

てんかん症候群別の治療ガイド

CQ 6-1

特発性部分てんかんに対する第一選択薬はなにか

推奨

- 1) カルバマゼピンおよびバルプロ酸が推奨される (グレード B)。
- 2) スルチアムとガバペンチンは上記 2 剤が使用できない場合に推奨される (グレード B)。

解説・エビデンス

特発性部分てんかんの中で最も頻度が高く、その中核をなす中心側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん (benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes; BECTS) に対する無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) 研究は乏しく、実質上、海外で行われたガバペンチン¹⁾とスルチアム²⁾の二つしかなく、そのエビデンスレベルはいず

表 1 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	その他, 併用など	避けるべき薬剤
特発性部分てんかん	バルプロ酸 (B) カルバマゼピン (B)	スルチアム (B) ガバペンチン (B)* ¹	フェニトイン (C) フェノバルビタール (C)	
小児欠神てんかん	バルプロ酸 (B)	ラモトリギン (B)* ¹ エトスクシミド (B)		カルバマゼピン (D) フェニトイン (D)
Lennox-Gastaut 症候群	バルプロ酸 (C)	ラモトリギン (B)* ¹ トピラマート (B)* ¹ クロバザム (B) クロナゼパム (B)	ゾニサミド (B)	カルバマゼピン (D)
若年ミオクロニーてんかん	バルプロ酸 (B)	トピラマート (B)* ¹ ラモトリギン (B)* ¹ クロナゼパム (C)		カルバマゼピン (D) ガバペンチン (D) フェニトイン (D)
覚醒時大発作てんかん	バルプロ酸 (C)	フェノバルビタール (C)		

参考: NICE Guideline: quick reference guide (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf>)

*括弧内の A~D は推奨レベルを示す。

*1 2009 年 6 月時点の健康保険では、他の抗てんかん薬との併用療法のみ認められている。特にトピラマートは二次性全般化を含む部分発作のみに併用で認められている。

れもⅠ～Ⅱ相当である。ところが日本においてこの2剤は、他の抗てんかん薬との併用治療薬の適用でしか認可されていない。また小児のBECTSを含む新規部分発作に対する治療効果を有する薬剤としては、カルバマゼピン、バルプロ酸、フェニトイン、フェノバルビタールがありいずれもエビデンスレベルはⅠ³⁻⁵⁾であったが、フェニトインとフェノバルビタールは副作用により脱落例が多かった。このため現時点のわが国における第一選択薬はカルバマゼピンおよびバルプロ酸である。

特発性部分てんかんの詳細な治療については他書を参照のこと。

文献

- 1) Bourgeois B, Brown LW, Pellock JM, et al. Gabapentin (Neurontin) monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: (BECTS): a 36 weeks, double-blind, placebo-controlled study [abstract]. *Epilepsia*. 1998; 39(suppl 6): 163. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia*. 2000; 41(10): 1284-1288. (エビデンスレベルⅠ)
- 3) Ma CK, Chan KY. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children. *Brain Dev*. 2003; 25(6): 390-395. (エビデンスレベルⅣ)
- 4) Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37(2): 97-108. (エビデンスレベルⅠ)
- 5) de Silva M, MacArdle B, McGowan M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet*. 1996; 347(9003): 709-713. (エビデンスレベルⅠ)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 21 日)

“Epilepsies, Partial/drug therapy” [Mesh] AND (idiopathy OR idiopathic) = 76 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 6-2

小児欠神てんかんに対する第一選択薬はなにか

推奨

現時点ではバルプロ酸が推奨され、ラモトリギンやエトスクシミドについては患児の状態や副作用などを確認しながら選択薬として推奨される（**グレードB**）。

解説・エビデンス

バルプロ酸、ラモトリギン、エトスクシミドが小児欠神てんかんに用いられるが、どの薬剤が第一選択薬として推奨できるかについてのエビデンスは得られていない。小児にとって味覚は無視できないので、服用しやすいバルプロ酸がよく用いられている。ラモトリギンはプラセボよりも発作が消失しやすいという報告があり、エトスクシミドとバルプロ酸の間では効果の有意差はみられなかった（エビデンスレベルI）¹⁾。なおラモトリギンは、ガイドライン作成時（2010年8月現在）の健康保険診療では併用薬での使用しか認められていない。

小児欠神てんかんの詳細な治療については他書を参照のこと。

文献

- 1) Posner EB, Mohamed KK, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003032. DOI: 10.1002/14651858.CD003032.pub2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003032/frame.html> (エビデンスレベルI)

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索2008年9月21日）
“Epilepsy, Absence/drug therapy” [Mesh] = 261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 6-3

Lennox-Gastaut 症候群に対する第一選択薬はなにか

推奨

- 1) Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) に対し、現時点ではエビデンスは乏しいが、バルプロ酸を第一選択薬として下記薬剤を併用して使用する (グレードC)。
- 2) 失立・転倒発作が主体であればラモトリギン、トピラマートが有効であるが、現時点 (2010年8月) で前者は他剤との併用治療のみ適用があり、後者は部分てんかんでの他剤との併用治療の適用しかない。また同様に併用療法のみで適用がとれているクロバザムの高用量投与 (1 mg/kg) は失立・転倒発作に有効である (グレードB)。
- 3) 将来的にわが国で適用拡大や単剤治療が認可されれば、この新規3剤は失立・転倒発作に有効であり、第一選択薬となり得る可能性がある (グレードB)。

解説・エビデンス

臨床的によく使用されるバルプロ酸、クロナゼパムに関して無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial; RCT) はない。難治性てんかんゆえに様々な治療法が試みられてきたが、エビデンスレベルの高い研究は乏しい¹⁾。LGS に対する RCT は現在までにトピラマート (エビデンスレベル I)²⁾、ラモトリギン (エビデンスレベル I)³⁾、rufinamide (エビデンスレベル I)⁴⁾、クロバザム (エビデンスレベル II)⁵⁾のみである。

トピラマートについて、プラセボと比較したところ、失立・転倒発作の減少、発作強度の減少、また 50%以上の発作抑制効果のいずれも有意に効果を認めた。

ラモトリギンについては、プラセボと比較して 50%以上の発作抑制で判定したところ、有意に発作抑制効果を認めた。

クロバザムについては RCT ではあるがプラセボコントロールではなく、用量比較試験のみであり、いずれも特定の発作型、多くは失立・転倒発作を対象としている。

本症に対する効果の点で考えると、現在わが国で処方可能な第一選択薬はトピラマートとラモトリギンであるが、わが国では前者は部分てんかんのみの適用であり、後者は併用治療の適用しか受けていない。わが国でゾニサミドを対照薬とするラモトリギンの単盲検比較試験が LGS を含む難治てんかんに対して行われており (エビデンスレベル II)⁶⁾、すべての発作型を含む全般発作の減少率はラモトリギンが有意に高く、転倒発作に限ってもラモトリギンがより有効であった。

Lennox-Gastaut 症候群の詳細な治療については他書を参照のこと。

文献

- 1) Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3):

- CD003277. (エビデンスレベル I)
- 2) Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology*. 1999; 52(9): 1882-1887. (エビデンスレベル I)
 - 3) Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337 (25): 1807-1812. (エビデンスレベル I)
 - 4) Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2008; 70(21): 1950-1958. (エビデンスレベル I)
 - 5) Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2009; 50(5): 1158-1166. (エビデンスレベル II)
 - 6) 大田原俊輔, 飯沼一字, 藤原建樹, 他. ラモトリギンの難治てんかんに対する単盲検比較試験—ゾニサミドを対照とした小児第Ⅲ相比較試験. てんかん研. 2008; 25(4): 425-440. (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 9 月 21 日)

("Drug Therapy" [Mesh] OR "drug therapy" [Subheading]) AND (Lennox Gastaut syndrome) = 215 件
 医中誌 (検索 2008 年 9 月 19 日)

(Lennox/AL or レンノックス/AL) AND (一選択薬/AL or 第一次薬/AL or 薬物療法/TH) = 16 件

CQ 6-4

若年ミオクロニーてんかんに対する第一選択薬はなにか。また、最も推奨されない薬はなにか

推奨

- 1) バルプロ酸が第一選択薬である (グレードB)。
- 2) カルバマゼピンが最も推奨されない薬剤である (グレードD)。

解説・エビデンス

全般てんかんの第一選択薬であるバルプロ酸が有効である。第二選択薬としてはこれまでクロナゼパムが用いられてきたが、最近認可された新規抗てんかん薬のトピラマート(単独処方保険適用外)はバルプロ酸と同等の効果を示している。若年ミオクロニーてんかんに対し、トピラマートとバルプロ酸の効果を比較したところ、どちらも有効であった(エビデンスレベルI)¹⁾が、全身的な副作用はトピラマートがより少なかった(エビデンスレベルI)²⁾。一方、プラセボとの比較では、トピラマートはプラセボに対しても50%以上の発作減少が有意に認められ、発作の抑制効果を認めている(エビデンスレベルI)³⁾。ラモトリギンの無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)ではプラセボに対して有意とはならなかったが、治療期間を短縮し補佐的な効果はあると考えられた(エビデンスレベルI)⁴⁾。ラモトリギンは、バルプロ酸に関する催奇性の観点から特に女子に対しては推奨する意見がみられる(エビデンスレベルIV)⁵⁾。

推奨されないのはカルバマゼピンおよびガバペンチンであり、ミオクロニー発作や欠神発作を悪化させるため使用されず(エビデンスレベルIV)⁶⁾、若年ミオクロニーてんかんにも推奨されない。なおカルバマゼピンはミオクロニー発作だけでなく、欠神発作や失立発作に対しても悪化させることがあるので注意が必要とされる(CQ 3-4:29頁, 4-4:45頁)。

若年ミオクロニーてんかんの詳細な治療については他書を参照のこと。

文献

- 1) Levisohn PM, Holland KD, Hulihan JF, et al. Topiramate versus valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44(Suppl 9): 267-268. (エビデンスレベルI)
- 2) Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behavior*. 2007; 10(4): 547-552. (エビデンスレベルI)
- 3) Biton V, Bourgeois BF, YTC/YTCE Study Investigators. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arch neurol*. 2005; 62(11): 1705-1708. (エビデンスレベルI)
- 4) Trevathan E, Kerls SP, Hammer AE, et al. Lamotrigine for juvenile myoclonic epilepsy: analysis of data from a randomized controlled clinical trial. *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl 8): 219. (エビデンスレベルI)
- 5) Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007; 9(4): 353-412. (エビデンスレベルIV)

- 6) 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)

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 19 日)

"Epilepsies, Myoclonic/drug therapy" [Mesh] = 372 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 6-5

覚醒時大発作てんかんに対する第一選択薬はなにか

推奨

バルプロ酸が第一選択薬と考えられる（グレードC）。

解説・エビデンス

覚醒時大発作てんかんに限定した無作為化比較対照試験（randomized controlled trial; RCT）治療の報告はない。臨床の場では長く全般発作に対してはバルプロ酸が有効であるとされてきたが、エビデンスとして確認されたデータは今のところ見いだせない（エビデンスレベルIV）¹⁾。しかし副作用等の点で小児から若年者ではバルプロ酸が用いやすいことを考えれば、やはりバルプロ酸が第一選択薬として推奨される。フェニトインやカルバマゼピンは無効なことが多く、第二選択薬はフェノバルビタールが用いられているが、副作用の点を考えると新規抗てんかん薬の有効性を検討する必要がある（エビデンスレベルIV）¹⁾。

覚醒時大発作てんかんの詳細な治療については他書を参照のこと。

文献

- 1) 兼本浩祐, 川崎 淳, 河合逸雄. てんかん各症候群の寛解率—国際分類による症候群分けに基づいて. 精神医. 1995; 37: 615-620. (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 9 月 21 日)

(epilepsy awakening OR seizures awakening) AND (“Drug Therapy” [Mesh] OR “drug therapy” [Subheading]) = 37 件

医中誌 (検索 2008 年 9 月 21 日)

(覚醒時大発作てんかん/AL OR (覚醒/TI and 発作/TI and てんかん/TI) OR てんかん-強直間代性/TH) AND (薬物療法/TH OR 第一選択薬/AL OR 第一次薬/AL) = 13 件