

原 著

小児のてんかん重積における内分泌学的検討

東京女子医科大学 小児科教室 (主任: 福山幸夫教授)

ナカノ	カズトシ	イズミ	タツロウ	マエダ	ヨシヒロ	シブヤ	トミオ
中野	和俊	泉	達郎	前田	恭宏	渋谷	富雄
ミツイシ	ヨウイチ	アヲヤ	ユタカ	ハラ	ミチコ	フクヤマ	ユキオ
三石	洋一	粟屋	豊	原	美智子	福山	幸夫

(受付 昭和62年2月27日)

Endocrine Responses to Status Epilepticus in Childhood

Kazutoshi NAKANO, Tatsuro IZUMI, Yasuhiro MAEDA,
Tomio SHIBUYA, Yoichi MITSUISHI, Yutaka AWAYA,
Michiko HARA and Yukio FUKUYAMA

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

Ten cases of status epilepticus in the form of either secondary generalized tonic clonic seizures, unilateral seizures, or complex partial seizures were studied. The subjects were divided into two groups: the older group elder than 3 years old consisting of five patients ($M \pm SD$; 7 yrs 11 mos \pm 7 mos) and the younger group less than 3 years old, of five patients ($M \pm SD$; 2 yrs 2 mos \pm 11 mos). Ictal hyperprolactinemia (more than 20ng/ml) was found in the older group ($M \pm SD$; 27.0 \pm 15.6ng/ml). The plasma levels of prolactin in the younger group, however, did not elevate, even during seizures (7.0 \pm 3.3ng/ml). The difference in the plasma levels of prolactin between the two groups was statistically significant (Student t-test; $p < 0.05$). Ictal levels of HGH did not increase in either group. After intravenous injection of diazepam and the cessation of seizures, the previously elevated levels of prolactin in elder children turned to be normal, and, on the other hand, HGH increased. These results suggest that hyperprolactinemia during seizures might be related to age and brain maturation.

はじめに

従来, 全身性強直性間代性発作, 複雑部分発作, electric convulsion により, 高プロラクチン血症をきたすことが知られている。しかし, 実際の血漿プロラクチン値は発作停止後15分から60分に測定され, その最高値は測定開始時であり^{1)~5)}, 高プロラクチン血症が発作中に既にあるのか, 発作後に生じるのか明らかでない。私達はこの度, てんかん重積状態で来院した患児に対し脳波モニターを行いながら, 発作中, および diazepam 静注による発作消失後に採血して内分泌学的検討を行ない, 若干の新知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は, てんかん重積で東京女子医科大学小児科に入院となった10症例で, 5例は2次性全般化した全身性(強直性)間代性発作, 3例は一側痙攣発作, 2例は非痙攣性複雑部分発作であった。男児は5例, 女児は5例であり, 年齢は6ヵ月から12歳で, 3歳以上5例($M \pm SD$; 7歳11ヵ月 \pm 7ヵ月), 3歳未満5例(2歳2ヵ月 \pm 11ヵ月)であった(Table 1)。てんかん重積症とは, 1時間以上持続するてんかん発作, または1時間以上にわたって頻回に発作が反復し, 発作間欠時に意識障害が持続しているものを言い, 全例で脳波にて

Table 1 Patients with status epilepticus

No.	Age	Sex	Seizure type		Duration (hr)	Basic disorder	Triggering factor	Medication
			in status	in non status				
1	6m	F	Secondarily GTCS	CPS	3	Dysgenesis of the brain	unknown	CBZ, VPA
2	2y2m	F	Secondarily GCS	CPS Astatic seizure	1	Symptomatic epilepsy	URI	PB, VPA, CBZ, CZP
3	2y7m	M	Lt. unilateral	CPS	1	Symptomatic epilepsy	unknown	(-)
4	2y9m	M	Secondarily GCS	CPS Atypical absence	About 1	Symptomatic epilepsy	omission	(-)
5	2y9m	F	Secondarily GCS	CPS	1 10/60	Symptomatic epilepsy	URI	VPA, Diamox, CZP
6	3y3m	F	Non convulsive CPS	CPS	1	Symptomatic epilepsy	unknown	CBZ
7	5y10m	M	Lt. unilateral	CPS	1	Symptomatic epilepsy	exercise	PHT, CBZ, VPA,
8	7y8m	M	Lt. unilateral	CPS evolving to GCS	1	Symptomatic epilepsy	URI	PB, PHT
9	11y0m	F	Non convulsive CPS	CPS	12	Symptomatic epilepsy	unknown	PB, CBZ, CZP,
10	12y0m	M	Secondarily GCS	CPS evolving to GCS	1 30/60	Adrenoleukodystrophy	unknown	(-)

(G)TCS : (Generalized)tonic clonic seizure PB : Phenobarbital, CBZ : Carbamazepin, VPA : Sodium Valproate
 (G)CS : (Generalized)clonic seizure PHT : Phenytoin, CZP : Clonazepam
 CPS : Complex partial seizure

んかん発作波を確認した。また、当院受診前他院ですでに diazepam の投与を受けたものは今回の研究対象から除外した。diazepam は総量0.3mg/kg を、0.5mg/10sec. の速度で静注した。採血は diazepam 静注前0分(但し発作中)、発作停止後10分、30分、60分、120分、さらに基礎値として翌朝又は数日後早期に行ない、各サンプルについて prolactin, cortisol, thyroid stimulating hormone (TSH), human growth hormone (HGH) を測定した。測定法はそれぞれ、NIAMDD の prolactin RIA kit, AMERLEX cortisol, TSH-Eiken, HGH-Eiken を用い、放射免疫測定法により測定した。

結 果

発作中、高プロラクチン血症は、3歳以上の年長群に認められた ($27.0 \pm 15.6 \text{ ng/ml}$)。しかし、3歳未満の年齢群では上昇は認められなかった ($7.0 \pm 3.3 \text{ ng/ml}$)。両群間の差は統計学的に有意であった (Fig. 1)。3歳以上の年長群では、5例中3例がそれぞれ25.0, 43.5, 42.6と20ng/ml以上を示し、他の2例がそれぞれ9.8, 14.2ng/mlであった。一方、発作中の血漿 HGH は、全例上昇

していなかった ($1.7 \pm 3.3 \text{ ng/ml}$)。発作中の血漿 cortisol, TSH はともに高値を示しそれぞれ $38.2 \pm 3.1 \mu\text{g/dl}$, $6.1 \pm 5.9 \mu\text{U/ml}$ であったが、年齢依存性はなかった。diazepam 静注にて発作が停止したのち、prolactin, cortisol, TSH は、30分以内に速やかに正常値に戻ったが、HGH は発作停止後30分以内に採血した7例において上昇が認められその平均値は前値 $1.7 \pm 3.3 \text{ ng/ml}$ より上昇した後値(10分または30分) $15.2 \pm 7.0 \text{ ng/ml}$ であった (Fig. 2)。3歳以上の年齢群に認められた高プロラクチン血症は、臨床発作停止後、30分以内に速やかに正常化した。また、3歳以上の群で発作時に正常プロラクチン値を呈した2例のうち、1例(症例8)は、14.2ng/ml から12.8ng/ml に低下したが、他の1例(症例7)は、9.8から22.8ng/ml に上昇した。3歳以下の群では、発作後に prolactin の変化は認められなかった (Fig. 1)。

考 察

Abbott ら¹⁾、その他^{2)~5)}は全身性强直性発作や複雑部分発作において高プロラクチン血症を報告しているが、今回の検討で高プロラクチン血症を示した症例は全て3歳以上であった。3歳未満の5

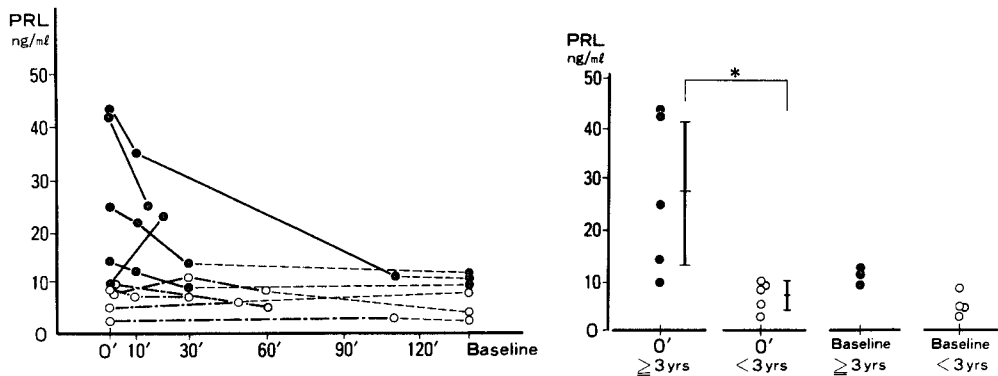


Fig. 1 Changes in PRL value in status epilepticus and its treatment. ●—● : PRL levels in those over 3 years old. ○—○ : PRL levels in those under 3 years old. O' : during status epilepticus and before diazepam iv. Baseline : next morning or several days later in the morning. * : Student t-test $p < 0.05$.

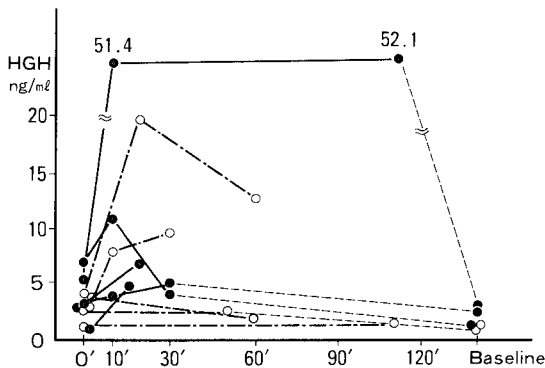


Fig. 2 Change in GHG values in status epilepticus and its treatment. ●—● : GHG levels in those over 3 years old. ○—○ : GHG levels in those under 3 years old. O' : during status epilepticus and before diazepam iv. Baseline : next morning or several days later in the morning.

例はすべてプロラクチン上昇を示さなかった。この結果は、発作中の高プロラクチン血症には年齢依存性があり脳の成熟に関係していることを示唆すると思われた。てんかん発作による一過性の高プロラクチン血症は、発作の原因なのか、またはけいれんによる二次性現象なのか、なお論議のあるところである⁹⁾。てんかん性放電によって視床下部中枢の異常興奮を生ずるためであろうという解釈が有力である⁴⁾。側頭葉と視床の間には、内側前脳束 (medial forebrain bundle)、脳弓系、分界条 (stria terminalis)、腹側扁桃体など幾つかの

伝導路が知られている。また、てんかん患者への扁桃電気刺激でプロラクチンの上昇をみたという報告もある⁷⁾。Laxer らはこれらの伝導路の発火が、視床下部下垂体軸を障害し、プロラクチン分泌の制御を変えうると推定している⁴⁾。私達の結果から、3歳未満の群では発作中にプロラクチンの上昇がないことから、3歳未満の乳児にはこれらの伝導路の未熟性がある可能性が示唆される。これまでの一過性のプロラクチンの上昇は全身性強直性間代性発作と偽発作とを鑑別するのに有用といわれてきているが⁸⁾、私達の結果はその方法が3歳未満では役立たないことを意味する。GHG はすべての年齢で発作中には上昇せず、diazepam 静注にて発作が停止した後に上昇した。この事実は、GHG 上昇が発作そのものによるのではなく、diazepam 静注による可能性を示唆している。また、diazepam が、GHG 上昇の効果があるという報告もあり^{9)~11)}、私達の推測を支持するものと思われる。しかし、発作そのものによる GHG 分泌も考えられ、今後さらに検討してゆく必要があると思われる。

文 献

- 1) Abott R, Browning M, Davidson D: Serum prolactin and cortisol concentrations after grand mal seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43: 163-167, 1980
- 2) O'Dea J, Gould D, Hallberg M et al: Prolactin changes during electroconvulsive

- therapy. *Am J Psychiatry* 135 : 609-611, 1978
- 3) **Pritchard PB III, Wannamaker BB, Sagal J et al** : Endocrine function following complex partial seizures. *Ann Neurol* 14 : 27-32, 1983
 - 4) **Laxer KD, Mullooly JP, Howell B** : Prolactin changes after seizures classified by EEG monitoring. *Neurology* 35 : 31-35, 1985
 - 5) **Wyllie E, Luders H, MacMillian JP et al** : Serum prolactin levels after epileptic seizures. *Neurology* 34 : 1601-1604, 1984
 - 6) **Franz AG** : Prolactin. *N Engl J Med* 298 : 201-207, 1978
 - 7) **Parra A, Velasco M, Cervantes C et al** : Plasma prolactin increase following electric stimulation of the amygdala in humans. *Neuroendocrinology* 31 : 60-65, 1980
 - 8) **Trimble MR** : Serum prolactin in epilepsy and hysteria. *Br Med J* 2 : 1682, 1978
 - 9) **Taylor KM, Laverty R** : The effect of chlor-diazepoxide, diazepam and nitrazepam on catecholamine metabolism in regions of rat brain. *Eur J Pharmacol* 8 : 296-302, 1969
 - 10) **Kannan V** : Diazepam test of growth hormone secretion. *Horm Metab Res* 13 : 390-393, 1981
 - 11) **Syvalahti EKG, Kanto JH** : Serum growth hormone, serum immunoreactive insulin and blood glucose response to oral and intravenous diazepam in man. *Int J Clin Pharmacol* 12 : 74-82, 1975
-