

成人てんかんの薬物療法 (高齢発症てんかんを含む)

CQ 3-1

どの時点で薬物療法を開始するか

推奨

孤発発作では、原則として抗てんかん薬の治療は開始しない。しかしながら、孤発発作でも神経学的異常、脳波異常ないしはてんかんの家族歴が陽性の症例では、再発率が高いため治療開始を考慮する。

2回目の発作が出現した場合は、1年以内の発作出現率が高く、抗てんかん薬の治療開始が推奨される。

高齢者(65歳以上)での治療開始は、初回発作後の再発率が高いことを考慮する必要がある(グレードB)。

解説・エビデンス

孤発発作の症例の5年以内での発作出現率は約35%であるが、2回目の発作後の1年以内の再発率は73%となる(エビデンスレベルII)^{1,2)}。

治療開始時、特に長期的な方針においては、病態の説明・治療期間・薬物の副作用などを説明の上、患者サイドの治療に関する自己決定を十分に尊重する(エビデンスレベルII)³⁾。

若年者に比較して高齢者では初回発作後の再発率が高い(66~90%)ことから、初回発作後に治療を開始することが多い(エビデンスレベルIII)⁴⁾。

文献

- 1) Hauser WA, Rich SS, Lee JR-J, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. N Engl J Med. 1998; 338(7): 429-434. (エビデンスレベルII)
- 2) Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. N Engl J Med. 1982; 307(9): 522-528. (エビデンスレベルII)
- 3) Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2007; 69(21): 1996-2007. (エビデンスレベルII)
- 4) Ramsay RE, Macias FM, Rowan AJ. Diagnosing epilepsy in the elderly. Int Rev Neurobiol. 2007; 81: 129-151. (エビデンスレベルIII)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 10 月 8 日）

epilepsy/drug therapy [majr] AND ((research design [mh] OR clinical trials [mh] OR comparative study [pt] OR placebos [mh] OR multicenter study [pt] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR placebo* [tiab] OR clinical trial* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR practice guideline [pt] OR feasibility studies [mh] OR clinical protocols [mh] OR single blind* [tiab] OR double blind* [tiab] OR triple blind* [tiab] OR treatment outcomes [mh] OR epidemiologic research design [mh] OR double blind method [mh] OR pilot projects [mh]) OR (cohort studies [mh] OR prognosis [mh] OR mortality [mh] OR morbidity [mh] OR “natural history” OR prognost* [tiab] OR course [tiab] OR predict* [tiab] OR outcome assessment [mh] OR outcome* [tiab] OR inception cohort* OR disease progression [mh] OR survival analysis [mh]) OR (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR “meta analysis” OR overview* [tiab] OR clinical trial [pt] OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb])) AND (“when to start” OR (time factors [mh] AND start)) = 18 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3-2

薬物療法の開始時期の違いで予後が異なるか

推奨

治療開始までの発作回数が21回以上と20回以下では、その後の発作の抑制率に有意差がある。初回発作、再発1回目、再発5回目での加療開始の間で、その後2年間までは発作抑制率に軽度の差異はあるが、それ以降の長期的な差はない（**グレードB**）。

解説・エビデンス

525名のでんかん患者（平均29歳，発症年齢は平均26歳：27%が特発性てんかん，29%が症候性てんかん，45%が潜因性てんかん）の平均5年間の調査では，治療開始までの発作回数が21回以上の場合（185名）は37%の患者が1年以上の発作抑制期間に至らず，20回以下の患者群では29%であり有意差があった（エビデンスレベルⅡ）¹⁾。また，発作非抑制者は，特発性てんかんより他の2群（症候性てんかん，潜因性てんかん）の方が有意に多かった（26% vs. 40%）（エビデンスレベルⅡ）²⁾。

文献

- 1) Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342(5): 314-319. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365(9476): 2007-2013. (エビデンスレベルⅡ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索2008年10月8日）

epilepsy/drug therapy [majr] AND ((research design [mh] OR clinical trials [mh] OR comparative study [pt] OR placebos [mh] OR multicenter study [pt] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR placebo* [tiab] OR clinical trial* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR practice guideline [pt] OR feasibility studies [mh] OR clinical protocols [mh] OR single blind* [tiab] OR double blind* [tiab] OR triple blind* [tiab] OR treatment outcomes [mh] OR epidemiologic research design [mh] OR double blind method [mh] OR pilot projects [mh]) OR (cohort studies [mh] OR prognosis [mh] OR mortality [mh] OR morbidity [mh] OR "natural history" OR prognost* [tiab] OR course [tiab] OR predict* [tiab] OR outcome assessment [mh] OR outcome* [tiab] OR inception cohort* OR disease progression [mh] OR survival analysis [mh]) OR (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR "meta analysis" OR overview* [tiab] OR clinical trial [pt] OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb])) AND ("when to start" OR (time factors [mh] AND start)) = 18件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3-3

新規発症の部分てんかんでの選択薬はなにか

推奨

- 1) 部分てんかんでの諸部分発作に対して、カルバマゼピンが第一選択薬として推奨される。第二選択薬はフェニトイン、ゾニサミドであり、バルプロ酸も候補となり得る（**グレードA**）。
- 2) 新規抗てんかん薬（クロバザム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム）の中では、ラモトリギン、次いでカルバマゼピンと同等にレベチラセタム、次いでトピラマートが推奨される（**グレードB**）。
- 3) 後発医薬品への切り替えに関して、発作が抑制されている患者では、服用中の薬剤の切り替えは推奨されない。先発医薬品と後発医薬品、あるいは後発医薬品同士の切り替えに際しては、医療者および患者の同意が不可欠である¹⁾（**グレードB**）。

解説・エビデンス

- 1) クロバザム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムは他剤との併用として認可されている（エビデンスレベルⅡ）²⁻⁴⁾。
- 2) 先発医薬品と後発医薬品の治療の同等性を検証した質の高いエビデンスはない。しかし、一部の患者で、先発医薬品と後発医薬品の切り替えに際し、発作の悪化、副作用の出現が報告されている（エビデンスレベルⅣ）¹⁾。

文献

- 1) 抗てんかん薬の後発医薬品への切り替えに関する提言 [homepage on the Internet]. 東京：日本小児神経学会理事長，薬事委員会. Available from: <http://child-neuro-jp.org/visitor/iken2/Generic08.html> (エビデンスレベルⅣ)
- 2) 井上有史. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会（藤原建樹，飯沼一字，他）. 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研. 2005；23(3)：249-253. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav.* 2005; 7(Suppl 1): S1-64. (エビデンスレベルⅣ)
- 4) Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9566): 1000-1015. (エビデンスレベルⅡ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索2008年10月29日）

epilepsy/drug therapy [majr] AND ((research design [mh] OR clinical trials [mh] OR comparative study [pt] OR placebos [mh] OR multicenter study [pt] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR placebo* [tiab] OR clinical trial* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR practice guideline [pt] OR feasibility studies [mh] OR clinical protocols [mh] OR single blind*

[tiab] OR double blind* [tiab] OR triple blind* [tiab] OR treatment outcomes [mh] OR epidemiologic research design [mh] OR double blind method [mh] OR pilot projects [mh]) OR (cohort studies [mh] OR prognosis [mh] OR mortality [mh] OR morbidity [mh] OR “natural history” OR prognost* [tiab] OR course [tiab] OR predict* [tiab] OR outcome assessment [mh] OR outcome* [tiab] OR inception cohort* OR disease progression [mh] OR survival analysis [mh]) OR (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR “meta analysis” OR overview* [tiab] OR clinical trial [pt] OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb])) AND (age of onset [majr] OR “newly diagnosed” OR “recent onset” OR “new onset”) =243 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3-4

新規発症の全般てんかんでの選択薬はなにか。避ける薬物はなにか

推奨

- 1) 諸全般発作に対して、バルプロ酸が第一選択薬として推奨される。第二選択薬として、欠神発作にエトスクシミド、ミオクロニー発作にクロナゼパム、強直間代発作にフェノバルビタールが推奨される。クロバザム、フェニトインも候補となり得る（**グレードB**）。
- 2) 症候性全般てんかんでは、クロナゼパム、ゾニサミドなども考慮する（**グレードB**）。
- 3) 新規抗てんかん薬（クロバザム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム）の中では、強直間代発作にバルプロ酸に次いでラモトリギン、トピラマート、次いでレベチラセタムが推奨される。欠神発作には、既存薬に次いでラモトリギン、ミオクロニー発作にはバルプロ酸に次いでレベチラセタムが推奨される（**グレードB**）。
- 4) カルバマゼピン、ガバペンチンでミオクロニー発作や欠神発作が増悪するため、特発性全般てんかんには使用されない。ベンゾジアゼピン系薬物は Lennox-Gastaut 症候群での強直発作を増悪するという報告がある（**グレードB**）。

解説・エビデンス

バルプロ酸の発作抑制効果の優位性は全般発作では高いが（エビデンスレベルⅡ）¹⁻⁴⁾、妊娠に伴う諸問題（催奇形性、新生児のIQへの影響など）は、欧米では2009年のエビデンスレベルⅠ、Ⅱの報告で指摘されており、今後の検討を要する（エビデンスレベルⅠ）⁵⁻⁷⁾。

進行性ミオクローヌスてんかん症候群（progressive myoclonus epilepsy; PME）の代表的疾患である Unverricht-Lundborg 病では、フェニトインの使用により、当座の発作の抑制には効果的であるが生命予後を悪くするという大規模研究が過去にある（エビデンスレベルⅡ）⁸⁾。一般的に PME ではフェニトイン使用により小脳失調が顕著に悪化するため、原疾患を考慮して薬剤を選択する。

文献

- 1) 井上有史, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会（藤原建樹, 飯沼一字, 他）. 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研. 2005; 23(3): 249-253. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav.* 2005; 7(Suppl 1): S1-64. (エビデンスレベルⅣ)
- 3) Perucca E, Gram L, Avanzini G, et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia.* 1998; 39(1): 5-17. (エビデンスレベルⅣ)
- 4) Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9566): 1016-1026. (エビデンスレベルⅡ)
- 5) Harden CJ, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on

- pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1237-1246. (エビデンスレベル I)
- 6) Harden CJ, Pennell PB, Koppel BS, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1247-1255. (エビデンスレベル I)
 - 7) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009; 360(16): 1597-1605. (エビデンスレベル I)
 - 8) Eldridge R, Iivanainen M, Stern R, et al. "Baltic" myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin. *Lancet*. 1983; 2(8354): 838-842. (エビデンスレベル II)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 29 日)

epilepsy/drug therapy [majr] AND ((research design [mh] OR clinical trials [mh] OR comparative study [pt] OR placebos [mh] OR multicenter study [pt] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR placebo* [tiab] OR clinical trial* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR practice guideline [pt] OR feasibility studies [mh] OR clinical protocols [mh] OR single blind* [tiab] OR double blind* [tiab] OR triple blind* [tiab] OR treatment outcomes [mh] OR epidemiologic research design [mh] OR double blind method [mh] OR pilot projects [mh]) OR (cohort studies [mh] OR prognosis [mh] OR mortality [mh] OR morbidity [mh] OR "natural history" OR prognost* [tiab] OR course [tiab] OR predict* [tiab] OR outcome assessment [mh] OR outcome* [tiab] OR inception cohort* OR disease progression [mh] OR survival analysis [mh]) OR (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR "meta analysis" OR overview* [tiab] OR clinical trial [pt] OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb])) AND (age of onset [majr] OR "newly diagnosed" OR "recent onset" OR "new onset") = 250 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3-5

薬物療法の効果判定と継続期間はどうか

推奨

- 1) 薬物療法により発作の軽減・抑制を図る^{1,2)} (**グレードなし**)。
- 2) 発作の軽減・抑制以外に、患者本人の主観的健康観において重要だと考えるのは、副作用がない(36%)、うつ症状がない(25%)である³⁾ (**グレードB**)。
- 3) 小児期発症の難治の患者のQOLに関しては、発作の軽減・抑制、副作用が少ないことが重要である⁴⁾ (**グレードB**)。
- 4) 2~5年以上の発作消失後に、抗てんかん薬の減量を考慮できる。症候性てんかん、および特発性全般てんかんのうち若年ミオクロニーてんかんでは、再発率が高い^{1,2)} (**グレードB**)。

解説・エビデンス

発作の加療において、成人と小児難治てんかんでは、患者側の治療への期待がやや異なる(エビデンスレベルII)^{1,2)}。前者では発作の抑制以外に、副作用、うつ症状がないなどへの関心が高い。一方、小児期では親の意向が大きいため、また発症後長期に経過していないこともあり、発作の抑制が最も大きな目的に位置付けられる(エビデンスレベルII)^{3,4)}。

文献

- 1) 井上有史, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会(藤原建樹, 飯沼一字, 他). 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研. 2005; 23(3): 249-253. (エビデンスレベルII)
- 2) Chadwick D. Management of Epilepsy in Remission. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, et al, editors. The Treatment of Epilepsy, 2nd ed. Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2004. p. 174-179. (エビデンスレベルIV).
- 3) Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, et al. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. Epilepsia. 2004; 45(5): 544-550. (エビデンスレベルII)
- 4) 粟屋 豊, 久保田英幹. てんかん患者の quality of life (QOL) に関する大規模調査—患者と主治医の認識の差異. てんかん研. 2008; 25(4): 414-424. (エビデンスレベルII)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索2008年10月9日)

epilepsy/drug therapy [majr] AND ((comparative study [pt] OR placebos [mh] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR double blind method [mh]) OR (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR "meta analysis" OR overview* [tiab] OR clinical trial [pt] OR multicenter study [pt] OR review [pt] OR systematic review* OR systematic [sb])) AND (evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR Evaluation Studies as Topic [majr]) NOT (Randomized Controlled Trials as Topic [majr]) = 86件
医中誌 (検索2008年11月16日)

(てんかん：薬物療法/TH and (PT=症例報告除く OR PT=会議録除く) and (PT=原著論文) and ((システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/AL) or (systematic/AL and review/AL) or (systematic/AL and reviews/AL) or メタアナリシス/TH or (メタアナリシス/AL or メタ分析/AL or メタ解析/AL or meta-analysis/AL) or (臨床試験/TH or 臨床試験/AL) or (第 I 相試験/TH or 第 I 相試験/AL) or (第 II 相試験/TH or 第 II 相試験/AL) or (第 III 相試験/TH or 第 III 相試験/AL) or (第 IV 相試験/TH or 第 IV 相試験/AL) or (比較臨床試験/TH or 比較臨床試験/AL) or (ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL) or (ランダム割付け/TH or ランダム割付け/AL) or (二重盲検法/TH or 二重盲検法/AL) or ランダム/AL or (ランダム化比較試験/TH or 無作為化比較試験/AL) or (ランダム割付け/TH or 無作為割付け/AL) or (ランダム化比較試験/TH or 無作為臨床試験/AL) or (二重盲検法/TH or 二重盲検/AL) or (ランダム割付け/TH or 無作為化/AL) or (ランダム化比較試験/TH or RCT/AL) or (比較臨床試験/TH or CCT/AL) or (準ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/AL) or 比較研究/AL or (診療ガイドライン/TH or 診療ガイドライン/AL))) or (てんかん：薬物療法/TH and (PT=症例報告除く OR PT=会議録除く) and (PT=原著論文) and (RD=メタアナリシス or RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or RD=比較研究 or RD=診療ガイドライン)) = 119 件

CQ 3-6

精神症状を有する患者の選択薬はなにか

推奨

- 1) 発作に関連した一過性の精神および行動の障害（発作周辺期精神症状）には、適切な抗てんかん薬投与による発作の抑制が治療の原則となる。ジアゼパムの静注後、情動安定化作用のあるバルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン等を考慮する（**グレードB**）。
- 2) 発作と関連しない精神および行動の障害、精神病性障害、気分（感情）障害、パーソナリティ障害、解離性（転換性）障害などには、精神障害一般の治療に準じて対処する（**グレードB**）。
- 3) エトスクシミド、ゾニサミド、プリミドン、高用量のフェニトイン、トピラマートなどは、急性精神病症状を惹起することがある。ベンゾジアゼピン系抗てんかん薬では、離脱時の急性精神病症状がある（**グレードB**）。
- 4) 抗てんかん薬による気分障害として、フェノバルビタールによるうつ状態や精神機能低下、エトスクシミド、カルバマゼピン、クロナゼパム、ゾニサミド、バルプロ酸によるうつ状態、クロバザムによる軽躁状態も記載されている（**グレードB**）。

解説・エビデンス

精神症状に関連した観点から抗てんかん薬を、GABA 作動性薬剤（バルビタール酸、ベンゾジアゼピン系薬物、バルプロ酸、ガバペンチン、トピラマートなど）とグルタミン酸系抑制効果を有する薬剤（ラモトリギン、レベチラセタムなど）に大別できる（エビデンスレベルⅣ）¹⁻³⁾。前者は抗不安作用や躁状態抑制効果があり、後者は抗抑うつ作用や不安誘発作用がある。ゾニサミドにはGABA 作動性効果とグルタミン酸系抑制効果の両者がある。

文献

- 1) 松浦雅人, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会（藤原建樹, 池田昭夫, 他）. 成人てんかんの精神医学的合併症に関する診断・治療ガイドライン. てんかん研. 2006; 24(2): 74-77. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav.* 2005; 7(Suppl 1): S1-64. (エビデンスレベルⅣ)
- 3) Hirsch E, Schmitz B, Carreño M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003; 180: 23-32. (エビデンスレベルⅢ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 10 月 30 日)

epilepsy/drug therapy [majr] AND ((comparative study [pt] OR placebos [mh] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR double blind

method [mh]) OR (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR “meta analysis” OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb])) AND mental disorders [majr] = 139 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3-7

内科疾患の合併時の選択薬はなにか

推奨

- 1) 腎機能障害および肝機能障害を合併した患者では、抗てんかん薬の肝代謝（バルプロ酸，フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール，ベンゾジアゼピン系），肝腎代謝（トピラマート，ラモトリギン），腎代謝（ガバペンチン，レベチラセタム）に応じて，選択する（**グレードB**）。
- 2) フェニトイン，カルバマゼピンでの心伝導系異常の悪化，カルバマゼピン，バルプロ酸での低Na血症の悪化が懸念される（**グレードB**）。
- 3) フェニトイン，カルバマゼピンでの免疫疾患への影響，フェノバルビタール，ゾニサミド，カルバマゼピンでの認知機能の低下，バルプロ酸によるパーキンソン症状の出現が報告されている（**グレードB**）。
- 4) 低アルブミン血症患者でフェニトインを使用すると，アルブミン結合率が低いため遊離型が増加して作用が増強される（**グレードB**）。

解説・エビデンス

- 1) 既存抗てんかん薬の多くは肝代謝であったが，新規抗てんかん薬では，腎代謝薬剤が少なくない（エビデンスレベルⅡ）^{1~4)}。
- 2) 低アルブミン血症で遊離型の割合が増加する問題点は，臨床的にはフェニトインが最も重要である。バルプロ酸も同様であるが，臨床的に問題となることは前者ほどではなく，またフェニトインと併用時の競合作用では，バルプロ酸とアルブミンとの結合が強くフェニトインの遊離型が増加する（エビデンスレベルⅡ）^{2~4)}。

文献

- 1) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav.* 2005; 7(Suppl 1): S1-64. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Leppik IE, Cloyd JC. General Principles; Epilepsy in the Elderly. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic Drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 149-158. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Gugler R, Shoeman DW, Huffman DH, et al. Pharmacokinetics of drugs in patients with the nephritic syndrome. *J Clin Invest.* 1975; 55(6): 1182-1189. (エビデンスレベルⅡ)
- 4) Rane A, Wilson JT. Clinical pharmacokinetics in infants and children. *Clin Pharmacokinet.* 1976; 1(1): 2-24. (エビデンスレベルⅡ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索2008年11月16日）

(Epilepsy/drug therapy [Majr] AND complications [sh]) AND ((comparative study [pt] OR placebos [mh] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled

trial [pt] OR double blind method [mh]) OR (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly*
[tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies
[pt] OR systematic review* OR systematic [sb])) = 161 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 3-8

高齢発症での選択薬はなにか

推奨

- 1) 高齢者では、年齢と発作型に応じた投薬量の調整が必要である（**グレードなし**）。
- 2) 部分発作では合併症の有無により薬の選択が異なる。合併症のない高齢者の部分発作には、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチンの順に推奨される。合併症のある場合の部分発作ではレベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチンの順で推奨される^{1~4)}（**グレード B**）。
- 3) 合併症のない高齢者の全般てんかんでは、ラモトリギン、バルプロ酸、レベチラセタム、トピラマートの順に推奨される^{1~4)}（**グレード C**）。

解説・エビデンス

高齢発症（65歳以上の新規てんかん患者）593名（平均7剤の合併症の治療薬併用、1/3か月以上の発作頻度）で、ラモトリギン150mg/日、ガバペンチン1,500mg/日、カルバマゼピン600mg/日を12か月間の観察で比較すると、カルバマゼピンによる発作抑制率がやや上回ったが、投与継続率は、耐受性の点から、ラモトリギン、ガバペンチンが優れていた（エビデンスレベルI）¹⁾。

文献

- 1) Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al; VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 64(11): 1868-1873. (エビデンスレベルI)
- 2) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*. 2005; 7(Suppl 1): S1-64. (エビデンスレベルIV)
- 3) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*. 2005; 7(Suppl 1): S1-64. (エビデンスレベルIV)
- 4) Leppik IE, Cloyd JC. General Principles; Epilepsy in the Elderly. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic Drugs*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 149-158. (エビデンスレベルII)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索2008年11月5日）絞込み：65歳以上の老人
((epilepsy/drug therapy [majr]) AND ((comparative study [pt] OR placebos [mh] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR double blind method [mh]) OR (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb]))) = 404件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3-9

てんかん患者で注意すべき併用薬はなにか

推奨

- 1) 吸収阻害薬（フェニトインに制酸薬，ガバペンチンに酸化マグネシウム），てんかん発作閾値を低下させる薬物等（表 1）の併用時には，血中濃度の低下と，発作抑制不良に関して注意を要する（**グレード B**）。
- 2) ある薬剤による肝代謝酵素の誘導・抑制作用で，他の薬剤の血中濃度が変動することがあり，注意を要する（薬剤の相互作用）（図 1）（**グレード B**）。

解説・エビデンス

- 1) 機会発作の場合には，表 1 に示すようなてんかん閾値を下げる薬物が関与している場合が少なくない（エビデンスレベル IV）^{1,2)}。
- 2) 既存抗てんかん薬では，抗てんかん薬同士ならびに他剤との相互作用が大きく，図 1 に示すような複雑な関係があり，単剤療法が推奨される一因である（エビデンスレベル IV）^{3,4)}。単剤でも自己酵素誘導はカルバマゼピンの特徴で，使用后 1 か月程度からの血中濃度の低下，あるいは一時中断後の再開時の血中濃度上昇が懸念される。
- 3) 新規抗てんかん薬では，ラモトリギン以外は抗てんかん薬同士の相互作用は少ない。

文献

- 1) Gilman JT. Drug interactions. In: Pellock JM, Dodson WE, Bourgenus BF, editors. Pediatric epilepsy: diagnosis of a treatment, 2nd ed. 2001. p. 555-562. (エビデンスレベル IV)
- 2) Walley N, Sisodiya SM, Goldstein DB. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. In: Engel J Jr, Pedley TA, Aicardi J, et al, editors. Epilepsy; A Comprehensive Textbook, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1497-1505. (エビデンスレベル IV)

表 1 てんかん閾値を下げる薬物一覧

アルコール・バルビタール酸・ベンゾジアゼピン系薬物の離脱時
 抗うつ薬（イミプラミン，アミトリプチリン，軽度ながら SSRI）
 抗精神病薬（クロルプロマジンなど）
 気管支拡張剤（アミノフィリン，テオフィリン）
 抗菌薬（カルバペネム系抗菌薬，抗菌薬および NSAID との併用）
 局所麻酔薬（リドカイン）
 鎮痛薬（フェンタニル，コカイン）
 抗腫瘍薬（ビンクリスチン，メトトレキサート）
 筋弛緩薬（バクロフェンなど）
 抗ヒスタミン薬

（池田昭夫. 神経・運動器疾患：機能性疾患. 井村裕夫編. わかりやすい内科学 第3版. 東京, 文光堂. 2008. p. 826-837 から改変引用）

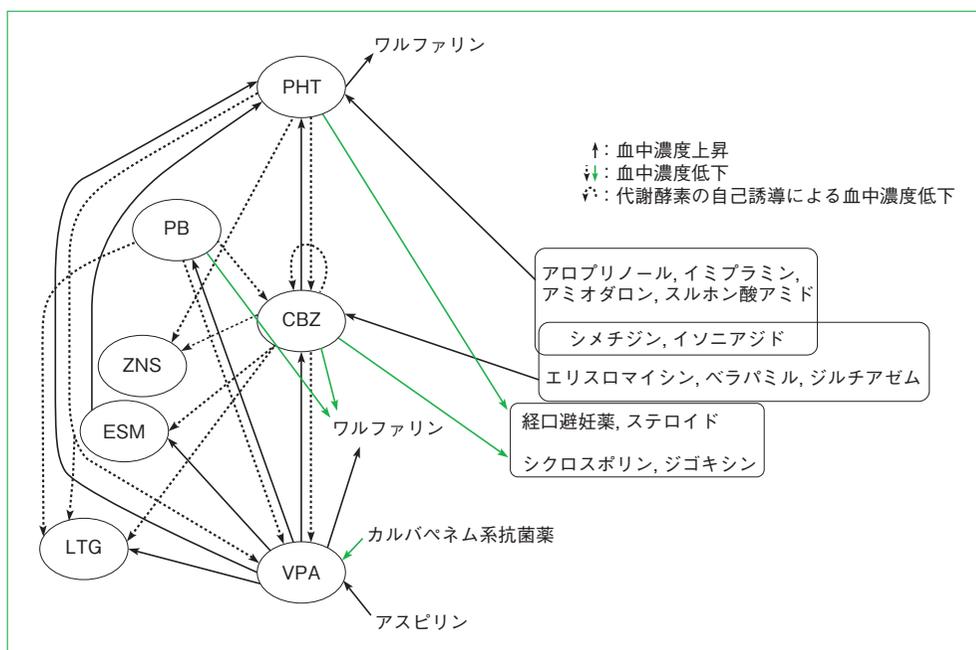


図1 主な各種抗てんかん薬同士および他剤との相互作用

フェニトイン (PHT) : phenytoin, フェノバルビタール (PB) : phenobarbital, カルバマゼピン (CBZ) : carbamazepine, ゾニサミド (ZNS) : zonisamide, エトスクシミド (ESM) : ethosuximide, ラモトリギン (LTG) : lamotrigine, バルプロ酸 (VPA) : valproate. 注: すべての2者の薬物間の上下の位置関係は, 血中濃度/効果の影響の結果を示し, 上位は効果が増し, 下位は低下することを意味する.

(佐藤岳史, 池田昭夫, 柴崎 浩. その他の症候と治療: てんかん. 橋本信夫編. 脳神経外科臨床指針. 東京, 中外医学社. 2002. p.20-33. から改変引用)

- 3) 池田昭夫. 神経・運動器疾患; 機能性疾患. 井村裕夫編. わかりやすい内科学 第3版. 東京, 文光堂. 2008. p.826-837. (エビデンスレベルⅣ)
- 4) 佐藤岳史, 池田昭夫, 柴崎 浩. その他の症候と治療: てんかん. 橋本信夫編. 脳神経外科臨床指針. 東京, 中外医学社. 2002. p.20-33. (エビデンスレベルⅣ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 8 日)

((epilepsy/drug therapy [majr] AND (drug combinations [mh] OR Drug Therapy, Combination [mh])) AND ((comparative study [pt] OR placebos [mh] OR clinical trial [pt] OR random* [tiab] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trial [pt] OR double blind method [mh] OR (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review* OR systematic [sb]))) = 496 件
 医中誌 (検索 2008 年 11 月 8 日)

((てんかん/TH or てんかん/AL) and 併用薬/AL) AND (PT = 症例報告除く or 会議録除く) not (小児/TH or 小児/AL) = 31 件