

# てんかんテキスト New Version

総編集●辻 省次 専門編集●宇川義一

# Actual Approach to Neurological Practice

### シリーズ刊行にあたって

近年、さまざまな診療ガイドラインが提供されるようになり、診断の進め方、治療法の選択などにおいて大変参考になるようになっています。このようなガイドラインの作成にあたっては、Evidence-based medicine (EBM) という考え方が積極的に取り入れられ、それがどの程度の根拠に基づくものか、という点が十分に吟味された上で診療ガイドラインに反映されています。このような資料は非常に有用であり、日々の診療に欠かせないものとなっていますが、一方で、一定のマニュアル的な位置づけになりやすく、診断の組み立て、疾患の成り立ち、治療法の機序などについて深く理解するという、本来、プロフェショナリズムの観点から求められることが、十分には達成しにくいという面もあります。

同じ疾患であっても、患者さん一人一人は、その症状一つを取ってみても多様であるように、必ず特徴(variance)があり、それは、病態に関連する背景因子の個人差などを反映していると考えられます。すなわち、それぞれの患者さんが持っている病態の本質と、その特徴をよく把握して診療にあたることが求められるのです。EBM が group-oriented medicine と言われることもあるように、患者集団の平均的なところを把握して診療を進めるような考え方となっているのに対して、実際の診療の場では、患者さん個人の持つ variance をよく把握して最適な診療を進めることが望まれることになります(individual-oriented medicine)。このような考え方は、医師の裁量部分に適切に反映されるため、われわれは、疾患の症候、病態、診断、治療についての深い理解と、それぞれの患者さんの持つ特徴をよく把握した上で、診療を進めることが必要になります。

シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》は、このような考え方に立って、神経内科 医ならびに神経内科専門医を目指す方々、さらには神経内科専門医取得後の生涯教育に役 立つシリーズとして企画したものですが、他の診療科の方々でも神経内科疾患の診療に際 して参考となるような内容となっています。各巻でテーマを絞り、その"take-home-message" が何であるかを読者にわかりやすいものとして発信するように努め、巻ごとに編集担当者 を決めて専門編集体制をとるとともに、随時編集委員会を開催してその企画内容などを十 分に吟味検討し、充実した内容を目指しています。各テーマの"focus"としては、できる だけ最新の動向を反映したものとするようにし、特に、"神経内科医としてのプロフェショ ナリズムを究める"、という立場を重視して、そのような視点に立つ記述を少しでも多く盛 り込むようにしました。 構成にあたっては、最新の進歩・知識の全体をバランスよく理解できること、実地診療に役立つように検査、診断、治療などの診療上のノウハウをできるだけ盛り込むことに留意し、さらに必要に応じてその科学的根拠について簡潔に記述するようにしました。冒頭に述べましたように、同じ疾患であっても、患者ごとの病態の特徴をどのようにして把握・理解するか、という視点を記述に含めるようにし、さらに、本文での記載に加えて、「Column」「Case Study」「Lecture」「Memo」「Key words」などの項目の活用やフローチャートやイラストを積極的に取り入れることで、読者が理解を深めやすいように工夫しています。

本シリーズが、神経内科医のプロフェショナリズムを目指す方々に座右の書として活用 されるものとなることを編集委員一同祈念しています.

2011年10月吉日

 てんかんは、劇的な症状である痙攣を起こしやすい特徴により古くから記載の残っている疾患であるとともに、人口の約1%に発症するという、多くの医師が遭遇する頻度の高い疾患です。また、中枢神経の正常生理から症状と発症機序が推測可能であり、実際にそれに合致した臨床的事実も得られるなど病態生理が比較的解明されています。さらにこれらの病態解明に基づき治療薬が開発され、基礎知識が臨床現場で応用され、理論に合致した治療が実践されている領域であるといえます。

本書『てんかんテキスト New Version』は、この古くて新しい疾患を、臨床的に確立されてきた歴史的事実から最新の研究成果まで、広く深く理解していただけるように考慮しました。ひとつひとつの項目に十分な頁数を設定したことにより、他書にない、かなり濃い内容の編集ができたと自負しておりますが、その原動力は、素晴らしい執筆者の方々にご協力頂けたことに尽きます。

神経内科・精神科・脳神経外科・小児科・放射線科・神経病理・神経生理など、多岐にわたる分野の先生方にご執筆いただいたので、多くの分野の読者に役立つ内容となっています。さらに、行政支援など患者さんをケアする方々の情報も入れてあり、医師以外の方でも役立つ部分もあると考えます。

内容としては、はじめに「総論」として、生理学的発症機序、分子遺伝学の進歩により家族性疾患からわかってきた発症機構、それに基づく治療戦略の基礎知識をまとめました。次に、「臨床診断のポイント」の章では、一般的診断のポイントを挙げるとともに、特に小児や高齢者での特徴と年齢による違いについてはそれぞれ独立した項目として詳述しています。「検査」の章では、古典的な脳波検査に加えて、最新のさまざまな検査機器を紹介し、その有用性も解説しました。「治療」の章では、最近発売された薬剤を1剤1項目として取り上げ、抗てんかん薬をその作用機序から理解していただけるようにしたほか、薬の相互作用など、臨床現場で重要な知識も十分盛り込まれています。また、近年頻度の増えている脳神経外科治療の現状をはじめ薬物以外の治療も取り上げました。さらに巻末には写真入りの薬剤一覧表を掲載し、実地臨床マニュアルとしても役立つ構成となっています。

最後に、この本が多くの分野の医師・医療スタッフに役立ち、多くの患者さんの治療に貢献できることを願うとともに、シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》の確固たる位置の確立に役立てるものであると確信しています。

2012年4月

### アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 てんかんテキスト New Version Contents

### 1. 総論

	てんかんとは	2
	てんかんとチャネル—生理学的解析	10
	Column 活動電位の発生機序からみたイオンチャネルと膜の興奮性 17	
	てんかんとチャネル―遺伝子異常	19
	てんかんの病理	25
	Column FCD の病理組織学的とらえ方と用語の変遷 29	
	ディベート 皮質構築の異常の有無をどのように評価するか? 30	
	Column FCDとTSC 31	
	てんかんと gap junction	33
	Column gap junction (GJ) の構造 34	
	<b>てんかんの動物での薬理</b>	42
	Column てんかん病態仮説の理解―バランス破綻仮説とてんかん原性 43	
	Column Cんかん病感似就の達解一バブンス破綻似就とてんかん原性 43	
	Column (	48
		48
II.		48
II.	でんかんの分類       飛松省三、重藤寛史 <b>臨床診断のポイント</b>	48
II.	てんかんの分類       飛松省三, 重藤寛史 <b>臨床診断のポイント</b>	
II.	てんかんの分類       飛松省三, 重藤寛史         臨床診断のポイント         病歴聴取のポイント       赤松直樹	
II.	てんかんの分類       飛松省三, 重藤寛史         臨床診断のポイント       赤松直樹         Column "That's it" sign 60	56
II.	でんかんの分類	56
<u>II.</u>	でんかんの分類 - 飛松省三、重藤寛史 - 飛松省三、重藤寛史	56 61
<u>II.</u>	<ul> <li>でんかんの分類</li> <li>一飛松省三、重藤寛史</li> <li>臨床診断のポイント</li> <li>病歴聴取のポイント</li> <li>たolumn "That's it" sign 60</li> <li>診断のアルゴリズム</li> <li>たのしmn でんかんと臨床診断したが脳波でてんかん放電がないとき 64</li> <li>脳神経外科からみたポイント</li> <li>開道貴信、高橋章夫、大槻泰介</li> </ul>	56 61 66
II.	<ul> <li>でんかんの分類</li> <li>一飛松省三、重藤寛史</li> <li>臨床診断のポイント</li> <li>病歴聴取のポイント</li> <li>たるしumn "That's it" sign 60</li> <li>診断のアルゴリズム</li> <li>たるしumn でんかんと臨床診断したが脳波でてんかん放電がないとき 64</li> <li>脳神経外科からみたポイント</li> <li>小児科からみたポイント</li> <li>瀬川昌也、木村一恵</li> </ul>	56 61 66 74
<u>II.</u>	<ul> <li>でんかんの分類</li> <li>一飛松省三、重藤寛史</li> <li>臨床診断のポイント</li> <li>病歴聴取のポイント</li> <li>赤松直樹</li> <li>Column "That's it" sign 60</li> <li>診断のアルゴリズム</li> <li>たるししかんと臨床診断したが脳波でてんかん放電がないとき 64</li> <li>脳神経外科からみたポイント</li> <li>小児科からみたポイント</li> <li>加州昌也、木村一恵</li> <li>Column でんかん性脳症 78</li> </ul>	56 61 66 74
II.	<ul> <li>でんかんの分類</li> <li>たるかんの分類</li> <li>たるはいのポイント</li> <li>病歴聴取のポイント</li> <li>たるしいのである。</li> <li>たるしいのである。</li> <li>ためんと臨床診断したが脳波でてんかん放電がないとき 64</li> <li>脳神経外科からみたポイント</li> <li>小児科からみたポイント</li> <li>小児科からみたポイント</li> <li>原稿章夫、大槻泰介・小児科からみたポイント</li> <li>が照過し、本村一恵</li> <li>でるしいのでんかん性脳症 78</li> <li>高齢発症でんかん患者診察のポイント</li> <li>木下真幸子、三枝隆博、池田昭夫</li> </ul>	56 61 66 74 80 88

### Ⅲ. 検査

	Column てんかん焦点など中枢神経系の機能異常をきたす疾患の病態検索法の 歴史的発展 105	
	硬膜下電極記録前原健寿	116
	Column 発作起始部のコンピュータ解析 119	
	<b>脳磁図</b>	125
	Column 電流源解析 132	
	PET, SPECT ····································	134
	<b>Column</b> 発作時 SPECT で用いるトレーサ 138	
	MRI ····································	142
	Column 未髄鞘化の小児における撮像プロトコル 145	
	NIRS 検査によるてんかん焦点の診断 ・・・・・・・渡辺英寿	149
	拡散テンソル画像—tractography を中心に 早川弥生,青木茂樹	158
	Column 交叉部での線維追跡の問題 163	
IV.	治療	
IV.	<b>治療</b> てんかん治療総論	168
IV.		168
IV.	てんかん治療総論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	168
IV.	<b>てんかん治療総論</b> 正崎泰作, 辻 貞俊 <b>Column</b> 日本てんかん学会のてんかんガイドライン 170	
IV.	<b>てんかん治療総論</b> 正崎泰作, 辻 貞俊 <b>Column</b> 日本てんかん学会のてんかんガイドライン 170 <b>薬物治療</b>	
IV.	てんかん治療総論       正崎泰作, 辻 貞俊         Column 日本でんかん学会のでんかんガイドライン 170         薬物治療       成人の薬物療法―総論         小林勝哉, 池田昭夫	177
IV.	でんかん治療総論       正崎泰作, 辻 貞俊         Column 日本てんかん学会のてんかんガイドライン 170         薬物治療       成人の薬物療法―総論       小林勝哉, 池田昭夫         Column 新規抗てんかん薬使用中に血中濃度を測定する必要があるか? 184	177
IV.	でんかん治療総論       正崎泰作, 辻 貞俊         Column 日本でんかん学会のでんかんガイドライン 170         薬物治療       成人の薬物療法―総論       小林勝哉, 池田昭夫         Column 新規抗でんかん薬使用中に血中濃度を測定する必要があるか? 184         抗てんかん薬の特色と相互作用       野沢胤美	177 188 197
IV.	でんかん治療総論       正崎泰作, 注 貞俊         Column 日本でんかん学会のでんかんガイドライン 170         薬物治療       成人の薬物療法―総論       小林勝哉, 池田昭夫         Column 新規抗でんかん薬使用中に血中濃度を測定する必要があるか? 184         抗でんかん薬の特色と相互作用       野沢胤美         薬物動態と血中濃度モニター       須貝研司	177 188 197 206
IV.	てんかん治療総論 正崎泰作, 辻 貞俊	177 188 197 206 213
IV.	てんかん治療総論 正崎泰作, 辻 貞俊	177 188 197 206 213

## てんかんテキスト New Version Contents

レベチラセタム	225
トピラマート ····································	232
Column AMPA / カイニン酸型グルタミン酸受容体と神経保護作用 236	
ラモトリギン・・・・・・・・・・・・安元佐和、廣瀬伸一:	238
Column てんかん治療のガイドライン 239	
小児てんかんと治療 ·····・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	243
<b>Column</b> 小児難治性てんかんに対するケトン食療法— "last resort" から "early option" へ 247	
ディベート 脳波の治療は正当化されるか? 249	
難治性でんかんの薬物療法・・・・・・・・・・・渡邊さつき、松浦雅人	251
重積状態の治療・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 依藤史郎	257
てんかん薬物治療の終結 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	263
その他の治療のポイント	
外科治療	269
迷走神経刺激療法	278
Column VNS と脳梁離断術 280	
Column VNS の作用機序 281	
磁気刺激の展望 模本 雪、宇川義一	283
<b>Column</b> TMS を施行する際に確認すべき点 288	
てんかんと妊娠······平田幸一	290
てんかんと運転 ・・・・・・・・・・伊藤義彰	297
<b>行政支援</b>	302
Column 精神障害者保健福祉手帳,障害者自立支援医療(精神), 障害基礎年金(精神)の診断書記載の概要 306	
<b>Column</b> 診断書の書き方 307	

### Case Study

CASE 1	易怒性と言葉の出にくさを主訴に来院した 61 歳男性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・根本	<b>=</b>	,宇川義一	310
CASE 2	記憶障害と性格変化が約10年間持続したが,			
	<b>治療により改善した 53 歳女性</b>	満,	杉本あずさ	314

	CASE 3	月に数回,数分から半日の間,
		<b>意識低下や記憶の部分的欠落を呈する 52 歳女性</b> 川合謙介 318
	CASE 4	意識消失発作と持続する左手のふるえを訴え,
		<b>多発脳病変がみられた 33 歳男性</b>
	CASE 5	フェニトイン内服中止後に連日の鼻出血と左膝関節内出血を来した
		<b>65 歳男性</b>
	CASE 6	三叉神経痛治療のため内服していたカルバマゼピン中止後に
		<b>血尿と皮下出血を来した 78 歳女性</b>
	CASE <b>7</b>	抗てんかん薬治療抵抗性の意識減損発作を繰り返す 45 歳男性····・赤松直樹 332
付録		
	ナノム	<b>んの病型分類</b> 飛松省三,重藤寛史 338
		lumn てんかんは紀元前 7 世紀には認知されていた 342
	薬物相	<b>互作用のまとめ</b> 須貝研司 347
	抗てんだ	<b>かん薬治療アルゴリズム</b> 三枝隆博,木下真幸子,池田昭夫 352
	てんかん	ん,てんかん症候群治療に用いられる主な薬剤 ······· 357
±=1		

### 【読者への注意】

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報(添付文書)を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

### 執筆者一覧(執筆順)

廣瀬源二郎	浅ノ川総合病院脳神経センター	松本	理器	京都大学大学院医学研究科臨床神経学
杉浦 嘉泰	福島県立医科大学医学部神経内科学講座	前原	健寿	東京医科歯科大学脳神経外科
兼子 直	湊病院北東北てんかんセンター/ 弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座	金子	裕	国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科
吉田 秀一	浜松医科大学医学部総合人間科学講座	松田	博史	埼玉医科大学国際医療センター核医学科
柿田 明美	新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター	今林	悦子	埼玉医科大学国際医療センター核医学科
丸 栄一	日本医科大学医学部生理学講座	中田	安浩	国立精神・神経医療研究センター病院 放射線診療部
菅谷 佑樹	東京大学医学部神経生理学講座	渡辺	英寿	自治医科大学医学部脳神経外科学講座
岡田 元宏	三重大学大学院医学系研究科 精神神経科学分野	早川	弥生	東京大学大学院医学系研究科 放射線医学講座
飛松 省三	九州大学大学院医学研究院 臨床神経生理学分野	青木	茂樹	順天堂大学医学部放射線医学講座
重藤 寛史	九州大学大学院医学研究院神経内科学分野	正崎	泰作	産業医科大学医学部神経内科学
赤松 直樹	産業医科大学医学部神経内科学	辻	貞俊	産業医科大学医学部神経内科学
開道 貴信	国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科	小林	勝哉	京都大学大学院医学研究科臨床神経学
高橋 章夫	国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科	野沢	胤美	虎の門病院神経内科
大槻 泰介	国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科	須貝	研司	国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
瀬川 昌也	瀬川小児神経学クリニック	猿渡	淳二	熊本大学大学院生命科学研究部 薬物治療学分野
木村 一恵	瀬川小児神経学クリニック	亀山	茂樹	国立病院機構西新潟中央病院脳神経外科
木下真幸子	宇多野病院神経内科	笹	征史	渚クリニック
三枝 隆博	大津赤十字病院神経内科	神	一敬	東北大学大学院医学系研究科 てんかん学分野
池田 昭夫	京都大学大学院医学研究科臨床神経学	中里	信和	東北大学大学院医学系研究科 てんかん学分野
兼本 浩祐	愛知医科大学医学部精神科学講座	安元	佐和	福岡大学医学部小児科学
管 るみ子	板倉病院精神科	廣瀬	伸一	福岡大学医学部小児科学

伊藤 進 東京女子医科大学小児科学講座

小国 弘量 東京女子医科大学小児科学講座

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 渡邊さつき

心療・緩和医療学

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 松浦 雅人

生命機能情報解析学

大阪大学大学院医学系研究科 依藤 史郎

保健学機能診断科学

国立病院機構静岡てんかん・ 藤原 建樹

神経医療センター

橋口 公章 飯塚病院脳神経外科

森岡 隆人 九州労災病院脳神経外科

川合 謙介 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科

榎本 雪 福島県立医科大学医学部神経内科学講座 字川 養一 福島県立医科大学医学部神経内科学講座

平田 幸一 獨協医科大学医学部神経内科

伊藤 義彰 慶應義塾大学医学部神経内科

国立病院機構静岡てんかん・ 久保田英幹

神経医療センター 河村 満 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門

杉本あずさ 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門

花島 律子 東京大学医学部附属病院神経内科

松田 俊一 東京大学医学部附属病院神経内科

佐久間 潤 福島県立医科大学医学部脳神経外科

市川 優寛 福島県立医科大学医学部脳神経外科

### IV. 治療

### 薬物治療

### 小児てんかんと治療

**Point** 

- ●小児でんかんの治療は一般的に初回発作時には開始せず.2回目の発作以降からの開始が 推奨されている。ただし、症候性要因やてんかん性脳波異常が存在する場合には初回発作 から開始することも、特発性部分でんかんでは無治療も考慮される.
- ●てんかん発作型診断あるいはてんかん症候群診断をもとに推奨される抗てんかん薬を選択 する.
- ●焦点性発作の第一選択薬は CBZ, 全般発作のそれは VPA である。また、各てんかん症候 群における第一選択薬も VPA か CBZ であることが多い.
- ●抗てんかん薬の選択において小児ではエビデンスレベルの高い無作為化二重盲検比較試験 が乏しいため. 専門医の意見を集約したエキスパート・コンセンサス (expert consensus) による選択順位が注目されている.

### 小児てんかんに対する治療開始時期

一般的に初回発作時には治療開始せず、2回目の発作以降から開始するこ とが推奨されている 1) (11). 全年齢では初回発作後の 2 年間に 40~50%の 症例で再発を認め、かつ再発例全体の80~90%は2年以内に再発するとさ れるが、小児でも同程度かやや再発しやすい程度である2)。また、初回発作 が重積発作であった場合、2回目の発作も重積発作となる可能性はより高く なるが、再発率そのものは同程度である。しかし、脳性麻痺、精神遅滞や外 傷などに起因する症候性てんかんの場合や、てんかん性脳波異常を合併する 場合には再発率は50%以上と高くなる.

一方、抗てんかん薬の開始は再発率を減少させるものの、最終的にてんか ん(2回以上の発作)への進展を予防できる確証は得られていない。よって、 初回発作からの治療開始は、再発の可能性が減少する利益と抗てんかん薬の 副作用や心理社会的な不利益とを勘案して慎重に決める必要がある 3).

一方、2回目の発作後2年以内に3回目の発作が出現する可能性は63%、 同様に4回目の発作の可能性は72%との報告もあり40.2回目の発作が出現 すれば治療開始することが推奨されている.しかし.予後良好な小児特発性 部分てんかんで、発作の回数が少なく夜間のみに起こることが予想される場 合、2回目の発作以降も治療開始せずに経過観察とすることもある<sup>5)</sup>

# 初回発作 ・症候性 ・発達遅滞、神経学的異常 ・でんかん性脳波異常 ・だんかん性脳波異常 ・パナイトボーラス症候群 ・中心・側頭部に棘波を示す。良性小児でんかん 治療開始 無治療も考慮

### 11 小児てんかんに対する治療開始時期

### てんかん発作型に基づく治療

小児のてんかん発作型別頻度は、焦点性発作が 68%、全般発作が 23%、スパズム (攣縮) 発作が 3%、不明が 5%程度とされる <sup>6.7)</sup>. ②に主要なてんかん発作型に基づく第一選択薬、第二選択薬を提示する.

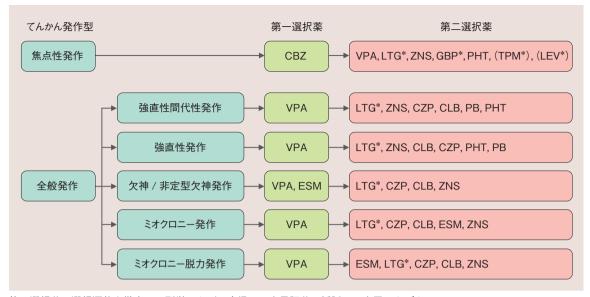
### 焦点性発作の治療

焦点性発作の第一選択薬はカルバマゼピン(CBZ、テグレトール®など)であり、第二選択薬にはバルプロ酸(VPA、デパケン®など)、ラモトリギン(LTG、ラミクタール®)、ゾニサミド(ZNS、エクセグラン®)、ガバペンチン(GBP、ガバペン®)、フェニトイン(PHT、アレビアチン®など)、トピラマート(TPM、トピナ®)、レベチラセタム(LEV、イーケプラ®)などがあげられる。PHT は歯肉増生などの副作用のため他剤が優先される、TPM、LEV は 2012 年 3 月現在で小児未承認であるが、諸外国においては頻用されている。

### 全般発作の治療

全般発作の第一選択薬は VPA であり、欠神/非定型欠神発作ではエトスクシミド (ESM, エピレオプチマル®など)も選択される。強直性間代性発作および強直性発作に対しては第二選択薬として LTG, ZNS, クロナゼパム (CZP, リボトリール®など)、クロバザム (CLB, マイスタン®)、フェノバ

### 2 てんかん発作型に基づく抗てんかん薬の選択



第二選択薬は選択順位を勘案して列挙したが、小児への未承認薬は括弧して末尾にあげた. \*は併用薬として承認.

CBZ: カルバマゼピン、VPA: バルプロ酸、LTG: ラモトリギン、ZNS: ゾニサミド、GBP: ガバベンチン、PHT: フェ ニトイン, TPM: トピラマート, LEV: レベチラセタム, CZP: クロナゼパム, CLB: クロバザム, PB: フェノバルビター ル, ESM:エトスクシミド.

ルビタール (PB. フェノバール®など). PHT などがあげられる. また. 欠 神/非定型欠神発作に対してはLTG、CZP、CLB、ZNS など、ミオクロニ -発作およびミオクロニー脱力発作に対してはLTG, CZP, CLB, ESM, ZNS などがあげられるが、一方でこれらの発作型は CBZ、PHT で悪化しや すいことに留意する

### てんかん症候群に基づく治療

てんかん症候群は好発年齢、脳波所見、発作型などの組み合わせにより分 類され、その診断は治療法の選択や予後の予測について多くの情報を与えて くれる 6. 小児てんかんのうち 28% が比較的特異性の高いてんかん症候群 として診断可能であったとの報告がある<sup>7)</sup>. **3**に主要なてんかん症候群に基 づく第一選択薬 第二選択薬を提示する.

### 乳児期のてんかん症候群

良性乳児(部分) てんかんには CBZ が第一選択薬である 5,8 乳児良性ミ オクロニーてんかんには VPA が第一選択であるが、時に高用量を必要とす る. ウェスト症候群には ACTH 療法 (adrenocorticotropic hormone therapy: 副腎皮質刺激ホルモン療法)が最も有効であるが、まずは ZNS、VPA、ビ タミン $B_6$ などが試みられる. ただし、潜因性ウェスト症候群では、発症1 か月以内の ACTH 療法が知能予後を改善させるとの報告もあるので、早期 の開始が必要である 9,10). ドラヴェ症候群に対して欧米では stiripentol (2012)

### 3 てんかん症候群に基づく抗てんかん薬の選択



第二選択薬は選択順位を勘案して列挙したが、小児への未承認薬は括弧内に示し、抗てんかん薬として未承認薬は下線をして末尾に列挙した。\*は併用薬として承認。ACTH はウェスト症候群のみ承認。TPM、LEV は全般発作に未承認。赤枠(の症候群は小児のてんかん専門医による推奨治療。

 $VitB_6$ : ビタミン  $B_6$ , KD: ケトン食療法,PSL: プレドニゾロン,CLZ: クロラゼプ酸,ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン,ST: スルチアム,CSWS: continuous spikes-and-waves during slow-wave sleep.

年現在国内未承認)が用いられているが、本邦ではまだ治験中であるので VPA、臭化カリウム (KBr、臭化カリウム「アマゼン」®)、CLB、TPM、ケトン食療法などが試みられる.

### ケトン食療法と Charlie 財団

2歳の Charlie のてんかん 発作は抗てんかん薬治療や てんかん外科治療にもかか わらず 1 日 100 回以上に も及んでいたが、Johns Hopkins 大学病院でケトン食療法を開始したとり る。れずか2 日後に抑制された。立して顕を設立して観は Charlie 財団を設立して観し、不可の経 を対して紹介さる療活動を支援し、かく食療がアクトンな送で紹介さくない。 は再び広く知れ渡るように なった。

### 小児期のてんかん症候群

ミオクロニー失立発作てんかんには VPA が第一選択薬であり、他に ESM, LTG, ZNS, CZP, ケトン食療法などが試みられる。小児欠神てんかんには ESM ないし VPA が第一選択薬であるが、ESM は強直性間代性発作には無効であることに留意する。特発性小児部分てんかんであるパナイトポーラス(Panayiotopoulos)症候群と中心・側頭部に棘波を示す良性小児てんかん(benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes:BECTS)では、前述の通り発作の回数が少なく夜間のみにとどまれば、無治療で経過観察を考慮してもよい 5.11)。治療開始する場合は VPA, CLB, CBZ などが用いられる。徐波睡眠時に持続性棘徐波(continuous spike-and-waves during slow-wave

Column

### 小児難治性でんかんに対するケトン食療法──"last resort"から "early option" ^

抗てんかん薬が無効で、てんかん外科の適応もない小 児難治性てんかんに対してはケトン食療法も選択肢とな る. ケトン食療法は、極端な低炭水化物と高脂質の食事 により絶食に類似した状態を維持する療法であり、その 起源はヒポクラテスの時代にまでさかのぼるとされる (4). いまだに作用機序は明確になっていないが、難治 性てんかんに対して 1 年後の発作消失が 10%, 50%以 上の発作減少が 40%との報告もある 15).

従来の古典型ケトン食療法は、熱量を80%程度、脂 質:炭水化物・蛋白質を4:1(重量比)とした食事を 2日間程度の絶食の後に開始することから、患者とその 家族のみならず医療従事者にも難解で困難な "最後の選 択肢 (last resort)"であった. しかし、2003年には 炭水化物を1日10g程度に制限し、脂質摂取を推奨す るが蛋白質は制限しない「アトキンス食変法(modified Atkins diet)」が、2005年には食品の種類をグリセミッ ク指数 50%未満のものに制限した「低グリセミック指数 食療法 (low-glycemic-index treatment)」が考案され、 より受容しやすくなってきている。また、2008年には 無作為化比較試験により有効性が再確認され、2009年 には国際コンセンサス・グループより推奨事項が公表さ れたことにより160,ケトン食療法が標準化されつつある. 当科(東京女子医科大学小児科)においては1968年か ら 100 例以上の患者に導入している 17).

### 4 ケトン食療法の歴史

西暦	著者など	内容				
黎明期以前						
紀元前 1 世紀	ヒポクラテス 新約聖書	てんかんが断食により治癒した症例を記述 てんかんは祈りと断食によらなければ出て行かないと記述(諸説あり)				
黎明期~発展期						
1911 年 1921 年	Guelpa と Marie Geyelin Woodyatt Wilder	てんかん発作に 4 日間の絶食が有効であることを報告 てんかん発作に 20 日間の絶食が有効であることを報告 絶食あるいは低炭水化物・高脂質の食事によりケトン体が生成されることを報告 てんかん発作に低炭水化物・高脂質の食事によるケトン体が有効であることを報告. 「ケトン食療法(Ketogenc diet)」と命名				
全盛期~衰退期						
1938年 1967年 1971年	Merrt と Putnam Huttenlocher	PHT の有効性を報告 VPA が承認 MCT ケトン食療法を報告				
復興期~再全盛期						
1994年 1998年 2003年 2005年 2005年 2008年 2009年	Vining 6 Kossoff 6 Pfeifer & Thiele Kossoff 6 Neal 6 Kossoff 6	Charlie 財団の設立, TV 放送によるケトン食療法の紹介(前頁 Memo 参照) 多施設共同前方視的研究の報告 アトキンス食変法 (modified Atkins diet) を報告 低グリセミック指数食療法 (low-glycemic-index treatment) を報告 世界 45 か国以上で使用されていると報告 無作為化比較試験を報告 国際コンセンサスグループによる推奨事項の公表				

MCT: medium chain triglyceride (中鎖脂肪酸).

sleep: CSWS) を示すてんかんや類縁疾患であるランドー・クレフナー症候 群には、VPA、CLB、ジアゼパム(DZP、ダイアップ®など)就前投与、 ESM, LEV, 時にプレドニゾロンや ACTH 療法などが試みられる. レンノ ックス・ガストー症候群には VPA, LTG, CLB, ESM, TPM やケトン食療 法などが試みられるが、発作の完全な抑制は困難である.

### 5 日米欧のエキスパート・コンセンサスに基づく第一選択薬

年齢 性	てんかん症候群など	日本	米国	欧州
2歳	MS+GTCS,発達遅滞	VPA*, CZP, CLB	VPA*, TPM, ZNS	VPA*
12歳 男	MS+GTCS,精神遅滞	VPA*, CZP, CLB	VPA*, TPM, ZNS, LTG	VPA*
1 歳	症候性 GTCS	VPA*, PB	TPM, LTG	VPA*
12歳	症候性 GTCS	VPA*	VPA*, LTG, TPM	VPA*
	潜因性 CPS	CBZ*, ZNS	OXC*, CBZ*, LTG, LEV	CBZ*, OXC*, VPA
6歳	CBZ が無効の場合	ZNS*, VPA	LTG, LEV, TPM	VPA
0 成	ZNS が無効の場合	CBZ*		
	PHT が無効の場合	CBZ*, ZNS	OXC*, CBZ*, LTG, LEV, TPM	CBZ*, OXC*, VPA
6 か月	結節性硬化症によるウェスト症候群	VPA*, ACTH, CZP, ZNS	VGB*, ACTH	VGB*
8 か月	症候性ウェスト症候群	VPA*, ACTH, CZP, ZNS, VitB <sub>6</sub>	ACTH, TPM	VGB*, ACTH, PDN
C #5	レンノックス・ガストー症候群 (頻回の AsS,時折の GTCS,aAbS)	VPA*, CZP, CLB	VPA*, TPM, LTG	VPA*
6歳	VPA が無効の場合	CZP, CLB, ESM, NZP	TPM*, LTG	LTG*, TPM
8歳	中心・側頭部に棘波を示す良性小児 てんかん	CBZ*, VPA	OXC*, CBZ*, LTG, LEV	VPA*
6歳	小児欠神てんかん(AbS のみ)	VPA*, ESM	ESM*, VPA, LTG	VGB*, ESM, LTG
0 脉	ESM が無効の場合	VPA, CZP, CLB	VPA*, LTG*	VPA*, LTG
	若年欠神てんかん(AbS+GTCS)	VPA*	VPA*, LTG*	VPA*, LTG
12 歳	VPA が無効の場合	ESM, CZP, CLB, PB	LTG*	LTG*
15 歳 男	若年性ミオクロニーてんかん	VPA*, CZP	VPA*, LTG*, TPM	VPA*, LTG
15歳 女	若年性ミオクロニーてんかん	VPA*, CZP	LTG*, TPM, VPA	LTG*, VPA
6歳	救急外来患者 (発作型不明瞭,2~3回目)	VPA*	CBZ	VPA*

9点評価 (9:きわめて適切,8~7:通常は適切,6~4:どちらともいえない,3~2:通常は不適切,1:きわめて不適切)により,平均 6.5 以上で第一選択薬とされ,50%以上のてんかん専門医が"9:きわめて適切"を選択したものは\*が付与されている。MS:ミオクロニー発作,GTCS:全般性強直性間代性発作,CPS:複雑部分発作,AsS:失立発作,aAbS:非定型欠神発作,AbS:定型欠神発作,NZP:ニトラゼパム,VGB:vigabatrin,PDN:プレドニゾン,VitB $_6$ :ビタミンB $_6$ .

(Wheless JW, et al. *J Child Neurol* 2005 <sup>12)</sup>; Wheless JW, et al. *Epileptic Disord* 2007 <sup>13)</sup>; 小国弘量ほか. 脳と発達 2010 <sup>14)</sup>より作成)

### 青年期のてんかん症候群

若年性ミオクロニーてんかんに対しては VPA が第一選択薬であるが、妊娠可能な女子に対しては催奇形性の観点からなるべく低用量の VPA が推奨されている。欧米では LTG、TPM、LEV も用いられているが、本邦では



### 脳波の治療は正当化されるか?

発作間欠期のてんかん性脳波異常は一般的に治療対象とみなされていないが、最近の研究結果や概念の変遷か ら"脳波の治療"を一概に否定できなくなりつつある.

一つには、てんかん性脳波異常による認知機能への影響がある.従来から 3 Hz 全般性棘徐波複合は 3 秒以上 で認知機能へ影響するとされていたが、Aarts らは焦点性棘波においても焦点半球選択的に認知機能へ影響する 一過性認知障害(transitory cognitive impairment: TCI)の存在を指摘し18. それ以降も同様の報告が相次い でいる.現在のところ治療が有効であるとのエビデンスレベルの高い報告はないが,覚醒開眼時にてんかん性脳波 異常が頻発し認知機能障害が明確な患者においては治療が考慮されている 19).

もう一つには、てんかん性脳波異常の長期持続による影響である、てんかん性脳症の一型であるウェスト症候 群においてはスパズム発作とともに高度のてんかん性脳波異常であるヒプサリズミアを完全に抑制する "all-ornone"治療が予後を改善するとされる<sup>20)</sup>. また、CSWS を示すてんかんでは、CSWS の持続が認知機能を悪化 させる原因であると考えられており、脳波異常に対する積極的な治療が試みられている。しかしながら、脳波の改 善により得られる認知機能の改善と治療薬の副作用によるその抑制とのバランスはいまだ正確に判定することが 困難であり、今後解決されるべき問題である.

LTG は単剤投与が承認されておらず、TPM、LEV も全般発作への適応は承 認されていない.

### エキスパート・コンセンサスに基づく治療

小児においては無作為化二重盲検比較試験などのエビデンスレベルの高い 研究は限られる、そのため最適な治療薬の選択について経験豊富な専門医の 意見を集約したエキスパート・コンセンサス研究が注目されている。2005 年に米国から<sup>12)</sup>, 2007年に欧州からその研究結果が報告され<sup>13)</sup>, 本邦にお いても 2010 年に同様の方法で行われた研究結果が出された <sup>14)</sup>. **5**に日米欧 のエキスパート・コンセンサス研究結果に基づく第一選択薬を提示する。欧 米の結果では、まだ本邦では小児未承認のTPM, LEVと未発売の oxcarbazepine (OXC), vigabatrin (VGB) が第一選択薬にあげられている.

(伊藤 進, 小国弘量)

### 文献

- 1) 満留昭久ほか. 小児てんかんの包括的治療ガイドライン. てんかん研究 2005; 23: 244-
- 2) Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. Epilepsia 2008; 49 (Suppl 1): 13-18.
- 3) Hirtz D, et al. Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report. Neurology 2003; 60: 166-175.
- 4) Shinnar S, et al. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. Ann Neurol 2000; 48:140-
- 5) Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: When and how should be treated. Brain Dev 2011; 33: 207-212.
- 6) Berg AT, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and



### てんかん性脳症

2001年の新国際分類案で 提唱された新しい概念であ り、2010年の分類案では 「認知・行動障害に関して. てんかん性活動そのものが 基礎病理(例:皮質形成異 常) 単独で予想されるより も重症な障害を引き起こす 原因となり、しかもこれら の障害が経時的に悪化する という概念が具体化したも の」と定義された.

- epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010: 51:676-685.
- Wirrell EC, et al. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: A populationbased study. Epilepsy Res 2011: 95: 110-118.
- Matsufuji H, et al. Low-dose carbamazepine therapy for benign infantile convulsions. Brain Dev 2005; 27: 554-557.
- Kivity S, et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255–262.
- 10) 伊藤正利ほか. ウエスト症候群の診断・治療ガイドライン. てんかん研究 2006;24:68-73
- 11) 平野嘉子ほか. Panayiotopoulos 症候群 106 例の臨床・脳波学的検討. 日児誌 2009;113:522-527
- 12) Wheless JW, et al. Treatment of pediatric epilepsy: Expert opinion, 2005. J Child Neurol 2005; 20 (Suppl 1): S1-56.
- 13) Wheless JW, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord 2007: 9: 353-412.
- 14) 小国弘量ほか. 小児てんかんの治療— Expert Consensus 研究結果の日米欧比較. 脳と発達 2010:42:262-266.
- 15) Vining EP, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. Arch Neurol 1998: 55: 1433-1437.
- 16) Kossoff EH, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009: 50: 304-317.
- 17) 伊藤進, 小国弘量. 小児難治性てんかんに対するケトン食療法―「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ. *Brain and Nerve* 2011:63:393-400.
- 18) Aarts JH, et al. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. Brain 1984; 107: 293-308.
- 19) Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: Is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003: 2:725-730.
- 20) Pellock JM, et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010: 51: 2175-2189.

### Further reading

Roger J, et al (editors). Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 4th edition. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005 / 井上有史(監訳). てんかん症候群―乳幼児・小児・青年期のてんかん学. 東京:中山書店; 2007.

てんかん症候群について詳細に記載されておりお勧め

### てんかんテキスト New Version

2012年5月31日 初版第1刷発行 © 〔検印省略〕

シリーズ総編集 …… 辻 省次

専門編集 -------宇川義一

発行者 ……平田 直

〒 113-8666 東京都文京区白山 1-25-14 TEL 03-3813-1100(代表) 振替 00130-5-196565 http://www.nakayamashoten.co.jp/

本文デザイン ........ 藤岡雅史 (プロジェクト・エス)

編集協力 ……株式会社学樹書院

DTP 作成 ………… 有限会社ブルーインク, 株式会社麒麟三隻館

装丁 ...... 花本浩一 (麒麟三隻館)

印刷·製本 …… 図書印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd. ISBN 978-4-521-73440-8

Printed in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします

・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式 会社中山書店が保有します。

### · JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。 複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください.

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。