

本邦での脳卒中後てんかんの診療実態に関する 多施設アンケート調査結果

東田 京子¹⁾ 田中 智貴^{1)*} 山上 宏¹⁾ 泊 晋哉²⁾ 福間 一樹¹⁾
奥野 善教¹⁾ 阿部宗一郎¹⁾ 長東 一行¹⁾ 豊田 一則²⁾ 猪原 匡史¹⁾

要旨：脳卒中後てんかんの大規模研究は少なく、一定のコンセンサスが得られていない。今回、本邦での脳卒中後てんかんの診療実態を明らかにすることとした。2015年2～5月の脳梗塞治療症例数上位500施設を対象に患者数、検査、治療について、計14問のアンケートを依頼し、189施設から回答が得られた。てんかん入院症例の39%に脳卒中既往があった。検査については頭部MRIや脳波検査はそれぞれ99、97%の施設で施行されていたが、検査陽性率は低値であった。治療については発作の再発抑制にはカルバマゼピン、バルプロ酸、レベチラセタムの順に第1選択薬とされていた。

(臨床神経 2018;58:217-222)

Key words：脳卒中後てんかん、てんかん発作、高齢者、抗てんかん薬、全国アンケート調査

はじめに

てんかんの有病率は一般人口1,000人あたり6.38人、年間発症率は10万人あたり61.44人とされる¹⁾。てんかんの発症率は乳幼児と高齢者に多く^{2)~4)}、高齢期に発症するてんかんの原因は脳卒中が30～40%、脳腫瘍や頭部外傷、アルツハイマー病などの器質疾患が10～20%を占める⁵⁾。脳卒中後てんかんは脳卒中患者の3～12%⁶⁾⁷⁾にみられ、脳卒中の後遺症として注目されている。

脳卒中後てんかんの発作型は、大部分が部分発作や二次性全般化である。時に痙攣がなく、麻痺等の神経脱落症状や非痙攣性てんかん重積状態による意識障害を来すこともある。脳卒中の再発や電解質異常、不整脈、薬剤に伴う痙攣と鑑別するため、血液検査や頭部CT、頭部MRI、脳波検査などによる評価を行うことが望ましい。ルーチン脳波検査におけるてんかん性放電は診断の重要な指標の一つとなるが、1回の脳波検査でてんかん性放電を検出できるのは50%以下といわれており⁸⁾、感度は決して高くはない。

急性期に関して、近年ではてんかん発作が10分以上⁹⁾もしくは5分以上¹⁰⁾続けばてんかん重積状態と診断し治療を始めるように推奨されている。2016年に米国ではてんかん重積状態の治療ガイドライン¹¹⁾が発表されたが、根拠となったのは38のランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)

と4件のメタアナリシスであり、そのうち成人の初期治療に関するRCTは9件のみであった。このように根拠となる有用なRCTが少ない中で、てんかん重積状態の治療アルゴリズムが構築された。

慢性期の治療に関して、欧州の脳卒中後てんかんガイドライン¹²⁾では、観察研究の検討により1回の非誘発性発作出現後から10年間で70%以上が発作を再発するため、抗てんかん薬内服が推奨されている。本邦では明確な脳卒中後てんかんのガイドラインはないが、高齢発症てんかんの部分発作に対して、合併症のない場合はカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチンの順に推奨され、合併症のある場合にはレベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチンの順に推奨される。なお、全般発作にはラモトリギン、バルプロ酸、レベチラセタム、トピラマートの順に推奨される。

脳卒中後てんかんに対する適切な診断および治療法については、未だエビデンスが限られている。本調査では、本邦における脳卒中後てんかんの診療実態を明らかにすることとした。

対象・方法

1. 対象と方法

2013年度厚生労働省のデータベースで公表されているDPC病名コードに基づく脳梗塞治療症例数上位500施設を対

*Corresponding author: 国立循環器病研究センター脳神経内科 [〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号]

¹⁾ 国立循環器病研究センター脳神経内科

²⁾ 国立循環器病研究センター脳血管内科

(Received December 4, 2017; Accepted February 14, 2018; Published online in J-STAGE on March 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001126

象に、当院で作成した質問紙によるアンケート調査とした。方法は、調査用紙を各病院へ郵送し、回答を依頼した。調査期間は2015年2月～5月とし、1回目の依頼で回答が得られなかった施設に対しては2回目の依頼を行った。また一施設から代表して一つの回答を得た。

2. 調査内容

最初に所属診療科を回答した後、設問は14あり、1) 2014年1月1日から12月31日までにおける脳卒中およびてんかん発作入院患者年間総数、2) 脳卒中既往のあるてんかん入院症例数、脳卒中後てんかんのうち3) 重積状態、4) 非痙攣性重積状態、5) てんかん既往についてその症例数(不明の場合およびその%)の記入式設問とした。6) 以降は脳卒中後てんかんもしくは痙攣発作についてのみとし、自記入式もしくは

チェックボックス式とした。適切な選択肢がない場合には、自由回答欄を設けた。6) 各施設で実施している検査、7) 脳波検査、8) 頭部MRI、9) 脳SPECTでの異常検出率、10) 治療開始基準(初回および再発時)、11) 急性期治療薬、12) 慢性期治療薬上位3剤、13) 抗てんかん薬選択の理由、14) 抗てんかん薬単剤での投薬中に発作再発した場合の治療方針とした(Table 1)。

3. 統計学的解析

解析方法は連続数については中央値[四分位範囲]で表した。統計解析法はSAS Institute Japan 株式会社の統計解析ソフトウェアJMP10.0を用いた。

Table 1 Questionnaire items and responses.

-
- 0) Affiliated division: Neurology, Neurosurgery, Stroke, Emergency, Other
- 1) What was the number of inpatients with stroke and seizure between January 1 2014 and December 31 2014?
- 2) What was the number (or %) of patients with a history of stroke (ischemic stroke, intracranial hemorrhage and subarachnoid hemorrhage) among the inpatients with seizure?
- 3) What was the number (or %) of patients with status epilepticus among post-stroke epilepsy?
- 4) What was the number (or %) of patients with non-convulsive status epilepticus among post-stroke epilepsy?
- 5) What was the number (or %) of patients with a history of epilepsy among post-stroke epilepsy?
- 6) What kind of examinations do you perform for diagnosis of epilepsy or seizure? (Choose all that apply)
EEG/head CT/head MRI/SPECT/Holter electrocardiogram/blood test/examination of cerebrospinal fluid/other
- 7) If you choose EEG in 6), what is the rate of detection of epileptic discharge?
over 80%/50~80%/30~50%/10~30%/less than 10%/unknown
- 8) If you choose MRI in 6), what is the rate of high signal intensity on diffusion-weighted MR images?
over 80%/50~80%/30~50%/10~30%/less than 10%/unknown
- 9) If you choose SPECT in 6), what is the rate of detection of abnormal (increase or decrease in accumulation)?
over 80%/50~80%/30~50%/10~30%/less than 10%/unknown
- 10) When you diagnose post-stroke epilepsy or seizure (including suspected cases), what are the indicators to start treatment?
First episode: observation even if there is an abnormality on EEG or imaging tests/treatment with oral or injectable drug if there is an abnormality on EEG or imaging tests/treatment with oral or injectable drug if status epilepticus is present/treatment with oral or injectable drug in almost all cases/other
On recurrence: observation even if there is an abnormality on EEG or imaging tests/treatment with oral or injectable drug if there is an abnormality on EEG or imaging tests/treatment with oral or injectable drug if status epilepticus is present/treatment with oral or injectable drug in almost all cases/other
- 11) Which drugs do you most commonly use for acute phase of post-stroke epilepsy or seizure?
IV phenytoin/IV fosphenytoin/IV phenobarbital/internal use of antiepileptic drug/IV sedative (midazolam or propofol)/other
- 12) Rank first to third antiepileptic drugs to prevent recurrence for post-stroke epilepsy or seizure.
carbamazepine/phenytoin/valproic acid/zonisamide/lamotrigine/gabapentin/topiramate/levetiracetam/other
- 13) What is the reason for the first-choice antiepileptic drug? (Choose all that apply)
high protective effects/abundant evidence/few side effects/few drug interactions/low costs/other
- 14) How do you treat seizure recurrence in patients on prophylactic antiepileptic drug treatment?
not change drug and dose/regulate dose (refer to blood concentration), not change drug/regulate dose if blood concentration is less than effective level, or change drug if more than effective level/add another antiepileptic drug/regulate dose if blood concentration is less than effective level, or add another antiepileptic drug if more than effective level/other
-

EEG: electroencephalography, IV: intravenous.

結 果

全国アンケート調査では500施設中189施設(回答率37.8%: 1回目29.2%, 2回目8.6%)より有効回答が得られた。

1. 脳卒中診療およびてんかん診療

回答があった所属診療科は, 脳神経外科 87 施設, 神経内科 84 施設, 脳卒中科 13 施設, その他 1 施設であった。

設問 1) で実数での回答をすべて得られた 95 施設における 2014 年の 1 施設当りの入院患者年間総数は, 脳卒中 296 例 [interquartile range (IQR) 180~401 例], 脳梗塞 209 例 [IQR 126~290 例], 脳出血 57 例 [IQR 8~90 例], くも膜下出血 15 例 [IQR 0~30 例], てんかん発作 24 例 [IQR 20~52 例] であった。

設問 2) ~5) で実数もしくは%での回答をすべて得られた 161 施設において, てんかん入院症例のうち脳卒中(脳梗塞, 脳出血, くも膜下出血)既往のある症例は 39% [IQR 25~54.5%] であった。また脳卒中後てんかんのうち, 重積状態

は 15% [IQR 4.5~31.5%], 非痙攣性重積状態は 3% [IQR 0~10%], てんかん既往は 20% [IQR 2~49%] であった。

2. てんかんの診断

設問 6) のてんかん診断の際に高頻度で施行される検査は, 頭部 MRI 99%, 脳波検査 97%, 頭部 CT 89%, 採血 84% であった。設問 7) ~9) の検査の異常検出率についての質問では, 脳波検査の異常(てんかん性異常波), 頭部 MRI の異常(拡散強調画像で脳梗塞以外の高信号), 脳 SPECT の異常(集積亢進・低下) 検出率が半数以上と回答(50~80%および 80%以上を選択)した施設は, 各々 13%, 9%, 11% であった (Fig. 1)。

3. てんかんの治療

設問 10) の脳卒中後てんかんもしくは痙攣発作と診断後の治療開始基準について, 初回発作では経過観察 3%, 検査異常があれば治療 49%, 重積状態であれば治療 13%, ほぼ全例治療 32% であった。一方, 再発例では経過観察 0%, 検査異

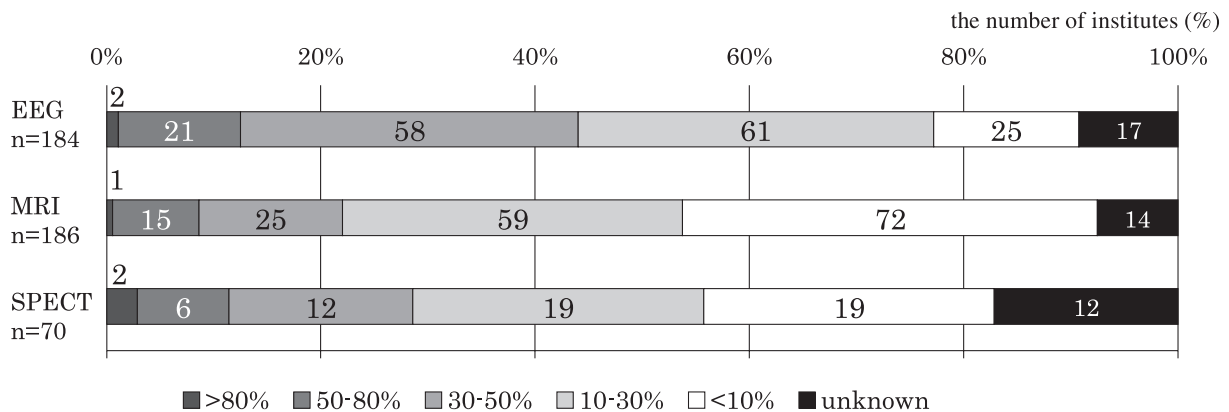


Fig. 1 Abnormality detection rate in each test modality.

The number of institutes that claimed 50% or higher sensitivity for epilepsy on each test modality was 23 of 184 on EEG, 16 of 186 on MRI, and 8 of 70 on SPECT. Abbreviations: EEG: electroencephalogram.

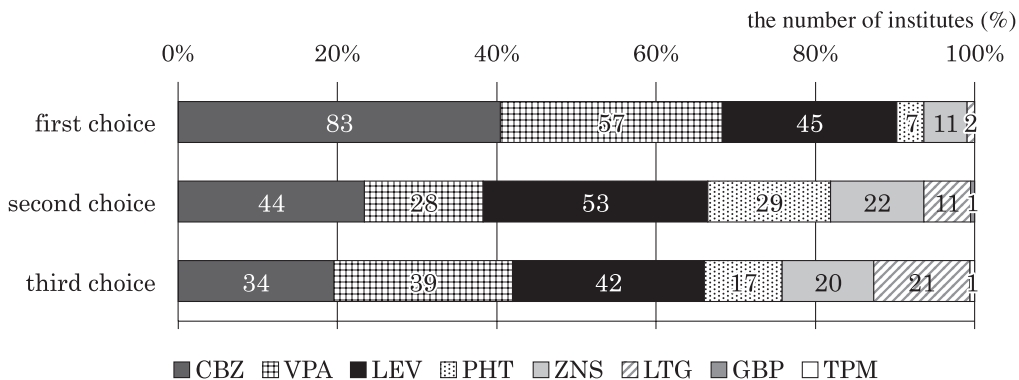


Fig. 2 Most commonly used antiepileptic drugs to prevent seizure recurrence (multiple answers allowed).

Carbamazepine was the most chosen first-line antiepileptic drug for secondary prophylaxis, followed by valproate acid, and levetiracetam. Levetiracetam was the most commonly used second-line or third-line drug. Abbreviations: CBZ: carbamazepine; VPA: valproate; LEV: levetiracetam; PHT: phenytoin; ZNS: zonisamide; LTG: lamotrigine; GBP: gabapentin; TPM: topiramate.

常があれば治療 11%，重積状態であれば治療 0%，ほぼ全例治療 88%であり，全例治療されているのは初回で 3 割，再発例で 9 割であった。

設問 11) の急性期入院時に脳卒中後てんかんもしくは痙攣発作に治療を行う際，使用される薬剤（ただしジアゼパム静注・筋注は除く）はホスフェニトイン注射薬が最も多く（52%），次いでフェニトイン注射薬（36%），抗てんかん薬内服（23%），フェノバルビタール注射薬（18%），鎮静薬 [ミダゾラム・プロポフォールなど]（9%）の順であった（複数回答可）。

設問 12) の再発抑制のため使用する抗てんかん薬の使用頻度で多い薬剤上位三つ（ただし第 2 世代抗てんかん薬で併用により順番をつけられない場合には 1，1 併と記載）についての質問では，第 1 選択薬はカルバマゼピン，バルプロ酸，レベチラセタムの順に多かった。第 2 選択薬はレベチラセタム，カルバマゼピン，フェニトイン，第 3 選択薬はレベチラセタム，バルプロ酸，カルバマゼピンの順に多かった。設問 13) の治療薬の選択理由については，第 1 位に痙攣予防効果が高い（79%）が最も多く選ばれ，以下エビデンス（43%），副作用（42%），コスト（26%），薬物相互作用（18%），その他（10%）の順であった。

設問 14) の再発時の治療方針は，「血中濃度により薬剤変更」が最も多く（34%），次いで「血中濃度により薬剤追加」（32%），「用量調節のみ」（18%），「併用薬追加」（14%），「その他」（1%），「変更なし」（1%）であった。

考 察

今回の調査研究で，本邦における脳梗塞治療を多く行っている施設での脳卒中後てんかん診療の現状が明らかとなった。脳卒中の 1 割弱に相当する患者数のてんかんの入院があり，そのうち約 4 割に脳卒中既往があった。脳波検査や頭部 MRI を施行した際，その半数以上に検査異常が見つかる施設は全体の 1 割程度であった。急性期の治療にはホスフェニトインが最も多く使用されており，慢性期の治療にはカルバマゼピン，バルプロ酸，レベチラセタムの順に選択されていた。

てんかんの診断には，血液検査，頭部 CT，頭部 MRI，脳波検査，脳 SPECT などが施行されることが多い。本研究では，脳波検査や頭部 MRI はほぼ全施設で施行されるものの，半数以上で異常が検出されたと回答した施設は約 1 割にとどまった。てんかんの各検査における陽性率は全体として低く，実臨床ではそれほど有用とは言えない可能性が示唆された。

てんかん治療について，急性期治療はジアゼパム以外に使用する薬剤としてホスフェニトイン，フェニトイン，抗てんかん薬内服の順に多かった。米国のてんかん重積状態の治療ガイドライン¹¹⁾では，第 1 選択薬にベンゾジアゼピン，第 2 選択薬にホスフェニトイン，バルプロ酸またはレベチラセタムの静脈投与を推奨している。ただしレベチラセタムの保険適応は経口摂取困難な症例のみであり，てんかん重積状態への適応はない。調査時には，本邦では上記静注薬のうちホス

フェニトインのみ承認されていたが，2015 年 12 月にレベチラセタム静注薬が発売された。今後のレベチラセタムの使用実績の蓄積が期待される。

慢性期治療について，現時点でエビデンスが乏しいものの，欧州でのガイドライン¹²⁾では脳卒中後に 1 回の非誘発性発作を起こした（脳卒中後てんかん）患者に対して抗てんかん薬による 2 次予防を推奨している。また，2 件のランダム化比較試験¹³⁾¹⁴⁾から，脳卒中後の非誘発性発作に対するレベチラセタムとカルバマゼピン，およびラモトリギンとカルバマゼピンの 12 ヶ月後発作抑制率に差は見られなかったが，忍容性および神経心理学的検査においては新規抗てんかん薬群の方が有意に良好であったことがわかった。2016 年米国のエキスパートオピニオンの集計¹⁵⁾では，健康な高齢者の部分てんかんにおいては，ラモトリギン，レベチラセタム，ラコサミドの順に推奨された。内科的合併症を有する高齢者においてはレベチラセタム，ラモトリギン，ラコサミドの順に推奨され，新規抗てんかん薬が望ましいとの結果であった。本邦では明確なガイドラインは策定されていないが，てんかん治療ガイドライン 2010 では，新規発症の部分てんかんでの選択薬は第 1 選択薬カルバマゼピン，ラモトリギン，レベチラセタム，次いでゾニサミド，トピラマートを推奨している¹⁶⁾。脳卒中治療ガイドライン 2015 には，脳卒中後てんかんにおける治療薬の比較研究では副作用と抑制効果の点でレベチラセタムやラモトリギンがカルバマゼピンより有効（レベル 3）¹⁷⁾との記載がある。本研究で判明した第 1 選択薬はカルバマゼピン，バルプロ酸，レベチラセタムの順であるという現状が明らかとなったが，多くが高齢者である脳卒中後てんかんにおいては，副作用や忍容性，薬物相互作用を考慮すると，新規抗てんかん薬が望ましい可能性がある。

本研究の今後検討すべき点は二つある。一つめは有効回答率が 37.8%と決して高いものではないことである。ただし，施設数からすると 189 施設と全国規模の調査としては少なくない。二つめは慢性期の抗てんかん薬選択において，各施設の COI 状態に関しては調査しておらず，薬剤選択に寄与した可能性が考えられた。また，調査が施行されたのは 2014 年であり，レベチラセタムだけ単剤適応はなく，併用療法のみ適応であったことが，本研究結果に影響していると考えられた。2015 年以降，新規抗てんかん薬の使用はさらに増加していると予測されるため，今後の調査に期待したい。

脳卒中後てんかんは，高齢者の増加とともに今後も増加すると推測される。本研究では本邦の脳卒中後てんかんの診療実態が明らかとなった。European Stroke Organization から 2017 年に脳卒中後てんかんガイドラインが提唱されたが，根拠となるエビデンスは乏しい中で作成されたものであり，今後のエビデンスの蓄積が必要である。

結 論

今回，われわれは全国規模の多施設アンケート調査を行い，脳卒中後てんかんに対する本邦の実臨床データが得られた。

本邦では脳卒中後てんかんに関するエビデンスが乏しく、明確なガイドラインが策定されていないことが今後の課題と考えられる。

謝辞：本アンケートにご協力頂いた先生方に深謝します。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体
田中智貴：講演料：大塚製薬株式会社，エーザイ株式会社

山上宏：講演料：第一三共株式会社

豊田一則：講演料：第一三共株式会社，バイエル薬品株式会社，ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社，ペーリンガーインゲルハイム

猪原匡史：講演料：武田薬品工業株式会社，研究費・助成金：大塚製薬株式会社

東田京子，泊晋哉，福岡一樹，奥野善教，阿部宗一郎，長東一行：本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88:296-303.
- 2) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT, et al. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
- 3) Forsgren L, Bucht G, Erikszon S, et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37:224-229.
- 4) Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005;4:627-634.
- 5) Leppil IE, Birnbaum AK. Epilepsy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:208-224.
- 6) Lossius MI, Rønning OM, Slapø GD, et al. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors—a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia* 2005;46:1246-1251.
- 7) Leung T, Leung H, Soo YO, et al. The prognosis of acute symptomatic seizures after ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:86-94.
- 8) Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007;69:1996-2007.
- 9) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:792-798.
- 10) Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631-637.
- 11) Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016;16:48-61.
- 12) Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *European Stroke Journal* 2017;2:103-115.
- 13) Consoli D, Bosco D, Postorino P, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized openlabel study (EpIC Project). *Cerebrovasc Dis* 2012;34:282-289.
- 14) Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:189-195.
- 15) Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav* 2017;69:186-222.
- 16) 「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. p. 27-28.
- 17) 脳卒中ガイドライン作成委員会編. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京：共和企画；2015. p. 153-154.

Abstract**A nationwide multi-center questionnaire survey on the management and treatment of post-stroke seizure and epilepsy in Japan**

Kyoko Higashida, M.D.¹⁾, Tomotaka Tanaka, M.D.¹⁾, Hiroshi Yamagami, M.D., Ph.D.¹⁾, Shinya Tomari, M.D.²⁾, Kazuki Fukuma, M.D.¹⁾, Yoshinori Okuno, M.D.¹⁾, Souichirou Abe, M.D.¹⁾, Kazuyuki Nagatsuka, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazunori Toyoda, M.D., Ph.D.²⁾ and Masafumi Ihara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Departments of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾Departments of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Seizures may occur after stroke. Though the majority of clinicians are aware of this, a consensus-based treatment and management strategy for post-stroke seizures is not available because there have only been a few large-scale studies that have explored this. This study has surveyed the actual state of medical treatment for post-stroke seizure and epilepsy in Japan. We conducted a nationwide questionnaire survey of the top 500 institutions regarding the number of cerebral infarction cases between February 2015 and May 2015. The questionnaire contained 14 items regarding the number of patients, type of tests and treatments conducted, and patient response to the treatments. Surveys from 189 institutions were obtained. A history of previous stroke was reported in 41% of hospitalized patients with epilepsy. The sensitivity of diffusion-weighted MRI and electroencephalography was not sufficient to detect the abnormalities seen in epilepsy. Carbamazepine was the most chosen antiepileptic drug for secondary prophylaxis, followed by valproate acid, and levetiracetam.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:217-222)

Key words: post-stroke epilepsy, seizure, elderly people, antiepileptic drugs, nationwide questionnaire survey
