

## 抗てんかん薬の発見・開発の歴史

風祭 元 帝京大学名誉教授

「抗てんかん薬」という名称が用いられるようになったのは20世紀の後半からで、そのためには、次のことが広く認識される必要があった。

すなわち、

- ①てんかんが大脳神経細胞の過剰発射の結果起こる反復性発作疾患であること。
- ②持続服薬によって発作を抑制し、発作準備性を低下させることができること。

抗てんかん薬以前には、「抗けいれん薬」という薬効分類があった。古い本(たとえば、日本新薬編：常用薬品集-1954)では、抗けいれん薬として、ルミナール<sup>®</sup>、アレビアチン<sup>®</sup>のほかに、硫酸マグネシウム、アーテン<sup>®</sup>などが載っており、当時ではてんかんのけいれん発作と末梢性の筋肉けいれんが混同されていた。

薬物の歴史の記載は難しい。ある化合物の発見や合成、薬理作用の解明、最初の臨床効果の報告などのどの時点でも「発見」とするかが問題とある。

臭素剤(bromide)が19世紀後半からてんかんの治療に用いられた。これは1857年に英国の産科医Lacockがてんかん患者の性欲抑制剤として使用し、Féréがてんかん治療薬として推奨したのが最初といわれる。Na, K, アンモニアの臭化物を等量に混合したエーレンマイエル処方がよく用いられたが、発疹や胃腸障害などの副作用が多いのが欠点であった。

真の抗てんかん薬といえるものは、1940年代からのフェノバルビタール(PB)とジフェニルヒダントイン(フェニトイン, DPH)で、それに加えて、1960年代からのカルバマゼピン(CBZ)、1970年代からバルプロ酸(VPA)が代表であろうか。表1にこの4種の主要抗てんかん薬の開発の歴史を記した。

戦前には薬剤の輸入や発売の規制が不十分で、ルミナール<sup>®</sup>(バイエル)などが輸入されていたが、1944年にフェノバル<sup>®</sup>(藤永)、1953年にアレビアチン<sup>®</sup>(大日本)が日本で発売され、1960年代まではこの2種とその合剤が用いられていたが、フェニトインによる歯肉増生、フェノバルビタールに

よる眠気などの副作用が問題であった。

1965年にカルバマゼピン(CBZ)、1975年にバルプロ酸(VPA)が抗てんかん薬として導入された。この頃から、新薬の開発、薬理作用の研究、臨床効果の研究などは、大学や薬品会社の研究室の共同作業によって進められるようになった。これらの薬はおもに欧州で開発と治験が進められ、米国での承認は日本より遅れた。現在、成人の慢性てんかんの治療薬はこの4種が主となっており、そのほかに難治性てんかんに対して、ゾニサミド、ラモトリギンなど多くの新薬が導入されて用いられている。

### References

- 1) Meijer JWA, Meinardi H, Binnie CD : The development of antiepileptic drugs. Discoveries in Pharmacology, vol. 1. (Parnam MJ, Bruinveis J eds.). Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, 1983, pp. 447-488
- 2) 山口成良：てんかんの治療史。精神医療の歴史 臨床精神医学講座 S1. (松下正明, 昼田源四郎 編) 中山書店, 東京, 1999, pp. 411-424