

レポート

日本脳神経外科学会第74回学術総会 (2015年10月14日～16日：ロイトン札幌他)

●ランチョンセミナー「脳神経外科医と症候性てんかん」

脳腫瘍や頭部外傷など脳外科が関わる 機会の多いてんかん診療について解説

座長：加藤天美氏(近畿大学医学部脳神経外科)

演者：飯田幸治氏(広島大学脳神経外科, 広島大学病院てんかんセンター)

てんかん診療における脳外科医の役割は外科治療だけに留まらず、てんかんの鑑別診断から薬物治療まで多岐にわたる。中でも、脳腫瘍、脳卒中、頭部外傷など脳器質病変と関連する症候性てんかんは、脳外科医が診療する機会も多い。このランチョンセミナー(大塚製薬(株), ユーシービージャパン(株)共催)では、広島大学脳神経外科の飯田幸治氏が登壇し、てんかん診療における脳外科医の役割をテーマに講演を行った。その概要を紹介する。

てんかんは中枢神経疾患であり、その診療は小児科、神経内科、精神科など様々な診療科による集学的治療が要求される。脳外科も、てんかん診療を担う診療科のひとつだ。

てんかん診療における脳外科の役割というと、手術のみを担当しているかのように思われがちだが、飯田氏は「てんかん診療における様々な場面で関わりを求められる」という。事実、広島大学病院で治療を受けているてんかん患者に「初回けいれん時にどの診療科を受診したか」を聞くと、4割以上が「脳外科」と回答している。

てんかんの発症原因を世代別にみると、中学生以下では先天性異常、感染症、外傷の順だが、青年期は外傷、中年期は脳血管障害が増え、高齢者では脳血管障害が7割以上を占める。つまり、「脳外科は全ての年齢の患者と関わる機会がある(飯田氏)」と言える。

◎症状や前兆で発作焦点は推定できる

てんかんは、基本的に「2回以上の非誘発性発作」であり、頭部外傷直後の急性発作などは区別される。ただし、1回目の非誘発性発作であっても、その後の再発リスクが高いと判断される場合は、1回目の発作でも薬物治療を開始する。飯田氏によると、脳外科の関与が求められるてんかんの診療では、後者が多いという。

てんかんは、発作症状や前兆からてんかん焦点をある程度推定することが

できる。これを発作症候学という。

たとえば、恐怖感、既視感、側頭葉てんかんと、口の自動症は内側側頭葉てんかんと関連が強い。一側性の体性感覚症状がある場合は、対側の頭頂葉てんかんが疑われる。

飯田氏は、「症候学と脳波診断と併せてしっかり診断する必要がある」と指摘。てんかん診療を行う場合、この両者に習熟する必要があるとする。

◎脳腫瘍てんかんの治療戦略を考える

てんかん治療の基本は、抗てんかん薬による薬物療法である。飯田氏は、脳外科が関わる頻度の高い「脳腫瘍」と「脳卒中」が関連するてんかんの薬物療法について解説した。

脳腫瘍てんかんの頻度は、腫瘍の悪性度によって異なる。海外報告によると、神経節膠腫のてんかん合併頻度は80～90%、低悪性度神経膠腫でも75%に上るといふ。一方で、転移性脳腫瘍では20～35%に留まる。

飯田氏によると、低悪性度の脳腫瘍はてんかん原性が強いことから、治療には強力な抗てんかん薬が必要になるという。一方で、高悪性度の脳腫瘍の治療では、まずは患者の生命予後を優先し、抗腫瘍剤の効果を阻害しない抗てんかん薬が推奨されるとした。

◎脳腫瘍の悪性度で治療戦略を変える

抗てんかん薬の中には、抗腫瘍剤の効果を減弱させる可能性のある「酵素

誘導薬」と、増強する可能性のある「酵素阻害薬」が含まれる。前者の代表的な薬剤にはカルバマゼピン、フェニトインなどが、後者にはバルプロ酸が挙げられる。海外研究でも、バルプロ酸と抗腫瘍剤の併用群は他の薬剤より生存期間が延長していたが、これは同剤の増強作用の影響と思われる。

また、いわゆる新規抗てんかん薬は抗腫瘍剤に影響しないとされる。レベチラセタム、ラモトリギン、ゾニサミド、トピラマートなどである。

飯田氏は、こうした薬剤の特徴を踏まえて、低悪性度神経膠腫には「第一選択薬：レベチラセタム、効果不十分例：バルプロ酸併用」、膠芽腫(高悪性度神経膠腫)には「第一選択薬：バルプロ酸、効果不十分例：レベチラセタム併用」という選択肢を提案した。

◎特に高齢者に多い脳卒中後てんかん

脳腫瘍と並んで脳外科の関わりが深い発作に「脳卒中後てんかん」がある。

脳卒中後てんかんの患者は高齢者が多いことから、飯田氏は「降圧剤など他の常用薬との相互作用の少ない抗てんかん薬を選択すべきだ」という。鎮静作用が強く、認知機能に影響のある薬剤も避けるべきだとした。

さらに飯田氏は自身の経験から、高齢者で問題となりうる副作用として、肝機能障害(バルプロ酸)、パーキンソン症候群(同)、難聴(カルバマゼピン)、骨粗鬆症(同)などを挙げた。

国内ガイドラインは、合併症の有無で推奨する薬剤を分けている。これに対して飯田氏は、「薬剤を途中で変更するのは難しい」として、特に高齢者の場合は最初から「合併症あり」の治療戦略でよいだろうとの考えを示した。

◎頭部外傷では心因性発作との鑑別を

さらに、脳外科と関わりが深い発作に「頭部外傷後てんかん」がある。頭部外傷後のてんかん発症は珍しいことでなく、疫学的には頭部外傷者の1～30%で発症する。国内のてんかん患者は約百万人と推計されるが、その5%に外傷の既往があると推定される。

飯田氏は、外傷後てんかんの治療で留意すべき点として、「後遺症として神経症状や認知機能の低下がある」、「被害者の場合はPTSD(外傷後ストレス障害)など精神症状が起きることも

ある」、「非てんかん性(心因性)発作も強く出現しうる」などを指摘する。

海外研究でも、難治性外傷後てんかんと診断された患者をビデオ脳波モニタリングで再検査したところ、35%が非てんかん性発作だったという。飯田氏は、無駄な抗てんかん薬治療を防ぐためにも、「効果のない治療をいつまでも引っ張ってはならない」と訴える。

◎国内のてんかん外科治療の判断基準

適切な薬物療法で効果が得られない場合は、外科治療の検討を始める。

国内ガイドラインは、「2～3種類の抗てんかん薬治療がなされていても発作が抑制できない状態(月1回以上が目安)が2年以上続く状態」を難治として、外科治療を推奨する。

さらに、手術適応を検討すべき種類のてんかんとして、「内側側頭葉てんかん(エビデンスレベルI)」、「器質病変が検出された部分てんかん(レベルIII)」などを挙げている。

後者については、「MRI(磁気共鳴画像)で病変部が明らかな場合」は、積極的な外科治療を推奨する。その一方で、MRIで画像所見が得られない場合には、慎重な判断を促している。

これに対して飯田氏は、MRI画像の所見通りに切除しても、必ずしも発作消失が達成できるわけではないと指摘。より多角的な検査を訴える。

◎多角的な診断で外科的治療の判断を

実際に飯田氏も、他院で器質病変の切除を受けたものの、発作消失に至らなかった患者を経験している。この事例では、飯田氏らがMEG(脳磁図)による焦点確認を実施した上で、腫瘍切除+海馬切除+側頭葉皮質切除を行い、発作消失を達成している。

さらに、MRIで画像所見が得られない場合でも、発作症候学、SPECT(単一光子放射断層撮影)、FDG-PET(ポジトロン撮影法)、MEGなどを用いた多角的診断によって、外科手術の検討も可能だという。事実、海外ではMEGとFDG-PETの相補的利用で高い発作消失を達成したとの報告もある。

脳外科は、てんかん診療におけるあらゆるレベルに関与している。飯田氏は、脳外科の適切な関与によって診療連携を進め、治療レベルを上げて患者に還元することが重要だと訴えた。

●ポスター発表「てんかん：薬物・緩和治療」より

学会期間中は、脳神経外科医領域における様々な研究課題をテーマとしたポスター発表が行われ、ここでも多くの参加者を集めた。本稿では、「てんかん：薬物・緩和治療」から3題のポスター発表の内容を紹介する。

当院における抗てんかん薬の使用状況～新規抗けいれん薬の使用状況を中心に～ 宮田五月氏^{1,2)}、小黒恵司氏¹⁾、渡辺英寿氏¹⁾ 1)芳賀赤十字病院脳神経外科, 2)自治医科大学脳神経外科

芳賀赤十字病院は、栃木県真岡市(人口約8万人)で二次救急拠点病院を担う医療機関である。宮田氏は、同院での新規抗てんかん薬の使用状況とそ

の治療成績について調査を行った。

調査対象は、2005年から2015年に新規抗てんかん薬(ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセ

タム)を処方されたてんかん患者91名。調査では、患者の年齢、性別、治療継続率、治療中の副作用などを調べた。

患者の背景をみると、高齢者が多いこと、てんかんの発症原因は脳血管性(特発性を除けば)最も多く、全体の4分の1を占めることがわかった。

発作のタイプを見ると、複雑部分発作が全体の6割を占めており、次に全般性強直間代発作などが占めていた。

◎新規抗てんかん薬の処方傾向を見る

まず、てんかん患者を対象とした各薬剤の処方数と治療継続率、副作用の発現率を確認してみた。

ガバペンチンの投薬を受けた患者は

8例(そのうち治療継続は6例)。副作用は1例(眠気)報告されている。

トピラマートの投薬を受けた患者は6例(そのうち治療継続は5例)。副作用は1例(めまい)報告されている。

ラモトリギンの投薬を受けた患者は26例(そのうち治療継続は13例)。副作用は13例(発疹6例、めまい3例、肝機能障害1例など)報告されている。

レベチラセタムの投薬を受けた患者は51例(そのうち治療継続は47例)。副作用は13例(眠気9例、白血球減少1例、妄想1例など)報告されている。

副作用のために治療薬の変更が必要となった患者は19例。変更後の処方内容(新規抗てんかん薬に限る)をみる

と、トピラマート2剤、ラモトリギン1剤、レベチラセタム6剤だった。

◎新規抗てんかん薬の単剤療法も検討

宮田氏は、新規抗てんかん薬4剤の中で単剤療法の適応を有するラモトリギンとレベチラセタムについて、その単剤治療効果も検討している。

ラモトリギン単剤投与群の50%治療反応率は85.7%。これに対して、レベチラセタム単剤投与群の50%治療反応

率は87.5%で、両剤ともに8割近い結果を示した。宮田氏は「いずれも高い有効性を示した」と評価する。

患者背景を詳しく見ると、ガバペンチン投与群は4剤の中で平均年齢が最も低く(39.6歳)、レベチラセタム投与群は平均年齢が最も高い(57.2歳)ことがわかった。この点について、宮田氏は「レベチラセタムは安全域・治療継続率が高く、特に高齢者で有効である可能性が認められた」と考える。

◎ラモトリギンは維持期への到達が鍵

宮田氏は、4剤の中で副作用発現率が最も高かったラモトリギンについても検討した。すると、副作用によって薬剤変更を必要とした患者(9例)の平均投与量は52.08mg/日で、同剤の推奨維持量(100~200mg/日)に到達していなかった。その一方で、ラモトリギンによる治療を継続していた患者群では、高い効果が確認されていた。

これらの結果から、宮田氏は「ラモトリギンの副作用は投与開始の初期に多く、維持量に到達すれば十分に効果は認められる」と指摘。他の抗てんかん薬で症状が改善しない時は、ラモトリギンに変更も推奨されると述べた。

レベチラセタムとラモトリギンの単剤療法についても、宮田氏は「非常に良い成績を示した」と高く評価した。

開頭術の周術期けいれん発作におけるレベチラセタム投与の検討 黒見洋介氏、市川優寛氏、古川佑哉氏、村上友太氏、山田昌幸氏、岩橋兼尚氏、織田恵子氏、神宮宇伸哉氏、岩味健一郎氏、岸田悠吾氏、佐藤拓氏、藤井正純氏、佐久間潤氏、齋藤清氏(福島県立医科大学医学部脳神経外科)

開頭手術の周術期における予防的な抗てんかん薬の必要性については、未だ議論の余地がある。黒見氏は、同院での開頭術患者を対象に、新規抗てんかん薬のひとつであるレベチラセタムのけいれん予防効果を検証した。

検討の対象は、2011年から2013年にかけて開頭術を施行され、事前に研究に承諾した患者(39名)とされた。

本検討では、手術当日を含めた周術期3日間は、ホスフェニトインナトリウムの静脈注射を全例に実施。経口摂取が可能になった時点で、レベチラセタム投与群(21名)または他抗てんかん薬(18名)群に無作為に割りつけた。

他抗てんかん薬群の患者には、てんかんの代表的治療薬であるカルバマゼピン(14例)、バルプロ酸(2例)、フェ

ニトイン(2例)が使用された。

本検討では、退院後も半年後、1年後、2年後とフォローを継続し、けいれん発作と有害事象の発症を調べた。

◎開頭術の発作発現率は全体の約2割

検討の結果、登録された39例のうち、2年間の観察期間中に発作を発症した患者は7例(17%)に上ることがわかった。レベチラセタム群で3例、他抗てんかん薬群で4例である。

詳しく見ると、レベチラセタム群では、①月3回の頻度でけいれん発作を発症(後に心肺停止)、②1年後にけいれん発作を1回のみ発症、③1年後に欠神発作を発症——が認められた。

これに対して、他抗てんかん薬群では、①術後と1年後に1回ずつけいれ

ん発作を発症、②術後に1回、半年後に1回、1年後に1回、2年後に2回の頻度でけいれん発作を発症、③3日後に顔面けいれんを発症、④半年後に1回発作を発症——が認められた。

◎副作用は肝障害/意欲低下/うつなど

開頭手術の内容は、髄膜腫、未破裂動脈瘤、膠芽腫、転移性脳腫瘍、STA-MCA吻合術、線維性異形成、非定型性星細胞腫、くも膜下出血などだった。

これに対して、けいれん発作を発症した7例の内訳は、未破裂動脈瘤3例、膠芽腫2例、髄膜腫2例だった。うち膠芽腫1例が心肺停止で死亡しているが、他に死亡例はなかった。

観察期間中に発生した副作用を見ると、レベチラセタム群では、軽度の肝障害(7例)、うつ症状(1例)、内服中止後うつ症状(1例)、意欲低下(1例)、めまい(1例)が認められた。

一方で、他抗てんかん薬群では、軽度の肝障害(4例)、眠気(1例)、重症

型薬疹(1例)が認められた。これらの副作用は、全てカルバマゼピン投与例で起きていた。

◎開頭術そのものに発作のリスクが?

検討結果について、黒見氏は「症例数は少ないが、レベチラセタム群と他抗てんかん薬群の間に発作抑制効果の明らかな差はない」との見解を示した。

今回の検討では、未破裂動脈瘤や髄膜腫の患者でも術後けいれん発作が認められており、黒見氏は「開頭術そのものに術後けいれん発作の発症リスクがあると考えられる」とする。

副作用を見ると、カルバマゼピン投与群における副作用が目立つ。黒見氏によると、皮膚科への入院が必要な重症型薬疹も1例認められたという。

レベチラセタムについては、「重大精神疾患などがなければ重篤な副作用を起こす可能性も低く、術後けいれん発作のコントロールに有用である可能性が示唆された」と評価した。

けいれん重積発作に対するフェノバルビタールとホスフェニトインの有効性・安全性に対する無作為比較試験

松本 学氏^{1,2)}、加藤頼子氏¹⁾、岩瀬史明氏¹⁾、井上潤一氏¹⁾、横田裕行氏²⁾

1)山梨県立中央病院救命救急センター、2)日本医科大学付属病院高度救命救急センター

けいれん発作でも、発作が長時間続く状態をけいれん重積状態とする。時間については諸説あるが、現在は「5分以上続く発作」と定義される。

国内では、けいれん重積状態に使用できる静注剤として、フェノバルビタール(PB)、フェニトイン(PHT)、そしてPHTのプロドラッグのホスフェニトイン(FPHT)の3剤が承認されている。松本氏によると、3剤の明確な選択基準はなく、現場の判断で使い分けられているのが現状だという。

過去の研究から、ジアゼパム(DZP)+PHT併用とPB単剤とで治療効果に差はないとされる。しかし、FPHTとの比較は十分に検討されてない。

そこで松本氏は、薬剤選択の参考と

なるべき科学的根拠を構築できないかと考え、2剤の直接比較を実施した。

◎けいれん重積に対する有用性を検証

本検討では、けいれん重積で同院に救急搬送された患者を(本人または代諾者の同意を得た上で)FPHT群とPB群の2群に無作為に振り分け、急性期の治療効果と有害事象(気道異常、循環抑制、人工呼吸)を検証した。

最終的な患者数は84例。うち、44例がFPHT群に、40例がPB群に組み入れられた。患者背景を見ると、PB群で全身性けいれんが、FPHT群で部分発作が多い傾向が認められたが、それ以外では明確な差は認められなかった。

本研究では、①けいれん発作が持続

中であればジアゼパムの投与後に登録薬(FPHTまたはPB)を投与、②発作間欠期(意識障害は継続)であれば直接登録薬を投与した。松本氏によると、参加患者の多くは②に該当した。

◎けいれん再発抑制率はPBが上回る

検討の結果、主要転帰である「治療後24時間以内におけるけいれん再発率」については、FPHT群25%、PB群8%で、FPHT群のけいれん再発率が統計学的有意に高い結果となった。

副次転帰の有害事象を見ると、気道異常、循環抑制、人工呼吸の必要性のいずれにおいても、FPHT群とPB群の間に有意差は認められなかった。

松本氏は、薬以外にも主要転帰を左右する因子がないかを検証した。すると、有意ではないものの、けいれんの持続時間と急性症候性発作がけいれん再発に関与する傾向が認められた。

そこでこの2つの項目を用いて補正

解析を行ったところ、PB群の24時間のけいれん再発のオッズ比は0.21で、有意に低いことがわかった。

◎今後は長期的な予後への影響も検討

今回の試験結果について、松本氏は「けいれん重積患者におけるけいれん再発率はPB投与群が有意に低く、有害事象はPB投与群とFPHT投与群の間に有意差はなかった」とした。

ただし、本研究をもってFPHT群の有用性が否定されるわけではないという。特に再発リスクが低い患者に対しては、意識減損を伴わないFPHTは「意識障害の程度を観察できる(急性症候性発作の見逃しを防ぐ)」意味でも、選択肢のひとつになると結論づける。

今後の展望として、松本氏は「(より長期的な)予後に対する影響など未解明な部分が残された」と指摘し、さらなる研究が必要との考えを示した。

■好評既刊

SLEEP AND EPILEPSY

睡眠とてんかん

その密接な関連性

千葉 茂 編著

(旭川医科大学医学部精神医学講座教授)

●A4判 103頁 定価：本体3,700円+税 2015年1月刊 ISBN978-4-89801-510-0 消費税の変更に伴い、定価は変動します。

(株)ライフ・サイエンス 〒150-0001 東京都渋谷区神宮前5-53-67 コスモス青山 TEL03-3407-8963 <http://www.lifesci.co.jp/>