

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告
成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン

井上有史*

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

委員長 藤原建樹 委員 飯沼一字、井上有史、兼子 直、三原忠紘、満留昭久

* 国立病院機構静岡てんかん神経医療センター

1. はじめに

てんかんは有病率 0.5-1%の頻度の高い神経疾患である。70-80%は何らかの薬物で寛解にいたるが、残る 20-30%は難治に経過する。いずれの場合も治療は長期にわたるため、生活の質を損なわないような薬物の選択・調整が必要である¹⁾。

2. 治療の開始

1. 誘因のないてんかん発作がはじめて生じたときには、発作の再発の蓋然性が高いとき以外は治療を開始しない。通常は、2回目以降の発作で治療開始を考慮する。
2. 治療を開始した場合には、生活指導、服薬継続のための配慮もあわせて行う。

解説

急性反応性発作では、治療は原則として基礎疾患についておこなわれ、長期的な発作の治療は開始されない。

特別の誘因をもたないはじめての発作のあと、発作が再発するリスクは 50%以下である。最初の発作後に治療開始群と治療非開始群に分けた場合、治療開始群で再発率は確かに減るものの、治療非開始群で2回目の発作で治療を開始した場合との比較では、その後の発作抑制率に差はないという²⁾。したがって、薬物の副作用や薬物服用の心理社会的側面を考慮すると、初発発作で治療を開始するのは適切とはいえない。ただし、基礎疾患を検索することは当然であるとともに、発作型、発症の年齢や社会生活状況などを考慮する必要がある。再発のリスク判断にもっとも貢献するのは病因と脳波所見である³⁾。一度の発作でもてんかん症候群診断が可能な場合がある。

発作が2回反復した場合には、その間隔、生活への発作の影響度などを考慮しながら、治療の導入を検討する。治療開始に際しては、治療の方法・留意点、その利益・不利益、見通しなどについて治療者・被治療者間で十分な合意を得る。

発作を引き起こしやすい要因（例えば睡眠不足）があればその回避を指導し、また服薬の継続の便宜（分服の簡素化など）を考慮することも、長期にわたる薬物治療の導入を行う上で大切なことである。

3. 薬物治療戦略

1. 抗てんかん薬治療は単剤よりはじめる。単剤治療は2-3種類行い、それでも奏功しない場合には、多剤併用治療を行う。
2. 2ないし3種類の抗てんかん薬治療で発作抑制が得られない場合には、てんかん外科治療の可能性を考慮すべきである。

解説

抗てんかん薬の単剤治療が奏功しない場合には、診断の再点検、服薬の確実さ（コンプライアンス）を吟味してみる必要がある。最初の単剤治療で発作が未抑制の場合、2剤目の単剤治療が多剤併用治療より有効であるとする根拠はない⁴⁾。しかし副作用や相互作用の発現可能性、薬剤管理の面で単剤は多剤より優れており、可能であれば2剤目も単剤で治療を試みるべきである。なお、単剤に他剤を追加してしばらく様子を見て、有効であれば元の薬剤を減量する方法が実際的である⁵⁾。ただし症候性全般てんかんでは、2剤目より多剤を用いるとする専門家の意見も少なくない⁶⁾。

なお多剤併用においては、異なる作用機序をもつ薬剤の組み合わせが合理的である⁷⁾。

2種類の標準的薬物による単剤治療もしくは併用治療のあと、さらなる薬物治療で発作抑制が得られる可能性は数%である^{8,9)}。難治の側頭葉てんかんで外科治療の適応がある場合、薬物治療より外科治療による発作消失率が高いとする根拠がある¹⁰⁾。したがってこのような場合、薬物の調整に長い時間を不必要にかけるのは好ましくない。

ただし、外科適応がないと判定された場合には、多剤治療を含めた薬物治療をさらに積極的に行う必要がある。

4. 薬物の選択

1. 抗てんかん薬を、てんかん症候群の発作型に対して選択して使用する。
2. 全般てんかんの諸全般発作に対して、バルプロ酸が第1選択薬として推奨される。欠伸発作にエトスクシミド、ミオクロニー発作にクロナゼパム、大発作にフェノバルビタールが第2選択薬として推奨される。クロバザム、フェニトインも候補となりうる。症候性全般てんかんでは、クロナゼパム、ゾニサミドなども考慮する。
3. 部分てんかんの諸部分発作に対して、カルバマゼピンが第1選択薬として推奨される。第2選択薬はフェニトイン、ゾニサミドであり、バルプロ酸も候補となりうる。
4. 抗てんかん薬の副作用・相互作用、抗てんかん薬による発作の悪化を習知する。

解説

可能なかぎりてんかん診断を明確にしたうえで、その発作型に応じた薬物を選択する。現行の国際分類(1981¹¹⁾、1989¹²⁾)は、発作と発作以外の随伴症状と、臨床生理所見を統合した分類で、これが現在使用しうる抗てんかん薬の使用法とおおむね照合しており、また予後判定にも有用である。

現在、日本において使用可能な主な抗てんかん薬は、ブロム、フェノバルビタール (PB)、フェニトイン (PHT)、プリミドン (PRM)、スルチアム、エトスクシミド (ESM)、ニトラゼパム (NZP)、カルバマゼピン (CBZ)、バルプロ酸ナトリウム (VPA)、クロナゼパム (CZP)、ゾニサミド (ZNS)、ピラセタム、クロバザム (CLB) などである。

薬物の有用性に関する根拠を検証する方法としては、ランダム化臨床研究 (Randomized clinical trials; RCT)、メタ分析、後方視的研究や症例報告、専門家の意見などがありうる。もっともエビデンスの信頼性が高いとされる RCT は、日本で使用可能な薬剤については少なく^{13, 14, 15, 16, 17, 18, 19)}、それらの結果をまとめると、部分てんかんにおいては CBZ が部分てんかんの選択薬として優れており¹⁶⁾、PB でやや有害事象が多いということ以外には、PHT, VPA, CBZ, PB, ZNS の間で薬剤選択に寄与するエビデンスは十分でない。Marson ら²⁰⁾のメタ解析でも、VPA に対し CBZ の部分発作に対する有効性が実証されている。

一方、全般発作に対するバルプロ酸の効果の実証はない²⁰⁾。しかしながら、多くの症例報告や経験から、バルプロ酸の有効性はよく知られた事実である。長い臨床経験に基づいた専門家の意見 Expert consensus では、全般てんかんにはバルプロ酸が推奨され、部分てんかんに対してはカルバマゼピンが第1選択薬であった^{6, 21, 22)}。

なお、皮質性ミオクローヌスにはピラセタムも有用である。

薬剤の副作用は治療薬選択・調整に大きな影響を及ぼす。薬剤別の特異体質性および用量依存性の副作用を習知しておくことが必要である。なお、ほとんどあらゆる薬物の単剤および多剤の多量投与において逆説的に発作が悪化する、特定の薬剤によって発作が悪化すること（例えば CBZ でミオクロニー発作や欠伸発作が悪化するため、CBZ は特発性全般てんかんには使用されない）も認識しておく必要がある²³⁾。

5. 薬用量の調整

単剤の薬物は、最高耐容量まで十分量使用して効果を確かめる。

解説

薬用量調整の目安として抗てんかん薬の「治療有効血中濃度域」があるが、治療有効濃度以下でも著効する場合があります、また治療有効濃度をはるかに越えてはじめて効果の出現する場合もある。このため、薬物を漸増しながら効果を確かめ、副作用の出現するまで増量して効果を確かめるのが実際的である。血中濃度の測定は、PHT の用量調整、中毒症状が疑われる場合、服薬のコンプライアンスを確認する場合に有用である。

6. 薬物調整の修飾因子

薬物選択にあたっては、年齢、性別、薬物過敏性・代謝の個人差、合併症状を考慮に入れる。

解説

高齢者では低蛋白血症や肝腎機能の低下がみられる場合が少なくなく、薬剤の副作用が出やすい。また他薬の併用が多く、相互作用が生じやすい。Compliance が確保しにくい、認知面での副作用が生じやすいこともあり、十分な配慮が必要である。

小児では副作用を把握しにくく、行動面や学業面での変化を副作用の視点で考慮することが必要である。

薬剤の代謝には Cytochrome P450 の遺伝子多型が影響を与えることが知られており²⁴⁾、個々人に合わせた薬剤の選択・調整の可能性がある。

妊娠に際しては特別の配慮が必要である。妊娠可能な女性の場合には、多剤を避け、リスクが低くかつ発作抑制に最善の効果を持つ薬の最低維持量を決め、急峻な薬物濃度の上昇を避けるなどの薬剤の選択・調整を早期より行っておくべきである²⁵⁾。

知的障害や精神障害を合併する場合に特別の推奨はない。ただし、行動や認知への好ましくない作用をもつ薬物があること（例えばPBやZNSなど）を知っておく必要がある²⁶⁾。

7. 合併障害に対する治療

発作に対する薬物治療と並行して、諸合併障害に対する治療、リハビリテーション治療や生活の質を高めるためのサービスを提供する必要がある。

解説

てんかんに合併する症状には、運動障害、発達障害、認知機能障害、精神医学的障害、頭痛、睡眠障害、生殖機能障害、事故、骨疾患、心・脳血管障害などがある。これらの症状をてんかんとともに併せ持つことで生活の質がさらに障害されることが少なくない。このため、これらの個々の症状の原因の解明、治療処置、リハビリテーション、サービスの提供が重要である。

リハビリテーションは、生活・就労・心理状態についての評価と個別カウンセリング、身体・生活・社会スキルの改善のための理学・作業療法や神経心理学的治療、さらに就学・雇用への訓練を含むものであり、具体的なガイドラインが別に用意される。

精神医学的合併症では、脳器質障害、てんかん性機能障害、心理・社会的要因に加え、抗てんかん薬治療の影響が原因となることがあり、適切な薬物調整により改善することがある。

一方、合併障害をもたないてんかん患者も多くの悩みを抱えている^{27,28)}。てんかんに向き合うためのサービスや適切な情報提供が重要である。

8. 抗てんかん薬治療の維持と終結

薬物治療の維持と終結は、合理的な根拠に基づくとともに、心理・社会的な要因も十分に考慮して行う。

解説

薬物治療を継続した場合、1年間発作のなかった翌年に発作が再発するリスクは20%であるが、4-5年間発作がない場合には再発リスクは10%となり、その後の変化はほとんどないという²⁹⁾。したがって、2-5年の発作抑制期間後に薬物減量をおこなっても、さらに数年後に減量を開始するのとリスクはほとんど変わらないと考えられる。もともと、てんかん症候群や脳波所見などを考慮に入れる必要がある。例えば若年性ミオクロニーてんかんでは、薬物中止後の再発率の高さから、治療の継続が望ましいとされる。

2年間発作が抑制され薬物を中止したあとの1年後の発作再発率は25%であり、2年後は29%である。再発の80%は1年以内で、90%は2年以内といわれている。仮りに再発後に薬物を再開した場合、95%が3年以内に1年以上発作なしの状態に復帰し、5年以内には90%で2年以上発作がない状態になるという。

これらの合理的な根拠を参考にしながら、しかしまた種々の心理・社会的状況を十分に考慮に入れながら、薬物治療の維持と終結を行う。

9. 終わりに

てんかんの薬物治療は発作の抑制を最大の目標とする。そのためには積極的な薬物調整の手を休めるべきではない。ただし薬物の好ましくない影響を常に考慮し、治療に患者を参入させることが重要である。他の治療法（例えば外科治療）の適応を時期を逸することなく判断し、また合併障害の治療・対処も適切に行い、生活の質を高めるためのサポート・情報提供が必要である。てんかんは、このように長期にわたる総合的・包括的医療を必要とする。

文献

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2
2. Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology* 1997; 49: 991-8.
3. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure. A quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-72.
4. Beghi E, Gatti G, Tonini C, Ben-Menachem E, Chadwick DW, Nikanorova M, Gromov SA, Smith PEM, Specchio LM, Perucca E: Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003; 57: 1-13.
5. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003; 53: 1-17.
6. 井上有史、西田拓司。てんかん治療の Expert Consensus。てんかん研究 2004; 22: 128-39.

7. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, Patsalos PN, Renier WO, Van Rijn CM. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364-74.
8. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000a; 9: 464-8.
9. Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. *New Eng J Med* 2000b; 342: 314-9.
10. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliaziw M: A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Eng J Med* 2001; 345: 311-8
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
12. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
13. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T: A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neuro Neurosurg Psychiat* 1985; 48: 639-44.
14. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, Reynolds EH: Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial. *J Neuro Neurosurg Psychiat* 1995; 58: 44-50.
15. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Esqueta AV, Browne TR: Comparison of carbamazepine, phenytoin and primidon in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *New Eng J Med* 1985; 313: 145-51.
16. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF and the department of veterans affairs 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. *New Eng J Med* 1992; 327: 765-71.
17. Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ: A multicenter comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *J Neuro Neurosurg Psychiat* 1994; 57: 682-7.
18. 清野昌一、大熊輝雄、宮坂松衛、間中信也、高橋良、村崎光邦、佐久間昭。AD-810(Zonisamide)の薬効評価： Carbamazepine との二重盲検比較試験成績。医学のあゆみ 1988; 144: 275-91.

19. Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD, Chadwick DW: Which drug for the adult epileptic patients: phenytoin or valproate? *Brit Med J* 1985; 290: 815-9.
20. Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW, Epilepsy Monotherapy Trial Group. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 505-13.
21. Karceski S, Morrel M, Carpenter D: The expert consensus guideline series: treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2001; 2 (Suppl): A1-50
22. Semah F, Picot MC, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S, Marchal C, Thomas P, Ryvlin P. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. *Epileptic Disorders* 2004; 6: 255-65.
23. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5-17.
24. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63 Suppl 4: S3-8.
25. Tomson T. Reproductive aspects of epilepsy treatment. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E eds. *The treatment of epilepsy*, 2nd edition, Blackwell, Massachusetts, 2004: 277-89.
26. Glauser, T.A. (2004): Effects of antiepileptic medications on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5 (Suppl. 3), S25-32.
27. Hart Y, Chaplin JE. Need for comprehensive care: patients with good epilepsy prognosis. In: Pfaefflin M, Fraser RT, Thorbecke R, Specht U, Wolf P (ed), *Comprehensive care for people with epilepsy*. John Libbey, 2001: 15-21.
28. Specht U. Need for comprehensive care: patients with refractory seizures. In: Pfaefflin M, Fraser RT, Thorbecke R, Specht U, Wolf P (ed), *Comprehensive care for people with epilepsy*. John Libbey, 2001: 7-14.
29. Chadwick D. Management of epilepsy in remission. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E eds. *The treatment of epilepsy*, 2nd edition, Blackwell, Massachusetts, 2004: 174-9.