

493.74
ku

甲B 第 66 号証

てんかん学の臨床

久郷敏明 著



星 和 書 店

Seiwa Shoten Publishers

*2-5 Kamitakaido 1-Chome
Suginamiku Tokyo 168-0074, Japan*

寄 贈 名 簿

略号一覧表

A	ACTH	Adrenocorticotropic Hormone	向副腎皮質ホルモン
	AED	Antiepileptic Drugs	抗てんかん薬(通常は複数)
	AZA	Acetazolamide	市販中の抗てんかん薬
B	BBR	Barbiturates	バルビツール酸系薬物(通常は複数)
	BECCT	Benign Epilepsy of Childhood with Centro-Temporal EEG Foci	中心側頭部に脳波焦点をもつ良性小児てんかん
	BOE	Benign Occipital Epilepsy	良性後頭葉てんかん
	BZP	Benzodiazepines	ベンゾジアゼピン系薬物(通常は複数)
C	CBZ	Carbamazepine	市販中の抗てんかん薬
	CBZE	Carbamazepine-10,11-Epoxyde	CBZの活性代謝産物
	CLB	Clobazam	開発中の抗てんかん薬
	CNS	Central Nervous System	中枢神経系
	CPS	Complex Partial Seizure	複雑部分発作
	CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
	CZP	Clonazepam	市販中の抗てんかん薬
D	DSI	Depression Self-Rating Inventory	抑うつ自己評価尺度
	DZP	Diazepam	市販中の抗てんかん薬
E	EIEE	Early Infantile Epileptic Encephalopathy	早期乳児てんかん性脳症
	ESM	Ethosuximide	市販中の抗てんかん薬
F	FBM	Felbamate	開発中の抗てんかん薬
	FC	Febrile Convulsion	熱性けいれん
	FDA	Food and Drug Administration	米国の食品・医薬品管理局
	FLE	Frontal Lobe Epilepsy	前頭葉てんかん
G	GABA	Gamma-Aminobutyric Acid	抑制性に作用するアミノ酸
	GE	Generalized Epilepsies	全般てんかん(通常は複数)
	GHQ	General Health Questionnaire	心理検査の1種
	GP	General Practitioner	家庭医
	GTC	Generalized Tonic-Clonic Seizure	強直間代発作(部分発作と全般発作を含む)
I	IC	Informed Consent	説明と同意
	ICE	International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes	ILAEによるてんかんの国際分類
	ICES	International Classification of Epileptic Seizures	ILAEによるてんかん発作の国際分類
	ICU	Intensive Care Unit	集中治療施設
	IGE	Idiopathic Generalized Epilepsies	特発性全般てんかん(通常は複数)
	ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
	IPE	Idiopathic Partial Epilepsies	特発性部分てんかん(通常は複数)
J	JME	Juvenile Myoclonic Epilepsy	若年性ミオクローニーてんかん

d) Benzodiazepines (BZP)

BZPの薬理作用は、抗不安作用、催眠作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用である。これらの作用スペクトラムの強弱に応じて、多数の薬物が開発されているが、AEDとして使用されているのは、DZP、NTZ、CZPの3剤である。

DZPは、主として抗不安薬として使用されているが、てんかん発作重積状態の非経口的治療の第一選択薬物でもある。経口投与では効果が短時間しか持続せず、長期投与では慣れの現象が出現するので、AEDとして長期的に経口投与されることは稀である⁴¹⁸⁾。

NTZは、主として睡眠導入剤として使用されているが、AEDとしての適応も認められている。主としてSGEの補助的薬物として使用されたが、CZPの導入後は使用頻度が減少している。光野ら⁹³⁴⁾は、NTZの長期投与を試み、本剤が主剤として有効である可能性を指摘しているが、対照群をもたないオープン研究の結果である。

CZPはAEDとして開発されたBZPである。主としてSGEの補助的薬物として使用され、各種の全般発作への有効性が報告されている。Mikatiら⁹²⁶⁾は、本剤はミオクローニー発作に特異的な効果を発揮すると述べている。Obeidら¹⁰¹⁸⁾は、本剤はPGTCには無効であるが、JMEの全症例のミオクローニー発作が抑制され、この発作型では慣れの現象は出現しないと報告している。本剤は定型欠神発作にも奏効する。Mikatiら⁹²⁶⁾は、行動上の副作用と効果への耐性が出現するため、ESMとVPAに次ぐ第3選択薬物であると指摘しているが、非定型欠神への効果はCZPの方がESMよりも優れている。光過敏性てんかん、ミオクローヌステんかんなどへの、本剤の有効性も報告されている⁵⁴⁴⁾。

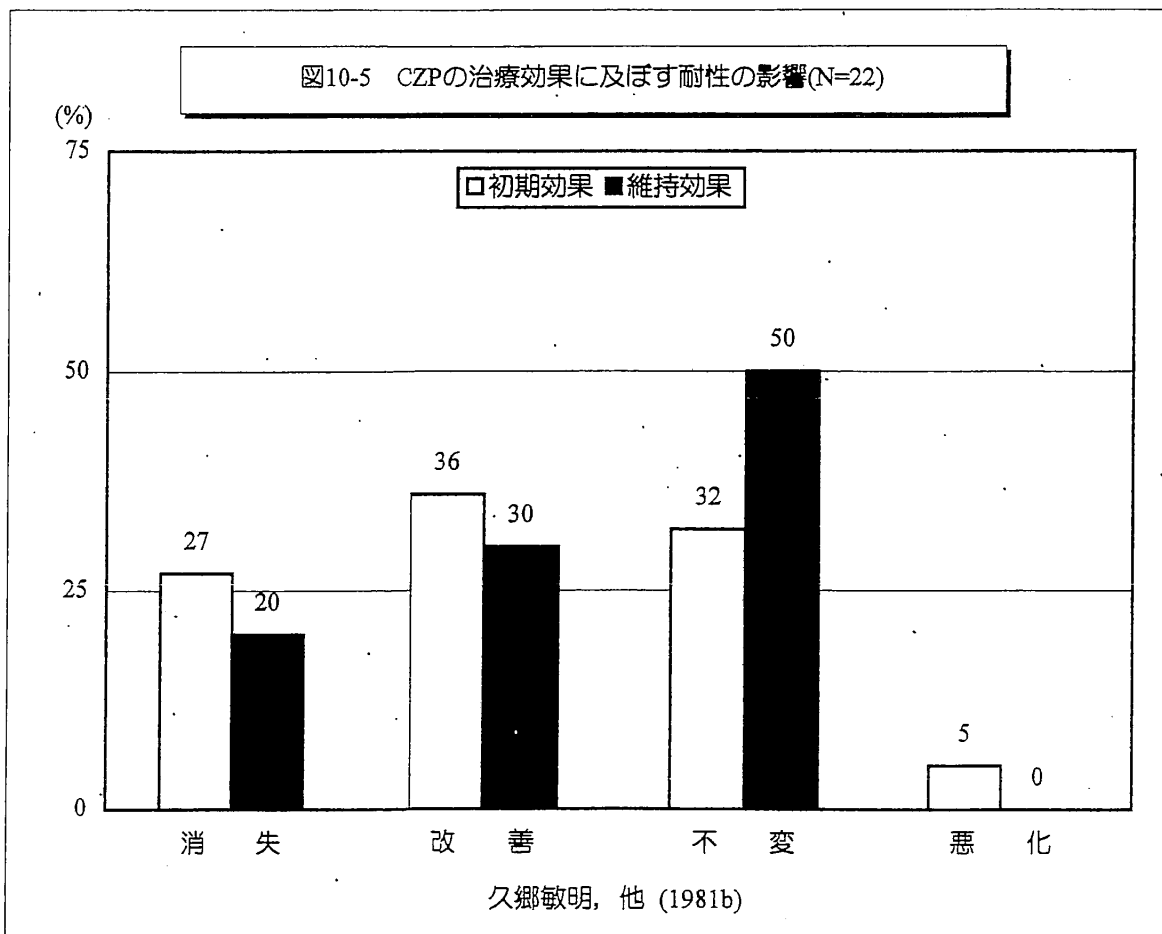
BZPの1種であるClorazepateは、本邦では抗不安薬として市販されているが、海外では補助的なAEDとして使用されている⁴¹⁸⁾。大谷ら¹⁰⁴⁶⁾は、小児の難治例に本剤を投与し、SPEのSPSやSGTC、およびPGTCを主徴とする患児には試みる価値のある薬物であると述べているが、それほど期待できる薬物とは思われない。

BZPのTDMも普及してきているが、その臨床的意義は大きなものではない。CZPの有効濃度として、5~70 ng/mlという広範な数値が報告されているが、三浦⁹³⁵⁾は、CZP治療では有効濃度と中毒濃度の一線を画し得ないので、本剤の血中濃度測定の意味は乏しいと指摘している。

AEDとしてのすべてのBZPに共通する短所は、投与初期には有効であるが、連

用するうちに治療効果が失われるという、慣れないし耐性と呼ばれる現象の出現が避けられないことである。耐性が発現すれば増量が必要になるが、鎮静性の副作用が増加し、さらなる耐性が生じるという悪循環に陥る。図10-5に、著者ら⁷¹⁶⁾によるCZPの治療効果に及ぼす耐性の影響を示した。初期効果として、27%の症例の発作が消失し、36%が改善と判定されたが、維持効果をみると、消失と改善がそれぞれ20%と30%に減少し、不変が32%から50%に増加していた。耐性はCPSで出現しやすい傾向があった。耐性の発現は、BZPが難治例への一時的な補助的薬物にとどまっていることの最大の原因である。

Crawleyら²¹²⁾は、BZPの耐性出現の機序は、長期投与によるBZP受容体の減少に求められると述べ、Sher¹²⁷³⁾は、耐性の出現を回避するためにCZPの隔日投与を試み、このような投与方法によって受容体の感受性の低下が防止できると報告している。しかし、Robertson¹¹⁷³⁾は、BZPによる耐性の出現は、受容体という単一の機序では説明できない複雑な現象であると指摘している。



BZP の主要な副作用は眠気と失調である。これらは主として用量依存性の副作用であり、投与初期に出現する眠気は自然経過で消失することが多い。*BZP* は、身体的には極めて安全な薬物であり、特異体質による副作用もない。Suzuki ら¹³⁵⁴⁾ は、主要 *AED* の投与が禁忌となる急性間歇性 Porphyria を合併する症例にも、*CZP* が安全に投与できることを報告している。

BZP の多くは抗不安作用を示すが、患者の精神機能への影響には慎重な配慮が必要になる。特に *CZP* 治療では、精神症状のない患者はそれが誘発される危険性があり、精神症状のある患者はそれが改善する可能性があるという、二面的と呼ばれる向精神作用が指摘されている。著者ら⁷¹⁶⁾ の報告では、22 例の対象症例のうち 8 例 (36%) の精神症状が変化し、5 例は静穏化した~~が~~3 例は悪化していた。Trimble ら¹⁴⁴²⁾ も、*CZP* は高率に小児患者の行動異常を誘発すると指摘している。

BZP 治療では、投与量が一定の臨界点を超えると、逆説的な発作が誘発される危険性がある。好適な例は、太田原ら¹⁰⁴¹⁾ による “Induced Microseizure” であるが、副作用としての眠気の出現が臨界点を越えたことの臨床表出である。*BZP* 治療の要点は、眠気が生じない程度の投与量にとどめることである。実際の治療では、極めて少量から開始し漸増すべきであり、成人患者に *CZP* を使用するのであれば、投与量を 3 mg/day 以下にとどめることが望ましい。*BZP* の急激な減量を中止は、離脱発作の危険性があるために禁忌である¹²³⁵⁾。Fialip ら³²⁵⁾ は、*BZP* による離脱発作の危険性があるのは、生物学的半減期の 5 倍以内の期間であると指摘している。

e) Zonisamide (ZNS)

ZNS は本邦で開発された *AED* である。化学構造の特徴は、Bendisoxazole を基本骨格とし、Sulfonamide 構造を有するが、Ureid 構造をもたないことである。作用機序の特徴は、発作放電の伝播過程を遮断することであり、*SGTC* を含む部分発作への有効性を期待させるものである。Leppik⁸⁰³⁾ は、*ZNS* の生物学的半減期は 27~36 時間であり、成人患者への平均的な投与量は 400~600 mg/day であると指摘している。

八木ら¹⁵⁵⁰⁾ は、本剤の第 II 相試験の結果を以下のように報告している：49 例の難治例に *ZNS* を追加投与し、本剤の有効性と安全性を検討した。平均投与量は 7 mg/kg/day である。38 例 (78%) が *PE* の症例であるが、本剤は *SPS* と *CPS* に有効であった。有効血中濃度は平均 29 $\mu\text{g/ml}$ であり、有効範囲は 10~50 $\mu\text{g/ml}$ であると

B) 向精神薬療法の実際

a) 抗精神病薬

主たる適応は発作間歇期の精神病状態であり、抗幻覚妄想作用と鎮静作用を期待して使用される。一般には経口的に投与されるが、早急な鎮静を必要とする場合は、筋注ないし静注で使用されることもある。情動安定化作用を期待して、ヒステリー症状などに少量が用いられることもある。

Logothetis⁸²⁶⁾によって報告された、抗精神病薬による発作の誘発現象が最大の問題である。Oliverら¹⁰⁶⁸⁾は、抗精神病薬によるけいれん閾値の低下作用を動物実験で証明しているが、危険要因は大量使用と投与量の急激な増減である。鎮静作用による覚醒水準の低下が、この現象に関与している可能性もあるが、Ojemannら¹⁰⁶²⁾は、少量から中等量で緩徐に増量すれば、ほとんどの患者では発作頻度は増加しないと指摘している。

抗精神病薬の中でもけいれん閾値の低下作用が弱い薬物を選択すべきであり、最も多く使用されるのは Butyrophenone 系薬物である。Trimble¹⁴⁴⁰⁾は、この系統の薬物の中では、Pimozide が最も安全であると指摘している。Haloperidol は、時に発作を誘発することがある。Phenothiazine 系薬物では、Chlorpromazine, Levomepromazine など、強力な鎮静作用を有する薬物は避け、Propericiazine, Thioridazine など、作用がより緩和な薬物を選択すべきである。Zotepine は、最も強いけいれん誘発作用を有している⁵¹⁹⁾、てんかん患者には使用すべきではない。

抗精神病薬の選択にあたっては、精神病状態が発現した病態生理学的背景を考慮することが合理的である。Trimble¹⁴⁴⁰⁾は、発作と交代性に生じた精神病状態であれば、けいれん閾値を低下させる抗精神病薬を使用することが論理的であると指摘している。

b) 感情調整剤

てんかん患者が躁状態を呈することは稀であるが、うつ状態は最も高頻度に出現する精神症状である⁷⁵¹⁾。しかし、うつ状態の成因は多彩であり、すべてが抗うつ剤による治療の適応とはならないことに注意を促しておきたい。大沼¹⁰³²⁾は、てんかん患者のうつ状態に対する抗うつ剤の効果を否定している。大熊ら¹⁰³⁰⁾は、躁うつ病に

対する CBZ の予防効果を報告している。感情症状を伴うてんかん患者の AED 治療でも、作用スペクトラムの広い CBZ を優先して使用することは好適である。

高頻度に使用される薬物は、躁状態では Lithium, うつ状態では三環系および四環系抗うつ剤である。Dessain ら²⁵³⁾は、これらの薬物のすべてがけいれんを誘発する危険性をもつと指摘している。Trimble¹⁴⁴⁰⁾は、躁うつ病状態では CBZ の単剤治療とし、必要があれば Lithium を併用するが、精神病性のうつ状態では自殺の危険性が高いため、電気けいれん治療も禁忌にはならないと指摘している。Robertson ら¹¹⁷²⁾も、抑うつの治療に繁用される三環系抗うつ剤は、発作を誘発する危険性を有しているので、単独の少量で治療を開始し、緩徐に漸増すべきであると述べ、電気けいれん治療は禁忌ではなく、精神療法は極めて重要であると述べている。しかし、Devinsky ら²⁵⁴⁾は、電気けいれん治療後の患者は自発性の発作が増加すると指摘している。著者は、てんかん患者に電気けいれん治療を施行した経験はない。

c) 抗不安薬と中枢刺激剤

最も多く使用されている抗不安薬は BZP である。この系統の薬物は、抗不安作用以外にも、催眠作用、抗けいれん作用、筋弛緩作用を有している。抗けいれん作用があること故、てんかん患者への使用に好適であるが、この作用には早晚効果への耐性が出現するため長期的効果は望みがない。

抗不安作用に由来する利点として、内的不安の強いてんかん患者では、BZP が発作の抑制にも有効に作用することがある。しかし、CZP の例にみられるように、この系統の薬物の向精神作用は二面的であることを注意を促しておきたい⁷¹⁶⁾。すなわち、精神症状を悪化させる危険性も内在しているということである。さらに、長期間の連用によって薬物依存が生じることもある。治療的意義のない無意味な長期投与は慎むべきである。

Methylphenidate が、AED の副作用である眠気の改善ないし小児患者の多動症候群への効果を期待して使用されることがある。しかし、成人では習慣性の問題もあり例外的に用いられるに過ぎない。

d) その他の注意事項

向精神薬の使用量は、少量より開始し緩徐に漸増することを含め、一般の精神疾患への投与量と本質的な差異はない。投与期間の方が重要な問題である。基本的に

必要最低限にとどめるべきであり、漫然とした長期投与は好ましくない。

すべての薬物治療に共通することであるが、身体的および神経学的副作用の監視が必要である。AEDと向精神薬が併用されるため、薬物間相互作用が問題になる。Trimble¹⁴⁴⁰⁾は、酵素誘導作用を有するAEDが、抗精神病薬の血中濃度を低下させる可能性があるとして指摘している。MacCallum⁸⁴⁹⁾は、LithiumとPHTの間の相互作用のために、通常血中濃度で中毒症状を呈した症例を報告している。これまでの報告では、相互作用の臨床的意義はそれほど大きくはないが、随時AEDのTDMを施行することが望ましい。

てんかんに合併する精神症状の治療では、使用頻度の多い抗精神病薬、Lithium、抗うつ剤のいずれもがけいれん発作を誘発する危険性を有している。そのような危険性を最少のものとするためには、厳密な適応の選択と緩徐な増量が不可欠である。

著者略歴

久郷敏明 (くごう としあき)

- 1947年 埼玉県に生まれる
1972年 岡山大学医学部卒業
1978年 岡山大学附属病院神経精神科助手
1979年 国立岩国病院精神科医長 医学博士 (岡山大学)
1982年 医療法人十全会十全第二病院院長
1984年 国立療養所山陽荘病院神経科医長
1987年 香川医科大学精神神経科講師

日本神経精神薬理学会理事

日本てんかん学会評議員

日本総合病院精神医学会評議員

てんかん学の臨床

1996年 5月30日 初版第1刷発行

1998年 6月19日 初版第2刷発行

著 者 久 郷 敏 明

発 行 者 石 澤 雄 司

発 行 所 蠶 星 和 書 店

東京都杉並区上高井戸1-2-5 〒168-0074

電 話 03(3329)0031(営業部) / (3329)0033(編集部)

FAX 03(5374)7186