

＜教育講演 1＞

新しいてんかん分類と抗てんかん薬の使い方

辻 貞俊

(臨床神経, 49 : 769—773, 2009)

Key words : 新てんかん国際分類, 新規抗てんかん薬, 高齢者てんかん, 合理的多剤療法, 難治てんかん

はじめに

てんかん診療における技術的進歩, とくに長時間ビデオ・脳波モニタリングによるてんかん発作記録と画像検査の進歩により, てんかん診断の精度は急速に向上し, 新しいてんかん分類作成の機運がある. 国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) は, てんかん学の進歩を反映した「てんかん発作とてんかんの診断大要案」を新しいてんかん分類として 2001 年に発表した. しかし, あまりにも専門的過ぎるために, 2006 年に改訂版が公表されたが, 我が国でも使用されていない現状である. ここでは, ILAE から 2006 年に公表された新てんかん国際分類について述べる.

ついで, 抗てんかん薬治療の進歩について言及する. 1993 年以降に開発された新規抗てんかん薬は約 10 薬剤があるが, 本邦ではガバペンチン, トピラマート, ラモトリギンが部分発作等の付加的治療薬として認可され, 有効性が期待されている. この新規抗てんかん薬は従来からの抗てんかん薬にくらべて, 種々の抗てんかん作用機序があり, 作用スペクトラムも広く, 副作用や薬剤相互作用が少ない特長があり, 単剤療法から合理的多剤療法へと内服療法は変化している. また, 高齢者てんかんは, 単剤・低投与量で治療反応性が良好という特徴がある. てんかん治療は新時代に入っている現況を述べる.

1 新しいてんかん分類: 国際分類の変遷と現状

てんかん診断のフローチャートは, まずてんかんと非てんかん発作 (神経調節性失神: 血管迷走神経性失神等) の鑑別をおこなう. てんかんであれば, 臨床症候と脳波所見からてんかん発作型の診断をおこなう. このてんかん発作型分類は, てんかん診断および抗てんかん薬の選択に重要となる. 次いで, てんかん発作型および画像等の検査所見からてんかんおよびてんかん症候群の診断をおこなうが, 予後の推定, 薬剤の選択およびてんかん外科治療適応の検討において重要となる.

てんかん分類に関しては, てんかん発作型の国際分類 (ILAE, 1981)¹⁾ とてんかんおよびてんかん症候群の国際分類 (ILAE, 1989)²⁾ が現在広くもちいられている.

2001 年に ILAE が, 「てんかん発作とてんかんの診断大要

案 (Report of ILAE Task Force on Classification and Terminology)」を発表した³⁾. この分類は, てんかんに 5 軸に分けて診断し, 軸 1 は発作症候, 軸 2 と軸 3 は従来分類のてんかん発作型分類とてんかんおよびてんかん症候群分類に相当する. 軸 4 は病因, 軸 5 は合併障害の診断からなっている. この新分類のコンセプトはてんかん学の進歩を反映したものであり, 病態の詳細な診断を可能とするものであるが, あまりに専門的過ぎ, 多くの医師に受け入れられていない現状であった.

このため, 2006 年に Report of the ILAE Classification が公表された⁴⁾. Table 1, 2 に従来から使用されているてんかん発作型国際分類 (1981) と 2006 年の新分類の対比を示している. 全般発作では新旧の分類法で共通点は多いが (Table 1), 部分発作に関してはより専門的となり (Table 2), 専門外の医師や学生には難しい分類である. 一方, 新てんかん症候群国際分類 (2006) は, 年齢群別での症候群の羅列となり, 1989 年の分類とは大きくことなる.

たとえば, 1981 年と 1989 年の国際分類で「複雑部分発作を呈する内側側頭葉てんかん」とされるものは, 2006 年新国際分類では「Hippocampal and parahippocampal seizures を呈する Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis」と難しくなる. 複雑部分発作重積状態は, Neocortical dyscognitive focal (psychomotor, complex partial) status epilepticus となる.

著者が委員長として, 改訂作業中の日本神経学会てんかん治療ガイドラインでは 1981 年と 1989 年の国際分類をもちいている.

2 てんかん薬物治療の進歩

最初の抗てんかん薬であるプロマイドの投与から 150 年が過ぎ, 飛躍的に種類は増え, 約 20 薬剤が使用される現状である. 1993 年以降, 欧米では新規抗てんかん薬として約 10 種類が承認されている. 本邦では, ガバペンチン (2006), トピラマート (2007), ラモトリギン (2008) が部分発作等の付加的治療薬として認可され (レベチラセタムは申請中), 難治てんかん症例での治療効果が期待される^{5)~7)}.

従来からのてんかん薬物療法の原則は⁷⁾, 十分量の抗てんかん薬を, 少ない種類 (単剤療法) で維持することである. した

Table 1 Translating between the Common (1981) list of seizures and the 2006 seizure list: Generalized onset

1981-Common seizure list	2006-Updated list
Generalized onset	
A. 1. Absence (a-f) a. impaired consciousness only b. with mild clonic components etc	B. Absence 1. Typical 3. Myoclonic absence
2. Atypical absence	B. 2. Atypical absence
B. Myoclonic seizures	C. 1. Myoclonic seizures 2. Myoclonic astatic seizures 3. Eyelid myoclonia
C. Clonic seizures D. Tonic seizures E. Tonic clonic seizures	A. Seizures with tonic and/or clonic manifestations 1. Tonic-clonic 2. Clonic 3. Tonic
(Not explicitly acknowledged)	D. Epileptic spasms
F. Atonic seizures	E. Atonic seizures

Table 2 Translating between the Common (1981) list of seizures and the 2006 seizure list: Partial or focal onset

1981-Common seizure list	2006-Updated list
Partial or Focal onset	
A. Simple partial seizures (SPS) 1. With motor signs 2. With somatosensory symptoms 3. With autonomic signs of symptoms 4. With psychic symptoms (usually CPS) B. Complex partial seizures (CPS) 1. Simple partial onset followed by impairment of consciousness a. beginning with SPS b. beginning with automatisms 2. With impairment of consciousness at onset	A. Local 1. Neocortical a. Without local spread 1) Focal clonic Sz, 2) Focal myoclonic Sz, 3) Inhibitory motor Sz, 4) Focal sensory Sz with elementary symptoms, 5) Aphasic Sz b. With local spread 1) Jacksonian march Sz, 2) Focal sensory Sz with experiential symptoms 2. Hippocampal and parahippocampal B. With ipsilateral propagation to: 1. Neocortical areas 2. Limbic areas (include gelastic Sz) C. With contralateral spread to: 1. Neocortical areas (hyperkinetic Sz) 2. Limbic areas (dyscognitive Sz with or without automatisms [psychomotor])
C. Partial Sz evolving to secondarily generalized Sz 1. Simple partial (A) evolving to generalized 2. Complex partial (B) evolving to generalized 3. Simple partial evolving to CPS evolving to generalized	D. Secondarily Generalized 1. Tonic-clonic Sz 2. ? Absence 3. ? Epileptic spasms

Sz: seizures

がって、てんかん発作型に合った第1選択薬の単剤療法をまずおこなう。第1選択薬とは有効性、副作用に基づいて推奨されるものである。部分発作(局在関連てんかん、部分てんかん)の第1選択薬はカルバマゼピンであり、副作用がある時はフェニトイン、ゾニサミド、バルプロ酸等を投与する。全般発作(全般てんかん)の第1選択薬はバルプロ酸であり、第2選択薬は発作型やてんかん症候群で決定する。たとえば、ミオクロニー発作、脱力発作ではクロナゼパム、欠神発作はエトスクシミド、強直間代発作はフェニトイン、クロバザム、フェノバルビタール等もちいる。

単剤療法で発作が抑制されないばあいは、服薬履行および最高耐容量まで投与されているかを確認する。最高耐容量まで投与しても無効な時は、多剤療法をおこなう。内服中止をいつおこなうかは難しい判断となるが、2年以上発作がないばあいは、患者や保護者と内服薬の漸減等について話し合うが、内服中止後の再発率は約30%といわれている。なお、てんかん発作が初発のばあいは、原則として経過観察する⁵⁾⁶⁾。

薬物療法での発作寛解率は70~80%といわれており、難治(薬物抵抗性)てんかんの頻度(非寛解率)は約30%となる。したがって、難治てんかんでの新規抗てんかん薬の効果が期

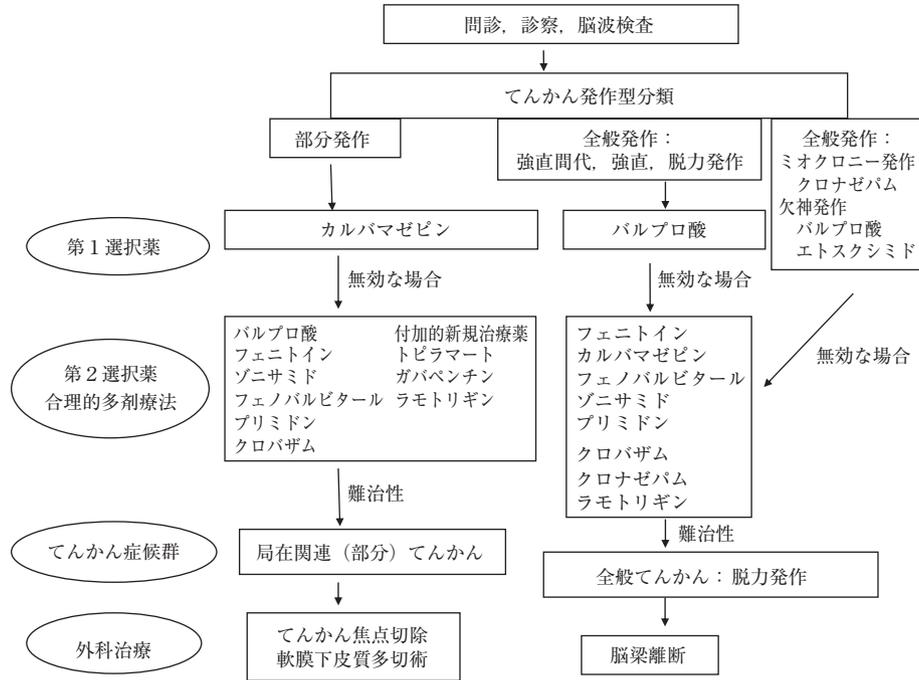


Fig. 1 てんかん治療のフローチャート

待される。また、内服治療による寛解率はてんかん症候群でことなり、特発性部分てんかん(良性ローランド領てんかん等)では100%、特発性全般てんかん(若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん等)80%、症候性部分てんかん(側頭葉てんかん、前頭葉てんかん等)50~60%、潜因性全般てんかん(Lennox 症候群、West 症候群等)20%といわれている。

新規抗てんかん薬は、てんかん発症機序に基づく多彩な抗てんかん作用機序があり、広域作用スペクトラムであり、重篤な副作用や薬剤相互作用が少ない利点がある⁵⁾⁶⁾。保険適応外ではあるが、慢性疼痛にも有効である(ガバペンチン等)。難治てんかんでの治療効果が非常に期待されているが、現時点では合理的多剤併用療法(rational polytherapy)としての認可である。一方、欧米では第1選択薬として投与され、難治性でないてんかん症例での単剤療法の有効性が実証されており、我が国でも単剤治療薬としての認可を期待している。

新規抗てんかん薬の適応および主な作用機序は、1) ガバペンチン：部分てんかんでCa- α 2- δ チャネル抑制、2) トピラマート：部分てんかんでNa、Caチャネル抑制、GABA系賦活、グルタミン酸拮抗、3) ラモトリギン：部分・全般てんかんでNa、Caチャネル抑制、グルタミン酸拮抗である。しかし、ガバペンチンは欠神発作、ラモトリギンは乳児重症ミオクロニーてんかんを増悪させる。

産業医科大学神経内科(山野ら)での難治性部分てんかん84例(ガバペンチン34例、トピラマート50例に投与)での治療効果の検討では、20~30%に有効であり、合理的多剤併用療法としての有用性はある。しかし、更なる新規薬剤の開発が必要である。

抗てんかん薬の使い方は、発作型に合った抗てんかん薬を、

EBMに基づいて選択するが、副作用・忍容性も配慮した層別化治療をおこなう。また、新規抗てんかん薬の認可により、てんかん治療は単剤療法から合理的多剤併用療法へと変化しており、てんかん治療ガイドラインの改訂を進めている。

てんかん新時代では、抗てんかん薬の選択が重要となる。Fig. 1にてんかん治療フローチャートを示す。

3 高齢者てんかんの特徴と治療

Fig. 2にてんかん治療フローチャートを示す。この検討より、高齢者初発てんかんは、単剤・低投与量で治療反応性が良好という特徴をみいだしている。

治療薬は、Carbamazepine 14例(45%)、Phenytoin 7例(23%)、Valproate 4例(13%)、Clobazam 2例(7%)、Zonisamide 1例(3%)、Clonazepam 1例(3%)、その他2例(6%)であり、1日内服量は、Carbamazepine 176±94.9 mg、Phenytoin 207±60.7 mg、Valproate 600±400.0 mgと低用量であった。

Fig. 2に示すように、高齢てんかん初発患者は、抗てんかん薬の治療反応性が良好であり(A群：単剤療法で発作消失77.5%、B群：2剤併用療法で発作消失12.5%、C群：seizure persistence 10%)、1~2剤の低用量で発作を抑制(抑制率：90%)できる特徴がある。てんかん症候群としては、側頭葉てんかん(73%)が多かった。

治療反応性が良好な理由は、てんかん原性領域が強固なてんかん回路を形成していないことを推測している。

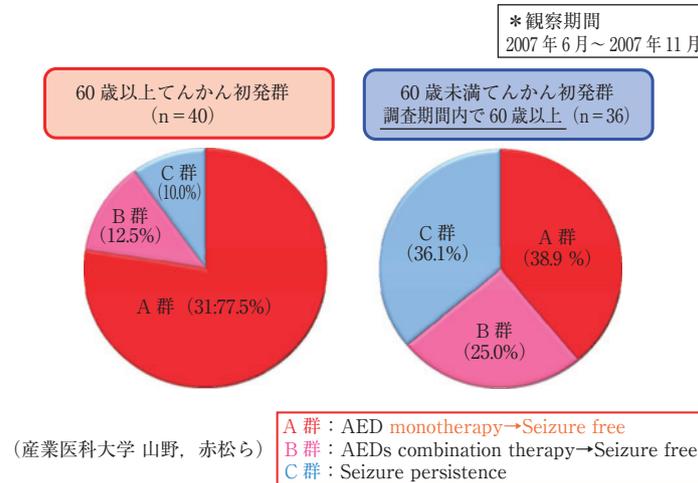


Fig. 2 高齢者てんかんの治療成績

まとめ

てんかん診療は新時代に入っており、薬物療法では新規抗てんかん薬が有効であり、脳刺激療法⁹⁾、てんかん外科治療⁷⁾等の種々の新しい治療法も有用である。2006年に公表された新てんかん国際分類にはまだ問題点がある。

文献

- 1) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489—501
- 2) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389—399
- 3) Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE):

A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796—803

- 4) Engel J Jr: Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558—1568
- 5) French JA, Pedley TA: Clinical practice. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* 2008; 359: 166—176
- 6) Elger CE, Schmidt D: Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501—539
- 7) 辻 貞俊, 赤松直樹 : てんかんの治療. *臨床神経学* 2008 ; 48 : 550—555
- 8) 山野光彦, 赤松直樹, 辻 貞俊 : 高齢者のてんかんの治療. *Pharma Medica* 2008 ; 26 : 19—22
- 9) 赤松直樹, 辻 貞俊 : 磁気刺激治療法. *神経疾患最新の治療 2006-2008*, 小林祥泰, 水澤英洋 編, 南光堂, 東京, 2006, pp 26—28

Abstract**New international classification of epilepsy and new antiepileptic drugs for medically intractable epilepsy**

Sadatoshi Tsuji, M.D.

Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine

The task force of the international league against epilepsy (ILAE) proposed the “Diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy” in 2001. The 2001 diagnostic scheme was updated in 2006. The ILAE Core Group recommended the new classification to replace the previous one (ILAE, 1981, 1989). However, the new classification is too complex to use for clinicians except expert epileptologists.

About 10 new antiepileptic drugs are launched recently. Among them, gabapentine, topiramate, and lamotrigine have been approved in Japan as adjunctive therapy for medically intractable seizures. The advantage of the new antiepileptic drugs includes newer mechanism of action, broad spectrum of anti-seizure effects, fewer side effects, and lesser drug interactions. The rational polytherapy is necessary for refractory epilepsy. The majority of elderly patients with new onset epilepsy become seizure free on antiepileptic monotherapy, often with modest dose.

We are now in the new era of epilepsy treatment.

(Clin Neurol, 49: 769—773, 2009)

Key words: New international classification of epilepsy, new antiepileptic drugs, epilepsy of elderly patients, rational polytherapy, refractory epilepsy
