

てんかんの最新治療について

岩崎真樹

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科

てんかんの治療

内科治療

抗てんかん薬
免疫療法
食事療法

外科治療（手術）

てんかん焦点の切除
脳梁離断
迷走神経刺激療法



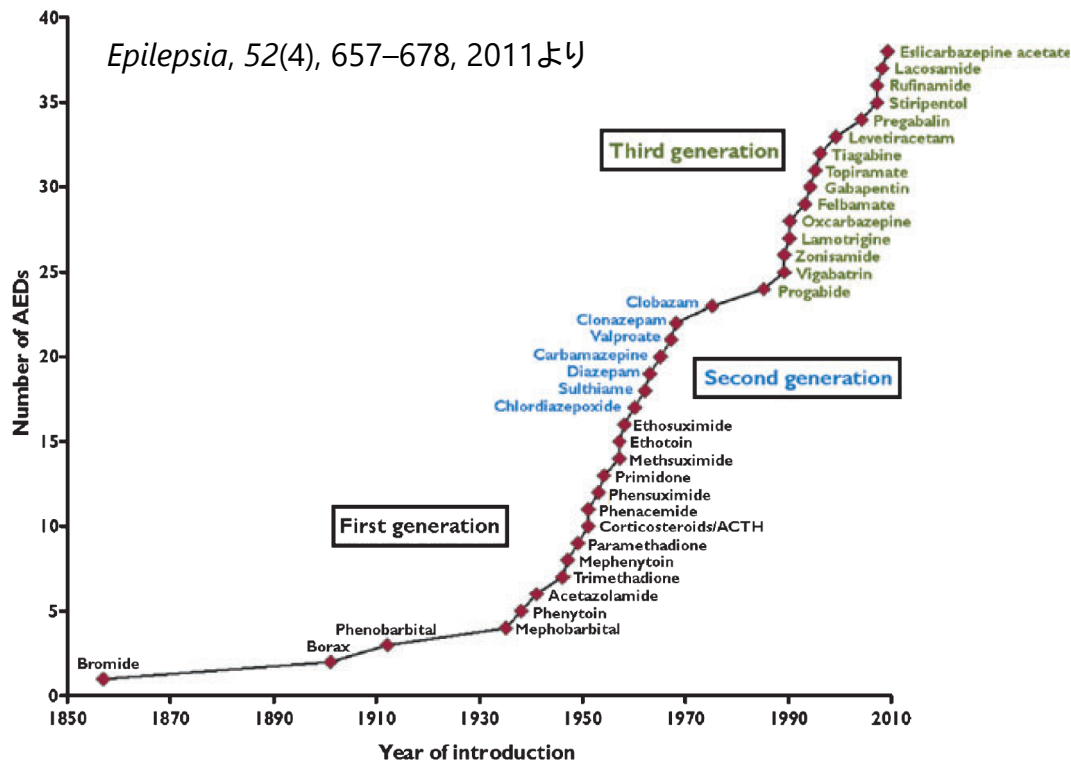
60～70%の患者さんは薬物治療で発作が抑制される



内科治療

今後、使えるようになるかもしれない薬剤
食事療法

増える抗てんかん薬



- ラコサミド (ビムパット®)
- ペランパネル (フィコンパ®)
- ルフィナミド (イノベロン®)
- スチリペントール (ディアコミット®)
- レベチラセタム (イーケプラ®)
- ラモトリギン (ラミクタール®)
- トピラマート (トピナ®)
- ガバペンチン (ガバペン®)
- ゾニサミド (エクセグラン®)

- クロバザム (マイスタン®)
- クロナゼパム (リボトリール®)
- バルプロ酸 (デパケン®, セレニカ®)
- カルバマゼピン (テグレトール®)
- ジアゼパム (セルシン®, ホリゾン®)
- スルチアム (オスポロット®)

- エトスクシミド (ザロンチン®, エピレオプチマル®)
- エトイン (アクセノン®)
- プリミドン (プリミドン®)
- アセタゾラミド (ダイアモックス®)
- フェニトイン (アレビアチン®, ヒダントール®)
- フェノバルビタール (フェノバル®)

新しい抗てんかん薬の導入状況

商品名（一般名）	略号	日本での発売年	適応
ガバペン®（ガバペンチン）	GBP	2006年	焦点発作 3歳以上
トピナ®（トピラマート）	TPM	2007年	焦点発作 併用 4歳以上
ラミクタール®（ラモトリギン）	LTG	2009年	焦点発作 強直間代発作 定型欠神発作 レノックス・ガストー症候群の全般発作
イーケプラ®（レベチラセタム）	LEV	2010年	焦点発作 強直間代発作 4歳以上
ディアコミット®（スチリペントール）	STP	2012年	ドラベ症候群における間代発作・強直間代発作に対するク ロバザムおよびバルプロ酸との併用 1歳以上
イノベロン®（ルフィナミド）	RUF	2013年	レノックス・ガストー症候群における強直発作・脱力発作 併用 4歳以上
サブリル®（ビガバトリン）	VGB	2016年	点頭てんかん 生後4週以上 処方登録医のみ
フィコンパ®（ペランパネル）	PER	2016年	焦点発作 強直間代発作 併用 4歳以上
ビムパット®（ラコサミド）	LCM	2016年	焦点発作 強直間代発作 併用 4歳以上
アフィニトール®（エベロリムス）	EVE	2019年	結節性硬化症

将来販売されるかもしれない、あるいは研究中の薬剤

ブリバラセタム
セノバメート
カンナビノイド
シロリムス

ブリバラセタム (Brivaracetam)

Briviact®という商品名で2016年に米国で承認

適応 焦点発作, 生後1ヶ月以上 (米国)
焦点発作, 2歳以上, 併用療法 (欧州)

1日2回内服 成人での標準量は1日100mg(最大200mg)

海外における治験の結果

1~2剤の抗てんかん薬を内服していて難治の焦点発作

発作が半分以下に減った患者の割合 (レスポンドーレート)

34.2% (1日量50mg)

39.5% (1日量100mg)

37.8% (1日量200mg)

20.3% (プラセボ)

主な副作用: 眠気、めまい、頭痛、疲労感など

- レベチラセタム(イーケプラ®)よりも選択的にシナプス小胞蛋白SV2Aに結合
- 動物実験ではレベチラセタムよりも強力な発作抑制作用

Ben-Menachem E, Mameniskiene R, Quarato PP, Klein P, Gamage J, et al: Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. Neurology 87: 314-323, 2016

セノバメート (Cenobamate)

Xcopri®という商品名で2019年に米国で承認

成人(18歳以上)の焦点発作

1日1回内服 ゆっくり漸増 成人での標準量は1日200mg(最大400mg)

海外における治験の結果

1~3剤の抗てんかん薬を内服していて難治の焦点発作

発作が半分以下に減った患者の割合 (レスポンドーレート)

64% (1日量400mg)

56% (1日量200mg)

40% (1日量100mg)

25% (プラセボ)

50.4% (1日量200mg)

22.2% (プラセボ)

維持期の発作消失率
28.3% (200mg)
8.8% (プラセボ)

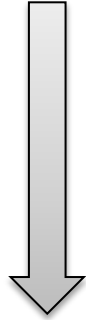
- 新しいNaチャンネル阻害薬

Krauss GL, et al. Lancet Neurol 19: 38-48, 2020

Chung SS, et al. Neurology 94: e2311-e2322, 2020

主な副作用: 眠気、めまい、頭痛、嘔気、疲労感など

治療薬としてのカンナビノイド



19世紀～ 偏頭痛、神経症、睡眠障害など

てんかんに対する使用も Lancet 1890; 135:637-8

20世紀に入って、関心が薄れる（他の薬剤の発展や誤用の問題）

21世紀に入り、これまでの薬剤が奏功しない慢性疾患の治療として、改めて注目

→ 未承認の薬剤を試みる患者、家族の増加

代替医療「カンナビノイド製品」

カンナビノイド = 大麻草に含まれる化学物質の総称

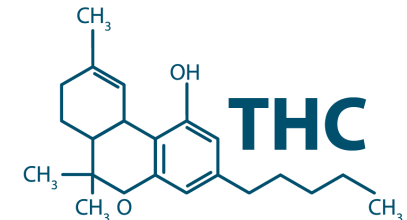
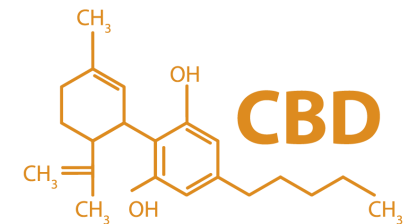
140種類以上の成分のうち、代表的なのが

テトラヒドロカンナビノール(THC) → 多幸感など精神作用の主役

カンナビジオール(CBD)

動物実験にてけいれん発作を抑制する作用が知られている

カンナビノイド受容体に作用(CB1受容体→主に中枢神経に、CB2受容体)



カンナビジオール(エピディオレックス®)の臨床研究 盲検化無作為割付試験

ドラベ症候群 20mg/kg/day 14週間

けいれん発作が半分以下に減った患者
43% (実薬)
27% (プラセボ)

発作がなくなった患者
5% (実薬)
0% (プラセボ)

N Engl J Med 376: 2011-2020, 2017

レノックス・ガストー症候群の転倒発作 14週間

転倒発作の減少率

41.9% (20mg/kg/day)
37.2% (10mg/kg/day)
17.2% (プラセボ)

43.9% (20mg/kg/day)

21.8% (プラセボ)

N Engl J Med 378: 1888-1897, 2018; Lancet 391: 1085-1096, 2018

結節性硬化症 16週間

発作の減少率

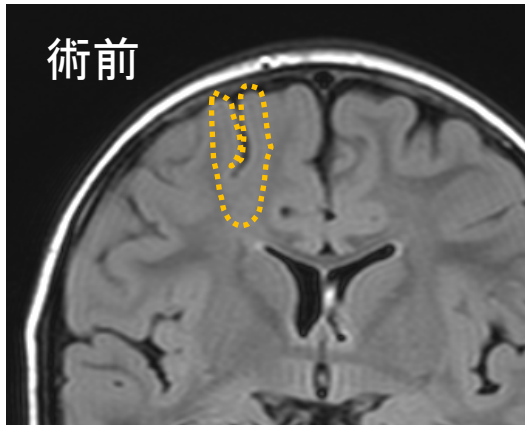
47.5% (50mg/kg/day)
48.6% (25mg/kg/day)
26.5% (プラセボ)

JAMA Neurol 78: 285-292, 2021

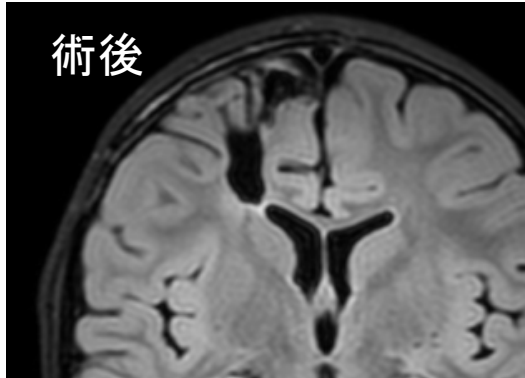
主な副作用: 下痢、眠気、食欲低下、肝機能障害

II型の限局性皮質異形成(FCD)に対するシロリムス投与試験

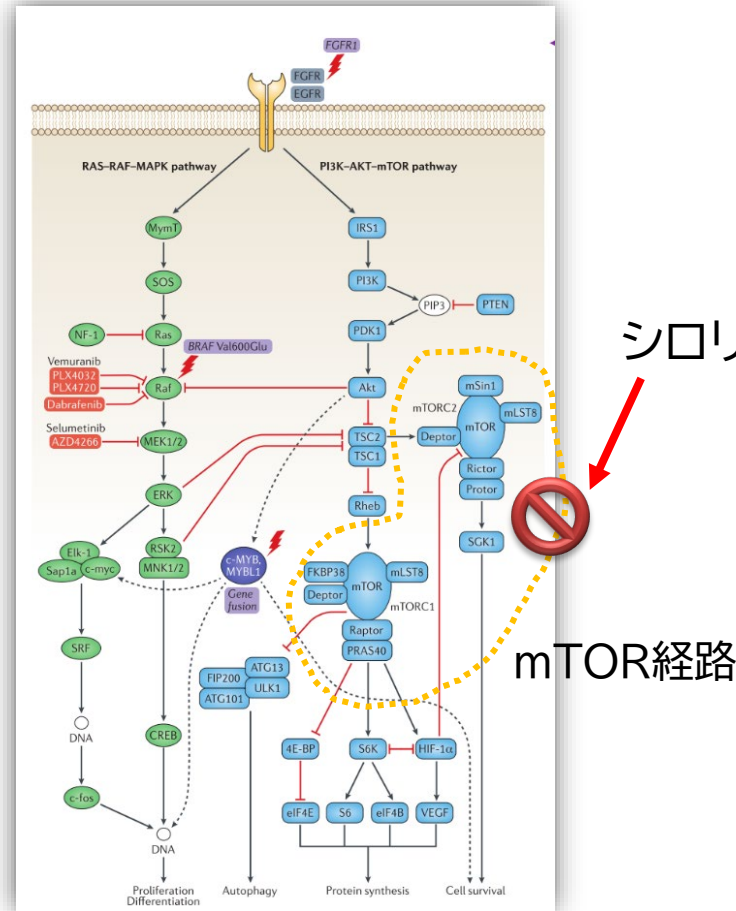
FCDによる難治てんかん
→外科治療



術後



FCDの発生に関わる分子機構



Blumcke, et al., *Nature Reviews Neurology* (2016)

日本における臨床試験の結果(現時点)

- II型FCDを有する16名の患者
- ・ 月2回以上の焦点発作
- ・ 1~4剤の抗てんかん薬を内服

↓
シロリムスを投与

↓
発作の減少率: 25%
レスポンス率: 33%

期待した効果は確認できなかった。

Kato M, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 9: 181-192, 2022

てんかんの食事療法（修正アトキンス食療法）

🏠 ケトン食療法

無作為化割付試験（インドの研究）

- 10～55歳（平均年齢20歳）
- 少なくとも3種類の抗てんかん薬を十分に試みたが、発作が月に2回以上ある薬剤抵抗性てんかん
- 160名が参加
- 6ヶ月間の治療

修正アトキンス食療法

炭水化物は1日20gまでに制限

高脂肪食を推奨するが、タンパク質の摂取は制限しない。

レシピガイドを提供

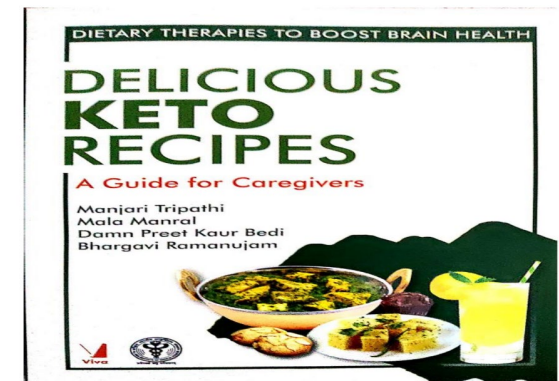
発作が半分以下に減った患者の割合（レスポンドーレート）

26.2%（修正アトキンス食あり）

2.5%（なし）

QOLは有意に改善も、行動面に問題？

副作用：1名で体重減少、2名で下痢



Manral M, Dwivedi R, Gulati S, Kaur K, Nehra A, et al: Safety, Efficacy, and Tolerability of Modified Atkins Diet in Persons With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Controlled Trial. Neurology 100: e1376-e1385, 2023

外科治療

SEEG
凝固治療
DBS

定位的頭蓋内脳波 “SEEG”

脳の内部から直接脳波を記録する手法
手術方針を決めるための検査として実施される

- 1950年代から、フランス・イタリアを中心に行われていた方法
- 脳内に多数の深部電極(平均10~12本)を正確に留置する
- 電極留置を誘導する定位手術ロボットの導入により、国際的に普及が進んでいる。



ZimmerBiomet

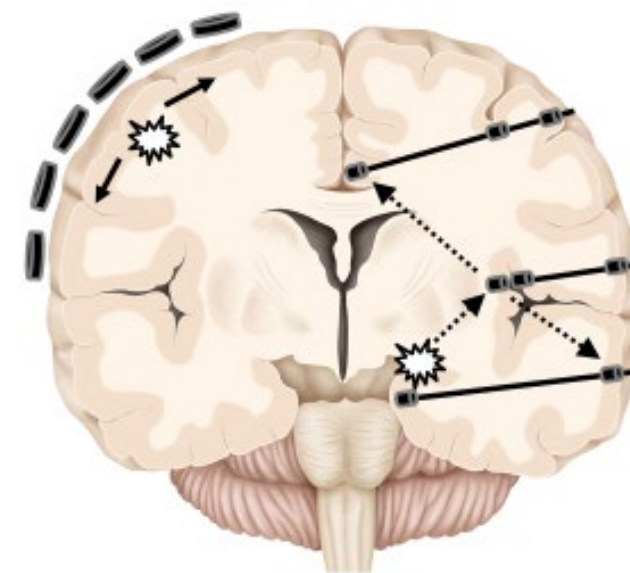
定位手術ロボット

利点

- 深部の構造物から脳波が記録できる(内側側頭葉、島回、帯状回など)
- 広範囲の領域、両側半球から脳波が記録できる
- 開頭が不要 → 患者さんの負担が少ない(痛みや合併症など)

SEEGの利用によって、外科治療の成績が向上した。

手術後の発作消失率	SEEG導入前	54.6%
ILAE class I or II		
	↓	
	SEEG導入後	76.0%



硬膜下電極

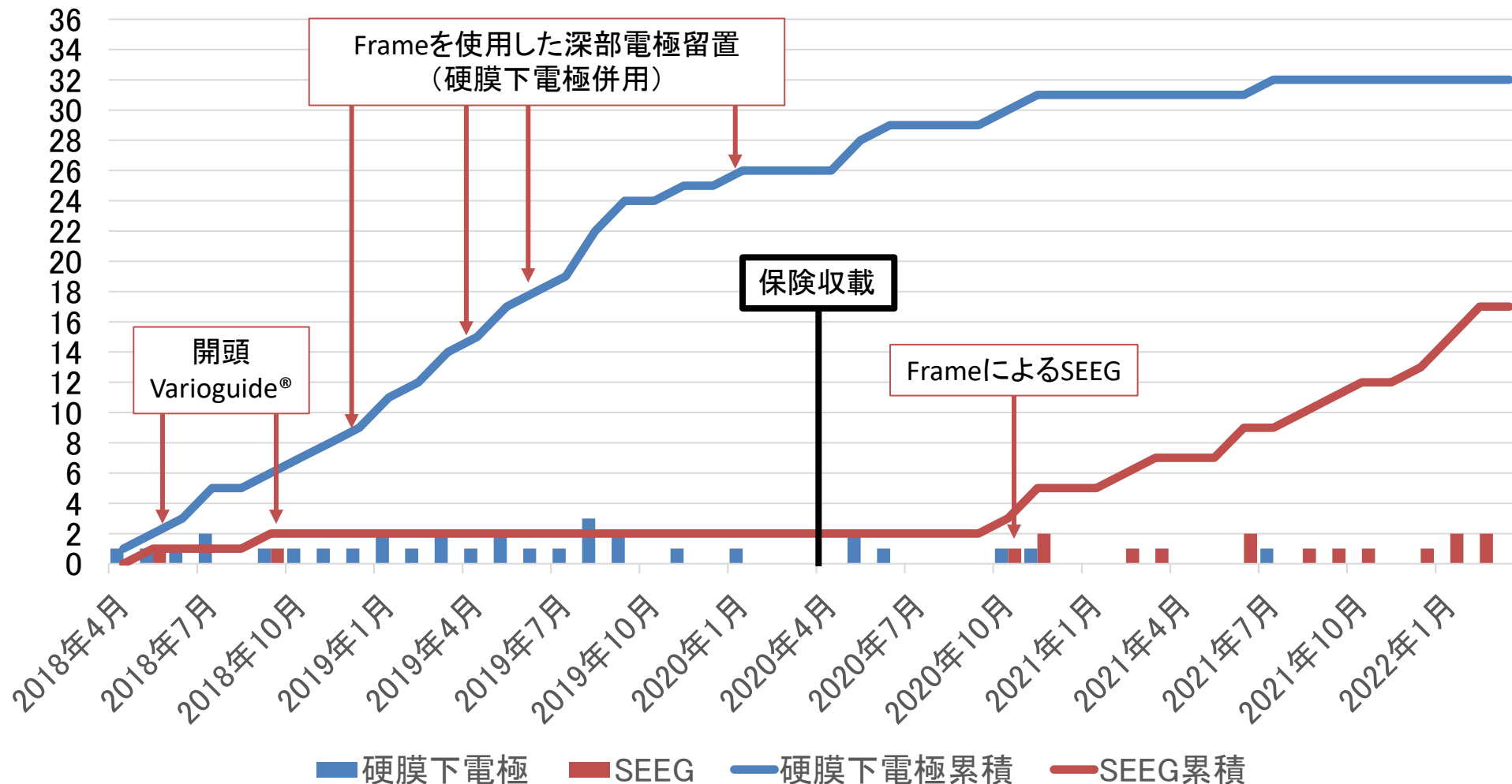
深部電極

JAMA Neurol 76:672-681, 2019

脳神経外科 47(1): 5-14, 2019

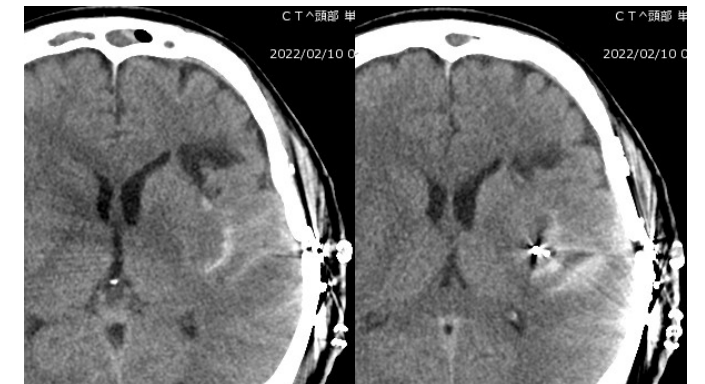
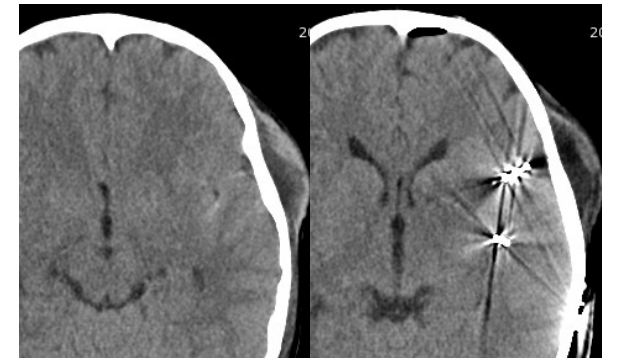
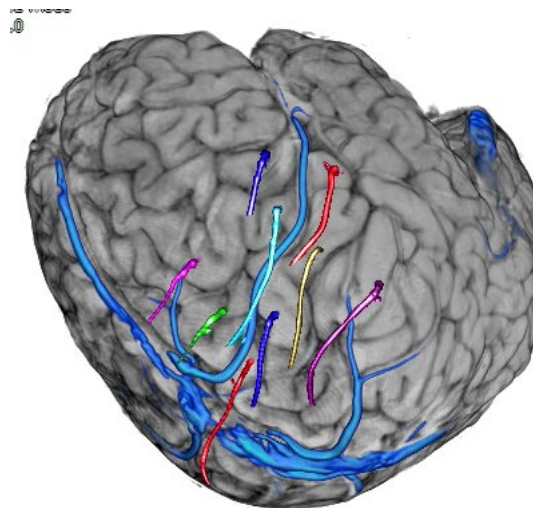
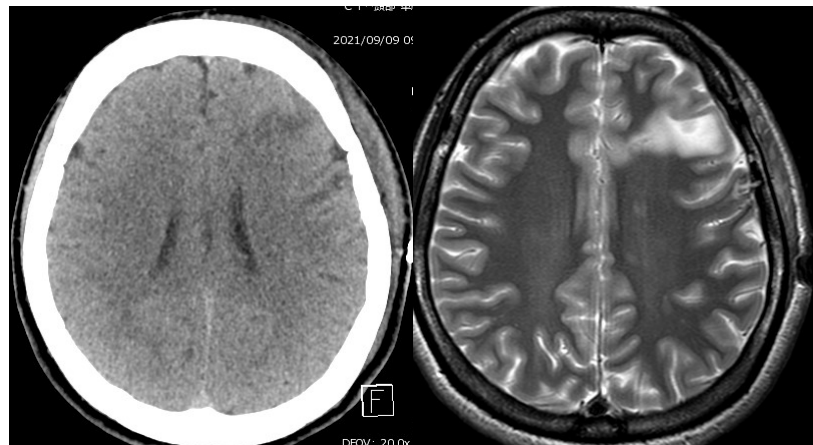
SEEGが増えている (NCNPにおける実績)

硬膜下電極留置とSEEGの実施件数推移



合併症 (NCNPにおける実績)

- 硬膜下電極±深部電極 (n = 33)
 - 再手術を要した合併症 2例 (脳浮腫・脳梗塞→電極抜去, 感染→骨弁除去)
- SEEG (n = 17)
 - 再手術を要した合併症 現時点ではなし
 - 重大な影響を及ぼし得た合併症
 - 無症候性の脳出血・くも膜下出血 (3)
 - 無症候性の脳浮腫 (1)
 - 一過性の神経症状 (1)

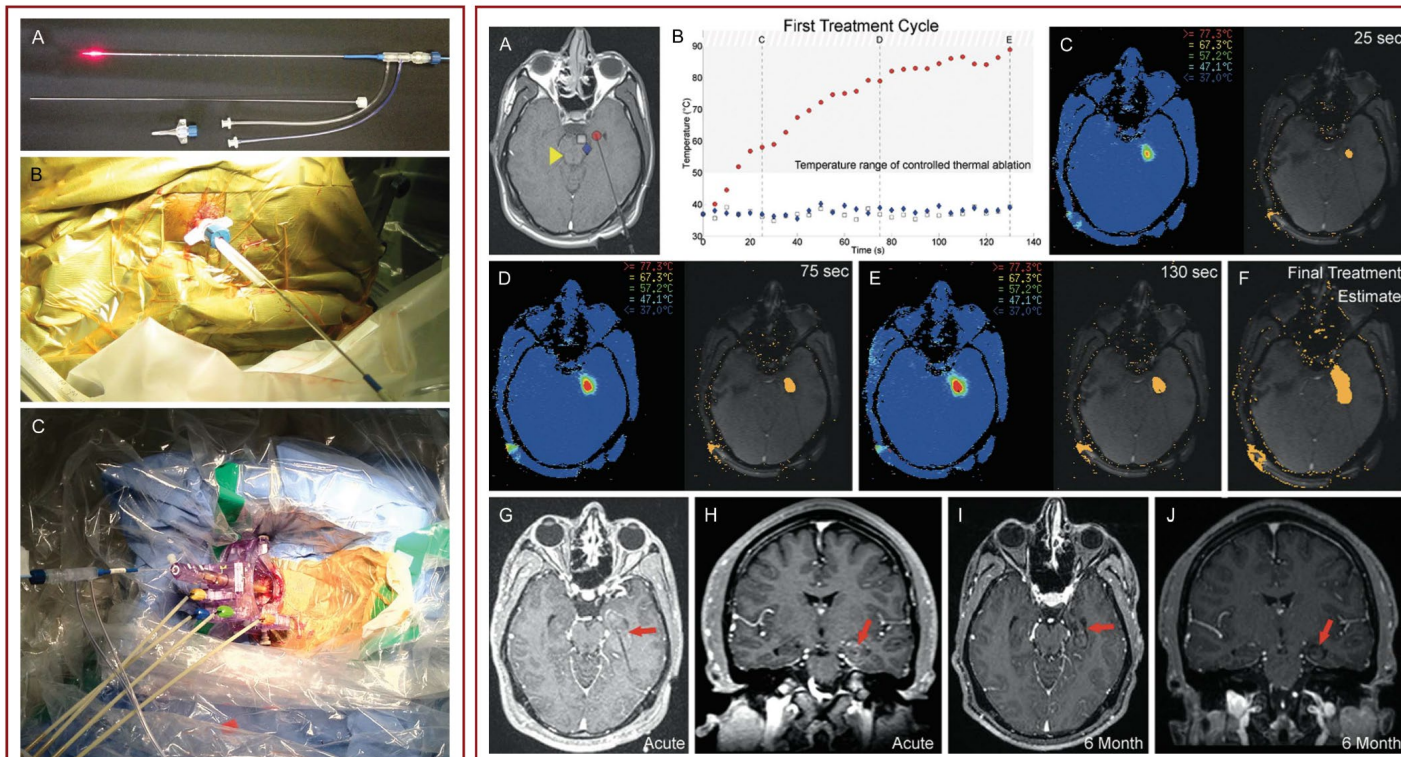


MRIガイド下レーザー温熱凝固療法 (MRgLiTT)

Visualase® (Medtronic)

- 米国FDA承認 2007年7月
- てんかん外科に対する最初の臨床応用 2012年

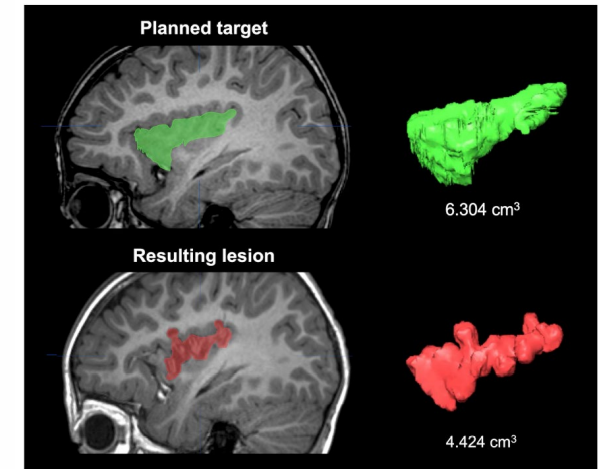
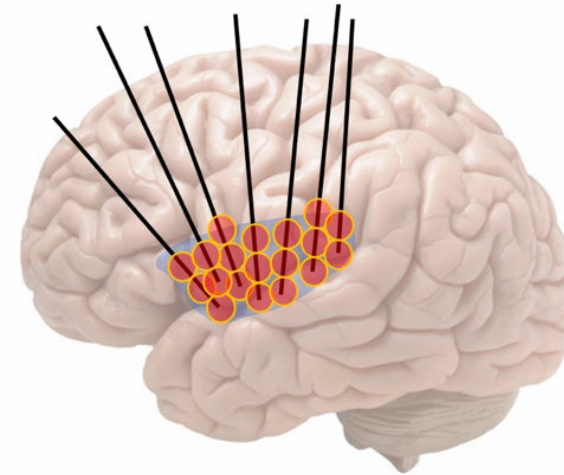
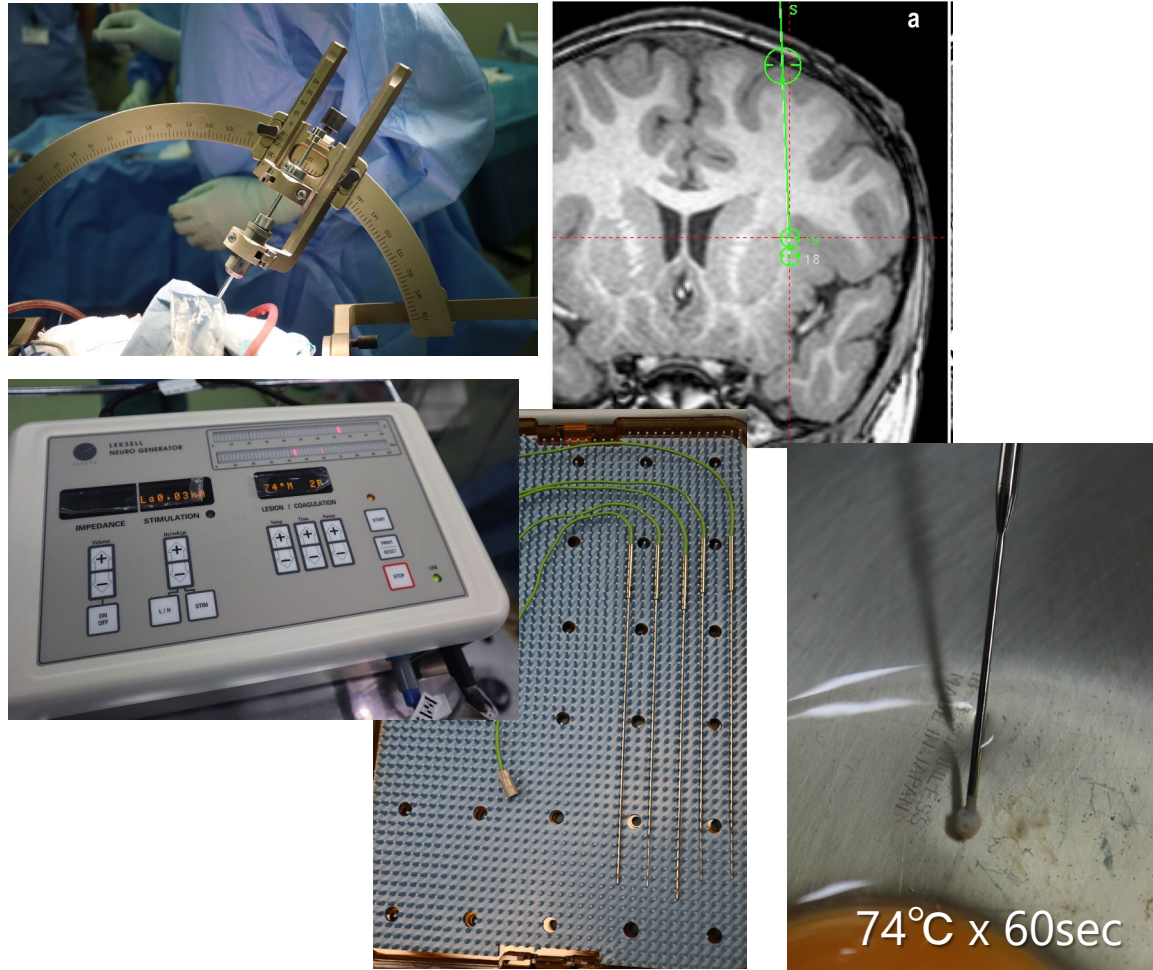
- カテーテルを脳内に刺し、先端のレーザーが発する熱でてんかんの病巣を焼く治療
- 開頭が要らない
- MRI装置で脳の温度をモニターしながら治療をするため安全である。



日本にはまだ導入されていない

Willie JT, et al. Neurosurgery 2014; 74: 569-84

ラジオ周波による温熱凝固治療 (NCNPにおける実績)



- 脳内にプローブを刺し、先端から発したラジオ波の熱でてんかんの病巣を焼く治療
- 従来の開頭手術では難しい脳深部の病変に向く
島回、海馬
視床下部過誤腫
小さな皮質形成異常

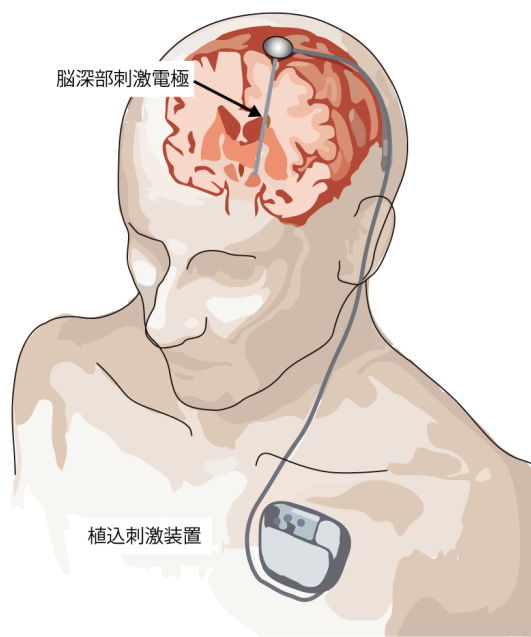
Takayama Y, et al. Volume-Based Radiofrequency Thermocoagulation for Pediatric Insulo-Opercular Epilepsy: A Feasibility Study. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2022;23(3):241-9.

てんかんに対する脳深部刺激療法(DBS)

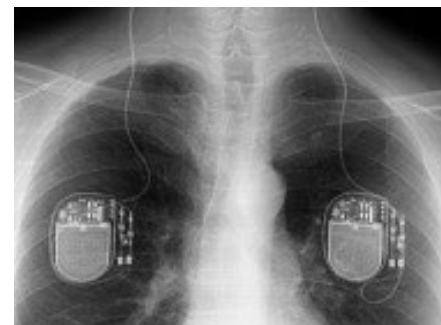
今年度中にも日本に導入される見込み

- 視床に対するDBS
- 成人の焦点てんかん
 - 研究対象には、以前に迷走神経刺激療法(VNS)受けていた患者が42.9%含まれた。
- 発作減少率： 2年で33.1%, 5年で55.1%
- レスponderレート： 2年で32.3%, 5年で53.2%
- 副作用： 記銘力の低下(15%), 抑うつ気分(13%)

Peltola J, et al: Neurology 100: e1852-e1865, 2023



電極(リード)



植込み型パルス発生器
(implantable pulse generator: IPG)

電圧・刺激部位などが調整可能

定電圧による持続的なパルス刺激

(例:パルス幅60 μ sec, 周波数130Hz, 電圧2.0V)

新しい治療について

- 万能薬(one-size-fits-all medicine)はない
- どのような患者さんを対象にした治療なのか(てんかんや発作のタイプ、年齢など)、効果はどれほどなのか、よく検討して試みる。
- 治療の「組み合わせ」も大事
- てんかん治療のゲーム・チェンジャーは？

