

表3 けいれん重積治療の特徴

	DZP静注	PHT静注	PTB静注	LDC療法	MDZ療法	PTB持続	PB大量
効果発現	速効性	5-30分(静注にも10-20分を要す)	速効性	速効性	速効性	速効性	4~5日→初期治療には不適當
保険適用	あり	あり	あり	適応外	適応外 ^b	あり	あり
安全性	急速静注で呼吸抑制	急速静注で不整脈、血圧低下	急速静注で呼吸抑制	呼吸抑制なし 不整脈・痙攣誘発	呼吸抑制・低下なし	呼吸抑制・血圧低下が必発→呼吸管理・昇圧剤	呼吸抑制・血圧低下なし
持続性	短い	長い	短い	短い	短い	長い	長い
他の長所	広く使用されており、使われている	意識レベルを下げない	確実性	意識レベルを下げない	腸管麻痺なし	確実性 治療・減量中止の目安あり	最も確実 腸管麻痺なし
他の問題点		急速静注不可→連続型に不適當		有効率低い	有効率やや低い	合併症が多い	経口治療でもPB高濃度を要す

a: けいれん重積に対する保険適用

b: 人工呼吸中の鎮静として保険適用

用であるが(リドカインは重積の原因による)、保険適用されていないので、家族にその旨と長所・短所を伝えて同意を得る。

人員や設備の点で全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多くの施設で可能と思われるが、それ以降は専門施設で行うのがよいかもしれない。ミダゾラム療法以降は、①呼吸管理が可能なら、速効性の点でミダゾラム療法→ベ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、②呼吸管理が困難ならば、速効性はないが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。

1. ジアゼパム (DZP, 商品名:セルシン, ホリゾン)

0.3~0.5mg/kg (最大10mg) を1~2分かけて静注する。無効なら10分後にもう1回。もっと多いと効く場合がある(最大1mg/kgまたは20mg)。けいれん時にDZP坐薬を入れてから来院する場合があるが、0.5mg/kg以内の坐薬ならばDZPを規定量で静注してよい。

呼吸抑制に備えてアンビュー・バックを準備しておく。速効性はあるが効果の持続が短い(半減期16~90分)ので、DZP静注で抑制されたけいれんが数時後に再発した既往がある場合は、PHT

を追加静注しておく。

注意: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:アレビアチン)

15~20mg/kgを1mg/kg当たり1分前後(1mg/kg/分前後)で静注する。結晶ができ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つつ静注する。効果発現に5~30分かかるが、効果の持続が長い。

重症者では静注速度が速いと血圧低下、伝導ブロック、心室細動、循環虚脱等が起こりうるので、ゆっくり静注する(上記)。DZP静注で早く止め、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。

注意:不整脈防止のため急速静注しない。

3. ベントバルビタール (PTB, 商品名:ネンブタール) 静注⁷⁾

3~5mg/kg静注を3~5分前後かけてゆっくり静注する(1mg/kg/分以下)。原液か生理食塩水で2~5倍に希釈して静注(持続静注の場合は原液か10倍以上希釈)。1回で止まらないか、すぐ再発すればもう1回静注する。速効性があり、数分以内に効果が現れ、効果は2~6時間持続する。

呼吸抑制に注意して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する。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。

注意：呼吸抑制防止のため急速静注しない。

4. リドカイン (LDC, 商品名：静注用キシロカイン)

2mg/kgをゆっくり静注し、有効なら5%ブドウ糖液で希釈し、2～4mg/kg/hrで持続静注する。ロタウイルス感染等の軽症胃腸炎による群発型けいれん重積に著効する⁹⁾。

速効性があり、呼吸抑制、血圧低下はないが、徐脈性不整脈を誘発することがあるので心電図モニター下に静注する。大量投与でけいれんを誘発するとされているが、上記の量でもけいれんを誘発することがある。

注意：使用するキシロカインの種類と濃度、量、徐脈性不整脈に注意。

5. ミダゾラム (MDZ, 商品名：ドルミカム)⁹⁾

5%ブドウ糖液か生理食塩水で希釈し、0.1～0.3mg/kgをゆっくり静注する。けいれんが止まらなければ10分後に同量を再度静注する。さらに止まらなければ、持続静注を0.1mg/kg/hrで開始し、けいれんが止まるまで15分おきに0.1mg/kg/hrずつ0.5mg/kg/hrまで増量する。群発型はけいれんがあれば0.1mg/kg/hrずつ増量する。0.5mg/kg/hrでも止まらねば、PTB持続静注かPB大量療法に進む。24時間以上けいれんがなければ、2～3時間ごとに0.05～0.1mg/kg/hrずつ漸減する。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。

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。長期の持続点滴で耐性や依存性を生じることがあり、またエリスロマイシン、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する。

注意：呼吸抑制防止のため急速静注しない。長期投与の場合はゆっくり漸減する。

6. ペントバルビタール (PTB, 商品名：ネプタール) 持続静注⁹⁾

原液、または生食か5%ブドウ糖液で10倍以上に希釈し、1mg/kg/hrで開始、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 (BSP) になるまで30分ごとに0.5～1mg/kg/hrずつ最大5mg/kg/hrまで増量する。始めに3～5mg/kg静注し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でもけいれんが起る場合はcomplete suppression (CS) となるまで増量する。

気管内挿管し、人工呼吸器を装着するのが安全である。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全ての電極は必要ない。

減量・中止は、けいれんが止まりBSPや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起こりうるが、DZP、PHT、PTB静注やDZP坐薬、PB坐薬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、一旦中止に持ち込み、24時間観察する。けいれんまたは脳波が再度重積状態になったら、PTB持続静注療法を2mg/kg/hrで再開し、BSP、CSとなるまで30分ごとに1mg/kg/hrずつ5mg/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。

呼吸抑制、血圧低下、PTB結晶析出、CRP著増、腸管蠕動低下、血管炎(赤くならず、皮膚色のまま硬く腫脹)などの合併症が多いので、人工呼吸器と昇圧剤を使用する(ドパミン2～10 μ g/kg/分。それでも血圧維持が困難ならドパミン5～10 μ g/kg/分を併用)。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と昇圧剤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。PTB結晶析出と血管炎は、PTBの原液か生理食塩水で10倍以上希釈し、乳酸を含まない維持液にして点滴刺入部の近くから入れれば防げる。血管炎はPTB結晶析出が生じなければ起こらない。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。経口抗けいれん剤と栄養の吸収を促すため、ジノプロスト (PGF 2α) 点滴静注など麻痺性イレウスに準じて対応する。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ので、経口抗けいれん剤の注入を早く開始する。多くは1回で重積を頓挫させて中止でき、2回くり返す場合は少ない。3回以上要する時は原疾患 (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。

注意：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)

5mg/kgを3～5分で静注し、2mg/kg/hrで持続静注を開始する。けいれんが止まり、脳波でBPSになるまで1～2mg/kg/hrずつ10mg/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。呼吸抑制、血圧低下はPTBと同様に対応する。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、点滴刺入部の近くから入れる。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。血管炎が強いので、脳内血管の血管炎による梗塞予防のため、ヘパリン5～10単位/kg/hrを維持液に追加する。光で分解されるので注射液は遮光し、24時間以上使用しない。

注意：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、ルミナール、ワコビタール坐薬、ルビアール坐薬)

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。けいれんの抑制か激減は、4～5日目で、血中濃度50 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると得られることが多い。速効性はないので持続静注療法より先に行うことはない。

第1, 2日は筋注か坐薬で20～30mg/kg分3～4, 第3, 4日は筋注か坐薬で10mg/kg分3～4, 第5日から5～10mg/kg分2 (血中濃度により増減) を散剤で注入する。血中濃度測定を第3～5日は

毎日、第6～痙攣消失または著減までは1～2日おきに行って投与量を調節する。併用経口薬剤を注入で早く開始する。

脳波は背景活動と発作波が低振幅になるが、suppression burstにはならない。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起こらないので、呼吸器や昇圧剤は不要で、併用経口薬剤の注入が可能である。眠気、不活発、ふらつきがあり得るが、多くは血中濃度50 $\mu\text{g/ml}$ 以下で改善する。けいれんが再燃した場合はPB坐薬か筋注の追加、併用薬剤の検討で抑制されることが多い。一時的には超高濃度でよいが、120 $\mu\text{g/ml}$ 以上の超高濃度を2週間以上続けることは避ける。完全消失でなくても重積が頓挫すればよい。それでも抑制できなければ、全身麻酔に進む。腸管は動くので、併用経口抗けいれん剤を早く開始する。 γ -GTPが著増するが、肝でのPB代謝のためであり、AST, ALTの上昇がなければ本治療を継続する。

注意：初期に大量で開始して早く高濃度にし、けいれんを早く抑制し、長期間行わない。

9. 全身麻酔

発作と脳波を抑制でき、脳圧亢進を来さないイソフルレンが推奨される¹⁰⁾。

文 献

- 1) 粟屋 豊：痙攣重積症の診断・治療・予後。小児神経学の進歩 第21集、診断と治療社、pp 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) 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、pp 279-289, 2003
- 5) Browne TR: The pharmacokinetics of agents used to treat status epilepticus. Neurology 40(Suppl 2): 28-32, 1990
- 6) 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

本論文は平成 14～16 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。

Symposium I

Clobazam as a New Antiepileptic Drug and Clorazepate Dipotassium as an Alternative Antiepileptic Drug in Japan

Kenji Sugai

Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan

Summary: *Purpose:* To confirm the efficacy and to clarify the problems of clobazam (CLB) as a new antiepileptic drug (AED) and clorazepate (CLP) as an alternative AED in Japan.

Methods: CLB and CLP were added on or replaced with conventional AEDs in 55 and 170 patients with refractory epilepsies, respectively. Short-term efficacy was studied after at least 2 months of CLB administration and at least 4 weeks of CLP administration. Long-term efficacy was examined in 31 cases with CLB for ≥ 6 months and in 86 cases with CLP for ≥ 6 months. CLB was initiated at 0.15–0.40 mg/kg and increased by 0.1–0.2 mg/kg every 1–2 weeks up to 0.28–1.25 mg/kg. CLP was started at 0.3–0.7 mg/kg and increased by 0.2–0.3 mg/kg every 1–2 weeks up to 2.5 mg/kg. Tolerance was examined in 42 cases with CLB for ≥ 3 months and 112 cases with CLP for ≥ 4 weeks.

Results: CLB was effective, defined as $\geq 50\%$ reduction in seizure frequency, in 71% of the short-term subjects and 81% of the long-term subjects. Short-term efficacy was better in symptomatic localization-related epilepsies, but long-term efficacy

did not differ according to seizure classification. Short-term efficacy was not different by seizure types or EEG findings. CLP was effective in 70% of the short-term subjects and 80% of the long-term subjects. CLP was more effective in patients with localization-related epilepsies or in patients with partial seizures or focal epileptiform discharges on EEG. Adverse effects developed in 47% of CLB cases and 31% of CLP cases, but the incidence was reduced by lower initial doses and slow dose titration. Tolerance occurred in 24% of CLB cases and 48% of CLP cases, half within 3–4 months after the initiation of CLB and half by 2 months after the start of CLP. Upon rechallenge, 70% of CLB-tolerant cases and 50% of CLP-tolerant cases responded to each drug again by increasing or maintaining the dosage.

Conclusions: Excellent efficacy of CLB and excellent and prolonged efficacy of CLP for refractory epilepsies were confirmed. Frequent tolerance and adverse effects were major problems, but were manageable. **Key Words:** Clobazam—Clorazepate—Efficacy—Adverse effects—Tolerance—Management.

THE PRESENT STATUS OF NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS IN JAPAN

Clobazam (CLB) was marketed in Japan recently as a new antiepileptic drug (AED) for the first time in 10 years. Single-blind and open-label add-on trials of CLB in Japan showed significant efficacy. In adults, CLB was effective, defined as $\geq 50\%$ reduction in seizure frequency, in 64–80% of the patients with partial seizures and in 60–92% of those with generalized seizures (1). In children, CLB was effective in 50–68% of the patients with partial seizures and in 48–64% of those with generalized seizures (2,3).

Other new AEDs have not yet been marketed in Japan. Clinical trials of vigabatrin (VGB) were discontinued in adults because of extraordinarily high incidence of visual field defects, and therefore VGB is not prescribed for pediatric patients. Clinical studies of lamotrigine (LTG)

have been interrupted in adults because of the high incidence of skin rashes and uncertain efficacy, but those in children are in progress with increasing numbers of subjects. For gabapentin (GBP) and topiramate (TPM), clinical trials are now ongoing in adults, but those of tiagabine (TGB) have been discontinued because of unsatisfactory efficacy.

ALTERNATIVE ANTIEPILEPTIC AGENTS IN JAPAN

Clorazepate dipotassium (CLP) is not a first-line AED and it has not been reported to be particularly effective in prolonged treatment of any seizure type (4). Some reported effectiveness of CLP for complex partial seizures (5,6), and others, for generalized seizures (7,8). Adverse effects, including drowsiness, have been reported to be frequent. There is, however, no study involving a large number of cases, and precise practical guideline for its clinical use, including effective seizure type and dosage, has not

Address correspondence and reprint requests to Dr. K. Sugai at 4-1-1 Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan. E-mail: sugaik@ncnmpmusashi.gr.jp

yet been established. In addition, CLP is approved as an antianxiety agent, but not an AED, in Japan. However, I have occasionally seen its excellent and prolonged efficacy in refractory epilepsies, unlike previous reports (9).

As alternative AEDs, some antianxiety drugs showed anticonvulsive effects. Ethyl lofrazepate is effective in 61% of the patients with symptomatic generalized epilepsies, tonic seizures, or diffuse epileptiform discharges. Cloxazolam is effective in 52% of the patients with localization-related epilepsies and symptomatic generalized epilepsies. Bromazepam is effective in 72% of the patients with complex partial seizures and secondarily generalized seizures, and flunitrazepam is effective for some seizures. Mexiletine is reported to be effective for partial seizures and minor epileptic status.

PURPOSE OF THE STUDY

To confirm the efficacy of CLB and CLP and to clarify the practical use and problems of the drugs, I studied short-term and long-term efficacies of CLB and CLP for refractory epilepsies, and development and management of tolerance and adverse effects of each drug. For accuracy, both drugs were evaluated from the cases of my personal experience, so that inter-observer biases could be excluded and the efficacy and problems could be judged by the same standard.

SUBJECTS AND METHODS

Clobazam

CLB was added on or replaced with conventional AEDs in patients with refractory epilepsies who did not respond to three or more conventional AEDs (three to 13 AEDs; average, 7.6 AEDs) including either one or more of clonazepam (CZP), CLP, or nitrazepam (NTZ). CLB was initiated at 0.15–0.40 mg/kg and increased by 0.1–0.2 mg/kg every 1 or 2 weeks up to 0.28–1.25 mg/kg. Short-term efficacy was studied in 55 patients after ≥ 2 months of administration of CLB. The subjects included eight patients with Lennox–Gastaut syndrome (LGS), 11 with West syndrome (WS) or symptomatic generalized epilepsies evolved from WS (SGE/WS), two with other symptomatic generalized epilepsies (SGEs), one with idiopathic generalized epilepsy (IGE), 31 with symptomatic localization-related epilepsies (SLRE), one with epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep (CSWS), and one with unclassified epilepsy.

Long-term efficacy was examined in 31 cases maintained on CLB for ≥ 6 months (6–15 months), consisting of four patients with LGS, five with WS or SGE/WS, one with other SGE, one with IGE, 20 with SLRE, and one with unclassified epilepsy.

Tolerance was examined in 42 cases maintained on CLB ≥ 3 months.

Clorazepate

CLP was added on or replaced with conventional AEDs in 170 patients with refractory epilepsies who did not respond to three or more conventional AEDs (three to 10 AEDs; average, 5.9 AEDs), and its short-term efficacy was studied after ≥ 4 weeks of CLP administration. The subjects consisted of 30 patients with LGS, 19 with WS or SGE/WS, 16 with other SGE, six with idiopathic localization-related epilepsies (ILRE), 93 with SLRE, and six with unclassified epilepsies [severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI), five cases, and epilepsy with CSWS, one case].

Long-term efficacy was examined in 86 cases maintained on CLP for ≥ 6 months, consisting of 12 patients with LGS, 11 with WS or SGE/WS, 11 with other SGE, one with ILRE, 57 with SLRE, and five with unclassified epilepsies (SMEI, five cases).

Initially CLP was started at 0.3–1.0 mg/kg and increased by 0.2–0.5 mg/kg every 1 or 2 weeks up to 2.5 mg/kg before April 1992, but adverse effects frequently occurred with this protocol. The dosage was modified as follows after April 1992: initial dosage and increase rate were 0.7 and 0.2–0.3 mg/kg every 1 or 2 weeks for infants, 0.5 and 0.2 mg/kg every 1 or 2 weeks for children, and 0.3–0.4 and 0.2 mg/kg every 1 or 2 weeks for adolescents or older patients.

Tolerance was examined in 112 cases maintained on CLP ≥ 4 weeks.

Evaluation and statistical analyses

Efficacy was evaluated from reduction in seizure frequency, and classified as seizure free (SF), $\geq 80\%$ reduction (markedly effective; ME), $\geq 50\%$ reduction (effective; EF), and $< 50\%$ reduction (ineffective; IE). Tolerance was defined as positive when the efficacy was initially EF or better and later became worse than the initial efficacy.

The efficacy of both drugs and incidence of adverse effects of CLP were statistically analyzed by using the χ^2 test or Fisher's exact probability test, and the dosage of CLP among the patient groups with different effectiveness was analyzed by using the unpaired *t* test.

RESULTS

Clobazam

Favorable, defined as EF or better, short-term efficacy was obtained in 39 (71%) of 55 subjects, including eight SF cases, 10 ME cases, 21 EF cases, and 16 IE cases (Table 1A). Favorable long-term efficacy was obtained in 25 (81%) of 31 subjects, consisting of four SF cases, seven ME cases, 14 EF cases, and six IE cases (Table 1B). Short-term efficacy was more favorable in SLRE than generalized epilepsies except IGE (LGS+WS+SEG/WS+other SGE), with higher rate of EF or more favorable cases in

TABLE 1. Efficacy of clobazam and epilepsy classification

A. Short-term efficacy ^a						
Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99–80%)	EF (79–50%)	IE (<50%)	No. of cases	
Lennox-Gastaut syndrome (LGS)		2	3	3	8	
West syndrome (WS)/SGEs evolved from WS	2		4	5	11	
Other SGEs				2	2	
Idiopathic generalized epilepsies	1				1	
Symptomatic localization-related epilepsies	5	7	14	5	31	
Undetermined epilepsies (CSWS)		1		1	2	
Total no. of cases	8	10	21	16	55	
B. Long-term efficacy ^b						
Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99–80%)	EF (79–50%)	IE (<50%)	No. of cases	Discontinued
Lennox-Gastaut syndrome (LGS)		1	1	2	4	4
West syndrome (WS)/SGEs evolved from WS		1	2	1	4	7
Other SGE				1	1	1
Idiopathic generalized epilepsies	1				1	
Symptomatic localization-related epilepsies	3	5	10	2	20	11
Undetermined epilepsies (CSWS)			1		1	1
Total no. of cases	4	7	14	6	31	24

SF, seizure free; ME, markedly effective; EF, effective; IE, ineffective; SGEs, symptomatic generalized epilepsies; undetermined epilepsies, epilepsies undetermined whether focal or generalized; CSWS, epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep.

^aLGS + WS/SGEs from WS + other SGEs vs. localization-related epilepsies: $p = 0.014$ for EF or better, NS for SF and for ME or better.

^bLGS + WS/SGEs from WS + other SGE vs. localization-related epilepsies: NS for SF, for ME or better, and for EF or better.

the patients with SLRE ($p = 0.014$), but long-term efficacy was not different between them.

Favorable short-term efficacy was obtained in 41 (68%) of 63 partial seizures including 11 SF, 16 ME, 16 EF, and 20 IE cases, and in 19 (61%) of 31 generalized seizures, consisted of seven SF, five ME, seven EF, and 12 IE cases (Table 2). Both efficacies were not different between in partial seizures and generalized seizures.

Favorable short-term efficacy was not different among the patients with focal epileptiform discharges on EEG, 13 (68%) of 19 cases; multifocal epileptiform discharges, 17 (81%) of 21 cases; and generalized epileptiform discharges, nine (60%) of 15 cases.

In total, 34 episodes of adverse effects occurred in 26 (47%) of 55 patients, including drowsiness (14 episodes),

decreased activity (eight episodes), increased seizures (five episodes), agitation or irritability (two episodes), drooling (two episodes), and fair, ataxia, and oculogyric crisis (one episode each). Most of them developed as the dosage was increased, and CLB was withdrawn in 22 episodes, reduced in seven episodes, and maintained the same dosage in five episodes.

Tolerance developed in 10 (24%) of 42 cases maintained on CLB ≥ 3 months. Such tolerance occurred in two cases by 2 months, in five cases by 4 months, in one case by 6 months, and in two cases by 1 year. CLB once again became EF or more effective in seven cases (70%) of such patients by maintaining the same dosage (two cases) or increasing the dosage (five cases).

TABLE 2. Short-term efficacy of clobazam and seizure type

Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99–80%)	EF (79–50%)	IE (<50%)	No. of cases
Simple partial		3		1	4
Complex partial	4	3	3	11	21
Secondarily generalized	4	4	1	3	12
Partial clonic	1	3	1	1	6
Partial tonic	2	3	11	4	20
Generalized tonic	2	2	4	6	14
Generalized tonic-clonic		2			2
Atypical absence	1				1
Myoclonic	2			2	4
Atonic		1		2	3
Tonic spasms	2		3	2	7
Total no. of cases	18	21	23	32	94

SF, seizure free; ME, markedly effective; EF, effective; IE, ineffective.

Partial seizures vs. generalized seizures: NS for SF, for ME or better, and for EF or better.

Clorazepate

Favorable short-term efficacy was obtained in 70% of the 170 subjects, including 37 SF cases, 31 ME cases, 51 EF cases, and 19 IE cases (Table 3A). The mean dosages of CLP among these groups were 0.9 ± 0.4 , 1.0 ± 0.3 , 1.0 ± 0.5 , and 1.1 ± 0.4 mg/kg, respectively, which did not significantly differ from each other. Favorable long-term efficacy was obtained in 80% of the 86 subjects, consisted of 22 SF cases, 19 ME cases, 37 EF cases, and 19 IE cases (Table 3B). The SF rate was higher in SLRE than in generalized epilepsies in both short-term efficacy and long-term efficacy ($p = 0.006$, $p = 0.009$, respectively). Short-term efficacy was better in partial seizures than in generalized seizures ($p = 0.000$ for SF, ME or more favorable, and EF or more favorable; Table 4). In the short-term subjects, the SF rate was higher in the patients with focal epileptiform discharges on EEG than in those with multifocal or generalized epileptiform discharges ($p = 0.023$, $p = 0.017$, respectively). The rate of ME or more favorable cases also was higher in the patients with focal epileptiform discharges than in those with generalized epileptiform discharges ($p = 0.020$). In long-term efficacy, the SF rate was higher in the patients with focal epileptiform discharges than in those with multifocal or generalized epileptiform discharges ($p = 0.017$, $p = 0.013$, respectively), and the rate of EF or more favorable cases also was higher in the patients with focal epileptiform discharges than in those with generalized epileptiform discharges ($p = 0.009$).

In total, 57 episodes of adverse effects occurred in 52 (31%) of 110 patients, including drowsiness, 34 episodes;

increased seizures, six episodes; decreased activity, five episodes; drooling, four episodes; decreased appetite, four episodes; ataxia, three episodes; and involuntary movement, one episode. In such cases, CLP was withdrawn in 27 episodes, reduced in 20 episodes, and maintained at the same dosage in 10 episodes. The frequency of adverse effects was significantly decreased by modifications of initial dosage and titration rate (25 of 53 patients before April 1992, vs. 27 of 117 patients after that date; $p = 0.028$).

Tolerance developed in 54 (48%) of 112 cases maintained on CLP ≥ 4 weeks. Such tolerance occurred in 27 cases by 2 months, in 14 cases by 4 months, in six cases by 6 months, in four cases by 1 year, and in three cases later than 1 year. CLP once again became EF or better in 27 (50%) of such tolerant cases by maintaining the same dosage (12 cases) or increasing the dosage (15 cases). Some cases of tolerance and subsequent CLP discontinuation responded to readministration of CLP after a few months of withdrawal.

DISCUSSION

Clobazam

Overall efficacy of CLB for refractory epilepsies was 71% in the short-term subjects and 81% in the long-term subjects, and short-term efficacy was not different between partial seizures (68%) and generalized seizures (61%). In short-term subjects, CLB was effective in 62% of LGS, 54% of SGE with or without evolution from WS, and 84% of SLRE. These results, including

TABLE 3. Efficacy of clorazepate and epilepsy classification

A. Short-term efficacy ^a						
Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99–80%)	EF (79–50%)	IE (<50%)	No. of cases	
Lennox–Gastaut syndrome (LGS)	1	7	8	14	30	
West syndrome (WS)/SGEs evolved from WS	2	2	8	7	19	
Other SGEs	4	3	7	2	16	
Idiopathic localization-related epilepsies	2	1	1	2	6	
Symptomatic localization-related epilepsies	28	16	23	26	93	
Undetermined epilepsies (SMEI, CSWS)		2	4		6	
Total no. of cases	37	31	51	51	170	
B. Long-term efficacy ^b						
Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99–80%)	EF (79–50%)	IE (<50%)	No. of cases	Discontinued
Lennox–Gastaut syndrome (LGS)		4	4	4	12	18
West syndrome (WS)/SGEs evolved from WS	1	1	5	4	11	8
Other SGEs	2	3	5	1	11	5
Idiopathic localization-related epilepsies	1				1	5
Symptomatic localization-related epilepsies	18	11	19	9	57	36
Undetermined epilepsies (SMEI, CSWS)			4	1	51	1
Total no. of cases	22	19	37	19	97	73

SF, seizure free; ME, markedly effective; EF, effective; IE, ineffective; SGEs, symptomatic generalized epilepsies; undetermined epilepsies, epilepsies undetermined whether focal or generalized; SMEI, severe myoclonic epilepsy in infancy; CSWS, epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep.

^aLGS + WS/SGEs from WS + other SGEs vs. Localization-related epilepsies: $p = 0.006$ for SF, 0.044 for MF or better, and NS for EF or better.

^bLGS + WS/SGEs from WS + other SGEs vs. localization-related epilepsies: $p = 0.009$ for SF, NS for MF or better, and for EF or better.

TABLE 4. Short-term efficacy of clorazepate and seizure type

Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99-80%)	EF (79-50%)	IE (<50%)	No. of cases
Simple partial	8	5	2	9	24
Complex partial	31	18	12	25	86
Secondarily generalized	33	3	15	11	62
Partial tonic	7	13	13	14	47
Generalized tonic	5	6	14	20	45
Generalized clonic	2	1		1	4
Generalized tonic-clonic	3	4	3	8	18
Atypical absence	4	2	3	12	21
Myoclonic	4	2	5	14	25
Atonic			1	5	6
Tonic spasms	2	4	3	6	15
Total no. of cases	99	58	71	125	353

SF, seizure free; ME, markedly effective; EF, effective; IE, ineffective.

Partial seizures vs. generalized seizures: $p = 0.000$ for FS, for MF or better, and for EF or better.

excellent efficacy in LGS, are very similar to those in the previous clinical trials for pediatric patients in Japan (2,3) and a review of 22 open studies (10). Because these patients have very refractory epilepsies, as described in the subject selection, the results confirmed excellent efficacy of CLB against intractable epilepsies. Short-term efficacy was better in SLRE (84%) than in generalized epilepsies except IGE (52%), but long-term efficacy was not different between these two epilepsy classifications. CLB tends to have better efficacy for localization-related epilepsies than for generalized epilepsies, but this trend was not clearly demonstrated (10,11). Short-term efficacy was not different between partial seizures and generalized seizures, as previously reported (12), and among the patients with focal, multifocal, and generalized epileptiform discharges on EEG. The latter findings have not been discussed.

Adverse effects developed in as many as 47% of the patients. Tolerance occurred in 24% of the patients, half by 3-4 months after the initiation of CLB. This high incidence of adverse effects and tolerance are again similar to those in the previous pediatric study (2,3) and a review of 22 open studies (10). The incidence of the adverse effects depended upon dose, and CLB was discontinued in 65% of the patients with adverse events and reduced in 21% of them. Some adverse events appeared to be dependent on faster increments of CLB dosage. Slow dose increases in such patients reduced the incidence of adverse effects. Tolerance rate was high, however; 70% responded to CLB again after increasing or maintaining the dosage.

Clorazepate

Unlike the previous report (4), the present study showed that overall efficacy was 70% in short-term subjects and 80% in long-term subjects, indicating not only excellent but also prolonged effectiveness of CLP as an AED. The effective dosage of CLP has not been clearly established, but our study revealed that it was ~ 1 mg/kg.

The SF rates were more favorable in SLRE than in generalized epilepsies, both in terms of short-term and long-term efficacy. The rate of ME or better also was favorable in SLRE in terms of short-term efficacy. These findings have never previously been reported. Short-term efficacy was far better in partial seizures than in generalized seizures, unlike the previous reports (7,8). With both short-term and long-term efficacies, the SF rates were higher in the patients with focal epileptiform discharges on EEG than in those with multifocal or generalized epileptiform discharges. The rates of ME or more favorable cases also were higher in the patients with focal epileptiform discharges than in those with epileptiform discharges. These findings on EEG and efficacy, which have not previously been reported, also support the favorable efficacy of CLP in partial seizures.

Adverse effects, mainly sedative effects, developed in 31% of the patients, and CLP was discontinued in 47% of the involved patients and reduced in 35% of them. Most adverse events occurred in correlation with high initial doses and rapid dosage increase. Modification of CLP initiation rate significantly lowered the incidence of adverse effects. On the basis of this reduction of adverse effects, together with excellent efficacy, the present modified use of CLP seems to be appropriate.

Tolerance occurred in as many as 48% of the patients, and the incidence seems to be highest among benzodiazepines (BZDs). However, the present study showed that tolerance developed in 50% of the cases by 2 months after the initiation of CLP, and the incidence gradually decreased. It rarely occurred 6 months after the initiation of CLP. Despite the high incidence of tolerance, 50% of such cases were found to respond to CLP again by increasing or maintaining the dosage, and some involved cases responded to readministration of CLP after a few months of discontinuation.

In conclusion, excellent efficacy of CLP for refractory epilepsies and frequent adverse effects (47%) and tolerance (24%) of the drug were confirmed, as reported in

the previous studies. CLB was effective for 71% of refractory epilepsies, even in nonresponders to conventional BZDs, particularly for localization-related epilepsies. The high incidence of adverse effects and tolerance were major problems but manageable to some extent.

CLP was demonstrated to have excellent and prolonged efficacy for intractable epilepsies. CLP was effective for 70% of refractory epilepsies, particularly for localization-related epilepsies and in patients with partial seizures or focal epileptiform discharges on EEG. Frequent development of tolerance (48%) and adverse effects (31%) also was a major problem but manageable.

REFERENCES

1. Yagi K, Seino M, Takeda A, et al. Open clinical trials of NH-15 (clobazam) in refractory epilepsies: early phase II study and long-term study. *Jpn J Neuropsychopharmacol* 1995;17:161-73.
2. Yamatogi Y, Shigematsu H, Oguni K, et al. Phase II clinical trials of NH-15 (clobazam) in refractory epilepsies in children: multicenter study. *Rinshouiyaku Clin Med Pharmacol* 1997;13:2647-64. [in Japanese]
3. Yamatogi Y, Shigematsu H, Oguni K, et al. Single blind comparative study of clobazam (NH-15) with clonazepam in intractable childhood epilepsies. *J Jpn Epilepsy Soc* 1997;15:110-21.
4. Homan RW, Rosenberg HC. Benzodiazepines. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:891-913.
5. Wilensky AJ. Clorazepate. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*, 4th ed. New York: Raven Press, 1995:751-62.
6. Guggenheim MA, Donaldson J, Hotvedt C. Clinical evaluation of clorazepate. *Ann Neurol* 1987;22:412-3.
7. Graf WD, Rothman SJ. Clorazepate therapy in children with refractory seizures. *Epilepsia* 1987;28:606.
8. Mimaki T, Tagawa T, Ono J, et al. Antiepileptic effect and serum levels of clorazepate on children with refractory seizures. *Brain Dev* 1984;6:539-54.
9. Booker HE. Clorazepate dipotassium in the treatment of intractable epilepsy. *JAMA* 1974;229:552-5.
10. Robertson MM. Current status of 1,4 and 1,5 benzodiazepines in the treatment of epilepsy: the place of clobazam. *Epilepsia* 1986;27(suppl 1):S27-41.
11. Shorvon SD. Clobazam. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*, 4th ed. New York: Raven Press, 1995:763-77.
12. Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M, et al. Clobazam in therapy resistant patients with partial epilepsy: a double blind placebo controlled crossover study. *Epilepsia* 1987;28:495-506.



Ⅱ. 主訴からみた乳児の救急疾患

乳児のけいれん発作

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

発作症状を区別し、発作症状別に簡単な病歴・誘因、随伴症状より乳児で考えられるけいれん性疾患をあげ、必要な緊急検査と確定診断のための検査を考える。乳児のけいれんで多いのは、熱性けいれん、てんかん、中枢神経感染症であり、頭蓋内出血、頭蓋内圧亢進をきたす疾患、電解質異常等、および乳児期特有のてんかんといわゆる“良性けいれん”も注意を要する。来院時の診察と検査、初期治療、けいれん重積の治療について述べる。

乳児のけいれんの鑑別

救急の現場では、ゆっくり考えて十分検査をして対応する余裕はないので、簡単な病歴・誘因と症状（発作症状、随伴症状、診察所見）より考えられる疾患を念頭におき、検査や対応に進む。

まず発作症状を、全身性强直間代けいれん・全身性强直けいれん、部分運動発作、複雑部分発作、ミオクロニー発作・tonics pasms、脱力・失神、奇妙な動きに分類して（表1）、発作症状別に簡単な病歴・誘因、随伴症状より乳児で考えられるけいれん性疾患をあげ、必要な緊急検査と確定診断のための検査を考えるのが実用的である（表2）。

一方で、まず乳児のけいれんで多いもの、見逃すと重大なものを念頭におく。一般の救急現場でもっとも多いのは熱性けいれん、次いでてんかん、髄膜炎・脳炎・脳症である。緊急に検査と治療を要し、見逃てはいけないものは髄膜炎・脳炎・脳症、頭蓋内出血、頭蓋内圧亢進をきたす疾患、電解質異常、そしてまれだが、先天代謝異常である。とくに熱性けいれんとの鑑別を要するのは髄膜炎・脳炎・脳症である。

さらに、乳児期特有の問題として、家族が“けいれん”あるいは“発作”と訴えてくる中に、熱性けいれん、良性乳児けいれん、軽症胃

Key Words

- 乳児
- けいれん
- 診断
- 初期治療
- けいれん重積

表1 発作性の症状

症 状	発作型分類
全身をピクピク、がくがく 全身を突っ張る、力が入る 上記症状が身体の一部におこる、眼球偏位、一部をピクピクなど ポーとする、意識がない ピクンとする、細かくピクピクする 力が抜けてくずれる 奇妙な動き	全身性强直間代けいれん 全身性强直けいれん 部分運動発作 複雑部分発作、欠神発作（乳児期にはほぼ見ない） ミオクロニー発作, tonic spasms 脱力、失神 部分運動発作、不随意運動

腸炎関連けいれん以外は緊急治療を要せず、疾患の性質を知っていれば対応できる、いわゆる“良性けいれん”（表3）¹⁾も多いことと、乳児期特有のてんかん（表4）があることに注意し、その特徴を知っておく。

来院時の対応—診断

まず、受診時の発作症状を分類し、ついで確認すべき病歴と診察の項目をチェックし（表5）、表2の疾患を念頭におきながら、症状により行うべき検査を考える。

乳児の意識障害の評価は困難であるが、可能なら意識レベル点数評価法（表6）を行って2桁以上か、簡便にはつねったり注射で泣かなければ、慎重な診察と検査を要する意識障害と判断し、とくに注射で逃避しないか無反応の場合は重大な疾患があると考え、熱を伴うけいれんでは、熱性けいれんと中枢神経感染症との鑑別が重要であり（表7）、中枢神経感染症を疑えば髄液検査を行う。局在徴候は頭蓋内病変を疑わせ、CTやMRI、超音波エコーを行う。

乳児のけいれんに対する検査を表5に示す。受診時の状態と考えられる疾患に応じてこの中から選択するが、Hb, Ht, 白血球（可能なら分画も）、血小板、血清Na, Ca, AST, ALT, BUN, Cre, LDH, CK, CRP, 血糖, 血中アンモニア、血液ガス（酸素飽和度がモニターされていれば静脈血で可）は、けいれん時の緊急

セット検査としてもよい。乳児期は大泉門が開いているので、CTやMRIでなくても超音波エコーも可能であり、頭蓋内出血や頭蓋内圧亢進症状を示す疾患の診断に有用である。

来院時の初期治療

受診時のけいれん存続の有無と意識レベルにより対応を分け、けいれん存続時は血管確保の可否により治療を分ける。血管を確保できれば、ジアゼパム0.3～0.5 mg/gk 静注、確保できなければミダゾラム0.2～0.3 mg/kg 筋注、鼻腔・口腔投与またはジアゼパム0.5 mg/kg 注腸とし（図1）、これでもけいれんを抑制できなければ、けいれん重積治療に進む（図2）。初期治療に必要な物品は、小児けいれん初期治療セットとして準備しておくこと対応しやすい（表9）。

初期治療をしなければいけないものの中で、良性乳児けいれん（脳波でてんかん性発作波がないことを確認する必要がある）、初回発作時には診断はできないが、軽症胃腸炎関連けいれんは群発することが高率であり、疑われれば、来院時にけいれんがなくても観察入院とするのが安全である。これらはジアゼパムの静注や坐剤は、ほぼ無効であり、カルバマゼピン経口、リドカイン静注が著効を示すので^{2)~4)}、カルバマゼピン5 mg/kg 1回経口を、嘔吐・下痢で経口困難あるいは経口後1時間たってもけいれんがおこるなら、リドカイン2 mg/kg 静注士

表2 発作症状から見た乳児のけいれん性疾患の鑑別

病歴・誘因	随伴症状	疾患 (下線は入院とすべきもの)	緊急検査	確定診断
1. 全身性强直間代けいれん	随伴症状	疾患 (下線は入院とすべきもの)	緊急検査	確定診断
発熱	なし	熱性けいれん (単純型, 複合型) 乳児重症ミオクロニーてんかんの初期, 前頭葉てんかん 髄膜炎 急性脳炎, 急性脳症 (Reye症候群, インフルエンザ脳症を含む) 軽症胃腸炎関連けいれん 先天性代謝異常症—尿素サイクリル異常症, アミノ酸代謝異常症, 有機酸代謝異常症	髄液検査 髄液検査 ロタウイルス抗原 血中アンモニウム, 血液ガス, 乳酸 CT/MRI, 血算 血清Na	ウイルス抗体価 酵素, アミノ酸, 有機酸 テオプイリン濃度 MRI, 酵素, 遺伝子 CT/MRI
嘔吐, 下痢 感染, 過食	けいれん重積, けいれん群発 項部硬直, 大泉門膨隆 意識障害, 感音様症状先行	テオプイリン服用 頭部打撲 脱水 なし	CT/MRI	脳液, CT/MRI 脳液, CT/MRI 脳液
テオプイリン服用	意識障害, 嘔吐, 高アンモニウム血症	熱性けいれん (脳実質内出血, 急性硬膜下出血, 慢性硬膜下血腫), 脳挫傷 高Na血症 急性代謝性アシトシス (脳実質内出血, 急性硬膜下血腫), 脳挫傷 Merzbacher病, 乳児型 adrenoleukodystrophy, GM1-gangliosidosis I型, CDG (congenital disorders of glycosylation) 症候群血型, IV型, Menkes病 神経皮膚症候群—結節性硬化症, 色素失調症, Sturge-Weber症候群, 線状母斑症候群, 神経線維腫症 頭蓋内圧亢進をきたす先天性脳腫瘍, 水頭症, 頭蓋内出血, 脳挫傷 てんかん (原因として脳形成異常を含む) てんかん (原因として脳形成異常を含む) 良性乳児けいれん 代謝性—低血糖, 低Ca血症, 低Na血症, 高Na血症	CT/MRI 血糖, 血清Ca, Na	CT/MRI 脳液, CT/MRI 脳液, CT/MRI 脳液
頭部打撲	皮膚異常 (白斑, 脱色素斑, 血管腫, 母斑, カフエオレド斑) 大泉門膨隆, 瞳孔異常 発達遅滞 なし	チアノーゼ, 脱力, 後弓反張		
大泣き	なし	チアノーゼ型攣縮けいれん (強直)		
2. 部分運動発作	随伴症状	疾患 (下線は入院とすべきもの)	緊急検査	確定診断
発熱	なし	熱性けいれん複合型 髄膜炎 頭蓋内出血 (脳実質内出血, 急性硬膜下出血, 慢性硬膜下血腫), 脳挫傷 頭蓋内圧亢進をきたす先天性脳腫瘍, 頭蓋内出血, 脳挫傷 局在関連性てんかん (原因として脳形成異常を含む) 局在関連性てんかん (原因として脳形成異常を含む)	髄液 CT/MRI, 血算 CT/MRI	脳液 脳液, CT/MRI 脳液, CT/MRI
頭部打撲	項部硬直, 大泉門膨隆 頭部外傷痕, 骨折 大泉門膨隆, 瞳孔異常 発達遅滞 なし	弛緩型熱性けいれん 良性複雑部分てんかん 局在関連性てんかん		
なし	なし	チアノーゼ型攣縮けいれん		
3. 複雑部分発作	随伴症状	疾患 (下線は入院とすべきもの)	緊急検査	確定診断
発熱	なし	弛緩型熱性けいれん 良性複雑部分てんかん 局在関連性てんかん		
なし	なし	チアノーゼ型攣縮けいれん		
4. ミオクロニー発作, tonic spasms	随伴症状	疾患 (下線は入院とすべきもの)	緊急検査	確定診断
なし	生後3カ月以内発症 3カ月以降発症, 発達遅滞 なし 発症後も正常に発達 力が入って非常に短く反復	早期乳児てんかん性脳症 (EIEE, 大田原症候群), 早期ミオクロニー脳症 EME West症候群 West症候群 乳児良性ミオクロニーてんかん 乳児早期良性ミオクロニー 身震い発作 shuddering attack		脳液 脳液 脳液 脳液
5. 脱力, 失神	随伴症状	疾患 (下線は入院とすべきもの)	緊急検査	確定診断
大泣き 痛み, 驚愕, 恐怖	なし	チアノーゼ型攣縮けいれん 着白型攣縮けいれん		
6. 頭をカクンカクンさせることを反復	発症後, 発達停止・退行 寝具に頭を打ちつける 眼振	West症候群 叩頭 (head banging) 點頭けいれん (spasmus nutans)		脳液 脳液 脳液

2～4 mg/kg/hr 持続静注で著効を示す。本症があることを念頭におき、群発しても呼吸管理するほどの重積治療を行わないように注意する。

けいれん重積の治療

初期治療に反応しなかった場合は、入院にし

てけいれん重積の治療を行う(図2)。連続型けいれん重積と群発型けいれん重積に分けて対応する⁹⁾。

乳児の群発型けいれんでは、良性乳児けいれんや軽症胃腸炎関連けいれんが原因となることが多いので、年長児の場合と異なり、群発型でもフェニトインよりリドカインを選択することも

表3 乳児期の良性けいれんに対応(文献1)より引用、作成)

良性けいれん	発作症状	対応
熱性けいれん	38℃以上の発熱を伴う全身性強直けいれん、強直間代けいれんで、病歴や診察上、中枢神経感染症、代謝異常、その他明かなけいれんの原因がないと思われるもの。脱力、一点凝視、眼球上転のみなどの弛緩性熱性けいれんが5%	指導ガイドライン(表8)による再発予防
憤怒けいれん	チアノーゼ型	疾患の性質と予後を説明。不安なら脳波検査
	蒼白型	
良性乳児けいれん	無熱性の全身性強直間代けいれん、強直けいれん(まれに片側けいれん、筋緊張亢進を伴わない複雑部分発作)で、原因疾患や原因となる既往疾患がなく、発達は正常で、脳波でてんかん性発作波がない。初発時に脳波はわからず、半数は発作が群発することが問題。	脳波検査。CBZ, lidocaineによる群発防止*
軽症胃腸炎関連けいれん	脱水がないか軽度程度の下痢・嘔吐が2～5日続いておこる無熱性の全身性強直間代けいれん。下痢がおこる以前で嘔吐だけで生じることもある。脳波、電解質検査を行い、異常がなければ可能性が高い。ロタウイルス感染で好発。極めて高頻度(80%)にけいれんを2回以上群発し、約20%では2～3日にわたる	脳波、電解質。CBZ, lidocaineによる群発防止*
乳児早期良性ミオクロームス	點頭てんかんの tonic spasms に似た発作がシリーズあるいは群発しておこるが、発達は正常で、脳波異常がない。2.5～12カ月に初発し、数週間～数カ月間は増加するが発達は遅れず、多くは平均3カ月以内に急速に減少	脳波と発達をチェックし、経過観察
身震い発作 shuddering attack	ミオクロニー発作や點頭てんかんの発作に似るが、身震いするような短い発作性の屈曲あるいは伸展を繰り返す。突然おこり、数秒～10秒の短い、振幅の小さい、細かいの震えるような動き。呼吸の変化はなく、意識の変容もない	疾患を説明。不安なら脳波検査
叩頭 head banging	入眠期、時に軽眠期に、体全体を揺らしたり、頭を枕や布団に打ちつけたり、頭を左右に振る。発達が正常な児にもおこるが、盲、精神遅滞、自閉症の場合はより高頻度。脳波では発作間歇時も発作もてんかん性発作波はない	疾患を説明。脳波検査
點頭けいれん spasmus nutans	発作性に頭部前屈を繰り返す。振幅の小さい早い眼振があり、頭を横に傾けるか斜頸を伴う。眼振は、左右共同だけでなく、非共同、単眼のみのこともある	疾患を説明。脳波検査

*: CBZ: carbamazepine (おもな商品名: テグレート[®]、テレスミン[®]) 5 mg/kg 1回経口。1時間以降もけいれんを繰り返すか嘔吐・下痢で経口困難なら、lidocaine (静注用キシロカイン2%) 2 mg/kg 静注し2～4 mg/kg/hr で持続静注

表4 乳児期のでんかん

予後	てんかん分類	発作症状	特徴的脳波異常(発作間歇期)
良性	乳児良性ミオクロニーてんかん	ミオクロニー発作の短い群発または単発。意識は減損するが、完全には消失しない	短い全汎性 3Hz spike-wave または polyspike-wave の burst
	複雑部分発作を示す良性乳児部分てんかん	動作停止, 反応性低下, うつろ, 凝視, 自動症, 無呼吸	なし(発作時は焦点性)
悪性	早期乳児てんかん性脳症(EIEE)	3カ月以内発症で, 覚醒・睡眠共に群発する tonic spasm	suppression burst, hypersarrhythmia(亜型あり)
	早期ミオクロニー脳症(EME)	3カ月以内発症で, 覚醒・睡眠共に群発する tonic spasm, 部分間代けいれんといってよい局在性ミオクロニー発作	suppression burst, burstの間隔はEIEEより不規則
	migrating partial seizures in infancy	部分間代発作, 二次性全般化, きわめて難治で, 通常の抗てんかん薬では抑制できず	発作中に発作波が他の大脳半球や他の脳葉に移動
	點頭てんかん(West症候群)	シリーズ形成する tonic spasm, ミオクロニー, 頭部前屈, 発症とともに発達停止・退行	hyparrhythmia(覚醒, 睡眠で形は変化)
	乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)	当初, 有熱時(時に無熱性)の全身性/一側性の間代発作。当初から重積, 群発しやすい。1歳以降ミオクロニー, 部分発作, 二次性全般化	当初, 発作波なし。1歳以降, 全汎性 spike-wave, polyspike-wave と焦点性発作波, 光過敏性
非良性	その他の全般てんかん	全身性强直, 間代, 欠伸, ミオクロニー, 脱力	全汎性/多焦点性発作波
	その他の局在関連性てんかん	体の一部の強直, 間代, 奇妙な動き, 異常感覚, 意識減損, 動作停止, 嘔吐, 時に二次性全般化	焦点性発作波

上記の良性てんかんは発達は正常で, しばしば良性けいれんの家族歴や熱性けいれんの既往がある。SMEIは有熱時や入浴時のけいれんが先行する。悪性けいれんは発達の遅れがあるか, 発症時には正常でもけいれんの持続とともに発達遅滞が顕在化

多い。

ミダゾラムは, まだけいれん重積には保険適用されていないが, 強力な抗けいれん作用, 速効性, 呼吸抑制や循環抑制が少ないなど, 将来保険適用されれば第一選択薬になりうる優れたけいれん重積治療薬である。ただし, 特異な脳炎・脳症後のでんかん, Reye症候群などの重篤な急性脳症, テオフィリン関連けいれん, 乳児重症ミオクロニーてんかんには効果が乏しい場合があり⁷⁾, その場合は, バルビタール療法に切り替える。

けいれんを止めることが第一であるが, 原因疾患の診断と治療のため, 平行して検査を進め,

また後遺症防止のため全身管理に注意する(表10)。治療効果を上げ, 副作用を避けるために, 各治療薬の使用法, 注意点を熟知しておく(表11)⁵⁾。

症例

1. 教訓的な症例: 8カ月女児(体重7.7kg)
 家族歴, 胎生期, 周生期, 既往歴, 発達歴に問題なし。生後6カ月, 38℃の発熱時, 眼球上転, チアノーゼを伴う全身性强直けいれん(GTC)が1~2分あった。7カ月, 入浴時に短時間のGTCあり。発作後の体温37.2℃。翌日

表5 けいれん重積時の病歴聴取、診察、検査（文献5）を引用、改変）

病歴	<p>けいれんは初発か否か</p> <p>基礎疾患の有無：特にてんかん、精運動発達遅滞、脳性麻痺の有無</p> <p>既往の異常の有無：胎生期・周生期・発達歴・家族歴・既往歴、インフルエンザ予防接種・流行の有無</p> <p>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、誘因の有無（下痢、嘔吐、感染、大泣き、頭部打撲、喘息などでテオフィリン使用、脱水など）</p> <p>発作症状</p>
診察	<p>（下線は重大な疾患の鑑別上重要）</p> <p>バイタルサイン：脈拍、呼吸の数と形態、血圧、体温</p> <p>意識レベル：可能ならば乳児の意識レベル点数評価法</p> <p>簡便には、痛み刺激で元気に泣かなければ意識障害（とくに逃避反応がないか無反応は重大）</p> <p>身体所見：皮膚の異常（外傷（特に頭頸部）、発疹、点状出血、白斑、カフェオレ斑、線状母斑）、肝脾腫、甲状腺腫</p> <p>頭囲の異常：小頭、大頭</p> <p>髄膜刺激症状：項部硬直、頭痛、嘔気・嘔吐</p> <p>脳圧亢進症状：嘔吐、頭痛、大泉門膨隆、後弓反張、除脳姿位、除皮質姿位、うっ血乳頭、縮瞳、バイタルサイン（とくに徐脈、呼吸抑制、血圧低下）</p> <p>局在兆候*1：片麻痺・単麻痺、片側けいれん、眼球偏位、瞳孔不同、人形の目現象、眼球上転障害、対光反射・睫毛反射・咽頭反射の消失または左右差、眼底：出血、うっ血乳頭</p>
検査	<p>（下線は緊急検査でセット項目にしておいてもよい。他は病歴と症状による）</p> <p>血算：<u>Hb</u>、<u>Ht</u>、<u>白血球</u>（可能なら分画も）、<u>血小板</u></p> <p>血清：<u>Na</u>、<u>Ca</u>、<u>AST</u>、<u>ALT</u>、<u>BUN</u>、<u>Cre</u>、<u>CRP</u>、LDH、CK、Mg、ウイルス抗体価</p> <p>血糖、血中アンモニア、乳酸、ビリルビン酸、（アミノ酸用保存も）</p> <p>血液ガス（酸素飽和度モニター装着時は、CO₂、pH、BE確認のためなので静脈で可）</p> <p>尿検査：ケトンも含めて（アミノ酸、有機酸用保存も）</p> <p>画像：頭部CTまたはMRI、頭部単純X線、頭部超音波エコー</p> <p>髄液検査*2：一般、培養、ウイルス抗体価、NSE、（ウイルスDNA分析用保存）</p> <p>脳波</p> <p>抗けいれん薬血中濃度（服用者）</p>

*1：頭蓋内出血や頭蓋内圧亢進を示す疾患を示唆する
 *2：CTやMRIで、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

表6 乳児の意識レベル点数評価法（文献6）より引用）

- I. 刺激しなくても覚醒している状態
 1. あやすと笑う。ただし不十分で、声を出して笑わない
 2. あやしても笑わないが、視線は合う
 3. 母親と視線が合わない
- II. 刺激すると覚醒する状態（刺激をやめると眠り込む）
 10. 飲み物を見せると飲もうとする。あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う
 20. 呼びかけると開眼して目を向ける
 30. 呼びかけを繰り返すとかろうじて開眼する
- III. 刺激しても覚醒しない状態
 100. 痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
 200. 痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
 300. 痛み刺激に反応しない

表7 熱性けいれんと中枢神経感染症（髄膜炎、脳炎、脳症）との鑑別

- A：髄膜刺激症状：項部硬直、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候
 頭蓋内圧亢進症状：嘔吐、頭痛、大泉門膨隆
 意識障害が強い（注射で泣かないか逃避しない）
 か1時間以上遷延
 - B：部分発作で遷延、発作が15分以上持続
 24時間以内に2回以上の発作
 発熱後24時間以上経て発作出現
- Bがあれば中枢神経感染症を疑い、Aがあれば髄液検査、CT/MRIを考慮
 髄液検査は、なるべく臨床的またはCT/MRIで脳圧亢進がないことを確認後

夕方、無熱性のGTCあり、ジアゼパム坐剤4 mg使用。しかし、翌朝までに1～2分のGTCがあ3回あり、ジアゼパム坐剤4 mgを使用したGTCあり、近医に救急入院。抱水クロラール坐剤250 mg 2個、グリセオール0.7 g/kg点滴2回、フェニトイン静注2回されるが、翌朝まで

に1～2分のGTCが5回あった。

発達は正常で、神経学的異常なく、脳波、頭部CT、髄液検査も異常なかった。フェニトイン静注を4日間続け、フェノバルビタール(PB)30 mg分2経口が開始され、40 mgに増量された。

表8 熱性けいれんの指導ガイドラインによる熱性けいれんの予防法

熱性けいれん懇話会ガイドライン改訂委員会、1996年⁹⁾より作成

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、持続投与に区分

要注意因子：1. てんかん発症に関する要注意因子 (Ep 因子)

1) 熱性けいれん発症前の神経学的異常もしくは発達遅滞

2) 非定型発作：以下のいずれか1つ以上

①部分発作

②発作の持続が15～20分以上

③24時間以内の繰り返し

3) 両親・同胞におけるてんかんの家族歴

2. 熱性けいれん再発に関する要注意因子 (Fs 因子)

1) 1歳未満の熱性けいれん発症

2) 両親または片親の熱性けいれん既往

1. 自然放置が望ましい場合

過去の熱性けいれんが2回以下で、かつすべての要注意因子 (Ep 因子およびFs 因子) が陰性

→熱性基礎疾患に対する処置のみ。熱性けいれん再発に関しては無処置のまま経過観察

2. 発熱時ジアゼパム応急投与が望ましい場合

a. 15～20分以上遷延する発作が過去に1回でもある

b. 要注意因子 (Ep 因子およびFs 因子) 中、2項目以上が陽性で、過去に発作を2回以上経験

c. 短期間に発作が頻発 (例：半日で2回、半年で3回以上、1年で4回以上)

→ジアゼパム坐薬または経口 (シロップ、散、錠剤) 0.4～0.5 mg/kg/回

37.5℃以上の発熱時に投与。8時間後も発熱が持続する場合は同量を追加投与してもよい

通常は2回投与で終了。状況判断で3回目投与を行ってもよいが、初回投与から24時間経過後

実施期間：通常2年間、もしくは4～5歳までを目標

ジアゼパム使用が困難な場合 (重症筋無力症、緑内障、ジアゼパムアレルギーなど)：

抱水クロラール坐剤 (商品名：エスクレ坐剤[®]、3歳未満250 mg/回、3歳以上500 mg/回) で代用しても可

3. 抗けいれん薬連日持続内服が望ましい場合

a. 低熱性 (37℃台) 発作を2回以上

b. 15～20分以上の遷延性熱性けいれんの既往があり、かつ発作発現前の発熱に気付かず、ジアゼパム投与のタイミングを失する可能性がある

c. 15～20分以上の遷延性熱性けいれんの既往があり、発熱時ジアゼパム応急投与にもかかわらず、同じ遷延性熱性けいれんを生じた

→フェノバルビタール 3～5 mg/kg 分1～2 または バルプロ酸 20～30 mg/kg 分2

最初の2週間は上記の半量とし、3週目より上記量に

血中濃度を3～6カ月ごとにモニターし、有効濃度の範囲内に保つ

投与期間：熱性けいれん再発予防の目的には1～2年間を目標

抗けいれん薬投与時の副作用を保護者に十分説明しておく

ジアゼパム (商品名：ダイアップ坐剤[®]、セルシン[®]、ホリゾン[®])：応急投与では一過性に軽度のふらつき、興奮、眠気など

フェノバルビタール (商品名：フェノバル[®]、ルミナル[®])：注意力散漫、多動、量が多ければ眠気など

バルプロ酸 (商品名：デパケン[®]、ハイセレニン[®]、セレニカR[®])：肝機能異常、量が多ければ血小板減少、高アンモニア血症、乳児でまれにReye様症候群など

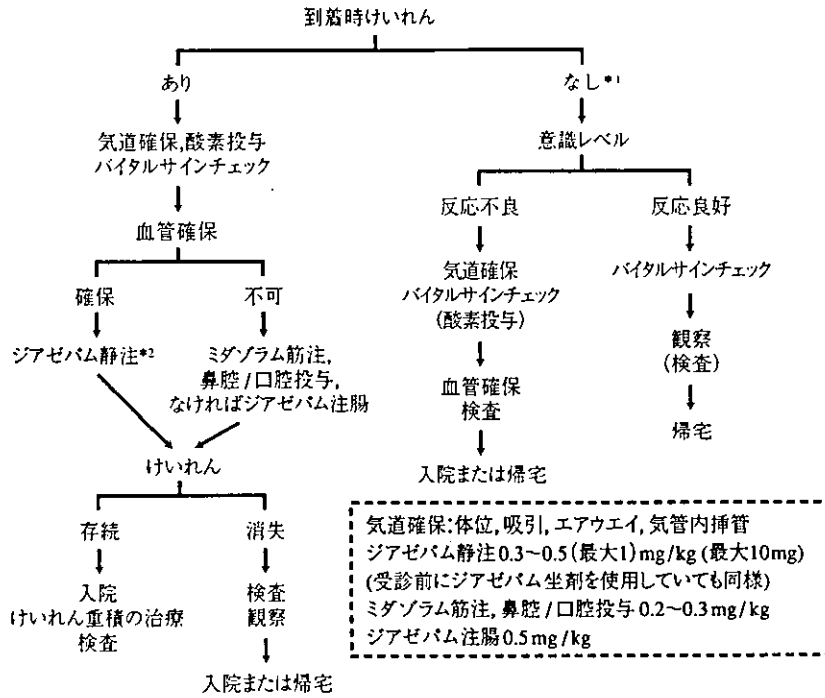


図1 乳児のけいれんの初期治療手順

- *1: ロタウイルスなどによる軽症胃腸炎関連けいれんで約80%、良性乳児けいれんで約50%は群発するので、これらが疑われれば到着時にけいれんがなくても入院とするほうが安心
- *2: これらはジアゼパム静注の効果は乏しいので、けいれんが再度おこったら、初期治療としてジアゼパム静注ではなく、カルバマゼピン5 mg/kg 1回経口、経口困難ならリドカイン2 mg/kg 静注 (効果あれば2~4 mg/kg/hr 持続静注で12~24時間)

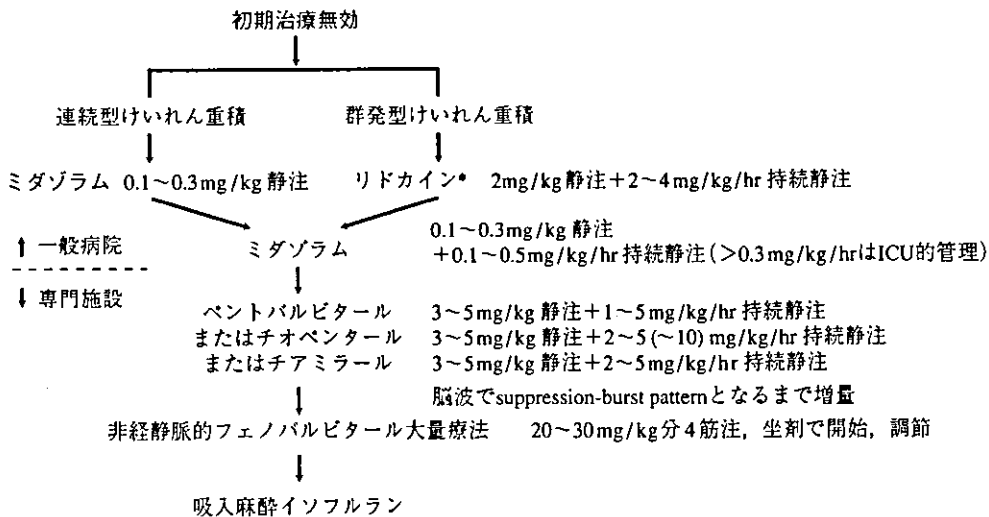


図2 乳児のけいれん重積の薬物療法手順

- *: 群発型けいれん重積の二次選択薬は通常はフェニトイン静注だが、乳児の群発型けいれん重積の原因はロタウイルス等による軽症胃腸炎関連けいれん、良性乳児けいれんが多いので、フェニトインの代わりにカルバマゼピン5 mg/kg 1回経口かリドカイン2 mg/kg 静注 + 2~4 mg/kg/hr 持続静注。初期治療でカルバマゼピン使用で無効時はリドカインに、リドカイン使用で無効時はミダゾラムに。ただしリドカインはてんかんによるけいれん群発には効果は乏しいことが少なくない

表9 小児用けいれん初期治療セット

1. 小児けいれんセット*	
点滴確保	ソリタ T1または生理食塩水 200 ml 1本, 生理食塩水 20 ml 1A 小児用点滴セット, 三方活栓, エクステンションチューブ (X-1) 各1個 24G留置針5本, 切った固定用絆創膏
静注・筋注用	2.5 ml シリンジ2本, 23G注射針2本
薬品	ジアゼパム (商品名ホリゾン®, セルシン®) 2A, 1A = 2 ml = 10 mg ミダゾラム (商品名ドルミカム®, ミダゾラム®) 2A, 1A = 2 ml = 10 mg
2. 酸素吸引	酸素マスク, チューブ 吸引器, 吸引チューブ 用手人工呼吸 アンビューバック
3. エアウエイ挿入, 挿管	救急カート (乳幼児用, 小児用の挿管チューブ, 喉頭鏡, スタイレット)
4. 呼吸心拍モニター, 酸素飽和度モニター	
5. 心肺蘇生	救急カート

*:トレイやバックにひとまとめに準備しておく

8カ月, 当科へ紹介. 一般身体所見, 神経学的所見, 発達に異常なく, 脳波も異常はなかった. 良性乳児けいれんが疑われたが, 発作症状からは, この時期には脳波で発作波が出にくく, 発作が群発しやすい前頭葉てんかんでの補足運動野発作の疑いも残り, PBを継続して経過観察とした. 以後, 発作も脳波異常もなく, 発達も正常で, 2年後にPBを中止したが, その後も発作も発達の遅れもなかった.

本例は, てんかんが疑われ, けいれん重積治療が行われた良性乳児けいれんである. 脳波検査を行っていない初発時に診断は困難であるが, 誘因なくおこり, 群発する無熱性のGTCでは本症も念頭におき, 発達正常で脳波異常がなかった時点で疑うことができ, 通常重積の治療に至らず, カルバマゼピン経口やリドカイン静注ですんだと思われる.

2. 意外な症例: 6カ月女児

家族歴, 胎生期, 周生期, 既往歴, 発達歴に

表10 全身管理, 脳障害の防止

1. 脳圧亢進の防止

脳圧亢進の手がかり 縮瞳

CT上の脳浮腫の手がかり 皮質・白質の境界が不鮮明 (脳室狭小化, 脳溝消失よりも早期)
CT/MRIで脳内出血がないことを確認

マンニトール® 2.5 ~ 5 ml/kg 30分カグリセオール® 5 ~ 10 ml/kg 1 ~ 2時間, 1日2 ~ 4回点滴静注
グリセオールR®はNaClが多く, 高Na血症, 高Cl血症に注意. Reye症候群, 肝機能不全では禁
けいれん重積では脳内乳酸高値となる場合が多いと推測され, マンニトールのほうがよいとされる
とくに脳炎・脳症の場合 デキサメサゾン 1 mg/kg 分4静注. 高血糖に注意
輸液 通常の維持量の70 ~ 80%. 低Na血症防止のため, 初期はソリタ T1, 生理食塩水がよい
可能なら, TePCO₂も連続モニター. PCO₂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R 静注 (-BE × BW × 1/3 × 1/2 ml) + 点滴静注 (-BE × BW × 1/3 × 1/2 ml)

3. 血圧維持

自動血圧計で頻回測定. 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
ドパミン (イノバンR®) 2 ~ 10 (~ 20 μg/kg/分), 時にドブタミン (ドブトレックス®) 5 ~ 10 μg/kg/分

4. 低酸素血症の防止

酸素投与 SpO₂を正常より高めに維持

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
点滴が長期化した場合 ビタミン剤, K, P, Mg, Fe, Cu, Znを補正
ビタミンB₁欠乏によるWernicke脳症に注意

表 11 けいれん重積治療薬の使用法と注意 (文献5) より引用, 作成)

1. ジアゼパム (DZP) (商品名: ホリゾン [®] , セルシン [®])
0.3 ~ 0.5 mg/kg 静注, 1 ~ 3 分かけて 速効性はあるが, 効果の持続が短い (半減期 16 ~ 90 分) 急速静注で呼吸抑制
2. フェニトイン (PHT) (商品名: アレビアチン [®])
15 ~ 20 mg/kg 静注, 1 mg/kg 当たり 0.5 ~ 1 分かけて 効果発現に 5 ~ 30 分かかかるが, 効果の持続が長い (この量で 20 時間以上) 静注速度が速いと不整脈, 徐脈
3. リドカイン療法 (商品名: 静注用キシロカイン 2%, リドクイック)
2 mg/kg 静注し, 2 ~ 4 mg/kg/hr で持続静注 速効性あり, 呼吸抑制, 血圧低下はないが, 不整脈, けいれん誘発に注意 良性乳児けいれん, ロタウイルス感染などの軽症胃腸炎関連けいれんによる群発型重積に著効
4. ミダゾラム (MDL) 療法 (商品名: ドルミカム, ミダゾラム)
0.15 (0.1 ~ 0.3) mg/kg 静注し, 0.1 mg/kg/hr で持続静注開始 けいれんが止まるまで 15 (10 ~ 20) 分おきに 0.1 mg/kg/hr ずつ 0.5 mg/kg/hr まで増量 (0.3 mg/kg/hr で止まらなければ ICU か専門施設に移送が望ましい) 群発型はけいれんがあれば 0.1 mg/kg/hr ずつ増量 24 時間以上痙攣なければ 2 ~ 3 時間毎に 0.05 ~ 0.1 mg/kg/hr ずつ減量 呼吸抑制, 血圧低下は通常はまれ 静脈ルートの確保が困難なら, 筋注, 鼻腔, 口腔内投与でも可能 0.5 mg/kg/hr でも止まらねば, ベントバルビタール持続静注か非経静脈的フェノバルビタール大量療法に移行
5. ベントバルビタール (PTB) 持続静注療法 (商品名: ネプタール [®])
2 ~ 5 mg/kg 静注し, 原液または 10 倍以上希釈で 1 mg/kg/hr で開始, 気管内挿管, 呼吸器装着, 脳波計装着, 脳波をモニター けいれんが止まるまで 30 分ごとに 0.5 ~ 1 mg/kg/hr ずつ最大 5 mg/kg/hr まで増量 脳波で 10 秒に 1 回前後の burst-suppression pattern (BSP) が, BSP でもけいれんがおこる場合は complete suppression (CS) になるまで増量 昇圧剤持続点滴 + ドパミン 2 ~ 10 μ g/kg/min (+ドブタミン 5 ~ 10 μ g/kg/min) PTB の減量・中止: けいれんが止まり, BSP, CS を 30 ~ 40 時間持続後開始 発作再発, 発作波増加がおこりうるが, DZP, PHT, PTB, MDL 静注, 筋注, PB 坐剤, PB 筋注を併用し, 中止減量中に悪化しうるが, 一時的で, 完全に中止すると発作も脳波も改善することが多いので, いったん中止に持ち込み, 24 時間観察 発作か発作波が再度重積状になったら, PTB を 2 mg/kg/hr で持続静注再開, BSP, CS まで 5 mg/kg/hr まで増量, BSP, CS を 40 ~ 50 時間行い, 減量 BSP, CS になったら, 脳波は時々確認するだけでよい PTB 持続静注療法は 1 回で中止できる場合が多い, 3 回以上を要する場合は, 原疾患やけいれん重積の原因を再検討, 減量開始が早く, BSP, CS の持続が短いと重積再発の可能性 合併症・副作用が多い—呼吸抑制, 血圧低下, PTB 結晶析出, CRP 著増, 腸管蠕動低下, 血管炎
6. 非経静脈的フェノバルビタール (PB) 大量療法 (商品名: フェノバル [®] 筋注用, ワコビタール坐剤 [®] , ルビアル坐剤 [®])
第 1, 2 日 20 ~ 30 mg/kg 分 3 ~ 4 筋注, 坐剤, 第 3, 4 日 10 mg/kg 分 3 ~ 4 (血中濃度により増減) 筋注, 坐剤 第 5 日 ~ 5 ~ 10 mg/kg 分 2 (血中濃度により増減) 散剤注入 血中濃度測定: 第 3 ~ 5 日は毎日, 第 6 ~ けいれん消失または著減までは, 1 ~ 2 日おき けいれん抑制は血中濃度 50 ~ 60 μ g/ml で, 第 4 日前後で得られることが多い 併用経口薬剤を, 注入, 経口でなるべく早く開始 副作用症状: 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おこらず, 呼吸器不要, 併用薬剤注入可能 眠気, 不活発, ふらつきは多くは血中濃度 40 ~ 50 μ g/ml 以下で改善 けいれん再燃: PB 坐剤, 筋注追加, 併用薬剤検討で抑制されることが多い

問題なし。6カ月、とくに誘因なく無熱性の全身性強直間代けいれん (GTCS) を初発し、救急外来受診。来院時、けいれんは止まっており、元気もよく、おもちゃやペンライトをよく追った。

発達は正常で、頭囲も含めて一般身体所見も正常範囲であり、運動障害や腱反射の異常もなかったが、上方を見るとときいつも顔も上げるため、眼球上転障害が疑われ、大泉門もやや張っていた。念のため頭部の超音波エコーを行ったところ、側脳室の著明な拡大あり、水頭症が疑われ、入院とした。翌日、MRIで腫瘍による中脳水道狭窄により急性に発症した水頭症と判明、緊急シャント術を行った。

本例は、発達が正常な乳児に誘因なく初発した無熱性の短いGTCSで、一般身体所見も正常で、神経学的所見もあまりなかったため、一見てんかんや良性乳児けいれんの初発が疑われるが、眼球上転障害の疑いと大泉門の軽度膨隆が手がかりとなり、頭囲正常でありながら、急性発症の水頭症と判明した例で、注意深い診察の重要性を示している。

●文 献

- 1) 須貝研司：乳幼児の良性けいれん。小児神経学の進歩 第32集，診断と治療社，東京，59-70，2003
- 2) 柳原恵子，荒井 洋，西本潤史・他：良性乳児けいれんの発作群発時には少量のカルバマゼピン内服が有効である。脳と発達 36:S301，2004
- 3) 井上貴仁，益崎まゆみ，安元佐和・他：軽症胃腸炎に伴うけいれんの臨床的検討—乳児期に発症するけいれんととの比較—。脳と発達 36:S296，2004
- 4) 村上貴孝：けいれん重積状態に対する治療のファースト・ステップ。小児科 43:223-228，2002
- 5) 須貝研司：てんかん重積の治療。小児科診療 66:1669-1677，2003
- 6) 坂本吉正：小児神経診断学，金原出版，東京，36，1978
- 7) 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
- 8) 関 亨，大塚親哉，三浦寿男・他：熱性けいれんの指導ガイドライン。小児科臨床 49:207-215，1996

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