

神経内科医としてのてんかん診療

重藤 寛史*

要旨：てんかんは総人口の約1%が罹患するありふれた疾患である。てんかん診断のためには発作症候を知り、正しい脳波判読をすることが大切である。治療の基本は抗てんかん薬治療であり、ここ数年で日本での処方が可能となった新規抗てんかん薬もふくめ副作用や相互作用を良く知って処方する必要がある。一方、海馬硬化を有する側頭葉てんかんなど、早めに外科治療を考慮すべきてんかんもある。成人てんかん患者は就労、結婚、妊娠・出産、合併疾患など様々な要因をもっている。本総説では新規抗てんかん薬、てんかん手術、女性のてんかん、高齢者のてんかん、などのトピックもふくめ神経内科医として必要なてんかん診療の基本を概説する。

(臨床神経 2011;51:661-668)

Key words：てんかん、新規抗てんかん薬、てんかん外科、女性、高齢

はじめに

てんかんは100人に1人弱存在する有病率の高い疾患で日本には約100万人の罹患患者がいるといわれている。幼児から高齢者まであらゆる年齢に分布し、原因も遺伝性のもから脳挫傷や脳梗塞など後天性の要因まで様々である。てんかん診療においては、正しい診断をつけることが重要であり、それが正しい治療につながる。小児とことなり成人発症のばあいは「てんかんが治っていく」ことは非常に少なく、服薬を一生続けることの方が多い。妊娠可能年齢の女性や、仕事をしている人への服薬指導、高齢発症てんかんの診断・治療など成人科ならではのてんかん治療も存在する。日本では2006年以降4剤の新規抗てんかん薬が発売され、難治性てんかんに対する治療薬の選択肢が増えた。また2010年、日本神経学会によるてんかん治療のガイドライン¹⁾が作成され、現時点で望ましいてんかん診療の指針が示された。本稿ではてんかんの診断をふくめ、神経内科医としてのてんかん診療のポイントを概説する。

てんかんか否か

てんかんは「大脳神経の過剰な発射により反復性の発作を生じる慢性の脳疾患」であり、「大脳神経の過剰な発射ではない」、「慢性・反復性でない」状態は「てんかん」ではない。アルコール離脱、薬物誘発、睡眠不足、低血糖、脳卒中などによる単回の急性症候性けいれん発作 (provoked seizure) はてんかんの定義からはずれる。てんかんと区別が必要な疾患は、失神、心因発作、脳卒中関連の発作、アルコール関連の発作をふ

くむ中毒症状、低血糖による意識障害、睡眠時行動異常、不随意運動などである¹⁾。

失神との鑑別には循環機能検査、自律神経機能検査、脳波検査に加え、症状の間診が重要である。失神では脳虚血に由来するけいれんをとまなうことがあり、長いばあいは10秒以上続く。強直に左右差があったり、舌を噛んだりしているばあいはてんかんの可能性が高いが、強直やけいれんがあるからという理由のみでてんかんと診断してはならない²⁾³⁾。心因発作では、頸部や体幹を回旋させる運動や手足を複雑に動かす運動が出現と消失をくりかえしたり、まったく動かずに無反応であったりする¹⁾⁴⁾。発作中にこちらの指示にしたがえる、発作中に閉眼している、などはてんかん発作との鑑別点になるが、てんかん部分発作重積のように発作症状が同じ運動発作のくりかえしであったり、非けいれん性てんかん重積のように症状が眩暈や意識混濁だけであったりするばあいは心因性の発作との区別がつきにくい^{5)~7)}。診断に迷う時は症状発現時の脳波検査が必要となる⁷⁾⁸⁾。心因性の発作で注意する点は、真のてんかん発作を有している人が、心因発作も合わせ持っていることがあり、一つの発作が心因性の発作であったとして、その他すべての発作を心因発作と決めつけないようにすることである。また心因性の発作は本人の意志でおこなっているわけではなく、患者も無意識の動作に困惑していることを念頭において診療に向き合うことが必要である。睡眠に関連した事象もてんかんととの鑑別を要する。睡眠時無呼吸に起因するいねむりは、意識消失発作と鑑別を要し、レム睡眠行動異常や睡眠時遊行症など睡眠時の行動異常は、てんかん発作、中でも睡眠中に生じやすい前頭葉てんかんと鑑別を要する⁹⁾¹⁰⁾。

てんかんの診断に脳波は必須である。てんかん性放電とまちがわれやすいものに睡眠時頭頂部鋭波、睡眠時後頭部陽性

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]
九州大学大学院医学研究院神経内科学
(受付日：2011年6月7日)

Table 1 てんかん, てんかん症候群および関連発作性疾患の国際分類 (1989年).

1. 局在関連性	
1.1 特発性 (年齢関連発症性) 中心・側頭部棘波良性小児てんかん 後頭部突発波小児てんかん 原発性読書てんかん	1.2 症候性 小児慢性進行性持続性部分てんかん 側頭葉てんかん 前頭葉てんかん 頭頂葉, 後頭葉
1.3 潜因性	
2. 全般性てんかん, 症候群	
2.1 突発性 (年齢関連発症性) 小児欠神発作 若年ミオクローニーてんかん	2.2 潜因性あるいは症候性 ウエスト症候群 レノックス・ガストー症候群
2.3 症候性	
3. 局在関連性か全般性か判別できないてんかんおよびてんかん症候群	
4. 特別な症候群	
4.1 状況関連発作 熱性けいれん, 孤発性けいれんあるいは孤発性てんかん重積 アルコール, 薬剤, 妊娠中毒, 高血糖などの急性の代謝異常, 中毒	

鋭一過波 (positive occipital sharp transient of sleep : POSTS), 全般性徐波など覚醒度が下がった時に出現する波形, 電極の接触不良によるアーチファクト, 筋電図や心電図などの記録への混入, 14 & 6Hz 陽性群発波や小鋭棘波 (small sharp spikes : SSS) などてんかん性放電に形が類似するものがある. 詳細は他書に任せるが, 脳波を正しく判読できることが必須であり, 判読を誤ると非てんかん性発作をてんかんと誤診したり, てんかんの分類をまちがえて不適切な投薬をすることとなる. 睡眠脳波もふくめ何度脳波計測をおこなっても脳波異常が出現しないばあいは, 2~3日かけて長時間ビデオ脳波モニタをおこない, てんかん性異常の有無を判断することも必要である⁸⁾.

画像検査も必須であり, 部分てんかんがうたがわれる時はMRIをおこなう. 海馬の硬化や変形・萎縮をみるためには海馬軸に平行な断面および冠状断のFLAIR (fluid attenuation inversion recovery) 画像が有用である. てんかんを生じやすい良性脳腫瘍 (神経節腫瘍 ganglioglioma, 胚芽異形成性神経上皮腫 dysembryoplastic neuroepithelial tumor : DNT) や脳血管異常 (海綿状血管腫), 大脳皮質形成障害 (局所皮質異形成, 結節性硬化症, 異所性灰白質など), 脳卒中や外傷性変化の瘢痕, を確認するためにも解像度の高いMRIが必要である. MRIに異常がみとめられないばあいでも脳血流シンチグラムで局所的な血流低下がみとめられることがあり参考になる.

抗てんかん薬治療

てんかん (症候群) の分類を診断するには国際抗てんかん連盟 (The International League Against Epilepsy ; ILAE) が1989年に提言した分類¹¹⁾ (Table 1) をもちいるとわかりやすい. 思春期~成人発症のてんかんは主に症候性局在関連てん

かん (部分てんかん) と特発性全般てんかんである. 発作症候, 脳波および画像検査は必須であるが, 周産期障害, 熱性あるいは非熱性けいれん, 家族歴の有無, 現病歴などの詳細な問診もてんかん分類の診断に必要である. 全般てんかんか部分てんかんか, 部分てんかんならば脳のどの局在であるのか, 発症年齢や脳波所見に共通した特徴的所見をもつ症候群に属するものなのか, 変性疾患やチャネル異常が背景にないか, など解剖学的局在および, それをもたらし病因を常に考えて神経学的診察をおこなうこともてんかん診断にとって重要である.

部分てんかんではカルバマゼピンが第一選択薬であり, 全般てんかんではバルプロ酸が第一選択薬となる. カルバマゼピンには薬疹, γ -GTP上昇, 白血球減少, 低ナトリウム血症など, バルプロ酸には眠気, 高アンモニア血症, 血小板減少, 体重増加などの副作用がある. カルバマゼピンは投与初期から維持量の400mg/日以上を投与するとふらつきやめまいを生じることが多いので, 十分に説明して投与開始するか, 100~200mg/日から開始して血中濃度や副作用をみながら数週おきに漸増する方がよい. バルプロ酸は催奇形性が高く, 後述するように妊娠可能年齢の女性に投与するばあいは十分な説明が必要である. これら第一選択薬の効果がなければあいは, てんかんの診断が正しいか, きちんと服薬できているか, 十分量投与しているか, をもう一度検討する. 抗てんかん薬が定常状態になるには半減期の5倍の時間がかかることや, 発作頻度をみるに十分な観察期間をとっているかに留意して, それでも十分な効果がえられていないと判断される時には他剤への変更や併用が必要となる.

多剤併用をおこなうばあいは, 使用する薬剤の作用機序や他剤との相互作用を念頭において処方する必要がある. 作用機序はTable 2に示した通りで, なるべく作用の異なるものを組み合わせる¹²⁾¹³⁾. 相互作用に関しては肝臓酵素チトクローム P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 など) およびグル

Table 2 抗てんかん薬の作用メカニズム.

	PHT	CBZ	VPA	ZNS	PB	BZP	ESM	GBP	TPM	LTG	LEV
Na	+++	+++	++	++	++	+		+	++	+++	
K		+	+						+		
Ca T 型 P/Q 型 N 型 L 型	+		+	++	+	+	+++	+		+	+
GABA-A を介する Cl 励起 受容体を介しない GABA 増強	+	+	++		++	+++		++	++		+
グルタミン酸抑制		+	+	+	++			+	++	+	
炭酸脱水酵素阻害									+		
シナプス小胞放出抑制											+++

PHT: フェニトイン, CBZ: カルバマゼピン, VPA: バルプロ酸, PB: フェノバル, BZP: ベンゾジアゼピン
 ESM: エトスクシמיד, GBP: ガバベンチン, TPM: トピラマート, LTG: ラモトリギン, LEV: レベチラセタム
 +++: Main effect, ++: probably effective, +: tentatively effective 文献 12)13) より改変

Table 3 難治性部分てんかんに対する併用療法の効果 (50% 以上発作が減少した患者のプラセボ群に対するオッズ比).

	症例数	有効性のオッズ比 (95% CI)	中断率のオッズ比 (95% CI)
ガバベンチン	997	1.93 (1.37-2.71)	1.05 (0.68-1.61)
トピラマート	1312	2.85 (2.27-3.59)	2.26 (1.55-3.31)
ラモトリギン	1243	2.71 (1.87-3.91)	1.12 (0.78-1.61)
レベチラセタム	1023	3.81 (2.78-5.22)	1.25 (0.87-1.80)

Cochrane Database Syst.Rev 2000 ~ 2008 文献 16 ~ 19) より

クロン酸転移酵素 (GT) での代謝が重要であり, これらの誘導作用を持つカルバマゼピン, フェニトイン, フェノバル, プリミドン, バルプロ酸, ゾニサミド, ベンゾジアゼピン, トピラマート, ラモトリギンの濃度を低下させる. フェニトインはテグレトールの濃度を低下させる. バルプロ酸は薬物代謝酵素の阻害によりフェノバル (酸化阻害), ラモトリギン (グルクロン酸抱合阻害), テグレトールの代謝産物 (CBZ-10, 11 epoxide から CBZ-diol への代謝阻害) の濃度を上昇させる¹⁴⁾.

複数回の発作がおこる, あるいは一回の発作でも脳波異常や画像異常のあるばあいは抗てんかん薬を開始するのが原則であるが, 神経内科の対象となる 15 歳前後以降に発症したばあいは, 受験, 就労, 運転免許, 結婚, 妊娠出産などの要因があり, てんかん発作がおこること以外に, 抗てんかん薬を服薬していること自体が不利になることもある. 発作回数も数年に 1 度というものから毎週というものまであり, 患者の生活にとって何が優先されるかをよく話しあって服薬や服薬内容を決める必要がある. また, 新規抗てんかん薬は従来薬に比べて薬価が高く, 5 倍からはあいいによっては 20~30 倍の薬代を払う必要が生じてくる. この点を患者によく説明すること, 通院医療費公費負担など公的援助の存在も伝えておく必要がある.

新規抗てんかん薬

2006 年ガバベンチン, 2007 年トピラマート, 2008 年ラモトリギン, 2010 年レベチラセタム, と 2006 年以降日本では 4 種類の新規抗てんかん薬が使用できるようになった. これらの薬剤は欧米その他アジア諸国では 1990 年代から使用されており, その効果や副作用に関して多くの使用経験が蓄積されている. カルバマゼピン, バルプロ酸, フェニトインなど従来薬が主にナトリウムチャンネルに作用するのに対して, 新規抗てんかん薬は, Table 2 に示すように, それ以外の作用をもっている. またラモトリギンの抗うつ・安定作用や¹⁵⁾, トピラマートの片頭痛予防作用など, てんかん以外の症状に有効な作用を併せ持つものもある. これら新規抗てんかん薬の単剤使用は日本では保険上認可されておらず, 現時点で他の抗てんかん薬との併用療法のみ認可されている. 難治性部分てんかんに対するこれら新規抗てんかん薬の併用療法の効果に関して, プラセボを対照に発作の 50% 減少率で比較した研究では, 有効性はレベチラセタム > トピラマート > ラモトリギン > ガバベンチンの順に高かったが, 副作用あるいは無効なために中断した割合はトピラマート > レベチラセタム > ラモトリギン > ガバベンチンの順に高かった^{16)~19)} (Table 3). しかしカルバマゼピンやバルプロ酸に対してこれら新規抗てんかん薬の有効性に大きな有意差があるわけではなかった²⁰⁾.

新規抗てんかん薬は副作用や相互作用が少ないと考えられているが、留意すべき副作用や相互作用は存在する。ガバペンチンは眠気をきたす点、腎障害者で濃度が上がりすぎる点とミオクロヌスを増悪させるばあいがある点に注意を要する²¹⁾²²⁾。トピラマートは投与初期に頭が回らない、気分が重い感じがするなどの中枢神経系副作用が2割に生じるという報告がある²³⁾。尿管結石、体重減少、発汗減少などを生じうる。腎障害者では濃度が上がることに注意が必要である。ラモトリギンでは薬疹などの皮膚症状を3~6%に生じ、とくに投与開始時と増量時に出やすい²⁴⁾。バルプロ酸との同時投与で濃度が上昇し皮膚症状も出やすくなるので注意が必要である。レベチラセタムは、てんかん重積の既往がある人や、精神疾患や知能障害のある難治性てんかん患者に投与するばあい、敵意(2.3%、プラセボ群0.9%)や情動不安(1.7%、プラセボ群0.2%)といった精神症状が発現することがある²⁵⁾。相互作用に関しては、バルプロ酸のグルクロン酸抱合阻害によりラモトリギン濃度が2倍前後に上昇する点にもっとも注意する必要がある。トピラマートも酵素阻害によりフェニトインの濃度を上昇させる¹⁴⁾。ガバペンチンとレベチラセタムは他剤との相互作用をほとんど考慮する必要が無く、併用薬として使用しやすい。

神経内科で診る頻度の高いてんかん

神経内科で診る機会の多い、側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、若年ミオクロニーてんかんに関しては、その特徴をしっかりと頭に入れておく必要がある。

a) 側頭葉てんかん：側頭葉内側の辺縁系にてんかん性放電が生じると精神症状(不安)や自律神経症状(吐き気)が発作前兆として生じる。一方、側頭葉外側にてんかん性放電を生じると、幻聴、錯覚、言語障害など新皮質の症状が前兆として出現する。運動野にてんかん活動が達しないばあいにけいれんは生じず、意識の減損・消失と自動症(口をもぐもぐさせたり、手をもぐもぐ動かしたりという一見自然な運動)が生じる。脳波で前側頭部局在異常の有無(棘や鋭波とはかぎらず徐波活動のみのこともある)、脳MRIで海馬の変形・萎縮や海馬硬化の有無をしらべる。部分てんかんなのでカルバマゼピンが第一選択となるが、2剤以上の抗てんかん薬を分量使用しても望むような効果がえられない時や海馬に異常がある時は、てんかん手術の適応がないかを検討する。

b) 前頭葉てんかん：前頭葉は内側、外側、底面に分けて症状を考える。内側にある補足運動野のてんかん性活動ではフェンシングで剣を出した時のような肢位をとる発作、同じく内側にある帯状回の活動では自律神経症状を生じる。底面である眼窩回の活動では嗅覚前兆や側頭葉てんかんと同様の自動症を生じる。外側の弁蓋部では流涎、上腹部不快感、同じく外側の一次運動野では対側の強直発作が出現する。前頭葉は左右半球の結びつきが強く電氣的活動も半球間ですぐ伝達してしまうので、脳波でてんかん性活動が前頭葉由来のものか、全般性のものなのか鑑別が困難なこともある。また、前頭

葉や頭頂葉を起源とする発作は睡眠時に生じることが多く、全般性発作の中にも睡眠時に出現しやすいものがあり鑑別を要する。前頭葉てんかんは脳波に異常が出ないことが多く、脳MRIでも異常をみつけにくいことが多い。部分てんかんなのでカルバマゼピンが第一選択となる。

c) 若年ミオクロニーてんかん：思春期発症。覚醒後の午前中に両上肢が非対称性にびくりと瞬間的に動く(ミオクロヌス)。時にそれが全般化してけいれん発作を生じる。全般化けいれんをおこしてはじめて病院を受診し、脳波検査でてんかんと診断されることが多い。ミオクロヌスは朝に生じることが多く、朝ごはんで箸を飛ばしたことがないか、コップの水が飛び出たことがないかを問診すると良い。脳波では全般性の多棘徐波をみとめる。バルプロ酸が第一選択薬であり症状・脳波異常とも消失するが、ミオクロヌスが一侧に強いと部分てんかんと診断され、カルバマゼピンを処方されてかえって症状が増悪することがあり注意を要する²⁵⁾。また、服薬により何年も発作・脳波異常が抑制されていても、服薬を中止すると再出現することが多い。

女性とてんかん

生理周期がてんかん発作の出現に影響をおよぼすことが女性てんかん患者の1/3から1/4に存在し、月経てんかんといわれる。エストロゲンがけいれん閾値を下げるのに対してプロゲステロンはけいれん閾値を上げるため、この2者のバランスで生理開始前後や排卵期に発作閾値が下がると推察されている²⁶⁾。無排卵性月経や月経期間の体調不良により発作閾値が下がることもあり、女性の患者さんには生理周期と関係があるかを問診して、発作が多くなる時期が予見できるならばその期間のみ抗てんかん薬を増量してみるとよい。

妊娠可能年齢の女性患者にとって抗てんかん薬の催奇形性が非常に不安な要素である。口唇裂、口蓋裂、二分脊椎、心奇形といった奇形発生は一般人口では2~5%であるのに対し、妊娠第1期(0~12週)に抗てんかん薬を服薬していたばあいは4~10%になるといわれている²⁷⁾。多剤併用になると催奇形性はいっそう高率となるため単剤投与が望ましい²⁸⁾²⁹⁾。また単剤でも用量が増えると催奇形性が高まるという報告があり、可能なかぎり最少用量での投与とする³⁰⁾。バルプロ酸を服薬していた母から生まれた児の3歳時点での知能が、他の抗てんかん薬を服薬していたばあいに比べて低下しているという報告があったが、この報告ではバルプロ酸の量が1,000mg/日以下では有意差が出ておらず、解釈に注意を要する³¹⁾。日本人に関してはバルプロ酸1,000mg/日以下、血中濃度70μg/ml未満では奇形は増化しないが、バルプロ酸とカルバマゼピンの併用、フェニトイン、フェノバル、プリミドンの組み合わせで催奇形性が高まるという報告がある³²⁾。また抗てんかん薬服薬で神経増殖に必要な葉酸が低下することが知られており、妊娠がわかる前から葉酸の服薬を開始する必要がある³³⁾。これらを総合すると、①抗てんかん薬はなるべく単剤投与で、②最少投与量とし、③バルプロ酸を投与しなければ

Table 4 主治医の診断書または臨時適性検査を踏まえた免許の拒否などの判断基準.

A. 許可される場合	
1.	過去に5年以上発作がなく今後発作がおこるおそれがない.
2.	発作が過去2年以内におこったことがなく、今後X年であれば発作がおこるおそれがない (X年後にも診断書または適正検査).
3.	1年の経過観察後、発作が意識障害および運動障害をともなわない単純部分発作にかぎられ、今後症状の悪化のおそれはない.
4.	2年間の経過観察後、発作が睡眠中にかぎっておこり、今後症状の悪化のおそれはない.
B. 保留または停止 (○カ月間)	
5.	「1年の経過観察後、発作が意識障害および運動障害をともなわない単純部分発作にかぎられ、今後症状の悪化のおそれはない」とはいえないが、6カ月 (○月) 以内に「1年の経過観察後、発作が意識障害および運動障害をともなわない単純部分発作にかぎられ、今後、症状の悪化のおそれはない」と診断できることが見込まれる.
6.	「2年間の経過観察後、発作が睡眠中にかぎっておこり、今後症状の悪化のおそれはない」とはいえないが、6カ月 (○月) 以内に「2年間の経過観察後、発作が睡眠中にかぎっておこり、今後症状の悪化のおそれはない」と診断できることが見込まれる.
7.	「過去に5年以上発作がなく、今後発作がおこるおそれがない」とはいえないが、6カ月 (○月) 以内に「過去に5年以上発作がなく、今後発作がおこるおそれがない」と診断できることが見込まれる.
8.	「発作が過去2年以内におこったことがなく、今後X年であれば発作がおこるおそれがない」とはいえないが、6カ月 (○月) 以内に「発作が過去2年以内におこったことがなく、今後X年であれば発作がおこるおそれがない」と診断できることが見込まれる.
C. 拒否または取消し	
9.	上記以外
	過去2年以内に発作をおこした
	今後発作をおこすおそれがある

らないばあいは1,000mg以下、血中濃度70µg/ml未満に設定する、④上記併用はとくに避ける、⑤葉酸を服薬する、というのが望ましい処方となり、服薬の整理がきちんとついた状態で計画的に妊娠を試みる必要がある。

妊娠、出産という、出産後のことを忘れがちであるが、出産後の育児は睡眠不足や睡眠リズムの障害、育児のストレスなど、発作を誘発しやすい要因が多い。発作、とくに入浴中の発作に気付いてくれる人、服薬の管理をしてくれる人、育児を手伝ってくれる人、など母親を支えてくれる人々の存在が必要である。妊娠前の段階で、服薬調整もふくめ多くの人々のバックアップが妊娠・出産・育児にむけて必要であることをよく話しあっておく必要がある。

てんかんと運転免許

てんかんであることが以前は運転免許取得の欠格事項であったが2002年の道路交通法改正により相対的欠格事項になった。Table 4に診断項目を示す。かなり複雑な表現があるが、要は服薬あるいは未服薬で2年以上発作が無く、1年以上の経過観察で発作が意識障害および運動障害をともなわない部分発作や、2年以上の経過観察で睡眠中にのみおこる発作のはあい、第1種運転免許は許可される。大型免許および第2種免許は投薬なしで過去5年間発作が無く今後も再発のおそれが無いばあいにかぎって許可される。判断は警察がおこない、診断書を作成した医師に責任がおよぶことは無いが、重大な事故をおこさないためにも、そしてきちんと服薬して発作がない状態で免許を取得できている患者のためにも、てんかん患者の運転免許の取得、更新などについての適正な運用が求められる。

高齢てんかん患者

てんかんの発症率は高齢で増加し、元々てんかんを有する人の高齢化と合わせて高齢者のてんかん罹患率は増加する³⁴⁾。1997年のアメリカ合衆国からの報告では65歳以上の活動性てんかんの罹患率は1.5%で、65歳未満の成人の2倍であった³⁵⁾。日本で65歳以上の人口は急峻に増加し、総人口に占める高齢者の割合はアメリカ合衆国にくらべてはるかに高い³⁶⁾。高齢てんかんの罹患率を単純に1.2%として計算すると、日本における65歳以上の高齢てんかん患者数は2010年に35.3万人であったものが2030年には43.9万人に増加する。高齢者では肝機能・腎機能が低下していることや、アルブミンが低下していること、すでに他疾患に対する投薬がなされていることが多く、抗てんかん薬の濃度が非高齢者にくらべて高くなる可能性があり、眠気やふらつきといった副作用も出やすいため、少量の抗てんかん薬で開始し徐々に増量する必要がある。部分てんかんが大部分なのでカルバマゼピンが第一選択となるが、副作用や他疾患薬との相互作用を考え、新規抗てんかん薬の投与も考慮する³⁷⁾。高齢者では認知症との合併や鑑別も重要となる。ものわすれを主訴に来院した人に記憶検査をおこなっても異常がなく、家族の話しをよく聞くともものわすれにむらがあったり、上記側頭葉てんかんの症状で記載した自動症のような症状がみられたりすることがある。これは一過性てんかん性健忘と呼ばれ、非けいれん性てんかん、あるいは非けいれん性てんかん重積をおこしていたり、てんかん発作後朦朧状態が遷延している状態と考えられている。脳波と詳しい問診をおこない認知症と鑑別する必要がある³⁸⁾。

てんかんの外科治療

抗てんかん薬1剤目で発作が無くなる確率は5~6割, 2剤目の追加あるいは2剤目への変更でこの確率は6~7割に増加するが, 3剤目以降は改善率があがらない³⁹⁾⁴⁰⁾. てんかん診断が正しくなされているのを前提に, 2年以上, 2種類以上の適切な抗てんかん薬をもちいても満足な発作コントロールがえられないてんかんは難治性と定義され, てんかん外科手術の適応がないか検討する必要がある⁴¹⁾. ただし, 海馬硬化をともなう内側側頭葉てんかんや限局性器質病変がはっきりしているもの, てんかんが小児の発達の妨げになるばあいは2年を待たずに手術を考慮する⁴²⁾⁴³⁾. 治療成績はてんかん原性領域の部位によってことなり, 症例20例以上, 追跡5年以上の切除術の報告を集めたメタ解析において, 発作が消失する率は側頭葉で66%に対し, 前頭葉では27%と低い⁴⁴⁾. 側頭葉切除術をおこなっても抗てんかん薬を完全に中止できるのは14% (11~17%; 95CI) であり, 50% (45~55%) が単剤, 33% (29~38%) が多剤を術後も必要とするというデータがあり, 患者に術後も服薬が必要である可能性が高いことを説明する⁴⁵⁾. てんかん手術においては, てんかん原性領域がどこにあるかを術前にどれだけ絞りこめるかが重要であり, 長時間ビデオ脳波モニタをおこなって, てんかん発作の症候, 発作間欠期および発作時の脳波を捉えることが重要である. またポジトロンCT (PET), 脳磁図 (MEG), ベンゾジアゼピン受容体SPECT (IMZ-SPECT) はてんかん手術をおこなうことを前提に保険適応がなされており, これらの情報を合わせて総合的にどのような外科手術をおこなうかを計画することが大切である.

2010年7月に迷走神経刺激法が日本で保険適応となった. ペースメーカーと同じようなデバイスを左胸部に埋め込み, そこから左頸部の迷走神経を刺激し発作の軽減を図る装置で, 難治性部分てんかんに対しては装着3カ月で3割, 1年後以降で4割の発作減少がみられている^{46)~49)}. 難治性で脳切除術の適応が無いてんかん疾患の緩和治療として期待されている.

おわりに

日本では新規抗てんかん薬がつつぎと使用可能になり, 副作用や相互作用の少ない合理的な多剤併用を目指すことが可能になってきた. てんかん外科においては迷走神経刺激という新たな治療が保険適応になった. 高齢てんかん患者が増加しつつあり, 小児科でのキャリアオーバー患者も成人科である神経内科を受診する機会が多くなっている. このような状況の中で正しいてんかん診断と患者が納得する治療を提供するための知識をもった神経内科医はまだ不足している. 脳科学的にも興味深い分野であり, 今後ともてんかんを得意とする神経内科医が増加することが望まれる.

文 献

- 1) 日本神経学会監修「てんかん治療ガイドライン」作成委員会, 編. てんかん治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010.
- 2) Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, et al. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 2009;132:2630-2642.
- 3) Perrig S, Jallon P. Is the first seizure truly epileptic? *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:2-7.
- 4) Seneviratne U, Reutens D, D'Souza W. Stereotypy of psychogenic nonepileptic seizures: insights from video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2010;51:1159-1168.
- 5) Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:73-79.
- 6) Hughes JR. Absence seizures: A review of recent reports with new concepts. *Epilepsy Behav* 2009;15:404-412.
- 7) 松山友美, 重藤寛史, 佐竹真理恵, 高齢初発非けいれん性全般てんかん重積状態の1例. *臨床神経学* 2011;51:43-46.
- 8) 重藤寛史, 吉良潤一. てんかんのビデオ脳波モニタ. *医学のあゆみ* 2010;232:1050-1055.
- 9) Derry CP, Harvey AS, Walker MC, et al. NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep* 2009;32:1637-1644.
- 10) Siclari F, Khatami R, Urbaniok F, et al. Violence in sleep. *Brain* 2010;133:3494-3509.
- 11) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
- 12) Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000;41:1364-1374.
- 13) Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs- Rational polytherapy? *Seizure* 2011;20:369-375.
- 14) Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:271-279.
- 15) Thompson AW, Miller JW, Katon W, et al. Sociodemographic and clinical factors associated with depression in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14:655-660.
- 16) Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, et al. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD001415.
- 17) Jette N, Hemming K, Hutton JL, et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD001417.
- 18) Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-

- on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD001909.
- 19) Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, et al. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001901.
 - 20) Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol* 2006;19:175-180.
 - 21) Asconapé J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 2000;41:479-481.
 - 22) Zhang C, Glenn DG, Bell WL, et al. Gabapentin-induced myoclonus in end-stage renal disease. *Epilepsia* 2005;46:156-158.
 - 23) Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2009;14:202-209.
 - 24) 兼子 直, 井上有史, 鮫島正文ら. てんかん患者を対象としたラモトリギン錠の使用成績調査. *新薬と臨床* 2011;60:431-457.
 - 25) Perucca E, Gram L, Avanzini G, et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5-17.
 - 26) Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008;17:151-159.
 - 27) Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:126-132.
 - 28) Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33:145-158.
 - 29) Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81:1-13.
 - 30) Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-198.
 - 31) Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-1605.
 - 32) 兼子 直, 菅るみ子, 田中正樹ら. てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン. *てんかん研究* 2007;25:27-31.
 - 33) Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003;61:S23-26.
 - 34) de la Court A, Breteler MM, Meinardi H, et al. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1996;37:141-147.
 - 35) Hauser WA. Epidermology of seizure in the elderly. In: Rowan AJ, Ramsay RE, editors. *Seizure and epilepsy in the elderly*. Boston MA: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 7-20.
 - 36) 総務省ホームページ統計データ第2章人口 (<http://www.stat.go.jp/data/sekai/02.htm>).
 - 37) 赤松直樹, 山野光彦, 辻 貞俊. 高齢者のてんかん. *医学のあゆみ* 2010;232:973-977.
 - 38) Zeman A, Butler C. Transient epileptic amnesia. *Curr Opin Neurol* 2010;23:610-616.
 - 39) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
 - 40) Kwan P, Sperling MR. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia* 2009;50 Suppl 8:57-862.
 - 41) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-318.
 - 42) 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. てんかん外科の適応に関するガイドライン. *てんかん研究* 2008;26:114-118.
 - 43) 三原忠紘, 松田一己. てんかん外科の適応. *外科でてんかん学入門 脳の働きをうかがい知る 初版*. 東京: 創造出版; 2008. p. 43-47.
 - 44) Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-1198.
 - 45) Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007;130:334-345.
 - 46) The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224-230.
 - 47) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
 - 48) Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-

- E05. Neurology 1999;53:1731-1735. treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-1200.
- 49) DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the

Abstract

Epilepsy practice for neurologists

Hiroshi Shigeto, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Epilepsy is a common disease with a high incidence of about one percent. Knowledge of seizure semiology and correct reading of EEG findings are important for diagnosis of epilepsy. Because the primary therapy for epilepsy is antiepileptic drugs (AEDs), including several ones that are newly permitted in Japan, we need to prescribe them based on an understanding of their actions and interaction mechanisms. However, we also need to consider early surgical treatment for temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. In the therapeutic decision for adult epilepsy patients many factors such as employment, marriage, child bearing, and co-existent disease need to be considered. The present review provides an overview of the basis of epilepsy practice for neurologists treating adults with epilepsy, including a discussion of new AEDs, epilepsy surgery, women with epilepsy, and epilepsy in the elderly.

(*Clin Neurol* 2011;51:661-668)

Key words: epilepsy, new antiepileptic drug, epilepsy surgery, women, elderly
