析し、ミダゾラム、リドカインの有用性安全性を示したことは価値がある（現在投稿中）。

個別の研究として小児けいれん重積症に対するミダゾラム静注療法を後方視的に検討した吉川班員の研究は、小児けいれん重積症に対してミダゾラム静注療法をおこなった例と同時期にジアゼパム静注を施行した例と比較して、小児けいれん重積症に対するミダゾラム治療は、ジアゼパム静注に比べても安全かつ有効であることを示した。

けいれん重積症および群発状態の実態を明らかにし、同症に対する世界の薬物治療ガイドラインを展望し、実際の治療成績に関する文献、成書を収集し、本邦における現行治療の問題点、各薬剤の有用性、選択基準等を評価した。これらの知見を踏まえて、2004年11月現在で最新の文献情報を織り込んだ日常診療に役立つガイドライン（案）を作成した。またこれは班としてのみならず、実際の医療に携わる関連学会の承認を得たものであることは意義があると考えられる。国民のけいれん重積に対する治療水準を上げるのに有用と考える。

3) 今後の展望について

今後、けいれん重積の原因・病態をさらに明らかにし、前方視的研究を行うためのプロトコル（案）をさらに検討し、前方視的研究を進めてゆくことは重要である。

5. 結論

けいれん重積は、乳幼児を突然襲う病態でありそのより安全、確実な治療法を確立することは急務である。ミダゾラムとリドカインについて、文献展望をおこなった。

ミダゾラムとリドカインの後方視的研究を中心に行い海外には類がない多数例の分析データを得ることができた。未熟児／新生児を含め有用な薬剤として期待できることが判明した。現在英文論文として投稿準備中である。

国民のけいれん重積の治療レベルを上げるためのガイドラインを作成した。文献の信頼レベルを付記し、本研究班のみならず、関連学会の評議員の現時点との連絡も得てけいれん重積治療ガイドラインを作成した。

前方視的研究を行うためのプロトコル（案）を作成した。

研究期間中には、前方視的研究を実施することができなかったが、後方視的研究で、ジアゼパムと比較してより有効、安全であるというデータを出すことができた。

今後さらに、けいれん重積の病態を明らかにし、同時に前方視的研究を進めてゆくことは重要である。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	122件
原著論文による発表	56件
それ以外（レビュー等）の発表	89件

2) 海外

口頭発表	9件
原著論文による発表	57件
それ以外（レビュー等）の発表	17件

論文発表は研究成果に関する業刊行一覧をご参照

[学会発表]

Sugai K, Okada M, Kinoshita S, et al. Prognosis of five surgical cases of early epileptic encephalopathy with suppression burst with large cortical dysplasia. 7th Infantile Seizure Society. Tokyo, 2004.4.16.

Haginoya K, Munakata M, Ishitobi M, et als. High dose melatonin therapy for patients with extremely intractable epilepsy. 2004, 5th Asian&Oseanian Epilepsy Congress, Bangkok.

Haginoya K, Munakata M, Ishitobi M, et als. High dose melatonin therapy for patients with extremely intractable epilepsy. 2004 American Epilepsy Society, New Orleans.

Yamanouchi H, Kawaguchi N, Watabe Y, Imataka G, Nitta A, Suzumura H, Arisaka O, Eguchi M: Midazolam in the Treatment of Neonatal Seizures. 33rd Annual Meeting of Child Neurology Society, Ottawa, Canada, October 13-16, 2004.

皆川公夫. イブニングトーク「Therapeutic orphanからの脱却を目指してー診断・治療ガイドラインの必要性ー」てんかん重積症とミダゾラム；ミダゾラム治療の実際. 第44回日本小児神経学会,

2002.6.28, 仙台.

吉川秀人. イブニングトーク I-3 ミダゾラム治療の実際-2. 第44回日本小児神経学会総会 2002.6.28 仙台

林 北見: イブニングトーク I-1 (1) 治療ガイドライン導入の必要性について、文献展望と併せて. 第44回日本小児神経学会総会 2002.6.28, 仙台

浜野晋一郎. ミダゾラム治療の実際. 第44回日本小児神経学会 2002.6.28 於: 仙台

浜野晋一郎, 杉山延喜, 望月美佳, 田中学. てんかん重積時におけるミダゾラムの有効性. 第29回日本小児臨床薬理 2002.9.19-20 於: 東京

林 北見, 岩松雅子, 今井 薫, 舟塚 真, 柳垣 繁, 小国弘量, 大澤真木子. けいれん発作群発状態におけるミダゾラム持続静注療法の有用性. 第29回日本小児臨床薬理 2002.9.19-20 於: 東京

浜野晋一郎, 望月美佳, 杉山延喜, 田中学, 早川洋, 南谷幹之, 赤司俊二. 熱性けいれんと急性脳炎・脳症のけいれん重積におけるミダゾラム治療. 第40回埼玉県医学会総会, 於: さいたま市, 2003.2.23

岩松雅子, 林 北見, 藤田典子, 宇杉朋子, 勝盛 宏, 今井 薫, 小国弘量, 大澤真木. てんかん発作群発状態に対するミダゾラム長期持続静注療法の有用性. 第44回日本小児神経学会総会 2002.6.27-29 於: 仙台

三浦寿男. てんかんの薬物療法に関するガイドライン (ワークショップ). 第45回日本小児神経学会 2003.5.22-24 於: 福岡

大塚頌子. 小児期の症候性あるいは潜因性全般てんかんの治療ガイドライン (ワークショップ). 第45回日本小児神経学会 2003.5.22-24 於: 福岡

林 北見, 大澤真木子. けいれん重積症におけるミダゾラムの有用性. 第45回日本小児神経学会 2003.5.22-24 於: 福岡

杉山延喜, 浜野晋一郎. 痙攣に対するリドカイン静注および点滴静注の有効性の検討. 第45回日本小児神経学会, 2003.5.22 於: 福岡,

反頭智子, 金村英秋, 下山仁, 岩垂喜貴, 相原正男, 中澤真平. 発作群発時ミダゾラムに加えリドカインの併用持続静注療法を要した partial epilepsy in infancy の1例. 第103回日本小児科学会甲信地方会 2003.6.8 於: 長野

岩崎俊之, 三浦寿男, 砂押 渉, ら. けいれん重積に対する midazolam の血中濃度測定に関する検討 (予報)-測定法を中心に-. 第20回TDM学会2003; 横浜.

吉川秀人, 山崎佐和子. 痙攣を主訴に入院した小児の初期治療法の検討. 第37回日本てんかん学会 2003.10.30-31 仙台

服部英司, 山野恒一, 林 北見, 大澤真木子, 浜野晋一郎, 金子堅一郎. 小児のけいれん重積症に対するリドカインの有用性. 第37回日本てんかん学会 2003.10.30-31 於: 仙台

林 北見, 大澤真木子. けいれん発作頻発状態におけるミダゾラム静注の有用性. 第37回日本てんかん学会 2003.10.30-31 於: 仙台

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年間のミダゾラム静注治療成績の検討. 第37回日本てんかん学会. 2003.10.30-31 仙台

渡邊年秀, 皆川公夫. 在宅人工呼吸管理下重症児の難治性てんかん発作群発に対するミダゾラム経鼻投与の試み. 日本小児科学会北海道地方会第258回例会. 2003.11.30 札幌

Yamanouchi H. Activated remodeling and NMDA receptors in cortical dysplasia. International Symposium on Neuronal Migration Disorders and Childhood Epilepsies. 7th Annual Meeting of The Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, April 16-17, 2004.

渡邊年秀, 皆川公夫. 在宅人工呼吸管理下重症児の難治性てんかん発作群発に対するミダゾラム経鼻投与の試み. 第46回日本小児神経学会 2004.7.16 東京

皆川公夫. パネルディスカッション「けいれん重積症の治療」けいれん重積症の治療: ミダゾラムを中心として. 第18回日本小児救急医学会 2004.6.19 金沢

高橋孝雄. けいれん重積の病態生理に関する基礎研究と臨床.

相原正男. 従来の治療、今後期待できる治療.

林 北見, 大澤真木子. 小児けいれん発作重積症治療選択肢の検討

松倉 誠. 薬理作用からみた痙攣重積の治療

萩野谷和裕. 重症例における治療法 (死亡例の検討を含んで)

山本仁. 未熟児、新生児のけいれん重積、治療の実態

皆川公夫. 新生児のけいれん重積: 薬理作用からみたけいれん重積の治療

以上7件: イブニングトーク “よりよいけいれん重積治療を求めて-ガイドライン作成” 第46回日本小児神経学会, 2004.7.16 東京

浜野晋一郎, 山下進太郎, 杉山延喜, 望月美佳, 田中学, 南谷幹之, 菊池健二郎, 衛藤義勝: 小児けいれん重積および頻発時における抗てんかん薬の選択順位と有効性. 第46回日本小児神経学会. 2004.7.15 東京

河口修子, 渡部功之, 今高城治, 鈴木 宏, 山内秀雄, 江口興光. 新生児痙攣とその薬物療法に関する

後方視的研究。第 46 回日本小児神経学会。
2004.7.15 東京

唐木克二、伊藤 康、舟塚 真、中野和俊、林 北見、小国弘量、大澤真木子

けいれん発作群発状態に対するミダゾラム治療。第 23 回東京てんかんフォーラム 2004.4.27 東京

林 北見。当院で経験した軽症下痢に伴う無熱性けいれん 14 例のまとめ（指定発言）。第 523 回日本小児科学会東京都地方会講話会 2004.9.18 東京

西山逸子、菊本健一、宮一志、荻野竜也、大塚頌子。小児におけるてんかん重積状態の実態調査。第 38 回日本てんかん学会、2004.9.30 静岡

山下進太郎、浜野晋一郎、田中学、望月美佳、南谷

幹之。各種抗てんかん薬に抵抗性のてんかん重積発作に対して行った非経静脈的フェノバルビタール大量療法の 4 例。第 38 回日本てんかん学会。2004.10.1. 静岡

須貝研司、田中竜太、大澤麻記、ほか。超難治性てんかんに対するフェノバルビタール高濃度+臭化カリウム療法。第 38 回日本てんかん学会、2004.10.1. 静岡

須貝研司。けいれん重積の治療（バルビタールを中心に）。第 18 回日本小児救急医学会、2004.6.19 金沢

須貝研司。熱性けいれんの治療ガイドライン。第 18 回日本小児救急医学会、2004.6.18 金沢

けいれん重積の治療ガイドライン（案）

小児のけいれん重積状態（てんかんの重積状態のみならず、急性疾患に伴うけいれん重積状態も含む）は、健康小児を突然襲う、稀ながら生命に関わる病態であり、速やかに止める必要がある。治療につき公表されているガイドラインはあるが、選択薬剤、選択基準、有効性の評価基準は様々で、多数例の前方視的治療評価の研究成績にもとづいた治療ガイドラインは本邦にはない。不整脈治療薬としての塩酸リドカイン、麻酔導入薬としてのミダゾラムの抗けいれん作用は古くから知られ、一部の成書にはけいれん重積状態の標準的治療法として記載されている。米国でけいれん重積状態治療の筆頭薬とされているロラゼパムは本邦では入手できず、本邦の第一選択薬はジアゼパムであるが、同剤で頓挫できなかった場合、第二選択薬はフェニトインであり、特に小児では血管炎が起り易く、そのための長期治療を余儀なくされる事も少なくない。また、バルビツール製剤による治療は、けいれん抑制作用は強いものの必ず ICU での気管内挿管呼吸管理が必要であり、診療現場からすれば受け入れ困難な場合が多い。臨床現場では前述2剤も頻用されているが、「けいれん発作に対する使用」は適応承認外であり、臨床報告も少ないため小児に於ける標準的使用法は未確立である。今回、厚生労働省の研究助成を受けて、小児のけいれん重積状態に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究研究班として仕事をさせて頂いた。本邦のけいれん重積状態の小児によりよい治療法が行われることを願い、適応承認外使用が現実に行われている状況でできるだけ証拠を揃え、そのガイドライン（案）を作成した。小児神経学会、日本てんかん学会会員を含む、小児のけいれん重積状態の診療の中心となる諸氏のコンセンサスを得て、国民の医療水準上昇に役立つ事を希望する。諸氏の忌憚のない御指導を頂きたい。

2005年3月24日

小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究研究班
(H14-小児-004)

主任研究者：大澤真木子（東京女子医科大学医学部小児科）

班員：山野恒一（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学）、須貝研二（国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科）、皆川公夫（北海道立小児総合保健センター）、相原正男（山梨大学医学部小児科）、吉川秀人（宮城県立こども病院神経科）、浜野晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科）、三浦寿男（社会福祉法人慈恵療育会相模原療育園）、萩野谷和裕（東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野）、大塚頌子（岡山大学大学院医歯学総合研究科発達神経病態学小児神経科）、松倉 誠（熊本大学医学部発達小児科）、泉 達郎（大分大学医学部脳・神経機能統御講座小児科）、山本 仁（聖マリアンナ医科大学小児科）、高橋孝雄（慶應義塾大学医学部小児科）、山内秀雄（獨協医科大学小児科）、金子堅一郎（順天堂大学医学部付属順天堂浦安病院小児科）、加藤郁子（東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二）、

班員（1年目）、幹事（2, 3年目）：林北見（東京女子医科大学小児科）

1. はじめに

1-1 ガイドラインの目的

1-2 けいれん重積状態の背景

1-2-1) けいれん重積状態の疫学

1-2-2) けいれん重積状態の基礎疾患

1-2-3) 病態生理

1-2-4) 死亡率、神経学的予後

1-2-5) 現時点での欧米諸国におけるけいれん重積症治療

2. 小児けいれん重積状態の診断

2-1. 定義

2-2. 問診

2-3. 診察

2-4. 検査

2-4-1) 検体検査（血液、尿、髄液）

2-4-2) 画像検査（頭部CT、頭部MRI）

2-4-3) 生理検査（脳波）

2-4-4) その他の検査（代謝性疾患が疑われる場合）

2-4-5) 基礎疾患の診断のための検体の保存

3. 小児けいれん重積状態の治療

3-1. けいれん重積状態の治療手順

3-1-1) 治療薬の薬理学的特性

3-1-2) 治療手順

3-1-3) 抗けいれん剤の持続静注からの離脱

3-2. 治療ガイドラインで推奨された治療法以外の選択肢について

3-3. 基礎病態と特異的治療

3-3-1) 乳児重症ミオクロニーてんかん

3-3-2) インフルエンザ関連脳症

3-3-3) テオフィリン関連けいれん

3-3-4) ウイルス脳炎、脳症

3-3-5) 脳血管障害(出血、血栓栓塞症、梗塞、など)

3-3-6) 特異な脳炎・脳症後のてんかん（福山-栗屋）

3-3-7) ミトコンドリア異常症、その他の代謝異常症

3-3-8) 染色体異常症、母斑症

4. 良性のため必ずしも治療を要さないが、頻発時には重積に準じた治療が必要となるもの

良性乳児けいれん、軽症胃腸炎関連けいれん

5. 小児けいれん重積状態の再発予防と家庭での対応

6. 文献抄録概要

7. 付録：けいれん重積に対する各種抗けいれん剤選択についての一考察

当ガイドラインは 後日、発刊予定

(取り敢えずの内容は同研究報告書平成16年度版をご参照いただきたい)

**けいれん遷延状態および発作頻発状態における
ミダゾラム静注療法の有効性・安全性に関する研究
—前方視的多施設共同研究プロトコル（案）—**

厚生労働科学研究 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

小児のけいれん重積症に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究

東京女子医科大学小児科

大澤真木子

大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学

山野恒一

ver 0.30

作成日：2004年 2月27日

改訂日：2004年 12月17日

改訂日：2005年 2月18日

目 次

1. 治験実施計画の概略
2. 治験スケジュール
 - 2.1 治験のフローチャート
 - 2.2 治験の観察項目
3. 治験実施体制
 - 3.1 治験実施医療機関及び自ら治験を実施する者（治験責任医師）
 - 3.2 治験調整医師
 - 3.3 効果安全性評価委員会
 - 3.4 臨床薬理学者
 - 3.5 治験事務局
 - 3.6 監査責任者
 - 3.7 開発受託機関（CRO）
4. 開発の経緯
5. 治験の目的
6. 対象
 - 6.1 選択基準
 - 6.2 除外基準
 - 6.3 中止基準
7. 被験者への説明及び同意
 - 7.1 同意説明文書の作成
 - 7.2 治験内容等の説明及び同意取得
 - 7.3 新たな情報の入手、同意説明文書の改訂
 - 7.4 その他の事項
8. 治験薬等
 - 8.1 名称及び組成
 - 8.2 製造番号
 - 8.3 治験薬の包装及び表示
 - 8.4 治験薬提供者
 - 8.5 治験薬の管理

- 9. 治験方法
 - 9.1 治験のフローチャート
 - 9.2 治験のスケジュール
 - 9.3 治験の種類、デザイン
 - 9.4 投与方法及び投与量
 - 9.5 目標症例数
 - 9.6 治験期間
 - 9.7 治験実施期間
- 10. 前治療・併用禁止薬・併用薬
 - 10.1 前治療
 - 10.2 併用禁止薬
 - 10.3 併用薬
- 11. 治験への登録
- 12. 観察及び検査項目
 - 12.1 初回投与開始前の観察及び検査項目
 - 12.2 初回投与開始後の観察及び検査項目
 - 12.3 維持投与期の観察及び検査項目
 - 12.4 投与中止時の観察及び検査項目
 - 12.5 後観察期の観察及び検査項目
- 13. 有効性等の評価
 - 13.1 有効性（主要評価項目）の評価
 - 13.2 第Ⅱ期での調査
 - 13.3 効果安全性評価委員会による評価
 - 13.4 薬物血中濃度
- 14. 安全性の評価
 - 14.1 安全性評価項目
 - 14.2 有害事象発現時の対応
- 15. 治験及び個々の被験者の治験中止手順
- 16. 治験実施計画の遵守及び改訂
 - 16.1 治験実施計画書の遵守及び逸脱
 - 16.2 治験実施計画書の改訂

- 17. 統計解析
 - 17.1 計画被験者数
 - 17.2 データの管理
 - 17.3 解析対象集団
 - 17.4 データの統計解析計画
- 18. 症例報告書
- 19. 治験の品質管理及び品質保証
 - 19.1 治験の品質管理
 - 19.2 治験の品質保証
 - 19.3 原医療記録等の閲覧
 - 19.4 治験分担責任医師等に対する研修
- 20. 倫理
 - 20.1 GCP 等の遵守
 - 20.2 治験審査委員会による審査
 - 20.3 被験者のプライバシーの保護
 - 20.4 健康被害補償
 - 20.5 金銭の支払
- 21. 記録の保存
 - 21.1 治験審査委員会
 - 21.2 治験実施医療機関
 - 21.3 治験責任医師
- 22. 公表に関する取り決め