

2023年度てんかん地域診療連携体制整備事業  
第1回てんかん診療支援コーディネーター研修会  
2023年7月23日（日）

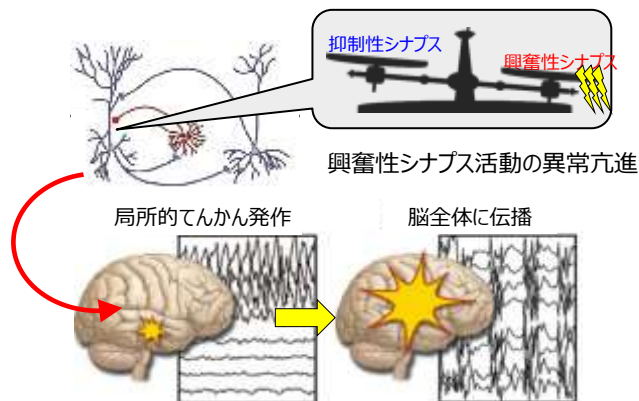
## 新規抗てんかん薬の開発状況

国立精神・神経医療研究センター病院  
てんかん診療部、総合てんかんセンター  
中川栄二

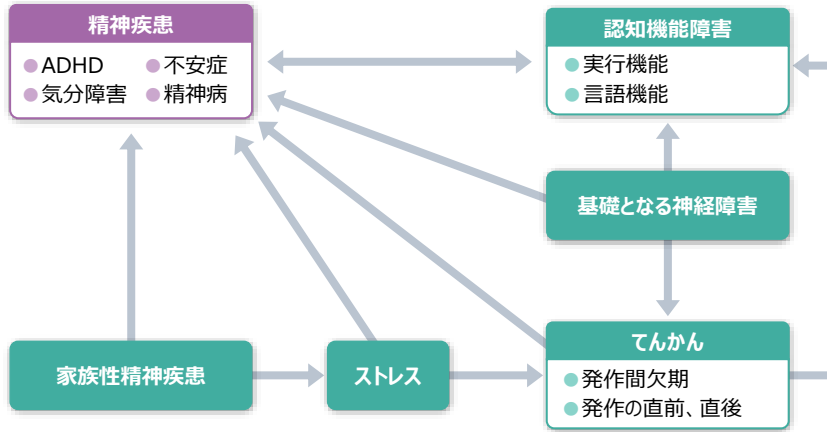


### てんかん

てんかんとは、大脳の神経細胞の過剰な活動に由来する反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし、様々な原因により起こる慢性の脳の病気であり、それに関連した種々の症状を示す。  
てんかん患者の20～60%が精神症状を示すといわれている。



## てんかんと知的発達症、神経発達症、精神疾患との相互関係



Orrin D, et al.: Neurology 85: 1512-1521, 2015より作図

## てんかんと神経発達症

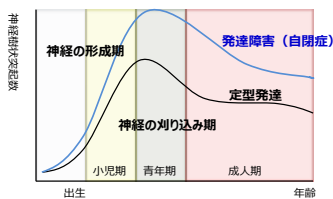
### てんかんから見た神経発達症との合併<海外データ>

- てんかん児の20%で自閉スペクトラム症(ASD)を合併していた※1
- てんかん児の30%で注意欠如多動症(ADHD)を合併していた※2

### 神経発達症から見たてんかんと合併<海外データ>

- 自閉スペクトラム症(ASD)では5~38%にてんかんが合併していた※1
- 注意欠如多動症(ADHD)では12~17%にてんかんが合併していた※3

てんかん発作の発症時期は、1~5歳の幼児期と11~18歳の思春期に2峰性に認められる



Peter Penzes, et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. Nat Neurosci. 2011; 14:508

※1 Buckley AW, et al.: Cold Spring Harb Perspect Med 6(4): 1-18, 2016

※2 Sylvain R, et al.: Epilepsia 57(7): 1069-1077, 2016

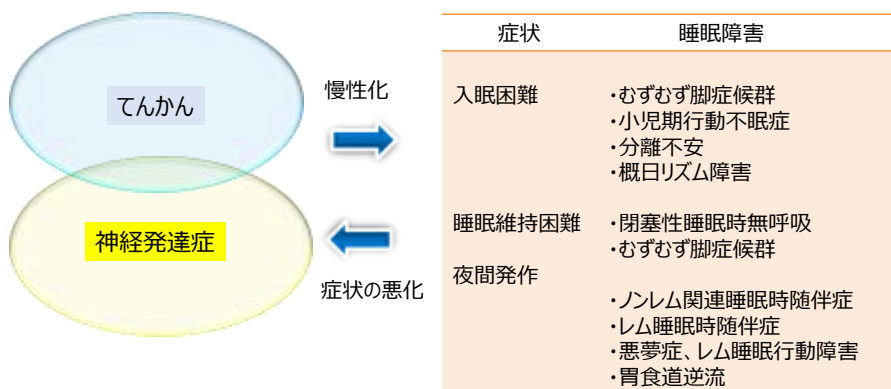
※3 Cohen R, et al.: J Child Neurol 28(1): 120-123, 2013

# 神経発達症の併存とてんかん



中川栄二. Epilepsy; 2020、中川栄二. 最新医学社. 2018、  
中川栄二. Progress in Medicine. 2018、中川栄二. 小児科. 2022.

# てんかん・神経発達症と睡眠障害



中川栄二. Epilepsy; 2020、中川栄二. 最新医学社. 2018、  
中川栄二. Progress in Medicine. 2018、中川栄二. 認知神経科学. 2016

## てんかん診断・治療

1. 医師-患者-保護者の信頼と協力
2. 診断がつき次第直ちに治療開始
3. 正確な分類 - 的確な薬剤選択
4. 併存症状の把握と治療、対応

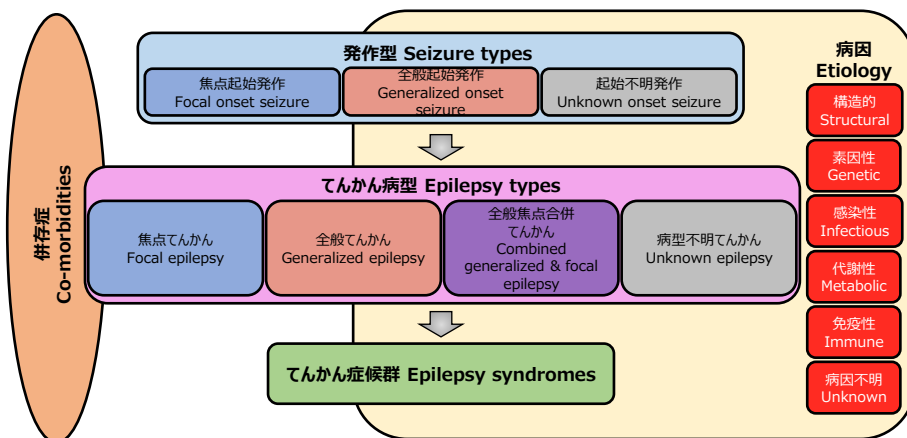
**発達と併存症状を考慮した治療の選択が大切**

てんかん発作のみならず

- ・発達の評価
- ・併存症状の評価と治療・対応

## 国際抗てんかん連盟 (ILAE) 2017 てんかん分類体系

最新分類は、「ILAEてんかん分類2017」であり、「発作型」「てんかん病型」「てんかん症候群」の3つのレベルを通じて診断する。

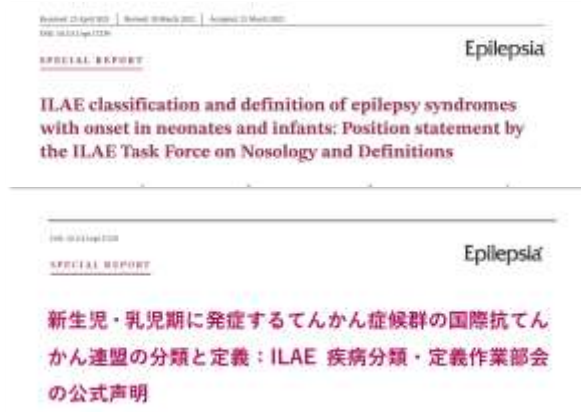


てんかん研究, 2019; 37(1) : 6-14 から改変  
8  
Scheffer IE, et al. Epilepsia. 2017;58(4):512-521.

## 2022 ILAEてんかん症候群

**てんかん症候群**は、てんかん発作によって特徴づけられる病態。発作の症状、脳波、画像、発達の様子など、症状や経過の特徴に共通項を見つけ、これらが共通するグループを「症候群」として分類する。どの症候群かが判明すれば、これからどのような経過をたどるか、どの薬が効果的か、治療終了後の再発率などがある程度推測することができる。

てんかん症候群には、**乳幼児期に発症するもの**、**小児期に発症するもの**、**さまざまな年齢で発症するもの**、**小児期～若年期に発症し25歳以上での発症はほとんどないもの（特異性全般てんかん）**などがある。



\* 日本てんかん学会ホームページ

9

Wirrell EC, et al. Epilepsia. 2022;63(6):1333-1348.

## てんかん症候群とは？

「臨床所見および脳波所見に特徴を有する集合体であり、その多くは 特定の病因（構造的、素因性、代謝性、免疫性、感染性）によって裏づけられる」と定義した



てんかん症候群は特有の脳波・臨床所見を有してはならない。  
てんかん症候群の多くは特定の併存症や予後とも関連している。

10

Wirrell EC, et al. Epilepsia. 2022;63(6):1333-1348.

# 発達性てんかん性脳症 (Developmental and epileptic encephalopathies:DEE)

・**発達性脳症**：発達障害のみで，発達の退行や発達のさらなる遅れを伴うてんかん性発射の頻発が認められない場合

・**てんかん性脳症**：てんかん性活動そのものが基礎にある病変（例：皮質形成異常）単独で予想されるよりも重度の認知・行動障害を引き起こす状態。  
障害は時とともに全体的にあるいは部分的に悪化する。これらの障害は重症度が様々であり，**あらゆる型のてんかんで，どの年齢でも生じる可能性がある。**

・**発達性てんかん性脳症**：てんかん発作および脳波異常と、それらに起因すると考えられる発達の遅滞もしくは退行を特徴とする疾患群。

\* 患者の症状への影響でてんかん性の要素と発達面の要素のどちらがより重要なのかを区別することは不可能な場合もしばしばある。

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. *Epilepsia* 58 : 512-521, 2017 .
2. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C et al. *Epilepsia* 58 : 522-530, 2017.
3. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C et al. *Epilepsia* 58: 531-542, 2017. 4. てんかん研究. 2019; 37(1): 3-36.

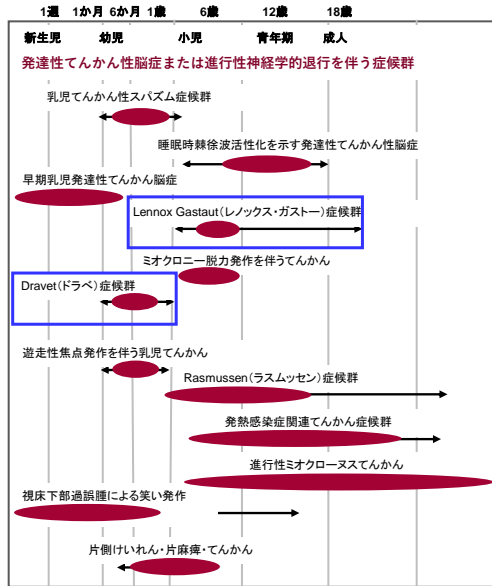
## ILAE2022てんかん症候群分類

分類要素：発症年齢、予後、病型、病因特徴をわかりやすく名称変更

新生児期・乳児期	小児期	さまざまな年齢
<p><b>自然終息性てんかん</b> 自然終息性新生児てんかん (SeLNE) 自然終息性家族性新生児乳児てんかん (SeLFNIE) 自然終息性乳児てんかん (SeLIE) 素因性熱性けいれんプラス (GEFS+) 乳児ミオクローンてんかん (MEI)</p>	<p><b>自然終息性焦点てんかん</b> 中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん (SeLECTS) 自律神経発作を伴う自然終息性てんかん (SeLEAS) 小児後頭視覚てんかん (COVE) 光過敏後頭葉てんかん (POLE)</p>	<p><b>焦点てんかん</b> COVE, POLE 家族性内側頭葉てんかん (FMTLE) 聴覚症状を伴うてんかん (EAF) 海馬硬化を伴う内側頭葉てんかん (MTLE-HS) 睡眠時運動亢進てんかん (SIE) 多様な焦点を示す家族性焦点てんかん (FFEVF)</p>
<p><b>発達性てんかん性脳症</b> 早期乳児DEE (EIDEE) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (EIMFS) 乳児てんかん性入パズム症候群 (IESS) ドラム症候群 (DS)</p> <p><b>病因特異的発達性てんかん性脳症</b> ピドキンシン依存性 (ALDH7A1-)DEE (PD-DEE) ピリキシンリン酸依存性 (PNPO-)DEE (PSPD-DEE) CDKL5-DEE PCDH19 群発てんかん GLUT1欠損症 (GLUT1DS-)DEE ステージ-ウェーバー症候群 (SWS) 視床下部過誤腫による突発性発作 (GS-HH)</p>	<p><b>素因性全般てんかん</b> CAE 眼瞼ミオクローンを伴うてんかん (EEM) ミオクローン欠伸発作を伴うてんかん (EMA)</p>	<p><b>全般焦点合併てんかん</b> 読書誘発発作を伴うてんかん (EwRIS)</p>
	<p><b>発達性てんかん性脳症</b> ミオクローン-脱力発作を伴うてんかん (EMaTS) <b>レノックス-オスト-症候群 (LGS)</b> 睡眠時棘徐波活性化を示す(発達性)てんかん性脳症 (EE/DEE-SWAS) 発熱感染症関連てんかん症候群 (FIRES) 片側けいれん・片麻痺・てんかん (HHE)</p>	<p><b>特異性全般てんかん</b> 小児欠伸てんかん (CAE) 若年欠伸てんかん (JAE) 若年ミオクローンてんかん (JME) 全般強直間代発作のみを示すてんかん (GTCA)</p>
		<p><b>(発達性)てんかん性脳症/ 進行性神経退行を呈する</b> FIRES ラスムッセン症候群 (RS) 進行性ミオクローン-アステんかん (PME)</p>

DEE, developmental and epileptic encephalopathy (発達性てんかん性脳症);  
EE, epileptic encephalopathy (てんかん性脳症)

# 新生児・乳児期から発症するてんかん症候群の構成

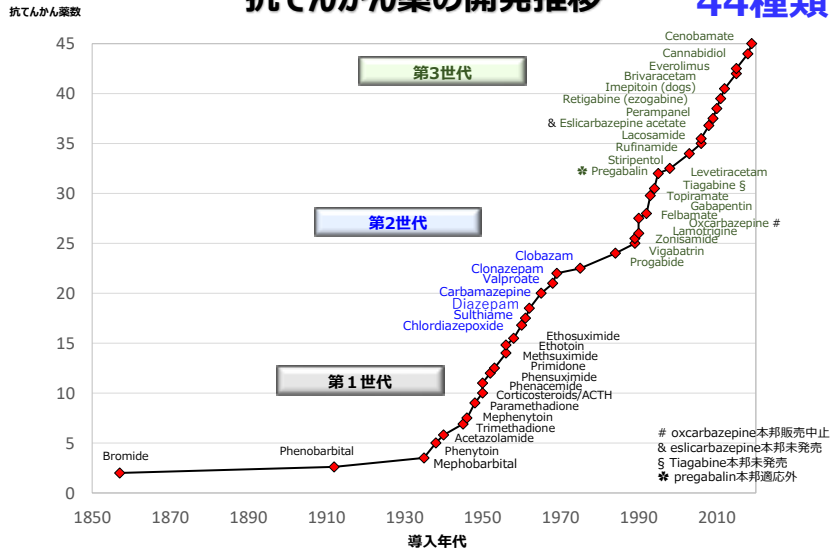


\* 日本てんかん学会ホームページ  
13

Zuberi SM, et al. Epilepsia. 2022;63(6):1349-1397.

# 抗てんかん薬の開発推移

44種類

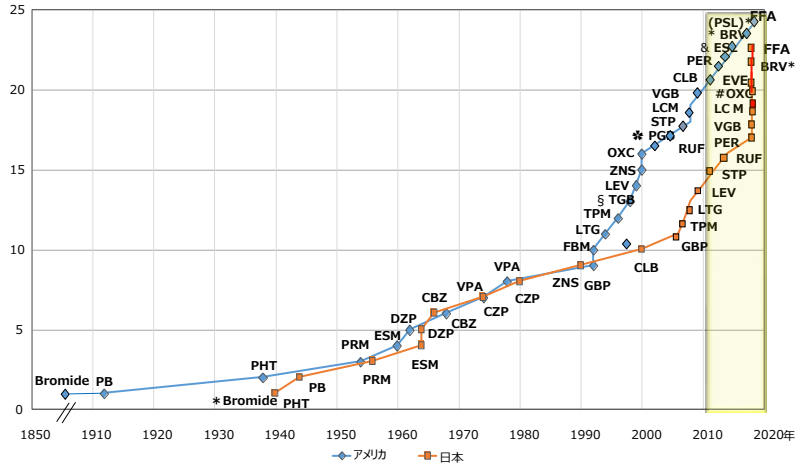


Löscher W, et al. Pharmacol Rev. 2020;72(3):606-638. 改変  
中川栄二. 小児内科. 2021.

14

## 日米の抗てんかん薬（内服薬）推移状況 23種類

適応薬剤数



略語：CBZ：カルバマゼピン、ESM：エトスリミド、GBP：ガバペンチン、LEV：レベチラセタム、LTG：ラモトリギン、PB：フェニルビタール、PHT：フェニトイン、PRM：プリドニン、TPM：トピラメート、VPA：バルプロ酸、ZNS：ゾニタミド、LCM：ラコサミド、VGB：ピガバトリン、# OXC：オキサカルバゼピン、RUF：ルフィナミド、PER：ペランパネル、STP：スチラベントール、BRV\*：プリバラセタム、§ ESL：エスリカルバゼピンアセート、FFA：フェンフルラミン、EVE：エペロリムス \*本邦未承認 # oxcarbazepine本邦販売中止 & eslicarbazepine本邦未発売 § Tiagabine本邦未発売 \* pregabalin本邦適応外

中川栄二. 東京小児科医会報 2018. 中川栄二. 小児科臨床 2018. Golyala A, Kwan P. Seizure. 2017;44:147-156. 中川栄二. 東京都医師会雑誌 2020. 中川栄二. 小児内科. 2021.

15

## 新規抗てんかん薬と適応（2023年7月現在）

一般名	略号	適応
1. トピラメート	TPM	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
2. ラモトリギン	LTG	てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、定型欠伸発作 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作 レノックス・ガストー症候群における全般発作、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
3. レベチラセタム	LEV	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
4. ガバペンチン	GBP	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法、3歳以上
5. スチラベントール	STP	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないドラベ症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法、1歳以上
6. ルフィナミド	RUF	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
7. ラコサミド	LCM	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、他の抗てんかん薬で効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
8. ペランパネル	PER	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法、4歳以上
9. ピガバトリン	VGB	点頭てんかん、生後4週以上、処方登録のみ
10. エペロリムス	EVE	結節性硬化症
11. フェンフルラミン	FFA	ドラベ症候群

中川栄二. 東京都医師会雑誌. 2020. 中川栄二. 小児内科. 2023.

16



## 新規抗てんかん薬・レスキュー薬臨床治験実施状況

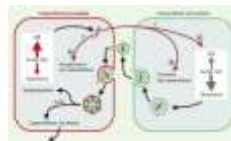
①**ブリバラセタム (Briviactブリビアクト®)** は、レベチラセタムとよく似た作用を有する薬で、脳のシナプス小胞体2A (SV2A) に高度かつ選択的親和性を持つことで抗てんかん作用を発揮する。本邦では、**小児と成人の部分 (焦点) てんかん**を対象に治験が実施されているが、欧米ではすでに承認されている。

②**シロリムス (Rapalimusラパリムス®)** は、抗真菌作用を持つマクロライド化合物で、免疫抑制剤として腎移植後に広く用いられているほか、リンパ脈管筋腫症に対する薬剤としても認可されている。ラパマイシン誘導体の一つであるエペロリムスは結節性硬化症の薬として認可されている。細胞分裂に関与するタンパクの働きを阻害する物質で、本邦では、**限局性皮質異形成に由来する難治性てんかん**に対して臨床治験が実施されている。

③**ソチクレストット**は、コレステロール24ヒドロキシラーゼ (CH24H) 阻害剤であり、発作感受性を低下させ発作を抑制する。CH24Hは主に脳で発現し、コレステロールを24S-ヒドロキシコレステロール (24HC) に変換し、脳コレステロールのホメオスタシスバランスを調節する。24HCはNMDA受容体のポジティブアロステリックモジュレーターであり、てんかんに関連するグルタミン酸作動性シグナル伝達を調節する。本邦では、**ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群**を対象に臨床治験が行われている。



Nishi T, et al. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1580-1590.



Claudepierre T, et al. Med Sci (Paris). 2003 May;19(5):601-5.

④**セノバメート (Xcopriエックスコプリー®)** は、Na<sup>+</sup>チャンネル阻害とGABA-A受容体機能増強の両方の作用によりてんかん発作抑制を行う。米国で成人におけるてんかん部分 (焦点) 発作の治療薬として承認されている。本邦では、**部分 (焦点) てんかん**と**全般性強直間代発作**に対する臨床治験が行われている。

⑤**カンナビジオール (CBD) (Epidiolexエピディオレックス®)** は、大麻草に含まれる成分の一種である。大麻には陶酔作用など精神変容作用を示す成分 (Δ9-テトラヒドロカンナビノール) が含まれるため使用は規制されているが、CBDは精神作用も他の毒性も無い安全性の高い物質であり、脳内報酬系を抑制する作用によって、他の薬物の依存性を阻止する作用がある。欧米等では、ドラベ症候群とレノックス・ガストー症候群の治療薬として承認市販されている。本邦でも小児および成人患者を対象に**レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群**または**結節性硬化症**と関連する発作に対する併用療法として臨床治験申請中である。

### ⑥ **スタックアート Staccato alprazolam**

遷延性てんかん発作を有する12歳以上のてんかん患者を対象として、Staccato alprazolamの有効性及び安全性を評価。二重盲検、ランダム化、プラセボ対照。



### ⑦ **ジアゼパム点鼻スプレー (valtoco®)**

てんかん重積、てんかん群発に対してジアゼパム点鼻スプレー (valtoco) の治験。6歳以上18歳未満の日本人男女が対象。



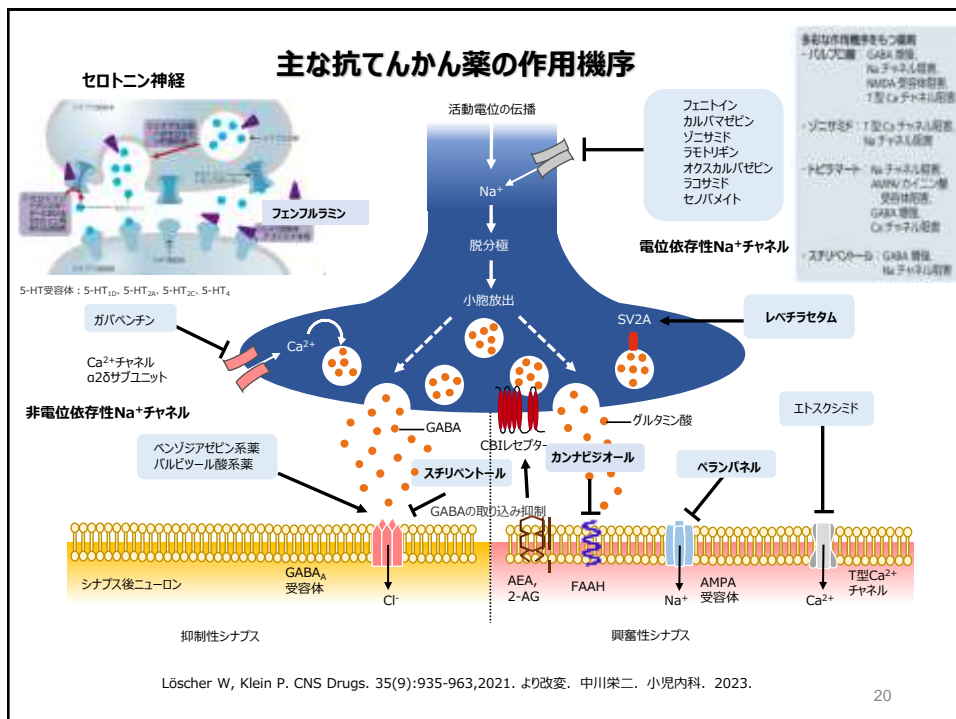
## 抗てんかん薬の主な作用機序

標的、作用機序		抗てんかん薬
Na <sup>+</sup> チャネル阻害	急速な不活性化を促進	フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸 ラモトリギン、オクスカルバゼピン、 ルフィナミド、Eslicarbazepine acetate*
	緩徐な不活性化を促進	ラコサミド
Ca <sup>2+</sup> チャネル阻害	P/Q型Ca <sup>2+</sup> チャネル	ガバベンチン、フレガバリン
	T型Ca <sup>2+</sup> チャネル	イトスクシミド
GABA関連	GABA受容体活性	フェノバルビタール、ベンゾジアゼピン類
	GABA輸送体阻害	Tiagabine*、スチリペンツール
	GABA関連トランスアミナーゼ阻害	ピガバトリン
シナプス小胞タンパク2A結合		レベチラセタム
AMPA受容体阻害		ペランパネル
K <sup>+</sup> チャネル開口作用		Retigabine/Ezogabine*
複数の作用機序		バルプロ酸、Felbamate*、トピラマート、 ゾニサミド
セロトニン受容体に対する刺激作用		フェンフルラミン
mTOR阻害薬		エベロリムス

\* 国内未承認

1. Brodie MJ. et al: Epilepsy Behav. 21 (4), 331-341, 2011 より改変
2. 中川栄二. 脳と発達 51(2) 91-96 2019中川栄二. 小児内科. 2021.

19



## 合理的抗てんかん薬選択 Rational antiepileptic drugs selection

てんかん症の患者の30%は薬物抵抗性を示す。

**単独療法がてんかんの薬物治療の基本であるが多剤治療がしばしば必要とされる。**  
抗てんかん薬の選択の特定の基準がないため、患者の特徴、患者の併存症、薬物動態学、安全、耐性などの要因を考慮して薬剤選択を行う。

薬剤治療の戦略としては、異なる薬剤メカニズムを考慮することが重要である。

**作用機序、薬物動態、忍用性などによる薬物の組み合わせの臨床研究の蓄積が重要となる。**

Verrotti A, et al. Expert Rev Neurother. 2020;20(2):167-173.



Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T. Brain Dev. 2020 Jan;42(1):2-5.

21

## 新規発症の焦点てんかん・全般てんかん発作の治療選択薬

### 新規発症の焦点てんかんでの選択薬

第一選択薬	カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、 次いでゾニサミド、トピラマートが推奨される
第二選択薬	フェニトイン、バルプロ酸、クロバザム、クロナゼパム、フェノバルビタール、 <b>ガバベンチン</b> 、 <b>ラコサミド</b> 、 <b>ベランパネル</b> が推奨される

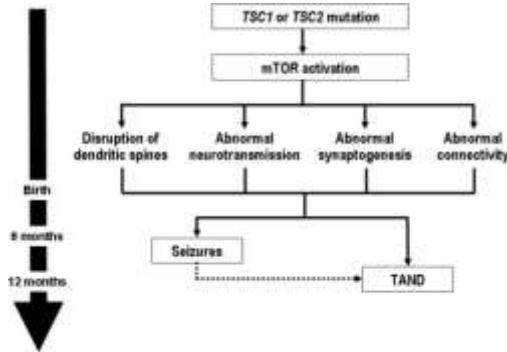
### 新規発症の全般てんかんでの選択薬

全般性 強直間代発作	第一選択薬	バルプロ酸が推奨される
	第二選択薬	<b>ラモトリギン</b> 、 <b>レベチラセタム</b> 、 <b>ベランパネル</b> 、トピラマート、 ゾニサミド、クロバザム、フェノバルビタール、フェニトインが推奨される
※妊娠可能年齢女性ではバルプロ酸以外の薬剤治療を優先		
欠神発作	バルプロ酸、エトサキシミド、次いで <b>ラモトリギン</b> が推奨される	
ミオクローニー 発作	バルプロ酸、クロナゼパム、 <b>レベチラセタム</b> 、トピラマートが推奨される	

**青字**：新規抗てんかん薬

(てんかん診療ガイドライン2018)

## 結節性硬化症 (TSC) の精神・神経症状



精神神経学的症状はTSCの最も重要な症状の一つであり、かつては、てんかん発作と知的能力症とが三主徴のうちの二症状であった

2012 International TSC Consensus Conferenceで3つの概念に整理された

1. 腫瘍や皮質結節のような脳の構造に関するもの
2. てんかん
3. TAND (TSC associated neuropsychiatric disorder)

攻撃的な行動や、自閉症/自閉傾向、学習障害、その他の精神神経症状を総括した概念

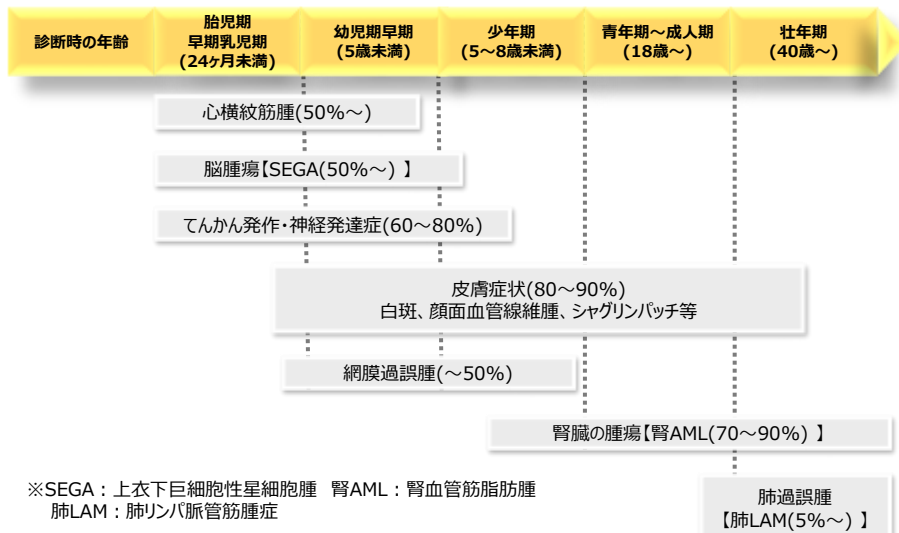
- てんかん発作 (80-90%)
- 知的能力症と学習困難 (60-70%)
- 睡眠障害(60%)
- 自閉スペクトラム症 (ASD:30-50%)
- 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) (15-20%)

Curatolo P, et al. Eur J Paediatr Neurol. 2018

23

## 結節性硬化症 (TSC) の年齢別症状

全身の過誤腫を特徴とし、皮膚における種々の母斑以外に脳、肺、心、腎、骨などのほぼ全身の臓器に多様な症状が認められる



※SEGA：上衣下巨細胞性星細胞腫 腎AML：腎血管脂肪腫  
肺LAM：肺リンパ脈管筋腫症

Wataya-Kaneda M., Int J Urol. 2017  
Curatolo P et al. Lancet. 2008より改変

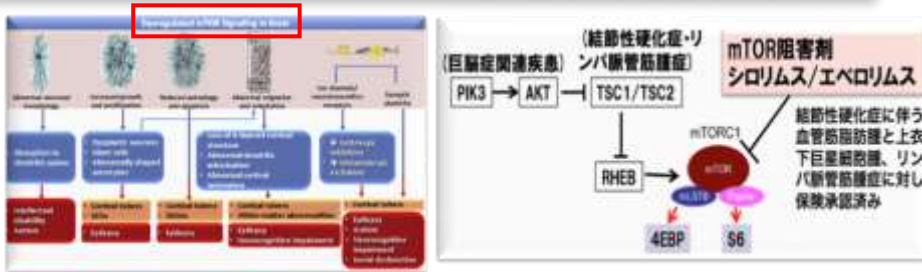
24

## 結節性硬化症（TSC）の焦点性てんかん発作の治療

TSC患者の75～80%はTSC1ないしTSC2遺伝子変異を有している。  
TSCではこれらの遺伝子異常によってmTORの脱抑制が生じることが過誤腫や腫瘍の本質的な病態と考えられている。mTOR阻害薬であるエベロリムスはTSCの脳腫瘍および腎腫瘍に対する有効性が示されている。

てんかんに対してもエベロリムス(アフィニートール®)が認可  
メカニズム：てんかん原性を抑制する  
prevent epileptogenesis in patients with TSC

Schubert-Bast S, et al., Epilepsy Behav. 2019

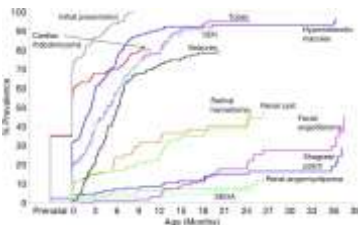


Paolo Curatolo. J.Pediatrneurol. 2015.

Davis PE,et al. Pediatrics 2017 25

## TSC関連症状に対する治療と包括的管理

- 患児の両親にTSCの臨床症状やてんかん発作に関する説明を前もって行うこと
- てんかん発作出現前から脳波による管理が早期診断と治療につながる
- 点頭てんかんに対する第一選択薬としてピガバトリンとACTH療法
- 焦点発作や他の発作に対しては適切な抗てんかん薬を選択する
- エベロリムスは、顔面血管線維腫や腎血管脂肪腫などの症状発症時、**TSCの包括的治療薬・抗てんかん薬として早期に考慮する**
- **てんかんやTANDに対する効果は緩やかである**
- 年齢による臨床症状の発現に対する連携体制の構築が必要である



Davis PE,et al. Pediatrics 2017.  
Curatolo P, Eur J Paediatr Neurol. 2018



Cai et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:43 26

# ILAE2022てんかん症候群分類

分類要素：発症年齢、予後、病型、病因  
特徴をわかりやすく名称変更

新生児期・乳児期	小児期	さまざまな年齢
<b>自然終息性てんかん</b> 自然終息性新生児てんかん (SeLNE) 自然終息性家族性新生児乳児てんかん (SeLFNIE) 自然終息性乳児てんかん (SeLEIE) 遺伝性熱性けいれんバズ (GFS+) 乳児ミオクローニーてんかん (MEI)	<b>自然終息性焦点てんかん</b> 中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん (SeLECTS) 自律神経発作を伴う自然終息性てんかん (SeLEAS) 小児後頭視覚てんかん (COVE) 光過敏後頭葉てんかん (POLE)	<b>焦点てんかん</b> COVE, POLE 家族性内側側頭葉てんかん (FMTLE) 眠覚症状を伴うてんかん (EAF) 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (MTLE-HS) 睡眠関連運動亢進てんかん (SHE) 多様な焦点を示す家族性焦点てんかん (FFEFV)
<b>発達性てんかん性脳症</b> 早期乳児DEE (EIDEE) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (EIMFS) 乳児てんかん性バズ症候群 (IESS) <b>ドラベ症候群 (DS)</b> <b>病因特異的発達性てんかん性脳症</b> KCNQ2-DEE ピリドキシン依存性 (ALDH7A1-)DEE (PD-DEE) ピリドキシンリン酸依存性 (PNPO-)DEE (PSPD-DEE) CDKLS-DEE PCDH19 群発てんかん GLUT1欠損症 (GLUT1DS-)DEE スタージュ・ウェーバー症候群 (SWS) 視床下部過誤醒による笑い発作 (GS-HH)	<b>素因性全般てんかん</b> CAE 眼瞼ミオクローニーを伴うてんかん (EEM) ミオクローニー欠神発作を伴うてんかん (EMA)	<b>全般焦点合併てんかん</b> 読書誘発発作を伴うてんかん (EWRIS)
	<b>発達性てんかん性脳症</b> ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん (EMATS) レノクス・ガストー症候群 (LGS) 睡眠時棘徐波活性化を示す(発達性)てんかん性脳症 (EE/DEE-SWAS) 発熱感染症関連てんかん症候群 (FIRES) 片側九れん・片麻痺・てんかん (HHE)	<b>特異性全般てんかん</b> 小児欠神てんかん (CAE) 若年欠神てんかん (JAE) 若年ミオクローニーてんかん (JME) 全般強直間代発作のみを示すてんかん (GTCA)
		<b>(発達性)てんかん性脳症/進行性神経退行を呈する</b> FIRES ラスマン症候群 (RS) 進行性ミオクローニーてんかん (PME)

DEE, developmental and epileptic encephalopathy (発達性てんかん性脳症);  
EE, epileptic encephalopathy (てんかん性脳症)

\* 日本てんかん学会ホームページ  
Wirrell EC, et al. Epilepsia. 2022;63(6):1333-1348.

# ドラベ症候群の診断基準

国際抗てんかん連盟 (ILAE) 2022 声明

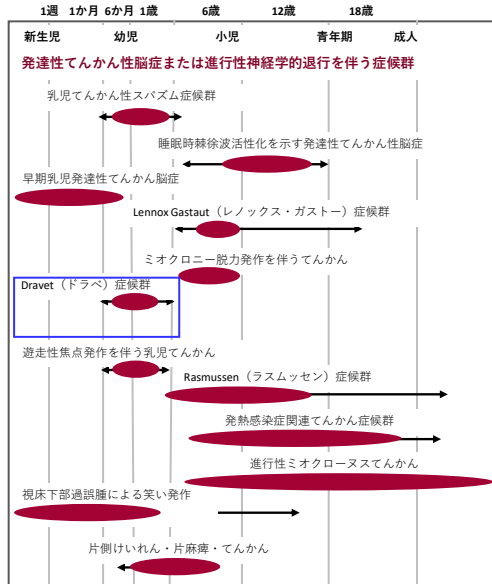
必須項目	注意喚起項目*	除外項目
<b>発作</b> 繰り返す熱性・無熱性の焦点間代発作 (半側間代発作) (しばしば左右交互に起こる)、 焦点起始両側強直間代発作、 および/もしくは全般間代発作	10分を超える発作歴がない 発熱による発作が起きていない	てんかん性バズム 早期乳児SCN1A発達性てんかん性脳症
<b>脳波</b>	背景脳波正常 2歳以降の発作間欠期発射がない	
<b>発症年齢</b>	1-2か月 もしくは 15-20か月	
<b>発症時の発達</b>	発作時における発達遅滞	
<b>神経学的検査</b>	局所的な神経障害 (発作後麻痺以外)	
<b>画像検査</b>		MRIにおける限局性病変
<b>他検査 (遺伝子等)</b>	SCN1A変異もしくはその他の突然変異なし	
<b>経過</b>	薬剤抵抗性てんかん 知的障害	カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェニトインを含むNa <sup>+</sup> チャネル阻害薬に対して反応性
<b>診断にMRIや発作時脳波は必須か?</b> MRIは診断に必須ではないが、他の原因を除外するために強く推奨する。 発作時脳波は診断に必須ではない。		
<b>症候群の可能性</b> 発熱時に半側間代発作や強直間代発作が続く12か月未満の小児では、他の原因がない場合、Dravet症候群を疑うべきである。 さらに、痙攣発作 (しばしば発熱時で、継続もしくは半側性) があれば、Dravet症候群でほぼ確定である。SCN1A変異は診断の一助となる。		
<b>検査的確定を除いた診断</b> 資源が限られた地域では、脳波、MRI、および遺伝子検査を実施できず注意喚起項目が不明であっても、必須項目を満たし、除外項目に当てはまらない場合、ドラベ症候群と診断することができる。		

\* 注意喚起項目だけでは症候群を除外できず、診断の再考と他を除外するためのさらなる検査を必要とする。

Zuberi SM, et al., Epilepsia. 2022; 63(6): 1349-97 Table.8 より改変  
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

\* 日本てんかん学会ホームページ

# 新生児・乳児期から発症するてんかん症候群の構成

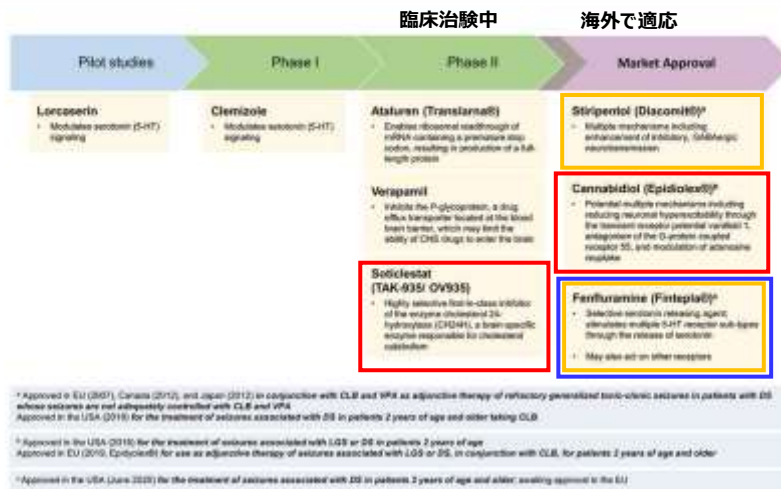


\* 日本てんかん学会ホームページ

Zuberi SM, et al. Epilepsia. 2022;63(6):1349-1397.

# ドラベ症候群 新規開発抗てんかん薬

Figure 1. Pharmacologic agents approved or in development for Dravet syndrome.  
Footnote: CLB, cilastatin; ERN, cerebral network syndrome; DS, Dravet syndrome; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; RPA, rufinamide; acid.



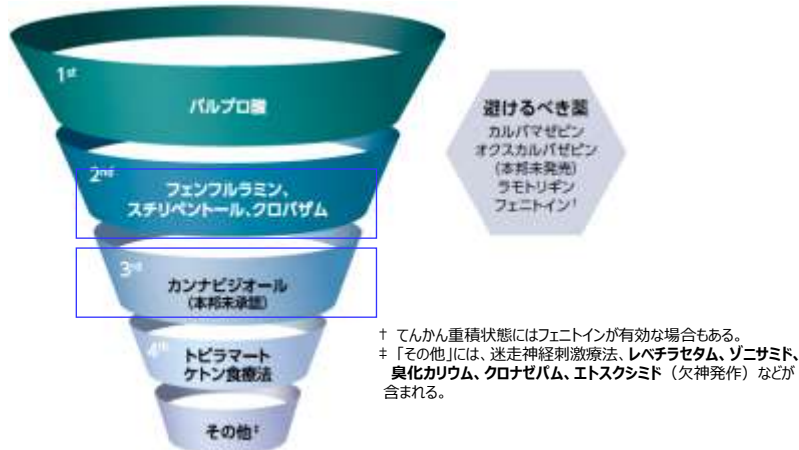
Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expert Rev Neurother. 2020 Oct;20(10):1065-1079.

## 国際コンセンサス\*（ドラベ症候群財団）

発作管理の維持療法について、治療アルゴリズム（下図）が示されている。

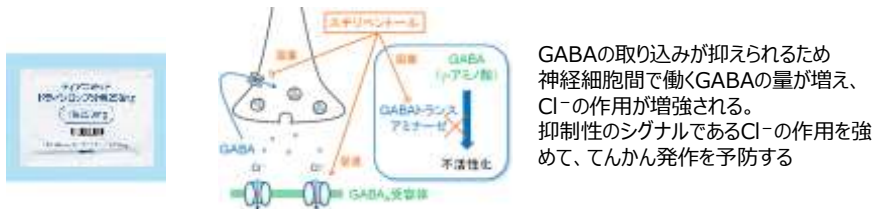
\* 専門家パネルメンバー（Dravet症候群の専門医20名、介護者11名）を対象にデルファイ法を用いたアンケートが行われ、コンセンサスは半数以上のメンバーが回答した事項についてのみ決定した。

### ドラベ症候群における発作管理の維持療法の治療アルゴリズム



Wirrell EC, et al., Epilepsia. 2022; 63(7): 1761-77

## スチリペントール（ディアコミット® : STP）



Dravet（ドラベ）症候群に対する希少疾病用医薬品として、わが国では2012年にディアコミットとして承認発売。マイスタン®（クロバザム）及びデバケン®、セレニカ®（バルプロ酸）で十分な効果が認められないドラベ症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸との併用療法として認められている。

薬物相互作用として、本剤が抑制する肝代謝酵素で代謝される抗てんかん薬の（カルバマゼピン、フェニトイン）ゾニサミド、クロナゼパム、エトスクシミドの血中濃度上昇に注意が必要。本剤は酸に弱いので、必ず食物と同時に服用する必要があるが、牛乳、乳製品、炭酸飲料、カフェイン飲料との同時服用は避ける必要がある。副作用として、眠気と興奮性がみられ、食欲低下と体重減少が報告されている。



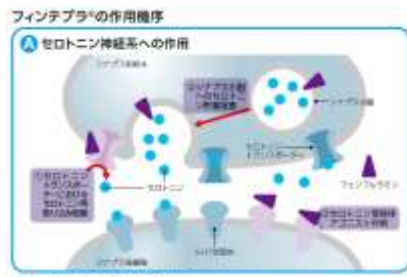
## フィンテプラ® 作用機序

### 作用機序

本剤の作用機序は明確ではないものの、

- A 5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>受容体など  
脳内の特異的セロトニン受容体に対する刺激作用
- B シグマ-1受容体に対する正のモジュレーター作用  
を介すると考えられている。

### 抑制系賦活化・興奮性抑制



フィンテプラ® 総合製品情報概要

## フェンフルラミン塩酸塩

### フィンテプラ®内用液2.2mg/mL

フィンテプラ®は、**チェリー風味**の飲み薬  
(経口液剤) で1日2回決められた時間に服用



### 効能または効果

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない**ドラベ症候群**患者における  
てんかん発作に対する抗てんかん薬との併用療法

### 警告

**本剤の投与により心臓弁膜症及び肺動脈性肺高血圧症を引き起こすおそれがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的な心エコー検査を実施し、循環器を専門とする医師との連携のもと使用**すること。

### (1)スチリパントールを併用する場合

通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。  
なお、症状により1日0.4mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。  
また、**1日用量として17mgを超えないこと**。

### (2)スチリパントールを併用しない場合

通常、成人及び2歳以上の小児には、フェンフルラミンとして1日0.2mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。  
なお、症状により1日0.7mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。  
また、**1日用量として26mgを超えないこと**。

## カンナビジオール (Cannabidiol : CBD)

大麻の薬効成分の主体は、 $\Delta^9$ -テトラヒドロカンナビノール (THC) とカンナビジオール (CBD) で、この2つは全く異なる作用機序と薬効を示す。THCは脳内報酬系を活性化して依存性があり、精神作用（気分を高揚する作用）がある。一方、CBDは精神作用が無く、脳内報酬系を抑制して薬物依存を阻止する作用がある。



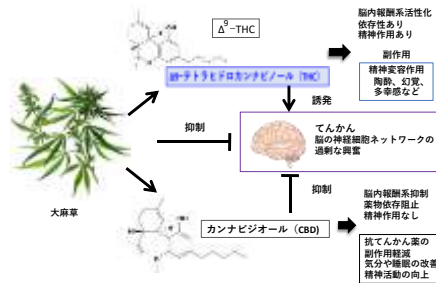
アサ（ノーザンライト種）の花穂（かすい）

厚労省の大麻関連検討会での報告

大麻取締法に「使用罪」が新設されるが、大麻を原料とする医薬品の国内製造・使用については、流通管理のしくみが整うことを前提に臨床治験を了承する方向性が示された。

35

## CBD由来の抗てんかん薬：世界での動向



大麻から抽出されたCBD由来の抗てんかん薬は、2018年にアメリカで難治性てんかんであるドラベ症候群とレンクスガストー症候群の治療薬として承認された。

本邦でもてんかん協会とドラベ症候群家族会からの強い要望で、臨床治験開始となった。

今後、臨床投与されるためには大麻取締法の改正が必要である。

各国でのCBD由来の抗てんかん薬適応状況

US 2018、欧州EMA 2019、Australia TGA 2020、Israel 2021

Switzerland 2021

36

レノックス・ガストー症候群(LGS)、ドラベ症候群(DS)または結節性硬化症(TSC)と関連する発作に対する併用療法として、カンナビジオール経口液剤（GWP42003-P）の安全性および有効性を検討する非盲検試験



➤ 治験薬カンナビジオールについて

- ✓ カンナビジオール（Cannabidiol：CBD）は、少なくとも113あるカンナビノイド（大麻草に含まれる化学物質の総称）のひとつ。THC、CBN、CBDはカンナビノイドの三大主成分として知られる。大麻には抗てんかん作用や鎮静作用があることが古くから知られていた。
- ✓ 多くの試験から**良好な安全性の特徴、忍容性があり**、テトラヒドロカンナビノール（THC）のような典型的な効果（麻酔・精神作用）はなく、**乱用、依存、身体依存、耐性はみられない。**
- ✓ LGS、DS および TSC と関連するてんかんに対するカンナビジオール 経口液剤の有効性および 安全性は、日本人以外の患者を対象とした無作為化プラセボ対照臨床試験 5 試験により実証されている。

➤ 他国での承認状況

- ✓ アメリカ、EU、イギリスではLGS,DS,TSC対象に、オーストラリアではLGS,DS対象に、既に「エピディオレックス®（カンナビジオール）」として承認されている。

GW GREENWICH  
PHARMACEUTICALS

## 国会議員勉強会 2023年4月25日 衆議院第二会館

「治療薬の新しい領域を知る～大麻由来医薬品～」勉強会

難治性てんかんのドラベ症候群やレノックス・ガストー症候群、結節性硬化症の治療薬として治験が進められている「エピディオレックス」の承認のために**大麻取締法の改正への協力を求めました。**



## ソチクレスタット作用機序

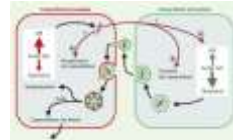
ソチクレスタットは選択性が高く強力なファーストインクラスのコレステロール24ヒドロキシラーゼ（CH24H）阻害剤であり、発作感受性を低下させ、発作制御を改善する可能性があります。

24HCはNMDA受容体のポジティブアロステリックモジュレーターであり、てんかんに関連するグルタミン酸作動性シグナル伝達を調節します。グルタミン酸は脳内の主要な神経伝達物質の1つであり、発作の開始および進展で役割を果たすことが示されています。最近の論文では、CH24HがNMDAチャンネルの調節を介してグルタミン酸経路の過度な活性化に関与し、CH24Hの発現増加がアストロサイトによるグルタミン酸の再取り込みを妨げ、てんかん原性と神経毒性をもたらすことが示されています。

ソチクレスタットによるCH24Hの阻害は24HCのニューロンレベルを低下させ、NMDAチャンネル活性の興奮性／抑制性バランスを改善する可能性があります。



Nishi T, et al. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1580-1590.



Claudepierre T, et al. *Med Sci (Paris)*. 2003 May;19(5):601-5.

## てんかん重積発作(status epilepticus)

てんかん発作が一定時間以上続く状態、または持続時間の短い発作が反復して発症し、発作の間歇期に意識が完全に回復しない状態。てんかん発作の持続時間は以前は30分とされていたが、最近では5分とする説が提唱されている。遷延するほど、合併症と神経障害が残るリスクが高くなる。

## てんかん群発・頻発状態 (seizure clustering)

けいれん群発とは「短期間に発作が反復し、各発作の間には意識の回復があるものの、更に発作が反復する可能性がある状態」

## てんかん重積状態

- ・てんかん重積には、けいれん重積と非けいれん重積がある。
- ・発作時間が長くなればなるほど、発作を抑制することが困難になる

	てんかん重積状態の 発症時点	後遺障害の発生時点
強直間代発作重積	5分	30分
意識障害を伴う 部分発作重積	10分	60分以上
欠神発作重積	10～15分	不明

Trinka E, et al. *Epilepsia*, 56(10): 1515-23, 2015



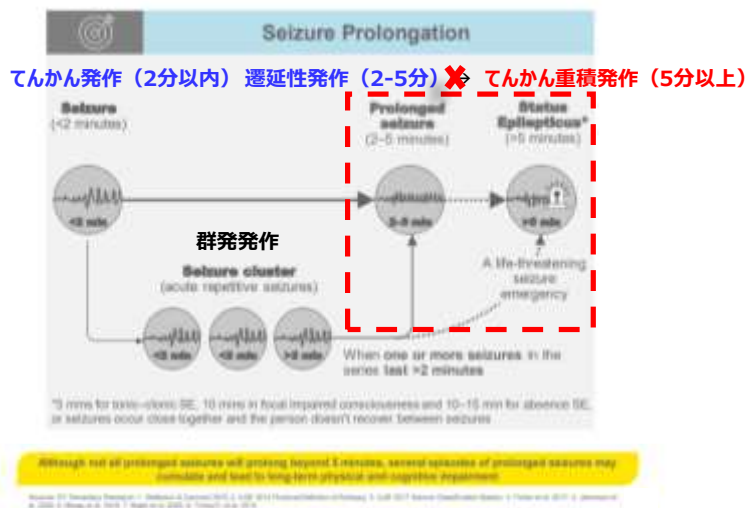
できるだけ早期の治療・対応が求められる

日本てんかん協会・ドラベ症候群患者家族会講習会 2022年11月6日資料  
国立精神・神経医療研究センター中川栄二

## いかに早くけいれん発作を頓挫させるかが重要

Rapid epileptic seizure termination (REST)

First Aid for Seizure Termination (FAST)



## てんかん発作のレスキュー薬

### ① ジアゼパム：ダイアップ®座薬

けいれんの時間が長い場合、熱性けいれんがあった場合などにひきつけ予防として使用。熱が上がろうな時、38℃以上になりそうな時に（心配なら37.5℃以上になったら）使います。熱性けいれんの時は、2回目は8時間後に熱が続くそうなのを確認して使います。てんかんの場合は2回目投与は原則不要です。

小児は、1回体重あたり主成分として0.4～0.5mg/kgを1日1～2回、直腸内に挿入します。1日1mg/kgを超えないようにします

ダイアップ坐剤の貯法は、「しゃ光した気密容器に入れ、室温保存」と規定されています。保管にあたっては、光と湿度を避けることが必要です。箱に入れるかアルミホイル等で包んで遮光し、湿気の少ない涼しい場所(1～30℃)に保管してください。冷蔵庫に保管しても差し支えありません。

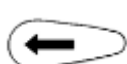


小児用抗けいれん剤  
ダイアップ坐剤4  
ダイアップ坐剤6  
ダイアップ坐剤10  
ジアゼパム坐剤  
DIAPP®

油性性基剤は冷蔵庫で保存、水溶性基剤は室温での保存が可能

### ②抱水クロラール エスクレ坐剤®

抱水クロラールとして、通常小児では30～50mg/kgを標準とし、直腸内に挿入する。本剤挿入後10分以内に排泄され、再投与を行う場合には、その形状が保たれていても、一部吸収されていることが考えられるので慎重に行うこと。形状に変化が認められる場合には、再投与を差し控えること。総量1.5gを越えないようにする。



直腸内への挿入は、図のように矢印の方向に挿入する

湿気をさけ、冷暗所保存

### エスクレ注腸用キット「500」



抱水クロラールとして、通常小児では30～50mg/kgを標準とし、直腸内に注入する。

室温保存

油性性基剤は冷蔵庫で保存、水溶性基剤は室温での保存が可能

### ③フェノバルビタールナトリウム：ワコビタール座薬®



小児で薬の服用が困難な場合の催眠、不安・緊張状態の鎮静、熱性けいれん・てんかんのけいれん発作の改善に用いられます。通常、小児は1日体重あたり主成分として4～7mg/kgを直腸内に挿入する。

気密容器に入れ、**冷所保存**

**それぞれ作用の異なる座薬は、30分～1時間あけて投与可能**

#### ④座薬の発現効果時間

- |            |             |
|------------|-------------|
| ・ダイアップ座薬   | 10～15分～効果発現 |
| ・エスケ注腸用キット | 10～15分～効果発現 |
| ・エスケ座薬     | 30分～効果発現    |
| ・ワコビタール座薬  | 60分～効果発現    |

### ④てんかん発作重積の治療薬

#### 口腔内粘膜投与ミダゾラム **ブコラム®**

・通常、修正在胎52週（在胎週数+出生後週数）以上1歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回2.5mg、1歳以上5歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回5mg、5歳以上10歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回7.5mg、10歳以上18歳未満の患者には、ミダゾラムとして1回10mgを頬粘膜投与する

・（用法及び用量に関連する注意）7.1. 本剤のシリンジ液剤の全量を片側の頬粘膜に緩徐に投与する（体格の小さい患者や用量が多い場合は、必要に応じて両側の頬粘膜に半量ずつ投与する）





**日本てんかん協会・ドラベ症候群患者家族会講習会**  
**2022年11月6日（日）13：00～15：00**

**てんかん発作時の口腔用液投与について**

[https://www.youtube.com/watch?v=HIuiPVG4h\\_w](https://www.youtube.com/watch?v=HIuiPVG4h_w)  
[https://youtu.be/HIuiPVG4h\\_w](https://youtu.be/HIuiPVG4h_w)

てんかん発作時の口腔用液（ブコラム®）講習会  
 11月1日(日)13:00-15:00 [開催済]

尾花 隆雄 (尾花製薬株式会社 代表取締役社長)、佐藤 真二 (日本てんかん協会 常務理事)

尾花製薬株式会社 常務取締役  
 尾花 隆雄 尾花製薬株式会社 常務取締役  
 尾花製薬株式会社 常務取締役  
 尾花製薬株式会社 常務取締役  
 尾花製薬株式会社 常務取締役

尾花製薬株式会社 常務取締役  
 尾花 隆雄 尾花製薬株式会社 常務取締役



## ブコラム投与の実際



日本てんかん協会・ドラベ症候群患者家族会講習会 2022年11月6日資料  
静岡てんかん・神経医療センター 今井克美先生、東京女子医大 伊藤 進先生

## てんかん発作吸入治療薬（臨床治験実施中）

Staccato® alprazolam（スタッカート® アルプラゾラム）



アルプラゾラムは、てんかん発作治療薬のベンゾジアゼピン系薬剤



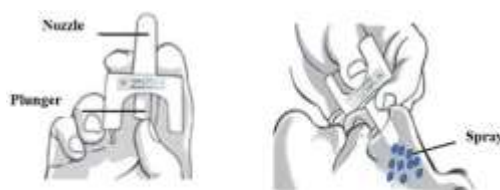
米国、欧州、アジア、およびオーストラリアの治験 実施医療機関で最大250人の参加予定。  
12歳以上の方、焦点性のてんかんまたは全般性のてんかん、あるいはこれら2つが併存している方、過去3か月以内に少なくとも2回、同じ形式で 繰り返し起こる持続する発作を経験したことのある方、治験期間を通して、成人の介護者により支援が受けられる方が対象

## アルプラゾラム (Alprazolam)

- ▶北米、南米、欧州、アジア（日本を含む）、アフリカ及びオーストラリアで経口アルプラゾラムが承認されている。吸入用は市販されていない。
- ▶幅広い用量（最高10 mg/day）で、不安障害の管理、不安症状の短期緩和、うつ病に伴う不安及びパニック障害（広場恐怖症の有無は問わない）の治療への使用が承認されている。
- ▶ベンゾジアゼピン誘導体。γアミノ酪酸（GABA）の結合を促進することで、複数のγアミノ酪酸A（GABAA）受容体サブタイプをアロステリックに調節し、神経細胞の興奮を全般的に抑制する。
- ▶主にCYP3Aを介した代謝により排泄される。
- ▶てんかん発作に関する様々な動物モデルで、アルプラゾラムが強力かつ有効であることが示されている。

## てんかん発作レスキュー点鼻薬（臨床治験中）

Valtoco® diazepam バルトコ®ジアゼパム



Press the plunger bottom firmly with thumb for dosing



アメリカ食品医薬品局(FDA)は、バルトコ(ジアゼパム点鼻薬; Neurelis)は、6歳以上のてんかん患者の通常の発作パターンとは異なる、**発作群発、急性反復発作の急性治療用薬**として認可。日本では6歳から18歳未満で臨床治験実施中。

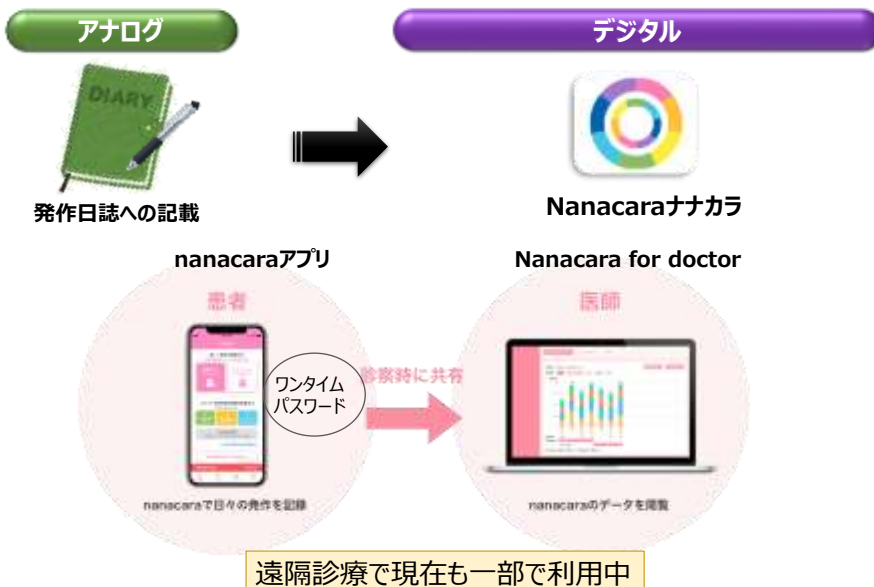
てんかん発作レスキュー薬の剤形は様々である

⇒今後、幼稚園・保育園・学校等での使用に対する要望が必須



## デジタルデバイスの利用：発作管理の重要性

発作の状態、服薬状況、日常生活状況を管理することでより良い生活へ



## てんかん「オンライン診療」による保険診療

従来 電話再診



診療の質

処方箋

会計



2023年8月1日～  
医療機関にて支払い

これから

nana-medi によるオンライン診療



診療の質

処方箋

会計



- ・ 発作・服薬グラフを見ながら診療できる
- ・ 診療室を怖がる患者さんもリラックスした状態で受診できる
- ・ 遠隔地へ専門的医療を届けられる



国立精神・神経医療研究センター、大阪市立総合医療センター で利用開始

患者・ご家族

大阪市立総合医療センター 小児脳神経内科 部長 岡崎医師



ご自宅や外出先でもネットワーク環境があれば受診可能です



nana-mediを用いた上海とのオンライン診療

