原 著

Diazepam 坐剤の発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討（続報）

A Clinical Study on the Effectiveness of Intermittent Therapy with Rectal Diazepam Suppositories for the Prevention of Recurrent Febrile Convulsions: A Further Study

白 井 宏 幸* 三 浦 寿 男 砂 押 渉

要旨：2回以上の熱性けいれんの既往がある10カ月～4歳9カ月（平均2歳4カ月）の患児133例を対象に、発熱時に diazepam (DZP) 坐剤の間歇的投与を行い、本法による熱性けいれんの再発予防効果を検討した。

6カ月～3年7カ月（平均1年7カ月）の経過観察期間中に、全対象で38°C以上の発熱を787回認め、このうちDZP坐剤の間歇投与法を施行した回数は、けいれん発現直後に投与した場合（47回）も含め、722回（施行率91.7%）であった。この間の熱性けいれんの再発回数は58回（総発熱回数に対し7.4%）であったが、このうちDZP坐剤投与後に再発を認めた回数はわずか2回のみで、本法は投与時期さえ失しなければ、きわめて有効な熱性けいれんの再発予防法と思われた。

てんかん研究 1988; 6: 1-10

Key Words: diazepam suppository, febrile convulsion, intermittent therapy.

はじめに

最近、スカンジナビアを中心にヨーロッパ諸国では、diazepam（以下DZPと略す）の坐剤および溶液の直腸内投与法の有用性が臨床的ならびに臨床薬理学的に検討され、DZP坐剤を発熱時に間歇的に投与して熱性けいれんの再発を予防する方法が高く評価されている^{13,14,31)}。

著者ら^{17,18,21)}も、熱性けいれんの再発予防に関して、DZP坐剤の有用性を最初薬物動態学的に検討し、乳幼児を対象に1回量0.5 mg/kgのDZP坐剤を8時間間隔で2回投与すると、初回投与後24時間は有効血中濃度域を維持することを明らか

にした。

その後、これらの基礎的研究に基づき、DZP坐剤の発熱時間歇投与法による熱性けいれんの再発予防効果を臨床的に検討しているが、本著ではこれまでの報告^{27,28)}に加え、対象数を増し再度詳細に検討した本法の効果を記述する。

I. 対象ならびに方法

DZP坐剤の臨床的応用は昭和56年4月より開始し、当初は和光堂株式会社より試供品として治験用に提供された、ポリエチレングリコールを基剤とした4 mg, 6 mg, 10 mgの坐剤を用いていたが、途中からその提供が不可能になったため、昭

* 北里大学医学部小児科
〒228 相模原市北里1-15-1
Hiroyuki Shirai, Hisao Miura, Wataru Sunaoshi
Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine
1987年8月28日受理

Fig. 1 Plasma concentrations of diazepam during the first 48 hours after single rectal administration of diazepam suppositories in two types of preparations

Table 1 Dosage and method for the use of rectal diazepam suppositories

A single dose of administration	0.5 mg/kg of DZP
Timing of administration	
First dose: as soon as the initial signs of febrile illness (above 37.5°C) are noticed	
Second dose: 8 hours after the first dose when the fever still remains above 38°C	

* As a rule, no further DZP suppository is administered even if the temperature continues elevated for more than 24 hours

* Active use of antipyretic drugs is not recommended

和59年1月以降は、同一基剤、同一主薬を用いた4 mg, 6 mg, 8 mg および 10 mg の自家製剤坐剤の使用に漸次切り換えた。

データの詳細は他にゆずるが³⁰⁾、月齢24カ月以下の熱性けいれん患児各6例を対象に、1回量0.5 mg/kgに相当する自家製剤坐剤または和光堂製坐剤を投与した後のDZPの血中濃度—時間曲線の推移をみると、投与初期のDZPの吸収は、むしろ自家製剤坐剤を使用した方が良好で、最大血中濃度 C_{max} は和光堂製坐剤を用いた場合よりも有意に高値であったが、他の薬物動態値には両坐剤使用群間で有意差を認めなかった。Fig. 1は両坐剤を投与した後のDZP血中濃度の推移をおの6例の平均値で示す。

DZP坐剤の発熱時間歇投与法を積極的に行った対象は、2回以上の熱性けいれんの既往がある

患児で、これらに対しては0.5 mg/kgを1回基準量としたDZP坐剤を家庭に常備させ、37.5°Cを目安に“発熱の前兆”に気付いた時点で、速やかにDZP坐剤を直腸内に投与し、8時間後にも38°C以上の発熱が持続する場合には、同量をもう1度だけ投与する方法で熱性けいれんの再発予防を行い、本法の効果を臨床的に検討した。なお、初回投与後24時間以降発熱が持続していても、原則として3回目のDZP坐剤の投与は行わず、また解熱剤の使用は積極的には指示していない(Table 1)。

このようなDZP坐剤の投与方法については、あらかじめ患児の保護者に、使用法を記したパンフレットを渡して詳細に説明し、また観察期間中は発熱、けいれんおよびDZP坐剤の使用の有無、さらにDZP坐剤を使用した場合には、発熱

Table 2 Characteristics of the 133 patients for the past febrile convulsions and the period of prophylaxis

Types of febrile convulsions	simple: 51, complex: 82 cases
Age at first febrile convulsions	6 mos~3 yrs 5 mos (1 yr 5 mos)
Previous febrile convulsions before starting prophylaxis	2~15 times (3.7 times)
Age at starting prophylaxis	10 mos~4 yrs 9 mos (2 yrs 4 mos)
Duration of prophylaxis	6 mos~3 yrs 7 mos (1 yr 7 mos)

Mean values are given in parentheses

Table 3 Effect of the therapy for the prevention of recurrent febrile convulsions in the cases of febrile episodes

Patients	133 cases (simple type 51 : complex type 82)
Patients with recurrences	38 cases (simple type 14 : complex type 24)
	(of the total of patients; 28.6%)
Total of febrile episodes above 38.0°C	787 times
Cases on intermittent therapy with DZP suppositories	722 times
	(of the total of febrile episodes; 91.7%)
Recurrences of febrile convulsions	58 times
	(of the total of febrile episodes; 7.4%)

の状況、投与時間、副作用などを詳しくメモさせ、これを持って約3カ月間隔で定期的に受診させた。

今回の調査対象 (Table 2) は、北里大学病院小児科精神神経外来を受診し、昭和60年10月の調査時点まで6カ月以上経過を観察し、この間38°C以上の発熱に際して少なくとも1回はDZP坐剤の間歇投与法を行った、再発予防開始時年齢10カ月~4歳9カ月 (平均2歳4カ月) の患児133例で、これらは福山⁷⁾の分類 (1963年) で単純型51例、複合型82例に分かれる。また、熱性けいれんの初発年齢は6カ月~3歳5カ月 (平均1歳5カ月)、既往の熱性けいれんの回数は2~15回 (平均3.7回) であった。

DZP坐剤の発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防は、通常は4~5歳までを目標に行ったが、再発予防開始時年齢が年長なものでは、4~5歳を越えても最低1年間は再発予防を行った。対象133例の経過観察期間は6カ月~3年7カ月 (平均1年7カ月) である。

ちなみに、最初DZP坐剤の発熱時間投与法を

指示したが、6カ月以上の観察期間中発熱を認めずDZP坐剤を1回も使用しなかった7例、ならびに発熱を認め熱性けいれんを反復したがDZP坐剤をまったく使用しなかった4例は、今回の対象からは除外した。また、はじめDZP坐剤の発熱時間歇投与により熱性けいれんの再発予防が可能であったが、再発予防期間中に無熱性けいれんを反復し、てんかんへ移行した3例は、無熱性けいれん初発時までを観察期間とした。

なお、DZP坐剤の間歇投与法を指示する前に、全例脳波記録を施行し、観察期間中は約1年間隔で脳波記録を反復した。

II. 成 績

全対象の経過観察期間中における38°C以上の総発熱回数は787回であったが、このうちDZP坐剤間歇投与法を施行した回数は、けいれん発現後に遅れて投与した場合 (47回) も含め722回で、総発熱回数に対するDZP坐剤の使用率は91.7%であった。この期間中に熱性けいれんの再発をみたものは、全体では133例中38例 (28.6%)、単純

Table 4 Details of the 38 patients with recurrent febrile convulsions for the febrile episodes, recurrences during the period of prophylaxis and the timing of administration of diazepam suppositories at recurrences

Febrile episodes		Recurrences	
1~3 times	5 cases (13.2%)	once	23 cases (60.6%)
4~6 times	12 cases (31.5%)	twice	11 cases (28.9%)
7~9 times	5 cases (13.2%)	three times	3 cases (7.9%)
>10 times	16 cases (42.1%)	four times	1 case (2.6%)
mean	7.9 times/case	total recurrences	58 times
Recurrences after administration of DZP		2 patients; 2 times (3.4%)	
Recurrences before administration of DZP		37 patients; 56 times (96.6%)	
Noticed to have fever after the occurrence of seizures		29 patients; 39 times (67.3%)	
Not administered arbitrarily even if the fevers were noticed before the occurrence of seizures		15 patients; 17 times (29.3%)	

Table 5 State of the administration of diazepam suppositories at the use of the therapy in the cases of febrile episodes

Intermittent therapy with rectal DZP suppositories in the cases of febrile episodes above 38°C	722 times
A single dose of DZP suppositories	295 times
2 doses of DZP suppositories	360 times
3 doses of DZP suppositories	56 times
4~6 doses of DZP suppositories	11 times
* In many cases, the third dose of DZP suppositories was given 24 hours after the first dose, when DZP suppositories were given 3 or more doses	
Readministration of DZP suppositories after evacuation with stool	59 times
Febrile episodes not elevated above 38°C after administration of DZP suppositories	236 times

型では51例中14例 (27.5%), 複合型では82例中24例 (29.3%) であったが, 再発例の総再発回数は58回で, これは全体の総発熱回数787に対し7.4%の頻度になる (Table 3)。

再発例38例の発熱ならびに熱性けいれんの再発頻度は Table 4 のごとくで, 個々の症例の発熱回数は1~19回 (平均7.9回) であり, 10回以上発熱を認めたものも少なくなかったが, 同一患児での再発回数は1~2回のものがほとんどであった。また, 熱性けいれん再発時の DZP 坐剤の使用状況を Table 4 の下段に示すが, 延べ58回の再発のうち, DZP 坐剤投与後に再発を認めたケースは2例 (単純, 複合型各1例) のわずか2回

(総再発回数の3.4%) のみで, この点はとくに注目すべきと思われる。両例ではそれぞれ DZP 坐剤1回目投与後7時間および9時間でけいれんが発現しているが, 後者では1回目投与8時間後には一旦解熱していたため2回目の投与を行わず, その後熱の再上昇とともにけいれんが出現した。このうちの1例を含む37例にみられた, 他の56回の再発時には, けいれん発現前には DZP 坐剤を投与されておらず, このうち親がけいれん発現前に発熱に気付かなかったものが29例の39回 (総再発回数の67.3%), 発熱には気付いていたが, 親の判断で意識的に DZP 坐剤の投与を控えたものが15例の17回 (29.3%) であった。これらのケー

Table 6 Actual doses of administration of diazepam suppositories in the cases of febrile episodes lasting more than 24 hours

Febrile episodes lasting more than 24 hours	169 cases
A single dose of DZP suppositories	3 cases
2 doses of DZP suppositories	99 cases
3 doses of DZP suppositories	56 cases
4~6 doses of DZP suppositories	11 cases

* When DZP suppositories were given twice with an interval of 8 hours, no patients showed recurrences of febrile convulsions, even if the temperature continued elevated more than 24 hours

Table 7 EEG findings of the total 133 patients and its relationship with recurrent febrile convulsions

EEG recordings	1~4 (mean 1.9) times/case	
Patients with paroxysmal discharges		25 cases
Diffuse spike and wave complexes (D)		17 cases
Focal spikes (F)		6 cases
D+F		2 cases
Patients with recurrences	38/133 cases (28.6%)	
Paroxysmal discharges (+)	8/25 cases (32.0%)	
Paroxysmal discharges (-)	30/108 cases (27.8%)	

スでは、ほとんどの場合けいれん発現後速やかにDZP 坐剤を投与し、坐剤投与後は同一発熱期間中にけいれんの反復を認めなかったが、坐剤を投与しなかった場合には、9回中1回のケースでけいれんを反復した。

DZP 坐剤間歇投与法施行時の坐剤の使用状況 (Table 5) は、基準の範囲内で1回 (1個) のみ投与した場合が295回、2回 (2個) 反復して投与した場合が360回であったが、発熱が持続し、親の不安と理解が不十分なために、3回 (3個) 使用した場合が56回、さらに4回 (4個) 以上反復して使用した場合が11回あった。ほかに、38°C以上の発熱に際してDZP 坐剤を使用したか、挿入後排便とともにほぼ原型のまま排出され、直ちに再投与したケースが59回あり、この場合には再投与をもって1回の投与と計算した。また、発熱の前兆に気づき、37.5°C前後でDZP 坐剤を使用したか、その後熱が38°C以上に上昇しなかったケースが236回あった。この際には、いずれもけいれんを認めなかったが、今回の集計では、これらは発熱回数、間歇投与法施行回数に含めな

った。

また、著者らのDZP 坐剤間歇投与法では、発熱が24時間以上持続しても、DZP 坐剤の使用は8時間間隔2回までとしているが、観察期間中、24時間以上持続する発熱に際して間歇投与法を施行したケースが、全対象で169回あった (Table 6)。このうちの3回ではDZP 坐剤は最初の1回 (1個) のみしか投与されておらず、67回のケースでは前述のごとく3回 (3個) 以上投与されていた。したがって、基準通り2回 (2個) 投与されたケースは99回であったが、この2回の投与で、投与後熱性けいれんの再発をみたものは皆無であった。

副作用に関しては、詳細な判定は困難であるが、DZP 坐剤投与後多くの対象で軽度の鎮静、催眠、一部 (12例) では一過性に軽度のふらつきを認め、さらに軽度興奮状態になるもの (2例) もあったが、ほかに親の判断で3回以上反復投与した場合にも、呼吸抑制などの重大な副作用は認められなかった。

なお、各対象で約1年間隔で反復記録した脳波

所見は、Tricloryl® シロップまたは Escre® 坐剤による深睡眠時記録が多く、発作性異常波の検出率は低い、個々に1～4回(平均1.9回)の記録のうち、133例中25例(18.8%)で少なくとも1回は発作性異常波を認めた。発作性異常波はほとんどが全般性棘徐波複合(17例)であるが、他に焦点性棘波を認めたものが6例、同一記録中に全般性棘徐波複合と焦点性棘波を同時に認めたものが2例あった。熱性けいれん再発例は、観察期間中終始発作性異常波を認めなかったものでは108例中30例(27.8%)、前述の発作性異常波を認めたものでも25例中8例(32.0%)で、両者間で熱性けいれん再発例の比率に明らかな差異を認めなかった(Table 7)。

III. 考 察

熱性けいれんは、多くは良性の経過をとり予後良好であるが、一部はてんかんへ移行し、また種々の神経学的後遺症を伴う。したがって、その予後をめぐる、熱性けいれんの定義、分類、さらにはこれらと関連し、phenobarbitalをはじめとする各種抗けいれん剤を継続投与して熱性けいれんの再発を予防することの意義、ならびにその再発予防効果について、現在まで多くの議論がある。

熱性けいれんの予後、治療に関し、わが国では福山⁷⁾の分類が有名であるが、1980年にアメリカのNational Institutes of Health (NIH)が熱性けいれんの管理に関する見解(consensus statement)³⁾をまとめたからは、この考えがわが国においても広く受け入れられていると思われる。NIHの見解にしたがうと、熱性けいれん患児のうち、他に比べ将来てんかんへ移行する可能性が比較的高い、危険因子(risk factor)を有するものは抗けいれん剤継続投与の対象になる。熱性けいれんの再発予防にはphenobarbitalまたはsodium valproateが有効で、通常は4歳ぐらいまで2年間、しかも最終発作後1年間は継続投与を行うが、しかしこのようにして一定期間熱性けいれんの再発を予防すれば、将来てんかんへの移行を防げるか否かはいまだ不明で、この点は今後検討すべき課題としている。また、脳波所見は熱性けいれんからてんかんへの移行を予測する正しい指標

にはなり得ないことを指摘している。

一方、このNIHの見解にも述べられているが、DZP坐剤の発熱時間歇投与は熱性けいれんの再発予防に有効で、Knudsenら¹⁸⁾、Thorn³¹⁾、Leeら¹⁴⁾はこの方法により、抗けいれん剤の継続投与に劣らない熱性けいれんの再発予防効果を認めている。

著者ら^{17,18,21)}も、熱性けいれんの再発予防に関して、DZP坐剤の有用性をまず薬物動態学的に検討し、2歳未満の乳幼児を対象に、1回量0.5 mg/kgのDZP坐剤を投与すると、DZP血中濃度は投与後15～30分で有効濃度域(>150 ng/ml)^{1,2,5,33)}に達し、約8時間有効域を維持すること、さらにこれを8時間間隔で2回投与すると、DZP血中濃度は2回目投与後再度速やかに上昇し、初回投与後24時間は有効濃度域を維持することを明らかにした。

今回は、これらの基礎的研究に基づく、DZP坐剤の発熱時間歇投与方法による熱性けいれんの再発予防効果を、前回までの報告^{27,28)}に加え、対象数を増し再度広範に臨床面より評価した。現在までの経験では、過去に2回以上の熱性けいれんの既往がある4歳10ヵ月未満の単純、複合両型⁷⁾を含む熱性けいれん患児133例を対象に、DZP坐剤の発熱時間歇投与方法を試み、平均1年7ヵ月の観察期間中、全対象で計787回38°C以上の発熱を認め、722回(総発熱回数に対し91.7%)DZP坐剤間歇投与方法を施行したが、このうちの47回はけいれん発現直後に坐剤を投与したケースで、この間38例(全対象の28.6%)で延べ58回(総発熱回数に対し7.4%)熱性けいれんの再発を認めた。比較すべき無治療の対照群を設定し得ないため、この間の再発率の高低を正しく評価することは困難であるが、特記すべきことは、今回の検討で熱性けいれんの再発がみられたケースは、ほとんどがけいれん発現前にDZP坐剤を投与されておらず、その多くはけいれん発現後にはじめてDZP坐剤を使用している点で、あらかじめDZP坐剤を投与した後に再発を認めたケースはわずか2回のみであった。

したがって、DZP坐剤の発熱時間歇投与方法は、熱性けいれんの型(危険因子の有無)、脳波異常

の有無などの背景因子を考慮するまでもなく、投与のタイミングさえ失しなければ、すべての患児においてほぼ100%に近い効果が得られる、きわめて有効な熱性けいれんの再発予防法であると考えられる。すでに、Knudsen¹³⁾、Thorn³¹⁾、Lee¹⁴⁾も同様の結論を述べているが、彼らは1回量5mgまたは0.5mg/kgのDZP坐剤を、発熱が持続する間は、8時間間隔で3回以上反復して投与している。しかし、著者らの薬物動態学的検討^{17,18,21)}、ならびに熱性けいれんは一般に発熱初期に発現しやすいこと¹⁵⁾を考慮すれば、今回の臨床的検討にみるごとく、発熱が24時間以上持続する場合でも、1回量0.5mg/kgに相当するDZP坐剤を8時間間隔で2回投与すれば、十分熱性けいれんの再発予防が可能と思われる。

なお、DZP坐剤および後述するDZP溶液の直腸内投与時の副作用は、DZPの静注時とは異なり、一般に軽微であるといわれている^{6,10-13,31,32)}。これは、直腸内投与時には、薬物動態学的に吸収速度過程が存在し、また最大血中濃度値のオーダーが静注時とは明らかに異なることによるとと思われる^{20,26)}。熱性けいれん患児に対して、発熱時にDZP坐剤を反復して使用したKnudsen¹³⁾、Thorn³¹⁾の報告でも、一過性に鎮静を認めたのみであるという。著者らの今回の検索では、鎮静、催眠のほか、一部の症例で一過性に軽度のふらつきあるいは興奮を認め、これらの副作用についてはあらかじめ保護者に十分説明しておく、その出現時に周囲の不安が少ないと思われたが、ほかには呼吸抑制などの重大な副作用は認めなかった。

著者らのこれまでの経験でも、熱性けいれん患児に対しphenobarbital, primidoneあるいはsodium valproateを継続投与すれば、多くの場合熱性けいれんの再発予防は可能である¹⁶⁾。しかし、これらを継続投与して一定期間熱性けいれんの再発を予防しても、てんかんへの移行を防ぐことは困難と思われる^{22,25,29)}。かかる観点に立てば、DZP坐剤の発熱時間歇投与法は、抗けいれん剤を継続投与するよりも、熱性けいれんの再発予防法として広く適応を有し、また簡便な方法であるため、両親にも容易に受け入れられると思わ

れる。なお、著者らの検討で、DZP坐剤の発熱時間歇投与法による熱性けいれんの再発予防期間中に、一部の症例が無熱性けいれんを反復し、てんかんへ移行した。DZP坐剤による熱性けいれんの再発予防効果を論じた本著では、これらについてとくに詳しくは言及しないが、このようになってんかんへの移行例に関しては、別の機会に改めて考察を加えたい。

DZPの発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防に関し、スカンジナビア¹⁰⁻¹²⁾ならびにヨーロッパ⁴⁾では、DZP溶液の直腸内投与法も試みられている。DZP溶液の直腸からの吸収は、坐剤を用いる場合よりも速やかで^{9,17,18,20)}、熱性けいれん患児に対してDZP溶液を家庭に常備させ、熱性けいれん発現時にけいれんを抑制する目的で直ちにこれを直腸内に投与する方法も試みられているが³²⁾、Knudsen¹⁰⁾は、熱性けいれんの再発予防法としては、DZP溶液の直腸内投与がDZP坐剤の投与にまさる点はないという。いずれにせよ、DZP溶液を発熱時に間歇的に直腸内に投与して熱性けいれんの再発予防を行う際にも、患児の両親があらかじめその使用法を詳細に説明されていない場合には十分な効果が得られないこと⁴⁾、再発のほとんどが発熱に気付かないために、あるいは意識的にDZPを使用しない場合に認められている点¹¹⁾は銘記すべきであろう。著者らの検討でも、パンフレットを渡してあらかじめ使用法を詳細に説明したにもかかわらず、発熱時にDZP坐剤が適切に使用されなかったケースがあり、この点に関しては今後より一層の徹底が必要と考えている。

最後に、わが国ではメーカーによるDZP坐剤の商品化に関してはまだ厚生省の認可が得られず、一般にはDZP坐剤の入手が不可能な状況にある。けいれん発現時にも直ちに使用できるDZP坐剤の製造が早急に承認されて、これが臨床の実際に広く普及することが望まれるが、現時点での対応として、著者ら^{8,19,23)}は別にDZPシロップの発熱時間歇的経口投与による熱性けいれんの再発予防効果を検討し、これにても良い結果を得ている。その詳細については他誌²⁴⁾を参照されたい。

結 語

2回以上の熱性けいれんの既往がある患児を対象に、DZP 坐剤発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果を検討した。

その結果、DZP 坐剤の発熱時間歇投与法は副作用も少なく家庭で安全に行え、しかも投与のタイミングさえ失しなければ、きわめて有効な熱性けいれんの再発予防法と思われた。

また、DZP 坐剤の使用法は、発熱が持続する場合にも、1回量 0.5 mg/kg に相当する坐剤を8時間間隔で2回投与すれば十分と思われた。

本論文の要旨は第8回熱性けいれん懇話会(昭和60年12月)、第89回日本小児科学会(昭和61年5月)ならびに18th International Congress of Pediatrics (Honolulu, 1986)において発表した。

文 献

- 1) Agurell S, Berlin A, Ferngren H, Hellström B. Plasma levels of diazepam after parenteral and rectal administration in children. *Epilepsia* **1975**; 16: 277-283.
- 2) Booker HE, Celesia GG. Serum concentrations of diazepam in subjects with epilepsy. *Arch Neurol* **1973**; 29: 191-194.
- 3) Consensus statement. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* **1980**; 66: 1009-1012.
- 4) Echenne B, Cheminal R, Martin P, et al. Utilisation du diazépam dans le traitement préventif à domicile des récides de convulsions fébriles. *Arch Fr Pediatr* **1983**; 40: 499-501.
- 5) Ferngren HG. Diazepam treatment for acute convulsions in children: a report of 41 patients, three with plasma levels. *Epilepsia* **1974**; 15: 27-37.
- 6) Franzoni E, Carboni C, Lambertini A. Rectal diazepam: a clinical and EEG study after a single dose in children. *Epilepsia* **1983**; 24: 35-41.
- 7) 福山幸夫. 小児のてんかん境界領域—とくに熱性けいれんおよびいわゆる乳児けいれんについて—. *精神医学* **1963**; 5: 211-223.
- 8) 北條みどり, 三浦寿男, 皆川公夫, ら. Diazepam シロップ発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討(予報). *脳と発達* **1986**; 18: 234-235.
- 9) Knudsen FU. Plasma-diazepam in infants after rectal administration in solution and by suppository. *Acta Paediatr Scand* **1977**; 66: 563-567.
- 10) Knudsen FU. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children: anticonvulsant effect and side effects. *Arch Dis Child* **1979**; 54: 855-857.
- 11) Knudsen FU. Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *J Pediatr* **1985**; 106: 487-490.
- 12) Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* **1985**; 60: 1045-1049.
- 13) Knudsen FU, Vestermark S. Prophylactic diazepam or phenobarbitone in febrile convulsions: a prospective, controlled study. *Arch Dis Child* **1978**; 53: 660-663.
- 14) Lee K, Taudorf K, Hvorslev V. Prophylactic treatment with valproic acid or diazepam in children with febrile convulsions. *Acta Paediatr Scand* **1986**; 75: 593-597.
- 15) Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions: a reappraisal. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol [Suppl]* **1973**; 32: 9-76.
- 16) Minagawa K, Miura H. Phenobarbital, primidone and sodium valproate in the prophylaxis of febrile convulsions. *Brain Dev* **1981**; 3: 385-393.
- 17) 皆川公夫, 三浦寿男. 乳幼児の diazepam 直腸内投与法に関する臨床薬物動態学的検討. *日児誌* **1984**; 88: 1469-1476.
- 18) 皆川公夫, 三浦寿男, 金子次雄, 須藤芳正. 熱性けいれん患児に対する diazepam 坐剤ならびに溶液の直腸内投与の有用性に関する臨床薬理学的検討(予報). *脳と発達* **1982**; 14: 11-19.
- 19) 皆川公夫, 三浦寿男, 水野 諭, 白井宏幸. 熱性けいれんの再発予防を目的としたジアゼパムシロップの至適経口投与法—反復投与時の薬物動態—. *脳と発達* **1985**; 17: 374-375.
- 20) 皆川公夫, 三浦寿男, 水野 諭, 白井宏幸. 乳幼児期のけいれん性疾患に対するジアゼパムの至適投与設計—静脈内, 直腸内(坐剤, 溶液)および経口投与時の pharmacokinetics—. *小児科臨床* **1985**; 38: 2277-2282.
- 21) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, Shirai H. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the pre-

- vention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev* **1986**; 8: 53-59.
- 22) 皆川公夫, 水野 諭, 三浦寿男. 抗けいれん剤継続投与による熱性けいれん再発予防後の予後. *小児科臨床* **1984**; 37: 2304-2310.
- 23) 皆川公夫, 水野 諭, 白井宏幸, 三浦寿男. ジアゼパムシロップ発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する薬物動態学的検討. *脳と発達* **1985**; 17: 162-167.
- 24) 三浦寿男, 石館武夫, 白井宏幸, ら. Diazepamシロップ発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討(予報). *小児科臨床* **1987**; 40: 15-20.
- 25) 三浦寿男, 皆川公夫, 水野 諭. 抗けいれん剤継続投与による熱性けいれんの再発予防とてんかんへの移行. *小児科診療* **1985**; 48: 453-458.
- 26) 水野 諭, 三浦寿男, 皆川公夫, 白井宏幸. 乳幼児に対する diazepam 溶液注腸投与法の臨床的有用性に関する薬物動態学的検討—静注時との比較—. *日児誌* **1987**; 91: 1182-1194.
- 27) 白井宏幸, 三浦寿男, 皆川公夫, 水野 諭. Diazepam坐剤発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果—臨床的観察—. *小児科臨床* **1985**; 38: 2253-2258.
- 28) 白井宏幸, 三浦寿男, 皆川公夫, 水野 諭. Diazepam 坐剤発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する臨床的検討. *日児誌* **1986**; 90: 1535-1541.
- 29) Shirai H, Miura H, Minagawa K, Mizuno S. Development of epilepsy after continuous prophylactic treatment with anticonvulsants for recurrent febrile convulsions. 4th International Child Neurology Congress, Jerusalem **1986**.
- 30) 白井宏幸, 三浦寿男, 皆川公夫, ら. 熱性けいれんの再発予防を目的とした diazepam 坐剤の有用性に関する薬物動態学的検討—自家製剤坐剤の bioavailability—. 北里医学(投稿中).
- 31) Thorn I. Prevention of recurrent febrile seizures: intermittent prophylaxis with diazepam compared with continuous treatment with phenobarbital. In: Nelson KB, Ellenberg JH, eds. *Febrile seizures*. New York: Raven Press, **1981**; 119-126.
- 32) Ventura A, Basso T, Bortolan G, et al. Home treatment of seizures as a strategy for the long-term management of febrile convulsions in children. *Helv Paediatr Acta* **1982**; 37: 581-587.
- 33) Viala A, Cano JP, Dravet C, Tassinari CA, Roger J. Blood levels of diazepam (Valium) and N-desmethyldiazepam in the epileptic child: a preliminary report. *Psychiatr Neurol Neurochir* **1971**; 74: 153-158.

Summary

A Clinical Study on the Effectiveness of Intermittent Therapy with Rectal Diazepam Suppositories for the Prevention of Recurrent Febrile Convulsions: A Further Study

Hiroyuki Shirai, Hisao Miura, Wataru Sunaoshi

The clinical efficacy of intermittent therapy with rectal diazepam (DZP) suppositories for the prevention of recurrent febrile convulsions was studied. The dosage schedule used for rectal DZP suppositories was based on the results of the pharmacokinetic analysis reported previously.

One hundred and thirty-three children aged 10 months to 4 years with two or more previous febrile convulsions were treated intermittently with rectal DZP suppositories. Suppositories containing 0.5 mg/kg of DZP were given rectally to the patients at home as soon as the initial signs of febrile illness were noticed by their parents. A DZP suppository of the same dose was administered again 8 hours after the first dose, when the fever still remained above 38.0°C. The patients were followed closely for 6 to 43 months at our pediatric seizure clinic.

Of the total of 787 febrile episodes above 38.0°C in all patients during the follow-up period, DZP suppositories were administered to the patients in 722 cases (91.7%),

including 47 cases in which DZP suppositories were administered soon after the occurrence of seizures. Thirty-eight of the 133 patients (28.6%) had a total of 58 recurrences of febrile convulsions (7.4% of the total of 787 febrile episodes), of which two recurrences were observed at 7 and 9 hours after administration of the first DZP suppositories, respectively. In 39 cases of the remaining 56 recurrences, the patients were noticed to have fever first after the occurrence of seizures. However, in the cases of the other 17 recurrences, DZP suppositories were not administered to the patients arbitrarily, even if the fever was noticed by the parents before the occurrence of seizures.

No serious side effects except for mild drowsiness and transient ataxia were observed in any of the patients.

Intermittent therapy with rectal DZP suppositories at home seems to be safe and remarkably effective for the prevention of recurrent febrile convulsions, unless the timing of administration is delayed in cases of febrile episodes.

J. Jpn. Epil. Soc. 1988; 6:1-10