

てんかん治療の最前線 ～山梨大学のてんかん治療～

佐野 史和
山梨大学 医学部 小児科
山梨大学附属病院 てんかんセンター

内 容

- ・発作が「ない」患者さんへの、困りごと対策
- ・発作が「残る」患者さんへの、新しい治療
- ・内服治療以外の治療選択肢もある（特別講演）

概要

- ✓ てんかんとは？
- ✓ 発作が「ない」患者さんの困りごと
- ✓ 発作が「なくなる！」
- ✓ 今後の展望

山梨県

山梨大学附属病院
てんかんセンター



人口：約81万人
（15歳以下 約10万人）

周囲を山に囲まれた内陸県

東京・神奈川・埼玉・静岡・長野
と隣接している

山梨大学附属病院てんかんセンター



 山梨大学医学部附属病院
UNIVERSITY OF YAMANASHI HOSPITAL

前センター長: 木内博之 脳神経外科教授



 山梨大学医学部附属病院
UNIVERSITY OF YAMANASHI HOSPITAL

現センター長: 加賀佳美 小児科講師

- ・2018年6月に開設
- ・小児科 2名 脳神経外科 数名 精神科 1名
- ・毎週水曜日に、脳神経外科外来を利用して全科が診療を行う
- ・生理検査部門、看護師などを含めて定期的なカンファレンスを行う

https://www.hosp.yamanashi.ac.jp/bumon/chuoshinryobumon/tenkan_center

てんかん??

てんかんとは



【てんかんの定義】

てんかん発作を生じさせる**慢性持続的な病態**と、この病態の**神経生物学的、認知的、心理学的**および**社会的**な帰結を特徴とする脳の障害である。

【てんかん発作】

脳の異常に過度なあるいは同期性のニューロン活動に起因する**一過性**の徴候・症状の発現である。

Fisher. Epilepsia, 2005

「てんかん」と「けいれん」

てんかん
てんかん発作を起こす
脳の**慢性の病気**

例：肺炎



けいれん
神経細胞の興奮
による**一過性の症状**

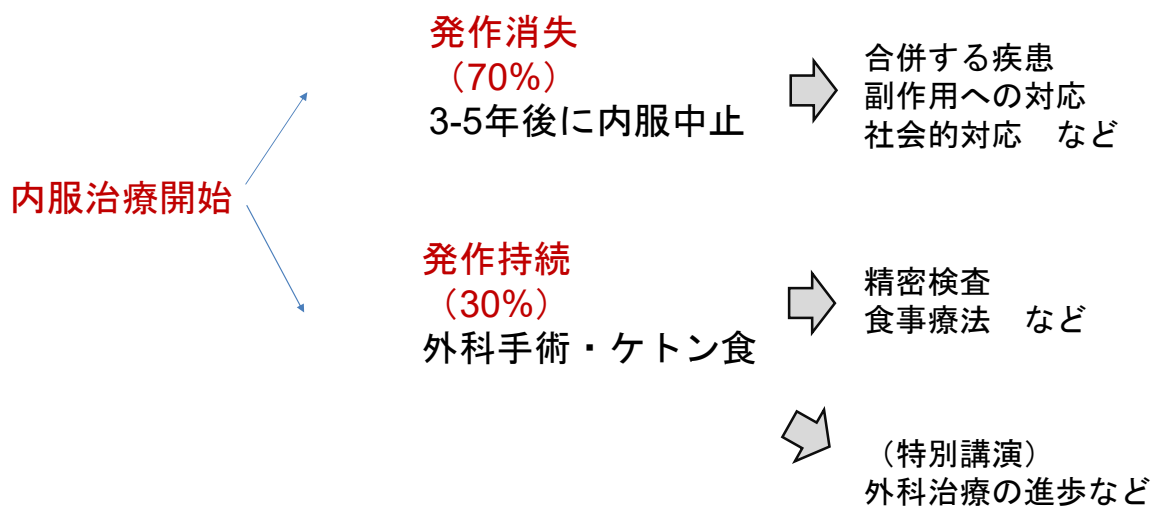
例：熱・咳



数字でみるてんかん

- **100人に1人**：てんかんになる人（世界でおよそ6500万人）
- **70%**：内服治療で発作が抑制される割合
- **30%**：難治てんかんとなる割合
- **30%**：未就労者の割合（IQは正常）
- **5-10倍**：うつなどの精神疾患のリスク
- **155億€**：1年あたりの経済損失（欧州）

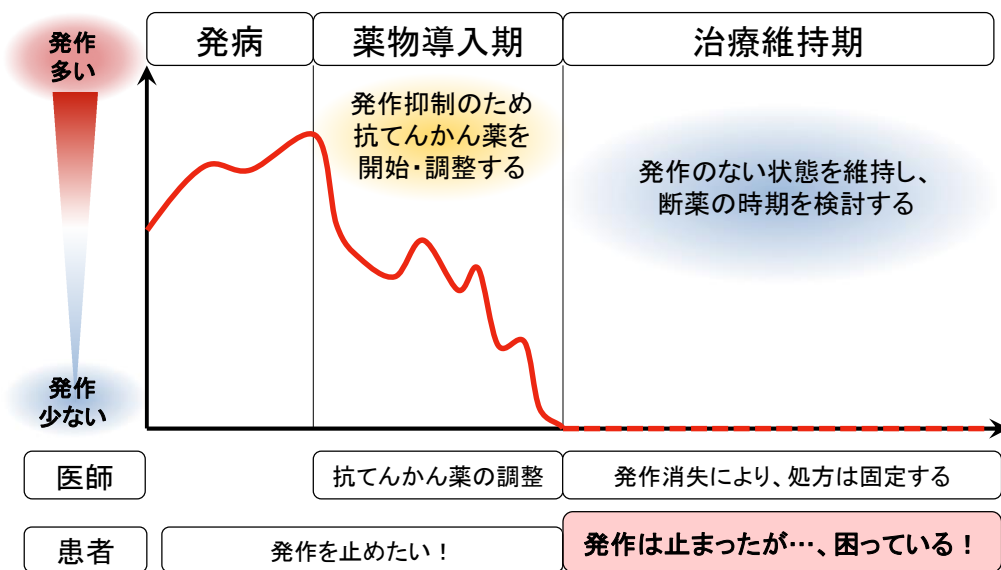
今日の話の全体像



発作以外の困りごと

-長期的な視点から-

てんかん患者のQOL向上を目指して



てんかんの治療における諸問題

健康

- ・体重が増えた
(メタボリック症候群)
- ・骨折した(骨粗しょう症)

勉強・仕事

- ・気力がでない(うつ)
- ・集中できない(認知機能)
- ・眠くて仕事にならない

妊娠

- ・胎児への影響が心配
(催奇形性)
- ・妊娠しない
(月経の異常)

社会・経済

- ・治療費が負担
- ・免許がとれるのか？



てんかんの治療目標

QOLの向上

社会機能の改善

発作消失

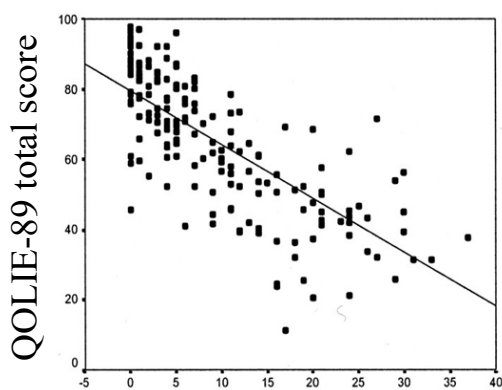
慢性疾患としてのてんかんの治療目標は、**発作消失のみでなく、その結果、社会予後が改善しQOLが向上することにある。**

精神疾患の合併頻度

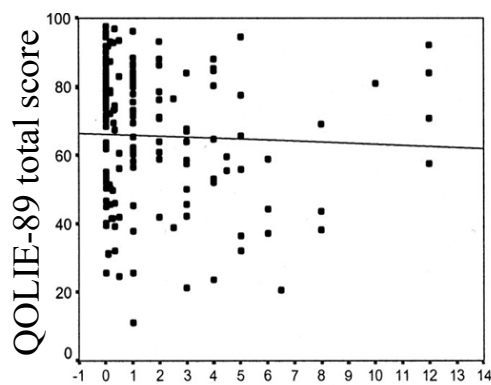
| | 正常対照群 (range:%) | てんかん群 (range:%) |
|-----------|--------------------|--------------------|
| 大うつ病 | 2 - 4 | 11 - 44 |
| 不安障害 | 2.5 - 6.5 | 15 - 25 |
| 自殺 | 1 - 2 | 5 - 10 |
| 神経症 | 0.5 - 0.7 | 2 - 8 |
| 偽発作 | 0.1 - 0.2 | 1 - 10 |
| 注意欠陥多動性障害 | 2 - 10 | 10 - 40 |

Schmitz. Epilepsia, 2005

抑うつ症状とQOL



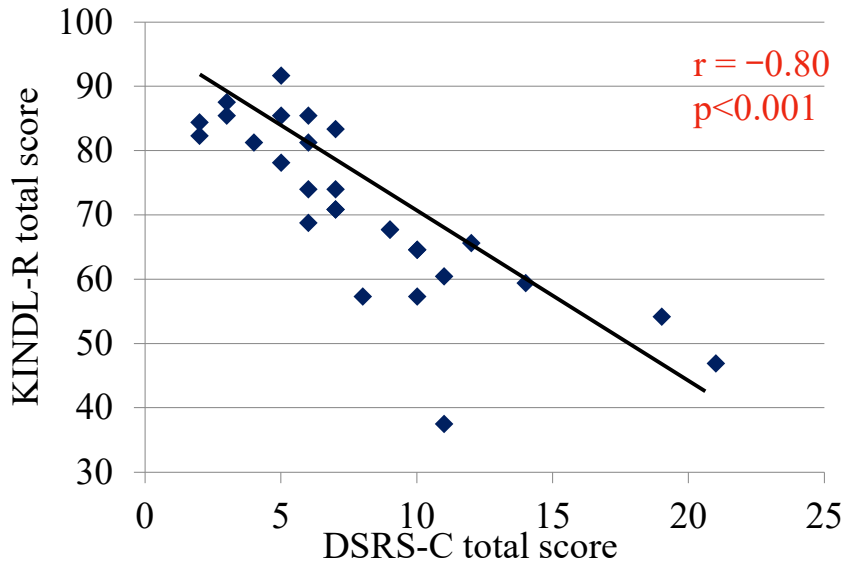
Beck depression inventory score



Average monthly seizure rate

Gilliam. Neurology, 2002

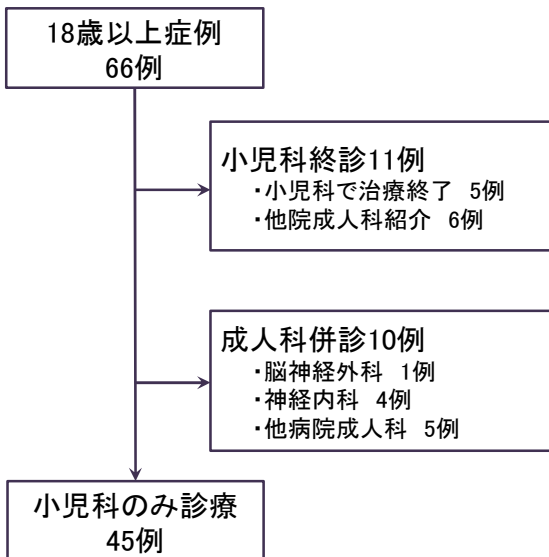
QOLスコアと抑うつスコアの相関



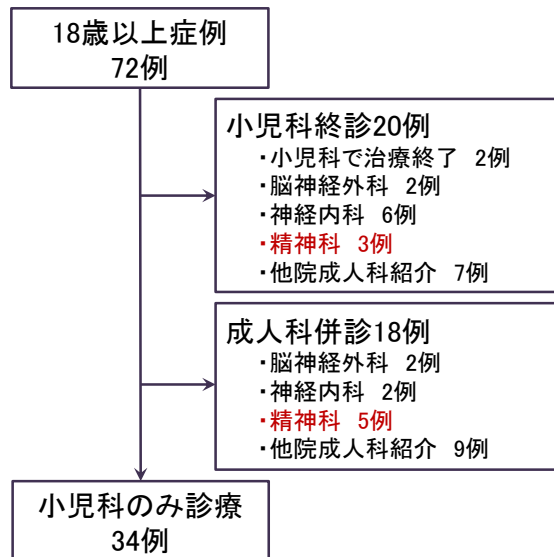
Sano et al. Eur J Paediatr Neurol, 2014

受診科の変化

【2016年6月から2018年5月まで】



【2018年6月から2020年5月まで】



てんかん患者さんが利用できる制度

発作の有無にかかわらず利用できる

- ・ 自立支援医療（外来負担が、およそ1/3くらいになる）

発作や合併症で暮らしに困る場合に利用できる

- ・ （小児）特別児童扶養手当、障害児福祉手当
 - ・ 障害年金
 - ・ 精神障害者保健福祉手帳
- ⇒就労支援サービスなども受けられる

発作がなくならない！

発作がとまらない？

1) 「見せかけの」薬剤抵抗性てんかん

→そもそもてんかん「ではない」

心因性発作、失神など (25-30%あるとする報告も！)

→正しいてんかんの診断と、正しい内服が出来ていない

お薬があっていない、お薬を飲めていない

2) 薬剤抵抗性てんかん

本当に「てんかん」なのか？

1) てんかんと診断するためには「2回以上の」発作確認が必要

(例外：高齢者、神経学的異常(画像検査等)が明らかな例)

2) てんかんと紛らわしい疾患の頻度は思いのほか多い

・失神、心因性発作、精神疾患、睡眠随伴症、薬物中毒...

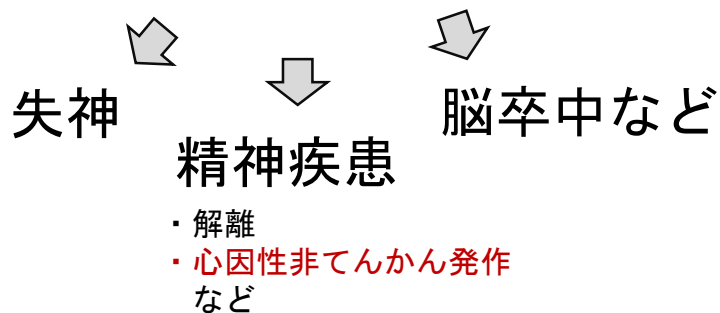
(「てんかん疑い」の半数近くは

てんかんではない！)



よくある紛らわしい症状：心因性発作

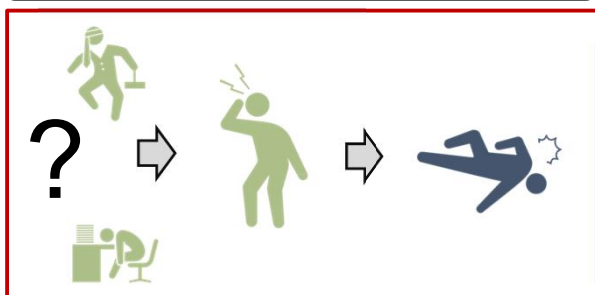
気を失って倒れる≠てんかん



心因性非てんかん発作とは？

心因性非てんかん発作とは、突発的に生じるてんかん発作に似た精神身体症状で、身体的な発生機序を持たない発作

てんかん発作



神経細胞が勝手に過剰に活動することで起こる発作

心因性非てんかん発作



負担がかかりすぎて、本人にも意図せずに急に脳がシャットダウンする発作

心因性発作とてんかん発作の違い

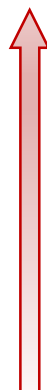
- ・（専門家でないと）相当診断が難しい（専門医でも大変）
- ・ 難治てんかんとして紹介される患者さんの15-30%は心因性発作

心因性非てんかん発作らしい症状

- ・ 発作が長い（時に数十分におよぶ）
- ・ 発作症状が一定しない
- ・ 頭や体を左右に揺らす
- ・ 左右で動きが同期しない（バタバタした動き）
- ・ 全身発作中に目を閉じている
- ・ 発作中に泣く
- ・ 発作時の記憶がある

など

診断の精度



専門医が動画で確認

ビデオ記録発作時脳波検査で異常がない

発作時脳波検査で異常がない

医師が動画で確認

普通の脳波検査で異常がない

周囲の人の目撃談

普通の脳波検査で異常がない

心因性非てんかん発作の対応

正しい診断をしっかりと理解してもらう

- ・ てんかん発作ではないので、抗てんかん薬は有効ではない
- ・ わざとしているわけではない（本人も困っている！）

てんかんと異なり、色々な負担がかかりすぎること急に脳がシャットダウンすることで自分でも体をコントロールできなくなる

- ・ 原因（心因）はすぐにはわからないことも多い
- ・ 精神科の先生とも連携しながら本人・支援者への対応を行う
- ・ 真のてんかん発作と混在することがあるので注意が必要



発作がとまらない①：「見せかけの」難治てんかん

「見せかけの」薬剤抵抗性てんかん

→そもそもてんかん「ではない」（25-30%あるとする報告も！）

抗てんかん薬の効果が無い

失神

- ・原因の精密検査
- ・原因に応じた対応
（生活指導、内服治療など）

心因性非てんかん発作

- ・診断の告知
- ・精神科治療、環境調整など

どうして？

てんかんなのに飲み薬が効かない時に考えること

発作がとまらない？

1) 「見せかけの」薬剤抵抗性てんかん

→そもそもてんかん「ではない」

心因性発作、失神など (25-30%あるとする報告も！)

→正しいてんかんの診断と、正しい内服が出来ていない

お薬があっていない、お薬を飲めていない

2) 薬剤抵抗性てんかん

てんかん発作、てんかん症候群もいろいろ

| Basic Version | | |
|---|--|---|
| 焦点起始 Focal Onset 意識清明 Aware 意識障害 Impaired Awareness 運動起始 Motor Onset 非運動起始 Non-Motor Onset 焦点起始両側強直間代 focal to bilateral tonic-clonic | 全般起始 Generalized Onset 運動 Motor 強直間代 tonic-clonic その他 Other motor 非運動 (欠神) Non-Motor (Absences) | 起始不明 Unknown Onset 運動 Motor 強直間代 tonic-clonic その他 Other motor 非運動 Non-Motor 分類不能 Unclassified |
| Expanded Version | | |
| 焦点起始 Focal Onset 意識清明 Aware 意識障害 Impaired Awareness 運動起始 Motor Onset 自動症 automatisms 脱力 atonic 間代 clonic てんかん性スバズム epileptic spasms 運動亢進 hyperkinetic ミオクローニー myoclonic 強直 tonic 非運動起始 Non-Motor Onset 自律神経 autonomic 動作停止 behavior arrest 認知 cognitive 情動 emotional 感覚 sensory 焦点起始両側強直間代 focal to bilateral tonic-clonic | 全般起始 Generalized Onset 運動 Motor 強直間代 tonic-clonic 間代 clonic 強直 tonic ミオクローニー myoclonic ミオクローニー強直間代 myoclonic-tonic-clonic ミオクローニー myoclonic ミオクローニー脱力 myoclonic-atonic 脱力 atonic てんかん性スバズム epileptic spasms 非運動 (欠神) Non-Motor (Absences) 定型 typical 非定型 atypical ミオクローニー myoclonic 眼瞼ミオクローニー eyelid myoclonia | 起始不明 Unknown Onset 運動 Motor 強直間代 tonic-clonic てんかん性スバズム epileptic spasms 非運動 Non-Motor 動作停止 behavior arrest 分類不能 Unclassified |

表2 2010年のILAEによるてんかん症候群の分類

| | |
|---|--|
| A) 発症年齢別の脳波・臨床症候群 1) 新生児期 良性家族性新生児てんかん 早期ミオクローニー脳症 大田原症候群 2) 乳児期 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん ウェスト症候群 乳児ミオクローニーてんかん 良性乳児てんかん 良性家族性乳児てんかん ドラバ症候群 非進行性疾患のミオクローニー脳症 3) 小児期 熱性痙攣プラス(FS+) (乳児期から発症することがある) 半良性的小児後頭葉てんかん症候群 ミオクローニー脱力 (田用語: 失立) 発作を伴うてんかん 中心側頭部棘波を示す良性的てんかん 常染色体倍性夜間前頭葉てんかん 遅発性小児後頭葉てんかん ミオクローニー欠神てんかん レンクス・ガストー症候群 睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 ランドークレフナー症候群 小児欠神てんかん 4) 青年期～成人期 若年欠神てんかん 若年ミオクローニーてんかん 全般強直間代発作のみを示すてんかん 進行性ミオクローニスズてんかん 聴覚症状を伴う常染色体優性てんかん その他の家族性側頭葉てんかん | 5) 年齢との関連性が低いもの 多様な焦点を示す家族性焦点性てんかん (小児期～成人期) 反射てんかん B) 明確な特定症候群 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん ラスマッセン症候群 視床下部過鎮静による笑い発作 片側痙攣・片麻痺・てんかん これらの診断カテゴリーのいずれにも該当しないてんかんは、最初に既知の構造的・代謝性疾患 (推定される原因) の有無、次に主な発作の発現様式 (全般または焦点性) に基づいて識別することができる C) 構造的・代謝性原因に帰するてんかん (原因別に整理) 皮質形成異常 神経皮膚症候群 腫瘍 感染 外傷 血管腫 胎産期脳障害 脳卒中 その他 D) 原因不明のてんかん E) 従来分類では非てんかんのもの 良性新生児発作 熱性痙攣 (文献2より改変) |
|---|--|

抗てんかん薬はどうやって効くの？

| | 興奮系を抑制 | | | | | | 抑制系を増強 | |
|-----|------------------|----------|---|---|---|-----------------|------------------|-------------|
| | Na チャンネル | Ca チャンネル | | | | グルタミン酸 神経系 | SV2A (シナプス小胞) | GABA 神経系 |
| | | N | L | P | T | | | |
| PB | ○ | | | | | ○ | | ○ |
| CBZ | ○ | | | | | | | |
| PHT | ○ | | | | | | | ○ |
| ZNS | ○ | | | | ○ | | | ○ |
| VPA | ○ | | | | ○ | | | ○ |
| ESM | | | | | ○ | | | |
| BZ | | | | | | | | ○ |
| GBP | | | | | ○ | ○ | | ○ |
| LTG | ○ | ○ | | ○ | | ○ | | |
| TPM | ○ | | ○ | | | ○ | | ○ |
| LEV | | | | | | | ○ | |
| PER | | | | | | ○ (AMPA-R阻害) | | |
| LCM | ○ (緩徐な不活化を促進) | | | | | | | |

- ・ 神経の興奮を抑える、もしくは興奮を抑える力を強める
- ・ 薬によって、効果を発揮するメカニズムが異なっている

抗てんかん薬

発作型
による薬剤選択

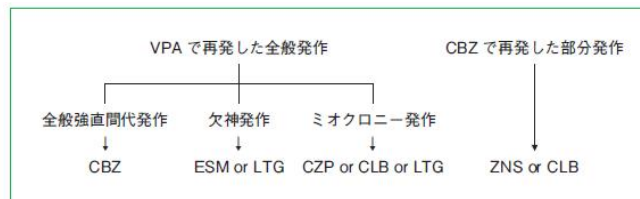


図1 第一選択薬で再発した場合の対応

| てんかん症候群 | 第一選択薬 | 第二選択薬 | その他、併用など | 避けるべき薬剤 |
|--------------------|--------------------------|---|-----------------------------|---|
| 特発性部分てんかん | バルプロ酸 (B) カルバマゼピン (B) | スルチアム (B) ガバペンチン (B)*1 | フェニトイン (C) フェノバルビタール (C) | |
| 小児欠神てんかん | バルプロ酸 (B) | ラモトリギン (B)*1 エトスクシミド (B) | | カルバマゼピン (D) フェニトイン (D) |
| Lennox-Gastaut 症候群 | バルプロ酸 (C) | ラモトリギン (B)*1 トピラマート (B)*1 クロバザム (B) クロナゼパム (B) | ゾニサミド (B) | カルバマゼピン (D) |
| 若年ミオクローニーてんかん | バルプロ酸 (B) | トピラマート (B)*1 ラモトリギン (B)*1 クロナゼパム (C) | | カルバマゼピン (D) ガバペンチン (D) フェニトイン (D) |
| 覚醒時大発作てんかん | バルプロ酸 (C) | フェノバルビタール (C) | | |

症候群
による薬剤選択

お薬で発作が悪くなる？



発作の種類によって、適切な抗てんかん薬を選ぶ
(20種類近い薬がある)



相性によっては**発作を悪くする**ことがある

| | 興奮系を抑制 | | | | | 抑制系を強化 | |
|-----|-------------|---------|---|---|---------------|------------------|-------------|
| | Na チャンネル | Caチャンネル | | | グルタミン酸 神経系 | SV2A (シナプス小胞) | GABA 神経系 |
| | N | L | P | T | α2δ | | |
| PB | ○ | | | | | ○ | ○ |
| CBZ | ○ | | | | | | ○ |
| PHT | ○ | | | | | | ○ |
| ZNS | ○ | | | | ○ | | ○ |
| VPA | ○ | | | | ○ | | ○ |
| ESM | | | | | ○ | | ○ |
| BZ | | | | | | | ○ |
| GBP | | | | | ○ | ○ | ○ |
| LTG | ○ | ○ | | | | ○ | ○ |
| TPM | ○ | | ○ | | | ○ | ○ |
| LEV | | | | | | ○ | ○ |
| PER | | | | | | (AMPA受容体) | |
| LCM | ○ | | | | | | |

例：カルバマゼピン

著効

悪化

脳の一部分から発作が
始まる発作

一瞬ピクツとなる発作
動きが止まる発作

意外と多い、飲み忘れ

正確な調査はないが、外来での感覚からすると、1/4くらいの方がのみ忘れを定期的に行っている印象がある。飲み忘れを減らすには、良好な医師患者関係と、薬の副作用の少なさなどが重要と知られている。

発作に効果がありますよ



副作用ないかな？
値段高いな...
先生の診断本当かな？
良くわからない薬だな...



コラム：てんかん外来の先生はしつこい!?

てんかん診断は、「発作時の様子」が診断になにより重要です（てんかん・失神・心因性発作・てんかんの場合にはどのようなタイプの発作か）。そこで、やたらとしつこく発作の時の様子を聞く先生が多いと思います。また、お薬を飲んでいるか、しつこく確認しがちです。



発作の時はどんな様子でした？
動画はありますか？
薬はちゃんと飲んでますか？



前の先生にも話をしたと思うのにな、
紹介状みれば書いてあるでしょうに...
薬のんでるかしつこく聞くけど、そん
なに信用無いかな？



なんておっしゃらずに、ぜひ協力して
よりよい治療につなげましょう

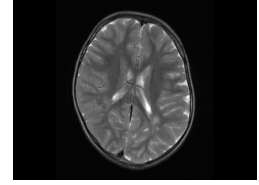
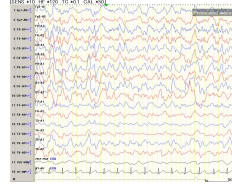
真の薬剤抵抗性てんかん

薬剤抵抗性てんかんの精密検査

1) 長時間（ビデオ同時）脳波検査

心因性発作の除外に有効。

また、発作タイプの分類などにも有効。

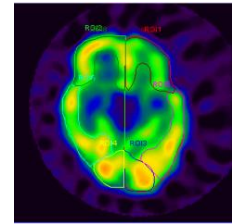


2) 頭部MRI検査

てんかん発作のもとになる、脳の病気の精密検査に有効。

3) 頭部機能画像検査

SPECT、PETによって、てんかん発作の原因となる脳の部位を同定できる。



4) 遺伝子検査・認知機能検査など

てんかん発作の原因となる病気を同定できる。

社会生活の困難の原因に知的障害や発達障害、精神疾患がないかなどがわかる。

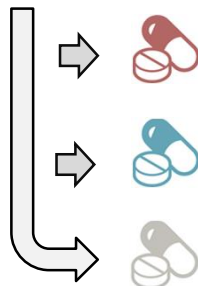
何種類も薬があるのに効果無いの？

およそ2-3種類の適切な薬を内服して、1-2年程度の間には発作が抑制されない場合は、（大人の場合は特に）その後お薬が効く可能性は低い。



大人の場合

効果ある割合



1剤目：50%

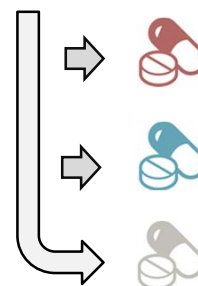
2剤目：13%

3-9剤目：5%

2剤効果無いと1/6くらいしか発作消失しない

小児の場合

効果ある割合



1剤目：50%

2剤目：20%

3剤目以降：10%

2剤効果無くても1/3くらいでは発作消失する

難治てんかんの30%の壁

新しい薬が開発はされてはいるが、薬剤抵抗性てんかんの割合は大きく変化していない。（副作用の軽減などの改善はある）

薬剤抵抗性てんかんの、薬以外の治療

1) ケトン食療法

脂肪が多く炭水化物(糖質)が少ない食事を摂取する。脂肪が分解されてケトン体が体内で作られることで、てんかんが改善する。

詳細なメカニズムはまだ不明な点もあるが、

難治てんかんの20-30%程度に著効する



『マタイによる福音書』

17章15節

「主よ、息子を憐れんでください。

てんかんでひどく苦しんでいます。
度々火の中や水の中に倒れるのです。」

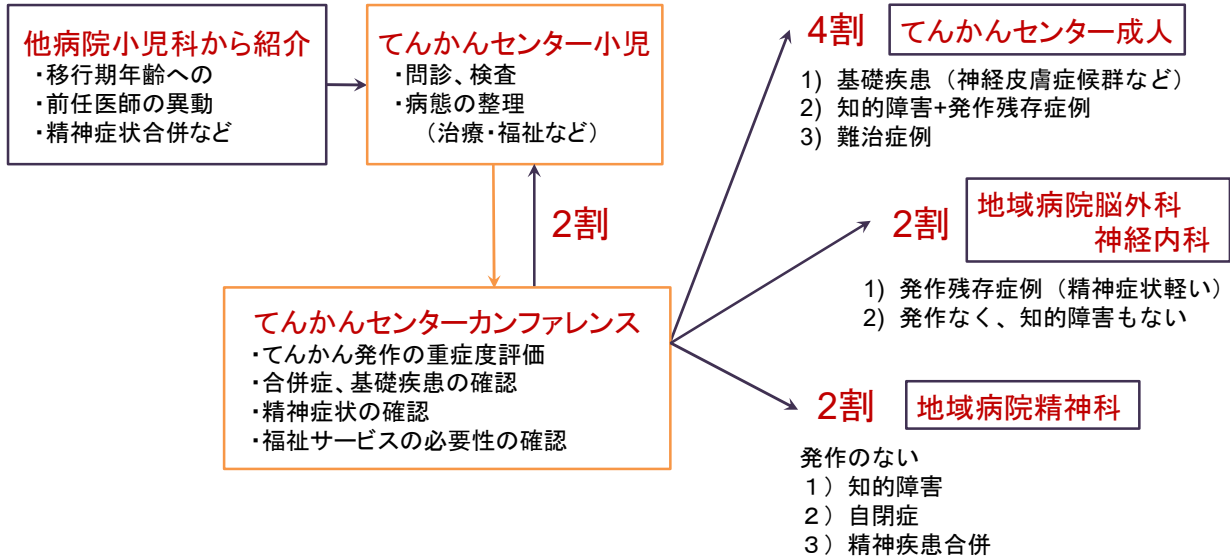
17章21節

（底本に節が欠けている個所の異本による訳文）
しかし、この種のもの、

折りと**断食**によらなければ出て行かない。

2) 外科手術：後半の話

地域間連携の成果の例：移行期医療



ま と め

山梨大学てんかんセンターでは 多職種で連携して...



- ・発作が「ない」患者さんの困りごとにも対応しています
- ・発作がなくなる患者さんの、精密検査・治療をしています
- ・（岩崎先生にご協力いただいて）てんかん外科治療を含めた最新治療が受けられる施設と連携し、治療しています