

# てんかんの薬物治療

国立精神・神経医療研究センター病院 てんかん診療部 砂原 真理子

# アウトライン

1. 抗てんかん発作薬(ASM)の目的と治療開始
2. ASMの選択
3. 代表的な副作用
4. 用量漸増計画
5. 1剤目で発作が抑制されないとき

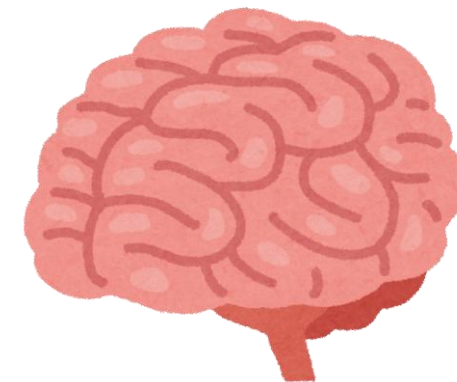
# アウトライン

1. 抗てんかん発作薬(ASM)の目的と治療開始
2. ASMの選択
3. 代表的な副作用
4. 用量漸増計画
5. 1剤目で発作が抑制されないとき

# 1. 抗てんかん発作薬(ASM)の目的と治療開始

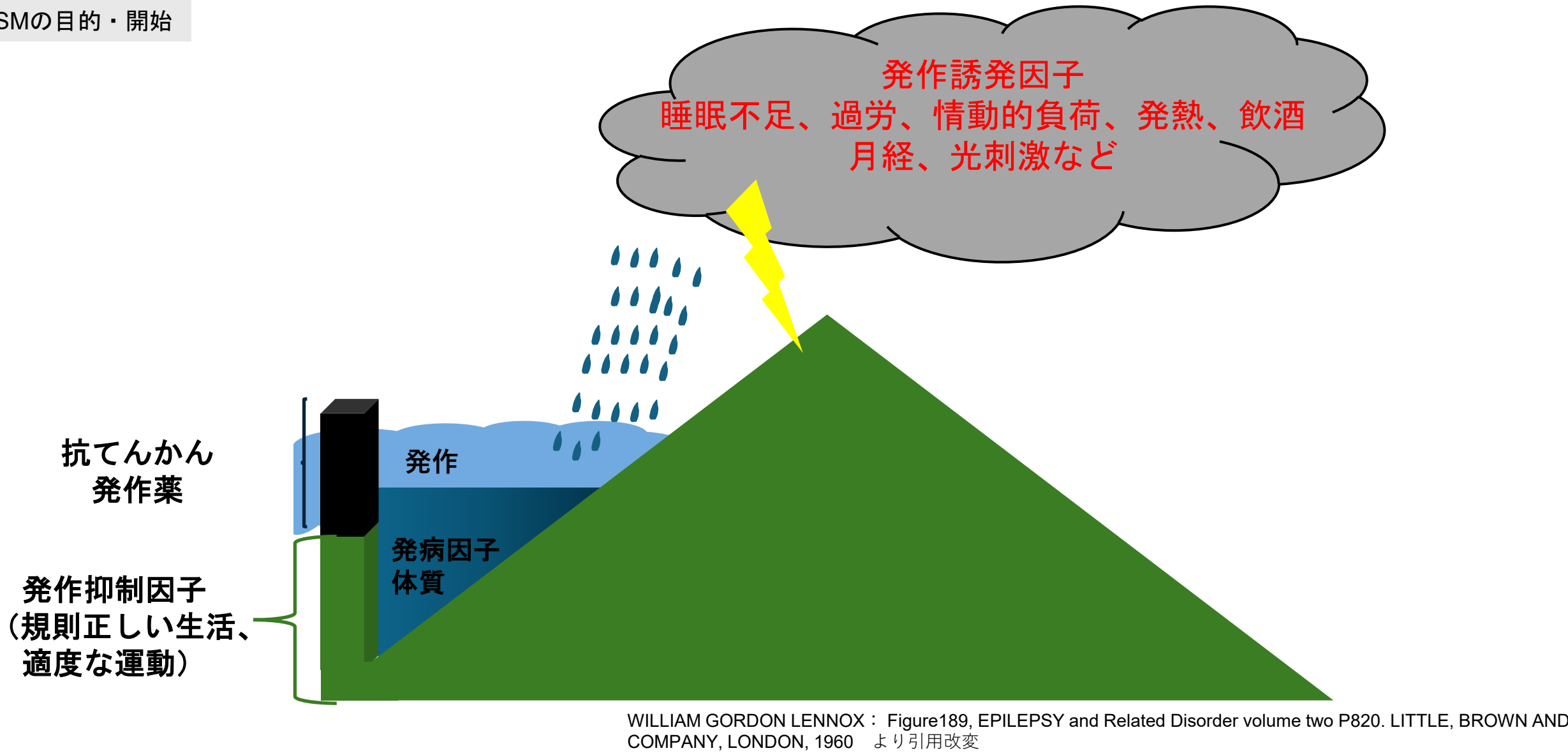
てんかんの治療の基本は **薬物療法**

抗てんかん発作薬 (antiseizure medication: ASM)



実際にはてんかんの原因そのものを治すわけではない。  
てんかん発作の予防を長く続けることで、「発作が起きにくい脳」  
に落ち着くのを待つ

有害事象なく発作抑制を得ることが目標



生活指導 + 抗てんかん発作薬の継続

# 抗てんかん発作薬の開始

## てんかんの実用的臨床定義

1. 24 時間以上の間隔で2回以上の非誘発性（または反射性）発作が生じる
2. 1回の非誘発性（または反射性）発作が生じ，その後10年間にわたる発作再発率が2回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク（60%以上）と同程度である
3. てんかん症候群と診断されている

※年齢依存性てんかん症候群を有していたが現在はその好発年齢を過ぎている人や，過去 10 年間発作がなく，過去5年間に抗てんかん薬を服用していない人については，てんかんが消失したとみなされる。

Robert S et al., Epilepsia, 55(4):475-482,2014

上記の定義を満たすときに開始する  
(基本は、非誘発性の発作が2回以上あったとき)

# 初回発作の場合

【検査】①脳波（特に発作後24時間以内は検出率高い） ②MRI→病変の有無

【再発のリスク因子】

- ①脳波の異常、②MRIで病変あり、③てんかん症候群の特徴がある場合
- ④高齢発症てんかん

【生活指導】

再発時期は最初の12か月が最も高い

→初回発作後の活動制限は6～12か月が原則

【治療】 **必ずしも開始しない。再発リスクで判断**

再発リスクが高い場合、治療による利益がリスクを上回る場合、初回発作が重積の場合は、初回発作でも治療開始を考慮

# アウトライン

1. 抗てんかん発作薬(ASM)の目的と治療開始
2. ASMの選択
3. 代表的な副作用
4. 用量漸増計画
5. 1剤目で発作が抑制されないとき



## 2. ASMの選択

- 成人では小児にみられるような、予後良好な症候群はない
- 成人てんかんの場合、ASMの内服は長期に及ぶ
- 最初の抗てんかん薬が継続される確率 **83%**

(Brodie et al., Neurology 78:1548-1554, 2012)



治療初期から、長期内服する可能性を考慮した上でASMを選択すべき

# 抗てんかん発作薬を選択する際に考慮すること

- てんかん病型、発作型
- てんかん症候群

## 患者背景

- 年齢
- 性別
- 妊娠可能性
- 併存疾患
- 併用薬

# 抗てんかん発作薬を選択する際に考慮すること

- てんかん病型、発作型
- てんかん症候群
- 焦点てんかんと全般てんかんでは第一選択薬が異なる  
(治療戦略が異なる)
- 焦点てんかんによく効く薬(カルバマゼピン、ガバペンチン)は時にミオクロニー発作などを増悪させることがある

てんかん病型が、焦点てんかんなのか全般てんかんなのかの鑑別は重要である

# 日本で使用可能な抗てんかん発作薬

|       |                |
|-------|----------------|
| 1868年 | ブロム            |
| 1916年 | フェノバルビタール (PB) |
| 1940年 | フェニトイン (PHT)   |
| 1956年 | プリミドン (PRM)    |
| 1959年 | アセタゾラミド (AZM)  |
| 1963年 | スルチアム          |
| 1964年 | エトサクシマイド (ESM) |
| 1964年 | ジアゼパム (DZP)    |
| 1966年 | カルバマゼピン (CBZ)  |
| 1975年 | バルプロ酸 (VPA)    |
| 1981年 | クロナゼパム (CZP)   |
| 1989年 | ゾニサミド (ZNS)    |
| 1999年 | ピラセタム          |
| 2000年 | クロバザム (CLB)    |

|       |                         |
|-------|-------------------------|
| 2006年 | ガバペンチン (GBP)            |
| 2007年 | トピラメート (TPM)            |
| 2008年 | ラモトリギン (LTG)            |
| 2010年 | レベチラセタム (LEV)           |
| 2012年 | スチリペントール (STP)          |
| 2013年 | ルフィナミド (RUN)            |
| 2016年 | ビガバトリン (VGB)            |
| 2016年 | ペランパネル (PER)            |
| 2016年 | オクスカルバゼピン (OXC) ※本邦販売中止 |
| 2016年 | ラコサミド (LCM)             |
| 2019年 | エベロリムス (EVE)            |
| 2022年 | フェンフルラミン (FEN)          |
| 2024年 | ブリバラセタム (BRV)           |

従来の抗てんかん発作薬(ASM)  
（いわゆる”従来薬“）

新規抗てんかん発作薬(ASM)

|             | 従来ASM                                                                   | 新規ASM                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 対象          | 焦点発作に有効なものと<br>全般発作に有効なものに<br>分かれる                                      | 焦点発作と全般発作の両者に有効な<br>ものが多い                   |
| 薬疹          | CBZ, PB                                                                 | LTG                                         |
| 副作用         | CBZ：低Na血症、血球減少<br>PHT: 運動失調、末梢神経障害<br>VPA: 血小板減少、高NH3<br>ZNS: 食欲不振、発汗減少 | TPM:食欲不振、発汗減少                               |
| 薬物相互作用      | どちらかと言えば多め<br>(特にCBZ,PB,PHT)                                            | LTG以外は少なめ                                   |
| 長期内服の<br>影響 | CBZ,PB,PHT,VPA: 骨粗鬆症<br>PHT:小脳萎縮、歯肉増殖、多毛<br>VPA:体重増加、脱毛<br>ZNS:尿路結石     | GBP:体重増加<br>TPM: 尿路結石                       |
| 催奇形性        | どちらかと言えば多め<br>(特にVPAは注意)                                                | 少なめ<br>(LTGとLEVに関してはエビデンスが多い<br>が、それ以外は少ない) |

新規ASMはスペクトラムが広く  
薬物相互作用や副作用が少ないものが多い

# てんかんの診断から第一選択薬決定のプロセス

「発作」あり？

- ・失神
  - ・PNES（心因性非てんかん発作）
- の鑑別は大事

てんかんかどうかの診断

てんかん発作型の診断

焦点起始発作

全般起始発作

新規ASM  
使用例

レベチラセタム(LEV)  
ブリバラセタム(BRV)  
ラモトリギン (LTG)  
ラコサミド (LCM)  
ペランパネル (PER)

レベチラセタム(LEV)  
ラモトリギン (LTG)  
ペランパネル (PER)

# 妊娠可能女性

- VPAは重大先天奇形リスクが高く、TPMも特に口唇・口蓋裂との関連が報告されているため、代替可能な場合は使用を避ける

Hernandez-Diaz S et al. Neurology. 2025

- LTG、LEVは、妊娠中の安全性データが比較的豊富で、重大先天奇形リスクが比較的低い

Cohen JM et al. Ann Neurol. 2023

- 有効性が得られる最低用量が望ましい：

VPA 600mg以下、CBZ 400mg以下、PHT 200mg以下、PB 60mg以下

- 胎児への影響を抑えるため、葉酸補充を推奨 (0.4mg/day)

Pack AM, et al. Neurology. 2024

LEV, LTGの使用が推奨され、妊娠前から葉酸補充を勧める

# 高齢者

- 加齢に伴う腎機能・肝代謝能の低下
- 併存疾患や併用薬がある
- 骨粗鬆症・転倒・骨折リスクが高い
- 新規発症例は焦点てんかんが多い

Tanaka A, et al. Seizure. 2013; Lezaic N, et al. Epilepsia. 2019; Seo JG, et al. J Clin Neurol. 2020.

→薬剤相互作用の少ないASMの低用量からゆっくり増量することで良好に発作抑制が得られることが多い

LEV, LCM, BRVなどの新規ASMを少量から開始



# 患者背景に応じたASM選択の例

- 発作型に応じて
- 患者背景に応じて選択する
  - 妊娠可能年齢女性： LEV, LTG
  - 精神症状の合併： LTG, LCM, BRV
  - 高齢者： LEV, LCM, BRV
  - 肝機能障害がある： LEV, LCM, GBP
  - 治療を急ぐ時： LEV, LCM

# アウトライン

1. 抗てんかん発作薬(ASM)の目的と治療開始
2. ASMの選択
3. 代表的な副作用
4. 用量漸増計画
5. 1剤目で発作が抑制されないとき

## 頻度が高く、服薬継続に影響するもの

- 眠気
- めまい、ふらつき、転倒
- 複視
- 精神症状（認知機能への影響、易刺激性、抑うつ、攻撃性）

## 頻度は低くても早期対応が必要なもの

- 薬疹、重症の粘膜病変 (Stevens-Johnson syndrome等)
- 著明な精神・行動変化、自殺念慮
- 重度の肝障害 など

## 長期服用によるもの

体重変化、骨密度低下、歯肉増殖、脱毛

| ASM | 主な副作用                                           |
|-----|-------------------------------------------------|
| BRV | 傾眠、倦怠感、めまい                                      |
| CBZ | めまい、ふらつき、複視、低ナトリウム血症、不整脈、骨密度低下、薬疹               |
| ESM | 悪心、腹部不快感、嘔吐、下痢、傾眠、めまい                           |
| GBP | 傾眠、めまい、眼振、複視、悪心、体重増加                            |
| LCM | めまい、複視、悪心                                       |
| LTG | めまい、複視、不眠、薬疹（重症薬疹）                              |
| LEV | 傾眠、倦怠感、めまい                                      |
| PER | 倦怠感、傾眠、めまい、体重増加                                 |
| PB  | 倦怠感、傾眠、めまい、骨密度低下                                |
| PHT | 眼振、めまい、ふらつき、複視、多毛症、歯肉増殖、骨密度低下                   |
| TPM | 傾眠、倦怠感、体重減少、感覚異常、尿管結石、閉塞隅角緑内障、発汗減少              |
| VPA | 振戦、傾眠、悪心、高アンモニア血症、体重増加、脱毛、多嚢胞性卵巣症候群、骨密度低下、血小板減少 |
| ZNS | 傾眠、倦怠感、めまい、体重減少、尿管結石                            |

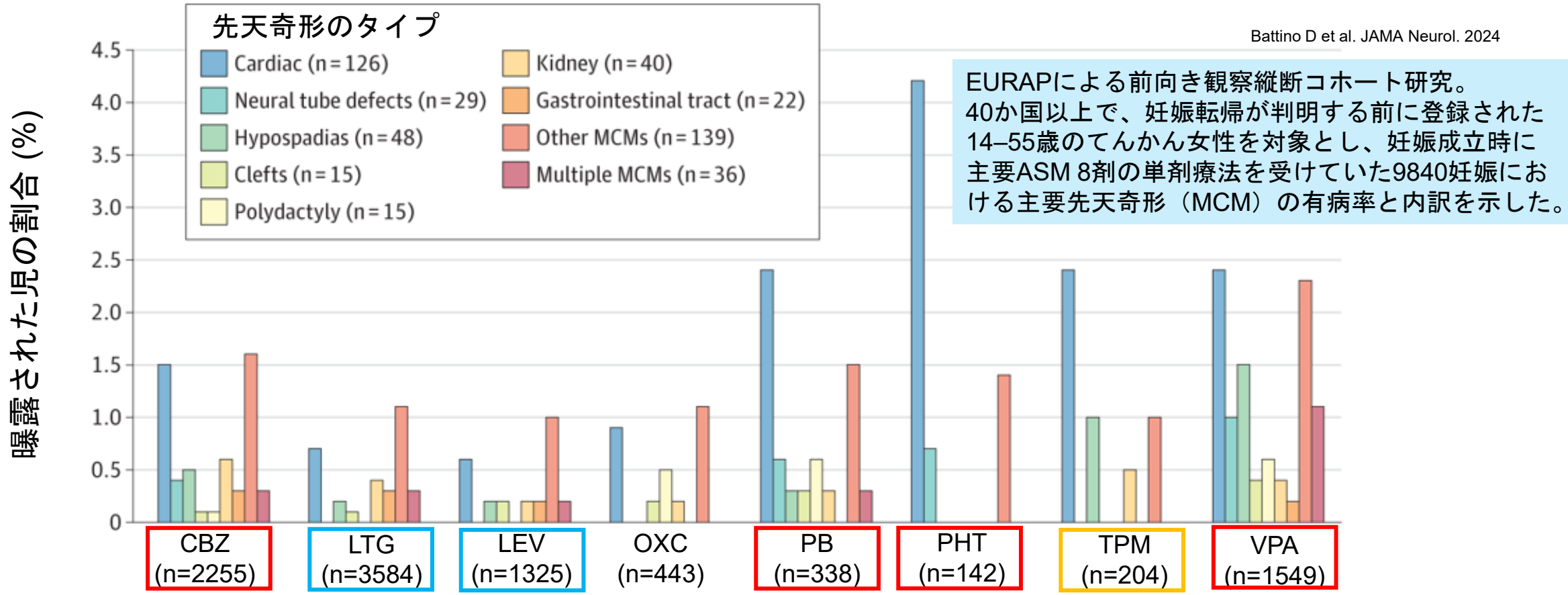
# 抗てんかん発作薬による精神症状

|      | 易刺激性<br>攻撃性 | 抑うつ | 認知機能<br>障害 | 精神病<br>症状 |
|------|-------------|-----|------------|-----------|
| LEV  | +           | +   |            |           |
| BRV  | +           |     |            |           |
| PER  | +           |     |            |           |
| TPM  | +           | +   | +          | +         |
| ZNS  |             | +   | +          | +         |
| PHT* |             | +   | +          | +         |
| PB   |             | +   | +          |           |
| ESM  |             |     |            | +         |

\* フェニトインは血中濃度が高い場合

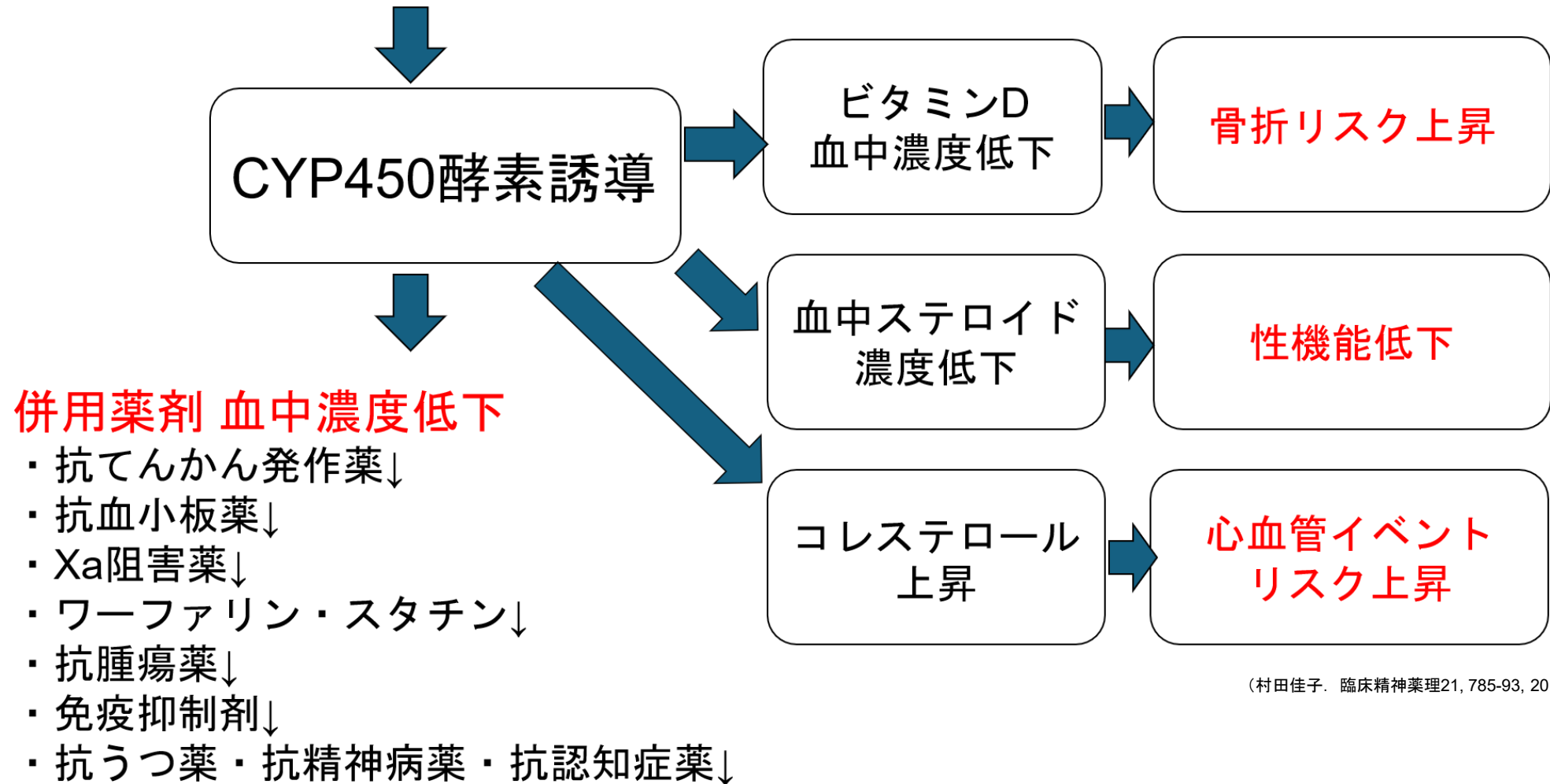
LEV: レベチラセタム, BRV: ブリバラセタム, PER: ペランパネル, TPM: トピラマート, ZNS: ゾニサミド, PHT: フェニトイン,  
PB: フェノバルビタール ESM: エトサキシミド (加藤昌明. 臨床精神医学 53: 215-222, 2024より作成)

# ASM 8剤の単剤療法への出生前曝露後における主要先天奇形の有病率



妊娠可能年齢の女性に対して：  
VPAは先天奇形リスクが高いため原則使用を避ける  
PHT、PB、CBZも代替可能であれば使用を避ける  
TPMについても、可能な限り使用を避ける

## 酵素誘導作用のあるASM：CBZ, PHT, PB, PRM



（村田佳子．臨床精神薬理21, 785-93, 2018）より

併用薬がある場合、CBZ, PHT, PB, PRMとの  
相互作用による血中濃度低下に注意が必要

# アウトライン

1. 抗てんかん発作薬(ASM)の目的と治療開始
2. ASMの選択
3. 代表的な副作用
4. 用量漸増計画
5. 1剤目で発作が抑制されないとき

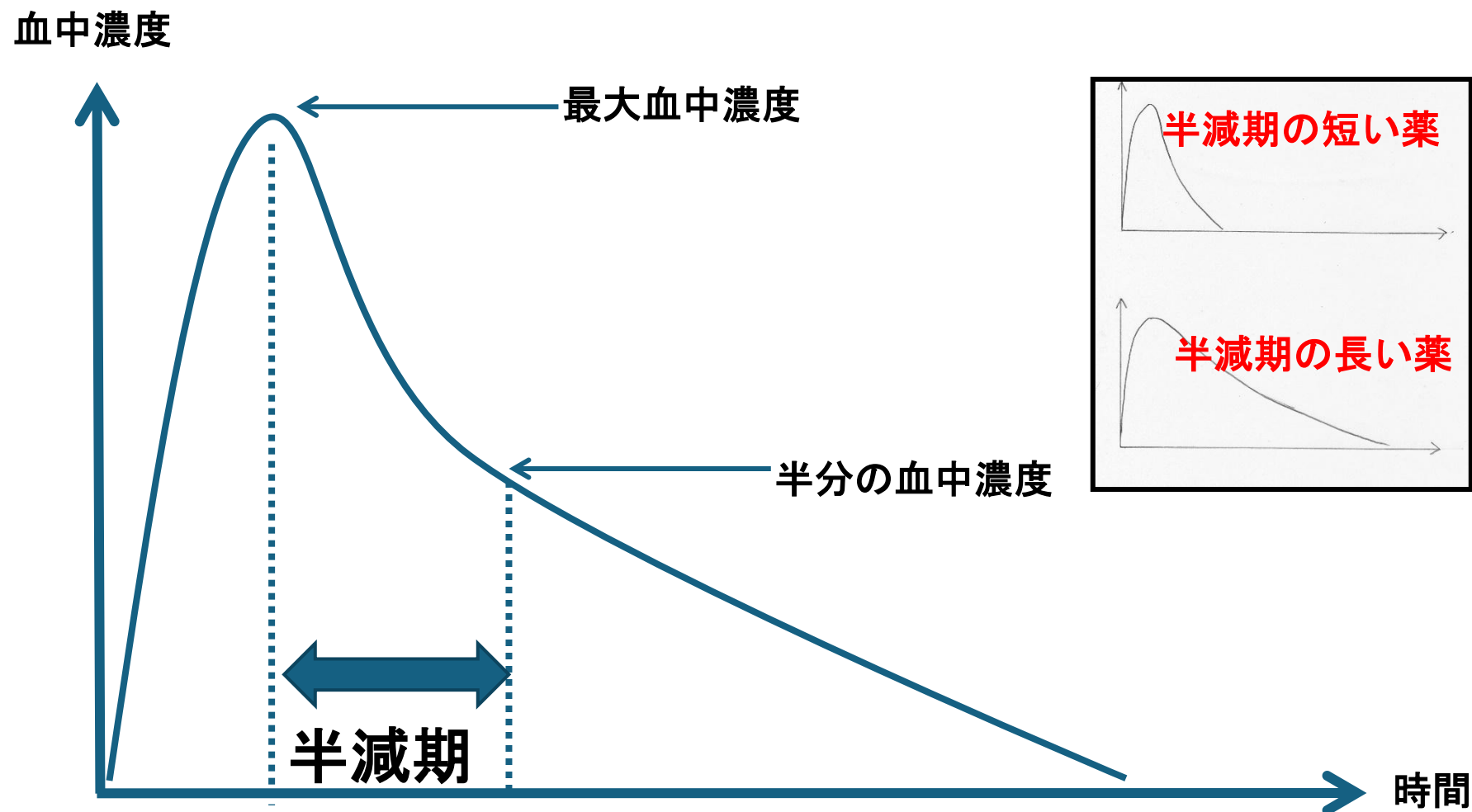


## 4. 用量漸増計画

- 原則として単剤から開始する
- 少量から開始し、徐々に増量する (start low, go slow)
- 発作の有無だけでなく副作用も評価する
- 無効と判断する前に、服薬状況と十分な用量を確認する
- 安易な多剤併用を避ける

“start low, go slow” “適切な薬剤を十分量まで”

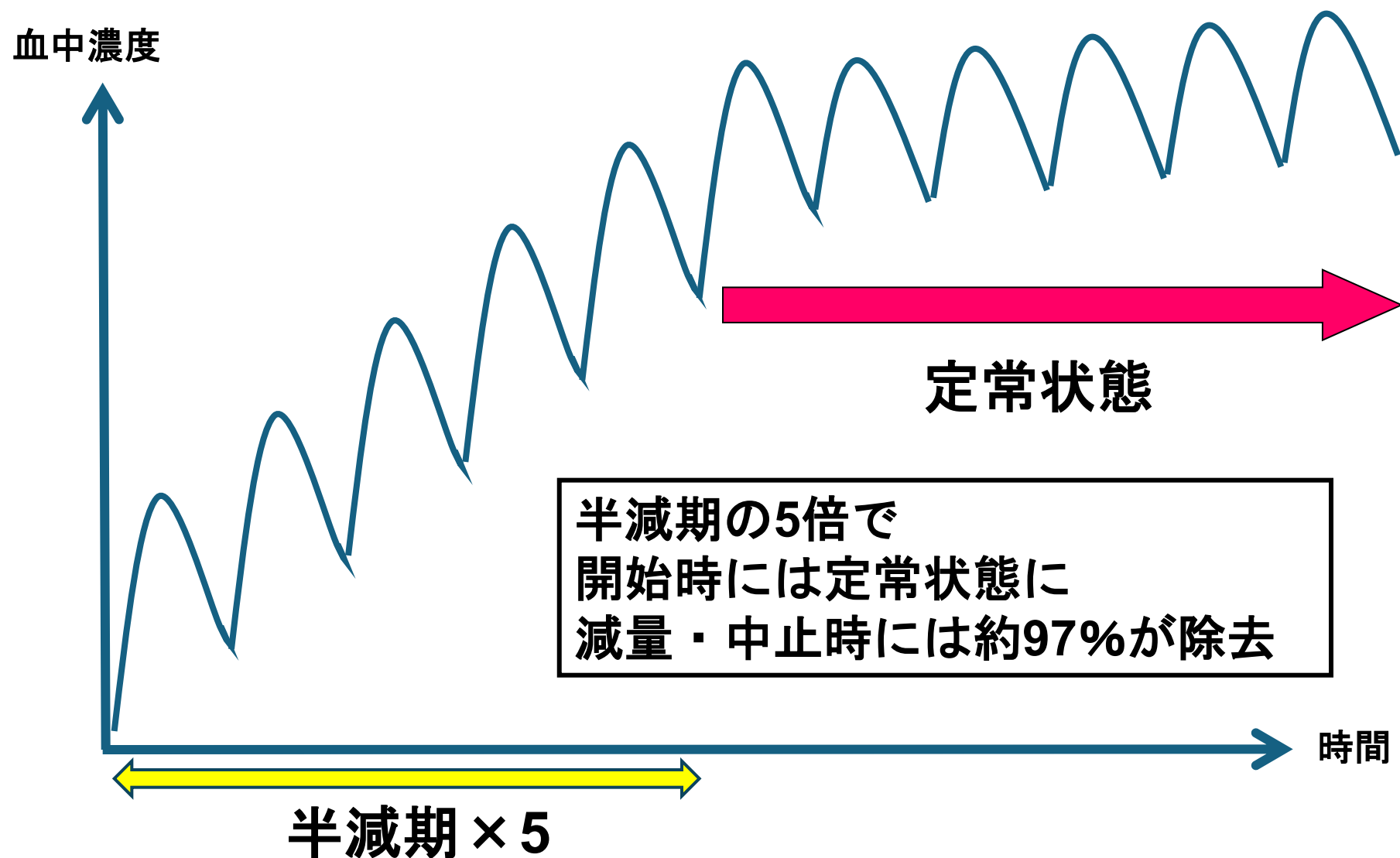
# 半減期：薬の分解・排泄のスピードの目安



\* 服薬後血中濃度が半減する時間＝ピーク時間＋半減期

薬を飲み続けていると  
血中濃度はだんだん上がっていき...

やがて定常状態になる



- 薬の開始・増量時の効果判定や血中濃度測定は定常状態で行うが、定常状態に達する時間は**半減期の5倍**の時間が必要である。
- 減量・中止時には、**半減期の5倍**でほぼ97%除去されるので、薬の影響がいつまで残るかの目安にもなる。

| ASM          | 半減期(成人)  | 定常状態   | 半減期(小児)  | 定常状態   |
|--------------|----------|--------|----------|--------|
| ペランパネル(PER)  | 79-105時間 | 16-22日 | 53-136時間 | 11-28日 |
| ラモトリギン(LTG)  | 30-40時間* | 6-8日*  | 15-35時間* | 3-7日*  |
| ラコサミド(LCM)   | 12-16時間  | 3日     | 12-16時間  | 2-3日   |
| ブリバラセタム(BRV) | 8-10時間   | 2-3日   | —        | —      |
| レベチラセタム(LEV) | 6-8時間    | 2日     | 6-8時間    | 1-2日   |

\*酵素誘導薬 非併用時

(添付文書および国立精神・神経医療研究センター脳神経小児科診断・治療マニュアル 改訂第4版より演者作成)

各抗てんかん発作薬のおおよその半減期を知ることは重要

# アウトライン

1. 抗てんかん発作薬(ASM)の目的と治療開始
2. ASMの選択
3. 代表的な副作用
4. 用量漸増計画
5. 1剤目で発作が抑制されないとき

## 最初の単剤治療で発作が抑制されない場合

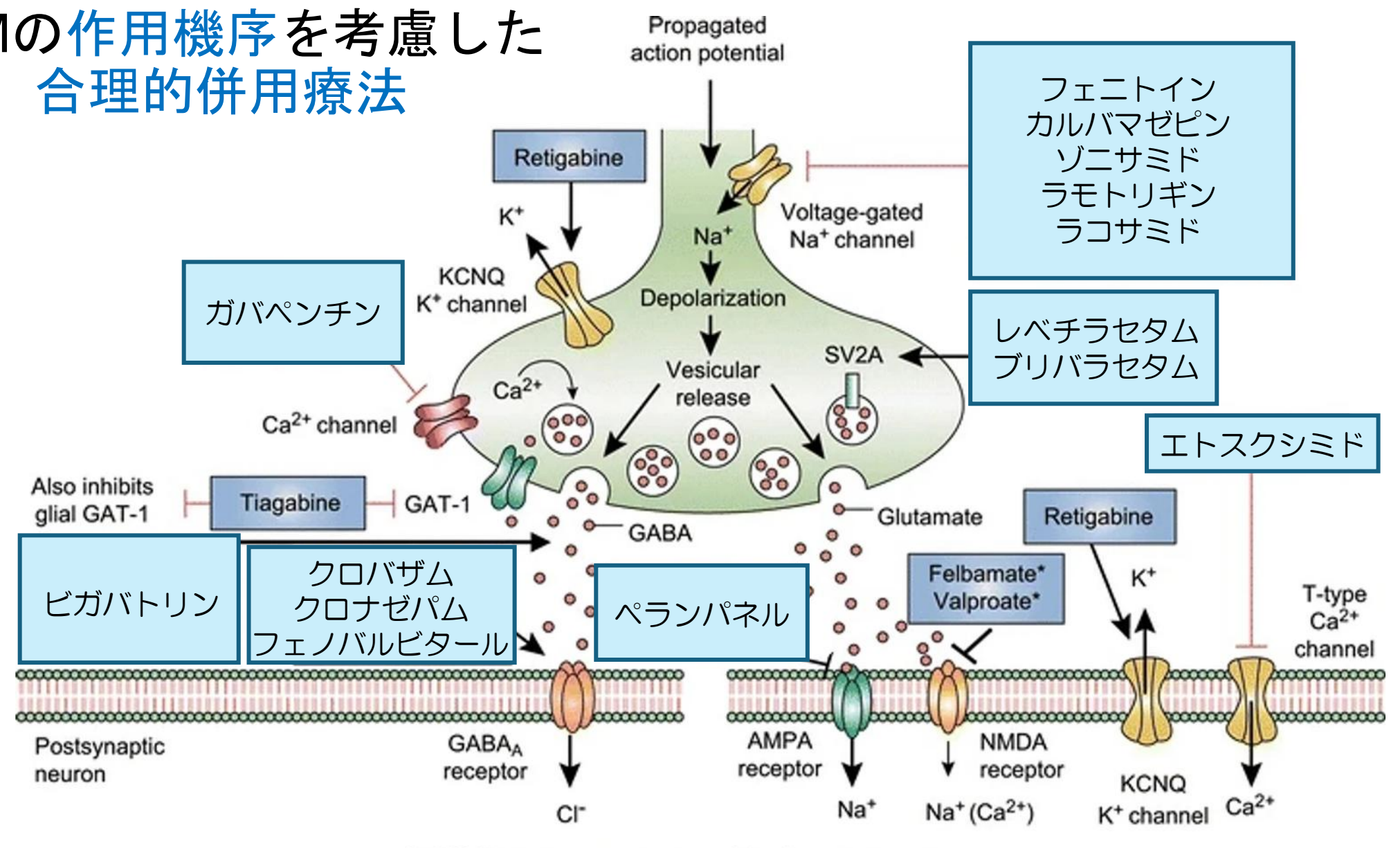
1 > 2剤目も単剤治療？

2 > 2剤目から多剤併用療法？

- ・ 2剤目の単剤治療が多剤併用療法より有効であるとする根拠はない。しかし副作用や相互作用の発現可能性、薬剤管理の面では単剤は多剤よりも優れている。
- ・ 単剤に他剤を追加してしばらく様子を見て、有効であれば元の薬剤を減量するのが实际的と思われる。

1~2剤目で発作抑制が得られる確率は、6~7割

# ASMの作用機序を考慮した合理的併用療法



抑制性シナプス      興奮性シナプス

# 抗てんかん発作薬（ASM）に対する偽性薬剤抵抗性へのアプローチ

| 診断の誤り                                                        | ASM選択の誤り                    | ASM用量が不十分                             |                                                   | アドヒアランスと生活習慣要因  |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------|
| てんかん診断を再評価<br><br>— てんかん発作の類似疾患を除外<br>例：失神、運動異常症、片頭痛、非てんかん発作 | 発作型およびてんかん病型／てんかん症候群の分類を再評価 | 適切なASM用量が試されているか確認<br><br>— 最大耐用量まで漸増 | ASMおよび併用薬を見直す（市販薬を含む）<br><br>— ASMの有効性に影響する薬物相互作用 | ASMの服薬アドヒアランス不良 |
|                                                              |                             |                                       |                                                   | 睡眠不足            |
|                                                              |                             |                                       |                                                   | 過度の飲酒           |
|                                                              |                             |                                       |                                                   | 違法薬物使用          |

例：LTG服用中の女性患者が、経口避妊薬内服によりLTG血中濃度が低下し発作頻度が増えることがある。  
⇒併用薬の再確認、血中濃度の測定が有効



# 薬剤抵抗性てんかん

適切に選択・使用された2剤で発作消失が得られないてんかん

診断再検討

てんかん？非てんかん？

焦点発作？全般発作？

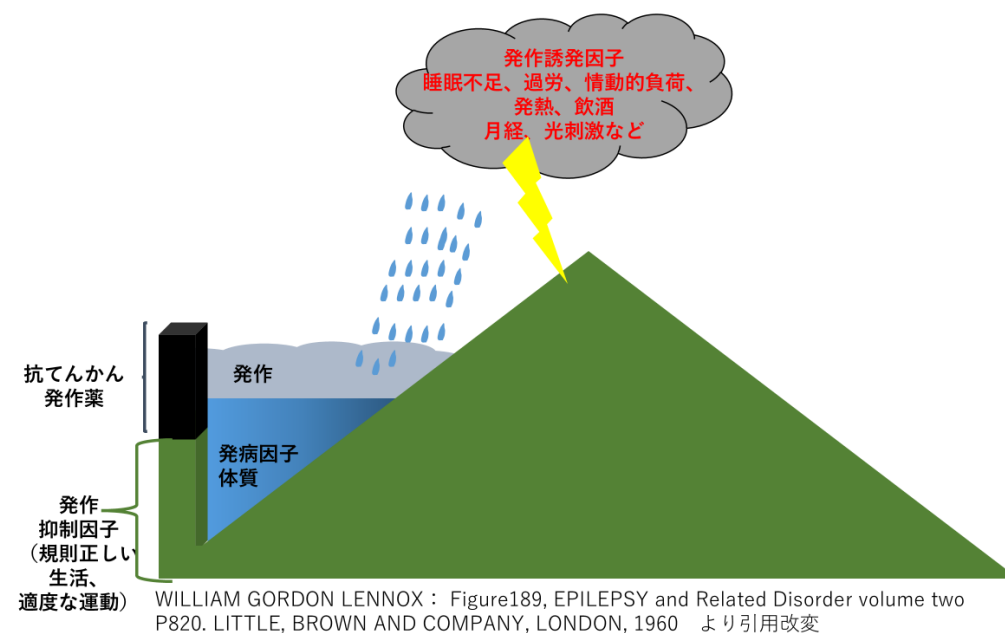
日常生活の確認

服薬アドヒアランス

睡眠・疲労

飲酒

抗てんかん発作薬と発作の関係



専門施設で再評価し、外科治療を含めて検討する

# まとめ 薬物治療の原則

- 発作型と患者背景に応じた薬剤選択
- できるだけ単剤または少ない種類に抑える
- 多剤併用のときは作用機序の異なるものを
- 少量から始めゆっくり増量（副作用が出にくい）
- 効果があればその量で継続（少量で効くことも）
- 副作用が出たら、減量または中止
- 副作用がなくて無効なら、最大量まで使ってみる
- 難治に経過する場合は診断の再検討、日常生活の確認をしたうえで、外科治療を検討

