

drugs (AEDs) and the associated side effects [13]. Prolonged uncontrolled seizures sometimes result in psychopathology, particularly in temporal lobe epilepsy (TLE) and frontal lobe epilepsy (FLE).

Psychopathology by seizure type

Using structured psychiatric interviews, DSM-IV psychiatric diagnoses were seen in 60% of children with complex partial seizures (CPS) and 58% of those with absence epilepsy [14]. Other than schizophrenia-like psychosis, observed in 10% of children with CPS rather than childhood absence epilepsy [15], children with CPS and childhood absence epilepsy have similar rates for both disruptive and affective/anxiety disorders [16]. Irrespective of the type of epilepsy, children with epilepsy have high rates of a wide range of behavioral disturbances in both new-onset and chronic epilepsy.

Effects of seizure control on behavior

The cross-sectional studies of children with chronic epilepsy [17] and follow-up studies of children with new-onset epilepsy [18] demonstrate an association of seizure frequency with the presence and severity of behavioral disturbances.

Effects of antiepileptic drugs on behavior

AED polytherapy and high therapeutic blood levels might be associated with more general behavioral problems, such as irritability, aggression, and hyperactivity. The details are described in a later section.

Early-onset of epileptic syndromes and psychopathology

Among children with infantile spasms, 13% were later diagnosed as suffering from infantile autism [19], and several showed a severe degree of autistic behavior.

Patients with Landau-Kleffner syndrome show behavioral changes, including ADHD [20], psychosis, autistic behavior [21], or aggression. Patients with epilepsy with continuous spike-waves during slow wave sleep (CSWS) similarly show ADHD, autistic behavior, or aggression.

Psychiatric side effects of antiepileptic drugs (Table 1)

The high psychiatric comorbidity in epilepsy often requires psychopharmacologic interventions, which may be avoided when AEDs with positive psychotropic properties are used (Table 1). In patients with epilepsy and psychiatric problems, it is reported that 30% of significant depression [22, 23] and 40% of psychoses [24] are AED-related. The risk of AED-related psychiatric complications is likely linked to the severity of epilepsy, polytherapy, rapid titration, and high drug dosages [25].

When recognized at an early stage, psychiatric AED complications are mild and reversible in most cases. Depending on the pathophysiology and severity of the syndrome, a dose reduction or comedication with an antipsychotic or antidepressive drug may be a good compromise.

Table 1. Psychotropic effects of antiepileptic drugs in children (Adapted from [25, 37])

AEDs	Positive psychotropic effects	Negative affective effects	Psychoses and other complications
PB, PRM	Sedative	Aggression, irritability Depression, withdrawal syndrome	ADHD
Benzodiazepines (CZP, CLB, NZP)	Anxiolytic Sedative	Withdrawal syndrome	Psychoses Disinhibition
ESM		Insomnia	Alternative psychoses Schizophrenia-like psychoses
PHT		Mania and depression, rare	Acute and chronic encephalopathy
CBZ	Mood stabilizing, impulse control		Schizophrenia-like psychoses
VPA	Mood stabilizing, antimanic	Depression	
ZNS			
LTG	Antidepressive	Insomnia, 6%	Psychoses, 0.2%
GBP	Anxiolytic, antidepressive	Aggression, rare	Psychoses, 0.5%
TPM		Depression, 9-18%	Psychoses, 0.8-12%
LEV		Depression, 0.5-2%	Psychoses, 0.3-0.7%

AED: antiepileptic drug; PB: phenobarbital; PRM: primidone; CZP: clobazam; CLB: clonazepam; NZP: nitrazepam; ESM: ethosuximide; PHT: phenytoin; CBZ: carbamazepine; VPA: valproate; ZNS: zonisamide; GBP: gabapentin; TPM: topiramate; LEV: levetiracetam.

Phenobarbital (PB) is linked to depression, and one study reported that as much as 40% of school children treated with PB were diagnosed with major depression [26]. In children, a conductive disorder resembling ADHD may be provoked most frequently on PB. Irritability and aggression are often seen in mentally retarded patients on PB.

Phenytoin (PHT) may provoke schizophrenia-like psychoses at high serum levels. These psychoses are dose-related [27]. In a study of 45 adult patients with drug-related psychoses, 56% of the cases were attributed to treatment with PHT [28].

Forced normalization occurs in 2% of children on ethosuximide (ESM), and 8% in adolescents and adults on ESM for persisting absence seizures [29].

Affective problems are rare in patients on carbamazepine; however, depressive disorders or mania may occur.

Valproate is rarely associated with acute or chronic encephalopathies.

Severe psychiatric complications are rare on lamotrigine (LTG) and gabapentin (GBP). However, a number of studies have reported that children with learning difficulties treated with LTG [30] or GBP [31] develop aggression, and GBP-related aggression is possibly related to rapid titration.

Psychiatric reactions occurred in 12% of epileptic patients on topiramate (TPM) [32], and their rates were dose-dependent [33]. A significant portion of TPM-associated psychoses have been explained as alternative syndromes in patients who become seizure-free, and depression was significantly correlated with rapid titration and high dosages [34].

Levetiracetam (LEV) is not associated with a high risk for severe psychotic or depressive reactions, and affective episodes were reported in 2% and psychoses in 0.7% of patients on LEV in preclinical trials. LEV may provoke aggressive behavior and irritability [35], and children may be at a higher risk of developing aggression.

Significant psychiatric adverse events, including affective problems and psychoses are seen in patients on zonisamide (ZNS), and half of the drug-related psychotic episodes were triggered by ZNS in a Japanese series [24].

□ Pharmacological considerations

Neuroleptic drugs and proconvulsive effects

Clozapine is highly effective for psychoses, but should be avoided due to a strong proconvulsive effect. Seizures, mainly tonic-clonic but partly myoclonic or atonic in type, have been reported to occur in 1-4% of patients treated with clozapine, and its mean dosage is not high [36].

Most antidepressants have some proconvulsive effects, and maprotiline in particular has a strong proconvulsive effect. Amitriptyline and selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) have very low proconvulsive effects, and are preferred to tricyclic antidepressants [13]. It is prudent to increase antidepressants slowly without exceeding moderate dosages, because the proconvulsive effects of antidepressants are dose-dependent. Sulpiride and pimozide have mild impacts on seizure threshold, and risperidone and olanzapine have relatively low proconvulsive effects.

Interactions between antiepileptic drugs and neuroleptic drugs

Some neuroleptic drugs increase or decrease the blood level of AEDs (Table II), and some AEDs enhance or reduce the action of neuroleptic drugs (Table III). The effects on anticonvulsants by neuroleptic drugs and the effects on neuroleptic drugs by AEDs should be carefully checked. AEDs that reduce the efficacy of neuroleptic drugs and neuroleptic drugs that lessen the anticonvulsive properties of AEDs should be avoided.

Psychotropic effects of antiepileptic drugs in children

AEDs have positive psychotropic properties, as well as negative psychiatric side effects (Table I). The psychiatric comorbidity in epilepsy often requires psychopharmacological treatment; however, this may be avoided by using AEDs with positive psychotropic properties.

Table II. Effects on anticonvulsants by neuroleptic drugs (Preparation from [37-39])

AED	Drugs that increase AED level	Drugs that decrease AED level
PB, PRM	MPH, imipramine, maprotiline	
CBZ	Chlorpromazine, haloperidol, risperidone, quetiapine, SSRI (fluvoxamine, paroxetine, sertraline)	
PHT	MPH, fluvoxamine, sertraline, tricyclic ADs (imipramine), tetracyclic ADs (maprotiline)	
VPA	Sertraline	
LTG		Risperidone, olanzapine, sertraline

AED: antiepileptic drug; PB: phenobarbital; PRM: primidone; CBZ: carbamazepine; PHT: phenytoin; LTG: lamotrigine; VPA: valproate; MPH: methylphenidate; AD: antidepressant.

Table III. Effects on neuroleptic drugs by AEDs (Preparation from [37-39])

AED	Drugs enhanced by AED	Drugs diminished by AED
PB, PRM	Methylphenidate Phenothiazines (CP, LP) Tricyclic AD (imipramine, amitriptyline, nortriptyline) Tetracyclic AD (mianserin)	Haloperidol, risperidone SSRI Tricyclic AD Tetracyclic AD
CBZ	Lithium	Haloperidol, atypical neuroleptics (risperidone, bionanserin, olanzapine, quetiapine, aripiprazole), phenothiazines, SSRI, tricyclic ADs, trazodone
PHT	Lithium	Haloperidol, quetiapine, paroxetine
VPA	Tricyclic ADs	
CZP, CLB, NZP	Phenothiazines	
TPM	Lithium	Risperidone, amitriptyline

AED: antiepileptic drug; PB: phenobarbital; PRM: primidone; CBZ: carbamazepine; PHT: phenytoin; VPA: valproate; CZP: clobazam; CLB: clobazam; NZP: nortriptyline; TPM: topiramate; AD: antidepressant; CP: chlorpromazine; LP: levomepromazine.

□ Principles in the pharmacological treatment of psychopathology in children with epilepsy

General principles

The pharmacological treatment of psychopathology in children with epilepsy is not essentially different from that in children without epilepsy (Tables IV and V). It is, however, greatly influenced by the degree of seizure control and/or EEG abnormalities, side effects of AEDs, and interactions between AEDs and neuroleptic drugs, as described above. Thus, neuroleptic treatment alone is not adequate, and comprehensive treatment is required,

Table IV. Pharmacotherapy for psychopathologies in children in general
(Preparation from [40-47])

Psychopathology	Associated psychopathologies	Treatment
Autism	Excitement, impulsive behaviors or aggression	Atypical neuroleptics (risperidone, olanzapine, aripiprazole), mood stabilizing agents (lithium, CBZ, VPA)
Asperger's syndrome	Obsessive symptoms or depression	SSRI (fluvoxamine, sertraline, paroxetine)
ADHD	Similar to autism	
	Inattention dominant type or mixed type	Methylphenidate (MPH), atomoxetine
	Hyperactivity or impulsiveness dominant type	Combination of MPH and CBZ or VPA
	Depression	Combination of MPH and SSRI
Conduct disorder	ADHD	MPH, atomoxetine
	No ADHD	Combination of atypical neuroleptics and SSRI or SNRI (mirtazapine)
	Severe impulsive or disruptive behaviors	Add on CBZ, VPA, clonidine or propranolol
Tics	Tourette syndrome	Neuroleptics or atypical neuroleptics
	ADHD	Add on MPH, atomoxetine or clonidine
		Atypical neuroleptics, add on SSRI or clomipramine
Obsessive compulsive disorder		Atypical neuroleptics, SSRI, clomipramine
Affective disorders	Depression	SSRI or SNRI
	Bipolar disorder	Mood stabilizing agents or antidepressants
	Anxiety	Anxiolytics (diazepam, alprazolam, etizolam, bromazepam, lorazepam, tandospirone)
Pseudoseizures		Anxiolytics
Schizophrenia-like disorder		Neuroleptics or atypical neuroleptics

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; SSRI: selective serotonin re-uptake inhibitor; SNRI: selective norepinephrine re-uptake inhibitor; CBZ: carbamazepine; VAP: valproate.

including evaluation and treatment of epilepsy and EEG, evaluation and adjustment of side effects and negative affective effects of AEDs, psychosocial therapy, and environmental adjustment. For example, the long-term prognosis of interictal schizophrenia-like psychosis in epilepsy may be better than in endogenous schizophrenia, and neuroleptic treatment should not be started when other procedures such as improved seizure control, psychosocial support, etc., have failed to avoid the risks of long-term side effects.

Table V. Dosages and daily dosage schedule in Japan
(Preparation from [40, 41, 48])

Drug	Total maintenance dose in adults (mg/day) or children (mg/kg/day)	Daily dosage schedule in children
Neuroleptic		
Haloperidol	3-6	2 or 3 times
Chlorpromazine	50-450	2 or 4 times
Pimozide	1-3	1 or 2 times
Atypical neuroleptic		
Risperidone	2-5	2 or 3 times
Olanzapine	5-20	1 or 2 times
Aripiprazole	6-24	2 or 3 times
SSRI		
Fluvoxamine	50-150 (Children: 1.5-4.5 mg/kg)	2 times
Paroxetine	Depression: 20-40	1 or 2 times
Sertraline	OCD: 40-50	1 or 2 times
	25-100 (Children: 1.5-3 mg/kg)	
SNRI		
Milnacipran	25-100	2 or 3 times
Methylphenidate-SR*	Children: 18-54	1 time
Atomoxetine	Children: 0.5-1.2 mg/kg	1 or 2 times
Clomipramine	50-100 (Children: 2.5 mg/kg)	2 or 3 times
Mood stabilizing agents		
Lithium	200-800	1 or 3 times
Valproate	Children: 20-40 mg/kg	2 or 3 times
Carbamazepine	Children: 10-20 mg/kg	2 or 3 times
Anxiolytic		
Diazepam	4-15	1 or 3 times
Alprazolam	1.2-2.4	3 or 4 times
Etizolam	3	3 times
Bromazepam	6-15	2 or 3 times
Loflazepam	2	1 or 2 times
Tandospirone	30	3 times
Clonidine	Children: 0.003-0.01 mg/kg	2 or 3 times
Propranolol	Children: 1-7 mg/kg	2 times

* Slow release methylphenidate.

Accordingly, the pharmacological treatment of psychopathology includes management of AED-related psychiatric problems via adjustment of AEDs and abatement of interactions between AEDs and neuroleptic drugs, as well as neuroleptic treatment for psychiatric disorders *per se*.

Since almost all neuroleptic drugs are obliged to apply to children as off-label use, careful attention should be paid to the disadvantages accompanying use of neuroleptic drugs such as side effects, and it is mandatory that the advantages and disadvantages of the drugs are fully informed to children and/or guardians, and that consent for their use is obtained.

Practical principles

The following issues are essential for safe and effective pharmacotherapy for psychopathologies in children with epilepsy:

- drugs with high evidence level in pediatric psychopharmacology should be used (Table VI);
- most of the dosages of neuroleptic drugs for children are not determined, and are adjusted from adult dosages by age (Table VII). These drugs should thus be initiated at low doses, and gradually increased upwards to a maximal dose, with careful observation for side effects;
- the positive psychotropic and negative affective effects of AEDs (Table I) should be checked, and a change or reduction of AEDs may be required;
- neuroleptic drugs with proconvulsive effects should be avoided;
- interactions between AEDs and neuroleptic drugs (Tables II and III) should be carefully checked, and a change or reduction of either or both drugs may be required;
- interactions between AEDs should be checked, and a change or reduction of AEDs may be required to obtain better control of epilepsy.

Table VI. Drugs with high evidence levels in pediatric psychopharmacology

Level A: more than one study demonstrated the higher efficacy of the drug, relative to placebo, (Adapted from 49)

Drug	Disease	Evidence level
Methylphenidate	ADHD	A
Fluvoxamine	OCD, anxiety	A
Paroxetine	OCD, MDD	A
Sertraline	OCD	A
Clomipramine	OCD	A
Clonidine	Tic, ADHD	A/B
Haloperidol	Tic, psychoses, aggression	A
Risperidone	Tic, aggression	A

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; OCD: obsessive compulsive disorder; MDD: major depressive disorder.

Table VII. Dosage of neuroleptics for children [50]

Age (years)	Neonate	1/2	1	3	7 ¹ / ₂	12	Adult
Dosage	1/20-1/10	1/5	1/4	1/3	1/2	2/3	1

Conclusions

The pharmacological treatment of psychopathology in children with epilepsy is not essentially different from that in children without epilepsy. However, the following considerations should be always kept in mind:

- treatment of epileptic seizures;
- treatment of EEG abnormalities;
- avoidance of neuroleptic drugs with proconvulsive effects;
- drug interactions between AEDs and neuroleptic drugs;
- positive psychotropic and negative affective effects of AEDs;
- interactions between AEDs.

References

1. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, et al. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 720-30.
2. Oguz A, Kurul S, Dirik E. Relationship of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. *J Child Neurol* 2002; 17: 37-40.
3. Dunn D, Austin J, Huster G. Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Psychiatry* 1993; 38: 1132-8.
4. Ertinger AB, Weisbrodt DM, Nolan EE, et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 1998; 39: 595-9.
5. Qin P, Xu H, Laursen TM, et al. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy. Population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 23.
6. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures III: psychiatric aspects in childhood and adult life. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 30-6.
7. Caplan R, Shields WD, Mori L, et al. Middle childhood onset of interictal psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 893-6.
8. Dunn DW, Austin JK, Harezlak, et al. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 50-4.
9. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpcao F, Jr, et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Res* 2004; 5: 988-94.
10. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics* 1991; 88: 1219-25.
11. Giovanardi Rossi P, Posar A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev* 2000; 22: 102-6.
12. Cederlund M, Gillberg C. One hundred males with Asperger syndrome. A clinical study of background and associated factors. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 652-60.
13. Schmitz B. Psychiatric issues. In: Schmidt D, Schechter SC, Eds. *Epilepsy. Problem solving in clinical practice*. London: Martin Dunitz; 2000: 169-90.
14. Ort D, Caplan R, Guthrie D, et al. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *Am J Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 907-14.
15. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures III: psychiatric aspects in childhood and adult life. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 30-6.
16. Caplan R, Siddhartha P, Gurbani S, et al. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 720-30.

17. Schoenfeld J, Seidenberg M, Woodard A, et al. Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 724-31.
18. Austin JK, Dunn DW, Caffrey HM, et al. Recurrent seizures and behavior problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2002; 43: 1564-73.
19. Rikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 747-60.
20. Hirsch E, Marcecaux C, Maquet P, et al. Landau-Kleffner syndrome. A clinical and EEG study of five cases. *Epilepsia* 1990; 31: 756-67.
21. Deonna TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 288-98.
22. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy. Is it safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1: 100-5.
23. Schmitz B, Robertson M, Trimble MR. Depression and schizophrenia in epilepsy: social and biological risk factors. *Epilepsy Res* 1999; 35: 59-68.
24. Matsuura M. Epileptic psychoses and anticonvulsant drug treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 231-33.
25. Schmitz B. Psychiatric side effects of specific AEDs. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy. A Comprehensive Textbook* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 2163-7.
26. Brent DA, Crumrine PK, Varma RR, et al. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics* 1987; 80: 909-17.
27. McDannal CE, Bolman WM. Delayed idiosyncratic psychosis with diphenylhydantoin. *JAMA* 1975; 231: 1.63.
28. Kanemoto K, Tsuji T, Kawasaki J. Reexamination of interictal psychoses based on DSM-IV psychosis classification and international epilepsy classification. *Epilepsia* 2001; 42: 98-103.
29. Wolf P, Inoue Z, Roder-Wanner UJ, et al. Psychiatric complications of absence therapy and their relation to alteration of sleep. *Epilepsia* 1984; 25: 56-9.
30. Beran RG, Gibson RJ. Aggressive behavior in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsia* 1998; 39: 280-2.
31. Tallian KB, Nahata MC, Lo W, et al. Gabapentin associated with aggressive behavior in pediatric patients with seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 501-2.
32. Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure* 1998; 7: 207-11.
33. Janssen-Cilag. *Topamax*. Product monograph, 1996.
34. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 659-63.
35. Mula M, Trimble MR, Yuen A, et al. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology* 2003; 61: 704-6.
36. Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 457-63.
37. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds). *Antiepileptic drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
38. Kyllonen KC, Gupta A. Selected drug interactions between antiepileptic drugs and other types of medications. In: Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK (eds). *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 665-9.
39. Levy HR, Bourgeois BFD, Hachad H. Drug-drug interactions. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 1233-48.
40. Mandelbaum DE. Attention-deficit-hyperactivity disorder. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferrero DM (eds). *Pediatric Neurology. Principles and Practice* 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 871-86.
41. Hirtz DG, Wabner A, Filippek P. Autistic spectrum disorders. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferrero DM (eds). *Pediatric Neurology. Principles and Practice* 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 905-35.
42. Ohta M. High functioning autism. In: Diagnosis and treatment based on pathophysiology of pediatric diseases 2, 4th ed. *Shouninaika (Jpn J Pediatr Med, Tokyo)* 2009; 41 (suppl): 782-7.
43. Miyao M. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Diagnosis and treatment based on pathophysiology of pediatric diseases 2, 4th ed. *Shouninaika (Jpn J Pediatr Med, Tokyo)* 2009; 41 (suppl): 794-6.
44. Urano Y, Sugiyama T. Oppositional defiant disorder, conduct disorder. In: Diagnosis and treatment based on pathophysiology of pediatric diseases 2, 4th ed. *Shouninaika (Jpn J Pediatr Med, Tokyo)* 2009; 41 (suppl): 797-800.
45. Miyamoto S. Anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder. In: Diagnosis and treatment based on pathophysiology of pediatric diseases 2, 4th ed. *Shouninaika (Jpn J Pediatr Med, Tokyo)* 2009; 41 (suppl): 810-7.
46. Saito K, Ushijima H. Early-onset schizophrenia. In: Diagnosis and treatment based on pathophysiology of pediatric diseases 2, 4th ed. *Shouninaika (Jpn J Pediatr Med, Tokyo)* 2009; 41 (suppl): 836-40.
47. Denda K. Mood disorders, depressive disorders. In: Diagnosis and treatment based on pathophysiology of pediatric diseases 2, 4th ed. *Shouninaika (Jpn J Pediatr Med, Tokyo)* 2009; 41 (suppl): 841-5.
48. Drugs in Japan Forum (ed). *Drugs in Japan. Ethical drugs* 2009. Tokyo: Jiho, 2008.
49. Seahill L. Pediatric psychopharmacology: evidence from recent studies. *Shouni No Nou To Shinkei (Psychiatry et Neurologia Paediatrica Japonica, Tokyo)* 2005; 45: 129-45.
50. Augsberger A. Old and new rules for dosage determination in paediatrics. *Triangle* 1962; 5: 200-7.



てんかん 治療ガイドライン 2010

監修 日本神経学会
編集 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会

デンズレベル I)

- 4) Posner EE, Mohamed KK, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4, Art. No. CD003032. DOI: 10.1002/14651858.CD003032.pub2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsrev/articles/CD003032/frame.html> (エビデンスレベル I)
- 5) 井上育史, 西田拓司, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 (藤原建樹, 他). てんかん治療の Expert Consensus. てんかん研. 2004; 22(2): 128-139. (エビデンスレベル IV)
- 6) Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion. 2005. *J Child Neurol*. 2005; 20(Suppl 1): S1-56. (エビデンスレベル IV)
- 7) Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39(9): 952-959. (エビデンスレベル II)
- 8) Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996; 23(2): 149-155. (エビデンスレベル II)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 7 日) 絞り込み: 小児 0-18 歳
 (epilepsy) and (VPA OR CBZ) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanalysis* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb]) = 61 件
 医中誌 (検索 2008 年 11 月 7 日)
 ((てんかん/TH or てんかん/AL) and (発作/AL)) AND ("Valproic Acid"/TH or VPA/AL) or CRZ/AL AND (CK = 新生児, 乳児 (1-23 か月), 幼児 (2-5), 小児 (6-12), 青年期 (13-18)) AND (PT = 症例報告除く or 会議録除く) = 49 件

第 5 章 難治てんかんの薬物療法

難治てんかんの定義はなにか

推奨

医学的な意味での難治てんかん (薬剤抵抗性てんかん) は, そのてんかん症候群または発作型に対し適切とされている主な抗てんかん薬 2-3 種類以上の単剤あるいは多剤併用で, かつ十分量で, 2 年以上治療しても, 発作が 1 年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態と定義される。ただし, 難治てんかんの定義は絶対的なものではなく, 使用される目的や場面によって異なり, たとえば社会的難治てんかんとしては, 成人においては道路交通法に準拠すれば「適切な薬物治療によっても 2 年以上の発作抑制が得られない場合」をいう (グレード B)。

■ 解説・エビデンス

難治てんかんの普遍的な定義は存在しないが, 思春期以降の 470 例の未治療のてんかんでは, 発作が抑制されるのは, 1 番目の抗てんかん薬で 47%, 2 番目の薬で 13% であって, 3 番目の薬の単剤または併用で抑制されるのは 4% のみ (単剤で 1%, 併用で 3%) であり, 2 種類の抗てんかん薬の単剤あるいは併用療法の後にはさらなる薬物治療で発作が抑制される可能性は乏しいので (エビデンスレベル II)¹⁾, 2-3 種類の適切な薬剤の単剤または併用療法で効果がなければ難治と考えてよい。期間に関しては, 同じシリーズの研究で, 思春期以降の未治療のてんかん 780 例の長期追跡 (2-22 年, 中央値 6.1 年) が行われており, 最終観察時に 1 年以上 (多くは 5 年以上) 発作が抑制された 462 例のうち, 治療開始 1 年以内に 74%, 2 年目に 11% が抑制されており, 85% は治療開始 2 年以内に抑制されていた (エビデンスレベル II)²⁾。したがって, 2 年間の治療でも抑制されない場合は, 難治の可能性が高くなる。

一方, 613 例の小児てんかんを前向きに最長 13 年 (中央値 9.7 年) 観察したコホートでは, 2 剤で抑制できなかつた例は 128 例あるが, 3 剤目以降を試み (中央値 3 剤), 1-14 年 (中央値 10.1 年) 治療すると, 57% はこの期間中に少なくとも 1 年以上発作が抑制され, また 38% は最終観察時に 1 年以上発作が抑制されており (エビデンスレベル II)³⁾。単に 2 剤で抑制されただけでは難治とは規定し難い。また, このコホートでは, 2 剤で 18 か月間治療しても平均月 1 回以上発作が残る例を難治とした場合, 7 年以上観察した 549 例で

は47例が該当し、そのうち最終観察時に2年以上発作が抑制されているのは4例(9%)、10年以上観察した210例では17例が該当し、最終観察時に5年以上発作が抑制されているのは1例(6%)のみである(エビデンスレベルII)⁴⁾。

したがって、難治てんかんの発作頻度に関しては、医学的には、推奨に記載された治療によっても平均月1回以上発作があれば難治とすることが妥当と思われ、日本てんかん学会のガイドラインでも、手術時期を見極めるための難治(薬剤抵抗性)てんかんの基準としてこの定義と頻度を推奨している(エビデンスレベルIV)⁵⁾。

しかし、道路交通法では発作が2年間抑制されなければ免許がとれないことや、年に2回以上の複雑部分発作があれば精神障害者保健福祉手帳の2級が該当するなど、わが国の社会制度や保健福祉制度などに関連した社会的難治てんかんを考慮する必要がある。その場合、難治てんかんの定義は多様になり、たとえば社会的不利をきたす状態があれば社会的難治てんかんとする、などである。

なお、真の難治てんかんは、てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患またはてんかん発作型が正しく診断されているという前提で上記のように定義されるが、実際には診断の誤りなどによる見せかけの難治も多いことに注意を要する(CQ 5-3: 53頁)。

文献

- 1) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med*. 2000; 342(5): 314-319. (エビデンスレベルII)
- 2) Huiris N, Mohamraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75(2-3): 192-196. (エビデンスレベルII)
- 3) Berg AT, Levy SR, Testa FM, et al. Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol*. 2009; 65(5): 510-519. (エビデンスレベルII)
- 4) Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia*. 2006; 47(2): 431-436. (エビデンスレベルII)
- 5) 三風忠哉. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会(藤原雄樹, 池田昭夫, 他). てんかん外科の適応に関するガイドライン. てんかん研. 2008; 26(1): 114-118. (エビデンスレベルIV)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 21 日)
 (intractable AND "Epilepsy" [majr]) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanalysis [tab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb]) = 119 件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

成人の難治てんかんにはどんなものがあるか

推奨

MRI等で頭蓋内病変(脳血管障害, 脳形成異常, 腫瘍, 海馬硬化, 脳炎, 脳症後, 全身性疾患など)がある症候群(てんかん, 側頭葉てんかんを始めとする潜因性部分てんかん, 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(dentatorubral-pallidoluysian atrophy; DRPLA)などに伴う症候性全般てんかん, およびLennox-Gastaut症候群等)小児期発症で成人まで抑制できなかつたてんかんは難治性になりやすい。成人てんかんでは海馬硬化を伴う側頭葉てんかんが最も難治である(グレードA)。

解説・エビデンス

16歳以上の外来患者2,200例(部分てんかん1,369例, 全般てんかん473例, 未決定てんかん358例)を1~7年間治療して発作予後が判定できた1,696例のうち, 発作が1年以上抑制されたものは45%であり, その内訳を, てんかん, てんかん症候群および関連発作性疾患別でみると, 症候性または潜因性全般てんかん27%, 特発性全般てんかん82%, 症候性部分てんかん35%, 潜因性部分てんかん45%, 海馬硬化を伴う部分てんかん11%であった。部分てんかんの中では, 側頭葉てんかんで20%, 側頭葉外てんかんで36%であるが, 側頭葉てんかんでも海馬硬化を伴う場合は10%であるのに対し海馬硬化を伴わない場合は31%であり, 海馬硬化を伴わない側頭葉てんかんは側頭葉外てんかんと有意差はなかった。発作抑制率が低い病因は, 海馬硬化, 重複病変(海馬硬化+他の病変), 脳形成異常であり, それぞれ11%, 3%, 24%であった(エビデンスレベルIII)¹⁾。成人では海馬硬化を伴うてんかんが最も難治である。

部分てんかんで脳のMRI検査を行った思春期以降の550例に前向きに薬物療法を行い, 最終観察時に1年以上発作が抑制されていたのは312例(57%)であり, 発作抑制の割合は, 内側側頭葉硬化42%, 脳動脈脈管形78%, 脳梗塞67%, 脳腫瘍63%, グリオオシシス57%, 脳萎縮55%, 皮質形成異常54%であり, 内側側頭葉硬化が最も難治であった。症候性部分てんかんと潜因性部分てんかんでは発作抑制率に有意差はなかった。内側側頭葉硬化, 皮質形成異常および潜因性てんかんでは, てんかんの家族歴が高く, 内側側頭葉硬化は熱性けいれんの既往割合も高い(エビデンスレベルII)²⁾。平均16年経過観察された平均28.6歳のLennox-Gastaut症候群では, 発作が抑制されたのは5%にすぎない(エビデンスレベルIII)³⁾。

思春期以降の未治療てんかん780例の治療開始後の長期追跡(2~22年, 中央値6.1年)で, 最終観察時に1年間発作が抑制されない318例では, ①症候性または潜因性てんかん, ②治療開始前の発作回数が多い(10回以上), ③てんかんの家族歴, 熱性けいれんの既往, てんかんの原因が頭部外傷, ④気晴らしのための間欠的な薬物使用, ⑤治療前ま

たは治療中の精神病的合併症（特にうつ病）がある場合が多く（エビデンスレベルⅡ）¹⁾、これらがあれば難治になる可能性が高い。

文献

- 1) Semah F, Piroot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998; 51(5): 1256-1262. (エビデンスレベルⅢ)
- 2) Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001; 42(3): 357-362. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia*. 1996; 37(Suppl 3): 48-51. (エビデンスレベルⅢ)
- 4) Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75(2-3): 192-196. (エビデンスレベルⅡ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 21 日)

(intractable AND "Epilepsy" [major]) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanalysis [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb]) = 119 件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

難治てんかんの原因はなにか

推奨

適切な薬が十分に使用されても既存の抗てんかん薬では抑制困難な真の難治 (MRI 等で脳内病変を伴うてんかん, 症候性てんかん, Lennox-Gastaut 症候群など (CQ 5-2:51 頁)) と, 診断や治療薬の選択の誤り, 使用量の誤り, コンブライアンスの問題などにより適切な抗てんかん薬が十分に使用されて見えない見せかけの難治とがある (グレード B)。

解説・エビデンス

てんかんが難治な場合は, 真の難治と適切な薬剤が十分使用されていない見せかけの難治とがある。

1) 真の難治てんかん

MRI 等で頭蓋内病変 (脳血管障害, 脳形成異常, 腫瘍, 海馬硬化, 脳炎・脳症後, 全身性疾患など) があれば部分てんかんでも全般てんかんでも難治化しやすく (エビデンスレベルⅡ)^{1),2)}, また変性疾患や代謝性疾患に伴うてんかん, 結節性硬化症などの神経皮膚層症候群に伴うてんかん, Lennox-Gastaut 症候群, 年長になった乳児重症ミオクロニーてんかんは, 抗てんかん薬を十分に使用しても抑制困難である (CQ 5-2:51 頁)。

2) 見せかけの難治てんかん

適切な薬剤選択がなされない場合は難治となるが, その原因は, ①最も多いのは偽発作 (pseudoseizure) をてんかんとする診断の誤り, ②同様によくあるのはてんかんおおよびてんかん症候群, および関連発作性疾患の分類や発作型分類の診断の誤りによる不適切な薬剤選択, ③発作型・てんかん症候群に応じた抗てんかん薬の選択が不適切, などである (エビデンスレベルⅢ)³⁾。ビデオ脳波同時記録をした 1,590 例のうち, 心因性発作が 32.3% という報告 (エビデンスレベルⅡ)⁴⁾ や, てんかんとして治療されていた 184 例中 46 例 (25%) はてんかんではなく, 難治てんかんとされていた 94 例中 12 例 (13%) はてんかんではなかったという報告 (エビデンスレベルⅢ)⁵⁾ がある。

さらに, 上記①-③がすべて適切であっても, 抗てんかん薬が量的に不十分な場合も見せかけの難治となる。適切な処方にもかかわらず難治性となる理由は, ①最も多いのは本人・家族にてんかん治療に関する理解や熱意がない場合や抗てんかん薬に対する過度の不安などのためにコンブライアンス不良, ②アルコールや薬物依存によるけいれんの誘発やコンブライアンス不良, ③薬の分服回数や服用時間が不適當あるいは夜勤等で生活時間が不規則なために, 発作が起こりやすい時間に血中濃度が低い, ④投与量が少なく血中濃度が低い, 治療域の血中濃度の上限にとらわれて最大耐用量まで増量しない, ⑤相互作用 (CQ 12-4 表 1:111 頁) により血中濃度を下げた薬剤同士の組み合わせによる不適当な

多剤併用, ⑥薬剤耐性の発生(ベンゾジアゼピン系薬剤, アセトゾラミドなど)の場合である。

- 1) Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998; 51(5): 1256-1262. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001; 42(3): 357-362. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Kwan P, Brodie MJ. Issues of Medical Intractability for Surgical Candidacy. In: Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK, editors. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 983-991. (エビデンスレベルⅢ)
- 4) Martin R, Burneo JG, Prasad A, et al. Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG. *Neurology*. 2003; 61(12): 1791-1792. (エビデンスレベルⅡ)
- 5) Smith D, DeGalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *Q J M*. 1999; 92(1): 15-23. (エビデンスレベルⅢ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 6 日)

((intractable AND "Epilepsy" [majr]) AND (risk [mh] OR age factors [mh] OR comorbidity [mh] OR epidemiologic factors [mh])) OR (intractable AND "Epilepsy/etiology" [majr]) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR medicine [tiab] OR metanalysis* [tiab] OR "meta analysis" OR overview* [tiab] OR clinical trial [pt] OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb]) = 58 件
 文中註ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

難治てんかんへの対応をどうするか

推奨

真の難治性が見せかけの難治性かを検討し、見せかけの難治性ではその要因 (CQ 5-3: 53 頁) を除き、真の難治性では薬物療法を再検討 (診断, 薬剤選択, 投与量, 合理的な多剤併用療法など) し、新規抗てんかん薬, 手術, 新しい治療法を検討する (グレード B)。

解説・エビデンス

1) 真の難治性が見せかけの難治性かの鑑別と、見せかけの難治性への対応

① てんかん診断の再検討

発作症候と発作間欠時脳波, 病歴および発作が起きている状況, 現症等を再検討し, 頭部 MRI を含む検査を行って, 真にてんかんか, 基礎疾患がないかを確認する。偽発作 (pseudoseizure) の鑑別にはビデオ脳波同時記録が有用である。心因性発作であれば精神科と協力して, 基礎疾患があればその治療を行う (CQ 14-2: 128 頁)。

② てんかん, てんかん症候群および関連発作性疾患としててんかん発作型の再検討

①と同様の手順が必要である。若年ミオクローニーが投与され, 悪化していることがある (エビデンスレベルⅢ)¹⁾。

③ 薬の選択と投与量の再検討

てんかん症候群や発作型に対し薬剤が適切か (表 1~3), 十分に使用しているか (投与量, 血中濃度など), 耐性が起こっていないかを検討する。多剤併用の場合は, それぞれの発作型に対する薬剤となっているか, 血中濃度を下げる相互作用がないか, 同じ作用機序の薬剤の組み合わせになっていないかを検討する。これに対しては, 適切な薬剤に変更し, 副作用が出なければ治療域の血中濃度を超えて最高耐用量まで増量して効果を確認する。結局, それぞれの発作型に対する薬剤の選択, 相互作用を考慮した薬剤の増減, 作用機序の異なる薬剤の組み合わせを行って合理的な多剤併用療法を行う。

④ コンブライアンスの低下が疑われる場合

服薬状況 (飲む時間, 飲み忘れの有無と程度), 生活様式・リズムと発作の好発時間やその時の状況を確認する。血中濃度のチェックは, 常習的なコンブライアンス不良の発見に役立つ。患者・家族に, a) てんかん症候群からみたそのてんかんの性質と予後の見通し, b) 治療の必要性, c) 日常生活上の注意, d) 服用している薬剤の性質 (半減期, 飲み合わせによる相互作用, 起こり得る副作用と頻度・程度など) を十分説明し, コンブライアンスの低下を防ぐ。また, 夜勤等の生活スタイルを考慮し, 服薬時間を調節する。

表1 国際抗てんかん薬選 (ILAE) 治療ガイドラインによる単剤治療開始時の抗てんかん薬 (アルファベット順)

発作型	レベルA	レベルB	レベルC	レベルD
部分発作 成人	CBZ, PHT	VPA	GBP, LTG, OXC*, PB, TPM, VGB*	CZP, PRM
小児 高齢者	OXC* GBP, LTG	なし なし	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA CBZ	LTG, VGB* TPM, VPA
全般強直間代発作 成人	なし	なし	CBZ, LTG, OXC*, PB, PHT, TPM, VPA	GBP, VGB*
小児	なし	なし	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA	OXC*
小児の欠伸発作	なし	なし	ESM, LTG, VPA	
若年ミオクロニーてんかん	なし	なし	なし	CZP, LEV*, LTG, TPM, VPA, ZNS
中心・側頭部に棘波をもつ 良性小児てんかん	なし	なし	CBZ, VPA	GBP, ST

(エビデンスレベルII, Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guideline: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47(7): 1094-1120 より作成)

エビデンスレベル: 無作為比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) で単剤治療開始薬としての効果
推定は A~C.

レベルA: 有効性が確立されている。レベルB: 有効性はほぼ確実。レベルC: 有効である可能性が高い。レベルD: 有効な可能性がある。若年ミオクロニーてんかんは、RCTが行われていないためレベルDのみとなっているが、VPAが薬効を示すことは周知の事実である。ZNSはこの当時欧米では治療も終了せず、市販もされていないため、評価されていないが、わが国の治療と市販後調査では部分発作、全般強直間代発作には有効である。
*1: わが国では未承認・未発売の薬品名。OXC: oxcarbazepine, VGB: vigabatrin.
*2: LEV: レベチラセタム (2010年発売予定).

表2 英国のNICEのガイドラインによる発作型に対する薬剤選択 (アルファベット順)

発作型	第一選択薬	第二選択薬	考慮し得る薬	避けるべき薬
全般強直間代発作	CBZ, LTG, TPM, VPA	CLB, LEV*, OXC*, ZNS*	AZM, CZP, PB, PHT, PRM	VGB*, TGB*
欠伸発作	ESM, LTG, VPA	CLB, CZP, TPM		CBZ, GBP, OXC*, TGB*, VGB*
ミオクロニー発作	VPA	CLB, CZP, LTG, LEV*, piracetam, TPM	ZNS	CBZ, GBP, OXC*, TGB*, VGB*
強直発作	LTG, VPA	CLB, CZP, LEV*, ZNS*	AZM, PB, PHT, PRM	CBZ, OXC*
脱力発作	LTG, VPA	CLB, CZP, TPM, LEV*	AZM, PB, PRM	CBZ, OXC*, PHT
部分発作 士二次性全般化	CBZ, LTG, OXC*, TPM, VPA, ZNS*	CLB, GBP, LEV*, PHT, TGB*	AZM, CZP, PB, PRM	

(エビデンスレベルIII, Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care [homepage on the Internet]. National Institute for Clinical Excellence. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf> より引用、追記)

NICE: National Institute for Clinical Excellence.
*1: LEV: レベチラセタム (2010年発売予定).
*2: わが国では未承認・未発売の薬品名。OXC: oxcarbazepine, VGB: vigabatrin, TGB: tiagablin.
*3: ZNSはこの当時欧米では治療も終了せず、市販もされていないため、ミオクロニー発作以外は評価されていないが、わが国の治療と市販後調査を踏まえて追記した。

表3 英国のNICEのガイドラインによるてんかん症候群に対する薬剤選択 (アルファベット順)

発作型	第一選択薬	第二選択薬	考慮し得る薬	避けるべき薬
小児欠伸てんかん	ESM, LTG, VPA	LEV, TPM		CBZ, OXC*, PHT, TGB*, VGB*
若年欠伸てんかん	LTG, VPA	LEV, TPM		CBZ, OXC*, PHT, TGB*, VGB*
若年ミオクロニーてんかん	LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, TPM	AZM	CBZ, OXC*, PHT, TGB*, VGB*
全般強直間代発作のみ	CBZ, LTG, TPM, VPA	LEV	AZM, CLB, CZP, OXC*, PB, PHT, PRM, ZNS*	TGB*, VGB*
灌注性または症候性部分てんかん	CBZ, LTG, OXC*, TPM, VPA, ZNS*	CLB, GBP, LEV, PHT, TGB*	AZM, CZP, PB, PRM	
点頭てんかん (West症候群)	ステロイド (プレドニゾン, ACTH)*, VGB*	CLB, CZP, TPM, VPA, ZNS*	NZP	CBZ, OXC*
中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん	CBZ, LTG, OXC*, VPA	LEV, TPM	ST	
後頭部に尖発波をもつ良性小児てんかん	CBZ, LTG, OXC*, VPA	LEV, TPM		
乳児重症ミオクロニーてんかん	CLB, CZP, TPM, VPA	LEV, stiripentol*	PB	CBZ, LTG, OXC*, VGB*
徐波睡眠時に持続性棘波を示すてんかん	CLB, CZP, ESM, LTG, VPA, ステロイド (プレドニゾン, ACTH)*	LEV, TPM		CBZ, OXC*, VGB*
Lennox-Gastaut症候群	LTG, TPM, VPA	CLB, CZP, ESM, LEV, ZNS*	FBM*	CBZ, OXC*
Landau-Kleffner症候群	LTG, VPA, ステロイド (プレドニゾン, ACTH)*	LEV, TPM	ST	CBZ, OXC*
ミオクロニー失立発作てんかん	CLB, CZP, TPM, VPA	LEV, TPM		CBZ, OXC*

(エビデンスレベルIII, Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care [homepage on the Internet]. National Institute for Clinical Excellence. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf> より引用、追記)

*1: 現在、わが国では未承認の薬。
*2: ZNSはこの当時欧米では治療も終了せず、市販もされていないため評価されていないが、わが国の治療と市販後調査を踏まえて追記した。

*3: わが国では、点頭てんかんにはACTH、徐波睡眠時に持続性棘波を示すてんかんにはプレドニゾン、Landau-Kleffner症候群にはプレドニゾンまたはACTHを用いていることが多い。

2) 真の難治てんかん

- ① MRIで脳内病変がある症候性てんかんは早期に手術適応評価を行う。
- ② 適切と思われる第一、第二選択薬を最大耐用量まで漸増する。副作用がなければ治療域

表4 主な抗てんかん薬の作用機序

一般名	略号	作用機序
フェノバルビタール	PB	A, B, G
カルバマゼピン	CBZ	A
フェニトイン	PHT	A, G
ゾニサミド	ZNS	A, C
バルプロ酸	VPA	B, D
エトスクンミド	ESM	C
ベンゾジアゼピン		A, B
クロナゼパム	CZP	
クロバザム	CLB	
ニトラゼパム	NZP	
ジアゼパム	DZP	
クロラゼパム	CLZ	
アセタゾラミド	AZM	E
臭化カリウム	KBr	B, F
ガバペンチン	GBP	B, G
トピラマート	TPM	A, B, D, E, G
ラモトリギン	LTG	A, D, G
レベチラセタム	LEV	H

A : 電位依存性 Na チャネルの阻害。
 B : GABA 濃度を上げるか GABA 受容体における興奮性 Cl の流入促進により GABA 機能を増強させ、抑制性神経を増強。
 C : T 型 (低濃度作動性) Ca チャネルの Ca イオンの流入阻害。
 D : グルタミン酸の遊離または受容体の阻害。
 E : 脳内の炭酸脱水素酵素を阻害して局所の CO₂を貯留させることで酸イオンの移動を阻害。
 F : ベンゾジアゼピン受容体への結合を促進させることで後シナプスの膜を過分極させる。
 G : 電位依存性 Ca チャネルの阻害。
 H : シナプス小胞蛋白 SV2A に結合し、シナプス小胞の放出を減少させる。
 [Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic Drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. (エビデンスレベル II) より作成した須貝研司, てんかんの治療, 加我敦子, 佐々木征行, 須貝研司編, 国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル, 改訂第2版, 東京, 診断と治療社, 2009. p. 293. (エビデンスレベル IV) より引用改変]

の血中濃度を超えて増量し、副作用が出たらそれ以下に減量する。

それでも止まらなければ抗てんかん薬の相互作用 (CQ 12-4 表 1: III 頁), 作用機序 (表 4) を考慮して合理的多剤併用を行い、現在の使用薬と異なる作用機序あるいは多くの作用機序をもつ薬を加える。Na チャネルの阻害により興奮性を抑制する薬と GABA 機能を増強して抑制機能を強める薬の併用は有効である。GABA 機能を増強して抑制機能を強める薬同士の併用や、グルタミン酸受容体の阻害薬同士 (AMPA 拮抗薬と NMDA 拮抗薬など) の併用は効果を増強するが、しばしば忍容性が低下する。Na チャネル阻害薬同士の併用はあまり有効ではない (エビデンスレベル II)²⁾。ただし、4 期以上の併用で発作が止まることは非常にまれである (エビデンスレベル II)³⁾。

③ ②の併用療法でも発作が止まらなければ、MRI で脳内病変がなくとも手術適応評価を考慮する。

1) Ranganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J*. 2003; 79(928): 78-80. (エビデンスレベル III)
 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(11): 1364-1374. (エビデンスレベル II)
 3) Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure*. 2002; 11(6): 349-351. (エビデンスレベル II)
 4) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guideline: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47(7): 1094-1120. (エビデンスレベル I)
 5) Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care [homepage on the Internet]. National Institute for Clinical Excellence. Available

文献

from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf> (エビデンスレベル I)
 6) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. (エビデンスレベル II)
 7) 須貝研司, てんかんの治療, 加我敦子, 佐々木征行, 須貝研司編, 国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル, 改訂第2版, 東京, 診断と治療社, 2009. p. 293. (エビデンスレベル IV)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 31 日)
 ((intractable AND "Epilepsy/drug therapy" [majr]) AND (comparative study [pt] OR placebo [mh] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR double blind method [mh])) OR ((intractable AND "Epilepsy/drug therapy" [majr]) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb])))
 = 95 件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

難治てんかんの知能予後および社会的予後はどうか

推奨

知能予後および社会的予後は、いずれもてんかんをもたない者より不良であり、学業、就労、結婚などの面で大きな不利益がある。特に発作が抑制されないほど両者とも不良である。てんかん患者の予期せぬ突然死 (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) も一般人よりも多い (グレードB)。

解説・エビデンス

1) 社会経済状態

難治てんかんでは、知的に問題がなく一般就労したとしても、仕事の内容に制限を受けることがあり、また仕事中に発作を起こし、失職することはよくある。結婚も困難なことが多い。米国では、てんかんをもつ人の世帯年収は米国の平均年収の93%、失業率は25%、25歳以上の高校卒業率は64% (米国一般には82%)、19歳以上の結婚している割合は男性51%、女性48% (米国一般にはそれぞれ63%、59%) である (エビデンスレベルII)¹⁾。このデータは抑制されやすいてんかんを含むてんかん一般のデータであり、難治てんかんではこれらの数値は悪くなる。

2) 知能予後

10年以上の間隔でウェクスラー成人知能検査・改訂版 (WAIS-R) を繰り返して行った、発作が抑制されていない成人の種々のてんかん患者136例では、平均の言語性IQは90.3から82.3、動作性IQは91.0から84.5、全検査IQは90.7から83.1に低下し、全般強直間代発作の頻度が最も強く関係していた (エビデンスレベルII)²⁾。

3) 社会的予後

10~20年 (平均16.3年) 間長期フォローしたLennox-Gastaut症候群102例 (15~60歳、平均28.6歳) では、一般就労12例、パートタイムまたは作業所、養護学校36例、居宅あるいは施設入所54例であった (エビデンスレベルIII)³⁾。一般就労の12例では、1年以上発作消失、睡眠中の強直発作のみの例が多かった。

16歳未満発症で合併症のない種々の小児てんかんで、27~31年間フォローした99例では、性・年齢・出生場所が一致した対照群に比し、小学校教育のみが2.1倍、未婚は3.5倍、子どもがいないのは3.0倍、失業は3.8倍であった (エビデンスレベルII)⁴⁾。

4) てんかん患者における予期せぬ突然死 (SUDEP)

SUDEPとは、てんかんに罹患していること以外に死因が見いだせない場合をいう。てんかん患者では、死亡率もSUDEPの率も高い。SUDEPはてんかんがない若年成人の40倍の頻度であり、またてんかん患者の死因の2~18%を占める。20年間に診療した慢性てんかん患者2,689例の死亡率は、性・年齢を一致させたスコッ

文献

- 1) Fisher RS, Vickrey BC, Gibson F, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I: descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res.* 2000; 41(1): 39-51. (エビデンスレベルII)
- 2) Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46(11): 1780-1787. (エビデンスレベルII)
- 3) Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia.* 1996; 37(Suppl 3): 48-51. (エビデンスレベルIII)
- 4) Sillanpää M, Jalavav M, Kaleva O, et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med.* 1998; 338(24): 1715-1722. (エビデンスレベルII)
- 5) Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, et al. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol.* 2006; 5(6): 481-487. (エビデンスレベルIII)
- 6) Tomson T, Walczak T, Sillanpää M, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia.* 2005; 46(Suppl 11): 54-61. (エビデンスレベルII)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索2008年10月31日)
 ((intractable AND "Epilepsy" [majr]) AND (cohort studies [mh] OR prognosis [mh] OR disease progression [mh])) OR ((intractable AND "Epilepsy" [majr]) AND ("Social Adjustment" [mesh]) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb])) = 60件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

ISBN 978-4-267-14041-1

別冊・医学のあゆみ

てんかん治療Update

— 研究と臨床の最前線

編集 辻 貞俊 (産業医科大学 医学部 神経内科学講座)

I G A K U

N O

A Y U M I

医歯薬出版株式会社
<http://www.ishiyaku.co.jp/>

新規抗てんかん薬 —薬理および有効性と問題点—

Newer antiepileptic drugs



須貝 研司

Kenji Suga

国立精神・神経センター病院小児神経科

◎わが国では新規抗てんかん薬として gabapentin, topiramate, lamotrigine が承認・発売され、また 2010 年には levetiracetam が承認・発売される予定であるが、いずれも併用薬として認可され、lamotrigine 以外は部分発作への適応となつていて、新規抗てんかん薬の現状と動向を述べ、その作用機序と薬理動態(半減期、ピーク時間、投与量など)、相互作用をまとめた。その臨床効果を、難治性てんかんに対する有効性と忍容性、小児てんかんに対する効果、部分発作以外の発作型およびてんかん症候群に対する効果、対象となる発作型・てんかん症候群のまとめ、各国のガイドラインにおける位置づけ、新規抗てんかん薬は旧来薬よりよく効くか、という観点から述べた。また、問題点についてまとめた。

Key word

◆ 新規抗てんかん薬、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム

日本における新規抗てんかん薬の現状と動向

わが国では新規抗てんかん薬(以下、新薬と略す)として 2006 年に gabapentin (GBP), 2007 年に topiramate (TPM), 2008 年に lamotrigine (LTG) が承認・発売され、また 2010 年には levetiracetam (LEV) が承認・発売される予定である。LTG 以外はいずれも成人の部分発作に対して承認されているが、GBP, TPM は小児の部分発作に対して臨床試験中であり、また LEV は成人での臨床試験は終了したが、小児への適応もめざし、小児での臨床試験が行われようとしている。LTG は成人の部分発作だけでなく、強直間代発作、Lennox-Gastaut 症候群に対しても、また小児にも適応が承認されている。ただし、現在承認されている、あるいは承認予定の新薬の適応はいずれも他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者への併用療法であり、欧米と異なり単剤治療は保険適応を認められていない。

◆ 承認新規抗てんかん薬の臨床薬理

1. 作用機序とその意義

細部はもうすこし複雑であるが、おもな作用機序は表 1 のようにまとめられる。F のシナプス小胞からの興奮神経伝達物質の放出を減少させる機序以外、A~E はこれまでの抗てんかん薬がもっている機序であり、新薬といえども LEV 以外は特別すればこれまでの作用機序の組合せにすぎない。つまり新薬といつても画期的な新しい作用機序を

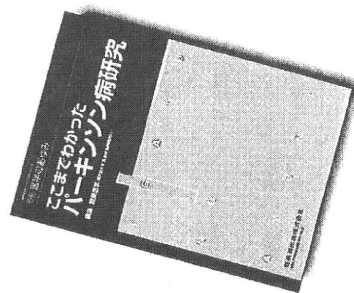
別冊・医学のあゆみ

ここまでわかった パーキンソン病研究

企画/服部信孝 (順天堂大学医学部脳神経内科)

B5 110頁 定価3,675円 (本体3,500円 税5%)

- 診断・治療法はもちろん、在宅医療まで、パーキンソン病の臨床の最新情報を提供!
- 遺伝子治療・細胞移植など、あたらしい治療の試みも紹介!
- 原因遺伝子を中心に、基礎研究の進展も解説!



CONTENTS

臨床および新しい治療戦略

- ◇ パーキンソン病の疫学研究
- ◇ パーキンソン病の臨床診断および鑑別診断
- ◇ “全身病”としてのパーキンソン病の病理
- ◇ パーキンソン病の神経生理
- ◇ α-シヌクレイン蓄積の進展様式とその意義
- ◇ パーキンソン病の神経生理
- ◇ パーキンソン病の画像診断の役割
- ◇ パーキンソン病の非運動症状
- ◇ MRI, PET, SPECT による測定
- ◇ パーキンソン病の非運動症状
- ◇ パーキンソン病の非運動症状
- ◇ パーキンソン病の在宅医療
- ◇ パーキンソン病の定位置・機能神経外科的治療
- ◇ STN-DBS を中心に
- ◇ パーキンソン病の遺伝子治療
- ◇ 細胞移植によるパーキンソン病の治療

基礎研究と遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子

- ◇ パーキンソン病におけるミトコンドリア機能障害の意義
- ◇ PARK1 および PARK4
- ◇ α-synuclein (SNCA) とパーキンソン病
- ◇ Parkin (PARK2) 発見から 10 年を迎えて
- ◇ PARK5 (UCH-L1) - UCH-L1 とパーキンソン病
- ◇ PINK1-linked Parkinson's disease の最新知見
- ◇ 抗酸化ストレス因子としての Park7/DJ-1 とパーキンソン病
- ◇ PARK9: LRRK2 - 神経細胞死の機序解明への期待
- ◇ PARK9 (Kufor-Rakeb 症候群): ATP13A2
- ◇ リソソーム蛋白質 ATP13A2 変異による常染色体劣性遺伝性パーキンソン病

【AYUMI Glossary of Terms】

パーキンソン病を理解するための最新基礎知識

● 弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / 113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL.03-5395-7610 / FAX.03-5395-7611

表 1 新規抗てんかん薬の作用機序

新薬	作用機序
ガバペンチン(GBP)	A, E
トピラマート(TPM)	A, B, C, D, E
ラモトリギン(LTG)	B, C, E
レベチラセタム(LEV)	F

A: GABA 濃度を上げるか GABA 受容体における介在性 Cl の流入促進により GABA 機能を増強させ、抑制性神経を増強。
 B: 電位依存性 Na チャネルの阻害。
 C: グルタミン酸の遊離または受容体の阻害。
 D: 脳内の炭酸脱水素酵素を阻害して局所の CO₂を貯留させることで陰イオンの移動を阻害。
 E: 電位依存性 Ca チャネルの阻害。
 F: シナプス小胞蛋白質 SV2A に結合し、シナプス小胞の放出を減少させる。
 (文献¹²⁾より作成した³⁾を改変引用)

もつわけではないので、これまでよりも画期的な効果が期待できるわけではないことに注意する必要があります。

GBP と TPM は、A の GABA 系の機能を増強させて興奮を抑える神経系の働きを増強させることにより発作を抑えるという作用機序をもつが、この作用機序をもつベンゾジアゼピン系薬(クロラゼパムなど)によくみられるように、多くをたない気という副作用が起こる。一方、これをもたない LTG と LEV は、眠気が比較的小さいことが期待される。B と E をもつ TPM と LTG は作用機序との関連で強直発作、強直間代発作の抑制が期待される。

2. 薬理動態

血中濃度が定常状態に達するのに要する時間は半減期の約 5 倍とされている。GBP と LEV は半

減期が短いので、約 2 日という短期間に定常状態に達することができ、短期間で効果が得られることが利点であるとされる。しかし、半減期が短いと、頻回の分服回数を要し、GBP は成人でも 1 日 3 回の服用が必要と思われる。LEV は小児・成人ともに 2 回でよいとされるが、半減期からは 2 回でよいが懸念される。LTG はグルクロン酸抱合により代謝されるので、その半減期はグルクロン酸抱合による代謝が競合する VPA により 2 倍に延長し、グルクロン酸抱合が促進される酵素誘導薬剤(PB, PRM, PHT, CBZ)により大幅に短縮する。このため、LTG の血中濃度はこれらの薬剤との併用時は増減するので投与量を調節する必要がある。また併用薬を変更した場合も調節が必要になる(表 2)。

新規抗てんかん薬は血中濃度がピークに達する時間はいずれも短いので、服用してから刻まで作用の眠気や頭痛という長所があるが、それゆえに副作用の眠気も服用してから 1~4 時間で出てくることになる。

蛋白結合率が低いこともあり、薬物相互作用の点で新規抗てんかん薬は旧来薬および他の新薬の血中濃度に及ぼす影響はほとんどなく、TPM が PHT を上げ、TPM, LTG が VPA を下げるのみであるが、GBP 以外は他の旧来薬の影響を大きく受け、とくに酵素誘導薬剤(PB, PRM, PHT, CBZ)により、血中濃度は低下する(表 3)。LTG は前述のように、血中濃度は VPA により大幅に上昇し、酵素誘導薬剤により減少するので、開始量、増量速度、維持量ともに VPA 併用時は少なくし(小児の

表 2 新規抗てんかん薬の薬物動態

抗てんかん薬	半減期(時間)		ピーク時間(時間)		維持量		蛋白結合率(%)
	成人	小児	成人	小児	成人(mg)	小児(mg/kg)	
ガバペンチン(GBP)	6~9	2~3	2~3	1~3	600~2,400	15~45	0
トピラマート(TPM)	20~30*	13~20	1~4	1~3	200~600	4~10	15
ラモトリギン(LTG)	30~40	19~33	1~3.5	4~5	150~400	1~5	55
VPA 併用時	30~48	45~66	4	3~4.5	100~200	1~3	
PB, PRM, PHT, CBZ 併用時	12~15	7~8	1~2	1.5~3	200~400	5~15	
レベチラセタム(LEV)	6~8	5~7	1.3		1,000~3,000	20~60	0

*: PHT, CBZ との併用時は 12~15 時間に短縮され、VPA との併用でも短縮される。

VPA: valproate, PB: phenobarbital, PRM: primidone, PHT: phenytoin, CBZ: carbamazepine.
 (文献¹²⁾より作成した³⁾を引用)

表 3 新規抗てんかん薬の相互作用—血中濃度の変化

追加薬	VPA	PB	PRM	CBZ	PHT	GBP	TPM	LTG	LEV
VPA	→	→	→	→	→	→	→	→	→
PB	→	→	→	→	→	→	→	→	→
PRM	→	→	→	→	→	→	→	→	→
CBZ	→	→	→	→	→	→	→	→	→
PHT	→	→	→	→	→	→	→	→	→
ZNS	→	→	→	→	→	→	→	→	→
GBP	→	→	→	→	→	→	→	→	→
TPM	→	→	→	→	→	→	→	→	→
LTG	→	→	→	→	→	→	→	→	→
LEV	→	→	→	→	→	→	→	→	→

血中濃度: ↑上昇, ↓減少, →不変。

旧来薬どうしの相互作用は省略。

(文献¹²⁾より作成した³⁾を引用)

表 4 新規抗てんかん薬の難治性部分てんかんに対する併用療法の効果 (Cochrane Database of Systematic Review)

抗てんかん薬	分析 RCT 数	症例数	反応率(有効性) オッズ比(95%CI)	中断率(忍容性) オッズ比(95%CI)
ガバペンチン(GBP) ^{a)}	5	997	1.93(1.37-2.71)	1.05(0.68-1.61)
トピラマート(TPM) ^{b)}	10	1,312	2.85(2.27-3.59)	2.26(1.55-3.31)
ラモトリギン(LTG) ^{c)}	10	1,243	2.71(1.87-3.91)	1.12(0.78-1.61)
レベチラセタム(LEV) ^{b)}	4	1,023	3.81(2.78-5.22)	1.25(0.87-1.80)

RCT: 無作為対照試験, 反応率(responder rate): 発作頻度が治療前に比べ 50%以上減少した症例の割合。

最大量 3 mg/kg)、酵素誘導薬併用時は多く(同、15 mg/kg)、さらに VPA と酵素誘導薬併用者との併用する場合はすこし多く(同、5 mg/kg)する必要があります。

● 新規抗てんかん薬の臨床効果

現在の臨床試験のゴールドスタンダードである RCT(無作為対照試験)の報告を中心に述べる。

1. 難治性部分てんかんに対する有効性と忍容性
 コクラン・データベースの分析(Cochrane Database of Systematic Review)による、成人を主とした難治性部分てんかんに対する併用療法の RCT の meta-analysis では、有効性の指標である 50% 反応率(発作頻度が治療前の 50%未満に減少した症例の割合)および忍容性の指標である中断率のプラセボに対するオッズ比は表 4 のようであった。いずれも有効であるが、対照群に対する有効性に関するオッズ比は、高い順に LEV, TPM, LTG, GBP であり、GBP は有効であるが有効性は

あまり高くない。忍容性は、高い順に GBP, LTG, LEV, TPM の順であり、他の 3 剤はプラセボと差はないが、TPM は忍容性の点の問題である。

いずれも高用量ほど効果は増す傾向があるが、副作用の発現や中断率も増加する。増量速度が速いと副作用が生じやすいため、TPM, LTG は緩徐に増量するように注意書きが加えられている。

2. 小児の部分発作に対する効果

プラセボとの比較では GBP の部分発作への併用療法⁹⁾、TPM の未治療の部分てんかんへの単剤療法¹⁰⁾、LTG の難治性部分発作への併用療法¹¹⁾、LEV の難治性部分発作への併用療法^{12,13)}はいずれもプラセボより有効であり、また旧来薬との比較では、TPM の未治療の部分てんかんへの単剤療法は CBZ, VPA と¹⁴⁾、LTG の部分てんかんへの単剤療法では CBZ と¹⁵⁾同等の有効率があり、いずれの結果も小児のてんかんに対して有効であり、また中断率に差はないことが示されている。ただし、GBP の有効率は小児においてあまり高くない⁹⁾。

表 5 有効な発作型・てんかん症候群

発作型・症候群	GBP	TPM	LTG	LEV
部分発作	+	+	+	+
二次性全般化発作	+	+	+	+
原発性全般性強直間代発作	+	+	+	+
欠神発作	-	+	+	+
ミオクローニー発作	x	+	+	*
脱力発作	-	+	+	+
Lennox-Gastaut 症候群	-	+	+	+
乳児重症ミオクローニーてんかん	-	+	+	x

+: 有効, ?: 不明, -: 無効, x: 無効でときに悪化

*: 乳児重症ミオクローニーてんかんで悪化

3. 単剤治療の効果

日本では他の抗てんかん薬で十分な効果と認められないてんかん患者に対する併用療法として承認されており、単剤治療は保険適応されていないので、ここでは詳しくは述べないが、GBP は CBZ と¹⁶⁾、TPM は CBZ または VPA と¹⁷⁾、LTG は CBZ と¹⁸⁾、LEV は CBZ と¹⁹⁾の比較で、未治療のてんかんに対する単剤治療は CBZ または VPA と同等に有効であることが示されている。

4. 部分発作以外の発作型およびてんかん症候群に対する効果

後述するが、欧米のガイドライン、expert opinion をみると、欧米ではむしろ種々の全般発作に有効性が認められている。RCT の報告を検討すると、欠神発作には LTG は有効であるが²⁰⁾、GBP は無効である²¹⁾。特発性全般てんかんの原発性全般性強直間代発作には LTG²²⁾、TPM²³⁾、LEV²⁴⁾いずれも有効であり、オクローニー発作に対しては LEV が有効である²⁵⁾。若年欠神てんかん、若年ミオクローニーてんかん、覚醒時大発作てんかんには LEV が有効であることが示されている²⁶⁾。Lennox-Gastaut 症候群に対する反応率は LTG42%²⁷⁾、TPM33%²⁸⁾であり、有効である。LEV の Lennox-Gastaut 症候群に対する RCT はなく、非盲検試験で例数も少ないが、前方視的調査で有効、とくにミオクローニー発作に有効との報告がある^{28,30)}。

新薬は部分発作の治療薬として承認されているが、TPM、LTG、LEV は全般発作および全般発作を示す症候群にも有効であり、新薬の対象となる発作型・てんかん症候群は表 5 のようにまとめられる。

欧米のてんかん治療ガイドライン、expert opinion における新薬の位置づけ

新薬が先行して使用されている欧米では有効性、安全性、忍容性に関するエビデンスに基づいた新薬を含む治療ガイドライン、あるいはエビデンスは乏しいが臨床経験豊かな専門家による expert opinion が発表されている(表 6、7)。いずれも第一選択薬をまとめた、日本でも承認の LEV (2010 年秋に承認予定)、OXC(臨床試験開始)、vigabatrin(VGB; 臨床試験予定なし)も入れてある。

国際てんかん連盟(ILAE)ガイドライン³¹⁾は治療開始時の薬物選択に関し、各抗てんかん薬の効果と有効性(安全性と忍容性)に関する論文を、RCT や meta-analysis の内容によりエビデンスの等級を 1~4 級(4 級は RCT や meta-analysis ではなくもつと低い)に分け、等級の高いものをいくつかむかひによつてエビデンスレベルを A~F の 6 段階に分類し、レベル A(1 級がひとつ以上または 2 級が 2 つ以上)、B(2 級がひとつ)、C(3 級が 2 つ以上)のものを第一選択薬としている。イギリスの NICE³²⁾とスコットランドの SIGN ガイドライン^{33,34)}は治療開始時とは限らず第一選択薬、expert opinion³⁵⁻³⁸⁾はいずれも治療開始時の第一選択薬に示している。イギリスでは旧来薬で無効な場合に新薬を使用することになっているが、アメリカでは未治療のてんかんに最も初から新薬を使うガイドライン・expert opinion になっている。

1. 小児のてんかんの第一選択薬における新薬 (表 6)^{31-33,35,36)}

部分発作に関しては、臨床試験が開始されたが

表 6 小児てんかんにあける各国のガイドライン・専門家の意見による第一選択薬

発作型・てんかん症候群	ILAE ガイドライン ³¹⁾	イギリス NICE ガイドライン ³²⁾	スコットランド SIGN ガイドライン ³³⁾	アメリカ小児 expert opinion ³⁵⁾	ヨーロッパ小児 expert opinion ³⁶⁾
部分発作	A: OXC, B: なし C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA	CBZ, VPA, LTG, OXC, TPM	PHT, VPA, CBZ, CLB, LTG, TPM, OXC, VGB	OXC, CBZ	OXC, CBZ, VPA
BECT	A, B: なし C: CBZ, VPA	CBZ, OXC, LTG, VPA	記載なし	OXC, CBZ	VPA
小児欠神てんかん	A, B: なし C: ESM, LTG, VPA	VPA, ESM, LTG	VPA, ESM, LTG	ESM	VPA, ESM, LTG
若年ミオクローニーてんかん	A, B, C: なし	VPA, LTG	VPA, TPM, LTG	VPA, LTG	VPA, LTG
Lennox-Gastaut 症候群	未検討	LTG, VPA, TPM	記載なし	VPA, TPM	VPA
点頭てんかん	未検討	ステロイド, VGB	ACTH, ステロイド, VGB では結節性硬化症	VGB, ACTH	VGB, ACTH, ステロイド

欧米では、ZNS は 2008 年に市販された新薬であり、検討されていない。LEV もまだ新しく、あまり検討されていない。ILAE ガイドラインのエビデンスレベル(A, B, C)は本文を参照。BECT: 中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん, OXC: oxcarbazepine, CBZ: carbamazepine, ESM: ethosuximide, VPA: valproate, LTG: lamotrigine, TPM: topiramate, VGB: vigabatrin, PB: phenobarbital, PHT: pheytoin, CLB: clobazam.

表 7 成人てんかんにあける各国のガイドライン・専門家の意見による第一選択薬

発作型	ILAE ガイドライン ³¹⁾	イギリス NICE ガイドライン ³²⁾	スコットランド SIGN ガイドライン ³⁴⁾	アメリカ expert opinion ³⁷⁾	フランス expert opinion ³⁸⁾
部分発作	A: CBZ, PHT B: VPA C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB	CBZ, VPA, LTG, OXC, TPM	CBZ, VPA, LTG, OXC	CBZ, OXC, LTG, LEV	OXC, CBZ, LTG (成人男性)
全般性強直間代発作	A, B: なし C: CBZ, LTG, TPM, VPA	CBZ, LTG, VPA, TPM	原薬全般発作: VPA, LTG	VPA, LTG, TPM	未検討
欠神発作	未検討	VPA, ESM, LTG	記載なし	VPA, ESM, LTG	VPA, LTG
ミオクローニー発作	未検討	VPA	記載なし	VPA	VPA, LTG
妊婦可能な女性の部分発作	未検討	記載なし	記載なし	記載なし	LTG, LEV, OXC
妊婦可能な女性の全般発作	未検討	記載なし	記載なし	記載なし	LTG, LEV, VPA

欧米では、ZNS は 2008 年に市販された新薬であり、検討されていない。LEV もまだ新しく、あまり検討されていない。ILAE ガイドラインのエビデンスレベル(A, B, C)は本文を参照。原薬全般発作: 全般性強直間代、欠神、ミオクローニー発作を含む。OXC: oxcarbazepine, CBZ: carbamazepine, ESM: ethosuximide, VPA: valproate, LTG: lamotrigine, TPM: topiramate, PB: phenobarbital, PHT: pheytoin, LEV: levetiracetam.

承認予定がない OXC がすべてに入っている。TPM, LTG はガイドラインには入っていないが、expert opinion では選択されていない。中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん(BECT)では OXC が 2 つに、LTG がひとつに入っている。いま

のところ、BECT も含めて部分発作には CBZ, VPA などの旧来薬がまだ有力である。LTG, TPM は日本では部分発作の治療薬として承認されているが、欧米では部分発作よりも種々の全般発作に有効性が示されている。しかし、点

表 8 SANAD Study

分析項目	部分てんかん					全般てんかん/未決定てんかん				
	CEBZ	GBP	LTG	TPM	VPA	LTG	TPM	VPA	LTG	TPM
1年以上薬物抑制*	362	359	365	358	232	231	230	232	231	230
分析症例数	70.1	59.9	67.1	62.8	77.6	72.7	77.4	77.6	72.7	77.4
1年以上発作抑制率(%)										
中断*	114/368	155/366	100/370	138/366	42/234	45/233	45/232	42/234	45/233	45/232
中断症例数/分析症例数	31.0	42.3	27.0	37.7	17.9	19.3	19.4	17.9	19.3	19.4
中断率(%)										
中断理由(例数)	33	83	42	40	9	24	3	9	24	3
発作抑制不具	50	35	30	68	13	9	23	13	9	23
副作用	18	23	9	16	8	2	11	8	2	11
発作抑制不具+副作用	13	14	19	14	12	10	8	12	10	8
その他										

*: 部分てんかんは6年間、全般てんかん/未決定てんかんは5年間の追跡結果。
 CEBZ: carbamazepine, VPA: valproate. (文献^{38,40})より作成した³⁾を改変引用)

頭てんかんではエビデンスがない。GBP, LEV はいずれにも入っていない。ただしLEVは、本稿で検討している4つの新薬のなかではプラセボに対するオッズ比がもっとも高いのに入っていない。これは欧米でももっとも新しい薬であるので、小児で十分使用されていないことも一因と思われる。なお、ILAEガイドラインでは若年ミオクロニーてんかんにエビデンスレベルの高い薬がないとされているが、これは若年ミオクロニーてんかにVPAが有効することは周知の事実であり、いままさRCTが行われないためである。旧薬のVPAはいずれの全般発作にも有効であり、もっとも有力である。

2. 成人のてんかんの第一選択薬における新薬 (表7)^{3), 32, 34, 37, 38)}

部分発作に関しては、OXC, CBZ, VPAは小児と同様であるが、LTGもすべてに入っており、TPMも2つに、LEVとGBPも1つに入っている。LTG, TPMは全般性強直間代発作にも有効で、LTGは欠神発作にも有効である。旧薬であるCBZ, VPAはいずれも有効で、部分発作、全般発作に有力である。LEVの状況は小児と同様と思われる。

ただし、妊婦あるいは妊娠可能な女性ではVPAの催奇形性、CBZの酵素誘導作用を避けるため、専門家の間ではLTGやLEVが好まれている。

ため中断した例を除くと、無効なために薬を中止した例はLTGがもっとも多く、VPA, TPMの順であり、副作用のために薬を中止した例はTPMがもっとも多く、VPA, LTGの順であった⁴⁰⁾。結局、発作抑制効果の点では、新規抗てんかん薬は、部分てんかんではCBZ、全般てんかんではVPAという旧薬を上まわる薬はなく、副作用の点でも旧薬でめだつて多いわけではない。また、わが国では部分発作の治療薬として承認されているが、LTGだけでなく、TPMも全般発作にはVPAに匹敵するくらい有効であることが示されている。

おわりに

新規抗てんかん薬は部分発作だけでなく全般発作にも有効で適応範囲は広く、旧薬で効かなかった症例にも効く場合もある。しかし、現在使用可能なものは発作抑制効果が旧薬を上まわらなければならず、また有効な発作型・てんかん症候群も十分に明確ではない。このため、現状ではなにも効くかわからず、かえって薬剤選択に混乱を招いている面もある。副作用も少なくなく、緩徐な増量が必要であり、また血中濃度は旧薬に対してはほとんど影響を及ぼさないもの、旧薬の影響は受けるので、併用時には注意を要する。一方で、新規抗てんかん薬はプラセボよりも有効か旧薬と同等に効果があるというRCTで抗てんかん薬として世に出たが、このようなRCTでは旧薬より有効な薬は出てこない。

新規抗てんかん薬を含んだてんかんの治療ガイドラインの策定あるいは改訂と、単に部分発作といたのではなく、もっと具体的な症状(強直発作、意識減損など)に分けて有効性の検討が必要であり、また現在の有効性の評価に代わる方法(旧薬よりも有効であるというRCTなど)が必要である。

文献/URL

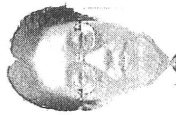
- 1) Levy, R. H. et al. (eds.): Antiepileptic Drugs, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
- 2) Wyllie, E. (eds.): The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 4th ed. Lippincott Williams and

- 3) 須貝研司: Annual Review 神経 2010(鈴木剛宏・他編), 中外医学社, 2010, pp.273-281.
- 4) Levy, R. H. et al.: Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd ed. (ed. by Engel, J. and Pedley, T. A.). Lippincott Williams and Wilkins, A Wolters Kluwer Business, Philadelphia, 2008, pp.1235-1248.
- 5) Marsorn, A. G. et al.: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, (3): CD001415.
- 6) Jette, N. et al.: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002, (3): CD001417.
- 7) Ramaratnam, S. et al.: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001, (3): CD001909.
- 8) Chaisevickul, R. et al.: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001, (1): CD001901.
- 9) Appleton, R. et al.: *Epilepsia*, 40: 1147-1154, 1999.
- 10) Glauser, T. A. et al.: *J. Child Neurol.*, 22: 693-699, 2007.
- 11) Duchowny, M. et al.: *Neurology*, 53: 1724-1731, 1999.
- 12) Glauser, T. A. et al.: *Neurology*, 66: 1654-1660, 2006.
- 13) Pua-Garza, J. E. et al.: *Epilepsia*, 50: 1141-1149, 2009.
- 14) Wheless, J. W. et al.: *J. Child Neurol.*, 19: 135-141, 2004.
- 15) Nieto-Barrera, M. et al.: *Epilepsy Res.*, 46: 145-155, 2001.
- 16) Chadwick, D. W. et al.: *Neurology*, 51: 1282-1288, 1998.
- 17) Privitera, M. D. et al.: *Acta Neurol. Scand.*, 107: 165-175, 2003.
- 18) Gamble, C. L. et al.: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006, (1): CD001031.
- 19) Brodie, M. J. et al.: *Neurology*, 68: 402-408, 2007.
- 20) Posner, E. B. et al.: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003, (3): CD003032.
- 21) Trudeau, V. et al.: *J. Child Neurol.*, 11: 470-475, 1996.
- 22) Biton, V. et al.: *Neurology*, 65: 1737-1743, 2005.
- 23) Biton, V. et al.: *Neurology*, 52: 1330-1337, 1999.
- 24) Bertovic, S. F. et al.: *Neurology*, 69: 1751-1760, 2007.
- 25) Noachtar, S. et al.: *Neurology*, 70: 607-616, 2008.
- 26) Rosenfeld, W. E. et al.: *Epilepsy Res.*, 95: 72-80, 2009.
- 27) Motte, J. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 337: 1807-1812, 1997.
- 28) Sachdeo, R. C. et al.: *Neurology*, 52: 1882-1887, 1999.
- 29) de los Reyes, E. C. et al.: *Pediatr. Neurol.*, 30: 254-256, 2004.
- 30) Lagae, L. et al.: *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 7: 123-128, 2003.
- 31) Glauser, T. et al.: *Epilepsia*, 47: 1094-1120, 2006.
- 32) National Institute for Clinical Excellence: Clinical guideline 20, October 2004. (<http://guidance.nice.org.uk/CG20>)
- 33) Scottish Intercollegiate Guidelines Network: A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh, March 2005.

高齢者のてんかん

一病態，診断，その特殊性

Epilepsy in the elderly



赤松直樹 (写真) 山野光彦 辻 貞俊
Naoki Akamatsu, Mitsuhiro Yamano and Sadaotshi Tsuji
産業医科大学医学部神経内科学講座

◎高齢者の1~2%がてんかんに罹患しており，脳卒中後遺症をはじめとする加齢に伴う脳の器質病変を原因として多い。高齢者のてんかん診断はかならずしも容易ではなく，失神や一過性脳虚血発作(TIA)との鑑別が困難である。複雑部分発作のように運動のない発作は見ることができ，治療においては，適切な抗てんかん薬内服により高齢発症てんかんの大部分は発作を抑制することができる。併存疾患のため他の薬剤を服用していることが多く，抗てんかん薬との相互作用を考慮する必要がある。焦点性てんかんの第一選択薬としてはカルバマゼピンがガイドラインでは推奨されているが，近年の臨床試験結果からはガバペンチン，ラモトリギン，レベチラセタムが，副作用の少なさをから有利とされている。てんかんは高齢者において，身体的のみならず精神・心理的にも大きな影響をきたすことを考慮して治療にあたる必要がある。

Key word てんかん，痙攣，複雑部分発作，高齢者

近年，老年人口の急激な増加に伴い，高齢者のてんかん患者を診察する機会が増加している。従来，てんかんはおもに小児に発症する疾患と考えられていたが，近年の疫学調査の集積により，てんかん発症率は高齢者でもっとも高いことが明らかになっており，高齢者では，てんかん発作が身体的および精神的に患者に与える影響が大きい。一方，適切に診断・治療すれば，抗てんかん薬による治療反応性がよいことも知られている。今後，超高齢化社会を迎えるにあたり，高齢てんかん患者の病態，診断およびその特殊性などを理解することは非常に重要な課題である¹⁻⁴⁾。

高齢者てんかんの疫学

てんかんの有病率(prevalence)は日本および欧米では約0.8%とされており，現在日本には約100万人のてんかん患者が存在するとされている。65歳以上の有病率は1~2%と推定されるが，わが国では正確な疫学データはない。発病率(incidence)で見ると，イギリスのデータでは65~

70歳では年間10万人に90人，80歳以上では10万人当り150人とされている。高齢化社会を迎え今後てんかん患者総数がさらに増えることが予想され，臨床医が高齢者てんかんを治療する機会は増加するであろう。

てんかんの疫学によると，高齢者でてんかんが初発するとき，約30%でてんかん重積状態をきたす。てんかん重積状態は重篤な病態であり，死亡率が20~40%とされている。急性の脳病変によるてんかん発作のため病初期にてんかん原性が高いことが関連しているためであろう。

高齢者のてんかん発作には，①慢性疾患であるてんかんの発作，および②急性疾患(病態)による急性症候性発作がある(「サイドメモ」参照)。両者の発作ともに過剰な脳の電氣的活動であることでは同じであり，発作症状も同じものである。しかし，治療方針を決定する際には両者の区別が必要となる。

- 37) Karceski, S. et al.: *Epilepsy Behav.*, 7: S1-S64, 2005.
- 38) Semah, F. et al.: *Epileptic Disord.*, 6: 255-265, 2004.
- 39) Marson, A. G. et al.: *Lancet*, 369: 1000-1015, 2007.
- 40) Marson, A. G. et al.: *Lancet*, 369: 1016-1026, 2007.

- (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>)
- 34) Scottish Intercollegiate Guidelines Network: A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh, April 2003. (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>)
- 35) Wheless, J. W. et al.: *J. Child Neurol.*, 20 (Suppl.): S1-S56, 2005.
- 36) Wheless, J. W. et al.: *Epileptic Disord.*, 9: 353-412, 2007.

therefore, a diagnosis of exclusion because a disease morphological marker in the peripheral nerve is still lacking. However, a definite diagnosis of MN is possible.

The biopsy of the motor branch of the obturator nerve should be considered as a potential diagnostic tool for early differential diagnosis of selected cases of LMND and MN.

Acknowledgments

This research was supported by Istituto Superiore di Sanità e Fondo per gli investimenti della Ricerca di Base TissueNet (to A.Q.) and by MoH RF-FSR-2007-637144 to S.I.

Potential Conflict of Interest

Nothing to report.

References

- Carus R. Motor neurone disease: a demeaning illness. *Br Med J* 1980;280:455-456.
- de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119:497-503.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-300.
- Van den Berg-Vos RM, Visser J, Kalmijn S, et al. A long-term prospective study of the natural course of sporadic adult-onset lower motor neuron syndromes. *Arch Neurol* 2009;66:751-757.
- Visser J, van den Berg-Vos RM, Franssen H, et al. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002;58:1573-1576.
- Scottish Motor Neuron Disease Research Group. The Scottish Motor Neuron Disease Register: a prospective study of adult onset motor neuron disease in Scotland. Methodology, demography and clinical features of incident cases in 1989. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:536-541.
- Davenport RJ, Swingle RJ, Chancellor AM, Warlow CP. Avoiding false positive diagnoses in motor neuron disease: lessons from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:147-151.
- Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. *Arch Neurol* 2000;57:1171-1176.
- Van Asseldonk JT, Franssen H, Van den Berg-Vos RM, et al. Multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurol* 2005;4:309-319.
- Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, et al. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. *Neurology* 2002;58:615-620.
- Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology* 2006;67:592-596.
- Shook SJ, Piro EP. Racing against the clock: recognizing, differentiating, diagnosing, and referring the amyotrophic lateral sclerosis patient. *Ann Neurol* 2009;65:S10-S16.
- Corbo M, Abouzahr MK, Latov N, et al. Motor nerve biopsy studies in motor neuropathy and motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1997;20:15-21.
- Dubowitz V, Sewry CA. Neurogenic disorders. In: Dubowitz V, Sewry CA, eds. *Muscle biopsy: A practical approach*. 3th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2007:275-292.
- Dick PJ, Dyck PJB, Engelstad J. Pathologic alterations of nerves. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:733-830.
- Previtali SC, Malaguti MC, Riva N, et al. The extracellular matrix affects axonal regeneration in peripheral neuropathies. *Neurology* 2008;71:322-331.
- Grant IA, Benstead TJ. Differential diagnosis of polyneuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1163-1180.
- Atsumi T. The ultrastructure of intramuscular nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1981;55:193-198.
- Mitsumoto H, Chao DA, Piro EP. Neuropathology. In: *Amyotrophic lateral sclerosis*. Philadelphia: FA Davis Company, 1998:179-196.
- Taylor BV, Dyck PJ, Engelstad J, et al. Multifocal motor neuropathy: pathologic alterations at the site of conduction block. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:129-137.

Ictal Very Low Frequency Oscillation in Human Epilepsy Patients

Liankun Ren, MD,^{1,2} Kiyohito Terada, MD,²
Koichi Baba, MD,³ Naotaka Usui, MD,³
Shuichi Umeoka, MD,³ Keiko Usui, MD,²
Kazumi Matsuda, MD,³ Takayasu Tottori, MD,³
Fumihiko Nakamura, MD,⁴ Tadahiro Mihara, MD,³
and Yushi Inoue, MD⁴

Using intracranial electroencephalographic recordings, we identified a distinct brain activity in 3 patients with refractory epilepsy characterized by very early occurrence from 8 minutes 10 seconds to 22 minutes 40 seconds prior to clinical seizure onset, periodical appearance of slow negative baseline shift, long interpeak interval of 40 to 120 seconds, and disappearance after clinical seizure. We named this activity "very low frequency oscillation" (VLFO), which reflected a dynamic process during the preictal state.

From the ¹Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China; and Departments of ²Neurology, ³Neurosurgery, and ⁴Psychiatry, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Aoi-ku, Shizuoka, Japan.

Address correspondence to Dr Terada, Department of Neurology, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, 886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka, 420-8688 Japan. E-mail: kyhi-terada@umin.net

Additional Supporting Information can be found in the online version of this article.

Received Mar 14, 2010, and in revised form Jun 14, 2010. Accepted for publication Jul 9, 2010.

View this article online at wileyonlinelibrary.com. DOI: 10.1002/ana.22158