

第2部  
各論

## 6. 治療(3) 解熱薬

## 解熱薬は熱性けいれん再発に影響するか

### 推奨

1. 発熱時の解熱薬使用が熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはなく再発予防のための使用は推奨されない **グレードC**
2. 解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれん再発のエビデンスはない **グレードC**

### 解説

発熱時解熱薬投与により熱性けいれんの発作再発予防が可能かどうかをみた研究は質の高いランダム化比較試験が多い。いずれも結論は発熱時解熱薬使用が熱性けいれん再発を予防できるとするエビデンスはないというものである。

### 解熱薬と熱性けいれん再発予防

1980年代までは明確に解熱薬投与により熱性けいれんの再発予防が可能かどうかに関心を当てた研究はないが、熱性けいれんに対する抗てんかん薬の持続投与が見直される流れのなかで解熱薬による熱性けいれんの再発予防の可否も課題として浮上してきた。

Schnaidermanらは単純型熱性けいれんで入院後2群(1群:4時間おきにアセトアミノフェン 15~20mg/kg 53人 vs 2群:体温 37.9℃以上で使用 51人)で早期(24時間以内)の再発を比較し再発率は変わらないと報告した<sup>1)</sup>(▶レベル2)。2群のアセトアミノフェン投与量は1群の約半分であった。プラセボがなく24時間以内の発作を再発ととるべきかどうかは問題でありエビデンスとしては弱いが高用量のアセトアミノフェンでも再発防止には無効であることを示唆した。これを受けてUhariらは180人の初発熱性けいれん患者(平均1.7歳)を(プラセボもしくはアセトアミノフェン 10mg/kg6時間おき)vs.(プラセボもしくはジアゼパム)の4群にわけ2年にわたり熱性けいれん再発率をみたが有意差はなかった<sup>2)</sup>(▶レベル2)。

van Stuijvenbergらは230人の熱性けいれん患者(平均1.9歳)を2群にわけ、38.5℃以上の発熱時に1群:イブプロフェン 5mg/kg、6時間おき(111人)と2群:プラセボ(119人)で1年間熱性けいれん再発率を検討し、再発率(1群31人、2群36人)に有意差を認めなかった。一般的にイブプロフェン群は0.7℃体温を下げたが再発時に限ると有効な解熱は得ら

れなかった<sup>3)</sup>(▶レベル2)。Van Esch とも熱性けいれん患者を治療群(アセトアミノフェンもしくはイブプロフェン)とコントロール群にわけ、熱性けいれん再発率を検討したが有意差はなかった<sup>4)</sup>(▶レベル3)。Meremikwu ともシステマティックレビューにおいて熱性けいれん再発予防におけるアセトアミノフェンの有効性のエビデンスは乏しいと結論している<sup>5)</sup>(▶レベル1)。

Strengell らは 231 人の初発熱性けいれん患者(平均 1.7 歳)を 2 群にわけ、38℃以上の発熱時にまずジクロフェナク坐薬(117 人)、プラセボ(114 人)を投与し、さらに 8 時間後にも発熱が持続する場合 1 日 4 回まで①プラセボ、②アセトアミノフェン(15mg/kg)、③イブプロフェン(10mg/kg)を経口投与する群を割り付け、この 6 群について 2 年フォローした。この 6 群で熱性けいれん再発率に有意差はなかった<sup>6)</sup>(▶レベル2)。本報告では経過中 40℃を超えるようなら追加でのアセトアミノフェン使用が許可されていたが、再発した患者により多く使用されており、このことはさらに解熱薬の熱性けいれん再発予防に対する無効性を支持するものである。再発した患者の平均最高体温は 39.7℃、しなかった患者のそれは 38.9℃と有意差があり、解熱自体が有効になされていず、再発の有無で発熱にかかわる機構の違いが想定される。

Rosenbloom らは上記ランダム化比較試験の文献 2, 3, 6 を含めてメタアナリシスとしてまとめ、解熱薬は熱性けいれん再発予防に無効であり、加えて解熱自体にも有効に働いていないと結論した<sup>7)</sup>(▶レベル1)。

## 解熱薬による熱性けいれん再発

また従来から解熱薬使用後の再発熱での発作の可能性がいわれていたがこれを明確に示した文献はない。上記ランダム化比較試験やメタアナリシスにおいて解熱薬使用群に発作再発が多いとするデータはない。先述したようにむしろ高用量の解熱薬をもってしても解熱が有効に機能していないことが実態としてあり、解熱薬使用後の熱の再上昇による発作を憂慮する根拠は乏しい。

以上のように解熱薬は熱性けいれん再発予防に無効であり再発予防を目的とした使用は推奨されない。また解熱薬使用後の熱の再上昇による熱性けいれん再発のエビデンスもない。なお解熱薬(坐薬)とジアゼパム坐薬を併用する場合にはジアゼパム坐薬挿入から 30 分以上あけて解熱薬(坐薬)を挿入する。同時に挿入すると両薬の基剤の違いが影響し、ジアゼパムの直腸粘膜での吸収が低下する。経口解熱薬ではこの限りではない。

発熱による患者の苦痛や不快感を軽減し、全身状態の改善をはかり、家族の不安を緩和するために解熱薬を投与することはほかの発熱性疾患と同様に行い得るが、最も重要なことは熱性けいれん自体の良好な予後を家族に伝え、家族の不安を軽減することにある。

## 文献検索式

- PubMed  
febrile seizure/drug therapy[majr] AND (antipyretics/therapeutic use OR analgesics, non-narcotis/therapeutic use [mesh])  
Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2013/12/31 ;  
Humans ; English ; Japanese  
検索結果 14 件
- 医中誌  
(熱性けいれん)and(薬物療法)and(解熱鎮痛消炎剤)and(治療の利用)  
検索結果 23 件

▶さらに検索された文献の参考文献や総説などから得られ、委員会で検討して重要と判断した文献も加えた。  
▶文献は2013年1月に検索し、2014年3月に追加検索を行った。

## 文献

- 1) Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures : ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr* 1993 ; **152** : 747-9.
- 2) Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995 ; **126** : 991-5.
- 3) van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998 ; **102** : E51.
- 4) van Esch A, Steyerberg EW, Moll HA, et al. A study of the efficacy of antipyretic drugs in the prevention of febrile seizure recurrence. *Ambulatory Child Health* 2000 ; **6** : 19-25.
- 5) Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 ; CD003676.
- 6) Strengell T, Uhari M, Tarkka R, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures : randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; **163** : 799-804.
- 7) Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozar E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013 ; **17** : 585-8.
- 8) 武井研二, 三浦寿男, 高梨 栄,ら. 解熱薬坐剤の併用が diazepam 坐剤の直腸からの吸収に及ぼす影響—両坐剤併用時の diazepam 血中濃度の推移について—. *小児臨* 1996 ; **49** : 245-52