

けいれん重積の治療ガイドライン

服部英司*

けいれん重積 (SE) は，生命の危機をもたらす重篤な病態であり，すみやかな診断，治療を要する。小児における SE の頻度は成人より高く，小児科医は日常診療において遭遇する機会も多いので，小児のけいれん重積の治療ガイドラインの必要性は高い。しかしながら，ガイドライン作成の基礎となるエビデンスレベルの高いランダム化比較試験 (RCT) は少なく，とくに日本では小児を対象とした RCT は現在までなされていない。一方で，諸外国で公表されているガイドラインは，ドラッグ・ラグなどの要因のため日本で使用できない薬剤が用いられており，そのままが国に適用することはできない。

そこで，日本の小児科医が SE の診断・治療を行う際の参考とするために，「小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究」班 (主任研究者：大澤真木子 東京女子医科大学教授) において「小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン (案)」¹⁾ が提案され，臨床現場で広く用いられている。さらに，日本神経学会のてんかんの治療ガイドライン 2010 には，新たにてんかん重積状態の治療フローチャートが示された²⁾。

I けいれん重積の定義と分類

いわゆるてんかん重積 (status epilepticus : SE) は，運動徴候としてのけいれんを伴うけいれん性

てんかん重積 (convulsive status epilepticus : CSE) と意識減損の重延状態である非けいれん性てんかん重積 (non convulsive status epilepticus : NCSE) に分類される。通常，けいれん重積は CSE のことを指し，本稿で扱うガイドラインも CSE を中心に考えられている。国際てんかん連盟 (ILAE) の定義 (1981) では，SE は「発作がある程度の長さ以上に続くか，または短い発作でも反復しその間意識の回復がないもの」とされている。持続時間は 30 分以上とすることが多いが，5 分や 10 分以上とする考えもある。実際，臨床的には 30 分間待たずしてガイドラインに従った SE の治療を開始する。けいれんが長時間持続する場合 (連続型) に加えて，短いけいれんがくり返し起こり，その間，意識の回復しない場合もけいれん重積 (群発型) として扱う。

SE の治療は，初期治療と refractory SE (最初の 1~2 剤でけいれんを抑制できなかった SE) の治療に分けて考える。動物を使った生理学的実験では，けいれんが持続すると，最初の 30 分までは脳内における代謝は血流の増加などで代償されるが，30 分をこえると代償が不十分となり，60 分をこえると完全に破綻することが示されている。けいれんの時間経過の早期 (30 分以内) が early SE, 30~60 分は established SE, 60 分以上が refractory SE に相当する³⁾。

II けいれん重積の薬物治療のエビデンス

SE の治療に使用する薬剤は，早く効く (速効性)，けいれん抑制作用が強い (効力)，けいれん抑制作用が長い (持続性) ことが求められる。当然，呼吸循環系の抑制などの副作用は少ないこと

Hattori Hideji

* 西宮すなご医療福祉センター神経小児科
〒663-8131 西宮市武庫川町 2-9)
TEL 0798-47-4477 FAX 0798-43-1022
E-mail : h.hattori@sunago.or.jp

が望ましい。海外では、early SE には、ジアゼパム (DZP)、クロナゼパム (CZP)、ロラゼパム (LZP)、ミダゾラム (MDL)、established SE には、フェニトイン (PHT)、フォスフェニトイン、レベチラセタム (LEV)、フェノバルビタール (PB)、バルプロ酸 (VPA)、refractory SE には、MDL、チオペンタールやペントバルビタールなどのバルビツレート、プロポフォールなどが用いられている³⁾。残念ながら日本では、入手できない薬剤あるいは SE 治療に必要な剤型 (静注薬など) のない薬剤、SE に対する適応を認められていない薬剤 (適応外使用医薬品) が多い。

1. SE の初期治療

384 人の CSE を対象として、LZP 0.1 mg/kg, PB 15 mg/kg, DZP 0.15 mg/kg+PHT 18 mg/kg, PHT 18 mg/kg による 20 分以内の発作消失率を比較した RCT がある。LZP の発作消失率が最も良かったが、LZP, PB, DZP+PHT の間には有意差はなく、PHT 単独は LZP に比べて有意に劣った。使いやすさの点を考慮して LZP を勧めている。

LZP, DZP とプラセボを静注し、4 分間持続する場合にはくり返し使用する方法で比較した RCT では、LZP と DZP の発作消失率に有意差はなく、プラセボとの間に明らかな差を認めた。LZP 4 mg と DZP 10 mg を静注し、10 分後にけいれんの持続する場合には再度静注する方法でも、両者の効果に差はなかった。

また、MDL の頬粘膜投与は DZP の注腸に比べて、5 分以上持続するけいれん発作消失に有効 (75% vs 59%) であった。MDL の鼻腔内投与は DZP の注腸に比較して発作の抑制に、より有効 (87% vs 60%) との報告もある。いずれも呼吸抑制などの副反応はまれであった。

2. refractory SE の治療

初期治療が失敗したときに、すみやかに全身麻酔薬を使った治療に進むべきかどうかについては明白なエビデンスはない。エキスパートオピニオンでは、アメリカの神経科医の 80% は非麻酔薬を使用し、すぐに麻酔薬を使用したのは 19% で

あった。薬剤としては PB が 43%, VPA が 19% であった。ヨーロッパでは 2/3 が非麻酔薬を使用し、多くは PB であった。PB は 20 mg/kg の量で 30~50 mg/分の速さで静注されていた⁴⁾。

麻酔薬は、バルビツレート, MDL, プロポフォールが通常使用されている。このうち、どの薬剤が最も良いかを比較した RCT はない。ペントバルビタール, MDL, プロポフォールを比較した後方視的な研究では、ペントバルビタールが最も効果があるとされた。しかし、血圧低下のような副作用も多かった。

III 海外のけいれん重積の治療ガイドライン

エビデンスを踏まえて、いくつかのガイドラインが提示されている。基本的には、初期治療は LZP の静注を行い、無効な場合には PHT もしくはフォスフェニトインの静注を試み、refractory SE には ICU 管理下で全身麻酔を行うという戦略である。

1. European Federation of Neurological Society (EFNS) の成人の SE 治療ガイドライン⁴⁾

初期治療は LZP 4 mg を静注する。10 分後にけいれんが持続するなら同量をくり返す。もしくは、DZP 10 mg と PHT 15~18 mg/kg か同等のフォスフェニトインを静注する。

refractory SE に関しては、速やかに麻酔量のバルビツレート, MDL, プロポフォールを使用し、脳波をバーストサプレッションパターンになるまで増量し、その状態で 24 時間維持する。

2. The Status Epilepticus Working Party の小児のけいれん重積の治療ガイドライン⁵⁾

ステップ 1

酸素投与, 血糖測定, てんかん発作か否かの確認をする。LZP 0.1 mg/kg を静注する。もし静脈路を確保できていなければ、DZP 0.5 mg/kg を注腸する。

ステップ 2

10分経過してもけいれんが持続するときには、LZP 0.1 mg/kg を再度静注する。もし、まだ静脈路が確保できていなければ、0.4 ml/kg のパラアルデヒドを同量のオリーブ油と混ぜて注腸する。

ステップ 3

さらに、10分経過してもけいれんが持続する場合には、PHT 18 mg/kg を 20分以上かけて静注する。フォスフェニトインのほうが速く静注できる。もしまだ使用していない場合には、パラアルデヒド 0.4 ml/kg を注腸する。

ステップ 4

その後 20分経過してもけいれんが持続するときには、チオペンタール 4 mg/kg を静注して麻酔をかける。ICU 管理とする。

3. NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence) の成人ならびに小児の SE 治療ガイドライン⁵⁾

病院到着前

DZP 10~20 mg 注腸 (けいれん持続する場合には 15分後に再投与) もしくは MDL 10 mg の頬粘膜投与。

early SE

LZP 0.1 mg/kg を静注 (通常は 4 mg 静注, 10~20分後にくり返し静注)。

もし治療中なら服用中の抗てんかん薬を投与。

established SE

PHT 15~18 mg/kg を 50 mg/分以下の速度で静注もしくはフォスフェニトインの PHT 15~20 mg/kg 同等量を静注 (PHT 50~100 mg 同等量/分) もしくは PB 10~15 mg/kg を 100 mg/分で静注する。

refractory SE

次のどれかの方法で全身麻酔をする。

- ・プロポフォール：1~2 mg/kg を静注して 2~10 mg/kg/時で維持。効果があるまで増量。
- ・ミダゾラム：0.1~0.2 mg/kg を静注し 0.05~0.5 mg/kg/時で維持。効果があるまで増量。
- ・チオペンタール：3~5 mg/kg を静注して、3~5 mg/kg/時で維持。効果があるまで増量。2~3日後には脂肪組織に蓄積するので減量する。

全身麻酔は、臨床的けいれんあるいは脳波上のけいれんが消失後、12~24時間継続してから離脱させる。

IV 日本のけいれん重積の治療ガイドライン

日本では、海外で初期治療の標準薬とされている LZP 静注薬を使えないため、初期治療に MDL を使用したガイドラインが提案された。MDL は適応外使用薬剤であるが、社会保険支払基金において 2009年9月15日付けで「原則としてミダゾラム [注射液] をけいれん重積状態を含むてんかん重積状態に処方した場合、当該使用事例を審査上認める」とあるため、実質上、保険診療での使用が可能となっている。MDL の効果は、Hayashi らのわが国の多施設共同研究による 358人を対象とした後方視的調査では、1回投与で 56.6%、持続静注も含めて 64.5%で有効であった。

1. 小児のけいれん重積状態の治療ガイドライン (案)¹⁾ (図 1~3)

第1選択薬は DZP であり、MDL、PHT の順に使用し、これらが無効の場合は全身麻酔を行うという治療手順となっている。病院到着時に発作が持続していれば (図 1)、気道確保、酸素投与を行い、血管確保をして DZP 0.3~0.5 mg/kg を静注する。血管を確保できない場合には MDL 0.3 mg/kg の鼻腔/頬粘膜投与か DZP 0.5 mg/kg を注腸する。発作が頓挫しなかった場合 (図 2)、MDL 0.15 mg/kg (0.1~0.3 mg/kg) を 1 mg/分で静注し、発作が頓挫すれば 0.1~0.15 mg/kg/時で 12~24時間持続静注した後、漸減中止する。MDL 1回静注で発作消失しないときには、MDL 0.1~0.15 mg/kg/時で持続静注を開始し発作が抑制されるまで 0.05~0.1 mg/kg/時ずつ 0.3 mg/kg/時まで増量する。平均 0.2 mg/kg/時、最大 0.5 mg/kg/時まで増量可能である。発作消失すれば MDL を発作消失時の量で持続静注し、24時間後漸減中止する。MDL を増量しても発作が持続すれば PHT 18~20 mg/kg を 1 mg/kg/分以下の速度で緩徐に静注する。閉塞と血管障害を防ぐ

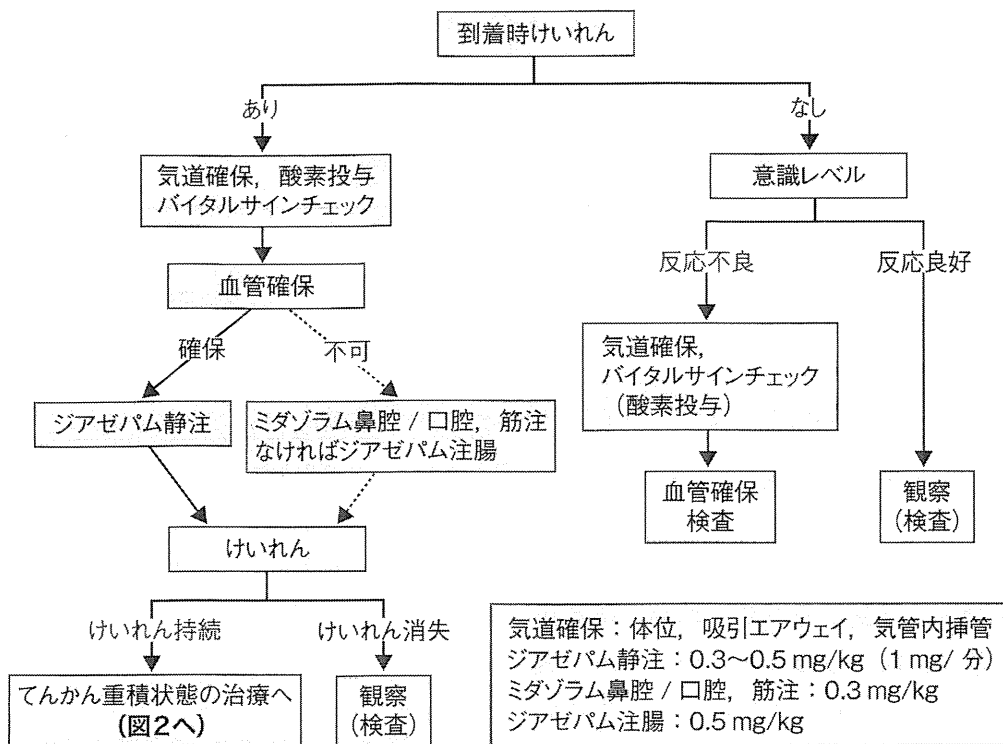


図 1 けいれん重積の初期治療 (大澤ら¹⁾, 2006)

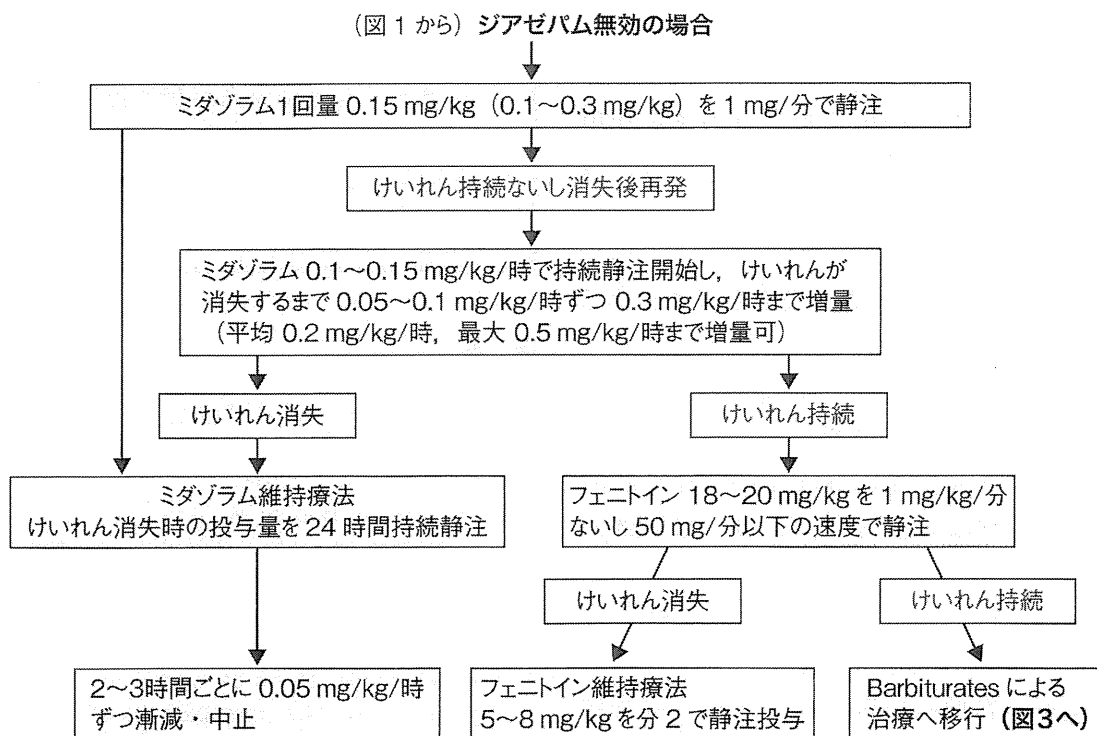


図 2 ジアゼパム無効の場合のミダゾラム静注治療方式 (大澤ら¹⁾, 2006)
原因疾患などによってミダゾラムが使えない場合にはフェニトインを選択する。

ために、適宜生理食塩液でルートをフラッシュする必要がある。以上の治療後もけいれんが持続する場合(図3)には、静注用バルビタール剤を使って人工呼吸管理下に治療を行う。チオペンタール

とチアミラールは 3~5 mg/kg 静注し、2~5 mg/kg/時で持続静注する。脳波をモニターしながらバーストサプレションパターンを呈するまで増量する。特殊な病態として、テオフィリン関連けい

(図2から) ミダゾラム・フェニトインでけいれんが抑制できない場合

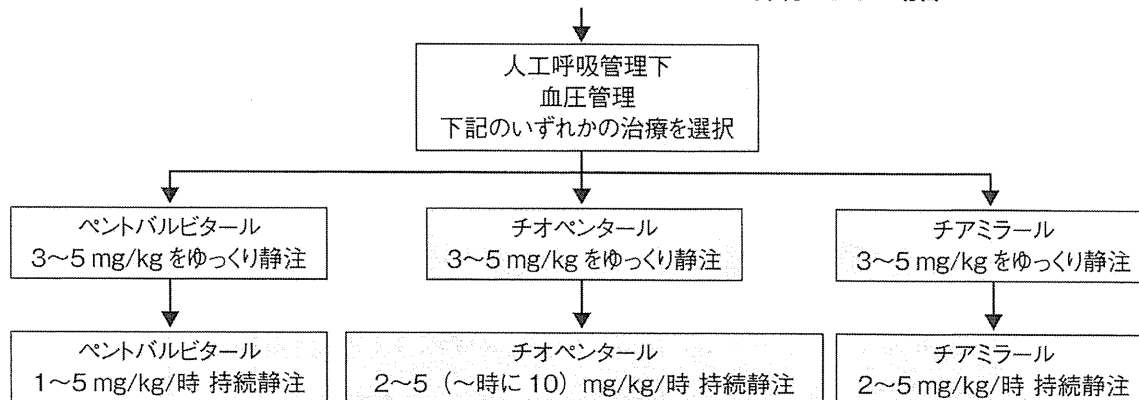


図3 ミダゾラム・フェニトインでけいれんが抑制されない場合の治療選択 (大澤ら¹⁾, 2006)

れんや「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群 (栗屋・福山)」ではSEは難治であり、早期に静注用バルビタール剤を使用するほうがよい。一方、軽症胃腸炎関連けいれんや良性乳児けいれんのけいれん頻発に関しては、カルバマセピン少量投与やリドカイン静注を行う。

本ガイドライン (案) の提案後に、日本においても静注用PB (商品名: ノーベルバル) が発売された。さらに、近々、フォスフェニトインも利用可能となるので、MDL 1回投与の次に使用する第2選択薬はこれらの薬剤も含めて再検討がなされている。

2. 日本神経学会のてんかんの治療ガイドライン2010²⁾

小児だけでなく成人も含めた治療ガイドラインであり、Wernicke脳症を考慮して、最初に糖を投与する前にビタミンB₁ 100mgの静注を勧めている。第1選択はDZP静注であり、第2選択は、DZP静注の反復、PB静注、MDL静注を並列で記載している。発作が持続する場合にはPHT静注、MDL持続静注を選択したのち、全身麻酔へと進む。初期に血管確保できない場合にはMDLの鼻腔/頬粘膜投与、DZPの注腸を選択する。

今後、海外でSEの治療に使用可能な薬剤が、日本にも導入されれば、ガイドラインの改訂が行われてよりエビデンスに基づいた治療が可能とな

ると期待できる。一方で、日本国内においても、RCTを実施してエビデンスを集積する努力が求められている。

Key Points

- ① 初期治療には、ジアゼパム、ミダゾラムに続いて、フェニトイン、フェノバルビタールを用いる。難治な場合には、静注用バルビタールなどで全身麻酔を施行する。
- ② 血管確保できない場合の初期治療には、ミダゾラムの鼻腔内/頬粘膜投与もしくはジアゼパム注腸が有効である。

文献

- 1) 大澤眞木子, 林 北見, 山野恒一: けいれん重積の治療ガイドライン. 小児内科 **38**: 236-243, 2006
- 2) 日本神経学会編: てんかん治療ガイドライン2010, 医学書院, 東京, 2010
- 3) Shorvon S, Baulac M, Trinka E, et al: The drug treatment of status epilepticus in Europe: Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* **49**: 1277-1284, 2008
- 4) Meiekord H, Boon P, Engeisen B, et al: EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Euro J Neurol* **17**: 348-355, 2010
- 5) The Status Epilepticus Working Party. The treatment of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child* **83**: 415-419, 2000
- 6) CG20 Epilepsy in adults and children: NICE guideline. Appendix C Guideline for treating status epilepticus in adults and children. <http://guidance.nice.org.uk/CG20/Guidance/Appendices>

ラモトリギンによりミダゾラム 持続静注より離脱しえた Malignant migrating partial seizures in infancy の一例

野村志保¹⁾ 佐久間悟¹⁾ 横井俊明¹⁾ 服部英司^{1,2)} 松岡収¹⁾ 山野恒一^{1,3)}

Keywords : Malignant migrating partial seizures in infancy(MMPSI)、ラモトリギン(LTG)、ミダゾラム(MDL)持続静注、乳児期難治てんかん

はじめに

Malignant migrating partial seizures in infancy(MMPSI)は、1995年にCoppolaらが報告したてんかん症候群である。乳児期に発症し、発作中に発作波の焦点が移動、抗痙攣剤に極めて抵抗性を示し、重度の精神運動発達遅滞を来す¹⁻⁴⁾。今回、我々は、その特徴的な経過をたどり本症と診断し、ラモトリギン(LTG)の漸増に伴いミダゾラム(MDL)持続静注から離脱できた症例を経験したので報告する。

症 例

症例は、当院初診時において0歳6ヵ月の男児で、主訴は無熱性痙攣であった。在胎38週で出生、出生体重3530gであり、新生児仮死はなく、黄疸は生理的範囲内であった。4ヵ月健診では定額可能であり、明らかな発達遅滞は指摘されな

かった。家族内に痙攣性疾患は認めていない。

現病歴

2009年3月10日(0歳6ヵ月)、全般性強直間代痙攣重積を主訴に、A病院へ救急搬送された。ジアゼパム(DZP)にて止痙、血液検査・頭部CT・頭部MRI・発作間欠期脳波では明らかな異常を認めず、3月16日に退院となった。3月20日に、両眼瞼攣縮および眼球偏位、脱力を伴う無呼吸発作が出現し、B病院に救急搬送された。DZP、MDL持続静注で一時止痙したが、MDL漸減中止に伴い痙攣が群発するため、A病院へ転院となった。MDL持続静注下でカルバマゼピン(CBZ)を開始、MDLを漸減中止し、3月25日に退院となった。3月30日より、再び痙攣群発を来し、A病院に入院、再度MDL持続静注が開始された。しかしMDL漸減に伴い痙攣群発を繰り返すため、4月3日に精査加療目的で当院へ転院となった。

¹⁾ 大阪市立大学医学部大学院医学研究科 発達小児医学教室

²⁾ 西宮すなご医療福祉センター

³⁾ 四天王寺和らぎ苑

入院時現症

意識は清明で、発作間欠期は「あーうー」と発声もあり、活気は良好であった。大泉門は平坦、胸腹部所見は正常であった。また、顔貌異常なく、外表奇形を認めなかった。瞳孔は左右同大(3mm)、対光反射は迅速であった。四肢の筋緊張は軽度低下していたが、膝蓋腱反射は正常であった。

追視および定額は可能、寝返りはできなかった。身長70.0cm(+0.84SD)、体重7830g(-0.18SD)、頭囲44.0cm(+0.54SD)と、発育は正常範囲であった。

入院時検査所見

入院後、血液・髄液検査・染色体検査(G-Band)

を施行したが、異常を認めなかった(表1)。頭部MRI検査では、髄鞘化遅延や皮質形成異常を認めなかった(図1)。発作間欠期のイオマゼニールSPECTにて、集積低下域を認めなかった(図2)。

発作間欠期脳波では、多焦点性の棘波および棘徐波結合を認めた(図3)。

無呼吸・眼瞼攣縮で発作が始まった時の発作時脳波では、左後頭部から10-12Hzの律動的鋭波が始まり、この律動的鋭波は左大脳半球に広がった(図4、図5)。途中右後頭部より律動的鋭波が出現、四肢強直に従い脳波は全般化した(図6)。その後四肢は脱力するも眼振を認め、左大脳半球は徐波化し右大脳半球のみ棘波および棘徐波結合を認めていた(図7)。眼振が消失、四肢をばたつかせ、脳波では全体に徐波化し発作が終了した(図8)。

表1 入院時血液検査所見等

WBC	6900	/ml	Na	138	mEq/l	(髄液)	
RBC	469	$\times 10^4/\text{ml}$	K	4.5	mEq/l	細胞数	11 個/ μl
Hb	12.5	g/dl	Cl	104	mEq/l	蛋白	15.1 mg/dl
Ht	38.9	%	Ca	10.4	mg/dl	糖	84 mg/dl
Plt	32.2	$\times 10^4/\text{ml}$	BS	101	mg/dl	Lac	6.7 mg/dl
CRP	<0.01	mg/dl	Lac	12.2	mg/dl	Pyr	0.43 mg/dl
AST	28	IU/L	Pyr	0.78	mg/dl		
ALT	25	IU/L	NIH3	47	$\mu\text{g/dl}$	血中アミノ酸分析	正常
LDH	234	IU/L	(VBG)			尿中有機酸分析	正常
CPK	238	IU/L	pH	7.421		タンデムマス	正常
TP	5.8	g/dl	PCO ₂	39.4	torr	染色体	46,XY
ALB	4.1	g/dl	PO ₂	39	torr		
BUN	6.0	mg/dl	BE	1.2	mEq/l		
Cr	0.14	mg/dl	HCO ₃	25.1	mEq/l		

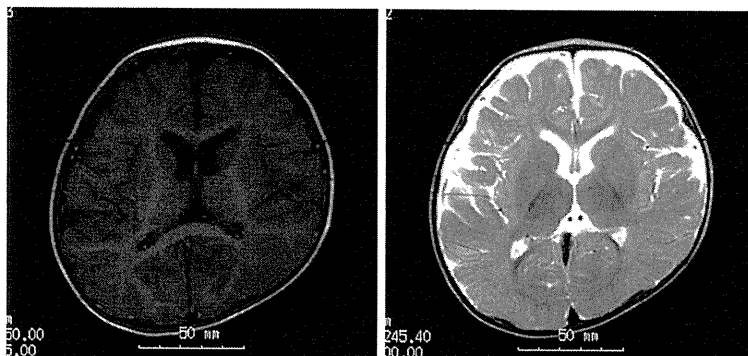


図1 頭部MRI検査所見

髄鞘化遅延なく、皮質形成異常を認めなかった。

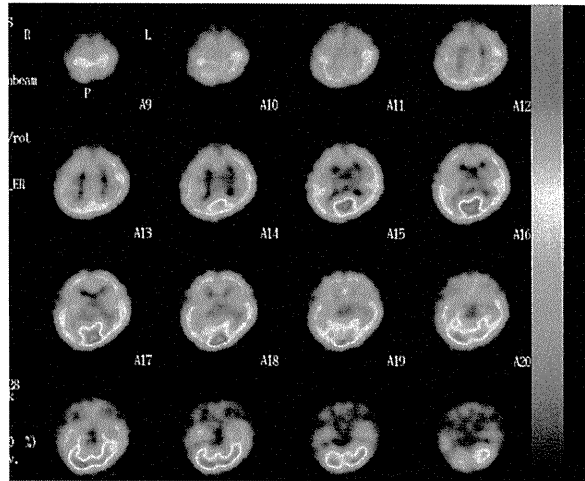


図2 頭部イオマゼニール SPECT 検査所見
集積低下域を認めなかった。

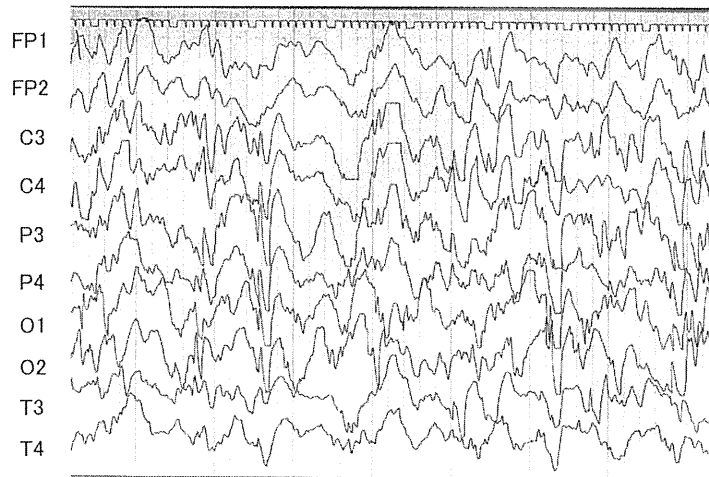


図3 発作間欠期脳波
多焦点性の棘波および棘徐波結合を認める。

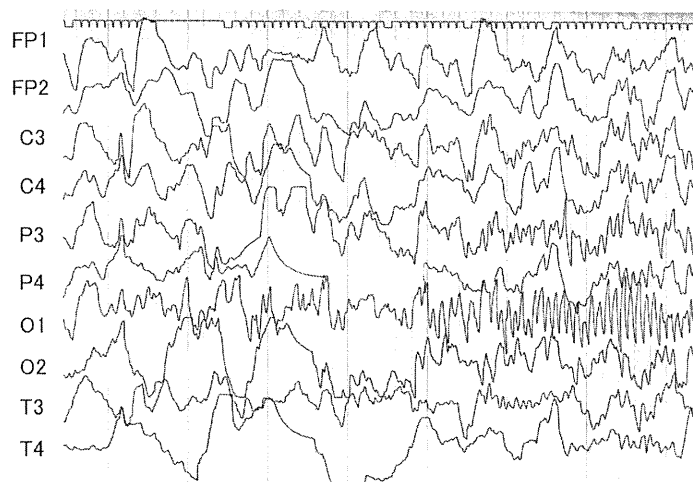


図4 発作時脳波
左後頭部に 10-12Hz の律動的鋭波を認める。

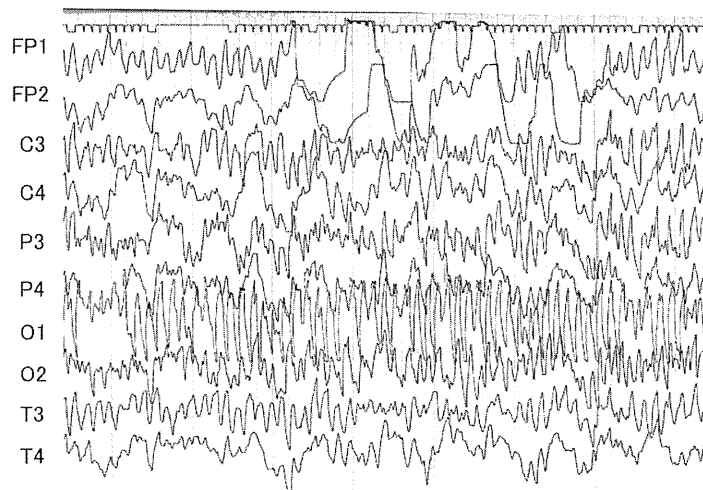


図5 発作時脳波

左大脳半球に広がる律動的鋭波を認める。

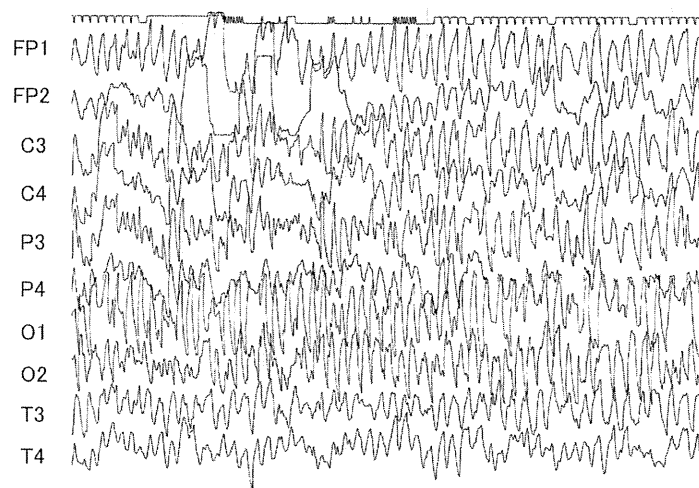


図6 発作時脳波

律動的鋭波は全般化している。

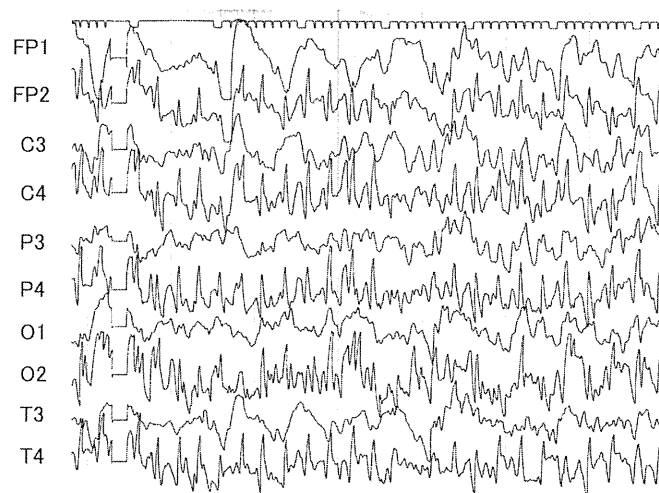


図7 発作時脳波

左大脳半球は徐波化し、右大脳半球のみ棘波および棘徐波結合を認める。

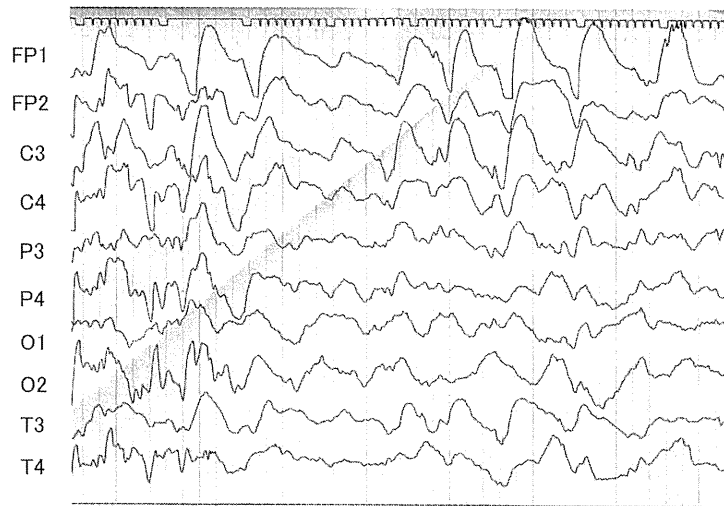


図8 発作終了時脳波

全体に徐波を認める。

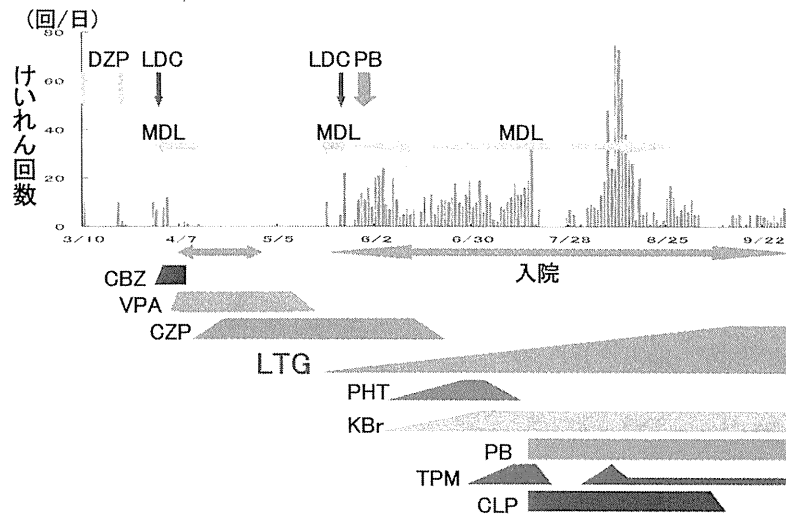


図9 臨床経過

DZP:ジアゼパム、LDC:リドカイン、PB:フェニバルブیتال、MDL:ミダゾラム、CBZ:カルバマゼピン、VPA:バルプロ酸、CZP:クロナゼパム、LTG:ラモトリギン、PHT:フェニトイン、KBr: 臭化カリウム、TPM:トピラマート、CLP:クロレバートジボクシム

臨床経過 (図9)

痙攣重積・群発に対し、A病院でMDL持続静注を開始され発作消失、CBZ投与開始後にMDLを漸減中止、3月25日に退院となった。しかし、3月30日より、再び痙攣群発を来し、A病院に入院、MDL持続静注にて発作消失するも、MDL漸減に伴い痙攣群発を繰り返すため、4月3日に精査加療目的で当院へ転院となった。

当院入院後、MDL持続静注下にバルプロ酸(VPA)およびクロナゼパム(CZP)を開始し発作

消失、入院12日目にMDLから離脱でき、入院25日目(4月27日)に退院となった。

しかし、VPA開始後より徐々にCK値が上昇し、5月11日の血液検査にてCK 10500 IU/Lと異常高値を認め、VPAによる横紋筋融解症を考えVPAを漸減中止した。VPA漸減中の5月16日に痙攣群発を再度認めたため、同日再入院となり、0.2-0.3mg/kg/時のMDL持続静注を開始した。

入院後は、脱力、チアノーゼを伴う無呼吸発作、眼瞼攣縮、眼球偏位、口角部分強直、二次性全般化など、多様な発作の群発を認めた。入院5日目

より、LTGを0.5mg/kg/日より開始し、1週間ごとに0.5mg/kgずつ増量した。MDL持続静注のみでは痙攣群発をコントロールできず、フェノバルビタール(PB)やフェニトイン(PHT)投与を行った。ビデオ脳波にて、発作時に左後頭部より律動的鋭波を認め、左大脳半球に広がり、その後左大脳半球は徐波化し、右大脳半球のみ棘波および棘徐波結合が移動した後に発作は終了するという所見を得て(図3~8)、MMPSIと診断し、入院18日目より臭化カリウム(KBr)を30mg/kg/日より開始し、70mg/kg/日まで増量した。しかし、発作のコントロールが困難であり、トピラマート(TPM)を開始、最大9mg/kg/日まで増量するも効果なく、2mg/kg/日で維持、PB大量療法(12mg/kg/日)を開始したが発作を抑制できなかった。入院2ヵ月を経過してもMDL持続静注から離脱できない状態であり、クロラゼパートジボタシウム(CLP)1mg/kg/日を開始したが発作抑制できなかった。LTGはそのまま増量していき、入院3ヶ月頃より1日数回の部分発作を認める程度になり、8月25日にMDL持続静注から離脱した。発作が落ち着きだしたのは、LTG投与量が5.5mg/kg/日の維持量まで増量できた時期と一致しており、MDL離脱時点ではLTG投与量は6mg/kg/日であった。以降、発作は増悪することなく、入院7ヵ月目に退院となった。

入院中に、嚥下機能障害を来したため、経管栄養を要するようになった。また、著明な筋緊張低下と重度発達遅滞を認め、退院時の1歳3ヵ月時点で、入院前には可能であった追視や定額はできなくなっていた。

考 察

MMPSIは、1995年にCoppolaらが最初に報告した。乳児期(生後6ヵ月以内)に発症、一つの発作中に発作波の焦点が移動、通常の抗痙攣薬による治療に極めて抵抗性のでんかん症候群と定義されている。乳児期早期に発症するてんかん性脳症の一群として分類されている。¹⁻⁴⁾ 症状は、初期には痙攣重積は少ないが、無呼吸・チアノーゼ・顔面紅潮などの自律神経症状が目立つ。発症から1ヵ月~12ヵ月の間、極めて発作が頻発するようになり、“stormy phase”と言われ、発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代・部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、二次性全般化強直間代発作など多様に変化する。この時期、発作は非常に難治で頻発する。stormy phaseを過ぎるおよそ1歳以降は、比較的発作は減少すると言われている。²⁾

Coppolaらは、表2にあるように、1-6の項目を診断基準として定義している。^{1,2)} 本症例でも、ほぼすべての項目に当てはまり、MMPSIと診断した。本症例における臨床発作は非常に多彩であり、焦点部位の移動に伴い多様に変化したものと考えられ、MMPSIの特徴をよく捉えていたと思われた。また、MMPSIは精神運動発達および生命予後に関し非常に予後不良であると報告されているが、本症例でも重度の発達遅滞を認めており、予後は不良と考えられる。

過去の報告にてKBrの奏功例を認めるが⁵⁾、本症例ではKBrの発作抑制効果は認めたものの、MDL持続静注離脱には至らなかった。MMPSI

表2 CoppolaによるMMPSI診断基準

項目	Coppola	本症例
1 発症前の発達は正常である。	12/14	△
2 生後6ヵ月以前に発症。	13/14	○
3 発作時に遊走する焦点性運動発作。	14/14	○
4 通常の抗痙攣薬に治療抵抗性。	11/13	○
5 明らかな原因が見当たらない。	14/14	○
6 発症後に重度精神運動発達遅滞を呈する。	11/13	○

に対し、KBr以外に、CZP、スチリペントール、レベチラセタムなどの抗てんかん薬が有効であったとの報告がある。⁶⁾ 本症例でも、KBr以外に、CBZ・VPA・CZP・PB・PHT・TPM・CLPなどの抗てんかん薬を投与したが、MDL持続静注離脱に至る効果は得られなかった。本症例では、LTGを漸増した時点でMDL持続静注から離脱できており、他剤との併用効果は否定できないが、経過からみて、LTGの効果が大きかったと考えられた。過去の報告では、MMPSIに対するLTGの奏功例の報告は認めていないが、MMPSI治療薬の選択肢となりうる可能性が示唆された。なお、LTGは使用に際し緩徐に増量しなければならず、その効果判定に時間を要することを考慮する必要があると考えられた。

文 献

- 1) G.Coppola. Malignant migrating partial seizures in infancy: A Malignant disorder with developmental Arrest. *Epilepsia*. 36:1017-1024.1995
- 2) G.Coppola. Malignant migrating partial seizures in infancy: An epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia*. 50:49-51.2009
- 3) E.Veneselli. Malignant migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Research*. 46:27-32.2001
- 4) V.Gross-Tsur. Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy. *Pediatric Neurology*. 31:287-290.2004
- 5) K.Okuda. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain&Development*. 22:56-59.2000
- 6) 渡邊年秀: Migrating partial seizures in infancyの1男児例. てんかんをめぐって. 22:43-48.2008



2. 新規抗てんかん薬ガバペンチンの臨床

西宮すなご医療福祉センター* (前 大阪市立大学大学院 発達小児医学) はっとりひでじ
服部英司



KEY WORDS ガバペンチン

新規抗てんかん薬
部分てんかん
部分発作
薬物相互作用



Hideji Hattori

はじめに

てんかん治療の原則は単剤治療を基本とした適切な薬物療法である。しかしながら、適切な薬物療法にもかかわらず発作を抑制できない患者が2～3割存在する。我が国では、海外で使用できた抗てんかん薬が承認されない状態が長らく続いたが、ガバペンチン (GBP) を皮切りにいわゆる“新規抗てんかん薬”が続いて承認され、治療の手順も見直されつつある。

GBP は、1973年にドイツにおいて合成された GABA (γ -アミノ酪酸) 類似物質である。1993年に、米国、英国で成人のてんかん部分発作に対する併用療法薬として承認された。1999年には欧州主要各国および米国において小児に対する適応も取得し、現在では世

界90カ国以上の国で承認されている。我が国では、1993年に第I相臨床試験が開始され、第III相試験で有効性と安全性が確認され、2006年7月に承認された。“新規抗てんかん薬”のなかでは我が国で最初に上市された薬剤である (商品名ガバペン)。承認された GBP の適応は、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する他の抗てんかん薬との併用療法」であるが、小児の難治てんかん患者に対する併用療法や単剤治療も試みられている。また、現在、小児のてんかん患者を対象とした治験も進行中である。

作用機序：GBP は GABA の誘導体であ

*：〒663-8131 兵庫県西宮市武庫川町2-9

るが、GABA およびベンゾジアゼピン受容体への親和性は示さない。最近の研究から主に2つの作用機序が考えられている。電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合し、興奮性神経の前シナプスの Ca^{2+} の流入を抑制して興奮性伝達物資の遊離を抑制する。また、GABA トランスポーターを活性化して GABA 神経系の機能を亢進させるとともに脳内 GABA 濃度を増加させる。この結果、GBP はグルタミン酸作動性神経などの興奮性神経を抑制し、GABA 神経系を亢進することにより、抗けいれん効果をもつと考えられている²⁾。GABA やベンゾジアゼピン受容体、さらには電位依存性ナトリウムチャンネルにも作用せず、従来の多くの抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する点は注目に値する。

1. GBP の臨床薬理と用法

臨床薬理：成人においては、最高血中濃度 (C_{max}) に達する時間は2～3時間で、半減期 ($t_{1/2}$) は5～9時間である³⁾。半減期が短いため1日3回投与が勧められている。反復投与で投与後2日後には定常状態に達する。健康な小児に10mg/kgの GBP を投与して調べた報告⁴⁾では、 C_{max} に達する時間は2.31時間であり、年齢による差は認めなかったが、 C_{max} は5歳未満の小児で低値となった。半減期は約4.4時間であった。ただし、これらの値には個人差が大きいことがわかっている。クリアランスは5歳以下の小児で大きいので、30%程度投与量を増やす必要がある⁵⁾。GBP の血漿蛋白結合率は3%未満であり、チトクローム P450 酵素群 (CYP) による代謝を受けず薬物代謝酵素の阻害あるいは誘導を起こさない⁶⁾ので、他剤との相互作用を起こさない。最終的に未変化体として腎から排出されるため、腎機能が低下すると半減期は延長するので、腎機能障害のある患者や高

齢者では、クレアチンクリアランスの値に応じて投与量の調節が必要である⁵⁾。食物による吸収の影響はほとんど受けないが、制酸剤を併用すると吸収が悪くなるので2時間以上ずらして服用する。GBP の生物学的利用率は35～60%で個人差が大きく、投与量が増加するに伴い低下する。しかし、臨床的な用量の範囲内では、血中濃度は投与量に比例する。幅広い血中濃度で有効 (2～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)⁶⁾であり、TDM (Therapeutic Drug Monitoring) は不要である。耐性はほとんど認められないとされている⁷⁾。

用法：GBP は我が国では200mg, 300mg, 400mgの3種類の錠剤が発売されている。成人では、初期量600mgで開始して、3日後に維持量 (1,200mg～1,800mg) に増量する (最高用量2,400mg) とされている。我が国では小児に対する適応がないため小児の用法・用量は決められていない。海外の臨床試験の結果や薬物動態を参考にすると、12歳以上の小児では成人と同様の使用量でよい。5歳以上の小児では、10～15mg/kg/日で開始して、効果があれば25～35mg/kg/日で維持する。5歳未満の小児ではクリアランスが大きいので投与量を増やす必要があり40mg/kg/日を維持量とする。臨床試験から用量反応性が認められており、けいれんが難治な場合には、副作用に注意して90mg/kg/日まで増量することもある⁷⁾。本剤は、従来の抗てんかん剤と異なりゆっくり維持量まで増量する必要がなく、早期から維持量を投与することが可能であるとされているが、しばしば認められる眠気を軽減するには、筆者の経験上は少量から漸増する方が導入しやすいと思われ、通常は10mg/kg/日で開始し10mg/kg/日ずつ1～2週間間隔で増量して維持量にもっていくようにしている。より少量 (5mg/kg/日) から開始することを勧めている専門家もいる⁸⁾。また、1日3回投与が基本であるが、2回投与でも発

作抑制できることもあるので、患児の服薬のコンプライアンスを考慮して投与方法を工夫する。

II. 臨床試験による評価

海外を中心に、部分てんかんの患者を対象とした多くの臨床試験が行われており、難治性部分てんかんの患者への追加投与、新規発症の部分てんかん患者の単剤治療とも GBP の有効性と安全性が確立しているといえる。主な臨床試験の結果を紹介する。

成人てんかんに対する有効性：英国、米国等でプラセボ二重盲検比較試験が施行され、有効性が示された。英国では、既存の薬剤に抵抗性の患者127例に1,200mg/日の GBP を追加投与し12週間後の発作抑制効果をプラセボ群と比較した⁹⁾。Responder rate (発作回数が50%以下に減少した割合)、平均発作回数減少率、Response ratio (RR = (T - B) / (T + B), B : 治療前28日間の発作回数, T : 治療後28日間の発作回数) は、それぞれ GBP 群 : 25.0%, 29.2%, -0.192, プラセボ群 : 9.8%, 12.5%, -0.060 で GBP の有効性が確認された。米国では難治性の部分発作、二次性全般化発作を有する患者306例に GBP を1日量として600mg, 1,200mg, 1,800mg を追加投与し12週後に評価した。いずれの群でも Responder rate, 平均発作回数減少率, RRともプラセボ群に比べてよかった。すべての部分発作の発作型に有効であったが、二次性全般化発作の改善率は特によかった¹⁰⁾。我が国の臨床試験¹⁾では、難治性の部分発作を有する患者209例を対象に、プラセボ対照の二重盲検比較試験が施行された。既存の抗てんかん薬1~2剤を服用している難治性の患者に GBP1,200mg/日もしくは1,800mg/日を追加投与したところ、RR はプラセボ群に比較して有意に改善し、用量反応性が認められた。

Chadwick DW ら¹¹⁾は部分発作をもつ新たに診断されたてんかん患者を対象に、カルバマゼピン (CBZ) を対照として、GBP 300mg/日, 900mg/日, 1,800mg/日服用群との比較をした。あらかじめ脱落要件 (繰り返す発作, 重積発作, 副作用など) を定め、24週間の観察期間中に脱落した患者の割合は、GBP 1,800mg群は CBZ 群と同様で、900mg群ではより少なく、GBP 900mg/日および1,800mg/日の単剤治療の有効性が示された。

1,271人の部分てんかんを対象として、従来の標準的治療薬である CBZ と比較した SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs) study¹²⁾では、効果不良や副作用で脱落するまでの期間や12カ月発作抑制にいたるまでの期間などの評価項目において、GBP は CBZ に比較して低い評価となった。

小児てんかんに対する有効性：小児を対象とした最も大規模な試験は、247人の難治性部分てんかんの小児 (3~12歳) を対象とした多施設共同研究によるプラセボ対照の二重盲検試験¹³⁾であり、6週間の観察期間のあと12週間の二重盲検による試験期間において評価した。患者は1~3つの抗てんかん薬を服用していた。GBP 投与量は、23~35mg/kg/日で1日3回に分けて服用した。その結果、GBP は部分発作の頻度を有意に減少させた (GBP : -17% vs placebo : -6.5%)。試験終了後、さらに open-label で6カ月間長期観察を行った。237人が参加し、84人 (34%) で50%以上の発作の減少を認め、18%の患者では75%以上の減少を認めた。発作型としては単純部分発作が最もよく減少した (53%)。

一方、Korn-Merker の報告¹⁴⁾では、52人に平均52mg/kg/日の投与量を投与したが、34人 (64%) では効果なく中止した。当初効果のみられた15人中12人は1年以内に効果がなくなった。発作の消失例はなく有効性に否定

的な結果であった。39人における長期投与の評価¹⁵⁾では、6カ月以上部分発作が減少していた患者は7人(18%)であり、17人(44%)は発作が増加した。5人(13%)に行動変化がみられ、8人(21%)には有用性がなかった。

我々は、2008年に大阪で GBP の有効性と副作用について多施設共同研究を行った¹⁶⁾。小児期発症の難治性てんかん170例に GBP が使用されており、そのうち15歳以下の小児は111例であった。使用開始後3カ月時点(短期効果)では、responder rate は36.9%で、7.2%の患者で発作が消失していた。副作用を考慮した有用性判定でも36%で有用性ありとされたが、6カ月以上の長期の経過観察の結果、2割程度でいったん抑制された発作の増加を認めた。発作型としては複雑部分発作などの部分発作や二次性全般化発作で有効性が高かったが、強直発作にも効果が認められた。epileptic spasms も抑制された(7/13例)¹⁷⁾が、長期フォローの結果再発する例も多かった。

横井らは、31例に使用して、1例で発作消失し、responder rate は35%であった。部分てんかんでは56%に有効であり、全般てんかんには16%のみの有効率であった。単純および複雑部分発作では半数以上で効果を認め、強直発作にも20%で効果がみられた¹⁸⁾。

浜野ら¹⁹⁾の報告では、2剤以上の抗てんかん薬で発作抑制できなかつた難治性てんかんに使用し、部分てんかんは33例中13例、全般てんかんでは13例中2例で発作が50%以上減少した(responder rate 33%)。

これらの結果から、GBP は難治性の部分てんかんの併用療法、部分てんかんの単剤治療に有効であり、小児でも成人と同様の効果を認める。全般てんかんには有効性は乏しいが、強直発作にはある程度の効果は期待できると思われる。epileptic spasms に対する有

効性については持続的な効果が得られるかどうかさらに検討を有する。

III. 副作用

GBP は大きな副作用は少なく、比較的安全に使用できる薬剤である。我が国の第III試験では、有害事象の発生率は1,200mg投与群で64.0%、1,800mg投与群で65.9%(プラセボ群46.3%)であり、ほとんどは傾眠、浮動性めまい、頭痛などであり軽微なものが多かった¹⁾。我々の大阪の調査における副作用の発現率は52%であり、眠気が37%、行動異常等が10%に認められた¹⁶⁾。

小児において問題となる副作用は、行動異常や情緒不安定、攻撃性の増加、反抗的態度などで数%に認められる。集中困難や多動も数%に現れる。ADHD や精神遅滞の患者では行動異常などの副作用の出現する可能性が高くなる。その程度によっては GBP の中止を要する場合もある⁷⁾。筆者も、連日夜間に短い複雑部分発作を群発していた9歳の前頭葉てんかんの患児に GBP を追加投与し、速やかに発作が消失したが、GBP 開始後数カ月して学校で暴力的、衝動的な行動が増えたため、減量すると症状の軽減した例を経験した。患児は IQ43と軽度の知能障害を伴っていた。

眠気や倦怠感はしばしば認められる。眠気は最も頻度の多い副作用であるが、減量・中止により改善する。しかし、岡崎らは、著明な呼吸抑制を来した症例を報告²⁰⁾しており、重度心身障害児に使用する場合には呼吸状態に注意する必要がある。筆者の経験では、少量から漸増することで眠気を軽減でき、導入に成功しやすい。

その他の副作用としては消化器症状(便秘、消化不良、嘔気)、体重減少、発疹などが報告されているが頻度は低い。発作の増悪を認める患者も一定の割合で認められる。特

に、欠神発作やミオクロニー発作の患者に投与すると発作の増悪を招きやすい。また、急な中止によって発作の増悪を認めることもあるので、中止時には漸減する方がよい。

IV. てんかん治療のガイドラインのなかでの GBP の位置づけ

我が国のてんかん学会のガイドラインでは、新規抗てんかん薬については触れられていない。海外のガイドライン等における GBP の評価を概観する。英国 National Institute for Clinical Excellence (NICE) により2004年に公表された「一次ケアと二次ケアにおける成人および小児におけるてんかんの診断と管理」では、部分発作もしくは部分発作の二次性全般化発作を呈する症候性部分てんかんの二次選択剤（追加投与）とされている²¹⁾。米国神経学会（American Academy of Neurology : AAN）が2004年に公表した「新規抗てんかん薬の有効性と忍容性 I・II」では、新規に診断された部分発作の単剤発作や成人や小児の難治性部分てんかんの追加併用薬として適応があるとされている²²⁾²³⁾。国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy : ILAE）が2006年に公表した新規にてんかんと診断された人の初期単剤治療薬選択のエビデンスに基づいたガイドラインでは、エビデンスレベルを厳密に評価しているために、単剤治療の有効性をエビデンスレベルで評価している薬剤が少ない。GBP は部分発作をもつ高齢者には Level A（評価が確立されている）で、部分発作をもつ成人には、Level C（おそらく有効）で推奨されているが、小児のてんかんに対してはエビデンスが確立していない²⁴⁾。

また、アメリカの小児てんかん専門医39人のエキスパートオピニオンでは、部分発作の治療は単剤治療で開始し、効果不十分な場合には他の薬剤による単剤治療に変更する医師

が多い。初期治療薬が無効であった場合、潜因性の複雑部分発作に対して GBP は第2選択薬として適当とは考えられていない。一方、良性部分てんかん（BECT）に対しては CBZ、オキシカルバゼピンに次いで LTG、レベチラセタムとともに first-line の選択薬と考えられている。ミオクロニーてんかんや欠神発作には不適とされた²⁵⁾。

V. てんかん治療において GBP をどのように使うか？

ラモトリジン（LTG）やトピラマート（TPM）などの新規抗てんかん薬が次々と承認されるなかで GBP をてんかん治療にどのように使えばよいのだろうか？

GBP の特徴をまとめると

- 1) 他剤と異なる作用機序をもつ：他剤無効例でも効果が期待できる。
- 2) 薬剤相互作用がない：多剤使用例でも使いやすい。
- 3) 抗けいれん作用は、新規抗てんかん薬の中では強くない。
- 4) 重篤な副作用が少ない：副作用の大部分は眠気、行動異常であり、いずれも減量により改善する。
- 5) 部分てんかんの単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作に有効であり、全般てんかんのミオクロニー発作や欠神発作には無効である。

というような点があげられる。

難治性てんかんの治療にあっては、薬剤の作用機序の異なるものを組み合わせることで治療効果を高める薬理的知見に基づいた合理的な治療が試みられるようになってきた。従来の抗てんかん薬の多くは、ナトリウムチャンネルや GABA 受容体、ベンゾジアゼピン受容体に作用するものが多い。GBP は他の薬剤と異なる作用機序を有しており、多くの薬剤に抵抗性の難治性てんかんの治療薬とし

て他剤との組み合わせを考えたうえで選択する価値のある薬剤である。過去の報告や我々の経験でも20~50%程度の症例で発作減少を期待できる。

薬剤相互作用のないことは GBP の大きな特徴といえる。相互作用は抗てんかん薬との間だけでなく、他の治療薬との作用も存在する。この点に着目すると、化学療法を施行している患者にけいれんを合併した場合、化学療法剤の濃度に影響を与えずに使用できるため安全に使用できる²⁶⁾。また、難治性てんかんに追加投与する場合はすでに多剤を服用している場合が多く、他の抗てんかん薬と相互作用がないため臨床的には使用しやすい。相互作用により他剤の血中濃度に影響しないので、そのために発作のコントロールが左右されることなく、GBP そのものの効果の評価も容易である。相互作用のないことと作用機序の特異な点をあわせると、難治性てんかんの併用薬として有用な薬剤と考えられる。

一方、GBP は新規抗てんかん薬のなかで抗けいれん効果は高くない。メタアナリシスによる評価²⁷⁾でも、responder rate のプラセボに比較したオッズ比は2.29であり、TPM の4.07に比べて低く、新規抗てんかん薬のなかでは最も低い。一方で、種々の理由で減量中止をしなければならなかった場合のオッズ比は1.36と LTG について低くプラセボと有意差はみられなかった。発作抑制効果は高くはないが、副作用も少ない薬剤といえる。欧米のガイドラインやエキスパートオピニオンにおいても、症候性部分てんかんの治療薬として、早い段階で用いる薬剤として位置づけられてはいない。むしろ、副作用の少なさを考慮すると、BECT のような良性小児てんかんの治療薬として選択しうる薬剤と考えられる。

なお、GBP は欧米では神経性疼痛の治療薬として使用されており、今後はてんかん治

療以外の用途も広がると思われる。早期に小児を対象とした治験が終了し、小児のてんかん患者に利用しやすい状態となることが望まれる。

文 献

- 1) Yamauchi T et al : Treatment of partial seizures with gabapentin : Double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci* 60 : 507~515, 2006
- 2) 国原峯男他 : 新規抗てんかん薬ガバペンチン. *日薬理誌* 129 : 299~307, 2007
- 3) McLean MJ : Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Neurology* 44(Suppl.5) : S17~22, 1994
- 4) Haig GM et al : Single-dose gabapentin pharmacokinetics and safety in healthy infants and children. *J Clin Pharmacol* 41(5) : 505~514, 2001
- 5) Ouellet D et al : Population pharmacokinetics of gabapentin in infants and children. *Epilepsy Res* 47 : 229~241, 2001
- 6) McLean MJ et al : Gabapentin dosing in the treatment of epilepsy. *Clin Ther* 25 : 1382~1406, 2003
- 7) Chung AM and Ailand LS : Use of second-generation antiepileptic drugs in the pediatric population. *Pediatr Drugs* 10 : 217~254, 2008
- 8) 金沢 治 : ガバペンチンの臨床評価 : *Prog Med* 28 : 2121~2125, 2008
- 9) UK Gabapentin Study Group : Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 335 : 1114~1117, 1990
- 10) The US Gabapentin Study Group No.5 : Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy : a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 43 : 2292~2298, 1993
- 11) Chadwick DW et al : A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology* 51 : 1282~1288, 1998
- 12) Marson AG et al : The SANAD study of effectiveness of carbamazepin, gabapentin, lamotrigine, oxycarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy : unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 369 : 1000~1015, 2007
- 13) Appleton R et al : Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures : A 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 40 :

- 1147~1154, 1999
- 14) Korn-Merker E et al : Gabapentin in childhood epilepsy : a prospective evaluation of efficacy and safety. *Epilepsy Res* 38 : 27~32, 2000
 - 15) McDonald DG et al : The use of lamotrigine, vigabatrin and gabapentin as add-on therapy in intractable epilepsy of childhood. *Seizure* 14 : 112~116, 2005
 - 16) 服部英司他 : 小児てんかんに対するガバペンチンの効果—多施設共同研究—. *てんかん研究* 26 : 301, 2008
 - 17) 荒木 敦他 : ガバペンチンが奏功した症候性 West 症候群の 1 症例. *大阪てんかん研究会雑誌* 19 : 1~5, 2008
 - 18) 横井俊明他 : 小児期発症の部分てんかんに対する Gabapentin, Topiramate の効果. *脳と発達* 41 : S318, 2009
 - 19) 浜野晋一郎他 : 小児難治性てんかんにおけるガバペンチンの有効性と安全性の検討. *てんかん研究* 26 : 411~418, 2009
 - 20) 岡崎 伸他 : 難治性てんかんにおける gabapentin の効果. *てんかん研究* 25 : 316, 2007
 - 21) The National Institute for Health and Clinical Excellence : The epilepsies— The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/cg020niceguidline>
 - 22) French JA et al : Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I : treatment of new onset epilepsy : report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 62 : 1252~1260, 2004
 - 23) French JA et al : Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II : treatment of refractory epilepsy : report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 62 : 1261~1273, 2004
 - 24) Glauser T et al : ILAE treatment guidelines : evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47 : 1094~1120, 2006
 - 25) Wheless JW et al : Treatment of pediatric epilepsy : Expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 20 : S1~S56, 2005
 - 26) Khan RB : Gabapentin to control seizures in children undergoing cancer treatment. *J Child Neurol* 19 : 97~101, 2004
 - 27) Marson AG et al : The New Antiepileptic Drugs : A Systematic Review of Their Efficacy and Tolerability. *Epilepsia* 38 : 859~880, 1997

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

小児神経伝達物質病の診断基準の作成と
新しい治療法の開発に関する研究報告書

平成 24 年 3 月

主任研究者

所 属 大阪市立大学大学院

部 署 医学研究科発達小児医学

住 所 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

氏 名 新宅 治夫