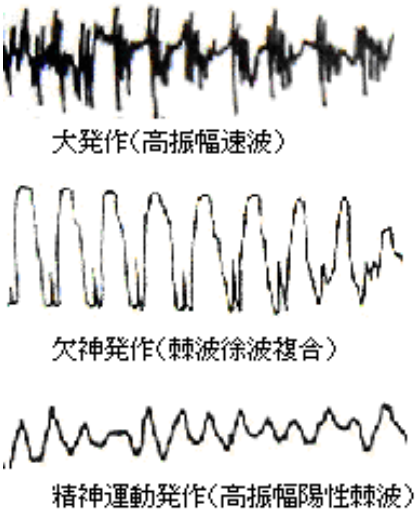
Anticonvulsants（抗てんかん薬）

てんかんは、繰り返し、ほぼ同一の症状を持って出現する脳起源の発作（seizure）である、脳波に異常が出る。人口の約 1%に見られる。

1、てんかんの分類

分類	発作の型	特徴	第1選択薬	第2選択薬
部分発作	単純発作	意識消失なし。部分痙攣。Jacksonian Epilepsy	carbamazepine	phenytoin 或いは valproic acid を併用する。
	複雑部分発作	意識消失あり。自動症。精神運動発作		
全般発作	欠神発作	小発作とも言われる。突然の短い意識消失	valproic acid	ethosuximide
	強直-間代発作	大発作とも言われる。		carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
	ミオクローヌス発作	短い時間の攣縮性けいれん		clonazepam



各種てんかんの脳波の一例

2、てんかんの機序

てんかんは、大半がイオンチャネルの異常で生じるイオンチャネル病である。
動物モデルがある。

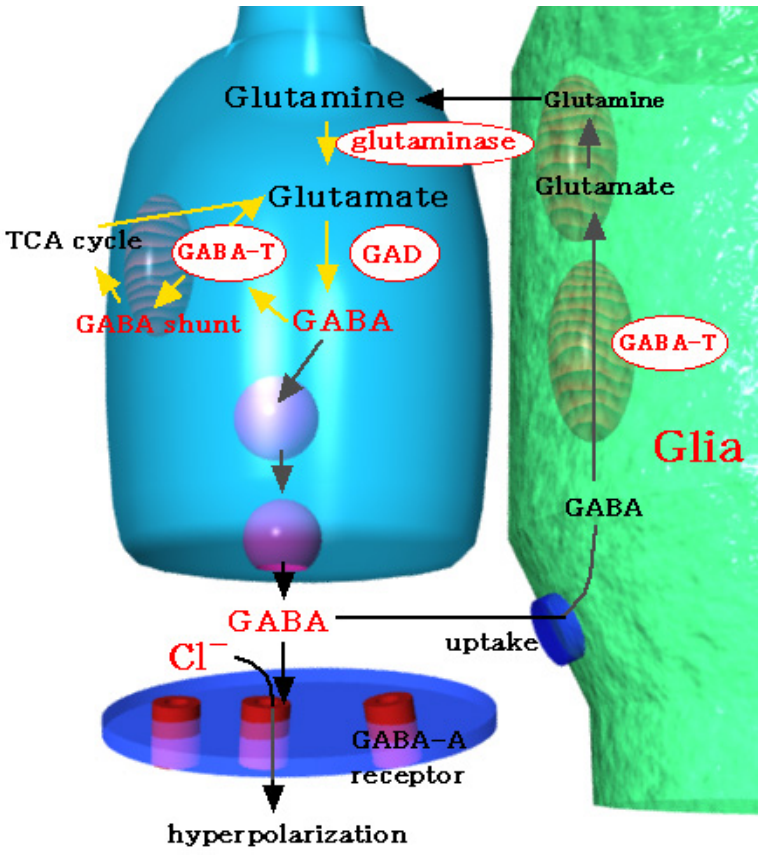
1、遺伝性動物
2、アルミクリームを大脳皮質の上に置く。
3、Kindling(燃え上がり)
　amygdala に弱い電気刺激を、1 日 1 回与えると、2週間くらいで全身痙攣がおこる。
4、電気ショックや pentylenetetrazole で全身痙攣がおこる。

３、薬物と作用機作

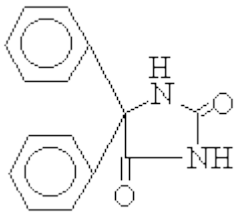
焦点における異常放電を抑えたり、異常放電の伝搬を抑える。
抗てんかん薬は治療域が狭く、治療域と中毒域が近いために、TDM（therapeutic drug monitoring）が必要なものが多い。
他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない場合に併用する新薬（新世代薬）が登場している。

治療薬	適応	作用機作	副作用
phenytoin (diphenylhydantoin)	欠神発作以外のてんかんに有効 鎮静作用がないのが特徴	電位依存性 Na チャネル抑制	運動失調、構語障害、催奇性歯肉増殖、多毛、肝障害
carbamazepine	大発作と精神運動発作に有効	電位依存性 Na チャネル抑制	身体動揺感、複視、
ethosuximide	欠神発作に有効。	T-型電位依存性 Ca チャネル抑制	倦怠感、嗜眠
valproic acid	すべてのてんかんに有効 mood stabilizer （気分安定薬）	電位依存性 Na チャネル抑制、 GABA transaminase 抑制 T-型電位依存性 Ca チャネル抑制 ヒストン脱アセチル化酵素阻害	食欲低下、肝障害、発疹、 催奇性、まれに劇症肝炎
diazepam	てんかん重積発作に有効	GABA-A 受容体活性化	眠気、脱力
phenobarbital	大発作に有効。鎮静作用あり	GABA-A 受容体活性化	眠気、発疹、複視
zonisamide	広い発作型スペクトラムを持ち、全般および部分てんかんに有効 抗 Parkinson 病薬の	発作の伝播過程やてんかん原性焦点の抑制。半減期（63 時間）は長い。	眠気、消化器症状、皮膚障害

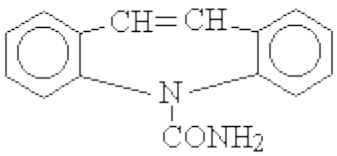
		levodopa の補助薬		
新世代薬	clobazam	他の抗てんかん薬に併用	GABA-A 受容体活性（benzo-diazepine 受容体に作用）	眠気、ふらつき、目眩
	gabapentin	他の抗てんかん薬（難治性てんかん）に併用	電位依存性 Ca チャネルを阻害、GABA 誘導体であるが GABA 受容体は作用しない。	眠気、ふらつき、目眩、頭痛。 重篤な副作用が少ない。 糖尿病やヘルペスによる 疼痛を抑制する。
	topiramate	他の抗てんかん薬（部分てんかん）に併用	電位依存性 Na チャネル抑制、L-型電位依存性 Ca チャネル抑制、AMPA/カイニン酸受容体抑制、GABA-A 受容体活性化	眠気、ふらつき、めまい、 感覚減退、体重減少
	lamotrigine	他の抗てんかん薬（突発性部分てんかん）に併用	電位依存性 Na チャネル抑制、伝達物質の glutamate の遊離を抑制	眠気、めまい、皮膚障害
	levetiracetam	他の抗てんかん薬（症候性部分てんかん）に併用	シナプス小胞蛋白（SV2A）と結合し、発作を抑制	肝機能障害



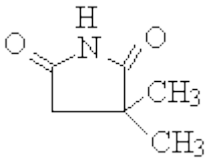
GABA 作動性シナプスの模式図
GABA は、GAD（glutamic acid decarboxylase）により glutamate より合成される。シナプス小胞に結合した GABA は、刺激により遊離される。
遊離した GABA は、GABA-A 受容体に結合し、Cl イオンチャネルを開口する。Cl イオンがポストシナプス内に流入し、過分極を引き起こす。
一方、遊離した GABA は、グリア細胞に取り込まれ、ミトコンドリアの酵素である GABA-T（GABA transaminase）により分解され、GABA シャントおよび TCA サイクルを経て再利用される。



phenytoin



carbamazepine



ethosuximide

4、話題

人やマウスにおいて、てんかんの原因遺伝子として、これまでイオンチャネル（Na チャネル、Ca チャネル、K チャネルなど）の異常が報告されている。全般発作と大きな音に反応して痙攣を起こすマウス（Frings mice）から、イオンチャネルでない新しい遺伝子 MASS1（monogenic audiogenic seizure-susceptible)がクローニングされた。てんかんの新しいメカニズムの解明が期待される。(Neuron, 31, 537, 2001)

(2017/11/22)

（三木、久野）