

201224114A (2/2)

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の前駆期-先行感
染症期の病態解明による障害防止研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

(2/2冊)

研究代表者 高橋幸利

平成25 (2013) 年 3月

IV 研究成果の刊行物・別刷

第2章 病理・病態生理

病 因

要 旨

てんかんの成因には、特発性、血管障害、先天性、外傷性などがあり、年齢により異なる割合を示す。特発性には、イオンチャネル遺伝子などの単一遺伝子異常によるものと多因子遺伝によるものがある。血管障害は高齢者に多く、先天性には、単一遺伝子異常によるものや胎児期の要因による脳形成障害などが含まれる。

はじめに

てんかんは多様な臨床特徴を示す疾患群から成り、さまざまな発作症状を呈し、さまざまな予後をとるが、その病因においても多様なものが存在する(図1)。大まかには“病因”-“電気生理的病態生理”-“臨床特徴”という関係軸が存在し、病因によりもたらされる構造的、機能的異常により、神経細胞・神経ネットワークの抑制系と興奮系のバランスが変化、あるいは神経ネットワーク再構成の結果として、興奮性が高まり発病する。しかし、病因とてんかん症候群(臨床特徴)には必ずしも1対1の対応がなく、結節性硬化症(TSC)が病因であってもWest症候群となる症例、局在関連性てんかんとなる症例などがあり、発作予後も症例ごとに多様であったりする。病因からてんかん発病の軸には、年齢(脳成熟)や障害部位などが影響すると考えている。

●キーワード

特発性てんかん
血管障害
限局性皮質異形性
海馬硬化
脳炎

病因の疫学データ

てんかんの病因は、基礎疾患が見あたらず遺伝性の素因が強いと考えられる ① 特発性と、中枢神経系に既知の障害あるいは推定される障害を持つ ② 症候性に分類される¹⁾(表1)。特発性のものには、単一遺伝子異常によるてんかん、多因子遺伝によるてんかんなどが含

図1. てんかんの病因から発病へのプロセス

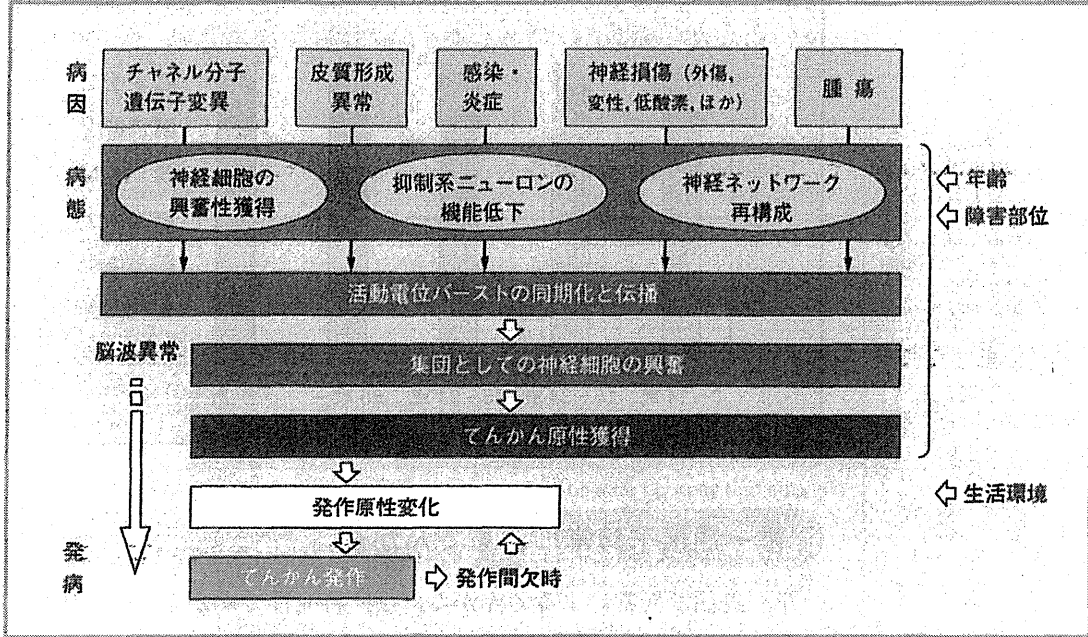


表1 てんかんの病因

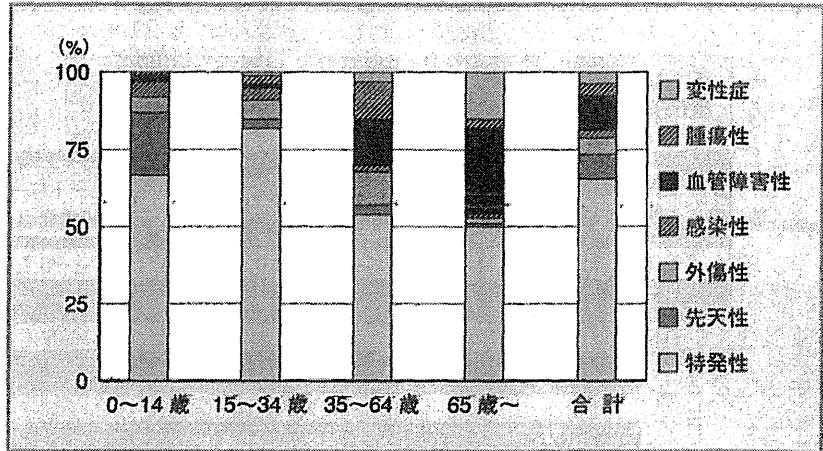
分類	
①特発性	単一遺伝子異常, 多因子遺伝, その他
②症候性	
先天性	中枢神経系奇形, 母斑症, 染色体異常, その他
外傷性	出産時外傷, 頭部外傷
感染性	脳炎・脳症
血管障害性	脳出血, 脳梗塞
腫瘍性	DNT, その他
変性症	アルツハイマー病, その他
その他	代謝性, 中毒性

DNT: 胚芽異形成性神経上皮腫瘍

まれる。特発性てんかんの大多数は多因子遺伝によるてんかんと推定されているが、多因子遺伝のメカニズムは、まだ解明されていない。

米国のデータ（全年齢帯）では、65.5% が特発性で遺伝子などの素因が関係するもの、10.9% が血管障害性、8% が先天性である。0～14歳の小児では先天性が20%と特発性に次いで多く、65歳以上では血管障害性（28%）変性症（15%）が特発性に次いで多い（図2）。代表的な病因について記述する。

に次いで多く、65歳以上では血管障害性（28%）変性症（15%）が特発性に次いで多い（図2）。代表的な病因について記述する。

図2 てんかんの発病年齢と病因 (文献²⁾より引用改変)

単一遺伝子異常によるてんかん

単一遺伝子異常によるてんかんには、特発性てんかんと、症候性てんかんがある。

1. イオンチャネル遺伝子

K^+ チャネル, Na^+ チャネル, Ca^{2+} チャネルなどのイオンチャネル遺伝子の異常でてんかんが起ることが知られている (表2)。

M型 K^+ チャネルは, *KCNQ2* と *KCNQ3* もしくは *KCNQ5* から成るヘテロマーにより構成される。*KCNQ2* または *KCNQ3* の変異により起る Benign familial neonatal seizures は良性家族性新生児けいれん (発作) と呼ばれ, 常染色体優性遺伝し, 生後数日頃に発作が群発する。発作型は部分発作, 無呼吸などさまざまである²⁾。遺伝子変異は *KCNQ2* が多くを占め, 変異により K^+ 電流が減少したり, K^+ チャネル数が減少したり, K^+ チャネルの開閉特性が変化したりすることで膜興奮性が高まり, 発作を起す³⁾。

Na^+ チャネル遺伝子異常で起るてんかんには, 乳児重症ミオクロニーてんかん (Dravet 症候群), generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+), Benign familial neonatal-infantile seizures などが知られている。

Dravet 症候群は, 乳児期早期から有熱けいれん重積で発病し, てんかん発作が難治に経過し, 1歳過ぎからは発達の遅れや, 自閉傾向, 軽度の失調が見られる疾患である。70~80% の患者は *SCN1A* とい

表2 単一遺伝子異常によるてんかん (文献⁴⁾より引用改変)

分類	遺伝子	遺伝子産物	臨床病型	文献
K ⁺ チャネル	<i>KCNQ2</i>	KV7.2	Benign familial neonatal seizures	Biervert et al., 1998
	<i>KCNQ3</i>	KV7.3	Benign familial neonatal seizures	Heron et al., 2002
	<i>KCNA1</i>	KV1.1	Focal epilepsy and episodic ataxia	Spauschus et al., 1999
Na ⁺ チャネル	<i>SCN1A</i>	NaV1.1	Dravet syndrome, GEFS +	Claes et al., 2001
	<i>SCN1B</i>	β 1 subunit	GEFS +	Wallace et al., 1998
	<i>SCN2A</i>	NaV1.2	Benign familial neonatal-infantile seizures	Heron et al., 2002
Ca ²⁺ チャネル	<i>CACNA1A</i>	CaV2.1	Absence epilepsy and episodic ataxia	Jouveneau et al., 2001
GABA 受容体	<i>GABRG2</i>	γ 2 subunit	GEFS +, Childhood absence epilepsy with febrile seizures	Baulac et al., 2001 Wallace et al., 2001
	<i>GABRA1</i>	α 1 subunit	Juvenile myoclonic epilepsy	Cossette et al., 2002
nACh 受容体	<i>CHRNA4</i>	α 4 subunit	Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	Steinlein et al., 1995
	<i>CHRNA2</i>	α 2 subunit	Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	De Fuscio et al., 2000
	<i>CHRNA2</i>	α 2 subunit	Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	Aridon et al., 2006
シナプスタンパク	<i>STXBP1</i>	Syntaxin binding protein 1	Ohtahara syndrome	Saito et al., 2008
	<i>LGII</i>	Leucine-rich repeat protein	Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features	Gu et al., 2002
	<i>CASK</i>	Peripheral plasma membrane protein CASK	West syndrome, SGE, etc.	Burglen L, 2012
脳形成	<i>ARX</i>	Aristaless-related homeobox protein	Ohtahara syndrome, X-linked infantile spasms, X-linked myoclonic epilepsy	Kato et al., 2007 Stromme et al., 2002
	<i>CDKL5</i>	cyclin-dependent kinase-like 5	Early onset atypical spasms	Kalscheuer et al., 2003
	<i>PCDH19</i>	protocadherin	Epilepsy and mental retardation limited to females	Dibbens et al., 2008
トランスポーター	<i>SLC2A1</i>	glucose transporter type 1	Early-onset absence epilepsy, Epilepsy with paroxysmal exercise-induced dyskinesia	Suls et al., 2009 Suls et al., 2008

GEFS + : generalized epilepsy with febrile seizure plus, SGE : 症候性全般てんかん

う電位依存性 Na^+ チャネルサブユニットの遺伝子変異（ナンセンス変異，ミスセンス変異，スプライス異常など）を有する⁹⁾。2～3%の患者は *SCN1A* のエクソン単位あるいは遺伝子単位の大きな欠損があり，直接塩基配列決定法では診断できず，multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法が必要な場合がある。電位依存性 Na^+ チャネルは数個のサブユニットからできており，その中心の孔を Na^+ が通過する。*SCN1A* の変異の多くがチャネル機能の喪失 (loss of function) を起し， Na^+ が通過できなくなっている。*SCN1A* は抑制性介在ニューロンに発現しており，その loss of function は介在ニューロンによる抑制機構を抑制するため，錐体ニューロンなどの興奮性が高まるものと予想されている⁹⁾。遺伝子異常の質的違いでは説明できない重症度の違いがあり，ほかの遺伝子の影響や遺伝背景の影響などが検討されている。最近，Dravet 症候群では脳症に罹患しやすいことが明らかとなり，有熱時に発作が重積群発するときには注意を要する⁹⁾。

2. シナプスタンパク・脳形成関連遺伝子

STXBPI, *LGII*, *CASK*, *ARX*, *CDKL5*, *PCDH19* などの遺伝子によるてんかんが最近明らかになってきた (表2)。これらの遺伝子の機能は不明な点もあるが，脳形成やシナプス機能に関与していると考えられ，*LGII* 以外の遺伝子変異によるてんかんでは，重度の障害を合併しやすい。

サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん脳症 (EIEE) は大田原症候群として知られるが，その 30% がシナプスタンパクである *STXBPI* の減少が原因と分かり，今後てんかん発病までの病態解明が期待される⁹⁾。

ARX 異常によるてんかんの臨床特徴は幅広く，大田原症候群，X連鎖 West 症候群，X連鎖ミオクロニーてんかんなどが知られ，脳奇形の有無なども異質性がある⁹⁾。*ARX* は脳の発生・発達に幅広く関与する遺伝子である。

CASK 異常症によるてんかんも臨床特徴は幅広いが，発達遅滞，たまご型顔貌，大きな耳介があり，画像では脳幹・小脳の低形成があり，脳梁が保持されていることが特徴である。*CASK* は NMDA 型グルタミン酸受容体 (NR) サブユニットの1つ *NR 2B* (*GluRe2*) の

シナプス表面への発現に関与していることが明らかとなり¹⁰⁾、CASK異常症では発生過程、学習における障害の存在の可能性がある。

3. その他

結節性硬化症は West 症候群や局在関連性てんかんの病因として知られ、TSC1 遺伝子と TSC2 遺伝子が作り出すハマルチン、チュベリンが減少し、ほ乳類ラパマイシン標的タンパク (mTOR) を抑える力が弱くなる結果、腫瘍や、てんかん、自閉症などが起ってくると考えられている。

先天性代謝異常症の多くは単一遺伝子異常で起るが、症候性てんかんを合併することがあり、Gaucher 病のように、進行性ミオクローヌステんかんの病像を示すものや、症候性てんかん+退行という病像をとるものなど、異質性がある。

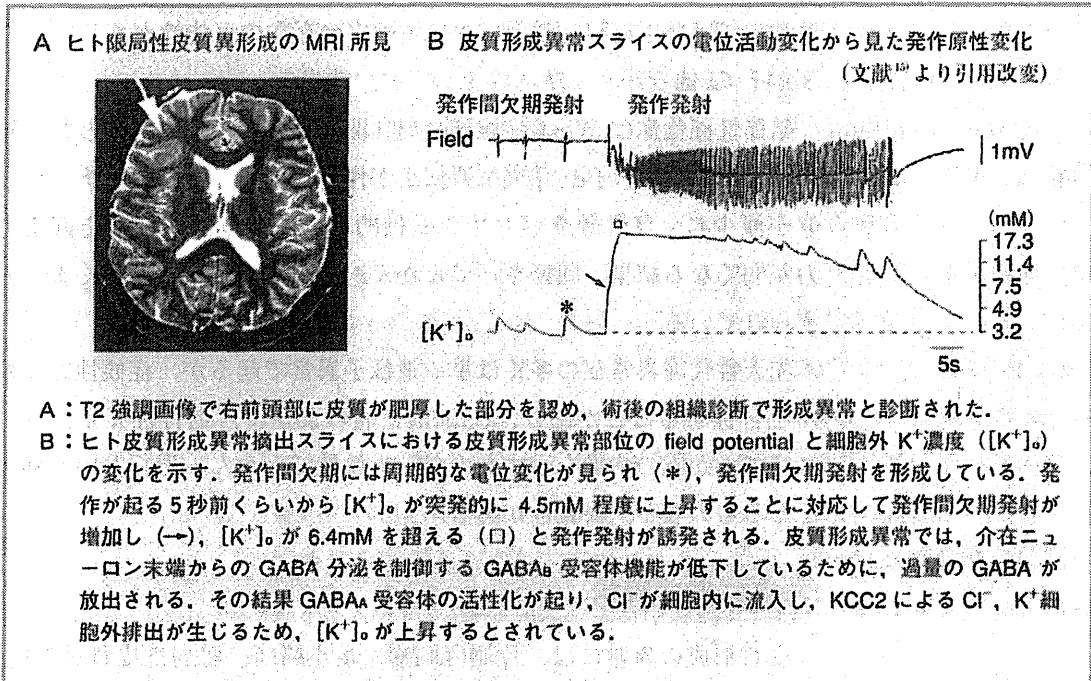
皮質形成異常

皮質形成の異常には、片側巨脳症、多小脳回、限局性皮質異形成、軽度皮質異形成、過誤腫、結節性異所性灰白質などがあり¹¹⁾、最もてんかんの原因として多いのが、限局性皮質異形成と思われる。これらは特に小児期発病の難治てんかんの原因として重要で、その診断に MRI が欠かせない (図 3)。限局性皮質異形成動物モデルにおいては、NR2B の発現が増加することが報告されている (図 4 A)¹²⁾。てんかん外科症例の皮質形成異常部位の解析では、NR2B と NR1 サブユニットから成る NMDA 型 GluR 複合体が PSD-95 と会合増加していることが分かっており、NR2B の発現量増加がニューロンの興奮性の獲得に寄与している可能性がある (図 4 B)¹³⁾。最近、限局性皮質異形成 2 型では先天免疫、獲得免疫のてんかん病態への関与が報告されている¹⁴⁾。皮質形成異常の一部は、単一遺伝子異常によることが明らかになってきている。

内側側頭葉 (海馬) 硬化

成人の難治てんかんの代表格である内側側頭葉てんかんは、海馬ニューロンの脱落とグリアの増殖を特徴とする。小児期の有熱けいれん重積後、数年以上経過して発病することが知られているが、必ずしも因果関係が証明されているわけではない。てんかん原性獲得過程には、

図3 限局性皮質異形成とてんかん



シナプス再構成, GABA 作動性介在ニューロンの機能低下, GluR の発現量変化など, 神経ネットワークの変化による興奮性の獲得が関与しているとされている (図5)。ヒト側頭葉てんかん症例の組織における GluR の発現量の検討からは, 歯状回顆粒細胞の GluR1 および NR2 の mRNA 発現量が最も増加していて, 相対的に GluR2 の発現が低下している。これらのことが, 興奮性の獲得, 同期化, 発作につながっているとされている (図5)¹⁶⁾。重積発作後に CA3 の錐体細胞・苔状細胞は細胞死に陥り, 苔状線維は歯状回顆粒細胞の樹状突起に神経連絡をするようになり, シナプスの再構成が起り, 興奮性ループができることになる (図6)¹⁷⁾¹⁸⁾。これらの過程には c-fos などの最初期遺伝子, NGF・BDNF などの成長因子, Fyn などの非受容体型チロシンキナーゼなどが関与している¹⁹⁾。

図4 皮質形成異常のNMDAR 発現変化

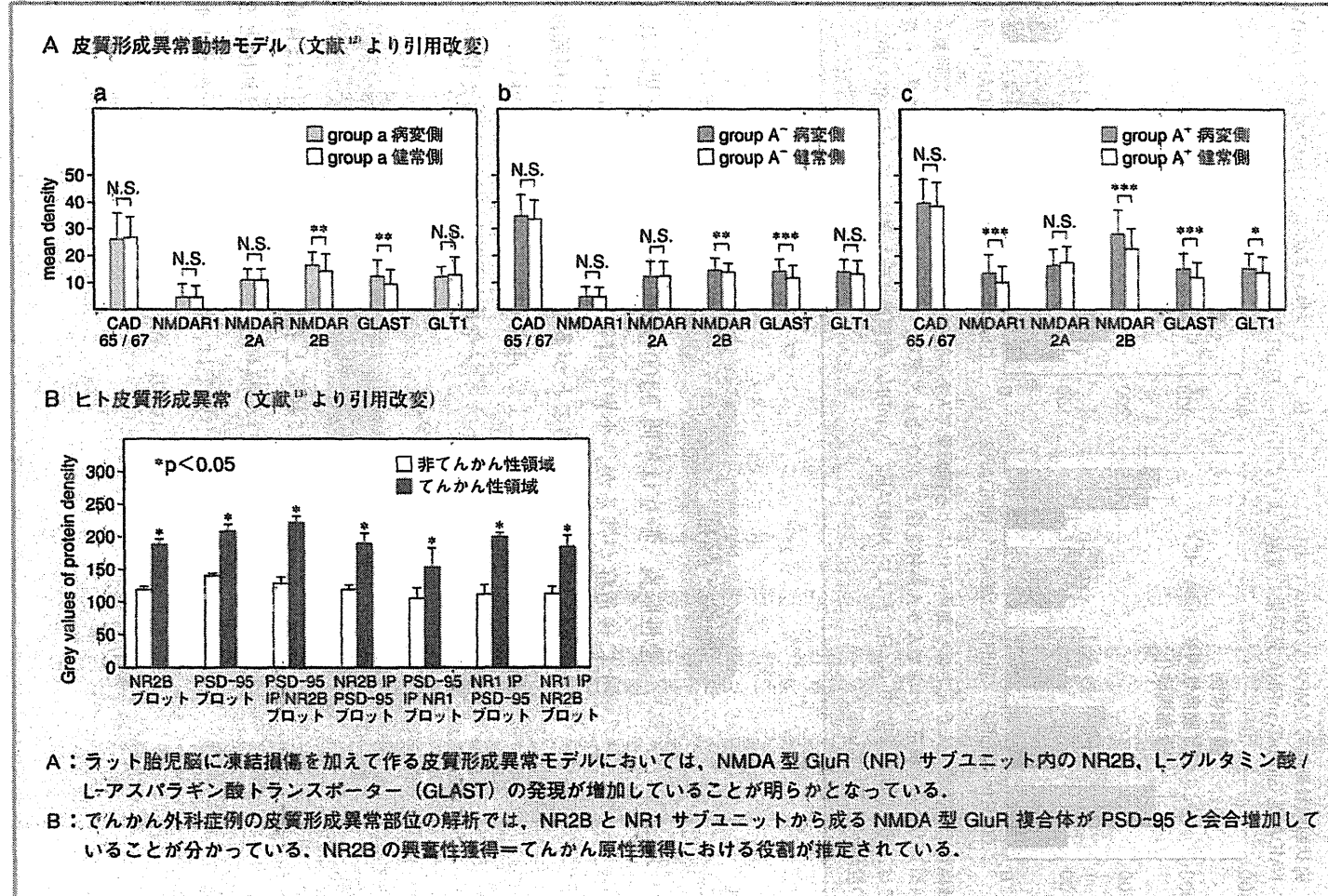
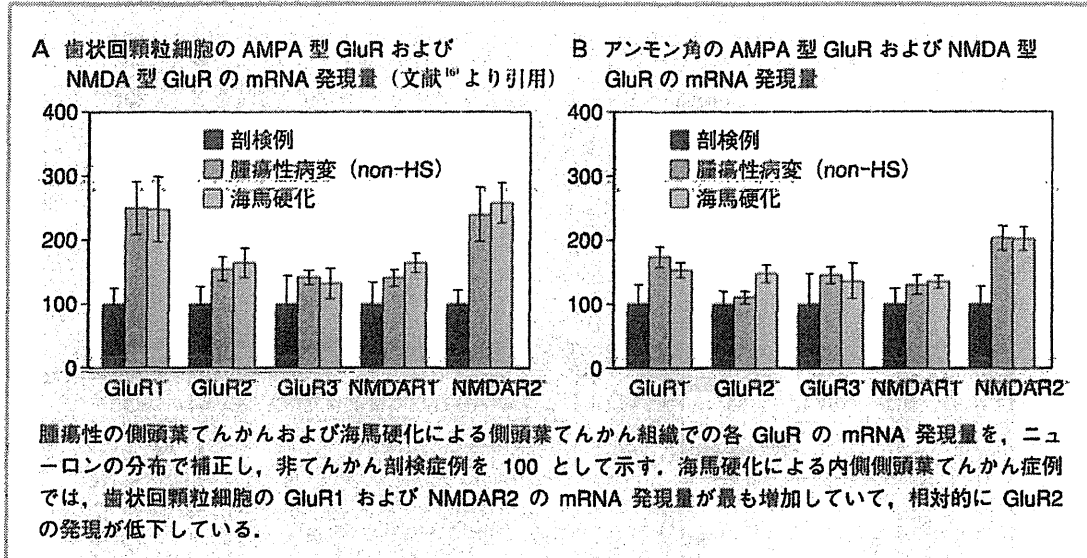


図5 海馬硬化とてんかん



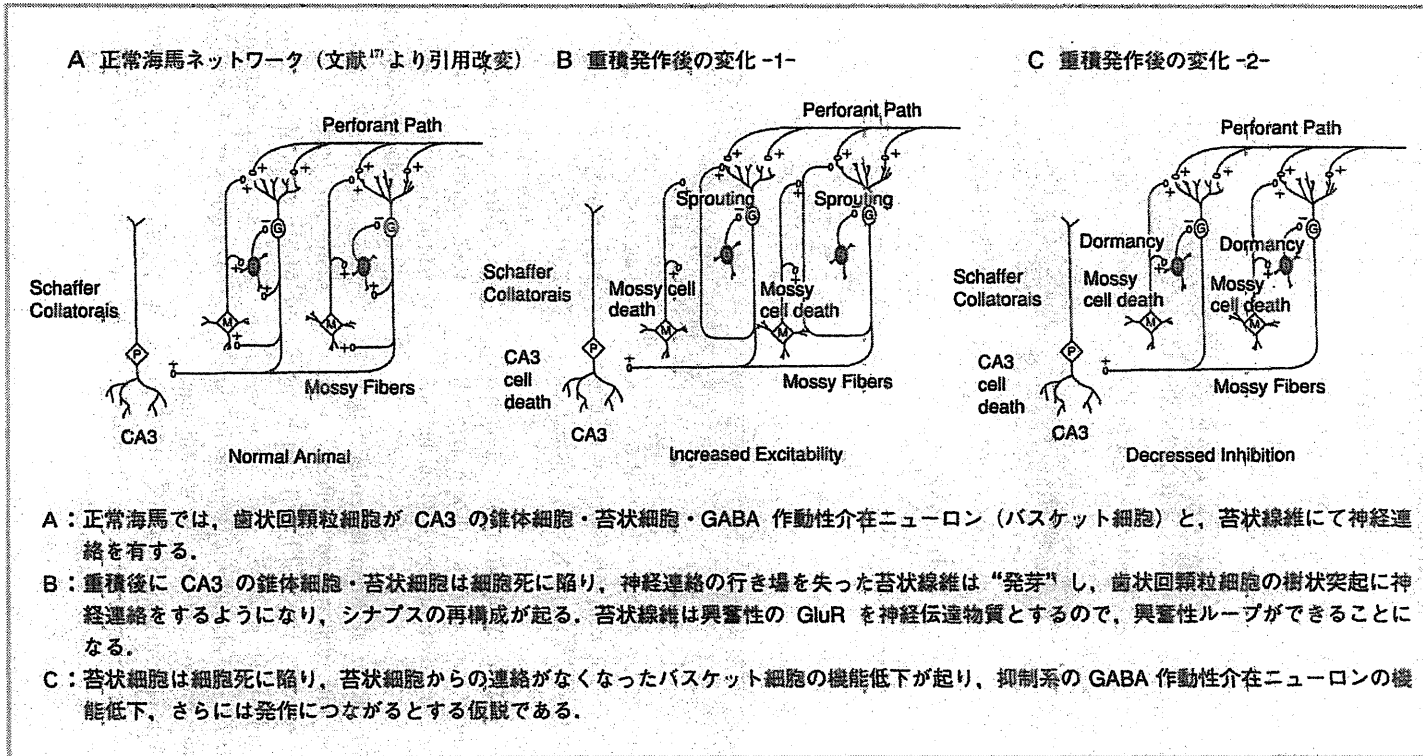
脳炎・脳症

急性脳炎・脳症は年間 3,100 人程度発病していると思われ、半数以上に後遺症が残るが、小児の経過観察データでは 16.4% にてんかんが出現し²⁰、難治となることが多く、精神症状などの出現頻度も高い。病態は神経細胞脱落による通常のでんかん病態以外に、抗 NR2B (GluR2) 抗体やサイトカインや血液脳関門因子などが関与していると、我々は推定している。

脳血管障害

脳梗塞では、胎児期に起ると孔脳症を呈し、周産期には片麻痺を呈し、高齢者では無症候性の脳梗塞となり、てんかんの病因となることがある。もやもや病の小児では、脳梗塞を来すことがある。血管奇形では、脳動静脈奇形、Sturge-Weber syndrome など、てんかんが起りうる。

図6 神経ネットワークの変化による興奮性の獲得



低酸素性脳障害

周産期の低酸素性脳障害では、アポトーシスがてんかんの発病につながると考えられている。重症例では5例中3例でてんかんが起ったという報告がある²¹⁾。

頭部外傷

頭部外傷の4%にてんかんが起るとされている²²⁾。

脳腫瘍

小児脳腫瘍の1～2%、成人脳腫瘍の20～70%にてんかんが起るとされている²²⁾。

高橋 幸利・植田 佑樹・保立麻美子

文 献

- 1) 高橋幸利: てんかんの捉え方, 小児てんかん診療マニュアル 改訂第2版増補版 (藤原建樹監, 高橋幸利編), pp2-8, 診断と治療社, 東京, 2012.
- 2) Hauser WA, et al: Incidence of Epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34 (3): 453-468, 1993.
- 3) Scheffer IE, et al: Neonatal epilepsy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia* 46 (Suppl 10): 41-47, 2005.
- 4) Ottman R, et al: Genetic testing in the epilepsies-Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 51 (4): 655-670, 2010.
- 5) Marini C, et al: The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 52 (Suppl 2): 24-29, 2011.
- 6) Ogiwara I, et al: Nav1.1 Localizes to Axons of Parvalbumin-Positive Inhibitory Interneurons: A Circuit Basis for Epileptic Seizures in Mice Carrying an Scn1a Gene Mutation. *J Neurosci* 27 (22): 5903-5914, 2007.
- 7) Okumura A, et al: Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. *Epilepsia* 53 (1): 79-86, 2012.
- 8) Saitsu H, et al: STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 51 (12): 2397-2405, 2010.
- 9) Mastrangelo M, et al: Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol* 46 (1): 24-31, 2012.
- 10) Jeyifous O, et al: SAP97 and CASK mediate sorting of NMDA receptors through a previously unknown secretory pathway. *Nat Neurosci* 12 (8): 1011-1019, 2009.
- 11) Blümcke I, et al: Malformations of cortical development and epilepsies: neuropatholog-

- ical findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 11 (3): 181-193, 2009.
- 12) Takase K, et al: Prenatal freeze lesioning produces epileptogenic focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 49 (6): 997-1010, 2008.
- 13) Ying Z, et al: Increased Numbers of Coassembled PSD-95 to NMDA-receptor Subunits NR2B and NR1 in Human Epileptic Cortical Dysplasia. *Epilepsia* 45 (4): 314-321, 2004.
- 14) Iyer A, et al: Evaluation of the innate and adaptive immunity in type I and type II focal cortical dysplasias. *Epilepsia* 51 (9): 1763-1773, 2010.
- 15) D'Antuono M, et al: GABA_A receptor-dependent synchronization leads to ictogenesis in the human dysplastic cortex. *Brain* 127: 1626-1640, 2004.
- 16) Mathern GW, et al: Human hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Brain* 120: 1937-1959, 1997.
- 17) Holmes GL: Epilepsy in the Developing Brain: Lessons from the Laboratory and Clinic. *Epilepsia* 38 (1): 12-30, 1997.
- 18) 高橋幸利, 他: 小児疾患診療のための病態生理 2, てんかん. 小児内増刊号 41: 728-734, 2009.
- 19) 大森京子, 他: てんかん発現の分子機構: 難治性てんかん治療薬開発に向けて. *日薬理誌* 114: 161-168, 1999.
- 20) Lee WT, et al: Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: A hospital-based study in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol* 11: 302-309, 2007.
- 21) Pisani F, et al: Development of epilepsy in newborns with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal seizures. *Brain Dev* 31 (1): 64-68, 2009.
- 22) Aetiology of Epilepsy, *Epilepsia* 44 (Suppl. 6): 21-22, 2003.

2-1

新規発病症例の抗てんかん薬選択：小児

最上 友紀子・高橋 幸利

1

はじめに

てんかん患者の多くが小児期に発病する。てんかん罹患率は小児と高齢者で高く 100/100,000 人/年くらいである¹⁾。1992 年のフィンランド Tampere 大学の調査によると、15 歳以下の小児のてんかん有病率は 3.94/1,000 人であり、発作型は全般発作が 44%、部分発作が 43%、全般発作と部分発作を併せ持つ例が 9% であり、0~5 歳は全般発作、6~15 歳は部分発作が多かった²⁾。国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy : ILAE) のてんかん分類 (1989 年) では全般てんかんが 48%、部分てんかんが 41% であり、0~5 歳は全般てんかんが多く、6~15 歳は部分てんかんが多かった (表 1)。小児のてんかんでは 70~80% が寛解するが、20~30% は難治に経過する³⁾。特発性部分てんかん (中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん (BECT), 良性後頭葉てんかん), 特発性全般てんかん (良性乳児けいれん, 小児欠神てんかん, 若年欠神てんかん, 若年ミオクロニーてんかん, 覚醒時大発作てんかん) などは、経過が良好である^{2,3)}。

2

薬剤治療・調整の基本

ILAE, 米国てんかん学会 (American Epilepsy Society : AES) と米国神経学会 (American Academy of Neurology : AAN), 英国の NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) から薬剤選択のガイドラインが出ている。わが国で未承認のため使用できない薬剤も含まれるが、選択の参考になる。わが国では、日本てんかん学会が「小児てんかんの包括的治療ガイドライン」⁴⁾ 「新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン」⁵⁾ をホームページで公開している。

●発作型による薬剤選択が基本

新規発病症例の抗てんかん薬の選択は、基本的にはてんかん発作型に合わせて行う (表 2, 表 3)^{6,7)} が、てんかん症候群も加味して (表 4) 総合的に判断する⁷⁾。抗てんかん薬の非特異的な副作用として、①眠気、ふらつき、②アレルギー (発熱、発疹など)、③肝機能障害、④血液障害 (貧血、白血球、血小板減少)、⑤消化器症状 (嘔気・嘔吐、下痢・便秘、胃部不快感、食欲不振) などがある。また、抗てんかん薬に特異的な副作用も知られている (表 5) 患者背景 (年齢、性別、基礎疾患、精神運動発達の状態、発達障害など) によっては、これら副作用の観点から使用を控える、もしくは注意して用いる薬剤がある。例えば、幼児・学童にフェノバルビタール (PB) やベンゾジアゼピン系薬剤 (BZP) を使用すると、多動・衝動性の悪化、集中力の低下を認めることがあり、発達に影響することもある。BZP は気道分泌の増加、筋緊張の低下をきたすことがあ

表1 主なてんかん分類と各年齢群における頻度

てんかん分類	0～5歳	6～10歳	11～15歳	合計
1. 局在関連性てんかん	21%	45%	47%	41%
1.1 特発性	—	10%	11%	8%
中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん	—	4%	8%	5%
良性後頭葉てんかん	—	5%	1%	3%
1.2 症候性	8%	10%	13%	11%
1.3 潜因性	13%	25%	24%	22%
2. 全般てんかん	66%	45%	43%	48%
2.1 特発性	27%	15%	26%	23%
良性家族性新生児けいれん	3%	—	—	1%
良性新生児けいれん	3%	—	—	1%
欠神てんかん	6%	6%	7%	6%
若年欠神てんかん	—	—	4%	2%
若年ミオクロニーてんかん	—	—	4%	2%
覚醒時大発作てんかん	—	2%	1%	1%
その他	15%	7%	11%	10%
2.2 症候性あるいは潜因性	18%	18%	9%	14%
West 症候群	15%	9%	3%	8%
Lennox-Gastaut 症候群	—	3%	2%	2%
ミオクロニー失立発作てんかん	3%	5%	3%	4%
ミオクロニー欠神てんかん	—	2%	—	1%
2.3 症候性	21%	11%	8%	12%
3. 未決定てんかん	—	1%	3%	2%
Landau-Kleffner 症候群	—	1%	3%	2%
4. 未分類てんかん	13%	10%	8%	10%

(Eriksson KJ, Koivikko MJ : Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndrome in children. *Epilepsia* 38 : 1279, 1997)

り、重症心身障害児では特に注意が必要である。また、一部のてんかん発作型やてんかん症候群では、発作が悪化する抗てんかん薬が知られている(表6)。抗てんかん薬の必要性とともに、患者背景や副作用について患者・家族と相談のうえ、薬剤選択を行っていく必要がある。

●単剤での治療開始が基本

抗てんかん薬は原則として、単剤で治療を開始する。薬剤の導入に際しては、眠気・ふらつきなどの副作用に注意を払いながら、少量より開始する。薬剤ごとに半減期が異なるが、おおむね維持用量の1/10～1/3の量で開始する(各抗てんかん薬の開始投与量は本書前見開き p. II を参照されたい)。半減期が長い薬剤[PB, フェニトイン(PHT), ゾニサミド(ZNS)]は比較的多めの量で始めることも可能である。一方、眠気やふらつきの症状の出やすい薬剤[カルバマゼピン(CBZ), BZP系薬剤]は導入時にごく少量より開始するのが望ましく、CBZにおいては投与開始3～5週

表2 ILAE 治療ガイドラインの発作型による抗てんかん薬選択

発作型・てんかん症候群	レベルA	レベルB	レベルC	レベルD
部分発作	OXC	—	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA	LTG, VGB
全般強直間代発作	—	—	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA	OXC
小児欠神経発作	—	—	ESM, LTG, VPA	—
若年ミオクロニー発作	—	—	—	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	—	—	CBZ, VPA	GBP, ST

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

(Glauser T, Ben-Mendchem E, Bourgeois B, et al.: ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 47 : 1094-1120, 2006)

表3 NICE (National Institute for Clinical Excellence) 2012 ガイドラインでの発作型による抗てんかん薬の選択

発作型	第一選択薬	第二選択薬	付加薬
部分発作	CBZ or LTG	LEV, OXC, VPA	CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, OXC, VPA or TPM
全般性強直間代発作	VPA, VPA が不適切なときは LTG	CBZ, OXC	CLB, LTG, LEV, VPA or TPM
欠神経発作	ESM or VPA	LTG	ESM, VPA LTG の組み合わせ
ミオクロニー発作	VPA	LEV or TPM	LEV, VPA or TPM > CLB, CZP, piracetam or ZNS
強直発作, 脱力発作	VPA	LTG	RFN, TPM
Infantile spasms	TS 以外の症例 : Steroid or VGB TS 症例 : VGB	TS 症例 : Steroid	

TS (tuberous sclerosis) : 結節性硬化症

(The epilepsies : diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137, 2012)

後に薬物代謝酵素の自己誘導により血中濃度が低下することがあるので，注意が必要である。

●治療薬物モニタリングによる薬剤投与量の調整

発作が開始量(前見開き p. II [小児], 後見開き p. VI [成人] 参照)で抑制できない場合, 副作用に注意しながら徐々に増量していくが, 維持用量や有効血中濃度以下であっても発作抑制が得られている場合は, それ以上の増量は不要である。効果が不十分で増量するときには, 眠気などの副作用の確認をしながら, 服用量, その他の症状の変化(行動・学習面, 食欲や睡眠などの日常生活)を加味しながら, 血中濃度を指標として用量を変更する。一定の濃度に安定するまでに半減期の約 5 倍の時間を要するので, 薬剤ごとに異なるが, 1~4 週以上の経過をみながら変更する。副作用が強い場合には増量を保留する, もしくは減量して改善するかを確認する。

表 4 NICE(National Institute for Clinical Excellence)2012 ガイドラインのてんかん症候群による抗てんかん薬選択

てんかん症候群	第一選択薬	第二選択薬	付加薬
小児欠神てんかん, 若年欠神てんかん	ESM or VPA	LTG	ESM, VPA and LTG の組み合わせ
若年ミオクロニーてんかん	VPA	LTG, LEV, TPM	LTG, LEV, VPA, TPM > CLB, CZP, ZNS
特発性全般てんかん (GTCS 主体など)	VPA, VPA が不適切なときは LTG	TPM	LTG, LEV, VPA, TPM > CLB, CZP, ZNS
中心・側頭部に棘波をもつ 良性小児てんかん, Panayiotopoulos 症候群, 遅発性小児後頭葉てんかん (Gastaut 型)	CBZ or LTG	LEV, OXC or VPA	CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, OXC, VPA, or TPM
Dravet 症候群	VPA or TPM	CLB or STP	
Lennox-Gastaut 症候群	VPA	LTG	RFM, TPM > FBM

(The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137, 2012)

表 5 各抗てんかん薬に特異的な副作用

抗てんかん薬	特異的な副作用
VPA	肝機能障害, 高アンモニア血症, 体重増加, 食欲亢進, 脱毛, 催奇形性
CBZ	薬疹, 眠気, 音階知覚異常
PHT	歯肉腫脹, 多毛, 中毒量で嘔吐, ふらつき, 眼振
PB	行動異常(多動, 不穏), 眠気
ZNS, TPM	不機嫌, 活動性低下, 発汗障害, 食欲低下
BZP	不機嫌, 筋緊張低下, 気道分泌物増加, 眠気
LTG	薬疹

●各薬剤の投与量と血中濃度の関係を理解して調整する

薬剤の用量と血中濃度との関係は薬剤ごとに異なる。PB は薬剤の用量と血中濃度との関係が直線関係であるが、バルプロ酸(VPA)や CBZ は薬剤の増量にもかかわらず一定以上に血中濃度が上がりにくい(図)。VPA は血漿蛋白結合が飽和し、CBZ は薬物代謝酵素の自己誘導が起るためと考えられている。一方、PHT は至適用量幅が狭く、ある程度以上の用量での増減により血中濃度が大きく変動することがあり、血中濃度をみながら慎重に調整する必要がある。PHT はある程度の薬剤血中濃度で肝代謝が飽和するためと考えられている。

●第一選択薬が無効のときは第二選択薬へ

一般的な最大維持用量、有効血中濃度に達したにもかかわらず効果が不十分な場合には、第二選択薬への置き換えを行う(表 3, 表 4)。多剤併用になると副作用の増強、発作やその他の症状の増悪の誘因にもなるため、基本的に 2 剤目も単剤治療を行う。小児では薬剤代謝が活発で半減期が成人より短縮することが多く、成長とともに薬物代謝が低下し、濃度が上昇することがあ

表6 発作が増悪する可能性のある抗てんかん薬

発作型とてんかん症候群	発作が増悪する可能性のある抗てんかん薬
欠伸発作	PB, CBZ, PHT, GBP, OXC, PRG, TGB, VGB
ミオクローニー発作	CBZ, LTG, GBP, OXC, PRG, TGB, VGB
強直発作	ESM, CZP, NZP, CLB
Dravet 症候群	CBZ, LTG, PB
進行性ミオクローヌステんかん	PHT
CSWS, ABPE	CBZ, PB

CSWS (epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep), ABPE (atypical benign partial epilepsy of childhood)

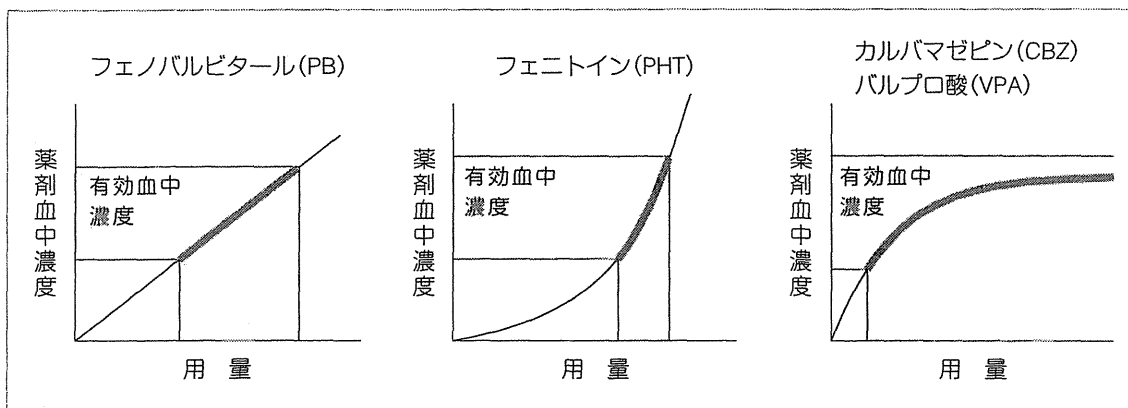


図 抗てんかん薬の用量と血中濃度の関係

る。2~3種類の抗てんかん薬の単剤治療で発作抑制されない時には、付加薬(表3, 表4)を用いた併用療法を検討する。

3

各論

●小児欠伸てんかん(childhood absence epilepsy : CAE)

第一選択薬はVPAとエトスクシミド(ESM)であり、約80%の症例で発作は消失する。VPAは思春期に起こりやすい全般強直間代性発作(generalized tonic-clonic seizure : GTCS)にも有効であるが、ESMはGTCSに対する効果は乏しい⁹⁾。第二選択薬はラモトリギン(LTG)である⁹⁾。VPA, ESM, LTGの効果はほぼ同等であるが、LTGに比べVPAで効果が早くみられるという報告がある¹⁰⁾(表7)。PHT, PB, CBZは効果がなく、発作を増悪させることがある。高用量VPAには催奇形性の問題があり、妊娠可能年齢の女性では注意を要する。発作が消失し、脳波異常も消失すれば、2年程度の内服後、抗てんかん薬の漸減中止ができる症例が多い。

表7 小児欠神てんかんにおける抗てんかん薬の治療効果

抗てんかん薬	研究方法	効果	文献
VPA	無作為割り付け	SFR 88%	Glauser TA, et al. : NEJM 362 : 790-799, 2010
	非盲検 割り付け	SFR 68%(12か月)	Coppola G, et al. : Epilepsia 45 : 1049-1053, 2004
ESM	無作為割り付け	SFR 86%	Glauser TA, et al. : NEJM 362 : 790-799, 2010
LTG	無作為割り付け	SFR 53%	Glauser TA, et al. : NEJM 362 : 790-799, 2010
	非盲検 割り付け	SFR 53%(12か月)	Coppola G, et al. : Epilepsia 45 : 1049-1053, 2004
LEV	二重盲検-非盲検	SFR 18%	Fattore C, et al. : Epilepsia 52 : 802-809, 2011

SFR(%) (seizure free rate) : 発作が完全に抑制された症例の頻度

●若年ミオクロニーてんかん(juvenile myoclonic epilepsy : JME)

第一選択薬はVPAである¹¹⁾。VPAはGTCSにも有効であるが、効果が不十分な症例に対しては、LTG、LEV、トピラマート(TPM)を使うこともある。ミオクロニー発作に対しては、クロナゼパム(CZP)も効果があり、少量の単剤でコントロールが良好な症例もある¹²⁾。CBZ、ガバペンチン(GBP)、PHT、OXCは効果がなく、発作を増悪させることがある。LTGは有効であるとする報告がある一方、ミオクロニー発作が悪化したとの報告があり、使用に際しては十分注意する必要がある¹³⁾(表8)。

●中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん(benign epilepsy of childhood with centro-temporal spikes : BECT)

年齢依存性で器質的脳病変を認めず、自然寛解しやすい良性のてんかんのため、無投薬で経過をみることもある。しかし、一部の症例でGTCSを合併する可能性が示唆され、少量の抗てんかん薬で効果が得られるため、少量単剤治療を行うことが多い。スルチアム(ST)の単剤治療が、発作だけでなく脳波も改善することが報告されている¹⁴⁾。GBPは有意差はなかったが比較的有効であった。また、CBZ、BZP、ZNS、VPA、PHT、PBでも発作は抑制されることが多い(表9)。しかし、一部の症例では、CBZ、PHTで効果がなく、発作が増悪したり、脳波異常が広汎化することもあり、投与後脳波検査を行う必要がある場合もある。思春期に至るころには、発作も脳波異常も消失し治癒することが多い。

●症候性局在関連性てんかん(symptomatic localization-related epilepsy)

ILAEのガイドラインでは部分発作に対してOXCが推奨されている。わが国では現在治験中であり、多くのエキスパートはカルバマゼピン(CBZ)で治療を開始する。CBZを2~4 mg/kg/dayで開始し、発作頻度を観察しながらゆっくり増量していく(前見開き p. II 参照)。いったん抑制された後、再発する場合には酵素自己誘導や効果の慣れの可能性を検討し、血中濃度(p. II 参照)をモニターしながら増量をしていく。副作用出現あるいは血中濃度が上限になった場合には、第二選択薬をLTG、LEV(小児治験中)、OXC、VPAから選択し、ゆっくり置き換えていく。