

## 1. 治験実施計画の概略

治験の標題	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安全性と有用性に関する研究
治験の目的	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安全性と有用性を検討する。併せて、本治験薬の血中濃度と有効性・安全性の関係も検討する。
治験の種類	非対照、非盲検、多施設共同臨床試験
対象	けいれん遷延状態および発作頻発状態の患者であって、治験担当施設を受診した時点で発作症状が抑制されていない患者。  1. けいれん遷延状態 「発作がある程度の長さ以上に続くか、または短い発作でも反復し、その間意識の回復がないもの。」(ILAE 1981) とするけいれん重積症の定義を採用するが、本治験では持続時間については、一般的な「30分以上」ではなく、5分以上発作が現に持続している場合も「遷延状態」として治療対象に含める。発作が持続している状態を「連続」、短い発作を反復する状態を「群発」と定義する。  2. 発作頻発状態 上記の定義に当てはまらず、発作を反復するが発作間欠期には意識が回復している状態である。てんかん症例においては、日常の発作頻度を超えて発作を反復しており、日常生活に支障をきたしている状態とする。この状態を「頻発」と定義する。
選択基準	以下の条件のいずれかに該当する患者を同意取得対象とする。  1. 当該施設に到着する以前に、ジアゼパム、フェノバルビタールなどのミダゾラム以外の抗てんかん薬を使用されているにもかかわらず、発作遷延状態ないしは発作頻発状態にある患者。  2. 当該施設に到着する以前にはけいれんに対する治療が行われていない

	<p>患者であって、当該施設において通常量のジアゼパム静注療法を行ったにもかかわらず、発作遷延状態ないしは発作頻発状態にある患者。</p> <p>3. 上記1, 2, のいずれかに該当する生後1ヵ月から15歳までの小児を対象とする。</p>
除外基準	<p>以下の基準のいずれかに該当する患者は除外する。</p> <p>1. ミダゾラムまたはベンゾジアゼピン系化合物に対して過敏症の患者</p> <p>2. ミダゾラムの禁忌に該当する患者（急性狭隅角緑内障、重症筋無力症）</p> <p>3. 当該施設到着時まで、すでにミダゾラムが投与されている患者</p> <p>4. 治験責任医師又は治験分担医師(以下、総称して「治験責任（分担）医師」という）が本治験への参加が不相当と判断する患者</p>
目標症例数	発作遷延状態（「連続」と「群発」）および「頻発」各50例
治験薬名	<p>成分名 ミダゾラム</p> <p>剤形 1管(2mL)中にミダゾラム10mgを含有する</p>
用法・用量	<p>初回投与 ミダゾラム0.15mg/kgを1mg/分で静注</p> <p>持続投与 ミダゾラム0.1-0.15mg/kg/時で持続静注開始し、けいれんが抑制されるまで0.05-0.1mg/kg/時ずつ0.3mg/kg/時まで増量する。その時点で「有効」と判断された場合には、さらに0.5mg/kg/時まで増量を可能とする。</p>
併用禁止薬	1. 他のベンゾジアゼピン系化合物およびミダゾラム以外の抗けいれん薬は、治験期間の間併用しない。
治験期間	<p>治験期間は同意取得から後観察期終了までとする。</p> <p>治験期間は、以下に分けられる。</p> <p>第1期：ミダゾラムのボース静注による治療</p> <p>ー1：初回投与開始時から15分後の有効性（主要評価項目1）判定まで</p>

- － 2 : 有効性 (主要評価項目 1) 判定から 24 時間後の有効性 (主要評価項目 2) 判定まで
- － 3 : ミダゾラムの最終投与終了後 48 時間まで

有効性 (主要評価項目 1) 判定以後、ミダゾラム持続静注を開始した場合は第 1 期－ 1 のみの評価とする。また、ミダゾラム無効と判断して他の抗てんかん薬を選択した場合は第 1 期－ 3 までの評価を行う。

第 II 期 : ミダゾラムの持続静注による治療

- － 1 : 持続静注開始時から持続静注終了まで
- － 2 : 持続静注終了後 24 時間後の有効性 (主要評価項目 3) 判定まで
- － 3 : ミダゾラムの最終投与終了後 48 時間まで

後観察期 : ミダゾラム治療終了後、けいれん発作遷延状態ないし発作頻発状態から脱して全ての急性期治療が終了するまで。

有効性 主要評価項目 1

ミダゾラムのボラス静注の急性効果を判定する。

初回投与終了後 15 分の時点で下記に従い有効率を評価する。「消失」および「減少」と評価された例数より有効率を算出する。

- ・「消失」: けいれんが消失
- ・「減少」: 「群発」または「頻発」において、けいれんは消失しないが、頻度が治療開始前と比較して約 75% 以下に減少
- ・「無効」: 「連続」でけいれんが消失しない、「群発」、「頻発」で頻度が 75% 以下にならない
- ・「悪化」: 「群発」、「頻発」で頻度が治療開始前と比較して 25% 以上増加

主要評価項目 2

ミダゾラムのボラス静注の持続効果を判定する。

初回投与終了後 24 時間の時点で下記に従い有効性を評価する。「消失」および「減少」と評価された症例を有効とする

- ・「消失」：けいれんが消失
- ・「減少」：「群発」または「頻発」において、けいれんは消失しないが、頻度が治療開始前と比較して約75%以下に減少
- ・「無効」：「連続」でけいれんが消失しない、「群発」、「頻発」で頻度が75%以下にならない
- ・「悪化」：「群発」、「頻発」で頻度が治療開始前と比較して25%以上増加

発作がいったん消失ないし減少したが、経過中に再発または再増悪した場合には、終了後24時間の時点での状態で評価する。また、ミダゾラム無効または有効でも次選択薬による治療が必要と判断して、ミダゾラム治療中止した場合にはその中止時点での評価を行う。

### 主要評価項目3

ミダゾラムの持続静注の効果を判定する。

持続投与終了後24時間の時点で下記により有効性を評価する。「消失」および「減少」と評価された症例を有効とする

- ・「消失」：けいれんが消失
- ・「減少」：「群発」または「頻発」において、けいれんは消失しないが、頻度が治療開始前と比較して約75%以下に減少
- ・「無効」：「連続」でけいれんが消失しない、「群発」、「頻発」で頻度が75%以下にならない
- ・「悪化」：「群発」、「頻発」で頻度が治療開始前と比較して25%以上増加

### 薬物血中濃度

下記においてミダゾラムの血中濃度を測定する。

- 1) 初回投与終了後15分、1時間後、4時間後、8時間後
- 2) 持続投与を開始した後15分、1時間、4時間、24時間後。  
持続投与を中止した直後、4時間、

### 安全性

有害事象及び副作用

治験実施医療機関、及び治験責任医師

東京女子医科大学小児科 林 北見

〒165-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話 03-3353-8111 FAX 03-5269-7338

その他（未定）

治験調整医師 東京女子医科大学小児科教授 大澤真木子

〒165-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話 03-3353-8111 FAX 03-5269-7338

治験実施期間 平成17年 月 日から平成17年 月 日

**(内容については同報告書平成16年度版を参照のこと)**

代諾者用

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に関する臨床試験  
についてのご説明と同意文書（案）

この冊子は、けいれん発作遷延状態または発作頻発状態の患者さんを対象とした治験について説明したものです。担当医師からの説明や、この冊子の内容などについて何かわからないことや疑問に思うことがありましたら遠慮なくご質問ください。

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. 0.20

作成日：2004年 2月27日

改訂日：2004年12月17日

## 目 次

1. 治験について
2. この治験の背景と目的
3. この治験の方法
4. ミダゾラム治療による効果及び不利益
5. この治験に参加しない場合の他の治療方法
6. この治験の期間
7. この治験への参加
8. この治験参加中に健康被害が発生した場合
9. 途中で中止
10. 守っていただきたいこと
11. この治験に関わる連絡先
12. この治験に関する新しい情報の提供
13. この治験の費用
14. 治験参加同意書

(内容については同報告書平成16年度版を参照のこと)

## 14年度研究成果の刊行に関する一覧表及び、その刊行物



平成14年度 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

	著者氏名	論文タイトル	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	大澤真木子	小児の痙攣	亀山正邦, 高久文磨, 他 総編集	今日の診断指針	医学書院	東京	2002	33-36
2	Caviness VS, Takahashi T, Nowakowski RS	Morphogenesis of the human cerebral cortex	Barth PG	Disorders of Neuronal Migration	Mac Keith Press	Cambridge	2003	1-23
3	泉 達郎	小児のてんかん	多賀須幸男, 尾形悦郎, 監修, 山口徹, 北原三夫, 総	今日の治療指針	医学書院	東京	2002	888-889
4	泉 達郎	ウイルス性脳炎	亀山正邦, 高久文磨, 総編集	今日の診断指針	医学書院	東京	2002	1228-30

【雑誌】

	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
1	大津真優, 中野和俊, 前田由美, 武藤順子, 鶴見映子, 矢崎枝里子, 勝盛 宏, 林 北見, 大澤真木子	脳卒中様発作に対し, midazolamが奏効した MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) の2例	脳と発達	35	71-74	2003
2	大澤真木子, 小西行郎	シンポジウムI. 脳を育むー小児神経科医への提言ー	脳と発達	35	113-116	2003
3	Ohtsu M, Oguni H, Awaya Y, Osawa M.	Clinical and EEG analysis of initial status epilepticus during infancy in patients with mesial temporal lobe epilepsy	Brain Dev	24(4)	231-238	2002
4	斎藤義朗, 柳垣 繁, 小国弘量, 林 北見, 勝盛 宏, 永淵弘之, 除 嘉英, 大澤真木子	ACTHとzonisamideの併用療法下に腎盂結石をきたした驚愕てんかんの1例	脳と発達	34(5)	415-420	2002
5	Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, Osawa M.	Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood	Neuropediatrics	33(3)	122-132	2002
6	相原正男	脳梗塞の診察のポイント「特集：けいれん・意識障害ハンドブック」	小児内科	35	271-273	2003
7	Sata Y, Matsuda K, Mihara T, Aihara M, et al	Quantitative analysis of benzodiazepine receptor in temporal lobe epilepsy	Epilepsia	43	1039-1048	2002
8	相原正男	前頭葉てんかん特集：「てんかん」	小児内科	34	905-909	2002
9	山城 大, 相原正男, 小野智佳子, 他	Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis児における発作時SPECT, 二重刺激SEP回復曲線に関する検討	脳と発達	34	498-503	2002
10	金村英秋, 相原正男, 中澤真平	前頭葉と前頭前野の成長に関する研究ーII. 3D-MRIによる栄養因子の影響に関する検討	脳と発達	34	398-403	2002

	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
11	金村英秋, 相原正男, 中澤眞平	前頭葉および前頭前野の成長に関する研究－III. 3D-MRIによる性差に関する検討	脳と発達	34	404-408	2002
12	青柳閣郎, 相原正男, 金村英秋, 他	自閉性障害および注意欠陥/多動性障害における前頭葉機能の側性化(lateralization)に関する研究	脳と発達	34	409-413	2002
13	神谷裕子, 相原正男, 長田美智子, 他	前頭葉機能の側方性に関する電気生理学的検討－Cognitive bias task施行中の脳波周波数解析－	認知神経科学	3	188-191	2002
14	Isono M, Goda M, Kamida T, Ishii K, Kobayashi H Maeda T, Imai K, Izumi T	Limited dorsal myeloschisis associated with multiple vertebral segmentation disorder	Pediatr Neurosurg	36	44-47	2002
15	Kure S, Kojima K, Ichinohe A, Maeda T, Kalmanchey R, Fekete G, Berg SZ, Filiano J, Aoki Y, Suzuki Y, Izumi T, Matsubara Y	Heterozygous GLDC and GCSH gene mutations in transient neonatal hyperglycinemia	Ann Neurol	52	643-646	2002
16	Matsuzaki M, Izumi T, Shishikura K, Suzuki H, Hirayama Y	Hypothalamic growth hormone deficiency and supplementary GH therapy in two patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and storoke-like episodes	Neuropediatrics	33	271-273	2002
17	大塚頌子	てんかん性陰性ミオクローヌスを伴う非けいれん性てんかん重積状態	No.37神経症候群	別冊日本臨床領域別症候群シリーズ	291-295	2002
18	Ohtsuka Y, Tanaka A, Kobayashi K, et al.	Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria	Brain Dev	24	758-765	2002
19	Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K	Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy	BBRC	295	17-23	2002
20	Ohmori I, Ohtsuka Y, Ogino T, Yoshinaga H, Kobayashi K, Oka E	The relationship between paroxysmal kinesigenic choreoathetosis and epilepsy	Neuropediatrics	33	15-20	2002
21	Yoshinaga H, Nakahori T, Ohtsuka Y, et al.	Benefit of simultaneous recording of EEG and MEG in dipole localization	Epilepsia	43	924-928	2002
22	須藤 章, 須貝研司, 他	Pentobarbitalやmidazolamの持続静注から離脱困難な難治性てんかん発作重積に対する非経静脈的phenobarbital大量療法	脳と発達	34	23-29	2002
23	富士川善直, 須貝研司, 他	Non-convulsive status epilepticusにより最重度の重症心身障害の状態にあった3例	脳と発達	35	43-48	2003
24	Sugai K, et al	Nonintravenous high-dose phenobarbital add-on therapy for refractory status epilepticus unable to discontinue intravenous infusion of general anesthetics	Epilepsia	43 (Suppl e 9)	65-66	2002
25	須貝研司	てんかん重積発作の治療	小児内科	34	770-776	2002

	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
26	須貝研司	静注用バルピタール剤の使用法と注意点	小児内科	35	184-186	2003
27	武岡正方, 高橋孝雄	けいれん時の脳代謝	小児内科	35	130-132	2003
28	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-desmethyclobazamの血中濃度	日本小児臨床薬理学会雑誌	15	138-141	2002
29	片山文彦, 三浦寿男, 高梨 栄	Long-term effectiveness and side effects of acetazolamide as an adjunct to other anticonvulsants in the treatment of refractory epilepsies	Brain Dev	24	150-154	2002
30	岩崎俊之, 三浦寿男, 砂押涉, 細田のぞみ, 武井研二	Carbamazepineとzonisamide併用時の薬物動態学的相互作用	日本小児科学会雑誌	106	1434-9	2002
31	三浦寿男	抗てんかん薬の発達薬理	小児内科	34	743-747	2002
32	武井研二, 三浦寿男	覚醒時大発作てんかん	小児内科	34	947-950	2002
33	三浦寿男	神経症候群-てんかん症候群-新生児けいれん	別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ	No. 37	201-204	2002
34	三浦寿男	神経症候群-てんかん症候群-乳児重症ミオクロニーてんかん	別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ	No. 37	205-208	2002
35	皆川公夫	てんかん重症症とミダゾラム, II 治療の実践-I	脳と発達	35	140-141	2003
36	皆川公夫, 渡邊年秀	特集 けいれん, 意識障害ハンドブック 特掲 けいれんの診療 17. ミダゾラムの使用法と注意点	小児内科	35	177-179	2003
37	山本 仁, 宮本雄策	バルプロ酸の使い方と注意点	小児内科	34	757-760	2002
38	宮本雄策, 山本 仁, 村上浩史, 神山紀子, 福田美穂, 千葉光雄, 宮崎 治, 加藤達夫,	てんかん発作を契機に見られた左内頸動脈欠損症の1例	てんかん研究	21	24-27	2003
39	山本 仁, 宮本雄策	1. けいれんの診療 6. 家族歴, 既往歴, 現病歴で重要なこと	小児内科	35	141-143	2003
40	Yamanouchi H, Yokoo H, Yuhara Y, Maruyama K, Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y.	An autopsy case of ornithine transcarbamylase deficiency	Brain Dev	24	91-94	2002
41	Yamanouchi H, Ota T, Imataka G, Hagiwara Y, Nakagawa E, Eguchi M.	Congenital bilateral perisylvian syndrome associated with congenital constriction band syndrome	J Child Neurol	17	448-450	2002
42	山内秀雄, 今高城治	薬物誘発性ミトコンドリア病	日本臨床	60	473-477	2002
43	山内秀雄	神経皮膚症候群	小児科診療.	66	105-110	2003
44	山内秀雄	代謝障害の診療のポイント	小児内科	35	306-308	2003

	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
45	Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, Fujimoto A, Kajiwara M, Fukuda K, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, Yamano T	Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation	Eur J Pediatr	161	609-613	2002
46	Ning X, Ayata M, Kimura M, Komase K, Furukawa K, Seto T, Ito N, Shingai M, Matsunaga I, Yamano T, Ogura H.	Alterations and diversity in the cytoplasmic tail of the fusion protein of subacute sclerosing panencephalitis virus strains isolated in Osaka, Japan	Virus Research	86	123-131	2002
47	Tanaka A, Kimura M, Lan HTN, Takaura N, Yamano T	Molecular analysis of the $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase gene in seven Japanese patients from six unrelated families with mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo type B), including two novel mutations	J Hum Genet	47	484-487	2002
48	Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano T, Kusuda S	Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells	J Pediatr Gastroenterol Nutr	34	524-528	2002
49	Tachibana D, Fukumasu H, Shintaku H, Fukumasu Y, Yamamasu S, Ishiko O, Yamano T, Ogita S	Decreased plasma tetrahydrobiopterin in pregnant women is caused by impaired 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase activity	International Journal of Molecular Medicine	9	49-52	2002
50	服部英司、篤田強司、露口尚弘、下川原正博、山野恒一	脳磁図で推定したてんかん焦点と発作症状の関連性	臨床脳波	44	303-309	2002
51	服部英司、篤田強司、露口尚弘、田中勝治、安原昭博、下川原正博、松岡 收、山野恒一	睡眠時の持続性全般性棘徐波の磁場解析	臨床脳波	44	697-701	2002
52	Hattori H, Matsuoka O, Morimoto K, Seto T, Yamano T, Tsutada T, Tsuyuguchi N, Tanaka K, Kawawaki H, Shimogawara M, Haruta Y	Magnetoencephalography in West syndrome	International Congress Series	1232	681-685	2002

表1 成人の痙攣の原因となる主な疾患

1. 特発性てんかん
2. 脳血管障害(脳出血, くも膜下出血, 脳塞栓, 脳動静脈奇形, 硬膜下血腫など)
3. 脳炎, 髄膜炎
4. 脳腫瘍
5. 頭部外傷
6. 全身性内科疾患
  - 1) 代謝性・内分泌疾患(低血糖, ケトン性高浸透圧性昏迷, 非ケトン性高浸透圧性糖尿病昏迷, 副甲状腺機能低下症, 低Na血症, 高Na血症, 低Ca血症, Addison病, 嘔吐, 急性間欠性ポルフィリン症など)
  - 2) 血液免疫疾患(SLE, 特発性血小板減少症, 鎌状赤血球症など)
  - 3) 消化管疾患(肝性脳症, 尿毒症性脳症など)
  - 4) 呼吸器疾患(肺性脳症, 低酸素脳症など)
  - 5) 神経皮膚疾患(結節性硬化症, 神経線維腫症, Sturge-Weber症候群など)
7. 薬物中毒あるいは急激な中断(抗痙攣薬, パルビツレートなどの鎮静薬などの中断, 大酒家の急激な断酒, 禁断症状)
8. 子癇
9. ヒステリー
10. 詐病

行う。

②発熱があり、意識障害があるようであれば、腰椎穿刺で脳脊髄液の細胞増多を確認する必要がある。この場合、先に頭部CT検査をしておくことが望ましい。脳炎などの場合、頭部硬直が必ずしも明らかではないことがあるので注意を要する。

③脳波検査では発作波(棘波, 鋭波, 棘徐波混合, 徐波群発波など)が全般性か局在性に出現しているかを確認する。発作波を必ず単極誘導と双極誘導で確認する必要がある。局在性であれば、双極誘導によって局在する部位を同定する。また全般性であれば、中心脳性か否かを決定する。局在性の病変が推定されれば、腫瘍や出血, 梗塞, 血管奇形, 外傷などの可能性を考慮する。

### どうしても診断のつかないとき試みること

- ①頭部CTで発症より24時間を過ぎた時点で再検査し、梗塞病変を確認する。MRI検査の拡散画像によれば、より早い時期での脳梗塞病変の確認が可能である。
- ②脳波検査では、思春期や成人のてんかんの15%には脳波の異常がみられない場合があり、その際は脳波を繰り返して測定しなくてはならず、また種々の誘発法によって脳波検査を行う必要がある。
- ③症状が消失して再び発作がみられないのであれば、緊急に搬送する必要はなく、その日は家族に注意して観察してもらうように説明し、その後早めに専門医を受診するように勧める。痙攣症状が30分以上持続するような場合、あ

るいはいったん症状がおさまっても再び出現するような場合は、痙攣重積状態と診断し、直ちにしかるべき設備を備えた病院に移送する必要がある。また、意識障害が痙攣後の朦朧状態の時期を過ぎても持続している場合、脳症や脳炎の存在が疑われることから、直ちに搬送する必要がある。呼吸状態や脈の不整などバイタルサイン上で問題があり、コントロールが困難な場合、あるいは麻痺の存在などがあり脳血管障害が疑われる場合には、直ちに入院治療が可能な病院に搬送する。頭部外傷, くも膜下出血など緊急の脳外科的処置が必要な疾患が考えられれば、脳外科へ紹介する必要がある。

### 小児の痙攣

*Convulsions in Children*

大塚真木子 東京女子医科大学 小児科

### 緊急処置

意識, 呼吸, 循環を確認し, 必要なら挿管などの処置をする。痙攣が止まっておらず原因不明ならば, 血管を確保し, 血液を採取しながら, ジアゼパムなどベンゾジアゼピン系薬剤を静注する。それが無効の場合はPHTの静注(溶解液が高度にアルカリ性で血管収縮や血栓を起こしうる。大量投与を避ける), リドカインの持続点滴静注が試みられ, さらに難治性では短時間作用型のパルビツレートによる静脈麻酔療法が実施される(図1)。

### 診断のチェックポイント

乳幼児は痙攣を起こしやすい。過去に痙攣を反復し, 明確な診断がついている場合でも, また初回には特に, 脳以外の要因の有無を確認する。低血糖などによる痙攣では, その原因治療が基本である。発作遷延時や急性脳症などにみられる脳浮腫に対し, グリセオールやマニトール, ステロイドなどによる対症治療を実施。点滴中の発症では, 低Na血症による水中毒などが疑われるので, 直ちに点滴を中止し調べる。被虐待児が外傷性痙攣で来院することもある。親の説明が自然か, 受傷後来院までの経過が長すぎないか, 皮膚の紫斑の有無, 衣服や肌の清潔さ, 子が親よりも医療者を好む素振りがないかなどに留意。

①バイタルサイン(呼吸, 脈拍, 血圧, 体温), 意識レベルの確認。これにより緊急処置の必要性をまず診断

②問診および視診

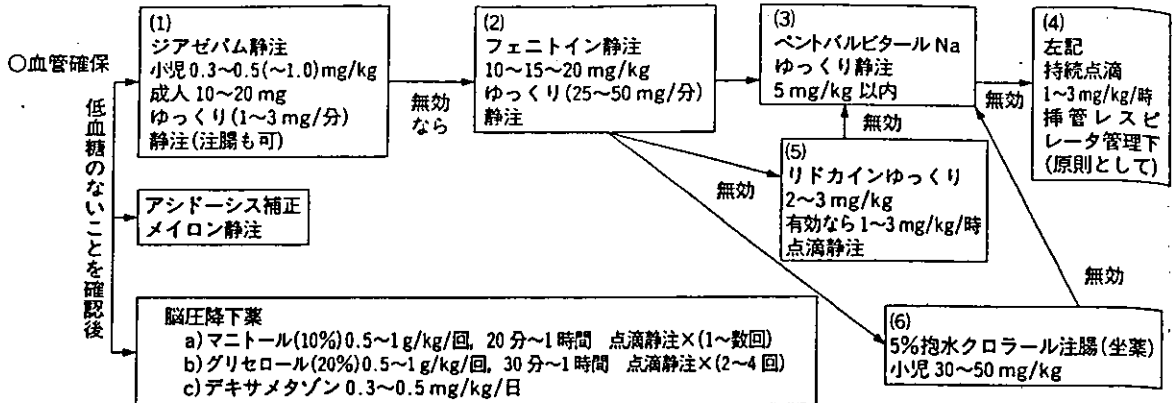
①痙攣の既往の有無と程度, それに対する処置の有無

②痙攣に関する情報収集

①発症の年月日時分, 持続時間

症候編

○救急のA(気道), B(呼吸), C(循環)



○○, 投与, 解熱

○原因療法(抗ウイルス薬, 他)

注: (1)は半減期が短いので10~15分後追加。(1)が有効でも維持療法として(2)10 mg/kg/日くらいで併用することがある。

(3)はチオペンタール, サイアミラルでも可。DZP, PHTともに静注後生食で十分に流すこと。

図1 痙攣重積時の治療プロトコール

②発作の様子:意識の有無, 初発症状, 左右対称性, 体の硬さの部位と様子(半身, 上肢, 下肢, 四肢), 強直・伸展か, 強直・伸展後に間代性か, 弛緩性か, 顔貌, 顔色, 動悸, 嘔気・嘔吐, 頭痛, 視覚異常の合併, 失禁の有無, 異常行動があればどのようなものかなど

③直接的誘因:痛み, 長時間の立位, 部屋の温度, 運動中, 笛の練習, コンピュータ操作(光, 細かい図形), 大きな音, 発熱, 高温環境, 外傷, 居眠り中の強制覚醒など, 食事との関係(直前の食事, 特にぎんなんの食べすぎ, 水分摂取の有無と程度), その他(寝不足, 便秘, 精神的ストレスなど), 随伴症状(外傷, 嘔吐, 下痢, 発熱, 発疹, 啼泣, 浮腫)の有無

④発症時の状態と薬物使用状況:点滴中に発症(低Na血症, 電解質の異常), プリンペランによる不随意運動, テオフィリンによる痙攣, 前兆(局在関連痙攣)

⑤直前の排尿の有無と程度

⑥基礎疾患

1)痙攣の家族歴:母親の流・死産の既往(高カルジオリピン抗体症候群)

2)周生期異常:子宮内発育不全(出生前の異常, symmetrical IUGR(児の要因; 遺伝子異常, 染色体異常症), asymmetrical IUGR(母体要因; 妊娠中毒症, 栄養失調, 喫煙), 仮死)

③身体所見

①全身所見:表情, 体温, 冷汗(低血糖発作), 胸部(心

雑音), 腹部(急性腹症に伴う, 肝不全), アセトン臭, 低身長の有無

②皮膚所見:多発性の紫斑, 骨折(被虐待児症候群), 眼底出血[揺さぶられっ子(shaking baby)症候群], 蝶形紅斑, 色素沈着, 色素脱失, 発汗の有無(過去も含む), 毛髪の色や形状

③神経学的所見:意識;機嫌, 筋緊張;左右対称性, 深部腱反射, 振戦, 不随意運動

④自律神経症候(顔色, 冷汗, 動悸, 末梢冷汗, 流涎)

⑤脳神経:視力障害, 瞳孔:対光反射が動揺性hippus(ヒステリー), 顔貌(左右非対称), 嚔下, 発声

⑥その他の所見:小奇形(染色体異常など)

④検査所見

①血液化学検査(血糖, 電解質Na, K, Cl, Mg, HCO<sub>3</sub>, 炎症反応, アンモニア, 乳酸, ビルビン酸, CK, AST, ALT, BUN, 抗核抗体, サイトカイン, カルジオリピン抗体)

②血検(RBC, Hb, WBC)

③尿(一般検査)

④脳波:安静覚醒時の基礎波, 睡眠時脳波, 発作時左右差, 発作波, 発作時脳波

⑤頭部画像(CT, MRI:T<sub>2</sub>高信号, T<sub>1</sub>低信号は脱髄病巣, ADEMの病巣としては大脳白質, 小脳, 基底核, 脳幹, 視神経, 脊髄, 稀に末梢神経など多彩で, 臨床経過は通常単相性である)

表1 小児の痙攣様症状を呈するもの

発熱を伴わない全般性	発熱を伴う全般性
<p>非脳性要因に起因するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>失神発作(血管迷走神経反射: 突然の痛みに伴う, 汚いもの/嫌なことの見聞, 起立性調節障害症: 長時間の立位保持, Adams-Stokes 症候群: 不整脈)</li> <li>低Ca血症(特発性/偽性副甲状腺機能低下症: 第4中手骨の短縮, 丸顔, 染色体22q欠失症候群: 先天性心疾患, 鼻声(潜在性口蓋裂))</li> <li>低血糖症(インスリン治療中ケトン性低血糖, 長時間飢餓: 顔面蒼白, 発汗, 震え, 膝蓋腫瘍: 早朝異常行動)</li> <li>電解質異常(高/低Na血症: 尿管症を含む, 脳下垂体機能不全, 副腎機能不全)</li> <li>糖尿病性昏睡(ウイルス感染後, 多飲, 多尿, やせ, 尿糖, 尿ケトン, アセトン臭)</li> <li>急性腎炎(浮腫, 高血圧, 蛋白尿)</li> <li>尿毒症</li> <li>肝性昏睡</li> <li>アミノ酸代謝異常</li> <li>周期性四肢麻痺</li> <li>疑似発作など</li> </ul> <p>脳の機能性障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>憤怒痙攣(突然の疼痛などによる怒り, 激しく泣き始め呼吸での呼吸停止, 激しく泣き続けた後)</li> <li>良性乳児痙攣(痙攣群発, 冬季下痢症)</li> <li>片頭痛(頭痛, 顔面潮紅, 流涙, 群発頭痛, 半身痙攣, 麻痺, 脳波徐波化, 血流障害)</li> <li>光感受性発作(木もれ日, 細かい縞模様などの図形, TV/コンピュータ画面, ミラーボール/蛍光灯の点滅, 網戸を通る光を凝視後など)</li> <li>特発性全般てんかん</li> </ul> <p>脳の器質性障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>急性脳血管障害(脳出血, 脳梗塞/塞栓: 先天性心疾患児, 術後, 長時間の体位の固定)</li> <li>亜急性硬化性全脳炎(ミオクロニー, 知的退行, 乳児期に麻疹に罹患しその後5~10年)</li> <li>多発性硬化症(低年齢では, 急性脳炎・脳症様, 亜急性/慢性: 頭痛, 麻痺, 痙攣, 意識障害)</li> <li>硬膜下血腫(36時間以内の頭部打撲の既往, 被虐待児症候群)</li> <li>脳挫傷(頭部外傷, 頭蓋骨骨折, 被虐待児症候群)</li> <li>ゆさぶられっこ症候群(shaking baby syndrome: 眼底出血)</li> <li>症候性全般てんかん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>硬膜下血腫(36時間以内の頭部打撲の既往, 被虐待児症候群)</li> <li>脳挫傷(頭部外傷, 頭蓋骨骨折, 被虐待児症候群)</li> <li>ゆさぶられっこ症候群(shaking baby syndrome: 眼底出血)</li> <li>急性脳血管障害: 頭痛, 麻痺, 痙攣(しばしば重積), 意識障害</li> <li>もやもや病(特発性 Willis 動脈輪閉塞症: 暑い日, 啼泣時/走行時/こたつから出て立ち上がったときの脱力・麻痺)</li> <li>脳腫瘍</li> <li>症候性部分てんかん</li> <li>周生期脳障害(低酸素性脳症, 脳室周囲白質軟化症)</li> <li>脳形成障害, 染色体異常症, 神経皮膚症候群(結節性硬化症, 伊藤白斑, 神経線維腫症)</li> </ul>
<p>発熱を伴わない部分起始</p> <p>非脳性要因に起因するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>薬剤の副作用(点滴中: 低Na血症など, 電解質の異常, プリンペラン: 不随意運動, テオフィリン: 局在症状で始まる, 重積, 抗ヒスタミン薬(抗アレルギー薬)服用中)</li> <li>低Ca血症(時にジストニアなど不随意運動様)</li> <li>疑似発作など</li> </ul> <p>脳の機能性障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>良性乳児痙攣(痙攣群発, 冬季下痢症)</li> <li>運動誘発発作(動作開始時の不随意運動)</li> <li>特発性部分てんかん</li> </ul> <p>脳の器質性障害</p>	<p>発熱を伴う部分起始</p> <p>非脳性要因に起因するもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>テオフィリン, 抗ヒスタミン薬服用中</li> <li>疑似発作など</li> </ul> <p>脳の機能性障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>特発性部分てんかん</li> </ul> <p>脳の器質性障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>脳膿瘍(微熱, 発作が部分発作)</li> <li>急性散在性脳髄膜炎(散在性多巣性病巣に基づく神経症状, 発熱, 髄液中細胞増多, ウイルス感染や予防接種後)</li> <li>ミトコンドリア病(MELAS)</li> <li>症候性部分てんかん</li> <li>重症ミオクロニーてんかん(入浴後を含む微熱による痙攣誘発, 半身痙攣重積, 失調, 光・パターンに過敏)</li> </ul>

## 症候編

⑥髄液検査：IgG, IgG インデックスの上昇, オリゴクローナルバンドの検出, ミエリン塩基性蛋白質の上昇の所見は脱髄を示唆, 軽度細胞数増加, 蛋白上昇あり, 寛解期には所見は乏しい。

⑦心電図

⑧ウイルス分離, PCR

### 小児痙攣をみる疾患と頻度(表1)

- ①最も多いのは熱性痙攣である(表1を参照)。
- ②中枢神経系の異常によるものか, 中枢神経系以外の要因によるものかを見極める。稀には, 重篤な急性腹症・ショックに伴い痙攣をみることもある。低Ca血症によるものでは, 左右非対称性で, ジストニアやバリスムスを思わせることがある。使用中の薬物については, 誤投薬の可能性も含めて必ず確認する。一般的な全身チェックのための血液・尿検査が必要である。失神でも尿失禁を伴いうる。てんかんか血管迷走神経反射かの鑑別には, 心電図・血圧をモニタしながらの負荷が必要である。
- ③中枢神経系の異常によるものでも, 熱性痙攣なのか急性脳症, Reye 症候群, 脳炎など緊急性の高い予後不良のものなのか, また, 急性散在性脳髄膜炎, CNS ループスなどの異なった種類の治療を必要とするものか否かを見極める。感染, 予防接種歴などの聴取, 皮診の観察, 覚醒時脳波の基礎波分析が重要である。後二者では, T<sub>2</sub>高信号, T<sub>1</sub>低信号の脱髄病巣をみる。脳梗塞なのか出血なのかは, 基礎疾患, 家族歴, 画像診断が有用。反復性で, 過労, 発熱による増悪, 身体発育不良, 多臓器症状を認めればミトコンドリアなどの代謝異常症が強く疑われる。
- ④症状が一定, 一過性, 反復性の場合, てんかんが疑われる。成因で特異性=遺伝素因性と症候性=基礎疾患, 症状で全般性と部分発作に分けられ, 症状で分類できない群は未決定てんかんと呼ばれる。

### 鑑別のポイント

表1を参照のこと。

### どうしても診断のつかないとき試みること

- ①血液の分析：診断できず, 薬物中毒の可能性が捨てきれない場合には, ガスクロマトグラフィーにより分析する。薬物血中濃度検査。
- ②疑似発作とてんかん発作が鑑別できない場合には, ビデオ脳波同時記録を行う。

## 高血圧

### Hypertension

平山智也 旭川医科大学・第1内科

高血圧は日常診療上最も頻度の高い疾患であり, 人口の高齢化が急速に進むわが国では, 高血圧の的確な診断・管理は, 心血管合併症を予防するうえで極めて重要である。欧米では, これまで世界保健機関/国際高血圧学会(World Health Organization/International Society of Hypertension; WHO/ISH)あるいは米国合同委員会(Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC)から高血圧治療のガイドラインが発行されてきた。日本人を対象とした高血圧治療ガイドラインが2000年6月, 日本高血圧学会ガイドライン作成委員会によってJSH 2000としてまとめられ, 発表された。本項では, このガイドラインに沿った高血圧の診断指針について述べることとする。

### 血圧測定

#### ①診察室・外来血圧測定

①高血圧と診断するには, 正しい血圧の測定法の施行が必須となる。診察室(外来)においては水銀血圧計を用い, カフの位置を心臓の高さに保って測定する。診察室における血圧測定は少なくとも15分間以上(待合室での時間も含め)の安静座位の状態で行い, 30分以内のコーヒー摂取および喫煙は禁止する。カフの大きさは日本工業規格(JIS)に準拠した幅13cm, 長さ22~24cmのものを用いる。カフ幅は, 上腕周囲の40%以上あり, 長さは上腕周囲を80%以上取り囲むものが推奨されており, 肥満者や小児では専用のカフを用いる。

②コルトコフ第I音を収縮期血圧とし, 第V音を拡張期血圧とする。1~2分の間隔をおいて複数回血圧を測定し, 安定した値(測定値の差が5mmHg未満)を示した2回の平均値を血圧値とする。

③血圧は両側上腕で測定し, 左右差があれば高いほうの血圧値を採用する。高齢者や糖尿病患者では, 起立性低血圧を呈することがあり, 適宜, 座位に次いで, 臥位, 立位の順で血圧を測定する。

#### ②家庭血圧測定

家庭血圧の測定は白衣高血圧の診断のほか, 降圧薬治療の降圧評価に極めて有用な情報を提供する。家庭血圧は, できれば朝起床直後と就寝前の2回, 安静座位で測定する。家庭血圧は一般に外来血圧よりも低値を示す傾向にある。家庭血圧を用いた高血圧の基準は国際的にはいまだ統一されていないが, JNC-VI(1997)では135/85mmHg以上, JSH 2000では130/80mmHg以上を高血圧としてい



# *I*

## ***MORPHOGENESIS OF THE HUMAN CEREBRAL CORTEX***

*VS Caviness, T Takahashi and RS Nowakowski*

The neocortex in normal individuals is highly regular in its laminar architecture, cytoarchitectonic and systems organization, convolitional patterns of its surface and volume. By implication the histogenetic processes that govern its development are executed with precision and few errors. Because these processes cannot be studied directly by experiment in man, this review of morphogenesis of the human neocortex will draw upon observations based upon animal experiment. This recourse is defensible because the laminar character and the general features of cytoarchitectonic and systems organization of the neocortex are essentially invariant across mammalian species (Fig. 1.1) (Haug 1987, Zilles 1990, Krubitzer 1995, Northcutt and Kaas 1995). Genetically determined malformations of the human brain have also served here as a window of access to cell biological mechanisms of neocortical histogenesis and in particular to those essential to neuronal migration.

Neocortical morphogenesis progresses through three major phases: cell production, cell migration, and cortical differentiation and growth (Fig. 1.2) (Sidman and Rakic 1982). Neuron production is initiated late in the second postconceptional month and continues into the 5th month. Migration, initiated with cell production, continues into the 6th month. Cortical differentiation and growth begin as the earliest formed cells complete their migrations and continue until a postnatal age of at least 15 years. We will review each of these phases in turn.

### **CELL PRODUCTION**

Cell production refers to an increase in cell numbers through the proliferation of progenitors. However, the histogenetic significance of the proliferative process is not limited to increase in cell number in that it also embraces the two most fundamental histogenetic specification processes: specification of cell class and regional specification (Caviness et al. 2000b). Cells are generated by class in appropriate numbers. They are assigned to the separate neocortical regions in appropriate numbers. The intrinsic cells of the nervous system partition into neuronal and glial classes. There are two general neuronal subclasses, the long axon excitatory and short axon inhibitory neurons. There are also two general classes of glial cell, those of astrocytic and oligodendroglial lineages. Ultimately each of these traces its origin to the pseudostratified proliferative epithelium (PVE) which lines

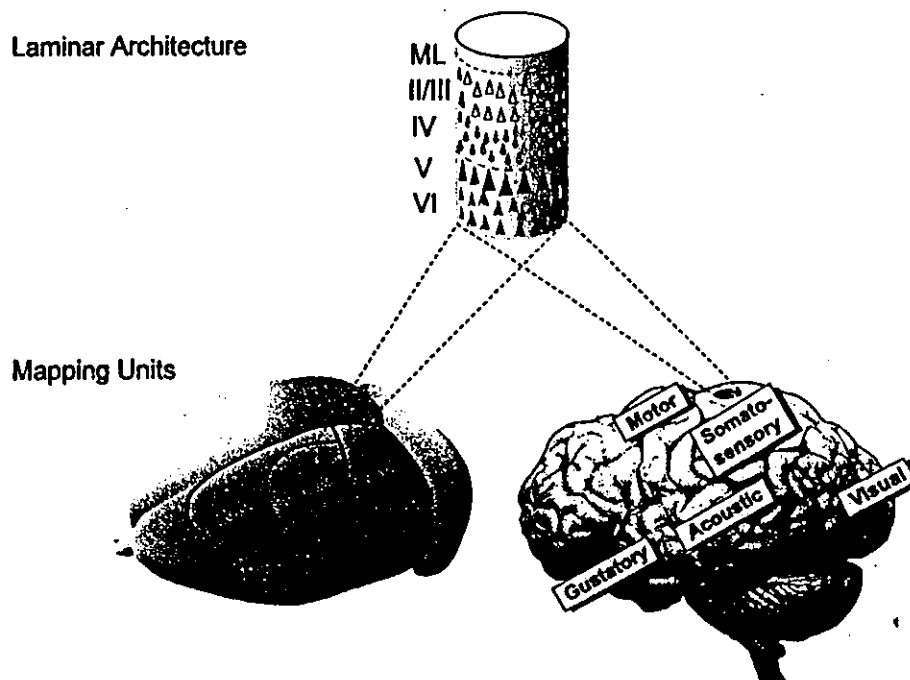


Fig. 1.1. Laminar architecture (see text) is similar in murine (lower left) and human (lower right) neocortex, as is the topology of regional mapping of visual, somatosensory, acoustic and gustatory sensory and motor representations.

the embryonic forebrain ventricular system (His 1904; Sauer 1935, 1936; Boulder Committee 1970) (Fig. 1.2). The neocortical neurons of long axons probably arise directly and exclusively from the neopallial PVE (Rakic 1972, 1990; Sidman and Rakic 1973). An undetermined and probably substantial fraction of the short axon neurons are now thought to arise from proliferative activity in basal forebrain regions (Anderson et al. 1997, Meyer et al. 1998, Lavdas et al. 1999) (Fig. 1.2).

The glial populations of the neocortex are known to arise from progenitors which detach from the PVE and seed a secondary proliferative population (SPP) (Boulder Committee 1970, Takahashi et al. 1992) that distributes through the cerebral wall intervening between the PVE and sagittal stratum which defines the inner border of developing cortex (Crandall and Caviness 1984) (Fig. 1.2). That is, mechanisms operate from early in the proliferative process of the neopallial PVE that sort the progenitors of glial cells and neurons of long axons such that the former and not the latter escape the epithelial constraints of the PVE. The glial progenitors of the SPP proliferate exponentially until neuronogenesis in the neopallial PVE is terminated (Takahashi et al. 1992). Thereafter proliferative activity is intense but less than exponential through the early period of cortical growth and differentiation as axonal systems become myelinated through glial-dependent intervention (Cameron and Rakic 1991, Goldman and Vaysse 1991, Levinson

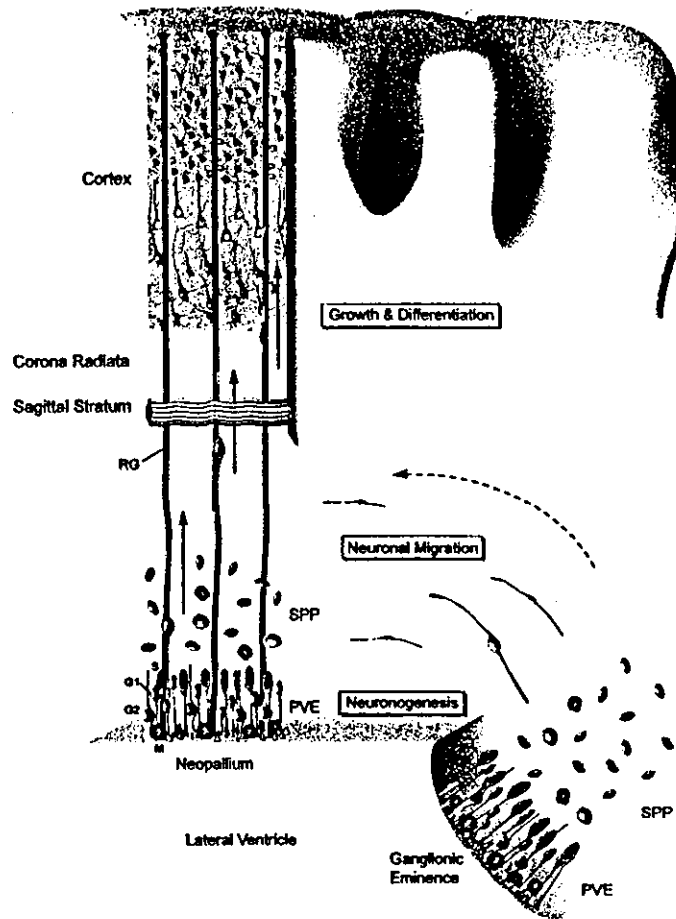


Fig. 1.2. The developing neopallial wall of gyrencephalic mammals is stratified from surface to ventricle as neocortex, corona radiata, sagittal stratum, intermediate zone of cerebral wall and PVE. Long axon excitatory neurons and glial precursors arise from the neocortical PVE. The neurons are guided in their migrations across the cerebral wall to the cortex by the ascending fibers of radial glial cells (RG) where the surface becomes convoluted as a result of forces generated with growth and differentiation of postmitotic cells (see text). Glial precursors arising from the neopallial PVE seed a secondary proliferative population (SPP), which distributes through the cerebral wall below the sagittal stratum. An uncertain proportion of neocortical interneurons arise from the PVE or SPP of the ganglionic eminence and migrate tangentially through the neopallial wall.

and Goldman 1993). Beyond this intensely proliferative phase the SPP maintains a stem cell capability, both sustaining itself and generating additional glial cells, perhaps even small numbers of neurons, throughout life (Levinson and Goldman 1993; Lois and Alvarez-Buylla 1993, 1994; Luskin 1993).

An apparent disruption of the mechanism that directs glial progenitors from the PVE to the SPP appears to be transmitted by autosomal recessive inheritance in the tish mutant

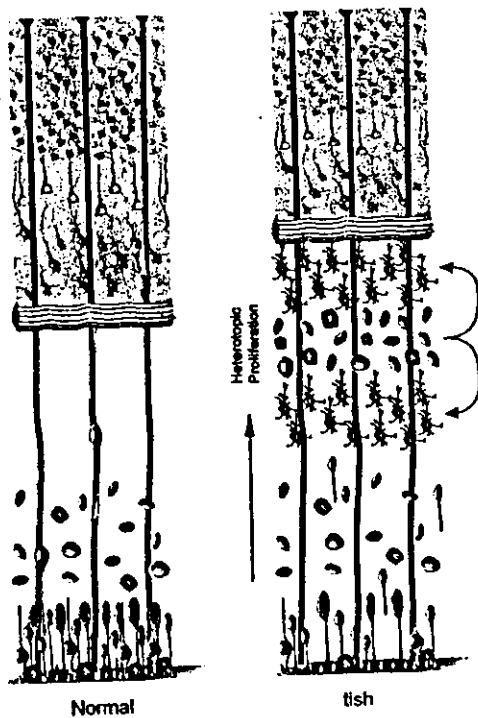


Fig. 1.3. The developing neopallial wall of rodents is stratified from surface to ventricle as neocortex, sagittal stratum, intermediate zone of cerebral wall and PVE. Neurons arising in the PVE migrate directly across the cerebral wall to cortex, guided by radial glial fibers. Glial progenitors detach from the PVE and form a secondary proliferative population in the cerebral wall intervening between PVE and sagittal stratum. In the tish mutant in rats (right panel), a larger than normal proportion of proliferative cells of the PVE, including neuron precursors, separate from the PVE to seed the intermediate zone. Neurons arising from this population do not migrate to the cortex but instead contribute to a heterotopic mass positioned below the sagittal stratum.

rat (Fig. 1.3) (Lee et al. 1997, 1998), and judging from the anatomic evidence the malformation periventricular heterotopia in man may reflect the consequences of an homologous mechanism (DiMario et al. 1993, Kamuro and Tenokuchi 1993, Huttenlocher 1994, Caviness et al. 2000a). In the rodent malformation, neuronal as well as glial progenitors detach from the neopallial PVE and continue to proliferate within the cerebral wall between the PVE and sagittal stratum. The postmitotic neurons arising from this ectopic proliferative population do not migrate into the cortex. Heterotopia in the human malformation similarly is constrained between sagittal stratum and PVE and includes both neuronal and glial forms. The number of heterotopic neurons is small relative to the total PVE output to the neocortex. The gene product of the rodent disorder is not known. The human phenotype is most typically transmitted by X-linked inheritance, although it is probable that autosomal recessive and dominant forms are also encountered (Walsh 1999). The phenotype of the X-linked human form, at least respecting the structure of heterotopia is indistinguishable in heterozygote female and hemizygote male (Sheen et al. 2001).

The X-linked gene of this malformation in man (cloned at Xq28) encodes the protein filamin 1 (FLN1) (Eksioglu et al. 1996, Fox et al. 1998), a 280 kDa actin-cross-linking phosphoprotein of 2647 amino acids which has three major functional domains. An N-terminal actin-binding domain is structurally similar to actin-binding domains of dystrophin and  $\alpha$ -actinin. The C-terminal domain is a site of dimerization and linkage to several membrane proteins, in particular integrin. An intervening semiflexible rod