

## 難治てんかんの薬物療法

### CQ 5-1

#### 難治てんかんの定義はなにか

##### 推奨

医学的な意味での難治てんかん（薬剤抵抗性てんかん）は、そのてんかん症候群または発作型に対し適切とされている主な抗てんかん薬 2~3 種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2 年以上治療しても、発作が 1 年以上抑制されず日常生活に支障をきたす状態と定義される。ただし、難治てんかんの定義は絶対的なものではなく、使用される目的や場面によって異なり、たとえば社会的難治てんかんとしては、成人においては道路交通法に準拠すれば「適切な薬物治療によっても 2 年以上の発作抑制が得られない場合」をいう（**グレード B**）。

##### 解説・エビデンス

難治てんかんの普遍的な定義は存在しないが、思春期以降の 470 例の未治療のてんかんでは、発作が抑制されるのは、1 番目の抗てんかん薬で 47%、2 番目の薬で 13% であって、3 番目の薬の単剤または併用で抑制されるのは 4% のみ（単剤で 1%、併用で 3%）であり、2 種類の抗てんかん薬の単剤あるいは併用療法の後にさらなる薬物治療で発作が抑制される可能性は乏しいので（エビデンスレベル II）<sup>1)</sup>、2~3 種類の適切な薬剤の単剤または併用療法で効果がなければ難治と考えてよい。期間に関しては、同じシリーズの研究で、思春期以降の未治療のてんかん 780 例の長期追跡（2~22 年、中央値 6.1 年）が行われており、最終観察時に 1 年以上（多くは 5 年以上）発作が抑制された 462 例のうち、治療開始 1 年以内に 74%、2 年目に 11% が抑制されており、85% は治療開始 2 年以内に抑制されていた（エビデンスレベル II）<sup>2)</sup>。したがって、2 年間の治療でも抑制されない場合は、難治の可能性が高くなる。

一方、613 例の小児てんかんを前向きに最長 13 年（中央値 9.7 年）観察したコホートでは、2 剤で抑制できなかった例は 128 例あるが、3 剤目以降を試み（中央値 3 剤）、1~14 年（中央値 10.1 年）治療すると、57% はこの期間中に少なくとも 1 年以上発作が抑制され、また 38% は最終観察時に 1 年以上発作が抑制されており（エビデンスレベル II）<sup>3)</sup>、単に 2 剤で抑制されないだけでは難治とは規定し難い。また、このコホートでは、2 剤で 18 か月間治療しても平均月 1 回以上発作が残る例を難治とした場合、7 年以上観察した 549 例で

は47例が該当し、そのうち最終観察時に2年以上発作が抑制されているのは4例(9%)、10年以上観察した210例では17例が該当し、最終観察時に5年以上発作が抑制されているのは1例(6%)のみである(エビデンスレベルⅡ)<sup>4)</sup>。

したがって、難治てんかんの発作頻度に関しては、医学的には、推奨に記載された治療によっても平均月1回以上発作があれば難治とするのが妥当と思われ、日本てんかん学会のガイドラインでも、手術時期を見極めるための難治(薬剤抵抗性)てんかんの基準としてこの定義と頻度を推奨している(エビデンスレベルⅣ)<sup>5)</sup>。

しかし、道路交通法では発作が2年間抑制されなければ免許がとれないことや、年に2回以上の複雑部分発作があれば精神障害者保健福祉手帳の2級が該当するなど、わが国の社会制度や保健福祉制度などに関連した社会的難治てんかんを考慮する必要がある。その場合、難治てんかんの定義は多様になり、たとえば社会的不利をきたす状態があれば社会的難治てんかんとする、などである。

なお、真の難治てんかんは、てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患またはてんかん発作型が正しく診断されているという前提で上記のように定義されるが、実際には診断の誤りなどによる見せかけの難治も多いことに注意を要する(CQ 5-3: 53頁)。

## 文献

- 1) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med.* 2000; 342(5): 314-319. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 75(2-3): 192-196. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Berg AT, Levy SR, Testa FM, et al. Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol.* 2009; 65(5): 510-519. (エビデンスレベルⅡ)
- 4) Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia.* 2006; 47(2): 431-436. (エビデンスレベルⅡ)
- 5) 三原忠紘, 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). てんかん外科の適応に関するガイドライン. *てんかん研.* 2008; 26(1): 114-118. (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 10 月 21 日)

(intractable AND "Epilepsy" [majr]) AND (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]) = 119 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 5-2

## 成人の難治てんかんにはどんなものがあるか

## 推奨

MRI等で頭蓋内病変（脳血管障害，脳形成異常，腫瘍，海馬硬化，脳炎・脳症後，全身性疾患など）がある症候性部分てんかん，側頭葉てんかんを始めとする潜因性部分てんかん，歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（dentatorubral-pallidoluysian atrophy; DRPLA）などに伴う症候性全般てんかん，およびLennox-Gastaut症候群等小児期発症で成人まで抑制できなかったてんかんは難治性になりやすい。成人てんかんでは海馬硬化を伴う側頭葉てんかんが最も難治である（**グレードA**）。

## 解説・エビデンス

16歳以上の外来患者2,200例（部分てんかん1,369例，全般てんかん473例，未決定てんかん358例）を1～7年間治療して発作予後が判定できた1,696例のうち，発作が1年以上抑制されたものは45%であり，その内訳を，てんかん，てんかん症候群および関連発作性疾患別でみると，症候性または潜因性全般てんかん27%，特発性全般てんかん82%，症候性部分てんかん35%，潜因性部分てんかん45%，海馬硬化を伴う部分てんかん11%であった。部分てんかんの中では，側頭葉てんかんで20%，側頭葉外てんかんで36%であるが，側頭葉てんかんでも海馬硬化を伴う場合は10%であるのに対し海馬硬化を伴わない場合は31%であり，海馬硬化を伴わない側頭葉てんかんは側頭葉外てんかんと有意差はなかった。発作抑制率が低い病因は，海馬硬化，重複病変（海馬硬化+他の病変），脳形成異常であり，それぞれ11%，3%，24%であった（エビデンスレベルⅢ）<sup>1)</sup>。成人では海馬硬化を伴うてんかんが最も難治である。

部分てんかんで脳のMRI検査を行った思春期以降の550例に前向きに薬物療法を行い，最終観察時に1年以上発作が抑制されていたのは312例（57%）であり，発作抑制の割合は，内側側頭葉硬化42%，脳動静脈奇形78%，脳梗塞67%，脳腫瘍63%，グリオーシス57%，脳萎縮55%，皮質形成異常54%であり，内側側頭葉硬化が最も難治であった。症候性部分てんかんと潜因性部分てんかんでは発作抑制率に有意差はなかった。内側側頭葉硬化，皮質形成異常および潜因性てんかんでは，てんかんの家族歴が高く，内側側頭葉硬化は熱性けいれんの既往割合も高い（エビデンスレベルⅡ）<sup>2)</sup>。平均16年経過観察された平均28.6歳のLennox-Gastaut症候群では，発作が抑制されたのは5%にすぎない（エビデンスレベルⅢ）<sup>3)</sup>。

思春期以降の未治療のてんかん780例の治療開始後の長期追跡（2～22年，中央値6.1年）で，最終観察時に1年間発作が抑制されない318例では，①症候性または潜因性てんかん，②治療開始前の発作回数が多い（10回以上），③てんかんの家族歴，熱性けいれんの既往，てんかんの原因が頭部外傷，④気晴らしのための間欠的な薬物使用，⑤治療前ま

たは治療中の精神科的合併症（特にうつ病）がある場合が多く（エビデンスレベルⅡ）<sup>4)</sup>、これらがあれば難治になる可能性が高い。

## 文献

- 1) Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998; 51(5): 1256-1262. (エビデンスレベルⅢ)
- 2) Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001; 42(3): 357-362. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia*. 1996; 37 (Suppl 3): 48-51. (エビデンスレベルⅢ)
- 4) Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75 (2-3): 192-196. (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 21 日)

(intractable AND "Epilepsy" [majr]) AND (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]) = 119 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 5-3

## 難治てんかんの原因はなにか

## 推奨

適切な薬が十分に使用されても既存の抗てんかん薬では抑制困難な真の難治〔MRI等で脳内病変を伴うてんかん、症候性てんかん、Lennox-Gastaut症候群など（CQ 5-2：51頁）〕と、診断や治療薬の選択の誤り、使用量の誤り、コンプライアンスの問題などにより適切な抗てんかん薬が十分に使用されていない見せかけの難治とがある（**グレードB**）。

## 解説・エビデンス

てんかんが難治な場合は、真の難治と適切な薬剤が十分使用されていない見せかけの難治とがある。

## 1) 真の難治てんかん

MRI等で頭蓋内病変（脳血管障害、脳形成異常、腫瘍、海馬硬化、脳炎・脳症後、全身性疾患など）があれば部分てんかんでも全般てんかんでも難治化しやすく（エビデンスレベルⅡ）<sup>1,2)</sup>、また変性疾患や代謝性疾患に伴うてんかん、結節性硬化症などの神経皮膚症候群に伴うてんかん、Lennox-Gastaut症候群、年長になった乳児重症ミオクロニーてんかんは、抗てんかん薬を十分に使用しても抑制困難である（CQ 5-2：51頁）。

## 2) 見せかけの難治てんかん

適切な薬剤選択がなされない場合は難治となるが、その原因は、①最も多いのは偽発作（pseudoseizure）をてんかんとする診断の誤り、②同様によくあるのはてんかんおよびてんかん症候群、および関連発作性疾患の分類や発作型分類の診断の誤りによる不適切な薬剤選択、③発作型・てんかん症候群に応じた抗てんかん薬の選択が不適切、などである（エビデンスレベルⅢ）<sup>3)</sup>。ビデオ脳波同時記録をした1,590例のうち、心因性発作が32.3%という報告（エビデンスレベルⅡ）<sup>4)</sup>や、てんかんとして治療されていた184例中46例（25%）はてんかんではなく、難治てんかんとされていた94例中12例（13%）はてんかんではなかったという報告（エビデンスレベルⅢ）<sup>5)</sup>がある。

さらに、上記①～③がすべて適切であっても、抗てんかん薬が量的に不十分な場合も見せかけの難治となる。適切な処方にもかかわらず難治性となる理由は、①最も多いのは本人・家族にてんかん治療に関する理解や熱意がない場合や抗てんかん薬に対する過度の不安などのためにコンプライアンスが不良、②アルコールや薬物依存によるけいれんの誘発やコンプライアンス不良、③薬の分服回数や服用時間が不適當あるいは夜勤等で生活時間が不規則なために、発作が起りやすい時間に血中濃度が低い、④投与量が少なく血中濃度が低いか、治療域の血中濃度の上限にとらわれて最大耐用量まで増量しない、⑤相互作用（CQ 12-4表1：111頁）により血中濃度を下げる薬剤同士の組み合わせによる不適当な

多剤併用, ⑥ 薬剤耐性の発生 (ベンゾジアゼピン系薬剤, アセタゾラミドなど), の場合である.

## 文献

- 1) Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998; 51(5): 1256-1262. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001; 42(3): 357-362. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Kwan P, Brodie MJ. Issues of Medical Intractability for Surgical Candidacy. In: Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK, editors. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 983-991. (エビデンスレベルⅢ)
- 4) Martin R, Burneo JG, Prasad A, et al. Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG. *Neurology*. 2003; 61(12): 1791-1792. (エビデンスレベルⅡ)
- 5) Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *Q J M*. 1999; 92(1): 15-23. (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 11 月 6 日)

((intractable AND "Epilepsy" [majr]) AND (risk [mh] OR age factors [mh] OR comorbidity [mh] OR epidemiologic factors [mh])) OR (intractable AND "Epilepsy/etiology" [majr]) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR medline [tiab] 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]) = 58 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 5-4

## 難治てんかんへの対応をどうするか

## 推奨

真の難治性が見せかけの難治性かを検討し、見せかけの難治性ではその要因（CQ 5-3：53頁）を除き、真の難治性では薬物療法を再検討（診断，薬剤選択，投与量，合理的な多剤併用療法など）し、新規抗てんかん薬，手術，新しい治療法を検討する（**グレードB**）。

## 解説・エビデンス

## 1) 真の難治性が見せかけの難治性かの鑑別と、見せかけの難治性への対応

## ① てんかん診断の再検討

発作症候と発作間欠時脳波，病歴および発作が起きる状況，現症等を再検討し，頭部MRIを含む検査を行って，真にてんかんか，基礎疾患がないかを確認する。偽発作（pseudoseizure）の鑑別にはビデオ脳波同時記録が有用である。心因性発作であれば精神科と協力して，基礎疾患があればその治療を行う（CQ 14-2：128頁）。

## ② てんかん，てんかん症候群および関連発作性疾患とてんかん発作型の再検討

①と同様の手順が必要である。若年ミオクロニーてんかんはしばしば部分てんかんと誤られてカルバマゼピンやフェニトインが投与され，悪化していることがある（エビデンスレベルⅢ）<sup>1)</sup>。

## ③ 薬の選択と投与量の再検討

てんかん症候群や発作型に対し薬剤が適切か（表1～3），十分に使用しているか（投与量，血中濃度など），耐性が起こっていないかを検討する。多剤併用の場合は，それぞれの発作型に対する薬剤となっているか，血中濃度を下げる相互作用がないか，同じ作用機序の薬剤の組み合わせになっていないかを検討する。これに対しては，適切な薬剤に変更し，副作用が出なければ治療域の血中濃度を超えて最高耐用量まで増量して効果を確認する。結局，それぞれの発作型に対する薬剤の選択，相互作用を考慮した薬剤の増減，作用機序の異なる薬剤の組み合わせを行って合理的多剤併用療法を行う。

## ④ コンプライアンスの低下が疑われる場合

服薬状況（飲む時間，飲み忘れの有無と程度），生活様式・リズムと発作の好発時間やその時の状況を確認する。血中濃度のチェックは，常習的なコンプライアンス不良の発見に役立つ。患者・家族に，a) てんかん症候群からみたそのてんかんの性質と予後の見通し，b) 治療の必要性，c) 日常生活上の注意，d) 服用している薬剤の性質（半減期，飲み合わせによる相互作用，起こり得る副作用と頻度・程度など）を十分説明し，コンプライアンスの低下を防ぐ。また，夜勤等の生活スタイルを考慮し，服薬時間を調節する。

表 1 国際抗てんかん連盟 (ILAE) 治療ガイドラインによる単剤治療開始時の抗てんかん薬 (アルファベット順)

発作型・てんかん症候群	レベル A	レベル B	レベル C	レベル D
部分発作 成人	CBZ, PHT	VPA	GBP, LTG, OXC <sup>*1</sup> , PB, TPM, VGB <sup>*1</sup>	CZP, PRM
小児 高齢者	OXC <sup>*1</sup> GBP, LTG	なし なし	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA CBZ	LTG, VGB <sup>*1</sup> TPM, VPA
全般強直間代発作 成人	なし	なし	CBZ, LTG, OXC <sup>*1</sup> , PB, PHT, TPM, VPA	GBP, VGB <sup>*1</sup>
小児	なし	なし	CBZ, PB, PHT, TPM, VPA	OXC <sup>*1</sup>
小児の欠神発作	なし	なし	ESM, LTG, VPA	
若年ミオクロニーてんかん	なし	なし	なし	CZP, LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS
中心・側頭部に棘波をもつ 良性小児てんかん	なし	なし	CBZ, VPA	GBP, ST

[エビデンスレベル II, Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guideline: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47 (7): 1094-1120 より作成]

エビデンスレベル：無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) で単剤治療開始薬としての効果。推奨は A~C。

レベル A：有効性が確立されている。レベル B：有効性はほぼ確実。レベル C：有効である可能性が高い。レベル D：有効な可能性がある。若年ミオクロニーてんかんは、RCT が行われていないためレベル D のみとなっているが、VPA が著効を示すことは周知の事実である。ZNS はこの当時欧米では治験も終了せず、市販もされていないため、評価されていないが、わが国の治験と市販後調査では部分発作、全般強直間代発作には有効である。

\*1：わが国では未承認・未発売の薬品名。OXC: oxcarbazepine, VGB: vigabatrin.

表 2 英国の NICE のガイドラインによる発作型に対する薬剤選択 (アルファベット順)

発作型	第一選択薬	第二選択薬	考慮し得る薬	避けるべき薬
全般強直間代発作	CBZ, LTG, TPM, VPA	CLB, LEV, OXC <sup>*1</sup> , ZNS <sup>*2</sup>	AZM, CZP, PB, PHT, PRM	VGB <sup>*1</sup> , TGB <sup>*1</sup>
欠神発作	ESM, LTG, VPA	CLB, CZP, TPM		CBZ, GBP, OXC <sup>*1</sup> , TGB <sup>*1</sup> , VGB <sup>*1</sup>
ミオクロニー発作	VPA	CLB, CZP, LTG, LEV, piracetam, TPM	ZNS	CBZ, GBP, OXC <sup>*1</sup> , TGB <sup>*1</sup> , VGB <sup>*1</sup>
強直発作	LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, ZNS <sup>*2</sup>	AZM, PB, PHT, PRM	CBZ, OXC <sup>*1</sup>
脱力発作	LTG, VPA	CLB, CZP, TPM, LEV	AZM, PB, PRM	CBZ, OXC <sup>*1</sup> , PHT
部分発作 ±二次性全般化	CBZ, LTG, OXC <sup>*1</sup> , TPM, VPA, ZNS <sup>*2</sup>	CLB, GBP, LEV, PHT, TGB <sup>*1</sup>	AZM, CZP, PB, PRM	

(エビデンスレベル III, Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care [homepage on the Internet]. National Institute for Clinical Excellence. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf> より引用, 追記)

NICE: National Institute for Clinical Excellence.

\*1：わが国では未承認・未発売の薬品名。OXC: oxcarbazepine, VGB: vigabatrin, TGB: tiagabin.

\*2：ZNS はこの当時欧米では治験も終了せず、市販もされていないため、ミオクロニー発作以外は評価されていないが、わが国の治験と市販後調査を踏まえて追記した。



表3 英国のNICEのガイドラインによるてんかん症候群に対する薬剤選択（アルファベット順）

発作型	第一選択薬	第二選択薬	考慮し得る薬	避けるべき薬
小児欠神てんかん	ESM, LTG, VPA	LEV, TPM		CBZ, OXC <sup>*1</sup> , PHT, TGB <sup>*1</sup> , VGB <sup>*1</sup>
若年欠神てんかん	LTG, VPA	LEV, TPM		CBZ, OXC <sup>*1</sup> , PHT, TGB <sup>*1</sup> , VGB <sup>*1</sup>
若年ミオクロニーてんかん	LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, TPM	AZM	CBZ, OXC <sup>*1</sup> , PHT, TGB <sup>*1</sup> , VGB <sup>*1</sup>
全般強直間代発作のみ	CBZ, LTG, TPM, VPA	LEV	AZM, CLB, CZP, OXC <sup>*1</sup> , PB, PHT, PRM, ZNS <sup>*2</sup>	TGB <sup>*1</sup> , VGB <sup>*1</sup>
潜因性または症候性部分てんかん	CBZ, LTG, OXC <sup>*1</sup> , TPM, VPA, ZNS <sup>*2</sup>	CLB, GBP, LEV, PHT, TGB <sup>*1</sup>	AZM, CZP, PB, PRM	
點頭てんかん (West 症候群)	ステロイド（プレドニ ゾロン, ACTH） <sup>*3</sup> , VGB <sup>*1</sup>	CLB, CZP, TPM, VPA, ZNS <sup>*2</sup>	NZP	CBZ, OXC <sup>*1</sup>
中心・側頭部に棘波をもつ 良性小児てんかん	CBZ, LTG, OXC <sup>*1</sup> , VPA	LEV, TPM	ST	
後頭部に突発波をもつ 良性小児てんかん	CBZ, LTG, OXC <sup>*1</sup> , VPA	LEV, TPM		
乳児重症ミオクロニー てんかん	CLB, CZP, TPM, VPA	LEV, stiripentol <sup>*1</sup>	PB	CBZ, LTG, OXC <sup>*1</sup> , VGB <sup>*1</sup>
徐波睡眠時に持続性棘 徐波を示すてんかん	CLB, CZP, ESM, LTG, VPA, ステロイ ド（プレドニゾロン, ACTH） <sup>*3</sup>	LEV, TPM		CBZ, OXC <sup>*1</sup> , VGB <sup>*1</sup>
Lennox-Gastaut 症候群	LTG, TPM, VPA	CLB, CZP, ESM, LEV, ZNS <sup>*2</sup>	FBM <sup>*1</sup>	CBZ, OXC <sup>*1</sup>
Landau-Kleffner 症候群	LTG, VPA, ステロイ ド（プレドニゾロン, ACTH） <sup>*3</sup>	LEV, TPM	ST	CBZ, OXC <sup>*1</sup>
ミオクロニー失立発作 てんかん	CLB, CZP, TPM, VPA	LEV, TPM		CBZ, OXC <sup>*1</sup>

(エビデンスレベルⅢ, Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care [homepage on the Internet]. National Institute for Clinical Excellence. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf> より引用, 追記)

\*1: 現在, わが国では未承認の薬.

\*2: ZNSはこの当時欧米では治験も終了せず, 市販もされていないため評価されていないが, わが国の治験と市販後調査を踏まえて追記した.

\*3: わが国では, 點頭てんかんには ACTH, 徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかんにはプレドニゾロン, Landau-Kleffner 症候群にはプレドニゾロンまたは ACTH を用いていることが多い.

## 2) 真の難治てんかん

- ① MRI で脳内病変がある症候性てんかんは早期に手術適応評価を行う。
- ② 適切と思われる第一, 第二選択薬を最大耐用量まで漸増する。副作用がなければ治療域

表 4 主な抗てんかん薬の作用機序

一般名	略号	作用機序
フェノバルビタール	PB	A, B, G
カルバマゼピン	CBZ	A
フェニトイン	PHT	A, G
ゾニサミド	ZNS	A, C
バルプロ酸	VPA	B, D
エトスクシミド	ESM	C
ベンゾジアゼピン		A, B
クロナゼパム	CZP	
クロバザム	CLB	
ニトラゼパム	NZP	
ジアゼパム	DZP	
クロラゼパ酸	CLZ	
アセタゾラミド	AZM	E
臭化カリウム	KBr	B, F
ガバペンチン	GBP	B, G
トピラマート	TPM	A, B, D, E, G
ラモトリギン	LTG	A, D, G
レベチラセタム	LEV	H

A: 電位依存性 Na チャネルの阻害.  
 B: GABA 濃度を上げるか GABA 受容体における介在性 Cl の流入促進により GABA 機能を増強させ、抑制性神経を増強.  
 C: T 型 (低濃度作働性) Ca チャネルの Ca イオンの流入阻害.  
 D: グルタミン酸の遊離または受容体の阻害.  
 E: 脳内の炭酸脱水酵素を阻害して局所の CO<sub>2</sub>を貯留させることで陰イオンの移動を阻害.  
 F: ベンゾジアゼピン受容体への結合を促進させることで後シナプスの膜を過分極させる.  
 G: 電位依存性 Ca チャネルの阻害.  
 H: シナプス小胞蛋白 SV2A に結合し、シナプス小胞の放出を減少させる.  
 [Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic Drugs, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. (エビデンスレベル II) より作成した須貝研司. てんかんの治療. 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司編. 国立精神・神経センター小児神経科診断・治療マニュアル, 改訂第 2 版. 東京, 診断と治療社. 2009. p. 293. (エビデンスレベル IV) より引用改変]

の血中濃度を超えて増量し、副作用が出たらそれ以下に減量する。

それでも止まらなければ抗てんかん薬の相互作用 (CQ 12-4 表 1: 111 頁), 作用機序 (表 4) を考慮して合理的多剤併用を行い、現在の使用薬と異なる作用機序あるいは多くの作用機序をもつ薬を加える。Na チャネルの阻害により興奮性を抑制する薬と GABA 機能を増強して抑制機能を強める薬の併用は有効である。GABA 機能を増強して抑制機能を強める薬同士の併用や、グルタミン酸受容体の阻害薬同士 (AMPA 拮抗薬と NMDA 拮抗薬など) の併用は効果を増強するが、しばしば忍容性が低下する。Na チャネル阻害薬同士の併用はあまり有効ではない (エビデンスレベル II)<sup>2)</sup>。ただし、4 剤以上の併用で発作が止まることは非常にまれである (エビデンスレベル II)<sup>3)</sup>。

③ ②の併用療法でも発作が止まらなければ、MRI で脳内病変がなくても手術適応評価を考慮する。

## 文献

- 1) Renganathan R, Delanty N. Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. Postgrad Med J. 2003; 79(928): 78-80. (エビデンスレベル III)
- 2) Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. Epilepsia. 2000; 41(11): 1364-1374. (エビデンスレベル II)
- 3) Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. Seizure. 2002; 11(6): 349-351. (エビデンスレベル II)
- 4) Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guideline: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2006; 47(7): 1094-1120. (エビデンスレベル I)
- 5) Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care [homepage on the Internet]. National Institute for Clinical Excellence. Available

from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf> (エビデンスレベル I)

- 6) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. Antiepileptic Drugs, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. (エビデンスレベル II)
- 7) 須貝研司. てんかんの治療. 加我牧子, 佐々木征行, 須貝研司編. 国立精神・神経センター小児神経科 診断・治療マニュアル, 改訂第2版. 東京, 診断と治療社. 2009. p.293. (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 10 月 31 日)

((intractable AND "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 ((intractable AND "Epilepsy/drug therapy" [majr]) AND (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])) = 95 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 5-5

## 難治てんかんの知能予後および社会的予後はどうか

## 推奨

知能予後および社会的予後は、いずれもてんかんをもたない者より不良であり、学業、就労、結婚などの面で大きな不利益がある。特に発作が抑制されないほど両者とも不良である。てんかん患者の予期せぬ突然死 (sudden unexpected death in epilepsy; SUDEP) も一般人より多い (グレード B)。

## 解説・エビデンス

## 1) 社会経済状態

難治てんかんでは、知的に問題がなく一般就労したとしても、仕事の内容に制限を受けることがあり、また仕事に発作を起こし、失職することはよくある。結婚も困難なことが多い。米国では、てんかんをもつ人の世帯年収は米国の平均年収の93%、失業率は25%、25歳以上の高校卒業率は64% (米国一般には82%)、19歳以上の結婚している割合は男性51%、女性48% (米国一般にはそれぞれ63%、59%) である (エビデンスレベル II)<sup>1)</sup>。このデータは抑制されやすいてんかんを含むてんかん一般のデータであり、難治てんかんではこれらの数値は悪くなる。

## 2) 知能予後

10年以上の間隔でウェクスラー成人知能検査・改訂版 (WAIS-R) を繰り返し行った、発作が抑制されていない成人の種々のてんかん患者136例では、平均の言語性IQは90.3から82.3、動作性IQは91.0から84.5、全検査IQは90.7から83.1に低下し、全般強直間代発作の頻度が最も強く関係していた (エビデンスレベル II)<sup>2)</sup>。

## 3) 社会的予後

10~20年 (平均16.3年) 間長期フォローしたLennox-Gastaut症候群102例 (15~60歳、平均28.6歳) では、一般就労12例、パートタイムまたは作業所、養護学校36例、居宅あるいは施設入所54例であった (エビデンスレベル III)<sup>3)</sup>。一般就労の12例では、1年以上発作消失、睡眠中の強直発作のみの例が多かった。

16歳未満発症で合併症のない種々の小児てんかんで、27~31年間フォローした99例では、性・年齢・出生場所が一致した対照群に比し、小学校教育のみが2.1倍、未婚は3.5倍、子どもがいないのは3.0倍、失業は3.8倍であった (エビデンスレベル II)<sup>4)</sup>。

## 4) てんかん患者における予期せぬ突然死 (SUDEP)

SUDEPとは、てんかんに罹患していること以外に死因が見いだせない場合をいう。

てんかん患者では、死亡率もSUDEPの率も高い。SUDEPはてんかんがない若年成人の40倍の頻度であり、またてんかん患者の死因の2~18%を占める。

20年間に診療した慢性てんかん患者2,689例の死亡率は、性・年齢を一致させたスコッ

トランドの一般的な死亡率の2.05倍であった(エビデンスレベルⅢ)<sup>5)</sup>。1年間・1,000人当たりのSUDEPは、地域のコホート研究では0.35~1.5例であるが、慢性てんかんでは1.2~3.8例、難治てんかんでは3.5~9.3例に増加する。SUDEPの危険因子は、発作頻度が最も強く関連し、次いで若年発症と罹病期間が長いことであり(エビデンスレベルⅡ)<sup>6)</sup>、発作が抑制されないとSUDEPは多くなる。

## 文献

- 1) Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I: descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res.* 2000; 41(1): 39-51. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46(11): 1780-1787. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia.* 1996; 37(Suppl 3): 48-51. (エビデンスレベルⅢ)
- 4) Sillanpää M, Jalavav M, Kaleva O, et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med.* 1998; 338(24): 1715-1722. (エビデンスレベルⅡ)
- 5) Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ, et al. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol.* 2006; 5(6): 481-487. (エビデンスレベルⅢ)
- 6) Tomson T, Walczak T, Sillampaa M, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia.* 2005; 46(Suppl 11): 54-61. (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31日)

((intractable AND "Epilepsy" [majr]) AND (cohort studies [mh] OR prognosis [mh] OR disease progression [mh])) OR ((intractable AND "Epilepsy" [majr]) AND ("Social Adjustment" [mesh])) AND (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]) = 60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。