

厚生労働科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業(若手医師・協力者活用等に要する研究)

小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と  
有効性・安全性の評価に関する研究

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

申請者 木内 恵子 (大阪府立母子保健総合医療センター麻酔科 部長)

平成17(2005)年3月

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・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と  
有効性・安全性の評価に関する研究

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

(主任研究者) 中村 秀文 (分担研究課題) 小児における術前・術中の評価  
(分担研究者) 木内 恵子 (大阪府立母子保健総合医療センター麻酔科 部長)

平成17(2005)年3月

# 目 次

## 研究報告書

小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と、有効性・安全性の評価に関する研究  
平成14年度～平成16年度 総合研究報告書  
分担研究者 木内 恵子

研究要旨 ..... 1

## 臨床研究実施チームによる課題

「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防を目的とした、  
インドメタシン低容量持続投与の他施設共同無作為割り付け二重盲検試験」  
(厚生労働科学研究「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班－  
新生児臨床研究ネットワーク」) ..... 6

「ウエスト症候群の初期治療における zonisamide(ZNS)とACTH治療の  
ランダム化比較検討試験－有効性（短期）、安全性および長期予後について」 ..... 10

多施設共同ランダム化比較試験「良性乳児けいれんの発作群発に対する少量  
カルバマゼピンの有効性・安全性に関する研究」 ..... 13

「小児のステロイド誘発性骨粗鬆症における骨粗鬆症治療薬の有用性・  
安全性に関する検討」 ..... 16

# 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）

## 総合研究報告書

小児・新生児におけるフェンタニルの用法・用量の確立と、有効性・安全性の評価に関する研究

（主任研究者） 中村秀文

（分担研究者） 木内恵子（大阪府立母子保健医療センター麻酔科 部長）

### 研究要旨

クエン酸フェンタニルは手術中の麻酔や集中治療室での鎮痛、鎮静に広く用いられている。しかし国内では小児、新生児における使用ではいまだに有効性、安全性の確立や用法用量の統一がなされておらず、依然として2歳以下の小児への投与は禁忌のままである。フェンタニルの小児適応取得のために用法・用量の確立と有効性・安全性の評価に関する研究を日本医師会治験促進センターによる大規模治験ネットワークに参画して行うこととなった。初年度はまずプロトコル作成の参考となる情報収集と国内外でのフェンタニルに関連する文献の考察、また小児領域での医師主導型臨床試験が適切に行えるような体制の整備に重点を置いた。次年度はさらに具体的に、全ての参加施設で実施可能な質の高いプロトコル作成を目指した。いくつかの施設で予備試験を実施し、その結果を参考に有効性や安全性の評価方法についても頻回に班会議を開き、決定した。最終年度である今年度はプロトコルや症例報告書、同意説明文書、EDC (Electric Data Capturing) システムの最終決定を行い、全ての参加施設で倫理委員会の承認を得た。モニタリングや治験薬取り扱い、採血した検体の処理方法、データ採取の方法、被験者への補償など具体的な事項を確認し、各種手順書を作成したのちに臨床試験を開始することができた。

準備段階や試験開始後における問題点を挙げ、今後改善すべき点について考察する。

またこの研究の承認により組織された臨床研究実施チーム（標記課題を除く4課題）における研究経過についても報告した。

### A. 研究目的

クエン酸フェンタニルは現在手術中の麻酔や集中治療室での鎮痛、鎮静に広く用いられている。しかし国内では小児、新生児における使用ではいまだに有効性、安全性の確立や用法用量の統一がなされておらず、依然として2歳以下の小児への投与は禁忌のままである。そこでクエン酸フェンタニルの2歳以下の適応取得を目標として用法・用量の確立と有効性、安全性の評価のための臨床試験を行うこととなった。小児麻酔集中治療領域における治験は本邦ではほ

とんど行われていないことから安全性や有効性の評価方法、評価の指標として統一されたものがなく、海外の文献や麻酔科医の経験を参考にプロトコル作成を開始した。多施設共同試験ということもあり、全ての参加施設で実施可能な臨床試験をデザインするために頻回の班会議を開催して議論を重ね、さらにいくつかの施設で予備試験を行い、その結果も参考にしながらプロトコル作成を行ってきた。また同時に医師主導型治験を行うための基盤として院内の体制の整備も平行して行った。

## B. 研究方法

プロトコル作成のための第一段階として、初年度（平成14年度）は国内外の文献を検索してフェンタニルの用法、用量の検討と有効性、安全性の評価方法に関して参考になりそうな点を挙げ、考察した。また各参加施設でのフェンタニル使用実態や麻酔方法についても討議し、相互理解をはかった。

平成15年度もプロトコル作成を続行し、いくつかの施設で予備試験を行って血行動態の変化や副作用の発現状況を調べ、無理なく実施可能かどうか、安全性有効性の評価方法やgradingが妥当かどうかを調べた。そしてその結果をプロトコル作成にフィードバックした。その他にも医師主導型治験として医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構に治験相談を行ってアドバイスを受け、術前術後に必要とする検査項目や麻酔方法、治験薬投与手順、バイタルサイン記録のタイミング、術後にチェックすべき項目、血中濃度測定 of 採血に関してなど詳細なプロトコルをほぼ完成させた。また当初より目標としていた医師主導型治験として実施するために日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークにより平成15年度の治験薬に選定された。大規模治験ネットワークの枠組みで行うためにプロトコルや症例報告書の内容の確認や修正、手順書の作成を行い、当初参加予定だった4施設にさらに2施設が加わり、6施設による共同研究となった。

平成16年度は実際に臨床試験を開始するための最終段階にあり、全ての施設において院内の倫理委員会の承認を得、準備を整えた。スムーズに臨床試験が施行できるようにプロトコルや症例報告書の最終決定と、実際に臨床の現場

で治験に携わる治験分担医師間での手順や決定事項の確認、他科の医師や看護師への注意事項の周知を徹底して行った。さらに今回の治験でデータ収集のために使用するEDCシステムが完成し、試験運行期間を設けてデータ入力 of シミュレーションを行い、システム上の不備や改良すべき点を指摘し、改修を行った。その他には監査業務や治験薬取り扱いの詳細な手順の確認、採血した検体の取り扱い手順、治験に必要な各種手順書の作成、各部署との最終打ち合わせを行い、治験開始に必要な体制の整備を行った。

平成17年3月半ばで6症例の治験を終えて、現段階でのプロトコル作成時に決定した安全性、有効性の指標の妥当性や準備段階における問題点や改善すべき点について考察する。また治験開始後に浮上した問題点についてもふれておく。

## C. 研究結果

小児麻酔集中治療領域における治験は本邦ではほとんど行われていないことから安全性や有効性の評価方法、評価の指標として統一されたものがなく、しかも多施設共同試験のため全ての施設で無理なく、日常の業務を妨げずに施行できるプロトコルを作成するのに膨大な時間を要した。平成17年2月末より実際に治験を開始し、現在3月半ばまでに6症例実施したが、今のところ麻酔方法は現状と照らし合わせて決定したために無理なく施行できている。ただ治験薬投与のタイミングやバイタルサイン測定のタイミングなどが計画書から逸脱しないように細心の注意が必要であった。また術後の患者データの採取は病棟の看護師に任せることに

なったが、当センターで通常測定している頻度よりも多く、業務が煩雑となるために理解を得るのに苦労した。

## 1. 有効性の評価

プロトコル上では最初の外科侵襲後20分以内の最高収縮期血圧並びに最大脈拍数（心拍数）の、挿管後でフェンタニル投与後の安定した値からの変化率を計算することで鎮痛効果の指標とし、その変化率が20%未満であれば有効であると判断する。予備試験30症例においては手術開始20分以内の最大心拍数変化率は平均+0.58%で、最も上昇した症例でも+11.4%にとどまった。一方、血圧変化率は平均+7.9%で、30症例のうち5症例において20%以上の上昇がみられ（最大35.4%）、そのうち3症例は25%以上の上昇であった。3症例のうち1症例は浅麻酔による血圧上昇が疑われたが、他の2症例に関しては血圧上昇率は高いものの、総合的にみてフェンタニルは有効であったと思われる。今回実施した6症例においては2症例で20%以上の上昇がみられた。しかしこれらの症例も心拍数の上昇率は低く、血圧の上昇も一時的なものであったことから、有効性に問題はなかったと思われる。今後も症例数を増やして20%という数値の妥当性を評価しなくてはならない。

## 2. 安全性の評価

主に血行動態に及ぼす影響と、術中術後の副作用を調べた。

### (1) 血行動態の変化

予備試験ではフェンタニル初回投与後の血圧変化率はGrade1（15%以上で治療を要さない変化）が3症例、Grade2（25%以上の低下、生理機能に影響しない）が1症例、その他の26症例は全てGrade0（15%未満の変化）であっ

た。心拍数の変化率は平均-9.8%でGrade1が8症例、Grade2が1症例、その他の21症例はGrade0であった。心拍数に関しては、導入時は普段よりも高い場合が多いのでむしろフェンタニル投与により安静時に近づいた状態であり、徐脈の治療を要する症例はなかった。今までに治験を実施した症例においても治療を要する低血圧や徐脈には遭遇していない。しかし血行動態の変動が大きいと予測されるI群（受胎後週数45週未満）の患者にはまだ治験を行っていないため、今後新生児や低出生体重児を対象とする際の結果が注目される。

### (2) 副作用

悪心・嘔吐、掻痒、発赤、便秘、呼吸抑制、発汗、不整脈、期外収縮、筋強直などがある。呼吸抑制に関しては、術後数秒間経皮的酸素飽和度の低下を認めた症例があったが、経過観察で元に戻った。おそらく治験薬との因果関係はないと思われる。問題となるような呼吸抑制は今のところ起こっていないが、これも呼吸中枢の未熟成が大きく関与してくると思われるI群では高い確率で起こることが予測される。

悪心嘔吐はフェンタニルの副作用としては比較的頻度が高く、また併用する吸入麻酔薬であるセボフルランの副作用の一つでもあるので、多数みられるのではないかと予測したが、予備試験でも今回実施した症例でもみられていない。

## D. 考 察

(1) 準備段階で気づいた問題点、改善すべき点  
治験を開始するための準備として最も問題となったのは、やはりプロトコルの作成であった。プロトコル作成に膨大な時間を要した原因としては、小児麻酔集中治療領域での治験は

本邦で殆ど前例がなく、参考とする指標に乏しかったことと、多施設共同試験であったために麻酔方法や周術期の管理方法が様々であり、見解の統一を得るのが難しく、さらに全ての施設で無理なく施行できるように標準化する作業が困難であったことが挙げられる。予備試験を実施し、その結果をプロトコール作成にフィードバックしたが、安全性や有効性の指標の参考となるだけではなく、実施可能性の予測や我々の治験実施のための練習としても非常に有用であったと思われる。

データマネジメントに関しては医療施設側で端末にデータ入力を行うEDCを実施することとしたが、シミュレーションで入力してみて初めて浮上した問題点や、実際に現場で使用しやすいう改善すべき点が多く、また入力方法に関しても解決しておくべき疑問点がたくさん見つかった。これらの修正や解決にもかなりの時間を要した。しかしシミュレーションで入力できる機会を持ったことは本運用開始後に発見される問題点を減らすためにはかなり有用であったと思われる。EDCシステムに関してはさらなる改善が必要である。

今回の治験では医師主導型治験として実施するという当初からの目標を達成するために、日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークにより平成15年度の治験薬に選定され、大規模治験ネットワークの枠組みで行うこととなった。そのために参加施設が途中から2施設増えるなどいくつかの点で方向転換を余儀なくされることとなった。これらも治験開始時期を遅らせる原因の一つとなった。以上のように様々な要因で治験開始時期が当初の目標よりも大幅に遅れ、今年度中に目標症例数をクリアす

ることは不可能であった。

## (2) 実施上の問題点

麻酔方法やフェンタニル投与方法、投与量、麻酔中のチェック項目は日常の業務に応じてプロトコールを決定したために無理なく実施可能であった。しかし新生児や低出生体重児など、より手のかかるストレスの多い症例で治験を実施する場合にはかなりの注意が必要であることが予測される。手術の種類によっては体位変換等の麻酔以外の因子により血圧が変動することもあるし、特に新生児などでは元々血圧が低いため、パーセントで表示した場合の血圧変動は大きい。プロトコールを遵守しながら安定した循環動態を得、それを記録するという作業を日常の業務の流れを全く中断させずに行うのは難しい症例もある。手術開始や手術室の退室を遅らせることが必要な時もあると予想される。日常の業務を停滞させず治験を進めるためには慣れが必要であると思われる。我々は脱落症例を減らすために、まずは問題点の少ない新生児以外の症例から開始した。今後症例数を重ねて慣れた後に、よりリスクの高い症例で実施する予定である。

また術後病棟帰室後のバイタルサインの測定は各病棟の看護師に依頼せざるを得ず、現在我々の施設で通常測定している回数よりも多く煩雑であるために、測定漏れがでる可能性がある。脱落症例を減らすためにも、病棟の看護師に十分理解してもらった上で意思の疎通を図り、注意を喚起する必要がある。さらに麻酔科医や治験管理室がしっかりとフォローする体制の構築も必要である。

## E. 結 論

フェンタニルの小児適応取得を目標として平成14年にフェンタニルの用法・用量の確立と有効性、安全性の評価のための研究が開始された。小児の麻酔集中治療領域の治験は本邦では殆ど行われていないため、有効性や安全性の評価方法、gradingに参考とする指標が乏しく、予備試験を実施し、何度も議論を重ねて膨大な時間を費やし、プロトコルを決定した。同時に医師主導型治験を行うための院内の体制も整備し、モニタリングシステムや患者データを入力するEDCシステムも完成させ、平成17年2月末より治験を開始できた。本年度中に目標症例数に達することはできなかったが、小児麻酔領域における医師主導型治験の基盤が確立され、現時点ではほぼ順調に施行開始できている。今後も目標とする症例数をクリアするまで細心の注意を払いつつ治験を実施しなくてはならない。終了後には、我々が決定した有効性や安全性の評価方法（数値化したものやgrading）の妥当性についても評価を行う予定である。

臨床研究実施チームにおける各研究については以下に添付した。



## 臨床研究実施チームによる課題

研究課題：「超低出生体重児の脳室内出血と動脈管開存症の発症予防を目的とした、インドメタシン低用量持続投与の多施設共同無作為割り付け二重盲検比較試験」（厚生労働科学研究「超低出生体重児の後障害なき救命に関する研究班—新生児臨床研究ネットワーク—」による）

### 1. 研究目的

脳室内出血は大脳への実質障害をもたらし、その頻度は超低出生体重児（出生体重1000g未満、本邦の年間出生約2,600名）の26%に達するという重要な疾患である（班参加の18施設に1997年入院の超低出生体重児532名の調査結果）。脳室内出血例のうち、特に死亡あるいは脳性まひと精神発達遅延をもたらす危険の大きい重症の出血は52%を占めており、わが国全体で年間に約350名と推計される。近年、動脈管開存症に適応とされるインドメタシンを出生後早期から低用量で数日投与することによって脳室内出血の発症が予防されることが報告されている。本研究班ではこの治療法を確立するため、多施設による無作為割り付け盲検試験の方法を採用して、インドメタシンを出生後早期から低用量で投与し、脳室内出血（IVH）と動脈管開存症（PDA）の発症予防の効果を検討する。

### 2. 研究方法

#### (I) 対象症例の選定基準

##### 1) 選択基準

下記5項目のすべてを満足すること

1. 出生体重が400g以上、1,000g未満の超低出生体重児
2. 在胎期間22週0日以上の出生。

3. 在胎別出生体重基準値の標準偏差 $-1.99sd$ 以上。但し24週未満は全例。
4. 投与開始予定が生後6時間以内。
5. 本試験に参加することの同意が保護者から得られている症例。

##### 2) 除外基準

1. 生後6時間以内に脳室内出血3度または4度が診断された症例。
2. 積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している症例
3. 出血傾向の明らかな症例
4. 血小板数 $50,000/mm$ 未満の症例
5. 壊死性腸炎（臨床的、またはレントゲンの）の症例
6. 大奇形、あるいは心臓・腎臓など内臓形態異常のある症例、胎児水腫
7. 母体に分娩前48時間以内にインドメタシンやプロスタグランジン阻害剤を投与した例
8. その他担当医が対象として不適切と判断した症例。

#### (II) インターネットを用いた登録の方法

1. 選定基準（選択基準および除外基準）に適合するか否かにかかわらず出生体重1,000g未満の症例は、後のデータ解析に備えてすべて登録を行う。

2. 登録はインターネットを用いてNeonatal Research Network のホームページ上で行う。
3. 症例登録が行われると、選定基準に該当する症例には直ちに試験薬番号の割付が行われ、インターネット上で登録者に通知される。
4. 割り付けは最小化法により、以下の層別化因子を用いて行われる。指定された試験薬が治療薬か偽薬かは登録者（治療者）に通知されない（2重盲検法）。

層別化因子：施設、1分後アプガースコア、在胎期間、性別、出生場所  
(院内、院外)

#### (Ⅲ) 投与方法

(1) 投与開始時間出生後6時間以内

(2) 投与方法

持続投与方法試験薬0.1mg/kgを6時間かけて持続静注（1回目）以後24時間毎に追加の6時間持続投与を2回

投与終了24時間毎に合計3回の投与が終わったとき

#### (Ⅳ) 試験薬投与の中止

投与中止基準

- 1) 脳室内出血3度または4度が診断された症例。
- 2) 積極的治療の適応となる動脈管開存症の判明している症例
- 3) 出血傾向の明らかな症例
- 4) 血小板数 50,000/mm<sup>3</sup>未満の症例
- 5) 壊死性腸炎（臨床的、またはレントゲンの）の症例
- 6) 生後24時間以降で、8時間連続して尿量が 0.5ml/kg/hrのエピソード

7) 保護者からの申し出に基づく試験の中止  
(中断)

8) その他全身状態の変化にともない、試験の継続が困難と主治医が判断したとき  
(倫理面への配慮)

1. 有害事象を大きく軽減する方法としての低用量持続静脈投与方法を採用して、新生児に対する不利益を最大限度回避する。
2. 研究計画は新生児医学有識者によって構成される研究諮問委員会による承認を受ける。
3. 実施については、各施設の定める臨床研究承認手続きを遵守しつつ、施設としての承認が得られた場合にのみ実施する。研究計画は参加施設の然るべき委員会（IRB等）において承認を受ける。
4. 文書による患者の保護者への説明と同意を実施する。

### 3. 研究結果及び考察

#### 結果

平成11年11月に開始し平成15年9月までの47ヶ月間に出生体重1000g未満の症例が860例登録された。そのうち同意の項目以外の選択条件に718例が合致し、そのうち除外条件が存在しなかった601例について試験参加の同意の得られた469例（54.6%）が試験にエントリーされた。その後164例は試験中止条件に該当して試験薬投与を中止した。現時点では新規登録を終了し、登録症例の修正年齢1才半、3才の発達予後評価を逐次行っている。

#### 1. 臨床試験参加施設

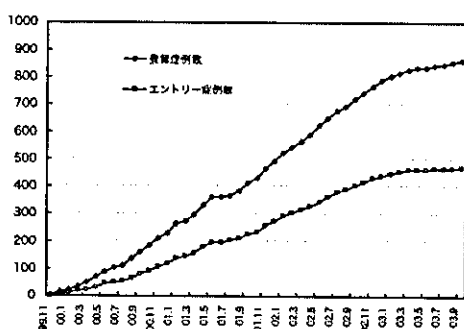
以下の21施設が参加した。

大阪府立母子保健総合医療センター、大阪市立総合医療センター、群馬県立小児医療セン

ター、長野県立こども病院、埼玉医大総合医療センター、京都府立医科大学、大分県立病院、千葉市立海浜病院、埼玉県立小児医療センター、熊本市市民病院、自治医科大学附属病院、松戸市立病院、倉敷中央病院、高槻病院、東京医科大学病院、JA尾道総合病院、旭川厚生病院、都立墨東病院、都立豊島病院、群馬大学附属病院、鹿児島市立病院

## 2. 症例登録の推移

### ○エントリー状況について



NRN独自で開発したインターネット登録システムを用いておこなった。

本研究班におけるエントリー率（エントリー症例/登録対象症例数）は60%前後で、同意取得率は研究開始当初60%前後、以後80%前後であった。

またインターネット登録、自動割付システムはほとんどトラブルなく非常に有効で信頼できるものであり治療群、対照群に偏りなく振り分けが行われていた。

### ○有害事象について

中止登録もインターネットにて、ホームページを通じて行われた。中止理由は、プラセボ投与時の動脈管開存症また試験薬（実薬）に関係した薬理作用に基づくもの（乏尿等）との関係

がほとんどであった。

### ○死亡症例について

治療群18例、対照群24例であった。特にこの試験において死亡率の増加は認めなかった。

	治療群 (235)	対照群 (234)
在胎期間	26.0±1.5	26.1±1.6
出生体重	775.2±130.2	784.0±139.8
男子	105	105
院内出生	190	190
単胎	189	188
SGA < -1.5	28	30

### ○患者背景

	治療群	対照群
IVH I度	25	18
IVH II度	14	17
IVH III度	4	13
IVH IV度	11	19
死亡	18 (7.7%)	24 (10.3%)

	治療群	対照群
IVH III, IV度	15 (6.4%)	32 (13.7%)
IVH I, II度, なし	220	202

P = 0.01

	治療群	対照群
PAD	75	125 (53.4%)

<0.001

### ○プライマリーエンドポイントに関して

## 4. 評価

### 1) 達成度について

本研究は新生児臨床研究ネットワークにて行なわれた。そこで開発されたインターネットによる登録システム、および割付システムは非常に有効かつ信頼できるものであった。

登録症例の症例調査票の回収率は100%であった。

プライマリーエンドポイントに関しては、海外での発表と同様に、インドメタシンの重症脳

室内出血予防効果、動脈管開存症発症予防効果が認められた。

セカンダリーエンドポイントである運動神経発達などの長期予後評価は現在継続中である。本研究のシステムを含めた研究の方法とその結果については達成度は高いと考えている。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

日本の新生児医療は新生児死亡率などを比べてみても世界的にもトップレベルにあると自負できるものであるが、いままで海外に向けてその事実がなかなか認められてこなかった。今回この無作為対照比較試験の実施および結果を国内外の学術誌に公表することにより日本の新生児医療のレベルが再認識される。The 2005 Pediatric Academic Societies' Annual Meeting in Washington, DC, May 14-17にて発表予定。

## 3) 今後の展望について

新生児臨床研究ネットワークのシステムは、新生児医学だけでなく、他の領域においても臨床研究に役立てることができうる安定性、信頼性を十分に確認できた。

さらに今後は、新生児医療に必要でかつ生命予後および神経学的予後に大きく影響を及ぼすと考えられる課題につきこのノウハウを利用しつつRCTを行っていきたい。

## 5. 結 論

1. 新生児集中医療機関21施設において実施された本研究に用いられた登録・割付システムは非常に有用であった。
2. 本研究においてインドメタシンの低用量持続投与は動脈管開存症の発症とともに重症の脳室内出血発症を、対照群に比べ有意な差を

もって予防効果が認められた。

3. 運動神経発達などの長期予後フォローアップは現在結果を集積中である。

## 6. 研究発表

### 1) 国 内

口頭発表 3 件

原著論文による発表 2 件

そのうち主なもの

論文発表

平野慎也・超低出生体重児におけるインドメタシン低用量持続投与による脳室内出血及び動脈管開存症発症予防の臨床試験について・大阪府立母子保健総合医療センター雑誌・第20巻第1号、2004年、P8-P12

平野慎也・超低出生体重児におけるインドメタシン低用量持続投与による脳室内出血及び動脈管開存症発症予防の臨床試験・小児外科・Vol. 36 No.7 P886-P891

学会発表

・新生児多施設臨床試験におけるネットワークコーディネーション-新生児多施設臨床試験を終了して

小児臨床薬理学会 2003. 9. 26 高槻

・新生児臨床研究ネットワークの取り組み

日本臨床薬理学会 2003. 12. 12 東京  
新生児臨床試験ネットワーク（脳室内出血予防班）における問題点と課題

第40回日本周産期・新生児医学会 2004. 7. 13

研究課題：「ウエスト症候群の初期治療におけるzonisamide (ZNS) とACTH療法のランダム化比較検討試験—有効性（短期）、安全性および長期予後について」

## 1. 研究目的

ウエスト症候群は乳児期に発症する予後不良なてんかん性脳症である。現在、ウエスト症候群の治療に valproic acid、benzodiazepines、zonisamide (ZNS) をはじめとする抗てんかん薬療法、ビタミン B6 大量療法あるいは ACTH 療法が一般に試みられている。しかし、どの薬剤が長期予後を含め有効であるか十分比較検討されていないため、その治療法は国際的に統一されたものはない。

本研究の目的は 1) ウエスト症候群に対する 2 つの薬剤 (ZNS と ACTH) による初期治療の有効性・安全性の比較 (研究 I)、2) 両薬剤有効例の長期予後の比較 (研究 II) である。

## 2. 研究方法

本研究は多施設が共同で行う前方視的なランダム化比較検討試験である。

### 研究 I 短期治療効果

対象は選択基準 (① 初発症例、② 今までに無治療、③ 発作が発症から 3 日以上続いている) のすべてを満たすウエスト症候群症例である。なお、除外基準 (① 全身状態あるいは呼吸状態が悪いと判断された症例、② 著明な脳萎縮のある症例、③ 脳出血のある症例、④ ZNS を服用中あるいは服用の既往のある症例、⑤ その他担当医が対象として不適切と判断した) のひとつでも該当する症例は対象から除外した。

保護者に十分な説明を行い、同意 (同意書)

を取得した後に、ホームページ (<http://nrn.shiga-med.ac.jp/zwest>) を用いて症例の登録と同時に無作為に 2 群 (ZNS 群と ACTH 群) に割り当てる。短期治療期間中に定期的に診察、体重測定、血圧測定、検査 (血液、尿、画像) を行い、有害事象の早期発見に努める。両群の治療プロトコールは以下の通りである

#### (1) ZNS 群：

ZNS (商品名：エクセグラン) は 1 日 3 - 4 mg/kg (分 2) から開始し、発作が止まるまで 3 mg/kg ずつ 4 ~ 5 日毎に漸増する。治療期間は 3 週間とする (血中 ZNS 濃度を参考に 最大投与量は 12 mg/kg/日 前後が目安)。

#### (2) ACTH 群：

ACTH-Z (商品名：コートロシン-Z) を 1 回量 0.025 mg/kg、(最大 1 回量は 0.25 mg) を隔日に 7 回左右の臀部に交互に筋注する (2 週間)。

#### 【短期治療効果判定】

短期治療効果は治療終了時に、発作頻度および脳波変化で評価する。発作頻度は ① 消失、② 改善 (50% 以上の減少)、③ 無効 (50% 未満の減少)、④ 悪化の 4 段階で評価した。脳波は治療開始前と治療終了時に行い、① 正常、② 焦点性のてんかん波、③ 多焦点性のてんかん波、④ 広範性の棘徐波複合、⑤ hypsarrhythmia、⑥ その他の 6 段階に分類し評価した。

### 研究 II 長期予後

初期治療 (研究 I) にて発作が 2 週間以上消失した症例 (消失例) を研究 II の対象とする。

初期治療（研究Ⅰ）終了後、ZNS消失例は消失時のZNS1日量を維持したまま、ACTH消失例は原則として無投薬で追跡期間に入る。有害事象の有無をチェックするため、少なくとも1-2ヵ月毎に診察を行い定期的（最低年2回）に血液・尿検査を行う。また観察期間中に1回は腎臓超音波検査で結石の有無をチェックする。

#### 【長期治療効果判定】

長期予後は①発作の再発、②脳波、③発達検査（1歳半、3歳時、6歳時）、④調査時の最終発達（歩行、言語）で判定する。

倫理面への配慮として保護者への説明書を作成し、以下の点を十分説明した。

- 1) 第一選択薬で発作消失しない場合は、第2選択薬以後の選択薬剤として振り分けられなかった他方の薬剤の使用が可能である。
- 2) 本研究の成績（結果）は集計した上で報告するが、個人名が使われることはなくプライバシーは遵守する。
- 3) 本研究への参加は保護者が決定する。
- 4) 本研究に参加しない場合も今後の治療になんら不利益を被ることがない。
- 5) 本研究（研究ⅠおよびⅡ）中でも申し立によりいつでも中止可能である。
- 6) 治療中に有害事象が発生すれば直ちに適切な処置を行い、担当医が試験の継続が困難と判断した時には中止する。

### 3. 研究結果

#### 研究Ⅰ 短期治療効果

現時までの登録症例は5例（潜因性1例、症候性4例）で、ZNS群3例、ACTH群2例に振り分けられた。全例において短期治療期間中には副作用は認めず、短期効果の結果は以下の通

りである。

#### 発作頻度と脳波変化

##### 症 例

(分類)振り分け群	発作頻度	脳波(終了時)
1 (潜因) ZNS	改善	多焦点性
2 (症候) ACTH	消失	焦点性
3 (症候) ZNS	無効	多焦点性
4 (症候) ZNS	無効	焦点性
5 (症候) ACTH	無効	多焦点性

#### 研究Ⅱ 長期予後

研究Ⅱの対象はACTHで発作消失した1例（症例2）のみで 現在経過観察中である。

### 4. 評 価

#### 1) 達成度について

年間15-20例を目標としたが、現時点では5症例の登録であった。その理由として①本研究を開始するにあたり症例登録・振り分け専用のホームページの作製ならび各施設での倫理委員会への答申に時間を要し、研究の開始時機が遅れた、②ウエスト症候群の症例が例年より少なかった、③同意が得られない症例があった等である。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的な意義について

ACTH療法は短期間の発作の抑制の観点からは最も有効な治療法ではあるが、重篤な副作用（感染、頭蓋内出血等）が問題となる。また、ACTH療法中に脳退縮、ホルモン異常、髄液NSEの上昇が報告され、これがたとえ一過性にしても発達段階の乳児脳に悪影響を与え、長期予後を悪くする可能性は否定出来ない。近年、我々はウエスト症候群のZNSの有効性を報告し

てきた。本研究で治療薬である2剤（ZNSとACTH）の効果を長期的に比較することはウエスト症候群の治療を確立するのに意義がある。

### 3) 今後の展望について

症例を集積していく予定である。

## 5. 結 論

多施設の共同研究であり、インターネット上で症例登録と無作為に振り分けが可能となるホームページを作製した。各施設で原則として倫理委員会に諮問し承諾が得られた後に本臨床研究を開始出来た。

## 6. 研究発表

現時点では症例数が不十分で観察期間も短い  
ため発表に至っていない。

## 7. 知的所有権の出願・取得状況

特に考えていない。

### 【参加施設】

本試験は多施設からなる研究班（大阪大学小児神経共同研究グループと称す）で行っている。  
現時点で以下の18施設の参加している。

大阪大学大学院医学研究科 小児発達医学講座

大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科

大阪厚生年金病院 小児科

大阪府立病院 小児科

大阪警察病院 小児科

大手前病院 小児科

近畿中央病院 小児科

県立西宮病院 小児科

市立堺病院 小児科

市立吹田市民病院 小児科

市立豊中病院 小児科

住友病院 小児科

箕面市立病院 小児科

ボバース記念病院 小児神経科

南大阪療育園

明和病院 小児科

N T T西日本大阪病院 小児科

静岡市立清水病院 小児科

研究課題：多施設共同ランダム化比較試験「良性乳児けいれんの発作群発に対する少量カルバマゼピンの有効性・安全性に関する研究」

## 1. 研究目的

けいれん群発時の治療は海外、国内とも現在まで統一された基準はなく、けいれん重積に準じて注射薬や座薬を使用することが一般的であった。しかし良性乳児けいれんの症例における最近の検討では、けいれん重積に対し一般的に第一選択として用いられるジアゼパムがほぼ無効であること、けいれん群発時に用いられる従来の注射薬や座薬ではおさまらない症例が存在すること、内服薬であるカルバマゼピンが他剤無効例において少量ですみやかに群発をおさえる可能性があることがわかってきた。カルバマゼピンは、現在局在関連てんかんに広く使用されている薬物で、乳児にも安全に用いられている。そこで本研究では、良性乳児けいれんにおける発作群発時の急性期治療として経口少量カルバマゼピンを用い、現存の治療と比較してその効果を前方視的に検討することを目標とした。

## 2. 研究方法

### (1) 経口少量カルバマゼピンの有効性の後方視的検討

良性乳児けいれんの多施設における症例で、後方視的に治療薬投与時刻と発作間隔が明確に確認できる症例のみを解析し、発作群発に対するカルバマゼピンの有効性を確認する。

### (2) カルバマゼピン初回内服後早期の薬物動態の検討

カルバマゼピンは慢性疾患（てんかん発作・

三叉神経痛）に対する使用しか考慮されていなかったため、これまで内服数時間以後かつ反復内服における体内動態しか報告されていない。良性乳児けいれんでは初回カルバマゼピン内服後数十分以内に群発が押さえられることが臨床的に経験されているので、前方視的試験の開始前に早期薬物動態を確認する。

### (3) 経口少量カルバマゼピンの有効性の多施設共同ランダム化比較試験

カルバマゼピンと現存治療との有効性、安全性を多施設共同ランダム化比較試験で比較検討する。

## 3. 研究結果及び考察

### (1) 後方視的検討

下痢を伴わない良性乳児けいれん14例（うち8例にカルバマゼピン投与）、下痢を伴う良性乳児けいれん4例（4例ともカルバマゼピン投与）での治療効果についてまとめた。カルバマゼピン投与例は全例で発作群発が数十分以内にすみやかに停止した。カルバマゼピンは内服治療ではあるが、1回内服後に群発が完全に停止した症例が12例中10例、残る2例も数十分間以内の数回の発作後完全に停止し、従来の静注薬や座薬に匹敵あるいはそれ以上の効果が期待できた。他剤を使用した症例は、群発がおさまらない症例もあった。良性乳児けいれんの発作群発時において、経口カルバマゼピンは少なくとも有効な薬剤の1つであると考えられた。



## (2) カルバマゼピンの薬物動態について

ヒトで体内薬物動態の検討を行った。文書による同意を得た医療従事者5名において、カルバマゼピン初回内服数十分以内に全員血中濃度が上昇することを確認し、カルバマゼピンを用いた前方視的試験の理論的根拠を薬理学的にも確認した。

## (3) 多施設共同ランダム化比較試験による少量カルバマゼピン有効性の前方視的検討

本試験は実際の実施までに解決すべき問題点が多く、合同検討会を3回開催して協議した。

### ① 救急時のインフォームドコンセントの取得

現在の日本では、法律で認められているアメリカと違い自主臨床試験の場合インフォームドコンセントを取得せずに試験を行うことは不可能である。緊急時ではあるが可能な範囲で説明し文書による同意を得ることとした。

### ② ランダム振り分けの手段

インターネットを用いた即時振り分けとした。

### ③ 試験内容について

現時点で良性乳児けいれんの発作群発時に特に有効な治療が報告されていないことから、カルバマゼピンと比較する治療を限定することは不可能であった。また発作群発時にまず経口薬を用いることに抵抗を感じる意見もあり、他の抗てんかん剤を用いた後群発がおさまらなかった症例を試験の対象とした。

### ④ 試験の同意説明

本試験の対象患者は休日や夜間の救急外来を受診する例が多いと考えられるが、臨床試験であるため試験責任医師が勤務時間内に説明しエントリーすることとした。

## 4. 評 価

### 1) 達成度について

本年度中の試験開始をめざしていたが、参加予定施設の最終合同検討会が年度内に開催できず、残念ながら開始は不可能であった。2005年度の開始をめざしている。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、これまで慢性疾患に対してしか使用されてこなかったカルバマゼピンをけいれん群発に屯用として使用するという全く独創的な研究である。これまで良性乳児けいれんの治療に関する前方視的研究は全く行われておらず、けいれん群発を繰り返した結果発達予後不良の症例がたとえあったとしても後方視的に本疾患から除外されている可能性も否定できない。今後本研究が良性乳児けいれんのより良い治療のエビデンスとなるだけでなく、疾患としての「良性乳児けいれん」の本来の予後解明につながる可能性がある。

### 3) 今後の展望について

少量経口カルバマゼピンは、良性乳児けいれんと同家系に出現することが多い発作性運動誘発性ジスキネジアにも著効するため、もし少量カルバマゼピンが本疾患において他剤と比べ有効であれば、これらの疾患の共通の原因がカルバマゼピンの作用機序 (Naチャンネル) に起因する可能性が考えられ、原因解明につながる可能性がある。また、慢性けいれん性疾患は発作別に細やかな治療方針があるが、けいれん発作急性期の初期治療は原因にかかわらずほとんど一律であり、発作が数十回も群発する可能性のある本疾患において、急性期に有効な疾患独自の治療を確立するという意味で今後のけいれ

ん群発時急性期治療の発展にもつながる可能性  
がある。

cluster of seizures in benign infantile  
convulsions.

Yanagihara K, Sumida Y, Arai H, Imai K.

## 5. 結 論

今年度までの研究では、カルバマゼピンが良  
性乳児けいれんの発作群発時に有効な薬剤のひ  
とつであることの確認しかできなかった。カル  
バマゼピン内服が他の抗てんかん剤と比較して  
有効であるかどうか、今後前方視的比較試験を  
開始しぜひ結論を出したいと考える。

## 6. 研究発表

### 1) 国 内

学会発表 2件

#### 1. 第46回日本小児神経学会 (2004、東京)

良性乳児けいれんの発作群発時には少量カル  
バマゼピン内服が有効である。

柳原恵子、荒井洋、西本潤史、大谷和正、沖  
永剛志、永井利三郎、今井克美

#### 2. 第38回日本てんかん学会 (2004、静岡)

けいれん群発急性期におけるカルバマゼピン  
少量内服の有用性の検討 ―初回投与後の薬物  
動態について―

柳原恵子、寺田春郎、今井克美。

### 2) 海 外

論文発表 1件

#### 1. Carbamazepine can be an effective drug against repetitive seizures.

Yanagihara K, Terada H, Imai K.

(Epilepsia Supplement, in Press)

学会発表 1件

#### 1. 25th International Epilepsy Congress (2003, Lisbon)

Efficacy of low dose Carbamazepine on the

研究課題：「小児のステロイド誘発性骨粗鬆症における骨粗鬆症治療薬の有用性・安全性に関する検討」

## 研究要旨

ステロイドによる副作用のなかで、骨に対する影響はもっとも重要なものの一つであり、特に成長期の小児では骨粗鬆症や成長障害は大きな問題である。欧米では成人のステロイド投与患者に対して、ビスホスホネート製剤を予防的に投与することが既にガイドラインとして示されているが、小児患者については、その有効性について明らかでない点が多い。また、従来から行われている活性型ビタミンDを用いた治療法は、その効果が十分でないことも多い。そこで、本研究では、ステロイドの投与量およびビスホスホネート製剤（アンドロネート）投与の方法を中心とした薬物治療の有効性・安全性を、多施設間共同の臨床研究として検討する。研究結果については、現在、症例を集積中であり、平成17年6月に中間解析結果が発表される予定。

### A. 研究目的

ステロイドの投与量およびビスホスホネート（アンドロネート）投与のタイミングを中心とした薬物治療の有効性・安全性を検討する。

### B. 研究方法

#### 1. 研究の種類・デザイン

多施設共同無作為割り付け比較試験

#### 2. 研究のアウトライン

A群：（アルファカルシドール+ビスホスホネート）

原疾患の治療薬+アルファカルシドール+ビ

スホスホネート

B群：（アルファカルシドール）

原疾患の治療薬+アルファカルシドール

#### 3. 試験薬の用法、用量、投与期間

体重20kg未満：アルファカルシドール

0.25mg/日 朝1回 2年間投与

ビスホスホネート

5mg/2日 朝1回 2年間投与

体重20kg以上：アルファカルシドール

0.5mg/日 朝1回 2年間投与

ビスホスホネート

5mg/日 朝1回 2年間投与

#### 4. 選択基準

以下のすべての基準を満たすもの

1) ステロイドを投与中で使用量が以下のいずれかの基準を満たす、

(1) プレドニゾロン7.5mg/日を6ヶ月以上服用している患者

(2) プレドニゾロン15mg/日以上服用している患者

(3) パルス療法施行患者においては1日投与量に換算し、プレドニゾロン15mg/日以上となる患者

2) 継続投与が予想される患者

3) 5歳以上かつ18歳以下

#### 5. 評価方法（エンドポイント）

1) 主要評価項目

(1) 有効性の評価

骨粗鬆症の発症抑止率

【サロゲートエンドポイント】 - 2年後に評価

- ・腰椎DEXA法による腰椎正面 (L2~L4) の骨密度の変化率
- ・骨代謝マーカー (NTx、骨型アルカリフォスファターゼ) の変化率
- ・脊椎X線像による新たな骨折の有無
- ・身長の変化率
- ・骨年齢
- ・症状の改善 (疼痛)

## 2) 安全性の評価

有害事象、その他の臨床検査値の異常変動を投与開始前、投与4週、12週、6ヶ月、1年、1年半、2年後に評価する

## C. 研究結果

現在、症例の集積中であり、本年の6月に中間解析結果が発表される予定。

## D. 考 案

小児のステロイド骨粗鬆症に対する安全で有効な治療指針はいま確定されていない。今研究の結果、小児のステロイド骨粗鬆症に対する治療指針が示されることが期待される。