

＜シンポジウム (2)―4―4＞臨床てんかん学の最近の診断と治療の最前線

新規抗てんかん薬の有用性

寺田 清人 井上 有史

(臨床神経 2012;52:1088-1090)

Key words : 新規抗てんかん薬, ガイドライン, 薬物相互作用, 催奇形性, メタ解析

A. はじめに

てんかんの薬物治療では発作型分類・てんかん症候群分類に基づき第一選択薬が決定される。第一選択薬を十分量使用したにもかかわらず効果が十分でないとき、もしくは副作用のために継続が困難なときに第二選択薬が使用される¹⁾。これら第一選択薬、第二選択薬は各種のガイドラインやエキスパートオピニオンにより示されており、多くの指針で部分発作に対する第一選択薬としてはカルバマゼピン、各種の全般発作に対してはバルプロ酸が推奨されている¹⁾²⁾。一般に1990年以降に欧米で発売された抗てんかん薬 (AED) を新規抗てんかん薬と呼び、日本で市販されているものとしてはゾニサミド (ZNS)、ガバペンチン (GBP)、トピラマート (TPM)、ラモトリギン (LTG)、レベチラセタム (LEV) が存在する。これらの AED は①従来の AED と作用機序がことなる、②薬物相互作用が少ない、③重篤な副作用が少ないなどの特徴を持ち、これらの AED を導入することでこれまで難治であったてんかん患者においても発作が改善することが期待され、実際にこれらの新規 AED は、多くの指針で第二選択薬として推奨されている¹⁾²⁾。

B. 併用療法

日本での保険適応としては、ZNS は部分発作・全般発作・混合発作に対して単剤での使用も承認されているが、GBP、TPM、LEV は部分発作における併用療法としてのみ、LTG は部分発作・強直間代発作・Lennox-Gastaut 症候群の全般発作の併用療法としてのみ承認されている。そのため、一般には複数の AED を併用することは薬物相互作用、有害事象の重複などの面から推奨されないが、臨床の場面では新規 AED は併用薬としてもちいられることとなる。なお、現時点で、AED を併用することで効果が増強することが期待される組み合わせはバルプロ酸と LTG の併用だけで³⁾、それ以外にエビデンスの確かな併用薬の組み合わせは知られておらず、エキスパートオピニオンとして経験に基づく指針が提示されているだけである²⁾。一方で、近年、合理的多剤併用療法という概念が示され、それぞれの AED の作用機序、薬物相互作用、

代謝経路、副作用などを考慮して併用薬を決定する手法が検討されている。具体的には併用薬を決定する際には作用機序のことなるもの、互いに薬物相互作用の少ないもの、代謝経路のことなるもの、副作用が重ならないものを組み合わせることで、より効果的に治療を進めようとするものである。今後、これらの知見の集積に期待したい。

C. 挙児希望女性

てんかんの治療において、挙児希望の女性患者に対する治療指針が大きなトピックとなっている。しかし、どの AED がもっとも安全かということに対する確かなエビデンスがえられておらず、現在も国際的な大規模研究がおこなわれている⁴⁾。ほとんどの AED に催奇形性が存在すると考えられるが、中でもバルプロ酸は高用量で二分脊椎などの奇形発現率が高まることが知られており、さらには出生児の知能指数が低下するとの報告もあり⁵⁾、挙児希望の女性患者には避けられる傾向にある。米国食品医薬局 (FDA) の催奇形性誘発分類ではバルプロ酸、フェニトイン、カルバマゼピン、クロナゼパム、TPM がカテゴリー D (妊娠女性が服用することにより胎児に影響があるエビデンスの薬剤) であるのに対し、フェノバル、ZNS、GBP、LTG、LEV はカテゴリー C (人での十分な対照データがないが、動物実験では胎児に影響があるエビデンスの薬剤) となっており、TPM を除く新規 AED は比較的影響が少ないとされている。そのため、各種ガイドライン、エキスパートオピニオンで挙児希望の女性患者に対しては、部分発作に対しても、全般発作に対しても LTG、LEV が第一選択薬として推奨されているが、日本ではこれらの AED は単剤治療での適応は通っていない¹⁾²⁾。

D. 各種新規 AED の特徴

AED の選択の際にはそれぞれの AED の特徴を考慮する必要がある。そのため、代表的な特徴について概説する (詳細については各医薬品の添付文章などを参照のこと)。

① ZNS

広い発作スペクトラムを持ち、新規 AED の中では唯一部分発作、全般発作いずれに対しても単剤での使用が承認され

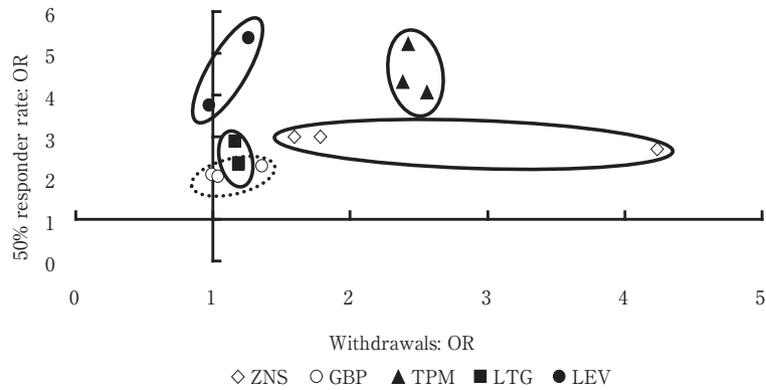


Fig. 1

ている。特徴的な有害事象として、行動障害、尿路結石、発汗障害、摂食障害などが知られている。

② GBP

部分てんかんに承認されている。重篤な有害事象が少なく、忍容性が高い。腎排泄のため他の AED との薬物相互作用が少ない。

③ TPM

広い発作スペクトラムを持つが、日本では部分発作に対する併用療法として承認されている。少量より漸増することで有害事象が軽減する。特徴的な有害事象として、認知機能・行動障害、体重減少・増加、続発性閉塞隅角緑内障、尿路結石、乏汗症が知られている。

④ LTG

広い発作スペクトラムを持つ。グルクロン酸抱合を受けて排泄されるため、グルクロン酸抱合を阻害するバルプロ酸との併用により血中濃度が著明に上昇し、酵素誘導効果のある AED (フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバル、プリミドン) により血中濃度が低下する。特徴的な有害事象として皮疹 (Stevens-Johnson 症候群、中毒性皮膚壊死症) が知られている。

⑤ LEV

広い発作スペクトラムを持つが、日本では部分発作に対する併用療法として承認されている。重篤な有害事象が少なく、忍容性が高い。腎排泄のため他の AED との薬物相互作用が少ない。

E. 各種新規 AED の比較

新規 AED の有効性は二重盲検試験で示されているが、それぞれの AED を直接比較した研究はない。そのため、それぞれの AED の比較のため各種メタ解析がおこなわれている^{6)~8)}。これらの解析では、それぞれの薬剤の難治性部分てんかん患者における併用療法での 50% レスポンダー率の対照群に対するオッズ比が比較されており、それぞれ ZNS 服薬群 2.7~2.99, GBP 服薬群 2.02~2.29, TPM 服薬群 4.07~5.22, LTG 服薬群 2.32~2.87, LEV 服薬群 3.75~5.35 と報告されて

いる^{6)~8)}。一方、AED は長期に内服することが前提となるため、長期服用における耐性、忍容性、安全性も重要である。これらの要素は治療中断率で評価されており、それぞれの薬剤の中断率の対照群に対するオッズ比は ZNS 服薬群 1.78~4.23, GBP 服薬群 0.99~1.36, TPM 服薬群 2.38~2.56, LTG 服薬群 1.16~1.19, LEV 服薬群 0.97~1.26 と報告されている^{6)~8)} (Fig. 1)。

F. まとめ

各種新規 AED は第二選択薬として有用である。新規 AED を使用する際には、発作型分類、症候群分類を検討するだけでなく、併用する AED との相性、各 AED の特徴、患者さんの状況などを検討して選択する必要がある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織や団体講演料：大塚製薬

文献

- 1) 日本神経学会「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. 医学書院; 2010.
- 2) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy and Behavior* 2005;7:S1-S64.
- 3) Ousani F, Oteri G, Russo MF, et al. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999;40:1141-1146.
- 4) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-617.
- 5) Maedor KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Eng J Med* 2009;360:1597-1605.
- 6) Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, et al. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tol-

- erability. *Epilepsia* 1997;38:859-880.
- 7) Otoul C, Arrigo C, Rijckevorsel K, et al. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:72-78.
- 8) Costa J, Fareleira F, Asencio R, et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011;52:1280-1291.

Abstract

Clinical application of newer anti-epileptic drugs

Kiyohito Terada, M.D. and Yushi Inoue, M.D.
Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Newer anti-epileptic drugs (nAEDs) have been introduced in Japan, including zonisamide (ZNS), gabapentine (GBP), topiramate (TPM), lamotrigine (LTG), and levetiracetam (LEV). Because nAEDs have different properties from older AEDs, they may provide a better control of the seizures and a more favorable safety and tolerability profile. Indeed, the systematic meta-analyses of randomized control trials demonstrated that the odds ratios for 50% responder rate were ZNS 2.7-2.99, GBP 2.02-2.29, TPM 4.07-5.22, LTG 2.32-2.87, and LEV 3.75-5.33, indicating their clinical efficacy. These studies also showed that the odds ratios for discontinuation were ZNS 1.78-4.23, GBP 0.99-1.36, TPM 2.38-2.56, LTG 1.16-1.19, and LEV 0.97-1.26, indicating their good tolerability. In the guidelines and the expert opinions, it was demonstrated that nAEDs can be used as the second-line drugs for both partial and generalized seizures. Furthermore, because nAEDs may have fewer drug-interactions, fewer adverse effects, and different mechanisms, it was also demonstrated that nAEDs are rather ideal as an add-on drug. It was also reported that nAEDs are less harmful for females of reproductive age.

(*Clin Neurol* 2012;52:1088-1090)

Key words: newer anti-epileptic drugs, guidelines, drug interaction, teratogenicity, meta-analysis
