

第 5 章

治療

新規発症の焦点てんかんへの選択薬には何があるか

要約

1. 結節性硬化症に伴う新規発症の焦点てんかんへの抗発作薬の選択は、一般的な他の焦点てんかんの治療に準じる。

解説

焦点起始発作は結節性硬化症(TSC)で最も多くみられる発作型であり、てんかんを有するTSC患者の67～93%において観察される^{1～3)}。TSC患者の国際的な大規模コホートであるTOSCAのレジストリ研究によると、治療によって発作がコントロールされるのは焦点起始発作で58%、てんかん性スパズムで76%と、焦点起始発作のほうが治療への反応性は低い¹⁾。

TSC関連の焦点起始発作に対する抗発作薬(ASM)sに関するコンセンサスを提示するようなまとまった研究や提言はない。2021年に国際TSCコンセンサス会議より発表されたTSC診断基準、サーベイランスおよび管理に関する推奨事項の改訂では、乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)を除き、TSC関連のてんかんにおけるASM)sや食事療法、てんかん外科手術などの選択は、他の一般的なてんかんの治療に準じるべきとされている⁴⁾。TSCに関連する焦点起始発作に対するASM)sとしては、ビガバトリン(VGB)、バルプロ酸(VPA)、ラモトリギン(LTG)、レベチラセタム(LEV)、トピラマート(TPM)、oxcarbazepine(OXC、日本では承認済・未販売)、カルバマゼピン(CBZ)などが使用されており、その多くは後方視的研究で評価されている^{5,6)}。

VGBはTSCのてんかん性スパズムに対する有効性に関して高いエビデンスが得られており、IESSの第1選択薬であるが、てんかん性スパズム以外のTSCに関連する焦点起始発作に対しても有効性が報告されており、VGB投与により34～85%の患者で50%以上のresponder rateが得られている^{1,7～11)}。ただし、いずれもサンプルサイズが小さく、得られたエビデンスのレベルは低い。Yumらの研究ではVGBによる治療を受けたてんかんを有する31人の小児TSC患者を後方視的に評価したところ、VGB追加から1年後の時点で発作消失が得られていたのは、てんかん性スパズムでは89%であったのに対し、焦点起始発作では46%であり、短期的な効果はてんかん性スパズムよりも劣ると考えられる¹¹⁾。またOverwaterらは71人のてんかんを有するTSC患者における、初回治療に用いられた薬剤について検討しているが、てんかん性スパズム以外の小児のTSC関連発作に

ついて、VGB は他の ASMs に対する優越性は示さなかった¹²⁾。ただし、2012 年に発表された欧州エキスパートパネルによる TSC 関連てんかんの管理に関する臨床的勧告では、1 歳以前の焦点起始発作に対しては VGB が単剤療法の第 1 選択薬として推奨されている¹³⁾。それはこの年齢層では、IESS 患者の 9 割で発症前に焦点起始発作が先行、または発症後に合併するという知見に基づいている³⁾。わが国では VGB は点頭てんかん、すなわち IESS にのみ適応があり、現時点では焦点起始発作に対しての使用は適応外である。

VGB 以外の ASMs に関しては、やはり小規模の後方視的な観察研究にて有効性が報告されている。焦点起始発作での発作消失を含む 50% 以上の responder rate は、LTG では 79%、LEV は 40%、クロバザム (CLB) で 69%、ラコサミド (LCM) で 48%、ペランパネル (PER) で 67% であった^{14~18)}。しかしながら、これらの薬剤の TSC に対する特異的な有効性については不明であり、いずれかの薬剤を推奨する比較有効性データは存在しない。

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 "Epilepsies, Partial" [mesh] AND (Anticonvulsants [mesh] OR Anticonvulsants [Pharmacological Action]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 16 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 - 焦点 / TH or てんかん - 焦点 / AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 薬物療法)
= 0 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) Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 73-84.
- 2) Gupta A, de Bruyn G, Toussey S, et al. Epilepsy and Neurodevelopmental Comorbidities in Tuberous Sclerosis Complex : A Natural History Study. *Pediatr Neurol* 2020 ; **106** : 10-6.
- 3) 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.
- 4) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 5) Welin KO, Carlqvist P, Svensson A, Althin R, Eklund E, Rask O. Epilepsy in tuberous sclerosis patients in Sweden - Healthcare utilization, treatment, morbidity, and mortality using national register data. *Seizure* 2017 ; **53** : 4-9.
- 6) Lennert B, Farrelly E, Sacco P, Pira G, Frost M. Resource utilization in children with tuberous sclerosis complex and associated seizures : a retrospective chart review study. *J Child Neurol* 2013 ; **28** : 461-9.
- 7) Nabbout RC, Chiron C, Mumford J, Dumas C, Dulac O. Vigabatrin in partial seizures in children. *J Child Neurol* 1997 ; **12** : 172-7.
- 8) Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 : CD007302.
- 9) Friedman D, Bogner M, Parker-Menzer K, Devinsky O. Vigabatrin for partial-onset seizure treatment in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2013 ; **27** : 118-20.
- 10) Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex : towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord* 2021 ; **14** : 17562864211031100.
- 11) Yum MS, Lee EH, Ko TS. Vigabatrin and mental retardation in tuberous sclerosis : infantile spasms versus focal seizures. *J Child Neurol* 2013 ; **28** : 308-13.
- 12) Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex : Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1239-45.

- 13) Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R ; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC) : clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 582-6.
- 14) Franz DN, Tudor C, Leonard J, et al. Lamotrigine therapy of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsia* 2001 ; **42** : 935-40.
- 15) Collins JJ, Tudor C, Leonard JM, Chuck G, Franz DN. Levetiracetam as adjunctive antiepileptic therapy for patients with tuberous sclerosis complex : a retrospective open-label trial. *J Child Neurol* 2006 ; **21** : 53-7.
- 16) Jennesson M, van Eeghen AM, Caruso PA, Paolini JL, Thiele EA. Clobazam therapy of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2013 ; **104** : 269-74.
- 17) Geffrey AL, Belt OD, Paolini JL, Thiele EA. Lacosamide use in the treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2015 ; **112** : 72-5.
- 18) Chang FM, Fan PC, Weng WC, Chang CH, Lee WT. The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2020 ; **75** : 82-6.

5-2

第5章 治療

結節性硬化症の患者において、 てんかん未発症の段階で脳波異常を認める場合の 治療の考え方にはどのようなものがあるか

要約

1. てんかん発作未発症でてんかん性の脳波異常のみ示す段階でビガバトリンを使用すると、てんかんの予後をよくするという少数の報告がある。
2. わが国でのビガバトリンの適応は點頭てんかんに限られ、また他の抗発作薬もてんかんやてんかん発作の診断が適応であるため、発作未発症段階での抗発作薬の治療適応はない。
3. mTOR 阻害薬であるアフィニートール®については結節性硬化症自体が適応となっているため、未発症の病態でも使用可能であるが、ヒトにおける mTOR 阻害薬のてんかん未発症段階への治療について、まとまった報告はない。

解説

一般的には、てんかんは非誘発性の発作が24時間以上の間隔をあけて2回以上、または1回であるが神経学的異常、脳波異常などから再発リスクが高い場合に診断される¹⁾。抗発作薬(ASMs)による治療は原則として複数回の発作が確認された後になされる²⁾。一方、結節性硬化症(TSC)の患者は生涯を通じて7~9割と高率にてんかんを発症する^{3~6)}。TSCのてんかんの発症時期の中央値は7か月から1歳頃であり^{7,8)}、73%は2歳までに、82%は3歳までにてんかんの診断をなされている^{3,8)}。TSCの2/3の患者において、てんかん発作が最初に気づかれた症状であるが^{9,10)}、てんかん発症よりもTSCの診断が先行した場合にはその後、高率に発症するてんかんを警戒しつつ診療することになる。またASMsの開始時期についても上記の一般的な原則よりも予防的介入・早期介入をすべきという考えが存在する。

TSCにおいてはてんかん原性の獲得のマーチが考えられている。TSC1、TSC2遺伝子の病的バリエーションによるmTORC1の過剰活性が背景にあり、てんかん発症から悪化の過程における潜伏期、発症、進行の3段階があげられ、潜伏期はてんかん発作の発症前の脳波におけるてんかん性放電が認められる時期とされる¹¹⁾。この時期において治療介入をすべきという考えがある¹¹⁾。またTSCのてんかんの特徴を踏まえて、CuratoloはTSCの診断後にできるだけ早く発作を予防またはコントロールすることで、認知神経発達や生活の質(QOL)が改善する可能性があると提示している¹²⁾。

これらの考えを踏まえて実際に行われた臨床研究として、Jóźwiak の報告^{13, 14)}がある。この研究では生後 2 か月までに診断された早期診断 TSC 症例 45 人を発作発症後に ASMs で治療した標準治療群と、発作未発症であるがてんかん性放電出現時点でビガバトリン (VGB) を投与した予防治療群に分けて経過を追っている。生後 24 か月時点では知的発達症 (知的障害) の発生率が標準治療群で 48%, 予防治療群で 14%, 5 年以上経過を追った結果では知能指数 (IQ) の中央値が標準治療で 46, 予防治療で 94, てんかんの未発症率がそれぞれ 5%, 50% といずれも統計学的に優位に予防治療群の成績が勝った^{13, 14)}。また、同様に生後 4 か月までに TSC の診断を受けた 54 人への VGB の投与の検討をした EPISTOP とよばれる研究では、予防的治療群で有意に発作発症の日齢を延長し、発作発症率を下げ (オッズ比 〈OR〉: 0.21), 薬剤抵抗性てんかん (DRE) 発生率を下げ (OR: 0.23), 乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS) の発症を抑えた (OR: 0)¹⁵⁾。一方、同患者群における自閉スペクトラム症 (ASD) と発達指数 (DQ) を評価した追加検討では、いずれにおいても発生に差がなかったとしている。また、この ASD 発生率と DQ はどちらの群も一般的な値よりも良好であり、標準治療群自体も、一般の臨床経過の想定よりも早期治療を開始していたことが差を生まなかった理由であると議論している¹⁶⁾。

これらの結果からは、研究自体は小さいがてんかん発作未発症であっても、脳波上のてんかん性放電が出現した時点で VGB の治療開始を考慮してもよいと考えられるが、わが国にて使用される VGB 製剤であるサブリン® の適応は保険病名における點頭てんかん (現在の分類では IESS に相当) とされている。発作発症前や、てんかん性スパズム以外の発作しか認めない状況での VGB の開始はできない。VGB 以外の ASMs を未発症段階に使用するまとまった検討はなく、他の ASMs を使用する直接のエビデンスはない。また、一般的なてんかんおよびその周辺の診療において、臨床的に一般の ASMs がてんかんの診断に満たない段階で使用されていることは推測されるが、いずれの薬剤も適応上、何らかのてんかん・てんかん発作の診断が必要となる^{注釈)}。

TSC のてんかんに対する特異的な治療として mTOR 阻害薬があげられる。mTOR 阻害薬のてんかん発症の予防効果については、その機序から可能性が示唆されている^{11, 12)}。TSC モデルやそれ以外のモデルにおける動物実験でのてんかん発生の予防効果を示唆する研究は存在するが、ヒトに対する検討はない。心横紋筋腫や上衣下脳巨細胞性星細胞腫 (SEGA) へのエベロリムスによる治療をてんかん未発症段階で行った結果についての症例報告はいくつかあるが、発作が出なかった症例もあれば、てんかん性スパズムを発症した例もある^{17~20)}。わが国においてエベロリムス製剤であるアフィニトール® の適応は TSC そのものであるため、処方することは可能であるが、明らかなエビデンスのない状況で、易感染性などの副作用を有するアフィニトール® を使用することは慎重を要する。

以上のことを総合的に判断すれば、てんかん発作未発症の段階における VGB の有効性について示唆する研究はあるが、わが国での適応はなく、mTOR 阻害薬については動物実験レベルのみである。実際にわが国で使用できる VGB 以外の ASMs についてはまとまった検討がない。TSC の病態を考えればてんかんは悪化しやすい病態が背景にあり、てん

かん未発症段階でかつ脳波上のでんかん性活動がある段階における治療は、その後のてんかんの予後を改善する可能性はあるが、実際に治療を行うか、あるいはどの薬剤を使用するかについてはまとまったコンセンサスは本項執筆現在ではないと考えられる。

注釈) EPISTOP 試験の後に発表された PREVeNT 試験²¹⁾の結果では、てんかん性放電がある TSC の乳児へ、臨床発作発症前に VGB を投与することは IESS の発症率は低下させたが、生後 24 か月時点での認知機能や焦点起始発作、DRE の発症率は低下させなかった。この研究は本ガイドラインの文献検索期間より後であったが重要な報告であるため追記する。

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 epilepsy [mesh] AND ((late [tiab] OR before [tiab]) AND onset [tiab] OR early [tiab]) AND therapy [sh] AND electroencephalography [tw] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 24 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／TH or てんかん／AL) or (けいれん性発作／TH or けいれん性発作／AL)) and ((脳波／TH or 脳波／AL) or (脳波記録法／TH or 脳波記録法／AL))) and (DT=1883 : 2020 PT= 会議録除く)
= 78 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) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report : a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014 ; **55** : 475-82.
- 2) 日本てんかん学会, 編. てんかん専門医ガイドブック てんかんに関わる医師のための基本知識, 改訂第2版. 東京 : 診断と治療社, 2020.
- 3) 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.
- 4) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in TSC : certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2134-42.
- 5) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 6) Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al.; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 73-84.
- 7) Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; **2** : 16035.
- 8) Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, et al.; TOSCA consortium and TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; **12** : 2.
- 9) Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000 ; **15** : 652-9.
- 10) Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004 ; **19** : 680-6.
- 11) Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex : towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord* 2021 ; **14** : 17562864211031100.
- 12) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 13) Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011 ; **15** : 424-31.
- 14) Jóźwiak S, Słowińska M, Borkowska J, et al. Preventive Antiepileptic Treatment in Tuberous Sclerosis Complex : A Long-Term, Prospective Trial. *Pediatr Neurol* 2019 ; **101** : 18-25.
- 15) Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al.; EPISTOP Investigators. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous

- Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol* 2021 ; **89** : 304-14.
- 16) EPISTOP Consortium. Is autism driven by epilepsy in infants with Tuberous Sclerosis Complex? *Ann Clin Transl Neurol* 2020 ; **7** : 1371-81.
 - 17) Goyer I, Dahdah N, Major P. Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2015 ; **52** : 450-3.
 - 18) Chang JS, Chiou PY, Yao SH, Chou IC, Lin CY. Regression of Neonatal Cardiac Rhabdomyoma in Two Months Through Low-Dose Everolimus Therapy : A Report of Three Cases. *Pediatr Cardiol* 2017 ; **38** : 1478-84.
 - 19) Aw F, Goyer I, Raboisson MJ, Boutin C, Major P, Dahdah N. Accelerated Cardiac Rhabdomyoma Regression with Everolimus in Infants with Tuberous Sclerosis Complex. *Pediatr Cardiol* 2017 ; **38** : 394-400.
 - 20) Hoshal SG, Samuel BP, Schneider JR, Mammen L, Vettukattil JJ. Regression of massive cardiac rhabdomyoma on everolimus therapy. *Pediatr Int* 2016 ; **58** : 397-9.
 - 21) Bebin EM, Peters JM, Porter BE, et al. Early Treatment with Vigabatrin Does Not Decrease Focal Seizures or Improve Cognition in Tuberous Sclerosis Complex : The PREVeNT Trial. *Ann Neurol* 2023 ; **28** : 10.

5-3

第5章 治療

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおける治療には、どのようなものがあるか

要約

1. 結節性硬化症の薬剤抵抗性のてんかんに対しては、てんかん外科手術、迷走神経刺激療法、食事療法、mTOR 阻害薬があげられる。
2. 外科手術（開頭）が有効性と即効性において利点があるため優先して考える、というエキスパートオピニオンがある。
3. 外科手術の効果不十分例や不適応例であった場合は、残りの治療を組みあわせて考える。それぞれの治療の有効性、即効性、副次的効果（結節性硬化症合併症への特異的なものも含む）、副作用について考慮しながら組みあわせる。

解説

結節性硬化症 (TSC) における薬剤抵抗性てんかん (DRE) の明確な定義はないが、本項では 2-1 における詳細な考察に基づき、国際抗てんかん連盟 (ILAE) による一般的なてんかん診療における、DRE 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 (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⁾ を TSC においても指すものとする。また、乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS) においては、優先される治療としてビガバトリン (VGB) または副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 療法があげられる^{2,3)}。IESS においては、これらの一方または両方の治療にて発作消失に至らない場合を薬剤抵抗性と考える。

抗発作薬 (ASMs) 以外の治療については、わが国で可能な治療手段として、外科手術、迷走神経刺激療法 (VNS)、食事療法、mTOR 阻害薬があげられる。これらの治療方法の個別の詳細については、5-6～5-9 において記述する。これらの治療方法の適応となる段階では治療方針が複雑となり、TSC に伴うてんかんの診療に十分な知識と経験のある医師に相談すべきである²⁾。

これらの治療の優先順位であるが、効果を直接比較する試験はない。Curatolo らが 2018 年に提示した欧州のエキスパートオピニオン³⁾では、TSC に伴うてんかんが薬剤抵抗性であった場合には早期の外科手術を推奨している。

外科手術は、画像において結節が多数あったとしても不適応にはならない。両側大脳半球にてんかん焦点があった場合は適応になりにくい³⁾、両側例への積極的な手術介入施

設もある⁴⁾。単一焦点、発達がよい、画像と脳波の焦点が合致している、全般起始発作がない場合は手術成績がよい⁵⁾。これらの海外における手術治療成績を考察した文献のほとんどの例は根治術(大脳皮質を切除するもので、最大のものは半球離断術)である。一方、わが国では緩和術である脳梁離断術がてんかん性スパズムなどにおいて積極的に行われており⁶⁾、薬剤抵抗性の IESS では脳梁離断術も選択肢となる⁷⁾。外科手術は一般的に治療直後から効果を期待できる利点がある。一方、開頭外科手術であるため、手術による頭蓋内出血などの重大合併症のリスクがある。

外科手術の結果が不十分である場合、患者が手術適応でない場合には、VNS、食事療法があげられる。

VNS は TSC に合併するてんかんへの報告数が少ないが、発作減少についてはある程度期待でき、少数例で発作消失に至ることがある^{8,9)}。治療の特性として、推奨設定まで電流を上げるのに時間を要することがあげられる。一方、長期でみると経年的な効果上昇が期待できる¹⁰⁾。副次的な効果として、意識の清明さや気分、記憶の改善などもある¹¹⁾。合併症や副作用として、術創の感染、嘔声、咳嗽、違和感などがあげられる¹²⁾。

食事療法は古典的ケトン食、修正アトキンス食、中鎖脂肪酸(medium chain triglyceride:MCT)ケトン食、低炭水化物指数食があり、TSC の DRE への治療報告は少ないが、発作減少への期待は多くの患者でできるというものがあり、発作消失に至ることもある^{3,9,13)}。3 か月程度かけて治療効果判定を行う¹⁴⁾。

mTOR 阻害薬の使用は、TSC に伴うてんかんに特異的な治療方法である。Curatolo らが 2018 年に提示した欧州のエキスパートオピニオンでは、TSC に伴うてんかんに対して mTOR 阻害薬の使用を検討するタイミングは、一般の DRE 同様に 2 剤の ASM s に抵抗性であった場合としている³⁾。mTOR 阻害薬のうち、エベロリムスがわが国で使用可能(保険適用は TSC そのものに対して)であり、EXIST-3 試験をはじめとして有効性が確認されている^{15,16)}。効果についての詳細は [CQ1](#) と [5-7](#) を参照されたい。治療薬として、もともと TSC の腫瘍性病変(上衣下脳巨細胞性星細胞腫〈SEGA〉、腎血管筋脂肪腫)への強い効果が期待できる薬剤である^{17,18)}。副作用としては重大なものには易感染性や間質性肺疾患があげられ、頻度の多いものには口内炎・口腔潰瘍などがあげられる^{15~18)}。

VNS、食事療法、mTOR 阻害薬をみた場合、患者が治療の即効性を求める状況にある場合では、食事療法が効果発現や、効果不十分である場合の見切りが早く行える利点がある。VNS は機械が自動的に治療刺激を送り続けるため、服薬や食事療法と異なり、患者の治療アドヒアランスにかかわらず治療を継続しやすい利点がある。また、VNS、mTOR 阻害薬は長年かけて効果が出現することもあり、効果不十分という見切りをつけるのが難しい治療法である。VNS、mTOR 阻害薬はてんかん以外への副次的な治療効果もあり、TSC 関連神経精神症状(TAND)や腫瘍性病変といった、合併症の多い TSC においてはこれらの効果も加味して治療する必要がある²⁾。2023 年の欧州のエキスパートオピニオンでは、SEGA や腎血管筋脂肪腫が、DRE と合併している場合には早期にエベロリムスの投与を考慮するとしている¹⁹⁾。また、ASM s 同士の組みあわせで考える内服治療とは異なり、こ

これらの治療方法はてんかんへの治療効果発現の機序が独立している。一つひとつの治療において、必ずしも効果不十分の見切りをつけてから次に進むのではなく、相乗効果を期待して同時に行うことも受け入れられる。特に VNS と mTOR 阻害薬は効果発現に時間がかかることもあり、治療中に他の治療を重ねることも多い。患者や家族のてんかん発作減少への期待、即効性の必要度、他の TSC 関連症状への治療効果の期待も踏まえて治療を組み立てる必要がある。

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 therapy [sh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 115 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 and SH= 治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)
 = 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) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 3) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 4) Weiner HL. Tuberous sclerosis and multiple tubers : localizing the epileptogenic zone. *Epilepsia* 2004 ; **45** Suppl 4 : 41-2.
- 5) Fallah A, Guyatt GH, Snead OC 3rd, et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery : an individual participant data meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; **8** : e53565.
- 6) Baba H, Toda K, Ono T, Honda R, Baba S. Surgical and developmental outcomes of corpus callosotomy for West syndrome in patients without MRI lesions. *Epilepsia* 2018 ; **59** : 2231-39.
- 7) Okanishi T, Fujimoto A, Okanari K, et al. Corpus callosotomy for drug-resistant spasms associated with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2019 ; **98** (Pt A) : 228-32.
- 8) 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.
- 9) Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis : vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009 ; **16** : 454-60.
- 10) Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time : review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav* 2011 ; **20** : 478-83.
- 11) Englot DJ. A modern epilepsy surgery treatment algorithm : Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav* 2018 ; **80** : 68-74.
- 12) Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav* 2018 ; **88S** : 2-10.
- 13) Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008 ; **13** : 357-60.
- 14) 浜野晋一郎, 編. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療—Classification and Practice. 東京 : 中山書店, 2022.
- 15) 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.

- 16) Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC : Extension of a randomized controlled trial. *Neurol Clin Pract* 2018 ; **8** : 412-20.
- 17) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 817-24.
- 18) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1) : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 125-32.
- 19) Specchio N, Nabbout R, Aronica E, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2023 ; **47** : 25-34.

5-4

第5章 治療

結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群 (West 症候群含む) において、ビガバトリンは有用か

要約

1. 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群において、ビガバトリンは第1選択薬として考慮される。
2. 特に不可逆性の求心性視野狭窄の副作用には留意が必要である。

解説

わが国における乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS, West 症候群含む) の治療薬は、従来は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 療法 (国外では高用量ステロイド療法もあるが、わが国では本ガイドライン作成時点では保険適用外) が第1選択薬であったが¹⁾、2016年にはビガバトリン (VGB) も承認され選択できるようになった。

VGB は、 γ -アミノ酪酸 (GABA) の異化にかかわる酵素である GABA アミノ基転移酵素に擬似基質として不可逆的に結合し、酵素活性を阻害して脳内の GABA 濃度を増加させることにより、てんかん発作を抑制する作用を発揮すると考えられている。

結節性硬化症 (TSC) 以外の様々な病因による IESS に対しては、ACTH 療法もしくは高用量ステロイド療法のほうが VGB よりも有効性が高いとの報告から推奨されており^{2,3)}、最近では高用量ステロイド療法と VGB の併用療法も推奨されるようになってきている^{4,5)}。

一方、TSC による IESS に対しては、そのみを対象とした VGB と ACTH 療法とのランダム化比較試験 (RCT) や前方視的研究の報告は見当たらないが、様々な病因を含む IESS を対象とした報告からは、VGB 単剤の高い有効性が示唆されている。

1997年に Vigevano らは、様々な病因による IESS に対する VGB と ACTH 療法との RCT において、初回選択薬として VGB 群 23 例に含まれる TSC 患者全 3 例 (全体では 23 例中 11 例 <48%)、ACTH 療法群 19 例に含まれる TSC 患者全 1 例 (全体では 19 例中 14 例 <74%) で、前者は 14 日以内 (IESS 全体)、後者は 12 日以内 (同) のてんかん性スパズムの消失を報告している。一方、有害事象 (IESS 全体) については、VGB 群の 13% で傾眠、筋緊張低下、過敏性、ACTH 療法群の 37% で過敏性、高血圧を報告している⁶⁾。

また、2016年に Knupp らは、様々な病因による IESS に対する VGB、ACTH 療法、経口ステロイド薬の多施設共同前方視的研究において、初回選択薬として VGB 群 47 例に

含まれる TSC 患者 8 例中 5 例 (63%) (全体では 47 例中 17 例 〈36%〉), ACTH 療法群 97 名に含まれる TSC 患者 1 例中 0 例 (全体では 97 例中 53 例 〈55%〉) で, 3 か月後までの発作消失とヒプスアリスミアの改善を報告している⁷⁾.

その他, TSC による IESS に対する VGB の有効性については, 1997 年の Chiron らの RCT (対象はヒドロコルチゾン) では, 2 か月後に初回選択の 11 例全例 (100%) でてんかん性スパズムが消失し, 一方, 有害事象については, クロスオーバー例を含む 18 例中 5 例 (28%) に認め, 傾眠 3 例, 過興奮・過運動 3 例 (うち重度 1 例), 体幹過緊張 1 例 (重度), 低緊張 1 例, VGB 減量 2 例を報告している⁸⁾. また, 2001 年の Elterman らの TSC を含む IESS に対する RCT (14 日間は低用量群と高用量群に割付) では, 3 か月後に 25 例中 23 例 (92%) (IESS 全体 142 例中 92 例 〈65%〉) でてんかん性スパズムが消失し, 一方, 有害事象については, IESS 全体 167 例中 150 例 (90%) に認め, おもに鎮静 42 例 (25%), 不眠 15 例 (9%), 過敏性 15 例 (9%), VGB 中止 9 例 (5%) を報告している⁹⁾. さらに, 2010 年の最終報告では, 開始 14 日以内に 38 例中 8 例 (21%) (IESS 全体 221 例中 25 例 〈11%〉) でてんかん性スパズムおよびヒプスアリスミアが消失し, 一方, 有害事象については, IESS 全体 222 例中 115 例 (51%) に認め, 延べ 219 例が VGB との関連が考慮され, 5 例 (2%) が重度, 64 例 (29%) が中等度, 150 例 (69%) が軽度, 2 例 (1%) が不詳であり, おもに鎮静 37 例 (17%), 傾眠 30 例 (14%), 過敏性 22 例 (10%), 不眠 14 例 (6%), 睡眠障害 10 例 (5%), 便秘 8 例 (4%), 無気力 8 例 (4%), 食欲低下 7 例 (3%), 筋緊張低下 5 例 (2%), VGB 中止 19 例 (9%) を報告している¹⁰⁾.

それらを含め, 2023 年の Prezioso らの TSC による IESS に対する VGB の有効性についての systematic review (SR) では, てんかん性スパズムの消失率は全体で 67% (343 例中 231 例), うち 3 件の RCT では 88% (33 例中 29 例) と報告している¹¹⁾.

一方, 2015 年の Riikonen らの IESS 全体に対する VGB における視野欠損の副作用についての国際多施設共同前方視的研究では, 32 例中 11 例 (34%) に視野欠損の副作用を認め, 処方 1 年間未満 (平均累積処方量 140.5g) では 11 例中 1 例 (9%), 処方 1~2 年間 (同 758.8g) では 10 例中 3 例 (30%), 処方 2 年間以上 (同 2,712 g) では 11 例中 7 例 (64%) と治療期間が長くなるほど視野欠損が多くなり, また, TSC は 10 例中 6 例とリスクが高いと報告している¹²⁾. 2020 年の Biswas らの IESS 全体に対する VGB の副作用についての meta-analysis では, 網膜電図検査による網膜毒性は 29% (95% 信頼区間 〈CI〉: 7-69%), 視野検査による視野欠損は 28% (95% CI: 4-78%) であり, 危険因子は治療期間の長さであり, 累積処方量の多さが視野欠損のリスクと重症度を増加させたとしている¹³⁾. また, VGB により視床・基底核・脳幹・小脳等に頭部 MRI 上で T2 強調像高信号, 拡散強調像異常信号を呈することがあり, vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI (VABAM) とよばれる. VABAM の発生率は VGB 使用において 21% (95% CI: 15-29%) であり, 発生の危険因子として生後 12 か月未満の開始および VGB の高用量投与があり, 発生例のうち 88% は可逆性であったとしている¹³⁾. また, 23% (95% CI: 16-34%) にその他の副作用があり, おもに中枢神経症状であるが, 多くは治療変更を要しなかったとしている¹³⁾.

これらの結果より、2021年改訂のTSC国際ガイドラインでは、TSCによるIESSに対してVGBが第1選択薬として推奨され、ACTH療法、ステロイド薬は2週間のVGBの最大量による治療でも発作、脳波の改善がない場合に使用するとされた¹⁴⁾。

また、2022年改訂の英国てんかんガイドラインでも、TSCによるIESSに対してはVGB単剤が第1選択薬として推奨され、1週間後も無効であれば高用量経口ステロイド薬の追加が推奨された(わが国では保険適用外)⁴⁾。また、2021年のインドIESSガイドライン、2022年改訂のドイツIESSガイドラインでも、同様にVGBが第1選択薬として推奨され、視野欠損のリスクのため、6か月間で中止すべきとしている^{5,15)}。

わが国では、VGBは特に不可逆性の求心性視野狭窄の副作用に対する管理を目的として、「サブリル® 処方登録システム」(<https://srspjapan.com/SRSP/>)に登録された薬剤師、眼科専門医との連携可能な登録医療機関のみが処方する体制が構築され、2023年7月時点では全国85施設が登録公開されている。よって、VGBについては、本システム管理下で定期的な網膜電図検査を含む眼科診察/検査、また、定期的な頭部MRI検査を実施しながら処方していく必要がある。サブリル®は、VGBとして1日50mg/kgから投与を開始し、3日以上の間隔をあけて1日投与量として50mg/kgを超えない範囲で漸増する。1日最大投与量は150mg/kgまたは3gのいずれか低いほうを超えないこととし、いずれも1日2回に分け、用時溶解して経口投与する。投与開始後2～4週間に治療効果が認められない場合、あるいは最高投与量である150mg/kg/日を投与しても症状の改善が認められない場合には、投与中止を考慮する(添付文書等参照)。また、眼科診察/検査を少なくとも投与開始時と3か月ごと、視野検査(網膜電図検査)を少なくとも投与開始時、投与3か月後、9か月後、12か月後、それ以降は6か月ごとに実施する必要がある。また、1年に1回を目安として定期的に頭部MRI検査を実施する必要がある(適正使用ガイド等参照)。

以上より、TSCのIESSにおいては、VGBは第1選択薬として有用であるが、特に不可逆性の求心性視野狭窄の副作用には留意が必要である。

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 ("spasms, infantile" [mesh] OR west [tiab]) AND vigabatrin [tw] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 150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 - 点頭/TH or てんかん - 点頭/AL) or (てんかん - 点頭/TH or ウエスト症候群/AL) or West/AL)) and ((Vigabatrin/TH or vigabatrin/AL) or (Vigabatrin/TH or ビガバトリン/AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
= 109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) 伊藤正利, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 ウエスト症候群の診断・治療ガイドライン. てんかん研 2006; 24 : 68-73.
- 2) Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update : medical treatment of infantile spasms. Report of the

- Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012 ; **78** : 1974-80.
- 3) Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures : Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1185-97.
 - 4) National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> [閲覧日 : 2023.7.31]
 - 5) Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome : Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics* 2022 ; **53** : 389-401.
 - 6) Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms : a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997 ; **38** : 1270-4.
 - 7) Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol* 2016 ; **79** : 475-84.
 - 8) Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997 ; **26** : 389-95.
 - 9) Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, et al.; US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001 ; **57** : 1416-21.
 - 10) Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, Torri SA, Sagar SM, Collins SD. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms : final report of a randomized trial. *J Child Neurol* 2010 ; **25** : 1340-7.
 - 11) Prezioso G, Chiarelli F, Matricardi S. Efficacy and safety of vigabatrin in patients with tuberous sclerosis complex and infantile epileptic spasm syndrome : a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2023 ; **23** : 661-71.
 - 12) Riikonen R, Renner-Primec Z, Carmant L, et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol* 2015 ; **57** : 60-7.
 - 13) Biswas A, Yossofzai O, Vincent A, Go C, Widjaja E. Vigabatrin-related adverse events for the treatment of epileptic spasms : systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother* 2020 ; **20** : 1315-24.
 - 14) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
 - 15) Sharma S, Kaushik JS, Srivastava K, et al.; Association of Child Neurology (AOCN)-Indian Epilepsy Society (IES) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of West Syndrome. *Indian Pediatr* 2021 ; **58** : 54-66.

5-5

第5章 治療

結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群 (West 症候群含む) において, ACTH 療法は有用か

要約

1. ACTH 療法は第1選択薬ではなく, 第2選択薬として考慮される.
2. ビガバトリンが無効あるいは使用できない場合に, 副作用(特に心横紋筋腫の増大)に留意して ACTH 療法の実施を検討する.

解説

結節性硬化症(TSC)の乳児てんかん性スパズム症候群(IESS, West 症候群含む)に対する第1選択薬は, 海外のガイドラインや総説ではビガバトリン(VGB)が推奨されている^{1~4)}(5-1 参照). 本項執筆現在, ACTH 療法は第2選択薬として位置づけられており^{5,6)}, てんかん性スパズムの短期的コントロールにおいて有効とされている⁷⁾.

VGB は 1989 年に英国で, 2009 年に米国で, IESS に対して承認されたが, それ以前は TSC の IESS に対して ACTH 療法が実施されており, その有用性についていくつかの報告がある. 1990 年に, Riikonen ら⁸⁾は TSC の IESS 24 例に対する ACTH 療法の有用性を報告している. 24 例のうち, ACTH 療法が実施された 22 例中 16 例(73%)でてんかん性スパズムが消失したが, このうち 10 例(62%)で再発し, 再発時期は ACTH 療法終了後平均 1.6 か月(1 週間~3 か月)であった. 長期経過観察(2.5~19 年間)では, 24 例中 1 例(4%)は seizure-free であったが, 14 例(58%)で焦点てんかん, 9 例(38%)でミオクロニー脱力発作または Lennox-Gastaut 症候群を認めた. IESS に対する第1選択薬として ACTH 療法と VGB の有用性を比較した Vigeveno らのランダム化前方視的研究において, TSC は VGB 群 23 例中 3 例, ACTH 療法群 19 例中 1 例がそれぞれ含まれ, どちらの群においてもてんかん性スパズムは全例で消失した⁹⁾. その後, 2000 年に Riikonen は ACTH 療法と VGB の有用性に関する既報告をまとめ, ACTH 療法の有効率は 23 例中 16 例(73%), VGB の有効性は 93 例中 67 例(72%)とし, 両治療法に有意差はないという結果を示した¹⁰⁾. IESS の病因が TSC でも, VGB が ACTH 療法を含むステロイド治療よりも効果があるとは思えないと結論づけている. さらに, 2021 年に Riikonen らは 31 例の TSC の IESS を後方視的にまとめ, ACTH 療法を行った 25 例中 16 例(64%)でてんかん性スパズムの消失を認めたと報告している¹¹⁾. わが国でも, 浜野らの報告¹²⁾では 7 例中 3 例(43%), 安藤らの報告¹³⁾では 5 例中 2 例(40%)で, ACTH 療法が有効であった. さらに, 再発性 TSC の IESS

に対する weekly ACTH 療法の有用性に関する症例報告¹⁴⁾があるもののエビデンスレベルの高い報告はない。

1940年代～2015年のTSCのIESSに対する治療法の経年的変化をまとめたTuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)の報告¹⁵⁾では、第1選択薬としてACTH療法は1980～1995年は約30%で実施されていたが、それ以降は徐々に実施頻度が減少し、2010～2015年では10%まで減少していた。一方で、第1選択薬としてVGBは1980年以降から60%以上で実施され、2010～2015年では約90%にまで達している。

TSCのIESSに対してACTH療法を実施するにあたり、一般的なACTH療法の副作用に加え、心横紋筋腫を含めた心筋への影響を考慮する必要がある。ACTH療法による心筋肥厚のため流出路狭窄を呈した症例¹⁶⁾や、心横紋筋腫の増大による死亡症例の報告^{17, 18)}がある。

ステロイド治療の1つであるヒドロコルチゾンに関して、TSCのIESSに対するVGBとヒドロコルチゾンの有用性に関する多施設非盲検ランダム化比較試験(RCT)がある¹⁹⁾。VGB群(投与量:150mg/kg/日)に11例、ヒドロコルチゾン群(投与量:15mg/kg/日=ACTH:40IU/日に相当)に11例が割りつけられ、漸増せずに各薬剤を1か月間投与した。治療開始後1か月の時点でてんかん性スパズムが残存している症例では、薬剤を入れ替えて(crossed over)さらに1か月治療した。最初の1か月終了時点で、てんかん性スパズムが消失したのはVGB群で11例中11例(100%)、ヒドロコルチゾン群で11例中5例(45%)であり、有意にVGB群で高かった($p<0.01$)。ヒドロコルチゾンが無効であった6例とヒドロコルチゾンの副作用により投与中断した1例に対してVGBを投与したところ、7例全例でてんかん性スパズムが消失した。てんかん性スパズム消失時期も、VGB群で平均4日(0.5～14日)、ヒドロコルチゾン群で平均12.8日(3～30日)であり、VGB群で早かったが統計学的有意差は認められなかった($p=0.058$)。ヒドロコルチゾンからVGBに切り替えた7例を加えると、VGB投与例(18例)ではてんかん性スパズムの消失平均時期は治療開始後3.5日となり、有意に早かった($p<0.01$)。脳波所見の変化に関して、本試験開始時にヒプスアリスミアを認めた9例では、最終的にVGBが6例、ヒドロコルチゾンが3例に投与され、最終評価時に全例で消失した。副作用は、VGB投与18例中5例、ヒドロコルチゾン投与11例中9例で認められた($p=0.006$)。以上より、ヒドロコルチゾンよりもVGBが第1選択薬として考慮されるべきであると結論づけられた。

これまで述べたように、TSCのIESSに対して、ACTH療法は副作用に留意して第2選択薬として実施することが検討される。

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 ("spasms, infantile" [mesh] OR west [tiab]) AND ("Adrenocorticotrophic Hormone" [mesh] OR ACTH [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 14 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-点頭／TH or てんかん-点頭／AL) or (てんかん-点頭／TH or ウエスト症候群／AL) or West／AL)) and (ACTH／TH or ACTH／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 28 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) Appleton R, Freeman A, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in children : a summary of the partial update of the 2012 NICE epilepsy guideline. *Arch Dis Child* 2012 ; **97** : 1073-6.
- 2) Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; **6** : CD001770.
- 3) Sharma S, Kaushik JS, Srivastava K, et al. Association of Child Neurology (AOCN)-Indian Epilepsy Society (IES) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of West Syndrome. *Indian Pediatr* 2021 ; **58** : 54-66.
- 4) Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome : update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics* 2022 ; **53** : 389-401.
- 5) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 6) Northrup H, Aronow ME, Bebin ME, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 7) Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures : Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015 ; **56** : 1185-97.
- 8) Riikonen R, Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1990 ; **32** : 203-9.
- 9) Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms : a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997 ; **38** : 1270-4.
- 10) Riikonen RS. Steroids or vigabatrin in the treatment of infantile spasms? *Pediatr Neurol* 2000 ; **23** : 403-8.
- 11) Riikonen R. Could prevention of infantile spasms have been possible in a historical cohort of 31 tuberous sclerosis patients? *Eur J Paediatr Neurol* 2021 ; **35** : 153-7.
- 12) 浜野晋一郎, 田中学, 今井祐之, 奈良隆寛, 前川喜平. West 症候群を呈した結節性硬化症の皮質結節と予後の関連. 脳と発達 1998 ; **30** : 152-8.
- 13) 安藤直樹, 藤本伸治, 石川達也, ら. 結節性硬化症に伴う West 症候群に対する vigabatrin の有効性について. 脳と発達 2010 ; **42** : 444-8.
- 14) Nakata M, Kato T, Ide M, et al. Long-term weekly ACTH therapy for relapsed West syndrome in tuberous sclerosis complex : a case report. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 431-4.
- 15) Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Historical patterns of diagnosis, treatments, and outcome of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : results from TOSCA registry. *Front Neurol* 2021 ; **12** : 697467.
- 16) 吉見修子, 大迫豊, 西畠信, 家室和宏. ACTH 治療中に, 心臓腫瘍に伴う両心室流出路狭窄をきたした結節性硬化症の 1 例. 脳と発達 1999 ; **31** : 165-70.
- 17) 浜野晋一郎, 田中学, 望月美佳, ら. West 症候群における ACTH 療法に関連した死亡例の検討. 埼玉医会誌 2005 ; **39** : 603-606.
- 18) Hishitani T, Hoshino K, Ogawa K, et al. Rapid enlargement of cardiac rhabdomyoma during corticotropin therapy for infantile spasms. *Can J Cardiol* 1997 ; **13** : 72-4.
- 19) Chiron C, Dumas C, Jambaqué I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997 ; **26** : 389-95.

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんへの てんかん外科手術(開頭)は有用か

要約

1. 結節性硬化症に伴う薬剤抵抗性てんかんへのてんかん外科手術(開頭)は発作抑制に有用であり、できるだけ早期の外科適応評価を検討する。
2. てんかん原性結節と非てんかん原性結節を区別することは非常に困難であり、切除範囲の決定には侵襲的脳波検査を要する場合もある。

解説

結節性硬化症(TSC)に伴う薬剤抵抗性てんかん(DRE)に対しては、ケトン食療法や迷走神経刺激療法(VNS)、開頭術を伴う外科手術などのいくつかの非薬物療法が選択肢としてあげられるが、このうちケトン食療法やVNSは発作消失効果が乏しいのが現状である。一方、外科手術の有用性については多くの観察研究が報告されている。これまでに発表された1つのsystematic review(SR)と3つのmeta-analysisによると、切除手術による発作消失率は56～67%と高く^{1~4)}、長期的にも50～60%で寛解を維持できており、TSC関連のDREに対する非常に有効な治療といえる。2012年の国際TSCコンセンサス会議では「内科的治療に抵抗性のTSC関連のてんかんに対しては手術を考慮すべきである」という結論がなされ⁵⁾、同年の欧州エキスパートパネルでも「適切な2剤の抗てんかん発作薬を使用してもコントロールされない、かつ明瞭な病変があるTSC関連てんかんに対しては手術が適切である」という点で合意がなされた⁶⁾。さらに2018年のアップデートでは、「早期の術前評価が推奨され、多巣性や両側性病変は術前評価の妨げにはならない」ことが追加されている⁷⁾。

発作予後の予測因子

術後の良好な発作予後予測因子として、強直発作や全般発作がないこと、発達遅滞がないか軽度であること、脳波での異常が単巣性であること、脳波異常とMRI病変の局在の一致などがあげられている^{1~3)}。Zhangらのmeta-analysisでも、間欠期・発作時ともに脳波異常が片側性であるほうが両側性よりも発作消失率が高く(間欠期:オッズ比<OR>:2.42, 95%信頼区間<CI>:1.11-5.27, p=0.03, 発作時:OR:2.48, 95%CI:1.17-5.24,

$p=0.02$), また結節切除術(tubectomy)のほうが脳葉切除術(lobectomy)よりも発作消失率が有意に低かった($OR: 0.51, 95\%CI: 0.27-0.99, p=0.05$)²⁾.

外科的介入の際、発作抑制のためにはてんかん原性領域の位置を特定することが最も重要である。TSC 関連の DRE では、結節が多発しているとてんかん原性領域の推定が困難となりやすい。TSC におけるてんかん原性については様々な考え方があり、結節の中心から結節周囲の皮質と接する結節縁に局限しているという説、あるいはより周辺領域まで広がっているという説、さらには解剖学的に離れた複数の結節間のネットワークに関連するなどの仮説があり、いまだ明確な結論は出ていない^{8,9)}。そのため様々な手術アプローチがとられているが、術前 MRI の FLAIR 所見に基づいて行う次の3つの手術法が主流である:

- ①結節切除術: てんかん原性と思われる皮質結節のみを切除する方法
- ②結節切除術 + α : 結節切除に加え、皮質結節に接する周囲の皮質をさらに 1~2cm 切除する方法
- ③脳葉切除術: てんかん原性と思われる皮質結節を含む脳葉をすべてまたは部分的に切除する方法

従来、TSC 関連てんかんの切除手術としては結節切除術と脳葉切除術が一般的であり、上述したように脳葉切除術のほうが発作抑制効果は高い。ただし切除範囲が広範囲に及ぶことで、術後に機能障害が出現するリスクもあるため、可能なかぎり必要最小限の切除範囲にとどめることが望ましい。そこで、切除手術を施行された TSC 関連てんかん患者のコホート研究を対象とした 2023 年の meta-analysis では、切除範囲によって 327 人の TSC 患者を結節切除術群と結節切除術 + α 群の 2 群に分けて発作転帰との関連性について検討している。その結果、結節切除術群の発作消失率が 58% であったのに対し、結節切除術 + α 群では 77% と有意に高い発作消失率が得られていた($RR = 0.72, 95\%CI: 0.60-0.87, p<0.05$)⁴⁾。

術後の発作転帰を決定するのは、いかに完全にてんかん原性領域を切除できるかにかかっている。結節が 1 つまたは大きな結節であり、電気生理学的所見の局在が病変周辺に終息していて、かつ発作型が単一である症例に対しては一期的な切除手術が選択しやすい。一方、複数の結節があり、多巣性の脳波所見や複数の発作型を呈する患者の場合は、より精密なてんかん原性領域の推定のために侵襲的な脳波検査(硬膜下電極脳波、定位的頭蓋内脳波(SEEG))を行ったうえで切除範囲を決定する、二期的な手術が選択されることもある。Neal らは SEEG を用いて患者のてんかん原性を評価した結果、TSC 患者のてんかん原性領域は、主要な 1 つの皮質結節周辺に局限する場合と、MRI で正常な部分や遠隔の結節をも巻きこんだ、より広範囲の複雑なネットワークを形成している場合の 2 つのパターンに分類されると報告している¹⁰⁾。前者は 1 つの結節を中心に、周辺に向かっててんかん原性の勾配がみられ、結節切除術により患者の 80% で発作消失が得られている。てんかん原性を有する結節は MRI 所見が特徴的で、86% で FLAIR・T1 強調像ともに低信号を伴っている。これらの結節では、頭蓋内脳波、特に深部電極や SEEG によって結節内

において間欠期に連続性のてんかん性放電を確認でき、結節を電気刺激することで高率に発作を誘発できることから、てんかん原性の有無を確認することができる。逆に、複雑なてんかんネットワークを形成している場合は単一のてんかん原性を特定することが困難であり、切除手術では効果を得られにくいと考えられる。深部電極脳波を併用した硬膜下電極脳波や SEEG は、手術適応を判断するうえで有用である可能性が示唆される。これまでの報告では頭蓋内脳波モニタリングの有無による発作転帰の差は認めないものの、今後切除手術の対象となる患者がより限定され、手術成績が向上する可能性はあり得る。

またてんかん原性領域の推定に重要な非侵襲的な検査として、PET、発作時 SPECT、脳磁図、機能的 MRI、拡散テンソル像(diffusion tensor imaging : DTI)などの有用性についても複数報告されている¹¹⁾。いずれも検査での異常部位と切除範囲との一致が良好な発作転帰と有意に相関するというものであり、今後さらなる研究の進歩によって MRI や脳波の所見を補完する重要な情報となる可能性がある。

その他の予後予測因子として、てんかん発症年齢と乳児てんかん性スパズム症候群(IESS)の合併についても多くの論文で論じられている。発症年齢については生後 12 か月未満で発症した群の発作消失率は有意に低い(OR : 0.47, 95%CI : 0.24-0.92, $p=0.03$)^{1,2)}。IESS の既往に関しては、多施設共同研究において既往がある患者のほうが発作転帰が悪い可能性が報告されており¹²⁾、2013 年の meta-analysis でも同様の結果であった(OR : 0.45, 95%CI : 0.24-0.85, $p=0.01$)²⁾。しかし、それ以外の meta-analysis や SR では明らかな関連性は指摘されておらず、TSC 患者において IESS の既往が予後不良因子であるという結論は慎重になされるべきであると著者らも述べている。皮質結節の数や精神症状の有無に関しては術後の発作転帰との有意な関連性は示されていない。

緩和手術の効果

脳梁離断術は切除手術の適応のない DRE に対して選択される緩和的な手術の 1 つであり、発作の頻度や重症度の軽減を目的として行われる。脳梁は左右の大腦半球間の最大の交連線維であり、離断することでてんかん活動の両側同期化を抑制する効果が期待できるため、焦点起始両側強直間代発作や脱力発作、非定型欠神発作、てんかん性スパズムにおいては一定の有効性が報告されている。Okanishi らはてんかん性スパズムを有する TSC 関連てんかん患者 7 例に対して脳梁離断術を施行し、3 例で発作が消失したと報告している¹³⁾。しかし発作の完全抑制という意味での効果は十分ではなく、Madhavan らは TSC 関連てんかんに対する脳梁離断術後に発作消失が得られたのは 17% のみであったと報告している¹²⁾。2007 年の SR においても脳梁離断術を受けた 7 例すべての患者で発作の再発がみられている¹⁾。しかしながら 7 例中 3 例で発作頻度が 90% 以上減少しており、また Madhavan らは術後に動作性 IQ と QOL の改善が得られ、特に術前の IQ が低い群で効果が高かったと報告しており¹²⁾、QOL の観点からのアジュバント的な治療としての有効性は示唆される。

VNS はすべての DRE のあらゆる発作型に対して適応がある。TSC 関連てんかんを含む DRE の小児 347 例に対する VNS の 2 年間の追跡調査によると、発作消失率は 8% と低かったが、治療開始時に最も顕著であった発作型に対する 50% レスポンダー率は 49% で得られており、切除適応のない DRE に対する非薬物療法として一定の有効性が示されている¹⁴⁾。TSC 関連の DRE に対する VNS に対する小規模のコホート研究では、50% レスポンダー率は 50～90% と比較的高い^{15～19)}。外科手術を要さないことから脳梁離断術よりは侵襲性は高くないため、全身状態があまりよくない患者や、脳梁離断術後の離断症状の出現が懸念される症例に対しても施行が可能な治療である。

発達への効果

一般の DRE において、小児患者では成人よりも薬剤耐性と判断されてから早期に外科手術が考慮されるべきであり、発作の認知や行動発達面への影響を考慮してタイミングを逃さず行うべきとされている²⁰⁾。TSC の小児においても手術によって発作の改善とともに、IQ と QOL の改善が報告されている^{21, 22)}。てんかん原性のある領域が同定された場合には、発達の観点からも早期の外科的介入が有用である。

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 surgery [sh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 63 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 and SH= 外科的療法)
= 3 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) Jansen FE, van Huffelen AC, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis : a systematic review. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 1477-84.
- 2) Zhang K, Hu WH, Zhang C, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex : a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2013 ; **105** : 377-83.
- 3) Fallah A, Guyatt GH, Snead OC3rd, et al. Predictors of seizure outcomes in children with tuberous sclerosis complex and intractable epilepsy undergoing resective epilepsy surgery : an individual participant data meta-analysis. *PLoS One* 2013 ; **8** : e53565.
- 4) Wei Z, Fallah A, Wang Y, et al. Influence of resective extent of epileptogenic tuber on seizure outcome in patients with tuberous sclerosis complex-related epilepsy : A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2023 ; **108** : 81-8.
- 5) Krueger DA, Northrup H ; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management : recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013 ; **49** : 255-65.
- 6) Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R ; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC) : clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 582-6.
- 7) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. ; Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 8) Jacobs J, Rohr A, Moeller F, et al. Evaluation of epileptogenic networks in children with tuberous sclerosis complex using

- EEG-fMRI. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 816-25.
- 9) Alexander H, Govindan RB, Anwar T, et al. Global and intertuberal epileptic networks in tuberous sclerosis based on stereoelectroencephalographic (sEEG) findings : a quantitative EEG analysis in pediatric subjects and surgical implications. *Childs Nerv Syst* 2022 ; **38** : 407-19.
 - 10) Neal A, Ostrowsky-Coste K, Jung J, et al. Epileptogenicity in tuberous sclerosis complex : A stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia* 2020 ; **61** : 81-95.
 - 11) Specchio N, Pepi C, de Palma L, et al. Surgery for drug-resistant tuberous sclerosis complex-associated epilepsy : who, when, and what. *Epileptic Disord* 2021 ; **23** : 53-73.
 - 12) Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A, et al. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex : a multicenter survey. *Epilepsia* 2007 ; **48** : 1625-8.
 - 13) Okanishi T, Fujimoto A, Okanari K, et al. Corpus callosotomy for drug-resistant spasms associated with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2019 ; **98**(Pt A) : 228-32.
 - 14) Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy : a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014 ; **55** : 1576-84.
 - 15) Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008 ; **13** : 357-60.
 - 16) 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.
 - 17) Tong X, Wang X, Qin L, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy induced by tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2022 ; **126** : 108431.
 - 18) Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001 ; **25** : 213-6.
 - 19) Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis : vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009 ; **16** : 454-60.
 - 20) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会, 編. 日本神経学会, 監修. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京 : 医学書院, 2018.
 - 21) Liang S, Zhang J, Yang Z, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex. *J Neurol* 2017 ; **264** : 1146-54.
 - 22) 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.

5-7

第5章 治療

結節性硬化症に伴うてんかんへの mTOR 阻害薬の使用はどのように行うか

要約

1. てんかんに対しての mTOR 阻害薬は、結節性硬化症そのものが適応となっており、アフィニトール®(薬品名: エベロリムス)が使用可能である。
2. 使用開始の基準は明確ではないが、薬剤抵抗性であれば考慮され、上衣下巨細胞性星細胞腫、腎血管筋脂肪腫の合併は使用開始の理由になりうる。

解説

mTOR 阻害薬のうち、国内でてんかんに対して使用できる薬剤はエベロリムスであるアフィニトール®である。アフィニトール®のわが国での適応は腎細胞がん、神経内分泌腫瘍、手術不能または再発乳がん、結節性硬化症(TSC)である。TSCについては適応にいずれの合併症の有無を問わないため、てんかんの有無にかかわらず TSC の診断があれば使用できる¹⁾。

てんかんにおけるエベロリムスの使用開始の適応基準については定められていない。Curatolo らが 2018 年に提示した欧州のエキスパートオピニオンでは、一般の薬剤抵抗性てんかん(DRE)と同様に、2 剤の抗発作薬(ASM)s に抵抗性であった場合としている²⁾。エベロリムスの TSC 合併症への有効性について、ランダム化対照試験(RCT)にて効果が示されたのは上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)(EXIST-1 試験)³⁾、腎血管筋脂肪腫(EXIST-2 試験)⁴⁾、てんかん(EXIST-3 試験)⁵⁾であるため、エベロリムスが具体的な症状への効果に期待して使用開始されるのはこれらの所見や症状が出現してきた場合が多いと考えられる。EXIST-3 試験においてエベロリムスを使用された患者は、使用前の 8 週間に 16 回以上発作があり、すべての患者で 1 剤以上の ASM)s を先行して使用されていた⁵⁾。2023 年の欧州のエキスパートオピニオンでは、SEGA や腎血管筋脂肪腫が、薬剤抵抗性てんかん(DRE)と合併している場合には早期にエベロリムスの投与を考慮するとしている⁶⁾。これらを総合的に考えると、DRE の状態、発作が多いこと、SEGA や腎血管筋脂肪腫の合併がある場合が、エベロリムスの開始の目安と考えることができる。

アフィニトール®に関しては製剤添付文書、適正使用ガイド(結節性硬化症)、患者向けの薬のしおり、患者指導箋などの製剤情報および患者向け説明の書類が、ノバルティスファーマ株式会社が運営するサイトに公開されており、閲覧およびダウンロードが可能で

ある(同社の医療関係者向けサイト「DR's Net」. 製品情報>アフィニートル>製品基本情報<添付文書等> <https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/afinitor/document/#TG>).

投与前には胸部 CT 検査により間質性肺疾患, 感染症罹患のチェック(B 型肝炎, 結核等)について検査する. ただし小児の場合は, CT については被ばくによる不利益と診断上の有益性を考慮して検査を施行するか検討する. また投与前検査項目として, 骨髓機能としては好中球(基準値 $1,000/\text{mm}^3$ 以上), 血小板数($80,000/\text{mm}^3$ 以上), 腎機能としては血清クレアチニン($1.5 \times \text{ULN}$ 以下), 肝機能としてはトランスアミナーゼ濃度($2.5 \times \text{ULN}$ 以下), 血清ビリルビン($1.5 \times \text{ULN}$ 以下. 肝機能障害がある場合は Child-Pugh 分類も評価), 脂質代謝機能としては空腹時血清コレステロール(300mg/dL 以下または 7.75mmol/L 以下), 空腹時トリグリセリド濃度($2.5 \times \text{ULN}$ 以下), 糖代謝検査($1.5 \times \text{ULN}$ 以下)を検査する¹⁾.

剤型には錠剤と分散錠がある. 使用量は, 腎血管筋脂肪腫以外の治療目的である場合は $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回としており, 患者の状態や血中トラフ濃度により適宜増減するとしており¹⁾, てんかんに対して使用する場合はこの量を開始量の目安とし, 血中トラフ濃度をモニタリングしつつ調整する. EXIST-3 試験における投与量は血中トラフ濃度で設定しており, 低曝露群を $3 \sim 7\text{ng/mL}$, 高曝露群を $9 \sim 15\text{ng/mL}$ と設定している⁴⁾. また EXIST-3 試験から予想される効果としては, $>5\text{ng/mL}$ の血中トラフ濃度で 50% 以上発作減少する患者の割合(50% 発作減少率)は中央値で 30~50% と予想され, 50% 発作減少率は血中トラフ濃度と正相関した. $<5\text{ng/mL}$ の血中トラフ濃度では効果は様々であった^{4,5)}. また, この研究を軸に再度統計学的に解析した結果では, 治療による発作頻度の減少はエベロリムスの血中濃度との強い相関が示され, 推奨する血中トラフ濃度は $5 \sim 15\text{ng/mL}$ としている⁶⁾.

重要な副作用としては, 間質性肺疾患や感染症(免疫抑制による肝炎ウイルス・結核の再活性化を含む), 腎不全, 高血糖, 貧血, ヘモグロビン減少, 白血球減少, リンパ球減少症, 好中球減少, 血小板減少, 口内炎, アナフィラキシー, 急性呼吸窮迫症候群, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症, 悪性腫瘍(二次発がん), 創傷治癒不良, 進行性多発性白質脳症, BK ウイルス腎症, 血栓性微小血管障害, 肺胞蛋白症, 心嚢液貯留などがあげられる. このうち, 口内炎, 間質性肺疾患, 感染症, 皮膚障害については前述のノバルティスファーマ株式会社の運営サイトより副作用マネジメントが公開されている. 小児については, 低出生体重児, 新生児, 乳児を対象とした臨床試験は実施されていないが¹⁾, 2 歳未満における使用も副作用は一般的なものと変わらず, 重篤なものは少なかったことや⁷⁾, EXIST-1 試験に 3 歳未満で参加した患者の平均 35 か月の治療においても有害事象の発生は年長小児や成人と同程度であったと報告されている⁸⁾. 高齢者については患者の状態を観察しながらの慎重投与としている.

生ワクチンの併用は禁忌である¹⁾. 血中濃度測定は, 血中トラフ値の測定を, 開始や用量変更後 2 週以後に行う. CYP3A4 によって代謝され, 酵素誘導による他剤との相互作用に気をつける¹⁾(詳細については薬剤添付文書を参照). 不活化ワクチンについては, 腎移

植後のエベロリムス投与患者においてインフルエンザワクチンの効果が得られなかったというデータ⁹⁾や、肺炎球菌ワクチン、破傷風ワクチン接種後のIgG抗体価上昇がエベロリムス使用群と健常者では差がなかったという報告¹⁰⁾、ボランティア高齢者におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体価はエベロリムス投与によりむしろ上昇したという報告¹¹⁾があり、結果は様々である。TSCにおいては移植後などと異なりエベロリムスの休薬が可能なが多いため、投与中にワクチン投与が必要であれば休薬して行うことが多いと推測される。休薬期間についての明確な基準はない。

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 ("TOR Serine-Threonine Kinases" [mesh] OR everolimus [mesh] OR sirolimus [mesh] OR mTOR [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 32 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 ((Everolimus／TH or everolimus／AL) or (Sirolimus／TH or sirolimus／AL) or (Sirolimus／TH or rapamycin／AL) or ("TOR Serine-Threonine Kinases"/TH or mTOR/AL))) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 2 件
 PubMed, 医中誌においてハンドサーチによる文献検索も行った。またアフィニートール® 適正使用ガイドについては一般の Google 検索にて情報を得た。

文献

- 1) アフィニートール® 適正使用ガイド 結節性硬化症編(2024 年 6 月改訂). ノバルティスファーマ株式会社 2023.
- 2) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 3) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1) : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 125-32.
- 4) Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 ; **381** : 817-24.
- 5) 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.
- 6) Specchio N, Nabbout R, Aronica E, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2023 ; **47** : 25-34.
- 7) Krueger DA, Capal JK, Curatolo P, et al.; TSCure Research Group. Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with tuberous sclerosis complex (TSC) : Multicentre clinical experience. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 1066-73.
- 8) Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2013 ; **17** : 479-85.
- 9) Tsujimura K, Ota M, Chinen K, et al. Effect of Influenza Vaccine in Patients With Kidney Transplant. *Transplant Proc* 2018 ; **50** : 2443-46.
- 10) Struijk GH, Minnee RC, Koch SD, et al. Maintenance immunosuppressive therapy with everolimus preserves humoral immune responses. *Kidney Int* 2010 ; **78** : 934-40.
- 11) Mannick JB, Del Giudice G, Lattanzi M, et al. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med* 2014 ; **6** : 268ra179.

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて 迷走神経刺激療法は有用か

要約

1. 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて、迷走神経刺激療法は有用な可能性がある。

解説

結節性硬化症(TSC)に伴う薬剤抵抗性てんかん(DRE)に対する治療には切除手術、ケトン食療法、エベロリムスの投与、迷走神経刺激療法(VNS)が選択される¹⁾。

TSCのDREにおいて、VNSはいくつか報告がある。2001年にParainら²⁾はTSCのDRE患者10例(7～20歳、平均年齢13歳)に対するVNSの有用性を報告している。10例のうち9例(90%)は発作頻度の減少率50%以上(McHugh分類IまたはII)、1例(10%)は改善なし(McHugh分類V)であった。2008年にMajorら³⁾は16例(2～44歳、平均年齢15歳)のうち8例(50%)は発作頻度減少率50%以上(McHugh分類IまたはII)、3例(19%)は発作減少率50%未満(McHugh分類IIIまたはIV)、5例(31%)は改善なし(McHugh分類V)との報告をした。2009年にElliottら⁴⁾は12例(2～44歳、平均年齢16歳)のうち、10例(83%)は発作減少率50%以上、1例(8%)は発作減少率50%未満、1例(8%)は評価不能、2010年にZamponiら⁵⁾は自験例11例(2～35歳、平均年齢14歳)と上記3報告を含め49例(平均年齢14.5歳)で、発作減少率50%以上が71%(うち2例は完全に発作消失)、50%未満が14%と報告し、TSCのDREにおいてVNSは有効な治療法として報告している。さらに6歳以下の小児13人がVNS植え込みを受けており、そのうち7人(54%)が発作頻度の有意な減少を得ており(McHugh分類IまたはII)、6歳以前にVNSを導入した患者ほど、認知機能や神経心理学的機能が改善することが示唆された。発作の早期制御は、その後のてんかん性脳症を予防し、発作による認知および行動の影響を軽減するうえで重要な役割を担っている⁶⁾。

難治性発作の軽減におけるVNSの正確な作用機序はまだ解明されていないが、VNSは、GABA_A受容体密度の正常化を決定する皮質の興奮性を調節する可能性がある⁶⁾。また、VNSはてんかん発作の抑制の有無にかかわらず、認知機能と神経心理学的な機能レベルを改善するのに有効である可能性も示唆された⁶⁾。Zamponiらの症例11例では、VNS導入後11例中4例(36%)で抗発作薬(ASMs)を減量できた⁵⁾。てんかん発作予後とは無関係に行動面の改善を認めた。生活の質(QOL)は11例全例で改善していた。これは、TSC患

者だけではなく、てんかん発作の軽減とは無関係に、注意力、認知力、行動、気分、QOLに効果があるという過去の報告と一致している^{7,8)}。

Grioni らは4例(3～14歳、平均年齢7歳)全例(100%)で発作減少率50%以上(McHugh分類Ⅰ:3人またはⅡ:1人)であり、うち2例はASMを中止し1例は無発作、1例はMcHugh分類Ⅰを維持していると報告している⁹⁾。

Fallah らは、TSC 小児のDREに対する競合する治療戦略の費用効用分析では、迷走神経刺激装置植え込み術はASMの追加、ケトン食療法、てんかん切除術など他の治療法よりも費用が高いが効果が低く、費用対効果の側面からは他の治療法より優先されないと報告している¹⁰⁾。

Zamponi らの報告では、術後合併症は2/49例(4%)の術創部の感染、1/49例(2%)の一過性の咳嗽と嘔吐を認めるのみであった⁵⁾。

VNSは内科的治療に抵抗性のてんかん発作を有するTSC患者に対する有効かつ忍容性の高い補助療法であることが示唆される。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2023年7月14日
 検索式："tuberous sclerosis" [mesh] AND ("drug resistant epilepsy" [mesh] OR (epilepsy [mesh] AND "drug resistance" [mesh]) OR (refractory [tiab] AND epilepsy [tiab])) AND "Vagus Nerve Stimulation" [mesh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
 = 5 件
- 医中誌 Web 検索：2023年7月14日
 検索式：((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 - 薬剤抵抗性／AL) and (迷走神経刺激療法／TH or 迷走神経刺激療法／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く)
 = 1 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) Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001 ; **25** : 213-6.
- 3) Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2008 ; **13** : 357-60.
- 4) Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis : vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* 2009 ; **16** : 454-60.
- 5) 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.
- 6) Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Epilepsy secondary to tuberous sclerosis : lessons learned and current challenges. *Childs Nerv Syst* 2010 ; **26** : 1495-504.
- 7) Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy : retrospective study. *J Child Neurol* 2001 ; **16** : 843-8.
- 8) Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy ; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005 ; **14** : 504-13.
- 9) Grioni D, Landi A. Does Vagal Nerve Stimulation Treat Drug-Resistant Epilepsy in Patients with Tuberous Sclerosis Complex? *World Neurosurg* 2019 ; **121** : 251-3.
- 10) Fallah A, Weil AG, Wang S, Lewis E, Baca CB, Mathern GW. Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex. *Epilepsy Behav* 2016 ; **63** : 79-88.

結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんにおいて食事療法は有用か

要約

1. 結節性硬化症の薬剤抵抗性てんかんには食事療法は有用な可能性がある。
2. ケトン食療法が結節性硬化症において一般的なてんかんよりも有効な可能性を示す報告はあるが、長期的フォローがなされた高いエビデンスの研究はない。

解説

結節性硬化症(TSC)の病態には mTOR 経路が関与している。そのため、EXIST-3 試験では mTOR を抑制する mTOR 阻害薬がてんかん発作抑制に効果がある、と結論づけている¹⁾。ケトン食療法は mTOR 経路を抑制することが知られており^{2,3)}、薬剤抵抗性てんかん(DRE)のなかでも、TSC においては食事療法は一般的なてんかん人口よりも効果が期待できる、という研究がある⁴⁾。

しかしながら、TSC に伴う DRE へのケトン食療法の研究は、症例報告⁵⁾、ケースシリーズ⁴⁾で短期的フォローが中心である。長期フォローがなされていてもエビデンスレベルは低く⁶⁾、RCT はもとより case-control study もないため、食事療法が高いエビデンスを以て TSC の DRE に効果がある、という結論はつけられない。

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 ("diet therapy" [sh] OR atkins [tiab] OR ketogenic [tiab]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 6 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 - 薬剤抵抗性／AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 食事療法)
= 0 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) 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.

- 2) McDaniel SS, Wong M. Therapeutic role of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition in preventing epileptogenesis. *Neurosci Lett* 2011 ; **497** : 231-9.
- 3) McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia* 2011 ; **52** : e7-11.
- 4) Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005 ; **46** : 1684-6.
- 5) 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.
- 6) 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.

