

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

急性脳炎・脳症に対するホスフェニトインの有効性と安全性

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学小児科・教授

研究要旨

急性脳症の治療において、けいれんの抑制は神経学的予後の改善に重要である。しかし、現在までのところ、急性脳症のけいれんに対する抗てんかん薬の使用法には明確なエビデンスが乏しい。近年日本で発売されたホスフェニトイン（fPHT）は急性脳症における発作抑制に適した薬剤である可能性があるため、症例を集積しその有効性と安全性とを検討した。今回は、小児神経科医のメーリングリストを利用して38例48投与機会のデータを集積した。二相性脳症が17例26機会、その他の脳炎・脳症が21例22機会であった。fPHTの効果は、著効が29機会、有効が11機会、無効が8機会であり、投与機会あたりの有効率は83%であった。fPHTの有効性は脳症のタイプによる差を認めなかった。有害事象は、3例に軽度のものを認めたのみで、ルート閉塞をきたした症例は皆無であった。fPHTは高い有効性と安全性を備えており、急性脳症のけいれんの治療に選択すべき薬剤であると思われる。

A. 研究目的

急性脳症の治療において、けいれんの抑制は神経学的予後の改善に重要であるといわれている。その理由は、けいれんが長時間持続すると興奮毒性のため二次的な神経細胞障害が起きるためである。しかし、現在までのところ、急性脳症のけいれんに対する抗てんかん薬の使用法には明確なエビデンスが乏しく、それぞれの施設で経験に基づいた薬剤投与が行われているのが現状である。

フェニトイン（PHT）は発作抑制効果が強力である上に意識状態への影響が少なく、

急性脳症における発作抑制に適した薬剤である。しかし、血管外漏出による壊死・静注時の血管痛/血管炎・結晶析出によるルート閉塞などのため、小児に対して使用するのが容易でなく敬遠されている。近年日本でも発売されたホスフェニトイン（fPHT）は、PHTのプロドラッグで、血管痛・血管炎や血管外漏出による壊死が少ない。また、他の輸液と同じルートで投与しても析出によるルート閉塞が起きにくい。このような特徴があるため、fPHTは急性脳症のけいれんコントロールに有用と予想される。

我々は、急性脳症に対しfPHTを使用し

た症例を集積し、その有効性と安全性とを
検討した。

B . 研究方法

小児神経科医のメーリングリストである
蔵王セミナーメーリングリスト用いて、症
例の収集を行った。まず、メーリングリス
トに急性脳症に対し fPHT を使用した症例
について、研究への報告を呼びかけた。研
究に協力を申し出た医師に、連結不可能匿
名化を施した調査票を配布しその回答を依
頼した。この研究については、順天堂大学
医学部の倫理委員会の承認を得た。

調査票の内容は、症例の臨床情報と fPHT
投与前後のけいれんの経過などである。
fPHT の有効性は、著効：発作の消失、有効：
発作回数・持続時間の減少、無効：これら
に該当しない場合、として判定した。

C . 研究結果

38 例 48 投与機会のデータを集積した(表
1)。男女比は 23 : 15 で、年齢の中央値は
22 か月であった。二相性脳症が 17 例 26 機
会、その他の脳炎・脳症が 21 例 22 機会
であった。fPHT の前に使用した薬剤は、ミダ
ゾラムが 22 機会でも多く、次いでジアゼ
パムが 17 機会に使用されていた(表 2)。

fPHT の効果は、著効が 29 機会、有効が
11 機会、無効が 8 機会であり、投与機会
あたりの有効率は 83%であった(表 3)。二相
性脳症における投与機会あたりの有効率は
81%、その他の脳炎・脳症では 86%であり、
fPHT の有効性は脳症のタイプによる差を
認めなかった。

有害事象は、口部ジスキネジア 1 例、意
識レベル低下 1 例、血圧低下および不整脈
1 例であり、ほとんどの症例で問題なく使
用することができた。また、投与経路にか
かわらずルート閉塞をきたした症例は皆無
であった。

D . 考察

急性脳症の急性期にはけいれんが高率に
出現し、しかもその抑制は困難であること
は稀でない。今回の調査では、fPHT の有効
率は 80%以上と極めて高い有効性を示した。
さらに、脳症のタイプによる有効性の差を
認めなかった点も注目される。ミダゾラム
やフェノバルビタールの急性脳症のけいれ
んに対する有効率についてはまとまった報
告がなく不明であるが、我々の調査では
fPHT の有効性は高く、効果の観点で fPHT
は選択すべき薬剤であるといえる。

ミダゾラムやフェノバルビタールはある
程度以上の投与量で使用すれば意識レベル
に影響が出ることが多く、意識状態をモニ
タリングする必要がある急性脳症の治療に
おいては不都合である。これに対し、fPHT
は意識状態への影響が小さい。我々の調査
では fPHT による過鎮静や意識レベルの低
下を認めた症例はほとんどなく、この点も
fPHT の重要な利点であると考えられる。

今回の調査では、fPHT 投与に伴う有害事
象は頻度が低く、軽症のものであった。し
たがって、急性脳症の治療において fPHT
は安全性が高い薬剤であるといえる。さら
に、PHT ではしばしば治療の障壁となっ
ていたルート閉塞が fPHT では皆無であっ
たことも注目される。これらの事から fPHT
は安全性や利便性も高い薬剤であると思わ
れた。

E . 結論

急性脳症のけいれんに対し、fPHT は脳症
のタイプにかかわらず高い有効性を示した。
また、有害事象も低頻度で軽症であり、ル
ート閉塞を起こさず利便性も高い。これら
のことから fPHT は急性脳症のけいれんの
治療に選択すべき薬剤であると思われる。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Morichi S, Muguruma T, Saito O, Fujimoto JI, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Severe form of encephalopathy associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Japan. *J Clin Virol* 2013; 56(1): 25-30.
- Okumura A, Hayashi M, Tsurui H, Yamakawa Y, Abe S, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T, Shimojima K, Yamamoto T. Lissencephaly with marked ventricular dilation, agenesis of corpus callosum, and cerebellar hypoplasia caused by TUBA1A mutation. *Brain Dev* 2013; 35(3): 274–279.
- Okumura A, Nakazawa M, Abe S, Shimizu T. Attitude toward epilepsy after media coverage of car accidents related to persons with epilepsy in Japan. *Epilepsy Behav* 2013; 27(1): 264-266.
- Okumura A, Shimojima K, Kubota T, Abe S, Yamashita S, Imai K, Okanishi T, Enoki H, Fukasawa T, Tanabe T, Dibbens LM, Shimizu T, Yamamoto T. PRRT2 mutation in Japanese children with benign infantile epilepsy. *Brain Dev* 2013; 35(7): 641-646.
- Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, Muguruma T, Saito O, Fujimoto J, Toida C, Kuga S, Imamura T, Shimizu T, Kondo N, Morishima T. Unexpected cardiopulmonary arrest associated with influenza: our experience during the 2009 pandemic in Japan. *Influenza Other Respi Viruses* 2013; 7(5): 759-760.
- Okumura A, Hayashi M, Shimojima K, Ikeno M, Uchida T, Takanashi JI, Okamoto N, Hisata K, Shoji H, Saito A, Furukawa T, Kishida T, Shimizu T, Yamamoto T. Whole-exome sequencing of a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology*. 2013; 33(5): 553-560.
- Saito M, Okumura A, Kidokoro H, Kubota T, Abe S, Ikeno M, Hayakawa F, Shimizu T, Watanabe K. Amplitude spectral analyses of disorganized patterns on electroencephalograms in preterm infants. *Brain Dev* 2013; 35(1): 38-44.
- Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Hayashi S, Natsume J. Amplitude-integrated electroencephalogram 1h after birth in a preterm infant with cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2013; 35(1): 75-78.
- Igarashi A, Okumura A, Kitamura Y, Jinbo K, Akatsuka S, Tanuma N, Shimizu T, Hayashi M. Acute limbic encephalitis with focal hyperperfusion on single photon emission computed tomography. *Brain Dev* 2013; 35(2): 181-184.
- Suganuma H, Okumura A, Kitamura Y, Shoji H, Shimizu T. Effect of Hypoxic-Ischemic Insults on the Composition of Fatty Acids in the Brain of Neonatal Rats. *Ann Nutr Metab* 2013; 62(2): 123-128.
- Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H,

Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T, Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saitoh S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saito H. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 2013; 73(1): 48-57.

Kubota T, Fukasawa T, Kitamura E, Magota M, Kato Y, Natsume J, Okumura A. Epileptic seizures induced by dexmedetomidine in a neonate. *Brain Dev* 2013; 35(4):360-362.

Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Ohta R, Kimura H, Okumura A. Human herpesvirus 6-associated encephalopathy in a child with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2013; 44(3): 155-158.

Kidokoro H, Kubota T, Hayakawa M, Kato Y, Okumura A. Neonatal seizure identification on reduced channel EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98(4): F359-361.

Nakazawa M, Okumura A, Nijima S, Yamashita S, Shimono K, Hirose S, Shimizu T. Oral mexiletine for lidocaine-responsive neonatal epilepsy. *Brain Dev.* 2013; 35(7): 667-669.

Nakano T, Okumura A, Tanabe T, Niwa S, Fukushima M, Yonemochi R, Eda H, Tsutsumi H. Safety evaluation of laninamivir octanoate hydrate through analysis of adverse events reported during

early post-marketing phase vigilance. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45(6): 469-477.

Nakata T, Ito M, Azuma Y, Otsuka K, Noguchi Y, Komaki H, Okumura A, Shiraishi K, Masuda A, Natsume J, Kojima S, Ohno K. Mutations in the C-Terminal Domain of ColQ in Endplate Acetylcholinesterase Deficiency Compromise ColQ-MuSK Interaction. *Hum Mutat* 2013; 34(7): 997-1004.

Ishii A, Shioda M, Okumura A, Kidokoro H, Sakauchi M, Shimada S, Shimizu T, Osawa M, Hirose S, Yamamoto T. A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy. *Gene.* 2013; 531(2): 467-471.

2 . 学会発表

Akihisa Okumura. Invited lecture: Proposal of semiological categorization of neonatal seizures. The 15th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, 2013.4.13.

奥村彰久、中川聡、河島尚志、清水俊明、近藤直実、森島恒雄、新型インフルエンザ死亡例調査グループ . インフルエンザに伴う予期せぬ心肺停止 : パンデミック 2009 小児死亡例の実態調査から . 第 116 回日本小児科学会学術集会、広島、2013.4.20

Akihisa Okumura. Current Clinical Approach to Neonatal Seizures. Pediatric Academic Societies 2013 Annual Meeting, Washington DC, USA, 2013.5.4.

Akihisa Okumura. EEG in term babies. Joint Scientific Meeting of 9th Asian

Society of Pediatric Research Congress and 20thh Malaysia Society of Pediatrics Annual Congress, Kuching. Malaysia, 2013.5.9.

Akihisa Okumura. EEG in preterm babies. Joint Scientific Meeting of 9th Asian Society of Pediatric Research Congress and 20thh Malaysia Society of Pediatrics Annual Congress, Kuching. Malaysia, 2013.5.9.

Akihisa Okumura. Neonatal Seizures. Diagonosis and treatment based on EEG. Joint Scientific Meeting of 9th Asian Society of Pediatric Research Congress and 20thh Malaysia Society of Pediatrics Annual Congress, Kuching. Malaysia, 2013.5.11.

Akihisa Okumura, Masaharu Hayashi, Keiko Shimojima, Mitsuru Ikeno, Shinpei Abe, Jun-ichi Takanashi, Nobuhiko Okamoto, Toshiaki Shimizu, Toshiyuki Yamamoto. Whole-exome sequencing identifies FLNB variant in a unique brain malformation. 第 55 回小児神経学会総会、大分、2013.5.30.

奥村彰久．新生児脳障害と中枢神経モニタリング．第 55 回小児神経学会総会、大分、2013.5.31.

奥村彰久．急性脳症をいかに理解するか：今後の研究アプローチ 2. 脳波・aEEG 第 55 回小児神経学会総会、大分、2013.6.1.

Akihisa Okumura, Mika Nakazawa, Shinpei Abe, Toshiaki Shimizu. Attitude toward

Epilepsy after Media Coverage of Car Accidents Related to Persons with Epilepsy in Japan. 30th International Epilepsy Congress, Montreal, Canada, 2013.6.24.

奥村彰久、池野充、久田研、東海林宏道、清水俊明．新生児発作に対するホスフェニトインの使用経験．第 49 回日本産科・新生児医学会学術集会、横浜、2013.7.15.

Akihisa Okumura, Mika Nakazawa, Shinpei Abe, Toshiaki Shimizu. Attitude toward Epilepsy after Media Coverage of Car Accidents Related to Persons with Epilepsy in Japan. 第 47 回日本てんかん学会学術集会、北九州、2013.10.11.

奥村彰久．新生児の脳機能研究 第 43 回日本臨床神経生理学会、高知、2013.11.8.

奥村彰久、池野充、北村知宏、森真理、久田研、東海林宏道、清水俊明．母体 IgM 抗体陰性であった先天性サイトメガロウイルス感染症．第 58 回日本未熟児新生児学会、金沢、2013.12.1

G．知的所有権の取得状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

表 1 . 症例の背景

	二相性脳症 17 例	その他の脳症 21 例
月齢	中央値 19 (範囲 9-37)	中央値 38 (範囲 0.5-163)
男女比	12 : 5	11 : 10
けいれんの型		
群発	16	13
重積	9	8

表 2 . fPHT の前に使用された抗てんかん薬

	二相性脳症	その他の脳症
ジアゼパム	8 機会	9 機会
ミダゾラム	15 機会	7 機会
フェノバルビタール	3 機会	3 機会
チオペンタール	2 機会	2 機会
バルプロ酸	1 機会	0
カルバマゼピン	0	1 機会
ビタミン B6	3 機会	0

表 3 . fPHT の効果

	二相性脳症	その他の脳症
けいれん群発		
著効	13 機会	7 機会
有効	2 機会	5 機会
無効	2 機会	2 機会
けいれん重積		
著効	4 機会	5 機会
有効	2 機会	2 機会
無効	3 機会	1 機会