

—— 研究功労賞受賞記念講演 ——

福山先生との回り逢いに導かれ、患者さんに育てられて

大 澤 真木子^{1,2)}

要旨：故福山幸夫先生の思考過程に魅了され、卒後直ちに入局した。複数のけいれん重積（SC）患者への遭遇が原動力となり、厚生労働科学研究費補助金、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「小児のSCに対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」（H14-小児-004）を立ち上げた。SCは乳幼児に多く、長く続くほど止まり難く脳の発達に影響しうる。班員諸氏、林北見幹事の尽力により、小児のSC治療につき、本邦小児の臨床成績、薬理学的情報集積、文献検討を通しエビデンスに基づくガイドライン（案）を作成した。担当医師による治療法選択を拘束するものではないが、日本てんかん学会・日本小児神経学会評議員のコンセンサスを得た。一方、本邦で未承認薬剤、適応外使用を余儀なくされる薬剤が多いため厚労省PMDAへ働きかけ、2008年10月静注用フェノバルビタール、2011年7月ホスフェニトイン、2014年12月ミダフレッサ[®]静注0.1%に、2020年にプロラム[®]にけいれん重積適応が承認された。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2022 ; 33 : 1-10

Key Words：けいれん重積、適応外使用、ジアゼパム、ミダゾラム、ホスフェニトイン

序論

女子医大卒業時、故福山幸夫先生のactive learningへの誘導に魅了され、直ちに大学院生として入局した。当直時、一晚に複数のけいれん重積（SC）患者に遭遇したことでSC治療の重要性を実感した。当時はSC状態の診断治療に関するガイドラインは欧米諸国から数編の報告があり、日本では、海外の文献を参考に、各筆者施設の経験を加味して私的な提案としての治療指針が作成されていた。海外のガイドライン¹⁾を含め、同指針にあげられた薬剤の有効性、安全性、選択順位等に関する前方視的比較研究データは少なく、十分なエビデンスを基に作成されたものではなかった。

方法

A. 厚生労働科学研究費補助金、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」（H14-小児-004）班²⁾ 立ち上げとけいれん重積状態の診断治療、マネジメントガイドライン提唱。

定義：てんかん（けいれん）重積状態 { (status epilepticus, SE) (けいれん重積status convulsives: SC含む) } は「発作がある程度の長さ以上に続くか、または短い発作でも反復しその間意識の回復がないもの」とILAE (International League Against Epilepsy) (1981) で定義されている。発作持続時間は、

¹⁾ 東京女子医科大学名誉教授
〔〒162-8066 東京都新宿区河田町8-1〕

²⁾ 立教女学院理事長
〔〒168-8616 東京都杉並区久我山40-29-60〕

30分が一般的だが、大部分の発作は3分以内で止まること、長く続くほど止まり難くなるという基礎的研究から5分以上とする意見もある。*Wasterlain*³⁾は、成人および5歳以上の小児では持続性全般けいれんが5分以上続く場合に、また、てんかんの非けいれん発作や部分発作である場合には15分以上続く場合や、2回目の発作が起るまでの間に意識が完全には戻らない場合に‘impending status epileptics’（「けいれん重積緊迫状態」とでもいおうか）と定義し、重積に準じた治療を開始すべきとしている。

B. コンセンサスガイドラインの作成 位置づけ

厚生労働科学研究費補助金、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」（H14小児-004）班では 本邦小児の臨床成績、薬理学的情報の集積、文献検討を通しエビデンスに基づく治療ガイドライン作成を目的とした。

また、midazolam（MDL）とlidocaine（Lid）の有効性、安全性につき、後方視的多施設共同研究を行い、多数例の成績を集積した。このガイドライン（案）は、これら後方視的症例研究の結果および文献検討を参考とし、研究班員（謝辞参照）の合議で作成した案を日本てんかん学会評議員、日本小児神経学会評議員に郵送で意見を聴取し、それを参考に改変した。したがって、今後も実証的データの収集と検討を通じて適宜改訂を行う必要があるが、本案は本研究班に参加した小児神経領域の専門家によるコンセンサスレポートの位置づけである。ただし、治療に際しては複雑な要因が加味される可能性があるため、担当医師によるSC治療法選択を拘束するものではない。

C. 抗てんかん薬（AED）の適応症適正承認への働きかけ

大西鐘壽氏の「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握および対策に関する研究班」⁴⁾に於いて、大澤は小児神経学会代表として、課題医薬品を選択し検討した。患児の

救命や治療に不可欠でありかつ国際的に適応が確立しているが、本邦では多くの理由で認められていない薬品が多く、さらに小児への保険適応が承認されていないため、オフラベルで使用せざるをえない薬（適応外薬）が多数あった⁵⁾。SE関連で重要な適応外使用薬品として、SCに対するミダゾラム注射液、塩酸リドカイン、熱性けいれん（FC）の再発予防としてのジアゼパム錠、散、細粒、シロップ、AEDなどを挙げた。また、海外では既に市販されているかその直前の医薬品で至急日本でも市販されるべきもの、または至急治験を応援した方がよい医薬品として、FC、SEに対しジアゼパム diazepam（DZP）注射液をあげた。

大西氏らが厚生省薬務局研究開発振興課に働きかけ、厚生労働省の「小児薬物療法検討会議」、「未承認薬使用問題検討会議」が立ち上がった。後者は「医療上必要性が高い未承認薬・適応外薬問題検討会議」に発展した。同会議で必要性ありとされた未承認薬、適応外薬の開発に関連し企業にインセンティブあるいはペナルティが与えられることになり、薬の開発は迅速化した。原則として米、英、独、仏、加、豪州のいずれかで、当該疾患に適応症がある薬のみが対象となるが、治験の重要性からAEDに関しては日本てんかん学会と日本小児神経学会の共同治験ネットワークも設立できた。一方、我が国の薬の審査・承認のシステムにも改善すべき点があり、臨床現場の声を、可能な限り関係機関に伝えた。

結果

A. 小児SC状態の背景

1. 疫学

日本における疫学的研究はほとんどない。大塚^{6,7)}による15歳未満を対象とした調査ではSCの年間発症頻度は10万人当たり37.6人であり、日本の15歳未満の小児人口が1,800万人とすると、年間に新たなSCの発症人数は7,000人となる。この調査では2歳未満が全体の47.8%を占めていた。性別は男：女が1.6：1と男子に多く、Epiと急性けいれん（発熱を伴うものが大半）の比率は36.1対63.9であった。

2. 基礎疾患

SCの原因には様々の急性・慢性疾患があり、年齢層によりその頻度は異なる。乳幼児では急性症候性（含：FC重積，中枢神経感染症など）が多く、年長児では神経学的異常を既往にもつ慢性症候性疾患が多いという⁸⁾。

本研究班のMDL治療を行った生後1カ月以上、16歳未満のSC状態358治療機会（全国16施設）では慢性症候性（Epi）55.9%，中枢神経感染症（髄膜炎，脳炎，脳症）23.2%，FC重積症11.3%の3群で約90%を占めた。病院症例対象研究であり，かつ，発作持続時間が30分以内の症例を含むこと，MDL治療対象外の例を除外しており，疾患構成に偏りが生じている可能性はあるが，年齢層別の原因構成はShinnarらの報告⁸⁾とほぼ同様であった⁹⁾。

また，小児に特有なものに，theophylline関連けいれん^{10,11)}，「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群（栗屋-福山）」¹²⁻¹⁴⁾がある。また，慢性症候性に分類される染色体異常¹⁵⁾，進行性脳症に分類されるミトコンドリア異常症などの代謝性疾患には治療上も注意を要する。

また，定義上のSCとなることは希であるが，けいれん発作が頻発するため重積状態と同様の対処が必要な疾患として，良性乳児けいれん，軽症胃腸炎関連けいれんがある^{16,17)}。

3. 病態生理

小児の全身の生理学的変化は急性症候性脳病変に影響を与える¹⁸⁾。SE初期には脳の糖と酸素消費量は増加するが，血圧が上昇し脳への血液循環量も増加するため供給量も代償される。後半では，血圧が低下し，脳血流量が維持できないため，中枢神経はエネルギー不足になり，治療抵抗性となる¹⁸⁻²¹⁾。何時間も経過すると，中枢神経では，脳浮腫，脳虚血，エネルギー欠乏の状態に陥るという。ヒトの場合，このような生理学的変化は治療により修飾されるが，治療プロトコル立案に際し考慮すべき点である²²⁾。

4. 死亡率，神経学的予後

(1) 死亡率

欧米では死亡率，後遺症の報告が古くからある。Aicardiら²³⁾の小児の1時間以上持続するSCの報告では死亡率11%で，その半数はけいれん自体が死因であり，神経学的後遺症は53%という。その後の報告では死亡率は急速に低下した。近年はけいれん自体による死亡は少なく，発作の原因となる脳症，頭部外傷などの急性症候性要因，脳腫瘍などの進行性中枢神経病変によるものが多い。全年齢層対象のPopulation-based studyで，初回SCについての後方視的研究²⁴⁾では，5歳未満の発熱時SC17例では死亡0，また，無熱性SCの30日以内の死亡は19歳未満の60例で6例（10%）であった。前方視的研究²⁵⁾では，15歳以下の死亡率は3%であった。欧米での注腸用DZP液の普及との関連も示唆される。厚生労働省研究班の後方視的研究では総症例数688例中，死亡例は20例（2.9%）であり，13例は急性脳炎・脳症であった⁹⁾。

(2) 神経学的予後

基礎疾患により異なる。SC状態により大脳海馬の錐体細胞が脱落する。ヒトでもFCによるSCにより海馬錐体細胞が脱落し，その結果，数年後に海馬硬化となる例が多く報告されている²⁶⁻³⁰⁾。記憶認知障害のみならず海馬に起因する内側側頭葉てんかんが後遺症となりうる。

乳児重症ミオクロニーてんかんでは，疾患本来の経過として失調や全般的知的機能低下がくる³¹⁾。「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群（栗屋-福山）」ではほぼ全例に知的障害と難治性Epiを認める。ヘルペス脳炎でもEpi，運動麻痺，知的機能低下を高率に残す。染色体異常やEpiによるSCの後遺症は評価が困難である。一方BIC，や軽症胃腸炎関連けいれんでは後遺症は原則としてない^{16,17)}。

B. 診断と治療

1. 治療に望まれること

迅速な基礎疾患の診断とけいれんの抑制が治療上も重要である。

2. 治療手順³²⁾

日本ではSCに対し第一次治療はDZP静注、次でphenytoin (PHT) 静注が行われ、無効な場合には第二次治療あるいは第三次治療としてMDL, Lid, barbituratesの静注あるいは持続静注が行われてきた。

DZPの1回量静注治療は速効性で、けいれん抑制作用も強力だが、呼吸抑制など安全性に一部問題があり、急速静注時やbarbituratesが先行投与されている場合にはその危険性が増加する。また、持続時間が短く、長時間のけいれん抑制効果は維持できない。

PHTは速効性に劣り、また、血管刺激性が強く静脈から漏れると壊死を生じやすく、同時に、不整脈など循環系への副作用にも注意を要する。効果持続時間は長い、希釈性が悪く持続静注不可能のため、安定した効果の維持は難しい。

研究班では生後1カ月-16歳未満で、1992年以降けいれん重積・群発にMDL静注した358治療機会（全国16施設）につき多施設共同研究を行った。てんかん195機会（平均年齢 55.4 ± 44.4 月）、急性症候性163機会（平均年齢 34.6 ± 36.1 月；脳炎・脳症88機会）であった。実際には、bolus静注 0.25 ± 0.21 mg/kg、その後持続静注 0.26 ± 0.25 mg/kg/hが実施されており、効果は、bolus静注効果162機会/286機会（56.6%）、持続静注効果231機会/286機会（64.5%）であった。また、急性症候性の脳炎・脳症では56.8%、熱性けいれんでは有効性83.3%と高かった。治療開始時間との関連をみると、2時間以内では75%、3時間以降41.1%であった。また、MDLとの関連が推定された有害事象は、呼吸障害（酸素吸入のみを要す）9機会（2.5%）であった⁹⁾。

従来からのSCの第一次治療には問題点があり、速効性、強力性、安全性、持続性のすべてを兼ね備えた治療法を第一次治療として選択すべきである³³⁾。

DZPを第一選択薬、第二選択薬をMDLとし、無効の場合はbarbituratesへ進む。第1選択はDZP静注であるが、血管確保困難な場合は、MDLの口腔内³⁴⁾/鼻腔内投与³⁵⁾、筋注³⁶⁾が効果

も速効性もあり有用である。MDLがなければ、DZP静注薬の注腸でもよい。

DZPで発作が頓挫しない場合は、MDL1回量0.15mg/kgを1mg/分で静注し、頓挫すれば0.1～0.15mg/kg/時で12～24時間持続静注後、漸減中止。MDL1回量静注では発作が持続時および発作が一度消失後再発時には、持続静注開始し発作が抑制されるまで0.05～0.1mg/kg/時ずつ0.3mg/kg/時まで15～30分ごとに増量する。この過程で発作が消失すれば、MDLを発作消失時の量で24時間持続静注し、その後漸減中止する⁵⁾。

MDL増量後も、発作が持続すれば、人工呼吸管理下にbarbituratesへ変更する。2mg/kg/hr以上ではドパミン持続点滴が必要である³⁷⁾。

MDLは、「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群（粟屋-福山）」¹²⁻¹⁴⁾、theophylline関連けいれん¹⁰⁻¹¹⁾では効果が期待しにくく、早期にbarbiturateを使用する。軽症胃腸炎関連けいれんやBICのけいれん頻発状態にはLidを使用するが、最近carbamazepineの1回経口投与が有用とされている^{38, 39)}。

3. 抗けいれん剤の持続静注からの離脱

FCなどでは、持続静注治療はそのまま漸減する。脳炎脳症では持続静注治療期間は長期に及び、PBに置換後漸減中止する。なおbarbiturates持続静注治療を導入した重篤な急性脳症などでは、漸減で再発すれば非経静脈的PB大量療法を行う⁴⁰⁾。Epiでは、経口AEDを調整し、発作抑制状態をみつつ持続静注治療を漸減中止するが、漸減中発作が頻発すれば一時的にPHT静注やDZP坐薬、PB坐薬を併用し発作抑制を図る。

4. 治療ガイドライン（案）で推奨された治療法以外の選択肢

日本で使用されている他の薬剤は、静注薬としてPHT, Lidである。また、筋注薬、坐剤としてPB, 坐剤または注腸薬としてDZP、抱水クロラルがある。血中濃度の上昇速度を考慮すると、SCの初期治療に使用しうるのは、DZP注腸、PHT静注、Lid静注に限られる。

PHT静注は欧米と日本で、DZP後の第二選択とされ、SC治療の適応があるが、前述の通り効果発現が遅く、単独での初期治療には期待できず、DZPとの併用療法、他の治療法による抑制後の維持療法、または他剤無効例での選択肢となる。副作用としての意識水準低下や呼吸抑制などが少なく、呼吸抑制への対応が不十分な環境においては有用である。閉塞と血管障害を防ぐため、静注前後また静注の間も輸液ラインを生理食塩液によるフラッシュが必要である。この血管刺激性の問題はホストイン[®]の適応承認⁴¹⁾で解決した。

発作出現後、病院到着前の治療開始が重要である。患者会の働きもあり、てんかん重積状態に効能効果のある頬粘膜から吸収されるMDLの口腔液ブコラム[®]が承認された⁴²⁾。それにより、過去にSCを経験した例で、医師の指導を十分受けた保護者又はそれに代わる適切な者が本剤を投与可能となった。保護者又はそれに代わる適切な者が救急搬送の必要性を判断できることなども必要である。医師と保護者又はそれに代わる適切な者が、本剤の投与が必要となるてんかん重積状態の症状につき認識を共有した上で、本剤投与前に本剤投与の必要性について確認すること。また、医療機関で投与する場合は、本剤投与前に救急蘇生のための医療機器、薬剤等を準備しておき、本剤投与中は、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察することとされ、3～6ヵ月の乳幼児に本剤を投与する場合は、患者の状態を観察することができ、必要時に救急蘇生のための医療機器、薬剤等の使用が可能な医師の監督下においてのみ行うとされている。また、本剤投与後は救急搬送の手配を行い、10分以内に発作が停止しない場合や薬剤を全量投与できなかった場合、浅表性呼吸や意識消失等が認められた場合は、医療機関に救急搬送すること。その際、本剤投与状況の確認のため、使用済みのシリンジを医療従事者に提示すること。本剤投与後に発作が再発した場合でも、本剤を追加投与しないこととされている。過去に本邦で使用可能だったのはDZP坐剤、PB坐剤であるが血中濃度の上昇速度からすると、SC治療には不相応である。抱水クロラー

ルは末を微温湯に溶かして注腸することが認められているが、効果発現に20分要するという。2005年エスクレ注腸用キット「500」[®]が使用可能となった⁴³⁾。欧米では家庭で使用可能なDZP注腸製剤がある。同剤の血中濃度上昇は静注に匹敵する。DZP注腸製剤は日本では未発売で、適応外使用ながら、一部施設で自家製剤として調製されていた。

DZPの注腸、MDLの経鼻⁴⁴⁾ 舌下投与などの有効性、DZP注腸とMDL頬粘膜投与の比較でのMDLの優位の報告がある⁴⁵⁾。ブコラム[®]の承認により日本でもいけいれん重積治療の第一段階の環境が整ったことになるが、予め種々準備し該当児に処方しておくことが重要である。

5. 欧米諸国におけるSC治療⁴⁶⁻⁴⁸⁾

血管確保後の第1選択薬はlorazepamである。静注速度、使用し易さ、有効血中濃度がより長く維持されるためDZPではなくlorazepamが第一選択である。

Valproate sodiumの静脈注射療法を、DZP、PHT、PBの静注に抵抗性のSEを伴うEpi児41例にbolus静注20～40mg/kgし、必要に応じ10～20分後追加し、その後持続静注5mg/kg/hしたところ78%に有効であったという⁴⁹⁾。Levetiracetamが、SEや小児の反復性の発作に有効という報告が増加中である⁵⁰⁾。

C. AED、SCに対する薬剤の適応承認

日本でSCの適応承認があったのはPHT、とpentobarbital Na, thiopental Na, thiamylal Naである。欧米で頻用されているlorazepamとfosphenytoin、静注用PBは製剤として日本になかった。MDL, propofolは日本で使用可能な適応外である。また、欧米諸国でもMDLによるSC治療は成書に記載はあるが、適応症としては認められていない。当時日本で使用可能なPBは皮下・筋注製剤のみであり、水に溶かすと主薬が析出する。欧米と同等のSC治療可能な環境が整うことが切望されていた。

関連する薬の治験開始・承認が進歩した。SCに対する静注用フェノバルビタール {ノーバルバル[®] (2008年10月)}、ホスフェニトイ

ン「ホストイン® (2011年7月)」の承認などである。SCに対し最も頻用されているミダゾラムの治験は症例不足で難航したが、臨床医お一人お一人に呼びかけ協力を得て、最終的に論文が認められ⁵¹⁾、けいれん重積が適応症に認められた⁵²⁾。ガイドラインも作成された^{53, 54)}。

考察

1. 日本てんかん学会とのご縁

従来、てんかん関連会議の時は、私儀は医局の留守番役であった。鈴木二郎先生が35回日本てんかん学会を「てんかんにおける病因と発達—てんかんの克服に向けて—」というテーマで開催時に副会長を拝命、その御縁でてんかん学会の理事へ入れて頂いた。ILAE新会長のG. Avanzini教授、親日家のS L Moshe教授、Shorvon教授が来日された。大長老の秋本波留夫先生もランチョンセミナーにご登壇頂いた。翌年山内俊雄先生のアジアオセアニアてんかん学会(AOEC)学術集会懇親会で司会役を賜った。薬事委員会、分類用語委員会委員などを担当した。日本てんかん学会は学際的で、小児科医のみの討論の世界を超えた。清野昌一先生、山内俊雄先生には、学会の在り方、倫理的意識を植えて頂いた。

2. 理事会の多数の皆様鋭い視点・知恵と実践力に励まされ勇気を頂いた。

八木和一元理事長は、日本精神神経学会、日本小児神経学会、日本神経学会各理事長と連名で坂口力厚労大臣、厚労省小島比年登志医薬局長あてに新規抗てんかん薬の承認に関する要望書を2003年3月に提出して頂き、SCガイドライン作成を励まして頂いた。田中達也元理事長は、常に基礎研究に対し鋭い討論をしておられた。同時に、臨床環境改善のために厚労省に足繁く通われDrug Lag解消に尽力された。ILAEの副理事長を8年間勤められたが、ご自身の事は二の次に、多くの日本てんかん学会員をILAEのアンバセダーに推薦され皆の士気を鼓舞された。また、国際てんかん学会の日本開催のため日本の魅力を伝えられILAEの分科学会AOECの13回を2020年に福岡に誘致された。

COVID-19蔓延で、延期かつWEB開催となり、2021年10月に、日本てんかん学会前理事長の京都大学の池田昭夫教授を学会長として開催された。田中達也先生は、今後は難治性てんかん患者さんのために尽力されるという。

3. てんかん学会理事長として50周年を迎えた幸運⁵⁵⁾

日本小児神経学会理事長退任後、日本てんかん学会の理事長に選出された。「てんかんの理解を広め患者さんが制約を受けない社会創り、臨床に強い医師を育てることを目的」とした。障害者収容施設の介護の方々に、講演をする機会を与えられ、「患者さんが目の前で発作を起こしたときに、口の中に何かを入れますか?」という質問に、約半分の介護者が手を挙げた。この現実には驚愕し、啓発活動の重要性を認識した。そこで、てんかん協会全国大会では「医師は患者さんに育てて頂く」旨をお話し、患者さんにご家族に「周囲の方の教育」をお願いした。国際てんかんデーは協会・学会合同で開催し「一般の方向け啓発講演」を行い、また「教師向けの理解のためのホームページ作成」に某製薬企業の貢献を得た。松浦雅人法務問題担当理事は、患者さんの「自動車運転に関し関係諸学会との問題解決共働体制創り」に尽力され、河合謙介現理事長は「同環境に関し説得力ある資料を出し官公庁に働きかけ」られた。井上有志理事、池田昭夫前理事長は多数の学術的および実践的ご貢献に加え「てんかんとアート」に皆の心を開かれ、渡辺雅子事務局長理事は、患者さんのcoming outを奨励され、事務局小島ゆうこ氏と共に細かな温かいご指導を賜った。兼子直元理事長には常に研究の夢を頂き、54回学術集会会長 兼本浩祐理事には、有道へ導いて頂いた。東日本大震災を克服され、常にエネルギー溢れる中里信和次期会長の学会が期待される。お名前の枚挙に限りがないが皆様との回りに、言い尽くせない感謝をこめて筆を置く。学会に教育委員会を作り小国弘量氏を教育委員長に依頼した。自身では日本女医会、某女子大学の教員向け講演などを務めたが今後も同様の活動を続けて参りたい。

謝辞

本論文の内容は、平成14～16年度において、厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）を受け実施した研究成果に基づいたものである。

最後に、研究班班員（所属は当時）の名前をあげ、謝意を表する。北海道立小児総合保健センター内科 皆川公夫、東北大学大学院小児病態学 萩野谷和裕、独協医科大学小児科 山内秀雄、埼玉県立小児医療センター神経科 浜野晋一郎、順天堂大学浦安病院小児科 金子堅一郎、慶応大学医学部小児科 高橋孝雄、北里大学医学部小児科 三浦寿男、聖マリアンナ医科大学小児科 山本 仁、東京女子医科大学公衆衛生学 加藤郁子、国立精神神経センター武蔵病院小児神経科 須貝研司、東京女子医科大学小児科 林 北見、山梨大学医学部小児科 相原正男、新潟市民病院小児科 吉川秀人、大阪市立大学大学院発達小児医学 山野恒一、岡山大学大学院発達神経病態学 大塚頌子、大分大学医学部小児科 泉 達郎、熊本大学医学部発達小児科 松倉 誠。

また、常に支援者であった東京女子医科大学小児科医局員に深謝する。

文献

- Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998 ; **338** : 970-6.
- 大澤真木子 厚生労働科学研究費補助金, 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」(H14小児-004) 平成16年度総括・分担研究報告書 平成17年(2005) pp1116.
- Wasterlain GC, TreimannDM (eds) : Status Epileptics The MIT press Cambridge Massachusetts, USA, 2006, p637.
- 大西鐘壽, 伊藤進: 小児薬物療法の現状と問題点. *日病薬誌*1997 **33**, 405-416.
- 大西鐘壽厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業: 小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握および対策に関する研究 平成11年度研究報告書.
- 大塚頌子. 日本における小児てんかん重積状態の年間発生率に関する検討: 第1報. 厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成15年度総括・分担研究報告書. 2004 : 13-5.
- 大塚頌子. 日本における小児てんかん重積状態の疫学調査: 第2報. 厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」平成16年度総括・分担研究報告書. 2005 : 9-11.
- Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, et al. In whom does status epilepticus occur : age-related differences in children. *Epilepsia* 1997 ; **38** : 907-14.
- Hayashi K, Osawa M, Aihara M, and Research Committee on Clinical Evidence of Medical Treatment for Status Epilepticus in Childhood. Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. *Pediatric Neurology* 2007 ; **36** : 366-372.
- 大澤真木子, 今井薫, 藤巻恭子, 平野幸子. テオフィリン関連けいれんについて. *日本小児臨床薬理学会誌*1998 ; **22** : 7-10.
- Osawa M, Hirano Y, Nagaki S, Ito Y, Fujimaki K, Chikamoto H, et. al. 31 Effects of theophylline on the central nervous system. Theophylline-induced convulsions. *Current Advances in Pediatric Allergy and Clinical Immunology*. Keisuke Shinomiya (ed.) Churchill Livingstone Japan,1996,Tokyo
- 栗屋豊, 林北見, 宮本晶恵, 福山幸夫. 特異な脳炎・脳症後てんかんの一群について. *脳と発達*1989 ; **21** : S118.
- 佐久間啓, 福水道郎, 神山潤. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures の治療に関する検討. *脳と発達*2001 ; **33** : 385-390.
- Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) : a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand.* 2010 ; **121** : 251-6.

- 15) 大澤真木子, 武藤玲子, 永木茂, 小国美也子, 小国弘量, 坂内優子, 他: 小児てんかんの臨床遺伝学- 遺伝相談への資料作成を目標として- 厚生省精神神経疾患研究委託費 (10指-1) 「新技術を用いたてんかん等の診断法と治療法の開発」平成12年 (2000年) 度研究報告書 平成13年 187-191.
- 16) 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.
- 17) 林 北見, 坂内優子, 小国弘量, 大澤真木子: けいれん群発を呈した乳幼児症例の治療と予後. 小児科臨床1999 **53** : 63-67.
- 18) Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. Arch Neurol 1973 ; **28** : 1-9.
- 19) Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged epileptic seizures in primates. Arch Neurol 1973 ; **28** : 10-17.
- 20) Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. Arch Neurol 1973 ; **29** : 82-7.
- 21) Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. Neurology 1990 ; **40** : 13-23.
- 22) Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. Arch Dis Child 1998 ; **79** : 78-83.
- 23) Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. Epilepsia 1970 ; **11** : 187-97.
- 24) Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. Epilepsia 1997 ; **38** : 1344-9.
- 25) DeLorenzo R J, Hauser W, Towine AR, Boggs J. G., Pellock J. M., Penberthy L, et al. : A prospective population-based epidemiologic study of status epileptics in Richmond, Virginia. Neurology 1996 ; **46** : 1029-35.
- 26) 小国弘量 けいれん発症のメカニズム 海馬, 扁桃核の役割 小児内科31 1999 439-444.
- 27) Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. Neurology 1998 ; **50** : 917-22.
- 28) Ohtsu M, Oguni H, Awaya Y, Osawa M : Clinical and EEG analysis of initial status epileptics during infancy in patients with mesial temporal lobe epilepsy. 2002 Brain & Dev. 231-238.
- 29) Scott RC, Gadian DG, King MD, Chong W.K., Cox T.C., Neville G.R., et. al. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. Brain 2002 ; **125** : 1951-9.
- 30) Farina L, Bergqvist C, Zimmerman RA, Haselgrove J, Hunter JV, Bilaniuk LT. Acute diffusion abnormalities in the hippocampus of children with new-onset seizures : the development of mesial temporal sclerosis. Neuroradiology 2004 ; **46** : 251-7.
- 31) Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome) : natural history and neuropsychological findings. Epilepsia 2006 ; **47** (suppl 2) : 45-8.
- 32) 大澤真木子 シンポジウムI : てんかん学の最新の進歩 : 分子遺伝学から臨床まで. けいれん重積の治療 脳と発達2007 ; **39** : 185-192.
- 33) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y : Midazolam as a first line agent for status epileptics in children. Brain & Dev.2000 **22** : 239-242.
- 34) Scott RC, Besag FM, Neville BG. : Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence : a randomised trial. Lancet. 1999 ; **353** : 623-626.
- 35) Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Effects of intranasal midazolaand rectal diazepam on acute convulsions in children : prospective randomized study. J Child Neurol 2002 ; **17** : 123-6.
- 36) Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing

- intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997 ; **13** : 92-4.
- 37) 須貝研司. ベントバルビタール麻酔によるてんかん重積状態の治療. *日本小児臨床薬理学会雑誌*1997 ; **10** : 49-52.
- 38) 松藤博紀, 伊住浩史, 西河美希, 市山高志, 古川漸. 良性乳児けいれんに対するカルバマゼピン少量1日1回投与の検討. *脳と発達*2004 ; **36** (suppl) : S294.
- 39) 柳原恵子, 荒井洋, 西本潤史, ら. 良性乳児けいれんの発作群発時には少量カルバマゼピン内服が有効である. *脳と発達*2004 ; **36** (suppl) : S301.
- 40) 須藤 章, 須貝研司, 宮本 健, 三牧正和, 福水道郎, 花岡 繁 ら. Pentobarbital midazolamの持続静注から離脱困難な難治性てんかん発作重積に対する非経静脈的phenobarbital大量療法. *脳と発達*2002 ; **34** : 23-9.
- 41) 添付文書：ホストイン静注750mg (1バイアル10mL中に ホスフェニトインナトリウム750mg) 日本標準商品分類番号：871132 承認番号：22300AMX00594000 薬価基準収載年月：2011年11月 販売開始年月：2012年1月 規格単位毎の組成と性状 添加物：トロメタモール 添加物：塩酸 添加物：注射用水 pH8.5-9 【剤形】／液剤／注射 効能効果：てんかん重積状態.
- 42) 添付文書：ブコラム口腔用液2.5mg・ブコラム口腔用液5mg・ブコラム口腔用液7.5mg・ブコラム口腔用液10mg 処方箋医薬品 薬効分類名 抗けいれん剤 効能または効果 てんかん重積状態 (承認番号30200AMX00935, 30200AMX0937, 30211AMX00938) 販売開始年月2020年12月.
- 43) エスクレ注腸用キット「500」2005年 (承認番号21500AMZ0042300) 薬効 催眠作用 抗けいれん作用.
- 44) M Bhattacharyya, V Kalra, S Gulati : Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatric neurology*, 2006 ; **34** : 355-359.
- 45) McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appelt R, Whitehouse W P, Phillips B, et. al : Safety and Efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children : a randomized cotrolled trial. *Lancet* 2005 ; **366** : 205-10.
- 46) Mitchell WG. Status epilepticus and acute serial seizures in children. *J Child Neurol* 2002 ; **17** : S36-43.
- 47) Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The Status Epilepticus Working Party, Members of the Status Epilepticus Working Party. *Arch Dis Child* 2000 ; **83** : 415-9.
- 48) Abend N S, Gutierrez-Colina AM and Dlugos D J : Medical treatment of pediatric status epilepticus. *Semin Pediatric Neurol* 2010 **17** : 169-75.
- 49) Ueberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. Related articles, links intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 2000 ; **54** : 2188-9.
- 50) Abend N S, Monk HM, Licht DJ, D J. Dlugos, : Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures *Pediatr Crit Care Med* 2009 **10** : 505-510.
- 51) Shin-Ichiro Hamano, Sugai K, Miki M, Tabata T, Fukuyama T, Osawa M : Efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous midazolam in Japanese children with status epileptics. *Journal of the Neurological Science* 2019 **396** : 150-158.
- 52) 抗けいれん剤 ミダフレッサ®静注0.1%日本標準商品分類番号871139 添付文書.
- 53) 小児けいれん重積治療ガイドライン策定ワーキンググループ 小児神経学会 小児けいれん重積 治療ガイドライン 診断と治療社 東京 2017.
- 54) てんかん診療ガイドライン作成委員会 てんかん診療ガイドライン2018 日本神経学会監修 医学書院 東京.
- 55) 50周年記念誌編集委員会 (編) 日本てんかん学会の歴史 日本てんかん学会50周年を記念して. 2016年9月20日発行 診断と治療社 東京.

