

てんかんの進歩 (セミナー) Epilepsy: New Advances

The Lancet, March 7, 2015

西伊豆早朝カンファレンス H27.6 仲田和正

著者:

Solomon L Mosche, アルバートアインシュタイン大学てんかんセンター、NY

Prof. Emilio Perucca, パビア大学内科、イタリア

Prof. Philippe Ryvlin, リヨン神経科学研究所、フランス

Torbjorn Tomson, カロリンスカ研究所、スウェーデン

The Lancet, March 7, 2015 に「てんかんの進歩」のセミナーがありました。

ハリソン(2015)によると seizure は発作であり、それを繰り返す時を

epilepsy(てんかん)というのだそうです。この総説の最重要点は以下の 23 点です！

最重要点 23

- ・焦点発作は器質的異常があり片側で始まり両側の全般発作へ続く。
- ・最初から全般発作なら器質的異常はないことが多い。
- ・低血糖、徐脈などでも全般発作起こす。
- ・てんかん発作の 2 割は徐脈が原因でペースメーカーで治癒した。
- ・てんかんの死因はよく解らず SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) という。

- ・卵巣奇形腫が NMDA receptor associated encephalitis 起こす。
- ・Optic radiation tractography で視放線が判る。
- ・抗てんかん薬は broad spectrum と narrow spectrum がある。
- ・Broad spectrum はデパケン、エクセグラン、ラミクタール、トピナ、イノベロン、イーケプラ。
- ・Narrow spectrum はテグレトール、アレビアチン、ヒダントール、ガバペン、リカ、プリミドン。

- ・欠伸発作 (absence) に ethosuximide (エピレオプチマル、ザロンチン) 推奨、デパケンも有効。
- ・従来抗てんかん薬と新規抗てんかん薬に効果の差はない！
- ・新規抗てんかん薬は薬剤相互反応、副作用が少ない。
- ・妊婦にデパケンには催奇性があるのでラミクタールかイーケプラを使用せよ！
- ・アレビアチンとヒダントールは歯肉増殖、多毛症、顔の粗造化起こすので若人では避けよ！

- ・抗てんかん薬の焦点発作の RCT はあるが全般発作の RCT はほとんどない。
- ・特発性全般性てんかん、原因不明てんかんにデパケンが第 1 選択！
- ・てんかん重積発作にドルミカム静注、筋注、頬部局用有効。
- ・多剤併用の RCT はないがデパケンとラミクタール併用は相乗的利点が多い。
- ・発症後 2 年発作なく発作が 1 回だけで知性、神経異常なく脳波正常なら減量可。

- ・迷走神経刺激 (VNS) でてんかん発作を 50% で抑えることができる。
- ・難治性焦点てんかんは 2 年以内の手術を勧め半数で有効。
- ・手術までが長期になると手術無効となる可能性高い。

1. 焦点発作と全般発作の見分け方

ユーチューブでてんかん発作を調べていたらスカイダイビングで落下中に全般発作 (GTCS : generalized tonic-clonic seizure) を起こした映像がありました。

<https://youtu.be/55QUQHm2B5A>

(Guy has seizure while skydiving、2 分)

なんと 1600 万回視聴されています。高度 2700m で発作を起こし 30 秒間意識消失、インストラクターが高度 1200m でパラシュートを開き、900m 位で意識が戻り無事着地したそうです。意識が戻るのがてんかんにしては早すぎるんじゃないかと思いました。最近のてんかん研究の進歩はこのようなスマートフォンによる発作記録に依ることが大きいそうです。

発作の誘因 (epigenetic factors) にはストレス、発作自体、炎症、薬剤があります。ストレスとは例えば不眠、アルコール、ビデオゲーム、音楽、声のこともあります。薬剤にはテオフィリン、コカインなどがあります。

上記のスカイダイビングでは最初、腹を下にして落下していますが突然、仰向きになり四肢の GTCS (generalized tonic-clonic seizure, 強直間代性けいれん発作) が始まっています。ハリソン (2015) によるとてんかん発作を見た時、重要なのは「最初の始まりがどうだったか」です。

脳に器質的病変がある時、痙攣は片側の焦点発作 (focal seizure) ではじまり、やがて Jacksonian march で周囲に広がり、そして左右両方へ広がって全般性発作 (generalized seizure) となることが多いのです。ですから 焦点発作 (focal seizure) かどうかは発作の始まりに注意していないとわかりません。

脳内ネットワークの繋がりによりてんかんはうつ、学習障害、自閉症などの色々な合併症を起こすのだそうです。

焦点発作 (focal seizure) は脳半球で始まり器質的異常がたいていあります。なお最近 focal seizure (焦点発作) は partial seizure (部分発作) とは言わないのだそうです。

てんかんが最初から両側の全般発作 (generalized seizure) で始まる場合は器質的異常のない場合が多いのです。

Focal か generalized かで薬の選択も違うし、手術が適応となるのは focal seizure のみです。両大脳半球の症状があっても最初、片側の巣症状 (focal symptom、sign) で始めれば focal seizure とします。

「発作が片側から始まって全身に広がったのか、それとも最初から全般発作だったのか」の確認は超重要であり目撃者に詳細に問う必要があります！！！！！！

全般発作は低血糖、心停止などでも起こりえます。

昔、ACLS を受講した時、「日本のドクターは痙攣発作を見るとてんかんと診断しやすいけど、Vf でも全身痙攣が起こります」と講師がおっしゃっていました。冒頭のスカイダイバーの発作は、意識がすぐ戻ったところを見ると徐脈などによる脳血流低下ではないのかなあと思いました。

この総説によると医師の多くはてんかん発作と convulsive syncope、psychogenic non-epileptic attack の区別がつかず診断ミスにつながっているというのです。

103 人のてんかん患者で implantable ECG recorder により 21 人で著明な徐脈を認め 21 人にペーシングが行われ 17 人 (81%) は無症状となりました。

つまりてんかん患者の 20% は、実は徐脈が原因だったと言う訳です。

Generalized seizure を見た時、必ず ECG、ホルターをやらにゃいかんなあとつくづく思いました。

このスカイダイバーの発作が focal seizure から generalized seizure に進展したのかはこの映像ではよく解りません。

まるで 007 (ドイツ語でヌルヌルズイーベンと言います) の映画みたいです。以前、家内とレンタカーで鹿児島県の南西部、秋目浦を訪ねました。

ここは天平勝宝 5 年 (753 年) 12 月、唐からはるばる日本に来た 66 歳の鑑真が到着したところで博物館もあります。以前、家族旅行で奈良唐招提寺に行った時は金堂が修復中でしたが現在は完成しています。

この秋目浦はなんと浜美枝が出演した「007 は二度死ぬ (You only live twice)」の日本ロケが行われたところで英語の記念碑までありました。

You only live twice は You only live once (人生は一度きり) のもじりです。

1964 年に日本ロケが行われ地下鉄丸ノ内線、ホテルニューオータニ、国技館、東京タワーなどが出て来ます。日本の情報機関のボスとして丹波哲郎が出ています。この映画の中で忍者部隊 (極真空手も参加) が国宝姫路城で手裏剣を投げて白壁を傷つけ、それ以来、文化庁は姫路城での映画撮影を一切禁止したとのことです。また映画会社に白壁を修復させました。

その秋目浦の食堂の客から聞いた話だと、ロケは約1ヵ月かかりションコネリーは指宿(いぶすき)のホテルから毎日ヘリで通ったとのことでした。浜美枝は海女の役だったのですが実際には泳げなかったそうです。毎日ビールが大量に売れ、村はなかなか潤ったようです。極秘情報ですがションコネリーが舟から海へ飛び込んだところ、何と「かつら」が取れたのだそうです。「えっ、ションコネリーって若い時からはげてたんかい！」と大変驚きました。映画の中で彼は日本人漁師に化け、浜美枝と偽装結婚するのですが、紅毛碧眼の大男が漁師に化けたら却って目立ちすぎるよなど思いました。ボンドが浜美枝と生活した家もまだ残っていました。

このすぐ近くにニニギノミコトが上陸したという地元伝説の残る黒瀬海岸があります。古事記の天孫降臨(てんそんこうりん)伝説では、ニニギノミコトは「天(あま)の石位(いわくら)を離れ天の八重多那雲を押し分けて……筑紫の日向(ひむか)の高千穂の久士布流多気(くじふる岳)に天降り坐(あもりま)しき」とあります。つまり雲を押し分けて高千穂の峰に降臨したことになっているのですが、これは、おそらく弥生人の日本到着の記憶なのでしょう。

その黒瀬海岸に行ってみましたが、神が到着した位ならもっと美しい海岸を選びそうなものですが、別にさもない湾で、却って「これって本当だったんじゃないか」と思いました。梅原猛氏の説だと、「ニニギノミコトは稲作技術を持ってここに上陸したが、鹿児島島のシラス台地は稲作に適さぬ為、ここから高千穂に移動したのではないか」とのことです。

2. てんかん患者の高い死亡率

2012年4月12日に京都祇園でてんかん発作を起こしたと見られる青年が運転する軽ワゴン車が暴走、電柱に激突して停止、運転手は死亡しましたが通行人の7人が巻き込まれて死亡、12人が負傷しました。

先進国では、てんかん患者は特に generalized tonic-clonic seizure (GTCS:全般性強直間代発作)で死亡が多く、その直接死因はよく解らず SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)と言います。

てんかんの16歳未満発症、15年以上継続もSUDEPのリスク因子となります。

若人で、てんかんは突然死リスクが16倍から24倍になります。

Video-EEGではGTCS(全般性強直間代発作)後数分、呼吸、心機能の変調(dysfunction)が起こるそうです。

従ってGTCSの完全コントロールがSUDEP予防には最もロジカルというわけです。

昔、NHKの大河ドラマ、新撰組を見て次男が沖田総司にあこがれ中学に入学、剣道部に入りました(3年間の戦績21勝13敗3分)。

小生、次男達の剣道大会を見ていたところ、一人の中学生がGTCS

(全般性強直間代性けいれん)を起こして嘔吐、無呼吸となりチアノーゼとなりました。救急隊到着までの間、やむなく mouth to mouth で人工呼吸したのですが、小生これほど気持ちの悪かったことはありませんでした。

先日、京都に行ったのですが、新撰組が襲撃した池田屋の跡は、以前はパチンコ屋でしたが最近、同名の食堂に替わっており表にあった大きなメニューは以下の通りで夫婦で受けました。

- ・沖田総司定食(野菜てんぷら、とろろ、小鉢、ごはん、味噌汁)780 円
 - ・土方歳三定食(すし、天ぷら、うどん、漬物)1200 円
 - ・藤堂平助定食(オムライス、サラダ、デザート)880 円
 - ・斎藤一定食(うどん、海鮮丼、小鉢、漬物)880 円
 - ・原田左之助定食(ハンバーグ、ご飯、味噌汁、小鉢、漬物)980 円
- *ご飯、味噌汁おかわり無料！！

昔、「てなもんや三度笠」という映画で藤田まことが、土方歳三に向かって、「こちらが土方(どかた)さんでっか？」と聞いて、土方が怒りだすシーンがありました。

てんかん患者の寿命は、特発性てんかん(原因不明)で平均より2年短く、症候性てんかん(器質性)で最大10年短いのだそうです。小児発症てんかんでの突然死は、寛解していない患者で多く、成人前にはめったに死亡しませんが、40年フォローでは死因の38%が突然死でした。なお小児 absence(欠伸発作)では死亡率増加の証拠はないそうです。

先進国では、てんかんの死亡率は一般より2から5倍高く、後進国では特に10歳から29歳までで37倍高いそうです。

2011年の metaanalysis でてんかんの年間発症率は先進国で45/10万人、後進国で82/10万人と後進国が多いのです。この国別による差は感染、周産期衛生状態などのリスク因子によるのではないかとしています。

中国の田舎では重積発作と溺水が死因として多いのだそうです。

以前、西伊豆町のプール付き宿泊施設に東京の身体障害者施設の方々 came されました。プールでてんかん発作を起こした方がCPAとなり当院へ搬入されました。超有名大学の精神科の先生が同乗されていたのですが、驚いたのはCPRが一切されてなかったことでした。昔は単科ストレート研修が多かったのでこういうことが起こります。

多科ローテートは絶対必要だなあとこの時つくづく思いました。

3. てんかんの種類

医者をやっているてもてんかん発作の瞬間はそうめったに見るものではありません。

下記はインドのアーメダバード(インド西部ムンバイの近く)の GMERS Medical College という医学部の教材で、色々なてんかんを Dr. Apurva Popat 指導で医学生が演じています。大変わかりやすいので是非ご覧ください。2分ほどのビデオです。以下のてんかんを演じています。

- Generalized tonic-clonic seizure (全般性強直間代発作)
- Myoclonic seizure (ミオクロヌス発作、手・足のぴくつき)
- Atonic seizure (突然ガクッと首が落ちる)
- Simple focal seizure (単純部分発作、手だけ痙攣),
- Absence (petit mal) seizure, (欠伸発作、立ったまま意識消失)
- Psychomotor seizure (精神運動発作、ぐるぐる動きまわる)

https://www.youtube.com/watch?v=gUzTE_sG2eQ

(てんかんの種類、インドの医学部の教育動画、ユーチューブ)

この GMERS medical college のホームページを調べた所、4年制で1学年140人位の医学生がいます。ヒエーッと思ったのは学生全員の名前と試験の成績表がホームページに公表され合否まで書かれていました。以前、長男が高校生の時、通知表を全く見せなかったのが、今時の高校には通知表がないものと親は思いこんでおりました。通知表の存在を知ったのは3年も終わりになった頃でした。しかし学校が成績をこうやってホームページに公表してくれると親としては助かります。

その医学部のHPにやたら「anti-ragging campaign」とあるので ragging って何だろうと調べたら在校生の新生に対する暴力のことでした。インドには医学校が何と381校もあり毎年5万人が卒業します。しかし海外に出る医師が多くインドの田舎では医師が慢性的に不足しています。

一方、ブータンには医学校がなく、ブータンの医師はインドの医学部の卒業生です。昔、自治医大の学生の時、東南アジア諸国の公衆衛生担当のお役人達が見学に来て、寮の和室で学生と酒を飲みながらの懇談会がありました。その中にブータンの厚生省の方がいらして「I can die for Bhutan!」とおっしゃっていたのには、まるで明治維新の頃の希望に満ちた日本を見るようで感動しました。

ブータンでの1から10までの数え方を聞いたのですが、日本語の発音と全く同じだったのには仰天しました。これは唐代の中国語の発音が当時の辺境であった日本やブータンにそのまま残っていると考えられています。

「てんかん」の ILAE (International League against Epilepsy) による定義は「異常な過剰あるいは脳細胞の同期による一過性徴候・症状」です。

Seizure (発作) は 1 回の発作であり、発作を繰り返すのが epilepsy (てんかん) です。次のいずれかがあれば「てんかん」になります。

- ①誘発なしで起こった 24 時間以上離れた 2 回の発作、
- ②誘発なしで起こった発作と、今後 10 年で 2 回発作後と同程度の再発リスク (60% 以上)、
- ③Epilepsy syndrome の診断

「てんかんの分類」は 2010 年に ILAE は下記のような提案を行いました。

Absence (欠伸発作) を tonic-clonic seizure と同じ全般性発作に含めるとは知りませんでした。

全般性発作の中の clonic は四肢を前後に揺する発作であり tonic は四肢の収縮のみがギューと起こるものです。

Atonic seizure は授業中に舟をこぐように首がガクッと落ちるものです。

*ILAE(2010)提案の分類

①Generalised seizures (全般性発作: 両大脳半球のネットワークで発生、器質病変なし)

・Tonic-clonic: (強直間代性)

四肢が収縮後伸展、背が 10 から 30 秒弓なり、胸壁収縮で叫ぶことも。

四肢を前後に揺すり始め、その後 10 から 30 分で正常に戻る。

・Absence: わずかに頭を回したり目をパチパチ、倒れぬことが多くすぐ正常に戻る。

Typical

Absence with special features (myoclonic absence, eyelid myoclonia)

Atypical

・Clonic: 四肢を一斉に前後に揺する

・Tonic: 四肢の収縮のみギューと行う。

・Atonic: 姿勢筋の tonus が 1, 2 秒落ちて head drop (うなづく)、全身 collapse も。

・Myoclonic

Myoclonic

Myoclonic-atonic

Myoclonic-tonic

②Focal Seizures (片側脳半球から発生、たいてい器質的異常がある)

次のうち一つ以上の特徴がある

・Aura (異味、異臭、体温変化、理由のないパニック、幻聴など)

・Motor

・Autonomic (唇をなめる、口を吸う、嚥下)

・発作を意識している、反応がある (認識変容、保たれることも)

両側全般発作に進展しうる

③不明 (generalized とも focal とも 断定できない)

- Epileptic spasms
- その他

聖書の「マルコ (Marcus) による福音書 (エバンゲリオン: ε υ α γ γ ε λ ι ο ν : good news) 第 6 章 14-29」に大変正確なてんかんの記述があります。以下の如くです。GTCS (generalized tonic clonic seizure)です。

群衆のうちの一人が言った。「先生、唾 (おし) の悪魔につかれた私の息子をここに連れてきたのです。悪魔がつくとこの子はどこでも地に倒され、泡を吹き、歯を食いしばり体を硬直させます。弟子の方に悪魔を追いだして下さいと頼んだのですが、それができませんでした。」

・・・子はイエズスを見るとすぐ悪魔によってひきつけた。子は地に倒され、泡を吹いて転びまわった。・・・イエズスは汚れた霊をしかり「唾 (おし) と耳しいの霊よ。私は命令する。この子から出て二度と入るな」と言われた。悪魔は叫びをあげ、その子をひきつけさせて出たので、その子は死人のようになった。だから死んでしまったと言う者が多かった。だがイエズスが手を取って起こされるとその子は立ち上がった。

てんかん発作は胸筋の収縮によって叫び声をあげることがありますが、古代の人はこれを悪魔の声と思ったのでしょう。

この子供は generalized tonic-clonic seizure の後、postictal coma となりその後で、立ち上がったこととなります。

2000 年前のてんかん発作記述の正確さには驚きます。

イエズスは数々の奇跡を起こした後、12 使徒の 1 人のユダ・イスカリオトに裏切られユダヤ総督のピラトに引き渡され、そしてゴルゴダの丘で磔 (はりつけ) となります。

以前、家内とローマに行った時、San Giovanni in Laterano 教会を訪ねました。ここに何とエルサレムのピラト邸にあった階段が AD4 世紀にエルサレムから移築されており La scala santa (聖なる階段) と呼ばれています。

イエズスもこの階段を登ったのです。

大理石階段を木板で覆ってあるのですが、キリスト教信者達が膝でこの階段を登り続け、1600 年の間にすっかり板が擦り減っているのには深く感動しました。小生も階段に膝をそっと着いてみました。

間代性発作(かんたいせいほっさ:収縮と伸展を繰り返すこと)ですが、「間代」が何で clonic seizure の意味になるのだろうかと思いに漢和辞典で調べてみましたが「間代:まだい:部屋代」しか出てきません。間は本当は、「門」の中の「日」を「月」と書くのだそうで、門の扉の隙間から月が見える事を表し、二つに分けることを言います。代の「にんべん」の右側は「杭:くい」の意味で「代」は「一つのポストにかわるがわる人が入れ替わること」を言うのだそうです。だから「間代」は「間をおいてかわるがわる入れ替わる」ということでしょうか。

てんかんの病態生理ですが、正常では興奮(excitatory)ニューロンは、その上流で抑制(inhibitory)ニューロンにより抑えられています。つまり犯人は警察官により取り抑えられています。しかしこの抑制ニューロンの上流から更に抑制ニューロンで抑制(disinhibition)がかけられると発作が起こります。犯人を押さえていた警察官を抑制すると犯人が逃げ出すようなものです。

最上流の抑制ニューロンが、ネットワークの「複数」の抑制ニューロンを抑制すると過剰同期(hypersynchrony)が起こって発作 となります。複数の警察官を抑制すると大勢の囚人が大脱走して大発作になるわけです。

大脳皮質と視床にはこのような「てんかん誘発性のネットワーク(ictogenic network)」があり thalamo-cortical network と言います。海馬や新皮質にもネットワークがあります。

Thalamo-cortical network は、大脳皮質の興奮ニューロンが視床近くの Nucleus reticularis thalami (nRT) を興奮させ、nRT から GABA を伝達物質とする抑制ニューロンが視床の thalamocortical neuron を抑制します。

脳波で spike and wave が出ますが、spike は thalamocortical neuron と cortical neuron の同期的発火であり、その後の slow wave は nRT から視床への抑制刺激が相当します。つまり視床からの刺激ニューロンが皮質を興奮させて spike となり、nRT からの抑制ニューロンによる抑制が spike の後の上向きの wave だということです。

ドストエフスキーにはてんかんの持病がありました。「白痴:Idiot、木村浩訳 新潮文庫」の中(第2編5)に発作の前兆がどのようなものか記されています。「発作のほとんど直前で、憂愁と精神的暗黒と胸苦しきの最中に、ふいに脳髓がぱっと炎でも上げるように燃え上がり・・・あらゆる疑惑、あらゆる不安はまるで一時にしずまったようになり、調和に満ちた歓喜と希望のあふれる神聖な境地へ解放されてしまうのだ。・・・この一瞬それ自体は全生涯に値するものなのである」

すなわちドストエフスキーはてんかんの前兆として「全生涯に値するほどの恍惚感」を感じていたらしいのです。この前兆のあと、全般発作となり全身痙攣をおこしています。

この恍惚感の存在から、側頭葉の焦点発作→全般発作と推定されています。臨死体験でも恍惚感を感じることから側頭葉との関連が云々されています。

なんだなんだなあと思ったのは NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor associated encephalitis とか言う自己免疫脳炎があり、若年女性で何と卵巣奇形腫が NMDA receptor antibody を産出し辺縁系脳炎になっててんかん発作を起こすというのです。

いわゆる傍腫瘍性神経症候群ですが、confusion, 記憶障害、てんかんなどの症状を起こし、この抗体を検出して診断し、治療は腫瘍切除、ステロイド、免疫グロブリン、血漿交換だと言うのです。

「てんかんを見た時、卵巣奇形腫も考えるんかい！」と仰天でした。

新たな画像診断として下記のようなものがあります。

- ・3D-FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery): 小出血や蛋白濃度増加が判る。
- ・voxel -based morphometry (VBM): MRI で脳全体を 1 から 8 mm の voxel 単位で統計解析し脳形態解析を行う。

驚いたのは memory functional MRI っつのがあり、何種類かの絵を見せて脳血流を画像化するとそれぞれの絵で血流が異なることから、MRI 画像だけで何を考えているのかわかるというのです。もし、この脳血流の言語を解読できれば、画像だけで人の思考が判ってしまうことになります！ すごえっ！

この検査で手術後の言語記憶障害を減らせるというのです。

また Optic radiation tractography っつのがあり、視放線の神経線維を描出できるのです。

ユーチューブにありましたので下記の驚異の画像をご覧ください！

このような画像により脳手術の際の視野欠損を防げるというのです。

<https://www.youtube.com/watch?v=s8jbkP3ODkk>

(視放線の描出！！)

4. 内科的治療

内服治療を適切に行えば 70% の患者はてんかんを発作フリーにできます。

ただし全患者に推奨できる唯一の薬はありません。

抗てんかん薬は抗菌薬みたいに、broad spectrum と narrow spectrum に分けます。

Broad spectrum は全般性発作と、巣発作(二次的に全般性発作になってもよい)の両方に有効で代表はデパケン、エクセグラン、ラミクタール、トピナ、イノベロン、イーケプラです。

新規抗てんかん薬(ラミクタール、トピナ、イーケプラなど)の効果は、従来の抗てんかん薬(デパケン、エクセグラン)とあまり差はありません。

ただイーケプラは薬剤相互反応がなく、老人や、既に他剤を使用している患者で有用です。

ただしイーケプラは 145.50 円/250mg 錠、237.60 円/500mg 錠と恐ろしく高価ですので第 1 選択として選ぶべき薬ではありません。

一方、デパケンは 11.20 円/10mg 錠、18.40 円/200mg 錠と拍子抜けするくらいに安いのです。

なんだかんだ言ってもデパケンの有用性は群を抜いています(unsurpassed efficacy)。ただしデパケンは催奇性がありますので妊婦ではラミクタールやイーケプラを使うべきとのことです。

結論は特発性全般性てんかん、分類不能てんかんに対しては valproate(デパケン)が topiramate(トピナ)より寛容でき効果も lamotrigine(ラミクタール)より優れ第 1 選択です。

驚いたのは巣てんかんに対しては RCT があるのですが、全般性発作に対しては薬剤の RCT は欠伸発作を除きないのだそうです。

一方、narrow spectrum の薬剤は焦点発作(二次的に全般性発作になってもよい)のみに有効で、その代表はテグレトール、アレビアチン、ヒダントール、ガバペン、リリカ、プリミドンです。

ただし、アレビアチンとヒダントールは歯肉増殖、多毛症、顔の粗造化(coarsening)などの副作用があり若人では避けた方が良いそうです。

焦点発作てんかんの薬剤には RCT がありテグレトール、ラミクタール、トピナ、エクセグラン、リリカなどが調べられましたが有効率にあまり差はないようです。

欠伸発作(absence)のみは ethosuximide(エピレオプチマル、ザロンチン)を推奨ですが valproate(デパケン)も有効です。

欠伸発作 453 例小児 RCT で 12 カ月無発作は ethosuximide(エピレオプチマル、ザロンチン)45%、valproic acid(デパケン)44%、lamotrigine(ラミクタール)21%で前 2 者が優れるとのことです。

代表的抗てんかん薬の薬価を以下に掲げます。

①. Broad spectrum (全般性および巣発作に有効)

- Valproate (デパケン) 11.20 円/10mg 錠、18.40 円/200mg 錠
- Zonisamide (エクセグラン) 32.20 円/100mg 錠

- Lamotrigine (ラミクタール) 32.70 円/5mg 錠、273.80 円/100mg 錠、
- Topiramate (トピナ) 63.90 円/25mg 錠、172.40 円/100mg 錠
- Rufinamide (イノベロン) 82.00 円/100mg 錠、134.10 円/200mg 錠
- Levetiracetam (イーケプラ) 145.50 円/250mg 錠、237.60 円/500mg 錠

②. Narrow spectrum (巣てんかんに有効。続発的に全般発作となってもよい)

- Carbamazepine (テグレトール) 7.60 円/10mg 錠、12.10 円/20mg 錠
- Phenytoin (アレビアチン、ヒダントール)11.90 円/25mg 錠、12.70 円/100mg 錠
- Gabapentine (ガバペン)40.40 円/200mg 錠、66.30 円/400mg 錠
- Pregabalin (リリカ)77.00 円/25mg、175.90 円/150mg 錠
- Primidone (プリミドン)10.80 円/錠

③. Absence seizure 用

- Ethosuximide (エピレオプチマル、ザロンチン) 44.10 円/g 散

てんかん重積発作の第1選択は静注用 benzodiazepine でとくに lorazepam (ワイパックス) を推奨していますが国内にこの静注薬はありません。

国内の静注用 benzodiazepine というと midazolam(ドルミカム)、diazepam(セルシン)あたりでしょうか。

小児、成人の5分以上続く発作の二重盲検でパラメディックによる midazolam(ドルミカム)筋注は lorazepam と同程度に安全、効果的だったそうです。

筋注ができなければ頬粘膜投与も有効なオプションだそうです。

では、「抗てんかん薬の中止はできるのか？」ですが、この総説には書かれていませんでした。ハリソン(2015)によると発症後2年を経過し、かつ下記の4つを満たせば2,3ヶ月位かけて減量しても良いだろうとのこと。

再発はたいてい3カ月以内に起こるので、この間は車の運転や水泳は避けよとのこと。

- ①薬剤により1年から5年、発作が完全に抑えられている。
- ②発作が1回しか起こっていない。
- ③知性を含め神経所見に異常がない。
- ④脳波正常

てんかんで初期投薬が無効だった場合、次の薬剤が成功する確率は低くなるそうです。薬剤抵抗性てんかんの ILAE の定義は「適切に選ばれた2種類の薬剤が無効」であることです。

多剤併用療法、単剤療法を比較した RCT はありませんが薬剤抵抗性ではよく併用されます。

多剤併用で必ずしも副作用が多いわけではありませんが、Na 拮抗薬(carbamazepine, phenytoin ,lamotrigine)の併用は他剤併用より中枢神経の副作用が多いそうです。

一方、特に valproic acid(デパケン)と lamotrigine (ラミクタール)の併用は相乗的な利点が多い(synergistic beneficial effect) そうです。

併用はデパケンとラミクタールがよさそうです。

しかし、このようにしても 1/3 の患者は発作フリーにならないそうです。

また迷走神経刺激(vagus nerve stimulation)でなぜかてんかん発作を

抑えることができるのだそうで、15 年間に 7 万例、50%の成功率だそうです。

ペースメーカーみたいなのを胸壁皮下に入れ頸動脈周辺の迷走神経を刺激するのです。頸動脈マッサージでも発作を抑えられるのかなあと思いました。

5. 外科的治療

難治性焦点発作てんかん(二次性全般発作の有無に関わらず)で薬剤に反応しない場合は手術が推奨されています。

薬剤抵抗性の巣てんかんで外科的切除により半数は長期寛解が得られ、側頭葉てんかんで前側頭葉切除により 58% (23/58) が寛解、内科治療では 8% (5/40) だったそうです。

しかし、そうは言っても米国では実際には手術例は増加しておらず手術に至るまでの年数は 17 年にも及ぶことがあるそうです。

米国人も手術は怖いと思っているようです。

てんかん手術は 2 種の抗てんかん薬無効の時 2 年以内にやると有効とのこと。

手術までが長期になると手術が無効となる可能性が高いそうです。

ですから難治性のてんかんは 2 年以内に脳外科に相談すべきのようです。

昔、小生が中学生の時、「猿の惑星」という映画を見ました。

その中で、宇宙飛行士たちが冬眠しつつ地球へ帰還するのですが到着すると、猿が主人公になっているのです。

同僚の宇宙飛行士が猿により前側頭葉切除を受けて廃人になってしまうのですが、小生、lobectomy ってそういう怖い手術かと思ってました。

映画の終わりのあたりでチャールストン・ヘストンが廃墟となった自由の女神に遭遇し初めて自分達が地球へ戻っていたことを知り号泣します。

だけど、猿が英語を話していた時点で、地球へ戻ったとなぜ気付かなかったんだろうと不思議に思いました。

宇宙飛行士と言えば先日、CNN のニュースを聞いていて大変驚いたのは、オランダで進行中の MARS ONE というプロジェクトです。火星移住を目指す非営利団体で、火星移民の募集を行っているのです。二度と地球に戻ることはできません。まるで戦艦大和の沖縄特攻みたいです。先週、外来で老婆さんの話を聞いていたら、何と御主人が戦艦大和の生き残りでした。この御主人も小生の外来に通っていたのですが、そんなことは一言もおっしゃいませんでした。今は認知症になり特養に入所されています。知っていればお話を伺ったのにと猛烈に後悔しました。

www.mars-one.com

(火星移住計画 MARS ONE のホームページ)

こんな片道切符だけのミッションなんて応募する人がいるんかいなと思いましたが、2013 年から移民を募集したところなんと 20 万人が応募し、その内から男性 50 人、女性 50 人、計 100 人が選抜されました。2015 年からクルーのトレーニングが始まりました。この 100 人を更に 24 人に絞り込み 4 人ずつ 6 チームを編成します。

2024 年から無人宇宙飛行船を打ち上げて火星上に前もって居住区を用意しておきます。そして 2026 年に第 1 陣の 4 人のクルーを送り込みます。火星までは 7 カ月かかります。以後 26 カ月毎に 6 チームを送るのです。宇宙飛行士の必要要件は、18 歳以上で上限はありませんが、知性があり創造的で、精神的に安定し健康でなければなりません。「You are at your best when things are at their worst!」でなければならぬそうです。

しかし、今までの火星への無人探査船の内、半分は失敗しており、また MIT(マサチューセッツ工科大学)の計算では現在の技術では、たとえ火星に到着できたとしてもクルーは 57 日間しか生きられないだろうというのです。かつて英国からアメリカ大陸へ移民が渡った時も、予想される前途の苦難にも関わらず、今回のような高揚感が支配的だったんだらうなあと思いました。昨年ハワイ島へ行った時、驚いたのは日本からの移民は早くも明治元年から始まっていたことでした。希望に燃え、青年たちは荒野を目指したのです。火星へ行く 24 人の名は末長く人類史上に刻まれることでしょう。

The Lancet 総説「てんかんの進歩」最重要点 23 点の怒涛の反復です。

西伊豆健育会病院 仲田和正

.....

最重要点 23

- ・焦点発作は器質的異常があり片側で始まり両側の全般発作へ続く。
- ・最初から全般発作なら器質的異常はないことが多い。
- ・低血糖、徐脈などでも全般発作起こす。
- ・てんかん発作の 2 割は徐脈が原因でペースメーカーで治癒した。
- ・てんかんの死因はよく解らず SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) という。

- ・卵巣奇形腫が NMDA receptor associated encephalitis 起こす。
- ・Optic radiation tractography で視放線が判る。
- ・抗てんかん薬は broad spectrum と narrow spectrum がある。
- ・Broad spectrum はデパケン、エクセグラン、ラミクタール、トピナ、イノベロン、イーケプラ。
- ・Narrow spectrum はテグレトール、アレビアチン、ヒダントール、ガバペン、リカ、プリミドン。

- ・欠伸発作 (absence) に ethosuximide (エピレオプチマル、ザロンチン) 推奨、デパケンも有効。
- ・従来の抗てんかん薬と新規の抗てんかん薬に効果の差はない！
- ・新規抗てんかん薬は薬剤相互反応、副作用が少ない。
- ・妊婦にデパケンには催奇性があるのでラミクタールかイーケプラを使用せよ！
- ・アレビアチンとヒダントールは歯肉増殖、多毛症、顔の粗造化起こすので若人では避けよ！

- ・抗てんかん薬の焦点発作の RCT はあるが全般発作の RCT はほとんどない。
- ・特発性全般性てんかん、原因不明てんかんにデパケンが第 1 選択！
- ・てんかん重積発作にドルミカム静注、筋注、頬部局用有効。
- ・多剤併用の RCT はないがデパケンとラミクタール併用は相乗的利点が多い。
- ・発症後 2 年発作なく発作が 1 回だけで知性、神経異常なく脳波正常なら減量可。

- ・迷走神経刺激 (VNS) でてんかん発作を 50% で抑えることができる。
- ・難治性焦点てんかんは 2 年以内の手術を勧め半数で有効。
- ・手術までが長期になると手術無効となる可能性高い。