



てんかんの薬物治療アップデート

西田 拓司✉

本邦で第三世代抗てんかん発作薬（ASM）が導入されてから約 20 年が経過し、現在までに 11 種類が上市された。これらには特定の症候群に対するオーファンドラッグも含まれ、精神科医にとって馴染みが薄い薬剤も少なくない。一方で、従来中心的役割を担ってきたカルバマゼピンやバルプロ酸に代わり、ラモトリギン（LTG）、レベチラセタム（LEV）が第一選択薬として位置づけられつつある。ASM 治療により初発てんかんの約 70% で発作が抑制されるが、第三世代 ASM の導入によって治療成績が劇的に改善したわけではなく、副作用、特に易刺激性・攻撃性・抑うつなどの精神症状はむしろ増加する傾向が指摘されている。精神科医が遭遇するてんかん患者は神経発達症や精神症状を併存していることが多く、ASM の精神面への影響を理解した薬剤選択が重要である。本稿では ASM の歴史的背景を概説したうえで、第三世代 ASM の薬理・有効性・副作用の特徴を整理し、特にペランパネル（PER）、ラコサミド（LCM）、ブリーバラセタム（BRV）、さらに国内導入が期待される cenobamate の臨床的意義について述べる。第三世代 ASM は個々に有用性のエビデンスを有する一方で、てんかん薬物治療のなかで位置づけが定まっていないものが多い。精神症状などの忍容性が治療継続の鍵となるため、精神科医が最新知識を更新し、てんかん治療に積極的に関与することが求められる。

索引用語

抗てんかん発作薬、精神症状、副作用

はじめに

いわゆる新規抗てんかん発作薬（以下、第三世代抗てんかん発作薬）が本邦で使用可能となってから、すでに 20 年近くが経過した。この間、作用機序や保険適用の異なる 11 種類の抗てんかん発作薬（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、ペランパネル、ラコサミド、ビガバトリン、フェンフルラミン、ブリーバラセタム）が上市された（表 1）。これらには、特定のてんかん症候群のみに保険適用をもつオーファンドラッグも含まれ、精神科医にとって馴染みの薄い薬剤も少なくない（表 2）。一方で、長年てんかん薬物治療の中心を担ってきたカルバマゼピン（carbamazepine：CBZ）やバルプロ酸（valproic acid：VPA）に代わり、第一選択薬として位置づけられる薬剤も登場している。

著者所属：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

稿 注：本特集は第 121 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに曾根大地（東京慈恵会医科大学精神医学講座）を代表として企画された。

✉ E mail：nishida907@gmail.com

受付日：2025 年 12 月 6 日

受理日：2026 年 5 月 8 日

doi：10.57369/pnj.26-112

表 1 主要な抗てんかん発作薬と本邦販売時期

第一世代	フェノバルビタール (PB)	1944
	フェニトイン (PHT)	1953
第二世代	カルバマゼピン (CBZ)	1966
	バルプロ酸 (VPA)	1975
	クロバザム (CLB)* ¹	2000
第三世代	ゾニサミド (ZNS)* ²	1989
	ガバペンチン (GBP)	2006
	トピラマート (TPM)	2007
	ラモトリギン (LTG)	2008
	レベチラセタム (LEV)	2010
	スチリペントール (STP)	2012
	ルフィナミド (RUF/RFN)	2013
	ペランパネル (PER)	2016
	ラコサミド (LCM)	2016
	ビガバトリン (VGB)	2016
	フェンフルラミン (FFA)	2022
	ブリーバラセタム (BRV)	2024
	cenobamate	未承認

*¹クロバザムは海外では第二世代抗てんかん発作薬に含まれる。

*²ゾニサミドは本邦で開発された抗てんかん発作薬であり、海外では第三世代に含まれる。
(文献 7 を参考に著者作成)

精神科医が初発てんかんを診断し治療を開始する機会は減少しているが、神経発達症や精神症状を伴うてんかん患者の診療機会は現在も多い。第三世代抗てんかん発作薬のなかには精神症状を惹起するものもあり、精神科医が最新の抗てんかん発作薬の知識を更新しておくことは重要である。本稿では、抗てんかん発作薬に関する新しい知見を概説し、特に精神面への影響を考慮した臨床での使い方について述べる。

I. 「抗てんかん薬」か「抗てんかん発作薬」か

てんかん治療に用いられる薬物は、従来「抗てんかん薬 (antiepileptic drug : AED)」と呼ばれてきた。しかし、近年では、「抗てんかん発作薬 (antiseizure medication : ASM)」という呼称が一般的となっている。これは、これらの薬物がてんかんの病因・病態そのものを修飾するわけではなく、あくまで発作の抑制を目的とする薬物であることを反映している。本稿では抗てんかん発作薬 (ASM) の用語を使用する。

II. 第一世代から第二世代、第三世代抗てんかん発作薬への変遷

1800 年代半ばに臭化化合物の抗発作作用が発見され、

これがてんかん治療薬として使用されるようになった。その後、1900 年代前半にフェノバルビタール (phenobarbital : PB) やフェニトイン (phenytoin : PHT) など第一世代 ASM が登場した⁷⁾。これらは臭化化合物に比較して発疹や胃腸障害などの副作用が少なく、強力な抗発作作用を示す一方、なお眠気やふらつき、歯肉増生などの副作用が課題であった。

1960～1970 年代には CBZ と VPA が開発され、以後数十年にわたり標準薬として広く使用された。1981 年の国際抗てんかん連盟による発作型分類 (部分発作と全般発作の二分法) が普及し、部分発作に対する CBZ、全般発作に対する VPA という治療戦略が確立されたことで、てんかん薬物治療の標準化が大きく進んだ。

2000 年代以降、第三世代の ASM が相次いで登場した (表 1)。いわゆるドラッグラグの問題があり、欧米と比べてこれらの薬剤の導入が遅かった本邦でも使用開始から約 20 年が経過しており、もはや「新規」と呼ぶよりも第三世代と位置づけるほうが適切である。このうちラモトリギン (lamotrigine : LTG) とレベチラセタム (levetiracetam : LEV) は第二世代に代わる標準薬としての位置づけを確立しつつある。2024 年にはブリーバラセタム (brivaracetam : BRV) が上市され、さらに cenobamate についても本邦で臨床試験が終了している。

III. 抗てんかん発作薬の有効性と副作用

初発てんかんの約 70% は、適切な ASM 治療により発作が抑制される。英国の研究によると、最初の治療薬で 50.5%、2 剤目で 11.6%、3 剤目で 4.1%、4 剤目以降では約 1% ずつ改善し、最終的に 70% で発作が抑制された⁴⁾。

英国では 1980 年代には第一・第二世代 ASM が中心であったが、1990 年代には第三世代 ASM が使用され始め、2000 年代には第三世代 ASM が半数以上を占めるようになった。しかし、各年代での ASM 全体の有効性および副作用発現率には有意差はなく、第三世代の登場によって治療成績が劇的に向上したわけではない⁴⁾。

特に副作用については、第三世代 ASM は第一・第二世代より少ないと期待されていたが、必ずしもそのような傾向は確認されていない²⁾。単施設での観察研究で、精神症状の定義が明確ではないという限界はあるが、むしろ精神症状 (易刺激性、攻撃性、抑うつなど) は第三世代で多いという報告もある²⁾。

表 2 第三世代抗てんかん発作薬の比較

薬剤名	主な作用機序	保険適用	特徴的なポイント	精神症状との関連・向精神薬との相互作用
ラモトリギン (LTG)	- 電位依存性 Na チャネル阻害 - グルタミン酸遊離抑制	- 焦点発作, 強直間代発作, 定型欠神発作 - Lennox-Gastaut 症候群 (併用) - 双極性障害	- 有用性のエビデンスが確立されている - 気分安定作用があり, 抑うつを伴う症例に適する - 薬疹に注意が必要であり, プロトコールに従い少量ずつ増量する必要がある - グルクロン酸抱合により代謝されるため, VPA の併用で血中濃度が上昇し, PHT, CBZ, PB の併用で血中濃度が低下する - 催奇形性のリスクが低い - 経口避妊薬の血中濃度が低下	- 精神症状の副作用は比較的少ない - 稀に不眠, 軽躁 - VPA の併用で血中濃度が上昇 - リチウム, アリピプラゾール, オランザピンは影響を及ぼさない
レベチラセタム (LEV)	シナプス小胞蛋白質 2A(SV2A) 結合	- 焦点発作 - 強直間代発作 (併用)	- 有用性のエビデンスが確立されている - 主に腎排泄のため, 相互作用が少ない - 薬疹など重篤な副作用は少ない - 腎機能障害がある場合はクレアチニンクリアランス値に依じた用量調整が必要 - 催奇形性のリスクが低い	- 易刺激性, 攻撃性, 抑うつ, 不安などが比較的多い - 向精神薬との相互作用はほとんどない
ブリーバラセタム (BRV)	シナプス小胞蛋白質 2A(SV2A) 結合 (LEV より高親和性)	焦点発作	- LEV と共通する作用機序をもち, 類似のプロファイルを有する可能性 - LEV より精神副作用が少ないとの報告 - 主にアミダゼにより加水分解され, 一部 CYP により代謝される	- LEV で精神症状が出た例で改善報告 - 易刺激性, 抑うつは一定あり - 向精神薬との相互作用は不明
ペランパネル (PER)	AMPA 受容体非競合的拮抗	- 焦点発作 - 強直間代発作 (併用)	- 半減期 100 時間と長く, 1 日 1 回投与 - 少量でも有効なことがあるが, 用量 (血中濃度) 依存性の有効性 - CYP により代謝されるため, PHT, CBZ, PB の併用で血中濃度が低下する	- 易刺激性・攻撃性に注意が必要 - 向精神薬との相互作用は不明だが CYP により代謝される薬剤は注意が必要
ラコサミド (LCM)	電位依存性 Na チャネル阻害 (緩徐不活性化促進)	- 焦点発作 - 強直間代発作 (併用)	- CYP による代謝および腎排泄, 相互作用が少ない - 重篤な副作用は少なく, 使いやすい - 腎機能障害がある場合はクレアチニンクリアランス値に依じた用量調整が必要	- 精神症状は少ない - 向精神薬との相互作用は少ない
スチリペンツール (STP)	- GABA トランスアミナーゼ阻害 - GABA 系増強	Dravet 症候群 (VPA, CLB との併用)	- Dravet 症候群に特化 - CYP により代謝 - VPA, CLB の血中濃度が上昇	- 過鎮静などに注意 - BZD 系薬剤の血中濃度が上昇し鎮静作用増強
ルフィナミド (RUF/RFN)	Na チャネル阻害	Lennox-Gastaut 症候群 (併用)	- Lennox-Gastaut 症候群に特化 - カルボキシエステラーゼにより代謝	- 精神面の副作用は比較的少ない - VPA の併用で血中濃度が上昇
フェンフルラミン (FFA)	5-HT 放出促進/受容体作用 σ_1 受容体調整	- Dravet 症候群 (併用) - Lennox-Gastaut 症候群 (併用)	- Dravet 症候群に高い有効性 - 心臓弁膜症との関連が報告されており, 定期的な心エコーなどの検査が必要 - 食欲減退, 消化器症状	- 時に易刺激性 - 過去に食欲抑制薬として使用されていた - セロトニン症候群のリスクから SSRI, SNRI, 三環系抗うつ薬, リチウムとの併用に注意が必要
ガバペンチン (GBP)	電位依存性 Ca チャネル $\alpha_2\delta$ サブユニット結合	焦点発作 (併用)	- 腎排泄のため, 相互作用が少ない - 腎機能障害がある場合はクレアチニンクリアランス値に依じた用量調整が必要 - 抗不安作用の可能性 - 保険適用外だが, 神経性疼痛治療にも使用	- 鎮静が主体で精神副作用は軽度 - 向精神薬との相互作用はほとんどない
トピラマート (TPM)	- Na チャネル阻害 - GABA 系増強 - AMPA 受容体拮抗 - 炭酸脱水素酵素阻害	焦点発作 (併用)	- 多彩な作用機序 - 体重減少, 腎・尿路結石, 発汗減少 - CYP による代謝と腎排泄 - 経口避妊薬の血中濃度が低下 - 妊娠中に服用した患者から出生した児が神経発達症と関連したとの報告	- 抑うつ, 精神病症状, 認知機能低下に注意 - リスペリドンの血中濃度低下
cenobamate	- Na チャネル阻害 - GABA_A 受容体調整作用	本邦未承認, 海外では焦点発作	- 高い有効性 - 忍容性に課題がある可能性 - CYP およびグルクロン酸抱合により代謝	精神面の副作用は少ない可能性

BZD: ベンゾジアゼピン, CBZ: カルバマゼピン, CLB: クロバザム, PB: フェノバルビタール, PHT: フェニトイン, VPA: バルプロ酸 (著者作成)

IV. 第三世代抗てんかん発作薬

第三世代 ASM によって治療成績が大きく改善したわけではないものの、個々の薬剤には有用性のエビデンスがある。コクランレビューによるネットワークメタアナリシスでは、焦点発作に対する LTG・LEV の有用性が示され⁹⁾、英国 NICE ガイドラインでも焦点発作の第一選択薬として推奨されている¹⁰⁾。一方、全般強直間代発作に対しては、妊娠を考慮する女性を除くと依然として VPA が第一選択である。

以下では、治療継続率の高さや催奇形性のリスクの低さなど、すでに临床上の有用性が確立されている LTG・LEV 以外に臨床で選択される機会が増えているペランパネル (perampanel: PER)、ラコサミド (lacosamide: LCM)、BRV、そして今後上市され使用できることが期待される cenobamate について解説する。

1. ペランパネル (PER)

2026 年 3 月時点の保険適用は焦点発作（焦点両側強直間代発作を含む）の単剤・併用療法および強直間代発作の併用療法である。成人の標準量は 1 日 4～8 mg（最大 12 mg）。半減期は約 100 時間と非常に長く、1 日 1 回投与でよい。

PER は AMPA 受容体に選択的かつ非競合的に結合し、グルタミン酸による過剰興奮を抑制するという独自の作用機序をもつ。血中濃度依存的に有効性を示し⁵⁾、用量依存的に血中濃度が線形に増加する¹⁴⁾。シトクローム P450 (CYP) により代謝され、酵素誘導薬 (CBZ, PHT, PB) との併用で血中濃度が 2 分の 1～3 分の 1 に低下するため注意が必要である。

副作用として眠気のほか、易刺激性、攻撃性などの精神症状があり¹¹⁾、事前の説明と慎重な増量が重要である。2 週間以上あけて 1 mg ずつゆっくり増量することで副作用を軽減できる¹⁶⁾。精神症状出現時には中止せざるを得ないことが多い。

2. ラコサミド (LCM)

2026 年 3 月現在の保険適用は焦点発作（焦点両側強直間代発作を含む）の単剤・併用療法および強直間代発作の併用療法である。成人の標準量は 1 日 200 mg（最大 400 mg）。半減期は 12～16 時間で 1 日 2 回投与。

作用機序は Na チャネル阻害だが、「緩徐不活性化」を促進する点が特徴である。他の Na チャネル阻害薬との併用では複視・ふらつきに注意が必要である。CYP による肝代謝および腎排泄される。薬物相互作用が少ない点、そして精神症状の副作用が少ない点が LCM の利点である。抑うつを伴う焦点てんかん患者への適性も示されている¹²⁾。腎機能障害がある場合はクレアチニンクリアランス値に応じた用量調整が必要である。

3. プリーバラセタム (BRV)

2026 年 3 月時点での保険適用は焦点発作（焦点両側強直間代発作を含む）の単剤・併用療法である。標準量は 1 日 50 mg（最大 200 mg）。半減期は 7～8 時間で 1 日 2 回投与。

LEV と同じくシナプス小胞蛋白質 2A (SV2A) に結合するが、より高い選択性・親和性をもつ。主にアミダーゼにより加水分解される。CYP2C19 およびエポキシドヒドロラーゼを阻害し、PHT や CBZ エポキシドの血中濃度を上昇させる可能性がある。

BRV と LEV の等価用量は BRV:LEV=1:10～15 とされ、BRV 100 mg は LEV 1,000～1,500 mg に相当する。通常は BRV 追加後に LEV を漸減するが、緊急時には短期間（場合により 1 日）で等価用量により切り替えることも可能とされている¹⁾。

LEV は有用性が高い一方、易刺激性、攻撃性、抑うつなど精神症状がしばしばみられる³⁾。BRV はこれらの精神症状が少ないとされ¹³⁾、LEV での精神症状が BRV へ変更後に改善した報告もある¹⁷⁾。

4. Cenobamate

海外では焦点発作に対して承認されており、半減期 50～60 時間、1 日 1 回投与。標準量は 1 日 200 mg（最大 400 mg）。

作用機序は Na チャネル阻害に加え、GABA_A 受容体の調整作用を有する。併用により PHT の血中濃度上昇が認められることがある。ネットワークメタ解析では、非常に高い有効性を示す一方、副作用も多い⁸⁾。すでに本邦を含むアジアで第Ⅲ相臨床試験が終了しているが、2026 年 3 月時点では未承認である。本邦で承認されれば、難治例に対する新たな選択肢となることが期待される。ただし、副作用による治療中断を回避するために、使用法として少量から開始し、緩徐に漸増する必要があるようである。

V. 抗てんかん発作薬による精神症状への対応

第一，二，三世代にかかわらず，ASM による精神症状への対応は常に考慮すべきである。ASM による精神症状のリスク因子は必ずしも明確ではないが，精神疾患や精神症状の既往，知的障害の併存などは注意が必要である^{6,15)}。また，ASM の多剤併用，急速増量，高用量投与，急激な中止は避けるべきである。ASM により易刺激性，攻撃性，抑うつなどの精神症状が出現する可能性があることを，あらかじめ本人および家族に説明しておくことで遅滞なく対応ができる⁶⁾。易刺激性や攻撃性がある場合は，PB，プリミドン（primidone：PRM），LEV，PER は可能であれば避ける。抑うつや精神病症状がある場合は，PB，PRM，高用量の PTH，ゾニザミド（zonisamide：ZNS），TPM，LEV は避けたほうがよい。ASM は少量から開始し，緩徐に漸増することが基本である¹⁶⁾。もし，精神症状が出現した場合は，環境因子，発作の影響，ASM による影響を慎重に鑑別する。ASM が原因と考えられる場合は，発作の再発に注意しながら漸減し，必要に応じて中止を検討する。その際，精神面への影響が少ない他の ASM への置換も考慮する。易刺激性，攻撃性，精神病症状に対してリスペリドン，オランザピンなどの抗精神病薬を，抑うつに対して SSRI などの抗うつ薬を用いるなど，症状に応じて向精神薬の併用を検討する。

おわりに

本邦でも各種第三世代 ASM が使用可能となり，特に LTG と LEV は第一選択薬としての位置づけを確立しつつある。しかし，LTG と LEV 以外の第三世代 ASM の位置づけには，十分なエビデンスは得られていない。さらに，ASM の副作用として精神症状は稀ではなく，精神科医は薬物特性を理解し，てんかん治療への関与を続けていく必要がある。

利益相反

著者はエーザイ株式会社，ユーシービージャパン株式会社，第一三共株式会社，住友ファーマ株式会社，塩野義製薬株式会社から講演料，エーザイ株式会社から奨学寄附金を得ている。

文献

- 1) Abaira, L., Salas-Puig, J., Quintana, M., et al. : Overnight switch

- from levetiracetam to brivaracetam. Safety and tolerability. *Epilepsy Behav Rep*, 16 ; 100504, 2021
- 2) Alsouk, B. A. A., Brodie, M. J., Walters, M., et al. : Tolerability of antiseizure medications in individuals with newly diagnosed epilepsy. *JAMA Neurol*, 77 (5) ; 574-581, 2020
- 3) Chen, B., Choi, H., Hirsch, L. J., et al. : Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 76 ; 24-31, 2017
- 4) Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., et al. : Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs : a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 75 (3) ; 279-286, 2018
- 5) Gidal, B. E., Ferry, J., Majid, O., et al. : Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures. *Epilepsia*, 54 (8) ; 1490-1497, 2013
- 6) 兼本浩祐，西田拓司，長谷川直哉：てんかん患者の精神症状とその対応—新規抗てんかん発作薬の有害事象としての精神症状の特徴—。 *BRAIN and NERVE*, 75 (4) ; 375-389, 2023
- 7) 風祭 元：抗てんかん薬の発見・開発の歴史。 *Epilepsy*, 9 (1) ; 56-57, 2015
- 8) Lattanzi, S., Trinka, E., Zaccara, G., et al. : Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults : a systematic review and network meta-analysis. *Drugs*, 82 (2) ; 199-218, 2022
- 9) Nevitt, S. J., Sudell, M., Cividini, S., et al. : Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy : a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*, 4 (4) ; CD011412, 2022
- 10) NICE : Epilepsies in children, young people and adults. 2022
- 11) Nishida, T., Lee, S. K., Inoue, Y., et al. : Adjunctive perampanel in partial-onset seizures : Asia-Pacific, randomized phase III study. *Acta Neurol Scand*, 137 (4) ; 392-399, 2018
- 12) Shih, J. J., Whitlock, J. B., Chimato, N., et al. : Epilepsy treatment in adults and adolescents : expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav*, 69 ; 186-222, 2017
- 13) Steinhoff, B. J., Klein, P., Klitgaard, H., et al. : Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate : a systematic review. *Epilepsy Behav*, 118 ; 107939, 2021
- 14) Yamamoto, Y., Usui, N., Nishida, T., et al. : Therapeutic drug monitoring for perampanel in Japanese epilepsy patients : influence of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*, 39 (4) ; 446-449, 2017
- 15) Yamamoto, Y., Shiratani, Y., Asai, S., et al. : Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perampanel therapy. *Epilepsy Behav*, 124 ; 108356, 2021
- 16) Yamamoto, Y., Shiratani, Y., Nishida, T., et al. : Effects of low-dose titration on the tolerability and safety of perampanel. *Epilepsy Behav*, 143 ; 109213, 2023
- 17) Yates, S. L., Fakhoury, T., Liang, W., et al. : An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav*, 52 (Pt A) ; 165-168, 2015

Antiseizure Medications : Update

Takuji NISHIDA

National Epilepsy Center, NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

Nearly two decades have passed since third-generation antiseizure medications (ASMs) became available in Japan. In this period, 11 agents with diverse mechanisms of action and therapeutic indications have become available. Although some of these agents remain unfamiliar to psychiatrists, lamotrigine and levetiracetam have emerged as first-line ASMs, replacing older standard therapies. Although about 70% of patients with new-onset epilepsy achieve seizure control with appropriate ASM therapy, overall efficacy has not markedly improved despite the use of newer agents. Moreover, behavioral adverse effects, such as irritability, aggression, and depression, have been reported with greater frequency in association with certain third-generation ASMs. As many patients with epilepsy encountered in psychiatric settings have comorbid neurodevelopmental or psychiatric disorders, understanding the psychiatric impact of ASMs is essential. This review outlines the historical transition toward modern ASMs and summarizes the key pharmacological and clinical characteristics of perampanel, lacosamide, brivaracetam, and the emerging agent cenobamate. Although third-generation ASMs are important therapeutic options, neuropsychiatric side effects significantly influence tolerability. Psychiatrists must remain informed about these developments to optimize the care of patients with epilepsy.

Author's abstract

Keywords antiseizure medication, psychiatric symptoms, side effects