

第2部
各論

7. 注意すべき薬剤

CQ 7-1

7. 注意すべき薬剤

熱性けいれんの既往がある小児で注意すべき薬剤は何か

1. 発熱性疾患に罹患中に鎮静性抗ヒスタミン薬を使用してよいか
2. テオフィリン等のキサンチン製剤を使用してよいか

推奨

1. 熱性けいれんの既往のある小児に対しては発熱性疾患罹患中における鎮静性抗ヒスタミン薬使用は熱性けいれんの持続時間を長くする可能性があり推奨されない
グレード C
2. 熱性けいれんの既往のある小児に対してはテオフィリン等のキサンチン製剤使用は熱性けいれんの持続時間を長くする可能性があり推奨されない。特にけいれんの既往を有する場合、3歳以下では推奨されない。また鎮静性抗ヒスタミン薬との併用は状態をより悪化させる可能性があり推奨されない
グレード C

解説

鎮静性抗ヒスタミン薬と熱性けいれん

抗ヒスタミン薬の熱性けいれんの特性への影響に関してエビデンスの質の高いランダム化比較試験は検索した範囲では皆無である。抗ヒスタミン薬自体が熱性けいれん発症率、再発率を上昇させるというデータはない。1回の発作の特性への影響、特に抗ヒスタミン薬服用中の熱性けいれんの持続時間に注目した報告が多い。Takanoらは抗ヒスタミン薬（シプロヘプタジン、ケトチフェン、クロルフェニラミン）使用群（23例）では非使用群（26例）に比較し有意に発熱からけいれんまでが短く、発作持続時間が長かったと報告した¹⁾（レベル4）。Zolalyによる250人の熱性けいれんの患者の後方視的解析によると抗ヒスタミン薬使用群（84例）と非使用群（166例）では前者が後者に比較して発熱から発作までの間隔が有意に短く、また発作持続時間が有意に延長した²⁾（レベル4）。抗ヒスタミン薬使用群を第一世代（ボララミンと日本で未発売の薬剤）および第二世代抗ヒスタミン薬（セチリジン、ロラタジン、ケトチフェン）使用群にわけると両群とも有意に発熱からけいれんまでが短く、第一世代抗ヒスタミン薬使用群では有意に発作持続が長かった。また第一世代

抗ヒスタミン薬使用で有意に15分以上のけいれんが多かった²⁾(▶レベル4)。木村らの熱性けいれんで受診した187名の前方視的研究では24時間以内のけいれん再発が鎮静性抗ヒスタミン薬内服群で多く、けいれん持続時間も鎮静性抗ヒスタミン薬内服群で長かった³⁾(▶レベル4)。Miyataらも同様に熱性けいれん66人を後方視的に検討し抗ヒスタミン薬内服群での発作持続時間延長を報告している⁴⁾(▶レベル4)。田中らは熱性けいれん150例のうち熱性けいれん重積(15分以上の発作と定義)がケトチフェン服用群と非服用群(13例中1例 vs 137例中13例)で有意差がなかったと報告した⁵⁾(▶レベル4)。しかし田中らは少数例の検討で確定的なことはいえず、現時点では鎮静効果の少ない抗ヒスタミン薬への変更が望ましいと述べているようにほかの発作時間が延長したという複数の報告の結果を翻すデータとはいえない。以上の報告はいずれも抗ヒスタミン薬の投与量、投与期間、薬剤別の使用者数を明示したものはなく不十分な検討であるが、熱性けいれん自体がけいれん準備性の高さから発症するとすれば少しでもその特性に影響を与える可能性がある薬剤には「Do no harm」の原則に従い注意すべきである。

なお抗ヒスタミン薬第一世代とは脂溶性が高く血液脳関門を通過しやすく、鎮静効果をもたらす薬剤で、第二世代とは1983年以降に市販されたものをいう。ケトチフェンを除くと第二世代は一般に血液脳関門通過性が第一世代よりも低い。鎮静性抗ヒスタミン薬という名称は世代に言及せず鎮静効果のある薬剤という意味で論文には使われている。(参考資料 p70 参照)

気管支拡張薬と熱性けいれん

テオフィリン等のキサンチン製剤の熱性けいれんの特性への影響に関してエビデンスの質の高いランダム化比較試験は検索した範囲では皆無である。テオフィリン投与により熱性けいれん発症率、再発率が上昇するというデータはない。抗ヒスタミン薬と同様に発作持続時間を延長させるとする報告が多い。藤巻らは熱性けいれん278人を喘息(BA)の合併の有無、テオフィリン使用(Th)の有無で3群にわけ(①BA(-)169人、②BA(+)(+)Th(-)67人、③BA(+)(+)Th(+)(+)42人)、テオフィリンの影響を検討している。③BA(+)(+)Th(+)(+)群では①BA(-)群に比較し、有意に発作持続時間が延長し、複雑型熱性けいれんの割合も多く、抗ヒスタミン薬併用も多かったと報告している⁶⁾(▶レベル4)。Haruyamaらは熱性けいれん265人の検討でテオフィリンとメキタジン以外の抗ヒスタミン薬併用でいずれも使用しなかった群と比較して使用した群は有意に発作持続時間が延長したと報告している⁷⁾(▶レベル4)。Odajimaらは西日本の79の病院へのアンケート調査で60,634人の喘息治療中の患者のテオフィリン服用とけいれんの特性を検討した⁸⁾(▶レベル4)。テオフィリン服用中の患者のけいれんは0.24%(127/54,066)に起こり、非服用中の0.36%(27/7,568)と有意差はなかった。このけいれんを起こした総数154人のうち詳細な経過が判明した68人中テオフィリン服用中の熱性けいれんは29人、非服用中は8人であった。このうち抗ヒスタミン薬併用は前者で18人(62.1%)、後者で1人(12.5%)であった。両群において年齢、

性、発作型、発作持続時間に有意差はなかった。ただし前者では発作持続時間 10 分以上は 3 人、後者では 0 人であった。患者の詳細な年齢分布が不明でまた日本人小児一般と比較して熱性けいれんの発症率が低いように考えられるが理由は不明である。68 人中 8 人がテオフィリン関連けいれんとして別記されている。8 人中 4 人は 4 歳以下、3 人が発作時発熱があり、2 人はテオフィリンの経口と坐薬併用、2 人がマクロライド系抗菌薬投与を受け、7 人は抗ヒスタミン薬(ケトチフェン等)併用を受けていた。小田島らはテオフィリン製剤を製造販売する 2 社に報告された、テオフィリン投与中にけいれんを発症した 334 例(経口薬 255 例、静注薬 79 例)を解析している⁹⁾(▶レベル4)。けいれん症例を検討した背景因子のなかでは、てんかんなどの神経学的素因またはけいれんの既往が最も多く、2/3 以上の症例がけいれん発症前から有していた。また、後遺症症例(死亡例を含む)の 90% 以上に同様の因子を有し、それらの児の発熱時に多く発症していることがわかった。後遺症の出現には、発熱が最も関連ある因子であり、乳幼児のなかでも 3 歳以下とけいれんの既往がある児に後遺症症例が多かった。Yoshikawa の報告ではテオフィリン関連けいれん 54 人中 47 人は有熱時に発作を起こし、34 人は 3 歳以下であった¹⁰⁾(▶レベル4)。

テオフィリンが中毒濃度でけいれんを引き起こす可能性があることは確かなことであろう。一方、テオフィリン血中濃度が治療域の場合、けいれんがどういう機序で起こるのかはいまだ不明といわざるを得ないが、後方視的研究の積み重ねから注意すべき一群が存在することも確かである。

文献検索式

- PubMed
(Histamine Antagonists OR Bronchodilator Agents OR theophylline) AND Seizures, Febrile
Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2013/12/31 ;
Humans ; English ; Japanese
検索結果 22 件
- 医中誌
(熱性けいれん) AND (治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) AND
(Histamine Antagonists OR 抗ヒスタミン剤) OR (気管支拡張剤)
検索結果 48 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) Takano T, Sakaue Y, Sokoda T, et al. Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2010 ; **42** : 277-9.
- 2) Zolaly MA. Histamine H1 antagonists and clinical characteristics of febrile seizures. *Int J Gen Med*. 2012 ; **5** : 277-81.
- 3) 木村 丈, 渡辺陽和, 松岡太郎. 鎮静性抗ヒスタミン薬の投与により熱性けいれんのけいれん持続時間は延長する。脳と発達 2014 ; **46** : 45-6.
- 4) Miyata I, Saegusa H, Sakurai M. Seizure-modifying potential of histamine H1 antagonists : a clinical observation. *Pediatr Int* 2011 ; **53** : 706-8.
- 5) 田中政幸, 近江園善一. 有熱性けいれんの診断及び治療. 日小児会誌 2009 ; **113** : 701-5.
- 6) 藤巻恭子, 柳垣 繁, 村杉寛子, 佐々木香織. 熱性けいれんに及ぼすテオフィリンの影響の研究. 東女医大誌 1999 ; **69** : 677-87.
- 7) Haruyama W, Fuchigami T, Noguchi Y, et al. The relationship between drug treatment and the clinical characteristics of febrile seizures. *World J Pediatr* 2008 ; **4** : 202-5.

- 8) Odajima H, Mizumoto Y, Hamazaki Y, et al. Occurrence of convulsions after administration of theophylline in a large Japanese pediatric population with asthma. *Pediatric asthma allergy & immunology* 2003 ; **16** : 163-73.
- 9) 小田島安平, 中野裕史, 加藤哲司. テオフィリン投与中の痙攣症例に関する臨床的検討. 特に痙攣発症に影響を及ぼす因子について. *アレルギー*. 2006 ; **55** : 1295-303.
- 10) Yoshikawa H. First-line therapy for theophylline-associated seizures. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2007 ; **186** : 57-61.

●参考資料 抗ヒスタミン薬とけいれんに関して

抗ヒスタミン薬は一般に第一世代と第二世代に分類されている。第一世代は脂溶性が高く血液脳関門を通過しやすく、中枢神経系、特に後部視床下部 - 結節乳頭核に作用して鎮静効果をもたらす。第二世代とは 1983 年以降に市販されたものをいう。

第一世代には塩酸ジフェンヒドラミン(レスタミン®)、マレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン®)、塩酸プロメタジン(ピレチア®)、ヒドロキシジン(アタラックス - P®)、塩酸シプロヘプタジン(ペリアクチン®)などがある。第二世代にはケトチフェンフマル酸塩製剤(ザジテン®)、ピナスチン塩酸塩(アレジオン®)、ロラタジン(クラリチン®)、塩酸フェキソフェナジン(アレグラ®)、メキタジン製剤(ゼスラン®)、アゼラスチン塩酸塩製剤(アゼプチン®)、オキサトミド製剤(セルテクト®)、エバスチン製剤(エバステル®)、セチリジン塩酸塩製剤(ジルテック®)、オロパタジン塩酸塩製剤(アレロック®)、レボセチリジン塩酸塩製剤(ザイザル®)などがある。以上のうち 1994 年以降市販された水溶性で鎮静効果の低い薬剤(太字)を第三世代とよぶこともある。

各種抗ヒスタミン薬の脳内ヒスタミン H1 受容体占有率は Yanai ら¹⁾がヒト前頭葉で [11] C-doxepin PET を用いて調べている(図 1)。第二世代はケトチフェンフマル酸塩製剤(ザジテン®)を除くと概ね脳内移行性は低い。

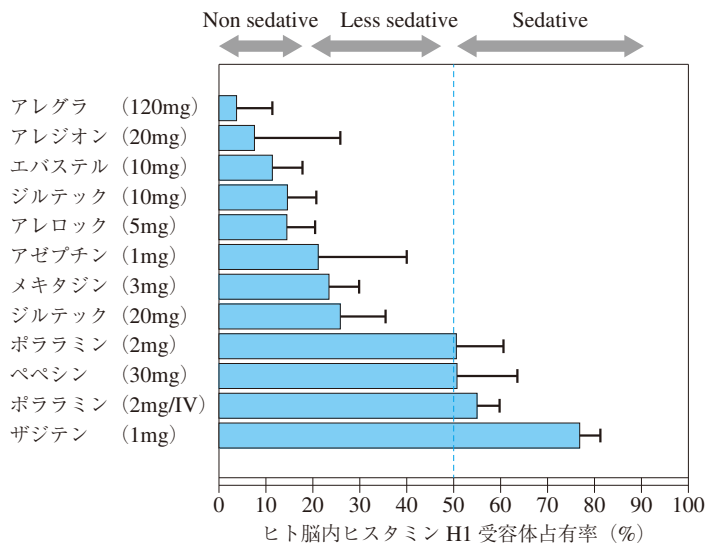


図 1 各種抗ヒスタミン薬におけるヒト脳内ヒスタミン H1 受容体占有率
Non sedative(非鎮静性), Less sedative(軽度鎮静性), Sedative(鎮静性, ヒト脳内ヒスタミン H1 受容体占有率 >50%)に分類される。文献 1 を参考に作成。

Yokoyama ら²⁾も幼若マウスの電撃誘発けいれんは成熟マウスのそれよりも持続が長いことを報告し、抗ヒスタミン薬(ケトチフェンフマル酸塩製剤(ザジテン®)やマレイン酸クロルフェニラミン(ポララミン®)投与によりそれはさらに持続が長くなるが成熟マウスでは影響を受けないと報告した。乳児のけいれんのほうが抗ヒスタミン薬の影響で悪化する可能性があるとしている。

ヒスタミン H1 受容体は前頭葉、側頭葉、海馬に強く分布、小脳と橋には弱く分布する³⁾。熱性け

いれんの患者の髄液ヒスタミンはコントロールと比較し低値とされ⁴⁾、脳内ヒスタミンレベル(特に間脳)は間代性けいれんの持続時間と逆相関する⁵⁾。

鎮静性抗ヒスタミン薬のけいれん誘発性に関してはその鎮静作用による覚醒度の低下、睡眠・覚醒リズムへの影響とともにヒスタミン系の抗けいれん作用の抑制が考えられる。抗ヒスタミン薬の発達期における使用には年齢、基礎疾患、脳内移行性等を考慮した使用が必要である。

第一世代の抗ヒスタミン薬は添付文書、インタビューフォームには小児に対する用法、用量記載はない。同様に第二世代では以下のような小児適応(年齢)に関する記載がある。

ケトチフェンフマル酸塩製剤(ザジテン[®])：年齢の制限はなく用量記載、てんかんまたはその既往歴のある患者は禁忌、てんかんを除くけいれん性疾患(熱性けいれんが相当)、またはこれらの既往歴のある患者は慎重投与、ピナスチン塩酸塩(アレジオン[®])：3歳以上、ロラタジン(クラリチン[®])：3歳以上、塩酸フェキソフェナジン(アレグラ[®])：6か月以上、メキタジン製剤(ゼスラン[®])：年齢の制限はなく小児用量記載、アゼラスチン塩酸塩製剤(アゼプチン[®])：記載なし、エバスチン製剤(エバステル[®])：記載なし、オキサトミド製剤(セルテクト[®])：年齢の制限はなく小児用量記載、2歳以下に錐体外路障害の注意、セチリジン塩酸塩製剤(ジルテック[®])：2歳以上、オロパタジン塩酸塩製剤(アレロック[®])：2歳以上、レボセチリジン塩酸塩製剤(ザイザル[®])：シロップ薬が6か月以上となっている。用量等の詳細は添付文書、インタビューフォームを参照されたい。

文献

- 1) Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine : an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther* 2007 ; **113** : 1-15.
- 2) Yokoyama H, Onodera K, Inuma K, Watanabe T. Proconvulsive effects of histamine H1-antagonists on electrically-induced seizure in developing mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1993 ; **112** : 199-203.
- 3) Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H, et al. Mapping of histamine H1 receptors in the human brain using [¹¹C]pyrilamine and positron emission tomography. *J Neurochem* 1992 ; **59** : 128-36.
- 4) Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinen EM. Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia* 1995 ; **36** : 276-80.
- 5) Yokoyama H, Onodera K, Maeyama K, et al. Histamine levels and clonic convulsions of electrically-induced seizure in mice : the effects of alpha-fluoromethylhistidine and metoprine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1992 ; **346** : 40-5.