

薬理学講義 平成24年10月5日


## 抗てんかん薬

神経薬理学 児島伸彦

## てんかんの定義

### 癲癇

紀元前200年古代中国の秦の始皇帝の時代、「黄帝内大素」に最初に使われた用語であったとされる。「癲癇」の癲は倒れる、癇はひきつけ、痙攣を意味する。



WHO(世界保健機関)による定義

様々な原因によってもたらされる慢性の脳疾患。大脳ニューロンの過剰な放電を由来とする反復性の発作(てんかん発作)を主な徴候とし、多種多様な臨床症状および検査所見を示すもの。

### てんかん ≠ けいれん

- 非てんかん性のけいれん
 

入眠時・夜間ミオクローヌス、顔面けいれん、失神、ナルコレプシー、低血糖発作、熱性けいれん、一過性脳虚血発作、急性脳炎・髄膜炎、頭部外傷・頭蓋内出血など
- けいれんを伴わないてんかん
 

欠伸発作、感覚性部分発作など

### てんかんの分類 I

- 特発性(機能的な原因—遺伝子変異など)
 

生まれつきの遺伝的素因が関係しているもので、脳には、てんかん発作を起こす原因となる器質的な病変がない。  
乳幼児や学童に多い。
- 症候性(器質性の原因)
 

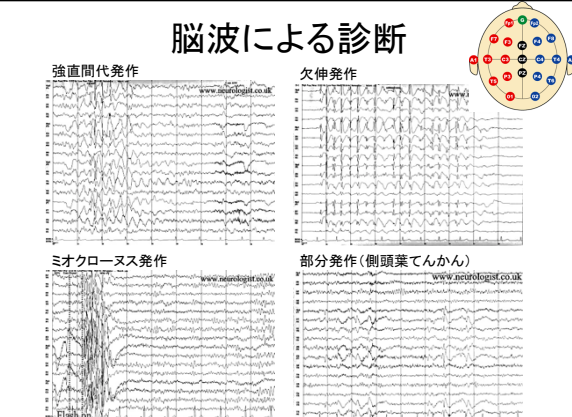
脳に器質的な病変(脳奇形、周産期脳障害、頭部外傷、脳炎や髄膜炎の後遺症など)がある。  
潜因性—症候性と考えられるものの、原因を特定できないもの。

### てんかんの分類 II

国際分類(ILAE: International League Against Epilepsy)

- 部分(局在関連性)発作
  - 単純部分発作 (≒皮質焦点発作)—意識あり
  - 複雑部分発作 (≒精神運動発作)—意識なし
  - 二次性全般発作
- 全般発作
  - 欠伸発作 (≒小発作)
  - 間代発作
  - 強直発作
  - 強直間代発作 (≒大発作)
  - ミオクローヌス発作
  - ウェスト症候群(點頭てんかん)、レンノックス・ガスト—症候群

### 脳波による診断



強直間代発作

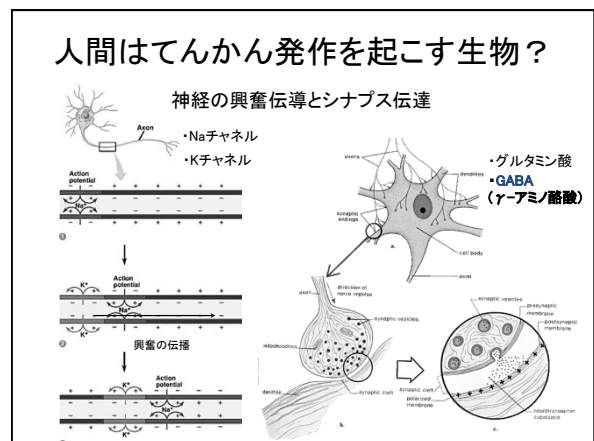
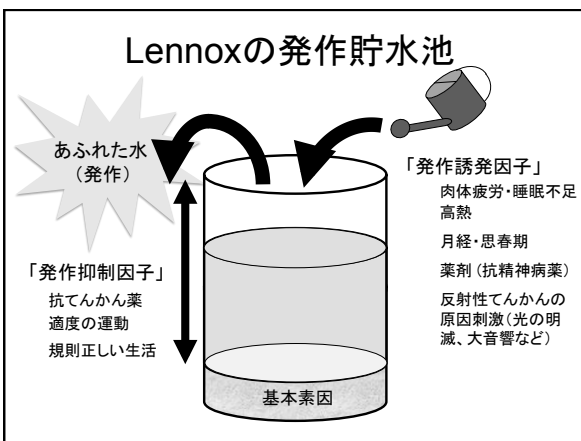
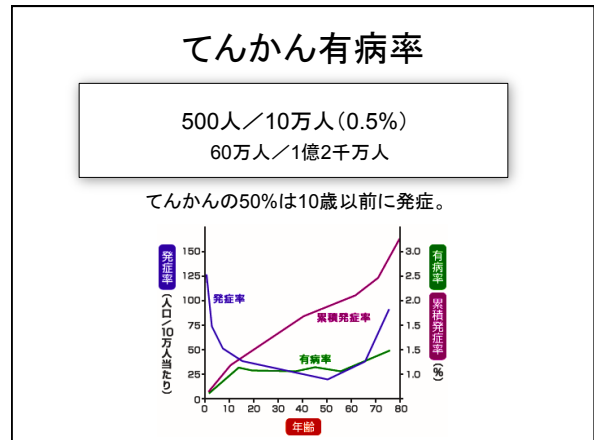
欠伸発作

ミオクローヌス発作

部分発作(側頭葉てんかん)

### てんかんの4大類型

	部分(局在関連性)	全般
特発性	特発性局在関連性てんかん 良性ローランドてんかんなど	特発性全般てんかん 欠伸てんかん、若年ミオクロニーてんかん、強直間代性てんかんなど
症候性 (潜因性も含む)	症候性(潜因性)局在関連性てんかん 側頭葉てんかん、前頭葉てんかんなど	症候性(潜因性)全般てんかん 大田原症候群、ウェスト症候群、レノックス・ガストー症候群など



- ### てんかん発作の原因
- イオンチャネルの異常による膜透過性の増大  
電位依存性ナトリウムチャネル  
電位依存性カリウムチャネル  
電位依存性カルシウムチャネル
  - 抑制性神経伝達系の減弱  
**GABA (γ-アミノ酪酸)**
  - 興奮性神経伝達系の亢進  
**グルタミン酸**
- 

### 最も古い抗てんかん薬

#### フェノバルビタール

1912年に開発された最も古くから使われてきた抗てんかん薬  
日本では1943年第二次世界大戦中に、合成量産化が行われた。

Hermann Emil Fischer (1852-1919)

#### バルビツール酸系

O=C1NC(=O)C(R1)C(=O)N1R2

GABA<sub>A</sub> 受容体チャネルに結合し、Cl<sup>-</sup>チャネルを直接開口。GABA存在下にチャネルの開口時間を長引かせ、高濃度ではGABAが存在しなくてもチャネルを活性化する。

薬品名	作用時間	適用
チオペンタール	超短時間作用型 (5~15分)	麻酔導入と短期維持、てんかん発作の緊急治療
ペントバルビタール	短時間作用型 (3~8時間)	不眠、術前の鎮静、てんかん発作の緊急治療
フェノバルビタール	長時間作用型 (数日)	てんかん発作の治療、てんかん重寛

### 代表的な抗てんかん薬

**Enhanced Na<sup>+</sup> Channel Inactivation**

**電位依存性Na<sup>+</sup>チャンネル**  
カルバマゼピン  
フェニトイン  
強直間代発作  
部分発作

**Reduced Current through T-Type Calcium Channels**

**T型Ca<sup>2+</sup>チャンネル**  
バルプロ酸ナトリウム  
ほとんどのすべての発作  
エトスクシמיד  
欠伸発作

**Enhanced GABA<sub>A</sub> Activity**

**GABA<sub>A</sub>受容体-Cl<sup>-</sup>チャンネル**  
フェノバルビタール  
強直間代発作  
ジアゼパム  
てんかん重積

### GABA<sub>A</sub>受容体の機能増強

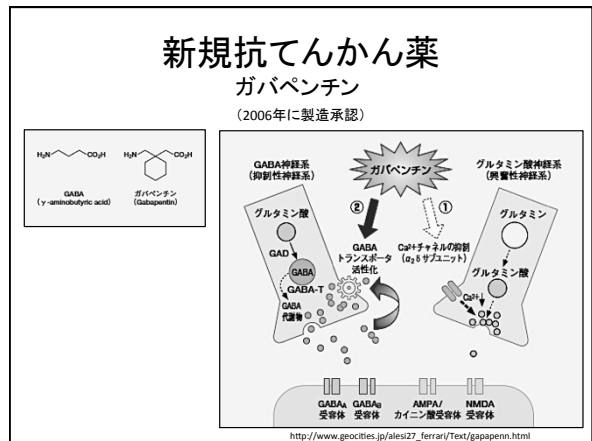
GABA<sub>A</sub>受容体  
5量体 (2α/β/1γ)

- **バルビツール酸系**  
Cl<sup>-</sup>チャンネルの開口時間を延長させる。
- **ベンゾジアゼピン系**  
GABAとGABA<sub>A</sub>受容体との結合親和性を高め、開口頻度を増加させる。

### 抗てんかん薬の適用

現在使われている薬は十数種類。発作型により選択される。単剤療法が基本であるが、効果が十分でない場合には、いくつかを組み合わせた多剤併用療法が行なわれる。

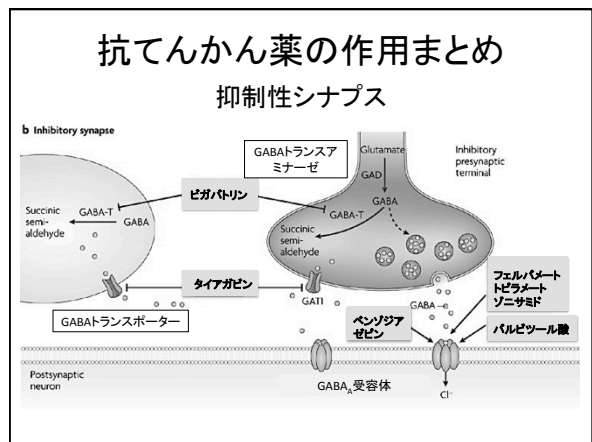
てんかん発作	第一選択薬	第二選択薬	非選択薬
強直間代発作	バルプロ酸 フェニトイン ゾニサミド	フェノバルビタール カルバマゼピン クロナゼパム	エトスクシמיד
欠伸発作	バルプロ酸 エトスクシמיד	クロナゼパム ゾニサミド クロバザム	カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン
ミオクローヌス発作	クロナゼパム バルプロ酸	ニトラゼパム ゾニサミド クロバザム	カルバマゼピン フェノバルビタール
部分発作	カルバマゼピン フェニトイン ゾニサミド	バルプロ酸 クロナゼパム	エトスクシמיד フェノバルビタール
てんかん重積状態	ジアゼパム	クロナゼパム フェノバルビタール	

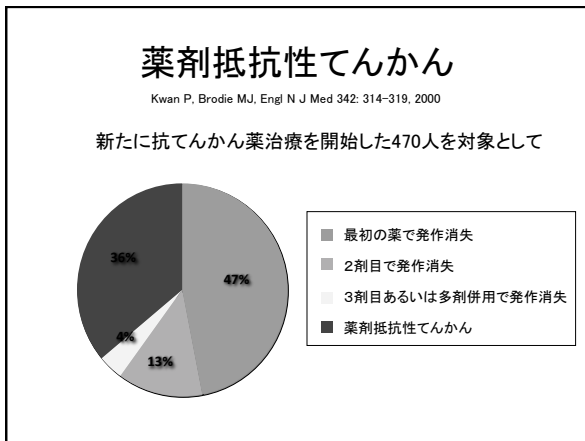
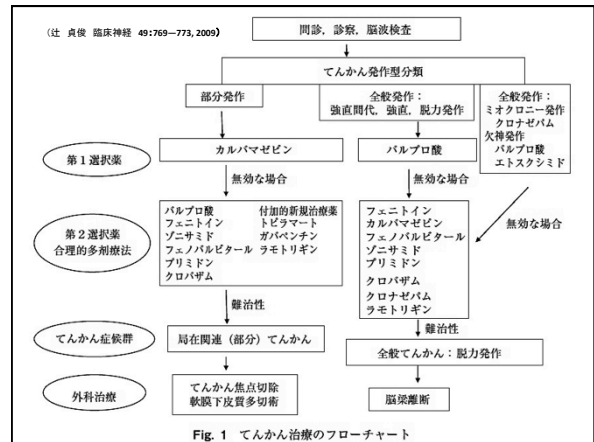
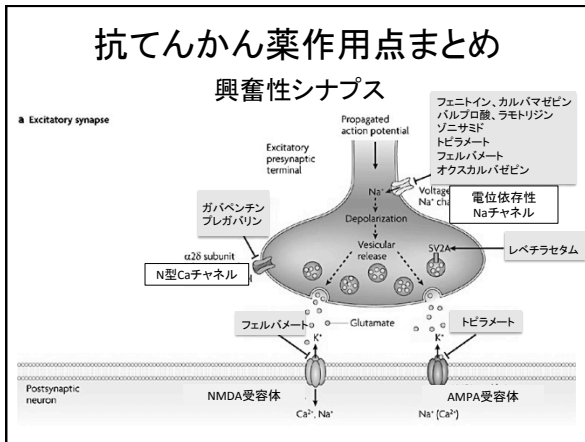


### 他の新規抗てんかん薬

抗てんかん薬	作用機序	適用	製造承認年
トピラマート	電位依存性Na <sup>+</sup> チャンネル抑制 電位依存性L型カルシウムチャンネル抑制 AMPA/カイン酸受容体抑制 GABA作用の増強など	他の抗てんかん薬との併用 難治性の部分発作	2007年
ラモトリギン	電位依存性Na <sup>+</sup> チャンネル抑制 Glu放出の抑制 脳内GABA濃度上昇	他の抗てんかん薬との併用 難治性の部分発作 強直間代発作 Lennox-Gastaut症候群	2008年
レベチラセタム	シナプス小胞蛋白SV2A阻害 N型Ca <sup>2+</sup> チャンネルの抑制	他の抗てんかん薬と併用 難治性の部分発作	2010年

承認待ちの抗てんかん薬  
ピガバトリン、タイアガピン、フェルバメート、オクスカルバゼピン、プレガバリン...





### てんかんの外科治療

- てんかん焦点切除術
- MST (軟膜下皮質多切術)
- 迷走神経刺激療法

特別なフックを使用して、軟膜下に5mm 間隔、4mmの深さで灰白質を横断する。

前胸部に電源、左頸部迷走神経に刺激電極を埋設し、常時間歇的に電気刺激することで大脳全体の発作抑制力を高める。

- ### てんかん研究の動物モデル
- 遺伝性てんかん動物  
ELマウス  
聴原性てんかんマウス (DBA/2J)  
自然発症てんかんラット
  - 薬物けいれんモデル  
カニン酸誘発けいれん  
ペンチレンテトラゾールけいれん
  - アルミニウム焦点モデル
  - キンドリング
- 

