

＝ 短 報 ＝

無熱性けいれんを併発したRSウイルス細気管支炎の早期乳児例

井上成彰¹ 中澤友幸¹ 寒竹正人¹
金子堅一郎¹ 霜島直子²

¹ 順天堂大学医学部浦安病院小児科
² 済生会川口総合病院小児科

要 旨

2001～2002年の冬季に無熱性けいれんを併発したRSウイルス細気管支炎の2例を経験した。いずれも神経学的異常を認めていない生後1カ月および2カ月の早期乳児で、発作型は全身性强直型であり、1例でけいれんの重延および反復を認め、けいれんの発症機序としては脳症、無呼吸などが推測された。いまだ短期間の経過観察ではあるが後遺症はなく、けいれんの再発もない。

乳児早期の細気管支炎ではけいれんの合併に留意し、今後はこれらの集積・検討の必要があると思われる。

見出し語 RSウイルス、細気管支炎、無熱性けいれん、乳児早期

はじめに

乳児期に発症するけいれんの原因は多彩であるが、通常みられる急性感染症に無熱性けいれんで発症するものとしてロタウイルスや小型球状ウイルスによる急性胃腸炎に伴うけいれんがある。

一方、respiratory syncytial (以下RS)ウイルスは気道感染症の代表的なウイルスであるが中枢神経系の合併は稀である。我々は2001年から2002年の冬季にRSウイルス細気管支炎の罹患中に無熱性けいれんを併発した早期乳児を2例経験した。

そこで、当科および関連病院で経験した細気管支炎にけいれんを併発した他の2例を加えそれらの臨床像をまとめて報告する。

I 症 例

患児1 日齢64, 男児。

既往歴 満期正常分娩, 周産期異常なし。

家族歴 家族にけいれん性疾患なし。

現病歴 2001年12月11日より咳嗽が出現し、13日に近医受診の帰宅途中で母親が患児の口唇チアノーゼに気づき、救急車で搬送中にけいれんが出現した。当科救急外来到着時にも全身性强直けいれんは持続しており、diazepamを体重あたり0.5mg静注したが効果なく再度同量を追加し、結局約30分間続き鎮痙後に入院した。

入院時現症 体温は37.1℃で、呼吸数は68回/分と増加し、陥没呼吸と呼吸性喘鳴を認め、胸部聴診では高音性連

続音を聴取し呼吸延長を認めた。

入院時検査所見 血液検査ではけいれんに関連する異常はなく、胸部X線で両肺野の透過性亢進と過膨張がみられた。また、頭部CTでは明らかな脳浮腫はみられず特に異常所見は認めなかった。

入院後経過 (図1) 図1に入院後の経過を示す。入院時の呼吸状態、胸部X線所見および上咽頭分泌物のRSウイルス抗原迅速検査が陽性であったことよりRSウイルス細気管支炎と診断した。入院後は意識も清明になり呼吸障害に対して酸素投与を行い呼吸状態は徐々に改善してきたが、入院4日目の第6病日に啼泣した後、全身性强直けいれんが約15秒間出現し、一旦回復した約5分後に再度同様のけいれんが反復した。その時点の体温は37.8℃で、中枢神経合併症を疑い髄液検査を施行したところ初圧が500mm H₂Oと著しく上昇していた以外に異常所見を認めず、後日判明した細菌培養およびウイルス分離検査でも有意な病原体は同定されなかった。そこで、脳圧降下剤とphenobarbitalを開始し、それ以後はけいれんの再発もなく呼吸障害も改善し退院した。なお、第10病日に行った脳波検査は異常を認めなかった。

患児2 日齢45 (修正41週), 男児。

既往歴 在胎週数34週, 2,374gで出生。仮死なし。

家族歴 家族にけいれん性疾患なし。

現病歴 入院する8日前の平成13年12月2日に吐乳し夕方になって突然、眼球を上転させ四肢を硬直させる無熱性けいれんが約2分間出現した。その時から鼻汁、咳嗽および喘鳴が始まり、以後近医で加療されていたが改善せず12月10日に当科入院となった。

入院時現症 体温37.3℃で呼吸性喘鳴と高音性連続音を聴取した。

入院後の経過 血液検査は異常なく胸部X線では両肺の透過性亢進と過膨張を認め細気管支炎と診断した。上咽頭分泌物にてRSウイルス抗原迅速検査は陰性であったが、後日RSウイルスが分離されRSウイルス細気管支炎と診断が確定した。入院後はけいれんもなく細気管支炎は軽快した。

II 症例のまとめ

細気管支炎にけいれんを併発した4例の臨床像のまとめを表1に示す。表の中央の二重線から左側の2例は前述したRSウイルス感染が証明できた患児で、右側の2例はRSウイルス感染が確定できず、また発熱に伴ってけいれんが発現したものである。いずれも生後1カ月から4カ月の早期乳児で、周産期異常があったのは前述した早産・低出生体重児の患児のみであった。また、けいれん発現時に発熱のあった2例は家族歴に熱性けいれんを有していた。咳嗽、鼻汁、喘鳴などの呼吸器症状は全例に出現していたが、けいれん時にすでに酸素を投与するような重篤な呼吸障害は認められなかった。Theophyllineを服用していた患児が入り込んだ血中濃度は8.4μg/mlで中毒域ではなかった。

けいれんの状況はいずれも細気管支炎の急性期である第1から第6病日に出現し、発作型は全例強直型で重延あるいは反復が2例にみられた。髄液、脳CTおよび脳波検査

を施行した中では最初に提示した患児1で髄液圧の上昇を認め、また、いずれの患児もいまだ短期の経過観察ではあるが、神経後遺症はなくけいれんの再発もない。

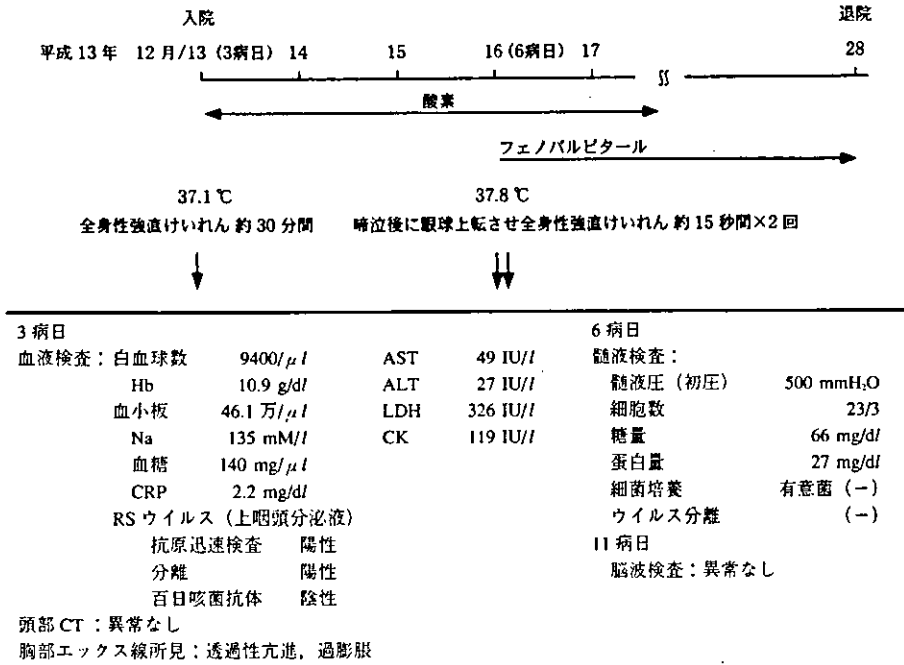


図1 無熱性けいれんを併発したRSウイルス細気管支炎の男児 (入院時 日齢64)

表1 細気管支炎にけいれんを併発した4例の臨床像のまとめ

	64日, 男児	45日, 男児	69日, 女児	4カ月, 女児	
RSウイルス	抗原, 分離 (+)	分離 (+)	検査未施行	抗原 (-)	
周産期異常	なし	早産, 低出生体重児	なし	なし	
家族のけいれん歴	なし	なし	母方のいとこ： 熱性けいれん	父：熱性けいれん	
発熱	なし (37.1℃) (37.8℃)	なし (37.3℃)	38.6℃	38.3℃	
けいれん発現時の 随伴症状	咳嗽	嘔吐, けいれん後に 咳嗽, 喘息	咳嗽, 鼻汁, 喘鳴	咳嗽	
呼吸障害の程度	酸素投与 なし あり	酸素投与なし	酸素投与あり	酸素投与なし	
テオフィリン投与	(-)	(-)	(+) 血中濃度 8.4 μ g/ml	(-)	
けいれん	発現病日	3病日	6病日	1病日	
	持続時間	30分	15秒2回	2分	25分, 2分
	発作型	全身強直	全身強直	全身強直	下肢硬直
髄液検査	髄液圧上昇	未施行	未施行	異常なし	
脳CT	異常なし	未施行	異常なし	異常なし	
脳波	異常なし	未施行	未施行	異常なし	
短期予後	良好	良好	良好	良好	

Ⅲ 考 察

RS ウイルスと神経疾患の関連については髄膜炎¹⁾、脊髄炎²⁾、熱性けいれん³⁾ および脳症⁴⁾ などの報告がある。なかでも動物実験でRS ウイルスは幼若マウスでのみ中枢神経系に移行し脳炎を発症させたという報告⁵⁾ や、487例のRS ウイルス細気管支炎のうち9例(1.8%)に脳症が発症し、全例がけいれんを伴い、うち2例が重延し、5例は無熱であったとの報告⁶⁾ が注目される。

そこで、これらの報告を参考にし、自験例から細気管支炎に伴うけいれんの発症機序を推測すると、最初に提示した患児1のけいれんは重延・反復するもので髄液検査では髄液圧のみ著明に上昇し他に異常所見がなくウイルスも分離できなかったことより急性脳症による可能性が示唆される。一方、2番目に提示した患児2は突然けいれんが出現し、その後で呼吸器症状が顕著になっており、呼吸中枢の未熟な低月齢乳児がRS ウイルスに感染するとしばしば呼吸器症状が発来する前に無呼吸に陥ることから患児のけいれんの発症には無呼吸発作が関与していたかも知れない。

また、4例のまとめでみると、いずれも早期乳児で、明らかな中枢神経感染や脳器質的異常を確認できなかったこと、発熱に伴った2例では熱性けいれんの家族歴があることなどから状況関連性の機会性けいれんの可能性も考えられた。

以上のことより、今後は早期乳児に好発するRS ウイルス細気管支炎に関連してけいれんが発症することを考慮し、これらの症例の集積と詳細な検討を行う必要があると思われる。

本論文の要旨は第44回日本小児神経学会総会(2002年、仙台)にて口演した。

文 献

- 1) Cappel R, Thirty L, Clinet G. Viral antibodies in the CSF after acute CNS infection. *Arch Neurol* 1975;32: 629-31.
- 2) Putto A, Ruuskanen O, Meurman O. Fever in respiratory virus infections. *Am J Dis Child* 1986;140:1159-63.
- 3) Kennedy CR, Chrzanowska KC, Robinson RO, Tyrrell DA, Valman HB, Webster D. A major role for viruses in acute childhood encephalopathy. *Lancet* 1986;1:989-91.
- 4) Cavallaro JJ, Maassab HF, Abrams GD. An immunofluorescent and histopathological study of respiratory syncytial (RS) virus encephalitis in suckling mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;124:1059-64.
- 5) Ng Y, Cox C, Atkins J, Butler I J. Encephalopathy associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Child Neurol* 2001;16:105-8.

連絡先 〒279-0021 浦安市富岡2-1-1
順天堂大学医学部浦安病院小児科(井上成彰)
E-mail:jundai-u@jb4.80-net.ne.jp
(受付日:2002.9.28, 受理日:2003.1.6)

＝ 短 報 ＝

重症心身障害者にみられた反芻・嘔吐に対する選択的セロトニン再取り込み阻害剤の効果

齋藤義朗¹⁾ 松井 農¹⁾
金子かおり²⁾ 木村清次¹⁾

¹⁾ 横浜療育園小児科・小児神経科
²⁾ 東京女子医科大学小児科

要 旨

新生児仮死・脳室周囲白質軟化症を基礎疾患に有する1例で、透視下に嚥下・反芻時に口腔と下咽頭の間を食塊が往復する相と、随意的に胃内容を口腔まで逆流させる相とが観察された。摂食指導・行動療法に対し反芻・嘔吐は難治であったが、選択的セロトニン再取り込み阻害剤の併用がその程度と持続時間に奏効した。この効果から、知的障

害者における常同的な反芻・嘔吐の成立にはセロトニン系が関与すると推測される。

見出し語 反芻, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI), videofluorography (VF), 嚥下, 嘔吐

はじめに

重度の知的障害者の6~10%が、一度嚥下した食物を口腔内に戻して再度嚥下するという反芻を呈するとされる¹⁾。反芻とそれに付随する嘔吐は習慣化しやすく、歯牙の酸蝕・多発性う歯・逆流性食道炎・誤嚥などの原因となり得る²⁾。行動療法や咀嚼訓練・食形態の変更・食事や水分の与え方の工夫により部分的な改善が得られたとする報告が散見される^{3)~5)}が、薬物療法に関して定説はない。今回我々は難治性の反芻・嘔吐に対して選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)が有効と考えられた1例を経験したので報告する。

I 症 例

症 例 30歳, 男性。

既往歴 在胎29週, 1,289gにて出生。新生児仮死あり。精神運動発達遅滞を呈し, 1歳時に脳性麻痺と診断され、生後7カ月時未熟児網膜症を指摘された。以後寝返りは可

てんかん重積の治療

須 賀 研 司 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科

要 旨

てんかん重積の治療は、けいれんの抑制だけでなく、原因の検索と治療、全身管理と脳障害の防止が重要である。けいれん重積の新しい治療手順を示し、また、けいれん重積治療薬であるジアゼパム、フェニトイン、リドカイン、ミダゾラム、ベントバルビタール、チオペンタール、非経静脈的フェノバルビタール大量療法の長所と問題点、それぞれの治療方法の用法、注意、警告点を述べ、けいれん重積の治療手順を具体的に述べた。

Key Words

てんかん重積
治療手順
ミダゾラム
ベントバルビタール
非経静脈的フェノバルビタール大量療法

はじめに

てんかん重積の治療には、けいれんの抑制だけでなく、原因の検索と治療、全身管理と脳障害の防止が重要である。

到着時の初期処置

- ①意識レベルとバイタルサインをチェック(呼吸、脈拍、血圧)。可能なら、呼吸心拍モニター、経皮酸素飽和度モニターを装着する。
- ②気道確保。頭部と体を横向きにし、分泌物・吐物を吸引し、必要なら、エアウェイ挿入、挿管、酸素投与を行う。
- ③静脈ルート確保、ジアゼパム静注、採血をする(表1)。

けいれん重積の原因と検索

血管確保、気道確保、抗けいれん薬静注などを行いながら、病歴聴取、診察、検査を行い、原因を検索し(表1)、治療する。

1. 小児のけいれん重積の原因

てんかん(34~49%)、脳炎・脳症・髄膜炎(14~28%)、熱性けいれん(13~23%)が多く、代謝性疾患(低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カルシウム血症、低血糖、先天代

謝異常症など)が少し混じるが,成人と異なり脳血管障害(1~3%),頭部外傷,脳腫瘍はまれである¹¹⁻¹³⁾.

乳幼児期で,明らかな原因がなく持続静注療法から離脱できないけいれん重積の場合は,非経静脈的フェノバルビタール大量療法¹⁴⁾が比較的有効な特異な脳炎・脳症後のてんかんや,臭化カリウムが著効する migrating partial seizures in infancy も念頭におく.

2. 小児のてんかん患者のけいれん重積の誘因

施設により異なるが,当科の場合,ほほ多い

順に,発熱(とくに前頭葉てんかんなど部分起始の強直発作を示すてんかんにおいて),難治性てんかん(Lennox-Gastaut 症候群,乳児重症ミオクロニーてんかんなど)でコントロール不良時,怠薬やのみ間違い,抗けいれん薬の速すぎる中止,いきなりの断薬・不適当な交換,進行性疾患の病状進行(DRPLA など),嘔吐・下痢を伴う感染症,脱水や不適当な輸液による電解質異常(低ナトリウム血症,低カリウム血症,低カルシウム血症),睡眠不足,疲労などがある.

表1 けいれん重積時の病歴聴取,診察,検査(文献19)より引用,一部改変)

病歴	けいれんは初発か否か 基礎疾患の有無:とくにてんかんの有無 既往の異常の有無:胎生期・周生期・発達歴・家族歴・既往歴 現病歴:発症様式,熱の有無と程度,けいれん・意識障害・発熱の順序 発作症状
診察	バイタルサイン:脈拍,呼吸の数と形態,血圧,体温 意識レベル:3-3-9度 身体所見:皮膚の異常(外傷(とくに頭頸部),発疹,点状出血 白斑,カフエオレ斑,線状母斑),肝脾腫,甲状腺腫 頭囲の異常:小頭,大頭 髄膜刺激症状:項部硬直,頭痛,嘔気・嘔吐 脳圧亢進症状:嘔吐,頭痛,大泉門膨隆,後弓反張,除脳姿勢 除皮質姿勢,うっ血乳頭,縮瞳,バイタルサイン 局在徴候:片麻痺・単麻痺,片側けいれん,眼球偏位,瞳孔不同 対光反射,人形の目現象,睫毛反射,咽頭反射 眼底:出血,うっ血乳頭
検査	(色字は緊急検査,他は病歴と症状による) 血算:Hb, Ht, 白血球(可能なら分画も),血小板 血清:Na, Ca, AST, ALT, BUN, Cre, CRP LDH, CK, Mg, ウイルス抗体価 血糖,血中アンモニア,乳酸,ビルビン酸,(アミノ酸用保存も) 血液ガス 尿検査:ケトンも含めて(アミノ酸,有機酸用保存も) 画像:頭部CTまたはMRI,頭部単純レントゲン 髄液検査*:一般,培養,ウイルス抗体価, (ウイルスDNA用保存)
脳波	抗けいれん薬血中濃度(服用者)

*:CTやMRIまたは臨床的に脳圧亢進がないか強くないことを確認後

全身管理，脳障害の防止

脳圧亢進の防止，血圧の維持と低酸素血症の防止が重要である。

1. 脳圧亢進の防止

脳圧亢進は縮瞳がよい手がかりであり，またCT上の脳浮腫の手がかりは，脳室の狭小化や脳溝の消失よりも皮質・白質の境界が不鮮明になることが早期におこる。

CTやMRIで脳内出血がないことを確認後，グリセオール®5～10 ml/kgを1～2時間か，マニトール®2.5～5 ml/kgを30分で，1日2～4回点滴静注。グリセオール®はNaClが多いので，高ナトリウム血症，高クロル血症に注意し，Reye症候群や肝機能不全では使用しない。

脳浮腫に対するステロイドの効果は疑問視されているが，高血糖に注意してデキサメサゾン1 mg/kg分4静注を行うこともある。輸液は通常の維持量の70～80%に留める。可能なら， $TcPCO_2$ も連続モニターできればなおよく， PCO_2 を正常より低めに保つ。

2. 代謝性アシドーシスの補正

メイロン®：静注（ $-BE \times BW \times 1/3 \times 1/2 ml = -BE \times BW \times 0.17 ml$ ）+点滴静注（ $-BE \times BW \times 1/3 \times 1/2 ml = -BE \times BW \times 0.17 ml$ ）。

3. 血圧維持

血圧はなるべく自動血圧計で，頻回（持続静注療法中は重積頓挫までは10～15分おき，頓挫当初は1時間おき）に測定し，必要ならば，ドパミン（イノバン®）2～10（～20） $\mu g/kg$ /分を用いて血圧低下を防ぎ，虚血による脳障害を防ぐ。

4. 低酸素血症の防止

酸素投与で SpO_2 を正常より高めに維持し，低酸素による脳障害を防ぐ。

5. 点滴内容の注意

Na, Ca, 糖の異常高値，低値，高アンモニア

血症を補正する。点滴が長期化した場合は，ビタミン剤，K, P, Mg, Fe, Cu, Znを補正し，とくにビタミンB₁欠乏によるWernicke脳症に注意する。

けいれん重積の治療手順（図）

各けいれん重積治療法の有効率，長所および問題点（表2）をよく理解しておく。これを考慮し，図のような手順にしている⁹⁾。フェニトインは安全な静注に時間がかかり（15 mg/kgなら約15分），かつ脳内濃度が有効域まで上昇するのに10～15分かかるので¹⁰⁾，群発型の重積には有用だが，連続型には不適當である。また，難治てんかんを主とする当科の症例ではリドカインは無効か，けいれんを悪化させる場合が多かったため，あまり使用していないが，ロタウイルスによる下痢などによる群発型けいれん重積には，著効する場合が多い¹¹⁾。ペントバルビタールは発売中止になったが，もっとも強力なけいれん重積治療薬であり，残っている施設も多く，チオペンタール持続静注療法の参考になるので詳述する。

ただし，人員や設備の点ですべての施設でこの手順が可能とは限らない。有効率，速効性，安全性（管理のしやすさ）の点から，ミダゾラム持続静注までは一般病院で可能と思われるが，それ以降は専門施設に移すのがよいかもしれない。ミダゾラム療法以降は，呼吸管理が可能なら，速効性の点でミダゾラム療法→ペントバルビタール持続静注→フェノバルビタール大量療法，呼吸管理が困難ならば，安全性の点でミダゾラム療法→フェノバルビタール大量療法がよいと思われる。

1. ジアゼパム（DZP，商品名：セルシン®，ホリゾン®）

1) 用法

0.3～0.5 mg/kg（最大10 mg）を1～2分か

けてゆっくり静注。無効なら5～10分後にもう1回。もっと多くと効く場合がある（最大1 mg/kg または 20 mg）。けいれん時に DZP 坐剤

（ダイアアップ[®]）を挿入してから来院する場合は少なくないが、0.5 mg/kg 以内の坐剤ならば、DZP を規定量で静注してよい。

表2 けいれん重積の薬物療法の有効率、長所と問題点（文献6）より引用、一部改変）

抗けいれん薬と有効率	長 所	問 題 点
ジアゼパム (DZP) 静注 (有効率 約70%)	速効性 (1～2分で効果)	呼吸抑制, 気道分泌増加, 意識レベル低下. 血中濃度の半減期は16～90分で短く, 長時間のけいれん抑制困難→PHT静注を追加しておく
フェニトイン (PHT) 静注 (有効率 記載なし)	意識レベルを下げない 呼吸抑制・血圧低下なし 効果が持続	血管痛, 静注速度が速いと不整脈, 徐脈 急速静注できず (1 mg/kg/分) かつ効果発現に5～30分 (平均15分) かかるので, 速効性がなく静注からけいれん抑制まで約30分かかる. DZPで止めてPHTで維持するのが実用的
リドカイン静注+持続静注 (有効率 50～55%)	速効性, 意識レベルを下げない, 呼吸抑制なし 群発型けいれん重積と, 脳波で皮質起源の局在性発作波を有する例に有効	不整脈, けいれん誘発. 複雑部分発作重積に効果が乏しい. 大量でけいれんを誘発する恐れ. 大量でなくてもけいれんが起り, けいれん重積時に発作波は改善するが発作が増加することがある
ペントバルビタール (PTB) 静注 (有効率 1回静注50%, 2回静注と併せて70%)	速効性, 確実性があり, 2～3分で効果発現. 半減期が長いので静注でも効果が比較的持続 (2～6時間)	急速静注で呼吸抑制 (持続静注と異なり治療を要するほどの呼吸抑制や血圧低下はない)
ミダゾラム静注+持続静注 (有効率 80～85%)	速効性 (ピークは1～5分), 通常量では呼吸抑制・血圧低下なく, 呼吸器, 昇圧剤不要. 粘膜投与や筋注でも90%以上吸収され, 5～10分で効果発現. 静脈ルートの確保が困難な場合は, 筋注, 鼻腔内投与でも比較的速効性	長期間投与で耐性, 大量で呼吸抑制. 半減期が短く, 静注のみでは長時間の重積抑制困難で, 持続静注を要する. 乳児重症ミオクロニーてんかん, 特異な脳炎・脳症後のてんかん, ライ症候群などの脳浮腫が著しい急性脳症, テオフィリン関連けいれんのけいれん重積では無効なことが少なくない. 難治性けいれん重積にはやや弱い (有効率60%)
ペントバルビタール持続静注 (有効率 80～90%)	速効性, 確実性, 最も強力. 脳波の変化など治療効果と投与量調節の目安がある. 脳圧と脳の代謝を下げるので脳保護にも寄与	意識レベル低下, 呼吸抑制, 血圧低下がほぼ必発で, 呼吸管理, 昇圧剤を要する. CRP著増, 赤くならない血管炎, PTB結晶析出, 腸蠕動低下などの合併症が高頻度
チオペンタール持続静注 (有効率 ペントバルビタールに近い)	速効性, 確実性. 脳圧と脳の代謝を下げるので脳保護にも寄与	意識レベル低下, 呼吸抑制, 血圧低下で呼吸管理, 昇圧剤を要する. 赤い血管炎, 結晶析出, 腸蠕動低下などの合併症が多い. 投与量の幅が大きく, 脳波の変化など治療, 投与量調節, 減量・中止の目安はPTBほど確立していない
非経静脈フェノバルビタール大量療法 (有効率 90～100%)	短期間では超高濃度でも呼吸抑制や血圧低下はない. ミダゾラム, ペントバルビタール持続療法離脱困難な例に有効. 脳保護にも寄与	効果発現に4～5日要し, 第一選択にはなりえない. けいれん抑制後の維持に高濃度を要する. 1か月以上の超高濃度療法 (150～180 μg/ml 以上) では呼吸抑制, 血圧低下, 徐脈の例あり (私信)

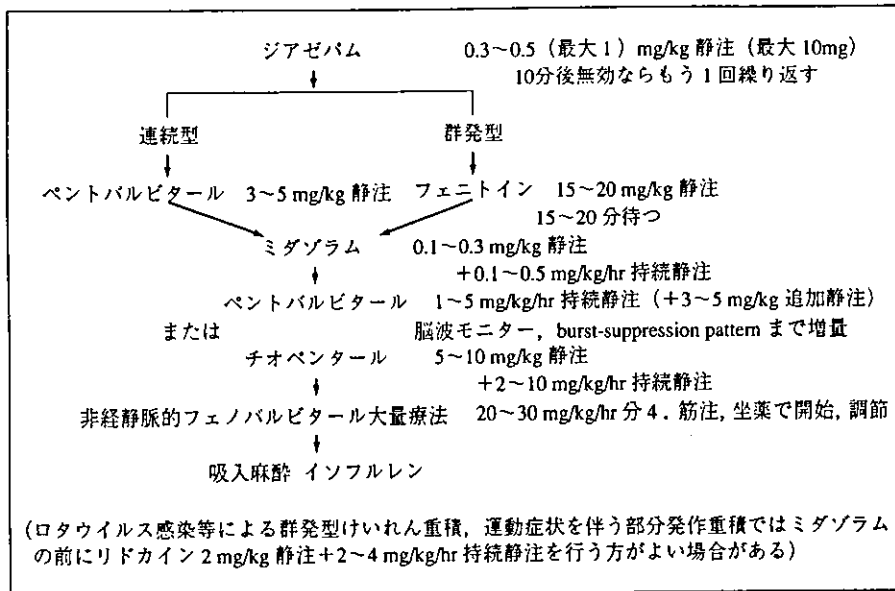


図1 けいれん重積の治療手順 (当科の場合) (文献6) より引用, 一部改変)

2) 注意

①アンビュー・バックを準備し, 呼吸抑制防止のため0.1 mg/kgあたり0.5~1分で静注する。②乳酸入りの点滴液に混ざると白濁, 沈殿するので, 三方活栓はなるべく点滴刺入部位の近くにつける。③もれると注射部位が腫脹し, 壊死をおこすことがある。もれて腫脹したら冷やすか冷湿布をする。④DZP静注でけいれん重積は止まるが, 数時後にけいれんが再発した既往がある場合は, PHTを追加静注しておく。

3) 警告

呼吸抑制を防ぐため急速静注しない。

2. フェニトイン (PHT, 商品名: アレピアチン®)

1) 用法

15~20 mg/kgを1 mg/kgあたり1分以上かけて (1 mg/kg/分以下) 静注。結晶をつくって点滴ルートが閉塞するの防ぐため, 刺入部のなるべく近くから, 時々生理食塩水でプッシュしながら静注する。

2) 注意

①血圧低下, 伝導ブロック, 心室細動, 循環

虚脱などがあるが, まれであり, 重症者で静注速度が速いときにおこるので, 1 mg/kgあたり1分程度かけて静注する。一過性の血圧低下が25%におこるが, 静注速度を遅くすれば防げる¹⁰⁾。②血管からもれると組織の壊死をおこすことがある。③DZP静注ですばやく止め, PHT静注を追加してけいれん抑制を維持するのが実用的である。

3) 警告

血圧低下, 不整脈防止のため急速静注しない。

3. ペントバルビタール (PTB, 商品名: ネンブタール®) 静注

1) 用法

3~5 mg/kg 静注を3~5分以上かけてゆっくり静注。原液 (1 ml = 50 mg) が生理食塩水で2~5倍に希釈 (持続静注の場合は異なり, 原液か10倍以上希釈, 後述) する。

2) 注意

呼吸抑制に注意。アンビューバックを用意し, 静注後もそばにいて自発呼吸が十分となることを確認。一時的に呼吸が弱まることもあるが, 2~3分で回復するので待つ。

3) 警告

呼吸抑制防止のため急速静注しない。

4. リドカイン (商品名: 静注用キシロカイン[®])

1) 用法

2 mg/kg をゆっくり静注。効果あれば5%ブドウ糖液に溶解し2~4 mg/kg/hr で24時間以上持続静注。5%ブドウ糖で10 mg/ml に希釈して使用する。

2) 注意

①徐脈性不整脈を誘発することがあるので心電図をモニターしながら静注する。②大量投与でけいれんを誘発することがあるとされているが、大量でなく上記の量でも複雑部分発作や側頭葉てんかんではけいれんを誘発することがあり¹¹⁾。前頭葉てんかんやLennox-Gastaut 症候群でも悪化を経験している。悪化時は、ただちにミダゾラムやペントバルビタールを静注し、変更する。③2%静注用キシロカインであり、局所麻酔用と間違えないように注意する。

3) 警告

キシロカインの種類(静注用)と濃度、量に注意、徐脈性不整脈に注意する。

5. ミダゾラム (商品名: ドルミカム[®])

1) 用法¹²⁾

1 アンプル 2 ml = 10 mg を、5%ブドウ糖液か生理食塩水 8 ml に溶いて、1 ml = 1 mg とし、0.1~0.3 mg/kg をゆっくり静注。けいれんが止まらなければ10分後に同量を再度静注。さらに止まらなければ、持続静注を0.1 mg/kg/hr で開始。けいれんが止まるまで15分おきに0.1 mg/kg/hr ずつ0.5 mg/kg/hr まで増量。呼吸管理をすればもっと多くてもよく、1.4 mg/kg/hr まで増量し、ミダゾラム昏睡を行った報告がある¹⁴⁾。24時間以上けいれんの再発がなければ、2~3時間ごとに0.05~0.1 mg/kg/hr ずつ漸減。長期投与の場合は漸減速度を2~3倍に遅らせ、1~2日かけて漸減中止する。

2) 注意

①半減期が短い(0.8~2.3時間)ので静注のみでは効果の持続は短く、けいれんが止まっても持続静注を12~24時間追加する方が安心である。②長期の持続点滴で耐性や依存性を生じることがある。長期持続投与の場合にはできるだけ緩徐に減量・中止する。③エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、シメチジンと併用すると、相互作用で本剤の血中濃度が上昇するので注意¹³⁾を要する。

3) 警告

呼吸抑制防止のため急速静注しない。

6. ペントバルビタール (PTB, 商品名: ネンブタール[®]) 持続静注

1) 用法¹⁵⁾¹⁶⁾

原液、または生食か5%ブドウ糖液で10倍以上に希釈し、1 mg/kg/hr で開始し、通常は脳波をモニターしながら、けいれんが止まり、脳波がburst-suppression pattern (以下、BSPと略す)になるまで1時間おきに0.5~1 mg/kg/hr ずつ最大5 mg/kg/hr まで増量(血圧を管理できればさらに増量可能)。はじめに3~5 mg/kg 静注を行って持続静注を開始すると速やかに脳波をBSPにでき、重積を早く抑制できる。BSPでもけいれんがおこる場合はcomplete suppression (以下、CSと略す)となるまで増量する。

呼吸心拍モニター、自動血圧計、脳波計を事前に装着。脳波はBSPやCSとなるまでは頻回または連続モニターするが、BSP、CSとなったら時々確認するだけでよい。けいれん重積時には、体動で脳波の電極がはずれやすいが、重積時に発作波は全般化しているので、すべての電極は必要なく、はずれにくいF3、F4やC3、C4の2カ所のみでもよい。

減量・中止は、けいれんが止まりBSPまたはCSを30~40時間持続したら開始する。発作再発や発作波増加がoccurするが、DZP、PHT、PTB 静注やDZP 坐剤、フェノバルビタール坐

剤、または筋注を追加しながら中止する。減量中に一時悪化することがあるが、完全に中止すると脳波も発作も改善することが多いので、いったん中止に持ち込む。

けいれんまたは脳波が再度重積状態になったら、再度PTB持続静注療法を2 mg/kg/hrで再開し、BSP、CSとなるまで30分～1時間ごとに1 mg/kg/hrずつ5 mg/kg/hrまで増量し、BSPまたはCSを40～50時間行い、減量を開始する。

2) 注意^{15) 16)}

①持続静注では呼吸抑制、血圧低下のため人工呼吸器や昇圧薬を要することが多く（当科では呼吸管理14/16件、昇圧薬12/16件）、当科では1.5 mg/kg/hrで挿管し人工呼吸器、2 mg/kg/hr以上で昇圧薬（ドパミン2～10 μg/kg/分。それでも血圧維持が困難ならドブタミン5～10 μg/kg/分を併用）が必要になっている。ダブルルーメンのカテーテルで、中心静脈を確保するとPTBと昇圧薬を中心静脈から入れることができ、末梢静脈の血管炎を回避できる。②PTB結晶析出、血管炎（赤くならず、皮膚色のまま硬く腫脹）、CRP著増、腸蠕動低下が高頻度におこる。PTB結晶析出と血管炎は、PTBの原液か生理食塩水で10倍以上希釈にしたものを用い、維持液を乳酸を含まない点滴液にし、なるべく点滴刺入部の近くから入れれば防げる。血管炎はPTB結晶析出がおこらなければおこらない。CRP著増はPTB減量とともに改善するが、念のため抗生物質を点滴静注する。経口抗けいれん薬と栄養の吸収を促すため、ジノプロスト（PGF_{2α}）（プロスタルモンF[®]）点滴静注など麻痺性イレウスに準じた対応をする。③経口抗けいれん薬を経管栄養チューブでなるべく早く開始。持続静注だけではけいれん重積を脱することはできない。④縮瞳、まれに大量時には散瞳し、対光反射が消失することがあるが、可逆的である。⑤多くは1回でけいれん重積を頓挫させて中止でき、2回繰り返す場合は少ない。

3回以上要するときは、原疾患（環状20番染色体症候群、migrating partial seizures in infancy、特異な脳炎・脳症後のてんかんなど）や、けいれん重積の原因を再検討する。

3) 警告

呼吸管理と血圧管理を十分に行う。

7. チオペンタール（商品名：ラボナール[®]）

1) 用法

5 mg/kgを3～5分かけて静注し、ついで呼吸心拍モニター（静注前ならなおよい）、血圧計、脳波計を装着し、2 mg/kg/hrで持続静注を開始する。けいれんが止まり、脳波でBSPになるまで1～2 mg/kg/hrずつ10 mg/kg/hrまで増量する。速効性はあるが、半減期が短いので静注のみでは重積を抑制できないことが多い。

2) 注意

①呼吸抑制、血圧低下はPTBと同様の注意と対応する。②乳酸入りの点滴液で綿状の沈殿を生じるので維持液は生理食塩水とし、点滴刺入部のなるべく近くから点滴する。③赤い静脈炎が必発で、頻回に点滴差し替えを要する。ダブルルーメンのカテーテルで中心静脈を確保すると防げる。④注射液は分解されるので、保存時は遮光し、同じものを24時間以上使用しない。

3) 警告

呼吸管理と血圧維持を十分に行う。

8. 非経静脈的フェノバルビタール大量療法（PB、商品名：フェノバル[®]、ルミナル[®]、ワコビタール[®]坐剤、ルピアール[®]坐剤）^{4) 9)}

上記4～7の持続静注療法でも止まらないか、中止するとけいれん重積が再燃し、離脱できない場合に行う。けいれんの抑制が激減は、4～5日目で、血中濃度50 μg/ml以上となると得られることが多い。効果発現に数日かかるので、持続静注療法より先に行うことはない。

1) 用法

表3を参照。

表3 非経静脈的フェノバルビタール (PB) 大量療法 (文献20) より引用、一部改変)

実施手順

投与方法：第1～2日 20～30 mg/kg 分3～4
 第3～4日 10 mg/kg 分3～4 (血中濃度により増減)
 第5日～ 5～10 mg/kg 分2 (血中濃度により増減)
 投与薬剤：第1～4日 筋注，坐薬
 第5日～ 散剤を経口，注入
 血中濃度測定：第3～5日は毎日
 第6日～けいれん消失，著減まで1～2日おき
 モニター：心拍数，呼吸数，血圧，SpO₂，γ-GTP，AST，ALT
 脳波の連続モニターは不要で，開始前，発作減少時，発作抑制時
 併用経口抗けいれん剤：なるべく早く経口，注入開始

経過

けいれん抑制：血中濃度 50～60 μg/ml で，第4～5日前後に得られることが多い
 脳波：背景活動と発作波が低振幅化し，徐々に発作波が消失
 burst-suppression pattern にはならない
 減量：けいれんが1週間止まっていれば減量を開始し，投与量の10～20%ずつ減らし*，
 なるべく50 μg/ml 以下まで，それで発作が再発するならその近くまで減量。
 副作用：血圧低下，呼吸抑制，腸管蠕動低下は超高濃度で長期でなければほぼ起こらず，呼
 吸器や昇圧剤は不要，併用薬剤経口・注入可能
 眠気，不活発，ふらつきが起こるが，多くは血中濃度 50 μg/ml 以下で改善
 けいれん再燃時の対応：減量によりけいれんが再燃し，それ以下に下げにくい場合，PBの筋注や坐
 薬を追加して再度抑制し，ゆっくり減量。かつ併用経口薬剤を検討

ポイント

- 初期に思い切ってPBを大量投与し，血中濃度を早く上げ，けいれんを早く抑制し，早く減量する
- 併用経口抗けいれん剤を早く開始する。PB大量療法のみではけいれん重積を脱出できない

*：小児のPBの半減期は25～75時間 (平均50時間=約2日) なので1週間で減量分は82～99% (平均90%) 除去される

2) 注意

表3参照。初期に大量に投与し，早く血中濃度を上げ，けいれんを早く抑制し，早く減量する。一時的には超高濃度でよいが，120 μg/ml 以上の超高濃度を1週間以上続けることは避ける。180 μg/ml 以上で1カ月以上，および150 μg/ml 以上で3週間以上で，それぞれ著しい徐脈と呼吸抑制，血圧低下の例を聞いている (私信)。それでも抑制できなければ，全身麻酔に進む。腸管の動きは保たれるので，併用経口抗けいれん薬を早く開始することも不可欠である。γ-GTPが3桁に上昇するが，肝でのPB代謝のためであり，AST，ALT上昇がなければ本治療を継続する。

3) 警告

思い切って大量で開始して早く高濃度にし，長期間行わない。

9. 全身麻酔

発作と脳波を抑制でき，脳圧亢進をきたさないイソフルレンが推奨される。ハロセンは大量を要し，脳圧亢進をきたしやすく，笑気ガスはそれのみではけいれん重積には無効で，エンフルレンはけいれんをきたしうるので不適当である¹⁷⁾¹⁸⁾。

●文献

- 1) 粟屋 豊：けいれん重積症の診断・治療・予後。小児神経学の進歩 第21集，診断と治療社，98-115，1989

- 2) 杉田隆弘, 塩見正司, 高 泳俊・他: けいれん重積症の救急治療. 小児内科 19:113-119, 1987
- 3) Phillips SA, Shanahan RJ: Etiology and mortality of status epilepticus in children. A recent update. Arch Neurol 46:74-76, 1989
- 4) Sugai K, Sudoh A, Miyamoto T et al.: Non-intravenous high-dose phenobarbital add-on therapy for refractory status epilepticus unable to discontinue intravenous infusion of general anesthetics. Epilepsia 43 (Suppl. 9): 65-66, 2002
- 5) 須藤 章, 須貝研司, 宮本 健・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
- 6) 須貝研司: けいれん重積の治療. 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司・編, 国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル, 診断と治療社, 279-289, 2003
- 7) Leppik I: Status epilepticus: The next decade. Neurology 40 (Suppl. 2): 4-9, 1990
- 8) Browne TR: The pharmacokinetics of agents used to treat status epilepticus. Neurology 40 (Suppl. 2): 28-32, 1990
- 9) 村上貴孝: 二次救急医療施設におけるけいれん重積症の治療—ジアゼパム, リドカイン, フェニトインを中心に—. 脳と発達 33:S120, 2001 および学会発表
- 10) Cranford RE, Leppik IE, Patrick BK et al.: Intravenous phenytoin: Clinical and pharmacokinetic aspects. Neurology 28:874-880, 1978
- 11) 高橋 寛: リドカインによるけいれん重延状態の治療. 日本小児臨床薬理学会雑誌 10:44-48, 1997
- 12) 崔 鳳春, 後藤万美, 藤田仁志・他: リドカインの抗けいれん作用. 小児科臨床 38:2283-2289, 1985
- 13) 皆川公夫, 渡邊年秀: ミダゾラムの使用法と注意点. 小児内科 35:177-179, 2003
- 14) Igartua J, Silver P, Maytal J et al.: Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. Crit Care Med 27:1982-1985, 1999
- 15) 須貝研司: ペントバルビタール麻酔によるてんかん重積状態の治療. 日本小児臨床薬理学会雑誌 10:49-52, 1997
- 16) Sugai K, Iwata H, Ogawa T et al.: Practice of pentobarbital therapy in convulsive status epilepticus in children with epilepsy. Epilepsia 39 (Suppl. 5): 83, 1998
- 17) Kofke WA, Sinder MT, Young RSK et al.: Prolonged low flow isoflurane anesthesia for status epilepticus. Anesthesiology 62:653-656, 1985
- 18) Ropper AH, Kofke WA, Bromfield EB et al.: Comparison of isoflurane, halotane, and nitrous oxide in status epilepticus. Neurology 19:98-99, 1986
- 19) 須貝研司: けいれん重積の治療と管理. 小児内科 31:480-486, 1999
- 20) 須貝研司: てんかん重積発作の治療. 小児内科 34:770-776, 2002

著者連絡先

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
 国立精神・神経センター武蔵病院
 小児神経科
 須貝研司

本論文は平成14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。

<水・電解質異常の発症機序とその治療>

中枢神経系疾患

高橋孝雄*
Takao Takahashi

武岡正方
Masanori Takeoka

はじめに

中枢神経系疾患では水・電解質異常を認めることが少なくない。そのなかで、とくに水代謝とナトリウムの異常を認めることが多いため^{1,2)}、ここでは中枢神経系疾患における水代謝とナトリウムの異常について述べる。

抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone: ADH) の分泌不全による中枢性尿崩症 (central diabetes insipidus: CDI) および過剰分泌による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: SIADH) では、遠位尿細管、集合管における水再吸収の調節障害により、それぞれ高ナトリウム血症、低ナトリウム血症をきたす³⁾。また、腎からのナトリウム利尿により塩類喪失をきたす脳性塩類喪失症候群 (cerebral salt wasting: CSW) では SIADH とは異なる治療が必要であり、その疾患概念や病態についてとくに 1980 年代以後、知見が集約されてきている⁴⁾。各疾患における病態生理・治療の詳細については後述に取り上げられているので、ここではこれらの病態について、中枢神経系疾患との関連を中心に取り上げる。

なお、心因性多飲症、痴呆、渴中枢の異常による水分の過少摂取や過剰摂取、中枢神経系作用薬などによる水・電解質異常^{3,5,6)}については、ここでは省略する。

1. 中枢性尿崩症

ADH は視床下部の室傍核・視索上核で合成され、下垂体後葉より分泌される。中枢性尿崩症 (central diabetes insipidus: CDI) では ADH 分泌が不足し、遠位尿細管・集合管における水の再吸収が阻害される (腎性尿崩症では腎尿細管の ADH 反応性が障害)⁷⁾。その結果、尿中に過剰の水分が失われ、高ナトリウム血症をきたす。CDI をきたす中枢神経系疾患としては、視床下部・下垂体や松果体の病変 (脳腫瘍・感染・炎症性疾患など) が多い (表 1)^{3,7)}。家族性 CDI は常染色体優性遺伝疾患で、ADH の前駆体である preprovasopressin-neurophysin II の合成調節遺伝子の異常により preprovasopressin-neurophysin II が ADH 産生細胞に蓄積し、細胞破壊をきたすことが原因と考えられている³⁾。主な治療法は ADH 作用を有するデスマプレッシンの投与である⁷⁾。デスマプレッシンには、他の ADH 作用薬に比べ半減期が

表 1 尿崩症をきたす中枢神経系疾患^{3,7)}

腫瘍性病変
視床下部・下垂体部腫瘍 (頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、肺癌・乳癌の転移など)
松果体腫瘍
炎症性疾患
視床下部・下垂体ランゲルハンス細胞組織球腫症、サルコイドーシスなど
頭部外傷
脳動脈瘤
中枢神経系の感染症 (脳炎、髄膜炎など)
低酸素性・虚血性脳症
家族性中枢性尿崩症

* 慶應義塾大学医学部小児科
(〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35)
TEL 03-3353-1211 FAX 03-5379-1978

長いなどの利点がある。

II. SIADH

SIADH は 1957 年に肺癌における同症候群の症例が報告されて以来、疾患概念として確立された^{3,5)}。不適切な ADH の過剰分泌もしくは ADH 類似物質により、遠位尿細管と集合管による水分の再吸収が過剰となり希釈性の低ナトリウム血症をきたす^{5,7)}。中枢神経系疾患による ADH 分泌制御の障害や肺癌からの ADH 類似物質の分泌などが原因と考えられている。

SIADH の原因として報告されている中枢神経系疾患を、表 2 にまとめる^{5,7)}。クモ膜下出血で 20% 以上、経翼口蓋の下垂体手術後で 20~35% の頻度で SIADH が合併すると報告されている⁷⁾。また、Guillain-Barré 症候群や急性間欠性ポリフィリン症などの末梢神経障害でも SIADH が報告されており、ADH 分泌過剰のためと考えられている^{3,7)}。HIV 感染症でも低ナトリウム血症をきたすことが多く、SIADH によるものと考えられているが、その機序は不明である⁷⁾。

SIADH の病態は細胞外液の増加であり、治療の原則は水制限である⁴⁾。

III. 脳性塩類喪失症候群

中枢神経系疾患に伴うナトリウム喪失は 1950 年に報告されていたが⁸⁾、1957 年に SIADH が疾患概念として確立された後は、中枢神経系疾患における低ナトリウム血症は SIADH に帰属するものとされ、脳性塩類喪失症候群 (cerebral salt wasting: CSW) の存在そのものが疑われていた。しかし、SIADH と診断された患者の中に体重減少や多尿、脱水症状など、ADH 過剰分泌だけでは説明できない病態が含まれていることが明らかとなり、1980 年代より CSW が再び注目されるようになった⁹⁾。CSW をきたす中枢神経系および末梢神経疾患を、表 3 にまとめる^{1,2,9)}。近年では、クモ膜下出血や脳外科手術後の患者では SIADH よりも CSW が高頻度に見られるとの報告もある^{4,9)}。

CSW の原因として、心房性利尿ペプチド

表 2 SIADH をきたす中枢神経系疾患・末梢神経系疾患^{5,7)}

開頭手術後、経翼口蓋の下垂体手術後
脳腫瘍 (視床下部・下垂体腫瘍、他の部位)
頭部外傷
クモ膜下出血、硬膜下血腫・脳出血
脳梗塞、海綿状静脈洞血栓症
髄膜炎、脳炎 (細菌性・結核性・真菌性・ウイルス性)、脳膿瘍
水頭症
多発性硬化症
脳・小脳の変性疾患、Shy-Drager 症候群
低酸素性脳症、虚血性脳症
脊髄損傷
Guillain-Barré 症候群
急性間欠性ポリフィリン
膠原病 (全身性ループスエリテマトーデス、結節性動脈周囲炎、側頭動脈炎、リウマチ性関節炎)
悪性高血圧
振戦せん妄
電気ショック療法後
急性精神病

表 3 CSW (脳性塩類喪失症候群) をきたす中枢神経系疾患¹⁻³⁾

開頭手術後
クモ膜下出血、脳出血
頭部外傷
脳梗塞
低酸素性脳症、虚血性脳症
脳腫瘍
髄膜炎

(atrial natriuretic peptide: ANP)、脳性利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP)、ouabain 様物質 (ouabain-like compound: OLC)、神経系の腎への直接作用などが考えられている^{4,8)}。Donati-Genet らは頭部外傷による CSW の小児例において ANP の増加を認めた (BNP は測定せず)¹⁰⁾。逆に、Berendes らはクモ膜下出血による CSW 10 例において、BNP の増加 (ANP などは増加せず) を報告している¹¹⁾。いずれにしても、現時点では CSW の病態は明らかではない。

CSW の病態は、ナトリウム利尿によるナトリウム喪失、細胞外液の減少であり、治療の原則はナトリウム補充と輸液である^{1,4)}。

表 4 SIADH と CSW の鑑別のポイント^{1)~4)}

項目	SIADH	CSW
脱水症状	なし	あり得る
脱水所見	なし	あり得る
細胞外液	増加	減少
体重	不変/増加	不変/減少
尿量	正常/減少	正常/増加
血中浸透圧	低下	低下
尿浸透圧	上昇	上昇
血中 Na 濃度	低下	低下
尿中 Na 濃度	上昇	上昇
尿中総 Na 排泄量	不変/軽度増加	増加 (多量)
BUN・Cr 比	正常/低下	正常/上昇
血清尿酸	正常/低下	正常/上昇
血中アルブミン値	正常	上昇
血中 K 濃度	正常/低下	正常/上昇
ヘマトクリット値	不変/低下	上昇
血中レニン活性	低下	不定
血中アルドステロン濃度	正常/上昇	低下
血中 ADH 濃度	上昇 (分泌過剰の場合)	低下~軽度上昇

IV. SIADH と CSW の鑑別

SIADH と CSW の診断基準には共通点が多く、中枢神経系疾患では同一患者で両者が混在することが多いと報告されている⁹⁾。共通点としては、1) 血中浸透圧の低下、尿浸透圧の上昇 (尿浸透圧対血中浸透圧の比が1以上)、2) 血中ナトリウム低値にもかかわらず、尿中ナトリウム 20 mmol/L 以上、であることである⁹⁾。

両者の鑑別は、治療法の選択において重要である。たとえば、CSW において水分制限を行うと脱水が増悪し、脳虚血、脳梗塞を生じる可能性がある。実際、クモ膜下出血では低ナトリウム血症に対して水分制限を行って脳梗塞をきたした例が報告されている⁴⁾¹⁰⁾。

両者の最も確実な鑑別方法は細胞外液量の測定 (SIADH で増加、CSW で減少)⁹⁾である。しかし、放射性アイソトープの希釈検査による細胞外液量の測定は一般に困難である。臨床上、体重減少などの脱水を示唆する症状や身体所見、尿素窒素・クレアチニン比の上昇、尿量の増加などが、CSW の診断に有用である (表 4^{1)~4)}。ただし、これらの所見がすべて認められるとは限らない。

V. 高ナトリウム血症、低ナトリウム血症と中枢神経障害

低ナトリウム血症による中枢神経症状としては頭痛、嘔吐、麻痺、けいれん、意識障害などがある³⁾⁵⁾。とくに脳外科手術後には、1%で低ナトリウム血症が認められ、そのうち 20%で低ナトリウム性の中枢神経系障害が認められ、中枢神経障害合併例の死亡率は 22%に達すると報告されている。これは急性腎不全、肺炎、脳梗塞などの術後合併症の死亡率と同等と考えられる⁵⁾。

また、低ナトリウム血症による中枢神経後遺症として麻痺や知能障害が知られている。ほとんどの場合は低酸素性脳症や虚血性脳症など原疾患による後遺症であり、低ナトリウム血症そのものによる後遺症は 4%程度と推測されている⁵⁾。

高ナトリウム血症では、不機嫌、麻痺、傾眠に始まり、けいれんや意識障害を経て、死に至る場合もある⁷⁾。高齢者における死亡率は 40%以上との報告もあり、小児でも後遺症としての脳障害は 10~15%程度の頻度と推測されている。しかし死亡例や後遺症例の多くは、高ナトリウム血症自体によるものではなく、原疾患によるものと考えられる⁶⁾。

いずれの場合にも、血清ナトリウム値の補正のみならず、背景にある病態を十分に考慮した治療が、後遺症の予防に重要である。

おわりに

中枢神経疾患において電解質異常がみられることは少なくない。電解質異常により神経系後遺症が出現することもあり、適切な診断と治療が重要である。とくに血清ナトリウム値の異常では、病態を正しく把握することが重要である。臨床症状や身体所見、検査所見などを総合し、SIADHやCSWなどの鑑別を行う必要がある。

文 献

- 1) Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R : Management of hyponatremia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child* 85 : 246-251, 2001
- 2) Betjes MGH : Hyponatremia in acute brain disease : the cerebral salt wasting syndrome. *Eur J Intern Med* 13 : 9-14, 2002
- 3) 五十嵐隆編 : ナトリウムの異常. 小児の血液電解質の異常. 診断と治療社, 東京, pp 73-101, 1998
- 4) Palmer BF : Hyponatremia in patients with central nervous system disease : SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 14 (4) : 182-187, 2003
- 5) DeFronzo RA, Arieff AI : Disorders of sodium metabolism. In Arieff AI, DeFronzo RA (eds) : *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders*, 2nd ed, Churchill-Livingstone, New York, pp 255-303, 1995
- 6) Ayus JC, Brennan S : Hyponatremia. In Arieff AI, DeFronzo RA (eds) : *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders*, 2nd ed, Churchill-Livingstone, New York, pp 304-317, 1995
- 7) Rose BD, Post TW (eds) : Etiology. In *Hyperosmolar States—Hyponatremia, Clinical Physiology of Acid-Base Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, pp 749-760, 2001
- 8) Harrigan MR : Cerebral salt wasting syndrome : a review. *Neurosurgery* 38 : 152-160, 1996
- 9) Berkenbosch JW, Lantz CW, Jimenez DF, et al : Cerebral salt wasting syndrome following brain injury in three pediatric patients : suggestions for rapid diagnosis and therapy. *Pediatr Neurosurg* 36 : 75-79, 2002
- 10) Berendes E, Walter M, Cullen P, et al : Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 349 : 245-249, 1997
- 11) Donati-Genet PCM, Dubuis J, Girardin E, et al : Acute symptomatic hyponatremia and cerebral salt wasting after head injury : an important clinical entity. *J Pediatr Surg* 36 : 1094-1097, 2001

* * *

鎮痛補助薬（抗うつ薬，抗不安薬，睡眠薬）

西田光宏***
Mitsuhiro Nishida

高橋孝雄*
Takao Takahashi

I. 小児の疼痛コントロールの特徴

痛みは子どもを最もこわがらせる刺激の一つである。幼い子ほど恐怖が強く、パニックに陥り、長く記憶に焼きつきフラッシュバックを起こし、白衣や針や医者や病院などへの恐怖に汎化しやすい。高じれば人間不信や、被害的性格形成のリスクもある。そこで小児の疼痛管理は、痛み自体を減らすこととなれば、痛みにより誘発される恐れを、子どもの身になり最小限にする努力が不可欠である。鎮痛補助薬もそのような全体プランの中で有効に活用されるべきである。

とくに小児は、痛みへの反応、薬効において、年齢や状況による個体差が大きい。また抗不安薬や睡眠薬には、ときに paradoxical reaction による逆効果をもたらす場合もある。とくに発達の偏りや障害があるために痛みに過剰に反応する児や、1歳から2歳の第1反抗期にある多感な乳幼児では、状況理解力や情動コントロール力の未熟さから、痛みは恐怖だけでなく、怒りやパニック発作をも誘発し、長くトラウマとして残りやすい。それゆえ慎重な配慮に基づく疼痛コントロールが必要である。

II. 脳の疼痛関連領域

痛み刺激は脳の扁桃体-下垂体-中脳の FEAR 回路、および近傍の RAGE 回路、PANIC 回路の反

応を惹起する。その結果、恐怖感と心拍増加などの多彩な自律神経反応が生じる¹⁾。子どもの疼痛管理では、個々の子どもの痛みへの反応の生活史を丁寧に問診する、あらかじめ親子との信頼関係を築く、年長児では十分に説明して納得を得るなど、入念な準備が必要である。

III. 痛みの病態生理

疼痛管理の第一歩は、痛み刺激そのものと、上記の恐怖やパニックなどの二次反応の関連をよく観察し、評価することである。次に、痛みの病態生理や具体的部位・性状を評価し、具体的対策を立てることである。疼痛は、病態生理的には神経外性疼痛と神経性疼痛に大別され、後者は末梢神経性疼痛と中枢神経性疼痛に分かれる。

1. 神経外性疼痛

組織損傷や炎症などの痛覚受容体刺激による侵害受容性疼痛。突然はじまり、局所の炎症などを伴い、運動で悪化し安静で改善する。炎症が原因の場合には、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) を投与し、必要ならステロイド薬も使用する。

2. 神経性疼痛

1) 末梢神経性疼痛

末梢神経、神経叢、神経根への圧迫、炎症、変性などによる異所性興奮や伝導抑制障害など疼痛伝導路の異常による末梢神経障害性疼痛。痛みの発現時期は、障害発生直後、数か月後などまちまちである。持続性の焼けるような異常知覚を伴う痛みで、安静時や夜間に悪化する。

治療の第一歩は、痛みの原因の特定、治療と除

* 慶應義塾大学医学部小児科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35)
TEL 03-5363-3815 FAX 03-5356-7022

** マサチューセッツ総合病院神経科

去であり、そのうえで病態に応じた鎮痛薬を選択する。たとえば、炎症性疼痛には NSAID やステロイド、Guillain-Barré 症候群の痛みには plasmapheresis などの特異的治療を行った後、必要に応じて narcotic analgesic を投与する。末梢神経性疼痛における持続性の異常知覚には三環系および四環系抗うつ薬 (tri/tetracyclic antidepressant: TCA) が有効である。三叉神経痛のような発作性の刺すような痛みには carbamazepine などの抗けいれん薬が有効である。

2) 中枢性疼痛

脊髄損傷、脳卒中、多発性硬化症その他の神経疾患の発症に遅れて発現する。深部の焼けるような、またはずきずき痛みで、運動や寒冷刺激により発作的に増強する。中枢性疼痛には TCA によるセロトニンとノルエピネフリンの活性化が有効であるが、抗けいれん薬はあまり効果がない。TCA による鎮痛効果が十分でない場合には、持続性の narcotics (methadone, dextroamphetamine など) を少量加える。

IV. 疼痛コントロールの原則²⁾

1. 早期十分投与

鎮痛は早期に効果的に行う。疼痛の放置や不十分な対応は不眠、恐怖、怒り、パニック障害など二次障害をひき起こし、悪循環に陥ると医療不信につながる。耐え難い激しい頑固な痛みには opioid が第 1 選択である。副作用がない限り、明らかな鎮痛効果が得られるまで増量する。明らかな器質的疾患による疼痛の場合には、まず原疾患の治療と並行して鎮痛薬を使用し、十分な鎮痛効果が得られない場合のみ opioid を併用する。十分量の鎮痛薬にもまったく反応しない場合には無効と考え中止する。不十分な鎮痛効果しか得られない場合には、他の鎮痛補助薬を追加投与する。たとえば、耐え難い急性の痛みには NSAID と opioid を併用する。神経障害性疼痛には opioid に TCA, amphetamine, hydroxyzine を併用すると効果が増強する。

2. 緻密な疼痛治療計画

激しい疼痛が持続したり、頻発する場合には、緻密な疼痛治療計画にもとづく対策が必要である。患者の訴えのまま、場当たりに鎮痛薬を処方することは避ける。

3. 精神的問題の身体化

原因不明の疼痛が頻発、慢性化した場合には、背景に心理的・精神的問題が存在する可能性がある。そのような場合には、鎮痛薬の投与は必要最小限に止めるか見合わせる必要もある。鎮痛薬に頼らず、心理社会的側面からの治療が必要である。小児精神科医、精神科医や心理臨床家に相談すべきである。

V. 各 論

1. 抗うつ薬

抗うつ薬は、その鎮痛作用が 1960 年に報告されて以来、今日まで疼痛治療の主要な補助薬のひとつである。代表的抗うつ薬である TCA に加えて、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) をはじめとする非定型抗うつ薬も鎮痛補助薬として広く用いられている。

小児の神経障害性疼痛は成人ほど多くはない。原因として抗がん薬による化学療法、神経外傷、四肢切断 (幻肢痛) などがある。まれなものとして、Guillain-Barré 症候群、CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy)、癌性疼痛、糖尿病、腎不全などの代謝異常による末梢神経痛、ヘルペス後神経痛、三叉神経痛などが挙げられる³⁾。また、片頭痛発作の予防薬としての効果も証明されている⁴⁾。

1) 作用機序

抗うつ薬の鎮痛作用は抗うつ作用とは独立しており、抑うつ症状を認めない患者における鎮痛目的にも有用である。鎮痛作用は、抑うつに対する治療量より少量 (1/4~1/3) で、より早期に認められる (早ければ数日以内)。抗うつ薬の抗うつ作用は年齢依存性が認められ、小児では成人ほど明らかではない。鎮痛作用についてはそのような傾

向は認められない。

抗うつ薬は神経障害性疼痛に対して鎮痛効果を有するが、その具体的な機序はまだ明らかではない。ノルエピネフリン、セロトニンは神経伝達物質として痛覚伝導の抑制に関与する。TCAはこれらモノアミンのシナプス前細胞への再取り込みを阻害することにより、末梢神経障害特有の持続性の感覚異常を伴う痛みを緩和するといわれている。脊髄損傷では組織内セロトニン濃度は低下するが、髄腔内セロトニン、ノルエピネフリン濃度の上昇によって鎮痛効果を生じる^{5,6)}。また、抗うつ薬がセロトニン受容体を介しK⁺チャンネルを開口させ、Na⁺チャンネルを阻害する作用と、鎮痛効果との関連を示唆する報告^{7,8)}もある。また、TCAがopioid受容体の感受性を促進し、鎮痛効果を増強することも知られている。

2) 投与方法、副作用

TCAの鎮痛効果については報告によりばらつきが大きい。プラセボとの比較研究により、患者の30%において痛み強度が半減もしくはそれ以下になった、とする報告がある⁹⁾。アミトリプチリン、イミプラミン、ドキシセピンが最もよく使用、研究されている鎮痛薬であるが、各TCA間の鎮痛作用に大差はないため、実際には副作用の特徴を考慮して薬剤を選択する。なぜなら、TCAの副作用のために、充分量を投与する前に中止せざるをえない場合も多いからである。

a) 投与方法

「わが子は“うつ”ではない」と親が投薬に抵抗することがあるので、抗うつ薬としてではなく、鎮痛薬として投与することをあらかじめ説明しておく^{とよい}。

眠気やふらつきを最小限にするため、就寝前1回投与から始め、充分な鎮痛作用が得られるまで4~5日から1週間の間隔で増量する。子どもは成人に比しTCA代謝が早いため、1日2回投与が好ましい場合もある。抗うつ目的で用いられる投与量に達しても効果がなければ効果なしと判断する。あるTCAが無効であったからといって、その他のTCAも無効であるとは限らない。他系統の薬剤に変更する場合は、SSRIか、場合によっては抗けいれん薬を試してもよい。

SSRI以降の非定型抗うつ薬（ミルナシプランなど）も鎮痛薬として用いられているが、その効果を判定するに充分なデータはない。

b) 副作用

抗コリン作用（口渇、便秘、尿閉、頻脈、目の遠近調節障害、狭隅角緑内障の悪化など）、抗ヒスタミン作用（ふらつき、眠気など）、心血管系への作用（起立性低血圧、房室伝導遅延など）がある。一般的に、抗コリン・抗ヒスタミン作用は時間とともに和らぐことが多い。尿閉、便秘は小児では成人ほどは多くはないが、投与量が増えるにしたがって出現する傾向にある。心血管系への副作用は致死的になりうるため、既往歴の確認や定期的な心電図検査などは必須である。その他の副作用として食欲増加、けいれん閾値の低下などがある。

代表的なTCAとその投与量、副作用を、表1に示す。抗コリン作用はノルトリプチリン、デシプラミンが最も弱い。睡眠障害を合併している場合は、より鎮静作用の強いアミトリプチリン、トラゾドン、ドキシセピンを選択するとよい。ドキシセピンは比較的心毒性が少ない。体重増加はアミトリプチリン、ドキシセピンで多く、ノルトリプチリンでは比較的まれである。

SSRIはTCAと比べると鎮痛作用が弱く、プラセボとの差を認めない、とする報告も多い。しかし、TCAに比して副作用が少ないという利点があり、しばしば選択される。SSRIの主な副作用は胃部不快感、頭痛、不安、焦燥、振戦、睡眠障害などである。心血管系への直接作用はないため先天性心疾患をもつ児に対しても使用しやすい。注意すべき副作用としてcytochrome p 450阻害がある。とくに、デシプラミン、ノルトリプチリン、フレカイニドの代謝はcytochrome p 450 2D6に大きく依存しており、パロキセチンとフルオキセチン（日本未発売）はそれを阻害する。また、フルボキサミンおよびその他の非定型抗うつ薬であるネファゾドン（日本未発売。類似薬にトラゾドンがある）は体内に蓄積するとcytochrome p 450 3A4を阻害し、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリドの代謝が阻害され致死的な不整脈をひき起こす危険がある。他のTCAやベンゾジアゼピン、ワーファリン、テオフィリン、リチウム、パ

表 1 主な三環型抗うつ薬の副作用の特徴と鎮痛を目的とした際の投与量

薬名	副作用の特徴		初期投与量 (mg/日)	維持量 (mg/kg/日)
	抗コリン作用	鎮静作用		
アミトリプチリン	強い	強い	10	0.2~2
イミプラミン	中等度~高い	中等度	10	0.2~2
デシプラミン	弱い	弱い	10	0.2~2
ノルトリプチリン	弱い~中等度	中等度	10	0.2~1
ドキセピン	強い	強い	10	0.2~2

(Aronoff ら⁹⁾ 2002 より一部改変)

ルビツール酸など多くの薬剤の代謝に影響するが、実際に問題となることはまれである。

2. 抗不安薬, 睡眠薬

疼痛コントロールにおいて抗不安薬, 睡眠薬を使用するのは, 鎮静が必要な場合, および疼痛に合併・並存する不安障害や気分障害などの精神疾患に対して必要な場合である。抗不安薬, 睡眠薬の主流はベンゾジアゼピンであるが, 耐性の出現, 依存形成, 乱用のリスクなどのためその適応は限られる。新たな抗不安薬として 5HT_{1A} 受容体作動薬があり, そのほかにも抗うつ薬, 抗ヒスタミン薬, β ブロッカーなどが不安症状に対して使用されている。敏感で恐怖心の強い子どもや障害のある子どもの場合には, 児童への適応が許可されている抗精神薬 (pimozide など) を少量から試してもよい。

1) ベンゾジアゼピン

ベンゾジアゼピンは急性および慢性疼痛でよく使用されるが, 長期にわたる慢性疼痛 (その多くは神経障害性疼痛) における有用性は限られている。ベンゾジアゼピンは痛みの増強に対して起こる突然の不安亢進など, 不安症状を速やかに軽減する必要がある際の一時的な手段として有用である。

ベンゾジアゼピンは γ アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid: GABA) 受容体に作用することにより GABA 作用を増強し, 抗不安, 鎮静, 抗けいれん, 筋弛緩作用を発現する。ベンゾジアゼピンそのものには鎮痛作用はないが, 抗けいれん薬としても用いられるクロナゼパムは鎮痛薬としても作用する可能性がある。小児におけるベンゾジアゼピンの研究はけいれん発作に関するもの

がほとんどであり, 小児の不安障害では, 分離不安障害におけるアルプラゾラム¹⁰⁾, パニック障害におけるクロナゼパム¹¹⁾の有効性に関する報告などがあるが, 症例数, 研究規模が限られている。

ベンゾジアゼピンは小児では成人より早く代謝されるため, 体重あたり多量を頻回に投与する必要があると考えられるが, 実際の研究はほとんどなされていない。ベンゾジアゼピンの投与方法例を, 表 2 に示す。投与量は報告によりばらつきが大きいため, 臨床症状を注意深く観察しながら投与することが重要である。

眠気, ふらつきが最も一般的な副作用である。そのほかには協調運動障害, 複視, 振戦などがある。攻撃性の亢進やてんかん発作の誘発などが問題となることもある。小児における耐性, 依存形成についての詳しい研究はないが, それらは成人と同様に問題となるであろう。また, 前向き健忘や学習障害などにより, 慢性疼痛の患者において, リハビリテーションに支障をきたす可能性もある。ベンゾジアゼピンを opioid と併用すると, opioid の呼吸抑制作用, 抑うつ症状, 認知障害を助長する可能性があり, また opioid への耐性を助長することがあるので注意が必要である。

半減期の長いもの, 活性代謝物を有するもの (ジアゼパム, クロルジアゼポキサイド, フルラゼパムなど) は蓄積により過剰な鎮静や認識障害をきたしやすい。オキサゼパム, ロラゼパム, アルプラゾラム, トリアゾラムでは, そのような問題は少ない。長時間作用型 (クロナゼパムなど) では退薬症状をきたしにくい。即効性ベンゾジアゼピン (ジアゼパム, トリアゾラムなど) では多幸感を生じやすく, 乱用につながる可能性もあり注意が必要である。また, 神経系に器質的障害を有す