

日本小児臨床薬理学会雑誌

第10巻 第1号

平成9年9月

The Japanese Journal of Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol.10 No.1

September 1997

巻頭言	大澤真木子	
特別講演		
Developmental Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs and Clinical Implications	Prof. W. Edwin Dodson	1
シンポジウム I		
はじめに	四宮 敬介 辻本 豪三	8
テオフィリン治療の最近の知見	小田島安平	9
アレルギー疾患の治療に用いられるステロイド剤の問題	岩崎 栄作	14
アレルギー治療の最前線	永井 博弌	20
膠原病治療に応用される免疫抑制薬の DDS と小児への応用拡大の可能性	川合 眞一	24
Th2 細胞の分化機構に基づいたアレルギー治療の可能性	片村 憲司	28
シンポジウム II		
はじめに	大塚 親哉 粟屋 豊	34
けいれん重延状態の治療—序論：ジアゼパム，フェニトインを中心に—	粟屋 豊	35
ミダゾラムによる痙攣重延状態の治療	皆川 公夫	40
リドカインによる痙攣重延状態の治療	高橋 寛	44
指定発言		
ペントバルビタール麻酔によるてんかん重積状態の治療	須貝 研司	49
一般演題		
小児における Sodium cromoglicate 吸入療法の問題点	菅野 訓子・他	53
H ₁ 受容体と抗ヒスタミン薬の相互作用について	大田 和美・他	56
テオフィリン製剤投与による気管支喘息児の血中ビタミン値への影響についての検討	清水 俊男・他	59
未熟児無呼吸発作に対するテオフィリン療法	林 智靖・他	60
テオフィリン誘発痙攣の基礎的研究 第1報		
—週齢による脳内移行の差とCa ²⁺ 拮抗薬による発現抑制効果—	佐藤 淳子・他	63
テオフィリン投与下におけるラット脳内興奮性アミノ酸の変化とテオフィリン濃度	永木 茂・他	65
横紋筋融解症，急性腎不全を呈した筋型 carnitine 欠損症における L-carnitine 静注療法の試み	中野 和俊・他	69
脂肪酸代謝異常症におけるカルニチン投与の問題点	吉田 一郎・他	73
セレン欠乏症へのセレン投与—その化学型の違いによる動態の相違—	東 明正・他	75
Henoch-Shönlein Purpura (HSP)の急性期症状に対する血漿ⅩⅢ因子製剤とステロイド剤によるcontrol study	藤沢 卓爾・他	76
小児に対するドカルパミンの使用経験	篠原 徹・他	77

(表紙裏へ続く)

日児臨薬誌

Jpn J Dev
Pharmacol Ther

日本小児臨床薬理学会 / 発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

ESWS-mVcfc関係を用いたAnthracycline系薬剤の心毒性の評価 (ADRとTHP-ADRとの比較から)より心毒性の少ないAnalogの必 要性について	伊達 正恒・他	80
低出生体重児におけるarbakacin投与時の腎機能の変動	坂田 宏・他	81
新生児におけるcefozopran の体内動態と臨床効果の検討	阿部 敏明・他	83
抗けいれん剤・向精神薬使用中の母より出生した児の管理	伊藤 進・他	87
抗痙攣剤の母乳移行と児の血中薬物動態	日下 隆・他	91
小児の覚醒時大発作てんかんに対するsodium valproate単剤治療の効果	武井 研二・他	92
難治性てんかんに対するTRH療法	竹内 義博・他	95
West症候群治療終了後6年目と10年目にけいれんのみられた2症例	村上 浩史・他	99
血管性紫斑と腹水貯留を伴った、薬剤性(CBZ)肝障害の一例	河上 千尋・他	101
シンポジウムⅡ 関連一般演題		
けいれん群発状態におけるリドカイン持続点滴療法の有用性について	林 北見・他	102
投稿論文		
ペントバルビタール麻酔による痙攣重延状態の治療	今井 薫・他	105
資 料		
小児薬物療法のTherapeutic Orphanからの脱却への道		
1. 今日までの経緯の概要		114
2. 塩酸ドキサプラム要望書の提出時の会合の要約		119
小児科の薬品適応再評価の手続きに関する米国FDAの通達について		121
「解熱剤の再評価の問題」に関する討議の経過報告		123
日本小児臨床薬理学会の歴史と現状		124
日本小児臨床薬理学会の歴代の会長と開催地		125
平成9年度論文審査協力者への謝辞		126
第25回日本小児臨床薬理学会のお知らせ		126
会 則		127
投稿規定		128
編集後記		129

巻 頭 言

子供の『アレルギー』や『けいれん重延状態』に遭遇したことの無い小児科医は皆無と思われる。そして、これらの病態は、適切な時に、適切な薬剤が適切に使用されれば、改善可能である。しかしながら、その知識、薬剤使用に当たっての実際的技術やコツの理解が現在では必ずしも行き渡っているとはいえない。患者さんの数が多く、臨床家が最も悩まされる「アレルギー」と「けいれん重延状態」を中心テーマに取り上げ、第一人者の方々に投稿していただいた。

大阪府済生会中津病院 四宮敬介先生と、国立小児病院薬理の辻本豪三先生に組んで頂いた、アレルギー治療の最前線では、テオフィリン治療の最近の知見と題して吸収の問題、併用薬剤との関係、アレルギー疾患の治療に用いられるステロイド剤の問題、抗アレルギー剤の基礎と臨床との問題点、膠原病治療に応用される免疫抑制剤のDDSと小児への応用拡大の可能性、Th2細胞の分化機構に基づいたアレルギー治療の可能性について基礎と臨床の両面から実際的問題解決のための重要な論点がのべられた。

順天堂大学小児科の大塚親哉先生と聖母病院小児科 栗屋 豊先生に組んで頂いたけいれん重延状態の治療では、豊かな経験をおもちの各施設から、ジアゼパム、フェニトイン、ミダゾラム、リドカイン、ペントバルビタール麻酔に関する論文が寄せられた。これらの薬剤は必ずしも抗痙攣作用薬として認可されているものではないが、実際のけいれん重延状態には有効である。これら薬剤の抗痙攣剤としての効果を厚生省に認可してもらおうよう働き掛けるのも本学会の務めであろう。

米国から抗痙攣剤に関する世界的権威である Washington University School of Medicine の Prof. W. Edwin Dodson に Developmental Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs and Clinical Implicationsと題して、抗痙攣剤の発達薬理動態と臨床応用について総説を頂いたが、読者の日常診療に有益と思われる。

その他多岐のテーマから重要な知見が一般演題として報告されている。

さらに学会では大西鐘壽運営委員長と松田一郎前運営委員長に夜間集会「小児臨床薬理の在り方を語る」を開いて頂いた。小児薬剤における認可が十分でないことの問題点が上げられ、Dodson教授から米国の現状、製薬業界の代表から薬剤認可に至るまでの過程を話して頂き、熱気のある討論が行われた。討論内容はここには報告されていないが、次回の学会でさらにこの問題が取り上げられることを前提に終了された。今後、薬剤の小児への適応が十分に確立される方向に進むことが期待される。

第23回日本小児臨床薬理学会
会長 大澤 真木子

特別講演

Developmental Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs (AEDs) and Clinical Implications.

by

W. Edwin Dodson, M. D.

from

The Department of Neurology and Neurological Surgery (Neurology) and The Malinckrodt

Department of Pediatrics

Washington University School of Medicine

and

St. Louis Children's Hospital

Children manifest all of the pharmacokinetic features that adults do but have greater pharmacokinetic variability than adults. Whereas age is one of many factors that influence the pharmacokinetics individual drugs in children, the effects of age need to be considered in context of other factors that affect pharmacokinetics in children in order to appreciate the magnitude and direction of maturation's effect on the relationship between drug doses, actions and concentrations over time.

The factors that affect pharmacokinetics in children can be divided into those that are intrinsic to the medications versus those that are intrinsic to the person taking the medication. Drug-related factors include molecular size, pKa, lipid solubility and formulation. Patient-linked factors include age plus pharmacogenetics, comedication, disease(s) and cyclical physiological variables.

In this lecture the main parameters used for pharmacokinetic comparison will be half-life and clearance. The half-life is the time that is required for the amount of drug in the body to decline by one half. Clearance summarizes all of the factors that act to reduce the drug concentration and is defined as the volume of distribution that is completely rid of drug per unit time. Clearance has the dimensions of volume per time whereas the relative clearance is the

clearance divided by weight. The relative clearance is the best parameter for comparing drug requirements among various groups of patients.

Before addressing the specific effects of age however, it is useful to review certain pivotal aspects of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in order to establish a context for discussing age-related effects on dose and concentration relationships. First, I shall describe the range of half-lives encountered among the antiepileptic drugs. Second, unique aspects of carbamazepine and phenytoin kinetics will be presented. This will be followed by reviewing the nonlinear aspects of gabapentin absorption and valproate drug-protein binding.

RANGE OF HALF-LIVES OF ANTIEPILEPTIC DRUGS (AEDs)

Most AEDs have medium to long half-lives. The range of half-lives of AEDs can be divided into short (less than 1 day), medium (1 to 2 day) and long (more than 2 days). These groupings are clinically significant because they help one remember the amount of time that is needed to obtain a steady state when drug dosing is initiated or changed. Since approximately

Address for correspondence: St. Louis Children's Hospital, One Children's Place, St. Louis, Missouri 63110, U.S.A.

five half-lives are required to reach a steady-state, antiepileptic drugs can be grouped according to whether steady-state occurs in less than one week, one to two weeks or more than two weeks. (Table 1)

Table 1 Range of half-lives and approximate times to reach steady-state for antiepileptic drugs

Drug	T1/2 Range (hrs)	Time To Stable Levels (weeks)
<u>Less than one week</u>		
Gabapentin	5 - 7	0.2
Valproic acid	74-18	0.2-0.5
Vigabatrin	7	0.2
<u>One-Two Weeks</u>		
Carbamazepine	8 - 36	16
Ethosuximide	15-68	1 - 2
Lamotrigine	22-26	1
Phenytoin	3 - 100	2
Primidone	6 - 8	0.5/2- 3
<u>More than Two weeks</u>		
Phenobarbital	Varies with age	
Newborn	43-404	2 - 3
Child	37-73	
Older child	37-126	
Adult	75-128	
Trimethadione	10days	6-8

KEY ISSUES IN PHARMACOKINETICS

As a general feature all antiepileptic drugs interact pharmacodynamically. A majority also participate in pharmacokinetic interactions, too. The major exceptions, however, are drugs that are eliminated predominantly by renal excretion such as gabapentin topiramate and vigabatrin. These generally are not involved in pharmacokinetic interactions.

There are several distinctive pharmacokinetic features are relatively unique to individual antiepileptic drugs. These include the autoinduction of carbamazepine elimination, nonlinear elimination kinetics of phenytoin, nonlinear binding of valproic acid and nonlinear absorption of gabapentin.

CARBAMAZEPINE AUTOINDUCTION

Carbamazepine induces its own metabolism a process called autoinduction. This takes approximately 6 weeks to complete and is associated with substantial changes in carbamazepine half-life. However, if other inducing drugs have been taken previously, the

drug eliminating mechanisms may already be maximally induced. Due to autoinduction, the half-life of carbamazepine decreases from an average of 36 hours after the first dose to 18 to 20 hours after multiple doses have been taken. Comedications can further induce drug elimination resulting in carbamazepine half-lives in the range of 5-14 hours. When half-lives are this short, sustained release formulations are preferred. In addition, comedication with inducing agents increase the ratio of carbamazepine epoxide metabolite to carbamazepine from approximately 1:10 to as much as 1:2 (Korinthenberg et al., 1994).

When treatment with carbamazepine is started, carbamazepine levels can increase during the first week of therapy and then decline over the next several weeks as autoinduction occurs. When this occurs seizures may be controlled initially and then recur when carbamazepine levels fall. Thus it is important to be aware that changes in drug levels are going to occur that may necessitate increasing the dose.

Oxcarbazepine is an analogue of carbamazepine that does not induce hepatic drug metabolizing systems. Oxcarbazepine has the same spectrum of antiepileptic activity as carbamazepine but does not cause autoinduction and does not induce the metabolism of other AEDs. In addition fewer than one third of patients who had rashes with carbamazepine experience rashes on oxcarbazepine. When converting from carbamazepine to oxcarbazepine, the dose of oxcarbazepine is 50 % higher than carbamazepine. Oxcarbazepine has been licensed in several European countries but is investigational in the U. S. A. (Friis et al., 1993).

NONLINEAR KINETICS-PHENYTOIN

Phenytoin is eliminated by biotransformation in the liver by mechanisms that are saturable at usual doses and concentrations. This results in nonlinear elimination kinetics and causes the relationship between the phenytoin dose and concentration to be unpredictable.

As phenytoin doses increase, the elimination mechanism becomes progressively saturated and results in prolongation of apparent half-life. When this occurs, a smaller percentage of the drug is eliminated per unit of time. For this reason, increasing phenytoin doses can lead to disproportionate elevations in drug

concentrations. When phenytoin doses are lowered, the opposite occurs; small reductions in dose can cause precipitous drops in drug concentration.

Michaelis-Menten equations have been used to describe nonlinear drug elimination of phenytoin under steady state conditions (Mullen & Foster, 1979). This approach leads to the definition of the nonlinear kinetic parameters—the maximal reaction velocity (V_{max}) and the drug concentration at which the reaction rate is one half of the maximal elimination velocity (K_m). Awareness of these values helps to understand many features of phenytoin kinetics, especially phenytoin's vulnerability to pharmacokinetic drug interactions plus its variability during the menstrual cycle (Shavit et al., 1984) and fever (Leppik et al., 1986).

Under ordinary circumstances, the phenytoin K_m is approximately 5 mg/l. Increases in this value due to competitive inhibition of phenytoin metabolism have the effect of making the relationship between phenytoin dose and level more linear through the therapeutic range and make phenytoin levels easier to adjust. Comedication with phenobarbital has this effect. On the other hand, interactions, with drugs that reduce K_m make the relationship between phenytoin doses and levels more vertical or nonlinear through the therapeutic concentration range and make phenytoin administration more difficult. Comedication with carbamazepine has this effect.

For drugs like phenytoin with nonlinear kinetics, varying the absorption rate, maximal elimination rate (V_{max}) and Michaelis constant (K_m) has dramatic effects on the relationship between phenytoin dose and levels. As phenytoin elimination capacity increases due to maturation, phenytoin concentrations can decline dramatically. These consequences of nonlinear kinetic mimic the effects of reduced bioavailability as described mathematically by Martis and Levy (20). Based on computer simulations of their equation to evaluate the relationship between absorption rate and apparent bioavailability, the apparent bioavailability declines by 25% as the half-time for absorption increases from 0 (intravenous administration) to 1.2 hours (Dodson & Bourgeois, 1990).

When evaluating the effects of age on phenytoin kinetics it is essential to control for the nonlinearity of

phenytoin elimination. One approach is to measure apparent half-lives at various concentrations and then adjust the concentration by linear regression techniques (Dodson, 1982). Based on these approaches, newborns with seizures aged one week or less have the longest and most unpredictable half-lives (Bourgeois & Dodson, 1983). However, after five weeks of age, phenytoin elimination is quite advanced and infants exceed adult eliminating capacity.

PROTEIN BINDING AND BINDING INTERACTIONS

Disorders that cause hypoalbuminemia such as renal disease, hepatic disease and certain drug interactions with acidic compounds such as fatty acids, aspirin and valproate increase the unbound drug concentrations of phenytoin and carbamazepine. Newborns also have reduced drug-protein binding because of hypoalbuminemia (Krasner & Yaffe, 1975).

Among the frequently used AEDs valproate, phenytoin and carbamazepine are bound to protein to a sufficient extent to have clinical relevance when binding deviates from average values (Dodson, 1988). When drug protein binding is disturbed, therapeutic ranges based on total levels of phenytoin and of carbamazepine no longer apply. Although phenytoin and carbamazepine do not interact at protein binding sites, valproate can displace both of them and increase the unbound, so-called "free" concentrations. Furthermore, recent reports indicate that among critically ill children, phenytoin binding is often reduced causing an increase in the unbound fraction (O'Mara et al., 1995)

Valproate binding is nonlinear due to saturation of binding sites. When valproic acid concentrations exceed 150 mg/l, as much as 30 % may be unbound as compared to only 10 % or less unbound at concentrations of 75 mg/l or lower (Riva et al., 1983; Yu & Shen, 1992; Kodama et al., 1993).

GABAPENTIN ABSORPTION

The new AED gabapentin is absorbed by the same system that transports l-aromatic amino acids across the bowel wall. Consequently, very high doses of gabapentin can saturate this transport system resulting in a nonlinear relationship between gabapentin dose

and concentration (Stewart et al., 1993). No pediatric pharmacokinetic data have been published about this agent to date.

EFFECTS OF AGE

Age affects the elimination of all AEDs but the effects are most pronounced for drugs that are first metabolized and then conjugated by hepatic mechanisms. Drugs that are eliminated predominantly by renal excretion such as gabapentin, topiramate and vigabatrin show minimal age-related kinetic changes after the early neonatal period and are involved in pharmacokinetic interactions to a negligible extent.

Age-related aspects of pharmacokinetics result from the maturation of drug eliminating mechanisms. From a practical point of view, six divisions encompass the logical age categories (Table 2).

Table 2 Age groups in pediatric pharmacokinetics.

Premature Newborn	< 36wks
Fullterm Newborn	0-6wks
Infant	6-52wks
Toddler	1-3yrs
Child	3-12yrs
Adolescent	13-??yrs

Postnatally, renal function matures rapidly. After the early neonatal period age-related changes in renal function cease to be a significant pharmacokinetic issue. By three weeks of age renal function nearly reaches adult capacity in relative terms. Hepatic function matures rapidly, too. However, unlike renal function, hepatic drug metabolism can be induced antenatally by exposure to inducing compounds. This plus variable degrees of illness-related hepatic dysfunction, maturation and drug interactions cause extensive pharmacokinetic variability during the first weeks and months of life. Thus, hepatic drug metabolizing capacity varies widely in childhood due and constitutes the major source of pharmacokinetic variability for the antiepileptic drugs.

Hepatic drug biotransformation has been divided into two groups or steps, metabolism (phase I) and conjugation (phase II). Phase I reactions are catalyzed by the cytochrome P-450 systems of enzymes (Table 3). Immature hepatic phase II conjugation of

nonpolar compounds to form water soluble glucuronides and sulfates is a major reason why newborns and infants eliminate antiepileptics such as valproate slowly (Gal et al., 1988). The maturation of various phase I enzymes in the hepatic cytochrome P-450 system varies according to the particular enzyme.

Table 3 Cytochrome p-450 reactions that metabolize antiepileptic drugs and other compounds.

Aliphatic Hydroxylation
Aromatic Hydroxylation
N-Deacylation
Oxidative Deamination
N-Oxidation
O-and S-Dealkylation
Desulfuration
Sulfoxidation

Intrauterine maturation of the drug eliminating mechanisms can be stimulated by exposure to drugs which induce hepatic drug eliminating mechanisms (Roberts, 1984). Newborns who are exposed to inducing drugs such as phenobarbital and phenytoin in utero usually eliminate these transplacentally acquired drugs at rates comparable to adults (Dodson, 1987). Lacking intrauterine induction, hepatic aromatic and aliphatic oxidative pathways mature earlier than N-deacylation and N-oxidations which ordinarily have low capacity at birth (Dodson, 1987; Aranda et al., 1974). Thus premature and full term newborns eliminate drugs such as diazepam, theophylline and caffeine extremely slowly because these compounds require metabolic pathways that are underdeveloped. Unstimulated, these pathways mature to adult capacity by age 2 years (Rating et al., 1983). Pathways for aromatic oxidative metabolism mature earlier and are relatively more developed at birth. However, these too are capable of considerable postnatal induction which further heightens their capacity to metabolize drugs.

Newborns who have not been exposed to drugs in utero, usually eliminate antiepileptic drugs that are administered to treat neonatal seizures very slowly. Furthermore, many neonatal seizures are due to asphyxia. Besides causing brain injury, asphyxia also results in variable degrees of hepatic and renal dysfunction that further destabilize the pharmacokin-

etic profile (Gal et al., 1984). As a result newborns with seizures experience substantial increases in drug eliminating capability during the newborn period. They begin life with very low drug clearance, but after one or two weeks of treatment, they have extremely high clearance. As antiepileptic drug clearance increases during the neonatal period, it may be necessary to increase the dose to maintain uniform drug concentrations.

During the neonatal period drug clearance changes rapidly resulting in changing relationships between dose and levels. This picture is usually complicated by drug interactions because these newborns almost always receive other medications. The result is that by the end of the neonatal period (age 6 weeks) most newborns have very high capacity to eliminate antiepileptic drugs. On average their relative clearance is the highest of any age group.

Graphs that plot age versus relative clearance after infancy for various antiepileptic drugs have similar profiles. This profile is characterized by very high relative clearance below age three followed by a gradual decline in relative clearance with advancing age (Figure 1).

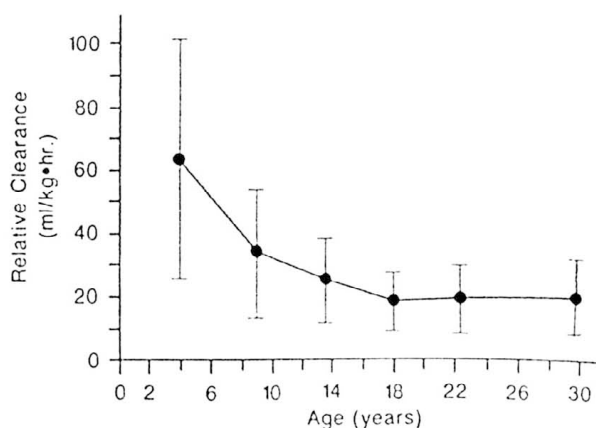


Fig. 1 This figure illustrates the effect of age on the relative clearance of phenytoin and was drawn from data reported by Guelen et al., 1974. The vertical lines indicate one standard deviation. Reproduced with permission from Dodson, 1979.

Below the age of 5 years and particularly below age 2, average relative clearance is 3 to 4 fold greater than adult values (Dodson, 1993). This average value declines gradually until adult relative clearance values

are achieved at approximately age 12 to 15 years. Thereafter, the relationship between age and average relative clearance is stable unless the effects of drug interactions or disease are superimposed. In addition to a high relative clearance, there is extensive variability at every age category. Consequently, pediatric dose requirements for antiepileptic drugs are so unpredictable that trial and error are an essential feature of titrating pediatric antiepileptic therapy.

Note that during the late toddler period and during childhood years, declining relative clearance offsets the effects increasing body size resulting in little or no change drug dose requirements for months and years. Stated another way, the clearance per kg of body mass declines as children age so that effect of increasing mass due to growth is counteracted.

The result is that children infrequently outgrow antiepileptic drug doses. Major reductions in the relationship between drug doses and concentrations usually indicate dosage changes (noncompliance), intercurrent illness or comedication with inducing agents.

DRUG INTERACTIONS

Drugs that induce hepatic cytochrome P-450 accelerate the clearance of antiepileptic drugs that are metabolized in the liver. These include carbamazepine, phenobarbital and phenytoin. Oxcarbazepine does not induce hepatic cytochrome P-450 and thus is neutral in terms of pharmacokinetic interactions. Other compounds that are neutral include gabapentin, topiramate, zonisamide and vigabatrin. These are eliminated predominantly by renal excretion and are involved in pharmacokinetic interactions to a negligible extent. Compounds like felbamate and valproate inhibit the metabolism of some AEDs. Felbamate interactions can elevate levels of phenytoin and valproate to toxic levels whereas valproate has a similar effect on phenobarbital and lamotrigine.

Drugs interactions with valproate are common. Drugs such as phenobarbital, carbamazepine and phenytoin which induce hepatic drug metabolism increase valproate clearance. Drugs which inhibit hepatic drug metabolism have the opposite effect. Lamotrigine and felbamate increase valproate levels significantly. Valproate either has no effect on or

inhibits metabolism of drugs by cytochrome P-450 enzymes.

Valproate affects the levels of other antiepileptic drugs. It consistently increases phenobarbital levels — usually necessitating a reduction in phenobarbital dose by about one third. Valproate interacts with the binding of phenytoin and to a lesser extent carbamazepine. It decreases total, but not unbound phenytoin due to an interaction at the acidic drug binding sites on albumin. Valproate displaces phenytoin from these sites making more phenytoin available for hepatic metabolism thereby reducing total phenytoin levels. This usually does not require adjustment in phenytoin dose, however, because the effect on the unbound (free) phenytoin level is negligible. However, large rapid fluctuations in valproate levels can cause acute, short-term displacements of phenytoin and produce transient phenytoin toxicity.

Valproate shares the glucuronidation elimination pathway with lamotrigine, phenobarbital and zidovudine (Lertora et al., 1994; Bialer, 1993; Magdalou et al., 1992). Administering valproate concomitantly with those medications reduces their clearance and increases the concentration relative to dose.

Bibliography

- 1) Aranda JV, MacLeod SM, Renton KW, Eade NR. Hepatic microsomal drug oxidation and electron transport in newborn infants. *J Pediatr* 1974; 85: 534-542.
- 2) Bialer M. Comparative Pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 441-452.
- 3) Bourgeois BFD, Dodson WE. Phenytoin elimination in newborns. *Neurology* 1983, 33: 173-178.
- 4) Dodson WE, Bourgeois BF. Changing kinetic patterns of phenytoin in newborns. In: Wasterlain CG, Vert P, eds. *Neonatal Seizures*. Raven Press, New York, 1990, pp. 271-276.
- 5) Dodson WE. Aspects of antiepileptic drug treatment in children. *Epilepsia* 1988; 29 (Suppl 3): S10-S14.
- 6) Dodson WE. Kinetics of antiepileptic drugs in children. In: Schooler JC, Claghorn JL, eds. *The Kinetics of Psychiatric Drugs*. New York: Brunner/Mazel, 1979, pp. 227-242.
- 7) Dodson WE. Pharmacokinetic principles of antiepileptic therapy in children. In *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. Edited by W. Edwin Dodson and John M. Pellock, Demos, New York, 1993, pp. 231-240.
- 8) Dodson WE. The nonlinear kinetics of phenytoin in children. *Neurology* 1982, 32: 42-48.
- 9) Dodson WE. Carbamazepine and oxcarbazepine. In *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy* Edited by W. Edwin Dodson and John M. Pellock, Demos, New York, 1993, pp. 303-314.
- 10) Dodson WE. Phenytoin and related drugs. In *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. Edited by W. Edwin Dodson and John M. Pellock, Demos, New York, 1993, pp. 291-302.
- 11) Dodson, WE. Phenytoin elimination in childhood: effect of concentration dependent kinetics. *Neurology* 1980; 30: 196-199.
- 12) Dodson, WE. Special pharmacokinetic considerations in children. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl 1): S56-S70.
- 13) Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, Mikkelsen M, Pedersen B, Sabers A, Worm-Petersen J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 224-227.
- 14) Gal P, Oles KS, Gilman JT, Weaver R. Valproic acid I. efficacy, toxicity, and pharmacokinetics in neonates with intractable seizures. *Neurology* 1988; 38: 467-471.
- 15) Gal P, Toback J, Erkan NV, Boer HR. The influence of asphyxia on phenobarbital dosing requirements in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1984; 7: 145-152.
- 16) Guelen PJM. General discussion. In: Schneider J, Janz D, Gardner-Thorpe C, Meinardi H, Sherwin AL, eds. *Clinical Pharmacology of Anti-epileptic Drugs*. New York: Springer-Verlag, 1974, pp. 2-45.
- 17) Kodama Y, Tsutsumi K, Teraoka I, Fujii I, Takeyama M. Effect of unbound clearance on binding parameters of valproic acid to serum proteins. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 130-135.
- 18) Korinthenberg R, Haug C, Hannak D. The metabolism of carbamazepine to CBZ-10, 11-epoxide

- in children from the newborn age to adolescence. *Neuropediatrics* 1994 ; 25 : 214-216.
- 19) Krasner J, Yaffe SJ. Drug-protein binding in the neonate. In: Morselli PL, Garattini S, and Sereni F, eds. *Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology*. Raven Press, New York, 1975, pp. 357-366.
 - 20) Leppik IE, Fisher J, Kreil R, Sawchuck RJ. Altered phenytoin clearance with febrile illness. *Neurology* 1986 ; 36 : 1367-1370.
 - 21) Lertora JJ, Rege AB, Greenspan DL, Akula S, George WJ, Hyslop NE Jr, Agrawal KC. Pharmacokinetic interaction between zidovudine and valproic acid in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1994 ; 56 : 272-278.
 - 22) Magdalou J, Herber R, Bidault R, Siest G. In vitro N-glucuronidation of a novel antiepileptic drug, lamotrigine, by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1992 ; 260 : 1166-1173.
 - 23) Martis L, Levy RH. Bioavailability calculations for drugs showing simultaneous first-order and capacity-limited elimination kinetics. *J Pharmacokin Biopharmaceut* 1973 ; 1 : 381-383.
 - 24) Mullen PW, Foster RW. Comparative evaluation of six techniques for determining Michaelis-Menten parameters relating phenytoin dose and steady-state concentrations. *J Pharm Pharmacol* 1979, 31 : 100-104.
 - 25) Nau H, Kuhn W, Egger HJ, Rating D, Helge H. Anticouvertsants during pregnancy and lactation. Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokin* 1982 ; 7 : 508-543.
 - 26) O'Mara NB, Jones PR, Anglin DL, Cox S, Nahata MC. Pharmacokinetics of phenytoin in children with acute neurotrauma. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1418-1424.
 - 27) Rating D, Jager-Roman E, Nau H, Kuhn W, Helge H. Enzyme induction in neonates after fetal exposure to antiepileptic drugs. *Pediatr Pharmacol* 1983 ; 3 : 209-218.
 - 28) Rating D, Nau H, Kuhze W, Jager-Roman E, Helge H. Antiepileptika in der neugeborenenperiode. *Monatsschr Kinderheilkd* 1983 ; 131 : 6-12.
 - 29) Riva R, Albani F, Franzoni E, Perucca E, Santucci M, Baruzzi A. Valproic acid free fraction in epileptic children chronic monotherapy. *Ther Drug Mon* 1983 ; 5 : 197-200.
 - 30) Roberts RJ. *Drug Therapy in Infants*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1984, pp. 346-372.
 - 31) Shavit G, Korczyn AD, Kivity S, Bechar M, Gitter S. Phenytoin pharmacokinetics in catamenial epilepsy. *Neurology* 1984, 34 : 959-961.
 - 32) Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res* 1993 ; 10 : 276-281.
 - 33) Yu HY, Shen YZ. Dose-dependent inhibition in plasma protein binding of valproic acid during continued treatment in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol* 1992 ; 44 : 408-412.

シンポジウム I

は じ め に

四宮 敬介
大阪府立済生会中津病院

辻本 豪三
国立小児医療研究センター・小児薬理研究部

今シンポジウムでは、患者さんの数が多く臨床家が最も悩まされるアレルギーの第一人者の方々に、“アレルギー治療の最前線”の各問題点についてまとめて発表いただいた。以下に各講演をまとめると、

- ① テオフィリン治療の最近の知見 小田島安平（都立広尾病院小児科）
テオフィリンは現在も気管支喘息治療の主軸の薬剤であるが、その有効血中濃度は比較的狭く、特に乳幼児では痙攣などの重篤な副作用が報告されている。臨床薬物動態に影響する要因（代謝能、年齢、合併症、併用薬等）、臨床薬物動態理論に基づく投与設計とTDMが有効であることが紹介された。
- ② アレルギー疾患の治療に用いられるステロイド剤の問題 岩崎 栄作（同愛記念病院小児科）
近年、アレルギー疾患は好酸球やリンパ球などが関与する炎症性疾患として捉えられるようになり、治療薬の主体は抗炎症作用をもつ薬剤に移行してきている。ステロイド薬（合成糖質コルチコイド）は強力な抗炎症、抗アレルギー作用をもち、現時点ではアレルギー疾患の治療に欠かすことのできない薬剤であるが、その全身投与、局所投与、さらには副作用についてまとめてレビューして頂いた。アレルギー疾患治療においては薬剤の特徴を理解したうえで、副作用がなくかつ最大の薬理効果を得る投与方法を工夫する必要があることが強調された。
- ③ アレルギー疾患に用いられる抗アレルギー剤の基礎と臨床との問題点 永井 博弌（岐阜薬科大学薬理学）
アレルギー疾患治療薬には即時型アレルギー反応の抑制薬と遅発型の抑制薬の両者が必要とされるが、近年遅発型抑制薬としてサイトカイン抑制性のものなどが開発されてきている。これらの薬剤の基礎研究における作用機作と臨床効果について総説がなされた。
- ④ 膠原病治療に応用される免疫抑制剤のDDSと小児への応用拡大の可能性 川合 眞一（聖マリアンナ大学難病治療研究センター）
膠原病の病因は未だ不明だが、炎症反応や組織障害の背景には免疫異常が認められる。そのためこれらの治療には種々の免疫抑制薬が用いられるが、一方で副作用も少なくない。膠原病の免疫抑制療法に用いられる薬物の、投与方法の改良を中心としたDDSの現状と将来の可能性についてまとめられた。
- ⑤ Th2細胞の分化機構に基づいたアレルギー治療の可能性 片村 憲司（京都大小児科）
アレルギー発症機構に関係するTh2細胞の分化の情報伝達分子機構に関して基礎研究報告がなされ、その機序に基づく治療の可能性が示された。

小児は発達の途上にあるので、よく使われている薬でも繊細な投与プランと副反応に対するモニタリングが大事である。アレルギー治療の主眼が予防療法に向かっている時にはこのことは一層重要な意味をもつ。向後開発されてくる薬剤は、より細かな免疫反応の部分に焦点を向ける方向にある。

テオフィリン治療の最近の知見

小田島安平
都立広尾病院小児科

Recent study of theophylline therapy

Yasuhei Odajima
Department of pediatrics, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

1. はじめに

近年テオフィリンの臨床薬理学的研究の成果の中ではテオフィリンの抗炎症効果に対する知見が話題の中心である。今回は小児特有の知見として、テオフィリン徐放性顆粒の腸管からの吸収に関して、2番目に血中濃度とその効果副作用に関して中でもテオフィリン痙攣誘発に関し、最後に投与量と脂肪組織との関連について我々の研究について記載する。

2. テオフィリンの徐放性顆粒の腸管からの吸収に関して

乳幼児は成人に比し消化管の滞留時間が短く、このため徐放製剤は吸収が100%では必ずしもなく、血中濃度推移が製剤や状態で変化し、このためAUC (Area under the curve) が変動することが知られている^{1,2)}。しかし、現在までテオフィリンの吸収については蓄尿しての尿中代謝産物総量の測定、または血中濃度推移の測定により行われてきた¹⁻⁴⁾。今回、糞便中のテオフィリンの測定により吸収率を測定した。

1) 対象及び方法

対象症例は2から9歳、男児10例、女児4例を対象とし、全例気管支喘息息である。これらの対象患者のうちでアミノフィリン末(以下アミノフィリン)、テオロング顆粒(以下テオロング)、テオドールG(以下テオドール)、スロービットカプセル内顆粒(以下スロービット)のそれぞれ4製剤について14例中、協力の得られた順に7ないし8例を対象とした。対象患者数はアミノフィリン8例、テオロング8例、テオドール7例、スロービット8例である。対象患者はすべて非発作時でコントロールされた状態で検査し、エリスロマイシン等テオフィリン代謝に影響を及ぼすことがわかっている薬剤の併用例はない。対象患児を48時間以上テオフィリン製剤の投与を中止後、早朝空腹時に試験薬剤を1回のみ経口投与し、投与後約24時間を過ぎて最初の便までを蓄便した。蓄便に際し尿と接触しないように配慮した。糞便中のテ

オフィリン量および不溶性顆粒を採取し、顆粒数を測定後、顆粒中のテオフィリン量を測定した。

テオフィリン製剤中止後蓄便終了後までは原則として食事はキサンチンフリーとした。その他の食事については通常の食事摂取とした⁴⁾。

顆粒の測定については、糞便を全量ガーゼの上に広げピンセットにてガラススピッツ管中に拾い集め顆粒数を測定した。

その後顆粒にメタノールを加えボルテックスミキサーにて攪拌後、超音波をかけ、再度ボルテックスミキサーで攪拌、遠心分離後上清をHPLCにて測定し、顆粒中のテオフィリン濃度とした。

その後、糞便をメタノールホモジネート後、上清を蒸発乾固。蒸留水+リン酸バッファークロロホルムにて溶解、有機層を分取、乾固後塩酸クロロホルムプロパノールで溶解後、水層をHPLCに注入、テオフィリンを測定し、糞便中テオフィリン濃度とした。

実際にキサンチンフリーにした糞便中に既知量のテオフィリンを攪拌し、測定し、

便中テオフィリン濃度×糞便重量=テオフィリン含量とすると回収率は平均86.8%であった。その他の検討要因として

便中テオフィリン濃度×糞便量=便中テオフィリン量
顆粒中及び便中のテオフィリン量をあわせて便中総テオフィリン量とし、

便中総テオフィリン量/投与テオフィリン量×100=便中テオフィリン排泄率(%)
とした。

2) 結果

(1) 糞便中顆粒のテオフィリン量の測定

顆粒中のテオフィリン量はテオロングではほぼ1例を除き低値であったが、テオドールはほぼ0から6 μ gに分布した(図1)。また、スロービットは顆粒中にテオフィリンが他の2剤に比し多く検出され、最低の3.3 μ gから最大1243 μ gまで分布した(図2)。これよりスロー

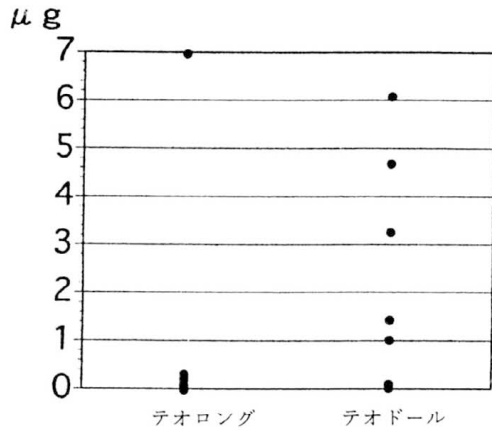


図1 製剤別の顆粒中のテオフィリン量

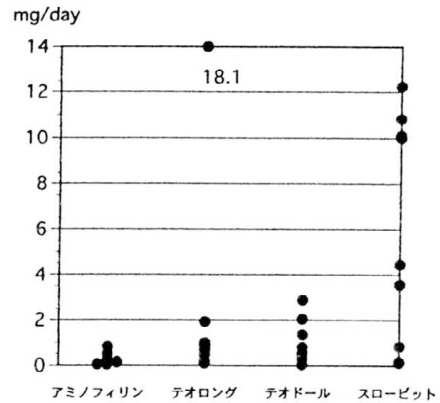


図3 製剤別便中総テオフィリン量

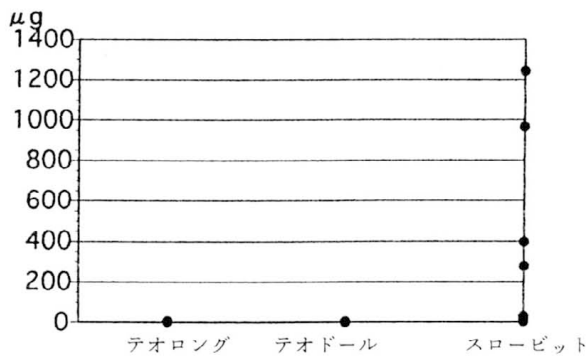


図2 製剤別の顆粒中テオフィリン量

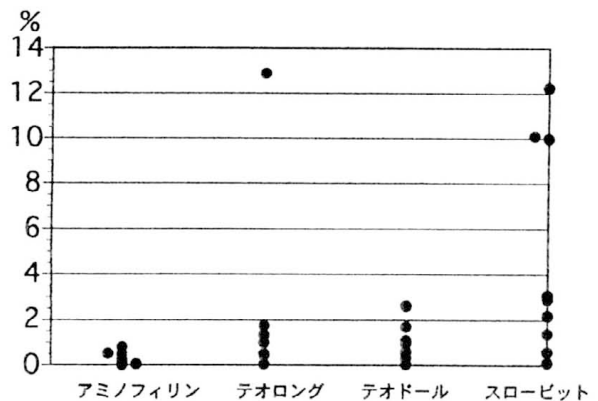


図4 製剤別の便中テオフィリン排泄率

ビットがもっとも顆粒中テオフィリン量が多く、テオロングがもっとも顆粒中のテオフィリン量が少なかった。また、テオロングの異常高値の1例は便の採取日に便性が悪くやや軟便であった。便性の悪さを訴えた症例は他にはなく、テオロングの1例のみであった。

(2) 便中総テオフィリン量の測定 (図3)

便中の総テオフィリン量はアミノフィリンは全例1mg以下で、テオロングの投与では便性の悪かった1例が異常高値で18.1mg検出されたが、その1例を除くとテオロングでは2mg以下、テオドールは3mg以下で有るのに対し、スロービットは最小0.14mg～最大12.25mgまで分布し大きなばらつきを示した。テオロングで異常高値を示した症例は前の顆粒中テオフィリン量の高値を示した症例であった。

(3) 便中排泄率 (図4)

便中排泄総量を投与量で除してテオフィリンの便中排泄率とすると、アミノフィリンで1%以下、便性の悪かった1例を除きテオロングで2%以下、テオドールで3%以下、スロービットで3例を除き4%以下となった。

3) 考案

現在までテオフィリンの吸収はほとんどの場合ほぼ

100%であるとされてきた⁵⁾。実際に便中のテオフィリンの測定による検討ではアミノフィリンは経口投与では吸収はきわめて良好で便中にはほとんど無視できる量のテオフィリンしか検出できなかった。テオロングおよびテオドール、スロービットなど徐放性顆粒製剤の腸管からの吸収はおおむね良好でアミノフィリン末に比べても多くの症例で糞便中テオフィリン量は無視できる範囲内であったが、便中からテオフィリンがある程度(最大で投与の12%)検出された児もあり注意を要すると考えられた。テオフィリンが徐放製剤の場合、テオフィリンが便中から検出でき、様々な要因により吸収が必ずしも100%でないことは今回の研究より明らかになったと考える。

血中濃度の測定時、特に血中濃度が低い場合、①代謝が早くクリアランスが大きい場合の他に ②分布容量が大きくなった場合 ③腸内の滞留時間が少ないため吸収が十分でなくbioavailabilityが低い場合があり、この理由に製剤側の要因すなわち、製剤の徐放性が強い場合と生体側の要因すなわち下痢するために消化管の停留時間が短すぎるものが関係する場合がある。このため血中濃度が設定した血中濃度より低い場合でも便性が悪く、この

ために吸収が悪いことがあり、安易に増量すると便性の改善と共に吸収率も上がり想定した以上に血中濃度があがってしまう可能性がある。注意を要すると思われた。

3. テオフィリンと副作用（テオフィリン投与時の痙攣）

テオフィリンの有効血中濃度は一般に10～20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ といわれ、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上となると中毒症状が出現する。痙攣は中毒症状の中でも重篤な副作用であるが、近年テオフィリンの治療域内での症例の報告がある⁶⁾。

平成7年4月より平成8年8月までの最近1年4カ月の間に都立広尾病院小児科でテオフィリン投与中の痙攣を7例経験した。年齢は2歳以下が7例中5例。2～5歳が7例中2例であった。脳波異常を有する神経学的素因のある児が7例中4例。発作型は全身痙攣4例、部分痙攣3例。発作持続時間が30分以上のものは7例中6例でそのうち2例は1時間をこえていた。この中の2例はテオフィリン投与時の痙攣が初発痙攣発作であった。テオフィリン血中濃度は全例20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下でそのうち5例は15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。

平野らはテオフィリン投与中の痙攣を因果関係から偶然の一致、潜因の顕在化、原因の3つに分類している⁶⁾。7例を評価するとテオフィリンの投与とは関係なく痙攣を発症したと思われる熱性痙攣の偶然の一致例が1例。テオフィリンの投与のより潜在した因子の顕在化によると思われる症例が5例。テオフィリンの投与がなければ痙攣を発症しなかったと思われるテオフィリン誘発痙攣の症例が1例となった。

当院の症例をまとめるとテオフィリン投与時の痙攣は(1)低年齢に多く、(2)神経学的素因のあるものに多い、(3)痙攣持続時間が長く重積化しやすく、左右非対称や部分痙攣が多く、痙攣後の意識障害が遷延化する、(4)血中濃度は必ずしも中毒域でない、というような特徴がある。

痙攣発症の正確な機序については現在のところ不明である。テオフィリンは中枢神経系の興奮作用を有している。多くは痙攣はアデノシン受容体の遮断作用によると考えられている。近年、テオフィリンがpyridoxal kinaseを非競合的に阻害して血漿中pyridoxal 5'-phosphateを低下させ、痙攣を誘発する可能性を示唆する報告⁷⁾や脳細胞内へのCaイオンの流入が痙攣発症に関係があるとの報告もある⁸⁾。テオフィリンの低年齢児、神経学的素因のある児への投与は慎重であるべきと考えられた。

4. テオフィリン投与量の除脂肪体重による補正

体重あたりテオフィリン投与量と血中濃度の間には大きなばらつきが存在し、体重あたり投与量と血中濃度には弱い相関関係しか認められないことが多い。特に肥満児では体重あたりテオフィリン投与量を減量すべきことが知られている。古くはHendelsらが経口テオフィリンの投与量のガイドラインを1978年に発表したものは児の理想体重を使用し、計算されている^{9,10)}。その後成人でのガイドライン¹¹⁾が発表されるに当たり、実測体重が使用されるようになり、著しい肥満で理想体重の200%を越えるときには減量を指示するようになった。

患児の身体組成については身長、体重から求める肥満度や理想体重よりも身体組成測定を行ったほうがより正確である。身体組成評価法には様々な方法があるが中でも生体インピーダンス法（Bioelectrical Impedance Method; BI法）は非侵襲的に比較的簡単に行われるため小児科領域でも応用されてきている¹²⁻¹⁵⁾。

今回、生体インピーダンス法により体脂肪率及び体水分量を測定し、身長から求めた標準体重とともにテオフィリン血中濃度との相関を求め、投与量を決定する際の基となる体重について実測体重、除脂肪体重、体水分量、身長より求めた標準体重のどれがもっとも適当であるかについて検討した。

1) 対象及び方法

5歳以上の気管支喘息患児36例を外来受診時に身長、体重とタニタ社製 TBF-102により体脂肪率を測定した。測定に当たっては小児用モードを用いたため、全員身長100cm以上である。

測定は立位の自然体で乗り、前方部分の電極より電流を負荷し両側かかと間の電圧からインピーダンス値を求めている。求められたインピーダンス値より一定の計算式により脂肪率を求め、脂肪率より除脂肪体重、体水分量を求めた。標準体重は平成2年度文部省学校保健統計調査の標準体重を使用し求めた。

これらの体脂肪率測定前後3カ月以内のテオフィリン血中濃度測定52回とテオフィリン徐放製剤の投与量を検討した。採血は非発作時にテオフィリン副作用チェックのため行った採血で、テオフィリン徐放製剤（全例テオロング）服用後をほぼ3から8時間程度にて行った。投与量の設定は臨床的に行い、実測体重に対し投与量は設定され実測体重あたり6.87から27.34mg/kgであった。

2) 結果

対象となった36例の肥満度は最低-16%最高45%で、同じ症例を脂肪率で示すと正規分布に近くなる。これらの症例に対し実測体重あたり6.87～27.34mg/kgでテオ

フィリン徐放製剤(テオロング)を投与し投与量と血中濃度との関係を求めた。投与量/実測体重と血中濃度の間には $r=0.55$, $p=0.005$ の相関係数であった。投与量を除脂肪体重で除した補正投与量と血中濃度の間には $r=0.57$ の相関係数で $p=0.003$ であった。同時に測定された体水分量で投与量を除した補正投与量と血中濃度の間では $r=0.570$, $p=0.003$ であった。次に身長より求めた標準体重で投与量を除した補正投与量と血中濃度との相関は $r=0.60$, $p=0.001$ でありもっともよい相関が得られた。以上をまとめると投与量を実測体重で除したものと血中濃度との相関がもっとも悪く、次に除脂肪体重と体水分量で投与量を除したものになり、身長より求めた標準体重で除したものがもっともよくなった。

3) 考案

今回、生体インピーダンス法により体脂肪率及び体水分量を測定し、身長から求めた標準体重とともにテオフィリン血中濃度との相関を求め、至適投与量を決定する際の基となる体重について実測体重、除脂肪体重、体水分量、身長より求めた標準体重のどれがもっとも適当であるかについて検討した。今回の検討では、投与量を除脂肪体重で補正した方が実測体重よりも相関係数がよくなり、血中濃度のばらつきを決める因子の中には体脂肪量の違いが有ることが推論された。また身長から求めた標準体重が除脂肪体重や体水分量よりも血中濃度との相関がよくなり標準体重が至適投与量を設定する上でもっとも適していると考えられた。

現在まで高度肥満喘息患者は脂肪組織によるテオフィリンの分布容量の減少のほかクリアランスの低下や半減期の延長がいられている。しかし、今回の検討ではクリアランスとしては求められていないため、脂肪量とクリアランスや分布容量などとの関連はこれから明らかにする必要があると考える。

5. 最後に

テオフィリンは有効域と中毒域が近く、その上生体内代謝がそれぞれの個人、年齢、合併症、併用薬剤等により影響を受ける。近年その副作用に注目が集まり、再評価がなされているが、我が国ではいまだ気管支喘息治療の主軸をなす薬剤である。テオフィリンの使用時の注意すべき最近の知見を列記した。そのメリット、デメリットを理解した上での使用が望まれる。

文 献

1) 岸田 勝, 奥間 稔, 赤沢 晃, 小幡俊彦, 小田島 安平, 秋本憲一, 植草 忠, 飯倉洋治, 福島建三. 気管支喘息児における徐放性テオフィリン製剤 E-0686 顆

粒ならびにテオドール錠の血中テオフィリン製剤の日内変動についての比較検討. アレルギー 1988; 37: 218-225.

2) Pedersen S, Moller-Petersen J. Erratic absorption of a slow-release theophylline sprinkle products. Pediatrics 1984; 74: 534-538.

3) Caldwell J, Lancaster R, Monks TJ. The influence of dietary methylxanthines on metabolism and pharmacokinetic of intravenously administered theophylline. Br J Clin Pharmacol 1977; 4: 637-638.

4) Dockhorn RJ, Cefali EA, Straughn AB. Comparative steady-state bioavailability of Theo-24 and Theo-Dur in healthy men. Ann Allergy 1994; 72: 218-222.

5) Weinberger M, Hendel L, Bighley L. Relationship of product formulation to absorption of oral theophylline. N Engl J Med 1978; 299: 852-857.

6) 平野幸子. テオフィリン関連けいれん. 小児科 1994; 35: 1385-1391.

7) 清水俊男, 前田昇三, 荒川浩一, 他. テオフィリンによる血中ビタミンB₆レベルの抑制効果について. 小児臨床薬理研究会会誌 1995; 2: 5-7.

8) 佐藤淳子, 堀 誠治, 川村将弘. テオフィリン誘発痙攣の基礎的検討-第1報-. 小児臨床薬理研究会会誌 1996; 3: 9-13.

9) Hendels L, Weinberger M, Bighley L. Disposition of theophylline following a single intravenous aminophylline infusion. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 97-103.

10) Hendels L, Weinberger M, Wyatt R. Guideline to oral theophylline therapy for chronic asthma. Am J Dis Child. 1978; 132: 876-880.

11) 宮本昭正, 滝島 伝, 佐竹辰夫, 他. 気管支喘息に対するテオフィリンのRound the Clock(RTC)療法における投与量ガイドライン設定に関する研究: 第IV報テオフィリン徐放製剤E-0686投与量指針. アレルギー 1986; 35: 250-261.

12) 原 光彦, 岩田富士彦, 岡田知雄, 原田研介, 大国真彦. 生体インピーダンス法を用いた過体重小児の身体組成に関する検討. 肥満研究 1995; 1: 111-116.

13) 原 光彦, 岩田富士彦, 岡田知雄, 原田研介, 大国真彦, 他. 生体インピーダンス法を用いた小児体脂肪率の基準値に関する検討. 日誌 1995; 99: 721-722.

14) 原 光彦, 岩田富士彦, 岡田知雄, 原田研介, 大国真彦. 生体電気インピーダンス法による肥満の評価. 小児科診療 1995; 58: 1934-1940.

- 15) 佐藤浩一, 宮本茂樹, 佐々木望, 新美仁男. 生体インピーダンス法を用いた学童小児の身体組成の評価—性差と年齢による変動—. 日児誌 1995; 99: 1405-1411.

アレルギー疾患の治療に用いられるステロイド剤の問題 ：小児気管支喘息とステロイド薬

岩崎 栄作
同愛記念病院小児科

Corticosteroid therapy in asthmatic children

Iwasaki Eisaku
Department of Pediatrics, Doai Memorial Hospital

はじめに

近年、アレルギー疾患は好酸球やリンパ球などが関与する炎症性疾患として捉えられるようになり、アレルギー疾患治療薬の主体は単に対症療法薬のみならず抗炎症作用をもつ薬剤に移行してきた。ステロイド薬（合成糖質コルチコイド）は強力な抗炎症作用、抗アレルギー作用をもち、現時点ではアレルギー疾患の治療に欠かすことのできない薬剤となっている。

1. ステロイド薬の臨床応用と作用機序

ステロイド薬の臨床応用は、1949年Henchらによる慢性関節リウマチが最初であり、翌1950年には喘息治療に用いられた。その後、ステロイド薬は著明な抗炎症効果を認める一方で、重篤な副作用を経験するに至り、副作用のないステロイド薬開発の試みがなされてきた。一方、1985年に糖質コルチコイド受容体の一次構造が明らかにされ¹⁾、ステロイド薬の作用発現機序はここ10数年の間はかなり解明され、受容体遺伝子の構造と機能の解析から、この受容体は1種類しか存在しないことが判明している。このことは薬理作用と副作用を分離させることは、基本的に不可能であることを示しており、現在までの新薬開発の成果として、ミネラルコルチコイド作用の低下とDDS(drug delivery system)の改良の面で一応の成果が挙げられているにすぎない。

ステロイド薬の全身性副作用の発現を少なくする方法として、薬剤を病変部位に直接投与する局所療法が考えられている。局所治療薬は、アンテドラッグ (antedrug) の性質をもつ薬剤が理想である。アンテドラッグとは局所のみで効果を発揮し、体内に吸収されると速やかに不活性化される薬剤であり、気管支喘息には局所効果の高い吸入ステロイド薬、アレルギー性鼻炎には点鼻薬、アトピー性皮膚炎には外用薬が用いられる。

ステロイド薬は抗炎症薬である。ロイコトリエンやプロスタグランジンなどのケミカルメディエーターの産

生抑制、サイトカインの産生抑制、炎症細胞の遊走と活性化の抑制などが証明されているが、臨床効果のすべてが説明できるものではなく作用機序は十分に解明されていない。

2. 喘息治療におけるステロイド薬の位置づけ

喘息患者の増加と難治化は国際的にも大きな課題となり、1990年代になり各国から治療指針が相次いで報告され、1995年にはNHLBI/WHOから喘息管理の国際指針 (Global Initiative for Asthma:GINA)²⁾、わが国の日本アレルギー学会からもアレルギー疾患治療ガイドライン³⁾が発表された。

GINAでは、喘息治療薬は慢性管理のためのcontroller medicationと急性発作治療のreliever medicationに分類され、副作用を考慮した整理がなされ、ステロイド薬は慢性喘息と急性発作のいずれにおいても重要な薬剤であることが示されている (表1)。

わが国のアレルギー疾患治療ガイドライン95年改訂版における小児のステロイド薬の用法・用量を表2に示す。慢性の発作持続状態の管理と非発作時の予防治療にはベクロメサゾン (beclomethasone dipropionate: BDP) の吸入療法が適応となり、慢性重症例や難治例では無効時に経口ステロイド薬投与が適応となる。小児におけるBDP療法の適応は中等症以上の慢性喘息でクロモグリク酸ナトリウム (disodium cromglycate) やテオフィリンRTC療法でコントロールできないとき、あるいは経口ステロイド薬からの離脱を目的とするときであり、現在のところ第一選択薬としてのコンセンサスは得られていない。

発作重積状態と急性増悪には高単位のhydrocortisoneあるいはprednisoloneの静注が適応である。

表1 喘息治療の種類：推定される臨床効果と副作用

Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report, 1995より一部改変

	慢性喘息 (週・月)	急性発作 (分・時間)	副作用 (長期)
吸入ステロイド薬	+++	-	+
経口ステロイド薬 (prednisolone)	++	++	+++
クロモグリク酸ナトリウム (DSGC)	+	-	-
ネドクロミル	+	-	-
吸入β2刺激薬 (short acting)	+/-	+++	?
吸入β2刺激薬 (long acting)	++	+++	?
経口β2刺激薬	+/-	++	+
テオフィリン徐放剤	+	++	++
吸入抗コリン薬	-	++	-
ケトチフェン	+	-	-
経口抗アレルギー薬	?	-	-
免疫療法	+/-	-	++

表2 小児気管支喘息におけるステロイド薬の適応

(日本アレルギー学会, アレルギー疾患治療ガイドライン95年改訂版より)

	適応症	投与方法
発作持続状態	慢性中等症	BDP 1回2吸入, 1日2~3回 → 無効時, 1回2~3吸入, 1日2~4回
	慢性重症	BDP 1回2~6吸入, 1日2~4回 → 無効時, prednisolone 5~10 mg 早期投与
非発作時 (予防的治療)	重症, 難治例	BDP 1回2吸入, 1日2回 → 無効時, BDP 1回2~6吸入, 1日2~4回 → 無効時, prednisolone 5~10 mg 早期投与
急性発作	重症状態 過去のステロイド 大量投与歴	hydrocortisone 5~7 mg/kg, 5~8 時間ごと prednisolone 0.5~1.0 mg/kg, 5~8 時間ごと
外科手術時	過去6カ月間に ステロイド薬の 投与	術前 hydrocortisone 100 mg 点滴静注 術後8時間に同量を追加投与

3. ステロイド薬の静脈内投与

1) ステロイド薬の pharmacokinetics

ステロイド薬経口投与時のバイオアベイラビリティは100%に近いこと, また細胞内受容体を介した作用機序 (genomic action) からみて効果発現には少なくとも数時間を必要とすることから, 経口投与の薬理効果は静脈投与と同程度と考えられている。しかし, アナフィラキシーや喘息重症状態などでは急速な高単位投与が適応であり, 水溶性ステロイド製剤であるコハク酸やリン酸エステル製剤が用いられる。これらのエステル製剤は生体内で速やかに加水分解され活性を発現する。

コハク酸ヒドロコルチゾン製剤 (サクソゾン) を用いた検討では, 9~14歳の喘息児10例にヒドロコルチゾン (hydrocortisone: HC) として 5 mg/kg 静脈内投与した場合, エステル体は投与後約5分の半減期で HC遊離体に変換されていき, 血中濃度は6時間にわたってほぼ 1 mg/l を維持する (図1)⁴⁾。現在のところ投与量と効果の dose-response は結論が得られておらず, 投与量につ

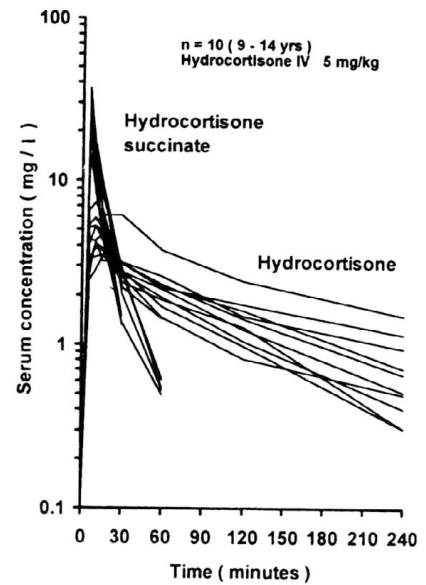


図1 Hydrocortisone sodium succinate 静注後の hydrocortisone succinate と hydrocortisone の pharmacokinetics

いてはコンセンサスは得られていない。推奨血中濃度を 1 mg/l ~ 1.5 mg/l 以上^{5,6)} とすれば, HC 5 mg/kg を少なくとも 6~8 時間おきに投与すれば, この血中濃度が維持できることになる。

2) 喘息発作に対する効果

ステロイド薬の作用機序からみて, 数分単位の効果は期待できないことから, 急性発作に対する有効性を疑問視する報告も少なくない。肺機能 (FEV₁) の改善効果を生食をプラセボとしたクロスオーバー法で比較検討した結果を図2に示す。HC 投与時は経時的に肺機能は有意に改善していき, プラセボ時には肺機能の低下を認め, ポスミン皮下注射後もさほど肺機能は改善が認められない。この結果はステロイド薬には急速な気管支拡張効果を期待できないものの, 少なくとも肺機能を維持あるいは改善していく効果が期待できることを示している。

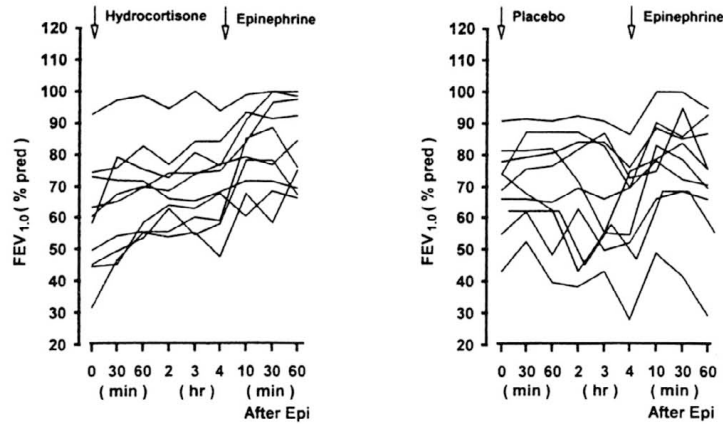


図2 ステロイド薬静脈内投与時の肺機能 (FEV_{1.0})

n = 10, Hydrocortisone IV 5 mg/kg, Epinephrine SC 0.005mg/kg

表3 ステロイド薬の薬理学的特徴

Glucocorticoid	Human Lung Binding Affinity	Human Skin Blanching Potency	Clearance (L/min)	Plasma Half-life (h)	Oral Absorption (%)	Active Metabolites?
Dexamethasone	1.0	1		5	-100	
BDP / BMP	0.4 / 13.5	600 / 450	?	15	90	Yes
Flunisolide	1.8	330	1.0	1.6	?	Yes
Triamcinolone acetonide	3.6	330	1.2	1.5	?	?
Budesonide	9.4	980	1.4	2.8	-100	Yes (weak potency)
Fluticasone propionate	18.0 (rat tissue)	1,200	0.87	3.1	80-90	No

(Kamada AK et al.: Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1739- 1748)
 (Barns PJ et al.: Am J Respir Dis 1993;148:S1-S26)

4. 吸入ステロイド薬

1) 吸入ステロイド薬の特徴

吸入薬は体内吸収が少なく、体内吸収後のクリアランスが速く、半減期が短く、代謝物に活性がなく、ステロイド受容体への affinity が強いことが理想である。吸入ステロイド薬の薬理的特徴を表3に示す^{7,8)}。わが国で用いられている吸入ステロイド薬は beclomethasone dipropionate (BDP) のみで、fluticasone propionate (FP) が現在臨床検討中である。BDP のヒト肺組織の binding affinity は Dexamethasone の0.4倍、代謝物の BMP は13.5倍、FP はラット組織で18.0倍、局所効果の指標となる皮膚血管収縮作用は BDP は Dexamethasone の600倍、FP は1200倍となる。FP は成人喘息の検討では BDP に比較して優れた成績が得られている。

吸入療法は全身性副作用が少ない利点はあるが吸入効率の不安定さが欠点となる。エアロゾル粒子の気道到達

率は定量噴霧式吸入器 (MDI) で約10%⁹⁾、ネブライザー吸入で数%程度に過ぎない¹⁰⁾。このような吸入効率の不安定さを解消するために吸入補助器具が提供されており、これを用いることによって肺内沈着率を高め、口腔咽頭沈着率を減少させることができる。

2) 慢性喘息に対する臨床効果

成人喘息を含めた多くの報告で、吸入ステロイド薬の有効性は明らかとなっている。小児の喘息の病態が成人喘息と同じく気道の炎症性疾患であるとするには未だ議論の余地が残されているが、臨床効果を否定するものではない。低年齢時 (4~6歳, 平均4.7歳) を対象として吸入補助器具 (InspireEase) を用いた検討の結果、投与開始後6週までピークフロー値は改善していき、重症例にとって有用性の高い治療法と考えられた¹¹⁾。さらにこれらの低年齢児を対象に4年間の喘息点数の推移を吸入ステロイド薬を用いないコントロール群と比較検討

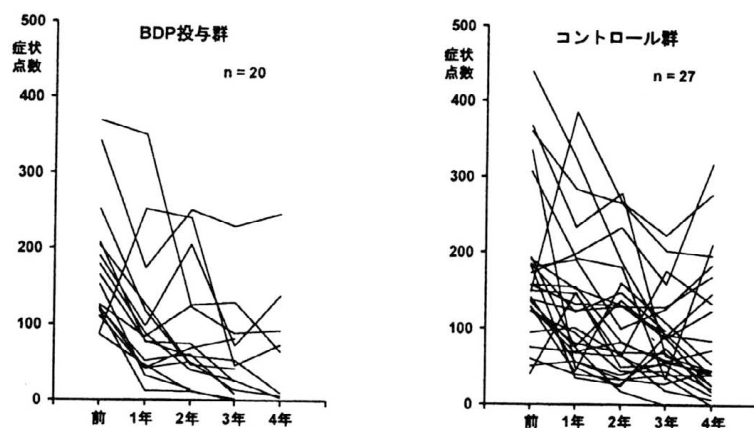


図3 低年齢気管支喘息児（中等症：4～6歳）におけるBDP療法の効果

表4 吸入ステロイド薬の減量／中止後の経過—気道過敏性からみた検討

報告	例数	年齢, 歳 (平均)	重症度	吸入ステロイド薬	治療期間	再発時期	早期治療	治療前に戻る
Kraan (1985)	17	18-38 (25)	中等症	BUD 400 mg	4週	2週	-	+
Vathenen (1991)	40	18-45 (28)	中等症	BUD 1,600 mg	6週	1週	-	+
Bel (1991)	16	19-38 (24.1)	軽症	BUD 800 mg	4週	2週	-	+
Magnussen (1992)	24	成人 (?)	重症	BDP 2,000 mg	6月	6週	-	+
Waalkens (1993)	20	11-18 (14.6)	中等症/ 重症	BUD 600 mg	28-36 月	6月 35% (-)	-	-
Juniper (1991)	14	成人 (42.4)	軽症	BUD 400 mg	1年	3月以上 30% (-)	+	-
Haahetela (1994)	18	成人 (41.0)	軽症	BUD 1,200 mg	2年	? 1年 33% (-)	+	-

し(図3)¹²⁾、両群間に統計的有意差を認めないものの、吸入ステロイド投与群の改善例では症状点数の低下が速い傾向がみられ、予後の改善が期待できる結果であった。

吸入ステロイド薬は気道炎症を抑制する結果、気道の過敏性を改善していくと考えられているが、多くの症例で投与中止後に喘息症状は悪化し、気道過敏性は治療前のレベルに戻ることが報告されている(表4)¹³⁻¹⁶⁾。Waalkensら¹⁷⁾は小児を対象に検討し、投与期間2年～3年間の後に中止した場合、6ヶ月後には気道過敏性は悪化するが35%の患者は再発を認めていないことを報告し、成人喘息ではJuniper¹⁸⁾は1年間の投与で再発は3ヶ月以降にみられ、30%は再発を認めないこと、Haahetela¹⁹⁾は2年間の投与で、再発は1年以上でみられ、33%は再発がないことを報告しています。これらの報告はいずれも軽症を対象として喘息発症早期に投与を開始したもので、喘息発症の早期にしかも軽症のうちに吸入ステロイドを開始した場合に予後がよいことを示唆している。

しかしながら現時点では吸入ステロイド薬が喘息の病

態を本質的に治癒させるという長期的な報告はみあたらない。

3) 吸入ステロイド薬の副作用

現在では1960年～1970年代の広範な臨床経験とその反省のもとに、副作用を考慮した適正な治療方式が定着し、重篤な副作用の頻度は少なくなっているが、小児におけるステロイド薬長期使用の問題点として、副腎皮質機能の低下と成長障害(骨代謝)があげられる^{7,8)}。

通常量の吸入ステロイド薬は副腎皮質機能や成長に影響を及ぼさないことが多くの研究で証明されているが、高用量の安全性は確立していない。小児を対象とした副腎皮質機能の検討結果ではBDP 1日400～1000 μ gでコルチゾール分泌低下が指摘されている。近年、Wolthersら²⁰⁾はKnemometryという方法を用いて下腿の長さを週単位で精密測定を行った結果、吸入ステロイド薬投与で下腿の成長が抑制されることを報告している。この短期間の観察で得られた下腿の成長抑制が長期の成長障害にどの程度関与しているかは明かではない。Allenら²¹⁾は過去37年に報告された経口ならびに吸入ステロイド薬

(BDP)と小児の成長に関する文献を検索し、21件の報告をメタ分析 (meta-analysis) の技法を用いて解析した結果、経口薬では成長障害を認めるが、吸入薬は高用量長期投与でも、統計的に成長障害を証明することはできなかったと結論している。吸入ステロイド薬と成長障害の関係は現在のところ、多くの研究結果が成長に影響を及ぼさないことを証明しているが、一部の患者では大量投与でおそらく感受性に依存して、ある程度の成長遅延を起こす可能性があると言約できよう。

吸入ステロイド薬の局所性副作用には口腔・咽喉頭への沈着の結果、口腔カンジダ症などがある。皮膚外用薬の局所的副作用はよく知られているが、気道粘膜の変化は現在のところ報告されていない。

まとめ

ステロイド薬は優れた治療効果をもち、現時点では喘息治療に不可欠な薬剤である。しかし小児の成長障害や副腎機能抑制などの多彩な副作用の危険性もまた周知の事実であり、ステロイド薬の投与法を熟知しておく必要がある。ステロイド薬の作用機序の解明、新たな薬剤の開発、DDSの改善など今後の発展を期待したい。

文 献

- 1) Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; 240: 889.
- 2) Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO workshop report, NIH publication No.95-3659, January 1995.
- 3) 三河春樹, 馬場 実, 赤坂徹他. 小児気管支喘息の診断と治療. 牧野莊平監修. 日本アレルギー学会アレルギー疾患治療ガイドライン95年改訂版, ライフサイエンス・メディカ, 東京, 1995; pp. 55-82.
- 4) 岩崎栄作, 馬場 実. 小児気管支喘息におけるhydrocortisoneのpharmacokineticsとpharmacodynamics. *アレルギー* 1993; 42: 1555-1562.
- 5) Dwyer J, Lazarus L, Hickie JB. A study of cortisol metabolism in patients with chronic asthma. *Aust Ann Med* 1967; 16: 294-304.
- 6) Collins JV, Harris PWR, Clark TJH, Townsend J. Intravenous corticosteroids in treatment of acute bronchial asthma. *Lancet* 1970; 2: 1047-1049.
- 7) Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1739-1748.
- 8) Barns PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (Suppl): S1-S26.
- 9) Newman SP, Pavia D, Garland N, Clarke SW. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl 119): 57-65.
- 10) 岩崎栄作, 山浦美砂, 馬場 実. 小児気管支喘息におけるクロモグリク酸ナトリウムをマーカーとしたエアロゾル粒子の肺内沈着率の検討. *アレルギー* 1993; 42: 907-913.
- 11) 宮林容子, 市川邦男, 向山徳子, 馬場 実. 小児気管支喘息におけるベクロメタゾン吸入療法の検討—スプレーを用いた低年齢児に対する検討—. *日本小児アレルギー学会誌* 1994; 8: 52-57.
- 12) 宮林容子, 市川邦男, 岩崎栄作, 向山徳子, 馬場 実. 低年齢気管支喘息児におけるBDP療法とその後の経過について. *日本小児アレルギー学会誌* 1996; 10: 340 (抄録).
- 13) Kraan J, Koeter GH, van der Mark W, Sluiter HJ, de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: A comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 628-636.
- 14) Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1317-1321.
- 15) Bel EH, Timmers MC, Zwinderman AH, Dijkman JH, Sterk PJ. The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 109-113.
- 16) Magnussen H, Willenbrock U, Jorres R. Airway responsiveness, lung function and symptoms after cessation of high dose inhaled corticosteroids in patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 498 (abstract).
- 17) Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (Budesonide) in children with asthma results in deterioration. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1252-1257.
- 18) Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Hargreave FE. Reduction of budesonide after a year of increase use: A randomized controlled trial to evaluate

whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol* 1991 ; 87 : 483 - 489.

19) Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Eng J Med* 1994 ; 331 : 700 - 705.

20) Wolthers OD, Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone dipropionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993 ; 68 : 673 - 676.

21) Allen DB, Mullen M, Mullen B: A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 93 ; 967-976, 1994.

アレルギー治療の最前線

永井 博弐

岐阜薬科大学薬理学教室

Recent studies on anti-allergic agents

Hiroichi Nagai

Department of Pharmacology, Gifu Pharmaceutical University

はじめに

アレルギー反応が炎症性プロセスをたどることは多くの臨床的観察から提唱されている。その典型的な例は気管支喘息についてみられる。すなわち、1995年に米国NIHからの“Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO Workshop Report”¹⁾の中で、多くの基礎及び臨床研究の成果をまとめる形で「喘息は、多くの細胞、特に肥満細胞、好酸球、T細胞が関与する慢性炎症性疾患である」と定義した。また、プレドニゾロン、ベクロメタゾンなど抗炎症ステロイドが喘息治療に有用であることから、気管支喘息が炎症性疾患であることが裏付けられている。また、このような病態生理学的な解明が進むにつれアレルギー性炎症治療薬の有用性が論じられるようになった。すなわち、アレルギー性炎症治療薬を考えるには、まず、アレルギー性炎症そのものの特徴を明らかにする必要がある。古来より、炎症は有害刺激に対する生体の防御反応であり、その特徴は紅潮、発熱、疼痛、腫脹および機能障害の五大兆候であるとされてきた。また、炎症は“Inflammation is a process not a state”と言われ、一定の定常状態を指すのではなく、動的過程を指すものであることが定義されてきた。すなわち、炎症のプロセスは血管拡張に始まり、浸出期と呼ばれる血漿成分の組織への漏出（第一期）、次いで白血球の血管外への浸潤（第二期）および線維芽細胞の増殖などを主体とする肉芽組織の形成を伴って治癒に向かう反応（第三期）から成り立っているとされている。これらの概念を主に、これまで研究の中心であった、物理化学的刺激や感染による炎症の観察から生まれた。これに対しアレルギー性炎症は、若干、従来の概念とは異なる部分がある。すなわち、アレルギー性炎症は抗原抗体反応が、IgE抗体や免疫複合体あるいはT細胞によって引き起こされる。IgE抗体による反応ではおもに炎症第一期と第二期が主体の反応であり、重症になった場合のみ第三期まで進むようである。更に、免疫複合体やT細胞による反応では第一期よりむしろ第二期

および第三期の反応が主体である。このようにアレルギー性炎症は従来の炎症の概念と異なる点があり、更に臨床でのアレルギー性疾患はこれらの機序が複合して病態を形成しているものと考えられるので治療薬の作用も単一の機序のみでは説明がつかないことが多い。表1にアレルギー性炎症の特徴をまとめて示す。

そこで本研究ではアレルギー性炎症のプロセスと抗アレルギー薬の作用をマウスのモデルを用いて検討した。

Table 1 アレルギー性炎症の特徴

- 1 アレルギー反応の発症機序の違いにより必ずしも、浸出期、細胞浸潤期、肉芽増殖期のプロセスをたどらない。たとえば、IgE抗体による反応では浸出期と細胞浸潤期の反応が主であり、重症の場合に増殖期へ移行する。また、免疫複合体やエフェクターT細胞による反応では細胞浸潤および増殖反応が主体となる。臨床的にはこれらの反応が複合して起きているものと考えられる。
- 2 アレルギー性炎症では必ずしも、炎症の5大兆候（紅潮、発熱、疼痛、腫脹および機能障害）が全てが発現するわけではない。とくに、発熱および疼痛は見られない場合がある。
- 3 アレルギー性炎症はステロイド性抗炎症薬で強く抑制されるが、いわゆる、非ステロイド性抗炎症薬では抑制されない場合が多い。
- 4 アレルギー性炎症の細胞浸潤期に浸出する細胞は好中球のみならず、好酸球あるいは単球が中心であることが多い。

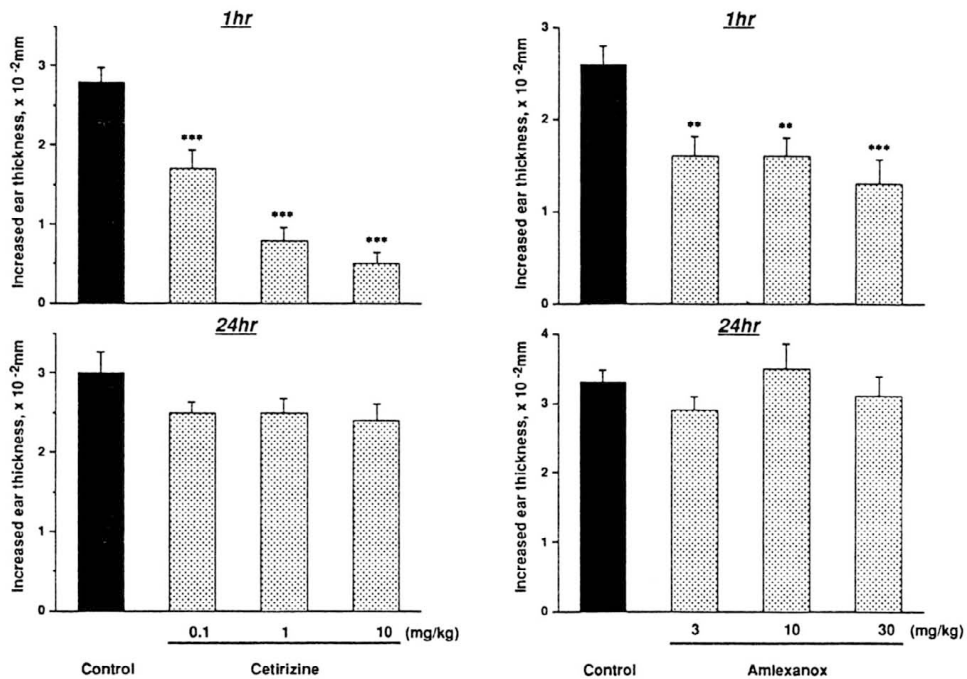


Fig. 1 Effects of cetirizine and amlexanox on IgE-mediated skin reaction in BALB/c mice. Cetirizine and amlexanox was administered orally 1hr before the skin test. Mice were administered an intravenous application of 1ml of anti-DNP IgE monoclonal antibody 24hr before the skin test with 0.15% DNFB. Each value represents the mean and SEM of 5 mice. ** p<0.01, *** p<0.001, significantly different from the control response.

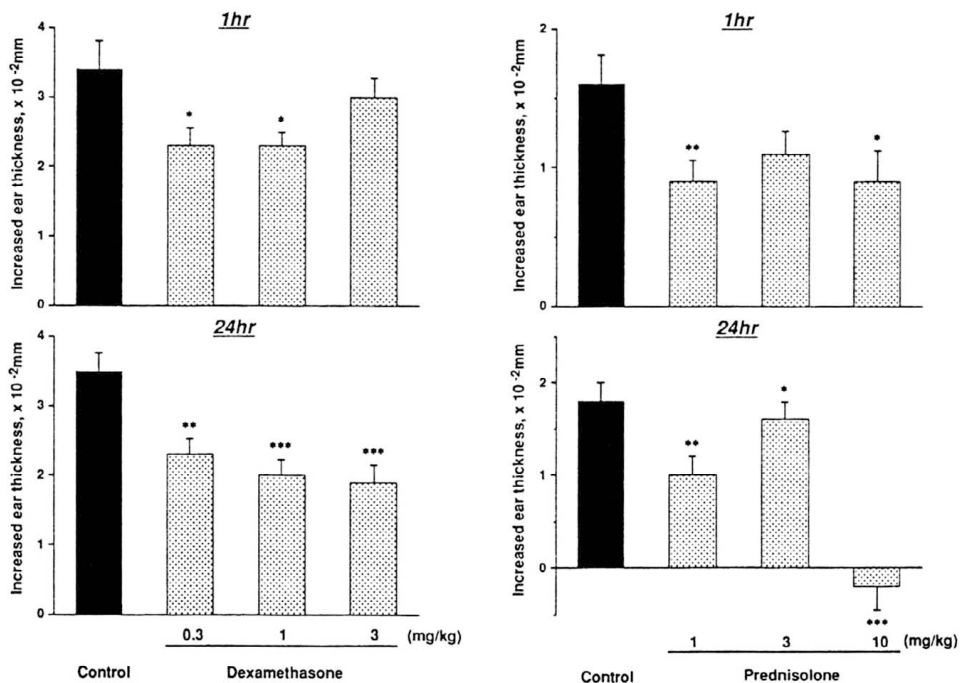


Fig. 2 Effects of dexamethasone and prednisolone on IgE-mediated skin reaction in BALB/c mice. Dexamethasone and prednisolone was administered intraperitoneally 2hr before the skin test. Mice were administered an intravenous application of 1ml of anti-DNP IgE monoclonal antibody 24hr before the skin test with 0.15% DNFB. Each value represents the mean and SEM of 7 or 8 mice. * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001, significantly different from the control response.

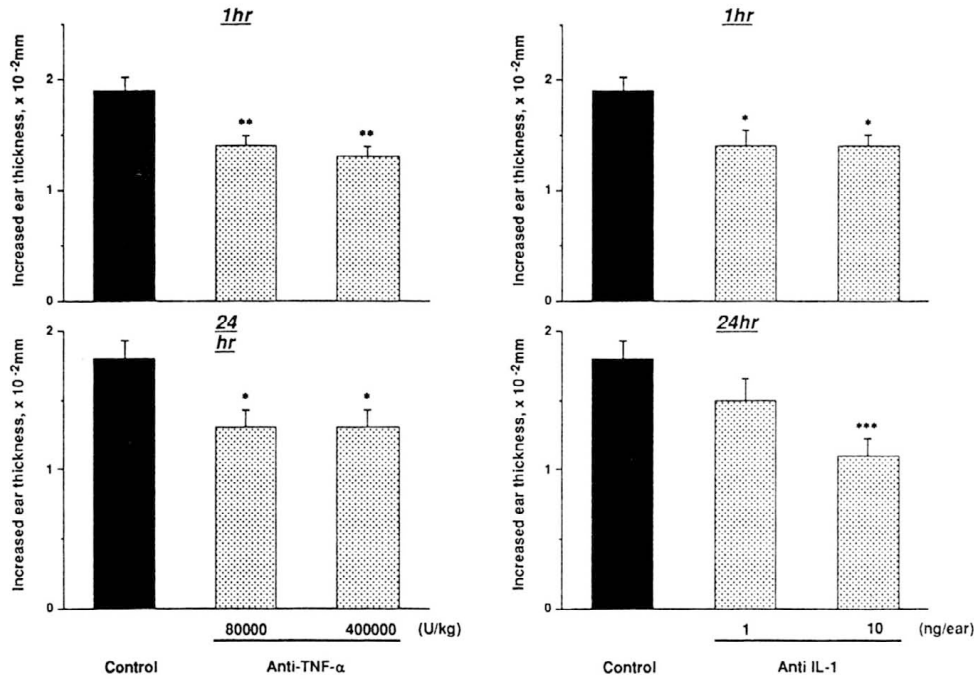


Fig. 3 Effects of anti TNF- α and anti IL-1 on IgE-mediated skin reaction in BALB/c mice. Anti TNF- α anti IL-1 was administered intravenously 10min before the skin test. Mice were administered an intravenous application of 1ml of anti-DNP IgE monoclonal antibody 24hr before the skin test with 0.15% DNFB. Each value represents the mean and SEM of 5 mice. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ significantly different from the control response.

マウス IgE 抗体による 2 相性皮膚反応による I 型アレルギー性炎症の解析

I 型アレルギー反応は抗原抗体反応後、数分から 1 時間以内に起きる即時型反応と、6-24 時間に起きる遅発型反応からなる 2 相性の反応であることが知られている。このような症状は臨床的にも観察されているが、中でも、この遅発相の反応は疾患の慢性化及び重症化の因子として重要であることが知られている。そこでマウスを用いてこの 2 相性の反応の機序を解析した。すなわち、既に報告した^{2,3)}方法に従って、体重 16-21 g の雌性 BALB/c 系マウスにジニトロベンゼン(DNP)に対するモノクロナル IgE 抗体 1.0ml を静注し、受動的に感作した。24 時間後、25 μ l のジニトロフルオロベンゼン(DNFB)をマウスの両耳殻の表裏に塗布して反応を惹起した。反応惹起後種々の時間にダイヤルシクネスゲージを用いて両耳殻の厚さを測定した。成績は反応惹起直前と惹起直後の耳殻の厚さの差で示した。本反応は図 1-3 に示すように肥満細胞安定化薬のアムレキサノックスや抗ヒスタミン薬のセチリジンでは即時相の反応は抑制されたが遅発相の反応には影響がみられなかった。これに対し、ステロイドのデキサメタゾン、サイトカインの中和抗体である Anti-TNF および Anti-IL1 抗体は即時相および遅発相の反応のいずれも抑制した。これらの成績および

肥満細胞欠損マウスである WBB6F₁W/W_v を用いた実験および RT-PCR を用いた解析の結果から即時相の反応は肥満細胞から遊離されるヒスタミン及びサイトカインによって、遅発相の反応は肥満細胞およびマクロファージから遊離するサイトカインによって発症することを明らかにした。

マウスに於ける反復接触性皮膚炎による IgE 抗体産生

上記の様な、IgE 抗体により受動的に感作されたマウスでの 2 相性アレルギー反応に加えて、教室では DNFB をマウスの耳殻に繰り返し塗布すると局所では Th1 細胞による遅延型アレルギー反応が生じ、5 回目の塗布により血中に IgE が証明されることを見いだした^{4,5)}。この反応は接触性抗原が反復局所に侵入するとたとえ低分子のハプテン抗原があっても、Th2 細胞を介する免疫反応を招来し、アレルギー反応が重症化することを示唆している。これらのことから、血中に IgE 抗体が証明される疾患であっても、アレルギー反応局所では即時型反応、遅発型反応及び遅延型反応が発症している可能性が示唆され、抗アレルギー薬はこの点に作用するものが望まれる。

Table 2 Difference among immediate phase allergic reaction (IPR), late phase allergic reaction (LPR) and delayed type hypersensitivity(DHT)

	IPR	LPR	DTH
Cells	Mast cell Blood Vessel	Mast cell Eosinophil	Macrophage T Cell
Response	Vacuolitis	Degranulation	Edema
Mediator	Histamine	Cytokine	Unknown

おわりに

今回の発表では、血中に IgE が証明されるアレルギー反応において、組織では即時型、遅発型及び遅延型反応が起きている可能性が示唆され、アレルギー性炎症の機序の複雑さを示す。これまで得られた成績をまとめると表2のごとくである。従って、これまでの抗アレルギー薬の作用は即時相のみ抑制するもの、即時相と遅発相の両者を抑制するもの、及び即時相、遅発相、遅延型のいずれも抑制する3者に分類される。これらのことから、治療にあたっては患者の重症度および病型により、多くの抗アレルギー薬を使い分けていく必要がある。

文 献

1) National Institute of health. National heart, lung and blood institute; Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO work-shop report (Chairman, Sheffer A.), March

1993, NIH publication Number 95-3659, 1995.

2) Nagai H, Sakurai T, Abe T, et al. TNF- α participate in an IgE mediated cutaneous reaction in mast cell deficient, WBB6F1-W/W^v mice. *Inflamm Res* 1996; 45: 136-140.

3) Nagai H, Sakurai T, Inagaki N, Mori H. An immunopharmacological study of biphasic allergic skin reaction in mice. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 239-245.

4) 松尾明彦, 常松雅子, 日山英孝, 武曾敬一, 稲垣直樹, 永井博弼. マウスの抗原反復塗布によるアレルギー性皮膚炎についての研究—アトピー性皮膚炎モデルとしての意義—. *アレルギー* 1995; 44: 935.

5) 日山英孝, 松尾明彦, 常松雅子, 武曾敬一, 稲垣直樹, 永井博弼. マウスの抗原反復塗布によるアレルギー性皮膚炎についての研究—FK-506 および prednisolone の影響—. *アレルギー* 1995; 44: 936.

膠原病治療に応用される免疫抑制薬のDDSと 小児への応用拡大の可能性

川合 眞一

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

Recent approach for delivery systems of immunosuppressive agents
in the treatment of collagen diseases including juvenile patients

Shinichi Kawai, M. D.

Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

はじめに

種々の膠原病の病因は未だ明らかにされていないが、病変部位にみられる炎症反応や組織障害の背景には免疫異常が認められる。そのため、これらの疾患の治療には種々の免疫抑制療法が行われる。膠原病治療に対して行われる免疫抑制療法に用いられる代表的薬物は、ステロイド薬と狭義の免疫抑制薬である。これらに加えて、最近では種々のサイトカインの産生や働きを阻害する薬物が開発されており、これらも広義には免疫抑制薬の範疇に加えて良いと思われる。

DDS (Drug Delivery System) は薬物を必要な組織に十分作用させ、副作用を減ずる技術である。前述した種々の免疫抑制療法に用いる薬物には一定の効果が認められるものの、副作用のためにその使用が制限されることも少なくない。そこで、DDSによる改良が必要になる訳だが、これには製剤学的技術ばかりでなく広義には投与法の改良も含まれる。そこで、本稿では膠原病の免疫抑制療法に用いられるいくつかの薬物のDDSの現状と将来の可能性につき我々の成績を含めてまとめ、小児への応用拡大についても考えてみたい。

1. ステロイド薬

ステロイド薬は現在でも膠原病治療薬の中心である。短期投与では糖尿病の発症または増悪を除けば安全域の非常に広い薬物であり、超大量投与も可能である¹⁾。そこで、全身性エリテマトーデスの腎症などを対象に、成人ではメチルプレドニゾロン1g/日、3日間を1クールとしたパルス療法が行われている。この治療法は、比較的急性に増悪する臓器障害には奏功することが期待されている。しかし、ある程度進行した腎不全を合併したループス腎炎や緩徐に進行する慢性化病変には、効果がないどころかかえって増悪させることもある。

ステロイド薬を脂肪微粒子 (lipid microsphere, LM) に封入したリポ静注製剤であるリポステロイドは、Mizushimaら²⁾が開発したターゲット療法薬で、慢性関節リウマチ (RA) の治療などに応用されている³⁾。LMは大豆油である中心部分とそれを覆う周辺部分のレシチン層とで構成される。薬物は中心層に溶解することによりLM内に保持されるので、大豆油に可溶性でなければならない。そのため、薬物に脂溶性をたかめる修飾を加えることがある。また、LM粒子の直径は200~300nmである。LMに合成糖質コルチコイドのデキサメタゾンの誘導体であるパルミチン酸デキサメタゾンを封入したリポ製剤がリポステロイド (リメタゾン) だが、デキサメタゾンは大豆油に十分に溶解しないため、21位に脂肪酸をエステル結合したステロイドを使用している。LMの炎症部位あるいは炎症細胞へのターゲット性を利用した製剤である。

2. メトトレキサート

メトトレキサート (MTX) は当初小児白血病治療薬として開発されたが、乾癬の皮膚症状および関節炎に週1回の低用量パルス療法が奏功したことから、RAの治療に応用された。最近のわが国における成人を対象としたオープンスタディおよび二重盲検法による比較試験でも、関節の炎症症状に著効を呈し^{4,5)}、関節破壊の進行を阻害する可能性も示唆されている⁴⁾。なお、この本邦の二重盲検試験により得られた成人RAの至適用量は、6mg/週であった⁵⁾。また、これらのRAでの知見に加え、最近では多発性筋炎・皮膚筋炎などの他の膠原病への投与も試みられている。

我々⁶⁾は、RAの動物モデルとして従来の薬効薬理試験に良く用いられてきたラットアジュバント関節炎を用いてMTX低用量パルス療法の有効性を検討した。ヒト

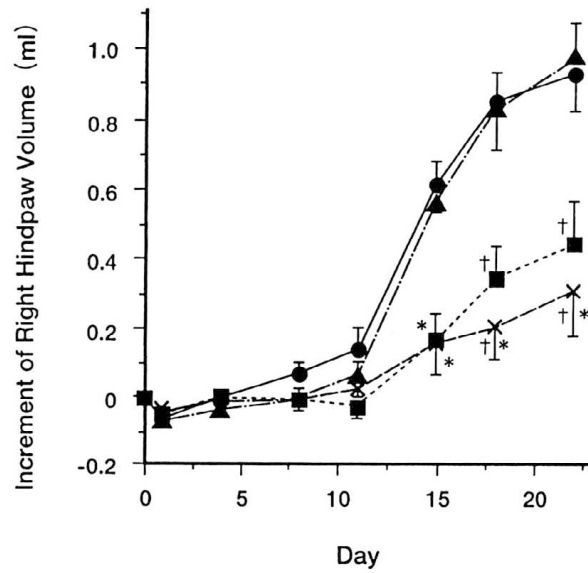


Figure 1 Effect of various doses of methotrexate on the increment of right (untreated) hindpaw volume⁶⁾. Methotrexate at a dose of 0 (control, circles), 0.025 (triangles), 0.05 (squares), or 0.1(x) mg/kg was administered *i.p.* twice weekly from 1 day after adjuvant immunization. Each point represents the mean \pm S.E. (n=7). * $p < 0.05$ v.s. control and † $p < 0.05$ v.s. 0.025 mg/kg by the multiple Student's-*t* tests with Bonferroni's correction on the same day of observation.

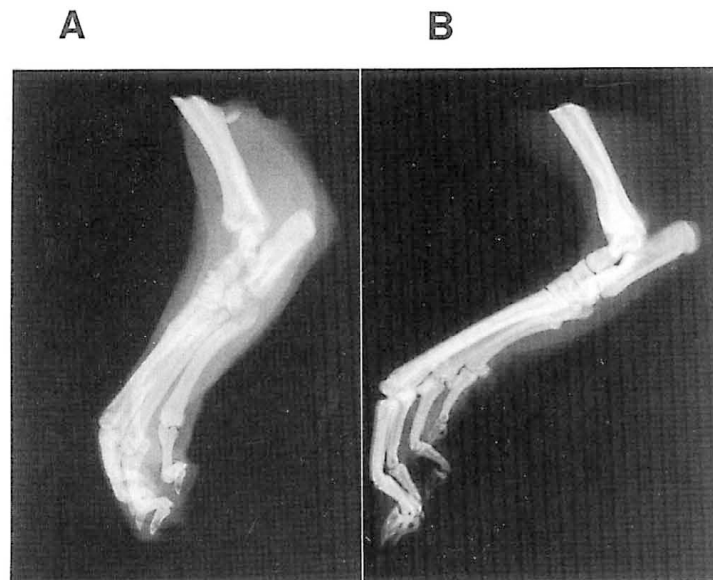


Figure 2 Representative radiographs of rat hindpaws at 22 days after adjuvant injection⁶⁾. A. Control left hindpaw showing severe soft tissue swelling and articular destruction. B. Left hindpaw of a rat given 0.1 mg/kg of methotrexate twice weekly showing marked inhibition of soft tissue swelling and articular destruction as compared with the control.

成人の臨床用量は5~10mg, 週1回(1~2日間)の投与が一般的であり, 従って体重50kgの患者では0.1~0.2 mg/kgということになる。今回の実験ではMTXの用量は0.025, 0.05, および0.1mg/kgと設定したが, ラットなどの小動物では一般的に薬物代謝速度が速いことが知られていることから, 週2回投与というプロトコルで検討した。その結果, 0.1mg/kgのMTXの週2回投与により有意に足の腫脹の発症を抑制した(Figure 1)。加えて足関節レントゲン写真を分析したところ, 未投与ラットでは高度な関節破壊像がみられたのに対し, MTXパルス群では関節破壊像は著明に抑制された(Figure 2)。この結果はMTXパルス療法へのヒトのRA患者における関節破壊効果を期待させるものであった。

Mayら⁷⁾は, MTXを卵巣摘出ラットに3 mg/kg, 週1回投与すると骨形成能が低下し, 骨量が減少すると報告した。彼らはこの論文のタイトルに低用量MTXとしているが, 実際我々の実験に比べると投与量は10倍以上多かった。たとえパルス投与でも, 投与量が増すと却って骨量が減少して関節病変にも悪い結果になる可能性もある訳で, 臨床的にも注意を要する。

さらに我々⁸⁾は, RAや全身性エリテマトーデスのモデル動物とされているMRL/lprマウスにおけるMTXのパルス投与と連日投与の効果とを, 週間投与量を同一にして比較した。いずれの投与方法でも, MRL/lprマウスの腎臓および関節破壊の進展を阻害した。しかし, 連日投与群の生存率はMTXパルス投与群のそれに比べて著明に悪化していた。連日投与群では骨髄抑制が強いことが観察され, それにより生存率が低下したものと考えられた。従って, ヒトにおけるMTXパルス投与の有用性は, 少なくとも一部はパルス投与による副作用軽減効果によることが示唆された。

3. シクロホスファミド

従来はステロイド治療抵抗性の膠原病にシクロホスファミド(CPM)の連日経口投与が行われたが, 近年米国国立衛生研究所(NIH)のグループにより, 硬化病変など慢性化度の高いループス腎炎に対する0.5~1.0 g/m²のCPM間欠静注療法の有効性が報告されてきた。最近Valeriら⁹⁾は, CPM間欠静注療法の有効性を前向き試験で5年間観察した。その結果はCPMの有効性が期待されるものであったが, 統計学的には有意差は得られなかった。即ち, 未だCPM間欠静注療法の有用性が証明された訳ではなく, 今後も厳密な臨床薬理的な研究の継続とさらなる発展が期待されている。なお, CPMについては, 現在までのところ小児での十分な成績は集積されていない。CPMには明らかな悪性腫瘍合併率の増加

が報告されており, その適応については特に小児では慎重に考慮しなければならない。

4. 小児への適応拡大の可能性

成人RAでは既にMTXの低用量パルス療法に関する研究は少なくなく, 間質性肺炎や肝障害などの重篤な副作用への注意は要するものの, その有効性は確かなものとなって来た。一方, 海外では既に若年性関節リウマチ(JRA)における有効性と, 少なくとも短期間の安全性がGianniniら¹⁰⁾により示された。対象は18カ月から18歳未満の患児で, プラセボか, 5 mg/m²/週または10mg/m²/週のMTXが投与された。その後, 彼らは関節の腫脹, 可動時痛, 圧痛, 可動域制限の重症度から計算した関節重症度点数の推移を観察したが(Figure 3), この結果をみると, 投与開始当初は5または10 mg/m²/週のMTX群はプラセボ群よりも良好に経過していた。しかし, 4~6カ月後には5 mg/m²/週のMTX群はプラセボ群と変わらず効果がみられなかった。5 mg/m²/週のMTXは成人では十分有効な投与量であり, JRA患児では成人RAに比べてより高用量のMTXが必要であることが分かった。

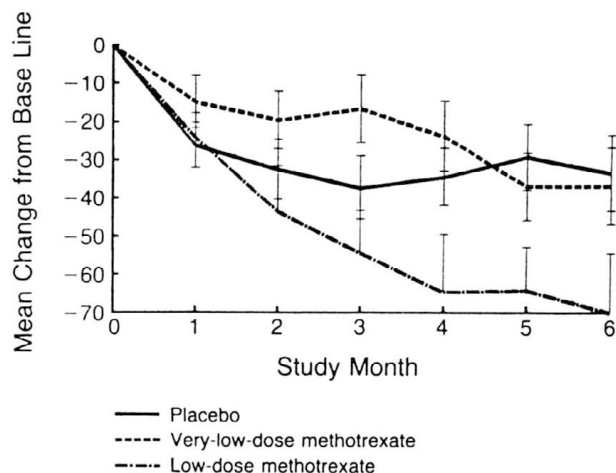


Figure 3 Mean (\pm S.E.) changes from base line in the articular severity score¹⁰⁾

Albertioniら¹¹⁾は, JRAの患児におけるMTX, および主たる代謝産物である7-hydroxymethotrexate (7-OHMTX)のAUCを測定した。その結果, 患児のMTXのAUCは成人RAにおける従来の報告値よりも低く, また患児の年齢の増加に従ってMTXのAUCも増加した。これに対し, 代謝産物の7-OHMTXのAUCは年齢による差はなかった。即ち, この小児におけるMTXのAUCの減少が, JRAでは成人RAよりも高用量のMTXを要する原因の一つと考えられた。

MTXのRAやJRAに対する作用機序は明らかではな

い。MTXは構造的には葉酸類似物で、抗悪性腫瘍薬としてはdihydrofolate reductaseの阻害によりDNA合成を抑制することが機序と考えられている。抗炎症作用も同様の機序によるものもあるが、MTXにより炎症部位でアデノシンが増加するために白血球の炎症集積が抑制され、抗炎症効果が得られるという報告¹²⁾もある。いずれにせよ、一般に免疫抑制薬は腫瘍原性があることが知られている訳だが、これが低用量パルス投与でも同様か否かが問題である。

16,263例のRA患者と21,270例の血液系悪性腫瘍患者を対象とした最近の大規模調査¹³⁾によると、MTXと他の抗リウマチ薬投与患者の血液系悪性腫瘍合併率は変わらず、MTX投与との関連はみられなかったという。従来から、白血病や悪性リンパ腫などの血液系悪性腫瘍合併頻度はRAでは高いという報告と、RA以外と比べて違いはないという報告の両者がみられている。しかし、少なくともこの報告によれば、MTX使用者では他の抗リウマチ薬使用者と血液系悪性腫瘍合併率には差がない訳で、MTXを小児科領域でも使用しやすくする成績といえる。もちろん、小児におけるMTXの長期の副作用に関しては、未だ明らかではないという現状から、適応を慎重に考えた投与が必要であることは言うまでもない。

おわりに

膠原病治療に応用される免疫抑制薬のDDSにつき、ステロイド薬のターゲット療法と、MTXおよびCPMの投与法の改良であるパルス療法を中心にまとめた。小児におけるJRAのような膠原病疾患でもコントロール不良な例も少なくないことから、例えばMTXのパルス投与などは試みられても良い治療法と考えられる。しかし、特に長期の安全性については未だ十分に検討されておらず、今後も慎重な臨床薬理学的な検討をしつつ投与を試みるべきであろう。

参考文献

- 1) 川合眞一. 臨床薬理からみたステロイド薬の副作用. 日本薬剤師会雑誌 1996; 48: 1585-1593.
- 2) Mizushima Y, Hamano T, Yokoyama K. Tissue distribution and antiinflammatory activity of corticosteroids incorporated in lipid emulsion. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 263-267.
- 3) 川合眞一, 武永美津子, 五十嵐理慧. リポ剤の現

況と将来展望. *カレントセラピー* 1992; 10: 1047-1051.

- 4) 市川陽一, 篠沢妙子, 吉田 正, 他. 慢性関節リウマチにおけるメトトレキサートおよびサラズスファペリジン長期投与例の検討. *リウマチ* 1995; 35: 663-670.
- 5) 柏崎禎夫, 市川陽一, 菅原幸子, 他. 慢性関節リウマチに対するL-377 (メトトレキサートカプセル) の至適投与量検討試験. *炎症* 1996; 16: 437-458.
- 6) Kawai S, Nagai K, Nishida S, et al. Low-dose pulse methotrexate inhibits articular destruction of adjuvant arthritis in rats. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 213-215.
- 7) May KP, West SG, McDermott MT, et al. The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 201-206.
- 8) 川合眞一, 水島 裕. MRL-1prマウスに対するメトトレキサート週1回パルス療法の有用性. 第39回日本リウマチ学会総会 (抄録), 1995.
- 9) Valeri A, Radhakrishnan J, Eates D, et al. Intravenous cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994; 42: 71-78.
- 10) Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-1049.
- 11) Albertioni F, Flato B, Seideman P, et al. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis: evidence of age dependent pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 507-511.
- 12) Cronstein BN, Naime D, Olstad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate: increased adenosine release at inflamed sites diminished leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* 1993; 92: 2675-2682.
- 13) Moder KG, Tefferi A, Cohen MD, et al. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Am J Med* 1995; 99: 276-281.

Th2細胞の分化機構に基づいたアレルギー治療の可能性

片村 憲司

京都大学医学部小児科

New therapeutic approach to allergic diseases based on the mechanism of differentiation of Th2 cells

Kenji Katamura

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kyoto University

はじめに

免疫学の飛躍的な発展により、アトピー性疾患患者の特異的病態の多くが、一連の免疫学的基盤に基づいていることが明らかになってきた。1980年代に多くのサイトカインがクローニングされ、リコンビナントの形で *in vitro* の実験に用いられるようになるとそれらが当初考えられていたよりも多彩な機能を持つことが明らかになってきた。中でも、当初B細胞の増殖因子としてクローニングされたIL-4は、その後B細胞を活性化するばかりでなくIgEの産生を強力に誘導するサイトカインであることがわかり注目を浴びた¹⁾。また、IL-5は好酸球への分化増殖を誘導するサイトカインであることが明らかになった²⁾。アレルギー患者で増えており、アレルギーの主役と考えられるIgEや好酸球等の産生調節にこれらのサイトカインの産生調節の異常が関与している可能性が現れ、サイトカイン、特にIL-4、IL-5の産生調節はアレルギーの病態を考える上で重要な役割を持つようになった。

Th1 と Th2

これらのサイトカインが次々にクローニングされた1980年代に、アレルギーの病態を考える上で重要なもう一つの報告がなされた。MosmannらはマウスのヘルパーT細胞クローンの産生するサイトカインを調べる過程で、IL-2、IL-4、IL-5、IFN- γ 等のサイトカインが各々のヘルパーT細胞クローンから均等に産生されるわけではなく、大きな偏りがあり、そのサイトカイン産生パターンから大きく2つに大別されることを見つけTh1、およびTh2という名称で報告した³⁾。すなわち、Th1は主としてIL-2、IFN- γ 、TNFを産生し、Th2はIL-4、IL-5、IL-10を産生する。Th1とTh2は互いに他のサブセットの産生するサイトカインは産生しないか、しても極わずかである。さらにその後の研究から、Th2の産生するサイトカインはすでに述べたようにIL-4がIgEの

産生を増強し、IL-5が好酸球の増殖、分化を誘導するなど総じてアレルギー発症に助長的に働くが、Th1の産生するIFN- γ はB細胞のIgEの産生を抑制するなど、互いに拮抗的に働くことが多いことが明らかになった(図1)⁴⁾。これらのマウスの実験系で報告された知見はアレルギーの病態を研究する者の注目するところとなり、ヒトにおいてもこのようなヘルパーT細胞のサイトカインの産生の偏りが存在するかどうかは重要な問題となった。1990年にWierengaらはダニアレルギーの患者よりダニ特異的ヘルパーT細胞クローンを樹立し、それらはIL-4を多く産生しIFN- γ の産生は少ないTh2タイプのサイトカイン産生パターンを示すこと、またアレルギーとは関係のないトキシドやカンジダ特異的ヘルパーT細胞クローンではIFN- γ の多いTh1タイプのサイトカインの産生パターンを持つ事を報告した⁵⁾(図2)。これらの事実はアトピー性疾患の病態に、マウスにおけるTh1、Th2サブセットと同様アレルギー特異的ヘルパーT細胞のサイトカイン産生の偏向が関与していることを示している。アレルギー患者のアレルギー特異的ヘルパーT細胞の産生するサイトカインについては、その後多くの研究結果が報告され、必ずしもマウスのようにTh1、Th2とはっきり分類されるわけではなく、IL-4、IFN- γ の両方を産生するものが大部分であることが示されたが、大きな傾向としてアレルギー特異的T細胞クローンはIL-4を優位に産生することには変わりがない。

ナイーブT細胞の特徴

ではこれらのヘルパーT細胞のサイトカイン産生パターンの偏りはどのようにして形成されるのか、そのメカニズムを明らかにする事はアレルギーの病態を理解する鍵となるかもしれない。T細胞は胸腺で選択を受けた後末梢血中に現れるが、まだ一度も抗原に遭遇していないT細胞はナイーブT細胞と呼ばれ、種々の特徴を備えていることが明らかになった。これらの細胞は抗原刺激

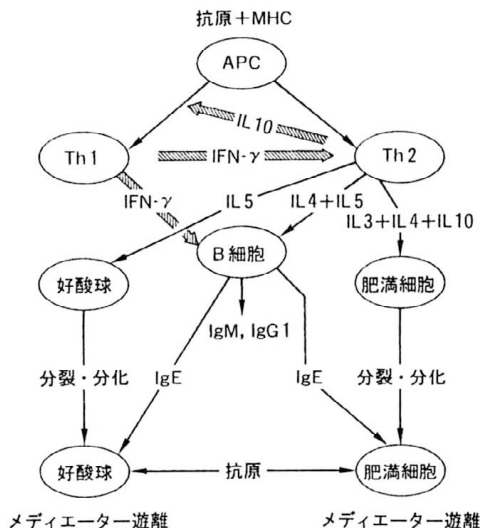


図1 Th1とTh2によるIgE産生調整
 実線矢印は刺激、斜線矢印は阻害効果を示す。

テタヌストキソイド

ダニ抗原

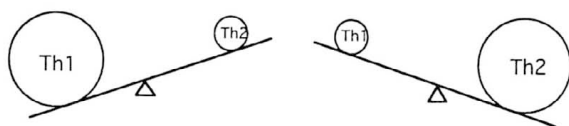


図2 アレルギー患者の抗原特異的T細胞のサイトカイン産生能

が加わってもIL-2のみを産生し、他のサイトカインはほとんど産生しない⁶⁾。このようなIL-2のみしか産生できないナイーブT細胞は生体が生後外界の抗原と接触し、抗原刺激を繰り返し受ける過程で様々なサイトカインの産生能を獲得していくと考えられている。これらの事実はヒトにおいて、なぜ新生児期や乳児期早期にアレルギーの発症がほとんど無く、早い患者で生後3カ月ぐらいいからアレルギー症状が出現してくるのかという疑問をよく説明している。すなわち、新生児期から乳児期早期にはアレルギー特異的ヘルパーT細胞の多くがまだナイーブT細胞であり、抗原刺激を受けてもアレルギー症状の発現と密接な関係があると考えられるIL-4やIL-5を産生する能力がまだ無く、IL-2のみを産生するからと考えられる。ヘルパーT細胞はどのようにしてIL-4やIFN- γ の産生能を獲得していくのか、そのメカニズムは生体の免疫反応の調節とも深く関与していると考えられ、アレルギーの発症病態を考える上でも非常に興味深い。特に小児科領域では乳児期早期から検診などでまだアレルギーを発症する以前の乳児を観察する機会も多く、アレルギーと関係の深いIL-4、IL-5を産生するTh2タイプ

のヘルパーT細胞の分化機構が明らかになれば、それを特異的に抑制することにより単にアレルギーの有効な治療のみならず、アレルギー発症のメカニズムに基づく新しいアレルギー発症予防法の開発につながると考えられる。

Th1の分化

1993年にナイーブT細胞が抗原刺激を受ける際に、抗原提示細胞より産生されるIL-12がナイーブT細胞に働き、IFN- γ を産生させ、Th1への分化を強力に誘導する事が明らかにされた^{7,8)}。生体内で細菌等の処理を行ったマクロファージはこれらの抗原を提示すると共にIL-12を産生し、その抗原を認識したT細胞をTh1へと分化させIFN- γ を産生させる。産生されたIFN- γ はマクロファージを活性化し殺菌能を誘導すると共に、B細胞に働き補体結合性のIgG抗体の産生を増強する。このようにIL-12は生体防御に欠かすことのできない役割を果たし、非常に合目的的である。(図3)

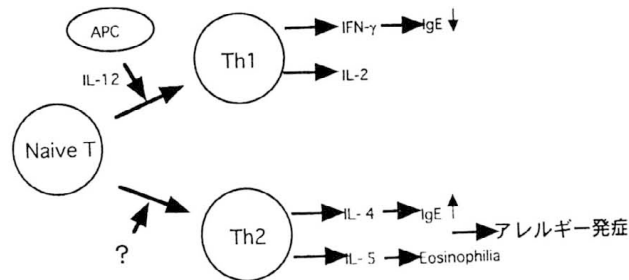


図3 ヘルパーT細胞の分化とアレルギー発症

Th2の分化

アレルギーと直接関係が深いと考えられるTh2細胞への分化に関しては、当初より、IL-4がその分化因子の一つであることはin vivoやin vitroの実験で明らかにされていた^{9,10)}。しかし、新生児期のナイーブな環境を考慮するとIL-4を産生するTh2細胞を誘導するのにIL-4が必要という論理的に矛盾する問題は解決されないままに残っていた。可能性として、IL-4をナイーブT細胞に供給しTh2と分化させるまだ同定されない供給源があるのか、あるいはナイーブT細胞をTh2に分化させる別の要因が存在するのか、これらの疑問を明らかにするために我々は、ヒトの臍帯血より分離したナイーブT細胞を用いてin vitroでナイーブT細胞の分化実験を行ってきた。

臍帯血ナイーブCD4⁺T細胞のin vitro分化

ヒト臍帯血中のCD4⁺T細胞は、胎児が母親の胎内にいる時期にはまだ外界から隔絶された環境下にあるため外界の抗原と接触しておらず、そのほとんどがナイーブT細胞よりなる。そこで我々はナイーブCD4⁺T細胞を臍帯血より精製し、これを抗CD3抗体と、ヒトFcγRIIをトランスフェクトしたマウスL細胞とともに培養し活性化する実験系を用いた。図4に示すように3日間T細胞を刺激した後、洗浄しIL-2を含む培養液中で増殖させ、その後抗原提示する代わりにPMAとionomycinで24時間刺激し、培養上清中の各サイトカインを測定した。この実験系で、これまでナイーブT細胞の分化に影響を与えると報告されているIL-12やIL-4を初回の3日間に加えると、確かに2回目の刺激でTh1やTh2に分化することが確認された。

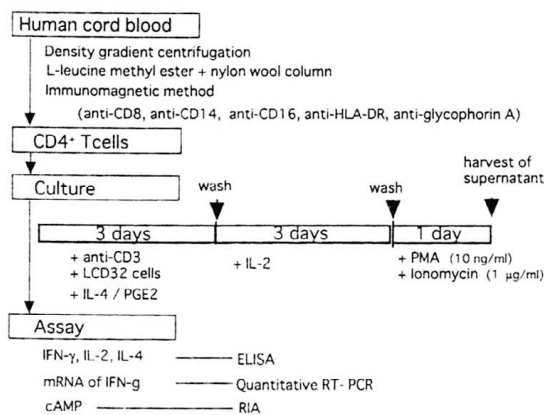


図4 Methods

臍帯血ナイーブCD4⁺T細胞の分化に及ぼすPGE2の効果

Th2の分化に関しては、先にも述べたようにIL-4だけでは説明のつかないことも多い。我々は、ナイーブT細胞が抗原提示を受ける際に、抗原提示細胞からの何らかのシグナルがナイーブT細胞に影響を与えることを予測し、IL-12と同じくマクロファージ等の抗原提示細胞より産生されるProstaglandin E2 (PGE2)に注目した。PGE2はすでにTh1に分化した細胞に働きIFN-γやIL-2の産生を抑制することが報告されていた¹¹⁾。また抗原が提示される時にはヘルパーT細胞と抗原提示細胞は密な接触をし、微量のPGE2でも十分にヘルパーT細胞に影響を与えることが予想された。実際図5に示すように、我々の実験系で初回刺激の3日間にPGE2を添加すると2回目の刺激で産生されてくるIFN-γ、IL-2のTh1タイプのサイトカインはPGE2の濃度依存性に抑制されたが、IL-4、IL-5などのTh2タイプのサイトカイン

は影響を受けず、結果としてナイーブT細胞はTh2側へ分化した¹²⁾。ここで観察されたサイトカイン産生能の偏りは、細胞を初回刺激と同様の方法でPGE2の非存在下で再度刺激し、再びIL-2含有培養液中で増殖させた後、PMAとionomycinで3回目の刺激を加えたときにも認められ、一過性の現象ではないことも確認された。またTh1タイプのサイトカインの産生抑制はmRNAレベルでも認められた。

PGE2は一般的に細胞表面のPGE2レセプターを介して作用し、細胞内cAMPを上昇させることによってその生物学的効果を発揮する。そこで、PGE2と同様に細胞内cAMP上昇作用をもつforskolinやdibutyryl cAMP等の効果を検討したところ、PGE2と同様の効果を認めたため、PGE2は細胞内cAMPの上昇を介して作用している事が示唆された。また、PGE2の添加時期を検討したところ、Th1タイプのサイトカインの産生能の獲得を押しやるためにはT細胞が活性化される極初期にPGE2の添加が必要であった。

これらの実験結果から、ナイーブT細胞は活性化早期に、細胞内cAMPが上昇するとその後IL-2やIFN-γ等のTh1タイプのサイトカインの産生能が選択的に抑制され、Th2タイプのサイトカイン産生へと傾く事が明らかになった。

PGE2は免疫系の細胞の中ではマクロファージや樹状細胞等の抗原提示能を持つ細胞から産生され、ナイーブT細胞は抗原提示を受ける際にこれらの細胞と密な細胞間接触を持つことから、生体内でもPGE2がナイーブT細胞の分化に影響を与えている可能性は十分考えられる。また、PGE2はマクロファージに働きIL-12の産生を強く抑制することも明らかにされた¹³⁾。PGE2は生体内では、他にも炎症の局所や、アトピー性皮膚炎の病変部に高濃度に存在することが報告されており¹⁴⁾、これらの局所でナイーブT細胞が抗原刺激を受けると、よりTh2の傾向を持った細胞へと分化する可能性が示唆される。(図6)

Th2細胞分化機構の阻害

ナイーブT細胞のTh2細胞への分化を抑制することができれば、まだアレルギーを発症していない乳児のアレルギー症状の発症を予防し、アトピー体質そのものの形成を阻止する事が可能になるかもしれない。現在、Th2への分化要因のうちIL-4の細胞内情報伝達機構は次第に解明されつつあるが、まだそれを特異的に阻害することは困難である。しかし、上記の実験から明らかのように、PGE2によるTh2への分化はcAMPの上昇を介しており、これを特異的に阻害する事は可能である。我々は、cAMPの非水解性のアナログであるRpcAMPを用いて

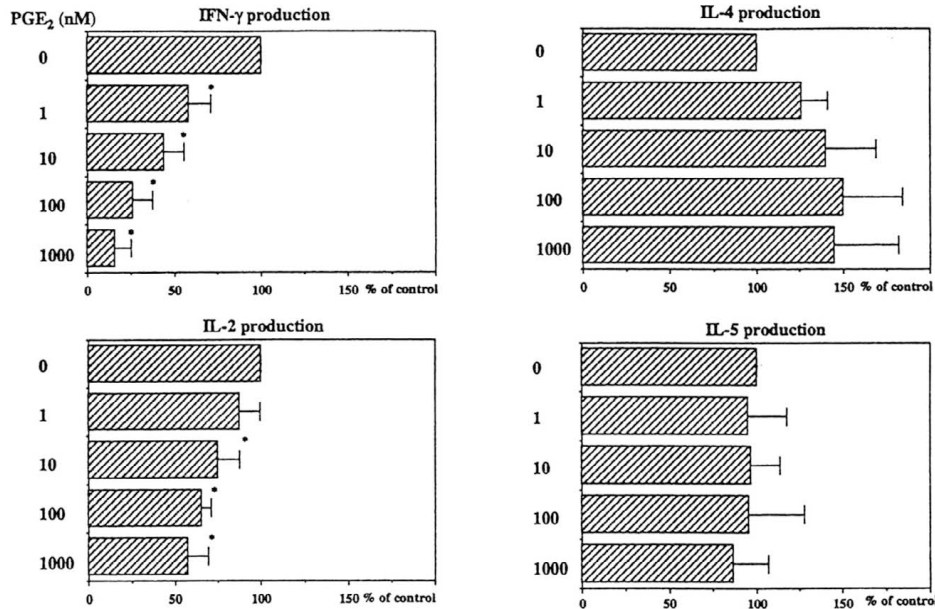


図5 Effect of PGE₂ on acquisition cytokine-producing ability by naive CD4⁺T cells

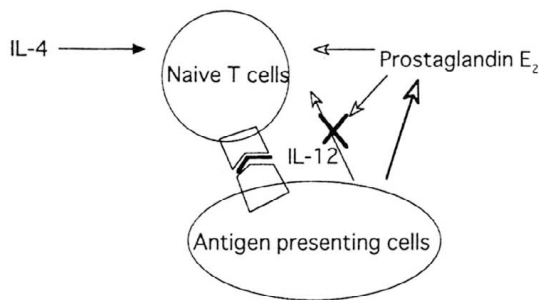


図6 Th2 cell development

PGE₂によるIFN- γ 産生能の獲得抑制が解除されるかどうかを検討した。ナイーブT細胞を最初に刺激する3日間、PGE₂と共にRpcAMPを共存させると、図7に示す様に部分的にはあるが、PGE₂によるIFN- γ 産生の抑制が解除された。しかしRpcAMPはIL-4の効果には影響を与えなかった。これらの結果はin vitroではあるがTh2への分化が部分的に阻止されたことを示す。

これからの課題

このようにナイーブT細胞の分化はIL-12、IL-4やPGE₂によってその分化の方向が影響され、それによって免疫反応の種類が規定されている。最近ではCD4⁺T細胞のみならず、CD8⁺T細胞¹⁵⁾や $\gamma\delta$ T細胞¹⁶⁾にもこのようなサイトカイン産生の偏りが認められている。その他CD4⁺T細胞のサイトカイン産生能獲得には抗原の量、抗原提示細胞の種類、ステロイドホルモン¹⁷⁾等の多くの因子の関与が報告されている。またマウスの実験では初回刺激からIL-4を産生する、NK細胞のマーカーを持っ

た特殊な細胞や、好塩基球や、肥満細胞がIL-4の供給源として働く実験結果も報告されている。おそらく生体内では抗原の侵入ルートや量などにより、これら多くの因子が働き、総和としての影響がナイーブCD4⁺T細胞をTh1タイプやTh2タイプへと分化させているのであろう。

ここに述べたCD4⁺T細胞の分化機構はすべてのT細胞が抗原非特異的にTh1やTh2タイプへと分化するメカニズムであるが、アトピーの患者であってもすべてのCD4⁺T細胞がTh2へと分化するわけではない。ダニやスギ花粉などのアレルゲン特異的なT細胞のみがTh2に近いサイトカインの産生パターンを示し、その他の細菌やカンジダ抗原等の多くの抗原に対してはTh1のサイトカイン産生パターンを持っている⁵⁾。また抗原によっては、非アトピーにヒトにもTh2タイプのサイトカイン産生パターンを誘導する寄生虫由来の抗原も報告されている¹⁸⁾。これらの事実はあたかも抗原の持つ何らかの性質がそれを認識する特異的T細胞をTh2へと分化させているように見える。なぜアトピーの患者ではアレルゲンと呼ばれる特定の抗原に対してのみTh2タイプの免疫反応を起こしてくるのか、その機序を明らかにすることはこれからの課題であり、アレルギー発症のメカニズムを明らかにするばかりでなく、それに基づいた予防的治療法の解明にもつながると思われる。

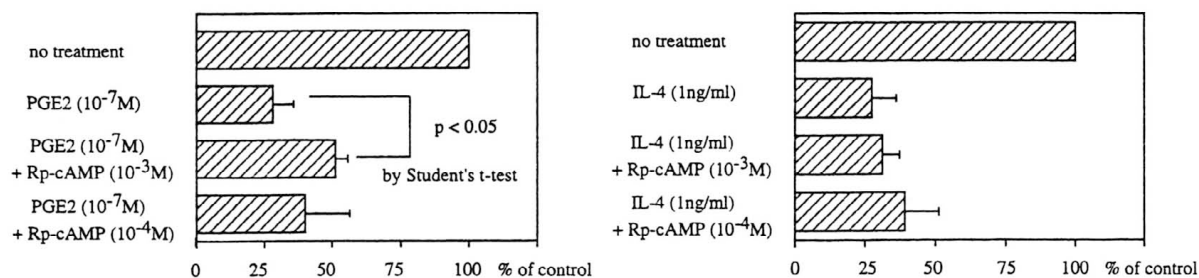


図7 IFN- γ 産生能の獲得に与えるPGE₂,IL-4及びR_pcAMPの影響

ナイーブT細胞を初回刺激する時に上記の薬剤を加え3日間培養した。その後洗浄し3日間さらにIL-2を含む培養液中で増殖させ、PMAとionomycinで24時間刺激し上清中のIFN- γ をELISA法で測定した。

文 献

- 1) Coffmann RL, Ohara, Bond MW, Carty J, Zlontnik A, Paul WE. B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol* 1986 ; 136 : 4538 - 4541
- 2) Yamaguchi Y, Suda T, Suda J, et al. Purified interleukin-5 (IL-5) supports the terminal differentiation and proliferation of murine eosinophilic precursors. *J Exp Med* 1988 ; 167 : 43 - 56.
- 3) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA. and Coffman, R.L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986 ; 136 : 2348 - 2357.
- 4) Mosmann TR, Schumacher JH, Street NF, et al. Diversity of cytokine synthesis and function of mouse CD4⁺T cells. *Immunol Rev* 1991 ; 123 : 209 - 229.
- 5) Wierenga EA, Snoek M, Groot C De, et al. Evidence for compartmentalization of functional subset of CD4⁺T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 1990 ; 144 : 4651 - 4656.
- 6) Ehlers S, Smith KA. Differentiation of T lymphokine gene expression: the in vitro acquisition of T cell memory. *J Exp Med* 1991 ; 173 : 25 - 36.
- 7) Wu C-Y, Demeure C, Kiniwa M, Gately M, Delespesse G. IL-12 induces the production of IFN- γ by neonatal human CD4 T cells. *J Immunol* 1993 ; 151 : 1938 - 1949.
- 8) Hsieh C-S, Macatonia SE, Tripp CS, Wolf SF, O'Garra A, Murphy KM. Development of Th1 CD4⁺T cells through IL-12 produced by *Listeria*-induced macrophages. *Science* 1993 ; 260 : 547 - 549.
- 9) Demeure CE, Wu C-Y, Uno S, et al. In vitro maturation of human neonatal CD4 T lymphocytes. II. Cytokines present at priming modulate the development of lymphokine production. *J Immunol* 1994 ; 152 : 4775 - 4782.
- 10) Seder RA, Paul WE, Davis MM, and Groth BF de St. The presence of interleukin 4 during in vitro priming determines the lymphokine-producing potential of CD4⁺T cells from T cell receptor transgenic mice. *J Exp Med* 1992 ; 176 : 1091 - 1098.
- 11) Betz M, Fox BS. Prostaglandin E2 inhibits production of Th1 lymphokines but not Th2 lymphokines. *J Immunol* 1991 ; 146 : 108 - 113.
- 12) Katamura K, Shintaku N, Yamauchi Y, et al. Prostaglandin E₂ at priming of naive CD4⁺T cells inhibits acquisition of ability to produce IFN- γ and IL-2, but not IL-4 and IL-5. *J Immunol* 1995 ; 155 : 4604 - 4612.
- 13) Krann TCTM van der P, Boeije LCM, Smeenk RJT, Wijdenes J, Aarden LA. Prostaglandin-E2 is a potent inhibitor of human interleukin 12 production. *J Exp Med* 1995 ; 181 : 775 - 779.
- 14) Fogh K, Herlin T, Kragballe K. Eicosanoids in skin of patients with atopic dermatitis: prostaglandin E2 and leukotriene B4 are present in biologically active concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1989 ; 83 : 450 - 455.
- 15) Maggi E, Giudizi M.G, Biagiotti R, et al. Th2-like CD8⁺T cells showing B cell helper function and reduced cytolytic activity in human immunodeficiency virus type I infection. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 489 - 495.

- 16) Ferrick DA, Schrenzel TM, Mulvania T, Hsieh B, Ferlin WG, Lepper H. Differential production of interferon- γ and interleukin-4 in response to Th1- and Th2-stimulating pathogens by $\gamma\delta$ T cells in vivo. *Nature* 1995 ; 373 : 255 - 257.
- 17) Piccinni M-P, Giudizi M-G, Biagiotti R, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995 ; 155 : 128 - 133.
- 18) Prete GFD, Carli MD, Mastromauro C, et al. Purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* and excretory-secretory antigen(s) of *Toxocara canis* expand in *vitro* human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 346 - 350.

シンポジウムⅡ

は じ め に

大塚 親哉
順天堂大学浦安病院小児科

粟屋 豊
聖母病院小児科

今から20年前位までは、痙攣重延状態の死亡率は高くかつ、治っても重度の後遺症を残すことが多かった。しかしジアゼパムの導入に始まるその後の治療法の進歩により、予後はかなり改善してきた。しかし今なお本症の治療に難渋することも少なくない。またわが国では、系統だったこの面の研究が少ない。

本シンポジウムでは、現在の一般的な治療法を、第一、第二選択剤の順に整理すること、更に最近の新しい治療法について検討していただいた。同じ重延状態でも持続型か群発型でも薬剤選択に差がでるが、会場の参加Dr.を含めた議論により明日からの日常臨床に役立つシンポジウムにしたいと考えた。

最終全体討論の中で、現時点での治療法の順番としては；(1)ジアゼパム十分量静注、(2)フェニトイン静注、それでも続く場合、(3)群発型の場合はリドカイン、持続型の場合はミダゾラムを試してから、(4)最終的には、ペントバルビタールの静注ついで点滴静注（症例によって(3)などの省略可）が、大方の意見と思われた。

最後にこのシンポジウムを契機に、この領域の基礎的、臨床的研究が進むことを期待したい。

けいれん重延状態の治療

— 序論：ジアゼパム，フェニトインを中心に —

粟屋 豊

聖母病院小児科，東京女子医科大学小児科

Treatment of status convulsus

— mainly diazepam and phenytoin therapy —

Yutaka Awaya

Department of Pediatrics, Seibo International Catholic Hospital & Tokyo Women's Medical College

I はじめに

けいれん重延状態，けいれん重積症とは，けいれん発作が長時間持続するないし，頻回に反復しその間意識障害の続く状態をいい，以前は1時間以上，最近は30分以上をさすことが多い。その原因が必ずしもてんかんに限らぬこともあり，わが国ではStatus Convulsivus (SC)と略すことが多いが，欧米ではStatus epilepticusと統一して使っているようである¹⁾。

発作型分類としては，四肢の動きを伴う Convulsive と，それを伴わず意識混濁を主体とした Nonconvulsive に大別され，さらに部分発作と全般発作に分類。本シンポジウムの主たる対象はConvulsiveの全般性（部分発作二次性全般化発作を含む）のタイプといえよう。また Pseudo-seizure（偽発作）がみられることがあるので，治療上注意を要する。

SCの小児における原因としては，例えば，Aicardiの1970年の報告²⁾では，中枢神経感染症を含む急性の神経障害が26%，慢性の神経障害が21%，原因不明が半数の53%で，有熱性がさらにその半数強であったという。我々が東京女子医大例で1986年に報告した³⁾，初回のみ1時間以上のSC148例の内訳（表1）では，Aicardiの分類の仕方とやや異なるが，最多原因はてんかん，ついで急性脳炎・脳症，熱性けいれん重積症となっていた。他に無酸素性脳症，脳血管障害，ミトコンドリア脳症他代謝障害などが少数みられた。杉田ら⁴⁾も同様の報告であった。このAicardi，杉田そして我々の例とも1時間以上の症例である。

SCは早期に治療が成功しないと，非可逆的脳障害さらには生命的危険をもたらすといわれているが，Aicardi⁵⁾のまとめでは死亡率が3～25%にみられ，さらに脳障害の後遺症がみられる。しかし最近ジアゼパムを含めSCの治療が普及し，早期に発作の頓挫が可能とな

り，我が国では予後はかなり改善していると思われる。乳幼児期のSCの後遺症として難治性側頭葉てんかん，特に手術予後の良い内側側頭葉てんかんが最近注目されている⁶⁾が，これらの症例数も減少しているように思われる。

表1 小児SCの原因

	著者ら ³⁾ (n=148*)	杉田ら ⁴⁾ (n=56)
てんかん	72 (49%)	23 (41%)
中枢神経感染症・脳症	41 (28%)	15 (27%)
熱性痙攣	19 (13%)	11 (20%)
脳血管障害	5 (3%)	1 (2%)
その他	11 (7%)	6 (11%)

(*初回SC例のみ)

II 従来の治療法 — 症例提示

次に確立した治療法について概観する。重積症の患者が運ばれてきたら，点滴を確保し，採血などして原因診断を進めるとともに治療を平行して進める。低血糖など代謝異常が疑われれば，まずその治療を行う。本シンポジウムでは，『脳障害に起因するSC』の治療につき述べる。

まず具体的な症例を提示する。

症例は4歳女児，診断は我々が『特異な脳炎・脳症後てんかん』として提起している極めて難治な発作を主徴とする疾患である¹⁾。

睡眠時，急に嘔吐，眼球固定，意識消失，40分後に救急車で女子医大来院，四肢の動きなく，口唇はチアノーゼ。ジアゼパム (DZP) 坐剤0.5mg/kgをただちに挿入後脳波をモニター，図1-①は挿入直後の脳波で左側優位に棘波が連続性に出現していることが分かり，すぐにDZPを10mg (0.8mg/kg) 静注するも脳波②のように棘波

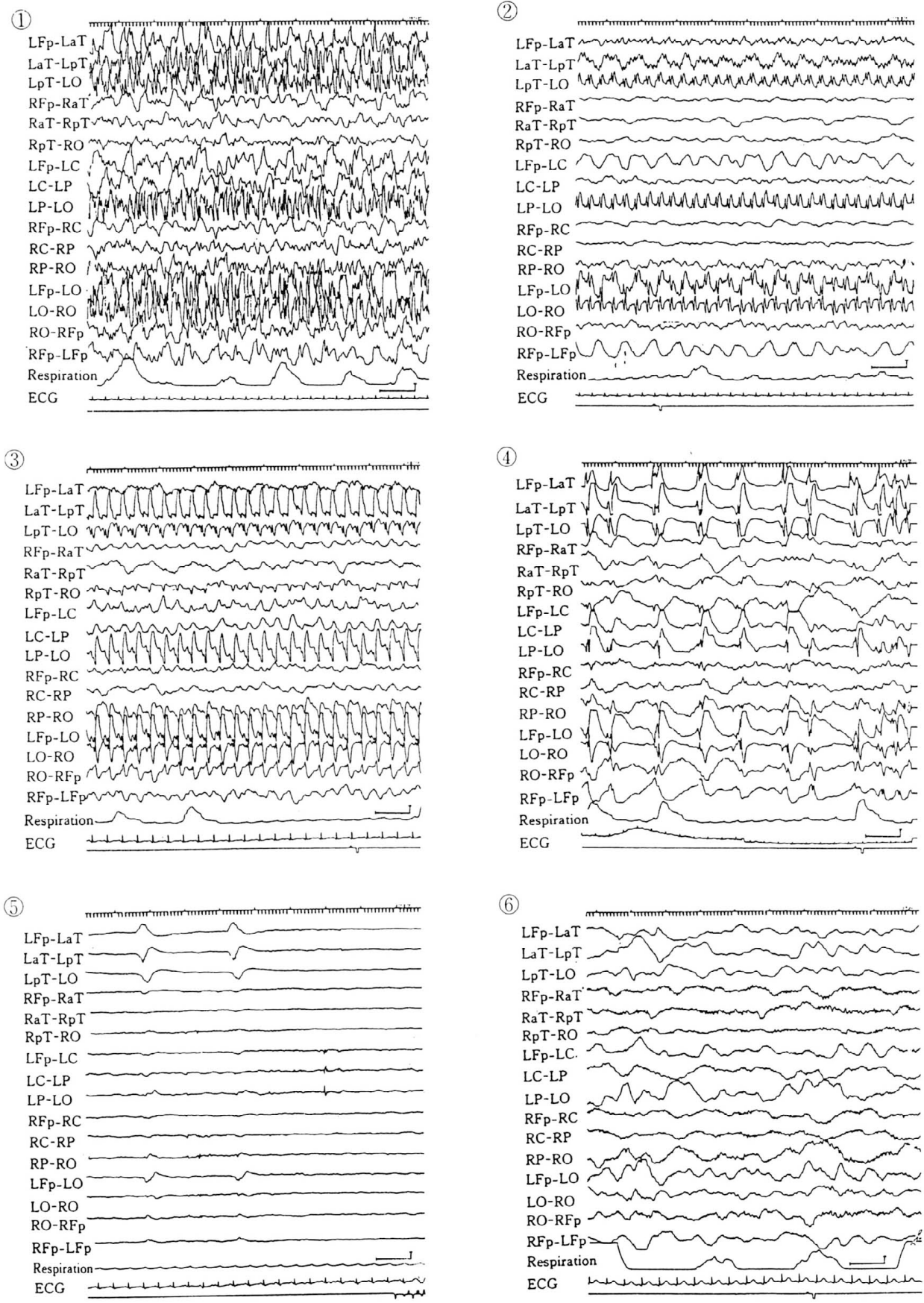


図1 SC時の発作時脳波と治療による変化 (4歳女児, 12kg)

OPD 64028

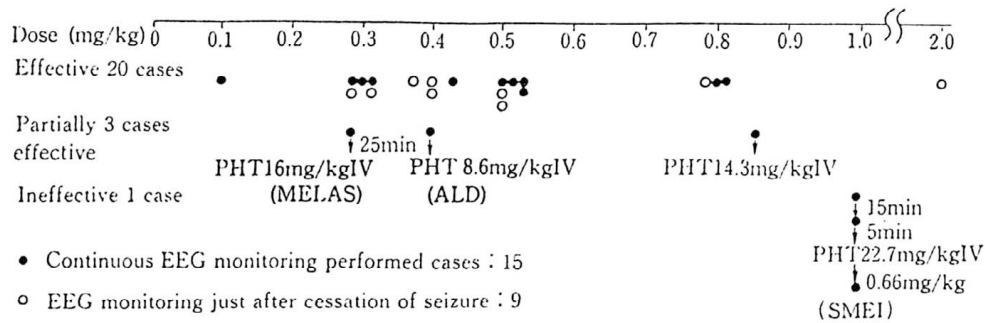


図2 SC時のDZP必要量⁷⁾

の電位は縮小するも、連続性に残存するため、ついでアレピアチン (PHT) 静注15 mg/kg直後の脳波が③で、右優位の連続性棘波の電位が再び増大、しかしその後脳内アレピアチン濃度の上昇によってか、④のように棘波の頻度はやや減少、しかし連続性に残存するためチアマミラル (イソゾール[®]) 5 mg/kgをゆっくり静注したところ、棘波は完全に消失するも呼吸も停止した。(⑤の下から2段目の呼吸曲線に注目!)そこでベッドサイドにあらかじめ用意していたアンビューバッグで用手呼吸をしたところ、すぐに呼吸は再開。30分後の脳波は⑥のように左側に高振幅徐波が目立つも、棘波の再出現は見られていない。

この症例のように難治性のSC例では、呼吸が止まるくらいまで抗けいれん剤を投与する必要があることが従来よりいわれている。

Ⅲ ほぼ確立している従来の治療法 (1st step)

1) DZP治療について

小児のSC治療の第一選択剤は、DZPの静注である。大多数の発作型で有効であるが、レンノックス症候群などでみられる tonic status では、無効ないし増悪のことがある。

投与量は一般に0.3-0.5 mg/kgといわれているが、

我々の研究⁷⁾—脳波をモニターし、脳波上でも発作消失を確認しえた、30分以上のSC例24例でのDZP必要量の検討—では、図2のごとく必要量となった。SCの頓挫には0.1-2.0 mg/kgと必要量に幅が見られた。0.5 mg/kg以上投与で発作消失ないし一時的消失した例は、23例中10例 (44%) (ただし0.6 mg/kgまでがその半数) を占めていた。即ち0.3~0.6 mg/kgに74%が集中したが一部大量必要例がみられた。しかし副作用は、呼吸抑制例が adrenoleukodystrophy (ALD) の1例にみられたのみであった。治療効果は図2のごとくで、一時的発作消失例ないし無効例も、その後PHTの静注で、全例SCは、消失した。

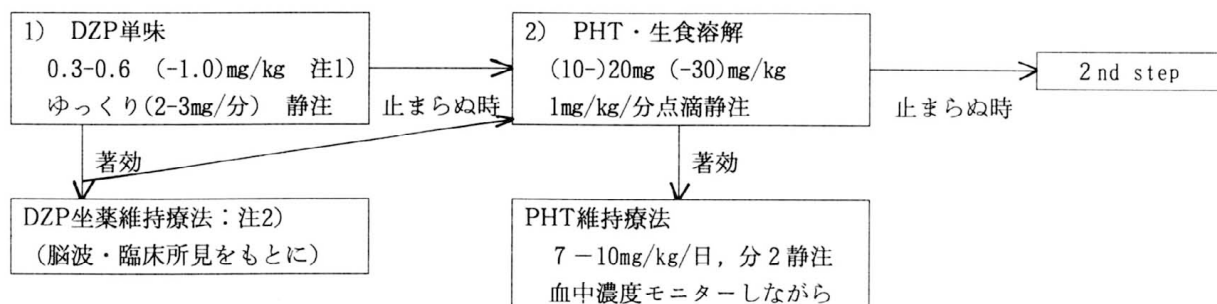
今回の対象例は、ALDとミトコンドリア脳筋症 (MELAS) 各1例以外は、たまたますべててんかん例であった。そのためかフェノバルビタール (PB) 持続服用例が6例あり、さらにSC時近医でPBの筋注を受けた1例がみられた。この計7例のDZP静注量と副作用の有無について検討した。表2のごとく、DZP量が多い例でも呼吸抑制例はなかった。従来PB + DZPは呼吸抑制が増強するといわれ、PB使用例のSC治療選択では迷うことがあるが、この結果からは、特に筋疾患などなければ、DZPを必要量投与してよい事が示唆された。勿論補助呼吸がいつでもできるようにしておく慎重さは必要である。

表2 PB投与例でのDZP静注量について

No.	年齢 (y : m)	性	PB投与量* (mg/kg/日)	PB血中濃度** (μg/ml)	DZP投与量 (mg/kg)	効果	副作用
1	2 : 3	女	2.0	16.1	2.0	著効	なし
2	2 : 9	男	1.4	5.3	0.55	著効	なし
3	2 : 11	男	1.8	6.8	0.40	著効	なし
4	5 : 4	男	不明	不明	0.29	著効	なし
5	7 : 8	男	5.0	8.8	0.53	著効	なし
6	8 : 4	男	5.0	4.9	0.40	著効	なし
7	9 : 2	女	1.1	6.0	0.53	著効	なし

注) * 投与法はNo.4のみ筋注, その他はすべて経口持続服用例

**DZP投与時に一番近いPB血中濃度測定時の値



注1)：DZP投与量は以前より多量（最大1.0 mg/kg）の報告が自験例を含め散見⁷⁻¹⁰⁾

1)で止まらぬ時，補助呼吸の準備と脳波のモニター下なら、『止まるまで（最大2 mg/kg）』静注も可と思われる。

注2)：SCでも30分程度の短くかつDZP静注著効例では，PHTの静注までせずに，DZP坐剤の0.5mg/kg/回の数回維持療法で再発がみられないことも多い。

図3 小児けいれん重積症の治療 1st step

静注スピードについては，教科書によると1-2 mg/分⁵⁾という記載が多い。我々は脳波モニター下で，脳波1ページ10秒に0.1 ml，すなわち3 mg/分と比較的早い速度で多数例に施行しているが，今までに呼吸抑制などはみていない。しかしこれ以上早めるべきではなからう。（成人は5 mg/分以内とある）

またDZPは非水溶性でそのまま使用すること，生食などと混ぜると白濁する。

SC時点滴確保に手間取る場合は，DZP注射液をそのまま0.5-0.75 mg/kg⁵⁾を注腸しても良い。我々はSCを伴いやすい難治性てんかん例には，薬剤部製造の0.2%注腸液を親に持たせ，発作開始直後に使用させている。

DZPは容易に脳内にとりこまれ速効性を示すが，容易に低下し，発作の再燃をきたす危険があり，10分後の再投与や坐剤による維持療法も時にされる。

十分なDZP治療で，80%有効といわれているが，無効の場合次のPHTをただちに用いる。

2) PHT治療について

DZPで止まらぬ場合や，一旦とまっても再燃の危険がある場合，図3のような要領で点滴静注を行う。本剤は強力な抗けいれん作用と，副作用が少なく特に意識レベルを落とさない点が頻用される理由であろう。

注射剤のpHが12と強アルカリ性のため，筋注はしてはならず，また血管からもれないように太い血管に入れることと，前後で生食でフラッシュすること，またわずかなpHの変動で結晶化の危険があるので，ブドウ糖を含んだ溶液と混合してはならず，生食に溶解する。

投与スピードは血圧低下や不整脈などのPHTの副作用を防ぐために1 mg/kg/分（成人で50 mg/分）以内とする。（小児でこのスピードで実施して副作用は経験して

いない）

PHT濃度のモニターは副作用の危険を減らし，必要な治療量を決めるのに特に重要である。十分量のPHT（loading dose: 20mg/kgで無効なら5 mg/kgずつ追加し，最大30mg/kgないし血中濃度が30 μg/mlまで；コントロールされればその後維持療法；7-10mg/kg/day，分2）でも発作をコントロールできなければ，次の治療法（次章）に移るべきである。その際はICU的管理の可能な施設への移送も併せて考慮すべきである。

ここで『たとえPHTを既に服用している患者においても，PHTの初期量の投与が副作用を起こす危険性は，抑制困難なSCが再発する危険性よりもずっと低い』と考えられている¹¹⁾。

IV まとめ

SCの1st stepの治療は，上述したように，DZP+PHTであることは，薬剤の脳内移行スピードとそのクリアランスからも合意がえられており，この治療で大多数（90%以上¹¹⁾）の患者の発作は消失するといわれている。

重要なことはSCが続いているか否かの判断で，意識の改善不良，呼吸・眼球・筋トーンなどに異常があれば，SC状態と考えて良からう。SCの多くが初回発作のためなおのこと，家族の認識も不十分であり，一旦発作が止まった後の観察，管理は極めて重要である。難治のSCでは，脳波（心電図を含め8チャンネル程度で十分）モニターを含めてICU“的”管理下で，十分量のDZP（図3注1）と早期からのPHT治療が極めて重要であることを最後に強調したい。

文 献

- 1) 栗屋 豊. 痙攣重積症の診断・治療・予後 日本小児神経学会卒後教育委員会編. 小児神経学の進歩. 第18集, 診断と治療社, 東京, 1989; pp.98-115.
- 2) Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. *Epilepsia* 1970; 11: 187-197.
- 3) 栗屋 豊. 初回特発性痙攣重積症の長期予後 —とくにてんかん発症との関連を中心に—. *日児誌* 1986; 90: 1388-1398.
- 4) 杉田隆博, 塩見正司, 高 泳俊他. けいれん重積症の救急治療. *小児内科* 1987; 19: 1329-1334.
- 5) Aicardi J. Status epilepticus. *Epilepsy in children*. 2nd Ed. Raven Press. New York, 1994; pp. 284 - 309.
- 6) 栗屋 豊. けいれん重積症と海馬萎縮. *小児内科* 1995; 27: 1202-1207.
- 7) 佐藤文宣, 栗屋 豊, 福山幸夫. 痙攣重積症におけるジアゼパム投与量の検討. *脳と発達* 1987; 19 (supp 1): S113.
- 8) 諸岡啓一. 小児の痙攣重積状態を安全に止めるには. *日経メヂカル*, 1984. 9, 17号. 81-84.
- 9) 早川武敏. 小児けいれん重積状態の予後に関する研究. *脳と発達* 1980; 12: 308-328.
- 10) Working Group on Status Epileptics, Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-859.
- 11) Theodore WH, Porter RJ. 著 渡辺一功監訳. 13章治療: てんかん重積状態. てんかん診療 指針としての100の原則, 医学書院, 東京, 1996; pp.172-177.

ミダゾラムによる痙攣重延状態の治療

皆川 公夫

北海道立小児総合保健センター小児科

Intravenous midazolam for the treatment of status epilepticus in children

Kimio Minagawa

Department of Pediatrics, Hokkaido Children's Hospital and Medical Center

はじめに

ミダゾラム (midazolam) は筋肉内投与による麻酔の前投薬、静脈内投与による全身麻酔の導入・維持薬、および鎮静薬として主に麻酔科領域で使用されているイミダゾベンゾジアゼピン系薬剤であるが、ミダゾラムには強力な抗痙攣作用もみられ、速効性で、半減期が短く、水溶性注射剤のため持続点滴静注投与が可能で、さらに呼吸、循環に対する重大な副作用が少ないという薬理学的特性が認められる。

著者はこのようなミダゾラムの特性に着目し、小児の痙攣重延状態、特に群発型の痙攣重延状態の治療にミダゾラムの持続点滴療法を行っており、本法は安全で有効性の高い治療法であるとの印象を受けているので、その治療方法および治療成績について報告する。

対象および方法

ミダゾラム治療を行った対象 (表1) はてんかん5例、脳炎1例、心臓手術に伴った急性低酸素性虚血性脳症3例の計9例で、年齢は1カ月～6歳であった。てんかん症例のてんかん類型の内訳は結節性硬化症に伴う症候性局在関連性てんかんが1例、未決定型てんかんが4例で、このうち乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) が2例であった。

表1 対 象

1. てんかん	5例
症候性局在関連性てんかん	1例 (1回)
未決定型てんかん	4例
乳児重症ミオクロニーてんかん	2例
その他の未決定型てんかん	(12回, 8回)
その他の未決定型てんかん	2例
その他の未決定型てんかん	(1回, 9回)
2. 脳炎	1例 (1回)
3. 心臓手術に伴った	
急性低酸素性虚血性脳症	3例
急性低酸素性虚血性脳症	(1回, 1回, 1回)

() は個々にミダゾラム治療を行った痙攣重延状態の回数

対象9例に対して、ジアゼパム静注、フェニトイン静注、フェノバルビタール筋注ないし坐剤投与、およびリドカイン持続点滴投与などが無効な群発型痙攣重延状態の際に、ミダゾラム治療を行った。このうち、SMEIの2例と他の未決定型てんかんの1例では頻回に痙攣重延状態を起こすため、ミダゾラム治療の有効性が確認された後は最初から本療法を行うこととし、現在まで各々12回、8回、9回の痙攣重延状態時にミダゾラム持続点滴療法が施行された。すなわち、対象9例に対して総計35回の群発型痙攣重延状態時にミダゾラム治療を試みた。

治療方法は糖液ないし生食で1mg/mlの濃度に希釈したミダゾラムの1回基準量0.15mg/kgをゆっくり静注し、以後は0.1～0.15mg/kg/hrを基準に持続点滴投与を行うが、痙攣の抑制状況に応じて0.3mg/kg/hrまでは漸増する。この間呼吸状態、心拍数、血圧などを頻回にチェックし、また潜在性の痙攣重延状態を見逃さないよう可能な限り脳波をモニターする。

ミダゾラム治療により痙攣重延状態から脱し、12～24時間にわたり全身状態が安定した後にはミダゾラムを漸減、中止するが、長期間投与した場合には数日かけて漸減、中止する。なお、ミダゾラム治療が無効と判断された場合には、速やかにバルビタール療法などに切り替える。

以上のような方法でミダゾラム治療を施行した。

結 果

痙攣重延状態時の発作型は二次性全般化を含む強直間代発作が23回、強直発作が11回、複雑部分発作が1回であった。対象中SMEIの1例において12回の痙攣重延状態時のうち1回 (強直間代発作) のみミダゾラムの治療効果が不十分のためバルビタール療法へ移行したが、それ以外はミダゾラム治療はすべて有効であった。すなわち、対象9例における総計35回の群発型痙攣重延状態のうち34回に対してミダゾラム持続点滴療法は有効であった (有効率97%)。

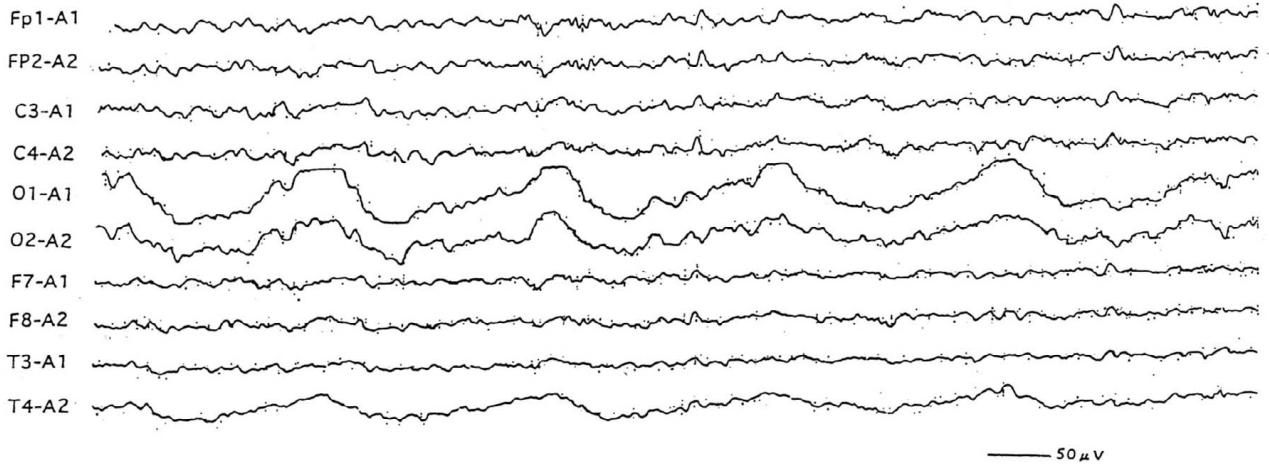


図1 発作間欠時脳波

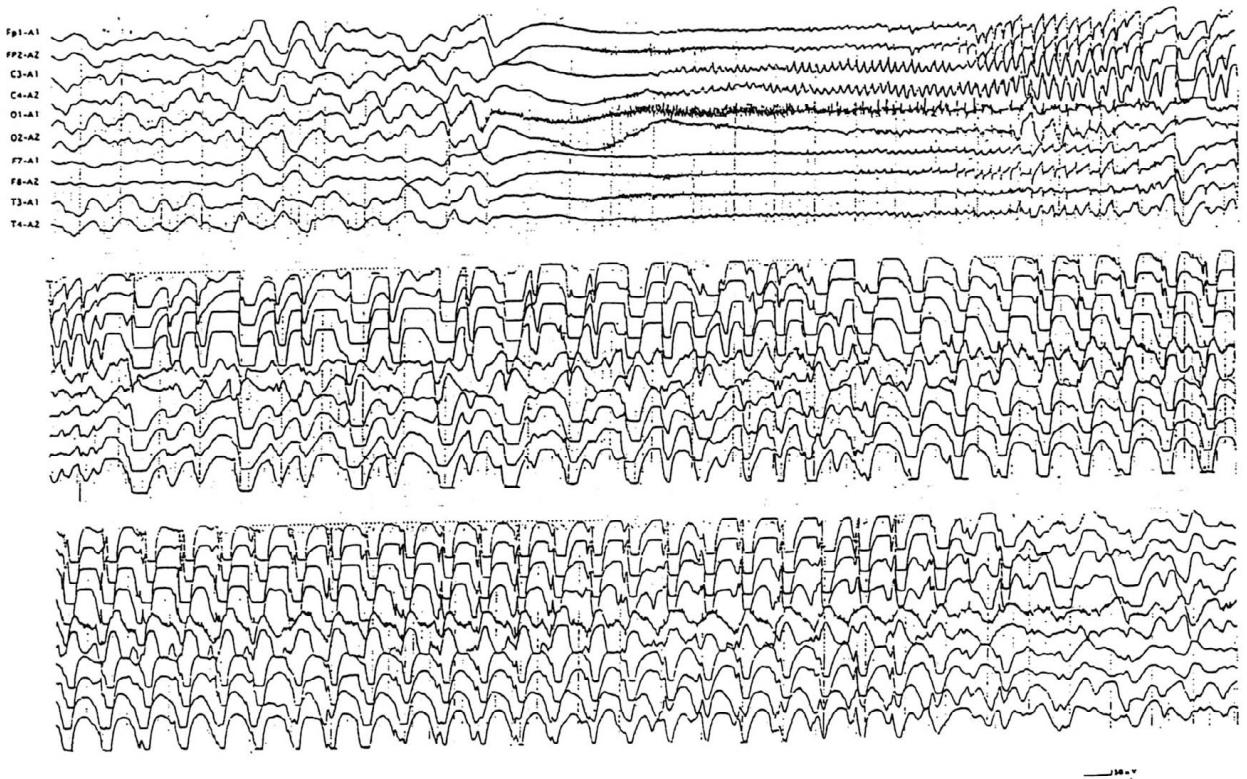


図2 発作時脳波

有効例において、ミダゾラム治療開始後群発型痙攣重延状態から脱するまでの時間は30分以内であり、ミダゾラムの持続投与期間は1～10日であった。12～24時間以上痙攣がなく全身状態が安定した後には、全例ミダゾラム持続点滴投与を漸減しながら中止したが、依存性のため離脱困難となった例はみられなかった。

なお、ミダゾラム持続投与中にミダゾラムによると思われる重篤な呼吸抑制や血圧低下は認められず、気管内

挿管や昇圧剤を必要とした例はみられなかった。

これら対象のうち1例についてその臨床経過およびミダゾラムの治療成績を呈示する。症例は現在2歳4カ月の女児で、周産期に特記すべき異常はなかったが、乳児期早期より精神運動発達の遅れがみられ、染色体検査にて47XXXであることが判明した。生後10カ月に頭部CTで脳室拡大がみられ、VPシャント術を施行されたが、術後2週間目頃から痙攣発作が出現し、1週間に1度く

らしいの頻度でみられ、種々の抗てんかん薬を用いたが、難治性の経過を呈した。発作は突然開眼し、四肢が伸展硬直し、時に間代相を伴い、チアノーゼや呼吸抑制もみられ、約1～2分持続するが、一度発作がおこると群発または群発型痙攣重延状態となり、この際にはジアゼパム、フェニトイン、リドカインの投与を行っても十分な抑制は得られなかった。図1に発作間欠時の脳波を示すが、てんかん発射は認められず、その後の反復検査においても発作間欠時には覚醒、睡眠時とも明確なてんかん発射はみられなかった。患者の発作時脳波は図2のごとく、起始部のはっきりしない両側広汎性の低電位化の後、recruiting rhythmとなり、その後1.5～2 Hz広汎性棘徐波複合が持続して出現した。本症例の9回の群発型痙攣重延状態に対してミダゾラム持続点滴療法を行ったが、すべて有効で、30分以内に痙攣重延状態から脱することができた。ミダゾラムの投与期間は1～4日であり、人工呼吸管理や昇圧剤は不要で、重篤な副作用は認めなかった。

考 察

ミダゾラムは、1975年にアメリカで開発され、1982年にスイスで承認、発売されたイミダゾベンゾジアゼピン系薬剤で、わが国では1988年から発売されている。

本剤はジアゼパムと同様に、鎮静、催眠、抗不安、筋弛緩、および抗痙攣作用を有するが、その抗痙攣作用は強力で、ジアゼパムの約2倍との動物実験成績がある¹⁾。抗痙攣作用の機序としては、GABAニューロンのシナプス後膜に存在するベンゾジアゼピン受容体にアゴニストとして高い親和性で結合し、GABA親和性を増大させることにより、GABAニューロンの作用を特異的に増大すると考えられているが、ミダゾラムのベンゾジアゼピン受容体への親和性はジアゼパムの約2倍といわれている。また、脂溶性が高く速やかに脳内に到達するため、抗痙攣作用の発現はジアゼパム同様速効性である。半減期は成人で0.8～2.3時間^{2,3)}、全身状態が不良な患者でも5.4時間と短いため³⁾、持続点滴中止後の覚醒までの時間は約4時間と速いことが報告されている⁴⁾。さらに、本注射剤は水溶性のため、生理的食塩水や糖液で希釈し、持続点滴投与が可能であるというジアゼパムにはない利点を有している。したがって、痙攣群発時や群発型痙攣重延状態の際にミダゾラムを長時間ないし数日間にわたって投与することにより、痙攣が完全に抑制され、全身状態が落ち着くまで安定した抗痙攣効果を維持することができる。Rosenらは鎮静の目的で最長53日間持続投与したと報告している⁵⁾。一方、副作用に関しては、他のベンゾジアゼピン系薬物と同様であり、バルビタール療法の

際にみられるような呼吸抑制や血圧低下などの重大な副作用は少ないが、長期連用により依存性が生じることがある^{6,7)}。したがって、数日間にわたる持続点滴療法後は漸減しながら中止することが必要であるが、本剤に対する拮抗薬としてフルマゼニルという薬剤が知られている。

著者はこのようなミダゾラムの特性に注目し、これまで小児の痙攣群発ないしは群発型の痙攣重延状態の治療にミダゾラムの持続点滴療法を施行し、その有用性の一端をすでに他誌に報告したが⁸⁾、今回は多数例に対して検討を行った。その結果、対象9例の計35回の痙攣重延状態のうち34回にミダゾラム治療は有効であった（有効率97%）。また、人工呼吸管理を必要とするような重大な呼吸抑制や昇圧剤を必要とするような血圧低下を認めた例はなく、依存性のために離脱困難になった例もみられなかった。以上の成績から、ミダゾラムは小児おける痙攣群発時や群発型痙攣重延状態の治療にきわめて有用な薬剤であると考えられる。

これまで小児の痙攣重延状態に対するミダゾラム治療に関する報告は少なく、多数例を対象としたものはRiveraらの報告¹⁾のみである。Riveraらは2カ月から12歳の24人の小児に対してジアゼパム、フェノバルビタール、フェニトインで抑制不能な痙攣重延状態の治療にミダゾラムの持続点滴療法を行い、全例で有効であったと述べている。彼らの投与方法は最初0.15 mg/kgのミダゾラムを静注し、その後0.06 mg/kg/hrで持続点滴投与を開始し、痙攣の抑制状況をみながら15分毎に漸増するという方法で、ミダゾラムの平均持続点滴投与量は0.14 mg/kg/hr (0.06～1.08 mg/kg/hr)であった。本療法開始後平均0.78時間で痙攣は抑制され、中止後4.2時間で覚醒し、ミダゾラムの持続点滴中は血圧、脈拍、酸素飽和度、呼

表2 痙攣重延状態に用いる薬剤の問題点

1.	ジアゼパム 痙攣抑制効果の持続が短い 持続点滴投与ができない
2.	フェニトイン 糖含有液と混合すると沈殿を生じ、 血栓性静脈炎をおこす 持続点滴投与ができない
3.	フェノバルビタール 静注用製剤がない 筋注、坐剤、内服では速効性ではない
4.	リドカイン 高血中濃度域で痙攣を誘発することがある
5.	バルビタール大量療法 人工呼吸管理や昇圧剤など全身管理が必要である 脳波のモニターが必要である
6.	イソフルレン吸入療法 人工呼吸管理や昇圧剤など全身管理が必要である

吸状態に対する重大な変化は全く認められなかったと報告し、その有効性と安全性を強調している。

現在、痙攣重延状態の治療薬として用いられているミダゾラム以外の各種薬剤の問題点を表2に示す。持続型の痙攣重延状態の治療には速効性の面から従来どおりジアゼパム静注が第一選択であると考え、痙攣群発および群発型痙攣重延状態の治療には従来のフェニトイン静注やリドカイン持続点滴療法以外に、ミダゾラムの持続点滴療法がきわめて有用であり、今後大いに使用すべき治療法であると考え。

表3 ミダゾラム治療法

- | |
|--|
| 1. 初回静注投与量：0.15 mg/kg
(0.1~0.3 mg/kg) |
| 2. 持続点滴投与量：0.1~0.15 mg/kg/hrで
開始し、痙攣の抑制状況に応じて
0.3 mg/kg/hr くらいまでは漸増できる |
| 3. 痙攣重延状態から脱し、全身状態が安定した後に
漸減、中止する |

ミダゾラムの投与方法に関しては、著者のミダゾラム使用経験ならびに最近のミダゾラムに関する報告^{4,9)}から表3に示すごとく、最初1回量0.15 mg/kg (0.1~0.3 mg/kg)を基準に静注し、その後引き続き0.1~0.15 mg/kg/hrで持続点滴を開始し、痙攣の抑制状況に応じて0.3 mg/kg/hr くらいまでは漸増する。この間患者の呼吸、循環系のチェックを頻回に行い、また可能な限り脳波をモニターするのが望ましいと考える。本療法により痙攣群発ないし痙攣重延状態から脱し、12~24時間以上全身状態が安定した後は漸減、中止とする。

なお、痙攣重延状態を呈する基礎疾患の種類によってミダゾラム治療の有効性に差があるか否かについては未だ十分検討されていないが、きわめて重篤な痙攣重延状態がおこることの多いSMEIや脳浮腫を伴い予後の悪いReye症候群をはじめとする急性脳症などの症例では、ミダゾラムの効果が十分期待できない場合もあると思われる。したがって、ミダゾラムの投与量を増量しても無効と判断された場合には速やかにバルビタール療法などの他の治療へ切り替えることが必要である。

以上のごとく、ミダゾラムの持続点滴療法は安全かつ有効な治療法で、小児科領域における種々の原因による痙攣群発ならびに群発型痙攣重延状態の治療として非常に有用であると考え。なお、エリスロマイシン¹⁰⁾をはじめ、シメチジン、イトラコナゾール、塩酸ペラパミル、塩酸ジアチルゼムなどの薬剤とミダゾラムの相互作用が報告され、これらの薬剤がミダゾラムの肝臓での代謝を抑制し、ミダゾラムの血中濃度を高めることがある

ため、ミダゾラム治療中にはこの点に対する注意が必要である。

今後さらに症例数を増やして痙攣重延状態に対するミダゾラム持続点滴療法の有用性ならびに適応となる基礎疾患等に関して検討を続ける予定である。

文 献

- 1) Raines A, Henderson TR, Swinyard EA, Dretchen KL. Comparison of midazolam and diazepam by the intramuscular route for the control of seizures in a mouse model of status epilepticus. *Epilepsia* 1990; 31: 313-317.
- 2) Galvin GM, Jelinek GA. Midazolam: an effective agent for seizure epilepsy control. *Arch Emerg Med* 1987; 4: 169-172.
- 3) Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 1123-1126.
- 4) Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1993; 21: 991-994.
- 5) Rosen DA, Rosen KR. Midazolam for sedation in the paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991; 17: S15-S19.
- 6) Hughes J, Gill A, Nunn AJ, et al. A prospective study of the adverse effects of midazolam on withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1194-1199.
- 7) 武井研二, 三浦寿男, 高梨 栄, ら. けいれん重積症に対するmidazolamの効果—薬物依存を生じ離脱困難であった1女児例—. *発達薬理誌* 1995; 8: 11-13.
- 8) 皆川公夫. 乳児重症ミオクロニーてんかんを有する小児例におけるけいれん重積症に対するmidazolamの使用経験. *脳と発達* 1995; 27: 498-500.
- 9) Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992; 20: 483-488.
- 10) Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, et al. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 298-305.

リドカインによる痙攣重延状態の治療

高橋 寛

順天堂大学浦安病院小児科

Lidocaine for treatment of status convulsives

Hiroshi Takahashi

Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine, Juntendo Urayasu Hospital

局所麻酔剤、抗不整脈剤であるリドカイン（以下Ld）には抗痙攣作用もあり、近年、痙攣に対するLd治療が注目されている。本稿では、当科で経験した痙攣重延状態の症例に対するLdの治療効果を検討したので報告する。

では15例、無効例では16例で、その使用率は有効例と無効例との間で明らかな差はなかったことから、これらの抗痙攣剤の坐剤はLdの有効率評価には影響しなかったと判断した。

<対象及び方法>

対象は痙攣重延状態となった40例（男19例、女21例）で年齢は0～22歳（平均5歳4カ月）である。疾患分類の内訳は、てんかん22例、進行性ミオクロヌステんかん（PME）疑2例、脳炎12例、細菌性髄膜炎1例、新生児クモ膜下出血（SAH）2例、新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）1例である。痙攣重延状態の定義は「30分以上痙攣が持続する、もしくは、短時間の間に痙攣が頻回に反復する状態」とした。

対象をLdの投与方法により2群に分けた。すなわち、約2 mg/kg 単回静注し、その後1～5 mg/kg/時で持続点滴静注したⅠ群（16例）と、最初から2～6 mg/kg/時で持続点滴静注をしたⅡ群（24例）である。

Ldは10%の点滴静注用を使用し、5%糖水または点滴用電解質補液ないし輸液に溶解して投与した。

Ldの効果判定は、Ld投与開始10分以内に痙攣が消失した場合、もしくは投与開始後痙攣の再発がない場合を有効とした。

<結果>

Ⅰ、Ⅱ群全例での各疾患別の効果は表1に示すように、てんかんでは22例中14例、64%が有効、脳炎では12例中3例（25%）、SAHでは2例中1例、細菌性髄膜炎、HIEの各1例はいずれも有効であったが、PME疑の2例は無効であった。全症例の有効率は40例中20例、50%であった。

なお、Ld投与開始前に痙攣頓挫の目的でジアゼパム、抱水クロラルおよびフェノバルビタールの坐剤が使用されていた。しかし、これらを使用した症例はLd有効例

表1 リドカインの痙攣重延状態に対する効果

	有効	無効	有効率
てんかん(22)	14	8	64%
PME疑(2)	0	2	0%
脳炎(12)	3	9	25%
細菌性髄膜炎(1)	1	0	100%
SAH(2)	1	1	50%
HIE(1)	1	0	100%

有効 = 50% (数字は例数)

表2 リドカインの痙攣発作型別有効率

	有効	無効	有効率
GTC(14)	6	8	43%
sGTC(12)	5	7	42%
focal motor(10)	5	5	50%
G-Tonic(5)	3	2	60%
G-Clonic(2)	1	1	50%
apnea(2)	1	1	50%
CPS(1)	1	0	100%

(数字は例数)

痙攣発作型別有効率をⅠ、Ⅱ群全例での延べの例数で見ると（表2）、全般性強直間代発作（GTC）は14例中6例（43%）、二次性全般化強直間代発作（sGTC）は12例中5例（42%）、部分運動発作（focal motor）は10例中5例（50%）、全般性強直発作（G-Tonic）は5例中3例（60%）が有効であり、全般性間代発作（G-Clonic）および無呼吸発作（apnea）はそれぞれ2例中1例が有効、複雑部分発作（CPS）の1例は有効であった。結局、痙攣発作型別の有効率に明らかな差はなかった。

次に、Ld投与方法別の有効率を検討した(表3)。I, II群共、有効率は50%であった。Ldの投与量はI群の単回投与量および持続点滴静注量共に有効例と無効例との間に有意差はなく、II群でも持続点滴静注量は両群の間に有意差はなかった。Ldの血中濃度の測定はLd投与開始後その血中濃度が定常状態となるとされている8時間以後に行った。その結果、平均血中濃度は、I群の有効例で $5.14 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$ 、無効例で $5.15 \pm 2.79 \mu\text{g/ml}$ であり、II群では、それぞれ、 $3.5 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.3 \pm 1.53 \mu\text{g/ml}$ であり、両群共有効例と無効例との間でLdの血中濃度に有意差はみられなかった。

表3 リドカイン投与方法別の効果および投与量と血中濃度

	例数	Ld.投与量		Ld.血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
		単回(mg/kg)	持続(mg/kg/時)	
I群 (n=16)	有効例 8	2.02 ± 0.39 (1.6~2.9)	3.75 ± 0.71 (2~4)	5.14 ± 0.86 (4~6.1) (n=5)
	無効例 8	1.98 ± 0.17 (1.6~2.2)	3.75 ± 1.17 (1~5)	5.15 ± 2.79 (1~6.9) (n=4)
II群 (n=24)	有効例 12		3.55 ± 0.78 (2~6)	3.5 ± 0.56 (3~4.1) (n=3)
	無効例 12		3.29 ± 1.14 (2~5)	3.3 ± 1.53 (1.3~6.4) (n=10)

表4 全症例のリドカイン持続投与量および血中濃度

	Ld. 持続投与量 (mg/kg/H)	Ld. 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
有効例 (n=20)	3.63 ± 0.74 (2~6) (n=20)	4.53 ± 1.11 (3~6.1) (n=8)
無効例 (n=20)	3.69 ± 1.07 (1~5) (n=20)	3.83 ± 2.04 (1~6.9) (n=14)

I, II群の全症例でLdの投与量と血中濃度の関係を表4に示した。Ldの平均持続点滴静注量および平均血中濃度は表4の如く有効例と無効例の間で有意差はみられなかった。

一方、Ldの血中濃度を測定した症例での持続点滴静注量と血中濃度との関係を検討した(図1)。両者の間には相関係数0.79, $P < 0.0001$ で正の相関がみられた。すなわち、Ldの血中濃度と持続点滴静注量(mg/kg/時)との間には直線関係があることがわかった。また、脳炎の有効例ではLdの持続点滴静注量が多く、血中濃度も高値の症例もあることがわかった。また、今回の結果からは、痙攣重延状態に有効なLdの血中濃度は $3 \sim 6.1 \mu\text{g/ml}$ ($4.53 \pm 1.11 \mu\text{g/ml}$)であった。

Ld単回静注による痙攣頓挫の効果を検討した。痙攣が持続している症例11例と痙攣が頻回反復している5例に対しLdの単回静注を行ったが、痙攣頓挫率はそれぞれ、45%(5例)および60%(3例)であり、症例数が少なく有意差は検討できなかった。

Ld持続点滴静注の期間は5日間までの症例が68%と過半数を占め、最長30日間であった(図2)。

当科での使用経験ではLd投与によるvital sign, 意識レベルの変化および痙攣の増悪などの副作用は全例にみられなかった。

<自 験 例>

ここで自験例2例の概要を呈示する(図3, 4)

症例1: S. N. 1Y, 女児(図3)

診 断: てんかん(初発)

現病歴: 入院当日、全身性强直間代性痙攣が出現し重延状態となったため入院した(痙攣の観察によれば右手から始まる全身性强直間代性痙攣であった)。

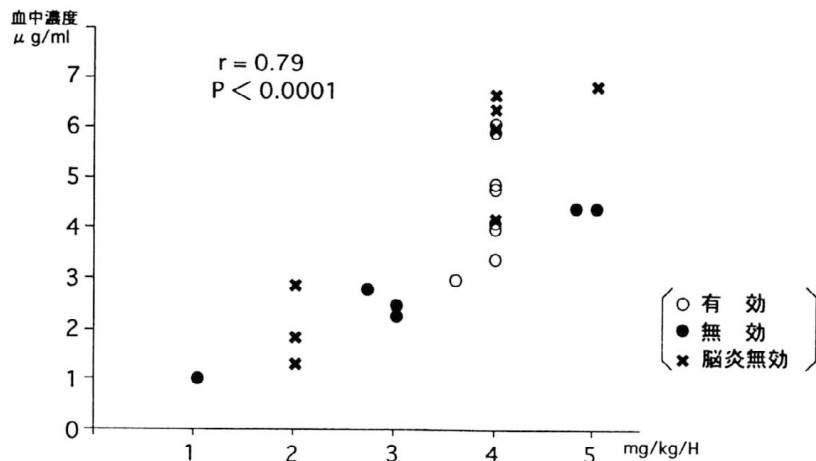


図1 リドカイン持続点滴静注量と血中濃度

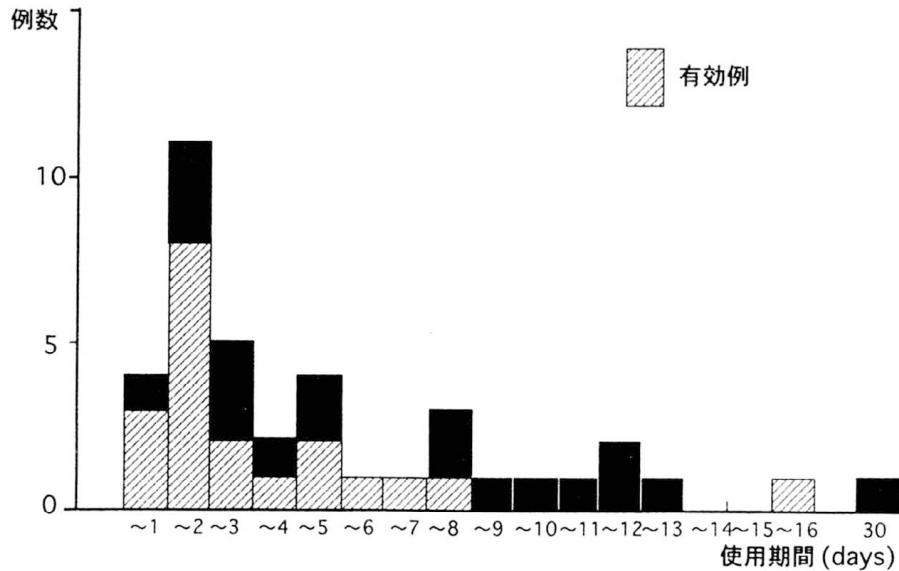


図2 リドカイン使用期間

症例1: S.N. 1Y, F
 診断: てんかん(初発)
 現病歴: 入院当日, 全身強直間代性けいれんが出現し重延状態となったため入院。
 (右手から始まる全身性強直間代性けいれん)

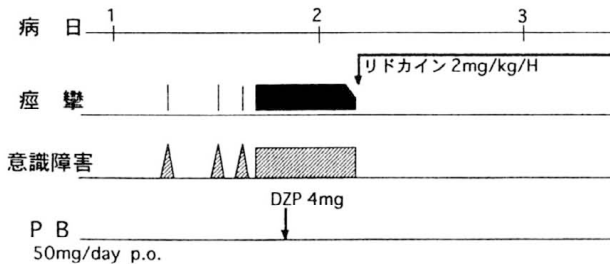


図3 けいれん重延状態に対するリドカイン療法

症例2: J.S. 8M, M
 診断: 肺炎球菌性髄膜炎
 現病歴: 入院前日より38℃の発熱, 嘔吐が出現した。傾眠傾向, 顔色不良となり近医にて大泉門膨隆を指摘され, 入院。
 経過: 入院後も発熱, 意識障害が続き, 数日後全身強直間代性けいれんが数回あったが Phenobarbital で消失。
 入院6病日には解熱し髄液所見も改善した。
 入院8病日に全身強直間代性けいれんが出現し, 重延状態となった。

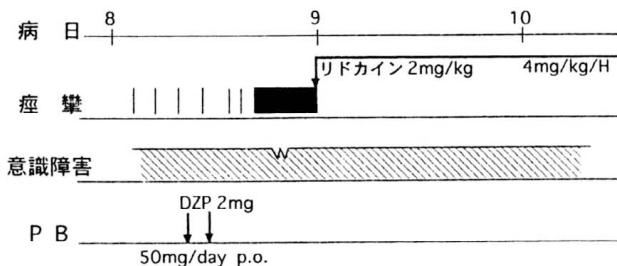


図4 けいれん重延状態に対するリドカイン療法

経過: フェノバルビタールの内服やジアゼパムの静注に反応しないため, 発作間歇期にLd 2 mg/kg/時の持続点滴静注を開始したところ, その後痙攣発作は抑制された。

症例2: J. S. 8M, 男児 (図4)

診断: 肺炎球菌性髄膜炎

現病歴: 入院前日より38℃の発熱, 嘔吐が出現し, 傾眠傾向, 顔色不良となり, 近医にて大泉門膨隆を指摘され入院した。髄液検査にて上記と診断された。

経過: 入院後も発熱, 意識障害が続き, 数日後全身性強直間代性痙攣が数回出現したが, フェノバルビタール持続投与を開始したら痙攣は一時消失していた。その後, 解熱し, 髄液所見改善後の入院8病日に全身性強直間代性痙攣が頻回出現し, 重延状態となった。まず, Ld 2 mg/kgを単回静注したところ痙攣は直ちに消失したため, Ld 4 mg/kg/時の持続点滴静注を開始し, 痙攣はそのまま抑制された。Ldの持続点滴静注は16日間行った。

<考 察>

Ldの抗痙攣作用に関する報告は1955年の Bernhardら¹⁾に始まり, その後も有効性に関する報告²⁻⁷⁾が多くみられる。

Ldの抗痙攣作用の機序は①神経細胞における Na channelの抑制により膜の安定化をきたす⁸⁾, ②神経細胞のミトコンドリアの代謝や酸素消費を低下させる⁹⁾, などとされ, これらの作用により神経細胞の興奮を抑制するとされている。

今回の結果からは, 種々の疾患による痙攣重延状態に対する有効率は全体で約50%であり, 疾患別では, てん

かんで64%，脳炎で25%の有効率であった。しかし、他の疾患では症例数が少なく有効率に明らかな傾向はみられなかった。

Ldの効果が期待できる発作型は、その脳波所見からみて皮質起源のもの、すなわち、部分発作であり、中心脳性のもの、すなわち、全般発作には効果が期待できないとされている¹⁰⁾。しかし、今回の結果からは痙攣発作型別の有効率は複雑部分発作重延状態を除いて明らかな差はなかった。一方、発作時脳波所見からみても一見全般発作と思われる症例にLdを使用したところ脳波上の発作起始部位同定が可能であった症例の報告¹¹⁾や、遺伝性素因の強い全般性てんかんである Doose 症候群にLdが有効であったとする報告¹²⁾もあり、とりあえず、後述する側頭葉てんかん以外のいかなる型の痙攣重延状態にも試みる価値はあるように思われた。

痙攣重延状態に対するLdの使用方法は持続点滴静注が一般的であるが、それに先立って単回静注をする場合がある。単回静注の量は0.6~3 mg/kg/回^{1,3,4,5,10)}、持続点滴静注量は1~4 mg/kg/時^{4-7,12,13)}が一般的である。また、Ldの有効血中濃度は抗不整脈効果のそれと同等で、1~5 μg/ml^{4,14)}、3~5 μg/ml⁶⁾とされている。今回の結果では、有効例と無効例との間でLdの持続点滴静注量、単回静注量および血中濃度に有意差はみられず、有効例でのLdの血中濃度は3.0~6.1 μg/ml、持続点滴静注量は3.6~4 mg/kg/時であった。

一方、今回の結果ではLd血中濃度が3 μg/ml以下の症例は全て無効例で、これらの症例の持続点滴静注量は3 mg/kg/時以下であった。それ故、これらの症例に対してはLdの持続点滴静注量を増加することにより効果が期待できたかも知れないと考えた。また、Ld血中濃度が6 μg/mlを越える4症例は全て無効であった。この理由として、脳炎という疾患の病態を反映している為か、Ldの副作用としての痙攣なのか、今後の検討課題であろう。

Ldは局所麻酔剤一般にみられる特性である二相性の効果を持っている。すなわち、少量で抗痙攣作用、多量では痙攣誘発作用がある。しかし、少量の subconvulsive doseでも種々の中枢神経症状を呈することがある(しびれ感、多幸感、譫妄: 3.5~5 μg/ml^{15,16)}、振戦、眠気、昏迷、耳鳴、口内苦味感: 5~9 μg/ml^{4,7,15,17)})。痙攣を誘発するLdの血中濃度は9~10 μg/ml以上^{4,7,15,18)}とされている。Ld誘発痙攣は側頭葉てんかんに類似しており、側頭葉てんかんの患者にLdを投与すると発作が誘発されるといわれている¹⁹⁾。これは、Ldが扁桃体に対する抑制性ニューロンを逆に抑制するためと考えられている¹⁹⁾。そのため、複雑部分発作を有する側頭葉てん

かんには禁忌とする説²⁰⁾もある。なお、Ld誘発性痙攣に対してはLimbic depressantであるジアゼパムが有効とされている。

＜結 論＞

種々の疾患による痙攣重延状態の40例に対してLd治療を行った。その結果、

- 1) Ldの有効率は全体ではほぼ50%であった。
- 2) 疾患別の有効率は、てんかんでは64%，脳炎では25%であった。
- 3) 痙攣発作型別の有効率に明らかな差はなかった。
- 4) Ld単回静注併用の有無では有効率に差はなかった。
- 5) Ld有効例での血中濃度は3.0~6.1 μg/mlで、持続点滴静注量は3.6~4 mg/kg/時であった。
- 6) Ld使用中明らかな副作用はみられなかった。

以上より、リドカインは痙攣重延状態の頓挫あるいは痙攣の再発抑制に対する第1選択剤になると思われた。

文 献

- 1) Bernhard CG, Bohm E, Höjeborg ML. A new treatment of status epilepticus, Intravenous injections of a local anesthetic (lidocaine). Arch Neurol Psychiatry, 1955; 74: 208-214.
- 2) Taverner D, Bain WA. Intravenous lignocaine as an anticonvulsant in status epilepticus and serial epilepsy. Lancet 1958; 29: 1145-1147.
- 3) 塚本澄雄, 堀池信雄, 久永 学, 内海庄三郎. 痙攣重積症に対する Lidocaine の有用性. 脳神経 1980; 32: 363-368.
- 4) 宮田広善, 坪田 徹, 黒田英造, 竹本博行, 金沢克彦, 萩野仁志. けいれん重積症および難治性てんかんに対するリドカイン療法. 一新生児・乳児を中心に. 脳と発達 1985; 17: 203-209.
- 5) Pascual J, Sedano M, Polo JM, Berciano J. Intravenous lidocaine for status epilepticus. Epilepsia 1988; 29: 584-589.
- 6) Rey E, Radvanyi-Bouvet MF, Bodiou C, Richard MO, Torricelli A, Walti H. Intravenous lidocaine in the treatment of convulsions in the neonatal period: Monitoring plasma levels. Therapeutic Drug Monitoring 1990; 12: 316-320.
- 7) De Giorgio CM, Altman K, Hamilton-Byrd E, Rabinowicz AL. Lidocaine in refractory status epilepticus: confirmation of efficacy with continuous EEG monitoring. Epilepsia, 1992; 33: 913-916.

- 8) Evans DE, Kobrine AI, LeGrys DC, Bradley ME. Prospective effect of lidocaine in acute cerebral ischemia induced by air embolism. *J Neurosurg* 1984; 60: 257-263.
- 9) Haschke R, Fink R. Lidocaine effects of brain mitochondrial in vitro. *Anesthesiology* 1975; 42: 737-740.
- 10) Bohm E, Flodmark S, Petersen I. Effect of Lidocaine (Xylocaine) on seizure and interseizure electroencephalograms in Epileptics. *Arch Neurol Psychiat* 1959; 81: 550-556.
- 11) 小林 治, 岩崎裕治, 山内秀雄, 須貝研司. Lidocaine が痙攣の起源決定に有用であった, 脳内迷入シャントチューブによる不応性痙攣重積の1例. *脳と発達* 1994; 26: 329-334.
- 12) 金村英秋, 相原正男, 佐田佳美, 他. 欠神, 失立群発に lidocaine 持続静注療法が著効した Doose 症候群の1症例. *脳と発達* 1996; 28: 325-331.
- 13) Hellström-Westra L, Svenningsen NW, Westgren U, Rosen I, Lagerström P-O. Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. II Blood concentrations of lidocaine and metabolites during intravenous infusion. *Acta Padiatr* 1992; 81: 35-39.
- 14) 金子堅一郎. けいれん重積症に対するリドカイン療法. *小児科* 1986; 27: 620.
- 15) 澤田康文, 山田安彦, 鈴木 登, 伊賀立二. 薬物による中枢神経系・精神障害. *薬局* 1994; 45: 113-121.
- 16) 穂吉篠太郎, 筑波多加根, 藤井 薫, 久保田利博, 小池勇一, 海老原昭夫. せん妄状態を呈したリドカイン中毒の1例. *精神医学* 1986; 28: 229-231.
- 17) Buckman K, Claiborne K, Guzman M, Walberg CB, Haywood LJ. Lidocaine efficacy and toxicity assessed by a new, rapid method. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 177-181.
- 18) Wu Fen-lin, Razzaghi A, Souney PF. Seizure after lidocaine for bronchoscopy: case report and review of the use of lidocaine in airway anesthesia. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 72-78.
- 19) de Jong RH, Walts LF. Lidocaine-induced psychomotor seizures in man. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1966; 23: 598.
- 20) 崔 鳳春, 後藤萬美, 藤田仁志, 他. リドカインの抗けいれん作用. *小児科臨床* 1985; 38: 2283-2289.

ペントバルビタール麻酔によるてんかん重積状態の治療

須貝 研司

国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科

Pentobarbital therapy for status epilepticus in childhood epilepsies

Kenji Sugai

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

1. 目的

けいれん重積に対する pentobarbital (PTB)療法はよく知られてはいるが、小児、特にてんかんにおける報告は乏しい¹⁻²⁾。投与方法に関して、減量・中止の目安や治療期間の定説はなく³⁻⁵⁾、持続点滴が不可欠か、1回の減量・中止で離脱できない場合はどうするか、などの問題がある。また、この治療法では呼吸器を用意した上で、気管内挿管することが不可欠とされているが、果たしてそうであろうか。合併症については詳しく述べられていないが、血圧低下、腸蠕動の低下、感染・炎症反応、血管炎、PTBの沈殿、点滴ルートの閉塞などの問題を経験している。そこで、この療法のやり方と問題点を検討した。

2. 対象と方法

対象は、1992年4月から1996年8月までけいれん重積で当科に入院したてんかん患者でPTB療法を行った14例26件であり、Lennox-Gastaut症候群(LGS)4例5件、前頭葉てんかん7例18件、側頭葉てんかん1例1件、後頭葉てんかん1例1件、症候性全般てんかん1例1件で、いずれもconvulsive statusであった。全例十分量の diazepam (DZP)と phenytoin (PHT)の静注でけいれん重積を抑制できず、さらに半数以上は acetazolamide 静注、lidocaine 静注または持続静注(10件)のいくつかを行っても抑制できなかった。

痙攣重積にはまず DZP 0.3-0.5mg/kg を1-2回静注し、止まらなければ PHT 10-20mg/kg 静注、それでも止まらなければ PTB 2-5 mg/kg を静注した。それでも止まらない時には lidocaine 2-3 mg/kg を静注、さらに lidocaine を 2-4 mg/kg/hr で持続静注し、それでも抑制できなければ原則として脳波をモニターしながら PTB を 1-5 mg/kg/hr で持続静注した。

3. 結果

1) PTB 静注(表1)

PTB 静注のみは8例15件で、前頭葉てんかん5例(1件・2件各1例、3件3例)、LGS・後頭葉てんかん・症候性全般てんかん各1例1件で、前頭葉てんかんが多かった。発作型は強直発作、二次性全般化強直間代発作が多かった。けいれん頻発から PTB 静注までは1-47(平均12)時間で、後述の PTB 持続点滴を要した例に比べて短かった。

8件は1回静注のみでけいれん頻発が止まり、発作消失が一時的なため追加静注を要したのは7件であった。初回投与量は1.2-8(平均3.2)mg/kgであった。追加量は初回が少量の時はそれより多く、初回が多量の時はそれより少なかった。けいれん重積は頓挫したがけいれんが散発するものが1件あったが、他はけいれんは消失した。

喉頭喘鳴の増強とチアノーゼなど呼吸抑制をきたしたものが1例あり、一時的に気管内挿管を要したが、DZPの坐薬+静注2.1mg/kg、phenobarbital (PB)坐薬15.4mg/kg、PHT静注28.6mg/kgと大量投与のうえにPTB 5.4mg/kgを静注した例であり、PTB静注のためというより、それ以前の薬剤の大量投与によるものと考えられた。静注のみでは血圧低下などのPTB持続静注で問題となる合併症はなく、呼吸心拍モニターは要しなかった。

2) PTB持続静注(表2)

PTB持続静注は7例に11件(LGS3例4件、前頭葉てんかん3例6件、側頭葉てんかん1例1件)行った。うち10件は lidocaine 静注および持続静注も無効だった。重積となった発作型はLGSでは強直発作、他は二次性全般化強直間代発作および運動症状を伴う複雑部分発作であった。PTBを1回の減量中止過程で中止できたのは8件、2回要したのは1件(症例3-2)、3回要したのは

表1 PTB静注療法

症例	てんかん 類型	発作型	頻発→PTB IVまで(時間)	PTB投与量(mg/kg)			けいれん 頻発・重積	呼吸 抑制
				初回	2回目	合計		
1	LGS	GTC	2	2.5	2.5	5.0	消失	-
2	FLE	CPS/pGTC	3	2.9	-	2.9	消失	-
3-1	FLE	強直	24	1.2	1.5	2.7	消失	-
3-2		強直	24	1.5	-	1.5	頓挫・散発	-
4-1	FLE	CPS/強直	3	3.0	-	3.0	消失	-
4-2		CPS/強直	2	3.0	-	3.0	消失	-
4-3		強直	2	3.0	-	3.0	消失	-
5-1	FLE	強直/pGTC	26	8.0	4.0	12.0	消失	-
5-2		強直	2	3.0	-	3.0	消失	-
5-3		強直/pGTC	8	5.4	-	5.4	消失	+
6-1	FLE	SPS/pGTC	14	1.8	2.6	4.4	消失	-
6-2		pGTC	47	2.5	2.5	5.0	消失	-
6-3		SPS	2	2.5	2.5	5.0	消失	-
7	OLE	pGTC	1	3.3	-	3.3	消失	-
8	SGE	myo/GTC	24	4.7	3.3	8.0	消失	-
平均			12	3.2	2.7	4.5		

IV：静注、LGS：Lennox-Gastaut症候群、FLE：前頭葉てんかん、OLE：後頭葉てんかん、SGE：症候性全般てんかん、GTC：全身性強直間代発作、pGTC：二次性全般化強直間代発作、CPS：複雑部分発作、SPS：単純部分発作、myo：ミオクロニー発作。
a：DZP（坐薬+静注）2.1mg/kg、PB坐薬4.3mg/kg、PHT合計28.6mg/kg静注後にPTB静注。

表2 PTB持続点滴療法

症例	てんかん 類型	発作型	頻発→PTB 点滴まで(日)	中止 過程	初回IV mg/kg	初期量 mg/kg/h	最大量 mg/kg/h	追加IV mg/kg	最大量 持続時間	BSP ・CS	減量・中止 の目安(h)	PTB 点滴日数
1	LGS	強直	2	1	6.3	1	4	4.2	29	BSP	BSP 29	4.5
2	LGS	強直	0.5	1	5	1	3	7.5	19	BSP	BSP 19	2
				2	7	1	3	-	84	BSP	BSP 84	6
				3	7	1	4	9.5	108	CS	CS 108	17
3-1	LGS	強直	5	1	5	0.5	1.3	-	13	BSP	BSP 13	2.7
3-2		強直	19	1	5	1	3	-	24	BSP	BSP 24	4
				2	-	1	2	-	48	BSP	BSP 48	6.5
4-1	FLE	pGTC	3	1	7.5	1	3	5	24	CS	CS 24	6.7
4-2		pGTC	1	1	3.1	1	3	-	35	CS	CS 35	3.9
4-3		pGTC	2	1	3	1	2	-	10	-*	血圧低下	5.4
5	FLE	CPS/pGTC	5	1	4	1	4	-	48	BSP	BSP 24	6
				2	-	1	5	-	96	CS	CS 48	8
				3	-	2	2	-	24	-*	全身状態不良	4
6-1	FLE	CPS/pGTC	1	1	5	0.5	0.5	-	9	/ ^b	発作消失	9 0.4
6-2		CPS/pGTC	1	1	5	1	1.5	-	13	/ ^b	発作消失	13 0.7
7	TLE	CPS/pGTC	8	1	5	1	1	-	46	BSP	BSP 24	8
平均			4.3		5.2	1	2.6		39		BSP 33 CS 54	5.4 ^c 7.8 ^d

TLE：側頭葉てんかん、BSP：burst suppression pattern、CS：complete suppression、h：時間
a：BSPまたはCSに至る前に中止、b：脳波モニターせず、c：各中止過程ごとの平均、d：症例ごとの平均。
症例2：SPシャントチューブが前頭葉に迷入。3回の試みでPTBを中止できず、迷入チューブ除去手術。
症例5：ring 20症候群。重積は頓挫し、PTBも中止できたが、けいれんは完全抑制できず。

表3 PTB療法の合併症・問題点

症例	呼吸管理開始時 PTB(mg/kg/h)	呼吸管理 日数	血圧低下時 PTB(mg/kg/h)	昇圧剤	CRP mg/dl	腸管蠕動 低下	PTB 結晶	離脱時抗痙攣剤 静注、s(坐薬)
1	1+(6.3+4.2mg/kgIV)	8	4	DOA	13.0	+	-	PHT, PTB, sPB
2	1+(5+7.5mg/kgIV)	26	3	DOA	7.8	+	+	PHT
3-1	1.3	2.9	-(1.3)*	DOA	10.5	-	-	-
3-2	2	13.5	3	DOA	29.0	-	+	PHT
4-1	1+(7.5+5mg/kgIV)	11	4	DOA	4.9	+	-	-
4-2	2	5	3	-	11.0	-	-	sDZP
4-3	2	1.5	1.4	DOA	9.8	-	+	PTB, sDZP, sPB
5	3	62	5	DOA+DOB	23.5	+	+	PHT, DZP, sPB
6-1	-(0.5)*	-	-(0.5)*	-	/	-	-	-
6-2	-(1.5)*	-	-(1.5)*	-	2.1	-	-	-
7	1+(5mg/kgIV)	3	-(1)*	DOA	5.9	-	-	-

DOA : dopamine、DOB : dobutamine

* : PTB最大量

2件(症例2, 5)であった。症例3は1度目はPTB療法で容易に頓挫できたが、2度目(3-2)は他院で治療されていたため、痙攣頻発からPTB療法開始まで19日と遅れたことが難治の一因と考えられる。症例2は15年前のS-Pシャントチューブが前頭葉に迷入していた例で、減量すると痙攣が頻発するため3回試みてもPTBを中止できず、手術でシャントチューブを除去してようやく痙攣が止まり、PTBを中止できた。症例5はring 20症候群で、痙攣重積は頓挫できたが、痙攣を完全に抑制することはできなかった。

発作頻発からPTB持続静注開始までは0.5-19日(平均4.3日)であり、PTB持続静注期間は1件ごとでは0.4-25日(平均7.8日)、各減量の試みごとでは0.4-17日(平均5.4日)であった。PTB持続静注開始までの期間が短い方が、PTB持続点滴期間が短くて済むことが多かった。PTB3.1-7.5(平均5.2)mg/kg静注でけいれん重積は頓挫しなかったため、通常1mg/kg/hrで持続投与を開始し、脳波で発作波が10秒に1回前後のburst suppression pattern(BSP)が得られるまで0.5-1mg/kg/hrずつ最大1-5(平均2.6)mg/kg/hrまで増量した。一部では最大量にすると同時にPTB4.2-9.5mg/kgを追加静注して速やかにBSPまたはcomplete suppression(CS)を得るようにした。最大量の持続期間は9-108(平均39)時間であった。

けいれん重積は消失9件、PTBを中止できなかったものの1件、頓挫はしたが発作が残るもの1件であった。初回の減量の目安は、BSP13-29(平均22)時間であり、前述のような事情のある3例(症例2, 3-2, 5)を除いた3例(症例1, 3-1, 7)は初回で中止できた。初回の中止の試みで減量すると発作が生じるか脳波で発

作波がけいれん重積状となった場合は、再度2-5mg/kg/hrを持続静注し、BSPを48-84時間またはCSを48-108時間行って減量・中止を試みた。症例4-1, 4-2ではBSPでも臨床発作が起るためCSまで持ち込んで維持し、CS24-35時間でPTBを中止できた。血圧低下による中止が3件あり、また全身状態の悪化による中止が1件あったが、いずれもPTB減量・中止が1回でできない場合に起こった。

PTB総点滴期間は0.4-17(平均7.8)日であった。PTBからの離脱は必ずしもPTB減量のみではできず、PHT, PTB, DZPの静注またはPB, DZPの坐薬を補助的に要することがしばしばあった(表3)。

3) PTB持続静注の合併症と問題点(表3)

呼吸管理を要したのは9件で、連続1.5-12日(断続的には62日)間行ったが、0.5-1.3mg/kg/hr未満では呼吸抑制は起こらなかった。初めの頃は文献にしたがって1-1.3mg/kg/hrでも静注を併用し急速にBSPに持ち込んだ場合は人工呼吸器を装着した(症例1, 2, 4-1)が、後には十分な観察をして人工呼吸器は呼吸抑制が出現するまでは装着しないようにした。

合併症として血圧低下は7件で起こり、昇圧剤持続点滴を要したが、通常2mg/kg/hr以下では血圧低下は起こらなかった。症例4-3のみ1.4mg/kg/hrで血圧低下を生じているが、これは、輸液をしばらく、解熱剤としてdichlofenac sodiumを使用し、さらにglycerinを使用したためと思われる。症例3-1, 7は血圧低下はなかったが念のため昇圧剤のdopamineを使用した。症例5では2回目の試みの時、PTB5mg/kg/hrでdopamineのみでは血圧を維持できずdobutamineを併用したが、それでも血圧が低下し中止せざるをえなかった。

CRPが上昇することが多く、肺炎や中心静脈ライン留置の場合に多かったが、必ずしも感染症状がなくても上昇し、またPTB持続静注期間との関連はなかった。原因の検索と十分な抗生剤治療を要した。

腸管蠕動の低下は4件に認められ、併用している経口抗痙攣剤の吸収を低下させ、前イレウス状態としてdinoprost (PGF_{2α})を使用したものもあった。これを防ぐためにも、Ca、Pの補充も含めた電解質管理が重要であった。また、長期のPTB療法と人工呼吸管理のため、腎機能異常、栄養状態低下、反復する肺炎を来したPTBを中止せざるを得なかったものが1件あった。

持続点滴ルートの中にPTBの結晶が析出し、点滴ルートが詰まったことが4件あったが、PTBを乳酸を含む液で希釈した場合だけでなく、生理食塩水または蒸留水で2～3倍に希釈した場合でも起こった。これを防ぐには、PTBを原液で使用するのが一番よく、次いで生理食塩水または蒸留水で5倍以上に希釈すればよかった。thiopentalとは異なり、発赤を伴う静脈炎はなかったが、点滴の留置針部が腫脹することはしばしばあり、1～2日おきに点滴さしかえを要した。このため早期に中心静脈ラインを留置した例もあった。

4. 考察および結論

PTBはけいれん重積の持続が長くなければ必ずしも持続点滴の必要はなく、静注のみでもてんかん重積を頓挫できることが多く、しかも呼吸抑制や血圧低下はなく、有用かつ安全な方法であり、まず試みるべきと思われた。有効な割合が高い点ではlidocaineの静注や持続静注よりも先に試みて良いと思われた。

それでも重積を頓挫できなければPTB持続点滴を1mg/kg/hrで開始し、10秒に1回くらいのBSPに至るまで0.5mg/kg/hrずつ増量し、減量開始は上記のBSPまたはCSを24時間持続した後に試みるのがよいようあり、1回で離脱できない場合は、再度BSP48～84時間またはCS24～48時間が目安と思われた。

持続点滴療法では呼吸抑制と血圧低下が大きな問題であるが、PTB 1mg/kg/hr以下では人工呼吸管理は不要で、2mg/kg/hr以下では昇圧剤は不要と思われた。

炎症反応のチェックと治療、腸蠕動の低下のチェックと治療および電解質管理、PTBの結晶化を防ぐための希釈液の種類（生理食塩水または蒸留水）と割合（原液か5倍以上希釈）に注意が必要である。

謝 辞

本研究は当科の以下の方々との共同研究であり、ここに記して深謝致します。

岩崎祐治、佐々木征行、花岡 繁、平野 悟、小林治、中川栄二、木下裕俊、大村育子、愛甲浩志、小林恵子、田草雄一、岩田秀樹、高橋和俊、小牧宏文

【文 献】

- 1) Kinoshita H, Nakagawa E, Iwasaki Y, Hanaoka S, Sugai K. Pentobarbital therapy for status epilepticus in children: Timing of tapering. *Pediatr Neurol* 1995; 13: 164-168.
- 2) Young RS, Ropper AH, Hawkes D, Woods M, Tohn P. Pentobarbital in refractory status epilepticus. *Pediatr Pharmacol* 1983; 3: 63-67.
- 3) Rashkin MC, Youngs C, Patrivich P. Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. *Neurology* 1987; 37: 500-503.
- 4) Lowenstein DH, Amihoff MJ, Simon RP. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: Clinical experience with 14 patients. *Neurology* 1988; 38: 395-400.
- 5) Van Ness PC. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia* 1990; 31: 61-67.

一般演題

小児における Sodium cromoglicate 吸入療法の問題点

菅野 訓子, 福田 典正, 安藤 保, 吉原 重美, 市村 登寿
獨協医科大学第一小児科

Problems of sodium cromoglicate inhalation therapy in children
Noriko Kanno, Norimasa Fukuda, Tamotsu Andoh,
Shigemi Yoshihara, Tohju Ichimura
First Department of Pediatrics, Dokkyo University School of Medicine

はじめに

近年, 小児気管支喘息の治療において吸入療法は重要な位置におかれ, ガイドライン¹⁾の予防的治療においても Sodium Cromoglicate (SCG) 吸入液による治療が軽症から重症まで幅広く勧められている。また, 重症にはベクロメサゾンの吸入が推奨されている。しかし, 吸入療法を開始しても発作がコントロールされず, さらに患児のコンプライアンスや生活環境に問題がない場合には, 薬剤がどの程度吸入されているかということが問題となる。

成人において SCG のエアロゾル粒子はその10~14%が肺内に到達²⁾, 到達するとすみやかに血中に吸収され, 血中では未変化体として, 代謝されることなく尿中と胆汁中に排泄されるとの報告がある³⁾。すなわち, 肺内に到達したSCGの半量が尿中に排泄され, そのほとんどが1時間以内に排泄され, 4時間以内に90%以上が排泄されている⁴⁾。

重症喘息患児の吸入療法において, 薬剤がどの程度吸入されているかを知ることを目的として, このSCG尿中排泄を指標とし今回の検討を行った。

対象および方法

対象は気管支喘息の重症発作で入院し, 発作時の治療を終了した患児で, 呼吸困難がなく, 聴診にて喘鳴が聴取されていない者で, ピークフロー値が入院前非発作時の値となった気管支喘息患児6名(男4名, 女2名), 年齢は8~13歳平均年齢は10歳であった。

方法は, SCGの吸入液20mg/2mlをオムロンNE-U07で β_2 刺激薬と共に吸入した場合と, エアロゾル2mg/2puffsをスプレーを使用しゆっくりと深呼吸で吸入した場合とを比較検討した。吸入後うがいをしてから4時間蓄尿し, 尿量を測定した。さらに一部を凍結保存

し, 後でまとめて三菱化学ビーシーエルにSCG測定を依頼した。尿中SCG測定⁵⁾はHPLCを用い, 分析カラムはLichrosorb NH₂ 5 μ m (4.6mmID×150mmL)を使用し, また検出限界は0.1 μ g/mlであった。

結 果

患者背景および測定値を表1に示す。全例HDおよびダニのRASTが陽性であった。検査終了時の呼吸機能において, 症例4, 5および6は努力肺活量が2L以上であった。症例1と3は努力肺活量比および1秒量比の低下がみられた。

尿中SCG検出率は吸入液で50%~100%であった。とくに, 1秒量比の低い症例1, 3および5において検出率が低かった。また, エアロゾルにおける検出率は吸入液よりも低く最高67%であり, 肺活量2L以下の3症例ではとくに低かった。尿中SCGの最高値は吸入液の方がエアロゾルより1.4~12.9倍高値を示した。また呼吸機能の低下している症例1と3では, 吸入液における尿中SCG排泄の最高値も低値を示した。

次に各症例について検討した。症例4, 11歳女児(図1)。非発作時の呼吸機能に異常なく, 検査中のピークフロー値も予測値を上回っていた。吸入液使用時の尿中SCGは被験者の中で最高値を示した。エアロゾル吸入の検出率は42%であったが, 測定値は吸入液と並ぶ値を示した。

症例2, 8歳男児(図2)。非発作時の呼吸機能に異常なく, 検査中のピークフロー値もほぼ予想値を上回っていた。吸入液では125 μ gおよび115 μ gの2回検出されたが, エアロゾル吸入では1度検出されたのみであった。2回目の入院でも同様に吸入液使用時に検出されエアロゾルでは検出されなかった。

吸入液による尿中排泄が少なかったこと, およびエア

ロゾルにて尿中排泄が測定されないことが多かったため、3回目の入院時には、吸入器をNE-U03に変更した。またエアロゾルの2mgという吸入量がこの症例にとって

少ないため尿中排泄がないと考え、吸入回数を4 puffs (4mg)に増量し、インスパイアーイースを使用して検討した。

表1 患者背景および測定値

症例	1	2	3	4	5	6
年齢(歳)	8	8	11	11	13	13
性別	女	男	男	女	男	男
身長(cm)	121	124	149	131	148	169
IgE (IU/ml)	808	218	4700	1114	1012	1321
RAST (チ1, HD1)	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
呼吸機能						
FVC (L)	1.07	1.78	1.64	2.04	2.94	2.67
%FVC	69	103	57	109	116	93
%FEV ₁	67	109	46	105	52	69
尿中クロモグリク酸ナトリウム						
1)検出回数/測定回数						
吸入液 (%)	3/4 (75)	4/4 (100)	3/4 (75)	4/4 (100)	2/4 (50)	—
エアロゾル (%)	2/9 (22)	1/14 (7)	0/7 (0)	3/7 (42)	1/2 (50)	4/6 (67)
2)最高値 (μg/4 hours)						
吸入液	129	205	65	434	164	—
エアロゾル	10	37	ND	306	17	136
尿量 (ml/4 hours)	357±181	465±192	429±224	557±161	335±159	406±237

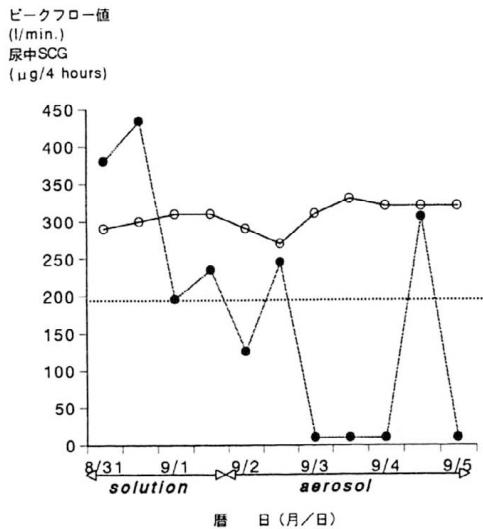


図1 症例4 11歳女児のSCG尿中排泄量およびピークフロー値

○ ピークフロー値
● SCG尿中排泄量
..... ピークフロー予測値

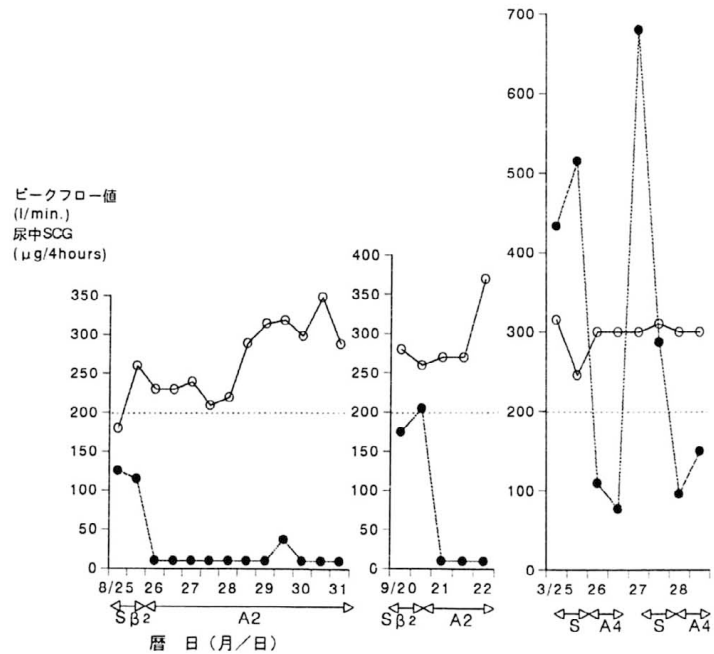


図2 8歳男児のSCG尿中排泄量およびピークフロー値

Sβ₂: Solution 2 ml and β₂ stimulant
S : Solution 2 ml (NE-U03)
A₂ : Aerosol 2 puffs
A₄ : Aerosol 4 puffs

○ ピークフロー値
● SCG尿中排泄量
..... ピークフロー予測値

吸入液20mgによる尿中排泄量は287~680 μg (平均値478.8 μg)であった。またエアロゾル4mgでの尿中排泄量の平均値は108 μg であった。吸入器の機種を変更したり、エアロゾルの吸入量を増やしたことにより尿中排泄量が増加した。この場合の尿中排泄率はそれぞれ2.3%・2.7%であることよりこの症例の肺内到達は約5%と推測され、成人の1/2程度と考えられた。

考 察

SCGの吸入量は吸入液がエアロゾルの10倍量に相当しているが、呼吸機能に異常のない症例4はエアロゾルでも吸入液にならぶ排泄量が測定された。この症例は尿中排泄が多いことより肺内到達が良好と推察され、吸入療法が有効であったと考える。また、吸入液で100~150 μg のみの排泄がみられた患児においては、エアロゾル2 puffs使用時に尿中排泄がみられないことが多く、排泄されても50 μg 以下であるため、果たしてSCGが肺内に到達しているのかとの疑問がある。

SCGと β_2 刺激薬との併用に関して、樺山ら⁶⁾は呼吸機能FEV1が70%以下の者において、 β_2 刺激薬のみの吸入に比べ呼吸機能の改善をみたが、非発作時における改善はみられないと報告している。また呼吸機能に関しては不明だが、廣田ら⁷⁾はSCG単独に比べ β_2 との併用における尿中排泄は平均1.5倍になると報告している。今回の検討は、非発作時の検討であったため、 β_2 刺激薬のSCG尿中排泄に対する影響は少ないと考える。

吸入液は呼吸機能の低下している場合にも肺内到達が期待できるのに比べ、エアロゾルによる治療は吸入量や吸入中の呼吸回数が少ないため肺内到達量が少ないと思われる。エアロゾル治療にて発作コントロール不良例においては、吸入液の使用が望ましい。さらに最近吸入器の機種によっても肺内到達量が異なるとの報告⁸⁾もあり、機種を選択も重要であるため、今後検討したい。

成人では個人内変動は2~3倍⁴⁾とされ、吸入液の方が変動は少ないとされている⁹⁾。しかし小児はその時の気分により、十分に吸入しない場合もある。このような入院管理下における吸入療法においても、尿中排泄が大きく変動することより、家庭における吸入療法のむづかしさが伺い知れる。したがって吸入療法を行う場合、吸入方法および回数、またピークフロー値や発作点数等

をチェックすることが必要である。さらに、コントロール不良例には、吸入の方法をこまめに指導したり、吸入内容を変更させたりすることが必要である。

文 献

- 1) 三河春樹, 馬場 実, 赤坂 徹, 他. III非発作時の治療, 小児気管支喘息の診断と治療, 牧野荘平監修. アレルギー疾患治療ガイドライン. 改訂版, ライフサイエンス・メディカ, 東京, 1995; pp. 69-70.
- 2) Newman SP, Pavia D, Garland N, Clarke SW. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 57-65.
- 3) Clark B, Neale MG. Hepatic and renal clearance of sodium cromoglicate. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33: 744-745.
- 4) Moss GF, Jones KM, Ritchie JT, Cox JSG. Plasma levels and urinary excretion of disodium cromoglicate after inhalation of human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971; 20: 147-156.
- 5) 岩崎栄作, 山浦美砂, 馬場 実. 小児気管支喘息におけるクロモグリク酸ナトリウムをマーカーとしたエアロゾル粒子の肺内沈着率の検討. *アレルギー* 1993; 42: 907-913.
- 6) 樺山浩彦, 坂口直哉, 樺 俊和, 海老澤元宏, 秋本憲一, 飯倉洋治. 気管支喘息発作時における β_2 刺激剤+DSCG吸入単回投与の呼吸機能改善に関する研究. *Allergology & Immunology* 1995; 2: 74-78.
- 7) 廣田常夫. 気管支喘息に対する吸入アレルギー剤の有効性と問題点. *アレルギー* 1994; 43: 173.
- 8) 村上史秀, 亀田 誠, 高松 勇, 井上寿茂, 土居 悟, 豊島協一郎. 電動式ネブライザー3機種によるエアロゾル肺内沈着率の比較—クロモリン・ソジウム液を利用して—. *アレルギー* 1996; 45: 28-33.
- 9) Fuller RW, Collier JG. The pharmacokinetic assessment of sodium cromoglicate. *J Pharm Pharmacol* 1982; 35: 289-292.

H1受容体と抗ヒスタミン薬の相互作用について

大田 和美¹⁾, 玉井 浩¹⁾, 美濃 真¹⁾, 鏡山 博行²⁾, 福井 裕行³⁾
大阪医科大学 小児科¹⁾, 医化学²⁾, 大阪大学医学部 第二薬理³⁾

Interactions between H1 receptor and anti-histamine drugs

Kazumi Ohta¹⁾, Hiroshi Tamai¹⁾, Makoto Mino¹⁾,

Hiroyuki Kagamiyama²⁾, Hiroyuki Fukui³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, and ²⁾Biochemistry, Osaka Medical College,

³⁾Department of PharmacologyII, Faculty of Medicine, Osaka University

(目的)

アレルギー性疾患の治療に抗ヒスタミン薬および塩基性抗アレルギー薬が用いられるが、临床上、これらの薬物が眠気などの副作用や抗コリン作用、抗セロトニン作用を併せ持っていることを経験する。我々は、ヒスタミンH1受容体とリガンドの相互作用について、変異受容体および受容体モデルを用いて検討し、抗ヒスタミン薬の多様な作用について分子レベルで解析を試みた。

(方法)

H1受容体はロドプシンタイプ(7回膜貫通型)の受容体であり、第3細胞内ループが非常に大きく、Ca²⁺動員受容体の特徴を有している¹⁾。また、活性アミンのような低分子リガンドの受容体は膜貫通領域でリガンドを認識していると考えられている。実際、β₂受容体において第3膜貫通領域のアスパラギン酸残基(Asp)および第5膜貫通領域のセリン残基が、それぞれカテコールアミンのアミノ基およびカテコール環の水素基を認知していることが示されている。H1受容体間^{1,2)}および活性アミン受容体間³⁾の膜貫通領域のホモロジーを検討してみると、ヒスタミン受容体においても第3膜貫通領域のアスパラギン酸残基は保存されており、β₂受容体のセリン残基に相当するアミノ酸残基はアスパラギン残基(Asn)であった。これらのことから、ヒスタミンのアミノ基およびイミダゾール基の認知にはそれぞれ第3膜

貫通領域のアスパラギン酸残基(Asp)、第5膜貫通領域のアスパラギン残基(Asn)が関与していると考えられた(Figure 1)。

そこで、これらのアミノ酸残基に部位特異的の変異を導入し³⁾、CHO細胞に発現させ³⁾、それらの受容体について、ヒスタミンおよびH1受容体の特異的拮抗薬であるメピラミンの結合実験を行い³⁾、ヒスタミン刺激によるイノシトールリン酸の蓄積を解析した³⁾。尚、受容体の発現はノーザンブロット法により確認した。

また、バクテリオロドプシンの構造を基に⁴⁾、ヒトヒスタミンH1受容体のモデリングを試みた。

(結果)

1. 第3膜貫通領域のアスパラギン酸残基(Asp¹⁰⁷)をアラニンに変えた変異受容体では、[³H]メピラミンの結合(Table 1)およびヒスタミン刺激による[³H]イノシトールリン酸の蓄積は認められなかった(Figure 2)。
2. 第5膜貫通領域のアスパラギン残基(Asn¹⁹⁸)をアラニンに変えた変異受容体では、[³H]メピラミン結合のKd値には変化は認められなかった(Table 1)が、ヒスタミンのKi値はWild-typeの800倍程度の値を示した(Table 1)。また、ヒスタミン刺激による[³H]イノシトールリン酸の蓄積は著しい減少を認めた(Figure 2)。

TM III

*

human H1 FWLSMDYVASTASIFSVFIL
 human H2 IYTSLDVMLCTASILNLFMI
 human α₂ VYLALDVLFCSTSSIVHLCAI
 human β₂ FWTSIDVLCVTASIELCVI

TM V

*

VTWFKVMTAIIINFYLPDLLMLWFYAK
 NEVYGLVDGLVTFYLPDLLIMCITYYR
 QKWYVISSCIGSFFAPCLIMILVYVR
 NQAYAIASSIVSFYVPLVIMVFVYSR

Figure 1 Comparison of amino acid sequences of the third and fifth transmembrane domains (TMs) in biogenic amine receptors

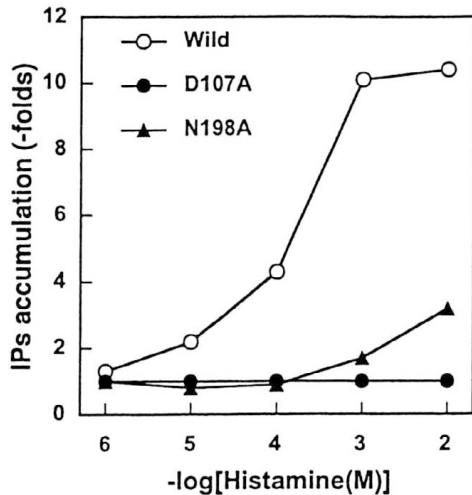


Figure 2 Histamine-induced IP formation in H₁ receptors

- また、これらの変異受容体の発現はノーザンブロット法により、同程度であることが確認された。
- 以上から、Asp¹⁰⁷は、メピラミンおよびヒスタミンの結合部位であり、Asn¹⁹⁸はヒスタミンのイミダゾール基の結合部位と考えられた。また、我々が構築したH₁受容体のモデルにおいても、これらのアミノ酸残基はヒスタミンと相互作用し得る空間に存在していた。

(考察)

変異受容体の実験から、H₁受容体の特異的拮抗薬であるメピラミンの結合には第3膜貫通領域のアスパラギン酸残基(Asp¹⁰⁷)が必須であることが示唆されたが、

メピラミンに代表されるH₁拮抗薬の結合は、アスパラギン酸残基(Asp¹⁰⁷)だけではなく、その構造が示唆しているように(Table 1)、芳香環を含む疎水性の大きな構造を介する相互作用も必要と考えられた。これらの部分の認識部位は、受容体モデルを用いたH₁受容体とメピラミンの相互作用の検討から、Asp¹⁰⁷およびAsn¹⁹⁸の近傍に存在する芳香族アミノ酸残基の側鎖と考えられた。また、これらの芳香族アミノ酸残基は、多くの活性アミン受容体で保存されていることから、Asp¹⁰⁷に相当するアスパラギン酸残基は全てのアミン受容体で保存されていることから、抗ヒスタミン薬の抗コリン作用や抗セロトニン作用等の多様な作用は、抗ヒスタミン薬の構造とアミン受容体間の立体構造上の類似性が関与していると考えられた。

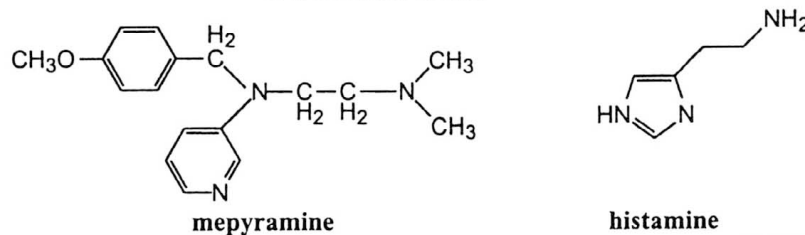
(参考文献)

- Yamasita M, Fukui H, Sugama K, et al. Expression cloning of a cDNA encoding the bovine histamine H₁ receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 11515-11519.
- Fukui H, Fujimoto K, Mizuguchi H, et al. Molecular cloning of the human H₁ receptor gene. Biochem Biophys Res Commun 1994; 201: 894-901.
- Ohta K, Hayashi H, Mizuguchi H, Kagamiyama H, Fujimoto K, Fukui H. Sitedirected mutagenesis of the histamine H₁ receptor: roles of aspartic acid¹⁰⁷, asparagine¹⁹⁸ and threonine¹⁹⁴. Biochem

Table 1 Agonist and antagonist binding properties of the wild-type and mutant H₁ receptors expressed in CHO cells

H ₁ receptor	[³ H]mepyramine		histamine	
	K _d (nM)	B _{max} (pmol/mg)	K _i (μM)	
Wild-type	1.0 ± 0.1	1.5 ± 0.3	17 ± 1	
D107A	n.d.	n.d.	n.d.	
N198A	1.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	13100 ± 1200	

Chemical Structure



n.d.: not determined

Biophys Res Commun 1994 ; 203 : 1096-1101.

- 4) Ceska TA, Henderson R. Analysis of high-resolution electron diffraction patterns from purple membrane labelled with heavy-atom. J Mol Biol 1990 ; 213 : 539-560.

テオフィリン製剤投与による気管支喘息児の 血中ビタミン値への影響についての検討 (抄録)

清水 俊男¹⁾, 前田 昇三²⁾, 荒川 浩一³⁾, 望月 博之³⁾, 徳山 研一³⁾, 森川 昭廣³⁾,
済生会前橋病院小児科¹⁾, 群馬県立がんセンター東毛病院小児科²⁾,
群馬大学医学部小児科³⁾

The effect of theophylline on circulating vitamin levels in children with asthma.

Toshio Simizu¹⁾, Shozo Maeda²⁾, Hirokazu Arakawa³⁾,
Hiroyuki Mochizuki³⁾, Kenichi Tokuyama³⁾, Akihiro Morikawa³⁾.
Department of Pediatrics, Maebashi Saiseikai Hospital¹⁾,
Department of Pediatrics, Gunma Cancer Center²⁾,
Department of Pediatrics, Gunma University School of Medicine³⁾.

テオフィリンは慢性閉塞性肺疾患の治療に広く用いられる薬剤であるが、本剤は、生体内の種々の物質の代謝に影響を与えることが知られている。そこで今回、我々はテオフィリン製剤の投与が、気管支喘息児の各種血中ビタミン濃度に与える影響について検討した。

対象は、群馬県立がんセンター東毛病院小児科にて長期入院療法中で、同一の食事をとり、生活内容を同じくする7歳から15歳までの気管支喘息児23名(平均年齢10.8歳)。うち16名はテオフィリン徐放製剤による治療を受けているテオフィリン製剤投与群、残り7名はテオフィリン製剤による治療を受けていないテオフィリン製剤非投与群で、これらの患児全員に対して早朝空腹安静時に採血を行い、血中のテオフィリン濃度と血中のビタミンA, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C値を測定し、テオフィリン製剤投与の有無と血中ビタミン値との関係、血中テオフィリン濃度とビタミン値との相関関係について検討した。

その結果、血中のビタミンB₁値とB₆値は、テオフィリン製剤投与群において、非投与群に比して有意に低下していた($p < 0.05$)。血中のビタミンB₆値とテオフィリン濃度との間には、有意な負の相関関係を認めしたが($r = -0.657$, $p < 0.001$)、血中のビタミンB₁値とテオフィリン濃度との間には、有意な相関関係を認めなかった。

ビタミンB₆は、生体内で各種のアミノ酸代謝に関与しており、このテオフィリンによるビタミンB₆の低下が、脳内の抑制性物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)の低下につながり、テオフィリンによる重篤な副作用の一つである、痙攣の原因となっている可能性が指摘されている。今回の検討結果からテオフィリン関連痙攣の原因として、テオフィリンによるビタミンB₆の低下作用のみならず、ビタミンB₁の低下作用も関与している可能性も考えられ、今後さらなる検討が待たれる。

未熟児無呼吸発作に対するテオフィリン療法

林 智靖, 鈴木 章市, 竹内 敏雄, 板橋家頭夫, 飯倉 洋治
昭和大学医学部小児科

Clinical studies of theophylline therapy for apnea of prematurity

Tomoyasu Hayashi, Shouichi Suzuki, Toshio Takeuchi, Kazuo Itabashi, Yoji Iikura
Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

<はじめに>

テオフィリンは呼吸中枢への刺激作用を有し、新生児領域では未熟児無呼吸発作の薬物療法として用いられ、1980年代には未熟児におけるテオフィリンの薬物動態についての検討もなされている。新生児医療の進歩に伴い、近年では出生体重1000g未満の超低出生体重児の生存も可能となっているが、これらの児に対するテオフィリンの効果や薬物動態に関しては、明らかにされていない。今回われわれは、未熟児無呼吸発作に対するテオフィリン療法について見直すことを目的として、テオフィリン療法の現状について調査し、若干の知見が得られたので報告する。

<対象と方法>

平成5年1月～8年7月に昭和大学病院周産期センターに入院した出生体重1500g未満の極低出生体重児116例のうち、生存退院した103例を対象として、テオフィリン使用頻度、有効性、日齢および修正週数と血中濃度の関係について検討した。

テオフィリンの投与方法は、初回3～5mg/kg、以後3～5mg/kg/day分2とした(経口あるいは経静脈投与)。経静脈投与の場合はアミノフィリンを、経口投与の場合はテオフィリン液(院内製剤)を用いた。

テオフィリンの有効性については、無呼吸発作が減少し他の治療を必要としなかったものを「有効」とし、無呼吸発作が減少せず人工換気などを必要としたものを「無効」とした。テオフィリンの血中濃度については、投与開始後3～4日目に、以後1～2回/週、それぞれ投与2～3時間後に採血し、aca-SX(免疫凝集阻害法)またはBiotrack(ラテックス凝集阻害法)にて測定した。なお、テオフィリン血中濃度を測定することに関しては、薬剤投与をするうえで必要であることを説明し、両親からの同意を得た。

統計学的検定には student-t test, Mann-Whitney U test, χ^2 検定を用いた。

<結果>

1) テオフィリンの使用頻度と有効性

103例のうち69例(67.6%)が無呼吸発作に対してテオフィリン投与をうけていた。テオフィリン投与を必要としなかった児は、必要とした児と比べて、出生体重には差がなかったが、在胎週数は長く、light-for-date infantが多かった(表1)。

表1 テオフィリン投与例と非投与例の比較

	投与例 (n = 69)	非投与例 (n = 33)
在胎週数 (wk)	27.9 ± 1.8 (24.0 - 32.0)	31.5 ± 3.3 *** (24.3 - 36.1)
出生体重 (g)	997 ± 227 (530 - 1498)	1183 ± 276 (556 - 1484)
light-for-date	7	17 ***

mean ± SD (min.~ max.) *** p < 0.001

テオフィリン投与を必要とした69例のうち有効例は48例(69.6%)であった。有効例と無効例では在胎週数、出生体重に有意な差はなかったが、テオフィリン投与を開始した時点の修正週数は、無効例のほうが有効例よりも有意に短かった(表2)。

表2 テオフィリン有効例と無効例の比較

	有効 (n = 48)	無効 (n = 21)
在胎週数 (wk)	27.9 ± 1.8	27.4 ± 1.5
出生体重 (g)	997 ± 226	1004 ± 213
テオフィリン開始時日齢 (d)	15.5 ± 15.6	8.5 ± 10.7*
テオフィリン開始時修正週数 (wk)	30.3 ± 1.7	28.6 ± 1.8 **

mean ± SD

* p < 0.05, ** p < 0.01

有効: 無呼吸発作が減少し、他の治療を必要としなかったもの
無効: 無呼吸発作が減少せず、ドキシプラム投与あるいは人工換気を要したものを

2) テオフィリン血中濃度を測定した時点の日齢および修正週数と血中濃度(投与2～3時間後)の関係

同一症例に複数回測定した結果も含めてのべ162検体

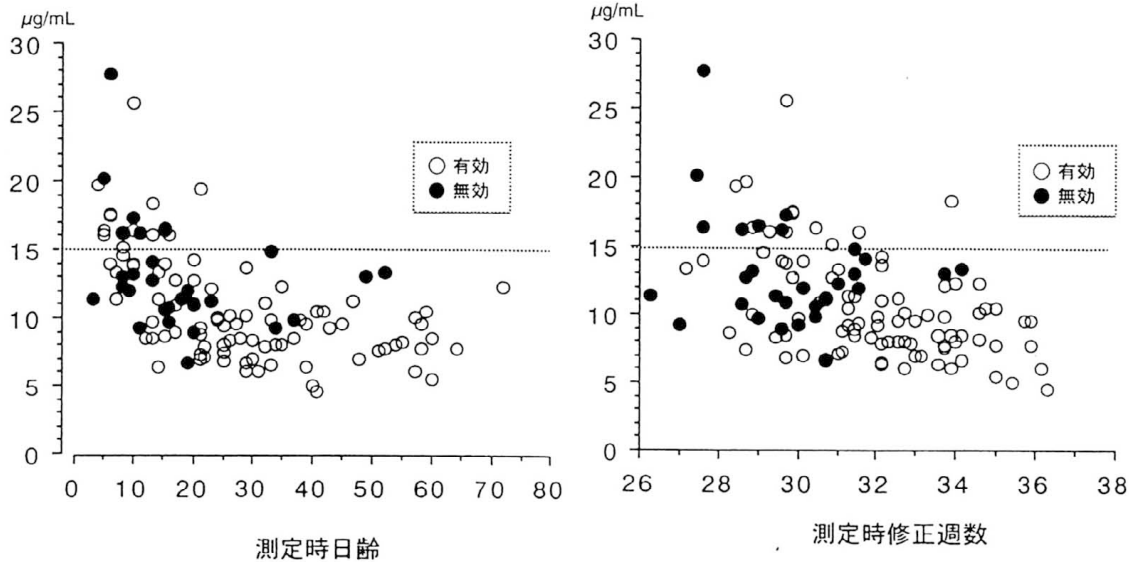


図1 日齢および修正週数とテオフィリン血中濃度の関係

についてみると、日齢および修正週数が短いと血中濃度は高く、 $15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を呈した症例数は、日齢20未満では日齢20以上よりも、あるいは修正週数30未満では30週以上よりも有意に多かった ($p < 0.001$) (図1)。

無呼吸発作が減少せず無効であった例の血中濃度は $13.1 \pm 4.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ (mean \pm SD)、有効であった例の血中濃度は $10.5 \pm 3.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、無効であった例の血中濃度の方がむしろ高値であった ($p < 0.01$)。

<考案>

低出生体重児におけるテオフィリンの半減期やクリアランスは日齢や修正週数と相関するといわれている。当教室の飯島ら¹⁾はテオフィリンの半減期は修正月齢と負の相関を、クリアランスは修正月齢と正の相関を示したと報告している。Dotheyら²⁾は安定同位元素を用いて半減期を測定し、テオフィリンの半減期は生後日齢ともっとも相関し、 $\log t_{1/2}$ (時間) = $1.72 - 0.00565 \times$ 生後日齢 (日) と表すことができたとしている。また、Gilmanら³⁾もクリアランスは日齢、修正週数と相関し、投与期間は関係がなかったとしている。今回われわれはテオフィリンの薬物動態については検討していないが、血中濃度は修正週数が短いと高値になりやすく、半減期やクリアランスが修正週数と関係していることを反映していると思われた。

未熟児ではテオフィリン血中濃度が $15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で頻脈などの軽度の毒性が認められると Loughnanら⁴⁾は述べている。飯島ら¹⁾はテオフィリン血中濃度 $6 \sim 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ を目標として、テオフィリン投与量を修正週数31週未満では初回投与量 $3 \sim 5 \text{mg}/\text{kg}$ 、維持量 $2 \sim 3 \text{mg}/\text{kg}/$

day 分2、修正週数31週以上では初回投与量 $5 \sim 7 \text{mg}/\text{kg}$ 、維持量 $4 \sim 6 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 分2とした。我々の施設では、この投与量、投与方法をおこなってきたが、その後10年以上経過し、呼吸管理法の進歩により、早期に人工換気から離脱可能となり、修正週数の短い症例にテオフィリンを使用する機会がふえてきた。今回の検討から、投与時の修正週数が30週未満では従来の投与方法でも血中濃度が高値となりやすい結果が得られた。したがって、これらの児を対象にテオフィリンの薬物動態について再検討し、投与方法を見直す必要があると思われた。また、これらの児では薬物動態の個人差が大きいことも予想されるので、血中濃度をより綿密にモニタリングしながら、投与量を調節したほうが安全であると考えられた。血中濃度のモニタリングについては、Biotackとaca-SXの測定値には良好な相関関係があり⁵⁾、Biotrackは全血 $45 \mu\text{L}$ 、約3分で測定結果が得られるため、ベッドサイドで簡便にテオフィリン血中濃度を知ることが可能である。

未熟児ではテオフィリンの約20~25%がカフェインに転換されるため、その効果も加味される。今回の検討ではカフェインの血中濃度は測定していないが、Tserngら⁶⁾はテオフィリンがカフェインへ転換される割合は修正28~42週では変わらないと述べており、無効例と有効例でカフェインの血中濃度に違いがある、とは考えにくい。無効例ではテオフィリン開始時の修正週数は平均28.6週で、テオフィリン血中濃度は有効例と比べてむしろ高かった。これらのより未熟な児に対してテオフィリンを用いる場合、血中濃度が十分であっても効果が得られにくいことを念頭に置き、他の治療法への変更を考慮すべきであろう。

<まとめ>

- 1) 平成5年1月～8年7月に入院した極低出生体重児116名を対象にテオフィリン投与の現状について調査した。
- 2) テオフィリンは生存退院した極低出生体重児103例のうち69例(67.6%)に投与されていた。このうち、テオフィリンが有効であった症例は48/69(69.6%)であった。
- 3) 日齢20未満あるいは修正30週未満では、テオフィリン血中濃度が高値になることがあるため、血中濃度をより綿密にモニタリングしながら投与量を調節することが必要であると考えられた。また、このようなより未熟な児では血中濃度が高くても効果がない場合があり、他の治療法への変更が必要であった。

<参考文献>

- 1) 飯島健志. 未熟児の無呼吸発作におけるテオフィリン療法に関する研究. 新生児誌 1982; 18: 198-209.
- 2) Dothey CI, Tserng KY, Kaw S, King KC. Maturation changes of theophylline pharmacokinetics in premature infants. Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 461-468.
- 3) Gilman JT, Gal P, Levine RS, Hersh CB, Erkan NV. Factors influencing theophylline disposition in 179 newborns. Ther Drug Monit 1986; 8: 4-10.
- 4) Loughnan Pm, Mcnamara JM. Paroxysmal supraventricular tachycardia during theophylline therapy in a premature infant. J Pediatr 1978; 92: 1016-1018.
- 5) 網戸公美, 他. バイオトラックテオフィリンによる血中テオフィリン濃度測定の基礎的検討. 日本小児アレルギー学会雑誌 1993; 7: 251.
- 6) Tserng KY, Takieddine FN, King KC. Developmental aspects of theophylline metabolism in premature infants. Clin Pharmacol Ther 1983; 33: 522-528.

テオフィリン誘発痙攣の基礎的研究 第1報

— 週齢による脳内移行の差と Ca²⁺拮抗薬による発現抑制効果 —

佐藤 淳子, 堀 誠治, 川村 将弘
東京慈恵会医科大学 薬理学講座第1

Study on theophylline-induced seizures I.

— Different drug penetration into brain during developmental stages and the inhibition of seizures by a Ca²⁺ channel blocker, verapamil—

Junko Sato, Seiji Hori and Masahiro Kawamura

Department of Pharmacology (I), The Jikei University School of Medicine.

【目的】

テオフィリン (TP) は気管支喘息をはじめとする慢性閉塞性呼吸器疾患などの治療に広く用いられているが、安全域が狭く、種々の副作用が発現することが知られている。中でも中枢神経系副作用、特に痙攣は重篤かつ難治性であり、本薬使用上の隘路となっている。また、TP誘発痙攣は小児において多いことが知られており¹⁾、痙攣の発現と発達との関連が注目されている。しかし、発達に伴う痙攣発現頻度、およびTPの脳内移行などの比較の報告はほとんどない。そこで、我々は幼弱および成熟マウスを用いて、発達の程度とTP誘発振戦・痙攣の頻度、脳内移行の差異について検討した。同時に、TP誘発振戦・痙攣の発現機序を知るべく、また、いかなる薬物にてこれらの発現が抑制されるかを明らかにするべく、ベラパミル (Ver) の本振戦・痙攣に及ぼす影響を検討した。

【方法】

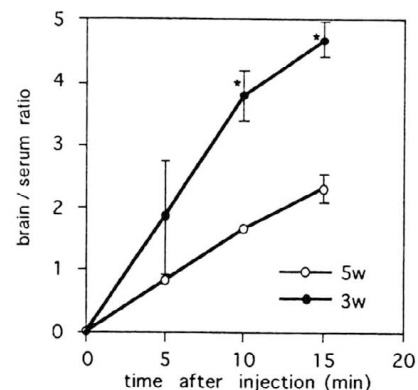
マウス (ddY系, 雄性, 3および5週齢) にTP (180, 360, 540mg/kg) を腹腔内投与し、60分間、振戦・痙攣の発現を指標とした行動観察を行った。また、両週齢にTP (180mg/kg) を腹腔内投与し、経時的に断頭採血、脳の摘出を行った。血清および脳内TP濃度は久保らの方法²⁾を一部改変した高速液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。Verはジメチルスルホキシドにて、溶解後、生理的食塩水にて希釈し、TP投与10分前に脳室内投与した。なお、統計学的処理はStudent-t検定を用いた。

【結果】

TP180 mg/kg投与時、3週齢で、5例中4例に振戦の発現が認められていたが、5週齢では5例中2例と3週

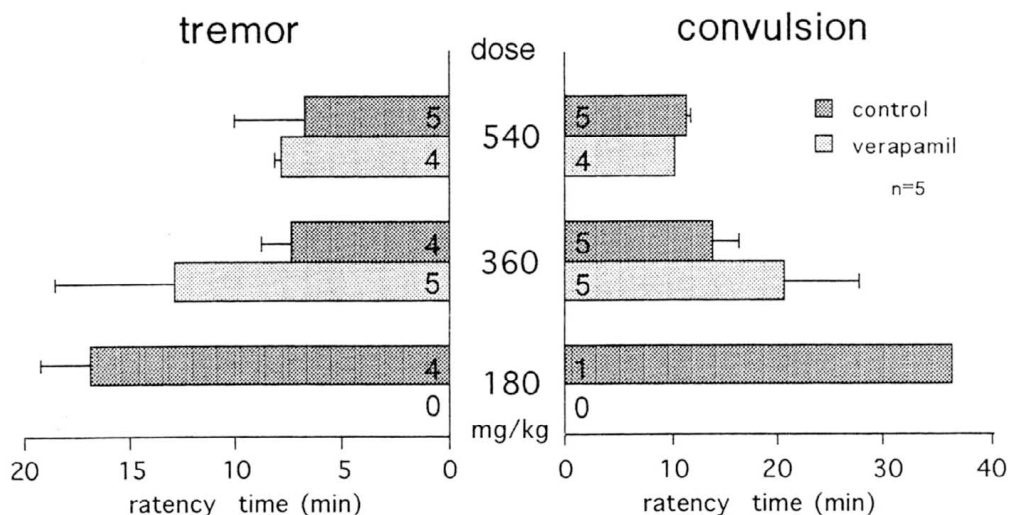
齢の方が高い発現率を示した。TP360, 540mg/kgでは両用量とも3週齢の方が若干早く振戦を発現する傾向が認められたが、有意差はなかった。痙攣に関しては、TP180 mg/kgでは両週齢ともに痙攣発現は認められなかったが、他の用量では全例に痙攣が誘発され、360mg/kg投与時には5週齢が13.4 ± 1.2分に対し、3週齢は9.7 ± 0.8分と3週齢の方が有意に早く痙攣を発現した。(p < 0.001)。また540 mg/kgのTPを投与した際にも3週齢で8.0 ± 0.5分、5週齢で13.2 ± 4.0分と3週齢の方が早期に痙攣発現する傾向にあった。

次に、TP180 mg/kg投与時の血中および脳内TP濃度を経時的に測定した。血中濃度は両群間に差は認められず、脳内濃度に関しては、投与後5分までは両週齢間に差は認められなかったが、投与後10分で3週齢143.6 ± 13.2 μg/g, 5週齢117.0 ± 9.4 μg/g, 15分後には3週齢177.6 ± 27.6 μg/g, 5週齢155.8 ± 7.0 μg/gと5週齢より3週齢の方が脳内濃度が高くなる傾向が認められ、



The open and closed circles indicate the ratio of penetration to brain in 5- and 3-weeks old mice, respectively. (mean ± SD, n=5, *, p < 0.05)

Fig. 1 3週齢および5週齢におけるtheophyllineの脳内移行率の比較



The number in the column indicates the number of mice which had tremor or seizure. (mean \pm SD, n=5)

Fig. 2 Theophylline 誘発振戦・痙攣に及ぼす verapamil の影響

投与後10分では危険率 0.05 において両週齢間に有意な差が認められた。測定した脳内濃度/血中濃度比より脳内移行率を算出し、成長の度合いとして体重によるノーマライズを行ったところ、5 週齢に比して 3 週齢の方が脳内移行率が高いことが明らかとなった (Fig. 1)。次にこの TP 誘発振戦・痙攣に対する Ver の影響について検討した。Ver 5nmol の投与により TP 180mg/kg 投与で認められていた振戦は完全に抑制され、360mg/kg 投与における振戦・痙攣、ならびに 540mg/kg 投与における振戦発現までの時間は Ver の投与により延長される傾向にあった。540 mg/kg 投与における痙攣誘発に関しては、Ver による抑制効果は認められなかった (Fig. 2)。

【考 察】

TP による振戦、痙攣などの中枢神経系の副作用は一般に難治性であり、小児における報告例が多い¹⁾。新生児では成人と代謝系が異なり、テオフィリンから、カフェインが産生され、このカフェインが中枢神経系副作用の原因と考えられている³⁾。今回のマウスを用いたモデルではいずれのマウスにおいてもカフェインを検出することは出来なかった (data not shown)。中枢移行に関する検討の結果、幼弱の方が中枢移行率が高く、同じ用

量を用いた際には幼弱体の方が脳内濃度が高くなることが明らかとなった。これらの結果により、代謝系の相違のみならず、この移行率の相違が小児における振戦・痙攣の発現し易さの一因となっている可能性が考えられた。また、Ver により振戦、痙攣発現までの時間が延長される傾向が認められたことから、TP による振戦・痙攣の発現には Ca^{2+} イオン流入の関与が考えられた。

【参考文献】

- 1) 青木継稔. テオフィリンと痙攣; 伊藤宗元, 風祭元, 近藤芳子ほか編. Annual Report 医薬品の副作用 4, 中外医学社, 東京, 1994; pp.100-108.
- 2) 久保博昭, 西川 隆, 斎藤正行. 高速液体クロマトグラフィーによるテオフィリンの迅速測定. 臨床化学シンポジウム 1977; 17: 82-86.
- 3) William ES. Methylxanthine. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW. and Gilman AG. eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition, McGraw-Hill, New York, 1996; pp. 672-679.

テオフィリン投与下におけるラット脳内興奮性アミノ酸の 変化とテオフィリン濃度

永木 茂¹⁾, 坂本由美子¹⁾, 俣賀 宣子²⁾, 深間内文彦²⁾,
定松 美幸³⁾, 加藤 進昌³⁾, 大澤真木子¹⁾

東京女子医科大学小児科¹⁾, 東京医科歯科大学難治疾患研究所²⁾, 滋賀医科大学精神科³⁾

Effect of the theophylline on glutamate and aspartate release from the rat hippocampus
and CSF as assessed by in vivo dialysis.

Nagaki Shigeru¹⁾, Sakamoto Yumiko¹⁾, Osawa Makiko¹⁾, Mataga Noriko²⁾,
Fukumauchi Fumihiko²⁾, Sadamatsu Miyuki³⁾, Kato Nobumasa³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College, ²⁾Med Research Institute, Tokyo Medical
and Dental Univ. ³⁾Department of Psychiatry, Siga Univ. of Medical Science

テオフィリンは気管支喘息の治療に有用な薬剤であるが、テオフィリン投与中にけいれんが惹起されたとの報告が散見される。これらの報告の中には明らかにテオフィリン中毒によりひきおこされたと思われるけいれんもみられるが、一方、テオフィリンの治療域においてもけいれんが惹起されたとの報告もある^{1,2)}。そこでテオフィリンのけいれん発現機序解明の一助として 1)ラットの海馬、大槽に微小透析膜プローベを植え込みテオフィリン投与時の微小透析液中の興奮性アミノ酸（グルタミン酸（Glu）、アスパラギン酸（Asp））の変化を検討した。2)ラットの海馬、大槽、線条体に微小透析膜プローベを植え込み、テオフィリン濃度の変化を検討した。

方 法

1) 雄性、Sprague-Dawleyラット（300～400g）6匹にペントバルビタール麻酔下に微小透析膜プローベ（4mm透析膜、直径200μm）をPaxinos and Watsonの図譜³⁾に従い右海馬（Bregmaより後方5.6mm、側方5.0mm、深さ8.2mm）と大槽へ植え込み、翌日実験に供した。マイクロシリンジポンプを使って透析液（125mM NaCl, 1.18 mM MgCl₂, 1.26 mM CaCl₂）を2μl/minの速度で流した。微小透析液はテオフィリン（100mg/kg, 150mg/kg腹腔内）投与後30分毎に6時間採取し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）にて興奮性アミノ酸であるGluとAspを測定した。

2) 1)と同様の方法で雌性、Sprague-Dawleyラット（300～400g）5～6匹にペントバルビタール麻酔下に微小透析膜プローベを右海馬、大槽、右条線体（Bregmaより前方0.2mm、側方3.0mm、深さ6.5mm）に植え込み

テオフィリン（100mg/kg, 150mg/kg腹腔内）投与時の微小透析液中のテオフィリン濃度をHPLCにて測定した。

結 果

1) 図1に微小透析液中のGlu, Asp濃度をベースライン（投与前2時間のGlu, Asp濃度）を100%として採取時の各々の濃度を%で表わし比較した。又、図1, 図2中の0'時の値は、採取開始より30分間の透析液中の各々の濃度を示した。海馬においてはGlu濃度は投与開始後30分間増加し、1～2時間で漸減し、3～5時間で再び増加した。しかし、有意な変化はみられなかった。各採取時のAsp濃度には大きな変化を示さなかった。大槽中においては図2に示したようにGlu, Asp濃度はテオフィリン（150mg/kg）投与直後より6時間まで増加した。テオフィリン100mg/kg投与ではAsp濃度は一時低下し、その後増加した。

2) 図3にテオフィリン（100mg/kg, 150mg/kg）投与時の海馬、線条体、大槽の微小透析液中のテオフィリン濃度を示した。各部位のテオフィリン濃度は用量依存性を呈した。

又、海馬、線条体、大槽の半減期（ $T_{1/2}$ ）、最高テオフィリン濃度（ C_{max} ）、最高テオフィリン濃度到達時間（ T_{max} ）は表1に示した。

テオフィリン100mg/kg投与におけるラット脳内テオフィリンの半減期は3～5時間でこれはラットテオフィリン血中半減期とほぼ同様であった^{4,5)}。

考 察

テオフィリンの中樞性作用としてアデノシン受容体拮

抗作用⁶⁾, 脳内血流量減少^{6,7)}, グルタミン酸受容体のサブタイプであるN-methyl-D-aspartate (NMDA)の受容体への相互作用⁸⁾等が報告され, 臨床的なテオフィリンのけいれん発現機序との関与がいらわれているが充分に解明されているとはいいがたい。

アデノシンはアデノシンA₁受容体を介してGluの遊離

を抑え, 内因性抑制物質として存在しているといわれている⁹⁾。テオフィリンはこのアデノシンに拮抗して働き中枢興奮作用を有し, これによってけいれんを発現する可能性が示唆されている¹⁰⁾。実際, キンドリングラットにテオフィリンを投与することによりけいれんの延長がみられ, この作用はアデノシンA₁受容体アゴニストで

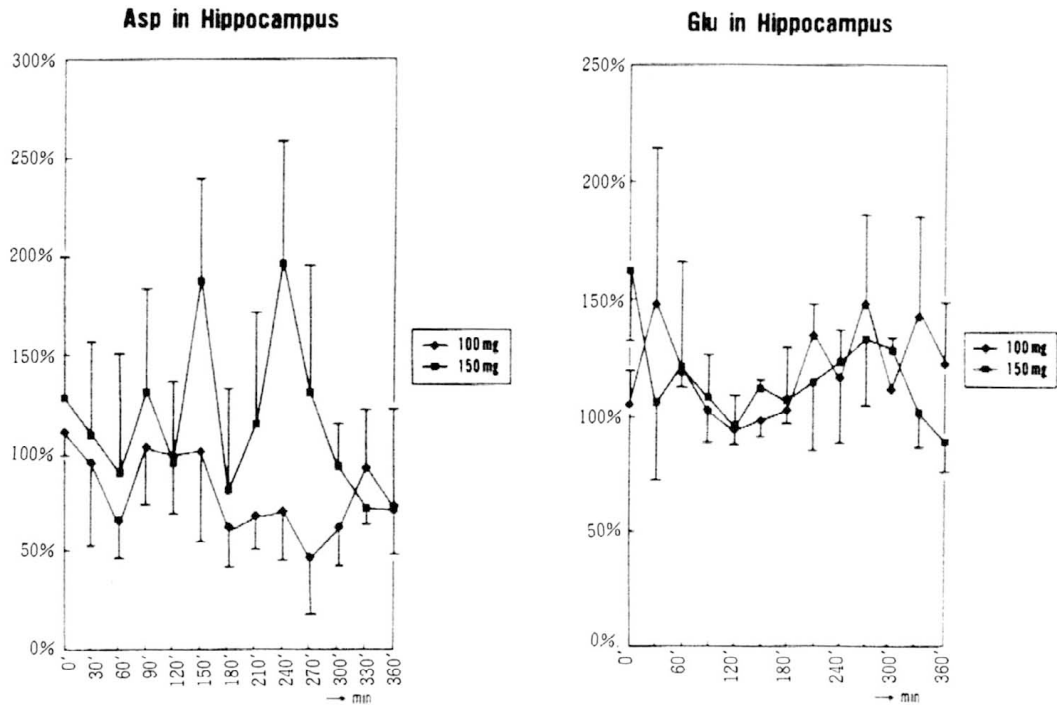


図1 テオフィリン100mg/kg, 150mg/kg腹腔内投与後の海馬におけるGlu, Asp濃度の変化

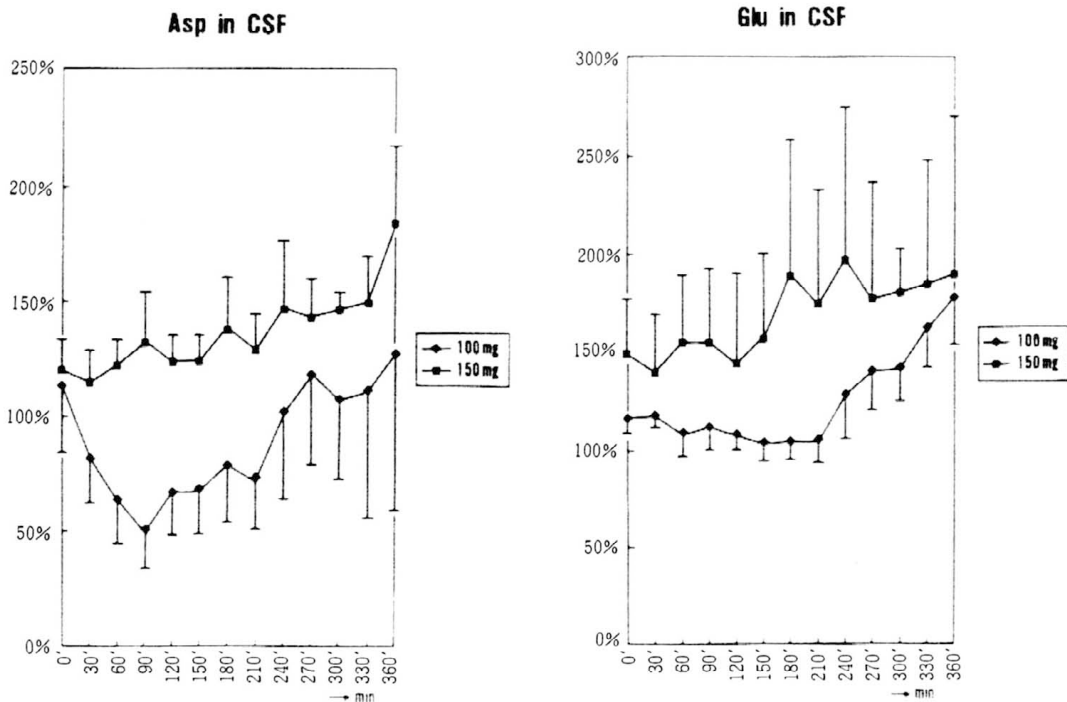


図2 テオフィリン100mg/kg, 150mg/kg腹腔内投与後の大槽 (CSF) におけるGlu, Asp濃度の変化

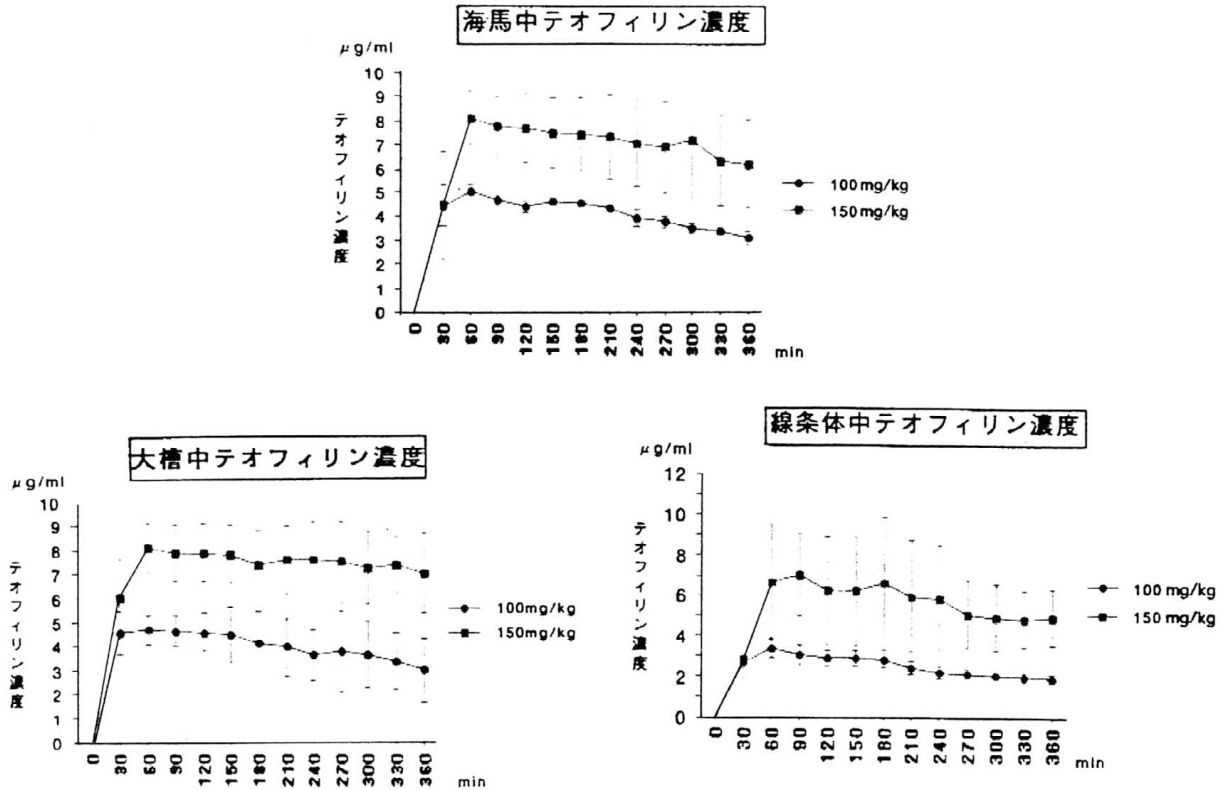


図3 テオフィリン100mg/kg, 150mg/kg腹腔内投与後の海馬, 線条体, 大槽中のテオフィリン濃度の変化

表1 テオフィリン投与 (100mg/kg, 150mg/kg) 時のCmax, tmax, t(1/2) (平均±標準誤差)

		Cmax (μg/ml)	Tmax (hr)	t(1/2)(hr)
テオフィリン 100mg/kg	海馬	5.33±0.46	1.00±0.68	4.22±1.16
	線条体	3.48±0.46	1.30±0.44	3.36±0.15
	大槽	4.93±0.46	1.17±0.44	4.55±1.76
テオフィリン 150mg/kg	海馬	10.55±1.29	1.88±0.90	4.92±0.79
	線条体	6.53±1.36	1.92±0.35	10.74±3.30
	大槽	9.45±0.78	2.13±0.75	9.04±4.37

拮抗される¹⁰⁾。また、カイニン酸けいれんにみられる脳血流量の変化, 神経細胞への障害等においてもテオフィリンとアデノシンは互いに拮抗した作用を呈した⁷⁾。以上のように急性投与においてはテオフィリンは中枢神経興奮作用を示し, アデノシンは中枢神経抑制作用を示している。

しかし, 最近これら関連物質を動物に慢性投与すると急性投与時に示した作用と全く逆の作用を示す報告がなされている^{6,8,11,12)}。すなわちテオフィリンやカフェイン(アデノシン受容体アンタゴニスト)の慢性投与はある種のけいれんを抑制し, 神経細胞を保護する。一方アデ

ノシン受容体アゴニストの慢性投与はけいれんを惹起し, 神経細胞を障害する。

このような急性投与と慢性投与で相反した作用機序にはアデノシンA₁受容体, GABA_A受容体の関与が関わっている⁸⁾が十分に解明されていない。

本研究においては急性投与のみで慢性投与については検討していないが最近, アデノシンとNMDA受容体の相互作用が報告され, グルタミン酸によりNMDA受容体が活性化されると介在ニューロンからアデノシンの放出がおり, これがグルタミン酸のシナプス間への放出の抑制へと働く¹³⁾。アデノシン受容体アゴニストの作用

はNMDAアンタゴニストにより抑えられる¹⁴⁾。アデノシンアゴニストは興奮性アミノ酸の放出を抑える^{9,12)}等の報告がみられ、本研究においてテオフィリン投与によりラット海馬、大槽へのGlu, Aspの放出を検討したが有意に増加することを証明できなかった。しかし、テオフィリンのけいれん惹起作用との関連において、今後テオフィリンとNMDA受容体の関係を検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Powell EC, Reynolds SL, Rubenstein JS. Theophylline toxicity in children: a retrospective review. *Pediatr Emergency Care* 1993; 393: 129-133.
- 2) 吉村加与子, 細川卓利, 橋詰 稔, 浜田文彦, 森田英雄, 倉繁隆信. Theophyllineが関与したと思われるけいれん重積の3例. *小児科臨床* 1993; 46: 317-321.
- 3) Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, Orlando, Florida, 1982.
- 4) Okazaki O, Miyazaki K, Tachizawa H. Lack of effect of ofloxacin on theophylline pharmacokinetics in rats. *日化療会誌* 1987; 33: 402-411.
- 5) Szeitz A, Huszay E, Herjavec I, Vertes K, Debreczeni LA. Effect on enzyme inducer flumeclonolol (Zixoryn^R) on aminophylline metabolism in rats. *Acta Physiol Hung* 1987; 70: 317-321.
- 6) Morii S, Nagai AC, Ko KR, Winn RH. Role of adenosine in regulation of cerebral blood flow: effects of theophylline during normoxia and hypoxia. *Am J Physiol* 1987; 253: H165-H175.
- 7) Pinard E, Riche D, Puiroud S, Seylaz J. Theophylline reduces cerebral hyperaemia and enhances brain damage induced by seizures. *Brain Res* 1990; 511: 303-309.
- 8) Georgie SV, Johansson B, Fredholm B. Long-term caffeine treatment leads to a decreased susceptibility to NMDA-induced clonic seizures in mice without changes in adenosine A₁ receptor number. *Brain Res* 1993; 612: 271-277.
- 9) Corradetti R, Conte GL, Moroni F, Passani MB, Pepeu G. Adenosine decreases aspartate and glutamate release from rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol* 1984; 104: 19-26.
- 10) Dragunow M. Adenosine receptor antagonism accounts for the seizure prolonging effects of aminophylline. *Pharmacol Biochem Behavior* 1990; 36: 751-755.
- 11) Von Lubitz DKJE, Lin RCS, Melman N, Ji X, Carter MF, Jacobson KA. Chronic administration of selective adenosine A₁ receptor agonist or antagonist in cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol* 1994; 256: 161-167.
- 12) Dolphin AC, Archer ER. An adenosine agonist inhibits and a cyclic AMP analogue enhances the release of glutamate but not GABA from slices of rat dentate gyrus. *Neurosci Lett* 1983; 43: 49-54.
- 13) Manzoni OJ, Manabe T, Nicoll RA. Release of adenosine by activation of NMDA receptors in the hippocampus. *Science* 1994; 265: 2098-2101.
- 14) Hauber W, Münkler M. Stimulation of adenosine A_{2a} receptors in the rat striatum induces catalepsy that is reversed by antagonists of N-methyl-D-aspartate receptors. *Neurosci Lett* 1995; 196: 205-208.

横紋筋融解症，急性腎不全を呈した筋型 carnitine 欠損症における L-carnitine 静注療法の試み

中野 和俊，松崎美保子，西村 敏，坂内 優子，王 崇玫，宍倉 啓子，
鈴木 陽子，大澤真木子，秋岡 祐子*，川口 洋*，伊藤 克己*

東京女子医科大学小児科，同腎小児科*

L-carnitine injection therapy in a patient with rhabdomyolysis and acute renal failure

Kazutoshi Nakano, Mihoko Matsuzaki, Tsutomu Nishimura, Yuko Sakauchi,
Wang Cong Mei, Keiko Shishikura, Haruko Suzuki, Makiko Osawa,
Yuko Akioka*, Hiroshi Kawaguchi*, Katsumi Ito*
Department of Pediatrics and Pediatric
Nephrology* Tokyo Women's Medical College

〔緒 論〕

carnitine cycle の異常には，細胞膜における carnitine 輸送障害である carnitine 欠損症，carnitine palmitoyltransferase I (CPT I)，carnitine palmitoyltransferase II (CPT II)，carnitine/acylcarnitine translocase の障害があるが，急性期の細胞内 carnitine 動態には不明な点が多い。L-carnitine の補充療法は carnitine 欠損症に対する重要な治療法であり，現在一般には，経口 L-carnitine が用いられている。しかし，経口投与が不可能な場合や，経口投与では十分な治療効果が得られず，静注用 L-carnitine を必要とする場合がある。静注用 L-carnitine は，日本国内では一般に入手困難で，その効果については十分に検討されていない。我々は，横紋筋融解症により急性腎不全を呈して経口摂取が不可能となった筋型 carnitine 欠損症に，イタリア sigma-tau 社から提供された静注用 L-carnitine の静注治療を行った。その効果を臨床的に評価し，急性憎悪期，回復期における carnitine の動態を，血清 carnitine を測定して比較した。さらに，新たに血小板 free carnitine 測定法を開発し，血小板細胞内 carnitine 動態の検討を試みたので報告する。

〔研究対象〕

症例は17歳女子。12歳時より運動により誘発される筋力低下を呈するようになり，高 CK 血症のため筋生検を施行した。生検筋の oil-red 染色で脂肪の沈着を認め，骨格筋 free carnitine，および total carnitine の低下を認めたが，CPT II は正常値を示していた。また，長鎖および中鎖脂肪酸負荷で，長鎖脂肪酸負荷時のケトン体産生が低下していたため，筋型 carnitine 欠損症と診断され，経口

L-carnitine が投与されていた¹⁾。しかし，経口 L-carnitine 投与にかかわらず，筋痛，筋力低下に伴う高 CK血症の頻度，症状が次第に悪化しつつあった。1996年4月，怠業と生活の不摂生が誘因となり，横紋筋融解症（CK：入院時；148,000 U/l）を呈し当科入院となった。

〔方 法〕

血清 carnitine 測定方法；

血清 free, total carnitine 測定には，microplate reader (iEMS リーダーMF) で測定できるように方法を改変し，カイノス社の carnitine 測定試薬キット (RK-2000, RK-2100) を用いて実施した。

血小板 free carnitine 測定方法；

血液 5-10ml を sodium citrate とともに採血し，200G，1000G の低速遠心，洗浄を繰り返し血小板を分離し，glycerin とともに液体窒素保存した。この血小板の free carnitine も，カイノス社の carnitine 測定試薬を用い，血小板測定用に測定法を改変し，microplate reader を用いて測定した。即ち，triplicate した sample, reaction-1 溶液と dodecyl maltoside を混和し 37℃ 加温し，さらに reaction-2 溶液を加えて加温し，kinetics を測定した。さらに，求めた血小板 free carnitine は，citrate synthetase で除し，carnitine/citrate synthetase ratio を carnitine 値とした。

〔結 果〕

1. 入院経過 (図1)；

入院後CKはさらに上昇し (246,000 U/l 第3病

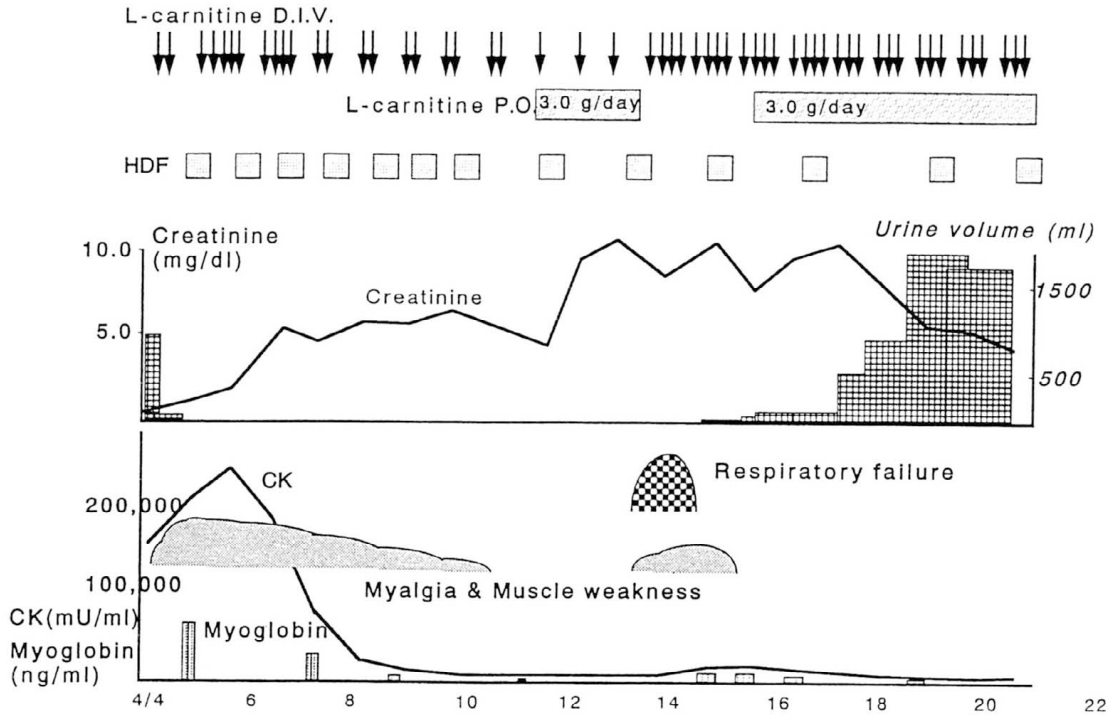


図1 入院経過

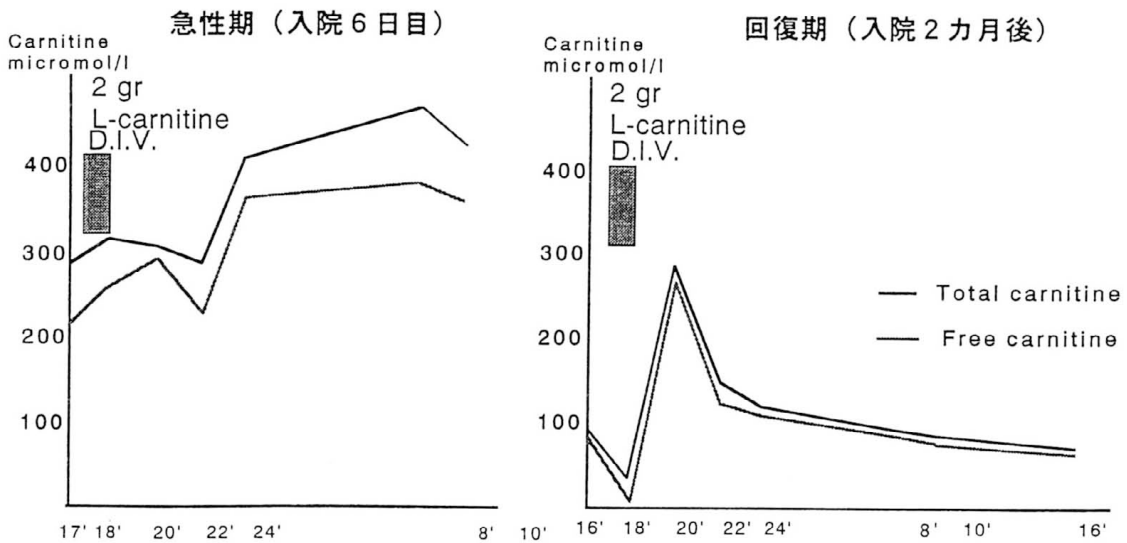


図2 2 gr L-carnitine 静注負荷による血清 carnitine の変化

日), 血清myoglobinも 84,000 ng/ml (第3病日) と高値を示し myoglobin 尿を呈し, 引き続いて腎不全, 無尿となった。両親へ効果と副作用について十分説明し承諾が得られた後に, sigma-tau社 (Italy) から供給された静注用L-carnitineをこの患児に投与した。具体的には急性期に静注用L-carnitineを毎日1-5 g 分割点滴静注し, 血液濾過透析を繰り返した。回復期には静注を漸減し, 代わりにL-carnitineを3 gから経口投与開始し4.5 gまで

増量した。高CK血症は約1週間で改善しCKは1000台になり, 腎不全は約2-3週間の経過で改善し尿量が回復した。

2. 2 g L-carnitine の点滴静注負荷による血清carnitine の変化 (図2)

急性期と回復期に2 g L-carnitineを点滴静注し, 血中の total, free carnitineを比較した。急性期には点滴静注前から血中の total, free carnitineともに高値であり, 点

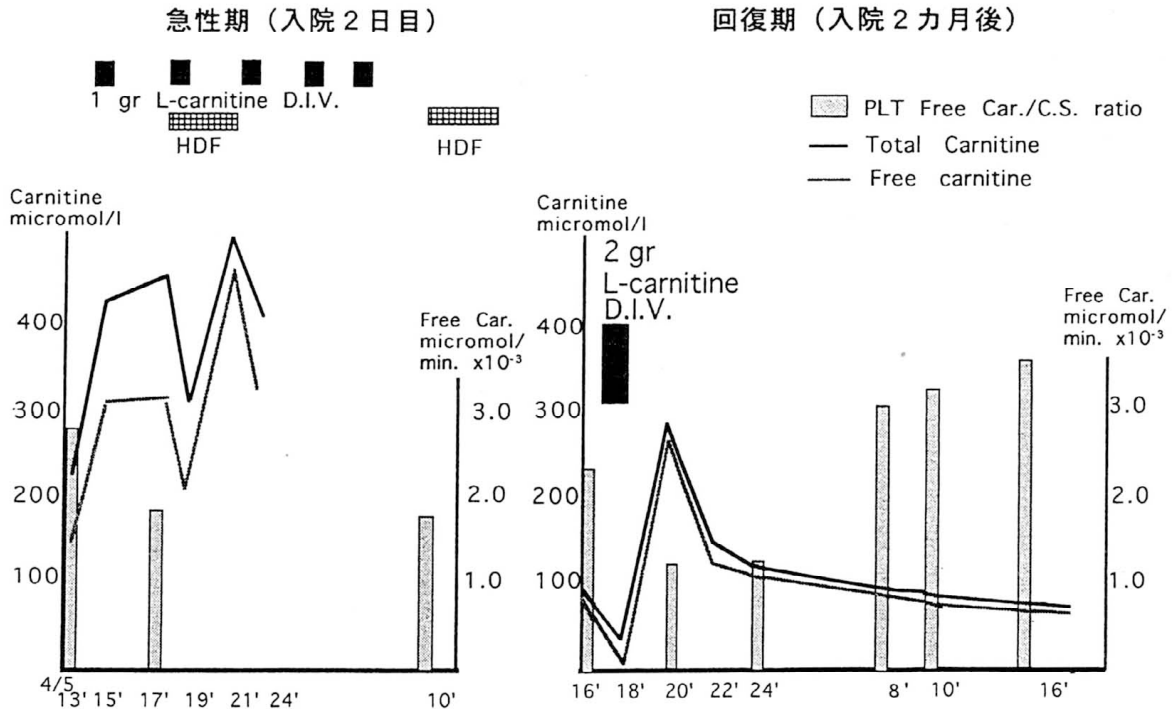


図3 急性期、回復期の L-carnitine 静注による血小板 free carnitine の変化

滴終了後4時間まで同様の値が続き6時間後以降さらに両者とも上昇した。回復期には点滴静注前は正常に比してやや高値であったが、急性期と比較すると著明に低値であった。点滴静注後2時間値が最高であり、以後徐々に低下し24時間で静注前値に戻った。totalとfree carnitineの差で求められるacylcarnitineは、急性期の値が回復期のそれに比して高値であった。

3. 急性期、回復期、L-carnitine 静注による血小板 free carnitine の変化 (図3)

急性期の入院2日目には、1日5回の1g L-carnitine点滴静注にもかかわらず、血小板 free carnitineの上昇が認められなかったが、回復期は2g L-carnitine点滴静注により上昇した。

[考案]

本症例は生検筋のoil-red染色で脂肪の沈着を認め、骨格筋のfree carnitine, total carnitine含有量の低下していること、中鎖脂肪酸負荷試験時のケトン体産生は正常であったが長鎖脂肪酸負荷時のケトン体産生が低下していることから筋型carnitine欠損症と診断されていた¹⁾。残念ながら現在まで本症例のcarnitine uptakeについては未検討である。従って本症例におけるcarnitine欠損症が1次性のものか2次性のものかは不明であるが、経口L-carnitine投与では症状は十分に改善しなかったことか

ら、2次性carnitine欠損症の可能性が高い。carnitine cycleのうちCPT II活性は正常であったが、CPT Iとcarnitine/acylcarnitine translocaseの活性は未測定であり、carnitine uptakeとともに今後検討したい。

本症例は、経口L-carnitine投与では症状は十分に改善されず、その上、怠業と生活の不摂生が誘因となり横紋筋融解症を呈した。すなわち、筋肉痛、筋力低下、および240,000におよぶ高CK血症により横紋筋融解症は明らかであった。入院時は腎不全症状に伴い嘔吐があり経口摂取不可能の状態であった。入院後、血液濾過透析とL-carnitine静注を主な治療として行い、横紋筋融解症の速やかな改善、および二次的腎不全の改善をみた。横紋筋融解症はしばしば重篤な経過をとりやすいが、本例が比較的速やかに同状態を脱し得た。本症例における改善が自然経過による、あるいは血液濾過透析のみが有効でL-carnitine静注は有効でなかった可能性も否定はできない。しかし、横紋筋融解により重篤な状態にあったため、急性期にL-carnitine静注療法をしないというcontrol studyはできなかった。本例の急性期血中acylcarnitineは高値でacylcarnitine/free carnitine比が上昇していた。このことから、free carnitine静注でacyl-基がfree carnitineと結合して血液濾過透析で体外へ排泄され、細胞障害性に働くacylCoAの増加を抑えた可能性がある。横紋筋融解症と急性腎不全から本症例を救命する上で、血液濾過透析とL-carnitine静注療法は不

可欠であったと考える。

Stanley C. A.²⁾によると正常では carnitine のほとんどが組織、細胞内にあり99%を占めている。残りの1%弱が plasma で貯蔵されている。plasma の carnitine 量は細胞内における合成と食事からの摂取と renal handling を介した plasma から尿への流出で平衡を保っている。

本症例においては、急性期血中 free, total carnitine ともに高値を示し、6時間以降さらに total, free ともに上昇していた(図2)。急性期血中 free, total carnitine 高値の原因としては、急性腎不全により renal handling が破綻し、carnitine の腎排泄遅延と筋融解および carnitine uptake 障害による細胞からの carnitine 漏出によると考えられる。また、急性期、回復期を通して、L-carnitine 静注後2時間の血中 carnitine 値は上昇している場合も、低下している場合もあり一定の傾向がない。この原因は不明であるが、血液濾過透析の影響と組織間(third space)への carnitine の一次的流入の関与が考えられる。L-carnitine 静注による血小板 carnitine の検討(図3)で、急性期の入院第2日目は、患者が重症であったため血小板採血回数が十分ではなかった。しかし、1g L-carnitine 5回点滴静注(そのうち3回は血液濾過透析後)により、計5gのL-carnitine 静注にもかかわらず翌日の血小板 free carnitine の上昇が認められなかった。これに対して回復期にはL-carnitine 2gの点滴静注で翌日の血小板 free carnitine の上昇を認めた。これは、急性期には回復期より細胞内への carnitine uptake が低下していることを示唆するものと考えられる。1次性 carnitine 欠損症では、plasma membrane の transport の障害により細胞内の carnitine が低下し、さらに renal handling の異常により腎での carnitine の再吸収が低下し、plasma 中の carnitine が低下すると考えられる。一般的には細胞内の carnitine 測定には横紋筋が用いられる。しかし、横紋筋では頻回の測定が困難である。一方、末梢血は頻回の測定が可能であり、血小板は細胞内の

carnitine 動態を見るのに適している。これまでに末梢血の赤血球、単核球の carnitine を測定することによって細胞内 carnitine の動態を推測できると報告されている³⁻⁵⁾が、血小板 carnitine を測定した報告はない。血小板 carnitine が他の細胞、特に、筋細胞と同様の carnitine 動態を示すかはまだ明らかではないが、今後さらにその有用性を検討していく予定である。

[文 献]

1. 坂内優子, 今野真紀, 斎藤加代子, 他. 嘔気, 嘔吐を反復し登山により誘発された筋力低下を呈した筋カルニチン欠損症の1女児例. 東京女子医科大学雑誌1992; 62: 1431-1437.
2. Stanley CA. Plasma and mitochondrial membrane carnitine transport defects. In: Coates PM, Tanaka K, eds. New Developments in Fatty Acid Oxidation. Progress in clinical and biological research Wiley-Liss, Inc., 1992; 375: 289-300.
3. De Simone C, Famularo G, Trantzoglou S, Trinchieri V, Moretti S, Sorice F. Carnitine depletion in peripheral blood mononuclear cells from patients with AIDS: effect of oral L-carnitine. AIDS 1994; 8: 655-660.
4. Hirose S, Mitsudome A, Kiriya T et al. Plasma and red blood cell carnitine in individuals with predisposing factors to intracellular carnitine deficiency. Med. Bull. Fukuoka Univ. 1996; 23: 165-172.
5. Baker H, Frank O, Deangelis B, Baker ER. Absorption and excretion of L-carnitine during single or multiple dosings in humans. International Journal for Vitamin & Nutrition Research 1993; 63: 22-26.

脂肪酸代謝異常症におけるカルニチン投与の問題点

吉田 一郎, 荒牧 修一, 栗谷 典量, 矢野 正二, 芳野 信, 加藤 裕久
久留米大学小児科

Carnitine therapy in mitochondrial fatty acid oxidation disorders

Ichiro Yoshida, Shuichi Aramaki, Norikazu Kuriya, Shoji Yano, Makoto Yoshino and Hirohisa Kato
Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine

【目的】

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症Ⅱ型(CPTⅡD)の男児で上気道炎罹患中のカルニチン服用中に著明な血中CKの上昇を認めたので、その経験を報告する。

【対象と方法】

患児は現在、9歳男児(久留米大学小児科#87-682)。満期産、出生体重3530g、血縁関係のない両親の第3子として生まれる。姉は7ヶ月のとき、急性脳症で死亡、病理解剖の結果、著明な脳浮腫と脂肪肝を認め、ライ症候群と判断されている。本患児は9ヶ月のとき、上気道炎による発熱、嘔吐、下痢に引き続き、1日の経過で嗜眠状態から半昏睡となり、当科を紹介され、入院となった。来院時、肝を4cm触知したが黄疸は認めず、除皮質肢位や除脳肢位はみられなかった。来院時の検査成績では血糖45mg/dl、アンモニアは正常上限(143 μ g/ml)、GOT58、GPT154、LDH611、CK97、血液ガスpH7.256、pCO₂43、HCO₃⁻18.5、B.E.-8.1、乳酸2.6(0.3-1.3)、ピルビン酸0.12(0.03-0.08)mmol/L、カルニチンプロファイル血清(μ M)ではトータル10.0(63 \pm 11)、フリー3.2(51.7 \pm 8.8)、アシル6.8(9.7 \pm 9.0)、尿(nmol/mg creatinine)ではフリー0(113 \pm 146)アシル840(288 \pm 165)であった。尿ケトン反応は1+、尿有機酸分析(図1, mmol/mol creatinine)ではアジピン酸437(0-12)スベリン酸17(0-12)セバシン酸320(0-2)3-OH-酪酸103(正常0-3だがケトosisでは100-50000)アジピン酸/セバシン酸比=1.37(ケトosisで100以上、脂肪酸酸化障害で50以下)、繊維芽細胞CPTⅡ活性0.11(1.41-0.42)methy-¹⁴C carnitine/min/mg prot(酵素活性はDemaugreによる)、肝生検で著明な脂肪肝を認めたが電子顕微鏡所見ではmacrovesicular fat diseaseであった。ミトコンドリアは膨化せず、マトリックス内にはdense bodyを認め、クリステ配列にも乱れはなくミトコンドリアの形態

は正常と判定された。この患児は尿中有機酸分析でhypoketotic dicarboxylic aciduriaが認められた(図1)ので、当初、MCADDとCPT欠損症の2疾患が可能性のある疾患の候補とされた。当時、CPTⅡDの疾患単位は存在せず、CPT欠損症の場合には肝型CPT欠損症であろうと考えていた。本患児は最終的に上述のようにDemaugreにより、CPTⅡ欠損症と診断され、森田らにより本邦第一例のCPTⅡ欠損症として報告された¹⁾。患児は臨床検査で血漿中の総カルニチン、遊離カルニチンおよび尿中遊離カルニチンの著しい減少を認めたので、カルニチンを当時、入手可能であったD、Lの形で100mg/kg投与することとした。

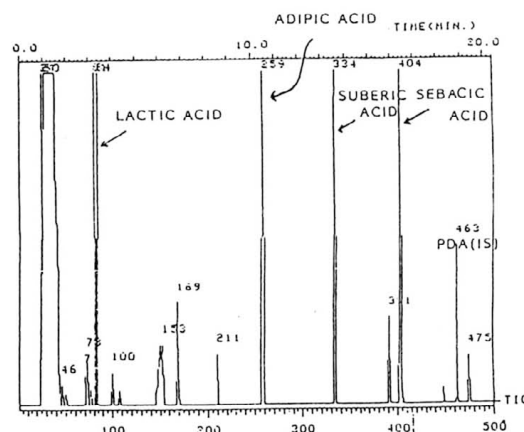


図1 患児急性期の尿中有機酸

アジピン酸、スベリン酸、セバシン酸など中鎖ジカルボン酸の増加がみられる。

【結果】

患児は上気道感染症に罹患時、ぐったりして当院外来を受診したが、カルニチン服用前に比し、カルニチン服用中では血清CKの著明な上昇を認めた(図2参照)そのため、本患児におけるカルニチンのリスクを考慮し、カルニチン服用を中止した。患児では中止後では図2に示した様に上気道炎罹患時においてもCKの著しい上昇を示さなくなった。

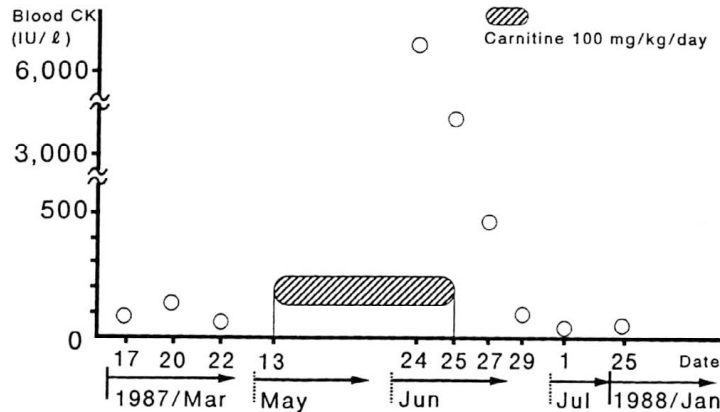


図2 カルニチン治療中、上気道炎罹患時の血清CK値

【考 察】

カルニチンは今まで、万能薬のように使用されてきたが、リスクも考慮する必要がある。本患児でのCKの上昇のメカニズムは明らかではないが、1.カルニチン投与にひきつづくミトコンドリアへの脂肪酸の急激かつ過剰な負荷の可能性や 2.非生理的なD-カルニチンの副作用の可能性などが考えられる。一方、カルニチンが著効を示す疾患の存在することは我々も経験しており²⁾、カルニチンの治療薬としての重要性には何ら疑いの余地はないが、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症ではカルニチン服用直後の突然死の経験もあるという。単にカルニチンが体内で欠乏しておれば短絡的にすぐにカルニチンを投与することには問題がある³⁾。

Barnesは最近、カルニチン関連の先天性代謝異常症がつつぎと新しく発見されているが、カルニチンによる治療ではその使用面だけでなく禁忌についても知っておくことが重要であること、しかし、現状ではどのような場合に禁忌となりうるのか、いまだに混乱していると

編集者のコメントとして述べている⁴⁾。今後は各疾患ごとの病態をよく考慮したうえで、カルニチン投与の適応を決めるべきであろう。

(文 献)

- 1) 森田 潤, 矢野正二, 西依 淳, 他. ジカルボン酸尿症を呈した乳児期発症型 Carnitine Palmitoyltransferase II 欠損症. 日本先天代謝異常学会雑誌 1991; 7:110.
- 2) Matsuishi T, Hirata T, Terasawa K et al.: Successful carnitine treatment in two siblings having lipid storage myopathy with hypertrophic cardiomyopathy. Neuropediatr 1985; 16:6-12.
- 3) 吉田一郎. 脂肪酸代謝異常総論. 白木和夫, 前川喜平 編. 小児科学. 医学書院, 東京, 1997; pp.281-284.
- 4) Stanley CA. Carnitine disorders. Adv Pediatr 1995; 42:209-242.

セレン欠乏症へのセレン投与 — その化学型の違いによる動態の相違 — (抄録)

東 明正, 田中 珠美, 松倉 誠*, 松葉佐 正*, 松田 一郎
熊本大学医学部小児科, 芦北学園発達医療センター*

Selenium supplementation in selenium deficiency
— Kinetic difference of selenite and l-selenomethionine —

Akimasa Higashi, Tamami Tanaka, Makoto Matsukura, Tadashi Matsubasa, Ichiro Matsuda
Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine,
Ashikitagakuen Center for Developmental Medicine

[目的]

最近長期経腸栄養剤摂取者で血中セレン値の低下, グルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-Px) 活性の低下など栄養性欠乏症が発症しているが, これは経腸栄養剤中のセレン含量が低いことが主な原因である。これら経腸栄養剤摂取者のセレン欠乏の予防および治療のためセレン補充がなされているが, これまで亜セレン酸など無機化合物や, 有機型であるセレノメチオニンとして投与されていることが多い。今回, それぞれの化学型によってどのようなセレン動態の特徴がみられるかについて検討した。

[対象と方法]

栄養源として経腸栄養剤のみを摂取している, 施設入所中で血漿セレン値の低い脳性麻痺患者を対象とした。これら患者に亜セレン酸ナトリウム, あるいはL-セレノメチオニンを投与し, 投与前, 投与中, 投与中止後の血漿セレン値の変動を検討した。また, 一部の症例では血漿および赤血球 GSH-Px 活性を測定した。血漿セレン

濃度は Watkinson 法, 血漿および赤血球 GSH-Px 活性は Paglia & Valentine の方法で測定した。

[結果と考察]

セレノメチオニン投与群ではその血漿セレン値の上昇はゆるやかで, plateau level に達するのに6ヶ月以上を必要とした。また, 血漿および赤血球 GSH-Px 活性は血中濃度の上昇につれてゆるやかに上昇した。一方, 亜セレン酸投与群では比較的すみやかに血漿セレン濃度が上昇し, また, 投与中止後の血漿セレン濃度も比較的早く低下傾向を示した。

セレンは欠乏と中毒を引き起こす摂取量の幅の狭い微量元素であり, その投与量やどのような投与方法が安全であるのか確立していない。今回の結果をもとにすると, セレノメチオニン投与では体内蓄積を引き起こす可能性が亜セレン酸に比較して高く, 速効性を期待する場合, 亜セレン酸による投与の方が安全性が高く臨床に用いやすいと思われた。

Henoch-Shönlein Purpura (HSP) の急性期症状に対する 血漿Ⅻ因子製剤とステロイド剤による control study (抄録)

藤沢 卓爾, 中嶋 英輔, 山下 康博, 木村 昭彦, 吉田 一郎, 加藤 裕久
久留米大学小児科

Comparison of the effect between a pasteurized factor Ⅻ concentrate and
steroids in managing the acute symptom of Henoch-Shönlein Purpura.

Takuji Fujisawa, Atsuo Hoshiyama, Eisuke Nakashima, Yasuhiro Yamashita,
Akihiko Kimura, Ichiro Yoshida, Hirohisa Kato

Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University, School of Medicine

【目的】

最近, Henoch-Shönlein Purpura (以下HSP) の急性期の症状の改善に血漿Ⅻ因子濃縮製剤の有用性が注目されている。しかしその作用機序及び投与の適応に関しては未だ明確ではない。そこで我々はⅫ因子製剤と従来よりその効果が認められているステロイド剤との有効性について比較検討する目的で, 両者の control study を行った。

【方法】

対象は久留米大学小児科, 及び久留米大学関連病院にて入院管理となった中等症以上のHSPの中で, 治療前の血漿Ⅻ因子活性が70%以下の26例。以上の対象者においてⅫ因子製剤投与群 (n=14) とステロイド剤投与群

(n=12) の無作為割り付けによる2群比較対照試験を行い, 急性期の臨床症状の改善度を比較検討した。臨床症状の評価はHSP重症度 score を用いた。

【結果】

Ⅻ因子投与群, 及びステロイド剤投与群とも腹部症状(腹痛, 血便)及び関節痛は治療開始48時間にて改善したが, 両群間で改善度に有意差は認めなかった。

【結論】

HSPの急性期の症状の改善に対し, Ⅻ因子製剤による治療は有効ではあったが, ステロイド剤と比較して優位性は見いだせなかった。両者の選択にはその利点と欠点をさらに検討して使用すべきかもしれない。

小児に対するドカルパミンの使用経験

篠原 徹, 横山 達郎
近畿大学医学部心臓小児科

Clinical effect of docarpamine in children with congenital heart disease

Tohru Shinohara, Tatuo Yokoyama
Kinki Univ. School of Medicine Department of Pediatric Cardiology

【緒言】

心不全に対する治療は小児科領域においても近年大きく変わった。従来のジギタリス製剤や利尿剤に加え血管拡張剤やカテコールアミン製剤がしばしば用いられている。

ドパミンは術前、術後にかかわらず重症心不全患児に対して多用されているカテコールアミン製剤の1つである。経静脈的な投与を必要とするため、本剤から離脱しにくい一部の患児では長期の点滴や、しいては長期の入院を余儀なくされてきた。

ドカルパミンは我が国で開発されたドパミンのプロドラッグである。経口投与により体内で加水分解され、ドパミンに変換されることから内科領域を中心にドパミンからの離脱を目的に使用される症例が増加している^{1,2)}。

今回我々は5例の先天性心疾患患児に対してドパミンからの離脱を目的に本剤を使用したもので報告する。

【対象と方法】

- 1) 循環動態維持のためドパミン2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与を必要とし、同剤の投与期間が10日間以上におよんだ先天性心疾患患児5例を対象とした。
- 2) 離脱可能かどうかの判定には、心拍数、尿量、末梢温、患児の活気・機嫌、体温、などの変化を検討した。

- 3) ドカルパミンの小児薬用量については規定がないため成人の投与量や上野らの報告³⁾を参考に40-90mg/kg/日程度とした。
- 4) ドカルパミンの使用にあたっては保護者に本剤を使用することの利益と不利益について説明し同意を得た。

【結果と症例】

- 1) 投与5症例を表1および2にまとめた。年齢は11か月から9歳6か月であり、4例はすでに外科治療を受けていた。体重は4.8kgから18kgであり、5症例のいずれもが複数の薬剤の投与下にあった。
- 2) ドカルパミン投与直前までのドパミン使用期間は11日から最長120日におよび、離脱直前のドパミン量は2.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から2.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を示した。また、ドカルパミンの投与量は体重あたり1日42mgから100mgとなった。
- 3) 3例でドパミンからの離脱が可能であった。とりわけ症例1は投与後QOL (Quality of Life)の明らかな改善を認めた。心不全のため年数回の入退院を繰り返していたが、投与開始以降入院は皆無となった。離脱不能の2例のうち1例はデノパミンでドパミンを中止することができたが、残る1例は現在もドパミンの投与が続けられている。

表1 ドカルパミン投与患児の背景(1)

年齢	性	心疾患	体重	併用薬
1. 9Y 6M	男	CAVC/P, MVR	15kg	ジゴシン, フロセミド, イラブリン, デハミン, ニトール
2. 5Y 0M	男	PA+VSD/P,	13kg	ジゴシン, フロセミド, スピロノラクトン
3. 2Y 4M	男	SV, 心筋炎,	9kg	ジゴシン, フロセミド, スピロノラクトン, ニトール
4. 9Y 2M	女	Eb/P, TVR/P	18kg	ジゴシン, フロセミド, スピロノラクトン, ニトール, リソブリン
5. 11M	女	TAPVR/P,	4.8kg	ジゴシン, フロセミド

CAVC: 完全型心内膜床欠損, MVR: 僧帽弁置換, PA: 肺動脈閉鎖,
VSD: 心室中隔欠損, SV: 単心室, Eb: エプシュタイン奇形,
TVR: 三尖弁置換, TAPVR: 総肺静脈還流異常, DA: ドパミン, /P: 術後

表2 ドカルパミン投与患児のまとめ(2)

年齢	性	直前 DA 量	DA 使用期間	投与量	投与方法	離脱の可否
1. 9Y 6M	男	2.2 μ g	120 日	1125mg (75mg/kg)	毎 8 時	可→継続中
2. 5Y 0M	男	2.7 μ g	11 日	1125mg (86mg/kg)	毎 8 時	可→継続中
3. 2Y 4M	男	2.9 μ g	28 日	900mg (100mg/kg)	毎 8 時	可→継続中
4. 9Y 2M	女	2.1 μ g	23 日	1000mg (55mg/kg)	毎 8 時	否→ドパミン
5. 11M	女	2.1 μ g	65 日	200mg (42mg/kg)	毎 8 時	否→DA 使用中

DA: ドパミン, DA 量の単位は μ g/kg/分,

病日	9	10	11	12	13	14
ドパミン	5.0	3.7	2.7	中止		
ドカルパミン				86	86	86
	(μ g/kg/分)					
心拍数	100	110	120	110	120	110
尿量	1400	1450	1000	1050	1500	1100
末梢温	良	良	良	良	良	良
活気	良	良	良	良	良	良
発熱			無	無	無	

図1 症例2の離脱経過

病日	18	19	20	21	22	23	24	25
ドパミン	3.6	→	2.8	→	→	2.1	中止	3.6
ドカルパミン							55	
	(μ g/kg/分)							
心拍数	112		105		100	100	115	100
尿量	1200		1000		1250	1000	800	1250
末梢温	良		良		良	良	不良	良
活気	良		良		良	良	不良	良
発熱					無	無	有	無

図2 症例4の離脱経過

病日	62	63	64	65	66	67
ドパミン	3.5		2.9	2.1	OFF	3.5
ドカルパミン		31	31	42	42	21
	(μ g/kg/分)					
心拍数	120	120	110	130	140	115
尿量	650	750	750	440	330	1100
末梢温	良	良	良	良	不良	良
不機嫌				無	有	無
発熱				無	有	無

図3 症例5の離脱経過

4) 以下に症例2(離脱可能例)および症例4, 5(離脱不能)の臨床経過を示す。

<症例2: 離脱可能例(図1)>

1歳9か月時, 心室中隔欠損を伴う肺動脈閉鎖に対して Rastelli 手術を受けた。術後カンジダによる感染性心内膜炎を併発し, 右室流出路狭窄と三尖弁閉鎖不全を残して外来管理となった。従来から水分過多で容易に胸水

の貯留が認められていたが, 気管支炎を契機に心不全が増悪し入院となった。11日間にわたるドパミン投与後ドカルパミン86mg/kg/日の経口投与に切り替えた。心拍数の増加や尿量の減少はなく, 末梢温や患児の活気にも変化は見られなかった。

<症例4: 離脱不能例(図2)>

6歳4か月時, エプシュタイン奇形に対して Carpentier 手術を行った。術後1か月から三尖弁閉鎖不全が再度増悪し, 6歳10か月時, 人工弁を用いて再手術(三尖弁置換)が行われた。しかし心不全の改善は乏しく胸水の貯留や肝腫大が続いていた。気管支炎を契機に心不全が増悪し入院となった。23日間のドパミン使用後ドカルパミンに切り替えたが, 10数時間後から末梢温の不良と38度前後の発熱さらには尿量の低下が出現し, 離脱不能と判断した。

<症例5: 離脱不能例(図3)>

総肺静脈還流異常の吻合部狭窄のため9か月時に再手術を行ったが, 狭窄解除がうまくいかず現在も入院中である。月齢や体重が小さいことからドカルパミンの投与量を体重あたり42mgとして離脱を試みた。本児のみドパミンを完全に中止とせずドカルパミンの投与を開始したが, 約半日で尿量減少や末梢温不良, さらに不機嫌などの症状が出現し離脱不能であると判断した。

【考察】

循環動態の維持に使用されるドパミンの通常量は毎分, 体重あたり3-5 μ gであり, これは小児, 成人ともに大差がない。成人ではドカルパミン1日2250mg(60kgとすると体重あたり約40mgとなる)の投与でこれに匹敵するピーク血中濃度が得られることがいくつかの報告で確認されている^{1,2)}。

小児に対する投与例はきわめて少なく, その至適投与量は不明であるが, 体重あたり1回30mgの内服でドパミン1-2 μ g/kg/分に相当するとするピーク血中濃度が得

られたとする報告がある³⁾。我々も体重あたり1日86mg（1回29mg）を用いた症例2でピーク血中濃度の測定を行ったが、2 μg/kg/分程度に相当する結果が得られた。すなわち小児では成人に比べ体重あたり多量のドカルパミンが必要であり、ドパミンの通常使用量である3-5 μg/kg/分のピーク血中濃度を本剤から得るには少なくとも80-100mg/kg/日の本剤投与が必要であると思われた。したがって、症例4,5での離脱不能は投与量の不足に起因する可能性が大きいものと思われた。

一方、小児に対するドカルパミンの副作用は全く不明であり、本剤投与の功罪を保護者によく説明し、症例を十分に選択した上で使用するべきであることは言うまでもない。

【おわりに】

- 1) 先天性心疾患児5例に対して点滴使用のドパミンから離脱する目的で経口ドカルパミンの投与を試みた。
- 2) 3例で離脱が可能であり、このうちの1例は本剤の長期連用によって明らかなQOLの改善を認めた。

3) 今回の検討において明らかな副作用は認められなかった。

4) 我々の経験やこれまでの報告から毎分、体重あたり3-5 μgに相当するドパミン血中濃度を得るには、少なくとも80-100mg/kg/日程度のドカルパミンが必要なものと思われた。

【文献】

- 1) 久萬田俊明, 河合忠一, 佐久間昭. 塩酸ドパミン点滴投与中の循環不全患者に対する新規経口ドパミン薬 docarpamine (TA-870) の薬効評価. 臨床医薬 1991; 7: 1521-1542.
- 2) 小川 宏, 楠川禮造, 松井 忍 他. 経口 Dopamine 剤 TA-870 による Dopamine 持続点滴投与からの離脱試験. 薬理と臨床 1991; 19: 1907-1931.
- 3) 上野倫彦, 石川司朗, 高橋 伸 他. 経口ドパミン・プロドラッグ“ドカルパミン”の重症心不全患者への使用 — 小児薬用量の決定への試み —. 日小循環誌 (抄録) 1996; 12: 323.

ESWS-mVcfc 関係を用いた Anthracycline 系薬剤の心毒性の評価 (ADR と THP-ADR との比較から)より心毒性の少ない Analog の必要性について(抄録)

伊達 正恒, 萩原 教文, 中山 豊明, 青柳 勇人, 柳川 幸重,
服部 拓哉, 伊藤 伊敦, 岡野 周子, 阿部 敏明
帝京大学小児科

【目的】

近年, 小児悪性腫瘍の治癒率が高まるにつれ, 抗腫瘍剤の副作用による晩期障害が問題になってきている。特に, Anthracycline 系薬剤による心機能障害は治療終了後, 長期間経過してから出現することもあり問題となっている。ESWS (Endsystolic wall stress)-mVcfc (corrected mean velocity of circumferential fiber shortening) 関係は前負荷や心拍数に依存しない左室収縮機能の指標として臨床応用されており, 潜在性の心機能低下を検出できる方法である。今回この方法を用い, Anthracycline 系薬剤を投与された ALL や固形腫瘍および再発例につき, 長期の心機能を評価した。

【対象と方法】

対象は TCCSG プロトコール (10次案, 11次案, 12次案, B-91) により治療開始した ALL 13例 (THP-ADR 投与量: 平均 $295\text{mg}/\text{m}^2$), Malignant lymphoma 2例 (平均 8.7歳), および固形腫瘍 9例 + プロトコールにのらなかったもの 4例 (ANLL 2例 + Malignant lymphoma 2例) (平均 7.9歳) である。固形腫瘍の内訳は, Neuroblastoma 4例, Rhabdomyosarcoma 2例, Osteosarcoma 2例, Ewing's sarcoma 1例, である (ADR 投与量: 平均 $358\text{mg}/\text{m}^2$)。観察期間は, 1年~5年 4カ月 (平均 3年 1カ月) であった。方法は, Colan らの方法に準じて計測・計算し, 彼らの表にプロットし, 正常域からの偏位の程度を Stress velocity index を用いて表し, 時間軸上に並べて, 時間経過と共に (平均 3年 1カ月) 心機能の変化を見た。死亡症例では死亡時の計測値をプロットした。

【結果】

経過観察をしえた ALL 13例中, subclinical な心機能の低下は ALL 5例で一時的に見られた。プロトコールをはずれたものは 5例であり, うち 1例は 3回再発し心不

全で死亡し, 他の 4例は 1回再発したがその後寛解を保っている。固形腫瘍 9例中, 完全寛解 3例 (Neuroblastoma 3例), 腫瘍死 3例 (Rhabdomyosarcoma 1例, Neuroblastoma 1例, Ewing's sarcoma 1例), 心臓死 1例 (Rhabdomyosarcoma 1例), 再発 5例 (Osteosarcoma 2例, Ewing's sarcoma 1例, Rhabdomyosarcoma 1例, Neuroblastoma 1例) であった。腫瘍死のうち 2例は, 心機能低下の進行が見られたため, ATC 系薬剤の使用を中止した症例であった。THP-ADR を用いた TCCSG プロトコールにしたがって治療した全例に於て長期的な心機能低下は見られなかった。即ち, 治療終了後一時的に subclinical な心機能低下がみられたが, その後回復する傾向が見られた。また THP-ADR の臨界投与量と考えられている $1000\text{mg}/\text{m}^2$ を投与された症例に於ても心機能の低下は可逆性であった。この症例は再発したため, より心毒性の少ない Epirubicin を投与した。これに対し, 固形腫瘍や再発例は ADR や THP-ADR の総投与量も多く持続的な心機能低下が認められることが多かった。

【考察】

ESWS-mVcfc 関係 (Stress velocity index) は, Fractional shortening が低下する以前に, 潜在性の心機能低下を検出できる方法であり, 新しい抗腫瘍剤の心毒性の評価に有用であると考えられた。固形腫瘍や再発例は ADR や THP-ADR の総投与量も多く持続的な心機能低下例が多かった。これらの症例に対しては, 薬剤の投与スケジュールの変更, 心筋保護剤の併用投与などが行われるが, より低心毒性の analog (誘導体) (Epidoxorubicin, Epirubicin, Idarubicin etc) を投与しながら, ESWS-mVcfc 関係を用いて Cardiac monitoring を行い, 真に心収縮力が回復不可能な点を見つけることがこれからの課題と考えられた。

低出生体重児における arbekacin 投与時の腎機能の変動

坂田 宏, 松原 央, 長屋 建, 片野 俊英,
竹田津原野, 白井 勝, 石岡 透, 丸山 静男
旭川厚生病院小児科

Pharmacokinetics and influence of arbekacin on renal function in low-birth-weight infants

Hiroshi Sakata, Hiroshi Matsubara, Ken Nagaya, Toshihide Katano,
Genya Taketazu, Masaru Shirai, Toru Ishioka, Shizuo Maruyama
Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

はじめに

arbekacin(ABK)はaminoglycoside系抗生物質の一つで、日本では methicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA)感染症の治療薬として承認されている薬剤である。近年、各地の NICU から低出生体重児の MRSA 感染症の報告がなされており、私たちの施設でも年間3~4名のMRSA敗血症が発症している。そのため、私たちは低出生体重児に有効かつ安全な投与法を検討するためにABK血中濃度を測定した。また、本剤はaminoglycoside系抗生物質であるために腎臓への影響の有無も検討したのであわせて報告する。

対象および方法

対象は当院NICUに入院中にMRSA感染症が疑われ、本剤を投与した低出生体重児10名である。在胎週数29.4±5.3週、出生体重1204±532g、在胎週数と投与開始時日齢をあわせたpostconceptional ageは33.9±4.2週であった。ABKは1回2.2~3.1mg/kgを、12時間毎に30分自動輸液ポンプを用いて投与した。血中濃度はpeak値として投与開始30分後、trough値として12時間後に測定した。pharmacokineticsはone-compartment modelで評価した。腎臓への影響は投与開始前、終了後の血清creatinine、N-acetyl-beta-D-glucosaminidase(NAG) index, fractional excretion of sodium, 尿中beta-2-microglobulinを測定した。値は平均値±標準偏差で示し、統計学的分析は対応のあるt検定で行い、p値が0.05未満を有意とした。

成績

臨床効果は10名ともMRSAをはじめとする原因菌が検出されず、有効性は判定できなかったが、6名は本剤投与により症状・検査所見の改善を認め、4名は改善が認められないため他剤に変更した。黄疸の増強や胃腸症状

など本剤による副作用と思われる症状の発現はみられなかった。

10名のpeak値は $8.5 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ 、trough値は $3.9 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ 、半減期は 11.4 ± 6.1 時間であった。投与量とpeak値には強い正の相関がえられた($p < 0.001$)。

在胎週数、出生体重、血中濃度測定日齢、血清creatinine値、postconceptional age、peak値、trough値、半減期、クリアランス、分布容量の相関を検討した。postconceptional ageと半減期に負($p < 0.05$)、postconceptional ageとクリアランスに正($p < 0.05$)、血清creatinine値とクリアランスに負($p < 0.05$)の有意な相関関係がえられた。

腎機能についてはNAG indexが投与前 97.7 ± 70.4 から投与後 213.6 ± 161.2 に有意に上昇したが、他の検査成績に有意差は得られなかった(表1)。投与後のNAG indexとtrough値の間には有意な正の相関($p < 0.05$)が認められた(図1)。

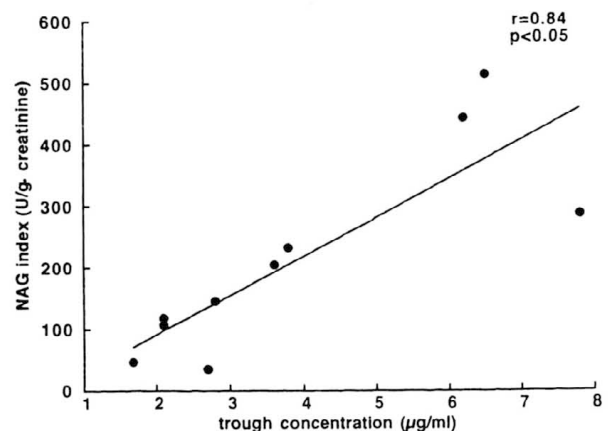


図1 NAG indexとarbekacinのtrough値

表1 arbekacin投与前後における腎機能の指標の変動

markers of renal function	infants treated with arbekacin	
	before	after
serum creatinine (mg/dl)	0.96±0.44	0.93±0.38
urinary beta-2-microglobulin(μg/l)	9237±7764	14388±11058
fractional excretion of sodium(%)	3.35±2.82	3.16±3.56
urinary NAG activity(U/l)	12.1±8.5	26.9±20.5*
NAG index(U/g creatinine)	97.7±70.4	213.6±161.2*

*p<0.05

考案

NAGは近位尿細管の上皮細胞に存在する酵素の一つであり、近位尿細管機能を把握する指標と考えられている。投与前後のNAGを測定し、gentamicinなどのaminoglycoside系抗生物質の腎臓への影響を検討した報告が数多くなされている。ABKでも他のaminoglycoside系抗生物質の成績と同様にNAGの増加を認めた。しかも、NAGの増加はpeak値とは有意な関係がなく、trough値と有意な相関を認めたことは重要である。一般に、ABKの有効血中濃度はpeak値が12μg/ml未満、trough値が2μg/ml未満と考えられている。今回の検討

では12時間毎に投与したが、平均半減期が11.4±6.1時間と長かったことから、trough値が2μg/mlをこえていた例が7例、最高値が7.8時間と極めて高かった。このことがNAGを増加させたと考えられる。

投与量はpeak値と相関しており、2.5mg/kg以上投与した例では9.2~11.0μg/mlと有効濃度に達しており、2.5mg/kg以下では4.9~9.1μg/mlと低めであった。

これらのことから、低出生体重児におけるABKは1回2.5~3.0mg/kgで、postconceptional ageと血清creatinineを参考にして18~24時間毎に投与すべきと考えられた。

新生児における Cefozopran の体内動態と臨床効果の検討

阿部 敏明, 杉浦 正俊, 中里 豊, 柱 新太郎

帝京大学医学部 小児科学教室

吉村 公一, 近藤 康夫, 川生 泰子

東京厚生年金病院 小児科

田島 剛

博慈会記念総合病院 小児科

長井志津佳, 舟本 規昭

成和会西新井病院 小児科

杉森 澄子, 西村 修一

国立習志野病院

Pharmacokinetic and clinical studies of cefozopran in the newborn

Toshiaki Abe, Masatoshi Sugiura, Yutaka Nakazato, Shintaro Hashira

Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine

Kohichi Yoshimura, Yasuo Kondoh, Yasuko Kawaoi

Department of Pediatrics, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

Takeshi Tajima

Department of Pediatrics, Hakujuikai Memorial Hospital

Shizuka Nagai, Noriaki Funamoto

Department of Pediatrics, Nishiarai Hospital

Sumiko Sugimori, Shuichi Nishimura

Department of Pediatrics, Narashino National Hospital

はじめに

帝京大学医学部及び関連施設で、新生児期のセフォゾプラン (cefzopran, 以下CZOP) の体内動態と臨床効果について検討を行った。

CZOPはセフェム骨格の3位にイミダゾピリダジニウム基を、7位にアミノチアジアゾール基をもち(図1)。

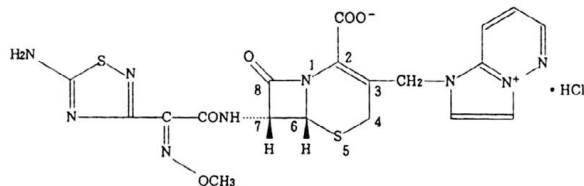
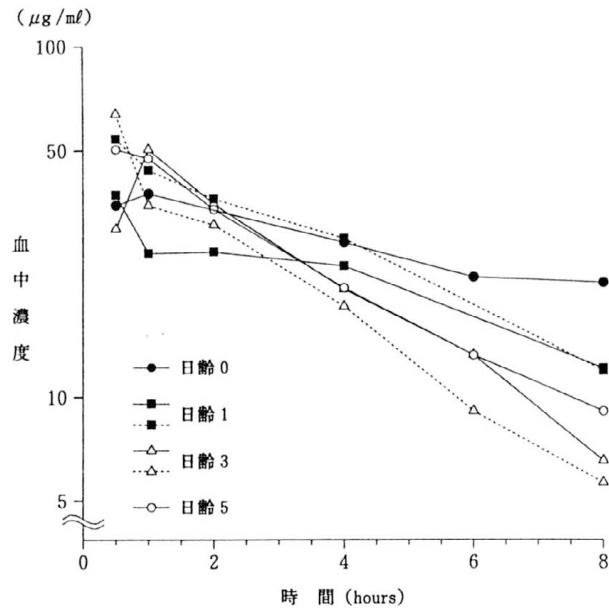


図1 Cefozopran(CZOP)の化学構造

グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にまで及ぶ広範な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有する¹⁻³⁾。血清蛋白結合率は6~8%と極めて低く、血液中には大部分が非結合型で存在するが、ビリルビン-アルブミン結合に対してはほとんど影響を与えない⁴⁾。成人の体内動

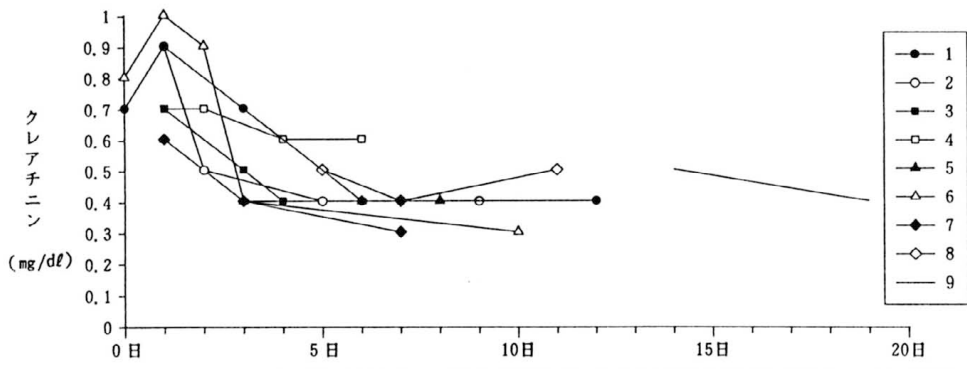
態検討では、ボラス静注又は点滴静注時の血中濃度はいずれの場合も用量依存性を示し、血中濃度半減期は、1.56~1.96時間であった⁵⁾。また、投与後24時間までの尿中排泄率は82~94%で、本剤は腎排泄型の薬剤であり、生体内でほとんど代謝されずに主として糸球体濾過により尿中に排泄される^{5,6)}。

新生児は、母体感染、羊水感染(前・早期破水)などによる感染のリスクファクターを伴う場合が多く、新生児が感染を発症した場合、感染防御能が未熟なために臨床症状が重症化する傾向がある。一方、新生児は、代謝・排泄機構も未熟なため、薬物の血中濃度は成人及び小児、幼児に比べ高濃度が維持され、予期せぬ副作用を発現することがある。したがって、新生児感染症に対しては常に救命を目的とし、早期の的確な診断はもちろんのこと、適切な注射用抗生物質の選択並びに必要な十分な投与量、投与回数の設定が必要である。しかし、現在新生児領域で安全性や体内動態が検討され用法・用量が確立されている抗生物質は ceftazidime, ceftriaxone, flomoxef, aztreonam, amikacin, vancomycin の6剤のみであ



日齢	例数	血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)						$T_{1/2}$ (時間)
		0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	
0	1	35.3	38.4	—	27.8	22.0	21.2	9.2
1	2	37.7	25.8	25.9	23.7	—	12.1	4.9
		54.3	44.6	36.9	28.7	—	12.0	3.7
3	2	30.5	51.3	35.8	20.3	13.2	6.7	3.1
		64.1	35.3	31.1	18.3	9.3	5.8	2.4
5	1	51.0	48.0	34.3	20.5	13.2	9.2	2.9

図2 CZOP20mg/kg30分間点滴静注時の日齢別血中濃度



No.	$t_{1/2}$ (時間)	日 齢 (日)																				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	9.2	0.7	0.9	0.7	0.4	0.4																
2	3.7	0.7	0.5	0.5	0.4	0.4					0.4											
3	5.0	0.7	0.7	0.5	0.4	0.4																
4	2.8	0.7	0.7	0.5	0.4	0.4																
5	2.4	0.6	0.6	0.4	0.4	0.4				0.4												
6	2.4	0.6	0.6	0.4	0.4	0.4					0.3											
7	3.1	0.6	0.6	0.4	0.4	0.4			0.3													
8	2.9					0.4	0.4	0.4				0.5										
9	1.4														0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

■ は投与期間 □ は体内動態検討日

図3 クレアチニンの変動

る。今回我々は、新生児領域感染症の主要起炎菌に対する抗菌力が優れ、高い有用性が期待されるCZOPでその体内動態及び臨床効果を検討し、CZOPの用法・用量について検討を行った。

対象及び方法

対象は、平成6年4月から平成8年2月までに我々の施設に入院した感染を発症又は疑われた新生児9例（男児3例，女児6例）である。あらかじめ親権者に試験の内容を説明し、全例文書での同意を得た。

在胎週数別，体重別症例は，在胎週数37週未満かつ2500g未満は1例で，他8例は在胎週数37週以上かつ2500g以上であった。投与量，投与回数，投与日数は，1回20mg/kgを1日2～3回，5～6日間投与した。

投与方法は，点滴静注が7例，このうち30分間点滴静注は6例で，1例のみ60分間点滴静注であった。またボラス静注は2例であった。30分間点滴静注6例では，日齢0が1例，日齢1が2例，日齢3が2例，日齢5が1例で，このうち日齢0の1例は在胎週数33週，2118gの低出生体重児の症例であった。60分間点滴静注の1例は日齢2であった。ボラス静注の2例は，日齢1と日齢14であった。

採血は原則として投与開始後30分，1時間，2時間，4時間，6時間に行い，採尿は投与開始～2時間，2～4時間，4～6時間蓄尿した。各種検体のCZOP濃度は，(株)武田分析研究所において*Escherichia Coli* NIHJを検定菌とするBioassay法により測定した。測定下限は $0.3 \mu\text{g/ml}$ であった⁷⁾。

なお，今回検討した新生児は，投与後30分を第1回目の採血とした条件では，通常みられる α 相が認められなかったため，1-コンパートメントモデルにより解析を行った。

結 果

本剤を30分間点滴静注した6例の血中濃度推移を図2に示す。最高血中濃度は投与開始後30分から1時間で，日齢0の症例は $38.4 \mu\text{g/ml}$ ，日齢1の2症例はそれぞれ 37.7 ， $54.3 \mu\text{g/ml}$ ，日齢3の2症例はそれぞれ 51.3 ， $64.1 \mu\text{g/ml}$ ，日齢5の症例は $51.0 \mu\text{g/ml}$ であり，日齢0の症例の最高血中濃度は日齢1以降の症例に比べ低かった。半減期は，日齢0の症例で9.2時間，日齢1の2症例で4.9，3.7時間，日齢3の2症例で3.1，2.4時間，日齢5の症例で2.9時間と日齢が小さいほど遅延が見られ，特に日齢0の症例では9.2時間と著明に遅延していた。

CZOPを30分間点滴静注した6例のうち，尿を回収できた症例は5例であった。日齢0の症例は投与後4時間

まで尿がでず，投与後4～6時間の尿量は 12.5ml であった。日齢1以降の症例は症例により尿量のばらつきはあったが投与後4時間までに排尿があり，投与後6時間までの尿量は $28.3\sim 143\text{ml}$ と日齢0の症例の2倍以上であった。さらに，累積尿中排泄率は，日齢0の症例では，投与後6時間までで 19.8% と低いのに対し，日齢1の2症例では， 46.3 と 57.0% ，日齢3の症例では， 47.3% （投与後4時間），日齢5の症例では 70.6% と日齢とともに増加していた。

9例全例について，腎機能の検討を併せて行ったが，指標として血清クレアチニン濃度を測定し日齢との関係を見た（図3）。本剤投与期間中，血清クレアチニン値は基準値 $0.1\sim 1.2\text{mg/dl}$ の中で変動し，異常値は見られなかった。また，日齢0から日齢1にかけて血清クレアチニン値はピーク（ 0.8mg/dl 前後）となり，日齢1以降は日齢1から3にかけて急激に低下し（ 0.4mg/dl 前後），それ以降はプラトーに達する症例が多かった。

臨床成績では，周産期感染症の疑いとロタウイルス感染症のそれぞれ1例を除き，残り7例の内訳は，敗血症を疑う3例，肺炎2例，子宮内感染症1例，尿路感染症1例で全例著効を示し，副作用は9例中1例も認められなかった。

考察

CZOPを30分間点滴静注した際の血中半減期は，日齢が小さいほど延長が見られ，特に日齢0の症例では9.2時間と延長していた。これは，日齢0の症例が低出生体重児であったことも影響していると思われるが，尿中排泄率が投与後6時間までで 19.8% と低かったことから，尿中への排泄が少ないことが影響していると考えられた。

尿中排泄率は，日齢とともに増加していた。このことは，出生時の全身浮腫，日齢とともにおきる腎血流量の増加，さらに腎機能の成熟が影響していると考えられた。本剤のように腎排泄型薬剤では，特に腎血流量が低く，また腎機能が未発達と思われる日齢0においては，尿中排泄率が低く，先に述べた血中半減期の著明な遅延をもたらしたと考えられた。

さらに，腎機能の指標として血清クレアチニン濃度と日齢との関係を検討した結果，日齢0から1にかけて血清クレアチニン値はピークとなり，それ以降は日齢3にかけて急激に低下した後，プラトーに達した。この血清クレアチニン値の変化は，出生時の全身浮腫，日齢とともにおきる腎血流量の増加，腎機能の発達を示すと考えられた。さらに，半減期の長さや体内動態検討日の血清クレアチニン値を見ると，半減期が $3.7\sim 9.2$ 時間と長い症例1, 2, 3の血清クレアチニン値は $0.7\sim 0.9\text{mg/dl}$ と高

く、半減期が1.4~3.1時間の症例4以降の血清クレアチニン値は0.4~0.7mg/dlで、半減期の長さとは血清クレアチニン値とはポジティブな相関があると考えられた。

臨床成績では、全例著効をしめし、副作用は認められなかった。

以上の成績からCZOPは新生児期感染症に有効かつ安全性の高い薬剤であると考えられ、その体内動態は日齢の影響をうけることから、CZOPを新生児に投与する場合、日齢に応じて体内動態を考慮した投与が必要であると考えられた。特に日齢0の症例と日齢1以降の症例ではその体内動態は大きく異なり、日齢0の症例においては、9.2時間と長い半減期を示したこと、さらに今回の我々の成績は例数が少なかったが、全国で組織された研究会全体の成績⁸⁾と同様の傾向を示していたことから日齢0(生後24時間以内)の投与回数は、1回20mg/kgを1日1~2回の投与で十分であると考えられた。また、日齢1~7は1日2~3回、日齢8以降は1日3~4回の投与回数が多いと考えられた。

まとめ

今回の成績から、CZOPは腎排泄型の抗菌薬でクレアチニンの血清濃度とポジティブな相関を示した。また本剤は新生児期感染症に有効かつ安全性の高い薬剤であると考えられた。また、その用法・用量は腎の排泄能と体内動態を考慮し、日齢0においては、1回20mg/kgを1日1~2回の投与回数で十分であり、日齢1~7は1日2~3回、日齢8以降は1日3~4回の投与回数が多いと考えられた。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, et al. Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins. IV. Synthesis and antibacterial activity of 7 β -[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 1992; 45: 709-720.
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1358-1366.
- 3) Nakano M, Noji Y, Iwahi T, et al. Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 1992; 29: 509-518.
- 4) 近藤孝浩, 吉田清志, 棚山薫晴. 新規セフェム系抗生物質cefazopran hydrochlorideのラット, イヌにおける体内動態. Chemotherapy 1993; 41(S-4): 81-95.
- 5) 山本俊夫, 足立幸彦, 長峰保郎. cefazopranの臨床第I相試験. 診療と新薬 1993; 30: 281-304.
- 6) 柴 孝也, 吉田正樹, 堀 誠治, 他. Cefazopranの基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 1993; 41(S-4): 187-194.
- 7) 竹田益雄, 前田憲一. 生体試料中のSCE-2787の微生物学的定量法. Chemotherapy 1993; 41(S-4): 135-141.
- 8) 藤井良知, 奥野晃正, 藤田晃三, 他. 未熟児・新生児に対するCefazopranの基礎的・臨床的検討. Jap J Antibiot 1996; 49: 678-702.

抗けいれん剤，向精神薬使用中の母より出生した児の管理

伊藤 進，河田 興，日下 隆*，石井 真美，磯部 健一*，大西 鐘壽

香川医科大学小児科

香川医科大学母子センター新生児部*

Management of neonates born to mothers treated with antiepileptic or psychotropic drugs

Susumu Itoh, Kou Kawada, Takashi Kusaka*, Mami Ishii, Kenichi Isobe*, Shoju Onishi

Department of Pediatrics, Maternal and Children's, Center*, Kagawa Medical University

はじめに

抗痙攣剤服用中の妊婦に対しては、国際シンポジウムが開催され討議されてガイドラインが提案されている¹⁾。しかし、向精神薬服用妊婦に対しては殆ど検討がなされていない。その頻度について、抗痙攣剤や向精神薬服用妊婦は、その分野を専門とする精神科医や神経内科医のいる産科施設に集中する傾向があると考えられているが、NICUを持つ施設と大学病院を中心とした磯部らの全国アンケート調査では全分娩数の0.52% (1990年)、0.66% (1991年)であった²⁾。また、それらの妊婦より生まれた新生児の問題点としてのneonatal depressionとwithdrawal syndromeについて平成4年度から平成6年度までの厚生省心身障害研究「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」(主任研究者：小川雄之亮)において磯部らが報告している³⁾。そこで、我々はこれらの研究に基づいて児側に立った問題点を当院の児を対象に検討した。

研究方法

1991年1月から1995年12月までに抗痙攣剤服用の12名の母親から生まれた児19例と向精神薬服用の9名の母親から生まれた9例を対象に検討した。検討項目として、抗痙攣剤服用の母親より生まれた児に対してはガイドライン(表1)から見た投薬を含む背景と、新生児期の児の所見およびその予後について調査した。向精神薬については、その疾病が全例精神分裂病であり、その投薬内容と新生児期の児の症状および予後を検討した。

研究成績

抗痙攣剤服用症例の服用薬物と一日投与量などを表2に示した。抗痙攣剤の内服例の中で妊娠前の葉酸血中濃度の測定がなされた症例はいなかった。そして、単剤投与は19例中11例であり、その単剤投与例の内訳はフェノバルビタール4例、フェニトイン1例、カルバマゼピン

表1 妊娠可能でんかん女性の治療に関するガイドライン(案)

1. 妊娠前
 - a) カウンセリング：経口避妊薬に対するAEDの作用、妊娠中の発作、妊娠・出産経過、胎児・新生児に対するAEDの影響、産褥経過、てんかんの子どもへの遺伝性等について説明する
 - b) 妊娠前の発作の抑制：必要最小限のAED単剤
 - c) AED : TMD, MPB は投与しない VPA, CBZ も可能であれば他剤へ変更 VPA 投与中止が困難な症例では徐放剤へ変更 PHT or CBZ + バルビツール剤, VPA + CBZ は避ける
 - d) PRM, CBZ : 400mg, VPA : 1000mg, PHT : 200mg/日以下
 - e) 葉酸の測定 : 低値であれば1-2mg/日の葉酸を補充する
2. 妊娠中
 - a) 定期的な通院 : 胎児モニタリング, AED・葉酸の測定
 - b) AEDの投与量：服用が規則的かつ発作が悪化した場合にAEDを増量
 - c) VPA, CBZの服用例：16週で血清AFTの測定、妊娠18週に超音波診断
 - d) けいれん発作 : 切迫流・早産に注意
3. 出産時および産褥期
 - a) 出産方法：母・児の状況を検討し、通常分娩が可能か否かを正確に判定
 - b) AED : 分娩前後で服薬が不規則になりながらけいれん発作の頻発や重積状態に注意
 - c) 出産時：児にビタミンKを1mg投与
 - d) 授乳 : 原則的に可能(バルビツール剤、ベンゾジアゼピンを多量に服用している症例では生後1週間は人工栄養も併用する)
 - e) 産後 : AEDの血中濃度の上昇する症例ではAEDの投与量を調整する
 - f) 育児 : 母体の睡眠不足を避けるため、育児で家族の協力を求める
4. 乳幼児期
 - a) 定期健診：心身の発達のチェックを含む
 - b) 脳波記録：年1回
 - c) ハンディキャップを持つ子ども、発達遅れている子どもに対する指導
 - d) 無熱性けいれんが反復出現した時、治療開始

2例、バルプロ酸4例であった。また、多剤投与例でまだ児に対する作用の不明のズニサミドの服用例も見られた。児の奇形については、withdrawal syndromeに対する薬物治療の必要のなかった未治療群の症例3の妊娠5ヶ月まで800mg/日(妊娠3ヶ月での血中濃度84.2μg/ml)でその後バルプロ酸1200mg/日(妊娠7ヶ月での血中濃度75.2μg/ml)の投与例で外表奇形(上向きの鼻孔を伴う小さい鼻、長い人中、薄い上口唇)及び不当軽量児、軽度の精神運動発達遅滞より胎児バルプロ酸症候

表2 抗痙攣剤服用母体より生まれた新生児

症例	母体の薬物内容 (mg/day)					在胎 (w)	出生体重 (g)	臍帯動脈血 (pH)
	PB	PHT	CBZ	VPA	ZNS			
未治療群								
1	200	280				39.4	3050	7.29
2	150					40.7	3386	7.312
3				1200		39.0	2064	7.379
4	190					40.4	3094	7.325
5			600	800	400	40.1	3042	7.25
6	200	300				41.3	3026	7.243
7		280	800			40.6	3082	7.23
8			800			39.9	3538	7.202
9			800			39.6	2720	—
10		430				39.3	3302	7.252
11	200					38.9	2020	7.313
12	100		600			41.4	3336	7.335
13		270	600			40.6	2854	7.413
14			800		400	40.1	3162	7.32
15				800		40.1	3316	7.396
治療群								
1	150	290	400			40.7	3792	7.354
2			200			37.1	2456	7.247
3	150					41.3	3148	7.291
4	400					41.3	3044	7.321

表3 向精神薬内服母体より出生した児

症例	母体の薬物内容 (mg/day)	在胎(w)	出生体重(g)	臍帯動脈血	アプガー	分娩様式	栄養
1	A1(1),C2(1),D1(15),G1(1)	40.1	2624	7.38	7/8	N	混合
2	A2(2),C1(3),G1(1)	40.7	3190	7.267	8/9	F	人工乳
3	A2(5),C1(3),G1(1)	41.1	3514	7.274	8/9	F	人工乳
4	B1(3),	41.6	3670	7.275	8/9	N	母乳
5	C1(12),F(50),G1(2)	40.6	3712	7.217	8/9	F	母乳
6	C2(0.4),G1(2)	41.3	2659	7.272	8/9	C/S	混合
7	C2(12),C1(2)	36.4	3026	7.291	8/9	N	混合
8	C2(5),G2(6)	39.9	3736	7.373	8/9	N	混合
9	C2(8),G1(3)	38.6	3298	7.16	8/9	C/S	人工乳

略語：A1;flunitrazepam,A2;diazepam,B1;etizolam, C1;bromperidol,C2;haloperidol,D1;levomepromazine F;clocapramine,G1;biperiden,G2;trihexyphenidyl

群と診断した症例が1例いた。不当軽量児は、その胎児バルプロ酸症候群と未治療群の症例11フェノバルビタール200mg/日の服用例に認められた。向精神薬服用例は表3にその投与薬物と投与量を示した。マイナートランキライザーから抗パーキンソン剤まで多岐にわたっていた。その母体より出生した児においてそれらの異常は1例も見られなかった。

臍帯血pHについては抗痙攣剤服用例（平均±標準偏差, 7.304±0.057）および向精神薬服用例（7.279±0.064）ともに対照（7.316±0.059）との間に有意差は認められなかった。withdrawalの症状のチェックリスト・スコア³⁾による観察により治療を要した児は4例お

り、いずれもフェノバルビタール（3例）かジアゼパム（1例）投与で良好に反応した。向精神薬では、治療例は1例も認められなかった。予後の検討で、抗痙攣剤服用中の母より出生した群では胎児バルプロ酸症候群と思われる症例に軽度の精神遅滞が認められたが他の児の発育は良好であった。向精神薬では、フォローアップがほとんどできず予後に関する検討はできなかった。

考 察

抗痙攣剤服用妊婦の管理については、勢力的に検討されそのガイドラインも出されているが、一般診療に十分に取り入れられている施設はまだ少ない。また、その内

容においてもカウンセリングについても具体的に誰が行い実際にどのようにするのかは不明である。これに関して、母親に対しての専門的治療の立場からの精神科医や神経内科医、妊娠分娩に関する産科医と児の治療にあたる小児科医の3者が十分に連絡をとりあって行うことが大切であると考えられる。薬物の投与における奇形の頻度において田中らの単剤投与の検討でバルプロ酸での発症が最も多い⁴⁾。これについては、まだはっきりと結論は得られていないが、ガイドラインに記載されているように徐放剤を用いて血中濃度が急激に上昇しないようにすることが大切であると思われる。新しい抗痙攣剤であるゾニサミドについては、フェノバルより催奇形性が低いとの動物実験がある⁵⁾が、ヒトに於いては今後の検討が必要である。奇形児発症の問題は、両親や社会に大きな負担をしいるので、妊娠前よりこのガイドラインを参考にしてなされる必要がある。しかし、薬物の投与量に関しては出来れば血中濃度によるモニタリングを参考に決めるべきである。葉酸投与は、まだ一般化されていると言えないが妊娠前に赤血球と血清中の葉酸濃度を測定し、血清葉酸濃度が2 ng/ml以下の低値例は補充することが大切である。周生期でのビタミンK投与については、本院ではこれらの症例の母体に全例投与されており、児におけるヘパラスチン値低例は一例もいなかったため児へのビタミンK投与をしていない。児の投与に関しては、全例への投与の必要はなく生後早期のヘパラスチンテストでの低値例のみの投与で良いと思われる。胎児仮死と関係する臍帯動脈血のpHは、以前に報告された久郷らの報告⁵⁾とは異なり抗痙攣剤も向精神薬服用妊婦から生まれた児において対照と有意差はなかった。

新生児期の問題点として、neonatal depressionおよびwithdrawal syndromeの発症と母乳育児である。前者の問題は、児の観察方法によりその発症頻度が異なることは当然である。従来よりあまり問題にされないため見過ごされた症例が多いと考えられる。本院では、3時間毎にチェックリスト・スコア⁷⁾(表4)をつけ生後急激にその値が上昇し8点を越えた児に対して治療を行っている。これにより、19例中4例に対して治療が必要でその治療により速やかに点数は減少した。これらの母親について嗜好品である飲酒や喫煙の有無を調査したが治療群と未治療群で差はなかった。このneonatal depressionやwithdrawal syndromeの予後に対する影響は不明であるが、母子相互作用を確立する大切な時期であるため児の状態をより良い状態にコントロールすることは大切である。それに対しては、American Academy of PediatricsのCommittee on drugsにおいてもチェックリ

スト・スコアを記載し診断し治療するように勧告している⁸⁾。

表4 neonatal depression, withdrawal syndromeのチェックリスト表

症状と所見	点数	症状と所見	点数
A. 中枢神経系		B. 消化器系	
傾眠	1	下痢	2
筋緊張低下	1	嘔吐	2
筋緊張増加	1	哺乳力不足	2
不安興奮状態*	3		
安静時の震顫	3	C. 自律神経系	
興奮時の震顫	2	多汗	1
易刺激性**	2	発熱	1
痙攣	5	その他***	
多呼吸	1		

注：vital signを記録する時間外でも症状があれば項目にチェックする

*：睡眠障害、哺乳後の嘔吐、泣き続けること

**：Moro反射の増強を含む

***：その他の症状としては、顔回の欠伸、表皮剥離(鼻、膝、踵)、徐脈などに注意する

母乳育児については、薬物の臍帯血、児と母乳中濃度を参考にしているが、ガイドラインのフェノバルビタールについても生後一週間の母乳分泌量が少ないため哺乳可能な例が多かった。また、哺乳によるwithdrawal syndromeの予防の可能性も考えられた。しかし、母乳中の薬物濃度測定法は十分に確立しているとは言えず今後の問題である。今回検討したゾニサミドについては塩基性薬物のため乳汁移行が良く今後検討する必要があった³⁾。その後のフォローについては、胎児バルプロ酸症候群の1例を除いて特に問題となる児はいなかった。脳波については、脳波異常を来たす症例が周生期に異常があった児に多いという報告があるが、その治療方針も不明であり積極的には行っていない。向精神薬服用の母親から生まれた児については全くフォローできなかった。これは、母親の病気との関係もあり、母親の主治医と綿密な連絡をとりあって行う必要があるが、それらについては今後の検討が必要である。

結 語

本院において抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦より生まれた児を中心に検討した。抗痙攣剤服用妊婦については、詳細なガイドラインが出されておりそれとの比較検討を行った。抗痙攣剤服用妊婦から出生した19例中4例に治療を必要とするwithdrawal syndromeが発症した。これは、頻度として非常に高く、これらの児の観察をチェックリストを利用して注意深く行う必要性があった。母子相互作用の確立のための母乳育児の重要性は言うまでも

ない。我々の施設では、抗痙攣剤については母乳育児が可能であった。しかし、薬物濃度測定可能な薬物については臍帯血の薬物濃度を測定し薬物の乳汁移行のデータを参考にし、児の状態を十分観察しながら行う必要がある。今後の小児科医からみた問題点として、カウンセリングを実際にどうすればよいか (prenatal visit)、薬物血中濃度測定を含めた新生児管理法の作成 (withdrawal チェックリスト・スコア表の普及)、乳汁中薬物濃度測定法の確立 (保険適応の問題) と母乳育児の安全性の検討 (医師の意識と母親の意識) などがあげられる。

なお、この研究の一部は平成7-8年度の厚生省心身障害研究班「新生児の疾患とケアに関する研究」(小川班)の「ハイリスク新生児の管理に関する研究」(分担研究者:大西鐘壽)によるものである。

参考文献

- 1) 兼子 直, 福島 裕. 女性てんかん患者の妊娠・出産・育児と治療に関するガイドライン (案). てんかんと妊娠・出産, 福島 裕・兼子 直 編集, 岩崎学術出版社, 1993, pp.317-340.
- 2) 磯部健一, 石井真美, 日下 隆. 新生児離脱症候群の管理. 厚生省心身障害研究「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」平成6年度研究報告書, 1995, p.60.
- 3) 磯部健一, 河田 興, 日下 隆ら. 新生児離脱症候群の管理と薬物代謝—抗痙攣剤と向精神薬—. 周産期学シンポジウム 1996;14:65-75.
- 4) 田中 久, 武田明夫, 泉 雅之ら. てんかん患者の出産とその児におよぼす抗てんかん薬の影響—バルプロ酸, フェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール単剤治療時の薬剤別検討. 臨床神経 1991;31:266-269.
- 5) 寺田芳規, 椋本健次, 重松邦彦ら. 新しい抗てんかん薬 zonisamide (AD-810) の生殖試験—(第5報) フェノバルビタールとの比較におけるラットの催奇形性試験—. 薬理と治療 1987;15:203-219.
- 6) 久郷敏明, 福岡満美, 洲脇 寛ら. てんかん女性に見られる胎児仮死. てんかんと妊娠・出産, 兼子直, 福島 裕 編. 岩崎学術出版, 1993, pp.135-148.
- 7) Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF, et al. Assessment and treatment of abstinence in the infant of the drug-dependent mother. Int J Clin Pharmacol 1975;12:19-32.
- 8) Pruitt Aw, Anyan WR, Hill RM et al. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics 1983;72:893-902.

抗痙攣剤の母乳移行と児の血中薬物動態 (抄録)

日下 隆, 磯部 健一, 河田 興*, 大滝 吉紀*,
岡崎 薫*, 藤川 由佳*, 大西 鐘壽*
香川医科大学母子センター新生児部, 同小児科*

Anticonvulsants levels in the breast milk and pharmacokinetics
in neonates of medicated epileptic mothers.

Takashi Kusaka, Kenich Isobe, Kou Kawada*, Yoshiki Ohtaki*,
Kaoru Okazaki*, Yuka Fujikawa*, Shoji Onishi*
Maternal and Children's Medical Center and Department of Pediatrics*,
Kagawa Medical University

目 的

抗痙攣剤内服中の母親の血中, 母乳中濃度と児の血中濃度の経時的測定を行い, 抗痙攣剤の母乳移行率や児の血中薬物動態につき検討したので報告する。

対象及び方法

1987年8月から1995年12月までに, 当院にて抗痙攣剤服用の母親から出生した児12例を対象とした。単剤服用は12例中5例であり, その内訳は Phenobarbital 12例, Carbamazepine 1例, Phenytoin 2例であった。また多剤服用例に, 児に対する作用が不明である Zonisamide の服用例もあった。児の血中濃度を出生後経時的に測定し, 一部の母親の血中, 母乳中抗痙攣剤濃度を測定した。抗痙攣剤は Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine, Epoxy-carbamazepine, Zonisamide について検討し, 測定は高速液体クロマトグラフィーにて行った。

結果および考案

出生直後からの児の血中濃度の推移を検討した結果, Phenobarbital は約100時間で zero-order kinetics ($t_{1/2}=220\text{h}, n=4$) から first-order ($t_{1/2}=98\text{h}, n=7$) への移行が認められた。Phenytoin は zero-order kinetics で $t_{1/2}=47\text{h}$ ($n=6$), Carbamazepine は first-order kinetics で $t_{1/2}=14\text{h}$ ($n=6$), Epoxy-carbamazepine は first-order kinetics で $t_{1/2}=9.3\text{h}$ ($n=6$), Zonisamide は first-order kinetics で $t_{1/2}=61\text{h}$ ($n=1$) であり, 消失半減期は成人の値とほぼ同程度であった。

抗痙攣剤の母乳移行率 (milk/maternal plasma) は, Phenobarbital では初乳で平均50%であり移行乳, 成乳 (36%) より高く, Carbamazepine は32%, Epoxy-carbamazepine は47%であった。また, Zonisamide ではさらに移行率が良く (97%), 母体血中濃度とほぼ同程度であることが明らかとなった。Zonisamide については, 塩基性薬物のため母乳移行が良く, 今後検討する必要があると考えられた。

小児の覚醒時大発作てんかんに対する sodium valproate単剤治療の効果

武井 研二, 三浦 寿男, 高梨 栄, 白井 宏幸, 砂押 渉
北里大学医学部小児科

Long-term outcome of epilepsy in children with grand mal seizures on awakening treated with sodium valproate monotherapy

Kenji Takei, Hisao Miura, Sakae Takanashi, Hiroyuki Shirai and Wataru Sunaoshi
Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

はじめに

小児の覚醒時大発作てんかんに対する sodium valproate (VPA) 単剤治療の断薬に至るまでの長期効果と、断薬後の経過を検討した。

対象ならびに方法

対象は、1975年4月から1991年12月までの16年8か月の間に当科にて治療を開始した、それまで未治療の治療開始時年齢8か月から15歳、平均8歳1か月の覚醒時大発作てんかん¹⁾の患児194例で、VPAは1日量25~30mg/kgを初回の基準維持量とし、実際の投与量は27.0±3.6 mg/kgであった。血中濃度の測定は、最初VPAを導入して4週後の定常状態 (steady state) で行い、個々の採血は、血中濃度が日内で最高濃度となる、朝服薬後2~4時間に行ったが、初回測定時の血中濃度は103.1±18.2 μg/mlであった (表1)。血中濃度の測定は、酵素免疫法または蛍光偏光免疫法で行った。

表1 Dosage and plasma levels of valproate

Age :	range	0 : 8~15 : 0
(yrs)	mean	8 : 1
Daily dosage :	range	19 : 1~33 : 3
(mg / kg)	mean±SD	27.0 ± 3.6
Plasma levels :	range	63.1~144.0
(μg / ml)	mean±SD	103.1 ± 18.2

n=194

治療期間中は約6か月間隔で定期的に脳波を記録し、原則として最終発作後5年間、しかも脳波上突発性発射が消失するまでは維持量を継続し、その後6か月の半減期間を経て、これをさらに半減して3か月間継続した後断薬を試みた。

また、断薬後の経過まで観察し得た108例の投薬中止後の観察期間は6か月から15年5か月、平均7年4か月であった。

結 果

対象194例中、178例で発作が抑制されたが、このうち58例は途中脱落し、断薬に至る長期経過の観察が不可能であった。発作が抑制され、長期経過を観察し得た120例中9例では初回維持量で発作が抑制されず、比較的低血中濃度を示したために、投与量を増し、以後発作が抑制された。また、16例では発作の抑制が困難で、VPA単剤治療を断念したが、このうち半数の8例では、投与量を増しても発作が抑制されなかった。なお、発作抑制例178例と非抑制例16例の初回1日維持量と血中濃度は、それぞれ27.1±3.5mg/kgと103.9±17.3 μg/ml、26.3±3.9mg/kgと93.0±24.3 μg/mlで、両群間に差を認めなかった。

有効例の治療開始後初期の脳波所見の改善度をみると、VPA治療開始後24か月までに約75%の症例で突発性発射が消失した。なお、途中脱落例は、自己判断で治療途中で通院、服薬を中止した者が40例、転居によりその後の追跡が困難であった者が18例で、自己判断で断薬した者が多数を占めるが、これらの途中脱落例では、治療開始後6か月ならびに12か月時点での脳波所見の改善度は、断薬に至るまでの長期経過観察例よりも優れていた (表2)。

途中脱落した58例を除く、発作抑制例120例中12例は、発作は抑制されているが、いまだ発作抑制期間が5年に満たないか、脳波所見が改善しない、あるいは本人または家族の希望により、維持量を継続または減量服用中であるが、108例では前述の条件を満たし、投薬を減量、中止した。これら投薬を中止した108例の維持量継続期間

表2 EEG findings after starting therapy

Generalized spike & wave discharges	6 mos	12 mos	24 mos
Controlled with maintenance dosage*	87 / 120 (72.5%)#	48 / 120 (40.0%)	29 / 120 (24.2%)
Dropped out of follow-up**	21 / 56 (37.5%)	14 / 46 (30.4%)	9 / 36 (25.0%)

* Including 9 cases whose dosage was increased because of seizures recurrences.

** Seizures were controlled during the period of follow-up (mean, 3 years 4 months).

Residual rate is shown in parentheses.

は4年1か月から12年2か月、平均5年8か月であった。

次に、このVPA単剤治療を中止した症例の投薬中止後の経過を検討した。投薬中止後の経過は、21例で断薬後2週～3年10か月、平均7か月後に発作が再現した。しかし、他の87例では断薬後6か月～15年5か月、平均7年4か月の観察期間中発作の再現はない。

投薬中止後24か月までの脳波所見は、発作再発例でも21例中7例(33.3%)で突発性発射を認めたのみであったが、非再発例では、断薬後に突発性発射を認めた者は、87例中6例(6.9%)に過ぎなかった。

この発作再発例と非再発例の断薬に至るまでの治療経過に差はないが、投薬中止時年齢は、再発例が平均17歳9か月、非再発例が平均13歳6か月で、再発例が高年齢であった。

投薬中止時年齢と投薬中止後の発作の再発との関係をさらに詳しく検討すると、投薬中止時年齢が12歳未満の者では、再発例が僅か41例中1例であるのに対し、投薬中止時年齢が18歳以上の者では、半数近くに再発がみられ、両者の再発率には明らかな有意差がみられた(表3)。

表3 Seizure recurrences and age at stopping therapy

Age	Case with recurrences
6 - 9	0 / 16 (0.0 %)
9 - 12	1 / 25 (4.0 %)
12 - 15	2 / 15 (13.3 %)
15 - 18	6 / 26 (23.1 %)
18 - 22	12 / 26 (46.2 %)
Total	21 / 108 (19.4 %)

*p = 0.002 (Fisher's exact probability test)

**p = 0.001

なお、発作再発例ではその後全例VPAの投与を再開し、以後発作は抑制されている。このうち12例では2年以上治療を継続した後、再度断薬を試み、半数の6例で

はその後現在まで1年2か月～11年5か月、平均4年4か月の間発作の再現はない。しかし、残り6例では再断薬後、再び発作が出現し三度治療を継続している。

考 察

覚醒時大発作てんかんは、おもに10歳代に発病する症候群である。全般性強直間代発作はもっぱらあるいは主として(90%以上)、時間に関係なく覚醒した後もまもなくに起きる。発作の第二のピークは、午後の気を抜いた時間にある¹⁾。

Oller-Daurellaら²⁾は、小児の大発作てんかんについて総説し、Gastautらの成績を引用して、小児期(3～11歳)、思春期(12～18歳)ならびに成人(19歳以上)発症の大発作てんかんの臨床経過は、一般に等しく良好であるが、断薬後の再発率は、それぞれ12.5%、31.6%、43.8%であったと述べている。一方、VPAは、全般性強直間代発作に対し、第一選択薬として優れた効果を示す³⁾。

今回のわれわれの成績でも、覚醒時大発作てんかんに対するVPA単剤治療の効果は優れ、多くの症例で、VPA導入後断薬に至るまで発作の完全抑制が得られた。しかし、投薬中止後の経過をみると、投薬中止時年齢が年長な者では、年少者に比べ、断薬後の再発が明らかに高率であった。

さらに、この年齢と投薬中止後の発作の再発率との関係を検討するために、けいれんの初発年齢、すなわち発症年齢と投薬中止後の発作の再発との関係をみると、発症年齢9歳を境として、投薬中止後の発作再発率に明らかに有意な差があり、発症年齢が9歳以上の者では、断薬後40%前後に再発がみられた。このけいれんの初発年齢と投薬中止後の発作の再発との関係については、別の機会に詳述する。

結 語

覚醒時大発作てんかんに対するVPA単剤治療の効果は優れている。しかし、年長例では、治療経過が良好であっても、断薬後に発作が再現する者が少なくない。日常の臨床において、この点には十分留意する必要がある。

文 献

- 1) Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
- 2) Oller-Daurella L, Oller F-VL. Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures in childhood. *Does*

a childhood 'grand mal' syndrome exist? In :
Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Dreifuss FE,
Perret A, Wolf P, eds. Epileptic Syndromes in
Infancy, Childhood and Adolescence. 2nd ed, John
Libbey & Co., London·Paris·Rome, 1992 ; pp.
161-171.

- 3) Bourgeois BFD. Valproic acid : clinical use.
In : Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds.
Antiepileptic Drugs. 4th ed, Raven Press, New
York, 1996 ; pp. 633-639.

難治性てんかんに対するTRH療法

竹内 義博¹, 河瀬 昌司¹, 西村 陽¹, 松下 浩子¹, 山添 一郎¹,
 岡野 創造¹, 清水 芳隆², 藤原 史博³, 澤田 淳¹
¹京都府立医科大学小児科, ²天津市民病院小児科, ³南丹病院小児科

Thyrotropin-releasing hormone in the treatment of intractable epilepsy

Yoshihiro Takeuchi¹, Syouji Kawase¹, Akira Nishimura¹, Hiroko Matsushita¹, Ichirou Yamazoe¹,
 Souzou Okano¹, Yoshitaka Shimizu², Fumihiko Fujiwara³, Tadashi Sawada¹

¹Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine,

²Department of Pediatrics, Ohtsu Municipal Hospital

³Department of Pediatrics, Nantan General Hospital

Thyrotropin-releasing hormone (TRH) は中枢神経系に広く分布するペプチドで^{1,2)}, 意識障害, 脊髄小脳変性症のほか, 難治性てんかん, 小脳失調症, 脊髄性筋萎縮症の治療に試みられているが³⁻¹⁰⁾, その作用機序は明らかにされていない。TRH療法は副作用が少なく, 精神機能の改善にも有効であることに注目して, 我々は1990年から積極的にTRH療法を行っているが, 今回, TRH療法が著効した難治性てんかん例を中心に検討した。

対象と方法

ACTHやビタミンB₆も含め, 従来の抗てんかん剤によって発作のコントロールが困難であった West 症候群 (BNS) 15例, Lennox-Gastaut症候群 (LGS) 10例, 潜因性局在関連性てんかん 2例, 乳児重症ミオクロニーてんかん (SME) 2例, 早期ミオクロニー脳症 (EME) 1例の計30例に対し, TRH療法を行った。

1日目にTRH-T (0.05mg/kg) を点滴静注し, 2日目から13日間同量を筋注, 1週間の休薬期間を置いて更に2週間筋注, 計4週間TRH-Tを投与した (図1)。

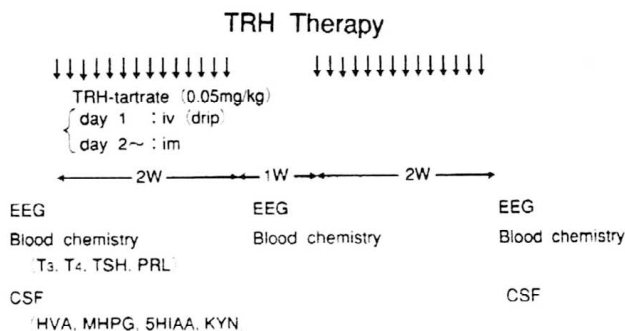


図1 難治性てんかんに対するTRH療法

TRH療法後1か月, 2か月, 3か月および1年後に発作頻度と脳波所見 (突発性発射の有無) を評価した。臨床所見に基づいて, 著効群 (TRH療法後1年以上発作が消失したもの), 有効群 (発作頻度が50%以上減少したものの, または発作が消失し1年以内に再発したもの), 無効群 (効果を認めなかったもの) の3群に分けた。

結果

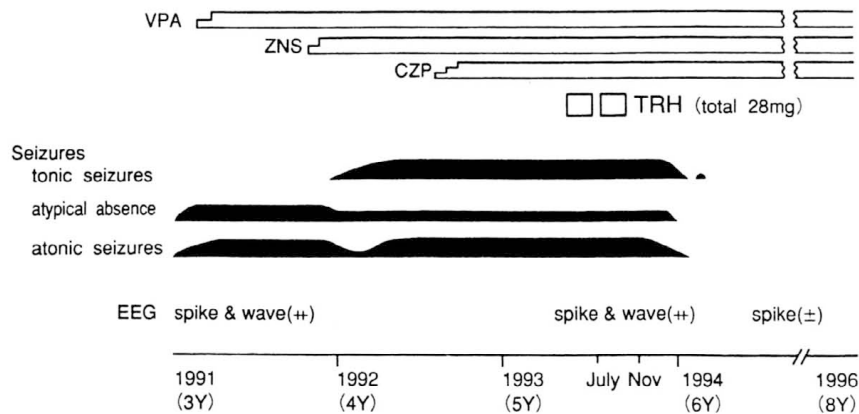
TRH療法後1年以上発作が消失したものは30例のうち6例 (著効群20% : LGS 3例, BNS 3例) で, このうち4例は2年6か月以上発作はなく, 脳波上突発性発射もほとんど消失している。著効群6例の詳細を表1にまとめた。発作頻度が減少したものは7例 (有効群23%) で, SME, EMEを含む17例には効果を認めなかった (無効群57%)。発作が増悪した例はなく, 重篤な副作用も認めなかった。BNS 1例に排尿障害がみられたが, TRH療法中止後速やかに軽快した。著効例を図2に示す。5歳のLGSの男児で, バルプロ酸 (VPA, 900mg/day, 血中濃度: 104.3 μg/ml), ゼニサマイド (ZNS, 120mg/day, 血中濃度: 13.9 μg/ml) さらにクロナゼパン (CZP, 2.0mg/day, 血中濃度: 44.0 μg/ml) の投与を受けたが, 強直発作, 非定型欠伸, 脱力発作が頻発し入院, TRH療法を受けた。TRH投与開始後3か月で発作は消失, 脳波上突発性発射もほぼ消失した。TRH療法終了後2年6か月後の現在, 発作の再発はなく, 脳波も正常である (表1, 図2)。

考 察

視床下部ホルモンの一種であるTRHは下垂体前葉から甲状腺刺激ホルモンおよびプロラクチンを遊離するト

表-1 TRH著効例のまとめ

No.	Age	Sex	AEDs	Epilepsy	Duration of TRH therapy	Effect of TRH therapy		Relapse of seizures	Side effects
						After initiation	Duration		
1	6 yr 4 mo	F	VPA, PHT, PB	LGS	28 days	1 mo	4 yr	-	-
2	5 yr 10 mo	M	VPA, ZNS, CZP	LGS	28 days	3 mo	2 yr 6 mo	-	-
3	12 yr 9 mo	M	VPA, CZP, PB	LGS	28 days	1 mo	1 yr	+	-
4	5 mo	F	VPA, CZP, PB	BNS	28 days	2 mo	1 yr	+	-
5	1 yr 5 mo	F	VPA, PHT, PB	BNS	28 days	2 mo	4 yr	-	-
6	1 yr	M	CZP, ZNS	BNS	12 days	11 days	2 yr 6 mo	-	+



Lennox-Gastaut syndrome 5Y (M)

図2 著効例(症例2)の経過

リペプチドであるが、視床下部以外の領域にも広く分布している^{1,2)}。本邦ではBNSやLGS等の難治性てんかんの治療に試みられ、施設によってはACTHと遜色のない急性期の効果が報告されている⁶⁻¹⁰⁾。TRHには抗てんかん作用の他、意識水準、注意力、意欲等の精神活動性を高める作用のあることはしばしば経験することであるが、中枢神経系に対するTRHの作用機序は十分解明されていない。

TRHの抗てんかん作用の機序については、主に動物実験の結果から、(1) 主な抑制系であるカテコラミン系(ドーパミン系やノルアドレナリン系)の賦活(2) 痙攣惹起作用のあるソマトスタチン(somatotropin release inhibiting factor)の抑制等が想定され、それらの作用部位としては線条体、海馬等が考えられている¹¹⁻¹⁸⁾。しかし、ヒトにおける抗てんかん作用の機序は明らかにされていない。TRHが著効した難治性てんかんの症例において、髄液中モノアミン関連物質、即ち

5-hydroxy-indole-acetic acid (5-HIAA), homovanillic acid(HVA), methoxy-hydroxyphenyl glycol(MHPG)の濃度に有意の変動がないことが報告されており¹⁰⁾、TRHの抗てんかん作用についてはモノアミン系神経機構の強化以外の作用機序も考慮しなければならない。本研究では、6例中5例で臨床症状の改善や脳波の正常化に要する期間が1か月以上と長く、更にTRH療法後6例中4例で2年6か月以上効果が持続していることが明らかとなった。これはTRHの抗てんかん作用の機序を考える上で注目すべきことであり、TRHの抗てんかん作用として、従来の抗てんかん剤とは本質的に異なる作用機序を考えざるを得ない。実験動物において想定されているモノアミン系神経機構の強化という作用機序も否定できないが、ヒトにおいては未だ証明されていない。TRHとフェノバルビタールやカルバマゼピンとの相互作用が報告されており、特に近年カルバマゼピンの抗てんかん作用にTRHが重要な役割を演じていることが報告されて

いるが¹⁹⁻²¹⁾, TRH療法を受けた症例のなかには, これらの抗てんかん剤を投与されていない例も多い。現時点では主に kindling modelの解析から, TRHの作用機序について種々の可能性が考えられている^{17,18,22)}。またTRH受容体は海馬や扁桃体に密に分布することから, 側頭葉てんかんに対しTRH療法が奏功する可能性があり, 今後臨床的検討に値すると考えられる²²⁾。

今後, TRHの内因性抗てんかん物質としての機能についての検討や trophic substanceの観点からの研究が, てんかん自体の病態の解明のためにも必要と考えられる。

謝 辞

本研究の一部はてんかん治療研究振興財団助成および文部省科学研究費 (No.08877126) によった。

文 献

- 1) Winokur A, Utiger RD. Thyrotropin-releasing hormone, regional distribution in rat brain. *Science* 1974; 185: 265-266.
- 2) Metcalf G. Regulatory peptides as a source of new drugs - the clinical prospects for analogues of TRH which are resistant to metabolic degeneration. *Brain Res Rev* 1982; 4: 389-408.
- 3) Takeuchi Y, Fujiwara K, Ishimura K, Shimada Y, Ochi M, Sawada T. Efficacy of thyrotropin-releasing hormone in the treatment of cerebellar ataxia. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 107-110.
- 4) Takeuchi Y, Miyanomae Y, Komatsu H, et al. Efficacy of thyrotropin-releasing hormone in the treatment of spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 1994; 9: 287-289.
- 5) Sobue I, Yamamoto H, Kanagawa M, et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone on ataxia of spinocerebellar degeneration. *Lancet* 1980; 1: 418-419.
- 6) Matsuishi T, Yano E, Inagawa K, et al. A pilot study on the anticonvulsive effects of a thyrotropin-releasing hormone analog in intractable epilepsy. *Brain Dev* 1983; 5: 421-428.
- 7) Matsumoto A, Kumagai T, Takeuchi T, Miyazaki S, Watanabe K. Clinical effects of thyrotropin-releasing hormone for severe epilepsy in childhood: a comparative study with ACTH therapy. *Epilepsia* 1987; 28: 49-55.
- 8) Inanaga K, Kumashiro H, Fukuyama Y, et al. Clinical study of oral administration of DN-1417, a TRH analog, in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 438-445.
- 9) Matsumoto A, Kumagai T, Takeuchi T, Miyazaki S, Watanabe K. Factors influencing the effectiveness of thyrotropin-releasing hormone therapy for severe epilepsy in childhood: significance of serum prolactin levels. *Epilepsia* 1989; 30: 45-49.
- 10) Takeuchi Y, Tominaga M, Mitsufuji N, et al. Thyrotropin-releasing hormone in treatment of intractable epilepsy: Neurochemical analysis of CSF monoamine metabolites. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 139-145.
- 11) Kerwin RW, Pycock CJ. Thyrotropin-releasing hormone stimulates release of [3H]dopamine from slices of rat nucleus accumbens in vitro. *Br J Pharmacol* 1979; 67: 323-325.
- 12) Rastogi RB, Singhal RL, Lapierre YD. Effects of MK-771, a novel TRH analog, on brain dopaminergic and serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* 1981; 73: 307-312.
- 13) Sharp T, Bennett GW, Marsden CA. Thyrotropin-releasing hormone analogues increase dopamine release from slices of rat brain. *J Neurochem* 1982; 39: 1763-1766.
- 14) Yamashita K, Mori A, Otsuki S. Changes in brain thyrotropin-releasing hormone (TRH) of seizure-prone E1 mice. *Exp Neurol* 1990; 108: 71-75.
- 15) Sato M, Morimoto K, Wada JA. Antiepileptic effects of thyrotropin-releasing hormone and its new derivative, DN-1417, examined in feline amygdaloid kindling preparation. *Epilepsia* 1984; 25: 537-544.
- 16) Morimoto K, Goddard GV. Effects of thyrotropin-releasing hormone on evoked responses and long-term potentiation in the dentate gyrus of rat. *Exp Neurol* 1985; 90: 401-410.
- 17) Kubek MJ, Low WC, Sartin A, et al. Role of TRH in seizure modulation. *Ann NY Acad Sci* 1989; 553: 286-303.
- 18) Kubek MJ, Knobloch SM, Sharif NA, Burt DR, Butterbaugh GG, Fuson KS. Thyrotropin-releasing hormone gene expression and receptors are differentially modified in limbic foci by seizures. *Ann Neurol* 1993; 33: 70-76.
- 19) Nemeroff CB, Prange AJ, Biissete GJ, et al. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) and its

alanine analogue: Potentiation of the anticonvulsant potency of phenobarbital in mice. *Psychopharmacol Commun* 1975; 1: 305-317.

- 20) Rosen JB, Weiss SR, Post RM. Contingent tolerance to carbamazepine: alteration in TRH mRNA and TRH receptor binding in limbic structures. *Brain Res* 1994; 651: 252-260.
- 21) Marangell LB, George MS, Bissette G, Pazzalia P, Huggins T, Post RM. Carbamazepine increases cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone levels in affectively ill patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 625-628.
- 22) Takeuchi Y. Thyrotropin-releasing hormone(Protirelin): Role in the treatment of Epilepsy. *CNS Drugs* 1996; 6: 341-350.

West 症候群治療終了後6年目と10年目に けいれんのみられた2症例

村上 浩史, 麻生 雅子, 太田 慎子, 江川 文誠, 堀口久美子, 山本 仁
聖マリアンナ医科大学小児科

Two patients who caused convulsions respectively in 6 or in 10 years after curing West syndrome

Hiroshi Murakami, Masako Asoh, Chikako Ohta,
Bunsei Egawa, Kumiko Horiguchi, Hitoshi Yamamoto,
Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine.

【はじめに】

ACTH療法はWest症候群(以下WSと略す)に対して有効な治療法であり、現在でも広く行われている。またその長期予後についてもいくつかの報告がなされている。今回我々はACTH療法によりけいれんの消失した児で、すべての治療終了後十年以上経過してけいれんを生じた2例を経験したので報告する。

【症 例】

症例1:14歳, 男児。

主 訴:けいれん発作。

妊娠分娩歴:特記すべきことなし。

既往歴:出生後の発育発達に問題はなかったが、生後5ヵ月ごろから表情が乏しくなり、笑わなくなった。生後6ヵ月から点頭発作を認めるようになり、当院を受診。発作間欠期脳波で不規則な全般性の高振幅徐波に多焦点性鋭波の混入したhypsarrhythmiaを認めたことと、臨床発作型とからWSと診断し、いわゆる福山方式にてACTH療法を行った。点頭発作は治療開始後4日目で消失し、その後の再発も認めず、遅れていた発達も回復を認めた。脳波上もhypsarrhythmiaは消失した。抗てんかん薬は約3年間投与され、その間の臨床症状と脳波所見に異常を認めなかったため減量中止した。以後の発育発達は正常で、普通学級に通学し学業、運動とも中等度の成績であった。

現病歴:平成7年12月、睡眠時に約2分間の全身性強直性のけいれん発作を生じ当院を受診。脳波検査を行ったが異常所見は認められなかった。また頭部CT検査も行ったが、CT上も明らかな異常は認められなかった。しかしながらその後、平成8年5月にも同様のけいれん発作が見られたため、バルプロ酸の内服が開始された。バルプロ酸投与以後はけいれんの再発は認めず、現在は当院外来通院中である。

症例2:13歳, 男児。

主 訴:けいれん発作。

妊娠分娩歴:特記すべきことなし。

既往症:生後6ヵ月のときにWSと診断され、他大学病院にてACTH療法を施行された。ACTH療法後、けいれん発作は消失し、脳波異常も改善し、7歳まで他院で抗けいれん薬の内服を受けていたが、発作の再発はなく、発育発達も正常であり、投薬は中止されていた。

現病歴:平成8年4月1日朝、ふとんの中で泣いていたため家族が呼び掛けたが反応がないという状態が見られた。その時は1時間ほどで改善したが、平成8年4月25日にも同様の症状を認めたため当院を受診した。脳波検査、頭部MRI検査を行ったがいずれも異常所見は認められなかった。しかしながら平成8年6月10日、早朝起床時に約5分間の全身性強直間代性けいれんを生じたため、バルプロ酸の投与が開始された。症例1と同様、この患児もバルプロ酸投与以後はけいれんは認めていない。

【考 察】

WSの治療に関しては、現在のところACTH療法が第一もしくは第二選択となっている。しかしながらその具体的な作用機序については現在のところ明らかにされていないわけではない。先天性副腎不全の患児に発症したWSに対してもACTH療法が有効であったことや、ACTH療法中の副腎皮質ホルモンの動態の研究から、現在ではACTHそのものの中樞神経系への直接作用が注目されている¹⁾。

しかしACTH療法が長期予後に及ぼす影響については統一された見解は得られていない。

WSの短期発作予後は39-60%で発作が消失したとされており²⁾、また、知能が境界から正常である例は10-23.2%であると報告されている^{2,3)}。脳波パターンでは典型的なhypsarrhythmiaを示した群では予後良好であっ

たという報告があり⁴⁾、これは非典型的な例よりも典型的な例では脳障害が軽度な例が多いためであると推測されている。

発症から ACTH 療法開始までの期間が短いほど治療効果が高かったとする報告もある^{5,6)}。また、ACTH 療法中に脳波異常が改善した例は脳波異常を残した群に比べ発作予後が良好だとの報告もなされている⁷⁾。発症前発達との関係では発症前に発達遅延のない例が良好な知的予後を示している⁴⁾。まとめると、知的予後が良好な群は、①発症が生後6カ月以降、②発症前発達が正常、③特発例であり、発作予後が良好な群は①頭部画像診断が正常、②初発時の発作がシリーズ形成し、典型的 hypsarrhythmia を示したものと見える。

WS の ACTH 療法後で発作が再発する場合多くは治療終了後1年以内であるといわれており、今回のように長期間を経過してからけいれんが生じることは少ないと考えられた。今回の2症例は脳波異常がとらえられていないためにはっきりとはしないが、1例目はてんかんの国際分類上は上記以外の特発性全般てんかん、2例目は覚醒時大発作てんかんに分類されたと考えられた。WS の長期予後を見ると、過去の文献上では発作消失後最長3年を経て発作の再発を見た例があるが、ほとんどが局在関連性てんかんであったとされている⁸⁾。今回の2症例を再発と考えるか偶然に特発性てんかんが発症した例と考えるかは議論があると考えられた。しかし一般的に考えれば WS と関連があると考えるほうが自然であると思われる、今後、発作時脳波などを含め慎重なフォローアップが必要と考えられた。

【結 語】

- West 症候群 (WS) に対し ACTH 療法が行われ、発

作が消失し、すべての治療終了後6年以上経過し、けいれん発作の見られた2症例を報告した。

- それぞれのけいれんと WS との因果関係は明らかではなかったが、ACTH 療法後長期経過したあとのけいれんとして興味深いと考えられた。
- ACTH 療法後の長期予後に関しては今後とも症例を積み重ねた検討が必要と考えられた。

参考文献

- 1) 伊藤正利. ACTH, ステロイドホルモン. 小児内科, 1991; 23: 1411-1416.
- 2) 山磨康子, 大田原俊輔. 小児てんかんの臨床経過. 小児科診療, 1982; 45: 1495-1505.
- 3) 伊藤正利. West 症候群. 小児内科 1995; 27: 1965-1270.
- 4) 高尾龍雄, 奥野武彦, 伊藤正利, 吉岡三恵子, 三河春樹. 點頭てんかんの長期予後. てんかん研究 1984; 2: 115-121.
- 5) 山磨康子, 大塚頌子, 大田原俊輔. West 症候群と Lennox 症候群の予後, 脳波学的検討. 臨床脳波 1977; 19: 456-465.
- 6) Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. Epilepsia 1983; 24: 135-158.
- 7) 大谷和正, 今井克美, 二木康之. 小児難治てんかんにおける ACTH 療法に対する初期反応性と長期効果. てんかん研究 1994; 12: 169-175.
- 8) Riikonen R. Long-term outcome of West Syndrome: A Study of adults with a history of infantile spasms. Epilepsia 1996; 37: 367-372.

血管性紫斑と腹水貯留を伴った、 薬剤性 (CBZ) 肝障害の一例(抄録)

河上 千尋, 川村 尚久*, 竹中 義人*, 山口 仁*
山崎 剛, 三牧 孝至**, 玉井 浩
大阪医科大学小児科, 大阪労災病院小児科*, 岐阜大学教育学部**

【緒言】

カルバマゼピン (CBZ) は、部分てんかん、三叉神経痛などの治療に用いられている。副作用として、めまい、傾眠、皮膚症状などがあるが、肝障害は抗けいれん薬の中では比較的稀とされている。われわれは今回、CBZによると思われる、著明な血管性紫斑と腹水貯留を伴った肝障害症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

【症例】 9歳、女児。

【主訴】 発熱、倦怠感、嘔気、発疹。

【現病歴】

2歳時に発熱時のけいれんを認め、熱性けいれんの診断を受けた。平成7年2月、再び発熱時のけいれんを認め、他院で脳波検査を施行、部分てんかんの診断でCBZ (テグレトール®) を処方されたところ、開始して一か月頃から、発熱、倦怠感、嘔気を認め、全身の血管

性紫斑も認めるようになった。

【現症・検査所見】

両頰部、体幹、四肢に、血管性紫斑を認めた。眼球結膜は軽度黄染し、口唇、口腔粘膜に発赤あり、著明な肝脾腫を認めた。ルンペルレーデ試験は強陽性であった。検査所見では白血球数、好酸球数は増加し、炎症反応は軽度陽性。胆汁うっ滞を伴った強い肝障害所見を認め、腹部超音波検査にて著明な腹水の貯留を認めた。また退院後のCBZに対する薬物リンパ球感受性検査 (DLST) にて強陽性となった。

【考察】

本症例における、肝機能障害は、初発症状、白血球数、好酸球数増多、DLST陽性所見から、CBZに対する薬物性肝障害と確診された。ただし、DLSTは、退院2カ月後の再検査で初めて陽性となったもので、CBZによる副作用を強く疑う際には、検査時期も考えて感受性試験を施行すべきであると思われた。

けいれん群発状態におけるリドカイン 持続点滴療法の有用性について

林 北見, 坂内 優子, 小国 弘量, 大澤真木子
東京女子医科大学小児科

Clinical usefulness of lidocaine in managing cluster of convulsion

Kitami Hayashi, Masako Sakauchi,
Hirokazu Oguni, Makiko Osawa

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College

はじめに

けいれん重積症の治療ではジアゼパム（以下DZP）が第一選択となっているが、けいれん発作を繰り返す群発状態に対しては必ずしも有効ではない。このような状態に対してはフェニトイン（以下PHT）や超短時間作用型のバルビタール（以下BT）の持続点滴療法が行われるが、心伝導障害や呼吸抑制などのために厳重な管理が必要である。

リドカイン持続点滴療法は不整脈に対する注意が必要ではあるが、呼吸抑制はなく比較的に行える治療法である¹⁻³。けいれん群発状態に対する治療法としてのリドカイン持続点滴療法の有用性について、特に、良性乳児けいれん、有熱時けいれん群発状態への適応を検討した。

対象と方法

けいれん群発状態のため入院治療を必要とし、DZP坐剤や静注が無効であった22症例に対してリドカイン持続点滴療法を行った。

対象はA群として発症時の発達正常で神経学的な異常なく、退院時に良性乳児けいれん（以下BIC）、熱性けいれん複雑型（以下FC-C）、または潜因性全般てんかん（以下CGE）と診断された9症例、B群として基礎疾患を有する症候性てんかん13例（17回）の2群に分類した。

A群の症例3と症例9は発作回数が多く、治療抵抗性を示したため発症の背景として症候性の要因を想定し、また、原因不明で発達正常であったため、初診時のてんかん類型は「潜因性」とした。

結果

A群では入院時年齢は平均1歳4か月、熱性けいれんの家族歴が6例、小児期の無熱性けいれんの家族歴が1例に認められた。2例に発作群発の1か月前にけいれん

発作を認めた以外は既往歴に問題を認めなかった。その後の経過を確認できなかった1例を除き、平均24.5か月の経過観察を行い、1例で境界域の発達遅滞と1回のけいれんを認めた以外、7例では正常発達を示し、けいれんの再発を認めていない。（表1）

A群の発作症状は観察上は数分以内の全般性強直、強直間代発作であったが、発作時脳波ビデオ同時記録ができた2例では部分発作の二次性全般化であることが確認された。6例に発熱もしくは嘔吐・下痢を伴っていたが、便中ロタ抗原陽性は1例のみであった。

初回発作からリドカイン持続点滴開始までに4から79時間のtime lagがあり、この間に3回から23回の強直間代発作を認めた。いずれの症例も入院の前後にDZP坐剤あるいは静注が行われたが、発作再燃を認め、無効と判断した。（表2）

心拍呼吸モニター下にリドカイン1～4 mg/kgを静注し、続いて1～2 mg/kg/hrで持続点滴を行った。症例3で16時間持続点滴を行ったが、発作を抑制できず、PHTの静注を行ったが抑制困難であった。

症例9で28時間後に中止したところ発作が再燃したため、再度導入した。本例では48時間後に中止し発作の再燃を認めなかった。他の7例では開始後は発作再燃を認めず、19時間から86時間後に持続点滴を中止し、以後経過良好であった。

B群は入院時年齢1歳8か月から22歳11か月で、原因不明の症例が6例、他の7例は様々の基礎疾患を有していた。短時間の強直発作、二次性全般化発作、非けいれん性発作重積状態、単純部分発作、複雑部分発作と多様な発作型であった。3例5回のエピソードで発作が消失し中止後も再燃を認めなかった。5回のエピソードで発作減少、7回で無効であり、いずれも呼吸管理下にBT持続点滴療法を必要とした。

Table 1 Clinical Background of Group A

CASE	Age at CS (M)	Diagnosis at CS	FH	PH	DQ at CS	Prognosis		
						Age (M)	DQ/IQ	Szs
1	6	BIC	FC	CS (5M)	Normal	15	Border	+
2	19	BIC	FC	-	97	28	Normal	-
3	24	CGE	FC	-	99	50	118	-
4	4	BIC	conv. DMD	conv. (3M)	101	19	Normal	-
5	38	FC-C	FC	-	100	90	102	-
6	20	FC-C	FC	-	88	40	Normal	-
7	13	FC-C	FC	-	Normal	19	Normal	-
8	23	FC-C	-	-	Normal	*		
9	5	CGE	-	-	Normal	64	96	-

CS : cluster of seizure CGE : cryptogenic generalized epilepsy
 BIC : benign infantile convulsion (Fukuyama)
 FC-C : febrile convulsion (complex form)
 conv : single afebrile convulsion DMD : Duchene muscular dystrophy
 * : not examined after CS

Table 2 Clinical Course & Treatment of Group A

CASE	Related Factor	Rota Antigen	Time Lag before Lid (hrs)	No of SZS before Lid	Loading Dose of Lid (/ Kg)	Max. Maint. Dose (/ Kg / hr)	Duration of Lid inj (hrs)	Outcome of Lid Therapy
1	-	-	36	7	1	2	86	Excellent
2	F D	-	24	7	3	1	51	Excellent
3	D	-	18	4	4	2	16	Not Effective
4	-	-	12	8	3	2	85	Excellent
5	F D	+	12	11	2	1	48	Excellent
6	F D	-	10	5	2	1	19	Excellent
7	F D BA	-	4	6	2	1	66	Excellent
8	F D	-	4	3	2	1	48	Excellent
9	-	-	79	23	1	1	28/48	Excellent

F : fever D : diarrhea BA : bronchial asthma
 Excellent : no recurrence of seizures after lidocaine injection

考 案

乳幼児期の発作性疾患のうち、BICは比較的短時間に発作が反復する傾向があることが知られている⁴⁾。この群発発作の間でも発作終了後は意識回復も早く、一般状態も良好であるため、かえって対応に苦慮することがある。熱性けいれんの反復発作予防や発作重積症にはDZPの坐剤や静注が一般的に使用される。しかし、その作用が短時間であるためか、あるいは症例のけいれん準備性が高いためか、我々の経験ではBICの発作反復には無効であることが多い。また、発熱に伴って発作を頻回に繰り返す症例を時に経験するが、その診断は別とし

て、反復型のBICと同様に対応には工夫が必要である。

リドカインは1955年にBernhardらによって初めて発作重積症に対して使用されて以来、幅広い年齢層に使用され、その有効性と安全性が報告されている。速効性かつ短時間作用型の薬剤であり、重積症に対して1.5~2 mg/kgを静注後、必要に応じて3~4 mg/kg/hrで持続点滴を行うことが一般的である。活性を有する代謝産物が蓄積し副作用が現れるため、12時間以内に中止することが望ましいとされている⁵⁾。

我々の対象は、持続性の発作重積症ではなく、数10秒から数分の発作が短時間に繰り返し起こる群発型の症例

であり、間欠期の意識障害を認めない点で「重積症」の定義を満たさない。

基礎疾患のないA群では初回静注、持続点滴は比較的少量を長く使用したが、効果の維持と副作用の点では問題がなかった。持続点滴中、睡眠覚醒のリズムは保たれ、食事摂取も可能であった。

リドカインはDZP無効例にも有効で、また、PHTのような調節困難がなく、BT療法のように呼吸循環管理を必要としない点で発作群発に対して有用な治療法であった。

結 語

リドカイン持続点滴療法は基礎疾患のない乳幼児にみられたけいれん発作群発状態に対して、有効かつ副作用もなく安全に行え、有用な治療法であった。その用量は従来の報告例より少量でも有効であった。一方、基礎疾患のある難治性てんかんの発作群発に対しては有効性が低かったが、完全に抑制できた症例もあり、発作群発の早い時期に試みるべき治療法と思われた。

参考文献

- 1) Pascual J, Ciudad JK, Berciano J. Role of lidocaine (lignocaine) in managing status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 49-51.
- 2) Pascual J, Sedano MJ, Polo JM et al. Intravenous lidocaine for status epilepticus. *Epilepsia* 1988; 29: 584-589.
- 3) Hellstrom L, Westgren U, Rosen I et al. Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 79-84.
- 4) 坂内優子. 良性乳児けいれん(福山)の臨床的・脳波学的・遺伝学的研究. *東女医大誌* 1997; 67: 111-128.
- 5) Shorvon S. Emergency treatment of status epilepticus. In *Status Epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge University Press. London 1994. pp. 235-244.

投稿論文

ペントバルビタール麻酔療法によるけいれん重延状態の治療

今井 薫, 林 北見, 小国 弘量, 大澤真木子
東京女子医科大学小児科学教室

Pentobarbital treatment of status convulsivus

Kaoru Imai, Kitami Hayashi, Hirokazu Oguni, Makiko Osawa
Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College

緒言

けいれん重延状態は、小児の救急医療の中で重要な疾患である。長時間抑制されなければ、発作による生命の危険があり、迅速かつ適切な診断と治療が要求される。ジアゼパムやフェニトインの静注にてすみやかに抑制可能な症例が多いが、時にこれらの薬剤に抵抗し発作が持続してペントバルビタール（以後PTBと略す）麻酔療法の選択を余儀なくされる症例に遭遇する。PTBは、他のバルビタール系薬剤に比べ半減期が短く、投与量の迅速な調節が可能であるが、呼吸循環器系への影響が強く、適切な全身管理が必要となる。また、PTB麻酔療法で発作が抑制されても、治療を中止すると発作が再燃する例も見られ、その後の治療に苦勞することがある。今回

我々は、PTBの有効性と、適応、適量、投与期間を評価し、さらにPTB療法の円滑な漸減中止法を知ること为目的に本研究を行った。

対象

1985年から1995年までの11年間にけいれん重延状態（以後SCと略す）のため東京女子医大小児科に入院し、ジアゼパム、フェニトイン、リドカイン、抱水クロラール、サイアミラールなどの薬剤ではけいれんが抑制されず、保護者への説明同意のもとPTB麻酔療法を施行された18例のべ21回のSCを対象とした（Table 1）。この中で、SCを3回起こした症例が1例（Case 6）、2回起こした症例が1例（Case 15）あった。他の1例は急性脳炎

Table 1 Subjects of Study

Episodes	Cases	Sex	Age	Cause of S.C.	Underlying disease
1	1	F	4m	Epilepsy (S.L.R.E.)	Congenital C.M.V.infection
2	2	F	1y7m	H.H.syn.	
3	3	F	2y6m	Acute encephalopathy	
4	3'	F	5y8m	Epilepsy (S.L.R.E.)	Sequelae of encephalopathy
5	4	F	2y9m	Epilepsy (C.G.E.)	Unknown
6	5	F	3y1m	Epilepsy (S.L.R.E.)	Cornelia de Lange syn.
7	6	F	3y4m	Epilepsy (S.L.R.E.)	Unknown
8	6	F	5y11m	Epilepsy (S.L.R.E.)	Unknown
9	6	F	6y3m	Epilepsy (S.L.R.E.)	Unknown
10	7	F	3y9m	Epilepsy (S.M.E.)	Unknown
11	8	F	4y11m	Acute encephalopathy	
12	9	M	5y9m	Acute encephalitis	
13	10	M	5y10m	Epilepsy (L-G syn.)	Cerebral dysgenesis
14	11	F	7y	Epilepsy (S.L.R.E.)	Rasmussen's syn.
15	12	M	7y1m	Epilepsy (L-G syn.)	Chromosome abnormality
16	13	F	14y4m	Acute encephalitis	
17	14	M	17y	Epilepsy (S.L.R.E.)	Tuberous sclerosis
18	15	M	18y2m	Epilepsy (S.L.R.E.)	Unknown
19	15	M	19y	Epilepsy (S.L.R.E.)	Unknown
20	16	F	20y4m	Epilepsy (S.L.R.E.)	Rasmussen's syn.
21	17	M	26y9m	Epilepsy (S.L.R.E.)	Cerebral dysgenesis

C.M.V.= Cytomegalovirus

H.H.syn.=Hemiconvulsion-Hemiplegia syndrome

罹患時と、その後、後遺症によるてんかんにて計2回SCを起こしていた(それぞれCase 3とCase 3'とし各々独立の1例として数えて18例とした)。内訳は男6例、女12例であり、PTB麻酔施行時の年齢は4カ月から26歳で、平均3歳8カ月±7歳5カ月であった。

SCの定義は、30分以上けいれんが続く場合、もしくはけいれんが反復しその間意識が回復しない場合とした。

方法

I PTB麻酔療法の方法

(1) 患者管理：血圧、脈拍、呼吸、酸素飽和度も継続的にモニターした。血圧については、年長例の場合収縮期血圧が100 mmHg以下、年少例では80 mmHg以下に低下した場合に昇圧剤を併用した。

原則として、気管内挿管を施行したが、一部の症例では最初は自発呼吸下とし、後にPaO₂が80 mmHg以下に低下時には酸素投与を開始し、PaCO₂が55 mmHg以上に上昇時には人工呼吸管理を施行した。腸管麻痺が出現し、数日以上継続した場合は完全静脈栄養を施行した。また、ベッドサイドにて脳波をモニターした。

(2) PTBの投与方法：症例の状態に応じてPTBを1～5 mg/kg 静注し、続いて持続点滴を行い、発作消失まで、または、消失しない場合には脳波上 Suppression-Burst Patternを呈するまで最大量4.5 mg/kg/hまで増量投与した。

(3) PTBからの離脱：臨床的ならびに脳波上の発作が消失して数日後に、PTB投与量を漸減して同療法から

初回の離脱を試みた。発作が再燃すればPTBの麻酔療法を再開し、数日から数週間持続点滴を続け、さらに2度目の離脱を試みた。

II PTB療法の離脱法に関する検討

PTB麻酔療法離脱に際し発作再燃例と非再燃例を比較するため、初回の離脱で成功した症例をA群、初回の離脱中に発作が再燃し同療法を再度継続せざるをえなかった症例をB群として、年齢、性別、基礎疾患、発作型、症候群分類、予後、PTB療法開始までの期間、開始前の治療薬、PTB漸減中の併用薬などについて分析し、比較検討した。統計学的検討はMann-Whitney U検定を用い、p<0.05を統計学的に有意差あり(以下、有意差あり)とした。

結果

I PTB療法施行例の背景と評価

1985年から1995年までの11年間に東京女子医大小児科に入院したSCは173例のべ254回(男107回、女147回)で、その中でPTB麻酔療法を要したのは18例のべ21回(8%)であった。

(1) 開始前の治療薬 (Table 2)

PTB開始前のS.C.の治療薬は1回あたり1～4剤使用され、ジアゼパム坐薬、静注が16回、フェニトイン静注が14回と多く使用されていた。その他サイアミラル静注、リドカイン点滴静注各7回、抱水クロラル注腸4回、プロマゼパム坐薬3回と多種であった。

Table 2 Treatment prior to the introduction of PTB treatment

Episodes	Cases	DZP	BZP	PHT	Chloral hydrate	Thiamylal Na	Lidocaine
1	1	○'	—	—	—	—	—
2	2	○	—	○	—	—	—
4	3'	—	—	○	□	○	—
6	5	○'	○'	—	□	—	○
7	6	○"	—	○	—	○	○
8	6	○'	—	○	—	—	—
9	8	—	○'	—	—	○	—
10	7	—	—	—	—	○	○
11	8	○	—	○	—	—	—
12	9	○	—	—	—	○	—
13	10	○	—	○	—	○	○
21	17	○	—	○	—	—	—
3	3	○	—	○	—	—	—
5	4	○"	○'	—	—	—	—
14	11	—	—	○	—	—	○
15	12	○'	—	○	—	—	—
16	13	○	—	—	—	—	○
17	14	○	—	○	□	—	○
18	15	○	—	○	□	○	—
19	15	○	—	○	—	—	—
20	16	—	—	○	—	—	—
Total		16	3	14	4	7	7

DZP=Diazepam BZP=Bromazepam PHT=Phenytoin
 A group ○ = IV ○" = IV&Suppo
 B group ○' = Suppo □ = Rectal

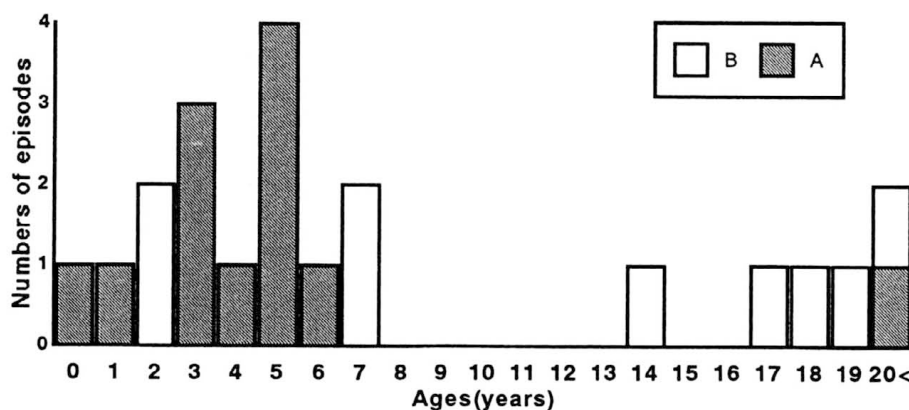


Fig. 1 Age distribution of the subjects at the PTB treatment

Table 3 Comparison of seizure types between A and B group

Seizure Types	N (%)	Cluster formation		A (%)	B (%)
		+	-		
GTCS	8 (38)	7	1	4	4
GTS	2 (10)	2	0	1	1
PS evolving to GTCS>S	5 (23)	5	0	2	3
CPS	4 (19)	4	0	4	0
SPS	1 (5)	1	0	0	1
Unilateral seizures	1 (5)	1	0	1	0
Total	21 (100)	20 (95)	1 (5)	12 (57)	9 (43)

S.C.=Status convulsivus
 G.T.C.S.=Generalized tonic clonic seizures
 G.T.S.=Generalized tonic seizures
 C.P.S.=Complex partial seizures
 S.P.S.=Simple partial seizures

Table 4 Etiology of the 18 cases (21 episodes)

	No of cases (episodes: %)	A	B
Acute encephalitis	2	1	1
Acute encephalopathy	2	1	1
H.H. syn.	1	1	0
Epilepsy	13(16: 76%)	7(9: 75%)	6(7: 70%)
Rasmussen's syn.	2	0	2
Cerebral dysgenesis	2	2	0
Cornelia de Lange syndrome	1	1	0
Chromosome abnormality	1	0	1
Tuberous sclerosis	1	0	1
Congenital C.M.V. infection	1	1	0
Sequelae of encephalopathy	1	1	0
Unknown	4(7)	2(4)	2(3)
Total	18 (21: 100%)	10 (12: 100%)	8 (9: 100%)

(2) 年齢分布 (Fig.1)

8歳から13歳の症例はなく、8歳未満の年少群（15回）と14歳以上の年長群（6回）の2群に分布していた。また、5歳が4回と最も多かった。本研究対象期間中のSC254回のうち、8歳未満は185回、14歳以上は34回であり、PTB麻酔療法を施行した年少群、年長群はそれぞれ8.1%、17.6%占めていた。年長群に同療法は多く施行

されていた。男女比は全体では1:1.4、同療法施行例では1:2であった。

男女別で見ると（Table 1）、女性は、11回が5歳未満で起こっており、その他は、7歳、14歳、20歳が各1回であった。これに対して男性は10歳以下は5歳2回、7歳1回のみで、その他4回は17歳から26歳であった。

(3) けいれん重延状態時の発作型 (Table 3) は

Table 5 Epilepsy classifications of 16 episodes in the 13 epileptic patients

Types of epileptic syndromes	N (%)	A (A/N%)	B (B/N%)
Lennox -Gastaut syn.	2 (13)	1 (50)	1 (50)
S.M.E.	1 (6)	1 (100)	0
S.L.R.E.	10 (62)	8 (80)	2 (20)
C.L.R.E.	1 (6)	0	1 (100)
Rasmussen's syn.	2 (13)	0	2 (100)
Total	16 (100)	10 (63)	6 (37)

S.M.E.=Severe myoclonic epilepsy in infancy
 S.L.R.E.=Symptomatic localization-related epilepsy
 C.L.R.E.=Cryptogenic localization-related epilepsy

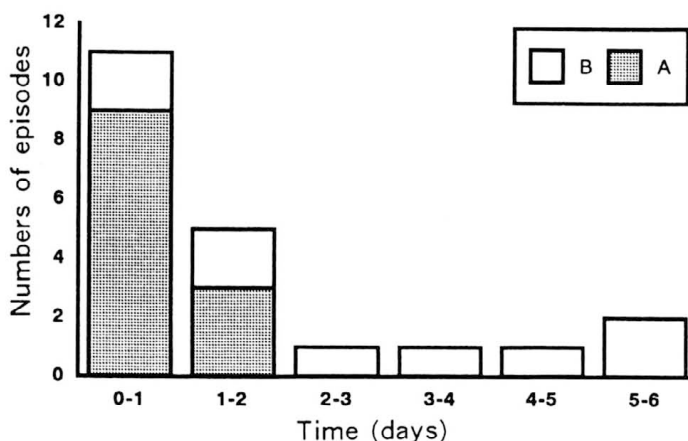


Fig. 2 Time lag of PTB treatment

GTCSが最も多く、二次性GTCS & GTSとGTSを合わせると全体の72%で、強直(間代)発作を主とした発作が多かった。部分発作はCPSが最も多かった。GTCSの1回を除いた20回が群発型のSCであった。

(4) けいれん重延状態の原疾患 (Table 4)

急性脳炎、急性脳症各2回、片側けいれん-片麻痺症候群1回、てんかん13例16回(76%)であった。てんかん症例のうちわけはTable 4の通りであった。

(5) てんかん13例のべ16回のてんかん症候群分類 (Table 5)

Table 5に示すごとく、症候性局在関連てんかんが62%と多く、Rasmussen症候群2回、Lennox-Gastaut症候群各2回(13%)、その他、乳児重症ミオクロニーてんかん(以下SME)、潜因性局在関連てんかんであった。

(6) けいれん開始からPTB療法開始までの時間 (Fig. 2)

けいれん開始から最低7時間以上たってから開始されていた。時間分布は7時間から6日間で、平均35±34時間であった。1日以内が最も多く、次に1から2日間で、16回(76%)は2日以内に開始され、すべてが6日

以内に開始されていた。

Lennox-Gastaut症候群であるCase 12は開始までに5日を要し、Rasmussen症候群であるCase 16は6日を要した。これらの例では、発症初期は発作が入眠期に頻発し、覚醒時に少ないという日内変動を示し、一時、他の薬剤にて効果を認めたため、PTB療法開始が遅れた。

(7) PTBの投与期間・投与量・人工呼吸換気療法 (Table 6) (Fig. 3)

投与期間は13時間から60日間で、平均316±362時間であり、投与期間が5日未満と25日以上症例が多かった。25日以上使用したのは、急性脳炎 (Case 3, 13)、Rasmussen症候群 (Case 11, 16)、症候性局在関連てんかん (Case 3', 15) 各2回であった。

PTBの初期静注量は0.5から5 mg/kg (平均2.9±1.3) であり、最大投与量は1から4.5 mg/kg/h (平均2.1±0.1) であった。

(8) PTB麻酔療法のけいれん重延状態への効果

21回中19回(91%)で発作を抑制できた。2回は抑制できず、Case 16は焦点切除と軟膜下多切離術(以後MSTと略す)を施行し、Case 11は脳外科転科後術前に

Table 6 Details of P.T.B treatment and Outcomes

Episodes	Cases	Sex	Ages	P.T.B. treatment				Supportive therapy			Outcomes	
				Time lag	Loading dose(mg/kg)	Maximum dose(mg/kg/h)	Duration	Intubation	Mechanical Ventilation	Catecholamine	S.C.	Neurological
1	1	F	4m	18h	4.1	3.5	9d	+	+	-	O	-
2	2	F	1y7m	1d7h	2	1	3d12h	+	-	-	O	-
3	3	F	2y6m	1d16h	3	3.3	30d	+	+	-	O	MD MP
4	4	F	5y8m	15h	3	2	27d	+	-	-	O	-
5	4	F	2y9m	12h	3	1	3d7h	-	-	-	O	-
6	5	F	3y1m	1d	5	1.3	8d12h	+	-	+	O	-
7	6	F	3y4m	23h	3.8	2	23h	-	-	-	O	-
8	6	F	5y11m	17h	4	1	2d15h	-	-	-	O	-
9	8	F	6y3m	14h	1	1	1d22h	-	-	-	O	-
10	7	F	3y9m	1d	4.7	1.5	12d	+	+	-	O	-
11	8	F	4y11m	17h	4	1.5	2d19h	-	-	-	O	-
12	9	M	5y9m	7h	3	2	1d10h	+	+	+	O	MD
13	10	M	5y10m	10h	3	2	4d	+	+	+	O	-
14	11	F	7y	3d	2.5	4.5	12d<	+	+	-	X	Died
15	12	M	7y1m	5d	3	2	22d	+	+	+	O	-
16	13	F	14y4m	2d4h	1	3.2	60d	+	+	+	O	MD MP
17	14	M	17y	17h	3	1	5d	+	-	-	O	-
18	15	M	18y2m	4d6h	2.5	2.5	21d	+	+	+	O	MD MP
19	15	M	19 y	1d2h	0.5	3.5	36d	+	+	+	O	MP
20	16	F	20y4m	6d	3	2	16d<	+	+	+	X	Surgery MP
21	17	M	26y9m	23h	1	1.5	13h	+	-	+	O	-
Means			8y8m±7y5m	35h±34h	2.9±1.3	2.1±1.0	316h±362h					

O= Good X= Poor

MD= Mental deficit

MP= Motor paresis

Time lag= Time lag from onset of S.C.to P.T.B.introduction

▨ A group
□ B group

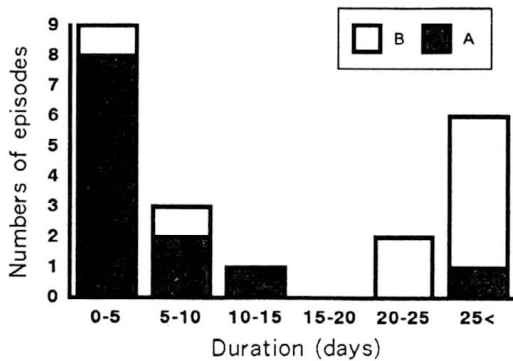


Fig. 3 Duration of PTB treatment

肝機能障害が進み PTB の持続投与も不可能になり死亡した。ともに Rasmussen 症候群であった。

(9) 副作用

昇圧剤を必要とした血圧低下は21回中9回(43%)に認め、長期 PTB 療法例に多かった。PTB を中止しなければならなかった例は Case 10 のみであった。この症例は開始後約13時間後に低血圧となり一時 PTB を中止し、18時間後に再開した。

呼吸抑制のため気管内挿管は16回(76%)施行され、そのうち11回(52%)は人工呼吸管理を施行し、5回は気管内挿管のみであった。PTB 最大投与量が2 mg/kg/h 未満の症例では気管内挿管はしても人工呼吸管理は不要であった。

腸管麻痺を8例に認め完全静脈栄養を併用した。

Case 3, 13, 15 (2回)は肺炎や敗血症などの重症感染症を併発した。Case 11は開始後数週間後に肝機能障

害が悪化し PTB を中止した。Case 4, 12は PTB 漸減中止後1日以内に四肢の不随意運動 (Case 4は上肢のミオクローム様運動, Case 12は四肢の舞蹈病様運動)を一過性に認めた。

低アルブミン血症を認めないにもかかわらず、皮膚の浮腫を多くの症例で認めた。

その他, Case 12は PTB 投与中に発疹を認めた。肺浮腫は1例も認めなかった。

(10) けいれん重延状態後の神経学的予後 (Table 6)

21回中14回(66%)は S.C. 発症前と比較して神経学的退行を認めなかった。知的障害と運動麻痺の合併を3回(14%), 知的障害を1回(5%), 運動麻痺を2回(10%)認めた。後遺症は急性脳炎・脳症4回中3回, てんかん3回計6回に認めた。

後遺症を残した7例と後遺症のなかった14例の PTB 開始までの発作持続時間は順に平均63±47時間, 22±12時間であり前者のほうが有意に長かった (p=0.02)。また, PTB 治療期間は, 順に平均605±459時間, 172±194時間であり前者のほうが有意に長かった (P=0.03)。

(11) PTB 麻酔療法の初回離脱中に併用した薬剤

初回離脱時の併用薬剤についてみると, 無し9回, フェニトインが8回と多く, バルプロ酸が2回, フェニトインとフェノバルビタール坐薬が1回, サイアミラールとフルニトラゼパムが1回であった。

II PTB 療法離脱時の再燃例・非再燃例の検討

(Table 7)

Table 7 Comparison of clinical features between A and B group

	A	B	P
Episodes (Sex : M : F)	12 (3 : 9)	9 (4 : 5)	
Age	6y1m±6y9m	12y±7y2m	0.055
Etiology (Cases)			
Acute encephalitis & encephalopathy	2	2	
H.H. syn.	1	0	
Epilepsy	9	7	
Loading dose(mg/kg)	3.2±1.3	2.4±1.0	0.082
Maximum dose(mg/kg/h)	1.7±0.7	2.6±1.2	0.095
Time lag from onset of SC to PTB introduction (hr)	19±7	58±43	0.011
Duration of PTB treatment (hr)	149±180	171±148	0.499

*= Statistical Significance

A group= Patients treated successfully with first course of PTB treatment

B group= Patients required second course of PTB treatment

PTB療法から初回で離脱できたA群は12回、離脱できず再開が必要であったB群は9回であった。

(1) PTB開始前の治療薬

Table 2の如く、A群12回中ジアゼパムは9回、プロマゼパムは2回、フェニトインは7回、抱水クロラール2回、サイアミラール6回、リドカインは4回使用されていた。また、B群9回中ジアゼパム7回、プロマゼパム1回、フェニトイン7回、抱水クロラール2回、サイアミラール1回、リドカインが3回使用されていた。逆に薬剤別にA群とB群の割合をみると、サイアミラールを使用した7回のうち6回はA群に属し、残りの1回のみがB群であった。他の薬剤ではA群とB群の占める割合に差はなかった。

(2) 年齢・年齢分布

A群は平均6歳1カ月±6歳9カ月、B群は12歳±7歳2カ月であり、B群の方が年長の傾向があったが有意差はなかった(p=0.055)。年齢分布は、Fig 1の如く、A群では12例中11例と8歳以下が92%を占め、B群では9例中4例(44%)は8歳以下、5例(56%)は14歳以上の年長例であった。

(3) 発作型

Table 3に示した如く、A群B群ともにGTS, GTC Sの割合が多かった。CPS 4例はすべてA群であった。

(4) 原疾患・てんかん症候群分類

Table 4に示した如く、急性脳炎と脳症はA群、B群各1例であり、てんかん16回13例では9回7例がA群、7回6例がB群に属していた。Table 5の如く、てんかん13例の16回のエピソードをてんかん症候群分類でみる

と、症候性局在関連てんかんでは、A群が80%、B群が20%を占めた。SMEの1例はA群に属し、潜因性局在関連てんかんとRasmussen症候群はB群に属していた。

(5) PTB投与量・投与期間

PTB初期静注量はA群が平均3.2±1.3(mg/kg)、B群が2.4±1.0(mg/kg)で、A群の方が多かったが有意ではなかった(p=0.082)。最大投与量はA群の平均よりもB群の平均が多かったが有意ではなかった(p=0.095)。PTB初回離脱までの投与期間は、A群とB群で有意差はなかった(p=0.499)。

(6) けいれん開始からPTB療法開始までの時間

A群では全例2日以内に開始されていたが、B群では9例中4例のみが2日以内に開始されていた。平均をみると、A群が19±7時間、B群が58±43時間であり、開始までの期間はA群が有意に短かった(p=0.01)。

(7) 神経学的予後

A群の症例では12回中1回(8%)のみに、SCおよびPTB療法後に明らかな後遺症を残した。この症例(Case 9)は急性脳炎による連続型SCであった。B群では9回中6回(67%)に後遺症を残した。

(8) 初回離脱中の併用薬剤

薬剤を使用しなかった9回中7回(78%)はA群、2回(22%)はB群であった。フェニトインを使用した8回中3回(37%)はA群、5回(63%)はB群であった。他の薬剤については症例数が少なかった。

考 察

1 けいれん重延状態におけるPTB麻酔療法

当科ではSCに対する一般的治療法として (Fig. 4), 第一にジアゼパムの静注, 第二にジアゼパムの再静注またはフェニトインの静注を行う。さらに無効の場合, SCの発作型によりサイアミラル, リドカイン, 抱水クロラールのいずれか1剤を投与し, それでも, 頓挫不可能ならば残り2剤の中から選択して投与する。しかし, 症例の呼吸循環状態が悪い場合や, 過去の治療歴から有効薬剤が判明している場合には, この限りではない。いずれにせよ, これら薬剤で抑制不可能な場合, 最終的にPTB麻酔療法を施行する。本研究の対象は, 同期間に当科で経験したSCの8%に相当していた。

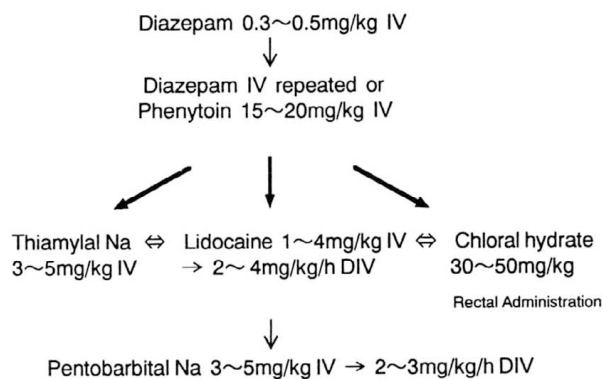


Fig. 4 Treatment of Status Convulsivus

PTBの作用機序は, GABA_A のレセプターの barbiturate 結合部位に結合してClイオンチャンネルの開放時間を延長するとともに, GABA 結合部位と benzodiazepine (BDZ) 結合部位に対するGABAとBDZの親和性を増大させ, 最終的に細胞内へのCl流入を増強させ, 細胞を過分極状態とし神経細胞の興奮性を抑制する¹⁾。PTBは他のバルビツール系薬剤に比べ半減期が20から30時間と短く, 投与量の調節がすみやかにできる²⁾。

SCに対するPTB療法は, Youngらが初めて難治性SCに施行し³⁾, その後, その効果について報告されている³⁻¹⁵⁾。Rashkinらは9例中2例⁶⁾, Osorioらは12例13回中13回⁷⁾, Lowensteinらは14例中14例⁸⁾, Nessらは7例中7例⁹⁾, Yaffeらは17例中16例¹¹⁾, Kinoshitaらは3例中3例¹³⁾, 小林らは脳炎・脳症群は9例中6例, てんかん群は5例中4例に有効であった¹⁵⁾と報告している。本研究では, 21例中19例(91%)に効果があった。効果が不十分であった2例はRasmussen症候群であり, 本症候群では, 薬剤抵抗性の場合, 早期に外科的治療を考慮し治療すべきであると思われた。

PTBの副作用として呼吸循環器系の抑制, 肺浮腫, 免疫能の抑制, 感染症の誘発, 皮膚の浮腫, イレウス, 筋力低下, 薬剤過敏症, 中毒疹などが知られている^{2,15-18)}。

長期投与時には, 血圧低下を来したり, 肺炎や敗血症等の感染症を併発し, 致死的になる場合もある。

一般に, PTB療法を開始する場合は気管内挿管をすべきと言われている²⁾。本研究では, 気管内挿管例は76%で, さらに, 人工呼吸管理を必要とした症例は約半数であり, 投与量が少なければ不要であった。しかし, けいれんがなかなか頓挫できず, PTB投与量を増量していく場合もあり, その後の呼吸障害発現に備えて, 早期に気管内挿管を実施したほうが安全である。

本研究では, 感染症やイレウスはPTB長期使用例に併発したが, 長期使用に際してはそれらに注意が必要である。また, 漸減中止後に一過性の不随意運動を認めた例が2例あった。PTBの離脱症状か否か不明である。

死亡率はRashkinらは7/9例⁶⁾, Osorioらは2/12例, Lowensteinらは6/14例⁸⁾, Nessらは1/7例⁹⁾, Yaffeらは9/17例¹¹⁾, Kinoshitaらは3例中死亡例なし¹³⁾, Krishnamurthyらは22/44¹⁴⁾, 小林らは3/14例であったと報告している¹⁵⁾。本研究では1/21例が肝機能障害が進行して死亡した。報告により死亡率が異なるのは, 症例の年齢の違い, また, 原疾患がてんかんや脳炎以外に, 細菌性髄膜炎, 肝不全, 脳腫瘍, 慢性腎不全, 心肺停止など多様性であったためと思われた。Yaffeらはてんかんの既往があること, 40歳未満であること, PTB療法前または施行中に多臓器不全がないこと, カテコラミンを必要とする血圧低下を起こさないことが生存率を高めると述べている¹¹⁾。また, Rashkinらは死亡率は, 基礎疾患と重症状態の持続時間に関係すると述べている⁶⁾。

PTB療法後の神経学的予後に関しては, 以前の状態に回復した症例はRashkinらは2/9例⁶⁾, Osorioらは4/13例⁷⁾, Lowensteinらは4/14例⁸⁾, Nessらは4/7例⁹⁾, Yaffeらは6/17例¹¹⁾, Kinoshitaらは3/3例¹³⁾, Krishnamurthyらは19/44回¹⁴⁾, 小林らは6/14例であったと報告している¹⁵⁾。本研究では21回中14回では神経学的後遺症を認めず, 比較的成绩が良かった。急性脳炎・脳症例は4例中3例に後遺症を認め, 後遺症が原疾患に起因する可能性も高い。また, 円滑に離脱できた症例の方が後遺症が少なかった。Nessらは予後は基礎疾患の種類, PTB療法開始までの発作の持続時間に関係していると述べている⁹⁾。本研究では, 後遺症を残した7例と後遺症のなかった14例のPTB開始までの発作持続時間は, 前者のほうが有意に長かった (P=0.02)。また, PTB治療期間は, 原疾患が起因することも考慮しなければならないが, 前者のほうが有意に長かった (P=0.03)。

PTB療法は, できるだけ, 早期に開始して, 副作用のことも考え, 早期に漸減中止すべきであると考えられる。

II PTB療法からの初回離脱に関する検討

PTB漸減中止後にけいれんが再発しやすい傾向があると言われて^{2,14)}、離脱時の再燃に関する報告は少ない。小林らは14例中12例が再燃し¹⁵⁾、Krishnamurthyらは40例中9例が再燃したと報告している¹⁴⁾。本研究では、21例中9例(43%)で離脱に際し再燃をみた。

SC発症からPTB療法開始までの期間は、本研究では21例中15例2日以内に、全例遅くとも6日以内には開始されていた。初回離脱に成功したA群と成功しなかったB群の比較では、A群の方がB群の方よりSC開始からPTB療法開始までの時間が有意に短かった。すなわち、A群は全例早期に開始されており、早期開始例の方が、PTB療法からの離脱がより容易である可能性が示唆された。各種薬剤に抵抗性の難治性SCの場合は、早期にPTB療法を開始したほうがよいと思われた。

PTB投与量については、有意差がなかったが、初期静注量はA群の方が多く、最大投与量はB群の方が多かった。

Krishnamurthyらは、PTB投与時間が長い症例の方が再燃が少ないと述べている¹⁴⁾。本研究では、A群とB群とではPTB投与時間に有意差はなく、発作の再燃とPTB投与時間の関係は認められなかった。

本研究におけるPTB開始前のSCの治療薬については症例毎に異なっていたが、それはSC時における症例の呼吸循環状態の程度や、過去の治療歴により薬剤選択が異なるためであった。開始前の治療薬についてはサイアミラルを除き、A群とB群との間には有意な差はなかった。サイアミラル使用例について見るとA群に属するものが多かった。本剤はバルビタール剤の一つで、作用が短時間であるためPTBの初回離脱時に作用が継続していたとは考えにくい。サイアミラルの初期投与が脳内の変化に何らかの影響を与えていた可能性は否定できない。今後の検討が必要であろう。

症例の年齢分布は年少例と年長例の2群に分類され、8歳から13歳までの症例が1例もなかった。年少例ではA群が11例(73%)と、PTB療法の初回離脱成功例が多く、年長例では、B群が5例(83%)と多く、A群はてんかんの1例のみであった。

一般にSCの好発年齢は乳幼児期であり、年少例はその分布と一致していた。しかし、本研究では年長例にもSCが認められ、PTB離脱困難の例が多かった。特に年長のてんかん例は薬剤抵抗性で難治となると思われた。

原疾患については、てんかんの占める割合は、Yaffeらは4/17例¹¹⁾、Rashkinらは1/9例⁶⁾、Nessらは5/9例⁹⁾、Lowensteinらは7/14例⁸⁾、Osorioらは8/13例⁷⁾、小林らは5/14例であったと報告している¹⁵⁾。本研究では、急性

の疾患で5回、てんかんは13例16回(76%)であり、てんかん例が多かった。さらに、てんかん症候群分類によると、症候性局在関連てんかんはPTBの初回離脱が容易で、Rasmussen症候群の場合は困難であることが予想された。

SCの発作型はGTCS、GTS、二次性GTSとGTCSが多くみられた。また、1例を除きすべて群発型のタイプであった。連続型SCの場合はPTB療法を必要とせず、他の薬剤で頓挫できる可能性が高い。群発型SC型の中には、我々の症例のように発症初期は発作が入眠期に頻発し、覚醒時に少ないという日内変動を示す症例がみられるため、PTB療法開始が遅れ離脱困難になることがあると思われる。したがって、このような日内変動のある群発型では、早期にPTB療法を開始すべきである。また、本研究ではGTCS、GTS、二次性GTCS & GTSでは初回離脱成功例、失敗例は、ほぼ同じ割合であった。しかし、CPS例はすべてA群であり、CPSではPTB療法からすみやかに離脱可能と思われた。

PTB療法からの初回離脱時の併用薬に関しては、薬剤を併用しなくても77%は離脱に成功しており、初回離脱時における薬剤の併用は再燃防止には有用であるとは言えない。フェニトイン併用例は63%が再燃しており、同剤投与は再燃防止には効果が期待できない。Krishnamurthyらは、フェノバルの併用により再燃は少ないと述べている¹⁴⁾。本研究ではフェノバルビタールとフェニトインの併用例は1例のみでありフェノバルビタールの有効性の評価はできなかった。

結 語

- (1) 本研究対象期間中のS.C. 173例のべ254回のなかでPTB療法を施行した症例は18例のべ21回(8%)であった。年齢は年少例と年長例に分布し、症候性てんかんが多く、発作型は、短いGTS、GTCS(二次性を含む)の群発型が多かった。
- (2) 21回中19回(90%)でS.C.は抑制でき、PTB療法は有効であった。無効の2例はRasmussen症候群であった。そのうちの1例は外科的治療(焦点切除とMST)を行い、他の1例は肝機能障害のため死亡した。
- (3) 19回中9回(47%)はPTB離脱中に発作が再燃した。再燃した症例の方が神経学的予後が悪い例が多かった。PTB療法の開始が早い例は初回離脱に成功し、後遺症も少なかった。
- (4) PTB療法はその副作用を少なくするために、なるべく、早期に漸減中止すべきである。そのためにも、薬剤抵抗性の難治性SC、特に、年長例のてんかんの場合には、早期にPTB療法を開始する決断をすべきである。

文 献

- 1) 韓 大健, 米田幸雄. GABA レセプター. CLINICALNEUROSCIENCE 1995; 13: 554-558.
- 2) Shorvon S. Pentobarbitone sodium. In: Shorvon S. Status Epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. First ed, Cambridge University Press, London, 1994; pp. 269-274.
- 3) Young GB, Blume WT, Bolton CF, Warren KG. Anesthetic barbiturate in refractory status epilepticus. Can J Neurol Sci 1980; 7: 291-292.
- 4) Airey IL, Smith PA, Stoddart JC. Plasma and cerebrospinal fluid barbiturate levels during prolonged continuous thiopentone infusion. Anaesthesia 1982; 37: 328-331.
- 5) Young RS, Ropper AH, Hawkes D, Woods M, Tohn P. Pentobarbital in refractory status epilepticus. Pediatr Pharmacol 1983; 3: 63-67.
- 6) Rashkin MC, Youngs C, Penoch P. Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. Neurology 1987; 37: 500-503.
- 7) Osorio I, Reed R. Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high-dose phenytoin. Epilepsia 1989; 30: 464-471.
- 8) Lowenstein DH, Aminoff MJ, Simon RS. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. Neurology 1988; 37: 395-400.
- 9) Van Ness P. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. Epilepsia 1990; 31: 61-67.
- 10) Yaffe K, Lowenstein DH. Pentobarbital coma for refractory status epilepticus: prognostic factors in the outcome of 17 patients. Neurology 1992; 42; suppl 3: 263.
- 11) Yaffe K, Lowenstein DH. Prognostic factors of pentobarbital therapy for refractory generalized status epilepticus. Neurology 1993; 43: 895-900.
- 12) Bleck TP. High-Dose pentobarbital treatment of refractory status epilepticus: a meta-analysis of published studies. Epilepsia 1992; 33: Suppl 3: 5.
- 13) Kinoshita H, Nakagawa E, Iwasaki Y, Hanaoka S, Sugai K. Pentobarbital therapy for status epilepticus in children: Timing of tapering. Pediatr Neurol 1995; 13: 164-168.
- 14) Krishnamurthy KB, Frank WD. Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. Epilepsia 1996; 37: 863-867.
- 15) 小林恵子, 渡辺 徹, 佐藤雅久. Pentobarbital療法を施行したけいれん重積症14例の臨床的検討. 脳と発達 1996; 28: 490-494.
- 16) 渡部 徹, 佐藤雅久, 阿部時也, 小田良彦. ペントバルビタール大量療法後の抗けいれん剤による薬疹について. 小児科臨床 1995; 48: 2181-2184.
- 17) Neuret EA, Kikuchi K, Hill SA, Lipsky P, Frenkel E. Barbiturate inhibition of lymphocyte function: differing effects of various barbiturates used to induce coma. J Neurosurg 1982; 56: 254-259.
- 18) Roesch C, Haselby KA, Paradise RR, Krishna G, Dierdorf S, Wolfe TM, Rao CC. Comparison of cardiovascular effects of thiopental and pentobarbital at equivalent level of CNS depression. Anesth Analg 1983; 62: 749-753.

資 料

小児薬物療法の Therapeutic Orphan からの脱却への道

1. 今日までの経緯の概要

平成6年9月9日

日本小児科学会薬事委員会において，therapeutic orphan からの脱却をめざして実態調査を行うことが新委員長（大西鐘壽）により提案され，これを実施することが決定された。

平成6年11月1日

日本における小児薬物療法の実態が的確に把握され浮き彫りになるよう，取り上げるアンケートの内容を検討し8項目について調査をすることとし，各薬事委員に対して所属の各分科会を代表して回答されるよう依頼した。

平成8年2月27日

第1回目の調査結果を集計し，この取り扱いについては薬事委員会で日本小児臨床薬理学会雑誌等に掲載することとなった。その後の状況の変化に即した内容にすべく，再度各委員に配布して再検討した。

平成8年6月4日

第2回目の調査結果を集計し，その後添付文書に変更のあった薬剤等について再チェックを行った。

平成8年9月

日本小児臨床薬理学会雑誌に資料「小児薬物療法の実態調査結果」（9:95-99,1996）として掲載した。同時に新生児医療連絡協議会の協力で集計された「新生児未承認薬使用調査結果」（9:100,1996）を日本小児科学会新生児委員会名で関連する資料として掲載した。

これらの資料を掲載した雑誌を厚生省児童家庭局母子保健課および薬務局研究開発振興課，日本臨床薬理学会水島裕理事長等へ持参し実態を説明し改善を要望した。またこの雑誌を全国の小児科の主任教授等へ配布した。

平成8年9月6日

第23回日本小児臨床薬理学会会長（大澤真木子）により“小児臨床薬理のあり方を語る”と題して夜間集会在開催され松田一郎，大西鐘壽の両教授が座長となってtherapeutic orphan からの脱却を目的とする討論がなされ資料として「小児薬物療法の実態調査結果」「新生児未承認薬使用調査結果」を配付した。

平成8年10月21日

厚生省において「小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却の方策」を立てるための会合が行われた(表1)。

表1 「小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却の方策」を立てるための会合の報告書

日 時：1996年10月21日

場 所：厚生省児童家庭局母子保健課

出席者：北井暁子（厚生省児童家庭局母子保健課課長），富澤一郎（同課長補佐），村上貴久（同薬務局研究開発振興課課長補佐），今野里見（同課），大西鐘壽（日本小児科学会薬事委員会担当理事），瀬戸実三（日本小児科学会事務局長）

記

日本小児臨床薬理学会雑誌第9巻第1号を出席者に提出し，「小児薬物療法の実態調査結果」「新生児未承認薬使用調査結果」の概要を説明した。これらの問題点の改善策について討議し，Ⅰ．の項目の示唆を頂くとともにⅡ．とⅢ．の項目の要望を行った。

Ⅰ．小児の未承認薬物の therapeutic orphan からの脱却の方法については次のA，B，の2つ道がある。

- A. 該当する薬剤を orphan drug として製薬会社が早期に治験を開始するよう小児科学会から積極的に働きかけること。
 - 1. 厚生省薬務局による orphan drug としての指定を受ける。
 - 2. 製薬会社の行う治験が円滑に行われるよう小児科学会としても新生児を含む小児を対象とする薬剤の治験を実施することのできる組織を構築するなど協力を行う（該当薬剤に関して，過去に積み重ねられた小児を対象とした薬物療法について報告済ないし未発表の成績の活かし方の検討）。
 - 3. 薬剤の開発が速やかに行われるよう厚生省薬務局からも働きかけをお願いする。
- B. 該当する薬剤について，厚生省の orphan drug 研究費により研究班を組織して研究する。

なお，「小児薬物療法の実態調査結果」「新生児未承認薬使用調査結果」の中から小児薬物療法の見地から緊

急に開発を要する薬剤を選び出し、A, B, のいずれの方法による開発が適当かを検討して、その結果に基づいて要望書を作成し小児科学会から厚生省へ提出する。

II. ICH (international conference on harmonization)-GCP (good clinical practice) の基本構想の中に「小児疾患が対象となりうる薬剤については治験段階で小児を対象として組み込まれること」を要望した。

III. 米国では小児の薬物療法において薬剤の適応、用法、用量等について可及的に広く、速く情報を提供し、therapeutic orphan の状況からの脱却を推進することを目的としたFAD rule 21 CFR 201が1996年12月14日を期して実施されようとしている状況に鑑み、本邦においてもそれに準じた基本方針で薬事行政を行って頂きたい旨を要望した。

香川医科大学小児科 大西 鐘 壽

平成9年3月27日

中央児童福祉審議会母子保健部会において、大西鐘壽教授が日本小児臨床薬理学会雑誌に掲載の「小児薬物療法の実態調査結果」と「新生児未承認薬使用調査結果」とその後日本未熟児新生児学会の薬事委員会が行った86種類の再調査結果並びに日本病院薬剤師会誌（総説「小児薬物療法の現状と問題点」(33:405-416, 1997)を配付し、それらを中心にその実態と問題点について説明し、改善に向けて行動が開始されるよう要望した。

この議事録の全文は厚生省のインターネットホームページ (<http://www.mhw.go.jp.shingi/index.html#chuo-jidou/SO326-1.TXT>) に発表されている。尚、藤村正哲先生（日本未熟児新生児学会薬事委員長）から提供を受けた86種類の所謂未承認薬についても述べた。これに関する記事が平成9年7月9日付の朝日新聞に掲載された (p.117参照)。

平成9年5月2日

シンポジウム「The Therapeutic Orphan - 30 Years Later」がワシントンNIHにおいて開催され、招待された松田一郎教授が日本の現状について発言された (表2)。尚、仁志田博司教授もオブザーバーとして出席された。米国ではその後この問題に対するクリントン大統領の素早い対応がなされ、それに関する記事が平成9年8月15

日の四國新聞等で報じられた (p.118参照)。

平成9年6月11日

日本小児科学会は臨床試験の一般指針 (案) 平成9年4月1日付薬審第287号を受理し別紙 (表3) のごとき見解を厚生省薬務局審査課長宛に松尾宣武日本小児科学会会長名で送付した。

平成9年7月21日

日本小児科学会理事会は日本未熟児新生児学会から日本小児科学会薬事委員会を経て提出された「塩酸ドキサプラムの新生児・未熟児への適正な用法・用量の設定に関する要望書」を厚生大臣宛に提出することを決定した。

平成9年8月9-10日

シンポジウム「21世紀における臨床試験のありかた」が国立京都會館で開催され、藤村正哲先生が出席されて日本小児科学会薬事委員の立場で発言された。

平成9年9月5日

厚生大臣宛の塩酸ドキサプラムの要望書と別紙資料を大西鐘壽担当理事が村上貴久先生立会のもとに平成9年9月5日に森和彦先生へ提出し受理された。これに関する内容はここに包含されるべきであるが編集の都合で別に掲載した (p.119参照)。また、これに関する記事が平成9年9月6日付の朝日新聞に掲載された (p.118参照)。

(大西鐘壽 記)

表2 「The Therapeutic Orphan-30 Years Later」

今年5月2日、米国の Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) と Network of NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) の主催で、「The Therapeutic Orphan-30 Years Later」のタイトルで Washington DC でシンポジウムがもたれた。参加者は米国から JL Blumer, SJ Yaffe, J. Wilson, R. Chesney, R. Kaufman, J. Conner, S. Choen, P. Walson, M. Treed, イタリアから B. Assael, イギリスから I. Choonara, フランスから E. Autret, G. Pons, フィンランドから K. Hoppu, スウェーデンから A. Rane, そして日本から日本小児科学会薬事委員会から私が参加した。他に International Pediat. Association 会長の Rj. Haggertry も出席した。ちょうど Washington DC では米国小児科学会が開催されており、それに参加された仁志田教授も個人の資格で参加した。

内容の主旨は、off-labeled drug (未承認薬) を少なくし、出来るだけ小児の薬の使い方をより良い方向に向けようとするものである。これはFDAが1994年に小児科対象 (出生から16歳まで) の薬剤使用に出来るだけ安全な情報を含めた添付文書を作成しようとしてその情報を各製剤会社に求めたことに端を発している。FDAは「この指示はFDAおよびその他が持っている懸念、つまり現行の処方薬添付文書がしばしば小児対象の薬剤使用に関して十分な情報を含んでいないことに対応するものである」と述べ、1996年12月13日までに、そうした情報を求めようと

したが結果は満足すべきものではなかったようである。

そこでPPRUをつくって、Arkansas, Tennessee, Michigan, Ohioの各州の小児病院で、実際に使われている薬についての臨床薬理に関する情報を集めることにした。費用はNIH、製薬業界が半分ずつを負担することになっている。鍵を握っているのはNICHDのチーフ Dr. Yaffeである。シンポジウムではヨーロッパの事情が紹介され、私も日本の事情を紹介したが、基本的に同じ部分と、大きく異なる部分のあることが明らかにされた。

米国、ヨーロッパ、日本いずれも発売している薬のほぼ70%がいわゆる off-label 薬で、世界中依然として、小児は therapeutic orphan であることが明らかにされた。しかし、米国もヨーロッパも医師が必要と思えば off-label の薬を使用できること、必要と思われるのに使用しなければ、そしてその為に問題が生じて訴えられれば医療側が負けることが分かった。私は日本では基本的には off-label 薬は使用できないこと、使用した場合、健康保険では支払対象にならない不合理さがあることを説明した。

また、ICH のドラフトに触れ、老人を対象とした薬については別の大きな項目が用意されているのに、小児を対象とした項目では僅かに1項でしかない点を指摘したところ、彼らも同意見で各国の政府に独自で働きかけるようにという提案を受けた（この点は日本小児科学会の見解として学会を通じて政府に提出した。）

わが国でも今後、政府、製薬会社に働きかけ、この off-label 薬問題の具体的解決に一層の努力が必要と思われる。

熊本大学医学部小児科 松田 一郎

表3 ICHガイドライン案に対する日本小児科学会の見解

平成9年6月11日

厚生省薬務局審査課長 殿

日本小児科学会
会長 松尾 宣武

臨床試験の一般指針（案）について

このことについて平成9年4月1日付薬審第287号を拝受いたしました。本学会薬事委員会、同理事会において検討をすすめ、以下の如くICHガイドライン案についての日本小児科学会の見解をまとめましたので、ご報告申し上げます。現在小児については、我が国で販売されている薬品の約70%が off-label で、いわゆる therapeutic orphan の状態にあり、小児医療の重大な障害となっております。本学会は本問題を解決するため、薬事委員会松田一郎委員長を本年5月2日、米国 NIH で開催された国際会議に派遣いたしました。この会議において高齢者用と同様に小児用の臨床評価に関するガイドラインを作成する必要性が認められたことを申し添えます。

[ICHガイドライン（案）についての日本小児科学会の見解]

- 1) 小児に使用される医薬品の臨床評価に関するガイドラインを可及的速やかに作成する。
- 2) 第3章 開発の方法, 第1節 開発計画に関する考慮点, 第4節 特別な考慮点, c項 小児における検討
この方式に従うと新生児医療など、年齢特異的な薬物療法の開発、適用が著しく困難となり、c項記述のみでは不十分である。
- 3) 第2章 一般的原则, 第1節 被験者の保護。
ヘルシンキ宣言を遵守することが述べられているが、小児に関する改訂がなされた1983年ベネツィア改訂がより有用である。
- 4) 第2章 一般的原则, 第2節 科学的な臨床実験の計画と解析, 表1 目的による臨床試験の分類。以下のコメントを付記することが望ましい。

治療薬効果判定には、a)小児の生活の質の改善, b)成長・発達への影響, c)自覚的、他覚的臨床所見の改善を考慮する。

「小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却」関連の新聞記事

赤ちゃんの薬、大半許可外

学会 病院は「治療に不可欠」

赤ちゃんや幼児の治療薬の大半は厚生省の正式認可を得ておらず、事故が起きれば医師が責任を負う特殊な形で使われていること

が、日本未熟児新生児学会の調査でわかった。七割以上の病院が治療のために不可欠とした「許可外使用薬」だけで五十七品目のほり、特例が常態化している。これらの薬は保険の支払いが拒否されたり、病院によっては使えなかったりするなど、最適薬の使用にブレーキをかける深刻な事態が広がっている。

初の実態調査をしたのは同学会薬事委員会（委員長 藤村正哲・大阪府立母子

保健総合医療センター副院長）。今年一月、新生児医療に熱心な全国百二病院を対象に許可外使用薬の必要度や使用頻度などに関する質問をし、このほど回答結果をまとめた。

ふつう新薬は、製薬会社が対象の病気や使用量、使用法を決め、臨床試験データを添えて厚生省に申請する。国は有効性、安全性が確認された範囲で認可す

申請しやすい環境が必要だ

厚生省医薬安全局審査管理課の村上責久管理官の話
大人だけのデータで小児

る。多くの薬は対象も臨床試験も大人に限定しており、使用量の少ない小児・新生児は「採算が取れない」との理由で対象から外している。薬の添付文書には「小児への安全性は未確認」「新生児に投与しないことが望ましい」などと明記されていることが多く

や新生児に対する使用許可は出せないが、このまま放置はできない。新生児などに向けた新薬の申請をしやすくする環境づくりも重要だ。開発費用の一部を援助

受けているのは、十数品目にすぎない。許可外使用薬について、九割以上の病院が「不可欠」としたのは二十七品目。うち四品目は回答者全員が必要と認めた。七割以上だと五十七品目のほり、未熟児四人に一人が起す無呼吸発作の治療薬ドキサプラム、小児手術で最も有効な麻酔薬フェンタニール、いくつかの抗生物質など、赤ちゃんの生死

するオーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）指定のほか、学会や研究班で水準にかなった使用データを集めて判断できないか、検討する必要があるだろう。

を左右する薬が軒並み含まれている。

藤村さんによると、許可外使用薬なしに治療できないケースの多くは、保険が適用される。しかし、適用が拒否され、病院負担や自費扱いになることもある。保険請求の煩雑さ、「事故が起すれば医師の責任」とする厚生省の姿勢などから、医師は許可外使用薬の利用に心理的な圧迫を感じているという。

子供の処方量表示

新薬で米大統領 義務付けへ規制策

【ワシントン13日共同】クリントン米大統領は十三日、医薬品メーカーが新薬を開発、販売する際は、子供にとって安全な処方量を定めて医薬品に表示することを義務付ける新しい医薬品規制策を発表した。子供が大人用の医薬品を服用することのできる事故

を防ぐのが狙いで、食品医薬品局（FDA）が担当し年内にも実施される。子供を取り巻く環境改善を重視するクリントン政権の政策の一環だ。新規規制策が実施されると、メーカーは子供用だけでなく大人用の医薬品についても開発段階で子供にとって安全かどうかをまず調

べ、安全な場合は厳密な試験を実施した上で適切な処方量を定め、その量や注意書きを医薬品に表示することが義務付けられる。FDAが新薬を審査する際に、メーカーが実施した試験内容や定めた処方量を厳しくチェックし、不適切な場合は認可しない仕組みだ。当面は医師が処方する薬が対象だが、厚生省やFDAは一般市販薬を含めることも検討している。

四國新聞 1997年(平成9年)8月15日 金曜日

未熟児の薬 承認求める

学会側、厚相に

小児薬の多くが未承認状態になっている問題で日本小児科学会など三学会は五日、そのうちの一つである未熟児の呼吸促進薬の承認を求める要望書を小泉純一郎厚相に提出した。この薬は注射薬の塩酸トキサプラム製剤。未熟児・新生児の無呼吸発作の薬としても世界的に使われているが、日本は未承認。要望書によると、未熟児の二五％に呼吸が断続的に

止まる無呼吸発作があり、酸素を吸わせたり、薬で刺激したり、人工呼吸などで脳の酸素不足を予防する。

日本未熟児新生児学会の今年初めの調査では、全国百二病院の七七％が塩酸トキサプラム製剤を「医療上不可欠」とし、四六％の病院が医師の責任で使っている。しかし、メーカーや行政が禁止扱いにしているため、薬を管理する薬剤部とのおつれきが大きくなっている。適正量を正規に使えるようにしてほしいという医師の声が高まり、今回の要望になった。

朝日新聞 1997年(平成9年)9月6日 土曜日

2. 塩酸ドキサプラム要望書の提出時の会合の要約

日 時：平成9年9月5日

場 所：厚生省医薬安全局審査管理課

出席者：森 和彦(医薬安全局審査管理課課長補佐)

村上貴久(同医療機器審査管理課)

大西鐘壽(日本小児科学会薬事委員会担当理事)

記

予め送付した塩酸ドキサプラムの要望書(案)と別紙資料に対する森先生のご意見を伺い、それに従って最小限の手直しをした厚生大臣宛の要望書(次頁に掲載)と別紙資料(割愛)を大西担当理事が村上先生立会のもとに平成9年9月5日に森先生へ提出し受理された。これに関する記事が平成9年9月5日付の朝日新聞に掲載された。小田清一先生(厚生省児童家庭局母子保健課課長)へ提出しご意見を伺った。

要望書(案)と別紙資料に対する森先生のご意見を平成9年8月27-29日にかけて事前に伺った。それを要約して平成9年9月3日に文書を作成した。翌9月4日さらに改訂案を作成し、それぞれをFAXにて森先生に送付した。提出当日は文書の内容の確認と補足説明等を森先生、村上先生、大西担当理事の三者で行った。現段階でのこの要望書と別紙資料に対する審査管理課のご意見等の要約は下記の如くである。

A. 塩酸ドキサプラムの要望書の関連事項

1. 要望書は最小限の手直しをして別紙資料と共に提出し受理されたが、別紙資料は引き続き内容を検討する。
2. 別紙資料に対する検討事項(今後は別紙資料の作成者との間で行われる予定)
 - (1) この問題に関してもう少し全体を見渡した記載が必要。例えば、この薬の投与をうけた児の生命予後が如何に改善に結びついているか全体像を明確にする。
 - (2) 低用量であれば効果もあって副作用も少ないとする主張の根拠となる知見を整理してまとめる。低用量の例だけでなく高用量の例や誤使用例までが混在し、用量幅が広すぎ引用した文献の内容に一貫性がない。
 - (3) 二次性の呼吸不全についての説明が必要との間に、二次性の無呼吸発作について説明を行った。
3. 指摘を受けた要望書の内容

前提として新生児未熟児への用法用量を明確に設定したうえで、現行の承認内容の用法用量では禁忌と

なっているが、新生児未熟児用に適正な用法用量の一律投与法を設定した時点には禁忌でなくてもよいのではと主張するべきである。(適正な使用方法があるが、それが承認内容に明記されていないという論旨が適切である。) 新生児未熟児に対する用法用量を記載したうえで、その用法用量を守り慎重投与はするにしても禁忌とまではしなくてもよいとするのが理にかなっている。

注釈：投与禁忌とは承認内容ではない。実際安全上の問題が生じたことにより使用上の注意の項に記載されている。禁忌というものは承認の用法用量の内容に照らしたままで投与したら問題が生じることがあるので禁忌になる。

4. 適正使用の実現に向けての指針

- (1) 標準的な使用方法とはオールジャパンで適正使用が行われることが前提である。
 - (2) 学会として薬に関する正確な知識を講習などにより普及させる。
 - (3) 特殊な薬については使用する施設(場)、例えばNICUに限定する。
5. 医薬安全局の基本姿勢として学会、製薬会社、行政が相互に連絡を取り合いながら早期に問題の解決に向けて努力して戴ける。

6. 担当理事としての希望事項

- (1) 胃穿孔、壊死性腸炎がドキサプラムの副作用と決定され禁忌の項が改定されるに至った経緯について。
- (2) 新生児未熟児の医療の対象は生か死かの境の生育限界ギリギリ、即ち在胎期間22-25週位で出生体重500-600gの未熟児がかなりの部分を占めている現状についてのご理解。

B. 「小児薬物療法のtherapeutic orphanの状況からの脱却の方法」について両先生のご意見の要約

1. 塩酸ドキサプラム以外の薬の要望について今後取るべき学会の基本方針については、小児科の臨床においてかなり使用されているという実態があり且つプライオリティーの高い薬を選択し、しかもその学術的裏付けのある案件に絞り込みをする。科学的背景等を整理されないまま要望しても、行政はどういう根拠があるかについて一つ一つ調べる体制になっていない(その対応には非常に時間と労力がかかる)。学会として資料情報を整理し纏めた上で順番

に要望として提出する。

2. 問題点

厚生省が薬の使用を一旦認めると日本全国総ての医師が自由に使用できるようになる。薬事法で医師による薬の使用を制限することができない。これらの点を解決するためには、使用上の注意の項で詳細に記述して問題が起こらないようにすることが大切であること。

3. 既存の文献をもとに適応拡大がありうる薬について

- (1) 当該薬について既に多数の資料が存在する。
- (2) 日本国内だけでなく外国でも広く使用されている。
- (3) 使用上の注意を明確に記載して十分な情報を現場の医師に伝達することができる。

以上の条件を満たし「小児に対する安全性が確立されている」と判断できる場合で、当該薬の承認を持っている製薬会社が取組み姿勢があること。

C. 小児（新生児未熟児）薬物療法の現状について

- (1) 臨床の現場で医師が必要と判断した場合、適応外の薬であることを知りつつ（知らない場合も多いと推定される）使用している。
- (2) 医師自身がリスクを負いながら使用している（必要に迫られて止むをえず使用してリスクを自覚していない場合もありうる）。
- (3) 専門性の高い限定された医師が知識と経験をもとに注意深く使用している。

小児薬物療法の therapeutic orphan の状況からの脱却の方法について担当理事として厚生省にご指導をお願いした。（大西鐘壽 記）

要 望 書

平成9年9月5日

厚生大臣

小 泉 純一郎 殿

社団法人 日本小児科学会
会 長 松 尾 宣 武
日本未熟児新生児学会
理 事 長 小 川 雄之亮
日本小児臨床薬理学会
運営委員長 大 西 鐘 壽

塩酸ドキサプラム（ドプラム[®]）の新生児・未熟児への適正な用法・用量の設定に関する要望

未熟児無呼吸発作は低出生体重児の約25%に起こり、中でも超低出生体重児では80%以上にみられるとされ、その管理は新生児・未熟児の予後の改善のために重要な課題となっております。これまで、未熟児無呼吸発作の治療としては、原因の除去、体温のコントロール、低濃度酸素投与や物理的刺激療法などの一般療法の他に、薬物療法としてキサンチン製剤の投与、呼吸管理としてCPAP療法、機械的人工換気療法などが行われております。しかしキサンチン製剤に不応性の無呼吸発作例が30~40%存在しますし、また呼吸管理療法は多くの合併症に注意を要します。

そこで欧米では1978年から、わが国でも約10年前から塩酸ドキサプラム（ドプラム注射液[®]：キッセイ薬品工業KK）が未熟児無呼吸発作例に投与されるようになってきましたが、わが国では多発性胃穿孔や壊死性腸炎などの重篤な副作用例の報告があったため、1995年8月のドラッグインフォメーションからは新生児・未熟児に対しては禁忌とされました。しかしその後、投与量が1 mg/kg/hr以上であることが副作用の原因であることが明らかになってきました。つまりいくつかの研究の結果、少量の投与量（0.2~1 mg/kg/hr）で効果があり、しかも副作用の頻度、程度も軽微なことなどが分かってきております。別紙資料にお示ししましたように、本剤は使用方法に留意すれば安全に新生児・未熟児に使用可能な必須の薬剤であるとの結論にいたっております。

1995年12月に行われた日本小児科学会新生児委員会の新生児に対する未承認薬に関する調査では、わが国の主な新生児医療施設の約60%で塩酸ドキサプラムが使用され続けている事実が明らかになっております。これはこの薬剤がいかに実際の臨床の現場で重要な役割を果たしているかを物語っているものと思われま

以上のような理由から塩酸ドキサプラムの新生児・未熟児への用法・用量を適正に定めてそれにもとづいて現状の投与一律禁忌ということについて撤回を強く要望いたします。

小児科の薬品適応再評価の手続きに関する 米国 FDA の通達について

現在、米国の食品薬品局 FDA はヒトの処方薬の添付文書の内容と形式を律する規定を改定中である。小児科の薬品適応再評価の手続きに関する米国 FDA の通達、即ち (21 CFR Part 201, Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs; revision of "pediatric use" subsection in the labeling; final rule. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Federal Register 1994; 59:64240-64250) の要約の全訳と § 201.57(f) 追加情報の全訳を次に掲げた。米国においては正に画期的な小児薬物療法の therapeutic orphan からの脱却の第一歩が確実に開始されている。

要約の全訳

現在、米国の食品薬品局 FDA はヒトの処方薬の添付文書の内容と形式を律する規定を改定中である。最終的に決定された規定では、小児科の対象（出生から16歳までの年齢）に処方される薬剤の添付文書が、現行の小児科的用法の細項目に記載する内容について、より完全な情報を盛り込んで提供するように改訂されることになった。この新しい規定は処方薬剤（生物学的製剤を含めた）に適用されるもので、“小児科的用法”の添付文書に記載するに足る確固たる根拠に基づいて行なう方法には幾通りかあり、その選択の一つとして成人に実施された治験に基づいて行なうことがあるとしている。また、もし小児科の対象年齢全体またはその中の特定の対象に適用することができない場合は、それに関する十分な根拠について添付文書に明記するよう命じている。製薬業者は既存のデータを再吟味して、成人において適切かつ適正に実施された (adequate and well-controlled) 治験に基づき、また小児科の使用を支持するその他の情報に基づいて、添付文書の“小児科的用法”の細項目を改訂することができるかどうか決定しなければならない。該当する場合は、新しい § 201.57(f)(9)(iv) の規定に従って1996年12月13日までに追加申請をしなければならない。この方策は FDA およびその他がいただいている懸念、即ち現行の添付文書が小児科の対象に使用する薬剤に関して十分な情報をしばしば記載していないこと、に対処することを意図している。この方策は小児科を対象とする処方薬剤がより安全でかついっそう効果的な使用の促進を目的としている。

日付：1995年1月12日発効。当局は1995年1月12日以降、改訂 § 201.57(f)(9) [21CFR § 201.57(f)(9)] に基づいた“小児科的用法”の情報を受理する。製薬業者は既存のデータを再調査して該当する場合は § 201.57(f)(9)(iv) に従って追加申請を1996年12月13日までに提出しなければならない。

(f) 追加情報

(9) 小児科的用法

(i) 小児科の対象/小児科の患者：本章の項目の(f)(9)(ii)から(f)(9)(viii)まで、“小児科の対象”、“小児科の患者”として出生から16歳までを小児科の年齢群と定義する。それらは新生児（出生から1ヵ月まで、neonates）、乳幼児（1ヵ月から2歳まで、infants）、小児（2歳から12歳まで、children）、青年（12歳から16歳まで、adolescents）と呼ばれるものである。

(ii) 小児科に特異的に適応がある場合（成人に対して承認された適応と異なる）、それが小児科の対象について適切かつ適正に実施された治験に裏付けられたものであればそれを、添付文書の“適応と用法”の項目に記載するとともに、“用量と用法”の項目には適切な小児科的用量の情報として記載すべきである。“小児科的用法”の細項目では小児科へ適応した場合の限定条件、特異的モニタリングの必要性、小児科の対象の一部（例：新生児）に使用した場合に起こる特異的な有害性、薬剤に対する小児科と成人での反応性の相違、および小児科の対象に薬剤を使用する際の安全性と有効性に関連するその他の情報を記載する。添付文書のこの細項目に要約されるデータは必要に応じて、さらに詳細に“臨床薬理”または“臨床試験”の項目で述べるべきである。必要に応じて、この情報はさらに“禁忌”“警告”および他に“使用上の注意”の項目に記載すべきである。

(iii) 成人に対して承認されている薬剤で、小児科の患者への使用に関して小児科の対象について適切かつ適正に実施された治験に裏付けられた特異的な記載がある場合は、添付文書の“小児科的用法”の項目に要約し、必要に応じてさらに詳細に“臨床薬理”または“臨床試験”の項目で述べるべきである。小児科の適切な用量は添付文書の“用量と用法”の項目に記載すべきである。添付文書の“小児科的用法”の細項目にもまた、小児科的適応の限定条件、特異的モニタリングの必要性、小児

科の対象の一部（例：新生児）に使用した場合に起こる特異的な有害性、薬剤に対する小児科と成人での反応性の相違、および小児科の対象に薬剤を使用する際の安全性と有効性に関連するその他の情報を記載すべきである。必要に応じて、その情報はさらに“禁忌”、“警告”および他に“使用上の注意”の項目にも記載すべきである。

(iv) FDAは、成人に対して適切かつ適正に実施された治験に基づいて、小児科的使用を支持するその他の情報を備えている場合、薬剤の小児科的使用を承認することがある。このような場合とは当局が、疾患の経過や、薬剤の有益性と有害性の両方の影響が、成人における有効性のデータをもって小児科の患者に外挿するに十分な程度に小児科と成人の対象が類似していると結論づけられる場合である。小児科的使用を支持する付加的情報としては適切な用量を決定するために小児科を対象とした当該薬剤の薬物動態 pharmacokinetics のデータが通常なければならない。その他の情報、即ち小児を対象とした薬力学的研究 pharmacodynamic studies、小児科の患者に薬剤を使用して安全性または有効性を支持するその他の治験のデータ、関係のある市販前あるいは市販後の治験や使用経験が、小児科の患者に安全かつ有効に使用できることを示すために必要であろう。ある薬剤が成人に対して、適切かつ適正に実施された治験に基づいて、小児科的使用を支持するその他の情報と共に、小児科での薬剤の使用が承認される場合、添付文書の“小児科的用法”の細項目には下記の様な記述あるいは適切な類似文を記載すべきである：“（薬剤名）の安全性と有効性は一定の年齢群で確立している（制限事項のすべてを記載する；例：2歳未満の小児科の患者に関するデータはない、あるいは成人に承認された適応のうち一部にのみ当てはめることが可能）。この年齢群に対する（薬剤名）の使用は、（薬剤名）の成人に対する適切かつ適正に実施された治験に基づく証拠と付加的データの（小児科の対象での有効性を支持するに足る十分な証拠所見として提出されたデータを的確に明記した文章を挿入）により裏付けられる。”添付文書のこの細項目に既に要約した記載事項は、必要に応じて、さらに詳細に“臨床薬理”または“臨床試験”の項目で述べるべきである。例えば小児科の薬物動態あるいは薬効力学的研究および用量-作用の情報は“臨床薬理”の項目に記載すべきである。小児科的用量の説明書は添付文書の“用量と用法”の項目に含められるべきである。薬物に対する小児科と成人での反応性の相違、特異的なモニターの必要性、用量の調整、および小児科の患者に対する薬剤の安全かつ有効な使用に関連するその他の情報はすべて“小児科的用法”の細項目と、必要に応じて“禁忌”、“警告”、“使用

上の注意”、および“用法と用法”の項目に簡潔に引用すべきである。

(v) 小児科の特定の年齢群に対し小児科的適応または用法について記載するに足る十分な証拠所見がない場合、添付文書の“小児科的用法”の細項目には“()歳未満の小児科の患者に対する安全性と有効性は確立していない”のような適切な記載を行なうべきである。もしこの小児科の患者に薬剤を使用して特異的な有害反応を合併することがあれば、添付文書のこの細項目で有害反応を記載すべきであり、必要に応じてその危険性を添付文書の“禁忌”または“警告”の項目に記載すべきであり、この細項目ではそのことについて言及参照すべきである。

(vi) もしいずれの小児科の対象に対しても小児科的適応または用法について記載するに足る十分な証拠がない場合、添付文書の“小児科的用法”の細項目に次のような記載事項：“小児科の患者に対する安全性と有効性は確立していない”を入れるべきである。もし未熟児、新生児または他の小児科の年齢群への薬剤使用による特異的な有害反応を合併することがあれば、その有害反応を添付文書のこの細項目に記載し、必要に応じてその危険性を添付文書の“禁忌”または“警告”の項目に記載しなければならないし、この細項目ではそれについて言及すべきである。

(vii) もし製薬会社が本章の細項目である(f)(9)(ii)から(f)(9)(iv)までに記述されている事項に特定の薬剤の添付文書が全然該当または関連しないと思えば、製薬会社は記載をしない理由を提出すべきであり、さもなければ代案となる記載事項を提案してもよい。もしFDAが本章の記述内容が薬剤の添付文書として不適當または無関係と判断し、かつ代案を記載することが的確かつ適切であると判断した場合、FDAは代案の記載を許可することがある。

(viii) もし薬剤がひとつまたはそれ以上の付形剤を含有していて、新生児またはその他の小児科の年齢群に有害作用の危険性を増す場合、この危険性に関する特別な注意は“禁忌”、“警告”あるいは“使用上の注意”の項目にあまねく記載すべきである。

大西鐘壽 伊藤 進：総説 小児薬物療法の現状と問題点. 日本病院薬剤師会雑誌, 33: 405-416, 1997. より抜粋して転載

(大西鐘壽 記)

「解熱剤の再評価の問題」に関する討議の経過報告

平成6年12月16日

日本小児科学会理事会から諮問を受けた「解熱鎮痛消炎剤の再評価の問題」を討議するために日本小児科学会

薬事委員会を開催した。大西委員長から、この問題に関して下記の資料(表)にもとづいて経過説明が行われた。

表 解熱鎮痛消炎剤の再評価の問題に関する経緯の要約

平成6年9月8日

医薬品再評価結果平成6年度(その2)として、解熱鎮痛消炎剤の一部について、平成6年9月8日付薬発第779号に厚生省薬務局長名で通知された3項目の再評価結果に基づいて、日本製薬団体連合会より作成された医療用医薬品再評価結果のご案内No.42が日本医師会雑誌平成6年9月15日号巻末に掲載された。

平成6年11月9日

日本医師会は厚生省の田中薬務局長に対し、頓用のみに限定した医学的理由や、中央薬事審議会に医師会の推薦者が参加することに対する見解など5項目から成る「解熱鎮痛消炎剤の投与制限で薬務局に公開質問状」が出されたこと等について、日医FAXニュース(11月11日535号)に掲載した。

平成6年11月14日

日本小児科学会神奈川地方会 松山秀幹事代表、神奈川小児科医会 相見基次会長より、平成6年9月15日の医薬品再評価結果に対する「消炎解熱剤の投与方法に対する要望並びに意見」の2項目の文書が日本小児科医会並びに神奈川県医師会を経て日本医師会に送付された旨の通知と審議の依頼が日本小児科学会会長宛になされた。

平成6年11月27日

「神奈川アピール」として2項目から成る「消炎解熱剤の投与方法に対する要望並びに意見」が有本泰造、渡辺昭彦両氏により日本小児科学会会長、日本小児科医会会長、日本医師会会長、厚生大臣、厚生省薬務局長宛に送付された。

平成6年12月6日

厚生省薬務局は12月6日までに日本医師会から出されていた公開質問状に対する回答「頓用では1日3回投与も「否定せず」非ステロイド解熱鎮痛剤の服用は「不可」をまとめ、その見解が日刊薬業12月7日(9059号)に掲載された。

その後討議に入り、薬事委員会としては、これを機に専門提言者として吉田一郎先生(久留米大学小児科)の協力のもとに小児薬理学の基本的視点から、

(1)小児に使用される薬剤とその特徴、(2)薬剤使用の適応、(3)投与方法の検討、(4)併用剤の検討、(5)薬剤使用と同時に注意すべき事項、

以上の諸点について検討することとなった。

平成7年1月末日を目途に、委員長の手により詳細な報告書をまとめることが決められた。

まず、専門提言者吉田一郎先生により速やかに報告書(案)が作成され、各委員へ送付され、それに対して寄せられた意見を参考にして報告書が作成された。

平成7年1月20日

報告書「小児に対する解熱剤投与方法に関する見解」が、日本小児科学会薬事委員会委員長名で日本小児科学会理事会へ送付された。

平成8年9月

この報告書は、理事会よりその取り扱いについて通知がないまま長時間が経過したため、薬事委員会で日本小児臨床薬理学会雑誌等に掲載することが決定され、文献を付けるなど一部手直しして本誌の前号(9巻1号)と小児科の進歩16(1996年)に掲載された。尚、報告書の文末に掲げた薬事委員会名の次に専門提言者吉田一郎先生の氏名が欠落しておりましたので追加訂正します。

(大西鐘壽 記)

日本小児臨床薬理学会の歴史と現状

本学会は「発達薬理学およびその関連領域の研究の進歩とその普及をはかり、小児の健康と福祉に寄与すること」を精神に、昭和49年旭川医大小児科吉岡一教授により「発達薬理シンポジウム」として発足し、当初は非公開のシンポジウム形式で、第5回以降は第6回を除いて一般演題と特別講演などの組合せで開催された。第13回から日本小児科学会の分科会として認められ、名称も「発達薬理・薬物治療研究会」となった。第14回より会誌が年1回発行されている。平成2年度に事務局が熊本大学小児科の松田一郎教授のもとに移り、平成7年度より香川医科大学小児科の私が事務局を受け継いでいる。そして平成7年9月29日開催の運営委員会において日本小児臨床薬理学会と名称変更した。歴代運営委員長は吉岡一、松田一郎、大西鐘壽の各教授である。

会誌発行（第14回）以前の歴史を迎えることは極めて困難であるので、第1-4回と第6回はシンポジウムの主題、第5回と第7回以降第13回までは特別講演の演題と演者を列記し、雑誌に掲載されている場合はその出所を明記した。第1回「抗生物質」（小児科診療38：130-188, 1975）と「新生児高ビリルビン血症の薬剤療法」（周産期医学5：151-209, 1975）。第2回「脳の発達と薬物」（小児科診療39：399-443, 1976）と「抗けいれん剤の発達薬理」（小児科臨床29：483-544, 1976）。第3回「糖質ステロイドの発達薬理」（小児科診療40：131-220, 1977）。第4回「強心剤の発達薬理」（小児科診療41：135-193, 1978）であった。第5回「Theophylline pharmacology in children with asthma」Yaffe, S.J.（小児科診療42：123-131, 1979）。第6回「発達薬理シンポジウム」（東邦医学会雑誌28：431-467, 1981）。第7回シンポジウムと「Use of antimicrobial prophylaxis in pediatric patients」McCracken, G.H.Jr.。第8回「Developmental, temporal, and environmental variables related to use of theophylline」Weinberger, M.M.とパネルディスカッション。第9回「Genetic differences in drug metabolism; Potential importance in teratogenesis」Nebert, D.W.とミニシンポジウム。第

10回「Pharmacologic basis for therapy of meningitis in newborn and young infants」McCracken, G.H.Jr.（北海道医学雑誌59：212-218, 1984；臨床小児医学32：135-158, 1984）。第11回「Potentials of antiherpes drugs in the treatment of herpes virus infections in children with cancer」De Clercq, E.「Clinical pharmacology of intrathecal and high dose intravenous methotrexate」Bleyer, W.A.。第12回「小児の薬物治療における投与経路と剤形」中野眞汎,「Role of clinical pharmacology in pediatric practice」Blumer, J.L.（月刊薬事28：377-380, 1986）。第13回「小児、殊に新生児の薬物代謝の特異性とその臨床的意義について」大西鐘壽,「薬物（xenobiotics）代謝酵素の研究の現状—特に発達段階のシトクロムP-450を中心として—」市川佳幸,（日本小児科学会雑誌91：191-194, 1987）。会誌発行以降は紙面の関係で割愛した。

近年、日本における小児の人口に占める割合の減少のみならず各個人に投与する量も少ないため小児の薬物療法に用いる薬物自体がオーファンドラッグの扱いを受け、いわんや稀な小児疾患の薬物療法は開発自体が困難を極めている。また、本学会の主旨である発達生物学を踏まえた発達薬理学を基礎として臨床薬理学を応用することにより科学的裏付けの下に的確な小児の薬物療法を行うと共に薬物による医原性疾患を防ぐことを目的としているが、残念ながら他の領域に比べ小児科医の関心は決して高くない。なお、本学会の会員は、小児科医以外に小児に関係のある臨床薬理学の専門家や病院薬剤師の方々からも構成されており、毎年一回開かれる総会では演題数こそ少ないが、伝統的に非常に活発な討論がなされ今日に至っている。

「小児科学会の百年」IV 学会活動の歩みと現況 分科会の歴史と現状の欄に日本小児臨床薬理学会について記述するよう依頼をうけました。それを資料として転載しました。

（大西鐘壽 記）