

症例2では、細胞障害性T細胞に加えて、Th1細胞の関与があり、さらにIP-10高値、MCP-1低値であり、ADEM・MSに似たケモカインパターンを示し、ケモカインの関与も考えられた^{16)~18)}。

以上より、インフルエンザワクチン後にみられる自己免疫性てんかんの発病メカニズムには細胞障害性T細胞を中心にTh1細胞サイトカイン、ケモカインなども複雑に関与することがあり、ワクチン接種後にてんかんを認めた場合には、自己免疫性の炎症病態の存在も十分考慮し、ステロイドパルス療法などを行うことを早期に検討する必要がある⁷⁾。

きわめて稀なワクチン接種後にみられるてんかんの発病メカニズムは種々の仮説が想定されている(図4)¹⁹⁾。その中の自己免疫を基盤としたてんかん原性過程は、今回の3例の教訓からかなり複雑なものであることがわかった。ワクチン接種後にみられるてんかんの病態解明には、今後更なる検討が必要である。

本論文の要旨は第48回静岡小児神経研究会(2007年10月静岡市)にて発表した。この研究は、精神神経研究委託費(19A-6)、文部科学省科学研究費補助金基盤研究C(No.19591234)、厚生労働科学研究補助金(H20-こころ一般-021)、国立病院機構政策医療ネットワーク研究Iなどの支援を得た。

文 献

- 1) 独立法人 医薬品医療機器総合情報機構ホームページ http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI240d.html#chapter1
- 2) McMahon AW, Iskander J, Haber P, et al. Adverse Events After Inactivated Influenza Vaccination Among Children Less Than 2 Years of Age: Analysis of Reports From the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2003. *Pediatrics* 2005; 115: 453-460.
- 3) 大森博之, 内野 誠. 免疫抑制療法 インフルエンザワクチン接種後. *Clinical Neuroscience* 2008; 26: 552-555.
- 4) Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 2): S7-S12.
- 5) 山口貴美子, 瀬島 齊, 高橋幸利, 他. ガンマグロブリン大量療法により症状の改善が得られた抗グルタミン酸レセプター抗体陽性の難治性てんかんの女児例. *小児科* 2004; 45: 1805-1809.
- 6) Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46: 1724-1743.
- 7) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他. 自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性. *臨床精神薬理* 2007; 10: 607-616.
- 8) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 他. ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* 印刷中.
- 9) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 他. ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. *臨床神経学* 2008; 48: 163-172.
- 10) Yuhas Y, Shulman L, Weizman A, et al. Involvement of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in enhancement of pentylentetrazole-induced seizures caused by *Shigella dysenteriae*. *Infect Immun* 1999; 67: 1455-1460.
- 11) Yuhas Y, Weizman A, Ashkenazi S. Bidirectional concentration-dependent effects of tumor necrosis factor alpha in *Shigella dysenteriae*-related seizures. *Infect Immun* 2003; 71: 2288-2291.
- 12) Bernardino L, Xapelli S, Silva AP, et al. Modulator effects of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha on AMPA-induced excitotoxicity in mouse organotypic hippocampal slice cultures. *J Neurosci* 2005; 25: 6734-6744.
- 13) Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, et al. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci* 2005; 25: 3219-3228.
- 14) Probert L, Akassoglou K, Pasparakis M, et al. Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11294-11298.
- 15) 田中 聡, 坂口志文. 制御性T細胞と自己免疫疾患. *Jpn J Clin Immunol* 2005; 28: 291-299.
- 16) Moreira MA, Souza AL, Lana-Peixoto MA, et al. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 441-445.
- 17) Savarin-Vuaillet C, Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors in neurological disease: raise, retain, or reduce? *Neurotherapeutics* 2007; 4: 590-601.
- 18) Franciotta D, Zardini E, Ravaglia S, et al. Cytokines and chemokines in cerebrospinal fluid and serum of adult patients with acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 2006; 247: 202-207.
- 19) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 2006; 1: 291-302.

The Pathological Mechanisms and Treatment of Epilepsy after Inactivated Influenza Vaccination

Jun Mine, Yukitoshi Takahashi, Hiroka Takahashi, Sanae Otani,
Hiroko Ikeda, Yuuko Kubota, Katsumi Imai and Tateki Fujiwara
National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Epilepsy occurs rarely after inactivated influenza vaccination. Three patients with epilepsy after vaccination were studied to reveal the immunological mechanisms and establish effective treatment.

Three patients had epilepsy three days after vaccinations, and showed elevated levels of Granzyme B in cerebrospinal fluid, suggesting contribution of cytotoxic T cells. In patient 2, elevated levels of IL-6 and INF- γ suggested the contribution of activated Th1 cells, additionally. In two of three patients, pulse therapy 50–60 days after vaccinations may have been effective in improving outcomes of seizures and cognitions. In patients 1 and 3, levels of IL-10 secreted by regulatory T cells were low in CSF.

In patients with epilepsy after inactivated influenza vaccination, contribution of autoimmune mechanisms may be considered at an early stage.

フェノバルビタール大量療法が奏効したと考えられる 痙攣重積症例の1例

酒井 智彦¹ 田崎 修¹ 松本 直也¹ 鶴飼 勲¹
別宮 豪一² 高橋 幸利³ 杉本 壽¹

要旨 フェノバルビタール大量療法で難治性痙攣をコントロールし得た1例を経験した。患者は50歳の男性。熱発・全身倦怠感で発症し、4日後に、脳髄膜炎を疑われ、前医へ入院となった。入院後から痙攣発作を認めるようになり、痙攣の持続時間は数十秒から30分程度であった。原因検索を行うと同時に、各種抗痙攣薬で痙攣のコントロールが試みられたが、痙攣の頻度は変わらず、前医第9病日に当センターへ転院となった。ミダゾラム、サイアミラル、プロポフォールなどの静脈麻酔薬を併用しつつ、抗痙攣薬で痙攣のコントロールを試みたが、痙攣は消失しなかった。経過中、血清中の抗グルタミン酸受容体IgM-ε2抗体が陽性であることが判明し、自己免疫介在性脳炎が強く疑われた。ステロイドパルス療法が著効しなかったため、フェノバルビタールの投与量を段階的に1,200mg/dayまで増量したところ、血中濃度が60μg/mlを超えたところで痙攣が消失した。その後、他の抗痙攣薬を順次中止し、フェノバルビタールの単剤投与としても、痙攣が再発することなく、第76病日の脳波でも棘波は消失した。痙攣のコントロールに難渋する症例に対して、フェノバルビタール大量療法は効果の期待できる治療法であると考えられた。

(日救急医学会誌 2009;20:258-64)

キーワード：難治性痙攣，自己免疫性脳炎，抗グルタミン酸受容体抗体，抗けいれん薬，経皮的
心肺補助装置

はじめに

重症の中樞神経疾患の中には、コントロール困難な痙攣重積症例が存在する。今回我々は、自己免疫介在性脳炎が関与すると考えられる難治性痙攣に対しフェノバルビタール大量療法が奏効したと考えられる症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：50歳，右利き男性

Treatment of refractory status epilepticus with high-dose phenobarbital

1 大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター

2 大阪大学医学部附属病院神経内科・卒中内科

3 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

著者連絡先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2番15号

原稿受理日：2008年10月25日(08-079)

主 訴：痙攣重積

既往歴：特になし

現病歴：熱発・全身倦怠感が出現し、両手指のふるえを認めるようになった。一時は症状改善し、車の運転も可能であったが、症状出現から4日後、つじつまの合わない発言が認められたため、家人が近医を受診させたところ、項部硬直が認められ前医紹介入院となった(第0病日)。

前医入院時髄液検査所見：初圧6 cmH₂O，細胞数6/mm³，蛋白68.6mg/dl，糖51mg/dl

前医MRI検査所見：拡散強調画像では、右側の海馬扁桃体領域、側頭葉皮質下領域が淡く高信号を示し、fluid-attenuated inversion recovery画像では、これらの部位に一致して淡く高信号が認められた。

前医入院後経過：ヘルペス脳炎を疑われアシクロビル1,500mg/dayが開始されたが、ヘルペスウイルス

Table 1. Findings from blood and cerebrospinal fluid examinations on admission.

Arterial blood gas analysis		Blood chemistries	
FiO ₂	1.0	Na	149 mEq/l
pH	7.512	K	5 mEq/l
PaCO ₂	39.5 mmHg	Cl	112 mEq/l
PaO ₂	61.9 mmHg	BUN	57 mg/dl
HCO ₃ ⁻	31.4 mmol/l	UA	6.2 mg/dl
BE	8.0 mmol/l	Cre	3.22 mg/dl
Lac	20 mg/dl	AST	46 IU/l
		ALT	126 IU/l
		ALP	171 IU/l
		LDH	319 IU/l
		T-bil	0.5 mg/dl
		CRP	16.8 mg/dl
Complete blood count		Cerebrospinal fluid	
WBC	11,100 /μl	cells	20 /μl
RBC	344 × 10 ⁴ /μl	multinuclear leukocytes	5 /μl
Hb	10.9 g/dl	lymphocytes	15 /μl
Ht	34.7 %	protein	35 mg/dl
Plt	18.1 × 10 ⁴ /μl	glucose	131 mg/dl
		chlorine	143 mEq/l
		initial pressure	34 cmH ₂ O
		blood glucose	307 mg/dl

DNA がポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction) で陰性であったため、中止された。入院後から頸部、あるいは右上肢から始まり、全身に広がる痙攣発作を認めるようになった。持続時間は数十秒から30分程度であった。痙攣に対して、バルプロ酸ナトリウム (VPA)・フェニトイン (PHT)・フェノバルビタール (PB)、カルバマゼピン (CBZ)・クロナゼパム (CZP)・ジアゼパム (DZP) が順に開始されたが痙攣の頻度は変わらず、サイアミラルの持続静注によるコントロールが開始された。第6病日から非ヘルペス性辺縁系脳炎を疑いステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン1,000mg/day) が3日間施行されたが、痙攣の頻度は減少しなかった。サイアミラルの投与後、痙攣のコントロールができなばかりでなく、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*肺炎を合併、血圧低下も認められるようになったため、第9病日当院へ転院となった。

当院入院時現症：意識レベル GCS E1VtM1、血圧

98/72mmHg、心拍数 96bpm、体温 37.6°C、気管切開状態。瞳孔径 6 mm/6 mm・正円、対光反射：直接・間接とも鈍。四肢とも hypotonus で麻痺の評価は不可能であった。頸部あるいは右上肢から始まり、全身に波及する痙攣発作が頻発していた。

当院入院時脳波所見：background は基本的に suppression されているが、周期性に sharp wave あるいは slow wave が出現していた。痙攣発作時には、左側頭葉から速波の混入が始まり、徐々に全般性に波及していく所見が記録された。

当院入院時検査所見 (Table 1)：動脈血液ガス分析では酸素化の不良を認め、末梢血検査で白血球の軽度上昇と、血液生化学検査では腎機能障害、肝機能障害、また CRP の上昇を認め、多臓器不全の兆候を示していた。髄液検査は初圧、蛋白、及び細胞数が軽度上昇を認めたものの髄膜炎を強く疑わせる所見は認めなかった。

感染症検査所見 (Table 2)：とくに有意な結果は得

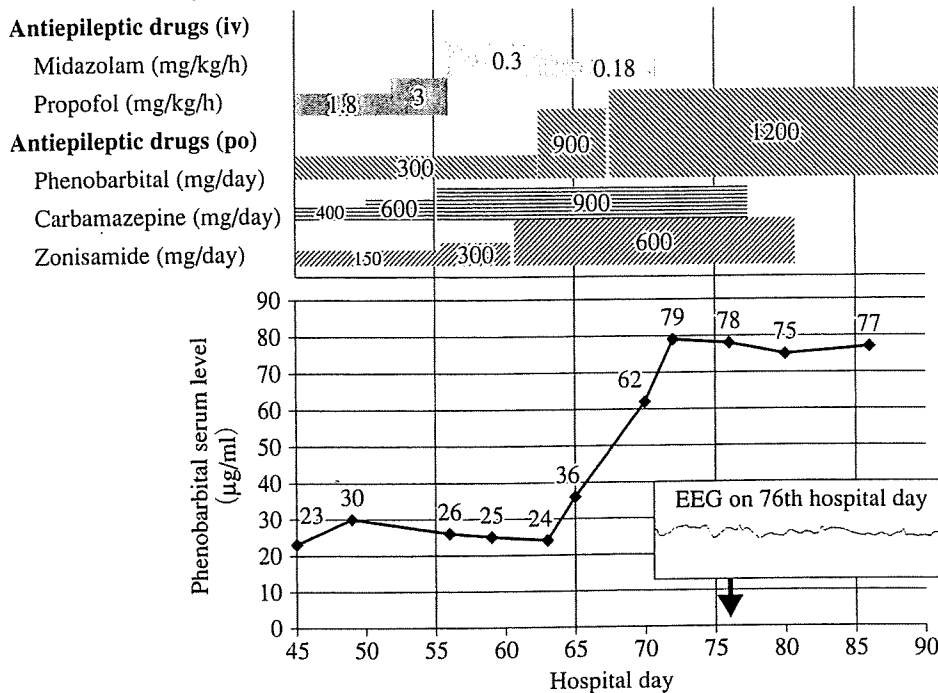


Fig. 2. Clinical course 2 (45th-90th hospital days).

Top: Dosages of the various anticonvulsant agents. Bottom: Phenobarbital concentration in the blood. The phenobarbital dose was increased gradually from the 63rd hospital day. When it was increased to 1,200 mg per day, phenobarbital blood concentration exceeded 60µg/ml, and the convulsions disappeared.

一時的に筋弛緩薬の使用を余儀なくされることもあった。その後もMDZ, プロポフォール (PRO) の持続静注および、経口抗痙攣薬を併用したが、痙攣は制御不能であった。第14病日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン1,000mg/day) を3日間行った。第15病日からサイアミラルの持続静注および、ガバペンチン (GBP) を開始したところ、痙攣は一時的にコントロールされつつあった。しかし、第21病日に肺炎による呼吸・循環動態の悪化のため経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support; PCPS) を導入した。また、腎障害による尿量減少に対し、持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration; CHDF) も導入したため、感染症増悪の引き金と考えられるサイアミラルは中止を余儀なくされた。第27病日にはPCPS, 第29病日にはCHDFを離脱できたが、多数の抗痙攣薬の投与にもかかわらず、その後も痙攣のコントロールはできなかった。第39病日に脳波を再検したが、転院時 (第

9病日) と比べ大きな変化は認められなかった。

第58病日に転院時に提出していた血清中の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体が陽性と判明し、痙攣の原因として自己免疫介在性脳炎が強く疑われた。自己免疫疾患に対して、ステロイドパルス療法も考慮されたが、経過中のパルス療法で痙攣消失を認めなかったため、経鼻胃管から投与していたPBの増量を開始した (Fig. 2)。

一日の投与量を段階的に1,200mgまで増量したところ、血中濃度が60µg/mlを超えたところで痙攣が消失した。その後、他の抗痙攣薬を順次中止しPBの単剤投与としても、痙攣が再発することはなかった。第76病日の脳波検査では、slow waveが持続しているものの棘波は消失していた。第81病日には人工呼吸器を離脱し、第90病日、意識レベルがGCSでE4VtM1の状態の前医へ転院となった。

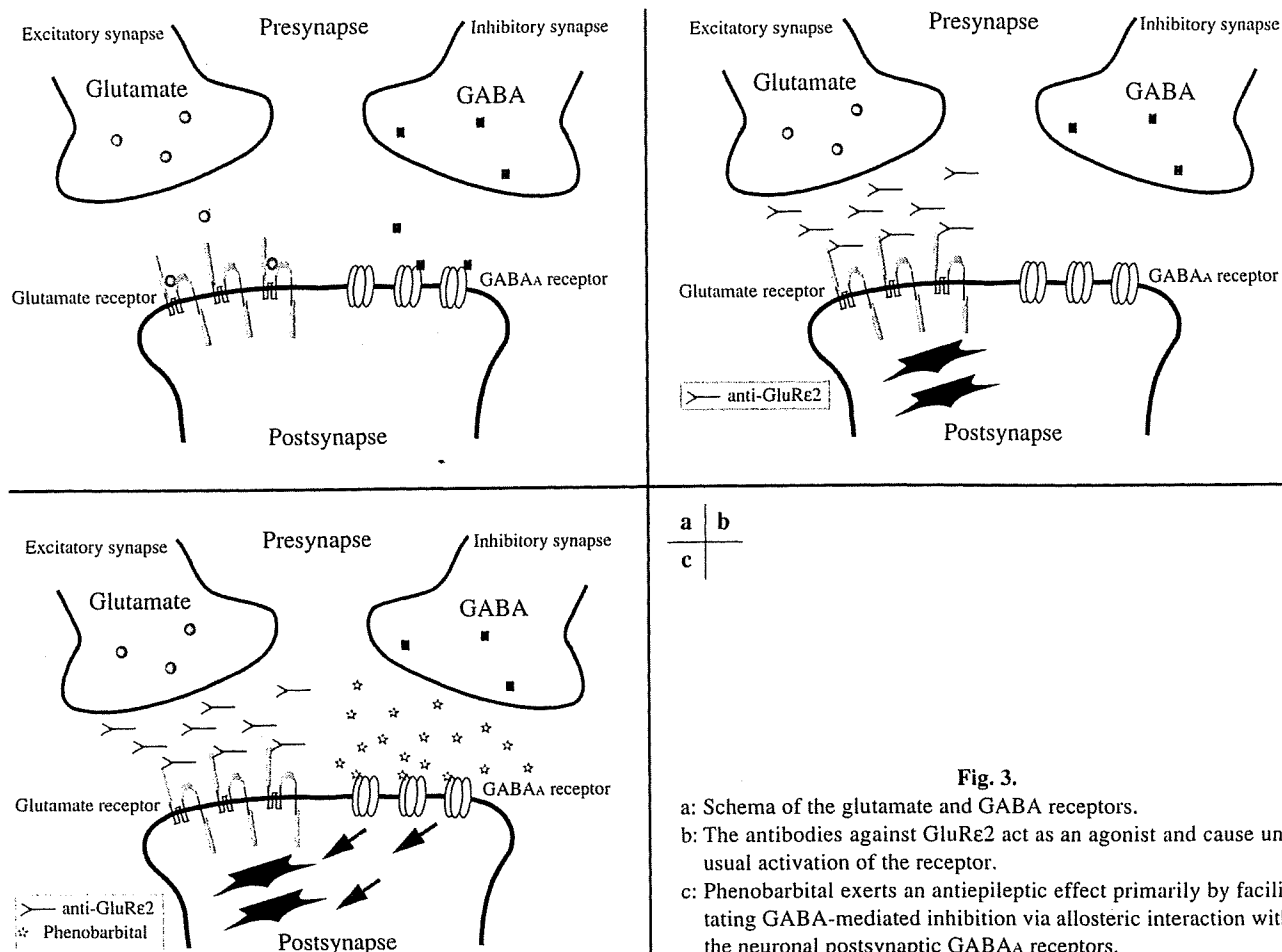


Fig. 3.

a: Schema of the glutamate and GABA receptors.
 b: The antibodies against GluRe2 act as an agonist and cause unusual activation of the receptor.
 c: Phenobarbital exerts an antiepileptic effect primarily by facilitating GABA-mediated inhibition via allosteric interaction with the neuronal postsynaptic GABA_A receptors.

考 察

重症患者を管理する救命救急センターでは、本症例のような痙攣重積症例を経験することがある¹⁾。成人の痙攣重積症例にPB大量療法が著効したという報告は、欧米の報告²⁾では散見するが、本邦では、医学中央雑誌10年間で、我々が検索し得た限りでは1例³⁾のみである。

本症例の原因と考えられる急性脳炎・脳症は年間2,200例程度発生している⁴⁾。その原因の内訳は、ウイルス性脳炎が30.8%，細菌性脳炎が6.6%であるが、最も多いのは病因不明で51.2%を占める⁴⁾。近年、原因不明の急性脳炎・脳症において、自己免疫の関与が報告されており、その血清マーカーが明らかにされつつある⁵⁻⁸⁾。

抗GluR抗体は難治性痙攣の病態に関与しているこ

とが報告されている⁹⁻¹¹⁾。GluRとは、中枢神経系のpostsynapseに発現している受容体で主要な興奮性神経伝達を担っている(Fig. 3a)¹²⁾。通常は、presynapseから放出されたグルタミン酸と結合して細胞内にシグナル伝達を行うが、GluRに対する自己抗体ができると、これがagonistとして作用し、受容体の異常な活性化が生じ、痙攣を引き起こすと考えられる(Fig. 3b)¹²⁾。

本症例では、第9病日と第52病日の2回にわたり血清、髄液中のIgG-ε2, IgM-ε2, IgG-δ2, IgM-δ2の抗GluR抗体を測定したが、血清中のIgM-GluRe2が2回とも陽性であった。GluRe2は記憶学習に関係する抗GluR抗体で、GluRδ2は小脳プルキンエ細胞特異的な抗GluR抗体である¹²⁾。GluRe2が陽性の急性脳炎・脳症では難治性てんかん発作・知能障害・運動麻痺を後遺症として残しやすいと報告¹¹⁾されてい

る。本症例でも、痙攣は治まったが意識障害と四肢麻痺が残存した。高橋ら¹⁴⁾は後遺症に関して自己抗体が何らかの役割を果たしているとして述べているが、長期の痙攣により脳細胞障害もあるのではないかと考えられた。また、高橋ら¹⁰⁾は急性脳炎を発病初期の臨床症状から、限局性脳炎型と広汎性脳炎型に分類している。本症例は、神経症状出現時より重度の意識障害がみられたことから広汎性脳炎型に分類されると考えられる。

本症例にはPB大量療法が奏効したが、PBは γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体に直接作用し、神経興奮に対する抑制効果を発揮し、抗痙攣効果を示す薬剤である (Fig. 3c)¹³⁾。また、この作用は濃度依存的に増強し、天井効果がないと報告²⁾されている。本症例では抗GluR抗体が産生されており、そのために生じた過剰な興奮を抑制するために大量のPBを要したと考えられた。

Crawfordら¹⁴⁾は経静脈的、あるいは経鼻胃管からのPB大量療法により、難治性痙攣の小児48例中、45例で難治性痙攣を消失させることができ、痙攣消失時のPBの最高血中濃度は70-344 μ g/mlであったと報告した。Mirskiら²⁾は18歳の男性に経静脈的PB大量療法を行い、最終的にPB 600mg/day, PHT 500mg/dayの投与で血中濃度がPB 80-100 μ g/ml, PHT 25-35 μ g/mlであったと報告している。また、Leeら¹⁵⁾は7-9歳のウイルス性脳炎と考えられる3例に対して経静脈的PB大量療法を行い、80mg/kgの投与で1,000 μ mol/l (約232 μ g/ml)の血中濃度に達したと報告した。

PBには、有効血中濃度 (15-25 μ g/ml) と中毒域 (35 μ g/ml以上) が存在し、血中濃度が中毒域に達すると意識障害・呼吸抑制等の合併症が生じるため、血中濃度を測定しながら投与される事が多い。また、抗痙攣薬は併用により相互作用があるとされ、血中濃度を測定しながら治療域に濃度が達していることを確認する必要がある。自験例ではPB単独を中毒域を越えて上昇させる方針とするまではPB, PHTの血中濃度が治療域にあることを確認しながら投与量を決めていた。PB大量療法に関する文献^{14, 15)}では合併

症として呼吸抑制と低血圧を報告している。血圧低下に関しては、ドパミン使用で対処できる程度の中等度低血圧^{14, 15)}から、心筋症を合併していた症例では重篤な低血圧をきたしたという報告¹⁴⁾もみられる。自験例では、痙攣が消失した際の血中濃度は70 μ g/mlを超えていたが、呼吸抑制や低血圧などの副作用は認められなかった。

現在、脳炎に対する治療は単純ヘルペス脳炎では抗ウイルス薬による治療法があるが、多くの脳炎は対症療法的に治療されているのが現状である。非ヘルペス性辺縁性脳炎では、抗GluR ϵ 2抗体陽性例に対して、免疫学的機序をふまえてステロイド大量投与が有効であるとする報告¹⁶⁾もある。本症例では、ステロイド大量療法は無効であったが、PB大量療法により、自己抗体の影響とも考えられる四肢麻痺は残存したが、痙攣が消失し、追視がみられる状況となった。難治性痙攣に対して、PB大量療法は効果的な治療法となりうると考えられた。

結 語

多種類の抗痙攣薬でもコントロール不能であった難治性痙攣に対してPBを大量に投与することにより痙攣がコントロールできた症例を経験した。難治性痙攣の治療法としてPB大量療法は選択肢の一つになりうると考えられた。

なお本論文の要旨は、第97回近畿救急医学研究会 (日本救急医学会近畿地方会 2008年3月, 和歌山) で発表した。

文 献

- 1) Bleck TP: Intensive care unit management of patients with status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48: 59-60.
- 2) Mirski MA, Williams MA, Hanley DF: Prolonged pentobarbital and phenobarbital coma for refractory generalized status epilepticus. *Crit Care Med* 1995; 23: 400-4.
- 3) 須藤章, 須貝研司, 宮本健, 他: Pentobarbitalやmidazolamの持続静注から離脱困難な難治性てんかん発作重積に対する非経静脈的phenobarbital大量療法. *脳と発達* 2002; 34: 23-9.

- 4) Kamei S, Takasu T: Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med* 2000; 39: 894-900.
- 5) 渡邊修, 有村公良: 抗 VGKC 抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎. *医のあゆみ* 2007; 223: 281-5.
- 6) 米田誠: 橋本脳症と抗 NAE 抗体. *医のあゆみ* 2007; 223: 277-80.
- 7) 田仲恵子: 傍腫瘍性辺縁系脳炎. *医のあゆみ* 2007; 223: 286-90.
- 8) 湯浅龍彦: 自己免疫が介在する急性脳炎・脳症の意義. *医のあゆみ* 2007; 223: 263-4.
- 9) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648-51.
- 10) 高橋幸利, 山崎悦子: 抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症. *医のあゆみ* 2007; 223: 271-5.
- 11) 高橋幸利: 小児期中枢神経系感染症 小児期中枢神経感染症による難治てんかんにおける抗GluRe2自己抗体の存在. *日小児会誌* 2002; 106: 1402-11.
- 12) 野志保, 森寿: グルタミン酸受容体の分子生物学. *医のあゆみ* 2007; 223: 286-90.
- 13) Kwan P, Brodie MJ: Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* 2004; 45: 1141-9.
- 14) Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, et al: Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 1988; 38: 1035-40.
- 15) Lee WK, Liu KT, Young BW: Very-high-dose phenobarbital for childhood refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 63-5.
- 16) 和田裕子, 高橋竜一, 柳原千枝, 他: 急性期の大量ステロイド投与が奏効した抗グルタミン酸受容体抗体陽性の非ヘルペス性脳炎の1例. *Brain Nerve* 2007; 59: 527-32.

ABSTRACT

Treatment of refractory status epilepticus with high-dose phenobarbital

Tomohiko Sakai¹, Osamu Tasaki¹, Naoya Matsumoto¹, Isao Ukai¹
Goichi Beck², Yukitoshi Takahashi³, Hisashi Sugimoto¹

¹ Department of Traumatology and Acute Critical Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

² Department of Neurology, Osaka University Hospital

³ National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

We report a case of refractory status epilepticus in a 50-year-old man who suffered from fever and general fatigue. Four days after symptom onset, disturbance of consciousness and a stiff neck were noted, and he was hospitalized for treatment of cerebromeningitis. Convulsive seizures of various duration, lasting from several seconds to about 30 minutes, occurred after admission. On the 9th day of illness, the patient was transferred to our hospital for further examination and treatment. Although we tried to control the convulsions with an antiepileptic drug combined with midazolam and intravenous anesthetics such as thiamylal and propofol, the convulsions continued. Because autoantibodies against glutamate receptor subunit ϵ -2 were detected in the patient's serum, autoimmune encephalitis was strongly suspected. Over his clinical course, methylprednisolone pulse therapy was not effective, so we administered very-high-dose phenobarbital at daily doses of up to 1,200 mg. When the serum level of phenobarbital rose to $> 60\mu\text{g/ml}$, the convulsions disappeared. Although very-high-dose phenobarbital treatment is not a first-choice therapy against convulsions, we suggest that such therapy can be useful for the treatment of refractory status epilepticus.

(*JJAAM* 2009; 20: 258-64)

Keywords: refractory status epilepticus, autoimmune encephalitis, antibodies against glutamate receptor, antiepileptic drugs, percutaneous cardiopulmonary support (PCPS)

Received on October 25, 2008 (08-079)

原 著

ガバペンチンの有効性と安全性についての 多施設共同研究

Effectiveness of Gabapentin; An Add-on Open-label Multicenter Study

小出 泰道¹⁾ 長尾 雅悦²⁾ 福島 克之³⁾ 宇留野勝久⁴⁾
笹川 陸男⁵⁾ 高橋 幸利¹⁾ 岡田 久⁶⁾ 渡邊 宏雄⁷⁾
高田 裕⁸⁾ 井上美智子⁸⁾ 夫 敬憲⁹⁾ 後藤 一也¹⁰⁾
馬場 啓至¹¹⁾ 森川 建基¹²⁾ 井上 有史¹⁾

要旨：新規抗てんかん薬であるガバペンチン（GBP）の使用状況、有効性、安全性について、多施設共同で調査を行った。2006年9月から2008年2月までのGBP使用例303例のデータを検討したところ、50%以上の発作頻度減少が49例（16.2%）で認められ、これは国内臨床試験の結果とほぼ同等の有効性であった。眠気を筆頭に、約半数の症例で副作用が認められたが、重篤な副作用は少なく、高い忍容性が示唆された。ただし、ミオクローヌスの発現や増悪（5例）、てんかん重積（2例）を呈した症例が

-
- 1) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター
〔〒420-8688 静岡市葵区漆山886〕
Yasumichi Koide, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue
National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders
 - 2) 国立病院機構西札幌病院
Masayoshi Nagao
 - 3) 国立病院機構八雲病院
Katsuyuki Fukushima
 - 4) 国立病院機構山形病院
Katsuhisa Uruno
 - 5) 国立病院機構西新潟中央病院
Mutsuo Sasagawa
 - 6) 国立病院機構名古屋医療センター
Hisashi Okada
 - 7) 国立病院機構長良医療センター
Hiroh Watanabe
 - 8) 国立病院機構南岡山医療センター
Hiroshi Takada, Michiko Inoue
 - 9) 国立病院機構香川小児病院
Kyong Hon Pooh
 - 10) 国立病院機構西別府病院
Kazuya Gotou
 - 11) 国立病院機構長崎医療センター
Hiroshi Baba
 - 12) 森川クリニック
Tateki Morikawa

あり、注意が必要と思われた。

てんかん研究 2009 ; 27 : 12-21

Key Words : gabapentin, effectiveness, adverse effect, myoclonus, status epilepticus

(受付 : 2009 年 1 月 8 日、訂正 : 2009 年 3 月 13 日、受理 : 2009 年 3 月 23 日)

序 論

ガバペンチン (Gabapentin, GBP) は、難治性部分てんかんに対する併用療法薬として 2006 年 9 月に発売された。本邦では、2007 年に発売されたトピラマート、2008 年に発売されたラモトリジンとともに、従来のでんかん治療に新たな戦略を与えてくれるものとして期待は大きい。

GBP は従来の抗てんかん薬の主たる作用機序である膜電位依存性 Na⁺チャネルや T 型 Ca²⁺チャネル抑制作用を呈さず、主に L 型カルシウムチャネルを介したカルシウム流入を阻害することで、グルタミン酸などを介した興奮性神経系を抑制する¹⁾、あるいは、機序は明らかでないものの、脳内の GABA 濃度を高めることで抗てんかん作用を発現すると考えられている²⁾。海外の多施設共同研究^{3,4)}、あるいは本邦における第 III 相試験⁵⁾や長期投与試験⁶⁾でその有効性が示され、また投与中止に至るような重篤な副作用は少ないとされている。

海外ではすでに多数の使用経験や報告があるが、本邦では市販後の多数例の調査報告はない。今回我々は、GBP の市販後の使用状況を多施設共同で調査した。対象となった症例の特徴や GBP の有効性、安全性などについて検討を行い、文献的考察を交えて報告する。

対象と方法

2006 年 9 月～2008 年 2 月に、調査協力機関で抗てんかん薬として GBP を使用開始した症例を対象に診療録に基づいた後方視的調査を実施した。調査項目は、性別、年齢、てんかん類型、主発作型、発作頻度 (GBP 使用前、使用后)、併用抗てんかん薬 (種類と数)、追跡期間、最大投与量、効果発現時の使用量、最高血中濃度、発作改善度、副作用の有無 (ある場合にはその内容)、投薬継続の

有無とその理由、総合効果判定とした。追跡期間は、投与開始日から投与中止例では中止した日まで、投与継続例では調査時までとした。発作改善度は、発作消失、発作頻度改善 50% 以上、改善 50% 以下、不変、悪化の 5 群に分類した。総合効果判定は、発作頻度のみならず、GBP によるすべての効果と有害事象などを総合的に主治医が判断し、改善、不変、悪化の 3 群に分類した。

なお、特発性全般てんかんや特発性部分てんかん、特殊なてんかん症候群は、個々の症例が少ないことから個別の検討は行わなかった。また今回の研究で GBP が長期にわたって有効であった患者群の特徴を明らかにするため、GBP 使用期間が 6 カ月以上で、発作消失あるいは発作頻度に 50% 以上の改善が見られた症例をレスポnder とし解析を行った。二群間の統計学的な比較検討には χ^2 検定を用いた。

結 果

I 患者背景

対象となった症例は 303 例 (男性 151 例、女性 152 例) であった (Table 1)。年齢は 5～71 歳 (平均 29.8±12.5 歳) で、幅広い年齢層に対して使用されていた。このうち 12 歳以下の小児例は 19 例、65 歳以上の高齢者は 4 例であった。

てんかん類型は前頭葉てんかん (FLE) 102 例、側頭葉てんかん (TLE) 60 例、頭頂葉てんかん (PLE) 9 例、後頭葉てんかん (OLE) 17 例、局在不明の症候性部分てんかん (PE) 64 例、特発性全般てんかん (IGE) 4 例、症候性全般てんかん (SGE) 37 例、特殊なてんかん症候群 (驚愕てんかんなど) 4 例、未決定てんかん (UE) 6 例であった。

併用抗てんかん薬はフェニトイン (PHT) 160 例、カルバマゼピン (CBZ) 146 例、バルプロ酸 (VPA) 122 例、クロバザム (CLB) 96 例、フェノバルビタール (PB) 64 例、ゾニサミド (ZNS) 56

Table 1 Patients characteristics

		N = 303
Gender (male/female)	151/152	
Age	5-71 (mean: 29.8 ± 12.5 years)	
Epilepsy classification	Localization-related epilepsy:	252
	Frontal lobe epilepsy	102
	Temporal lobe epilepsy	60
	Parietal lobe epilepsy	9
	Occipital lobe epilepsy	17
	Other/Unclassified	64
	Idiopathic generalized epilepsy:	4
	Symptomatic generalized epilepsy:	37
	Specific syndrome:	4
	Undetermined epilepsy:	6
Main seizure type	SPS: 69, CPS: 178, GTC: 55, Tonic: 35, Myoclonus: 3, Others: 5	
Seizure frequency before GBP administration	Daily: 104, Daily-weekly: 5, Weekly: 84, Monthly: 52, Yearly: 8	
Concomitant AEDs	PHT: 160, CBZ: 146, VPA: 122, CLB: 96, PB: 64, ZNS: 56, CZP: 29, AZA: 17, PRM: 11, NZP: 6, SLM: 6, CLZ: 6, DZP: 3, ETO: 2, ESM: 2, BrK: 1	
Number of Concomitant AEDs	1 drug: 36 2 drugs: 137 3 drugs: 100 4 drugs: 28 5 drugs: 2 (mean: 2.4 ± 0.8)	
Duration of administration (month)	0.2-17.7 (mean: 6.1 ± 4.5)	
Maximum dose (mg)	100-3,000 (mean: 1,309 ± 701)	

SPS: simple partial seizure, CPS: complex partial seizure, GTC: generalized tonic-clonic seizure, AED: Antiepileptic drug, PHT: Phenytoin, PB: Phenobarbital, CBZ: Carbamazepine, ZNS: Zonisamide, VPA: Valproate, CLB: Clobazam, PRM: Primidone, ESM: Ethosuximide, CZP: Clonazepam, GBP: Gabapentin, AZA: Acetazolamide, NZP: Nitrazepam, SLM: Sultiam, CLZ: Clorazepate, ETO: Ethotoin, BrK: Bromide K

例、クロナゼパム (CZP) 29 例、アセタゾラミド (AZA) 17 例、プリミドン (PRM) 11 例、ニトラゼパム (NZP) 6 例、スルチアム (SLM) 6 例、クロラゼパム (CLZ) 6 例、ジアゼパム (DZP) 3 例、エトトイン (ETO) 2 例、エトスクシミド (ESM) 2 例、臭化カリウム (Br) 1 例であった。

併用抗てんかん薬数は平均 2.4 ± 0.8 剤であった。1 剤併用では多い順に CBZ 12 例、PHT 10 例、VPA 8 例、2 剤併用では PHT+CBZ 21 例、CBZ+VPA 15 例、PHT+VPA 14 例、PHT+PB 12 例、PHT+CLB 11 例、VPA+CLB 10 例であった。

追跡期間は、開始後 1 週間以内の中止例も含め 0.2~17.7 カ月 (平均 6.1 ± 4.5 カ月) であった。最大使用量は 100~3,000 mg (平均 $1,309 \pm 701$ mg) と大きな幅があった。効果発現時の使用量に

ついては 109 例で記載があり、200~2,400 mg (平均 $1,209 \pm 607$ mg) となっていた。血中濃度が測定されていた症例は 55 例あり、最高血中濃度は $0.1 \sim 16.8 \mu\text{g/ml}$ (平均 $6.9 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$) であった。

II 治療効果

発作改善度は、発作消失例が 14 例、50% 以上の発作頻度減少がみられた例が 35 例で、50% 以上の発作改善がみられた症例の割合は 49 例/303 例 (16.2%) であった (Table 2)。

調査時点で GBP が継続されていたのは 144 例、中止は 159 例であった。継続の理由としては発作に有効であったものが 124 例、発作に有効かつその他の効果も認めたものが 9 例であった。また発作には有効でないものの、発作以外の効果が継続の理由となっていた症例が 11 例あった。中止の理由としては発作に無効が 100 例、発作に無効かつ

Table 2 Effectiveness of gabapentin

N = 303

Seizure Frequency	
Seizure free	14 (4.6%)
> 50% reduction	35 (11.6%)
< 50% reduction	65 (21.5%)
No change	173 (57.1%)
Worsening	16 (5.3%)
GBP	
Continued	144 (47.5%)
Discontinued	159 (52.5%)
Reason of GBP continuation	
Seizure improvement	124 (40.9%)
Seizure improvement + additive effect	9 (3.0%)
Additive effect	11 (3.6%)
Reason of GBP discontinuation	
No seizure improvement	100 (33.0%)
No seizure improvement + adverse effect	38 (12.5%)
Adverse effect	21 (6.9%)
Overall	
Effective	134 (44.2%)
Epilepsy type	FLE: 47, TLE: 27, PLE: 3, OLE: 9, PE: 28 IGE: 2, SGE: 12, specific: 2, UE: 4
Number of concomitant AEDs	1drug: 22, 2drugs: 62, > 3drugs: 50
No change	122 (40.3%)
Worsening	47 (15.5%)

副作用が原因が 38 例、副作用が原因での中止が 21 例となっていた。

総合効果判定は有効 134 例 (44.2%)、不変 122 例 (40.3%)、増悪 47 例 (15.5%) であった。総合効果判定をてんかん類型別にみると FLE の有効例が多かったが他の部分てんかん全体と比較すると有意差はなかった。併用薬剤数別にみると 1 剤併用が有効/無効/悪化 = 22/10/4、2 剤併用が 62/58/17、3 剤以上の併用が 50/54/26 であり、併用薬剤の増加と共に有効例の割合が減少しており、1 剤併用と 2 剤以上併用群で有効例の割合を比較すると有意差が認められた ($p < 0.05$)。

発作頻度以外の効果を認めた例では、発作強度が減弱 (二次性全般化の消失など) あるいは発作持続時間が短縮したなど発作内容が改善した (14 例)、精神面で安定した (4 例)、他剤が減量できた (4 例)、脳波所見が改善した (1 例)、頭痛が消失した (1 例) などの報告があった。

このうち症候性部分てんかんと症候性全般てん

かんの症例をとりあげて、下記に詳しく述べる。

1) 症候性部分てんかん症例

対象症例は 252 例 (男性 127 例、女性 125 例)。平均年齢は 30.2 ± 12.5 歳。発作では複雑部分発作 (CPS) を主とするものが 174 例と最も多く、次いで単純部分発作 (SPS) 69 例、強直間代発作 (GTC) 46 例であった。主発作頻度は日単位の発作が 79 例、日～週単位が 47 例と、発作頻度の高い症例が多かった。平均併用薬剤数は 2.4 ± 0.9 剤であった。最高使用量は 100～3,000 mg (平均 $1,401 \pm 702$ mg) であった。104 例では有効使用量の記載があり、150～2,400 mg (平均 $1,226 \pm 617$ mg) となっていた。51 例では最高血中濃度が測定されており、0.1～16.8 $\mu\text{g/ml}$ (平均 7.0 ± 3.2 $\mu\text{g/ml}$) であった。発作改善度は発作消失 14 例、50% 以上の発作減少 35 例 (消失例および 50% 以上の発作減少例はすべて症候性部分てんかんであった)、50% 以下の発作減少 55 例、不変 134 例、悪化 14 例となっていた。50% 以上の発作改善がみられた症例の割

Table 3 Adverse effects of gabapentin

n = 145 (47.9%)	
Adverse effects	
Sleepiness	86
Dizziness	17
Appearance/worsening of myoclonus	5
Headache	5
Fatigue	5
Others	27

合は、49 例/252 例 (19.4%) であった。

2) 症候性全般てんかん症例

対象症例は 37 例 (男性 16 例、女性 21 例)。平均年齢は 28.6 ± 11.2 歳。複数の発作形を有する症例が多かったが、強直発作を主とする症例が 29 例と最も多く、GTC を主とする症例が 8 例、ミオクロニー発作を持つ症例が 3 例であった。発作頻度は日単位が 20 例と最も多かった。平均併用薬剤数は 2.5 ± 0.8 剤。最高使用量は 200~2,400 mg (平均 832 ± 570 mg)、平均追跡期間は 5.1 ± 3.7 カ月で、漸増中比較的早期に中止された症例が多いことを反映していた。発作改善度は 50% 以下の発作減少が 7 例で見られたのみであり、発作消失、あるいは 50% 以上の発作改善度を示す例はなかった。しかし総合効果判定では 12 例が有効と判断されており、発作頻度の減少を認めた症例以外に、不眠が改善した、他剤が減量できたなどの理由で有効とする症例が 5 例あった。

III 副作用

副作用は 303 例中 145 例 (47.9%) で認められた。多い順に、眠気 (86 例)、めまい・ふらつき (17 例)、ミオクロナスの出現や悪化、頭痛、倦怠感 (各 5 例) などであった (Table 3)。その中で、GBP 投与中止に副作用が関連していた症例は 59 例 (19.5%) があった。追跡期間は 0.2~17.6 カ月 (平均 3.8 ± 4.0 カ月、中央値 1.8 カ月) であり、投与量が多くない比較的早期から副作用が発現する傾向があった。

眠気と用量との関係を見ると、GBP を 1,200 mg 以上使用した症例 187 例のうち、眠気を訴えた症例は 50 例 (26.7%) であった。一方 1,200 mg 未満の症例では 116 例中 36 例 (31.0%) であった。1,800

mg 以上と 1,800 mg 未満で分けても、1,800 mg 以上群で 25 例/101 例 (24.8%)、1,800 mg 未満群で 61 例/202 例 (30.2%) と、眠気は必ずしも用量依存性に出現するわけではなかった。

ミオクロナスの出現や悪化があった 5 例 (男性 2 例、女性 3 例) の年齢は 18~61 歳で、すべて成人例であった。てんかん類型は FLE 3 例、PE 2 例であった。主発作型は SPS が 2 例、GTC が 3 例となっていたが、発作の詳細をみると部分運動発作から始まる 2 例やミオクロニーを有する 1 例、全身痙攣を呈する 2 例を含め、運動症状を呈する発作が主体となっていた。併用抗てんかん薬は VPA 3 例、PHT、CBZ、ZNS が各 2 例、PB、CLB、CZP 各 1 例であった。GBP の最高使用量は 400~2,400 mg となっていたが、この中には 400 mg で開始後 3 日、あるいは 600 mg で開始後 14 日に中止となった症例もあり、非常に早い時期から出現がみられるものと考えられた。

副作用のみが中止の理由として挙げられていた症例は 21 例 (6.9%) であった。

IV レスポンダー

レスポナー症例は 31 例 (男性 12 例、女性 19 例) であった (Table 4)。GBP が 6 カ月以上使用された症例 (144 例) の 22% に相当する。発作消失は 7 例であった。全例で投薬が継続されていた。年齢は 6~63 歳 (平均 27.0 ± 13.7 歳)。てんかん類型の内訳は FLE 18 例、TLE 5 例、OLE 4 例、PE 4 例とすべて症候性部分てんかんの患者であった。局在別では他の症候性部分てんかん症例の割合と比較して、FLE の症例が有意に多かった ($p < 0.05$)。主発作型は SPS 17 例、CPS 22 例、pGTC 12 例であった。

GBP 使用前の主発作頻度は、日単位 16 例、日~週単位 5 例、週単位 8 例、月単位 2 例で、日単位の発作を持つ症例が半数以上を占め、比較的重症例の発作にも効果が認められた。

併用抗てんかん薬は PHT、CBZ が 18 例ずつで最も多く、組み合わせとしては PHT+CBZ (4 例)、PHT+CLB (3 例)、CBZ のみ、PHT+PB、CBZ+CZP+AZA (各 2 例) の順で多かった。併用抗てんかん薬数の平均は 2.4 ± 0.8 剤であった。

追跡期間は 6.0~17.1 カ月 (平均 10.1 ± 2.3 カ月)

Table 4 Patients with favorable outcomes

Patients with > 50% seizure reduction	n = 31
Gender (male/female)	12/19
Age	6-63 (mean: 27.0 ± 13.7)
Epilepsy type	FLE: 18*, TLE: 5, OLE: 4, PE: 4
Main seizure type	SPS: 17, CPS: 22, pGTC: 12
Seizure frequency	daily: 16, daily-weekly: 5 weekly: 8, monthly: 2
Concomitant AEDs	PHT + CBZ: 4, PHT + CLB: 3 CBZ, PHT + PB, CBZ + CZP + AZA: 2
Number of concomitant AEDs	1-4 (mean: 2.4 ± 0.8)
Duration of GBP administration (month)	6.0-17.1 (mean: 10.1 ± 2.3)
Maximum GBP dose (mg)	300-2,400 (mean: 1,490 ± 748)

*p < 0.05 (compared to non-FLE)

であった。最大使用量は 300~2,400 mg (平均 1,490 ± 748 mg)。有効使用量は 30 例で記載があり、300~2,400 mg (平均 1,310 ± 735 mg) で、少量でも著効ありとする報告 (40 歳女性、側頭葉てんかん)があった。最高血中濃度は 10 例で報告があり、4.5~12.1 µg/ml (平均 7.6 ± 2.5 µg/ml) であった。

副作用は眠気 (13 例)、頭痛 (1 例)、頭部違和感 (1 例) が認められた。

V 総合効果判定における悪化例

総合効果判定における悪化症例は 47 例 (男性 24 例、女性 23 例)であった。そのうち発作頻度そのものが悪化したのは 13 例、副作用が悪化の理由となったのは 34 例であった。副作用が理由となった症例では発作頻度は不変~軽度改善であったが、眠気 (13 例)、めまい (6 例) により悪化したと判断されたものが多かった。大多数の症例で GBP は中止されていた。

発作頻度の増悪の中に、痙攣重積状態が出現した報告が 2 例あった。1 例は 34 歳女性の前頭葉てんかん症例で、GBP 開始前には部分運動発作を主とする複雑部分発作が日単位で見られ、CBZ + VPA で加療されていた。GBP を 1,200 mg まで使用したが痙攣重積状態となり開始後 1 週間で中止された。もう 1 例は 24 歳男性、全身の強直発作を呈する患者で、PHT + PB で加療され、GBP を 200 mg から開始したが痙攣重積状態が数日後に出現したため、開始後 1 週間で中止となった症例で

あった。

考 察

今回の我々の研究は後方視的調査であり、症例のプロフィールは非常に多様であった。対象症例の平均年齢は国内長期投与試験と大きな隔たりはなく、12 歳以下の小児例や 65 歳以上の高齢者症例は少なかった。GBP に関しては高齢者に対する選択肢として挙げるガイドライン⁷⁾や専門家の意見⁸⁾もあり、これから本邦においても症例の蓄積が重要と考えられる。また小児についてもその有効性に関する報告⁹⁾があり、現在行われている国内第 III 相試験の結果は参考になる。

対象となった症例のてんかん類型をみると、症候性部分てんかんのみならず、SGE や IGE などに対しても GBP が使用されていた。これは難治な症例に対する新薬への大きな期待を伺わせる。

GBP 使用前の主発作頻度は、毎日発作を認める症例が約 1/3 を占め、週単位以上の発作を持つ症例で全体の約 8 割を占めた。これは国内第 III 相試験⁹⁾の症例の発作頻度が中央値 9.7~12.3 回/28 日であったことを考えると、正確な比較は困難であるものの、さらに難治な症例が今回の対象となっていたと考えられる。

併用抗てんかん薬としては PHT が最も多く、次いで CBZ、VPA の順であり、これは CBZ が最も多く併用されていた国内長期投与試験⁹⁾の結果とはやや異なっていた。これについては部分てん

かんのみならず全般てんかんも対象に含まれていることや、施設間での考え方の違いなども考慮する必要がある。ただ併用薬の組み合わせに関しては、2 剤併用では CBZ+PHT、CBZ+VPA の順となっており、これは国内長期投与試験と同様の傾向であった。

なお、開始量や維持量、増量の方法、採血のスケジュールなどについては症例によって様々であったため、投与量に対する血中濃度や、それらと有効性の関係は明らかでなかった。

治療効果

50% 以上の発作改善が見られた症例の割合は全体で 49 例/303 例 (16.2%) となっており、これは国内第 III 相試験⁹⁾での中等度以上の改善群の割合 20 例/115 例 (17.4%) と大きな差異はない。

症候性部分てんかん症例での効果をみると 50% 以上の発作改善は 49 例/252 例 (19.4%) となっていた。第 III 相試験の患者群よりも更に難治例を数多く含んでいた可能性を考慮すると、概ね同等かそれ以上の効果があったと考えられる。

症候性全般てんかんの症例では 50% 以上の発作改善を示す症例はなく、全般発作に対する有効性は低いものと考えられた。

併用薬剤数と有効性の関係を併用薬剤数別にみると、併用薬剤数が少ないほうがより有効例が多かった。このことは海外での Step study¹⁾においても指摘されている。併用薬剤数が多い症例でより難治例が多いことが予想され、それが理由の一つと考えられるが、今回の調査には 4 剤の抗てんかん薬の併用 (つまり GBP が 5 剤目の抗てんかん薬) が行われていた症例で発作が消失したという報告もあり、併用薬数に関わらず試みる価値はあるものと思われる。

今回の調査では追跡期間が様々であることから、当初治療効果を認めてもその後耐性が発現しないかどうか、あるいは逆に長期使用で効果の遅発発現がないかどうかといった点の検討は難しい。国内での長期投与試験⁹⁾では 96 週までの長期投与によって responder rate (50% 以上の発作減少が認められた割合) が 72 週の時点までは上昇したことが報告されている。

発作頻度以外の理由が継続の理由とされている

ことは興味深い。発作内容の改善を認めるという点は臨床的には非常に重要であり、例えば二次性全般化発作が消失すれば、それは患者の QOL に大きく寄与する。GBP にそのような効果があるかどうかは、さらに症例を集積して検討する必要がある。

今回の調査の中で、精神面で安定したという 4 例の報告は注目すべきである。Harden ら¹⁰⁾は、発作改善とは独立して GBP により気分障害の改善がみられたと報告している。さらに双極性障害¹¹⁾や認知症の行動障害 (BPSD) への効果¹²⁾なども指摘されているが、まだエビデンスが不足しているとする論文^{12,13)}もある。今回の調査では元気がなくなった、また逆に異常な活気を呈したなどの副作用報告もあったことから、気分調整作用の有無については更に経験を蓄積する必要があるだろう。

他剤が減量できたという 4 例の報告も重要であり、他剤による副作用が見られるような場合に本剤を試みる価値があることを示唆する。

副作用

副作用の発現頻度は 47.9% となっており、GBP 1,200 mg 群で 64%、1,800 mg で 65.9% の副作用発現がみられた国内第 III 相試験の結果や、有害事象発現率を 56.2% とした長期投与試験⁹⁾の結果よりも頻度は低かった。これには実際の現場で添付文書とは異なる漸増法が用いられた症例があったことと関連しているのかもしれない。副作用に関する体系的な聴き取りがなされていないことは問題であるが、少なくとも患者自らが訴える明らかな副作用の発現頻度は高くなかったものと考えられる。

副作用として報告された内容は概ね国内第 II/III 相試験⁹⁾や長期投与試験⁹⁾で確認されたものと同じであった。もっとも多い副作用は眠気であったが、明らかな用量依存性は認められなかった。Morrell らの報告¹⁴⁾でも GBP 1,800 mg 以上の投与群とそれ以下の群では副作用の発現率に大きな差はなかったとされている。また急速投与群 (900 mg で開始) と漸増投与群 (300 mg で開始し 3 日で 900 mg に増量) に分けて副作用の発現を観察した Fisher らの報告¹⁴⁾では、副作用の発現率は両群で有意差がなかったとされる。しかし投与初

日の眠気やめまいは、有意差はないものの、急速投与群で多かった。実際の臨床現場では急速な増量に対する懸念が表明されており、今後の検討を要する事項であると思われる。

ミオクロヌスが発現あるいは増悪した症例があることは注目すべきである。国内の治験でてんかん、痙攣の増悪という報告があるが、その詳細は不明であり、実際の割合も明らかでない。海外では GBP によって新たに発症したミオクロヌス、あるいは既存のミオクロニー発作が増悪したという報告がいくつかある。Asconapé¹⁵⁾は GBP を投与された 104 例の通院患者にミオクロヌスの有無に関する質問を行い、13 例 (12.5%) にミオクロヌスの増悪、あるいは新たな発現を認めた。中等度から重度の脳障害を有する症例では新たに多焦点性のミオクロヌスが発現し、神経学的に正常で部分発作を持つ例ではてんかん発作焦点の対側に局在性のミオクロヌスが発現したという。いずれもミオクロヌスそのものは軽度で日常生活に大きな影響はなく、容易に見落とされてしまう程度のものであった。この高い発現率は特にミオクロヌスに注目して質問を行ったためかもしれないが、ミオクロヌスが GBP 服用後に増悪した症例が 2 例あったことから、特にミオクロニーてんかんではミオクロヌスと GBP の関係を考慮すべきであると Asconapé は警告している。良性家族性ミオクロヌステんかんの症例でミオクロニー発作が重積した¹⁶⁾、末期腎不全症例で精神症状を伴う重篤なミオクロヌスが出現した¹⁷⁾などの報告もあり、ミオクロニー発作を有する症例や、GBP の血中濃度が著明に上昇する可能性のある病態を持つ症例においては慎重に投与すべきであろう。NICE のガイドライン¹⁸⁾では GBP はミオクロニー発作を有する症例に対し、CBZ などと並んで回避すべき薬剤とされている。今回の我々の調査で認められたミオクロヌスの発現、増悪例については、GBP の中止に至る症例もあり、必ずしも軽度のものばかりではなかった。これまでの GBP によるミオクロヌス発現の報告では、てんかん分類やその発作の詳細などが明らかでないものが多かったが、今回の我々の調査では症候性部分てんかんでミオクロヌスを含む

運動症状を有する症例でミオクロヌスの発現、増悪が認められており、今後も更に症例を蓄積して、てんかん分類や既存の発作との関係をさらに明らかにすることが望まれる。

Khurana ら¹⁹⁾の報告によると、小児部分てんかんの症例での副作用として過活動や易刺激性、興奮がみられたが、これらは GBP 投与前に注意欠陥障害を伴う精神発達遅滞を指摘されていた症例に多く発現したとのことであった。これらの点についても、今後の検討が必要である。

レスポnder

明らかな効果を認めた症例はすべて症候性部分てんかんであったが、局在としては前頭葉てんかんが最も多かった。後方視的研究であることによるバイアスはあるが、前頭葉てんかんのような運動性の要素をもつ発作や、二次性全般化発作が多い症例に効果があるのかもしれない。

薬剤の組み合わせと有効性については、今回の調査では特別な傾向を見出すことはできなかった。

投与量については、レスポnder例での投与量は全体の平均とほぼ同様であった。少量で効果がある症例もあり、今回の研究では国内第 III 相試験⁹⁾でみられた有効性と投与量の関連を見出すことはできなかった。本研究は後方視的なものであり、GBP の投与量や最大用量は主治医の判断に委ねられており、そのことが投与量と効果の相関に影響した可能性がある。今後は少量で効果があった症例をさらに集積し、患者特性などを明らかにできればと考える。

悪化例

悪化したと判断された症例について、てんかん類型、発作型、併用薬剤には特別な傾向はなかった。今回の調査では 2 例の痙攣重積の報告があり、いずれも GBP 開始後 1 週間以内に出現した。文献上にも GBP の関与が疑われる痙攣重積は、ミオクロヌス症例¹⁶⁾を含め報告²⁰⁾がある。症例数が少ないため、重積を生じた症例の特徴を抽出するまでは至らないが、少なくとも明らかなミオクロニー発作を有する症例では注意が必要であろう。

GBP は一般的に忍容性の高い薬剤であるとされており、多くの報告でその安全性が謳われてい

る。今回の調査でも副作用のみが投与中止の原因となっていた割合は 21/303 例 (6.9%) であり、国内での長期投与試験⁹⁾の結果 (4.9%) よりはやや高いものの、やはり忍容性は高いと考えられる。しかし重篤ではないにしても副作用が中止の要因になっている場合、特に発作頻度が改善あるいは不変にも関わらず、総合評価として悪化と判断される場合があり、眠気やめまいが、時に GBP を中止する必要があるほど強く出現する可能性があることは念頭においておく必要がある。

文 献

- 1) Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca (2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42 (2): 229-236.
- 2) Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Lamoureux D, Mattson RH. The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39 (1): 95-99.
- 3) Bruni J. Outcome evaluation of gabapentin as add-on therapy for partial seizures. "NEON" Study Investigators Group. *Neurontin Evaluation of Outcomes in Neurological Practice. Can J Neurol Sci* 1998; 25 (2): 134-140.
- 4) Morrell MJ, McLean MJ, Willmore LJ, Privitera MD, Faught RE, Holmes GL, et al. Efficacy of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. The Steps Study Group. *Seizure* 2000; 9 (4): 241-248.
- 5) Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2006; 60 (4): 507-515.
- 6) 山内俊雄, 兼子 直, 八木和一, 荒川明雄. てんかん部分発作に対する gabapentin の長期投与試験—多施設共同非盲検試験. *臨床精神薬理* 2007; 10 (10): 1893-1908.
- 7) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1094-1120.
- 8) Semah F, Picot MC, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S, et al. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. *Epileptic Disord* 2004; 6 (4): 255-265.
- 9) Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, Maton S, Murray G, et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 24-week, multicentre, open-label study. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43 (4): 269-273.
- 10) Harden CL, Lazar LM, Pick LH, et al. A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40 (8): 1129-1134.
- 11) Vieta E, Manuel Goikolea J, Martínez-Arán A, Comes M, Verger K, Masramon X, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (3): 473-477.
- 12) Kim Y, Wilkins KM, Tampi RR. Use of gabapentin in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: a review of the evidence. *Drugs Aging* 2008; 25 (3): 187-196.
- 13) Evins AE. Efficacy of newer anticonvulsant medications in bipolar spectrum mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 8: 9-14.
- 14) Fisher RS, Sachdeo RC, Pellock J, et al. Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2001; 56 (6): 743-748.
- 15) Asconapé J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 2000; 41 (4): 479-481.
- 16) Striano P, Coppola A, Madia F, et al. Life-threatening status epilepticus following gabapentin administration in a patient with benign adult familial myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48 (10): 1995-1998.
- 17) Zhang C, Glenn DG, Bell WL, O'Donovan CA. Gabapentin-induced myoclonus in end-stage renal disease. *Epilepsia* 2005; 46 (1): 156-158.
- 18) Stokes T, Shaw EJ, Juarez-Garcia A, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for the Epilepsies. Diagnosis and Management in Adults and Children in Primary and Secondary Care. London: Royal College of General Practitioners, 2004.
- 19) Khurana DS, Riviello J, Helmers S, et al. Efficacy of gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. *J Pediatr* 1996; 128 (6): 829-833.
- 20) Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006; 129 (Pt 5): 1281-1292.

Summary

Effectiveness of Gabapentin; An Add-on Open-label Multicenter Study

Yasumichi Koide¹⁾, Masayoshi Nagao²⁾, Katsuyuki Fukushima³⁾, Katsuhisa Uruno⁴⁾,
Mutsuo Sasagawa⁵⁾, Yukitoshi Takahashi¹⁾, Hisashi Okada⁶⁾, Hiroh Watanabe⁷⁾,
Hiroshi Takada⁸⁾, Michiko Inoue⁸⁾, Kyong Hon Pooh⁹⁾, Kazuya Gotou¹⁰⁾,
Hiroshi Baba¹¹⁾, Tateki Morikawa¹²⁾, Yushi Inoue¹⁾

¹⁾National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

²⁾NHO Nishi Sapporo National Hospital

³⁾NHO Yakumo Hospital

⁴⁾NHO Yamagata National Hospital

⁵⁾NHO Nishi-Niigata Chuo National Hospital

⁶⁾NHO Nagoya Medical Center

⁷⁾NHO Nagara Medical Center

⁸⁾NHO Okayama Medical Center

⁹⁾NHO Kagawa Children's Hospital

¹⁰⁾NHO Nishibeppu National Hospital

¹¹⁾NHO Nagasaki Medical Center

¹²⁾Morikawa Clinic

An open-label multi-center study was conducted to evaluate the effectiveness of gabapentin between September 2006 to February 2008. The study subjects consisted of 303 patients with various epilepsy and seizure types. More than 50% seizure reduction was obtained in 49 cases (16.2%). This result was almost compatible with those of phase III and long-term trial studies in Japan. The most common adverse effects were sleepiness and dizziness of slight degree, indicating a high tolerability. However, there were some cases with appearance/worsening of myoclonus and status epilepticus.

J. Jpn. Epil. Soc. 2009; 27: 12-21

(received: January 8, 2009, 1st revised: March 13, 2009, accepted: March 23, 2009)

症例報告

ステイリペントール併用による 血中デスメチルクロバザム濃度の変動 —CYP2C19遺伝子多型に基づく 4症例における検討—

Stiripentol Changes Serum Concentration of Desmethylclobazam
—Four Cases with CYP2C19 Polymorphism—

野口 祥紀¹⁾ 三島 信行¹⁾ 高橋 幸利¹⁾ 井上 有史¹⁾

要旨：乳児重症ミオクロニーてんかんの治療薬であるステイリペントール (STP；本邦未承認薬) はチトクローム P 450 (CYP) 2C19の強力な阻害剤である。STP 併用および非併用時におけるデスメチルクロバザム (DCLB) の血中濃度投与量比 (LDR) を活性の高いホモ型 (hmEM：CYP2C19*1/*1) の2症例、活性が中間であるヘテロ型 (htEM：CYP2C19*1/*2) の1症例、活性が欠損している型 (PM：CYP2C19*2/*2) の1症例について調査した。STP 併用時の LDR は、hmEM 症例では11倍と1.7倍、htEM 症例では4.8倍と上昇した。PM 症例では0.6倍と減少し、阻害効果が観察できなかった。CYP2C19は抗てんかん薬を含めて様々な薬剤の代謝に関わっており、日本人におけるPMの割合も約20%と高いことから、STPによる相互作用を予測する上で、CYP2C19の遺伝子多型測定は有用と考えられる。

てんかん研究 2009 ; 27 : 39-44

Key Words : stiripentol, desmethylclobazam, CYP2C19, polymorphism, interaction

(受付：2009年3月9日、訂正：2009年4月22日、訂正：2009年5月7日、受理：2009年5月7日)

序 論

乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy、以下 SMEI) 治療薬であるステイリペントール (stiripentol、以下 STP) (本邦未承認薬) は生体内においてチトクローム P450 (cytochrome P450、以下 CYP) 3A4、CYP2C19、

CYP1A2の強力な阻害剤であることが知られており、これらで代謝される併用抗てんかん薬のクリアランスを低下させることにより、血中濃度を上昇させることが報告されている¹⁻³⁾。

STP は欧州において、SMEI 患児におけるクロバザム (clobazam、以下 CLB) とバルプロ酸併用時の追加投与薬として用いられている。CLB は主

1) 静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部
〔〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886〕

Yoshinori Noguchi, Nobuyuki Mishima, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue

Clinical Research Department, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders