

平成24年度 臨床薬理学 資料

てんかん薬物治療の基本

東北大学てんかん学分野 中里信和
nkst@med.tohoku.ac.jp

2012年11月

<はじめに>

医師がてんかんになると自分で治療して失敗する、という報告がある。てんかん患者全体には、実に悲しい事実である。某調査によると、日本てんかん学会の会員がカバーする患者は全体の2割程度らしい。

てんかんは有病率約1%。日本では100万人の病である。正しい治療で7割以上が発作ゼロになるはずだが、多くの医療関係者はてんかんを治療困難な疾患と誤解している。ありがちな医療として問題なのは、てんかんを疑いの段階で治療する例、発作が年1回なら治療成功と判断する例、妊娠や出産が可能なのに諦めさせる誤指導の例、薬が無効でも手術を検討せずに漫然と薬物治療を継続する例などである。

東北大学病院では2010年3月、日本ではじめての「てんかん科」を標榜した。将来的には、日本全体で包括的てんかんセンターが最低20は必要であろう。1施設あたり人口500万、患者5万に相当する規模である。必要な専門医は、神経内科、小児神経科、精神科、脳神経外科など。定期的な症例検討会を核に、てんかんモニタリングユニット (EMU) を運営する。ビデオと脳波を3日程度連続して記録し、発作をとらえて診断を確定する設備である。

患者の確保には地域のプライマリケア医とのネットワークが必要だ。日常的に抗てんかん薬を処方する医師はすべて該当する。できれば抗てんかん薬を開始する前にセンターに紹介してもらいたい。専門医の外来診断で決まった治療方針は、プライマリケア医に伝えられて実施されるのが理想的だ。発作が抑制されない場合には再びセンターに連絡してもらおう。必要に応じて入院、EMUにて治療方針の修正を行えばよい。

学生諸君が将来、どのような道に進むにせよ、臨床医であれば、てんかん患者を避けて通ることはできない。てんかん診療の主役である薬物治療の基本を学んで欲しいと切に願う。

<てんかん薬物治療の考え方>

1) てんかんを疑った段階で、治療を開始してはならない。

・てんかんの診断で最も重要なことは、時間をかけた問診である。大きな発作にのみ注目せず、大きな発作の前兆はなかったか、大きな発作とは別に小さな繰り返す発作症状がないかどうか、詳しく聞き出す必要がある。

- ・てんかんと鑑別すべき他の疾患を注意深く除外する必要がある。てんかん以外で痙攣発作を起こす疾患としては、薬物依存の急性離脱症状、糖尿病などで出現する低血糖・高血糖、電解質異常、頭部外傷の直後などがある。てんかん以外で意識消失発作をきたす疾患も除外しなければならない。心因性非てんかん発作は、「難治性てんかん」と診断された症例の2～3割を占めることを忘れてはいけない。

- ・脳波は時に重要な情報を提供するが、脳波が正常でも、てんかみを否定できない。

- ・てんかん診断における最初の頭部MRIやCTは、てんかみを肯定するためではなく、てんかん以外の疾患を除外する目的で撮影するものと考えること。

- ・てんかんの確定診断がつかない場合には、ビデオ脳波モニタリング検査が有用である。

2) てんかんの発作型・病型を考えずに、治療を開始してはならない。

- ・成人の場合、局在関連てんかんの第一選択はカルバマゼピン、全般性てんかんの第一選択はバルプロ酸である。逆に投与した場合、効果が期待できないだけでなく、症状を悪化させる場合もある。

- ・最初の薬剤が奏功しない場合は第2の薬剤を考慮する。新薬が登場する以前は、局在関連てんかんであればフェニトイン、ゾニサミドが考慮されたし、全般性てんかんであればゾニサミド、フェノバルビタールだったかもしれない。眠気を覚悟でクロナゼパムの併用も考慮されていた。しかし最近では、ようやく日本でも諸外国同様に新規抗てんかん薬が使用できるようになった。発作抑制力が強く、副作用や薬物相互作用の少ない新規抗てんかん薬は第2の薬剤として重要である。特に、ラモトリギン、レベチラセタムの2剤は、局在関連てんかんと全般性てんかんのどちらにおいても、第2の薬剤として検討されるべきと考える。現在、これら新規抗てんかん薬は単独の使用が保険適応上は許可されていないが、欧米ではすでに単独での適用が認められている。

3) 治療のゴールは、患者ひとりひとりによって、異なるものと心得よ。

- ・治療の理想は、発作を完全に抑制し、しかも薬の副作用が無い状態である。

- ・理想的なゴールが得られなくとも、患者の生活状況によっては合格点が得られる治療レベルが存在する。たとえば高齢者で介護生活を送る患者であれば、小さな発作が残っていても生活上の危険は少なく、むしろ無理に薬を増量するデメリットを避けるべきである。また、知的職業に就く患者にとっては、認知機能に影響を与える薬剤は苦痛である。どのような薬剤を選択するか、どこまで発作を抑制し、どこまで軽度の副作用を認容させるかは、主治医と患者との話し合いによって決められるべきものである。

4) いたずらに薬物治療に拘泥しないこと。

- ・適切な2剤で2年程度の調整によっても発作が抑制されない場合には、手術治療を考慮すべく、てんかん外科部門をもつ包括的てんかんセンターに患者を紹介すべきである。内側型側頭葉てんかんなど、外科治療が奏功する例では1年程度で判断しても良い。すべての薬剤とその組み合わせを試していたのでは、患者の人生は終わってしまう。

<日本で使用されている主たる抗てんかん薬>

- ・臨床経験に基づいた情報を列挙する。必要に応じて教科書を併用すること。

Carbamazepine (CBZ, カルバマゼピン) テグレート® など。

- ・局在関連てんかんの第一選択薬。二次性全般化発作の有無にかかわらず有効。
- ・大原則は「ゆっくり開始、ゆっくり増量」。成人では100 (夕1回) ~200mg/日 (2分服) から開始し、2~4週おきに200mg/日ずつ増量する。日本人の維持量としては400mg~1200mg/日と個人差あり。
- ・初回投与や増量直後に、複視・めまい・ふらつき・眠気が出現するが、慣れたら増量可能。耐えられない場合が最大投与量と心得る。血中濃度の目安は 4-12 µg/ml。
- ・肝にて分解酵素を誘導し、投与後徐々に血中濃度が低下する。長期投与でも血中濃度の確認が有効。
- ・骨髄抑制、低Na血症に注意。出現した場合には減量中止が必要。
- ・投与直後~2カ月は薬疹・発熱・リンパ節腫脹が出現することあり。ただちに中止すべき。薬剤過敏性症候群 (Drug Induced Hypersensitivity Syndrome; DIHS) を引き起こす薬剤。
- ・多剤併用時の相互作用は比較的強い。肝臓で代謝され、肝酵素値を上昇させやすい。

※教科書・ガイドラインでは局在関連てんかんの第一選択薬とされており、専門医による処方量が多い。しかし用量調整がやや難しく、薬疹のリスクや増量時の症状 (=通称、テグレ酔い) のため、一般医による処方が極端に少ないのは問題である。本剤をきちんと投与できる医師は、てんかん専門医と呼んでも良い、との評価すらある薬剤。

Clobazam (CLB, クロバザム) マイスタン®

- ・ベンゾジアゼピン系の補助抗てんかん薬だが耐性は無視でき、併用でも単剤でも長期に使用可能。
- ・局在関連てんかんに特に有効だが、全般性てんかんにも有効。
- ・成人では5 mg (夜1回) から開始。10~20 mg (分2) まで増量。大量では眠気など。

※ベンゾジアゼピン系の中では新しい薬剤。公式には補助薬だが、第一選択薬が使いにくい時にも重宝する便利な薬剤。鎮静効果はクロナゼパムよりも弱い。

Clonazepam (CZP, クロナゼパム) リボトリール®, ランドセン®

- ・ベンゾジアゼピン系の補助抗てんかん薬だが耐性は無視でき、併用でも単剤でも長期に使用可能。
- ・ミオクロニー発作、欠神発作、部分発作などに幅広く有効。

- ・「ゆっくり開始、ゆっくり増量」 初回は 0.25 mg/日（夜1回）から開始。2～6 mg（分2～3）まで増量可能。大量では眠気など。鎮静効果はクロバザムよりも強い。

※長期投与後では急激な減量避けること。痙攣重積が起こる可能性があるため。

Ethosuximide (ESM, エトサクシミド) ザロンチン®

- ・欠神発作（小児、定型的）ではバルプロ酸とならぶ第一選択薬。全身強直間代発作には無効。

※成人てんかんで使用されることは、まずない。

Gabapentin (GBP, ガバペンチン) ガバペン®

- ・部分発作のみに有効で、補助薬として使われる。単剤使用は国内未認可。
- ・全般性発作（二次性も含む）を悪化させる危険性がある。
- ・発作抑制力は強くないが、蛋白結合ゼロ、肝代謝ゼロ、多剤との相互作用ゼロで重宝する薬剤。
- ・必ず分3で服用。初回は600mg/日から開始、2400mg/日まで増量可。
- ・投与初期より、眠気・倦怠感・頭痛・複視などを訴えやすい。
- ・食欲増進・体重増加も起こりうる。
- ・体内で代謝されず、腎臓から尿中に排出される。高齢者、腎機能低下例では少ない投与量で。

※部分発作で、あともう一息、という時に併用しやすい。すでに複数の抗てんかん薬を服用している場合や、他の疾患で併用薬が多い時にも、薬剤相互作用が無視できるので重宝する。

Lamotrigine (LTG, ラモトリギン) ラミクタール®

- ・新規抗てんかん薬の中では、レベチラセタムと並んで特に有用な薬剤。
- ・国内では併用薬として使用が制限されているが、海外ではあらゆるタイプのでんかんに対する第一選択薬として位置づけられつつある。効能は、部分発作（二次性全般化を含む）、強直間代発作、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作だが、その他のてんかん型にも試みてよい。
- ・催奇形性のリスクも通常量（200mg/日以下）では低いため、女性の若年ミオクロニーてんかんにおいては、米国ではバルプロ酸にかわって第一選択になっている。
- ・双極性障害における気分エピソードの安定にも有効。てんかんに抑うつを合併した例では一石二鳥か。
- ・バルプロ酸併用下では、本剤の代謝が遅延し血中濃度が上昇しやすい。とくに緩徐に投与すべき。
- ・グルクロン酸抱合を誘導する薬剤（フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールなど）の併用下では、本剤の代謝が亢進し、血中濃度は上昇しにくい。

【重要】皮膚症状（発疹・発赤）・発熱・リンパ節腫脹に注意。出現したら、ただちに中止を。継続した場合、重症化することがある。本剤はDIHSを引き起こす薬剤の1つ。特に注意すべきは、服用開始の2ヵ月、バルプロ酸との併用時、高用量で服用した場合、小児例、など。

・投与はとにかく「ゆっくり開始、ゆっくり増量」。説明書の推奨法より、さらに緩徐で良い。すなわち、併用薬剤が無い場合には、25 mg/日より開始し、2~4週間ずつ、50 mg/日、100 mg/日、150 mg/日、200 mg/日、と増量する。バルプロ酸併用下では、最初は25mg/日の隔日投与が必要である。2ヵ月を過ぎると重篤な副作用の危険性は低下するので、残存発作がある場合には容易に増量可能。400mg/日まで増量して発作抑制が得られた症例もある。

・投与量に依存した副作用が少ないため、患者の認容性がきわめて高く、長期の使用が可能。

※とにかく少量から、とにかくゆっくり増量する。「最初の2ヵ月は効果がなくてもガマンしてください。薬疹が出なければ良いのです。2ヵ月過ぎたら本格的に増やしていきますよ」と説明する。いったん中止した後の再開時にも、ゆっくり増量する方が薬疹が出にくいと言われている。

※血中濃度測定は有用。治療域として2.5-15.0 ug/mlと言われているが、経験的には難治例の場合、7-10 ug/ml位がベストか（現在、調査検討中）

※バルプロ酸併用時には、本剤の代謝が低下しているのので、さらに少量・ゆっくりと

※カルバマゼピン・フェニトイン・フェノバルビタールを併用時には、これらの薬剤投与量を少なくしただけで本剤の血中濃度が上昇して有効性が高くなる

Levetiracetum (LEV, レベチラセタム) イーケプラ®

・新規抗てんかん薬の中では、ラモトリギンと並んで特に有用な薬剤。

・国内では併用薬として使用が制限されているが、海外ではあらゆるタイプのでんかんに対する第一選択薬として位置づけられつつある。

・神経伝達物質放出の調節にかかわる脳のシナプス小胞タンパク2A (SV2A) と特異的に結合することで、抗てんかん作用を発揮する。他の抗てんかん薬と作用点が異なるので相互作用が少なく、多剤併用療法にも適する。

・初回から有効用量で開始できる（成人では1,000 mg/日、2分服）ので、すばやい効果が期待できる。無効でも2週間ごとに、2,000 mg/日、3,000 mg/日（2分服）と増量可能で、その結果、発作が抑制される例もある。

・初期に、眠気や気分の不安定（イライラ感）を訴えることあり。その際には250mg 2T 2x1に半減して様子を見るか、場合によっては中止する。

・欧米では静注薬も発売されており、てんかん重積などに使用される。経口（もしくは胃管）から水に溶かした本剤3,000 mgを投与すると1時間以内に100%吸収されるため、静注薬とほぼ同様の効果が得られるとの報告がある。

※ごく稀に精神症状を悪化させ暴力的になることがあるので投与開始直後は特に注意が必要。過去に精神症状が強かった例、精神発達遅滞のある例におきやすい、との報告あり

Phenobarbital (PHB, フェノバルビタール) フェノバル®

- ・1912年に登場した旧薬で、かつては処方量が多かった薬剤。
- ・新生児や小児の熱性痙攣や痙攣重積では、今でもよく使われる。
- ・成人の初期量は 30 mg/日 (夜1回)。ゆっくりと増量する。血中濃度の治療域は 10-40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。
- ・用量が増えると眠気、鎮静、抑うつなどが出現するため、最近は成人では使われなくなりつつあるが、現在、服用中で、特に副作用が無いのであれば、無理に別の薬剤に変更する必要はない。
- ・本剤はDIHSを引き起こす薬剤の1つ。

Phenytoin (PHT, フェニトイン) アレピアチン®、ヒダントール®

- ・1938年に登場した旧薬。かつては最も処方量の多かった薬剤。
- ・局在関連てんかんと二次性全般化に対して有効だが、全般性てんかんには使われず禁忌の場合もある。
- ・治療域の血中濃度は 10-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と狭いだけでなく、投与量を増やしていくと突然、血中濃度が急増する薬剤であるため、血中濃度を治療域に収める方法が難しい。
- ・成人では 200 mg/日 (1日1回もしくは分2) で開始し、以後は4週間ごとに 25 mg/日ずつ徐々に増量する。急速に増量すると、めまい・ふらつき・複視などの小脳症状を引き起こす。最近は成人では使われなくなりつつある。
- ・本剤はDIHSを引き起こす薬剤の1つ。
- ・催奇形性のリスクは比較的高い。妊娠可能な女性では葉酸の併用が必須。
- ・痙攣重積の際など、点滴静注で使われていたが、強アルカリ性で組織を破壊し血管痛もあるのが問題だった。フェニトインのプロドラッグであるPhosphenytoin (フォスフェニトイン, ホストイン注®) が新発売された。組織への影響が無視できるので、はるかに安全。

Topiramate (TPM, トピラマート) トピナ®

- ・さまざまな発作型に対して幅広く、強い抑制力を発揮する新規抗てんかん薬。
- ・投与は「ゆっくり開始、ゆっくり増量」。成人では 50 mg/日より開始し、4週ごとに 50 mg/日ずつ増量する。1日量100~400mgを2回に分割経口服用する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高服用量は600mgまで増量可能。
- ・増量とともに眠気、倦怠感、食欲低下、体重減少、抑うつが出現するため、再び減量もしくは、半数近い症例では中止を余儀なくされる。

- ・長期投与で尿路結石が出現することがある。
- ・代謝性アシドーシスが出現することがある。

Valproate (VPA, バルプロ酸) デバケン[®]、セレニカ[®]、ハイセレニン[®]、など。

- ・全般性てんかんの第一選択薬。スペクトラムは広く、局在関連てんかんにも有効性あり。現在、我が国では最も処方量（患者数ベース）の多い薬剤。
- ・局在関連てんかに最初から使用される傾向は、改善されるべき問題である。局在関連てんかんに対しては全般性てんかんよりも高い血中濃度が必要である。副作用の観点から、局在関連てんかんには本剤以外の別の抗てんかん薬が推奨される。
- ・成人の初回投与量は 400 mg/日（分2）。血中濃度（治療域は 50-100 $\mu\text{g/ml}$ ）を参考にしながら 600 ~800 mg/日が常用量となるが、1200~1600 mg/日を必要とする症例もある。
- ・催奇形性のリスクは比較的高い。特に800 mg/日を越えた場合に顕著。妊娠可能な女性では葉酸の併用が必須。
- ・急性の肝障害：急性膵炎に注意が必要。その他、高アンモニア脳症、血小板減少症、食欲亢進と体重増加など。
- ・蛋白結合率が90%と高いため、多くの薬剤との相互作用を持つ。

Zonisamide (ZNS, ゾニサミド) エクセグラン[®]

- ・日本で開発され1989年に登場した薬剤。
- ・局在関連てんかん・全般性てんかんの双方に有効性あり。
- ・投与は「ゆっくり開始、ゆっくり増量」。成人では、初回 100 mg/日から開始し、1週間後より徐々に増量し、200~400 mg/日で維持量とする。有効血中濃度は 20-40 $\mu\text{g/ml}$ 。
- ・副作用として、眠気、倦怠感、食欲低下、体重減少、抑うつなどが約 1/4の症例に出現する。精神症状の悪化例も報告されている。長期投与で尿路結石が出現することあり。
- ・本剤はDIHSを引き起こす薬剤の1つ。

Folate (葉酸) フォリアミン[®]

- ・催奇形性のリスクを低減する目的で、妊娠可能な女性のでんかん患者には、常に葉酸を併用させること。妊娠に気づいてからでは手遅れになる。
- ・処方例) フォリアミン 5 mg 1錠 朝
- ・上記は欧米標準の投与量であり日本のガイドラインよりも多い量となっている。私も現在は 5 mg/日を推奨している。抗てんかん薬の服用によって胎盤での葉酸通過障害が発生し、胎児に十分に葉酸が届かない可能性を考慮しているためである。

<まとめ>

- 1) 「てんかん以外の疾患」を否定する。てんかんなら急ぐ必要がない。
- 2) 詳細な病歴聴取。小さな発作がないか？ 誘発因子はないか？
- 3) 局在関連（部分）てんかんか、全般てんかんか？

大発作があっても大脳局所の異常による場合は、局在関連てんかんと判断する。全般てんかんでは、全般性の脳波異常を伴う確率が高い。局在関連てんかんでは、脳波異常を伴わないことも多い。

- 4) C or V

局在関連てんかんならカルバマゼピン、全般性てんかんならバルプロ酸。併用はダメ。

- 5) L or L

C or Vが無効なら、ラモトリギンか、レベチラセタムをC or Vに追加で併用する。

- 6) 専門医への紹介

2剤試してだめなら、無理に3剤、4剤と試さず、早めに診断の再評価を行うべき。

- 7) 継続治療

患者の生活ニーズにあわせて個別の治療ゴールを設定する。

例) 若年者なら、発作ゼロが理想

例) 高齢者なら、生活の質が重要

<資料>

- 1) 兼本浩祐：てんかん学ハンドブック第3版。医学書院

著者は精神科医。臨床経験豊富で過去の第1、2版も人気の書。コラムの「事例」と「臨床メモ」が面白い。てんかんに関する日本語の教科書としてどれか1冊と言われれば、これ。患者にも薦めている。

- 2) Panayiotopoulos CP: A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Second Edition. Springer-Verlag London Ltd 2007

著者は小児神経科医。随所に珠玉の言葉を発見できる名著。てんかん臨床を学ぶ初学者にお薦めの書。

成人てんかんの代表薬（講演メモ用・中里信和）

CBZ

テグレトール

GBP

ガバペン

PHT

アレビアチン

CLB

マイスタン

LEV

イーケブラ

TPM

トピナ

CZP

リボトリール

LTG

ラミクタール

VPA

デパケン・セレニカ

葉酸

フォリアミン

PHB

フェノバル

ZNS

エクセグラン