

にトラフ濃度で測定して検討する(表).

1. 10歳, 男児: 中心・側頭部棘波をもつ良性小児てんかん

**R** 処方例

テグレトール細粒 250mg 分2

6か月内に発作が反復したときに, 投与を開始し, 1年間発作がなければ棘波があっても減量, 中止を試みる

2. 5歳, 女児: 症候性前頭葉てんかん

向反発作より, 二次性全身強直発作への移行と, その群発

**R** 処方例 下記の1)に, 2), 3)を併用する

1) アレビアチン細粒 100mg 分2

2) ランドセン細粒 0.6mg 分2

3) 臭化カリ 1.0g 分2

3. 6歳, 女児 小児欠神てんかん

**R** 処方例

エピレオプチマル散 450mg 分2

4. 14歳, 女児: 若年性ミオクロニーてんかん

**R** 処方例

デバケンR徐放錠(200mg) 2錠 分1

まれに難治例の一部に神経性調節性失神との鑑別を要する例がある

5. 2歳, 男児: 乳児重症ミオクロニーてんかん

**R** 処方例

1) 臭化カリ 0.7mg

ランドセン細粒 0.7mg

(分2)

上記の2剤併用で, 周期的な群発時は, さらに下記

2), 3)を追加する

2) ランドセン細粒 1-1.5mg (倍量) 分1 7-10日毎

3) メンドンカプセル (7.5mg) 0.5カプセル (末) 分2

6. 5か月, 男児: 症候性West症候群

**R** 処方例 下記のいずれかを用いる

1) エクセグラン散 30mg 分2

2) アデロキザール散 250mg 分3

3) ランドセン細粒 0.4mg 分2

4) デバケンシロップ 300mg 分3

5) コートロシンZ注 0.25mg (8週間漸減法)

7. 3歳, 男児: ミオクロニー失立発作てんかん

**R** 処方例

デバケン細粒 300mg 分2

8. 5歳, 男児: Lennox-Gastaut症候群

**R** 処方例

セレニカR(徐放顆粒) 400mg 分2

患者, 家族説明のポイント

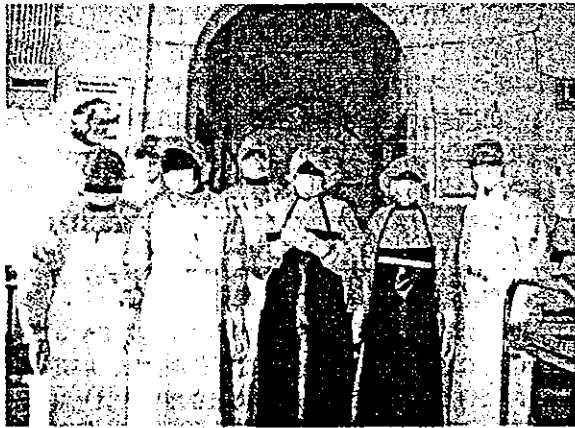
- ・診断と治療方針, 予想される予後
- ・原則として, 通常の日常生活, 学校生活の継続が可能
- ・服薬継続の意義と, 多くは治癒する可能性
- ・単剤治療が基本, 多剤過量投与は副作用が出現しやすく, 発作を悪化させることがある
- ・脳波検査, 薬物血中濃度, 副作用, 画像診断に関する時期と意義
- ・日常, 学校生活上の誘因, テオフィリン系薬剤, 抗ヒスタミン薬などの併用薬による増悪の可能性と注意

表 てんかん・発作型と薬物治療

てんかん/発作型	単純部		複雑部		強直・強直間代性		欠神	重症乳幼児ミオクロニーてんかん	West症候群	ミオクロニー失立てんかん	Lennox-Gastaut症候群		
	分	分	分	分	二次性	一次性					ミオクロニー	非定型欠神	強直
薬 剤	CBZ	CBZ	CBZ	VPA	ESM	CZP+KBr	ZNA	VPA	VPA	VPA	VPA	VPA	
	ZNS	ZNS	VPA	ZNS	VPA	CZP	Vit.B6	VPA+ESM	CZP	ESM	CZP		
	CZP	CZP	ZNS	KBr		CDP	CZP	ZNA	ZNS	CZP	ZNA		
	CLB	CLB	KBr	PHT		VPA	VPA		ACTH-Zn				
	PHT	PHT	PHT	PB		ZNS	ACTH-Zn		AZA				
	KBr	KBr	PB										
	ST		ST						MCT, ケトン食				
	PHT	PHT	CBZ	CZP	CBZ	CBZ	ACTH-Zn	CBZ	CBZ	CBZ	CZP		
	CBZ	ESM	PHT		PHT	PHT	CZP		ACTH-Zn				
	PB	PB			PB	CLB	CZP						

ACTH-Zn: 副腎皮質刺激ホルモン, AZA: アセタゾラマイド, CBZ: カルバマゼピン, CDP: クロラゼパ酸ナリウム, CLB: クロバザム, CZP: クロナゼパム, ESM: エトサクシミド, KBr: 臭化カリ, PB: フェノバルビタール, PHT: フェニトイン, ST: スルチアム, Vit.B<sub>6</sub>: ビリドキサルホスフェイト, VPA: パルプロ酸Na, ZNS: ソニサミド

小児



ウイルス性出血熱(エボラ)の現地診療風景

効果が確認されている。特に発症7日までに投与した場合の効果が優れている。30 mg/kgを初回量として6時間ごとに15 mg/kgを4日間、次いで8時間ごとに7.5 mg/kgを6日間点滴で投与する。リバビリンの主な副作用は貧血である。クリミア・コンゴ出血熱に対してもリバビリンの投与を試みるべきである。エボラ出血熱、マールブルグウイルスに対して効果的な抗ウイルス薬は存在しない。

③ウイルス性出血熱のヒト-ヒト感染の主体は血液や体液であり、いわゆる空気感染は稀であると考えられている。しかし、下痢や咳嗽、くしゃみなどに伴う粒子径の大きなエアロゾルは、極めて危険である。手袋やマスク、ガウン、ディスポーザブルの医療器具などを十分使えるわが国において、院内感染が発生する可能性は高いとは言えないが、万一ウイルス性出血熱に遭遇した場合には、十分な注意が必要である。

#### さらに知っておくと役立つこと

①エボラウイルスとマールブルグウイルスはフィロウイルス科、ラッサウイルスはアレナウイルス科、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスはブニヤウイルス科のナイロウイルス属に分類されるウイルスである。本項ではアフリカ(やアジア)を中心に流行するウイルス性出血熱について記述したが、南アメリカには南アメリカ出血熱として総称されるアルゼンチン出血熱、ポリビア出血熱、ベネズエラ出血熱などの疾患があり、アレナウイルス科のジューニンウイルス、マチュポウイルス、グアナリトウイルスがそれぞれの原因ウイルスである。ラッサ熱と同様、ヒトは感染ネズミから感染する。いずれも死亡率が15~30%に及ぶ疾患である。

②国内で感染する可能性のあるウイルス性出血熱としては、腎症候性出血熱がある。ブニヤウイルス科ハンタウ

ルス属に含まれるウイルスで起こる。稀に実験室ラットが感染しているために、実験者や実験助手が感染する可能性がある。

## ウイルス性脳炎\*

*Viral Encephalitis*

泉 達郎 大分医科大学教授・小児科学

### 診断のポイント

①急な発熱とともに、痙攣や意識障害を呈し遷延する。時に記憶や行動異常が前駆症状として認められることがある。

②中枢神経系のどの部位でも罹患し、それに対応した臨床症状を呈しうるが、大脳半球病変に伴う半身痙攣や片麻痺、失語、さらには小脳や脳幹、脊髄性病変それぞれに対応した臨床像を呈する。

③脳液検査は全般性、もしくは片側性高振幅徐波を認める。単純ヘルペス脳炎や亜急性硬化性脳炎では、周期性同期性放電を認める。

④脳脊髄液(CSF)検査は、リンパ球や単核球からなる細胞増多、蛋白質上昇を認め、グルコース値は正常である。

⑤CTやMRIは一般には正常像を示すが、単純ヘルペス脳炎のような原発性脳炎の一部で、罹患部位の低密度領域や造影効果、T<sub>2</sub>強調画像で高信号域を示すことがある。

### 移送の判断基準

①意識障害や痙攣が遷延、持続するとき

②脳幹脳炎時の呼吸抑制や痙攣に伴う呼吸不全、チアノーゼの遷延があるとき

### 症候の診かた

①脳炎発症とウイルス感染の関係は複雑で、通常は3種類の発症機序を考慮して診断、治療に対処すべきである。第一はウイルスが脳組織内に直接感染し、神経細胞やグリア、マクロファージ内で増殖する原発性脳炎で、抗ウイルス薬の適応となりうる。第二は免疫アレルギー反応が関与するもので、実験性アレルギー脳炎でみられるものと類似の機序で発症し、感染後髄膜脳炎、急性播種性脳脊髄炎(ADEM)などが当てはまる。第三はCSFが正常で、中枢神経系よりウイルスが単離できず、神経病理学上中枢神経系に炎症所見のない症例で急性脳症に当たる。臨床では、インフルエンザ脳炎・脳症と記載されていることがあるように、検査技術の進歩によって脳組織からのウイルス検出率は増加しているとはいえ、CSF検査以外に急性脳炎と

急性脳症を区別することは困難で、不可能なことが多い。原因不明の急性脳症には乳幼児の Reye 症候群以外に、痙攣重積症に伴う低酸素性脳症や、各種細菌感染時の毒素に起因するものなど種々の原因が含まれており、鑑別が必要である。

②原発性脳炎は種々のウイルス感染によって発症しうるが、単純性ヘルペスウイルス(HSV)に起因するものが最も多く、抗ウイルス薬が有効で、その診断は临床上重要である。HVS-1型が三叉神経節に潜伏感染していて再活性化する症例が最も多く、新生児や乳幼児では直接感染することが多い。

③ウイルス脳炎の臨床像は、原因ウイルスや発症機序による差異に乏しく、非特異的である。

④発熱や不機嫌などの前駆症状が先行することが多く、時には記憶や行動異常など中枢神経病変を示唆する症状が数日間先行することもある。数日間の前駆期を経て、高熱、嗜眠、昏迷、昏睡、痙攣の群発、重積へと移行する。HSV 脳炎は焦点性、片側性痙攣を示し、麻痺や失語症が初期症状としてみられることもある。

#### 検査とその所見の読みかた

①脳波：意識障害や痙攣に対応した全般性、片側性高振幅徐波や棘波を示す。HVS 脳炎では焦点性棘波や低振幅波、1~3秒間隔の周期性同期性放電を側頭部に認める。この周期性複合群は2~15病日にみられる。

②CT, MRI：急性期はCTが正常であってもMRIのほうがT<sub>2</sub>強調画像で炎症浮腫性病変部位を高信号域として示し、早期診断に有用である。病変部の回復、正常化や、萎縮性変化の判定にも有用で、HSV 脳炎では年長児に比して、新生児・乳児では一側 Sylvius 裂周囲や側頭葉に局限した萎縮性病変を示す。

③CSF：一部の症例は正常のこともあるが、大部分は脳脊髄液圧の亢進、リンパ球や単核球優位の細胞増多を認め、時に病変部の出血、壊死によって赤血球の混入やキサントクロミーを示す。HSV 脳炎では蛍光抗体法によるウイルス抗原の検出、DNA 増幅法(PCR法)によるウイルスDNA 検出が早期診断に有用である。

④ウイルス抗体価：血清ウイルス抗体価は、脳炎にならなくても反復感染、ウイルス再活性化で上昇することがある。急性期CSF中の抗体価上昇はウイルス脳炎の診断に有用ではあるが、10~14日間の経過観察が必要である。急性期はIgM抗体が上昇し、後にIgG抗体が上昇し、持続する。

#### 確定診断のポイント

①急に発熱や痙攣、意識障害が発症し、遷延する。時に、記憶や行動の異常が先行することもある。

②CT, MRIによる炎症浮腫性大脳病変

③CSF検査でリンパ球優位の細胞増多、免疫蛍光染色法やPCR法でウイルスの検出、ウイルス抗体価の上昇

#### 鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

①てんかん重積症：病歴や発作時脳波、抗てんかん薬ジアゼパム(セルシン®)、ミダゾラム(ドルミカム®)、チアミラールナトリウム(イソゾール®)、ペントバルビタールナトリウム(ネプタール®)に対して反応性を示すが、脳炎ではこれら薬剤の反応は不良

②代謝性疾患：発熱時に急性増悪することがあり、血糖や血清化学、電解質、アンモニア、血液ガス分析、アミノ酸や有機酸分析のための血清保存

③脳膿瘍(⇒598頁)や細菌性大脳炎、血栓性静脈炎：CTやMRIの造影所見は周辺部の造影効果を示し化膿性病変を示唆する。

④結核性髄膜炎：病歴や胸部X線、CT所見、CSFグルコース値の低下が鑑別となる。

#### なかなか診断のつかないとき試みること

治療が遅れると治癒率は低下し、重篤な後遺症を残し、不幸な転帰をとることがある。確定診断ができないときでも、HSV 脳炎の疑いがあるときは治療を早急に開始し、CSFからのウイルス単離、同定を試み、血清やCSFウイルス抗体価の推移をみる。

#### 予後判定の基準

①早期診断と治療が基本で、抗ウイルス薬の有効性、痙攣重積症の対症療法、呼吸循環器系への補助治療が重要となる。

②重症化因子

①発症年齢：新生児や乳児では年長者に比して重症化しやすい。

②原因ウイルス：HSVやエンテロウイルス、アルボウイルスが原発性脳炎の原因となることが多く、重症化し、神経後遺症を残すことがある。最近、注目されているウイルスに、エンテロウイルス71型による手足口病が髄膜脳炎や脳幹脳炎を併発して、致命的経過や重篤な神経後遺症を残すことが指摘されている。

③免疫能力の低下、抑制状態の患者

#### 合併症・続発症の診断

高熱や意識障害、痙攣が遷延化すると、低血圧、低O<sub>2</sub>血症、高CO<sub>2</sub>血症、肺水腫、不整脈、乳酸性アシドーシス、高K血症、低血糖症が進行し、脳虚血や脳浮腫の増悪がみられ、中枢神経障害が不可逆性となり、生命が脅かされる状態となりうる。

経過観察のための検査・処置

- ①脳波、CT、MRI、脳幹聴覚誘発電位(BAEP)：痙攣や意識障害の程度や罹患部位、特性、それぞれの推移を判定する。
- ②呼吸循環器系：血液ガス分析にて低O<sub>2</sub>血症、高CO<sub>2</sub>血症をチェックし、進行・増悪時には、気道確保、気管挿管、補助呼吸を迅速に行う。低酸素血症は痙攣の原因であり、結果でもあり、また、抗痙攣薬の投与量が多くなると、それ自体による呼吸抑制に注意が必要である。低血圧は大脳の生理状態を悪化させる。収縮期血圧を正常域に維持すべきで、輸液やドパミンによる血圧管理も並行して対応する。

治療法ワンポイント・メモ

- ①抗ウイルス療法
  - ①アシクロビル(ゾビラックス®)10~15 mg/kg 1時間以上かけて点滴静注, 8時間ごとに1日3回, 10日間
  - ②アシクロビル耐性ウイルスにはピダラビン(アラセナーA®)15 mg/kg 2~4時間で点滴静注
 抗ウイルス薬と副腎皮質ホルモンの併用は、宿主の抵抗性を低下させる可能性があり、禁忌である。
- ②減圧療法：脳浮腫、脳圧亢進が起きるので早期より実施する。
  - ①20% マンニトール7 ml/kg(1.5 g/kg) 2~3回/日, 20分以上かけて点滴静注
  - ②0.45% または, 0.9% グリセオール生理食塩水(グリセオール®)1~1.5 g/kg) 1.5 ml/分以下で静注
- ③抗痙攣療法
  - ①セルシン®0.3~0.5 mg/kg 0.5 mg(0.1 ml)/10秒で静注
  - ②ドルミカム®0.15~0.2 mg/kg 静注, 0.05~0.4 mg/kg/時間で点滴静注
  - ③イソゾール®2~10 mg/kg 50 mg/10秒で静注, 0.5~1 mg/kg/時間で点滴静注
 そのほか、ネプタール®やフェニトイン(アレビアチン®)、フェノバルビタール(フェノバル®)、塩酸リドカイン(キシロカイン®)を使用することがある。意識障害が遷延するときにはTRH(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン)を投与するが、痙攣を誘発することもある。
- ④後遺症に対する早期からのリハビリテーション実施。
- ⑤インフルエンザ脳炎・脳症における解熱薬の影響：発症者の致命率は、ジクロフェナクナトリウム(ボルタレン®)投与例では有意に高くなっている。メフェナム酸(ポンタール®)に関しては有意差はなかったが高率であった。一方、アセトアミノフェンによる致命率の上昇はなく、インフルエンザに伴う発熱にはアセトアミノ

フェンがよい。非ステロイド系消炎薬の使用は慎重にすべきである。

さらに知っておくと役立つこと

HSV 脳炎でゾビラックス®早期投与時の後遺症のない完全治癒率は56%、致死率19%、重篤な神経後遺症を14%に認める。小児と成人の間にゾビラックス®に対する反応性、治癒率の差はないが、18か月未満の乳児では麻痺や精神遅滞、てんかんなどの後遺症の発症率は高値である。

髄膜炎\*

Meningitis

戸塚恭一 東京女子医科大学教授・感染対策部感染科

診断のポイント

- ①髄膜炎はくも膜、軟髄膜の炎症性疾患であり、髄液中に白血球増加を認める。
- ②種々の病原体による感染症と、悪性腫瘍の転移、膠原病などの非感染性疾患に分けられるが、多くは病原微生物による感染性髄膜炎である。
- ③臨床的には、初期の検査で髄液の単核球増多を認めるが、検鏡、培養によっても原因菌が明らかでない髄膜炎は無菌性髄膜炎として扱う。
- ④無菌性髄膜炎には非感染性も含まれてはいるが、その多くはウイルスが原因であり、ウイルス性髄膜炎とほぼ同義と解釈されている。

症候の診かた

- ①髄膜炎は発症経過より急性(細菌性、ウイルス性)と亜急性(結核性、真菌性)に分けられる。
- ②無菌性髄膜炎は小児に多く、またエコー、コクサッキーなどのエンテロウイルス、ムンプスウイルス、麻疹ウイルスなどによることが多く、一般的に予後が良好である。特異的な抗ウイルス薬は少ないが、単純ヘルペスウイルス髄膜炎にはアシクロビルが有効である。
- ③細菌性髄膜炎も小児に多く、重篤となることが多いので迅速に診断のための検査を行い、経験的に原因菌を推定して、直ちに治療を開始する必要がある。また抗菌薬の髄液中への移行性が低いので、抗菌薬は通常以上の投与量が必要である。
- ④細菌性髄膜炎は年齢により原因菌の頻度が異なり、新生児では大腸菌、B群レンサ球菌、リステリアなどであり、幼児期ではインフルエンザ菌、肺炎球菌、成人期には肺炎

＝ 短 報 ＝

脳卒中様発作に対し midazolam が奏効した MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) の 2 例

大津真優<sup>1,2</sup> 中野和俊<sup>1</sup> 前田由美<sup>1</sup>  
 武藤順子<sup>1</sup> 鶴見映子<sup>1</sup> 矢崎枝里子<sup>1</sup>  
 勝盛 宏<sup>1</sup> 林 北見<sup>1</sup> 大澤真木子<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京女子医科大学小児科  
<sup>2</sup> 横浜療育園小児科・小児神経科

要 旨

MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) は反復する脳卒中様発作を主症状とし、その治療方法については対症療法以外に確立されていない。今回我々は遺伝子検査でミトコンドリア DNA np A3243G 変異を呈し、臨床症状と合わせて MELAS と診断された 2 女児において、頭痛、嘔吐、意識障害等の脳卒中様発作出現時に midazolam 0.3 mg/kg 静注、その後 0.2 mg/kg/hr で持続投与を行ったところ、静注後数十秒以内に頭痛消失、意識清明となり、1 例では脳波異常も消失した。Midazolam は MELAS の脳卒中様発作症状に対し即効的な効果を示した。MELAS 脳卒中様発作の病態は未だ解明されていないが、脳卒中発作時の選択薬として midazolam は短期の使用が有用と考えられた。

見出し語 midazolam, MELAS, 脳卒中様発作

はじめに

MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) は反復する脳卒中様発作を主症状とする進行性のミトコンドリア脳筋症の 1 型である。脳卒中様発作の代表的な臨床徴候は、頭痛、嘔吐、全身性痙攣、視野視力障害、運動麻痺、意識障害である。これらは、多くは一過性であるが重症の梗塞の場合は長期に持続し後遺症を残す場合がある。その発生機序は未だ不明であるが、近年、虚血性血管障害説や代謝障害説等の仮説が報告されている。発作に対する根本治療は確立されておらず、対症療法が行われるのみである。今回我々は脳卒中様発作を繰り返す MELAS の 2 症例に対し、発作時に midazolam の静注を行ったところ、即効的な症状回復の効果を示したので報告する。

1 症 例

症例 1 9 歳、女児。

家族歴 母親；A3243G 変異の保因者、兄；20 歳、Down 症。

既往歴 3 歳までは正常発達。

現病歴 3 歳より易疲労感、体重減少、筋力低下が出現。4 歳頃から痩せが目立ち、5 歳時に歩行困難となり、当科精査入院。遺伝子検査でミトコンドリア DNA (mtDNA) np A3243G 変異を呈し MELAS と診断された。cytochrome C を開始し、運動機能の改善を認めたが、6 歳 1 カ月時、発作性の嘔吐、意識障害、頭痛が出現。ジクロロ酢酸療法を開始して、一時的に頭痛発作は改善した。7 歳 9 カ月頃より、頭痛発作頻発。次第に意欲低下、筋力低下、持続性的色覚視覚異常が出現。頭部 MRI 上多発性梗塞巣を繰り返す。経口摂取不良、皮質盲、寝たきりの状態となった。その後クレアチンを開始し、頭痛発作の頻度、日常生活動作 (ADL) は改善した。

入院後経過 9 歳 5 カ月時、夜間入眠中、激しい頭痛嘔吐発作が出現し入院。39 度台の発熱、傾眠傾向を認めた。濃グリセリン点滴静注、diazepam 坐薬 (10 mg) を投与するも症状の改善は認められなかった。Midazolam 0.3 mg/kg 静注を施行したところ、直ちに開眼し意識清明、会話可能となり頭痛も消失した。その後 0.2 mg/kg/hr で持続投与を施行した。その後数日間かけて midazolam を徐々に減量した。入院時の MRI 画像上、左後頭部広範囲に T<sub>2</sub> 強調画像で脳回に沿った高信号域が認められ (図 1A)、midazolam 使用後の脳波上、左側頭部領域に律動性の高振幅徐波が認められた。

9 歳 8 カ月時、38 度台の発熱の翌日、不機嫌な状態が続いていたところ、突然「怖い！、怖い！」と叫びだし全身を震わせて母親にしがみつき、意識が混濁した。頭痛は認めなかったが発作症状と考え、midazolam 5 mg (0.25 mg/kg) 静注を施行したところ、数十秒後に意識清明となり、恐怖感も消失し会話可能となった。頭部 MRI 上新たに左側頭葉内側領域に新たな梗塞巣を認め (図 1B)。これによる側頭葉てんかんの症状と考えられた。発作時脳波は記録されなかった。

症例 2 10 歳、女児。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 6 歳までは正常発達。

現病歴 6 歳頃から時々頭痛が出現していた。9 歳 9 カ月時、発作性の頭痛、嘔吐に続き発熱、視力障害が出現。9 歳 10 カ月時、脳波異常、血液髄液中の乳酸ピルビン酸の上昇を認め、筋生検で ragged red fibers, cytochrome c oxidase 活性低下を認め、遺伝子検査で mtDNA np A3243G 変異を呈し MELAS と診断された。

入院後経過 10 歳 1 カ月時、遠足先で頭痛、嘔吐、視力障害が出現。救急車で当科入院となった。頭痛出現時に、脳波上両側びまん性に持続性の棘徐波複合が出現した (図 2)。Xylocaine 2 mg/kg/hr 持続静注の開始約 15 分後に脳波は改善したが、数分で両側後頭部を中心に棘徐波複合が再び出現。その後 phenytoin 20 mg/kg 静注したが効果を認めず、midazolam 0.3 mg/kg 静注を施行後、数十秒で脳波異常、頭痛は消失した。その後 0.2 mg/kg/hr で持続静注を施行した。MRI FLAIR 画像にて左後頭部の脳回に沿った高信号域が認められた (図 1C)。

10 歳 3 カ月時、頭痛、嘔吐、羞明感を訴え入院した。発

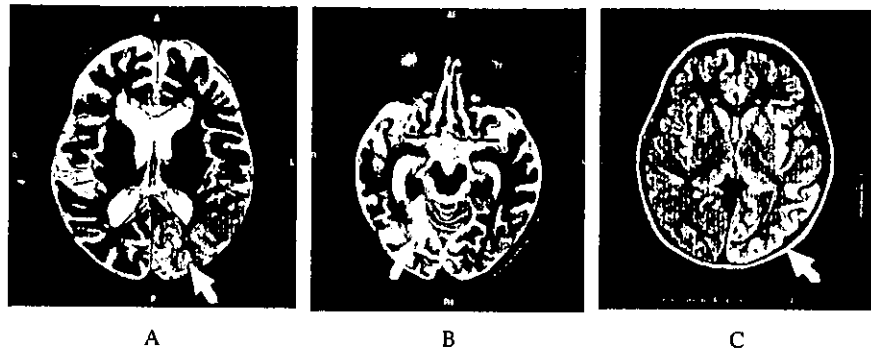


図1 頭部MRI

- A. 症例1: 9歳5カ月時  
 B. 症例1: 9歳8カ月時  
 C. 症例2: 10歳1カ月時

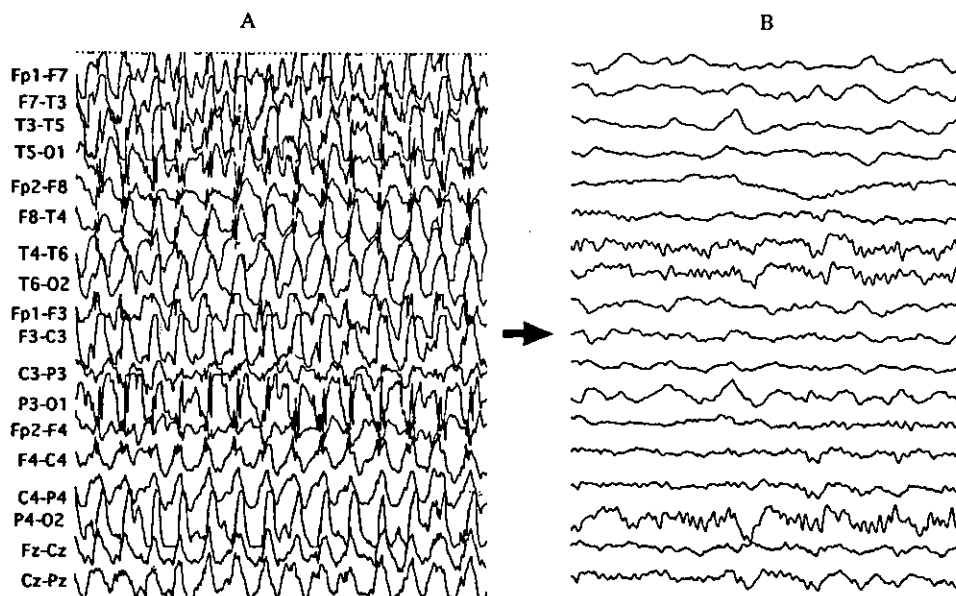


図2 症例2 10歳1カ月時脳卒中様発作時脳波

- A. Midazolam 使用前  
 B. Midazolam 0.3 mg/kg 静注後 0.2 mg/kg/hr で持続静注開始後

作時脳波上後頭部に律動性徐波が出現した。Midazolam 0.3 mg/kg 静注後直ぐに症状は消失し、脳波は改善し入眠した。覚醒後再び頭痛を訴えるため0.3 mg/kg/hr で持続静注開始したところ頭痛は消失した。

10歳6カ月時、朝方に頭痛、嘔吐が出現し入院した。Midazolam 0.3 mg/kg/hr で持続静注を開始したところ症状改善した。

2症例とも midazolam 使用中に血圧低下、呼吸障害などの副作用は認めなかった。

## II 考 察

MELASは反復する脳卒中様発作を主症状とする進行性のミトコンドリア脳筋症のI型である。Vitamine 大量療法、ジクロロ酢酸、クレアチンなどが試みられているが、根治療法は未だない。MELAS 脳卒中様発作は、激しい頭痛、嘔吐、意識障害を呈し緊急的な対処が必要である。この脳卒中様発作の病態は不明な点が多いが、二つの仮説が挙げられている。一つは血管内皮細胞のミトコンドリア機能異常に由来する虚血性血管障害説 (mitochondrial angiopathy)

である<sup>1)</sup>。ミトコンドリアが脳内毛細血管内皮細胞に占める割合は他臓器の3~5倍でこれは血液脳関門(BBB)を維持するために必要とされている<sup>2)</sup>。MELASではミトコンドリアの異常から、血管内皮細胞内に活性酸素が蓄積し、血管拡張作用のある一酸化窒素を消費してしまうことから脳局所血流の虚血が生じる。しかし頭痛発作時SPECTでは責任病巣の脳局所の血流は増加することが報告されており、これは脳局所の酸化リン酸化の障害から乳酸値の増加が引き起こされるためと考えられている<sup>3)</sup>。また近年MRI拡散強調画像を用いることで、MELASの脳卒中様発作時には一般的な脳梗塞と異なり、血管性浮腫が病態に深く関わっているとの報告もあり<sup>4)</sup>、こうした脳循環の自動調節機能の障害が頭痛発作の直接の原因と考えられる。もう一つの仮説は、脳内ニューロンや膠細胞のミトコンドリアの機能異常に基づくエネルギー代謝障害説(mitochondrial cytopathy)<sup>5)</sup>である。

脳卒中様発作時の脳波所見に関しては、急性期にいわゆるびまん性脳炎、脳症で見られる周期性異常放電(PLEDs)<sup>6)</sup>や不規則性高振幅徐波を呈する症例<sup>7)</sup>、てんかん性異常波を呈する症例<sup>8)</sup>が報告されており、大脳皮質の過剰興奮性の存在が示唆されている。本症例では症例1では発作時脳波を記録することができなかったが、症例2では頭痛発作時に両側びまん性棘徐波複合が記録され、midazolamの静注後直ちに脳波と臨床症状の改善を認めた。症例1でもmidazolamの静注後直ちに頭痛が消失し、意識の回復を認めた。

MidazolamはGABA作動性ニューロンに作用するベンゾジアゼピン系化合物であり、大脳皮質の興奮性を抑制し抗痙攣作用を有する<sup>9)</sup>。症例1,2における急速な症状改善にはmidazolamのこのような抗痙攣作用が一部に関与し、脳卒中様発作の病態に、ミトコンドリアの異常によるBBBの障害や皮質細胞の代謝障害に起因するてんかん性の大脳皮質の興奮が一部関与するものと考えられる。しかし今回のようにmidazolamにより、MELASの脳卒中様発作の激しい頭痛や意識障害が速やかに改善されたという報告は現在までになされていない。1999年Hayashiらは血管平滑筋細胞から産生され血管収縮作用、自動調節作用を有するendothelin-1(ET-1)とadrenomedullin(AM)に対し、midazolamはその産生を抑制すると報告した<sup>10)</sup>。また近年Kogaらは、MELASでは血管内皮機能は例外なく正常の10%以下に低下しており、一酸化窒素の発生を促し血管拡張作用を有するL-アルギニンを静注することで24時間以内に脳卒中様発作の症状改善の効果を認めたと報告した<sup>11)</sup>。Midazolamの場合、GABA作動性ニューロンへの作用のほかに、作用機序は異なるがL-アルギニンのような血管拡張作用を有することが、頭痛発作の急速な改善につながったのではないかと考えられる。一方、midazolamは長期使用により薬剤依存性が出現し離脱困難となる場合があることから、使用は短期に留めるほうがよいと考える。

今回の結果から、直接的な作用機序は不明な点が残るが、midazolamはMELASの脳卒中様発作症状を即効的に改善させる効果があることが判明し、発作時の選択薬として有用であると考えられた。今後、さらに症例を重ねてmidazolam使用前後の脳卒中様発作時脳血流SPECTを加えて検討していきたい。

## 文 献

- 1) Sakuta R, Nonaka I. Vascular involvement in mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1989;25:594-601.
- 2) Ohama E, Ohara S, Ikuta F, Tanaka K, Nishizawa M, Miyatake T. Mitochondrial angiopathy in the cerebral blood vessels of MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes). *No To Shinkei* 1988;40:109-18.
- 3) Oldendorf WH, Cornford ME, Brown WJ. The large apparent work capability of the blood-brain barrier: a study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat. *Ann Neurol* 1977;5:409-17.
- 4) Gropen TI, Prohovnik I, Tatemichi TK, Hirano M. Cerebral hyperemia in MELAS. *Stroke* 1994;25:1873-6.
- 5) Yoneda M, Maeda M, Kimura H, Fujii A, Katayama K, Kuriyama M. Vasogenic edema on MELAS: a serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology* 1999;53:2182-4.
- 6) Sano M, Ishii K, Momose Y, Uchigata M, Senda M. Cerebral metabolism of oxygen and glucose in patient with MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand* 1995;92:497-502.
- 7) Mukoyama M, Kazui H, Sunahara N, Yoshida M, Nonaka I, Satoyoshi E. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with acanthocytosis: a clinicopathological study of unique case. *J Neurol* 1986;233:228-32.
- 8) 逸見祥司, 舟川 裕, 安田 雄, 寺尾 章. 脳卒中様発作の急性期にPLEDsを呈したMELASの1例. 脳波と筋電図 1999;27:65-8.
- 9) Funakawa I, Yasuda A, Terao A. Periodic lateralized epileptiform discharges in mitochondrial encephalomyopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:370-5.
- 10) Tulinius MH, Hagne I. EEG findings in children and adolescents with mitochondrial encephalomyopathies: a study of 25 cases. *Brain Dev* 1991;13:167-73.
- 11) Fujimoto S, Mizuno K, Shibata H, et al. Serial electroencephalographic findings in patients with MELAS. *Pediatr Neurol* 1999;20:43-8.
- 12) Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, et al. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology* 2001;56:1340-6.
- 13) Blumer JL. Clinical pharmacology of midazolam in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:34-47.
- 14) Hayashi Y, Minamino N, Isumi Y, Kangawa K, Kuro M, Matsuo H. Effects of thiopental, ketamine, etomidate, propofol and midazolam on the production of

adrenomedulline and endothelin-1 in vascular smooth muscle cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999;103:325-31.

- 15) Koga Y, Ishibashi M, Ueki I, et al. Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology* 2002;58:827-8.

連絡先 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1  
東京女子医科大学小児科（大津真優）

（受付日：2002. 7. 29, 受理日：2002. 9. 9）

### 研究グループ紹介

### 第14回多摩小児神経懇話会

期 日 平成14年11月16日

会 場 国立精神・神経センター武蔵病院コス  
モホール

#### 演 題

1. Polymicrogyria, 先天性多発性関節拘縮を呈した1例  
三山佐保子（都立清瀬小児病院神経科）,  
石原 淳（横浜市立市民病院小児科）
2. 睡眠時無呼吸を認めた多発奇形症候群の1乳児例  
花房由季子, 荒木 聡, 繁友律子, 栗原栄二, 玉川公子（都立神経病院神経小児科）
3. 網膜色素変性症, 多嚢胞腎, Dandy-Walker症候群と呼吸異常を合併した重症心身障害児の1例  
富永恵子（都立府中療育センター内科）,  
熊田聡子, 濱野喜美子, 鶴見映子, 八谷靖夫, 伊藤百英, 渥美 聡, 蔵野亘之, 田沼直之, 内山 晃, 倉田清子（同小児科）
4. 感染を契機に小脳症状, 歩行障害を発症した児の1例  
小池香菜子, 井上直之, 中村由紀子, 保崎明, 松田博雄（杏林大小児科）
5. 急速に進行した亜急性硬化性全脳炎の1例：周期性同期発射の経時的変化を中心に  
佐久間啓, 宮島智子, 柳沼章弘（国立病院東京災害医療センター小児科）, 長澤哲郎（国立成育医療センター神経科）
6. 頭痛, 嘔吐を契機に発見された Sturge-Weber 症候群の1例  
蓮 桃子, 小沢 浩, 佐藤 研, 鳥羽恵美, 三平 元, 小林朋佳, 金子正英, 仲本雅哉, 野間清司（都立八王子小児病院）
7. 笑い発作他の難治性てんかんで発症した視床下部過誤腫の手術例  
谷口 真（都立神経病院脳神経外科）, 繁友律子（同神経小児科）, 小沢 浩（都立八王子小児病院内科）
8. 高機能広汎性発達障害児への援助  
—東京小児療育病院におけるグループ指導「グループこんべいとう」の試み—  
太田貴子, 乾 実花, 高橋和俊, 椎木俊秀, 武智信幸, 大越優美, 牧野道子, 柳 恵子, 廣野日善, 山田和孝, 松尾多希子, 長 博雪, 船橋満寿子, 桜川宜男, 鈴木康之（東京小児療育病院小児科）
9. 全身性ジストニアに対する両側淡蒼球内節刺激のその後—1年後の経過と症例追加—  
横地房子, 沖山亮一（都立神経病院神経内科）, 谷口 真, 高橋 宏（同脳神経外科）, 浜田生馬（東京都神経科学総合研究所システム生理）, 野村芳子, 瀬川昌也（瀬川小児神経学クリニック）
10. ミオクローヌス, ジストニアを示し, L-dopaで症状が消失した7歳男児例  
嶺間博隆, 須貝研司, 福永道郎, 佐々木征行（国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科）, 松山 健（公立福生病院小児科）



特集 第44回日本小児神経学会総会

シンポジウム I : 脳を育む—小児神経科医への提言—

序 論

大澤真木子<sup>1</sup> 小西 行郎<sup>2</sup>

はじめに

脳の発達について我々は何を知っているだろうか？ 何を知っているべきであろうか？ どのようにすれば脳（心）を育むことができるのだろうか？

I 現象としての乳幼児期の機能獲得

新生児は、自律神経機能の他には、一見、眠ること、哺乳すること、泣くことと、排泄する機能しか持たないよう見え、その生活を周囲の大人に完全に依存している。しかし、1年も経てば、他人と保護者を区別し、指さしをし、有意味語を話し、禁止を理解し、簡単な命令に従い、自分の要求、喜怒哀楽を表現し（自分がどのような行動をとれば周囲の大人を動かすことができるかも学んでいる）、歩き、自分の意志で手を使うこと、母指と示指で小さなものも摘むこと、コップから水を飲み、自分で食べることが可能となる。1年間のこの機能の獲得の進歩は驚異としか言いようがない。この speed で成人以降に何かを学び取ることでできる人はどこにもいない。これら機能獲得の背景に神経系の成長/発達がある。

また一方、敏感、活発過ぎる状態から、やや落ち着いた状態に変化する現象もある。救急車やパトカーの音を大人より早く聞き取る乳幼児、床にある

小さな物を見つけ、はいはいでそれに突進し、摘み上げる乳児、一定のマークをめざとく見つけ、トランプの「神経衰弱」で驚異的な力を発揮し、数百種類の電車/汽車/昆虫などの細かい違いを記憶し教えてくれる幼児、彼等は、大人顔負けの視覚認知機能を示し、視覚刺激に向かって衝動的に動く。めまぐるしく動き回る幼児、5、6歳くらいまでの児—特に男児は常に動き回る。そんな児が小学生となり1カ月もたつと40分の授業時間の間、席に座って教師の話を聴くことができるようになる。これらの現象は次項に述べる神経系の成長/発達におけるシナプス形成と脱落と関連していると思われる。

II 発達の背景としての中樞神経の変化

この間ヒトの脳では何がおこっているのだろうか？ 出生後、皮質下白質および脊髄の髄鞘化、大脳皮質の軸索・樹状突起の成長がおこり無数のシナプスが形成される。この大脳新皮質のシナプス形成は、妊娠7カ月以降、生後2年間におこる。過剰にできあがったシナプスは、使われなければ脱落して行き、その後最も多かった時期の60%まで減少する。すなわち原則として、シナプス密度は小児期に最高でplateauを示すが、その後、小児期後半および思春期には一部消失する。これにより、不要な情報を排除することが可能となりバランスがとれるようになる」と推測される。

このシナプス形成と消失の時期は、ヒトでは皮質の部位により異なる。シナプス形成は、視皮質と聴覚皮質では、生後爆発的に起こり、その密度は生後3、4カ月で最高になることが組織学的研究で明らかにされている。これに対し前頭前野ではゆっくり形成され、3歳半で聴皮質のレベルに達する。視皮質のシナプス消失開始の時期は1歳～1歳半頃で、前頭前野のシナプス形成が進んだ3歳半にはすでにシ

見出し語 発達障害、シナプス形成と消失、皮質機能の発達、心の問題、子への反応の重要性

<sup>1</sup>東京女子医科大学小児科

<sup>2</sup>同 乳児行動発達学

連絡先 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学小児科 (大澤真木子)

E-mail: mosawa@ped.twmu.ac.jp

(受付日: 2003. 1. 20)

ナプス消失が始まっている。すなわち、ヒトの脳では、視覚認知に関係する後頭葉が最初に発達し、乳児期後半にその部のシナプス形成が最も多く、以後一部脱落する。髄鞘化、大脳皮質の軸索、樹状突起の成長の進む順番、時期もシナプス形成がおこる部位とはほぼ一致している。

シナプス形成と脱落の機序を考えると、シナプス形成の初期には環境の影響を受けない。多くの neuron で、シナプスの構成要素は、細胞間の相互作用がおこる以前に合成されるようプログラムされている。2つの神経突起の接触がシナプス形成の引きがねとなり、接触後数分以内でシナプスが形成される。大部分のシナプスの接触は最初はランダムにおこるが、その後は逆向性あるいは、順向性の signaling に従い形成される。シナプス形成に先立ち神経伝達物質が放出されることは、signaling 機構に重要である。ランダムに作られるシナプスが安定するかどうかは、その活動に依存する。神経回路に含まれないシナプス同士の接触は、徐々に消失する。後期に起こるシナプス形成は、学習の影響を受ける。

シナプスの消失はシナプス形成よりも環境要因の影響を受ける。視皮質ではシナプスの消失する時期に片側からの視覚の入力が欠如すると、両側の眼からシナプス入力是不均等となり永続的な視機能の障害がおこる。臨界期が重要視される所以である。

ヒトの皮質機能は、皮質毎に異なった時期に生ずる。前頭前野は視皮質よりも遅く、徐々に発達する。前頭前野のシナプス形成は、12カ月時に、視皮質の2～4カ月時と同程度で、AはBではないという単純な機能があらわれる。より複雑な理由づけ、動機、判断という前頭前野の機能は小児期から思春期おそく成人期まで続いて発達する。これらのヒトとしての特有な機能は発達の後半であられ、その出現は前頭前野の豊かなシナプスが後期まで維持されていることに助けられているという。

我々小児神経科医は乳幼児、小児が大人とは異なった脳機能のバランスを有していることを日々実感し認識している。そして育てられ方、周囲・環境の影響でその脳機能発達に相違があることも詳細な機序は不明ながら実感している。過剰にできあがったシナプスが過剰なまま他の認知機能とのバランスが取れないと困った現象が生ずると推測される。

### Ⅲ 中枢神経系の発達に与える環境の影響：小児神経科医師としてしばしば遭遇する現象

「有意語がない」ことを主訴に受診してきた幼児が、診察室に入ってきた瞬間、置いてある玩具に目を奪われ、親の声掛けを無視して、玩具に駆け寄り、五角形を含む立体の型はめを上手にやってみせる。大人よりも素早く一定のマークや形を見付ける幼児もいる。視線は合いづらく、ぬいぐるみや絵本には反応せず、専ら一定の機械的パターン、すなわち、丸、三角、四角といった知育玩具(?)、場合によっては文字に、より強く反応する。しかし、一部の自閉症児を除き、診察者が児の興味をとらえて働きかけると、その働きかけを喜び、期待する行動が児から戻ってくることもある。これらの児では、ビデオやテレビに子守されていることが多い。保護者に見ている時間を尋ねると、最初は「1, 2時間」という回答であるが、診察者の「育児も忙しいし、家事も大変ですね」という質問や、「上のお子さんが焼き餅をやいてなかなか赤ちゃんの相手をできませんよね」、「上のお子さんもビデオやテレビを見たがるでしょう」という話しかけの後に、実は「5時間から7時間」、極端な場合には「起きている間一日中」みせているということが判明する。またこの場合、保護者からの児への語りかけも極端に少なかったり、話しかけても、児の心の動きを無視した「頭ごなしの命令や禁止」、「児のレベルにはそぐわない大人相手のような話しかけ」であることが多い。

これらの例で、「ビデオやテレビ」「人工的な音」をなるべく消し、スキンシップを濃厚に、「満面の笑みをたたえ」「視線を合わせて」「単純な一貫性のある言葉」をもちいて「児が心に描いているであろうこと」を共感性をもって「心を込めて」話しかけること、「知育的な玩具」ではなく、ぬいぐるみなどでごっこ遊びをすることを推奨すると、1カ月後には、少なくとも意思の疎通ができるようになり、改善を示していく。ここで、育児環境のみが悪いのではなく、「ビデオやテレビ浸け」に耐えられる乳幼児自体に素因の問題(認知障害)が潜んでいることは確かであろう。

しかし、一般に、乳児は「自分のとった行動が、周囲の大人に一定の反応を引き起こすこと」を経験しながら、自分の行動の意味を学びとっていくわけ

で、児がどのような行動をとっても無視して反応を示さない「ビデオやテレビ」相手では、自分の行動が周囲にどのような影響を与え、意味を持つかを学び取ることができない。そのうち児は「反応してくれない周囲」への働きかけをしなくなるとも推測される。

#### IV 大人が子をよく見て、いかに敏感に反応し 子の心地良さ、喜びを支えるかが脳(心)を 育てる

すでに新生児は、人間の顔への注視、母の声への反応など聴覚的短期記憶、母の笑顔に笑顔で答える模倣など様々な能力を有していることが明らかになっている。乳児の視神経、動眼神経、外転神経機能の診察に際し、児が眼前で振る赤い玩具は追視せず、診察者の顔を動かすと(正確には「眼」だが)眼で追ってくることをしばしば経験する。乳児が「白地に黒の丸」に最も敏感に反応して追視することは科学的にも確認されている(余談だが、人気が出ている子供用のキャラクターの眼は全て「白地に大きい黒目」を有する)。神様は、周りの大人に愛されるように、早期乳児が周囲の大人の「眼」に最も敏感に反応し、視線を合わせるようそして大人の心をとらえるように創られたと思う。しかし、外来で遭遇する心理的問題(登校拒否、拒食症など)を抱えた小児の保護者の中には、わが子からの sign をほとんど無視して、自分の image、自分がさせたいことを児に押し付けて命令している方、あるいは、こうしなければならぬという周囲からの圧力に支配されて目の前の子供が見えなくなっている方が増えて

いると感じる。新生児には「興奮」しかなく、それが、「快」、「不快」に分化し、心地よい体験が積み重なると「快」が育ち、そこから、「愛情」、「自信」、「やる気」なども育つといわれる。

「やる気」が育てば、学習が行われ、小児期後期の学習によるシナプス形成も盛んになることが推測される。乳幼児は保護者に盛んに sign を送っている。それが認められて満たされると、それが確実に繰り返されると、児は自分の行動の持つ意味を理解し自分の行動に自信を持つ。児は保護者の喜びや慰めに敏感に反応し、行動を学習していく。脳を制御する「心」を育むためのシナプス形成にはこの繰り返しが重要であると考えられる。また、子から「失敗」という学習の機会を奪っている方も多い。子の「失敗」を見守って支えれば、苦痛は減少する。子供は「失敗」して始めて自分で納得して学習する。その経験がないと学童期以後の周囲からの注意は「うっとうしい」としてはねつけられることとなる。

いま、目の前の子供をありのまま受け入れ、子供への共感的行動をとることが困難な時代になっている。一部には我々医療従事者の情報提供法にも問題があろう。子からの sign に反応し共感することこそ重要である。

#### 文 献

- 1) Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex. *Dev Neuropsychol* 1990;28:517-27.
- 2) Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997;387:167-78.

## Developing the Brain — Proposal to Child Neurologists: How to Nurture and Stimulate Brain Development

Makiko Osawa, MD and Yukuo Konishi, MD

*Departments of Pediatrics (MO) and Infants' Brain and Cognitive Development (YK),  
Tokyo Women's Medical University, Tokyo*

Infants achieve remarkable functions during the first year of life. Dendrites and synaptic connections grow and subcortical myelination takes place. In recent years, we have witnessed remarkable progress in the field of neuroscience. It has become clear that the human brain shows maximal plasticity in infancy and early childhood. This plasticity provides a golden window of opportunity to maximize human development. Excess synaptic connections are eliminated during late childhood, a phenomenon that appears to be influenced at least to some extent by the environment. In many years of clinical practice as a pediatrician, I have observed the growth and development of both normal children and those challenged with developmental disabilities. Parents need to spend time responding to and playing with their young children. The plasticity of the human brain in early life is not only an opportunity; it is also responsibility. We must provide all children with the optimal environment for both intellectual and psychological development. It seems that sensitive and sympathetic responses from caretakers are of critical importance. Physicians and basic investigators have the responsibility of further elucidating brain function, as means of discovering how to optimize the environment for development of the human brain.

*No To Hattatsu 2003:35:113-6*

or had discontinued antiepileptic medication (AED) when the photosensitive seizures occurred. (b) The one patient who showed photosensitive seizures belonged to the other EEG classification, and he had discontinued AEDs when the photosensitive seizures occurred and took AEDs at EEG examination. (c) All subjects who showed spontaneous seizures for the first time after watching the program belonged to the type I group. (d) All subjects in the type I group were taking medication, and one subject who experienced numerous recurrences of photosensitive seizures was taking medication. None of the subjects experienced photosensitive seizures after taking the medication.

**Conclusions:** In terms of prevention, the first priority is to categorize the affected individual into one of three EEG groups, and then type I cases and certain type II cases who show spontaneous seizure or recurrent photosensitive seizures should receive the proper medication. Type III cases should exercise caution when in an audiovisual environment.

**Clinical and EEG Analyses of the Initial Status Convulsivus During Infancy in the Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy.** \*Mayu Ohtsu, \*Hirokazu Oguni, \*†Yutaka Awaya, and \*Makiko Osawa (\*Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, and †Department of Pediatrics, Seibo International Catholic Hospital, Tokyo, Japan).

**Purpose:** To clarify the clinical and EEG characteristics of the first status convulsivus (SC) during infancy in patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE).

**Methods:** Six patients had been brought to our emergency clinic at their initial SC and developed MTLE subsequently. Five patients remained seizure free after temporal lobectomy. We analyzed the clinical and EEG characteristics of the initial SC through their medical records.

**Results:** The age at the initial SC ranged from 7 months to 33 months, with an average of 14 months. There were four girls and two boys. They had no perinatal problems, and all had normal development before the initial SC. At emergency, four had body temperature  $>37.5^{\circ}\text{C}$ , whereas the other two were afebrile. Four showed convulsive clustering, repeating up to 5 times without intercurrent consciousness. Each attack lasted from 5 to 30 min. The seizures manifested either as generalized tonic-clonic or unilateral clonic in five and nonconvulsive seizure in one. All of them experienced prolonged disturbance of consciousness after the convulsions, lasting  $\leq 10$  h. Three showed transient hemiparesis. CT scan revealed no significant abnormalities. The ictal and postictal EEGs in all six cases showed right-sided spike-waves and high-voltage slow discharges. In one of them, SC showed a right-sided clonic convulsion clinically, for several hours of recording after the attack, demonstrating intermittent right occipital EEG spike discharges. This suggested epileptogenesis before the SC in these. Their cerebrospinal fluid (CSF) cell count was slightly increased in one without a fever ( $50$  cell/ $\text{mm}^3$ ). Two of the four with febrile SC demonstrated exanthema subitum due to infection. Complex partial seizures (CPSs) of temporal lobe type first appeared at ages as early as 3 years and 1 month and as late as 16 years. The latent period between SC and CPS ranged from 3 months to 13 years and 3 months, with a mean of 5 years and 10 months. CPS was characterized by staring, nausea, and cyanosis, with loss of response with or without oral or manipulating automatisms. All cranial MRIs after developing CPSs showed right hippocampal atrophy.

**Conclusions:** The initial SC observed in six patients with MTLE tended to be febrile or afebrile clustering of convulsions associated with prolonged loss of consciousness, and residual Todd paresis. Lateralized EEG abnormality was noted despite the apparent generalized convulsions in some. In two with afebrile SCs, preexisting epileptogenesis at the SC onset is suggested by the early appearance of interictal spike EEG discharges, the unexpectedly short latency between the SC, and the onset of CPS. Thus, our clinical analysis of the initial SCs in six MTLE patients may support the hypotheses that hippocampal atrophy is a cause as well as a consequence of the initial SC. Cranial MRI and close follow-up studies are necessary in all patients having experienced initial SC with clustering seizures, prolonged loss of consciousness, with or without Todd paresis during infancy.

**The Evolution of Extraoccipital Benign Childhood Partial Seizures with Ictal Vomiting.** Yoshiko Ishiguro, Tetsuo Kubota, Kouichi Maruyama, Junko Takenaka, Akihisa Okumura, Tamiko Negoro, and Kazuyoshi Watanabe (Department of Pediatrics, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan).

**Purpose:** We investigated patients with ictal vomiting without occipital paroxysms on the electroencephalograms (EEGs).

**Methods:** Eight hundred seventeen patients with epilepsy aged between 1 month and 15 years visited Nagoya University Hospital and its three affiliated hospitals in 1991. According to the International Classification of Diseases classification, 145 patients with partial seizures were diagnosed as having benign partial epilepsy. Eighty-six of them were diagnosed with benign partial epilepsy with centrotemporal spikes (BECT), 18 with early- or late-onset type of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms (BCEOP), and 12 with benign partial epilepsy in infancy. The epilepsy of the remaining 29 infants did not belong to either group. Seven of 29 patients had ictal vomiting without occipital EEG foci during their clinical courses. Vomiting after seizures was excluded. EEGs were done regularly once every 6–12 months. Neuroimaging studies involved only head computed tomography (CT) in all patients.

**Results:** A boy and six girls were included in our study. The average age at the seizure onset was 6.8 years (range, 4–12.2 years). They all had normal development throughout the course. Neuroimaging was normal in all patients. One patient had a febrile convulsion with a similar family history. Ictal vomiting was a main seizure feature in all. Focal motor symptoms were observed in three patients, but tonic eye deviation was observed in none. Their seizures lasted less than a few minutes. Only one had a prolonged seizure  $>60$  min. The seizures occurred twice and up to 17 times (mean, 5.7 times). Seizure repetition averaged 1.2 years. The average age at the final seizure was 8.1 years. During their clinical courses, all of them showed no occipital spike foci on interictal EEGs, without paroxysmal discharge in two patients at the epilepsy onset. Epileptiform discharge was identified in no patients. During their clinical courses, epileptiform discharges were recognized in the frontal region in three (42.9%), the central region in five (71.4%), the parietal region in one (14.3%), and the temporal region in two (28.6%). Antiepileptic drugs (AEDs) were administered in all. The medication was continued for 5.1–13.3 years (mean, 7.6 years).

**Conclusions:** Our patients were characterized by ictal vomiting and seizure manifestation without tonic deviation or occipital paroxysms in interictal EEGs throughout the clinical course. Seizure prognosis was favorable in all who had normal psychomotor development without neurologic abnormalities. Seizure and interictal EEG manifestations agreed with those of extraoccipital benign childhood partial seizures described by Panayiotopoulos. More studies may be needed to confirm the existence of this entity.

**Nonintravenous High-Dose Phenobarbital Add-On Therapy for Refractory Status Epilepticus Unable to Discontinue Intravenous Infusion of General Anesthetics.** Kenji Sugai, Akira Sudoh, Takeshi Miyamoto, Masakazu Mimaki, Yasunari Yamanaka, Michio Fukumizu, Shigeru Hanaoka, and Masayuki Sasaki (Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan).

**Purpose:** Refractory status epilepticus needs general anesthesia by intravenous (i.v.) infusion of pentobarbital (PTB), thiopental (TH), or midazolam (MDL) with satisfactory response, but some cases cannot discontinue this therapy. High-dose phenobarbital (PB) was not given intravenously in such cases because PB cannot be given intravenously in Japan because of problems in practice.

**Methods:** Seven patients with refractory status epilepticus, aged 3 months to 36 years, were treated with general anesthesia by both bolus injection and infusion, but they could not discontinue these agents because of relapsed when the agents were reduced. Six cases needed mechanical ventilation before and/or during this therapy. Their underlying diseases included three cases of acute encephalitis, two of cortical dysplasia, and two with neurodegenerative disorders. All of them had secondarily generalized tonic-clonic seizures coupled with generalized

tonic, simple, or complex partial seizures. After informed consent from the family members, high-dose PB was given to the patients as general anesthesia, at a dosage of 8–10 (average, 20) mg/kg on days 1 and 2, 6–16 (average, 10) mg/kg on days 3 and 4 intramuscularly and/or rectally, and 4–8 mg/kg on the following days, orally or via nasogastric tube, while monitoring PB levels closely.

**Results:** All of them ceased status epilepticus after discontinuing i.v. general anesthetics, and the seizures were completely or nearly controlled with oral antiepileptic drugs (AEDs). All but one status epilepticus disappeared 3–8 (average, 4) days after initiating high-dose PB therapy at the levels of 50–70 µg/ml. A condition of status epilepticus ceased 14 days after initiating PB, maintaining PB at a dosage of 8 mg/kg. Maximal PB levels during this therapy ranged from 70 to 123 µg/ml, and its levels at the discontinuation of anesthetic infusion ranged from 55 to 123 µg/ml. PB levels at maximum and at extubation ranged from 70 to 123 µg/ml and 41 to 114 µg/ml, respectively, in four patients on the ventilator during this therapy, and maximal levels were 73–120 µg/ml in three not assisted by ventilator. Hypotension and respiratory depression were not noted throughout this therapy despite high PB levels. As unfavorable effects, we found sleepiness in four, decreased activity in three, ataxia in two, and hypotonia in one. Elevated  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GTP) levels, ranging from 103 to 762 U/L, without abnormal hepatic transaminases were noted in all of them. These were improved by reducing PB levels to 40–50 µg/ml; however, it needed relatively high levels ranging from 40 to 60 µg/ml to maintain seizure control after discontinuing of high-dose PB therapy, having required adjustment of combined oral AEDs in some cases.

**Conclusions:** Nonintravenous high-dose PB add-on therapy is effective and virtually safe for treating refractory status epilepticus unable to discontinue i.v. general anesthetics. We propose a protocol of non-i.v. high-dose PB add-on therapy: PB is given at a dosage of  $\geq 20$  mg/kg on day 1 and 2 and 10 mg/kg on days 3 and 4 intramuscularly and/or rectally to obtain PB levels at  $\geq 50$  µg/ml at  $\sim 4$  days after initiating of PB, and 4–8 mg/kg on the subsequent days, orally or via nasogastric tube, monitoring PB levels. Unfavorable effects were dose dependent and were well tolerated after dose reduction. The major problem is the high PB levels required to maintain seizure control after status epilepticus.

**Developmental Pharmacology and Clinical Pharmacogenetics of Zonisamide: A Preliminary Report.** \*Toshiyuki Iwasaki, \*Hisao Miura, \*Wataru Sunaoshi, \*Nozomi Hosoda, \*Kenji Takei, and †Hi-roaki Kubo (\*Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara; and †School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo, Japan).

**Purpose:** Zonisamide (ZNS) is a new antiepileptic drug (AED) developed in Japan. It is absorbed slowly from the gastrointestinal tract, and its biologic half-life is long compared with the other prevalent AEDs. To examine the metabolic pathway of ZNS, and to determine the collective parameters of its pharmacokinetics, we measured the plasma and urinary concentrations of ZNS and the glucuronide of 2-sulfamoylacetylphenol (SMAP) in patients who were all treated with a once-daily dose of ZNS monotherapy.

**Methods:** The subjects comprised 26 epilepsy patients aged 5–24 years (mean, 15 years) with cryptogenic localization-related epilepsies. The maintenance daily dose of 2.68–8.67 mg/kg (mean,  $5.92 \pm 0.34$  mg/kg) of ZNS was prescribed once a day in the morning. SMAP glucuronide was changed to SMAP, the open isoxazol-ring compound, by  $\alpha$ -glucuronidase, and it was measured simultaneously with ZNS by high-performance liquid chromatography. ZNS is biotransformed to the inactive metabolite SMAP by the action of an isoenzyme of the hepatic cytochrome P-450 system (CYP3A4). Blood samples for determination of the plasma levels of ZNS and SMAP were taken before and 4 h after the morning dose, representing the trough and peak levels of ZNS in a day. Urine samples for determination of the urinary concentrations of ZNS and SMAP were collected before the morning dose.

**Results:** Our study showed that SMAP was not detected in plasma. SMAP may be glucuronized soon after biotransformation from ZNS, and then excreted in urine rapidly. The urinary excretion ratio of SMAP to ZNS (urinary SMAP/ZNS ratio) varied widely from 0.21 to 5.58 (mean, 1.78) in individual patients, but the patients were clearly divided

into two groups when the ratio was examined by probit analysis, which indicates cumulative frequency distribution. Of the total 26 patients, nine patients with a urinary SMAP/ZNS ratio  $< 1.2$  were classified as ultraextensive metabolizers (34%), and the other 17 patients with ratios  $> 1.2$  were classified as extensive metabolizer (65.4%). The ultraextensive metabolizers with high urinary SMAP/ZNS ratios showed low plasma level (µg/ml) to dose (mg/kg/day) ratios, both estimated by the trough and peak plasma levels of ZNS and high peak-to-trough plasma level ratios.

**Conclusions:** Genetic polymorphism has been linked to three classes of phenotypes based on the extent of drug metabolism. Extensive metabolism of a drug is characteristic of the normal population; poor metabolism is associated with accumulation of specific drug substrates; and ultraextensive metabolism results in increased drug metabolism. Although it is suspected that ZNS has another metabolic pathway to the *N*-acetyl derivative by *N*-acetyltransferase, the difference in metabolic speed of ZNS expressed as urinary SMAP/ZNS ratio should be considered clinically, and it may be defined genetically.

**Decreased Red Cell Folate Levels in Newly Diagnosed Children with Epilepsy Treated with Valproate.** \*Takamasa Kishi and †Norio Kubo (Departments of Pediatrics, \*Hiroshima Memorial Hospital, Hiroshima; and †National Kure Hospital, Kure, Japan).

**Purpose:** Megaloblastic anemia and folate deficiency in epilepsy patients treated with anticonvulsants have been recognized for many years. Increased red cell mean corpuscular volume (MCV) and macrocytosis without anemia were reported to be induced by the administration of valproate (VPA). It has been reported that VPA, a non-enzyme inducer, does not alter serum folate levels. The mechanism of VPA-induced red cell macrocytosis remains unknown. The aim of this prospective study was to evaluate folate and vitamin B<sub>12</sub> status in children receiving VPA monotherapy and to elucidate the pathophysiology of red cell macrocytosis.

**Methods:** We evaluated red cell indices, serum folate, serum vitamin B<sub>12</sub>, and red cell folate levels in 20 newly diagnosed children with epilepsy (13 boys and seven girls), aged  $7.7 \pm 4.8$  years, who were treated with VPA monotherapy in two hospitals. Venous blood samples were collected between 9:00 and 10:00 a.m. at outpatient clinics. Measurements were taken before the beginning of therapy and after 12 months of therapy. Serum folate, serum vitamin B<sub>12</sub>, and red cell folate levels were measured with competitive protein-binding radioassay using commercial kits. Statistical analysis was performed with the paired *t* test.

**Results:** After 12 months of therapy, MCV in red cells was increased significantly from  $81.7 \pm 4.4$  to  $83.7 \pm 5.4$  fl ( $p = 0.0043$ ). Serum folate and vitamin B<sub>12</sub> levels were not changed. However, the concentration of folate in red cells was decreased significantly from  $247.2 \pm 72.6$  to  $210.5 \pm 71.0$  ng/ml ( $p = 0.0089$ ).

**Conclusions:** In this study, data demonstrate that there is an increase in MCV and evidence of red cell macrocytosis in patients treated with VPA. VPA-induced macrocytosis was determined to be caused by decreased red cell folate levels and not by decreased serum folate levels. It was previously reported that serum folate levels are easily influenced by dietary intake, and that red cell folate levels are more closely correlated with megaloblastic change than are serum folate levels. A decrease in red cell folate levels is unequivocal evidence of folate deficiency and/or a disturbance of folate metabolism. VPA-induced macrocytosis may be attributable to marginal folate deficiency, as red cell folate levels appear to be an appropriate index for evaluating folate status.

**The Effects of Ethyl Loflazepate on Refractory Epilepsy.** Hisashi Kawawaki, Mie Toyokawa, Hiroko Kurimasa, Kiyotaka Tomiwa, and Ryousuke Murata (Division of Pediatric Neurology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan).

**Purpose:** The antiepileptic effect of ethyl loflazepate, a benzodiazepine (BZD) used as an anti-anxiety agent, was studied in patients with refractory epilepsy.

= 症 例 報 告 =

ACTH と zonisamide の併用療法下に腎盂結石を  
きたした驚愕てんかんの1例

齋藤 義朗<sup>1,2</sup> 柳 垣 繁<sup>1</sup> 小国 弘量<sup>1</sup> 林 北 見<sup>1</sup>  
勝 盛 宏<sup>1</sup> 永 淵 弘之<sup>3</sup> 徐 嘉 英<sup>4</sup> 大澤真木子<sup>1</sup>

**要旨** シリーズ形成性の spasm と驚愕発作を有する 5 歳男児において、前者には zonisamide (ZNS) が、後者には propranolol が部分的に有効だった。これらの併用下に ACTH 療法を施行中、痙攣が消失し脳波も著明に改善したが、腎盂結石を合併し肉眼的血尿と腎盂拡大をきたした。ACTH の尿中カルシウム排泄増加作用により、ZNS の副作用として知られる尿路結石発症が促進されたと考えられる。

見出し語 尿路結石, ACTH, zonisamide, periodic spasms, 驚愕てんかん

はじめに

點頭てんかんに対する zonisamide (ZNS) の有効性<sup>1)</sup>が確認されたことにより、先立って開始されていた ZNS 投与が ACTH 療法下に継続されたり、ACTH 療法中に ZNS が追加される機会が増えつつある。副作用として尿路結石がこれら 2 剤の各々に報告されている<sup>2,3)</sup>が、今回我々は ACTH・ZNS の併用により腎盂結石が誘発されたと考えられた 1 例を経験したので報告する。

I 症 例

**症 例** 5 歳 8 カ月, 男児。  
**主 訴** 痙攣, 知的障害。  
**家族歴** 姉 13 歳, 兄 10 歳, 健康。痙攣の家族歴

なし。

**既往歴** 妊娠・分娩歴正常。乳児期早期は精神運動発達正常。

**現病歴** 生後 3 カ月時に眼球上転し両手を握って挙上する発作が、主に寝起き・眠い時に出現した。10 回程度の発作からなるシリーズが 1~2 回/日見られるようになった。6 カ月時近医受診、脳波上左前頭部から頭頂部に棘波、鋭波を指摘され服薬を勧められるが家族の希望により投薬しなかった。以後発作の回数には消長あり、1 カ月程度見られないこともあったが平均して同程度の頻度で経過した。寝返り 8 カ月, 坐位保持 9 カ月, 独歩 1 歳 4 カ月, 有意語 2 歳 8 カ月と乳児期後半より精神運動発達遅滞が明瞭となった。

3 歳時より valproate sodium (VPA) 600 mg/日, clonazepam (CZP) 2 mg/日, acetazolamide (AZA), carbamazepine (CBZ) 200 mg/日を単独ないし組み合わせで有効血中濃度以上に保ち効果を見たが発作に変化なく、脳波上全般性棘徐波複合が出現した。頭部 MRI・MRA では明らかな異常所見はなかった。5 歳 6 カ月時に発作が 3~4 シリーズ/日に増加したため、AZA を中止し ZNS150 mg/日を開始した。発作に減少傾向が見られ単発の spasm が主となったが、以後表情に乏しく、周囲への関心が低下してき

<sup>1</sup> 東京女子医科大学小児科  
<sup>2</sup> 東京都神経科学総合研究所病態生理部門  
<sup>3</sup> 東京女子医科大学腎臓病総合診療センター腎臓小児科  
<sup>4</sup> 羽生病院小児科

連絡先 〒183-8526 府中市武蔵台 2-6  
東京都神経科学総合研究所病態生理部門  
(齋藤義朗)

(受付日: 2001. 8. 8, 受理日: 2002. 2. 18)

た。5歳8カ月時物音に誘発される失立発作が出現した。倒れた後は意識清明ですぐに立ち上がり、脱力により崩れるように倒れ、前方に倒れることも後方のこともあった。10回/日程度に増加し当科を紹介され受診した。経過中光過敏性の既往はなく、聴覚刺激以外に誘発因子はない。

入院時所見 身長112.0 cm (+ 0.2SD), 体重19.8 kg (+ 0.2SD), 頭囲51.5 cm (+ 0.2SD)。皮膚・胸腹部異常所見はなかった。意識清明, 視線は合うが逸れやすい。会話は二語文可能であった。眼底正常, 眼瞼下垂なく, 追視・固視良好, 眼振はなかった。筋力正常, 筋萎縮なく, 筋トーン正常,

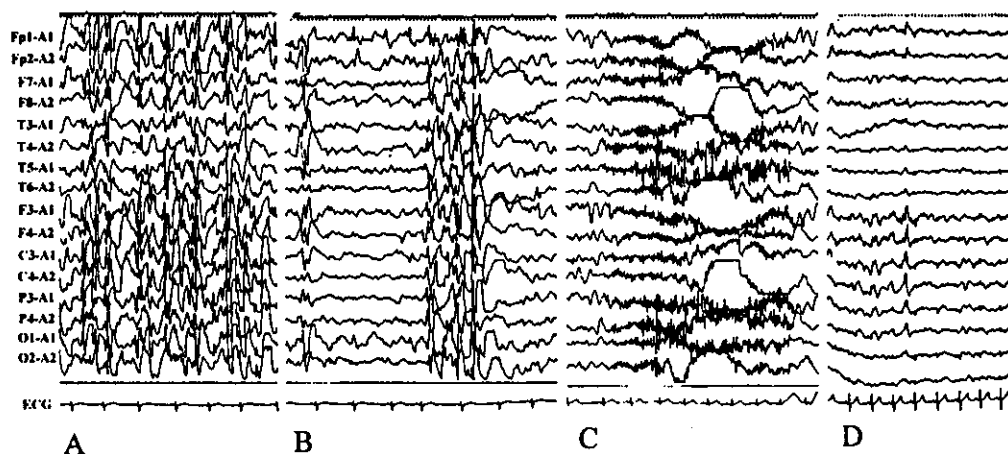


図1 脳波

入院時には全般性棘徐波の群発(A), 非同期性の全般性不規則性多棘徐波(B)が睡眠時に見られた。これらはACTH療法中に軽減したが, 全般性棘徐波の群発(C)に伴う強直性痙攣が出現した。ACTH中止後には全般性棘徐波は消失した(D)。

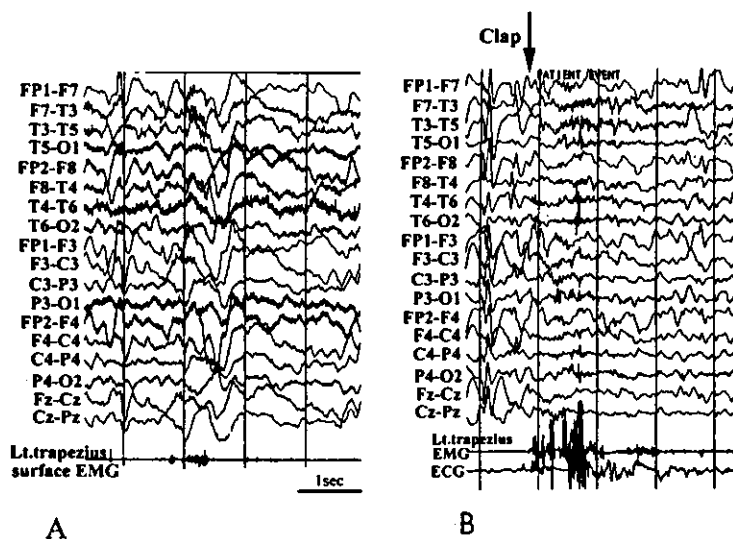


図2 発作時脳波

- A. 早朝に単発の spasm を呈した際、左前頭部に低振幅速波が重畳した全般性徐波が出現した。
- B. 拍手により誘発された驚愕発作では、脱同期とともに左半球および頭頂正中部に速波が出現した。



痛覚刺激への反応正常，深部腱反射正常，病的反射はなかった。小脳症状，不随意運動なし。

検査所見 血中Clが106～110 mEq/lと高値である以外は血液ガス・血液一般検査・血中乳酸・ピルビン酸正常であり，髄液検査・尿検査・尿有機酸分析異常なかった。抗てんかん薬の血中濃度はVPA 34 μg/ml, CBZ 3.7 μg/ml, ZNS 16.3 μg/ml, CZP 18.3 ng/mlであった。

脳波は覚醒時後頭部基礎波5～6Hz 優位，前頭部優位の棘徐波・多棘徐波が散見された。睡眠時は頭頂部鋭波・紡錘波は見られたが全般性棘徐波が群発(図1A)，また不規則で非同期性の多棘徐波が周期的に出現した(図1B)。左右前頭部・左頭頂側頭部にも限局性の棘波が散見された。発作時脳波では眼

球上転・上肢拳上の spasm の際は全般性徐波に左前頭部優位の低振幅多棘波の重疊が見られ(図2A)，耳元での拍手により誘発された脱力発作では脱同期とともに左半球および頭頂部正中に低振幅の速波の重疊が見られた(図2B)。

末梢神経伝導速度正常。聴性脳幹反応は両側I-III波潜時軽度延長し，視覚誘発電位正常であった。頭部MRI上異常所見なく，津守稲毛式発達検査では，発達指数は運動70，探索52，社会43，生活習慣78，言語39であった。

入院後経過(図3)本児の痙攣に対し無効と考えられたCBZを中止，以後覚醒度はやや改善した。またpropranolol 30 mg/日を開始後，驚愕発作に減少傾向が見られた。しかし単発または数回/10分程度

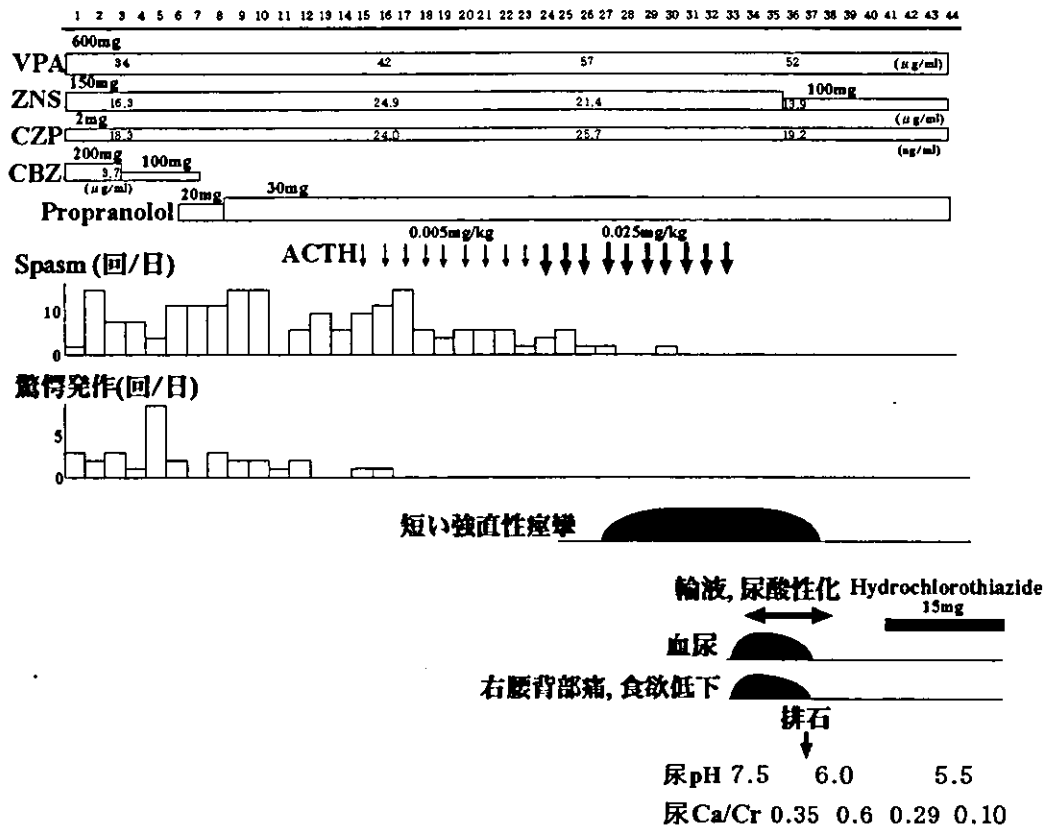


図3 入院後経過

Spasmは単発のことが多く，総回数で示す。Propranolol開始後に驚愕発作に軽減傾向が見られたがspasmは残存，ACTH療法を開始した。0.005 mg/kg/回では効果不十分なので0.025 mg/kg/回に増量した。Spasmは消失したが短い強直性痙攣が出現，増量9日目に肉眼的血尿を発症し，腎盂拡大・尿路結石に気付かれた。乳酸を含まない輸液により尿pHは酸性化し，輸液開始後2日目に排石した。ACTHを中止，ZNSは減量を開始した。尿Ca/Cr高値の遅延に対しhydrochlorothiazideを使用，正常化した。

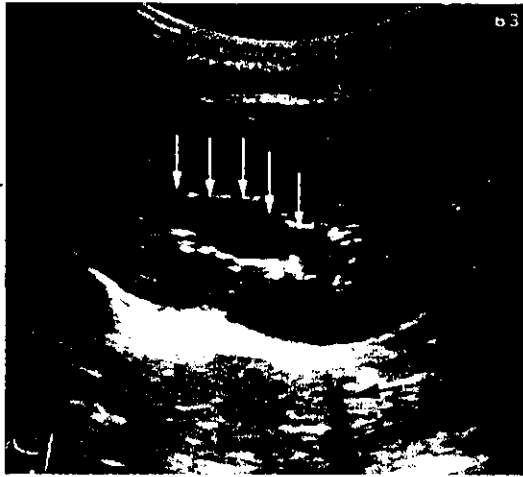


図4 右腎超音波検査

腎盂の拡大(白矢印)、腎盂・尿管境界付近の音響陰影(黒矢印)を示す。

のシリーズ形成性の spasm に変化なく、ACTH 療法を開始した。0.005 mg/kg を連日9日間投与したところ驚愕発作は消失したが spasm の回数・脳波所見は改善に乏しく、0.025 mg/kg/日に増量したところ7日目までに spasm は消失した。増量後5日目より ACTH に誘発された入眠時の短い強直性痙攣が出現し、脳波上も全般性棘波群発が出現した(図1C)。しかし入院時見られた全般性棘徐波は著明に減少し、表情や周囲への反応、発語内容にも改善が見られた。

ACTH 増量9日目に肉眼的血尿を発症し、右腰部痛・嘔吐・食欲低下を伴い、超音波検査上右腎盂が14 mm と拡張していた(図4)。腎盂/尿管境界付近に音響陰影あり、尿カルシウム/クレアチニン比(Ca/Cr)が0.35と高値で、尿中リン酸塩が出現していた点からリン酸結石を疑い、乳酸を含まない輸液による尿酸性化を試みた。同日 ACTH を中止し、輸液2日目に直径3 mm の結石排石とともに症状は軽快した。尿潜血陰性化。成分分析ではリン酸カルシウム86%、炭酸カルシウム12%、シュウ酸カルシウム2%であった。以後尿 Ca/Cr の上昇が遷延したため、尿中カルシウム排泄を減少させる作用を持つサイアザイド系利尿薬の hydrochlorothiazide 15 mg/日を投与し正常化を得た。この時点で確認した血中 PTH は18 pg/ml (正常10~65)、活性型ビタミンD は18.5 pg/ml (正常20~60)であった。血中コーチゾルは ACTH 増量前は6.9 μg/dl (正常4.5~45)、

増量3~9日目は80.2~133.3 μg/dl、中止10日後は7.6 μg/dl だった。

ACTH 中止後強直性痙攣は消失した。脳波上、前頭部優位の棘波と全般性棘徐波とはごく少量が見られるのみに改善し(図1D)、覚醒時基礎波も8 Hz 程度と改善が見られた。痙攣寛解下に propranolol を中止、ZNS を100 mg/日に減量し退院としたが、退院1カ月後に驚愕発作・シリーズ形成性の spasm が再燃した。これらをもとの投与量に戻したところ驚愕発作は消失、spasm は0~1シリーズ/日程度で経過したが、退院後6カ月頃より spasm が増悪し脳波上全般性棘徐波の再出現が見られている。

Hydrochlorothiazide も一旦中止したが、尿 Ca/Cr が0.29と上昇したため再開し、以後0.1以下にコントロールされている。血中 Cl は98~105 mEq/l と正常化しており、投与再開6カ月に血中 K 値が3.1 mEq/l とやや低下しているが、血中 Na、pH、HCO<sub>3</sub> に同剤投与による変化は認められず、尿 pH は7.0~8.0と高値が残存している。

## II 考 察

ACTH 療法を受けた點頭てんかん症例で腎結石<sup>6)</sup>や腎実質石灰化<sup>7)</sup>が認められたとの報告があり、コーチゾル分泌や PTH 作用増強を介した尿 Ca 上昇によるとされる<sup>8)</sup>。一方 ZNS の副作用である尿路結石発症の機序については不明だが、炭酸脱水素酵素との親和性を有する点から、AZA と同様に尿のアルカリ化・尿中 Ca 上昇を介する可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。本例で見られた血中 Cl 値・尿 pH・尿中 Ca/Cr の上昇はこれを支持する。ZNS による尿路結石は服薬開始数カ月に発症し、成分は尿路結石としては比較的稀なリン酸カルシウムであるとの報告が多く<sup>10)</sup>、いずれも本例の経過に合致する。ACTH 中止後・hydrochlorothiazide 中止後に尿 Ca/Cr 上昇が遷延・再燃したことからも ZNS による薬剤性結石と考えられた。しかし、ACTH 増量後に血中コーチゾル上昇と期を同じくして発症したことは、結石発症に ACTH が寄与したことを強く疑わせる。

サイアザイド系利尿薬には尿細管における Ca 再吸収増強作用があり<sup>11)</sup>、尿路結石の再発予防に広く用いられている<sup>12)</sup>。本剤は尿中 Na、K、Cl、HCO<sub>3</sub> の排泄の増加作用を有し、投与後に見られた血中 K、Cl の低下はこの作用によると考えられる。本例の経過

から、ZNSによる尿アルカリ化を正常化する効果はないと思われるが、尿中Ca低下作用が明らかであるため併用を継続している。

本例のシリーズ形成性の痙攣は、早朝覚醒直後に屈筋優位のspasmを反復した点、発作時脳波で全般性徐波に左右差のある速波の重畳が見られた点から、Gobbiらのperiodic spasm<sup>12)</sup>に近い病態であると考えられる。シリーズ形成性のspasmが部分発作に引き続いて生じる点が強調されているが、部分発作の先行がなく発作時脳波に左右差がある症例・hyparrhythmiaを呈する症例でも発作型をperiodic spasmsに含める考え方もあり<sup>13)14)</sup>、本例もこの範疇に位置付けられる。

一方でかん発作としての驚愕発作は、補足運動野・外側前頭葉・sylvius裂周囲などのてんかん焦点が聴覚刺激などにより急速な両側前頭葉内面・頭頂葉への興奮の伝播を生じると考えられており<sup>15)16)</sup>、本例の脱同期・左半球の低振幅速波重畳は発作時脳波として矛盾しない。

上記のいずれの発作型も難治のことが多い。本例でspasmにZNS<sup>20)</sup>・ACTH<sup>19)</sup>が、驚愕発作にpropranolol<sup>21)</sup>・ACTH<sup>22)</sup>が有効であったことは過去の報告に合致するが、部分的/一過性の効果のものが多く、尿路結石発症後も多剤併用を余儀なくされている。點頭てんかんをはじめとする難治性のシリーズ形成性の発作にACTH、ZNSは有効性が高いが、併用に際しては尿路結石予防に関し尿中Ca等の観察による注意が必要と考えられる。

#### 文 献

- 1) Suzuki Y, Nagai T, Ono J, et al. Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms. *Epilepsia* 1997;38:1035-8.
- 2) Yanai S, Hanai T, Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev* 1999;21:157-61.
- 3) Kubota M, Nishi-Nagase M, Sakakihara Y, et al. Zonisamide-induced urinary lithiasis in patients with intractable epilepsy. *Brain Dev* 2000;22:230-3.
- 4) 西 美香, 久保田雅也, 軍神香美, ら. Zonisamideによる尿路結石について. *日児誌* 1996;100:349.
- 5) 堀田浩貴, 鈴木一弘, 田沼 康, 門野雅夫. 抗てんかん薬ゾニサミドが内服中に発生した尿路結石症. *臨泌* 2000;13:1031-3.
- 6) Katzir Z, Shvil Y, Landau EH, Popovtzer MM. Thiazide therapy for ACTH-induced hypercalciuria and nephrolithiasis. *Acta Paediatr* 1992;81:277-9.
- 7) Rausch HP, Hanefeld F, Kaufmann HJ. Medullary nephrocalcinosis and pancreatic calcifications demonstrated by ultrasound and CT in infants after treatment with ACTH. *Radiology* 1984;153:105-7.
- 8) Riikonen R, Simell O, Jaaskelainen J, Ralpa J, Perheentupa J. Disturbed calcium and phosphate homeostasis during treatment with ACTH of infantile spasms. *Arch Dis Child* 1986;61:671-6.
- 9) 群健二郎, 高田昌彦, 加藤良成, ら. 副甲状腺の内分泌臓器に関する研究. II. 副野皮質刺激ホルモン(ACTH)がカルシウム代謝と副甲状腺機能に及ぼす影響. *泌尿紀要* 1985;31:2149-59.
- 10) Costanzo LS, Windhager EE. Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. *Am J Physiol* 1978;235:F492-506.
- 11) Hymes LC, Warsaw BL. Thiazide diuretics for the treatment of children with idiopathic hypercalciuria and hematuria. *J Urol* 1987;138:1217-9.
- 12) Gobbi G, Bruno L, Pini A, Rossi PG, Tassinari CA. Periodic spasms: an unclassified type of epileptic seizure in childhood. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:766-75.
- 13) Horita H, Kumagai K, Maekawa K, Endo S. Overnight polygraphic study of agenesis of the corpus callosum with seizures resembling infantile spasms. *Brain Dev (Tokyo)* 1980;2:379-86.
- 14) Ogihara M, Hoshika A, Miyajima T, Matsuno T, Yu WC. Periodic spasms: focal and generalized type. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47:280-2.
- 15) 荻原正明, 星加明徳, 王傳育, ら. シリーズ形成性のspasmsに強直発作の混在を認めたLennox-Gastaut症候群の1症例. *脳と発達* 1994;26:263-8.
- 16) Aguglia U, Tinuper P, Gastaut H. Startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 1984;25:712-20.
- 17) Manford MRA, Fish DR, Shorvon SD. Startle provoked epileptic seizures: features of 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:151-6.
- 18) Serles W, Leutmezer F, Pataria E, et al. A case of startle epilepsy and SSMA seizures documented with subdural recordings. *Epilepsia* 1999;40:1031-5.
- 19) Oguni H, Hayashi K, Usui N, Osawa M, Shimizu H. Startle epilepsy with infantile hemiplegia: report of two cases improved by surgery. *Epilepsia* 1998;39:93-8.
- 20) Kishi T, Nejhashi Y, Kajiyama M, Ueda K. Successful zonisamide treatment for infants with hypsarrhythmia. *Pediatr Neurol* 2000;23:274-7.
- 21) Mayer T, Specht U. Propranolol in startle induced epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:382-3.
- 22) Hayashi M, Yasaka A, Maruki K. Vomiting attack with ACTH and ADH discharge improves startle epilepsy. *Pediatr Neurol* 1996;14:322-5.

### Urolithiasis Induced by Combined ACTH and Zonisamide Treatment in a Patient with Startle Induced Epilepsy

Yoshiaki Saito, MD, Shigeru Yanagaki, MD, Hirokazu Oguni, MD, Kitami Hayashi, MD, Hiroshi Katsumori, MD, Hiroyuki Nagafuchi, MD, Kaei Jo, MD and Makiko Osawa, MD  
*Departments of Pediatrics (YS, SY, HO, KH, HK, MO) and Pediatric Nephrology (HN), Tokyo Women's Medical University, Tokyo; Department of Neurobiology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Fuchu, Tokyo (YS); Department of Pediatrics, Hanyu General Hospital, Hanyu, Saitama (KJ)*

A 5-year-old boy had periodic spasms and startle-induced drop attacks. Zonisamide (ZNS) was partially effective for the former seizures, and propranolol for the latter. An add-on therapy with ACTH resulted in a transient disappearance of seizures and an improvement of EEG. However, the patient developed urolithiasis with resultant hematuria and pyelectasis during ACTH therapy. ZNS can induce urolithiasis by increasing urinary pH and calcium (Ca) excretion, and ACTH may facilitate this rare adverse effect of ZNS by further increasing the urinary Ca. Hydrochlorothiazide could resolve the urolithiasis by decreasing the urinary Ca excretion.

*No To Hattatsu 2002;34:415-420*

#### 研究グループ紹介

#### 第17回奈良小児てんかん研究会

期 日 平成14年5月18日

会 場 奈良県立医科大学(橿原)

特別講演

West症候群とその周辺のてんかん症候群  
 大塚頌子(岡山大学大学院医歯学総合研究  
 科発達神経病態学)

演 題

1. Pseudoepileptic seizuresの合併と考えられた  
 脳炎後の難治性てんかんの1例  
 平 康二, 吉田幸一, 梶原真清恵, 黒田綾子  
 (国立奈良病院小児科), 橋本 浩, 笹  
 岡保典(同脳神経外科)
2. 一期的に脳梁離断術を施行した1例  
 野林美里, 星田 徹(奈良県立医大脳神経  
 外科), 奥野毅彦(天理よろづ相談所病院)
3. 体温調節障害と急激な顔面蒼白発作を繰り返す

返す脳室周囲白質軟化症の1例

高橋幸博, 川口千晴, 埴坂八重, 延原一郎,  
 吉田昭三, 志田泰明, 中西隆司, 吉岡 章  
 (奈良県立医大新生児集中治療部), 星田  
 徹(同脳外科), 松岡 宏, 坂上政則(天  
 理市民病院小児科)

4. ちょっと気になる男児にみられた脳波異常  
 をどう扱うか?  
 林 環, 箕輪秀樹, 吉田幸一, 内田優美子,  
 三崎野泰志, 吉林宗夫(近畿大奈良病院小  
 児科)
5. 当科で経験した良性乳児けいれん5例の検  
 討  
 高橋英雄, 西野さやか, 西野正人(県立三  
 室病院小児科)