

成人てんかんの初期治療（総説）NEJM, July 15, 2021

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 早朝カンファ 2021.8 仲田和正

Initial Management of Seizure in Adults, Clinical Practice

著者 Phil E. M. Smith, M. D.

Department of Neurology, University Hospital of Wales, Cardiff, United Kingdom

NEJM, July 15, 2021に「成人てんかんの初期治療」の総説がありました。

NEJMやthe Lancet、JAMA等のトップジャーナルはなにか新しいブレイクスルー

(breakthrough)があると数ヶ月内に総説を組んでくれます。臨床医には誠に有難い味方です。これらの総説を追いかけていけば世界最先端になんとかしがみついていきます。

本日のこの総説の最大のポイントは「デパケンに比しイケプラに臨床的、費用的優位性はない！ただし出産予定の女性ではイケプラは催奇性がないので有用」です。

NEJM 総説「成人てんかんの初期治療」最重要点は以下の11点です。

- ① 発作は焦点発作（片側→両側へ）、全般発作（最初から両側）、不明の3つに分ける。
- ② 一過性意識消失は癲癇/失神/精神的。迷走神経失神は嘔気先行、失神1分未満。
- ③ 全般性にデパケン。催奇性あり妊婦はイケプラ+葉酸。第2選択ラミクトール、トピナ、エクセラン！
- ④ 焦点性発作：第1選択イケプラとラミクトール。第2選択テグレトール、ビムパット、トピナ、エクセラン。
- ⑤ 内側側頭葉海馬硬化で既視感、未視感、上腹部不快感。鉤回は匂い（焦げ、硫黄）。
- ⑥ 催奇率：薬なし2.6%、デパケン10.3%、テグレトール5.5%、トピナ3.9%、ラミクトール2.9%、イケプラ2.8%。
- ⑦ 痙攣患者は心電図必須、CT、MRIを。24h以内に脳波を。電解質、血糖、Ca、Mg確認。
- ⑧ 睡眠不足、酒は強い痙攣リスク。再発因子は2回目発作・脳波異常・神経症状→投薬
- ⑨ Apple watch/iPhoneのてんかん検出通報アプリ「SeizAlarm」
- ⑩ 国内：運転免許取得・更新は2年間発作がないこと。大型・2種（乗客運ぶ）は禁止。
- ⑪ てんかんの種類 https://www.youtube.com/watch?v=gUzTE_sG2eQ

最近の「てんかん」総説にはthe Lancetの2015年3月7日号、2019年2月16日号がありました。今回the Lancetとは商売敵であるとは言えどうしてNEJMでこの時期にてんかんの総説が組まれたのか不思議に思いました。

読んでわかったのはthe Lancet 2021年4月10日号の英国のSANAD (the Standard and New Antiepileptic Drugs) II trialを受けての総説だということです。

最近、てんかんに対し安価な valproate(デパケン 10.1 円/200 mg錠)に代わり高価な levetiracetam(イーケプラ、203.5 円/500 mg錠)がよく処方されるようになりました。The Lancet、2021 年 4 月 10 日号で SANAD II trial が発表されました。全般性発作、原因不明発作のてんかん患者 520 人でこの両者の臨床的効果、費用効果を比較したのです。その結論は誠に驚くべきものでした。一言で言うと「デパケンに比しイーケプラに臨床的、費用的優位性はない！ただし出産予定の女性ではイーケプラは催奇性がないので有用」です。デパケンは 10.3%で胎児奇形を起こしますから決して妊婦に処方してはなりません。妊婦には必ずイーケプラです！

まるで高血圧の ALLHAT 研究（2002 年）を思い出すような結果です。ALLHAT では「高血圧治療でサイアザイド利尿薬は、Ca 拮抗薬に対して心不全の発症率が有意に低く、また ACE 阻害薬に対しても脳卒中・心不全・狭心症すべての発症率が有意に低い」という結果でした。

古くからあるサイアザイド系利尿薬が新タイプの降圧薬 2 剤を凌ぐこの結果は誠に予想外だったのです。ALLHAT を受けて当、西伊豆健育会病院では降圧薬の第 1 選択にはナトリックス (indapamide、ALLHAT で使われた thiazide 系利尿薬。フルイトランは使用されていない) を使用しております。ただし初期に低 Na を起こすことがあります。現在高血圧の第 1 選択は、サイアザイド、ACE、ARB、Ca 拮抗薬の 4 つです。α ブロッカーは心不全を悪化させますので不適切です。

1. 発作は焦点発作（片側→両側へ）、全般発作（最初から両側）、不明の 3 つに分ける。

聖書の「マルコ (Marcus) による福音書 (エバンゲリオン、good news) 第 16 章 14-29」に 大変正確なてんかん発作の記述があります。

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、歯をくいしばり 体を硬直させます。弟子の方に悪魔を追い出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 (難聴) 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いう者が多かった。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。この子供はてんかん発作の後、発作後昏睡 (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驚きます。小生、コロナがなければイスラエルに家内と旅行するつもりでした。聖書の舞台やマサダ、死海を是非とも訪れたいのです。

痙攣 (seizure) は1回の発作であり、癲癇 (てんかん、epilepsy) はそれを繰り返す時を言います。てんかんは「24 時間以上の間を置いた 2 回の非誘発性痙攣 (unprovoked seizure)」か「再発リスクの高い患者 (10 年で 60%以上)で1回の非誘発性痙攣」で診断します。

痙攣発作は典型的には強直 (tonic、stiffening、固まる) の後、間代性けいれん (convulsing、上肢の伸展、屈曲を繰り返すこと) が起こります。即ち強直間代性けいれん (tonic-clonic seizure) です。普通起床後 1 時間以内に起こることが多いようです。強直と間代合わせて 1-3 分であり患者は開眼し無呼吸でチアノーゼがあります。しばらくして意識が戻りますが倦怠感がありしばしば舌の横に咬傷があります。

強直間代性発作ですが、「間代」が何で clonic seizure の意味になるのだろうと以前から不思議に思っていました。広辞苑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。医学用語の間代性発作でしか使われない言葉のようです。

けいれん、てんかんは、そのけいれんのタイプで 3 つに分類します。即ち焦点性 (focal)、全般性 (generalized)、不明 (unknown) の3つです。てんかん発作を見た時、重要なのは目撃証言で「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
一次運動野 (中心前回) 表面の伝播で 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。

一側への持続する頭部回転 (head version) は対側の前頭葉の前頭眼野に発作が及んだことを意味します。

焦点発作でも意識が消失すれば複雑部分発作、意識が保たれば単純部分発作と言います。

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。焦点発作は脳半球で始まり器質的異常がたいていあります。てんかんが最初から両側の全般性発作 (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。全般性発作は低血糖や心停止などでも起こります。

下記は演技ですが心停止時の全身けいれんと死戦期呼吸です。

[Agonal Breathing - YouTube](#)

(Agonal breathing、死戦期呼吸、youtube 1分01秒)

私達は全身けいれんを見るとてんかん発作と考えがちですが、心停止でけいれんは起こります。全身けいれん→あえぎ呼吸（ナースは下顎呼吸と言います）を見たら心停止と考え即座のCPRを開始するのです。

これは2020ACLSでは繰り返し繰り返し強調されています。

2. 一過性意識消失は癲癇/失神/精神的。迷走神経失神は嘔気先行、失神1分未満。

一過性意識消失では下記のような3つの主要原因があります。

- Epileptic seizure (provoked or unprovoked)

てんかん様発作は必ずしもてんかんとは限りません。てんかんは非誘発性 (unprovoked) です。一方、誘発性発作 (provoked) とは原因があるものです。すなわちアルコール離脱、非合法薬 (コカイン、アンフェタミン)、低血糖、低Na、脳出血、脳炎、静脈洞血栓、脳腫瘍、心停止などによる脳障害です。

- 失神 : Syncope (reflex, orthostatic, cardiac)

失神には迷走神経反射失神 (reflex/ vasovagal syncope)、起立性低血圧や心臓性失神 (cardiac syncope) があります。

この総説によると迷走神経失神や起立性低血圧の失神は1分以下であると言うのです。そう言われれば何分も続く失神なんて見たことはありません。1分以内に治まることを知っていれば迷走神経失神を見ても安心です。また迷走神経失神は嘔気の先行があれば強く疑います。

夫婦でアイスランドへ行った時、ブルーラグーンという広大な露天風呂に入りました。更衣室に戻ったところ欧米人の素っ裸のお姉さんがフラフラ歩いていて突然、同じく素っ裸の家内の方へ倒れだしあわてて支えたとのことでした。

心原性失神は特に老人でうっ血性心不全、収縮期雑音に注意し大動脈弁狭窄、肥大型心筋症等を考えます。

- Psychogenic nonepileptic seizure

てんかんに似ますが脳の電氣的刺激でなく精神的 distress によるものです。覚醒時で他人と一緒にストレスの多いような状況で恐怖、パニックなどで起こります。持続は2分以上で、閉眼し顔色は保たれてチアノーゼはなく、顔や腕が震えることが多いそうです。

3. 全般性にデパケン。催奇性あり妊婦はイケプ+葉酸。第2選択ラミクタール, トピナ, エクセグラン!

今は亡き義父がくも膜下出血の手術を受け脳外科でデパケンをもらっていました。外来に行った時、主治医に「デパケンはまだありますか?」と聞かれて正直に「あーる、ある、馬にやるほどある」と答えてひどく怒られました。義母からも「余計なこと言わないで!」と怒られていました

この総説によると全般性発作治療の第1選択は valproate (デパケン) です。2007年の SANAD-I (2007年 the Standard and New Antiepileptic Drugs) trial で従来の valproate (デパケン) と lamotrigine (ラミクタール)、topiramate (トピナ) が比較されました。

治療失敗については valproate が topiramate より優れ、12ヶ月寛解では valproate が lamotrigine より優れました。と言う訳で全般性発作では valproate (デパケン) の方が topiramate (トピナ) や lamotrigine (ラミクタール) より優れていたのです。

今回 NEJM でこのてんかん総説が組まれたのは 2021年4月10日 The Lancet に掲載された SANAD-II (the Standard and New Antiepileptic Drugs) trial が出たためと思われます。

SANAD-II の表題は下記の通りです。

「The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalized and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicenter, phase 4, randomized controlled trial」
The Lancet, 2021, April 4.

Valproate (デパケン) は全般性発作、分類不能発作に対し第1選択ですが妊婦には催奇形性のため禁忌です。最近 valproate (デパケン) に代わり levetiracetam (イケプ+) の使用が臨床効果、費用効果が不明でありながら増加しています。SANAD-II では両者の臨床効果、費用効果を比較したのです。

英国で 69 施設から 5 歳以上 520 人のてんかん患者を抽出し 260 人ずつ両者に割り振りました。397 例全般発作、123 例分類不能です。
この RCT は 2013 年 4 月から 2016 年 8 月まで行われ、さらにその後 2 年間追跡しました。

結果は誠に驚くべきもので「全般性発作、分類不能発作で 12 ヶ月寛解において levetiracetam (イケプラ) は valproate (デパケン) と比較して非劣性 (劣らないこと) を証明できなかった」と言うのです。

12 ヶ月寛解で valproate 対 levetiracetam は 36%対 26%、副作用は levetiracetam 42%, valproate 37%でしたし、何よりも valproate は安価です。
結論を一言で言うと「valproate (デパケン) に比し levetiracetam (イケプラ) は臨床的、費用的優位性はない。
ただし妊娠予定の女性では levetiracetam は催奇性がなく有用」でした。

デパケンは強い催奇性がありますので妊娠可能女性は催奇性の少ない levetiracetam (イケプラ) を使用します。
また観察研究で抗てんかん薬投与中の妊婦への「葉酸」投与は神経認知能リスクを減らすとされルーチンの投与が推奨されています。

全般性発作の第 2 選択には lamotrigine (ラミクタール)、topiramate (トピナ)、zonisamide (エクセگران) です。

以下に全般性発作の第 1 選択、valproate (デパケン) と levetiracetam (イケプラ) の詳細をまとめます。

【全般性発作の抗てんかん薬第 1 選択】

- valproate (デパケン) 100、200 mg/錠、維持 400-1200 mg、2-3 回/日、10.1 円/200 mg/錠
全般性、焦点性の両方に使えるが焦点性にはあまり使用しない。全般性には極めて効果的。強い催奇性あり妊婦は不可。併用で Lamotrigine や carbamazepine 濃度上昇。
フランスで 1967 年抗てんかん薬として認可、国内 2002 年。
- levetiracetam (イケプラ) 250 mg、500 mg錠、維持量 1000-3000 mg、203.5 円/500 mg錠
焦点性、全般性に。国内 2010 年併用療法として認可、2015 年単独使用認可
治療域に短期間で達し迅速なけいれんコントロールに有用。
薬物相互作用少なくワーファリン使用時も OK、妊婦も安全。
焦点発作の第 1 選択、全般発作には産前予定の妊婦で使用。
副作用：疲労感、薬物特異体質効果 (idiosyncratic effects: 焦燥感、不安感)
催奇性は少ない。

4. 焦点性発作：第1選択イケブ^ラとラミクタ^ル。第2選択テグ^レト^ル、ビム^パット、トピ^ナ、エケグ^ラン。

この総説によると焦点発作に対する第1選択は次の二つです。

- levetiracetam(イケブ^ラ)：副作用、薬物相互作用少ない。
- lamotrigine(ラミクタ^ル)：皮疹起こしやすいので25 mgから漸増、4-6週で維持量に。

2007年にSANAD-I trialが行われました。

焦点発作に対し治療失敗率で、lamotrigine(ラミクタ^ル)がcarbamazepine(テグ^レト^ル)、gabapentin(ガバ^ペン)、topiramate(トピ^ナ)より優れていたためlamotrigineが焦点発作の標準治療となったのです。

12ヶ月寛解については、lamotrigineはcarbamazepineと同等(non-inferior)でした。

Lamotrigine(ラミクタ^ル)はlevetiracetam(イケブ^ラ)、zonisamide(エケグ^ラン)と比し治療失敗や副作用が少なく安価です。

デパ^ケンは焦点発作と全般性発作の両方に使えるbroad spectrumなのですが、あまり焦点発作には使われていないそうです。

不安障害がある場合はlamotrigine(ラミクタ^ル)、肥満や片頭痛がある場合はtopiramate(トピ^ナ)の選択肢もありです。

【焦点性発作第1選択 lamotrigine 詳細】

- lamotrigine(ラミクタ^ル)維持100-200 mg、168.6円/100 mg/錠

焦点発作・全般性発作に使用。Myoclonus、absencesを悪化させることあり。

国内2008年発売、肝代謝、半減期12-60時間、皮疹が3.5%で。

特にvalproate併用でStevens-Johnson症候群起こすことも。

国内：皮疹を避けるため25 mgより漸増、4-6週で維持量100-200 mg/日を1-2回分割維持量に達するまで他の抗てんかん薬併用。

ただしvalproate, carbamazepineと干渉することあり。

焦点発作の第2選択は次の4つです。

- carbamazepine(テグ^レト^ル)：myoclonus、absenceを助長することがあります。
- lacosamide(ビム^パット)、
- topiramate(トピ^ナ)、
- zonisamide(エケグ^ラン)

5. 内側側頭葉海馬硬化で既視感、未視感、上腹部不快感。鉤回は匂い（焦げ、硫黄）。

焦点発作 (focal-onset seizures) では特異的な記載しがたい前兆もあります。
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
脳髄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静まったようになり、調和に満ちた歓喜と希望のあふれる
神聖な境地へと開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（運動症状以外の単純部分発作）
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。情動の中心、
側頭葉扁桃核付近の刺激なのでしょうか。
この前兆の後、全般発作を起こしています。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。

家内とモスクワに旅行した時、念願のドストエフスキーの生家を訪ねました。
サンクトペテルブルグから列車で17時にモスクワ駅に到着、ドストエフスキー
の生家は白夜で21時まで開館しています。21時ギリギリで到着し、
「もう閉館だ」と言われたのですが、小生が余りに残念そうな顔をしたからか
入れてくれました。モスクワはソビエト崩壊後、車の数が20倍に増え大渋滞が
名物でうっかりタクシーに乗ると大変なのです。
東京に比べ地下鉄の路線が少なすぎると思いました。モスクワの地下鉄は
熱核戦争(thermonuclear war)の退避壕を兼ねており 高速エスカレーターで
一気に地下深く下ります。

高校生の頃、ドストエフスキーの「罪と罰」や「カラマーゾフの兄弟」を読みました。
念願だったトルストイの「戦争と平和」は長すぎるので大学に入った初日に
図書館で借りて夢中で読みました。高校3年間の念願がかなったこの大学入学初日
の嬉しさ、開放感は忘れられません。
大学4年の時は「戦争と平和」の主人公アンドレイが倒れる舞台、チェコスロバキア
の戦場アウステルリッツも訪れました。戦場で倒れて空を見上げる有名な場面です。
トウモロコシ畑が広がりゆるやかに起伏するモラビアの大平原でした。

・・・彼の頭上には高い空、晴れ渡ってはいないがそれでも測りしることのできない
ほど高い空とその面を匂ってゆく灰色の雲のほかにもない。
「何という静かな崇厳なことだろう。俺が走っていたのとはまるっきり別だ。」
とアンドレイ公爵は考えた。

・・そうだ！この無限の空以外のものはみんな空だ。みんな偽りだ。
この空以外には何にもない。しかしそれすらやはり有りゃしない。
静寂と不安のほかなんにもない。それで結構なのだ。

トルストイの家もモスクワにあるのですが残念ながら時間がなくて行けませんでした。
ドストエフスキーの父親は精神科医でした。ドストエフスキーは 3 階建ての病院
官舎の 1 階で生まれました。この病院は今でもあります。
子供の頃に、室内で輪になって 踊り回ったこと、ナースが来てくれて火の鳥などの
おとぎ話をしてくれた事が展示室に書かれていました。 隅にギターが置いてありました。

サンクトペテルブルグでは「罪と罰」の舞台も訪ねました。 1866 年の作品です。
冒頭は次のように始まります。「7 月のはじめ酷暑の頃のある日の夕暮れ近く、
一人の青年が小部屋を借りている S (スタリャールヌイ) 横丁のある建物の門を
ふらりと出て思い迷うらしく、 のろのろと K (コクーシキン) 橋の方へ歩き出した」
で始まります。

グーグル地図だと S 横丁から K 橋まで 200m程です。ここから売春婦のたむろ
していた横丁 (ソーニャの父親ともここの酒場で会う)、そして重要な舞台の
センナヤ広場は至近距離です。 小説の舞台はドストエフスキーが住んでいた
アパートから直径 1 km以内にほとんど実在しています。
主人公ラスコーリニコフのアパート、殺害した金貸し老婆のアパート、
彼女のソーニャのアパートなど 1860 年代の舞台が 150 年後の現在もそのまま
残っているのです。 ドストエフスキーはこの辺を歩き回りながら小説の構想を
精密に練ったのだなとよくわかりました。

「罪と罰」の中で主人公ラスコーリニコフがネワ川のニコラエフスキー橋
(現ブラゴヴェンチェンスキー橋) から市内の景色を眺める下りがあります。
「彼は・・ネワ川の方へ顔を向けた。それは宮殿の見える方向だった。
空にはひとちぎれの雲もなく水は深いブルーに近かった。・・寺院 (イサク大聖堂)
の丸屋根は橋の上のここから眺めるのが最も美しいとされているが今もまぶしい
ほどに輝いて澄み切った空気を通してどんな細かい装飾もはっきりと見分ける
ことができた。」
小生、同じ橋から 150 年前そのままの景色を眼前にして深く感動しました。

癲癇誘発性病巣 (epileptogenic lesion) として確実なのは内側側頭葉の
海馬の硬化 (mesial temporal sclerosis) で手術適応があります。
知の巨人、南方熊楠 (みなかたくまぐす、1867-1941) は内側側頭葉癲癇が
あったのではないかと言われます。大阪大学に保存されている南方熊楠の脳
の MRI で右海馬に萎縮があり右焦点の側頭葉癲癇が疑われるのです。

大発作は本人日記で 3 回、家人による目撃が 1 回あります。
彼の癲癇の前兆は既視体験に似た、なんと「以前にあったとを感じるだけでなく、次に起こることがわかる予知的感覚」、本人によると「promnesia」があったとのこと。

熊楠は和歌山出身で東大中退後、米国、英国に留学、博物学、生物学、民俗学を在野で研究しました。英・独・仏・伊・西・羅語に通じ、生涯で Nature に実に 51 本の論文が掲載されました。熊楠は明治時代、ロンドン滞在中に大英博物館閲覧室に通いつめて 9 言語の書籍の筆写ノートを作成しました。

数年前小生、家内とロンドンの大英博物館（無料！）に 3 日通いましたが到底全て回ることはできませんでした。明治時代、熊楠はここに通ったのかと感動でした。大英博物館は表門よりも、裏門から入ると行列も少なく早く入館できます。

お土産にロゼッタ石をプリントしたマウスパッドを二人で購入しました。
お気に入りです。

内側側頭葉由来の前兆（運動症状以外の単純部分発作）には既視感（déjà vu）や未視感（jamais vu）、上腹部不快感（epigastric rising sensation）があります。
既視感¹は現在の状況が過去にもあったような懐かしい気分になることで、記憶中枢である海馬の刺激状態です。海馬前方には情動の扁桃核がありてんかん発作が及べば情動的变化も起こります。

ドストエフスキーのてんかんの前兆「全生涯に値するほどの恍惚感」は扁桃核の刺激なのでしょうか？ 臨死体験でも似たような経験をすることがあり臨死体験は側頭葉の刺激症状とする研究者もいます。

未視感²は親しみが低下し、始めての状況にいるような感じ³です。

既視感¹は正常でも時に自覚することはありますが、未視感²は診断上特異度が高いよう⁴です。

内側側頭葉の前兆は、患者は自覚していても訴えることは稀で「以前にあったような懐かしい気分がしないか」「初めての状況にいるような気がしないか」聞くべきのよう⁵です。

匂い発作（幻臭：焦げ臭い、硫黄など）や幻味は内側側頭葉鉤回の発作（uncinate fit）で診断的価値が高いよう⁶です。不快な臭いが多いよう⁷です。

6. 催奇率：薬なし 2.6%, デパケン 10.3%, テグレトール 5.5%, トピナ 3.9%, ラミクタール 2.9%, イケプラ 2.8%。

一般の妊婦の催奇形率は薬剤内服なしで 2.6% です。

ところが valproate (デパケン) は妊婦に使用すると 10.3% で奇形が生じ 40% で神経発達が遅れます (neurodevelopmental delay)。 催奇性は用量依存性で 心奇形 2%、尿道下裂 (hypospadias) 2%、その他に口蓋裂、胃腸奇形、腎奇形、神経管欠損、多指症などがあります。

2018 年英国では valproate を内服する女性は確実な避妊をすべきとしています。

また 6 歳児での認知能評価で valproate は用量依存性に児の IQ の低下、言語能力 (verbal ability)、非言語能力 (nonverbal ability) の低下がありました。 これは他の抗てんかん薬では見られなかったことです。

7555 人の妊婦スタディで 抗てんかん薬の催奇形率は次の通りでラミクタール、イケプラが一番安全 です。

Lamotrigine (ラミクタール)、levetiracetam (イケプラ) は妊娠 registry で安全性の警告はなく神経発達遅延も報告されていません。

Valproate (デパケン) で 10.3%、carbamazepine (テグレトール) 5.5%、topiramate (トピナ) 3.9%、lamotrigine (ラミクタール) 2.9%、levetiracetam (イケプラ) 2.8%。

7. 痙攣患者は心電図必須, CT, MRI を。24h 以内に脳波を。電解質, 血糖, Ca, Mg 確認。

世界で、てんかんの罹患率 (incidence) は 0.65% です。

痙攣患者で病歴聴取は欠かせません。特に目撃証言は重要でありビデオ記録は大変役立ちます。身体所見としては顔面の血管線維腫、脱色素斑 (白斑、hypomelanotic macula) 等に注意 (結節性硬化症) します。

また外傷痕、自傷痕 (psychogenic nonepileptic seizures)、心雑音 (AS)、体位での血圧変化 (起立性低血圧)、眼底 (脳圧亢進) に注意です。

てんかんの 20% は誤診であり心電図は必須です (特に老人)。

心停止がてんかんと間違われることは大変多いのです。肥大型心筋症、long QT syndrome などを確認します。

採血では電解質、血糖、Ca、Mg などを確認します。

初回痙攣では緊急に CT 等の画像診断を行ないます。

特に 焦点発作の場合は、理想的には 3-T MRI で 3mm スライス、T-2W、

FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) などで海馬硬化、focal cortical dysplasia、脳腫瘍など些細な病変を検出します。

脳波は特に 25 歳以下で subclinical な脳波の全般性活動を捉えやすく、あれば今後の再発を予測できます (70%PPV)。

Spike and wave の検出により今後の危険性が判るのです。

脳波は初回発作後、できるだけ早く施行した方が異常を捉えやすいようです。

300 人の調査で、24 時間以内の脳波で 51%、それ以後だと 34%に低下しました。

睡眠不足時の方が捉えやすいようです。発作と発作の間での脳波異常

(interictal epileptiform discharge) はけいれんの 1 年間のリスクが 1.5 倍になります。

8. 睡眠不足、酒は強い痙攣リスク。再発因子は 2 回目発作・脳波異常・神経症状→投薬

この総説には冒頭症例があります。皆様ならどのように診断治療されますでしょうか？

【冒頭症例】

18 歳女性、昨夜深夜まで友人と酒を飲みながら過ごした。今朝目を覚ました後、前兆なしに倒れ顔面損傷、痙攣発作にて ER 搬入。ボーイフレンドの目撃あり、全般性強直性間代性痙攣 (generalised tonic-clonic seizure) チアノーゼ、舌の横を咬んだ。痙攣歴、blank spell (欠神発作)、光過敏性 (フラッシュする光で発作、例えば車に乗っていて木々の間からの日光による閃光) はなく起床時の四肢不随運動も今までなかった。あなたのこの患者の評価と治療は？

【筆者の回答】

この患者は睡眠不足とアルコール飲用があった。頭部 MRI、脳波 (interictal EEG)、心電図を行う。睡眠をキチッと取ることと節酒の重要性を説明する。てんかんによる溺水、突然死 (SUDEP: sudden unexpected death in epilepsy) を説明し運転に注意。1 回のけいれんなので抗てんかん薬はルーチンには必要でない。しかし脳波で spike-and-wave activity がある場合は再発の可能性が高いので内服が必要。患者は出産年齢なので levetiracetam と folate を処方する。2 カ月後に再診させ患者の反応と薬剤継続を確認する。

単回のけいれん発作の場合、再発リスクが特になければ投薬は普通控えます。再発リスクが高いのは次の 3 つの場合であり投薬を考えます。

- ・脳波異常がある。
- ・2 回目の発作を起こした。
- ・神経症状がある。

発作後すぐ抗てんかん薬 (carbamazepine か valproate) を開始した場合、2年間での再発率 32%ですが遅延した場合は 39%でした。

ただし副作用は早期開始群で多かったのです (39%対 31%)。QOLは両者同等です。なお早期開始しても長期寛解とは関係がありませんでした。

(The Medical Research Council Multicenter Trial for Early Epilepsy and Single Seizures2005)

てんかん患者では睡眠をよく取りアルコールをさけます。睡眠不足とけいれんリスク、異常脳波はかなりの相関があるのです。

アルコールは重要なけいれん誘発因子です。アルコールは睡眠を障害しまた薬剤摂取が不定期になります。アルコールの禁止はおそらく不要ですが、ほどほどにします。

英国でアルコール 1 drink はアルコール 8g (米国は 14g) で、5%ビール 200ml、ワイン 86ml、ウイスキー25ml ですが、

- ・ 4 drinks でけいれんの相対リスク 1.81 (95%CI, 1.59-2.07) 、
- ・ 6 drinks で 2.44 (95%CI, 2.00-2.97),
- ・ 8 drinks で 3.27 (95%CI, 2.52-4.26)

となります。

またてんかん患者には溺水や突然死 (SUDEP : sudden unexpected death in epilepsy) の危険があります。

9. Apple watch/iPhone のてんかん検出通報アプリ「SeizAlarm」

現在、Apple watch、iPhone にはてんかん発作検知アプリがあります。てんかんでは突然死 (SUDEP) の危険が常にありますから患者さんには是非、これをお勧めすべきだと思います。こういうことを医師が知らないこと自体、罪な話だと思います。

<https://apps.apple.com/us/app/seizalarm-seizure-detection/id978475280>

(SeizAlarm : Apple watch/ iPhone 用の無料癲癇検出通報アプリ)

このアプリはてんかん発作を自動検知し近親者へテキストメッセージ、Email、電話で通報します。最初から全般発作 (四肢の発作) で始まる場合は即座に通報が始まります。

もし、いつも最初は部分発作 (片側の発作) ではじまり自分で通報できる

場合は 通報遅延機能 (“Time Delayed Help” button) をセットしておきます。片側から全身へ発作がマーチングして意識がなくなり遅延時間を超過すれば 1 人以上へ自動通報が始まり必要ならサイレンも鳴らして通行人に知らせます。

GPS 機能と連動して位置もわかります。また過去の発作、時間も記録 (log) され医師に見せることができます。このアプリは強直間代性発作で感度 100%、特異度 90%です。ただし常に Apple watch で GPS 機能を背景 (background) で作動させると充電の減りが早くなります。iPhone をバンドで腕に着けても良いそうです。421 人の評価者で実に 4.5 点 (5 点満点) の高評価です。「awesome (すげえ!)」の評価で溢れていました。

詳しくは下記をご覧ください。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2020/conference_2020_16.pdf

(モバイル端末と健康、NEJM, Sept. 5, 2019、西伊豆早朝カンファ)

NEJM によるとこのような医療用アプリは iOS (アップル社の operating system) の方がアンドロイドよりも先行しています。アンドロイド・ユーザーはアップル・ユーザーよりも低収入です。

NEJM はアンドロイドとアップル・ユーザーの間で健康格差が広がることを懸念しています。

10. 国内：運転免許取得・更新は 2 年間発作がないこと。大型・2 種 (乗客運ぶ) は禁止。

てんかんで運転免許の取得は各国異なるようです。

英国では 1 回のけいれんがあつて再発リスクが低い場合、運転は 6 カ月制限されます。1 回のけいれんがあつて高再発リスク (脳波異常、神経欠損症状) では 12 ヶ月の運転制限があります。米国では州によって異なりますがヨーロッパより緩いようです。

日本国内では「運転免許取得・更新は運転に支障が生じる発作が 2 年間ないこと (道路交通法 2002 年改正)」となっています。なおてんかん歴のある場合、大型免許と第 2 種免許 (タクシー、バスのように客を乗せる) は禁止です。

上記 2 年間の中には次のような場合も含まれます。

- ・運転に支障が生じるおそれのない発作 (単純部分発作) の場合：1 年以上の経過観察
- ・睡眠中に限定された発作がある場合：2 年間以上の経過観察。
- ・免許取得・更新時の質問票に虚偽回答をすると罰則が科せられることあり。
- ・危険運転致死傷罪：死亡させた場合 1 年以上 20 年以下の懲役刑、負傷させた場合 15 年以下の懲役刑。
- ・自動車運転過失致死傷罪：7 年以下の懲役・禁固刑か 100 万円以下の罰金刑。

下記のポスターがわかりやすいです。

https://www.jea-net.jp/wp-content/themes/jea-net210603/img/page/epilepsy/drive/document_pdf_01.pdf

(ポスター「てんかんのある人の運転免許取得・更新について」)

11. てんかんの種類 https://www.youtube.com/watch?v=gUzTE_sG2eQ

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 の医学部教材で Dr. Apurva Popat 指導で医学生が色々な癲癇を演じています。医者をやっても癲癇発作の瞬間はそうめったに見るものではありません。

3 分程ですので是非ご覧ください。

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

(Types of seizures、ユーチューブ、3 分)

下記の癲癇を演じています。

- ・全般性強直間代性発作 (全身がギューと強直→間代性発作)
- ・ミオクロヌス発作 (手・足のぴくつき)
- ・Atonic seizure (首がガクッと落ちる)
- ・単純部分発作 (手だけの痙攣。意識はある)
- ・欠神発作 (立ったまま意識消失)
- ・精神運動発作 (ぐるぐる動き回る)

それでは NEJM 総説「成人てんかんの初期治療」最重要点 11 の怒涛の反復です。

- ① 発作は焦点発作 (片側→両側へ)、全般発作 (最初から両側)、不明の3つに分ける。
- ② 一過性意識消失は癲癇/失神/精神的。迷走神経失神は嘔気先行、失神1分未満。
- ③ 全般性にテパケン。催奇性あり妊婦はイケプラ+葉酸。第2選択ラミクトール、トピナ、エケグラン!
- ④ 焦点性発作: 第1選択イケプラとラミクトール。第2選択テグレトール、ビムパット、トピナ、エケグラン。
- ⑤ 内側側頭葉海馬硬化で既視感、未視感、上腹部不快感。鉤回は匂い (焦げ、硫黄)。
- ⑥ 催奇率: 薬なし 2.6%, テパケン 10.3%, テグレトール 5.5%, トピナ 3.9%, ラミクトール 2.9%, イケプラ 2.8%。
- ⑦ 痙攣患者は心電図必須, CT, MRI を。24h 以内に脳波を。電解質, 血糖, Ca, Mg 確認。
- ⑧ 睡眠不足、酒は強い痙攣リスク。再発因子は2回目発作・脳波異常・神経症状→投薬
- ⑨ Apple watch/iPhone のてんかん検出通報アプリ「SeizAlarm」
- ⑩ 国内: 運転免許取得・更新は2年間発作がないこと。大型・2種 (乗客運ぶ) は禁止。
- ⑪ てんかんの種類 https://www.youtube.com/watch?v=gUzTE_sG2eQ