

第2部

各論

7 注意すべき

薬剤

## CQ 7-1

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

### 要約

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注意を要する
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。特に発作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注意を要する

### 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発作までが短く、発作持続時間が長かったと報告した<sup>1)</sup>。Zolalyによる250例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<sup>2)</sup>。抗ヒスタミン薬使用群を第一世代(ポ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)使用群に分けると両群とも有意に発熱から発作までが短く、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分以上の発作が多かった<sup>2)</sup>。木村らの熱性けいれんで受診した187例の前方視的研究では24時間以内の熱性けいれんの反復が鎮静性抗ヒスタミン薬内服群で多く、発作持続時間も鎮静性抗ヒスタミン薬内服群で長かった<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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。Yonemotoらは、熱性けいれん380例のうち70例が抗ヒスタミン薬を発作が起こる前24時間以内に内服していたが、発作が長くなったり、発熱から発作までの時間が短くなったりすることはなかったとしている<sup>6)</sup>。Takasuら

は、熱性けいれん 101 例のうち 23 例が抗ヒスタミン薬を発作が起こる前 6 時間以内に内服していたが、発作の長さには差がなかったとしている<sup>7)</sup>。Sugitake らは、熱性けいれん 444 例のうち 43 例が抗ヒスタミン薬を内服していたが、全体の発作の長さの中央値は内服群のほうが短かったと報告した。しかし、第一世代抗ヒスタミン薬内服での検討では、10 分以上のけいれんの率は、非内服群と比較して高かった<sup>8)</sup>。さらに、Sugitake らは、自報告を含めて 7 報のメタアナリシスを行った結果、抗ヒスタミン群はわずかに発作が長くなったとしている<sup>8)</sup>。Daida らは、熱性けいれん 426 例のうち 24 例が鎮静性抗ヒスタミン薬、25 例が非鎮静性抗ヒスタミン薬を内服、残り 377 例が非内服であったが、発作の長さや率は 3 群で変わらず、24 時間以内の反復率も変わらなかったとしている<sup>9)</sup>。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発作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 2 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 群に分け(① BA(-)169 例、② BA(+)/Th(-)67 例、③ BA(+)/Th(+ )42 例)、テオフィリンの影響を検討している。③ BA(+)/Th(+ )群では① BA(-)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<sup>10)</sup>。Haruyama らは、熱性けいれん 265 例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<sup>11)</sup>。Odajima らは西日本の 79 の病院へのアンケート調査で 60,634 例の喘息治療中の患者のテオフィリン服用と発作の特性を検討した<sup>12)</sup>。テオフィリン服用中の患者の発作は 0.24%(127/54,066)に起こり、非服用中の 0.36%(277/5,568)と有意差はなかった。この発作を起こした総数 154 例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 例(62.1%)、後者で 1 例(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 例、後者では 0 例であった。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 例中 4 例は 4 歳以下、3 例は発作時発熱があり、2 例はテオフィリンの経口と坐剤併用、2 例がマクロライド系抗菌薬投与を受け、7 例は抗ヒスタミン薬(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発作を発症した 334 例(経口薬 255 例、静注薬 79 例)を解析している<sup>13)</sup>。発作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発作の既往が最も多く、2/3 以上の症例が発作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 歳以下と発作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 例中 47 例は有熱時に発作を起こし、34 例は 3 歳以下であった<sup>14)</sup>。

テオフィリンが中毒濃度で発作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、発作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

### ヒスタミン薬

#### ● PubMed

((("Seizures, Febrile" [Mesh] AND ("Histamine Antagonists" [Mesh] OR "Histamine Antagonists" [PA]) AND ("Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh])) OR ((Seizure\*[TIAB] OR Convulsion\*[TIAB] OR Febrile[TIAB] OR fever[TIAB]) AND ((histamine\*[TIAB] antagonist\*[TIAB] OR antihistamine\*[TIAB]))) AND (child\*[TW] OR infant\*[TW] OR pediatric\*[TIAB] OR paediatric\*[TIAB])) AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR ((cohort\*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "prospective study" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB]))

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

English ; Japanese

検索結果 44 件

#### ● 医中誌

(熱性けいれん /TH and "Histamine Antagonists" /TH and 小児 /TH) or ((熱性けいれん /TH and "Histamine Antagonists" /TH) and (CK= 新生児, 乳児 (1~23ヶ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18))) or (熱性けいれん /TA or 熱性痙攣 /TA or 発熱 /TI) and ("Histamine Antagonist" /TA or 抗ヒスタミン剤 /TA or ヒスタミン拮抗剤 /TA or 抗ヒスタミン薬 /TA or ヒスタミン拮抗薬 /TA) and (小児 /TA or 幼児 /TA or 子供 TA or 子ども /TA or 児童 /TA or 乳児 /TA)

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

検索結果 48 件

### キサントシン製剤

#### ● PubMed

((("Seizures, Febrile" [Mesh] AND ("Bronchodilator Agents" [Mesh] OR "Bronchodilator Agents" [PA] OR "Xanthines" [Mesh]) AND ("Child" [Mesh] OR "Infant" [Mesh])) OR ((Seizure\*[TIAB] OR Convulsion\*[TIAB] OR Febrile[TIAB] OR fever[TIAB]) AND (Xanthine\*[TIAB] OR theophylline[TIAB]) AND (child\*[TIAB] OR infant\*[TIAB] OR pediatric\*[TIAB] OR paediatric\*[TIAB]))) AND ("Epidemiologic Methods" [Mesh] OR "Comparative Study" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Validation Study" [PT] OR ((cohort\*[TIAB] OR "comparative study" [TIAB] OR "follow-up" [TIAB] OR "prospective study" [TIAB] OR "Retrospective study" [TIAB]) NOT medline[SB]))

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

English ; Japanese

検索結果 27 件

#### ● 医中誌

(熱性けいれん /TH and 気管支拡張剤 /TH or Xanthines /TH and 小児 /TH) or ((熱性けいれん /TH and 気管支拡張剤 /TH) and (CK= 新生児, 乳児 (1~23ヶ月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18))) or ((熱性けいれん /TA or 熱性痙攣 /TA or 発熱 /TI) and (気管支拡張剤 /TA or 気管支拡張薬 /TA or Xanthine /TA or キサントシン /TA or Theophylline /TA or テオフィリン /TA) and (小児 /TA or 幼児 /TA or 子供 TA or 子ども /TA or 児童 /TA or 乳児 /TA))

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

検索結果 58 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

- 1) Takano T, Sakaue Y, Sokoda T, et al. Seizure susceptibility due to antihistamines in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2010 ; **42** : 277-279.
- 2) Zolaly MA. Histamine H1 antagonists and clinical characteristics of febrile seizures. *Int J Gen Med* 2012 ; **5** : 277-281.
- 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** : 45-46.
- 4) Miyata I, Saegusa H, Sakurai M. Seizure-modifying potential of histamine H1 antagonists : a clinical observation. *Pediatr Int* 2011 ; **53** : 706-708.
- 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** : 701-705.
- 6) Yonemoto K, Okanari K, Koga H. Optimal doses of H1 antihistamines do not increase susceptibility to febrile convulsions in children. *Pediatr Neurol* 2018 ; **87** : 42-47.
- 7) Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Okumura A. The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures. *Brain Dev* 2019 ; **41** : 72-76.
- 8) Sugitate R, Okubo Y, Nariai H, Matsui A. The effects of antihistamine on the duration of the febrile seizure : A single center study with a

systematic review and meta-analysis. *Brain Dev* 2020 ; **42** : 103-112.

- 9) Daida A, Yamanaka G, Tsujimoto SI, et al. Relationship between Sedative Antihistamines and the Duration of Febrile Seizures. *Neuropediatrics* 2020 ; **51** : 154-159.
- 10) 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** : 677-687.
- 11) 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** : 202-205.
- 12) 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.
- 13) 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** : 1295-1303.
- 14) Yoshikawa H. First-line therapy for theophylline-associated seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007 ; **186** : 57-61.

## ●参考資料 2 抗ヒスタミン薬と発作に関して

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。

第一世代にはジフェンヒドラミン塩酸塩(レスタミン®)、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩(ポララミン®)、プロメタジン塩酸塩(ピレチア®)、ヒドロキシジン塩酸塩(アタラックス-P®)、シプロヘプタジン塩酸塩水和物(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(ザジテン®)、エピナスチン塩酸塩(アレジオン®)、ロラタジン(クラリチン®)、フェキソフェナジン塩酸塩(アレグラ®)、メキタジン(ゼスラン®)、アゼラスチン塩酸塩(アゼプチン®)、オキサトミド、エバスチン(エバステル®)、セチリジン塩酸塩(ジルテック®)、オロパタジン塩酸塩(アレロック®)、レボセチリジン塩酸塩(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<sup>1)</sup>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(ザジテン®)を除くとおおむね脳内移行性は低い。

Yokoyamaら<sup>2)</sup>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〔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。乳児の発作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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>。

鎮静性抗ヒスタミン薬の発作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発作作用の抑制が考えられる。抗ヒスタミン薬の発達期に

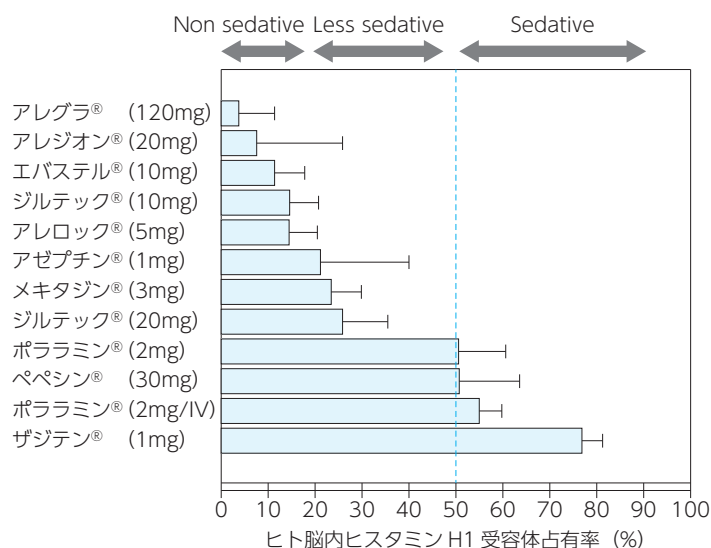


図1 各種抗ヒスタミン薬におけるヒト脳内ヒスタミンH1受容体占有率

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。

(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 を参考に作成)

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(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，てんかんを除く発作性疾患(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，エピナスチン塩酸塩(アレジオン®)：3歳以上，ロラタジン(クラリチン®)：3歳以上，フェキソフェナジン塩酸塩(アレグラ®)：6か月以上，メキタジン(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(アゼブチン®)：記載なし，エバスチン(エバステル®)：記載なし，オキサトミド：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(ジルテック®)：2歳以上，オロパタジン塩酸塩(アレロック®)：2歳以上，レボセチリジン塩酸塩(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 [<sup>11</sup>C]pyrilamine and positron emission tomography. *J Neurochem* 1992 ; **59** : 128-136.
- 4) Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinen EM. Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia* 1995 ; **36** : 276-280.
- 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** : 40-45.