

ダントロレンの有用性が示唆されたけいれん重積発作の1例

日浅 厚則^{1)*} 佐々木良元²⁾ 竹内 敏明¹⁾ 富本 秀和²⁾

要旨：患者は62歳の男性で、統合失調症のため向精神薬を24年前から内服加療中であった。2010年4月に強直間代けいれんを呈したため、ジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール投与、ミダゾラム持続静注をおこなったが改善しなかった。しかし、悪性症候群の合併をうたがってダントロレン静注、プロモクリプチンを経管投与したところ、直後にけいれん発作が消失した。2日後に再発したが、ダントロレン静注後にふたたび発作が徐々に消失した。けいれん重積の寛解にダントロレンが有効であった可能性が示された。

(臨床神経 2011;51:777-780)

Key words：けいれん重積，抗てんかん薬，ダントロレン，統合失調症，悪性症候群

はじめに

けいれん重積に対して、てんかん治療ガイドライン2010ではジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール静注、ミダゾラム持続静注などが推奨されている。ダントロレンは内服では痙性麻痺・こむら返りに、注射薬は悪性過高熱や悪性症候群に保険適応があるが、けいれん重積に対する効果は不明である。われわれは、けいれん重積の患者で悪性症候群の合併をうたがってダントロレンを投与したところ、けいれん重積に著効を示した症例を経験した。その機序に関し文献的考察をおこなったので報告する。

症 例

患者：62歳，男性

主訴：意識障害，けいれん

既往歴：胆石症。

家族歴：特記すべきものなし。

生活歴：元タクシー運転手。

現病歴：1987年統合失調症のために退職し、ピペリデン、ベゲタミンA、リスペリドン、フルニトラゼパムの内服をおこなっていた。2010年4月下旬、けいれんをおこしているところを発見され、当院へ搬送された。来院時は意識レベルが低下し、右半身に強直間代性けいれんをみとめた。

来院時現症：身長176cm，体重82kg。入院当日の意識レベルはJapan coma scale III-300，皮膚は発汗が多量で湿潤であった。体温は38.6℃，脈拍は110/分で整。血圧は117/64 mmHgで心雑音はみとめず。神経学的には振戦，髄膜刺激徴

候なく、深部反射も正常であった。右半身に強直間代性のけいれん、四肢に筋強剛をみとめた。

検査所見：一般検血は正常。生化学検査ではCPKが337 IU/Lと軽度上昇している他は血糖，電解質，Ca²⁺をふくめ異常をみとめなかった。動脈血ガス分析はpH 7.207，PaCO₂ 64.1 mmHg，PaO₂ 75.9 mmHg，HCO₃⁻ 24.9 mEq/L，aBE -4.4 mEq/L，SpO₂ 91.9%と炭酸ガスの上昇による呼吸性アシドーシスをみとめた。心電図で151/分と洞性頻拍をみとめた。発症9日後の脳波ではfrontal～central優位に8～9Hz (20～50mV)のα波をみとめたが、明らかでないかん波はみとめなかった (Fig. 1A)。当日施行した頭部CT，1カ月後の頭部MRIは拡散強調画像 (Fig. 1B, C)をふくめ異常をみとめなかった。

入院後経過：入院直後 (day 1)，強直間代性けいれん発作が頻回に出現するため、けいれん重積発作をうたがい、ジアゼパム10mgを1回、5mgを4回、ヒダントイン250mgを静脈内投与し、フェノバルビタール100mgを筋注したが軽快しなかった。そこでミダゾラムの持続静注 (4mg/時間)下に挿管し、人工呼吸器管理とした。筋強剛や著明な発汗、頻拍、CPK 337IU/Lと高値より悪性症候群合併の可能性も考慮し、day 2にダントロレンを初回40mg，2回目20mgを点滴、経鼻胃管よりプロモクリプチンを注入したところ、2回目のダントロレン投与直後にけいれん発作が消失し、意識障害、発熱も軽快した。また錐体外路症状や自律神経症状も消失した。

Day 3に興奮状態となり気管内チューブを自己抜管したため向精神薬を再開したところ夕にけいれん発作が再発した。この時点では錐体外路症状や自律神経症状ははっきりせず、ふたたびジアゼパム5mg，ヒダントイン250mgを静注したが無効であったため、ミダゾラム (2mg/時間)の持続静注と

*Corresponding author: 同心会遠山病院内科 [〒514-0043 三重県津市津新町 17-22]

¹⁾同心会遠山病院・内科

²⁾三重大学大学院医学系研究科・神経病態内科学

(受付日：2011年4月21日)

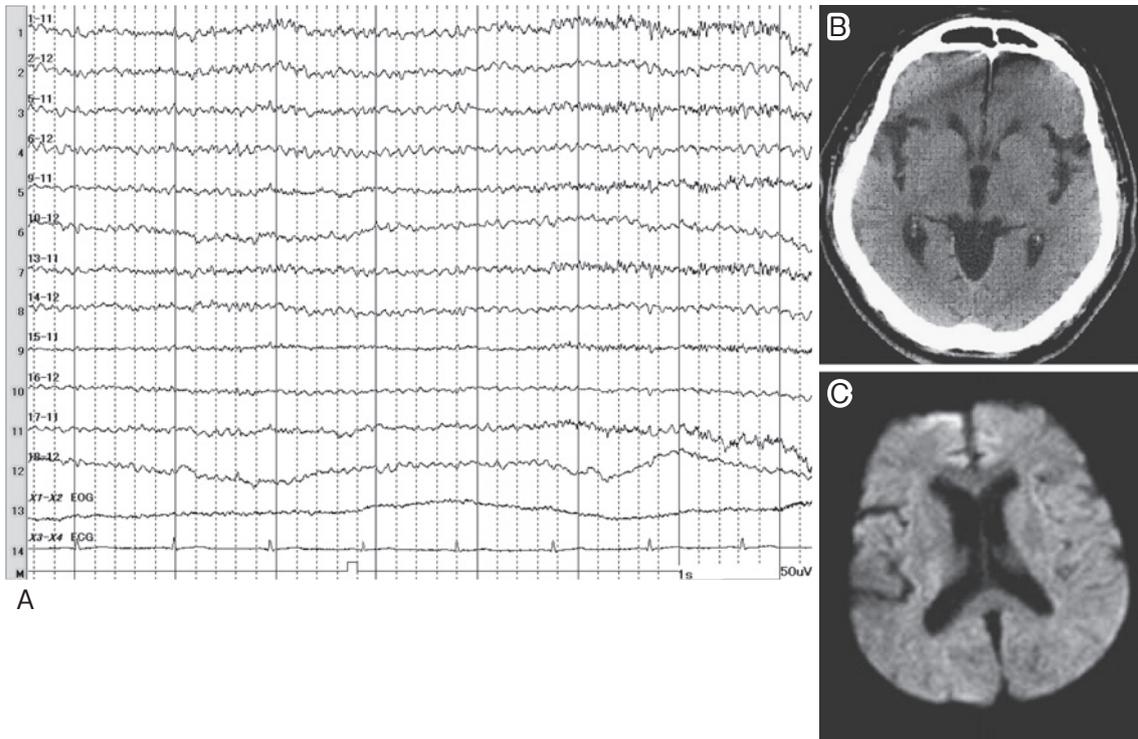


Fig. 1 Electroencephalogram after treatment with dantrolene (A). No epileptic discharges were observed 10 days after the initial convulsion. Head computed tomography at the seizure onset (B) and MR Diffusion weighted image (Axial, 1.5T; TR 3,333.75ms, TE 75.6086ms, b value = 1,000sec/mm²) at 1 month after the onset (C). There were no abnormalities.

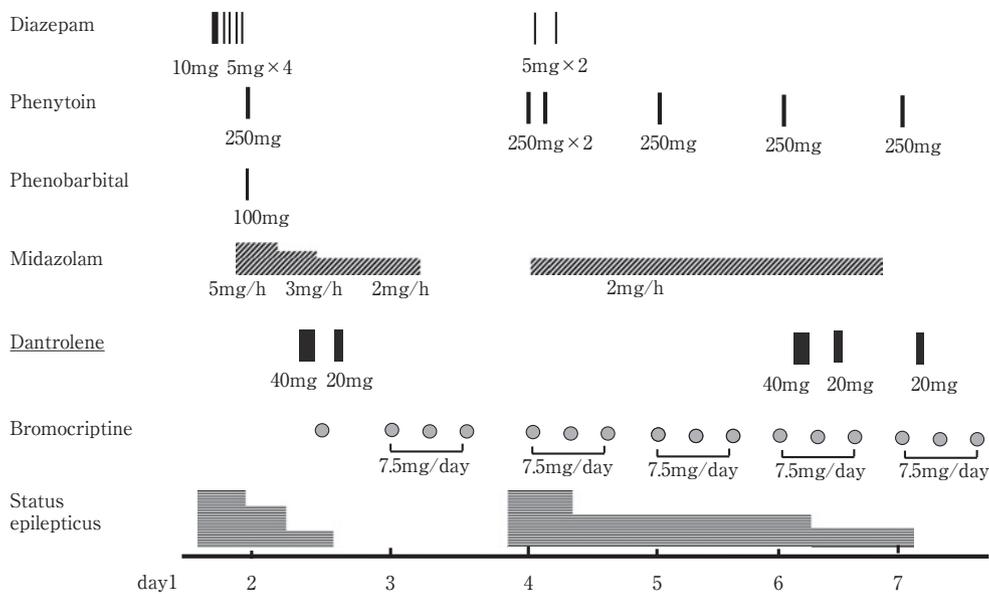


Fig. 2 Temporal profile of clinical features.

ヒダントイン 250mg 連日投与をおこなった。発作は消失せず、day 6 にダントリウムを 40mg, 20mg を 2 回投与したところ、徐々に発作頻度が減少し day 7 未明に発作は消失した (Fig. 2)。Day 9 には CPK は 76IU/L と正常値となった。

考 察

けいれん重積は、けいれん発作が長時間にわたって頻発し、神経細胞が機能障害から回復しないうちに発作による障害が

重複する状態である。治療抵抗性のものが31~43%に存在し死亡率も高い¹⁾。

けいれん重積では辺縁系を中心に神経細胞の脱分極性障害が生じ、グルタミン酸が過剰放出され、後シナプス側の神経細胞にバースト発火が生じる。電位依存性、または受容体作用を持つ2種のCaイオンチャンネルが開口して細胞外Ca²⁺が細胞内に流入するが、同時に細胞内小胞体からCa²⁺の流出が生じる。細胞内Ca²⁺濃度の上昇は、神経細胞障害や細胞死をひきおこし、連鎖的にシナプス後部の神経細胞が障害される。

ダントロレン静注は悪性高熱症や悪性症候群に有効とされるが、てんかん発作に対する効果は不明である。ダントロレンには細胞内小胞体のリアノジン受容体の阻害作用があり、小胞体からのCa²⁺流出を抑制して興奮性神経細胞障害やアポトーシス、細胞壊死から保護する。また、細胞内蛋白のミスフォールディングの防止や細胞膜の安定化作用を持つことも示されている²⁾。

悪性症候群とけいれん発作の合併はまれで悪性症候群の3.5~7.5%とされるが³⁾、重積発作までいたったものは渉猟しえた範囲で本邦では4例である^{4)~7)}。本症例はけいれん発作で発症し、意識障害、CPK上昇、発汗過多はけいれんの重積によるものと判断した。けいれん発作はダントロレンの投与直後から消失しており、悪性症候群の病態改善による二次的効果の可能性は否定的と考えた。

ダントロレンは、海馬神経細胞の培養系で電気刺激後の細胞内Ca²⁺増加を抑制しててんかん性放電を改善する。同様に、ダントロレンがラット扁桃核キンドリングのけいれん準備状態を抑制⁸⁾、ラット海馬の電気刺激によるけいれん重積モデルで小胞体カルシウムの細胞内放出や海馬神経細胞障害を抑制した⁹⁾との報告がある。さらに、神経毒Somanによるてんかんモデルラットでは、神経細胞障害がジアゼパム単独よりダントロレンとの併用でより効率的に抑制されたという¹⁰⁾。本症例の経過からダントロレンのけいれん重積に対する有効性が示唆され、今後類似症例を積み上げていく必要がある。

文 献

- 1) Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:534-539.
- 2) Inan S, Wei H. The cytoprotective effects of dantrolene: a ryanodine receptor antagonist. *Anesth Analg* 2010;111:1400-1410.
- 3) 秋元勇治. 悪性症候群におけるけいれん発作とその発現率—自験例34例中2例の経験から—. *精神科治療学* 1993;8:1087-1088.
- 4) 赤崎安昭, 江口政治, 長友医継ら. けいれん発作重積を来した悪性症候群の1症例. *精神医学* 1999;41:173-176.
- 5) 青嶋和宏, 川名明德, 寺前雅人ら. 悪性症候群軽快時にけいれん重積発作を呈した1症例. *臨床脳波* 1996;38:791-798.
- 6) 小副川学, 木村 暁, 山中秀樹ら. 悪性症候群, DIC, けいれん重積状態から救命しえたパーキンソン病の1例. *臨床神経学* 1999;39:653-657.
- 7) 中野啓子, 日笠 哲, 松岡龍雄ら. Dantrolene および抗けいれん薬の効果が乏しくけいれん重積発作を併発した悪性症候群の一症例. *精神科治療学* 2008;23:1019-1023.
- 8) Yoshida M, Sakai T. Dantrolene, a calcium-induced calcium release inhibitor, prevent the acquisition of amygdaloid kindling in rats, a model of experimental epilepsy. *Tohoku J Exp Med* 2006;209:303-310.
- 9) Niebauer M, Gruenthal M. Neuroprotective effects of early vs. late administration of dantrolene in experimental status epilepticus. *Neuropharmacology* 1999;38:1343-1348.
- 10) US Army Medical Research Institute of Chemical Defence.

Abstract**A case of status epilepticus with a possible therapeutic effect by dantrolene sodium**

Atsunori Hiasa, M.D.¹⁾, Ryogen Sasaki, M.D.²⁾, Toshiaki Takeuchi, M.D.¹⁾ and Hidekazu Tomimoto, M.D.²⁾

¹⁾Department of the Internal Medicine, Tohyama Hospital

²⁾Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

We report a 62-year-old man who have taken major tranquilizer for schizophrenia for the past 24 years. He had sudden generalized tonic-clonic seizure and consciousness loss on April 2010. He was administered diazepam, phenytoin, phenobarbital intravenously and drip-infused with midazolam continuously, but the seizure persisted. For a possible comorbidity of neuroleptic malignant syndrome, we administered dantrolene sodium intravenously and bromocriptine through a nasal gastric tube. The refractory status epilepticus disappeared immediately after the administration. Status epilepticus remitted 2 days later but again disappeared with repeated injection of dantrolene. These results suggested that intravenous administration of dantrolene may have alleviated the refractory symptoms of status epilepticus.

(Clin Neurol 2011;51:777-780)

Key words: convulsive status epilepticus, antiepileptic drug, dantrolene, schizophrenia, neuroleptic malignant syndrome
