

---

## 2019 年度日本神経学会中国・四国地区生涯教育講演会

日 時：2019 年 6 月 29 日（土）14:25 ～

会 場：米子市文化ホール

---

### てんかん診療 Update

松本 理器（神戸大学 脳神経内科学分野）

てんかんは約 100 人に 1 人の有病率で、精神神経疾患の **common disease** であり、日常臨床で診断・治療する機会が多い。超高齢化社会の到来で、一見健康な高齢者に新たに発症する高齢者てんかんも急増し、てんかん診療における脳神経内科医の役割が増している。診断・治療面の最近の知見について概説する。

診断面では、国際抗てんかん連盟 (ILAE) から 2014 年に新たな「てんかんの実用的臨床定義」が提唱された。「24 時間以上の間隔で生じた 2 回の非誘発性発作」が従来の定義であったが、「1 回の非誘発性発作＝弧発発作が生じ、その後 10 年間の発作再発率が 2 回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク（60%以上）と同程度である」場合もてんかんと診断し治療開始してもよいと提案された。ILAE が 2017 年に提唱した新てんかん症候群分類案では、てんかんの病因の一つに「免疫(immune)」が初めて取り上げられた。本邦のてんかん診療ガイドライン 2018 でも、真の薬剤抵抗性の場合、自己免疫性てんかんに鑑別に挙げ、必要に応じて免疫治療を考慮するよう推奨している。

新規抗てんかん薬の選択枝が増えた現在において、新

規・旧抗てんかん薬の選択は、発作型のみならず、患者の併存疾患・併存薬との関連で選択することが重要となる。旧薬は安価で長い使用経験がある一方で、肝酵素を誘導しやすい薬剤が多く、肝代謝をうける併存薬への相互作用や骨・脂質代謝に留意が必要となる。一方、新薬は高価であるが、一般に相互作用が比較的少なく、忍容性(継続率)に優れるものが多い。新薬、旧薬とも個別の薬剤に生じやすい副作用（皮疹、精神症状、認知障害、眠気など）に留意して使用すべきである。単剤治療に抵抗性な場合は、作用機序を考慮した合理的多剤併用も検討が望まれる。デジタル脳波の進歩に伴い脳波持続モニタリングが神経救急の現場でも可能となり、非けいれん性てんかん重積の特徴的な脳波パターンが明らかになってきた。てんかん重積には、ガイドラインに則った抗てんかん薬の十分量の経静脈投与が望まれる。てんかん患者の約 7 割は適切な抗てんかん薬の選択により、発作の寛解を得ることができる。薬剤抵抗性の場合、自己免疫性てんかんの鑑別やてんかん外科（焦点摘出術や迷走神経刺激による緩和手術）の可能性を考え、専門施設での精査が望まれる。

## 脳神経内科医のための頭痛診療 update 2019

竹島多賀夫 (寿会富永病院 脳神経内科・頭痛センター)

片頭痛をはじめとする一次性頭痛は患者の QOL を阻害する神経疾患であるが、医師を含めいまだ十分に社会的に認知されておらず、十分な対策がとられていない。World Federation of Neurology の 2019 年の World Brain Day はターゲット疾患として片頭痛 (Migraine) が採択された。世界各地で国際頭痛学会 (IHS) が主導して頭痛患者を擁護する運動 (GPAC) が展開されている。わが国では JPAC の活動が進んでいる。

頭痛診療を標準化し推進するために、国際頭痛分類第3版 (ICHD-3) 日本語版、慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 が公開されている。多くの脳神経内科医により活用されることが期待される。頭痛診療ガイドラインは日本神経学会と日本頭痛学会のガイドライン委員が中心となって、改訂作業が進められている。

片頭痛の診断には閃輝暗点、片側性の頭痛、拍動性の頭痛といった従来強調されていた特徴よりも、日常生活に支障があること、日常動作により頭痛が増悪すること、悪心、嘔吐や光過敏、音過敏などの随伴症状を伴うことが診断上重要である。片頭痛の見逃しを減らし適正な片頭痛診断を行えばその結果としての適正な治療がなされ、患者の QOL 改善に貢献すると考えられる。

片頭痛の特異的治療薬としてトリプタンをうまく使うことが肝要である。服薬タイミングなど使用のポイントにつき概説した。急性期治療薬のみでは十分な QOL の改善が得られない場合には予防療法を実施する必要がある。慢性頭痛の診療ガイドラインに沿った標準的な予防療法とその実践につき概説した。ま

た、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) をターゲットとした新規治療薬、抗 CGRP 抗体などについても開発の現状を解説した。

群発頭痛とその類縁疾患は三叉神経・自律神経性頭痛 (TACs) として疾患概念が整理されてきた。群発頭痛の診断、標準的治療につき概説し、また、2018 年には在宅酸素療法 (HOT) が群発頭痛に保険承認されたことを紹介した。群発頭痛以外の TACs としてインドメタシンに絶対的応答を示す慢性発作性片側頭痛 (CPH) の概要を示し、また、難治性 TACs の短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNHA) とこのサブフォームである、結膜充血および流涙を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNCT)、頭部自律神経症状を伴う短時間持続性片側神経痛様頭痛発作 (SUNA) などの特徴を概説した。

厚労省標準規格である標準病名マスターに国際頭痛分類日本語版第3版で採択した頭痛病名の大部分が登録されている。日常診療においても、最新の頭痛病名の使用が推奨される。頭痛治療薬として良質なエビデンスがあるにもかかわらずわが国では保険承認されていない薬剤が多かったが、2000 年代以降バルプロ酸、プロプラノロール、アミトリプチリンなど適応症追加や、保険診療における適応外使用の承認 (医療課長通知) などにより、わが国の頭痛診療の環境が整ってきている。頭痛医療が必要な多くの患者が最適な頭痛医療にアクセスできるようにする必要がある。

## パーキンソン病診療 Update

柏原 健一 (岡山脳神経内科クリニック)

パーキンソン病診療に関しては、2018 年、日本神経学会より、パーキンソン病診療ガイドライン 2018 が出版された。従来の治療ガイドラインと比べ、治療以外にも疫学、症状、画像検査、診断法など、パーキンソン病診療に必須の様々な知識が盛り込まれている。このガイドラインにおける改訂点を中心に、パーキンソン病診療に関する最近の進歩を紹介したい。

先ずパーキンソンニズムの診断基準であるが、従来から用いられる英国ブレインバンクの基準では「運動緩慢に加え、静止時振戦、筋強剛、姿勢保持障害の 1 つ以上がみられる」である。2015 年、International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) で新たな基準が提案され、「運動緩慢に加え、静止時振戦が筋強剛の 1 つ以上がみられる」と定義されている。姿勢保持障害は病初期には見られないとの観点から削られた。加えて絶対的除外基準に抵触しない、2 つ以上の支持的基準に合致する、相対的除外基準に抵触しないことが臨床的に確実なパーキンソン病の基準となっている。絶対的除外基準には小脳症状や、薬剤性が含まれる。支持的基準では L-ドパの有効性が含まれる。80% 以上の特異度を示す検査として嗅覚障害、MIBG 心筋シンチでの心臓交感神経脱神経所見が含まれる。線条体ドパミ

ン神経終末の障害を検出するドパミントランスポーター (DAT) シンチも利用可能となった。

治療であるが、新たに空腸投与用 L-ドパ/カルビドパ配合剤 (持続経腸療法)、ドパミンアゴニスト徐放剤、レスキュー薬としてのアモロヒネ、アデノシン A2A 受容体拮抗薬のイストラデフィリンなどが追記された。実臨床では MAO-B 阻害薬のラサギリンが使用可能となった。治療開始時の選択薬物には L-ドパ使用を遅らせる方針が示された時期もあった。現在では、症状改善を優先される生活上の必要があれば、L-ドパからの開始が推奨される。運動合併症を生じ易い若年患者ではドパミンアゴニストないし MAO-B 阻害薬を選択する。MAO-B 阻害薬の位置づけが、ドパミンアゴニストと並列になった点も注目すべきである。運動合併症には L-ドパ血中濃度のピークが減速し、一方で、枯渇を生じないよう投薬の工夫、ないし半減期の長いドパミンアゴニストや非ドパミン系作用薬の併用で対応する。最適の薬物調整で改善しない場合、適応があればデバイス療法を選択する。脳深部刺激療法、L-ドパ持続経腸療法が該当する。新たな試みとして iPS 細胞による治療の臨床試験が開始された。海外では  $\alpha$  シヌクレインへの抗体を用いた進行予防も試験が始まっている。

## 認知症診療 UPDATE

和田 健二 (川崎医大認知症学)

Alzheimer 病は、かつて、血管性認知症等の他の認知症疾患を除外した健忘を中心とする複数の認知機能ドメインの障害を呈する臨床症候群を指していた。1990 年代には認知症の症状改善薬が登場し、Alzheimer 病治療の時代が始まった。基礎医学が進歩し、Alzheimer 病の病態解明が進み、根本治療を目指す疾患修飾薬の開発も盛んに行われてきた。一方、認知機能低下の状態を早い段階で診断し、予防や治療介入へ繋げようとする試みも 1980 年代くらいから徐々に盛んになってきた。2000 年前後には認知症へ進展しやすい認知症予備群として軽度認知障害の概念に関心が高まり、広く浸透した。軽度認知障害の概念の登場により、漠然としていた認知症と認知症の前段階の境界が生活障害の有無として明確になり、その後の診断基準に反映された。2000 年以降には、Alzheimer 病理過程を的確に反映する脳脊髄液バイオマーカーや分子標的画像検査の開発が進んだ。かつては認知症疾患の鑑別診断の精度を改善する目的であったが、軽度認知障害の段階から病的変化を捉えることが出来ることがわかり、これらのバイオマーカーにより背景病理を推定した軽度認知障害の診断基準も策定された。このような中、疾患修飾薬の治療も盛んに行われるようになったが、現時点で疾患修飾作用が臨床的に証明された治療薬剤はないが、数々の治験結果か

ら多くの学ぶべきものあり、なかでも治療介入にとって適切な時期について多く議論されるようになった。軽度認知障害より早い段階、すなわち、無症状あるいは軽度認知障害に至らない程度のごく軽微な認知機能低下の水準にある健常者に対してバイオマーカーにより Alzheimer 病理過程の有無を推定し、その変化を有する状態をプレクリニカルステージと称し、治療標的とする概念も提案された。現在、研究分野ではプレクリニカルステージ・軽度認知障害・認知症の全課程で Alzheimer 病を捉えるようになり、疾患概念は拡大した。米国国立老化研究所/Alzheimer 病協会 (NIA-AA) の診断基準では、Alzheimer disease は根底にある病態生理学的過程を包含する用語として、Alzheimer disease dementia は Alzheimer disease による認知症として用語の整理がなされた。さらにはバイオマーカーによらない Alzheimer 型認知症に対して臨床診断については Alzheimer's clinical syndrome という用語も使用されている。

本講演では、認知症疾患の概念の変遷とともに Alzheimer 型認知症や各種症状に対する治療満足度や薬剤貢献度、症状改善薬や他の薬剤あるいは非薬物的介入への期待などの医療ニーズを含め解説した。