

ったという理由で、「てんかん」の診断を否定することはできない。脳波検査を繰り返し行う、もしくは睡眠脳波を記録するなどの工夫が必要である。また長時間ビデオ脳波モニタリング検査がてんかんの診断に有効である報告もあり¹⁴⁾、診断に苦慮する場合にはてんかん専門施設に紹介することも考慮するべきである。

高齡者におけるてんかんと鑑別が必要な疾患は多い。鑑別診断として最も頻度が高く重要なものは、失神である。70歳以上の高齡者の10年間における失神の発症頻度は約23%とされ¹⁵⁾、てんかんよりもはるかに高率である。てんかんと失神の鑑別は病歴聴取のみでは必ずしも鑑別できないことが多いため、ホルター心電図検査や自律神経機能検査などを行うことが有用である。

高齡初発のてんかんは症候性発作が多いとされている。症候性てんかんと急性症候性発作の区別が重要となる。脳血管障害や脳炎などの急性期にてんかん発作をきたすものは急性症候性発作 (acute symptomatic seizure) と呼ばれ、国際てんかん連盟 (International League Against Epilepsy: ILAE) によると「急性全身性疾患、急性代謝性疾患、急性中毒性疾患、急性中枢性疾患 (感染症、脳卒中、頭部外傷、急性アルコール中毒、急性アルコール離脱など) と時間的に密接に関連して起こる発作である」と定義している¹⁶⁾。すなわち、急性病変に基づく焦点性発作であり、単純部分発作や複雑部分発作のこともあるが、二次性全般化をきたし全身けいれん発作を呈することも多い。これらの急性症候性発作では原因となる病態が消失すれば必ずしも発作は再発しないので一時的に抗てんかん薬を投与することがあっても長期間抗てんかん薬が必要というわけではない。脳血管障害や脳炎は脳の破壊性病変をきたすので後遺症としててんかんを発症することがある¹⁷⁾。

高齡者てんかんの特徴とその実態をあきらかにするため、地域の高齡者が入院する病院とてんかん患者が紹介受診する大学付属病院で調査を行った。

II. 方 法

1. 高齡者が入院する一般病院でのてんかんの実態調査

福岡県内の高齡者の長期入院を受け入れている2病院の入院患者を、平成23年12月1日時点でのてんかん有病率を、診療録をもとに調査した。調査した病院は、自宅での独居が困難になった患者、急性期病院からの転院、一般病院で入院期間が長くなった患者等が転院してくる2病院である。転院 (入院) の紹介状に、65歳以降に発症したてんかんもしくは痙攣の診断で抗てんかん薬治療中の患者および入院中にてんかん発作を生じた患者数を診療録にもとづいて調査した。診療録にもとづく調査であり調査は匿名化して行い、患者には不利益はなく倫理上問題はないと判断した。

2. てんかん専門外来での高齡者てんかん

産業医科大学神経内科で2005年3月1日から2011年6月30日に外来を受診した65歳以上で初発したてんかん患者計70名について、てんかん診断、発作型、病因を診療録を用いて後方視的に調査した。診療録にもとづく調査であり調査は匿名化して行い、患者には不利益はなく倫理上問題はないと判断した。

III. 研究結果

1. 高齡者入院施設

A病院：入院患者数は459名、平均年齢は82.8歳であった。そのうち、てんかん治療を受けている患者は59名 (12.9%)、平均年齢は77.1歳であった。B病院：入院患者数は243名、平均年齢は79.8歳であった。そのうち、てんかん治療を受けている患者は24名 (9.9%)、平均年齢は69.7歳であった。2病院合計すると、738名の入院患者で83名 (11.2%) がてんかんと診断され治療をうけていた。

2. 大学付属病院

てんかん外来通院中の高齡初発てんかん患者70名 (男性37名、女性33名) を調査したところ、てんかん発症年齢は73.1 ± 6.9 (mean ± SD)、発作型は複雑部分発作が33名 (47.1%) と最も多く、次いで二次性全般化発作を28名 (40.0%) 認めた。てんかん症候群では側頭葉てんかんが50名 (71.4%) であった。病因は原因がわかるものでは脳血管障害が17%と最も多く、次いで脳炎などの炎症性疾患、認知症など変性疾患であった。器質的異常を伴わない (画像検査において病変を認めない) 症例が最も多く、37例 (52.8%) であった。脳波検査は72.9%にてんかん性放電を認めた。治療は、62名に薬物療法を行っており、単剤療法が49名 (79.0%)、多剤療法が13名 (21.0%) (2剤12名、3剤1名) であり、抗てんかん薬は carbamazepine が最も多く使用された。1年以上発作を認めないものは52名であった。

以上より高齡発症てんかんは側頭葉てんかんが最も多く、発作型は複雑部分発作が最多、次いで二次性全般化発作が多い。大学病院であるため紹介患者が多いというバイアスがあるが、てんかんの病因は明らかな器質的以上を伴わないものが多く治療反応性が高いことを特徴としていた²¹⁾。治療反応性の良さは器質的病変をもたないことが、発作が軽く、また治療反応性が良いことに関係している可能性が考えられる。

IV. 考 察

1. 高齡者てんかんの疫学

高齡者の入院施設でのてんかん有病率は9.9~12.9%と予想以上に高率であった。厚生労働省医療施設 (動態) 調査・病院報告の概況2001年によると、65歳以上の入院総数は84万人であるので、65歳以上で入院している人ではてんかん患者は8~11万人と推定される。1999年の小西らの報告で

は、介護老人保健・福祉施設入所者762名でのてんかん有病率を6.8%と報告している。いわゆる老人病院の入院患者ではさらにてんかん有病率が高いことが今回の調査で明らかになった。2010年時点では、日本の高齢化率（65歳以上の人口）は23.1%（2,944万人）であり、このうちの、てんかん有病率を調査する必要がある。2012年度は、地域住民でのてんかん有病率調査を予定している。

てんかん専門外来での調査では、高齢てんかんの原因としては従来から知られている脳血管障害をはじめとする獲得性の器質病変が原因の半数を占めた。発作型は複雑部分発作と二次性全般化発作が各々45%を占めた。焦点病変を伴わない側頭葉てんかんが約半数を占め、今後高齢化にともない、このような従来にはない型のてんかんが増加する可能性がある。今後このコホートでの治療効果、予後についても調査する予定である。

2. 高齢者てんかんの治療

初発の明らかな誘因のない発作（first unprovoked seizure）をきたした場合、その時点では理論的にはてんかんとは診断できない。てんかんは「慢性の脳疾患であり、反復性のてんかん発作を主徴とする」と定義されているため、初回発作時にてんかんと診断することはできない。しかし高齢者では初回発作後の再発率は66～90%と非常に高く、なかでも脳血管障害などの中枢神経疾患の既往のある患者で特に高い^{10, 15, 19)}。最初の発作では抗てんかん薬を開始しないことが原則であるとされているが、脳波でてんかん波がある、あるいは原因となる脳病変があるような場合は、再発のリスクが高いと判断して初発発作後から治療をはじめめることも多い。また発作再発による身体的負担、心理的負担なども考慮すべきである。したがって、少なくとも脳波検査でてんかん性放電が認められる、もしくは中枢神経疾患の既往が確認できた場合には、初回発作時であっても治療を開始すべきとも考えられる。

抗てんかん薬による治療は長期にわたるので内服治療を開始するかどうかは重要な決定である。高齢者の場合、少量投与からはじめて漸増するのが基本である。抗てんかん薬が低用量、低血中濃度であっても副作用の出現率が高く治療中断率が高くなる²⁰⁾ため、普通は標準的な投与量の1/3程度から開始するのがよい。血中濃度モニタリング、副作用の有無を確認しながら慎重に漸増していくことが必要である。焦点性発作の第一選択薬であるcarbamazepineであれば、1日量100～200mg/dayで開始し、効果と副作用をみながら1～2週ごとに増量するか検討する。Phenytoinも代表的な抗てんかん薬であるが、血中濃度が15～20μg/mlを超えると、増量に伴い急峻に濃度が上昇するので、めまいやふらつきなどの中毒症状をきたしやすいことが欠点である。高齢者てんかんはほとんどが焦点（部分）てんかんであるため、焦点てんかんの薬剤を用いる。高齢者における抗てんかん薬の薬物

動態は若年者とは異なることを念頭に置くべきである。すなわち、考慮すべき重要な点は、加齢による薬物動態の変化、薬物間の相互作用、副作用の出現である。薬物動態の変化に影響を与えるものとしては、蛋白結合分画の変化、肝機能代謝能の低下・腎機能低下による排泄低下などがある。特に高齢になると血清アルブミン濃度が低下する。これは、抗てんかん作用を有する血清蛋白と結合しない遊離型の抗てんかん薬の割合が増加することを意味する。したがって特に蛋白結合率の高いvalproate, phenytoin, carbamazepineの血中濃度モニタリングを行う際には、総血中濃度だけではなく、遊離型の血中濃度を測定する必要がある。また薬物間の相互作用としては、高齢者は併存症が多いため、すでに多種類の薬剤を内服していることが多く、高齢者てんかん患者の90%以上が抗てんかん以外の薬剤を内服しているという報告がある²¹⁾。特に脳血管障害の既往により、抗凝固薬、抗血小板薬の使用頻度が高いため、治療を開始する際には注意が必要である。

また、高齢者の治療で考慮すべき重要な点に、忍容性（tolerability：副作用の少なさ）がある。高齢者てんかんではどの薬剤でも発作抑制効果が十分あるので、治療薬選択においてはその患者の個別条件を考えて、副作用が少ない薬剤を考慮すべきである。てんかん治療ガイドライン2010では、高齢発症での選択薬について、合併症のない高齢者の部分発作には、carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, gabapentineの順に推奨されている。

合併症のある場合の部分発作では、levetiracetam, lamotrigine, gabapentineの順で推奨されている。日本てんかん学会の高齢てんかんガイドラインでは、発作抑制投与持続率を考慮すると部分発作ではlamotrigine, gabapentineの順に推奨され、内科的合併症がある場合は、levetiracetamが推奨される。Topiramateは、高齢者では若年者より少量で効果があるとされている。

その他、治療にあたっては心理的な側面にも配慮が必要である。高齢者のなかにはてんかんと診断されることで、精神的に苦痛を感じる人も少なくない。医学的には病態の理解も進み、治療も進歩していることを話して、精神的な面でもケアを行うことが必要である。発作頻度、脳波所見、画像所見、抗てんかん薬による治療経過などから、てんかん発作の重症度（てんかん原性の強さ）を推定することも必要である。高齢発症で脳波にてんかん波の出現が少なくMRIでも器質病変がない場合は、てんかん原性が低く、少量の抗てんかん薬で発作抑制が可能であることが多い²²⁾。高齢者てんかんには、このようないわゆる軽症のてんかんがかなりあると考えられる。

V. 結 論

高齢者初発てんかんの臨床的特徴と高齢者の入院患者での

有病率を本研究では明らかにした。入院高齢者では、てんかん有病率が10%を超えており多数の患者が存在することが示された。今後は住民調査を含めた研究で日本人での高齢者てんかんの有病率研究が必要とされる。

高齢者てんかんの診療は、ときに診断が困難であること、高齢に伴う薬理学的側面、併存症や併用薬の影響などさまざまな問題を考慮しなければならないが、一方で、特に高齢者初発てんかんは抗てんかん薬による反応性が良く、比較的低用量でてんかん発作を抑制できることも多いことが示された²⁰⁾。治療に当たっては心理的な側面にも十分配慮しながら、診療を進めていくことが必要である。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体は以下の通り。

講演料：グラクソ・スミスクライン株式会社、協和発酵キリン株式会社

文 献

- 1) Hauser WA : Seizure disorders : the changes with age. *Epilepsia* 33 (Suppl 4) : S6-14, 1992
- 2) Neligan A, Hauser WA, Sander JW : The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* (edited by Vinken PJ and Bruyn GW) 107 : 113-133, 2012
- 3) Faught E, Richman J, Martin R et al : Incidence and prevalence of epilepsy among older U.S. Medicare beneficiaries. *Neurology* 78 : 448-453, 2012
- 4) Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C et al : Incidence of epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 77 : 1005-1012, 2011
- 5) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT : Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935-1984. *Epilepsia* 34 : 453-468, 1993
- 6) Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK et al : A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatrica* 82 : 60-65, 1993
- 7) Forsgren L, Bucht G, Eriksson S et al : Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults : a prospective population-based study. *Epilepsia* 37 : 224-229, 1996
- 8) 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 Neurology* 4 : 627-634, 2005
- 9) Leppik IE, Birnbaum AK : Epilepsy in the elderly. *Ann NY Acad Sci* 1184 : 208-224, 2010
- 10) Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al : New onset geriatric epilepsy : a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 64 : 1868-1873, 2005
- 11) Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM : Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 62 : S24-29, 2004
- 12) Ramsay RE, Pryor F : Epilepsy in the elderly. *Neurology* 55 : S9-14 ; discussion S54-18, 2000
- 13) Drury I, Beydoun A : Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106 : 369-373, 1998
- 14) McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ : Video-EEG monitoring in the elderly : a review of 94 patients. *Epilepsia* 43 : 165-169, 2002
- 15) Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW : Syncope in an elderly, institutionalised population : prevalence, incidence, and associated risk. *Quart J Med* 55 : 45-54, 1985
- 16) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 34 : 592-596, 1993
- 17) Cameron H, Macphee GJ : Anticonvulsant therapy in the elderly — a need for placebo controlled trials. *Epilepsy Res* 21 : 149-157, 1995
- 18) Hopkins A, Garman A, Clarke C : The first seizure in adult life. Value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1 : 721-726, 1988
- 19) So EL, Annegers JF, Hauser WA et al : Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 46 : 350-355, 1996
- 20) Cloyd J, Hauser W, Towne A et al : Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 68 (Suppl 1) : S39-48, 2006
- 21) Kutluay E, McCague K, D'Souza J et al : Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 4 : 175-180, 2003
- 22) Mohanraj R, Brodie MJ : Diagnosing refractory epilepsy : response to sequential treatment schedules. *Europ J Neurol : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 13 : 277-282, 2006
- 23) Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T et al : Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 22 : 772-775, 2013

Clinical Characteristics of New Onset Epilepsy in the Elderly

Naoki AKAMATSU^{***}, Akihiro TANAKA^{***}, Sadatoshi TSUJI^{*}

^{*}Department of Medical Technology and Sciences, School of Health Sciences at Fukuoka, International University of Health and Welfare

^{**}Division of Neurology, Neuroscience Center, Fukuoka Sannou Hospital

^{***}Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

As the elderly constitute the most rapidly growing population, epilepsy in this group is an important health issue worldwide. We surveyed the prevalence of epilepsy in two hospitals for elderly citizens in Fukuoka, Japan. The study revealed that the prevalence of epilepsy was 11.2% in 743 studied hospitalized patients. We identified 70 patients who developed epilepsy after the age of 65 years at the out-patient clinic in a university affiliated hospital. Complex partial seizures (CPS) without secondarily generalization

were most frequent. The most frequent diagnosis was temporal lobe epilepsy. Etiological diagnosis was possible in nearly 50% patients, including those with cerebrovascular disease. Interictal EEG revealed focal epileptiform discharges in 66.7% of patients. Forty-two patients were on antiepileptic monotherapy and 52 patients had been seizure-free for more than 1 year. Epileptogenicity was relatively low in elderly patients and they responded well to antiepileptic medication.

III. てんかんの治療

小児てんかんの治療

伊藤 進 小国弘量

Treatment of pediatric epilepsy

Susumu Ito, Hirokazu Oguni

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

Abstract

Recently, the treatment strategy for pediatric epilepsy has been dramatically changed in Japan, because of the approval of new-generation antiepileptic drugs. Since 2006, a total of 6 new antiepileptic drugs, including gabapentin (GBP; adults/pediatric patients: 2006/2011 [year of approval]), topiramate (TPM; 2007/2013), lamotrigine (LTG; 2008/2008), levetiracetam (LEV; 2010/2013), stiripentol (STP; 2012/2012), and rufinamide (RUF; 2013/2013), have been introduced. Thus far, valproate (VPA) and carbamazepine (CBZ) have been first indicated for "generalized" epilepsy and "focal" epilepsy syndromes/types, respectively, in Japan. However, the approval of these new drugs could allow us to choose more effective and less toxic ones at an early stage of treatment. In this chapter, we describe the latest domestic and foreign guidelines for the treatment of pediatric epilepsy.

Key words: guideline, new generation antiepileptic drug, electroclinical syndrome

はじめに

小児てんかんの治療は、成人のそれと比較して幾つかの違いがあるが、特にてんかん症候群（脳波・臨床症候群：electroclinical syndrome）別の治療方針についての違いが大きい。てんかん症候群には年齢依存性があり、その大部分は小児期に発症するが、発作が少なく寛解しやすい‘良性てんかん’から、発作が多く発達遅滞や発達障害を伴う‘てんかん性脳症’まで、その幅が極めて広い¹⁾。よって、小児てんかんの治療においては、てんかん症候群の治療について理解することが重要となる。

また、小児てんかんにおいては、エビデンス

に基づく治療選択に限界があることから、従来は専門家の意見を集約したエキスパート・コンセンサスが重要視されてきた²⁻⁴⁾。しかし、最近では可能なかぎりのエビデンスを集約したガイドラインも刊行されており、国内では日本てんかん学会⁵⁾や日本神経学会⁶⁾から、また、国外では英国の国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE)⁷⁾などから、ガイドラインが刊行あるいは改訂されている。

本稿では、小児てんかんにおける、初回発作の対応、抗てんかん薬治療の開始から終結まで、また、最新の難治性てんかんの治療、生活指導について概説する。

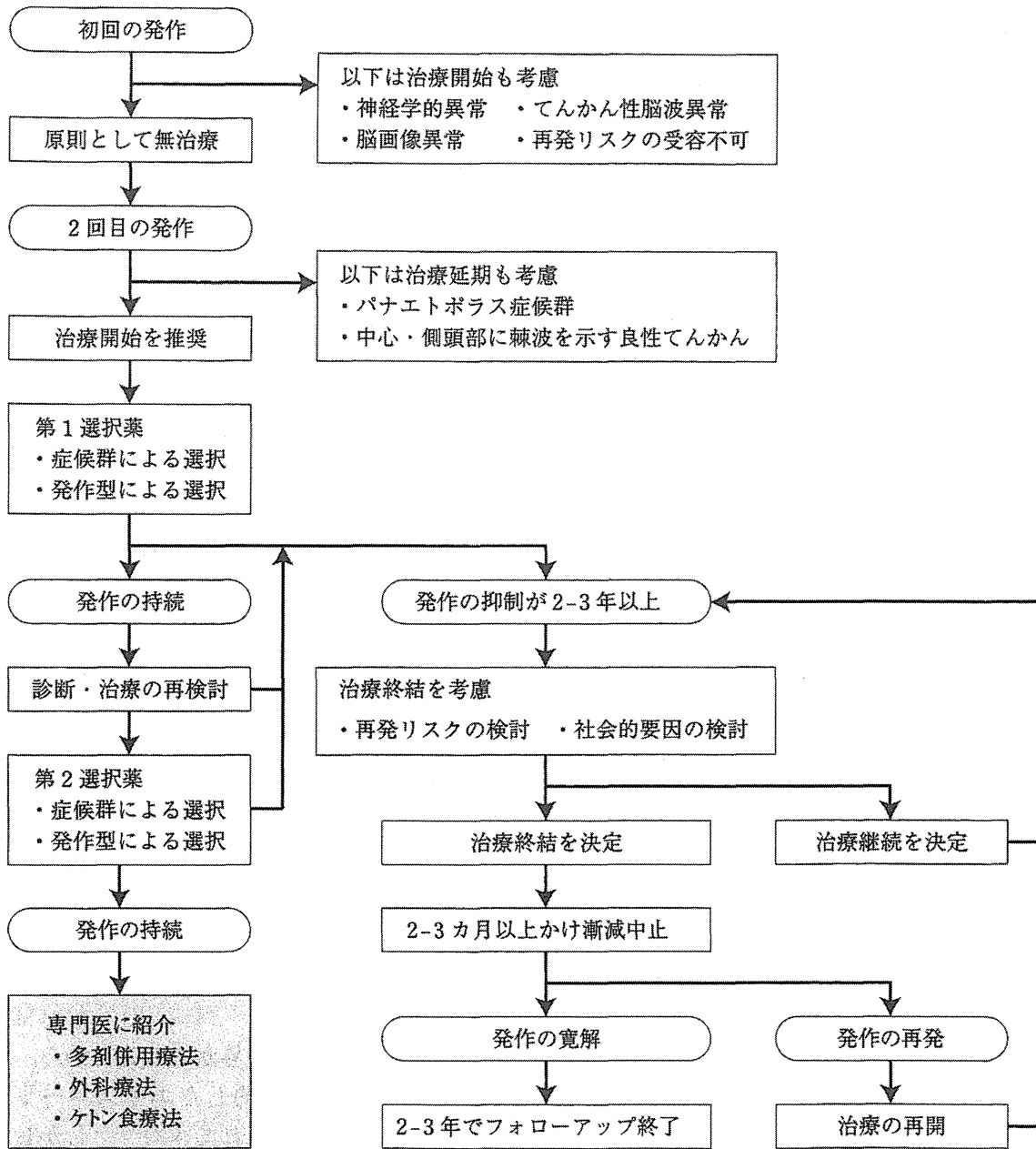


図1 小児てんかんの治療フローチャート(文献^{5-7,9,10,20}より改変)
初回発作の対応と治療の開始から終結までをフローチャートで示す。

1. 初回発作の対応

小児てんかんの治療フローチャートを図1に示す。小児が初回の発熱や胃腸炎症状を伴わない非誘発性発作を起こした後に、2回目の発作を起こす可能性は50%程度である。しかし、2回目の発作後に3回目の発作を起こす可能性は63%、3回目の発作後に4回目の発作を起こす可能性は72%との報告もあり⁸⁾、発作を反復するほど次回発作を起こす可能性が増大していく。

よって、初回発作では原則として無治療とし、2回目の発作を起こして以降に治療を開始することが推奨される⁹⁾。しかし、初回発作でも、神経学的異常、てんかん性脳波異常、脳画像異常を認める場合や、本人や保護者が発作再発の可能性を許容できない場合には、治療の開始も慎重に考慮されうる⁷⁾。一方、2回目の発作を起こしても、てんかん症候群のうち、‘良性小児部分てんかん’と呼ばれる、パナエトポラス(Panayiotopoulos)症候群や中心・側頭部に棘

波を示す良性てんかん(benign epilepsy with centrotemporal spikes: BECTS)においては、発作の回数が少なく、夜間のみのもも多いため、更に治療を開始せずに慎重に経過観察とすることもありうる¹⁰⁾。しかし、治療を開始しない場合も、後述する生活指導は重要である。

2. 抗てんかん薬治療の開始

小児てんかんにおいては、28%が特定のてんかん症候群と診断されたとの報告もある¹¹⁾。各々のてんかん症候群においては、有効あるいは無効な抗てんかん薬が判明していることが多いため、特定の症候群と診断できた場合には、それに基づく第1選択薬を開始する。我が国においては、焦点性(部分)てんかん症候群のうち、良性乳児てんかんではカルバマゼピン(CBZ)、パナエトポラス症候群やBECTSではバルプロ酸ナトリウム(VPA)やCBZが選択され、また、全般性てんかん症候群のうち、乳児ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、全般性強直間代発作(GTCS)のみを示すてんかん(覚醒時大発作てんかん)ではVPA、GTCSを伴わない小児欠神てんかんではVPAのほかにエトスクシミド(ESM)も選択されている。ただし、女児においては、将来の妊娠時の胎児への影響も考慮する必要があり、詳細は別稿を参照されたい。また、てんかん性脳症のうち、ウエスト(West)症候群では副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)療法の実施前にVPAやゾニサミド(ZNS)、ドラベ(Dravet)症候群やレノックス・ガストー(Lennox-Gastaut症候群)ではVPAが選択されている(表1, 2-a)。諸外国においては、焦点性てんかん症候群と全般性てんかん症候群の両者において、新規抗てんかん薬のレベチラセタム(LEV)、ラモトリギン(LTG)、トピラマート(TPM)も、第1選択薬の一つとなりつつある(表1, 3-a)。

一方、特定の症候群診断がつかない場合には、てんかん発作型に基づく第1選択薬を開始する。我が国においては、焦点性(部分)発作ではCBZが選択され、全般性発作ではいずれの発作型でもVPAが選択されている。また、発作型不明の

場合、VPAが選択されている(表1, 2-b)。諸外国においては、焦点性発作と全般性発作の両者において、LEV, LTG, TPMも、第1選択薬の一つとなりつつある(表1, 3-b)。

抗てんかん薬を開始する場合、眠気や薬疹などの副作用を防止するため、維持量の1/4-1/3程度から開始し、1-2週ごとに漸増していく。発作が頻発している場合、副作用に最大限に留意しながら例えば3日ごとに増量することもありうるが、LTGのように増量スケジュールが指示されている抗てんかん薬もある。一般に、各々の抗てんかん薬は、その半減期の5倍程度の期間で定常状態に到達するとされている。

3. 抗てんかん薬治療の変更

抗てんかん薬治療を開始しても‘てんかん発作’が持続する場合、まずは、てんかん診断、症候群診断、発作型診断を再検討する必要がある(図1)。失神や心因性非てんかん性発作(psychogenic non-epileptic seizure: PNES)には抗てんかん薬は無効であろうし、欠神発作やミオクロニー発作はCBZ、フェニトイン(PHT)、ガバペンチン(GBP)により増悪しうる。また、血中濃度を測定することにより、投与量やコンプライアンスも検討する必要がある。てんかん診断が少しでも疑わしい場合には、その時点で専門医に紹介することも推奨される。

第1選択薬を適切かつ十分量使用しても発作が抑制できない場合、各々のてんかん症候群ないしてんかん発作型による第2選択薬を開始する。我が国においては、良性小児部分てんかんにはクロバザム(CLB)やスルチアム(ST)などが使用されているが、最近になり、本症候群やその非典型例におけるLEVの有効性が注目されている¹²⁾。また、諸外国においては、小児欠神てんかんにはLTGの単剤療法が承認されており、我が国においても治験が進行中である。ただし、LTGはミオクロニー発作を増悪させるとの報告もあり留意が必要である。なお、フェノバルビタール(PB)、PHT、ベンゾジアゼピン系薬剤は、認知機能や美容への副作用の観点から、長期内服薬としての優先順位が低くなっ

表 1 各国のエキスパート・コンセンサス(文献²⁻⁴⁾より改変)

年齢・性	てんかん症候群など	日本(2010年)	米国(2005年)	欧州(2007年)
2歳	症候性 MS+GTCS, 発達遅滞	VPA*, CZP, CLB	VPA*, TPM, ZNS	VPA*
12歳男	症候性 MS+GTCS, 精神遅滞	VPA*, CZP, CLB	VPA*, TPM, ZNS, LTG	VPA*
1歳	症候性 GTCS	VPA*, PB	TPM, LTG	VPA*
12歳	症候性 GTCS	VPA*	VPA*, LTG, TPM	VPA*
6歳	潜因性 CPS	CBZ*, ZNS	OXC* , CBZ*, LTG, LEV	CBZ*, OXC* , VPA
	CBZが無効の場合	ZNS*, VPA	LTG, LEV, TPM	VPA
	ZNSが無効の場合	CBZ*		
	PHTが無効の場合	CBZ*, ZNS	OXC* , CBZ*, LTG, LEV, TPM	CBZ*, OXC* , VPA
6カ月	結節性硬化症によるウエスト症候群	VPA*, ACTH, CZP, ZNS	VGB* , ACTH	VGB*
8カ月	症候性ウエスト症候群	VPA*, ACTH, CZP, ZNS, VitB6	ACTH*, TPM	VGB* , ACTH, PDN
6歳	レノックス・ガストー症候群	VPA*, CZP, CLB	VPA*, TPM, LTG	VPA*
	VPAが無効の場合	CZP, CLB, ESM, NZP	TPM*, LTG	LTG*, TPM
8歳	中心・側頭部に棘波を示す良性てんかん	CBZ*, VPA	OXC* , CBZ*	VPA*
6歳	小児欠神てんかん(Absのみ)	VPA*, ESM	ESM*, VPA, LTG	VPA*, ESM, LTG
	ESMが無効の場合	VPA, CZP, CLB	VPA*, LTG*	VPA*, LTG
12歳	若年欠神てんかん(Abs+GTCS)	VPA*	VPA*, LTG*	VPA*, LTG
	VPAが無効の場合	ESM, CZP, CLB, PB	LTG*	LTG*
15歳男	若年ミオクロニーてんかん	VPA*, CZP	VPA*, LTG*, TPM	VPA*, LTG
15歳女	若年ミオクロニーてんかん	VPA*, CZP	LTG*, TPM, VPA	LTG*, VPA
6歳	救急外来患者(発作型不明, 2-3回目)	VPA*	CBZ	VPA*

太斜体は我が国では未承認。*50%以上のてんかん専門医が‘極めて適切’を選択した薬剤。

MS: ミオクロニー発作, GTCS: 全般性強直間代発作, CPS: 複雑部分発作, Abs: 欠神発作, ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン, CBZ: カルバマゼピン, CLB: クロバザム, CZP: クロナゼパム, ESM: エトスクシミド, LEV: レベチラセタム, LTG: ラモトリギン, NZP: ニトラゼパム, OXC: oxcarbazepine, PB: フェノバルビタール, PHT: フェニトイン, PDN: prednisone, TPM: トピラマート, VGB: vigabatrin, VitB6: ビタミンB₆, VPA: バルプロ酸, ZNS: ゴニサミド。

てきている⁶⁾。

第2選択薬を適切かつ十分量使用しても発作が抑制されない場合には、薬剤抵抗性の‘難治性てんかん’である可能性が高い。小児患者において、2剤目で発作が抑制されなかったのは21%であり、そのうち、3剤目以降で1年以上

にわたり発作が抑制されたのは57%であるが、うち、68%はその後に再発したとの報告もある¹⁹⁾。よって、そのような場合には、発作抑制と副作用とのバランスに重点をおいて最大3剤程度までとした‘合理的’多剤併用療法や、外科治療、ケトン食療法などの適否の検討のため、

表2 日本神経学会ガイドライン(文献⁹⁾より改変)

a. てんかん症候群による抗てんかん薬の選択

	第1選択薬	第2選択薬	その他, 併用など	避けるべき薬
特発性部分てんかん	VPA, CBZ	ST, GBP	PHT, PB	
小児欠神てんかん	VPA	LTG, ESM		CBZ, PHT
レノックス・ガストー症候群	VPA	LTG, TPM, CLB, CZP	ZNS	CBZ
若年ミオクロニーてんかん	VPA	TPM, LTG, CZP		CBZ, GBP, PHT
覚醒時大発作てんかん	VPA	PB		

ST: スルチアム, GBP: ガバペンチン.

b. てんかん発作型による抗てんかん薬の選択

	第1選択薬	第2選択薬	その他
焦点性(部分)発作	CBZ	ZNS, CLB	PHT, PRM, PB, LTG, TPM, GBP, LEV
全般性強直間代発作	VPA	CBZ	PB, PHT
欠神発作	VPA	ESM, LTG	
ミオクロニー発作	VPA	CZP, CLB, LTG	
発作型不明	VPA	CBZ	

PRM: プリミドン.

専門医への紹介が推奨される。

4. 抗てんかん薬治療の終結

抗てんかん薬治療により、2-3年以上にわたり発作が抑制されている場合、治療の終結が考慮されるが、その際には再発リスクと社会的要因の両者について検討する必要がある(図1)。再発リスクとして、若年ミオクロニーてんかんなどの特定のてんかん症候群、神経学的異常、てんかん性脳波異常、脳画像異常、思春期以降の発症などが挙げられ、全体の再発率は36%との報告もある¹⁴⁾。また、社会的要因として、進学や就職、結婚や妊娠、運転免許などの資格取得などが挙げられる。それらを十分に検討したうえで、治療の終結を決定した場合には、2-3カ月以上かけて抗てんかん薬を漸減中止していく。

治療の中止後、再発の大部分は2年以内であることから、2-3年間はフォローアップを継続する。

5. 難治性てんかんの治療

ウエスト症候群では、ACTH療法が最も有効性が高く、成因不明の‘潜因性’ウエスト症候群においては、発症1カ月以内の開始により知的予後が改善したとの報告もあるため、早期の実施が推奨される。我が国では安価な合成型ACTH製剤が使用されているが、米国では高価な天然型ACTH製剤が使用されていることもあり、高用量の経口ステロイド薬による治療も試みられている。また、結節性硬化症によるウエスト症候群へのvigabatrin(VGB)の有効性も確立され、我が国においても治験が進行中であるが、不可逆性視野狭窄の副作用があり留意が必要である。

ドラベ症候群では、2012年より我が国においても、スチリペントール(STP)がVPAおよびCLBの併用下で使用できるようになった。これまでは、VPAおよびCLBのほかは臭化カリウム(KBr)やTPMが使用されていたが、今後は、VPA, CLB, STPの3剤併用療法が主流になっ

表3 NICEガイドライン(文献⁷⁾より改変)

a. てんかん症候群による抗てんかん薬の選択

	第1選択薬	併用薬	三次診療で考慮されうる薬	避けるべき薬
ウエスト症候群 (結節性硬化症による)	専門医に相談か紹介 VGB , PSLまたは ACTH			
ウエスト症候群 (結節性硬化症以外による)	専門医に相談か紹介 PSLまたはACTH, VGB			
ドラベ症候群	専門医に相談か紹介 VPA, TPM	CLB, STP		CBZ, GBP, LTG, PHT, (*1)
ミオクロニー失立発作 てんかん	専門医に紹介			
徐波睡眠時に持続性 棘徐波を示すてんかん	専門医に紹介			
ランドー・クレフナー 症候群	専門医に紹介			
レノックス・ガストー 症候群	専門医に相談か紹介 VPA	LTG	FBM , RUF, TPM	CBZ, GBP, (*1)
パナエトポラス症候群				
中心・側頭部に棘波を示す 良性てんかん	CBZ, LTG, LEV, OXC , VPA	CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, OXC , VPA, TPM	ESL , LCM , PB, PHT, PGB , TGB , VGB , ZNS	
遅発型小児後頭葉 てんかん(ガストー型)				
小児欠神てんかん	ESM, LTG, VPA	ESM, LTG, VPA	CLB, CZP, LEV TPM, ZNS	CBZ, GBP, PHT, (*1)
若年欠神てんかん				
若年ミオクロニーてんかん	LTG, LEV, VPA, TPM	LTG, LEV, VPA, TPM	CLB, CZP, ZNS	CBZ, GBP, PHT, (*1)
GTCSのみを示すてんかん	CBZ, LTG, OXC , VPA	CLB, LTG, LEV, VPA, TPM		
特発性全般てんかん	LTG, VPA, TPM	LTG, LEV, VPA, TPM	CLB, CZP, ZNS	CBZ, GBP, PHT, (*1)

抗てんかん薬はアルファベット順(ウエスト症候群以外)。太斜体は我が国では未承認。

ESL: eslicarbazepine acetate, FBM: felbamate, LCM: lacosamide, PGB: pregabalin, PSL: プレドニゾロン,
RUF: ルフィナミド, STP: スチリペンツール, TGB: tiagabine.

(*1): **OXC**, **PGB**, **TGB**, **VGB**.

b. てんかん発作型による抗てんかん薬の選択

	第1選択薬	併用薬	三次診療で考慮されうる薬	避けるべき薬
焦点性(部分)発作	CBZ, LTG, LEV, OXC , VPA	CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, OXC , VPA, TPM	ESL , LCM , PB, PHT, PGB , TGB , VGB , ZNS	

(表3つづく)

(表3つづき)

	第1選択薬	併用薬	三次診療で考慮されうる薬	避けるべき薬
全般性強直間代発作	CBZ, LTG, OXC , VPA	CLB, LTG, LEV, VPA, TPM		
強直ないし脱力発作	VPA	LTG	RUF, TPM	CBZ, GBP, (*1)
欠伸発作	ESM, LTG, VPA	ESM, LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, TPM, ZNS	CBZ, GBP, PHT, (*1)
ミオクロニー発作	LEV, VPA, TPM	LEV, VPA, TPM	CLB, CZP, PIR, ZNS	CBZ, GBP, PHT, (*1)

抗てんかん薬はアルファベット順、**太斜体**は我が国では未承認。

PIR: ピラセタム。

(*1): **OXC, PGB, TGB, VGB**。

ていくものと考えられる。

レノックス・ガストー症候群では、2013年より我が国においても、ルフィナミド(RUF)が使用できるようになり、強直・脱力発作による転倒への効果があることから、迷走神経刺激(VNS)療法や脳梁離断術の実施前に試みたい。

なお、小児難治性てんかんには、ケトン食療法や外科治療も選択肢となるが、それらは別稿を参照されたい。

6. 生活指導

小児てんかんにおいても、成人と同様に、発作による転倒や外傷、入浴や水泳による溺水などの危険性について、十分に説明しておく必要がある。発作による外傷の危険性は一般よりやや増大するものの多くは軽度であるが、転倒する発作、頻回の発作、発達障害、認知障害があると危険性が増大する¹⁵⁾。頭部外傷の既往があれば、‘保護帽’の着用を考慮する。また、溺水の危険性は約8-14倍とされ、2.4%が溺水により死亡したとの報告もある¹⁶⁾。しかし、過剰な

制限とならないように留意すべきであり、発達促進と保護とのバランスにより、常識的な範囲で、適切に個別化した制限と工夫を提供すべきである¹⁷⁾。学校における活動制限の適否については、長尾による‘てんかん児の生活指導表’が大変に参考となる¹⁸⁾。

また、予防接種については、最終発作から2-3カ月程度経過している、あるいは発作が持続していても発作状況がよく確認されており病状と体調が安定していれば、主治医(接種医)の判断によりすべての予防接種が可能である。詳細は‘予防接種ガイドライン2013年度版’を参照されたい¹⁹⁾。

おわりに

本稿では、小児てんかんの治療について概説した。小児においても新規抗てんかん薬が承認され、治療の選択肢が広がりつつある。包括的なてんかん治療が求められているなか、そのすべてに言及することはできないが、少しでも参考となれば幸いである。

■ 文 献

- 1) Berg AT, 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.
- 2) Wheless JW, et al: Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 20(Suppl 1): S1-S56, 2005.
- 3) Wheless JW, et al: Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic*

- Disord 9: 353-412, 2007.
- 4) 小国弘量ほか：小児てんかんの治療—Expert consensus 研究結果の日米欧比較—。脳と発達 42: 262-266, 2010.
 - 5) 日本てんかん学会：てんかん診断・治療ガイドライン。[<http://square.umin.ac.jp/jes/epilepsy-detail/guideline.html>]
 - 6) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会：てんかん治療ガイドライン 2010(日本神経学会編), 医学書院, 2010。[<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html>]
 - 7) National Institute for Health and Clinical Excellence: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. [<http://guidance.nice.org.uk/CG137>]
 - 8) Shinnar S, et al: Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol* 48: 140-147, 2000.
 - 9) 満留昭久：小児てんかんの包括的治療ガイドライン。てんかん研究 23: 244-248, 2005.
 - 10) Oguni H: Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated. *Brain Dev* 33: 207-212, 2011.
 - 11) Wirrell EC, et al: Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res* 95: 110-118, 2011.
 - 12) von Stülpnagel C, et al: Levetiracetam as add-on therapy in different subgroups of “benign” idiopathic focal epilepsies in childhood. *Epilepsy Behav* 17: 193-198, 2010.
 - 13) Berg AT, et al: Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol* 65: 510-519, 2009.
 - 14) Shinnar S, et al: Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 35: 534-545, 1994.
 - 15) Wirrell EC: Epilepsy-related injuries. *Epilepsia* 47(Suppl 1): 79-86, 2006.
 - 16) Sillanpää M, Shinnar S: Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 363: 2522-2529, 2010.
 - 17) Commission of Pediatrics of the ILAE: Restrictions for children with epilepsy. *Epilepsia* 38: 1054-1056, 1997.
 - 18) 長尾秀夫：てんかん児の生活支援と看護。小児看護 30: 178-185, 2007.
 - 19) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン 2013 年度版, p76-79, 予防接種リサーチセンター, 2013.
 - 20) 伊藤 進：小児のてんかん。かかりつけ医のためのてんかんのマネジメント(兼子 直編), p50-69, 医薬ジャーナル社, 2012.

