

多くは自然経過するが、造影検査後数日後にも副反応が現れることがあるということを認識しておくべきであろう。

### 【MRI】

ルーチンとしては、多くの施設でT<sub>1</sub>強調像、T<sub>2</sub>強調像の軸位横断像、さらに一部ではプロトン密度強調像またはfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 法でも撮像されている。もし病変があったら、それが最もよく描出できる撮像法で、少なくともひとつの異なる方向、たとえば正中部病変では矢状断、外側部病変では冠状断を追加する。脳血管障害であればMR angiographyを追加するべきである。

#### 1. MRIにおける造影

造影は炎症性病変、腫瘍性病変を疑う場合には必須である。急性期の脳血管障害でも有用なことが多い。MRIの造影剤はガドリニウム(Gd)キレート剤のみで、Gd-DTPAとGd-HP-DO3Aの2種類の経静脈性造影剤が市販されている。Gd-DTPAの小児での使用量は成人と同様に0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) である。MRI造影剤は周囲のプロトンのT<sub>1</sub>緩和時間を短縮し、T<sub>1</sub>強調画像で高信号(白く)となる。CTなどで使用されるヨード造影剤とは造影機序は異なるが静注後の体内分布は類似している。中枢神経系においてはMRI造影剤は血液脳関門(BBB)を通過できないため、BBBのない下垂体、下垂体柄、松果体、脈絡叢などを除き正常脳組織は造影されない。炎症、腫瘍、梗塞などの病変でBBBの破綻が生じると造影剤が漏出し造影効果を発揮する。頻度はまれではあるが、MRI造影剤でもアナフィラキシーショックの報告があり、注意は必要である。

#### 2. MRI 所見の判断

多くの頭蓋内病変は、T<sub>1</sub>強調像で灰白質と比べて低信号から等信号、T<sub>2</sub>強調像で等信号から高信号を呈する。表にT<sub>1</sub>強調像、T<sub>2</sub>強調像それぞれの病変の信号強度を示す。また、髄鞘化の進展に伴い正常組織の信号強度が変化するので、乳児期のMRI画像の診断には年齢を考慮する必要があ

表 MRIのT<sub>1</sub>強調像およびT<sub>2</sub>強調像の信号強度と病変

	T <sub>1</sub> 強調像	T <sub>2</sub> 強調像
高信号(白)	脂肪、脂肪腫、奇形腫 高蛋白溶液(囊胞など) 亜急性期血腫 常磁性体、鉄	グリオーシスなど 多くの病変 水、浮腫など 亜急性期血腫
低信号(黒)	水 多くの病変 空気 骨 石灰化 速い血流	急性期血腫 慢性期血腫 空気 骨 石灰化 鉄、金属 速い血流

る<sup>1,2)</sup>。成人では脳実質の灰白質は水分が多くT<sub>1</sub>強調像で軽度低信号、T<sub>2</sub>強調像では軽度高信号に描出され、白質はT<sub>1</sub>強調像で高信号、T<sub>2</sub>強調像で低信号となる。これとは逆に新生児ではT<sub>1</sub>強調像で灰白質は高信号、白質は低信号に描出される。その後、白質の髄鞘化に伴って髄鞘化の進展した部位が順にT<sub>1</sub>強調像では高信号化、T<sub>2</sub>強調像では低信号化し、2歳以降ではほぼ成人と同様になる。また、表の中で石灰化はT<sub>1</sub>強調画像で低信号としているが、結晶構造の違いによってはT<sub>1</sub>強調像で高信号を呈することもある。さらに、わずかな石灰化部分ではMRI上の信号変化をもたらさず描出できないことも多いため、石灰化病変が疑われる場合には必ずCTを行うべきである。MRIでは血管が豊富で血流の多い組織ではflow voidにより、血流部分の信号強度が低下しその組織の本来の信号よりT<sub>1</sub>強調像、T<sub>2</sub>強調像ともに低信号となる。モヤモヤ病では明らかな梗塞巣がなくても中大脳動脈のflow voidが認められないことや、モヤモヤ血管が基底核でflow voidとして描出されることから診断に結びつくこともある。もちろん、これらの所見があればMR angiographyで確認すべきであろう。脳梗塞に関してはMRIでは発症6時間程度とCTよりも早期に病変を同定することが可能であり、梗塞に合併する出血性梗塞の描出も鋭敏なため緊急対応が可能であれば第1選択の検査となる。

### 【脳血流 SPECT】

SPECT による脳血流の測定には2つのタイプのトレーサがある。1つはBBBを通過し拡散後すみやかに洗い出される拡散性トレーサとして $^{133}\text{Xe}$ ガス吸入、または注射液があげられる。 $^{133}\text{Xe}$ によるSPECTでは非侵襲的かつ定量的に脳血流を測定できることが利点である。しかし、 $^{133}\text{Xe}$ ガス吸入を用いた場合、呼吸状態が不良な場合は計測が不正確となる。たとえ静注を用いても解像力に劣り、放射線被曝も大きく手技が煩雑であるため小児科領域ではあまり普及していない。もう一つはBBBを通過して拡散後に脳内にとどまる蓄積型トレーサである。 $^{133}\text{Xe}$ に変わるSPECTのトレーサとして、N-isopropyl- $^{123}\text{I}$  p-iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropylene amine oxime ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) が順に市販された。

$^{123}\text{I}$ -IMPは他の2剤と異なり back diffusion がないため病変部と健常部のコントラストが良好であるが、検査前にヨードを投与し甲状腺ブロックをする必要があることと製造元での標識済み製剤であるため緊急での使用は困難である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDは検査前投与が不要で、キット形式なので緊急での使用が可能である。そのため、意識障害患者の救急対応としてSPECTを行うには $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDのいずれかに限られる。また、時間的な制約がない場合は、その施設において後述の定量的評価方法が可能かなどの観点からトレーサを選択しSPECTを行うべきであろう。

脳は他の臓器と異なりエネルギーの蓄積が少ないため、必要に応じてブドウ糖が供給されなければいけない。そのため、神経細胞の活動と脳血流量は密接に coupling していると考えられている。したがって、SPECTによる局所脳血流量の評価は単なる血流動態の把握にとどまらず、多くの場合で神経細胞の活動を反映している。脳血流の変化を鋭敏に捉えることから、CTやMRIでは異常が認められない超急性期の脳梗塞においてもSPECTでは異常を検出することが可能である。さらに、血流動態の変化が神経細胞の機能的変化と関連し

ていることから、形態的異常をきたしていない機能変化を捉えることも可能である。またSPECTでは、一次的な障害部位から伝導路を介しての遠隔効果 (diaschisis) などの現象<sup>9)</sup>も確認することができる。

SPECTによる画像の視察的評価のみでは、びまん性の脳血流量変化は診断できない。そのため $^{123}\text{I}$ -IMP,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDのそれぞれのトレーサによる脳血流SPECTで定量的評価方法が用いられている<sup>4,5)</sup>。 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECTでは持続動脈採血法と1回の動脈採血ですむオートラジオグラフィ法がある。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECTと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECTでは頻回の動脈採血を必要とする方法のほかに、採血することなく定量的評価が可能なパトラックプロット法がある。定量的評価はびまん性病変の判定のみならず、経時的な変化から治療効果を判定したり、予後を知るためにも重要と思われる。

### 【単純X線写真撮影】

頭部外傷による意識障害では頭部単純X線撮影も重要である。骨条件にすれば、CTでも骨折に関し多くの情報を提供してくれるが、水晶体の被曝を避けた設定の場合など、撮影範囲とスライス厚の設定によっては眼窩と頭蓋底の骨折は確認が困難である。また、スライスに平行な線状骨折も見落としやすい。そのため外傷の既往がある場合は頭部単純X線撮影も行うべきであろう。また直接外傷の訴えはないが、意識障害を主訴とする中で“虐待”は必ず念頭におくべきである<sup>6,7)</sup>。

shaken baby syndrome (揺さぶられっ子症候群)は乳幼児に特有の受傷機転で、皮下出血など外表に目立った損傷もなく硬膜下血腫、クモ膜下出血、眼底出血をきたす虐待による症候群である。その発症機序は単なる揺すぶりだけではなく、impact (衝撃) が加わって頭蓋骨骨折を伴うこともあるので頭部単純撮影が役立つ。もちろん、そのような児には他の骨折を伴うことがまれではなく、全身骨撮影も必要になる。転落事故などの偶発的な外傷を主訴とした虐待も多く、受傷状況などの問診で不自然な状況があれば、虐待を念頭におき検査を進めていくべきであろう。

文 献

- 1) Barkovich AJ: Normal development of the neonatal and infant brain, skull and spine. Pediatric Neuroimaging, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 13-69, 2000
- 2) 小松秀平, 青木茂樹: 成長に伴う脳・頭蓋の画像所見の変化, 臨床画像 17 (増刊): 32-39, 2001
- 3) Hamano S, Nara T, Nakanishi Y, et al: Secondary changes in cerebellar perfusion (diaschisis) in hemiplegia during childhood: SPECT study of 55 children. Pediatr Neurol 9: 435-443, 1993
- 4) 奥 直彦: 脳血流定量概論, 西村恒彦監修: 治療につながる脳血流 SPECT, メディカルレビュー社, 大阪, pp 8-11, 1999
- 5) 松田博史: SPECT による脳血流定量方法—Patlak plot 法, 西村恒彦監修: 治療につながる脳血流 SPECT, メディカルレビュー社, 大阪, pp 8-17, 1999
- 6) 望月美佳, 浜野晋一郎, 大島早希子, 他: 初期に急性脳炎が疑われた Shaken baby syndrome の 1 例, 小児科臨床 54: 1945-1949, 2001
- 7) 小熊栄二, 相原敏則: 児童虐待の画像診断, 画像診断 22: 544-560, 2002

\* \* \*

## 難治性てんかんの診断・治療 — West 症候群 —

濱野 普一郎 埼玉県立小児医療センター神経科

### 要旨

West 症候群の発生率は出生 1 万に対し 1～7 で、乳児期に好発する難治性てんかんのひとつでありその原因疾患はさまざまである。診断はヒプスアリスミアという特徴的な脳波所見と発作型 (epileptic spasm) によりなされ、多くの症例で発達遅滞を伴う。治療は VPA、ビタミン B<sub>6</sub>、ゾニサミド、クロナゼバムなどの内服薬、ACTH 療法、免疫グロブリン療法、TRH 療法などが行われているが予後は不良である。

### Key Words

West 症候群  
難治性てんかん  
ACTH 療法

### 概念

West 症候群は小児期の難治性てんかんのひとつで、発生率は出生 1 万に対し 1～7 と報告されている。診断は特徴的な脳波所見と発作型によりなされ、多くの症例で精神運動発達の停止を伴う。好発年齢は乳児期、とくに 4～8 カ月で、年齢依存性てんかん性脳症のひとつである。同一の症例が同じく年齢依存性てんかん性脳症である大田原症候群から West 症候群に変容したり、West 症候群が Lennox-Gastaut 症候群へ変容することもある。

国際抗てんかん連盟 (ILAE) のてんかん症候群分類では、全般性てんかんに位置づけられ、潜因性と症候性に分類される。母胎の妊娠分娩歴、発達歴に異常がなく、スパズムは対称性で先行する発作を認めない、さらに脳の形態学的画像診断と身体所見で発作以外の神経学的異常を認めないものを潜因性として、それ以外を症候性としている。潜因性とは症候性が強く疑われるが、その時点ではその証拠が明らかではない “probably symptomatic” ということなので、潜因性とは別に “特発性” West 症候群の存在も議論されている。

表1 スパズムの分類 (文献2) より引用、筆者訳)

1. 対称性スパズム
2. 非対称性/非同期性スパズム
3. 限局性スパズム
4. 部分発作を伴うスパズム
  - (a) 単一発作に部分発作が共存するスパズム
  - (b) 経過中部分発作が先行したスパズム
5. 微細スパズム
6. 短い脱力を伴うスパズム
7. 潜在性スパズム (不顕性スパズム)

## 診断

West 症候群の診断は臨床発作の発作型と脳波所見によりなされる。精神遅滞の有無は問われない。

### 1. 臨床発作

発作は epileptic spasm (以下、スパズムと略す) とよばれる。従来は点頭てんかん (infantile spasms) という用語が使用されていたが、てんかん症候群名と発作型の両者の意味を有していたため混乱を招いていた。そこで、“epileptic spasm” という用語が 2001 年の ILAE の分類用語委員会により提案されている<sup>2)</sup>。スパズムは軀幹と近位筋優位の筋収縮で四肢は屈曲、または伸展、時に両者の混合を呈する。筋収縮はミオクロヌス (100 ミリ秒以下) より長く持続し、強直発作よりも短く、おおむね 1 秒以下である。スパズムは多くの場合で群発し、シリーズ形成と表現されている。1 シリーズでは 5～30 秒間隔で計数回～数十回群発し、このシリーズを日に数回～数十回繰り返す。スパズムは哺乳直後や、入眠時、覚醒直後に多い。左右の同期性、対称性および筋収縮の分布を中心に、Watanabe らはスパズムの分類を表 1 に示すように試みている<sup>3)</sup>。約半数が対称性スパズムで、4 分の 1 が非対称性スパズムとされている<sup>3)</sup>。遺伝性 West 症候群は対称性スパズムでなければいけないが、症候性でも対称性スパズムを呈することはまれでない。左右非対称なスパズムは

症候性 West 症候群の特徴と考えられ、限局性的大脑病変を示唆している<sup>4)</sup>。

West 症候群の予後を予測するうえでスパズムの対称性は重要な所見である。

### 2. 脳波

本症の発作間欠時脳波は高振幅な棘波、鋭波および徐波が時間的・空間的に無秩序に持続的に出現する脳波でヒプサリスミアとよばれている (図)。図に示すように睡眠によりヒプサリスミアの持続性と同期性は変化するので、脳波判読の際には常に睡眠期を考慮しなければならない。覚醒時や入眠時には焦点性の棘波のみであったり、ほとんどみられないこともある。徐波睡眠になるとヒプサリスミアの持続性は減少し、群化する傾向みられる。レム睡眠になると棘波が減少する。また乳児期では睡眠とともに同期化する傾向がある。同様に年齢によってもヒプサリスミアは変化し、年齢とともに左右同期性が増し、より組織化されてくる。左右の非対称性が持続するヒプサリスミアや、棘波成分が後頭部以外に偏在する場合には、症候性 West 症候群の可能性が高い。

スパズムの発作時脳波は速波群発、高振幅徐波複合、低振幅化の順序で連続してみられる。このなかで、高振幅徐波は全例で認められスパズムと関連した変化と考えられている<sup>5)</sup>。平坦化は 60% 以上の症例で認められ発作後の所見とみなされている<sup>6)</sup>。速波群発に関しては 50～72% の症例で認められる<sup>7)</sup>。この速波群発はシリーズの初期には左右差を認め、限局性に出現することが多く、スパズムをひきおこす皮質の限局性病変に由来する先行発射と推察されている<sup>8)</sup>。

### 3. その他の検査

さまざまな疾患が症候性 West 症候群の原因となりえる。症候性の病因は出生前病因、周産期病因、出生後病因の三つに分けられ、表 2 に示すさまざまな疾患があげられる。これらの鑑

別の目的で頭部CT, MRI, 各種ウイルス抗体価, 染色体検査, 眼科的検索, アミノ酸・有機酸分析など必要に応じて行う。

#### 4. ほかのてんかん症候群などとの鑑別

特徴的な発作型と脳波所見であるため, その診断は比較的容易である。しかし先述のとおり, ヒプサリスミアは年齢と睡眠深度により変化する

るので, そのことを考慮しておく必要がある。

鑑別すべきてんかん症候群としては大田原症候群, early myoclonic epilepsy, Lennox-Gastaut 症候群, benign myoclonic epilepsy in infancy などがあげられる。大田原症候群と early myoclonic epilepsy は, ともに新生児期から乳児期早期に発症し, 脳波は両方ともサプレッション・

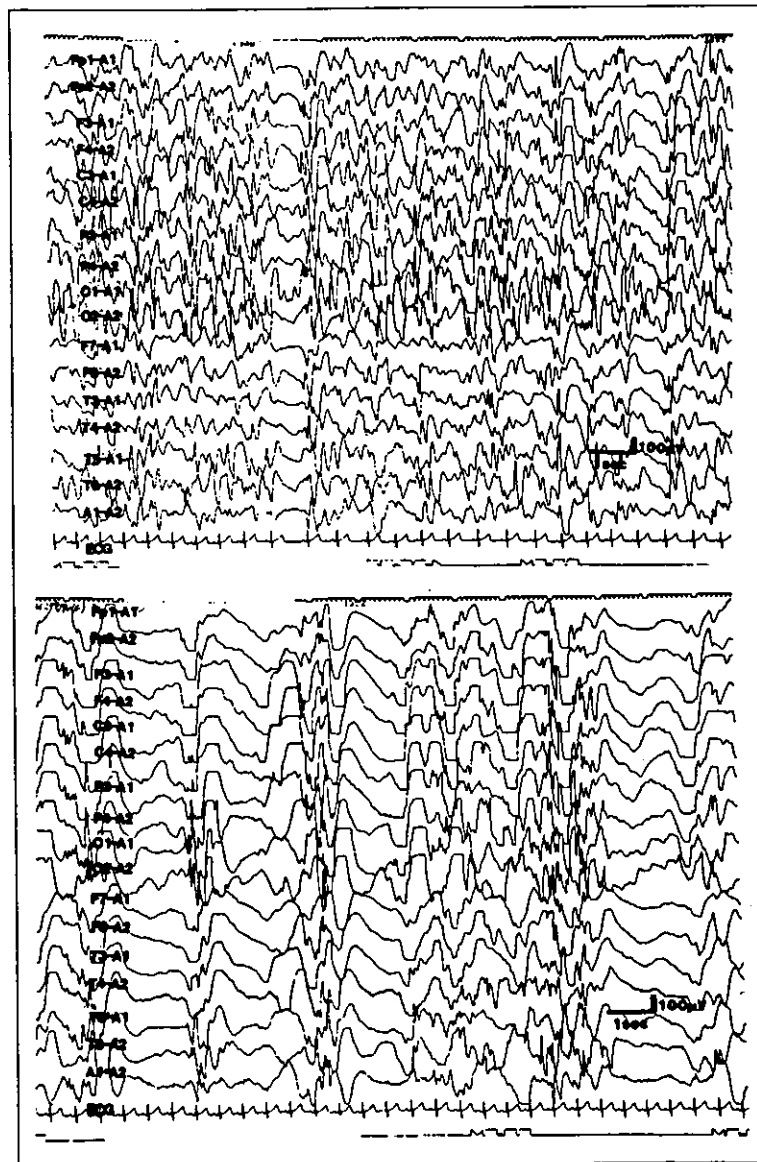


図 West 症候群 (7 カ月女児) の発作間欠時脳波

後頭部に棘波が顕著ではあるが高振幅な棘波と徐波がおのおの独立して, 非律動性に非同期性に出現している (ヒプサリスミア)。入眠により同期性が増し, 睡眠深度に伴い周期性が出現し群化している (上: 入眠期, 下: 中等度睡眠期)

表2 症候性 West 症候群の鑑別すべき原因疾患

出生前病因	脳畸形, 脳形成異常	限局性皮質形成異常, 片側巨脳症, 滑脳症, 異所性灰白質, 皮質下帯状異所性灰白質, Aicardi 症候群
	母斑症	結節性硬化症, 神経線維腫症
	染色体異常症	21トリソミー
	先天性代謝異常症	Leigh 脳症, フェニールケトン尿症
	先天性感染症	サイトメガロウイルス感染症, ヘルペスウイルス感染症, トキソプラズマ症
	その他	小頭症, PEHO 症候群, CHARGE 症候群, 孔脳症, 低酸素性虚血性脳症
周産期病因	低酸素性虚血性脳症	多嚢胞性脳軟化症, 脳室周囲白質軟化症
	頭蓋内出血	くも膜下出血, 脳室内出血, 脳内血腫
出生後病因	中枢神経系感染症	化膿性髄膜炎, 急性脳炎, 急性脳症
	頭蓋内出血, 外傷	慢性硬膜下血腫, くも膜下出血
	手酸素性虚血性病変	溺水, 窒息, 心停止
	脳腫瘍	

バーストを呈する。いずれも West 症候群に変容することがあり、典型例でなければ明確な区分は困難なときもある。月齢、脳波所見、主体となる発作から総合的に鑑別することになる。

Lennox-Gastaut 症候群の主体となる発作は軸性強直発作で、ほかに非定型欠神発作、脱力発作など多彩な発作を伴う。発作間欠時脳波では広汎性遅棘徐波、睡眠時に rapid rhythm を認める点などから鑑別できる。benign myoclonic epilepsy in infancy は乳児期～3歳に発症し、ミオクロニー発作で、頭部が前屈するように落ちることがあるため、West 症候群と間違われることがある。脳波では入眠時と発作時に全般性(多)棘徐波を認め鑑別は容易である。バルプロ酸(以下、VPA と略す)によく反応し予後は良好である。このほか、てんかんではないが benign myoclonus of early infancy, benign infantile nocturnal myoclonus, 驚愕反応なども鑑別すべきものである。しかし、これらはいずれも非てんかん発作であり、脳波所見はヒブサリスマアではないので鑑別は容易である。

## 治療

現在、わが国で行われている West 症候群に対する治療法を表3に列挙した。このほかに欧米では内服薬として lamotrigine, topiramate, felbamate などが使用されることもあり、とくに結節性硬化症では vigabatrin がよく用いられているが、日本では販売されていない。West 症候群は小児期の難治性てんかんの代表でもあり、これらの選択肢を患児の状況、たとえば入院に依られるか外来対応が好ましいか、などに応じて選んでいくことになる。

本来は、潜因性かどうかなど病因に応じ治療法を選択することが望ましいのかもしれない。しかし、現時点ではこのような対応は十分にはできず、検査を進め病因を明らかにするとともに平行して治療を進行していくことが多い。Ito が報告したアンケート調査において症候性、潜因性のいずれにおいても約70%の施設でビタミンB<sub>6</sub>を第一選択薬として使用していた。このことは有効率よりも副作用、検査を進めることなどの面から選択順位が決定されていることを

反映していると思われる。アンケート調査では第二選択がVPAとする施設が約30%、ACTH療法としている施設は約20%だった。そのほかでは、ビタミンB<sub>6</sub>とVPA併用、ビタミンB<sub>6</sub>とACTH併用、クロナゼパム(CZP)がそれぞれ10%前後の施設で第二選択とされていた。さらに第三選択では約30%の施設がACTH療法を選

択し、ほかにはVPA, CZP, ソニサミド(以下、ZNSと略す)、ニトラゼパム(NZP)などが選択され、第四選択では免疫グロブリン療法、TRH療法なども加わり、その選択順は施設によって大きく異なっていた。Itoのアンケート調査は1997年に集計されたものでZNSを第二、第三選択として用いている施設は数%とまれで

表3 West症候群の内服薬による治療方法

薬剤・治療法	1日あたりの投与量と投与方法	
内服薬	ピリドキサルリン酸(活性型ビタミンB <sub>6</sub> )	20~30 mg/kgで開始し3~5日ごとに増量, 最大投与量50 mg/kg. 1~2週間で効果判定
	バルプロ酸	20~30 mg/kgで開始し3~5日ごとに増量, 最大投与量50 mg/kg. 1~2週間で効果判定
	ソニサミド	3~4 mg/kgで開始し3~5日ごとに増量, 最大投与量10 mg/kg. 1~2週間前後で効果判定
	クロナゼパム	0.01 mg/kgで開始し3~5日ごとに反応を見て増量, 最大投与量0.2 mg/kg. 2週間前後で効果判定
	ニトラゼパム	0.1 mg/kgで開始し, 3~5日ごとに反応を見て増量, 最大投与量0.6 mg/kg. 2週間前後効果判定
	クロバザム	0.2 mg/kgで開始し, 3~5日ごとに反応を見て増量, 最大投与量1 mg/kg. 2週間前後で効果判定
	ハイドロコチゾン	10~15 mg/kg, 2~4週間連日投与し, 以後は投与間隔をあけて減量
	ブレドニゾン	2~3 mg/kg, 2~4週間連日投与し, 以後は投与間隔をあけて減量
注射薬	酢酸テトラコサクチド(合成ACTH)	0.01~0.025 mg/kgを連日筋注で2週間投与, 以後2週~6週間かけて投与間隔をあけ減量. ビタミンB <sub>6</sub> と併用することもある.
	酒石酸プロチレリン(TRH)	0.5~1.0 mg/body (50~100 μg/kg)を連日筋注で2~4週間投与
	免疫グロブリン製剤	初回100~400 mg/kgを2~3日連日で点滴静注. 以後1~2週ごとに1回点滴静注. 初回投与1週間で効果判定
ケトン食療法*	ケトン指数1:1のMCT使用ケトン食を1週間継続した後に, ケトン指数を2:1として1~2週で効果判定し有効ならば2年間持続. その後ケトン指数1:1で数カ月の後に通常食へ戻す(この間, 総エネルギー量は年齢所要量の90%, 蛋白質各年齢所要量, 総エネルギー量の40~60%をMCT)	
外科治療	病巣切除術, 脳葉切除術, 機能的半球切除術など	

\*:ここに示すほかに2~3日の飢餓期間の後にケトン指数3:1のMCT使用ケトン食にする方法とMCTを使用しない"古典的ケトン食療法"がある. 詳細は文献5), 6)を参照. またケトン指数とは向ケトン物質(ケトン体産生に働く物質)"K":反ケトン物質(ケトン体産生阻止に働く物質)"AK"の比で下記によって表される  $K/AK = 0.9F + 0.46P/C + 0.1F + 0.58P$  (質量比). P:蛋白質, C:炭水化物, F:脂肪



あった。しかし、ZNSは、わが国で開発された薬剤で欧米よりも使用経験が多く、その後有効例の報告が相つぎ、有効率は20～38%と報告されている<sup>2)</sup>。

ACTH療法に関しては、表3に示すように投与量と投与期間に関して施設により大きく異なっているが、半数以上の施設で1日あたりの投与量は0.015 mg/kg以下と、以前に比し少量投与となっていた。このように現時点では系統だった治療法、およびその選択順位が定まっていない。われわれの施設では入院が可能でACTH療法を行える場合は、ビタミンB<sub>6</sub>、免疫グロブリン、ACTH療法の順で行っている。ビタミンB<sub>6</sub>、免疫グロブリンはそれぞれ1週間で効果判定を行い、その間にACTH療法を行えるように、清潔隔離の部屋を確保し病因に関する検査を施行する。免疫グロブリンは初回は100～400 mg/kg（最大2,500 mg/day）を3日間連日投与し、1週間で発作頻度から効果判定を行っている。有効であればその後は2週に1回、8回まで同量を繰り返す。無効の場合は原則的にはビタミンB<sub>6</sub>を中止し、ACTH療法へ移行する。ACTH療法はコートロシンZ<sup>®</sup>を使用し、0.0125 mg/kg/dayを2週間連日投与し、その後は1週間隔日、1週間3日ごとと計2週間で減量中止としている。初期の1週間で発作が残存する場合は、2週目に0.015～0.02 mg/kg/dayまで増量している。ACTH療法が無効な場合で入院が継続できる場合はTRH療法に移行し、外来での対応となる場合はVPA、ZNSなどを順に試みている。

部分発作を呈するWest症候群など大脳皮質の限局脳病変を示唆する症例では、外科手術が有効な症例の報告もあり、限局性の病変を有する症例では外科的な治療も考慮すべきであろう。

## 予 後

発作予後に関しては50～70%の患者において、ほかの発作型が出現し、約半数は難治性てんかんに移行していく<sup>3)</sup>。ほかの報告でも、経過観察期間によって若干差があるが、30～40%が局在関連性てんかんに、20～30%がLennox-Gastaut症候群に変容し、20～40%で発作が消失する。いずれの報告においても潜因性のほうが予後はよい。

新しい抗てんかん薬の開発などにより、発作予後に関しては改善がみられたが、発達予後の改善は乏しい。Hrachovyらは1960年以前のACTH、ステロイド未使用の症例群と前方視的にACTHまたはステロイドを使用した38例を比較検討した。その結果、知能が正常もしくは軽度遅滞であった症例の比率はそれぞれ9%、13%と2群間で有意差はなかった<sup>4)</sup>。ほかの報告でも正常、および軽度遅滞を含めても10～25%にすぎない。一般に、発作予後と同様に潜因性のほうが発達予後がよい。

## 症 例

周産期歴では異常を認めなかった。4カ月から軽く頭部を前屈させるスパズムがシリーズ形成し、日に数回みられた。4カ月に定頸したが、7カ月にスパズムが頭部前屈に合せ、両側上肢も挙上するようになり当科を受診した。入院時身体所見では坐位は不能で、定頸はみられなくなっており、発達は4カ月レベル以下であった。その他、胸腹部所見は正常で運動障害はみられなかった。脳波ではヒプスアリスミアを認め(図)、頭部CTとMRIは正常であった。染色体検査、血液生化学検査、尿アミノ酸および有機酸分析でも病因となる異常は明らかとはならなかった。ビタミンB<sub>6</sub>を30 mg/kgで治療を開始し、5日目から50 mg/kgに増量するが無効で

あった。免疫グロブリン 200 mg/kg を 3 日間連日で点滴静注したところ発作が半減し、以後 2 週ごとに 1 回 200 mg/kg を点滴静注した。しかし、2 回投与後は発作頻度の改善は得られず、スパズムが残存し、免疫グロブリンは計 4 回投与で終了とした。その後は、酢酸テトラコサチド（コートロシン Z<sup>®</sup>）により ACTH 療法を行った。テトラコサチド 0.0125 mg/kg/day を 2 週間連日筋注、その後の 1 週間は隔日、つぎの 1 週間は 3 日おきの投与で終了とした。スパズムは ACTH 開始 4 日目で消失した。脳波では投与開始 2 週後には全体に低振幅化し、明らかな突発性異常波は消失していた。ACTH 療法に伴い頭部 CT では一時的に脳の退縮を認めた。1 歳時で再発はないが、発達面では坐位は不能で定額を認めるのみと 4 カ月レベルであった。

#### ●文 献

- 1) Blume WT, Lüers HO, Mizrahi E, Tassinari C, Boas WE, Engel J Jr.: Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 42: 1212-1218, 2001
- 2) Watanabe K, Negoro T, Okumura A: Symptomatology of infantile spasms. *Brain Dev* 23:453-466, 2001
- 3) Gaily EK, Shewmon DA, Chugani HT et al.: Asymmetric and asynchronous infantile spasms. *Epilepsia* 36:873-882, 1995
- 4) Fusco L, Vigeveno F: Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia* 34:671-678, 1993
- 5) Kinsman SL, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM: Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia* 33:1132-1136, 1992
- 6) Wheless JW: The ketogenic diet: an effective medical therapy with side effects. *J Child Neurol* 16: 633-635, 2001
- 7) Ito M: Antiepileptic drug treatment of West syndrome. *Epilepsia* 39 (Suppl. 5): 38-41, 1998
- 8) Suzuki Y: Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* 23:658-661, 2001
- 9) Riikonen R: Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 37:367-372, 1996
- 10) Hrachovy RA, Glaze DG, Frost Jr. JD: A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 32:212-214, 1991

#### 著者連絡先

〒 339-8551 埼玉県岩槻市馬込 2100  
埼玉県立小児医療センター神経科  
浜野晋一郎

1. けいれんの診療

15. ジアゼパムの使用法と注意点

白井宏幸\*  
Hiroyuki Shirai

三浦寿男  
Hisao Miura

Key words : diazepam, けいれん, 直腸内投与

【けいれん重積時の静脈内投与】<sup>1~4)</sup>

けいれんの原因検索および脳障害の防止に先行、平行して、診察時にけいれんが持続している場合には、持続時間の長短にかかわらず、ただちに十分量の抗けいれん薬を用いて、即刻けいれんを抑制するよう努めなければならない。

diazepam の静注はきわめて速効性で、けいれん重積状態ならびに目前のけいれんに対しては、本法が第1選択となる。確実に静脈ルートを確認した後、1回量0.3~0.5 mg/kg (乳児では標準量0.3 mg/kg, 最大量5 mg, 5~10歳児では標準量1 mg/年齢, 最大量10 mg) を0.5 mg (0.1 ml)/10秒かけてゆっくり静注する。しかし、上記基準量以下でも、静注途中でけいれんが止まれば、その時点で投与を中止する。逆に、上記の投与量でけいれんが抑制されない場合には、脈拍、呼吸に注意しながら1 mg/kg ちかくまで静注して、はじめてけいれんが抑制されることがある。いずれにせよ、diazepam は注意して用いれば一般に副作用が少なく安全域が広いが、ときに呼吸抑制、徐脈、血圧低下をきたすことがあり、とくに phenobarbital などのバルビツール酸系薬物の投与を受けている場合に、このような副作用が出現しやすく、注意を要する。

diazepam は生理食塩水、ブドウ糖液、その他の輸液製剤に混じると白濁を生じ、これを静注すると静脈炎を起こす危険があるので、希釈せずに使用する。また、diazepam 注射液は浸透圧が高く、

血管外にもれると注射部位が腫脹し、壊死を起こすことがあるので、注意を要する。

diazepam の静注は速効性である反面、血中半減期が短く、効果の持続が短いため、けいれんの再発も多い。効果は30分~1時間持続すると思われるが、この間けいれんが再現すれば、さらに2回までdiazepam の静注をくり返してよい。しかし、それ以上diazepam の静注を反復することは好ましくない。したがって、diazepam の静注によりけいれんの重積または再発が抑制された後は、ただちに維持療法として効果の持続が長い phenytoin などの投与を開始する。この点を考慮して、欧米諸国では効果の持続が長い lorazepam が最初に用いられることが多いが、lorazepam はわが国では導入されていない。

【坐剤による熱性けいれんの再発予防】<sup>5~7)</sup>

diazepam 坐剤の発熱時間欠投与は、発熱初期の投与のタイミングさえ失しなれば、熱性けいれんの再発予防にきわめて有効である。

diazepam 坐剤の直腸からの吸収は速やかで、2歳未満の乳幼児を対象に、1回量0.5 mg/kg のdiazepam 坐剤を直腸内に投与すると、血中濃度は投与後15~30分で有効濃度域(150 ng/ml以上)に達し、これを8時間間隔で2回投与すると、diazepam 血中濃度は初回投与後24時間以上有効濃度域を維持する。この薬物動態学的背景、ならびに熱性けいれんは一般に発熱初期に発現しやすいことを考慮すると、発熱が24時間以上持続する場合でも、1回量0.5 mg/kg のdiazepam 坐剤を8時間間隔で2回投与すれば、以後は反復投与しなくても、十分熱性けいれんの再発予防が可能

\* 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

表 diazepam 坐剤の発熱時間欠投与法

1回投与量
0.5 mg/kg に相当する diazepam を含有する坐剤
投与時間
初回：37.5°C を目やすに「発熱の前兆」に気づいた時点
2回目：初回投与後発熱が持続し、8時間後にも38°C以上の発熱を認める場合
・原則として、初回投与後24時間以降も発熱が持続していても3回目の投与は行わない。
・解熱薬は積極的に使用しない。

注) diazepam シロップを用いる場合にも投与量、投与方法は同じ。

である(表)。

この際、解熱薬の使用は必要最小限にとどめるべきであるが、diazepam 坐剤に解熱薬を併用するときは、解熱薬を経口剤にするか、坐剤を用いる場合には diazepam 坐剤投与後少なくとも30分以上間隔をあけることが望ましい。diazepam 坐剤に解熱薬坐剤を併用すると、diazepam の初期の吸収が阻害される可能性がある。

diazepam 坐剤投与後に、副作用として、多くの対象で軽度の鎮静、催眠、一部では一過性に軽度のふらつきあるいは興奮を認めるが、diazepam の静注時とは異なり、呼吸抑制などの重大な副作用は認められない。

【溶液の直腸内投与】<sup>2-4,8,9)</sup>

diazepam 溶液の直腸からの吸収は、坐剤を用いる場合よりも速やかで、乳幼児に1回量0.5 mg/kg の diazepam 溶液を注腸すると、diazepam 血中濃度は急速に上昇し、静注時にほぼ匹敵する急速なけいれん抑制効果が期待できる。したがって、diazepam 溶液の注腸は、静脈確保が困難な場合には、静注に代用しうる方法と考えられる。diazepam の注腸用溶液は、わが国では製品化されていないが、静注用溶液をそのまま注腸用に代用しても問題はない。図に投与経路あるいは剤型の違いによる、diazepam 1回量0.5 mg/kg 投与後の diazepam 血中濃度の推移を、2歳未満の乳幼児各群6例の平均値で示す。

なお、diazepam 坐剤は、目前のけいれんの抑制には無効であるが、前述の熱性けいれんの再発予防のほか、すでにけいれんが消失している場合に、短時間内に再発するのを予防する目的で使用するのに適している。

文 献

- 1) 三浦寿男：プライマリ・ケアにおける救急処置の実践：痙攣。小児科32(増刊号)：1103-1113, 1991
- 2) Haslam RHA: Seizures in childhood. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed, WB Saunders,

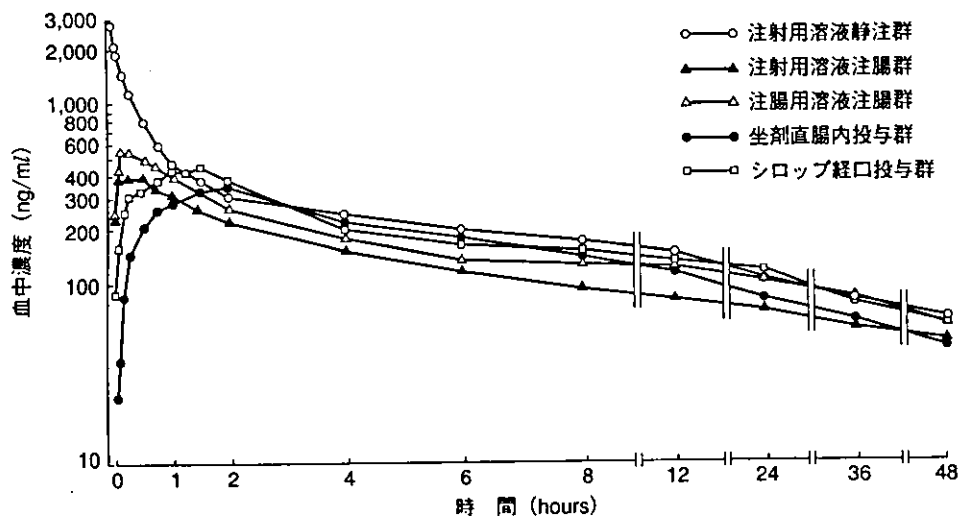


図 投与経路あるいは剤型の違いによる diazepam (1回量0.5 mg/kg) 投与後の diazepam 血中濃度の推移

- Philadelphia, pp 1813-1829, 2000
- 3) Gorelick MH : Neurologic emergencies : seizures. In Fleisher GR, Ludwig S (eds) : Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 701-708, 2000
  - 4) Menkes JH, Sankar R : Paroxysmal disorders : epilepsy. In Menkes JH, Sarnat HB (eds) : Child Neurology, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 919-995, 2000
  - 5) 関 亨, 大塚親哉, 三浦寿男, 他 : 熱性けいれんの指導ガイドライン. 小児科臨床 49 : 207-215, 1996
  - 6) 白井宏幸, 三浦寿男 : 熱性けいれんの臨床 : 予防-抗  
けいれん薬の発熱時間的投与一. 小児科診療 64 : 341-345, 2001
  - 7) 三浦寿男 : 熱性けいれんの治療・管理. 小児科臨床 55 : 53-58, 2002
  - 8) 皆川公夫, 三浦寿男, 水野 諭, 他 : 乳幼児期のけいれん性疾患に対するジアゼパムの至適投与設計-静脈内, 直腸内 (坐剤, 溶液) および経口投与時の pharmacokinetics一. 小児科臨床 38 : 2277-2282, 1985
  - 9) 水野 諭, 三浦寿男, 皆川公夫, 他 : 乳幼児に対する diazepam 溶液注腸投与法の臨床的有用性に関する薬物動態学的検討-静注時との比較一. 日児誌 91 : 1182-1194, 1987

\* \* \*

特集 てんかん

## 抗てんかん薬の薬理作用と臨床薬理\*

● 三浦寿男\*\*

**Key Words:** antiepileptic drugs, clinical pharmacology, epilepsy, pharmacological basis

### はじめに

抗けいれん薬(anticonvulsants)とは、種々の原因によって起こるけいれん(convulsions)を中枢性に抑制する薬物をいい、抗てんかん薬(antiepileptic drugs)とは、てんかん発作(epileptic seizures)を抑制ないしは消失させる薬物をいう。てんかん発作にはけいれんを伴わないものがあるので、抗けいれん薬は抗てんかん薬と同義ではない。臨床的には非けいれん性のてんかん発作にも抗けいれん薬が有効なので、両者が同義に使われることがあるが、薬理学では広義抗けいれん薬のなかに抗てんかん薬を含めている。

本項では、抗けいれん薬の薬理、すなわち発作抑制の機序について総論的に述べ、ついで抗てんかん薬治療法を的確に行ううえで必要な、主要抗てんかん薬の臨床薬理学的事項を表示し、これらの薬物の体内動態の特異性と併用薬物間の相互作用についても一部概説する。

### 抗てんかん薬の薬理作用<sup>1)~3)</sup>

抗てんかん薬(antiepileptic drugs)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、周辺的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. 神経生理学的機序

すなわち、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、中枢神経系の広汎な活動を抑制し、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、 $\gamma$ -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。

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

\* Pharmacological basis and clinical pharmacology of antiepileptic drugs.

\*\* Hisao MIURA, M.D.: 北里大学医学部小児科[☎228-8555 相模原市北里1-15-1]; Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara, Kanagawa, JAPAN.

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 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、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。Phenytoin(以下、PHTと略)、carbamazepine(以下、CBZと略)、valproic acid(以下、VPAと略)、zonisamide(以下、ZNSと略)はいずれも $\text{Na}^+$ チャネルを抑制する。てんかんの発作焦点に $\text{Na}^+$ 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 $\text{Na}^+$ 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。Ethosuccimideは $\text{Ca}^{2+}$ チャネルを抑制し、ZNSは $\text{Na}^+$ チャネルとともに $\text{Ca}^{2+}$ 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<sub>A</sub>受容体 $\text{Cl}^-$ チャネル機能促進説がある。これは、GABA<sub>A</sub>受容体の $\alpha$ サブユニットにはベンゾジアゼピン結合部位、 $\beta$ 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 $\text{Cl}^-$ チャネルを形成しているとの概念で、この $\text{Cl}^-$ 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 $\text{Cl}^-$ 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 $\text{Cl}^-$ チャネルを開口し、 $\text{Cl}^-$ 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<sub>A</sub>受容体機能を亢進する。

Acetazolamide(以下、AZAと略)は、炭酸脱水酵素(carbonic anhydrase)阻害薬で、利尿薬として使用されているうちに抗けいれん作用が発見され、多くは単剤では無効で他剤に併用して用いる。一般に、血中 $\text{CO}_2$ の減少(アルカローシス)でけいれんが生じ、血中 $\text{CO}_2$ の増加(アシドーシス)でけいれんが抑制されるが、AZAの抗てんかん作用は、脳細胞の電解質代謝調節、すなわち $\text{Na}^+$ の流入阻止が考えられる。

### 抗てんかん薬の臨床薬理<sup>11~16)</sup>

周知のように、アメリカでは40年ほど前から臨床薬理学(clinical pharmacology)といわれる分野が起り、薬物の生体内での動態(pharmacoki-

netics)を明らかにし、また、その臨床効果や副作用の機序を解明する薬力学(pharmacodynamics)など薬理学の原理をふまえて、臨床における薬物の理論と実際について研究する学問が発展している。さらに、成人を中心とした臨床薬理学に対し、発育成長期の個体を対象とする同様の学問をとくに発達薬理学(developmental pharmacology)と呼び、この分野が小児医学のなかで重要な地位を占めつつある。

とくに、各種抗てんかん薬ならびにその代謝物の体液中濃度測定方法の進歩に伴う、抗てんかん薬の臨床薬理学的事項の解明は、抗てんかん薬物療法に一大進歩をもたらし、現在では臨床の実際において、服用量そのものよりも血中濃度を指標とする方が、抗てんかん薬物療法をより「合理的」に行うことが明らかになった。

しかし、すべての抗てんかん薬について臨床薬理学的事項が十分に知られているわけではなく、とくに発達薬理学的データはいまだ乏しい。現在知られている範囲内で、抗てんかん薬物療法を的確に行ううえで必要な、主要抗てんかん薬の血漿蛋白との結合比率、体内分布容量、血中半減期、有効血中濃度(治療濃度域therapeutic range)および中毒血中濃度を表1に要約する。

#### 1. 血中濃度の評価と採血時間

長期にわたり継続投与を行う抗てんかん薬の効果判定および血中濃度の評価は、急性の中毒症状が疑われる場合を除き、通常定常状態(steady state)で行う。定常状態とは、反復投与により薬物の吸収、体内分布、代謝、排泄が平衡に達した状態をいい、投薬開始後この定常状態に達するのに要する時間は、投与間隔をそれぞれの薬物の血中半減期(生物学的半減期biological half-life)以下とした場合、半減期の約5倍といわれる。

図1は、血中からの消失が一次速度動態(first order kinetics)をとり、したがって、血中半減期が常に一定である薬物の血中濃度が定常状態に至る推移、すなわち“5 half-lives rule”を模式的に示す。

また、定常状態に至った後も薬物の血中濃度は日内で変動し、投与間隔を等しくするかぎりには、主として半減期が短いものほど血中濃度の日内変動が大きい。したがって、このような薬物では、有効血中濃度(治療濃度域)を評価する

表 1 主要抗てんかん薬の蛋白結合比率, 分布容量, 血中半減期, 有効血中濃度および中毒血中濃度

薬物名	蛋白結合比率 (%)	分布容量 (l/kg)	血中半減期 (時間)	有効血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	中毒血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )
Phenytoin	85~90	0.5~0.8	10~20 <sup>1)</sup>	5~20	>20~25
Phenobarbital	40~60	0.7~1	50~120	15~25(40)	>40~50
Primidone	(0)~30	0.6	10~12	5~12 <sup>2)</sup>	>15
Carbamazepine	70~80	0.8~1.4	15~30	(4)6~10	>15
Ethosuximide	none	0.7	60	40~100	>150
Sodium valproate	85~95	0.15~0.4	8~12(15)	50~100	—
Nitrazepam	55; 85~90	2.4	20~30	—	—
Clonazepam	85~90	2.5	24~48	0.02~0.07	>0.08
Clobazam	85~90	0.9	10~30	0.05~0.3 <sup>3)</sup>	—
Zonisamide	50	0.94	60	15~40	>40
Acetazolamide	90	0.2	10~15	8~14	—

<sup>1)</sup> 投与量, 血中濃度により異なる。

<sup>2)</sup> Primidone由来のphenobarbital血中濃度も考慮のこと。

<sup>3)</sup> 活性代謝物N-desmethylclobazamの効果と血中濃度に留意のこと。

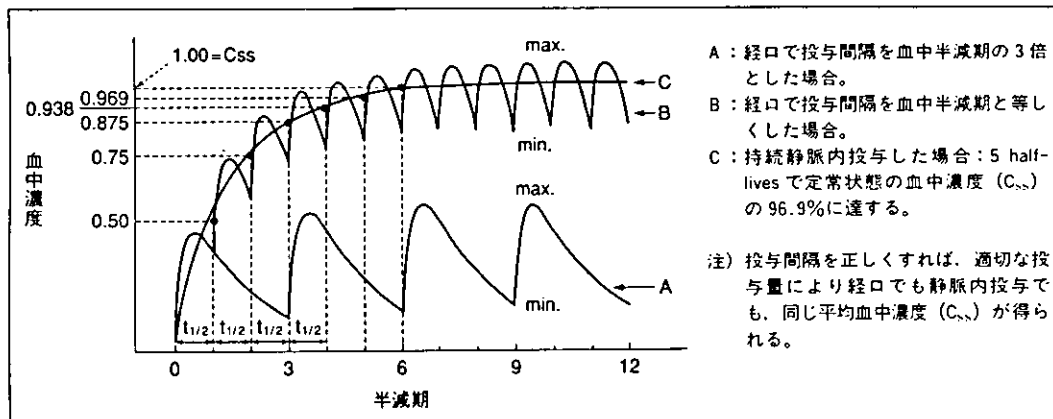


図 1 反復投与により薬物血中濃度が定常状態に至る推移

(Behrman RE, et al (eds) : *Nelson textbook of pediatrics*. 13th ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1987. p. 233.)

際に, 投与時間, 投与間隔と採血時間との関係を明確に規定する必要がある。

理論上, 長期にわたり抗てんかん薬を継続投与し, その効果を血中濃度面より評価する場合には, 朝服薬直前に採血した日内の最低血中濃度 (trough or minimum level) を基準とするのが原則である。この時間には単位時間当たりの血中濃度の変化がもっとも少ない。主として外来患者を対象とする場合には, 診療の便宜上, 一般に日内で最高血中濃度 (peak or maximum level) に近い朝服薬後 2~4 時間に採血することが多いが, 厳密に言えば, この時間帯では血中濃度の変動が大きく, 最高血中濃度にあるのか, 血中

濃度がいまだ上昇過程にあるのか, すでに下降過程にあるのかを明確に規定し得ない。いずれにせよ, 定常状態では日内の平均血中濃度, ならびにその周辺の血中濃度の変動幅はほぼ一定となる。

## 2. 血中濃度に影響を及ぼす動態因子

抗てんかん薬物療法の究極の目的は, てんかん病態に対する脳内作用部位の薬物濃度を一定に保つことにある。脳組織内濃度は血中濃度と平衡関係にあることを前提に血中濃度を評価するが, 反復投与により定常状態に至れば, 薬物の体内からの消失は一次速度動態を示すために, 同じ量を一定の間隔で投与すると, 生体内での



薬物濃度がある一定の振幅で動揺する状態になる。

この場合、血中濃度の振幅の最高点と最低点の平均血中濃度 ( $C_{ss}$ ) は投与量 ( $D$ )、分布容量 (volume of distribution:  $V_d$ )、薬物の生体からの消失速度定数 (elimination rate constant:  $K_{el}$ )、投与間隔 ( $\tau$ )、吸収率 (生物学的利用率 bioavailability:  $F$ ) に規定され、次式が成り立つ。

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D}{K_{el} \cdot V_d \cdot \tau}$$

したがって、有効血中濃度 ( $C_{eff}$ ) をうるための投与量は  $D = C_{eff} \cdot K_{el} \cdot V_d \cdot \tau / F$  で表されるが、 $K_{el}$  ならびに  $V_d$  により反映される薬物動態には個人差があり、とくに生体ならびに生理機能の発達段階に応じての個人差、年齢差が大きい。分布容量とは、投与薬が血中濃度と同一濃度で均一に分布するみかけ上の生体液の容積であるが、小児期を通じての細胞外液比の変化に伴って薬物の分布容量が変化する。肝機能、とくに薬物代謝酵素の活性 (誘導性) は代謝過程を介して薬物の生体からの消失速度の年齢差にかかわりをもつ。しかし、現在わが国で発売されている抗てんかん薬は大部分が肝で代謝され、直接腎から排泄される割合は少ないので、新生児期を除けば、腎機能の成熟度が薬物の消失速度に及ぼす影響は少ない。さらに、薬物の腸管からの吸収に関しては、乳児期以降年齢差は明らかではないといわれている。

### 3. 抗てんかん薬の体内動態

前述のように、抗てんかん薬は大部分が肝で代謝されるが、小児においては各年齢によって薬物の代謝速度が異なり、薬物の血中半減期は、新生児期の初期を除き、小児では成人に比較して短い。したがって、新生児期の初期を除けば、同じ血中濃度をうるために、年少なものほど単位体重当たりの投与量が多く必要である。

ZNSは腸管からの吸収が遅く、血中半減期が長いいため、1日1回の投与でも、日内の血中濃度は比較的一定に保たれるが、本剤を単剤で1日1回服用時の血中濃度の年齢的变化を図2に示す。ZNSは1日量2 mg/kgから導入、1週ごとに倍増して、8 mg/kg/dayを初回維持量とした。血中濃度の測定は定常状態で行い、採血は日内で最低お

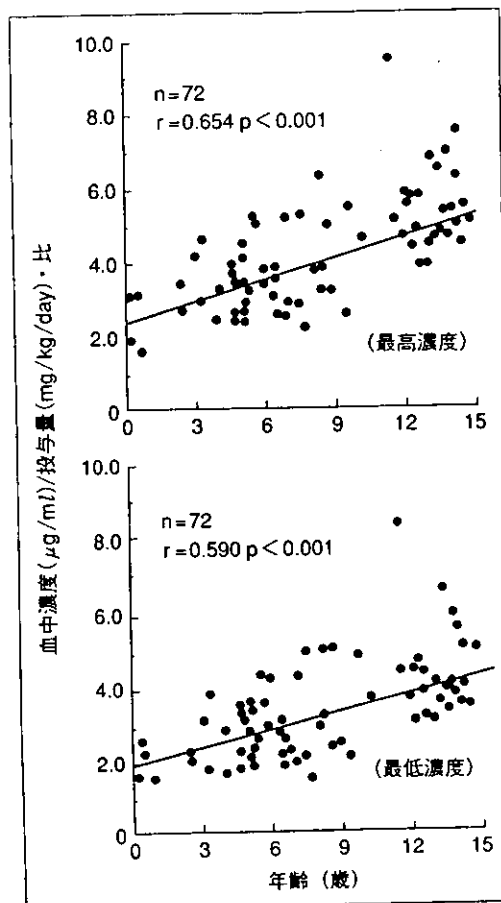


図2 年齢と zonisamide の血中濃度/投与量・比との関係

よび最高濃度となる朝服薬直前と服薬後4時間に行ったが、最低血中濃度および最高血中濃度で求めた血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) / 投与量 ( $\text{mg/kg/day}$ ) · 比は、いずれも年少なものほど低値を示す。

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、PHT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、sodium valproate (以下、VPAと略：血中では valproic acid として存在する) 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。

抗てんかん薬の血中濃度とは、通常は蛋白結合型と非結合型(遊離型)薬物濃度を合わせた総血中濃度をいうが、実際には蛋白と非結合型で存在する薬物のみが細胞膜を通過して薬理作用を発揮する。この蛋白結合比率に関しては、血漿蛋白との結合比率が低い新生児期の問題を除けば、年齢的差異はないと思われる。

#### 4. 有効血中濃度の基礎的概念

有効血中濃度(至適血中濃度 optimum rangeあるいは治療濃度域 therapeutic range)とは、本来個々の薬物によりてんかん発作を抑制できる薬物血中濃度の下限から、中毒症状発現以前までの濃度を意味する。そして、表1に示すように、一般にPHTの有効血中濃度は5~20 $\mu\text{g/ml}$ , phenobarbital(以下、PBと略)の有効濃度は15~25(40) $\mu\text{g/ml}$ という場合には、これは大多数の症例において、中毒症状を認めることなく、発作の抑制または発作頻度の著明な改善が可能である、いわば平均的なおおよその範囲を指す。

したがって、個々の症例についてみれば、当然有効血中濃度はそれぞれに異なり、表1に示したおのおの薬物の有効血中濃度の下限よりはるかに低濃度で発作が完全に抑制されるものがみられ、これらではそれ以上に投与量を増し、血中濃度を上げる必要はない。

一方、有効血中濃度の上限以上、すなわち中毒症状を呈するに至っても、なお発作が抑制されないものもみられるが、この際には対象発作型に対し適応を有する薬物が選択されているか否かを再検討する必要がある。適剤が選ばれていなければ、血中濃度がどれほど上昇しても、当然発作は抑制されない。しかし、適応薬物が選択されていても、治療に抵抗する例があり、これらの症例では血中濃度モニタリングにより「有効血中濃度」に保った場合、どれほど発作が抑制されるかは個々の症例により異なる。

#### 5. 抗てんかん薬間の相互作用と遊離型薬物血中濃度測定の意義

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(interaction)が問題になる。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分画における酵素系cytochrome 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。

たとえば、最近広く使用されているCBZ, VPA, clonazepam(以下、CZPと略)に、かつての主要抗てんかん薬であるPHT, PBあるいはprimidoneを併用すると、相互作用により肝での代謝が促進されてCBZ, VPA, CZP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。また、CBZ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。

一方、CBZには主要代謝経路の第一次代謝物としてepoxy化合物、すなわちcarbamazepine-10, 11-epoxide(以下、CBZ-epoxideと略)が知られているが、CBZにVPAを併用すると、CBZの血中濃度は変化しないが、このCBZ-epoxideの血中濃度が上昇する。CBZ-epoxideは薬理的に活性で、抗てんかん作用は明らかではないが、眠気、ふらつきなどの中毒症状の発現に関与する。

VPAとCBZ間の相互作用はさらに複雑で、VPAはCBZならびにCBZ-epoxideと蛋白結合に関して拮抗し、CBZにVPAを併用すると、総血中濃度に対する遊離型のCBZならびにCBZ-epoxide血中濃度の比率が増す。また、VPAはPHTとも蛋白結合に関して拮抗し、両者を併用すると遊離型PHT血中濃度の比率が増す。

先にも述べたが、抗てんかん薬の血中濃度とは、ふつうは蛋白結合型と非結合型(遊離型)薬物濃度を合わせた総血中濃度をいい、血中濃度のモニタリングも、通常は蛋白結合比率がそれぞれの薬物でほぼ一定であることを前提に、総血中濃度について行われる。しかし、薬物の治療効果をモニターするうえで、総血中濃度を測定するよりも、薬理作用を有する、蛋白と結合しない遊離型薬物濃度を測定する方がより理想的である。

CBZにVPAを併用すると、CBZの遊離型血中濃度の比率が増加し、さらにCBZ-epoxideの総血中濃度が上昇するのに加え、その総血中濃度に対する遊離型血中濃度の比率も増加する(図3)。このため、両剤の併用時には、とくにCBZ-epoxide

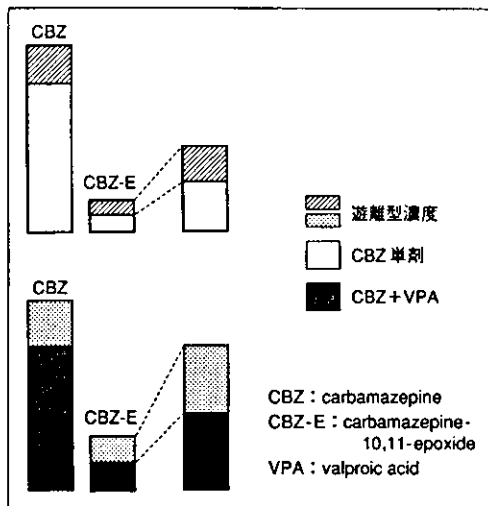


図3 Sodium valproateの併用がcarbamazepineの体内動態に及ぼす影響

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

抗てんかん薬の発作抑制機序について述べ、ついで主要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. Edinburgh · London · Melbourne · New York : Churchill Livingstone ; 1989.
- 2) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York : Raven Press ; 1995.
- 3) 三浦寿男. 抗てんかん薬の薬理と臨床. In: 秋元波留夫, 山内俊雄・編. てんかん学の進歩No.3-1996. 東京: 岩崎学術出版; 1996. p. 205-17.
- 4) 三浦寿男. 抗てんかん薬の発達薬理. 小児医学 1989; 22: 92-128.
- 5) 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 1992; 34: 943-50.
- 6) 三浦寿男. 抗けいれん剤の薬理. 小児内科 1993; 25: 1243-8.
- 7) 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 1995; 27: 1125-30.
- 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. In: 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—. 東京: ライフサイエンス出版; 1996. p. 43-7.
- 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 1999; 12: 17-23.
- 10) Miura H. Developmental and therapeutic pharmacology of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 9: 2-6.

\* \* \*

= 症 例 報 告 =

## Clobazam の投与により笑い発作が誘発された 難治てんかんの1例

岩崎 俊之 三浦 寿男 砂 押 涉  
細田のぞみ 武井 研二 片山 文彦

**要旨** 患児は13歳の男児で、胎児仮死に伴う低酸素性虚血性脳症により、出生直後よりけいれんを認め、重度の精神遅滞と痙性四肢麻痺を遺した。生後7カ月時にWest症候群に罹患している。てんかん発作は全身性の強直発作が主体で、nitrazepamとzonisamideを使用していたが、発作の抑制が不十分であった。Clobazam (CLB) を併用し、以後従来強直発作は消失したが、入眠時に口角がひきつり表情がこわばってげらげら笑う、いわゆる笑い発作が頻発した。従来、CLBによる笑い発作誘発例の報告はない。

**見出し語** 難治てんかん、笑い発作、clobazam、N-desmethyclobazam、ビデオ脳波同時記録

### はじめに

Clobazam (以下、CLBと略す)は、1979年にGastaut<sup>1)</sup>が難治てんかんに対する有用性を報告して以来、おもに難治てんかんに対する付加的な抗てんかん薬として、世界90カ国以上で用いられ、本邦においては2000年5月に市販された。

今回われわれは、CLBを併用後、入眠時に口角がひきつり表情がこわばってげらげら笑う、いわゆる笑い発作が頻発し、入眠障害を認めるようになった13歳の難治てんかん症例を経験したので、その発作について報告する。

これまで、笑い発作を含め、CLBによる新たな発作の誘発についての報告はない。

### I 症 例

**現病歴** 症例は13歳の男児で、胎児仮死、新生

北里大学医学部小児科

連絡先 〒228-8555 相模原市北里1-15-1

北里大学医学部小児科 (岩崎俊之)

E-mail: tiwasaki@kitasato-u.ac.jp

(受付日: 2002. 8. 26, 受理日: 2003. 2. 13)

児仮死に伴う低酸素性虚血性脳症により、出生直後よりけいれんを認め、その後重度の精神遅滞と痙性四肢麻痺を遺し、現在症状は固定している。さらに、生後7カ月時にWest症候群を発症した。種々の組み合わせの抗てんかん薬物療法を経て、最近ではnitrazepamとzonisamideを1年余にわたり、それぞれ1日量3mg(血中濃度74.6ng/ml)、130mg(血中濃度37.1μg/ml)まで増量して使用したが、ときには呼吸抑制を伴う、5~10秒持続する全身性の強直発作の抑制が不十分で、これを1日4~5回反復していた。両薬物にCLBを併用、1日量3mg(0.18mg/kg)から導入して6mgまで増量した時点で、強直発作は消失したが、代わって入眠時に両眼を見開き口角をつり上げて大声で笑う、いわゆる笑い発作が頻発して、入眠が障害されるようになった。最初に大声を発してから、全身が強直して顔面が引きつり痙性の笑いを呈する場合や、発作中に左方向への水平性眼振を伴うこともあった。

**検査所見** 笑い発作出現後の一般血液・生化学検査では、とくに異常を認めず、CLBならびに活性代謝物N-desmethyclobazamの血中濃度はそれぞれ196ng/ml、3,007ng/mlであった。発作間歇時脳波所見は、後述する発作消失後の所見と一致する。