

薬剤抵抗性 てんかんの 考え方

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんの定義とは何か

要約

1. 結節性硬化症の研究における薬剤抵抗性てんかん(難治てんかん)の定義は文献ごとで異なっており、多くの文献は具体的な薬剤数や発作頻度にふれず、「結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかん」と述べるにとどまっている。
2. 国際抗てんかん連盟による定義である「忍容性があり、適切に選択および使用された2種類以上の抗発作薬(単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」に準じていると考えられる。
3. 結節性硬化症におけるてんかん患者のうち5～6割が薬剤抵抗性であると考えられる。

解説

結節性硬化症(TSC)の各研究における薬剤抵抗性てんかん(DRE)の定義は、一般的に受け入れられている2010年に提唱された国際抗てんかん連盟(ILAE)の定義「忍容性があり、適切に選択および使用された2種類以上の抗発作薬(ASMs, 単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」¹⁾に沿っているか^{2~6)}、3種類以上のASMsに抵抗性としているか⁷⁾、もしくは「抗発作薬の使用数は提示せず、多数の抗発作薬を使用してもてんかん発作消失が得られず、または薬物に反応しない状態」を定義^{8~10)}として多くの論文が執筆されている。ILAEの定義に沿っている文献や明確な薬剤数、発作頻度を定義づけしている文献は少なく、定義に言及せず「TSCの難治てんかん・薬剤抵抗性てんかん」としている文献が多い。例えばいくつかのTSCのDREのてんかん外科手術の評価方法についての研究や^{11~13)}、DREをもつTSCにおいててんかん外科手術群と非手術群の群間差を比べる研究において²⁾DREについての定義が明示されていない。TSCのてんかんに特異的なDREの定義を示しているものはない。

TSCのDREの定義が明示されていない文献では「薬剤抵抗性」に相当する用語として「Refractory」「Uncontrivable」「Medically refractory」「Pharmacoresistant」などで記載がなされている。

TSCのてんかんにおける代表的なランダム化比較試験(RCT)としてEXIST-3試験があるが、EXIST-3試験におけるDREの定義は「8週間の観察期間に16回以上の焦点性てん

かん発作があり、かつ21日以上発作間欠期がないこと」としている¹⁴⁾。またTSCのてんかん焦点切除術における後方視的多施設共同研究では「①薬剤に抵抗性のあるてんかんの診断を受けていること、②月に2回以上の発作があること」を定義としている¹⁴⁾。

単施設もしくは多施設のTSC患者の自然史を調べ、てんかん発症者における「DRE」に至った割合を調べた比較的大きな調査がいくつかある。Chu-Shoreらによる291人のTSC患者についての調査であり、てんかんの発症率が85%、てんかん発症者中63%がDRE(3種類の第1選択薬となるASMsでもコントロールできないことと定義)に至っている¹⁵⁾。Vignoliらによる160人のTSC患者への調査で、てんかんの発症率が73%であり、てんかん発症者中51%がDRE(2種類の第1選択薬となるASMsでもコントロールできないことと定義)に至っている⁵⁾。同じくVignoliらによる成人患者257人の調査ではてんかん発症率は71%であり、そのうち薬剤抵抗性(「忍容性があり、適切に選択および使用された2種類以上のASMs(単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」と定義)は67%であった⁵⁾。Jeongらの米国とベルギーにおけるTSC患者1,816人の調査では焦点てんかんを発症した患者のうち60%が薬剤抵抗性(「適切に選択および使用された2種類以上のASMs(単剤または併用療法)を十分に試しても持続的なてんかん発作消失が得られない場合」と定義)であった¹⁶⁾。これは一般のてんかんにおいて、成人の1/3、小児の20～25%において薬剤抵抗性であること^{17, 18)}に比して高い割合と考えられる。

ASMsで効果が得られない場合の他の治療方法として、外科手術^{2, 13, 19～21)}、脳深部刺激療法(DBS)²²⁾、responsive neurostimulation(RNS)²³⁾、食事療法²⁴⁾、エベロリムス²⁵⁾、カンナビジオール²⁶⁾による研究があるが、これらの研究においてもTSCのDREの定義を明確にはしていない。

総じて、てんかんにおいて一般的に受容されているILAEの分類を以てDREと考えている研究が多いと推察できる。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021年7月14日
"tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy[tiab])) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 148 件
- 医中誌検索：2021年7月14日
((結節性硬化症／TH or 結節性硬化症／AL) and (てんかん - 薬物抵抗性／TH or てんかん - 薬物抵抗性／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
= 9 件
PubMedにおいてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy : consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1069-77.
- 2) Teutonico F, Mai R, Devinsky O, et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex : early predictive elements and outcome. *Childs Nerv Syst* 2008 ; **24** : 1437-45.

- 3) Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010 ; **43** : 29-34.
- 4) Guerreiro MM, Andermann F, Andermann E, et al. Surgical treatment of epilepsy in tuberous sclerosis : strategies and results in 18 patients. *Neurology* 1998 ; **51** : 1263-9.
- 5) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in adult patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand* 2021 ; **144** : 29-40.
- 6) Grayson LE, Peters JM, McPherson T, et al. Pilot Study of Neurodevelopmental Impact of Early Epilepsy Surgery in Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Neurol* 2020 ; **109** : 39-46.
- 7) Youn SE, Park S, Kim SH, Lee JS, Kim HD, Kang HC. Long-term outcomes of ketogenic diet in patients with tuberous sclerosis complex-derived epilepsy. *Epilepsy Res* 2020 ; **164** : 106348.
- 8) Koh S, Jayakar P, Resnick T, Alvarez L, Liit RE, Duchowny M. The localizing value of ictal SPECT in children with tuberous sclerosis complex and refractory partial epilepsy. *Epileptic Disord* 1999 ; **1** : 41-6.
- 9) Lazarowski A, Seveler G, Taratuto A, Massaro M, Rabinowicz A. Tuberous sclerosis associated with MDR1 gene expression and drug-resistant epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999 ; **21** : 731-4.
- 10) Vannicola C, Tassi L, Barba C, et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex : Results and analysis of predictors from a multicenter study. *J Neurol Sci* 2021 ; **427** : 117506.
- 11) Connolly MB, Henderson G, Steinbok P. Tuberous sclerosis complex : a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006 ; **22** : 896-908.
- 12) Weiner HL, Carlson C, Ridgway EB, et al. Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis : results of a novel approach. *Pediatrics* 2006 ; **117** : 1494-502.
- 13) Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis : a systematic review. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 1477-84.
- 14) French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016 ; **388** : 2153-63.
- 15) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 16) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 17) Drug resistant epilepsy. EPILEPSY FOUNDATION. <https://www.epilepsy.com/treatment/medicines/drug-resistant-epilepsy> [閲覧日 : 2024.7.1]
- 18) Perucca E, Perucca P, White HS, Wirrell EC. Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurol* 2023 ; **22** : 723-34.
- 19) Lachhwani DK, Pestana E, Gupta A, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E. Identification of candidates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology* 2005 ; **64** : 1651-4.
- 20) Bollo RJ, Kalhorn SP, Carlson C, Haegeli V, Devinsky O, Weiner HL. Epilepsy surgery and tuberous sclerosis complex : special considerations. *Neurosurg Focus* 2008 ; **25** : E13.
- 21) Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Epilepsy secondary to tuberous sclerosis : lessons learned and current challenges. *Childs Nerv Syst* 2010 ; **26** : 1495-504.
- 22) Zheng H, Chengcheng W, Bin J, et al. Deep Brain Stimulation of Anterior Thalamic Nucleus for Treatment of Patient with Tuberous Sclerosis-Related Refractory Epilepsy. *World Neurosurg* 2020 ; **138** : 141-4.
- 23) McDermott DS, Mirro EA, Fetrow K, et al. Brain-Responsive Neurostimulation for the treatment of adults with epilepsy in tuberous sclerosis complex : A case series. *Epilepsia Open* 2021 ; **6** : 419-24.
- 24) Coppola G, Klepper J, Ammendola E, et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2006 ; **10** : 148-51.
- 25) Kadish NE, Riedel C, Stephani U, Wiegand G. Developmental outcomes in children/adolescents and one adult with tuberous sclerosis complex (TSC) and refractory epilepsy treated with everolimus. *Epilepsy Behav* 2020 ; **111** : 107182.
- 26) Barnett JR, Grinspoon RA, Harisinghani M, Caruso PA, Thiele EA. The efficacy of cannabidiol on renal angiomyolipoma and subependymal giant cell tumor volume in tuberous sclerosis complex. *J Clin Neurosci* 2020 ; **77** : 85-8.

4-2

第4章 薬剤抵抗性てんかんの考え方

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんとなる患者の特徴は何か

要約

1. 結節性硬化症においては、7～9割の患者でてんかん、4～6割の患者(てんかんを発症した結節性硬化症患者の5～7割)で薬剤抵抗性てんかんを合併する。
2. 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんとなる患者の特徴には、1～2歳未満の発症、乳児てんかん性スパズム症候群の既往、知的発達症、自閉スペクトラム症の併存、4～7か所以上の皮質結節、脳実質の石灰化、TSC2遺伝子の病的バリエーションなどがあげられる。

解説

結節性硬化症(TSC)においては、7～9割の患者でてんかん、4～6割の患者(てんかんを発症したTSC患者の5～7割)で薬剤抵抗性てんかん(DRE)を合併する^{1～5)}。

2010年にChu-Shoreらは、291例のTSC患者の後方視的研究において、84%でてんかん、38%で乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)を合併し、53%でDREを呈した(てんかんを発症したTSC患者のうち63%)と報告している¹⁾。また、2013年にVignoliらは、160例のTSC患者の後方視的研究において、72%でてんかんを合併し、37%でDREを呈した(てんかんを発症したTSC患者のうち51%)と報告している²⁾。また、2017年にJeongらは、2,034例のTSC患者の多施設自然歴データベースによる後方視的研究において、86%でてんかん、45%でIESS、84%で焦点てんかんを合併し、焦点てんかん患者の60%で薬剤抵抗性を呈したと報告している³⁾。さらに、2018年にNabboutらは、2,216例のTSC患者の国際多施設疾患レジストリ(TOSCA study)による後方視的および前方視的研究において、84%でてんかんを合併したと報告している⁴⁾。また、2021年にVignoliらは、257例のTSC成人患者の後方視的研究において、71%でてんかんを合併し、47%(てんかんを発症した患者のうち67%)でDREを呈したと報告している⁵⁾。

これらの研究においては、DREの危険因子として、Chu-Shoreらは、IESS既往(75%, $p<0.0001$)をあげ、また、IESSはTSC2病的バリエーション患者(56%)のほうがTSC1病的バリエーション患者および変異非同定患者より多かった($p<0.0005$)と報告している¹⁾。また、Vignoliらは、2013年の報告では、生後1年以内発症(66%, $p>0.05$)の焦点てんかん(54%)およびIESS(37%)、知的発達症(知的障害)(重度36% ($p<0.05$)、中等度15% ($p>0.05$)、軽

度 20% ($p<0.05$)), 精神疾患 (39%, $p<0.05$), 7 か所以上の皮質結節 (88%, $p<0.05$), 上衣下結節 (86%, $p<0.05$), 上衣下巨細胞性星細胞腫 (22%, $p<0.05$), *TSC2* 病的バリエーション (66%, $p<0.05$) が DRE の特徴であると報告した²⁾。一方, 2021 年の成人 TSC 患者の報告では, DRE 患者とそうでないてんかん患者を比較して, 病的バリエーション, 皮質結節, 上衣下結節の有無では有意差は認めず, DRE では孤発例 (83%, $p<0.01$), 発症月齢が低い (中央値 6 か月, $p=0.001$), 診断年齢が低い (中央値 3.0 歳, $p<0.001$), IESS 既往 (49%, $p=0.007$), 正常知能ではない ($p<0.001$), 精神疾患を有する (59%, $p=0.013$), 特に自閉スペクトラム症 (ASD) を有する (44%, $p=0.004$) ことが有意に多いことを報告している⁵⁾。また, Jeong らは, 焦点てんかん患者においては, 1 歳以前の焦点起始発作の発症 (オッズ比 (OR) : 1.9, 95% 信頼区間 (CI) : 1.4-2.5, $p<0.001$), *TSC2* 病的バリエーション (*TSC1* 病的バリエーションに対して) (OR : 1.7, 95%CI : 1.1-2.5, $p<0.001$), IESS 既往 (OR : 2.0, 95%CI : 1.5-2.5, $p<0.001$), 治療不応の IESS 既往 (OR : 47.6, 95%CI : 6.7-333.3, $p<0.001$), ASD (OR : 1.9, 95%CI : 1.4-2.6, $p<0.001$), 軽度～中等度知的発達症 (OR : 2.3, 95%CI : 1.4-3.6, $p<0.001$), 重度知的発達症 (OR : 4.3, 95%CI : 2.3-7.9, $p<0.001$) が DRE と関連していたと報告している³⁾。

2018 年に Benova らは, 22 例の TSC 患者の前方視的研究において, 知的発達症 ($p<0.001$), *TSC2* 病的バリエーション ($p<0.01$), 頭部 MRI 上の限局性皮質異形成様病変の数の多さ ($p<0.0001$) が抗発作薬 (ASMs) の内服数の多さと関連していたと報告している⁶⁾。また, 2018 年に Zhang らは, 108 例のラパマイシンを 1 年以上内服中の TSC 患者の後方視的研究において, 脳実質石灰化が DRE の危険因子 (OR : 4.831, 95%CI : 1.577-14.795, $p=0.006$) であり, 石灰化したてんかん焦点からの発作は薬剤抵抗性 ($p=0.01$) となることを報告している⁷⁾。2019 年には Mert らが, 83 例のてんかんを合併した TSC 患者の後方視的研究において, 新生児期発作, 2 歳未満発症, ASD, てんかん重積状態, Lennox-Gastaut 症候群, IESS, 脳波上広汎化所見, 4 か所以上の皮質結節が DRE と関連 ($p<0.05$) していたと報告している⁸⁾。

以上より, TSC の DRE となる患者の特徴には, 1～2 歳未満の発症, IESS の既往, 知的発達症, ASD の併存, 4～7 か所以上の皮質結節, 脳実質の石灰化, *TSC2* 病的バリエーションなどがあげられる。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索 : 2021 年 7 月 14 日
 "tuberous sclerosis" [mesh] AND (("drug resistant epilepsy" [mesh]) OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND ("follow-up studies" [mesh] OR prognosis [tw] OR predictor* [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 35 件
- 医中誌検索 : 2021 年 7 月 14 日
 ((結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and (てんかん - 薬物抵抗性/TH or てんかん - 薬物抵抗性/AL) and ((患者/TH or 患者/AL) or (予後/TH or 予後/AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 6 件
 PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 2) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in TSC : certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2134-42.
- 3) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 4) Nababout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 13-84.
- 5) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in adult patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand* 2021 ; **144** : 29-40.
- 6) Benova B, Petrak B, Kyncl M, et al. Early predictors of clinical and mental outcome in tuberous sclerosis complex : A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 632-41.
- 7) Zhang MN, Zou LP, Wang YY, et al. Calcification in cerebral parenchyma affects pharmacoresistant epilepsy in tuberous sclerosis. *Seizure* 2018 ; **60** : 86-90.
- 8) Mert GG, Altunbaşak Ş, Hergüner Ö, et al. Factors affecting epilepsy prognosis in patients with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst* 2019 ; **35** : 463-8.

