トピックス ▶▶▶▶▶ IV. 抗てんかん薬をどう使うか？

抗てんかん薬をどう使うか？

要 旨

てんかん診療における薬剤選択の基本は各種ガイドラインに示されており、まず部分発作にはカルバマゼピン、全般発作にはバルプロ酸を十分量、単剤で用いる。これらの薬剤を使用できない、もしくはこれらの薬剤が無効の場合に第二選択薬を用いる。第二選択薬も無効な場合はてんかんの専門医の受診が推奨される。てんかん診療は包括診療であり、副作用や合併症、治療目標、社会的背景など様々な要因に配慮する必要がある。

〔日内会誌 105：1375～1380, 2016〕

寺田 清人

Key words 抗てんかん薬, 包括的医療, ガイドライン, 薬物相互作用, 副作用

はじめに

てんかんのある人の約70%は適切に選択された抗てんかん薬 (anti-epileptic drug : AED) で発作が抑制される¹⁾。一方、てんかん診療は包括診療であり、発作やAEDの副作用だけでなく、合併症や社会的要因なども考慮しつつ、AEDの選択を行う。近年、複数の新規AEDが相次いで承認され、より個々の状態に合わせたAEDの選択が可能となってきた。一方、AEDの種類が増えたため、「どのような場合にどのAEDを用いるのかわかりにくくなった」との声も聞かれるようになった。本稿では、新薬を含めたAEDの使い方について解説する。

1. てんかんの薬物治療の基本

1) 基本は単剤

各種の新規AEDが利用可能となったが、薬物治療の基本は変わらない (表1)。まず、単剤使用が基本である。複数のAEDを併用すると、アレルギーなどが出現した場合に原因薬が不明となるだけでなく、副作用の種類も増え、また併用することで薬物相互作用を起こすこともある。

2) 第一選択薬の選択

初めに開始するAED (第一選択薬) は発作型・てんかん症候群類型診断に基づいて選択する^{2,3)}。多くのガイドラインで部分発作にカルバマゼピン、全般発作にバルプロ酸が推奨されている。なお、二次性全般化発作の治療は部分発作の治療に準じる。

欠神発作にカルバマゼピンやガバペンチンを

独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター神経内科

Recent Advances in the Medical Care and Treatment of Epilepsy. Topics : IV. How to use anti-epileptic drugs?

Kiyohito Terada : Department of Neurology, National Hospital Organization, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan.

表1 AEDによる治療の基本

基本	コメント
基本は単剤	まずは、単剤で治療を開始する。複数のAEDを併用すると副作用の種類も多くなり、薬物相互作用のために薬効が増強したり減弱したりすることがある。
第一選択薬の選択	発作型・症候群類型により適切な第一選択薬が存在する。第一選択薬は部分発作にはカルバマゼピン、全般発作にはバルプロ酸。不適切なAEDでは発作が増悪することもある。
「十分量」まで漸増	少量より開始し、発作が抑制される、もしくは副作用などのために増量できない用量まで漸増する。
第一選択薬の次に第二選択薬	十分量の第一選択薬が無効であった場合や、併用薬や合併症のために第一選択薬が使用できない場合には、第二選択薬を使用する。
薬剤抵抗性の場合専門医へ	薬剤抵抗性の場合には診断の再検討、服薬・生活状況の確認、外科的治療・緩和的治療の検討、周辺環境の調整、てんかん教育プログラムの導入、治療目標の再設定などが必要となるため、てんかんの専門医の受診を勧める。
治療目標の確認	長期間にわたる治療では、妊娠・出産など生活の状況により治療目標が変化することがある。そのため、てんかん診療では、包括的立場から定期的に治療目標を再確認する。

用いるとかえって発作が増悪するなど^{2,3)}、不適切なAEDで発作が増悪することがある。さらには、ガイドラインでは適切な選択薬として挙げられているAEDでもかえって発作が増加してしまう場合もあるため、AEDの調整中には発作の頻度や強度の変化に注意を払う必要がある。

3) 「十分量」まで漸増

AEDは少量より開始し、発作が抑制される、もしくは副作用などのために内服ができなくなる「十分量」まで漸増する。十分量まで増量する前に無効薬と判定し、中止してしまうことのないようにしなければならない。また、低用量で発作が抑制される場合、高用量が必要となる場合など、十分量には個人差が大きいことには注意を要する。

4) 第一選択薬の次に第二選択薬

十分量の第一選択薬が無効であった場合や、併用薬や合併症のために第一選択薬が使用できない場合には、第二選択薬の中からAEDを選択する。第二選択薬としては、部分発作にはレベチラセタム、ラモトリギン、ゾニサミド、バルプロ酸などが、全般発作においては、欠伸発作にエトスクシミド、ラモトリギンが、ミオクロ

ニー発作にクロナゼパムが、強直間代発作にラモトリギン、フェノバルビタールなどが推奨されている^{2,3)}。

具体的な第二選択薬への切り替え法としては、まずは第一選択薬の用量はそのままとして第二選択薬を少量より漸増する。効果が期待される用量まで第二選択薬を増量し、アレルギーなどの副作用や発作の増悪がみられないことを確認してから、第一選択薬の漸減を開始する。2剤を併用しているこの段階では、第二選択薬を十分量まで増量することは困難であることも多い。第一選択薬を漸減・中止し、第二選択薬を単独で十分量まで増量した段階でその効果を判定する。切り替え中は、AEDが過量となるためにふらつきなどが出現しやすいが、第二選択薬が不十分な段階で第一選択薬の減量を開始すると予想外に発作が増加することがあるため、一時的なふらつきは容認せざるを得ないこともある。

5) 薬剤抵抗性の場合専門医へ

AEDで十分な発作の抑制が得られない場合には、てんかんの専門医に紹介することが推奨される（表2）。AEDに抵抗性の場合、真の薬剤抵抗性てんかんである以外に、てんかんという診

表2 薬剤抵抗性の場合の検討事項

薬剤抵抗性の場合の検討
てんかんの診断が正しいか 発作型・てんかん症候群類型診断が正しいか アドヒアランスはどうか 生活習慣はどうか
薬剤抵抗性の場合の対応
外科的治療の検討 緩和的治療（迷走神経刺激、ケトン食療法など）の検討 周辺環境の調整 てんかん教育プログラム（MOSES）の導入 治療目標の再設定

断が誤っている、発作型・てんかん症候群類型診断が誤っている、AEDのアドヒアランスが不良である、生活習慣が不良であるなどの可能性を考慮する必要があるが、これらの判断・評価は専門医でも困難である場合がある。また、実際に薬剤抵抗性であった場合には外科的治療の検討、迷走神経刺激やケトン食療法などの緩和的治療の検討、周辺環境の調整、てんかん教育プログラム（Modulares Schulungsprogramm Epilepsie：MOSES）の導入⁴⁾、治療目標の再設定などが必要となり、これらの検討や介入のためにも専門医の関与が必要となる。なお、てんかんの専門医については日本てんかん学会 (<http://square.umin.ac.jp/jes/>)、てんかんを診療する医療機関はてんかん診療ネットワーク (<http://www.ecn-japan.com/>)、てんかんセンターは全国てんかんセンター協議会 (<http://epilepsycenter.jp/>) のホームページが参考となる。

6) 治療目標の確認

てんかん治療の目標はQOL (quality of life) の改善であり、てんかん発作の抑制がその中心であることは間違いない。しかし、てんかん診療は包括診療である。てんかんのある人は発作以外にも、運転免許、就労、就学、結婚、妊娠、出産、偏見、差別、薬の副作用、合併症など様々な問題を抱えており、それらが時に応じて変化

しつつ、複合してQOLを阻害している。例えば、女性の場合では、若年期には美容的な副作用の少ないことがQOLにおいて重要で、また、育児希望の時期には催奇形性の少ないことがQOLにおいて重要となるなど、それぞれの時期でQOLに対する要因が変化することも経験される。そのために、てんかんの包括診療では発作の抑制だけに注目するのではなく、種々の訴えを傾聴し、その時点で何がQOLを阻害しているのかをその都度確認し、それにあわせて治療目標を再確認する姿勢が必要である。

2. 治療の開始

初発の発作の後、5年以内に発作が再発する確率は約35%で、再発しない確率の方が高い⁵⁾。そのために、初発発作に対しては原則としてAEDを開始しない。てんかんにおいては一度治療を開始すると、治療を短期間で終了することが比較的困難であり、また、副作用やてんかんと診断することの個人的・社会的影響も大きい。ため、治療開始は慎重に判断する。逆に、一度の発作でも社会生活に著しい支障を来す場合もあり、それぞれの状況・希望について十分に時間をかけて話し合う必要がある。なお、神経学的異常、脳波異常、家族歴などを伴う場合、または高齢者においては再発率が高いとされており、初発発作でもAEDの開始を考慮する。2回目の発作が生じた場合には基本的に治療を開始する。

3. 治療の終了

一部の小児てんかんでは、2年の発作消失を目安として治療の終了を検討することが可能であるが、成人のてんかんでは治療終了の画一的な目安は存在しない。再発の危険因子としては、小児期以降の発症、症候性てんかん、知的障害、運動障害、脳波異常などが報告されてい

表3 代表的なAEDの参考血中濃度

AED (五十音順)	参考血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)
カルバマゼピン	5~10
ゾニサミド	10~30
バルプロ酸	50~100
フェニトイン	7~20
フェノバルビタール	15~25
ラモトリギン	3~14
レベチラセタム	12~46

る⁶⁾。これらの危険因子を考慮し、また、治療終了による利益と発作再発の不利益とを十分に話し合ったうえで、治療の終了を決定する必要がある。

4. 血中濃度

てんかん診療では種々の場面で血中濃度が計測され、各種の報告でAEDの参考血中濃度が示されている(表3)。しかし、AEDの治療域濃度には個体差が大きく、参考血中濃度より少ない濃度で発作が抑制される場合も、参考血中濃度より多い濃度が必要な場合もあるため、これらの値に過度に縛られる必要はない。なお、“有効血中濃度”と表記されていることもあるが、上記の理由により本稿では「参考血中濃度」という用語を用いる。

AED導入時、副作用出現時、発作頻発時などには血中濃度を測定する必要がある。また、薬物相互作用が存在する他の薬剤の併用を開始した場合、肝機能障害や腎機能障害の合併時、妊娠中・分娩後などにも血中濃度を測定し、発作の増加や副作用の出現に対応する。

5. 多剤併用療法

通常は1種類のAEDを用いる。しかし、単剤で発作が抑制されない場合や、複数の発作型が

存在する場合などには複数のAEDを併用することがある。このような場合、作用機序や副作用、薬物相互作用などにも配慮する。作用機序の異なるAEDを組み合わせることで、発作抑制の可能性がより高まると考えられる。一方、類似の副作用を有するAEDの組み合わせは副作用の出現を助長する可能性がある。薬物相互作用により自身の効果が減弱されてしまう、もしくは相手の効果を減弱させてしまう組み合わせは望ましくない。なお、効果が増強される特定の組み合わせは明らかではない。

6. 外科的治療

適切に選択された2種類以上のAEDを用いても発作抑制に至らない場合は、薬剤抵抗性てんかんとして外科的治療の検討を行う。2種類のAEDで発作が抑制されず、3種類目のAEDで発作が抑制されるのは数%にすぎない¹⁾。一方、内側側頭葉てんかんやMRI (magnetic resonance imaging) で病変が確認された薬剤抵抗性部分てんかんでは、外科的治療により約80%で発作の抑制が期待できる。さらには、薬剤抵抗性の側頭葉てんかんでは、外科的治療の方が内科的治療を継続した場合よりも、発作抑制だけでなくQOLも良好であることが示されている⁷⁾。これらのことから、薬剤抵抗性の場合には早期に外科的治療の検討を行うことが推奨される。外科的治療が可能な医療機関については、日本てんかん学会や全国てんかんセンター協議会のホームページにその一覧が掲載されている。

7. 副作用

AEDは発作が抑制されても長期的、継続的に内服する。そのため、発作時以外にも出現する副作用には十分な注意が必要である。AEDの副作用は大きく3種類に分けられ、1) アレルギー反応や造血機能障害など、出る人と出ない人が

存在する体質依存性の副作用，2) 長期の服用で多くの人に出現する期間依存性の副作用，3) 高用量にて誰にでも出現する用量依存性の副作用が存在する．なお，副作用のために自己判断でAEDを中断することのないよう，開始前に予想される副作用とその対応法を十分に説明することは有用である．

アレルギー反応などの体質依存性の副作用は開始直後数カ月以内に特に注意を払う必要がある．アレルギー反応の重篤なものとして，各種重症薬疹が存在し，これらが疑われた場合には直ちに薬剤を中止し，必要に応じて専門医にコンサルトする．肝機能障害や造血機能障害などは症状が発現しにくく，定期的な血液検査が必要である．

期間依存性の副作用としては，骨粗鬆症，尿路結石，体重変化などがある．骨粗鬆症はカルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトインなどの肝酵素誘導作用を有したAEDにみられ，ビタミンDの代謝が促進されるために生じる．なお，バルプロ酸でも骨粗鬆症が報告されている．尿路結石はゾニサミド，トピラマート，アセタゾラミドなどの炭酸脱水素酵素を阻害するAEDで報告されており，代謝性アシドーシスや高Ca（カルシウム）尿症のためと考えられている．体重の変化としては，ガバペンチン，バルプロ酸による体重の増加，トピラマート，ゾニサミドによる体重減少が知られている．フェニトインについては，長期の服用で小脳萎縮や多毛，歯肉増殖などが生じる．

用量依存性の副作用としては，失調，めまい，認知機能低下など神経の抑制に関連するものが多い．一方，単なる抑制ではない行動異常や易興奮性，言語症状などの高次脳機能の障害や精神科的な副作用も報告されている．これらの高次脳機能に関する副作用については本人が自覚しない場合もあり，また，自覚した場合にもAEDとの関連を疑うことが少ないため，医師側で注意を配る必要がある．

8. 合併症，併用薬

てんかんは慢性であり，経過中に種々の合併症を生じる可能性も高い．合併症を併発した場合には，合併症やその治療薬のてんかんやAEDに対する影響だけでなく，てんかんやAEDの合併症とその治療薬に対する影響も考慮する必要がある．

肝機能障害を生じた場合には肝代謝のAED（カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール，バルプロ酸など）の血中濃度が上昇し，腎機能障害を生じた場合には腎排泄のAED（ガバペンチン，レベチラセタムなど）の血中濃度が上昇する．また，肝代謝のAEDの多くは肝機能障害を増悪させる．

カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタールなどの肝酵素誘導作用を有するAEDは各種薬剤の代謝を亢進し，その作用を減弱させる．そのため，一部の肺高血圧症やC型肝炎の治療薬などは併用禁忌であり，一部の免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬，HIV（human immunodeficiency virus）プロテアーゼ阻害薬，また，ワルファリンやジギタリスなどは併用注意となっている．

Na（ナトリウム）チャネル阻害作用をもつカルバマゼピンは心臓の刺激伝導を抑制するため，第II度以上の房室ブロックや高度の徐脈を認める場合は禁忌となっており，同様にNaチャネル阻害作用をもつフェニトインも静注用製剤は洞性徐脈，高度の刺激伝導障害が禁忌となっている．

バルプロ酸はカルバペネム系抗生物質により血中濃度が著しく低下することがあり，併用禁忌となっている．

てんかんのある人では，うつが合併しQOLを阻害することも多く，その治療が必要となることもある⁸⁾．一方，一部の抗うつ薬はけいれんを誘発し，AEDとの薬物相互作用も有する．さらに，AEDの中にはうつ，躁，行動異常，易刺

激性，認知機能低下などの精神科的副作用を有するものがある．一方で，バルプロ酸，カルバマゼピン，ラモトリギンなどは，躁病や双極性障害に効果が認められている．そのため，てんかんのある人で精神科的疾患を合併した場合は，これらの要因を検討しつつ薬剤を選択する必要がある．

抗精神病薬，抗ヒスタミン薬，抗腫瘍薬，免疫抑制薬，テオフィリン，ピトレシン，炭酸リチウム，フェンタニルなど様々な薬剤でけいれんの誘発が報告されており，注意を要する．

まとめ

てんかん診療における薬剤選択の基本は各種ガイドラインに示されている．また，てんかん診療は包括診療であり，副作用や合併症，治療目標，社会的背景など様々な要因に配慮する必要がある．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：寺田清人；講演料（大塚製薬，ユーシービージャパン）

文献

- 1) Kwan P, Brodie MJ : Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342 : 314–319, 2000.
- 2) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編：てんかん治療ガイドライン2010. 初版，医学書院，東京，2010.
- 3) 日本てんかん学会編：てんかん専門医ガイドブック. 初版，診断と治療社，東京，2014.
- 4) 西田拓司：患者教育：患者学習プログラムの実践．*てんかん研究* 31 : 534–535, 2014.
- 5) Hauser WA, et al : Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure : an extended follow-up. *Neurology* 40 : 1163–1170, 1990.
- 6) Berg AT, Shinnar S : Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs : a meta-analysis. *Neurology* 44 : 601–608, 1994.
- 7) McLachlan RS, et al : Health-related quality of life and seizure control in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 41 : 482–489, 1997.
- 8) Johnson EK, et al : The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 45 : 544–550, 2004.