

原 著

熱性けいれんに及ぼすテオフィリンの影響の研究

東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任:大澤真木子教授)

フジマキ キヨウ コ ヤナガキ シゲル ムラスギ ヒロコ ササキ カオリ
藤巻 恭子・柳垣 繁・村杉 寛子・佐々木香織

(受付 平成 11年 7月 15日)

Study of the Effect of Theophylline on Febrile Seizures

Kyoko FUJIMAKI, Shigeru YANAGAKI, Hiroko MURASUGI and Kaori SASAKI

Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA)

Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

We studied the effects of theophylline on febrile seizures (FS) in children. A total of 278 patients who had 504 episodes of FS were evaluated. Of these, 32 patients had 62 episodes of FS while receiving theophylline. There were no differences between patients with and without theophylline treatment in the sex ratio, average age at each episode of FS, family history of FS or underlying developmental problems. Seizures were on average 10 minutes longer in patients receiving theophylline than in control patients, and were atypical. Significantly more patients with FS while receiving theophylline had abnormal neurological histories. More than 75% of the patients on theophylline had been receiving this drug for more than one month prior to their seizure. The serum concentrations of theophylline obtained immediately after the seizure episode were all under 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and 78.5% were under 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$. These results suggest that atypical FS with theophylline treatment might be induced by this treatment, and that children with prior neurological dysfunction may be at risk of theophylline induced FS.

緒 言

テオフィリンは気管支喘息(喘息)に対して汎用されている薬剤である。しかし、有効血中濃度と中毒出現濃度が近接しているため、日常の診療でも中毒症状が出現しやすいという短所があり、薬物血中濃度モニタリングの対象となっている。従来、有効血中濃度範囲は10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とされ、それを越えると循環器系、消化器系、中枢神経系の副作用を呈することがある¹⁾(図1)。このうち、けいれんは最も危険な副作用の一つであり、近年、特に小児でテオフィリン投与中のけいれん発症の報告²⁾が増加している。しかも、この中にはテオ

フィリン血中濃度が治療濃度域内での症例も多く認められ、問題となっている。

我々はテオフィリン投与中の小児のけいれんをしばしば経験する中で、有熱時けいれんが多くみられることに注目した。熱性けいれん(FS)は乳幼児のけいれんの原因として最も多いものである。一方、ウイルス性呼吸器感染症による発熱はテオフィリンの血中濃度を上昇させ、中毒の危険を高める³⁾。テオフィリンによるけいれん誘発には血中濃度以外にも多くの危険因子が存在することが動物実験で報告⁴⁾されている。従って、血中濃度が有効域内のけいれんであってもその関与を完

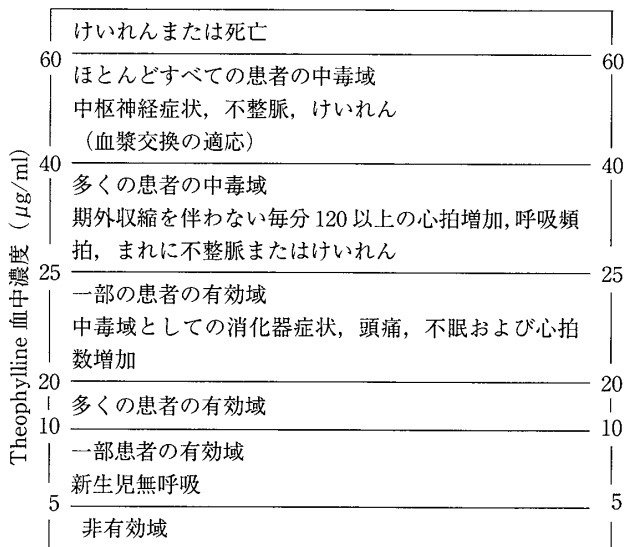


図1 テオフィリン血中濃度と臨床効果および副作用の関係(文献1より改変)

全に否定することはできず、テオフィリン投与中の乳幼児のFSにおいてもそのけいれん誘発作用が関与している可能性も考えられる。

現在、治療薬として汎用されているテオフィリンがFSにどのような影響を及ぼしているのか、また、けいれん誘発を促進する因子は何かを明確にすることは临床上極めて重要である。しかし、ヒトにおいては個体側のいかなる条件がテオフィリンによるけいれんを誘発するかに関する研究は極めて少ない。しかし、治療濃度でのけいれん例にはテオフィリン以外の原因によるものも含まれている可能性があるが、個々の例でその鑑別は一般に困難であるため臨床報告の分析から正確な情報は得られにくい。そこで、本研究では、FSを多施設より集積してテオフィリン投与中のFSと比較検討することによってその特徴を明らかにしたのでここに報告する。

対象と方法

1. 対象

対象症例は1990～1996年に東京女子医科大学病院小児科および表1に示した関連4施設と小児アレルギーの専門施設である同愛記念病院小児科を受診し、FSと診断された患者のうち受診回数が最低2回以上あり、性別、生年月日、家族歴(熱性けいれん、てんかん、その他の無熱性けいれん、

表1 調査対象施設

対象施設	症例数	FS回数
東京女子医大病院小児科	88	172
聖母病院小児科	37	78
至誠会第二病院小児科	62	110
関東中央病院小児科	25	48
横浜新緑病院小児科	20	28
同愛記念病院小児科	46	68
合計	278	504

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、その他のアレルギー性疾患)、既往歴(母の妊娠中の異常、周産期の異常、神経学的異常、気管支喘息、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、その他のアレルギー性疾患等)、けいれん時の診断名、けいれん発症時期、けいれん時の体温、けいれんの状態、けいれん時の喘息の有無、テオフィリン投与の有無、等の項目が明らかな、解析に十分な病歴が得られた患者278例である。

FSの定義は1996年に公表された熱性けいれん指導ガイドライン²⁾に準じた。すなわち、「通常38℃以上の発熱に伴って乳幼児期に生じる発作性疾患(けいれん、非けいれん性発作を含む)で、中枢神経感染症、代謝異常、その他明らかな発作の原因疾患(異常)のないものをいう」である。さらに、基礎疾患にてんかんを有する例、FS後に無熱性けいれんを発症してその後の経過においててんかんと鑑別が困難に至った例、テオフィリン投与例でFS時測定されたテオフィリン血中濃度が中毒域とされる20μg/ml以上の例は除外した。なお24時間以内にFSを反復した例では、一連のFSを1回と算定した。

FS児にはアレルギー合併率が高い、あるいは、喘息児にFSの頻度が高いなどの報告⁶⁾⁷⁾があり、喘息の有無でFSの素因が異なる可能性があり、また併用薬でも左右され得る。従って、対象としたテオフィリン投与中のFS児が喘息としての特徴を反映している可能性も考えられる。この影響を回避するため、対象を喘息を合併しない群(BA(-)群)、喘息を合併し、かつFS時にテオフィリ

表2 対象とした症例数と熱性けいれんの数

	症 例		熱性けいれん	
	例	(%)	回	(%)
BA(-)	169	(60.8)	323	(64.1)
BA(+Th(-))	67	(24.1)	119	(23.6)
BA(+Th(+))	42	(15.1)	62	(12.3)
全体	278	(100)	504	(100)

ン投与のない群 [BA(+Th(-)) 群], 喘息を合併し, テオフィリン投与中であつた群 [BA(+Th(+)) 群] の3群に分類した. 278例において検討対象のFSは504回であり, そのうち喘息合併例は109例 (39.2%), 181回 (35.9%) で, BA(+Th(+)) 群は42例 (15.1%), 62回 (12.3%) であつた (表2).

2. 方法

診療録に基づいて下記の項目を後方視的 (retrospective) に検討した.

1) 症例の各種背景因子の検討

男女比, 初回けいれん時年齢, 二親等内のFSおよびてんかんの家族歴, 発症前の神経学的異常もしくは発達遅滞の有無について3群間で検討した.

2) FSにおける非定型的な特徴の有無についての検討

FSとして非定型的特徴と考えられる以下の項目の有無について3群間で検討した. 38°C未滿の発熱, 10分以上のけいれん持続, けいれんの左右非対称性または部分発作, 1回の熱性疾患の間における24時間以内の複数の発作反復, 発作後神経

学的異常を伴うものか否かである. なお, 24時間以上経ってからFSが繰り返された例はなく, またBA(+Th(-)) の例で複数回のFSを反復している場合, 同一症例のFSがTh(-)の時とTh(+))の時におこつた例は認めなかつた.

次に3群間で定型群, 非定型群における熱性けいれんの特徴を比較した.

さらに既往歴を含めてFSの再発回数を算出し, 3回以上の再発例についての背景を検討した.

3) FS時間因子の検討

FS時年齢, 発熱の原因疾患, 抗ヒスタミン薬 (抗ヒ薬) あるいは塩基性抗アレルギー薬の併用の有無を3群間で検討した. さらにBA(+Th(+)) 群でのFS時のテオフィリン投与状況, データの得られた, 一部の例でテオフィリン血中濃度との関連を検討した.

3. 統計学的方法

統計学的解析はSAS (SAS Institute, Cary, NORTH, USA)⁸⁾を用いた. データはいずれも平均値±標準偏差で表した. 比率の差の検定にはFisherの直接確率法あるいはPearsonの χ^2 検定を用い, 対比較を順位情報に基づくノンパラメトリック多重比較法 (Tukey型) で行った. 平均値の差の検定には一元配置分散分析を用い, 対比較をTukey-Kramer法により行った. なおパラメトリックな検定手法の使用にあたり正規性・等分散性および外れ値の検討を事前に行った. 両側検定の $p < 0.05$ を統計学的有意とした.

表3 症例の背景

	n	性比 (男/女)	初回熱性けいれん時 年齢 (歳)		家族歴 例 (%)		発症前の神経 学的異常例 (%)
			平均 [#]	中央値	熱性けいれん	てんかん	
BA(-)	169	1.28	2.0 ± 1.38	1.6	53 (31.0)	8 (4.7)	6 (3.5)
BA(+Th(-))	67	1.39	2.2 ± 1.34	1.1	26 (38.0)	2 (3.0)	1 (2.5)
BA(+Th(+))	42	2.28	2.7 ± 1.85	2.1	5 (11.0)	0 (0)	1 (1.4)
全 体	278	1.42	2.2 ± 1.45	1.6	84 (30.2)	10 (3.6)	8 (2.9)

[#]: 平均±SD, * : $p < 0.05$.

表4 熱性けいれんの特徴

	けいれん回数	38℃未満	10分以上	左右差または部分発作	発作反復	発作後神経学的異常	非定型的熱性けいれん [≠]
BA(-)	323	2 (0.6)	13 (4.0)	4 (1.2)	11 (3.4)	8 (2.5)	33 (10.2)
BA(+Th(-))	119	5 (4.2)	11 (9.2)	2 (3.4)	6 (5.0)	3 (2.5)	18 (15.1)
BA(+Th(+))	62	1 (1.6)	11 (17.7)	2 (3.2)	2 (3.2)	4 (6.5)	13 (21.0)
全体	504	8 (1.6)	35 (6.9)	8 (1.6)	19 (3.8)	18 (3.6)	64 (12.7)

() 内%, # : 左記の非定型的特徴の5項目のいずれかを有した熱性けいれん, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

表5 熱性けいれんの型別にみた背景因子

	熱性けいれん型	回数	熱性けいれん時年齢 [#] (歳)	熱性けいれんの家族歴例数(%)	神経学的異常例数(%)
BA(-)	定型	298	2.4 ± 1.5	52 (51.0)	14 (4.7)
	非定型	25	2.7 ± 2.2	14 (56.0)	2 (8.0)
BA(+Th(-))	定型	101	2.4 ± 1.6	49 (48.5)	1 (1.0)
	非定型	18	2.5 ± 1.1	6 (33.3)	2 (11.1)
BA(+Th(+))	定型	49	2.7 ± 1.9	17 (34.7)	1 (2.0)
	非定型	13	2.4 ± 0.8	1 (7.7)	3 (23.1)
全体		504	2.7 ± 1.5	139 (27.4)	23 (4.6)

: 平均年齢 ± SD, * : $p < 0.05$.

結 果

1. 症例の背景の検討 (表3)

男女比では3群間に有意差は認められず, 女子より男子が若干多かった. 初回FS時年齢の平均, 中央値共に3群間で有意差は認められなかった. 二親等内のFSの家族歴を有する例はBA(+Th(-))群よりBA(-)群が少なく, BA(+Th(+))群は11.0%と最も少なかった($p < 0.05$). 二親等内のでんかんの家族歴およびFS発症前の神経学的異常を有する例の比率は3群間で有意差を認めなかった.

2. FSの特徴についての検討

FSとして非定型的と考えられる特徴の有無について検討した結果は表4の通りであった. 38℃未満でのFS発症はBA(-)群に比して, BA(+Th(-))群が有意に多かった. 10分以上のけいれん持続はBA(-)群に比して, BA(+Th(+))群が有意に多かった. けいれんの左右差または部分発作, 発作反復, 発作後神経学的異常の有無のそれぞれの項目では3群間に有意差は認められな

かった. さらにこれら5項目のいずれかを有したFSを非定型FSとすると, BA(+Th(+))群においては非定型FSの比率が他群に比し有意に多かった.

各群で, 非定型的FSと, 非定型的特徴を持たないFS(定型FS)の背景因子に違いがあるか否かを検討した結果は表5のごとくであった. いずれの群でもFS時年齢は型による有意差を認めなかった. 家族歴はBA(+Th(+))群非定型において13回中1回(7.7%)と最も少なかったが, BA(-)群の定型との間のみ有意差を認めた.

発症前の神経学的異常はBA(+Th(+))群の非定型FSではBA(-)群, BA(+Th(+))群, BA(+Th(-))群のいずれの定型に対しても有意に多かった. しかし, BA(-)群, BA(+Th(-))群では定型FS, 非定型FSの間での有意差は認められなかった.

テオフィリン投与がFSの再発を誘発した可能性を検討するために3回以上のFSを経験した症例を抽出した結果は表6のごとくであった. 今回

表6 3回以上熱性けいれんを繰り返した症例

	総数	例数 (%) [#]	熱性けいれんの 家族歴例数 (%)
BA(-)	323	41 (24.3)	18 (44.0)
BA(+Th(-)	119	13 (19.4)	6 (46.2)
BA(+Th(+)	62	5 (11.9)	2 (40.0)
全体	504	59 (21.2)	26 (44.0)

[#]: 各群の総数に対する比率。

の反復例では1歳未満の症例は認めなかった。家族歴で3群間に有意差はなかった

3. FS時背景因子の検討 (表7)

FS時年齢の平均および中央値では3群間に有意差はなかった。その分布を図2に示したがい

れの群も1,2歳台が最も多く、発熱の原因疾患では呼吸器感染症が3群とも90%以上であった。その他の疾患としてはBA(+Th(+))群では麻疹, BA(+Th(-))群では麻疹, 突発性発疹, BA(-)群では麻疹, 突発性発疹, 水痘, 若年性リウマチが少数例認められた。抗ヒスタミン薬あるいは塩基性抗アレルギー薬の併用はBA(+Th(+))群が他群に比し有意に多かった。

次にBA(+Th(+))群でのFS時テオフィリン服用状況を検討した結果では、点滴静注が1回、内服が61回であった。内服例においての内服持続期間は図3のごとくであった。1週間以上テオフィリンの内服を継続している時のFSは47回

表7 熱性けいれん時における背景因子

	熱性けいれん時年齢(歳)		発熱の原因疾患 呼吸器感染症 (%)	抗ヒスタミン作用薬 等 ^{##} の併用例 (%)
	平均値 [#]	中央値		
BA(-)	2.4 ± 1.59	2.0	95.2	1 (0.3)
BA(+Th(-)	2.4 ± 1.59	1.1	97.5	9 (7.6)
BA(+Th(+)	2.7 ± 1.76	2.1	94.1	27 (45.3)
全体	2.2 ± 1.65	1.9	95.6	37 (13.5)

[#]: 平均値 ± SD, ^{##}: 塩基性抗アレルギー薬を含む, * p < 0.05.

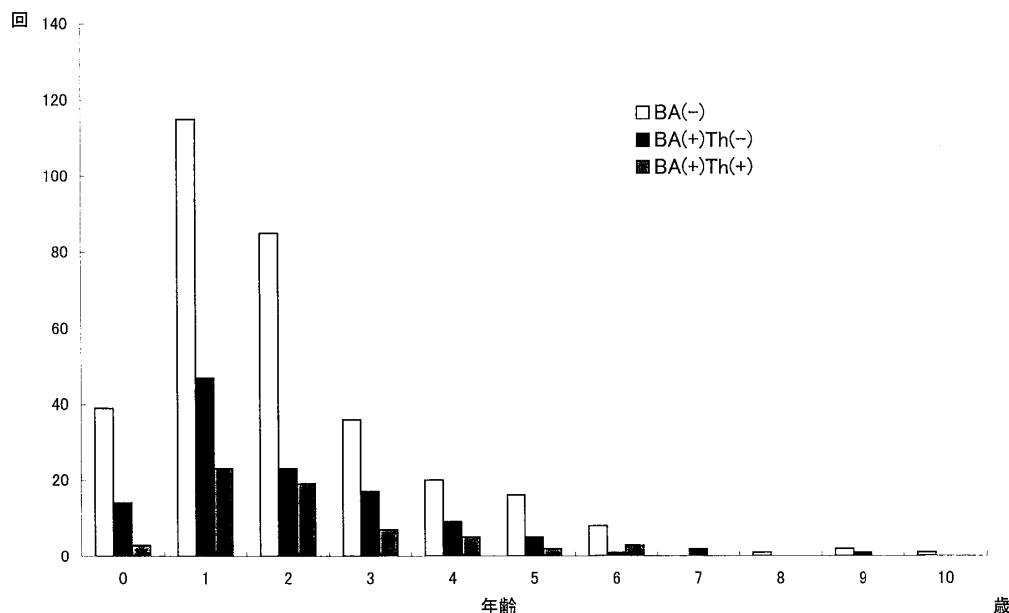


図2 熱性けいれん発作時の年齢分布

対象を喘息の有無とテオフィリン投与の有無で3群に分類した。BA(-)群：喘息なし群, BA(+Th(-))群：喘息ありテオフィリンなし群, BA(+Th(+))群：喘息ありテオフィリンあり群。

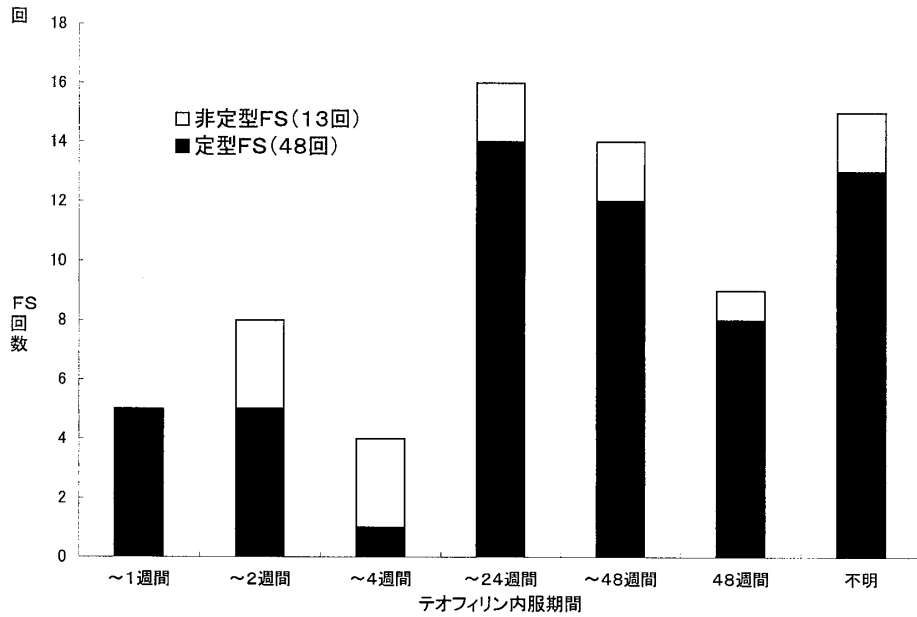


図3 熱性けいれんの型とテオフィリン内服継続期間

テオフィリン内服例における熱性けいれん発症までの内服期間を熱性けいれん型別に図示した。FS：熱性けいれん，非定型FS：38℃未満，10分以上，左右差または部分発作，発作反復，発作後神経学的異常の5項目のうち1つ以上を有するFS。

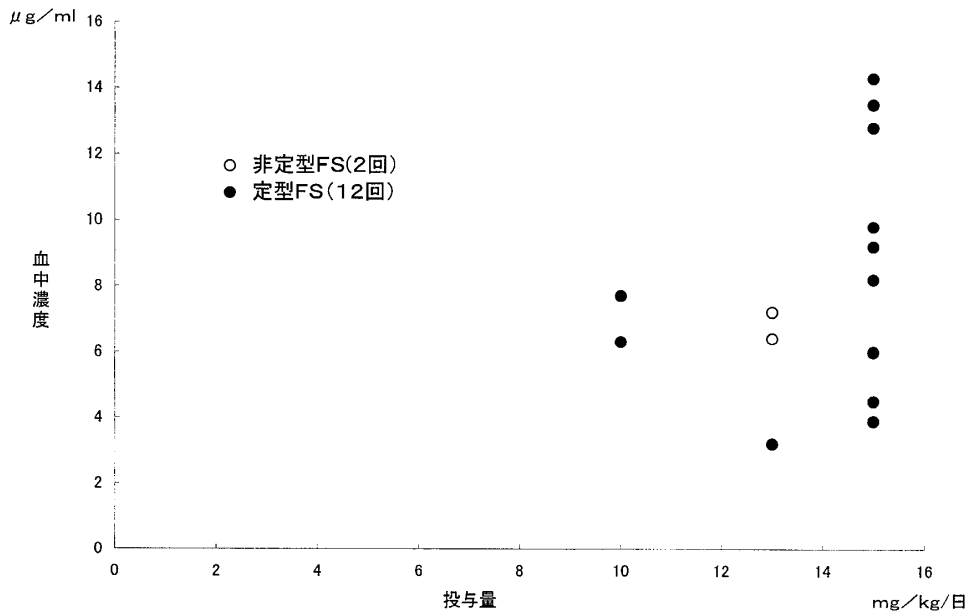


図4 熱性けいれん発作時のテオフィリン血中濃度と投与量

FS：熱性けいれん，非定型FS：38℃未満，10分以上，左右差または部分発作，発作反復，発作後神経学的異常の5項目のうち1つ以上を有するFS。テオフィリン血中濃度はけいれん後ほぼ1時間以内に測定された。

で，BA(+)Th(+)群の75.8%を占めていた。中でも長期間の内服継続例が多く，1カ月以上の継続例が61.7%であった。

型別では，非定型FSは全例1週間以上，内服を

持続していた。FS時直後にテオフィリン血中濃度が測定されていたのは14回で，血中濃度は3.2~14.3µg/mlに広く分布していた(図4)。20µg/ml以上の症例は当初から本調査の対象外であった

が、15~20 µg/ml の範囲の症例も皆無であり、しかも 78.5% の症例は 10 µg/ml 以下で、従来の有効血中濃度以下であった。体重あたりの投与量は 10~15 mg/kg/日であり、全例至適投与量であった。非定型 FS は 2 例のみであったが、血中濃度は 6.4, 7.2 µg/ml であり、特に高濃度ではなかった。

考 察

テオフィリンはラットやマウスなどの小動物に対してけいれん誘発作用を有し、その機序の一部が明らかとなっている⁴⁾⁹⁾。その中心的なものはアデノシン A₁ 受容体拮抗作用である。アデノシンは A₁ 受容体を介してシナプス前部より分泌される興奮性神経伝達物質を阻害し、けいれんの誘発を抑制する。また、ニューロンの過分極を引き起こし、けいれん発作を終焉させる。テオフィリンが A₁ 受容体に結合すると、興奮性神経伝達物質の放出が続き、けいれんを誘発し、かつ、後シナプスの過分極を抑制してけいれんを持続させる。

また、テオフィリンはアデノシン A₂ 受容体拮抗作用もある。虚血や低酸素状態において、アデノシンは A₂ 受容体を介して興奮性アミノ酸のグルタミン酸塩や Ca イオンを調整することにより、大脳の血管を拡張し、血流を増加させて神経細胞を保護する意義を持つ。テオフィリンは A₂ 受容体に拮抗して血管攣縮を起こす可能性がある。実際に、テオフィリン血中濃度が高値で右側半身けいれん発作を起こした男児例では、脳血流シンチレーションで左側血流の低下とその付近での脳波異常を認めた¹⁰⁾。

最近では、テオフィリンによる血中ビタミン B6 (VitB6) の低下の関与が指摘されている⁹⁾。テオフィリンはピリドキサルキナーゼを競合的に阻害して血中の活性型 VitB6 であるピリドキサルリン酸 (pyridoxal 5'-phosphate; PLP) 濃度を低下させることが報告されている¹¹⁾。抑制性神経伝達物質の γ アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid; GABA) はグルタミン酸からグルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid-decarboxylase; GAD) により産生され、PLP はその GAD の補酵素であり、PLP が減少すると GAD の活性が低下し、GABA が減少してけいれん域値が低下する可能性が示唆

されている。

テオフィリンによるけいれん誘発に及ぼす生体側の諸種の因子に関しては Ramzan ら⁴⁾がラットを用いて詳細に検討した。それによるとテオフィリンは肝で代謝されるが、そこでの代謝産物はけいれん誘発に関与せず、ヒトにおける治療域相当の濃度を長期投与してもけいれん誘発を促進しなかった。また、肝障害、腎障害、加齢の条件では有意な結果は得られなかったが、発熱やカフェインの長期投与はけいれん誘発に抑制的に作用したという。しかし、これらの条件がそのままヒトに該当するか否かは不明であった。1990 年代以前のテオフィリン誘発けいれんの報告は中毒例に限られており、成人例では静脈投与による高血中濃度例が多く、死亡率も 40% を越えていた¹²⁾。誘発因子として高齢者や呼吸器疾患、低アルブミン血症、中枢神経疾患の合併が挙げられている¹³⁾。

小児の中毒例ではけいれん誘発因子として血液脳関門の異常により中枢神経系への過剰な薬剤移行が挙げられる¹⁴⁾¹⁵⁾。さらに、テオフィリンの生体内での薬物動態の研究に伴い、そのクリアランスが様々な因子で容易に変動することが明らかになった¹⁶⁾。中でも小児ではウイルス性呼吸器感染症に伴う発熱でのクリアランス低下による血中濃度上昇が最も問題であった。そのような状態での予期せぬテオフィリン中毒を予防するために、米國小児科学会では 24 時間続く発熱時には投与量を半分に減量することを推奨している¹⁷⁾。しかし、当教室の経験では、テオフィリン投与中の有熱時けいれんには中毒以外の症例が少なくない印象があり、実際、最近の有効血中濃度内でのけいれん発症の報告が続いていた。このような背景の中で FS に及ぼすテオフィリンの影響を多数の FS 例との比較検討の中で明らかにし、乳幼児に対するテオフィリンの安全な投与方法を確立することが本研究の大きな目的であった。

FS の小児には FS の家族歴を有するものが多いことが指摘されているが、今回の背景因子の検討では、表 3 に示した通り BA(+)Th(+)群では他群と比して FS の家族歴は有意に低く、この群の FS は一般の FS と背景素因が異なる可能性が

あることが示唆された。さらに表5に示した通り、BA(+) $\text{Th}(+)$ 群の中でも取り分け非定型FSで極めて少なく、BA(-)の定型群の家族歴と比べると有意に少なかった。以上のことから、FSの家族歴が陽性であることがテオフィリン誘発によるFSの危険因子とはならないと考えられた。すなわちBA(+) $\text{Th}(+)$ の非定型FSでは、一般のFSで認められるような遺伝的素因の関与は少ないことが示唆された。

また、FSを臨床特徴別にみると、BA(+) $\text{Th}(+)$ 群ではBA(-)群に比し、10分以上けいれんが続いた例が有意に多かった。

一方、BA(+) $\text{Th}(+)$ 群の非定型FSではBA(-)群、BA(+) $\text{Th}(+)$ 群、BA(+) $\text{Th}(-)$ 群のいずれの定型に対しても発症前の神経学的異常は有意に多かった。しかし、BA(-)群、BA(+) $\text{Th}(-)$ 群では定型FS、非定型FSの間での有意差は認められなかった。従って、神経学的異常の存在は、BA(+) $\text{Th}(+)$ 群において非定型的FSが発症する危険因子となりうる可能性が示唆された。すなわち非定型FSの頻度はいずれの群よりBA(+) $\text{Th}(+)$ 群に有意に多く、また非定型例では発症前の神経学的異常も多く、BA(+) $\text{Th}(+)$ 群のFSは他群のFSと明らかに異なる特徴を有していた。

中田らの報告¹⁸⁾によると、ヒトにおけるテオフィリン中毒域のけいれんの特徴は、左右非対称で焦点性発作であり、脳波上も局在性異常を示すことが多く、さらに、二次性全般化も多く認められ、抗けいれん薬に抵抗性で重積となりやすく、けいれん後に意識障害が遷延する傾向がある、などが挙げられている。本研究で見出されたBA(+) $\text{Th}(+)$ 群のFSの特徴はいずれも上記のテオフィリン誘発けいれんに認められているものであり、BA(+) $\text{Th}(+)$ 群の一部にはテオフィリンにより誘発されたものが含まれている可能性が示唆された。

一般に3回以上のFS発作反復例はFS患児全体の9%といわれている⁵⁾。BA(+) $\text{Th}(+)$ 群での反復例の割合はほぼそれに近かった。従って、テオフィリンはFSの再発には影響を与えた可能

性は低いと考えられた。3回以上のFS発作反復例が、BA(-)群で24.3%と高率であったのは、小児神経の専門施設である当科神経外来に反復するFSを主訴に来院した患者が19例と多く含まれたためであろう。1歳未満のFS発症、家族歴(とくに両親または片親)のFSの既往はFSの再発率増加に寄与する⁵⁾とされているが、今回の反復例では1歳未満の症例は認めず、家族歴も3群間で有意差はなかった。

また抗ヒ薬や抗ヒ作用を有する塩基性抗アレルギー薬の併用例はBA(+) $\text{Th}(+)$ 群で有意に多かった。これは喘息患者においては同剤を内服する頻度が高く、なかでも、テオフィリン服薬喘息児は非服薬児より喘息がより重症と考えられるので、同剤を服薬する頻度もさらに高くなる可能性がある。従って、先の結果は、こうした基礎疾患の状態を反映しているとも言える。しかし、一方、ヒスタミンは中枢神経系内でも合成されて神経細胞の前シナプス終末の顆粒に貯蔵され、神経伝達物質としてけいれんの抑制に重要な役割を果たしている⁹⁾。このけいれん抑制作用は H_1 受容体を介したものであり、 H_1 受容体拮抗作用を有する抗ヒ薬は動物実験でけいれんを誘発することが知られている¹⁹⁾。ヒトでも抗ヒ薬や抗ヒ作用を有する塩基性抗アレルギー薬でけいれん発症の報告²⁰⁾²¹⁾があり、注意を要する。今後、テオフィリン投与中のけいれんにおける抗ヒ薬の影響に関しては、さらに検討が必要と考えられた。

BA(+) $\text{Th}(+)$ 群におけるテオフィリン投与状況をみるとその75%が長期内服例であった。これは血中VitB6との関連において興味深い事実である。すなわち、テオフィリンの長期内服例では短期内服例に比してPLPは有意に低下するという²²⁾²³⁾。また、テオフィリン投与中のけいれんで血中VitB6の低下を認めた例も報告されている⁹⁾。今回の検討ではVitB6は測定していないが、テオフィリン投与中のけいれんの中には長期投与によりVitB6が低下し、けいれんが誘発された可能性もある。この点が明らかになれば、VitB6を補充することによりけいれんを予防する治療法も選択できるであろう。今後、テオフィリン投与中のけい

表 8 テオフィリン投与中のけいれん小児文献症例一覧

		全例 (n = 30)		テオフィリン血中濃度 20 µg/ml 未満 (n = 13)		有熱性けいれんおよび テオフィリン血中濃度 20 µg/ml 未満 (n = 4)
		例	(%)	例	(%)	
熱性けいれん家族歴	あり	0	(0)	0	(0)	0
	なし	21	(70.0)	11	(84.6)	4
	不明	9	(30.0)	2	(15.4)	0
発作前神経異常	あり	4	(13.3)	1	(7.7)	1
	なし	24	(80.0)	11	(84.6)	3
	不明	2	(6.7)	1	(7.7)	0
発熱 38℃	以上	9	(30.0)	4	(30.7)	4
	未満	18	(60.0)	8	(61.5)	0
	不明	3	(10.0)	1	(7.6)	0
けいれん時間	10分以上	19	(63.3)	9	(69.2)	4
	10分未満	7	(23.4)	2	(15.4)	0
	不明	4	(13.3)	2	(15.4)	0
けいれん型	片側, 部分発作	9	(30.0)	4	(30.7)	1
	全身けいれん	14	(46.6)	7	(53.9)	2
	不明	7	(23.4)	2	(15.4)	1
反復	あり	6	(20.0)	3	(23.1)	2
	なし	17	(56.6)	10	(76.9)	1
	不明	7	(23.4)	0	(0)	1
脳波異常	あり	8	(26.7)	4	(30.7)	1
	なし	12	(40.0)	5	(35.6)	1
	不明	10	(33.3)	4	(30.7)	2
発作後神経	異常	4	(13.3)	1	(7.7)	0
	なし	25	(83.3)	11	(84.6)	4
	不明	1	(3.4)		(死亡 1例)	0

れん例やテオフィリンの長期間投与が必要な例では血中 VitB6 濃度を確認しておく必要があると考えられた。

テオフィリン投与量に関しては不明の 1 例を除き、全例 20 mg/kg/日以下であった。血中濃度測定は全例に施行されていないので高濃度あるいは中毒例の混入は完全には否定しきれないが、測定し得た例は全例、治療濃度内であった。しかも非定型 FS は 2 例とも 7.2, 6.4 µg/ml と低めの値であり、過量のテオフィリンにより非定型 FS となったとは考えにくく、低濃度でもテオフィリンが非定型 FS を誘発したか、あるいはテオフィリンとは全く無関係に FS を発症した可能性がある。この点を明らかにするためには低濃度でのけいれん例を多数検討する必要があると考えられた。

ここで今回得られた結果を確認する目的で、テオフィリン投与中のけいれんの小児症例報告につ

いてその特徴を検討した。対象は 1986～1997 年の期間の国内文献に報告された原著論文^{21)24)～38)}中、臨床的詳細の明らかな 30 例である (表 8)。

けいれん時のテオフィリン血中濃度は 4.3～61.0 µg/ml と幅広く分布し、13 例が 20 µg/ml 以下であった。発熱については、38℃ 以上の発熱を伴っている例は 9 例 (30.0%)、38℃ 未満は 18 例 (60.0%)、不明 3 例 (10.0%)、けいれん持続時間に関しては 10 分以上続いた例は 19 例 (63.3%)、けいれんの型に関しては全身けいれん 14 例 (46.6%)、片側、部分けいれんが 9 例 (30.0%)、1 回のエピソードけいれん反復は 6 例 (20.0%) に認めた。

テオフィリン血中濃度が 20 µg/ml 未満以下の 13 例を検討してみると、38℃ 以上の発熱例は 4 例 (30.7%)、10 分以上のけいれん持続は 9 例 (69.2%)、部分けいれん 4 例 (30.7%)、反復けいれん 3 例 (23.1%) であった。この内、今回の検討対象と条件が同一の 4 例、すなわち有熱時けいれんでテ

オフィリン血中濃度が 20 µg/ml 以下は 4 例で、全例 FS の家族歴がなく、けいれん時間が 10 分以上であり、けいれんの反復も 2 例に認め、文献例にみられた症例の特徴も我々の結果と類似していた。テオフィリン投与中に FS を再発するとテオフィリンが関与した印象を持つが、多数例で検討すると BA(+)Th(+)群の再発率は文献上にみる FS の再発率と大差はなかった。

従って、テオフィリン投与中に FS の再発が認められても FS の家族歴がなく、定型である場合ではテオフィリンの関与が少ない可能性が考えられる。しかし、血中濃度 20 µg/ml 以下であっても 10 分以上続く FS はテオフィリン投与中の FS として特徴的であり、テオフィリンの関与が否定できない可能性が示唆された。

神経学的異常を有する例、テオフィリン投与中に非定型 FS を発症した例においては、喘息の予防または治療の際、テオフィリン以外の薬剤による対応が望ましい。しかし、使用せざるを得ない場合にはできる限り短期間、少量に抑え、テオフィリンのクリアランスを抑制して血中濃度を上昇させる薬剤や、H₁拮抗作用のある薬剤の併用には十分な配慮が必要であると考えられた。

結 語

熱性けいれんに及ぼすテオフィリンの影響を明らかにする目的で多数の FS を集積し、喘息とテオフィリンの投与の有無により 3 群に分類して検討した。非定型 FS ではその発症にテオフィリンの関与が示唆され、神経学的異常の存在がその危険因子と考えられた。さらに、非定型 FS では長期間内服例が多かったことから、神経学的異常を持つ小児のテオフィリンの使用は短期にとどめるべきと考えられた。また、抗ヒ薬の併用にも注意を要すると考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究の詳細に至るまで直接御指導と御助言をいただきました、平野幸子講師、岩崎栄作講師に心より感謝いたします。また、御懇切な御指導を賜った大澤真木子教授に深謝すると共に御協力いただきました、聖母病院 栗屋豊博士、関東中央病院 江波戸景子博士、同愛記念病院 増田敬博士

に心から御礼申し上げます。

なお本論文の要旨は第 39 回日本小児神経学会 (1997 年 6 月) において発表した。

文 献

- 1) 石崎高志, 鈴木洋通: Theophylline (aminophylline) の臨床薬理学 (その 1). 治療 61: 99-105, 1979
- 2) 平野幸子: テオフィリン関連けいれん. 小児科 35: 1385-1391, 1994
- 3) 森川昭広: テオフィリンの血中動態とその臨床. 治療 68: 36-40, 1986
- 4) Ramzan I, Levy G: Risk factors associated with theophylline-induced seizures. Med Sci Res 16: 657-662, 1988
- 5) 福山幸夫, 関 亨, 大塚親哉: 熱性けいれんの指導ガイドライン. 小児臨 49: 17-25, 1996
- 6) 原美智子, 植松文江, 福山幸夫: 熱性けいれん児にみられるアトピー素因に関する一考察. 小児臨 37: 18-21, 1984
- 7) 栗原まな, 杉尾陽子, 山下純正: 気管支喘息児における熱性および無熱性けいれんについて. 小児臨 40: 72-76, 1987
- 8) 浜田知久馬, 岸本淳司: SAS によるノンパラメトリック多重比較. 計算機統計学 8: 83-89, 1995
- 9) Osawa M, Hirano Y, Nagaki S: Effects of theophylline on the central nervous system. In Current Advances in Pediatric Allergy and Clinical Immunology. pp 215-228, Churchill Livingstone, Osaka (1996)
- 10) 吉村加与子, 細川卓利, 橋詰 稔: Theophylline が関与したと思われるけいれん重積の 3 例. 小児臨 46: 317-321, 1993
- 11) Ubbink J, Vermaak W, Delport R et al: The relationship between vitamin B6 metabolism, asthma, and theophylline therapy. Ann NY Acad Sci 585: 285-294, 1990
- 12) Covelli HD, Knodel AR, Heppner BT: Predisposing factors to apparent theophylline induced seizures. Ann Allergy 54: 411-415, 1985
- 13) Bahls FH, Ma KK, Bird TD: Theophylline-associated seizures with "Therapeutic" or low toxic serum concentrations: Risk factors for serious outcome in adults. Neurology 41: 1309-1312, 1991
- 14) Auritt WA, McGeady SJ, Mansmann HC: The relationship of cerebrospinal fluid and plasma theophylline concentration in children and adolescents taking theophylline. J Allergy Clin Immunol 75: 731-735, 1985
- 15) Dunn DW, Parekh HU: Theophylline and status epilepticus in children. Neuropediatrics 22: 24-26,

- 1991
- 16) 中村秀文, 石崎高志: 気管支拡張剤の薬理と薬物動態. 小児内科 22: 1185-1189, 1990
 - 17) American Academy of Pediatrics: Pre-cautions concerning the use of theophylline. Pediatrics 89: 781-783, 1992
 - 18) Nakada T, Kwee I, Lerner A et al: Theophylline-induced seizures. West J Med 138: 371-374, 1983
 - 19) Yokoyama H, Onodera K, Iinuma K et al: Proconvulsive effects of histamine antagonists on electrical-induced seizure in developing mice. Psycho-pharmacology 112: 199-203, 1993
 - 20) Yokoyama H, Onodera K, Maeyama K et al: Proconvulsant effect of ketotifen, a histamine H₁ antagonist, confirmed by the use of d-chlorpheniramine with monitoring electroencephalography. Methods Find Exp Clin Pharmacol 15: 183-188, 1993
 - 21) 渡辺秀裕, 今井真紀, 林 志文: てんかん発作の発現に抗アレルギー薬 (Azelastine) の関与が推測された気管支喘息の1例. アレルギー 46: 605-608, 1997
 - 22) Shimizu T, Maeda S, Mochizuki H et al: Theophylline attenuates circulating vitamin B6 levels in children with asthma. Pharmacology 49: 382-397, 1994
 - 23) 田中 勲, 平賀由美子, 稲葉 淳ほか: Theophylline 服用中の気管支喘息児における血清中 Vitamin B6 濃度に就いて. アレルギー 43: 1172-1178, 1994
 - 24) 上野 誠, 小枝達也, 前垣義弘: テオフィリン関連性痙攣後, 4年を経過して発症し, 海馬および視床に病巣を認めたてんかんの1例. 脳と発達 29: 406-410, 1997
 - 25) 瀬島 斉, 領家由子, 田草雄一: テオフィリンが関与していたと考えられる乳幼児のけいれん重積の3例. 小児臨 49: 95-98, 1996
 - 26) 近本裕子, 小峯 聡, 平野幸子: テオフィリン投与中にけいれんをおこした1例. 診断と治療 84: 344, 1996
 - 27) 宮尾益知: テオフィリン投与にてけいれんをきたした1例. 診断と治療 84: 345, 1996
 - 28) 高本 聡, 小野 厚, 岡野里香: 当院で経験したテオフィリン中毒の5症例. 小児臨 49: 41-46, 1996
 - 29) Oki J, Yamamoto M, Yanagawa J: Theophylline-induced seizures in a 6 month old girl. Serum and cerebrospinal fluid levels. Brain Develop 16: 162-164, 1994
 - 30) 小野 暁, 山田雅文, 南雲 淳: テオフィリン中毒の3例. 道南医学会誌 28: 65-67, 1993
 - 31) 山田智美, 安竹祥子, 川崎知世: テオフィリン中毒による痙攣重積の1例. TDM 研 3: 301-302, 1993
 - 32) 吉村加与子, 細川卓利, 橋詰 稔: Theophylline が関与したと思われるけいれん重積の3例. 小児臨 46: 317-321, 1993
 - 33) 前垣義弘, 小枝達也, 河原仁志: Theophylline による喘息治療中に発症した急性脳症の2小児例. 脳と発達 25: 277-282, 1993
 - 34) 江上由里子, 椎原弘章, 溝部直樹: Theophylline 中毒によると考えられた痙攣重積の1例. 小児内科 24: 159-164, 1992
 - 35) 小泉ひろみ, 平野幸子, 大沢真木子: ビタミン B6 が効果のあったテオフィリン中毒と思われる急性脳症の一例. 小児臨薬理学会誌 1: 1-4, 1995
 - 36) 近本裕子: テオフィリン投与中に遷延性意識障害を呈した二例. 小児臨薬理学会誌 1: 8-10, 1995
 - 37) 松永光平, 田中 倬, 青木 徹: 喘息発作治療中に低 Na 血症を伴う痙攣をおこした4症例. 小児科診療 6: 105-109, 1987
 - 38) 西尾朋子, 村松陽子, 花安 肇: 痙攣を主症状としたテオフィリン中毒の3例. 京都第二赤十字病医誌 7: 172-177, 1986