てんかんの治療

—薬物の選択—

兼 子 直

Treatment of Epilepsy with Antiepileptic Drugs : Selecting the Proper Drug

by

Sunao Kaneko, M.D.

from

Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine

To achieve immediate control of a person undergoing a seizure, an early and effective antiepileptic drug (AED) therapy is required. In this regard, a monotherapy with a minimal dosage is always preferred, and as for the choice of drug, the main factor to consider is whether the drug's clinical effect is suited to the type of seizure or epilepsy manifested. Even so, several possible choices are usually available, often between drugs presenting only subtle differences with respect to their efficacy. This fact, combined with the need for long-term treatment, makes the drug's possible toxicity a key issue. Further, to some degree the choice of drug may also be influenced by personal opinion or previous experience. Given these considerations, drugs that can be efficacious for major types of seizures are herein described and discussed.

Phenytoin (PHT), in contrast to most AEDs, follows a zero order kinetics or, in other words, a curvilinear relationship between the dose and the serum level. The curve breaks in the area of the therapeutic level, which means that even minor changes in the dosage may cause disproportionately large changes in the serum level, so that the amount of the daily PHT dose may require minor adjustment.

Turning to another drug, carbamazepine (CBZ) induces its own metabolism (autoinduction), so that unusually high levels of CBZ may be obtained for the first 1 or 2 weeks of treatment compared to those of chronic patients. Therefore when using CBZ, it is important to monitor the doses being provided to avoid acute toxicity.

Valproate (VPA) is another drug to consider. When treating epileptic women of child bearing age, conventional formulations of valproate should be replaced with a controlled release VPA formulation because of the risk of malformations occurring in the newborn, since a correlation has been found between a high VPA serum level and newborn malformations.

Failing to take the medication as prescribed is a major reason for poor seizure control, and methods to determine non-compliance are discussed. AEDs possess a great potential for interacting with each other and with other drugs. Therefore when prescribing other drugs to AED patients, it is important to make them aware of the risks of interactions.

Complete seizure control should never be the sole goal. Problems to be considered are how the seizures ultimately affect the patient's quality of life and whether the prescribed AEDs will eliminate further seizures.

(Received & accepted September 7, 1995)

Key words : antiepileptic drug, compliance, therapeutic level, drug-drug interaction, malformation

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 5 : 3-9, 1995

弘前大学医学部神経精神科／〒036 弘前市在府町5〔連絡先：兼子 直〕

Address reprint requests to : Sunao Kaneko, M.D., Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifu-cho, Hirosaki-shi, Aomori 036, Japan

はじめに

てんかんは人口の約0.6%に認められ、決して稀な疾患とはいえない。てんかんの原因を年齢との関連から順に列挙すると、胎児仮死、出産時外傷、頭蓋内出血、先天奇形、代謝性疾患、熱性痙攣、頭蓋内感染症、遺伝、脳の外傷、薬物とアルコール、脳腫瘍、脳血管性変性疾患などがある。本邦では、脳手術後の痙攣あるいはてんかんの累積発現率は術後1年目で50%、2年目で75%にまで達する¹²⁾。てんかんの治療は、最近ではてんかん焦点確定技術の進歩により、難治の複雑部分発作をもつ症例では脳外科的治療も行われているが、抗てんかん薬(AED)によって行うのが原則である。てんかんの薬物治療の基本は疑似発作を除外したうえで、正確な発作型を診断し、それに対応する適切な薬剤を選択し、血中濃度測定下でAED単剤治療を試みることに つきる⁹⁾。本稿

ではAEDの適切な選択、その投与方法などについて簡潔にまとめる。

AEDの臨床効果

Table 1は現在臨床で使用されているAED (Table 1の上半分)と開発治験中のAED (同下半分)の臨床効果を主な発作型別にまとめたものである⁴⁾。表中の新薬の効果は現在その一部しか判明していないが、++は効果を示す発作型、+は効果の認められない発作型、?は臨床データが明確でない発作型を示す。valproate (VPA)はほぼすべての発作型に効果を示すが、phenytoin (PHT)、carbamazepine (CBZ)は全般性強直-間代発作、部分発作に効果的である。Ethosuximide (ESM)は欠伸発作、clonazepam (CZP)はミオクローヌス発作に有効である。

Table 1 A clinical classification of antiepileptic drugs

Drug	Generalized tonic-clonic and partial seizures	Myoclonic seizures	Generalized absence of seizures
Phenytoin (PHT)	++	—	—
Carbamazepine (CBZ)	++	—	—
Zonisamide (ZSM)	++	+	+
Sodium valproate	++	++	++
Phenobarbital (PB)	+	+	—
Clonazepam (CZP)	+	++	—
Ethosuximide (ESM)	—	—	++
Vigabatrin	++	— ?	—
Clobazam	++	+	—
Lamotrigine	++	+	?
Gabapentin	+	?	+
Oxcarbazepine	+	+	—
Topiramate	+	?	?
Felbamate	+	?	?
Tiagabine	+	?	?
CGP 33101	+	?	?

Cited from Ref. No. 4 with slight modifications.

Table 2 Selecting the right drug for the seizure

1. Generalized seizures
1) Absences
Drug of first choice : Valproate
Drugs of second choice : Ethosuximide, clonazepam, (Clobazam)
Additional drug : Acetazolamide
2) Generalized tonic-clonic seizures
Drug of first choice : Carbamazepine, valproate, (oxcarbazepine)
Drugs of second choice : Phenytoin, zonisamide, benzodiazepines
Additional drugs : Phenobarbital, primidone
2. Partial seizures.....Simple and complex, with or without secondary generalization
Drugs of first choice : Carbamazepine, zonisamide, (clobazam, oxcarbazepine)
Drugs of second choice : Clonazepam, valproate, (vigabatrin)
Additional drugs : Phenytoin, phenobarbital, primidone

Cited from Ref. No. 1 with modifications.

AED の選択

AED の選択に失敗すると、発作抑制が得られず、その間、患者は治療に失望するとともに患者の社会生活が著しく阻害されるため、正確な臨床診断とともに、適切な薬剤選択がきわめて重要である。Table 2 に発作型と選択すべき AED の組合せをまとめた¹⁾。各発作型別に、AED の二重盲検による厳密な検討は一部の AED 間では行われたが、Table 2 に示したすべての AED 選択に確実な根拠があるわけではない。したがって、治療者の経験、好みにも一部は影響を受ける。() 内の AED はまだ市販されていない薬剤であり、oxcarbazepine 以外は近く本邦でも臨床に導入される予定である。

全般性発作のうち、欠伸発作には VPA が第一選択薬になる。ESM も有効であり、ミオクローヌなどを伴う非定型欠伸には CZP が併用されることがある。強直-間代発作には CBZ、VPA をまず選択すべきであり、zonisamide (ZNS)、phenytoin (PHT) が第二選択薬となる。一方、部分発作に対しては CBZ、ZNS を選択し、難治の複雑部分発作には CZP、PHT、VPA、primidone (PRM) なども併用されるが、CBZ と VPA を比較すると、CBZ の方が優れていることが判明している¹³⁾。外傷・術後痙攣の治療には Table 2 の部分発作に効果を示

す AED を選択するが、CBZ、ZNS が第一選択薬となる。ただし、AED には脳保護作用があり、術後 1 週以内の発作に対しては効果があるものの、術後てんかん発症を防止できるものではないことに留意しなければならない¹²⁾¹⁹⁾。

有効治療濃度

正確な診断、適切な薬剤の選択の後、選択した薬剤をどのように使用すべきかが次に問題となる。

① AED 投与量と血中濃度

多くの AED (例えば PB、ZNS、PRM、VPA) の代謝は、通常の投与量の範囲ではおおむね first order kinetics (投与量と血中濃度が正の一時回帰直線を示す) に従うが、PHT は zero order kinetics に従う。Fig. 1 に示すように、PHT の投与量を増加していくと、ある点から血中濃度は急激に増加する³⁾¹⁶⁾。どれくらいの投与量から急激に血中濃度が増加するかは患者により異なるため、PHT 増量に際しては注意深い血中濃度の測定が必要である。一方、CBZ は Fig. 2 に示すとおり、その投与初期に autoinduction があり、投与 3～4 週間以降は投与量に比例して血中濃度は増加するが、投与初期には投与量に比し血中濃度が著しく高値を示す¹²⁾¹⁶⁾¹⁸⁾。し

Fig. 1 Relationship between the dose and serum levels of phenytoin¹⁶⁾

The abscissa and ordinates respectfully indicate the dose (mg/day) and serum levels of phenytoin in patients (14 years old or older) treated with phenytoin only. The solid and dotted lines respectively show the serum levels of those who received less than 5 mg/kg/day of phenytoin and those who received more than 5 mg/kg/day. Closed circles indicate males and open circles indicate females. Phenytoin shows a curvilinear relationship between the dose and the serum level (zero-order kinetics), so that the critical dose varied among the patients.

Fig. 2 Relationship between the serum level/dose ratio and the duration of treatment of carbamazepine¹⁶⁾¹⁸⁾

The abscissa and ordinates respectfully indicate the duration of treatment (day) and the serum level/dose ratio of carbamazepine. Closed and open circles respectively show males and females. The serum level/dose ratio of carbamazepine increases during the first 2 weeks of treatment, after which it decreases during the third week. After 3 weeks, the serum level/dose ratio stabilizes.

たがって、CBZ 投与開始に際しては、目標とする投与量を一度に処方するのではなく、小量ずつ増量すべきである（例えば、毎週 100～200 mg ずつ増量する）。

2 有効濃度

Table 3 に主な AED の半減期および“有効濃度”を示した¹⁶⁾。有効濃度とは発作が抑制されていない症例を AED 単剤で治療する際の“目安”であり、表中の濃度に達しなくても発作が抑制されれば、それ以上 AED を増量する必要はない。一方、発作が抑制されず、副作用も出現しない症例では、有効濃度を超えても AED の増量は可能である。ただしこのような際には、使用している

Table 3 Therapeutic levels and half-lives of the major antiepileptic drugs

AED	Therapeutic level ($\mu\text{g}/\text{m}\ell$)	Half-life (hour)
Phenytoin (PHT)	5- 15	20- 24
Phenobarbital (PB)	15- 40	70-100
Primidone (PRM)	5- 12	8- 10
Carbamazepine (CBZ)	5- 9	8- 15
Valproate (VPA)	50-100	7- 10
Ethosuximide (ESM)	50-100	30- 40
Zonisamide (ZSM)	10- 40	50- 60
Clonazepam (CZP)	25- 75 (ng/m ℓ)	20- 36
Nitrazepam (NZP)	40-200 (ng/m ℓ)	20- 35
Diazepam (DZP)	180-700 (ng/m ℓ)	24- 48

Cited from Ref. No. 16

AED が患者の発作型に適しているか否か再検討する必要がある。また、PB, PHT, ZNS のように半減期が長い AED は、1 日 3 回の投与は必要なく、1 日 2 回もしくは 1 回でもよい。長期間発作が抑制されている症例では、Table 3 の有効濃度より低い濃度で治療可能である。

3 服薬の規則性とその判定法

治療者は発作の抑制に力点をおくが、患者は AED の副作用をより注目するため、服薬の規則性 (compliance) が不良の患者が少なくない。外来患者の 42% は compliance が不良で¹⁴⁾、これが仮性難治てんかんの一因となる。そこで、compliance を客観的に判定する必要性が生じる。compliance 判定の第一の方法は、AED (maternal compound) と半減期が異なるその AED の代謝産物を測定して、両者の比の変動をみることである。定常状態下では AED とその代謝産物の濃度比は一定であり、例えば、PRM 服用例では血中に代謝産物である PB と phenylethylmalonamide (PEMA) が出現し、PEMA と PB の比は 0.46 ± 0.12 であり、PEMA, PB の半減期は PRM より数倍以上長いので、服薬を忘れると PEMA or PB/PRM 比が増加する¹⁵⁾。第二の方法は、CBZ 服用例において、その autoinduction を利用するものである。CBZ の serum level/dose ratio は服薬開始 1～2 週前後で最高値に達し、次いで減少し、3～4 週以降は安定する。level/dose ratio は 3 週以降は約 0.8 である

Table 4 The relationship with regard to compliance and the saliva/serum level and serum level/dose ratios of carbamazepine

	Serum level/dose ratio ($\mu\text{g}/\text{m}\ell/\text{mg}/\text{kg}$)	Saliva/serum ratio (%)	Duration (day)	n
Good compliance	$0.80 \pm 0.39^{\text{a)}$	$32.70 \pm 13.26^{\text{e)}$	20-	49
Poor compliance	$0.43 \pm 0.37^{\text{b)}$	$136.60 \pm 288.92^{\text{f)}$	20-	9
Initiation of therapy	$1.06 \pm 0.51^{\text{c)}$	$44.03 \pm 17.29^{\text{g)}$	2-9	2
Cessation of therapy	$0.25 \pm 0.23^{\text{d)}$	$79.34 \pm 95.98^{\text{h)}$	2-6	11

Ratios were expressed as mean $\pm$ S. D.

n : number of samples duration : duration of therapy a-b, a-c : $p < 0.05$ a-d, b-c, c-d, e-f, e-g, e-h : $p < 0.01$.

Cited from Ref. No. 15

Table 5 Clinically important drug interactions between anticonvulsants and/or other drugs

Interacting drug	Interacted drug	Drug concentration
Chloramphenicol, disulfiram, isoniazid, cimetidine	Phenytoin	Increased
Carbamazepine	Phenytoin, Valproic acid	Decreased
Valproic acid	Phenobarbital	Increased
Phenobarbital	Carbamazepine	Decreased
Primidone	Clonazepam	Increased
Phenytoin	Oral contraceptives	Decreased
Zonisamide	Phenytoin	Increased

Fig. 3 Variations in the diurnal serum levels of antiepileptic drugs before and after a zonisamide dose increase⁸⁾

The thick arrows indicate the times at which phenytoin, carbamazepine or zonisamide was administered, and the thin arrows indicate the times that zonisamide was administered. Circles and triangles show the serum levels of phenytoin and carbamazepine, respectively. Open circles and triangles indicate the serum levels of the antiepileptic drugs when the daily dose of zonisamide was maintained at 200 mg/day, and closed circles and triangles indicate the serum levels of the antiepileptic drugs when the daily dose of zonisamide (■) was kept at 400 mg/day. Various symptoms induced by high serum levels of phenytoin, such as lassitude, sleepiness, ataxia, nystagmus, and dysarthria, were observed between 8 : 00 am and 4 : 00 pm.

Fig. 4 Schematic presentation of possible teratogenesis mechanisms of antiepileptic drugs⁹⁾

Phenytoin (PHT), carbamazepine (CBZ), phenobarbital (PB) and primidone (PRM) decrease folate levels, whereas valproate (VPA) interferes with folate metabolism by inhibiting the glutamate formyltransferases. In females, the administration of VPA, CBZ, PHT, PRM or methylphenobarbital (MPB) can increase the risk of birth defects in a dose-dependent manner. Increased doses of PHT, CBZ, PRM, MPB and PB can result in an increased formation of toxic metabolites, such as epoxide intermediates, whereas an increase in the dosage of VPA results in the increased formation of the teratogenic metabolite 2-propyl-4-pentenoic acid (4-en). Formation of 4-en is also enhanced by the coadministration of VPA with other AEDs. Conversely, a coadministration of VPA with other AEDs inhibits detoxification of the epoxide intermediates of the coadministered AEDs. Thus, PGS-dependent free radical-mediated toxicity may be related to PHT teratogenesis. All these factors may contribute to AED teratogenesis. Intrauterine growth retardation (in particular, a small fetal head size) can be partly ascribed to a CBZ-, PHT-, and PRM-induced reduction of thyroxine (T₄) levels.

AED : antiepileptic drug PGS : prostaglandin synthetase THF : tetrahydrofolate TSH : thyroid-stimulating hormone small ↑ indicates an increase small ↓ indicates a decrease

Table 6 Incidence of birth malformations in the offsprings of monopharmaceutical patients

Drugs	Malformed offsprings	Total offsprings	%
Untreated	3	97	3.1
Primidone	5	30	16.7
Valproate	9	81	11.6
Phenytoin	11	132	8.3
Carbamazepine	8	153	5.2
Phenobarbital	3	76	3.9
Others	0	14	0.0
Total	36	486	7.4

Cited from Ref. No. 10

が、服薬開始初期は高く、服薬中断後低下する。しかも、この autoinduction 作用は断薬早期に失われるため¹⁷⁾、定状態下にある患者では serum level/dose ratio が低ければ compliance が不良であり、逆に高ければ検査日の数日前頃から服薬を再開したことを示し、やはり compliance がよくないことを示す。CBZ の唾液内濃度と血中濃度比は約 33% であるが、compliance が悪いと高率になることが知られており、これも判定を助ける (Table 4)¹⁵⁾。

薬物相互作用

AED 単剤ですべての症例で発作が抑制されるとは限らない。特に難治の複雑部分発作ではしばしば AED は併用される。薬物併用で留意すべきことは相互作用の存在である。相互作用は AED 間だけでなく、AED と他の薬剤との間にも認められる。主な AED の相互作用を Table 5 に示したが、一般的に酵素誘導作用が強力な PB, CBZ は、併用した他の薬剤の濃度を低下させる。また表示してはいないが、PHT は PRM から PB への代謝を促進し²⁾、PHT, CBZ は VPA から毒性を有する 4-en VPA への代謝を促進する¹¹⁾。ZNS と PHT の相互作用が明らかであった症例の血中濃度の日内変化を Fig. 3 に示した。ZNS の増量により PHT 血中濃度は著しく上昇し、一方 CBZ には大きな変化はない。本症例には PHT が 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えた午前 8 時～午後 4 時までの間、眠気、失調、眼振、構音障害など種々の PHT 中毒による症状が認められた⁸⁾。AED 併用あるいは併用している AED の投与量変更時には、これらの相互作用の存在に十分留意する必要がある。

妊娠可能な女性への AED の投与方法

妊娠可能な年齢にある女性患者への AED の投与は、AED に催奇性があるので慎重に行う必要がある。現在では奇形発現の機序として、てんかんより AED が重要と考えられており (Fig. 4)⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾、逆に言えば、AED の投与方法を工夫することにより奇形発現が防止可能となる。主な AED の単剤で治療したてんかん妊婦の児における奇形頻度を Table 6 にまとめた¹⁰⁾。奇形発現を避けるため、治療には催奇性の強い trimethadione と methylphenobarbital の投与はせず、必要最小限の AED 単剤で行うことが重要である。VPA は 1,000 mg/day 以下、PRM, CBZ は 400 mg/day 以下が望ましく、PHT は 200 mg/day 以下が安全である。特に、VPA では投与量あるいは血中濃度と奇形発現が有意に相関することが確認されているため、VPA の高血中濃度を避ける目的で従来の VPA は徐放剤へ変更することが望ましい¹⁰⁾。AED 併用が必要な症例では催奇性が増加する VPA+CBZ, PHT or CBZ+バルビツール剤の併用は避ける必要がある。これらの処置を完了するまでは避妊をすることが望ましいが、経口避妊薬の効果が VPA 以外の AED によって減弱されることに留意する必要もある。妊娠中の発作頻度、血中濃度低下に対する考えなどの留意事項については別に詳細に記したので、それを参照されたい⁶⁾⁷⁾。いずれにせよ、安全な妊娠・出産・育児のためには、妊娠を希望している患者に対して十分な情報提供が必要であるだけでなく、産科医、神経小児科医などの関連専門医との連携も必要である。

おわりに

AED の的確な選択にはまず正確なてんかんの診断が必要である。また、奇形発現のみならず、AED による認知機能、骨萎縮性障害、内分泌系への影響など潜在性の副作用も念頭に risk と benefit を考慮し、AED を選択することが望まれる。薬物相互作用の存在、AED 併用による副作用の増加、一部の症例を除いて AED 併用で抗てんかん効果は増加しないことなどから、AED は単剤投与が原則となる。

難治てんかんでは、発作抑制のみが治療ではなく、患者のライフサイクルを念頭においた社会生活能力に配慮した治療、つまり、薬物治療における限界設定の必要性もある。現在の AED では治療困難な症例は現在開発中の新薬で発作が抑制される可能性もあり、今後、新薬の治療スペクトラム決定後には、本稿の Table 1, 2 はより

有用なものに変更されるであろう。

文 献

- 1) Gram L : How do you treat epilepsy?, in Dam M (ed) : *A practical approach to epilepsy*. New York, Pergamon Press, 1991, pp. 105-135.
- 2) 兼子 直 : 抗てんかん薬の体液内濃度。第一報 : 血清濃度および薬物相互作用。精神神経誌 79 : 607-627, 1977.
- 3) 兼子 直, 堀内雅之, 佐藤時治朗, 中田伸一, 工藤 肇 : 抗てんかん薬の therapeutic drug monitoring とその臨床応用。臨床病理 33 : 771-780, 1985.
- 4) 兼子 直 : 抗てんかん薬 : その種類と作用機序。神経精神薬理 13 : 585-596, 1991.
- 5) Kaneko S, Otani K, Kondo T, Fukushima Y, Nakamura Y, Ogawa Y, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Teranishi T : Malformations in infants of mothers with epilepsy and antiepileptic drugs. *Neurology* 42 (Suppl 5) : 68-74, 1993.
- 6) 兼子 直 : 妊娠中及び授乳期のてんかん女性の管理。福島 裕, 兼子 直編 : てんかんと妊娠・出産。東京, 岩崎学術出版, 1993, pp. 3-25.
- 7) 兼子 直, 福島 裕 : 女性てんかん患者の妊娠・出産・育児に関するガイドライン。福島 裕, 兼子 直編 : てんかんと妊娠・出産。東京, 岩崎学術出版, 1993, pp. 317-340.
- 8) 兼子 直, 林本 章, 庭山英俊, 福島 裕 : Zonisamide の phenytoin および carbamazepine 血中濃度に及ぼす影響。てんかん研究 11 : 31-35, 1993.
- 9) 兼子 直 : てんかんの薬物療法—最近の進歩。神経進歩 38 : 759-770, 1994.
- 10) Kaneko S, Kondo T : Antiepileptic agents and birth defects. *CNS Drugs* 3 : 41-55, 1995.
- 11) Kondo T, Kaneko S, Otani K, Ishida M, Hirano T, Fukushima Y, Muranaka H, Koide N, Yokoyama M : Associations between risk factors for valproate hepatotoxicity and altered valproate metabolism. *Epilepsia* 33 : 172-177, 1992.
- 12) Manaka S : Cooperative prospective study on post-traumatic epilepsy : Risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *Jpn J Psychiat Neurol* 46 : 311-315, 1992.
- 13) Mattson R, Cramer J, Collins L : VA epilepsy cooperative study no. 264 group : A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 327 : 765-771, 1992.
- 14) 佐藤時治朗, 福島 裕, 兼子 直, 本間博彰, 大谷浩一 : 抗てんかん薬 (AED) の薬物動態と難治てんかん。厚生省委託神経疾患研究「難治性てんかんの成因と治療に関する研究」, 1983, pp. 57-60.
- 15) 佐藤時治朗, 兼子 直, 福島 裕, 近藤 毅 : 難治性てんかんにおける薬物治療改善の試み—Noncompliance の客観的判定について。厚生省委託神経疾患研究「難治性てんかんの成因と治療に関する研究」, 1985, pp. 117-121.
- 16) 佐藤時治朗, 兼子 直 : 主要神経疾患の最近の治療の実際。Medical Practice 8 : 1577-1585, 1991.
- 17) Schaffer L, Bougeois BFD, Luders HO : Rapid reversibility of autoinduction of carbamazepine metabolism after temporary discontinuation. *Epilepsia* 35 : 195-198, 1994.
- 18) 鈴木喜八郎, 兼子 直, 佐藤時治朗 : Carbamazepine の服薬期間依存性について。脳神経 30 : 1293-1302, 1978.
- 19) Temkin N, Dikmen S, Wilensky A, Keihm J, Chabal S, Richard Winn H : A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 323 : 497-502, 1990.

要 旨

てんかんの治療—薬物の選択—

兼子 直

てんかんの治療は、まず発作が「てんかん」か否か、次いで、その「発作型」を正確に診断し、その発作に対する効果的な薬剤を選択することが要点となる。抗てんかん薬 (AED) にはそれぞれ副作用、薬力学上に差異があり、また、各 AED には異なった「有効濃度」がある。治療者はそれらを熟知したうえで使用する必要がある。有効濃度とは発作が抑制されていない症例を単剤で治療する際の目安にすぎず、各症例により異なることがあることも銘記すべきである。複数の AED を併用したり、他の薬剤を併用すると、種々の相互作用が生じるのみならず、奇形なども起こりやすくなるので、多剤併用時には十分留意する必要がある。AED 治療中に発作が悪化したり、あるいは適切な AED を投与していても効果がない時には、診断、服薬の規則性を再確認することが重要である。

脳外誌 5 : 3-9, 1996