

てんかん治療薬の選び方・使い方 (1 剤目でうまくいかなかったときに)







大阪市立総合医療センター脳神経内科部長

三枝隆博

1997年東北大学医学部卒業。日赤和歌山医療センター、京都大学大学院、大津赤十字病院などを経て2021年から現職。テーラーメイドを心がけた患者満足度の高い診療をめざしている。編集協力に『てんかん、早わかり！ 診療アルゴリズムと病態別アトラス』（南江堂）などがある。

1 はじめに	p02
2 成人てんかん患者への抗てんかん発作薬処方の基本的な考え方	p03
3 作用機序総論	p05
4 薬剤選択の一覧と各薬剤の解説	p07
5 1剤目の処方であまりうまくいかなかったときに	p12
6 2剤目、3剤目の選択と多剤併用療法の実践例	p12
7 抗てんかん発作薬使用で参考にしたいtips	p17
8 新規抗てんかん発作薬と旧来薬の使い分け	p19

アイコン説明

-  注意事項/課題・問題点
-  補足的事項/エッセンス
-  お役立ち/スキルアップ
-  Link
関連情報へのリンク

HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによるHTML版の閲覧方法の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナルWebコンテンツの一覧をご覧ください。

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

私が伝えたいこと

- まず、てんかん・非てんかんの鑑別を行う。慢性のてんかんと診断した場合、てんかん発作型の分類としててんかん分類を行う。一部の症例では、てんかん症候群の診断も行う。
- 診断に基づき、第一選択薬群から最適と思われる抗てんかん発作薬を選択し投与を開始する。第一選択薬は増量ペースを守りながら、忍容性が許す範囲で十分量の増量を行い効果を判定する。
- 第一選択薬が奏効しなかった場合、てんかん診断の見直しを行い、診断に変更がなければ、第一選択薬と異なる作用点を持つ抗てんかん発作薬へ変更し処方する。
- 第二選択薬が奏効しなかった場合、専門医への紹介も考慮しつつ再度てんかん診断の見直しを行い、診断に変更がなければ、1剤目、2剤目とは異なる作用点を持つ抗てんかん発作薬を選択する。1剤目、2剤目で得られた効果によっては併用療法も考慮する。

1 はじめに

おおよそ100人に1人の罹患率であるてんかんは、コモンディジーズとして多くの患者は非専門施設で継続的に治療を行う必要のある疾病のひとつである。日本において上市されてきた抗てんかん発作薬は、1940年にフェニトイン、1944年にフェノバルビタール、1966年にカルバマゼピン、1975年にバルプロ酸ナトリウムが発売され、選択肢の乏しい状況が長く続いていた。1989年に国産のゾニサミドが発売されるなどはあったが、2000年代に入り海外で先行していたラモトリギン(2008年)、レベチラセタム(2010年)が登場して、大きく治療状況が変化した。

さらに、2016年にペランパネル、ラコサミドが登場するとより選択肢は増え、いっそう患者の状態に寄り添いリスクの低い治療薬を選択できるようになった。その一方で、選択肢が増えたことによって、抗てんかん発作薬は「何を選ぶべきか」をよく考える必要が生まれてきた。

本稿が、1剤目の抗てんかん発作薬投与で期待された効果があがらなかった場合の「次の一手」となる抗てんかん発作薬の選び方についての参考に、少しでもなれば幸いである。なお、本稿で対象としている患者群は、主として成人症例であることをご了承いただきたい。

Memo: てんかんは誤診の多い病気

てんかんは発作症状も多彩であり、鑑別疾患も非常に多様である。このため、てんかんと診断を受けたあとに、てんかんセンターを受診された患者の実に2~3割が、非てんかんであったとの報告もある¹⁾ほど、てんかんは誤診をしやすい疾患である。一度くだした診断に基づいて行った処方が、期待通りの効果を示さなかったとき、考えるべきポイントはもちろん多数あるのだが、そもそものてんかんの診断が正しいかどうかを振り返る姿勢は、常に大事である。

2 成人てんかん患者への抗てんかん発作薬処方の方針の基本的な考え方

1 初めての薬剤治療を開始するとき

原則的には初回の非誘発性発作では、抗てんかん発作薬治療は開始しない。それは、初回発作から5年以内に再発する確率が約35%だからである。しかし2回目の発作が起こったときには、1年以内にさらに発作が再発する確率が7割を超えるため、抗てんかん発作薬の開始が妥当と判断される。初回発作後の治療介入と2回目の発作後での治療介入とでは、本人の予後には明瞭な差は生じないとされる。ただし、神経学的異常、脳波異常、画像上の脳病変、てんかんの家族歴がある場合は、初回の発作でも再発率が高いために抗てんかん発作薬での治療開始を考慮する。高齢者も、初回発作後の再発率が7割以上と高く、治療開始を推奨する。それぞれの発作型に対しての第一選択薬群と第二選択薬群、これに対して慎重投与とすべき薬剤を表1に示す。

高齢者のてんかん治療は “start low, go slow”

高齢者では、薬剤代謝能力の低下や低アルブミン血症による遊離体の抗てんかん発作薬の影響で、見た目の血中濃度以上に薬効が強く出やすい。通常治療よりも低用量から開始し、より緩徐に(倍以上の期間をかけて)漸増しよう。

表1 新規発症てんかんの選択薬と慎重投与すべき薬剤

発作型	第一選択薬	第二選択薬	慎重投与すべき薬剤
焦点発作	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	フェニトイン, バルプロ酸ナトリウム*, クロバザム, フェノバルビタール, ガバペンチン, ペランパネル, ラコサミド	
強直間代発作 間代発作	バルプロ酸ナトリウム*	ラモトリギン, レベチラセタム, トピラマート, ゾニサミド, クロバザム, フェノバルビタール, フェニトイン, ペランパネル, ラコサミド	フェニトイン
欠神発作	バルプロ酸ナトリウム*, エトスクシミド	ラモトリギン	カルバマゼピン, ガバペンチン, フェニトイン
ミオクロニー 発作	バルプロ酸ナトリウム*, クロナゼパム	レベチラセタム, トピラマート, ピラセタム, フェノバルビタール, クロバザム	カルバマゼピン, ガバペンチン, フェニトイン
強直発作 脱力発作	バルプロ酸ナトリウム*	ラモトリギン, レベチラセタム, トピラマート	カルバマゼピン, ガバペンチン

*バルプロ酸ナトリウム: 妊娠可能年齢女性は除く

カルバマゼピン: 欠神発作やミオクロニー発作が増悪

フェニトイン: 強直間代発作の増悪, 進行性ミオクローヌステんかん (PME) で発作抑制するが生命予後悪化・小脳失調悪化

ガバペンチン: ミオクロニー発作の増悪

ガバペンチン, トピラマート, クロバザム: 本邦では他剤との併用で承認

トピラマート: 欧米では焦点・全般発作両者に承認, 本邦では焦点発作のみ

(日本神経学会, 監: てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院, 2018, p31より転載)

表3 各種てんかん症候群に対する選択薬

てんかん症候群	第一選択薬	第二選択薬	併用療法・他	避けるべき薬剤
特発性部分てんかん	カルバマゼピン, バルプロ酸ナトリウム, レベチラセタム	ラモトリギン, オクスカルバゼピン*, トピラマート*, ガバペンチン*, クロバザム*, ラコサミド	スルチアム (BECTS: ローランドてんかん)	
小児欠神てんかん	バルプロ酸ナトリウム, エトスクシミド	ラモトリギン		ガバペンチン, カルバマゼピン, フェニトイン
Lennox-Gastaut症候群 (LGS)	バルプロ酸ナトリウム (妊娠可能女性を除く)	ラモトリギン*, ゾニサミド, トピラマート*, ルフィナミド*	クロバザム (転倒発作)*, エトスクシミド (非定型欠神発作), レベチラセタム	ガバペンチン, カルバマゼピン
若年性ミオクロニーてんかん	バルプロ酸ナトリウム (妊娠可能女性を除く)	レベチラセタム*, ラモトリギン, ゾニサミド, トピラマート*	クロナゼパム (ミオクロニー発作)	ガバペンチン, カルバマゼピン, フェニトイン
全般強直間代発作のみを示すてんかん	バルプロ酸ナトリウム (妊娠可能女性を除く)	ゾニサミド, ラモトリギン, レベチラセタム*, トピラマート*, ラコサミド	クロバザム*	

*本邦における保険適用

- ・トピラマート, ガバペンチン: 焦点発作における併用療法に保険適用
- ・クロバザム: 部分発作・全般発作の併用療法に保険適用
- ・ラモトリギン: 焦点発作, 強直間代発作, 欠神発作には単剤でも保険適用。LGSでは併用療法に保険適用
- ・ルフィナミド: LGSの強直発作・脱力発作における併用療法に保険適用
- ・レベチラセタム: 焦点発作には単剤でも保険適用。強直間代発作では併用療法に保険適用
- ・オクスカルバゼピン: 本邦未発売

(日本神経学会, 監: てんかん診療ガイドライン2018追補版. 医学書院, 2018, p64より転載)

2 各薬剤の特徴

現在日本で多く選択されている, 個別の抗てんかん発作薬のそれぞれの特徴を以下に述べる。安全な発作コントロールを考えた際に最初に候補として挙がるのは, 新規抗てんかん発作薬であるラモトリギン, レベチラセタム, ラコサミドとペランパネルの「3L+P」となることが多くなっている(表4)。

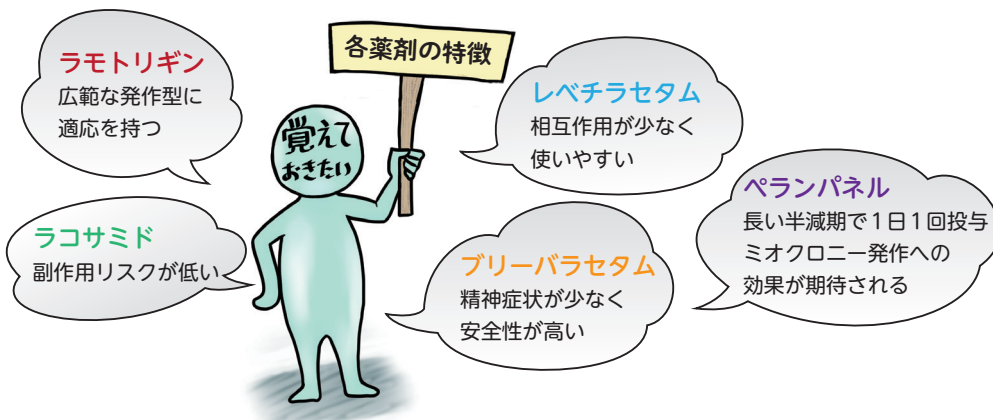


表4 抗てんかん発作薬の特徴(概要)

薬剤名	特徴
ラモトリギン	主にNaチャンネル阻害薬として作用し、広範な発作型に適応を持つ。双極性障害や妊娠可能年齢女性にも安全性が確認されているが、慎重な漸増が必要
レベチラセタム	SV2Aに作用し、幅広い発作型に有効。相互作用が少なく使いやすいが、被刺激性や易怒性が問題となる場合がある
ラコサミド	緩徐に不活性化するNaチャンネルを選択的に抑制し、焦点発作に有効。副作用リスクが低い一方、高度腎障害には注意が必要
ペランパネル	AMPA受容体を選択的・非競合的に作用し、長い半減期と用量依存性の精神症状が特徴。眠前投与が原則。ミオクロニー発作への効果が期待される
ブリーバラセタム	SV2Aへの高い親和性を持ち、精神症状が少なく安全性が高いが、カルバマゼピンなどとの併用で代謝が促進される可能性がある

また、2024年8月にSV2Aを選択的にターゲットとしたブリーバラセタムが日本でも発売され、安全性の高いてんかん治療の選択肢を増やすものとして、今後期待される。

▶ラモトリギン (lamotrigine)

主としてNaチャンネル阻害薬として作用する。双極性障害にも適応を持ち、抑うつ傾向を有する患者にも使い勝手がよい。二次性全般化発作を含む焦点発作と強直間代発作、定型欠神発作にも効能・効果を有し、対象患者層は広い。また妊娠可能年齢の女性に対する催奇形性についても、これまでの研究で安全性が立証されており、海外では第一選択薬として頻用されている。ラモトリギンを導入する場合は、薬剤添付文書に記載された標準の漸増ペースよりも早急に増量すると、薬剤性過敏症候群などの副作用の出現リスクが高まるため、とりわけ少量から慎重に漸増することを遵守しなければならない。

▶レベチラセタム (levetiracetum)

SV2Aに主として作用し、興奮性シナプス間隙へのグルタミン酸放出を抑制し、発作を抑える。幅広い発作型に有効であるため、第一選択薬として選ばれることが非常に多い薬剤である。肝代謝を受けず、他剤との相互作用がほとんどない。一方で腎排泄の薬剤であるため、腎障害を有する患者では投与量の調整が必要である。基本的に重篤な副作用リスクは低い薬剤であるが、被刺激性の亢進や易怒性をきたすことがある。もともといらいらが強いような患者に起こりやすいため、投与前の性格から高リスクと目される症例へは、第一選択薬としては回避するほうがよい。半減期が7～9時間と短いため、怠薬により血中濃度が下がりやすく、通常朝夕1日2回の処方となる。また、朝投与後の眠気により忍容性が低下することもあり、開始後は適宜確認を行う。