

＝ 症 例 報 告 ＝

Non-convulsive status epilepticus により最重度の  
重症心身障害の状態にあった3例

富士川善直<sup>1,2</sup> 須貝 研司<sup>1</sup> 花岡 繁<sup>1</sup>  
福水 道郎<sup>1</sup> 佐々木征行<sup>1</sup> 加我 牧子<sup>1</sup>

**要旨** 明らかな誘因や目に見える痙攣の悪化がないのに退行を示し、大島分類Ⅰの重症心身障害児の状態にあり、脳波検査にて non-convulsive status epilepticus (NCSE) の状態にあることが判明した3例を経験した。

積極的な抗てんかん薬の投与により、全例、日常生活動作が改善し、NCSE が退行に関与していたことが判明した。重症心身障害児で退行を示す症例の中には NCSE が原因となっている場合もあり、治療によって改善しうるので留意すべきである。

見出し語 重症心身障害児, 退行, non-convulsive status epilepticus, てんかん治療

はじめに

重症心身障害児では、痙攣の悪化により退行することがしばしばあるが、目に見える痙攣の悪化や明らかな原因がなく退行を示して大島分類Ⅰの重症心身障害児の状態となり、長期にわたる non-convulsive status epilepticus (NCSE) を呈していたことが判明し、積極的な抗てんかん薬の投与により症状の改善が認められた3症例を経験した。重症心身障害児ではこのような場合があることに注意すべきであり、報告する。

Ⅰ 症 例

症例Ⅰ 4歳5カ月、女児。

家族歴 特記すべきことなし。

胎生期・周生期歴 在胎39週。前期破水、胎児

切迫仮死、分娩Ⅰ期遷延のため帝王切開で出生。羊水混濁あり。臍帯は変色し、胎盤は老化していた。新生児仮死はなく、哺乳良好であった。

現病歴 4カ月時に筋緊張低下を指摘され、近医を受診した。明らかな痙攣発作は認められなかったが、脳波で hypsarrhythmia を認め、West 症候群として ACTH 治療を受け、脳波は改善した。7カ月で追視が認められた。脳波上、左後頭部および右後側頭部に棘波が少数認められ、valproate (VPA)、vitamin B6 (VB6) が投与されたが、突発発作は消失しなかった。8カ月頃より両上肢に choreoathetosis 様の不随意運動が出現した。9カ月で全身のそり返りによる寝返り、1歳で顎定が認められ、1歳3カ月で座位保持が可能となった。

2歳3カ月のとき眼球を上転する発作が出現し、四肢・体幹の痙攣はなかったが、眼瞼の痙攣を伴うようになり、脳波上、全般性ながら中心部優位の棘徐波が多発していた。抗てんかん薬の追加、増量を行ったが無効で、反応性が低下し、経口での水分摂取も困難となり、経管栄養が行われた。2歳6カ月のとき ACTH 療法を開始して発作は軽快し、脳波所見と反応性も改善して、経口摂取も可能になった。

3歳11カ月に意識障害を伴う四肢の強直発作が群

<sup>1</sup> 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科

<sup>2</sup> 現 東邦大学医学部大橋病院第二小児科

連絡先 〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6

東邦大学医学部大橋病院第二小児科

(富士川善直)

(受付日: 2001. 6. 15, 受理日: 2002. 8. 22)

発する痙攣重積で18日間入院した。頭部MRI、発作間欠期の脳血流SPECTには局所的な異常はなかった。4歳のとき特につきかけがなく、また、目に見える痙攣の悪化はないにもかかわらず反応性が低下し、経口摂取不能となり、再び経管栄養が必要になった。臭化ナトリウム、phenytoin (PHT), ethosuximide (ESM), clonazepam (CZP) は無効で、4歳5カ月に当科に入院した。

現症 大島分類Iで最重度精神運動遅滞があり、有意語はなかった。傾眠傾向であり、筋緊張は四肢遠位部優位に低下していた。深部腱反射は正常で、病的反射はなかった。痛覚刺激に反応を認めた。両上肢に choreoathetosis 様の不随意運動がみられていたが、表情が険しくなって不随意運動が停止するとともに、四肢および体幹の筋緊張が低下し、眼瞼間代または胸鎖乳突筋のミオクロームスをきたす状態が繰り返し出現した。

入院後経過 临床上、明らかな痙攣がない時でも、脳波では比較的全般性に同期性を示す slow spike and wave burst が頻繁に認められ、NCSE と判断した。VB6, acetazolamide (AZA), PHT を静注したが脳波所見は改善せず、diazepam (DZP) 静注により突

発波の振幅が軽度低下したものの、反応性等の改善はみられなかった。Midazolam (MDL) 0.2 mg/kg を静注したところ、突発性脳波異常は閉眼状態および睡眠時には変化がみられなかったが、閉眼時には突発波の振幅は軽度低下した。Pentobarbital (PTB) 3 mg/kg の静注でも脳波所見は改善しなかったが、表情は穏やかになった。DZP や MDL 等の静注が部分的に有効であったので、NCSE の改善を目的として MDL 持続静注<sup>1)</sup>を試み、同時に胃チューブから注入する抗けいれん薬を調整した。

MDL は 0.2 mg/kg を静注後に 0.2 mg/kg/時間 で持続静注を開始した。開始直後の脳波は、閉眼状態では変化がなかったが、閉眼状態では棘徐波成分が減少し、全般性徐波が主体となった。MDL 持続静注の開始4時間後に MDL を 0.3 mg/kg/時間 に増量したところ、上肢の choreoathetosis 様の動きと胸鎖乳突筋のミオクロームスは減少した。脳波上の 4Hz 前後の全般性棘徐波の振幅が低下し、右前頭～中心部優位の鋭波が認められた。MDL 持続静注開始翌日には、棘徐波の頻度が減少した。MDL 持続静注開始4日後に脳波上の棘徐波は閉眼状態、閉眼状態いずれにおいても消失し、右前頭部優位の鋭波の出現も散

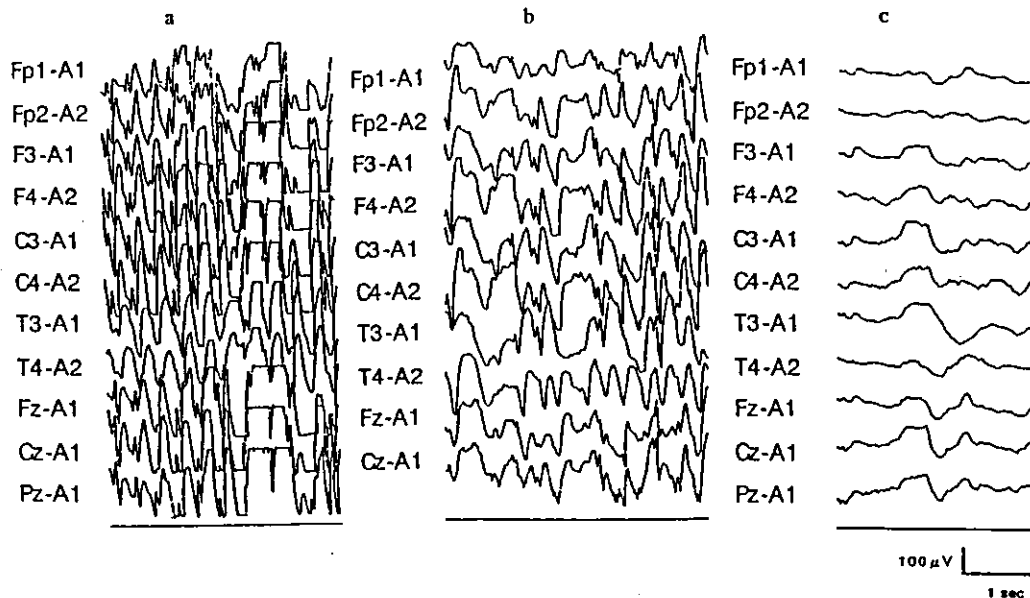


図1 症例1(睡眠時) midazolam 持続点滴治療による脳波の変化

- a : 治療前、連続する全般性棘徐波を認める。  
 b : 治療開始して17時間後、棘徐波の出現頻度は減少し、全般性徐波が目立つ。  
 c : 治療開始して4日後、振幅が低下し、棘徐波は消失。

発的になり、左へ向反する右胸鎖乳突筋のミオクローヌスに同期した右側頭部優位の棘波が認められるのみとなった。MDL 持続静注開始14時間後からMDLを減量し、MDL開始から6日後に断薬した(図1)。反応性は改善し、経口摂食が可能となった。

**症例2** 3歳1カ月、男児。

**家族歴** 特記すべきことなし。

**胎生期・周生期歴** 胎生期には特記すべきことなし。在胎37週、帝王切開で出生し、仮死はなかった。

**現病歴** 6カ月であやし笑いと顎定なく、視線も合わなかったため、某大学病院を受診した。點頭発作を指摘され、脳波所見と併せて點頭てんかんと診断され、VPAの内服を開始した。頭部MRIには異常がなかった。1歳のとき眼球上転と眼瞼の挙縮が出現し、CZP、VB6が追加されたが無効であった。

1歳2カ月のとき染色体検査(FISH法)でAngelman症候群と診断された。ZNSを追加されたが無効であった。2歳7カ月には離乳食、ミルクの経口摂取が困難となった。肺炎を繰り返し、検査で誤嚥が確認され、経管栄養が行われた。2歳8カ月にZNSを中止し、carbamazepine (CBZ)を追加さ

れたが発作は不変であり、3歳1カ月に当科に入院した。

**現症** 大島分類Iの重症心身障害児であり、経管栄養であった。顎定、寝返りもなく、最重度精神運動遅滞であり、有意語はなかった。筋緊張は体幹および四肢ともに低下していた。自発運動はあるが、ぎこちなかった。眼球が正中に固定し、四肢の自発運動が停止し、反応性が低下して、手かざし瞬目反射も消失し、触覚および痛覚が鈍麻なことが間欠的にみられた。

**入院後経過** 数十秒の眼球正中固定および四肢の自発運動停止が数秒間隔で繰り返し認められたことから、てんかんと疑って脳波検査を施行した。自発運動の停止に一致して全般性に高振幅の2~3Hzの棘徐波複合が出現していた。この発作はNCSEであると考え、DZP、PHT、PTBを繰り返し静注し、胃チューブからのVPA注入を増量し、CBZを中止した。さらにCZPを追加したが、臨床症状、突発性脳波異常ともに改善せず、phenobarbital (PB) 大量療法を坐薬および筋肉内注射用薬物を用いて開始した。PB血中濃度が52 $\mu\text{g/ml}$ で脳波の棘徐波成分は消失したが、呼吸抑制が出現したため減量し、代わっ

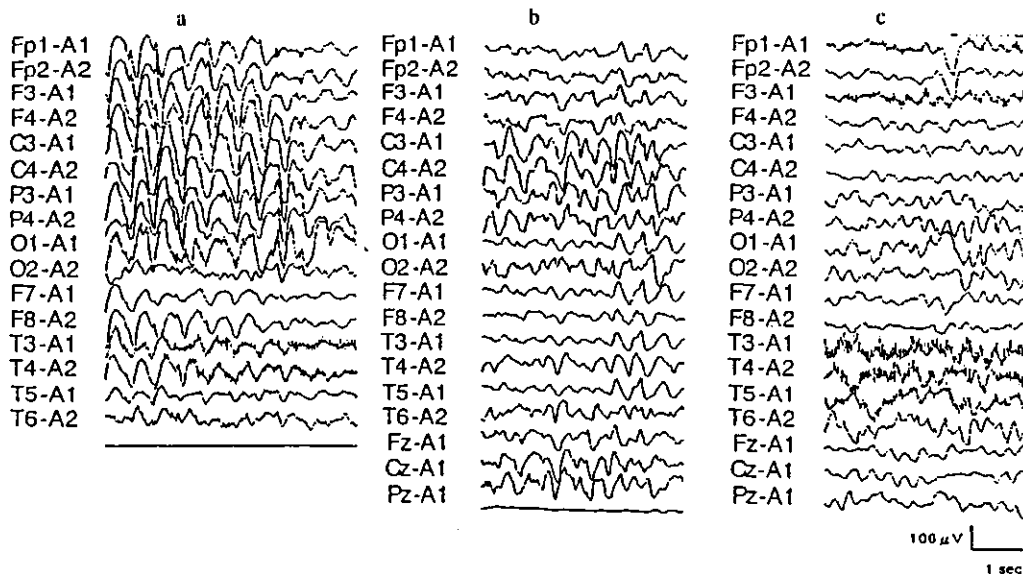


図2 症例2(覚醒開眼) vitamin B6 持続点滴治療による脳波の変化

- a : 治療前、全般性高振幅緩徐性棘徐波が連続的に出現。
- b : 治療開始して1時間後、全般性高振幅棘徐波は消失し、高振幅棘徐波が広汎にみられ、棘徐波は中心部・頭頂部に限局してきている。
- c : 治療開始して10日後、棘徐波、高振幅棘徐波はともに消失。

てESMを追加した。PB血中濃度が20 $\mu$ g/mlを下まわった頃から再び緩徐性棘徐波が出現した。VB6静注で突発性脳波異常の振幅の低下を認めたため、VB6を30mg/kg/日で持続静注を開始したところ、筋緊張低下が軽快した。VPA、ESM、CZPの調整により追視が認められるようになった。VB6を経口投与に変更したが、VB6に対する反応が徐々に悪くなり、VB6の静注によっても突発性脳波異常の改善が乏しく中止した。DZP静注により脳波の改善が認められたことからbenzodiazepine系薬剤が有効と考えられ、CZPをさらに増量したところ(図2)、顎定や独座は認められないが、あやし笑いが出てきた。

症例3 3歳6カ月、男児。

家族歴 特記すべきことなし。

胎生期・周生期歴 胎生期には特記すべきことなし。在胎38週、帝王切開で出生。仮死はなかった。

発達歴 追視3カ月、顎定5カ月、独歩1歳6カ月、有意語2歳6カ月。それ以上の発達は認められなかった。

現病歴 4カ月から発達の遅れがあったが、1歳8カ月のとき無熱性の全身強直間代性痙攣が出現した。発作間欠時脳波には全般性に棘波が認められ、VPAの内服を開始した。

2歳のとき点頭発作がシリーズを形成して出現した。脳波でhypsarrhythmiaを認め、点頭てんかんとしてACTH治療を受け、一時は発作が軽快した。しかし、ACTHの減量中に、再度点頭発作が出現した。CZP、VB6は無効であった。3歳1カ月には点頭発作はみられなくなり、上肢の強直発作が主体となりLennox-Gastaut症候群に変容した。

PB内服で痙攣は軽快したが、3歳3カ月のとき元気がなくなり、歩行時のふらつきが出現した。1カ月後に発語がなくなり、独歩は困難となった。その2カ月後には座位保持も困難で、臥床状態のことが多くなり当科に入院した。

現症 大島分類Iの重度精神運動遅滞で、座位保持は困難であり、食事や排泄は全介助であった。発語はなかった。時に追視を認めたが、周囲に興味

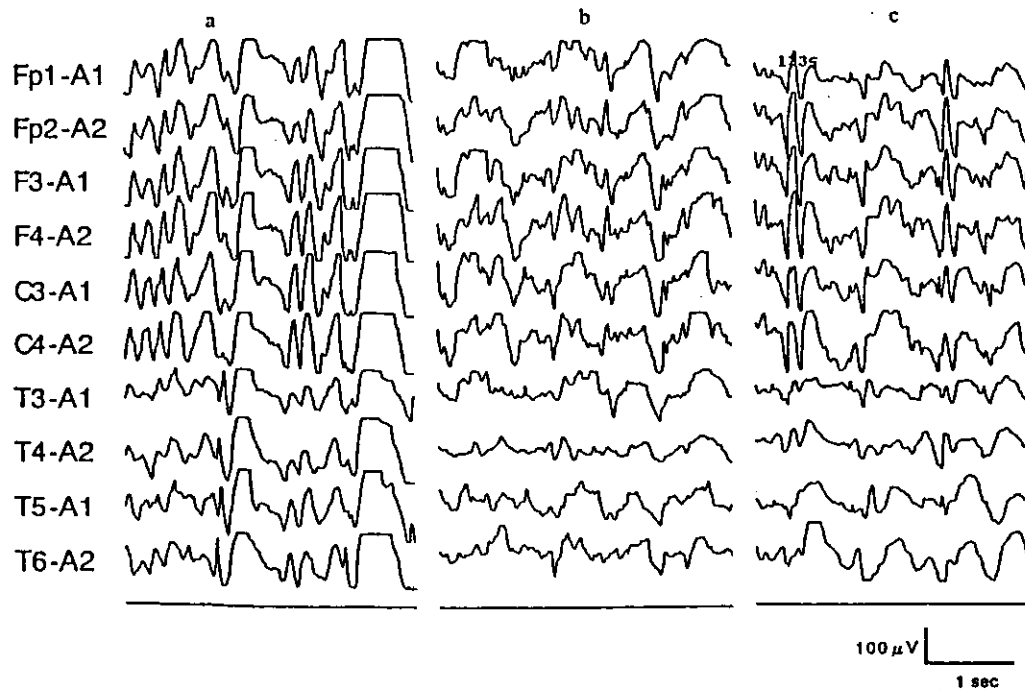


図3 症例3 thiopental持続点滴治療による脳波の変化

- a: 治療前(傾眠)。全般性高振幅棘徐波、鋭波が頻発。
- b: 治療開始して24時間後(睡眠)。全般性高振幅棘徐波が減少。
- c: 治療開始して5日後、thiopental中止後(睡眠)。全般性高振幅棘徐波が出現し、左側の前頭部から頭頂部に鋭波を認めるが、治療前ほど頻発していない。

を示さず、自発運動は少なかった。四肢および体幹の筋緊張は低下していた。触覚刺激には反応した。

入院後経過 臨床的に痙攣がない時にも、脳波で前頭～頭頂～側頭部に高振幅の1～2Hzの棘徐波複合と鋭波が頻発していた。

この発作はNCSEであると考えDZP, AZA, VB6の静注を行ったが、効果は乏しく、脳波異常は改善しなかった。Thiopental 2 mg/kgを静注後、脳波には明らかな変化はなかったが、追視と発声が認められたため、thiopentalを2 mg/kg/時間で持続静注を開始した。Thiopental持続静注の開始1時間後に高振幅の緩徐性棘徐波複合は、閉眼状態で出現していたが、閉眼状態で消失した。Thiopental持続静注の開始24時間後には鋭波が散発的に出現していたが、前頭～頭頂～側頭部にわたる緩徐性棘徐波複合の頻度は著明に減少した。Thiopental持続静注の開始48時間後に脳波で鋭波が出現したが、緩徐性棘徐波複合はさらに減少し、thiopentalを1～1.5 mg/kg/時間に減量し、同時に胃チューブを挿入して抗けいれん薬を調整した。その結果、両上肢の有目的運動、啼泣が見られるようになった。脳波所見で突発波の頻度が増加しなかったため、5日後にthiopentalを中止した(図3)。Thiopental中止後も脳波は悪化せず、独歩、発声が可能になり、周囲の物に興味を示し、手を出す様になった。

## II 考 察

重症心身障害児において、てんかんの併発頻度は概ね50～60%と報告されているが<sup>3)</sup>、60～80%とする報告もあり<sup>4)</sup>、極めて高率である。一方、てんかんが関連していると考えられた精神運動機能退行は19%と報告されている<sup>5)</sup>。

NCSEの治療にはbenzodiazepine系の抗てんかん薬がよく用いられ、効果を示すことが多い。自験例では、MDL, PBおよびVB6, thiopentalがそれぞれ有効で、有効薬物は症例ごとに異なっていたが、いずれもGABA系の作用を促進させる作用を有する薬物であった。治療中に、人工呼吸管理を必要とする重大な呼吸抑制や昇圧剤の投与を必要とする血圧の低下はなかった。

今回の3症例は、いずれも明らかな誘因や目に見える痙攣の悪化がないのに退行を示し、入院時は、大島分類Iの重症心身障害の状態であった。保護者

に対して十分な説明を行い、同意を得て行った抗けいれん薬治療により3例とも脳波上の重積状態が改善した。

症例1では、傾眠傾向から反応性が回復し、食事摂取機能も改善して経管栄養から経口摂食への変更が可能となった。症例2では、追視およびあやし笑いが認められ、症例3では、臥床状態で、周囲の物に興味を示さなかったが、独歩可能となり、周囲の物に興味を示し、手を出す様になった。全例が抗てんかん薬に反応して突発性脳波異常が軽快し、症状の改善が認められたことから、発達の停止や退行、食事摂取機能の低下に、長期にわたるNCSEが関与していたことが判明した。

重症心身障害児で発達停止や退行を示す場合はしばしばあるが、重症心身障害児であるために原因を検索されない場合がある。その中には今回の例のように長期にわたるNCSEが原因のことがありうる。NCSEによる知的退行の程度は病因よりも発作持続時間と関連が深いとされているが<sup>6)</sup>、NCSEが長期にわたっていても積極的な抗てんかん薬治療によって見かけ上の発達停止や退行は改善しうるため、退行が認められる重症心身障害児の場合には、NCSEの可能性についても考慮し、脳波検査を行うべきである。

## 文 献

- 1) 菅川公夫, 柳内聖香. 小児の痙攣重積状態に対するmidazolam持続点滴療法の有効性. 脳と発達 1998; 30:290-4.
- 2) Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, Snodgrass RS. Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 1988; 38:1035-40.
- 3) Sugai K, Sudoh A, Miyamoto T, et al. Non-intravenous high-dose phenobarbital add-on therapy for refractory status epilepticus that is unable to withdraw from intravenous infusion of general anesthetics. *Epilepsia*; in press.
- 4) 須貝研司. けいれん重積の治療と管理. 小児内科 1999; 31:480-6.
- 5) 黒川 徹. てんかん. 厚生省精神・神経疾患研究重症度複障害研究班, 編. 重症心身障害児医療ハンドブック. 1995:32-40.
- 6) 高嶋幸男, 荒井康裕, 伊藤雅之. 重症心身障害児・者のてんかん医療をめぐって(2)重症心身障害児・者のてんかんの成因. 日本重症心身障害研究会誌 1996; 21:77-83.
- 7) 前原光夫. 重症重複障害児の機能退行とてんかん病

態に関する研究. 厚生省精神・神経疾患研究「重症心身障害児の病態・長期予後と機能改善に関する研究」平成7年度研究報告書, 1996;205-10.

8) Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of

nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47: 83-9.

### Three Cases with Severe Motor and Intellectual Disabilities Presenting the Severest Condition Caused by Prolonged Non-Convulsive Status Epilepticus

Yoshinao Fujikawa, MD, Kenji Sugai, MD, Shigeru Hanaoka, MD,  
Michio Fukumizu, MD, Masayuki Sasaki, MD and Makiko Kaga, MD

*Second Department of Pediatrics, Ohashi Hospital Toho University School of Medicine, Tokyo (YF); Department of Child Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo (KS, SH, MF, MS, MK)*

Three patients with severe motor and intellectual disabilities presented deterioration of the activities of daily living, which was revealed to be caused by prolonged non-convulsive status epilepticus (NCSE). Their condition improved by the treatment with antiepileptics. Case 1, a 4-year-old girl with profound psychomotor retardation and past history of West syndrome of unknown etiology, became unable to sit and eat orally above age of two years. EEG showed continuous generalized slow spike and wave bursts indicating NCSE. Continuous intravenous infusion of midazolam abolished EEG abnormalities of NCSE, and she regained the ability of oral feeding. Case 2, a 3-year-old boy with Angelman syndrome and past history of West syndrome, presented decreased mental response, poor oral intake and somnolence. EEG showed continuous slow spike and wave bursts, indicating NCSE. High-dose phenobarbital therapy and continuous intravenous injection of vitamin B6 were effective, and remarkably improved his psychomotor activities. Case 3, a 3-year-old boy with Lennox-Gastaut syndrome, developed decreased psychomotor activity and loss of vocalization and walking. He could not sit by himself and became nearly bed-ridden. EEG showed very frequent generalized spike and wave bursts, showing NCSE. Continuous infusion of thiopental diminished NCSE, and he could walk again. Psychomotor deterioration in patients with severe motor and intellectual disabilities may be caused by NCSE, which should not be overlooked.

*No To Hattatsu 2003;35:43-8*

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 8–40 (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, Sagami-hara; 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 metabolizers (65.4%). The ultraextensive metabolizers with high urinary SMAP/ZNS ratios showed low plasma level ( $\mu\text{g/ml}$ ) to dose ( $\text{mg/kg/day}$ ) 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 Ryouseki 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.



## てんかん重積発作の治療

須貝研司\*

Kenji Sugai

### はじめに

てんかん発作重積には、強直発作や間代発作が持続するけいれん性てんかん重積 (convulsive status epilepticus) と欠伸発作や複雑部分発作が持続する非けいれん性てんかん重積 (nonconvulsive status epilepticus) があるが、ここではけいれん性てんかん重積の治療について、とくに薬物治療について具体的な手順と注意すべき点について述べる。

けいれん重積の治療はまずけいれんの抑制であるが、それだけではなく、治療のためには原因の検索が、後遺症を残さないためには全身管理および脳障害の防止が重要である。わが国におけるここ数年のけいれん重積の治療における進歩は、midazolam 療法の普及と非経静脈的 phenobarbital 大量療法の登場であり、後退した点は最も強力なけいれん重積治療薬である pentobarbital が発売中止になったことである。

### 1. けいれん重積の原因と検索

小児のけいれん重積の原因として多いのは、進行性疾患で起こる場合も含めててんかん (34~49%)、脳炎・脳症・髄膜炎 (14~28%)、熱性けいれん (13~23%) であり、これに代謝性疾患 (低 Na 血症、高 Na 血症、低 Ca 血症、低血糖、先天代謝異常症など) が少し混じるが、成人と違って脳血管障害 (1~3%)、頭部外傷、脳腫瘍はまれである<sup>1-3)</sup>。また、乳幼児期にはっきりした原因

\* 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科  
〔〒187-8551 小平市小川東町 4-1-1〕  
TEL 042-341-2711 FAX 042-346-1705  
E-mail: sugaik@ncnmpmusashi.gr.jp

表 1 けいれん重積時の病歴聴取と診察、検査

病歴
けいれん初発か否か
基礎疾患の有無 (とくにてんかんの有無)
既往の異常の有無 (胎生期・周生期・発達歴・家族歴・既往歴)
現病歴 (発症様式、けいれん・意識障害・発熱の順序)
発作症状
熱の有無と程度
診察
バイタルサイン: 脈拍、呼吸の数と形態、血圧、体温
意識レベル: 3-3-9 度
身体所見: 皮膚の異常 (外傷 (とくに頭部)、発疹、点状出血白斑、カフェオレ斑、線状斑斑)、肝脾腫
頭囲の異常: 小頭、大頭
髄膜刺激症状: 項部硬直、頭痛、嘔気・嘔吐
脳圧亢進症状: 嘔吐、頭痛、大泉門膨隆、後弓反張、除脳姿勢、除皮質姿勢、うっ血乳頭、縮瞳、バイタルサイン
局在兆候: 片麻痺・単麻痺、片側けいれん、眼球偏位、瞳孔不同、対光反射、人形の目現象、睫毛反射、咽頭反射
眼底: 出血、うっ血乳頭
検査 (太字は緊急検査。他は病歴と症状による)
血算: Hb, Ht, 白血球と分画, 血小板
血清: Na, Ca, AST, ALT, BUN, CRP, LDH, CK, Mg, ウイルス抗体価
血糖, 血中アンモニア, 乳酸, ビルビン酸, (アミノ酸用保存も)
血液ガス
尿検査: ケトンも含めて (アミノ酸, 有機酸用保存も)
画像: 頭部 CT または MRI, 頭部単純 X 線写真
髄液検査*: 一般, 培養, ウイルス抗体価, NSE, (ウイルス DNA 用保存)
脳波
抗けいれん薬血中濃度 (服用者)

\* CT や MRI 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 (須貝<sup>10)</sup>を改変)

がなく、持続静注療法から離脱できないけいれん重積の場合は、特異な脳炎・脳症後のてんかん、臭化カリウムが著効を示す migrating partial sei-

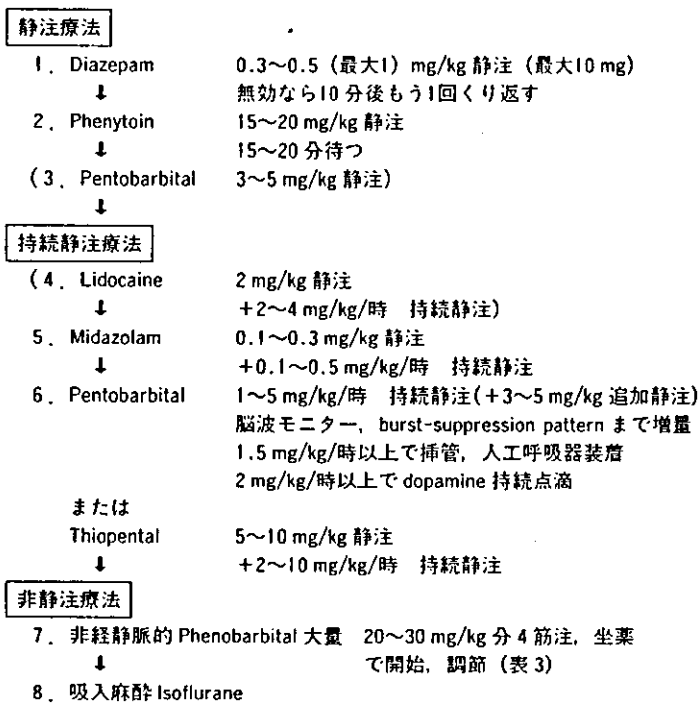


図1 けいれん重積の治療手順 (当科の場合)

zures in infancy も念頭におく。原因検索に必要な病歴聴取, 診察, 検査を表1に示す。

## II. 全身管理, 脳障害の防止

脳圧亢進の防止, 血圧の維持と低酸素血症の防止が重要で, CT や MRI で脳内出血がないことを確認した後, 脳圧亢進予防のためグリセオール 5~10 ml/kg を 1~2 時間か, マニトール 2.5~5 ml/kg を 30 分で, 2~4 回点滴静注する。脳浮腫に対するステロイドの効果は疑問視されているが, 高血糖に注意して dexamethasone 1 mg/kg 分 4 静注を行うこともある。輸液は通常の維持量の 70~80% とする。代謝性アシドーシスがある場合はメイロン静注+点滴で補正する。

血圧はなるべく自動血圧計で頻回 (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) に測定し, 要すれば dopamine を用いて血圧低下を防ぎ, 虚血による脳障害を防ぐ。酸素は SpO<sub>2</sub> を正常より高めに維持し, 低酸素による脳障害を防ぐ。

Na, Ca, 糖の異常高値, 低値, 高アンモニア血症を補正する。点滴が長引いた場合は, ビタミン剤, K, P, Mg, Fe, Cu, Zn を補正し, とくにビタミン B<sub>1</sub> 欠乏による Wernicke 脳症に注意する。

## III. けいれんの治療手順

一般には, 図1の手順で行う。ただし, 当科では lidocaine はあまり効かず, けいれんを悪化させる場合が多かったので, 3の次は5にしている。各薬剤の特徴と注意を述べる。pentobarbital は発売中止になったが, 最も強力なけいれん重積治療薬であり, thiopental 持続静注療法の参考になるので述べておく。

1. diazepam (DZP, 商品名: セルシン, ホリゾン)

1) 用法

0.3~0.5 mg/kg (最大 10 mg) を 1~2 分かけてゆっくり静注。無効なら 10 分後もう 1 回。

日本では 0.5 mg/kg までとされているが, もっ

と多いと効く場合があり (最大 1 mg/kg), また脳波の改善にはこれより多くを要する場合が多い<sup>9)</sup>。筋注は無効。けいれん時に DZP 坐薬 (商品名ダイアップ) を入れてから来院する場合が少なくないが, 0.5 mg/kg 以内の坐薬ならば DZP を規定量で静注。

## 2) 注意

1) アンビューバックを準備し, またゆっくり静注 (0.1 mg/kg 当たり 0.5~1 分) すれば呼吸抑制の危険は少ない。

2) 乳酸入りの点滴液に混ざると白濁, 沈殿するので, 3 方活栓を使用する場合はなるべく点滴刺入部位の近くにつける。

3) もれると注射部位が腫脹し, 壊死を起こすことがある。もれて腫脹したら冷やすか冷湿布。

## 3) 特徴

速効性があり, 2 分で効果を発現するが, 静注時の血中濃度の半減期は 16~90 分で短く, 脳内濃度は血中濃度と並行して低下するので, 長時間の抑制が困難である。DZP 静注でけいれん重積は止まるが, 数時間後にけいれんが再発した既往がある場合は, PHT を追加静注しておく。

## 4) 効果

74% でけいれんを頓挫したが, 群発型けいれん重積に対しては効果が弱いという報告がある<sup>9)</sup>。

## 2. phenytoin (PHIT, 商品名: アレピアチン)

### 1) 用法

18~20 mg/kg を 1 mg/kg 当たり 1 分以上かけて (1 mg/kg/分以下) 静注。

結晶をつくって点滴ルートが閉塞するのを防ぐため, なるべく刺入部の近くから, ときどき生理食塩水でプッシュしつつ静注する。日本で一般にいわれている 10 mg/kg よりも大量が必要で, 上記によりけいれん重積の抑制に必要な至適血中濃度 25~30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  が得られ, 24 時間以上血中濃度を 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に保てる<sup>9)</sup>。13~15 mg/kg では血中濃度を 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  程度にしかできず, 血中濃度を 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上には 6~8 時間しか保てない。

### 2) 注意

1) 血圧低下, 伝導ブロック, 心室細動, 循環虚脱などがあるが, まれであり, 老人や重症者で

静注速度が速いときに起こるので, 1 mg/kg 当たり 1 分以上かけて静注すれば防げる。一過性の拡張期血圧 10 mmHg 以上, 収縮期血圧 20 mmHg 以上の低下は 25% に起こるが, 静注速度を遅くすれば防げる。

2) 血管からもれると組織の壊死を起こすことがある。

### 3) 特徴

速効性はなく効果発現に時間がかかるが, 持続性がある。脳内濃度のピークは静注終了後約 10~15 分であり, けいれんが止まるまでは 5~30 分 (平均 15 分) かかるので, 静注後もけいれんが続いても 15~30 分は待つ必要がある。DZP で止めて PHT で維持するのが実用的である。

## 3. pentobarbital (PTB, 商品名: ネンブタール) 静注

### 1) 用法

3~5 mg/kg 静注を 3~5 分以上かけて (1 mg/kg/分以下) ゆっくり静注。

### 2) 注意

呼吸抑制に注意し, アンビューバックは用意し, 静注後もそばにいて自発呼吸が十分であることを確認する。一時的に呼吸が弱まることもあるが, 数分で呼吸がしっかりしてくる。PTB 静注はしばしば外来でも行い, けいれんが止まった場合は, 覚醒するのを待って帰宅としている。

### 3) 特徴

速効性, 確実性があり, 半減期が長い ( $\beta$  相 50 時間) ので静注でも効果が比較的持続する。意識レベルを下げ, 呼吸抑制をきたすことがあるが, 当科の経験では, 持続静注と異なり治療を要するような呼吸抑制や血圧低下などの合併症はなかった。

### 4) 効果

当科では, 86 件のけいれん性てんかん重積あるいは群発による重延状態のうち, 48% は 1 回静注で, 23% は 2~6 時間後に追加静注で, 計 71% は静注のみで抑制された。持続効果は不十分だが, 重積は頓挫し, けいれんは散発するものの PTB 持続静注に至らなくてすんだものが 12% あった<sup>10)</sup>。

#### 4. lidocaine (商品名：静注用キシロカイン)

##### 1) 用法

2 mg/kg をゆっくり静注。効果あれば5%ブドウ糖液に溶解し2~4 mg/kg/時で24時間以上持続静注。

5%ブドウ糖で10 mg/ml に希釈して使用。

##### 2) 注意

1) 徐脈性不整脈を誘発することがあるので心電図をモニターしながら静注。

2) 大量投与や、複雑部分発作を有する場合にけいれんを誘発することがあり、とくに側頭葉てんかんでは禁忌<sup>9)</sup>とされる。前頭葉てんかんや Lennox-Gastaut 症候群でもけいれんの悪化を経験している。けいれんが悪化したら、midazolam や pentobarbital などを静注する。

3) 2%静注用キシロカインであり、局所麻酔用と間違えないように注意。

##### 3) 特徴

速効性があり、呼吸抑制がなく、意識レベルを下げない。

##### 4) 効果

50%以上でけいれんを抑制でき<sup>7)</sup>、とくに群発型けいれん重積に有効とされ<sup>9)</sup>、また脳波で皮質起源の局在性発作波を有する例、すなわち部分発作の重積に有効であるとされる<sup>9)</sup>。複雑部分発作重積には効果が乏しい。当科の経験ではそれほど有効率が高くなく、大量でなくてもけいれんを誘発することがあり、けいれん重積時に重積状の発作波は改善するが発作が増加することがしばしばあったので、あまり使用していない。

#### 5. midazolam (商品名：ドルミカム)

##### 1) 用法

0.15 (0.1~0.3) mg/kg をゆっくり静注し、けいれんが止まるまで0.1 mg/kg/時ずつ0.1~0.5 mg/kg/時まで持続静注。

24時間以上けいれんの再発がなければ、2~3時間ごとに0.05~0.1 mg/kg/時ずつ漸減する。長期投与の場合は漸減速度を2~3倍に遅らせ、1~2日かけて漸減中止する<sup>9)</sup>。

##### 2) 注意

1) 半減期が短い(0.8~2.3時間)なので静注の

みでは効果の持続は短い。

2) 長期の持続点滴で耐性や依存性を生じることがある。長期持続投与の場合はできるだけ緩徐に減量・中止する。

3) erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, cimetidine, PIIT と併用すると相互作用で本剤の血中濃度が上昇するので注意。

##### 3) 特徴

速効性(ピーク時間は1~5分)で、持続点滴でき、上記の量では呼吸抑制も血圧低下もほぼない。念のため呼吸心拍モニターを装着し、血圧もモニターするが呼吸器や昇圧薬を心配せずに使える。筋注でも90%以上吸収され、5~10分で効果が発現するので、静脈ルートの確保が困難な場合は、まず筋注、鼻腔内・口腔内投与を試みる。

##### 4) 効果

85%以上でけいれん重積を抑制している<sup>9)</sup>。乳児重症ミオクロニーてんかん、特異な脳炎・脳症後のてんかん、ライ症候群などの脳浮腫が著しい急性脳症では効果が限られ<sup>9)</sup>、その場合は速やかに pentobarbital 持続点滴に進む。当科の経験では、脳波は burst-suppression には至らない。

#### 6. pentobarbital (商品名：ネプタール)

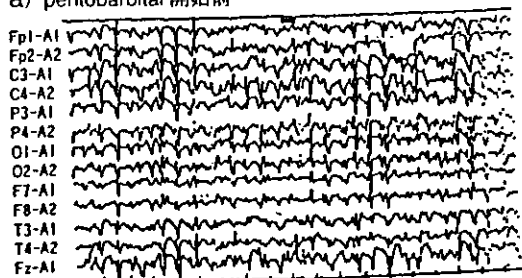
##### 持続静注

##### 1) 用法

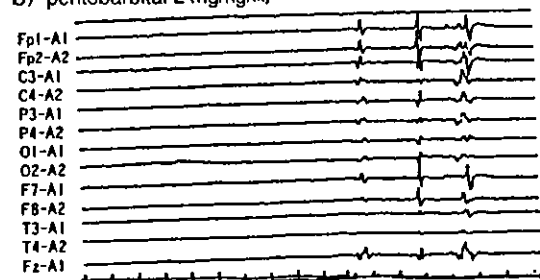
原液または生理食塩水か5%ブドウ糖液で10倍以上に希釈し、1 mg/kg/時で点滴を開始。通常は脳波をモニターしながら、けいれんが止まるまで1~3時間おきに0.5~1 mg/kg/時ずつ最大5 mg/kg/時まで増量。初期にPTB静注を追加し、速やかに burst-suppression pattern (BSP), complete suppression (CS) にもち込むほうがよい。

呼吸心拍モニター、自動血圧計を事前に装着。脳波で10秒に1回前後のBSPか、BSPでもけいれんが起こる場合は、CSとなるまで増量する(図2)。BSP、CSになったら脳波は時々確認するだけでよい。けいれん重積時には体動で脳波の電極がはずれやすいが、重積時には発作波は全般化しているので電極をすべて付ける必要はなく、はずれにくい前頭部F3、F4や中心部C3、C4の2か所のみでもよい。PTBの減量・中止は、けいれん

a) pentobarbital 開始前



b) pentobarbital 2 mg/kg/時



c) pentobarbital 3.5 mg/kg/時

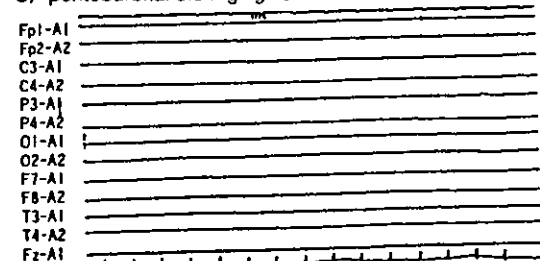


図 2 pentobarbital (PTB) による脳波の変化  
 a) PTB 使用前, けいれん重積発作間歇期  
 b) burst-suppression pattern  
 c) complete suppression

が止まり BSP または CS を 30~40 時間持続したら開始する。発作の再発や発作波の増加が起こりうるが, DZP, PHT, PTB 静注や DZP 坐薬, PB 坐薬あるいは筋注を行いながら PTB を中止する。減量中に一時悪化することがあるが, 完全に中止すると脳波も発作も改善することが多いので, いったん中止にもち込み, 約 24 時間様子を見る。けいれんまたは脳波が再度重積状になったら, 再度 PTB 持続静注療法を行うが, この場合は PTB を 2 mg/kg/時で再開し, すぐに BSP, CS が得られるまで 5 mg/kg/時まで増量し, BSP または CS を 40~50 時間行い, 減量を開始。

表 2 PTB 持続点滴の合併症とその対応 (当科, 16 件中)

合併症	件数	対応
呼吸抑制	14	PTB 1.5 mg/kg/時未満では呼吸管理は不要
血圧低下	12	PTB 2 mg/kg/時未満では dopamine ± dobutamine は不要。使用するなら十分量を
PTB 析出	10	10 倍希釈以上か原液。乳酸を含まない点滴液で維持
CRP 著増	14	感染を証明できない場合がある。抗生物質は使用 PTB 減量とともに改善
腸蠕動低下	6	早期より抗けいれん薬を注入。麻痺性イレウスの治療
血管炎	8	PTB 結晶が析出した場合のみ発生 10 倍以上希釈または中心静脈ライン留置

## 2) 注意

1) 呼吸抑制, 血圧低下があり, 持続静注では人工呼吸器や昇圧薬を要することが多いが, 必須ではない。当科の経験では, 1.5 mg/kg/時では気管内挿管は不要であり, それ以上では挿管し人工呼吸器を装着する。2 mg/kg/時までは昇圧薬は不要ことが多い<sup>9,10)</sup>が, それ以上では昇圧薬 (dopamine 2~10  $\mu$ g/kg/分。それでも血圧維持が困難なら dobutamine 5~10  $\mu$ g/kg/分を併用) を持続点滴する。double lumen のカテーテルで中心静脈を確保すると PTB と昇圧薬を中心静脈から入れることができ, 末梢とは異なり血管炎を起こしにくい。

2) PTB 結晶析出, CRP 著増 (最大 48 mg/dl), 腸蠕動低下, 血管炎 (赤くならず, 皮膚色のまま硬く腫脹) が起こるので, PTB はなるべく点滴刺入部の近くから入れ, 表 2 のように対応する<sup>9,10)</sup>。

3) 縮瞳, まれに大量時には散瞳し, 対光反射が消失することがあるが, 可逆的である。

## 3) 特徴

最も強力なけいれん重積治療薬であり, また脳波の変化など治療効果と投与量調節の目安がある。脳圧を下げ, 脳の代謝を下げることで脳保護にも寄与する。合併症が多い点の問題である。発売再開が強く望まれる。

#### 4) 効果

難治のけいれん重積の82%で重積を頓挫できる<sup>10)</sup>。PTB持続療法のおくは1回で中止でき、2回の場合には少ない。3回以上要するときは原疾患やけいれん重積の原因を再検討したほうがよい<sup>10)</sup>。

### 7. thiopental (商品名:ラボナール)

#### 1) 用法

5 mg/kg を約5分で (1 mg/kg/分以下) 静注し、次いで呼吸心拍モニター、血圧計、脳波を装着し、2 mg/kg/時で持続静注を開始。脳波をみながら1~2 mg/kg/時ずつ10 mg/kg/時まで増量。

半減期が短いので (3~8時間)、静注のみでは重積を抑制できないことが多い。

#### 2) 注意

1) 呼吸抑制、血圧低下。PTBと同様。

2) 乳酸入りの点滴液では縮状の沈殿を生じるので生理食塩水か注射用蒸留水で希釈し、なるべく点滴刺入部の近くから点滴する。

3) 赤い静脈炎が必発で、頻回に点滴差し替えを要する。

#### 3) 特徴

PTB同様に、脳圧を下げ、脳の代謝を下げることで脳保護にも寄与するが、脳波の変化など治療、投与量調節の目安はPTBほど確立していない。治療量の幅が著しく広く、最大55 mg/kg/時という報告もある<sup>11)</sup>。

#### 4) 効果

PTBほどではないが、PTBがなければPTBに準じて使用。

### 8. 非経静脈的 phenobarbital 大量療法 (商品名:フェノバル、ルミナール、ワコピタール坐薬、ルピアール坐薬)

上記4~7の持続静注療法を中止するとけいれん重積が再燃し、離脱できない場合に行う。効果発現に数日かかるので、持続静注療法より先に行うことはない。

#### 1) 用法

表3<sup>12)</sup>に示す。

#### 2) 注意

表3。初期に思い切って大量に投与し、血中濃

表3 非経静脈的 phenobarbital 大量療法<sup>12)</sup>

実施手順
投与方法
第1,2日 20~30 mg/kg 分3~4
第3,4日 10 mg/kg 分3~4 (血中濃度により増減)
第5日~ 5~10 mg/kg 分2 (血中濃度により増減)
投与薬剤
第1~4日 筋注、坐薬
第5日~ 散剤を経口、注入
血中濃度測定
第3~5日 毎日
第6日~けいれん消失、著減まで 1~2日おき
モニター
心拍数、呼吸数、血圧、SpO <sub>2</sub> 、γ-GTP、AST、ALT
脳波の連続モニターは不要で、開始前、発作減少時、発作抑制時
併用経口抗けいれん薬
なるべく早く経口、注入開始
経過
けいれん抑制
血中濃度 50~60 μg/ml で、第4日前後に得られることが多い。
脳波
背景活動と発作波が低振幅化し、徐々に発作波が消失 <sup>13)</sup> 。
suppression burst pattern にはならない。
副作用
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起こらず、呼吸器や昇圧薬は不要、併用薬剤経口・注入可能。
眠気、不活発、ふらつきが起こるが、多くは血中濃度 50 μg/m 以下で改善。
けいれん再燃時の対応
減量によりけいれんが再燃し、それ以下に下げにくい場合、PBの筋注や坐薬を追加し、けいれんを再度抑制してからゆっくり減量、かつ併用経口薬剤を検討。
ポイント
初期に思い切ってPBを大量に投与し、血中濃度を早く上げ、けいれんを早く抑制し、早く減量する。
併用経口抗けいれん薬を早く開始する。PB大量療法のみではけいれん重積を脱出できない。

度を上げ、けいれんを早く抑制し、早く減量する。一時的には超高濃度でもよいが、120 μg/ml 以上の超高濃度を1週間以上続けることは避ける。それでも抑制できなければ、全身麻酔に進む。併用経口抗けいれん薬を早く開始することも不可欠である。

#### 3) 特徴

短期間であれば超高濃度でも呼吸抑制や血圧低下はない。即効性はないので、けいれん重積を止

める第1選択ではない。けいれん抑制の維持が高濃度のPBに依存することと、PBによる酵素誘導で $\gamma$ -GTPが上昇することが問題である。けいれん重積時に神経細胞をもたらすグルタミン酸の放出を低下させ、脳保護にも寄与する。

#### 4) 効果

当科の経験では、10例すべて持続静注療法から脱した。しかし、血中濃度が150~180  $\mu\text{g/ml}$ で長期(1か月以上)でも抑制できず、血圧低下、徐脈、呼吸抑制をきたした例も聞いている(私信)。

#### 9. 全身麻酔

以上でも抑制困難なら全身麻酔を行うが、発作と脳波を抑制でき、脳圧亢進をきたさないisofluraneが推奨される。halothaneは大量を要し、脳圧亢進をきたしやすく、笑気ガスはそれのみではけいれん重積には無効で、enfluraneはけいれんをきたしうるので不適當である<sup>14,15)</sup>。

#### 文 献

- 1) 栗屋 豊：痙攣重積症の診断・治療・予後。小児神経学の進歩，第21集，pp 98-115，1989
- 2) 杉田隆弘，塩見正司，高 泳俊，他：けいれん重積症の救急治療。小児内科19：113-119，1987
- 3) Phillips SA, Shanahan RJ：Etiology and mortality of status epilepticus in children. A recent update. Arch Neurol 46：74-76，1989
- 4) 村上貴孝：二次救急医療施設におけるけいれん重積症の治療—ジアゼパム，リドカイン，フェニトインを中心に。脳と発達33：S 120，2001(および学会発表)
- 5) Leppik I：Status epilepticus：The next decade. Neurology 40 (Suppl 2)：4-9，1990
- 6) 崔 鳳春，後藤万美，藤田仁志，他：リドカインの抗

けいれん作用。小児科臨床38：2233-2239，1985

- 7) 宮田広善，坪田 徹，黒田英造，他：けいれん重積症および難治性てんかんに対するリドカイン療法。脳と発達17：203-209，1985
- 8) 皆川公夫，柳内聖香：小児の痙攣重積状態に対するmidazolam持続点滴療法の有用性。脳と発達30：290-294，1998
- 9) 須貝研司：ペントバルビタール麻酔によるてんかん重積状態の治療。日本小児臨床薬理学会雑誌10：49-52，1997
- 10) Sugai K, Iwata H, Ogawa T, et al：Practice of pentobarbital therapy in convulsive status epilepticus in children with epilepsy. Epilepsia 39 (Suppl 5)：83，1998
- 11) Browne TR, Mikati M：Status epilepticus. In Ropper AH (ed)：Neurological and Neurosurgical Intensive Care, 3rd ed, Raven Press, New York, pp 383-410，1993
- 12) Sugai K, Sudoh A, Miyamoto T, et al：Non-intravenous high-dose phenobarbital add-on therapy for refractory status epilepticus that is unable to withdraw from intravenous infusion of general anesthetics. Epilepsia (Suppl), (in press)
- 13) 須藤 章，須貝研司，宮本 健，他：Pentobarbitalやmidazolamの持続静注から離脱困難な難治性てんかん発作重積に対する非経静脈的phenobarbital大量療法。脳と発達34：23-29，2002
- 14) Kofke WA, Sinder MT, Young RSK, et al：Prolonged low flow isoflurane anesthesia for status epilepticus. Anesthesiology 62：653-656，1985
- 15) Ropper AH, Kofke WA, Bromfield EB, et al：Comparison of isoflurane, halothane, and nitrous oxide in status epilepticus. Neurology 19：98-99，1986
- 16) 須貝研司：けいれん重積の治療と管理。小児内科31：480-486，1999

\* \* \*

1. けいれんの診療

19. 静注用バルビタール剤の使用法と注意点

須貝研司\*  
Kenji Sugai

Key words : けいれん重積, pentobarbital, thiopental

日本で使用できる静注用バルビタール剤は pentobarbital (ネンブタール®), thiopental (ラボナール®) のみであり, 静注用 phenobarbital (フェノバル®) は市販されていない。pentobarbital (PTB) は日本では発売中止になったが, 最も強力であり, thiopental 療法の参考になり, まだ使用可能な施設もあるので詳述する。

【pentobarbital】<sup>1,2)</sup>

1. 静注

用法

3~5 mg/kg を 3~5 分以上で静注。原液 (1 ml = 50 mg) か生理食塩水 (生食水) で 2~5 倍に希釈。

注意

呼吸抑制に注意。アンビューバックを用意し, 静注後もそばにいて自発呼吸が十分であることを確認する。一時的に呼吸が弱まることもあるが, 2~3 分で回復するので待つ。外来でも可能で, けいれんが止まった場合, 十分覚醒すれば帰宅してよい。

特徴

即効性, 確実性があり, 2~3 分で効果を発現。半減期が長い ( $\beta$  相 50 時間) ので静注でも効果が比較的持続する (経験的に 2~6 時間)。意識レベルを下げ, 呼吸抑制をきたすことがあるが, 持続静注と異なり治療を要するほどの呼吸抑制などの

合併症はない。

効果

てんかん重積の場合, 1 回静注で約 50%, 2~6 時間後に同量またはそれ以下の追加静注で約 20%, 計 70% は頓挫できる。

要点

静注後にすぐにベッドサイドを離れない。急速に静注しない。

2. 持続静注

用法

原液, または生食水か 5% ブドウ糖液で 10 倍以上に希釈し, 1 mg/kg/時で開始し, 通常は脳波をモニターしながら, けいれんが止まり, 脳波が burst-suppression pattern (BSP) になるまで 1 時間おきに 0.5~1 mg/kg/時ずつ最大 5 mg/kg/時まで増量 (血圧を管理できればさらに増量可能)。初めに 3~5 mg/kg 静注を行って持続静注を開始すると速やかに脳波を BSP にでき, 重積を早く抑制できる。BSP でもけいれんが起こる場合は complete suppression (CS) となるまで増量 (図)。

呼吸心拍モニター, 自動血圧計, 脳波計を事前に装着する。脳波は BSP や CS となるまでは頻回または連続モニターするが, BSP, CS となったらときどき確認するだけでよい。けいれん重積時には体動で脳波の電極がはずれやすいが, 重積時に発作波は全般化しているので電極をすべてつける必要はなく, はずれにくい F3, F4 や C3, C4 の 2 か所のみでもよい。

減量・中止は, けいれんが止まり BSP または CS を 30~40 時間持続したら開始する。発作再発や発作波増加が起こりうるが, diazepam, phenytoin,

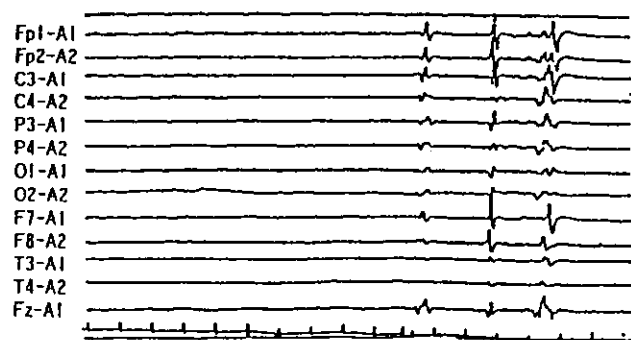
\* 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科  
(〒187-8551 小平市小川東町 4-1-1)  
TEL 042-341-2711 FAX 042-346-1705  
E-mail : sugaik@ncnpsmusashi.gr.jp



A. けいれん重積発作間欠期 pentobarbital 開始前



B. burst suppression-pattern pentobarbital 2 mg/kg/時



C. complete suppression pentobarbital 3.5 mg/kg/時

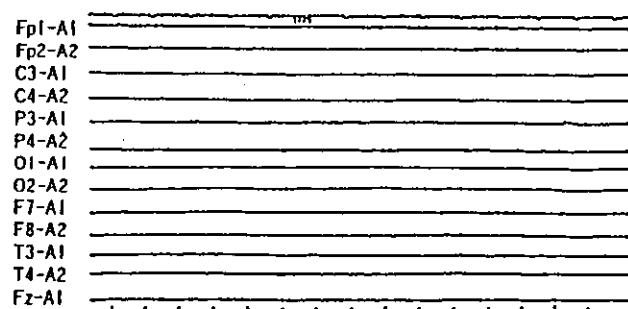


図 pentobarbital による脳波の変化 (須貝<sup>2)</sup> 2002 より改変)

PTB 静注や diazepam 坐薬, phenobarbital 坐薬または筋注を追加しながら中止する。減量中に一時悪化することがあるが、完全に中止すると脳波も発作も改善することが多いので、いったん中止にもち込む。

けいれんまたは脳波が再度重積状態になったら、再度 PTB 持続静注療法を 2 mg/kg/時で再開し、BSP, CS となるまで 30 分~1 時間ごとに 1 mg/kg/時ずつ 5 mg/kg/時まで増量し、BSP または CS を 40~50 時間行い、減量を開始。

注意

1) 呼吸抑制, 血圧低下があり, 持続静注では人工呼吸器や昇圧薬を要することが多い。当科の経験では 1.5 mg/kg/時までは呼吸管理は不要, それ以上では挿管し人工呼吸器を装着。2 mg/kg/時までは昇圧薬は不要なことが多いが, それ以上では昇圧薬 (dopamine 2~10  $\mu$ g/kg/分。それでも血圧維持が困難なら dobutamine 5~10  $\mu$ g/kg/分を併用) を持続点滴。ダブルルーメンのカテーテルで中心静脈を確保すると, PTB と昇圧薬を中心静脈から入れることができ, 末梢静脈の血管炎を回避できる。

2) PTB 結晶析出, 血管炎 (赤くならず, 皮膚色のまま硬く腫脹), CRP 著増, 腸蠕動低下が高頻度起こる。PTB 結晶析出と血管炎は, PTB の原液か生理食塩水で 10 倍以上希釈にしたものを用い, 維持液を乳酸を含まない点滴液にし, なるべく点滴刺入部の近くから入れれば防げる。血管炎は PTB 結晶析出が起らなければ起らない。CRP 著増は PTB 減量とともに改善するが, 念のため抗生物質を点滴静注する。経口抗けいれん薬と栄養の吸収を促すため, ときに dinoprost (PGF 2 $\alpha$ ) (プロスタルモン F<sup>®</sup>) 点滴静注など麻痺性イレウスに準じた対応をし, 腸管を動かす。

3) 経口抗けいれん薬を経管栄養チューブでなるべく早く開始する。持続静注だけではけいれん重積を脱すること

はできない。

4) 縮腫, まれに大量時には散瞳し, 対光反射が消失することがあるが, 可逆的である。

特徴

けいれん重積治療に最も強力で, 脳波の変化など治療効果と投与量調節の目安もある。脳圧と脳の代謝を下げるので脳保護にも寄与する。合併症が多い点が問題である。

効果

多くは 1 回でけいれん重積を頓挫させて中止で

き、2回くり返す場合は少ない。3回以上要するときには原疾患（環状20番染色体症候群，migrating partial seizures in infancy，特異な脳炎・脳症後のてんかんなど）やけいれん重積の原因を再検討する。

#### 要点

原液か10倍以上希釈液とし，維持液は乳酸を含まない。昇圧薬を十分使用し，PTBを十分使用。赤くない血管炎に注意。

### 【thiopental】

#### 用法

5 mg/kgを3～5分かけて静注し，次いで呼吸心拍モニター（静注前ならなおよい），自動血圧計，脳波計を装着し，2 mg/kg/時で持続静注を開始。けいれんが止まり，脳波でBSPになるまで1～2 mg/kg/時ずつ10 mg/kg/時まで増量（血圧を管理できればさらに増量可能）。即効性はあるが，半減期が短いので静注のみでは重積を抑制できないことが多い。

#### 注意

- 1) 呼吸抑制，血圧低下はPTBと同様の注意と対応をする。
- 2) 乳酸入りの点滴液で綿状の沈殿を生じるので維持液は生食水とし，点滴刺入部のなるべく近くから点滴する。
- 3) 赤い静脈炎が必発で，頻回に点滴差し替えを要する。ダブルルーメンのカテーテルで中心静脈を確保すると防げる。
- 4) 注射液は分解されるので，遮光し，短時間に使用。

#### 特徴

即効性があり，脳圧と脳の代謝を下げるので脳保護にも寄与するが，脳波の変化など治療，投与量調節，減量・中止の目安はPTBほど確立していない。PTBに準じる。治療量の幅が著しく広く，

呼吸管理下で血圧低下がなければ，これよりも多くてもよい<sup>3)</sup>。

#### 効果

けいれん重積頓挫にはPTBに近い効果。

#### 要点

点滴路，維持液ともに通常の点滴液（乳酸を含む）の混入に注意。静脈炎のチェック。注射液は遮光し，大量調製・保存しない。

### 【phenobarbital】

日本では静注用はないが，参考のために使用方法を簡単に述べる<sup>3)</sup>。

#### 用法

10～20 mg/kg静注し，次いで30～100 mg/分で持続静注。

#### 注意

呼吸抑制に注意。18 mg/kg以上静注で呼吸抑制が起こるとされる。

#### 特徴

呼吸抑制や血圧低下は上記薬剤より起こりにくく，脳保護にも寄与するが，効果発現に10～20分，ピーク濃度に達するのに20～60分かかり，即効性では上記2剤より劣る。

#### 文献

- 1) 須貝研司：ペントバルビタール麻酔によるてんかん重積状態の治療。日本小児臨床薬理学会雑誌10：49-52，1997
- 2) Sugai K, Iwata H, Ogawa T, et al: Practice of pentobarbital therapy in convulsive status epilepticus in children with epilepsy. *Epilepsia* 39 (Suppl 5): 83, 1998
- 3) Browne TR, Mikati M: Status epilepticus. In Ropper AH (ed): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 3rd ed, Raven Press, New York, pp 383-410, 1993
- 4) 須貝研司：てんかん重積発作の治療。小児内科34：770-776，2002



## 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血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)

表 1 グルタミン酸受容体とサブユニット

1. グルタミン酸受容体
a) イオンチャンネル (Na および Ca チャンネル) に連結
• NMDA 受容体
• AMPA 受容体
• KA 受容体
b) metabotropic 受容体
• L-AP 4 受容体
• ACPD 受容体
• その他
2. サブユニット構成
a) NMDA 受容体サブユニット (4 量体)
• NR1
• NR 2 A, NR 2 B, NR 2 C, NR 2 D (それぞれ NR 1 との組み合わせで発現)
b) AMPA 受容体サブユニット
• GluR1, GluR 2, GluR 3, GluR 4
c) KA 受容体サブユニット
• GluR 5, GluR 6, KA1, KA 2
d) metabotropic 受容体 (L-AP 4 受容体, ACPD 受容体など)
グループ I (mGluR1, mGluR 5)
Gq シグナル系: protein kinase C を介し, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 水酸化促進
シナプス後膜に存在, 神経興奮閾値低下
グループ II (mGluR 2, mGluR 3) およびグループ III (mGluR 4, mGluR 6, mGluR 7, mGluR 8)
Gi/Go シグナル系: adenylate cyclase を抑制, シナプス前膜に存在, 神経伝達物質放出を抑制

(Baudry ら<sup>2)</sup>, 2001)

これらの受容体はいくつかのサブユニットの組み合わせによって構成されている (表 1 の 2)。NMDA 受容体については、グリシン結合部位、Na、Ca イオンチャンネル、Mg 結合部位などが解明されている。

グルタミン酸受容体を構成するサブユニット構成は年齢特異的であり、また、けいれんの結果変動することが知られている (表 2)<sup>3,4)</sup>。けいれんによる神経損傷の程度や抗てんかん薬の有効性が年齢依存性である理由のひとつとして、年齢によるサブユニット構成の違いがあげられている。

けいれんによる過剰な神経電気活動時には、イオンチャンネルに連結した NMDA 受容体や AMPA/KA 受容体を介して細胞外 Ca<sup>++</sup>が細胞内に流入する。また、L-AP 4 受容体や ACPD 受容体などの metabotropic 受容体においては phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate/protein kinase C 系を介して Ca<sup>++</sup>が小胞体より細胞質内へ

表 2 成長やけいれんに伴う受容体の変化

グルタミン酸受容体サブユニットの変化
1. 年齢による違い (Sanchez ら) <sup>3)</sup>
NMDA 受容体: 新生時期では NR 2 B が NR 2 A に比べて多い。NR 2 B を主体とする NMDA 受容体では NR 2 A を主体とする受容体に比べて興奮持続時間が長く、細胞内への Ca 流入が多い。
AMPA/KA 受容体: 新生時期では大脳皮質・海馬で GluR 2 が少ない。GluR 2 を欠く AMPA/KA 受容体では Ca 透過性が比較的高い。
2. けいれん後の変化 (Treiman ら) <sup>4)</sup>
海馬における mGluR 2/3, mGluR 5 の増加
海馬 CA1, CA 3 領域における GluR 2 の減少

放出される。通常は、エネルギー依存性ポンプによる Ca<sup>++</sup>の細胞外への排出および Ca/Mg ATPase を介する小胞体への取り込み促進によって細胞質内 Ca<sup>++</sup>濃度は適正に保たれている。しかし、低血糖や虚血においてはエネルギー不足により細胞質内 Ca<sup>++</sup>濃度が上昇、さらに活性酸素やフリーラジカルなどが関与して細胞傷害が生じると考えられている<sup>5)</sup>。

Ca<sup>++</sup>による細胞傷害の発生機序については専門書を参照されたい。

まとめ

けいれん時に起こる広義の脳代謝異常、すなわち低酸素血症などによるエネルギー異常、および特異的代謝異常、すなわち興奮性アミノ酸の過剰による細胞質内イオン、とくに Ca<sup>++</sup>濃度の変動と神経細胞傷害について簡単にまとめた。とくに、グルタミン酸過剰刺激による神経細胞傷害については、けいれんに続発する脳障害を予防するために今後さらなる検討が進められると思われる。

文献

- 1) Wasterlain CG, Mazarati AM, Naylor D, et al: Short-term plasticity of hippocampal neuropeptides and neuronal circuitry in experimental status epilepticus. *Epilepsia* 43 (Suppl 5): 20-29, 2002
- 2) Baudry M, Bi X: Neurotransmitters and Receptors. In Wyllie E (ed): *The Treatment of Epilepsy. Principles and practice*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 25-32, 2001
- 3) Sanchez RM, Jensen FE: Maturational aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the im-