

原 著

Panayiotopoulos 症候群に有効な抗てんかん薬についての後方視的検討

東京女子医科大学医学部小児科学

ヒラノ ヨシコ オグニ ヒロカズ オオサワ マキコ
平野 嘉子・小国 弘量・大澤真木子

(受理 平成24年11月26日)

Retrospective Study of the Efficacy of Anti-Epileptic Drugs for Children with Panayiotopoulos Syndrome

Yoshiko HIRANO, Hirokazu OGUNI and Makiko OSAWA

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

Panayiotopoulos syndrome (PS) is an idiopathic focal epilepsy that occurs in early and mild-childhood. Seizures in PS are characterized by initial autonomic symptoms, infrequent recurrences and remission in children younger than 12 years of age. However, in 10–20% of PS cases, the seizures are frequent and resistant to anti-epileptic drugs. Here, we retrospectively analyzed the efficacy of anti-epileptic drugs (AEDs) for children with PS who had recurrent seizures and underwent various AED trials. Subjects were 26 children who had more than six seizure recurrences during the clinical course of PS. The mean age of epilepsy onset was 47 ± 22 months and the mean total number of seizure recurrences was 11.5 times. On average, three AEDs were used, among which sodium valproate (VPA), carbamazepine (CBZ) and clobazam (CLB) were effective and safe. VPA was most effective at a serum concentration $>100 \mu\text{g/ml}$. In CBZ trials, seizures or electroencephalogram features worsened in some cases. CLB appeared to be effective and safe, particularly when used in combination with VPA or CBZ, despite the limited number of trials ($n=6$).

Key Words: Panayiotopoulos syndrome, idiopathic focal epilepsy, autonomic symptoms, anti-epileptic drugs

緒 言

Panayiotopoulos 症候群 (PS) は、正常発達の幼児に好発する特発性部分てんかんである。発作症状は、自律神経症状が主体であり、重積発作を起こしやすいが、経過中の発作回数は5回以内と少なく12歳までに軽快する、非常に予後の良好なてんかん症候群であるとされている¹⁾。PSが世界的に認知されるようになったのは最近であるが、東京女子医科大学病院小児科では以前より調査研究を行い、その発展に貢献してきた²⁾。PSは、1988年にPanayiotopoulosが幼児期に発症する特異な後頭葉てんかん症例を報告したのが始まりであるが³⁾、当初はGastautが報告した学童期後半に好発する後頭部に突発性異常波をもつ小児てんかん (childhood epilepsy with occipital paroxysms: CEOP)⁴⁾の幼児型と考えられ、早発型CEOPと名づけられた。しかし、発作型が嘔吐から始まる自律神経発作と、CEOPとは異なる症状であ

り、また脳波所見も合致することは少なく、稀な症候群と考えられていた。一方、当科では臨床症状が一致する早発型CEOPにおける一連の研究を行い、脳波所見が後頭部に限らず移動性、多焦点性であることを確認し⁵⁾、後頭葉てんかんではないことを報告した⁶⁾。のちにPanayiotopoulosらも早発型CEOPと全く同様の臨床症状を呈し、異なる脳波焦点を呈する例の存在を認め、発作間欠期脳波所見の特徴は多焦点性であると訂正した⁷⁾。結局、後頭葉てんかんや後頭葉発作という概念におさまらない特発性部分てんかんということで2001年よりPanayiotopoulos症候群という名称に変更され、2001年ILAE国際てんかん分類案で新たな幼児型の特発性部分てんかんとして規定された⁸⁾。現在では、全小児てんかんの約6%と二番目に頻度の高い特発性部分てんかんであり⁹⁾、発達正常の幼児が突然てんかん重積を生じるものの、その後の予後は非常に良好な疾患であると世

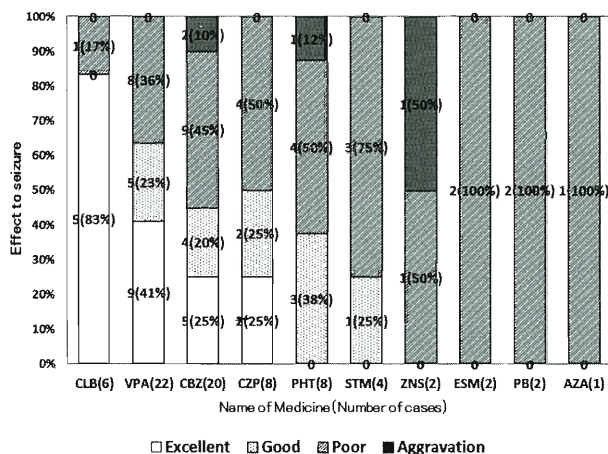


Figure Efficacy of various anti-epileptic drugs (N = 26)

CLB: Clobazam, VPA: Sodium valproate, CBZ: Carbamazepine, CZP: Clonazepam, PHT: Phenytoin, STM: Sultiame, ZNS: Zonisamide, ESM: Ethosuximide, PB: Phenobarbital, AZA: Acetazolamide

界的にも認知されるようになった。PSは、非常に予後がよく、発作回数も少ないことから、治療として抗てんかん薬 (antiepileptic drugs : AED) は必要ない、と考えられている。しかし、なかには発作回数が多く、AEDを要する場合がある。今回、発作回数の多いPSに対して使用したAEDを後方視的に調査し、有効性について比較検討した。

対象および方法

当院で最近10年以内に経過観察しえたPS患者106例のうち、発作回数が6回以上である26例(男性14,女性12)を抽出した。PSの診断は、①てんかん発症年齢が1~12歳②嘔吐や吐き気などの自律神経発作の存在③後頭領域あるいは中心・側頭領域、前頭極領域における焦点性あるいはすべてを含む多焦点性てんかん性脳波異常の存在④明らかな精神発達や神経学的異常のないこと⑤CTあるいはMRIなどの頭部画像検査で明らかな異常のないこと、のすべてを満たすものとした。対象は、全例AEDによる治療を受けていた。てんかん発症年齢、発作回数、AED使用数、有効AED、血中濃度について後方視的に比較検討した。AEDの効果判定は、使用前後の発作回数、発作持続時間で判定した。発作減少・軽減80%以上を著効、50%以上を有効、50%以下を無効とし、逆に50%以上増加した場合を悪化とした。また5例以上で使用されていたAEDについてその効果と副作用を検討した。Kruskal-Wallis検定を行い、 $p < 0.05$ を有意として検定した。

結果

対象患者のPS発症年齢は 47 ± 22 ヵ月と、発作回数の少ないPS患者(54 ± 17 ヵ月)と比べ、差異はなかった。全発作回数は平均11.5回(平均重積発作1.3回、平均非重積発作10.2回)であり、非重積発作が圧倒的に多かった。使用したAEDは平均3(1~8)剤であった。Figureの如く使用頻度が多かったのは、バルプロ酸ナトリウム(sodium valproate : VPA)、カルバマゼピン(carbamazepine : CBZ)、クロナゼパム(clonazepam : CZP)、フェニトイン(phenytoin : PHT)、クロバザム(clobazam : CLB)であった。また、VPA、CZP、CLBは半数以上が著効/有効の効果を得たが、CZPはその半数に眠気がみられ内服中止となった。CBZ、PHT、CZPは無効/悪化を半数以上で認め、かつCBZ、PHTでは発作の増悪を認めた(Figure)。有効AED開始時期は 88 ± 3 ヵ月であり、開始後の発作回数は平均1.1回と激減した。投与開始時期は、VPA 88ヵ月、CBZ 101ヵ月、CZP 70ヵ月、PHT 60ヵ月、CLB 102ヵ月であり、開始前の発作回数に明らかな有意差はなかった。また、投与前に各種AEDが使用されていた。効果は、CLB 6例中著効5例(83%)、VPA 22例中著効9例(41%)、有効5例(23%)、CBZ 20例中著効5例(25%)、有効4例(20%)、CZP 8例中著効2例(25%)、有効2例(25%)(2例とも眠気が出現)、PHT 8例中著効0例、有効3例(38%)、であった。有効例以上が多く、かつ副作用が出現しなかったVPA、CBZ、CLBの三群間で有意差検定を行ったが、有意差はなかった(Table)。著効時の血中濃度は、VPAで $80 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ が4例、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上が4例と、比較的高用量で使用した際に有効であった。CBZ、CLBは通常の血中濃度で効果が得られた。また、CLBは単独ではなく、VPAまたはCBZの効果が乏しいために付加し、有効性が確認された。その後の長期使用にてもCLBの耐性化が確認された例はなかった。

考察

PSは、全小児てんかんの約6%と非常に高頻度に見られる特発性部分てんかんである。発作時間が長く、重積に陥ることが多いものの、発作予後は非常に良好で、発作回数も少ないため、推奨されている治療法は発作時のジアゼパム坐薬に留まる。以前当院で106例を検討した結果でも¹⁰⁾、全発作回数5回以内は65%で、77%は発症後3年以内に発作消失に至っており、一般的にはAEDは必要ないことを

Table Comparison of VPA, CBZ and CLB.

| | VPA (n=22) | CBZ (n=20) | CLB (n=6) |
|---|---|-----------------------------------|---|
| Excellent response (%) | 9 (41) | 5 (25) | 5 (83) |
| Good response (%) | 5 (23) | 4 (20) | 0 (0) |
| Average age at starting AED (months) | 88 | 101 | 102 |
| Number of AEDs used before the introduction of given AED (Number) | CBZ (4), CZP (2), CLB (1), PHT (2), ZNS (1), ESM (1), STM (1) | VPA (3), PHT (2), PB (1), ZNS (1) | VPA (4), CBZ (4), CZP (1), PHT (2), PB (1), STM (2) |
| Serum AED concentrations ($\mu\text{g/ml}$) | 90-100 | 4 | 8-10 |
| | >100 | 4 | 3 |

VPA was the most effective at a serum concentration $>100 \mu\text{g/ml}$. CLB was more effective when used in combination with VPA or CBZ.

確認した。しかしその一方で、17%の症例は経過中に10~20回発作を繰り返し、発作有期間は5年以上に及んだ。それでも12歳までには発作消失に至り、長期経過は良好であったが、発作回数が多い時期には、発作による日常生活の制限や、多動や認知機能の低下が出現する可能性があり、やはりAEDを開始すべきと考えられた。また、発作回数の多いPS児の特徴として、知的発達は正常範囲内だが、言語性IQと動作性IQのアンバランスさ、視覚運動認知、読解・書字・計算能力の不器用さの合併が報告されている¹¹⁾。当院の研究でも、初診時に知能・発達評価を行った結果、36%に軽度の発達・行動異常が認められた¹²⁾。このように微細な脳機能の障害があると、発作回数が多くなる傾向にあると考えられたが、逆にAEDの選択を誤ると、副作用により更に認知行動異常が増悪する可能性があるため、不適切なAEDの投与は避けるべきである。

さて、PSは余りにも予後が良好と考えられているため、AEDに対する研究はほとんどなく、VPAやCBZ、PB、PHTが有効であったという報告が散見されるのみである¹³⁾¹⁴⁾。今回の研究で、初めて後方視的に有効性の検討を行い、VPA、CBZ、CLBの有効性が確認された。VPAは非常に有用であり、部分てんかんに有効な様々な薬を使用しても抑制できなかった症例にも効果があった。しかし、単剤で使用する際は血中濃度 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の大量療法を行って初めて効果が期待できることが多かった。今回の研究にてVPAによる副作用が出現した症例は確認されなかったが、高用量のVPAを長期間継続することは副作用の点からも慎重にならざるを得ないであろう。一方、部分てんかんではあるがCBZの効果はVPAより劣った。特発性部分てんかんの一部では、CBZにて脳波が悪化することが知られている¹⁵⁾。と

くにPSでは多焦点性鋭徐波複合が主体であり、CBZで広汎化し増悪することがある。本研究でもこの現象がみられた。また、CBZの副作用では認知の問題をきたすこともあり¹⁶⁾、CBZを第一選択薬にするときは、これらの事柄に注意して使用すべきと考えられた。CLBは使用数が少ないもののその有効性に期待ができる結果であった。通常量で有効性が確認できており、また脳波の悪化や認知行動への影響も認めなかった。第一選択薬となり得るが、ベンゾジアゼピン系薬剤としての耐性の問題がPSにも起こり得るのか否かは、対象人数や使用期間の問題から本研究では検討できなかった。長期使用での耐性化の可能性があるのであれば、CLBの使用法として、たとえばVPAを第一選択薬として、血中濃度は $100\mu\text{g/ml}$ を超えない状態で継続し、発作が抑制されなければCLBを第二選択薬として使用する、またはCBZであれば脳波が悪化しない低用量にとどめ、発作があればCLBを第二選択薬として併用するなどの使用法が望ましいと考えられる。

今回の研究では、部分てんかん治療薬であるゾニサミド (zonisamide : ZNS)、トピラマート (topiramate : TPM)は使用人数が少なく、検討に含まれていない。また、新規抗てんかん薬であるレベチラセタム (levetiracetam : LEV)、ラモトリギン (lamotrigine : LTG)が発売される前の検討であり、それらの薬剤も含まれていない。しかし、小児の特発性部分てんかんで最も多い、中心側頭部に棘波を有する良性小児てんかん (benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes : BCECTS)では、LEV単剤のみでも認知行動面に影響せず発作抑制可能であるという報告やCSWS症例にも有効であるという報告が相次いでいる¹⁷⁾¹⁸⁾。PSにおいてもLEVが有効である可能性が十分に考えられ、今後はLEVの有効

性も検討していく必要がある。本研究は、後方視的な観察研究であり、その結果の解釈については限界がある。今後、多数例における前方視的比較研究が必要である。

結 論

発作回数が少ないとされる PS 患者のなかにも発作回数の多い群が一部存在し、AED の調整が必要とされる。今回の検討で、VPA と CLB がより有効であることが確認された。VPA は高用量であるほど発作には有効であるが、一方で副作用の問題があり、CLB では今回の検討では認められなかったが、効果の耐性が報告されているので、今後さらに多数例での検討が必要である。また、PS は特発性部分てんかんであるが一部の症例では脳波異常も活発で広汎化する可能性が指摘されており、CBZ の使用の際には注意が必要であると考えられた。

謝 辞

データの統計処理について御指導戴いた、小児科 加藤郁子先生に深謝いたします。

開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Johnston MV: Seizures in childhood. In Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition (Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB ed), pp2457-2483, Saunders, Philadelphia (2007)
- 2) Oguni H, Hayashi K, Imai K et al: Study on the early-onset variant of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms otherwise described as early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* **40** (7): 1020-1030, 1999
- 3) Panayiotopoulos CP: Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **51**: 1448-1451, 1988
- 4) Gastaut H: A new type of epilepsy: benign partial epilepsy of childhood with occipital spike-waves. *Clin Electroencephalogr* **13**: 13-22, 1982
- 5) Ohtsu M, Oguni H, Osawa M et al: EEG in children with early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome: Panayiotopoulos Syndrome. *Epilepsia* **44**: 435-442, 2003
- 6) Oguni H, Hayashi K, Funatsuka M et al: Study on early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Pediatr Neurol* **25**: 312-318, 2001
- 7) Panayiotopoulos CP: Extra-occipital benign childhood seizures with ictal vomiting and excellent prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **66**: 82-85, 1999
- 8) Engel J Jr: A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* **42**: 796-803, 2001
- 9) Ferrie C, Caraballo R, Covanis A et al: Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Developmental medicine and child neurology* **48** (3): 236-240, 2006
- 10) 平野嘉子, 小国弘量, 舟塚 真ほか: Panayiotopoulos 症候群 106 例の臨床・脳波学的検討. *日本小児科学会雑誌* **113** (3): 522-527, 2009
- 11) Ohtsu M, Oguni H, Imai K et al: Early-onset form of benign childhood epilepsy with centro-temporal EEG foci—a different nosological perspective from Panayiotopoulos syndrome. *Neuropediatrics* **39** (1): 14-19, 2008
- 12) Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M et al: Neurobehavioral abnormalities may correlate with increased seizure burden in children with Panayiotopoulos syndrome. *Pediatr Neurol* **40** (6): 443-448, 2009
- 13) Verity CM, Hosking G, Easter DJ: A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in pediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol* **37** (2): 97-108, 1995
- 14) de Silva M, MacArdle B, McGowan M et al: Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* **16**: 347: 709-713, 1996
- 15) Kikumoto K, Yoshinaga H, Oka M et al: EEG and seizure exacerbation induced by carbamazepine in Panayiotopoulos syndrome. *Epileptic Disord* **8** (1): 53-56, 2006
- 16) Parmeggiani A, Fraticelli E, Rossi PG: Exacerbation of epileptic seizures by carbamazepine: report of 10 cases. *Seizure* **7** (6): 479-483, 1998
- 17) Verrotti A, Coppola G, Manco R et al: Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure* **16** (3): 271-275, 2007
- 18) Hughes JR: Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav* **19** (3): 197-203, 2010