

4. 热性痙攣の再発予防にジアゼパムと解熱薬の坐剤を併用する時の投与方法

热性痙攣（Febrile Seizure）とは、「通常38°C以上の発熱に伴って乳幼児期に生じる痙攣あるいは非痙攣性の発作性疾患で、中枢神経系感染症（髄膜炎、脳炎等）、先天代謝異常、脳血管障害、その他明らかな発作の原因疾患（異常）のないもの」と定義される。生後6ヶ月から6歳までの間に好発し（特に1～2歳）、基本的に予後は良好な疾患で、ほとんどはてんかんに移行せず、神経学的異常は残さない。原因や病態はまだ明らかではないが、発熱初期の体温が急激に上昇する時に起こりやすく、大部分の発作は左右対称の強直性間代性痙攣で、多くは数分以内に消失する。

〔热性痙攣とその再発予防〕

热性痙攣の患者の過半数は生涯に1回の発作しか起こさず、再発率は25～50%（平均30%）で、ほとんどが1～2年以内に再発する。热性痙攣を1回起こしただけでは、通常は再発予防のための抗痙攣薬の投与は必要なく、自然放置で良い。

热性痙攣の再発予防が必要とされるのは、下記の場合である。

- ① 遷延性発作（15～20分以上）が過去に1回でもある場合
- ② 2つ以上の要注意因子があり（表1）、過去に2回以上の発作の既往がある場合

表1 热性痙攣の要注意因子

- | |
|--|
| 1. てんかんへの移行のリスクにかかる因子 |
| 1) 発症前の神経学的異常（脳性マヒ、精神異常、小頭症）・発達遅滞 |
| 2) 非定型発作（部分発作、発作の持続が15～20分以上、24時間以内の繰り返しのいずれか1つ以上） |
| 3) てんかんの家族歴（両親、同胞） |
| 2. 热性痙攣再発のリスクにかかる因子 |
| 1) 1歳未満の発症 |
| 2) 热性痙攣の家族歴（両親または片親） |

- ③ 短期間に発作が頻発する場合（半日で2回、半年で3回以上、1年で4回以上など）

（再発予防の治療方法）

ジアゼパムの坐剤（ダイアップTM坐剤4・6・10mg）が繁用されており、発熱時に間欠投与する（表2）。

表2 热性痙攣へのジアゼパム坐剤（ダイアップTM坐剤）の発熱時の間欠投与

用量	1回0.4～0.5mg/kg、1日1～2回、1日1mg/kgを超えないこと。
用法	初回：37.5°Cを目安に、“発熱の前兆”に気づいた時点で投与。 投与後15～30分で有効血中濃度に到達し、約8時間は有効血中濃度を維持する。 2回目：初回投与後も発熱が持続し、8時間後にも38°C以上の発熱を認める場合に同量を投与。 初回投与後24時間は有効血中濃度を維持する。
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・未熟児（低出生体重児）、新生児は禁忌。使用経験がなく、安全性は未確立。 ・解熱薬は積極的には使用しない。解熱薬による熱性痙攣の再発予防効果は認められていない。 ・原則として初回投与後、24時間以降も発熱が持続していても3回目の投与は行わない。0.5mg/kgを投与すると15～30分で有効血中濃度（150ng/mL以上）に達し、効果は8時間持続する。この時点での2回目を投与すると、初回投与後24時間にわたり有効血中濃度を維持する。熱性痙攣の発生は、発熱後24時間以内が多数で、3回目の投与は不要だが、状況により3回目を投与する場合には、ジアゼパムの繰り返し投与による副作用（眠気、興奮、ふらつき等）に配慮し、初回投与24時間以降とする。 ・再発予防のための投与期間は通常2年間、または4～5歳までを目標とする。

[ジアゼパム坐剤と解熱薬坐剤の併用]

熱性痙攣の再発予防には、解熱薬は積極的に使用しない。発熱への対処として大切なのは、まず衣服を脱がせ、側頸部や腋窩を冷やしたり、水分を補給して様子を見ることであるが、実際には解熱薬を併用するケースが多い。

解熱薬は坐剤を使用することが多いが、アセトアミノフェン等の解熱薬坐剤とジアゼパム坐剤は基剤が異なる（表3）。同時に使用すると、基剤の違いから、ジアゼパム坐剤の直腸内腔からの吸収が遅延する可能性がある。したがってジアゼパム坐剤を先に使用し、解熱薬坐剤はその後30分～1時間の間隔をあけて使用する。

表3 主な小児用解熱薬坐剤とジアゼパム坐剤（ダイアップTM坐剤）の基剤と吸収過程

分類	基剤	吸収過程
小児用の解熱薬坐剤 アセトアミノフェン (アルピニー TM , アンヒバ TM , カロナール TM 等) イブプロフェン (ユニプロン TM)	油脂性 ハードファット (ウイテプゾール)	体温で基剤が溶融し、次に主薬が分泌液に放出されて吸収される。
ジアゼパム坐剤 (ダイアップ TM)	水溶性 ポリエチレングリコール (マクロゴール)	直腸内分泌液中に基剤が溶解し、主薬が放出されて吸収される。

熱性痙攣で入院した乳幼児12名を対象に、ダイアップTM坐剤の吸収に及ぼすアンヒバTM坐剤の影響について、投与後48時間までの比較試験が行われた。その結果によると、ダイアップTM坐剤0.5mg/kg（4mgまたは6mg）を単独投与した6例は、投与後30分以内に有効血中濃度に達したのに比べ、アンヒバTM坐剤100mgを併用（同時投与）した6例は、有効血中濃度の下限に達するのに30分～2時間要した。また併用例では、最高血中濃度到達時間が有意に延長し、個人差も大きい。一方、投与後4時間以降は、逆に併用例の方が単独投与例に比べ高い血中濃度を示し、両群間の血中濃度時間曲線下面積（AUC）はほぼ同値であった（図1）。

この吸収の遅延は、溶解した高脂溶性のジアゼパムの一部が、直腸内腔に融解・拡散している油脂性基剤に取り込まれ、その後徐々に吸収されるためと推察される（図2）。

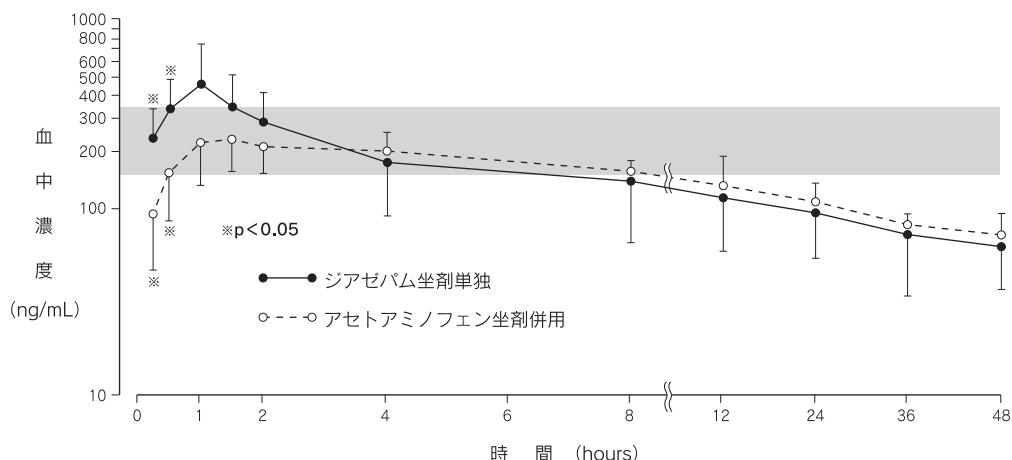


図1 ジアゼパム坐剤投与後のジアゼパム血中濃度の推移（両対象群の比Mean±SD）

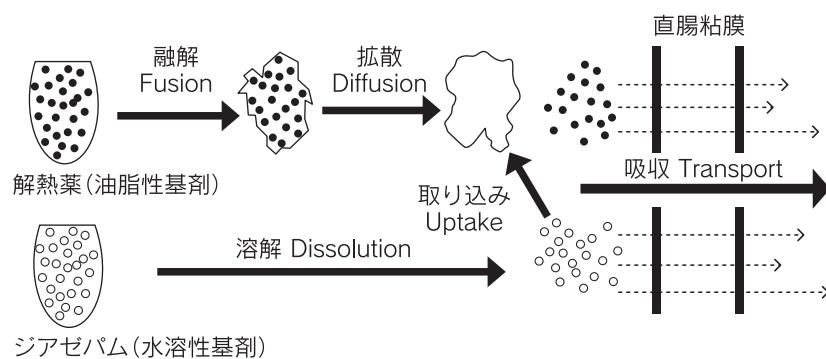


図2 解熱薬坐剤の併用がジアゼパム坐剤の直腸からの吸収に及ぼす影響（模式図）

[文献]

- 片桐智也ら：発達薬理誌 7 (1): 40, 1994.
 三浦寿男：小児科診療 57 (9): 1588, 1994, 日本医事新報 No.3785 : 89, 1996.
 武井研二ら：日本小児科学会雑誌 100 (8): 1347, 1996.
 関 亨：日本医事新報 No.3972 : 110, 2000.
 松尾宗明：臨床と研究 76 (3): 499, 1999.
 鈴木えり子：薬局 58 (1): 46, 2007.
 高橋 寛：ibid. 53 (12): 2903, 2002.
 国重敦子ら：調剤と情報 9 (4): 575, 2003.
 大関武彦ら編：今日の小児治療指針 第14版, 医学書院, 2006.
 各製品添付文書.