

学位授与番号：乙3063号

氏名：菊池健二郎

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成25年5月22日

学位論文名：

小児けいれん重積状態に対する静注用抗けいれん薬の選択と有効性の検討

主論文名：

小児けいれん重積状態に対する静注用抗けいれん薬の選択と有効性の検討

学位審査委員長：小川武希教授

学位審査委員：靱山俊彦教授、中山和彦教授

# 論文要旨

菊池 健二郎

指導教授名 井田 博幸

小児けいれん重積状態に対する静注用抗けいれん薬の選択と有効性の検討  
日児誌 2012 ; 116 : 687-92.

【はじめに】けいれん性てんかん重積状態（以下、けいれん重積状態）に対する治療薬剤の使用状況、有効性を評価することを目的とした。

【対象と方法】けいれん重積状態の小児を対象とした。けいれん重積状態の定義は、一つの発作が 30 分以上持続するか、発作が断続的に出現する場合は発作間欠期の意識が回復しない状態とした。効果判定は、薬剤投与後 24 時間以上けいれんの再発を認めなかった場合を「有効」、それ以外を「無効」とした。けいれん重積状態の原因疾患、静注用抗けいれん薬の薬剤選択順位、有効率、副作用の出現頻度とその重症度について後方視的に検討を行った。midazolam (MDL) については、MDL 静注と MDL 持続静注に分けて検討した。

【結果】189 機会（155 例、男児：女児＝89 例：女児 66 例）のうち、原因疾患は、てんかんが 42.3%、熱性けいれんが 41.3%であった。12 機会（6.3%）は無治療で自然頓挫した。第 1 選択に使用された薬剤は diazepam (DZP)、MDL 静注の順に多く使用され、第 2 選択は MDL 静注、phenobarbital (PB) の順に、第 3 選択は PB、MDL 持続静注の順であった。薬剤別の有効率は、PB (71.1%)、DZP (70.1%)、thiopental (TPL) (57.1%)、MDL 持続静注 (55.6%)、MDL 静注 (43.1%)、phenytoin (38.5%)、lidocaine (0.0%) であった。特に、MDL 静注と MDL 持続静注は、てんかんによるけいれん重積状態に対して有用であった。副作用出現頻度は全体の 16.1%で認められ、副作用出現頻度は TPL (71.4%) が最多であり、次いで MDL 持続静注 (37.0%)、PB (15.8%) の順に高かった。重度副作用出現頻度は、TPL と MDL 持続静注で高かった。

【考察】小児けいれん重積状態に対する抗けいれん薬は、第 1 選択は DZP、第 2 および第 3 選択は PB と MDL、第 4 選択は TPL が適当と考えられた。MDL はけいれん重積状態に対して現状では適応外であるが、特にてんかんによるけいれん重積状態に対して有用性の高いことが示され、同薬の適応承認が望まれる。さらに、fosphenytoin を含めた新たな小児けいれん重積状態に対するガイドラインの作成とその周知、各薬剤の前方視的検討による有効性・安全性の評価であると思われる。

## 論文審査の結果の要旨

菊池健二郎氏の学位審査論文は主論文1編、副論文4編よりなり、主論文は“小児けいれん重積状態に対する静注用抗けいれん薬の選択と有効性の検討”と題した論文で井田博幸教授の指導により作成され、日児誌 2012 ; 116 : 687-92 に掲載された。

以下、主論文の要旨と審査結果を以下、論文要旨と審査委員会の結果を報告する。

【はじめに】けいれん性てんかん重積状態（以下、けいれん重積状態）に対する治療薬剤の使用状況、有効性を評価することを目的とした。

【対象と方法】けいれん重積状態の小児を対象とした。けいれん重積状態の定義は、一つの発作が30分以上持続するか、発作が断続的に出現する場合は発作間欠期の意識が回復しない状態とした。効果判定は、薬剤投与後24時間以上けいれんの再発を認めなかった場合を「有効」、それ以外を「無効」とした。けいれん重積状態の原因疾患、静注用抗けいれん薬の薬剤選択順位、有効率、副作用の出現頻度とその重症度について後方視的に検討を行った。midazolam（MDL）については、MDL静注とMDL持続静注に分けて検討した。

【結果】189機会（155例、男児：女児＝89例：女児66例）のうち、原因疾患は、てんかんが42.3%、熱性けいれんが41.3%であった。12機会（6.3%）は無治療で自然頓挫した。第1選択に使用された薬剤はdiazepam（DZP）、MDL静注の順に多く使用され、第2選択はMDL静注、phenobarbital（PB）の順に、第3選択はPB、MDL持続静注の順であった。薬剤別の有効率は、PB（71.1%）、DZP（70.1%）、thiopental（TPL）（57.1%）、MDL持続静注（55.6%）、MDL静注（43.1%）、phenytoin（38.5%）、lidocaine（0.0%）であった。特に、MDL静注とMDL持続静注は、てんかんによるけいれん重積状態に対して有用であった。

副作用出現頻度は全体の16.1%で認められ、副作用出現頻度はTPL（71.4%）が最多であり、次いでMDL持続静注（37.0%）、PB（15.8%）の順に高かった。重度副作用出現頻度は、TPLとMDL持続静注で高かった。

【考察】小児けいれん重積状態に対する抗けいれん薬は、第1選択はDZP、第2および第3選択はPBとMDL、第4選択はTPLが適当と考えられた。MDLはけいれん重積状態に対して現状では適応外であるが、特にてんかんによるけいれん重積状態に対して有用性の高いことが示され、同薬の適応承認が望まれる。さらに、fosphenytoinを含めた新たな小児けいれん重積状態に対するガイドラインの作成とその周知、各薬剤の前方視的検討による有効性・安全性の評価が必要であると思われる。

以上の内容に対し、平成25年5月9日、靱山俊彦教授、中山和彦教授の御臨席のもと、公開学位論文審査委員会を開催した。菊池氏による研究概要の発表に続いて口頭試問を実施した。席上、以下のような質疑がなされて回答した。

質問1. 研究方法に関して。平日日勤帯は専門医が診療し、夜間休日はそれ以外の医師が診療しており、薬剤選択に偏りができるのではないか？

回答： 本研究の限界として、1) 単一施設での後方視的研究、2) 薬剤選択や薬剤投与量の最終決定は診療担当医の裁量に依存したこと、が挙げられるため、ご指摘の内容はその通りと考える。今後の研究において、薬剤選択と薬剤投与量の統一を行った研究デザインが必要と考える。

質問 2. 薬剤の有効性を 24 時間で区切っているが、薬剤の効果発現時間を考慮すべきではないか？

回答： 静注速度の差違はあるが、静注完了後より速やかに薬剤は脳内に達すると考えられるため、効果発現は数分と考える。過去の報告でも明確な基準はないが、臨床の現場では薬剤静注終了後 5-10 分で効果判定を行い、発作消失が得られればそのまま経過観察し、発作が持続していれば次の薬剤を投与している。

質問 3. GABA 受容体の内在化についてはどのレベルまでわかっているのか？

回答： 調べられた範囲では、動物実験モデルで蛋白発現量と理解している。

質問 4. 臨床の現場で、GABA 作動薬は使われているか？

回答： 直接的に GABA 受容体に作用する GABA 作動薬は使っておらず、ベンゾジアゼピン系薬剤であるジアゼパム、ミダゾラム、フェノバルビタールを使用し、間接的に GABA 受容体に作用しているだけである。

質問 5. けいれん重積状態における原因疾患の中で熱性けいれんの分類は？

回答： 熱性けいれんは、単純型と複雑型に分類される。本研究では発作持続時間が 30 分以上である症例を対象としており、定義に従えば、全例熱性けいれん複雑型に分類される。

質問 6. 原因疾患の中でのてんかんにおいて、発作分類および症候群分類は？

回答： 本研究では、原因疾患としててんかんという疾患分類しか行っていないため、てんかん症例の詳細な解析は行っていない。今後の研究の発展に取り入れたい。

質問 7. フェノバルビタールの有効性はジアゼパムより高く、副作用出現頻度も低い。にもかかわらず、フェノバルビタールを第 2 または第 3 選択に推奨する理由は？

回答： けいれん重積状態の治療は、素早く頓挫させることにある。ジアゼパムは緩徐に静注でき、効果発現も早い。一方、フェノバルビタールは投与時間に最低でも 10 分以上かける必要がある。さらに、フェノバルビタール静注後に過鎮静になり、静注後半日 (12 時間) 寝てしまうこともあり、臨床の現場ではジアゼパムを第 1 選択薬が適当と考えた。さらに、小児科領域において、熱性けいれんと急性脳炎脳症の鑑別が重要で、この二つの疾患の鑑別方法は遷延する意識障害の有無しかない。そのため、有熱性けいれん重積状態の症例では、頓挫後の意識の確認が重要であるので、フェノバルビタールによる過鎮静が診断の鑑別を遅らせる可能性もある。

質問 8. ミダゾラムの使用頻度はどれくらいか？

回答： 提示した結果のごとく、使用頻度はジアゼパムに次いで多かった。短時間作用型

のため、薬剤の効果の切れも早く、使い勝手はよい薬剤と考える。

質問 9. 成人のけいれん重積状態に対して、同様の結果が得られるか？

回答： 結果は異なると考える。その理由として、けいれん重積状態の原因疾患の違いが挙げられる。小児科領域では、原因疾患は年齢依存性であり、1歳前後では熱性けいれんが最多で、3・4歳以降はてんかんや急性脳炎・脳症の頻度が相対的に上昇する。一方、成人領域の原因疾患では、脳血管障害や中毒の頻度が高くなる。また、成人のけいれん重積状態に対するガイドラインでは、血管確保後に、ビタミン B1 を投与することが記載されているが、小児科領域ではそのようなことは少ない。

質問 10. けいれん重積状態に対する治療の際、人工呼吸管理の準備も行うのか？

回答： 薬剤抵抗性の症例も考慮し、人工呼吸管理ができる準備を行った上で治療にあっている。小児救急医療の現場で、静注用抗けいれん薬による呼吸抑制を認め人工呼吸管理となると救急診療はその時点で一時中断せざる得なくなるため、現実的には呼吸抑制が少なく、薬剤の切れのよりミダゾラムの使用頻度が多くなっていると思われる。そういう意味で、ミダゾラムの保険適応が早期に認められることを期待する。

その後、靱山教授、中山教授と慎重審議の結果、学位論文として充分価値あると判断した。