

# 小児の臨床薬理学

## 神経疾患薬

### 鎮静催眠薬

*Hypnotics and sedatives*

まつ くら まこと  
松 倉 誠  
おお たに よしのぶ  
大 谷 宜 伸

熊本大学大学院医学薬学部小児発達学分野  
、熊本託麻台病院早期療育センター発達小児科

#### はじめに

多くの薬物が中枢神経の働きを抑制する効果があり、鎮静や眠気をおこす。古くから使用してきた鎮静催眠薬（おもにバルビタール系、以下Brと略す）は、投与量依存性に鎮静、睡眠、意識障害、麻酔状態、昏睡状態、さらに致死的な呼吸循環虚脱をもたらす。一方、ベンゾジアゼピン（以下、Bzと略す）系の薬剤は、基本的に麻酔には使用されない。最近試みられているてんかん重積状態治療でのミダゾラムの超大量投与によるミダゾラム昏睡を除けば、ベンゾジアゼピン系薬剤は昏睡や呼吸循環虚脱をおこさず、安全性が高く近年の不眠症や不安症に、おもに使われるようになった。

その背景を受け、本稿では二つのBr系薬剤（フェノバルビタール、ペントバルビタール）、四つのBz系薬剤（ジアゼパム、ニトラゼパム、ミダゾラム、エチゾラム）、その他の系列に入る薬剤（ゾルピデム、抱水クロラールおよびトリクロホスナトリウム）について述べる。

#### フェノバルビタール (PB)

Br系薬剤（図1）の代表的なものであり、抗けいれん作用が比較的ほかのBr系薬剤より優れている。よって、抗けいれん薬として使用されることが多いが、長年にわたって使用されていること、新生児黄疸に過去使用されていたこ

と、安全性が高いこともあり乳幼児の鎮静薬として使用されている。

#### 1. 作用機序と代謝

##### 1) 作用機序

Br系の薬剤の作用機序の一つとしては、GABA ( $\gamma$ -aminobutylic acid)<sub>A</sub>レセプター（図2）サブユニットに結合することにより、GABAによるCl<sup>-</sup>チャンネル開存時間を延長し、結果的にCl<sup>-</sup>の細胞内への流入が促進される。高い濃度ではGABAなしでもチャンネル開存させる。後に述べるBzとは結合部位や作用もいくつかの点で異なる。GABA<sub>A</sub>レセプターは、おもに後シナプス膜にありpost-synapticな作用での抑制効果がある。さらに、Ca<sup>2+</sup>チャンネル抑制を通じて興奮性ニューロンへの直接抑制効果ももちあわせている。これらの作用はBr系薬剤の種類によっても強さが異なり、PBでは、ほかの薬剤に比し安全域が広く、抗けいれん薬として使用される。鎮静作用では上行性網様体賦活系を抑制することによる大脳皮質へのイン

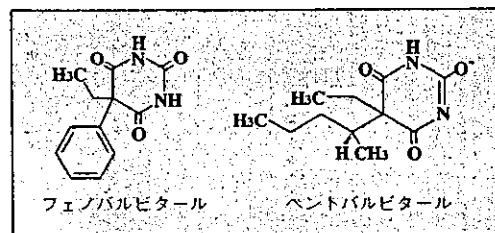


図 1

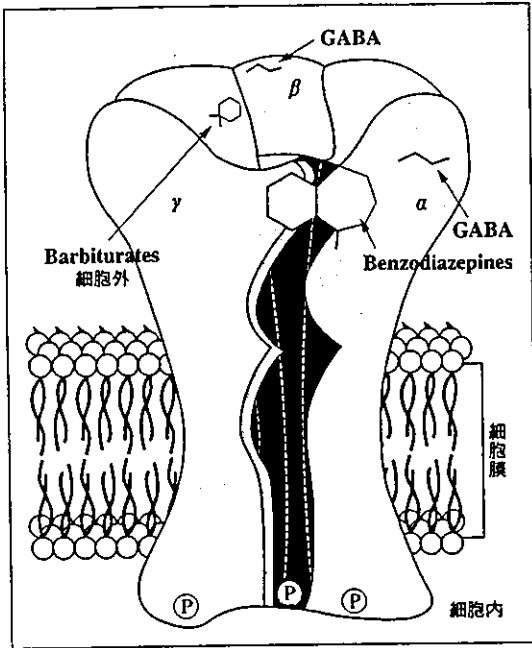


図2 クロライドチャンネル模式図

パルスの伝達を阻害することにより、もたらされるとされている。

## 2) 代謝

吸収率はほぼ100%であるが、製剤間で吸収速度が異なる。経口ではエレキシル薬が一番早く、PB末がもっとも遅い。坐剤は比較的早く吸収される。投与量の約25%は直接尿中に排泄され、残りはおもに水酸化されグルクロ酸抱合されるとN-glycosylationを受ける。血中半減期は成人で50~120時間、小児で40~70時間である。

## 2. 適応と用法

### 1) 適応

不眠症、不安緊張状態の鎮静、てんかん発作など広汎であるが、不眠症や不安緊張の鎮静では、成人や年長児（小学生以上）で用いられることは、現在は少なく、乳幼児での使用がおもである（投与量4mg/kgめど）。抗てんかん薬としてはすべての年齢で用いられる。坐剤は小児の場合4~7mg/kg/dayを用いる。

### 3. 副作用

一番多い副作用は眠気である。眠気は投与量、年齢、個人差で大きく異なる。また、投与開始1~2週間は特に目立つが、その後軽快する傾向が見られる。小児で多動傾向が服用後見られることもある。他剤に比べると比較的皮膚症状が出やすく、重篤な場合Stevens-Johnson症候群などがみられる。発疹が出現した場合には中止すべきである。

### 4. 相互作用

PBは多くの薬剤との相互作用をもつことで知られている。その多くは、CYP3Aの誘導を通して薬物代謝を亢進させ、血中濃度の低下と薬効の低減をもたらす（カルバマゼピン、シクロスポリン、テオフィリン、タクロリムス、抗HIV薬（プロテアーゼ阻害薬）など）。しかし一方で、併用薬（バルプロ酸、フロセミド、シメチジン）により、フェノバルビタール血中濃度が上がることも見られるので注意して併用すべきである。また、Pharmacodynamicな相互作用で、各種中枢神経作用薬と併用による作用の増強があるので注意する必要がある。

### 5. 妊婦・授乳婦への投与

妊娠中の女性には葉酸欠乏などをおこし、奇形症候群の発生する可能性があることと、出生後の新生児に禁断症状として、けいれんがおこる可能性と出血傾向が出現する可能性があることを認識し、治療上の有益性が危険性を上回ることを確認し投与することが必要である。

母乳/血清濃度比は0.36~0.6と比較的に高く、新生児期の半減期が45~500時間と差が大きく、蓄積する可能性がある。母乳栄養は避けることが望ましいが、母乳を事情により与える必要があるときには、新生児、乳児の血清濃度モニタリングを行いながら与える。

ベンジトバルビタール (PTB) (図1)

Br系薬剤の一つであり、睡眠の持続時間が

らは中間時間作用型の催眠薬に分類され、内服薬（カルシウム塩）と静脈注射製剤（ナトリウム塩）がある。

## 1. 作用機序と代謝

### 1) 作用機序

基本的に前述のPBと同様であり、Br系の共通の作用機序がある。短時間作用型のバルビツール酸誘導体で中枢神経系に対して全般的な抑制作用を示し、大脳皮質および脳幹網様体の抑制が強く、小脳、脊髄、延髄の機能抑制は弱い。用量により弱い鎮静から催眠、麻酔、中枢麻痺に至るまでの効果があり、けいれん重積の抑制効果を有する。

### 2) 代謝

蛋白結合率は、60～70%で血漿蛋白と強く結合している。主として肝で代謝され、CYP450で酸化の後グルクロン酸抱合されて尿に排泄される。尿中代謝産物としては $\omega$ -1位アルコール体が主体で、ほかに $\omega$ -カルボキシル体やアルコール体のグルクロナイドなどがある。尿のpHが高くなると排泄されやすくなるので中毒のときは重曹を投与するとよい。半減期は15～48時間といわれている。

## 2. 適応と用法

小児の催眠、鎮静に際してPTBが使用されることはまれで、けいれん重積の治療に際し注射製剤が有用なことがある。

### 1) 不眠症・持続睡眠療法における睡眠調節（保険適用）

小児の不眠症では、まれに内服製剤1回25mg～50mgを就寝前に投与することがある。

### 2) 麻酔前投薬（保険適用）

手術前夜に50～100mg、手術前1～2時間に50mgが内服で用いられることがある。

### 3) 不安緊張状態の鎮静（保険適用）

1回25～50mgを1日2～3回とされるが、小児では鎮静目的での使用はまれである。

### 4) けいれん状態の抑制（保険適用）

抗けいれん薬の項参照。

### 5) 小児の検査での睡眠導入（保険適用なし）

われわれは、注射製剤から坐剤を作製し（幼児に50mg、年長児に100mg程度）、けいれん重積の初期治療や脳波あるいはMRI検査での睡眠導入に同意を得て試用している。連用しなければ呼吸抑制などの副作用はほとんどみられず、症例によってはかなり有用であることを経験している。

## 3. 副作用

Br系薬剤に共通の副作用として眠気、依存性、呼吸抑制がある。重大な副作用として皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）があり、連用すると薬物依存傾向を生じやすく、急に中止すると不安・不眠・けいれん・抑うつなどの退薬症候が現れることがあるので、徐々に減量するなど慎重な対応が必要である。ペントバルビタールは2～3gの過量投与で重篤な呼吸抑制や昏睡など急性中毒症状がおこる。

## 4. 相互作用

抗不安薬・鎮静催眠薬・抗精神病薬・抗ヒスタミン薬などと併用するとPTBの中枢神経抑制作用が増強される。抗うつ薬と併用するとBr系化合物の代謝は抑制されやすく、いずれも併用にあたり減量投与などで慎重に対処すべきである。

## 5. 妊婦・授乳婦への投与

フェノバルビタールと同様である。

## フェンアセチルピペラジン(Dz) (図3)

Bz系薬剤のプロトタイプとして最初に発売されたものである。Bz系薬剤には鎮静作用、筋緊張低下作用、抗不安作用、抗けいれん作用の4作用があるが、Bz系薬剤間でそれらの作用のスペクトラムが違い、半減期などの薬物動態が異なることから治療上の応用での違いが生じる(表)。

1. 作用機序と代謝

1) 作用機序

Br系薬剤と同様、分子ターゲットは中枢神経系に存在するGABA<sub>A</sub>レセプター(図2)と考えられている。GABA<sub>A</sub>レセプターのBz結合部位に結合し、GABAによるCl<sup>-</sup>流入量を増やすことにより、GABAのGABA<sub>A</sub>レセプターへの

作用を変容させる。Br系薬剤と違い、GABAなしではCl<sup>-</sup>チャンネルを開かせることはできない。筋緊張低下作用は脊髄反射を抑制することによりもたらされる。

2) 代謝

静脈注射では中枢神経にまず分布し、その後再分布することが知られており、抗けいれん作

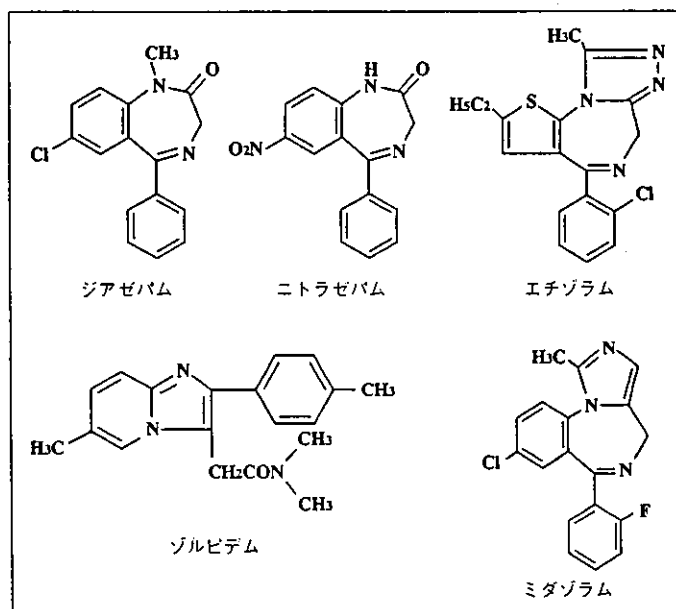


図 3

表 わが国で睡眠障害に使用されているベンゾジアゼピン系薬剤

作用時間	一般名	商品名	臨床用量 (成人 mg)	半減期 (時間)
超短時間作用型	トリアゾラム	ハルシオン®	0.125~0.5	2~4
	ゾピクロン	アモバン®*	7.5~10	4
	ゾルピデム	マイスリー®*	5~10	2
短時間作用型	エチゾラム	デパス®	1~3	6
	プロチゾラム	レンドルミン®	0.25~0.5	7
	ロルメタゼパム	エバミール・ロサメット®	5~10	10
中間作用型	フルニトラゼパム	ロヒプノール・サイレース®	0.5~2	24
	エスタゾラム	ユーロジン®	1~4	24
	ニトラゼパム	ベンザリン・ネルボン®	5~10	28
長時間作用型	フルラゼパム	ダルメート・ベノジール®	10~30	65
	ホロキサゾラム	ソメリン®	5~10	85
	クアゼパム	ドラール®	15~30	36

\*: 非ベンゾジアゼピン系薬剤

用と関連していると考えられる。坐剤による吸収は経口投与より早く、静脈注射に代って使用されるが、経口投与では抗けいれん作用は期待されない。肝臓により脱メチル化され活性代謝物 N-desmethyl diazepam と水酸化による Temazepam であるが、Temazepam は半減期が短く臨床的な意義はあまりない。それに比較し、N-desmethyl diazepam は Dz (20~100時間) より半減期が長く (48~200時間)、筋緊張低下作用などと関連すると考えられている。蛋白結合率は97%と高い値を示す。

2. 適応と用法

ほかの Bz 系薬剤は上記の四つの作用のそれぞれに特化した働きをもつが、小児での使用経験は Dz が優るため、とくに幼少児で用いられる。また四つの作用すべてを期待する場合 (例：脳性麻痺での不眠、緊張) には好んで使用される。逆に年長児では新規開発された Bz 系薬剤を使用する方向にある (図4)。

1) 内服薬

不安、緊張、筋緊張 (保険適用)、不眠症 (保険適用なし) 1日投与量として3歳以下1~3mg, 4~12歳は3~6mg である。一般状態が不良の場合には基準量より少量から開始。

2) 注射薬

小児では筋注禁、不安、緊張、けいれん重積 (用法・用量は抗てんかん薬の項参照)。

3) 坐剤

熱性けいれん、けいれん発作 (保険適用)、不眠症 (保険適用なし) 1回0.4~0.5mg/kg を1日1~2回直腸内投与。

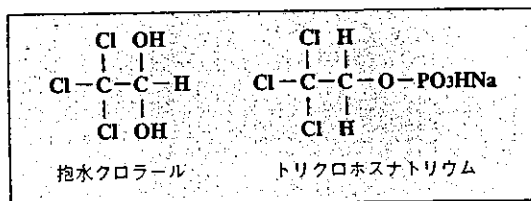


図 4

3. 副作用

筋緊張低下、眠気、流涎、喘鳴 (気道分泌過多による)、不活発、興奮 (とくに発達障害児に目立つ)、呼吸抑制 (注射薬ではとくに注意)、薬物依存 (思春期での大量使用時注意)。

4. 相互作用

各種中枢神経抑制薬 (Br系薬剤、向精神薬、アルコールなど) との組み合わせで上記の副作用が強く出現する可能性がある。Dz の代謝を阻害する可能性のある薬剤 (シメチジン、オメプラゾール、ジプロフロキサシン、フルボキサミン、リトナビル) では Dz の中枢神経抑制作用が強まる可能性がある。筋弛緩薬 (ダントロレン) との併用で筋弛緩作用が強まり、関連する副作用が出現する可能性がある。

5. 妊婦・授乳婦への投与

胎盤は比較的よく通過し、胎児への移行はよいことが知られている。妊娠の最初の3カ月に服用すると口蓋裂の発生が多くなるとの報告がある。分娩中に投与されたとき、胎児では母親の血中より高くなることが知られており、分娩時の比較的大量 (30mg 以上) 使用時には Apgar score の低下や、授乳力の低下が報告されている。また、出産後の離脱症状 (withdrawal syndrom) に気をつけなければならない。

乳汁中への分泌も多く、新生児での半減期が成人より長いことを考えあわせると、基本的には授乳しない。事情により授乳せざるをえないときには、新生児、乳児での血中濃度のモニタリングと臨床症状を細かく観察すべきである。

ニトラゼパム (Nz) (図3)

Nz は日本では抗けいれん薬として広く知られているが、米国では一般臨床使用されていない。抗けいれん薬として使われることが多いが、乳幼児でも使用経験があることにより、低年齢層での鎮静・催眠薬としても使用できる。

### 1. 作用機序と代謝

基本的にはDzと同じと考えられるが、Bz系薬剤間での構造の違いによるGABA<sub>A</sub>マルチサブユニット亜種(脳内各所で分布が違う)への結合の違いにより臨床効果が異なると考えられている。半減期は26~28時間、蛋白結合率87%である。中間作用型の睡眠薬と分類される。

### 2. 適応と用法

#### 1) 不眠症(保険適用)

乳児に対しては1~1.5mg, 1~12歳では1.5~4mgを就寝前に服用する。

#### 2) 抗てんかん薬(保険適用)

不眠症での服薬量よりやや多い。

#### 3) 副作用

筋緊張低下, 眠気, 流涎, 喘鳴(気道分泌過多による), 不活発, 興奮(とくに発達障害児に目立つ), 呼吸抑制(重症患者), 薬物依存(思春期での大量使用時注意)。

#### 4) 相互作用

各種中枢神経抑制薬(Bz系薬剤, 抗精神薬, アルコールなど)との組み合わせで, 上記の副作用が強く出現する可能性がある。Nzの代謝を阻害する可能性のあるシメチジンではNzの中枢神経抑制作用が強まる可能性がある。

#### 5) 妊婦・授乳婦への投与

ジアゼパムと同様の注意が必要である。

## ~~ミダゾラム(MDL) (図3)~~

### 1. 作用機序と代謝

作用機序はDzと同様にGABA<sub>A</sub>レセプターBz結合部位に結合し鎮静・催眠作用をもたらすと考えられている。代謝は, おもにCYP3A4(一部CYP3A5~7と2C19, 2D6)により酸化され,  $\alpha$ -hydroxymidazolamとなりグルクロン酸抱合され, 尿中に排泄される。MDLの半減期はBz系薬剤の中でもっとも短く, 約2~3時間であり, 代謝物の薬理活性はあるとされ

ているが半減期はさらに短く, 1回静注での短時間(数分)での薬効発現では, 臨床上的意味は通常ない。米国での経口シロップ剤での代謝は腸管や肝臓での, いわゆるfirst-pass効果で代謝物が静注に比較すると多く検出される。

### 2. 適用と用法

#### 1) 麻酔前投薬(保険適用)

成人で0.08~0.1mg/kgを手術前30~60分に静注。

#### 2) 人工呼吸器管理中の鎮静(保険適用)

成人では0.03mg/kgをゆっくりと静注する。維持投与量は0.03~0.18mg/kg/hrとする。個人差が大きく, 遺伝的背景(CYP2C19, 2D6, 3A subfamily 遺伝子多型)とCYPsの発達上の変化が影響していると考えられる。

とくに新生児期での変化は大きく, 低出生体重児ではとくに半減期が延長し, 慎重に投与量設定をすべきである。

#### 3) けいれん重積(保険適用なし)

抗けいれん薬の項参照。

### 3. 副作用

重篤なものとしては呼吸抑制があげられる。つねに呼吸管理が可能な環境で使用する必要がある。ほかはBzと同様である。正確な投与量を行うために, シリンジ型のポンプを用い, 生理食塩水にて5~10倍にうすめ使用する。

### 4. 相互作用

CYP3A4阻害または誘導をする可能性がある薬剤(多種に及ぶので添付文書を参照)との併用でお互いの薬剤の血液中濃度, 効果が変化することが知られている。とくに, 抗HIV薬(プロテアーゼ阻害薬)との併用は禁忌となっている。

#### 5. 妊婦・授乳婦への投与

投与は避けることが望ましい。

## ~~エチゾラム(Ez) (図3)~~

情緒安定作用や筋緊張緩和作用が比較的強

く、筋緊張性頭痛などに好んで用いられる。

### 1. 作用機序と代謝

基本的にはDzと同じと考えられ、半減期は6時間前後、蛋白結合率93%である。短時間作用型の睡眠薬と分類される。代謝産物は水酸化体(8および1位)であり、おのおのCYP2C9とCYP3A4により代謝される。

### 2. 適応と用法

#### 1) 抗不安作用・鎮静・催眠作用(保険適用)

成人量は1回量1mgであるが、0.5mg錠があるので、中学生などには使用しやすい。小児での使用は報告がなく、細粒製剤があるが幼少児には一般的には用いられない。

#### 2) 筋緊張緩和作用(保険適用)

成人量としては1回0.5mgであり、肩こりや筋緊張性頭痛を呈する年長児に用いられる。

### 3. 副作用

DzおよびNzの副作用記載に加えて、悪性症候群、横紋筋融解症、間質性肺炎が添付書類に記載されている。向精神薬との併用が多いためかもしれない。

### 4. 相互作用

Dz、Nzと同様に中枢神経抑制薬との併用は作用を増強する可能性がある。また、肝代謝酵素CYP2C9とCYP3A4で本剤が代謝されるため、同酵素での代謝を受ける薬剤との併用には注意が必要である。

### 5. 妊婦・授乳婦への投与

ジアゼパムと同様の注意が必要である。

## ゾルピデム(Zp)(図3)

構造上は非Bz系薬剤であるが、薬剤効果はBz系薬剤に似る新規の睡眠導入薬である。

### 1. 作用機序と代謝

GABA<sub>A</sub>レセプターに作用するのはBz系薬剤と同様であるが、レセプターを構成するサブタイプ( $\omega 1$ )への結合特異性がBz系薬剤より大きく、臨床上の薬効と関連が考えられている。

しかし、厳密な証明にはさらに研究が必要と思われる。また、中枢神経系の発達に伴いGABAレセプター発現に変化があることを考えると、成人と同様の作用機序が必ずしも年少児において期待できるとは限らない。半減期は2時間と短く、連日投与にても蓄積はない。代謝産物はおもに薬理活性がないメチル基の酸化されたカルボン酸であり、CYP3A4、2C9、1A2により代謝される。

### 2. 適応と用法

Bz系薬剤と違い、不眠症にのみ適応がある。抗けいれん作用などは弱い。小児での使用経験は少なく、剤形が錠剤のみであることもあり、思春期では使用可能であろう。成人では5mgを就寝前服用から開始し、10mgまでを上限とする。

### 3. 副作用

Bz系薬剤と同じく、依存性や離脱症状を生じることがある。また、中途覚醒時等に一過性前向き健忘が時にある。肝機能に異常がある患者では半減期が延長し、効果が増強する可能性がある。

### 4. 相互作用

リファンピシンの併用でCYP3A4誘導により代謝が促進されることが知られている。また、アルコールやBr系薬剤などの中枢神経抑制薬により効果が増大する可能性がある。

### 5. 妊婦・授乳婦への投与

ジアゼパムと同様の注意が必要である。

## 抱水クロラール(Ch)(図4)

### 1. 作用機序と代謝

Chはそれ自体も鎮静効果を示すが、ヒトの体内では速やかにアルコール脱水素酵素にてトリクロロエチル(TCEt)に代謝され、薬効を示すといわれている。TCEtはGABA<sub>A</sub>レセプター $\beta$ サブユニット、Glycineレセプター $\alpha$ サブユニットに結合し、抑制性神経の働きを亢進

させる。半減期は8時間で、代謝産物はグルクロン酸抱合を受け尿中に排泄される。

## 2. 適応と用法

### 1) 不眠症（保険適用）

一般的には睡眠薬としてはBz系薬剤に取って変えられるが、鎮静が同時に必要な場合（たとえば重複障害児）には好んで使用される。

### 2) 検査時の鎮静・睡眠（保険適用）

経口投与（トリクロホスナトリウム）が困難な場合に坐剤として投与する。

### 3) けいれん重積（保険適用）

坐剤あるいは注腸で用いられる。

経口薬は刺激性のにおいがあり、苦く、粘膜刺激性があるため経口投与では嘔吐することもある。注腸や坐剤として好んで用いられる。投与量は成人では500～1,000 mgで上限1.5 gである。小児では30～50 mg/kgで1 gを超えない。

## 3. 副作用

アナフィラキシー症状がみられることがある。トリクロホスナトリウムと共通の活性代謝物（TCEt）であることから、トリクロホスナトリウムにアレルギーがある患者では禁忌である。肝障害、腎障害も報告がある。

## 4. 相互作用

抗凝固薬を服用中の患者ではTCEtが抗凝固薬の蛋白結合と競合し、遊離型を増強し、抗凝固薬の薬効を増加する可能性がある。ほかの中樞神経抑制薬との併用でお互いの薬効を増強する可能性があり、慎重に投与することが必要である。

## 5. 妊婦・授乳婦への投与

とくにデータはないが、慎重に投与が必要である。

屯用では薬物動態から考えれば、使用後に1日ほど授乳を控えれば使用は可能であろう。

## トリクロホスナトリウム（TfT）（図4）

### 1. 作用機序と代謝

Chと同様、生体内で代謝されTCEtとなり活性を示す。投与後1時間でTCEtがpeakとなり、半減期は8時間である。

### 2. 適応と用法

Chと比較すると、同量のTCEtに代謝される投与量は1.5倍となる。不眠症、検査時の鎮静・催眠（保険適用）では、20～80 mg/kgを屯用として内服する。Chのような服用での苦みはない。上限投与量は2 gである。けいれん重積（保険適用外）でもCh同様用いられる。

副作用、相互作用、妊婦・授乳婦への投与は、抱水クロラールと同様である。

## おわりに

ほかにも小児で鎮静・催眠作用を期待して用いられるものに抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジンなど）、うつ状態での不眠に塩酸ミアンセリンやレボメプロマジン、自閉性障害での睡眠障害に各種 major tranquilizer を使用することがあるが、精神安定薬の稿で述べられる。

また、近年メラトニンが入眠困難のある症例での使用の報告があるが、米国からの並行輸入で入手するしか方法がない。

謝辞：この研究は厚生労働省科学研究費「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」（H14-小児-004）によった。

### 著者連絡先

〒860-8556 熊本県熊本市本荘1-1-1  
熊本大学大学院医学薬学部  
小児発達学分野  
松倉 誠



熱性けいれんの治療・管理

み うら ひき お  
三 浦 寿 男

要 旨

熱性けいれんは、基本的には、良性な疾患であること、けいれん発現時にも冷静に対処することを、両親・保護者に十分説明することが重要で、diazepam (DZP) 坐剤の乱用は避けるべきである。しかし、DZP 坐剤の発熱時間欠投与は、発熱初期に投与するタイミングさえ失しなれば、きわめて有効な熱性けいれんの再発予防法で、軽度の鎮静、催眠ならびにふらつきなどを認めるが、重大な副作用はない。したがって、熱性けいれんの再発予防には、第一に DZP 坐剤の発熱時間欠投与法を選択すべきであるが、解熱薬坐剤を併用する場合には、DZP 坐剤投与後少なくとも30分以上間隔をあけることが望ましい。

一方、今後の課題として、熱性けいれん発現時に直腸内に投与して、急速なけいれん抑制効果が期待できる、DZPの注腸用溶液の導入、開発を積極的に進めるべきであろう。

(小児科臨床 57:31, 2004)

KEY WORDS ▶ 熱性けいれん、てんかん、diazepam、解熱薬、直腸内投与

はじめに

熱性けいれんは、乳幼児が中枢神経系感染症に起因しない、また他の明らかな頭蓋内の異常を伴わない発熱に際して、通常短時間、全身性のけいれんをきたすものと広く定義され、日常よく遭遇する。熱性けいれんは1~2歳代に好発し、その多くは良性の経過をとり、予後良好であるが、約1/3の症例が2回以上熱性けいれんを反復し、さらに一部はてんかんへ移行、また種々の神経学的異常を伴う。したがって、その予後をめぐり、

熱性けいれんの定義、分類、さらにはこれらと関連し、各種抗けいれん薬を投与して熱性けいれんの再発を予防することの意義、ならびにその再発予防効果について、現在まで多くの議論がある。

これらの諸問題を検討するために、わが国でも、1978年に全国的規模で熱性けいれん懇話会が結成され、1988年に同懇話会より熱性けいれんの治療指針<sup>1)</sup>が提案された。この治療指針では、熱性けいれん患児のうち、他に比べ将来てんかんへ移行する可能性が比較的高い、精神遅滞などの危険因子を有するもの

北里大学 名誉教授、社会福祉法人慈恵療育会 重症心身障害児施設 相模原療育園 (〒229-0014 神奈川県相模原市若松1-21-9)

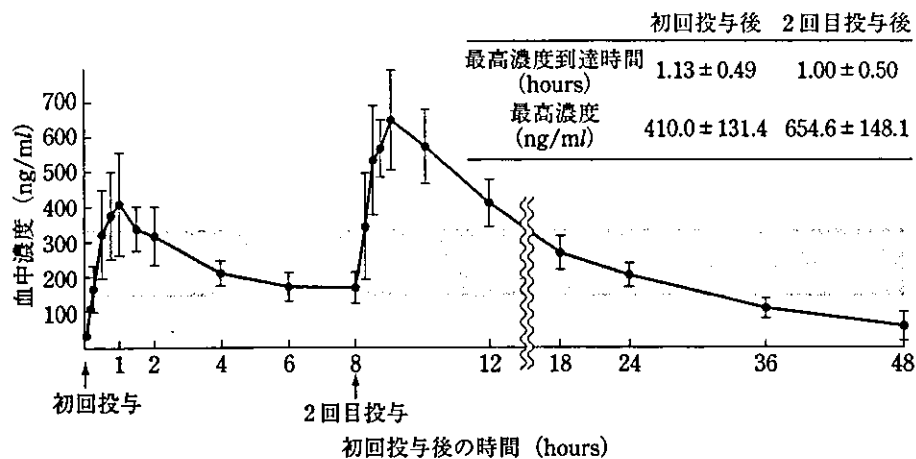


図1 Diazepam 坐剤 (1回量0.5mg/kg) 反復投与時の diazepam 血中濃度の推移

は抗けいれん薬継続投与の対象になる。しかし、その後わが国でも diazepam (以下 DZP と略す) 坐剤が商品化され、1996年に改訂された熱性けいれんの指導ガイドライン<sup>9)</sup>では、熱性けいれんに対する薬物療法は、DZP 坐剤の発熱時間欠投与が主体になっている。

### 1. 抗けいれん薬の持続投与と間欠投与

われわれ<sup>9)</sup>のこれまでの経験でも、熱性けいれん患児に対し phenobarbital (4~5 mg/kg/day) あるいは sodium valproate (20~30mg/kg/day) を継続投与すれば、多くの場合熱性けいれんの再発予防は可能である。しかし、これらの抗けいれん薬を継続投与して、一定期間熱性けいれんの再発を予防しても、本来一部の症例にみられるてんかんへの移行を防ぐことは困難で<sup>4)5)</sup>、またその副作用も無視できない。

一方、DZP 坐剤の発熱時間欠投与は、発熱初期の投与のタイミングさえ失しなければ、熱性けいれんの再発予防にきわめて有効で<sup>5)~7)</sup>、この方法により、抗けいれん薬の継続投与に劣らない熱性けいれんの再発予防効果がえられる。

### II. Diazepam 坐剤発熱時間欠投与法の薬物動態学的背景

DZP 坐剤の直腸からの吸収は速やかで、2歳未満の乳幼児を対象に、1回量0.5mg/kgの DZP 坐剤を直腸内に投与すると、DZP 血中濃度は投与後15~30分で熱性けいれんの再発予防が可能な有効濃度域 (>150ng/ml) に達し、約8時間有効域を維持する<sup>8)9)</sup>。さらに、これを8時間間隔で2回投与すると、DZP 血中濃度は2回目投与後再度速やかに上昇し、初回投与後24時間以上有効濃度域を維持する (図1)<sup>10)</sup>。

また、DZP の主要代謝経路の第一次代謝物 N-desmethyldiazepam (以下 N-desmethyl-DZP と略す) は薬理的活性を有するが、肝での DZP から N-desmethyl-DZP への demethylation は緩徐に進行するため、単回投与の場合、DZP 投与後初期の N-desmethyl-DZP 血中濃度は DZP 濃度に比べてきわめて低値である<sup>8)9)</sup>。しかしながら、1回量0.5mg/kgの DZP 坐剤を8時間間隔で2回投与すると、N-desmethyl-DZP 血中濃度は初回投与後48時間以降までゆるやかに上昇し、投与後24時間で DZP 濃度より高値となる (図2)<sup>10)</sup>。

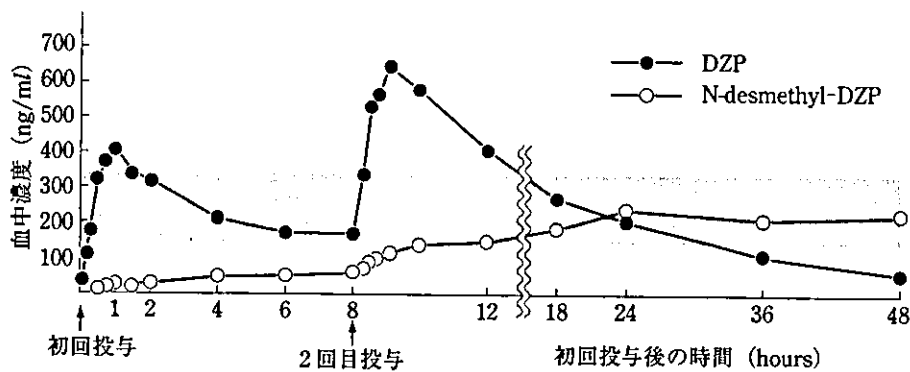


図2 Diazepam坐剤(1回量0.5mg/kg)反復投与時のdiazepamならびにN-desmethyl-diazepam血中濃度の推移

この薬物動態学的背景,ならびに熱性けいれんは一般に発熱初期に発現しやすいことを考慮すると,発熱が24時間以上持続する場合でも,1回量0.5mg/kgのDZP坐剤を8時間間隔で2回投与すれば,以後は反復投与しなくても,十分熱性けいれんの再発予防が可能である<sup>5)~7)</sup>。

### Ⅲ. Diazepam坐剤発熱時間欠投与法の実際

前述の知見に基づいて,最初に述べたように,1996年に改訂された熱性けいれんの指導ガイドライン<sup>2)</sup>では,熱性けいれんに対する薬物療法は,DZP坐剤の発熱時間欠投与が主体になっている。わが国では,1992年9月に,DZP坐剤が薬価基準に収載,商品化された。

われわれは,現時点での方針として,2回以上熱性けいれんを反復した小児に対しては,熱性けいれんの型,危険因子(要注意因子)の有無にかかわらず,原則としてすべてDZP坐剤の発熱時間欠投与法を指示している(表)。DZP坐剤投与後に,副作用として,多くの対象で軽度の鎮静,催眠,一部では一過性に軽度のふらつきあるいは興奮を認めるが,DZPの静注時とは異なり,呼吸抑制などの重大な副作用は認められない<sup>5)~7)</sup>。

熱性けいれんの再発予防は,通常2年間,

表 Diazepam坐剤の発熱時間欠投与法

1回投与量:0.5mg/kgに相当するdiazepamを含有する坐剤

投与時間

初回:37.5°Cを目やずに「発熱の前兆」に気づいた時点

2回目:初回投与後発熱が持続し,8時間後にも38°C以上の発熱を認める場合

- 原則として,初回投与後24時間以降も発熱が持続していても3回目の投与は行わない。
- 解熱薬は積極的に使用しない。

注) diazepamシロップを用いる場合にも投与量,投与方法は同じ。

もしくは4~5歳までを目標に行うが,もしこの間あるいは再発予防期間後に無熱性けいれんを反復し,てんかんへ移行したならば,その時点で発作型に適した薬物を選択し,抗てんかん薬物療法を開始しても遅くはないし,むしろそれが妥当と考えている。

なお,熱性けいれん患児の脳波上にみられる発作性異常波(突発性発射)は,必ずしも熱性けいれんからてんかんへの移行を予測する指標にはならないし,これが抗けいれん薬継続投与の必要性を規定するものでもない<sup>4)5)11)</sup>。熱性けいれん患児の発作間欠時脳波には,遺伝的素因が関与すると考えられるいくつかの異なった波型がみられる。これらは,3~4Hz全般性棘徐波群と良性焦点性

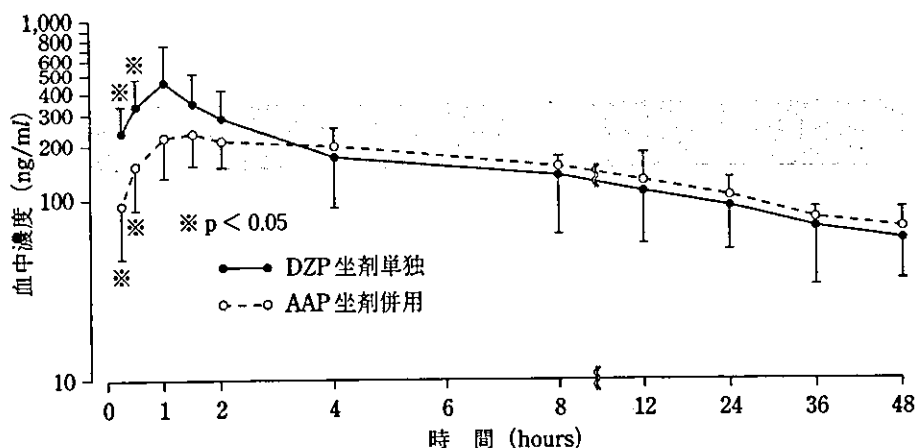


図3 Diazepam 坐剤（1回量0.5mg/kg）直腸内投与後の diazepam 血中濃度の推移

解熱薬 acetaminophen (AAP) 坐剤（1回量100mg）と併用投与した場合の血中濃度の推移と比較して示す。

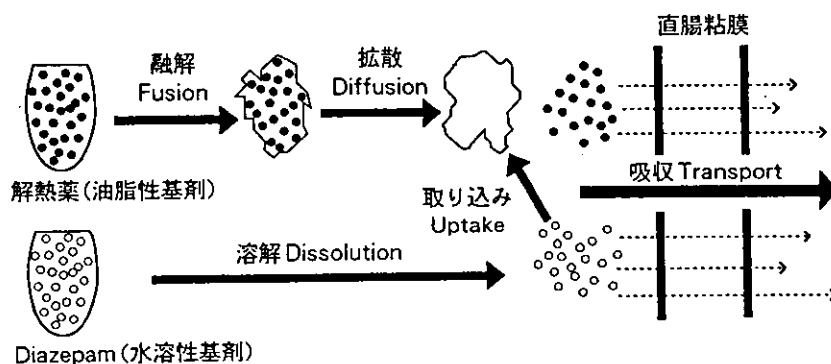


図4 解熱薬坐剤の併用が diazepam 坐剤の直腸からの吸収におよぼす影響（模式図）

発射（中心～中側頭部棘波すなわちローランド棘波，後頭領域の棘波または棘徐波複合など）である。

これらの波型は，幼児期以降学童期まで，すなわち3～10歳に脳波記録を反復すれば，熱性けいれん患児の40%以上に認められる。しかし，これらはある年代に限って出現し，学童期を過ぎれば，治療のいかんにかかわらず自然に消失する。

#### IV. 解熱薬坐剤と diazepam 坐剤併用の問題

解熱薬は，高熱による苦痛を和らげるため

に，投与が必要な場合もある。しかし，乱用は慎むべきで，解熱薬の使用は必要最小限にとどめるべきであるが，DZP 坐剤に解熱薬を併用するときは，解熱薬を経口剤にするか，坐剤を用いる場合には DZP 坐剤投与後少なくとも30分以上間隔をあけることが望ましい<sup>2)</sup>。DZP 坐剤に解熱薬坐剤を併用すると，DZP の初期の吸収が阻害される可能性がある（図3）。これは，DZP 坐剤は水溶性基剤（polyethyleneglycol）を用い，現在小児科領域で用いられる解熱薬坐剤はほとんどすべてが油脂性基剤（witepsol）を使用しているが，DZP 坐剤を単独で投与した場合に

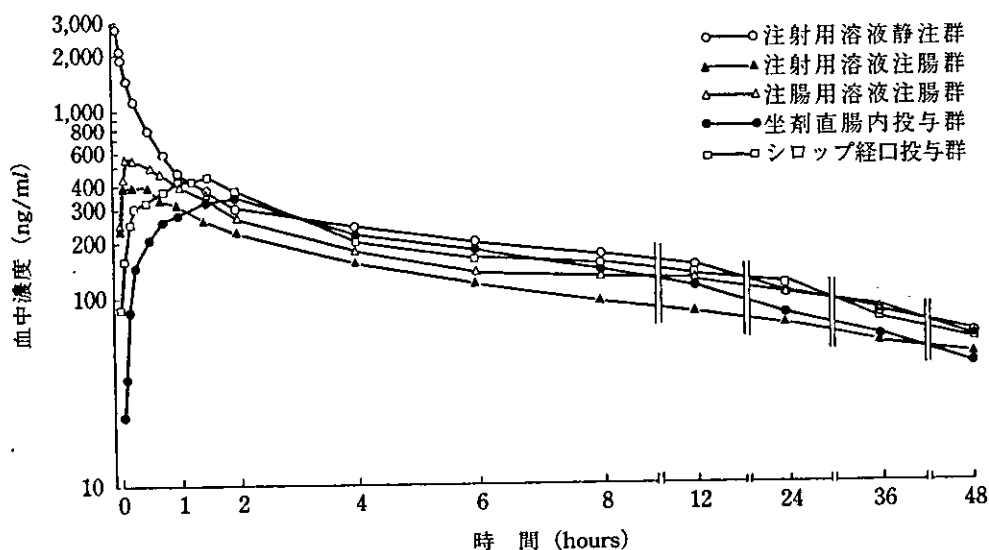


図5 投与経路あるいは剤型の違いによる diazepam (1回量0.5mg/kg) 投与後の diazepam 血中濃度の推移

は、基剤および主薬が直腸内腔液に溶解後そのまま吸収されるのに対し、解熱薬坐剤を併用すると、図4に示すように、一度溶解した脂溶性のDZPが直腸内腔に溶解している油脂性基剤に一部取り込まれるためと推察される<sup>12)13)</sup>。

### V. Diazepam シロップならびに抱水 chloral 坐剤の使用

DZP シロップの発熱時間欠的経口投与方法も、発熱初期の投与のタイミングさえ失しなれば、きわめて有効な熱性けいれんの再発予防法で<sup>14)15)</sup>、1回量0.5mg/kgのDZPシロップを投与すると、血中濃度は投与後5分前後で有効濃度域に達し<sup>16)</sup>、これを8時間間隔で2回投与すると、DZP血中濃度は初回投与後24時間以上、約36時間有効濃度域を維持する<sup>17)</sup>。

また、重症筋無力症、緑内障、DZPアレルギーなどまれなケースで、DZPの使用が困難な場合には、抱水 chloral 坐剤を代用してもよい<sup>2)</sup>。抱水 chloral は体内で活性代謝物 trichloroethanol に変化し、これが抗けいれん作用を示すが、抱水 chloral そのもの

にも中枢抑制作用があり、投与直後の作用は抱水 chloral によるもので、その後の作用は trichloroethanol によるものと考えられている。しかしながら、熱性けいれんの再発予防に関する抱水 chloral 坐剤の薬物動態学的背景の詳細は不明である。また、欧米諸国では、熱性けいれんの再発予防に抱水 chloral 坐剤が使用されることはないが、1回の投与量は、わが国で市販されている規格から、3歳未満は250mg、3歳以上は500mgであろう<sup>12)18)</sup>。

### VI. 熱性けいれんの治療・管理に関する今後の課題

熱性けいれんは、基本的には、良性な疾患であること、けいれん発現時にも冷静に対処することを、両親・保護者に十分説明することが重要で、DZP坐剤の乱用は避けるべきであるが、DZP坐剤の発熱時間欠投与による熱性けいれんの再発予防法は、簡便な方法であるため、両親にも容易に受け入れられると思われる。

しかしながら、本法の欠点として、重篤なものはきわめてまれであるが、軽度の副作用

が少なくないことと、コンプライアンスの問題、すなわち発熱時に DZP 坐剤が必ずしも適切に使用されえないことが挙げられる<sup>5)~7)</sup>。

この点をも考慮して、ヨーロッパ諸国では、熱性けいれんに対しては、再発予防を行うよりも、DZP 溶液を家庭に常備させ、熱性けいれん発現時に、けいれんが重積するのを防ぐ目的で、ただちにこれを直腸内に投与する方法を奨めている<sup>19)</sup>。

DZP の注腸用溶液は、わが国では製品化されていないが、DZP 溶液の直腸からの吸収は、坐剤を用いる場合よりも速やかで、注腸後 DZP 血中濃度は急速に上昇し、DZP 溶液の注腸投与により、静注時にほぼ匹敵する急速なけいれん抑制効果が期待できる<sup>20)</sup>。図 5 に投与経路あるいは剤型の違いによる、DZP 1 回量 0.5mg/kg 投与後の DZP 血中濃度の推移を、2 歳未満の乳幼児各群 6 例の平均値で示す<sup>21)</sup>。わが国でも、今後 DZP の注腸用溶液の導入、開発を積極的に進めるべきか否かは、一つの検討課題であろう<sup>22)</sup>。

さらに、最近では、乳幼児のけいれんの抑制に関して、midazolam の経鼻投与の有効性が示唆されている<sup>23)~26)</sup>。その至適投与量、効果と安全性が十分に検討されれば、将来熱性けいれんの治療・管理に midazolam の経鼻投与が応用されるかもしれない<sup>27)</sup>。

本論文の要旨は、2003年4月、第106回日本小児科学会学術集会分野別シンポジウム「熱性けいれん, up to date」で講演した。

#### 文 献

- 1) 関 亨, 三浦寿男, 原美智子: 熱性けいれんの治療指針—治療法の展望と今後の課題—。小児科臨床 41: 16~35, 1988
- 2) 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
- 3) Minagawa K, Miura H: Phenobarbital, primidone and sodium valproate in the prophylaxis of febrile convulsions. Brain Dev 3: 385~393, 1981
- 4) 皆川公夫, 水野 諭, 三浦寿男: 抗けいれん剤継続投与による熱性けいれん再発予防後の予後。小児科臨床 37: 2304~2310, 1984
- 5) 三浦寿男: 熱性けいれんの予防。二瓶健次編, New Mook 小児科 2 熱性けいれん, 金原出版, 東京, p.88~104, 1992
- 6) 白井宏幸, 三浦寿男, 砂押 渉: Diazepam 坐剤の発熱時間歇投与法による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討(続報)。てんかん研究 6: 1~10, 1988
- 7) 白井宏幸, 三浦寿男, 高梨 栄他: Diazepam 坐剤発熱時間歇投与法による熱性けいれんの再発予防効果の集計と同法施行の実際。小児科臨床 44: 38~46, 1991
- 8) 皆川公夫, 三浦寿男, 金子次雄他: 熱性けいれん患児に対する diazepam 坐剤ならびに溶液の直腸内投与の有効性に関する臨床薬理学的検討(予報)。脳と発達 14: 11~19, 1982
- 9) 皆川公夫, 三浦寿男: 乳幼児の diazepam 直腸内投与法に関する臨床薬物動態学的検討。日児誌 88: 1469~1476, 1984
- 10) Minagawa K, Miura H, Mizuno S et al: Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. Brain Dev 8: 53~59, 1986
- 11) 三浦寿男, 武井研二: 熱性けいれんと脳波。小児科診療 62: 833~838, 1999
- 12) 武井研二, 三浦寿男, 高梨 栄他: 解熱薬坐剤の併用が diazepam 坐剤の直腸からの吸収に及ぼす影響—両坐剤併用時の diazepam 血中濃度の推移について—。小児科臨床 49: 245~252, 1996
- 13) 武井研二, 三浦寿男, 白井宏幸他: アセトアミノフェン坐剤の併用がジアゼパム坐剤の直腸からの吸収におよぼす影響—両坐剤併用時の薬物動態学的検討—。日児誌 100: 1347~1355, 1996
- 14) 北條みどり, 三浦寿男, 皆川公夫他: Diazepam シロップ発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討(予報)。脳と発達 18: 234~235, 1986
- 15) 三浦寿男, 石館武夫, 白井宏幸他: Diazepam シロップ発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討(予報)。小児科臨床 40: 15~20, 1987
- 16) 皆川公夫, 水野 諭, 白井宏幸他: ジアゼパムシロップ発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する薬物動態学的検討(予報)。脳と発達 17: 162~167, 1985
- 17) 皆川公夫, 三浦寿男, 水野 諭他: 熱性けいれんの再発予防を目的としたジアゼパムシロップの至適経口投与法—反復投与時の薬物動態—。

- 脳と発達 17:374~375, 1985
- 18) 立花泰夫, 関 亨, 山脇英範他:抱水クロラール坐剤間欠投与による熱性けいれんの再発予防効果(第2報). 小児科臨床 40:21~26, 1987
  - 19) Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association: Guidelines for the management of convulsions with fever. BMJ 303:634~636, 1991
  - 20) 水野 諭, 三浦寿男, 皆川公夫他:乳幼児に対する diazepam 溶液注腸投与法の臨床的有用性に関する薬物動態学的検討—静注時との比較—. 日児誌 91:1182~1194, 1987
  - 21) 皆川公夫, 三浦寿男, 水野 諭他:乳幼児期のけいれん性疾患に対するジアゼパムの至適投与設計—静脈内, 直腸内(坐剤, 溶液)および経口投与時の pharmacokinetics—. 小児科臨床 38:2277~2282, 1985
  - 22) 三浦寿男:熱性痙攣の治療・管理. 日本医事新報 No 3785:89, 1996
  - 23) O' Regan ME, Brown JK, Clarke M: Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? Dev Med Child Neurol 38:1037~1045, 1996
  - 24) Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G et al: Intranasal midazolam for childhood seizures. Lancet 352:620, 1998
  - 25) Jeannet PY, Roulet E, Maeder-Ingvar M et al: Home and hospital treatment of acute seizures in children with nasal midazolam. Eur J Paediatr Neurol 3:73~77, 1999
  - 26) Kutlu NO, Yakinci C, Dogrul M et al: Intranasal midazolam for prolonged convulsive seizures. Brain Dev 22:359~361, 2000
  - 27) 三浦寿男:熱性けいれんの治療・管理. 小児科臨床 55:53~58, 2002

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

## けいれん重積に対する midazolam の血中濃度測定 に関する検討 (予報) -測定法を中心に-

### Blood Level Monitoring of Midazolam in the Cases of Status Epilepticus : A Preliminary Report Mainly for Assay Procedure

岩崎俊之\*<sup>1</sup> 三浦寿男\*<sup>1,2</sup> 砂押 渉\*<sup>1</sup> 武井研二\*<sup>1,2</sup> 小館慎哉\*<sup>3</sup>

#### I 目 的

小児のけいれん重積症の治療のために、最近では midazolam (MZL) が頻用されるが、MZL はけいれん重積症に保険適応が認められておらず、また血中半減期が短いため、その血中濃度測定の意義は未だ明らかではない。しかし、けいれんの原因、推移、さらにはこれらに関連して長期投与例などでは血中濃度の測定が必要と考えられる。われわれは、HPLC による簡便で感度、精度の高い MZL の血中濃度測定法の開発を行い、満足すべき測定系を確立した。この測定方法について、実際の測定例の結果も含めて報告する。

#### II 方 法

分析法として、HPLC を使用した。シアノカラム、C18 系カラムを使用して最適分離条件を設定し、試料からの抽出条件および機器測定条件の設定を行った。そして、標準血清により測定法の評価を行った。また、実際に MZL を投与した7か月～3歳のけいれん重積症の患児3名を対象に、MZL の血中濃度を測定した。

#### III 結 果

カラムは Mightysil RP-18GP (3 × 250mm)

表1 HPLC operating conditions

Flow rate ; 0.8ml/min  
Column ; MightysilRP-18GP (3×250mm)  
Injection volume ; 100 μl  
Mobile phase ; CH<sub>3</sub>OH : Acetonitril : Propanol : Phosphate  
buffer pH 4.5=22 : 20 : 3 : 55  
Detection UV ; 220nm  
Column temperature ; 45°C

および LiCrospher 100CN (4 × 250mm) を用い、移動相を変化させて分離を試みた。両者とも分離は可能であったが、より高感度の分離が得られる Mightysil を選択した。移動相はメタノール：アセトニトリル：プロパノール：リン酸緩衝 pH4.5 = 22 : 20 : 3 : 55、流速 0.8ml/min、測定波長 220nm で良好な分離が得られた (表1)。

前処理は検体、コントロール検体および標準血清 0.1ml をシリル化試験管にとり、内部標準液としてフルラゼパム (1000ng/ml) 0.1ml を加える。次いで、0.5M 炭酸ナトリウム 0.2ml を加えて混合し、抽出溶媒としてシクロヘキササン 4 ml を加えて 10 分間振とう後、2500rpm (5°C) で 5 分間遠心を行い、ここで得た上層有機相を他のシリル化試験管に分取して、40°C 空気流下で蒸発乾固する。残渣を移動相 150 μl で溶解した後、溶解液 100 μl を HPLC に注入し、波長 220nm にて測定を行った (図1)。

MZL の最適波長は 235nm 付近であったが、

- \* 1 Toshiyuki IWASAKI, Hisao MIURA, Wataru SUNAOSHI, Kenji TAKEI  
北里大学医学部小児科 (〒228-8555 相模原市北里1-15-1)  
\* 2 Hisao MIURA, Kenji TAKEI  
相模原療育園 (〒229-0014 相模原市若松1-21-9)  
\* 3 Shinya KODATE  
(株) SBS研究開発課 (〒229-1125 相模原市田名塩田1-3-14)



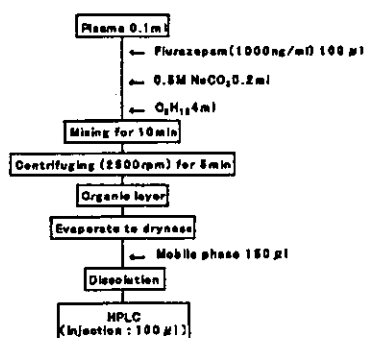


図1 Protocol for the extraction of midazolam

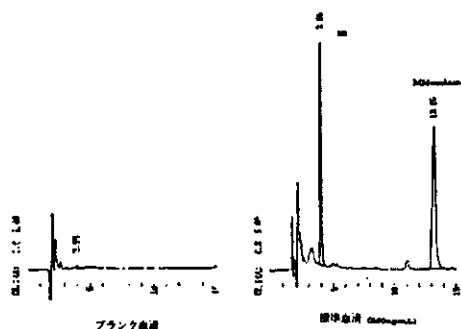


図2 HPLC

内部標準として用いたフルラゼパムとの関係で220nmを測定波長として選択した。この際、問題になる感度低下は認めなかった。また、抽出溶媒としてシクロヘキサン、ジクロルメタン、ベンゼン、クロロフォルムの4種類を試みたが、この中ではシクロヘキサン抽出で、きわめて妨害の少ないクロマトグラムが得られた(図2)。

本法による再現性は3濃度(20, 50, 100ng/ml)の標準血清について、変動係数(CV)は3.6~5.7%と良好であった。定量限界は、真度と精度をほぼ満足する濃度(±15%)を考慮して、10ng/mlとした(表2)。

さらに、7濃度(10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000ng/ml)の標準血清を用いて検量線を作成したが、検量線は1000ng/mlまで直線性を示し、直線式は $Y = 1.354 \times 10^{-3} X - 1.499 \times 10^{-3}$  [Y: MZL/IS, X: MZL (ng/ml)], 相関係数 $r = 0.9999$ で良好な直線性を示した。上記検量線を作成した標準血清より得られた回収率は平均96.1%, CVは0.9~8.3%以内であった。

実際の症例では、それぞれ MZL 0.05~

表2 Sensitivity lower limit

Lower limit (ng/ml)	S	MZL	MZL/S	Recall (Accuracy %)
10	13249	89	0.0067	10
	16999	100	0.0059	9
	18534	105	0.0057	9
15	17960	169	0.0094	13
	17647	167	0.0095	13
	17980	224	0.0127	17
20	18498	251	0.0136	18
	17740	247	0.0139	18

表3 Peak levels of midazolam in three patients

Dosage and plasma Patient level	Loadig dosage (mg/kg)	Maintenance dosage (mg/kg/h)	Peak level (ng/ml)
1(7mos)	0.05	0.9	4510
2(2yrs)	0.1	0.9	6610
3(3yrs)	0.1	1.2	14500

0.1mg/kgを導入量として静脈内に投与し、0.9~1.2mg/kg/hを維持量として持続点滴静注を行い、ほぼ定常状態と考えられる投与開始1~2時間後に採血したが、血中濃度は4510~14500ng/mlであった(表3)。

#### IV 考 察

ベンゾジアゼピン系薬物の抽出は、一般的には塩基性下での有機溶媒抽出で、今回はシクロヘキサンを用いたが、効果的な抽出が可能で、他剤との選択的分離にも効果があると思われた。カラムは、シアノ系カラムでも測定は可能であったが、カラム寿命がきわめて短い。今後、この測定法を小児のけいれん重積への臨床応用につなげたい。

#### 参 考 文 献

- 1) van Brandit N, Hantson P, Mahieu P, Verbeeck RK. A rapid high-performance chromatographic method for the measurement of midazolam plasma concentrations during long-term infusion in ICU patients. Ther Drug Monit 1997; 19: 352-357.
- 2) Portier EJJ, de Block K, Butter JJ, van Bortel CJ. Simultaneous determination of fentanyl and midazolam using high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. J Chromatogr B: Biomed Sci Appl 1999; 723: 313-318.
- 3) Koul R, Chacko A, Javed H, Riyami KA. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. J Child Neurol 2002; 17: 908-910.

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。

## てんかん患者を対象とした新規バルプロ酸ナトリウム徐放錠の多施設共同臨床試験成績

さ さ き のぞむ	おおさわま さ こ	み うら	ひさ お	い いぬま	か ずい え
佐々木 望*3	大澤真木子*4	三浦 寿男*1, a	飯沼 一字*2	ひら た	よしあき
やま の つねかず	かわわき ひさし	い わも と	ひろ こ	ひら た	よしあき
山野 恒一*7	川脇 寿*8	岩本 弘子*5	えいじ	みつどめ	あきひさ
まついしとよ じろう	いずみ たつろう	お か	えいじ	みつどめ	あきひさ
松石豊次郎*11	泉 達郎*12	松倉 まつくら	まこと	ふくやま	ゆきお
		松倉 誠*13	誠*13	福山	幸夫*14, b

### 要 旨

新しい徐放構造をもつバルプロ酸ナトリウムの200mg徐放錠 NIK-317の効果を検討する目的で、てんかん患者を対象に、既承認の徐放性製剤セレニカ®R顆粒を対照薬として、無作為化、非盲検クロスオーバー法による臨床試験を実施した。てんかん患者49例に対して、NIK-317錠、セレニカ®R顆粒ともに12週ずつ計24週間、バルプロ酸ナトリウムとして1日量400~1,200mgを1日1回投与した。その結果、NIK-317錠は臨床発作の抑制効果、性格行動障害の有無および脳波所見（てんかん発射）の改善度に関し、セレニカ®R顆粒との間に有意差を認めず、日内の最低血中濃度（C<sub>min</sub>）にも、両剤使用期間で有意差を認めなかった。また、試験期間中に臨床発作の増悪が認められた症例中3例（試験薬投与時1例、対照薬投与時2例）で途中試験中止になったが、副作用の発現による試験中止例はなく、安全性にもとくに問題はなかった。本試験の結果から、NIK-317錠はてんかんの治療において、セレニカ®R顆粒と同等の有用性を有すると考えられた。

（小児科臨床 57：1729, 2004）

**KEY WORDS** ▶ 徐放性製剤, てんかん, バルプロ酸, 薬物血中濃度, 薬物体内動態

### はじめに

バルプロ酸ナトリウム sodium valproate（以下 VPA と略す：血中では valproic acid として存在する）は、直鎖型低級脂肪酸構造を有する抗てんかん薬で、欠神発作な

らびに非定型欠神、ミオクロニー発作、強直間代発作に最大の効果、適応を有するが<sup>1)</sup>、これらの全般発作以外に、単純、複雑ならびに二次性全般化部分発作に対する有効性も強調されている<sup>2)-5)</sup>。また、その吸収、代謝、排泄などの体内動態に関しても多くの知見が

\*1：北里大学医学部 小児科（〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1）、現 重症心身障害児施設 相模原療育園（〒229-0014 神奈川県相模原市若松1-21-9）、\*2：東北大学医学部 小児科、\*3：埼玉医科大学 小児科、\*4：東京女子医科大学 小児科、\*5：神奈川県立こども医療センター 神経内科、\*6：県西部浜松医療センター 小児科、\*7：大阪市立大学医学部 小児科、\*8：大阪市立総合医療センター 小児神経内科、\*9：岡山大学医学部 小児神経科、\*10：福岡大学医学部 小児科、\*11：久留米大学医学部 小児科、\*12：大分大学医学部 小児科、\*13：熊本大学医学部 発達小児科、\*14：小児神経学研究所、a：調整医師、b：医学専門家

表1 臨床試験実施体制

	施設	診療科	職名	氏名
医学専門家	小児神経学研究所	-	所長	福山 幸夫
調整医師	北里大学医学部	小児科	教授	三浦 寿男
責任医師 ならびに 分担医師	東北大学医学部附属病院	小児科	教授	飯沼 一字
			講師	萩野谷 和裕
			助手	横山 浩之
	埼玉医科大学附属病院	小児科	教授	佐々木 望
			講師	平澤 燕子
	東京女子医科大学病院	小児科	教授	大澤 真木子
			助手	柳垣 繁
			助手	舟塚 真
	北里大学病院	小児科	教授	三浦 寿男
			講師	砂押 涉
			助手	武井 研二
	神奈川県立こども医療センター	神経内科	部長	岩本 弘子
			医長	山下 純正
	県西部浜松医療センター	小児科	副院長	平田 善章
	大阪市立大学医学部附属病院	小児科	教授	山野 恒一
			講師	松岡 収
			講師	服部 英司
	大阪市立総合医療センター	小児神経内科	部長	富和 清隆
			副部長	川脇 寿
	岡山大学医学部附属病院	小児神経科	教授	岡 鉄次
			助手	村上 楊子
	福岡大学病院	小児科	教授	満留 昭久
			講師	大府 正治
併任講師			小川 厚	
助手			安元 佐和	
久留米大学病院	小児科	教授	松石 豊次郎	
		講師	山下 裕史朗	
		助手	飯盛 健生	
大分大学医学部附属病院	小児科	教授	泉 達郎	
		助教授	古城 昌展	
		助手	犬塚 幹	
		助手	前田 知己	
熊本大学医学部附属病院	発達小児科	助教授	大谷 宜伸	
		助手	松倉 誠	
		助手	木村 重実	
		医員	松井 美華	

得られ<sup>1)5)-8)</sup>、現在わが国で広く用いられている。

しかし、VPA は腸管からの吸収が速く、また血中半減期が短いため、日内の血中濃度の変動を少なくするためには、従来の製剤では1日2～3回の分服投与が必要とされてきた<sup>1)5)-8)</sup>。

この臨床上的問題を解決するために、すでに2社より2種の徐放性VPA製剤が発売されている。一つは協和発酵工業㈱が開発した

デパケン®R錠(100mgと200mg錠)であり、もう一つは日研化学㈱が開発したセレニカ®R顆粒である。セレニカ®R顆粒は1日1回の投与を目標に開発され、本剤を用いれば、1日1回の投与でも、血中濃度を日内で比較的一定に維持できる<sup>9)10)</sup>。

しかるに、このたび日研化学㈱より、新たに徐放性VPA製剤(NIK-317)の200mg錠が開発された。健康成人を対象に、クロスオーバー法によりNIK-317錠とセレニカ®R顆

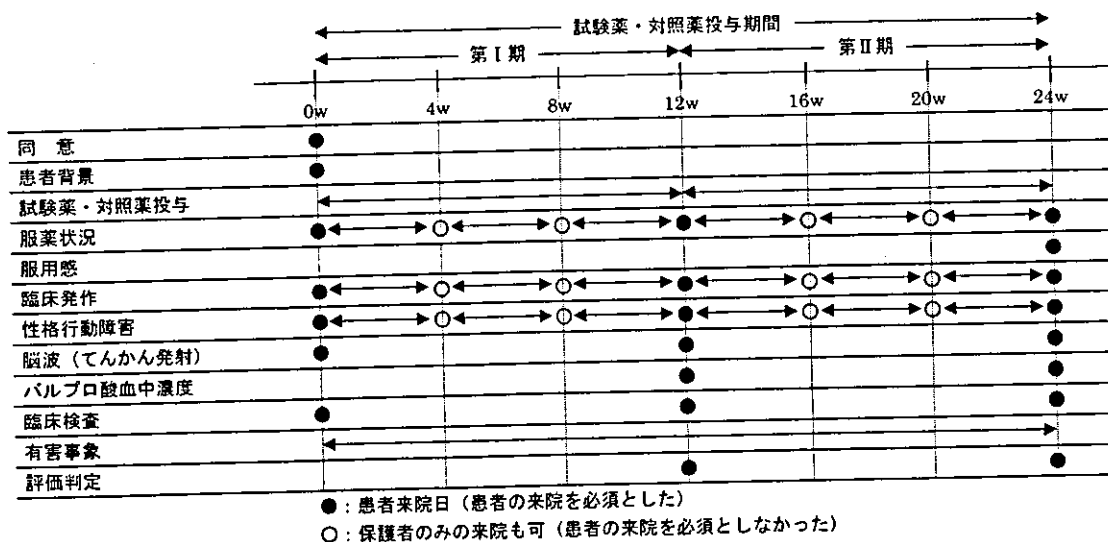


図1 試験スケジュール

粒それぞれ400mgを単回投与した試験で、吸収の遅延時間 (lag time) のズレを補正すると、両剤投与後の薬物動態値に差がないことが確認されている<sup>11)</sup>。

今回、この新しい徐放性 VPA 製剤 NIK-317錠の有用性を検討するために、てんかん患者を対象に、セレニカ®R顆粒を対照薬として、多施設共同の臨床試験を行ったので、その成績を報告する。本試験の実施体制を表1に示す。

### 対象ならびに方法

対象は、平成12年10月4日から平成14年9月2日の試験期間内に表1に示す13施設に入院し、VPA製剤を単剤で継続服薬中のでんかん患者のうち、下記の条件に該当する者とした。すなわち、1) VPA単剤治療により12週以上臨床発作が抑制されている者。2) VPAによる治療開始前に臨床発作が2回以上あり、その最終2回の発作間隔が12週以内であった者。3) 発作抑制期間が2年以内の者、もしくは2年以内に脳波上てんかん発射(突発性発射)が認められる者。4) 同意取得時の年齢が6歳以上である者。

対象の選定に際しては、年長者では本人お

よび保護者、年少者では保護者に対してNIK-317錠の特性ならびに試験の目的、方法を十分説明し、試験への参加について、すべて文書でそれぞれの同意を得た。

同意取得後、登録センターに連絡して、対象者をN群(NIK-317錠先行投与群)またはS群(セレニカ®R顆粒先行投与群)に割り付け、試験薬NIK-317錠ならびに対照薬セレニカ®R顆粒は、既に投与されていたVPA製剤の1日量を一定時刻に1日1回投与した。試験期間は計24週とし、試験薬NIK-317錠は1錠中にVPA200mgを含有、対照薬セレニカ®R顆粒(0.5g包)は1包中にVPA200mgを含有し、両者をクロスオーバー法により12週ずつ投与した。この試験スケジュールを図1に示す。

また、試験に参加した対象49例のてんかん分類<sup>12)</sup>を含む患者背景および背景各項目のN、S両群の偏りの検定結果を表2に示す。表中の既往歴ならびに合併症は多岐にわたるが、多いものはいずれもアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息等のアレルギー関連疾患で、VPAの薬物治療に影響すると考えられるものはない。偏りの検定では、すべての項目において両群間に有意差を認め