

Fig. 3 VNS 地区別植込台数 (資料提供 日本光電工業㈱)

登録症例数をみると、VNS手術はこの1年間に全国で98例に対して行われている。性別は男性64例、女性34例であった。年齢別では、10代以下11例、10代27例、20代23例、30代20例、40代11例、50代6例と、ほとんどが30代以下であった。Fig. 2に月別の症例数を示す。2010年7月から11月までは月に3~6例(平均4.4例)であったものが、12月以降は6~15例(平均10.9例)と増えている。しかし、2011年3月が15例とピークで、その後漸増傾向にあるとはいえない。地区別にみると(Fig. 3)、東京地区(5施設)が48例と1番多く、東京以外の関東地区(3施設)8例を加えると、関東地区全体(8施設)で56例となり、過半数を占めている。次に多いのは東海・北陸地区の(2施設)24例であるが、この2施設はどちらも東海地区であるので、東海地区(2施設)だけで24例である。その他、関西地区(3施設)9例、九州地区(2施設)6例、東北地区(1施設)2例、中国地区(1施設)1例で、北海道、信越、北陸、四国の各地区ではまだ1例も行われていない。

3. アンケート調査の結果 (Table 3)

アンケートの回答は68名中60名から得られ、回答率

は88.2%であった。記名は任意であったが、ほとんどは記名されており、無記名であったものは2名だけであった。

68名中講習会を受講していないのは16名(23.5%)であったが、そのうち13名から回答を得た。講習会を受講していない理由は、VNSを行う予定がない、もしくはVNSを行う環境下がない(7名)、日程が調整できなかった(6名)であった。この6名のうち2名は同一施設内に既に外科系VNS認定医がいるので、早急に受講をする必要はないと考えていた。

また、講習会を受講した52名(76.5%)のうち47名から回答を得たが、そのうち上述の理由で外科系VNS認定医を認定されていない2名を除いた45名のアンケート用紙を集計した。45名中VNSをこの1年間で行った者は20名(44.4%)で、この1年間の各人の症例数は、ほかの外科系VNS認定医と重複した症例も含めて、1例(5名)、2~5例(8名)の少数例と、9~12例(5名)、24例(1名)、27例(1名)の多数例との2つに分かれた。一方、VNSを行っていない者は25名(55.6%)で、その理由は適応となる症例がないというのがほとんど(15名)であった。また、8名が近日常に手術予定で、2名がVNS手術を行える施設に勤務

していないという理由であった。

続いて、どのようにすれば今後 VNS が増えると思うかの質問に対しては、術前 VNS の手術適応を判定する内科医が増えればというのがほとんど (33 名) で、手術料の保険点数が上がることや、刺激の調整が保険診療の対象となることを望む意見も多かった (18 名)。また、術後 VNS の刺激条件を調整する内科系 VNS 認定医が増えればという意見や (16 名)、内科・外科系を問わず VNS そのものの啓蒙がさらに必要という意見 (5 名) もあった。

実際の導入にあたって苦労した点としては、programming wand が高価で採算がとれそうにないといわれたこと (6 名) や、VNS 治療そのものの理解が得られにくかった (1 名) などであった。また、VNS 手術で苦労した点や問題点としては、迷走神経の剝離が慣れていない部位なので難しい (4 名) や、迷走神経への電極装着に苦労する (3 名) といった点であった。

Ⅲ. 考 察

上述したように、今回の薬事法承認では、米国のような国内大規模治験なしに承認されたので、施行医師や市販後調査に厳重な制限が設けられている。このような状況下での VNS 導入であるので、導入後 1 年間で全国 98 例という数字は、適切な手術症例数であるのかどうかという点については議論のあるところである。しかし、米国での現在の年間新規植込数は約 5,000 件と言われており¹³⁾、その数に比べると圧倒的に少ない。

日本でてんかん学会専門医ならびに日本脳神経外科学会専門医の両資格を有するてんかん外科専門医 68 名のうち、既に 51 名 (75%) が VNS 講習会を受講しているという。このことは、てんかん外科専門医がいかにかこの VNS 治療に期待し、保険収載を待ち望んでいたかということをよく表している。しかし、アンケート調査では、外科系 VNS 認定医で回答した 45 名中 VNS 手術を行った者は 20 名 (44.4%) で、行っている者のほうがわずかに少なかった。各人の症例数はほかの外科系 VNS 認定医と重複した症例も含めて、1~5 例の少数例が 13 名、9~27 例の多数例が 7 名と 2 つに分かれた。また、登録症例を地域別にみると関東 (8 施設) が 56 例、東海 (2 施設) が 24 例と、この 2 つの地域で 81.6% の手術が行われていた。すなわち、関東と東海の一部の施設において VNS 手術のほとんどが行われており、ほかの地域ではまだあまり VNS 手術が行われていないことになる。ただ、アンケート調査では 8 名が近日

中に手術予定であるとのことなので、2 年目は手術症例数の増加が期待される。

VNS 未実施の主な理由は適応となる症例がないというのであった。ガイドラインによると本療法の適応判断は外科系 VNS 認定医によって行われるとある。しかし、薬事法承認条件には開頭手術が奏功する症例を除く¹⁾とあるので、VNS の適応判断には、発作症候学、電気生理学的検査、画像検査、神経心理学的検査などの綿密な術前情報の収集が必要である^{1,2)}。場合によっては、長時間ビデオ脳波モニターを含んだ詳細な術前評価が必要となり¹⁴⁾、そのためには切除手術の適応を決定すると同様に、内科系てんかん専門医の協力が必須である。われわれの症例もすべて内科系てんかん専門医とのカンファレンスでその適応を決定している。

現在の内科系 VNS 認定医数は 56 名 (17.6%) で、外科系 VNS 認定医の数 47 名をわずかに上回っている。しかし、内科系てんかん専門医の数が現在 301 名ということを見ると、それほど高い割合ではない。VNS 手術そのものの低侵襲性や術後の綿密な刺激条件の調整などを経験すると、この治療は副作用の少ない抗てんかん薬の投与という内科的治療と同じレベルに考えてよいように思われる⁵⁾。したがって、手術そのものは当然外科医主導で行われるべきであるが、術前の適応の決定や術後の刺激条件の調整は内科医主導で行われるべきものと考えられる。このことは、どのようにすれば今後 VNS が増えると思うかのアンケート調査でも、術前 VNS の手術適応を判定する内科医が増えればというのがほとんどであること、術後 VNS の刺激条件を調整する内科系 VNS 認定医が増えればという意見も多かったことに、よく表れている。今後、VNS 治療を普及させるためには、内科系てんかん専門医への啓蒙が極めて重要であろう。

ただし、内科系 VNS 専門医が術後刺激条件を調整する場合、programming wand の値段が特に問題となる。VNS の植込手術に対しては 17,030 点の保険点数が認められるが、programming wand の定価は VNS 手術手技料の 3 倍程度の値段であり、われわれの施設では 3 例目の手術が終わった時点で納入された。一方で、術後刺激条件の調整には保険点数は設定されていない。今回のアンケート調査でも、刺激の調整が保険診療の対象となることを望む意見が多く、今後は学会レベルでこの点を要求していくべきことと思われる。

実際の VNS 手術で苦労した点や問題点としては、迷走神経の剝離が脳神経外科医にとって慣れていない部位なので難しいことや、迷走神経への電極装着に苦労した

という意見が少数寄せられた程度であった。当院においては頸動脈血栓内膜剝離術 (carotid endarterectomy: CEA) の経験が多く¹⁵⁾, 手術手技そのものは, 脳神経外科手術手技としては比較的容易な^{9,16)} 印象を受けた。しかし, 手術の対象となる迷走神経の特性上, 不適切な手術手技は生命の危険を含めた重篤な合併症につながる危険性を孕んでいる¹⁰⁾。今後, この点も登録症例でさらに検証していく必要がある。

結 論

VNS はその適応や方法がまだ十分に理解されておらず, 関東・東海を中心とした一部の施設でしか行われていないのが現状である。今後さらなる普及には術前後をととして内科系てんかん専門医との密な連携が必要であると思われた。

謝辞

本論文の要旨は第 41 回日本臨床神経生理学会学術大会 (2011 年 11 月 10 日, 静岡) において発表した。アンケート調査にご協力いただいたてんかん外科専門医の先生方, 資料をご提供いただいた日本光電工業(株), ならびに本研究にご協力いただいた九州労災病院医事課久保近敏氏と総務課三木和江氏に深謝します。

追記

本論文は VNS 導入 1 年後の状況を報告したものであるが, 2012 年 3 月末日の時点でさらに 9 カ月を経過し, VNS の状況に変化がみられているので, 追記として報告する。

まず, 2012 年 1 月 29 日に第 4 回目の VNS 技術講習会が開催された。これにより外科系 VNS 認定医が新たに 6 名, 内科系 VNS 認定医が 22 名認定され, 外科系 VNS 認定医の総数は 53 名, 内科系 VNS 認定医は 80 名となり, 内科系 VNS 認定医の数が増加している。

全国の登録症例数に関しては, 導入後 1 年間で 98 例 (月平均 8.2 例) であったが, 最近 9 カ月は月平均 13.4 例と増え, 1 年 9 カ月の総数は 219 例となった。当院においても 1 年間で 5 例であった症例数が, 最近 9 カ月では 12 例と増え, 総症例数は 17 例となった。

また, 2012 年 4 月の保険点数の変更に伴い, VNS の手術手技料が, K181-4 迷走神経刺激装置植込術 22,140 点として, その管理料が C110-3 在宅迷走神経電気刺激治療指導管理料 810 点として新設されることになった。これにより, VNS のさらなる普及が期待される。

文 献

- 1) 川合謙介: てんかんに対する迷走神経刺激療法. *Brain Nerve* 63: 331-346, 2011
- 2) 川合謙介: 迷走神経刺激療法. *Clin Neurosci* 29: 76-77, 2011
- 3) The Vagus Nerve Stimulation Study Group: A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 45: 224-230, 1995
- 4) Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, NaritokuDK, et al: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. A randomized active-control trial. *Neurology* 51: 48-55, 1998
- 5) Fisher RS, Handforth A: Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy. A report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 53: 666-669, 1999
- 6) 朝倉哲彦, 中村克巳, 八代一孝, 清水弘之, 石島武一, 他: 難治てんかんに対する迷走神経刺激療法. *新しい医療機器研究* 5: 7-18, 1998
- 7) 河村弘庸: 迷走神経刺激. 榊 寿右, 平 孝臣, 山本隆充, 加藤天美 (編), 先端医療シリーズ 16 機能的脳神経外科の最先端. 先端医療技術研究所, 東京, 2002, pp74-81
- 8) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会: てんかんの刺激療法. *てんかん治療ガイドライン* 2010. 医学書院, 東京, 2010, p98
- 9) 森岡隆人: クリニカルカンファレンス 側頭葉てんかんを疑わせた insulinoma に伴う低血糖発作の 1 例. 九州大学病院てんかんカンファレンス (2006.10.13) より. *てんかん研究* 24: 281-284, 2006
- 10) 酒田あゆみ, 森岡隆人, 重藤寛史, 吉良龍太郎, 大塩麻夕, 他: 脳波検査技師と診療従事者で支えるてんかんのビデオ脳波モニタリング検査. *臨床脳波* 51: 185-192, 2009
- 11) 酒田あゆみ, 森岡隆人, 重藤寛史, 吉良龍太郎, 大塩麻夕, 他: ビデオ脳波モニタリングシステムの構築: てんかん診療において. *機器・試薬* 32: 175-181, 2009
- 12) 森岡隆人, 橋口公章, 酒田あゆみ, 佐々木富男: てんかん治療スタンダード. *外科治療. Clin Neurosci* 29: 71-75, 2011
- 13) 川合謙介: 解剖を中心とした脳神経手術手技. 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法. 刺激装置の埋込術. *No Shinkei Geka* 36: 979-989, 2008
- 14) Attarian H, Dowling J, Carter J, Gilliam F: Video EEG monitoring prior to vagal nerve stimulator implantation. *Neurology* 61: 402-403, 2003
- 15) Morioka T, Sayama T, Mukae N, Hamamura T, Yamamoto K, et al: Nonconvulsive status epilepticus during perioperative period of cerebrovascular surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: 171-179, 2011
- 16) 川合謙介: 難治性部分てんかんと迷走神経刺激療法. *神経内科* 72: 262-269, 2010

<症候・疾患と検査・診断>

てんかんの治療——特に外科的治療について

かわい けんすけ
川合謙介

東京大学大学院医学系研究科脳神経外科

はじめに

てんかんの包括的診療において、外科治療は今日欠かすことのできない重要な一翼を担っている。欧米、韓国、台湾では、epileptologist や child neurologist が積極的に外科治療を主導し、効率的に治療が行われているようである。外科治療に関する研究論文の first author は、術式以外はほとんど非脳神経外科医である。一方、日本では、脳神経外科医が手術施行以外のほとんどの局面もカバーしている。このような日本独特の体制には、手術結果のフィードバックによる術式の改善をしやすいといった利点もあるが、対応できる患者数が制限され、診療レベルも頭打ちとなってしまいがちである。したがって、日本のてんかん外科医のほとんどは、より多くの小児科医や神経内科医に外科治療に積極的に関わってもらいたいと考えている。

本項ではてんかんの外科治療について、小児科医に知っておいてもらいたい基本的な事項について解説する。

I 手術適応

手術適応の大前提は、適切な抗てんかん薬への抵抗性の存在である。適切なてんかん分類・発作分類に基づいて選択した抗てんかん薬を使用しても、日常生活の支障になる発作が続く場合に、はじめて手術治療を検討する。そのほかに、MRI 所見、発達評価なども手術の適応やタイミングを決める上で重要な項目である。

1 薬剤抵抗性について

発作症候、病歴、脳波所見などから、てんかん分類・発作分類を行い、適切な抗てんかん薬が選択されていることが前提である。専門施設や脳外科への紹介前に、長時間ビデオ脳波や発作時 SPECT も可能であれば施行しておくのが望ましいが、必須ではない。小児の場合には、むしろ検査が不完全でも早めに専門施設へ紹介するのがよい。

薬剤抵抗性の基準は、思春期以降の患者では、「2 剤 2 年以上」などと言われることが多い。ただし、これはあくまでも目安である。「2 剤」の使用は必要条件だが、「2 年」は絶対条件ではない。下記項目の「2」、「3」、「4」のような場合には、2 年未満でも早目に手術適応を検討するのがよい。

ある抗てんかん薬が無効であると判断するのは、①最大耐容量まで使用して発作が抑制されない場合だけでなく、②副作用により容量が上げられない場合、③またはアレルギー反応が出現してしまう場合、などもあるだろう。抗てんかん薬を変更しても、①の場合には約 10%しか発作抑制されないが、②では約 40%、③では約 55%で発作抑制が得られる¹⁾。難治化しやすいのは、特発性てんかんよりも症候性てんかんや潜因性てんかんであり、治療開始までの発作回数が多いほど難治化しやすい。

2 生活の支障になる発作について

治療の対象とする発作が消失または減少した

表1 てんかんに伴ってみられる病変の一覧

I 形成異常	限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia) 片側巨脳症 (hemimegalencephaly) 皮質結節 (cortical tuber <with or without tuberous sclerosis complex>) 多小脳回, 厚脳回 (polymicrogyria, pachygyria) 異所性灰白質 (heterotopia <特に periventricular nodular heterotopia>) 微小形成不全 (microdysgenesis)	
II 腫瘍	IIa 神経細胞系腫瘍	
	IIb グリア系腫瘍	
	IIc 神経細胞・グリア系混合腫瘍	神経節膠腫 (ganglioglioma) 異胎性神経上衣腫 (DNT)
III 血管系病変	海綿状血管腫, 脳動静脈奇形, Sturge-Weber 症候群	
IV 炎症性病変	脳腫瘍, 脳炎後遺症, Rasmussen 脳炎	
V 癥痕性病変	外傷性病変, 梗塞・虚血性病変	

場合にどのようなメリットが得られるかということも、手術適応判断で検討しなければならない重要な点である。そのためにはまず、患者や患者家族から、「発作で何が一番困るか」をよく聞き出すことである。

当然ながら、身体受傷の危険が高い発作は速やかな対応を考慮する。いわゆる drop attack (転倒発作) の本態は tonic seizure (強直発作), atonic seizure (脱力発作), myoclonic seizure (ミオクロニー発作) など様々だが、部分発作における徐々に崩れ落ちるような転倒と異なり、瞬間的に激しく転倒するので身体受傷の危険が高い。発達障害で立位保持が不可能な患者でも、坐位から頭部を激しく前屈させてテーブルに顔面を打ちつける。Drop attack を有する患者は他の発作型を複数併せ持つことが多いが、そのような患者で最も高頻度で disabling な発作は drop attack である²⁾。

意識減損 (impairment of consciousness) を伴う発作では外傷や熱傷の危険が高く、交通事故や入浴中の発作は生命を脅かすこともあるので、頻度が低くとも disability が大きい。夜間睡眠中のみの発作は、覚醒中に起こる発作に比べれば一般的に disability が低い³⁾が、その発作によって睡眠が妨げられているのであれば disability は高まる。

発作頻度は必ずしも disability と相関しないが、通常は月単位以上の発作を外科治療の対象とする。年単位の発作、数ヶ月に1回の発作のほとんどは、特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsy) で、外科治療の対象とならない。ただし、脳腫瘍や脳血管奇形に伴い、年単位で二次性全般化発作 (secondary generalization seizure) を呈するような患者は、外科治療の対象となりうる。

3 限局性 MRI 病変の有無

術前の MRI でてんかん焦点に関連した限局性病変が存在する場合は一般に術後発作転帰が良好なので、早期から手術適応を検討する。表1にてんかんに伴ってみられる病変の一覧を示した。最近のメタ解析では、病変の有無により1年後の発作消失率は72%、37%と大きく異なる。小児に限ってみると、側頭葉てんかん (temporal lobe epilepsy; TLE) では各々81%と45%、側頭葉外てんかん (extratemporal epilepsy) では各々73%と46%である³⁾。MRI 有病変では明らかに手術成績が良好である。

MRI 無病変の局在関連性てんかんの手術成績が不良な原因は、てんかん焦点がびまん性・散在性に分布することが多く⁴⁾、特に eloquent area 近傍では切除が不十分になりやすいためと

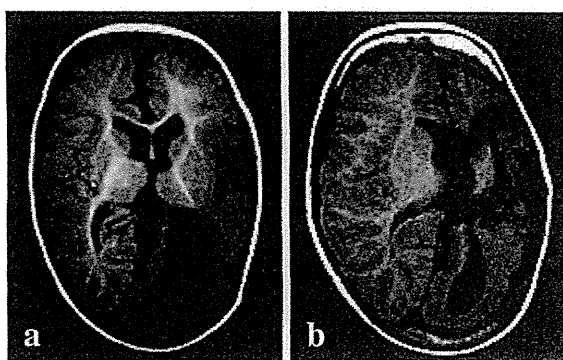
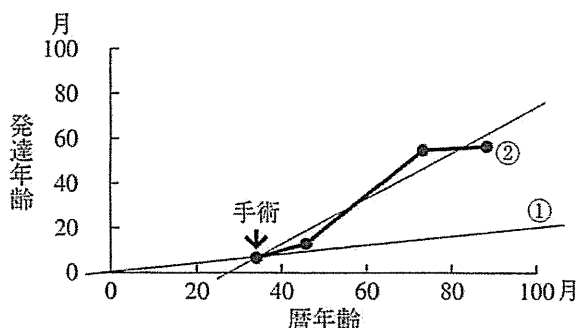


図1 大脳半球離断術前後の発達指数
(文献⁵⁾より引用)

a: 術前の頭部 MRI 検査所見。

b: 術後3年の頭部 MRI 検査所見。

グラフは、左大脳半球の広汎な形成異常を有し、出生直後から毎日100回以上のけいれん発作を呈した男児の発達を示す。グラフの傾きが発達指数を示す。2歳10ヵ月での大脳半球離断術により発作が消失し、指数の劇的な改善を認めた(①→②)。

考えられている。手術成績向上のために、より有効な治療範囲決定法の開発や、軟膜下皮質多切術・海馬多切術など手術技法の開発が進められているが、根本的な解決には至っていない。

したがって、具体的には、限局性 MRI 病変を有する症候性局在関連性てんかん、特に側頭葉てんかんの場合には、carbamazepine, levetiracetam, topiramate などを使用しても発作が抑制されなければ、2年以内でも手術を検討してよい。一方、無病変の場合には、薬剤治療の効果を十分検討した上で、last resort として外科治療を検討する。

4 発達障害と手術適応判断の タイミング

小児に対して外科的治療の適応を検討する場合には、成人とは別の視点、すなわち精神運動発達に対する考慮が必須である。乳幼児期にてんかん発作が頻発すると、脳組織の正常発達が妨げられ非可逆性の精神運動発達遅延を来しうる。外科的治療は発作抑制だけでなく精神運動発達にも好影響をもたらしうることが明らかにされ(図1)⁵⁾、乳幼児の難治性てんかんに対しては早期から外科的治療の検討が推奨されるようになった⁶⁾。

小児に対する外科的治療が躊躇されやすい理由には、致命的疾患でないにもかかわらず脳を切除することに対する文化的・心理的な反感のほかに、小児てんかんでは自然寛解が多々あること、1950年代の先駆的な外科的治療の結果が思わしくなかったこと、小児重症てんかんの多くが全般てんかん(generalized epilepsy)であること、小児では頭蓋内留置電極記録など侵襲的な検査が困難であることなどが挙げられるが、これらのほとんどはすでに克服された問題である⁷⁾。

ビデオ脳波記録の導入によりてんかん症候群分類が発展し、手術の対象とならない良性小児てんかん症候群は明確に定義・診断されるようになった。また、画像診断技術の進歩により器質的異常がより正確に高頻度に診断されるようになり、非侵襲的な局在診断技術も進歩してきている。さらにこれまで全般てんかんと見なされてきた疾患群の中にも局在関連のものが多く含まれていることが明らかになってきた。大脳半球切除術などでは手術手技そのものが進歩し、手術による morbidity と mortality が大きく減少した。乳幼児期の脳は可塑性が高く、言語野や運動野などでも高度の代償能力を有する。したがって、乳幼児の外科的治療では、てんかん焦点に対してより根治的な手術を目指すことが可能であり、この点も近年の小児てんかん外科症例の増加の背景をなしている⁷⁾。

小児手術例に対する Matsuzaka らの後方視的研究によれば、頻発発作が7ヵ月以上持続すると発達指数が低下し、発達指数の低下が出現してから3ヵ月以内に手術を行った場合には術後に発達指数の回復がみられたが、10ヵ月以上遅れて手術を行った場合には、術後もその回復が困難であったという⁸⁾。したがって、難治性てんかん児では発達評価を定期的にフォローし、発達指数の低下がみられたら手術治療を考慮すべきである。

以上、小児難治性てんかんでは、発作が薬剤で容易にコントロール可能な場合を除いては、早期から外科的治療を念頭に置いて診療に当たることが推奨される。特にMRIで切除可能な限局性病変が見つかった場合には早期の検討が必要である。

5 根治的手術と緩和的手術

開頭手術は原則として発作の完全消失を目指して施行する。このような手術を根治的手術と呼ぶ。例外は脳梁離断術で、drop attackのみは選択的に根治を目指すのが、合併するその他の発作の完全消失はまれである。また、迷走神経刺激療法も発作の完全消失はまれである。発作を完全には抑制しないが、発作の頻度や症状を軽減させるこのような治療は緩和的手術や緩和的治療と呼ばれる。

発作症候や脳波から、全般性てんかんや両側多焦点性てんかんと診断された場合、焦点の切除による根治的治療の可能性は極めて低いので、外科的治療は対象外とされることが多いが、緩和的手術の対象にはなりうる。積極的な薬剤治療に加えて、緩和的な外科治療を行うことによって、発作は完全には消失せずとも患者のQOLは大きく改善することが期待できる^{9)~11)}。

したがって、緩和的手術も含めれば外科治療の対象は幅広い。難治性の全般性てんかんや多焦点性てんかんを検討対象から簡単に除外しないよう留意すべきである。

6 てんかん児の発作以外の問題に対する手術適応

根治的手術、緩和的手術とも治療の成功に伴い、精神運動発達や認知機能に改善がみられる⁶⁾。このような効果を期待して、発作が薬剤によってほとんど抑制されている患児の親が手術治療を希望して来院することがあるが、原則的に手術適応とはならない。発達や認知機能の改善はあくまでも発作抑制を目的として施行した手術の副産物であり、発達や認知機能改善効果を単独の効果として証明する根拠はないからである。

また、抗てんかん薬の服薬終了を期待して外科治療を求めてくる患者や家族がある。これも、原則的には手術適応とはならない。術後に抗てんかん薬を終了できる割合は、最近のメタ解析によれば全手術患者でおよそ5年後までに薬剤終了に至る率が20%、単剤治療に至る率が41%である¹²⁾。小児では、薬剤終了が38%、単剤治療が24%と終了に至る率が成人よりも高いが、それでも50%には達しておらず、術前に抗てんかん薬の終了可能性を論ずることは無理がある。薬剤終了後の発作再発の危険因子は、①術前MRIでの無病変、②およそ1年未満の早すぎる終了、③手術時年齢が高いこと、④罹病期間が長いこと、などである。

II 術前検査、術式の選択

術前検査の基本は、発作症候、脳波、MRIである。脳波は複数回記録や長時間ビデオ脳波同時記録を行う。必要に応じ、核医学検査（糖代謝PET、血流SPECT、ベンゾジアゼピン受容体SPECT）、脳磁図を行う。発作頻度が高く、発作起始が緩徐であれば、発作時血流SPECTが有用である。

術前検査で切除可能なてんかん焦点が絞り込めれば根治的手術（焦点切除術、焦点離断術）を選択し、根治手術が不可能な場合には緩和的治療を検討する（図2）⁵⁾。

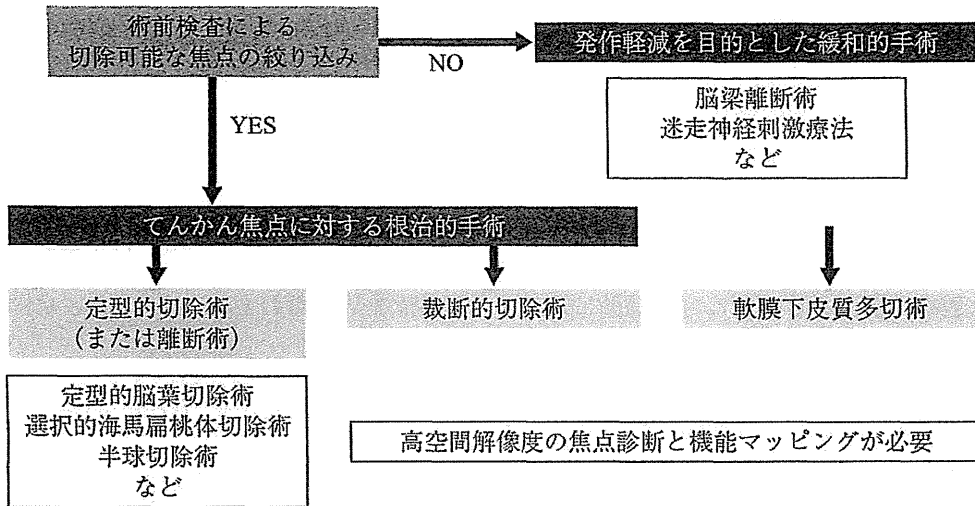


図2 難治性てんかんに対する手術術式の選択フローチャート (文献⁵⁾より引用)

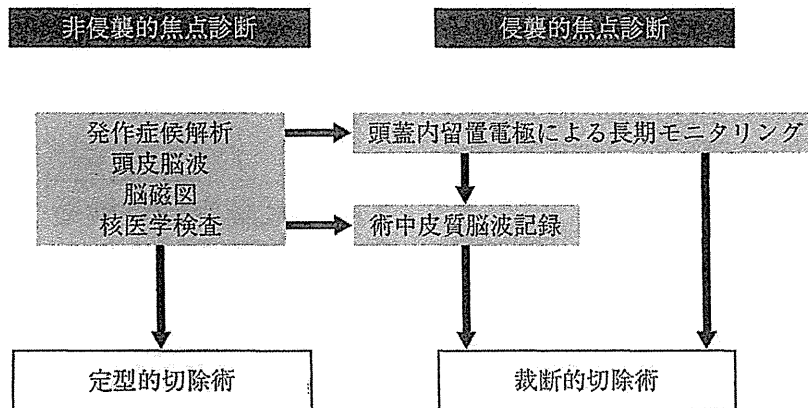


図3 術前検査と術式選択の関係の模式図 (文献⁵⁾より引用)

画像病変の明らかな内側側頭葉てんかんなどでは非侵襲的検査で定型的切除術へ進むが、より詳細な焦点診断には侵襲的検査、すなわち頭蓋内脳波を必要とする。これには、電極を留置する方法と、治療手術中に記録する方法 (および両者の併用) などのアプローチがある。

焦点切除術には、定型的切除 (standardized resection) と裁断的切除 (tailored resection) がある (図3)⁵⁾。定型的切除は、側頭葉切除や前頭葉切除など、発作抑制効果と正常脳機能に対する安全性が年次を経て確立された切除術式である。比較的大きな切除範囲を設定し、その切除範囲に焦点が含まれていればよいという考え方で、必ずしも詳細な焦点診断を必要としない。一方、裁断的切除は、少しでも良好な機能温存を目的に個々の患者で必要十分な切除を目指す

術式である。そのためには脳磁図 (magnetoencephalography; MEG) や頭蓋内脳波記録 (intracranial EEG recording) など空間解像度の高い焦点診断が必要である。頭蓋内脳波記録には、留置電極を用いた慢性記録と麻酔下の術中記録とがある。

III 焦点切除術

MRI 病変が確認され、脳波異常領域 (間欠期、

発作起始), 発作症候が一致すれば病変切除や焦点切除を行う。病変とてんかん原性の関係は様々で, 皮質形成異常では病変自体が, 脳腫瘍や血管奇形では病変周囲脳組織がてんかん原性を有する。MRI 有病変では, 70~80%で支障となる発作が消失する。無病変では 50%以下である³⁾。

切除は通常, 脳回単位で行う。広範囲に及ぶ焦点に対して最近では, 血管やくも膜の連続は残したまま, 周辺組織から切り離す離断手術(前頭葉離断, 後頭葉離断, 大脳半球離断など)を用いて, 出血量や手術時間の減少をはかる術者が多い。

図 4¹³⁾に裁断的焦点切除術の例を示す。2年前から抗てんかん薬に抵抗する週単位の複雑部分発作を呈した 14 歳の男子で, 左頭頂葉角回に MRI で異常信号を認めた。長時間ビデオ脳波では左頭頂葉病変周囲の発作起始や間欠期異常波が確認できたが, 左側が言語優位側であり, 裁断的焦点切除の適応と考えられた。硬膜下電極を 2 週間留置し, 病変の後方に発作起始領域を確認, 病変の前方では電気刺激マッピングで発語停止領域が確認された。左角回の病変と近接した発作起始部位を切除(図 4a の☆印)¹³⁾したのちに, 周辺から皮質脳波を記録し, 側頭葉(図 4a の左上部)¹³⁾に残存棘波が認められた(図 4b)¹³⁾。同領域は長時間皮質脳波で, 発作の伝搬と間欠期棘波が確認されており, 電気刺激マッピングで言語障害が出現しており, 切除ではなく, 軟膜下皮質多切術(multiple subpial transection; MST)を加えた。術後 5 年経過し, 発作は完全に消失している。病変の病理は angiocentric glioma であった¹³⁾。

MRI 無病変の場合は, 間欠期・発作時の頭皮脳波, 脳磁図, 糖代謝 PET, 発作時血流 SPECT など, 多モダリティ検査の結果から総合的に手術適応と治療範囲を決定する。てんかん焦点が絞り込めれば適応となる。思春期以降で重度精神発達遅滞がなければ, 頭蓋内電極を留置しての長時間ビデオ頭蓋内脳波同時記録を行うのが原則である。一方, 低年齢児や重度発達遅滞

児での頭蓋内電極留置は controversial であり, ほとんどの施設で上記の非侵襲的検査, 特に, てんかん性脳波異常, 脳磁図での spike dipole 集積, 糖代謝の限局性低下などに基づいて方針を決めている。

自然回復が見込めない機能領域には, 切除の代わりに MST を検討する。MST は, てんかん性発射誘発作用のある sevoflurane 麻酔下での術中脳波に基づいて段階的に行う方法が有用だが, 切除に比較すると発作再発率が高い。

なお, てんかん焦点を切除するかわりに, 定位的放射線治療によって壊死させようという治療法としてガンナイフ治療がある。成人の内側型側頭葉てんかんに壊死線量をかければ有効であることが示されている¹⁴⁾。しかし, 非壊死性の低線量は無効で¹⁵⁾, 壊死性線量では晩発性放射線障害のリスクがあり¹⁶⁾, 米国では現在も治療が続けられている。

IV 大脳半球切除術(大脳半球離断術)

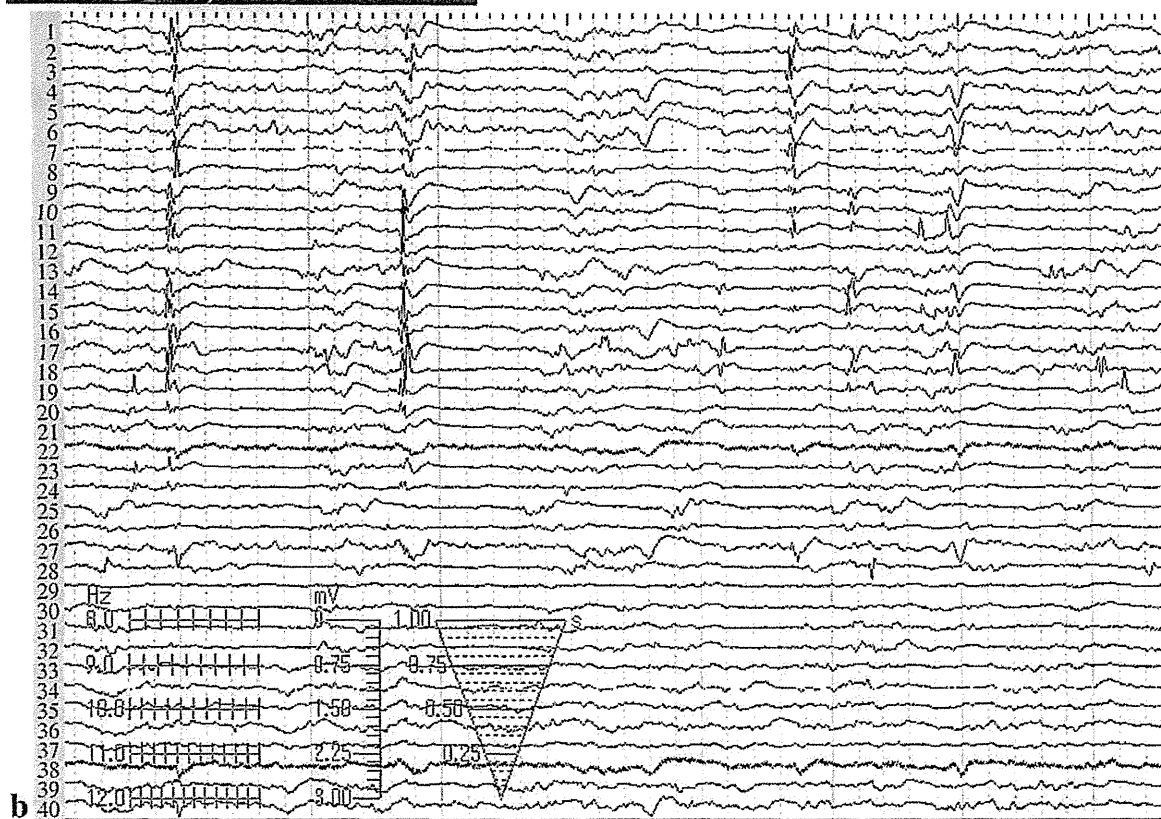
大脳半球切除術(hemispherectomy)(大脳半球離断術<hemispherectomy>)は片側大脳半球の広汎なてんかん焦点が対象となる。健側大脳半球を保護することで発達への効果も期待できる。手術適応は, 切除側の残存機能, 健側の代償機能, 放置した場合の機能予後などを考慮して判断する。先天的疾患, 後天的疾患, 進行性疾患に分けて考えるとよい¹⁷⁾。

相対的適応として症例ごとに慎重な適応判断が必要なのは, 患側大脳半球に何らかの残存機能がある場合と, 健側大脳半球にもてんかん原性がある場合とである。視野障害がない症例でも, 発作による disability が高ければ, 術後半盲の出現を許容せざるをえないこともあり, 必ずしも除外項目とは見なされない。乳幼児の運動機能は, 術後に健側脳からの同側支配の進展がある程度期待できるが, 形成異常などですでに発達早期から健側支配が確立している例に比べると劣るようである。言語機能については側方



図4 裁断的焦点切除術の例 (文献¹³⁾より引用)

- a : 病変切除後に大脳皮質脳波を記録している。
- b : 大脳皮質脳波では, 病変切除後も活発な棘波発射を認める。



性の確立は遅いので, 乳幼児では問題になることは少ない。健側から独立したてんかん性異常波が出現する場合は発作抑制・精神運動発達とも手術成績がやや劣る。片側巨脳症に多い。た

だし, このような場合でも術後発作が完全に消失することもあり, 脳波のみで手術適応を完全に決定することはできない。

先天的疾患では, 皮質形成異常, 特に片側巨

脳症が対象となる。出生後早期にてんかんを発症し catastrophic epilepsy を呈することが多いので、年の単位で待つことなしに直ちに手術を検討する。運動感覚野を含んだ広汎病変があれば、片麻痺が未完成でもその後の麻痺出現の可能性が高く、手術適応は除外されない。また、広汎な皮質形成異常や片側巨脳症の乳幼児で発作重積状態に陥った場合には、準救急手術として大脳半球切除が行われることもある¹⁸⁾。

後天的疾患には、血管障害、外傷、感染の後遺症、癥痕回などが含まれる。高年齢児では完成した片麻痺、言語非優位側が原則的に対象となる。運動機能については手指の巧緻運動を除いて健側脳からの同側支配がすでに確立していることが多く、その場合、下肢は跛行ながら歩行可能で、肩関節はほぼ水平まで挙上することができる。患側半球の機能が廃絶していれば術後に新たな神経脱落症状が出現したり、既存の症状が悪化したりすることはない。残存機能や代償機能の評価には、経頭蓋磁気刺激による誘発筋電図、体性感覚誘発電位、機能的 MRI、脳磁図、和田テストなどを行う。

進行性疾患には、Rasmussen 脳炎、Sturge-Weber 症候群などが含まれる。通常は巧緻運動障害が出現してから大脳半球切除を検討する。一方、段階的な切除を行い、最終的に大脳半球切除の形となることもある。ただし、早期発症の重症例では先天的疾患と同様の対応が必要である。

術式については、開頭範囲や脳切除、出血量などの侵襲性、術後の髄液シャント必要率の軽減を目的として、解剖学的大脳半球切除術 (anatomical hemispherectomy) →機能的大脳半球切除術 (functional hemispherectomy) →大脳半球離断術 (hemispherotomy) と術式が発展した。文字通り的大脳半球切除が行われることは今日では少なく、脳実質切除を少なくした機能的大脳半球切除や線維離断を主とした大脳半球離断が主として行われている¹⁷⁾。なお、functional hemispherotomy という術式はないので注意してほしい。

様々な変法があるが、要は、患側大脳半球皮質をすべて切除、または白質で離断して、間脳や健側大脳から遮断するのである。離断術では、間脳からは投射線維の、健側大脳からは交連線維 (脳梁) の離断というように要素に分けて考えると理解しやすい (図 5)¹⁷⁾。片側画像病変に全般性ないし両側性の脳波異常を呈する場合は、まず脳梁離断を行い、二次的に適応を見極めて投射線維の離断を追加して半球切除を完成する方法も有用である。

発作成績は、後天的疾患が最もよく 80% で発作消失する。片側巨脳症で 50~70% とやや劣るのは、対側の不顕性形成異常やてんかん焦点、脳深部形成異常の残存などが原因とされる。

V 脳梁離断術

脳梁離断術 (corpus callosotomy) の手術適応は、発作型と脳波所見に基づいて決定される。根治的手術と同様に術前検査・焦点診断を行うが、全般性焦点や両側多焦点のために根治的手術の適応がない場合に、特定の発作、すなわち drop attack に対する効果を期待して選択される。脳梁は、全般性のてんかん発作の伝搬経路として重要な役割を有し、短時間で対側へ伝搬する異常波や、全般性の両側同期性棘徐波の主要な経路と考えられている。

Drop attack (ミオクロニー発作、てんかん性スパズム、強直発作、失立発作)、全般性強直発作、非定型欠神発作、全般性強直間代発作、二次性全般化発作など、全般発作が対象となる。特に drop attack に対する有効率が高い²⁾⁹⁾。脳波は全般性異常、両側多焦点性異常であり、特に bilateral synchronous discharge の存在が drop attack と並んで適応判断で重要な要素となる。MRI 病変の有無は適応や成績に影響しないが、術前検査として MRI は必要である。脳梁の形態を確認し、架橋静脈分布に応じて大脳縦裂への進入部を決定するためである。

手術は、比較的小さな開頭から、大脳縦裂を経由して脳梁白質を数ミリメートルの幅で吸引

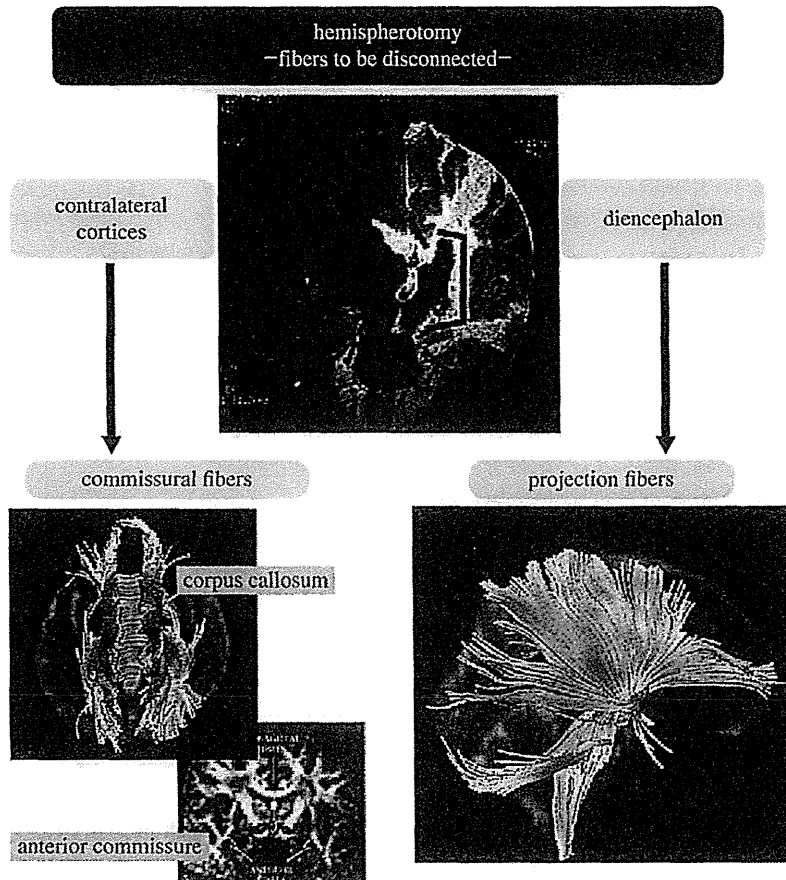


図5 大脳半球離断術の基本的概念 (文献¹⁷⁾より引用)

離断すべき主要要素は、対側大脳半球と連絡する交連線維と間脳・脳幹と連絡する投射線維である。

除去する。両側同期性脳波異常に対する根治的切除術の適応を判断するために、段階的手術の第一ステップとして行うことや、前頭葉や後頭葉の広範囲焦点に対し切除術と部分脳梁離断を併用して行うことがある。

Drop attack は、全脳梁離断で90%以上、部分脳梁離断で約50%の患者で95%以上の減少が得られる⁹⁾。部分脳梁離断でも有効とする報告もあるが、特に小児では6ヵ月以内に発作の再発をみることが多く、長期的効果は全脳梁離断のほうが明らかに高い。Drop attack 以外の発作まで含めると、発作消失率は部分離断で約30%、全離断1年後で80%、3年後で60%である。Drop attack への効果は長期安定しているが、全般性強直間代性発作は再発率が高い。部

分発作には無効で、悪化や新たな発作の出現がありうる。

全脳梁離断では、発語減少、構音障害、失行などの離断症状が出現しうるが、思春期前の小児ではこれらの症状は出現しにくい。むしろ、多動の消失、認知機能の上昇など大脳機能の改善を認めることが多く、さらに広汎な両側同期性脳波異常が大脳発達に与える悪影響を考慮すると、小児患者では脳梁離断により得られる利益が大きく、家族の総合的な満足度も非常に高い。言語優位半球と利き手による優位半球が異なる場合 (crossed cerebral dominance) には、神経脱落症状が新たに出現したり悪化したりしやすいという報告があるが、これを否定する報告もあり、crossed cerebral dominance は除外項目に

はならない。

VI 迷走神経刺激療法

迷走神経刺激療法 (vagus nerve stimulation therapy) の日本での適応には、欧州と同様、年齢やてんかん分類・発作型による制限はない。米国では FDA (Food and Drug Administration〈食品医薬品局〉) の適応は 12 歳以上の部分発作に限定されているが、実際には乳幼児から広く使用されている。したがって、開頭による根治的手術の対象とならない難治性てんかんはすべて対象となりうる。根治的手術後の残存発作に対しても適応がある。

有効性のハイグレードエビデンスは、12 歳以上の部分発作を対象にした米国の RCT (randomized controlled trial〈無作為化比較試験〉) 2 件である¹⁹⁾²⁰⁾。小児や全般てんかんでは RCT の試みはないが、多くのシリーズ報告がある²¹⁾。これらのほとんどが難治性全般てんかんを含んでいるが、成人と同等またはそれ以上の有効性を報告している。141 例の小児 VNS (vagus nerve stimulation〈迷走神経刺激〉) 治療患者を 12 歳未満 (61%) と 12 歳以上に分けて比較した単一施設の最近の報告では、12 歳前後において発作に対する有効性や有害事象発生率に差はない²⁰⁾。

VSN 療法の発作緩和効果を簡潔にまとめると、約 50% の患者で、50% 以上の発作減少が得られる。約 30% では発作は不変だが、認知機能、疎通性、感情安定など総合的効果を含めるとは約 80% で有効である。全く無効な患者が 10~30% 存在する。また、治療持続により効果が徐々に増強する。No responder を治療開始前に選別する因子は多くの研究にもかかわらず同定されておらず、この治療が特に推奨される患者群も特定されていない。

われわれは、日本での承認前に医師個人輸入による研究医療として、4 年間に 20 例の植え込み手術を行った。治療開始時年齢は 2~24 歳、中間値 10 歳で、12 歳未満が 14 例であった。12

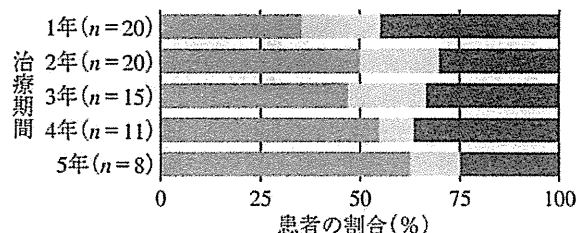


図6 迷走神経刺激療法による発作減少率 (文献²²⁾より引用)

薬事承認以前の医師個人輸入による自験 20 例での結果である。重症の小児難治性てんかんを主体とする患者群において、欧米の先行報告とほぼ同等の発作減少が得られた²²⁾。

■: >50% 発作減少, □: <50% 発作減少, ■: 不変。

例が IQ/DQ (知能指数/発達指数) 50 未満、8 例がてんかんに対する開頭術後で、13 例が日単位の発作を呈しており、小児重症てんかんが主体である。この患者群の治療効果は、治療 1 年および 2 年で 50% 以上発作が減少した患者が各々 35%、50% であり、50% 未満の発作減少を得た患者は各々 20%、20% であった (図 6)²²⁾。これは、欧米からの先行報告とほぼ同等である。

全身麻酔下に、左前頸部小切開から左迷走神経に電極を巻きつけて設置、パルスジェネレータは前胸部に植え込む²³⁾。手術合併症は、一過性声帯麻痺、創部感染、術中テスト刺激による一過性徐脈・心停止があるが、これらの発生頻度は低く、開頭手術に比較すると手術侵襲や合併症率がかなり低い。パルスジェネレータは平均的刺激条件の場合、約 5 年で交換が必要である。装置植え込み後は、外来診療で薬剤調整のように刺激条件を調節していく。刺激が強すぎる場合の副作用は、嘔声、咳、咽頭違和感などが出現する。

頸部迷走神経刺激による上行性の神経インパルスは、孤束核を介して脳内に広く伝達する。動物実験では脳波を脱同期化し、大脳皮質ニューロンを安定化する。ヒトで海馬や視床の血流変化があり、やはり大脳皮質の興奮性を抑えている。脳幹からモノアミン系を介した大脳調節系に作用している可能性がその作用機序として想定されている²⁴⁾。

おわりに

以上、小児科医に知っておいてもらいたい「てんかんの外科的治療の基本」を解説した。手術適応判断に迷ったら躊躇せず早期に専門施設へコンサルトされるとよい。外科的治療は文字通り両刃の剣かもしれないが、今日では両刃は対称ではない。うまく使いこなせば安全で極めて有効な治療法である。海外のように、外科的治療を積極的に主導する小児神経科医が一人でも多く育ってくることを心から祈念している。

●文 献●

- 1) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 314-9.
- 2) Oguni H, Olivier A, Andermann F, Comair J. Anterior callosotomy in the treatment of medically intractable epilepsies : a study of 43 patients with a mean follow-up of 39 months. *Ann Neurol* 1991 ; 30 : 357-64.
- 3) Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010 ; 89 : 310-8.
- 4) Madhavan D, Kuzniecky R. Temporal lobe surgery in patients with normal MRI. *Curr Opin Neurol* 2007 ; 20 : 203-7.
- 5) 川合謙介. 脳外科治療の実際. 五十嵐 隆, 岡 明, 編. 小児てんかんの最新医療. 小児科臨床ピクシス 3. 東京 : 中山書店, 2008 : 236-43.
- 6) Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery : recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006 ; 47 : 952-9.
- 7) Aicardi J. Paediatric epilepsy surgery : how the view has changed. In : Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, eds. *Paediatric epilepsy surgery and their surgical treatment*. London : John Libbey & Company Ltd., 1997 : 3-7.
- 8) Matsuzaka T, Baba H, Matsuo A, et al. Developmental assessment-based surgical intervention for intractable epilepsies in infants and young children. *Epilepsia* 2001 ; 42 (suppl 6) : 9-12.
- 9) Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 67-71.
- 10) Kawai K, Shimizu H, Yagishita A, Maehara T, Tamagawa K. Clinical outcomes after corpus callosotomy in patients with bihemispheric malformations of cortical development. *J Neurosurg* 2004 ; 101 : 7-15.
- 11) McLachlan RS, Sadler M, Pillay N, et al. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy : is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* 2003 ; 50 : 16-9.
- 12) Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery : antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007 ; 130 : 334-45.
- 13) 川合謙介. 術中の皮質脳波 : てんかん外科における術中皮質脳波の有用性. 臨床脳波 2006 ; 48 : 267-74.
- 14) Barbaro NM, Quigg M, Broshek DK, et al. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy : seizure response, adverse events, and verbal memory. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 167-75.
- 15) Kawai K, Suzuki I, Kurita H, Shin M, Arai N, Kirino T. Failure of low-dose radiosurgery to control temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2001 ; 95 : 883-7.
- 16) Usami K, Kawai K, Koga T, et al. Delayed complication after gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2012 ; in press
- 17) 川合謙介, 清水弘之. てんかん外科 : 難治性てんかんに対する大脳半球切除術と大脳半球離断術. 脳神経外科ジャーナル 2007 ; 16 : 184-93.
- 18) Kubota M, Goishi K, Takemura S, Kawai K, Arai N. Early hemispherotomy in a patient with multilobar cortical dysplasia with intractable seizure : clinical-neurophysiological study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008 ; 12 : 516-20.

- 19) 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.
- 20) The-Vagus-Nerve-Stimulation-Study-Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995 ; 45 : 224-30.
- 21) Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy : a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011 ; 7 : 491-500.
- 22) 川合謙介, 宇佐美憲一. 小児医療における診断・治療の進歩 : てんかんに対する迷走神経刺激療法. *小児科* 2011 ; 52 : 1689-95.
- 23) 川合謙介. 解剖を中心とした脳神経外科手術手技 : 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法 — 刺激装置の埋込術. *脳神経外科* 2008 ; 36 : 979-89.
- 24) 川合謙介. てんかんに対する迷走神経刺激療法. *Brain Nerve* 2011 ; 63 : 331-46.

脳神経疾患に伴う てんかんの治療戦略

—QOLに着目した薬物治療の実践—

司 会 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 脳神経外科学 准教授 川合 謙介 先生

コメンテーター 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科 教授 卜部 貴夫 先生

(発言順) 聖隷浜松病院 脳神経外科 主任医長 藤本 礼尚 先生

日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経外科 講師 太組 一朗 先生

日程：2011年11月29日

会場：丸ノ内ホテル

「脳神経疾患に伴うてんかん」を治療する際は、発作抑制効果はもちろんのこと、抗てんかん薬の副作用や精神症状など、患者さんの「QOL」にも着目した薬物治療が求められる。

本座談会では、脳神経外科と脳神経内科におけるてんかん診療のエキスパートの先生方にお集まりいただき、脳神経疾患に伴うてんかんの治療実態と今後の課題についてご討議いただいた。

Take Home Messages

- 脳神経疾患(脳卒中、頭部外傷、脳腫瘍など)に伴うてんかんを治療する際は、発作抑制効果に加え、眠気・認知機能や精神症状など、患者さんの「QOL」に着目した薬物治療を。
- ラモトリギンは発作抑制効果、眠気や認知機能への影響、精神症状にも好影響を及ぼす観点から、「脳神経外科周術期」にも使用できる抗てんかん薬として注目される。

脳神経疾患に伴う てんかんの治療実態

川合(司会) ● 脳神経疾患が原因で起きるてんかん性発作には、「てんかん」によるものと、「急性症候性発作」があります。てんかん患者におけるてんかん発作の治療の基本は発作誘因の排除と抗てんかん薬による薬物治療、場合によってはてんかん外科治療となります(図1)。一方、急性症候性発作の原因となる脳神経疾患にはactiveな疾患や病態が多く、原因疾患や原因病態の治療が最も重要となります。また、急性症候性発作の治療は、てんかんを専門としない脳神経外科医や脳神経内科医が中心となることが多いため、てんかん非専門医でもてんかん治療を行わなければなりません。そこで今回は、脳神経外科・脳神経内科が扱うことの多い脳血管疾患(脳卒中、頭部外傷、脳腫瘍など)に伴うてんかん治療のポイントについて、3人の先生方と討議していきたいと思います。

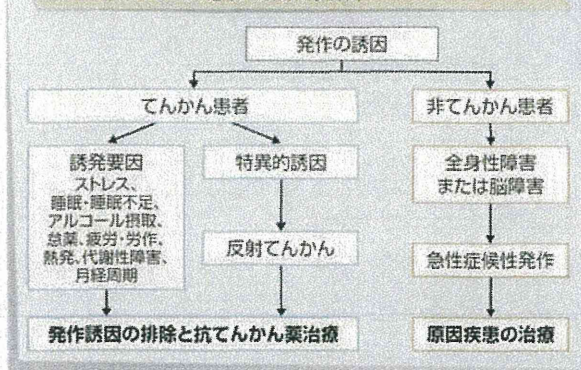
脳卒中とてんかん

—高齢者が多いため、安全性が良好で服薬継続率の高い抗てんかん薬を

川合 ● ではまず、脳卒中に伴うてんかんについて、卜部先生よりご紹介をお願いします。

卜部 ● 脳卒中後にみられる痙攣は、急性期の死亡に関係する独立した危険因子のため、痙攣は発症させないに越したことはありません。脳卒中後の痙攣は、脳卒中発症後2週

図1 てんかん性発作がみられた場合の治療の流れ(てんかん、急性症候性発作)



【原稿】東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 脳神経外科学 准教授 川合 謙介 先生

間を境に、発作が発現する時期によって「早期痙攣」と「遅発性痙攣」に分かれます。『脳卒中治療ガイドライン2009』によると、皮質を含む大きな出血性梗塞を有する高齢患者には数日間の抗てんかん薬の予防的投与をし



川合 謙介 氏

てもよいことや、遅発性痙攣の出現例は痙攣の再発リスクが高いことから抗てんかん薬の継続投与が推奨されることなどが記されています。なお、てんかんの発症リスクは、脳梗塞よりも脳出血のほうが高いことが報告されています¹⁾。

川合 ● 脳卒中後にてんかんの薬物治療を行う際の、ラモトリギン(ラミクタール[®])の位置付けはいかがですか。

卜部 ● 抗てんかん薬の中で、ラモトリギンは虚血またはてんかん重積のいずれによる神経細胞損傷に対しても保護作用を有することが動物実験で示されています²⁾。また、ラモトリギンは*in vitro*試験で、神経毒であるロテノン、MPP⁺によるアポトーシスも抑制したことから(図2)、神経変性疾患に関与するアポトーシスに対しても抑制作用を示す可能性が示唆されています。実際に、ラモトリギンは脳卒中後のてんかん発作を著明に消失させ、有害事象による治療脱落率も低く、「服薬継続率」の良好な抗てんかん薬であることが海外臨床試験で示されています³⁾。また、脳卒中後のQOLに関わる認知機能(図3)や眠気^{4,5)}に対しても、ラモトリギンは影響を及ぼしにくいことが示されています。

川合 ● 脳卒中後のてんかんは、抗てんかん薬が効きやすい印象があるのですがいかがですか。

藤本 ● そうですね。だからこそ、副作用の多い抗てんかん薬を用いた場合は、QOLの低下を招きかねません。脳卒中発症例は高齢者が多いことから、安全性が良好で服薬継続率の高い抗てんかん薬の選択が重要となります。その中でも、ラモトリギンは使いやすい薬剤の1つといえますね。

頭部外傷、脳腫瘍に伴うてんかん

—脳腫瘍に伴うてんかんの薬物治療には、薬物相互作用の少ない抗てんかん薬を

川合 ● 続いて、頭部外傷、脳腫瘍に伴うてんかんについて、太組先生よりご紹介をお願いします。



ト部 貴夫 氏

太組 ● 頭部外傷に伴うてんかんに対し、早期痙攣には抗てんかん薬の予防的投与が有用との報告はありますが、慢性期てんかんでの有用性を示したエビデンスはまだありません⁶⁾。ただし、基礎研究では、抗てんかん薬

の外傷後てんかん発症抑制効果が示唆されています。一方、脳腫瘍に伴うてんかんに対しては、特に優位なてんかん発症抑制効果を示した抗てんかん薬はまだ報告されていません⁷⁾。しかし、脳神経外科の日常診療では、頭部外傷であれ脳腫瘍であれ、抗てんかん薬を用いる際は「部分てんかん」に対する治療として薬剤を選択しています。

部分てんかんに対する治療薬は、カルバマゼピンが第一選択薬となります。一方、Marsonらが近年発表した大規模無作為化比較試験によると、部分てんかんに対する6年間にわたる薬物治療で、最も服薬継続率が高かった抗てんかん薬はラモトリギンであったことが報告されています⁸⁾。長期間にわたりてんかんの薬物治療を行う際は、発作抑制効果のみならず、患者さんのQOLにも着目した薬剤選択が、高い服薬継続につながると考えられます。

川合 ● 脳腫瘍に伴うてんかんの薬物治療を行う際は、抗癌剤との薬物相互作用を考慮することも重要ですね。

藤本 ● 脳神経外科医は、患者さんの出血傾向にも注意しなければなりません。抗てんかん薬の中には抗凝固作用を有するものもあるので、脳神経外科手術を行う前は特に注意を払う必要がありますね。

てんかんと精神症状

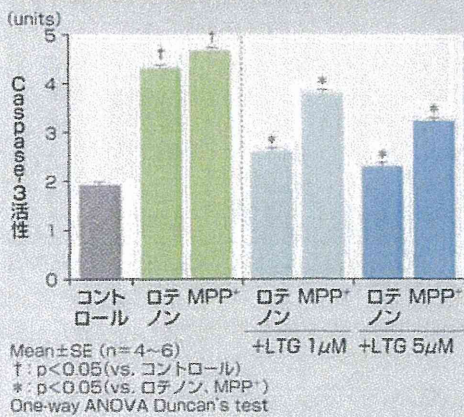
—「脳神経外科周術期」にも使用できる
抗てんかん薬として注目されるラモトリギン

川合 ● では、てんかん患者さんのQOLを低下させる精神症状について、脳神経外科の立場から藤本先生よりご紹介をお願いします。

藤本 ● てんかんに合併する精神症状としては、うつ病性障害、双極性障害、不安障害、自殺、注意欠陥多動障害などがあります。てんかん患者さんがうつ病性障害を合併する割合は11～44%とされ、これは一般人口の約10倍に上ります⁹⁾。

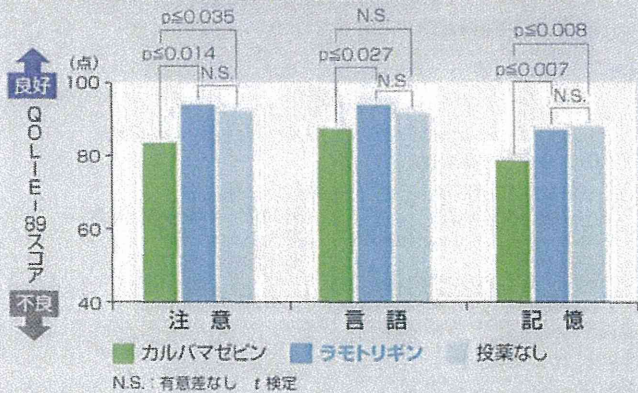
当院で脳神経外科手術を実施した179例のうち、硬膜下電極留置術と他の機能的外科手術例を除いた111例中16例で、術後にラモトリギン併用療法へ変更しました。変更理由は、①術後にうつ症状が出現したため(9例)、②抗てんかん薬の副作用としての精神症状(主に気分調節障害、鎮静)が増悪したため(7例)でした(図4)。これら16例は全て、ラモトリギンへの変更により症状が改善しました。術後にうつ症状が出現した理由としては、i) 強制正常化(脳波が正常

図2 ラモトリギンがロテノン、MPP⁺によるアポトーシスに及ぼす影響 (in vitro)



[Kim YJ et al: Brain Res Bull 71 (6): 633-640, 2007]

図3 抗てんかん薬がQOLIE-89の認知機能に関する項目に及ぼす影響



[対象] 健康成人25例(24~52歳)
 【方法】二重盲検クロスオーバー試験。ラモトリギン(25mg/日より投与を開始し、150mg/日まで増量)またはカルバマゼピン(血中濃度6~12μg/mL)を二重盲検下で10週間投与した。各薬剤の投与終了時とwash-out期間の終了時にQOLIE-89の認知機能に関する項目のみ検査を実施した。

[Meador KJ et al: Neurology 56 (9): 1177-1182, 2001]



藤本 礼尚 氏

化すると同時に精神症状が出現するという概念)や、ii) 脳神経外科手術(くも膜下出血、脊髄外科、脳腫瘍など)の術後はうつ症状が出現しやすい、などが考えられます。また、抗てんかん薬の副作用が増悪した理由として、

術後に発作が消失・減少したことで、相対的に抗てんかん薬を脳が必要としなくなったことにより副作用が出現したものと考えられます。

てんかん患者さんのQOLは、発作頻度には影響せず、むしろ合併するうつ症状に強く影響することが知られています¹⁰⁾。そのため精神症状など、患者さんのQOLにも着目して抗てんかん薬を選択することが非常に重要です。抗てんかん薬の中でも、ラモトリギンはうつ・気分症状に好影響を及ぼすことが示されており(図5)、「脳神経外科周術期」にも使用できる抗てんかん薬の1つとして注目しています。

川合 ● 今後、脳神経外科医や脳神経内科医は、発作抑制効果のみならず、患者さんの精神的な部分まで考えた上で抗てんかん薬を選択する必要がありますね。

太組 ● 側頭葉てんかんは、通常のてんかんよりも精神症状を合併しやすい印象があります。そのため、抗てんかん薬を用いる場合は、精神症状への影響も考慮した薬剤選択を

行わないと、かえって精神症状を悪化しかねません。

藤本 ● そうですね。抗てんかん薬の中には、精神症状を誘発するものもあります。効果と副作用のバランスを考慮して、抗てんかん薬を選択することが望めます。

川合 ● 脳神経内科における精神症状への対応はいかがですか。

卜部 ● 脳卒中後に精神症状が発現し、さらに抗てんかん薬の副作用により、その精神症状が悪化した症例を経験したことがあります。一方、ラモトリギンはそのような場合にも非常に有効な印象があります。精神症状にも着目した薬物治療は、QOLの改善に大きくつながると考えています。

川合 ● 精神症状のコントロールが難しい症例に対しては、専門である精神科の先生に早めに相談することが重要です。一方で、ラモトリギンのように、優れた発作抑制効果と精神症状への好影響を併せ持つ薬剤が使えるようになったことで、今後、脳神経外科や脳神経内科でも、精神症状に関して対応できる症例が増えるのではないかと考えています。

脳神経外科・脳神経内科における てんかん治療の現状と課題

川合 ● では、脳神経外科・脳神経内科におけるてんかん治療の現状と今後の課題について、先生方のご意見を伺いた

図4 聖隷浜松病院における ラモトリギン投与例16例の詳細

脳神経外科手術実施例111例 (2009年8月~2011年11月)
・開頭術: 64例 ・迷走神経刺激装置留置術: 37例 ・脳腫瘍摘出術: 10例
(硬膜下電極留置術、他の機能的外科手術例を除く)

111例中16例:術後にラモトリギンへ変更→16例全例で症状改善

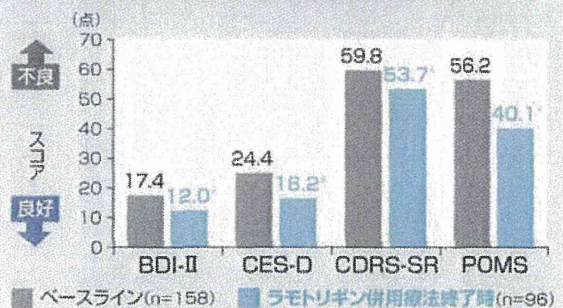
【ラモトリギンへの変更理由】

- | | |
|--|---|
| <p>①術後にうつ症状が出現したため: 9例
(術後にうつ症状が出現した理由は?)</p> <p>i) 強制正常化^(a)
ii) 脳神経外科手術(くも膜下出血^(b)、脊髄外科^(c)、脳腫瘍^(d))の術後は、うつ症状が出現しやすいため</p> | <p>②抗てんかん薬の副作用としての精神症状が増悪したため: 7例
(主に気分調節障害、鎮静)
(副作用が増悪した理由は?)</p> <p>i) 急性精神症状、気分障害^(e)
ii) 術後に発作が消失・減少したことで、相対的に抗てんかん薬の副作用が出現したため</p> |
|--|---|

(a) Landolt H: Clin Neurophysiol 5: 121, 1953 (b) Paesler PE et al: J Neuro 258(6): 1091-1097, 2011. (c) Walid MS, Zaytseva NV: J Clin Neurosci 17 (6): 597-600, 2010. (d) Goebel S et al: Psychosomatics 20 (6): 623-630, 2011 (e) 松浦 雅夫: てんかん研究 24(2): 74-77, 2006. (f) Boylan LS et al: Epilepsy Behav 3(55): 54-59, 2002

【図監修】聖隷浜松病院 脳神経外科 主任医長 藤本 礼尚 先生

図5 ラモトリギンがうつ・気分症状に及ぼす影響 (気分評価尺度スコアの推移) 海外データ



BDI-II: Beck Depression Inventory II
CES-D: Center for Epidemiological Studies-Depression Scale
CDRS-SR: Cornell Dysthymia Rating Scale-Self Report
POMS: Profile of Mood Status

【対象】てんかん患者(18歳以上)
【方法】非盲検試験。ラモトリギンを7週間以上かけて増量し、維持用量で12週間追加併用した。

[Fakhoury TA et al: Epilepsy Behav 10(1): 155-162, 2007]

いと思います。

卜部 ● てんかんの発作型に対して適切な薬剤が使用されないと、発作コントロールが不十分となり、QOLの低下を招く場合もあるかと思しますので、発作型に応じて適切な抗てんかん薬を使用していくのが非常に重要と考えています。

藤本 ● 副作用の強い症例に対しては、副作用の少ない新規抗てんかん薬を使用することで、患者さんのQOLが改善する可能性があります。また、妊娠可能年齢の女性患者さんに対しては、早めのうちから妊娠・出産なども考慮に入れて、抗てんかん薬を選択していくことも重要と考えています。

太組 ● 先ごろ開催された「脳神経外科医のためのてんかん治療フォーラム(2011年9月、札幌)」でのアンケート調査(脳神経外科医81名)によると、脳神経外科医はてんかん患者さんを診察する際、「発作の有無」に関してはほぼ確認していますが、「眠気の有無」や、特に「抑うつ症状やイライラ感の有無」といった精神症状についてはあまり確認していない現状が浮き彫りにされました(図6)。限られた診察時間の中でこれら全ての項目を常に確認するのは難しいため、早めのうちから眠気や精神症状に悪影響を及ぼさない抗てんかん薬を使用することは、患者さんのQOLを低下させないための1つの治療戦略として有用かもしれません。

川合 ● 抗てんかん薬の副作用については、積極的に確認する必要がありますね。

太組 ● 発作についても、ミオクローニー発作など患者さんが自覚していない発作も多く、問診で積極的に聞き出す必要性

を日々実感しています。

川合 ● 私は、体重の変化についても聞くようにしています。

藤本 ● コスメティックな面も、QOLに大きく影響しますから重要ですね。



太組 一朗氏

新規抗てんかん薬の位置付けと役割、使い分け

—発作抑制よりも上位の社会復帰のため、QOLを低下させない薬剤選択を

川合 ● 新規抗てんかん薬の位置付けと役割についてはいかがでしょうか。

卜部 ● 新規抗てんかん薬は比較的副作用が少なく、使いやすい印象があるので、今後は発作型に応じて、新規抗てんかん薬も積極的に使用を考慮すべきと考えています。新規抗てんかん薬の中でも、ラモトリギンは部分発作、全般発作の両発作型に使用できるため、皮膚障害に特に注意すれば、使いやすい薬剤の1つと考えています。

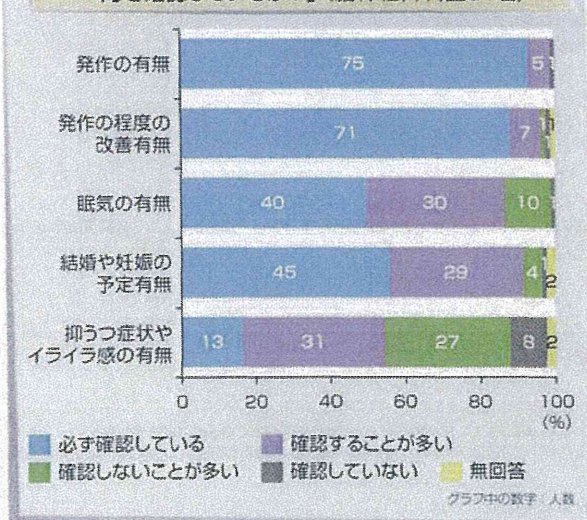
藤本 ● 新規抗てんかん薬の副作用の少なさは、QOL向上にも期待されますね。

太組 ● てんかんやけいれん性疾患の患者さんがみられた場合、とにかく発作を抑えなければならないと思いますが、今後は患者さんの精神症状をはじめ、QOLにもっと目を向けて薬物治療を行いたいと考えています。てんかんの薬物治療は長期にわたるため、患者さんの個々の人生のイベントに合わせ、QOLを低下させないような薬剤選択が求められると思います。

川合 ● 新規抗てんかん薬の使い分けについてはいかがですか。
卜部 ● ラモトリギンはtitrationが必要なため、ゆっくりと用量を上げていくことが可能な患者さんには非常に有用だと思います。

藤本 ● てんかん治療の目的は、発作抑制と社会復帰です。発作を抑えるためには、強力な効果を優先して薬物治療を行うこともあります。そのため、脳神経外科手術を行った後に強力な薬剤の必要性が減った場合は、かえってその薬剤の副作用が前面に現れてQOLが低下し、社会復帰が遅れることもあります。そのため私は、脳神経外科手術後にはラモトリギンなどを追加投与して、他薬を減量しています。

図6 「てんかん患者を診察する際、脳神経外科医は何を確認しているか？」(脳神経外科医81名)



[第1回脳神経外科医のためのてんかん治療フォーラム(2011年9月、札幌)アンケート調査]