

6 薬を飲み忘れたとき、どのようにすればよいか

飲んでいる薬の半減期と量、年齢（年齢が増すと半減期は長くなる）による。

フェノバルビタール、ゾニサミド、バルプロ酸徐放剤、エトサクシミド・クロナゼパム、フェニトイン（半減期が長い順に）は半減期が長く、1回忘れても影響は少なく、発作は起こりにくい。

バルプロ酸、プリミドン、カルバマゼピン、アセタゾラミド（短い順に）は半減期が短いので影響が出て、けいれんが起こる可能性はあるが、毎日飲んでいる場合は1回抜けただけで血中濃度が著しく下がることはなく、たいていは学校、幼稚園、保育園まで追いかけて飲ませる必要はない。また、朝の分を昼や夜に飲ませる必要もない。

7 学校で行なう予防接種

てんかんを診ている医師が予防接種可能と判断し、実際に予防接種する医師が可能と判断すればできる。まず口頭で可能かどうかを問い合わせるが、必要ならてんかんの主治医に意見書・依頼書を書いてもらう。

ツ反、BCG

けいれんにまったく影響しないといわれており、けいれんが多くても可能である。

インフルエンザ

インフルエンザの予防接種は学校で行なうわけではないが、有効性に疑問がもたれて予防接種者が激減していたが重篤で致死的なインフルエンザ脳炎・脳症の危険性が再認識され、予防接種者には起こりにくいとされている（ただし、ウイルスの型が異なれば起こりうる）。

インフルエンザでは長期間の高熱が続くためけいれんが起こりやすくなるという点や、以前よりは副反応が多くないという点、インフルエンザが増えているという点でやったほうがよい。

Ⅱ. 小中学校で見られる主なてんかん及びびてんかん症候群

1 中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん (BECT)

発 作：

眠って間もなく、または起きる前に、まぶたがピクピク、口をモグモグ、よだれ。目が覚めているときに起こると構音障害、発声困難。口の中や顔の違和感、ビリビリするなどの感覚症状を合併することがある。

二次性全般化して全身性强直間代発作になることも多い (24-80%) が、ほとんど睡っている時のみで、これしか気づかれないことも多い。

年 齢：3-13歳 (ピークは9-10歳) に発症、15-16歳までに寛解。

頻 度：小児てんかんのなかで最も多くの20-25%。

予 後：

98%は発作消失。なかなか抑制しにくいものもある。成人後の再発1%。

注 意：

精神運動発達は正常であるが、精神発達遅滞、脳の器質的障害でも同様の発作症状とローランド棘波を示し、熱性痙攣、頭部外傷でもローランド棘波を示すことがある。

2 後頭部に突発波をもつ小児てんかん

①Gastaut型、②Panayiotopoulos型の2型がある。国際分類で示されているのは①のGastaut型。

①Gastaut型

発 作：

視覚症状 (見えない、ピカピカする、変なものが見える) で始まり、片側の間代けいれんや自動症を伴うことが多い。25%に発作直後に片頭痛。

年 齢：1歳3カ月-17歳 (平均7歳5カ月)。

頻 度：不明。

予 後：発作消失60%。90%は精神運動発達正常。眼科的には正常。

注 意：BECTほど良性ではない。脳器質異常8%。

②Panayiotopoulos型（早期発症良性型）

発作：

眼球に（時に頭部）の偏位、嘔吐が主症状で、しばしば全身性強直間代発作。夜間に多い。視覚症状・片側の間代けいれん・発作後の頭痛はない。発作は生涯に平均3回（1～6回）で1/3は1回のみ。大部分は1年以内に抑制される。約半数に部分発作重積。

年齢：1歳～12歳（平均4歳6カ月）。

頻度：Gastaut型の4倍。BECTの40%。

予後：発作消失ほぼ100%。発達予後、発作予後共にきわめて良性。

注意：

約半数にけいれん重積。眼球偏位・嘔吐なく、目を見開く、興奮、蒼白のことも。

3 症候性局在関連性てんかん

発作：

①前頭葉てんかん

発作が短く、強直や複雑な身振り自動症（暴れる、走る、しがみつくなど）を示し、発作後もうろう状態はないか軽く、しばしば意識が保たれ、発作波が出にくいいため、心因反応・ヒステリー反応と誤られやすい。転倒することも多い。睡眠時に起こりやすく、しばしば群発し、またけいれん重積になりやすい。難治なものが多い。

補足運動野発作：

フェンシング姿勢で強直または後ろへ一瞬のけぞるような強直発作。発声や言語停止を伴うことが多い。

帯状回発作：

大暴れする複雑部分発作。自律神経症状、気分および感情の変容を伴うことがよくある。

前頭発作：

強制思考あるいは発作起始時の接触の途絶（急にポーとする）、力が入らずに頭部と眼球が回旋し、時には体も回旋。体がピクピクする、転倒、自律神経症状へと伸展することがある。

眼窩前頭発作：

発作起始時の運動性身振り自動症（急に起きあがる、しがみつく）、臭いに関する幻覚・錯覚、自律神経症状を伴う複雑部分発作。

背外側発作：

眼球と頭部が横を向き、体を突っ張り、言語停止を伴う強直発作。時に間代発作。

弁蓋発作：

口角の間代、流涎、嚥下、喉頭部症状、言語停止、上腹部症状、恐怖、自律神経症状。単純部分発作としての顔面の間代けいれんがよく見られ、脳波の焦点と同側性のことが多い。手のしびれ感、味覚性幻覚。

運動皮質発作：単純部分発作が主。

ローランド前野下方：言語停止、発声や言語障害、対側顔面の強直間代、嚥下。全般化しやすい。

ローランド野：対側上肢から始まるマーチを示すJackson型けいれんか、マーチのない間代けいれん。

中心傍葉：対側の足の運動だけでなく、同側の足の強直運動も。Toddの麻痺を伴うことが多い。

②側頭葉てんかん

単純部分発作にとどまれば以下であるが、複雑部分発作に至れば、動作停止し、口をモグモグさせる、飲み込むなどの自動症。他の自動症も多い。発作後もうろう状態がよく起こり、健忘を示す。回復は緩徐。

扁桃核-海馬発作：

上行性の上腹部不快感、吐き気、自律神経症状（腹鳴、呑気、蒼白、ふくれっ面、顔面紅潮、呼吸停止、瞳孔散大）、恐怖、パニック、臭覚性・味覚性幻覚。

外側側頭葉発作：

聴覚性幻覚・錯覚、夢遊状態、視覚性誤認、言語障害（言語優位半球）。

③頭頂葉てんかん

単純部分発作と二次性全般化発作が主。頭頂葉を越えると複雑部分発作。多様な感覚発作、幻視、非優位半球では身体失認や変形視、優位半球では強いめまい、空間の失見当識、感覚性または運動性言語障害、中心傍葉では一側に偏った性器感覚。



注 意：

自動症を伴う場合が少なくない (40-60%)。→ 複雑部分発作と誤らないように注意。発作持続時間が長いほど伴いやすい。社会適応などの面で必ずしも良性ではない。

5 若年欠神てんかん

発 作：

毎日起こることはなく、散発。83%はGTCSを合併。欠神発作に先行してGTCSで発症することが少なくない (45%)。GTCSは大部分覚醒直後 (80%)。ミオクロヌスの合併が少なくない (16%)。

年 齢：思春期前後に発症。

頻 度：10% (?)。

予 後：

ピクノレプシー (小児てんかん) より良好。85%発作消失。GTCSの合併は予後不良。

6 若年ミオクロニーてんかん

発 作：

単発または反復する非律動性の不規則な両側性のミオクロニー発作 (ピクンとする)。主に上肢。時にいきなり転倒することもある。意識障害なし。GTCSの合併が多い (80%)。時に欠神発作。覚醒後間もなくしてから起こることが多く、断眠によって誘発されやすい。

年 齢：8-26歳 (4分の3は12-19歳)。平均15-17歳。

頻 度：2.8-5.4%、平均4-5%。

予 後：4分の3は発作消失。薬剤中止により高率 (90%) に再発。

注 意：睡眠不足に注意。睡眠覚醒リズムをきちんとする。

7 覚醒時大発作てんかん

発作：

ほとんどがGTCS。90%以上は覚醒後間もなく。次いで夕方の気を抜いた時。時に欠伸発作、ミオクロニー発作を合併。断眠、飲酒、突然起こされることで誘発されやすい。

年齢：思春期～20歳前後（80%は6～20歳）。平均15歳。

頻度：GTCSを示すてんかんの17～30%。

予後：発作消失65～83%。断薬による再発が高率（83%）。

注意：睡眠不足、飲酒、突然起こさないように注意。

8 點頭てんかん（ウエスト(West)症候群）

シリーズ形成するspasms（瞬間的な強直）、精神発達遅滞または退行、脳波でヒプスアリスミア、が特徴。

発作：

infantile spasms（瞬間的な強直——屈曲、伸展、電撃、點頭またはその混合）。

年齢：90%は1歳未満、多くは4～7ヵ月（1歳以降2歳未満の初発もある）。

頻度：1.4～3.9%。

予後：

発作消失30～40%。精神発達遅滞80～85%。潜因性は比較的良好、症候性は不良。レノックス・ガストー（Lennox-Gastaut）症候群への移行が多い（60%）。

注意：

早期乳児良性ミオクロヌス、乳児良性ミオクロニーてんかんとの鑑別。

9 レノックス・ガストー（Lennox-Gastaut）症候群

複数的小型発作、脳波で遅い全般性棘徐波（全汎性遅棘徐波）、（知能障害）、が特徴。

発 作：

多種類の小型発作（強直94%、非定型欠神発作25%、ミオクロニー発作21%、脱力発作3%）、GTCSが50-70%。

小型発作のけいれん重積が少ない（特にspike-wave stupor）。

年 齢：1-8歳。

頻 度：3.2-10.7%。

予 後：発作消失10-20%。知能障害90-98%（必発とする説も）。

10 乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI）

発 作：

初発症状は全身性または片側性のGTCSか間代けいれん。乳幼児期には発熱、入浴により誘発されやすく、けいれん重積をきたしやすい（特に熱性けいれん重積）。1-4歳（平均1歳半前後）から全般性のてんかん性ミオクロニー発作、顔面・四肢の部分的な非てんかん性ミオクロニー（36-88%）。微細なミオクロニーを伴う欠神発作（40-93%）。頭部と眼球を偏位させ無動・無反応となる複雑部分発作（43-79%）。時に非けいれん性てんかん重積状態。

随伴症状：

1歳過ぎから精神運動発達遅滞が顕在化、軽度の運動失調（不安定歩行など）、軽い錘体路兆候。

頻 度：（1ヵ月-15歳の）1.6%-（3歳未満の）7%。

予 後：発作消失0%。知能障害100%。15-19%がけいれんに関連して死亡。



Ⅲ. 熱性けいれん及びてんかんの違い

熱性けいれんは、38℃以上の発熱に伴って乳幼児に生じる発作性疾患（非けいれん性発作を含む）で、中枢神経感染症、代謝異常、その他明らかなけいれんの原因がないもの、と定義される。脳が未熟で熱に対して興奮しやすいために起こるとされ、年齢が上がり、脳の成熟が進めば起こりにくくなる。てんかんではなく、発熱時以外は発作起こらない点がもっとも大きい違いである。熱性痙攣でも脳波でてんかん性発作波が認められ、3歳未満は出にくいですが、それ以降は出現しやすくなり、小学生では約50%に認められるので、てんかん性発作波があるからといって、熱性けいれんでなくてんかんであるとは言えない。

発熱時、特に体温上昇時に起こりやすく、おもに大発作（全身性強直間代発作、全身性強直発作）であるが、5～10%は運動症状を伴わない弛緩型熱性けいれん（意識消失するが、力は入っていない）もある。生後6ヵ月～幼児期に多く（1歳代にもっとも多い）、小学生にはいるとほぼ消失する。小児の4～5%に認められる。親や兄弟に熱性けいれんがあると起こりやすく、20～30%前後に起こる。単純型（てんかんの発症は約3%）と複合型（最大20%はてんかみを発症）に分けられる。中枢神経感染症（髄膜炎、脳炎、脳症）との鑑別が重要であり、複合型は中枢神経感染症や器質的疾患の存在と後のてんかん発症が高率であり、注意を要する。

てんかん発症に関する要注意因子

- ①熱性けいれん発症前の神経学的異常または発達遅滞
- ②非定型発作（部分発作、発作の持続が15～20分以上、24時間以内の発作反復、の一つ以上）
- ③両親・同胞におけるてんかんの家族歴

熱性けいれん再発に関する要注意因子

- ①1歳未満の熱性けいれん発症
- ②両親または片方の親の熱性けいれんの既往

熱性けいれんの再発予防は、要注意因子の有無と内容により抗けいれん剤を無処置、発熱時応急投与（ジアゼパム坐薬など）、持続投与に区分して対応するが、てんかん発症を予防するものではない。

カロリーが少ない食事へのこだわり、自分では食べていないのに、食べ物や料理への関心はつよく、料理をせっせとつくって親や兄弟・姉妹に食べることを強制する。回復期になると自己主張が出て、反抗的になり、家出、不登校、家庭内暴力など問題行動も出てくることが多い。

身体症状としては極端なやせ、無月経、徐脈、低血圧、皮膚の乾燥、産毛(うぶげ)の密生、顎下腺肥大、便秘、浮腫、脱水など、循環器、呼吸器、消化器、内分泌、電解質代謝など低栄養のための全身に及ぶ多くの症状がみられる。長期になると成長障害、骨粗鬆症も起こる。重篤な例では死にいたることもあるため注意を要する。

検査所見は検尿でケトン体出現、貧血、白血球減少、低蛋白血症、低血糖、低カリウム血症、血清BUN上昇、 T_3 (トリヨードチロニン)の低下、肝機能障害、心電図異常、CTやMRIで脳萎縮、その他さまざまな低栄養による所見がある。

③ 治療・看護の指針

治療は長期にわたる心身両面からの援助が必要であり、医師、看護師、臨床心理士、栄養士など多分野にわたる専門家がチームを組んで根気よく行うのが望ましい。

飲食物を口にしなくなると、体重は短期間にすぐ減少し、死にいたる危険もあるため、まず身体的治療を優先する。初期には患者はむしろ元気でやせていることに達成感をもち、病識をもたないため、受診・治療に抵抗する。このため家族と患者に、元気にみえても明らかに病気

であり、安静・治療が必要であることを理解させ納得させる。健康小児の身体の基準値を示し、患者の年齢、理解度に合わせて、低栄養による身体の異常データを具体的な数字でわかりやすく説明すると納得しやすい。早期診断・外来治療が原則である。しかし30%以上のやせ、脱水、循環不全などの身体的危機があれば入院の適応となる。末梢静脈輸液によりまず脱水を改善させながら、経口栄養剤で少しでもカロリーをとらせる。経口摂取を拒否し低栄養状態が続くときは、やむをえずチューブ栄養、中心静脈栄養を行うが、命を守るためにするのだと十分に納得させてから行う。

心理的治療としては、食へのこだわり、体重へのこだわりの裏に隠された本音をカウンセリングにより明らかにしていく。家族、友人関係、学校生活について問題点を考えていく。患者は幼いころよりいい子で、大人の顔色をみて育ち、いい子であることで母親に認められるようにしているかに見える。母子は本当の心のふれあい、自然な甘えが必要であり、母親に対して育て直しをしていくことを提案して励ましていく。

看護のポイント

看護的役割は病室において大変重要である。食べ物を口にできたり、体重が増えたら褒めてあげるなど、温かい言葉かけや、話をよく聞いてあげたり、母性的な受容的態度が大切である。一方で目を盗んで食事を捨てたり、下剤の乱用、動きまわる等の行動に対しては、患者のそうせざるをえないつらい心境を理解し思いやりながら、毅然とした態度で接する必要がある。

(南風原 幸子)

○ 微細脳機能障害症候群 minimal brain dysfunction (MBD) syndrome

見ためには知能が正常でも、落ち着きがなく、集中できなく、自分勝手な行動をとり、予想がつかないような衝動的行動をとるために、幼稚園や学校がうまくいかない小児がいる。このよ

うな場合、明らかな器質的脳障害による知能や運動障害はないが、そのような場合に類似した行動、たとえば多動、注意集中欠如、衝動性、学習能力障害、言語会話障害、不器用などが、

遺伝や、胎生期から周産期、さらには後天性に起因する種々の軽微な異常による脳の機能障害によって生ずる。注意欠陥/多動性障害と特異

的発達障害を含む概念であり、それぞれを併発することが多く、共通点もあり、前者を中心に、その症状や治療・看護の指針を述べる。

A 注意欠陥/多動性障害

attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD)

① 定義・概念

米国精神医学会による精神疾患の分類と診断の手引き第4版(DSM-IV, 1994)の診断基準は表1のように示されている。

② 症状と診断

小児の約3%にみられ、男女比は3:1で男児に多い。4歳までに約半数が症状を呈し、年齢によって症状や問題行動の内容が変化し、病因もさまざまであるために、すべての小児に共通する症状はなく、本人の性格や家庭でのしつけの問題と誤解されていることがある。基本的特徴を以下に示す。

注意集中欠如：1つのことに集中できない、気が散りやすい。

多動：じっと座っておれず、落ち着きなく動きまわり、手足を絶えず動かす。

衝動性：遊びの順番を待たず、気に入らないことがあると泣き叫び、些細なことでかんしゃくを起こす。

多動は7～9歳が著明で、その後改善傾向を示すが、注意集中欠如や衝動性は持続しやすい。しばしば特異的発達障害、とくに学習障害を合併し、その行動特徴のため二次的な情緒的混乱や問題行動を起こすことがある。

このAD/HDの検査として、Garfield(ガーフィールド)は一定の運動や姿勢を保持できないことを判定するため8項目の動作保持テストを施行した。すなわち、①閉眼持続、②閉眼舌挺出、③開眼舌挺出、④側方視野注視、⑤開口持続、⑥視野検査の間、検者の鼻を注視、⑦知覚検査のさい、頭をそらす、⑧“アーと言う”

を施行し、①と⑦以外の6項目に正常児との有意差を認めた。小学校低学年の児童でもこの検査は有用である。

③ 治療・看護の指針

発達障害、問題行動を改善するうえで有効な手段、たとえば環境調整、カウンセリング、薬物療法、神経心理学的訓練などを症例ごとに組み合わせる。神経心理学的検査によって認知能の障害特性を検討し、個別指導に役立てる。薬物は、中枢神経刺激薬リタリン(メチルフェニデート)を用いる。0.3～0.5mg/kgを朝登校直前に1回投与すると、血中濃度の頂値は服薬後2～3時間で到達し、午前中の効果が期待できる。副作用として食欲低下、不眠、成長障害があり、注意が必要である。

看護のポイント

両親、とくに母親は、自分の子育てやしつけがわるかったためにこうなったのではないかと悩んだり、まわりから責められていることがある。子どものほうも、病気としてではなく、わがままで自分勝手な子どもとして学校で問題児扱いされていることがある。このような誤解を解くためには、両親、教師、臨床心理士、医師、看護師による治療チームをつくり、両親や教師への説明、家庭や学校でできることの検討を行う。ただ、思春期以降に非行や反社会的行動をとるものが多く、高学年になるほど劣等感からくる二次的な心理的問題に対応するために、早期に診断し、子どもや親に対する心理療法や援助も必要となる。

B 特異的発達障害 specific developmental disorder

① 定義・概念

精神遅滞や自閉症などの広範囲の発達障害と

は異なり、他の面では正常な小児において、学習や言語、会話、運動などの限定された特異的

表1 注意欠陥/多動性障害の診断基準

<p>A. ①か②のどちらか</p> <p>①「不注意」の症状のうち6つ以上が少なくとも6ヵ月以上続いたことがあり、その程度は不適応的で、発達の水準に相応しないもの</p> <p>[不注意]</p> <p>②学業、仕事、またはその他の活動において、しばしば綿密に注意することができない、または不注意な過ちをおかす</p> <p>③課題または遊びの活動で注意を持続することがしばしば困難</p> <p>④直接話しかけられたときにしばしば聞いていないようにみえる</p> <p>⑤しばしば指示に従えず、学業、用事、または職場での義務をやりとげることができない(反抗的な行動、または指示を理解できないためではなく)</p> <p>⑥課題や活動を順序立てることがしばしば困難</p> <p>⑦精神的努力の持続を要する課題(学業や宿題)に従事することをしばしば避ける、嫌う、またはいやいや行う</p> <p>⑧課題や活動に必要なもの(たとえばおもちゃ、学校の宿題、鉛筆、本、道具など)をしばしばなくす</p> <p>⑨しばしば外からの刺激によって容易に注意をそらされる</p> <p>⑩しばしば毎日の活動を忘れる</p> <p>②「多動性-衝動性」の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヵ月以上持続したことがあり、その程度は不適応的で、発達水準に相応しない</p> <p>[多動性]</p> <p>③しばしば手足をそわそわと動かし、または椅子の上でもじもじする</p> <p>④しばしば教室や、その他、座っていることを要求される状況で席を離れる</p> <p>⑤しばしば、不適切な状況で、よけいに走りまわったり高い所へ上がったたりする(青年または成人では落ち着かない感じの自覚のみに限られるかもしれない)</p> <p>⑥しばしば静かに遊んだり余暇活動につくことができない</p> <p>⑦しばしば「じっとしていない」または、まるで「エンジンで動かされるように」行動する</p> <p>⑧しばしばしゃべりすぎる</p> <p>[衝動性]</p> <p>⑨しばしば質問が終わる前に出し抜けに答え始めてしまう</p> <p>⑩しばしば順番を待つことが困難</p> <p>⑪しばしば他人を妨害し、邪魔する(たとえば会話やゲームに干渉する)</p> <p>B. 「多動性-衝動性」または「不注意」の症状のいくつかが7歳以前に存在し、障害を引き起こしている</p> <p>C. これらの症状による障害が2つ以上の状況において存在(たとえば学校または仕事と家庭)</p> <p>D. 社会的、学業的または職業的機能において、臨床的に著しい障害が存在するという明確な証拠が存在</p> <p>E. その症状は広汎性発達障害、統合失調症(精神分裂病)、またはその他の精神病性障害の経過中にのみ起こるものではなく、他の精神疾患(たとえば気分障害、不安障害、解離性障害、または人格障害)ではうまく説明されない</p>
--

[DSM-IV, 1994を簡略化]

技能の発達が不十分なものをいう。これらにはしばしば注意欠陥/多動性障害を合併する。

② 症状

◆学習能力障害(learning disabilities:LD)◆

知的な発達が正常な小児が、学童期になって、読み・書き・計算の能力が選択的に障害されていることに気づかれるもので、それぞれ発達性読み方障害、発達性表出性書字障害、発達性計算障害に分類される。

◆言語と会話の障害◆

理解は可能だが言語の表出が遅れる発達性表

出性言語障害、理解も表出も遅れる発達性受容性言語障害、構音が障害される発達性構音障害がある。

◆運動能力障害◆

協調運動の発達が遅れ、不器用が目立つ発達性協調運動障害が含まれる。

③ 治療・看護の指針

「注意欠陥/多動性障害」に準じる。

(泉 達郎)

■ 特集 小児科・小児外科領域における臨床試験

ミダゾラム, リドカインの臨床試験

林 北見* 大澤 真木子

はじめに

痙攣重積症は小児科領域において頻度の高い救急疾患である。現在、日本で痙攣重積症治療が適応症として認められているのは、ジアゼパム（以下DZPと略）、フェニトイン（以下PHTと略）、およびペントバルビタール（以下PTBと略）の3剤である。それぞれの発作に対する「有効性」は高いことが知られているが、一方で、痙攣重積症治療薬に求められる「速効性」、「持続性」、「安全性」の点では一長一短である。臨床現場での「使用しやすさ」も含めたこの5つの要素を満たし、より安全に、より効果的に発作治療を行うことを目標として、1990年代後半からミダゾラム（以下MDLと略）、リドカイン（以下Lidと略）を選択する施設が増加している。しかし、この2剤は痙攣重積症が適応症と認められておらず、適応外使用医薬品（off-label use）である。そのため、少数の報告を参考に、各施設で経験的に使用されており、用量用法も確立したものはなく、有害事象の集積にも乏しい。平成14年度から厚生労働科学研究「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」として、「小児の痙攣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：東京女子医科大学小児科 大澤真木子教授）」¹⁾が全国16施設の参加を得て行われている。本稿では、この研究の背景、現在までに行われた研究成果、および今後検討されるべき事項と問題点について概説する。

I. 痙攣重積症治療ガイドライン

痙攣発作重積症の薬物治療のガイドラインは、

* 東京女子医科大学小児科
〔〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1〕

救急マニュアルや雑誌の特集などに取り上げられている。多くのガイドラインで第1選択としてDZP、第2選択としてPHTが取り上げられており、おおかたの異論のないところである。しかし、これらの治療が無効で発作の持続する、または発作の反復する状態に対して、どの薬剤を選択するかについては意見が分かれている。超短時間作用型のPTBを第3選択とするものと、PTBを試みる前に、MDLかLidを選択する見解がある。病態によってはMDLやLidを第1選択としている施設もある。いずれの選択も日本独自のまとまった治療成績はなく、比較検討もなされていない。

諸外国の痙攣重積症治療ガイドラインをみても、1990年代はじめまではDZP、PHT、PTBに加えて、フェノバルビタール（以下PBと略）が第2選択として取り上げられていた。その後、DZPに交代してロラゼパム、PHTに交代してフォスフェニトインを選択薬剤とするものが主流になっている²⁾。MDLを取り上げているガイドラインもあるが、その位置づけは医療機関到着前に点鼻や舌下投与で有効性を期待するものと、他剤無効例での選択肢としてである³⁾。最近 Claassen らがてんかん治療にかかわるアメリカの神経科医に対して行った調査でも、第1選択はロラゼパム、第2選択はPHTかフォスフェニトインである。難治性の症例に対する選択肢はPBが半数で、その他としてPTB、MDL、プロポフォール、バルプロ酸の静注が挙げられている。

したがって、MDL、Lidが治療選択肢として議論されるのは世界的な趨勢ではなく、日本の特殊な事情であることがわかる。なお、PB（静注用）、ロラゼパム（静注）、フォスフェニトインはいずれも日本に導入されていない。

表 ベンゾジアゼピン系薬剤の薬理学的特徴

	Diazepam	Lorazepam	Midazolam
Onset of effect (min)	<1	<2	<2
Peak effect (min)	3~15	30	10~50
Duration of effect (min)	<20	>360	<50
Distribution half-life	0.96~2.2 h	2~3 h	5.7±2.4 min
Elimination half-life (h)	36±4.9	14.1	1.9±0.6

(Wyllie E (ed) : The Treatment of Epilepsy Principles & Practice, 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001 より一部省略して引用)

II. 痙攣重積症治療薬の薬理学的作用と問題点

痙攣重積症では遷延する発作によって呼吸が抑制され、低酸素状態が持続している。急性脳炎・脳症、血糖・電解質代謝障害など、原因疾患による身体への影響も考慮すべき要因である。重積症治療は速やかに発作を止め、再発を防止するとともに、呼吸・循環動態に対する影響を最小限にとどめるように配慮する必要がある。

日本で第1選択薬とされるDZPは速効性で、有効性も高い。水溶性でないために持続点滴静注は困難であり、半減期も短いため、発作抑制効果が持続しない問題点がある。発作再発予防には引き続きPHTを静注する必要がある。呼吸抑制や血圧低下など循環動態への影響がある。PHTは不整脈をきたす恐れがあり、また、血管刺激性が強いため急速静注は禁忌であり、10数分かけて緩徐に静注する必要がある。効果発現には20~30分かかるとされている。また、半減期が長いいため、静注後の調節性が低い。静脈炎を起こしやすいために、乳幼児では反復使用する際には静脈確保が困難となる。鎮静、催眠作用がないため、脳炎など意識の評価が必要な病態では有用である。PBの有効性は高いが、PHT同様に効果発現が遅く、持続性はあるが、長期間意識抑制が続く。PTBは速効性で、その痙攣抑制効果は強力であり、持続点滴静注も可能である。一方、静脈麻酔薬であり、呼吸抑制、血圧低下作用が強く、気管内挿管・補助呼吸や昇圧剤による支持療法が必要となることが多い。このように、適応の認められている薬剤においても、個々の使用に当たって留意すべき問

題は多い。

諸外国で第1選択とされているロラゼパムはDZPと同じベンゾジアゼピン系薬剤であるが、効果はほぼ同等かそれ以上とされている。DZPと比較して半減期が長く、発作抑制効果が持続する利点がある。フォスフェトインはPHTをリン酸エステル化した誘導体で、静注後に体内で代謝されてPHTとなる。有効性、不整脈や血圧への影響は同等とされている。水溶性で血管刺激性が低く、PHTより速い速度で静注可能であるのが利点である。

MDLは1980年代後半に抗痙攣作用について報告された。日本での適応症は「麻酔前投薬、全身麻酔の導入および維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静」であり、痙攣治療は適応外使用にあたる。ベンゾジアゼピン系薬剤であり、その抗痙攣作用の機序はベンゾジアゼピン受容体に作用し、GABA受容体でのGABA親和性が増すことで、間接的にGABAの抑制作用を増強させる、とされている。水溶性であり、血管刺激性の強い添加物がないため、急速静注と持続静注が可能である。体内の生理的pHでは脂溶性となるため、脳内移行も速やかであり、作用は速効性である。半減期は短いため、静注後、持続静注中止後の効果消退は速やかである。

Lidは1950年代後半から抗痙攣作用について報告があるが、むしろ、その中毒症状としての痙攣惹起性についての検討が主流であった。日本での静注製剤の適応症は「心室性、上室性の期外収縮、発作性頻拍と、急性心筋梗塞時および手術に伴う心室性不整脈の予防」であり、痙攣治療は適

応外使用にあたる。抗痙攣作用の機序として、Naチャンネルに作用して神経細胞膜の興奮性を低下させること、神経細胞のミトコンドリア代謝を低下させて細胞の興奮性を抑制する、という説がある。Lidは速効性で、持続静注も可能で効果の持続性が期待でき、半減期が短いために血中濃度調整を速やかに行うことが可能で、有害事象出現時にも対応が容易である。

III. ミダゾラム、リドカインの文献報告

MDLの痙攣重積症治療に関する報告は、メタ分析1編、DZPとの比較対象研究1編、前方視的オープン試験1編、後方視的症例研究9編である。Gilbertら⁹⁾のメタ分析ではDZP、PB、PHTに抵抗性の難治性全身性痙攣重積症に対して、DZP、MDL、PTB、イソフルレン、およびチオペンタールを比較検討している。有効率はDZPが86%、他の4剤は100%であり、DZPの有効性が低かった。MDLの死亡率は0%で、他の4剤と比較して低かった。Singhiら⁹⁾の急性脳炎などを対象とした比較試験では、MDLの有効性はDZPと同等であったが、発作再燃と死亡率が高かった。その他の症例報告⁶⁻¹²⁾ではおおむね75~100%の有効性が報告されている。鎮静催眠作用があるが、通常用量では持続静注の間も意識は保たれ、経口摂取も可能であることも多い。昏睡レベルまで意識水準を抑制することを目標とした場合を除くと、呼吸抑制や血圧低下は軽度であった。一般的なbolus静注量は0.15~0.2 mg/kg、持続静注量は0.1~0.3 mg/kg/hrであった。有効血中濃度に言及した論文はない。

Lidの文献報告は痙攣重積症、発作頻発状態や難治性てんかんなどを対象とした研究が日本から多く報告されているが、まとまったものは少なく、症例報告が多い。諸外国からは1970~1980年代には痙攣重積症治療の総説で取り上げられていたが、最近の報告はない。1990年代初期の新生児を対象^{13,14)}とした研究では有効性が高いとされている。鎮静、催眠作用がないため、発作間欠期に意識の回復する「頻発型」である、軽症下痢に伴う良性痙攣などにLidの有用性が報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。てんかんや乳児期以降の急性症候性痙攣

ではMDLと比較して有効性は低い。投与量は1~2 mg/kgをbolus静注し、1~2 mg/kg/hrで持続静注する方法が一般的であるが、4~6 mg/kg/hrで有効とする報告もある。血中濃度測定した文献¹⁹⁾では、有効濃度は抗不整脈作用を期待する場合と同等で、治療範囲では中毒作用はまれであろうとしている。

IV. ミダゾラム、リドカインの後方視的全国調査成績

平成14年度に全国16施設およびその関連施設の協力を得て、MDLとLidの痙攣重積症治療成績に関する後方視的調査が行われた¹⁾。調査対象期間は1991年1月から2002年10月であり、対象年齢は生後1カ月から16歳未満であった。調査の性格から、対象疾患、治療における選択順位、薬用量、治療期間は施設ごとに異なっていた。

MDLは同一症例への複数回使用を含め、479治療機会の症例カードが集積された。治療開始時に痙攣発作が持続している「連続型」と、発作が反復し、その間に意識の回復しない「群発型」を「発作重積症」とし、発作を反復するが、その間に意識が回復するために重積症の一般的な定義を満たさない症例を「頻発型」とした。「発作重積症」358機会、「頻発型」121機会であった。

治療時年齢は47.5±43.6カ月(平均±SD)で中央値32カ月、1歳未満が最も多く20.3%、6歳未満で77.5%を占めていた。原因別では急性脳炎などの急性症候性群で乳幼児に多く、てんかん群ではより年長児が多かった。

原因別ではてんかん群268機会、症候性局在関連てんかんが49.3%と約半数を占め、ついで焦点性か全般性か未決定のてんかん症候群が26.1%であった。急性症候性群は211機会であり、脳炎・脳症が52.6%と半数を占め、ついで熱性痙攣が25.6%であった。発作症状は二次性全般化を含めた全身性強直間代発作が71.8%、部分発作が15.9%であった。

MDL使用量はbolus静注が0.25±0.20 mg/kg、最大持続静注量は0.27±0.25 mg/kg/hrであった。持続静注期間は122.0±183.0 hrで、120 hr未満が66.0%であったが、480 hr以上の長期使

用例も17機会あった。

bolus 静注 363 機会 で発作消失 63.6%, 301 機会 で引き続き持続静注を行い, 70.1% で有効であった。bolus 静注を行わずに持続静注から開始した 116 機会では 51.7% で有効であり, 最終的に 304 機会 63.5% で発作消失した。原因別ではてんかん群で 64.6%, 急性症候性群で 62.1% で有効であった。てんかん群では症候群分類別では差を認めなかったが, 急性症候性群では熱性痙攣群で 85.2% と有効率が高く, 脳炎・脳症群では 55.0% と低かった。

有害事象として, 呼吸抑制が 97 機会 で, 多くの症例で気管内挿管, 人工呼吸管理を要したが, 12 機会 で MDL との関連が推定され, 他の多くは急性脳炎など原因疾患との関連が示唆された。循環動態抑制は 36 機会 に認められ, MDL との関連はなかった。治療経過中に脳炎・脳症で 10 例, 脳血管障害 1 例, 溺水 1 例の 12 例が死亡の転帰をとったが, 原因疾患に起因するもので MDL との関連を認めたものはなかった。

対象の原因疾患分類, 頻度および年齢分布は従来の諸外国からの報告とほぼ同じであった。用量用法も過去の文献の範囲であった。効果は従来の報告では 75~100% の発作消失であったのと比較してやや低値であった。有害事象は既知の報告の範囲であった。

結論として, MDL は他の薬剤に抵抗性の場合を含め, 痙攣重積症に対して有効な治療法であり, かつ, 呼吸循環動態への影響はあるものの, 一般的な対応で安全に使用できた。急性脳症など重篤な原因疾患では呼吸循環動態が不安定であり, MDL の使用でさらに悪化する恐れもあり, 慎重なモニタリングと強力な支持療法が必要であった。

Lid は「重積症」146 機会, 「頻発型」111 機会 の計 257 機会であった(2003 年, 第 37 回日本てんかん学会, 大阪市立大学 服部英司)。平均月齢は 45.6 カ月。原因別ではてんかん群 145 機会 で, 局在関連てんかん 64.8%, 全般てんかん 18.6%, 焦点性か全般性か未決定のてんかん症候群 16.6% であった。急性疾患群 112 機会 で, 熱性痙攣 17.0%, 髄膜炎・脳炎・脳症 38.4%, 良性乳児痙

攣 26.8% などであった。発作症状は二次性全般化発作を含む全般性発作が 72.3% であった。Lid 使用量は bolus 静注が 1.65 ± 1.12 mg/kg, 最大持続静注量 2.60 ± 1.69 mg/kg/hr, 平均持続静注期間は 105 ± 148 hr であった。

治療効果と有害事象との総合評価として「きわめて有用」(発作消失し, 有害事象なし)が 45%, 「有用」(発作消失したが, 有害事象に対して対処が必要, または発作減少し, 有害事象が軽度)12% であった。てんかん群と急性疾患群とは有用性に差を認めなかった。急性疾患群では軽症下痢に伴う乳児痙攣などの良性乳児痙攣, 熱性痙攣に対する有効性が高く, てんかん群ではてんかん類型による明らかな差を認めなかった。良性乳児痙攣を含む「頻発型」では「有効」以上が 70% であるのに対して, 「連続型」では 35% と有効性に明らかな差を認めた。

有害事象は運動症状, 消化器症状, 精神症状, 呼吸抑制などを 35 機会 (13.5%) に認めた。持続静注量が 4 mg/kg/hr を超えるとその頻度が高かった。

V. 多施設後方視的調査の問題点と、 前方視的研究への課題

後方視的症例研究であったために, 治療計画自体が一定ではなく, さまざまな問題点が残されている。MDL, Lid が痙攣重積症の適切な治療選択肢となるには, 適切な研究計画に基づいた前方視的研究を行い, 有効血中濃度を検討し, 病態ごとの治療計画, および, 有害事象を集積して, 全身管理方針を確立することが必要である。さらに, この 2 薬剤は諸外国においても痙攣治療が適応として認められている国はなく, 文献的にも十分な前方視的比較研究は行われていない。したがって, 日本において痙攣治療の新規適応を申請するためには, 通常どおりの治験を行って, 有効性と安全性について検討する必要がある。今後予定される前方視的研究への課題を以下にまとめた。

1. 調査対象施設

今回の後方視的調査に参加したのは厚生労働省研究班員所属機関とその関連施設であり, 大学附属病院 15 施設, 国立病院 1 施設, 公立小児病院 3

施設, 公立総合病院 12 施設, その他 7 施設であった。てんかん等の慢性疾患を対象とした場合には, 専門施設へ難治性の症例が集積する傾向があり, 対象施設による偏りが想定される。

今回の調査でも MDL の用量がほぼ同一であるにもかかわらず, 対象施設によって治療効果に差を認めており, とくに大学附属病院での有効例の割合が低い。また, 他の医療機関で DZP, PHT の静注治療を受け, 無効のために転送された症例も多く, 初期治療によって抑制されなかった難治性症例の比率が高くなった可能性がある。

また, 転送によって発症からの経過時間が長くなり, 治療効果に影響をきたした可能性も考えられる。

2. 治療計画

MDL, Lid とともに薬剤選択順位が一定でない。第 1 選択肢であった症例, 他の薬剤が無効で第 4 選択, 第 5 選択となった症例などさまざま, 一定の基準で選択されていない。bolus 静注量, 初回無効時の反復静注の有無, 効果判定時期, 持続静注を開始する判断と時期, 持続静注量の増量の時期と最大量, などは各施設によって異なっている。難治性症例では反復静注や増量によって高用量となり, 使用量が多いほど治療成績が悪い, という結果になっている。

3. 薬物動態

治療効果に影響する因子として, 併用薬が挙げられる。MDL は CYP 3A4 の基質であるため, てんかん症例での抗てんかん薬, 急性疾患治療のための抗生物質によって MDL の代謝動態が変動する可能性がある。調査での併用薬評価は十分でなく, 血中濃度測定がされていないため, 薬用量と治療効果の関連が明確でない。

4. 安全性評価

過去の文献報告, 後方視的調査結果に共通して, MDL の用法用量は添付文書に記載されている気管内挿管, 呼吸管理を前提とした用法用量とほぼ同一である。新規適応申請を行ううえでは十分に検討する必要のある事項である。Lid では血中濃度測定がされておらず, 中毒域に入る可能性が確認されていない。調査結果では MDL, Lid による直接的な重篤な有害事象は認めなかったが, 原因

疾患の影響, 併用薬剤の影響は十分には検討されていない。

5. 研究への同意

後方視的研究であるため, この治療への同意取得については各施設の判断で行われている。適応外使用であるため, 薬剤選択の情報を十分に理解していただいたうえで承諾を得る手続きを進める必要がある。しかし, 発作の治療, 全身管理と並行して行うことは小児救急の現場では医師の側にも困難があり, 家族の側でも痙攣発作が続いている不安な状況で, 短時間に十分な理解をしていただくことも困難であることが予想される。厚生労働省の医師主導治験ガイドライン(案)では, 緊急状況下における救命的性格をもつ薬剤の治験においては, インフォームドコンセント取得に際して, 一定の要件を満たせば通常の手続きを一部省略してよい, とされているが, その要件のハードルは高い。医師の恣意的な治療選択とならないよう, 十分な準備と配慮が必要である。

文 献

- 1) 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に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究. 平成 14 年度総括・分担研究報告書. 主任研究者 大澤真木子
- 2) Treiman DM: Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. *Epilepsia* 34 (suppl 5): S 17-S 23, 1993
- 3) Allderedge BK: Status epilepticus. *Antiepileptic Drugs*, 5 ed, 160-168, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002
- 4) Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA: Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol* 14: 602-609, 1999
- 5) Singhi S, Murthy A, Singhi P, et al: Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 17: 106-110, 2002
- 6) Rivera R, Segnini M, Baltodano A, et al: Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 21: 991-994, 1993
- 7) Koul RL, Aithala GR, Chacko A, et al: Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 76: 445-448, 1997
- 8) Lohr Jr A, Werneck LC: Comparative non-ran-

- domized study with midazolam versus thiopental in children with refractory status epilepticus. *Arq Neuropsychiatr* 58 : 282-287, 2000
- 9) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, et al : Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. *Brain Dev* 22 : 239-242, 2000
 - 10) 浜野晋一郎, 田中 学, 望月美佳, 他 : 小児けいれん重積症に対する midazolam 治療の臨床的検討. *脳と発達* 35 : 304-309, 2003
 - 11) 皆川公夫, 渡邊年秀 : 小児のけいれん重積およびけいれん群発に対する 8 年間の midazolam 静注治療成績の検討. *脳と発達* 35 : 484-490, 2003
 - 12) Hellstrom-Westas L, Svenningsen NW, Westgren U, et al : Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants, I. Clinical effects and cerebral electrical activity monitoring. *Acta Paediatr Scand* 77 : 79-84, 1988
 - 13) Hellstrom-Westas L, Westgren U, Rosen I, et al : Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants, II. Blood concentration of lidocaine and metabolites during intravenous infusion. *Acta Paediatr* 81 : 35-39, 1992
 - 14) Okumura A, Uemura N, Negoro T, et al : Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 26 : 164-167, 2004
 - 15) Hayashi K, Sakauchi M, Oguni H, et al : Efficacy of continuous intravenous lidocaine in the management clusters of seizures. *J Tokyo Wom Med Univ* 70 (EXT) : E 32-E 39, 2000
 - 16) 林 北見, 坂内優子, 小国弘量, 他 : けいれん発作群発を呈した乳幼児症例の治療と予後. *小児科臨床* 52 : 63-67, 1999
 - 17) 高橋 寛 : リドカインによる痙攣重延状態の治療. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 10 : 44-48, 1997
 - 18) 佐田佳美, 相原正男, 畠山和男, 他 : 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* 29 : 39-44, 1997

本論文は平成 14~15 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）を受け実施した研究成果である。

2002～2003年シーズンにおけるリン酸オセルタミビルの小児に対する使用経験

いし い ちか だ て る み か わ は ら み き
 石井のぞみ*1,2・近田 照己*1,2・河原 三紀*1,2
 やま お か み つ こ す ず き は る こ お お さ わ ま き こ
 山岡 光子*1,2・鈴木 陽子*1,2・大澤真木子*2

要 旨

インフルエンザ治療剤として小児でも内服投与可能になったノイラミニダーゼ阻害剤（リン酸オセルタミビル）について、2002～2003年シーズンでの臨床使用経験を元に、その治療効果について調査検討した。

対象87名の90%以上が発症後48時間以内に内服開始しており、2～3回内服後に解熱していた。解熱までの内服回数は、発症後48時間以内に内服開始すれば開始時間・インフルエンザウイルス抗原の型・年齢と無関係であった。剤形がドライシロップまたはカプセルの中味のみでの内服でも、28～38%が若干の服薬困難を訴えていたが、服用不能であったものは1名のみであった。副作用と思われる症状は36%に認められ、消化器症状が中心であったが、抗原の型や年齢による差はなかった。以上より同剤の小児における内服治療は、臨床的に非常に有用であり実際の使用に優れた製品と考えられた。

(小児科臨床 57:353, 2004)

KEY WORDS ▶ インフルエンザ, 抗インフルエンザ薬, 抗ウイルス薬, リン酸オセルタミビル

緒 言

インフルエンザは、冬季の感染症としてその重症度から重要な位置を占めている疾患である¹⁾。特に小児においては、重篤な中枢神経合併症を生じる危険性があり、その経過が非常に速い^{2)~4)}。さらに近年、集団接種によるインフルエンザワクチン投与が廃止されて以降、インフルエンザの爆発的流行が数年に一回経験されるようになり、予防措置の普及・徹底とともに早期の診断・治療が大きな課題とされていた。

インフルエンザの治療薬としては、1998年にA型のみにも有効な塩酸アマンタジン製剤が認可され⁵⁾、その後1999年にA・B両型にも有効なノイラミニダーゼ阻害剤が発売された。しかし吸入薬とカプセル製剤のみで、いずれも低年齢の小児に対しては実際上使用が困難であり⁶⁾、適切な内服剤型の発売が待たれていたが、2002年夏ノイラミニダーゼ阻害剤のドライシロップ製剤（リン酸オセルタミビル、タミフル[®]）が発売になったため、同剤が今シーズン（2002～2003年）より小児に対し広く臨床使用可能となった。

*1: 至誠会第二病院 小児科 (〒157-0065 東京都世田谷区上祖師谷5-19-1), *2: 東京女子医科大学 小児科

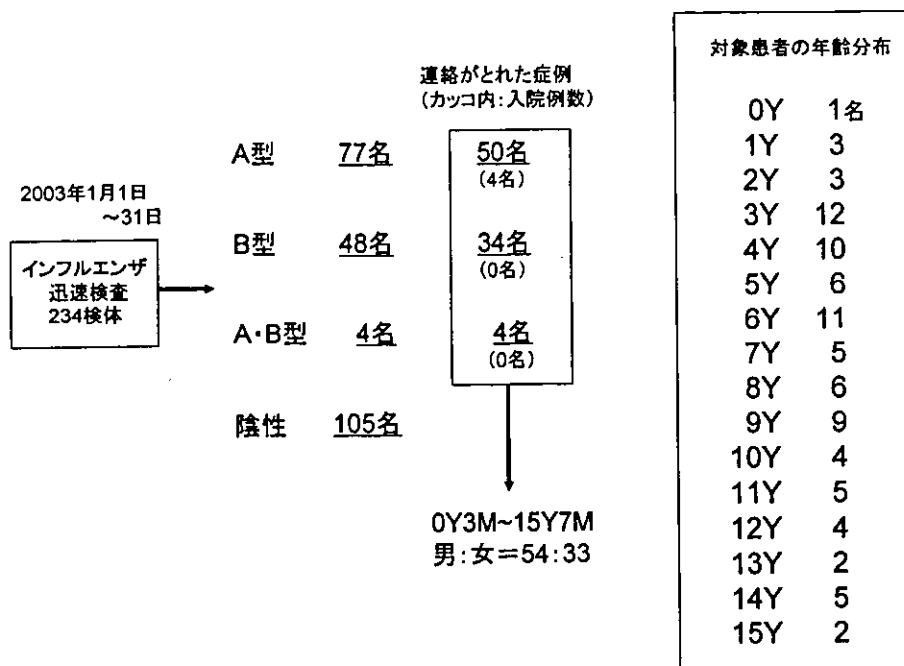


図1 対象症例の内訳と年齢分布

我々は、同剤を汎用可能となった最初のシーズンにおいて、ノイラミニダーゼ阻害剤を投与した臨床使用経験について調査を行ったので報告する。

対 象

2003年1月1日から1月31日の1カ月間に、当院小児科外来においてインフルエンザウイルス抗原迅速診断用に、当院検査科へ提出された検体は234検体であった(図1)。

そのうちインフルエンザウイルスA型抗原陽性例が77検体、B型が48検体、A・B両型が4検体、陰性例が105検体だった(陽性率55.1%)。陽性例129検体・128名(1名が調査対象期間内にA型、次いでB型の順で2回罹患している)のうち、リン酸オセルタミビルを処方され、かつ電話または面談による保護者への聞き取り調査が可能であった87名を本検討の対象とした。検査結果が陰性であるが処方を受けたものについては、対象外とした。

なおインフルエンザウイルス抗原迅速診断

キットには、ラピッドテスト®FLU ABを用い、試料は患者の鼻または咽頭ぬぐい液とした。

方 法

対象患者87名の保護者全員に、著者が直接電話または外来再診時に面談し、以下の質問事項を尋ねる方法をとった。質問事項は

- 1) 発症からリン酸オセルタミビル内服開始するまでにかかった時間
- 2) 解熱するまでに何回リン酸オセルタミビルを服用したか
- 3) リン酸オセルタミビルは内服しやすかったかどうか
- 4) リン酸オセルタミビル服用によると思われる、家庭で確認しうる副作用の有無の4点である。なお発症は「体温が37.5°C以上であることを確認した時点」、解熱は「体温が37.5°C未満であることを確認した時点(以後内服中に37.5°C以上の再発熱を認めないこと)」とし、体温の計測法は各家庭で任意の方法で行われた。インフルエンザによる