

新しいてんかん治療法

——新規抗てんかん薬はてんかん患者と精神科医に福音をもたらすか?——

岡崎 光俊

近年のてんかん治療の進歩は迷走神経刺激を含む外科治療, 神経心理学的アプローチ, 新しいケトン食療法など多岐にわたるが, 精神科医の興味はやはり薬物治療の進歩にあるだろう。わが国ではここ数年ガバペンチン, トピラマート, ラモトリギン, レベチラセタムの4剤が新規抗てんかん薬として承認され, 難治てんかんの新たな選択肢として, そして高齢者・合併症例・妊娠可能女性などに対するメリットをもたらすことが期待される。「合理的多剤療法」の面でも新規抗てんかん薬は有力な候補としても注目される。精神科医にとっては気分障害・疼痛性障害・頭痛・肥満症などへの効果があることも非常に魅力的に映る。新規抗てんかん薬の導入は患者の治療選択肢を広げるという意味で大いに歓迎されるものである。ただし現状の新規抗てんかん薬の普及における残念な点は個々の薬剤特性・適応・副作用が熟知されぬまま安易に選択されたり, 推奨される用法・用量が遵守されないケースが目立つことだろう。新規抗てんかん薬は保健適応が併用療法に限られており, てんかん以外の使用は一部を除き適応外である。重篤な皮疹や認知機能への影響などいくつかの注意すべき副作用もある。てんかんという疾患そのものに対する知識を深めることも忘れてはいけない。当然のことだが新薬は医師の技量を補填しうるものではない。

I. 精神科医は新規抗てんかん薬をどうとらえる? ——ビミョーでフクザツな立場の精神科医の期待と不安——

近年のてんかん治療の進歩は迷走神経刺激を含む外科治療⁸⁾, 神経心理学的アプローチ¹¹⁾, 新しいケトン食療法⁷⁾など多岐にわたる。しかし精神科医が最も身近に感じるのはやはり薬物療法の進歩だろう。わが国ではここ数年ガバペンチン, トピラマート, ラモトリギン, レベチラセタムの4剤が新規抗てんかん薬としてたてつづけに承認, 上市された。精神科医はこの新規抗てんかん薬の「発売ラッシュ」をどのようにとらえているのだろうか。

わが国では今も「総意として」てんかんは精神科医がカバーする領域だという認識は根強い。では「自分が率先しててんかんを引き受けたいか」

といわれれば多くの精神科医はやはり No と答えるだろう。

なぜ精神科医はてんかんに苦手意識があるのか? 確かにてんかん発作の症候学は他の精神科疾患のそれとは異質に映る。脳波判読(ひいては画像判読)のトレーニングは習得に時間と手間を要し, 精神科医の「脳波離れ」が「てんかん離れ」をひきおこしているのだと分析する人もいる。てんかん重積や外傷の問題も精神科医の不安材料となる。医師の技量の問題もあるが, 精神科医の多くが従事する医療環境(単科の精神科病院, メンタルクリニック)がそれらを受け入れる十分な環境にない。てんかんには多くの精神面・行動面の問題が合併し, 精神科医はそこに活路を見いだすべしという意見もある。しかしてんかんの精神症状は独立した症候学を有し, 一般の精神科医は

とつきにくいと感じる。さらに向精神薬の多くがけいれん閾値を下げる proconvulsant drug であるということも精神科医がてんかん患者の精神科的治療に積極的になれない一因のように思われる（実際には向精神薬による治療が多くの患者で問題なく行われている）。精神科医の「てんかん離れ」には相応の理由があるようだ。

では、精神科医が抗てんかん薬にも無関心なのかといえばそれは別の話である。いくつかの抗てんかん薬には明らかに実感できる精神面での効果が存在し、それらは mood stabilizer という名称でしばしば処方が行われる。現代の精神科医でバルプロ酸、カルバマゼピン、ベンゾジアゼピン系の薬剤を一度も処方したことがない者はおそらく皆無である。新規抗てんかん薬にも精神科領域への高いエビデンスが示されているものがあり、多くの精神科医が強い興味を抱いている。またてんかん発作に高い有効性と忍容性、幅広いてんかんスペクトラムをあわせもつとされる新規抗てんかん薬は、「てんかん診断に今ひとつ自信が持てない」精神科医にも「てんかん治療への復権」の夢を与えてくれるかもしれない。

さて新規抗てんかん薬は今後てんかん診療と精神科医にどんな影響をもたらすのだろうか？

II. 新規抗てんかん薬とその特徴

抗てんかん薬の歴史は臭化カリウム (KBr)、フェノバルビタール (PB) の抗けいれん作用の発見に始まり、その後フェニトイン (PHT)、プリミドン (PRM)、エトスクシミド (ESM)、カルバマゼピン (CBZ)、バルプロ酸ナトリウム (VPA)、ベンゾジアゼピンが抗てんかん薬として導入されてきた（第1世代抗てんかん薬）。

第1世代の導入は比較的単発かつ緩徐であったが、1980年代以降 vigabatrin, zonisamide, oxcarbazepine, lamotrigine, felbamate, gabapentin, topiramate, tiagabine, levetiracetam, pregabalin, lacosamide など抗てんかん薬の市場への導入数は急速に増加し³⁾、これらは新規抗てんかん薬または第2世代抗てんかん薬

と称される。日本では自国で開発されたゾニサミド (zonisamide) が1980年代から使用されていたが、2000年にベンゾジアゼピンの一種であるクロバザムの承認以降抗てんかん薬が久しく承認されてこなかった。しかしここ数年ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムの4剤がたてつづけに承認された。

1. ガバペンチン (gabapentin: GBP)

2006年上市。作用機序は既存の抗てんかん薬とは異なるとされるもいまだ確立しておらず、①興奮性神経系の前シナプスにおいて電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2 \delta$ サブユニットへの結合を介してカルシウムの流入を抑制することによりグルタミン酸などの神経伝達物質の遊離を抑制する、②脳内 GABA 量を増加させ、GABA トランスポーターを活性化することによって GABA 神経系機能を維持・増強することで中枢神経系を抑制して抗けいれん作用を発現すると考えられる（インタビューフォームより）。日本での適応は「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」である。

難治性部分てんかんの併用療法におけるいくつかのメタ解析^{4,16)}では、決定的でないにしても他の新規抗てんかん薬に比べ有効性の点で劣るとされる。ミオクロニー発作や欠神発作を悪化させる可能性がある。腎排泄のため肝代謝型他剤と相互作用が少ないが、透析患者などには注意を要する。半減期が短いため1日3回投与が原則である。副作用は眠気、めまい、頭痛、複視などがあるが比較的軽度であり、忍容性の点では使いやすい薬といえよう。

GBP は神経因性疼痛、気分障害、片頭痛などへの効果も示唆されているが、日本では適応外使用であり、十分な効果の検証のもと使用されるべきである¹⁵⁾。

2. トピラマート (topiramate: TPM)

2007年上市。作用機序は、①電位依存性ナト

リウムチャンネル抑制作用, ②電位依存性L型カルシウムチャンネル抑制作用, ③AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用, ④GABA存在下におけるGABA_A受容体機能増強作用, ⑤炭酸脱水酵素阻害作用が認められている(インタビューフォームより)。

日本での適応は「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」となっているが, Lennox-Gastaut症候群や全般てんかんにも有効との知見がある⁶⁾。

難治性部分てんかんの併用療法におけるメタ解析の結果では, 高い有効性の反面, 忍容性の点で劣る^{4,16)}。特徴的な副作用として認知機能の低下, 体重減少, 発汗減少などがある。筆者の使用経験ではTPMの認知機能障害は「眠い」「だるい」という単純なものではない「言葉にしがたい」つらさがあるようで, 特に知的に低い患者ではそれを表現すること自体困難な印象を受ける。体重減少(成長期ではことに問題)や発汗減少(体温調節不良によるうつ熱)なども精神科医が他ではあまり遭遇しないもので留意を要する。これらは急速な増量で出現しやすく, メーカーから低用量開始および緩徐な漸増のための具体的な推奨が出ているので参照されたい。

TPMは片頭痛, 依存症, 肥満抑制に対しても効果が期待されている(もちろん適応外処方)。

3. ラモトリギン (lamotrigine: LTG)

2008年上市。作用機序はナトリウムチャンネルを頻度依存のかつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ, グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗けいれん作用を示すと考えられている(インタビューフォームより)。

日本での適応は「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発作に対する抗てんかん薬との併用療法」であるが, 部分発作以外に強直間代発作やLennox-Gastaut症候群の全般発作, 小児てんかん患者も適応がある。幅広

いてんかんスペクトラム, 高い忍容性, 催奇形性の低さなどから, 海外でも評価の高い新規抗てんかん薬として位置づけられている。

LTGは精神科領域, 特に気分障害において高いエビデンスがあり, 「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」に対してもすでに適応がある。

最大の問題は皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.4%), 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明)などの重症皮疹であり, 頻度は低い, いったんおきると大きな問題に発展する可能性がある。メーカーからの用量設定・増量方法の推奨がなされており, 大雑把には①VPA(グルクロン酸抱合で競合しLTGの濃度が上昇)を併用する場合, ②VPAを併用せず, かつLTGのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤(PHT, CBZ, PB, PRM, リファンピシン, ロピナビル・リトナビル配合剤)を併用する場合, ③それ以外の場合, に分けられ, 遵守すべきである。しかし①③に該当する場合にはslow titrationが要求され, 現状では即効性, 救急用途におけるLTGの使用はかなり難しい印象を受ける。

4. レベチラセタム (levetiracetam: LEV)

2010年上市。作用機序は不明な点が多いが, 神経終末のシナプス小胞蛋白質2A(SV2A)への結合親和性とてんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間に相関が認められることから, LEVのSV2Aの結合が発作抑制作用に寄与していると考えられている(インタビューフォームより)。

日本での適応は「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」である。Lennox-Gastaut症候群や全般てんかんにも有効との報告もあるが, 海外でもエビデンスとしてはまだ不十分との見解である⁶⁾。腎排泄型(透析患者などには注意)で他剤との相互作用が少ない, 有効性, 忍容性ともに高く^{4,16)}, 幅広いてんかんスペクトラムを有するため, かな

り「優等生」的なふるまいを見せている。しかし発売後時間が経過していないことや既存の薬とは作用機序が全く異なる点など真の評価にはもう少し時間が必要であろう。

Ⅲ. 新規抗てんかん薬導入にあたり

考えるべきこと

1. 合理的多剤療法について

てんかん治療に対する抗てんかん薬の使用は原則単剤治療である。その手順は①発作型に合わせて推奨される1剤を選択、②少量から開始して漸増、③十分量を使用し血中濃度も参考に、④十分量使用しても無効な場合は推奨される他の1剤に置換（診断再考）というもので他の向精神薬の使用法に似ている。適切な薬剤を数種類単剤で十分量使用しても効果不十分な「難治性てんかん」が現在でも30%程度存在し、その場合には多剤治療を検討する。しかし抗てんかん薬の組み合わせ法は無数にあり、無暗に薬を重ねても混乱をきたすだけである。そこで「合理的多剤療法」という考え方が生まれる。

理想的な合理的多剤療法の条件は①作用機序が異なる薬剤を併用（幅広いてんかんスペクトラムを確保）、②薬剤同士の相互作用が少ない、③共通の副作用を増強しない、などが挙げられる¹⁴⁾。さまざまな作用機序を有し、薬剤相互作用が少なく、眠気や認知機能低下などの副作用が少ない、とされる新規抗てんかん薬は合理的多剤療法の有望な候補として論じられる。しかしメカニズム仮説の効果を証明するエビデンスは十分でなく、あくまでも「理論」としてとらえるのが妥当だろう。そして「合理的多剤療法」は「単なる多剤併用」に陥る危険を孕んでいることは常に覚えておかねばならない。

2. 新規抗てんかん薬の間に差はあるのか？

新規抗てんかん薬間での比較研究の多くはサンプルサイズが小さく、1つの研究でその優劣を決めることは難しい。「発作消失率（または減少率）」を有効性の指標、「有害事象による脱落率」

を忍容性の指標として行ったメタ解析^{4,16)}の結果は各薬剤に上述したような評価を与えている。しかしメタ解析にも問題があり（研究された母集団が同じ条件か、各薬剤が適切な用量で比較されたのか、出版バイアスが除外できているか、など）、文献の「統計的有意性」が必ずしも「臨床的な効果」を示すとは限らない。エビデンスもまた「一定の目安」と考えておきたい。

3. 従来の抗てんかん薬は新規抗てんかん薬にスイッチされるべきか？

比較研究では新規抗てんかん薬は従来薬と有効性において同等であり、かつ忍容性で勝ると報告される。しかしその研究の多くはFDAなど規制当局に新薬の有効性を示すためにデザインされたものである。現時点では両者の優劣についてはエビデンス不十分である¹⁾。

ただし、①従来薬で無効、または副作用が勝る、②多剤で薬物相互作用が懸念されるケース、③本来第1選択がVPAである妊娠可能女性など明らかなメリットがみこまれるケースでは新規抗てんかん薬への変更を積極的に検討してよいだろう。

4. 「新薬」がもたらす心理社会的影響について

そもそもの疑問として「新規抗てんかん薬」の定義とは何か？なぜわれわれは化学構造も薬物動態も全く異なる4剤をあえて「新規抗てんかん薬」と一括りにし、ときに「従来薬」（これも全く系統の異なる薬の集合体）との差異を懸命に見いだそうとするのか？

抗精神病薬のメタ解析の結果から「特性が異なる複数の薬剤を第2世代抗精神病薬として一括りに扱うことは不適當で混乱をきたす」と主張するLeuchtら⁹⁾は「人は認知的不協和を避け、自分達の優位な認知・信念に一致するよう情報を歪めたり簡素化したりする」心理的傾向があり、そして製薬企業のマーケティングがその心理を巧妙に利用していることにも言及した¹⁰⁾。つまり「新規〇〇薬」という括り自体がすでに商業的なアイコンでありうることも意識しておかねばならない。

製薬企業-医療間の利益相反が重要な影響を及ぼしうると論じられて久しい^{2,5)}。現在われわれが共有する「新規抗てんかん薬」の情報に大きなミスリードがないことを祈るが、これも答えが出るまでもう少し時間が必要であろう。

IV. 精神科医は新規抗てんかん薬をどのように使うか？

一昔と比べ疎遠になったとはいえ、てんかんは今も精神科医にとって重要な分野であり、精神科医の抗てんかん薬に対する関心は高い。原則的な使用法（最小用量から開始、症状に合わせて漸増漸減）や副作用面（ふらつき、めまい、疲労、頭痛、眠気など）でも抗てんかん薬は向精神薬と共通点が多く、精神科医にとってさほどとっつきにくい薬ではないはずだ。さらに周知のようにわれわれはここ数十年洪水のように押しよせる「新薬」の洗礼を受け続けてきた。果たして精神科医がこの新薬達を十分に使いこなしているのかといわれると若干疑問も残るが、とにかくにも精神科医は「新薬」が臨床現場や自らの価値観にどのような影響を与えるかということは相応に身に染みていることだろう。ならば新規抗てんかん薬との付き合い方についてもその答えを自分達の経験に求めてみるというのはどうだろうか。

仙波は「新薬を精神科医は臨床でどう使い始めればよいか」¹³⁾と題し、新薬の有効かつ安全な使用に関する‘心得’を提案している。これを筆者の独断で新規抗てんかん薬流にアレンジしてみれば①新薬に過剰な期待をもちすぎない (breakthrough drug はめったにない)、②情報は自分でも積極的に集める、③最初は難治・多剤の患者に上乘せするのではなく、シンプルでアドヒアランスのよい患者に使用する (薬の特徴がよくわかる)、④安易に適応外処方をしていない、⑤薬理作用にこだわりすぎない (むしろ発作型に対する適応については十分に留意)、⑥従来薬にはない副作用、報告の乏しいまれな副作用に遭遇する可能性も考えておく、⑦同僚の印象や症例報告は参考程度に、⑧エビデンスレベルの高いRCT、メタ解

析にも対象患者選択の限界や出版バイアスなどの問題があることを知っておく、⑨製薬会社主催・後援の発表会の内容は「結婚式の披露宴のスピーチ」ととらえておくのが無難、といったところか。

新規抗てんかん薬は今後てんかん治療のスタンダードを大きく変えていく可能性があり、精神科領域でも大いに活用されるだろう。しかし明日から従来薬にとって代わられなければ時代遅れとなる程の breakthrough かと問われれば答えは No である^{3,12)}。現状はむしろ個々の薬剤特性・適応・副作用が熟知されぬまま安易に新規抗てんかん薬が選択されるケースや、推奨される用法・用量が遵守されていないケースが目立ち始めているようである。焦らず着実に1つ1つ自分のものにしていくことが望ましい。スポンサーシップの問題にも配慮が必要である。薬を上手に使うためには疾患に対する知識を深める必要性があることも再認識したい。「新薬」が医師の技量を補填するはずもない。残念ながらてんかんに従事する精神科医は煩わしいてんかん症候学や脳波判読から簡単には開放してもらえないようである。

文 献

- 1) Beghi, E.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol*, 3: 618-621, 2004
- 2) Bekelman, J.E., Li, Y., Gross, C.P.: Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*, 289: 454-465, 2003
- 3) Brodie, M.J.: Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, 19; 650-655, 2010
- 4) Costa, J., Fareleira, F., Ascensão, R., et al.: Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 52: 1280-1291, 2011
- 5) 江口重幸: グローバルな製薬企業と精神科日常臨床・再考. *精神経誌*, 112; 1117-1123, 2010
- 6) French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., et al.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the

TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 45: 410-423, 2004

7) 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: 神経研究の進歩*, 63; 393-400, 2011

8) 川合謙介: てんかんに対する迷走神経刺激療法. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩*, 63; 331-346, 2011

9) Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373: 31-41, 2009

10) Leucht, S., Kissling, W., Davis, J.M.: Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med*, 39: 1591-602, 2009

11) 永井洋子, 松浦雅人: てんかんに対するバイオフィ

ードバック療法. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩*, 63; 385-392, 2011

12) Perucca, E., French, J., Bialer, M.: Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol*, 6: 793-804, 2007

13) 仙波純一: 新薬を精神科医は臨床でどう使い始めればよいか. *精神科治療学*, 25; 287-293, 2010

14) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会編: てんかん治療ガイドライン2010. 医学書院, 東京, p.58, 2010

15) Vedula, S.S., Bero, L., Scherer, R.W., et al.: Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med*, 361: 1963-1971, 2009

16) Zaccara, G., Messori, A., Cincotta, M., et al.: Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand*, 114: 157-168, 2006

Are the New Antiepileptic Drugs a Breakthrough for Patients with Epilepsy and for Psychiatrists?

Mitsutoshi OKAZAKI

Department of Psychiatry, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

Advances in drug therapies for epilepsy have been remarkable, as well as surgical treatment including vagus nerve stimulation, the neuropsychological approach, and the new ketogenic diet. Over these past several years, four drugs (gabapentin, topiramate, lamotrigine, and levetiracetam) have been approved in Japan as new antiepileptic drugs and are expected to bring many benefits to patients. These new antiepileptic drugs have gained attention as leading candidates for “rational polytherapy”. Furthermore, these drugs are very attractive to psychiatrists because of their effects on mood disorder, pain disorder, headaches, obesity, and other problems. Thus, the introduction of these new antiepileptic drugs is greatly welcomed in that the therapeutic options for patients are broadened. At this point, however, we should refrain from easy off-label drug use and should definitely comply with the recommended dosage regimens. In addition, several adverse effects require attention, such as severe

rash or effects on cognitive function. Currently, the dominance in efficacy of these new drugs as compared with established antiepileptic drugs is not definite, and the issue of industry-sponsorship bias should be taken into consideration.

<Author's abstract>
