

＋ 小児科ベストプラクティス

新分類・新薬でわかる
小児けいれん・
てんかん診療

Classification and Practice

編集 浜野晋一郎（埼玉県立小児医療センター）



中山書店

序

欧米に遅れることおよそ 10 年, 21 世紀に入ってこの 20 年間に日本でもガバペンチン, トピラマート, ラモトリギン, レベチラセタム, スチリペントール, ルフィナミド, ビガバトリン, ペランパネル, ラコサミド等の抗てんかん薬が使用可能となりました. これら多数の新規抗てんかん薬により, てんかん治療においてたいへん大きな変化をもたらすとともに診断においても国際抗てんかん連盟 (ILAE) から診断, 用語, 分類に関して次々に新たな提案がなされ, 定義の改訂がありました. 2001 年には Blume WT, Engel J Jr から発作症状の用語の定義, てんかん発作とてんかん診断の新たな提案がなされました. さらに 2005 年にはてんかん発作とてんかんの定義が改訂され, 2010 年には一部の用語と概念の改訂, ならびに新たな脳波・臨床症候群の提案がなされました. それらをふまえ, 2017 年には最新のてんかん分類とてんかん発作型の操作性分類の公式声明が発表され, 新たなてんかん病型分類と自己免疫性てんかん等を加えた病因分類がなされました. その最新のてんかん病型分類とてんかん発作型の分類を基礎に, 脳波・臨床症候群のさらなる改訂も進んでいるようです.

また, 医学会より広く, 世界保健機関 (WHO) の 2015 年年次集会で, 大気汚染の決議案とともにてんかんケアの強化に関する決議が採択され, 世界全体におけるてんかん治療の社会的な重要性が再認識されました. さらにわが国においては, 最近では AYA 世代 (Adolescent and Young Adult)・成人移行期の診療, トランジションにおいて重要な疾患として, てんかんが注目されております.

多数の新規抗てんかん薬の登場と, てんかん発作とてんかん分類の改訂, WHO の決議ならびに成人移行期・トランジションなど社会的な重要性により, 21 世紀はじめの 20 年はてんかん診療が注目を集め, 激変しました. そして, 今後もさらに大きく変化することが予測されております. そこで, 一度これらの情報を整理する必要性を感じておりました.

成人に比し小児ではけいれん発作を呈する頻度が高く, 特に救急診療, プライマリケアにおいてはけいれん発作が頻繁に遭遇する症候の一つとなります. そのため, 若手の小児科医にとって, けいれん性疾患とてんかん診療に対応する機会は少なくありません. 本書は, てんかん専門医のための本としてではなく, けいれん性疾患への対応, てんかん診療の基本知識を知っておきたいという医師, もしくはこれからてんかんの専門診療を始めよ

うという医師に、手にとっていただくことを目的の一つとしました。最新の知見を備え、臨床で活用するための基本的な書籍ととらえてもらえたらありがたいです。また、てんかんという疾患は「とっつきにくくて嫌だ」という印象をもっている、否応なくけいれん性疾患とてんかん診療に関わる機会ができてしまう小児科医にとって、てんかん診療の全体像をながめるとともに、辞書的に必要なところを再検索できるように構成し、読みやすくわかりやすい本、診察室でちょっと確認し直すときに便利というコンセプトも併せ持つようにと作成しました。

最新の 2017 年分類に基づいて、現時点におけるてんかん発作と病型、症候群を整理しました。抗てんかん薬に関する情報もこの 20 年間を振り返ってアップデートし、それに応じて変化する予後などを踏まえて、AYA 世代、成人移行期、トランジションに関する対応なども整理できるよう、最新の観点も含めて本書の編集をいたしましたので、小児けいれん性疾患とてんかん診療に関わる医師が一人でも多く手にとっていただければ幸いです。

最後に、お忙しいなか、ご執筆いただいた先生方と、企画段階からご尽力いただいた中山書店の益子弘美様はじめ、編集部、多くの関係者の皆様に深謝いたします。

2022 年 3 月

埼玉県立小児医療センター神経科
浜野晋一郎

新分類・新薬でわかる 小児けいれん・てんかん診療 — Classification and Practice

目次

Appendix 1 てんかん症候群の発症年齢と重症度	viii
Appendix 2 てんかん発作型の分類と特徴	x

I 章 てんかん診療の基本

小児てんかんの疫学	吉永治美	2
てんかん発作型・病型, てんかん症候群の分類		
ILAE 2017 年分類の意義と旧分類との違い	日暮憲道	11
てんかん発作型分類とてんかん症候群の全体像	日暮憲道	18
てんかんの病態生理		
発作時の脳では何が起こっているのか	岡 明	29
脳形成異常の病態生理	加藤光広	35
素因性てんかんの病因と病態	加藤光広	46
遺伝学的検査と遺伝に関する相談への対応・伝えるべきことと伝え方	大場大樹	56
てんかんの検査		
脳波検査とてんかん症候群	前垣義弘	65
発作時脳波記録のコツと判読の注意点	遠山 潤	76
てんかんの画像検査	九鬼一郎	92

II 章 外来で診るけいれん・てんかん

けいれん・てんかんの急性期医療		
けいれん, てんかん発作の疑いによる救急受診時の対応	菊池健二郎	106

てんかん重積状態の治療	菊池健二郎	114
てんかん類縁疾患・境界領域，鑑別疾患		
熱性けいれんと熱性けいれんプラス	久保田 淳	122
自然終息性の新生児期・乳児期の発作・てんかん	城所博之，白木杏奈	128
憤怒けいれん・失神	松浦隆樹	133
非てんかん発作	井上岳司	138
てんかんと片頭痛	山中 岳	147

Ⅲ 章 小児期に多くみられるてんかん症候群

大田原症候群と早期ミオクロニー脳症	秋山倫之	156
Dravet 症候群	倉橋宏和	163
West 症候群	夏目 淳	171
Panayiotopoulos 症候群	金村英秋	177
中心・側頭部に棘波を示す小児てんかん (CECTS)	浜野晋一郎	184
小児欠神てんかん	小一原玲子	191
乳幼児期のミオクロニーてんかん	松浦隆樹	198
Lennox-Gastaut 症候群	青天目 信	204
徐波睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) を示すてんかん性脳症・		
Landau-Kleffner 症候群	池本 智	214
思春期以降の特発性全般てんかん	平田佑子	221
構造的病因を有する焦点性てんかん	齋藤貴志	229
結節性硬化症のてんかん	岡西 徹	238
進行性ミオクローヌスてんかん	齋藤貴志	249
自己免疫性脳炎，自己免疫性てんかん	代田惇朗，浜野晋一郎	258

IV 章 てんかんの治療

抗てんかん薬の特徴と選択時の留意点	浜野晋一郎	268
抗てんかん薬以外の治療選択肢		
ケトン食療法の対象と治療の実際	今井克美	290
てんかん外科治療を考慮すべき対象・時期・方法	本田涼子	297
免疫修飾療法—ACTH療法, ステロイド療法, 免疫グロブリン療法	代田惇朗, 浜野晋一郎	305

V 章 医療ケアのプランと実行

小児てんかん診療を概観した対応		
てんかん診断と病名告知	浜野晋一郎	314
治療開始と思春期・成人移行期に備えた経過観察	浜野晋一郎	321
治療終結と再発時・再発後の対応	浜野晋一郎	336
てんかん児の認知, 精神症状, 発達障害		
症状, 診断とケア	成田有里	340
精神症状, 発達障害の薬物療法	中川栄二	348
重症心身障害児・者のてんかん診断・治療において留意すべきこと	常石秀市	358
てんかんとともに生きる対策・工夫・制度の活用		
保育園・幼稚園・学校生活を快適・安全に過ごすための注意点	小一原玲子	367
予防接種, 他剤併用時の注意	田邊卓也	373
アドヒアランス, 急薬時の対応, 薬剤抵抗性てんかん, 合理的な 多剤併用療法	柏木 充	380

てんかんで利用できる福祉制度	篠崎咲子	392
成人移行期・成人期のてんかん診療	菊池健二郎	399
地域におけるてんかん診療—生涯にわたる診療の観点から	福山哲広	406
略語一覧		416
索引		422

ILAE 2017 年分類の意義と旧分類との違い

KEY POINTS

- ① 以前の公式分類（1981 年発作型，1989 年てんかん・てんかん症候群）は完成度・利便性が高く世界的に浸透したが，近年のてんかんに関する理解や診療ニーズの進歩への対応が困難となった。また，てんかんをもつ人々の人権や生活の保全に役立ち，医療水準や診療環境の違いによらず国際的に利用可能で，専門医のみならず広くてんかんに関わる人々に利用しやすいユニバーサルな分類が求められるようになった。
- ② 2017 年分類ではこれらの課題やニーズに対応するため，① 分類軸の見直し（発作型，病型，症候群，病因，併存症）と診断手順の提示，② 一般に理解しにくい用語や倫理的・科学的に不適切な用語の廃止と改訂・再定義，③ 発作型や病型の不足項目の追加と分類ルールの明確化，④ 病因分類項目の大幅な改訂，が行われた。
- ③ 今回の分類改訂により，てんかん診療の全体像を明確に示し，診断の正確性や診療の質，てんかんをもつ人々の生活の質の向上が期待される柔軟性の高い分類となった。

分類改訂の背景

てんかんに関する分類は，臨床現場のみならず，研究，治験，疫学調査，教育，就労，自動車運転，妊娠・出産，その他のライフサイクル，保険，福祉などさまざまな場面で不可欠な枠組みであると同時に，そこに関わる人が情報伝達に用いる「共通語」の役割を有する。当然必要な分類は利用者の目的や立場によって異なるが，国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy：ILAE）のてんかん分類は，患者の臨床的な状態に関する情報共有を主軸とした枠組みである。最新の医学的知見に基づいた分類が理想的だが，同時に実用的でなくてはならず，したがって時代とともに変化していく必要がある。

てんかんの分類は Gastaut らを中心に作成さ

れた 1964 年・1969 年分類に端を発する。多くの発作時ビデオ脳波記録を分析し作成された 1981 年の発作型分類¹⁾，1989 年のてんかん・てんかん症候群分類²⁾は広く受け入れられ，数十年という長きにわたり使用されてきた。

しかし，脳波，画像，遺伝子をはじめとした急速な解析技術の進歩によるてんかんの臨床的・科学的理解の深まりと，これに伴う抗てんかん薬の開発や外科治療の進歩といった治療の発展とともに，これらの分類では十分に対応できなくなっていく。理想的なてんかん診療を推進するため分類軸や用語の見直しの必要性も指摘された。また，これまで慣習的に用いられてきた専門用語には意味や定義が曖昧で誤解を招くものや，てんかんをもつ人々の負担を軽視しうる，あるいは差別的ニュアンスを含むもの含まれていた。

このような課題を解決するため，長期の活発

発作時脳波記録のコツと判読の注意点

KEY POINTS

- ① てんかん診療で発作時脳波記録を必要とするのは、てんかん発作と非てんかん性の症状の鑑別、全般発作か焦点発作か判別しにくい発作の鑑別、類似した発作の鑑別、自覚がないてんかん発作をもつ児の薬物治療効果の確認、てんかん外科治療を計画する場合などである。
- ② 全般発作では発作症状と発作時脳波との時間的關係が明確であることが多く、多くは発作間欠期脳波と似た所見である。
- ③ 焦点発作の発作時脳波は発作間欠期の所見とは異なることが多く、てんかん発作か非発作かは鑑別できても、てんかん発作の側方性や局在性は脳波所見だけでは診断しにくい場合もある。
- ④ 判読にあたってはデジタル脳波の機能をよく理解し、発作症状も考慮して判読する。

てんかん診療における発作時脳波の意義

発作時脳波の役割

てんかんの診療は、病歴、診察所見、発作間欠期脳波所見、脳画像所見などから発作型とてんかん病型分類を推定し、治療方針を決定するのが一般的である。通常のてんかん診療において治療者が発作症候を実際に確認できるてんかん症候群は、自然終息性乳児てんかん、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群、小児欠神てんかんなど限られており、多くは申告された発作症状などにより診断するが、長時間ビデオ脳波検査でてんかん発作時脳波を評価できれば診断の正確性が上がり、家族にとっても信頼性や満足度が増す¹⁾。また、最近は患者家族が動画を持参することも多く、治療者としてはてんかんに関係する発作症候を熟知しておく必要がある。

発作時脳波で症状の確認を必要とするのは、

- ① てんかん発作と非てんかん性の症状の鑑別、

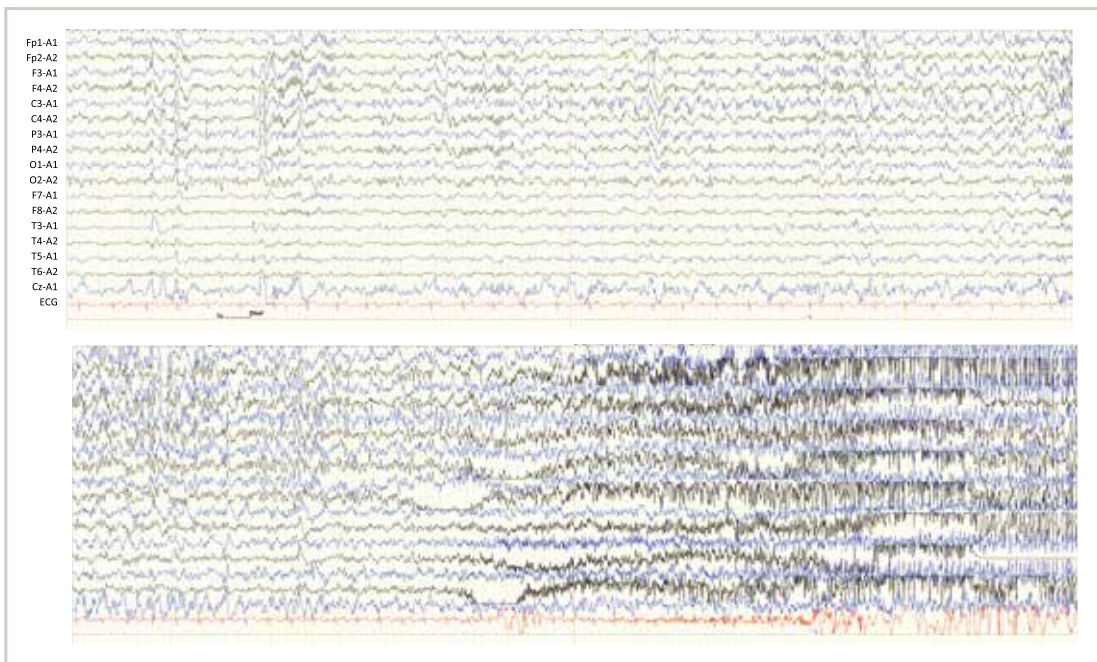
② 全般発作か焦点発作か判別しにくい発作の鑑別、③ 類似した発作症状の確認（転倒する発作の鑑別など）、などがあげられる²⁾。

てんかん症候群のなかでは、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (epilepsy of infancy with migrating focal seizures : EIMFS) では診断上も発作時脳波は必須であると思われる³⁾。さらに、てんかん外科治療を計画する場合は発作型や発作時脳波で発作起始の確認が必須で、術前計画や術式を検討するためには、複数回以上の発作時脳波を捕捉する必要がある。また、欠神発作やミオクロニー発作をもつてんかん患児では、治療経過のなかでてんかん発作の自覚がない場合もあり、長時間ビデオ脳波同時記録で残存発作の有無により薬物治療効果を確認することもある。

発作時脳波を記録するためのコツ

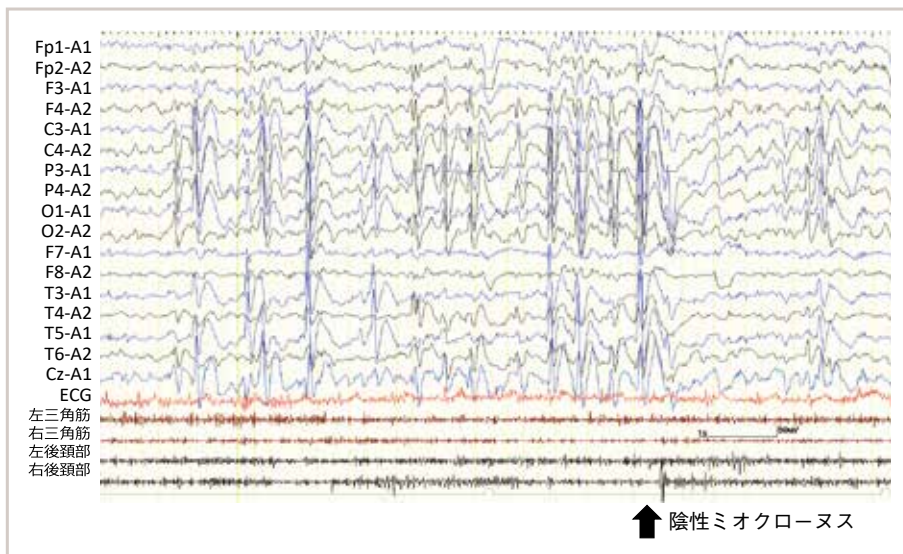
▶ 長時間ビデオ脳波検査の検査期間・時間

発作時脳波を捕捉するためには、患児の発作が出やすい時間帯や発作発現に周期性がある場



15 中心・側頭部に棘波を示す小児てんかん例の前頭頭頂弁蓋部発作の発作時脳波（11 歳，女兒）

発作前は C3, P3, T3 にローランド発射がみられる。その後 C3 に小棘波が連続し反復性に繰り返し、振幅が増大して周囲に広がり筋電図が混入する（HCF：30 Hz, TC：0.1 秒）。



16 中心・側頭部に棘波を示す非定型小児てんかん例の陰性ミオクローヌス発作の発作時脳波（6 歳，女兒）

両側性で T3, T5, C3, P3 優位の鋭徐波複合が連続し、鋭徐波複合に合わせて右三角筋、右後頭部の筋放電がとぎれる（HCF：30 Hz, TC：0.1 秒）。

抗てんかん薬の特徴と選択時の留意点

KEY POINTS 治療開始時の留意点

- ① できる限り単剤治療，少量投与を心がける。
- ② 同一のてんかん症候群においても症例ごとに多様性があること，ならびに薬剤のエビデンスが十分ではないため抗てんかん薬の選択順位には多様性が残る。
- ③ てんかんの多様性をふまえて薬剤選択時に加味すべき因子に留意する。
患者側因子：発作型，てんかん病型・症候群，性別，年齢，併存症。
薬剤側因子：副作用，作用機序，薬物動態，剤形・味，薬物相互作用，用法用量。
- ④ 第1・第2選択薬は発作型とてんかん症候群，年齢と性別を念頭に薬剤を絞り込み，安全性・長期服用に伴う副作用を優先して選択する。
- ⑤ 第3選択薬以降の薬剤選択では，合理的多剤併用療法を念頭に作用機序を重視する。

抗てんかん薬の選択における基本

①に抗てんかん薬の薬用量，副作用と薬物動態，特徴などを示す¹⁻⁴⁾。これらの抗てんかん薬のなかから，②，③に示すように発作型とてんかん症候群に基づいて有効性が高いと推定されているものを安全性に配慮して順に選択する⁵⁻⁷⁾。

従来は，発作型を基本の柱として抗てんかん薬選択を考えることが多く，第1選択薬としては一般に，

- ① 焦点発作ならカルバマゼピン
- ② 全般発作ならバルプロ酸

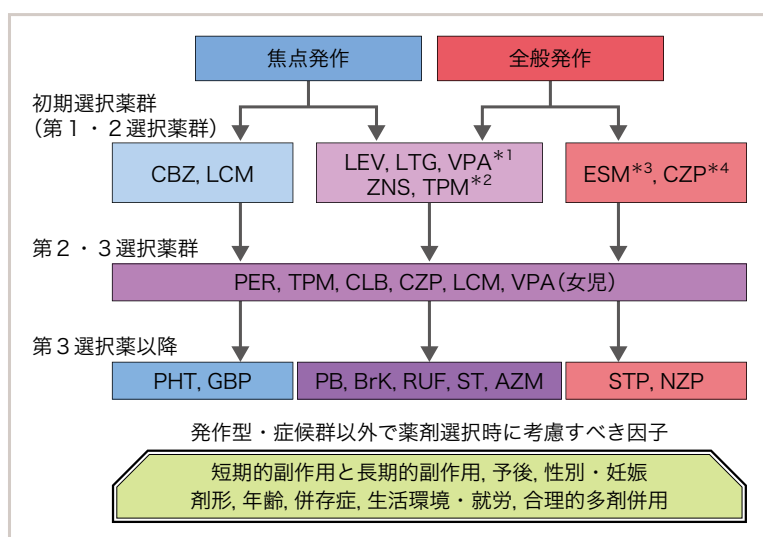
という選択が基本的なものとして広く受け入れられていた。

『てんかん診療ガイドライン 2018』における薬剤選択肢について

日本の最新の『てんかん診療ガイドライン

2018』では，新規発症の焦点てんかんでの選択薬は，第1選択として，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，第2選択薬としてはこのほか9剤が併記されている⁸⁾。また，全般発作のうち全般強直間代発作の第1選択薬はバルプロ酸と記載され，第2選択薬の候補としてはラモトリギン，レベチラセタム，トピラマート，ゾニサミド，クロナゼパム，フェノバルビタール，フェニトイン，ペランパネルの合計8剤があがっている。同時に妊娠可能女性ではバルプロ酸以外の薬剤を優先するとしてあるため，女性の場合は第1選択薬がラモトリギン，レベチラセタムなど合計8剤のどれかということになる。

ガイドラインが専門家のものでなく，非専門医，もしくは初学者のためのものであると考ええると，この選択肢の多さはたいへん奇異な感じを受けるかもしれない。②のように具体的なてんかん症候群別でも，第1選択薬として提示し



③ 抗てんかん薬選択のアルゴリズム

最近の新規抗てんかん薬出現をふまえた抗てんかん薬のアルゴリズム

*1男児（女児では第2選択薬以下）。

*2保険適用では焦点起始両側強直間代発作を含む焦点発作の併用療法のみで単剤適用なし。

*3VPAとともに欠伸発作の第1選択候補の一つ。

*4VPA, LEV, TPMとともにミオクロニー発作の第1選択候補の一つ。

第1選択候補の薬剤であるCZP, LCMが第2・第3候補でも再出しているのは、それぞれ、ミオクロニー発作、焦点発作としての第1・2候補としてではなく、他発作型においても第2・第3候補となりうるため再表示。

AZM：アセタゾラミド，BrK：臭化カリウム，CBZ：カルバマゼピン，CLB：クロバザム，CZP：クロナゼパム，ESM：エトスクシミド，GBP：ガバペンチン，LCM：ラコサミド，LEV：レベチラセタム，LTG：ラモトリギン，NZP：ニトラゼパム，PB：フェノバルビタール，PER：ペランパネル，PHT：フェニトイン，RUF：ルフィナミド，STP：スチリペントール，TPM：トピラマート，VPA：バルプロ酸，ZNS：ゾニサミド。

きない場合には、第2選択薬を開始し漸増する。第1選択薬がまったく無効だった場合は、第2選択薬開始後まもなく第1選択薬を減量中止してよい。第1選択薬により軽度改善している場合、第2選択薬の有効性と安全性を確認したうえで第1選択薬を減量することが望ましい。減量幅は25%以下で、増量間隔と同等から2倍の間隔で減量する。

第2選択薬以降を決める際には、薬剤選択において考慮すべき因子のなかでとくに作用機序を重視する⁽⁵⁾^{1,13,14)}。第1選択薬で無効であった薬剤とは異なる作用機序の薬剤、もしくは

はより幅広い作用機序の薬剤を優先する。

多剤併用

第2選択薬によっても完全な抑制が得られないときには、多剤併用になる可能性も想定して第3選択薬を追加する。同時にアドヒアランスの評価、発作型とてんかん症候群の再評価を行い、専門施設への紹介を検討する。

発作型とてんかん症候群の適切な診断、適切な薬剤選択により、約半数は第1選択薬で発作が抑制できる。残りの半数はさらに複数の薬剤を試みる必要があり、一部は外科治療の適応と