

### Clorazepate

Favorable short-term efficacy was obtained in 70% of the 170 subjects, including 37 SF cases, 31 ME cases, 51 EF cases, and 19 IE cases (Table 3A). The mean dosages of CLP among these groups were  $0.9 \pm 0.4$ ,  $1.0 \pm 0.3$ ,  $1.0 \pm 0.5$ , and  $1.1 \pm 0.4$  mg/kg, respectively, which did not significantly differ from each other. Favorable long-term efficacy was obtained in 80% of the 86 subjects, consisted of 22 SF cases, 19 ME cases, 37 EF cases, and 19 IE cases (Table 3B). The SF rate was higher in SLRE than in generalized epilepsies in both short-term efficacy and long-term efficacy ( $p = 0.006$ ,  $p = 0.009$ , respectively). Short-term efficacy was better in partial seizures than in generalized seizures ( $p = 0.000$  for SF, ME or more favorable, and EF or more favorable; Table 4). In the short-term subjects, the SF rate was higher in the patients with focal epileptiform discharges on EEG than in those with multifocal or generalized epileptiform discharges ( $p = 0.023$ ,  $p = 0.017$ , respectively). The rate of ME or more favorable cases also was higher in the patients with focal epileptiform discharges than in those with generalized epileptiform discharges ( $p = 0.020$ ). In long-term efficacy, the SF rate was higher in the patients with focal epileptiform discharges than in those with multifocal or generalized epileptiform discharges ( $p = 0.017$ ,  $p = 0.013$ , respectively), and the rate of EF or more favorable cases also was higher in the patients with focal epileptiform discharges than in those with generalized epileptiform discharges ( $p = 0.009$ ).

In total, 57 episodes of adverse effects occurred in 52 (31%) of 110 patients, including drowsiness, 34 episodes;

increased seizures, six episodes; decreased activity, five episodes; drooling, four episodes; decreased appetite, four episodes; ataxia, three episodes; and involuntary movement, one episode. In such cases, CLP was withdrawn in 27 episodes, reduced in 20 episodes, and maintained at the same dosage in 10 episodes. The frequency of adverse effects was significantly decreased by modifications of initial dosage and titration rate (25 of 53 patients before April 1992, vs. 27 of 117 patients after that date;  $p = 0.028$ ).

Tolerance developed in 54 (48%) of 112 cases maintained on CLP  $\geq 4$  weeks. Such tolerance occurred in 27 cases by 2 months, in 14 cases by 4 months, in six cases by 6 months, in four cases by 1 year, and in three cases later than 1 year. CLP once again became EF or better in 27 (50%) of such tolerant cases by maintaining the same dosage (12 cases) or increasing the dosage (15 cases). Some cases of tolerance and subsequent CLP discontinuation responded to readministration of CLP after a few months of withdrawal.

## DISCUSSION

### Clobazam

Overall efficacy of CLB for refractory epilepsies was 71% in the short-term subjects and 81% in the long-term subjects, and short-term efficacy was not different between partial seizures (68%) and generalized seizures (61%). In short-term subjects, CLB was effective in 62% of LGS, 54% of SGE with or without evolution from WS, and 84% of SLRE. These results, including

TABLE 3. Efficacy of clorazepate and epilepsy classification

A. Short-term efficacy <sup>a</sup>						
Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99–80%)	EF (79–50%)	IE (<50%)	No. of cases	
Lennox–Gastaut syndrome (LGS)	1	7	8	14	30	
West syndrome (WS)/SGEs evolved from WS	2	2	8	7	19	
Other SGEs	4	3	7	2	16	
Idiopathic localization-related epilepsies	2	1	1	2	6	
Symptomatic localization-related epilepsies	28	16	23	26	93	
Undetermined epilepsies (SMEI, CSWS)		2	4		6	
Total no. of cases	37	31	51	51	170	
B. Long-term efficacy <sup>b</sup>						
Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99–80%)	EF (79–50%)	IE (<50%)	No. of cases	Discontinued
Lennox–Gastaut syndrome (LGS)		4	4	4	12	18
West syndrome (WS)/SGEs evolved from WS	1	1	5	4	11	8
Other SGEs	2	3	5	1	11	5
Idiopathic localization-related epilepsies	1			1	1	5
Symptomatic localization-related epilepsies	18	11	19	9	57	36
Undetermined epilepsies (SMEI, CSWS)			4	1	51	1
Total no. of cases	22	19	37	19	97	73

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

<sup>a</sup>LGS + WS/SGEs from WS + other SGEs vs. Localization-related epilepsies:  $p = 0.006$  for SF, 0.044 for ME or better, and NS for EF or better.

<sup>b</sup>LGS + WS/SGEs from WS + other SGEs vs. localization-related epilepsies:  $p = 0.009$  for SF, NS for ME or better, and for EF or better.

TABLE 4. Short-term efficacy of clorazepate and seizure type

Efficacy (% seizure reduction)	SF (100%)	ME (99-80%)	EF (79-50%)	IE (<50%)	No. of cases
Simple partial	8	5	2	9	24
Complex partial	31	18	12	25	86
Secondarily generalized	33	3	15	11	62
Partial tonic	7	13	13	14	47
Generalized tonic	5	6	14	20	45
Generalized clonic	2	1		1	4
Generalized tonic-clonic	3	4	3	8	18
Atypical absence	4	2	3	12	21
Myoclonic	4	2	5	14	25
Atonic			1	5	6
Tonic spasms	2	4	3	6	15
Total no. of cases	99	58	71	125	353

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

Partial seizures vs. generalized seizures:  $p = 0.000$  for SF, for ME or better, and for EF or better.

excellent efficacy in LGS, are very similar to those in the previous clinical trials for pediatric patients in Japan (2,3) and a review of 22 open studies (10). Because these patients have very refractory epilepsies, as described in the subject selection, the results confirmed excellent efficacy of CLB against intractable epilepsies. Short-term efficacy was better in SLRE (84%) than in generalized epilepsies except IGE (52%), but long-term efficacy was not different between these two epilepsy classifications. CLB tends to have better efficacy for localization-related epilepsies than for generalized epilepsies, but this trend was not clearly demonstrated (10,11). Short-term efficacy was not different between partial seizures and generalized seizures, as previously reported (12), and among the patients with focal, multifocal, and generalized epileptiform discharges on EEG. The latter findings have not been discussed.

Adverse effects developed in as many as 47% of the patients. Tolerance occurred in 24% of the patients, half by 3-4 months after the initiation of CLB. This high incidence of adverse effects and tolerance are again similar to those in the previous pediatric study (2,3) and a review of 22 open studies (10). The incidence of the adverse effects depended upon dose, and CLB was discontinued in 65% of the patients with adverse events and reduced in 21% of them. Some adverse events appeared to be dependent on faster increments of CLB dosage. Slow dose increases in such patients reduced the incidence of adverse effects. Tolerance rate was high, however; 70% responded to CLB again after increasing or maintaining the dosage.

### Clorazepate

Unlike the previous report (4), the present study showed that overall efficacy was 70% in short-term subjects and 80% in long-term subjects, indicating not only excellent but also prolonged effectiveness of CLP as an AED. The effective dosage of CLP has not been clearly established, but our study revealed that it was  $\sim 1$  mg/kg.

The SF rates were more favorable in SLRE than in generalized epilepsies, both in terms of short-term and long-term efficacy. The rate of ME or better also was favorable in SLRE in terms of short-term efficacy. These findings have never previously been reported. Short-term efficacy was far better in partial seizures than in generalized seizures, unlike the previous reports (7,8). With both short-term and long-term efficacies, the SF rates were higher in the patients with focal epileptiform discharges on EEG than in those with multifocal or generalized epileptiform discharges. The rates of ME or more favorable cases also were higher in the patients with focal epileptiform discharges than in those with epileptiform discharges. These findings on EEG and efficacy, which have not previously been reported, also support the favorable efficacy of CLP in partial seizures.

Adverse effects, mainly sedative effects, developed in 31% of the patients, and CLP was discontinued in 47% of the involved patients and reduced in 35% of them. Most adverse events occurred in correlation with high initial doses and rapid dosage increase. Modification of CLP initiation rate significantly lowered the incidence of adverse effects. On the basis of this reduction of adverse effects, together with excellent efficacy, the present modified use of CLP seems to be appropriate.

Tolerance occurred in as many as 48% of the patients, and the incidence seems to be highest among benzodiazepines (BZDs). However, the present study showed that tolerance developed in 50% of the cases by 2 months after the initiation of CLP, and the incidence gradually decreased. It rarely occurred 6 months after the initiation of CLP. Despite the high incidence of tolerance, 50% of such cases were found to respond to CLP again by increasing or maintaining the dosage, and some involved cases responded to readministration of CLP after a few months of discontinuation.

In conclusion, excellent efficacy of CLP for refractory epilepsies and frequent adverse effects (47%) and tolerance (24%) of the drug were confirmed, as reported in

the previous studies. CLB was effective for 71% of refractory epilepsies, even in nonresponders to conventional BZDs, particularly for localization-related epilepsies. The high incidence of adverse effects and tolerance were major problems but manageable to some extent.

CLP was demonstrated to have excellent and prolonged efficacy for intractable epilepsies. CLP was effective for 70% of refractory epilepsies, particularly for localization-related epilepsies and in patients with partial seizures or focal epileptiform discharges on EEG. Frequent development of tolerance (48%) and adverse effects (31%) also was a major problem but manageable.

### REFERENCES

1. Yagi K, Seino M, Takeda A, et al. Open clinical trials of NH-15 (clobazam) in refractory epilepsies: early phase II study and long-term study. *Jpn J Neuropsychopharmacol* 1995;17:161-73.
2. Yamatogi Y, Shigematsu H, Oguni K, et al. Phase II clinical trials of NH-15 (clobazam) in refractory epilepsies in children: multicenter study. *Rinshouiyaku Clin Med Pharmacol* 1997;13:2647-64. [in Japanese]
3. Yamatogi Y, Shigematsu H, Oguni K, et al. Single blind comparative study of clobazam (NH-15) with clonazepam in intractable childhood epilepsies. *J Jpn Epilepsy Soc* 1997;15:110-21.
4. Homan RW, Rosenberg HC. Benzodiazepines. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:891-913.
5. Wilensky AJ. Clorazepate. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*, 4th ed. New York: Raven Press, 1995:751-62.
6. Guggenheim MA, Donaldson J, Hotvedt C. Clinical evaluation of clorazepate. *Ann Neurol* 1987;22:412-3.
7. Graf WD, Rothman SJ. Clorazepate therapy in children with refractory seizures. *Epilepsia* 1987;28:606.
8. Mimaki T, Tagawa T, Ono J, et al. Antiepileptic effect and serum levels of clorazepate on children with refractory seizures. *Brain Dev* 1984;6:539-54.
9. Booker HE. Clorazepate dipotassium in the treatment of intractable epilepsy. *JAMA* 1974;229:552-5.
10. Robertson MM. Current status of 1,4 and 1,5 benzodiazepines in the treatment of epilepsy: the place of clobazam. *Epilepsia* 1986;27(suppl 1):S27-41.
11. Shorvon SD. Clobazam. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*, 4th ed. New York: Raven Press, 1995:763-77.
12. Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M, et al. Clobazam in therapy resistant patients with partial epilepsy: a double blind placebo controlled crossover study. *Epilepsia* 1987;28:495-506.

## II. 主訴からみた乳児の救急疾患

## 乳児のけいれん発作

須貝 研 司 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科

## 要旨

発作症状を区別し、発作症状別に簡単な病歴・誘因、随伴症状より乳児で考えられるけいれん性疾患をあげ、必要な緊急検査と確定診断のための検査を考える。乳児のけいれんで多いのは、熱性けいれん、てんかん、中枢神経感染症であり、頭蓋内出血、頭蓋内圧亢進をきたす疾患、電解質異常等、および乳児期特有のてんかんといわゆる“良性けいれん”も注意を要する。来院時の診察と検査、初期治療、けいれん重積の治療について述べる。

## 乳児のけいれんの鑑別

救急の現場では、ゆっくり考えて十分検査をして対応する余裕はないので、簡単な病歴・誘因と症状（発作症状、随伴症状、診察所見）より考えられる疾患を念頭におき、検査や対応に進む。

まず発作症状を、全身性强直間代けいれん・全身性强直けいれん、部分運動発作、複雑部分発作、ミオクロニー発作・tonics spasms、脱力・失神、奇妙な動きに分類して（表1）、発作症状別に簡単な病歴・誘因、随伴症状より乳児で考えられるけいれん性疾患をあげ、必要な緊急検査と確定診断のための検査を考えるのが実用的である（表2）。

一方で、まず乳児のけいれんで多いもの、見逃すと重大なものを念頭におく。一般の救急現場でもっとも多いのは熱性けいれん、次いでてんかん、髄膜炎・脳炎・脳症である。緊急に検査と治療を要し、見逃すはいけないものは髄膜炎・脳炎・脳症、頭蓋内出血、頭蓋内圧亢進をきたす疾患、電解質異常、そしてまれだが、先天代謝異常である。とくに熱性けいれんとの鑑別を要するのは髄膜炎・脳炎・脳症である。

さらに、乳児期特有の問題として、家族が“けいれん”あるいは“発作”と訴えてくる中に、熱性けいれん、良性乳児けいれん、軽症胃

## Key Words

乳児  
けいれん  
診断  
初期治療  
けいれん重積

表1 発作性の症状

症 状	発作型分類
全身をピクピク、がくがく 全身を突っ張る、力が入る 上記症状が身体の一部におこる、眼球偏位、一部をピクピクなど ボーとする、意識がない ピクンとする、細かくピクピクする 力が抜けてくずれる 奇妙な動き	全身性强直間代けいれん 全身性强直けいれん 部分運動発作 複雑部分発作、欠神発作（乳児期にはほぼ見ない） ミオクロニー発作, tonic spasms 脱力、失神 部分運動発作、不随意運動

腸炎関連けいれん以外は緊急治療を要せず、疾患の性質を知っていれば対応できる、いわゆる“良性けいれん”（表3）も多いことと、乳児期特有のてんかん（表4）があることに注意し、その特徴を知っておく。

### 来院時の対応—診断

まず、受診時の発作症状を分類し、ついで確認すべき病歴と診察の項目をチェックし（表5）、表2の疾患を念頭におきながら、症状により行うべき検査を考える。

乳児の意識障害の評価は困難であるが、可能なら意識レベル点数評価法（表6）を行って2桁以上か、簡便にはつねったり注射で泣かなければ、慎重な診察と検査を要する意識障害と判断し、とくに注射で逃避しないか無反応の場合は重大な疾患があると考え、熱を伴うけいれんでは、熱性けいれんと中枢神経感染症との鑑別が重要であり（表7）、中枢神経感染症を疑えば髄液検査を行う。局在徴候は頭蓋内病変を疑わせ、CTやMRI、超音波エコーを行う。

乳児のけいれんに対する検査を表5に示す。受診時の状態と考えられる疾患に応じてこの中から選択するが、Hb, Ht, 白血球（可能なら分画も）、血小板、血清Na, Ca, AST, ALT, BUN, Cre, LDH, CK, CRP, 血糖, 血中アンモニア, 血液ガス（酸素飽和度がモニターされていれば静脈血で可）は、けいれん時の緊急

セット検査としてもよい。乳児期は大泉門が開いているので、CTやMRIでなくても超音波エコーも可能であり、頭蓋内出血や頭蓋内圧亢進症状を示す疾患の診断に有用である。

### 来院時の初期治療

受診時のけいれん存続の有無と意識レベルにより対応を分け、けいれん存続時は血管確保の可否により治療を分ける。血管を確保できれば、ジアゼパム0.3～0.5 mg/kg 静注、確保できなければミダゾラム0.2～0.3 mg/kg 筋注、鼻腔・口腔投与またはジアゼパム0.5 mg/kg 注腸とし（図1）、これでもけいれんを抑制できなければ、けいれん重積治療に進む（図2）。初期治療に必要な物品は、小児けいれん初期治療セットとして準備しておく対応しやすい（表9）。

初期治療をしなければいけないものの中で、良性乳児けいれん（脳波でてんかん性発作波がないことを確認する必要がある）、初回発作時には診断はできないが、軽症胃腸炎関連けいれんは群発することが高率であり、疑われれば、来院時にけいれんがなくても観察入院とするのが安全である。これらはジアゼパムの静注や坐剤は、ほぼ無効であり、カルバマゼピン経口、リドカイン静注が著効を示すので<sup>2)~4)</sup>、カルバマゼピン5 mg/kg 1回経口を、嘔吐・下痢で経口困難あるいは経口後1時間たってもけいれんがおこるなら、リドカイン2 mg/kg 静注士

表2 発作症状から見た乳児のけいれん性疾患の鑑別

病歴・誘因	随伴症状	疾患 (下線は入院とすべきもの)	緊急検査	確定診断
<p>1. 全身性強直間代けいれん, 全身性強直けいれん</p> <p>発熱</p> <p>嘔吐, 下痢</p> <p>感染, 過食</p> <p>テオフィリン服用</p> <p>頭部打撲</p> <p>脱力</p> <p>なし</p>	<p>なし</p> <p>けいれん重積, けいれん群発</p> <p>項部硬直, 大泉門膨隆</p> <p>意識障害, 感官様症状先行</p> <p>意識障害, 嘔吐, 高アンモニア血症</p> <p>外傷痕</p> <p>高張性脱水の症状</p> <p>発達遅滞・退行</p> <p>皮膚異常 (白斑, 脱色素斑, 血管腫, 母斑, カフエオレ斑)</p> <p>大泉門膨隆, 瞳孔異常</p> <p>発達遅滞</p> <p>なし</p>	<p>熱性けいれん (単純型, 複合型)</p> <p>乳児重症ミオクロニーてんかんの初期, 前頭葉てんかん</p> <p>髄膜炎</p> <p>急性脳炎, 急性脳症 (Reye 症候群, インフルエンザ脳症を含む)</p> <p>軽症胃腸炎関連けいれん</p> <p>先天性代謝異常症—尿素サイクル異常症, アミノ酸代謝異常症, 右側体代謝異常症</p> <p>テオフィリン関連けいれん</p> <p>頭蓋内出血 (脳実質内出血, 急性硬膜下出血, 慢性硬膜下血腫), 脳挫傷</p> <p>高Na血症</p> <p>変性代謝疾患—Alpers 病, Leigh 脳症, Krabbe 病, Alexander 病, 先天性 Pelizaeus-Merzbacher 病, 乳児型 adrenoleukodystrophy, GM1-gangliosidosis I 型, CDG (congenital disorders of glycosylation) 症候群 III 型, IV 型, Menkes 病</p> <p>神経皮膚症候群—結節性硬化症, 色素失調症, Sturge-Weber 症候群, 線状母斑症候群, 神経線維腫症</p> <p>頭蓋内圧亢進をきたす疾患—脳腫瘍, 水頭症, 頭蓋内出血, 脳梗塞</p> <p>てんかん (原因として脳形成異常を含む)</p> <p>てんかん (原因として脳形成異常を含む)</p> <p>良性乳児けいれん</p> <p>代謝性—低血糖, 低Ca血症, 低Na血症, 高Na血症</p> <p>チアノーゼ型慣性けいれん (強直)</p>	<p>髄液検査</p> <p>髄液検査</p> <p>ロタウイルス抗原</p> <p>血中アンモニア</p> <p>血液ガス, 乳酸</p> <p>CT/MRI, 血算</p> <p>血清Na</p> <p>CT/MRI</p> <p>CT/MRI</p> <p>血糖, 血清Ca, Na</p>	<p>ウイルス抗体価</p> <p>酵素, アミノ酸, 有機酸</p> <p>テオフィリン濃度</p> <p>MRI, 酵素, 遺伝子</p> <p>CT/MRI</p> <p>脳波, CT/MRI</p> <p>脳波, CT/MRI</p> <p>脳波</p>
<p>大泣き</p> <p>2. 部分運動発作</p> <p>発熱</p> <p>頭部打撲</p> <p>なし</p>	<p>なし</p> <p>項部硬直, 大泉門膨隆</p> <p>頭部外傷痕, 骨折</p> <p>大泉門膨隆, 瞳孔異常</p> <p>発達遅滞</p> <p>なし</p>	<p>熱性けいれん複合型</p> <p>髄膜炎</p> <p>頭蓋内出血 (脳実質内出血, 急性硬膜下出血, 慢性硬膜下血腫), 脳挫傷</p> <p>頭蓋内圧亢進をきたす疾患—脳腫瘍, 頭蓋内出血, 脳梗塞</p> <p>局在関連性てんかん (原因として脳形成異常を含む)</p> <p>局在関連性てんかん (原因として脳形成異常を含む)</p>	<p>髄液</p> <p>CT/MRI, 血算</p> <p>CT/MRI</p> <p>CT/MRI</p> <p>血糖, 血清Ca, Na</p>	<p>脳波</p> <p>脳波</p> <p>脳波</p> <p>脳波</p> <p>脳波</p> <p>脳波</p> <p>脳波</p>
<p>3. 複雑部分発作</p> <p>発熱</p> <p>なし</p>	<p>なし</p> <p>なし</p>	<p>弛緩型熱性けいれん</p> <p>良性複雑部分てんかん</p> <p>局在関連性てんかん</p>		<p>脳波</p> <p>脳波</p> <p>脳波</p>
<p>4. ミオクロニー発作, tonic spasms</p> <p>なし</p>	<p>生後3カ月以内発症</p> <p>3カ月以降発症, 発達遅滞</p> <p>なし</p> <p>発症後も正常に発達</p> <p>力が入って非常に短く反復</p>	<p>早期乳児てんかん性脳症 (EIEE, 大田原症候群), 早期ミオクロニー脳症 EME</p> <p>West 症候群</p> <p>West 症候群, 乳児良性ミオクロニーてんかん</p> <p>乳児早期良性ミオクロニーてんかん</p> <p>身震い発作 shuddering attack</p>		<p>脳波</p> <p>脳波</p> <p>脳波</p> <p>脳波</p>
<p>5. 脱力, 失神</p> <p>大泣き</p> <p>痛み, 驚愕, 恐怖</p>	<p>なし</p> <p>頭をカクンカクンさせることを反復</p>	<p>チアノーゼ型慣性けいれん</p> <p>著白型慣性けいれん</p>		
<p>6. 頭をカクンカクンさせることを反復</p> <p>なし</p> <p>入眼・軽眼期</p> <p>頭を傾げる</p>	<p>発症後, 発達停止・退行</p> <p>寝具に頭を打ちつける</p> <p>眼振</p>	<p>West 症候群</p> <p>叩頭 (head banging)</p> <p>點頭けいれん (spasmus nutans)</p>		<p>脳波</p> <p>脳波</p> <p>脳波</p>

2～4 mg/kg/hr 持続静注で著効を示す。本症があることを念頭におき、群発しても呼吸管理するほどの重積治療を行わないように注意する。

## けいれん重積の治療

初期治療に反応しなかった場合は、入院にし

てけいれん重積の治療を行う(図2)。連続型けいれん重積と群発型けいれん重積に分けて対応する<sup>9)</sup>。

乳児の群発型けいれんでは、良性乳児けいれんや軽症胃腸炎関連けいれんが原因となることが多いので、年長児の場合と異なり、群発型でもフェニトインよりリドカインを選択することも

表3 乳児期の良性けいれんと対応(文献1)より引用、作成)

良性けいれん	発作症状	対応
熱性けいれん	38℃以上の発熱を伴う全身性強直けいれん、強直間代けいれんで、病歴や診察上、中枢神経感染症、代謝異常、その他明かなけいれんの原因がないと思われるもの。脱力、一点凝視、眼球上転のみなどの弛緩性熱性けいれんが5%	指導ガイドライン(表8)による再発予防
憤怒けいれん	チアノーゼ型	疾患の性質と予後を説明。不安なら脳波検査
	蒼白型	
良性乳児けいれん	無熱性の全身性強直間代けいれん、強直けいれん(まれに片側けいれん、筋緊張亢進を伴わない複雑部分発作)で、原因疾患や原因となる既往疾患がなく、発達は正常で、脳波でてんかん性発作波がない。初発時に脳波はわからず、半数は発作が群発することが問題。	脳波検査。CBZ, lidocaineによる群発防止*
軽症胃腸炎関連けいれん	脱水がないか軽度程度の下痢・嘔吐が2～5日続いておこる無熱性の全身性強直間代けいれん。下痢がおこる以前で嘔吐だけで生じることもある。脳波、電解質検査を行い、異常がなければ可能性が高い。ロタウイルス感染で好発。極めて高頻度(80%)にけいれんを2回以上群発し、約20%では2～3日にわたる	脳波、電解質。CBZ, lidocaineによる群発防止*
乳児早期良性ミオクローヌス	點頭てんかんの tonic spasms に似た発作がシリーズあるいは群発しておこるが、発達は正常で、脳波異常がない。2.5～12カ月に初発し、数週間～数カ月間は増加するが発達は遅れず、多くは平均3カ月以内に急速に減少	脳波と発達をチェックし、経過観察
身震い発作 shuddering attack	ミオクローニー発作や點頭てんかんの発作に似るが、身震いするような短い発作性の屈曲あるいは伸展を繰り返す。突然おこり、数秒～10秒の短い、振幅の小さい、細かいの震えるような動き。呼吸の変化はなく、意識の変容もない	疾患を説明。不安なら脳波検査
叩頭 head banging	入眠期、時に軽眼期に、体全体を揺らしたり、頭を枕や布団に打ちつけたり、頭を左右に振る。発達が正常な児にもおこるが、盲、精神遅滞、自閉症の場合はより高頻度。脳波では発作間歇時も発作時でもてんかん性発作波はない	疾患を説明。脳波検査
點頭けいれん spasmus nutans	発作性に頭部前屈を繰り返す。振幅の小さい早い眼振があり、頭を横に傾けるか斜頸を伴う。眼振は、左右共同だけでなく、非共同、単眼のみのこともある	疾患を説明。脳波検査

\* : CBZ: carbamazepine (おもな商品名: テグレート<sup>®</sup>, テレスミン<sup>®</sup>) 5 mg/kg 1回経口。1時間以降もけいれんを繰り返すか嘔吐・下痢で経口困難なら、lidocaine (静注用キシロカイン2%) 2 mg/kg 静注し2～4 mg/kg/hr で持続静注

表4 乳児期のおてんかん

予後	てんかん分類	発作症状	特徴的脳波異常(発作間歇期)
良性	乳児良性ミオクロニーてんかん	ミオクロニー発作の短い群発または単発。意識は減損するが、完全には消失しない	短い全汎性 3Hz spike-wave または polyspike-wave の burst
	複雑部分発作を示す良性乳児部分てんかん	動作停止, 反応性低下, うつろ, 凝視, 自動症, 無呼吸	なし(発作時は焦点性)
悪性	早期乳児てんかん性脳症(EIEE)	3カ月以内発症で, 覚醒・睡眠共に群発する tonic spasm	suppression burst, hypsarrhythmia(型あり)
	早期ミオクロニー脳症(EME)	3カ月以内発症で, 覚醒・睡眠共に群発する tonic spasm, 部分間代けいれんといってよい局在性ミオクロニー発作	suppression burst, burstの間隔はEIEEより不規則
	migrating partial seizures in infancy	部分間代発作, 二次性全般化, きわめて難治で, 通常の抗てんかん薬では抑制できず	発作中に発作波が他の大脳半球や他の脳葉に移動
	點頭てんかん(West症候群)	シリーズ形成する tonic spasm, ミオクロニー, 頭部前屈, 発症とともに発達停止・退行	hypsarrhythmia(覚醒, 睡眠で形は変化)
	乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)	当初, 有熱時(時に無熱性)の全身性/一側性の間代発作。当初から重積, 群発しやすい。1歳以降ミオクロニー, 部分発作, 二次性全般化	当初, 発作波なし。1歳以降, 全汎性 spike-wave, polyspike-wave と焦点性発作波, 光過敏性
非良性	その他の全般てんかん	全身性强直, 間代, 欠神, ミオクロニー, 脱力	全汎性/多焦点性発作波
	その他の局在関連性てんかん	体の一部の強直, 間代, 奇妙な動き, 異常感覚, 意識減損, 動作停止, 嘔吐, 時に二次性全般化	焦点性発作波

上記の良性てんかんは発達は正常で, しばしば良性けいれんの家族歴や熱性けいれんの既往がある。SMEIは有熱時や入浴時のけいれんが先行する。悪性けいれんは発達の遅れがあるか, 発症時には正常でもけいれんの持続とともに発達遅滞が顕在化

多い。

ミダゾラムは, まだけいれん重積には保険適用されていないが, 強力な抗けいれん作用, 速効性, 呼吸抑制や循環抑制が少ないなど, 将来保険適用されれば第一選択薬になりうる優れたけいれん重積治療薬である。ただし, 特異な脳炎・脳症後のてんかん, Reye症候群などの重篤な急性脳症, テオフィリン関連けいれん, 乳児重症ミオクロニーてんかんには効果が乏しい場合があり<sup>7)</sup>, その場合は, バルビタール療法に切り替える。

けいれんを止めることが第一であるが, 原因疾患の診断と治療のため, 平行して検査を進め,

また後遺症防止のため全身管理に注意する(表10)。治療効果を上げ, 副作用を避けるために, 各治療薬の使用法, 注意点を熟知しておく(表11)<sup>5)</sup>。

## 症例

1. 教訓的な症例: 8カ月女児(体重7.7kg)  
 家族歴, 胎生期, 周生期, 既往歴, 発達歴に問題なし。生後6カ月, 38℃の発熱時, 眼球上転, チアノーゼを伴う全身性强直けいれん(GTC)が1~2分あった。7カ月, 入浴時に短時間のGTCあり。発作後の体温37.2℃。翌日



表5 けいれん重積時の病歴聴取、診察、検査（文献5）を引用、改変）

病歴	<p>けいれんは初発か否か</p> <p>基礎疾患の有無：特にてんかん、精運動発達遅滞、脳性麻痺の有無</p> <p>既往の異常の有無：胎生期・周生期・発達歴・家族歴・既往歴、インフルエンザ予防接種・流行の有無</p> <p>現病歴：発症様式、熱の有無と程度、けいれん・意識障害・発熱の順序、誘因の有無（下痢、嘔吐、感染、大泣き、頭部打撲、喘息などでテオフィリン使用、脱水など）</p> <p>発作症状</p>
診察	<p>（下線は重大な疾患の鑑別上重要）</p> <p>バイタルサイン：脈拍、呼吸の数と形態、血圧、体温</p> <p>意識レベル：可能ならば乳児の意識レベル点数評価法</p> <p>簡便には、痛み刺激で元気に泣かなければ意識障害（とくに逃避反応がないか無反応は重大）</p> <p>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</p> <p>頭囲の異常：小頭、大頭</p> <p>髄膜刺激症状：項部硬直、頭痛、嘔気・嘔吐</p> <p>脳圧亢進症状：嘔吐、頭痛、大泉門膨隆、後弓反張、除脳姿勢、除皮質姿勢、うっ血乳頭、縮瞳、バイタルサイン（とくに徐脈、呼吸抑制、血圧低下）</p> <p>局在兆候*1：片麻痺・単麻痺、片側けいれん、眼球偏位、瞳孔不同、人形の目現象、眼球上転障害、対光反射・睫毛反射・咽頭反射の消失または左右差、眼底：出血、うっ血乳頭</p>
検査	<p>（下線は緊急検査でセット項目にしておいてもよい。他は病歴と症状による）</p> <p>血算：Hb, Ht, <u>白血球</u>（可能なら分画も）、血小板</p> <p>血清：<u>Na, Ca, AST, ALT, BUN, Cre, CRP</u>, LDH, CK, Mg, ウイルス抗体価</p> <p>血糖、<u>血中アンモニア</u>、乳酸、<u>ビルビン酸</u>、（アミノ酸用保存も）</p> <p>血液ガス（酸素飽和度モニター装着時は、CO<sub>2</sub>, pH, BE 確認のためなので静脈で可）</p> <p>尿検査：ケトンも含めて（アミノ酸、有機酸用保存も）</p> <p>画像：頭部CTまたはMRI、頭部単純X線、頭部超音波エコー</p> <p>髄液検査*2：一般、培養、ウイルス抗体価、NSE、（ウイルスDNA分析用保存）</p> <p>脳波</p> <p>抗けいれん薬血中濃度（服用者）</p>

\*1：頭蓋内出血や頭蓋内圧亢進を示す疾患を示唆する

\*2：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

表6 乳児の意識レベル点数評価法（文献6）より引用）

- I. 刺激しないでも覚醒している状態
  1. あやすと笑う。ただし不十分で、声を出して笑わない
  2. あやしても笑わないが、視線は合う
  3. 母親と視線が合わない
- II. 刺激すると覚醒する状態（刺激をやめると眠り込む）
  10. 飲み物を見せると飲もうとする。あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う
  20. 呼びかけると開眼して目を向ける
  30. 呼びかけを繰り返すとこらうじて開眼する
- III. 刺激しても覚醒しない状態
  100. 痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
  200. 痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
  300. 痛み刺激に反応しない

表7 熱性けいれんと中枢神経感染症（髄膜炎、脳炎、脳症）との鑑別

- |                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A：髄膜刺激症状：項部硬直、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候</p> <p>頭蓋内圧亢進症状：嘔吐、頭痛、大泉門膨隆</p> <p>意識障害が強い（注射で泣かないか逃避しない）</p> <p>か1時間以上遷延</p> |
| <p>B：部分発作で遷延、発作が15分以上持続</p> <p>24時間以内に2回以上の発作</p> <p>発熱後24時間以上経て発作出現</p>                                               |
| <p>Bがあれば中枢神経感染症を疑い、Aがあれば髄液検査、CT/MRIを考慮</p> <p>髄液検査は、なるべく臨床的またはCT/MRIで脳圧亢進がないことを確認後</p>                                 |

夕方、無熱性のGTCあり、ジアゼパム坐剤4 mg使用。しかし、翌朝までに1～2分のGTCがあ3回あり、ジアゼパム坐剤4 mgを使用したGTCあり、近医に救急入院。抱水クロラール坐剤250 mg 2個、グリセオール0.7 g/kg点滴2回、フェニトイン静注2回されるが、翌朝まで

に1～2分のGTCが5回あった。

発達は正常で、神経学的異常なく、脳波、頭部CT、髄液検査も異常なかった。フェニトイン静注を4日間続け、フェノバルビタール(PB)30 mg分2経口が開始され、40 mgに増量された。

表8 熱性けいれんの指導ガイドラインによる熱性けいれんの予防法

熱性けいれん懇話会ガイドライン改訂委員会、1996年<sup>4)</sup>より作成

要注意因子の有無と内容により抗けいれん剤を無処置、発熱時応急投与、持続投与に区分

要注意因子：1. てんかん発症に関する要注意因子 (Ep 因子)

- 1) 熱性けいれん発症前の神経学的異常もしくは発達遅滞
- 2) 非定型発作：以下のいずれか1つ以上
  - ①部分発作
  - ②発作の持続が15～20分以上
  - ③24時間以内の繰り返し
- 3) 両親・同胞におけるてんかんの家族歴

2. 熱性けいれん再発に関する要注意因子 (Fs 因子)

- 1) 1歳未満の熱性けいれん発症
- 2) 両親または片親の熱性けいれん既往

1. 自然放置が望ましい場合

過去の熱性けいれんが2回以下で、かつすべての要注意因子 (Ep 因子およびFs 因子) が陰性→熱性基礎疾患に対する処置のみ。熱性けいれん再発に関しては無処置のまま経過観察

2. 発熱時ジアゼパム応急投与が望ましい場合

- a. 15～20分以上遷延する発作が過去に1回でもある
- b. 要注意因子 (Ep 因子およびFs 因子) 中、2項目以上が陽性で、過去に発作を2回以上経験
- c. 短期間に発作が頻発 (例：半日で2回、半年で3回以上、1年で4回以上)

→ジアゼパム坐薬または経口 (シロップ、散、錠剤) 0.4～0.5 mg/kg/回

37.5℃以上の発熱時に投与。8時間後も発熱が持続する場合は同量を追加投与してもよい

通常は2回投与で終了。状況判断で3回目投与を行ってもよいが、初回投与から24時間経過後

実施期間：通常2年間、もしくは4～5歳までを目標

ジアゼパム使用が困難な場合 (重症筋無力症、緑内障、ジアゼパムアレルギーなど)：

抱水クロラール坐剤 (商品名：エスクレ坐剤<sup>®</sup>、3歳未満250 mg/回、3歳以上500 mg/回) で代用しても可

3. 抗けいれん薬連日持続内服が望ましい場合

- a. 低熱性 (37℃台) 発作を2回以上
- b. 15～20分以上の遷延性熱性けいれんの既往があり、かつ発作発現前の発熱に気付かず、ジアゼパム投与のタイミングを失する可能性がある
- c. 15～20分以上の遷延性熱性けいれんの既往があり、発熱時ジアゼパム応急投与にもかかわらず、同じ遷延性熱性けいれんを生じた

→フェノバルビタール 3～5 mg/kg 分1～2 または バルプロ酸 20～30 mg/kg 分2

最初の2週間は上記の半量とし、3週目より上記量に

血中濃度を3～6カ月ごとにモニターし、有効濃度の範囲内に保つ

投与期間：熱性けいれん再発予防の目的には1～2年間を目標

抗けいれん薬投与時の副作用を保護者に十分説明しておく

ジアゼパム (商品名：ダイアップ坐剤<sup>®</sup>、セルシン<sup>®</sup>、ホリゾン<sup>®</sup>)：応急投与では一過性に軽度のふらつき、興奮、眠気など

フェノバルビタール (商品名：フェノバル<sup>®</sup>、ルミナル<sup>®</sup>)：注意力散漫、多動、量が多ければ眠気など

バルプロ酸 (商品名：デパケン<sup>®</sup>、ハイセレン<sup>®</sup>、セレニカR<sup>®</sup>)：肝機能異常、量が多ければ血小板減少、高アンモニア血症、乳児でまれにReye様症候群など

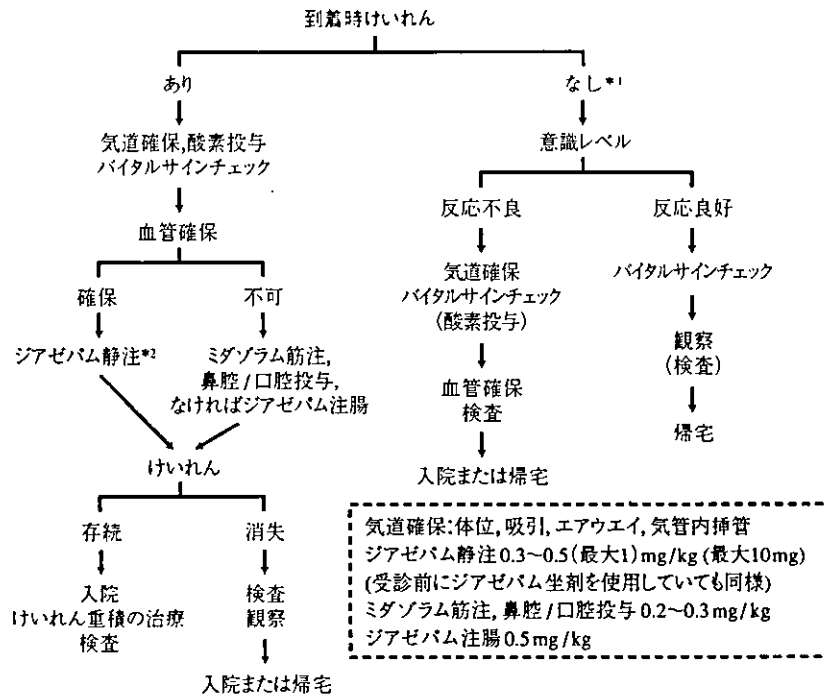


図1 乳児のけいれんの初期治療手順

- \*1: ロタウイルスなどによる軽症胃腸炎関連けいれんで約80%、良性乳児けいれんで約50%は群発するので、これらが疑われれば到着時にけいれんがなくても入院とするほうが安心
- \*2: これらはジアゼパム静注の効果は乏しいので、けいれんが再度おこったら、初期治療としてジアゼパム静注ではなく、カルバマゼピン5mg/kg 1回経口、経口困難ならリドカイン2mg/kg 静注 (効果あれば2~4mg/kg/hr 持続静注で12~24時間)

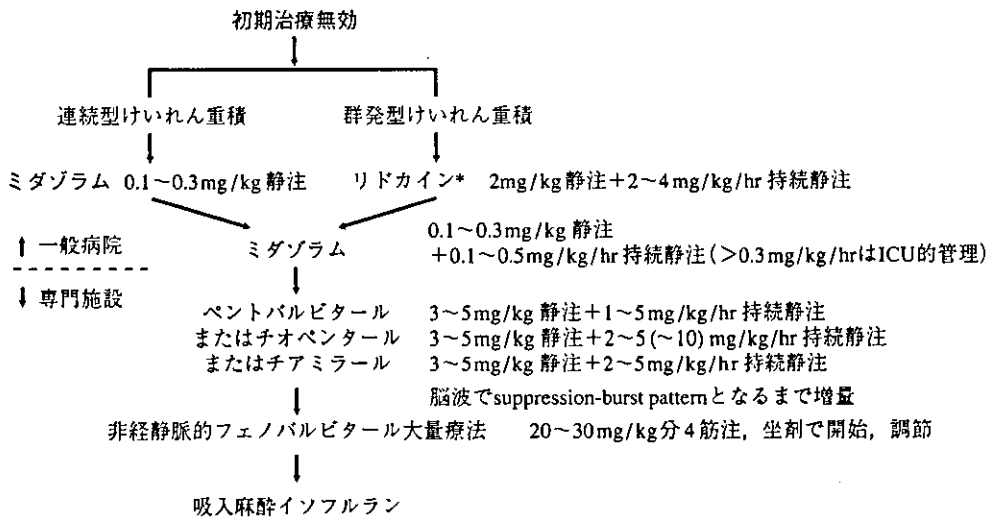


図2 乳児のけいれん重積の薬物療法手順

- \*: 群発型けいれん重積の二次選択薬は通常はフェニトイン静注だが、乳児の群発型けいれん重積の原因はロタウイルス等による軽症胃腸炎関連けいれん、良性乳児けいれんが多いので、フェニトインの代りにカルバマゼピン5mg/kg 1回経口かリドカイン2mg/kg 静注+2~4mg/kg/hr 持続静注。初期治療でカルバマゼピン使用で無効時はリドカインに、リドカイン使用で無効時はミダゾラムに。ただしリドカインはてんかんによるけいれん群発には効果は乏しいことが少なくない

表9 小児けいれん初期治療セット

1. 小児けいれんセット*	点滴確保 ソリタ T1 または生理食塩水 200 ml 1本, 生理食塩水 20 ml 1A 小児用点滴セット, 三方活栓, エクステンションチューブ (X-1) 各1個 24G 留置針 5本, 切った固定用絆創膏
静注・筋注用	2.5 ml シリンジ 2本, 23G 注射針 2本
薬品	ジアゼパム (商品名ホリゾン®, セルシン®) 2A, 1A = 2 ml = 10 mg ミダゾラム (商品名ドルミカム®, ミダゾラム®) 2A, 1A = 2 ml = 10 mg
2. 酸素吸引	酸素マスク, チューブ 吸引器, 吸引チューブ 用手人工呼吸 アンビューバック
3. エアウエイ挿入, 挿管	救急カート (乳幼児用, 小児用の挿管チューブ, 喉頭鏡, スタイレット)
4. 呼吸心拍モニター, 酸素飽和度モニター	
5. 心肺蘇生	救急カート

\*: トレイやバックにひとまとめに準備しておく

8カ月, 当科へ紹介. 一般身体所見, 神経学的所見, 発達に異常なく, 脳波も異常はなかった. 良性乳児けいれんが疑われたが, 発作症状からは, この時期には脳波で発作波が出にくく, 発作が群発しやすい前頭葉てんかんでの補足運動野発作の疑いも残り, PB を継続して経過観察とした. 以後, 発作も脳波異常もなく, 発達も正常で, 2年後にPBを中止したが, その後も発作も発達の遅れもなかった.

本例は, てんかんが疑われ, けいれん重積治療が行われた良性乳児けいれんである. 脳波検査を行っていない初発時に診断は困難であるが, 誘因なくおこり, 群発する無熱性のGTCでは本症も念頭におき, 発達正常で脳波異常がなかった時点で疑うことができ, 通常重積の治療に至らず, カルバマゼピン経口やリドカイン静注ですんだと思われる.

## 2. 意外な症例: 6カ月女児

家族歴, 胎生期, 周生期, 既往歴, 発達歴に

表10 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

マニトール® 2.5 ~ 5 ml/kg 30分かグリセオール® 5 ~ 10 ml/kg 1 ~ 2時間, 1日2 ~ 4回点滴静注

グリセオールR®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

けいれん重積では脳内乳酸高値となる場合が多いと推測され, マニトールのほうがよいとされる

とくに脳炎・脳症の場合 デキサメサゾン 1 mg/kg 分4静注. 高血糖に注意

輸液 通常の維持量の70 ~ 80%. 低Na血症防止のため, 初期はソリタ T1, 生理食塩水がよい

可能なら, TcPCO<sub>2</sub>も連続モニター. PCO<sub>2</sub>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R 静注 (-BE × BW × 1/3 × 1/2 ml) + 点滴静注 (-BE × BW × 1/3 × 1/2 ml)

### 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R®) 2 ~ 10 (~20 μg/kg/分), 時に+ドブタミン (ドブトレックス®) 5 ~ 10 μg/kg/分

### 4. 低酸素血症の防止

酸素投与 SpO<sub>2</sub>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B<sub>1</sub>欠乏によるWernicke脳症に注意

表11 けいれん重積治療薬の使用法と注意 (文献5) より引用, 作成)

1. ジアゼパム (DZP) (商品名: ホリゾン <sup>®</sup> , セルシン <sup>®</sup> ) 0.3 ~ 0.5 mg/kg 静注. 1 ~ 3 分かけて 速効性はあるが, 効果の持続が短い (半減期 16 ~ 90 分) 急速静注で呼吸抑制
2. フェニトイン (PHT) (商品名: アレビアチン <sup>®</sup> ) 15 ~ 20 mg/kg 静注. 1 mg/kg 当たり 0.5 ~ 1 分かけて 効果発現に 5 ~ 30 分かかるが, 効果の持続が長い (この量で 20 時間以上) 静注速度が速いと不整脈, 徐脈
3. リドカイン療法 (商品名: 静注用キシロカイン 2%, リドクイック) 2 mg/kg 静注し, 2 ~ 4 mg/kg/hr で持続静注 速効性あり. 呼吸抑制, 血圧低下はないが, 不整脈, けいれん誘発に注意 良性乳児けいれん, ロタウイルス感染などの軽症胃腸炎関連けいれんによる群発型重積に著効
4. ミダゾラム (MDL) 療法 (商品名: ドルミカム, ミダゾラム) 0.15 (0.1 ~ 0.3) mg/kg 静注し, 0.1 mg/kg/hr で持続静注開始 けいれんが止まるまで 15 (10 ~ 20) 分おきに 0.1 mg/kg/hr ずつ 0.5 mg/kg/hr まで増量 (0.3 mg/kg/hr で止まらなければ ICU か専門施設に移送が望ましい) 群発型はけいれんがあれば 0.1 mg/kg/hr ずつ増量 24 時間以上痙攣なければ 2 ~ 3 時間毎に 0.05 ~ 0.1 mg/kg/hr ずつ減量 呼吸抑制, 血圧低下は通常はまれ 静脈ルートの確保が困難なら, 筋注, 鼻腔, 口腔内投与でも可能 0.5 mg/kg/hr でも止まらねば, ベントバルビタール持続静注か非経静脈的フェノバルビタール大量療法に移行
5. ベントバルビタール (PTB) 持続静注療法 (商品名: ネプタール <sup>®</sup> ) 2 ~ 5 mg/kg 静注し, 原液または 10 倍以上希釈で 1 mg/kg/hr で開始. 気管内挿管, 呼吸器装着. 脳波計装着, 脳波をモニター けいれんが止まるまで 30 分ごとに 0.5 ~ 1 mg/kg/hr ずつ最大 5 mg/kg/hr まで増量 脳波で 10 秒に 1 回前後の burst-suppression pattern (BSP) か, BSP でもけいれんがおこる場合は complete suppression (CS) になるまで増量 昇圧剤持続点滴 - ドパミン 2 ~ 10 $\mu$ g/kg/min (+ドブタミン 5 ~ 10 $\mu$ g/kg/min) PTB の減量・中止: けいれんが止まり, BSP, CS を 30 ~ 40 時間持続後開始 発作再発, 発作波増加がおこりうるが, DZP, PHT, PTB, MDL 静注, DZP, PB 坐剤, PB 筋注を併用し, 中止減量中に悪化しうるが, 一時的で, 完全に中止すると発作も脳波も改善することが多いので, いったん中止に持ち込み, 24 時間観察 発作か発作波が再度重積状になったら, PTB を 2 mg/kg/hr で持続静注再開, BSP, CS まで 5 mg/kg/hr まで増量. BSP, CS を 40 ~ 50 時間行い, 減量 BSP, CS になったら, 脳波は時々確認するだけでよい PTB 持続静注療法は 1 回で中止できる場合が多い. 3 回以上を要する場合は, 原疾患やけいれん重積の原因を再検討. 減量開始が早く, BSP, CS の持続が短いと重積再発の可能性 合併症・副作用が多い - 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
6. 非経静脈的フェノバルビタール (PB) 大量療法 (商品名: フェノバル <sup>®</sup> 筋注用, ワコビタール坐剤 <sup>®</sup> , ルビアー ル坐剤 <sup>®</sup> ) 第 1, 2 日 20 ~ 30 mg/kg 分 3 ~ 4 筋注, 坐剤, 第 3, 4 日 10 mg/kg 分 3 ~ 4 (血中濃度により増減) 筋注, 坐剤 第 5 日 ~ 5 ~ 10 mg/kg 分 2 (血中濃度により増減) 散剤注入 血中濃度測定: 第 3 ~ 5 日は毎日, 第 6 ~ けいれん消失または著減までは, 1 ~ 2 日おき けいれん抑制は血中濃度 50 ~ 60 $\mu$ g/ml で, 第 4 日前後で得られることが多い 併用経口薬剤を, 注入. 経口でなるべく早く開始 副作用症状: 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ほぼおこらず, 呼吸器不要, 併用薬 剤注入可能 眠気, 不活発, ふらつきは多くは血中濃度 40 ~ 50 $\mu$ g/ml 以下で改善 けいれん再燃: PB 坐剤, 筋注追加, 併用薬剤検討で抑制されることが多い

問題なし。6カ月、とくに誘因なく無熱性の全身性强直間代けいれん (GTCS) を初発し、救急外来受診。来院時、けいれんは止まっており、元気もよく、おもちゃやペンライトをよく追った。

発達は正常で、頭囲も含めて一般身体所見も正常範囲であり、運動障害や腱反射の異常もなかったが、上方を見るとときいつも顔も上げるため、眼球上転障害が疑われ、大泉門もやや張っていた。念のため頭部の超音波エコーを行ったところ、側脳室の著明な拡大あり、水頭症が疑われ、入院とした。翌日、MRIで腫瘍による中脳水道狭窄により急性に発症した水頭症と判明、緊急シャント術を行った。

本例は、発達が正常な乳児に誘因なく初発した無熱性の短いGTCSで、一般身体所見も正常で、神経学的所見もあまりなかったため、一見てんかんや良性乳児けいれんの初発が疑われるが、眼球上転障害の疑いと大泉門の軽度膨隆が手がかりとなり、頭囲正常でありながら、急性発症の水頭症と判明した例で、注意深い診察の重要性を示している。

#### ●文 献

- 1) 須貝研司：乳幼児の良性けいれん。小児神経学の進歩 第32集，診断と治療社，東京，59-70，2003
- 2) 柳原恵子，荒井 洋，西本潤史・他：良性乳児けいれんの発作群発時には少量のカルバマゼピン内服が有効である。脳と発達 36:S301，2004
- 3) 井上貴仁，益崎まゆみ，安元佐和・他：軽症胃腸炎に伴うけいれんの臨床的検討—乳児期に発症するけいれんととの比較—。脳と発達 36:S296，2004
- 4) 村上貴孝：けいれん重積状態に対する治療のファースト・ステップ。小児科 43:223-228，2002
- 5) 須貝研司：てんかん重積の治療。小児科診療 66:1669-1677，2003
- 6) 坂本吉正：小児神経診断学，金原出版，東京，36，1978
- 7) 皆川公夫，渡邊年秀：ミダゾラムの使用法と注意点。小児内科 35:177-179，2003
- 8) 関 亨，大塚親哉，三浦寿男・他：熱性けいれんの指導ガイドライン。小児科臨床 49:207-215，1996

#### 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

Original article

## A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of *N*-desmethylclobazam

Kenjiro Kosaki<sup>a</sup>, Kazuyo Tamura<sup>a</sup>, Reiko Sato<sup>b</sup>, Hazuki Samejima<sup>a</sup>,  
Yusuke Tanigawara<sup>b</sup>, Takao Takahashi<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

<sup>b</sup>Department of Pharmacy, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

Received 30 January 2004; received in revised form 22 February 2004; accepted 24 February 2004

### Abstract

*N*-desmethylclobazam (N-CLB), the major metabolite of clobazam (CLB), exerts a large influence on therapeutic and adverse effects of CLB. A substantial inter-individual variability has been observed in the ratios of N-CLB concentration/CLB dose and of the N-CLB/CLB concentration. We document here a genotype–phenotype correlation between CYP2C19 polymorphisms and those ratios. Patients with two mutated CYP2C19 alleles show significantly higher ratios than those with the wild type genotype: patients with one mutated allele exhibited intermediate trait. That is, the degree of elevation in the ratios was dependent on the number of mutated alleles of CYP2C19 (gene-dose effect). The N-CLB concentration/CLB dose ratio of patients with two mutated alleles was more than six fold higher than that of wild type patients. Thus, the serum N-CLB/CLB concentration ratio may be a valuable parameter to screen for patients at risk for side effects. Such precautions may be clinically relevant in populations where the mutant allele frequency is high, such as in Asian populations (~35%). Patients co-medicated with CYP3A4 inducer showed lower CLB concentration/CLB dose ratios and higher N-CLB/CLB concentration ratios. The overall effect of CYP3A4 inducer on N-CLB metabolism, however, was small and, thus, we conclude that the CYP2C19 genotype is the major determinant of the N-CLB concentration. For this reason it is crucial for the better management of epilepsy and other chronic illnesses in general to establish the correlation of genotype of CYP enzymes and pharmacokinetics/dynamics of drugs.  
© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Clobazam; Pharmacogenetics; CYP; P450; Benzodiazepine; Poor metabolizer

### 1. Introduction

Clobazam (CLB) is a benzodiazepine analog and has been widely used as an anti-epileptic drug (AED), often in combination with other AEDs. *N*-desmethylclobazam (N-CLB), the major metabolite of CLB, demonstrates a longer half-life, and much higher steady-state plasma concentration as compared to the parent drug CLB [1,2], exerting a larger influence on therapeutic and adverse effects of treatment [2,3]. Hence, it has been strongly recommended that the serum concentrations of not only the parent drug, CLB, but also the metabolite, N-CLB, be routinely measured. In this regard it is of note that a substantial inter-individual variability in the ratio of the serum N-CLB

concentration/weight-adjusted CLB dose [4] and in the ratio of the serum N-CLB/CLB concentration has been observed with therapeutic drug monitoring.

The variability in the serum N-CLB concentration/CLB dose ratio and in the serum N-CLB/CLB concentration ratio has been partly accounted for by concurrent medication [5,6], especially in patients receiving drugs with phenobarbital, carbamazepine, and phenytoin [7]. Co-medication with those drugs induces CYP3A4, the major isoenzyme of the cytochrome P450 (CYP) enzyme family which plays a dominant role in the biotransformation of diverse drugs. CYP3A4 metabolizes CLB to N-CLB, and leads to the increased serum N-CLB/CLB concentration ratio. However, in patients who are not receiving CYP3A4 inducers, the serum N-CLB concentration is still not predictable from the initial CLB dose alone.

CYP2C19, another member of the CYP family is involved in the metabolism of several commonly prescribed

\* Corresponding author. Tel.: +81-3-3353-1211x62364; fax: +81-3-5379-1978.

E-mail address: tata@sc.itc.keio.ac.jp (T. Takahashi).

drugs, including mephenytoin [8] and omeprazole [9]. It was first implicated in the metabolism of N-CLB based on the observation that the serum N-CLB concentration/CLB dose ratio and the serum N-CLB/CLB concentration ratio were significantly increased in patient(s) concurrently medicated with felbamate, an inhibitor of CYP2C19 [6]. Recently, Contin et al. [10] documented two patients with elevated serum N-CLB concentration/CLB dose ratios and N-CLB/CLB concentration ratios; one of these patients was homozygous and the other was heterozygous for the mutated allele of CYP2C19. The heterozygous patient was further reported in the recent issue of this journal [11].

It is known that in patients with CYP2C19 mutated alleles the metabolism of such drugs as mephenytoin and omeprazole is reduced [12]. A single base pair substitution (guanine to adenine) in exon 5 of CYP2C19 (the \*2 variant according to the international nomenclature for the P450 alleles [13]) creates an aberrant splice site that alters the reading frame of the mRNA, starting with amino acid 215, and produces a premature stop codon 20 amino acids downstream [14]. A single base pair mutation (guanine to adenine) at position 636 in exon 4 of CYP2C19 (the \*3 variant according to the international nomenclature), also results in a premature stop codon [15]. Hence, both CYP2C19\*2 and \*3 alleles result in a truncated, non-functional protein.

There are inter-racial differences in the allele frequency of the \*2 and \*3 alleles of CYP2C19. The combined frequency of \*2 and \*3 alleles is much higher in the Japanese population (35%) [15–17] than in the Caucasian population (20%). Furthermore, the \*2 and \*3 alleles account for almost all of the individuals with the ‘poor-metabolizer’ phenotype in the Japanese population [15–17]. Giving careful consideration to such a unique population structure among Japanese, we tested whether the CYP2C19 genotype was associated with an altered metabolism of CLB and N-CLB among Japanese patients receiving CLB for the treatment of epilepsy.

## 2. Subjects and methods

A group of 16 patients, between the ages of 1.5 and 33 years (median, 7 years), were recruited from the Neuro-pediatrics Clinic at the Keio University Hospital (Table 1). All patients had received oral administration of tablets or granules of CLB (Mystan; Dainippon, Co. Ltd, Osaka, Japan) with the dose unchanged at least for 4 weeks at the time of study. In 6 out of 16 patients, the underlying neurological conditions were documented: these included subdural hematoma, intracerebral hemorrhage, meningo-encephalitis, megalencephaly, neurofibromatosis, and brain abscess. All the patients were concomitantly receiving other AEDs. Seven patients were receiving at least one AED(s) with CYP3A4-inducing properties (inducers: carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital), whereas 9 patients were receiving only anti-epileptic drug(s) without CYP3A4-inducing properties (non-inducers: valproic acid, ethosuximide, and zonisamide) [7]. Serum concentrations of CLB and N-CLB were measured using gas chromatography-mass spectrometry [16]. We assumed that the spot concentrations represented the steady-state concentrations [4] because the steady state is reached within about 4 days of repeated doses for CLB and within 10 days for N-CLB [1]. The study protocol was approved by the institutional review board, and all the participants or the parent(s) of the participants provided their written informed consent.

Genomic DNA was isolated from whole blood samples using the QIAamp Blood Kit (QIAGEN, Hilden, Germany), and CYP2C19\*2 and CYP2C19\*3 mutations were detected by polymerase chain reaction using previously described primers [17]. The amplified fragments were analyzed using either an autosequencer (ABI PRISM 3100, Applied Biosystems) or a denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) system (Transgenomic, Omaha, NE) using a previously described method [18]. Since both the CYP2C19\*2 and \*3 alleles abolish protein

Table 1  
Demographic characteristics of patients grouped according to CYP2C19 genotype

	Group 1 (n = 7)	Group 2 (n = 6)	Group 3 (n = 3)	Significance*
Age (year)				
Mean	6.79	12.2	14.3	
Range	1.5–14	4–22	5–33	
Male/female	4/3	0/6	2/1	NS
Body weight (kg)*	22.8 ± 10.7	33.7 ± 15.2	36.7 ± 32.5	NS
Dose (mg/kg per day)*	0.28 ± 0.19	0.32 ± 0.19	0.39 ± 0.26	NS
C <sub>ss</sub> (ng/ml)*				
CLB	130 ± 130	219 ± 196	168 ± 96	NS
N-CLB	586 ± 459	2015 ± 1333	4806 ± 2575	P < 0.05†

Patients are classified according to the total count of mutated allele(s) into three groups (abscissa): group 1, CYP2C19 \*1/\*1; group 2, CYP2C19 \*1/\*2 or CYP2C19 \*1/\*3; group 3, CYP2C19 \*2/\*2, CYP2C19 \*3/\*3, or CYP2C19 \*2/\*3. C<sub>ss</sub>, steady-state serum concentration; NS, not significant.

\* Significance determined by Tukey-Kramer or Fisher exact test.

\* Data are expressed as mean ± standard deviation.

† Comparison between groups 1–2 and groups 1–3.



function [14,15], their contributions to the poor-metabolizer phenotype were expected to be comparable.

We classified the patients according to the total count of mutated allele(s): group 1, CYP2C19 \*1/\*1; group 2, CYP2C19 \*1/\*2 or CYP2C19 \*1/\*3; group 3, CYP2C19 \*2/\*2, CYP2C19 \*3/\*3, or CYP2C19 \*2/\*3. The patients were also cross-classified based on the presence or absence of a CYP3A4-inducer co-medication. Differences in the response variables including the CLB concentration/CLB dose ratio, the N-CLB concentration/CLB dose ratio, and the N-CLB/CLB concentration ratio among the groups were then evaluated using a two-way ANOVA with more than one observation per cell (S-plus, Insightful, USA).

### 3. Results

The number of patients with each genotype was as follows: CYP2C19 \*1/\*1,  $n = 7$ ; CYP2C19 \*1/\*2,  $n = 4$ ; CYP2C19 \*1/\*3,  $n = 2$ ; CYP2C19 \*2/\*2,  $n = 2$ ; CYP2C19 \*3/\*3,  $n = 0$ ; CYP2C19 \*2/\*3,  $n = 1$ . Hence, there were 7 patients in group 1 (\*1 homozygotes), 6 patients in group 2 (heterozygotes for \*2 or \*3), and 3 patients in group 3

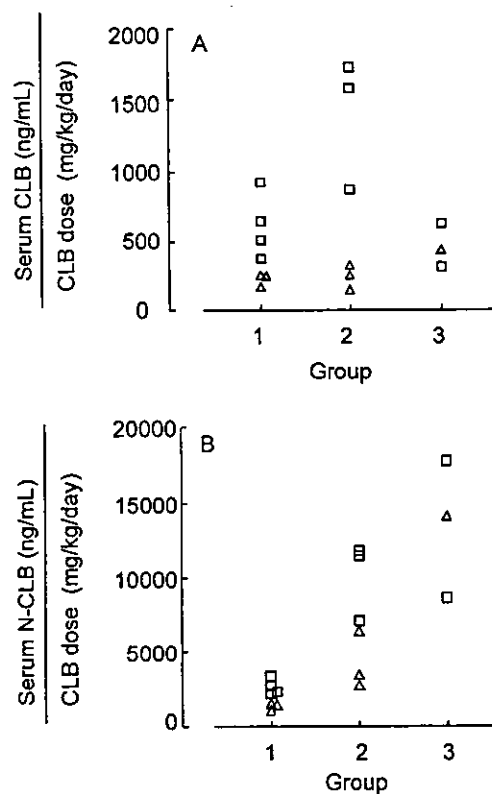


Fig. 1. Gene-dose effect of CYP2C19 polymorphism on the serum CLB concentration/CLB dose ratio (A) and on the serum N-CLB concentration/CLB dose ratio (B). Patients are classified according to the total count of mutated allele(s) into three groups (abscissa): group 1, CYP2C19 \*1/\*1; group 2, CYP2C19 \*1/\*2 or CYP2C19 \*1/\*3; group 3, CYP2C19 \*2/\*2, CYP2C19 \*3/\*3, or CYP2C19 \*2/\*3.  $\Delta$ , Patients receiving CYP3A4-inducing co-medication(s);  $\square$ , patients receiving CYP3A4-non-inducing co-medication(s).

(homozygotes for \*2 or compound heterozygotes for \*2 and \*3). The background characteristics (age, sex, weight, dose/weight) were comparable among the three groups (summarized in Table 1).

The serum concentrations of CLB and N-CLB (ng/ml) adjusted for the daily dose of CLB per body weight (mg/kg per day) were compared among the three groups (Fig. 1). The mean values for the CLB concentration/CLB dose ratios in groups 1, 2, and 3 were 443, 819, and 457 ng/ml per mg/kg/day, respectively (Fig. 1A). The mean values for the N-CLB concentration/CLB dose ratios in groups 1, 2, and 3 were 2111, 7156, and 13,504 ng/ml per mg/kg/day, respectively (Fig. 1B). Thus, the effect of the number of mutated allele(s) of CYP2C19 (a gene-dose effect) on the N-CLB concentration/CLB dose ratio was robust whereas such an effect was not observed with respect to the CLB concentration/CLB dose ratio. The N-CLB/CLB concentration ratio increased as the number of mutated allele(s) increased, again suggestive of a gene-dose effect (Fig. 2).

Within each of groups 1–3, patients receiving the CYP3A4-inducer co-medication tended to have a lower CLB concentration/CLB dose ratio (Fig. 1A), a lower N-CLB concentration/CLB dose ratio (Fig. 1B) and a higher N-CLB/CLB concentration ratio than those not receiving CYP3A4-inducer (Fig. 2). Thus, we have evaluated differences in the ratios (CLB concentration/CLB dose, N-CLB concentration/CLB dose, N-CLB/CLB concentration) between patients receiving inducer and those not: a two-way ANOVA was applied by cross-classifying each of the three groups in two-ways, based on the presence or absence of CYP3A4-inducing co-medication. The CLB concentration/CLB dose ratio was invariable and independent of the genotype category ( $P = 0.63$ ) but significantly decreased in the presence of CYP3A4-inducing co-medication ( $P = 0.005$ ). The N-CLB concentration/CLB dose ratio was strongly dependent upon the genotype category

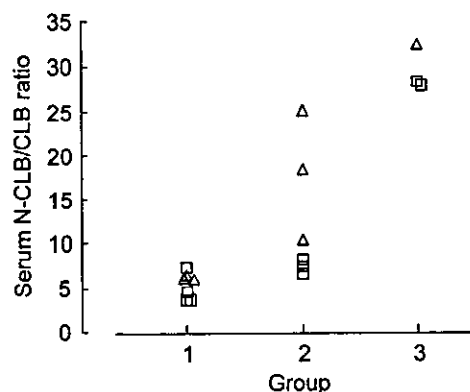


Fig. 2. Gene-dose effect of CYP2C19 polymorphism on the serum N-CLB/CLB concentration ratio. Patients are classified according to the total count of mutated allele(s) into three groups (abscissa): group 1, CYP2C19 \*1/\*1; group 2, CYP2C19 \*1/\*2 or CYP2C19 \*1/\*3; group 3, CYP2C19 \*2/\*2, CYP2C19 \*3/\*3, or CYP2C19 \*2/\*3.  $\Delta$ , Patients receiving CYP3A4-inducing co-medication(s);  $\square$ , patients receiving CYP3A4-non-inducing co-medication(s).

( $P < 0.0001$ ) and significantly decreased in the presence of CYP3A4-inducing co-medication ( $P = 0.01$ ). The N-CLB/CLB concentration ratio was strongly dependent upon the genotype category ( $P < 0.0001$ ) and increased in the presence of CYP3A4-inducing co-medication ( $P = 0.04$ ).

#### 4. Discussion

In the present study, we documented a genotype–phenotype correlation between two mutated CYP2C19 polymorphisms and the N-CLB concentration/CLB dose ratio as well as the N-CLB/CLB concentration ratio. Those ratios in the patients with two mutated CYP2C19 alleles (group 3 in this study) were significantly higher than those in patients with the wild type genotype (group 1). Patients with one mutated allele (group 2) exhibited an intermediate trait. These observations give further credence to the notion that CYP2C19 is involved in the degradation of N-CLB [10].

When the patients in each group were cross-classified based on the presence or absence of CYP3A4-inducing co-medication, patients co-medicated with CYP3A4 inducer tended to have lower CLB concentration/CLB dose ratios and higher N-CLB/CLB concentration ratios. These changes in the two ratios are most likely to be due to elevated expression of CYP3A4 which converts CLB to N-CLB. However, the overall effect of a CYP3A4 inducer on N-CLB metabolism was smaller than that of CYP2C19 polymorphism. We conclude that CYP2C19 genotype is the major determinant of the steady-state concentration of N-CLB.

From a clinical standpoint, it is important to note that the mean values for the N-CLB concentration/CLB dose ratio of patients with two mutated alleles (group 3) were more than six fold higher than those of wild type patients (group 1). Although anti-epileptic potency of N-CLB has been reported to be one-fourth of that of CLB [19,20], it is highly likely that patients with two mutated alleles are susceptible to a higher incidence of side effects given a significant increase in the N-CLB concentration in group 3. Indeed, while receiving a standard dosage of CLB, one of the patients with two mutated alleles experienced excessive somnolence, one of the common adverse effects of CLB. Thus, a large-scale prospective study is warranted to determine whether homozygosity for a CYP2C19 mutation predisposes an individual to a higher incidence of side effects.

The serum N-CLB/CLB concentration ratio may be a valuable parameter for detecting patients with CYP2C19 polymorphisms: All three patients with two mutated CYP2C19 alleles (group 3) had N-CLB/CLB concentration ratios of 25 or more. We recommend that the N-CLB/CLB concentration ratio be closely monitored at the initial phase of CLB therapy in order to screen patients with two mutated alleles (group 3) who may be at risk for developing side

effects if the standard dose of CLB is prescribed. Such precautions may be clinically relevant in populations where the mutated allele frequency is high, such as in Asian populations (15–20%). In interpreting the N-CLB/CLB concentration ratio, it should be noted that in those patients taking CYP3A4-inducing co-medication the ratio may be elevated in heterozygotes (group 2) as well.

The degree of elevation in the N-CLB concentration/CLB dose ratio and that in the N-CLB/CLB concentration ratio were dependent on the number of mutated alleles of CYP2C19. This gene-dose effect recapitulates observations for omeprazole, a proton pump inhibitor which also is metabolized by CYP2C19 [12]. Omeprazole produces a greater cure rate for gastric ulcers and accompanying *Helicobacter pylori* infections in patients with heterozygous as well as homozygous mutations of CYP2C19 because blood levels are higher in these individuals [21]. Therefore, it is likely that not only the blood concentration of N-CLB (established in this study) but also the efficacy of the drug for the treatment of epilepsy (both therapeutic and adverse effects) is gene-dose dependent. Studies with a more homogeneous patient population with a larger number of patients enrolled will allow such an assessment.

The limitations of the present study are two-fold. First, the CLB and N-CLB concentrations were measured only at a single time point, as opposed to multiple points. However, all the patients had been receiving CLB for much longer than the periods required to reach a steady-state levels of CLB and N-CLB [1]. Thus, it is assumed that a single data point is likely to represent the steady-state concentration. A formal population pharmacokinetic evaluation [22] would allow the N-CLB concentration to be predicted based on the patient's genotype. Second, the patients were only screened for the \*2 and \*3 alleles. Hence, some of the \*2 or \*3 heterozygotes who were not receiving CYP3A4 inducers but who had elevated N-CLB concentration/CLB concentration ratios may have actually been compound heterozygotes. However, the rarity of mutated alleles other than \*2 and \*3 in the Japanese population makes such concerns merely theoretical. When studying other ethnic groups, however, screening for other mutated alleles may be necessary, considering that several new alleles of CYP2C19 that induce coding changes were recently identified [23].

Our data indicate that three different patient groups (wild-type, heterozygotes for the mutated alleles, and mutation homozygotes or compound heterozygotes) may respond to CLB in distinctive manners. In future evaluations of new AEDs, the genotype of the subject should be considered as a critical confounding factor when the drug under development, or its active metabolite, is targeted by a highly polymorphic drug metabolizing enzyme, such as in the presently reported situation with CYP2C19. Furthermore, the results of clinical trials performed in one ethnic group or country should be carefully interpreted when

applied to another group or country because the gene frequency of the mutated allele(s) can vary significantly among different ethnic groups. Lastly we emphasize that it is of crucial clinical importance for the better management of epilepsy and other chronic illnesses in general to establish the correlation of genotype of CYP enzymes and pharmacokinetics/dynamics of drugs.

### Acknowledgements

This research was supported by the Grant for Clinical Research for Evidence Based Medicine from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan and research grant from Transgenomic, Inc. The authors wish to thank Ms. Shoko Hashii for help in preparing the manuscript.

### References

- [1] Bun H, Coassolo P, Gouezo F, Serrandimigni A, Cano JP. Time-dependence of clobazam and *N*-demethylclobazam kinetics in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;24:287–93.
- [2] Shorvon SD. Benzodiazepines: clobazam. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*. New York: Raven Press; 1995. p. 763–77.
- [3] Nakamura F, Suzuki S, Nishimura S, Yagi K, Seino M. Effects of clobazam and its active metabolite on GABA-activated currents in rat cerebral neurons in culture. *Epilepsia* 1996;37:728–35.
- [4] Bun H, Monjanel-Mouterde S, Noel F, Durand A, Cano JP. Effects of age and antiepileptic drugs on plasma levels and kinetics of clobazam and *N*-desmethylclobazam. *Pharmacol Toxcol* 1990;67:136–40.
- [5] Sennoune S, Mesdjian E, Bonneton J, Genton P, Dravet C, Roger J. Interactions between clobazam and standard antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 1992;14:269–74.
- [6] Contin M, Riva R, Albani F, Baruzzi AA. Effect of felbamate on clobazam and its metabolite kinetics in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 1999;21:604–8.
- [7] Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:470–93.
- [8] Goldstein JA, Faletto MB, Romkes-Sparks M, Sullivan T, Kitareewan S, Raucy JL, et al. Evidence that CYP2C19 is the major (*S*)-mephenytoin 4'-hydroxylase in humans. *Biochemistry* 1994;33:1743–52.
- [9] Andersson T, Regardh CG, Dahl-Puustinen ML, Bertilsson L. Slow omeprazole metabolizers are also poor *S*-mephenytoin hydroxylators. *Ther Drug Monit* 1990;12:415–6.
- [10] Contin M, Sangiorgi S, Riva R, Parmeggiani A, Albani F, Baruzzi A. Evidence of polymorphic CYP2C19 involvement in the human metabolism of *N*-desmethylclobazam. *Ther Drug Monit* 2002;24:737–41.
- [11] Parmeggiani A, Posar A, Sangiorgi S, Giovanardi-Rossi P. Unusual side-effects due to clobazam: a case report with genetic study of CYP2C19. *Brain Dev* 2003;26:63–6.
- [12] Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:349–55.
- [13] Ingelman-Sundberg M. Polymorphism of cytochrome P450 and xenobiotic toxicity. *Toxicology* 2002;181–182:447–52.
- [14] de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of *S*-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994;269:15419–22.
- [15] de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (*S*)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994;46:594–8.
- [16] Drouet-Coassolo C, Aubert C, Coassolo P, Cano JP. Capillary gas chromatographic-mass spectrometric method for the identification and quantification of some benzodiazepines and their unconjugated metabolites in plasma. *J Chromatogr* 1989;487:295–311.
- [17] Itoh K, Inoue K, Nakao H, Yanagiwara S, Tada H, Suzuki T. Polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism based determination of two major genetic defects responsible for a phenotypic polymorphism of cytochrome P450 (CYP) 2C19 in the Japanese population. *Anal Biochem* 2000;284:160–2.
- [18] Kosaki K, Suzuki T, Muroya K, Hasegawa T, Sato S, Matsuo N, et al. PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3529–33.
- [19] Fielding S, Hoffman I. Pharmacology of antianxiolytic drugs with special reference to clobazam. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7(Supplement):7–15.
- [20] Haigh JR, Pullar T, Gent JP, Dailley C, Feely M. *N*-desmethylclobazam: a possible alternative to clobazam in the treatment of refractory epilepsy? *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:213–8.
- [21] Furuta T, Ohashi K, Kamata T, Takashima M, Kosuge K, Kawasaki T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 1998;129:1027–30.
- [22] Mamiya K, Hadama A, Yukawa E, Ieiri I, Otsubo K, Ninomiya H, et al. CYP2C19 polymorphism effect on phenobarbitone. Pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy: analysis by population pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;55:821–5.
- [23] Blaisdell J, Mohrenweiser H, Jackson J, Ferguson S, Coulter S, Chanas B, et al. Identification and functional characterization of new potentially defective alleles of human CYP2C19. *Pharmacogenetics* 2002;12:703–11.

1. けいれんの診療

3. けいれん時の脳代謝

高橋孝雄\*  
Takao Takahashi

武岡正方\*  
Masanori Takeoka

Key words: グルタミン酸, NMDA, カルシウムイオン

けいれんによる過剰な神経電気活動により、神経細胞の代謝は異常亢進する。通常、代謝の増加に見合うだけの血流増加がみられるが、長時間にわたるけいれん（けいれん重積）では代謝と血流の不均衡を生じ、不可逆的な脳傷害をきたす可能性がある。

一方、低酸素血症や低血糖、局所循環傷害がなくとも、けいれん重積により神経組織の傷害をきたすことが知られている。これらの組織傷害では傷害の起こるタイミングおよび病理組織像が低酸素脳症や低血糖による脳傷害のそれとは異なっている。すなわち、過剰な神経電気活動そのものが脳傷害の原因となっていると考えられている。その機序として、とくに興奮性アミノ酸の過剰刺激による神経細胞傷害が重要である。けいれん重積後に知能障害やてんかんが発症する機序としても注目されている。

けいれん時代謝性脳傷害の発症機序のひとつに神経細胞質内のカルシウム濃度調節異常があげられる。神経細胞質内のカルシウム濃度は、ミトコンドリアや小胞体への取り込み、細胞外への能動輸送などによって、細胞外の1/10,000程度に保たれている。けいれん重積時には、エネルギー依存性カルシウム能動輸送が障害されることによって神経細胞傷害が生じると考えられている。

脳の電気活動の約半分は、グルタミン酸やアスパラギン酸などの興奮性アミノ酸を神経伝達物質

とするニューロンによって行われている。けいれん時には、興奮性アミノ酸による過剰刺激により大量のナトリウムとカルシウムが神経細胞内に流入、アポトーシスなどの機序を介して細胞傷害をきたす。興奮性アミノ酸の中で、けいれん時脳代謝と関連してとくに重要なのがグルタミン酸である。

興奮性ニューロンの神経末端から放出されたグルタミン酸は、シナプス間隙から能動輸送によって速やかに細胞内に再吸収されるため、細胞外グルタミン酸濃度は非常に低濃度に維持されている。低酸素血症や低血糖などにおいてはグルタミン酸の能動輸送が障害されることによって細胞外グルタミン酸濃度が上昇し、神経細胞傷害を助長すると考えられている。

substance P, galaninなどの神経伝達物質の変動もグルタミン酸の放出に影響し、けいれんの惹起・持続に関与すると考えられている<sup>1)</sup>。すなわち、substance P, neurokinin Bはグルタミン酸の放出を促進する。galaninはシナプス前膜に作用して過分極を起し、グルタミン酸放出を抑制、NMDA受容体の作用を抑える。dynorphinもgalaninと同様な作用を有する。けいれん重積時にはgalaninが枯渇し、次第に薬剤耐性を生じる。けいれんが長時間に及んだ場合に抗てんかん薬に対する反応性が低下する現象に関与している可能性がある。

グルタミン酸受容体として、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体、 $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole (AMPA) 受容体、kainate (KA) 受容体、数種類のmetabotropic受容体が知られており<sup>2)</sup> (表1の1)、それぞ

\* 慶應義塾大学医学部小児科  
〔〒160-8582 東京都新宿区信濃町35〕  
TEL 03-3353-1211 FAX 03-5379-1978  
E-mail: maxtakeoka@aol.com (武岡正方)