

難治性てんかん 症例検討

茜部店

1. はじめに

てんかんは比較的頻度の高い疾患であり、薬局薬剤師が外来処方に係わることが多い疾患である。とくに小児に発症するてんかんは多彩であり、予後のきわめて良いもの、難治が予測されるもの様々だ。したがってその治療にはそれぞれ特有の配慮をすることが必要である。適切で十分な抗てんかん薬の治療によってもてんかん発作の抑制が困難な症例を検討する。

2. 患者背景

生後まもなく、「てんかん」と診断された女児。

K医療センター退院後 H22 年 10 月(生後 9 か月)に初来局される。

その後も何度か入退院を繰り返し、静岡てんかんセンターを受診。

K医療センター Dr と共に治療法の選択について相談、薬の変更などあり。

今なお不安定な状況が続く。

薬は鼻注投与、食事は経口摂取である。

女児 2歳9か月 K医療センター 小児科

(R p) 2012/09

- ① クラリスDS10%小児 50mg 分1 朝食後
- ② デパケン細粒 40% 350mg 分2 朝、夕食後
- ③ トピナ錠 25mg (粉砕) 25mg 分2 朝、夕食後
- ④ エルカルチン錠 100mg 3錠 分1 夕食後
- ⑤ オノンDS10% 0.7g 分2 朝、夕食後
- ⑥ ガスターD錠 10mg 1錠 分1 寝る前
- ⑦ ゼスラン小児用細粒 0.6% 1.2g
ムコダイン DS50% 360mg 分3 朝、昼、夕食後
- ⑧ ラクツロース・シロップ 60% 9ml 分3 朝、昼、夕食後
- ⑨ ソリターT 配合顆粒 3号 (4g/包) 1包
- ⑩ 臭化カリウム 400mg 分3 朝、昼、夕食後
- ⑪ エンシュア・H (バニラ) 250ml 2缶/day
- ⑫ ダイアアップSup 4mg 1個 発作時 10回分
- ⑬ アルピニーSup 100mg 10回分
- ⑭ トリクロールシロップ 10% 8ml 不眠時

(解説)

- ①、⑤、⑦は慢性副鼻腔炎による鼻水、痰の絡みがある為処方。
- ②はてんかん発作の第一選択薬。当初はテグレトールが処方されていたが見直されデパケンになる。
- ③は、発作が続く為、静岡てんかんセンターDrと相談の上追加処方された。落ち着いたかに見えたが再び発作が続くため、最近⑩臭化カリウムが追加された。なお3ヶ月前までマイスタンが処方されていたが、静岡てんかんセンターDrより「長期投与しても意味が無い」とのことで漸減、最終的にカットとなった。
- ④デパケンを長期服用しているとカルニチン欠乏を起こすため本剤投与。
 - ⑥デパケンによる吐き気、食欲低下など胃腸障害を防ぐ為処方。
 - ⑧乳児の便秘症の為処方。
- ⑨腎臓機能が低下しているため水分摂取は必修。
- ⑪平均体重より下回っている為処方。
- ⑬入院中に院内感染し発熱あり。予備の為処方
- ⑫熱性痙攣歴あり
- ⑭夜になると覚醒し不眠状態に。どうしても、という時だけ服用。

3. 難治性てんかん

てんかんの70~80%は薬物療法によって発作をコントロールできるが、残りの20~30%は抗てんかん薬にあまり反応しない難治性てんかんとなる。ただし、難治性てんかんの中には、適切かつ十分な薬物治療がなされていないために、見かけ上、難治性にみえる仮性難治性てんかんがまぎれている場合があり、本当の難治性てんかんとの見極めが重要である。

4. てんかんの分類

てんかんは、「原因」と「発作タイプ」の組み合わせから大きく4つに分類される。

てんかんの4大類型	発作タイプ	
	部分発作	全般発作
原因不明	特発性局在関連性てんかん	特発性全般てんかん
腫瘍や交通事故による脳の器質的異常が原因	症候性局在関連性てんかん	症候性全般てんかん

4つに分類された病名は、発作の原因の不明な「特発性てんかん」と原因が明らかな「症候性てんかん」、さらに、部分発作の「局在関連性てんかん」と全般発作の「全般てんかん」の組み合わせから、特発性局在関連性てんかん、特発性全般てんかん、症候性局在関連性てんかん、症候性全般てんかん、となる。なお、てんかんの原因分類にはもう1つ「潜因性」という概念があり、症候性と考えられるものの、現在の医学では原因を特定できないものを指す。

今回の症例：症候性（潜因性）全般てんかん について

早期ミオクロニー脳症、サプレッションバースト*を伴う早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群）、ウ

エスト症候群、レノックス・ガストー症候群などが代表的。これらは「てんかん性脳症」にも分類され、頻回に続く全般発作、激しい脳波異常、高率な知的機能の低下が特徴で、きわめて治りにくいタイプのてんかん群である。

*サプレッションバースト:

脳波上で、振幅の小さい波の時(サプレッション)と振幅の大きい波の時(バースト)とが交互に現れる。低酸素性脳症、ヘルペス脳炎、視床下部病変、バルビツール酸系薬物中毒等のほか、幼児の特殊なてんかんでもみられる。病態としては大脳皮質と皮質下灰白質が広範に障害された場合に出現すると考えられており予後不良の徴候である。

1) 早期ミオクロニー脳症

生後3ヶ月以内、多くは新生時期に発症する脳波上サプレッションバースト(*)を示す難治性のてんかん。発作はミオクロニー発作と部分発作が中心で無呼吸、顔が紅くなるなどの自律神経症状を伴う眼球偏位、部分的間発作、複雑部分発作や二次性全般化部分発作が覚醒、睡眠時ともに頻繁する。薬剤に反応しないことが多く、予後は不良で障害が残ったり、死亡する例も少なくない。

<治療薬=バルプロ酸、PB、ゾニサミド、クロバサム、臭化カリウム、トピラマート>

2) サプレッションバーストを伴う早期乳児てんかん性脳症

生後数か月以前の乳児早期に頻繁する強直発作が特徴として、脳波で覚醒、睡眠を問わず維持的にサプレッションバーストが認められる難治性のてんかん。生後4~6か月の間にウエスト症候群に移行し、一部はさらに1歳以降にレノックス・ガストー症候群に移行することが多いとされる。薬剤に反応しないことが多く、発作が消退しても心身の障害を残し早期死亡も少なくない。「大田原症候群」ともいう。

<治療薬=フェノバルビタール(大量)、ゾニサミド、ACTH(治療抵抗性)>

3) West(ウエスト)症候群

多くは生後4~7か月で、ほとんどは生後12か月までに発症する。物音にびっくりしたかのように手足を伸ばしたり曲げたりする強直発作に加え、重篤な精神・運動機能障害をあわせてもつ乳児期独特の難治性てんかんである。発作は数秒の間隔をおいて数回繰り返えし、発作は1日数~数10回生じます。今まで顔をみて微笑んでいたのに笑わなくなったなど、今までできていた周囲への反応が鈍ったように周りが感じることもある。予後はあまり良くなく、発作が消退しても知的障害を残す事が多く、一部はレノックス・ガストー症候群に移行する。

<治療薬=ACTH、バルプロ酸、ゾニサミド、クロナゼパム、ニトラズパム、ビタミンB6>

4) レノックス・ガストー症候群

2~8歳(特に3歳~5歳に起きやすい)に発症し、ウエスト症候群などの他のてんかん性脳症から移行してくる例が多くみられる難治性てんかん。強直発作が主体で、他に欠伸発作やミオニー発作、脱力発作など多様な発作のタイプを示す。重篤な知的機能の低下を残すことが多いとされる。

<治療薬=多様な発作あり、それに対し多剤併用、バルプロ酸、フェニトイン、PB、エトサキシミド、クロバザム、ニトラゼパム、クロナゼパム、トピラマート>

5. まとめ

症候性（潜因性）全般てんかんは4つに分類されておりそれぞれ治療方法も異なる。以上調べた結果から今回の症例はミオクロニー症候群と推測される。今後このような難治性の症例があった場合、どの分類に属するか十分な情報を収集する事によってより病気を理解し、治療法について具体的なアドバイスができるのではないかと思う。

また、抗てんかん薬の副作用には治療開始後2～3週間でみられる過敏症型の早期のものと、ゆっくりと発症する後期のものがある。早期のものはカルバマゼピンやフェニトインなどの発疹はよく知られているし、葉酸や骨のミネラル代謝の障害などは後期の副作用である。また、フェニトインによる歯肉肥厚、バルプロ酸による肝障害、膵炎など特定の抗てんかん薬に特有の副作用がある。よって、副作用のモニターを薬剤師がしっかり行うことは重要である。

さらに、公表されている各抗てんかん薬の治療域はおおよその目安であり、各患児に絶対的なものではないことを念頭におくべきである。この患児のように抗てんかん薬を3種類以上併用にもなると相互作用による血中濃度の変動も懸念される。また抗てんかん薬以外の薬剤との相互作用も多数報告されているため治療域・相互作用には特に注意が必要である。

今後も薬の変更あるいは追加されることがあると考えられるので、患児の状態をよく観察し情報収集して、薬物動態・相互作用に注意した投薬を心掛けたい。