

図6 弓状束tractography融合functional neuronavigation

(a) 切除部分を示したfunctional neuronavigation. 切除部は弓状束に近接している. AFは弓状束. (b) 術中所見. 皮質電気刺激(黒円)により発語停止が誘発された. 切除腔底部で白質電気刺激(白円)による錯語が出現した. (c) 言語関連機能融合functional neuronavigation. 皮質(黒円), 白質(白円)電気刺激部位は(b)の電気刺激部位に対応している.

様に連続モニタリングが可能であるため, 持続的な視機能モニタリングが行うことができる<sup>12)</sup>. 現段階では側頭葉後部, 後頭葉に病変を有する症例において, 視放線のDTI-based tractographyを統合したfunctional neuronavigationを併用することで, 術中に切除範囲と視放線との位置関係を把握することができる. その結果病巣切除部が視放線に到達した後に, VEPのN100が消失することも報告されている<sup>13)</sup>(図5). DTI-based tractographyとVEPのN100のモニタリングを併用することで, 視放線に関する解剖-機能的な情報を捉えることが可能になった.

優位半球の上側頭回後半1/2~1/3はウェルニッケ野に相当し感覚性言語機能を, また下前頭

回はブローカ野として運動性言語機能の中枢である. この2つの言語機能中枢を結んでいる線維が弓状束である. 我々の施設では弓状束tractography, 言語関連課題機能MRI・脳磁図を融合したfunctional neuronavigationを用いて覚醒下手術を7症例で行った<sup>14)</sup>. 覚醒下手術中に自発言語, 物品名称課題を行いながら, バイポーラ型刺激電極による皮質電気刺激により, 発語停止, 呼称困難などの症状を観察した. 機能MRI活動のある下前頭回を電気刺激したところ全症例で発語停止が誘発された. 一方, 切除を深部に進めニューロナビゲーション上の弓状束tractographyを電気刺激したところ3症例で物品名称不能, 錯語が現れたが, 自発言語は保たれていた(図6). 弓状

束tractographyは覚醒下手術の際の指標となり、皮質と白質への電気刺激では異なる言語関連症状が出現することが明らかになった。

## B. 術中画像とNeuronavigation

近年のハードウェアの軽量化と user interface、画像処理技術の進歩により手術室内で撮像した画像データをニューロナビゲーションに転送して、術中画像としてアップデートすることが可能となってきた。術中画像モダリティを用いたナビゲーションに関する最近の知見について述べる。

**CT:** 脳腫瘍や脳出血の摘出術中にCTにより摘出程度を確認することで、brain shiftを回避することが可能となった(図7)。CT装置は維持費が安く、MRI装置に比して磁場による手術機具へ

の影響も考慮する必要もない。しかし、得られるデータのコントラストは組織のX線吸収値のみであるため、MRIに比して病巣、虚血層、皮質および白質との区別がやや困難となる。また、手術器具もX線透過性の高い材質が推奨されているが、頭部固定用の金属ピンや空気による雑音は今後解決すべき課題である(図7)<sup>15)</sup>。

**MRI:** Nimskyらは1.5テスラMRIを用いてT<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、拡散強調画像に加えてテンソル計算画像により術中tractographyを可能とした。その結果29%の症例では皮質脊髄路が内側偏位、62%では外側偏位していると報告している<sup>16)</sup>。平均偏位距離は2.7mmであり、術中tractographyの有用性について強調している(図8)。

**血管撮影:** 近年ではフラットパネルを用いたdigital subtraction angiography (DSA) 装置に

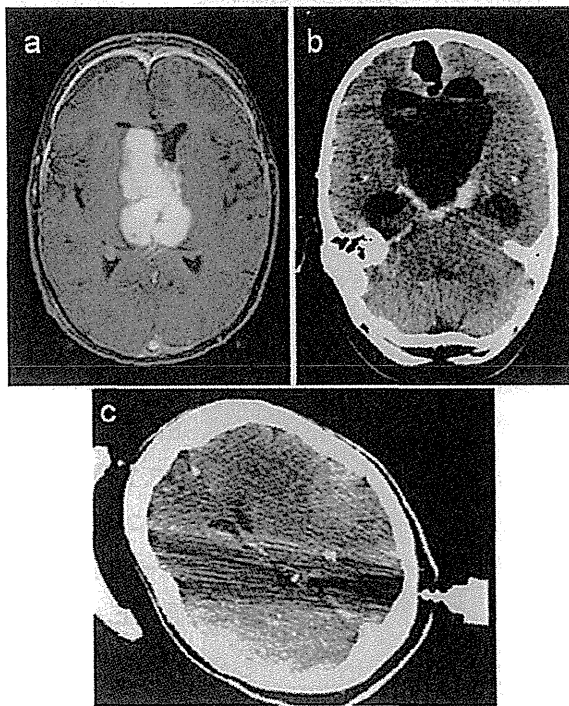


図7 術中CT融合型ニューロナビゲーション  
(a) 術前T<sub>1</sub>強調画像。脳室内に造影効果のある腫瘍性病変あり。(b) 術中CT。腫瘍摘出の程度が確認できる。(c) 術中CT。頭部固定用ピンによるノイズの混入が確認できる。



図8 術中tractography融合functional neuronavigation<sup>16)</sup>  
病変切除に伴い皮質脊髄路tractographyがshiftしていることがわかる。

よる血管撮影, CTを撮像することが可能となった。術中血管撮影画像をニューロナビゲーションに転送して頭蓋底手術に応用の報告が認められる。さらにロボットアームによるフラットパネル撮影装置では任意の角度で全身の断層撮影が可能であるため、脊柱固定用スクリューの挿入方向ナビゲーションシステムとしても応用されている<sup>17)</sup>。

### むすび

ニューロナビゲーションはその開発からすでに四半世紀が経過し、臨床機器としてはほぼ完成の域に達している。当初CTによる解剖学的情報を用いていたが、MRI、核医学画像の画像診断技術の発達により脳機能情報を融合したfunctional neuronavigationという新たな分野を確立しつつある。それと同時に、ニューロナビゲーション装置自体の限界であったbrain shiftの補正や可動性のある全身領域の手術への応用のために、術中画像装置を併用することで、より正確な手術の実践を可能としている。Functional neuronavigationを含む画像誘導手術は今後も画像技術のソフト、およびハードウェアの進歩と共に発展していくものと期待される。

### 文献

- 1) Abe O, Masutani Y, Aoki S, et al. Topography of the human corpus callosum using diffusion tensor tractography. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28: 533-9.
- 2) Watanabe E, Watanabe T, Manaka S, et al. Three-dimensional digitizer (neuronavigator): new equipment for computed tomography-guided stereotaxic surgery. *Surg Neurol.* 1987; 27: 543-7.
- 3) Pirotte BJ, Lubansu A, Massager N, et al. Clinical impact of integrating positron emission tomography during surgery in 85 children with brain tumors. *J Neurosurg Pediatr.* 2010; 5: 486-99.
- 4) Ganslandt O, Fahlbusch R, Nimsky C, et al. Functional neuronavigation with magnetoencephalography: outcome in 50 patients with lesions around the motor cortex. *J Neurosurg.* 1999; 91: 73-9.
- 5) Bartos R, Jech R, Vymazal J, et al. Validity of primary motor area localization with fMRI versus electric cortical stimulation: a comparative study. *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 151: 1071-80.
- 6) Holodny AI, Schulder M, Liu WC, et al. Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20: 609-12.
- 7) Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, et al. Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neurol.* 2002; 51: 350-60.
- 8) Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994; 66: 259-67.
- 9) Kamada K, Todo T, Masutani Y, et al. Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. *J Neurosurg.* 2005; 102: 664-72.
- 10) Gonzalez-Darder JM, Gonzalez-Lopez P, Talamantes F, et al. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurg Focus.* 2010; 28: E5.
- 11) Kamada K, Todo T, Ota T, et al. The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation. *J Neurosurg.* 2009; 111: 785-95.
- 12) Ota T, Kawai K, Kamada K, et al. Intraoperative monitoring of cortically recorded visual response for posterior visual pathway. *J Neurosurg.* 2009; 112: 285-94.
- 13) Kamada K, Houkin K, Takeuchi F, et al. Visualization of the eloquent motor system by integration of MEG, functional, and anisotropic diffusion-weighted MRI in functional neuronavigation. *Surg Neurol.* 2003; 59: 352-61;

- discussion 361-52
- 14) Kamada K, Todo T, Masutani Y, et al. Visualization of the frontotemporal language fibers by tractography combined with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *J Neurosurg.* 2007; 106: 90-8.
- 15) Uhl E, Zausinger S, Morhard D, et al. Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite. *Neurosurgery.* 2009; 64: 231-9; discussion 239-40.
- 16) Nimsy C, Ganslandt O, Hastreiter P, et al. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery.* 2007; 61: 178-85; discussion 186.
- 17) Penzkofer T, Isfort P, Bruners P, et al. Robot arm based flat panel CT-guided electromagnetic tracked spine interventions: phantom and animal model experiments. *Eur Radiol.* 2010; 37: 2719-30.

## 海外で知られているレベチラセタムの臨床特性を本邦の实地臨床に 適用可能か？ — 欧米, アジア, 本邦の臨床試験結果の比較から

鎌田 恭輔\*

### Are Clinical Features Derived from Evidences and Experiences outside of Japan Applicable to Clinical Practices in Japan? — Comparisons of Results among Studies Conducted in US, Europe, Asian Countries and Japan

Kyousuke Kamada\*

#### Abstract

Levetiracetam is an antiepileptic drug (AED) approved for the adjunctive treatment of partial seizures firstly in the US in 1999. In Japan, levetiracetam was approved for the adjunctive treatment of partial seizures. Accumulated evidences and experiences in US, Europe and Asian countries have indicated clinical features of levetiracetam (i.e., rapid onset of action, high efficacy and tolerability, no drug-drug interactions). One may ask whether the known clinical features are applicable to Japanese epilepsy patients with partial seizures. This article is aimed at answering such questions by reviewing published articles on effects of races onto pharmacokinetics and on efficacy and safety profiles shown in studies conducted in the US, Europe, Taiwan, China, Korea, Asian 6 countries and Japan, which allowed to compare the profiles across the different populations. Pharmacokinetic profiles were not different between Western and Japanese, and between Chinese and Western populations. The values of efficacy variables such as percentage (%) reduction of seizure frequency from baselines, 50% responder rate and seizure free rate at dose range of 1,000mg-3,000mg/d were similar across 4 open studies (Korea, 6 Asian countries, US, Europe and other western; % reduction: 43.2-52.3%, 50% responder rate: 43.6-57.9%, Seizure free rate: 16.2-20.2%). In the 6 placebo-controlled double blind studies (US, 2 Europe studies, China, Taiwan and Japan), the values of the efficacy variables of the levetiracetam arms (1,000mg/d, 2,000mg/d, 3,000 mg/d, 1,000-2,000mg/d, 2,000-3,000mg/d) were at least numerically superior to those of corresponding placebo arms even though the statistical significance was not obtained for all of the variables. The degrees of difference between the values of placebo and levetiracetam arms were within comparable ranges. These comparisons suggested levetiracetam would have similar efficacy and safety profiles in Japanese patients to those in the US, Europe, and the Asian countries, thereby indicating the known clinical features applicable to Japanese patients in usual clinical settings. In the open studies, average dosages were 1,335-1,953 mg/d. The interquartile ranges of the doses of the 6-Asian country study subjects showing 100% and 75-<100% seizure reduction were 925-1,000 mg/d and 975-1,509 mg/d, respectively. The most frequent dose was 1,000 mg/d in the US open study. The % reduction and 50% responder rates at a dose of 1,000mg/d in Japan study were superior to placebo with a statistical significance (% reduction: 19.6% vs 6.1%, 50% responder: 28.6 vs 13.8). These suggest 1,000 mg/d would be an efficacious dose for Japanese patients. In

\* 旭川医科大学脳神経外科講座(〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1)Department of Neurosurgery, Asahikawa Medical University, 2-1 Midorigaoka-Higashi, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-8510, Japan

addition to the direct effects on seizures, these studies demonstrated that levetiracetam improved cognitive functions and quality of life of subjects.

(Received: July 15, 2010, Accepted: November 1, 2010)

Key words : levetiracetam, partial seizures, clinical practice in Japan, Asian populations, clinical features

## はじめに

レベチラセタム (levetiracetam) は、米国で1999年に初めて、部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法に用いる抗てんかん薬として承認され、その後、欧米や韓国、中国などで承認・発売されている。諸外国では、部分発作に対する併用療法および単剤療法、特発性全般てんかんの強直間代発作、若年ミオクロニーてんかんのミオクロニー発作に対する併用療法で承認され日常臨床に供されている。本邦では2010年9月に、成人の部分発作に対する併用療法の適応で発売された。

レベチラセタムの部分発作の併用療法における有効性・安全性について欧米を中心に数多くの臨床試験が実施され、さまざまな解析が行われている。薬物相互作用がほとんどないという特徴に加え、それらの解析結果から、例えば有効用量 (1,000 mg/日) から投与開始が可能で48時間で血漿中濃度が定常状態に達すること、投与開始翌日から発作抑制効果が発揮されること、有効性が十分高いことはもとより長期の忍容性に優れていること、長期投与による効果減弱がみられないことなどが報告されている<sup>1,2)</sup>。おそらく、これらの特徴が臨床現場で経験されたことから、米国の Expert Opinion<sup>3)</sup> でレベチラセタムが部分発作の併用療法で最も推奨される抗てんかん薬と位置づけられていると思われる。

抗てんかん薬の投与にあたって、開始から有効用量に至るまでの漸増期間の長さ、薬物相互作用や長期投与による効果減弱などの問題に苦慮している本邦の実地医家にとって、このような特徴を持つレベチラセタムが実際に使用可能になることへの期待は当然と思われる。しかしながら、欧米での臨床試験の結果や実際の使用経験をそのまま日本人の患者に適用可能であるか否かという点についてはいまだ十分には論じられていない。

欧米の臨床試験結果をもとに導かれているレベチラセタムの臨床的特徴のうち、本邦の臨床現場に適用しがたい点が仮にあるとするなら、それはいかなる点なのであろうか。こういった事柄はレベチラセタムをこれから処方する本邦の医師にとっては関心のあるところであろうし、レベチラセタムが本邦の臨床に供された際の重要な

情報と思われる。

そこで本稿では、レベチラセタムの薬物動態について、欧米人と日本人あるいは中国人の比較を行い、次いで、部分発作に対する併用療法の有効性・安全性を検討した臨床試験のうち、本邦および、遺伝的に日本人と近いと思われる中国、台湾、韓国それぞれで行われた4つの臨床試験と欧米で行われた臨床試験の結果を比較し、アジアと欧米での差異を論じる。そのうえで、本邦での臨床に適用可能あるいは適用困難なレベチラセタムの特徴について述べたい。

## I. レベチラセタムの薬物動態

レベチラセタムの基本的な薬物動態パラメータについては既に総説で述べられている<sup>1,2)</sup>。また、薬物動態についての詳細な総説も刊行されている<sup>4)</sup>。したがって本稿では基本的な薬物動態パラメータについては割愛し、欧米人と日本人および中国人での薬物動態の比較について述べる。

日本人と欧米人 (米国および欧州の試験) における薬物動態の比較は、母集団薬物動態解析によってなされている<sup>5)</sup>。本邦および欧米で行われた健康成人対象の試験および部分発作に対する併用療法についての成人を対象とした試験 (日本人213人、欧米人311人) から得られた5,408点の血漿中濃度データを用いて、500 mgの1日2回投与での定常状態における服用後0~12時間の血漿中濃度のシミュレーションが行われた。

その結果、日本人集団の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) が欧米人集団に比べ若干高かった以外、両集団の血漿中濃度の推移はほぼ重なっていた (Fig. 1)。体重補正後の血漿クリアランス値および分布容積についても、両集団に差はみられなかった。また、このシミュレーションで算出された  $C_{max}$  および最低血漿中濃度 ( $C_{min}$ ) の値と既存の試験で実測された値 (シミュレーション:  $C_{max}$  8.8~19.7  $\mu\text{g/mL}$ ,  $C_{min}$  3.9~11.2  $\mu\text{g/mL}$ , 実測:  $C_{max}$  10.0~25.0  $\mu\text{g/mL}$ ,  $C_{min}$  3.1~10.0  $\mu\text{g/mL}$ ) がほぼ重なることは、シミュレーションの妥当性を裏づけるものと思われる。したがって、日本人と外国人 (米国・欧州) の間でレベチラセタムの薬物動態に明確な差はなかったと結

論づけられている。

健康成人の中国人 26 人を対象とした 500~1,500 mg の単回投与の薬物動態試験が行われ、欧米人被験者を対象として行われた同様の試験結果との比較についても報告されている<sup>6)</sup>。C<sub>max</sub>、血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration time curve: AUC) において、中国人集団/欧米人集団の幾何平均の 90% 信頼区間は、事前に規定した類似性の基準 (血漿中濃度: 0.70~1.43, AUC: 0.80~1.25) の範囲だった。これらから、中国人と欧米人でレベチラセタムの薬物動態は類似していると結論されている。

以上のごとく、差異があれば有効性・安全性に大きく影響を及ぼす可能性のある、レベチラセタムの吸収・体内分布・代謝・排泄の過程において、日本人と欧米人の間、中国人と欧米人の間それぞれで類似しているといえる。したがって、薬物動態の観点からは、中国、台湾、韓国、欧米での臨床試験の結果や臨床経験を本邦の臨床に適用しがたい要因はみられないと考えられる。

## II. 本邦を含むアジアおよび欧米の試験結果の比較

### 1. 2重盲検プラセボ対照試験 (有効性の評価対象の治療期間が 12~16 週間の短期試験)

部分発作に対する併用療法についての 2 重盲検プラセボ対照試験として、ここでは欧米の 3 試験<sup>7-9)</sup> および日本<sup>10)</sup>、中国<sup>11)</sup>、台湾<sup>12)</sup> それぞれで行われた試験、合計 6 件の試験を取り上げる。これら 6 試験で共通して報告されている有効性の評価項目は、ベースラインに比較した治療期間における週あたりの部分発作回数の減少率の中央値、50%レスポンド率 (ベースラインに比べ発作頻度が 50%以下に減少した被験者の割合) および発作消失患者の割合だった (Table 1, Fig. 2)。

上記の 6 試験すべてで、レベチラセタム群 [1,000 mg 群<sup>7,8,10)</sup>、2,000 mg 群<sup>9)</sup>、3,000 mg 群<sup>7,9,10)</sup>、1,000 および 2,000 mg を 1 群とした群<sup>12)</sup>、2,000 および 3,000 mg を 1 群とした群<sup>11)</sup> の発作回数の減少率の中央値が各試験のプラセボ群よりも 15~30%程度高く、被験者数が少なかった台湾での試験<sup>12)</sup> (各群 47 例) を除き、統計学的に有意な差であった。

50%レスポンド率は 6 試験すべてでレベチラセタム群が有意に高く、レベチラセタム群とプラセボ群との差は 12.4~32.9%だった。発作消失はすべての試験のレベチラセタム群でみられ、その割合は 2~10.8%だった。プラセボ群ではほとんど発作消失はみられなかった (3

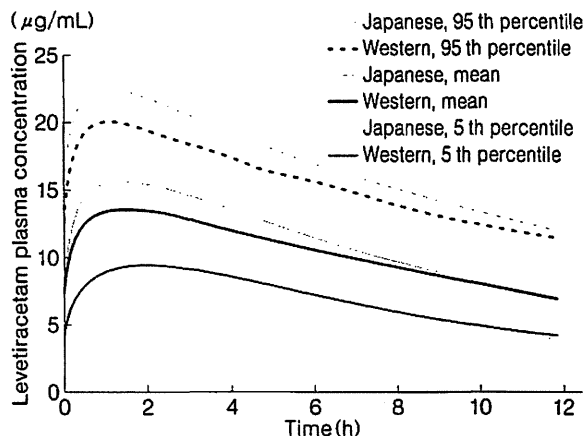


Fig. 1 Simulated levetiracetam concentration-time curve

Steady-state levetiracetam concentration-time profiles predicted in the Japanese and Western populations with epilepsy following a 500 mg twice-daily dosing regimen (n = 1,000 subjects per group).

Areas of 5th-95th percentile overlap between the Japanese and Western populations.<sup>5)</sup>

試験で 0 例、他は 1 例または 2 例、0~2%)。これらすべての試験で、レベチラセタム群での発作消失に至った被験者の割合はプラセボ群よりも高かった。なお、米国<sup>7)</sup>と欧州<sup>9)</sup>の試験それぞれの 3,000 mg 群および中国の試験<sup>11)</sup>の 2,000 および 3,000 mg 群の発作消失率はプラセボ群に比べ統計的に有意に高かった。

試験間で数値上のばらつきはあるものの、上記の有効性の評価項目すべてで、レベチラセタム群の値がプラセボ群よりも高く、用量反応関係をみる事が可能な 3 試験<sup>7,8,10)</sup>において、用量反応関係の明確な逆転はみられていない。

レベチラセタムと併用された抗てんかん薬数は、これらの試験各々の被験者の 70~80%で 2 剤以上だった [欧州で行われた試験のうちの 1 件<sup>9)</sup>では、併用抗てんかん薬を 1 種類に限定されていた]。またベースラインの週あたりの部分発作の回数は、1.7~2.8 程度の範囲だった [中国の試験<sup>11)</sup>では部分発作全体としての記載はない]。したがって被験者の難治の度合いについても試験間で大きな差異はないと思われる。以上から、有効性においては本邦を含めたアジアと欧米間で明確な差異はないと考えられる。

これらの試験でみられた有害事象についても、試験間で大きな差異はみられていない。すなわち、プラセボ群よりも高い頻度でみられた 5%以上の頻度で発現した有害事象は、眠気、めまい感(浮動性めまい)、倦怠感など



Table 1 Efficacy variables of the double-blind placebo-controlled studies

	Japan <sup>10)</sup>			Taiwan <sup>12)</sup>		China <sup>11)</sup>	
	placebo	1,000	3,000	placebo	1,000 or 2,000	placebo	2,000 or 3,000
(n)	(65)	(64)	(63)	(47)	(47)	(100)	(102)
median% reduction from baseline	6.1	19.6	27.7	15.6	45.4	13.7	55.9
50% responder rate	13.8	31.3	28.6	10.6	43.5 (n=46)	26.0	55.9
seizure free rate	0	3.1	4.7	0	6.5	2.0	10.8

	US <sup>7)</sup>			EU-I <sup>8)</sup>			EU-II <sup>9)</sup>	
	placebo	1,000	3,000	placebo	1,000	2,000	placebo	3,000
(n)	(95)	(98)	(101)	(112)	(106)	(106)	(102)	(171)
median% reduction from baseline	6.8	32.5	37.1	6.1	17.7	26.5	7.2	39.9
50% responder rate	10.8	33.0	39.8	10.4	22.8	31.6	16.7	42.1
seizure free rate	0	3.1	7.9	0.9	5.0	2.0	1.0	8.2

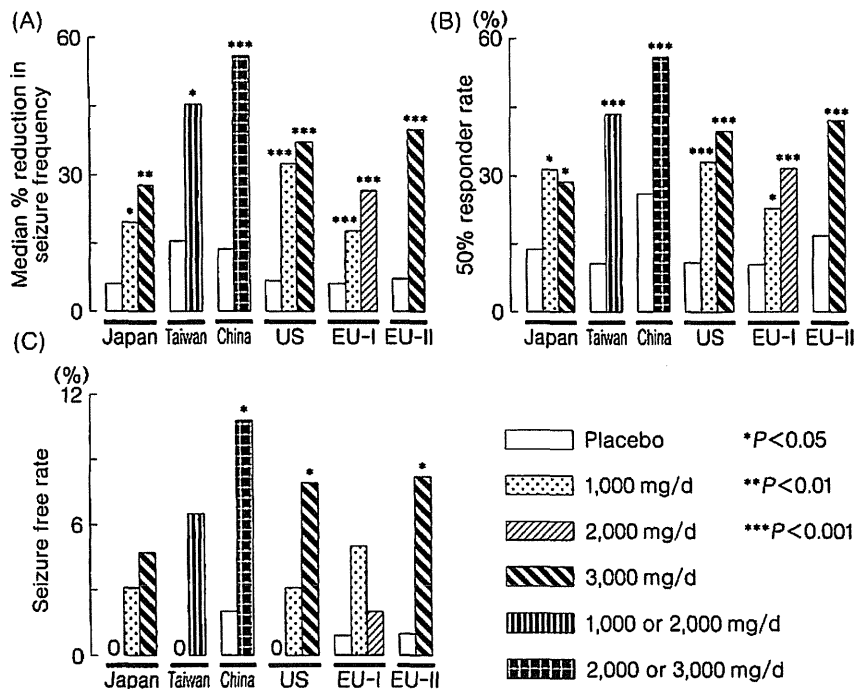


Fig. 2 Efficacy variables of the placebo-controlled double blind studies

A: Median percentage reduction in seizure frequency from the baseline, B: Percentage of patients experienced a reduction in seizure frequency of at least 50% from the baseline, and C: Percentage of seizure free patients. "0" in Graph C indicates there were no seizure free patients in the placebo groups. The data are from double-blind placebo-controlled studies of levetiracetam conducted in Japan<sup>10)</sup>, Taiwan<sup>12)</sup>, China<sup>11)</sup>, the US<sup>7)</sup>, and 2 in the EU (EU-I<sup>8)</sup> and EU-II<sup>9)</sup>).

で、重症度は軽度あるいは中等度だった。2重盲検プラセボ対照試験の結果からは、安全性に関しても本邦を含めたアジアと欧米間で大きな差異はないと示唆される。

しかしながら、他の抗てんかん薬と発現頻度に大きな差はないものの、レベチラセタムにおいても気分障害や行動変化などを含めた精神症状に関する副作用の懸念も報告されている<sup>13)</sup>。

## 2. 多施設共同オープン試験

レベチラセタムの部分発作に対する併用療法につい

て、臨床実態に近い形での多施設共同非対照オープン試験が韓国<sup>14)</sup>、タイ、台湾、シンガポールなどアジア6カ国 (Asia SKATE II試験)<sup>15)</sup>、米国 (KEEPER試験)<sup>16)</sup> および欧州・豪州・南米など (SKATE試験)<sup>17)</sup> で行われている。これらの試験では有効性の評価対象治療期間は16週間で、用量は1,000~3,000 mg/日だった。前述の3つの有効性の評価項目、すなわちベースラインに比較した治療期間における週あたりの部分発作回数の減少率の中央値、50%レスポンド率および部分発作消失患者の割合は、これらの4試験で極めて類似していた (Table 2)。



Table 2 Efficacy variables and dosage in the open studies

study (n)	Korean study <sup>14)</sup> (100)	Asia SKATE II <sup>15)</sup> (251)	KEEPER <sup>16)</sup> (936)	SKATE <sup>17)</sup> (1,513)
median % reduction from baseline	43.2	48.3	52.3	51.4
50% responder rate	45.4	43.6	57.9	50.2 (1,529)*
seizure free rate	18.6	17.7	20.0	16.2
completer rate	92.0	86.9	72.5	87.3
dosage (mg/d) (average ± SD)	1,953 ± 570	1,335.7 ± 557	1,000 = 37.7%** 2,000 = 27.6% 3,000 = 29.8%	1,686.0 ± 628.8

\* The number of subjects computed to analysis of this variable

\*\* Proportions (%) of subjects at each dose, not the average dose, were described in the article

すなわち 50%レスポンド率は 50%程度で、発作消失率は 20%程度で、試験完了率 72.5%~92%であり、高い有効性と治療継続率が示されている。

レベチラセタムとの因果関係が否定できない有害事象の発現傾向は上記の 2 重盲検試験と同様で、眠気、全身倦怠・だるさ、めまい感（浮動性めまい）などの頻度が高かった。精神症状の有害事象の頻度については、発現頻度が眠気などに比して小さいため、これらの 4 つの試験すべてに明確な記載があるわけではない。韓国の試験<sup>14)</sup>では 5%にみられ、Asia SKATE II 試験<sup>15)</sup>では「怒り」が 2%にみられ、KEEPER 試験<sup>16)</sup>では「敵意」(1.7%)および「情動不安定」(1.7%)、「うつ病」(1.5%)、「焦燥」(1.2%)「不安」(1.2%)および「離人症」(0.1%)がみられた。SKATE 試験<sup>17)</sup>では精神症状の有害事象全体の頻度は記載されていないが、精神症状の重篤な有害事象が 1,541 例中 9 例 (0.6%) にみられたと報告されている。

### 3. 試験結果の比較による結論

2 重盲検プラセボ対照試験、オープン試験の結果を比較した結果、レベチラセタムの部分発作に対する併用療法の有効性および安全性は、本邦、アジア圏の外国、欧米の間で明確な差異はなく、一貫して高い有効性と優れた安全性が示されていた。薬物動態の人種間の類似、有効性および安全性の類似から、欧米および他のアジア諸国での臨床試験の結果や臨床経験に基づくレベチラセタムの臨床的特徴はほぼ本邦での臨床現場に適用可能と考えられる。

## III. レベチラセタムの臨床的特徴

欧米の臨床試験結果やそれらの試験の併合データの解析から示唆されているレベチラセタムの特徴について

は、既に Crepeau ら<sup>1)</sup>によって詳細に述べられている。ここでは、本邦の臨床試験<sup>10)</sup>、本邦以外のアジアで行われた臨床試験、欧米で実施されたものも含めたオープン試験の成績をもとに、実地臨床に即し得る特徴を述べる。

1. 実地臨床における用量・効果発現・薬物相互作用  
実地臨床に近い形で行われ、レベチラセタムの用量を 1,000 mg~3,000 mg の範囲で調整可能なようにデザインされたオープン試験でのレベチラセタムの平均用量は、Asia SKATE II 試験<sup>15)</sup>が 1,335 mg/日、韓国の試験<sup>14)</sup>では 1,953 mg/日、SKATE 試験<sup>17)</sup>で 1,686 mg/日だった。KEEPER 試験<sup>16)</sup>では、平均用量は示されていないが、37.7%の被験者の用量は 1,000 mg/日で、27.6%および 29.8%の被験者にそれぞれ 2,000 および 3,000 mg/日の用量が投与されており、1,000 mg/日が最頻用量だった。

レベチラセタムの有効用量が 1,000~3,000 mg/日であることは海外の臨床試験や実地臨床で明確にされている<sup>1,2,18,19)</sup>。1,000 mg で部分発作の消失が難治例においても得られることも報告されているが (Table 1, Fig. 2)<sup>7,8,10)</sup>、より高用量で発作消失を示す被験者の割合が増加することも報告されている<sup>19)</sup>。

前述のごとく Asia SKATE II 試験<sup>15)</sup>、SKATE 試験<sup>17)</sup>および KEEPER 試験<sup>16)</sup>は、実地臨床をベースにした試験である。これらの試験では、開始用量が 1,000 mg/日 (500 mg/回を 1 日 2 回投与) で、その後、有効性と安全性をみながら必要に応じて、2 週間ごとに 1,000 mg/日ずつの用量を漸増するデザインだった [Asia SKATE II 試験<sup>15)</sup>では 500 mg/日から開始可能]。前述のごとくこれらの試験では 16.2~20%の発作消失被験者がみられ、試験完了率も高い (Table 2)。したがって、このような用量レジメンが本邦においても適切と思われる。

Asia SKATE II 試験<sup>15)</sup>で発作消失をみた被験者 49

Table 3 Effects of levetiracetam on QOLIE-31 scores

Domain/item	N	Baseline mean (S.D)	Change mean (S.D)	P Value
Seizure worry	96	42.0 (25.8)	13.1 (23.5)	<0.0001
Overall QOL	96	50.7 (17.1)	4.9 (17.4)	0.0068
Emotional well-being	96	51.2 (18.4)	6.3 (18.2)	0.0010
Energy/fatigue	96	46.3 (19.5)	0.6 (20.9)	0.7822
Cognitive functioning	95	53.4 (24.1)	7.2 (20.2)	0.0008
Medication effects	96	48.2 (30.2)	6.1 (31.8)	0.0622
Social function	96	50.9 (25.7)	7.9 (27.3)	0.0053
Health status	94	53.9 (21.9)	5.0 (22.5)	0.0335
Total score	95	50.0 (17.3)	6.8 (14.5)	<0.0001

Reprinted from "Heo K, Lee BI, Yi SD, Huh K, Kim JM, et al: Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive treatment of refractory partial seizures in a multicentre open-label single-arm trial in Korean patients. *Seizure* 16: 402-409, 2007"

例の用量の四分位範囲 (Q 1~Q 3) は 925~1,000 mg/日だった。同様に部分発作減少率が 50%以上 100%未満の被験者 68 例では 975~1,509 mg/日だった。これらの結果から本邦においても通常の開始用量 1,000 mg/日で十分な効果が期待されるが、発作が消失しない、あるいは減少が不十分で、安全性に大きな問題がない場合には 2 週間ごとの漸増によって最大 3,000 mg/日まで増量する用量調節が適切と思われる。しかしながら、精神症状の副作用のリスク因子を持つ患者に対しては、1,000 mg/日より低い用量から開始するのが望ましい場合もあろう。

米国および欧州での試験データの併合解析などから、レベチラセタム (1,000 mg/日) は、投与開始翌日から発作抑制効果を発揮することが示されている<sup>20)</sup>。台湾でのプラセボ対照試験<sup>7)</sup>では、レベチラセタム群の発作頻度は投与開始直後に顕著に低下し、その後一定の効果を維持した。韓国でのオープン試験<sup>14)</sup>でも、発作頻度の低下はレベチラセタム投与開始 2 週間後 (1,000 mg/日) にはみられ、その後も維持された。本邦でのプラセボ対照試験<sup>10)</sup>においても、投与開始の最初の 2 週間に 1,000 mg/日で投与を開始された群の週あたりの部分発作減少率の中央値は 56.89%でプラセボ群の -2.62%よりも高かった。したがって、発作抑制効果が投与開始から短期間で得られるという欧米でのエビデンス<sup>20)</sup>も本邦での実地臨床に適用可能と思われる。

他の抗てんかん薬を併用した際に、レベチラセタムは併用抗てんかん薬の血漿中濃度にほとんど影響を及ぼさないことが知られている<sup>1)</sup>。実際、EU で実施された試験において、レベチラセタムが併用抗てんかん薬 (カルバマゼピン、フェノバルビタル、フェニトイン、バルプロエイト、ラモトリジン) の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった<sup>8)</sup>。本邦の試験においても、併用抗てんかん薬 (カ

ルバマゼピン、フェノバルビタル、フェニトイン、バルプロエイト) の血漿中濃度 (評価期間終了時) はレベチラセタム投与前後でほとんど変化しなかった<sup>10)</sup>。したがって、レベチラセタムは、併用薬剤の血漿中濃度への影響をさほど意識しないでよい抗てんかん薬であることが、日本の試験によってさらに裏づけられたといえよう。

## 2. QOL および認知機能の改善効果

レベチラセタムの健康関連 QOL に対する改善効果について、韓国のオープン試験<sup>14)</sup>で 31-item Quality of Life in epilepsy (QOLIE-31) を用いて検討した結果、各項目、総スコアおよび健康状態で QOL が上昇し、有意な上昇は活力 (疲労) および薬物の効果以外の全項目でみられた (Table 3)。

Zhou ら<sup>21)</sup>は 2 重盲検プラセボ対照試験で、24 週間のレベチラセタム投与群 (13 例) とプラセボ群 (11 例) での QOL および認知機能の変化を比較し、報告している。QOLIE-31 のサブスケールでは認知機能および社会機能が、Wisconsin Card Sorting Test では作業時間が、また、遅延論理記憶においてもレベチラセタム群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善がみられたという。

Cramer ら<sup>22)</sup>による米国でのプラセボ対照試験においても、レベチラセタム群はプラセボ群に比較して QOLIE-31 の総スコア、発作の心配、全体的な QOL、認知機能の改善がみられている。さらに、部分発作が 50% 以上減少したレスポナー群においては、ノンレスポナー群に比べ、薬物の効果以外の全項目で改善がみられている。また、SKATE 試験<sup>17)</sup>においても、QOLIE-31 を簡易化し質問項目を 10 項目に限定した QOLIE-10-P で評価した健康関連 QOL の総スコアがレベチラセタム投与によって改善がみられている。

これらの結果から、レベチラセタムは本邦においても発作の抑制のみならず、QOLの改善ももたらすと思われる。

### 3. 安全性

台湾の2重盲検プラセボ対照試験<sup>12)</sup>の有害事象発現率はレベチラセタム群で72.3%、プラセボ群で68.1%と各群で同等だった。レベチラセタム群で高頻度の有害事象は傾眠(40.4%)、めまい感(14.9%)、頭痛(10.6%)だった。韓国のオープン試験<sup>14)</sup>では59%に有害事象がみられ、傾眠(36%)、めまい感(12%)、頭痛(8%)が高頻度だった。中国での2重盲検プラセボ対照試験<sup>11)</sup>ではレベチラセタム群の63.1%、プラセボ群の60.2%に有害事象がみられ、傾眠(17.5%)、血小板数減少(9.7%)、めまい感(7.8%)、頭痛(3.9%)が高頻度だった。本邦の2重盲検プラセボ対照試験での、因果関係を否定できない有害事象の発現率は、プラセボ群(81.4%)、1,000 mg/日群(83.3%)、3,000 mg/日群(84.5%)で、ほぼ同様だった。プラセボ群よりも発現頻度の高かったものは、傾眠(14%)とめまい感(10.5%)だった<sup>10)</sup>。

欧米のオープン試験<sup>16,17)</sup>での傾眠の頻度(12.8~18.8%)に比べ、アジアのオープン試験<sup>14,15)</sup>で傾眠の頻度(28.3~36%)が高い傾向がみられた。なお、全有害事象の発現率および有害事象による治療中止率は、いずれもレベチラセタム群とプラセボ群とに有意差はみられなかった。多くの有害事象はレベチラセタムの減量や投与中止によって消失した。本邦での実地臨床では、傾眠、めまい感、頭痛などが比較的みられやすいと思われる。これらは軽症で、特に処置は必要ないと思われる。しかし、他の抗てんかん薬でも自殺関連行動に対して注意が必要のように精神症状・行動症状の副作用については注意を要する<sup>1,23)</sup>。

## ま と め

薬物動態の人種間比較、および欧米、アジア圏、本邦での臨床試験の結果およびそれらの比較から、欧米を中心に蓄積されたレベチラセタムのエビデンスや臨床経験を本邦の実地臨床に適用可能と思われる。すなわち、即効性、高い発作抑制効果と忍容性、長期投与における治療継続率、耐性のできにくさ、などの特徴<sup>2)</sup>に加え、認知機能やQOLの改善効果も期待できるとと思われる。特に、海外で行われた実地臨床に近い4件の臨床試験<sup>14-17)</sup>の結果は、本邦の実地臨床に対する示唆を与えるものと思われた。

## 文 献

- 1) Crepeau AZ, Treiman DM: Levetiracetam: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother* 10: 159-171, 2010
- 2) 藤原建樹, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン. *てんかん研究* 28: 48-64, 2010
- 3) Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D: Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy Behav* 7: S1-S64, 2005
- 4) Patsalos PN: Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 43: 707-724, 2004
- 5) Pigeolet E, Jacqmin P, Sargentini-Maier ML, Stockis A: Population Pharmacokinetics of Levetiracetam in Japanese and Western Adults. *Clin Pharmacokinet* 46: 503-512, 2007
- 6) Zhao Q, Jiang J, Li X, Lu ZS, Hu P: Single-dose pharmacokinetics of levetiracetam in healthy Chinese male subjects. *Br J Pharmacol* 63: 614-617, 2007
- 7) Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, et al: Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 55: 236-242, 2000
- 8) Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P for the European Levetiracetam Study Group: Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 41: 1179-1186, 2000
- 9) Ben-Menachem E, Falter U for the European Levetiracetam Study Group: Efficacy and tolerability of levetiracetam 3,000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 41: 1276-1283, 2000
- 10) 八木和一, 亀山茂樹, 兼子 直, 村崎光邦, 山内俊雄: 成人難治部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性—多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験—. *てんかん研究* 28: 3-16, 2010
- 11) Wu XY, Hong Z, Wu X, Wu LW, Wang XF, et al: Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 50: 398-405, 2009
- 12) Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, Chen SS, Hiersemann R, et al: Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 47: 72-81, 2006
- 13) White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, et al: Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurol-*

- ogy 61: 1218-1221, 2003
- 14) Heo K, Lee BI, Yi SD, Huh K, Kim JM, et al: Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive treatment of refractory partial seizures in a multicentre open-label single-arm trial in Korean patients. *Seizure* 16: 402-409, 2007
  - 15) Kwan P, Lim SH, Chinvarun Y, Cabral-Lim L, Abdul Aziz Z, et al: Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled partial epilepsy: the Asia SKATE II Study. *Epilepsy Behav* 18: 100-105, 2010
  - 16) Morrell MJ, Leppik I, French J, Ferrendelli J, Han J, et al: The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Res* 54: 153-161, 2003
  - 17) Steinhoff BJ, Somerville ER, Van Paesschen W, Ryvlin P, Schelstraete I: The SKATE study: an open-label community-based study of levetiracetam as add-on therapy for adults with uncontrolled partial epilepsy. *Epilepsy Res* 76: 6-14, 2007
  - 18) Betts T, Waegemans T, Crawford P: A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2,000 mg daily and 4,000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 9: 80-87, 2000
  - 19) Meencke HJ, Buyle S: Assessment of a dose-response relationship of levetiracetam. *Eur J Neurol* 13: 942-946, 2006
  - 20) French J, Arrigo C: Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia* 46: 324-326, 2005
  - 21) Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao H, Stefan H, et al: Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav* 12: 305-310, 2008
  - 22) Cramer JA, Arrigo C, Van Hammée G, Gauer LJ, Cereghino JJ for the N132 Study Group: Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. *Epilepsia* 41: 868-874, 2000
  - 23) Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, Edrich P, Trimble MR: A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav* 4: 124-132, 2003



私の手術論 no.51

# 脳機能の 可視化への挑戦



【ゲスト】

旭川医科大学脳神経外科教授

**鎌田恭輔**

*Kyousuke KAMADA*



1184 脳神経外科速報 vol.21 no.11 2011.11.



まず患者の痛みを知ってほしいと思います。いくら志を高く持って手術しても、全部うまくいくわけではないですね。やはり、痛い目に遭うときもあると思うんです。でも、うまくいかなかった場合にもきちんとそれに向き合って、何がこの患者さんの手術で悪かったのか画像も舐めるように見て、出た症状や患者さんのつらかったこと、それをしっかり直視して、1例見たら絶対忘れないで、二度と同じ轍を踏まないように頑張る。それが医学の進歩につながるし、医師としての自分の進歩にもつながると思います。(鎌田恭輔)

写真：吉村竜也



#### 鎌田恭輔先生プロフィール

- 1988年 旭川医科大学医学部医学科卒業
- 1988年 北海道大学脳神経外科レジデント
- 1991年 北海道大学脳神経外科
- 1995年 脳神経外科専門医取得
- 1995年 学位取得(医学博士)
- 1995年 Erlangen-Nurnberg大学(独)フェロー
- 1997年 Georgetown大学(米)スタッフ
- 1998年 北海道大学脳神経外科医員
- 2003年 東京大学医学部附属病院脳神経外科
- 2010年 旭川医科大学脳神経外科教授



【聞き手】本誌編集委員  
横浜市立大学脳神経外科教授

**川原信隆**

Nobutaka KAWAHARA

脳神経外科速報 vol.21 no.11 2011.11. 1185



## 1 医学と工学

【川原】今日は旭川医科大学教授の鎌田恭輔先生に来ていただきました。最初に、大学を卒業されてからレジデント時代くらいまでの話をお聞きかせください。

【鎌田】僕は、1988（昭和63）年に旭川医科大学を卒業しましたが、まず、大学に入る前から、工学部に行くか医学部に行くかで悩んでいました。それで、卒業するときも工学と医学の中間の科に行きたいと思いました。また、外科に興味があったので、自ずと脳神経系であればそれしかないということで脳神経外科を選びました。

【川原】医学部に入る前から、脳神経外科に行く決めておられたということですね。私も、小学生のころから真空管をいじったりアマチュア無線をやったりするのが好きだったので、似たようなところがありますね（笑）。

【鎌田】そうですね。北海道大学の脳神経外科に入局しましたが、総合大学で工学系の電子科学研究所もあるということでそこを選びました。入って2年半、脳神経外科の一般研修をしましたが、やはりどうしても最初の志というか、工学系のほうに進みたいという気持ちがあって、医局にお願いして電子科学研究所に行かせていただきました。

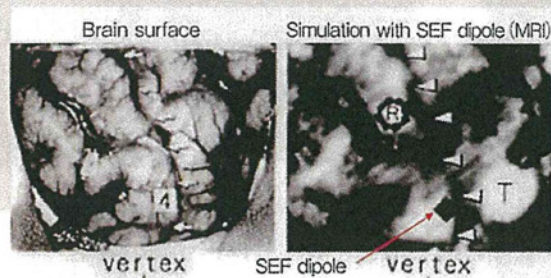


図1 北海道大学電子科学研究所での研究成果。(Kamada K, et al. Neurosurgery 33: 269-73, 1993)

## 2 電子科学研究所

【川原】それが3年目ですね。では、脳神経外科医としては、術前・術後管理とシャント、開頭くらの経験しかなかったころということになりますか？

【鎌田】そうですね。クリッピングも1例経験しましたが、それくらいでした。電子科学研究所に行くときに、働いていた釧路労災病院の部長だった井須豊彦先生から、「絵が上手なので、何かそういった可視化する、見えないものを見せたりするのが得意なんじゃないか」と言われました。見えないものと言ったらその当時は磁場、脳波だったので、それを何とか画像化しようと思って研究を始めました。工学部に行ったものの、工学系の知識もないし、医者としても未熟だし、戸惑いはたくさんありました。けれど、行った限りは何か成果を挙げなくてはならないので、まずは脳磁図の研究に打ち込みました。

【川原】1990年ごろの脳磁図というと……。

【鎌田】脳磁計測装置は1chのもので、自作した機器に液体ヘリウムをチャージして超伝導状態にして使いました。まだWindowsもない時代で、1chずつ場所をずらして計測します。1人目の患者さんは1週間かかってやっと1つの検査が終わり、「これは臨床応用では使えないね、僕みたいな元気な患者だからできるんだよ」と言われました。

【川原】それが、今では306chになっているわけですね。

【鎌田】はい、20年経ったらメジャーな計測機器になっているわけで、最初は役に立たないものかもしれないけれど、まずやってみるということが大事なかなと思っています。



最初は役に立たないものかもしれないけれど、まずやってみる。

またこの時期、三次元のMRIについても基礎的な勉強をして、ネズミの頭用のコイルを自作したりしました。このときに書いた、「開頭しないで中心溝を見つける」という主旨の脳磁図に関する論文が『Neurosurgery』に採用され(図1)、これで論文を書いて人に知ってもらい喜びを経験しました。工学部の先生や仲間たちにも認めていただいたので、**自分の仕事はかならず論文として残しておこう**という気持ちになりましたね。

【川原】1つ仕事をしたら、紙に残す。大切なことですね。

### 3 ドイツ留学：ランゲージプロブレム

【川原】丸2年間、電子科学研究所に行かれて、臨床に戻ってからはどのように？

【鎌田】臨床に戻って、7年目まで研修を受けて専門医の資格を取って、同時に博士号も取って、その年の12月にドイツへ留学しました。

【川原】専門医を取ってすぐということですね。そのときのテーマが脳磁図ということで、工学部の研究が繋がっているわけですね。

【鎌田】はい。工学部の先生のところに来ていた教授に手紙を書いて、留学を受け入れてもらいました。アメリカに留学する人がほとんどだったので、それ以外の国に行きたい、というのもドイツを選んだ理由のひとつです。

【川原】留学先は医学部ですか？

【鎌田】はい、Erlangen-Nürnberg大学の医学部です。アレキサンダー・フォン・フンボルトというドイツ政府の奨学金を取って行ったので、比較的自由に自分のやりたい研究ができました。

ただ、ドイツではまず言葉で非常に苦労しました。まったくわからないので、当初はふだんの生

活もままならない状態でした。ドイツ語ができないので、最初の半年間は何も仕事をさせてもらえませんでした。みんなの横に座って、コンピュータをじっと見てやり方だけ覚えました。半年経って、仲間と話ができるようになって少しずつ受け入れてもらえるようになって、あるとき、「今、spectroscopyと脳磁図を合わせるということができそうだ」という話をしたら、みんな興味を持ってくれました。その後、一気に患者さんの紹介が来るようになって、検査が進みましたね(図2)。  
【川原】まず、いかに**現地の仲間に馴染むか**、**認められるか**、それが大事ということですね。

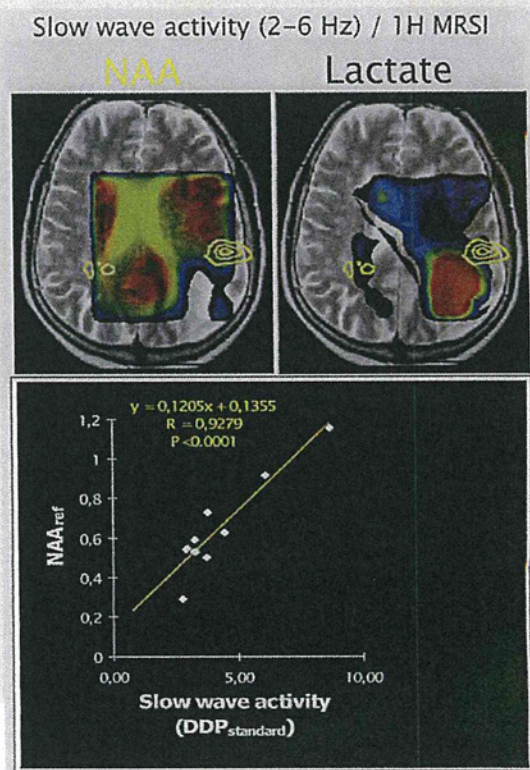


図2 Erlangen-Nürnberg大学での研究成果。(Kamada K, et al. Ann Neurol 42: 554-63, 1997)



## 自分が選んで今その場所にいる限りはそこで全力を尽くす。

### 4 米国留学：コウモリとともに

【川原】その後、ドイツから直接、米国に渡ったということですが。

【鎌田】はい。実は最初、ケルンに仕事を求めたんですが、うまくいきませんでした。奨学金給付期間の最後にドイツの大統領官邸で食事会があって、そこで出会ったのがアメリカのボスになる人でした。「奨学金が終わったらどうするの?」という話になって、ワシントン D.C. の Georgetown 大学のスタッフとして呼んでいただきました。

日本で小動物用の MRI を作った経験話をすると、「コウモリ用の MRI のコイルを作ってくれ」と言われました。超音波を聞かせて、Awake のコウ

モリの MRI を撮るといって、非常につらい仕事でした (図 3)。

【川原】コウモリの聴覚野のマッピングをするということですね。

【鎌田】はい。ヒゲコウモリという、目がほとんどなく、超音波を出してその反射で位置を確認しながら飛ぶという種類です。ラボの立ち上げから始めたのですが、ドイツ語から急に英語にスイッチしたので、ここでもまたランゲージプロブレムが出てきて、最初はコウモリの餌係でした。コウモリに虫を潰して餌をやるんです (笑)。

【川原】コウモリを見た人って、そんなにいないと思いますが (笑)。

【鎌田】いないでしょうね。ドイツ、米国の2カ国で、いろいろとそういう経験をしたことで、言語に対してコンプレックスと共に興味が生えました。それで、「言語機能の温存」ということがテーマとして浮かび上がってきました。

### 5 研究、留学と臨床とのほざまで

【川原】先生は、卒後2年半ですぐに研究に入り込んで、そのあとも外国生活がトータル4年ぐらい、しかも連続してあったわけですね。今はいろいろな規定もあって、専門医前に研究で留学するのは非常に難しくなっていますが、先生はどのような思いで過ごしてきましたか?

【鎌田】僕は、どんな分野であっても、決めて入ったところではまず没頭します。ネズミのヘッドコイルを作るときでも、MRI をやるときでも、休日も関係なくずっと研究ばかりしていたんです。だから、臨床での手術の腕がどうなるかというのはとても不安があったんですが、自分が選んで今その場所にいる限りはそこで全力を尽くし

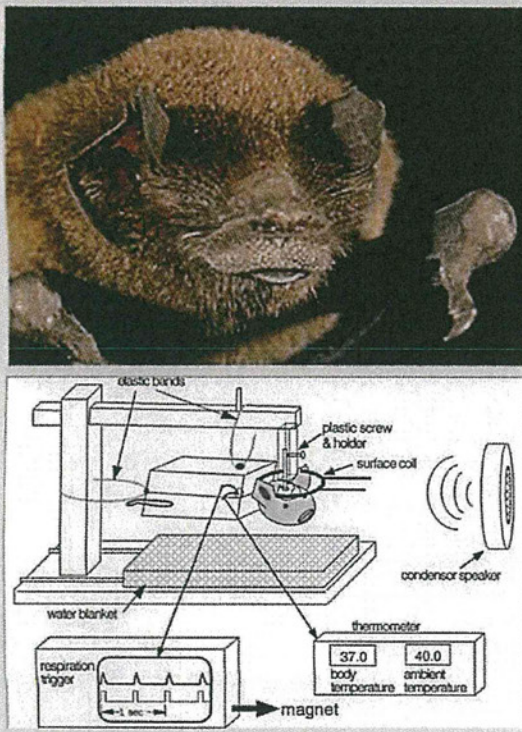


図3 Georgetown 大学での研究成果。上はヒゲコウモリ。(Kamada K, et al. Brain Research Protocols 4: 351-9, 1999)



て、早くきちんとした結果を出すためにも、とにかくいっぱい勉強しました。幅広く論文を読んで、どこに何が書いてあるかしっかり覚えて、やれることは全部やることだと思います。

【川原】先生のされてきた仕事は、工学でやっているものを医学に応用するようなところなので、医学部から見るとちょっと異質な分野ですよ。今では各大学で医工連携と言っているいろいろとやっていますが、先生はそのさきがけ的な存在ですね。

【鎌田】そのときはあまり意識しませんでした。そうかもしれません。そのように、選んだ限りは一生懸命やって、あとは、**人間関係をきちんと構築することが大切**だと思います。先ほど言いましたように、違う学部の方もそうですし外国でも同様ですが、やはり協力者がいないと駄目ですね。

【川原】キャリアの早い時期に異分野とのある意味での共同研究、また異文化のなかでの研究、生活を経験されたわけですが、振り返ってみて、やってよかったと思いますか？

【鎌田】もちろんよかったと思います。ただ、術者としては少し遅くなりますよね。留学から帰ってきてから手術を始めるようになりますので、そういう意味では、ずっと不安を抱えたまま留学していました。けれども、帰ってきてからはプライベートの病院にいましたが、とにかく緊急手術はすべて自分でやれるように努めてきました。

【川原】またそこに没頭して、ということですね。

## 6 Direct fiber stimulation

【川原】帰国して一般病院で5年間臨床をされて、東大にやってこられました。

【鎌田】はい、東大に行くまでの間は、その病院でトレーニングをしながら、論文を書いています。

たね。東大に移ったのはちょうど Tractography が出たところで、それを使って誘発反応を見ようと試みたのが次ページの症例です。これは川原先生に助手に入らせていただいて行った転移性脳腫瘍の症例です（2004年）。

【川原】Fiber tract（錐体路）と腫瘍との境界が5mmしかなくて、これで全摘して果たして錐体路に問題はないのか、全然わかりませんでした。今から7年前ですが、そんな時代でしたね。

【鎌田】この症例については、2005年に論文にして、その後、このヒントをもとに、白質刺激装置を自分で作りました（図4）。

【川原】Monopolar ですね。

【鎌田】はい。Monopolar の白質刺激装置を作り、それを手術に応用していった結果、5年間で40症例を経験しました。その40症例から、刺激の強度と、摘出している場所と、重要な運動の錐体路との距離に相関があるのではと考えて、いろいろな計算をして、最終的にエクセルで非線形の近似式を作って論文にしました。このグラフは『Journal of Neurosurgery』の表紙にもなって、これをやってきてよかったな、という達成感がありました。

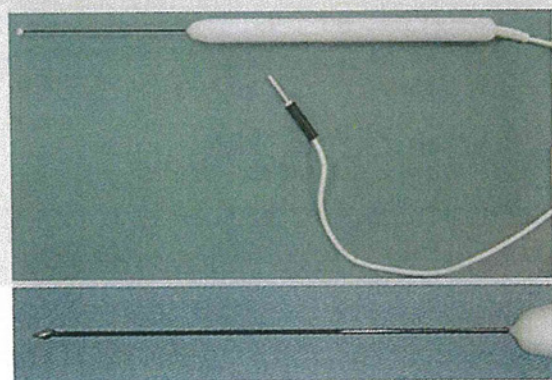


図4 白質電気刺激装置（鎌田式、ユニークメディカル）



## 私の手術戦略：Direct fiber stimulation

症例：Right metastatic brain tumor after irradiation  
 Severe left hemiparesis  
 MEP threshold of fiber stimulation: 3 mA  
 Stimulation point: 5 mm  
 MEP threshold of cortical stimulation: 14 mA

Fig. 1 に対して 3 mA で白質刺激 MEP が出るところまで病変を切除。皮質刺激 MEP も保たれ、術後、後遺症なく退院した。

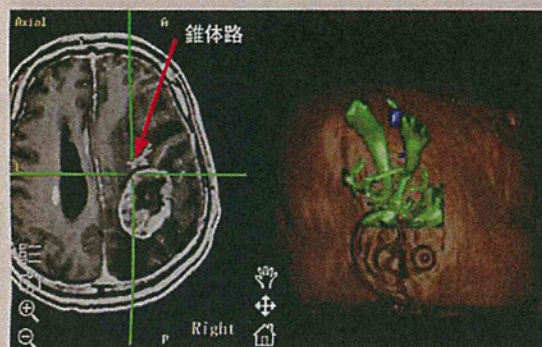


Fig. 1 転移性脳腫瘍 (放射線療法後)

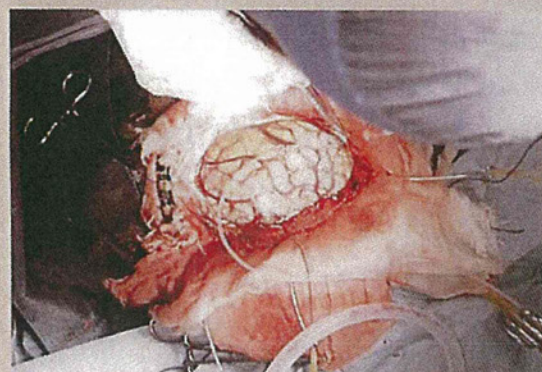


Fig. 2 術中画像

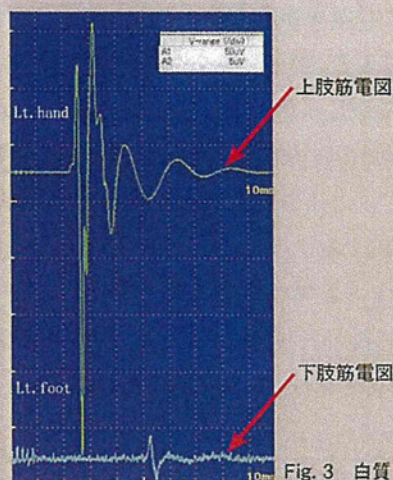


Fig. 3 白質 Monopolar 刺激 MEP



Fig. 4 Before operation

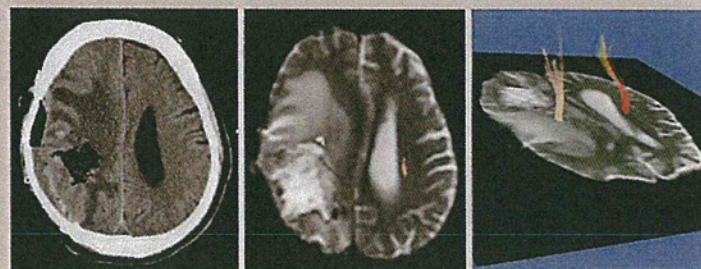


Fig. 5 After resection

### 7 世界中にできた仲間

【川原】紙数の都合で全部ご紹介できないのが残念ですが、先生は function MRI と脳磁図、Tractography を組み合わせた画像を覚醒下手術に応用したり、頭蓋内に留置した電極から導出した脳皮質電位を画像化するソフトを開発したり、

Sparse logistic regression という自動判別関数を使った Brain-machine interface にかかわるような脳の信号の解析研究など、多岐にわたるお仕事を精力的にこなしてこられました。

【鎌田】ありがとうございます。そういうことをやっていたら、世界中にいろいろ仲間ができて、トルコで行われた Albert Rhoton を囲む微小解剖



セミナー（図5）で講演を依頼されて、見えないもの、invisible structureを画像化するというところで特別講演をさせていただきました。また、科学技術振興機構の「さきがけ」というグループのBrain-machine interfaceの開発にかかわるプロジェクトチームに入れていただき（図6）、2期生として、いろいろな分野の方たちと一緒に話し合いをしています。みんな違うバックグラウンドで外科医は僕しかいませんが、集まって2泊3日で合宿をするので、コミュニケーションを大切にしています。どこの世界に行っても、**臨床医なら臨床医としてのバックグラウンドをきちんと持った状態で、お互いに相手のフィールドを尊重しながら歩み寄り**ということが大事なかなと思います。

## 8 可視化のこれから

【川原】先生が今されている、見えないものを可視化するという点に関して、将来的にどんなものを「見たい」と考えておられますか。

【鎌田】まず、**脳の中のネットワーク**ですね。それが見えるようになれば、微細な高次脳機能障害などの解明にもつながると思います。あとは**記憶**ですね。人が何を失いたくないかという、手足

が動くこと、言葉話すこと、それと記憶を保っていくということですね。それが人として大事なポイントですから、記憶の画像化を可能にしたいと思っています。

【川原】記憶の所在は解剖学的知識に基づいて判断しています。しかし、個人差を考えると難しい問題となります。特に病気で機能がシフトしたものについて、運動機能はわかる、言語機能もわかるようになってきた。しかし、記憶がどうシフトしているのかはまだわからないですね。

【鎌田】解剖学的には昔のPapezの回路に含めてわかっていますが、そこはまた優位性もありますし、手術でどこまで取っていいのかなど、脳神経



図5 トルコで行われた微小解剖セミナー（2003年）。左から4人目が鎌田先生、右から4人目がAlbert Rhoton先生。



図6 科学技術振興機構「さきがけ」メンバーとともに、中段中央左寄りに鎌田先生。