

だけではなく、成人科の医師や栄養士を含むパラメディカルと共に、成人期の患者の管理・フォローアップに関して個々に検討する。患者への対応も、なるべく小児科とのギャップがないようにする。

炎症性腸疾患のトランジションにおいて、消化器内科医を対象としたアンケート報告で、小児科医側からの情報提供の不十分さが指摘されている<sup>7)</sup>。小児科医は受け入れる側の成人科の医師と十分なコミュニケーションをとるべきである。また、小児期発症の慢性肝疾患のトランジションに際して、小児科医側から成人科に向けたメッセージを載せた論文があるが<sup>8)</sup>、申し送るべき内容は疾患ごとに異なり、情報のやりとりの困難さが想像される。それでも、前述の移行支援プログラムの中で、小児科医は必要な情報を提供し、成人科の医師は可能な限り情報を得る努力をしなければならない。

移行期の患者の診療科は多科にわたることが多く、コーディネイトが必要となる。現在、小児科医が中心となって調整しているという状態であり、調整役としての労力はかなりのものである。そのため、「成人移行期支援看護師」を養成し、スキルを備えた看護師がチームリーダーとなって、他科との連携なども含むさまざまなコーディネイトを行い、トランジションを推進すべきである。

#### 4. 学会と専門医の役割

小児科学会や各分野の専門医が果たすべき責務として、成人期の患者の管理・フォローアップに関して治療指針を作成しなければならない。その際に、成人科の医師と一緒に治療指針が作成できればなお良い。

前述のように、1人の患者に複数の診療科の医師がかかわるため、患者も各科の医師も情報を共有できるような、母子手帳のような手帳類の作成が必要である。現在使用されている「小児慢性特定疾患児手帳」がこれに相当するが、認知度が低く、内容を見直したうえで、これか

らより積極的な活用を考えていかねばならない。患者向け資料の作成も含め、小児科学会や専門医が取り組まねばならない課題である。

また、保険診療外の検査、治療に使っている試薬や適応外使用薬の問題に関しては、それがトランジションの障害となることもあり、小児科学会には解決に向けた努力が求められる。

#### 5. 社会的支援体制

医療費助成を含めた社会的支援体制を推進していく。20歳になると小児慢性特定疾患治療研究事業の対象ではなくなるため、医療費がかなり負担になり、定期的な受診や投薬を妨げる要因になっている。従業員の保険料の一部を負担する企業側が、こういった患者の採用をためらう一因でもある。成人科への移行に際し、成人期の医療費を軽減する取り組みが必要である。また、先に述べた知的障害や発達障害を有している症例が受け入れを拒否されないような診療体制が必要である。たとえばそういった患者がけいれん重積を来したときに、どこで診療するのか。小児科で診るにしても成人科で診るにしてもシームレスな連携が必要なばかりではなく、そういった患者を診ることに対する医療報酬上のインセンティブが必要である。

#### ■ おわりに

最終的なゴールは、患者自身が自分の健康管理に責任を持って成人科に受診することである。いかにそこに向かって進んでいくか、今、考えるべき時が来ている。

…………… 文 献 ……………

- 1) 横谷 進, 落合亮太, 小林信秋他: 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日小児会誌 2014; 118: 98-106.
- 2) American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine: A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002; 110 (6 Pt 2): 1304-1306.

- 3) Reiss J, Gibson R : Health care transition : destinations unknown. *Pediatrics* 2002 ; 110(6 Pt 2) : 1307-1314.
  - 4) 石崎優子 : 成人移行期における自立支援の検討. 平成25年度厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「慢性疾患に罹患している児の社会生活支援ならびに療育生活支援に関する実態調査およびそれら施策の充実に関する研究」(研究代表者:水口雅) 研究報告書. 平成26年3月 ; 55-58.
  - 5) Huang JS, Terrones L, Tompane T, *et al* : Preparing adolescents with chronic disease for transition to adult care : a technology program. *Pediatrics* 2014 ; 133 : e1639-e1646.
  - 6) Schwartz LA, Daniel LC, Brumley LD, *et al* : Measures of readiness to transition to adult health care for youth with chronic physical health conditions : a systematic review and recommendations for measurement testing and development. *J Pediatr Psychol* 2014 ; 39 : 588-601.
  - 7) Hait EJ, Barendse RM, Arnold JH, *et al* : Transition of adolescents with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care : a survey of adult gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : 61-65.
  - 8) Guercio Nuzio S, Ann Tizzard S, Vajro P : Tips and hints for the transition : What adult hepatologists should know when accept teens with a pediatric hepatobiliary disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014 ; 38 : 277-283.
-

## Ethosuximide

小国 弘量\*

抄録：Ethosuximide (ESM) は succinimide 誘導体であり，主な代謝過程は肝臓での水酸化と代謝産物のグルクロン酸抱合である。薬剤の吸収は100%近くと良好で血漿蛋白と結合することがない。他剤との相互作用は稀である。半減期 (T1/2) は小児で30~40時間，成人で40~60時間であり，定常状態に達する時間は小児で6~7日，成人で12日とされている。現在でも欠神発作の第一選択薬であるが，抗てんかん薬としての有効スペクトラムは狭く全般性強直間代発作や焦点性発作には無効である。最近，てんかん性陰性ミオクロームスにも特異的に有効とされる。作用機序として視床神経細胞に存在する低閾値T型Ca<sup>2+</sup>チャンネルを抑制することが重要と考えられている。有効血漿中濃度は40~100 (~最大150)  $\mu\text{g/ml}$ とされている。副作用としては胃腸障害が最も多く，次いで眠気や不眠，頭痛，めまいなどであるが，その多くは減量により消失する。

精神科治療学 30(8) ; 1085-1090, 2015

Key words : ethosuximide, absence seizures, pharmacokinetics, low-threshold T-type Ca<sup>2+</sup> channel

## I. 開発の歴史

Ethosuximide (ESM, 2-ethyl-2-methylsuccinimide) は，1950年代にパークデービス研究所で開発された succinimide 誘導体の薬剤である。1958年にその抗痙攣作用の特徴が明らかにされ，欠神発作の治療薬として現在まで使用されている。以前から欠神発作の治療に使用されていた trimethadione やその誘導体は，欠神発作に有効でも，造血障害や催奇形性など重大な副作用をもっており，その点でも ESM は副作用が少なく，これらの薬剤に取って代わってバルプロ酸

(VPA) が導入されるまで欠神発作の第一選択薬としての地位を築いてきた<sup>13)</sup>。

## II. 化学的性質

ESM は，分子量が141.2で構成された白色の結晶で，水やより極性の高いエタノールのような有機溶媒に容易に溶ける。ESM は succinimide 誘導体にアルキル置換基を有し，pentylenetetrazole 誘発発作に対し本誘導体の中で最も効果的である。最も著明な作用は pentylenetetrazole による間代性の運動発作を抑制する。これに対して電撃発作における後肢の強直性伸展やキンドリング発作は毒性容量以下では抑制しない<sup>13,15)</sup>。

## III. 生体内変化

ESM は主に肝臓で代謝され，慢性の服薬状態

Ethosuximide.

\*東京女子医科大学小児科

〔〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1〕

Hirokazu Oguni, M.D.: Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, 8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8666 Japan.

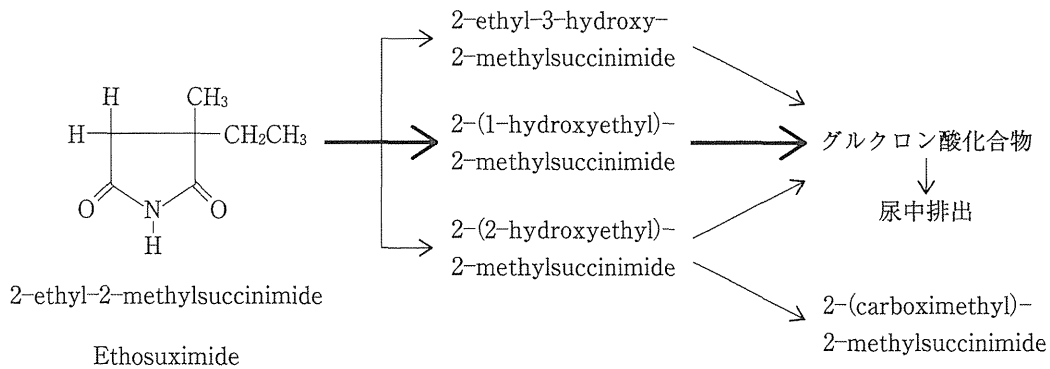


図1 Ethosuximideの代謝産物と代謝経路

人間では、投与された30～60%のESMが2-(1-hydroxyethyl)-2-methylsuccinimideの異性体で尿中に排出され、少なくともその40%はグルクロン酸抱合を受ける。2-ethyl-3-hydroxy-2-methylsuccinimideと2-(2-hydroxyethyl)-2-methylsuccinimideへの代謝経路はより重要性が低いとされる<sup>13)</sup>。

で主な代謝産物であるヒドロキシエチル誘導体は投与量の約40%を占め、薬理的に不活性でそのままグルクロン酸抱合体として尿中に排出される。20%が代謝を受けず腎より尿中に排出される。主な代謝過程は水酸化と代謝産物のグルクロン酸抱合からなる(図1)。ESMは肝臓でチトクロームP450(CYP)酵素により代謝されるが、その主な酵素はCYP3Aで、その他に程度は少ないがCYP2EとCYP2B/Cが関与する<sup>9,13,15)</sup>。

#### IV. 薬物動態

ESMの吸収は一般的に100%近くで非常に良好である。単回投与後に1～4時間(約3時間)で最高血漿中濃度に達する。現在ESMの製剤は経口薬のみであり、生物学的利用能はシロップとカプセルと同等とされているが、前者の吸収がより早いとされている。見かけの分布容量は小児、成人を問わず約0.7l/kgとされ、体液中に万遍なく分布する。ESMは血漿蛋白と結合することがなく、髄液中、唾液中、涙中の各濃度と血漿中濃度はほぼ等しいとされる。

ESMの半減期(T<sub>1/2</sub>)は小児で30～40時間、成人で40～60時間と報告されている。そのためESMの血漿中濃度が安定するのに要する時間は、小児で6～7日、成人で12日とされている。半減

期から考えて1日1回投与も可能ではあるが、1回量が多くなると副作用として下記に述べる胃腸障害の頻度も増えるため1日2回投与が一般的である<sup>8,15)</sup>。

肝機能や腎機能障害時における薬理動態は特に研究されていないが、前者の場合は半減期が長くなるし、後者ではあまり変化はないと考えられている。また人工透析ではESMの排出が促進される。また本剤では肝酵素に影響を与えないこと、また血漿中蛋白と結合しないことより、他の薬剤に与える影響(薬物相互作用)は非常に少ないと考えられている。ただし、酵素誘導を起こすphenobarbital(PB)、phenytoin(PHT)、carbamazepine(CBZ)を併用するとESMの血漿中濃度が低下することが報告されている<sup>15)</sup>。また、VPAと併用した場合には、理由は不明であるがVPAの血漿中濃度が低下することが報告されている。また抗結核薬のrifampicinとの併用でも血漿中濃度が低下するが、isoniazidと組み合わせると逆にESMの血漿中濃度は上昇することが報告されている<sup>7)</sup>。最近登場した新規抗てんかん薬との相互作用はまだよく研究されていない<sup>13)</sup>。

#### V. 抗てんかん薬の作用機序

ESMは、前述したように欠神発作のみに特異

的に有効性がある。その作用機序は、長い間不明であったが欠神発作の神経生理学的機序が明らかになるにつれ視床神経細胞に存在する低閾値 T 型  $Ca^{2+}$  チャンネルを抑制することにより効果を発揮すると考えられるようになった。ラットやハムスターの視床・皮質路培養神経細胞を用いた動物実験では、本剤が低閾値 T 型  $Ca^{2+}$  チャンネルのイオン流速を電位依存性に減少させることが示された<sup>3)</sup>。この抑制作用は  $Na^{+}$  チャンネルの電位依存性や不活性化状態から回復する分子病態には影響を及ぼさない。よって本剤は GABA を介する抑制作用には影響を及ぼさないとされた。すなわち欠神発作、つまり脳波上の全般性律動性両側同期性 3Hz 棘徐波複合の発生機序として視床と大脳皮質の間に存在する視床・皮質反響回路（視床と皮質の間に視床-皮質-視床とインパルスがぐるぐる回る回路が存在する）を 3Hz で駆動するペースメーカーが視床神経細胞中に存在し、それが低閾値 T 型  $Ca^{2+}$  チャンネルに依存するとされている。つまり、この部分に ESM が作用することにより欠神発作の持続を抑制すると考えられている。しかし、最近、反論もある<sup>4)</sup>。遺伝性欠神てんかんモデル (GAERS) では、口周囲を支配する一次感覚・運動領野 (GAERS ラットモデルの皮質発作起始領野) への ESM の直接塗布が欠神発作をただちに抑制するが、低閾値 T 型  $Ca^{2+}$  チャンネルの存在する視床特殊核への注入実験では短時間での発作抑制は困難であったと報告されている<sup>10)</sup>。また人の小児欠神発作てんかんにおいても EEG-fMRI 研究においてその発作起始が前頭部～頭頂葉とされてきていることから ESM の機序としては視床のみならず、発作を起始する特定部位の皮質に対する効果が重要であることも示唆されている<sup>11)</sup>。その点では GABAA2 (R43Q) 点変異をもつマウス欠神てんかんモデルで、広汎な大脳皮質神経細胞における軽度の抑制機能低下が欠神発作を引き起こすことが証明され、またそのモデルマウスへの ESM が有効であることより GABA を介して欠神発作を大脳皮質レベルで抑制している可能性も示唆されている<sup>17)</sup>。その他に遺伝性欠神てんかんモデルにおいて欠神発作発症前より ESM を慢性投与すると欠神発作てんかんの発症

表1 Ethosuximide 治療のガイドライン (文献16より引用)

|  |
|--|
| 適応：定型，非定型欠神発作，ミオクローニー（脱力）てんかん発作，てんかん性陰性ミオクローヌスに対する単剤あるいは併用療法 |
| 維持量：15～40mg/kg/日，1日2回，朝，夕食後に                                 |
| ピーク血漿中濃度：小児3～7時間，成人2～4時間                                     |
| 投与量に依存した副作用：胃部不快感，吐き気，嘔吐，食思不振，易疲労感，脱力感，頭痛，めまい，しゃっくり，行動変化     |
| 血漿中濃度：有効濃度：40～100 $\mu$ g/ml，しかし150 $\mu$ g/ml までは増量可能とされる   |
| 定常状態にかかる時間：小児6日，成人12日  |
| 相互作用：他剤との相互作用は稀，蛋白との結合は無視できる，VPA との併用で血漿中濃度上昇                |
| 血漿中濃度測定に適応：効果が乏しい，怠薬，副作用の疑い，相互作用のある薬剤との併用における維持量の適正化         |

VPA : valproic acid

を予防できるという実験結果，つまり ESM には抗欠神発作効果のみならず抗てんかん作用が存在する可能性も注目を集めている<sup>14)</sup>。

## VI. てんかんにおける臨床効果と適応 (表1)

ESM は欠神発作に対して有効であるが，抗てんかん薬としての有効スペクトラムが狭く，その他の発作型，特に全般性強直間代発作 (GTCS) や焦点性発作に対しては効果がないとされている<sup>9,16)</sup>。欠神発作てんかんでも，GTCS を合併する場合，ESM に加えて GTCS に効果のある PB や VPA を追加する必要があるため，当初より両発作に効果のある VPA を使用する場合が多くなっている。国際的にも欠神発作の第一選択薬として VPA と ESM の両者が挙げられているが，その臨床的効果そのものに関しては差がないとされている。そのため，GTCS にも有効な VPA が日本，ヨーロッパでは第一選択薬として使用されている。最近米国から発表された欠神発作に対する VPA, ESM, lamotrigine (LTG) の三者の比較研究では，発作効果に関しては VPA と ESM は有意差がなく，また両者とも LTG より有効性が高いという結果であったが，VPA と ESM の比較では VPA の副作用が有意に多かった<sup>9)</sup>。よっ

て米国では欠神発作の第一選択薬はESM, 次いでVPA, LTGという順になっている。筆者の経験でも一部の欠神発作症例ではVPAの効果が十分ではなく, ESMに代えて抑制された場合や, ESMとVPAの併用により抑制される場合があるので, GTCSを合併しない小児欠神てんかんではESMは第一選択薬としてよいであろう。

ESMのその他の適応として, 全般性棘徐波複合に一致して生じる非定型欠神発作, 脱力発作, また睡眠時持続性棘徐波には一部有効とされている。また特殊なてんかん発作型であるてんかん性陰性ミオクローヌスには特異的にESMが有効であるとされている<sup>2,11)</sup>。我々の研究では, このてんかん性陰性ミオクローヌスの多くは非定型良性小児部分てんかに合併し, 焦点性運動発作に引き続き, 上肢や下肢に焦点性脱力を生ずるもので, 対側の中心・側頭部の高振幅鋭徐波複合に時間的に一致して生ずること, 広汎化すると一側上肢から両側上肢や体幹の脱力を引き起こし, あたかも脱力欠神発作に変化すること, 薬理学的にも欠神発作と同様にCBZで不変ないし悪化し, ESMが著効するなど, 総合的に欠神発作と同様の神経生理学的機序を有することが示唆されている<sup>11)</sup>。また我々の研究では, 小児期のミオクロニー脱力発作や脱力発作にも有効性があることがわかっている<sup>12)</sup>。このミオクロニー脱力発作や脱力発作も全般性高振幅鋭徐波複合に一致して生ずることより, 欠神発作と近い神経生理学的機序が推測される。このようにESMは欠神発作あるいはミオクロニー脱力発作やてんかん性陰性ミオクローヌス治療薬として重要な位置を占めていると考えられる。現在, 日本においてはESMの製剤として細粒とシロップしかなく, 年長児では服薬しにくい。以前は錠剤(ゼラチン錠)があったが, 狂牛病問題のため使用していた牛由来のゼラチンの使用ができなくなり供給が停止したままである。

## VII. 服薬量

通常成人では1日量250mgを2回に分割経口投与し, 至適効果が得られるまで1~2週間毎に徐々に増量する(通常1日750~1,500mgまで)。

小児では1日体重当たり10~15mg/kgを2回に分けて開始し, 15~40mg/kgまで増量する。種々の報告から有効血漿中濃度は40~100(~最大150) $\mu\text{g/ml}$ とされている。多くの場合には150 $\mu\text{g/ml}$ を超えないと眠気や胃腸症状などの副作用は出にくいとされる<sup>9,16)</sup>。

## VIII. 副作用

副作用には, 投与量依存性の副作用と非依存性の副作用が存在する。前者では主に消化器系, 中枢神経系の副作用, 後者では非特異体質性のものと特異体質による副作用がある<sup>5,9)</sup>。

### 1. 消化器系副作用

胃腸障害が最も多く, 吐き気, 胃部不快感, 食指不振, 嘔吐, 下痢等である。一般的に最も多く31~44%の頻度とされている。血漿中濃度に比例して出現し, 投与量を漸増しているときに生じやすく, ある程度予測可能である。症状が出て軽度の場合が多く減量によりただちに消失する。小児の場合, これらの症状が投与開始後に20~33%に認められると報告されている。またVPAと併用時には胃腸症状がより出現しやすくなり注意が必要である。

### 2. 中枢神経系副作用

神経学的副作用として眠気や不眠, 頭痛, めまい, 失調, しゃっくりなどがある。これらも血漿中濃度に依存し, 投与量を減らすことにより消失する。ただし投与量に比例しない頭痛が14%の例で報告されている。また精神行動障害(不安, うつ, 幻視, 幻聴や意識障害など)の報告も稀にある。発作が悪化する報告もあるが, ほとんどはGTCSが出現するもので, これは欠神発作に本発作型が合併しやすいことと, ESMはGTCSに効果がないことより, 悪化ではなく偶然であろうとされている。認知機能に対する研究は少ないが, ESMを8週間投与して37例の欠神発作のうち17例(46%)で認知機能がコントロールに比較し有意に改善したという報告がある。

## 3. 特異体質による副作用

これらは予測できない投与量非依存性の副作用で、既知の薬理学的効果と関連しないし、多くは重度で致死的になる可能性がある。症状としては全身的な非特異的症状である皮疹、リンパ節腫脹、関節痛、好酸球増多症や発熱で初発することが多い。アレルギー性皮膚炎、発疹、多型滲出性紅斑、Stevens-Johnson症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）あるいはSLE様症候群、血液癆（再生不良性貧血、無顆粒球症）等の報告がある。最も頻度が高いのは軽度のアレルギー性皮膚炎や発疹である。ESM中止により改善する場合もあるが、ステロイドの投与が必要になる場合もある。SLEあるいはSLE様症候群では、発熱、発疹、関節炎、リンパ節腫脹、ときには胸水、心筋炎、心外膜炎などを起こすが、ESMを中止することにより軽快する場合が多い。血液関連では血小板減少から稀ではあるが汎血球減少、再生不良性貧血なども報告されている。

## IX. その他

妊娠中の内服に関しては、動物実験では他の抗てんかん薬に比較して催奇形性が有意に少ないとされている。実際に単剤使用における奇形の報告はほとんどないが、妊娠可能な年齢群の投与経験が少ないために正確な催奇形率に関してはよくわかっていない。母乳への移行に関しては、血漿中の0.8~1.0倍の濃度で移行するとされている<sup>15,16)</sup>。

## 文 献

- 1) Berman, R., Negishi, M., Vestal, M. et al. : Simultaneous EEG, fMRI, and behavior in typical childhood absence seizures. *Epilepsia*, 51 ; 2011-2022, 2010.
- 2) Capovilla, G., Beccaria, F., Veggiotti, P. et al. : Ethosuximide is effective in the treatment of epileptic negative myoclonus in childhood partial epilepsy. *J. Child Neurol.*, 14 ; 395-400, 1999.
- 3) Coulter, D.A., Huguenard, J.R. and Prince, D.A. : Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann. Neurol.*, 25 ; 582-593, 1989.
- 4) Crunelli, V. and Leresche, N. : Block of Thalamic T-Type Ca (2+) Channels by Ethosuximide Is Not the Whole Story. *Epilepsy Curr.*, 2 ; 53-56, 2002.
- 5) Glauser, T.A. : Succinimides, adverse effect. In : (eds.), Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. et al. *Antiepileptic Drugs*, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.658-664, 2002.
- 6) Glauser, T.A., Cnaan, A., Shinnar, S. et al. : Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy : initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*, 54 ; 141-155, 2013.
- 7) Goren, M.Z. and Onat, F. : Ethosuximide : from bench to bedside. *CNS Drug Rev.*, 13 ; 224-239, 2007.
- 8) Holland, K.D. and Ferrendelli, J.A. : Succinimides ; Mechanisms of Action. In : (eds.), Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. et al. *Antiepileptic Drugs*, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.639-645, 2002.
- 9) Kanner, A.M., Glauser, T.A. and Morita, D.A. : Ethosuccimide. In : (ed.), Wyllie, E. *Wyllie's Treatment of Epilepsy—Principles and Practice—*, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.657-667, 2011.
- 10) Manning, J.P., Richards, D.A., Leresche, N. et al. : Cortical-area specific block of genetically determined absence seizures by ethosuximide. *Neuroscience*, 123 ; 5-9, 2004.
- 11) Oguni, H., Uehara, T., Tanaka, T. et al. : Dramatic effect of ethosuximide on epileptic negative myoclonus : implications for the neurophysiological mechanism. *Neuropediatrics*, 29 ; 29-34, 1998.
- 12) Oguni, H., Tanaka, T., Hayashi, K. et al. : Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics*, 33 ; 122-132, 2002.
- 13) Pisani, F., Perucca, E. and Bialer, M. : Succinimides ethosuccimide : Chemistry, biotransformation, pharmacokinetics and drug interactions. In : (eds.), Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. et al. *Antiepileptic Drugs*, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.646-651, 2002.
- 14) Polack, P.O. and Charpier, S. : Ethosuximide converts ictogenic neurons initiating absence seizures into normal neurons in a genetic model. *Epilepsia*, 50 ; 1816-1820, 2009.
- 15) 清野昌一, 宮本竜治, 岡部稔 : 抗てんかん薬の血中濃度, 薬物治療の基礎と臨床. 東京医学社, 東京, 1989.

- 16) Sherwin, A.L. : Succinimides, clinical efficacy and use in epilepsy. In : (eds.), Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. et al. Antiepileptic Drugs, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.652-657, 2002.
- 17) Tan, H.O., Reid, C.A., Single, F.N. et al. : Reduced cortical inhibition in a mouse model of familial childhood absence epilepsy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104 ; 17536-17541, 2007.



## ● 臨床

## 小児てんかんの特徴と治療

小国弘量\*

## 要 旨

小児てんかんの特徴は、新生児期、乳児期、小児期、思春期と、発達年齢ごとに特異なてんかん型、もしくはてんかん症候群が存在することである。この「年齢依存性」てんかん症候群の臨床・脳波的特徴には、発達に伴う脳の成熟度の関与が想定されている。その中でも、予後良好で有病率の高い特発性部分てんかん症候群と、有病率は高くないがてんかん性脳症を合併する予後不良な難治てんかん症候群の存在が特徴的である。

## 緒 言

てんかんの発病率は、乳児期と老年期に二峰性のピーク分布を示す。しかしながら小児期に発症するてんかんは、成人期以降に発症するてんかんと比較して多くの異なる特徴を有している。その1つは、小児といえども乳児期から思春期まで発達レベルに大きな差があるように、てんかん発作型やてんかん型にも発症年齢ごとに異なる特徴を持つことである。そのため国際抗てんかん連盟 (ILAE) の国際てんかん症候群分類では、1989年、2010年分類案でも新生児期、乳児期、小児期、思春期・成人期と発症年齢別 (世代別) にてんかん症候群が列挙されている<sup>1)</sup>。元来、てんかん症候群の概念は、発症年齢、特異なてんかん発作型、脳波異常、そして予後などの臨

床・脳波学的な特徴に基づいて生まれてきた。最近では、その成因として遺伝子異常に基づくてんかん症候群が次々と発見され、一部のものでは臨床・遺伝子症候群と呼べるものまで報告されてきている<sup>2)</sup>。中でも、てんかん性脳症を形成する大田原症候群や West 症候群では、新たな成因遺伝子が次々と発見されている。その多くは発作抑制の困難さというだけではなく精神運動発達の停滞や退行を伴うことより、一部では破局性てんかんとも呼ばれている。小児てんかんの治療は成人と同様に抗てんかん薬治療が主体ではあるが、多くの新規抗てんかん薬が導入されてきたにもかかわらず、治療成績が満足する領域に至らないものも少なからず見られる。このように、小児てんかんの特徴は多岐にわたるが、本稿では成人てんかんとは異なる特徴に重点を置いて概説したい。

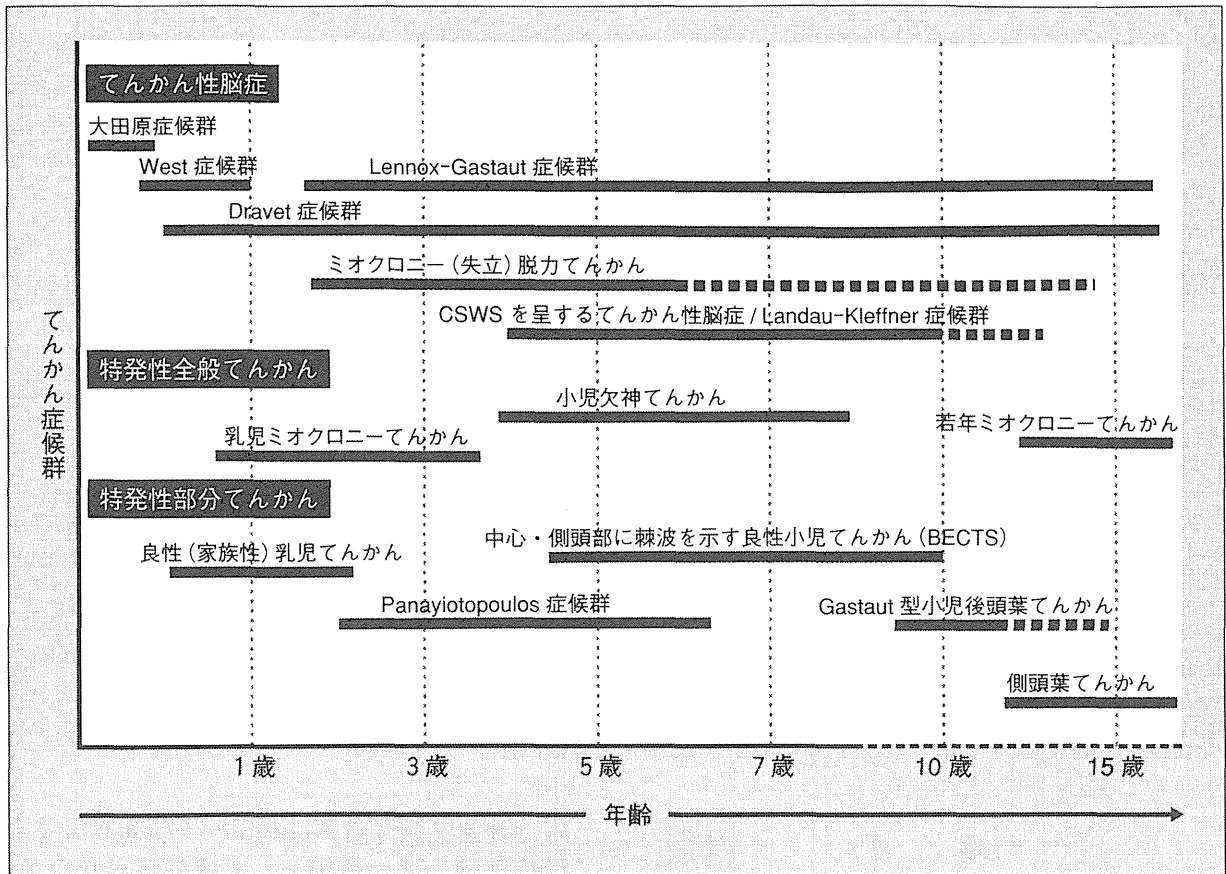
## てんかんの年齢依存性

小児てんかんの年齢別発病率で見ると、乳

\* 東京女子医科大学 小児科 教授

キーワード：年齢依存性、てんかん症候群、てんかん性脳症、特発性部分てんかん、Atypical evolution

図1 主な年齢依存性てんかん症候群の臨床経過



児期が最も高く、その後思春期に向かい下降していく。乳児期に最もてんかん発病率が高い理由としては、出生前、周産期の脳障害による症候性てんかんが好発する時期と考えられる。大田原は、脳の神経生理学的成熟度を誘発電位や脳波の発達過程から考察し、この年齢依存性のてんかん原性変化を脳の成熟度の観点より説明している<sup>3)</sup>。小児の発達段階ごとに生じる脳のさまざまな成熟過程が、次に述べる特異な脳波異常と発作型を有するてんかん症候群を作り出すと推測される。またそのてんかん発作発症のみではなく、寛解あるいはてんかんの変容する特有の年齢分布が存在する理由でもある。

#### 小児の特異的てんかん症候群

てんかん症候群分類は、1989年国際てんかん症候群分類より採用され、2010年の新

国際分類案においては「脳波・臨床症候群 (electroclinical syndrome)」として発症年齢ごとに列挙されている<sup>1)</sup>。乳児期に発症する良性乳児てんかんや (良性) 乳児ミオクロニーてんかんは、幼児期以降にはいずれも軽快する。また、幼児期から学童期になると小児欠神てんかん、Panayiotopoulos 症候群、中心・側頭部に棘波を示す良性小児てんかん (benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: BECTS) などが発症するが、いずれも学童期から思春期までには軽快する。そして、思春期・成人期になると若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん (JME)、全般性強直間代発作のみを示すてんかんが発症するようになるが、これらの症候群は成人期以降にも治療を必要とし、軽快することは少ない (図1)。また内側側頭葉てんかんの一部の例は、乳幼児期の有熱性けいれん重積

後しばらくして側頭葉発作を発症し、その後いったん寛解状態に入るが、思春期になって発作が再発し、以降は治療抵抗性になるとされている。てんかん原性が思春期になって熟するという考え方で説明されているが、これも年齢依存性変化と言えらる。一方では、後述する治療抵抗性のてんかん性脳症を引き起こすてんかん症候群にも、特有の発症、寛解年齢や変容する年齢が存在する。

### てんかん性脳症

てんかん性脳症は2001年の新国際分類案で提唱された新しい概念であり、2010年の分類案では「認知・行動障害に関して、てんかん性活動そのものが基礎病理（例：皮質形成異常）単独で予想されるよりも重症な障害を引き起こす原因となり、しかもこれらの障害が経時的に悪化する」という概念が具体化したもの」と定義された<sup>4)</sup>。てんかん性活動による脳症はあらゆるてんかん型に生じる可能性があるが、中でも大田原症候群、West症候群、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群、徐波睡眠時に持続性棘徐波（continuous spike-and-waves during slow-wave sleep：CSWS）を示すてんかん性脳症、Landau-Kleffner症候群などがその主体をなす（図1）。また前述したように、同一患者で年齢を経るに従い、大田原症候群、West症候群、Lennox-Gastaut症候群に変容する。これは発作型が乳児期より幼児期になるにつれて、てんかん性スパズムから強直発作、脳波所見はサプレッション・バーストからヒプスアリスミアを経て全般性遅棘徐波複合に変化するためであり、この3症候群は別名「年齢依存性てんかん性脳症」とも言われている<sup>5)</sup>。これらのてんかん性脳症では、てんかん発作のみならずてんかん性脳波発射の持続そのものが発達や認知・行動に重大な影響を及ぼすと考えられており、脳波所見の改善を目的に、

より早期からより積極的な治療が試みられている。例えば、West症候群は前述したように乳児期に発症するてんかん性スパズム、ヒプスアリスミア、精神運動発達退行を三徴とする代表的なてんかん性脳症であるが、その早期の診断・治療は精神発達予後を改善するとされている<sup>6)</sup>。また、CSWSを示すてんかん性脳症では、てんかん発作が抑制されていてもCSWSの持続が認知機能を悪化させると考えられており、CSWSを抑制するためさまざまな治療法が試みられている。このように、発達の途上にある小児では、てんかん性脳症の合併が精神運動発達の停滞や退行、認知・行動の障害を引き起こす。

### 成 因

小児てんかんの成因は、長らく特発性、症候性と分類されてきたが、現在では両者ともに遺伝子異常の存在が注目され、遺伝子工学的な成因アプローチが盛んに行われている。従来、特発性てんかんの成因として、臨床遺伝学的に多因子遺伝、多要因遺伝が想定されてきた。2010年国際てんかん症候群分類では、特発性が素因性、遺伝性と言ひ換えられているようにはっきりと遺伝性が重視され、原因遺伝子の究明が行われている。しかしながら、多くの候補遺伝子は存在するものの、「特発性てんかん」の中核をなすBECTSやJMEなどの頻度の高いてんかん症候群の原因遺伝子はまだほとんど特定できていない。また遺伝子関連以外に、有熱性けいれん重積後の海馬硬化、側頭葉てんかんの発症の機序解明の研究として、米国の「Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood」(FEBSTAT)研究の結果が最近相次いで報告されている。その報告では、有熱性けいれん重積後に10%強の小児で海馬損傷を受け、その後に海馬硬化が進行しているとされている。海馬の回旋異常を併存する小児では、海

表1 てんかん症候群に基づく抗てんかん薬の選択例

|     | てんかん症候群                              | 好発年齢    | 第1選択薬      | 第2選択薬                                |
|-----|--------------------------------------|---------|------------|--------------------------------------|
| 乳児期 | West 症候群                             | 3～10 ヲ月 | ACTH, VGB* | ZNS, VPA, CZP, TPM*, B6              |
|     | Dravet 症候群                           | 2～10 ヲ月 | BrK, STP** | TPM, ZNS, LEV, VPA, CLB              |
|     | 良性(家族性)乳児てんかん                        | 3～24 ヲ月 | CBZ        | VPA, PB                              |
|     | 乳児ミオクロニーてんかん                         | 1～3 歳   | VPA        | CZP, LTG                             |
| 小児期 | Panayiotopoulos 症候群                  | 2～6 歳   | VPA        | CLB, LEV, CBZ                        |
|     | 中心・側頭部に焦点を有する<br>良性小児てんかん (BECTS)    | 7～10 歳  | CBZ, VPA   | CLB, ZNS, LEV, TPM, LTG              |
|     | 小児欠神てんかん                             | 4～7 歳   | ESM, VPA   | LTG                                  |
|     | ミオクロニー(失立)脱力<br>てんかん                 | 2～6 歳   | VPA        | ESM, LTG, LEV, CZP                   |
|     | CSWS を示すてんかん/<br>Landau-Kleffner 症候群 | 2～6 歳   | VPA        | ESM, LTG, LEV, CLB,<br>TPM, CZP, PSL |
|     | Lennox-Gastaut 症候群                   | 1～6 歳   | VPA        | CLB, ZNS, LTG, RUF,<br>LEV*, TPM*    |
| 青年期 | 若年欠神てんかん                             | 12～19 歳 | VPA, LTG   | CZP, LEV*, TPM*                      |
|     | 若年ミオクロニーてんかん                         | 12～19 歳 | VPA, LTG   | CZP, LEV*, TPM*                      |
|     | GTCS のみ示すてんかん                        | 12～19 歳 | VPA, LTG   | CZP, LEV*, TPM*                      |
|     | 側頭葉てんかん                              | 4～16 歳  | CBZ        | CLB, ZNS, TPM, LTG, GBP              |

下線は、てんかん性脳症を合併するてんかん症候群。

ガイドラインやエキスパート・コンセンサス研究に基づいた抗てんかん薬の選択。

\* 執筆時には未発売, \* 日本では適応外使用に当たる, \*\* STP+VPA+CLB の3剤併用で適応取得。

VPA: バルプロ酸, ESM: エトスクシミド, CBZ: カルバマゼピン, CLB: クロバザム, CZP: クロナゼパム, LTG: ラモトリギン, TPM: トピラマート, LEV: レベチラセタム, STP: ステイリペントール, ZNS: ゴニサミド, GBP: ガバペンチン, ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン, B6: ビタミン B<sub>6</sub>, PSL: プレドニゾロン, VGB: ビガバトリン, BrK: 臭化カリウム, PB: フェノバルビタール, RUF: ルフィナマイド

馬損傷を受けやすい可能性が指摘されている<sup>5)</sup>。

### 特発性てんかんの Atypical evolution

小児てんかんの多くは、その有病率の高さから見て、特発性部分てんかんに属する Panayiotopoulos 症候群と BECTS と考えられる。これらのてんかん症候群は、均一に見えても発作回数や治療抵抗性、脳波像の活発さには幅がある。CSWS や atypical benign partial epilepsy (ABPE) などは、BECTS や Panayiotopoulos 症候群と区別されているものの、一部の学者間では前者は後者のスペク

トラムあるいは atypical evolution ととらえられている<sup>6)</sup>。実際に、発達障害や精神遅滞という病態が BECTS や Panayiotopoulos 症候群に併存した場合に発作回数が多くなりやすい、脳波像が悪化しやすいという傾向がある<sup>7,8)</sup>。発症初期は BECTS や Panayiotopoulos 症候群の特徴を有し、脳波像はそれぞれローランド棘波や前頭極部、後頭部優位の多焦点性像をとるが、経過とともに CSWS 様になり、臨床発作も治療抵抗性の非定型欠神発作、脱力発作やてんかん性陰性ミオクローヌスなどを合併する。また極期には認知機能の低下、場合によっては言語理解の低下や構音障害、

嚥下障害などを呈する<sup>8)9)</sup>。特発性部分てんかんの atypical evolution では、たとえ一時期は治療抵抗性であろうとも、思春期までに軽快することが多い。

## 治 療

小児てんかん発作やてんかん症候群の治療研究は、エビデンスとしては低い上乘せ研究や症例報告、あるいはエキスパート・コンセンサス研究がほとんどである<sup>10)</sup>。しかしながら、てんかん症候群分類の優れた点は、臨床経過や予後や併存症の予測が診断時点より推測でき、また治療に関連してもある程度効果のある薬剤を最初から選択できることである(表1)。第1選択薬、第2選択薬を十分量(体重当たりあるいは血中濃度有効域の上限)使用しても発作抑制できない場合には、薬剤抵抗性の可能性が高くなるので専門医への紹介を考慮すべきであろう。

小児てんかんにおいては、一般的な抗てんかん薬治療以外に、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)治療やケトン食治療などの特殊治療がよく使用される。ACTH治療はWest症候群のみでなく、一部の Lennox-Gastaut 症候群やてんかん性スパズムを主徴とする症候性てんかん群で、その有効性が報告されている。また、Landau-Kleffner 症候群や Rasmussen 症候群などでは経口ステロイドやメチルプレドニゾロンパルス療法も試みられている。

ケトン食治療では、古典的4:1ケトン食療法のみでなくアトキンス変法など、より食べやすい、またカロリー制限の少ない食事療法も試みられている。最近、てんかん外科治療や迷走神経刺激療法なども乳幼児期より積極的に施行されるようになってきている。特

に脳MRIにて一側半球に構造異常の存在する症候性てんかんでは、その多くが治療抵抗性で発達退行を示すため、皮質切除術や半球離断術の適応となる。

## 文 献

- 1) Berg A T, et al: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51: 676-685, 2010.
- 2) 伊藤 進: てんかんとは? てんかんの遺伝. *小児科学* レクチャー 3 (6): 1305-1313, 2013.
- 3) 大田原俊輔: 年齢依存性てんかん性脳症. *神経研究の進歩* 27: 624-635, 1983.
- 4) O'Callaghan F J, et al: The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia* 52: 1359-1364, 2011.
- 5) Lewis D V, et al: Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol* 75: 178-185, 2014.
- 6) 小国弘量: 診療の秘訣 小児てんかんに対する症候群的アプローチと神経生物学的アプローチ. *Modern Physician* 33: 1166-1166, 2013.
- 7) Hirano Y, et al: Neurobehavioral abnormalities may correlate with increased seizure burden in children with Panayiotopoulos syndrome. *Pediatr Neurol* 40: 443-448, 2009.
- 8) Fujii A, et al: Atypical benign partial epilepsy recognition can prevent pseudocatastrophy. *Pediatr Neurol* 43: 411-419, 2010.
- 9) Ohtsu M, et al: EEG in children with early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome: Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsia* 44: 435-442, 2003.
- 10) 小国弘量, 他: 小児てんかんの治療 Expert Consensus 研究結果の日米欧比較. *脳と発達* 42: 262-266, 2010.

Clinical Characteristics and Treatment of Childhood Epilepsy

Hirokazu Oguni

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

## 第80回東京女子医科大学学会総会

シンポジウム「東京女子医大 小児医療の最前線！— “なおらない” から “なおる！” へ—」

## Part 1

## (7) 點頭てんかんとどのように治療して発達退行から子どもを守るか

東京女子医科大学医学部小児科学

オグニ ヒロカズ  
小國 弘量

(受理 平成26年12月8日)

The 80th Annual Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University  
Symposium "The Frontier Pediatric Practice at Tokyo Women's Medical University"

## Part I

## (7) Protecting Children with Infantile Spasms against Developmental Regression

Hirokazu OGUNI

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Many cases of intractable epilepsy during childhood occur with epileptic encephalopathy, a special type of severe clinicoelectrical abnormality. In particular, infantile spasms are most frequent type of intractable epilepsy that potentially cause irreversible brain damage if diagnosis and treatment are delayed. Infantile spasms are characterized by an onset age of 3–11 months and spasms of the extremities that repeat every few seconds, are most often seen upon awakening, stagnation, or the regression of psychomotor development (disappearance of laughing, distemper), and highly abnormal epileptic electroencephalography (EEG) findings termed hypsarrhythmia on interictal EEG examinations.

Treatment should be started within 1 month after spasm onset to prevent irreversible changes. Adrenocorticotropic hormone (ACTH) remains the first choice of infantile spasms, although vigabatrin or other antiepileptic drugs may be started first. Recently, treatments such as ketogenic diet therapy and surgical treatment, including hemispherectomy or palliative procedures including corpus callosotomy and vagal nerves stimulation, have seen moderate success in some cases that are refractory to ACTH therapy. In cases of infantile spasms, we should aim for complete spasm control and hypsarrhythmia resolution to improve outcomes using all available treatment modalities.

**Key Words:** infantile spasms, epileptic encephalopathy, mental regression, treatment

## はじめに

てんかんは慢性の脳疾患であるが、その発症のピークは乳児期と老年期の二峰性に存在する。小児てんかん（0～13歳）の有病率は日本において1,000人あたり8.8人とされている<sup>1)</sup>が、その多くは抗てん

かん薬治療で発作抑制可能である。しかし、約20～30%の患児においては薬剤治療抵抗性であり、繰り返すてんかん発作が患児の精神運動発達や認知行動機能に大きな影響を与える。その代表的なものは、乳児期に発症する點頭てんかんである。本てんかん

型は、小児期の難治性てんかんの中で最も頻度が高く全小児てんかんの2.7%を占めるとされる<sup>1)</sup>。点頭てんかん発作が起きると多くの患児は著しい精神運動発達退行を示すので、一部では破局性てんかんとも呼ばれている<sup>2)</sup>。また、てんかん性脳症という概念も本てんかんを中心にできあがってきた。てんかん性脳症とは、「認知・行動障害に関して、てんかん性活動そのものが基礎病理（例：皮質形成異常）単独で予想されるよりも重症な障害を引き起こす原因となり、しかもこれらの障害が経時的に悪化するという概念が具体化したものである。この認知・行動障害は、より全体的または選択的となることがあり、発症時の重症度もさまざまである」とされる<sup>3)</sup>。点頭てんかんは、小児期の難治性てんかんの中でも最も治療の難渋するてんかんのひとつであるが、必ずしも治療手段が明確となっているわけではない<sup>4)</sup>。1950年代から現在までいまだに副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone：ACTH）療法が最も有効性の高い治療法として、第1選択薬として世界的に使用されている。しかしながらACTH療法が無効の場合には決め手となる治療手段は確定していない<sup>5)</sup>。東京女子医科大学病院小児科では、1970年代より点頭てんかんの治療に取り組んできたので、その歴史から最近の取り組みまで概説して、どのように点頭てんかんを治療してその発達の退行より患児を守っていけるか考察したい。

#### 点頭てんかんの疾患概念

点頭てんかんは別名 West 症候群とも呼ばれるが、その名称は1841年に英国医師 West が、Lancet に初めてその臨床像の詳細を報告したことに由来する<sup>6)</sup>。欧米では infantile spasms（乳児攣縮）とも呼ばれる。発症前の発達は、重度の遅れが存在する場合から正常発達までさまざまである。好発年齢は乳児期であり、幼児期以降に発症することはない。その発作は特異であり、坐位や立位では頭部を一瞬垂れることから、点頭てんかん発作と呼ばれてきた。欧米では、イスラム教の礼拝に似ていることより salaam 発作とも呼ばれたこともあった。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直スパズムと呼ばれたりした時期もあったが、最近では独立した発作型概念として「てんかん性スパズム（epileptic spasms：ES）」として分類されるようになった<sup>3)7)</sup>。脳波所見も特徴的で、Gibbs らにより「ヒプスアリスミア」と命名された特異な発作間欠期脳波を呈する。発作予後、知的予後

は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。

#### 1. 診断基準

①シリーズ形成性のES、②脳波上のヒプスアリスミア、③精神運動発達の停止、退行を3主徴とする特異なてんかん症候群であり、以下にその詳細を述べる<sup>8)</sup>。

1) 発症年齢：好発年齢は生後3～11ヵ月で2歳以上の発症はまれである。

2) てんかん発作型：覚醒直後に好発するESで、約5～40秒周期（約10秒程度が多い）で出現する極短時間の四肢の筋攣縮（坐位では一瞬の頭部前屈を伴う）が特徴である。ESはその体幹の動きの方向より①屈曲型（全体の34%）、②伸展型（同25%）、③混合型（同42%）、④非対称型（同1%）に分類される。また四肢の動きに注目して①対称型、②非対称型/非同期型、③焦点型、④部分発作と併存型、⑤微細型、⑥短時間の脱力先行型、⑦非臨床型などに分類される場合もある<sup>9)</sup>。ひとつのシリーズ形成の中で、ESは開始当初より時間と共に徐々にその強さを減じて徐々に消失する。治療の過程や年齢を経ると単発のESが混在してくることがある。

3) 脳波所見：ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波でその詳細は検査所見で既述する。

4) 精神運動発達：ESの発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

1)～4)の条件を満足する必要がある。最近では上記の内一つ、二つ欠如する非典型例の報告がみられる。そのため Osborn らは国際的な研究調査より、脳波の特徴のみ欠如するものを infantile spasms、West 症候群はヒプスアリスミアを伴う infantile spasms と定義し、infantile spasms でも単発のESを呈するものを infantile spasms：single-spasm variant と分類することを提唱している<sup>10)</sup>。

#### 2. 鑑別疾患

乳児期に生ずるてんかん発作や不随意運動発作などが鑑別疾患となる。また関連疾患として新生児期より発症し、生後3～4ヵ月以降に点頭てんかんに変容してくる大田原症候群も存在する。

#### 3. 成因

点頭てんかんの特徴として多種多様な成因を背景として発症する。現在、発症までの発達が正常であり、脳画像所見を含む各種検査で異常がない①潜因性群と、②さまざまな異常の存在する症候性群に二



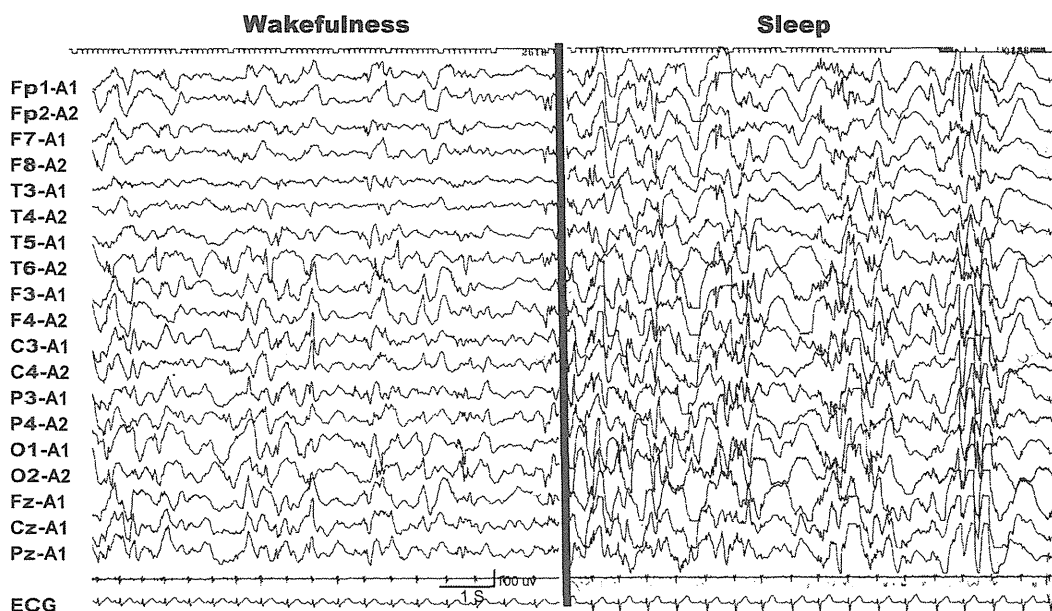


Fig. 1 Typical electroencephalography (EEG) pattern of hypsarrhythmia

The patient was a 3-month-old boy with symptomatic infantile spasms. Two weeks after the onset of epileptic spasms, a routine EEG showed a typical hypsarrhythmic EEG pattern during wakefulness and sleep.

分類されており、後者が全体の70~80%を占める。症候性の成因として新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症、出血などがあげられている<sup>11)</sup>。最近、原因不明とされてきた一部症例にARX、STK9/CDKL5、SPTAN1、STXBP1などの遺伝子変異が発見されてきている<sup>12)</sup>。また点頭てんかんの中で特異な成因としてAicardi症候群があり、①女児、②脳梁欠損(傍側脳室異所性灰白質、全般性皮質形成異常)、③多発性網膜異常(脈絡膜、網膜小窩)、④脊椎、肋骨の奇形、を合併する<sup>13)</sup>。

#### 4. 検査所見

##### 1) 脳波所見

###### (1) 発作間欠期所見

ヒプスアリスミア自体は、覚醒時よりNREM(non-rapid eye movement)睡眠時によくみられるが、てんかん波はむしろ覚醒時の方が出現しやすいとされる(Fig.1)。ヒプスアリスミアの連続性は覚醒時と睡眠第I期に最もよく見られ、睡眠第II~III期に減少するとされる。睡眠第II~III期には間欠性に出現する<sup>14)</sup>。ヒプスアリスミアの局在優位性については明らかでないものが最も多く、次いで後頭優位であり、前頭優位なものはまれで、1歳以降にのみ認められるとされる。左右半球の同期性については、年齢を経るにつれて同期しやすくなり、逆に睡眠段

階が進むにつれて非同期性になりやすいとされる。

一側優位性や焦点性が存在するヒプスアリスミアは、症候性成因を強く示唆するとされる。ヒプスアリスミアが左右同期性で、より秩序だてて出現する場合を典型ヒプスアリスミア(通常左右非同期で無秩序に出現する)と区別して非典型あるいは修正ヒプスアリスミアと呼ぶ場合もある。最近ではこの発作間欠期脳波異常のヒプスアリスミア自体を非けいれん性発作重積症(電氣的脳症)と解釈する専門医が多くなっており、その意味ではES出現前より退行が始まる理由としてヒプスアリスミアが先行するためと考えられている<sup>15)</sup>。

###### (2) 発作時脳波所見

その脳波上の形態より①速波群発、②高振幅徐波発射、③低振幅化に分類され、この順に頻度が高いとされている<sup>16)</sup>。

##### 2) 頭部CT、MRI所見

成因により特徴的な所見を呈する。結節性硬化症では、頭部CT検査で脳室周囲石灰化、MRIでは多発性の皮質下結節が描写される。また大脳形成異常として皮質異形性、片側巨脳症などもある。

##### 3) その他

成因で述べたようにさまざまな原因疾患を基盤として発症するので染色体検査、代謝異常検査、髄液乳酸、時に遺伝子検査などが必要となる。

**Table 1** Efficacy of antiepileptic drugs for infantile spasms

| Drugs          | Short-term effect (%) |
|----------------|-----------------------|
| Valproic acid  | 22-50                 |
| Nitrazepam     | 20-82                 |
| Clonazepam     | 25-26                 |
| Vitamin B6     | 3-29                  |
| Zonisamide     | 20-36                 |
| Topiramate     | 33-50                 |
| Lamotrigine    | 15-29                 |
| TRH            | 47-54                 |
| Gamma-globulin | 26-82                 |
| Vigabatrine    | 23-100                |
| Ketogenic diet | 40-60                 |
| ACTH           | 54-100                |

From Frost JD, Hrachovy RA, infantile spasms 2003<sup>19)</sup>

## 5. 治療

第1選択薬は日本ではいまだに ACTH 治療であるが、バイガバトリン (vigabatrin: VGB) が入手できる EU 諸国では VGB が第1選択薬となっている<sup>17)</sup>。日本においても ACTH 治療は副作用も多いため、まず副作用のより少ないゾニサマイド (zonisamide: ZNS) やビタミン B6 大量療法が最初に試みられている<sup>18)</sup>。Table 1 に現在までに試みられた各種治療法による有効率を示すが、その多くが後方視的研究や open 研究のため有効率に大きな差異が認められる<sup>19)</sup>。ACTH 療法も、日本、欧州では合成 ACTH が北米では天然 ACTH が使用されているため単純な比較も困難な場合もあるが有効率としては最も高いとされている。しかしながらその副作用も高率のため、その副作用を軽減するために日本では ACTH 少量療法 (0.015~0.005 mg/kg) が行われているのが現状である<sup>20)21)</sup>。また頭部画像診断で局在性皮質脳異形性や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われている<sup>22)</sup>。

## 6. 予後

生命予後では、成人期までに 30~35% が死亡するとされている。その多くは重篤な基礎疾患、重度の精神遅滞、運動麻痺を合併している患児である<sup>23)</sup>。発達予後に関しては、正常知能は 10~20% にすぎず、70~90% で中等度以上の知的障害を残し、30% で自閉症を合併する。また脳性麻痺等の運動障害が約 40% も認められる。発作予後では、6~10 歳時点で 50~90% で何らかの発作が残存し、Lennox-Gastaut 症候群への移行は 10~50% に達するとされる<sup>9)</sup>。

## 點頭てんかんの治癒を目指して

點頭てんかんの最も深刻な点は、その重篤なてんかん性脳症の存在である。點頭てんかん発作が始まると必ず、数日より数週間の単位で笑わなくなる、不機嫌になる、首のすわりがなくなる、坐位ができなくなるなど今まで獲得していた発達が退行する。一部では點頭てんかん発作が始まる前より退行を生ずる場合もある。退行の原因としては前述したように點頭てんかん発作そのものよりヒプスアリスミアそのものが電氣的発作現象であり一種の電氣的重積症が 24 時間持続しているという考え方が専門医の間では主流である。點頭てんかん発作初発前よりこのヒプスアリスミアは存在すると考えられるので妥当と考えられる。點頭てんかん発症後 1 ヶ月以内に治療を開始しないとその後の精神運動発達予後は不良であるという研究があるように脳の不可逆性変化が起こる前に有効な治療をなるべく早く開始する必要がある。そのためには點頭てんかん発作が疑われたら早急に専門医に紹介する必要がある<sup>24)</sup>。

この電氣的重積症がてんかん性脳症の大きな原因とすると、治療の本質はこの脳波異常そのものを抑制することである。しかしながら、多くの抗てんかん薬では 10~30% の短期効果しか得られないのが現状である (Table 1)。そのためにさまざまな特殊治療法が考案されてきたが、いまだに ACTH 治療の有効性に勝る治療法がないのが現状である。しかしながら最近ケトン食療法の導入、てんかん外科治療法が ACTH 治療抵抗例に試みられ高い有効性が示されてきている。下記に最近の ACTH 療法、食餌療法、外科的治療について概説する。

### 1. ACTH 治療あるいは経口ステロイド療法

1958 年に Sorel により初めて ACTH 療法が點頭てんかんに有効であることが報告され、以後、さまざまな研究が行われてきた。米国では天然 ACTH 治療薬が高価なため、また韓国では入手できないため経口ステロイドが使用されているが、有効性は ACTH よりやや劣るようである<sup>25)26)</sup>。ACTH 療法の有効性は高いが、欠点として副作用が多い、長期の入院治療が必要な点 (米国では家庭で筋注している) である。日本で使用されている合成 ACTH は米国で使用されている天然 ACTH に比較し、副作用が強いためにその軽減の目的で、最近 ACTH の少量療法や隔日 ACTH 療法などの工夫がなされている。われわれは、従来 0.25 mg/日あるいは 0.025 mg/kg 使用されていたものを 0.005 mg/kg/日に減量して

Table 2 Efficacy of ketogenic diet therapy for infantile spasms

|  |
|--|
| Eun SH et al. Brain Dev 2006 <sup>27)</sup>  |
| Ketone ratio: 4 : 1-3 : 1 ketone milk  |
| Subjects: 43 cases of infantile spasms (age, 18.6 ± 8.2 months) who did not respond to vigabatrin (VGB) and high-dose prednisolone                               |
| Effect at 3 months: spasm free, 34.9 %; >90 % reduction, 69.8 %  |
| Hong AM et al. Epilepsia 2010 <sup>28)</sup>   |
| Ketone ratio: 3 : 1 or 4 : 1 ketone milk   |
| Subjects: 104 cases of patients with infantile spasms (age, 1.2 ± 0.1 years) who did not respond to VGB, high-dose prednisolone, or adrenocorticotrophic hormone |
| Effect (N = 104) at 3 months: spasm free, 18 %; >90 % reduction, 38 %  |
| N = 18 who were started on a ketogenic diet; spasm free, 56 %  |

も有効性は変わらないことを証明した。またわれわれの施設では ACTH の step-up 増量法を行っており (0.005 mg/kg で開始し、効果不十分な場合 0.025 mg/kg に増量)、副作用の軽減、特に脳退縮による硬膜下出血などの頻度を軽減できる可能性がある<sup>20)</sup>。

## 2. ケトン食治療

ケトン食療法 (ketogenic diet : KD) は、小児期の難治性てんかんに対する非薬物的治療法であり、一時さまざまな抗てんかん薬の導入により衰退したが、1980 年代に入り再び KD の持つ抗てんかん発作作用や認知面に関する副作用の少なさが見直され、欧米、韓国でよく使用されている。最近では、ACTH が入手困難になってきたこと、ケトンミルクが導入されてきたことにより米国、韓国で点頭てんかんに試みられその有効性が見直されてきている<sup>27)28)</sup>。有効率は、一部のオープン研究では 60% 前後と ACTH と遜色ないところまできている (Table 2)。またわれわれの施設においても ACTH 不応性の点頭てんかにもこのケトンミルクで発作抑制が得られており有望な治療法と考えられた<sup>29)</sup>。KD における抗てんかん作用の機序は、その発見からおおよそ 1 世紀が経過しようとしているにもかかわらず、いまだに解明されていない。古典型 KD (classical KD) は現在も最もよく使用されている KD であり、脂質に対する炭水化物と蛋白質を合わせた重量の比率を 4 対 1 ないし 3 対 1 とした組成とし、総熱量を約 75%、水分量を約 80~90% に制限する。糖質を厳格に制限するため、使用中の抗てんかん薬を含む内服薬自体に糖質成分が含有されている場合には含有されていない剤型等に変更する。また、ビタミンおよびカルシウムが不足するため、総合ビタミン薬およびカルシウム薬を処方する。48 時間前後の絶食期間の後にケトン食を開始し、1~2 日以内に全量を摂取できるようにする方法が一般的である<sup>30)</sup>。1998 年の Vining らに

よる多施設共同前方視的研究においては、4 対 1 ケトン食療法の開始 3 ヶ月後および 1 年後の効果は、発作消失が各々 51 名中 6 名 (12%) および同 5 名 (10%)、90% 以上の発作減少が各々計 15 名 (25%) および計 11 名 (22%)、50% 以上の発作減少が各々計 28 名 (54%) および計 20 名 (40%) であった<sup>31)</sup>。2003 年の Cochrane レビューでは無作為化比較試験がないために信頼できるエビデンスはないと結論づけられていたが<sup>32)</sup>、2008 年に Neal らによる無作為化比較試験によりその有効性が証明された<sup>33)</sup>。KD の副作用としては胃腸障害が多く、他に脱水、低血糖、電解質異常、高脂血症、高尿酸血症、腎結石、成長障害等があげられている。

## 3. てんかん外科手術、迷走神経刺激術療法 (vagus nerve stimulation : VNS)

てんかん外科手術療法は、成人難治性てんかんより小児期の難治性てんかん、さらに乳幼児期の難治性てんかんへと適応拡大が進んできた。特に乳幼児期の難治性てんかんの一部は北米で破局性てんかんという名称が提唱されているように発作回数だけではなく認知、発達に大きな障害を与えるてんかんと認識されている。画像診断技術の進歩、特に高解像度 MRI や positron emission tomography (PET)、single photon emission computed tomography (SPECT)、magnetoencephalography (MEG) などの脳機能画像の進歩により点頭てんかんの一部では局在性脳異型性の存在や半球巨脳症の存在が明らかになり、皮質切除術、半球切除術が積極的に行われている<sup>34)~36)</sup> (Table 3)。点頭てんかんの患者では ACTH 療法が著効して点頭てんかん発作やヒプスアリスミアが消失してもその後、しばらくして焦点性てんかん波や治療抵抗性の複雑部分発作が出現してくる症例も存在する<sup>37)</sup>。しかしながら皮質切除術の発作抑制率は必ずしも高くなく、発作抑制率が高

Table 3 Surgical treatment for infantile spasms

|  |              |              |
|--|--------------|--------------|
| ● Corpus callosotomy (CC) (Baba H. 2012) <sup>36)</sup>  |              |              |
| N = 51 (CC at a mean age of 24.4 months)   |              |              |
| Spasm free: 17 (33.3 %); >80 % reduction: 10 (19.6 %); >50 % reduction: 13 (25.8 %); no change: 11 (21.6 %)                    |              |              |
| ● Corticectomy/hemispherectomy   |              |              |
| 1) Shewmon DA et al. 1997 <sup>34)</sup>   |              |              |
| N = 28   |              |              |
| Spasm free or residual rare spasms: 14 (50 %); residual frequent spasms: 8 (29 %); between the former two conditions: 6 (21 %) |              |              |
| 2) Jonas R et al. 2005 <sup>35)</sup>  |              |              |
| % Seizure free   | At 1.0 years | At 5.0 years |
| (1) Active IS group (N = 35)   | 62.5 %       | 44.0 %       |
| (Age at surgery, 1.2 ± 1.0 years*)   |              |              |
| (2) Treated IS group (N = 41)  | 80.0 %       | 36.4 %       |
| (Age at surgery, 3.3 ± 3.4 years**)  |              |              |

\* \*\*56.5 % and 54.3 % of the active and treated IS groups underwent hemispherectomy.

い研究では半球切除術が選択されている場合が多いようである<sup>35)</sup>。多くの点頭てんかん症例では頭部MRIで明らかな異常を見いだせない皮質異型性一型が多く、非常に広汎なてんかん原生焦点が一側半球に存在する可能性が指摘されている。また両側半球にてんかん原生が存在する切除術困難な例に対して積極的に脳梁離断術を行い、発作、発達予後に有意な改善を得たという報告もある。また最近では、より侵襲の少ないVNSが導入されているが、点頭てんかん発作に関する適応は定まっていない。

#### おわりに

小児期の難治性てんかんの多くは「てんかん性脳症」と呼ばれる特殊な臨床・脳波病態を呈する。特に乳児期に好発する点頭てんかんは、その中で最も頻度が多く、診断、治療の遅れが重大な不可逆性脳障害を引き起こすので注意が必要である。

好発年齢(生後3~11ヵ月)、覚醒直後に好発する数秒おきに繰り返す四肢のスパズムス(シリーズ形成するES)、坐位では点頭、精神運動発達の停滞、退行(初期には笑いが消えたり、不機嫌になる)、脳波検査でヒプスアリスミアと呼ばれる高度の脳波異常より診断される。治療の中心は、薬物治療であるが、発症後1ヵ月以内に治療を開始しないと知的予後は不良といわれているように早急に治療開始が必要である。ACTH療法が最も有効率が高く、次いでVGB、各種抗てんかん薬であるが、最近、KD、てんかん外科治療も一部の例で試みられている。発作抑制の有無が長期の予後に重要であるので、ACTH治療無効の場合には、KDやてんかん外科治療も積極的に導入して、てんかん発作抑制に努める必要がある。

開示すべき利益相反状態はない。

#### 文 献

- 1) Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H et al: Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* **47**: 626-630, 2006
- 2) Shields WD: Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia* **41** (Suppl 2): S2-S6, 2000
- 3) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* **51**: 676-685, 2010
- 4) Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW: Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* **6**: CD001770, 2013
- 5) Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al: The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* **364**: 1773-1778, 2004
- 6) Lux AL: West & son: the origins of West syndrome. *Brain Dev* **23**: 443-446, 2001
- 7) 小国弘量: てんかん性スパズムスの臨床と神経生理学的考察. *東女医大誌* **83**: E2-E8, 2013
- 8) Hrachovy RA, Frost JD Jr: Infantile spasms. *Handb Clin Neurol* **111**: 611-618, 2013
- 9) Watanabe K, Negoro T, Okumura A: Symptomatology of infantile spasms. *Brain Dev* **23**: 453-466, 2001
- 10) Lux AL, Osborne JP: A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* **45**: 1416-1428, 2004
- 11) Osborne JP, Lux AL, Edwards SW et al: The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* **51**: 2168-2174, 2010