

<シンポジウム 15—4>最新のてんかんの病態と治療

てんかん治療の最前線

重藤 寛史

(臨床神経 2011;51:997-999)

Key words : 新規抗てんかん薬, 迷走神経刺激, てんかん外科, 女性, 高齢

はじめに

てんかんは罹患率の高い疾患であり日本では約 100 万人が罹患していると考えられている。患者が納得する治療をおこなうためには、正しい診断と、それに基づく最適の治療選択が必要である。成人てんかん患者のばあいは就労、結婚、妊娠・出産、合併疾患など様々な要因をもっており、これらの生活的、身体的背景も考慮して治療をおこなう必要がある。ここ数年、日本では新規抗てんかん薬や迷走神経刺激法が保険適応になるなど、治療の選択枝が増えた。また神経内科の対象である高齢てんかん患者の数も増加している。これらの動向を踏まえて最新の治療を概説する。

新規抗てんかん薬治療

日本では 2006 年ガバペンチン、2007 年トピラマート、2008 年ラモトリギン、2010 年レベチラセタム、と 2006 年以降 4 種類の新規抗てんかん薬の使用が保険適応となった。これらの薬剤は従来薬とことなる作用を有している (Table 1)。有効性はレベチラセタム>トピラマート>ラモトリギン>ガバペンチンの順に高く、副作用あるいは無効なために中断した割合はトピラマート>レベチラセタム>ラモトリギン>ガバペンチンの順に高かったという報告があるが、新規抗てんかん薬間での効果の優劣は評価が確立されていない¹⁾。ガバペンチンは眠気やミオクローヌスの増悪、トピラマートは投与初期の頭重感、ラモトリギンは薬疹などの皮膚症状出現に留意する必要がある。従来薬に対してこれら新規抗てんかん薬の効果がどれくらい優位であるかの評価も確立されていない部分があり、また日本において新規抗てんかん薬は他の抗てんかん薬との併用しかみとめられておらず、現時点では原則として従来薬の単剤使用から開始する必要がある。

合理的多剤併用療法

多剤併用をおこなうばあいは、なるべく作用のことなるものを組み合わせて処方し、他剤との相互作用を念頭において処方する必要がある (Table 1)^{2,3)}。抗てんかん薬間の相互作用

に関しては肝臓酵素チトクローム P450 およびグルクロン酸転移酵素の誘導作用を持つカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバル、プリミドンはバルプロ酸、ゾニサミド、ベンゾジアゼピン、トピラマート、ラモトリギンの濃度を低下させる。フェニトインはテグレトールの濃度を低下させる。バルプロ酸は薬物代謝酵素の阻害によりフェノバル、ラモトリギン、テグレトールの代謝産物の濃度を上昇させる⁴⁾。バルプロ酸のグルクロン酸抱合阻害によりラモトリギン濃度が 2 倍前後に上昇する点に注意する必要がある。トピラマートも酵素阻害によりフェニトインの濃度を上昇させうる⁴⁾。ガバペンチンとレベチラセタムは他剤との相互作用をほとんど考慮する必要が無く併用薬として使用しやすい。

個別化治療

てんかんの生じやすさに Na や Ca などのイオンチャネル、アセチルコリンや GABA などの受容体がかかっていることがあり、これらの遺伝子解析をおこなうことで薬の作用効果を推定できる可能性がある。また薬物代謝酵素の遺伝子多型や重篤薬疹感受性遺伝子を知ることにより、より効率的で安全な治療をおこなうことができると期待される⁵⁾。

てんかん外科治療

てんかん診断が正しくなされていることを前提に、2 年以上、2 種類以上の適切な抗てんかん薬をもちいても発作コントロールがえられないものを難治性てんかんという。難治性てんかんに対しては外科手術の適応がないか検討する必要がある。とくに海馬硬化をともなう内側側頭葉てんかんや限局性器質病変がはっきりしているもの、てんかんが小児の発達の妨げになるばあいは 2 年を待たずに手術を考慮する。術前評価として長時間ビデオ脳波モニタ、ポジトロン CT (PET)、脳磁図 (MEG)、ベンゾジアゼピン受容体 SPECT (IMZ-SPECT) などできるだけ多くの情報を合わせて手術計画をおこなうことが望まれる。また、術後に抗てんかん薬を完全に中止できるとはかぎらないことをあらかじめ患者に説明しておく必要がある。切除術の適応とならない難治性てんかんに関して、視床前核持続刺激術や、海馬・新皮質の発作時刺激術に

Table 1 抗てんかん薬の作用メカニズム.

	PHT	CBZ	VPA	ZNS	PB	BZP	ESM	GBP	TPM	LTG	LEV
Na	+++	+++	++	++	++	+		+	++	+++	
K		+	+						+		
Ca T型			+	++			+++				
P/Q型	+				+	+		+		+	
N型										+	+
L型									+		
GABA-Aを介するCl ⁻ 励起受容体を介しないGABA増強	+	+	++		++	+++		++	++		+
グルタミン酸抑制		+	+	+	++			+	++	+	
炭酸脱水素酵素阻害									+		
シナプス小胞放出抑制											+++

PHT: フェニトイン, CBZ: カルバマゼピン, VPA: バルプロ酸, PB: フェノバル, BZP: ベンゾジアゼピン

ESM: エトスクシミド, GBP: ガバペンチン, TPM: トピラマート, LTG: ラモトリギン, LEV: レベチラセタム

+++ : Main effect, ++ : probably effective, + : tentatively effective 文献 2) 3) より改変

よる抗発作作用の有無をしらべる治験がおこなわれているが、現在はまだ検証中である⁶⁾。

2010年7月に迷走神経刺激治療が日本で保険適応となった。左頸部の迷走神経を電気刺激することで、難治性部分てんかんに対して装着3カ月で3割、1年後以降で4割の発作減少がみられており、難治性で脳切除術の適応が無いてんかん疾患の緩和治療として期待されている⁷⁾。

女性とてんかん

口唇裂、口蓋裂、二分脊椎、心奇形といった奇形発生は一般人口では2~5%であるのに対し、妊娠第1期(0~12週)に抗てんかん薬を服薬していたばあいは4~10%になるといわれている。とくにバルプロ酸は高容量の投与で催奇形性が高くなり、投薬の必要があるばあいは1,000mg/日以下、血中濃度70µg/ml未満の投与量とする。多剤併用になると催奇形性はいっそう高率となるため単剤投与が望ましい。とくにバルプロ酸とカルバマゼピンの併用、フェニトイン、フェノバル、プリミドンの組み合わせで催奇形性が高まるという報告がある。また単剤でも容量が増えると催奇形性が高まるという報告があり、可能なかぎり最少容量での投与とする⁸⁾。新規抗てんかん薬の催奇形性に関するデータは出そろっていないが、妊娠可能年齢の女性ではラモトリギンやレベチラセタムの使用機会が増加している⁹⁾。出産後の育児は睡眠不足や睡眠リズムの障害、育児のストレスなど、発作を誘発しやすい要因が多く、母親を支えてくれる人々の存在が必要である。妊娠前の段階で、服薬調整もふくめ多くの人々のバックアップが妊娠・出産・育児にむけて必要であることをよく話しあっておくことが大事である。

高齢てんかん患者

てんかんの発症率は高齢で増加し、元々てんかんを有する

人の高齢化と合わせて日本において高齢者のてんかん罹患率は増加している。高齢者では肝機能・腎機能が低下していることや、アルブミンが低下していること、すでに他疾患に対する投薬がなされていることが多く、少量の抗てんかん薬で開始し徐々に増量する必要がある。高齢者では認知症との合併や鑑別も重要となる。ものわすれを主訴に来院した人が、てんかん性の健忘であったり、変性疾患に幻覚やてんかん性脳波異常がみられたりすることがあり、詳しい問診と神経学的診察、脳波をおこない認知症と鑑別する必要がある¹⁰⁾。

おわりに

小児科でのキャリアオーバー患者の成人科での受け入れ、高齢てんかん患者の増加、刺激治療の効果判定など、神経内科が診るべきてんかん患者は増加しつつある。てんかんは多くの年代、多くの分野にまたがる疾患であり、小児科、脳外科、精神科などと連携しながら、最新の薬剤の知識、社会的資源の利用など様々な要素を利用し、学んでいく必要がある。

文 献

- 1) Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol* 2006;19:175-180.
- 2) Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000;41:1364-1374.
- 3) Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs- Rational polytherapy? *Seizure* 2011;20:369-375.
- 4) Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:271-279.
- 5) 吉田秀一, 菅原貴征, 兼子 直. 遺伝情報に基づいたてんかんの個別化医療. *医学のあゆみ* 2010;232:951-955.

- 6) Gigante PR, Goodman RR. Alternative surgical approaches in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:404-408.
- 7) DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-1200.
- 8) 兼子 直, 菅るみ子, 田中正樹ら. てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン. *てんかん研究* 2007;25:27-31.
- 9) Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15:339-343.
- 10) Zeman A, Butler C. Transient epileptic amnesia. *Curr Opin Neurol* 2010;23:610-616.

Abstract

An adult neurologist's update on epilepsy therapy

Hiroshi Shigeto, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Adult neurologists routinely encounter cases of epilepsy. Appropriate therapy based on a correct diagnosis is very important, and is aided by knowledge of seizure semiology and the correct reading of EEG findings. Many factors need to be considered when deciding upon a treatment regime for adult epilepsy patients, such as employment, marriage, child bearing status, and co-existent disease in elderly patients. Four new antiepileptic drugs (AEDs), which have been used in other countries for more than 10 years, have been authorized for use over the past few years in Japan. Because new AEDs also have interactions and side effects, administration to patients must be carried out based on an understanding of drug actions and interaction mechanisms. Surgical treatment should be considered for drug resistant patients, especially for those suffering from temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. For drug resistant patients who are not candidates for resection therapy, we can undertake vagus nerve stimulation therapy, which has recently been authorized for use in Japan. Other electrical stimulation therapies, targeting the anterior nucleus of thalamus, hippocampus and epileptic neo-cortex, have been investigated and are now under study in the USA. Neurologists should be aware of such newly introduced therapies in giving a better quality of life for epilepsy patients.

(*Clin Neurol* 2011;51:997-999)

Key words: new antiepileptic drug, vagus nerve stimulation, epilepsy surgery, women, elderly
