



日本神経学会治療ガイドライン てんかん治療ガイドライン2002

V. 治療開始時の抗てんかん薬の選択（第1選択薬）

現在本邦で一般に使用可能な抗てんかん薬は次のとおりである。

フェニトイン (phenytoin, PHT), カルバマゼピン (carbamazepine, CBZ), バルプロ酸 (valproic acid, VPA), エトスクシミド (ethosuximide, ESM), トリメタジオン (trimethadione, TMD), フェノバルビタール (phenobarbital, PB), プリミドン (primidone, PRM), クロバザム (clonazepam, CBM), ゾニサミド (zonisamide, ZNS), クロナゼパム (clonazepam, CZP), ジアゼパム (diazepam, DZP), ニトラゼパム (nitrazepam, NZP), スルチアム (sultiam, STM) である。

1. 部分発作

カルバマゼピン, バルプロ酸およびフェニトインは3薬とも、二次性全般発作をおこす患者の部分発作を同程度に抑制する効果がある^{1)~4)}。

カルバマゼピンは単純および複雑部分発作患者にはバルプロ酸より効果があるとされる¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。カルバマゼピンの長期服用による副作用はバルプロ酸の副作用(体重増加, 振戦, 脱毛症)より少ないが, 短期の副作用である皮疹の頻度は多い²⁾⁵⁾。フェニトインにも相当な副作用(眠気, 記憶力障害, 運動失調, 霧視, 複視, 歯肉増殖, ニキビ, 容貌変化, 肝機能障害など)があり, これらの副作用と服薬効果とを考慮すべきであり, とくに若い女性では美容上の配慮が必要である。

バルプロ酸と比較して, フェニトインがより有用であるとして部分発作に優先して使用する根拠はない⁷⁾。

またフェニトインとフェノバルビタールとの比較では, 部分発作のみならず全般性強直性間代性発作に対してもその効果に差はみられないが, フェノバルビタールの方により多く中途服用中止例がみられることは, その副作用によるものと推測される⁸⁾。

註: 外国でのみ使用できるラモトリジン (lamotrigine) は効果がカルバマゼピンと同等であり, 副作用が少なく, 薬物途中中止例も少ないが, その薬価は約10倍高いとされ, 両者を処方できる外国でも安いカルバマゼピンの方が使用頻度は高い⁹⁾。

ラモトリジンは本邦では発売されていないため, 将来発売されれば使用すべき根拠があることから, 以降 () をつけて記載する。

1) お勧め

- 副作用と薬価をバランスにかけると, カルバマゼピンは部分発作に対して, 第1選択薬として推奨される。
- カルバマゼピンにより望ましくない副作用がみられた患者にはバルプロ酸かフェニトイン (またはラモトリジン) で治療する。

(Level Ib, Grade A)^{1)~10)}

2. 全般発作

バルプロ酸はすべての全般発作に効果的であり, 一方カルバマゼピンとフェニトインは欠神発作, ミオクローヌス性発作には効果がなく, 若年性ミオクローヌス性てんかんでみられる全般性強直性間代性発作にも比較的效果は少ない¹¹⁾¹²⁾。エトスクシミドは欠神発作には効果的だが, 強直性間代性発作には効かない。クロナゼパムはミオクローヌス性発作と強直性間代性発作の両者に有効であるが, 鎮静効果の可能性があり, また薬物耐性の出現と関係する。若年性ミオクローヌス性てんかんの約80%は, それまで処方された抗てんかん薬の治療効果の有無にかかわらず, バルプロ酸治療により発作がなくなる¹¹⁾¹²⁾。しかしフェニトインとバルプロ酸のメタ解析による比較では, バルプロ酸を全般性強直性間代性発作に使うべきとする根拠はみられていない⁷⁾。

1) お勧め

- 全般性発作にはバルプロ酸を第1選択薬とすべきである。

(Level III, Grade B)¹¹⁾¹²⁾

バルプロ酸が副作用で使えない患者では, 第2選択薬はその発作型, てんかん症候群により決定する。

- エトスクシミド (またはラモトリジン) は欠神発作に推奨できる。
- クロナゼパム (またはラモトリジン) はミオクローヌス性発作, 脱力発作に推奨できる。

(Grade C)

3. 未分類てんかん発作

特発性全般てんかんは, 25歳以降の患者ではまれにしかみられない。それゆえ, 25歳未満で発症した分類不能の発作のばあいには, 全般発作として治療し, また25歳以降で発症した分類不能の発作の場合には, 部分発作として治療する。

1) お勧め

- ・未分類てんかん発作では、25歳未満で発症したものはバルプロ酸、25歳以降発症ならカルバマゼピンを使用することが勧められる。

(Level III, Grade B)

りたい

- ・薬物中毒の可能性を確認
 - ・抗てんかん薬を服用し十分な治療域にあることの確認
- (Grade C)

■ 4. 若い女性における抗てんかん薬の選択

文 献

若い女性の患者には投薬に当たり、特段の考慮が必要である。

- ・カルバマゼピン、フェニトインは経口避妊薬の用量を増加させる。
- ・カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸には、すべてある程度の胎児催奇作用があることを念頭におくべきである。

■ 5. 血中濃度モニタリング

抗てんかん薬の血中濃度モニタリングは明らかな臨床適用なしに行なうべきでない。主な適用は、治療抵抗性の患者でそのコンプライアンス（薬物服用）や十分量を服用できているかの確認や、フェニトイン用量の決定、および中毒症状が疑われる場合である。

一般に使用されている治療域は、およそその目安としてのみ使用すべきである。患者により治療域以下でも発作が良好にコントロールされる患者もあれば、治療域上限以上の血中濃度をコントロールに必要な患者もいる。フェニトイン血中濃度は肝臓におけるその代謝が変動しやすいため、ときに僅かの増量が血中濃度の大きな変動増加をきたすことがあり定期的にモニタリングすべきである。(saturation kinetics)¹³⁾¹⁴⁾。

バルプロ酸の効果は必ずしも血中濃度と相関しない。各検査室ではバルプロ酸の治療域を決めているが、血清濃度測定は患者のコンプライアンスをみたり、その中毒の可能性、十分量の服用の確認診断にのみ有用である。エトスクシミド濃度は臨床的に有用であるが、成人患者での使用頻度は低い。

血中濃度測定は多剤の抗てんかん薬の間に相互作用があるときには有用性がある。カルバマゼピン、フェニトインおよびバルビツール酸は肝酵素誘導作用があり、バルプロ酸は酵素を阻害する。これらの多剤投与中に1剤の量が変わると他の薬物血中濃度も容易に変動しうる。

血中濃度測定は、用量変更直後でまだ新たな濃度の平衡状態に到達していない時には行なうべきでない。新たに安定した血中濃度に達するには、慢性カルバマゼピン療法で投与後3～4日、フェニトインで4～5日かかり、薬物半減期のほぼ5倍を要する。

1) お勧め

フェニトイン、カルバマゼピンおよびバルプロ酸の血中濃度をルーチンに、あるいは用量設定のためモニタリングする必要性は次の場合以外にはない。

- ・フェニトイン用量の調節

(Level III, Grade B)¹³⁾¹⁴⁾

- ・みかけ上難治発作がある患者のコンプライアンスを知

1. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 44—50
2. Richens A, Davidson DL, Cartledge NE, et al. A multicenter comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 682—7
3. Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD, et al. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? *BMJ* 1985; 290: 815—9
4. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145—51
5. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adult. *N Engl J Med* 1992; 327: 765—71
6. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Reviews*, 18 April 2000
7. Tudur SC, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy of partial onset seizure and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Reviews*, 29 August 2001
8. Taylor S, Tudur SC, Williamson PR, et al. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Reviews*, 6 August 2001
9. Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995; 345: 476—9
10. First Seizure Trial Group. Randomised clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43: 478—83
11. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984; 34: 285—94
12. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (Juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 449—59

13. Grasela TH, Sheiner LB, Rambeck B, et al. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. *Clin Pharmacokinet* 1983 ; 8 : 355—64
14. Rimmer EM, Buss DC, Routledge PA, et al. Should we routinely measure free plasma phenytoin concentration? *Br J Clin Pharmacol* 1984 ; 1 : 99—102