

2021年9月21日放送

## てんかんの薬物治療 最近の話題

東邦大学医療センター佐倉病院 小児科  
教授 金村 英秋

### 1. QOL 向上を目指した治療戦略

てんかんのお子さんは、知能低下などの認知障害、多動などの行動異常を認めることが少なからずあり、これらがてんかん発作と関連していることが想定されています。

また、てんかんのお子さんの認知・行動障害に、お子さんの発達に重要な脳の領域である前頭葉の機能障害が関連していると推察されています。

認知・行動障害は、てんかんのお子さんにとって発作と同等もしくはそれ以上に QOL 低下を招く原因となり得ることが推察されています。

てんかんの患者さんの QOL には様々な要因、例えば発作のコントロール状況や薬の副作用、うつ、不安や社会的不安、スティグマなどの心理状態などがありますが、これらが単独もしくは複数合わさって、てんかん患者さんの QOL に影響していると考えられています。

発作重症度と前頭前野の成長との関連については、MRI を用いた体積の検討から、発作頻度が高いと、またてんかん重積の回数が多いほど、前頭前野の体積が小さく、成長障害を来す患者さんの存在が確認され、認知・行動障害が引き起こされている可能性が推察されています。

QOL に関連するその他の項目として、疲労感が知られており、この疲れやすさはてんかん発作と関連するかも調べてみました。すると、発作頻度が高い患者さんほど、疲労度が高いことがわかりました。このことから、発作が多いと

表1. てんかん発作とQOLとの関連

検討項目	知見
発作重症度と前頭前野の成長	発作頻度が高いと、またてんかん重積の回数が多いほど、前頭前野の体積が小さく、成長障害を来す可能性
発作頻度と疲労感	発作頻度が高い患者さんほど、疲労度が高い
発作頻度とスティグマ	てんかん発作の頻度が高いほど、スティグマの程度が強まる
発作頻度と児の保護者のスティグマ	てんかん児の発作頻度が月1回未満の場合と比べて、月1回以上の場合は、保護者のスティグマの程度が強まる

(Kanemura H et al., 2012; 2014, 2015, 2016, 2018)

疲れやすい可能性が考えられ、様々な点からてんかん発作が QOL 低下に繋がる可能性があることがわかりました。

一方、QOL に関連する要因としてスティグマという心理状態も挙げられます。ここで、スティグマということばは聞きなれない方もいらっしゃるかと思いますので、簡単にご説明させていただきます。

スティグマとは他者や社会集団によって個人に押し付けられた負の表象・烙印のことで、いわゆるネガティブな意味でのレッテルと説明されます。スティグマを負った人々は差別という形で様々な社会的不利を被ることがあると言われてしています。

このスティグマがてんかん発作とどのように関連するかを調べてみたところ、てんかん発作の頻度が高いほど、スティグマの程度が強まることがわかりました。以上から、てんかん発作はスティグマという心理状態にも関連することがわかりました。

さらに、てんかんのお子さんを支える保護者の QOL についても、てんかんのお子さんの QOL を考えるにあたって重要な要因と思われる。

そこで、てんかん発作がてんかんのお子さんの保護者のスティグマとどう関連するかを調べてみました。すると、てんかんのお子さんの発作頻度が月 1 回未満の場合と比べて、月 1 回以上の場合、保護者のスティグマの程度が強まるということもわかりました。

以上から、てんかんのお子さんの発作頻度は保護者のスティグマへも影響を及ぼす可能性が考えられ、心理状態から見てもてんかん発作が QOL に関連することがわかりました。

一方、発作だけでなく一部の脳波異常も行動異常と関連していることが確認されています。行動異常を認めるてんかんのお子さんへの薬物治療による脳波改善と行動改善の関係について調べたところ、脳波改善を認めなかったお子さんでも行動改善が認められましたが、脳波改善を認めたお子さんの方が、行動改善がより顕著に確認されました。このことから、QOL 向上のためには脳波改善も視野に入れた対応が必要なお子さんが一部いらっしゃるということがわかりました。

以上から、てんかんのお子さんを診る医師は発作だけに眼を奪われず、認知・行動障害に留意することが大切であり、QOL 向上を目指した治療戦略として発作のコントロールがてんかん診療の要であることを認知・行動・心理面からも再認識する必要があると思われる。また、行動異常を有するお子さんに対して、脳波改善も見据えた治療戦略が必要な場合があると思われる。

## 2. てんかん薬物療法の実際

てんかん発作は脳神経細胞の「興奮」と「抑制」とのバランスから考えてみるとわかりやすいと思われる。すなわち、脳は神経細胞の興奮と抑制のバランスで働いているわけですが、神経細胞が興奮しすぎるとてんかん発作が起きますし、神経細胞が抑制されなくても同様に発作が起きてしまいます。

薬物治療は興奮を抑えるか、抑制を強めるか、の作用で効果を発揮していると考えられます。

抗てんかん薬は既存のものに加え、ここ 15 年の間に新規薬が数種類発売され、使用されるよう

になりました。

抗てんかん薬および薬物治療の特徴としては、まず、てんかん治療の第一選択であること、次に副作用をできるだけ抑えるために血中濃度の測定が重要であること、一旦治療を開始したら毎日欠かさず服用しなければならないこと、これは勝手に服用をやめてしまうと発作を誘発してしまうからです。

そして、少量から開始し、馴らし期間を設ける必要があること、中止時にはゆっくり半年以上かけて漸減中止する必要があること、などが挙げられます。

では、どのようになれば薬をやめていけるのでしょうか。

学会からはガイドラインが示されており、薬をやめる基準がいくつか示されていますが、最も重要なものは、抗てんかん薬を服用して2～5年、平均3.5年発作がないことが挙げられます。

てんかん薬物治療の実際を簡単にまとめますと、てんかん発作が複数回認められれば抗てんかん薬の内服を開始し、その結果発作が消失し、脳波異常の改善も図れれば、最終発作から2～5年した時点で、薬をゆっくり減量していき、一旦中止とします。その後2～3年間発作の再発を認めず、脳波の増悪を認めなければ、診療を一旦終了とします。

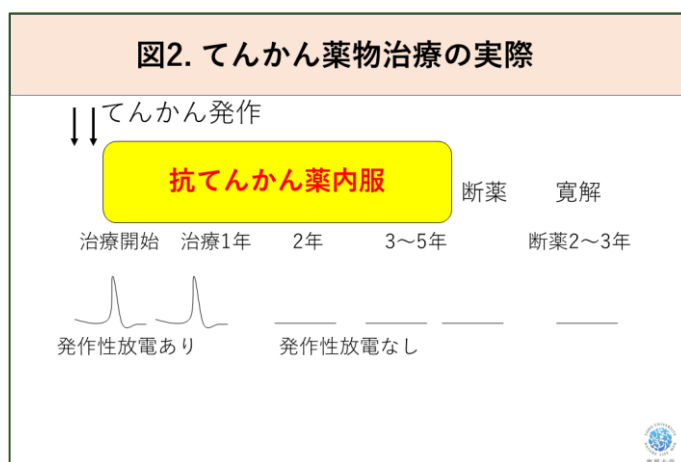
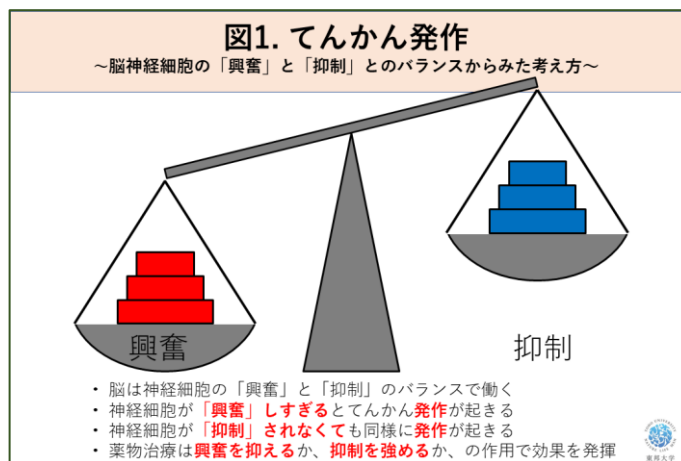
このような流れで薬物治療を行っていくのが一般的と言えます。

### 3. 新規抗てんかん薬の使い分け

先程も述べましたが、ここ15年の間に数種類の新規抗てんかん薬が発売され、使用されるに至っております。

新規薬の特徴としては、全体的に副作用が少なく、新しい作用機序をもつ薬剤の登場が挙げられます。一方、副作用として薬剤固有のものもあり、個々の薬剤の副作用を知っておく必要があります。

実際に小児の焦点てんかんに対して、従来薬と新規薬とで有用性の比較を行ったところ、有効性は新規薬で有意に



**表2. 新規抗てんかん薬に関する知見**

検討項目	知見
小児焦点てんかんにおける従来薬との比較	有効性は新規薬で有意に高く、有害事象は新規薬で有意に少ないことが確認され、新規薬の有用性が指摘されている
脳波改善における従来薬との比較	新規薬は早期に脳波改善をもたらす可能性が確認され、脳波改善の点からも新規薬の有用性の高さが窺える
合理的多剤併用療法	新たな作用機序を有する薬剤使用の有無について、発作への有効性、脳波改善の効果のいずれもが、合わせて使用した場合の方が有意に高かった

(Kanemura et al., 2018, 2019)

高く、有害事象は新規薬で有意に少ないことが確認され、新規薬の有用性が指摘されているところ です。


また、先程脳波改善も見据えた治療戦略を求められることがあると述べましたが、では脳波に 対する治療効果はどうか、従来薬と新規薬とで比較してみたところ、新規薬は最も早期に脳 波改善をもたらす可能性が確認され、脳波改善の点からも新規薬の有用性の高 さが窺えました。

これらのことから、2018年に発表さ れましたてんかん診療ガイドラインで も、新規薬が第1、第2選択薬として推 奨されるようになりました。

ここで、作用機序について考えてみま す。

**表3. 新規発症てんかんでの選択薬**  
(てんかん診療ガイドライン2018より)

発作型	第一選択薬	第二選択薬	慎重投与すべき薬剤
部分発作	カルバマゼピン ラモトリギン レベチラセタム ゾニサミド トピラマート*1	フェニトイン、バルプロ酸、 クロバザム*1、クロナゼパム、 フェノバルビタール ガバペンチン*1 ペランパネル*1 ラコサミド	
強直間代発作	バルプロ酸（妊娠可能 年齢女性は除く）	ラモトリギン、 レベチラセタム*1、 トピラマート*2、 ゾニサミド、クロバザム*1、 フェノバルビタール、 フェニトイン、 ペランパネル*1	フェニトイン

\*1: 本邦においては他の抗てんかん薬と併用 \*2: 本邦において全般発作は未承認  
 新規薬は早期の選択薬として推奨されている

抗てんかん薬の作用機序は薬剤ごとに様々ですが、共通する部分も見受けられます。

その中で、新規薬の中には他にない新たな作用機序をもつ薬剤が登場してきました。

これらを踏まえ、合理的多剤併用療法という考えがクローズアップされるようになってきまし た。

合理的多剤併用療法とは、作用機序の異なる薬剤を組み合わせることで、各々が作用を 補い合うことで、より高い効力を発揮するというものです。新しい作用機序をもつ新規薬の登 場で、新たな治療オプションに挙げられるようになりました。

各々の投与量を低く設定することで副作用の軽減にも繋げられることが期待されています。

実際に新たな作用機序をもつ薬剤をあわせて使用した場合と使用しなかった場合とで比べてみ たところ、発作への有効性、脳波改善の効果のいずれもが、合わせて使用した場合の方が有意に 高かったことが確認されました。

以上から、新規抗てんかん薬の使い分けとして、新規薬は従来薬と比較して副作用が少なく、 有用性も高いと思われ、本邦のガイドラインにおいても早期に使用するよう推奨されるようにな ってきています。

また、合理的多剤併用療法など、薬剤の作用機序を鑑みた薬剤選択に留意する必要があります。 しかし、出現しやすい副作用について熟知しておくことと薬価の高さにも留意しておく必要はあ ると思われま す。

## まとめ

QOL 向上を目指した治療戦略として、発作コントロールがてんかん診療の要であることを再認 識する必要があると思われま す。

行動異常を示す際の治療として、脳波改善も見据えた治療戦略が求められます。

新規抗てんかん薬は有用性も高く、合理的多剤併用療法など、今後の薬物治療の中心になっていくことが推察されます。

今回の内容が皆様の日常診療に少しでもお役に立てれば幸いです。

「小児科診療 UP-to-DATE」

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