

# 小児科診療 UP-to-DATE

2013年7月17日放送

## 新しい抗てんかん薬の使用方法

東京大学大学院 小児科  
教授 岡 明

本日は小児でのてんかん診療の最新のトピックとして、国内で新たに使用できるようになった抗てんかん薬のご説明をしたいと思います。他の分野の薬と同様に抗てんかん薬も、海外で広く使用されている薬剤が、国内では使用できないという状況が続いていました。1989年に我が国で開発されたゾニサミドが承認された後は、クロバザム1剤のみが国内で新たに承認されただけという状況でした。

例えば海外から帰国した患者さんが、それまで外国で処方されていた有効な薬剤が国内で入手できないために、大量に購入して帰国するなどという事態も経験しました。わざわざ、事前に親御さんが一時帰国して、今飲んでる薬を帰国後に継続するためにどうしたらよいか相談をしたこともありました。

幸い 2006 年以降は、海外ですでに定評がある抗てんかん薬4剤が次々に承認をされました。このおかげで、小児のてんかん診療の現場での薬剤の選択は大きく変化しようとしています。なお、最近になりスチリペントールとルフィナミドという2種類の薬も新たに承認されましたが、これらはドラベ症候群やレノックスガストー症候群に特化した薬剤という性格がありますので、本日は、これらを除いたガバペンチン、トピラマート、ラモトリジン、レベチラセタムについて解説をしたいと思います。

まず、現在のところはこの4剤とも、他の薬剤で効果がなかったてんかんの患者さんにアドオンして追加して使用した場合の併用療法についてのみ適応となっています。これは、新たな薬剤の有効性を治験でテストする際に、患者さんのそれまで内服していた薬剤を中断してしまうと、大きな発作が起こる等の可能性がありますので、どうしてもアドオンの形で試験をすることによるものです。このために、併用療法でのみ有効性が実証されているという形になっています。しかし、実際に使用してみた実感としては、新たに導入された薬剤は、これまで使用してきた中心的な薬剤であるカルバマゼピンやバルプロ酸などの抗てんかん薬と同等以上の効果があるという感触で、その有効性は高いと思います。

実際に、海外では最初からこうした薬剤を選択される場合が多くなってきているようです。しかし、我が国ではこうした新規の薬剤のみで処方した場合には、保険適応がないとされる場合もでてきているようですので、その点については現在まだ、要望が出されている状況であることにご注意ください。

新規抗てんかん薬と適応・特徴・注意点 (薬価収載順)

一般名/商品名	商品名・発售年	小児用剤形の有無	適応・特徴	注意点
ガバペンチン Gabapentin	ガバペン 2006年	シロップあり	・部分発作(二次性全般化発作を含む) ・神経性疼痛への有効性あり(国内適応薬)	・併用療法での適応のみ。
トピラマート Topiramate	トピオ 2007年	なし	・部分発作(二次性全般化発作を含む) ・片頭痛への有効性あり(国内適応薬)	・併用療法での適応のみ。 ・食欲低下、発汗障害、尿路結石などの特異的な副作用あり。
ラモトリジン Lamotrigine	ラミクタール 2008年	小児用紙巻量投与あり	・部分発作(二次性全般化発作を含む)・乳歯間代発作・Lennox-Gastaut症候群における全発作 ・双極性障害に有効である一方で、気分や行動などについても配慮が必要。	・併用療法での適応のみ。 ・副反応としてSteven-Johnson症候群があり定められたスケジュールで漸増する必要あり(重要)。
レベチラセタム Levetiracetam	イーケブラ 2010年	なし	・部分発作(二次性全般化発作を含む)	・併用療法での適応のみ。 ・発作の逆説的増加の報告あり。 ・精神症状・行動変化についての注意喚起あり。
スチリペントール Stiripentol	ディアコミット 2012年	小児用ドライシロップあり	・Dravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作	・併用療法(クロバザム及びバルプロ酸ナトリウム)での適応のみ。
ルフィナミド Rufinamide	イメロン 2013年	なし	Lennox-Gastaut症候群における強直発作及び短力発作	・併用療法での適応のみ。

また、実際に使用してみた実感としては、新たに導入された薬剤は、これまで使用してきた中心的な薬剤であるカルバマゼピンやバルプロ酸などの抗てんかん薬と同等以上の効果があるという感触で、その有効性は高いと思います。

さて、最初に認可されたガバペンチンは、部分発作に有効で、少し眠気はありますが、小児用のシロップ剤も用意されています。また、神経性疼痛に有効で、海外では単純ヘルペス後や緩和ケアなどでの疼痛に対する薬剤としても知られています。

次に認可されたトピラマートですが、やはり適応は部分発作ということになっていますが、全身強直間代発作にも有効であり、国際てんかん連盟の推奨度でもエビデンス有ととなっています。海外では例えば乳児のウェスト症候群等にも使われているようです。

ラモトリジンは、部分てんかんでなく全般てんかんにも有効な薬剤で、国内での適応はないのですが欠神発作にも有効です。ミオクロニー発作やミオクロニーてんかんにも有効です。また、患者さんが妊娠した場合にも、胎児への安全性が高い薬剤として知られ、例えば2005年のアメリカのてんかん専門医のエキスパートオピニオンでは、思春期の若年性ミオクロニーてんかんの女性の患者さんの場合に、第一選択の薬剤となっています。ただ、Steven-Johnson症候群をきたすことが知られており、少量から増量するスケジュールが定められています。しかもバルプロ酸の様な酵素誘導のある薬剤の併用かどうかによってその量が変わってきます。その点には注意が必要です。また、双極性障害にも有効などの点も特徴であり、上手に使用すれば多様な効果が期待できると思われます。

レベチラセタムは、まだ文献上のエビデンスレベルがあまり高くないようですが、実際に使用した感じでは有効性が高いと思います。小児では精神症状や問題行動などが指摘されており、例えば攻撃的になったりするなどの行動上の変化がないかどうかを、外来でよくモニターすることは大事です。特に発達障害などを併発した児に投与する場合には、事前に保護者にそういうことがあったら連絡をしてもらうようにするなどの対応をしても良いかと思えます。ただ、こうした行動上の変化は、しばしば他の抗てんかん薬によって出現することはありますので、日頃から診療の際に注意をしていくことが大事だということかと思えます。また、レベチラセタムが有効な患者さんが多い印象の一方で、内服によって逆説的に増えたという報告もありますので、内服を開始した際には比較的短い間隔で外来での観察をするなどの対応が望ましいように思えます。これもどの薬にも言えることかと思えます。

こうした新規の抗てんかん薬が使用可能となり、どの薬を最初に選択して、もしもそれが効果不十分であった場合に、二次選択は何かというのが、現場での課題となってきています。まずてんかんの発作のタイプを判断して、さらにできればてんかん症候群診断へと進めていくこととなります。ただし、救急の場面などでは、発作の詳細や脳波の特徴なども十分な情報がない場合もあると思います。痙攣を2回以上起こしたということで、とにかく抗てんかん薬の適応があるが、

国際てんかん連盟の抗てんかん薬の  
初期単剤治療での有効性のエビデンスレビュー  
(Glauser T, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes Epilepsia 2013)

Level	Recommendation (Based on efficacy and effectiveness data only)
A	AED should be considered for initial monotherapy – First line monotherapy candidate
B	AED possibly efficacious or effective as initial monotherapy
D	Weak efficacy or effectiveness data available to support the use of the AED for initial monotherapy
E	Either no data or inadequate efficacy or effectiveness data available to decide if AED could be considered for initial monotherapy.
F	AED <u>should not</u> be used for initial monotherapy

ILAE 小児の初期単剤治療の抗てんかん薬(五十音順)(1)  
(Glauser T, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes Epilepsia 2013より改変)

推奨	部分起始発作	全般性強直間代発作	小児欠神発作
A	オクスカルバゼピン#	なし	エトサキシド バルプロ酸
B	なし	なし	なし
C	カルバマゼピン トピラマート バルプロ酸 フェニトイン フェノバルビタール	カルバマゼピン* トピラマート バルプロ酸 フェニトイン* フェノバルビタール	ラモトリジン
D	クロバザム クロナゼバム ゾニサミド ラモトリジン	オクスカルバゼピン#	なし
E	なし	その他	なし
F	なし	なし	オクスカルバゼピン#・ガバペンチン・カルバマゼピン・フェニトイン・フェノバルビタール

# 国内未発売  
\* 強直間代発作や、さらにほかの全般てんかん発作を増悪させることがあるので使用時には注意

ILAE 小児の初期単剤治療の抗てんかん薬(五十音順)(2)  
(Glauser T, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes Epilepsia 2013より改変)

推奨	中心制頭部に棘波を持つ良性小児てんかん	若年性ミオクロニーてんかん
A	オクスカルバゼピン#	なし
B	なし	なし
C	カルバマゼピン トピラマート バルプロ酸 フェニトイン フェノバルビタール	なし
D	クロバザム クロナゼバム ゾニサミド ラモトリジン	トピラマート バルプロ酸
E	なし	なし
F	なし	オクスカルバゼピン#・ガバペンチン・カルバマゼピン・フェニトイン・ラモトリジン

# 国内未発売

症候群診断はまだできていないという場合に、2005年のアメリカのてんかん専門医のエキスパートオピニオンでは、従来のカルバマゼピンやバルプロ酸に続いて、レベチラセタムやトピラマートやラモトリジンが挙げられています。我が国ではこうした新規の薬剤は併用療法としてのみ認可されていますので、最初から投与することができませんが、将来的にはそこも変化していくと思われま

す。個々のてんかん症候群での薬剤の選択については、薬剤の種類が増えて、選択の幅が広がったという状況です。それについてはエビデンスに基づいた国際てんかん連盟のガイドライン以外に、アメリカのエキスパートオピニオンや、イギリスの National Institute for Health and Care Excellence NICEのガイドラインなども参考になります。それぞれ、どの薬剤を優先するかについては微妙に差がありますが、基本的な枠組みは同じと言って良いと思います。ですので、むしろ個々の患者さんの状況で、副反応などの点を考慮し使用しにくいかどうかを判断して選択をしていく方が現実的と言えるかもしれません。

例えば、アレルギー体質の人であれば、追加薬剤としてラモトリジンは Steven-Johnson 症候群を起こしやすい点から選択しにくいですが、情緒面で問題がある場合には、注意をして使用することで精神面での改善も見込めることとなります。

トピラマートは、食欲低下や発汗障害、体温上昇、尿路結石などを起こすことがありますので、もともと食思不振であったり、心身障害児などで体温の調整が難しい場合などには避けた方が良いということになります。一方で片頭痛を持っている場合にはそれに対する効果も期待できます。

レベチラセタムは、攻撃性などの精神症状が小児では認めることがあるという指摘があるので、発達障害の児などでそうした問題行動を認める児では避ける、あるいは注意して使用する方が良いということになります。

ガバペンチンは、他の薬剤に比して部分発作に特異的に作用する印象がありますので、難治性の部分発作には試みたい薬剤です。眠気が出やすい印象がありますので、すでに内服している薬剤の眠気が認められている様な場合には、ゆっくりと増量して導入する必要があります。

今後も、海外で使用されている抗てんかん薬が日本へ導入されると思いますが、次に期待をされているのはオクスカルバゼピンであるかと思っています。これはカルバマゼピンの類似化合物で、国際てんかん連盟のガイドラインでも最もエビデンスレベルが高い部分発作の薬剤となっています。

臨床現場では、先程から述べているように、各薬剤の特徴を十分に理解することが大事で、個々の患者さんの事情をよく踏まえた上で、最も適した薬剤を選択することになります。そうした薬の特徴をよく理解することで、これまで以上に発作をコントロールして、患児が元気に生活できるようになってきていると思います。

なお、本日の話でも触れましたように、国際てんかん連盟やイギリスの NICE ガイドライン、

**小児の抗てんかん薬の選択 Expert Opinion 2005**  
(J Child Neurol. 2005 Dec;20 Suppl 1:S1-S6) 国内発売薬剤のみ、新規薬剤は赤字で示す

発作・てんかん症候群	患者設定	Usually appropriate	Sometimes appropriate (with assessed limitations)
ミオクローニー発作および全身強直間代発作	発達の遅れを伴う健康な小児	VPA, TPM, ZSM	LTG, LEV
	発達の遅れを伴う健康な小児	VPA, TPM, ZSM, LTG	LEV
症候性全身強直間代発作	健康な小児	TPM, LTG	VPA, LEV
	健康な小児	VPA, LTG, TPM	LEV, ZSM, CBZ
潜因性複雑部分発作	健康な小児	CBZ, LTG, LEV, TPM	VPA, ZSN
小児欠神てんかん	健康な小児	ESM, VPA, LTG	ZSM, TPM
若年性欠神てんかん	健康な小児	VPA, LTG	
若年性ミオクローニーてんかん	健康な15歳男性	VPA, LTG, TPM	ZSM, LEV
	健康な15歳女性	LTG, TPM, VPA	ZSM, LEV
中心側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん	健康な小児	CBZ	GBP, LTG, LEV
症候群診断未	健康な小児	CBZ	VPA, LEV, TPM, LTG

**NICE てんかん発作型と抗てんかん薬の選択**  
英国National Institute for Health and Care Excellenceのガイドライン (The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2012から改変) 国内発売薬剤のみ(アルファベット順)、新規薬剤を赤字で示す

発作型	第1選択	追加薬剤	その他	使用すべきでない薬剤(発作を悪化させる可能性あり)
全身強直間代発作	CBZ, LTG, VPA	CLB, LTG, LEV, VPA, TPM		(ミオクローニー発作や欠神発作を伴う場合や若年性ミオクローニーてんかんの場合) CBZ, GBP, PHT
強直または脱力発作	VPA	LTG	RFM, TPM	CBZ, GBP
欠神発作	ESM, LTG, VPA	ESM, LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, TPM, ZSM	CBZ, GBP, PHT
ミオクローニー発作	LEV, VPA, TPM	LEV, VPA, TPM	CLB, CZP, ZSM (Piracetam)	CBZ, GBP, PHT
部分発作	CBZ, LTG, LEV, VPA	CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, VPA, TPM	PB, PHT, ZSM	

CBZ:カルバマゼピン, LTG:ラモトリジン, VPA:バルプロ酸, CLB:クロバザム, LEV:レベチラセタム, TPM:トピラマート, GBP:ガバペンチン, PHT:フェニトイン, RFM:リファンシド, ESM:エサジナド, CZP:クロナゼパム, ZSM:ゾニタド, PB:フェニバルビタール

**NICE てんかん症候群と抗てんかん薬の選択**  
英国National Institute for Health and Care Excellenceのガイドライン (The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2012から改変) 国内発売薬剤のみ(アルファベット順)、新規薬剤を赤字で示す

てんかん症候群	第1選択	追加薬剤	その他	使用すべきでない薬剤(発作を悪化させる可能性あり)
小児欠神てんかんおよび欠神てんかん症候群	ESM, LTG, VPA	ESM, LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, TPM, ZSM	CBZ, GBP, PHT
若年性ミオクローニーてんかん	LTG, LEV, VPA, TPM	LTG, LEV, VPA, TPM	CLB, CZP, ZSM	CBZ, GBP, PHT
全身強直間代発作のみ	CBZ, LTG, VPA	CLB, LTG, LEV, VPA, TPM		
特発性全般てんかん	LTG, VPA, TPM	LTG, LEV, VPA, TPM	CLB, CZP, ZSM	CBZ, GBP, PHT
中心側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん	CBZ, LTG, LEV, VPA	CBZ, CLB, GBP, LTG, LEV, VPA, TPM	PB, PHT, ZSM	

ESM:エサジナド, LTG:ラモトリジン, VPA:バルプロ酸, CLB:クロバザム, CZP:クロナゼパム, LEV:レベチラセタム, TPM:トピラマート, ZSM:ゾニタド, CBZ:カルバマゼピン, GBP:ガバペンチン, PHT:フェニトイン, PB:フェニバルビタール

アメリカのエキスパートオピニオンなどのガイドラインも公表されていますので、本日の話を元に参考にしていただければ幸いです。

「小児科診療 UP-to-DATE」  
<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>