

第 2 部

各論

5 治療(2)

抗てんかん薬

内服

CQ5-1

熱性けいれんの既往がある 小児において抗てんかん薬 の継続的内服を行うべきか

要約

1. 熱性けいれんの良性疾患という観点と高い有害事象の出現から、抗てんかん薬の継続的内服は原則推奨されない
2. ジアゼパム坐剤による予防を図ったにもかかわらず長時間(15分以上)の発作を認める場合やジアゼパム坐剤の予防投与を行っても繰り返し発作がみられる場合、ジアゼパム坐剤の使用が間に合わず繰り返し発作がみられる場合は抗てんかん薬の継続的内服を考慮する

解説

抗てんかん薬の継続的内服

熱性けいれんに対する抗てんかん薬の継続的内服については、いくつかの抗てんかん薬ごとに報告されている。

● フェノバルビタール

フェノバルビタールに関しては、有効と結論づけているものとして、5 mg/kg/day の内服で、熱性けいれん発現率は 5.0% で、非服用群(25%)と比較して減少したとする報告¹⁾や、14 か月前に開始すれば熱性けいれん発現率は減少するとの報告²⁾などがある。一方、有効性が乏しいと結論づけているものとして、2.5~4.5 mg/kg/day では、ジアゼパム坐剤の発熱時間欠投与と比較して6 か月時での発現率に有意差なし(9.0% : 11%)という報告³⁾や、McKinlay らの報告がある⁴⁾。さらに、副反応に関しては、77% で副反応が出現し⁵⁾、32% が副反応のため治療中止との報告⁶⁾や、副反応発現率は 61%、そのうち 20% が早期に治療中⁴⁾と高率に副反応が出現している報告が多い。そのため、熱性けいれん再発率に関し、一定の効果は期待できるものの、副反応を高率に認め、有用性は低いと結論づけられる。

● バルプロ酸

バルプロ酸に関しては、小規模研究で、フェノバルビタール治療群 19%、無治療群 33% の熱性けいれん再発率に対し、バルプロ酸治療群は 6% と熱性けいれん再発を有意に減少させるとの報告もある⁷⁾が、McKinlay らの検討では、熱性けいれん発現率を減少させず、副反応発現 24%、治療中止 6% と有効性は低く、副反応発現率が高いと報告されている⁴⁾。さらに、Herranz らも副反応発現率 45% と高率に副反応発現を認めることから、熱性けいれん再発率に関し、有効性は低く、副反応も高率に認め、有用性は低いと結論づけられている⁵⁾。なお、わが国における最近の報告では、バルプロ酸またはフェノバルビタールを 24 か月服用していた 16 例中 13 例、81% が 2 年間再発を

認めなかったとしている⁸⁾。

● カルバマゼピン

カルバマゼピンに関しては、Camfieldらはフェノバルビタール予防内服例に投与を行い、有用性はないと報告している⁹⁾。また、Antonyらもフェノバルビタールの10%に対しカルバマゼピンは47%と、フェノバルビタール予防内服と比較して有意に高い熱性けいれん再発率と報告している¹⁰⁾。さらに、副反応発現率は約半数で認められる⁵⁾ことから、熱性けいれん再発率に関し、有効性は低く、副反応も高率に認め、有用性は低いと結論づけられている。

● トピラマート

トピラマートに関しては、Fayyaziらはジアゼパムの発熱時投与とトピラマートを予防内服として1年間投与を行い、両群において再発を1例も認めなかったと報告している¹¹⁾。この点から、再発予防として第一選択薬が使用できない状況では投与を試みてよいとしているが、有害事象はジアゼパム群の29.4%に対し45.8%と有意に高いことに留意すべきであると報告している。

以上の検討などから、米国小児科学会(AAP)は「フェノバルビタールやバルプロ酸による予防内服は熱性けいれんの再発を有意に減少させる。しかし、治療による副反応出現に比し、単純型熱性けいれんによる障害は低い。よって、長期間の治療は推奨しない」と結論づけている¹²⁾。以上の報告をもとにSugaiは38℃未満での熱性けいれん出現例やジアゼパム坐剤での予防にもかかわらず長時間の熱性けいれん出現例でのみフェノバルビタールやバルプロ酸の予防内服を考慮すべきと報告している¹³⁾。Fayyaziらはフェノバルビタールなどの第一選択薬を使用できない状況においてのみ、トピラマートは選択薬にあげられるとしている¹¹⁾。

治療に伴う副反応について、フェノバルビタールに関しては認知機能や行動面への影響が報告されている。Camfieldらは治療群と非治療群とで認知機能に相違を認めなかったとしているが¹⁴⁾、ほかの検討では、治療群で認知機能(平均知能指数)が有意に低かったと報告されている^{15, 16)}。また、行動面への影響として、Wolfらは治療群109人中46人(42%)で多動を認めたと報告している¹⁷⁾。一方、バルプロ酸においては、肝毒性¹⁸⁾、膵炎¹⁹⁾、腎毒性²⁰⁾などが報告されており、またトピラマートでは薬疹・不穏・食欲低下などを45.8%で認められた¹¹⁾としており、投与にあたっては、これらの副反応に留意しながら、治療の検討を行うことが求められる。

投与方法

フェノバルビタールやバルプロ酸の投与量に関しては、用量別の詳細な検討は少なく、通常使用される投与量を示している報告が多い。そのため、Sugaiの報告では通常投与量を提案されている¹³⁾。また、投与期間についてはCQ 4-2の解説と同様にして1~2年間として、下記投与方法が提唱されている報告が多い。

投与量と投与期間

フェノバルビタール：3~5 mg/kg/日分1もしくは分2

バルプロ酸：20~30 mg/kg/日分2(ただし、徐放薬の場合は分1も可)

期間：1~2年

なお、抗てんかん薬の継続的内服を行う場合は、ジアゼパム坐剤による発熱時間欠投与は原則行わず、内服によっても熱性けいれんが発現する際に両者併用を考慮する必要があるが、明確なエビデンスはない。

家族への対応も含めた治療という観点からは、家族の不安を和らげ、本疾患に関する正確な知識をもたせることが最も重要であると結論づけられている²¹⁾。

文献検索式

● PubMed

febrile seizure/drug therapy [Majr] AND diazepam/therapeutic use [MH] AND antiepileptics/therapeutic use [MH] AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND ("1983/01/01" [DP] : "2020/12/31" [DP])

Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ; English ; Japanese ; Child

検索結果 77 件

● 医中誌

(熱性けいれん /TH or 熱性けいれん /AL) and 治療 /AL and ジアゼパム /AL and 抗てんかん薬 /AL and (PT- 症例報告除く) and (PT- 会議録除く) and (PT- 原著論文, 総説) and (PDAT// : 2020/12/31)

Filters : Publication date from 1983/01/01 to 2020/12/31 ; English ; Japanese ; Child

検索結果 125 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、2021年のガイドラインの改訂において2021年1月に追加検索を行った。

文献

- 1) Camfield PR, Camfield CS, Shapiro SH, Cummings C. The first febrile seizure : Antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. *J Pediatr* 1980 ; **97** : 16-21.
- 2) Bacon CJ, Hierons AM, Mucklow JC, Webb JK, Rawlins MD, Weightman D. Placebo-controlled study of phenobarbitone and phenytoin in the prophylaxis of febrile convulsions. *Lancet* 1981 ; **2** : 600-604.
- 3) Knudsen FU, Vestermark S. Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions : A prospective, controlled study. *Arch Dis Child* 1978 ; **53** : 660-663.
- 4) McKinlay I, Newton R. Intention to treat febrile convulsions with rectal diazepam, valproate or phenobarbitone. *Dev Med Child Neurol* 1989 ; **31** : 617-625.
- 5) Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. *Epilepsia* 1984 ; **25** : 89-95.
- 6) Wolf SM, Carr A, Davis DC, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure : A controlled prospective study. *Pediatrics* 1977 ; **59** : 378-385.
- 7) Ngwane E, Bower B. Continuous sodium valproate or phenobarbitone in the prevention of 'simple' febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1980 ; **55** : 171-174.
- 8) 高橋孝治, 中島啓介, 太田正康, 太田哲也. 3回以上の発作を繰り返した熱性けいれん31例の臨床的検討. 脳と発達 2019 ; **51** : 297-302.
- 9) Camfield PR, Camfield CS, Tibbles JA. Carbamazepine does not prevent febrile seizures in phenobarbital failures. *Neurology* 1982 ; **32** : 288-289.
- 10) Antony JH, Hawke SH. Phenobarbital compared with carbamazepine in prevention of recurrent febrile convulsions. A double-blind study. *Am J Dis Child* 1983 ; **137** : 892-895.
- 11) Fayyazi A, Khajeh A, Baghbani A. Comparison of effectiveness of Topiramate and Diazepam in preventing risk of recurrent febrile seizure in children under age of 2 years. *Iran J Child Neurol* 2018 ; **12** : 69-77.
- 12) Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures. American Academy of Pediatrics. Febrile seizures : clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008 ; **121** : 1281-1286.
- 13) Sugai K. Current management of febrile seizures in Japan : An overview. *Brain Dev* 2010 ; **32** : 64-70.
- 14) Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, Shapiro SH, Cummings C, Camfield PR. Side effects of phenobarbital in toddlers ; behavioral and cognitive aspects. *J Pediatr* 1979 ; **95** : 361-365.
- 15) Vining EP, Mellitis ED, Dorsen MM, et al. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children : a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics* 1987 ; **80** : 165-174.
- 16) Farwell JR, Lee JY, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990 ; **322** : 364-369.
- 17) Wolf SM, Forsythe A. Behavior disturbance, phenobarbital and febrile seizures. *Pediatrics* 1978 ; **61** : 728-731.
- 18) Bryant 3rd AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities, III : US experience since 1986. *Neurology* 1996 ; **46** : 465-469.
- 19) Evans RJ, Miranda RN, Jordan J, Krolikowski FJ. Fetal acute pancreatitis caused by valproic acid. *Am J Forensic Med Pathol* 1995 ; **16** : 62-65.
- 20) Ryan SJ, Bishof NA, Baumann RJ. Occurrence of renal Fanconi syndrome in children on valproic acid therapy. *J Epilepsy* 1996 ; **9** : 35-38.
- 21) Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr* 2014 ; **173** : 977-982.