

表1 主な抗てんかん薬の治療域血中濃度と薬物動態

一般名 (略号)	維持量		増量幅		治療域の 血中濃度 ^a ($\mu\text{g/mL}$)	T1/2: 半減期 ^b (hr)		Tmax: ピーク時間 (hr)	
	成人 (mg)	小児 (mg/kg)	成人 (mg)	小児 (mg/kg)		成人	小児	成人	小児
フェノバルビ タール (PB)	30~200	2~7	30	1~2	15~40	79~117	25~75	5~15	2~4
カルバマゼピン (CBZ)	400~1,200	5~25	100~200	3~5	5~10	10~26	8~20	4~8	3~6
フェニトイン ^b (PHT)	200~300	3~12	25~50	1~3	7~20	L: 7~42 H: 20~70	L: 2~16 H: 8~30	4~8	2~6
ゾニサミド (ZNS)	200~600	4~12	100	1~3	10~30	50~63	16~36	2~5	1~3
バルプロ酸 (VPA)	400~1,200	15~50	200	5~10	50~100	10~19	6~15	1~4	1~3
徐放剤 (VPA-R)	400~1,200	15~40	200	5~10		12~26	6~12	7.5~14.7 ^g	
エトサクシミド (ESM)	450~1,000	15~40	100~200	5~10	50~100	40~60	24~41	1~7	1~4
クロナゼパム (CZP)	2~6	0.025~0.2	0.5~1	0.015~0.03	0.02~0.07	26~49	22~33	1~4	1~3
ニトラゼパム (NZP)	5~15	0.2~0.5	2~5	0.1~0.2	0.02~0.1	24~31		0.6~4	
ジアゼパム (DZP)		0.1~0.5		0.1~0.2	0.2~0.5	32~41	8~20	0.5~1.5	0.25~0.5
クロバザム(CLB) (N-デスメチル CLB)	10~40	0.2~1.0	5~10	0.1~0.2	未確定	17~49 36~46 ^d	16 15	0.5~2 30~48 ^d	
クロラゼパ酸 (CLZ)	15~45	0.5~2.0	7.5	0.2~0.3	0.5~1.9 ^e	40~130 ^e		0.5~2 ^e	
アセタゾラミド (AZM)	250~750	10~20	125~250	3~5	10~14	10~15		2~4	
臭化カリウム (KBr)	1,500~3,000	20~80	200~400	5~10	750~1,250	10~13日	5~8日		
ガバペンチン (GBP)	600~2,400	5~45	200~400	5~10		6~9		2~3	1~3
トピラマート (TPM)	200~600	4~10	50	1~2.5		20~30 ^f	13~20	1~4	1~3
ラモトリギン (LGT)	150~400	1~5	25~50	0.15~0.3		30~40	19~33	1~3.5	4~5
VPA 併用時	100~200	1~3	25~50	0.15~0.3		30~48	45~66	4	3~4.5
PB, PRM, PHT, CBZ 併用時	200~400	5~15	50~100	0.6~1.2		12~15	7~8	1~2	1.5~3
レベチラセタム (LEV)	1,000~3,000	20~60				6~8	5~7	1.3	

小児では年齢が若いほどある血中濃度を得るのに必要な投与量は多く、維持量、増量幅は大きく、半減期とピーク時間は短くなる。思春期以降は成人と同様になる。

- a: 有効なら血中濃度は低くてもよく、副作用がなければ治療域を超えて高くしてもよい。
- b: PHTはL:少量(血中濃度 $5\mu\text{g/mL}$ 前後), H:多量(血中濃度 $10\mu\text{g/mL}$ 以上)により半減期が異なる。
- c: 濃度がピークから半分に減る時間であり、投与後血中濃度が半減するまでの時間は、ピーク時間+半減期。半減期は、多剤併用の場合、相互作用(表3)で血中濃度が低下する組合せでは短縮、血中濃度が上昇する組み合わせでは延長。
- d: clobazamの代謝物N-desmethyloclobazam(N-DMCLB)の場合。N-DMCLBもCLBの約1/4の抗けいれん作用あり。CLB:NDMCLB濃度比は約1:2~3, 1:10, 1:50~100の3群に分かれ、CLB:NDMCLB濃度比が大きいと眠気が出やすい。CBZ, PHT, PBとの併用ではN-DMCLBの割合が大きくなる。N-DMCLBは徐々に上昇、成人では半年後も上昇。
- e: clorazepateの薬理動態は代謝物であるN-desmethyldiazepamで示される。
- f: 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。
- g: 食後服用のピーク時間。VPA徐放剤の剤型で異なり細粒5~10時間、錠剤13~16時間。空腹時の服用では約1.3倍遅くなる。デパケンR[®]錠はセレニカR[®]錠より短い。(主にLevyら¹⁾, 2002;Wyllie²⁾, 2006より作成した須貝³⁾, 2009より引用改変)

表2 てんかん治療で注意すべき薬物動態、薬理特性と臨床への応用

<p>年齢と薬物動態：年少児ほど代謝は早いので、半減期は短く、血中濃度のピーク時間は早く、同じ血中濃度を得るのに要する用量 (mg/kg) は多く、頻回分服投与を要する。思春期以降は成人と同様。乳幼児は血中濃度が上がりにくい。</p> <p>血中濃度：有効血中濃度は個人により異なり、低くても発作が抑制されていれば増やす必要はなく、副作用がなければ治療域を超えて増量可。測定時間により異なるので、半減期とピーク時間を考慮し、有効性の判断には血中濃度の底値を、副作用の判断には頂値を測定。</p> <p>副作用との関連：用量（初期量、維持量）、半減期、治療域の血中濃度、ピーク時間との関係が重要。量が多い、血中濃度が高い、血中濃度のピーク時に起こる現象は副作用の可能性があるが、逆の場合はそうではない。</p> <p>半減期 (T_{1/2})：ピーク濃度から半減する時間であり、投与後血中濃度が半減する時間はピーク時間+半減期。多剤併用時、半減期は相互作用で血中濃度が低下する組み合わせでは短縮、上昇する組み合わせでは延長。半減期により分服回数を決める（半減期が短いものは分3、長いものは分2、ときに分1）。</p> <p>定常状態と抗てんかん薬の除去：半減期の約5倍で、開始時にはほぼ定常状態にいたり、減量・中止時には約97%除去される。連用時はこれより遅くなる。ただし、CBZは自己誘導のため、定常状態になるのに3~4週間かかる。開始・増量時の効果判定、減量・中止時の影響の評価にはこの時間を待つ必要がある。半減期が短いものは1週間ごとに増量し、長いものは2週間ごとかそれ以上で増量。</p> <p>非直線的な血中濃度の上昇：血中濃度は投与量に対し直線的に増加するが、PHTは対数増加。血中濃度が5 µg/mL前後まではほぼ直線的に増加するがなかなか上昇せず、それ以降は対数的に急上昇するので、増量幅に注意。初めなかなか血中濃度が上がらずにけいれん抑制が不良で、多くなると増量時にふらつきなどの副作用が出やすいので、多めに開始し、血中濃度が上昇したら、増量幅を減らす。CBZは血中濃度は開始後3~4日は急上昇、以後自己誘導で下降し、3~4週間で定常状態になる。開始、増量時に有効でも1カ月前後でけいれんが悪化する場合は血中濃度低下のためであり、増量すればよい。開始、増量時に眠気などが出やすいが、3~4日待てば改善。</p> <p>剤型による血中濃度、ピーク時間の変化：PHTは錠剤>10倍散>錠剤粉碎の順に血中濃度が上がるので、剤型変更時はけいれんの悪化と副作用に注意。VPAのピーク時間は、シロップ<細粒<錠剤の順で、空腹時は食後より早い。徐放剤は、空腹時より食後が早い。</p> <p>抗てんかん薬間の相互作用（表3）：抗てんかん薬を追加・変更時に、ほかの抗てんかん薬の血中濃度上昇による効果増強や副作用、または低下によるけいれん増加が起こりうる。ある薬を加えて発作が増えたら血中濃度を下げ合う組み合わせになっていないか、眠気やふらつきなどの副作用が出たら血中濃度を上げる組み合わせになっていないかをチェック。</p> <p>抗てんかん薬と抗生物質との相互作用：CBZはマクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシンなど）で血中濃度が上昇、ふらつき、眠気。VPAはパニペナム・ペタミプロン、メロペネウム、イミペネム・シラスタチンで血中濃度が激減し、発作頻発。</p> <p>合理的な多剤併用：それぞれの発作型に対する薬を組み合わせるが、抗てんかん薬の相互作用を考慮し、可能なら作用機序の異なる薬を組み合わせ、また個々の薬の血中濃度を十分に上げる。あまり多剤では効果も相互作用もわからなくなるので、なるべく3種類程度までにとどめる。</p> <p>開始、中止時に注意すべき薬剤と対応：表4</p>

(須貝³⁾、2009より引用改変)

表3 抗てんかん薬の相互作用—血中濃度の変化

追加薬	元の抗てんかん薬の血中濃度												
	VPA	PB	PRM	CBZ	PHT	ZNS	CZP	CLB	ESM	GBP	TPM	LTG	LEV
VPA		↑↑	↑ ^a	↓ ^{c,f}	↓ ^b	→		↓	↑	→	↓	↑↑	→
PB	↓			↓	→ ^d	↓	↓	↓	↓	→	↓	↓↓	↓
PRM	↓			↓	↓					→	↓	↓↓	↓
CBZ	↓	→↑	↓ ^b		↑	→↓	↓	↓	↓	→	↓↓	↓↓	↓
PHT	↓↓	↑→	↓ ^e	↓↓		↓→	↓	↓	↓	→	↓↓	↓↓	↓
ZNS	↑→			→ ^f	→							↑	
CZP		→	↑	↓	→								
CLB	↑↑	↑		↑	↑↑								
ESM	↑	↑	→	↓	↑								
AZM		↑↓	↓→	↑	↑								
GBP	→	→	→	→	→						→		→
TPM	↓	→	→	→	↑							→	
LTG	↓	→	→	→	→								→
LEV	→	→	→	→	→					→		→	

血中濃度：↑上昇，↑↑著増，↓減少，↓↓著減，→不変
 a：一過性，b：一過性に減少するが不変，c：総濃度は減少，非結合型は上昇，d：少し増減，実質的には不変，e：PRM→PBを促進，PRM減少，PB増加，f：CBZ-epoxideは増加
 (主に Levy ら¹⁾，2002；Wyllie²⁾，2006より作成した須貝³⁾，2009より引用改変，Levy ら⁴⁾，2008より追加)

表4 開始，中止時に注意すべき薬剤と対応

注意事項	抗てんかん薬	対応
初めから維持量を使うと眠気・ふらつきなどの副作用が起こりやすい	CBZ, CZP, CLZ, CLB, NZP, GBP, TPM	最小維持量の1/2前後で開始し，漸増。副作用は3~7日待つと軽減することが多い
発作が増加することがある	CBZ, CZP, TPM	中止か他剤に変更
急な中止や減量速度が速すぎるとけいれん増加，重積（離脱発作）	CZP, NZP, CLZ, AZM	1~2週ごとに1/3~1/4ずつ漸減，中止
耐性を生じやすい	CLZ, NZP, CLB, CZP, AZM	まず増量。無効なら減量・中止，他剤に変更。数ヶ月あけて再度使用すると再度有効

(須貝³⁾，2009より作成)

3) 難治性てんかんの治療

それまで使用した薬の作用機序を検討し，異なる作用機序の薬を試みる。

4) 副作用の有無と効果の予測

表5でわかるように，GABA機能の増強により抑制性神経を増強させる薬はすべて多くなれば眠気が出てくる。ベンゾジアゼピン系薬だけでなく，phenobarbital (PB)，valproate (VPA)，臭化カリウム (KBr)，gabapentine (GBP)，

topiramate (TPM) の眠気はこれで説明でき，この作用がない薬は眠気が起こりにくい。ただし，carbamazepine (CBZ)，zonisamide (ZNS) の眠気はこれでは説明できない。

Acetazolamide (AZM)，ZNS，TPMは尿路結石を生じうるが，いずれも炭酸脱水素酵素の阻害作用をもっている。

PB，phenytoin (PHT)，ZNS，TPM，lamotrigine (LTG)は強直発作，強直間代発作に

表5 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, E
バルプロ酸	VPA	B, D
エトスクシミド	ESM	C
クロナゼパム	CZP	A, B
クロバザム	CLB	A, B
ニトラゼパム	NZP	A, B
ジアゼパム	DZP	A, B
クロラゼパ酸	CLZ	A, B
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

作用機序

- 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。
 C：T 型（低濃度作動性）Ca チャネルの Ca イオンの流入を阻害。
 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陰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。
 F：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 ら¹⁾, 2002; Levy ら²⁾, 2008 より作成)

有効だが、Na チャネル阻害と Ca チャネル阻害の両方をもつ。強直、強直間代発作に効くには Na チャネルの阻害だけでなく、Ca チャネルの阻害作用も必要と思われる。

3. 抗てんかん薬の選択

1. 発作症状に対する治療

特発性のてんかん症候群とてんかん性脳症は、てんかん症候群で抗てんかん薬を選ぶことが多いが、潜因性・症候性部分てんかんや症候性全般てんかんはてんかん症候群に基づいても治療はできず、発作症状に基づいて治療する。しかし、より

具体的な症状に基づく必要がある(表6)。詳細は「てんかん」の稿を参照されたい。

2. 新規抗てんかん薬も含んだ小児のガイドライン—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

日本では新規抗てんかん薬の評価はまだ不十分だが、これら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。それぞれで示されている第1選択薬をまとめた(表7)。ただし、ILAE のガイドラインはエビデンスレベルの高さのみが評価基準になっていて、有効率の高さや難治てんかんに対する有効性が基準にはなっておらず、また英国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、米国では未治療のてんかんにも最初から新薬を使うガイドライン・expert opinion になっている。

部分発作に関しては、臨床試験が開始されたがまだ承認予定がない 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るが、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1つに入っている。今のところ、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。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。

このガイドラインなどでは、LEV は日本で使用可能または今秋には使用可能となる予定の4つの新規抗てんかん薬(GBP, TPM, LTG, LEV)のなかでは placebo に対するオッズ比がもっとも高いのに入っておらず、ZNS も入っていないが、これは欧米では LEV は各ガイドライン・expert opinion 作成時は発売前後であり、ZNS は未発売(2008年に発売)だったため、よく検討されていなかったためである。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

表6 発作型に対する主な旧来薬（私見）

発作症状	第1選択	第2選択	第3選択	不適當
部分起始強直 部分起始間代 二次性全般化 過動発作 ^d	ZNS, KBr ^a CBZ ZNS, CLB PHT	PB, CLZ ^b , PHT ^c PB, CBZ, PHT, CZP CBZ	PHT, CLB, CZP CLZ CBZ	CBZ, VPA VPA ZNS, PB, VPA, CZP VPA, CLB, CZP
陰性運動野 意識減損/動作停止 感覚発作, その他	ZNS, PB CLB, CBZ CBZ	CZP CLB, CLZ		
強直	VPA	PB, ZNS, KBr, CLB, CZP	PHT, AZM	CBZ
間代 強直間代	VPA VPA	CLB, CZP ZNS, PB	PHT, AZM, CLB, CZP NZP	
欠神 ミオクロニー	VPA, ESM VPA	CZP, CLB CZP, CLB, piracetam		CBZ CBZ
脱力 Tonic spasms	VPA VPA	CZP, CLB NZP, CZP, ZNS	AZM, PB PB	CBZ, PHT

効果を主にし、副作用も考慮した使用順。新規抗てんかん薬（GBP, TPM, LTG）は十分評価できていない。

- a：日本では原料費が薬価より高いため発売中止になったが、内容が同じなので試薬を使用。保険適用されているので、院外薬局でも可能。
- b：CLZは適用外使用。諸外国では抗てんかん薬として承認されているが、日本では抗てんかん薬として保険適用されていないため、効果はもっと上位だがいずれの発作に対しても使用順をあとにしている。
- c：小児に対する副作用の点でPHTの使用をなるべく控えている。
- d：Hypermotor seizure。帯状回発作、眼前頭発作のように暴れる、走り出すなどの激しい身振り自動症を示す。

ミオクロニーてんかんにVPAが著効することは周知の事実であるので、いまさら無作為対照試験（RCT）が行われないためである。

II. 静注抗けいれん薬

けいれん重積の治療に用いる静注用の薬の概略をまとめた（表8）。治療の詳細は「けいれん重積」の稿を参照していただきたい。

1. 投与時の注意

けいれんを抑制し、副作用を防ぐためには、投与量と投与速度が重要であり、これを基に静注に要する所要時間を算出して静注する。静注速度が速いとジアゼパム、チオペンタールでは呼吸抑制が、フェニトインでは不整脈や血圧低下、リドカインでは不整脈とけいれんの誘発が起こりやすいので注意する。ミダゾラムとフェノバルビタール

も、呼吸抑制は少ないが起こりうる。

2. 効果の発現時間、効果持続時間

けいれん重積には、現に目の前で続いている持続型けいれん重積と短いけいれんを反復する群発型けいれん重積があるが、前者はすぐ止める必要があるので速効性がある薬が必要であり、後者は速効性はなくてよいが効果の持続が長いものが必要である。速効性がある薬は効果の持続が短いので、まずけいれんを止めたうえで、けいれんの再燃に注意し、場合により持続静注や効果の持続が長い薬を追加静注するなども必要である。

3. 消失半減期

効果の持続を予測するためだけでなく、静注したあとでどのくらいで影響がなくなるか、持続静注から離脱するときどのくらいの間隔で減量するかを推定するためには、消失半減期が重要であ

表7 小児てんかんにおける各国のガイドライン・専門家の意見による第1選択薬

発作型・ てんかん症候群	ILAE ガイドライン	イギリス NICE ガイドライン	スコットランド SIGN ガイドライン	アメリカ小児 expert opinion	ヨーロッパ小児 expert opinion
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
若年ミオクロニー てんかん	A, B, C: なし	VPA, LTG	VPA, TPM, LTG	VPA, LTG	VPA, LTG
Lennox-Gas- taut 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, 結節性硬化症 は VGB	VGB, ACTH	VGB, ACTH, ステロイド

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: phenytoin, CLB: clobazam

注1: 日本で未承認の LEV (今秋, 承認予定), oxcarbazepine: OXC (臨床試験開始), vigabatrin: VGB (臨床試験予定なし) も入れてある。

注2: 欧米では ZNS は 2008 年に市販された新薬であり, LEV も各ガイドライン・expert opinion 作成時は発売前後であり, 検討されていないため, 入っていない。

注3: 国際てんかん連盟 (ILAE) ガイドラインは, 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, 無作為対照試験 (randomized controlled trial: 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 ではなくもっとも低い) に分け, 等級の高いものをいくつ含むかによっ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 級が一つ以上または 2 級が 2 つ以上), B (2 級が一つ), C (3 級が 2 つ以上) のものを治療開始時の第 1 選択薬としている。NICE と SIGN ガイドラインは治療開始時とは限らず第 1 選択薬を, expert opinion はいずれも治療開始時の第 1 選択薬を示している。(須貝⁵, 2010)

り, その 5 倍の時間を見込むと約 97% が排出されることを念頭に置いて対処する。

文献

- 1) Levy RH, Mattson RH, et al (eds): Antiepileptic Drugs. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002
- 2) Wyllie E (ed): The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006
- 3) 須貝研司: てんかんの治療—てんかん症候群の治療。加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司 (編著): 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 2 版, 診断と治療社, 東京, pp 288-299, 2009
- 4) Levy RH, Bourgeois BFD: Drug-drug interactions. In Engel J Jr, Pedley TA (eds): Epilepsy. A comprehensive textbook. 2nd ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1235-1248, 2008
- 5) 須貝研司: 新規抗てんかん薬—薬理および有効性と問題点。医のあゆみ 232: 965-972, 2010
- 6) Shih T, Bazil CW: Treatment of generalized convulsive status epilepticus. In Drislane FW (ed): Status epilepticus. A clinical perspective. Humana Press, Totowa, pp 265-288, 2005

表 8 小児の静注用抗けいれん薬（けいれん重積治療薬）

	投与量 上段：静注/ 下段：持続静注	静注投与速度/ 所用時間（分）	効果 発現時間 （分）	ピーク 効果 （分）	効果 持続時間 （時）	消失 半減期 （時）
ジアゼパム	0.3~0.5 mg/kg	0.2~0.4 mg/kg/分 2~3	1~2	3~15	<1 ^a	14~20
ミダゾラム ^e	0.1~0.3 mg/kg 0.1~0.5 mg/kg/時	0.1 mg/kg/分 1~3	2~3	10~50	<1	0.8~2.4
フェニトイン	15~20 mg/kg	1 mg/kg/分 15~20	10~30	20~90	12~36	(8~30) ^c
フォスフェイト イン	15~20 mgPE/kg	~3 mgPE/kg/分 5~7	7~30 ^b	10~90	12~36	(8~30) ^c
フェノバルビ タール	(10~) 15~20 mg/kg	1~2 mg/kg/分 10~20	5~30	60~	36~72	(25~75) ^c
チオペンタール	3~5 mg/kg 2~10 mg/kg/時	1 mg/kg/分 3~5	1~2	0.5~	<1 持続静注	0.8~1.5 (~90) ^d
リドカイン ^e	2 mg/kg 2~4 mg/kg/時	1 mg/kg/分 2	1~3	0.5~	<1 持続静注	2

- a：ジアゼパムの消失半減期は長いですが、分布半減期は20~60分で短いので、効果の持続は短い。
 b：フォスフェイトインはフェニトインより3倍速く静注できるが、フェニトインに変化する時間（変換半減期8±2.9分）が必要なので効果発現までの時間はフェニトインとあまり変わらない。PE：phenytoin equivalent
 c：小児の静注による消失半減期の報告はないので、経口時の半減期を示す。
 d：チオペンタールの消失半減期は短いですが、体内でペンバルビタールに変化して半減期が長くなる。
 e：けいれん重積は適用外使用。

(Levy¹⁾, 2002; 須貝³⁾, 2009; Shih⁶⁾, 2005より作成)

* * *

シンポジウム1 重症心身障害のてんかん：特殊性と長期的戦略

**重症心身障害児(者)のてんかんの薬物治療
—抗てんかん薬の選択について—**

須 貝 研 司

シンポジウム 1 重症心身障害のてんかん：特殊性と長期的戦略

重症心身障害児(者)のてんかんの薬物治療
—抗てんかん薬の選択について—

須貝 研 司

I はじめに

一般には、てんかんの薬物治療は、

1) 発作型とてんかん症候群に基づく薬剤選択：

発作症状と脳波のてんかん性発作波の部位・形から発作型とてんかん症候群を診断

2) 抗てんかん薬の臨床薬理動態に基づいた薬剤使用：

投与量、治療域の血中濃度、半減期、ピーク時間、相互作用、作用機序、年齢と薬物動態、副作用

すなわち、そのてんかんの発作に最も適合する薬を発作が起こりやすい時間に最も高濃度になるように使用することである。重症心身障害児・者（重症児(者)）のてんかんの治療でも原則は同じである。

II 重症児(者)のてんかんの治療に関連する問題

一般のてんかん治療では見られない問題がある(表1)¹⁾。重症児(者)のてんかんの特徴は、難治であることと、Lennox-Gastaut 症候群などの症候性全般てんかん、症候性局在関連性てんかんがほとんどであり、てんかん症候群による薬剤選択はできず、発作症状から薬剤を選択することになるが、自分で訴えられず、また発作と紛らわしい異常行動や奇妙な癖があるので発作か否かの診断に苦慮することがあり、さらに複雑部分発作や欠神発作など運動症状を伴わない発作は見逃されやすいので、発作症状による薬物選択も困難なことがある。

発作は、強直発作、二次性全般化強直間代発作が多く、次いでミオクロニー発作が多い、非定型欠神

発作、複雑部分発作は一見少ないが、運動症状を伴わない発作はわかりにくいので見逃している可能性がある。複数の発作型を持ち難治が多いため、多剤併用が多く、抗てんかん薬が過量になりやすいので、臨床薬理に基づいた治療が必要である。また、抗てんかん薬の過量により活動性の低下、見かけの退行、けいれんの悪化、その他の副作用が起こりやすいので、副作用を熟知しておく必要がある(後述)。

多剤併用は、特に重症児(者)の場合は、しばしばけいれんの増加、ADLの低下、精神運動退行などの機能低下をもたらすので、多剤併用の少数薬剤化を図る。

また、重症児・者施設は、担当医・看護師等がてんかん診療に慣れているとは限らない、MRIや脳波ビデオ同時記録装置のような検査機器がなくて他施設に検査に連れて行かねばならない場合もあり、検査そのものが困難な場合が少なくないので発作型の診断自体が困難なこともあるなど、てんかん治療を行うのに不利な面も多いが、入所の場合は、患者が常に目の前にいる、常に多くの観察者がいるので、薬剤変更による変化が目の前でわかる、看護記録に発作記録が残る、悪化してもすぐ元に戻せるなどの有利な面もあり、長所・短所に応じた対応を行えば、治療が十分できないわけではない(表2)。

III 重症児(者)のてんかんへの対応

1. 発作型による薬剤選択

てんかん症候群に基づく治療はできず、発作症状により薬剤選択を行うが、類似の発作の場合、脳波をもとに全般発作か部分発作かを鑑別する。まずは、部分発作はカルバマゼピン(CBZ)、全般発作はバルプロ酸(VPA)でよいが、効かない時はどうするか？

潜伏性または症候性部分てんかんで、筆者が1年

国立精神・神経センター病院 小児神経科

連絡先 〒187-8551

東京都小平市小川東町4-1-1

国立精神・神経センター病院 小児神経科

(須貝研司)

表1 重症児(者)のてんかん治療の問題点

1. てんかん症候群に分けにくく、Lennox-Gastaut 症候群などの症候性全般てんかん、症候性局在関連性てんかんがほとんど → てんかん症候群による薬剤選択が困難
2. 反応が乏しい、自分で訴えられない → 運動症状を伴わない発作は検出されにくい(特に欠伸発作、軽い強直発作、複雑部分発作)、副作用に気がつきにくい
3. 発作とまぎらわしい行動異常、奇妙な癖がある → 発作型の分類が困難な場合があり、発作型に基づいた薬剤選択も困難な場合がある
4. 運動症状を示さない発作は検出されにくい → 一見、強直発作、二次性全般化強直間代発作が多く、次いでミオクローニー発作が多く、非定型欠伸発作、複雑部分発作は少ないように見える
5. 複数の発作型を持ち難治が多い → 多剤併用が多い、抗てんかん薬過量になりやすい
6. 多剤併用が多い → 活動性の低下、見かけの退行、けいれんの悪化、副作用が起こりやすい
7. 重症児(者)にとって不利益がありうる抗てんかん薬が使用されていることも少なくない(表9)
8. 家族が不適當な薬でも長期服薬になれていて変更を怖がる

(文献1)より引用、改変)

表2 重症心身障害児・者施設のてんかん治療における有利・不利

不利	有利	対応
<ul style="list-style-type: none"> ・担当医・看護師等がてんかん診療に慣れていないと限らない→治療が不十分、発作症状の観察が不十分 ・MRIやSPECT、脳波ビデオ同時記録装置のような検査機器がない場合も多く、他施設に検査に連れて行かないとてんかんの詳しい診療に必要な検査が困難な場合も多い→原因や病態に基づく詳しい治療が困難 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者が常に目の前にいる→薬の効果がよくわかる、副作用にすぐに対応でき、副作用を怖がらずに治療できる ・常に多くの観察者(看護師・保育士・指導員・リハスタッフ・教員)がおり、発作症状や状況・頻度などの情報が多い 	<ul style="list-style-type: none"> ・てんかん治療のための検査：発作症状に基づく薬物選択には、最低限脳波、可能ならCT/MRIがあればよい。ただし、記録電極の工夫が必要→強直発作や暴れるような過動発作ではFz、Cz電極が必要 ・脳内病変が見つかった場合は重症児・者であっても手術を検討 ・発作症状の確認には、看護師・保育士・指導員・学校教員に対して発作症状とその記録法を伝え、看護記録と聞き取り ・てんかん診療に慣れていない医師でも使えるてんかん治療マニュアルの作成→発作症状による薬物選択と使い方(薬理)

表3 部分発作の治療薬

発作症状	第一選択薬	第二選択薬	有効なことあり	無効が多い
部分起始強直発作	ZNS, KBr ^a	PB, CLZ ^b , PHT ^c		CBZ, VPA
部分起始間代発作	CBZ		PHT, CLB, CZP	VPA
二次性全般化発作	ZNS, CLB	PB, CBZ, PHT, CZP	CLZ	
Hypermotor seizure ^d	PHT	CBZ		ZNS, PB, VPA, CZP
陰性運動野発作	ZNS, PB		CBZ	VPA, CLB, CZP
意識減損/動作停止	CLB, CBZ	CZP		
感覚発作、その他	CBZ	CLB, CLZ		

効果を主にした使用順。新規抗てんかん薬 (GBP, TPM, LTG) は十分評価できていない。薬の略号は表5を参照

a: 日本では原料費が薬価より高いため発売中止になったが、内容が同じなので試薬を用いている。保険適応されているので、院外薬局でも可能。

b: CLZ は日本では抗てんかん薬として保険適用されていないため、効果はもっと上位だがいづれの発作に対しても使用順をあとにしている。諸外国では抗てんかん薬として承認。

c: 小児に対する副作用の点で PHT の使用をなるべくひかえている。

d: 過動発作、帯状回発作、眼高前頭発作のように激しい身振り自動症を示す発作。

(文献2)より作成)

表4 全般発作の治療薬

発作症状	第一選択薬	第二選択薬	第三選択薬	不適当薬
強直発作	VPA	PB, ZNS, KBr, LTG, TPM, CLB, CZP	PHT, AZM	CBZ
間代発作	VPA	CLB, CZP		
強直間代発作	VPA	ZNS, PB, TPM, LTG	PHT, AZM, CLB, CZP	
欠伸発作	VPA, ESM	LTG, TPM, CZP, CLB	NZP	CBZ, GBP
ミオクローニー発作	VPA	CZP, CLB, TPM, LTG, piracetam		CBZ, GBP
脱力発作	VPA	LTG, TPM, CZP, CLB	AZM, PB	CBZ, PHT
tonic spasms	VPA	NZP, CZP, ZNS	PB, TPM	

副作用も考慮した使用順。LTGは、欧米では、催奇形性が少ないという点でVPAに代わってよく使用される。薬の略号は表5を参照。ただし、日本では、TPM、GBPは全般発作には保険適用されていない。(文献3) 4) より作成)

表5 おもな抗てんかん薬の薬物動態

一般名 (略号)	維持量 ^a (mg/kg)	増量幅 (mg/kg)	治療域の 血中濃度 ^b ($\mu\text{g/ml}$)	半減期 ^c (時間)		ピーク時間 (時間)		おもな商品名
				成人	小児	成人	小児	
フェニトイン PB	2-7	1-2	15-40	79-117	25-75	5-15	2-4	フェンバール、カブール
カルバマゼピン CBZ	5-25	3-5	5-10	10-26	8-20	1-8	3-6	ケラレトール、カレミン
フェニチン PHT	3-12	1-3	7-20	L: 7-42 H: 20-70	L: 2-16 H: 8-30	4-8	2-6	フェニチン、ピルフェン
ゾニタム ZNS	4-12	1-3	10-30	50-63	16-36	2-5	1-3	エゼガシ
バルプロ酸 VPA	15-50	5-10	50-100	10-19	6-15	1-4	1-3	デバラン、バリエン
徐放剤 VPA-R	15-40	5-10		12-26	6-12	7.5-15		デバランR、ゼニガ
エチオキシム ESM	15-40	5-10	50-100	40-60	24-41	1-7	1-4	ザンボル、エチオキシム
クロザepam CZP	0.025-0.2	0.015-0.03	0.02-0.07	26-49	22-33	1-4	1-3	クロザepam、クロザ
ネズガbam NZP	0.2-0.5	0.1-0.2	0.02-0.1	24-31		0.6-4		ベンザール、ネズガ
シアラbam CZP	0.1-0.5	0.1-0.2	0.2-0.5	32-41	8-20	0.5-1.5	0.25-0.5	セリン、シアラ
クロザbam CLB (N-DMCLB)	0.2-1.0	0.1-0.2	未確定	17-49	16	0.5-2		アズラン
クロザbam CLB (N-DMCLB)	0.5-2.0	0.2-0.3	0.5-1.9 ^f	40-130 ^f	15	0.5-2 ^f		クロザ
アズラbam AZM	10-20	3-5	10-14	10-15		2-4		アズラbam
臭化カリウム KBr	20-80	5-10	750-1250	10-13日	5-8日			臭化カリウム
カルバマゼピン GBP	5-45	5-10		6-9		2-3	1-3	カルバマゼピン
トピラマ TPM	4-10	1-2.5		20-30 ^g	13-20	1-4	1-3	トピラ
エチオキシム LTG	1-5	0.15-0.3		30-40	19-33	1-3.5	1-5	エチオキシム
VPA併用時	1-3	0.15-0.3		30-48	45-66	4	3-4.5	
PB, PRM, CBZ, PHT 併用時	5-15	0.6-1.2		12-15	7-8	1-2	1.5-3	

年齢が若いほど血中濃度を得るのに必要な投与量は多く、維持量、増量幅は大きく、半減期とピーク時間は短くなる。思春期以降は成人と同様になる。

- a : 最少維持量が開始量。開始時に最少維持量でも副作用が出やすいCBZ、CZP、CLZ、NZP、PRM、TPMは最少維持量の1/2で開始。
- b : 有効なら血中濃度は低くてもよく、副作用がなければ治療域を越えて高くしてもよい。
- c : PHTは少量(血中濃度5 $\mu\text{g/ml}$ 前後)、H:多量(血中濃度10 $\mu\text{g/ml}$ 以上)により半減期が異なる。
- d : 濃度がピークから半分になる時間であり、投与後血中濃度が半減するまでの時間は、ピーク時間+半減期。半減期は、多剤併用の場合、相互作用(表6)で血中濃度が低下する組み合わせでは短縮、血中濃度が上昇する組み合わせでは延長。
- e : clobazamの代謝物N-desmethyl clobazam (N-DMCLB)の場合、N-DMCLBもCLBの約1/4の抗けいれん作用あり。CLB:N-DMCLB濃度比は約1:2.3、1:10、1:50-100の3群に分かれ、CLB:N-DMCLB濃度比が大きいと眠気が出やすい。CBZ、PHT、PBとの併用ではN-DMCLBの割合が大きくなる。N-DMCLBは徐々に上昇、成人では半年後も上昇。
- f : clobazepamの薬理動態は代謝物であるN-desmethyl diazepamで示される。
- g : 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。

(文献5)、6)、7)より作成した(3)を引用、改変)

表6 抗てんかん薬の相互作用－血中濃度の変化

追加薬	元の抗てんかん薬の血中濃度												
	VPA	PB	PRM	CBZ	PHT	ZNS	CZP	CLB	ESM	GBP	TPM	LTG	
VPA		↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	→		↓	↑	→	↓	↑↑	
PB	↓			↓	→	↓	↓	↓	↓	→	→	↓	
PRM	↓			↓	↓					→	→	↓	
CBZ	↓	→↑	↑↑		→↓	→↓	↓	↓	↓	→	↓	↓	
PHT	↑↑	↑↑	↑↑			↑↑				→	↑↑	↓	
ZNS		→		↑↑	→					→	↑↑	↑	
CZP		→	↓	↓	→								
CLB	↑↑	↓		↓	↑↑								
ESM	↑	↓	→	↓	↓								
AZM		↑↑	↓	↓	↓								
GBP	→	→	→	→	→								
TPM	↓	→	→	→	↓							→	
LTG	↓	→	→	→	→							→	

血中濃度：↑上昇、↑↑著増、↓減少、↓↓著減、→不変

a: 過性、b: 過性に減少するが不変、c: 総濃度は減少、非結合型は上昇、d: 少し増減、実質的には不変

e: PRM→PBを促進、PRM減少、PB増加、f: CBZ-epoxideは増加

(文献 5), 6), 8) より作成)

以上治療した 209 例（前頭葉てんかん 170 例、側頭葉てんかん 28 例、頭頂葉・後頭葉てんかん 11 例、部分発作が 1 種類が 127 例、2 種類が 70 例、3 種類が 12 例）の後方視的検討、および新たな 42 例（前頭葉てんかん 38 例、側頭葉てんかん 1 例、頭頂葉・後頭葉てんかん 3 例、部分発作が 1 種類が 23 例、2 種類が 14 例、3 種類が 5 例）に対する前方視的検討を合わせて、具体的な発作症状（強直、二次性全般化強直間代、間代、Hypermotor（過動）－暴れる／走り出す、陰性運動野発作－脱力／陰性ミオクロニー、意識減損・消失／動作停止、その他－感覚発作／自律神経発作など）に分けて有効な薬剤を検討し、10 例以上投与した薬剤における反応率：Responder rate（RR：発作が半分以下に減少した例の割合）を算出して、反応率 $\geq 75\%$ を第一選択薬、反応率 74～50% を第二選択薬、反応率 49～25% を有効の可能性あり、反応率 $< 25\%$ を無効薬とすると、部分発作では有効な抗てんかん薬は発作症状によって異なり、部分発作に対する有効薬・無効薬は表 3 のようになる²⁾。なお、新規抗てんかん薬（GBP、TPM、LTG）は使用症例数が不十分で、今回の検討には入っていない。

全般発作に関しては、筆者の経験的印象に、英国の NICE（National Institute for Clinical Excellence）のてんかん治療ガイドライン¹⁾を加味すると、表 4 のようになる。

重症児（者）のてんかんの治療に関しては、発作症

状と脳波から薬剤を選択する重症児（者）てんかん治療マニュアル（案）を提案した¹⁾が、さらに改訂した案を提案している（後述）。脳波が部分起始か全般性かにより、それぞれの発作症状により薬剤選択し、重症児（者）病棟入院者に適用し、その妥当性を確認している。

難治なため多剤併用となりやすいが、多剤併用は、重症児（者）の場合は、しばしばけいれんの増加、ADL の低下、精神運動退行などの機能低下をもたらすので、多剤併用の少数薬剤化を図る。

てんかん治療のための検査としては、最低限脳波（強直発作や暴れるような過動発作では Fz、Cz 電極が必要）と、可能なら CT/MRI があればよく、抗てんかん薬の血中濃度も有用である。

2. 臨床薬理学的な考慮

発作型に応じた薬剤選択を行った後は、薬を発作が起こりやすい時間に最も高濃度になるように使用するために、抗てんかん薬の臨床薬理動態に基づいた薬剤使用が必要である。臨床薬理動態で重要なパラメーターは、投与量（維持量）、治療域の血中濃度と血中濃度の半減期、のんでから血中濃度がピークになる時間（表 5）、抗けいれん薬同士の相互作用（表 6）などである。そして、以下の注意が必要である。

- 1) 発作の好発時間に血中濃度が高くなるように、ピーク時間（Tmax）と半減期（T1/2）を考慮して薬剤選択し、投与時間を決める（表 7）。

表7 発作の好発時間と半減期、ピーク時間の応用

発作の好発時間	薬理特性とのみ方	抗てんかん薬の例
朝起きて間もなく	夜遅くに半減期+ピーク時間が長い薬	PB、ZNS、KBr、ESM、VPA-R、LTG、TPM、PHT
朝起きて1時間前後	朝起きてすぐにピーク時間が短い薬	CLB、CLZ
午前中	朝食後に3~4時間前後でピークになる薬	PB、CBZ、PHT、ZNS、VPA、ESM
夕方	朝食後にピーク時間+半減期が長い薬	PB、ZNS、KBr、ESM、VPA-R、LTG、TPM、PHT
入眠時	ピーク時間が入眠時になるようにのむ時間を調節	種々

発作型、てんかん症候群による薬剤選択の上で、ピーク時間と半減期を考慮。PHTは高濃度の場合。(文献3)より引用、改変)

表8 開始、中止時に注意すべき薬剤と対応

注意事項	抗てんかん薬	対応
始めから維持量を使うと眠気・ふらつきなどの副作用が起こりやすい	CBZ、CZP、CLZ、CLB、NZZ、GBP、TPM	維持量の1/2前後で開始し、漸増。副作用は4~7日待つと軽減することが多い。
発作が増加することがある	CBZ、CZP、TPM	中止か他剤に変更
急に中止・減量速度が速すぎるとけいれん増加、重積(離脱発作)が起こる	CZP、CLZ、NZZ、AZM	1~2週毎に1/3~1/4ずつの漸減中止
耐性を生じやすい	CLZ、NZZ、CLB、CZP、AZM	まず増量。無効なら減量・中止、他剤に変更。数ヵ月あけて再度使用すると再び有効ことが多い。

(文献3)より作成)

表9 重症児(者)で特に問題となる抗けいれん剤と副作用

薬剤	副作用	問題点	対応
PHT	歯肉増殖 骨粗鬆症 小脳萎縮 末梢神経障害	口腔内下衛生、歯肉出血、咀嚼困難 病的骨折しやすい 重症児の退行・運動機能低下:歩行障害、ふらつき、失調 筋力低下、歩行障害による運動機能低下、知覚障害による外傷(切創、低温やけど)	歯肉マッサージ、歯肉ブラッシング 日光浴、活性型ビタミンD 中止、定期的な脳CT 中止、ビタミンB ₁₂ 、末梢神経伝導速度
VPA	高アンモニア血症 血小板減少	不機嫌、傾眠、不活発、けいれんの悪化、食欲低下 血中濃度100µg/ml以上で起こりうる。検査で検出	減量または中止、L-カルニチン 減量または中止 定期検査で早期発見
CZP/ DZP	分泌亢進 眠気 筋緊張低下 行動異常	流涎・痰が増加し経口摂取困難、呼吸状態低下、肺炎 活動性の低下による見かけの退行 筋緊張低下、姿勢保持困難、喉頭に唾液貯留・喘鳴	減量または中止 安息香酸ナトリウムカフェイン 中止
ZNS	興奮症状 発汗障害 尿路結石	異常興奮、性格変化 奇声、独り笑い、不眠、活動性亢進、筋緊張亢進 体温上昇(重症児・者は体温調節が下手な場合がある) 尿がアルカリ化し、砂状のもののおむつに、血尿	中止 減量または中止 エコーで結石をチェックし、継続。血尿時は中止。特に寝たきり患者で注意
AZM	尿路結石 骨粗鬆症 代謝性アシドーシス	尿がアルカリ化し、砂状のもののおむつに、血尿 PHTとの併用で起こりやすく、病的骨折しやすい だるい、力が入りにくい(自分では訴えられない)	同上 日光浴、活性型ビタミンD 減量または中止。BFを5以内を保つ。
PB-DZP/ CLZ/CLB	筋緊張低下	活動性の低下、姿勢保持困難、喉頭に唾液貯留・喘鳴	定期検査で早期発見 併用中止

(文献9)より引用、改変)

- 2) 多剤併用時、発作型から不相当と思われる薬剤、血中濃度が著しく低い薬剤は中止、同じ作用機序の薬の併用を避ける。
- 3) 相互作用で互いに血中濃度を下げ合う組み合わせの場合(表6)、その発作型に効果が少ないと思われる薬剤を中止する。
- 4) 中止時、開始時に注意すべき薬剤がある(表8)。
- 5) 重症児(者)にとって不利益がありうる薬剤はなるべく避け、使用時は副作用に注意する(表9)。多くは機能低下を招き、一部は生命の危険も来すが、自分で訴えることができないので発見が遅れ、重篤になる恐れがある。副作用の内容、頻度、程度を念頭において薬剤選択を行い、服用中の抗てんかん薬で起こり得る副作用を熟知しておき、

表 10 重症児(者)てんかん治療マニュアル(改訂案)

I. 治療前評価

- ・発作症状の確認：観察、看護記録、看護師・指導員・保育士・学校教員への聞き取り
- ・抗てんかん薬の血中濃度
- ・脳波検査
- ・可能ならMRI/CT検査。脳形成異常等の局在病変で極めて難治な場合は手術も考慮。

II. 発作症状と脳波(一部分から起こるか全般性か)から発作型診断と薬剤選択

1. 脳波の発作波

発作波の部位	部分起始か全般性か
一部分か、そこから周辺に広がる、時に全体に広がる	部分起始
離れた場所で2カ所以上だが、一側性で部分的	部分起始
2カ所以上だが、両側性で、しばしば全体に広がる	全般性
おもに全体に出て、時に一部分に出現	全般性

2. 発作症状と薬剤選択

発作症状	発作型	薬剤
体全体や一部を突っ張る、力が入る、強く倒れる(前後左右)	強直発作	部分起始：ZNS、PB、KBr、CLZ 全般性：VPA、PB、ZNS、KBr (判断困難なら初めはVPA)
体全体や一部ををがくがくさせる	強直間代発作	
びくびくさせる	間代発作	部分起始：CBZ、CLB、PHT 全般性：VPA、CLB
びくんびくん、びくっ、頭・体幹・足がかくんと落ちる	ミオクロニー発作* 陰性ミオクロニー発作	部分起始：ZNS、PB 全般性：VPA、CZP、CLB
ぼうとして動作停止	複雑部分発作 非定型欠伸発作	部分起始：CBZ、CLB 全般性：VPA、ESM
力はいらず倒れる、頭部前屈	脱力発作*	部分起始：ZNS、PB 全般性：CZP、CLB、VPA
暴れるように上下肢を振り回す	過動発作	部分起始：PHT、CBZ

*：部分起始のミオクロニー発作、陰性ミオクロニー発作、脱力発作は陰性運動野(脳波では、一見全般性に見えるが前頭～中心部の正中部Fz、Czから前頭部優位に棘波、棘徐波と、稀にF-C)の発作で起こりうる。かくんと前屈や脱力、あるいは前後左右にゆっくり倒れる。

III. 薬剤変更方法

1. 病棟では定期処方からはずし、1週間ごとの臨時処方にて。
2. 最も多いか、生活に支障があるか、止めやすいと思われる発作型を選ぶ。
3. おろった発作型に対して無効と思われるか量が少ない薬剤は中止またはその発作型に対する薬に変更、あるいは効くと思われる薬を追加。量が少ないが効くと思われる薬は増量。多剤併用の場合は、抗てんかん薬同士の相互作用に注意。
4. 発作の好発時間、薬のピーク時間と半減期を考慮し、薬の時間、分服方法(分1、分2、分3など)と偏服(朝1、夜2の割合など)のやりかたを決める。
5. その薬で発作が最も減少するまで少量、中量、多量と3段階で増量。半減期が短いか中等度の薬剤(VPA、CBZ、PHT)は1~2週おきに、半減期が長い薬剤(PB、ZNS、KBr、ESM)、代謝産物の半減期が長いCLB、および増量時に副作用が出やすいが1週間以内に軽減するCZPは2週間ごとに増量。
6. 発作が消失しなければ、血中濃度を測定し、治療域の上限まで増量。副作用がなければ上限を超えて増量。それでも発作が消失しなければ次の薬剤に置換するか追加。
7. その発作が1ヵ月以上なければ、著効と判断して、次の発作に移る。すべての発作が1ヵ月以上なければ定期処方にもどす。
8. 種々の薬でもその発作が消失しない場合は、その発作が最も少なくなった時の薬と量にもどし、次の発作に移る。
9. 副作用が出たら、減量するか他の薬に変更。
10. 多剤併用の整理：マニュアルから見てその発作症状に合っていない薬、部分発作でその発作症状に無効が多い薬(表3)、全般発作で不適當薬(表4)、投与量が著しく少ない(維持量の半分以下)か血中濃度が著しく低い(治療域下限の半分以下)薬を中止の対象とし、1~2週毎に1/3~1/4ずつ減量して中止し、発作が増える場合は他の発作症状が合っている薬剤に変更。

(文献1)を改訂)

早期発見につとめる。

Ⅳ 重症児(者)てんかん治療マニュアル(改訂案)(表10)

1. 基本的な考え

1) 重症児(者)のてんかんは

- ・てんかん症候群の分類もそれに応じた薬剤選択も困難
- ・病棟担当医は必ずしもてんかん診療に慣れていない
- ・重症児(者)施設では必ずしも検査機器が揃っていない

なので、脳波計さえあればてんかん診療の専門家以外でも使用可能なマニュアルとする。

2) 発作症状と、脳波が部分起始か全般性かがわかれば可能な薬物治療で、発作の完全抑制を目指すのではなく、特殊な検査機器がなくても、てんかん治療が専門以外の医師であっても発作を半分以下に減らすことを目指す。

3) 重症児(者)では不要な薬、無効な薬が漫然と長期に使用されていることが少なくないので、今回の改定案の主な改定点として、これを安全に整理する方法を追加した。

2. 手順

可能ならCT/MRIを検査したうえで、抗てんかん薬の血中濃度と脳波を検査し、観察、看護記録、看護師・指導員・保育士・学校教員への聞き取りで発作症状と発作の好発時間の確認をもとに薬物療法を行う。

脳波でてんかん波が一部分から出るか全般性かに分け、発作症状(強直、強直間代、間代、ミオクローニー、意識消失、脱力)と組み合わせて薬剤選択を行う。表10のⅢの方法で薬剤を変更し、その発作がほぼ消失したら次の発作へ移り、繰り返すと発作をかなり減らせる。

さらに、多剤併用時は薬の整理を試みる。マニュアルから見てその発作症状に合っていない薬、部分発作でその発作症状に無効が多い薬(表3)、投与量が著しく少ない(維持量の半分以下)か血中濃度が著しく低い(治療域下限の半部以下)薬を中止の対象とし、1~2週毎に1/3~1/4ずつ減量して中止し、発作が増える場合は他の発作症状が合っている薬剤に変更する。

文献

- 1) 須貝研司. 重症心身障害児(者)のてんかんの薬物療法. 日重症誌33:13-20. 2008.
- 2) Sugai K. Pharmacotherapy for childhood non-idiopathic partial epilepsies based on seizure symptoms: retrospective and prospective studies. The 28th International Epilepsy Congress, Budapest, 2009. 発表資料
- 3) 須貝研司. てんかんの治療-てんかん症候群の治療. 加我牧子ら. 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, 2009:288-99.
- 4) National Institute for Clinical Excellence. Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care. 2004 (www.nice.org.uk).
- 5) Wyllie E (ed). The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 6) Levy RH, et al. (eds). Antiepileptic Drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- 7) Pellock JM, eds. Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy, 2nd ed. New York: Demos, 2001.
- 8) Levy RH, et al. Drug-drug interactions. In: Engel J Jr, et al. Epilepsy. A comprehensive textbook 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1235-48.
- 9) 須貝研司. 抗てんかん薬の適応と副作用. 有馬正高ら(編). 発達障害医学の進歩No.8. 東京:診断と治療社, 1996:1-8.

てんかん治療—New Standards
薬物動態と血中濃度モニター

須貝 研司

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 29 No. 1 2011年1月1日発行

中外医学社

薬物動態と血中濃度モニター

須貝 研司

はじめに てんかんの治療は、そのてんかん症候群や発作型にもっともよく適する薬を、発作がおこりやすい時間にもっとも高濃度になるように使用することであり、後者のためには薬物動態が重要である。

臨床で重要な薬物動態

1. おもな抗てんかん薬の処方に必要な薬理特性とその意義

処方の際して重要なのは用量(初期量, 維持量), 増量幅, 治療域の血中濃度(いわゆる有効血中濃度), 半減期, ピー

すがい けんじ 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院/小児神経科主任医長

一般名(略号)		維持量		増量幅		治療域の血中濃度 ^a ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T 1/2 : 半減期 ^c (hr)		Tmax : ピーク時間 (hr)	
		成人 mg	小児 mg/kg	成人 mg	小児 mg/kg		成人	小児	成人	小児
フェノバルビタール	PB	30-200	2-7	30	1-2	15-40	79-117	25-75	5-15	2-4
ブリミドン	PRM	750-2000	10-20	250	3-5	5-12	10-15	4.5-11	2-4	4-6
カルバマセピン	CBZ	400-1200	5-25	100-200	3-5	5-10	10-26	8-20	4-8	3-6
フェニトイン ^b	PHT	200-300	3-12	25-50	1-3	7-20	L : 7-42 H : 20-70	L : 2-16 H : 8-30	4-8	2-6
ゾニサミド	ZNS	200-600	4-12	100	1-3	10-30	50-63	16-36	2-5	1-3
バルプロ酸	VPA	400-1200	15-50	200	5-10	50-100	10-19	6-15	1-4	1-3
徐放剤	VPA-R	400-1200	15-40	200	5-10		12-26	6-12	7.5-14.7 ⁵	
エトサクシミド	ESM	450-1000	15-40	100-200	5-10	50-100	40-60	24-41	1-7	1-4
クロナゼパム	CZP	2-6	0.025-0.2	0.5-1	0.015-0.03	0.02-0.07	26-49	22-33	1-4	1-3
ニトラゼパム	NZP	5-15	0.2-0.5	2-5	0.1-0.2	0.02-0.1	24-31		0.6-4	
ジアゼパム	DZP		0.1-0.5		0.1-0.2	0.2-0.5	32-41	8-20	0.5-1.5	0.25-0.5
クロバザム (N-デスメチル CLB)	CLB	10-40	0.2-1.0	5-10	0.1-0.2	未確定	17-49 36-46 ^d	16 15	0.5-2 30-48 ^d	
クロラゼパ酸	CLZ	15-45	0.5-2.0	7.5	0.2-0.3	0.5-1.9 ^e	40-130 ^e		0.5-2 ^e	
アセタゾラミド	AZM	250-750	10-20	125-250	3-5	10-14	10-15		2-4	
臭化カリウム	KBr	1500-3000	20-80	200-400	5-10	750-1250	10-13 日	5-8 日		
ガバベンチン	GBP	600-2400	5-45	200-400	5-10		6-9		2-3	1-3
トピラマート	TPM	200-600	4-10	50	1-2.5		20-30 ^f	13-20	1-4	1-3
ラモトリギン	LTG	150-400	1-5	25-50	0.15-0.3		30-40	19-33	1-3.5	4-5
VPA 併用時		100-200	1-3	25-50	0.15-0.3		30-48	45-66	4	3-4.5
PB, PRM, PHT, CBZ 併用時		200-400	5-15	50-100	0.6-1.2		12-15	7-8	1-2	1.5-3
レベチラセタム	LEV	1000-3000	20-60				6-8	5-7	1.3	

- a : 有効なら血中濃度は低くてもよく, 副作用がなければ治療域を超えて高くしてもよい。
- b : PHT は L : 少量(血中濃度 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 前後), H : 多量(血中濃度 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上)により半減期が異なる。
- c : 濃度がピークから半分に減る時間であり, 投与後血中濃度が半減するまでの時間は, ピーク時間 + 半減期, 半減期は, 多剤併用の場合, 相互作用で血中濃度が低下する組み合わせでは短縮, 血中濃度が上昇する組み合わせでは延長(36 頁を参照)。
- d : クロバザムの代謝物 N-desmethyloclobazam (N-DMCLB) の場合, N-DMCLB も CLB の約 1/4 の抗けいれん作用がある。CLB : N-DMCLB 濃度比は約 1 : 2-3, 1 : 10, 1 : 50-100 の 3 群に分かれ, CLB : N-DMCLB 濃度比が大きいと眠気が出やすい。CBZ, PHT, PB との併用では N-DMCLB の割合が大きくなる。N-DMCLB は徐々に上昇, 成人では半年後も上昇。
- e : clorazepate の薬理動態は代謝物である N-desmethyldiazepam で示される。
- f : 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。
- g : 食後服用のピーク時間。VPA 徐放剤の剤型で異なり細粒 5-10 時間, 錠剤 13-16 時間。空腹時の服用では約 1.3 倍遅くなる。(須貝⁹⁾より改変)

ク時間である(表1)。これまでは処方における半減期とピーク時間の意義はあまり重要視されてこなかったが、発作がおりやすい時間にもっとも高濃度になるようにするために重要である。

A. 維持量, 増量幅

なるべく副作用が少なく十分な効果を上げるのに重要である。ただし、後述のように開始時や増量時に副作用がおりやすい薬では、最低維持量の半分で開始するなどの工夫も必要である。

量が多い場合や増量幅が大きい場合におこる不都合な現

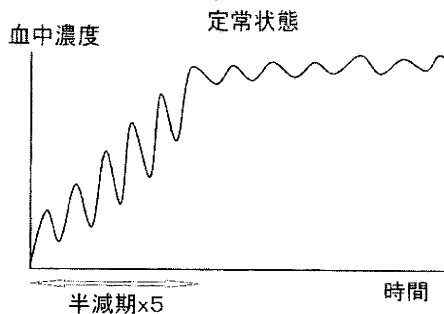


図1 血中濃度の定常状態

一般には、半減期の約5倍の時間で血中濃度が定常状態に達する。

象(眠気など)は副作用の可能性が高くなる。副作用がみられなければ維持量の上限を超えて増量することもある。

B. 治療域の血中濃度

抗てんかん薬は多くの患者で有効で、副作用がもっとも少ない範囲を治療域の血中濃度(いわゆる有効血中濃度)としているが、これは統計的なものであり、絶対的なものではない。治療域の血中濃度は個人によって異なり、それより低い濃度でも有効な場合があり、またそれより高くないと効かない場合がある。また、てんかん症候群や発作型によっても低濃度で効く場合と高濃度でないと効かない場合がある。したがって、効いていれば血中濃度が低くても増やす必要はなく、副作用がなければ治療域の上限を超えて増やしてもよい。

ただし、抗てんかん薬は血液中にはタンパク結合型および遊離型として存在し、遊離型が抗てんかん作用を有するが、遊離型はコマーシャルベースでは測定できないので、一般には血中濃度はタンパク結合型を測定しており、結合型の値で示してある。したがって、低タンパク血症のときは同じ血中濃度でも遊離型が増加し、効果や副作用が増強する。

ベンゾジアゼピン系薬剤は脳のベンゾジアゼピン受容体に結合することで抗けいれん効果を発揮するが、ベンゾジアゼピン受容体の数は人により異なるので、治療域の血中濃度を算出することは困難であり、このためクロバザム(CLB)やニトラゼパム(NZP)の治療域の血中濃度は示されておらず、またクロナゼパム(CZP)の表示されている治療域の血中濃度は、実際の感触よりは著しく高いと感じる。

C. 半減期(T_{1/2})

薬がどのくらい長く効くかの目安であり、何回の分服にするかを定める基準となる。フェノバルビタール(PB)のように半減期が著しく長いものは1日1回でもよいが、ガバペンチン(GBP)のように短いものは1日3回必要となる。次項のピーク時間と合わせて、発作がおりやすい時間に血中濃度を高くするのに重要である。

また、薬の開始・増量時の効果判定と血中濃度測定は定常状態で行うが、定常状態に達する時間は半減期の5倍とされているので、定常状態までの時間を推定するのも重要である(図1)。半減期が短い薬は1週間でも効果判定、血中濃度測定できるが、半減期が長いものは1週間では判

発作の好発時間	薬理特性と服用のし方	抗てんかん薬の例
朝起きて間もなく	夜遅くに半減期+ピーク時間が長い薬	PB, ZNS, KBr, VPA-R, ESM, CLZ, LTG,
朝起きて1時間前後	朝起きてすぐにピーク時間が短い薬	CLB, CLZ, LEV
午前中	朝食後に3~4時間前後でピークになる薬	CBZ, PHT, ZNS, VPA, ESM, GBP, TPM, LTG
夕方	朝食後にピーク時間が長い薬	PB, KBr, VPA-R, PHT, CBZ
入眠時	ピーク時間が入眠時になるように服用する時間を調節	種々

発作型、てんかん症候群による薬剤選択の上で、ピーク時間と半減期を考慮

(須貝⁵⁾より改変)

一般名 (略号)	タンパク 結合率	おもな 代謝部位	腎障害時 の調節	肝障害時の調節	母の血中濃度に対する 母乳中濃度%	母の血中濃度に対する 母乳乳児の血中濃度%	血中濃度測定 の意義
PB	40-55	肝 50-80% 腎 20-50%	少し減量	不要~少し減量	40-60	数十- >100 ^a	有用
PRM	10-20	肝 60-70% 腎 30-40%	少し減量	—	40-96	数十 ^a	有用
CBZ	75-85	肝	不要	減量	17-69	少量	有用
PHT	87-93	肝	不要	不要~少し減量	6-69	少量	非常に有用
ZNS	<.50-55	肝 >70% 腎 <30%	減量	減量	84-102	—	やや有用
VPA	80-93	肝大部分 腎 1-3%	不要	不要~少し減量	1-10	4-12	有用
ESM	0-<10	肝 80-90% 腎 10-20%	不要	減量	77-100	30-50	有用
CZP	80-90	肝	不要	減量	少量	極少量	限定的
NZP	86	肝	不要	不要	少量	極少量	限定的
DZP	96-99	肝	不要	減量	10-50	極少量	限定的
CLB	85	肝	不要	減量	36	極少量	限定的
CLZ	96-98	肝	不要	減量	15-50	極少量	限定的
AZM	90-95	腎	(減量)	不要	—	—	
KBr	0	腎	(減量)	不要	—	—	
GBP	0	腎	減量	不要	73-140	少量	ある程度有用
TPM	15	肝 20-50% 腎 50-80%	減量	減量	88-121	10-20	ある程度有用
LTG	55	肝大部分	不要	減量	47-77	25	有用
LEV	0	肝 27% 腎 66%	減量	不要	70-140	—	やや限定的

—: 不明, a: 母乳乳児に鎮静や行動異常を生じる恐れあり, 要注意

(文献1~3より作成)

定できず, 2週間以降の状態で判定することになる。したがって, 増量期間を決めるのにも半減期は重要であり, 半減期が短いものは1週間ごとに増量可能であるが, 長いものは2週間ごとあるいはそれ以上で増量する。

減量・中止時には半減期の5倍でほぼ97%除去されるので, 減量・中止時の影響がいつまで残るかの目安にもなる。

D. ピーク時間(Tmax)

服用してからどのくらい早く効くかの目安であり, たとえば, 午前中の早くに発作がおこる場合はCLB(30分~2時間)やレベチラセタム(LEV)(1.3時間)のように早くピークに達する薬を朝に用い, 明け方の発作がある場合はPB(5~15時間)やバルプロ酸(VPA)の徐放剤(7.5~15時間)のようにピーク時間が長いものを夜に用いる。

服用してから血中濃度が半減する時間はピーク時間+半

減期であるので, 発作型やてんかん症候群による薬剤選択の上で, 発作がおこりやすい時間に血中濃度を高くするためにピーク時間と半減期を考慮する(表2)。

2. 薬物動態に影響を与える要因

A. 抗てんかん薬の代謝の年齢による変化

小児では抗てんかん薬の代謝が年齢によって変化する。薬の代謝は乳幼児期にはもっとも早く, 成人の3~4倍にもなり, 新生児期を除くと, 年齢が若いほどある血中濃度を得るのに必要な体重1kg当たりの投与量は多く, 半減期とピーク時間は短くなる。思春期以降はほぼ成人と同様になる。このため, 年齢が若いほど分服回数が多くなり, 定常状態に至る時間が短く, 減量・中止時に除去される時間も短くなる。ただし, 若年ほど個人間の変動も大きい

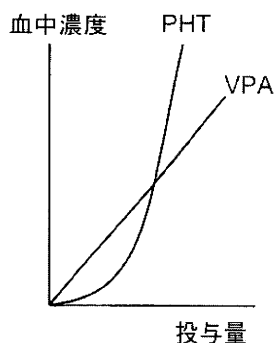


図 2 フェニトインの血中濃度

フェニトインの血中濃度の上昇は対数増加し、非直線的である。血中濃度が5 $\mu\text{g/ml}$ 前後まではほぼ直線的に増加するがなかなか上昇せず、それ以降は対数的に急上昇する。

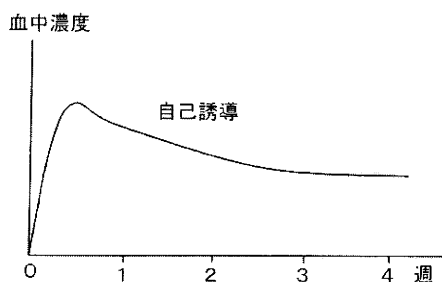


図 3 カルバマゼピンの血中濃度

カルバマゼピンの血中濃度の上昇は非直線的であり、開始後3~4日(成人10日以内)は急に上昇するが、以後、代謝酵素の自己誘導により徐々に下降し、2~6週間定常状態になる。

で、血中濃度や効果、副作用をチェックする必要がある。小学生以降では薬の代謝が徐々に遅くなるため、体重が増えて体重1kg当たりの薬の量は減少しても血中濃度はあまり下がらないので、細かな体重増加に応じた薬の増量は必要がないことが多い。

一方、高齢者では薬物代謝が低下し、半減期は長くなるので、通常量では血中濃度が上がりすぎ、副作用がおこる恐れがあり、低用量にする必要がある。またピーク時間も遅くなることを念頭において量や服用する時間を考慮する必要がある。

B. タンパク結合率(表3)

血中濃度はその薬剤のうちのタンパク結合型を測定しているが、抗てんかん作用を示すのは遊離型である。したがって、タンパク結合率が高い抗てんかん薬では低タンパク血

症では遊離型が増え、効果と副作用が増強する。また、遊離型が多くなれば一見血中濃度が高くなくてもけいれんが抑制され、あるいは副作用が出る。また、タンパク結合率は、後述のように母の抗てんかん薬の母乳への移行にもっとも大きく影響する。

C. おもな代謝部位と病的状態での対応(表3)

抗てんかん薬は腎または肝あるいは両者で代謝されるので、肝機能や腎機能の低下があると、抗てんかん薬の代謝(タンパク結合率、血中濃度、半減期)が変化し、血中濃度が上昇して中毒の危険が増すので、投与量の減量を考慮すべき場合がある。腎障害時にはゾニサミド(ZNS)、GBP、トピラマート(TPM)、LEV、肝障害時にはカルバマゼピン(CBZ)、エトサキシミド(ESM)、ベンゾジアゼピン系薬剤、TPM、ラモトリギン(LTG)の調節を要する。

D. 妊娠

一般には、妊娠すると血中濃度は低下する。特にフェニトイン(PHT)、PB、CBZ、VPA、LTGでは大幅に低下する。PHT、PB、CBZ、VPAはタンパク結合型が減少し、総血中濃度(結合型+遊離型)は、それぞれ56%、55%、42%、39%減少する。遊離型はPHT、PB、CBZでは、それぞれ31%、50%、11%減少するが、VPAでは22%増加する。血中濃度の低下は、PHT、PBでは妊娠の1期に、CBZは3期にもっとも低下し、VPAは妊娠全期を通じて低下する。LTGはクリアランスが89~330%も増加し、血中濃度が著明に低下して発作をおこす恐れがある。

E. 母乳への移行

授乳している女性では乳児への影響を考慮する必要がある(表3)。ただし、母乳中の濃度と、母乳摂取乳児の血中濃度は必ずしも平行しない(表3)。母の抗てんかん薬の母乳への移行にはタンパク結合率をもっとも大きく影響し、PHT、CBZ、VPAなどタンパク結合率が高いものは母乳への移行は無視しうるが、タンパク結合率が著しく低いESM、プリミドン(PRM)は母乳への移行が大きく、またPBは移行は中程度だが半減期が長い(特に新生児では薬物代謝が遅い)、母乳の新生児や乳児にその影響(鎮静、行動異常、離脱症状など)が出て、本人の治療や母の薬の減量・変更を要することがある。ZNS、LEVは母乳への移行が大きいのが、乳児の血中濃度に対する影響はわかっていない。