

は副作用は見られず、発作以外に精神・運動機能の明らかな改善も見られた。

一方、症例 2 では発作は改善傾向があるが、2000mg に増量後、食欲不振が出現した。現在用量を調整中であるが、STP の増量が急激すぎたのかもしれない。現在のプロトコールでは STP の初回投与量は規定されているが、その後の用量調整については自由裁量に任されている。今後このプロトコールの初回投与量が適切かどうか、また、増量の方法についても検討が必要かもしれない。

#### E. 結論

STP を compassionate use として SMEI の治療に導入したところ、難治例に有効性を示した。白人を中心としたヨーロッパの患者のみならず、日本人の SMEI 患者にも有効性が期待される抗てんかん薬である。今回用いた治療研究のプロトコールは治療研究の実施上有用で、将来のオーファンドラッグとしての治験にも用いることが出来ると考えられた。STP の用量設定に関しては、初期投与量と増量方法につきさらに検討が必要である。

#### F. 参考論文

1) 大塚頌子. 小児期発症の潜因性あるいは症候性全般てんかんの診断・治療ガイドライン：年齢依存性てんかん性脳症を中心に. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費(13 指-1)てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究 平成 15 年度研究報告書 2004, 115-124.

2) Oguni H, Hayashi K, Oguni M et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy

in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 1994; 35:1140-1145.

3) 村上暢子, 大守伊織, 浅野孝, 秋山倫之, 太田穂高, 岡えい次. 岡山県における severe myoclonic epilepsy in infancy (SME) の疫学調査. *日本小児科学会雑誌* 2000;104;276.

4) Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2006;47:626-630.

5) Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. and the STICLO study group. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 2000;356;1638-1642.

最後に岡山大学病院治験センター(千堂年昭先生、川上恭弘先生、西原茂樹先生、黒田智先生)のご協力に深謝致します。

## 乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究

分担研究者 東京女子医科大学小児科教授 小国弘量

### 研究要旨

現在外来経過観察中の乳児重症ミオクロニーてんかん患児 38 例の臨床経過を分析し、平均 8 種類以上の既存の抗てんかん剤多剤併用療法を施行しても知的退行を阻止しうる発作コントロールが得られない事実が確認された。また乳幼児期の繰り返す発熱過敏性のけいれん発作群発や重積発作による生命予後の問題も重要であった。発症早期に臭化カリウム治療を開始することにより、乳幼児期の繰り返す重積発作を軽減させる可能性が示唆されたが、効果は不十分であり、一刻も早く有効な抗てんかん剤（例えばスティリペントール）の導入が待たれる。

### A：研究目的

SME（乳児重症ミオクロニーてんかん・Dravet 症候群）は非常に難治なてんかん発作を持つ特異なてんかん症候群であるが、その治療に関する包括的研究は限られている。我々は、当施設で現在治療中の SME 患児 38 例の臨床経過と治療経過の実際について検討した。

### B：研究方法

当科で診察し、臨床的に SME と診断した患児のうち 2006 年度（2006 年 4 月から 2007 年 3 月）に当科外来を受診し、治療内容や経過が把握できた患児 38 例（男児 13 例女児 25 例）を対象とした。このうち 31 例について SCN1A 遺伝子検索を施行した。遺伝子検索にあたっては、患児両親に対し十分なインフォームドコンセントを実施し、同意が得られた場合のみ検査を施行した。診療録の記載に基づき後方視的に発症時からの臨床経過と治療歴について調査した。

### C：研究結果

対象の調査時年齢は 3 歳 7 ヶ月から 46 歳、中央値は 19 歳であった。発症年齢は平均 5.7 ± 2.2 ヶ月であり、全例にてんかん発作の特異な易発熱または発熱過敏性を認めた。

けいれん性疾患の家族歴は 58.3%に認め、SCN1A 遺伝子陽性例の家族歴（61.9%）は陰性例のそれ（50%）よりも頻度が高い傾向にあった。

全例に経過中 2 種類以上の異なった発作型が出現した。特に乳幼児期にはてんかん発作群発状態または重積発作の経験があり、一部の症例では治療抵抗性で長時間にわたる重積発作のため集中治療が必要であった。

知的発達ほぼ全例で発症時正常と判断されたが、難治な発作経過とともに徐々に退行し、最終的に一部の例では軽度精神遅滞であったが多くは概ね中等度から重度の精神遅滞と行動異常などの発達障害を伴っていた。

治療は全例で抗てんかん薬多剤併用療法（1

例につき 5～14 種類、平均 8.8 種類) が施行されていたが、25%以上の発作改善率を示した薬剤はカルバマゼピンでわずか 6.2%からバルプロ酸の最高 67.6%であり、いずれの改善率も一過性効果のみであり、発作再燃を繰り返していた。

特殊治療として臭化カリウムについては、一過性効果も含めて 25%以上の発作改善率は 74.1%と他の抗てんかん剤に比べて高く、特に重積発作、つまり長時間のけいれん発作に対する有効率は顕著であった。

抗てんかん剤以外の治療として、ケトン食療法を 38 例中 12 例に施行した。食事治療継続が困難で中止した 4 例を除き無効例は 1 例のみであり、7 例で何らかの発作改善(発作頻度減少、重積発作の改善)を認めた。

長期経過として、治療法にかかわらず学童期に入ると重積頻度は減少し、発作頻度や程度自体も、思春期から成人期に入ると軽くなる傾向にあったが、決して消失することはなかった。

#### D : 考察

SME 患児 38 例の臨床経過を発症時から調査し、既知のてんかん症候群の中で発作頻度の高さや重積発作に陥りやすい傾向などの点において、最も重症のてんかん症候群であることが確認された。乳児期発症の発熱過敏性てんかん発作(発熱や体温上昇で容易に長時間けいれん発作が誘発される)や発症後の著明な知的退行など特異な症候をほぼ全例で呈し、幼児期以降の臨床診断は比較的容易と考えられたが、一部の軽症症例では熱性けいれんプラスや他のてんかん性脳症などとの鑑別を要する症例も存在した。

すべての症例で抗てんかん剤多剤併用療法が不可欠であったが、多少の改善を認めるものの完全に発作がコントロールされた症例は一例も存在しなかった。多剤併用療法は薬剤相互

作用や副作用の程度も強く、多くとも 3 剤以上の併用療法は避けるべきと考えられた。このような特異な難治性経過において、唯一乳幼児期の重積発作を減少させる可能性があったのは、臭化カリウムの早期(乳児期)導入のみであった。

「乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究」

## 乳児重症ミオクロニーてんかんの既存薬による治療効果に関する調査

分担研究者 高橋 幸利

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部長

### 研究要旨

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターに2006年の1年間に受診した7310症例中、診断基準を満たした典型的乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI）は34例（0.47%）であった。平均発病年齢は $4.9 \pm 2.2$ か月で、SCN1A遺伝子変異はtruncation変異を60%に、missense変異を27%に認め、13%は変異を認めなかった。最終観察時のIQ/DQは平均 $51.0 \pm 22.2$ であった。

generalized tonic-clonic seizure（GTC）・myoclonic seizureに対するseizure free ratioはすべての既存薬で0%で、発作が止まった症例は見られなかった。GTCに対する50% seizure reduction ratioで見ると、Br（33.3%）、PB（20.0%）、VPA（15.6%）、CZP（15.0%）が有効であったが、Brのaggravation ratioは、16.7%と高値であった。Myoclonic seizureに対する効果を50% seizure reduction ratioで見ると、Br（25.0%）、PHT・NZP（20.0%）、VPA（18.2%）、CZP（13.3%）が有効で、VPA-PB間で有効性に有意差を認めた（Mann-Whitney's U test,  $p=0.012$ ）。既存抗てんかん薬の有効性に関する調査では、満足のできるものはないが、GTCに対してある程度有効で、GTC・myoclonic seizureを悪化させることのない薬剤として絞り込むと、VPAが安全で有効性を期待できる薬剤となる。

研究協力者：高橋宏佳（国立病院機構  
静岡てんかん・神経医療センター）

発達予後ともに不良で、その治療法の開発が待たれている。

### A. 研究目的

乳児重症ミオクロニーてんかん（Severe myoclonic epilepsy in infancy: SMEI, Dravet症候群）は1978年に記載されたてんかん症候群で、乳児期に発病し、発熱に伴ってけいれん発作が現れ、しばしば重積あるいは遷延する特徴を有する。経過中に、ミオクロニー発作や複雑部分発作も合併するようになり、成人期まで難治な痙攣が持続し、てんかん発作予後・

近年、ステイリペントール（STP）やトピラマート（TPM）といった新規の抗てんかん薬が欧米でSMEIに対し用いられるようになり、本邦においてもそれらの治療薬としての早期承認が望まれている。

われわれは、SMEIの治療について、既存薬物の有効性を検証し、新規薬物の必要性を明らかにすることを目的として、2006年に受診した典型的SMEI症例の調査を行なった。

## B. 研究方法

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターに2006年の1年間に受診し、下記の診断基準（①-⑥）を満たす典型的SMEI患者を対象とした。①In-and out-patients. ②Normal development before onset. ③Onset of convulsive seizures before 1 year old. ④Seizure induction by fever. ⑤Myoclonic seizure or segmental myoclonus. ⑥Appearance of mental retardation after 2 years old. 調査した抗てんかん薬は、バルプロ酸（VPA）、ゾニサミド（ZNS）、フェノバルビタール（PB）、カルバマゼピン（CBZ）、フェニトイン（PHT）、クロナゼパム（CZP）、クロバザム（CLB）、ニトラゼパム（NZP）、臭化カリウム（Br）である。各抗てんかん薬を投与後、発作が止まった症例の割合をSeizure free ratioで示し、発作頻度が50%以上減少した症例の割合を50% seizure reduction ratioとして示し、発作頻度が増加した症例の割合をAggravation ratioで示した。

（倫理面への配慮）

匿名化して症例情報を検討した。

## C. 研究結果

### 1. 臨床特徴

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターに2006年の1年間に受診した7310症例中、今回の診断基準を満たした典型的SMEIは34例（0.47%）で、男16例、女18例であった。発病年齢は平均4.9±2.2か月で、熱性痙攣の家族歴を38.2%に、てんかんの家族歴を5.9%に、その他の神経疾患の家族歴を2.9%に認めた。SCN1A遺伝子変異は、検索した30例中18例にtruncation

変異を、8例にmissence変異を認め、4例は変異を認めなかった。

てんかん発作は、myoclonic seizureを96.9%、alternating hemiconvulsionを45.5%、generalized tonic-clonic seizure（GTC）を100.0%、partial onset generalized tonic-clonic seizure（pGTC）を83.9%、complex partial seizure（CPS）を75.0%、obtunded stateを18.8%の症例に認めた。

最終観察時のIQ/DQは平均51.0±22.2で、年齢と負の相関を示した。

### 2. GTCに対する効果

表1に示すごとく、どの抗てんかん薬もGTCが止まった症例は見られなかった。50% seizure reduction ratioでみると、Br（33.3%）、PB（20.0%）、VPA（15.6%）、CZP（15.0%）が有効であった。Aggravation ratioは、Br（16.7%）、PHT（7.7%）、CLB（6.7%）、CBZ（6.3%）であった。これら既存薬間で、GTCに対する有効性に有意差は認めなかった（Mann-Whitney's U test）。

### 3. Myoclonic seizureに対する効果

表2に示すごとく、どの抗てんかん薬もmyoclonic seizureが止まった症例は見られなかった。50% seizure reduction ratioでみると、Br（25.0%）、PHT・NZP（20.0%）、VPA（18.2%）、CZP（13.3%）が有効であった。Aggravation ratioは、PB（7.1%）、CZP（6.7%）であった。これら既存薬間では、VPA-PB間でmyoclonic seizureに対する有効性に有意差を認めた（Mann-Whitney's U test, p=0.012）が、他の抗てんかん薬間では有意差を認めなかった。

## D. 考察

今回の典型的SMEI34例での既存抗てん

かん薬の有効性に関する調査では、GTCに対する効果・myoclonic seizureに対する効果ともseizure free ratioはすべての既存薬がゼロであり、既存の抗てんかん薬では発作を止めることはまったく期待できない状況である。日常生活において特に障害となるGTCに関しては、50% seizure reduction ratioでみるとBrが33.3%と最も有効であるが、aggravation ratioも16.7%と高く、使いづらい薬剤といえる。次に50% seizure reduction ratioが高いのはPBであるが、発作が半分以下になることを期待できる症例は20.0%と低く、多動・眠気などの副作用があり、myoclonic seizureを悪化させることが7.1%の症例であり、必ずしも満足できる薬剤ではない。GTCに対してある程度有効で、GTC・myoclonic seizureを悪化させることのない薬剤として絞り込むと、VPAが安全で有効性を期待できる薬剤となる。

#### E. 結論

典型的SMEI34例での既存抗てんかん薬の有効性に関する調査では、満足のできるものはないが、GTCに対してある程度有効で、GTC・myoclonic seizureを悪化させることのない薬剤として絞り込むと、VPAが安全で有効性を期待できる薬剤となる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、山崎悦子、池田浩子、難治てんかん：West 症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、脳炎後てんかん、阿部康二編集、「神経難病のすべて」、新興医学出版社、p131-139。2007年6月1日発行。
2. 大谷早苗、高橋幸利、突発性異常波、アトラス てんかんの発作間欠期・発作時脳波を読む、p15-19、2007年10月25日発行。
3. 高橋幸利、光刺激で誘発される脳波異常、アトラス てんかんの発作間欠期・発作時脳波を読む、p24-27、2007年10月25日発行。
4. 高橋幸利、特集：薬物と神経筋障害：診断と治療の進歩、抗てんかん薬の副作用、日本内科学会雑誌、2007；96(8)：1608-1613。
5. 高橋幸利、抗てんかん薬、知っておきたい頻用薬の上手な使い方、日本医事新報社、印刷中。
6. 高橋幸利、高橋宏佳、美根潤、病気と薬パーフェクトガイド：てんかん、薬局 2008年3月増刊号、印刷中。

##### 2. 学会発表

1. 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、江川潔、池田浩子、藤原建樹、木戸博、小児神経領域における新しい遺伝子診断の現状と問題点—遺伝子多型診断—、第110回日本小児科学会学術集会、2007年4月20日～22日、京都。
2. 四家達彦、藤原建樹、下村次郎、久保田裕子、高橋幸利、井上有史、山川和弘、電位依存性NaチャンネルSCN1A異常をもつ部分てんかんに関する研究、第49回日本小児神経学会、2007年7月5-7日、大阪。
3. 池田浩子、高橋幸利、村松正明、柏木麻理子、山崎悦子、久保田祐子、大谷英之、江川潔、藤原建樹、抗てんかん薬による薬疹発生患者における日本人のHLA検討（第一報）、第49回日本小児神経学会、2007年7月5-7日、大阪。
4. 大谷英之、田中正樹、高橋幸利、井上有史、藤原建樹、荻原郁夫、真崎恵美、山川和弘、ナトリウムチャンネル $\alpha$ サブユニット1型(SCN1A)遺伝子変異マウスの発作解析、第41回日本てんかん学会、2007年11月1-2日、福岡。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

表 1. 既存抗てんかん薬のGTCに対する効果

|                             | VPA  | ZNS | PB   | CBZ | PHT | CZP  | CLB  | NZP  | Br   |
|-----------------------------|------|-----|------|-----|-----|------|------|------|------|
| 症例数                         | 32   | 19  | 20   | 16  | 13  | 20   | 15   | 10   | 6    |
| Seizure free ratio          | 0.0  | 0.0 | 0.0  | 0.0 | 0.0 | 0.0  | 0.0  | 0.0  | 0.0  |
| 50% seizure reduction ratio | 15.6 | 5.3 | 20.0 | 6.3 | 7.7 | 15.0 | 13.3 | 10.0 | 33.3 |
| Aggravation ratio           | 0.0  | 0.0 | 0.0  | 6.3 | 7.7 | 0.0  | 6.7  | 0.0  | 16.7 |

表 2. 既存抗てんかん薬のMyoclonic seizureに対する効果

|                             | VPA  | ZNS | PB  | CBZ | PHT  | CZP  | CLB  | NZP  | Br   |
|-----------------------------|------|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| 症例数                         | 22   | 10  | 14  | 7   | 5    | 15   | 9    | 5    | 4    |
| Seizure free ratio          | 0.0  | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0  | 0.0  | 0.0  | 0.0  | 0.0  |
| 50% seizure reduction ratio | 18.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 20.0 | 13.3 | 11.1 | 20.0 | 25.0 |
| Aggravation ratio           | 0.0  | 0.0 | 7.1 | 0.0 | 0.0  | 6.7  | 0.0  | 0.0  | 0.0  |

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
「乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究」  
分担研究報告書

乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究

分担研究者 福島克之 国立病院機構八雲病院 副院長

研究要旨

14年以上経過した乳児重症ミオクロニーてんかんに Stiripentol 500-1000mg を使用した。難治な全身強直間代発作を持つ乳児ミオクロヌステんかんの 30% に著明な効果を示した。経過した症例においても効果が認められた。1例は強い眠気が出現したが、Stiripentol の少量服用にて改善され強直間代発作も抑制され続けている。Stiripentol は経過した乳児重症ミオクロニーてんかんの強直間代発作に対しても有用性が認められた。

A. 研究目的

乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新薬の必要性についてのエビデンスを示し、導入すべき新薬として、Stiripentol を取り上げることの意義を明らかにし、治験実施にいたる手続きを整える。

B. 研究方法

国立病院機構八雲病院倫理委員会で承認され疫学調査研究に同意が得られた全てんかん患者における乳児重症ミオクロニーてんかんの頻度を調べた。同意が得られた乳児重症ミオクロニーてんかんに Stiripentol 500-1000mg を付加的に使用して日本人における効果・副作用を評価する。

C. 研究結果

国立病院機構八雲病院における乳児重症ミオクロニーてんかんの頻度は 112 例

中 5 例であった。調査時年齢は 3 歳から 27 歳、このうち 16 歳以上が 3 例であった。Stiripentol 服用に同意が得られた乳児重症ミオクロニーてんかんは 14 歳から 19 歳までの 3 例であった。Stiripentol はこれら経過した乳児ミオクロニーてんかんの 30% に有効であった。

D. 考察

乳児ミオクロニーてんかんでは有効な抗てんかん薬が乏しいため新たな治療法の開発が期待されている。Stiripentol 500mg の少量でも効果を示した症例が存在したことは本剤の有用性を示唆すると考えられた。1例に強い眠気が見られたが、この症例はフェノバルビタール服用中に Stiripentol を付加した後に、血中フェノバルビタールの濃度の上昇がみられ、Stiripentol がフェノバルビタールの代謝を抑制している可能性が考えられた。

#### E. 結論

Stiripentol は従来の抗てんかん薬に無効な症例においても効果が期待できると考えられた。

#### G. 研究発表

平成20年2月8日に行なわれた研究班会議で症例を発表し討論を行なった。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生省労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
「乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究」  
分担研究報告書

乳児重症ミオクロニーてんかんに対する新たな治療法確立のための研究

分担研究者 遠山 潤 西新潟中央病院

研究要旨

2006 年度に外来受診した乳児重症ミオクロニーてんかん患者は 22 名であり、治療により短期的に発作が消失したのは 8 名でほとんどは辺縁群であった。発作抑制に最も有効な薬剤は臭化カリウムであった。スティリペントール (STP) を 2 症例に投与して効果を調べたところ、2 例とも 50%以下に発作が減少した。眠気と食欲不振がみられたが、併用薬の減量で改善した。今後、STP を乳児重症ミオクロニーてんかん患者に早期に導入していく必要があると思われた。

研究内容

乳児重症ミオクロニーてんかん (Severe myoclonic epilepsy in infancy: SMEI) は小児期における難治てんかん病型の一つである。いまだに発作に対して確実に有効な治療法は我が国では確立しておらず、その、診断、治療法を早期に確立していく必要がある。今回の研究では、SMEI の診断、治療法を確立することを目的として以下の研究を行った。

1. 西新潟中央病院小児科における乳児重症ミオクロニーてんかん症例の検討

【目的と方法】当院における SMEI 患者の実態を調べるために 2006 年度 1 年間に外来受診した患者について臨床的に評価した。方法は診療録を後方視的に検討した。SMEI の診断は、乳児期発症の熱感受性の高い多彩なけいれん(全身けいれん、片側性の強直間代けいれんや間代けいれん)、けいれん重積、複雑部分発作、欠神発作やそれに引き続く精神運動発達遅滞、失調症状、ミオクローヌスなどを持ち、通常の抗けい

れん剤では抑制が難しい者とした。辺縁群はミオクロニーや欠神発作、失調症状などを欠く者とした。

【結果】1 年間に受診した SMEI 例は 22 名(男 9, 女 13) であり。年齢は 3 歳 4 か月から 24 歳 4 か月、平均 10 歳 10 か月であった。症例の内訳は SMEI 典型例 9 名、辺縁群 13 名であった。治療により短期的に発作が消失したのは 8 名でほとんどは辺縁群であった。50%発作減少は 13 例で、それ以外は 1 名であった。発作抑制に最も有効な薬剤は臭化カリウムであった。他に、クロバザムやゾニサミドにより発作が抑制されている例もみられた。

2. スティリペントール (STP) の SMEI 患者への試用結果

当院倫理委員会の承認を得て STP を SMEI の 2 症例に投与して効果、副作用を調べた。

【症例 1】7 歳女児

既往歴：右母指に多指症あり。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴:生後6か月に全身けいれんが出現した。脳波検査で異常なし。8か月時に右上肢から左上肢にうつる発作出現した。脳波で棘波あり。その後1時間のけいれん重積がみられた。VPAを開始された。10か月時に半身性の間代けいれんが30分以上続くことがあり、CBZに変更した。その後も左右それぞれの半身けいれん、けいれん重積を繰り返し、1歳2か月時に当院受診した。初診後PHT無効でZNSで1か月は発作が抑制されたが再燃した。複雑部分発作もみられた。CLBにKBrを加えて4歳頃には発作は月単位になったが、臭素疹が出現したためKBrを中止した。その後KBrは少量で再開した。7歳8か月時にSTPを投与開始した。この時にはてんかん発作は週に一度くらいであった。IQ66(田中ビネ一式)であった。

#### 【症例2】20歳女性

既往歴・家族歴:特記すべき事なし。

現病歴:生後10ヵ月時に発熱時けいれん・運動発達遅滞・筋緊張低下あり近院で脳波検査などを受けた。1歳3ヵ月時に無熱性けいれんあり。PB内服を開始した。1歳6ヵ月から前医で加療うけている。発熱時や入浴時の全身けいれんが続きPB増量した。2歳にSMEIと診断されVPA追加した。3歳には重積を起こすようになりZNS追加した。その後NZZ追加され8年間発作はなかった。PB中止しZNSを減量中に11歳頃テレビの場面転換、入浴時のかけ湯の刺激で前傾姿勢になり硬直するような発作が出現した。CZPやAZA、PHTを追加されたが発作は1日4-5回とかわりなかった。14歳時にCZP、NZZ中止してESM、CLBが追加されている。PHT、AZAも中止した。発作は変わっておらず予測可能である。脳波ではT4棘波、前頭部優位の多棘波、多棘徐波がみられている。18歳時に転居のために当院受診した。紹介時はVPA、ESM、CLB、ZNS内服し

ていた。てんかん発作は一日2-3回程度みられた。発達はDQ10未満(遠城寺式)と重度に遅れていた。20歳よりSTPを併用した。

【結果】症例1では投与後2ヶ月間にインフルエンザによる発熱の時の全身けいれん1回のみと著減した。症例2では投与前には一日2-3回程度みられた発作が、一日1回程度と50%以下に減少した。副作用として、眠気と食欲不振が両症例にみられたが、併用薬の減量で改善している。

【考案】今回の検討では当院のSMEI患者の治療成績は良好であったが、これはSMEI辺縁群に軽症例が入っているためであると思われる。今後は診断について再検討する必要がある。また、STPはSMEI典型例2例に投与しどちらも著効している。今後はSTPをSMEI患者に早期に導入していく必要があると思われる。

## Stiripentol の Dravet 症候群に対する臨床評価

分担研究者 馬場啓至 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター脳神経外科部長

### 研究要旨

難治性てんかんの一つである重症ミオクロニーの実態調査を当院通院例においておこなった。いずれも発作抑制は不能であり、種々の程度の発達障害を合併していた。このうち最も重症の症例に対して Stiripentol の使用を開始したが、使用期間が短く効果判定には至っていない。現在まで行われてきた治療のうち、Stiripentol の投与が最も成績が良好であり、本邦においても早期の導入が望まれる。

### A. 研究目的

重症ミオクロニーてんかん（SME）は難治性てんかんおよび重度発達障害をきたす、いわゆる catastrophic epilepsy の一つであり、現時点では有効な治療方法がない。今回の研究では当院での SME の実態を把握するほか、SME に対してフランスで開発された Stiripentol を SME 症例に使用し、その効果の評価を行い、日本での早期使用にむけての基礎データを得ようとするものである。

### B. 研究方法

当院倫理委員会の承認のもとに、SME 症例の実態を把握する目的で、当院外来にて follow-up 中の SME 症例の調査を行った。また、1 例に対して研究班のプロトコールに従い Stiripentol の投与を行った。

### C. 研究結果

#### （1）当院での SME 症例の実態

現在当院脳神経外科、小児科にて SME および辺縁疾患と思われる症例は 5 例（男 2 例、女 3 例）であった。発症年齢は 3 ヶ月から

3.2 歳（平均 15 ヶ月）。調査時点での年齢は 6.2-18 歳（平均 13.7 歳）。3 例は中核群、2 例は辺縁群であった。発作の家族歴は 2 例でなし、3 例で詳細不明。けいれん重積の既往は 2 例で明らかであり、他の 3 例では不明であった。発作型では交代性けいれんが 2 例、複雑部分発作が 3 例、ミオクローヌスが 4 例、GTC が 3 例で認められた。発達レベルは発達検査が最近行われていた 2 例では DQ がそれぞれ 27、18 と重度発達遅滞が認められた。他の 3 例では特殊学級、養護学校、施設入所であり精神発達遅滞が認められた。認検査所見では発作間欠期脳波にて 2 例が全般性棘徐波、1 例が多棘波焦点、2 例に焦点性棘波が記録された。MRI では 2 例で異常はなく、3 例は未施行であった。治療歴では VPA が 4 例、ZNS が 2 例、CBZ が 2 例、CZP が 1 例、CLB5 例、ESM1 例、GBP が 2 例、TPM が 1 例に使用されていたがいずれも発作消失に至っていなかった。

#### （2）Stiripentol 使用例

症例；12 歳、男児

現病歴；生後 1 年までは発達正常。1996 年

10月(9ヶ月)全身けいれんで発症、11月睡眠中右手のピクツキあり、眼球右方注視する発作が25分持続、PB投与開始。その後も発作持続し、12月重積状態となり、気管内挿管下に管理を受ける。その後、国立再春荘病院でSME周辺疾患として投薬が行われるが難治のため2002年当院に紹介となる。小児科にて脳波モニタリングにて右への向反発作が記録される左前頭葉てんかんと診断されるが発作波が両側性に広範囲に認められるため2002年8月当院にて脳梁前半部離断施行。術後発作時間、頻度は軽減するも発作持続。発作が増加してきたため2005年8月再入院。脳波モニタリング、発作時SPECTで左優位の前頭葉てんかんと診断。2005年11月左前頭葉切除施行。術後発作は残存するも頻発することはなくなる。その後も発作持続し、ミオクロニー発作が頻回に認められるようになったため、2006年7月脳梁後半部離断施行。これにより部分発作は変化ないものの、ミオクロニー発作は減少し、重積状態になることはなくなった。2007年2月入院検査では左右を向く発作のみが記録された。当初より前頭葉てんかんとして治療してきたが以上のような臨床経過よりSMEと診断した。この間種々の抗けいれん剤が投与されたが、いずれも抵抗性であり、2007年10月よりVPAに加えTPMが開始された。TPM追加投与後も発作は持続しTPM200mg投与した時点で無効と判定し、2007年12月28日Stiripentol使用の同意を得た。1ヶ月間の観察期間後2008年1月29日よりStiripentol 1000mg/日を追加投与開始。2月9日より発作回数が増加し、食欲低下をきたし、Stiripentolの副作用の可能性があるため2月12日当院入院。VPAの血中濃度は変化なく、生化学検査でも問題ないため経過観察を行う。徐々に症状改善しStiripentol投与量は変更せず2月22日退院。入院前よ

りTPMの苦味のため服薬困難な状況がでてきたため、2月17日よりTPM減量を開始した。

現時点ではStiripentol投与後1ヶ月程度であるので、有効性の判定にまでは至っていない。

#### D. 考察および結論

SME症例の調査を行ったがいずれも難治性であり、発達障害を伴っていた。Stiripentolの効果を1例で検討しているが追跡期間が短く効果判定にまでは至っていない。フランスでの投与結果ではSMEに対するStiripentolの有効性が報告されており、本邦においても早期の導入が望まれる。