

小児科診療 UP-to-DATE

2016年8月24日放送

小児のてんかん治療の最新情報

帝京大学 小児科
主任教授 三牧 正和

近年、てんかん診療に関して大きな変化が起こっています。まず、新規抗てんかん薬が次々と使用できるようになっていることが挙げられます。さらに、薬物療法以外の治療法の普及が小児のてんかん診療に大きな影響を与えています。また、最近の分子生物学の技術革新により、従来は原因不明とされていたてんかんの遺伝子診断が可能となってきました。本日は小児てんかん診療の新しい話題として、新薬をめぐる最近の動向などの治療法の変化と、てんかんの発症原因の解明にふれ、これらが診療にもたらす影響と、今後の課題や展望についてお話ししたいと思います。

新規抗てんかん薬の導入

日本では長期にわたり新しい抗てんかん薬の承認がなされていませんでしたが、2006年のガバペンチン発売を皮切りに、海外とのドラッグ・ラグが埋まりつつあります。トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムも相次いで承認され、2013年までに成人のみならず小児にも適応が拡大され、今では小児のてんかん治療においても広く使われるようになっています。いずれの薬剤もまず部分発作に対

新規抗てんかん薬の発売時期とてんかんの適応症

一般名	略号	発売年	適応症
ガバペンチン	GBP	2006	部分発作に対する併用療法
トピラマート	TPM	2007	部分発作に対する併用療法
ラモトリギン	LTG	2008	部分発作、強直間代発作、Lennox-Gastaut症候群の全般発作に対する併用療法 部分発作、強直間代発作、定型欠神発作に対する単剤療法
レベチラセタム	LEV	2010	強直間代発作に対する併用療法 部分発作に対する単剤療法
スチリベンチール	STP	2012	Dravet症候群の間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法
ルフィナミド	RFN	2013	Lennox-Gastaut症候群の強直発作及び脱力発作に対する併用療法
オクスカルバゼピン	OXC	2016	部分発作に対する併用療法
ペランパネル		2016	12歳以上の部分発作、強直間代発作に対する併用療法
ラコサミド	LCM	2016	成人の部分発作に対する併用療法
ピガバトリン	VGB	2016	点頭てんかん

する併用療法が承認されましたが、その後ラモトリギンとレベチラセタムは単剤療法の適応も受けています。また、ラモトリギンは全般発作にも有効な薬剤で、本邦でも定型欠神発作に対する適応が認められました。一般に新規抗てんかん薬は幅広い発作スペクトラムをもち、併用薬剤の血中濃度への影響が少ないことや、忍容性に優れていることから、その使用は拡大しつつあります。しかし、どのようにてんかん治療に組み込んでいくかが、実際の臨床の現場では新たな課題となっています。

抗てんかん薬は、発作型とてんかん症候群診断に基づいて有効性が高いと思われるものから選択するのが基本です。小児のてんかんの第一選択薬としては、部分発作にはカルバマゼピン、全般発作や発作型が判定困難な場合にはバルプロ酸というように、今のところまだ従来薬が有力です。現在使用可能な新規抗てんかん薬の作用機序についてみると、ほとんどは従来薬が持っている機序に含まれています。したがって、従来薬をはるかに超える特殊な発作抑制効果があるわけではありません。成人患者を対象とした有効性の比較研究においても、発作抑制効果の点で従来薬を上回る新規抗てんかん薬はないとされています。広域の治療スペクトラムを有する点で臨床現場で使いやすい反面、具体的にどのような発作症状に、どの薬剤がより有効なのかは必ずしも明らかではなく、今後の課題

抗てんかん薬の作用機序

薬剤	略号	興奮性機序の阻害作用					抑制性機序の増強作用	
		Na ⁺ チャンネル阻害	Ca ²⁺ チャンネル阻害 T型	Ca ²⁺ チャンネル阻害 非T型	K ⁺ チャンネル阻害	グルタミン酸抑制	SV2A	GABA増強
フェニトイン	PHT	+++		+				+
フェニバルビタール	PB	++		+		++		+++
カルバマゼピン	CBZ	+++		+		+		+
バルプロ酸	VPA	++	++	+	+	++		++
エトスクシド	ESM		+++					
ベンゾジアゼピン	BZPs	+		+				+++
ゾニサミド	ZNS	++	++	+		++		+
ガバペンチン	GBP			+++		+		++
トピラマト	TPM	++		+	+	++		++
ラモトリギン	LTG	+++		++		++		+
レベチラセタム	LEV			+		+	+++	+

作用 強+++～+弱 SV2A (シナプス小胞蛋白2A)
 ベンゾジアゼピン: クロナゼパム、クロバザム、ニトラゼパム、ジアゼパム、クロラゼパムを含む
 (Kaneko S et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008を改変)

となっています。しかし、本邦でもレベチラセタムやラモトリギンは単剤療法での適応が認められたため、今後第一選択薬として使用される頻度は増加すると思われます。例えば、年長女兒に発症した全般てんかんに対して、将来の妊娠の可能性を念頭に胎児への影響の少ないラモトリギンを単剤で使用するなど、発作抑制のみならず、個々の症例のQOLを高めることに重きをおいた、より適切な治療が可能になると思われます。

次に、併用療法について考えてみたいと思います。併用薬物の選択においては、まず作用機序を考慮することが重要です。作用機序を大別すると、ナトリウムチャンネル阻害などの神経興奮性の阻害と、GABA作用などの抑制系の増強に大別されます。各薬剤の作用点を勘案しながら併用薬を選択することは合理的多剤併用療法と呼ばれ、作用機序が異なる薬物を使用することが有効とされています。発作抑制効果を高めるとともに、副作用を増強しないことが期待されます。

続いて、その後発売された薬剤についても簡単にご紹介します。オーファンドラッグとしてスチリペンツールが、クロバザム及びバルプロ酸で十分な効果が認められない Dravet 症候群に対する併用療法として認められています。Dravet 症候群は乳児期発症の難治な経過を辿る稀なてんか

ん症候群で、発作はしばしば重積状態に陥り、次第に知的障害が明らかになる予後不良の疾患です。スチリペントールはけいれん発作の頻度減少、持続時間短縮に有効性が実証されています。3剤併用療法という制限がありますが、難治例では早期の開始を検討すべき薬剤だと思われます。同じくオーファンドラッグとして認められたルフィナミドは、Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する併用療法に用いられます。

新規抗てんかん薬の発売時期とてんかんの適応症

一般名	略号	発売年	適応症
ガバペンチン	GBP	2006	部分発作に対する併用療法
トピラマート	TPM	2007	部分発作に対する併用療法
ラモトリギン	LTG	2008	部分発作、強直間代発作、Lennox-Gastaut症候群の全般発作に対する併用療法 部分発作、強直間代発作、定型欠伸発作に対する単剤療法
レベチラセタム	LEV	2010	強直間代発作に対する併用療法 部分発作に対する単剤療法
スチリペントール	STP	2012	Dravet症候群の間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法
ルフィナミド	RFN	2013	Lennox-Gastaut症候群の強直発作及び脱力発作に対する併用療法
オクスカルバゼピン	OXC	2016	部分発作に対する併用療法
ペランパネル		2016	12歳以上の部分発作、強直間代発作に対する併用療法
ラコサミド	LCM	2016	成人の部分発作に対する併用療法
ビガバトリン	VGB	2016	点頭てんかん

最近発売された、あるいは今後使用可能となる予定の薬物としては、承認されたばかりのオクスカルバゼピンが挙げられます。カルバマゼピンの類似化合物で、部分発作に対して有効性が高く、カルバマゼピン無効例でも有効なことがあるとされ、臨床現場での期待の大きい薬剤です。また、ペランパネルも、部分発作および強直間代発作に対する併用療法に使用できるようになりました。興奮性神経伝達物質のグルタミン酸の受容体の一つである、AMPA 受容体の活性化を阻害する薬物で、従来の抗てんかん薬とは作用機序が異なります。ラコサミドも、部分発作に対する併用療法で使用できる薬として発売されます。これは、ナトリウムチャンネルに作用する薬剤ですが、緩徐な不活性化を選択的に促進することにより、神経細胞の過剰な興奮を低下させるもので、従来薬とは作用が異なります。さらに、West 症候群に対してビガバトリンが使用可能となります。不可逆的な視野障害が問題となるため、眼科的診察や検査の体制を整える必要がありますが、結節性硬化症に合併した West 症候群では特に有効性が示されており、長年にわたり承認が待たれていた薬剤です。

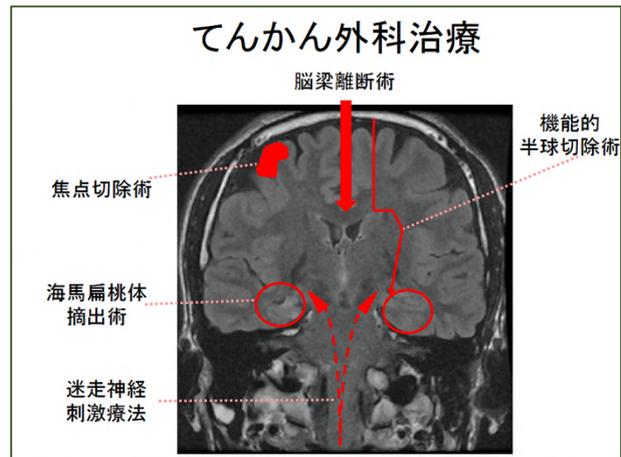
薬物療法以外の治療法の最近の動向

薬剤ではありませんが、診療報酬改定で、本年よりてんかん食が保険適用になったことも最近の話題としてご紹介します。てんかん食とは、難治性てんかんの患者に対し、グルコースに代わりケトン体を栄養源として供給することを目的に、炭水化物量の制限及び脂質量の増加が厳格に行われた治療食のことをいいます。West 症候群に対するケトン食に代表される食事療法です。近年再評価されており、より早期からの治療の選択肢になりえると考えます。まだ限られた施設でしか行われていないのが現状ですが、今後はより多くの施設で実施ができるようになることが期待されます。

薬物療法以外のてんかんの治療法

1. てんかん食療法(ケトン食療法など)
West 症候群、Dravet 症候群、ミオクロニー失立 てんかんなど
2. てんかん外科治療
切除可能な焦点あり
→焦点切除術、機能的半球切除術など
切除可能な焦点なし
→脳梁離断術、迷走神経刺激療法など

また、これらの内科的治療に抵抗性のでんかんに対する外科療法が普及し、以前よりはるかに多くの施設でてんかん外科治療が行われるようになってきています。切除可能な発作焦点が同定された場合には、焦点切除術などの根治的手術が行われます。一方、切除可能な焦点が絞り込めない場合には、脳梁離断術や迷走神経刺激療法などの緩和的手術が行われます。近年小児においては、難治てんかんによって引き起こされた発達障害が、早期の外科治療によって発作が消失し、回復する可能性があることが指摘されています。また、適切な治療薬を2剤以上1～2年投与しても発作が抑制されない場合は難治てんかんとし、外科手術を含めた治療法の見直しをするよう推奨されています。特に発達段階にある小児期のでんかん発作については、発作抑制のみならず児の発達を守ることが重要であり、難治性であることを早期に判断する必要があります。小児科医の意識の高まりとともに、外科医へのコンサルトの時期は早まる傾向にあると思います。



てんかんの原因遺伝子の解明

このように、近年てんかんの治療法は広がりを見せていますが、原因診断においても大きな進歩があります。成人発症のてんかんにおいては、原因が明らかでんかんが多いですが、小児期発症のてんかんでは、原因のはっきりしない、遺伝的要因が推定される素因性てんかんと呼ばれる病型が多くみられます。遺伝子解析技術の進歩により、これまで原因不明だった素因性てんかんの多くが、神経細胞の興奮性を制御するイオンチャネルの異常によることがわかってきました。他にも、脳形成異常やてんかん性脳症などの原因遺伝子も次々と発見されており、てんかんの病態解明は急速に進んでいます。原因不明だったてんかんに対し正確な病因診断を行うことは極めて重要です。遺伝子情報をもとに、有効とされる抗てんかん薬剤投与を行ったり、悪影響をもたらし得る薬剤使用を回避したりすることで、発作予後の改善が期待されます。今後は、網羅的解析を含む遺伝子検査の臨床応用がさらに拡大していくことが予想されます。また、てんかんの発症機序の解明は、分子病態に基づいた治療法開発に繋がると思います。将来は、個々の患者さんに対して、遺伝子診断に基づいた根本的治療が可能となるのではないのでしょうか。患者さんのために、常に最新の情報にふれておくことを心掛けたいと思います。

以上、小児てんかん診療の最近の動向についてご紹介してきましたが、新薬の登場のみならず、薬物療法以外の治療選択肢の広がり、患者さんにとって大変喜ばしいことです。特に、発達段階にある小児期において、てんかん治療の成否はこどもの将来を左右するため、適切な時期に適切な治療介入を行うことが極めて重要です。治療選択肢が増えたことにより、てんかん診療を担

う医師の責任も増しているのとらえ、それぞれの治療法の特徴を十分理解したうえで、個々の患者さんに適切な診療を提供できるようになることを期待しています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>