

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

てんかんをめぐって (1995.02) 15巻:155~159.

Carbamazepineにより発作増悪した小児の症候性部分てんかんの3例

宮本晶恵, 高橋悟, 沖潤一

Carbamazepine により発作が増悪した小児の 症候性部分てんかんの3例

旭川医科大学小児科

宮本 晶恵 高橋 悟 沖 潤一

はじめに

Carbamazepine (CBZ) は、部分発作の第1選択薬として広く用いられている。旭川医科大学小児科において、部分発作と診断した場合は第1選択としてCBZを用いている。しかし、まれにCBZにより発作が増悪することが報告されている¹⁻¹⁰⁾。増悪例は、全般てんかん、未決定てんかんが多く、部分てんかんの報告は少ない。今回、私達は昭和61年から平成5年までの8年間に部分発作をもつ患児130例(うち明らかな脳の器質的障害をもつもの54例)にCBZを投与し、3例でCBZによる発作が増悪したので報告する。

症 例

症例1 5歳10カ月、男児(身長112.5cm、体重20.5kg)。在胎37週5日、3140gで出生。新生児仮死および新生児痙攣があり、独歩は1歳6カ月、言語発達も遅れ、3歳時に熱性けいれんが2回あった。弟にも熱性けいれんがあった。

4歳1カ月時から無熱時に口をもぐもぐさせ眼球を上転させる複雑部分発作が数カ月に1回出現した。4歳8カ月より近医にて valproate (VPA) を開始されたが発作はコントロールされず、CBZを追加し漸増されたが部分発作の発作頻度は月数回に増加した。さらに、5歳7カ月頃から、脱力発作が1日に数十回出現してきたた

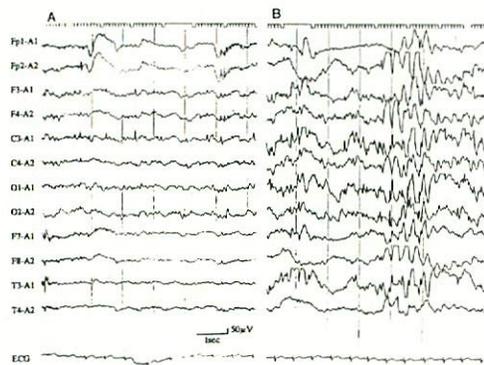
め当科を受診し入院した。

入院時現症では痙攣性両麻痺があり、流涎が認められ、WPPSIによるIQ61であった。4歳8カ月時、治療前の脳波(図1A)で浅眠期に左中心部に棘波、右後頭部に鋭波が散在していたが、5歳5カ月時の脳波(図1B)で左中心部、両側後頭部優位の全般性棘徐波複合が認められ、背景波に3~4Hzの徐波の混入が増加していた。発作時脳波ポリグラフによって、左頭頂部優位に1.5Hz棘徐波が出現し、その徐波に一致して筋電図で右上肢の拮抗筋の筋活動がともに中断され、脱力発作であることを確認した(図2)。頭部MRIでは大脳皮質の軽度萎縮が認められた。CBZを減量中止後、数日で脱力発作は消失し流涎も減少した。2週後に複雑部分発作をおこしたのでphenytoin (PHT)を開始し、以後2年間に複雑部分発作が2回あったが、7歳5カ月時の脳波では、左頭頂部に棘波が散在するのみで、WISC-RはIQ93と著しく改善していた。

症例2 12歳、男児(身長177.6cm、体重83.6kg)。周産期異常なし。2歳時に熱性けいれん1回。3歳の時に2mの高さのアスレチック遊具から落下し、右頭頂骨陥没骨折した。弟は前頭葉てんかんであった。

12歳の時から、急に右上肢尺側の感覚が鈍くなり、力が入らなくなる単純部分発作が数日に1

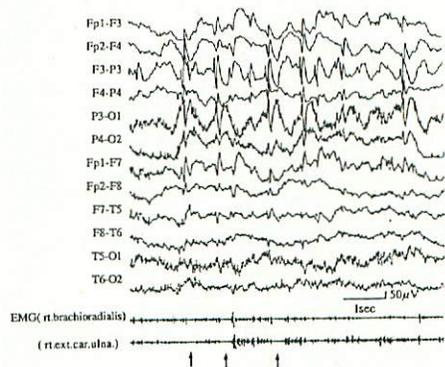
回出現するようになった。右頭頂部に手術痕があったが、発作間欠期に知覚障害や運動麻痺は認めなかった。頭部MRIは異常なかった。CBZ開始前の脳波(図3A)では、浅眠期に右頭頂部、左前頭部に独立して棘波が認められ、CBZを300mgから開始したが発作の頻度は変わらず400mgに増量したところ発作は両側上肢に広がり、さらに複雑部分発作が加わった。この時の脳波(図3B)では全般化する3.5Hzの不規則棘徐波複合が認められた。CBZを減量中止しPHT 200mgに変更後、発作は消失した。2年後の脳波(図3C)では右頭頂部に棘波が認められるのみであった。



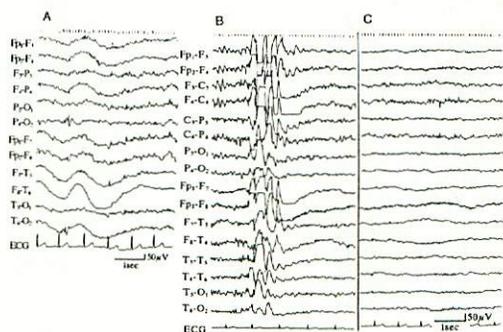
【図1】症例1A：4歳8ヶ月，治療開始前の脳波。左頭頂部を中心に棘波，右後頭部に鋭波が散在している。B：5歳5ヶ月，VPA 400mg，CBZ 280mg内服時。左中心部，両側後頭部優位に全般化する不規則棘徐波複合が見られる。

症例3 2歳11カ月女児(身長96.5cm。体重13.5kg)。すでに沖らが異所性灰白質として報告している¹⁰⁾。1日数回の複雑部分発作が出現し、発作間欠期脳波で左頭頂部に棘波が認められた。前医でのphenobarbitalにCBZ80mgを追加後、翌日から発作は1日20回に増加した。

CBZを200mgまで漸増しdiazepam (DZP)を併用すると、発作は二次性全般化し1日80回にもおよんだ。CBZを漸減しDZPを中止すると翌日から発作は減少し、PHTを追加後16日目から発作消失し以後良好に経過している。



【図2】症例1の発作時脳波。左頭頂部から全般化する1.5Hzの棘徐波複合の徐波に一致して(↑)，筋電図で脱力発作が確認された。



【図3】症例2A：CBZ開始前。右頭頂部，左前頭部に棘波が散在している。B：CBZ 400mg内服時。全般化する3.5Hz不規則棘徐波複合が認められる。C：PHTに変更2年後。右頭頂部に棘波が散在するのみである。

3症例は各々、低酸素性虚血性脳症、頭部外傷、異所性灰白質といった脳の比較的広範な障害に関連した症候性部分てんかんであり、てんかん分類は側頭葉てんかん1例、頭頂葉てんかん2例

【表1】3症例のまとめ

No 年齢 性 中枢神経障害	CBZ投与前		CBZ投与後、発作増悪時				
	てんかん 分類	発作型	発作型	投与量 (mg/kg)	併用薬	脳波	CBZ血中 濃度(μ g/ml)
1 5歳 男 低酸素性虚血性脳症	TLE	複雑部分発作	脱力発作 複雑部分発作	13.6	VPA	1.5-2Hz DSW	8.9
2 12歳 男 頭部外傷	PLE	単純部分発作	複雑部分発作 単純部分発作	4.8	—	3.5Hz DSW	7.7
3 2歳 女 異所性灰白質	PLE	複雑部分発作	二次性全般発作	5.9	PB DZP in lt. P	1.5Hz SW	7.0

TLE; temporal lobe epilepsy PLE; parietal lobe epilepsy

DSW; diffuse spike-wave SW; spike-wave

lt.; left P; Parietal T; Temporal

であった(表1)。発作型はCBZ投与前は複雑部分発作が2例、単純部分発作が1例であった。CBZ投与後、全例で部分発作が増悪し、症例1では脱力発作が新たに出現した。脳波は、CBZ投与前はいずれも焦点性の棘波あるいは棘徐波が散発していたが、CBZ投与後、2例では全般性棘徐波複合が出現した。また、背景波は症例1と3では、徐波が増加していた。発作増悪時のCBZ投与量は4.8~13.6mg/kg、血中濃度は7.0~8.9 μ g/mlといずれも治療域であった。

考 按

1983年、Shieldらの報告¹⁾以来、欠神発作やミオクロニー発作などをもつ全般てんかんにおいて、CBZによってminor motor seizuresが増悪することがあることは広く認識されてきた。これらにおいては、発作型診断を確実にして薬剤選択をすることによって増悪を防ぐことができる。しかし、部分発作の治療にCBZを開始

して発作が増悪した場合、元々のてんかんの臨床経過であるのか、CBZによるものかを判断することは困難なことが多い。また、どのような患者において増悪するのかは明らかにされていない。

今回の3症例は、比較的広範な脳の器質的障害に関連した症候性部分てんかんであるという共通点があった。これまで増悪例の文献報告ではShieldら¹⁾は5例中3例、Sneadら²⁾は15例中6例、高橋ら³⁾は4例中2例に脳の器質的障害があった。私達の症例と文献報告から、広範な脳の器質的障害がCBZによる発作増悪をきたす危険因子の1つであることを示している。

次にCBZによって増悪されやすいてんかん分類として、Hornらは欠神てんかん、前頭葉てんかん、Lennox-Gastaut症候群、severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI)をあげている³⁾。林らは、SMEI 2例、前頭葉てんかん疑い1例、未決定てんかん1例を報告している⁷⁾。発作分類と

しては、複数の発作型をもつ症例の報告が大部分を占めている^{1,2,4,7)}。一方、小児特発性部分てんかんにおいても、CBZによって発作が誘発した報告がある^{5,9)}。増悪例の年齢は、調べ得た限りでは成人の報告は少なく小児が多く、2歳から12歳が約70%を占めている。このことは、CBZによる増悪が、年齢に伴う脳の成熟とけいれん準備性の変化に関連している可能性を示している。

これまで増悪例の頻度は明らかではなく、稀であるとされているが、今回、130例中3例(2.3%)、脳に明らかな器質的障害を持つ54例中3例(5.5%)に発作の増悪が認められた。したがって、小児の症候性部分てんかんにおいてCBZによる増悪はきわめて稀な現象ではなく、てんかん診療において考慮すべきことである。

文 献

1. Shields WD, Saslow E.(1983) Myoclonic, astatic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology* 33, 1487-1489.
2. Snead OC, Hosey LC.(1985) Exacerbation of seizures in children by carbamazepine. *N Engl J Med* 313, 916-921.
3. Horn CS, Ater SB, Hurst DL.(1986) Carbamazepine-exacerbated epilepsy in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2, 340-345.
4. Lerman P.(1986) Seizures induced or aggravated by anticonvulsants. *Epilepsia* 27, 706-710.
5. 稲月 原, 梶 鎮夫 (1988) Carbamazepineによっててんかん発作が増悪した良性小児部分てんかんの2例. *脳と発達* 20, 320-324.
6. 高橋留利子, 萩原真理子, 渡部 学, 菅るみ子, 高橋志雄, 熊代 永.(1993) Carbamazepineにより発作の増悪をきたした全般発作の4例. *てんかん研究* 11, 15-22
7. 林 北見, 池中晴美, 小林由美子, ら.(1993) カルバマゼピンによっててんかん発作が増悪した4症例の検討. *東女医大誌* 10, 236-242.
8. 奥野武彦, 伊藤正利, 藤井達哉, ら.(1989) Carbamazepineによりてんかん発作が増悪したと思われる小児例. *臨床脳波* 10, 695-697.
9. 麻生幸三郎, 山本直樹, 猪熊和代, ら.(1984) 脱力発作を伴ったローランドてんかんの1例. *てんかん研究* 2, 141-146.
10. 田中 薫, 服部英司, 南浦保生, ら.(1993) カルバマゼピンにより、発作が誘発された2例. *大阪てんかん研究会雑誌* 4: 59-65.
11. 沖 潤一, 伊藤淳一, 楠 祐一, 長 和彦.(1991) 抗痙攣剤開始後部分発作が頻発し、MRIで異所性灰白質と診断した1女兒例. *脳と発達* 26, 405-410.

Summary

Exacerbation of seizures by carbamazepine in three children with symptomatic localization related epilepsy

Akie Miyamoto, MD, Satoru Takahashi, MD, Junichi Oki, MD.

Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College, Asahikawa

We treated one hundred and thirty epileptic children with carbamazepine (CBZ) for eight years. Out of them, three children with symptomatic localization-related epilepsy, aged 2 to 12 years, developed exacerbation of seizures. Their epilepsy were associated with hypoxic ischemic encephalopathy, head injury and ectopic gray matter. Despite the serum levels of CBZ ($7.0\sim 9.5\ \mu\text{g}/\text{ml}$) being within the therapeutic range, all of them had more frequent and severe partial seizures than before taking CBZ and one developed new atonic seizures. Diffuse irregular spike-wave complex appeared on EEG in two children. Following discontinuation of CBZ in addition to replacement with phenytoin, their seizures became well-controlled and EEG findings improved except for residual focal spikes. Although CBZ is a widely used and effective antiepileptic drug for partial seizures, it should be kept in mind that CBZ may exacerbate seizures in children with symptomatic localization related epilepsy.