

特集 感染症 — 最新の話題 —
抗微生物薬の選び方、使い方

髄膜炎

Meningitis

金子堅一郎 Ken-ichirou Kaneko

順天堂大学浦安病院小児科 ☎ 279-0021 千葉県浦安市富岡 2-1-1

要旨

中枢神経感染症の代表的疾患である髄膜炎に対する抗微生物薬治療は、早期診断のもとに可能な限り早く行うことが重要である。

細菌性では、発症年齢別原因菌頻度を熟知のうえ、抗菌力が強く髄液移行のよい抗生剤を、empirical therapy の立場から初期治療として直ちに開始し、起因菌同定後は最適の抗生剤で続ける。一方、無菌性では、細菌性が否定されるまでは抗生剤の初期治療を行う。ウイルス性と判断された場合、ヘルペス属ウイルスでは抗ウイルス薬の投与が可能である。

はじめに

中枢神経感染症のなかで、髄膜炎は発生頻度や重症化・後遺症発現が少なくなく、早期治療が重要な疾患である。とくに細菌性（化膿性）髄膜炎は、早期診断・早期治療が必要であり、その治療は抗菌薬治療が主体となる。一方、初期診断時に無菌性髄膜炎とされたもののほとんどがウイルス性であるが、まれに結核性や真菌性あるいはマイコプラズマなど通常の髄液培養では検出困難な起因病原体によることがありうる。

本稿では、今回の特集の趣旨に沿って主に細菌性（化膿性）髄膜炎の抗微生物薬による治療法の実際を述べる。無菌性については、一部のウイルス性髄膜炎の抗ウイルス療法に触れるが、結核性あるいは真菌性に関しては本特集の

各々の項目での治療法を参照されたい。

細菌性（化膿性）髄膜炎

細菌性（化膿性）髄膜炎の診療上、もっとも重要なことは、できる限り早期に本疾患を疑い、診断を確実にし、治療に入るかである。近年では、抗菌薬治療のほか、抗炎症療法としてのステロイドホルモン投与や種々の補助療法の併用で到命率や神経後遺症合併率が著しく減少してきた。しかし、本疾患治療の主体は起因菌に対する抗菌薬療法であることには間違いない。

1) 小児期にみられる原因菌とその予測

早期治療の必要性から髄液検査の採取髄液での塗抹・培養あるいは血液培養で原因菌が判明する前や原因菌不明の場合は、経験的な年齢別

表1 小児期細菌性髄膜炎の初診時に予測される原因菌とその初期治療薬

	主な原因菌	初期治療の抗生剤
年齢別 新生児～生後3カ月	B群レンサ球菌, 大腸菌 ブドウ球菌, リステリア	CTX+ABPC
乳幼児	肺炎球菌, インフルエンザ菌	CTX+PAPM/BP
学童	インフルエンザ菌, 肺炎球菌 髄膜炎菌 (現在はまれ)	CTX+ABPC, CTX+PAPM/BP
免疫不全状態	ブドウ球菌 (MRSA) 緑膿菌, リステリア	PAPM/BP+CTX, (VCM+ABPC)

発生原因菌頻度や患児の危険因子を参考にし起
因菌を予測する。表1に現在のところ年齢別お
よび免疫不全状態で易感染性のある場合に予想
される原因菌を示す。

原因菌の迅速診断として、髄液塗抹鏡検で不
明の場合、主要病原菌種についてラテックス凝
集法を用いた迅速診断キットが使用できる。現
在、これに該当する菌種は大腸菌、肺炎球菌、
インフルエンザ菌、髄膜炎菌がある。

これらを踏まえて、抗菌力が強く髄液移行の
よい抗菌薬を初期治療薬として選択し、可能な
限り早期から投与を開始することが重要である。

2) 予測される原因菌に対する初期治療 (empirical therapy) の抗菌薬

1) により予測される原因菌 (群) に対する
初期治療として使用する抗菌薬を表1に併せ
記載するが、原則として2剤併用で複数の菌種
に対応する。

新生児～生後3カ月では、B群レンサ球菌、
大腸菌、ブドウ球菌、リステリアが予測される
ため、ブドウ球菌が多剤耐性のMRSAでないと
仮定し、新生児期でも使用経験の多い cefo-
taxime (CTX) を選択するが、リステリアには
無効であることから、リステリアにも有効な
ampicillin (ABPC) を併用し開始する。

乳幼児期は肺炎球菌とインフルエンザ菌が

2大起因菌となる。近年の薬剤耐性の状況から
両者とも β -ラクタム剤に耐性菌が増加してい
ることから、ceftriaxone (CTX) と panipenem
(PAPM/BP) を初期治療として併用する。

学童では、乳幼児期の主要起因菌である肺炎
球菌、インフルエンザ菌と本邦では頻度は少な
いが髄膜炎菌が予想され、CTXに髄膜炎菌の
第1選択薬であるABPCとの併用か、乳幼児と
同様にCTXとPAPM/BPの併用で開始する。

免疫不全状態で易感染性のある場合は、
MRSA、緑膿菌の感染によるもの、あるいは新
生児・幼若乳児ではない場合でも、リステリア
によるものも原因として予想されるため van-
comycin (VCM) と ABPC を併用することにな
るが、本邦では保険適応の関係からMRSAが同
定されない段階ではVCMの使用が困難であり、
まずはリステリアにも有効なPAPM/BPと
CTXの併用で開始するのが妥当であろう。

3) 原因菌同定後の抗菌薬の選択と投与方法

髄液、血液培養で分離された細菌の抗菌薬感
受性に従い、初期治療薬の継続あるいは変更を
行う。治療開始72時間以内の髄液検査で細菌
が消失していれば初期治療の2剤併用薬のう
ち1剤は中止しうる。表2に原因菌別に選択す
る抗菌薬を示す。

B群レンサ球菌は新生児期の起因菌であり、
新生児にも使用経験の多いABPCあるいは

表2 細菌性髄膜炎の主な原因菌別抗生剤選択

原因菌	選択される抗生剤
B群レンサ球菌	ABPC, CTX
大腸菌	CTX, CTRX
リステリア	ABPC, (PAPM/BP)
肺炎球菌	PAPM/BP, CTRX
インフルエンザ菌	PAPM/BP, CTRX
髄膜炎菌	ABPC, (PAPM/BP)
ブドウ球菌	
(MSSA)	ABPC, CTX
(MRSA)	VCM
緑膿菌	CAZ

CTXを用いる。大腸菌も新生児期ではCTXを用い、乳児期以降はCTRXでもよい。リステリア、髄膜炎菌の第1選択薬はABPCであるが、薬剤アレルギーなど使用困難な場合はPAPM/BPが用いられる。インフルエンザ菌、肺炎球菌は近年β-ラクタマーゼ産生やペニシリン結合蛋白(PBP)変異によるペニシリン耐性菌が急増して各々約半数が耐性であるとの指摘があり、さらに肺炎球菌はディスク法でペニシリン感受性であってもPCR法で検索するとPBPの遺伝子変異が60%以上存在するともいわれている。またペニシリン高度耐性の場合、CTXにも耐性と考えられるため、肺炎球菌、インフルエンザ菌ではPAPM/BPあるいはCTRXが第1選択になる。MRSAにはVCMを使用せざるを得ず、緑膿菌では初期治療薬で効果がなければceftazidime (CAZ) が使用される。

各々の抗生剤を細菌性髄膜炎に用いる場合の投与量および投与方法を表3に示す。初期治療として2剤併用する場合の各々の投与方法も同じである。

4) 抗菌薬治療の変更および終了の目安

抗菌薬治療の効果判定の目安は、投与開始翌日の髄液検査で菌が消失し、2日以内に解熱していれば著効と考えられる。治療開始後3日経っても解熱せず、臨床症状の改善がなく、72時間以内に髄液中原因菌の消失がみられなければ抗菌薬の追加、変更を行う必要がある。さらに、この時期までには原因菌の抗菌薬に対する感受性テストの結果がわかるのでこれらを参考に抗菌薬を再選択する。

たとえば、肺炎球菌の場合、前述のごとく耐性菌の頻度が高く、CTRXやPAPM/BPで効果がみられなければ保険適応外ではあるがVCMの投与を考慮する。すでにアメリカでは肺炎球菌性髄膜炎の初期治療としてもVCMがあげられている。

また、経過中に再発熱する場合がある。これには、抗菌薬との併用療法としてデキサメサゾン療法を行ったときに、その投与終了の数日後に2~3日間発熱する場合があります。髄液所見が改善しており、血液検査の炎症所見も軽快していればこの可能性を考慮し、抗菌薬の変更はせずに経過をみる。しかし、治療開始後10日以上経っても発熱が持続あるいは再発熱が続く場

表3 細菌性髄膜炎に用いる主な抗生剤と投与量・投与方法

抗生剤	1回投与量×1日回数	投与方法
CTX	50 mg/kg/回×4回/日 (新生児2回/日)	1回静注 または 30分以内の点滴静注
CTRX	50 mg/kg/回×2回/日	
ABPC	50~100 mg/kg/回×4回/日 (新生児2回/日)	
PAPM/BP (耐性肺炎球菌に対して)	25~30 mg/kg/回×4回/日 (新生児2回/日) ※上限2,000 mg/日まで	30分以上かけて点滴静注
VCM (MRSAに対して)	10~15 mg/kg/回×4回/日 (新生児2回/日)	60分以上かけて点滴静注
CAZ	50 mg/kg/回×3回/日	30分以上かけて点滴静注

合は、髄膜炎の再燃はもとより、合併症の検索を行う必要がある。

合併症としては、硬膜下膿瘍、脳膿瘍、脳室炎などの髄膜炎から波及した病巣の存在やまれではあるが敗血症から発生する心膜炎、関節炎などに注意する。これらの合併症には、再び抗菌薬の複数併用や外科的治療を検討する。一方、このような細菌感染合併や髄膜炎再燃が認められずに、発熱や炎症反応の持続がみられることがときに経験される。その原因として、細菌性髄膜炎の脳障害を起こすとされる非感染性炎症、すなわち血管内皮細胞の活性化などによる炎症性サイトカインが関与する機序の炎症が持続している場合があり、抗菌薬の変更にも反応しない。

抗菌薬治療が奏効した場合、その終了の目安は、臨床症状の消失、血清 CRP 陰性化、髄液細胞数の著明減（細胞数 $100/3/\mu\text{l}$ 以下あるいは多核球 $40/3/\mu\text{l}$ 以下）を確認することであるが、通常 10～14 日は抗菌薬の静脈内投与を継続する。とくに肺炎球菌、リステリア、腸内細菌は長めに投与することが推奨されている。終了時に投与抗生剤を漸減しつつやめることや経口抗生剤へ変更して続ける必要はない。

ウイルス性髄膜炎

髄膜炎症候があり、髄液検査で通常認められる細菌が存在しなければ無菌性髄膜炎と判断され、そのほとんどがウイルス性である。

1) ウイルス性髄膜炎の起因ウイルスとその予測

小児期にみられるウイルス性髄膜炎の起因ウイルスを表 4 に列挙する。もっとも頻度が高いのはエンテロウイルス属のウイルスであり、次いでムンプスウイルスが多くみられ、これらがほとんどを占める。エンテロウイルス、ムンプスウイルスによるものでは臨床的に髄膜炎と診

表 4 小児にみられるウイルス性髄膜炎の起因ウイルス

エンテロウイルス (エコー・コクサッキー・エンテロウイルス)
ムンプスウイルス
単純ヘルペスウイルス
水痘帯状疱疹ウイルス
アデノウイルス
インフルエンザウイルス
麻疹ウイルス
風疹ウイルス

断できるが、一部に髄膜脳炎としたほうが的確な場合がある。この両者以外の起因ウイルスは頻度は少ないが、さらに脳炎との判別が困難になる。

起因ウイルスの同定は髄液中のウイルス分離がなされれば確定するが、分離頻度は必ずしも高くはない。近年は各々のウイルスの遺伝子診断技術の進歩で髄液からの PCR 法により起因ウイルスの検索が可能になったが、ウイルスそのものの検出ではないため断定することにはならない場合がある。いずれにしろ検査結果が出るまでには一定期間を要するが、先にあげた起因ウイルスは各々のウイルスに特徴的な全身症状や診察所見を呈するため、その予測は細菌性に比べわかりやすい。

一方、ウイルス性髄膜炎では、とくに幼児になるほど髄膜炎症候を呈しない場合が多く、乳児期のエンテロウイルス髄膜炎では発熱以外の臨床症候を示さないことは周知の事実である。したがって、夏季で、手足口病などのいわゆる夏カゼの流行期に原因の不明確な 3 日以上発熱を呈している乳幼児は、ウイルス性髄膜炎を疑って診療する必要がある。

2) ウイルス性髄膜炎の抗微生物薬治療

初期治療：対症療法とともに、細菌性髄膜炎が否定されるまでは抗生剤による初期治療を行い、細菌性が否定されれば速やかに中止する。とくに、ウイルス性髄膜炎でも発症 2 日以内で

—小児科—

は髄液細胞が多核球優位であり、先に抗生剤が使用されていた場合などはさらに細菌性との鑑別が困難なことがある。

初期治療としての抗生剤の使用は、臨床症状や血液検査の炎症反応の程度を参考に、細菌性髄膜炎の初期治療をそのまま導入するか、単剤の抗生剤だけで経過をみるかなどを決定する。

抗ウイルス療法：単純ヘルペスウイルス感染症や水痘の臨床症状に伴い発症した場合は、ヘルペス脳炎に準じてアシクロビルによる抗ウイルス療法を行うことが可能である。しかし、髄膜脳炎の所見を認めない場合は、臨床症状の消

失を目安に脳炎治療より短期間（1週間程度）で中止できる。

アシクロビルの使用方法は、5～10 mg/kg/回を1回1時間かけて1日3回の点滴静注で行う。

文 献

- 1) 山下直哉, 竹田周吾: 化膿性髄膜炎 (細菌性髄膜炎). 小児科診療 62 (増刊号): 101-103, 1999
- 2) 金子堅一郎: 髄膜炎, 急性脳炎. 小児科診療 65 (増刊号): 564-566, 2002
- 3) 久保政勝: 細菌性髄膜炎. 今日の小児治療指針 第13版, 医学書院, p254-256, 2003

近

年、PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections) という略語が小児神経・精神領域の論文・著書に現れてきている。「小児自己免疫性溶連菌感染関連性精神神経障害」と訳されるが、その名の通り、小児期の溶連菌感染に伴って発症する精神神経障害である。

小児期のA群溶連菌(以後、溶連菌と略す)感染後に自己免疫疾患であるリウマチ熱が発症するのは周知のことであるが、近年、その頻度は激減している。しかし、リウマチ熱の一症状でもある小舞踏病は今でも時に存在し、その原因検査で溶連菌感染が証明されることがあり、リウマチ熱と同様の自己免疫機構が脳内に発現するためと想定される。

一方、小児のチック(障害)は、以前は心因性障害と考えられていたが、治療上の精神薬理学的作用効果からドーパミン等の脳内神経伝達物質がその発症に関与していることが

判明してきた。すなわち、チックでは大脳基底核のドーパミン作動性神経の受容体が過剰に反応しているとみられ、実際にドーパミン受容体を阻害する薬剤が有効である。脳内のこのような病態は、チック同様の不随意運動である小舞踏病の発現と類似性がある。チックと溶連菌感染の関連については、一九七〇年代にすでに溶連菌感染後にチックが発症し、ステロイドホルモン治療で消失したとの報告がある。また、二〇〇一年に発表されたイタリヤでの広範囲の調査では、チックの小児に高率に溶連菌感染が証明されている。

他方、溶連菌感染と精神障害の関連では、obsessive-compulsive disorder (OCD)とされる強迫症状を主体とする精神障害の中には、溶連菌感染後に発症あるいは急激に増悪するものがあることが知られてきた。さらに、この場合チックの併発が認められることがある。その発症機序として、OCDやチックの患者の血清中に尾状核・被核等、脳内成分に対

する抗体が検出されたとの報告や、溶連菌成分に対する抗体が基底核の神経組織に対して交叉反応することから一部で確かめられていることから、溶連菌感染による自己免疫機序も考えられる。

さて、小児期に小舞踏病、チック、OCD等を併発し、加えて溶連菌感染が証明される一群が存在し、これは溶連菌感染による自己免疫機序が脳内組織を障害するという共通の基盤があると考えられ、PANDASの概念が提唱された。米国のNational Institute of Mental HealthによるPANDASの診断基準には、次の五項目が挙げられている。①OCD(強迫性障害)あるいはチック障害の存在、②発症は三歳から思春期の初めまで、③急激な劇的な症状・症候の発現、④発症の時点でのA群溶連菌感染の関連性、⑤書き障害、舞踏病運動等の神経学的異常。

PANDASの治療については、チックに用いられているハロペリドール等の薬物に反応しない場合があ

り、溶連菌に対する抗生物質や自己免疫機序に対するステロイドホルモン、免疫グロブリン製剤、血漿交換等が行われているが、いずれも確立したものではない。

いずれにしろ、従来は心理的精神的障害が主体と思われていたチックや強迫性障害等が、小舞踏病のような自己免疫機序による脳内病変により発症すると考えられるのであれば、そして溶連菌感染が引き金になっていたのであれば、PANDASに限らず、小児期に頻度の高いチックや小児でも時に認められるOCDの根本的治療が再検討されることになる。

ただし、咽頭に溶連菌が検出されたり、血中に抗溶連菌抗体が陽性となる小児は調べてみると少なからず存在し、溶連菌感染と精神神経障害の関連を特定することはこれらの検査法では困難である。したがって今後、溶連菌感染に起因する脳内成分に対する自己免疫抗体の簡便な検出法の開発が望まれるところである。

一週一話 ● 小児期の溶連菌感染と精神神経障害

順天堂大浦安病院小児科教授

金子堅一郎

<炎症に関する最近の知見>

神経系の炎症の病態生理—細菌感染症

井上成彰^{*,**}
Shigeaki Inoue

金子堅一郎^{*}
Kenichiro Kaneko

はじめに

近年になり感染、熱傷、外傷などを契機に炎症性サイトカインが大量に産生され、全身性に炎症反応が生じる状態を全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) として包括するようになった。一方、細菌性髄膜炎においては、病初期より適切な抗生物質を十分な量投与すれば髄液の細菌培養は陰性化し、細菌は速やかに消失したと思われても、必ずしもそれと並行して臨床症状の改善がみられないことをしばしば経験する。また、血行性に神経系に侵入した細菌は脳軟膜を通過できないが、髄膜炎の炎症であるはずの細菌性髄膜炎で精神錯乱、混迷、昏睡やけいれんなど典型的な脳症状を認めることはよくある。これらの理由は本症の脳障害が細菌の直接侵襲によるもの以外に、主体は各種サイトカインを介する宿主の炎症反応であるため、その病態の基本はSIRSと同様と考えられる。すなわち、血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) を構成する血管内皮細胞と脳内のマクロファージ系細胞であるグリア細胞および活性化好中球が中心的役割を果たすと考えられる。これらの機序から脳障害を防ぐため、すでにステロイド薬の併用が実施されている。

本稿は、細菌性髄膜炎の最近の知見を中心に細菌感染による神経系の炎症の病態生理について概説する。

1. 細菌が神経系に侵入するまでの過程

はじめに細菌が神経系へ侵入するまでの概略を述べる。神経感染症は病原微生物が血行性や、隣接器官からの炎症の波及あるいは外傷や骨折による外的防御の破綻などから脳内へ侵入して発症する。細菌感染症の場合は、病原細菌が鼻咽頭粘膜へ付着し、上皮へ侵入後、菌血症を経て血行性に神経系に到達するのが大部分である。細菌性髄膜炎の主要起炎菌であるインフルエンザ菌や髄膜炎菌は、非繊毛細胞に付着後、粘膜細胞にpinocytosisされるか、もしくは粘膜細胞間隙を開かせながら粘膜下層に達し、その後に毛細血管内に取り込まれて髄膜に達する。また、肺炎球菌は、pneumococcal surface adhesin A, pneumococcal surface protein A, pneumolysinなどの表面蛋白が上皮側の血小板活性化因子 (platelet activating factor: PAF) レセプターを介して粘膜上皮へ付着し、その後に毛細血管内皮細胞のPAFレセプターを介して血中で増殖し髄膜に達する。これに対して生体は、粘膜の繊毛運動や粘液中のムコ多糖および分泌型IgA抗体により細菌の粘膜への付着を阻止し、菌血症の段階では食細胞による食食作用と特異抗体を必要としない補体の副経路が重要な役割を果たす。しかし、髄膜炎や敗血症など細菌が組織に侵入する感染症を発症させる細菌はIgAプロテアーゼや莢膜のポリサッカライドを有することで、分泌型IgA抗体を分解し、好中球、マクロファージ、肝臓のクッパー細胞、脾臓の大食細胞など食細胞の食食作用を抑制し、補体の静菌作用にも抵抗性を示す。

* 順天堂大学浦安病院小児科

**井上こどもクリニック

(〒279-0043 浦安市富士見2-9-1)

TEL 047-350-8787 FAX 047-350-8788

このように、宿主の防御機構を逃れた病原菌は標的臓器である神経系に到達し、BBBを横断して髄腔内に侵入する。

II. 細菌感染に伴う神経系の炎症の病態生理

脳の血管系のうち BBB が存在するのは毛細血管の部分である。内皮細胞ならびにそれに外接する基底膜と、その外側に位置し、脳実質との境界を形成するグリアリミタンス（アストロサイトの足突起とミクログリアの細胞突起からなる）との間に髄液で満たされる Virchow-Robin 腔が存在する。BBB のバリア機能の本体は内皮細胞で、解剖学的には内皮細胞相互間での連続する tight junction 構造がそれに相当する。また、脳の毛細血管内皮細胞は、物質の細胞内輸送を担う pinocytotic vesicle の数が非常に少なく、通常細菌は BBB を通過することはできない。しかし、ラットの脳槽にインフルエンザ菌、肺炎球菌、大腸菌を接種すると、数時間後より tight junction が開離し、pinocytotic vesicle の数も増加しており、形態学的に BBB の破綻あるいは透過性亢進がみられる。また、細菌のリポ多糖体 (lipopolysaccharide: LPS) は BBB の透過性亢進を惹起させることが実験的に確認されている。

一方、神経系内はリンパ組織が欠落しており、髄液中の免疫グロブリンや補体活性は欠如しているかあっても非常に少ない。血中の特異抗体や免疫グロブリンは通常ほとんど BBB を通過せず、髄液中の IgG 濃度は血中の約 1/800 程度と低く、髄膜炎で髄液中の免疫グロブリン濃度が上昇するといっても血清中に比べればごくわずかで、少なくとも病初期に上昇はみられない。また、補体も通常は BBB を通過できず、神経系内での産生量は少なく、髄液中のクリアランスも速い。そのため、ひとたび細菌が神経系に侵入すると、感染が成立する可能性が高く、細菌は急速に分裂増加をくり返し、それに伴い細胞壁や細胞表面構成成分が大量に遊離し、BBB の透過性を亢進させ髄腔内へ侵入すると考えられる。

近年、自然免疫系において、侵入した病原微生物

物を抗原として認識する機構が明らかになった。すなわち、自然免疫担当細胞は、病原微生物の表面上に共通して存在する分子を、その受容体である Toll-like receptor (TLR) で異物と認識し、TLR を介した細胞内シグナル伝達によって核内転写因子である NF- κ B が活性化され、各種サイトカインの遺伝子発現が高まり感染防御反応が誘導される。

神経系においては血管内皮細胞およびグリア細胞が、グラム陰性菌の LPS やグラム陽性菌のテイコ酸を TLR を介して認識し、TNF- α 、IL-1、IL-6 などの炎症性サイトカインや IL-8、MIP-1 (macrophage inflammatory protein-1) などのケモカインが産生されると考えられる。TNF- α および IL-1 は、フォスホリパーゼ A₂ を活性化して PAF やアラキドン酸代謝産物 (プロスタグランジン: PG, トロンボキサン: TX, ロイコトリエン: LT) などの脂質メディエーターの合成および活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) や一酸化窒素 (NO) の産生・放出を誘導し、これらのメディエーターは細胞傷害因子として作用する。たとえば、PGE₂ や PAF は血管内皮細胞を傷害し、PGE₂ は BBB の血管透過性を亢進させ脳浮腫をひき起こし、PAF は凝固系を活性化して血栓を形成し血管障害を惹起する。

1. 活性化好中球による血管内皮細胞障害

活性化したグリア細胞および血管内皮細胞から産生される IL-8 や MIP-1 は、好中球を局所に遊走させ、TNF- α 、IL-1 β は血管内皮細胞に作用して E-セレクトチンを発現させる。さらに TNF- α により好中球表面の L-セレクトチンと血管内皮細胞表面の L-セレクトチンレセプターとの親和性が増強し、セレクトチンを介した好中球の血管内皮細胞への接着が起こる。次に、血管内皮で産生される IL-8 は、セレクトチンによる好中球の接着を断ち切り、同時に好中球に LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) などの β インテグリンの発現を促し、血管内皮細胞の ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) を介した結合に置き換え血管壁に強く結合する。この強固な結合は好中球に細胞伸展と運動性亢進をもたらし、内皮細胞

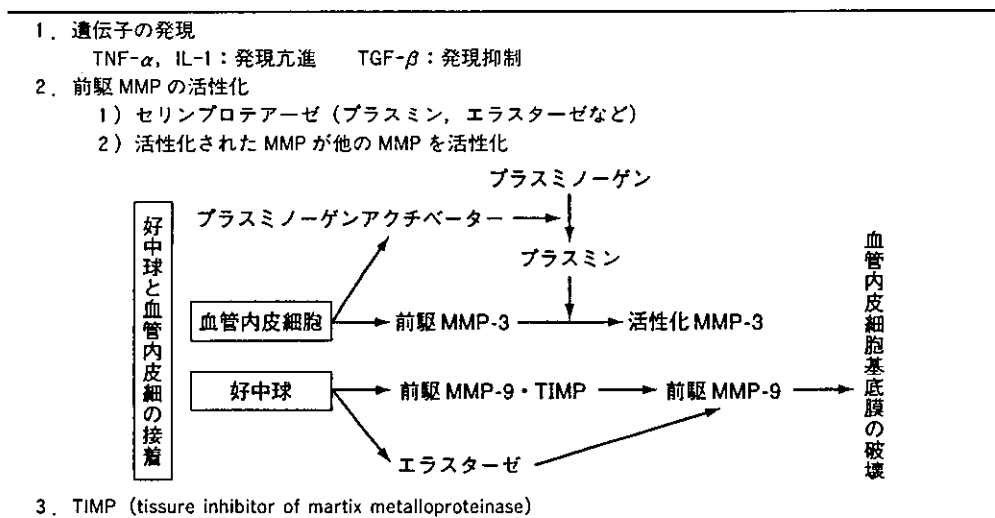
間の接合部位に発現している PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1) と好中球のインテグリンが結合することで好中球は血管外へ遊出する。

最近、多発性硬化症で BBB の破壊とその後の細胞浸潤に MMP (matrix metalloproteinase), とくに MMP-9 の関与が注目されている。また、T 細胞はいったん BBB への浸潤が起こると、その接着分子である VLA-4 (very late antigen-4) は急速に発現低下し、替わって MMP の up-regulation が起こり、MMP を強く発現した T 細胞は、細胞外マトリックスを破壊し、脳実質への浸潤を果たすことが報告されている。MMP とは細胞外マトリックスを特異的に分解する酵素で、そのドメイン構造と対応する基質特異性によって 20 数種類に分類される。このうち MMP-9 は血管内皮基底膜の主構成蛋白である IV 型コラーゲンを分解する酵素で、主に活性化した好中球やマクロファージなどにより産生される。生体内での活性は、遺伝子レベルでの発現調節、前駆 MMP-9 の活性化および内因性の MMP 阻害物質である TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase) による活性阻害によって厳密に制御されており、その産生亢進に関与する物質としては LPS や IL-1, TNF- α などの炎症性サイトカイン、エラスターゼやプラスミンなどのセリンプロテアーゼが重要である。

一方、産生を抑制する物質としては TGF- β (transforming growth factor- β) がある。好中球が血管内皮細胞と接触すると脳の血管内皮細胞に豊富に存在する組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) が活性化されプラスミンの産生が高まる。プラスミンは血管内皮細胞の前駆 MMP-3 を活性化し、活性化 MMP-3 は好中球に作用して、TIMP と結合して存在する前駆 MMP-9 から TIMP を分離し MMP-9 を活性化する。また、好中球自身の産生するエラスターゼも MMP-9 を活性化し、活性化 MMP-9 は血管内皮細胞の基底膜を破壊し、好中球は BBB から神経系内へ浸潤すると考えられる (表)。

炎症性サイトカインによって活性化した好中球は、エラスターゼやカテプシン G などのプロテアーゼおよび ROS を細胞外に放出するが、通常、これらはそれぞれ α_1 プロテアーゼインヒビター、 α_2 マクログロブリンなどのプロテアーゼインヒビターや SOD (superoxide dismutase) などの ROS スカベンジャーによって速やかに不活化される。しかし、活性化好中球と内皮細胞との接着によって形成される両細胞間の微小空間では血液が排除されるため、蛋白性のインヒビターや ROS スカベンジャーは侵入できず、これら組織傷害因子は不活化されることなく血管内皮細胞を傷害する。

表 MMP (matrix metalloproteinase) の活性調節機構



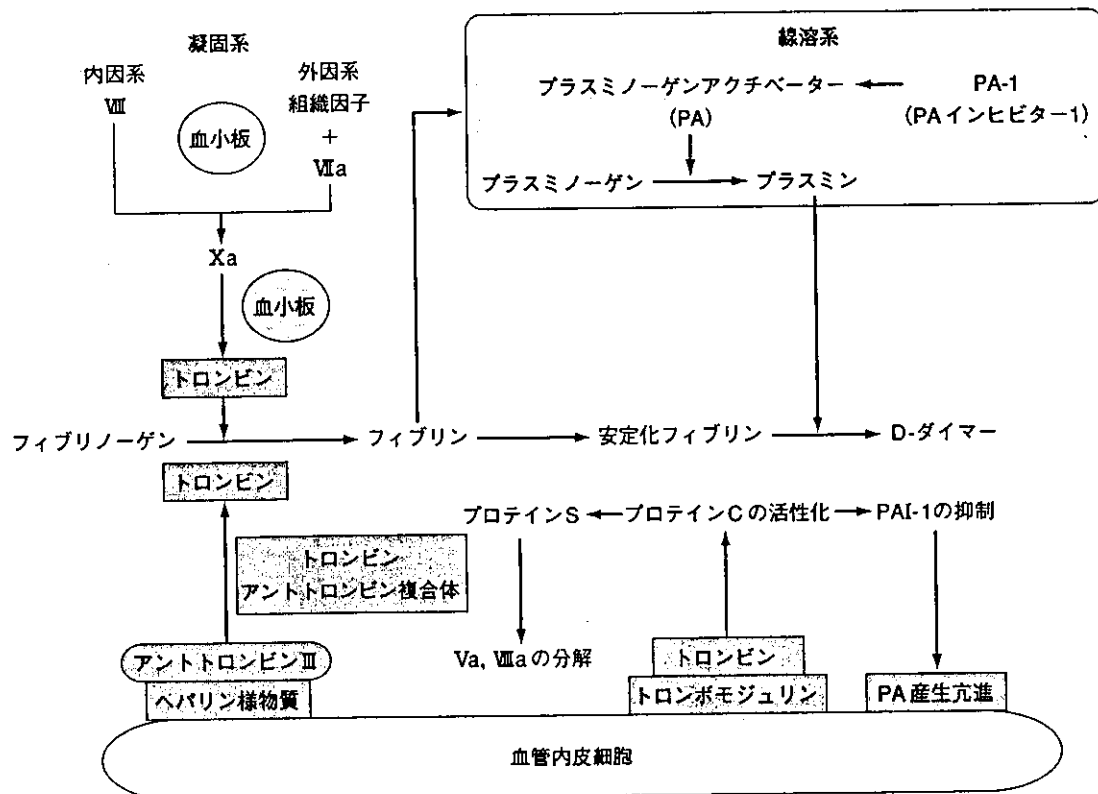


図 1 単純化した血液凝固・線溶機序 (上) と血管内皮細胞での抗凝固作用 (下)

2. 血管内皮細胞の活性化と凝固線溶系

本来、血管内皮細胞は、 PGI_2 やNOの合成・放出による血小板の凝集抑制および血管拡張、トロンボモジュリン(TM)によるトロンビン阻害、ヘパリン様分子とそれに結合したアンチトロンビンIII(AT III)による活性化凝固因子の阻害、t-PAの産生・放出による線溶系の賦活化、などの複合的な機序を介して血管内を抗凝固状態に維持している。図1に、単純化した血液凝固・線溶機序と血管内皮細胞での抗凝固作用を示す。一方、脳の血管内皮細胞にはTMが乏しく、 $TNF-\alpha$ 、IL-1によって活性化した血管内皮細胞ではTM、ヘパリン様分子、t-PAやNOの産生が減少し、逆にプラスミノゲンアクチベーターインヒビター(PAI-1)やPAF、 TXA_2 の産生が亢進する。好中球プロテアーゼは血管内皮細胞の細胞内Ca濃度の上昇を抑制し、 PGI_2 の産生を低下させる。 PGI_2/TXA_2 インバランスやNO産生低下およびPAFの産生亢進により血小板凝集や血管の収縮が生じる。また、

$TNF-\alpha$ や活性化好中球のプロテアーゼやROSにより傷害を受けた血管内皮細胞では、組織因子が発現し、外因系凝固経路が活性化されトロンビンの産生が高まる。トロンビンは、フィブリノーゲンのフィブリンへの転換を促し、これに対して線溶系が作動するが、前述のとおり活性化した内皮細胞ではt-PAの産生が低下し、PAI-1の産生が亢進しておりやがて線溶系は機能しなくなる。さらに、TMやAT IIIの処理能を上回る大量のトロンビンが産生されると、トロンビンはその受容体を有する血管内皮細胞や血小板に作用する。その結果、血管内皮細胞は再び活性化し、血小板からは TXA_2 やセロトニンが産生され血管収縮や血小板凝集が促進し、 LTB_4 は好中球の走化性を亢進させる。これらの結果、血管内は抗凝固から向凝固へと変化し、微小血栓の形成および血管透過性亢進による微小循環不全が生じる。

3. NO および TNF- α の組織障害

神経系の細菌感染において最終的に脳障害を惹起させるメディエーターのひとつがNOである。NOはアルギニンと酸素を基質としてNO合成酵素(nitric acid synthetase: NOS)によって産生される。NOSには3つのアイソフォームがあり、NOS-1は、ニューロン間の神経伝達物質として中枢神経では高次神経機能、末梢神経では血管・消化管平滑筋の神経調節に関与している。NOS-3は、血管内皮細胞に作用して血管平滑筋を弛緩させ局所の血流を調節したり、血小板凝集阻止やセレクチン、ICAM-1などの接着分子の発現を抑制し白血球の内皮細胞への接着を阻害し、血管トーン調節、抗血栓や抗血管肥厚の恒常性を維持する。一方、NOS-2は、iNOS(inducible NO synthase)とよばれ、脳内ではTNF- α やIL-1などの炎症性サイトカインによりミクログリア、アストロサイトで発現が増強し、NOを産生する。

NOの組織障害は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸との関連が重要である。通常、グルタミン酸は、グルタミン酸受容体(glutamate receptor: GluR)を介してシナプス後細胞に作用し、シナプス間隙の余剰なグルタミン酸はトランスポーター-EAAT(excitatory amino acid transporter)を介してアストロサイトに取り込まれる。しかし、感染を契機に活性酸素生成系が消去系に対して優位に立つと、生体は酸化障害(酸化ストレス)を受けることになり、酸化ストレス下ではEAATによる輸送能が低下し、グルタミン酸は細胞外へ逆行輸送される。過剰な細胞外グルタミン酸は、GluRを刺激することで細胞質のNOSを活性化しNOが発生する。NOは、スーパーオキシドと反応して強力な神経毒であるペリオキシ亜硝酸(ONOO⁻)を生成し、GluRを発現している神経細胞やオリゴデンドロサイトに対してミトコンドリア電子伝達系障害を介した不可逆的な障害を与える。また、NOはシクロオキシゲナーゼの作用を増強し、アラキドン酸から炎症性エイコサノイドの産生も促進させる。

また、TNF- α も組織障害をひき起こす重要なエフェクター因子である。TNF- α とその受容体によるシグナル伝達は、細胞の活性化と細胞死という

相反する細胞状態を誘導する。すなわち、TNF- α がその受容体と結合しシグナルが導入されると、3つのシグナル伝達経路が活性化し、ひとつは転写因子NF- κ B活性化による亢炎症性あるいは抗アポトーシス遺伝子を介した細胞活性化・生存経路、ほかはカスパーゼ活性化による細胞死経路およびASK-1(apoptosis signal regulating kinase 1)活性化による転写因子AP-1の活性化とアポトーシス関連遺伝子発現誘導によるアポトーシスの補助経路である。感染防御に対するTNF- α の第一義的な役割は、感染部位へのマクロファージや白血球の供給と接着分子の発現誘導であるが、一方、過剰なシグナル伝達誘導と制御の逸脱は病態発生につながる。TNF- α の神経系でのエフェクター作用は、ミクログリア、アストロサイトのNO産生の誘導、神経細胞へのアポトーシスの誘導と神経細胞の変性・脱落への関与、オリゴデンドロサイトの障害などがある。

このように、神経系に侵入した細菌およびその菌体成分の刺激により血管内皮細胞やグリア細胞から産生されたTNF- α 、IL-1、IL-8などのサイトカインは、好中球を活性化し、血管内皮細胞との接着や神経系への流入を誘導し、両者は相互に複雑に関連し合って炎症が進展していく(endothelium-leukocyte interaction)。図2に、前述した複雑な過程で起こる細菌性髄膜炎の髄腔内における炎症の進展過程を簡略化して示す。

一方、TGF- β やIL-10は、endothelium-leukocyte interactionを調節するサイトカインで、実験的な肺炎球菌性髄膜炎において感染初期の脳血流の変化や脳圧亢進および脳水分保有量の増加を抑制し、ROSやNOの産生を阻害することが報告されている。また、細菌性髄膜炎で髄液中のIL-10は、TNF- α 、IL-1やIL-8が感染初期より上昇するのに比して、遅れて出現することより、IL-10はこれら炎症性サイトカインの産生を抑制し炎症過程を緩和していると考えられている。TGF- β やIL-10のほかにも炎症を抑制するサイトカインとしてsoluble TNF receptor, IL-1 β receptor antagonistなどが細菌性髄膜炎の髄液で上昇し、炎症の進展に抑制的に働く可能性が示唆されている。また、活性化したミクログリアは炎症性サイ

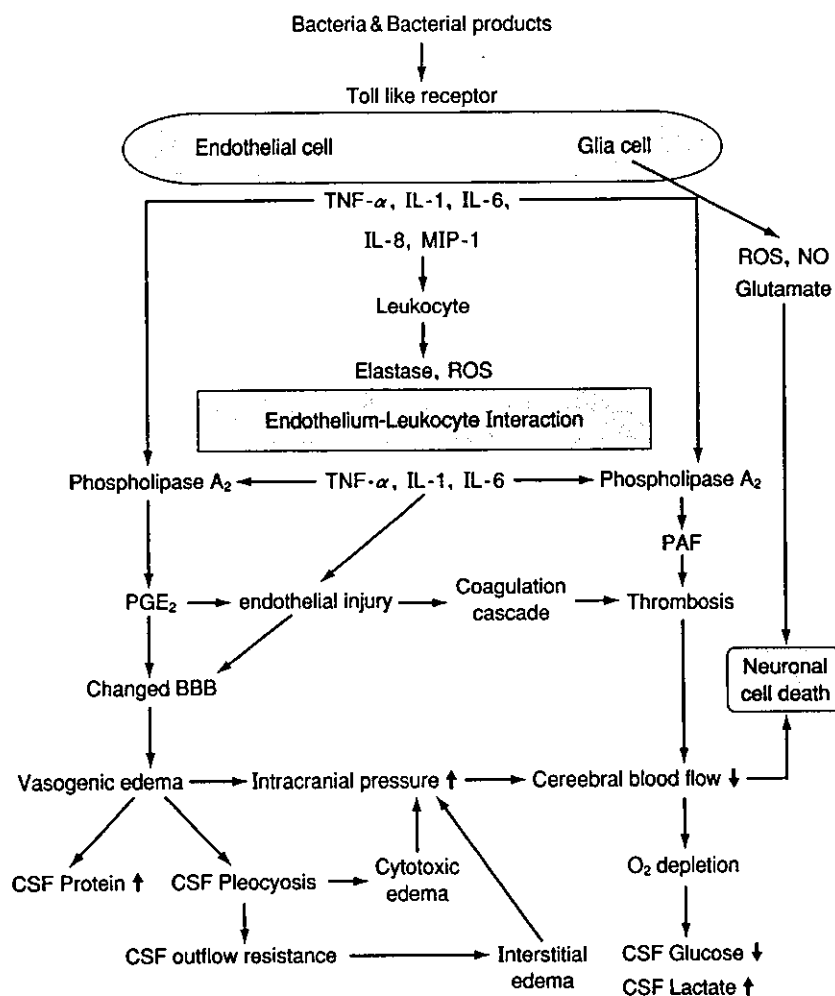


図 2 細菌性髄膜炎の髄腔内における炎症の進展過程

トカインや NO などの細胞障害因子のほかに、神経成長因子 (nerve growth factor : NGF), 脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor : BDNF), ニューロトロフィン 3, 4, IL-3, TGF- β などの神経栄養活性因子を産生する。そのためミクログリアが障害因子を産生すれば周囲の細胞 (ニューロン, グリア) は傷害や変性死を起こす可能性があり、神経栄養因子の産生を行えばニューロンの生存, 成長, 機能維持が図られることになる。

以上、細菌感染による神経系の炎症の病態生理について概説した。今後も細菌性神経感染症の病

態解明が進展し、より有効な治療法が確立されることを期待する。

文 献

- 1) Abhijit C : Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol* 3 : 54-64, 2004
- 2) 大原義朗 : 感染症における免疫学的機序. 吉田孝人編 : 免疫学からみた神経系と神経疾患, 日本医学館, 東京, pp 183-190, 1999
- 3) Fontana A, Constam D, Frei K, et al : Cytokines and defense against CNS infection. Ransohoff RM, Cytokines and the CNS, CBC Press, Boca Raton, pp 187-197, 1996

小児の臨床薬理学

神経疾患薬

抗てんかん薬

Antiepileptic drugs

須 貝 研 司

国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科

おもな抗てんかん薬と処方に必要な薬理特性 (表1)

用量 (初期量, 維持量), 治療域の血中濃度, 半減期, ピーク時間, そしてこれらの年齢による変化を念頭において, 投与量や時間, 回数を決める。その際, 薬理動態に注意する。

抗てんかん薬の代謝は, 年齢により変化する (表2)。薬の代謝は幼児期がもっとも早く, 成人の3~4倍にもなり, 新生児期を除くと, 年齢が若いほどある血中濃度を得るのに必要な体重1kg当たりの投与量は多く, 半減期とピーク時間は短くなる。思春期以降はほぼ成人と同様になる。小学生以降は薬の代謝が徐々に遅くなるため, 体重が増えて体重1kg当たりの薬の量は減少しても血中濃度はあまり下がらず, 体重増加に応じた薬の増量は必要ないことが多い。

臨床で重要な抗てんかん薬の薬理動態

治療効果を高め, 副作用を防ぐために重要な項目をまとめた (表3)。多剤併用時には, 各抗けいれん薬間の相互作用に注意し (表4), また抗てんかん薬以外の薬と併用するときは, ほかの薬が抗てんかん薬に及ぼす影響 (表5) と, 抗てんかん薬が, ほかの薬に及ぼす影響 (表6) を考慮する。

注意すべき抗てんかん薬 (表7)

臨床的に問題となるのは, 開始・増量時のCBZとベンゾジアゼピン系薬剤の副作用とけいれん増悪, 減量・断薬時のベンゾジアゼピン系薬剤とAZAのけいれん増悪 (離脱発作), 長期使用時のベンゾジアゼピン系薬剤とAZAの耐性, およびCBZ, PHTの非直線的な血中濃度の変動である。

蛋白結合率 (表8)

PHTなどは遊離型が抗けいれん作用を発揮するので, 低蛋白血症では効果と副作用が増強する。血中濃度は通常は蛋白結合型を測定するので, 遊離型が多くなれば血中濃度が高なくてもけいれんが抑制され, あるいは副作用が出うる。また, 蛋白結合率は, 母の抗てんかん薬の母乳への移行にもっとも大きく影響する。

作用機序

作用機序は四つ大別され, AZAはさらに異なる (表8)。作用機序は類似しているものが多く, また, 二つの機作用機序をもつものが多いが, 合理的な多剤併用療法では, なるべく作用機序の異なる薬を組み合わせることが重要とされているので, これを理解しておくことは重要である。ESM, AZAは, 作用機序がほかの抗てんかん薬とまったく異なる。

表1 おもな抗てんかん薬の薬物動態

一般名(略号)	維持量* (mg/kg)	治療域 血中濃度** ($\mu\text{g/ml}$)	半減期** (hr)		ピーク時間 (hr)		おもな商品名
			成人	小児	成人	小児	
フェノバルビタール (PB)	2~5	15~25	79~117	25~75	5~15	2~4	フェノバル®、ルミナール®
プリミドン (PRM)	10~30	5~10	9~22	4~11	2~6	1~3	マイソリン®, プリミドン®
カルバマゼピン (CBZ)	10~25	5~10	10~26	8~20	4~8	3~6	テグレート®, テレスミン®
フェニトイン c (PHT)* [†]	3~12	7~20	L: 7~42 H: 20~70	L: 2~16 H: 8~30	4~8	2~6	アレビアチン®, ヒダントール®
ゾニサミド (ZNS)	4~12	10~30	50~63	16~36	2~5	1~3	エクセگران®
バルプロ酸 (VPA)	15~50	50~100	10~19	6~15	1~4	1~3	デバケン®, ハイセレニン®
バルプロ酸徐放剤 (VPA-R)			12~26		6~12	3~8	デバケン®, セレニカ®
エトサクシミド (ESM)	15~40	50~100	40~60	24~41	1~7	1~4	ザロンチン®, エピレオプチマル®
クロナゼバム (CZP)	0.025~0.2	0.02~0.07	26~49	22~33	1~4	1~3	リボトリール®, ランドセン®
ニトラゼバム (NZP)	0.2~0.5	0.02~0.1	24~31		0.6~4		ベンザリン®, ネルボン®
ジアゼパム (DZP)	0.1~0.5	0.2~0.5	32~41	8~20	0.5~1.5	0.25~0.5	セルシン®, ホリゾン®
クロバザム (CLB)	0.3~1.0	未確定	10~30 36~46**		0.5~3 30~48**		マイスタン®
クロラゼパム (CLZ)	0.5~3.0	0.5~1.9**	40~83**		0.5~2**		メンドン®
アセタゾラミド (AZA)	10~30	10~14	10~15		2~4		グイアモックス®
臭化カリウム (KBr)	30~80	750~1,250	10~13日				臭化カリウム®

なるべくてんかん患者、経口摂取、単剤投与の報告から作成。それがないものは健康成人ボランティアへの単回投与報告から作成

*1: 開始時に最少維持量でも副作用が出やすい薬剤 (PRM, CBZ, CZP, NZP, CLZ) は、最少維持量の1/2くらいで開始

*2: 有効なら血中濃度は低くてもよく、副作用がなければ治療域を越えて高くしてもよい

*3: フェニトインは L: 少量 (血中濃度 5 $\mu\text{g/ml}$ 前後), H: 多量 (血中濃度 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上) により半減期が異なる

*4: ピーク濃度から半減する時間 (elimination half-life)。投与後血中濃度が半減するまでの時間は、ピーク時間+半減期

半減期は、多剤併用の場合は、相互作用 (表4) で血中濃度が低下する組み合わせでは短縮、血中濃度が上昇する組み合わせでは延長

*5: clobazam の代謝物 N-desmethyl clobazam (N-DMCLB) の場合、N-DMCLB も CLB の約 1/10 の抗けいれん作用をもつ

*6: clorazepate の薬理動態は代謝物である N-desmethyl diazepam で示される

*7: 新生児期を除くと年齢が若いほどある血中濃度を得るのに必要な使用量は多く、半減期とピーク時間は短くなる。思春期以降は成人と同様になる

表2 抗てんかん薬代謝の年齢による変化 (成人と比較して)

	新生児期	乳幼児~小児期	思春期
吸収	↓	↑	→
血漿蛋白結合率	↓	↓	→
代謝	↓	↑	→
排泄	↓	→	→

①ナトリウムチャンネルの阻害: 軸索における活動電位の活性化には、ナトリウムがナトリウムチャンネルから軸索に入ることが必要だが、ナトリウムチャンネルを不活化し、ナトリウムの軸索内への流入を妨げ、活動電位の伝達を阻害する。

②GABAのGABA_A受容体へ結合促進作用: 抑制性伝達物質であるGABAがGABA_A受容体に結合することにより、クロライドチャンネルを介したクロライドの流入が促進され、静止膜電位がより陰性になり、脱分極しにくくなる

表3 てんかん治療に必要な薬理特性

血中濃度：有効血中濃度は個人により異なるので、低くても発作が抑制されていれば増やす必要はなく、高くても副作用がなければ治療域を越えて増量してよい。測定する時間により異なるので半減期とピーク時間を考慮し、有効性の判断には血中濃度の底値を、安全性や副作用の判断には頂値を測定

副作用との関連：用量（初期量、維持量）、半減期、治療域の血中濃度、ピーク時間との関係が重要。量が多い、血中濃度が高い、血中濃度のピーク時における現象は副作用の可能性はあるが、逆の場合はそうでない

年齢と薬物動態：年少児は半減期は短く、血中濃度のピーク時間は早く、同じ血中濃度を得るのに要する用量(mg/kg)は多く、頻回分服投与を要する。思春期以降は成人と同様。2歳半までは血中濃度が上がりにくい

半減期：ピーク濃度から半減する elimination half-life であり、投与後血中濃度が半減する時間はピーク時間+半減期。多剤併用時、相互作用で血中濃度が低下する組み合わせでは短縮、上昇する組み合わせでは延長

定常状態と抗けいれん薬の除去：半減期の約5倍で、開始時には定常状態に至り、減量・中止時には約97%除去される。運用時はこれより遅くなる。ただし、CBZは自己誘導のため、定常状態になるのに3~4週間かかる。開始・増量時の効果判定、減量・中止時の影響の評価にはこの時間を考慮

発作型と有効血中濃度：PHT, PB, CBZは、効果発現のためには、部分発作は全般発作よりも高い血中濃度を要する。難治てんかんでは血中濃度を上限前後まで上げないと有効性を判断できない

非直線的な血中濃度の上昇：血中濃度は投与量に対し直線的に増加するが、PHTは対数増加。血中濃度が5µg/ml前後まではほぼ直線的に増加するがなかなか上昇せず、それ以降は対数的に急激に上昇するので、増量幅に注意。CBZは自己誘導があり、血中濃度は開始後3~4日は急に上昇、以後下降し、3~4週間で定常状態。開始、増量時に有効でも1カ月くらいで痙攣が再発する場合は血中濃度が高ければ有効ことを示しており、増量すればよい。開始、増量時に眠気などが出やすいが、小児では3~4日待てば改善することが多い

抗てんかん薬の相互作用（表4）：抗てんかん薬を追加・変更時に、他の薬の血中濃度上昇による効果増強や副作用、または低下によるけいれん増加がoccurする。PHTとPBはお互いの血中濃度は上昇か不変、他の抗てんかん薬の血中濃度を低下、CBZはVPA, CZP, CLB, ESMを低下、VPAはPHT, CBZ, ZNS, CLBを低下、他の薬を上昇させる。CLBは、PHT, VPAを著増、CBZ, PBを上昇

蛋白結合と遊離型：剤形による血中濃度、ピーク時間の変化：PHTは錠剤>10倍散>錠剤粉砕、細粒>末の順に血中濃度が上がり、同量で錠剤は末の約2倍の血中濃度となるので、剤形変更時は痙攣の悪化と副作用に注意。バルプロ酸のピーク時間は、シロップ<細粒<錠剤の順で、空腹時は食後より早い。徐放剤のピーク時間は、食後は空腹時より早い

開始、中止時に注意すべき薬剤と対応：始めから十分量を使うと副作用がoccurしやすいもの（CBZ, CZP, CLB, CLB, NZP）は少量より漸増、軽ければ4~7日待つ。発作が増加することがあるもの（CZP, CBZ, CLB, CLB）は増加したら中止か他剤に変更、耐性を生じやすいもの（CLZ, NZP, CLB, CZP, AZA）は耐性を生じたら他剤に変更し、時期をあけて再使用。急に中止すると痙攣が増加、重積がoccurるもの（CZP, CLB, NZP, AZA）は漸減中止（CZPは≤0.04mg/kg/週で）

表4 抗てんかん薬の相互作用

もとの抗てんかん薬の血中濃度の変化

追加薬	VPA	PB	PRM	CBZ	PHT	ZNS	CZP	CLB ^{*1}	ESM
VPA		↑↑	↑*1	↓*2→↑*3	↓→*2↑*3	↓		↓	↑
PB	↓			↓	↓→*2		↓	↓	↓
PRM	↓			↓	↓				
CBZ	↓	→↑	↓*5		↓→↑	→↓	↓	↓	↓
PHT	↓↓	↑→	↓*5	↓↓		↓→	↓	↓	↓
ZNS	↑→			→*6	→				
CZP		→	↑		→				
CLB	↑↑	↑		↑	↑↑				
ESM	↑	↑	→	↓	↑				
AZA		↑↓	↓→	↑	↑				

血中濃度：↑上昇、↑↑著増、↓減少、↓↓著減、→不変

*1：一過性、*2：一過性に減少するが不変、*3：総濃度は減少、非結合型は上昇、*4：少し増減、実質的には不変、*5：PRM→PBを促進、PRM減少、PB増加、*6：CBZ-epoxideは増加、*7：CLB：N-DMCLB濃度比は約1：10だが、CBZ, PHT, PBとの併用ではN-DMCLBの割合が大きくなる

表 5 ほかの薬の抗てんかん薬に及ぼす影響

薬 剤 (おもな商品名)	抗てんかん薬の血中濃度・作用
サリチル酸 (アスピリン®)	PHT ↓, VPA ↑, CBZ ↓
イブプロフェン (ブルフェン®)	PHT ↓
エリスロマイシン (エリスロシン®)	CBZ ↓, VPA ↑
クラリスロマイシン (クラリス®)	CBZ ↓, PHT ↓
ST 合剤 (バクタ®)	PHT ↑
オキサシリン (スタフシリン V®)	PHT ↓
パニベネム: ベタミブロン (カルベニン®)	VPA ↓↓
メロベネム (メロベン®)	VPA ↓↓↓
イミベネム: シラスタチン (チエナム®)	VPA ↓↓↓
クロラムフェニコール (クロロマイセチン®)	PHT ↑, PB ↓
イソニアジド (イスコチン®)	PHT ↑, PRM ↑, CBZ ↑, ESM ↑, VPA ↑
制酸薬 (マーロックス®など)	PHT ↓
シメチジン (タガメット®)	PHT ↑, CBZ ↑, CZP ↑, VPA ↑
クロルプロマジン (ウインタミン, コントミン®)	VPA ↓
ハロペリドール (セレネース®)	CBZ ↑
ヒドロキシジン (アタラックス P®)	PB ↑, PRM ↑
ジフェンヒドラミン (レスタミン®)	PB ↑, PRM ↑
メチルフェニデート (リタリン®)	PB ↑, PHT ↑, PRM ↑
テオフィリン (テオドール®)	CBZ ↓, PHT ↓, PB ↓
ピリドキシリン (アデロキシリン®)	PB ↓, PHT ↓

表 6 抗てんかん薬の他の薬に及ぼす影響

	薬 剤 (商品名)
PB	副腎皮質ホルモン ↓, ジゴキシリン (ジゴシン®) ↓, 三環系抗うつ薬 (トフラニール®など) ↑, ↓, クロラムフェニコール (クロロマイセチン®) ↓, ワルファリン (ワーファリン®) ↓, ヒドロキシジン (アタラックス P®) ↑, ジフェンヒドラミン (レスタミン®) ↑
PRM	同上
CBZ	テオフィリン (テオドール®) ↓, ジゴキシリン (ジゴシン®) ↓, イソニアジド (イスコチン®) ↑, ワルファリン (ワーファリン®) ↓
PHT	副腎皮質ホルモン ↓, テオフィリン (テオドール®) ↓, ジゴキシリン (ジゴシン®) ↓, クロラムフェニコール (クロロマイセチン®) ↓, 甲状腺ホルモン ↓
VPA	ワルファリン (ワーファリン®) ↑

表 7 注意すべき抗てんかん薬

注意すべき問題点	注意すべき抗てんかん薬	対 応
はじめから維持量を使うと副作用がおこりやすい	CBZ, CZP, CLZ, PRM, NZP	最少維持量の半量より漸増。軽ければ3~7日待つ
発作が増加することがある	CZP, CBZ, CLZ	中止か他剤に変更
血中濃度の上昇が直線的でなく、急激に増加	PHT	≥10 μg/ml を超えたらゆっくり増量
血中濃度がはじめ上昇、徐々に低下し一定に	CBZ	少なめに増量。効果薄れれば増量
剤形により血中濃度が大きく変動	PHT	錠剤 > 10 倍散*1 > 錠剤つぶし、細粒 > 散剤の順。剤形変更時に量を調整
耐性を生じやすく、効かなくなる*2	CZP, CLZ, NZP, DZP, AZA	他剤に変更し、時期をあけて再使用
急に中止するとけいれんが増加、重積	CZP, CLZ, NZP, AZA, PB	漸減 (週に12~20%ずつ*3) 中止 CZP は ≤ 0.04 mg/kg/週で漸減中止

*1: 10 倍散は比較的錠剤に近い血中濃度得られる。

*2: CLZ, NZP は耐性が多く(30~50%)、早く生じる(週~月単位)。CZP, AZA の耐性は多くなく、比較的遅い(数カ月~年単位)

*3: 具体的なデータが示されていない

が、GABA_A受容体の流入を促進する。

③T型カルシウム流入の阻害：T型カルシウムは、視床における神経細胞の緩徐で律動的な発火のペースメーカーとなり、また欠神発作の3Hzのspike-waveを形成するが、T型カルシウム流入を阻害することで、この発火を阻害し、3Hz spike-waveの形成を阻害する。

④グルタミン酸受容体の阻害：興奮性伝達物質であるグルタミン酸が、グルタミン酸受容体(NMDA, AMPA, カイニン酸)に結合すると神経細胞へのカルシウムとナトリウムが流入

と、そこからのカリウムの流出を促進し、膜の静止活動電位の安定性を減少させ、興奮しやすくするが、グルタミン酸受容体の阻害薬としてこの結合を阻害する。

⑤脳内の carbonic anhydrase の阻害による局所のCO₂貯留により、けいれん活動の伝播を抑制。GABA濃度を上げる。

おもな代謝部位(表8)

肝機能や腎機能の低下があると、抗てんかん薬の代謝(蛋白結合率, 血中濃度, 半減期)が

表8 おもな抗てんかん薬の薬物動態

一般名(略号)	作用機序*	蛋白結合率(%)	おもな代謝部位	腎障害時の対応	肝障害時の対応	母の血中濃度に対する母乳中濃度%	母の血中濃度に対する母乳乳児の血中濃度%
PB	A, B	40~55	肝 50~80% 腎 20~50%	少し減量	不要~少し減量	30~40	数十~>100**
PRM	A, B	10~20	肝 60~70% 腎 30~40%	少し減量	-**	40~96	数十**
CBZ	A	75~85	肝	不要	-	17~69	軽微
PHT	A	87~93	肝	不要	不要~少し減量	6~69	軽微
ZNS	A, C	<50~	肝	減量	不明	93±9	
VPA	A, B	55 80~93	肝 大部分 腎 1~3%	不要	不要~少し減量	1~10	4~12
ESM	C	0~<10	肝 80~90% 腎 10~20%	不要	-	77~100	30~50**
CZP	A, B	80~90	肝	不要	減量	少量	ごく軽微
NZP	A, B	86	肝	不要	不要	少量	ごく軽微
DZP	A, B	96~99	肝	不要	減量	10~50	ごく軽微
CLB	A, B	85	肝	不要	-	36	ごく軽微
CLZ	A, B	96~98	肝 15~20% 腎 80~85%	不要	減量	15~50	ごく軽微
AZA	E	90~95	腎	-	-	-	-
KBr	ベンゾジアゼピン受容体の活性化	0	腎	-	-	-	-

*1: A: ナトリウムチャンネルの阻害, B: GABAのGABA_A受容体へ結合促進作用, C: T型カルシウム流入の阻害, D: グルタミン酸受容体の阻害, E: 脳内の carbonic anhydrase の阻害による局所のCO₂貯留, Dをもつ felbamate, topiramate はわが国では未承認

**1: -は不明, **2: 母乳乳児に鎮静や行動異常を生じるおそれあり, 要注意

表9 おもな抗てんかん薬と副作用 (過敏反応以外、発疹などの過敏症状は表10)

一般名 略語	おもな副作用 (多いもの、ほぼ頻度順)	
	臨床症状	検査上の異常
PB	眠気、不穏・多動、注意力・集中力低下、頭痛、運動失調、 黄疸	γ -GTP \uparrow , ALT \uparrow
PRM	眠気、注意力・集中力の低下、めまい、頭痛、運動失調、 複視	γ -GTP \uparrow , ALT \uparrow , 白血球 \downarrow , 蛋白尿
CBZ	眠気、めまい・失調、発疹、複視、浮腫、oculogyric cri- sis、不整脈 (刺激伝導異常)	抗核抗体陽性、 γ -GTP \uparrow , 白血球 \downarrow , Na \downarrow , ALT \uparrow , Ca \downarrow , T4 \downarrow , コレステロール \uparrow
PHT	歯肉増殖、多毛、ふらつき・失調、眼振、にきび、くる病・ 骨軟化症、末梢神経障害、不随意運動	γ -GTP \uparrow , AST \uparrow , ALT \uparrow , 免疫グロブリン \downarrow , 小脳萎縮、甲状腺機能低下
ZNS	眠気、活動性低下、発汗減少・発熱、食欲低下、幻覚・妄 想、振戦、興奮症状 (不眠、奇声、歩行異常、多動)、尿 路結石 (しばしば砂状)	BUN・クレアチニン \uparrow , 蛋白尿, 血尿, 尿 路結石
VPA	悪心・嘔吐、食欲不振、眠気、肺炎、夜尿、脱毛	γ -GTP \uparrow , AST \uparrow , ALT \uparrow , AI-P \uparrow , アンモ ニア \uparrow , 血小板 \downarrow , アミラーゼ \uparrow
ESM	食欲不振、悪心・嘔吐、SLE、羞明、しゃっくり	抗核抗体陽性、白血球 \downarrow
CZP	眠気、ふらつき、運動失調、気道分泌増加・流涎、喘鳴、 認知機能・注意力低下、筋緊張低下、興奮、けいれん増加、 微小発作誘発、複視	
NZP	眠気、筋緊張低下、ふらつき、口渇	
DZP	眠気、ふらつき、活動性低下、興奮、頻脈	
CLZ	眠気、ふらつき、活動性低下、興奮、けいれん増加	
CLB*	眠気、ふらつき、活動性低下、興奮、けいれん増加、精神症状	
AZA	食欲不振、四肢の知覚異常、眠気、尿路結石 (しばしば砂 状)、くる病・骨軟化症、多尿	代謝性アシドーシス, K \downarrow
KBr	食欲低下、ふらつき、活動性低下	Cl \uparrow (BrをClとして測定するための見かけ 上の上昇)

*: CLBは、CLBに対するN-DMCLBの血中濃度の割合が大きいかほど副作用が出やすい

表10 抗てんかん薬の過敏反応

	CBZ	PHT	VPA	PB	ESM	ZNS
無顆粒球症	+	+	+	+	+	
Stevens-Johnson 症候群	+	+	+	+	+	
再生不良性貧血	+	+	+		+	
肝不全	+	+	+	+		
薬疹	+	+	+	+	+	+
血清病	+	+	+	+	+	
肺炎	+	+	+			

変化し、血中濃度が上昇して中毒の危険が増す
場合や (腎障害時の ZNS)、血中濃度が減少して
発作が増加する場合があります (腎障害時の PHT,
VPA, ベンゾジアゼピン系、肝障害時の VPA)、
投与量の増減を考慮すべき場合がある。

母乳への移行 (表8)

母の抗てんかん薬の母乳への移行には、蛋白
結合率がかつとも大きく影響する。PHT, CBZ,
VPA など蛋白結合率が高いものは母乳への移
行は無視しうるが、蛋白結合率が著しく低い

表 11 症状の好発時期からみた副作用とおこりやすい薬

副作用好発時期	症 状	抗てんかん薬	
開始時	発疹	CBZ, PB, PRM, ESM (全ての薬でおこりうる)	
	眠気	CZP, CBZ, PRM, ZNS, NZP, CLB, CLZ, PB	
	性格変化, 多動	CZP, PB	
	興奮, 不随意運動	CZP, ZNS, DZP, PB	
	食欲低下	ESM, ZNS, AZA, VPA	
	痙攣増加	CZP, CBZ, CLB, CLZ	
	眠気, 不活発	HT と ESM 以外の薬	
高濃度時	めまい, ふらつき	CBZ, PHT, PRM, CZP, DZP	
	気道分泌増加	CZP, DZP, NZP	
	注意力低下	CZP, DZP, NZP, PB	
	複視	PHT, CBZ	
	眼振	PHT	
	高アンモニア血症	VPA, PHT	
	肝機能異常	VPA, PHT, CBZ	
	血小板減少	VPA	
	長期服用時	歯肉増殖	PHT
		多毛	PHT
くる病・骨軟化症		PHT, AZA	
アシドーシス		AZA	
尿路結石		AZA, ZNS	
長期高濃度時	末梢神経障害	PHT	
	小脳萎縮	PHT	
経過中随時 (定期検査で発見)	白血球減少	ESM, CBZ, PRM	
	蛋白尿 (SLE)	ESM, CBZ	
	抗核抗体陽性	CBZ, ESM	
	低Na血症	CBZ	

表 12 けいれん発作型と適応となるおもな抗てんかん薬
副作用も考慮した使用順, てんかん類型によっても異なる

発作型	抗てんかん薬
部分発作	単純部分発作 CBZ, ZNS, CLB, CZP, CLZ*, PHT**, AZA 複雑部分発作 CBZ, ZNS, CLB, CZP, CLZ, VPA, PHT, AZA
発作	二次性全般化発作 CBZ, ZNS, CLB, PB, PHT, CLZ, CZP, AZA, KBr** 部分起始強直発作 PB, ZNS, CZP, CLZ, CLB, VPA, PHT, KBr 強直発作 VPA, PB, ZNS, PHT, CZP, CLB, AZA, KBr 間代発作 VPA, CLB, CZP, PHT, AZA 強直間代発作 IGE*2 VPA, PB, CZP
全般発作	SGE VPA, PHT, PB, ZNS, CZP, CLB, CLZ, AZA
発作	欠神発作 VPA, ESM, CZP, AZA, NZP ミオクロニー発作 VPA, CZP, CLB, ESM, AZA, ZNS 脱力発作 CZP, VPA, AZA, CLB, ESM Infantile spasms V.B., VPA, NZP, ZNS, ACTH, CZP, CLZ

*1: 特発性局在関連性てんかんの部分発作では, ほとんど CBZ, VPA, CZP でよい

*2: IGE: 特発性全般てんかん, SGE: 症候性全般てんかん

*3: CLZ は日本では抗けいれん薬として保険適用されていないため, 効果はもっと上位だがいずれの発作に対しても使用順をあとにしている. 諸外国では抗けいれん薬として承認

*4: 小児に対する副作用の点でなるべく PHT の使用をあとにしている

*5: 日本では発売中止になったが, 内容が同じなので試薬を使用. 各施設の倫理委員会の承認が必要. あるいはまだ市販されている臭化ナトリウムを使用

表 13 おもなてんかん症候群の治療

てんかん症候群	一次選択薬	置換, 追加薬
中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん	CBZ, VPA	CZP, 少量
後頭部に突発波をもつ小児てんかん Gastaut 型	CBZ, VPA	CZP, PHT
Panayiotopoulos 型	CBZ, VPA	
前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉てんかん	CBZ, ZNS, PHT	CLZ ^{*1} , CLB
強直発作		PB, CZP, CLZ, CLB
激しい身振り自動症を示す発作		PHT
部分的な強直間代, 間代発作		CBZ, CLB
二次性全般化発作		CBZ, PB, PHT ^{*3} , CLZ, AZA
乳児良性ミオクロニーてんかん	VPA	部分発作の要素があれば CBZ
小児欠神てんかん, 若年欠神てんかん	VPA, ESM	抑制困難なら両者を併用
全身性強直間代発作を伴う		VPA
脳波で局在性の要素		CZP, AZA
若年ミオクロニーてんかん	VPA	CZP
覚醒時大発作てんかん	VPA	PB
West 症候群 (点頭てんかん)	V.B., NZP か CZP VPA, ZNS	ACTH, リボステロイド, CLZ, γ-グロブリン, ケトン食
Lennox-Gastaut 症候群		
強直発作, 強直間代発作	VPA, PHT	PB, ZNS, CZP, AZA, CLZ
非定型欠神発作, ミオクロニー発作	VPA, CZP	ESM, CLB
脱力発作	CZP	VPA, AZA
入眠時の微細強直発作	VPA	催眠導入薬
ミオクロニー失立発作てんかん	VPA	ESM, CZP, AZA, CLB
ミオクロニー欠神てんかん	VPA	ESM, CZP, AZA, CLB
EIEE (大田原症候群)	VPA, ZNS	PB 高濃度, ACTH, CZP, KBr ^{*2}
その他の症候性全般てんかん, 特異症候群	VPA, CZP, PB	
種々の全般発作を示すので, 発作型に応じて		ESM, PHT, ZNS, CLB
進行性ミオクローヌステんかん症候群	VPA, CZP, CLB	
全身性ミオクロニー発作の群発	VPA, PHT	PHT, ドラセタム, L-dopa
全身性強直間代発作		PB
乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI)		
ミオクロニー発作, 非定型欠神発作	VPA, ESM, CZP	CLB
複雑部分発作, 全身性強直間代発作	CLZ, PHT, ZNS	PB, KBr
徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん (CSWS)	VPA	プレドニソロン
遅い棘徐波		NZP, ESM
鋭波や早い棘徐波		CZP, AZA
その他の分類困難なもの	発作症状を第一にし, 脳波所見も合わせて抗てんかん薬を選択	

*1: CLZ は日本では抗てんかん薬として保険適用されていないため, 効果はもっと上位だがいずれのてんかんに対しても使用順をあとにしている。

*2: 日本では発売中止になったので, 内容が同じ試薬を使用, 各施設の倫理委員会の承認が必要

*3: 小児に対する副作用の点でなるべく PHT の使用をあとにしている