

ら7~10日後に再度施行する。

b. 慢性期

処方例

ベタフェロン(遺伝子組み替え型インターフェロンβ-1b製剤) 800万単位(成人量) 皮下注 隔日
わが国では2000年秋から保険適用になった。再発寛解型での抑制が期待できる。欧米の報告では小児も有効であった。

その他、免疫抑制薬(イムランなど)、免疫グロブリン大量療法(保険適用外)や海外治験でのインターフェロンβ-1a, copolymer-I(合成ペプチド)などが再発率を低下させたとする報告がある。

c. 対症療法

痙性麻痺に対しては理学療法、作業療法とともに必要な場合には抗痙縮薬を用いる。

処方例

リオレサル 3~5 mg/日(初回量) 分1~2 食後2~3日ごとに3~5 mg/日ずつ増量
排尿障害にボラキス、有痛性疼痛に対してテグレトールなどが用いられる。

■急性散在性脳脊髄炎(ADEM*)

自己免疫機序で発症し、中枢神経白質を中心に生じる急性炎症性脱髄病変である。症状は多彩であるが、経過は単相性で、予後は比較的良好とされている。

治療方針

ステロイド療法が最善の治療法であり、脳浮腫や痙攣に対する治療を併用する。

a. ステロイド治療

処方例

- (1) プレドニン 1~2 mg/kg/日(最大60 mg/日) 分2~3 2週間 その後1~2か月かけて漸減
- (2) ソル・メドロール注 20~30 mg/kg(最大1,000 mg/日)

使用法は多発性硬化症と同様。

b. 脳浮腫

処方例 (1)または(2)

- (1) グリセオール(20 g/200 ml) 0.5~1 g/kg/回
- (2) マンニトール(60 g/300 ml) 0.5~1 g/kg/回
いずれも30分~1時間かけて点滴静注, 1日2~4回

c. 痙攣

処方例 (1)で効果なければ(2)

- (1) セルシン(10 mg/2 ml) 0.2~0.5 mg/kg 1~2分かけて緩徐に静注
- (2) アレピアチン(250 mg/5 ml) 10~15 mg/kg 心電図モニター下に緩徐に静注(1 mg/kg/分

以下)

顔面神経麻痺

相原正男 山梨大学講師・小児科

顔面神経麻痺は、脳橋の顔面神経核より上位の障害による中枢性(核上性)麻痺、核性麻痺、神経核より末梢側の障害による末梢性(核下性)麻痺に臨床上大別できる。その局所診断に基づいて病因を診断する。病因は、炎症、外傷、腫瘍などさまざまであるが、いわゆる原因不明の末梢性顔面神経麻痺(Bell麻痺)が約80%を占めて最も多い。

■治療

治療の原則は、原因疾患に対する治療をまず行う。Bell麻痺の予後は一般に良好で、85%以上は後遺症なく自然回復するが、5%は顔面神経麻痺が残存する。発症後1週間以内では、顔面神経管内の浮腫による顔面神経のWaller変性の進行を防止する目的で、プレドニゾロンを投与する。

処方例

プレドニン 1 mg/kg/日 分2~3 連日5日間以後減量して2週間で離脱

しかし、本剤の投与に関しては、頭痛、耳痛などの自覚症状軽減には有効であるが、長期的予後の有効性については確立されていない。

末梢循環改善薬であるニコチン酸トコフェロール(ユベラN, 成人量300~600 mg/日, 分3)、神経線維再生促進薬の補酵素型ビタミンB₁₂(メチコパール, 成人量1,500 μg/日, 分3)なども使用されるが、補完的治療である。

最近、Bell麻痺成人例の病因としてHSV-1感染との関係に注目しアシクロビル(ゾビラックス)とプレドニゾロンの併用を勧める報告もあるが、その適応は小児では不明である。閉眼障害(兔眼)がひどければ、角膜の乾燥を防ぐために、コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼液を点眼する。

処方例

コンドロロン 1日2~4回 点眼

生活指導として、発症1週間以内は安静を保ち、精神的ストレスや寒冷暴露を避けることも大切である。

症例により、顔面神経管開放術や星状神経節ブロックなどが試みられているが、小児での適応はまれである。

* ADEM: acute disseminated encephalomyelitis

期も効果持続時間に影響する。また、作用部位への分布の遅れや活性代謝物、耐性現象などのため一般的な直線モデルや sigmoid E_{max} model では解析しにくい場合も多いと考えられる。

6 睡眠薬の有害反応

BZ系薬物の有害反応は、抗不安薬の項を参照すること。

【引用文献】

- 1) Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA: Hypnotics and Sedatives, Ethanol. Hardman JG, et al (eds): Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill, p368 1996.
- 2) 村崎光邦: 睡眠薬の種類と作用. 臨床と研究 76 : 229, 1999.
- 3) Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, et al: Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. J Clin Psychopharmacol 19(6 Suppl 2) : 12S, 1999.
- 4) Greenblatt DJ, Wright CE, von Moltke LL, et al: Ketoconazole inhibition of triazolam and alprazolam clearance: differential kinetic and dynamic consequences. Clin Pharmacol Ther 64 : 237, 1998.
- 5) Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al: Kinetic and dynamic study of zolpidem with ketoconazole, itraconazole and fluconazole. Clin Pharmacol Ther 64 : 661, 1998.
- 6) Villikka K, Kivisto KT, Backman JT, et al: Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. Clin Pharmacol Ther 61 : 8, 1997.
- 7) Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, et al: The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. Clin Pharmacol Ther 70 : 317, 2001.
- 8) Friedman H, Greenblatt DJ, Peters GR, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: effect of dose, plasma concentration, and time. Clin Pharmacol Ther 52 : 139, 1992.
- 9) Greenblatt DJ, Harmatz JS, Engelhardt N, et al: Pharmacokinetic determinants of dynamic differences among three benzodiazepine hypnotics. Flurazepam, temazepam, and triazolam. Arch Gen Psychiatr 46 : 326, 1989.
- 10) Chouinard G, Lefko-Singh K, Teboul E: Metabolism of anxiolytics and hypnotics: benzodiazepines, buspirone, zopiclone, and zolpidem. Cel Mol Neurobiol 19 : 533, 1999.
- 11) Hesse LM, Venkatakrishnan K, von Moltke LL, et al: CYP3A4 is the major CYP isoform mediating the *in vitro* hydroxylation and demethylation of flunitrazepam. Drug Metab Dispos 29 : 133, 2001.
- 12) 藤崎 浩, 廣津京一, 小川孝行, 他: クアゼパムおよびその代謝物のヒトにおける代謝: 代謝酵素の同定お

よび薬物間相互作用に関する検討. 薬物動態 16 : 558, 2001.

- 13) Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O, et al: Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. Drug Metab Dispos 27 : 1068, 1999.

(小手川 勤)

5 抗てんかん薬

a 抗てんかん薬の薬理作用

抗てんかん薬 (antiepileptic drug) の薬理, すなわち発作抑制の機序についてはいくつかの説があるが, いまだ明確な機序はわかっていない。しかし, 現在使用されている抗てんかん薬のほとんどは, 発作の焦点となる病的に興奮性の高まったニューロンに特異的に作用して, 異常発射 (放電) を抑制することよりも, 周囲の正常ニューロンを抑制して, 正常細胞が焦点からの異常放電に巻き込まれることを防ぎ, 発作の伝播を阻止すると考えられている¹⁻³⁾。

① 神経生理学的機序

抗てんかん薬の神経生理学的作用として, 神経細胞膜の電解質代謝に関与して膜を安定化させる作用, シナプス前抑制またはシナプス後抑制の増強作用, 神経に一定の頻回刺激を与えるとシナプス伝達が一時期著しく増強する強縮後増強現象 (post-tetanic potentiation: PTP) の抑制作用, 不応期の延長などが知られているが, これらはいずれも抗てんかん作用機序の本質を十分説明するものではない。抗てんかん薬による正常な神経細胞の興奮性の抑制は, 中枢神経系の広範な活動を抑制し, そのため眠気やふらつきなどの副作用が出現する。

② 生化学的機序

また, このような抗てんかん薬の作用機序や発作の発現機序が, 神経細胞膜の安定性と, γ -アミノ酪酸 (GABA) やノルアドレナリン, ドパミン, セロトニンなどの生体アミン, さらにアセチルコリンその他の化学伝達物質の関与という生化学的側面から検討されている。

表 3-31 主な発作型に対する適応薬物

発作型		第一選択薬	第二選択薬	無効薬
部分発作	単純部分発作	カルバマゼピン	バルプロ酸ナトリウム	エトスクシミド
	複雑部分発作	クロナゼバム	クロバザム	
	二次性全般化発作	フェニトイン ゾニサミド	フェノバルビタール プリミドン	
全般発作	強直間代発作	バルプロ酸ナトリウム フェニトイン カルバマゼピン ゾニサミド	フェノバルビタール プリミドン クロナゼバム クロバザム	エトスクシミド
	欠神発作	バルプロ酸ナトリウム クロナゼバム エトスクシミド	ゾニサミド	フェノバルビタール プリミドン フェニトイン カルバマゼピン
	非定型欠神 ミオクロニー発作 強直発作 脱力発作	バルプロ酸ナトリウム クロナゼバム ニトラゼバム	ゾニサミド クロバザム	

一つの考え方として、抗てんかん薬がてんかん発射の拡大を抑制し、けいれん閾値を上昇させるのは、神経細胞膜の安定性の増大の結果であって、その生化学的機序として、抗てんかん薬が Na^+ , K^+ , ATPase 活性, cAMP 産生, 蛋白リン酸化反応などに修飾を加え、特定のイオンに対する膜透過性の抑制が起こることが想定されている。フェニトイン, カルバマゼピン, バルプロ酸, ゾニサミドはいずれも Na^+ チャネルを抑制する。てんかんの発作焦点に Na^+ チャネルの異常による過剰興奮が存在するか否かは不明であるが、これらの薬物は焦点部位の Na^+ チャネル, あるいは過剰興奮が伝播する神経線維の伝導を抑制すると考えられている。エトスクシミドは Ca^{2+} チャネルを抑制し, ゾニサミドは Na^+ チャネルとともに Ca^{2+} チャネルも抑制する。

一方、中枢神経系における抑制性伝達物質と考えられている GABA を介する作用機序として、GABA_A受容体- Cl^- チャネル機能促進説がある。これは、GABA_A受容体の α サブユニットにはベンゾジアゼピン結合部位, β サブユニットには GABA 結合部位が存在し、それぞれ 2 個ずつのサブユニットが集まって Cl^- チャネルを形成しているとの概念で、この Cl^- チャネルの近辺にはピクロトキシン結合部位が存在し、ピクロトキシンは Cl^- チャネルを遮断する。バルビツール酸誘導

体はこの部位に結合して Cl^- チャネルを開口し、 Cl^- 流入を促進する。ベンゾジアゼピン誘導体は GABA の受容体への結合を増大し、GABA_A受容体機能を亢進する。

主な発作型に対する適応薬物と投与量

てんかんの薬物療法の基本は、発作型に適した、しかも副作用の少ない薬物を選択することで、薬物は原則として単剤で開始し(monotherapy)、これが最大量に至っても発作が抑制されない場合に次の薬物を使用する。この際には、血中濃度の測定が判断の助けになる。最初からの安易な多剤治療(polytherapy)は避ける。多剤治療時には併用薬物間の相互作用(interaction)や副作用の増強、さらにこれらとも関連して発作の増強などの問題点が多い²⁻⁵⁾。

てんかん発作は部分発作と全般発作に大別されるが、主な発作型に対する適応薬物を表 3-31 に、主要抗てんかん薬の蛋白結合率, 血中半減期(生物学的半減期), 有効血中濃度(治療濃度域), 中毒血中濃度を表 3-32 に記す。また、小児を含む対象での、主要抗てんかん薬の標準的な維持投与量と副作用を表 3-33 に示す。

表 3-32 主要抗てんかん薬の蛋白結合率, 血中半減期, 有効血中濃度および中毒血中濃度

薬物名	蛋白結合率 (%)	血中半減期 (時間)	有効血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	中毒血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
フェニトイン	85~90	10~20* ¹	5~20	>20~25
フェノバルビタール	40~60	50~120	15~25(40)	>40~50
プリミドン	(0)~30	10~12	5~12* ²	>15
カルバマゼピン	70~80	15~30	(4)6~10	>15
エトスクシミド	none	60	40~100	>150
バルプロ酸ナトリウム	85~95	8~12(15)	50~100	—
ニトラゼパム	55; 85~90	20~30	—	—
クロナゼパム	85~90	24~48	0.02~0.07	>0.08
クロバザム	85~90	10~30	0.05~0.3* ³	—
ゾニサミド	50	60	15~40	>40
アセタゾラミド	90	10~15	8~14	—

*¹投与量, 血中濃度により異なる。*²プリミドン由来のフェノバルビタール血中濃度も考慮のこと。*³活性代謝物 N-アスメチルクロバザムの効果と血中濃度に留意のこと。

表 3-33 主要抗てんかん薬の投与量と副作用

薬物名	投与量 (mg/kg/day)	主な副作用
フェニトイン	5~8	眠気, 失調, 眼振, めまい, 複視, 発疹, 末梢神経炎, chorea 様運動, IgA 欠乏, 高血糖, 白血球減少, 巨赤芽球性貧血, 歯肉増生, 多毛
フェノバルビタール	2~5*	眠気, 発疹, 過動, 不穏, 睡眠障害
プリミドン	20	同上
カルバマゼピン	15~20	眠気, 失調, めまい, 複視, 胃腸障害, 発疹, 一過性白血球減少
エトスクシミド	20	胃腸障害, 頭痛, 眠気, めまい, 行動異常, 発疹, SLE, 白血球減少, 貧血
バルプロ酸ナトリウム	20~30(最大 50)	胃腸障害, 眠気, 静穏, 脱毛, 血小板減少, 肝障害, 肺炎, 高アンモニア血症
ニトラゼパム	0.1~0.5	眠気, 失調, 筋緊張低下, 唾液・気道分泌過多
クロナゼパム	0.05~0.2(最大 0.25)	眠気, 失調, 筋緊張低下, 疲労感, 唾液・気道分泌過多, 過動, 不穏
クロバザム	0.2~0.8	眠気, 失調, めまい, 複視, 唾液分泌過多, 食欲不振
ゾニサミド	4~8(最大 12)	眠気, 失調, 無気力, 動作の緩慢化, 記憶・判断力低下, 食欲不振, 胃腸障害, 発汗障害
アセタゾラミド	10~20	眠気, 失調, 知覚異常, 呼吸促進, 眼調節障害, 口渇, 食欲不振, 多尿

*体重 20 kg までは 4~5 mg/kg/day。

部分発作

最近では, 部分発作のすべての発作型に対して, カルバマゼピンが第一選択薬として用いられる。眠気, ふらつき(失調)などの初期の副作用を避けるために, 最初は維持量の 2/3 から開始し, 2 週後に初回維持量まで増量する。通常の初回維持量は, 小児では 15 mg/kg/day, 最大維持量は 20 mg/kg/day である。

カルバマゼピンが無効な場合にはクロナゼパムを用い, さらに両者に反応しない場合にはフェニトイン, バルプロ酸ナトリウム, アセタゾラミドを使用する。アセタゾラミドのみは付加的に用い, 単剤では無効で他剤に併用して用いる。

わが国で開発されたゾニサミドは, 多くの発作型に適応を有するが, 部分発作に対する効果がとくに優れている。初回維持量は 4~8 mg/kg/day

が目標で、経過によって 12 mg/kg/day まで増量するが、最初 2 mg/kg/day から開始し、以後 1 週ごとに同量ずつ増量するか倍増すると、眠気、ふらつき、無気力などの副作用の出現が少ない。わが国では最近ようやく導入されたクロバザムも、すべての部分発作、ならびに欠神発作を除く全般発作に適応を有し、他の抗てんかん薬で十分な効果が得られない場合に、これに併用して使用する。成人では 10 mg/day、小児では 0.2 mg/kg/day から開始し、症状に応じて漸増する。維持量は、成人では 10~30(最大 40)mg/day、小児で 0.2~0.8(最大 1.0)mg/kg/day である。

② 全般発作

欠神発作に対しては、バルプロ酸ナトリウムおよびクロナゼパムが極めて有効で、とくにバルプロ酸ナトリウムは一般に眠気、静穏などの副作用が少ないことと相まって、広く使用される。通常の投与量は 20~30 mg/kg/day である。クロナゼパムを使用する場合には、眠気などの初期の副作用を避けるために、後述するごとく、少量から始め漸増する。欠神発作に対しては、エトスクシミドも有効である。

強直間代発作に対しては、広範囲の薬物が有効である。フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、カルバマゼピンおよびバルプロ酸ナトリウム、クロナゼパムが使用されるが、バルプロ酸ナトリウムが第一選択薬としての価値が高い。

非定型欠神、ミオクロニー発作、強直発作、脱力発作、およびこれらの発作型を合併する Lennox-Gastaut 症候群に現在最も有効な薬物はベンゾジアゼピン系薬物(ニトラゼパム、クロナゼパム、クロバザム)およびバルプロ酸ナトリウムである。ベンゾジアゼピン系薬物ではクロナゼパムが広く用いられ、最大量は 0.25 mg/kg/day であるが、最初は 0.025 mg/kg/day の少量から投与し、以後効果が出るか、眠気、ふらつきなどの副作用を認めるまで、まず 0.05~0.1 mg/kg/day を目標に、約 1 週間隔で漸増する。

また、難治な強直間代発作、強直発作、さらに非定型欠神に対して、ゾニサミドの効果も期待される。West 症候群に対しては、ビタミン B₆ 大量

療法、ACTH 療法を行うが、ACTH 療法に併用し、またその後の維持療法にクロナゼパムまたはバルプロ酸ナトリウムを用いる。

⑩ 有害反応と使用上の注意

① 有害反応

抗てんかん薬の有害反応(副作用)は、投与初期に一過性に認められる眠気を除けば、急性、慢性および特異反応(idiosyncrasy)によるものに大別される^{2,3,6)}。

急性の中毒症状は、過量投与により中毒血中濃度を呈する場合に生じる中枢神経系の症状で、一般に眼球振盪、めまい、複視、ふらつき(失調性歩行)、静穏、眠気および嗜眠などが顕著なものとして挙げられるが、これらが慢性に経過する場合もある。特異反応および慢性中毒の発現には、投与量以上に、素因および投薬期間が強く関与する。いずれも皮膚症状、肝・造血器障害、免疫異常が主なもので、薬疹は特異反応の範疇に属し、初回は投薬開始後 1~2 週で出現することが多く、カルバマゼピン使用時に薬疹の出現頻度が高い。

さらに、バルプロ酸ナトリウムの使用時にまれにみられる脾炎、血小板機能異常、高アンモニア血症、ゾニサミドを用いる場合にみられる発汗減少、高次の精神機能障害など、各薬物に特異な副作用にも留意する必要がある。

② 体内動態の特異性と併用薬物間の相互作用

一般に用いられる抗てんかん薬の多くでは、ふつう投与量と血中濃度の間に直線関係が得られるが、フェニトインは特異な体内動態(Michaelis-Menten kinetics)を示す。すなわち、治療域の範囲内で、個々に一定の投与量、一定の血中濃度を超えると血中半減期が延長し、以後は少量の投与量の増加に伴い急激に血中濃度が上昇して、容易に中毒濃度に至る危険がある。さらに、バルプロ酸は高血中濃度にあるときは蛋白結合率が減じ、遊離型の薬物濃度の比率が増加し、これに伴いクリアランスが増して、投与量と血中濃度の関係が直線的でなくなる^{2,3)}。

一方、2 種以上の抗てんかん薬を併用する場合

には、両者間の相互作用が問題になる^{2,3,6,7)}。抗てんかん薬間の相互作用はほとんどすべてが肝での代謝過程にかかわるもので、肝の microsome 分画にある酵素系(チトクローム P450)を誘導し、併用他剤の代謝を促進して血中濃度を低下させる一方、代謝過程が他剤の代謝と拮抗するなどして抑制されると血中濃度が上昇する。また、一部の薬物間では蛋白結合に関して拮抗が起こる。

たとえば、最近広く使用されているカルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパムに、かつての主要抗てんかん薬であるフェニトイン、フェノバルビタールあるいはプリミドンを併用すると、相互作用により肝での代謝が促進されて、カルバマゼピン、バルプロ酸、クロナゼパム血中濃度はいずれも、それぞれの単剤投与時に比べ、明らかに低値を示す。カルバマゼピンにも肝での酵素誘導作用があり、併用他剤の血中濃度を低下させる。

また、カルバマゼピンにバルプロ酸ナトリウムを併用すると、カルバマゼピンの血中濃度は変化しないが、活性第一次代謝物カルバマゼピン-10,11-エポキシドの血中濃度が上昇する。さらに、

総血中濃度に対する遊離型のカルバマゼピンならびにカルバマゼピン-10,11-エポキシドの血中濃度の比率が増加し、両剤の併用時には、とくにカルバマゼピン-10,11-エポキシドに由来する眠気、ふらつきなどの副作用が出現する可能性がある。

【文献】

- 1) Eadie MJ, Tyrer JH: Anticonvulsant Therapy: Pharmacological Basis and Practice, 3rd ed, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1989.
- 2) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS(eds): Antiepileptic Drugs, 4th ed, Raven Press, New York, 1995.
- 3) 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, p205, 1996.
- 4) 三浦寿男: てんかんの薬物療法. 日本小児神経学会卒業教育委員会(編): 小児神経学の進歩, 第13集, 診断と治療社, p100, 1990.
- 5) 三浦寿男: 小児の治療指針—てんかん. 小児科診療 55 (増刊号): 509, 1992.
- 6) 砂押 渉, 三浦寿男: 抗てんかん薬の相互作用と副作用. 小児内科 31: 474, 1999.
- 7) Miura H: Developmental and therapeutic pharmacology of antiepileptic drugs. Epilepsia 41(Suppl. 9): 2, 2000.

(三浦寿男)

薬剤名、規格単位	適応	用法、用量	備考(副作用、禁忌等)
炭酸リチウム <i>lithium carbonate</i> リーマス Limas (大正) 錠 100mg 200mg ⊕26.70	躁病及び躁うつ病の躁状態	400~600mg/日, 2~3回に分服から開始以後3日~1週間ごとに1,200mg 日まで漸増 維持量: 200~800mg/日 1~3回に分服	①過量投与でリチウム中毒(初期は嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振等、進行すると急性腎不全により電解質異常が出現し、全身けいれん、ミオクローヌス等)、徐脈、悪性症候群、脳液異常、めまい、発熱、頭痛、知覚異常等精神神経症状、振戦、緊張亢進・低下、腱反射亢進、運動失調、ECG異常、血圧低下、頻脈、不整脈、末梢循環障害、多尿、排尿困難、乏尿、頻尿、蛋白尿、腎機能異常、肝機能異常、嘔気、嘔吐、口渴、胃腸障害、白血球増多、皮疹、痒痒、毛のう炎、下肢潰瘍、甲状腺機能障害、脱力・倦怠感、体重増加・減少、浮腫 ②脳液異常、重篤な心疾患、腎障害、衰弱・脱水状態、発熱、発汗又は下痢を伴う疾患、食塩制限患者、妊婦又は妊娠の可能性、授乳婦 (併発)チアジド系薬剤
リチオマール (錠 100・200mg)	ポイント▶血清リチウム値2mEq/L以上では減量又は休薬。同じ血中濃度でも急性中毒より治療中に起きた中毒の方がより重篤な症状を示す。③F: 85%以上, CL: 1.6L/hr(70kg), t _{1/2} : 27hr, V: 56L/70kg, 治療域: 0.4~1.2mEq/L		
カルバマゼピン <i>carbamazepine</i> テグレットール Tegretol (ノバルティス) 錠 50% 錠 100mg 200mg ⊕15.50	精神運動発作、てんかん性格・てんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作、躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態、三叉神経痛	最初200~400mg/日, 1~2回に分服, 漸増して通常600mg/日, ~1,200mg/日まで可 最初200~400mg/日, 1~2回に分服, 通常600mg/日, ~800mg/日まで可	①汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、赤芽球病、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、SLE様症状、紅皮症、リンパ節腫脹を伴う過敏反応、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、PIE症候群、間質性肺炎、血栓塞栓症、悪性症候群、アナフィラキシー反応、うつ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈、SIADH、無菌性髄膜炎、白血球減少、ポルフィリン症、AST・ALT・γ-GT上昇、蛋白尿、乏尿、BUN、血清クレアチニン上昇、眠気、めまい、注力・集中度・反射運動能力等の低下、幻覚、ふらつき、立ちくらみ、視覚障害、複視、眼振、霧視、刺激伝導障害、血圧上昇、食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、発熱、口渴、脱毛、聴覚異常 ②本剤又は三環系抗うつ薬に対し過敏症歴、重篤な血液障害、第2度以上の房室ブロック、高度の徐脈
テレスミン(錠 50% 錠 200mg)、レキシシン(錠 50% 錠 100・200mg)	ポイント▶運用により自己誘導で消失促進。③F: 70%以上, CL: 1.1L/hr(70kg) 単回・4.5L/hr(70kg) 運用, t _{1/2} : 36hr 単回・16hr 運用, V: 84L/70kg, 腎外消失: 1.0, 治療域(抗てんかん)4~12μg/mL (三叉神経痛)6~8μg/mL		

6 抗てんかん薬

6
抗てんかん薬

◆発作型と薬物選択

- * てんかんの薬物療法の基本は、発作型に適した、しかも副作用の少ない薬物を選択することで、薬物は原則として単剤で開始し(monotherapy)、これが最大量に至っても発作が抑制されない場合に次の薬物を使用する。この際には、血中濃度の測定が判断の助けになる。
- * 最初からの安易な多剤治療(polytherapy)は避ける。多剤治療時には併用薬物間の相互作用(interaction)や副作用の増強、さらにはこれらとも関連して発作の増強などの問題点が多い。
- * 発作型の診断は、臨床発作型、発作時並びに発作間欠時脳波所見に基づいて行われるが、普通はこのうち、臨床発作型と発作間欠時脳波所見が診断の根拠になる。てんかん発作の国際分類を表1に要約するが、てんかん発作は部分発作と全般発作に大別される。主な発作型に対する適応薬物を表2に記す。
- * 主要抗てんかん薬の蛋白結合比率、血中半減期(生物学的半減期)、有効血中濃度(治療濃度域)、中毒血中濃度を表3に示す。このうち、血中半減期は、薬物の投与間隔を考える上で参考になる。すなわち、各薬物の血中濃度の日内変動を少なくするための理論上の至適投与間隔は、それぞれの血中半減期以内である。しかし、実際の投与間隔は、1日朝夕2回の分服投与とするのが便利で、半減期が長いフェノバルビタール、ゾニサミドは1日1回の投与でもよい。

◆使用上の注意

- * 副作用は、投与初期に一過性に認められる眠気を除けば、急性、慢性及び特異反応(idiosyncrasy)によるものに大別される。
- * 急性の中毒症状は、過量投与により中毒血中濃度を呈する場合に生じる中枢神経系の症状で、一般に眼球振盪、めまい、複視、ふらつき(失調性歩行)、静穏、眠気及び嗜眠などが顕著なものとして挙げられるが、これらが慢性に経過する場合もある。
- * 特異反応及び慢性中毒の発現には、投与量以上に、素因及び投薬期間が強く関与する。

表1 てんかん発作の国際分類(要約)

<p>I. 部分(焦点性、局所性)発作</p> <p>A. 単純部分発作(意識が障害されないもの)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 運動発作 2. 体性感覚・特殊感覚発作 3. 自律神経発作 4. 精神発作 <p>多くは意識障害を伴い、複雑部分発作として経路される</p> <p>B. 複雑部分発作(意識障害を伴う)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 単純部分発作で始まり、のちに意識障害をきたすもの 2. 意識障害で始まるもの <p>C. 二次性全般化部分発作(強直-間代、強直、間代発作)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 単純部分発作(A)→全般発作 2. 複雑部分発作(B)→全般発作 3. (A)→(B)→全般発作 	<p>II. 全般発作(痙攣性、非痙攣性)</p> <ol style="list-style-type: none"> A. 1. 欠神発作 2. 非定型欠神 B. ミオクローニー発作(単発あるいは連発) C. 間代発作 D. 強直発作 E. 強直-間代発作 F. 脱力発作(失立発作) <p>III. 分類不能なてんかん発作</p>
--	---

表2 主な発作型に対する適応薬物

発作型	第1選択薬	第2選択薬	無効薬
部分発作	カルバマゼピン フェニトイン ゾニサミド	クロナゼバム バルプロ酸ナトリウム フェノバルビタール プリミドン	エトスクシミド
強直-間代発作	バルプロ酸ナトリウム フェニトイン カルバマゼピン ゾニサミド	フェノバルビタール プリミドン クロナゼバム	エトスクシミド
欠伸発作	エトスクシミド バルプロ酸ナトリウム クロナゼバム	ゾニサミド	フェノバルビタール プリミドン フェニトイン カルバマゼピン
非定型欠伸 ミオクローニー発作 強直発作 脱力発作	バルプロ酸ナトリウム クロナゼバム ニトラゼバム	ゾニサミド	

表3 主要抗てんかん薬の蛋白結合比率、血中半減期、有効血中濃度及び中毒血中濃度

薬物名	蛋白結合比率(%)	血中半減期(時間)	有効血中濃度(μg/mL)	中毒血中濃度(μg/mL)
フェニトイン	85~90	10~20 ^{*)}	5~20	>20~25
フェノバルビタール	40~60	50~120	5~25(40)	>40~50
プリミドン	(0)~30	10~12	5~12 ^{*)}	>15
カルバマゼピン	70~80	15~30	(4)6~10	>15
エトスクシミド	none	60	40~100	>150
バルプロ酸ナトリウム	85~95	8~12(15)	50~100	—
ニトラゼバム	55; 85~90	20~30	—	—
クロナゼバム	85~90	24~48	0.02~0.07	>0.08
クロバザム	85~90	10~30	0.05~0.3 ^{*)}	—
ゾニサミド	50	60	15~40	>40
アセタゾラミド	90	10~15	8~14	—

投与量、血中濃度により異なる。)プリミドン由来のフェノバルビタール血中濃度も考慮のこと。**)活性代謝物N-デスメチルクロバザムの効果と血中濃度に留意のこと。

いずれも皮膚症状、肝・造血器障害、免疫異常が主なもので、薬疹は特異反応の範疇に属し、初回は投薬開始後1~2週で出現することが多い。さらに、ゾニサミドを用いる場合にみられる発汗減少、高次の精神機能障害など、各薬物に特異な副作用にも留意する必要がある。

*妊娠中に抗てんかん薬を服用している場合には胎児への影響、すなわち催奇性が問題になる。妊娠初期の服薬が問題で、奇形の発現は薬の種類、投与量、併用薬によって異なり、カルバマゼピンとバルプロ酸ナトリウムの併用は注意を要する。

*2種以上の抗てんかん薬を併用する場合には、両者間の相互作用が問題になる。抗てんかん薬間の相互作用はほぼ全てが肝での代謝過程に関わるもので、併用他剤の代謝を促進し血中濃度を低下させる一方、代謝過程が他剤の代謝と拮抗するなどして抑制されると血中濃度が上昇する。また、一部の薬物間では蛋白結合に関して拮抗が起こる。

*服薬は長期にわたり規則正しく継続することが大切で、怠薬や急激な断薬は離脱発作(withdrawal seizure)を起こしやすく危険である。

(三浦 寿男)

薬剤名・規格単位	適 応	用法・用量	備考(副作用・禁忌等)
フリミドン primidone (PRM)			
マイソリン Mysoline (大日本) 錠 99.5% ⑤37.60 g 錠 250mg	てんかんの痙攣発作、精神運動発作、小型(運動)発作	成人：初期3日間は0.25g/日を就寝前、以後3日毎に0.25gずつ増量、1.5g/日まで漸増し、2~3回に分服 小児：初期3日間は0.125g/日を就寝前、以後3~4日毎に0.125gずつ漸増して以下の標準量にし、2~3回に分服 15~6歳：0.75~1g 5~3歳：0.5~0.75g 2歳以下：0.25~0.5g	①皮膚粘膜眼症候群、再生不良性貧血、類薬(中毒性表皮壊死症、剥脱性皮膚炎、連用で依存性)、過敏症状、巨赤芽球性貧血、白血球減少、血小板減少、肝機能検査値異常、連用で腎障害、眠気、注意力・集中力・反射運動能力の低下、めまい、頭痛、倦怠感、錯乱、妄想、情動変化、心悸亢進、複視、眼振、悪心・嘔吐、連用でクル病・骨軟化症・歯牙形成不全・ヘマトポルフィリン尿・流涎 ②本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対し過敏症、急性間欠性ポルフィリン症
ポイント▶活性代謝物としてフェノバルビタール生成。連用中の減量は徐々に行う。①F：86~96%、CL：2L/hr(70kg)、t _{1/2} ：10hr、V：42L/70kg、腎外消失：0.6、治療域：8~12μg/mL(フェノバルビタール濃度も考慮必要)			
フェノバルビタール phenobarbital (PB)			
フェノバル Phenobar (藤永-三共) 錠 99%以上 錠 10% ⑤9.70 g 錠 30mg エリキシル0.4% 錠 100mg(1mL)	①不安緊張状態の鎮静、てんかんの痙攣発作、自律神経発作、精神運動発作 ②内服：①参照 ③不眠症	①50~200mg×1~2回/日、皮下、筋注 ②内服：30~200mg/日、1~4回に分服 ③不眠症：30~200mg/回、就寝前 ④小児：4~7mg/kgを標準として直腸内挿入	①皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、剥脱性皮膚炎、遅発性の重篤な過敏症状、(連用)依存性、局所壊死(注)、呼吸抑制、顆粒球減少、血小板減少、肝機能障害、猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、食欲不振、巨赤芽球性貧血、低Ca血症、眠気、アステリクシス、めまい、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、食欲不振、甲状腺機能異常、中止による禁断症状、蛋白尿、クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全、ヘマトポルフィリン尿、発熱 ②本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症、急性間欠性ポルフィリン症、(④のみ)妊婦 (禁)ジスルフィラム、シアナミド (禁)ワルファリン、バルプロ酸ナトリウム
ワコビタール Wakobital (和光堂) 錠(ナトリウム塩) 15mg 30mg 50mg ⑤66.30 100mg	①催眠、不安・緊張状態の鎮静、熱性痙攣及びてんかんの痙攣発作の改善	①小児：4~7mg/kgを標準として直腸内挿入	
ポイント▶長時間型催眠導入薬。連用中の減量は徐々に行う。①F：100%、CL：0.26L/hr(70kg)、t _{1/2} ：99hr、V：37L/70kg、腎外消失：0.75、治療域：10~25μg/mL(40μg/mLを超えると眠気、運動失調)			
フェニトイン phenytoin (PHT)			
アレビアチン Aleviatin (大日本) 錠 97% 錠 10% 錠 25mg ⑤9.70 100mg 錠(ナトリウム塩) 250mg(5mL) ヒダントール Hydantol	①内服：てんかんの痙攣発作、自律神経発作、精神運動発作 ②錠：てんかん発作重症、経口投与不可能で、かつ、痙攣発作の出現が濃厚に疑われる場合、てんかん痙攣発作	①内服：200~300mg/日 ②学童：100~300mg/日 ③幼児：50~200mg/日 ④乳児：20~100mg/日 ⑤食後3回に分服 ⑥錠 125~250mg/回 ⑦1分間50mgを超えない速度で徐々に静注	①皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、SLE様症状、再生不良性貧血、白血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球病、間質性肺炎、遅発性の重篤な過敏症状、肝機能障害、黄疸、①(心停止、心室細動、呼吸停止、強直発作)、リンパ節腫脹、リンパ腫、蛋白尿、注意力・集中力・反射運動能力の低下、歯肉増殖、連用でクル病・骨軟化症・歯牙形成不全、甲状腺機能異常、内服(複視、視

6 抗てんかん薬

薬剤名、規格単位	適應症	用法、用量	備考(副作用、禁忌等)
炭酸リチウム (lithium carbonate) ㊟ リーマス Limas (大正-大正富山) ㊟100mg 200mg㊟26.70 ㊟リチオマール(㊟ 100・200mg).	躁病及び躁うつ病の躁状態	400~600mg/日, 2~3回に分服から開始以後3日~1週間ごとに1,200mg/日まで漸増 維持量: 200~800mg/日 1~3回に分服	㊟過量投与でリチウム中毒(初期は嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振等、進行すると急性腎不全により電解質異常が発現し、全身けいれん、ミオクローヌス等)、悪性症候群、徐脈、腎性尿崩症、痲呆様症状、意識障害、脳波異常、めまい、発熱、頭痛、知覚異常等精神神経症状、振戦、緊張亢進・低下、腱反射亢進、運動失調、ECG異常、血圧低下、頻脈、不整脈、末梢循環障害、多尿、排尿困難、乏尿、頻尿、蛋白尿、腎機能異常、肝機能異常、嘔気、嘔吐、口渇、胃腸障害、白血球増多、皮疹、掻痒、毛のう炎、下肢潰瘍、甲状腺機能障害、脱力・倦怠感、体重増加・減少、浮腫 ㊟てんかん等の脳波異常、重篤な心疾患、リチウムの体内貯留を起こしやす状態(腎障害、衰弱・脱水状態、発熱、発汗又は下痢を伴う疾患、食塩制限患者)、妊婦又は妊娠の可能性、授乳婦 (併發)チアジド系薬剤
ポイント▶過量投与により中毒の可能性あり、血清リチウム値2mEq/L以上では減量又は休薬。同じ血中濃度でも急性中毒より治療中に起きた中毒の方がより重篤な症状を示す。 ㊟F: 85%以上, CL: 1.6L/hr(70kg), t _{1/2} : 27hr, V: 56L/70kg, 治療域: 0.4~1.2mEq/L			
カルバマゼピン (carbamazepine) テグレット Tegretol (ノバルティス) ㊟50% ㊟100mg 200mg㊟15.50 ㊟テレスミン(㊟50%㊟200mg)、レキシン(㊟50%㊟100・200mg).	精神運動発作、てんかん性格・てんかんに伴う精神障害、てんかんの痲癇発作、躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態、三叉神経痛	最初200~400mg/日, 1~2回に分服、漸増して通常600mg/日、~1,200mg/日まで可 最初200~400mg/日, 1~2回に分服、通常600mg/日、~800mg/日まで可	㊟汎血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血、溶血性貧血、赤芽球癆、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、SLE様症状、紅皮症、リンパ節腫脹を伴う過敏反応、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、PIE症候群、間質性肺炎、血栓塞栓症、悪性症候群、アナフィラキシー反応、うつ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈、SIADH、無菌性髄膜炎、白血球減少、ポルフィリン症、AST・ALT・γ-GTP上昇、蛋白尿、乏尿、BUN、血清クレアチニン上昇、眠気、めまい、注視力・集中力・反射運動能力等の低下、幻覚、ふらつき、立ちくらみ、視調節障害、複視、眼振、霧視、刺激伝導障害、血圧上昇、食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、発熱、口渇、脱毛、聴覚異常 ㊟本剤又は三環系抗うつ薬に対し過敏症歴、重篤な血液障害、第2度以上の房室ブロック、高度の徐脈
ポイント▶連用により自己誘導で消失促進。過量投与では服用1~3時間後に中枢神経障害が顕著に発現し、心血管障害は軽度の場合が多い。㊟F: 70%以上、CL: 1.1L/hr(70kg)単回・4.5L/hr(70kg)連用, t _{1/2} : 36hr単回・16hr連用, V: 84L/70kg, 腎外消失: 1.0, 治療域(抗てんかん)4~12μg/mL, (三叉神経痛)6~8μg/mL			

6 抗てんかん薬

6 抗てんかん薬

◆発作型と薬物選択

- * てんかんの薬物療法の基本は、発作型に適した、しかも副作用の少ない薬物を選択することで、薬物は原則として単剤で開始し(monotherapy)、これが最大量に至っても発作が抑制されない場合に次の薬物を使用する。この際には、血中濃度の測定が判断の助けになる。
- * 最初からの安易な多剤治療(polytherapy)は避ける。多剤治療時には併用薬物間の相互作用(interaction)や副作用の増強、さらにはこれらとも関連して発作の増強などの問題点が多い。
- * 発作型の診断は、臨床発作型、発作時並びに発作間欠時脳波所見に基づいて行われるが、普通はこのうち、臨床発作型と発作間欠時脳波所見が診断の根拠になる。てんかん発作の国際分類を表1に要約するが、てんかん発作は部分発作と全般発作に大別される。主な発作型に対する適応薬物を表2に記す。
- * 主要抗てんかん薬の蛋白結合比率、血中半減期(生物学的半減期)、有効血中濃度(治療濃度域)、中毒血中濃度を表3に示す。このうち、血中半減期は、薬物の投与間隔を考へる上で参考になる。すなわち、各薬物の血中濃度の日内変動を少なくするための理論上の至適投与間隔は、それぞれの血中半減期以内である。しかし、実際の投与間隔は、1日朝夕2回の分服投与とするのが便利で、半減期が長いフェノバルビタール、ゾニサミドは1日1回の投与でもよい。

◆使用上の注意

- * 副作用は、投与初期に一過性に認められる眠気を除けば、急性、慢性及び特異反応(idiosyncrasy)によるものに大別される。
- * 急性の中毒症状は、過量投与により中毒血中濃度を呈する場合に生じる中枢神経系の症状で、一般に眼球振盪、めまい、複視、ふらつき(失調性歩行)、静穏、眠気及び嗜眠などが顕著なものとして挙げられるが、これらが慢性に経過する場合もある。
- * 特異反応及び慢性中毒の発現には、投与量以上に、素因及び投薬期間が強く関与する。

表1 てんかん発作の国際分類(要約)

<p>I. 部分(焦点性、局所性)発作</p> <p>A. 単純部分発作(意識が障害されないもの)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 運動発作 2. 体性感覚・特殊感覚発作 3. 自律神経発作 4. 精神発作 <p>多くは意識障害を伴い、複雑部分発作として経験される</p> <p>B. 複雑部分発作(意識障害を伴う)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 単純部分発作で始まり、のちに意識障害をきたすもの 2. 意識障害で始まるもの <p>C. 二次性全般化部分発作(強直-間代、強直、間代発作)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 単純部分発作(A)→全般発作 2. 複雑部分発作(B)→全般発作 3. (A)→(B)→全般発作 	<p>II. 全般発作(痙攣性、非痙攣性)</p> <ol style="list-style-type: none"> A. 1. 欠伸発作 2. 非定型欠伸 B. ミオクローニ-発作(単発あるいは連発) C. 間代発作 D. 強直発作 E. 強直-間代発作 F. 脱力発作(失立発作) <p>III. 分類不能なてんかん発作</p>
--	---

表2 主な発作型に対する適応薬物

発作型	第1選択薬	第2選択薬	無効薬
部分発作	カルバマゼピン フェニトイン ゾニサミド	クロナゼパム バルプロ酸ナトリウム フェノバルビタール プリミドン	エトスクシミド
強直-間代発作	バルプロ酸ナトリウム フェニトイン カルバマゼピン ゾニサミド	フェノバルビタール プリミドン クロナゼパム	エトスクシミド
欠伸発作	エトスクシミド バルプロ酸ナトリウム クロナゼパム	ゾニサミド	フェノバルビタール プリミドン フェニトイン カルバマゼピン
非定型欠伸 ミオクローニー発作 強直発作 脱力発作	バルプロ酸ナトリウム クロナゼパム ニトラゼパム	ゾニサミド	

表3 主要抗てんかん薬の蛋白結合比率, 血中半減期, 有効血中濃度及び中毒血中濃度

薬物名	蛋白結合比率(%)	血中半減期(時間)	有効血中濃度($\mu\text{g/mL}$)	中毒血中濃度($\mu\text{g/mL}$)
フェニトイン	85~90	10~20*	5~20	>20~25
フェノバルビタール	40~60	50~120	5~25(40)	>40~50
プリミドン	(0)~30	10~12	5~12**	>15
カルバマゼピン	70~80	15~30	(4)6~10	>15
エトスクシミド	none	60	40~100	>150
バルプロ酸ナトリウム	85~95	8~12(15)	40~120	—
ニトラゼパム	55; 85~90	20~30	—	—
クロナゼパム	85~90	24~48	0.02~0.07	>0.08
クロバザム	85~90	10~30	0.05~0.3**	—
ゾニサミド	50	60	15~40	>40
ラモトリゾラム	90	10~15	8~14	—

*投与量, 血中濃度により異なる。*プリミドン由来のフェノバルビタール血中濃度も考慮のこと。*活性代謝物N-デスメチルクロバザムの効果と血中濃度に留意のこと。

いずれも皮膚症状, 肝・造血器障害, 免疫異常が主なもので, 薬疹は特異反応の範疇に属し, 初回は投薬開始後1~2週で出現することが多い。さらに, ゾニサミドを用いる場合にみられる発汗減少, 高次の精神機能障害など, 各薬物に特異な副作用にも留意する必要がある。

*妊娠中に抗てんかん薬を服用している場合には胎児への影響, すなわち催奇性が問題になる。妊娠初期の服薬が問題で, 奇形の発現は薬の種類, 投与量, 併用薬によって異なり, カルバマゼピンとバルプロ酸ナトリウムの併用は注意を要する。

*2種以上の抗てんかん薬を併用する場合には, 両者間の相互作用が問題になる。相互作用はほとんど全てが肝での代謝過程に関わるもので, 併用他剤の代謝を促進し血中濃度を低下させる一方, 代謝過程が他剤の代謝と拮抗するなどして抑制されると血中濃度が上昇する。また, 一部の薬物間では蛋白結合に関して拮抗が起こる。

*服薬は長期にわたり規則正しく継続することが大切で, 怠薬や急激な断薬は離脱発作(withdrawal seizure)を起こしやすく危険である。

[三浦 寿男]

薬剤名・規格単位	適	用法・用量	備考(副作用・禁忌等)
<p>①) プリミドン primidone (PRM)</p>			
<p>マイソリン Mysoline (大日本) Ⓜ 99.5% Ⓜ 37.60g Ⓜ 250mg</p>	<p>てんかんの痙攣発作(強直間代発作, 焦点発作), 精神運動発作, 小型(運動)発作</p>	<p>成人: 初期3日間は0.25g/日を就寝前, 以後3日毎に0.25gずつ増量, 1.5g/日まで漸増し, 2~3回に分服 小児: 初期3日間は0.125g/日を就寝前, 以後3~4日毎に0.125gずつ漸増して以下の標準量にし, 2~3回に分服 15~6歳: 0.75~1g 5~3歳: 0.5~0.75g 2歳以下: 0.25~0.5g</p>	<p>①皮膚粘膜眼症候群, 再生不良性貧血, 類薬(中毒性表皮壊死症, 剥脱性皮膚炎; 連用で依存性), 猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹, 巨赤芽球性貧血, 白血球減少, 血小板減少, 肝機能検査値異常, 連用で蛋白尿等腎障害, 眠気, 注意力・集中度・反射運動能力の低下, めまい, 頭痛, 倦怠感, 錯乱, 妄想, 情動変化, 心悸亢進, 複視, 眼振, 悪心・嘔吐, 連用でクル病: 骨軟化症・歯牙形成不全・ヘマトポルフィリン尿・流涎, 甲状腺機能検査値異常 ②本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対し過敏症, 急性間欠性ポルフィリン症</p>
<p>②) フェノバルビタル phenobarbital (PB)</p>			
<p>フェノバル Phenobar (藤永・三共) Ⓜ 99%以上 Ⓜ 10% Ⓜ 9.70g Ⓜ 30mg エリキシル0.4% Ⓜ 100mg(1mL)</p>	<p>Ⓜ: 不安緊張状態の鎮静, てんかんの痙攣発作, 自律神経発作 内服: Ⓜ参照 不眠症</p>	<p>Ⓜ 50~200mg×1~2回/日, 皮下, 筋注 内服: 30~200mg/日, 1~4回に分服 不眠症: 30~200mg/回, 就寝前 Ⓜ小児: 4~7mg/kgを標準として直腸内挿入</p>	<p>①皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症, 剥脱性皮膚炎, 遅発性の重篤な過敏症状, (連用)依存性, 局所壊死(Ⓜ), 呼吸抑制, 顆粒球減少, 血小板減少, 肝機能障害, 猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹, 食欲不振, 巨赤芽球性貧血, 低Ca血症, 眠気, アステリクシス, めまい, 頭痛, せん妄, 昏迷, 鈍重, 構音障害, 食欲不振, 甲状腺機能異常, 中止による禁断症状, 蛋白尿, クル病, 骨軟化症, 歯牙の形成不全, ヘマトポルフィリン尿, 発熱 ②本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症, 急性間欠性ポルフィリン症, (Ⓜのみ)妊婦 ③ジスルフィラム, シアナミド ④ワルファリン, バルプロ酸ナトリウム</p>
<p>ワコビタル Wakobital (和光堂) Ⓜ (ナトリウム塩) 15mg 30mg 50mg Ⓜ 66.30 100mg</p>	<p>Ⓜ: 催眠, 不安・緊張状態の鎮静, 熱性痙攣及びてんかんの痙攣発作の改善</p>	<p>Ⓜ小児: 4~7mg/kgを標準として直腸内挿入</p>	<p>①皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症, SLE様症状, 再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 単球性白血病, 血小板減少, 溶血性貧血, 赤芽球癆, 間質性肺炎, 遅発性の重篤な過敏症状, 肝機能障害, 黄疸, Ⓜ(心停止, 心室細動, 呼吸停止, 強直発作), リンパ節腫脹, リンパ腫, 猩紅熱様・麻疹様・</p>
<p>③) フェニトイン phenytoin (PHT)</p>			
<p>アレビアチン Aleviatin (大日本) Ⓜ 10% Ⓜ 25mg Ⓜ 9.70 100mg Ⓜ (ナトリウム塩) 250mg(5mL)</p>	<p>内服: てんかんの痙攣発作(強直間代発作, 焦点発作), 自律神経発作, 精神運動発作 Ⓜ: てんかん発作重症, 経口投与不可能で, かつ, 痙</p>	<p>内服: 200~300mg/日 学童: 100~300mg/日 幼児: 50~200mg/日 乳児: 20~100mg/日 食後3回に分服 Ⓜ 125~250mg/回 1分間50mgを超えない速度で徐々に静注</p>	<p>①皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症, SLE様症状, 再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 単球性白血病, 血小板減少, 溶血性貧血, 赤芽球癆, 間質性肺炎, 遅発性の重篤な過敏症状, 肝機能障害, 黄疸, Ⓜ(心停止, 心室細動, 呼吸停止, 強直発作), リンパ節腫脹, リンパ腫, 猩紅熱様・麻疹様・</p>

6 抗てんかん薬

G | 意識障害とけいれん

小児の意識障害の原因は多岐にわたり、重大な疾患の症状として出現することが多い(表Ⅱ・12)。また、受診時には救急処置を要することが多いので、迅速に適切な処置を行いながら、並行して原因究明のための検査を行い、原因が特定されればそれぞれの疾患に応じた治療を開始する。ここでは原因が特定されるまでの対応を中心に述べる。

1 バイタルサインのチェックと対応

バイタルサインのチェックと全身状態の把握を急ぎ、次いで詳細な神経学的評価を行う。

a. 症状および徴候

1) 呼吸

呼吸音を聴取し、努力呼吸、不規則呼吸、浅い呼吸の有無を観察する。

2) 循環状態

顔色、四肢冷感をチェックし、心音を聴取する。頰脈は頭部外傷直後、出血による脳虚血で起こりうる。徐脈は急激な脳圧亢進、A-Vブロックで、脈拍欠損はAdams-Stokes症候群で起こりうる。アセトン血性嘔吐症では股動脈音が聴取される。

表Ⅱ・12 意識障害をきたす原因疾患

- | | |
|--|---|
| 1. 中枢神経疾患 | 3. 無酸素症 |
| ・ 脳炎・髄膜炎・脳膿瘍、各種脳症 (Reye症候群など) | ・ 溺水 |
| ・ 脳血管障害 | ・ CO中毒 |
| ・ 頭部外傷 | ・ CO ₂ 中毒 |
| ・ 脳腫瘍 | ・ 循環不全 (ショック, 心不全, 発作性頻拍症, Adams-Stokes症候群) |
| 2. 代謝障害 | ・ 呼吸障害 (肺炎, 窒息など) |
| ・ 糖代謝障害 (低血糖, 糖尿病性昏睡など) | 4. 外因性中毒 (薬物, 化学物質, 食中毒など) |
| ・ 酸塩基平衡障害 | 5. 物理的原因 |
| ・ 水電解質代謝障害 (低ナトリウム血症, 高ナトリウム血症, 水中毒など) | ・ 日射病, 熱射病, 低体温など |
| ・ 腎不全・尿毒症 | 6. 発作性 (間欠性) |
| ・ 肝不全・肝性昏睡 | ・ 失神, てんかん, ヒステリー, 過呼吸症候群など |
| ・ 内分泌性昏睡 (副腎不全, 尿崩症, SIADHなど) | |

3) 血 圧

ショック時には低血圧。高血圧は高血圧性脳症や脳圧亢進など。

4) 体 温

発熱の存在は感染症を示唆するが、意識障害出現後の発熱の場合は、中枢性発熱の可能性もある。低体温は脱水、低血糖、末梢循環不全でみられる。

b. 救急対応

心電図などのモニター装着、血管確保、胃チューブ、尿道カテーテルの挿入。

呼吸不全があれば、まず気道閉塞の有無を確認、必要なら吸引、酸素吸入、エアウェイ、気管挿管を行い、レスピレータを装着する。血圧が低下しており、ショック状態であればただちにショックの治療を行う。高熱は脳圧亢進を助長するので、冷却し、解熱薬の投与を行う。低体温も循環不全を助長するので、湯たんぽなどであたため、保温に努める。

2 詳しい診察と意識障害の評価、病歴聴取

a. 神経学的診察と全身の診察

神経学的所見を中心に、詳しい診察所見をとり、意識障害の程度の判定を行い、あわせて病歴聴取を行う。

1) 髄膜刺激症状および脳圧亢進症状

項部硬直、Kernig徴候を調べる。乳児では大泉門の膨隆もチェックする。

2) 局在徴候

両側の上下肢に針で痛みを与え、左右の反応の差を調べる。

深部腱反射、腹壁反射、挙拳反射の左右差、病的反射(Babinski反射など)の出現をみる。脳神経の障害では顔面神経麻痺が重要で、眼窩上縁内側を圧迫して疼痛を与えて、顔面をしかめる様子の差をみる。

3) 姿 勢

障害された脳部位により、除脳硬直、除皮質硬直という特徴的な姿勢を呈することがあり、予後不良の徴候である。

4) 眼 所 見

眼所見は障害部位の特定に重要な情報を与える。瞳孔の大きさ、左右差、対光反射、眼球運動の異常、眼底所見をみる。

①瞳孔の大きさ：著しい縮瞳(pinpoint pupil)は橋出血に特有とされる。また、縮瞳は農薬、モルヒネ中毒、ジアゼパム静注後にもみられる。

②瞳孔不同：鉤ヘルニア(側頭葉の鉤または海馬回がテント切痕にヘルニアを起こす)の時には障害側の瞳孔は散大する。

③眼底検査：うっ血乳頭は脳圧亢進の徴候。眼底出血は頭蓋内出血時にみられる。

④眼球運動：異常眼球運動として、共同偏視、内下方偏視、skew deviation(一側が

内下方、他側が外上方を向く)などがあり、それぞれ脳の障害部位が決っている。
⑤人形の目現象：意識障害があり、外眼筋に麻痺がないときには、頭部を受動的に急速に左右、上下に回転させると、眼球はその反対側に動く。外眼筋麻痺があると障害側の眼球の動きは制限される。この反射が両側性に出現しないときには、脳幹障害の有力な証拠となる。なお、脳圧亢進のあるときには上下の回転は危険なので行わないこと。

5) 呼吸障害のパターン

いくつかの特徴的なパターンとそれぞれの脳障害部位と原因疾患が知られている。

①Cheyne-Stokes呼吸：呼吸振幅が漸増、漸減、次いで無呼吸のパターンを繰り返す呼吸。両側大脳の深部、間脳障害で起こる。鉤ヘルニアの前兆のことがある。

②過呼吸：規則正しい速い過呼吸を繰り返す。中脳、橋上部障害でみられる。糖尿病性昏睡や尿毒症時のアシドーシスによっても過呼吸が起こるが、これをKussmaul大呼吸という。肝性昏睡でも過呼吸となる。

その他、群発性呼吸、呼吸時休止性呼吸、失調性呼吸などが知られている。

6) けいれん

急性けいれんおよびてんかんなどの慢性反復性けいれんでは、けいれんの最中には多くの場合意識障害を伴う。また、単にけいれん後に入眠した状態を発作後入眠という。もともとてんかんや熱性けいれんをもつ小児がけいれん後に入眠している状態であれば心配ない。

しかし、初発けいれんの場合には、中枢神経疾患の症状としての急性けいれんの可能性がある。発熱時の初発けいれんの時には、髄膜炎、脳炎など中枢神経感染症の症状としてのけいれんか、熱性けいれんかの鑑別が必要である。

また、けいれん後眠っているように見える場合、単なる発作後入眠か、意識障害か問題になる場合がある。特に小児の脳炎・脳症の場合には初発症状がけいれんで、次いで意識障害が明らかになってくることがあり、注意を要する。けいれんの持続時間が数分以内であるにもかかわらず、その後の睡眠が数時間を超え、かつ刺激しても覚醒しないときには、意識障害の可能性を考慮すべきである。

なお、けいれんが30分以上持続する場合はけいれん重積状態と称し、この場合はただちにけいれんを頓挫するための処置を要する。重積状態の場合けいれんが明瞭であれば診断しやすいが、意識障害が前景にたち、けいれんの症状がわかりにくいことがある。臨床的に不明瞭であっても、脳波検査を行うと診断できる。

7) 全身所見

耳、鼻からの出血、髄液漏出、耳のうしろの皮下出血は頭蓋底骨折の徴候である。その他、外傷の有無、チアノーゼ、黄疸、発疹、出血斑や点状出血、心雑音、肝腫大、浮腫などに注目する。

b. 意識障害の評価

Japan Coma Scaleとそれを乳児用に改変したものがよく用いられる(表Ⅱ・13)。

表Ⅱ・13 Japan Coma Scaleによる意識障害の分類および乳児の評価法

I. 刺激しなくても覚醒している状態 (1桁で表現)	
(delirium, confusion, senselessness)	
1. 大体意識清明だが、いまひとつはっきりしない	
*あやすと笑うが、ただし不十分で声を出して笑わない	1
2. 見当識障害がある	
*あやしても笑わないが視線は合う	2
3. 自分の名前、生年月日がいえない	
*母親と視線が合わない	3
II. 刺激をすると覚醒する状態 (刺激を止めると眠り込む) (2桁で表現)	
(stupor, lethargy, hypersomnia, somnolence, drowsiness)	
1. 普通の呼びかけで容易に開眼する	
[合目的な運動 (たとえば右手を握れ、離せ) をするし、言葉も出るが間違いも多い]	
*飲み物を見せると飲もうとする、あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う	10
2. 大きな声または体をゆさぶることにより開眼する	
[簡単な命令に応ずる、たとえば握手]	
*呼びかければ開眼して目を向ける	20
3. 痛み刺激を加えつつ、呼びかけを繰り返すとかろうじて開眼する	30
III. 刺激しても覚醒しない状態 (3桁で表現)	
(deep coma, coma, semicoma)	
1. 痛み刺激に対し、はらいのけるような動作をする	100
2. 痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる	200
3. 痛み刺激に反応しない	300

*乳児の評価法 (坂本, 1978)

重症度を判定するにあたり重要な点は、判定した時期、内容を具体的に記し、経時的に行うことである。Coma Scaleで評価することは大事であるが、どの程度の刺激にどう反応したかを具体的に記載しておくが役立つ。治療として投与された薬物、特に抗けいれん薬や鎮静薬で意識障害が修飾されることがあるので、薬物の投与量と時間も経時的に記載する。また、代謝性疾患では、意識障害の程度が変動することが特徴的な場合がある。

c. 病歴聴取

まず手早く発症の状況を聞き出すことが大事である。

1) 現病歴

- ①発症の様相：何をしていたときどのように意識が失われたか。発症は急性か、亜急性か、進行性に悪化しているか、改善してきているか、不変か、変動を示すか。
- ②感染徴候：発熱、感冒症状、下痢などの消化器症状。
- ③髄膜刺激症状：頭痛、嘔吐。
- ④けいれんの有無と意識障害との時間関係。

表Ⅱ・14 意識障害時の検査

緊急検査	検血	貧血，白血球数・分類，ヘマトクリット，血小板減少，汎血球減少（感染，脱水，出血など）
	血液生化学	血糖，肝機能，腎機能，電解質，アンモニア，CK，CRP（肝不全，腎不全，Reye症候群，糖尿病，先天性代謝異常，感染）
	血液ガス	pH，PaO ₂ ，PaCO ₂ （心肺不全，アシドーシス，アルカローシス）
	検尿	ケトン体，糖，蛋白，沈渣，比重，浸透圧（アセトン血性嘔吐症，ケトン性低血糖，腎炎・腎不全，糖尿病）
	神経画像検査	CT（脳浮腫，出血，梗塞像など）
	胸部X線像	胸部陰影，心拡大
特異的検査	腰椎穿刺*	髄液圧，細胞数・分類，糖，蛋白，キサントクロミー
	画像検査	頭部MRI，MRA，腹部や全身のX線像
	血液・尿	代謝スクリーニング（有機酸，アミノ酸分析），中毒スクリーニング
	血液・髄液	乳酸・ビリピン酸，ウイルス抗体価，細菌培養，ウイルス分離
	血液凝固系	PT，PTT，FDP，ATⅢ，フィブリノーゲン
	脳波	基礎波の徐波の程度，振幅，左右差，てんかん発射
	心電図	心筋梗塞，不整脈，房室ブロック
	聴性脳幹反応（ABR）	脳幹機能

*：CT，眼底所見で脳圧亢進がないことを確かめて行うこと。

- ⑤神経症状：麻痺，脳神経の症状（眼球運動など），小脳症状（失調など）。
- ⑥脱水症状：下痢，嘔吐，尿量など。
- ⑦意識障害の誘因：外傷，薬物など。

2) 既往歴，家族歴

意識障害を起こすような基礎疾患の有無，けいれんや意識障害の既往歴を聴取する。
代謝疾患では家族歴が重要な場合もある。

3 診断に必要な検査

診断に必要な検査を緊急検査とある程度疾患がしぼられた後の特異的な検査に分けて表Ⅱ・14に示した。また，検体は最初のものが重要であり，その時点で検査項目が特定されなくても多めに保存しておくといよい。

4 治療

a. ショック状態

ショック状態を伴うときには，これに対する治療がまず優先される（60頁参照）。

表Ⅱ・15 治療

脳圧降下薬	<ul style="list-style-type: none"> ・10%グリセリン (グリセオール[®]) : 0.5~1.0 g (5~10 mL) /kg/回を30~60分で点滴静注。必要であれば6~12時間ごとに反復。 (高ナトリウム血症, アシドーシスの出現に注意。腎不全, 肝障害, 心不全, 尿崩症, 糖尿病があるときは避ける) ・20%マンニトール (マンニットール[®]) : 0.5~1.0 g (2.5~5 mL) /kg/回を15~30分で点滴静注。必要であれば6~8時間ごとに反復。 (アシドーシス, 高カリウム血症, 低ナトリウム血症の出現に注意。脱水, 腎不全では避ける) ※ マンニトールは急性頭蓋内出血では再出血のおそれがないことを確認しないかぎり投与は禁忌。グリセオールでも同様のことに注意。
ステロイド	<ul style="list-style-type: none"> ・デキサメタゾン (デカドロン[®]) : まず1~4 mg/回を静注。 0.2~0.5 mg/kg/日を6時間ごとに分割静注。 (脳浮腫に対する治療として行う。脳圧降下薬と併用する)
抗けいれん薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ジアゼパム (セルシン[®]) : 1回量0.3~0.5 mg/kg (乳児では最大5 mg, 5~10歳児では1 mg/年齢, 最大量10 mg) (数分かけてゆっくり静注すること。速度が速いと呼吸抑制を起こしやすい。必ずAmbu[®]バッグを用意して行う)

b. 脳浮腫, 脳圧亢進

1) 輸液

ショック状態や脱水がなく, 脳浮腫, 脳圧亢進状態があるときには, 輸液量をしほり, 通常の維持量の70%前後にする。

2) 薬物投与

脳圧降下薬, ステロイド, 利尿薬, けいれんがあれば抗けいれん薬を投与する(表Ⅱ・15)。

5 家族への説明

事態が切迫していることが多いが, 現状, 検査の意義, その結果, 治療内容などにつき, その都度説明を行うことが大切である。

— 参考文献 —

- 1) 大塚頌子：てんかん重積状態。小児内科31増刊, 小児の救急医療, 「小児内科」「小児外科」編集委員会(共編), 東京医学社, 東京, p564-568, 1999
- 2) 大塚頌子：けいれんと脳波。小児内科35 : 133-137, 2003
- 3) Plum F, Posner JB : Diagnosis of Stupor and Coma, 2nd Ed, Davis, Philadelphia, p25-30, 1972
- 4) 坂本吉正 : 小児神経学, 金原出版, 東京, 1978