

## 年齢依存性てんかん性脳症に対する L-DOPA および haloperidol の効果

岩川 善英\* 小木曾 正勝\* 鈴木 秀典\*  
神山 潤\* 下平 雅之\* 林 雅晴\*

### はじめに

発達早期における中枢神経系の年齢による変化を、年齢依存性てんかん性脳症 (AEE) について、睡眠ポリソムノグラフ (PSG) を用いて検討してきた。これまで AEE では、ドーパミン(DA)系の障害が存在し、年長になるにつれてそれらの postsynaptic supersensitivity が出現することを報告してきた<sup>1)</sup>。さらに睡眠-覚醒リズムの障害があり、痙攣発作増悪前にリズム異常が顕著になる症例が存在することも指摘した<sup>2)</sup>。

今回は年長児の AEE に L-DOPA および haloperidol を使用したときの臨床症状および PSG の変化について検討したので報告する。

### 対象および方法

対象は4名の AEE で、14歳から16歳の男児2名、女児2名である(表1, 図1)

症例1は結節性硬化症で、生後5カ月に前屈発作が出現し、点頭てんかんと診断され、ACTH 療法を受けた。2歳すぎに tonic seizure, tonic-clonic seizure がみられ、発作間欠期の脳波では広汎性棘徐波複合がみられた。CT では側脳室周囲、右基底核に石灰化がみられた。sodium valproate, phenytoin, carbamazepine ではこの痙攣はコントロールされず、ACTH, predonine も著効を示さなかった。14歳時に haloperidol (HPD) 0.5~1.0 mg を追加したところ、発作は著明に減少したが、2カ月後には再燃した。

症例2は新生児期に仮死があり痙攣発作がみられ、乳幼児期には難治性の tonic seizure, 10歳ごろには tonic-

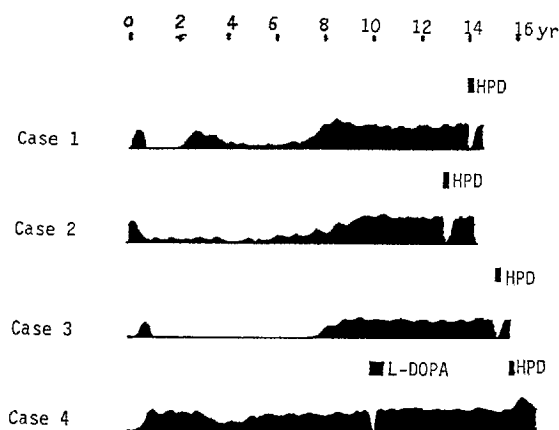


図1 痙攣発作の経過図(縦軸は1日の発作回数)

clonic, tonic seizure がみられた。EEG では広汎性の遅棘徐波, rapid rhythm がみられた。このころから睡眠-覚醒リズムの障害が著明になり、リズム障害の増悪後痙攣発作の増悪するエピソードを繰り返した。13歳時に HPD 0.5~1.0 mg を投与したところ、睡眠-覚醒リズムの改善, tonic seizure の著減をみた。眠けや行動異常のため2カ月で中止した。

症例3は新生児期に仮死があり、生後10カ月時点頭てんかんと診断され、ACTH 療法により発作は消失した。8歳ころより tonic spasm, tonic seizure が出現し、脳波上不規則棘徐波複合がみられた。15歳時に HPD を0.5 mg 投与し、発作は減少した。しかし約2カ月後には発作は増悪し HPD は中止した。

症例4は結節性硬化症で、生後8カ月時に点頭てんかに罹患した。3歳時 ACTH 療法を施行したが、以後非定型欠神, 回転発作, tonic seizure が頻発した。10歳時に L-DOPA 200 mg により発作は減少したが、約2カ月後漸増した。16歳時 HPD 服用により発作は増悪し

\* 東京医科歯科大学小児科学教室 (Y. Iwakawa, Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University)

表 1 臨床所見

Case	Age/Sex	History	IQ	CT	Anticonvulsants
1 West→tonic seizure	14/M	Tuberous sclerosis	65	Calcification (rt basal ganglia periventricular)	PMD, DPH, CZP
2 tonic seizure→Lennox	14/M	Neonatal asphyxia	20>	Cerebellar atrophy	PB, VPA, CZP, CBZ
3 West→tonic seizure	15/F	Neonatal asphyxia	68	normal	CBZ, PMD, CZP, VPA
4 West→Lennox	16/F	Tuberous sclerosis	20>	Calcification (periventricular)	CBZ, VPA

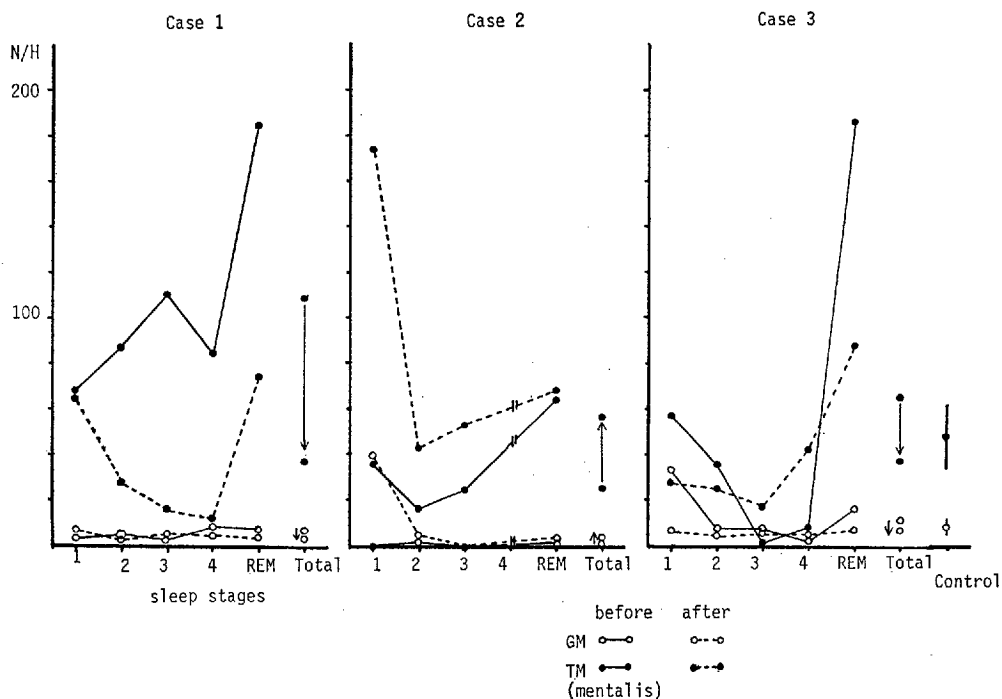


図 2 Haloperidol 服用前後の睡眠中の体動の変化

た。

これらの症例に PSG を、HPD または L-DOPA 服用前および服用 2～4 週後に施行し、比較検討した。PSG は、脳波 (P<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>)、水平眼球運動、呼吸、心電図、表面筋電図 (頤筋、軀幹筋を含む 6～7 筋) からなり、患者の通常の入眠時刻に合わせて電極を装着し、翌朝自然覚醒までを記録した。睡眠段階の判定は APSS の基準<sup>3)</sup>に基づき行い、棘徐波複合が連続する場合は、発作週間欠期で判定した。

睡眠中の体動は、表面筋電図上広汎性で持続 2 秒以上の gross movement (GM) と、一筋に限局する相動性の twitch movement (TM) に分けて分析し、単位時間あ

たりの出現数を求めた。対照は以前報告した 10～15 歳健康小児 5 名を用いた。

## 結 果

### 1) HPD の効果

睡眠段階出現率の変化は症例によって異なり、症例 1 では REM 段階 (SREM) の減少、S1 の増加、症例 2 では SREM の増加がみられた。症例 3 はどの睡眠段階も大きな変化はみられなかった。

睡眠中の体動は症例 1 で、HPD 投与前には GM は出現頻度、睡眠段階依存性の出現パターンとともに異常で、投与後も両者ともに異常を示した。一方頤筋の TM

表 2 HPD, L-DOPA 服用前後の睡眠段階

Case		S 1	S 2	S 3	S 4	SREM	Total
1	before	26.3 ( 4.7)	338.3 (59.8)	56.0 ( 9.9)	29.0 ( 5.1)	116.0 (20.5)	565.7
	after	62.7 (13.7)	249.7 (54.4)	38.7 ( 8.4)	48.7 (10.6)	59.3 (12.9)	459.0
2	before	25.0 ( 9.5)	185.3 (67.1)	27.7 (10.0)	0	38.3 (13.9)	276.3
	after	32.7 ( 6.4)	295.0 (57.5)	33.0 ( 6.5)	0	152.0 (29.6)	513.0
3	before	24.0 ( 4.9)	308.3 (63.1)	40.0 ( 8.2)	12.3 ( 2.5)	104.0 (21.3)	488.7
	after	44.3 ( 8.1)	328.7 (60.2)	34.3 ( 6.3)	26.7 ( 4.9)	112.1 (20.6)	546.3
4	before	30.0 ( 5.2)	324.7 (56.3)	99.7 (17.3)	20.7 ( 3.6)	101.7 (17.6)	576.7
	after	27.6 ( 4.8)	386.0 (68.4)	55.7 ( 9.9)	0	95.7 (17.0)	564.4

単位：分，( )は%

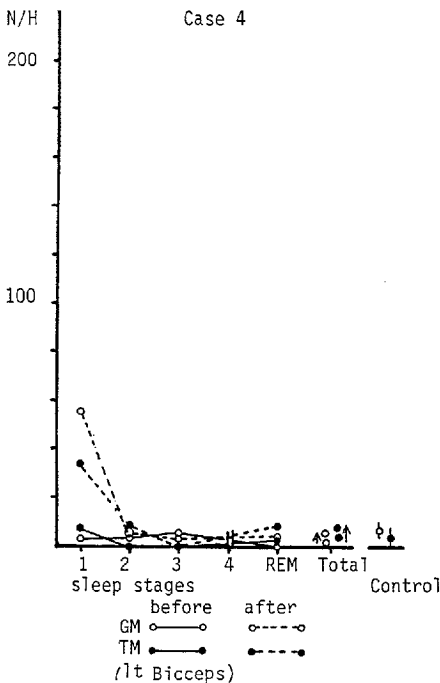


図 3 L-DOPA 服用前後の睡眠中の体動の変化

は S2~S4, SREM で異常高値を示し, HPD 服用後は対照レベルまで減少し, 睡眠段階依存性の正常パターンを示した。

症例 2 は投与前, GM, TM とともに低値を示し, HPD 投与後増加したが, S1 で異常高値を示し SREM の変化は少なかった。

症例 3 では GM は投与前, 出現頻度, パターンともに正常で投与後減少, TM は投与前は SREM で高値を示し, 投与後減少した。

## 2) L-DOPA の効果

症例 4 の睡眠段階の出現率は, SREM の減少が L-DOPA 投与前後みられた。徐波睡眠は投与後減少した。

睡眠中の体動は, GM, TM とともに著明に減少しており, L-DOPA 投与後は TM は対照レベルまで上昇したが GM の増加は不十分だった。

## 3) 痙攣および睡眠-覚醒リズムに与える影響

症例 1 および 3 は睡眠-覚醒リズムは安定しており, HPD 投与前後で変化はみられなかった。

症例 2 は睡眠-覚醒リズム異常の増悪後に痙攣発作の増悪するエピソードを繰り返していたが, HPD 投与後, リズム改善とともに痙攣発作の減少がみられ, これはとくに睡眠中で目立った。

症例 4 はリズムの障害がみられ, L-DOPA 投与によりリズム, 痙攣ともに改善したが, 一時的なものであった。16歳時に HPD 投与したが, 睡眠-覚醒リズム障害, 痙攣発作ともに増悪した。

## 考 察

ここに提示した 4 症例は発達早期に CNS の障害を受けていると思われ, 症例 1, 3, 4 は乳児期に點頭てんかんに罹患後, Lennox 症候群や tonic seizure に移行し, 症例 2 は新生児痙攣から tonic seizure へ移行し, ADEE の病態を共通してもっているものと思われる。いずれもきわめて難治例である。

前回までに, ADEE の PSG の経過は, 初期には DA 依存性の GM, TM<sup>4)</sup> が低値を示し, 年長になるに従い paradoxical な増加を示すことを報告した。

HPD や L-DOPA 投与前の GM・TM の成績から, 症例 1, 3 は paradoxical な増加の時期に入っているものと思われるが, 症例 4 は低頻度のまま経過しており,

症例2はこの中間にある症例と考えられる。

症例1, 3はこの paradoxical な増加に HPD が効果を示し、その薬理作用から考えて、DA 系における postsynaptic な抑制をもたらした結果と考えられる。とくに症例1の TM の SREM (59.5%減), S3 (83.6%減), 症例3の SREM (51.4%減)で抑制が著明であった。

症例2は症例1, 3と反応が異なっており、増加した。HPD 投与前の GM, TM の出現率は正常下限で、投与後の増加は抑制を解除したことを示唆している。これは HPD が障害された DA 系に複雑に作用することを示しているものと考えられる。これと類似の現象は、ADEE の予後良好群と難治群で副腎皮質ホルモンに対する睡眠中の体動の反応にみられた<sup>3)</sup>。

これらの症例と異なり、症例4はL-DOPAにより短期間ながらてんかん発作が著明に減少した。この症例のL-DOPA服用前のGM, TMはきわめて少なく、服用後TMは正常域まで増加したが、GMは正常下限にとどまった。この症例は16歳時にもTMのparadoxicalな増加は示さず、HPD投与によりてんかん発作、睡眠-覚醒リズム異常の増悪をきたした。この症例は発作や不随意運動などの臨床症状は幼児期以後大きな変化はみられず、二次的な神経系の変化に乏しいものと考えられた。

モノアミン系は痙攣に対して抑制的に作用し、同系の障害は一般的にてんかん発作に促進的な影響を与えると考えられている。しかし同系の障害が二次的な変化をきたした場合に、どのように作用するか不明である。

光感受性にてんかんにおいては、DAのpostsynaptic supersensitivityがその痙攣発作発現に関与していることが報告されている<sup>6)</sup>。これは行動の変化に神経系の一次的な障害のみならず、二次的な変化が関与していることを示している。

このような実験にてんかんの成績を考慮に入れると、ADEEの学童期における発作の増悪が、カテコールアミン系の二次的な変化に依存している可能性も考えられる。今回のHPDの効果もその考えを支持するものと考えられる。ただし、HPDの一時的でしかない効果は、カテコールアミン系の障害の複雑さや、ADEEのてん

かん焦点に直接結びつかない可能性も考えられる。

学童期にDA系の活性亢進がみられない症例4では、むしろHPDは症状を増悪させた。

## まとめ

1) ADEEにはDA系の障害が存在し、年齢が進むに従って、二次的な変化が出現してくる(postsynaptic supersensitivity)。この変化はADEEの痙攣発作の増悪に関係している可能性がある。

2) この二次的な変化が起きる前後で、DA antagonistの効果は逆転し、変化前はHPDは症状の悪化をきたし、変化後は症状の悪化はもたらさない。

3) 年齢依存性の小児神経疾患の病態を解明するのに、薬理学的方法を取り入れたPSGが役立つと考えられる。

## 文 献

- 1) 岩川善英, 小木曾正勝, 鈴木秀典, 神山 潤, 下平雅之, 川野 豊: 年齢依存性てんかんの睡眠—治療による変化—, 厚生省心身障害研究「発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究」報告書, 1983, pp.7-11.
- 2) 岩川善英: 年齢依存性てんかん性脳症の睡眠-覚醒リズム, 厚生省心身障害研究「発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究」報告書, 1984, pp.19-27.
- 3) Rechtschaffen, A. and Kales, A. (eds.): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, Washington D.C. 1968.
- 4) 島 史雄, 今井寿正, 瀬川昌也: 不随意運動疾患の睡眠中の体動, 臨床脳波, 16: 229-235, 1974.
- 5) 神山 潤, 下平雅之, 川野 豊, 鈴木秀典, 小木曾正勝, 岩川善英: Corticosteroidの小児の睡眠に与える影響—終夜睡眠ポリグラフによる検討—, 日本小児科学会雑誌, 89: 1420-1427, 1985.
- 6) Quesney, L.F. and Reader, T.: Role of cortical catecholamine depletion in the genesis of epileptic photosensitivity. In: Neurotransmitters, Seizures, and Epilepsy II, (Fariello, R.G., et al. eds), Raven Press, New York, 1984, pp. 11-21.

## abstract

# The Effect of Dopamine Agonists and Antagonists on Age-dependent Epileptic Encephalopathy (ADEE)

*Yoshihide Iwakawa, Masakatsu Ogiso, Hidenori Suzuki, Jun Kohyama,  
Masayuki Shimohira and Masaharu Hayashi*

In order to clarify the neural mechanism that contributes to the age dependency of epileptic seizures in ADEE, we performed polysomnograms (PSG) during sleep before and after administration of Haloperidol (HPD) and L-DOPA. Four patients with ADEE were subjected to this study.

Case 1 was suffered from tuberous sclerosis and developed West syndrome at 5 months. At 2 years tonic seizures developed. EEGs showed irregular spike and wave complex in all area and CT findings revealed the calcification at basal ganglia and periventricular region. Although, the seizures were difficult to control by administration of VPA, DPH, CBZ, and ACTH, HPD administration at 14 years caused marked reduction of seizures. However, the seizures recurred one month later.

Case 2 was suffered from neonatal seizures. During infancy intractable seizures began. At 8 years he developed Lennox syndrome and also showed the sleep-wake rhythm disturbance followed by increasing of the epileptic seizures. At 14, HPD was administered in addition to the anticonvulsants, and the epileptic seizures decreased for 2 months.

Case 3 was born with asphyxia and developed West syndrome at 10 months. At 8 years tonic spasms and tonic seizures started. The seizures disappeared by the administration of HPD at 14 years. But they reappeared 1 month later.

Case 4 was suffered from tuberous sclerosis. She developed West syndrome and Lennox syndrome at 10 months and 5 years respectively. The seizures were intractable and she showed choreoathetosis. The seizures and choreoathetosis were improved by administration of L-DOPA at 10 years old.

Polysomnographical examination was performed before and after administration of HPD or L-

DOPA. PSG consisted of EEG from C4 and P4, bipolar EOG, surface EMG from mentalis muscle, trunk and limbs. Sleep stages were determined in each minute according to the standard of APSS. Body movements (BM) were classified into two types; gross movement (GM), involving the body trunk and lasting for more than two seconds and twitch movement (TM), localized in one muscle on surface EMG recordings lasting less than 0.5 seconds.

### Results:

1. The effects of HPD or L-DOPA on total sleep time and proportion of each sleep stage were variable; SREM decreased in case 1 while increased in case 2.

2. The frequency of BM in case 1 and 3 had been markedly high but it decreased to the control level by HPD administration. In contrast to this, the frequency of BM had been low in case 2 and it was increased by HPD.

In case 4, the frequency of BM had been extremely low but it increased after L-DOPA in TM.

Our previous study revealed that in ADEE, the frequency of BM is lowered during early childhood and paradoxically increase thereafter.

The present study confirms that dopamine antagonist suppresses the paradoxical increase of BM in ADEE and decreases the seizures. In contrast, administration of HPD before this paradoxical increase rather enhanced the seizure activity while L-DOPA showed beneficial effects.

It was reported that in photosensitive epilepsy postsynaptic supersensitivity in dopaminergic system contributed to seizure activity.

Together with these findings, the present study may indicate the postsynaptic supersensitivity in DA system implicated in the recurrence of epileptic seizures in ADEE.



## 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



はじめに

発達早期における中枢神経系の年齢による変化を、年齢依存性てんかん性脳症(ADEE)について、睡眠ポリソムノグラフ(PSG)を用いて検討してきた。これまで ADEE では、ドーパミン(DA)系の障害が存在し、年長になるにつれてそれらの postsynaptic supersensitivity が出現することを報告してきた 1)。さらに睡眠-覚醒リズムの障害があり、痙攣発作増悪前にリズム異常が顕著になる症例が存在することも指摘した 2)。

今回は年長児の ADEE に L-DOPA および haloperidol を使用したときの臨床症状および PSG の変化について検討したので報告する。