

2023年度てんかん地域診療連携体制整備事業
第2回てんかん診療支援コーディネーター研修会
2023年12月17日(日)

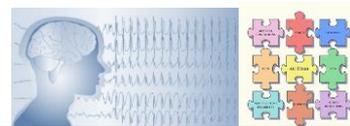
てんかんと発達障害(神経発達症)

国立精神・神経医療研究センター(NCNP)病院
てんかん診療部、脳神経小児科
中川栄二

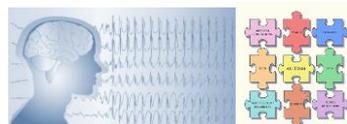


本日の話の内容

- 神経発達症の診断
- 神経発達症の治療
- 神経発達症とてんかん
- 新規抗てんかん薬の作用機序と効果



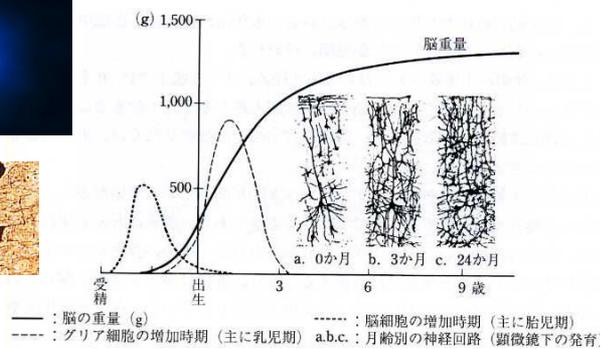
- 神経発達症の診断
- 神経発達症の治療
- 神経発達症とてんかんの併存
- 新規抗てんかん薬の作用機序と効果



神経の発達

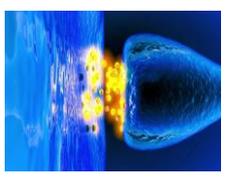
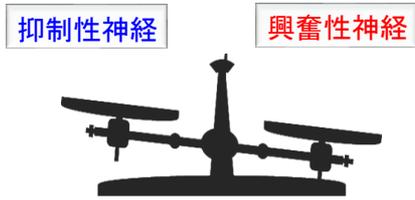
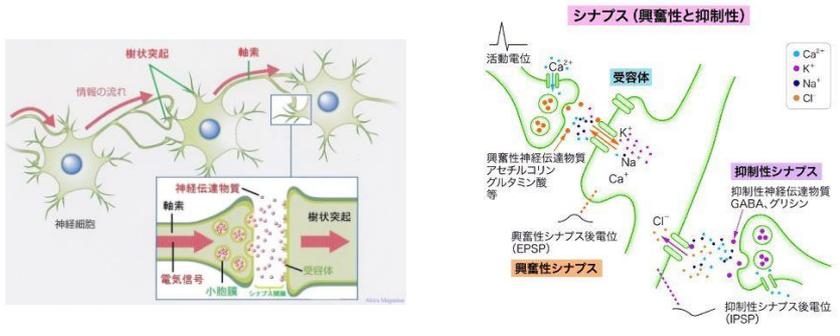


神経細胞

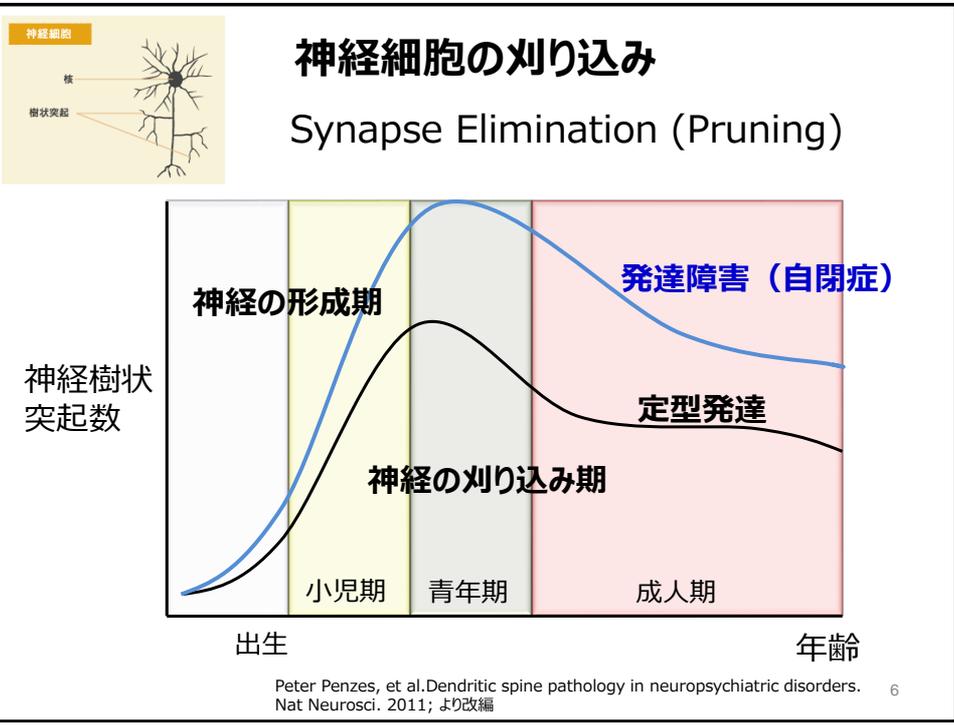


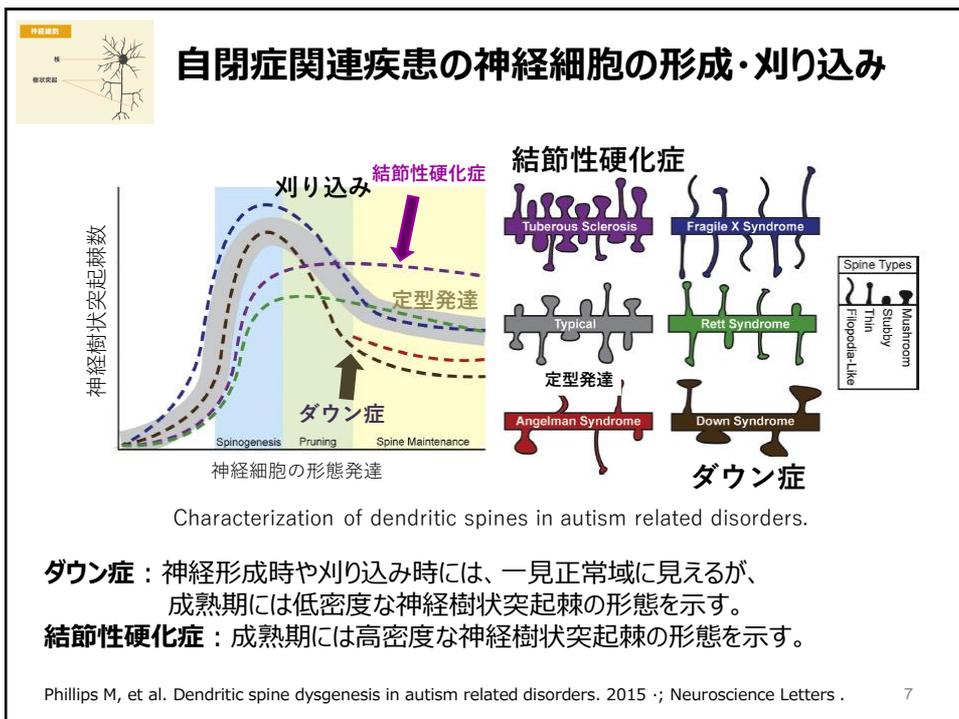
神経回路の形成

神経細胞は興奮性神経と抑制性神経がある



興奮性神経と抑制性神経のバランスで様々な症状が出る





アメリカ精神医学会における神経発達症

『DSM-5』では発達障害に「神経発達症」[Neurodevelopmental Disorders]という名称が使用されるようになった。**発達過程が初期の段階で何らかの原因によって阻害され**、認知、言語、社会性、運動などの機能の獲得が障害されているという仮説によるカテゴリー群（2013年）

- 知的能力症群（知的発達症・知的能力症） [Intellectual Disabilities]
- コミュニケーション症群 [Communication Disorders]
 - ・ 言語症 [Language Disorder] ・ 語音症 [Speech Sound Disorder]
 - ・ 社会的コミュニケーション症 [Social Communication Disorder] など
- 自閉スペクトラム症 [ASD:Autism Spectrum Disorder]
- 注意欠如多動症 [AD/HD:Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder]
- 限局性学習症 [Specific Learning Disorder]
- 運動症群 [Motor Disorders]
 - ・ 発達性協調運動症 [Developmental Coordination Disorder]
 - ・ 常同運動症 [Stereotypic Movement Disorder]
- チック症群 [Tic Disorders]
 - ・ トレット症 [TS:Tourette Disorder] ・ チック症 [Tic Disorder] など

高橋 三部, 大野 裕 監訳 『DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引』 医学書院 2014 8

ICD-11（国際疾病分類第11版）の神経発達症群とICD-10との対比

2022年1月 WHOがICD-11を正式に発効

神経発達症群（ICD-11）	対応するICD-10の病名
知的発達症(disorders of intellectual development)	F7 精神遅滞 [知的障害]
発達性発話または言語症群 (developmental speech or language disorders)	F80 会話および言語の特異的発達障害
	F98.5吃音 [症]
	F98.6早口症
自閉スペクトラム症(autism spectrum disorder)	F84広汎性発達障害
発達性学習症(developmental learning disorder)	F81学力の特異的発達障害
発達性協調運動症(developmental motor coordination disorder)	F82運動機能の特異的発達障害
注意欠如多動症(attention deficit hyperactivity disorder)	F90多動性障害
常同運動症(stereotyped movement disorder)	F98.4常同運動障害

連載 [ICD-11「精神、行動、神経発達の疾患」分類と病名の解説シリーズ](#) | 公益社団法人 日本精神神経学会 (jspn.or.jp)

9

DSM-5-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル

米国精神医学会の精神疾患の診断分類、**第5版のText Revision**。
DSM-5が発表された2013年以來9年ぶりに内容がアップデートされた。

- ・ICD-11に対応
- ・「障害」が『症』に統一

DSM-IV Mental Retardation (MR)
精神発達遅滞

DSM-5 Intellectual Disorder (ID)
知的能力症、知的能力障害

DSM-5-TR Intellectual **Developmental** Disorder (IDD)
知的発達症（知的能力障害）



2023年06月

DSM-IV
Pervasive Developmental Disorders (PDD)
広汎性発達障害

DSM-5
Autism Spectrum Disorder (ASD)
自閉症スペクトラム障害、自閉スペクトラム症

DSM-5-TR
Autism Spectrum Disorder (ASD)
自閉スペクトラム症



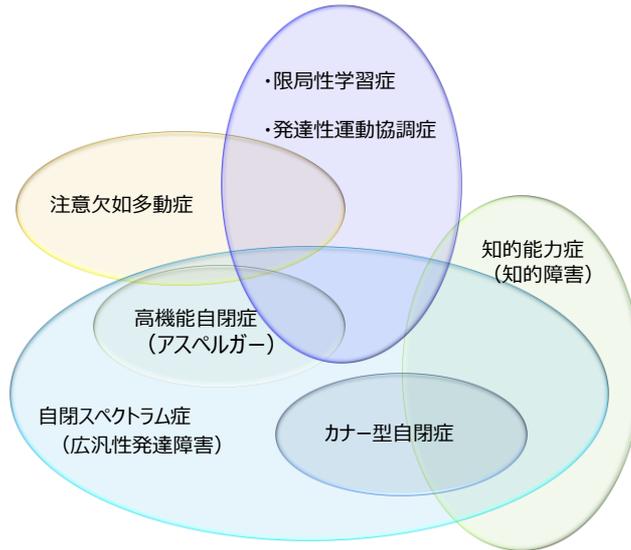
DSM-IV
Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
注意欠陥・多動性障害

DSM-5
Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
注意欠陥・多動性障害、注意欠如・多動症、注意欠如多動症

DSM-5-TR
Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
注意欠如多動症



神経発達症は併存する



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

13

てんかんと神経発達症

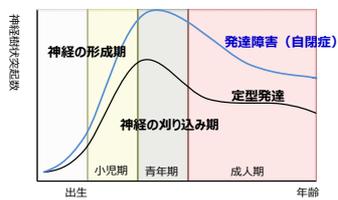
てんかんから見た神経発達症との合併(海外データ)

- 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



※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

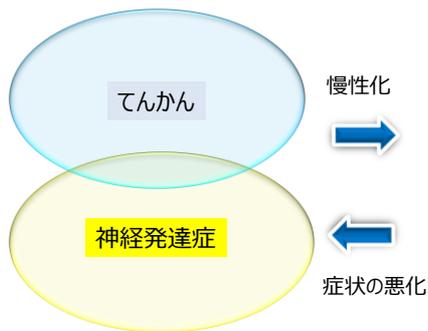
14

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



症状	睡眠障害
入眠困難	<ul style="list-style-type: none"> ・むずむず脚症候群 ・小児期行動不眠症 ・分離不安 ・概日リズム障害
睡眠維持困難	<ul style="list-style-type: none"> ・閉塞性睡眠時無呼吸 ・むずむず脚症候群
夜間発作	<ul style="list-style-type: none"> ・ノンレム関連睡眠時随伴症 ・レム睡眠時随伴症 ・悪夢症、レム睡眠行動障害 ・胃食道逆流

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

神経発達症と睡眠障害・脳波異常

神経発達症児では定型発達児と比べて睡眠障害の合併が多い。

定型発達児の睡眠障害 約26～32%

自閉スペクトラム症 (ASD) の睡眠障害 約53～78%

注意欠如・多動症 (ADHD) の睡眠障害 約25～50%

小児で睡眠時間が短く睡眠障害があると、常同行動、不安、注意力低下、攻撃性が増強する。

神経発達症では、てんかんや脳波異常の併存頻度が高く、発症の原因の一つに脳機能障害が考えられている。

1. Cohen S, et al. J Neurodev Disord. 2014;6.
2. Singh K, et al. Semin Pediatr Neurol. 2015;22(2).
3. Kotagal S. Semin Pediatr Neurol. 2015;22(2).
4. Singh K, et al. Semin Pediatr Neurol. 2015;22(2)

10代のADHDリスク、デジタルメディア高頻度使用で上昇

Ra CK et al. JAMA 2018 :320(3)

17

神経発達症の原因

1) 自閉スペクトラム症

・ 遺伝学的素因(80～90%)

- 同胞発生率や一卵性、双生児の一致率が高い
- ・ 先天性の遺伝性疾患、染色体異常
- ・ ウイルスの胎内感染
- ・ 低出生体重児
- ・ 薬物暴露、覚せい剤
- ・ 周産期異常

2) 注意欠如多動症

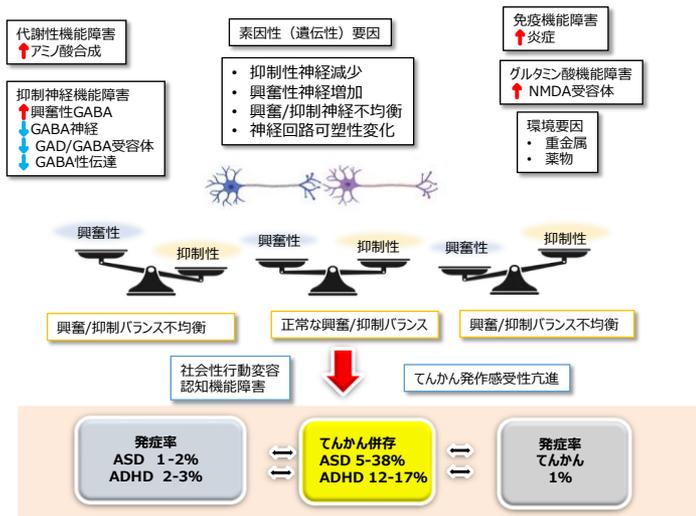
・ 遺伝学的素因(80～90%)

- ・ 妊娠中の問題 (妊娠中のアルコール、タバコ)
- ・ 早産、低出生体重児
- ・ 出生後に脳炎などで脳損傷を受けた場合

18

てんかんと神経発達症の併存メカニズム

神経系ネットワークの変化



Teresa Sierra-Arregui et al. Neuroscience. 2020, 中川栄二. Epilepsy. 2020. 中川栄二, 中山書店. 2021, 中川栄二 小児科. 2022.

自閉スペクトラム症: ASD

自閉症を診断するときのポイント

- **社会性発達障害**
人とのかかわりを持つことが苦手なこと
- **コミュニケーション障害**
言葉の発達に遅れやかたよりがあること
- **活動と興味の偏り**
活動や興味の範囲が狭い、特定の物へのこだわり

ASDの診断的特徴

- ① コミュニケーションや情緒的疎通性をはじめとする対人的相互反応の困難
- ② 強迫的で限局された精神活動や行動様式

ASD : 遺伝学的研究の進歩

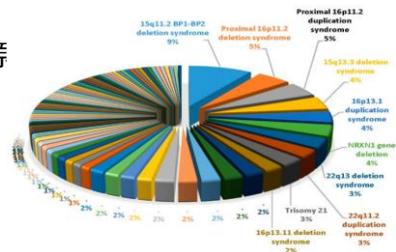
- 遺伝学的解析技術の発展により多くの原因の同定が可能になった

(1) 症候性 (シンドロミック) ASD

- 脆弱X症候群
- 結節性硬化症
- レット症候群
- 神経線維腫症 1 型
- ドラベ症候群

(2) 非症候性 (ノンシンドロミック) ASD

症候性ASDの病態解明から、ASD中核症状に対する治療開発が進んでいる



Rylaarsdam L, et al. Front Cell Neurosci. 2019

脆弱X症候群、結節性硬化症、レット症候群または神経線維腫症などの単一遺伝子状態で頻繁に起こるが、全体として単一遺伝子障害は全症例の20%未満を占める。したがって、ASDを持つほとんどの個人は非シンドロミックである。**遺伝的要因の程度を考慮したASDの遺伝性は90%と推定される。**

Butler M.G., et al. Int. J. Mol Sci. 2015.

睡眠リズム、概日リズム調節に関する遺伝子が関与

21

自閉スペクトラム症 (ASD)の診断

【診断・心理発達表】

- 知能検査 (田中ビネー式、WISC IV など)
- PARS-TR : 自閉症評価尺度
- Vineland- II 適応行動尺度 : 適応行動発達水準の評価
- 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)

社会的コミュニケーションの困難と限定された反復的な行動や興味、活動が表れる。知的障害や言語障害を伴う場合と伴わない場合がある。

これらの症状は発達段階、年齢や環境などによって大きく変化する。

自閉スペクトラム症と一言で言っても、生活に支障をきたすほど症状が強い方から、症状が軽度で日常生活にほとんど支障なく暮らせる方まで様々。症状の強弱や、知的障害を伴う・伴わないによって十人十色の理解やサポートが必要。



ASD特性を持つと診断・対応

22

注意欠如多動症 (ADHD)

A **D** **H** **D** 「Attention Deficit/Hyperactivity Disorder」の略称で、発達障害の1つ。

Attention (注意) **Deficit** (欠陥) **Hyperactivity** (多動) **Disorder** (障害) ➡ 『注意欠如・多動症』

▼AD/HDは、「不注意」、「多動性」、「衝動性」を中核症状とする発達障害である。

不注意



- ・注意が続かない
- ・物事に集中できない
- ・忘れ物が多い など

多動性



- ・落ち着きがなく、じっとしていることができない
- ・気になることがあると、すぐそちらに行ってしまう など

衝動性



- ・最後まで聞かず、思い込みでしゃべる
- ・思い付いた行動を唐突にとる
- ・順番待ちができない など

23

想定されるADHDの主な発症原因

▼AD/HDの発症原因は不明だが下記が複雑に絡み合って発症すると考えられている

脳の構造的・機能的要因

前頭前皮質などの機能低下¹⁾



神経伝達物質の調節異常²⁾
(ノルアドレナリン, ドパミン)



遺伝要因¹⁾

環境要因¹⁾

など

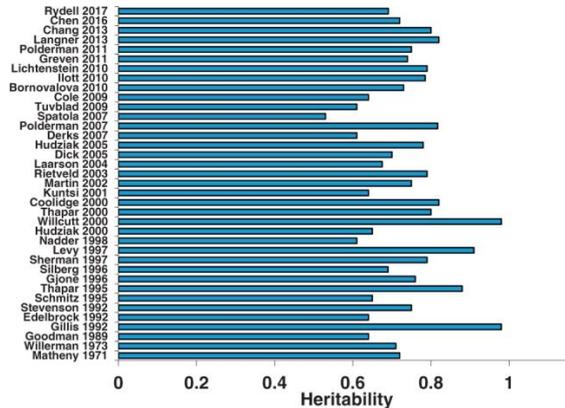
ADHD発症

1) Faraone, S.V., et al. : Nat. Rev. Dis. Primers., 2015, 1, 15020
2) Del Campo, N., et al. : Biol. Psychiatry., 2011, 69(12), e145

ADHDの遺伝学的解析

ADHDの遺伝性では、最近の双子研究のメタ分析によると、**ADHDの遺伝性は77-88%と推定**されている。**この大きさは、自閉スペクトラム症(約80%)、双極性障害(約75%)、統合失調症(約80%)と同様**である。

Grimm O, et al. Curr Psychiatry Rep. 2020.



ADHDの双子の平均遺伝性は74%である

Faraone SV, et al. Mol Psychiatry. 2019;25

ADHDによくみられる併存症



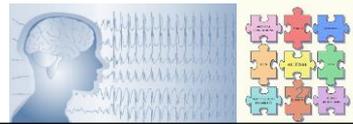
ADHD

+

- 反抗挑発症 [ODD:Oppositional defiant disorder]
- 素行症 [CD:Conduct disorder]
- 反応性アタッチメント障害 [RAD:Reactive attachment disorder]
- チック症 [Tic disorder]
- 自閉スペクトラム症 [ASD:Autism spectrum disorder]
- てんかん [Epilepsy]
- 睡眠障害

など

- 神経発達症の診断
- 神経発達症の治療
- 神経発達症とてんかんの併存
- 新規抗てんかん薬の作用機序と効果



神経発達症の対応と治療

- それぞれの小児にあわせた療育、教育を行う
- 環境整備や生活指導、療育プログラムに言語療法、理学療法、行動療法を組み込みながら集学的治療を行う。教育現場への検査情報のフィードバック。

補助(緩和) 手段としての神経発達症の薬物治療

- 中枢神経刺激薬
- 抗精神病薬
- 抗うつ薬
- 抗てんかん薬
- 漢方薬
- 抗ヒスタミン薬
- 睡眠薬



中川栄二. 小児科ベストプラクティス『小児てんかん—Classification and Practice』
「精神症状, 発達障害の薬物療法」中山書店. 2021.

28

神経発達症の薬物治療

- 家族指導や環境調整が第一である
- 家族への負担が過剰な際にやむを得ず
- 薬物治療併用で環境調整がより上手いく
- 虐待予防につながる
- **あくまで症状緩和目的で使用**
- 長期使用にならないよう注意している

中川栄二、小児科ベストプラクティス『小児てんかん—Classification and Practice』
「精神症状、発達障害の薬物療法」中山書店、2021.

29

神経発達症の薬物療法

標的症状	併存疾患	検討すべき薬物
反復的行動、 こだわり行動、 強迫症状	強迫性障害 常同運動障害	SSRI(フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン)、非定型抗精神病薬(リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン)、気分安定作用のある抗てんかん薬(バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン)
多動、衝動性、不注意	注意欠如多動症	中枢神経刺激剤(メチルフェニデート、リスデキサンフェタミンメシル酸塩)、 $\alpha 2$ -アゴニスト(guanfacin)、アトモキセチン、非定型抗精神病薬(リスペリドン、アリピプラゾール)
攻撃性、爆発、自傷	間歇性爆発性障害	非定型抗精神病薬(リスペリドン、アリピプラゾール)、 $\alpha 2$ -アゴニスト(guanfacin)、気分安定作用のある抗てんかん薬(バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン)、SSRI(フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン)
睡眠障害	概日リズム睡眠障害	メラトニン、ラメルテオン、 $\alpha 2$ -アゴニスト(guanfacin)
不安	不安障害	SSRI(フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン)
うつ病様症状(引きこもり、悲嘆、活力低下、食欲不振、睡眠障害など)	大うつ病性障害 特定不能のうつ病性障害	SSRI(フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン)、気分安定作用のある抗てんかん薬(ラモトリギン)
双極性症状(行動の繰り返し、 激怒、躁病様の活動亢進、易刺激性、攻撃性、自傷、性行動をとまなうもの)	双極 I 型障害、 特定不能の双極性障害	気分安定作用のある抗てんかん薬(バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ラモトリギン)、非定型抗精神病薬(リスペリドン、アリピプラゾール、炭酸リチウム)

30

中川栄二、【発達障害-医療-支援のマネジメント】学童 薬物療法、小児内科 2016、中川栄二、中山書店、2022.

自閉性症状（興奮性、衝動性）の薬物治療

- ・定型抗精神病薬：ハロペリドール、クロールプロマジン
多動、衝動性や反抗挑戦性障害、チック、こだわり行動に使用
- ・**非定型抗精神病薬**：リスパダール®(リスパダール®)、アリピプラゾール、(エビリファイ®)、オランザピン（ジプレキサ®）
自閉症スペクトラム、行為障害、反抗挑戦性障害、双極性障害にみられる攻撃性、衝動性、興奮、自傷・他害およびチックなどの症状に使用
- ・選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）；フルボキサミン（ルボックス®、デプロメール®）、パロキセチン（パキシル®）、
- ・三環系抗うつ薬（イミプラミン（トフラニール®）、クロミプラミン（アナフラニール®））
こだわり行動、うつ、不安障害などに使用されている。自殺企図、攻撃性、パニックなどの興奮性増加のため小児には慎重に投与する必要がある。

中川栄二. 小児科ベストプラクティス『小児てんかん—Classification and Practice』
「精神症状、発達障害の薬物療法」中山書店. 2021.

31

リスパダール（risperidone）：RIS: リスパダール®

セロトニン・ドーパミン拮抗薬（SDA）と呼ばれる**非定型抗精神病薬**。
ドーパミンよりセロトニンに強く働きかける特徴をもつ。
リスパダールは**精神全体の高ぶりを抑える作用**がある。

強い不安感や緊張感、**易興奮性、強迫性障害(こだわり)**、睡眠障害、引きこもりなど様々な精神症状に対して処方される。

副作用：眠気、食欲亢進、プロラクチン上昇



中川栄二. 小児科ベストプラクティス『小児てんかん—Classification and Practice』
「精神症状、発達障害の薬物療法」中山書店. 2021.

32

アリピプラゾール（エビリファイ®）

アリピプラゾール(Aripiprazole)（エビリファイ®）非定型抗精神病薬：DSS(ドーパミン部分作動薬)の一つ。

統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態。

自閉症児のかんしゃくを抑制する作用。

ドーパミンが不足している前頭前皮質ではこれを増量させて感情表出能力や無為・自閉などの陰性症状を改善し、またドーパミンが過剰に作用している中脳辺縁系ではこれを減少させて幻覚、妄想などの陽性症状を改善する。



中川栄二. 小児科ベストプラクティス『小児てんかん—Classification and Practice』
「精神症状、発達障害の薬物療法」中山書店. 2021.

33

心のトラブルに対する漢方薬

よく腹痛を訴える・虚弱

⑨⑨ 小建中湯

不安・泣き虫・あくび

⑦② 甘麦大棗湯

イライラ・キレやすい・多動

⑤④ 抑肝散

胃腸虚弱

⑧③ 抑肝散加陳皮半夏

水のバランスが悪い

①⑦ 五苓散

気圧変化による頭痛, 乗り物酔い

日本小児東洋医学会HP参照

小児への投与量？

0.15-0.2 g/kg (成人1日量7.5g)

10Kg 1包
20Kg 1.5包
30Kg 2包

成人	12歳	7歳	3歳	1歳	3か月
1	2/3	1/2	1/3	1/4	1/6
3包	2包	1.5包	1包	0.75包	0.5包

日本小児東洋医学会
「こどもに漢方薬を飲ませる工夫」

https://www.jpsum.org/theme/syouni_touyou/img/common/case1.pdf

てんかんに併存するADHDの薬物療法

(1) 中枢性神経刺激薬

- ・ **メチルフェニデート徐放剤 (コンサータ®) MPH**
小児～成人適応あり (登録医、登録薬局制)
- ・ **リスデキサンフェタミン メシル酸塩 (ビバンセカプセル®) LDX**
覚醒剤原料を用いているため厳格な流通管理の義務化
6歳～17歳が適応、セカンドライン適応

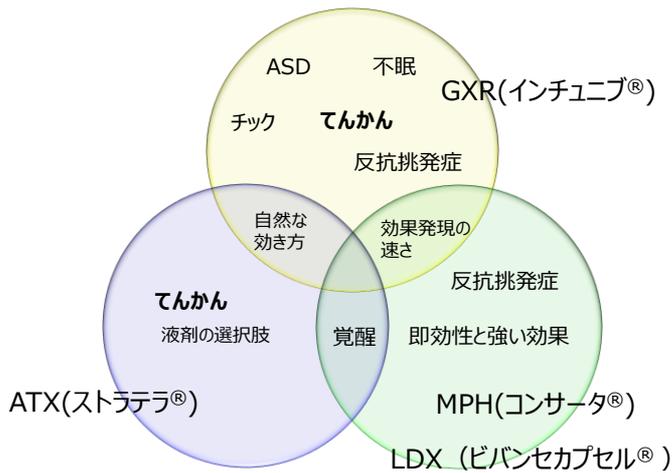
(2) 非中枢神経刺激薬

- ・ ノルアドレナリンの再取り込みを阻害作用を有する
アトモセチン塩酸塩 (ストラテラ®) ATX
小児～成人適応あり (登録医制なし)
- ・ α2Aノルアドレナリン受容体アゴニスト
グアンファシン塩酸塩 (インチュニブ錠®) GXR
Guanfacine extended-release
小児～成人適応あり (登録医制なし)

中川栄二. 小児科ベストプラクティス『小児てんかん—Classification and Practice』
「精神症状、発達障害の薬物療法」中山書店. 2021.

36

てんかんに併存するADHDの薬物療法

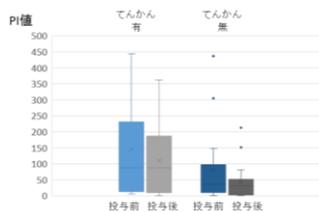


- 1) Laura C.Politte, AM College Neuropsychopharmacology 2018 (0) : 1-7
- 2) Bloch MH, J AM ACAD CHILD ADOLESC PSYCHIATRY 2009 48(9) 884-893
- 3) Tomoya H, J Am Aca of Child and Adolescent Psychiatry. 2014 Feb;53(2);153-73.
- 4) Clavenna A, EXPERT OPIN DRUG SAF 2017;10 1-12
- 5) 各添付文書、インタビューフォーム
- 6) 中川栄二. 小児科ベストプラクティス『小児てんかん—Classification and Practice』精神症状, 発達障害の薬物療法」中山書店. 2021.

37

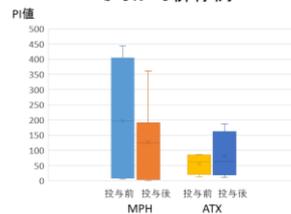
てんかん併存例におけるADHD治療薬投与前後のPI変化

てんかん併存の有無とPI変化



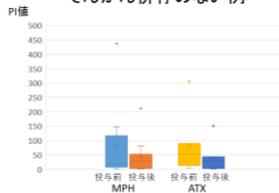
てんかんの有無でPIの変化を比較
→有意差はない
p-value = 0.4081 (U検定)

ADHD治療薬投与前後のPI変化
てんかん併存例



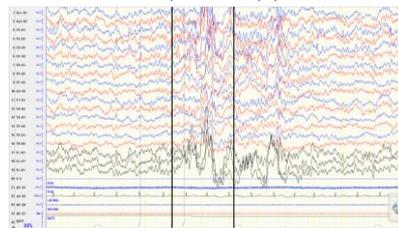
てんかん併存群でMPH・ATX内服前後を比較→有意差はない
p-value = 0.8333 (U検定)

ADHD治療薬投与前後のPI変化
てんかん併存のない例



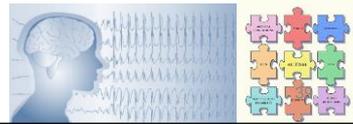
てんかん併存のない群でMPH・ATX内服前後を比較→有意差はない
p-value = 0.659 (U検定)

Paroxysmal- Index (PI)



Yamamoto H, Nakagawa E, et al. Effect of anti-attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medication on clinical seizures and sleep EEG: A retrospective study of Japanese children with ADHD. Neuropsychopharmacol Rep. 2021;41(4):511-521.

- 神経発達症の診断
- 神経発達症の治療
- 神経発達症とてんかんの併存
- 新規抗てんかん薬の作用機序と効果



国際抗てんかん連盟（ILAE）による てんかん発作・てんかん分類の変遷

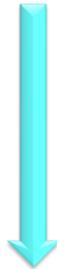
1969年 てんかん発作の分類

1985年 てんかんの分類

1981年てんかん発作の分類

1989年てんかんの分類

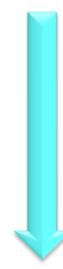
Wirrell EC, et al. Epilepsia. 2022;63(6):1333-1348.



2001年 てんかん診断の試案

2006年 同上改訂

2010年 用語と概念の改訂



2017年てんかん発作の分類

2017年てんかんの分類



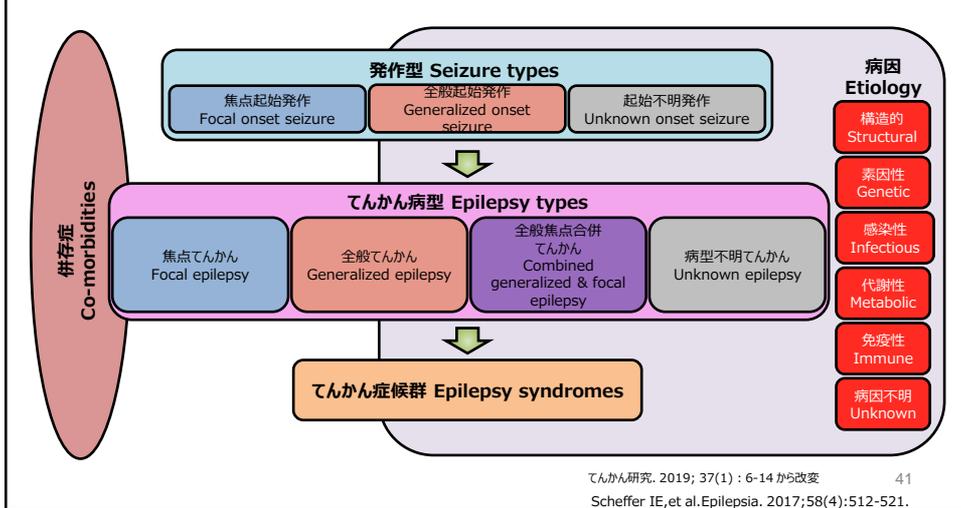
2022新規てんかん症候群

40

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

ILAE（国際抗てんかん連盟）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。



ILAEによる重要な用語改定

旧用語	新用語・代替用語
Partial seizure 部分発作	Focal (onset) seizure 焦点（起始）発作
Partial epilepsy/Localization-related epilepsy 部分（局在関連）てんかん	Focal epilepsy 焦点てんかん
Simple partial seizure 単純部分発作	Focal aware seizure 焦点意識保持発作
Complex partial seizure 複雑部分発作	Focal impaired awareness seizure 焦点意識減損発作
Secondarily generalized seizure 二次性全般化発作	Focal to bilateral tonic-clonic seizure 焦点起始両側強直間代発作
Benign (epilepsy) 良性（てんかん） → 廃止	Self-limited (epilepsy) 自然終息性（てんかん）
	Pharmacoresponsive (epilepsy) 薬剤反応性（てんかん）
Malignant, Catastrophic (epilepsy) 悪性、破局的 → 廃止	
Early-onset epileptic encephalopathy (EOEE) 早期発症てんかん性脳症 Early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) 早期乳児てんかん性脳症	Developmental and epileptic encephalopathy (DEE) 発達性てんかん性脳症
Idiopathic 特発性, Cryptogenic 潜因性, Symptomatic 症候性 → 基本的に廃止	Genetic 素因性, Structural 構造的, Metabolic 代謝性, Immune 免疫性, Infectious 感染性, Unknown 病因不明のいずれかへ分類
Idiopathic generalized epilepsy (IGE) 特発性全般てんかん	Idiopathicはgeneticとなったが下記四症候群についてのみIGEの継続使用可 ・Childhood absence epilepsy 小児欠神てんかん、 ・Juvenile absence epilepsy 若年欠神てんかん、 ・Juvenile myoclonic epilepsy 若年ミオクローニ-てんかん、 ・Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone 全般強直間代発作のみを示すてんかん

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.

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.

43

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（特発性全般てんかん）**などがある。



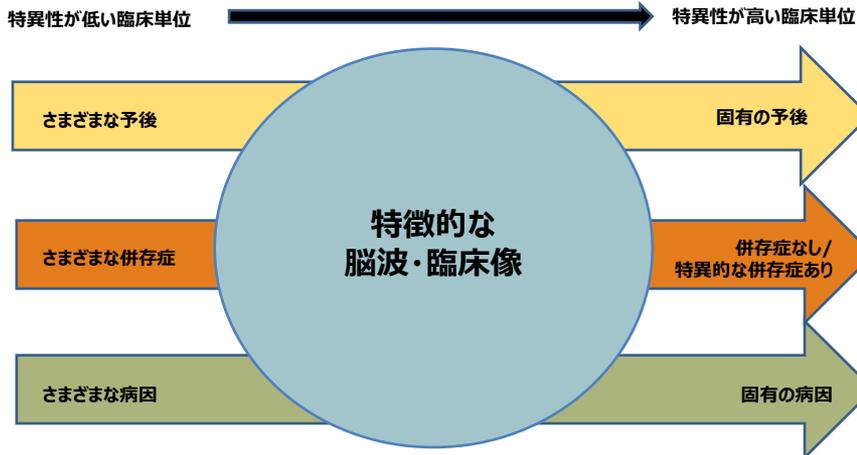
* 日本てんかん学会ホームページ

44

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・臨床所見を有していなくてはならない。
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。

45

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

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>自然終息性てんかん 自然終息性新生児てんかん (SeLNE) 自然終息性家族性新生児てんかん (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+) 乳児ミオクローニーてんかん (MEI)</p>	<p>自然終息性焦点てんかん 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>焦点てんかん 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 (FFEVF)</p>
<p>発達性てんかん性脳症 早期乳児DEE (EIDEE) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (EIMFS) 乳児てんかん性入声症候群 (IESS) ドラベ症候群 (DS) 病因特異的発達性てんかん性脳症 KCNQ2-DEE ピロキシン依存性 (ALDH7A1-)DEE (PD-DEE) ピロキシンリン酸依存性 (PNPO-)DEE (P5PD-DEE) CDKL5-DEE PCDH19 群発てんかん GLUT1欠損症 (GLUT1DS-)DEE スローウェーブ症候群 (SWS) 視床下部過調性による笑い発作 (GS-HH)</p>	<p>素因性全般てんかん 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)</p>	<p>全般焦点合併てんかん 読書誘発発作を伴うてんかん (EwRIS)</p>
	<p>発達性てんかん性脳症 ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん (EMATS) レンダックス・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) 片側性乳児・片麻痺てんかん (HHE)</p>	<p>特異性全般てんかん 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)</p>
		<p>(発達性)てんかん性脳症/進行性神経進行を呈する FIRES ラムゼー症候群 (RS) 進行性ミオクローヌステんかん (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)

* 日本てんかん学会ホームページ

46

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

てんかんの原因によるてんかん分類

①脳にキズがあるなどの器質的異常がある場合

症候性てんかんと呼ぶ

分娩時の頭部外傷、低酸素、低血糖

先天性脳奇形、感染症（脳炎）、変性疾患

脳腫瘍、脳血管障害、代謝異常

②明らかな器質的異常がない場合

特発性てんかんと呼ぶ

機能性、遺伝性ともいう



新しい病因分類

Etiology

構造的
Structural

素因性
Genetic

感染性
Infectious

代謝性
Metabolic

免疫性
Immune

病因不明
Unknown

難治性（薬剤抵抗性）てんかん

単剤あるいは併用治療を問わずに2種類（以上）の忍容性のある抗てんかん薬を適切に選択し、十分な用量と期間で治療を試みたにもかかわらず、発作消失を維持できないてんかん

てんかん患者の約70～80%は、1～2剤の抗てんかん薬によって数年以内に発作が消失するが、約20～30%の患者では適切な薬物治療にもかかわらず発作が抑制されずに難治性てんかんと診断される

そのうち半数は外科的な治療を行わないと発作抑制が困難と報告されている

1. Fisher RS, et al. Epilepsia 55, 2014.
2. Trinka E, et al. Epilepsia 56,2015.

てんかんの消失

過去10年間にわたり無発作状態が持続し、過去5年間に抗てんかん薬を服用していない患者については、てんかんが「消失 (resolved)」したとみなされる。

ただし、「消失」とは、「寛解 (remission)」や「治癒 (cure)」ではなく、あくまでも発作が消失している状態であり、完全治癒ではないことを意味している。

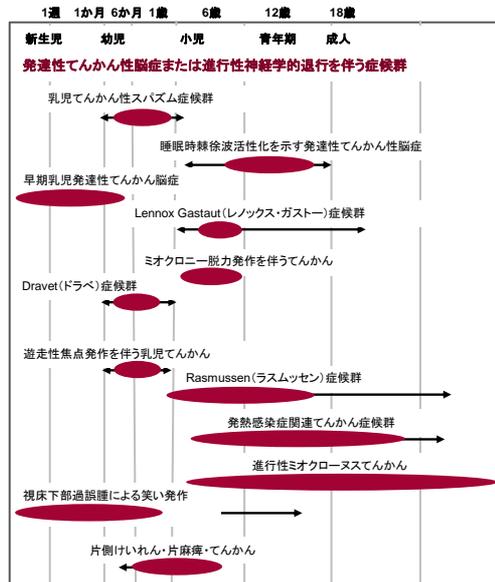


火種

49

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.

新生児・乳児期から発症するてんかん症候群の構成

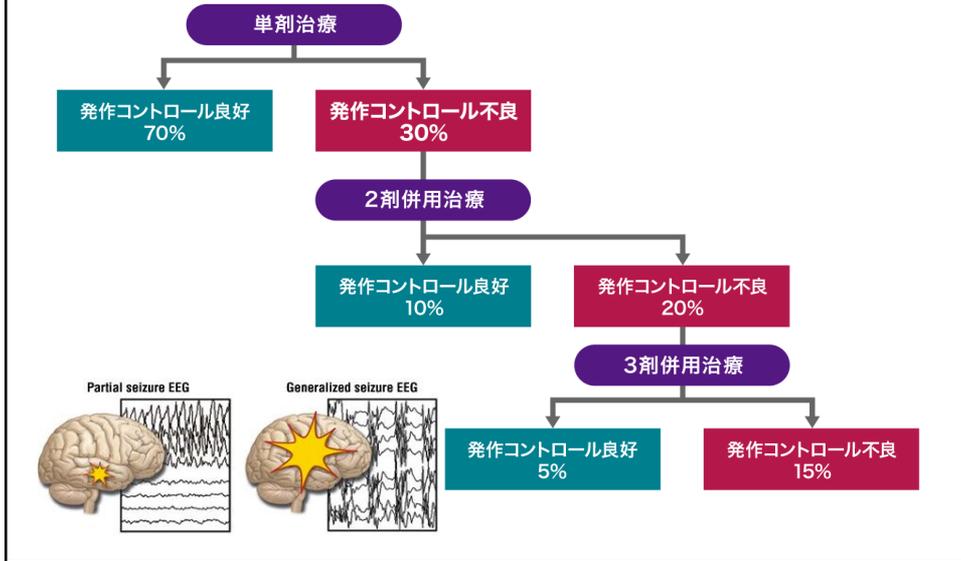


* 日本てんかん学会ホームページ

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

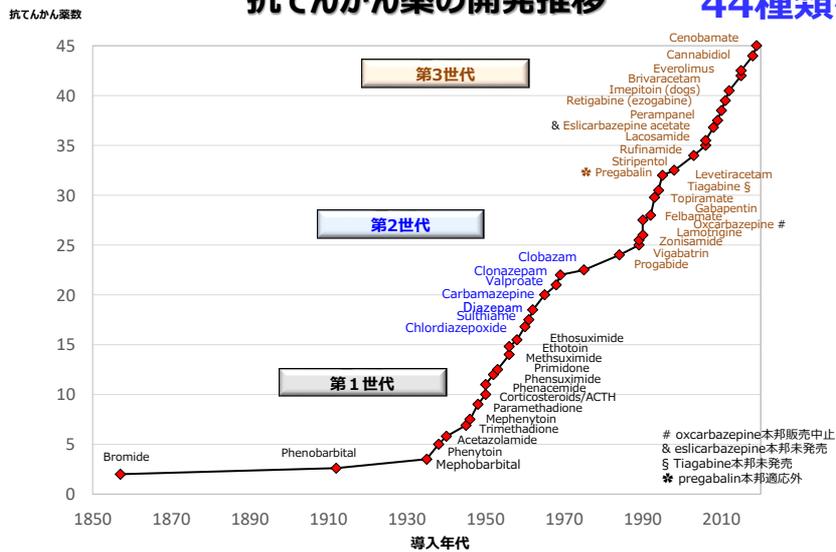
てんかんの薬物療法

●局在関連(部分)てんかんにおける単剤治療の限界



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.

新規抗てんかん薬と適応 (2023年12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. スチリペンツール	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. ルフィナマイド	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. ビガバトリン	VGB	点頭てんかん 、生後4週以上、処方登録医のみ
10. エベロリムス	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.

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 ⁺ 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、 ルフィナマイド、Eslicarbazepine acetate*
	緩徐な不活性化を促進	ラコサミド
Ca ²⁺ チャネル阻害	P/Q型Ca ²⁺ チャネル	ガバペンチン、プレガバリン
	T型Ca ²⁺ チャネル	エトスクシミド
非Na ⁺ チャネル阻害	GABA受容体活性	フェノバルビタール、ベンゾジアゼピン類
	ABA輸送体阻害	Tiagabine*
	GABA関連トランスアミナーゼ阻害	ビガバトリン、スチリペンツール
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 ⁺ チャネル開口作用		Retigabine/Ezogabine*
複数の作用機序		バルプロ酸、Felbamate*、トピラメート、 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.

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、 ガバベンチン 、 ラコサミド 、 ベランパネル 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	ラモトリギン 、 レベチラセタム 、 ベランパネル 、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	
欠伸発作	バルプロ酸、エトサクシミド、次いで ラモトリギン が推奨される	
ミオクロー 発作	バルプロ酸、クロナゼパム、 レベチラセタム 、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)

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。

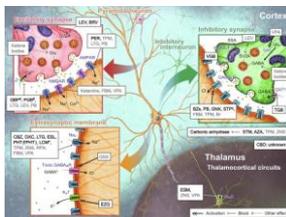
単独療法がてんかんの薬物治療の基本であるが多剤治療がしばしば必要とされる。

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.

58

神経発達症・てんかんの診断と薬物治療アプローチ

1. 神経発達症では、ASD、ADHD、てんかん、睡眠障害などの併存症状を認めることが多い
2. それぞれの小児の特性にあわせた環境調整、療育、教育を行う
3. 神経発達症に対する薬物治療として、併存症状を含めた標的症狀に対する薬物治療が重要である
4. 患者の特性や体質を考慮した薬剤選択を行い、生活の質の改善を目指すことが最終目標である