

Figure 3. Waking electroencephalography 1 week after discontinuation of valproic acid, revealing normal background activity. Calibration marks: 1 second, 100 μ V.

hours after valproic acid discontinuation. The abnormalities observed were not mental deterioration, as in previous reports [3-5], but instead appeared to be a rapidly progressive alteration in state of consciousness. Had valproic acid treatment been continued, this patient might have appeared to manifest mental deterioration or dementia, possibly raising suspicion of a neurodegenerative disorder with a subacute or chronic course.

An important feature in this patient is the correlation between clinical manifestations and EEG findings of slowing during wakefulness. Most previously reported pediatric cases of reversible brain atrophy and mental deterioration associated with valproic acid therapy demonstrated normal background EEG activity [4,5]. However, McLachlan's study [3] indicated that the waking EEG during a mentally abnormal state of a patient receiving valproic acid treatment presented slowing of background activity (8-Hz slow alpha rhythm) dominated in the bilateral occipital area in a patient 13 years of age.

Valproic acid-induced mental changes and brain atrophy may be associated with parkinsonism in adults [10]. Armon et al. reported that 11 of 16 patients manifesting parkinsonism during valproic acid therapy demonstrated progression of cerebral atrophy [10]. CT was obtained in two patients whose signs were reversible after discontinuation of valproic acid. In pediatric cases, mental change and brain atrophy can occur either in isolation ([5] and present case) or in association with neurologic signs such as tremor, ataxia, and nystagmus [3,4]. Thus, this syndrome is variable: mental state may deteriorate rapidly, subacutely, or chronically, and with or without other neurologic signs, such as tremor. Rate of recovery also is variable.

The pathogenesis of these reversible phenomena is unknown, although interference with the pituitary-adrenal axis and changes in blood-brain barrier permeability have

been hypothesized [3]. Irrespective of mechanisms, a drug effect should be considered whenever brain atrophy and rapid change of consciousness occur in a patient receiving valproic acid. Even if other indications of valproic acid toxicity are lacking, valproic acid treatment should be discontinued without delay as further evaluation proceeds.

References

- [1] Oechsner M, Steen C, Sturenburg HJ, Kohlschütter A. Hyperammonemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognized ornithine transcarbamylase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:680-2.
- [2] Kifune A, Kubota F, Shibata N, Akata T, Kikuchi S. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsia* 2000;41:909-12.
- [3] McLachlan RS. Pseudoatrophy of the brain with valproic acid monotherapy. *Can J Neurol Sci* 1987;14:294-6.
- [4] Papazian O, Canizales E, Alfonso I, Archila R, Duchowny M, Aicardi J. Reversible dementia and apparent brain atrophy during valproate therapy. *Ann Neurol* 1995;38:687-91.
- [5] Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini C, Perucca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia* 1998;39:27-32.
- [6] Lam CW, Lau CH, Williams JC, Chan Y, Wong LJ. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 1997;156:562-4.
- [7] Chabrol B, Mancini J, Chretien D, Rstin P, Munnich A, Pinsard N. Valproate-induced hepatic failure in a case of cytochrome c oxidase deficiency. *Eur J Paediatr* 1994;153:133-5.
- [8] Triggs WJ, Gilmore RL, Millington DS, Cibula J, Bunch TS, Harman E. Valproate-associated carnitine deficiency and malignant cerebral edema in the absence of hepatic failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:353-6.
- [9] Marescaux C, Warter JM, Micheletti G, Rumbach L, Coquillat G, Kurtz D. Stuporous episodes during treatment with sodium valproate: Report of seven cases. *Epilepsia* 1982;23:297-305.
- [10] Armon C, Shin C, Miller P, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 1996;47:626-35.

II. 疾患

神経皮膚症候群

やまの うち ひで お
山内 秀雄 獨協医科大学小児科

要旨

神経皮膚症候群のうち結節性硬化症と神経線維腫症 1 型は、小児神経学領域においてしばしば遭遇する代表的疾患である。これらの疾患は特徴的・特異的な画像所見を呈し、またそれぞれ年齢により異なる MRI 画像所見を呈する。

本稿では、それぞれについて症例を呈示し、その一般的疾患概念と MRI 画像について述べた。

はじめに

神経皮膚症候群は、外胚葉・中胚葉の発生異常に基づく皮膚および神経組織に発生異常をきたす疾患群の総称である。神経系・皮膚のみならず多臓器にわたり発生異常所見を示し、またしばしば発生異常組織からの腫瘍を伴う。現在多くの神経皮膚症候群が報告されているが、本稿では、代表的疾患である結節性硬化症と神経線維腫症 1 型について症例を呈示し、その画像所見について述べたい。

結節性硬化症

1. 症例呈示

症例 1 神経疾患について家族歴のない女兒。出生前、周産期に特記すべき点なし。定額が不良であることを 4 カ月健診で指摘されていたが様子をみていた。6 カ月からシリーズを形成する tonic spasms を認めたため受診、覚醒時脳波にてヒプスアリスミアを認めた。身体所見では体幹、臀部に白斑が散見された。腎エコー、心エコーを施行したが正常であった。MRI (図 1) は 1 歳 10 カ月時の SE (spin echo) 法 T1, T2 強調画像とガドリニウムによる造影画像である。多数の皮質結節が T2 強調画像で高信号を示し、T1 強調画像では白質と等信号ないし低信号を示

Key Words

結節性硬化症
神経線維腫症
神経皮膚症候群

している。ガドリニウムによる造影効果は認められない。脳室上衣下結節は両側モンロー孔近傍、側脳室体部に認められ、T2強調画像で大脳白質よりやや高信号ないし等信号、T1強調画像で低信号ないし等信号を示している。モンロー

孔近傍の結節はガドリニウムによる造影効果を認める。

症例2 2歳9カ月の女児で主訴は発達遅滞と半身のけいれんであり、身体所見で症例1と同様体幹を中心に白斑を認めた。腎エコー、心

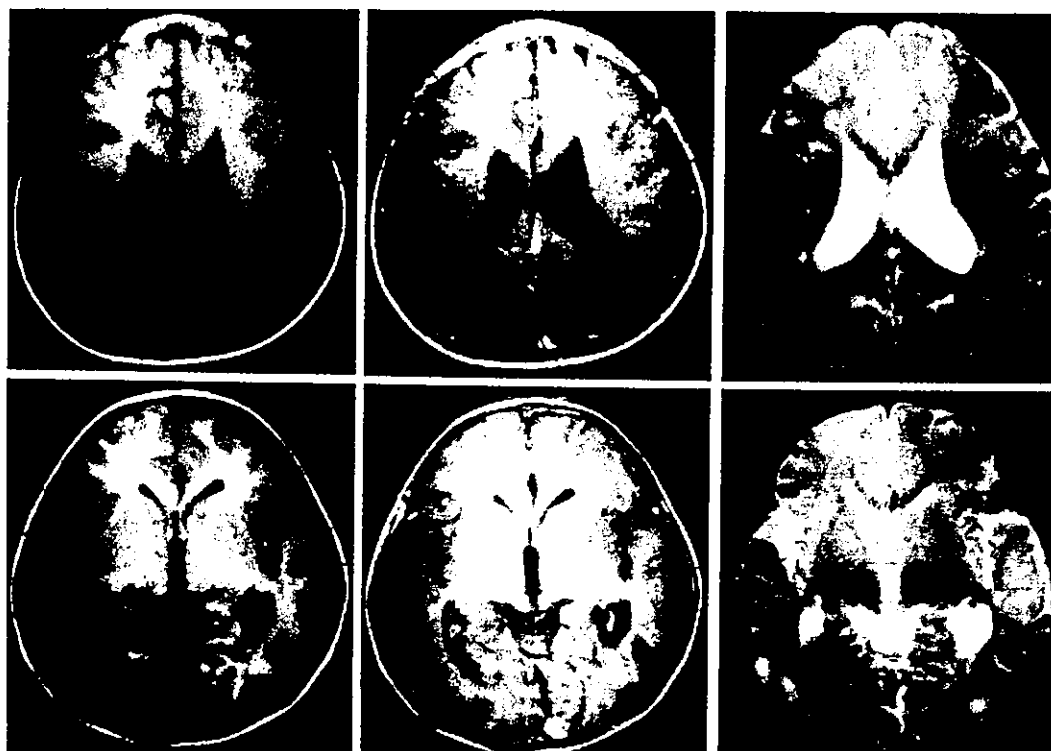


図1 2歳9カ月の女児、結節性硬化症
a: T1強調画像, b: T1強調画像ガドリニウム造影像, c: T2強調画像



図2 2歳9カ月の女児、結節性硬化症
a: ガドリニウム造影T1強調画像, b: T2強調画像

エコー所見は正常であった。MRI (図2) はガドリニウム造影 T1 強調画像, T2 強調画像である。T1 強調画像では造影効果を認めない低信号を認める皮質結節が認められる。この皮質結節は T1 強調画像で低信号, T2 強調画像で高信号であり, そこから脳室へ刷毛で履いたような高信号域を認めている。脳室上衣下結節はガドリニウムによる造影効果を軽度有する小結節として側脳室体部壁に多数認められている。

2. 概念および MRI 所見

結節性硬化症は Bourneville-Pringle 病ともよばれる, きわめて高い浸透率 (95%) を呈する常染色体優勢遺伝を示し, きわめて多彩な表現型を示す神経皮膚症候群の代表的疾患である。孤発例が 70% であるが, 孤発例であることは両親が結節性硬化症でないことを診察とともに, 可能であれば放射線学的に確認する必要がある。また両親が結節性硬化症でなくても 1~2% の率で次子が罹患する可能性がある。旧来てんかん, 知能障害, 血管線維腫が三主徴とされるが, これをすべて同時に満たすものは全体の 3 割にすぎない。Barkovich の教科書に記載されている診断基準を表 1 に示す¹⁾。責任遺伝子は今のところ *TSC1* と *TSC2* の二つの遺伝子が判明しており, 前者は第 9 番染色体長腕 (9q34) に局在し hamartin をコードし, 後者は第 16 番染色体短腕 (16p13.3) に局在し tuberin をコードしている。

MRI 上の小児期中枢神経所見は主に上衣下結節, 皮質結節, 白質病変の三つでさらに加齢とともに巨大星細胞腫が加わる。上衣下結節は脳室から不規則に突出した小結節としてみられ, 髄鞘形成が未熟な乳児期では上衣下結節は T1 強調画像, T2 強調画像でそれぞれ相対的な高信号, 低信号を示す。このため未熟児では上衣下出血と見誤ることがあり注意を要する。年齢とともに髄鞘化が進むと白質と同信号となる。比較的大きな上衣下結節の場合石灰化の程度により T2 強調画像では低信号を示す。ガドリニウムによる

表 1 結節性硬化症の診断基準 (文献 1) より引用)

- | |
|----------------------------------|
| I. 一次所見 |
| 1. 顔面血管線維腫* |
| 2. 爪下線維腫* |
| 3. 皮質結節 (組織学的) |
| 4. 上衣下結節ないし巨大星細胞腫 (組織学的) |
| 5. 脳室壁にそった石灰化多発性上衣下結節 (放射線学的) |
| 6. 多発性網膜星細胞腫* |
| II. 二次所見 |
| 1. 一親等の近親者に結節性硬化症 |
| 2. 心横紋筋肉腫 (組織学的ないし放射線学的) |
| 3. 網膜の過誤腫ないし脱色素斑* |
| 4. 皮質結節 (放射線学的) |
| 5. 非石灰化上衣下結節 (放射線学的) |
| 6. 隆起皮様皮膚斑 [shagreen patch] * |
| 7. 前額線維隆起斑* |
| 8. 肺リンパ管筋腫症 (組織学的) |
| 9. 腎血管筋脂肪腫 (組織学的ないし放射線学的) |
| 10. 腎嚢胞 (組織学的) |
| III. 三次所見 |
| 1. 色素脱失斑* |
| 2. “紙ふぶき様” 皮膚病変* |
| 3. 腎嚢胞 (放射線学的) |
| 4. 歯エナメル陥凹 |
| 5. 過誤腫性直腸ポリープ (組織学的) |
| 6. 骨嚢胞 (放射線学的) |
| 7. 肺リンパ管筋腫症 (放射線学的) |
| 8. 大脳白質 “遊走経路” ないし異所性灰白質 (放射線学的) |
| 9. 歯肉線維腫* |
| 10. 他臓器過誤腫 (組織学的) |
| 11. 點頭てんかん |

確定診断: I が 1 個以上, II が 2 個以上, あるいは II が 1 個以上かつ III が 2 個以上

推定診断: II が 1 個かつ III が 1 個, あるいは III が 3 個

疑い診断: II が 1 個, あるいは III が 2 個

*: 臨床的に明らかであれば組織学的証明は必要なし

造影効果については, まったく変化のないものから顕著に造影効果を認めるものまでさまざまであるが, その程度が臨床像に関連することはない。皮質結節は病理肉眼的に平滑白色調でやや肥大した脳回として認められる。組織学的には奇異な巨大神経細胞, 神経なのかグリア細胞なのか判定しがたい不確定巨大細胞の出現と

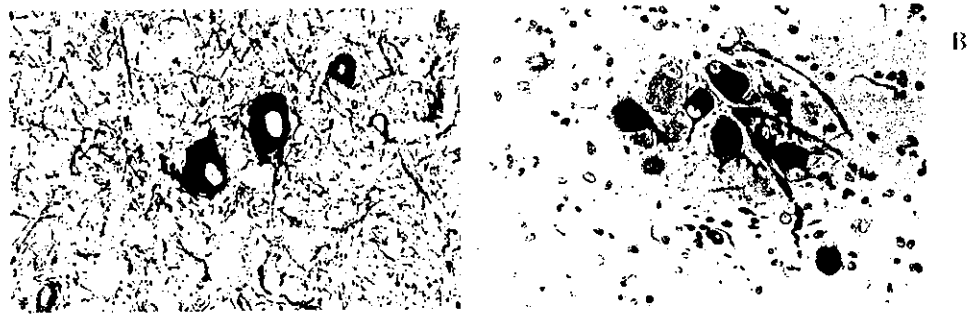


図3 結節性硬化症皮質結節
巨大神経細胞 (A:ニューロフィラメント染色)、不確定巨大細胞 (B:ネスチン染色)

リオーシスと、髄鞘化の形成不良ないし破壊が認められる(図3)。大脳のみが存在することが多いが1割程度の患者には小脳にもみられる。MRIはそれぞれの年齢により所見が異なる。すなわち、新生児期ではT1、T2強調像で白質の信号強度に比較してそれぞれ高信号、低信号を示す。この異常信号は皮質結節部から脳室へむかう部分にも波及する場合がある。乳児期後期となるとT1、T2強調画像でそれぞれ低信号、高信号を示すようになる。これらの病変はFLAIR法によるT2強調像でより明確に示しうる。MRI画像では皮質結節領域の皮質は結節部との境界が明瞭であるが、組織学的には当該部位の皮質にも異常巨大異形成細胞などの出現する皮質結節病変が存在する。皮質結節内側と白質の境界はMRI画像、組織所見同様不明瞭である。石灰化を示す皮質結節はT1強調像で高信号を示す場合があり、また石灰化に加えて変性を示す皮質結節はガドリニウムによる造影効果を示す場合がある。解像度の高いT2強調像においては、皮質結節から上衣下結節にかけての白質に線状に伸びる高信号を示す場合あり、これは同部位に異形性巨大細胞が束状に集簇して認められるからであるという説がある。巨大星細胞腫は加齢とともにモンロー孔付近に生ずる良性腫瘍(WHO grade I)でしばしばモンロー孔を閉鎖して水頭症の原因になりうる。MRI画像上、信号強度の違いや造影効果有無によって上衣下結

節と区別をすることは不可能であるが、直径が12mmを超えたものや増大傾向を示す場合を巨大星細胞腫と考える。

神経線維腫症1型

1. 症例呈示

症例3 学習障害を主訴に来院した7歳女児である。家族歴に特記すべき点はない。身体所見では体幹中心に径20mmまでのカフェ・オ・レ斑を多数認め、腋窩には褐色の雀卵斑を認めた。眼科的には虹彩に異常を認めず、視覚検査も正常であった。図4に示すMRIはSE法およびFLAIR法によるT2強調画像であるが両側淡蒼球と視床枕に高信号域を認めた。

症例4 軽度の精神遅滞を有する14歳女児で体幹に多数のカフェ・オ・レ斑を認めた。眼科を受診し虹彩結節を指摘された。図5では両側淡蒼球のT2延長像に加えて左脳梁膨大にFLAIR法T2強調像でより明瞭となり、ガドリニウムによる造影効果を有する病変を認めた。

2. 概念およびMRI所見

神経線維腫症1型は別名 von Recklinghausen 病とよばれ、神経皮膚症候群のなかでももっとも多く、発生頻度は1/4,000人とされる。第17番染色体長腕(17q11.2)に存在する neurofibromin をコードする癌抑制遺伝子の異常によりもたらされる、常染色体優勢遺伝を示す疾患で



図4 7歳女児，神経線維腫症1型
A：SE法T2強調画像，B：FLAIR法T2強調画像



図5 14歳女児，神経線維腫症1型
A：SE法T1強調画像，C：ガドリニウム造影SE法T1強調画像，B：SE法T2強調画像，D：FLAIR法T2強調画像

表2 神経線維腫症1型の診断基準

1. 最大径5 mm以上（思春期以降では15 mm以上）のカフェ・オ・レ斑が6個以上存在する
2. 2個以上の神経線維腫（型を問わず）があるか1個以上の叢状神経線維腫（plexiform neurofibroma）が存在する
3. 腋窩あるいは鼠径部に雀明斑色素斑が存在する
4. 視神経膠腫が存在する
5. 2個以上のLisch nodule（虹彩結節；有色の虹彩過誤腫）が存在する
6. 蝶形骨異形成あるいは長幹骨骨皮質の菲薄化などの明らかな骨病変が存在する
7. 第一親等に神経線維腫1型が存在する

ある。カフェ・オ・レ斑は乳児期にすでに認められ、数・大きさともに思春期まで増大する。皮膚神経線維腫は思春期ころに出現し、生涯増えつづける。虹彩結節は虹彩に認められる過誤腫であり罹患成人のほとんどにみられる。その他、脊椎側彎症、皮膚神経線維腫症の合併した長幹骨過成長、血管異形成、精神遅滞、学習障害を認める。また、症例の約15%に神経膠腫を視神経から始まり、視交叉、視索、外側膝状体、そして視放線というように視覚路に沿って成長するように認めるが、そのほとんどはWHO grade Iの比較的良性的な pilocytic astrocytomaである。腫瘍が視神経にとどまるものは、無症状である場合も多く比較的予後はよいが、腫

瘍が視索を巻き込んで成長していく場合は、必ずしも予後は良好でない。腫瘍が視床下部を巻き込むかたちで成長すれば、思春期早発症となる。MRI 画像はT1 強調像で3 mm 以下のスライス幅で水平断と冠状断で、視覚路を観察する。この場合気をつけるべき点は視神経周囲のくも膜腔拡大による見かけの視神経肥大を、腫瘍自体による視神経の肥大と見誤らないようにすることである。視神経膠腫は自然に消退する場合もあり過度の治療は避けるべきである。視神経以外にも脳幹とくに延髄に神経膠腫を認めるが、一般的にみられる脳幹部神経膠腫より予後は良好であり、視神経膠腫と同様自然に退縮する場合もある。このほか小脳・大脳に星状細胞腫を認める場合がある。小児期における神経線維腫1 型のMRI 画像上もっとも特徴的な所見として、T2 強調画像で周囲への圧迫像や浮腫などの変化を伴わない高信号領域を大脳、小脳、脳幹部に認める。これは症例の75%、視神経膠腫を合併する症例においては95%以上に認められるが、起源が今のところ確定していないため、UBO (unidentified bright object) とよばれることがある。このT2 延長像はミエリンの空砲化によるものであったとする唯一の病理報告がある⁴⁾。興味深いことに通常T1 強調像では現れにくく、通常3 歳以降から出現し10~12 歳ころまで増加し、そして成人では認められなくなる。部位としては、橋、延髄、小脳白質、内包、淡蒼球などが多いが、海馬、視床枕、脳梁膨大部にも認められ、とくにFLAIR 法による観察が優れている⁴⁾。神経線維腫症1 型の学童は学習障害が多いとされるが、これらのUBO の出現時期や、その出現部位を考察すると興味深いものがある。たとえば視床枕は視覚路に外側膝状体を介さない結合をしているが、一説によれば視

覚刺激を重要であるものと無視してよいものに分けるための視空間認知に関連する機能を有するという。その障害は可逆的であるにせよ視覚認知障害をもたらす、結果として学習障害の原因となりうる可能性がある。また、脳梁膨大部は視覚野皮質と対側の角回を連絡する経路が通るが、その障害は読書障害をもたらす可能性がある⁴⁾。

●文 献

- 1) Barkovich AJ: Tuberous sclerosis (Bourneville's disease). *Pediatric Neuroimaging*. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 404-415, 2000
- 2) Yamanouchi H, Jay V, Rutka JT, Takashima S, Becker LE: Evidence of abnormal differentiation in giant cells of tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 17: 49-53, 1997
- 3) Kato T, Yamanouchi H, Sugai K, Takashima S: Improved detection of cortical and subcortical tubers in tuberous sclerosis by fluid-attenuated inversion recovery MRI. *Neuroradiology* 39:378-380, 1997
- 4) Yamanouchi H, Kato T, Matsuda H, Takashima S, Sakuragawa N, Arima M: MRI in neurofibromatosis type 1: using fluid-attenuated inversion recovery pulse sequences. *Pediatr Neurol* 12:286-290, 1995
- 5) Von Deimling A, Foster R, Krone W: Neurofibromatosis type 1. WHO classification tumors. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. Edited by Kleihues P, Cavenee WK. IARC 216-218, 2000
- 6) DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT: Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 195:721-724, 1995

著者連絡先

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学小児科
山内秀雄

Ⅲ. けいれん・意識障害を起こす疾患の診療のポイント

15. 代謝障害の診療のポイント

山内秀雄*

Hideo Yamanouchi

Key words : けいれん, 低血糖, 低カルシウム血症

低血糖症

【症状・診察所見のポイント】

低血糖症の症状として自律神経症状（発汗，心悸亢進，顔面蒼白，振戦，嘔吐）とそれにひき続く中枢神経症状（頭痛，めまい，視力障害，構音障害，失語，健忘，失見当識，失調，片麻痺，知覚障害，意識障害）とが認められる。診察所見としては，低身長（下垂体機能不全），巨舌・臍ヘルニア（Beckwith-Biedemann 症候群），色素沈着（Addison 病など），肝腫大の有無（糖原病など）をチェックする。また，発症年齢，発症時間や食事との関係（ガラクトース血症はミルク摂取後，果糖不耐症は果糖摂取後）などを聴取する。

【診断のための検査のポイント】

低血糖そのものの定義は成熟児では 30 mg/dl，未熟児は 20 mg/dl，生後 72 時間以降は 40 mg/dl 以下とされている。低血糖時に鑑別診断の目的で行う検査項目として，血中インスリン（通常は低下しているが，臍β細胞過形成・腺腫，Beckwith-Wiedemann 症候群，ロイシン過敏症などでは高インスリン血症となる），アラニンと乳酸（ともに glucose-6-phosphatase 欠損症，fructose-1,6-diphosphatase 欠損症では高値を示す），成長ホルモン（下垂体機能不全），コルチゾール（副腎不全），カルニチン値（カルニチンサイクルやミトコンドリアβ酸化異常による非ケトン性低血糖症）

の測定を行う。また尿中ケトン体の有無（非ケトン性低血糖症，高インスリン血症はケトン陰性である）をチェックする。

【鑑別診断のポイント】

新生児期に限って出現するものには，① 基質不足や酵素活性未熟によるもの（低出生体重児，重症呼吸障害，妊娠中毒母体の児），② 高インスリン血症（糖尿病母体の児，胎児赤芽球症，多血症など），③ 母体の薬剤投与（トルブタマイド，スルフォニールウレア，プロプラノロール）などがある。

新生児期以降における低血糖症の鑑別診断で重要なものは，① 高インスリン血症（島細胞腫，β細胞腺腫・過形成，ロイシン過敏症），ホルモン欠損症），② ホルモン欠損症（先天性下垂体機能低下症，GH・ACTH 欠損症，Addison 病，グルカゴン欠損症，エピネフリン欠損症），③ アミノ酸代謝異常（メープルシロップ尿症など），④ 糖原病（glucose-6-phosphatase 欠損症（GSD I），amylo-1,6-glucosidase 欠損症（GSD IV），肝 phosphorylase 欠損症（GSD VI），glycogen synthetase 欠損症），⑤ 非ケトン性低血糖（カルニチン欠損症，CPT 欠損症，acyl-CoA dehydrogenase 欠損症），⑥ その他，酵素欠損症（fructose-1,6-bisphosphatase 欠損症，phosphoenolpyruvate carboxykinase 欠損症，ガラクトース血症，果糖不耐症）などがある。

低血糖時に施行した検査結果を参考にして絶食試験，グルカゴン負荷試験を追加施行し鑑別診断を行う。ロイシン負荷試験は高インスリン血症の診断に用いるが重度の低血糖を起こす可能性がある

* 獨協医科大学小児科
〔〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880〕
TEL 0282-86-1111 FAX 0282-86-2947
E-mail : yhideo@dokkyomed.ac.jp

り、注意を要する。ところで幼児期に好発する最も頻度の多い低血糖症として“ケトン性低血糖”があるが、低血糖時アラニンは低値で逆にアラニン投与で血糖が上昇することから、糖新生基質不足によるものと推察されている。

【治療のポイント】

持続する低血糖傾向は脳の不可逆的な障害をもたらす可能性があり、いずれの年齢も血糖値 40 mg/dl 以下は絶対的な治療対象である。新生児低血糖の場合、20% グルコースを 2 ml/kg をゆっくり静注、その後 4~8 mg/kg/分の速度で血糖を 50 mg/dl 以上に維持する。これで目標血糖値を維持できなければハイドロコルチゾン 5 mg/kg を静注しその後 8 時間ごとに 2 mg/kg を静注する。また、グルカゴン 0.05~0.1 mg/kg 静注し 0.025~0.05 mg/kg/時で持続静注してもよい。詳細は文献²⁾をご参照いただきたいが、糖原病ではたとえば G 6 P 欠損症の場合、1 歳まではグルコースとして最低 8~9 mg/kg/分の量を与え、糖原病用ミルク昼間用を年齢に合わせて 8 分割して与える。1 歳以上ならグルコースとしての摂取量は 5~7 mg/kg/分とし、離乳食（炭水化物：脂肪：蛋白質を 70：15：15 とする）の分だけミルクを減らす。2 歳以下ではミルク、それ以上ではコーンスターチを眼前・4 時間後に 2~3 mg/kg 与える。

低カルシウム血症

【症状・診察所見のポイント】

新生児期には副甲状腺ホルモン、ビタミン D、カルシトニンによるカルシウム調節機構が未熟であり、とくに生後 24~48 時間では血清カルシウムは低値を示しやすい。新生児・乳児期にみられる重要な症状の一つにけいれんがあるが、これは通常意識障害を伴わない短いもので focal あるいは multifocal clonic seizure である。筆者は以前単純部分てんかんと安易に誤診しまったことがあったので注意されたい。年長児ないし成人にみられるような助産婦手位はかえってみられない場合が多く、また新生児期においては通常テタニーの際にみられる Chvostek 徴候は一般新生児にも非特異

的にみられるため、低カルシウム血症の徴候として認識されえない可能性がある。新生児では易刺激性、筋けいれん、振戦などの神経系興奮状態を示す症状を呈するほか、無呼吸・チアノーゼ（喉頭攣縮による可能性あり）、哺乳力低下、嘔吐、腹部膨満などの非特異的の症状をきたす。まれであるが QT 延長を伴う徐脈、低血圧、うっ血性心不全などを認めることがある。診察では特に遺伝性疾患に関する家族歴、生活・食習慣（筆者らは乳児期に室内のみで育児、豆乳のみを与えていた病歴患者を経験したことがある）、易感染性の有無（CATCH 22 に伴う細胞性免疫不全）、頸部手術放射線照射の有無の聴取を行った後、皮下石灰化の有無、低身長、第 4・5 指短縮、円形顔貌の有無（Albright 徴候）、幅広い鼻根と狭い鼻翼幅、開放性鼻声、先天性心疾患示唆する心雑音の有無（CATCH 22）を確認する。口腔外科的に歯の異常を確認し、眼科的には白内障の有無を確認する。

【診断・鑑別診断のポイント】

血清総カルシウムが 7.5 mg/dl 以下、イオン化カルシウム濃度 2.5 mg/dl 以下であれば低カルシウム血症と診断する。腎不全を除外すると、副甲状腺ホルモン（PTH）ないしビタミン D に関連するものがほとんどである。血清マグネシウムを測定して低値でないことを確認した後（Mg 低値であれば低 Mg 血症に伴う PTH 分泌不全ないし抵抗性）、血清リン値をみて低ければビタミン D に関連し、血清リン値が高値を示せば腎不全ないし副甲状腺ホルモンに関連している。高リン血症でさらに intact PTH 低値を示せば特発性副甲状腺機能低下症、intact PTH 高値であれば Ellisworth-Howard 試験を行い尿中リンの排泄をみて、不変であれば偽性副甲状腺機能低下症、増加していれば偽性特発性副甲状腺機能低下症である。放射線学的には頭部 CT を施行し、基底核石灰化の有無を確認し、単純 X 線像でくる病の変化（長幹骨骨幹端の骨端線の拡大、カッピング・フレイミングなど）を確認する。

【治療のポイント】

急激な神経症状を認めた場合、グルコン酸カル

シウムの静注を考慮する。8.5%カルチコールを1~2 ml/kgを20分以上かけてone shotで静注する。速度は1 ml/分をこえないようにする。持続点滴投与をする場合は不整脈、静脈炎、皮下石灰化をきたしやすいことを充分説明したうえで、乳児には3~4 ml/kg/日、年長児には1~2 ml/kg/日を投与する。慢性期には尿中Ca/Crが0.3以下となるようにビタミンD₃製剤を併用して血清カルシウム値を調節する。

文 献

- 1) 児玉浩子：低血糖症。白木和夫，前川喜平監修：小児科学，2版，医学書院，東京，pp347-350，2002
- 2) 乾 幸治：von Gierke病。小児内科33：929-934，2001
- 3) 森本哲司，根東義明：電解質，輸液。白木和夫，前川喜平監修：小児科学，2版，医学書院，東京，pp 92-94，2002
- 4) Andelman RD, Solhaug MJ: Calcium. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds): Nelson's Textbook of Pediatrics, 16th ed, WB Saunders, Philadelphia, pp 1716, 2000

* * *

原 著

小児長期脳死症例における体動について

吉川 秀人, 山崎 佐和子, 上原 由美子, 渡辺 徹, 阿部 時也

Body movement in chronic brain death in children

Hideto Yoshikawa, Sawako Yamazaki, Yumiko Uehara, Toru Watanabe, Tokinari Abe

抄 録

新潟市民病院小児科で過去12年間に、脳死状態と判定してから心停止に至るまで1週間以上を要した12例について検討した。年齢は8カ月から13歳、原因は急性脳炎・脳症6例、低酸素性脳症4例、化膿性髄膜炎1例、敗血症1例で、心停止に至るまでの期間は10日から172日間であった。心停止まで30日間以上を要した症例は8例であった。体動は8例で認められた(自動運動4例、脊髄反射6例、ミオクローヌス3例)。このような体動、異常運動は、御家族および関係者に脳死ではないのではないかという希望と懐疑を抱かせ、また人の死とは何かを考えさせる徴候であると思われた。

Key Words : 脳死, 長期脳死, 小児, 体動,

はじめに

脳死状態になっても、刺激による複雑な反射運動や、自動運動がみられることがあり、関係者に希望を抱かせたり、逆に脳死判定に懐疑を抱かせたりすることがある¹⁻⁹⁾。特に小児においては、成人より心停止に至るまで長期間を要し、体動も高頻度に出現することが知られている¹⁰⁻¹³⁾。今回、当院小児科で経験した長期脳死症例における体動に関して検討したので報告する。

対象と方法

対象は1991年から2002年までに新潟市民病院小児科に入院中に脳死状態となり、心停止に至るまで1週間以上を要した12症例である。年齢は8カ月から13歳、男児5例、女児7例であった。原因は急性脳炎・脳症6例、低酸素性脳症4例、化膿性髄膜炎1例、敗血症1例であった。体動、脊髄反射を中心とした臨床症状、検査所見、治療、電気生理学的所見、画像所見などに

ついて後方視的に検討した。

脳死の判定は、小児脳死判定暫定基準案¹⁰⁾により、1 深昏睡、2 自発呼吸の消失、3 瞳孔散大、4 脳幹反射の消失、5 平坦脳波を基準に判定した。

結果 (表1, 2)

急性疾患発症後、脳死状態に至るまでの期間は1日から9日間であった。脳死判定後、心停止までの期間は10日から172日間であった。心停止まで30日間以上を要した症例は8例であった。気管切開は1例で施行した。全例で人工呼吸管理を施行し、昇圧剤を使用した。全例、中心静脈栄養を施行し、1例で少量ではあるが経腸栄養を併用した。合併症として全例で中枢性尿崩症がみられ、バゾプレッシンを使用した。11例で高LDH血症、12例で高CRP血症が持続的に認められた。急性期の播種性血管内凝固症は11例に認められた。脳波は全例、平坦で、聴性脳幹反応は施行した5例ではI波から無反応であった。頭部CTは、施行できた10例中4例は急性壊死性脳症から全大脳浮腫に至るタイプ

表1 小児長期脳死症例の臨床像

症例	年齢/性別	原因疾患	脳死に至るまでの期間	心停止に至るまでの期間	体動	心肺蘇生術の希望
1	3歳/女	急性脳炎・脳症	3(日)	172(日)	+	
2	2歳/女	急性脳炎・脳症	9	108		
3	10カ月/女	急性脳炎・脳症	7	54	+	+
4	3歳/男	急性脳炎・脳症	1	51		
5	4歳/男	低酸素性脳症	4	41	+	+
6	1歳/男	低酸素性脳症	2	41	+	
7	9カ月/女	急性脳炎・脳症	2	41	+	
8	10カ月/女	急性脳炎・脳症	1	32	+	
9	13歳/女	低酸素性脳症	1	22		
10	1歳/女	低酸素性脳症	1	13	+	
11	8カ月/女	化膿性髄膜炎	1	12		
12	7歳/女	敗血症	7	10	+	+

表2 体動のみられた症例のまとめ

症例	心停止に至るまでの期間	自動運動	ミオクローヌス	脊髄反射	三重屈曲反射	深部腱反射	脳幹反射
1	172(日)	+	-	+	-	-	-
3	54	+	-	+	-	-	-
5	41	+	+	+	-	-	-
6	41	-	-	+	-	-	-
7	41	-	-	+	+	-	-
8	32	-	-	+	+	-	-
10	13	+	+	-	-	-	-
12	10	-	+	-	-	-	-

で、6例は入院時より全大脳浮腫であった。

体動は8例で認められた。明らかな刺激がなくとも動く自動運動は4例で認められ、そのうち3例は172日、54日、41日の長期生存例であった。皮膚刺激等で屈曲等の体動が誘発される脊髄反射は6例で認められた。三重屈曲反射は2例で認められ、ミオクローヌスは3例で認められた。深部腱反射はある時期までは残存する症例もみられたが、全例、末期には消失した。脳幹反射はすべて消失していた。最長生存した1例は心停止の前日、開眼運動が認められた。心停止後の心肺蘇生術を希望した3例はいずれも体動も見られた症例の御家族であった。体動の見られなかった4例では、

心肺蘇生術を希望された御家族はおられなかった。

考 察

厚生省研究班¹⁰⁾では、長期脳死を“脳死判定から心停止まで30日以上を要した症例”と定義づけているが、Shewmonら¹¹⁾は、長期脳死(chronic brain death)を心停止まで1週間以上要した症例と定義しており、どこからが長期なのかは明確にされていない。本検討においても心停止まで1週間以上要した症例が12例で、1カ月以上を要した症例が8例であったが、臨床像としては、大差はなく一括して長期脳死と

して検討した。昭和59年厚生省研究班報告¹⁰⁾によると、成人では脳死判定後、心停止まで平均4.3日間を要し、4日目には95%は心停止に至っている。それに対して6歳未満の小児では、心停止まで平均11.6日間、76%は15日間以上を要している。このように小児では長期脳死例が多いことが実証されている。Shewmonら¹¹⁾は、脳死症例175例中、心停止まで80例が2週間以上、44例が4週間以上、20例が2カ月以上、7例が6カ月以上を要したと報告した。その中には2.7年、5.1年、14.5年という長期生存例も存在したが、いずれも年少児であった。一方、30歳以上の症例では心停止まで2.5カ月以上を要した症例はいなかったと報告されている。今回の検討では最長生存期間は172日間であったが、本邦においても1年間以上の長期生存小児例の報告¹²⁾もされている。

厚生省研究班の6歳未満の脳死調査¹⁰⁾では、1987-1999年に1220施設にアンケート調査をし、解析可能な139例について検討した。そのうち62例は脳外科症例であったが、小児例で多い原因は窒息22例、溺水19例、急性脳症13例などであった。30日間以上の生存例は25例であり、そのうちの64%で脊髄反射が認められ、小児の長期脳死例では高率に体動がみられることが明らかになった。それに対し、30日未満例では脊髄反射が出現したのは20%であった。本検討においても12例中8例で体動が認められ、報告と同様に高率に体動が認められた。これらの動きを目にすると、御家族のみでなく医療関係者であっても、脳死であることを理解はしていても本当に死亡しているのかと疑いをもつことが多いのも事実である。

脳死状態でみられる自発運動、脊髄反射には様々なものが報告¹⁻⁹⁾されており、ラザロ徴候^{1,2)}、呼吸様運動³⁾、開眼⁴⁾、自動歩行⁵⁾、除皮質硬直姿位⁶⁾、拇指屈曲、三重屈曲反射、頸部屈曲、頭部回旋、顔面ミオキニア、ミオクローヌス、伸展肢位、回内運動、など様々な動きが報告されている。これらの脊髄自動運動の機序として、一脳死の結果、脊髄が上位中枢である脳の支配から解放されることにより、末梢の知覚刺激が脊髄内の多シナプス反射を介して脊髄前角細胞に伝わり、一連の運動を呈すと推察されているが、確証はない。またラザロ徴候^{1,2)}とは、新約聖書のヨハネ11章で、イエスが4日前に死亡して墓に入れられたラザロを蘇らせたという「ラザロに奇跡」にちなんでつけられた徴候で

ある。1984年 Ropper ら¹⁾が、脳死患者で、呼吸器をはずして4-8分経過すると、上肢、体幹に鳥肌が出現し、上肢が小刻みに震え始め、30秒以内に両上肢が肘関節で屈曲し、両手は胸骨部に動き、胸の前で合わせて、最後に両手が体幹両脇に戻るという複雑な上肢自動運動をラザロ徴候として報告した。このような複雑な自動運動の機序は、十分に解明されている訳ではなく、脳死症例の体動の中でも特別な意味をもつ動きだと思われる。今回の8症例では、ラザロ徴候は見られず、調べえた範囲では小児例はない。また、開眼運動がみられることもあり、本症例でも1例で開眼運動が見られた。このような脳死症例の体動のもつ意味は、単に神経学的徴候というだけにとどまらず、①御家族に脳死ではないのではないかと希望を与える、②脳死判定が難しくなる、③動いている人を死亡しているとは言にくい、④根本的に脳死は人の死かという問題に直面しなくてはならなくなる。これらは医学的問題にとどまらず、社会的、心理的、宗教的、法律的問題も含み、多種の専門家が更に検討していく必要がある。

本検討においても全例尿崩症を合併したが、脳死状態ではADHは枯渇し尿崩症は必発である¹⁴⁾。しかし、抗利尿ホルモンとカテコラミンの使用により長期にわたり循環動態を安定させることができることも報告されている¹⁵⁾。また、今回の症例でみられた持続的高CRP血症、高LDH血症の原因は、文献等で検索しても不明であり、脳組織の崩壊によるものか慢性的な炎症反応が起きているのかは明らかではなく、今後、検討が必要であると思われた。

文 献

- 1) Ropper AH: Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. *Neurology* 1984; 34: 1089-1092.
- 2) Heytens L, Verlooy J, Gheuens J, et al: Lazarus sign and extensor posturing in a brain-dead patient. *J Neurosurg.* 1989; 71: 449-451.
- 3) Turnbull J, Rutledge F: Spontaneous respiratory movements with clinical brain death. *Neurology* 1985; 35: 1260.
- 4) Santamaria J, Orteu N, Iranzo A, et al: Eye opening in brain death. *J Neurol* 1999; 246:

- 720-722.
- 5) Hanna J, Frank JI: Automatic stepping in the pontomedullary stage of central herniation. *Neurology* 1995 ; 45 : 985-986.
 - 6) Marti-Fabregas J, Lopez-Navidad L, Caballero F, et al: Decerebrate-like posturing with mechanical ventilation in brain death. *Neurology* 2000 ; 54 : 224-227.
 - 7) Mandel S, Arenas A, Scasta D: Spinal automatism in cerebral death. *N Eng J Med* 1982 ; 307 : 501.
 - 8) Saposnik G, Bueri JA, Maurino J, et al: Spontaneous and reflex movements in brain death. *Neurology* 2000 ; 54 : 221-223.
 - 9) Spittler JF, Wortmann D, von Düring M, et al: Phenomenological diversity of spinal reflexes in brain death. *Eur J Neurol* 2000 ; 7 : 315-321.
 - 10) 竹内一夫, 飯沼一字, 小川雄之亮ら: 厚生省「小児における脳死判定基準に関する研究班」平成11年度報告書. 小児における脳死判定基準. *日医誌* 2000 ; 124 : 1623-1657.
 - 11) Shewmon AD: Chronic "brain death" meta-analysis and conceptual consequences. *Neurology* 1998 ; 51 : 1538-1545.
 - 12) 渡辺章充, 儘田光和, 佐藤裕幸ら. 臨床的脳死状態と判定された後, 1年間生存した1幼児例. *日児誌* 2001 ; 105 : 424.
 - 13) 荒木有三, 野田伸司, 横山和俊ら: 脳死状態下に長期間下肢の異常運動を認めた幼児の1例. *小児の脳神経* 1994 ; 19 : 317-322.
 - 14) Outwater KM, Rockoff MA: Diabetes insipidus accompanying brain death in children. *Neurology* 1984 ; 34 : 1243-1246.
 - 15) Yoshioka T, Sugimoto H, Uenishi M, et al: Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: A clinical study. *Neurosurgery* 1986 ; 18 : 565-567.

原 著

痙攣を主訴に入院した小児の初期治療法の検討

吉川 秀人, 山崎 佐和子, 阿部 裕樹, 渡辺 徹, 阿部 時也

Study of Initial Treatment for Seizures in Children
in Niigata City General Hospital from 1991 to 2002

Hideto Yoshikawa, Sawako Yamazaki, Yuki Abe, Toru Watanabe, Tokinari Abe

抄 録

1991年から2002年までの12年間に当院小児科に痙攣を主訴に入院した833例の初期治療について検討した。12年間の小児科総入院数12,598人に対する割合は6.6%であった。痙攣の原因は、てんかん発作262例, 熱性痙攣284例, 脳炎・髄膜炎120例, テオフィリン関連痙攣54例等であった。病院到着時まで痙攣が続いていた症例は365例(43.7%)であり, 第1選択薬としてジアゼパム静注を施行したものが268例(73.4%)で, そのうち痙攣が消失したものが175例(65.2%)であった。無効であった93例に対して第2選択薬としてフェニトイン, ミダゾラム, リドカイン, バルビタール系薬剤が使用された。第1選択薬としてジアゼパム以外ではミダゾラム42例, リドカイン17例などが施行された。第3選択薬まで要したものは42例, 第4選択薬まで要したものは6例であった。バルビタール療法まで要したものは33例(3.9%)であり, 人工呼吸管理を要したものは73例(8.7%)であった。

ミダゾラムの有効率は総計で75/89例(84.2%)であり, ジアゼパム静注の有効率(175/265(66.0%))と比較すると, 有意に高かった。年度別にみるとリドカインは1997年まで使用されていたが, それ以降はほとんど使用されていない。それに代わってミダゾラムの使用が増加し, 同時にバルビタール系薬剤の使用が激減した。

当院では, 痙攣も重症例が集まるためかジアゼパムの有効性が低かったが, ミダゾラムの有効性がジアゼパムを上回ったのは特記すべきことである。ミダゾラム使用の増加によりバルビタール療法にいたる症例を減少させる効果も認められた。

はじめに

小児において, 痙攣および痙攣重積症は, 最も緊急を要する救急疾患の一つであり, その対応は重要である^{1,2)}。痙攣重積症は, 痙攣が30分以上持続するか, 意識障害が続いたままで痙攣は反復する状態をいうが, 中枢神経系のみならず生命をも脅かす, 重症救急疾患である。小児科救急において, 痙攣および痙攣重

積症に対する治療法は確立されてはいるが, 症例や治療法の流行, 主治医の判断により差があるのも事実である。

今回, 当院小児科における過去12年間の, 痙攣に対する初期治療法の変化を検討したので報告する。

対象と方法

12年間の小児科総入院数は12,598人で, そのうち痙

痙攣を主訴として入院した患児は833例(6.6%)であった。男児453例, 女児380例で, 年齢は1カ月から21歳であった。てんかんの精査およびコントロール目的の入院は含まなかった。この833例の初期治療について検討した。統計学的な検定は 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

痙攣の原因は, てんかん発作262例, 熱性痙攣284例, 脳炎・髄膜炎120例, テオフィリン関連性けいれん54例, その他113例であった。その他には, 外傷, 脳血管障害, 低血糖症, 軽症下痢に伴う痙攣などがあつた。発熱は536例 (64.2%) に認められた。痙攣が発症してから, 病院到着時まで痙攣が続いていた症例は365例 (43.7%) であった。外来に到着するまでに時間を考えると, これらは少なくとも10分以上痙攣が続いていた症例であると思われた。468例はすでに痙攣は停止

していたが, 精査および治療のため入院を要した。痙攣で来院しても, 状態がよく帰宅した症例は含まれていない。

痙攣に対する初期薬物療法に関して図1にまとめた。第1選択薬としてジアゼパム静注を施行したものが268例であった。ジアゼパム座薬の使用は, 痙攣を止めるための治療ではなく, 統計には含んでいない。ジアゼパム静注で痙攣が消失したものが175例 (65.2%) であった。無効であった93例に対して第2選択薬としてフェニトイン静注48例, ミダゾラム静注41例, リドカイン静注11例, バルビタール系薬剤を3例で使用した。その他の第1選択薬としてミダゾラム静注42例, リドカイン静注17例, フェニトイン静注3例, フェノバルビタール筋注4例, バルビタール系薬剤静注4例, フルニトラゼパム静注4例などが施行された。第3選択薬まで要したものは42例, 第4選択薬まで要したものは6例であった。最終的にバルビタール療法まで要したものは33例 (3.9%) であった。人工呼吸管理は73例 (8.7%) で施行した。

ミダゾラム有効例は総計で75/89例 (84.2%) で第1選択薬に限ると35/43 (81.3%) であった。ジアゼパム

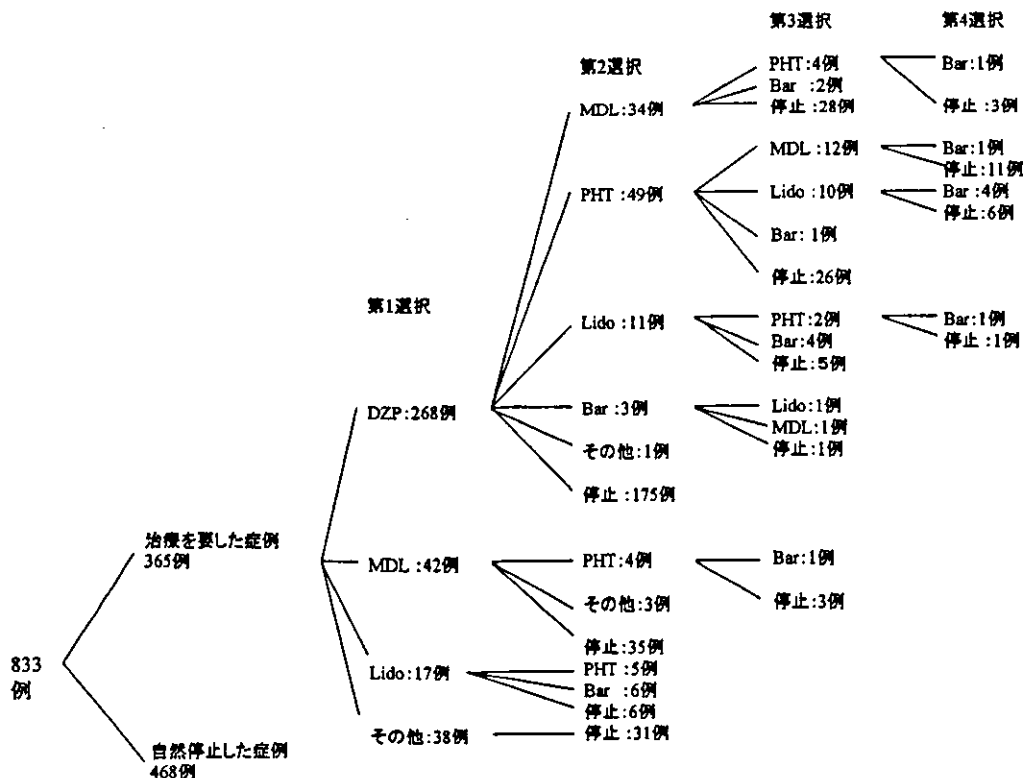


図1 痙攣に対する初期薬物療法のまとめ

静注とミダゾラム静注の有効率を比較すると (175/265 (66.0%) : 75/89 (84.2%)), 有意にミダゾラムで有効率が高かった。

年度別にみるとリドカインの使用は1997年以降はほとんどなく、それに代わって1997年以降ミダゾラムの使用が増加してきた。それに伴いバルビタール系薬剤の使用が激減した (図2)。バルビタールの使用は1991-1996年では30例, 1997-2002年が8例であり, ミダゾラムの使用によりバルビタール系薬剤の使用が激減したのは特記すべきことである。ジアゼパムとフェニトンの使用は, 年度により差はあるが, 著変はなかった (図3)。

考 察

一般に痙攣を主訴に救急車などで来院する小児のほ

使用件数

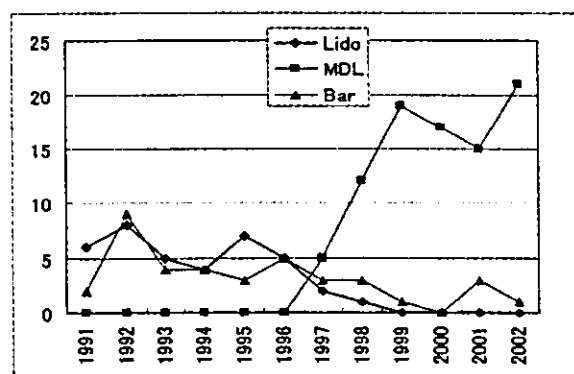


図2 1991年から2002年までに痙攣に対する治療として使用した薬剤の変遷—lidocaine, midazolam および barbiturates の使用状況

使用件数

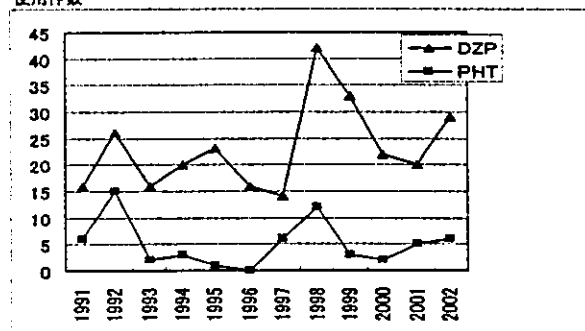


図3 1991年から2002年までに痙攣に対する治療として使用した薬剤の変遷—diazepam と phenytoin の使用状況

とんとは, 来院するまでに痙攣は自然に停止しており, 来院時に痙攣を認めるものは少なくとも10分以上, 状況によっては30分以上けいれんが続いていたと考えられる。痙攣重積が長引くことにより基礎疾患の予後を悪化させるのか, 基礎疾患が重症であるがために痙攣が遷延するのかわ不明であるが, 速やかに治療を開始すべきである。

Smithら¹¹⁾は, 7万人の周辺地域小児人口で, 救急治療に来院する小児の254例が痙攣を主訴とし, 30分以上痙攣が持続した症例は12例(4.72%)であったと報告している。今回の検討で, 来院時痙攣が停止していなかった症例が43.7%というのは非常に高い数字であると思われる。またジアゼパムの有効率は通常80-90%とされているのに対し, 当院では65.2%しかなかったことは, 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, 痙攣が既に止まっており, 意識清明になっていた患者さんは入院せずに帰宅することが多いので, 入院数に対する割合にすると高くなったのかもしれない。しかし, ミダゾラムの有効率は84.2%であり, ジアゼパムより有意に高かったのは特筆すべきことであり, あらためてその有効性が確認された。

一般的に推奨されている本邦での痙攣重積症の治療法は, 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および持続静注というのが一般的であり, それでも停止しなければ, 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による全身麻酔が推奨されている¹²⁾。しかし, 近年, リドカイン⁴⁻⁷⁾やミダゾラム⁸⁻¹²⁾の有用性および安全性も報告されており, 治療プロトコールに加えている施設も少なくない。米国ではロラゼパムが第1選択薬で, フェノバルビタール静注が第2選択薬というのが主流¹³⁻¹⁵⁾であるが, 日本ではこの2剤ともに使用できない。このような日本の薬品事情により, リドカインや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。また, 補助療法として, 脳圧亢進があれば, グリセオールあるいはマニトールを点滴静注し, ステロイドの効果は議論の余地はあるが, テキサメサゾンの静注, その他, データをみて, アシドーシス, 電解質異常, 血糖, Ca, Mgなどの補正が必要なことは言うまでもない。

リドカインは, 元来, 局所麻酔薬, 抗不整脈薬として用いられてきたが, 1955年に Bernhartら⁴⁾が臨床的

抗痙攣作用を報告して以来、痙攣の治療法として用いられるようになった。本邦でも1980年に有用性が報告されて以来、広く用いられている。利点は新生児から成人まで幅広い年齢に有効であること、様々なタイプの痙攣発作に有効であり、呼吸循環抑制が少なく、持続静注ができ、半減期が短く副作用発現時にも中止により速やかに症状が改善する点が上げられる。しかし、抗痙攣作用そのものは、他剤に比べて非常に優れているとはいえない。リドカインしか効かない症例があるのは事実であるが、逆に痙攣を悪化させたり、不整脈を誘発させたりすることもあるので、注意を要する。当院でも1997年までは多用していたが、近年では新生児以外では、ほとんど使用することはない。これは、当院だけではなく、全国的な傾向であると思われる。

ミダゾラム⁹⁻¹²⁾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が、近年その抗痙攣作用が注目され、痙攣重積症に使用されている。本邦では皆川らの報告¹⁰⁾以来、全国的に使用されている。ミダゾラムの利点は、1. 抗痙攣作用はジアセパムの約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セパム、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。また海外では、初期治療として、点鼻¹⁰⁾、口腔内投与なども試みられており、その有効性も報告されている。当院での結果をみてもリドカインからミダゾラムへ完全にシフトしてきており、全国的にもそのような傾向であると思われる。また、それに伴いバルビタール系薬剤の使用が減少し、全く使用しない年もあった。バルビタール系薬剤の大量投与¹⁷⁻²⁰⁾に関しては、ペントバルビタール、サイオペンタール、サイアミラール、フェノバルビタールなどで試みられている。いずれも強力な抗けいれん作用を有するが、呼吸抑制、血圧低下を引き起こすことがあり注意を要する。少量であれば呼吸抑制をきたさず、痙攣のみを止めることも分可能である。須貝¹¹⁾は、ペントバルビタール 1.5mg/kg/hr までは気管内挿管は不要であり、2 mg/kg/hr までは昇圧剤も不要なことが

多いと報告している。そのほかの副作用として、感染症の誘発、免疫能低下、肺浮腫、イレウス、過敏症状などがあり、痙攣はコントロールできても重大な副作用により全身状態が悪化することもあり、できるだけ早期に減量、中止すべきである。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。

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 (H14-小児-004) によって行われた。

文 献

- 1) 須貝研司：けいれん重積の治療と管理。小児内科 1999；31：480-486.
- 2) 泉達郎：痙攣重積症の薬物療法。小児科 2000；41：1379-1385.
- 3) Smith RA, Martland T, Lowry MF. Children with seizures presenting to accident and emergency. J Accident Emerg Med 1996；13：54-58.
- 4) Bernhard CG, Bohm E, Hojeberg S. A new treatment of status epilepticus, intravenous injections of a local anesthetic (lidocaine). Arch Neurol Psychiatry 1955；74：208-214.
- 5) Pascual J, Sedano MJ, Polo JM, et al: Intravenous lidocaine for status epilepticus. Epilepsia 1988；29：584-589.
- 6) 佐田佳美, 相原正男, 畠山和男ら：小児難治性けいれんに対する lidocaine 持続静注の有用性とその副作用。脳と発達 1997；29：39-44.
- 7) 渡辺徹, 佐藤雅久, 阿部時也ら：けいれん重積症および難治性てんかんに対するリドカイン療法の効果—第1報 新生児以外の小児例に対する検討。小児科臨床 1993；46：307-312.
- 8) Holmes GL, Riviello JJ: Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. Pediatr Neurol 1999；20：259-264.
- 9) Parent JM, Lowenstein DH: Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. Neurology

- 1944 ; 44 : 1837-1840.
- 10) 皆川公男, 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.
 - 11) Rivera R, Segnini M, Baltodano A, et al: Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. Crit Care Med 1993 ; 21 : 991-994.
 - 12) Koul RL, Aithela GR, Chacko A, et al: Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. Arch Dis Child 1997 ; 76 : 445-448.
 - 13) Bleck TP: Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. Epilepsia 1999 ; 40 : S59-63.
 - 14) Tasker RC: Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. Arch Dis Child 1998 ; 79 : 78-83.
 - 15) Scott RC, Neville BGR: Pharmacological management of convulsive status epilepticus in children. Dev Med Child Neurol 1999 ; 41 : 207-210.
 - 16) Lahat E, Goldman M, Barr, et al: Intranasal midazolam for childhood seizures. Lancet 22 ; 352 : 1998.
 - 17) 小林恵子, 渡辺徹, 佐藤雅: Pentobarbital 療法を施行したけいれん重積症14例の臨床的検討. 脳と発達 1996 ; 28 : 490-494.
 - 18) Van Ness PC: Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. Epilepsia 1990 ; 31 : 61-67.
 - 19) Krishnamurthy KB, Drislane FW: Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. Epilepsia 1999 ; 40 : 759-762.
 - 20) Osorio I, Reed RC: Management of refractory generalized tonic clonic status epilepticus with intravenous pentobarbital. Epilepsia 1986 ; 27 : 593-594.

Theophylline 関連けいれんに対する初期治療効果の検討

新潟市民病院小児科

阿部 裕樹 吉川 秀人 山崎佐和子 渡辺 徹
本間 丈成 上原由美子 阿部 時也

要 旨

Theophylline 製剤は頻繁に使用される薬剤であるが、副作用の一つに痙攣が挙げられる。今回我々は新潟市民病院小児科にて経験した theophylline 関連痙攣 54 例について治療法を中心に theophylline 非関連痙攣と比較検討した。Theophylline 関連痙攣は特に 3 歳以下の乳幼児に多く、発作時の theophylline 血中濃度は多くの症例で治療濃度域内であった。また theophylline 非関連痙攣に比較して自然停止する割合が低く、治療では diazepam の有効率が低かった。その結果薬剤の反復投与を行い、呼吸抑制を来して人工呼吸管理を行った症例が多かった。Theophylline 関連痙攣においては、diazepam で痙攣を抑制できない場合には速やかに barbiturates などの使用を考慮すべきであると考えられた。また同じ benzodiazepine 系である midazolam の有効性は theophylline 非関連群との間に有意差を認めなかったが、使用経験も少なく今後さらに検討が必要と考えられた。

キーワード：theophylline, 痙攣, diazepam, midazolam, 治療法

緒 言

Theophylline 製剤は小児科領域においても頻繁に使用される薬剤であるが、治療域と中毒域が近接しており、体内におけるクリアランスが年齢や併用薬剤、感染などの影響を受けやすく、使用には注意が必要である。その副作用は消化器系、中枢神経系など多彩であるが、中でも痙攣は重篤な副作用の一つであると同時に、必ずしも中毒によらず治療濃度域においても出現することがある¹⁾。

今回我々は、新潟市民病院小児科で 1991 年から 2002 年までに経験した theophylline 関連痙攣 54 例について、theophylline 非関連痙攣との比較を行うと同時に、治療法を中心に検討を行い若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1991 年から 2002 年の 12 年間に新潟市民病院小児科に痙攣を主訴として入院した 833 名につき、診療録をもとに後方視的に検討を行った²⁾。これらのうち痙攣時に theophylline 製剤の内服、または aminophylline の点滴静注の治療を受けていた 54 名を theophylline 関連群とし、その臨床的特徴について検討するとともに、theophylline の投与を受けていない 779 名を the-

ophylline 非関連群として両者の比較検討を行った。両群の独立性の検定には χ^2 検定を用いた。

また theophylline 関連群の痙攣に対する治療について、最も使用頻度の高かった diazepam を中心に検討を行った。平均値の検定には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

結 果

1) Theophylline 関連群の背景及び特徴

Theophylline 関連群は延べ 54 例 (男児 26 名, 女児 28 名) で、2 回以上痙攣発作を起こしている症例が 5 例あった。年齢は 2 カ月から 9 歳で乳幼児期の発症が多かった (図 1)。

有熱性痙攣が 47 例、無熱性痙攣が 7 例で、発作型は全身性強直性間代性痙攣が 36 例、複雑部分発作が 2 例、片身性痙攣が 16 例であった。発作持続時間は、持続型が 30 分以内: 33 例, 30~60 分以内: 7 例, 60 分以上: 6 例 (最長 90 分)、群発型: 6 例, 不明: 2 例であった。

発作時の theophylline 血中濃度は診療録に記載のあった 42 例中 33 例が 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の治療域であった。明らかに中毒域と考えられる症例は 27.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 1 例のみであり、この症例も含めて検討を行った (図 2)。また theophylline 血中濃度と痙攣の持続時間には相関関係は認められなかった ($r=0.22$)。

2) 治療

病院到着時までに痙攣が自然停止しておらず、抗痙

(平成 15 年 3 月 28 日受付) (平成 15 年 7 月 17 日受理)

別刷請求先: (〒950-8739) 新潟市紫竹山 2-6-1

新潟市民病院小児科

阿部 裕樹