

発達途上にある未完成の脳は、けいれん発作が起ることによって、重篤な損傷を受ける可能性が大きい。従って発病後できるだけ早い時期に正しい診断が下され、適切かつ有効な治療が施されることが急務である。

しかし一方では、診断は正しく下されても、標準的な正しい治療に対して抵抗して、発作をコントロールできない。いわゆる難治例が一部に存在する。これら難治例は、おそらく種々の異なった発生病理なり病態生理なりに基づくものであり、これらの点を解明してそれぞれに相応した治療法を開発してゆくという研究が必要と思われる。

われわれの研究班は、小児のけいれんに対する正しい治療の追求、難治例に対する新しい治療の開発を目的としている。

昭和53年度の本研究は、12人の研究協力者の協力によって、小児のけいれん性疾患の治療に関する種々の問題を、活発に研究し続けた。その成果の発表会は、昭和54年3月2日、東京女子医大講堂で行なわれ、18題の研究発表、および東京女子医大薬剤部長杉原正泰らによる特別講演1題が発表された。

しかし、こゝでは昭和53年度の研究発表に重点をおくとともに、昭和51年度、昭和52年度および53年度の3年間を通覧した総括を行なって、総括報告としたい。

#### (1) てんかん発作型およびてんかんの国際分類

1970年表記国際分類がとり入れられるようになったが、本研究班も、おおよそ国際分類に従って、集計が行なわれるようになったことは喜ばしいことである。

国際分類を適切に活用するためには、しかし、発作像の極めて詳細な観察と、発作中脳波記録が重要である。この両者は、臨床的には仲々実現し難いことであるが、患家と医師の相互協力、集中監視モニターシステムやテレメーター記録などの技術開発により、幾つかの施設でこの困難を克服した。この技術の開発と医師の熱意により、小児期てんかん発作の実態がより明らかとなり、研究の進展とともに、国際分類では適切には処理し切れない問題が小児てんかんに存在することが指摘されるようになった。

#### (2) 小児期特有のある種のてんかん単位の特徴づけ

てんかんは単一の疾患でなく、むしろ症候群とみなされている。例えば、West症候群、Lennox - Gastaut症候群は、発病年齢、発作像、脳波所見、薬剤に対する反応性など、種々の点で特徴のある一臨床単位として認められてきた。このような観点からの研究で、幾つかの新しい臨床単位が、本研究で明らかとなった。

以下にそれらを列挙すると

- a 欠伸重延状態 (Lennox - Gastaut症候群における) (清野, 昭52)
- b 乳幼児期に発病し難治の大発作をもつ小児の続発全汎てんかんの一群 (清野, 昭53)
- c ビタミンB<sub>6</sub> 反応性點頭てんかん (大田原, 昭51, 53)
- d  $\ell$ -DOPA反応性てんかん (福山, 昭51)

以上は、いずれも本研究班で始めて記載されたもので、今後多方面からの批判が待たれる。

#### (3) 難治性小児てんかんの研究

このテーマでは、West症候群、Lennox - Gastaut症候群に関する諸研究(後記)、および清野らによる前項 a, b の2亜型に関する研究のほか、飯沼(昭51)は、DPH血中濃度が適切であるに拘らずコントロールされない大発作の特徴、鈴木(昭52)は染色体異常症に伴うてんかんに難治なものがあること、同じく鈴木(昭52)は血中でてんかん剤濃度(PBまたはDPH)が高値を示し、かつ血清アンモニア値が高値を示す難治性てんかんの一群について、また坂本(昭53)は先天型筋ジストロフィー症に合併した難治性てんかんについて報告した。

#### (4) 抗てんかん剤の血中濃度測定と臨床薬理

まず測定法に関しては、三浦(昭51)によるGLCとFMITの相関、隅(昭53)による新酵素法(Markit)の有用性に関する研究があり、いずれもEMIT、またはMarkitがともに信頼性が高く、かつ操作が簡単で、臨床的に十分応用できる方法であることを示した。

抗てんかん剤間の相互作用に関しては、DPHとsulfaphenazol(飯沼,昭51)、DPHとPM(三浦,昭52)が研究された。またDPHの代謝・吸収に関して、三浦(昭51)、飯沼(昭52)、坂本(昭53)、三浦(昭53)の研究がある。

臨床的に重要な、剤形の違いによるbioavailabilityの違いに関する研究は、DPH散について福山(昭52)、PBとPB-Naの経口・筋注・注腸について三浦(昭53)、DPHとDPH-Naについて飯沼(昭53)の研究がある。

また、PB、DPH、CBZのS/D比と年齢との関係(北条,昭52)、各種抗てんかん剤の血中濃度対髄液中濃度の比(島田,昭52)、に関する研究も重要であった。また三浦は、大発作に対するDPHの効果は $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{ml}$ を有効血中濃度とすることに疑念を投じた。

島田(昭53)は、3カ所の重症心身障害児施設で各種抗てんかん剤血中濃度を測定し、施設によってそれらの水準が著しく異なることを示し、実地診療においてより合理的な治療体系を確立する必要性が大なることを示した。

#### (5) 新しい治療法の開発

関(昭52)は、新しいbenzodiazepine系薬剤であるclonazepamが、欠神発作に有効であることを、しかし、clonazepamの血中濃度と臨床効果との間には、あまりよい相関はないを示した。

松尾(昭52)は、動物実験でDPAが脳内GABA濃度を上昇させることにより効果的であることを示し、West症候群に対するACTH療法も、ACTH単独より、DPAとの併用をすすめた。

大田原(昭51,昭53)は、點頭てんかんの約10%の例が、ビタミンB<sub>6</sub>大量投与(30mg/Kg)に反応することを明らかにした。

福山(昭51)は、難治性てんかんの一部にL-DOPA、あるいはL-GABOBに反応するものがあることを示した。

また、松尾(昭52)は、従来のケトン食療法に代るものとして、MCTを中心とした特殊試作ケトン乳を考案した。

以上は、いずれも本研究班によって生み出された新しい治療法である。

(6) コンピューター断層撮影 (CT) の応用

CTに関する研究発表は6題あり、いずれもWest症候群、Lennox - Gastaut症候群がその主な研究対象であった。種々の興味深い知見の中で、特筆するに値するのは、ACTH療法により極めて急速に、かつ著明に、頭蓋内脳実質外空間の拡大を来すことである。

この現象の本態に関しては、まだ全く不明であり、今後の研究に待つしかないが、多分脳実質の水分量の減少が反映されているのではなからうか。

(7) West症候群、Lennox - Gastaut症候群に対するACTH療法の再評価

大田原(昭53)、渡辺(昭53)、島田(昭51)によって再評価が行なわれた。

(8) 抗てんかん剤の副作用の検討

種々の観点から、副作用がチェックされた。すなわち免疫グロブリン、免疫機能(渡辺, 昭51, 昭52)、抗核抗体(福山, 昭53)、クル病との関連で血清25-hydroxy-vitaminD(隅, 昭51)、血清アルカリフォスファターゼ活性(飯沼, 昭53)、血清γ-GTP(坂本, 昭52)、各種肝機能(鈴木, 昭51)、実験ラットにおける小脳細胞移動・成熟障害(島田, 昭52)など、多岐に亘って熱心な研究が行われた。

(9) 治療と予後

てんかん患児に伴なう行動異常、およびMBDの徴候について、木村(昭51, 昭52, 昭53)は、総合的アプローチの必要なことを強調した。

小児てんかんの長期予後についても研究が行なわれ、想像以上によい経過を辿っていることが、北条(昭51)、松尾(昭51)、隅(昭52)によって夫々報告された。また定型欠神(関, 昭53)、小発作群(関, 昭51)、West症候群(渡辺, 昭53)の長期予後も検討された。

最後に、大田原(昭52)は、経過順調なてんかん児において断薬するに当たっての規準としては、臨床発作消失期間より、脳波正常が2年続いたことが、より信頼できることを示した。この問題は、なお多くの追試が必要と思われる。

結 語

本研究班は、研究協力者の全面的協力によって、かなりの実績をあげることができた。しかし、小児けいれん性疾患の問題は、広汎かつ膨大であって、これからなすべきことが山積している。今後更に大きな努力を積み重ねてゆく必要を痛感する。

1. 抗てんかん剤(とくに ethosuximide) と抗核抗体

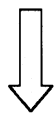
分担研究者 福山 幸夫

協同研究者 大杉 芳美 ・ 丸山 博

(東京女子医科大学小児科学教室)

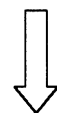
研究目的: 抗てんかん剤、— ethosuximide (以下ESMと略す) 単独内服例及び他の抗てんかん剤との併用内服例における抗核抗体陽性率の検索を目的として、以下の調査を施行した。

対 象 : 東京女子医大小児科および松戸クリニックにおいてESMを、単独または他剤と併用で



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



発達途上にある未完成の脳は、けいれん発作が起ることによって重篤な損傷を受ける可能性が大きい。従って発病後できるだけ早い時期に正しい診断が下され、適切かつ有効な治療が施されることが急務である。

しかし一方では、診断は正しく下されても、標準的な正しい治療に対して抵抗して、発作をコントロールできない。いわゆる難治例が一部に存在する。これら難治例は、おそらく種々の異なった発生病理なり病態生理なりに基づくものであり、これらの点を解明してそれぞれに相応した治療法を開発してゆくという研究が必要と思われる。