医知創造ラボ

抗てんかん発作薬の作用機序と合理的多剤併用

― 薬が効く場所と、2剤目の考え方 ―

作用機序と併用の根拠を、模式図で整理。

医師向け　／　脳神経内科医

2026年10月11日時点の論文・電子添文

機序の違いは、併用の手がかりの一つ。

作用機序の違う薬を
組み合わせれば、よく効くのか？

最初の結論

観察研究では、機序の違う併用が長く続いた。
ただし、ヒトでの決定的な証拠はまだない。

3つのテーマで見ていきます。

1 作用機序

Naチャネル・シナプス・GABA・グルタミン酸。

2 併用の根拠

単剤の成績と、組み合わせの根拠。

3 実践

避けたい重ね方と、2剤目の考え方。

ことばの説明

使用依存性

しよういぞんせい

速いペースで発火する神経ほど、薬が強く抑える性質。

合理的多剤併用

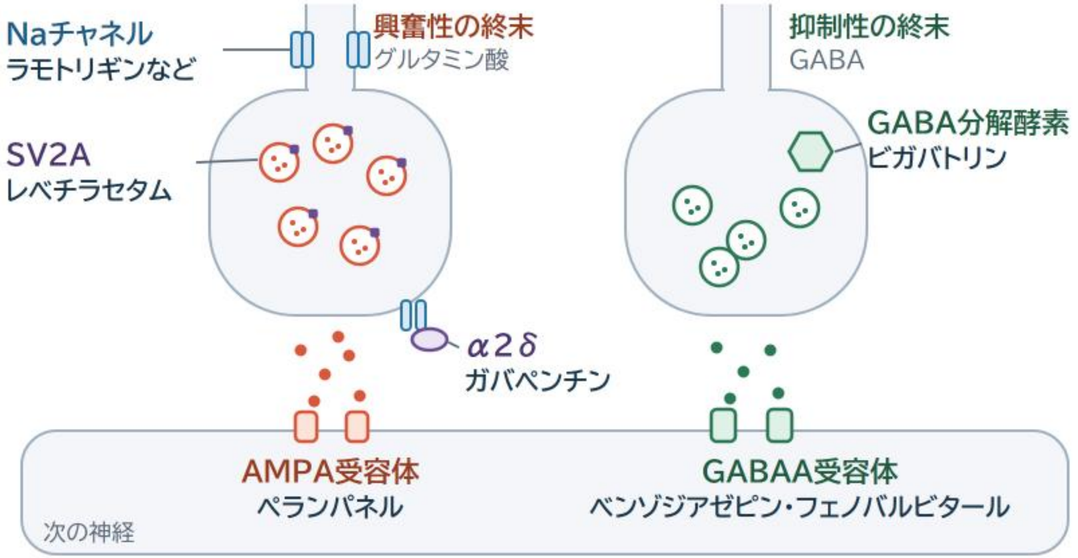
ごうりてきたざいへいよう

作用機序や副作用の違う薬を、考えて組み合わせること。

大きく4つの群に分けて考える。

イオンチャネル・GABA・シナプスの放出・グルタミン酸受容体。

- どれも高頻度の発火を抑える
- 興奮も抑制も弱める薬でも効く
- 1つの薬が複数の群にまたがる



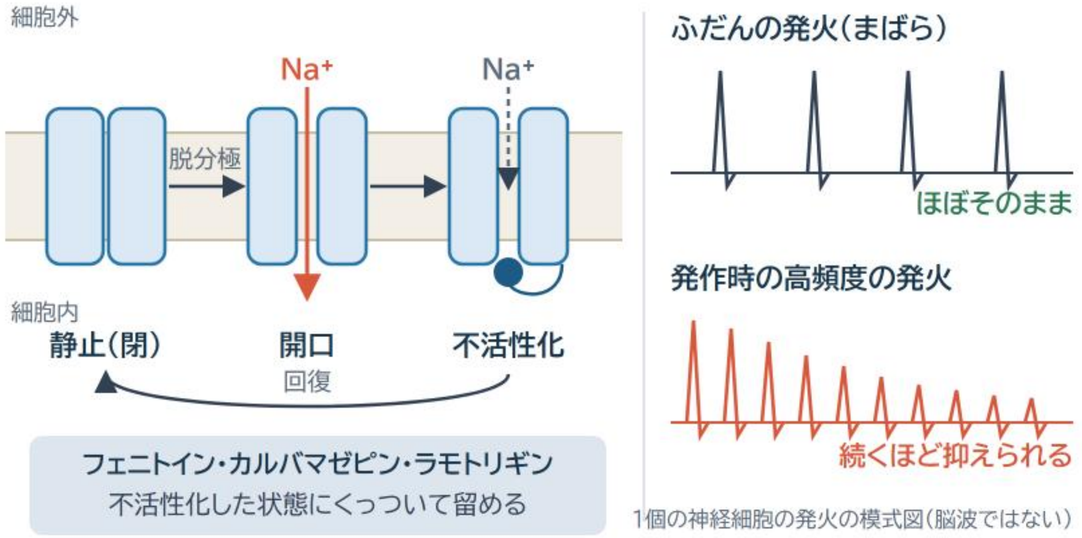
興奮性と抑制性のシナプスにある主な標的と代表薬
模式図で、実際の縮尺ではない

Rogawski 2016・Sills 2020 などから作図（模式図）

高頻度の発火ほど、よく抑える。

フェニトインなどは、
不活性化した状態に
くっついて留める。

- カルバマゼピン・ラモトリギンも
- 発作の発火を選んで抑える
- これが使用依存性



1個の神経細胞の発火の模式図(脳波ではない)

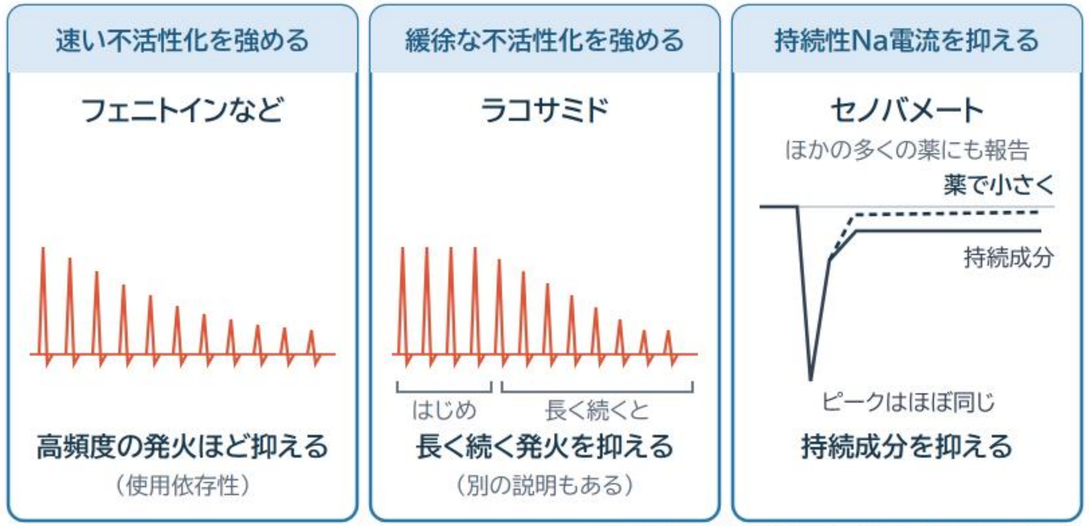
Naチャネルの3つの状態と使用依存性
波形は模式で実測ではない

Rogawski 2016 の記述から作図（模式図）

同じNaチャネルでも、効き方が違う。

速い不活性化、
緩徐な不活性化、
持続性Na電流。

- ラコサミドは緩徐な不活性化
- セノバメートは持続性Na電流
- 持続性Na電流は他剤にも報告



神経細胞の発火とNa電流の模式図（脳波ではない）

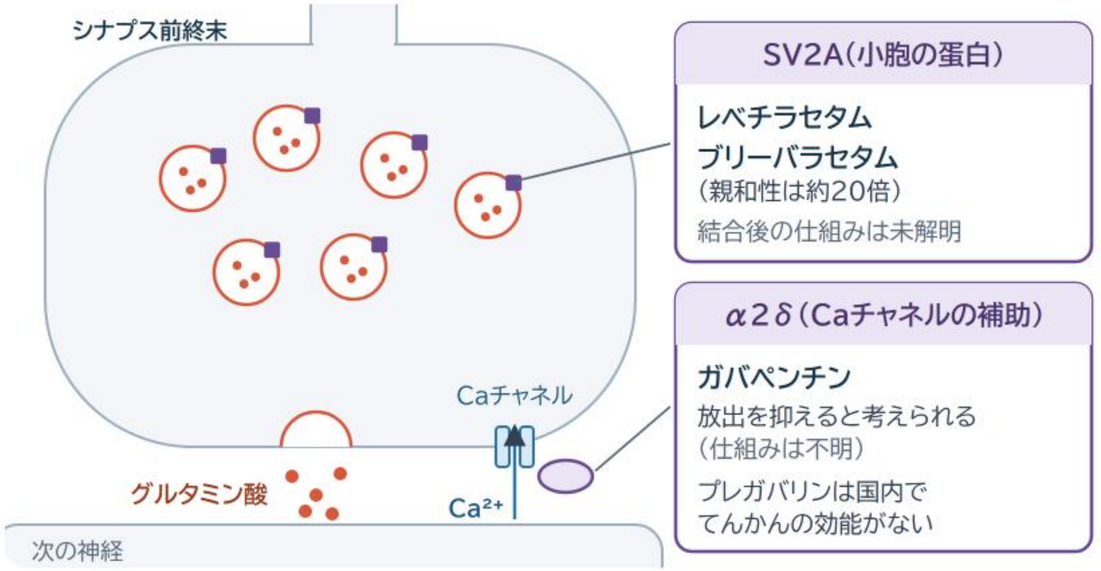
速い不活性化・緩徐な不活性化・持続性Na電流の3通り
波形は模式で実測ではない

Löscher 2021・Errington 2008・Nakamura 2019 から作図

放出の仕組みに働く、2つの標的。

レベチラセタムは
シナプス小胞の
SV2Aに結合する。

- ブリーバラセタムは親和性約20倍
- ガバペンチンはα2δに結合
- どちらも結合後の仕組みは不明



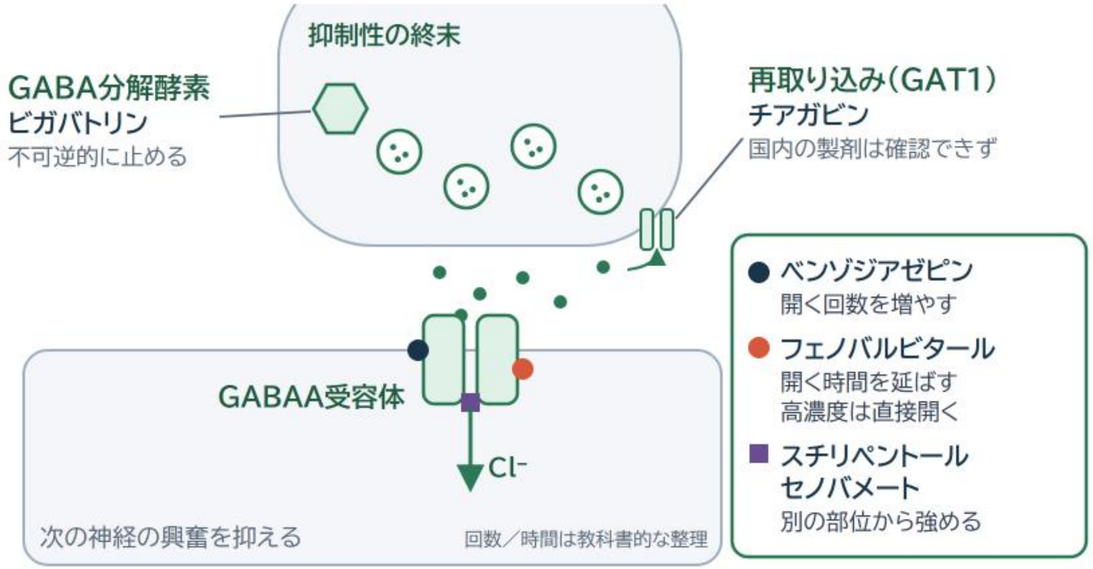
シナプス前終末のSV2Aとα2δ
模式図で、実際の縮尺ではない

Lynch 2004・Gillard 2011・Gee 1996・Rogawski 2016 から作図

抑制を強める、3つの方法。

受容体を強める、
分解を止める、
再取り込みを止める。

- ベンゾジアゼピン：開く回数
- バルビツール：開いている時間
- ビガバトリン：分解酵素を阻害



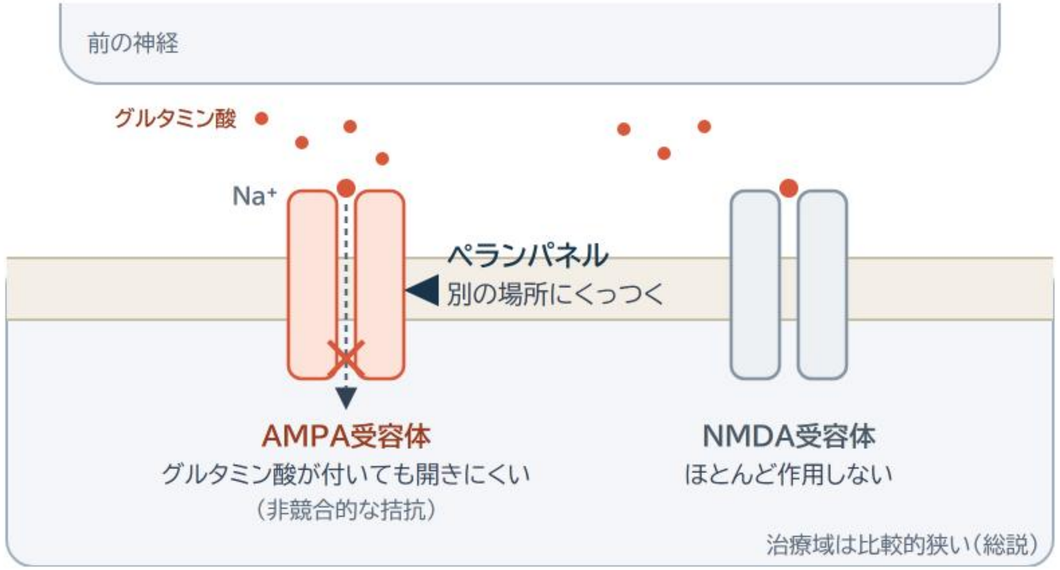
GABAシナプスの受容体・分解酵素・再取り込み
回数と時間の区別は、教科書的な整理

Rogawski 2016・Twyman 1989・Fisher 2009・電子添文から作図

AMPA受容体を、別の場所から抑える。

ペランパネルは
AMPA受容体の
非競合的な拮抗薬。

- グルタミン酸と別の部位に結合
- NMDA受容体にはほぼ作用しない
- 治療域は比較的狭い



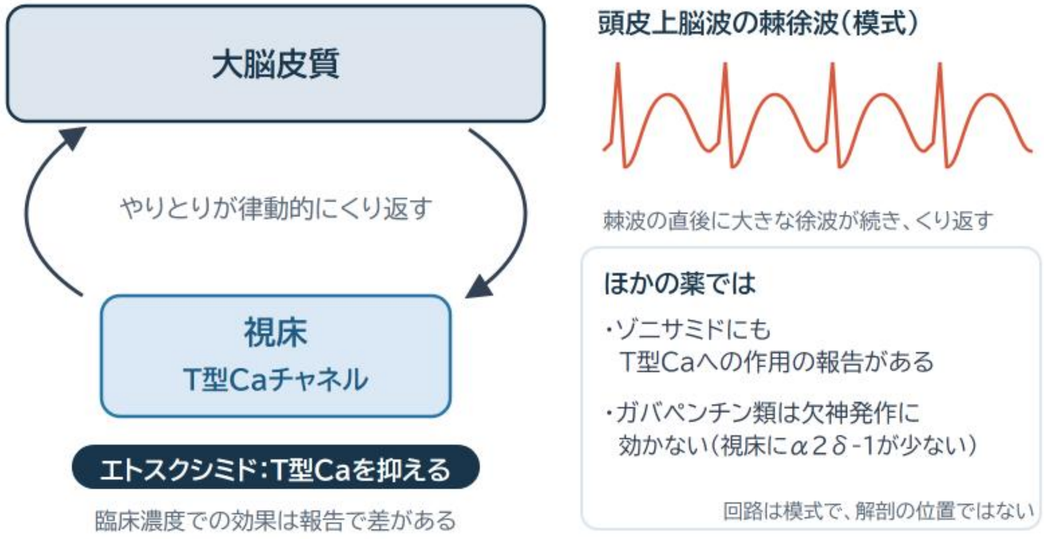
AMPA受容体に別の部位から結合するペランパネル
模式図で、実際の縮尺ではない

Hanada 2011・Rogawski 2016 から作図（模式図）

欠神発作に関わる、視床の標的。

エトスクシミドは
視床のT型Ca
チャネルを抑える。

- 棘徐波を生む視床皮質回路
- ゾニサミドもT型Ca作用の報告
- ガバペンチン類は欠神に効かない



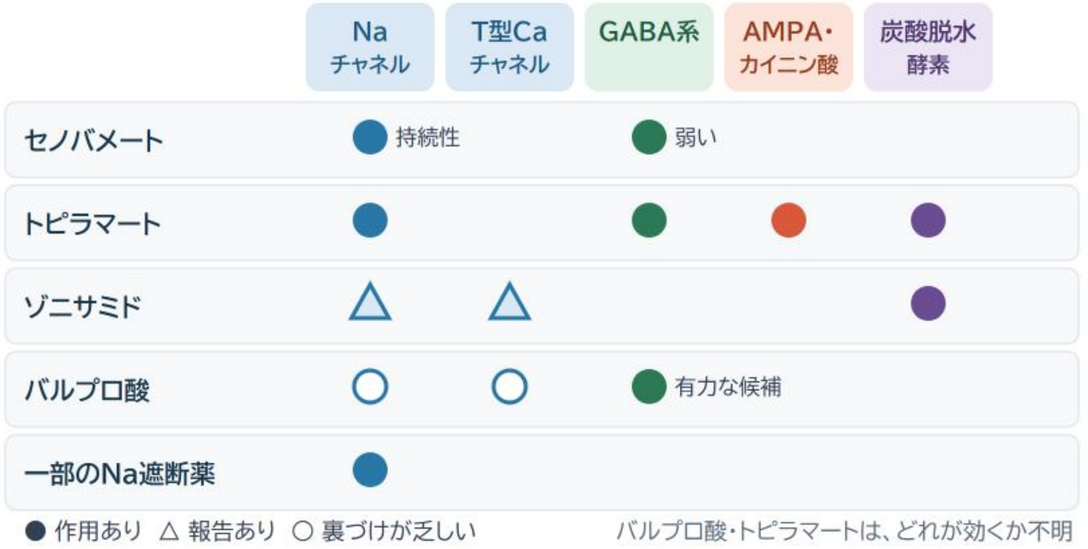
視床と皮質の回路とT型Caチャネル
回路は模式で、解剖の位置ではない

Rogawski 2016・Coulter 1989・電子添文から作図

多作用の薬は、幅広い発作型に効きやすい。

バルプロ酸、
トピラマート、
セノバメートなど。

- トピラマートはどれが効くか不明
- ゾニサミドも多作用
- バルプロ酸：GABA系が有力候補



複数の標的をもつ薬と、その標的の一覧
黒丸＝作用、三角＝報告、白丸＝裏づけ乏しい

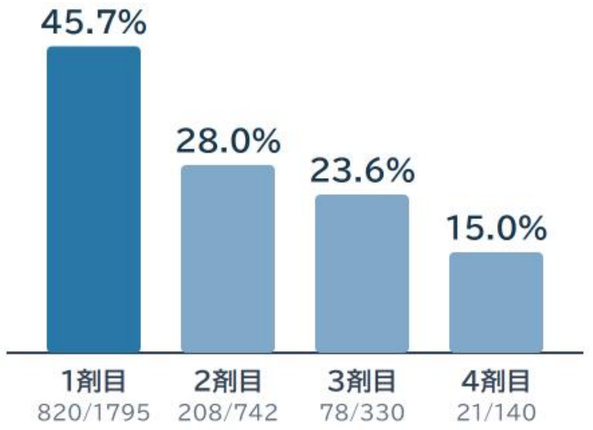
Rogawski 2016・Löscher 2021 から作図

1剤目で止まる人が、最も多い。

その段階の薬で
止まった割合は、
段階ごとに下がる。

- 止まった人の86.8%は単剤
- 数字は切り替えと併用を含む
- 2剤で止まらなければ薬剤抵抗性

その段階の薬を試した人のうち、発作が止まった割合



切り替えと併用を合わせた数字

最終的に発作が止まった人のうち

86.8%

は単剤で止まっていた

1剤目か2剤目までで
89.9%
（同じ集団）

単一施設・新規診断1795人・30年

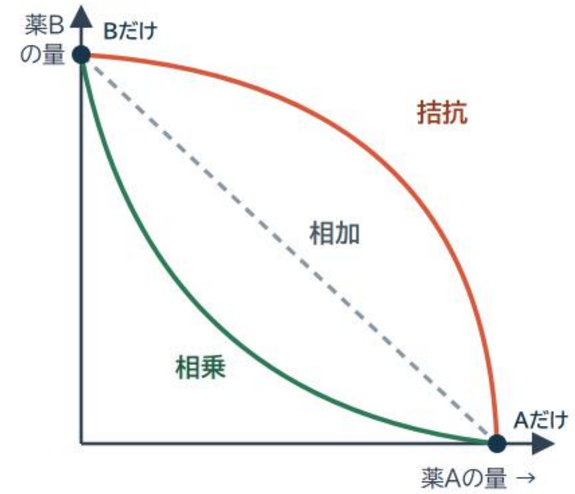
段階ごとに発作が止まった割合と単剤の割合
切り替えと併用を合わせた数字

Chen 2018 表2・本文の数値から作図

効果と副作用を、両方で考える。

併用の効果には
足し算・打ち消し合い・
相乗の3通り。

- 相乗は、足し算以上の効果
- 似た副作用は足し算以上にも
- 例は動物実験の結果



線＝同じ強さの効果が出る量の組み合わせ（模式）

相乗： 足し算以上

相加： 足し算

拮抗： 足し算未満

副作用にも当てはまる
似た副作用は足し算以上にも

動物実験の例
ラモトリギン＋バルプロ酸：相乗
ラモトリギン＋カルバマゼピン：拮抗
ヒトに当てはまるとは限らない

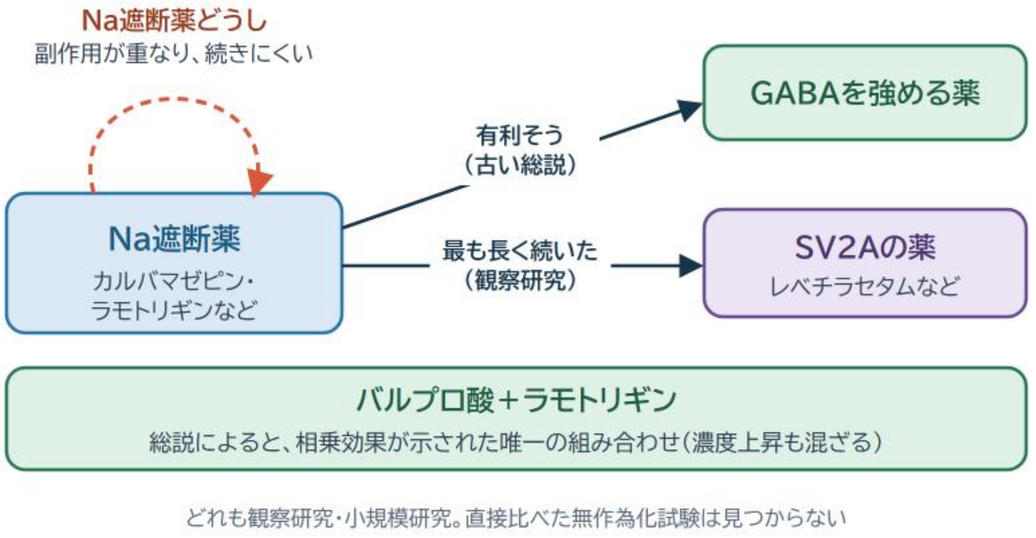
相乗・相加・拮抗の概念図と動物実験の例
概念図で、実測値ではない

St Louis 2009・Park 2019・Czuczwar 2009 から作図

機序の違う組み合わせは、続けやすい。

Na遮断薬どうしは
継続期間が短く、
副作用も多い傾向。

- Na遮断薬＋SV2Aが最も長く
- ただし相手による差は不明確
- 直接比較の試験は確認できず



Na遮断薬を中心にした組み合わせと根拠の強さ
どれも観察研究。続いたことは効いたことと違う

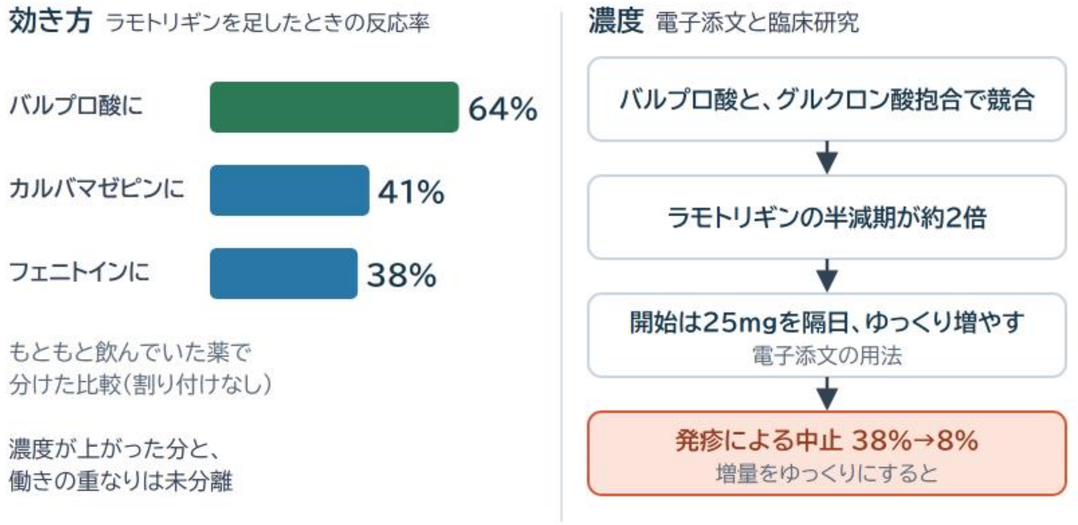
Margolis 2014・Chang 2023・Deckers 2000・Park 2019・Brodie 2011 から作図

医知創造ラボ

効き方と濃度、2つの面がある。

総説によると、
相乗効果が示された
唯一の組み合わせ。

- 追加の反応率は64%
- 半減期は約2倍に延びる
- 開始は25mgを隔日から



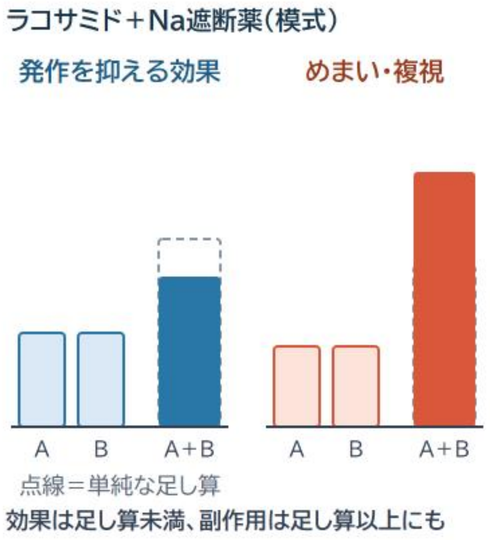
ラモトリギン追加の反応率と、併用時の濃度の変化
左は割り付けのない比較

Brodie 2011・Brodie 1997・ラミクタール電子添文から作図

同じ標的の重ね合わせは、副作用に注意。

ラコサミドを重ねると、
効果は足し算未満、
神経毒性は強まりうる。

- カルバマゼピン＋ラモトリギン
- ラコサミド＋従来型Na遮断薬
- 濃度は変わらず、働きが重なる



カルバマゼピン＋ラモトリギン

複視・めまいが出ることがある
カルバマゼピン濃度は変わらない
多くはカルバマゼピン減量で治まる

ラコサミド＋従来型のNa遮断薬

複視・めまいが出た39人のうち7人は
相手の薬を減らして改善
血中濃度は変わらず、
働きの重なりと考えられる

Na遮断薬を重ねたときの効果と神経毒性
左の棒は模式で実測ではない

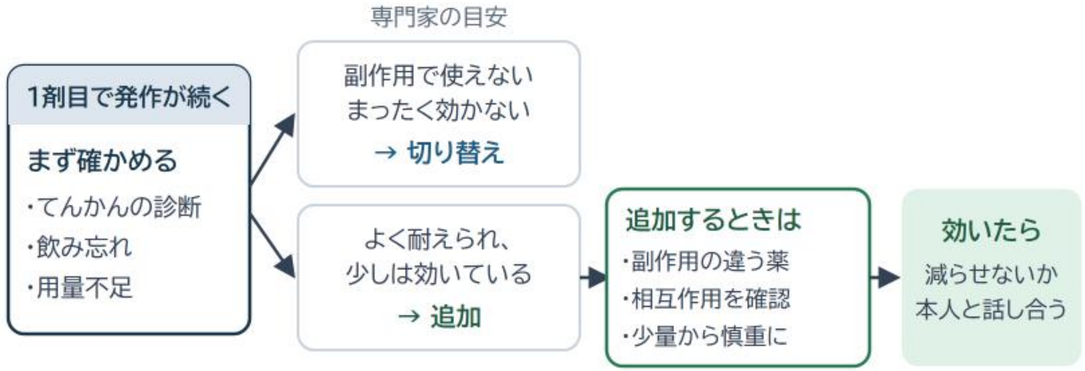
Verrotti 2020・Novy 2011・Besag 1998・電子添文から作図

医知創造ラボ

まず確かめ、切り替えか追加を選ぶ。

飲み忘れ、用量不足、
てんかんの診断を
まず確かめる。

- 使えない・効かない→切り替え
- 耐えられ少し効く→追加
- 効いたら減らせないか話し合う



・切り替えか追加か：2研究では差がなく、逆の観察研究もあり結論なし
・耐えられた適切な2剤で止まらなければ「薬剤抵抗性」（ILAE）
・何剤まで併用してよいかの合意はない

切り替えか追加かを考える流れ
専門家の目安で、決まった手順ではない

作図：Stephen 2012・Park 2019・NICE NG217・Hakeem 2023・Beghi 2003・Wang 2019

3つの要点。

機序

標的は4群。
機序不明の薬も。

併用

機序の違いは
手がかりの一つ。

実践

まず確かめ、
少量から慎重に。

併用の根拠は、主に観察研究と動物実験。

ご視聴ありがとうございました。

チャンネル登録、高評価をよろしくお願いします。

今回の振り返り

作用機序と、
併用の根拠の強さ。

参考資料

出典はブログ記事の
参考文献に掲載。

関連する記事

薬物相互作用の
早見マップも公開中。

医師向けの情報整理です。診療の判断は担当医が行います。