

図3 sodium valproateの併用が carbamazepine の体内動態に及ぼす影響

に由来する眠気、ふらつきなどの副作用が出現する可能性があり、遊離型CBZ-epoxide血中濃度が $1.5 \mu\text{g/ml}$ を超えると、これらの中毒症状が出現する。

おわりに

抗てんかん薬の発達薬理あるいは臨床薬理学的事項と血中濃度モニタリングについて述べた。

すべての抗てんかん薬の吸収、体内分布、代謝および排泄には年齢差、個人差があり、ここに血中濃度モニタリングの意義があるが、一方では発作の抑制に有効な薬物の反応濃度も個々に異なる。したがって、抗てんかん薬物療法に際しては、併

用薬物間の相互作用の問題も含めて、投与量を血中濃度面から規定する必要もあるが、血中濃度のみを根拠に薬物療法を行うべきではなく、個々の臨床経過と合わせて投与量を決定することが重要である。軽症例では、一般に提唱されている有効血中濃度（治療濃度域）以下で発作が抑制される場合も少なくない。

文献

- 1) Eadie MJ, Tyrer JH: Anticonvulsant Therapy: Pharmacological Basis and Practice, 3rd ed, Churchill Livingstone, Edinburgh・London・Melbourne・New York, 1989
- 2) 三浦寿男: 抗てんかん薬の発達薬理. 小児医学 22: 92-128, 1989
- 3) 三浦寿男: 小児患者における薬物動態モニタリング. 月刊薬事 34: 943-950, 1992
- 4) 三浦寿男: 抗けいれん剤の薬理. 小児内科 25: 1243-1248, 1993
- 5) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds): Antiepileptic Drugs, 4th ed, Raven Press, New York, 1995
- 6) 三浦寿男: 抗てんかん薬の治療的薬物モニタリングとコンプライアンス. 小児内科 27: 1125-1130, 1995
- 7) 三浦寿男: 抗てんかん薬の薬理と臨床. 秋元波留夫, 山内俊雄編: てんかん学の進歩 No. 3-1996, 岩崎学術出版, 東京, pp 205-217, 1996
- 8) 三浦寿男, 細田のぞみ: 小児の部分発作に対するゾニサミド単剤1日1回投与法の効果と血中濃度. 八木和一, 関亨編: ゾニサミドの世界—単剤療法と薬理作用の新知見—, ライフサイエンス出版, 東京, pp 43-47, 1996
- 9) 三浦寿男: 抗てんかん薬の発達薬理とTDM. 日本小児臨床薬理学会雑誌 12: 17-23, 1999
- 10) Miura H: Developmental and therapeutic pharmacology of antiepileptic drugs. Epilepsia 41 (Suppl 9): 2-6, 2000

* * *

覚醒時大発作てんかん

武井研二*
Kenji Takei

三浦寿男
Hisao Miura

I. 概念, 病因, 疫学

覚醒時大発作てんかんは、主として覚醒後まもなく起こる全般性強直間代発作を示す症候群で、特発性全般てんかんに分類され、発作間欠時脳波では3 Hz またはそれより速い全般性両側同期性対称性の棘徐波または多棘徐波複合がみられる¹⁻³⁾。本症候群はおもに10歳代に発病するが、発症年齢の下限は明瞭ではない¹⁻³⁾。発作予後は、特発性全般てんかんに分類される他の大発作てんかんと同様に、一般に良好と考えられているが、年長例では再発が少なくないことも知られている^{3,4)}。

本症候群の発症には、遺伝的素因が強く関与し、本症候群と若年ミオクロニーてんかんは共通の遺伝因子(6番染色体上の遺伝子座EJM-1)が関与している可能性を示唆するもの⁵⁾もあるが、いまだ遺伝子レベルでの病態解明はなされていない。

本症候群は、大発作てんかん患者の20~40%にみられ、小児欠神てんかん、若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかんの合併例も少なくない³⁾。男女比は、6割強が男性患者である³⁾。

II. 臨床症状

1989年のてんかんおよびてんかん症候群の国際分類⁶⁾によると、前述のように、覚醒時大発作てんかんはおもに10歳代に発病する症候群とされ、全般性強直間代発作はもっぱらあるいは主として(90

%以上)、時間に関係なく覚醒した後まもなくに起きる。発作の第2のピークは、午後の気を抜いた時間にある。他の発作型を合併する場合には、ほとんどが欠神あるいはミオクロニー発作である。大発作が他の時間帯に出現する場合には、「上記以外の特発性全般てんかん」に分類される。発作は、断眠、睡眠時間の短縮をはじめとする外的要因によって誘発されることがある。

III. 検査所見

脳波所見が唯一の有意な検査所見で、特発性全般てんかんの脳波像の特徴である両側同期性放電、すなわち発作間欠時に3 Hz またはそれより速い全般性両側同期性対称性の棘徐波または多棘徐波複合がみられ、光感受性をもつことが多い^{1-3,6)}。図1に、覚醒時大発作てんかん患者の脳波所見を示す。

IV. 診断のポイントと鑑別診断

覚醒時大発作てんかんの診断は、前述の臨床症状ならびに脳波所見に基づいて行われるが、この覚醒時大発作てんかんと他の特発性全般性大発作てんかんを発作の起こる時間帯のみで分類することは必ずしも容易ではないし、過去の検討でその分類が明確にされていない場合も少なくない^{3,7)}。

また、覚醒時大発作てんかんはおもに10歳代に発症するといわれているが、10歳未満に発症する場合もあり^{2,8)}、年齢要因は分類の必須条件ではないと思われる。さらに、多くの場合、発症早期に治療を開始するため、その時点ではいまだ発作の出現回数が少なく、将来にわたる発作の出現時間帯の確認は不可能である。

* 北里大学医学部小児科
(〒228-8555 相模原市北里1-15-1)
TEL 042-778-8111 FAX 042-778-9726

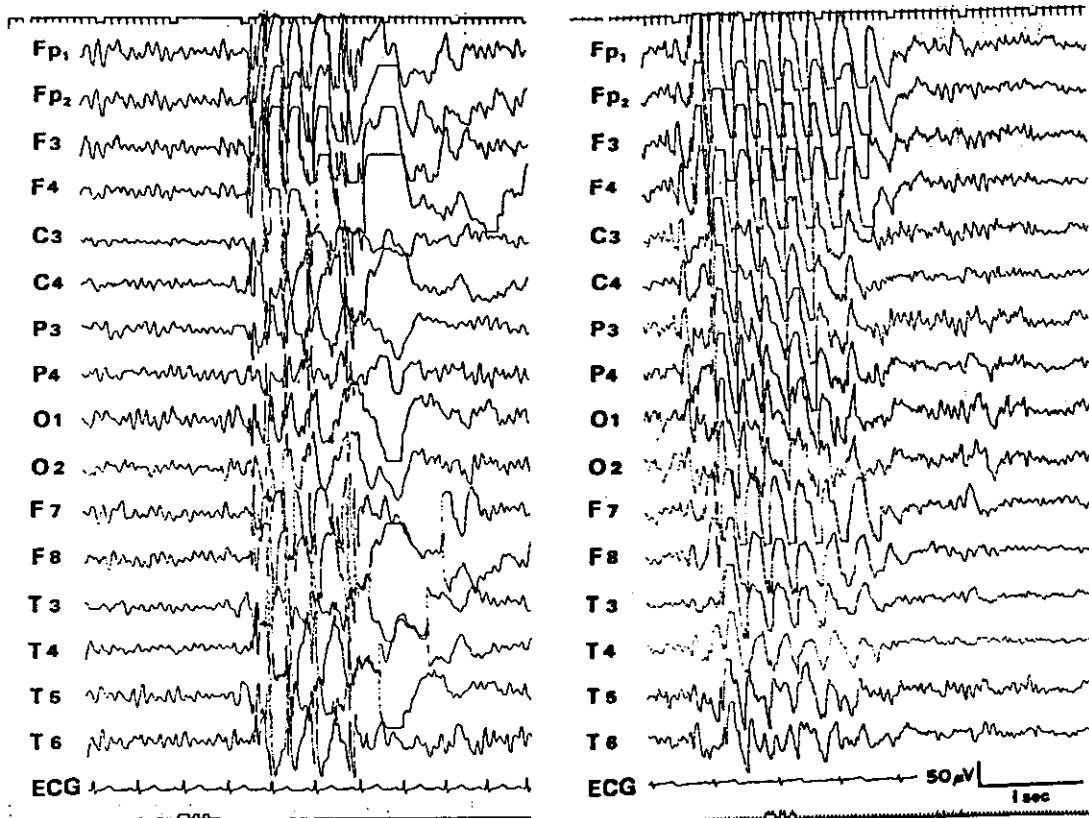


図1 覚醒時大発作てんかん症例の発作間欠時脳波所見
左：12歳男児，右：14歳女児；光感受性を示す。

後述するわれわれ⁹⁾が長期予後を検討した小児期発症特発性全般性大発作てんかんの症例は、発病時年齢が9歳未満の者が半数以上を占めるが、これらの発作出現時間は覚醒時大発作てんかんに合致する。しかしながら、そのうちの年少例、とくに乳幼児例は、最初にJanz¹⁰⁾が提唱した覚醒時大発作てんかんの概念とは本質的に異なる、他の特発性全般性大発作てんかんに分類するのが妥当かもしれない。

V. 治療

Janzら⁹⁾は、Dulacら¹¹⁾の文献を引用し、小児の覚醒時大発作てんかんに対する sodium valproate (VPA) 単剤治療の効果は優れ、18例中17例(94%)で発作が抑制され、VPAは本症候群に対する第1選択薬であろうと述べている。われわれ

の成績⁹⁾でも、小児期発症特発性全般性大発作てんかんに対するVPA単剤治療の効果は優れ、194例中178例で発作が抑制され、その後も観察期間中断薬に至るまで、発作の完全抑制が得られた。

覚醒時大発作てんかんを含む強直間代発作に対しては、VPA以外にも広範囲の薬物が有効で、VPAが無効な場合には、phenobarbital, phenytoin, primidone, carbamazepine, さらには clonazepam が使用されよう。

VI. 断薬と予後

前述のDulacら¹¹⁾は、覚醒時大発作てんかんのVPAに対する反応は良好であるが、2年間の発作抑制期間を経て減量、断薬を試みた場合、80%以上の症例で再発がみられ、これは他の大発作てんかんの減量、断薬後の再発よりも高率であったと

表 1 発作の再発と発症年齢

年齢	再発例	
0~3	1/17 (5.9%)	
3~6	3/28 (10.7%)	
6~9	0/20 (0.0%)	
9~12	9/24 (37.5%)	
12~15	8/19 (42.1%)	
Total	21/108 (19.4%)	

* p<0.05 (Fisher's exact probability test)
** p<0.01

表 2 発作の再発と投薬中止時年齢

年齢	再発例	
6~9	0/16 (0.0%)	
9~12	1/25 (4.0%)	
12~15	2/15 (13.3%)	
15~18	6/26 (23.1%)	
18~22	12/26 (46.2%)	
Total	21/108 (19.4%)	

* p=0.002 (Fisher's exact probability test)
** p=0.001

いう。

Oller-Daurella⁹⁾は、小児の大発作てんかんの診断が難しいことを指摘したうえで、小児の大発作てんかんについて総説し、Gastaut¹²⁾の成績を引用して、小児期(3~11歳)、思春期(12~18歳)ならびに成人(19歳以上)発症の大発作てんかんの臨床経過は、一般に等しく良好であるが、断薬後の再発率は、それぞれ12.5%、31.6%、43.8%であったと述べている。

われわれ⁹⁾がVPA単剤治療により長期予後を検討した小児期発症特発性全般性大発作てんかんの症例は、原則として最終発作後5年間、しかも脳波上突発性発射が消失するまでは維持量を継続し、その後6か月の半減期間を経て、これをさらに半減して3か月間継続した後に断薬を試みた。

この投薬中止後の経過をみると、発症年齢、さらには投薬中止時年齢が年長な者では、年少者に比べ、断薬後の再発が明らかに高率であった。これは、前にも述べたが、年齢を加味した、覚醒時大発作てんかんと他の特発性全般性大発作てんかんとの本質的な違いによるものかもしれない。

すなわち、けいれんの初発年齢(発症年齢)と投薬中止後の発作の再発との関係を見ると、発症年齢9歳を境として、投薬中止後の発作再発率に有意差があり、発症年齢が9歳以上の者では断薬後40%前後に再発がみられた(表1)。これを反映して、投薬中止時年齢が12歳未満の者では、再発例が41例中わずか1例であるのに対し、投薬中止時年齢が18歳以上の者では、半数近くに再発がみられ、両者の再発率には明らかな有意差がみられた(表2)。

VII. 断薬後の発作再発例の予後

上記の発作再発例ではVPAを再開、前回維持量の半減量を2年間継続後、その半減期間を経て再度断薬を試みた。VPA再開後21例中20例では発作が抑制され、このうち14例で断薬を行い、8例では断薬後再び発作が出現し三度VPAの投与を開始した。このうち2例では、その後さらに断薬を試みたが、両例とも断薬後発作が出現した。他の6例は、本人ならびに家族の意向でVPAの半減量を継続しているが、3例では息薬時に発作が出現している(図2)¹³⁾。図3は、3回断薬を試み、その都度発作が再現して、四度VPAの投与を開始した1例の経過を要約する(本例は、VPA再開後前回維持量の半減量に反応せず、前回維持量で治療をくり返している)。

VIII. 長期予後

年齢要因を除き、覚醒時大発作てんかんの診断基準に合致する、小児期発症特発性全般性大発作てんかんに対するVPA単剤治療の効果は優れている。しかし、覚醒時大発作てんかんと診断する年長例では、治療経過が良好であっても、断薬後に発作が再現する者が少なくない。発作の再発例では、VPAを再開すると以後発作は抑制されるが、その後再度断薬を試みると、半数以上の症例で再び発作が出現し、その後の断薬もさらに困難になる。したがって、これらの症例では、Janz³⁾も述べているように、生涯にわたって投薬を継続する必要があるかもしれない。日常の臨床において、

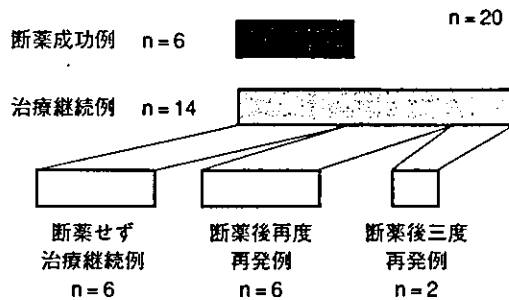


図2 VPA再開後の臨床経過 (VPA再開後の発作抑制例)

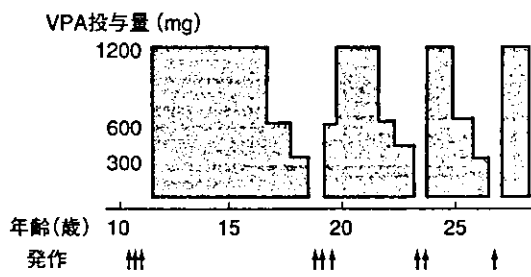


図3 症例 12歳2か月 (治療開始時年齢)

これらの点には十分留意する必要がある。

文献

- 1) Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399, 1989
- 2) Wolf P: Epilepsy with grand mal on awakening. In Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 2nd ed, John Libbey & Co, London · Paris · Rome, pp 329-341, 1992
- 3) Janz D, Wolf P: Epilepsy with grand mal on awakening. In Engel J Jr, Pedley TA (eds): *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*, vol 3, Lippin-

cott-Raven Publishers, Philadelphia · New York, pp 2347-2354, 1997

- 4) Oller-Daurella L, Oller F-V, L: Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures in childhood. Does a childhood 'grand mal' syndrome exist? In Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 2nd ed, John Libbey & Co, London · Paris · Rome, pp 161-171, 1992
- 5) Greenberg DA, Durner M, Resor S, et al: The genetics of idiopathic generalized epilepsies of adolescent onset: differences between juvenile myoclonic epilepsy and epilepsy with random grand mal and with awakening grand mal. *Neurology* 45: 942-946, 1995
- 6) 井上有史, 深尾憲二郎: 覚醒時大発作てんかん. 清野昌一, 大田原俊輔編: てんかん症候群. 医学書院, 東京, pp 213-224, 1998
- 7) Janz D: Die Epilepsien spezielle Pathologie und Therapie. Thieme, Stuttgart, 1969
- 8) Janz D: Pitfalls in the diagnosis of grand mal on awakening. In Wolf P (ed): *Epileptic Seizures and Syndromes*, John Libbey & Co, London, pp 213-220, 1994
- 9) 武井研二, 三浦寿男, 白井宏幸, 他: 小児期発症特発性全般性大発作てんかんに対するバルプロ酸ナトリウム単剤治療の長期効果. *日児誌* 104: 572-576, 2000
- 10) Janz D: The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia* 3: 69-109, 1962
- 11) Dulac O, Steru D, Rey E, et al: Monotherapie par le valproate de sodium dans les epilepsies de l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 39: 347-352, 1982
- 12) Gastaut H, Gastaut JA, Gastaut JL: Epilepsie généralisée primaire Grand Mal. In Lugaresi E, Pazzaglia P, Tassinari CA (eds): *Evolution and Prognosis of Epilepsies*. Auglo Gaggi, Bulogna, pp 25-41, 1973
- 13) 武井研二, 三浦寿男, 白井宏幸, 他: 小児の覚醒時大発作てんかんに対する sodium valproate 単剤治療の効果と血中濃度—断薬後の発作再発例での検討. *TDM 研究* 18: 111-112, 2001

X. てんかん症候群 焦点性か全般性か決定できないてんかん
および症候群

新生児けいれん*

三浦寿男¹

1. 概念・定義

新生児けいれん(新生児発作)は、年長児に多くみられる典型的な全身性の強直間代けいれんの型をとらないことが多い。このような年長児とは異なる発作型を示す理由は、新生児の脳が形態学的にも生理学的にも未熟なため、その発作型は主として在胎成熟度によって決まるが、更にけいれんの原因、重篤度いかんによっても発作型が異なる。新生児けいれんの原因は様々であるが、生後抑制系シナプスは興奮系シナプスより発達が遅れるため、新生児は興奮系優位の状態にあり、けいれんを起こしやすい。また、新生児の脳は発達途上にあり、シナプスや神経線維の髄鞘化が未完成で、このため発作起始部の電気的興奮が伝播されず、新生児けいれんは臨床症状ならびに脳波所見が乳幼児とも異なる。新生児けいれんの発現頻度は報告により大きく異なり、3%から25%に及ぶ。この差は、恐らく診断が困難なことを反映していると考えられる¹⁻⁴⁾。

新生児けいれんは、てんかんおよびてんかん症候群の国際分類⁵⁾では、新生児発作として、全般発作と焦点発作を併有する、焦点性か全般性か決定できないてんかんおよび症候群に分類されている。また、良性家族性新生児けいれんと良性新生児けいれんは特発性全般てんかんに分類され、早くは新生児期にも発症する早期ミオクロニー脳症とサブレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症は症候性全般てん

かんに分類される。

2. 病態(症状)

新生児にみられるけいれん発作型には次の5つの型がある。

(1) subtle seizures(微細発作)

四肢の強直性、間代性の動きを伴わない、微小な種々の発作型を包含する。最もしばしばみられる発作型で、特に未熟児に起こりやすい。無呼吸などの呼吸の変化、眼球偏位、眼球振盪・まばたき様の運動、異常な叫び声、吸吸・咀嚼運動、四肢の筋緊張の変化、ならびに姿勢・血管運動の変化で、注意しないと見逃しやすい。水泳様あるいはペダル踏み様の運動もみられる。本発作型を示すものは予後不良ことが多い。

(2) tonic seizures(強直発作)

強直発作も未熟児に特に多くみられ、全身あるいは四肢、躯幹、頸部の伸展、強直が特徴的である。広範な脳の損傷を反映し、予後不良である。

(3) multifocal clonic seizures(多焦点性間代発作)

身体の一部(一肢)から他の部位に無秩序に、急速に移動する間代性けいれんで、成熟児に多くみられる。先天性代謝異常症などの広範な脳の機能障害が原因となることが多く、通常は予後良好である。

(4) focal clonic seizures(焦点性間代発作)

身体の一部、一側に限局した間代性けいれんで、限局性の脳損傷に基づくことはまれで、低

Key words : 新生児けいれん, 新生児発作, 微細発作 *Neonatal seizures ¹Hisao MIURA: 北里大学医学部小児科 Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

血糖症、低カルシウム血症などの代謝障害、分娩時仮死などの全般性の脳機能障害時にみられ、予後は良好なことが多い。

(5) myoclonic seizures(ミオクロニー発作)

ミオクロニー発作は新生児ではまれであるが、広範な中枢神経系の重篤な障害を反映しており、将来点頭てんかん(West症候群)へ移行することがあるなど予後不良である。

また、臨床症状と一致しないいわゆる electrographic seizure が多くみられる。

3. 病因(原因)

新生児けいれんは大部分が何らかの基礎疾患を有し、その基礎疾患、病態は様々であるが、この新生児けいれんの病因(原因)を表1に要約する。また、新生児けいれんはほとんどが生後2週以内に生じ、特に2日以内に生じることが多いが、原因疾患の鑑別に際して、けいれんの発現時期は重要な手がかりを与える。この新生児けいれんの原因別の発現時期を表2に示す。

4. 基礎病態の鑑別に必要な緊急検査

けいれんの原因鑑別のための診察と検査、ならびにこれらと前後して行うけいれんの救急処置の全体の流れを図1に示すが、新生児けいれんの基礎病態の鑑別には、腰椎穿刺、血液細菌培養、ならびに血糖値、血清Ca、Mgおよび他の電解質、血中尿素窒素またはクレアチニンの測定が緊急に必要で、更に引き続きトキソプラズマ、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスの血中抗体価の検索を行う。未熟児ならびに低出生体重児に多くみられるクモ膜下出血、脳室周囲あるいは脳室内出血の診断にはCTスキャンとともに超音波検査が極めて有用である。

5. 治療と予後

新生児けいれんは、すべて第二次・第三次の救急医療の対象になるが、その治療には、一般的な抗けいれん薬物療法を行う以前に、まず基礎病態、原因疾患に対する配慮、治療が特に必要である¹⁴⁾。

けいれんを反復すると脳損傷を来すが、これ

表1 新生児けいれんの原因

I. 周生期合併症
分娩時仮死(低酸素性虚血性脳症)
頭部外傷
頭蓋内出血
クモ膜下出血
脳室周囲あるいは脳室内出血
硬膜下出血
II. 代謝障害
低血糖症(成熟児で<30mg/dl)
(未熟児ならびに低出生体重児で<20mg/dl)
低カルシウム血症(<7mg/dl)
低マグネシウム血症(<1.2mg/dl)
高ナトリウム血症(>150mEq/l)
低ナトリウム血症(<130mEq/l)
核黄疸(高ビリルビン血症)
(成熟児で>25mg/dl)
(未熟児ならびに低出生体重児で>18mg/dl)
ビリドキシ(ビタミンB ₆)依存症
先天性アミノ酸代謝異常症:
機糖尿症
高グリシン血症(非ケトーシス型およびケトーシス型)
尿素サイクルの代謝異常症
III. 感染症
子宮内感染による脳炎:
トキソプラズマ、サイトメガロその他のウイルス(TORCHs)
周生期感染による脳炎、細菌性髄膜炎、敗血症:
単純ヘルペスウイルス、大腸菌、B群β溶連菌
IV. 先天性脳形成異常
滑脳症、厚脳回症、多小脳回症
母斑症その他の遺伝的疾患:
色素失調症(Bloch-Sulzberger症候群)、Smith-Lemli-Opitz症候群
V. 薬物
離脱:作用が短いバルビツール酸誘導体、麻酔薬
中毒:局所麻酔薬
VI. 良性家族性新生児けいれん
VII. 良性新生児けいれん(fifth day fits)
VIII. その他
脳血管障害:血栓、塞栓
原因不明

表2 新生児けいれんの原因別の発現時期*

24時間以内	72時間以降
分娩時仮死	低カルシウム-低マグネシウム血症
頭部外傷	核黄疸
ピリドキシン依存症	ケトーシス型高グリシン血症
子宮内感染による脳炎	尿素サイクル代謝異常症
細菌性髄膜炎, 敗血症	先天性脳形成異常
薬物中毒	Smith-Lemli-Opitz 症候群
	良性家族性新生児けいれん
	良性新生児けいれん
24-72時間	1週以降
頭蓋内出血	低血糖症
低血糖症	単純ヘルペスウイルスによる脳炎
低カルシウム-低マグネシウム血症	痲糖尿症
高または低ナトリウム血症	ケトーシス型高グリシン血症
非ケトーシス型高グリシン血症	尿素サイクル代謝異常症
尿素サイクル代謝異常症	先天性脳形成異常
細菌性髄膜炎, 敗血症	
先天性脳形成異常	
色素失調症	
薬物離脱	
脳血管障害	

*けいれん発現時期が重複するものあり。

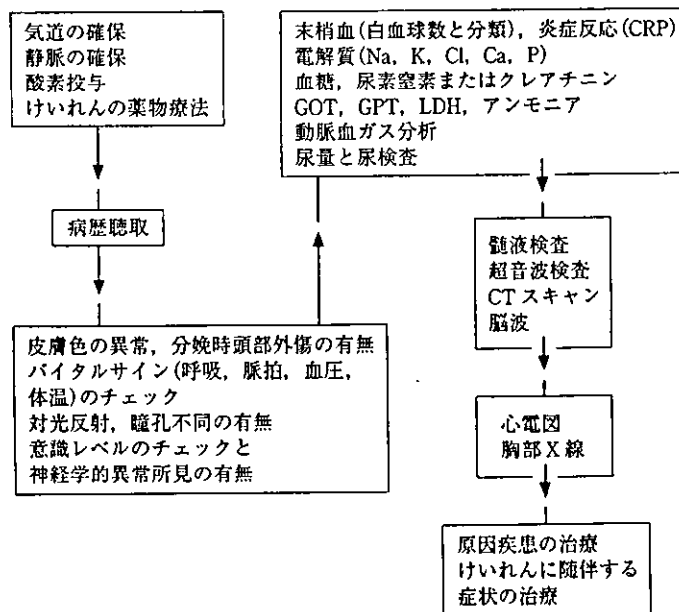


図1 けいれんの緊急検査と救急処置

にはけいれんとともに、低酸素症や低血糖症の存在が重要な意義をもつ。したがって、血液ガスモニターによる呼吸管理、ならびにブドウ糖液静注による低血糖症の予防が重要になる。こ

のような病態を改善せず、中毒量に至る多種多量の抗けいれん薬の使用は、児に対しけいれんそのものよりも有害である。

先天性代謝異常症では、基礎的な欠損に対す

る特異的な治療が可能なものがある。感染症に対しては、十分な化学療法、抗生物質の投与を行うことはいうまでもない。しかし、新生児けいれんの大半は、血糖ならびにカルシウムその他の血清電解質の補正、および抗けいれん薬の投与により抑制可能であり、これらに反応しないものは予後不良である。ピリドキシリン依存症は、抗けいれん薬に反応しない強固なけいれんを反復するが、ピリドキシリンの静注に即座に反応し、脳波所見も急速に正常化し、これにより診断も確定する。

抗けいれん薬は、phenytoinまたはphenobarbitalのいずれかを用い、まず初回量(loading dose)を投与し、12時間後より維持量を反復投与する。最初は1剤を用いるのが原則であるが、けいれんが抑制されない場合には両者を併用する(注：我が国では一般には静注用のphenobarbital製剤は入手が不可能なため、phenytoinの静注が第一選択となろう。phenobarbitalはやむを得ず筋肉内注射を行うが、筋注では効果の発現が遅れ、またあとで筋拘縮症を起こす恐れもある)。この間けいれんが重積状態になればdiazepamを用いる。diazepam静注時には呼吸抑制が起こる危険性があり、特にphenobarbital

使用時には注意を要する。また、diazepamの静注を3回以上反復することも好ましくない。

新生児けいれんの予後は一般に不良で、死亡率は約20%、神経学的異常の発現率は生存例の25-35%といわれている。これは、けいれんの基礎疾患そのものに重篤なものが多いことと、けいれんが遷延、反復することにより二次的な脳損傷を受けやすいことによる。神経学的後遺症の多くは精神遅滞と脳性麻痺で、これらに難治なてんかんを合併することが多い。

文 献

- 1) Lombroso CT: Neonatal seizures: a clinician's overview. *Brain Dev* 18: 1-28, 1996.
- 2) Scher MS: Seizures in the newborn infant. Diagnosis, treatment, and outcome. *Clin Perinatol* 24: 735-772, 1997.
- 3) Hill A: Neonatal seizures. *Pediatr Rev* 21: 117-121, 2000.
- 4) Volpe JJ: Neonatal seizures. In: *Neurology of the Newborn*, 4th ed (ed by Volpe JJ), p178-214. WB Saunders, Philadelphia, 2001.
- 5) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399, 1989.

X. てんかん症候群 焦点性か全般性か決定できないてんかん
および症候群

乳児重症ミオクロニーてんかん*

三浦寿男¹

1. 概念・定義

乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy: SMEI)¹⁾は、1982年にDravetによって提唱された症候群で、てんかんおよびてんかん症候群の国際分類²⁾では、‘焦点性か全般性か決定できないてんかんおよび症候群’に分類され、全般発作と部分発作を併有する特異なてんかん症候群である。

定義あるいは診断基準は明記されていないが、乳児期に主として発熱時の全身けいれんや片側けいれんで発症し、幼児期にミオクロニー発作や非定型欠神発作を伴うようになる、極めて難治なてんかん症候群である。発症前の発達は正常であるが、幼児期以降知的にも障害される。脳波では全般性棘徐波と局在性てんかん発射を併せもつ。

2. 分類

発症様式や、その後の難治なけいれん発作ならびに発達の経過がSMEIに極めて類似しているSMEI辺縁病型がある。しかし、本辺縁群では経過中ミオクロニー発作や非定型欠神発作は認められず、脳波上の光過敏性も認められない。このような症例のてんかん分類上の位置づけは明確ではない^{3,4)}。

3. 病因ならびに有病率

Dravetらによると、有病率は3歳未満発症のてんかんのうち1.6-7%を占め、最近の岡山県

下における疫学調査⁵⁾では、13歳未満の小児250,997人中7人、すなわち1,000人当たり0.028人の発症であった。これは、Hurst⁶⁾による7歳までの小児の約40,000人に1人との報告と一致する。性差は、男児の方がやや多いとの報告が一般的であるが¹⁾、男女同数⁷⁾あるいは女児が多い⁸⁾との報告もある。

また、本症では熱性けいれんを含むけいれんの家族歴を25-64%と高頻度に認め、何らかの遺伝的要因の関与が推定されてきた。そして、最近に至り、ニューロン電位依存性ナトリウムチャネル $\alpha 1$ サブユニット遺伝子(SCN1A)の変異がSMEIの責任遺伝子として報告された⁹⁾。

4. 臨床症状と経過

乳児期、多くは生後4-6カ月ごろに、全身あるいは片側性の強直間代または間代性けいれんで発症し、同一患児で左右いずれもの片側けいれんを認めることが多い。けいれんは発熱や入浴によって誘発されやすく、乳幼児期には発作が遷延し、けいれん重積状態になることも多い³⁾。

1歳前後から4歳ごろまでに、けいれん発作に加えてミオクロニー発作や非定型欠神発作が出現する。ミオクロニー発作は一般に両側性で、転倒を伴うような強いものが頻回に出現することもあるが、眼瞼や肩がわずかに動く程度のもので1日数回認められるだけの場合もある¹⁰⁾。

ミオクロニー発作と同時期に、非定型欠神発作が出現することも多く、この非定型欠神発作

Key words : 乳児重症ミオクロニーてんかん, 難治てんかん *Severe myoclonic epilepsy in infancy ¹Hisao MIURA: 北里大学医学部小児科 Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

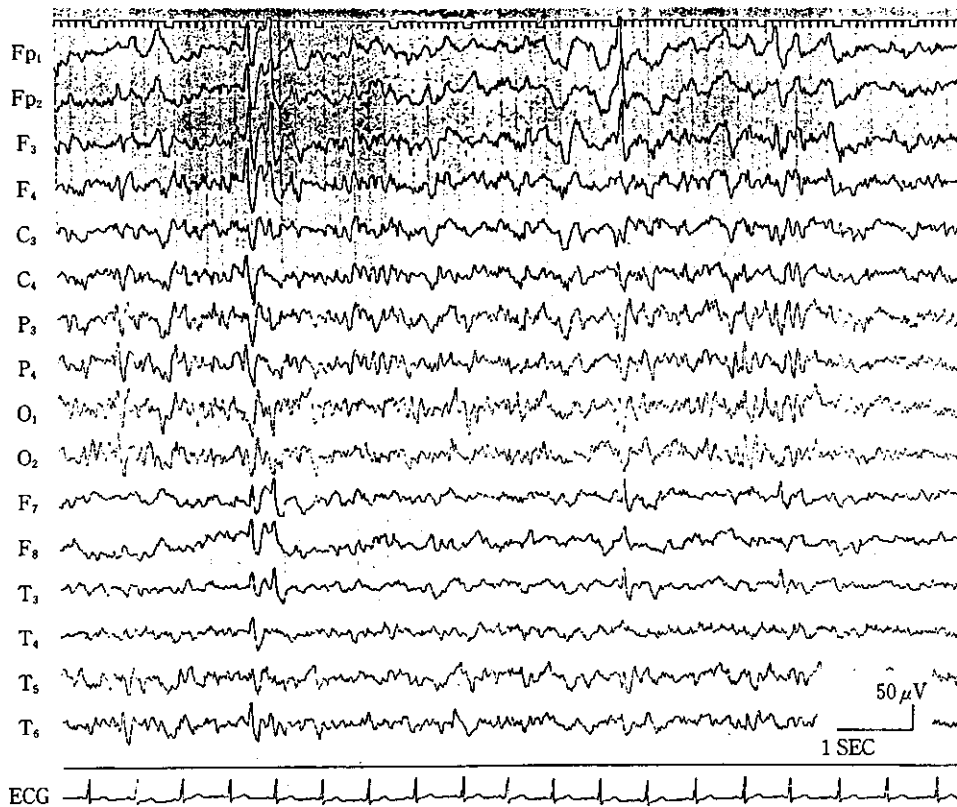


図1 15歳男児：覚醒安静時脳波所見(本文参照)

も眼瞼、頸部、上肢の微細なミオクロニーを伴うものが多い¹³⁾。更に、40-80%の患児で、経過中の様々な時期に、数十秒から数分間、頭部と眼球を一側へ向け、動きが止まり、無反応になる複雑部分発作が認められ、ときには全般性あるいは片側性発作へ進展する¹⁾。SMEIの長期経過をみると、ミオクロニー発作、非定型欠神発作ならびに部分発作は一過性であることがほとんどで¹⁾、強直間代発作が残存するが^{3,9,10)}、いずれの発作も抗てんかん薬に対する反応が悪く、特にけいれん発作は難治である。

発症前の発達正常で、乳児期には明らかな精神運動発達の遅滞を認めないが、幼児期以降知能の発達が遅れ、文章を話すようになることはほとんどない。神経学的には、幼児期以降非てんかん性ミオクロニー、軽度の運動失調や筋緊張低下、軽微な錐体路症状を認めることが多い。

5. 検査所見

脳波は、発症時には突発性発射を認めず、背景活動も正常か軽度の律動異常を示すにすぎないが¹⁾、1-2歳ごろから徐波化が著明になり、中心から頭頂部優位全般性不規則に θ 活動の増加を認める^{3,9)}。また、1歳前後から3Hz前後の全般性棘徐波や多棘徐波複合が出現し、しばしば多焦点性棘波もみられる¹³⁾。長期経過中には、棘徐波や多棘徐波複合は次第に減少し、多焦点棘波が優勢になる。

図1は、生後6カ月発症で、現在15歳のSMEI患児の脳波所見を示す。不規則な α 律動に徐波の混入が多い背景活動で、左側優位両側前頭から前側頭部に鋭波、鋭徐波複合が出現し、これが全般性に出現することもある。

SMEIの特徴として、小児期早期に光・図形過敏性を認めることが多く、光過敏性が42-

65%, 図形過敏性が11-35%に認められ^{3,9)}, 点滅光刺激や幾何学模様によって全般性棘徐波, 多棘徐波複合が出現する。この際, ミオクロニー発作, 非定型欠神発作, ときにはけいれん発作も誘発されることがある。

頭部CT・MRIや血液, 尿の一般生化学検査, 代謝異常の検索では特に異常所見はみられない。

6. 診断と鑑別診断

前述の臨床経過より診断するが, 診断の確定にはミオクロニー発作の確認が必要である。しかし, ミオクロニー発作の出現以前に, 以下の諸点より本症を疑うことが临床上重要である^{7,11,12)}。

(1) けいれん性疾患の家族歴が高率に認められる。

(2) 発症前の発達 は正常である。

(3) 乳児期に全身性または交代性片側けいれんで発症し, けいれんは発熱や入浴によって誘発されやすい。

(4) 乳児期にけいれん重積状態を起こしやすい。

(5) 乳児期には脳波上突発性発射を認めない。

(6) 1歳ごろから精神運動発達の遅滞が明らかになり, 更に複雑部分発作が出現する。

(7) 抗てんかん薬に強く抵抗し, けいれん発作の抑制が困難である。

無熱性けいれんやミオクロニー発作が出現する以前の発病初期には, 熱性けいれんとの鑑別が困難であるが, SMEIでは片側けいれんやけいれん重積状態を起こやすく, 更に入浴によってけいれんが誘発されやすい。

7. 治療と予後

sodium valproate, clonazepam, phenobarbital, phenytoin, 更に非定型欠神発作に対しては ethosuximide が用いられるが, いずれも十分な効果は期待できず, このため zonisamide⁴⁾や臭化カリウムまたは臭化ナトリウム¹³⁾が試みられることもある。carbamazepine はいずれの発作に対しても無効で, かえって carbamazepine により発作が増悪したと考えられる症例も報告さ

れている¹⁴⁾。diazepam 坐剤は, 発熱時やけいれん類発時に家庭で頓用するのに有用と思われる。

ミオクロニー発作や非定型欠神発作は経過とともに減少, 消失するが, けいれん発作は極めて難治である。このために, 多剤を大量に使用して日常生活に支障を来すような弊害は避けるべきである。また, 入浴により発作が誘発されやすいため, お湯の温度を低くしたり, 入浴時間の短縮, シャワー浴にとどめるなどの入浴方法の配慮も必要である。

知能予後も不良で, 10歳を超えた患児の半数はIQ 50以下である¹⁾。また, 患児の20%前後が経過中に死亡しており, 死因にけいれん重積症などけいれんが関与していることが多い^{1,9)}, 注意を要する。

文 献

- 1) Dravet C, et al: Severe myoclonic epilepsy in infants. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 2nd ed (ed by Roger J, et al), p75-80, John Libbey Eurotext, London, 1992.
- 2) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399, 1989.
- 3) 荻野竜也: Severe myoclonic epilepsy in infancyに関する臨床的脳波学的研究. *てんかん研究* 4: 114-126, 1986.
- 4) Kanazawa O: Refractory grand mal seizures with onset during infancy including severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 23: 749-756, 2001.
- 5) 岡 鉄次: 岡山県における小児てんかんの実態, 脳と発達 34: 95-102, 2002.
- 6) Hurst DL: Epidemiology of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 31: 281-286, 1990.
- 7) 林 北見, 福山幸夫: 乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI). *小児内科* 22: 129-133, 1990.
- 8) Claes L, et al: De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A causes severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 68: 1327-1332, 2001.
- 9) 眞庭 聡: Severe myoclonic epilepsy in infancyに関する継断的研究. *てんかん研究* 11: 226-235, 1993.
- 10) Ohki T, et al: Severe myoclonic epilepsy in infancy: evolution of seizures. *Seizures* 6: 219-224, 1997.
- 11) Ogino T, et al: The epileptic syndrome sharing common characteristics during early childhood

- with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Jpn J Psychiatr Neurol* 43: 479-481, 1989.
- 12) Yakoub M, et al: Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 14: 299-303, 1992.
- 13) Oguni H, et al: Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 35: 1140-1145, 1994.
- 14) Hurst DL: Severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 3: 269-272, 1987.

のは、① diazepam と② phenytoin のみであり、③ pentobarbital は製造中止となっている。従って、現実には、多くの医師が意識するとなしに拘わらず、適応外使用を強いられている。また、lidocaine, midazolam ではけいれん重積症については数編の症例研究の報告があるのみである。さらに、その患者背景や有効性の判断基準などは報告により異なり、有効性や安全性について質の高い十分な検討が行われたとはいえないのが実情である。

3. 今後の課題

適切な情報をもとに、個々の疾患、症状につき新たに適応を取得することが、その医薬品を臨床で広く、安全かつ有効に使用できる唯一の道である。本来は製薬企業が行う課題ではあるが、諸事情から放置されている。医師の側からのアプローチとして、その薬剤の有効性、安全性に関する質の高いエビデンスを集積するための多施設共同研究や、専門学会など公の機関が関与した治療ガイドラインを作成することが、薬剤を臨床でより適切に使用し、かつ、新規適応の取得を現実にする道である。

(林 北見 東京女子医科大学小児科)

II 治療の実際—1

北海道立小児総合保健センターでは小児のけいれん重積およびけいれん群発の第1選択薬ないし第2選択薬の治療として、1993年からMDL治療を行っており、現在まで80例以上の多数例につきその有効性を確認している。MDLはdiazepamの2～3倍の強力な抗けいれん作用を有すること、脂溶性が高く速やかに脳内に到達するため速効性であること、半減期が乳幼児で2～3時間と短い持続静注治療が可能のため長時間けいれん抑制効果を維持できること、主要代謝産物にはほとんど生物学的活性がみられないため投与中止後覚醒までの時間が4～5時間と短いこと、呼吸・循環に対する影響が少なく基準投与量の範囲内では人工呼吸管理や昇圧剤の投与を必要としないこと、通常量の持続投与期間中でも日常生活動作が可能なことなど多くの利点を有しており、けいれん重積やけいれん群発の治療薬としてはきわめて優れた薬剤である。さらに、MDLは静脈内投与に加え、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内投与など種々の投与経路が利用できるという利点も有する。一方、MDLには他のベンゾジアゼピン系

薬物と同様長期投与により依存性や耐性が出現しやすいこと、他薬剤との間に相互作用が生じることがあるなどの問題点があり、MDL治療に際してはこれらに対する注意および対応が必要である。当センターにおける小児のけいれん重積およびけいれん群発に対するMDL持続静注治療法を以下に示す。

1) 生理的食塩水や5%糖液で1 mg/mlに希釈したMDLを最初1回量として0.1～0.3 mg/kgを1 mg/minの速度で静注し、その後は0.1～0.15 mg/kg/hrを基準に持続静注を行い、けいれん抑制が維持されるまで0.05～0.1 mg/kg/hrずつ漸増する(max. 0.5 mg/kg/hr)。なお、最初のMDL1回量投与により速やかにけいれん重積から脱することができた場合でも再発予防および脳の安静を保つ目的で24時間は持続静注を行う。一方、MDL治療開始後もけいれん重積から脱することができないと判断された場合には速やかに他の治療法に切り替える。

2) MDL持続静注治療中は患者の呼吸、循環状態をモニターする。また、脳波上もけいれんが抑制されていることを確認する。

3) けいれん重積ないしけいれん群発から脱し、その後24時間けいれんの再発がなければMDLを漸減、中止する。漸減方法は2～3時間ごとに0.05 mg/kg/hrずつ減量していくが、長期間投与していた場合には減量速度を2～3倍遅らせる。

次に、1993年5月から1997年4月の間にけいれん重積およびけいれん群発に対して施行したMDL持続静注治療成績(脳と発達1998; 30: 290-4)を示す。対象はてんかん9例、髄膜炎・脳炎2例、脳血管障害1例、後天性低酸素性脳症4例の16例で、年齢は1カ月～18歳(平均3歳6カ月)であった。けいれんの型は全身性強直間代発作41機会、複雑部分発作3機会、強直発作3機会、欠神発作1機会の計48機会中、このうち重積が41機会、群発が7機会であった。けいれん抑制効果は30分以内に出現し、48機会中41機会(85.4%)に有効で、維持投与量は0.1～0.3 mg/kg/hr(平均0.22 mg/kg/hr)、投与期間は1～10日(平均4.1日)であった。なお、MDL持続静注治療中にMDLによる呼吸抑制のために人工呼吸管理を要したものはなかった。

最近の特異な脳炎・脳症後てんかんの一群の12歳女児のけいれん重積に対してbarbital大量治療に先

立ってMDL大量持続静注治療を試みた。人工呼吸管理下にMDLを最大1 mg/kg/hrまで増量したが、十分なけいれん抑制効果は得られず、脳波はbarbital大量治療時にみられるようなburst suppressionやcomplete suppressionには至らなかった。このようなMDL大量治療法の有効性についてはさらに検討を要する。

(皆川公夫 北海道立小児総合保健センター小児科)

Ⅲ 治療の実例—2

新潟市民病院は、新潟市周辺および新潟県北部の人口約120万人をカバーする3次救急病院であり、この地区では最も多くの小児救急疾患を診ている。当院におけるけいれん重積症に対するMDL治療の経験を報告する。

当院小児科において、1997年から2001年までの5年間にMDL静注療法を施行した61例、78機会のけいれん重積症を対象とした。年齢は1カ月から16歳(平均3.26歳)で、男児33例、女児28例であった。けいれんの原疾患は、てんかん25例(症候性局在関連性てんかん19例、特発性全般てんかん4例、Doose症候群2例)、熱性けいれん重積10例、脳炎・脳症16例、髄膜炎3例、その他4例であった。また、けいれん重積は持続型47機会、群発型31機会であった。

MDLは0.1～0.3 mg/kgを静注した後、0.06～0.48 mg/kg/hrで持続静注し、有効であれば6～24時間後より漸減開始した。第1選択薬として18例30機会、第2選択薬として29例31機会、第3選択薬として16例16機会、第4選択薬として1例1機会施行した。

第1選択として28機会(93.3%)、第2選択として25機会(80.6%)、第3選択として12機会(75.0%)、第4選択として1機会(100%)、計50例(81.9%)、66機会(84.6%)でけいれんは消失し有効であった。有効であった66機会中63機会では1分間以内にけいれんは消失した。MDL使用法は静注のみが7機会、静注後持続静注が71機会、持続時間は1～240時間(平均53.4時間)であった。使用量はbolus dose 0.05～0.4 mg/kg(平均0.149 mg/kg)、持続量が0.06～0.6 mg/kg/hr(平均0.171 mg/kg/hr)であったが、有効例66機会だけでみると、bolus dose 0.06～0.3 mg/kg(平均0.143 mg/kg)、

持続量0.06～0.25 mg/kg/hr(平均0.143 mg/kg/hr)であった。有効例のほとんどは、0.3 mg/kg以下の静注でけいれんは消失した。副作用として、1例で興奮状態を、1例で呼吸抑制を認めたと挿管は不要であった。

新生児に対するMDLによる治療を実施した1998年から2001年までの3年間に、当院NICUに入院し、けいれん抑制を目的にMDLを使用した16例につき検討した。原疾患は新生児低酸素性脳症9例、脳出血3例、新生児けいれん2例、化膿性髄膜炎1例、皮質形成異常1例であった。他剤使用後、無効な場合に0.1～0.24 mg/kg/hrで持続静注し、16例中11例(68.7%)で発作消失した。10例は人工呼吸管理中に施行し明らかな副作用を認めなかったが、自発呼吸が弱い例が多い印象を得た。原疾患による予後は、10例がCP+MR、9例がてんかんを合併し重症例が多かったことも有効率が低かった一因と推測される。

MDLは、diazepam, phenytoinでみられるような呼吸循環抑制を心配せずけいれん重積症の治療が行える利点がある。実際、当院小児科で過去5年間にMDL静注で呼吸抑制をきたし人工呼吸器管理を要した例が14例あったがMDLでは1例もなかったのは特筆すべきことである。またバルビツレート療法にいたる例を減少させることができ人工呼吸器管理の頻度を減少できた。当院では、MDLで止まらない場合には速やかにバルビツレート治療などに変更したため、使用量は少な目であった。無効例とした症例でも、さらに増量した場合、有効であった可能性もある。どこまで増量すべきかを判断する基準の決定も、今後必要である。けいれん重積症に対するMDL治療は、安全かつ有効と思われたが、新生児例に関してはさらに検討を要する。

(吉川秀人 新潟市民病院小児科)

Ⅳ 治療の実例—3

Midazolamを使用した45症例(男27例、女18例)、のべ62回の入院におけるMDL投与機会(以下、機会と略す)を対象とし、投与時年齢、bolus静注量と持続静注量、投与期間ならびに副作用とその対応を調査した。投与時年齢は0.2～18.4歳で平均は3.7歳だった。53機会MDLのbolus静注が行われた。MDL bolus静注の初回投与量は0.15～

1. けいれんの診療

17. ミダゾラムの使用法と注意点

皆川公夫*
Kimio Minagawa

渡邊年秀
Toshihide Watanabe

Key words: ミダゾラム, けいれん重積, けいれん群発

ミダゾラムは速効性で抗けいれん作用が強力なこと, 持続静注投与が可能なこと, 呼吸・循環に対する影響が少なく基準投与量の範囲内では人工呼吸管理や昇圧薬の投与を必要としないこと, 通常量の持続静注期間中でも日常生活動作が可能なこと, 半減期が短く主要代謝産物に生物学的活性がほとんどないため中止後の覚醒が速いことなど多くの利点を有するため, わが国においては保険適応外使用ではあるが, 最近多くの施設でけいれん重積およびけいれん群発の一次治療ないしは二次治療としてミダゾラム治療が行われている¹⁻⁴⁾。

以下に, てんかんおよび種々の基礎疾患(急性脳炎, 髄膜炎, 急性脳症, 脳血管障害, 低酸素性虚血性脳症, 代謝障害, 熱性けいれんなど)に関連する症候性けいれんの重積, 群発あるいは頻発状態に対するミダゾラム治療について, 当センターにおける使用方法¹⁻³⁾を中心に紹介し, さらにその際の注意点についても記載した。

【けいれん重積および群発時の治療】

1. ミダゾラム静注治療

けいれん重積および群発時のミダゾラム静注治療方式を図に示す。

1) 1回量静注治療

ミダゾラム注射液 (10 mg/2 ml) を生食水か5%糖液で希釈し (当センターでは1 mg/1 ml とすることが多い), 1回量 0.15 mg/kg (0.1~0.3

mg/kg) を基準に 1 mg/分の速度で静注する。ミダゾラム 1回量静注治療はジアゼパム静注に比べ呼吸抑制が少ない, 希釈できる, 作用も強力であるなどの利点があるため, 最近ではジアゼパムに代わって一次治療として用いられることが多くなっている。ミダゾラム 1回量静注により速やかにけいれんが止まった場合でも, 再発予防と脳の安静を保つ目的で, その後 12~24 時間程度はミダゾラムの持続静注を行うことが望ましい。ただし, けいれん開始後 30 分以内ではあるが無治療ではけいれん重積になることが予測される場合に初期治療としてミダゾラム 1回量の静注を行い, 速やかにけいれんが消失, 以後再発の危険性がないと判断されるようなときにはそのまま経過観察としてもよいかと考える。また, いったんけいれんが消失後に再発をみた場合にはジアゼパム静注時と同様, ミダゾラム 1回量静注をさらに 1~2 回反復することもあるが, けいれん抑制が不十分な場合にはミダゾラム 1回量静注後引き続きミダゾラム持続静注治療を開始する。

2) 持続静注治療

前述のように, 希釈したミダゾラム溶液を 0.1~0.15 mg/kg/時で持続静注開始し, けいれん抑制が維持されるまで約 10 分間隔で 0.05~0.1 mg/kg/時ずつ 0.3 mg/kg/時まで増量していくが, 治療経過によっては 0.5 mg/kg/時まで増量してもよい。ちなみに, ミダゾラム持続静注治療の平均有効投与量は 0.2 mg/kg/時前後である。ミダゾラム持続静注中は呼吸, 循環状態をモニターするが, 通常投与量の範囲では人工呼吸管理は不要である。また, 脳波でもけいれんが抑制されていることを確認するが, 脳波の持続的なモニターは必ずしも

* 北海道立小児総合保健センター小児科
〒047-0261 小樽市銭函 1-10-1)
TEL 0134-62-5511 FAX 0134-62-5517
E-mail: kimio.minagawa@pref.hokkaido.jp

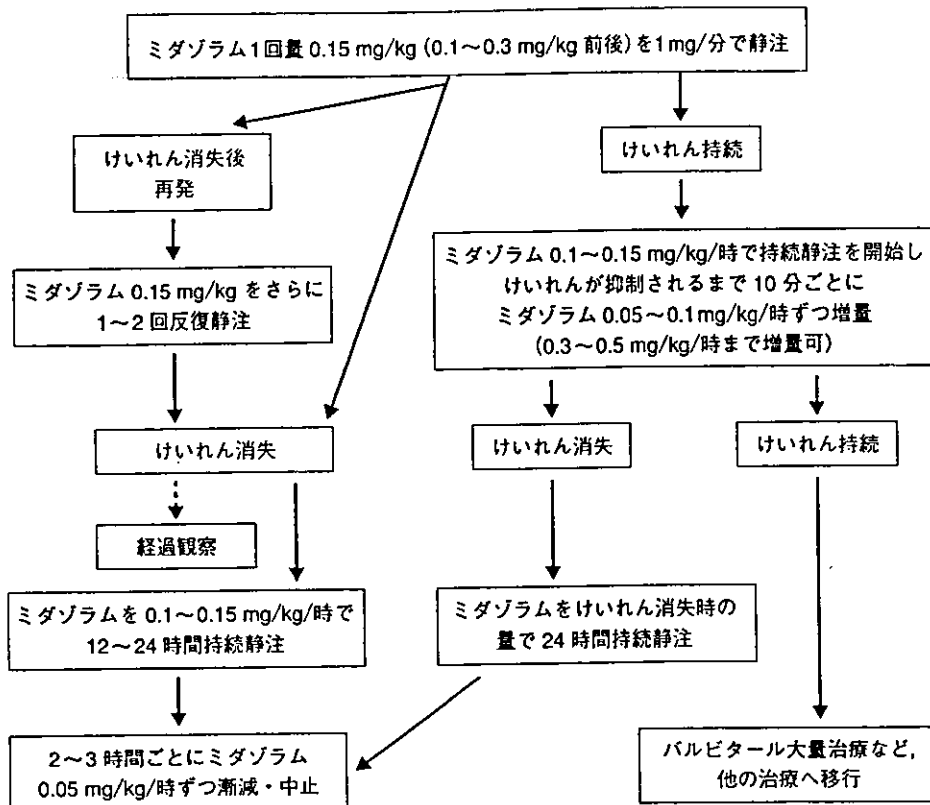


図 けいれん重積および群発時のミダゾラム静注治療方式

必要ない。ミダゾラム持続静注治療によりけいれんが抑制され、その後24時間けいれんの再発がなく全身状態が安定した後は、2~3時間ごとに0.05 mg/kg/時ずつ漸減・中止とするが、長期間持続投与した場合には反跳発作を防ぐためさらに減量速度を2~3倍遅らせることが望ましい。一方、ミダゾラム持続静注開始後もけいれん抑制が得られない場合や効果が不十分と判断した場合には基礎疾患の病態も考慮してできるだけ速やかにバルビタール大量療法など他の治療に切り替える。この際、特異な脳炎・脳症後てんかんの一群、ライ症候群をはじめとする重篤な急性脳症、テオフィリン関連けいれんに基づくけいれん重積、乳児重症ミオクロニーてんかんのけいれん重積、症候性てんかんの強直発作重積などではミダゾラム持続静注治療が無効ないし効果が不十分な場合があることを念頭において治療すべきである。

2. 筋注、注腸、口腔粘膜投与、点鼻治療

ミダゾラムは静注以外の投与経路も利用できるという利点を有する。けいれんに対するミダゾラム1回量の筋注、注腸、点鼻⁵⁾、口腔粘膜投与による治療の報告があり、比較的速やかに効果が発現するため、静脈確保が困難な場合や家庭での初期治療として利用しうると考えられる。ミダゾラム注射液を用いた投与量は筋注0.15~0.3 mg/kg、注腸0.15~0.3 mg/kg、点鼻0.2~0.3 mg/kg、口腔粘膜投与10 mgと報告されているが、実際の臨床使用にあたってはさらに症例の蓄積と詳細な検討を要すると思われる。

【てんかん発作群発あるいは頻発時の治療】

レノックス症候群をはじめとする難治性症候性てんかんでは強直発作などのてんかん発作が群発ないし頻発し、その抑制に難渋することがある。このような場合にミダゾラム持続静注治療を長期

間継続しながら、急性発作の鎮静化に加え経口抗てんかん薬の調整による発作抑制維持をはかることが可能である。0.1~0.3 mg/kg/時のミダゾラム持続静注では日常生活動作が可能であるため長期間継続しても大きな支障がなく、きわめて有用な治療法である。さらにミダゾラム持続静注治療中にフェニトイン静注など他治療を並行して行うことも可能である。

【ミダゾラム治療にあたっての注意点】

- 1) 100時間をこえる長時間持続投与時にはクリアランスが増加し、効果が減弱することがある。
- 2) 長期間の使用により耐性や依存性が生じることがあるので、減量は緩徐に行う。
- 3) ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬のフルマゼニルは覚醒遅延などのミダゾラムによる副作用出現時に投与されることがあるが、長期間ベンゾジアゼピン系薬物を投与されているてんかん患者ではけいれんを誘発させる危険性があるため禁忌とされている。
- 4) ミダゾラムはCYP3A4の基質であるため、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ケトコナゾール、ジルチアゼム、ベラパミル、シメチジンなどとの間に相互作用が生じ、ミダゾラムの血中濃度が上昇することがあるため、注意が必要である。また、フェニトインとの併用ではフェニトインの血中濃度が低下しやすいことも知られている。
- 5) ミダゾラム治療によりけいれんが消失したようにみえても実際にはけいれんが持続している場合があるため、脳波にてけいれんが抑制されていることを確認することが望ましい。
- 6) 0.3~0.5 mg/kg/時までの通常投与量の範囲内ではミダゾラム自体による呼吸抑制のために人工呼吸管理を必要とすることはないが、脳腫脹を伴う重篤な急性脳症などでは基礎疾患の病態に関連する呼吸抑制のために人工呼吸管理を要することがある。
- 7) 急性症候性けいれんの中では特異な脳炎・脳症後てんかんの一群とライ症候群をはじめとする重篤な急性脳症およびテオフィリン関連けいれんに基づくけいれん重積ではミダゾラム持続静注

治療が無効な場合が多く、早めにバルビタール大量療法などへ移行するほうがよい。てんかん症候群の中では乳児重症ミオクロニーてんかんのけいれん重積とレノックス症候群をはじめとする難治性症候性てんかんの強直発作重積などでは効果が限られる場合があるが、長期持続投与が可能のため比較的有用性は高いことが多い。

8) バルビタール大量療法（バルビタール昏睡治療）と同様、ミダゾラムを大量投与して脳波所見をburst suppressionないしcomplete suppressionに至らせるミダゾラム昏睡治療の報告⁶⁾があり、最近、筆者らも特異な脳炎・脳症後てんかんの一群の12歳女児に対して人工呼吸管理下にミダゾラム持続静注投与量を1 mg/kg/時まで増加させてみたが、脳波上burst suppressionやcomplete suppressionには至らず、けいれん抑制も不十分で、バルビタール昏睡治療に匹敵するような期待した効果は得られなかった。しかし、1 mg/kg/時のミダゾラム投与量でも呼吸・循環に対する影響は比較的少なく、投与量の安全域はかなり広い印象を受けた。このようなミダゾラム大量投与により前述の報告⁶⁾のように臨床的ならびに脳波学的にバルビタール昏睡治療と同等の効果が得られるのかどうかはさらに今後の検討が必要と考える。

9) 新生児けいれんの治療にもミダゾラムが使われる場合があるが、その適応および使用基準などについては、今後の検討課題である。

文 献

- 1) 皆川公夫：乳児重症ミオクロニーてんかんを有する小児例におけるけいれん重積症に対するmidazolamの使用経験。脳と発達 27：498-500, 1995
- 2) 皆川公夫：ミダゾラムによる痙攣重延状態の治療。日本小児臨床薬理学会雑誌 10：40-43, 1997
- 3) 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
- 4) Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, et al: Midazolam as a first-line agent for status epilepticus in children. Brain Dev 22：239-242, 2000
- 5) 藤田浩史、村中秀樹、丸山秀和：Midazolam経鼻投与によるてんかん重積予防。脳と発達 33：283-284, 2001
- 6) Igartua J, Silver P, Maytal J, et al: Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. Crit Care Med 27：1982-1985, 1999

バルプロ酸の使い方と注意点

山本 仁*
Hitoshi Yamamoto

宮本雄策
Yusaku Miyamoto

はじめに

バルプロ酸 (VPA) は抗てんかん薬として 1964 年にフランスで最初に臨床に導入され、わが国でも臨床に使用されてから約 25 年が経過している。現在、VPA はてんかんの治療薬としては最もよく使用される薬剤の一つであり、欠神発作や強直、間代発作だけでなく、部分発作に対する有効性の高いことも認められ、種々の発作型で第 1 選択薬として用いられるようになってきている。また、熱性けいれんの再発予防における持続投与や脳外科の術後のけいれんの予防、けいれん重積状態などに対しても使用されている。このように VPA が広く用いられるようになった背景には本剤が比較的安全で、広い抗てんかん作用をもっていることがあげられる。しかし、薬剤には副作用が伴うことも事実である。本稿では、VPA の一般的な使用法、副作用および他の薬剤との相互作用について最近の知見を含めて述べる。

I. VPA の特徴と作用機序

VPA は、従来の抗てんかん薬の構造とは異なる簡単な基本構造をもつ低級脂肪酸であり、1882 年に合成され、初めは溶剤として用いられていた。現在市販されている VPA の多くは valproic acid の Na 塩である。この Na 塩は吸湿性が高く、水によく溶け、メタノールやエタノールにも溶ける物質である。わが国では 1975 年に錠剤、シロップ剤、1981 年に細粒、1991 年に徐放剤がそれぞれ市販さ

れた。作用機序については、他の抗てんかん薬と同様に確かなものは明らかではないが、これまで VPA の作用機序として、以下のようないくつかの可能性があげられている。一つは中枢神経系の主要な抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の合成酵素グルタミン酸デカルボキシラーゼの活性化を介した GABA 合成亢進作用があげられている¹⁾。また、コハク酸セミアルデヒドログナーゼを阻害することによる、GABA 濃度低下を防ぐ作用が指摘されている。そのほか、 γ -ヒドロキシ酪酸の興奮性アミノ酸を介する神経伝達の抑制²⁾、GABA 分解抑制作用、NMDA 受容体活性化を介した興奮抑制作用³⁾、カリウムチャンネルとナトリウムチャンネルに作用し、ニューロンの反復放電回数を減少させた報告などもある⁴⁾。ほかにもいくつかあるが、はっきりしたものは不明である。

II. VPA の吸収・代謝およびタンパク結合

VPA の吸収はよく、錠剤では 90~100%とされている。そして、他の抗てんかん薬服用中でも変りないといわれている。VPA は投与された量の 96%は肝臓で代謝され、ミトコンドリア、ペルオキシゾームにおける β -酸化、小胞体でチトクローム P 450 を触媒として行われる ω -酸化および ω -1,2 酸化、グルクロン酸抱合によって代謝される。タンパク結合においては、VPA は血中のアルブミンとの結合率が高く、85~94%ぐらいといわれている。VPA の血中濃度が高くなるとタンパク結合率も高まるが、同時に抗てんかん薬としての効果をもつ遊離型 VPA も増える。VPA の血中濃度が 75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のときは遊離型 VPA の割合は 7~9

* 聖マリアンナ医科大学小児科
(〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1)
TEL 044-977-8111 FAX 044-976-8603
E-mail: h3yama@marianna-u.ac.jp

表 1 発作型による薬剤選択

		第1選択	第2選択	無効薬
全般 発作	強直間代	バルプロ酸 フェニトイン	フェノバルビタール, カルバマゼピン, ソニサミド, プリミドン, クロバザム, (ラモトリギン), (トピラメート)	エトサクシミド
	強直	バルプロ酸	クロナゼパム, フェノバルビタール, フェニトイン, クロバザム, (ラモトリギン)	
	欠神	バルプロ酸 エトサクシミド	クロナゼパム, アセタゾラミド, (ラモトリギン)	フェニトイン フェノバルビタール プリミドン
	非定型欠神	バルプロ酸	クロナゼパム, ニトラゼパム, エトサクシミド, カルバマゼピン, ソニサミド, クロバザム	
	ミオクロニー	バルプロ酸	クロナゼパム, ニトラゼパム, エトサクシミド, クロバザム, フェノバルビタール, ソニサミド, (ラモトリギン)	カルバマゼピン
	脱力	バルプロ酸 クロナゼパム	エトサクシミド, フェノバルビタール, フェニトイン, ニトラゼパム, ソニサミド	
部分 発作	単純 複雑 二次性全般化	カルバマゼピン フェニトイン	ソニサミド, バルプロ酸, フェノバルビタール, プリミドン, クロナゼパム, クロバザム, アセタゾラミド, (ガバペンチン), (ピガバトリン), (ラモトリギン), (トピラメート)	エトサクシミド

() 内は日本未発売

(黒川⁶⁾ 2001 より一部改変)

%, 100 µg/ml では 15%, 125 µg/ml では 22%, 150 µg/ml になると 30%と血中濃度上昇に伴い遊離型 VPA は増加することが報告されている⁹⁾。そこで腎疾患や栄養障害, 低アルブミン血症, ACTH 療法時などに際しては遊離型の急激な上昇に注意が必要である。また成人に比較すると, 一般に新生児から小児期にかけては遊離型の割合が高いとされている。生物学的半減期は短いので, 血中濃度の日内変動はかなり著しい。生物学的半減期は, 成人では 6~15 時間, 小児では少し長く 8~15 時間である。

III. VPA の使用法

てんかんの治療を開始するには, まず, それがてんかんであるという確かな診断が第一である。そして治療は発作の抑制がすべてではなく, 時として一緒にみられる情動的な障害, 行動の異常, 学習の障害, 社会や日常生活への適応などに対しても十分な配慮が必要である。現在のとんかん治療の中心は, 薬による発作の抑制であり, そのときに最も基本となる点は発作型に適した薬剤を選ぶことである。表 1 に示したように, 全般発作で

は強直, 間代, 強直間代, ミオクロニー, 脱力発作のいずれに対しても VPA が第 1 選択である。定型的欠神発作では VPA, エトサクシミド (ESM) のどちらを第 1 選択としてもよい。VPA が無効で ESM が有効な場合とその逆の場合もあり, 無効のときは早急に切り替えてみる必要がある。覚醒時大発作にも VPA が第 1 選択である。部分発作, 二次性全般化発作に対しては, カルバマゼピン (CBZ) が第 1 選択であり, 第 2 選択薬は VPA である。VPA は部分発作, 全般発作のどちらにも効き, 発作型がわからないときは VPA で始められる。そのほか, 小児期の難治なてんかん症候群の代表である West 症候群, Lennox-Gastaut 症候群に対してもベンゾジアゼピン系薬剤や VPA が使用されることが多い。投与量は体重, 年齢によって決められるが, 最初は眠気などをきたしやすいので少量から投与する。VPA は通常 10~15 mg/kg/日で始め, 眠気, ふらつき, その他の副作用, 発作抑制の度合いをみながら, 薬剤が適当と判断できれば, 発作が抑制されるまであるいは副作用が出現するまで徐々に増量する。小児の場合, 一般的には 20~30 mg/kg/日で維持できるが, 発作が抑制できないときは 50 mg/kg/日まで増量できる。