

ESM, PRMは母乳への移行が大きく, またPBは半減期が長いので, 母乳の新生児や乳児にその影響(鎮静, 行動異常など)が出て, 本人の治療や母の薬の減量・変更を要することがある。

副作用

1. おもな抗てんかん薬の副作用(表9)

副作用には症状でわかるものと, 検査でなければ見つからないものがある。よくおこる副作用, 多くはないが重篤な副作用あるいはその薬に特徴的な副作用に注意する。

2. 抗てんかん薬の過敏反応(表10)

いずれの抗てんかん薬にもおこりうるが, とくに重篤なもの, 比較のおこりうるものを示す。

3. 副作用の好発時期(表11)

副作用は均等におこるわけではない。開始時, 高濃度時, 高濃度でなくても長期使用時, 高濃度長期使用時など出現時期が比較的決まっ

ているものがあり, この点を家族にも注意を促しておくことと副作用を早く発見しやすい。

抗てんかん薬の選択(表12,13)

発作症状と脳波の発作波の形から発作型とてんかん症候群を診断し, 有効度と副作用の頻度・重篤度を加味して, それに応じた薬剤を選択する。発作型のみ, てんかん症候群のみによる選択は誤りである。

副作用を考慮してなるべくPHTを使用しないように心がけている点と, CLZを多用している点は, ほかの成書と異なることをお断りしておくが, 副作用も加味し, 発作型からは表12のように考える。ただし, てんかん症候群により類似の発作型でも薬剤の優先順位は異なる(表13)。

著者連絡先

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
国立精神・神経センター武蔵病院
小児神経科
須貝研司

29. 抗てんかん薬

国立精神・神経センター武蔵病院 小児神経科 須貝研司

KEY WORDS ▶ 薬物動態，作用機序，相互作用，副作用，てんかん治療

抗てんかん薬は多数あり，個々に述べていては膨大になるので，現在日本で使用可能な抗てんかん薬について臨床に役立つようにまとめて述べる。

1. 抗てんかん薬の臨床薬理

1. おもな抗てんかん薬と処方に必要な薬理特性 (表1)

処方に際して重要なのは用量 (初期量，維持量)，治療域の血中濃度，半減期，ピーク時間であり，これにこれらの年齢による変化 (次項) を念頭に置いて投与量や時間，回数を決める。その際，成人とは異なることと薬理動態 (表3) に注意する。

薬の開始・増量時の効果判定はなるべく定常状態で行うので，半減期が短い薬は1週間以内でも判定できるが，半減期が長いものは1週間では判定できず，2週目の状態で判定することになる。したがって，実際の臨床では，半減期が短いものは1週間ごとに増量するが，長いものは2週間ごとあるいはそれ以上で増量する。半減期が長いものを短期間にどんどん増量すると，あとから過量による副作用が出てくるのが少なくない。

2. 抗てんかん薬の代謝の年齢による変化 (表1，表2)

小児では抗てんかん薬の代謝が年齢によ

て変化することが重要である。薬の代謝は乳幼児期には最も速く，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。このため，年齢が若いほど分服回数が多くなり，定常状態に至る時間が短く，減量・中止時に除去される時間も短くなる。ただし，若年ほど個人間の変動も大きいので，血中濃度や効果，副作用をチェックする。小学生以降で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ないので，体重増加に応じた薬の増量は必要がないことが多い。

3. 臨床上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る (表3)。多剤併用時には各抗てんか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，他の薬が抗てんかん薬に及ぼす影響 (表5) と，抗てんかん薬が他の薬に及ぼす影響 (表6) を考慮する。特に，抗生剤の併用時に注意する。

4. 注意すべき抗てんかん薬 (表7)

臨床的に問題となるのは，おもに開始・増量時のCBZおよびベンゾジアゼピン系薬剤

表1 おもな抗てんかん薬の薬物動態 (1)

一般名 (略号)	維持量 ^a (mg/kg)	治療域 血中濃度 ^b ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	半減期 ^d (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 ピタル PB	2~5	15~25	79~117	25~75	5~15	2~4	フェノバル、ル ミナル
プリミドン PRM	10~30	5~10	9~22	4~11	2~6	1~3	マイソリン
カルバマゼピン CBZ	10~25	5~10	10~26	8~20	4~8	3~6	テグレートル、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	アレピアチン、ヒ ダントール
ゾニサミド ZNS	4~12	10~30	50~63	16~36	2~5	1~3	エクセグラン
バルプロ酸 VPA	15~50	50~100	10~19	6~15	1~4	1~3	デパケン、ハイセ レニン
バルプロ酸徐放剤 VPA-R			12~26		6~12	3~8	デパケンR、セレ ニカR
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
クロナゼパム 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
ニトラゼパム 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 ^e		0.5~3 30~48 ^e		マイスタン
クロラゼパ酸 CLZ	0.5~3.0	0.5~1.9 ^f	40~83 ^f		0.5~2 ^f		メンドン
アセタゾラミド AZA	10~30	10~14	10~15		2~4		ダイアモックス
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。

a: 開始時には最少維持量でも副作用が出やすいCBZ, CZP, CLZ, NZP, PRMは、最少維持量の1/2くらいで開始。

b: 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。

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

d: 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。

e: 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持つ。CLB: NDMCLB濃度比は通常約1:10だが、CBZ, PHT, PBとの併用ではN-DMCLBの割合が大きくなる。

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

g: 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	↓	↑	→
血漿タンパク結合率	↓	↓	↓→
代謝	↓	↑	↑→
排泄	↓	→	→

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および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およびAZAの耐性、そして

CBZ, PHTの非直線的な血中濃度の変動である。

5. タンパク結合率(表8)

PHTなどは遊離型が抗けいれん作用を發

表3 てんかん治療に必要な薬理特性

<p>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。</p> <p>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起こ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。</p> <p>年齢と薬物動態：年少児ほど半減期は短く, 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。</p> <p>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。</p> <p>定常状態と抗てんかん薬の除去：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。連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。</p> <p>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。</p> <p>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5 µg/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カ月くらいでけいれんが再発する場合は血中濃度が高ければ有効なことを示しており, 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。</p> <p>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起こりうる。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, ESMを低下, VPAはPHT, CBZ, ZNSを低下, 他の薬を上昇させる。CLBは, PHT, VPAを著増, CBZ, PBを上昇。</p> <p>蛋白結合と遊離型：剤型による血中濃度, ピーク時間の変化：PHTは錠剤>10倍散>錠剤粉碎, 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, 剤型変更時はけいれん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。</p> <p>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起こりやすいもの(CBZ, CZP, CLZ, CLB, NZP)は少量より漸増, 副作用は軽ければ4~7日待つ。発作が増加することがあるもの(CZP, CBZ, CLZ, 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。急に中止するとけいれんが増加, 重積が起こるもの(CZP, CLZ, NZP, AZA)は漸減中止(CZPは$\leq 0.04\text{mg/kg/週}$)。</p>
--

揮するので低蛋白血症では遊離型が増え, 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一見血中濃度が高くなってもけいれんが抑制され, あるいは副作用が出うる。また, タンパク結合率は, 母の抗てんかん薬の母乳への移行に最も大きく影響する(後述8)。

6. 抗てんかん薬の作用機序(表8)

作用機序は4つ大別され, またAZAはさらに異なる。作用機序は類似しているものが

多く, また2つの作用機序を持つものが多いが, 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は作用機序が他の抗てんかん薬と全く異なる。

A: 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

表4 抗てんかん薬の相互作用—血中濃度の変化

追加薬	元の抗てんかん薬の血中濃度								
	VPA	PB	PRM	CBZ	PHT	ZNS	CZP	CLB	ESM
VPA		↑↑	↑ ^a	↓→↑ ^c	↓→↑ ^b ↑ ^c	↓		↓	↑
PB	↓			↓	↓↑→ ^d		↓	↓	↓
PRM	↓			↓	↓				
CBZ	↓	→↑	↓ ^e		↓→↑	→↓	↓	↓	↓
PHT	↓↓	↑→	↓ ^e	↓↓		↓→	↓	↓	↓
ZNS	↑→			→ ^f	→				
CZP		→	↑	↓	→				
CLB	↑↑	↑		↑	↑↑				
ESM	↑	↑	→	↓	↑				
AZA		↑↓	↓→	↑	↑				

血中濃度：↑上昇，↑↑著増，↓減少，↓↓著減，→不変

a：一過性，b：一過性に減少するが不変，c：総濃度は減少，非結合型とCBZ-epoxideは上昇，
d：少し増減，実質的には不変，e：PRM→PBを促進，PRM減少，PB増加，f：CBZ-epoxide
は増加

表5 他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) 大量	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↓
パニペネム：ペタミプロン (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↑
制酸剤 (マーロックス等)	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 (アトラックス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↓
ピリドキシン (アデロキシン)	PB↓, PHT↓

活化し，ナトリウムの軸索内への流入を妨ぎ，活動電位の伝達を阻害する。

B：GABA 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

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が，GABA_A 受容体の流入を促進する。

C：T型カルシウム流入の阻害

T型カルシウム流入は視床における神経細

表6 抗てんかん薬の他の薬に及ぼす影響

	薬 剤 (おもな商品名)
PB	副腎皮質ホルモン (プレドニン) ↓, ジゴキシシン (ジゴシン) ↓, 三環系抗うつ薬 (トフラニール等) ↑, ↓, 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 (アトラックス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 (プレドニン) ↓, テオフィリン (テオドール) ↓, ジゴキシシン (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) ↑

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 3 Hz 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、3 Hz spike-wave の形成を阻害する。

D : グルタミン酸受容体の阻害剤

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の流入と神経細胞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剤としてこの結合を阻害する。

E : 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し、また GABA 濃度を上げる。

7. おもな代謝部位と病的状態での対応 (表8)

抗てんかん薬は肝と腎で代謝されるので、肝機能や腎機能の低下があると、抗てんかん薬の代謝 (タンパク結合率, 血中濃度, 半減期) が変化し、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。

8. 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タンパク結合率が最も大きく影響する。PHT, CBZ, VPA などタンパク結合率が高いものは母乳への移行は無視しうるが、タンパク結合率が著しく低い ESM, PRM は母乳への移行が大きく、また PB は移行は中程度だが半減期が長い (特に新生児では薬物代謝が遅い), 母乳の新生児や乳児にその影響 (鎮静, 行動異常, 離脱症状など) が出て、本人の治療や母の薬の減量・変更を要することがある。

II. 抗てんかん薬の選択 (表12, 13)

1. 薬剤選択

発作症状と脳波の発作波の形から発作型とてんかん類型を診断し、有効度と副作用の頻度・重篤度を加味して、それに応じた薬剤を選択する。発作型のみ、てんかん類型のみによる選択は誤りである。副作用を考慮してなるべく PHT を使用しないように心がけている点と、CLZ を多用している点は他の成書と異なることをお断りしておくが、副作用も加味し、発作型からは表12のように考える。ただし、てんかん症候群により類似の発作型でも薬剤の優先順位は異なる (表13)。また中心・側頭部に棘波を持つ良性小児てんか

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

a: 10倍散は比較的錠剤に近い血中濃度が得られる。

b: 経験的には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
はなく、比較的遅い(数カ月~年単位)。

c: 具体的なデータが示されていないので参考のみ。

表8 おもな抗てんかん薬の薬物動態(2)

一般名 (略号)	作用機序 ^a	タンパク 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% ^c
PRM	A, B	10~20	肝60~70% 腎30~40%	少し減量	- ^b	40~96	数十% ^c
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	<50~55	肝	減量	不明	93±9	-
VPA	A, B	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% ^c
CZP	A, B	80~90	肝	不要	減量	少量	極軽微
NZP	A, B	86	肝	不要	不要	少量	極軽微
DZP	A, B	96~99	肝	不要	減量	10~50	極軽微
CLB	A, B	85	肝	不要	-	36	極軽微
CLZ	A, B	96~98	肝15~20% 腎80~85%	不要	減量	15~50	極軽微
AZA	E	90~95	腎	-	-	-	-
KBr	B, benzodiaze pine receptor 活性化	0	腎	-	-	-	-

a: 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

b: -は不明

c: 母乳乳児に鎮静や行動異常を生じる恐れあり, 要注意

表9 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(副作用も考慮した使用順, てんかん類型でも異なる)
部分発作 ^a	単純部分発作	CBZ, ZNS, CLB, CZP, CLZ ^c , PHT ^d , AZA
	複雑部分発作	CBZ, ZNS, CLB, CZP, CLZ, VPA, PHT, AZA
	二次性全般化発作	CBZ, ZNS, CLB, PB, PHT, CLZ, CZP, AZA, KBr ^e
	部分起始強直発作	PB, ZNS, CZP, CLZ, CLB, VPA, PHT, KBr
全般発作	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 ^b	VPA, PB, CZP
	SGE	VPA, PHT, PB, ZNS, CZP, CLB, CLZ, AZA
	欠伸発作	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

a: 特異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。

b: IGE: 特異性全般てんかん, SGE: 症候性全般てんかん

c: CLZは日本では抗てんかん薬として保険適応されていないため, 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。諸外国では抗てんかん薬として承認。

d: 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。

e: 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。

ん, 後頭部に突発波を持つ小児てんかん, 乳児良性ミオクロニーてんかんなどは投与量は少なめでよいことが多い。

2. 治療の基本

①薬剤選択

②複数の発作型がある場合は, まず生活に支障がある発作を, それが困難なら抑制しやすい発作をねらう。

③一次選択薬1剤で開始し, 少量, 中等量, 多量と3段階くらいで漸増する。

④各抗てんかん薬の使用量, 治療域の血中濃度, 半減期, ピーク時間をもとに投与量と飲む回数を決める。その際, 年齢による薬物動態の変化, すなわち, 新生児期を除けば, 年齢が若いほど, ある血中濃度を得るのに要する投与量は多く, また半減期もピーク時間も短縮し, 思春期以降は成人とほぼ同様になることに注意する。

⑤発作の減少, 脳波の改善, 副作用の有無, 薬物血中濃度を指標に至適処方を目指す。

⑥十分な血中濃度でも発作を抑制できなければ他の薬に変更する。副作用が出なければ治療域の血中濃度を超えて増量してもよい。副作用を恐れるあまり, 血中濃度が低くて抑制されていない例をしばしば見るので, 効果は十分な血中濃度で判定する。

⑦これを繰り返しても発作抑制が困難なら2剤→3剤と多剤併用が必要である。単剤治療が強調されるが, 複数の発作型を持つ場合は単剤で抑制されることはあまりないので, 合理的な多剤併用, すなわち, 併用抗けいれん剤の相互作用を考慮しながら, それぞれの発作型に対する薬, 作用機序の異なる薬を組み合わせる。

⑧薬物療法で難治なら手術を考慮する。特に乳幼児では, 発達のためにも, いつまでも薬物療法にこだわらずに早期に手術適応を検討する。

III. 副作用

1. おもな抗てんかん薬の副作用(表11)

表10 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 後頭部に突発波をもつ小児てんかんGastaut型 Panayiotopoulos型 前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉てんかん 強直発作 激しい身振り自動症を示す発作 部分的な強直間代, 間代発作 二次性全般化発作	CBZ, VPA CBZ, VPA CBZ, VPA CBZ, ZNS, PHT	CZP少量 CZP, PHT CLZ ^a , CLB PB, CZP, CLZ, CLB PHT CBZ, CLB CBZ, PB, PHT ^c , CLZ, AZA
乳児良性ミオクロニーてんかん 小児欠神てんかん, 若年欠神てんかん 全身性强直間代発作を伴う 脳波で局在性の要素 若年ミオクロニーてんかん 覚醒時大発作てんかん West症候群 (點頭てんかん) Lennox-Gastaut症候群 強直発作, 強直間代発作 非定型欠神発作, ミオクロニー発作 脱力発作 入眠時の微細強直発作 ミオクロニー失立発作てんかん ミオクロニー欠神てんかん EIEE (大田原症候群) その他の症候性全般てんかん, 特異症候群 種々の全般発作を示すので, 発作型に応じて 進行性ミオクロヌステんかん症候群 全身性ミオクロニー発作の群発 全身性强直間代発作	VPA VPA, ESM VPA VPA V. B., NZPかCZP VPA, ZNS VPA, PHT VPA, CZP CZP VPA VPA VPA VPA, ZNS VPA, CZP, PB VPA, CZP, CLB VPA, PHT	部分発作の要素があればCBZ 抑制困難なら両者を併用 VPA CZP, AZA CZP PB ACTH, リボステロイド, CLZ, γ-グロブリン, ケトン食 PB, ZNS, CZP, AZA, CLZ ESM, CLB VPA, AZA 催眠導入剤 ESM, CZP, AZA, CLB ESM, CZP, AZA, CLB PB高濃度, ACTH, CZP, KBr ^b ESM, PHT, ZNS, CLB CZP, ピラセタム, L-dopa 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 複雑部分発作, 全身性强直間代発作 徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん (CSWS) 遅い棘徐波 鋭波や早い棘徐波 その他の分類困難なもの	VPA, ESM, CZP CLZ, PHT, ZNS VPA 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	CLB PB高濃度, KBr プレドニソロン NZP, ESM CZP, AZA

a: CLZは日本では抗てんかん薬として保険適応されていないため, 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。

b: 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。

c: 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。

副作用には症状でわかるものと, 検査でなければ見つからないものがある。よく起こる副作用, 多くはないが重篤な副作用あるいはその薬に特徴的な副作用に注意する。

2. 抗てんかん薬の過敏反応 (表12)

いずれの抗けいれん薬にも起こりうるが, 特に重篤なもの, 比較的起こりうるものを示す。

3. 副作用の好発時期 (表13)

副作用は均等に起こるわけではない。開始

表11 おもな抗てんかん薬と副作用（過敏反応以外、発疹等の過敏症状は表12）

一般名 (略号)	主な副作用（多いものあるいは少ないが特徴的なもの、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 , タンパク尿
CBZ	眠気、めまい・失調、発疹、複視、浮腫、oculogyric crisis, 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 , タンパク尿, 血尿, 尿路結石
VPA	悪心・嘔吐, 食欲不振, 眠気, 膝炎, 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 , 抗核抗体陽性, 白血球 \downarrow (特に無顆粒球症)
ESM	食欲不振, 悪心・嘔吐, SLE, 羞明, しゃっくり	
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ほど副作用が出やすい。

表12 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	+	+	+	+	+	
膝炎	+	+	+			

時、高濃度時、高濃度でなくても長期使用時、高濃度長期使用時など出現時期が比較的決まっているものがあり、この点を家族にも注意を促しておく副副作用を早く発見しやすい。

4. 副作用への対応

過敏反応はすぐに中止し、抗ヒスタミン剤やステロイド、G-CSF等の治療を要する。開始時に起こりやすいものは、発疹以外は少量で再開し、漸増すると起こらない場合が多い。他の大部分は減量すればよいが、重篤なものや長期高濃度時に起こるものは中止し、

表13 症状の好発時期からみた副作用と起こりやすい薬

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

他剤に変更する。

文 献

- 1) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS eds : Antiepileptic Drugs, 4th ed. Raven Press, New York, 1995
- 2) Wyllie E ed : The Treatment of Epilepsy : Principles and Practice, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001
- 3) Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD

eds : Pediatric Epilepsy : Diagnosis and Therapy, 2nd ed. Demos, New York, 2001

- 4) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E eds : Antiepileptic Drugs, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002
- 5) 須貝研司 : てんかんの治療. 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司編. 国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル. 診断と治療社, 東京, pp.267~279, 2003

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

特集・日常よく見る小児神経疾患に対する薬の使い方

けいれん重積

須貝 研 司*

Summary

けいれん重積の治療は、けいれんの抑制だけでなく、原因の検索と治療、全身管理と脳障害の防止が重要である。けいれん重積の治療手順を示し、またけいれん重積治療薬であるジアゼパム、フェニトイン、リドカイン、ミダゾラム、ペントバルビタール、チオペンタール、非経静脈的フェノバルビタール大量療法について、それぞれの具体的な用法、長所、問題点、注意点を述べ、けいれん重積の治療手順を具体的に述べた。

けいれん重積の治療は、けいれんの抑制だけでなく、原因の検索と治療、全身管理と脳障害の防止が重要である。

I. 到着時の初期処置 (図1)

到着時のけいれんの有無と意識レベルにより対

応は異なり、けいれんが存続するか意識レベルが不良なら以下を行う。

1) 意識レベルとバイタルサインをチェック (呼吸、脈拍、血圧)、呼吸心拍モニター、経皮酸素飽和度モニターを装着。

2) 気道確保。頭部と体を横向きにし、分泌

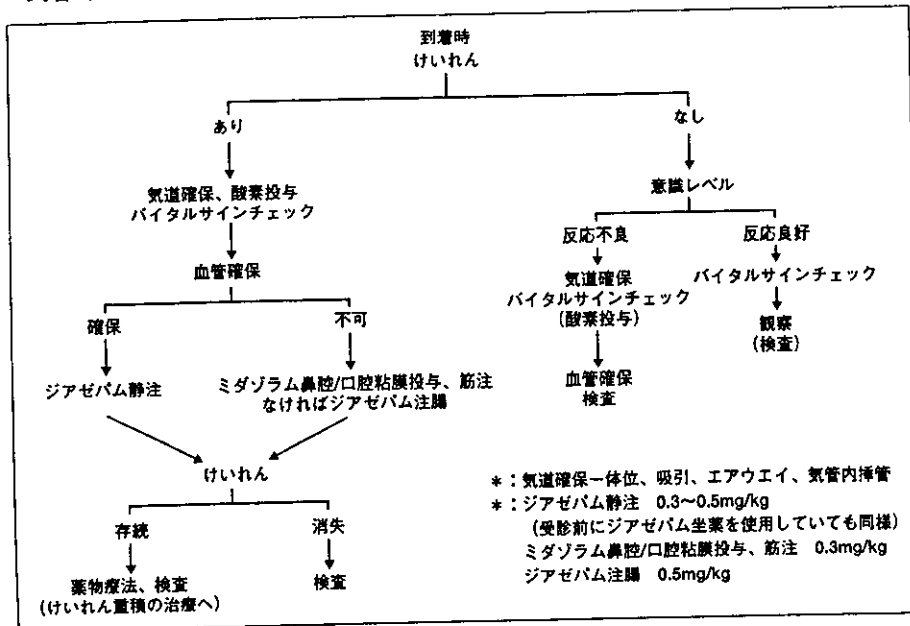


図1 けいれんの治療手順

* Kenji SUGAI : 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科

表1 けいれん重積時の病歴聴取、診察、検査

病歴

けいれんは初発か否か
 基礎疾患の有無：特にてんかんの有無
 既往の異常の有無：胎生期・周生期・発達歴・家族歴・既往歴
 現病歴：発症様式、熱の有無と程度、痙攣・意識障害・発熱の順序
 発作症状

診察

バイタルサイン：脈拍、呼吸の数と形態、血圧、体温
 意識レベル：3-3-9度
 身体所見：皮膚の異常(外傷(特に頭頸部)、発疹、点状出血、白斑、カフェオレ斑、線状母斑)、肝脾腫、甲状腺腫
 頭囲の異常：小頭、大頭
 膜刺激症状：項部硬直、頭痛、嘔気・嘔吐
 脳圧亢進症状：嘔吐、頭痛、大泉門膨隆、後弓反張、除脳姿位、除皮質姿位、うっ血乳頭、縮瞳、バイタルサイン
 局在兆候：片麻痺・単麻痺、片側痙攣、眼球偏位、瞳孔不同、対光反射、人形の目現象、睫毛反射、咽頭反射
 眼底：出血、うっ血乳頭
 検査(太字は緊急検査、他は病歴と症状による)
 血算：Hb, Ht, 白血球(可能なら分画も)、血小板
 血清：Na, Ca, AST, ALT, BUN, Cre, CRP
 LDH, CK, Mg, ウイルス抗体価
 血糖、血中アンモニア、乳酸、ビリルビン酸、(アミノ酸用保存も)
 血液ガス
 尿検査：ケトンも含めて(アミノ酸、有機酸用保存も)
 画像：頭部CTまたはMRI、頭部単純レントゲン
 髄液検査*：一般、培養、ウイルス抗体価、NSE、(ウイルスDNA用保存)
 脳波
 抗痙攣剤血中濃度(服用者)

*：CTやMRIで、または臨床的に脳圧亢進がないか強くないことを確認後(文献4より引用)

物・吐物を吸引し、必要なら、エアウェイ挿入、挿管、酸素投与。

3) 静脈ルート確保、ジアゼパム静注、採血。

II. けいれん重積の原因と検索

初期処置を行いながら、病歴聴取、診察、検査を行い、原因を検索し(表1)、治療する。小児のけいれん重積の原因は、てんかん(34~49%)、脳炎・脳症・髄膜炎(14~28%)、熱性けいれん(13~23%)が多く、代謝性疾患(低Na血症、高Na血症、低Ca血症、低血糖、先天代謝異常症など)が少し混じるが、成人と異なり脳血管障害(1~3%)、頭部外傷、脳腫瘍はまれである¹⁻³⁾。

小児のてんかん患者のけいれん重積の誘因としては、ほぼ多い順に、発熱、難治性てんかんのコ

ントロール不良、息薬やのみまちがい、抗てんかん薬の速すぎる中止や突然の断薬・不適当な交換、進行性疾患の病状進行、嘔吐・下痢を伴う感染症、脱水や不適当な輸液による電解質異常(低Na血症、低K血症、低Ca血症)、睡眠不足、疲労などがある。

III. 全身管理、脳障害の防止(表2)

脳圧亢進の防止、血圧の維持と低酸素血症の防止が重要である。

IV. けいれん重積の治療手順(図2)

各けいれん重積治療法の有効率、長所および問題点(表3)を考慮し、図2の手順で行う⁴⁾。フェニトインは安全な静注に時間がかかり(15mg/kg

表2 全身管理、脳障害の防止

1. 脳圧亢進の防止
 - 脳圧亢進の手がかり 縮瞳
 - CT上の脳浮腫の手がかり 皮質・白質の境界が不鮮明（脳室狭小化、脳溝消失よりも早期）
 - CT/MRIで脳内出血がないことを確認
 - グリセオール® 5～10ml/kg 1～2時間か マニトール® 2.5～5ml/kg 30分、1日2～4回点滴静注
 - グリセオール® はNaClが多く、高Na血症、高Cl血症に注意、Reye症候群、肝機能不全では禁
 - 特に脳炎・脳症の場合 デキサメサゾン 1mg/kg 分4静注、高血糖に注意
 - 輸液 通常の維持量の70～80%
 - 可能なら、TcPCO₂も連続モニター、PCO₂を正常より低めに保つ
2. 代謝性アシドーシスの補正
 - メイロン® 静注 $(-BE \times BW \times 1/3 \times 1/2ml)$
 - 十点滴静注 $(-BE \times BW \times 1/3 \times 1/2ml)$
3. 血圧維持
 - 自動血圧計で頻回測定、持続静注療法中は重積頓挫までは10～15分おき、頓挫当初は1時間おき
 - ドパミン（イノバン®）2～10（～20 μg/kg/分）
4. 低酸素血症の防止
 - 酸素投与 SpO₂を正常より高めに維持
5. 点滴内容の注意
 - Na, Ca, 糖の異常高値、低値、高アンモニア血症を補正
 - 点滴が長期化した場合 ビタミン剤、K, P, Mg, Fe, Cu, Znを補正
 - ビタミンB₁欠乏によるWernicke脳症に注意

なら約10～15分)、かつ脳内濃度が有効域まで上昇するのに5～30分かかるので⁵⁾、群発型の重積には有用だが、連続型には不適當である。リドカインは、難治てんかんを主とする当科の症例では

無効かけいれんを悪化させる場合が多かったのであまり使用していないが、ロタウイルスなどによる軽症胃腸炎に伴う群発型けいれん重積には著効するが多い⁶⁾。ミダゾラム、リドカインは有

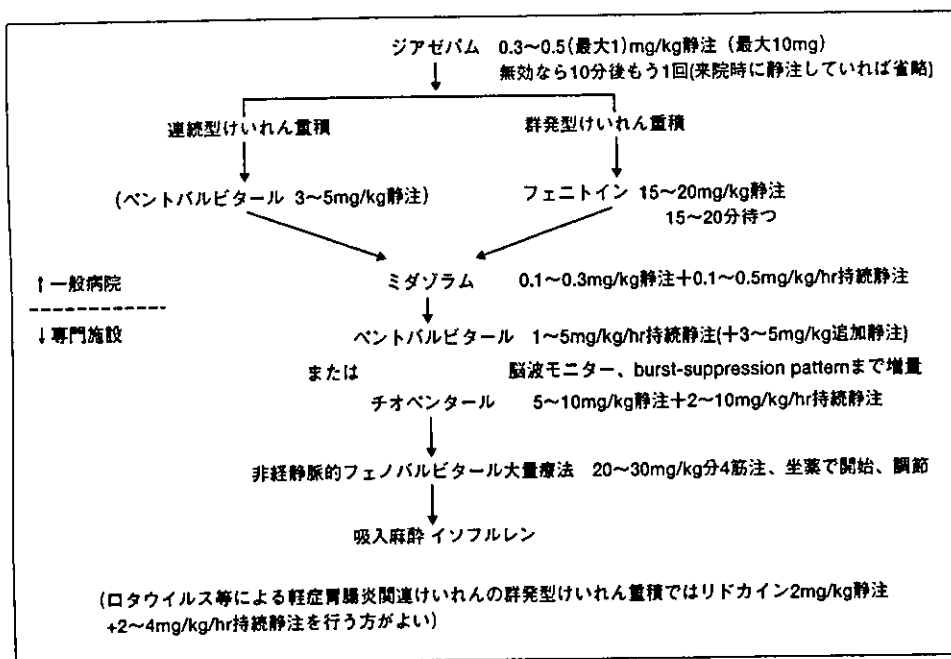


図2 けいれん重積の薬物療法手順

文献4)を引用、改変

表3 けいれん重積治療法の特徴

	DZP静注	PHT静注	PTB静注	LDC療法	MDZ療法	PTB持続	PB大量
効果発現	速効性	5-30分(静注にも10-20分を要す)	速効性	速効性	速効性	速効性	4~5日→初期治療には不適當
保険適用 ^a	あり	あり	あり	適応外	適応外 ^b	あり	あり
安全性	急速静注で呼吸抑制	急速静注で不整脈, 血圧低下	急速静注で呼吸抑制	呼吸抑制なし 不整脈・痙攣誘発	呼吸抑制・低下なし	呼吸抑制・血圧低下が必発→呼吸管理・昇圧剤	呼吸抑制・血圧低下なし
持続性	短い	長い	短い	短い	短い	長い	長い
他の長所	広く使用されており, 使われている	意識レベルを下げない	確実性	意識レベルを下げない	腸管麻痺なし	確実性 治療・減量中止の目安あり	最も確実 腸管麻痺なし
他の問題点		急速静注不可→連続型に不適當		有効率低い	有効率やや低い	合併症が多い	経口治療でもPB高濃度を要す

a: けいれん重積に対する保険適用

b: 人工呼吸中の鎮静として保険適用

用であるが(リドカインは重積の原因による), 保険適用されていないので, 家族にその旨と長所・短所を伝えて同意を得る。

人員や設備の点で全ての施設でこの手順が可能とは限らない。有効率, 速効性, 安全性, 管理のしやすさの点から, ミダゾラム持続静注までは多くの施設で可能と思われるが, それ以降は専門施設で行うのがよいかもしれない。ミダゾラム療法以降は, ①呼吸管理が可能なら, 速効性の点でミダゾラム療法→ペントバルビタール持続静注→フェノバルビタール大量療法, ②呼吸管理が困難ならば, 速効性はないが安全性の点でミダゾラム療法→フェノバルビタール大量療法, がよい。

1. ジアゼパム (DZP, 商品名: セルシン, ホリゾン)

0.3~0.5mg/kg (最大10mg) を1~2分かけて静注する。無効なら10分後にもう1回, もっと多いと効く場合がある(最大1mg/kgまたは20mg)。けいれん時にDZP坐薬を入れてから来院する場合があるが, 0.5mg/kg以内の坐薬ならばDZPを規定量で静注してよい。

呼吸抑制に備えてアンビュー・バックを準備しておく。速効性はあるが効果の持続が短い(半減期16~90分)ので, DZP静注で抑制されたけいれんが数時間に再発した既往がある場合は, PHT

を追加静注しておく。

注意: 呼吸抑制を防ぐため急速静注しない。

2. フェニトイン (PHT, 商品名: アレビアチン)

15~20mg/kgを1mg/kg当たり1分前後(1mg/kg/分前後)で静注する。結晶ができて点滴ルートが閉塞するの防ぐため, 刺入部のなるべく近くから, 時々生理食塩水でプッシュしつつ静注する。効果発現に5~30分かかるが, 効果の持続が長い。

重症者では静注速度が速いと血圧低下, 伝導ブロック, 心室細動, 循環虚脱等が起こりうるので, ゆっくり静注する(上記)。DZP静注で早く止め, PHT静注を追加してけいれん抑制を維持するのが実用的である。

注意: 不整脈防止のため急速静注しない。

3. ペントバルビタール (PTB, 商品名: ネンブタール) 静注⁷⁾

3~5mg/kg静注を3~5分前後かけてゆっくり静注する(1mg/kg/分以下)。原液が生理食塩水で2~5倍に希釈して静注(持続静注の場合は原液か10倍以上希釈)。1回で止まらないか, すぐ再発すればもう1回静注する。速効性があり, 数分以内に効果が現れ, 効果は2~6時間持続する。

呼吸抑制に注意してアンビューバックを用意

し、静注後もそばにいて自発呼吸が十分となることを確認する。一時的に呼吸が弱まることがあるが、2～3分で回復するので待つ。

注意：呼吸抑制防止のため急速静注しない。

4. リドカイン (LDC, 商品名：静注用キシロカイン)

2mg/kgをゆっくり静注し、有効なら5%ブドウ糖液で希釈し、2～4mg/kg/hrで持続静注する。ロタウイルス感染等の軽症胃腸炎による群発型けいれん重積に著効する⁶⁾。

速効性があり、呼吸抑制、血圧低下はないが、徐脈性不整脈を誘発することがあるので心電図モニター下に静注する。大量投与でけいれんを誘発するとされているが、上記の量でもけいれんを誘発することがある。

注意：使用するキシロカインの種類と濃度、量、徐脈性不整脈に注意。

5. ミダゾラム (MDZ, 商品名：ドルミカム) *

5%ブドウ糖液か生理食塩水で希釈し、0.1～0.3mg/kgをゆっくり静注する。けいれんが止まらなければ10分後に同量を再度静注する。さらに止まらなければ、持続静注を0.1mg/kg/hrで開始し、けいれんが止まるまで15分おきに0.1mg/kg/hrずつ0.5mg/kg/hrまで増量する。群発型はけいれんがあれば0.1mg/kg/hrずつ増量する。0.5mg/kg/hrでも止まらねば、PTB持続静注かPB大量療法に進む。24時間以上けいれんがなければ、2～3時間ごとに0.05～0.1mg/kg/hrずつ漸減する。長期投与の場合は漸減速度を2～3倍に遅らせ、1～2日かけて漸減中止する。

半減期が短い(0.8～2.3時間)ので静注のみでは効果の持続は短く、けいれんが止まっても持続静注を12～24時間追加する方が安心である。長期の持続点滴で耐性や依存性を生じることがあり、またエリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、シメチジンと併用すると相互作用で本剤の血中濃度が上昇するので注意する。

注意：呼吸抑制防止のため急速静注しない。長期投与の場合はゆっくり漸減する。

6. ベントバルピタール (PTB, 商品名：ネンブタール) 持続静注⁷⁾

原液、または生食か5%ブドウ糖液で10倍以上に希釈し、1mg/kg/hrで開始、通常は脳波をモニターしながら、けいれんが止まり、脳波がburst-suppression pattern (BSP) になるまで30分ごとに0.5～1mg/kg/hrずつ最大5mg/kg/hrまで増量する。始めに3～5mg/kg静注して持続静注を開始すると速やかに脳波をBSPにでき、重積を早く抑制できる。BSPでもけいれんが起こる場合はcomplete suppression (CS) となるまで増量する。

気管内挿管し、人工呼吸器を装着するのが安全である。脳波はBSPやCSとなるまでは頻回または連続モニターするが、BSP、CSとなったら時々確認するだけでよい。けいれん重積時には体動で脳波の電極がはずれやすいが、重積時に発作波は全般化しているので全ての電極は必要ない。

減量・中止は、けいれんが止まりBSPやCSを30～40時間持続したら開始する。発作再発や発作波増加が起こりうるが、DZP、PHT、PTB静注やDZP坐薬、PB坐薬または筋注を追加しながら中止する。減量中に一時悪化することがあるが、完全に中止すると脳波も発作も改善することが多いので、一旦中止に持ち込み、24時間観察する。けいれんまたは脳波が再度重積状態になったら、PTB持続静注療法を2mg/kg/hrで再開し、BSP、CSとなるまで30分ごとに1mg/kg/hrずつ5mg/kg/hrまで増量し、BSPまたはCSを40～50時間行い、減量を開始する。

呼吸抑制、血圧低下、PTB結晶析出、CRP著増、腸管蠕動低下、血管炎(赤くならず、皮膚色のまま硬く腫脹)などの合併症が多いので、人工呼吸器と昇圧剤を使用する(ドパミン2～10μg/kg/分。それでも血圧維持が困難ならドブタミン5～10μg/kg/分を併用)。ダブルルーメンのカテーテルで中心静脈を確保するとPTBと昇圧剤を中心静脈から入れることができ、末梢静脈の血管炎を回避できる。PTB結晶析出と血管炎は、PTBの原液か生理食塩水で10倍以上希釈し、乳酸を含まない維持液にして点滴刺入部の近くから入れれば防げる。血管炎はPTB結晶析出が生じなければ起こらない。CRP著増はPTB減量とともに改

善するが、念のため抗生物質を点滴静注する。経口抗けいれん剤と栄養の吸収を促すため、ジノプロスト (PGF 2α) 点滴静注など麻痺性イレウスに準じて対応する。持続静注だけではけいれん重積を脱することはできないので、経口抗けいれん剤の注入を早く開始する。多くは1回で重積を頓挫させて中止でき、2回くり返す場合は少ない。3回以上要する時は原疾患 (環状20番染色体症候群, migrating partial seizures in infancy, 特異な脳炎・脳症後のてんかんなど) やけいれん重積の原因を再検討する。

注意：呼吸管理と血圧管理を十分に行う。

7. チオベンタール (商品名：ラボナール)

5mg/kgを3～5分で静注し、2mg/kg/hrで持続静注を開始する。けいれんが止まり、脳波でBPSになるまで1～2mg/kg/hrずつ10mg/kg/hrまで増量する。速効性はあるが、半減期が短いので静注のみでは重積を抑制できない。呼吸抑制、血圧低下はPTBと同様に对应する。乳酸入りの点滴液で綿状の沈殿を生じるので維持液は生理食塩水とし、点滴刺入部の近くから入れる。赤い静脈炎が必発で、頻回に点滴差し替えを要する。ダブルルーメンのカテーテルで中心静脈を確保すると防げる。血管炎が強いので、脳内血管の血管炎による梗塞予防のため、ヘパリン5～10単位/kg/hrを維持液に追加する。光で分解されるので注射液は遮光し、24時間以上使用しない。

注意：呼吸管理と血圧維持を十分に行う。

8. 非経静脈的フェノバルビタール大量療法 (PB, 商品名：フェノバル、ルミナール、ワコビタール坐薬、ルビアール坐薬)⁹⁾

上記4～7の持続静注療法でも止まらないか、中止するとけいれん重積が再燃し、離脱できない場合に行う。けいれんの抑制か激減は、4～5日目で、血中濃度50 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると得られることが多い。速効性はないので持続静注療法より先に行うことはない。

第1, 2日は筋注か坐薬で20～30mg/kg分3～4、第3, 4日は筋注か坐薬で10mg/kg分3～4、第5日から5～10mg/kg分2 (血中濃度により増減) を散剤で注入する。血中濃度測定を第3～5日は

毎日、第6～痙攣消失または著減までは1～2日おきに行って投与量を調節する。併用経口薬剤を注入で早く開始する。

脳波は背景活動と発作波が低振幅になるが、suppression burstにはならない。血圧低下、呼吸抑制、腸管蠕動低下は超高濃度で長期でなければ起こらないので、呼吸器や昇圧剤は不要で、併用経口薬剤の注入が可能である。眠気、不活発、ふらつきがあり得るが、多くは血中濃度50 $\mu\text{g/ml}$ 以下で改善する。けいれんが再燃した場合はPB坐薬か筋注の追加、併用薬剤の検討で抑制されることが多い。一時的には超高濃度でよいが、120 $\mu\text{g/ml}$ 以上の超高濃度を2週間以上続けることは避ける。完全消失でなくても重積が頓挫すればよい。それでも抑制できなければ、全身麻酔に進む。腸管は動くので、併用経口抗けいれん剤を早く開始する。 γ -GTPが著増するが、肝でのPB代謝のためであり、AST, ALTの上昇がなければ本治療を継続する。

注意：初期に大量で開始して早く高濃度にし、けいれんを早く抑制し、長期間行わない。

9. 全身麻酔

発作と脳波を抑制でき、脳圧亢進を来さないイソフルレンが推奨される¹⁰⁾。

文 献

- 1) 粟屋 豊：痙攣重積症の診断・治療・予後。小児神経学の進歩 第21集、診断と治療社、pp 98-115, 1989
- 2) 杉田隆弘、塩見正司、高 泳俊、他：けいれん重積症の救急治療。小児内科19: 113-119, 1987
- 3) Phillips SA, Shanahan RJ: Etiology and mortality of status epilepticus in children. A recent update. Arch Neurol 46: 74-76, 1989
- 4) 須貝研司：けいれん重積の治療。加我牧子、佐々木征行、須貝研司 (編)：国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル、診断と治療社、pp 279-289, 2003
- 5) Browne TR: The pharmacokinetics of agents used to treat status epilepticus. Neurology 40(Suppl 2): 28-32, 1990
- 6) 村上貴孝：二次救急医療施設におけるけいれん重積症の治療—ジアゼパム、リドカイン、フェニトイン

本論文は平成 14～16 年度において、厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業・小児疾患臨床研究事業) を受け実施した研究成果である。

Symposium I

Clobazam as a New Antiepileptic Drug and Clorazepate Dipotassium as an Alternative Antiepileptic Drug in Japan

Kenji Sugai

Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan

Summary: Purpose: To confirm the efficacy and to clarify the problems of clobazam (CLB) as a new antiepileptic drug (AED) and clorazepate (CLP) as an alternative AED in Japan.

Methods: CLB and CLP were added on or replaced with conventional AEDs in 55 and 170 patients with refractory epilepsies, respectively. Short-term efficacy was studied after at least 2 months of CLB administration and at least 4 weeks of CLP administration. Long-term efficacy was examined in 31 cases with CLB for ≥ 6 months and in 86 cases with CLP for ≥ 6 months. CLB was initiated at 0.15–0.40 mg/kg and increased by 0.1–0.2 mg/kg every 1–2 weeks up to 0.28–1.25 mg/kg. CLP was started at 0.3–0.7 mg/kg and increased by 0.2–0.3 mg/kg every 1–2 weeks up to 2.5 mg/kg. Tolerance was examined in 42 cases with CLB for ≥ 3 months and 112 cases with CLP for ≥ 4 weeks.

Results: CLB was effective, defined as $\geq 50\%$ reduction in seizure frequency, in 71% of the short-term subjects and 81% of the long-term subjects. Short-term efficacy was better in symptomatic localization-related epilepsies, but long-term efficacy

did not differ according to seizure classification. Short-term efficacy was not different by seizure types or EEG findings. CLP was effective in 70% of the short-term subjects and 80% of the long-term subjects. CLP was more effective in patients with localization-related epilepsies or in patients with partial seizures or focal epileptiform discharges on EEG. Adverse effects developed in 47% of CLB cases and 31% of CLP cases, but the incidence was reduced by lower initial doses and slow dose titration. Tolerance occurred in 24% of CLB cases and 48% of CLP cases, half within 3–4 months after the initiation of CLB and half by 2 months after the start of CLP. Upon rechallenge, 70% of CLB-tolerant cases and 50% of CLP-tolerant cases responded to each drug again by increasing or maintaining the dosage.

Conclusions: Excellent efficacy of CLB and excellent and prolonged efficacy of CLP for refractory epilepsies were confirmed. Frequent tolerance and adverse effects were major problems, but were manageable. **Key Words:** Clobazam—Clorazepate—Efficacy—Adverse effects—Tolerance—Management.

THE PRESENT STATUS OF NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS IN JAPAN

Clobazam (CLB) was marketed in Japan recently as a new antiepileptic drug (AED) for the first time in 10 years. Single-blind and open-label add-on trials of CLB in Japan showed significant efficacy. In adults, CLB was effective, defined as $\geq 50\%$ reduction in seizure frequency, in 64–80% of the patients with partial seizures and in 60–92% of those with generalized seizures (1). In children, CLB was effective in 50–68% of the patients with partial seizures and in 48–64% of those with generalized seizures (2,3).

Other new AEDs have not yet been marketed in Japan. Clinical trials of vigabatrin (VGB) were discontinued in adults because of extraordinarily high incidence of visual field defects, and therefore VGB is not prescribed for pediatric patients. Clinical studies of lamotrigine (LTG)

have been interrupted in adults because of the high incidence of skin rashes and uncertain efficacy, but those in children are in progress with increasing numbers of subjects. For gabapentin (GBP) and topiramate (TPM), clinical trials are now ongoing in adults, but those of tiagabine (TGB) have been discontinued because of unsatisfactory efficacy.

ALTERNATIVE ANTIEPILEPTIC AGENTS IN JAPAN

Clorazepate dipotassium (CLP) is not a first-line AED and it has not been reported to be particularly effective in prolonged treatment of any seizure type (4). Some reported effectiveness of CLP for complex partial seizures (5,6), and others, for generalized seizures (7,8). Adverse effects, including drowsiness, have been reported to be frequent. There is, however, no study involving a large number of cases, and precise practical guideline for its clinical use, including effective seizure type and dosage, has not

Address correspondence and reprint requests to Dr. K. Sugai at 4-1-1 Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan. E-mail: sugaik@ncnmpmusashi.gr.jp

yet been established. In addition, CLP is approved as an antianxiety agent, but not an AED, in Japan. However, I have occasionally seen its excellent and prolonged efficacy in refractory epilepsies, unlike previous reports (9).

As alternative AEDs, some antianxiety drugs showed anticonvulsive effects. Ethyl lofrazepate is effective in 61% of the patients with symptomatic generalized epilepsies, tonic seizures, or diffuse epileptiform discharges. Cloxazolam is effective in 52% of the patients with localization-related epilepsies and symptomatic generalized epilepsies. Bromazepam is effective in 72% of the patients with complex partial seizures and secondarily generalized seizures, and flunitrazepam is effective for some seizures. Mexiletine is reported to be effective for partial seizures and minor epileptic status.

PURPOSE OF THE STUDY

To confirm the efficacy of CLB and CLP and to clarify the practical use and problems of the drugs, I studied short-term and long-term efficacies of CLB and CLP for refractory epilepsies, and development and management of tolerance and adverse effects of each drug. For accuracy, both drugs were evaluated from the cases of my personal experience, so that inter-observer biases could be excluded and the efficacy and problems could be judged by the same standard.

SUBJECTS AND METHODS

Clobazam

CLB was added on or replaced with conventional AEDs in patients with refractory epilepsies who did not respond to three or more conventional AEDs (three to 13 AEDs; average, 7.6 AEDs) including either one or more of clonazepam (CZP), CLP, or nitrazepam (NTZ). CLB was initiated at 0.15–0.40 mg/kg and increased by 0.1–0.2 mg/kg every 1 or 2 weeks up to 0.28–1.25 mg/kg. Short-term efficacy was studied in 55 patients after ≥ 2 months of administration of CLB. The subjects included eight patients with Lennox–Gastaut syndrome (LGS), 11 with West syndrome (WS) or symptomatic generalized epilepsies evolved from WS (SGE/WS), two with other symptomatic generalized epilepsies (SGEs), one with idiopathic generalized epilepsy (IGE), 31 with symptomatic localization-related epilepsies (SLRE), one with epilepsy with continuous spike–waves during slow-wave sleep (CSWS), and one with unclassified epilepsy.

Long-term efficacy was examined in 31 cases maintained on CLB for ≥ 6 months (6–15 months), consisting of four patients with LGS, five with WS or SGE/WS, one with other SGE, one with IGE, 20 with SLRE, and one with unclassified epilepsy.

Tolerance was examined in 42 cases maintained on CLB ≥ 3 months.

Clorazepate

CLP was added on or replaced with conventional AEDs in 170 patients with refractory epilepsies who did not respond to three or more conventional AEDs (three to 10 AEDs; average, 5.9 AEDs), and its short-term efficacy was studied after ≥ 4 weeks of CLP administration. The subjects consisted of 30 patients with LGS, 19 with WS or SGE/WS, 16 with other SGE, six with idiopathic localization-related epilepsies (ILRE), 93 with SLRE, and six with unclassified epilepsies [severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI), five cases, and epilepsy with CSWS, one case].

Long-term efficacy was examined in 86 cases maintained on CLP for ≥ 6 months, consisting of 12 patients with LGS, 11 with WS or SGE/WS, 11 with other SGE, one with ILRE, 57 with SLRE, and five with unclassified epilepsies (SMEI, five cases).

Initially CLP was started at 0.3–1.0 mg/kg and increased by 0.2–0.5 mg/kg every 1 or 2 weeks up to 2.5 mg/kg before April 1992, but adverse effects frequently occurred with this protocol. The dosage was modified as follows after April 1992: initial dosage and increase rate were 0.7 and 0.2–0.3 mg/kg every 1 or 2 weeks for infants, 0.5 and 0.2 mg/kg every 1 or 2 weeks for children, and 0.3–0.4 and 0.2 mg/kg every 1 or 2 weeks for adolescents or older patients.

Tolerance was examined in 112 cases maintained on CLP ≥ 4 weeks.

Evaluation and statistical analyses

Efficacy was evaluated from reduction in seizure frequency, and classified as seizure free (SF), $\geq 80\%$ reduction (markedly effective; ME), $\geq 50\%$ reduction (effective; EF), and $< 50\%$ reduction (ineffective; IE). Tolerance was defined as positive when the efficacy was initially EF or better and later became worse than the initial efficacy.

The efficacy of both drugs and incidence of adverse effects of CLP were statistically analyzed by using the χ^2 test or Fisher's exact probability test, and the dosage of CLP among the patient groups with different effectiveness was analyzed by using the unpaired *t* test.

RESULTS

Clobazam

Favorable, defined as EF or better, short-term efficacy was obtained in 39 (71%) of 55 subjects, including eight SF cases, 10 ME cases, 21 EF cases, and 16 IE cases (Table 1A). Favorable long-term efficacy was obtained in 25 (81%) of 31 subjects, consisting of four SF cases, seven ME cases, 14 EF cases, and six IE cases (Table 1B). Short-term efficacy was more favorable in SLRE than generalized epilepsies except IGE (LGS+WS+SEG/WS+other SGE), with higher rate of EF or more favorable cases in

TABLE 1. Efficacy of clobazam and epilepsy classification

A. Short-term efficacy ^a						
Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99-80%)	EF (79-50%)	IE (<50%)	No. of cases	
Lennox-Gastaut syndrome (LGS)		2	3	3	8	
West syndrome (WS)/SGEs evolved from WS	2		4	5	11	
Other SGEs				2	2	
Idiopathic generalized epilepsies	1				1	
Symptomatic localization-related epilepsies	5	7	14	5	31	
Undetermined epilepsies (CSWS)		1		1	2	
Total no. of cases	8	10	21	16	55	
B. Long-term efficacy ^b						
Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99-80%)	EF (79-50%)	IE (<50%)	No. of cases	Discontinued
Lennox-Gastaut syndrome (LGS)		1	1	2	4	4
West syndrome (WS)/SGEs evolved from WS		1	2	1	4	7
Other SGE				1	1	1
Idiopathic generalized epilepsies	1				1	
Symptomatic localization-related epilepsies	3	5	10	2	20	11
Undetermined epilepsies (CSWS)			1		1	1
Total no. of cases	4	7	14	6	31	24

SF, seizure free; ME, markedly effective; EF, effective; IE, ineffective; SGEs, symptomatic generalized epilepsies; undetermined epilepsies, epilepsies undetermined whether focal or generalized; CSWS, epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep.

^aLGS + WS/SGEs from WS + other SGEs vs. localization-related epilepsies: $p = 0.014$ for EF or better, NS for SF and for ME or better.

^bLGS + WS/SGEs from WS + other SGE vs. localization-related epilepsies: NS for SF, for ME or better, and for EF or better.

the patients with SLRE ($p = 0.014$), but long-term efficacy was not different between them.

Favorable short-term efficacy was obtained in 41 (68%) of 63 partial seizures including 11 SF, 16 ME, 16 EF, and 20 IE cases, and in 19 (61%) of 31 generalized seizures, consisted of seven SF, five ME, seven EF, and 12 IE cases (Table 2). Both efficacies were not different between in partial seizures and generalized seizures.

Favorable short-term efficacy was not different among the patients with focal epileptiform discharges on EEG, 13 (68%) of 19 cases; multifocal epileptiform discharges, 17 (81%) of 21 cases; and generalized epileptiform discharges, nine (60%) of 15 cases.

In total, 34 episodes of adverse effects occurred in 26 (47%) of 55 patients, including drowsiness (14 episodes),

decreased activity (eight episodes), increased seizures (five episodes), agitation or irritability (two episodes), drooling (two episodes), and fair, ataxia, and oculogyric crisis (one episode each). Most of them developed as the dosage was increased, and CLB was withdrawn in 22 episodes, reduced in seven episodes, and maintained the same dosage in five episodes.

Tolerance developed in 10 (24%) of 42 cases maintained on CLB ≥ 3 months. Such tolerance occurred in two cases by 2 months, in five cases by 4 months, in one case by 6 months, and in two cases by 1 year. CLB once again became EF or more effective in seven cases (70%) of such patients by maintaining the same dosage (two cases) or increasing the dosage (five cases).

TABLE 2. Short-term efficacy of clobazam and seizure type

Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99-80%)	EF (79-50%)	IE (<50%)	No. of cases
Simple partial		3		1	4
Complex partial	4	3	3	11	21
Secondarily generalized	4	4	1	3	12
Partial clonic	1	3	1	1	6
Partial tonic	2	3	11	4	20
Generalized tonic	2	2	4	6	14
Generalized tonic-clonic		2			2
Atypical absence	1				1
Myoclonic	2			2	4
Atonic		1		2	3
Tonic spasms	2		3	2	7
Total no. of cases	18	21	23	32	94

SF, seizure free; ME, markedly effective; EF, effective; IE, ineffective.

Partial seizures vs. generalized seizures: NS for SF, for ME or better, and for EF or better.