

表8 若年性ミオクロニー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	強直間代発作	ミオクロニー発作	欠伸発作	総合	文献
VPA	SFR 95%	SFR 93%	SFR 92%		Atakli D, et al. : Seizure 7 : 63-66, 1998
				SFR 75%	NICE guideline CG137 table 10-24
LTG	SFR 75%	SFR 78%		SFR 44%	NICE guideline CG137 table 10-26
				SFR 37%	Bodenstein-Sachar H, et al. : Acta Neurol Scand 124 : 22-27, 2011
TPM		AR 8%			Carrazona EJ, et al. : Neurology 56 : 1424, 2001
				SFR 30%	NICE guideline CG137 table 10-24
TPM	RR 73%	RR 75%	RR 80%	RR 73%	Biton V : Arch Neurol 62 : 1705-1708, 2005
	RR 56%				Biton V, et al. : Neurol 52 : 1330-1337, 1999
LEV	SFR 83%	SFR 64%		SFR 42%	NICE guideline CG137 table 10-26
	SFR 77%	SFR 76%	SFR 69%	SFR 80%	Sharpe DV, et al. : Seizure 17 : 64-68, 2008
LEV		SFR 24%		SFR 21%	NICE guideline CG137 table 10-28
	RR 72%				Berkovic SF, et al. : Neurol 69 : 1751-1760, 2007
CZP	SFR 40%	SFR 88%	SFR 0%	SFR 47%	Obeid T, et al. : Epilepsia 30 : 603-606, 1989
ZNS	SFR 70%	SFR 62%	SFR 39%	RR 80%	Kothare SV, et al. : Epileptic Disorder 6 : 267-270, 2004
CBZ				AR 65%	Genton P, et al. : Neurology 55 : 1106-1109, 2000
PHT				AR 29%	Genton P, et al. : Neurology 55 : 1106-1109, 2000

SFR(%) (seizure free rate) : 発作が完全に抑制された症例の頻度, RR(%) (responder rate) : 発作頻度が50%以下に減少した症例の頻度, AR(%) (aggravation rate) : 発作頻度が50%以上増加した症例の頻度, 総合 : すべての発作を総合した治療効果

表9 中心・側頭部に棘波をもつ良性小児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
ST	二重盲検	CR 81% (ST) CR 29% (Placebo) $p=0.00002$	Rating D, et al. : Epilepsia 41 : 1284-1288, 2000
	観察研究	SFR 67% DR 15%	Kramer U, et al. : J Child Neurol 17 : 913-915, 2002
GBP	二重盲検	Intent-to-treat analysis : $p=0.085$	Bourgeois BF : Epilepsia 41 : 1057-1058, 2000
CBZ	観察研究	SFR 74% DR 15% AR 5%	Kramer U, et al. : J Child Neurol 17 : 913-915, 2002
LEV	観察研究	SFR 43%	Verrotti A, et al. : Seizure 16 : 271-275, 2007

CR(%) (continuation rate) : 薬剤を維持投与している症例の頻度, SFR(%) (seizure free rate) : 発作が完全に抑制された症例の頻度, DR(%) (discontinuation rate) : 薬剤投与を中止した症例の頻度, AR(%) (aggravation rate) : 発作頻度が50%以上増加した症例の頻度

4

ガイドライン

- ・ Glauser T, Ben-Menachem 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
- ・ French JA, Kanher AM, Bautista J, et al. : Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I : treatment of new onset epilepsy : report of the Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* **62** : 1252-1260, 2004
- ・ National Institute for clinical excellence : New drugs for epilepsy in children.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ta079fullguidance.pdf>

文献

- 1) Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. : Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification : a prospective study. *Lancet Neurol* **4** : 627-634, 2005
- 2) Eriksson KJ, Koivikko MJ : Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* **38** : 1275-1282, 1997
- 3) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. : Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* **51** : 676-685, 2010
- 4) 日本てんかん学会 : 小児てんかんの包括的治療ガイドライン.
<http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/SHONI/pdf>
- 5) 日本てんかん学会 : 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.
http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/newaed_GL.pdf
- 6) Glauser T, Ben-Menachem 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
- 7) The epilepsies : diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137, 2012
- 8) Sato S, White BG, Penry JK, et al. : Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* **32** : 157-163, 1982
- 9) Frank LM, Enlow T, Holmes GL, et al. : Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* **40** : 973-979, 1999
- 10) Coppola G, Avricchio G, Fedarico R, et al. : Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures : an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* **45** : 1049-1053, 2004
- 11) Sundqvist A, Tomson T, Lundkvist B : Valproate as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy : dose-effect study. *Ther Drug Monit* **20** : 149-157, 1998
- 12) Obeid T, Panayiotopoulos CP : Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* **30** : 603-606, 1989
- 13) Carrazana EJ, Wheeler SD : Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* **56** : 1424-1425, 2001
- 14) Rating D, Wolf C, Bast T : Sultiamine as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes : A 6-month randomized double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia* **41** : 1284-1288, 2000

2-3

難治てんかん症例の抗てんかん薬付加 選択：小児

高橋 幸利

1

はじめに—小児難治てんかんの特徴

てんかん患者の多くが小児期に発病するが、乳幼児期発病症例の中には抗てんかん薬では発作を抑制できない難治てんかん症例も多く含まれる。国際てんかん分類(1989)でみると、West 症候群、症候性局在関連性てんかん、Lennox-Gastaut 症候群などで、発作抑制に至らない難治てんかん症例の比率が高い(図 1)^{1,2)}。ILAE 提案(2010)でみてみると、Dravet 症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、Rasmussen 症候群、進行性ミオクローヌステんかんなども難治てんかんとなりやすい³⁾。1993~1994 年に当センターに入院した小児てんかん症例の集計では、症候性局在関連性てんかんが 50.9%、症候性全般てんかんが 35.2% で、数としては脳炎後や脳形成異常、周産期障害などによる焦点性発作を呈する局在関連性てんかんが難治てんかんの多数を占めている⁴⁾。難治てんかん症例では発作が多いために発達、行動に影響がみられることがあ

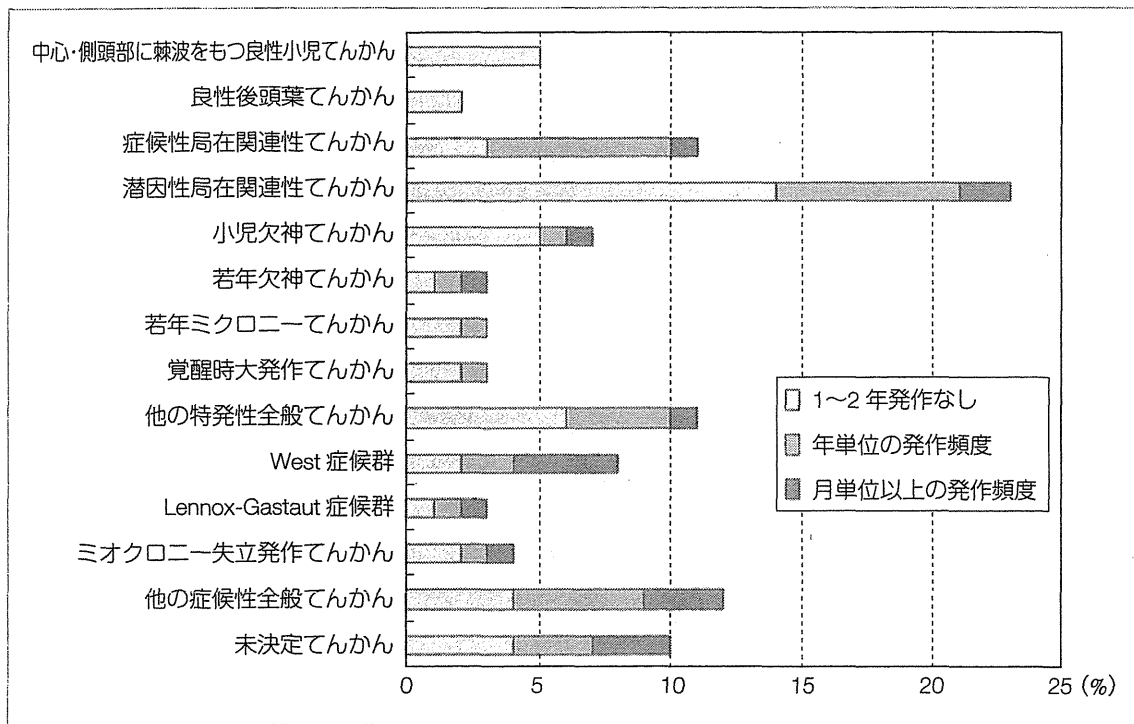


図1 てんかん分類と発作予後

(Eriksson KJ, Koivikko MJ: Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 38: 1275-1282, 1997 を和訳)

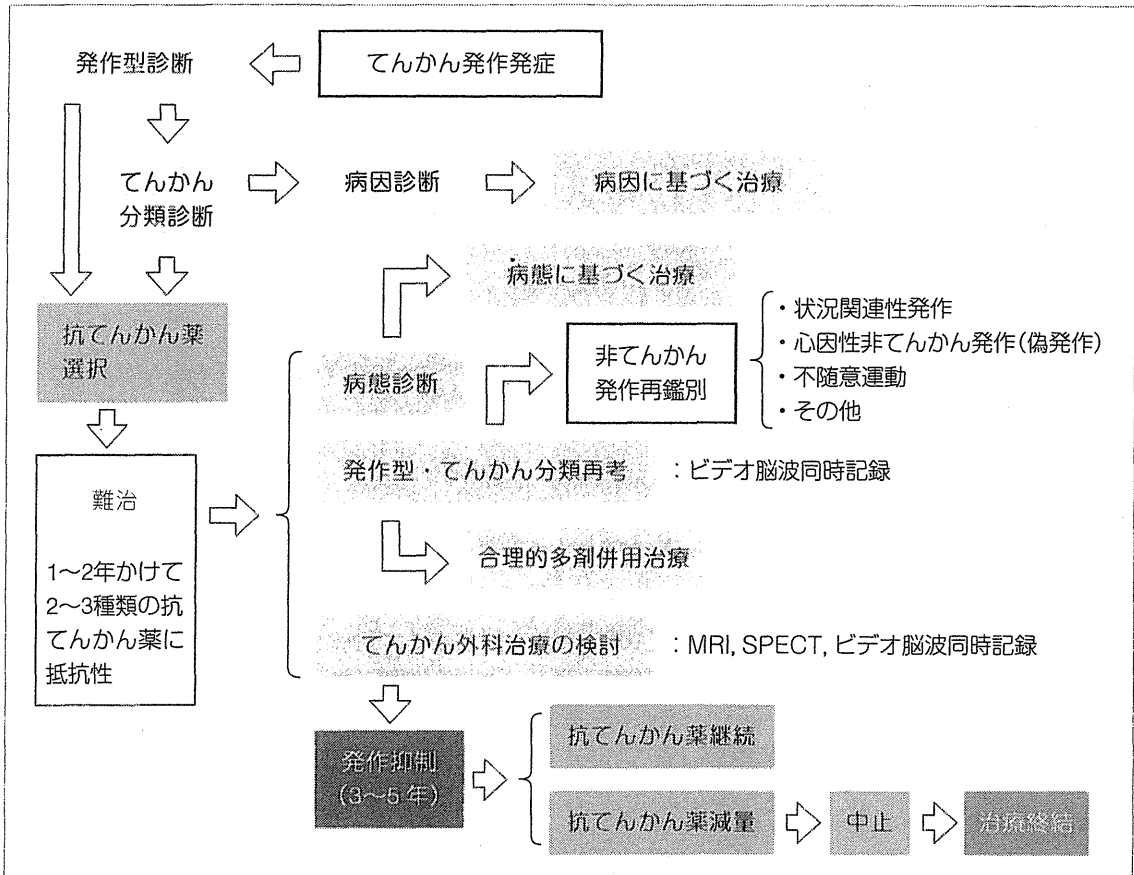


図2 難治てんかん症例治療フローチャート

り、てんかん性脳症とよばれる病態を合併することがある。早期発病症例ではてんかん性スパズムの有無にかかわらず発作による発達の遅れが起こり得るので、早期の発作抑制が望まれる⁹⁾。

2 薬剤治療・調整の基本

1~2年かけて2~3種類の抗てんかん薬による単剤治療あるいは多剤治療で発作が抑制されないとき、難治てんかんであることを疑う(図2)。難治てんかん症例ではまずてんかん発作型診断やてんかん分類診断を再検討し、抗てんかん薬選択の基本である診断に間違いがないか再考する。そのためには発作時ビデオ脳波同時記録検査などが有益である。発作型などに間違いがあれば新たに抗てんかん薬を選択し直し、治療を開始する。心因性非てんかん発作などのてんかん発作以外の発作をてんかん発作として治療している可能性もあり、発作の起こる場面の注意深い問診や、失神その他の状況関連性発作との再鑑別を行う。

難治てんかん症例のうち焦点性発作やてんかん性スパズムを主体とする症例では、まずてんかん外科治療の可能性を検討するため、MRI、SPECT、発作時ビデオ脳波同時記録などの検査を念入りに行う。

てんかん外科適応がないあるいは困難な場合は、合理的な多剤併用治療を検討する。抗てんか

表1 抗てんかん薬の作用機序分類

GABA 増強作用	ガバペンチノイド	Na ⁺ チャンネル阻害	Ca ²⁺ チャンネル阻害	グルタミン酸受容体拮抗
BZP	GBP	PHT	TPM	TPM
TGB	PGB	CBZ	LTG	FBM
VGB		OXC	ESM	
PB		LTG		
STP		ZNS		
		LCM		
		RFN		

K ⁺ チャンネル開口	利尿薬	その他	多機能
レチガバイン	ブメタニド アセタゾールアミド	LEV	VPA TPM FBM PB

(Stafström CE : Mechanisms of action of antiepileptic drugs : the search for synergy. Curr Opin Neurol 23 : 157-163, 2010 を改変して作成)
一部は治験中あるいは未発売のものがある。

表2 抗てんかん薬併用療法の有用性(実験モデルでの確認)

基本薬	付加薬						
VPA+	LTG*	PHT	ESM	GBP	TPM	VGB	CBZ*
CBZ+	GBP*	TPM	LEV				
LTG+	TPM						
PB+	TPM	PHT*					
LEV+	TPM	OXC					
TPM+	FBM	OXC					
GBP+	VGB	TGB	OXC				
OXC+	TGB						

* : 臨床的有用性が確認されている組み合わせ

(Stafström CE : Mechanisms of action of antiepileptic drugs : the search for synergy. Curr Opin Neurol 23 : 157-163, 2010, Stephen LJ, Brodie MJ : Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. Seizure 11 : 349-351, 2002 を改変して作成)

ん薬の作用機序を参考に、それまで使っていた抗てんかん薬とは異なる作用機序の薬剤を、エビデンスに従って選択し、きわめて少量から漸増投与する(表1)⁶⁾。動物実験モデルを用いた isobolography によりいくつかの抗てんかん薬の組み合わせが推奨され⁶⁾、臨床的にも、バルプロ酸(VPA)とラモトリギン(LTG)⁷⁾、フェニトイン(PHT)とフェノバルビタール(PB)、カルバマゼピン(CBZ)とガバペンチン(GBP)、CBZとVPAなどの組み合わせが有効とされている(表2)^{6,8)}。これらのデータも参考に付加する抗てんかん薬を決定し、家族の同意を得たのち、なるべく一つの抗てんかん薬のみを増減し、その薬剤の有効性・副作用を評価できるような形で、薬剤調整を行う必要がある。完全抑制に至らない場合、有効性のまざる抗てんかん薬2~3剤以内にとどめて、治療を行っていくのが理想である。

表3 West 症候群における抗てんかん薬治療効果

抗てんかん薬	初期効果	再発率	長期効果	文 献
ZNS	SFR : 33%	50%		Yanai S, et al. : Brain Dev 21 : 157-161, 1999
ZNS			SFR : 64%	Suzuki Y, et al. : Neurology 58 : 1556-1559, 2002
TPM	SFR : 17.5%			Korinthenberg R, et al. : J Child Neurol 22 : 302-306, 2007
LTG	SFR : 16.6%			Veggiotti P, et al. : Lancet 344 : 1375-1376, 1994
LTG	SFR : 6.3%			高橋幸利, ほか : 日児誌 115 : 585-591, 2011
			RR : 43.8%	
LEV	SFR : 2/5 例		SFR : 2/5 例	Gümüş H, et al. : Pediatr Neurol 37 : 350-353, 2007
ST	SFR : 30%			Debus OM, et al. : Epilepsia 45 : 103-108, 2004
NZP	SFR : 30~54%			Chamberlain MC : J Child Neurol 11 : 31-34, 1996

SFR(%) (seizure free rate) : 発作が完全に抑制された症例の頻度, RR(%) (responder rate) : 発作頻度が 50% 以下に減少した症例の頻度

(Tsao CY : Current trends in the treatment of infantile spasms. Neuropsychiatr Dis Treat 5 : 289-299, 2009 を改変)

抗てんかん薬治療 2 剤目以降で発作が止まる確率は 17% と低く⁹⁾, 新規作用機序に基づく抗てんかん薬の開発が望まれる。

3

各 論

●West 症候群

West 症候群を代表とする, てんかん性スパズムを主体とするてんかん症例では初期治療としてビタミン B₆, VPA, ACTH 治療などが行われ, 発作抑制に至らない, あるいは再発した場合には, 難治てんかんとして図 2 に示した検討を行う。発作型がてんかん性スパズムから変化して, 強直発作や, 焦点性発作に変容していることもあるので, 発作型診断を確認し, MRI 病変があればてんかん外科治療を検討し, biotinidase deficiency, phenylketonuria, pyridoxine-dependent seizures, モリブデン補酵素欠損症といった特殊治療がある基礎疾患の検索も行う。

これらの治療が不可能な時には, ソニサミド(ZNS), トピラマート(TPM) (小児適応治験中), ラモトリギン(LTG), レベチラセタム(LEV) (小児適応治験中), スルチアム, ニトラゼパム(NZP) などが考慮の対象となる(表 3)¹⁰⁾。欧米で有効性が証明されているビガバトリン(VGB)は, わが国における治験が検討されている段階である。これらの治療は ACTH 治療の初期効果(約 60%) には及ばないが, VPA+ZNS で長期に抑制されている症例を, 筆者は多く経験している。岐阜大学小児科で経験した 15 例の初発 West 症候群のうち, ビタミン B₆ で 4 例が, VPA+ZNS で 6 例が長期に抑制されている。抗てんかん薬が無効の時には, ケトン食療法も考慮の対象となる。また, ACTH 治療 1 回目低用量であった場合などには, 増量したうえでの ACTH 治療の反復施行も有効な場合がある。

●Lennox-Gastaut 症候群

本症候群では初期治療として VPA が用いられる¹¹⁾。発作抑制に至らないあるいは再発した場合には, 難治てんかんとして図 2 に示す検討を行う。難治例の薬物療法としては, わが国では

表4 Lennox-Gastaut 症候群における抗てんかん薬治療効果

抗てんかん薬	研究方法	効果(AED / Placebo)	文献
VPA	十分なデータがない		
ZNS	付加投与	RR : 51.6%	You SJ, et al. : Brain Dev 30 : 287-290, 2008
CLB	多施設, 無作為割付, 二重盲検	RR : 58% (0.5 mg/kg/day) RR : 77% (1 mg/kg/day)	Conry J, et al. : Proceedings of the 64 th Annual Meeting of the American Epilepsy Society ; December 3-7, 2010 ; San Antonio, TX.
	非盲検	RR : 40% (n=10)	Chambertain MC : J Child Neurol 11 : 31-34, 1996
LTG	二重盲検 プラセボ-対照	RR : 33% / 16% ($p=0.01$)	Motte J, et al. : N Engl J Med 337 : 1807-1812, 1997
TPM	二重盲検 プラセボ-対照	RR : 33% / 8% ($p=0.002$)	Sachdeo RC, et al. : Neurology 52 : 1882-1887, 1999
LEV	十分なデータがない		
RFN	total seizure	二重盲検 プラセボ-対照	RR : 31.1% / 10.9% ($p=0.0045$)
	tonic-atic seizure	二重盲検 プラセボ-対照	MSR : 42.5% / +1.4% ($p<0.0001$)

RR (%) (responder rate) : 発作頻度が 50% 以下に減少した症例の頻度, 分子=当該薬の RR / 分母=対照の RR, MSR (%) (median seizure reduction rate) : 発作頻度減少率の中央値

これまでは ZNS や CLB が使われ、欧米では LTG、TPM などが用いられてきた(表 4)。NZP や CLB といったベンゾジアゼピン系の薬剤では、初期効果が大きくても効果に慣れが出て数か月で無効になったり、入眠時の強直発作などが悪化したりすることがあり、注意が必要である。最近発売になった LTG や TPM(小児適応治験中)は、二重盲検試験で有効性が確かめられており、発作が半分以下に減少した症例の割合である responder rate (RR) は 30% 程度見込める。欧米で本症候群における RR が 30% 程度と有効性が確認されたルフィナミド(RFN)は現在、わが国で治験中であり、かなり有望である。

●Dravet 症候群

乳児重症ミオクロニーてんかんを主体とした Dravet 症候群では、乳幼児期には片側けいれんや強直間代発作やミオクロニー発作が発熱過敏性をもって難治に経過し、幼児期以降では強直間代発作やけいれん性の焦点性発作が早朝を主体に難治に経過する。初期治療として VPA、CLB が用いられることが多く、その後は臭化カリウムやその他の抗てんかん薬が用いられてきたが、RR が 10% 台であったり、発作が 50% 以上増加した症例の割合である aggravation rate (AR) が 15% 以上であったりと、著効を示す薬剤は少なかった(表 5)。発作増加(LTG、CBZ)や神経学的退行が報告されている薬剤(静注用フェノバルビタール)があり、注意を要する¹²⁾。最近発売となった TPM(小児適応治験中)や LEV(小児適応治験中)は RR が 60% 台で有望であり、今後の治験による有効性・安全性の確認が望まれる。スチリペントールは現在、わが国で治験中であるが、これまでのわが国におけるオープンスタディでは RR が 60% 台であり、早期の発売が望まれる。

表 5 Dravet 症候群における抗てんかん薬治療効果

抗てんかん薬	強直間代発作	ミオクローニー発作	文 献
VPA	RR : 15.6% AR : 0%	RR : 18.2% AR : 0%	静岡てんかん・神経医療センターのデータ
ZNS	RR : 5.3% AR : 0%	RR : 0% AR : 0%	静岡てんかん・神経医療センターのデータ
PB	RR : 20.0% AR : 0%	RR : 18.2% AR : 7.1%	静岡てんかん・神経医療センターのデータ
CBZ	RR : 6.3% AR : 6.3%	RR : 0% AR : 0%	静岡てんかん・神経医療センターのデータ
PHT	RR : 7.7% AR : 7.7%	RR : 20.0% AR : 0%	静岡てんかん・神経医療センターのデータ
GZP	RR : 15.0% AR : 0%	RR : 13.3% AR : 6.7%	静岡てんかん・神経医療センターのデータ
CLB	RR : 13.3% AR : 6.7%	RR : 11.1% AR : 0%	静岡てんかん・神経医療センターのデータ
NZP	RR : 10.0% AR : 0%	RR : 20.0% AR : 0%	静岡てんかん・神経医療センターのデータ
KBr	RR : 33.3% AR : 16.7%	RR : 25.0% AR : 0%	静岡てんかん・神経医療センターのデータ
TPM	RR : 63.6% AR : 0%	RR : 100% AR : 0%	高橋宏佳, ほか : 脳と発達 42 : 273-276, 2010
LEV	RR : 64.2%	RR : 60.0%	Striano P, et al. : Neurology 69 : 250-254, 2007
STP	RR : 60.9% AR : 0%		Inoue Y, et al. : Epilepsia 50 : 2362-2368, 2009

RR (%) (responder rate) : 発作頻度が 50% 以下に減少した症例の頻度, AR (%) (aggravation rate) : 発作頻度が 50% 以上増加した症例の頻度

●局在関連性てんかん(焦点性発作を主体とするてんかん)

初期治療として CBZ などが用いられ, その後に 1~2 種類の抗てんかん薬を用いても発作抑制に至らない, あるいは再発した場合には, 難治てんかんとして図 2 に示した検討を行う。MRI 病変があればてんかん外科治療の可否を検討する。外科治療などが不可能なときには抗てんかん薬治療主体となり, 付加する薬剤を選択することになるが, 古い抗てんかん薬には十分な治験が行われていないため, 小児難治局在関連性てんかん症例でのエビデンスがある抗てんかん薬は新しいものが主体である(表 6)。小児難治局在関連性てんかん症例での RR でみると, LTG, LEV (小児適応治験中), TPM (小児適応治験中) などの有効性が高い。オクスカルバゼピン(OXC)は現在, 小児治験が進行中であり, 効果が期待される。小児と成人の治験データを合わせて新規抗てんかん薬を比較すると, 有効性では TPM > GBP, ラコサミド(LCM)となったとするデータがある¹³⁾。

表6 難治局在関連性てんかんにおける抗てんかん薬治療効果

抗てんかん薬	研究方法	効果(AED / Placebo)	文献
GBP(小児)	無作為割付, 二重盲検	RR : 21.2% / 17.5%	Appleton R, et al. : <i>Epilepsia</i> 40 : 1147-1154, 1999
LTG(小児)	二重盲検 プラセボ-対照	RR : 45% / 25% ($p=0.004$)	Duchowny M, et al. : <i>Neurology</i> 53 : 1724-1731, 1999
TPM(小児)	二重盲検 プラセボ-対照	RR : 39% / 20% ($p=0.08$)	Elterman RD, et al. : <i>Neurology</i> 52 : 1338-1344, 1999
OXC (小児)	二重盲検 プラセボ-対照	RR : 41% / 22% ($p=0.0005$)	Glauser TA, et al. : <i>Neurology</i> 54 : 2237-2244, 2000
LEV(小児)	二重盲検 プラセボ-対照	RR : 44.6% / 19.6% ($p=0.002$)	Glauser TA, et al. : <i>Neurology</i> 66 : 1654-1660, 2006
ZNS(成人)	二重盲検 プラセボ-対照	RR : 55.8% / 36.0% ($p<0.05$)	Lu Y, et al. : <i>Clin Drug Investig</i> 31 : 221-229, 2011
VPA(成人)	二重盲検 substitution	RR : 51%	Brodie MJ, et al. : <i>Epilepsy Res</i> 34 : 199-205, 1999

RR(%) (responder rate) : 発作頻度が50%以下に減少した症例の頻度, 分子=当該薬のRR / 分母=対照のRR

4

ガイドライン

● 難治局在関連性てんかん

- French JA, et al. : Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II : Treatment of refractory epilepsy : report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* **45** : 410-423, 2004
- National Institute for Clinical Excellence : Newer drugs for epilepsy in children.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ta079fullguidance.pdf>

● Lennox-Gastaut 症候群

- Crumrine PK : Management of seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *Paediatr Drugs* **13** : 107-118, 2011

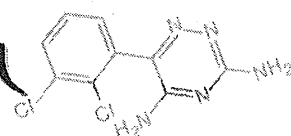
□ 文献

- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* **30** : 389-399, 1989
- Eriksson KJ, Koivikko MJ : Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* **38** : 1275-1282, 1997
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. : Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* **51** : 676-685, 2010
- Fujiwara T, Shigematsu H : Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy : focus on pediatric cases. *Psychiatry Clin Neurosci* **58** (Suppl) : 9-12, 2004
- Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C, et al. : Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* **64** : 746-750, 2005
- Stafström CE : Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol* **23** : 157-163, 2010
- Brodie MJ, Yuen AW : Lamotrigine substitution study : evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* **26** : 423-432, 1997
- Stephen LJ, Brodie MJ : Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* **11** : 349-351, 2002
- Kwan P, Brodie MJ : Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* **342** : 314-319, 2000
- Tsao CY : Current trends in the treatment of infantile spasms. *Neuropsychiatr Dis Treat* **5** : 289-299, 2009
- Ferrie CD, Patel A : Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome(LGS). *Eur J Paediatr Neurol* **13** : 493-504, 2009
- Chiron C, Dulac O : The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* **52** (Suppl 2) : 72-75, 2011
- Costa J, Fareleira F, Ascensão R, et al. : Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* **52** : 1280-1291, 2011

3-4

ラモトリギンの使い方：成人

lamotrigine (LTG)



山崎悦子・高橋幸利

商品名・剤形・味・貯法注意点

小児の項を参照。

作用機序

小児の項を参照。

適応疾患と用法および用量

- 部分発作：成人では、まずは既存の抗てんかん薬では十分にコントロールできない部分発作に適応がある。現在は併用療法薬としてのみ適応がある。
- 本剤は、全般発作にも部分発作に有効でありスペクトラムが広いのが特徴で、全般発作や Lennox-Gastaut 症候群のさまざまな発作型にも適応がある。
- 用法・用量については後述の薬物相互作用や副作用などとの関連があり、初期は緩徐漸増投与法が推奨されている(表 1)。
- 本剤は双極性障害にも適応がある。

TDM・薬物相互作用の注意点

- LTG は服用後、約 3 時間で最高血中濃度に達し、半減期は 25~30 時間である。肝臓でのグルクロン酸抱合で代謝され、尿中へ排泄される¹⁾。
- 肝臓でのグルクロン酸抱合で競合するバルプロ酸(VPA)と併用すると、代謝が阻害され半減期が約 2 倍に延長するため血中濃度が上がりやすい。一方、肝臓でのグルクロン酸抱合を誘導する、カルバマゼピン(CBZ)、フェノバルビタール(PB)、プリミドン(PRM)、フェニトイン(PHT)などとの併用では代謝が促進され半減期は短縮されるため、血中濃度は上がりにくい。
- 血中濃度と発作に対する有効性との関連については、まだ一定の見解はない。また、PHT の

表 1 併用薬とラモトリギンの緩徐漸増投与法

		グルクロン酸抱合で競合する薬剤	グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 どちらでもない薬剤
併用薬剤		VPA	PHT, PB, CBZ, PRM(=代謝を促進する) ZNS, CLB, GBP, TPM, CZP, DZP (=どちらでもない)
LTG 投与量	開始 1~2 週	1 日 1 回 25 mg, 隔日内服	1 日 1 回 50 mg 内服
	3~4 週	1 日 1 回 25 mg 内服	1 日 100 mg, 分 2 で内服
	5 週~	1~2 週ごとに 25~50 mg ずつ増量	1~2 週ごとに 100 mg ずつ増量
	維持量	100~200 mg/day	200~400 mg/day

(グラクソスミスクライン株式会社 ラミクタール[®]錠添付文書 2008)

表2 ラモトリギンの発作抑制効果

症例	群	SFR	RR	文献
二重盲検試験，成人部分てんかん，18～65歳	LTG		25%	Messenheimer J. et al. : <i>Epilepsia</i> 35 : 113-121, 1994
二重盲検試験，成人全般てんかん(IGE>SGE)，15～50歳	LTG		GTC : 50% (7/14) Absence : 33% (5/15) Myoclonic : 0%	Beran RG, et al. : <i>Epilepsia</i> 39 : 1329-1333, 1998

SFR(%) (seizure free rate) : 発作が完全に抑制された症例の頻度，RR(%) (responder rate) : 発作頻度が50%以下に減少した症例の頻度，MSR(%) (median seizure reduction rate) : 発作頻度減少率の中央値

ようにある値以上になると中毒様の症状が出るというような傾向もはっきりとせず，有効域，中毒域は個体差が大きい印象である。

効能，効果など有効性のエビデンス

- 海外での難治部分てんかんに対するLTG併用治療のメタ解析の報告では，すべての投与量においてLTG内服群での治療反応率(responder rate : RR)は高かった(表2)²⁾。
- 国内での成人難治部分てんかんを対象としたLTG併用療法による無作為抽出試験によると，LTGは部分発作，特に二次性全般化発作で有意に優れていた³⁾。また，2用量(100 mg/dayと300 mg/day)群間比較試験では，最終全般改善度は300 mg/day群が有意に優れており，LTGの用量反応性の効果が示唆されている⁴⁾。

副作用のエビデンス

小児の項を参照。

禁忌，慎重投与

- 今までに薬疹の既往があった症例では注意が必要である。

投与時の注意点

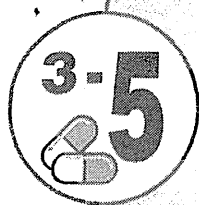
- 妊産婦：催奇形性の点については，単剤療法での奇形発症率は2.91%で，てんかんのない女性と同程度であった⁵⁾。しかし，LTGでも用量間で比較すると高用量群で奇形発症率が高かったとの報告もあり⁶⁾，必要最低限の投与量が望ましい。
- 高齢者：他の抗てんかん薬と同様に，他科も含めた併用薬との相互作用や代謝の低下などを考慮したうえでの投与が望ましい。

エキスパートオピニオンにおける位置づけ

- 部分発作同様に全般発作でも選択薬にあげられているところが，LTGのスペクトラムの広さを示している。特に妊娠可能な女性の全般発作では催奇形性の点からVPAをおさえている。

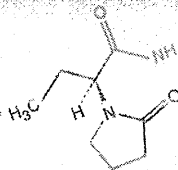
文献

- 1) Biton V : Pharmacokinetics, toxicology and safety of lamotrigine in epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2** : 1009-1018, 2006
- 2) Ramaratnam S : Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*(3) : CD001909, 2001
- 3) 村崎光邦 : Lamotrigineの難治てんかんに対する二重盲検比較試験—プラセボを対照とした成人第Ⅲ相比較試験. *臨床精神薬理* **11** : 117-134, 2008
- 4) 村崎光邦 : Lamotrigineの成人難治てんかんにおける後期第Ⅱ相臨床試験—多施設協同研究における用量比較試験. *臨床精神薬理* **11** : 99-115, 2008
- 5) Cunnington M, Tennis P ; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee : Lamotrigine and risk of malformations in pregnancy. *Neurology* **64** : 955-960, 2005
- 6) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al ; Eurap study group. : Dose-dependent risk of malformation with antiepileptic drugs : an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* **10** : 609-617, 2011



レベチラセタムの使い方：小児

levetiracetam (LEV)



大谷 英之・高橋 幸利

商品名・剤形・味・貯法注意点

- わが国ではイーケプラ[®]錠 250 mg, 500 mg として、海外では Keppra[®], Ceumid[®]などの商品名で発売。わが国では抗生物質であるケフラール[®]との混同を避けるため名称が変更された。
- 粉砕使用可。
- 高温多湿を避けて保存。錠剤を粉末として内服する場合、無臭だが苦い。

作用機序

- 他の抗てんかん薬で発作抑制作用を示すような各種受容体、および主要なイオンチャネルとは結合しない。
- 神経終末のシナプス小胞蛋白質 2A (SV2A) との結合、N型カルシウムチャネル阻害、細胞内 Ca²⁺ の遊離抑制、GABA およびグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制、神経細胞間の過剰な同期化の抑制などが確認されている。
- SV2A に対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、LEV と SV2A の結合が発作抑制作用に寄与していると考えられる。

適応疾患と用法および用量

- 他の抗てんかん薬で十分効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する他の抗てんかん薬との併用療法薬として、国内では認可されている。
- 低出生体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立されていない(国内における使用経験がない)。
- 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) では、小児に対して月齢 1 か月以上の部分起始発作に対する併用療法、6 歳以上の特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsy : IGE) における原発性全般性強直間代発作 (primary generalized tonic-clonic seizures : PGTC) に対する併用療法、12 歳以上の若年ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy : JME) のミオクロニー発作に対する併用療法として認可されている。
- 欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) では、小児に対して新たに診断されたてんかん患者における 16 歳以上の部分起始発作(二次性全般化発作の有無にかかわらず)に対する単剤療法にも認可されている。
- 10~20 mg/kg/day より 1 日 2 回投与で開始し、2 週間ごとに 10~20 mg/kg/day ずつ、40~60 mg/kg/day まで慎重に増量する。

TDM・薬物相互作用の注意点

- 代謝はチトクローム P450 に依存していない。成人と同様に他の抗てんかん薬との臨床的に重大な薬物相互作用が存在するというエビデンスは存在しない。

表 1 レベチラセタムの発作抑制効果

症例	群	SFR	RR	MSR	文献
二重盲検試験，成人新規発 病てんかん(PE>GE)，平 均39.8歳	LEV	73.0%(6か月) 56.6%(12か月)			Brodie MJ, et al. : <i>Neurol</i> 68 : 402-408, 2007
	CBZ-CR	72.8%(6か月) 58.8%(12か月)			
二重盲検試験，小児部分て んかん，4~17歳	LEV	6.9%	44.6%	43.3%	Glauser TA, et al. : <i>Neurol</i> 66 : 1654- 1660, 2006
	Placebo		19.6%	16.3%	

SFR(%) (seizure free rate) : 発作が完全に抑制された症例の頻度，RR(%) (responder rate) : 発作頻度が50%以下に減少した症例の頻度，MSR(%) (median seizure reduction rate) : 発作頻度減少率の中央値

- 月齢1か月~12歳までの小児では，酵素誘導する抗てんかん薬を併用した場合，LEVのクリアランスが20%上昇した¹⁾。

効能，効果など有効性のエビデンス

- 海外でも併用療法として，難治性ミオクロニー発作，中心・側頭部棘波を伴う良性小児てんかん，Panayiotopoulos症候群，Gastaut型特発性小児後頭葉てんかん，Dravet症候群，進行性ミオクローヌステんかん，Lennox-Gastaut症候群，West症候群，徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん(CSWS)に対し有効性が報告されている^{2,3)}(表)。

副作用のエビデンス

- プラセボ対照比較試験において4~16歳までの小児では嘔吐，激越，気分動揺，感情不安定，攻撃性，異常行動，傾眠が，月齢1か月~4歳までの小児では易刺激性，協調運動異常が，他の年齢群や全体の副作用と比較して多く認められた。小児では成人と比較して行動面や心理的な副作用が出現していた⁴⁾。

禁忌，慎重投与

- **禁忌** 本剤の成分，またはピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者。
- 腎機能障害のある患者，重度肝機能障害のある患者には慎重に投与する。

投与時の注意点

- 発作の逆説的増加が報告されている。小児ではLEVの併用療法にて43%の患者で発作が増加したという報告があり，投与中止にて全例で発作は減少した⁵⁾。

エキスパートオピニオンにおける位置づけ

- ヨーロッパでは，潜因性複雑部分発作，ミオクロニー発作と全般強直間代発作を有する児およびJMEの児に対する1剤目の単剤治療薬として，いずれも第二選択薬の位置づけであった⁶⁾。

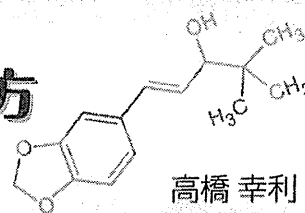
文献

- 1) European Public Assessment Reports for authorized medicinal products for human use-Keppra; Annex I Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf
- 2) Verrotti A, Loiacono G, Coppola G, et al. : Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* **12** : 175-194, 2011
- 3) Chhun S, Troude P, Villeneuve N, et al. : A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes : continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure* **20** : 320-325, 2011
- 4) U.S. Food and Drug Administration Approved Drug Products-Keppra. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021035s052s073s074s083s085,021505s019s020s025s026lbl.pdf
- 5) Nakken KO, Eriksson AS, Lossivs R, et al. : A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* **12** : 42-46, 2003
- 6) Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. : Treatment of pediatric epilepsy : European expert opinion. *Epileptic Disord* **9** : 353-412, 2007

3-9

スチリペントールの使い方

stiripentol (STP)



高橋 幸利

商品名・剤形・味・貯法注意点

- Diacomit®という商品名で発売(欧州)。わが国では2012年中の発売を目指して治験中。
- カプセルには250 mgと500 mgが、sachet(小袋：散剤が包装されたもの)には250 mgと500 mgの包がある。sachetを分包して長期に光が当たる状況に保存すると、不安定化する可能性があり注意を要する。ちなみにsachetはフランス語で「匂い袋」という意味もあるが、本剤は香水のような匂いがする。

作用機序

- 脳におけるGABA濃度増加作用：シナプスでのGABA取り込みを抑制、GABAトランスアミナーゼの抑制による。
- GABA_A受容体伝達の亢進作用：受容体の開口時間を延長するが開口頻度には影響しない。α3サブユニットを含むGABA_A受容体では作用が強いが、β1を含むGABA_A受容体では作用が弱い¹⁾。STPとベンゾジアゼピンはGABA_A受容体の作用点が異なり、相加作用が期待できる²⁾。
- 他の抗てんかん薬の代謝を抑制し濃度を上昇させる作用：CYP3A4、CYP2C19やCYP2D6の抑制が知られている。クロバザム(CLB)はCYP3A4による脱メチル化とCYP2C19による水酸化で代謝されるが、CLBやデスメチルCLBの濃度が上昇し抗てんかん作用が増強される³⁾。

適応疾患と用法および用量

- 乳児重症ミオクロニーてんかん(Dravet症候群)が適応で投与開始期にはSTPを20 mg/kg/day(最高1,000 mg/day)で開始し、週に10 mg/kg/dayの速度で、50 mg/kg/dayまで増量(最高2,500 mg/day)、分2または分3投与する。
- 安定した症例では、体重とは無関係に有効例では慎重に2,500 mg/dayまで増量可能である。欧州での局在関連性てんかんの治験では、50~90 mg/kg/dayのプロトコールで行われた⁴⁾。
- カルバマゼピン(CBZ)、フェニトイン(PHT)、フェノバルビタール(PB)との併用は避けるべきで、CLBは0.5 mg/kg/dayに減量しておき、それでもCLBの副作用である眠気、低緊張、いらいら感が出現した場合は、1週間に25%投与量を減量する。併用バルプロ酸(VPA)は、食欲低下などの消化器副作用が出現した場合には、1週間に30%投与量を減量する。
- STPは酸に弱いので、必ず食物と同時に服用する必要があるが、牛乳、乳製品、炭酸飲料、カフェイン飲料との同時服用は避ける必要がある。

TDM・薬物相互作用の注意点

- STPが抑制するCYP3A4、CYP2C19やCYP2D6で代謝される抗てんかん薬(その他の薬剤も含めて)は濃度が上昇する。CBZ、PHT、ゾニサミド(ZNS)、エトスクシミド(ESM)、クロナゼパム(CZP)、CLBなどの抗てんかん薬の濃度上昇に注意する。抗てんかん薬以外ではオメ

表 スチリペントールの効果

対象	群	SFR	RR	文献
Dravet 症候群	Stiripentol	9/21 (43%)	15/21 (71%)	Chiron C, et al. : Lancet 356 : 1638-1642, 2000
	Placebo	0/20 (0%)	1/20 (5%)	
Dravet 症候群	Stiripentol (early)	2/23 (9%)	14/23 (61%)	Inoue Y, et al. : Epilepsia 50 : 2362-2368, 2009
	Stiripentol (late)	1/23 (4%)	11/23 (48%)	
部分てんかん	Stiripentol		32/67 (48%)	Chiron C, et al. : J Child Neurol 21 : 496-502, 2006

SFR(%) (seizure free rate) : 発作が完全に抑制された症例の頻度, RR(%) (responder rate) : 発作頻度が 50% 以下に減少した症例の頻度

プラゾール, 抗ヒスタミン薬, Ca 拮抗薬, スタチン製剤, 経口避妊薬の効果に注意を要する。

- STP は CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 で代謝されると考えられている。CBZ, PHT, PB は CYP 1A2 を誘導するとされているので、これらの抗てんかん薬の付加は STP 濃度を低下させる可能性がある。STP 濃度の測定方法は現在、筆者の研究グループで開発中である。

効能、効果など有効性のエビデンス

- 効果は表参照。Dravet 症候群に対して VPA と CLB との併用療法で用いられる。

副作用のエビデンス

- Chiron らによると中枢神経系の副作用が 91% に、消化器系の副作用が 67% に、血液系の副作用が 29% に出現したとされる⁹⁾。中枢神経系の副作用としては眠気と興奮が、消化器系としては食欲低下と体重減少が、血液系では好中球減少が多い。
- Inoue らによる日本人のデータでは眠気、食欲低下が多い⁹⁾。
- 筆者の経験では、食欲低下の範疇に入るかもしれないが、食物と STP を口腔内に入れたまま 1 時間以上嚥下しないというあまりみない副作用の症例も経験した。

禁忌、慎重投与

- **禁忌** STP あるいは添加物に過敏症のある症例、せん妄を呈したことのある症例。

投与時の注意点

- 小児：本文記載以外には特記すべきことなし。
- 妊産婦：通常量の投与では催奇形性、遺伝子変異原性などはないと考えられている。母乳中に移行する可能性が高く、授乳する場合には児への注意深い観察が必要である。
- 高齢者：不明。

エキスパートオピニオンにおける位置づけ

- 記載がないが、Dravet 症候群治療の重要な治療薬である。

文献

- 1) Fisher JL : The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA(A) receptor as a positive allosteric modulator. Neuropharmacology 56 : 190-197, 2009
- 2) Fisher JL : Interactions between modulators of the GABA(A) receptor : Stiripentol and benzodiazepines. Eur J Pharmacol 654 : 160-165, 2011
- 3) 野口祥紀, 三島信行, 高橋幸利, ほか : スチリペントール併用による血中デスメチルクロバザム濃度の変動—CYP2C19 遺伝子多型に基づく 4 症例における検討—。てんかん研究 27 : 39-44, 2009
- 4) Chiron C, Tonnelier S, Rey E, et al. : Stiripentol in childhood partial epilepsy : randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawal design. J Child Neurol 21 : 496-502, 2006
- 5) Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. : Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy : a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet 356 : 1638-1642, 2000
- 6) Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. : Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. Epilepsia 50 : 2362-2368, 2009

小児の抗てんかん薬開始量, 血中濃度, 有効性

(高橋幸利 2012年9月作成)

一般名	略号	商品名	開始投与量*1 (mg/kg/day)	有効治療域血中濃度(μg/mL)	有効性(%) (対象群 発作型)*2	副作用*4 頻度(%)	主な副作用	ワンポイントアドバイス
カルバマゼピン	CBZ	テグレトール レキシン	2~4	4~12	抑制 55(新規 PS)	38.1	眠気, 複視, 薬疹, 音階半音低下	部分発作の第一選択薬。漢民族には投与を避ける。ミオクローニー発作を悪化させることがある。
フェニトイン	PHT	アレビアチン ヒダントール	2~4	5~20	抑制 56(新規+追加, PS+GTC)	未調査	歯肉増生, めまい, 不随意運動, 失調, 小脳萎縮, 肝障害	血中濃度は不安定で, 投与量を漸増する過程で急に上昇(非線形)。商品ごとにバイオアベイラビリティが変化する。
ゾニサミド	ZNS	エクセグラン	2~4	10~40	抑制 82(新規+追加 PS) 抑制 89(新規+追加 GTC)	24.7	眠気, 食欲低下, 発汗障害, 精神 症状, 尿路結石	思春期患者は精神症状のリスクがある。West 症候群にも有効。 トレリーフ®は Parkinson 病に用いる高薬価の錠剤。
ラモトリギン	LTG	ラミクタール	VPA 併用など: 0.15(分1) 酵素誘導薬*: 0.6(分2) 併用	3~14	抑制 17(追加 SP) RR 33(追加 LGS) RR 45(追加 PS)	50.5	眠気, 肝障害, 重症薬疹	部分発作, 全般発作に適応がある。重症薬疹に注意して, きわめてゆっくり漸増する。Dravet 症候群では発作が悪化する可能性がある。VPA 併用で血中濃度増加し, 効果が上がる。
ガバペンチン	GBP	ガバペン	10	2~20	RR 21(追加 PS)	20.2	眠気, めまい, 頭痛	副作用は少ないが投与初期に出現。
トピラマート	TPM	トピナ 小児治験中	0.5~1	5~20	抑制 18(追加 SP) RR 33(追加 LGS) RR 64(追加 DS) RR 39(追加 PS)	75.2	眠気, 食欲低下, 発汗障害, 尿路 結石	部分発作が適応症だが, Dravet 症候群にも有効。認知機能低下が遅れて出ることがあるので, 少量からゆっくり増量する。60% が腎排泄のため腎機能低下例では要注意。
レベチラセタム	LEV	イーケブラ 小児治験中	10~20	12~46	RR 45(追加 PS)		眠気, めまい, 注意集中障害	シナプス蛋白に作用する薬剤。まれに発作を増悪させるので, ゆっくり増量する。行動面の変化に注意。CSWS に有効。
オクスカルバゼピン	OXC	小児治験中	8~10	3~35(MHD)	RR 41(追加 PS)	91.0	眠気, 嘔吐, 頭痛	CBZ より薬疹の頻度が低い。
ベランパネル		治験中			RR 34(追加 PS)	86.0	めまい, 眠気	
ラコサミド	LCM	治験予定		5~10	RR 40(追加 PS)		めまい, 頭痛, 悪心	電位依存性ナトリウムチャネルの遅い不活性化の選択的抑制。
バルプロ酸ナトリウム	VPA	デバケン セレニカ R	5~10	40~120	抑制 72(新規 CAGE) 抑制 46(新規 JME)	14.5	眠気, 失調, 嘔気, 肥満, 脱毛, 振戦	全般発作の第一選択薬。部分発作にも有効。VPA は胎盤を通過するため, 催奇形性に注意。カルバペネム系抗生物質で濃度低下。
エトスクシミド	ESM	エピレオプチマル ザロンチン	10~15	40~100	抑制 86(新規 CAGE)	22.9	眠気, 再生不良性貧血	けいれん発作が増加することがある。
フェノバルビタール	PB	フェノバル	2	10~40	抑制 73(新規+追加, PS+GTC)	未調査	眠気, 行動障害, 認知機能低下	AD/HD 様の行動障害が 20~50% に出現。PB 中止後 6 か月でも IQ は低下。PB 大量療法は, 脳炎後の持続麻酔の置換として有効例あり。
プリミドン	PRM	プリミドン	5	5~15	有効 66	未調査	眠気, 協調運動障害	PB などに代謝される。
クロナゼパム	CZP	ランドセン リボトリール	0.01~0.03	0.02~0.07	抑制 20~33(追加 M)	27.3	眠気, ふらつき, 気道分泌過多, 唾液分泌過多	少量から始める。効果の耐性(慣れ)が出やすい。TDM は意味がない。
クロバザム	CLB	マイスタン	0.1	0.05~0.3	RR 58(新規? PS)	18.3	眠気, ふらつき, 気道分泌過多, 流涎	少量から始める。効果の耐性(慣れ)が出やすい。代謝物である N-デスメチルクロバザムも抗てんかん作用あり。
ジアゼパム	DZP	セルシン	0.1				薬物依存, 呼吸抑制	抗てんかん作用の適応症はとれていない。屯用として有用。
スルチアム	ST	オスポロット	2~3		抑制 67(BECT)	32.0	眠気, 失調	BECT, CSWS などに有効。
臭化カリウム	KBr	BrK(BrNa)	10~20	750~1,000	RR 33(追加 DS-GTC)		痤瘡, 膿疱疹, 食欲低下	Dravet 症候群などで有効。
エトトイン	EHN	アクセノン	10	15~50	抑制 33(GTC)			PHT に似る有効性だが, 歯肉増生などの副作用が少ない。
ビタミン B ₆	B ₆	アデロキザール	10~20		抑制 27(SP)		嘔吐, 下痢, 肝機能障害	アデロキザール散の成分表記が変更となったので, 処方時は注意する。
ルフィナミド	RFN	治験中	10		RR 31(追加 LGS)	55.4	食欲低下, 眠気	Lemox-Gastaut 症候群に有効。
スチリベントール	STP	治験中	20	4~22	抑制 43(追加 DS)	91	眠気, 興奮, 食欲低下	Dravet 症候群に有効。

*1 開始投与量は最初に投与する量を示す。なるべく少ない量から開始し, 発作が止まるどころまで漸増するのが基本。
 *2 RR: responder rate(発作が 50% 以下に減少した症例の割合)。抑制: 発作が止まった症例の割合。有効の評価は集計ごとに定義が異なる。エビデンスレベルはさまざまである。色文字は小児のデータを示す。新規: 新規治療開始症例, 追加: 追加処方症例。
 *3 主な酵素誘導薬は CBZ, PHT, PB, PRM。
 *4 治験が市販後調査かによって大きく変動する。

AD/HD: attention deficit/hyperactivity disorder(注意欠陥/多動性障害), BECT: benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes(中心・側頭部に棘波をもつ良性小児部分てんかん), CAGE: childhood absence epilepsy, CSWS: epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep(徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん), DS: Dravet syndrome, GTC: generalized tonic-clonic seizure, JME: juvenile myoclonic epilepsy, LGS: Lennox-Gastaut syndrome, M: myoclonic seizure, PS: partial seizure, SP: spasms, TDM: therapeutic drug monitoring(治療薬物モニタリング)

成人の抗てんかん薬開始量, 血中濃度, 有効性

(高橋幸利 2012年9月作成)

一般名	略号	商品名	開始投与量** (mg/kg/day)	有効治療域血中濃度(μg/mL)	有効性(%) (対象群 発作型)**	副作用** 頻度(%)	主な副作用	ワンポイントアドバイス
カルバマゼピン	CBZ	テグレトール レキシシ	100~200	4~12	抑制 58(新規 PS)	38.1	眠気, 視視, 薬疹, 音階半音低下	部分発作の第一選択薬。漢民族には投与を避ける。ミオクローニー発作を悪化させることがある。
フェニトイン	PHT	アレビアチン ヒダントール	100~200	5~25	抑制 78(新規 PS)	未調査	歯肉増生, めまい, 不随意運動, 失調, 小脳萎縮, 肝障害	血中濃度は不安定で, 投与量を漸増する過程で急上昇(非線形), 商品ごとにバイオアベイラビリティが変化する。
ゾニサミド	ZNS	エクセグラン	50~100	15~40	RR 56(追加 PS)	24.7	眠気, 食欲低下, 発汗障害, 精神症状, 尿路結石	思春期患者は精神症状のリスクがある。West 症候群にも有効。トレリーフ®は Parkinson 病に用いる高薬価の錠剤。
ラモトリギン	LTG	ラミクタール	VPA 併用など: 25(隔日) 酵素誘導薬*3: 50 併用など	3~14	RR 25(追加 PS)	50.6	眠気, 肝障害, 重症薬疹	部分発作, 全般発作に適応がある。重症薬疹に注意して, きわめてゆっくり漸増する。Dravet 症候群では発作が悪化する可能性がある。VPA 併用で血中濃度増加し, 効果が上がる。
ガバペンチン	GBP	ガバペン	600	2~20	RR 26(追加 PS)	20.2	眠気, めまい, 頭痛	副作用は少ないが投与初期に出現。
トピラマート	TPM	トピナ	50	5~20	RR 32(追加 PS)	75.2	眠気, 食欲低下, 発汗障害, 尿路結石	部分発作が適応症だが, Dravet 症候群にも有効。認知機能低下が遅れて出ることがあるので, 少量からゆっくり増量する。60% が腎排泄のため腎機能低下例では慎重投与。
レベチラセタム	LEV	イーケブラ	250~500	12~46	RR 40(PS)	90.2	眠気, めまい, 注意集中障害	シナプス蛋白に作用する薬剤。まれに発作を増悪させるので, ゆっくり増量する。CSWS に有効。
オクスカルバセピン	OXC	小児治験中	300	3~35(MHD)	抑制 52(新規 PS)	91.0	眠気, 嘔吐, 頭痛	CBZ より薬疹の頻度が低い。
ベランパネル		治験中	0.5~1.0		RR 34(追加 PS)	86.0	めまい, 眠気	
ラコサミド	LCM	治験予定		5~10	RR 40(追加 PS)		めまい, 頭痛, 悪心	電位依存性ナトリウムチャネルの遅い不活性化の選択的抑制。
バルプロ酸ナトリウム	VPA	デバケン セレニカ R	400	40~120	抑制 95(新規 Ab) 73(新規 GTC) RR 51(追加 PS)	14.5	眠気, 失調, 嘔気, 膨満, 脱毛, 振戦	全般発作の第一選択薬。部分発作にも有効。VPA は胎盤を通過するため, 催奇形性に注意。カルババネム系抗生物質で濃度低下。
エトスクシמיד	ESM	エビシオプチマル ザロンチン	250	40~100	RR 95(新規 Ab)	22.9	眠気, 再生不良性貧血	げいれん発作が増加することがある。
フェノバルビタール	PB	フェノバル	30	10~40	抑制 16(新規 PS)	未調査	眠気, 行動障害, 認知機能低下	AD/HA 様の行動障害が 20~50% に出現, PB 中止後6か月でも IQ は低下。PB 大量療法は, 脳炎後の持続麻酔の置換として有効例あり。
プリミドン	PRM	プリミドン	250	5~15	抑制 15(新規 PS)	未調査	眠気, 協調運動障害	PB などに代謝される。
クロナゼパム	CZP	ランドセン リボトリール	0.5	0.02~0.07	抑制 20~33(追加 M)	27.3	眠気, ふらつき, 気道分泌過多, 唾液分泌過多	少量から始める。効果の耐性(慣れ)が出やすい。TDM は意味がない。
クロバザム	CLB	マイスタン	10~20	0.05~0.3	抑制 15(追加 PS)	18.3	眠気, ふらつき, 気道分泌過多, 流涎	少量から始める。効果の耐性(慣れ)が出やすい。代謝物である N-デスメチルクロバザムも抗てんかん作用あり。
ジアセパム	DZP	セルシン	2~5				薬物依存, 呼吸抑制	抗てんかん作用の適応症はとれていない。単用として有用。
スルチアム	ST	オスポロット	100~200		抑制 36(追加 CSWS)	32.0	眠気, 失調	BECT, CSWS などに有効。
臭化カリウム	KBr	BrK(BrNa)	500~	500~1,000	RR 33(追加 DS-GTC)		痒疹, 膿痂疹, 食欲低下	Dravet 症候群などで有効。
エトイン	EHN	アクセノン	500		抑制 33(GTC)			PHT に似る有効性だが, 歯肉増生などの副作用が少ない。
ビタミン B ₆	B ₆	アデロキザール	200		抑制 27(SP)		嘔吐, 下痢, 肝機能障害	アデロキザール散の成分表記が変更となったので, 処方時は注意する。
ルフィナミド	RFN	治験中	400		RR 31(追加 LGS)	55.4	食欲低下, 眠気	Lennox-Gastaut 症候群に有効。
スチリベントール	STP	治験中	20	4~22	抑制 43(追加 DS)	91	眠気, 興奮, 食欲低下	Dravet 症候群に有効。

*1 開始投与量は最初に投与する量を示す。なるべく少ない量から開始し, 発作が止まるところまで漸増するのが基本。

*2 RR : responder rate(発作が 50% 以下に減少した症例の割合), 抑制 : 発作が止まった症例の割合。有効性の評価方法は集計ごとに異なる。エビデンスレベルはさまざまである。色文字は小児のデータを示す。新規 : 新規治療開始症例, 追加 : 追加処方症例。

*3 主な酵素誘導薬は CBZ, PHT, PB, PRM。

*4 治験が市販後調査かによって大きく変動する。

Ab : absence epilepsy, AD/HD : attention deficit/hyperactivity disorder(注意欠陥/多動性障害), BECT : benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes(中心・側頭部に棘波をもつ良性小児部分てんかん), CSWS : epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep(徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん), DS : Dravet syndrome, GTC : generalized tonic-clonic seizure, LGS : Lennox-Gastaut syndrome, M : myoclonic seizure, PS : partial seizure, SGE : symptomatic generalized epilepsy, SP : spasms, TDM : therapeutic drug monitoring(治療薬物モニタリング)

www.novapublishers.com

NOVA SCIENCE PUBLISHERS, INC.

400 Oser Avenue, Suite 1600, Hauppauge, New York 11788-3619, USA
Phone (631) 231-7269 Fax (631) 231-8175 E-mail: nova.main@novapublishers.com

BIOLUMINESCENCE IMAGING OF *Arc* EXPRESSION DETECTS ACTIVITY- DEPENDENT AND PLASTIC CHANGES IN THE VISUAL CORTEX OF ADULT MICE



Hisashi Mori
and
Hironori Izumi

In: "Visual Cortex: Anatomy, Functions and Injuries"

Editors: Jessica M. Harris and Jason Scott

ISBN: 978-1-62100-948-1

2012

Chapter 6

**BIOLUMINESCENCE IMAGING OF *ARC*
EXPRESSION DETECTS ACTIVITY-
DEPENDENT AND PLASTIC CHANGES IN THE
VISUAL CORTEX OF ADULT MICE**

Hisashi Mori and Hironori Izumi

Department of Molecular Neuroscience,
Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences,
University of Toyama, Toyama 930-0194, Japan.

ABSTRACT

The activity-regulated cytoskeleton-associated protein gene (*Arc*) is one of the immediate early gene markers in the visual cortex up-regulated by light stimuli. The expression of *Arc* in the brain correlates with various sensory processes, natural behaviors, and pathological conditions. *Arc* is also involved in synaptic plasticity during development. Thus, *in vivo* monitoring of *Arc* expression is useful for the analysis of physiological and pathological conditions in the brain. We generated a novel transgenic mouse strain to monitor the neuronal-activity-dependent *Arc* expression using bioluminescence signals *in vivo*. Using the bacterial artificial chromosome (BAC) containing the entire mouse *Arc*, we introduced the firefly-derived luciferase (*Luc*) gene at the translational initiation site of *Arc* by homologous recombination in *Escherichia coli* (*E. coli*) to generate the BAC transgene construct. We injected the construct into fertilized one-cell embryos and obtained transgenic mouse strains.

Immunohistochemical analysis revealed the strong coexpression of endogenous *Arc* and exogenous *Luc* in the neuronal soma in layers 4 and 6 in the visual cortex. Because of the very high sensitivity with a high signal-to-noise ratio, we successfully detected the changes in bioluminescence signal intensity in the visual cortex under the light and dark conditions. These changes correlated well with the changes in the expression levels of *Arc* and *Luc* examined by Western blot analysis. Visual deprivation by monocular eye enucleation (ME) resulted in the significant decrease in bioluminescence signal intensity in the contralateral posterior region within 24 hr. Interestingly, one month after ME, there was no significant difference in bioluminescence signal intensity between the right and left visual areas. These neuronal-activity-dependent plastic changes in the bioluminescence signal intensity in the mouse visual cortex after visual deprivation suggest structural plasticity after peripheral lesions in adults. Our novel mouse strain will be valuable for the continuous monitoring of neuronal-activity-dependent *Arc* expression in the visual cortex under physiological and pathological conditions.

1. INTRODUCTION

Recently, the mouse has been adopted by a number of researchers as a tool in the field of visual systems. The reasons for this adoption are in part due to the relative ease of modification of genetic information in this species. Complete genomic sequences of some inbred mouse strains are available (http://uswest.ensembl.org/Mus_musculus/Info/Index). The production of mice with precisely defined changes in gene sequence, namely, transgenic (Tg) and gene-knockout (KO) mice is based on the constructions of transgenic vectors using standard recombinant DNA technology and manipulation of long genomic DNA sequences (more than 200 kilo base pairs (kbp)) of mouse in bacterial artificial chromosome (BAC) with homologous recombination in *E. coli*. Many gene knockout mice were used for the analysis of the molecular basis of plasticity in the visual cortex [53]. Information on gene expression pattern in the mouse brain are also available in Allen Brain Atlas (<http://www.brain-map.org/>). Furthermore, there are other practical advantages to studying cortical plasticity in mice, such as their small size and short generation time, and various aspects of mouse visual system function and plasticity can be readily assessed using behavioral tests [41].

The mouse visual cortex is a part of the six-layer neocortex similar to the visual cortices of other mammals. Cytoarchitectural analyses define the areas