

原 著

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

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

1) 現 福岡大学医学部小児科学教室

2) 現 旭川医科大学小児科学教室

ハヤシ	キタミ	イケナカ	ハルミ	コバヤシユミコ
林	北見	・池	晴美	・小林由美子
カナイ	ノブコ	ミヤモト	アキエ	フクヤマ ユキオ
金井	信子 ¹⁾	・宮本	晶恵 ²⁾	・福山 幸夫

(受付 平成5年6月25日)

Exacerbation of Partial Seizures by Carbamazepine in Four Epilepsy Cases

Kitami HAYASHI, Harumi IKENAKA, Yumiko KOBAYASHI, Nobuko KANAI¹⁾,
Akie MIYAMOTO²⁾ and Yukio FUKUYAMA

Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), Tokyo Women's Medical College

¹⁾Present affiliation: Department of Pediatrics, School of Medicine, Fukuoka University²⁾Present affiliation: Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

In four epilepsy cases, exacerbation of complex partial seizures, following carbamazepine (CBZ) administration, was observed. On EEG, the focal spike & wave complex became prominent in 2 cases and diffuse high voltage slow wave patterns newly appeared in the other 2 cases. After discontinuation of CBZ, both seizures and EEG changes improved in all cases. The serum levels of CBZ were within therapeutic range in 3 cases and supra-therapeutic range (11.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in the remaining case. Seizures present before CBZ introduction decreased in frequency with valproate (VPA), ethosuximide (ESM), or clonazepam (CZP). The possible contributing factors for CBZ-exacerbated seizures in our series were as follows: 1) Diffuse or focal spike & wave complex on EEG before CBZ administration, 2) diffuse cortical dysfunction manifesting as mental retardation or multiple seizure types.

緒 言

てんかん発作の治療を行う際には、対象となる発作を発作型国際分類に従って診断し、薬剤を選択することが第一歩となる。しかし、時には薬剤の導入によって発作症状が増悪したり、新たな発作型が出現することが経験される。このことは、発作の神経生理学的機序と抗てんかん剤の作用機序とを考える上で興味深い問題である。カルバマゼピン(CBZ)についても、その導入、増量によって発作が増悪するという報告が散見される^{1)~10)}。私達は、CBZの開始後に新たに部分発作が出現した症例と、その治療対象であった部分発作自体が増悪したと考えられる症例を経験した。その臨床

的特徴を検討し、文献的検討とあわせて報告する。

症 例

1. 症例1

当科初診時2歳の女兒。家族歴には特記すべきことはなく、出生前および周産期にも異常を認めなかった。生後3カ月頃に固視、追視しないことに気付かれていた。生後4カ月に無熱性全般性強直間代発作(GTCS)を起こし、フェノバルビタール(PB)の内服を始めた。その後、約1カ月に1度のGTCSが続き、生後8カ月頃よりミオクローニー発作が出現した。各種抗てんかん剤療法に反応せず、しだいに発作頻度は増加した。2歳3カ月に当科初診。発達は津守・稲毛式発達テスト

DQ12と遅れていたが、一般血液、生化学検査、有機酸・アミノ酸代謝異常スクリーニング、各種ウイルス抗体価、眼科的所見、頭部MRI・CT、各種神経誘発電位検査などには異常を認めなかった。脳波検査では全般性および右後頭領優位の不規則性棘徐波複合が認められた。ミオクロニー発作と眼球偏位に意識減損を伴う複雑部分発作が確認され、バルプロ酸ナトリウム (VPA) を開始しミオクロニー発作の頻度は減少した。複雑部分発作に対してカルバマゼピン (CBZ) を開始したところ、その増量に伴って部分発作の回数、および発作持続時間と意識障害の程度は増悪した。CBZ の減量とクロナゼパム (CZP) への変更によって発作は軽減したが副作用が強く、エトサキシミド (ESM) に変更したところ部分発作はほぼ消失した。VPA 血中濃度は CBZ 併用下でも有意の変化を示さなかった (図1)。

脳波所見は、VPA 単剤治療下では全般性棘徐波複合は減少し、右後頭優位の高振幅徐波と棘徐波複合が覚醒時10分間の記録で通算して10%の時間を占めていた。部分発作の増悪と一致して棘徐波複合の広範化と持続時間の延長が認められ、10

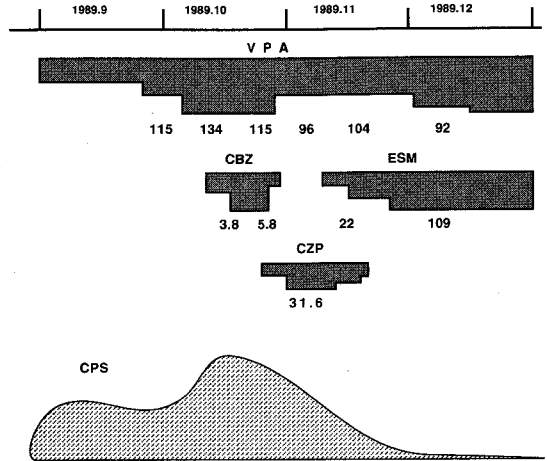


図1 症例1の臨床経過

図中の数字は各薬剤の血中濃度(μg/ml), VPA:バルプロ酸ナトリウム, CBZ:カルバマゼピン, ESM:エトサキシミド, CZP:クロナゼパム, CPS:複雑部分発作。

分間の記録中に約35%を占めるようになった。VPA と ESM の併用下では後頭部に約6Hzの基礎律動が出現し、ごくわずかの徐波、棘徐波の混入を認めるのみとなった (図2)。

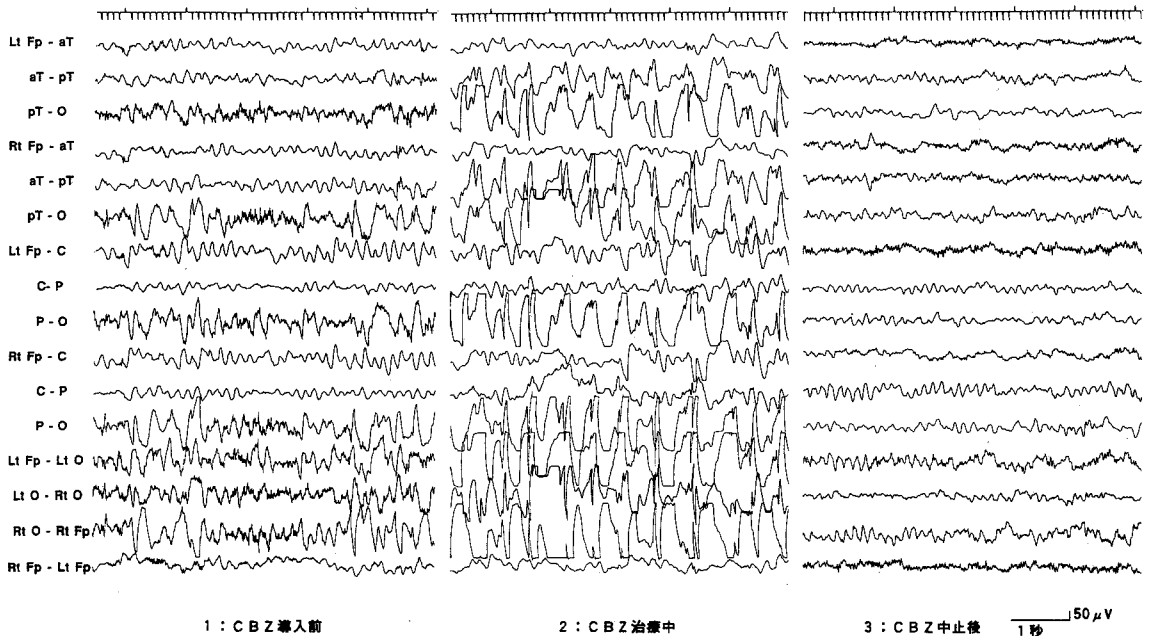


図2 症例1のCBZ治療前後の脳波変化

退院時診断：症候性の部分性か全般性か未決定のてんかん

2. 症例 2

当科初診時1歳6カ月の女児。父に幼児期のけいれんの既往がある。出生前および周産期に明らかな異常を認めなかった。予定3カ月，坐位保持6カ月とけいれん発症までは正常発達を示していた。生後7カ月時に有熱性GTCSを起こした。1歳頃から有熱時あるいは無熱時のGTCS，非定型欠神発作，および意識減損と自律神経症状を主体とする複雑部分発作が認められていた。1歳1カ月からPB内服を始め血中濃度 $22\mu\text{g/ml}$ まで増量した。1歳4カ月から部分発作に対してCBZを併用したところ，それまで約1カ月に1回であった部分発作が増加し，それまでは認めなかった半身性けいれんも出現した。PB血中濃度は $15\mu\text{g/ml}$ とやや低下していた。CBZを $6.7\mu\text{g/ml}$ まで増量したがさらに悪化傾向を示したため，これを中止しVPAに置き換えたところ，有熱時のGTCSを除き，複雑部分発作，非定型欠神発作はほぼ消失した。

CBZ開始前の脳波記録では全般性高振幅徐波および後頭部優位性棘徐波複合を認めた。部分発作増悪時には広範性高振幅徐波と棘徐波複合が頻発した。VPA単剤治療下では棘徐波複合は消失し，軽度の基礎律動異常を認めるのみとなった。非定型欠神発作はCBZ併用以前から出現しており，その消長とCBZとの関連は明らかでない。その後精神運動発達の停滞がめだつようになった。

最終診断：乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)

3. 症例 3

当科初診時1歳1カ月の男児。母方の祖父，叔母，母親に熱性けいれんの既往を認めた。出生前，周産期には異常を認めなかった。生後10カ月のけいれん発症までは正常発達を示していた。生後10カ月， 39°C の発熱に際してGTCSを起こした。解熱後も発作は止まらず，7日間で27回のGTCSが見られた。その後も発熱，下痢，あるいは無熱時にも発作を起こしていた。1歳9カ月，発作頻発のため当科入院。発作時脳波記録では両側の中心

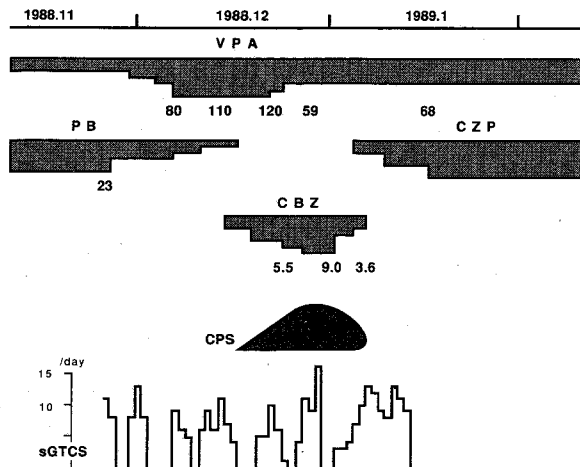


図3 症例3の臨床経過

図中の数字は各薬剤の血中濃度($\mu\text{g/ml}$)，VPA：バルプロ酸ナトリウム，PB：フェノバルビタール，CZP：クロナゼパム，CBZ：カルバマゼピン，sGTCS：二次性全般性強直間代発作，CPS：複雑部分発作。

領に速波が出現し急速に全般性棘徐波複合に進展する変化を示した。VPAの大量療法(服薬2時間後に $120\mu\text{g/ml}$)によっても抑制できず，二次性全般化した部分発作と判断しCBZを併用した。服用量が 300mg/日 に増量された頃から，それまでには見られなかった意識減損と脱力発作，および分節性ミオクロームスが頻繁に見られるようになった(図3)。

脳波記録では高振幅徐波が優勢になり，多棘徐波の混入も認められた(図4)。CBZの減量によって症状，脳波所見ともに改善した。発作はCZPによって抑制された。その後，6歳にSPECT検査を行い，前頭葉領域の血流低下が認められた。

最終診断：症候性局在関連てんかん(二次性全般化発作)，前頭葉てんかんの疑い。

4. 症例 4

当科初診時生後8カ月の女児。母方の従兄弟に熱性けいれんとてんかんを一人ずつ認めた。出生前，周産期には異常を認めなかった。生後4カ月までは正常発達を示していた。4カ月， 37.6°C の発熱に際して約1時間のけいれん重積状態となった。以後，1カ月に1回の全般発作を起こしていた。8カ月時に当科初診。発作時脳波記録を行い，

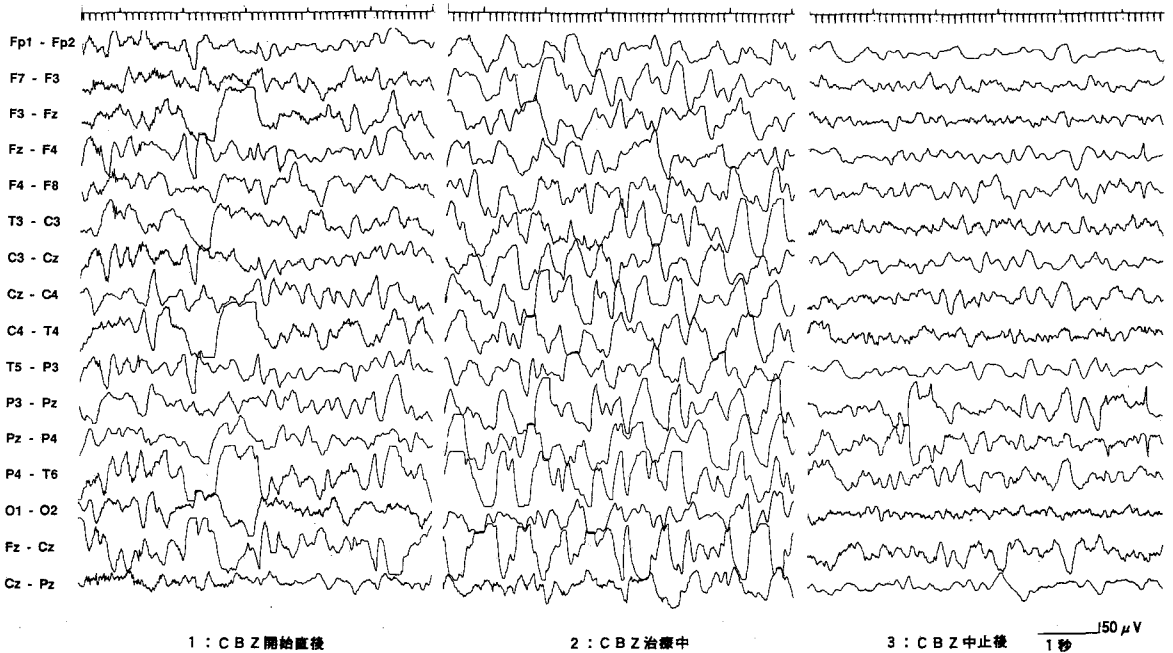


図4 症例3のCBZ治療前後の脳波変化

二次性全般性間代性発作と、自律神経症状と眼球偏位を伴う複雑部分発作が確認された。それまで服用していたPBとPHTを減量中止し、CBZとVPAを増量した。CBZの血中濃度が $7.0\mu\text{g}/\text{ml}$ を越える頃から複雑部分発作は増悪（回数と持続時間）し、四肢の分節性ミオクローヌスが頻繁に認められるようになった。脳波上では不規則な高振幅徐波が優勢となり、棘波の混入も認められた。CBZは $11.7\mu\text{g}/\text{ml}$ まで増量したが、発作に対して無効であり、減量中止したところ複雑部分発作は軽減し、脳波上の高振幅徐波も消失した。この間、VPAは $130\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後に維持されていた。

最終診断：症候性未決定てんかん（乳児重症ミ

オクロニーてんかんの近縁疾患か）

5. 症例総括

以上4症例の臨床像をまとめると表1のようになる。発症年齢は4例とも1歳未満であり、発作増悪を来たした年齢は1歳から2歳であった。4症例中3例には3度近親以内にけいれんの家族歴を認めた。

2例では正常範囲のDQであったが、その後の追跡で精神運動発達遅滞が明らかとなった。また、症例3を除き全般性および部分性の多様な発作型を合併していた。

増悪症状としては、CBZの併用によって新たに非定型欠神発作、複雑部分発作の出現、あるいは

表1 CBZによって発作増悪した患者の臨床的背景

症例	診断	原因	発症年齢	CBZ誘発発作出現年齢	家族歴	DQ
症例1	未決定てんかん	不明	4ヵ月	2歳3ヵ月	(-)	12
症例2	乳児重症ミオクロニーてんかん	不明	7ヵ月	1歳4ヵ月	EPI?	103
症例3	症候性局在関連てんかん	不明	10ヵ月	1歳9ヵ月	FC	79
症例4	未決定てんかん	不明	4ヵ月	8ヵ月	EPI FC	118

EPI：てんかん，FC：熱性けいれん。

表2 CBZによって発作増悪した患者の脳波、発作型の特徴および治療との関連

	CBZ導入以前の発作型	増悪した発作型	間欠期脳波所見	増悪した脳波所見	発作増悪時 CBZ血中濃度	増悪した発作に 有効な薬剤
症例1	全般性強直間代発作 ミオクロニー発作 複雑部分発作	複雑部分発作	局在性徐波 局在性棘徐波	広範性棘徐波	5.8	ESM CZP
症例2	二次性全般性強直間代発作 非定型欠神発作 複雑部分発作	複雑部分発作 半身性間代発作	全般性徐波 局在性棘徐波	全般性高振幅徐波 全般性棘徐波	6.7	VPA
症例3	二次性全般性強直間代発作	複雑部分発作 脱力発作	全般性徐波	全般性高振幅徐波	9	CZP
症例4	二次性全般性強直間代発作 複雑部分発作	複雑部分発作 非定型欠神発作	局在性棘徐波	全般性高振幅徐波	11.7	VPA

CBZ血中濃度は発作増悪時の最高濃度 ($\mu\text{g/ml}$)。

CBZの対象となった意識障害を主症状とした部分発作が増悪し、CBZの減量中止によって改善された。さらにVPA、ESMやCZPに置き換えることでこれらの発作症状は軽減消失した。

発作増悪時のCBZ最高血中濃度は、表2に示すように、5.8~11.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、4例中3例では通常の治療域濃度であった。その時の併用薬剤は3例がVPA、1例がPBであった。

脳波所見では治療前には全般性か部分性の棘徐波複合あるいは全般性基礎律動異常を示していたこと、発作増悪時の変化が棘徐波複合の広範化、あるいは高振幅徐波化であることが共通点であった。脳波上の増悪は発作症状の改善と平行して改善を認めた。

考 案

てんかんの治療において、目標とするてんかん発作が国際分類に示された全般性か部分性かを判断することは、どの薬剤を選択するかの基本的なステップとされている。CBZは部分発作の第一選択薬としての地位を確立しているが、一方、Troupin¹⁾が1978年に、また、Shieldsら²⁾が1983年にCBZによって欠神発作やミオクロニー発作が増悪、あるいは新たに出現する症例のあることを報告した。それ以降、CBZと発作増悪の関係が報告され^{3)~7)}、本邦では稲月ら⁸⁾、奥野ら⁹⁾、高橋ら¹⁰⁾が同様の報告をしている。

発作の増悪、出現と薬剤の関連を明らかにすることは容易ではない。考慮すべき要因として、①併用していた薬剤の減量、②新たな薬剤の導入による相互作用によって血中濃度が変化する、③覚

醒水準の変化による発作頻度の増加、④疾患自体の自然経過による発作型の変化などが考えられる。

我々の症例では経過表(図1, 3)、および本文中に示す通り、上記の要因①と②については除外できる。症例2ではCBZ併用中にPB濃度は軽度低下していたが、PB単剤治療下ではその濃度でも部分発作の頻度は変化しておらず、発作増悪との関連は少ないと判断した。④についてはCBZ併用前後の短期間で症状は変化し改善しており除外できる。③の要因については定量的に検討することは困難であるが、症例1ではCBZの後に使用したCZPでは眠気が強かったにも拘わらず発作は減少しており、発作増悪はCBZ自体の影響と考えられた。他の症例でも日常生活の中で問題となるほどの眠気は観察されなかった。

以上に述べた理由によって、4症例において認められた部分発作の増悪はCBZに原因を求めることができると判断した。文献例と併せてCBZによる発作増悪の特徴、機序について考察した。

1. 発作型について

増悪する、あるいは新たに出現する発作型として、非定型欠神発作、欠神発作、脱力発作、強直間代発作、ミオクロニー発作、複雑部分発作が報告されているが、報告数としては非定型欠神発作、ついで強直間代発作と全般発作が大部分を占めている。部分発作は稲月ら⁸⁾とSneadら⁴⁾、およびDhunaら⁷⁾の報告に見られるにすぎない。この点は次項で述べるように、脳波上の変化は全般性棘徐波複合が主体であるという報告が多いことと一

致している。我々の対象では、全例で複雑部分発作が増悪あるいは新たに出現している。この部分発作は眼球偏位は伴うもののその他の運動症状に乏しく、意識障害と顔色不良などの自律神経症状が主な症状である点が特徴と思われる。意識障害という症状、棘徐波複合という脳波所見と、増悪した部分発作が ESM や VPA などの欠神発作に適用される薬剤で改善されたことは、この症例における部分発作と従来の報告に多く見られる欠神発作の両者の神経生理学的機序に共通する部分であることを示唆していると思われる。

2. てんかん類型について

Horn ら⁸⁾はてんかん類型に言及し、CBZ 誘発発作を起こしやすい類型として小児欠神てんかんなどの全般てんかんの他、前頭葉てんかん、Lennox-Gastaut 症候群、乳児重症ミオクロニーてんかんにも増悪例のあることを指摘している。その他の報告からは CBZ 誘発発作と強く関連するてんかん類型は見出せない。

我々の対象は 1 例の SMEI を含め、3 例は症候性の部分性か全般性か未決定のてんかんであり、他の 1 例では前頭葉てんかんが疑われた。原因は不明であったが、精神運動発達遅滞の合併（症例 2, 3, 4 はその後の追跡で知的発達の停滞が明らかになった）、全般性の基礎律動の異常など脳機能の広範な異常が背景にあると推定された。

3. 脳波所見の変化

脳波異常の特徴として、多くの報告で全般性棘徐波複合の出現、あるいは基礎律動の徐波化が挙げられており、焦点性異常の報告は少ない^{7,8)}。我々の症例では既存の棘徐波複合の広範化（症例 1, 2）が認められたが全般性左右同期性ではなかった。症例 3, 4 では全般性不規則性徐波に棘波が混在するというものであった。全般性か局在性であるかは異なるが、増悪した主な脳波所見が棘徐波複合であることは共通していた。

4. 薬剤血中濃度について

発作増悪と抗けいれん剤血中濃度との関係について、Troupin ら¹¹⁾は PHT を服用している患者で、通常の治療域以上の血中濃度になって、かえって発作が増悪し、しかも眼振や失調などの副作用

が見られない場合に paradoxical intoxication という考え方を提唱した。Wilder¹²⁾は治療域であっても発作頻度の増加する場合を acute aberrant reaction としている。我々の症例では、最高血中濃度は 5.8~11.7 $\mu\text{g/ml}$ であるが、薬剤の増量を 4~7 日毎に行っており、どの程度の濃度から増悪症状が出現したかの定量的判定は困難である。いずれにしても通常の治療域濃度においても増悪が起こり得ると言える。治療中は他の薬剤を併用しており、CBZ 遊離型および CBZ-epoxide 濃度の変化も予測される。今後の検討は必要と思われる。

5. 誘発発作の発現機序

発作増悪のメカニズムに触れている報告は多くないが、Horn ら⁸⁾はペンチレンテトラゾールによる全般発作の動物実験モデルにおいて、CBZ が発作を誘発、増悪させる作用を持つことを指摘している。また、前頭葉異常焦点を有する症例では二次性両側同期を来しやすいという Blume ら¹³⁾の報告を引用し、CBZ が発作焦点の二次性両側同期を誘発するのではないかと考察している。

Fromm ら¹⁴⁾はラットを実験モデルとして各種の抗てんかん薬の作用機序についてまとめた。彼らによれば、VPA、ESM など欠神発作に用いられる薬剤は網様体抑制系を抑制し、CBZ は網様体興奮系を抑制する。また、CBZ は三叉神経核を含む系で分節性抑制を賦活し、VPA などはこれを抑制するとしている。この研究結果と発作増悪例での棘徐波複合の出現、広範化を直接に結び付けることはできないが、実験モデルの上で VPA、ESM と CBZ とが反対の作用機序を示すことは興味深い。

結 語

部分発作が CBZ によって増悪するという報告は少なく、また、どのような場合に部分発作が増悪するのかについても明確な結論は得られていない。従って、CBZ が部分発作に対する第一選択であることに変わりはない。しかし、薬剤の選択にあたっては、国際分類上の発作型のみでなく、基礎病態、脳波所見も考慮し、薬剤に対する反応を慎重に見てゆく必要があると思われる。特に、

CBZ 開始後に脳波上棘徐波複合が新たに出現した場合には, CBZ による増悪も考慮して慎重に観察することが必要であろう。

福山幸夫先生の小児科学教室主任教授退官にあたり, 記念としてこの論文を捧げます。

この論文の要旨は第31回日本小児神経学会(1989年, 札幌)において発表した。

文 献

- 1) **Troupin AS**: Carbamazepine in epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 3: 15-40, 1978
- 2) **Shields WD, Saslo E**: Myoclonic, atonic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology* 33: 1487-1489, 1983
- 3) **Johnsen SD, Tarby TJ, Sidell AD**: Carbamazepine induced seizures. *Ann Neurol* 16: 392-393, 1984
- 4) **Snead OC, Hosey LC**: Exacerbation of seizures in children by carbamazepine. *N Engl J Med* 313: 916-921, 1985
- 5) **Lerman P**: Seizures induced or aggravated by anticonvulsant. *Epilepsia* 27: 706-710, 1986
- 6) **Horn CS, Ater SB, Hurst DL**: Carbamazepine-exacerbated epilepsy in children and

- adolescents. *Pediatr Neurol* 2: 240-345, 1986
- 7) **Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D**: Exacerbation of partial seizures and onset of nonepileptic myoclonus with carbamazepine. *Epilepsia* 32: 275-278, 1991
- 8) 稲月 原, 梶 鎮夫: 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, 1988
- 9) 奥野武彦, 伊東正利, 藤井達哉ほか: 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* 31: 695-697, 1989
- 10) 高橋留利子, 萩原真理子, 渡部 学ほか: 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, 1993
- 11) **Troupin AS, Ojemann LM**: Paradoxical intoxication—A complication of anticonvulsant administration. *Epilepsia* 16: 753-758, 1975
- 12) **Wilder BJ**: Anticonvulsant drug toxicity. *In Clinical Neuropharmacology* (Klawans HL ed) pp57-84, Raven Press, New York (1978)
- 13) **Blume WT, Pillary N**: Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia* 26: 636-641, 1985
- 14) **Fromm G**: Effects of different class of antiepileptic drugs on brainstem pathways. *Federation Proc* 44: 2432-2435, 1985