提供：ユーシービージャパン株式会社・大塚製薬株式会社

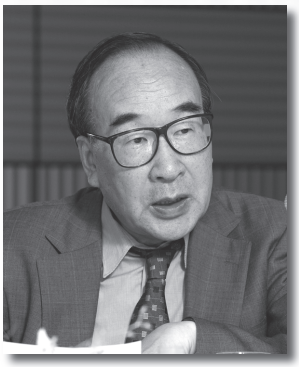
※本編は企業広告ページです．

脳外科手術，脳卒中，頭部外傷により生じる続発性てんかん

～続発性てんかんの進展をいかに予防するか？～

（司会）**星田　徹**
国立病院機構
奈良医療センター院長

Josemir Sander
Professer, University College
London's Institute of Neurology



清水 弘之
清水クリニック院長

加藤 天美
近畿大学医学部
脳神経外科学主任教授

（敬称略，発言順）

● はじめに ―続発性てんかんとは―

星田（司会）　脳外科手術や脳卒中，頭部外傷後に生じる急性期のけいれんと，その後に発症する続発性てんかんに関しては，多くの疫学データが示されています．Hauser らは，てんかん全体のおよそ 3 分の 1 が脳血管障害や先天的要因，外傷，腫瘍などが原因となっている続発性てんかんと報告しております．この続発性てんかんの進展予防は，患者さんの予後管理において非常に重要ではないかと考えて本日のテーマとしました．

てんかん発症の時間経過について Jensen は，脳の損傷が起こったあと，てんかん発作を生じるまでには「潜在期」があり，この潜在期が重要と述べています．すなわち，分子レベルや細胞レベルで神経細胞ネットワークの興奮性の変化がこの時期に起こると考えられますので，潜在期に変化するバイオマーカーを調べることができ，さらにどのようなことが起こっているのかがわかれば，脳損傷後の続発性てんかんに対する治療介入ができる可能性もあるのではないかと考えられるからです（**図 1**）．

● 続発性てんかんとその対処 ―海外の状況―

星田　Sander 先生に，海外の続発性てんかん治療の状況を紹介していただきたいと思います．

Sander　頭部の外傷，開頭術，熱性けいれんなどに関して，従来の抗てんかん薬（antiepileptic drug；AED）で数々の試験が試みられているものの，予防効果に関してはまだ明確なエビデンスがありません（**図 2**）．

星田　では，どのような特徴をもつ薬剤が理想的だとお考えでしょうか．

Sander　てんかんは，遺伝や年齢などの「修飾因子」による影響を受け，数カ月から数年を経て，構造的，機能的な変化が起きて，てんかん発作につながります（**図 3**）．ですから，神経細胞の損失や神経原性疾患の進展を防ぐような薬剤が望ましく，構造的・機能的な再生，

または回復を促すものが理想的だと考えています．

星田　てんかん発作につながる悪循環をいかに止めるかが重要な要素になりますね．

Sander　そのとおりです．また，遺伝子マーカーがわかれば，リスクの高い群に対して積極的な治療をすることが可能です．現時点では英国も米国も日本でもそれを検証できる適切な動物モデルがありません．しかしわれわれは，てんかん原性を抑制するため，諦めずに挑戦していく必要があります．

●続発性てんかんの臨床実態

星田　脳傷害後に続発性てんかんへ進展するリスクを比較しますと，脳腫瘍が 40 倍で最も高く，次いで，

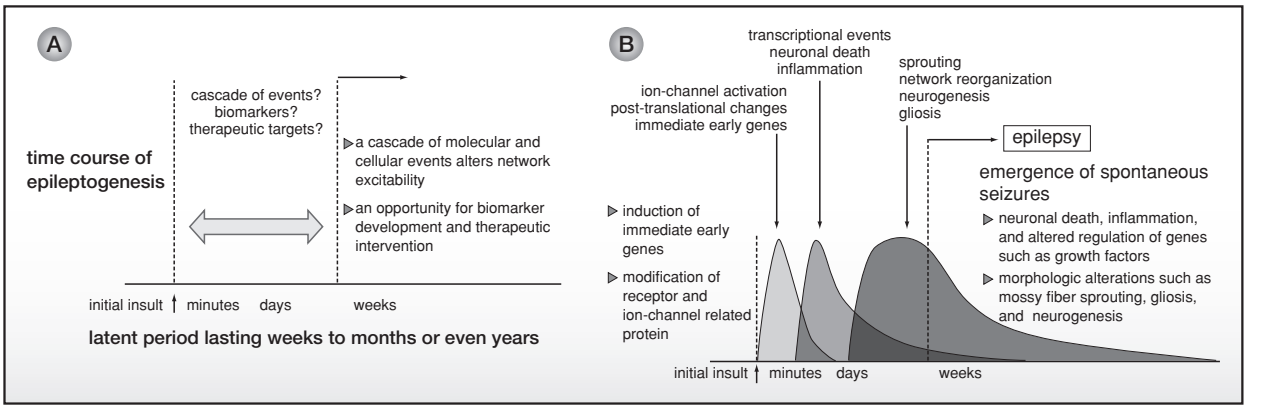


図 1　Temporal profile of epileptogenesis

(Jensen FE：Epilepsia 50(Suppl 2)：1-3, 2009 より引用)

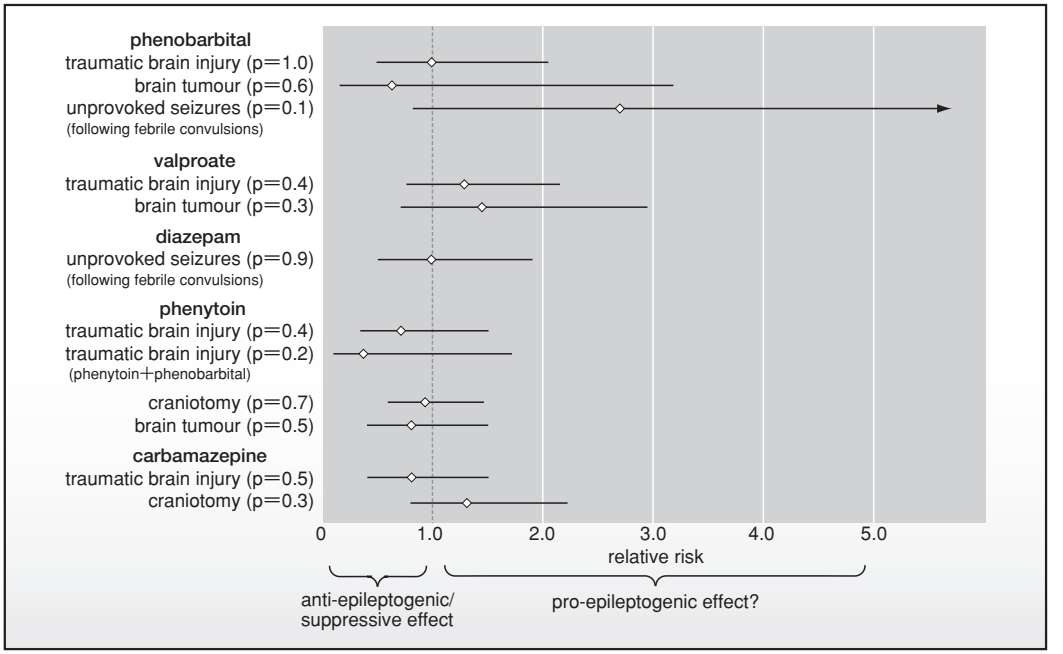


図 2　Epilepsy prophylaxis studies

(Temkin NR：Epilepsia 42(4)：515-524, 2001 より引用)

※本編は企業広告ページです．

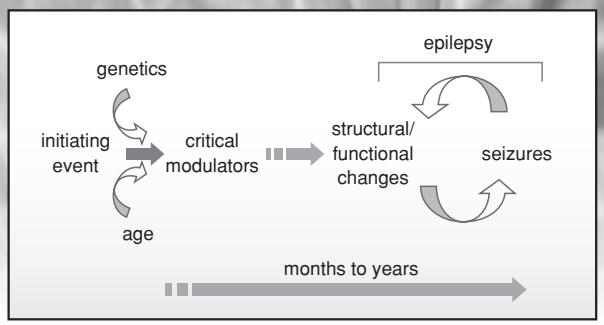


図 3　Functional cascade in refractory epilepsy
（提供：Professor of Neurology at University College London's Institute of Neurology/Josemir W Sander, MD, PhD）

くも膜下出血が 34 倍，重度の外傷性脳傷害（traumatic brain injury；TBI）が 29 倍となっています（**図 4**）．

Sander　TBI は脳卒中と同等のリスクがありますし，軽度であってもその病変部位が重要です．さらに，家族歴や熱性けいれんの既往はリスクを増強します．

星田　外傷と脳卒中後の続発性てんかんの違いを考えますと，脳卒中の場合は，影響を受ける皮質部分が決まっていて，それ以外のところは影響をほとんど受けていません．ところが外傷の場合は，脳は初期段階で大きな影響を受けていると考えられ，同じ続発性てんかんでも脳全体への影響を受けているかどうかが違うと考えられます．外傷が原因となった内側側頭葉てんかん（medial temporal lobe epilepsy；MTLE）はどの程度でしょうか．

清水　外傷がそのてんかんの真の原因になっているかを同定するのは非常に難しいのですが，私の手術例では，画像解析で MTLE と判断できた 517 例の手術患者のうち，外傷性は 10 例（1.9%）と非常に少なかったのです．術前の MRI 画像で海馬萎縮が認められた例に絞ってみると約 5%でした．外側型の新皮質てんかん（neocortical epilepsy）では約 2.6%でした．瘢痕脳回（ulegyria）のような変化や挫傷（contusion）など外傷の部位が側頭葉の非常に近いところに認める場合，外傷が MTLE に影響を及ぼしたのではないかと考えます．

加藤　Sander 先生が遺伝子素因の重要性を指摘されましたが，それに加え，続発性てんかんでは神経伝達物質や液性因子，炎症がてんかん原性に関与するという印象をもっております．外傷後てんかんと卒中後てんかんを比較すると，どちらも瘢痕脳回の周辺がてんかん原性となることが多いですが，外傷後てんかんのほうが，焦点領域が広いように思います．また，**図 4** の脳出血と脳梗塞のてんかんリスクに示されるように，出血に伴うヘモジデリンの鉄はてんかん焦点の形成に大きく影響し，難治となりやすい傾向があります．

星田　外傷の場合は年齢も影響があると感じています．

Sander　頭部外傷に関し，年齢は修飾因子として重要な要素だと思います．ベトナム戦争では，外傷を受けた場合 40 歳以下の若い兵士のほうがてんかん症状につながることが多いという報告がありました．交通事故で頭部外傷があった場合も，年齢によって続発性てんかんへのリスクは異なります．さらに病変の分布，遺伝的な要素も因子として重要です．

● 続発性てんかんの進展を AED で予防できるのか？

星田　これまでのお話から，まず続発性てんかんはその原因となるものによって病態が全く異なっていること，また，その発症には年齢や本来もっている遺伝的

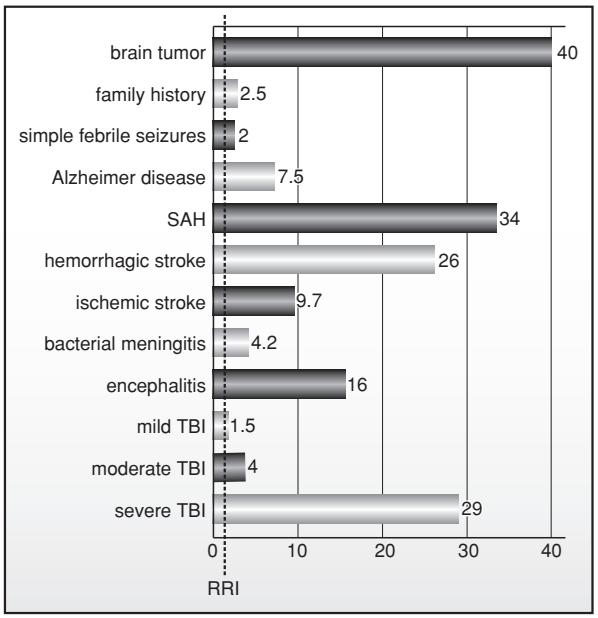


図 4　Relative risks for developing epilepsy
(Herman ST：Neurology 59(Suppl 5)：21-26, 2002 より改変引用)

要素により修飾されるということになると思います．

次は，続発性てんかんの予防を考えるうえでこれらの要素とAEDの作用機序をどう考えていけばよいかということになると思います．

加藤　AEDは，もちろん続発性てんかんの発作に有効ですが，てんかん原性の予防効果は，Sander先生がおっしゃたように否定されていますね．

文献的に外傷後てんかんは，外傷時のサイトカインの影響がかなり大きいと考えられているようです．続発性てんかんとは異なりますが，熱性けいれんについても炎症が関与するようで，動物モデルではIL-1βがバイオマーカーとなる可能性が報告されています．外傷の場合はそのほか，TNF-αやプロスタグランジンなど，多様な液性因子が出て，遺伝子発現が誘導され，最終的に神経回路の構造的変化が生じ，てんかん原性が形成されると考えられています．したがって，イオンチャネルをブロックして，対症的にてんかん発作を抑えるという，従来の抗てんかん薬ではてんかん原性の抑制に迫ることはできません．すなわち，より前の段階で，種々の体液因子を介して，神経回路の変容や発火，同期化を調整できるような薬剤が開発されて，初めて続発性てんかんの予防が達成できるのではないでしょうか．

そのなかで，レベチラセタムはSV2Aというシナプス小胞の膜タンパクに結合して，シナプス小胞から神経伝達物質が放出されるのをモジュレートするといわれていて，ほかのAEDにはない興味深い作用だと思います．さらに，カルシウムの遊離を阻害する作用やN型カルシウムチャネルに対する阻害作用，さらに$GABA_A$受容体のアロステリック阻害の抑制作用などもあるようで，ほかのAEDとの併用で補完的な作用が期待できます．

星田　最近のデータでは，併用するAEDによって効果が違うそうですね．

加藤　聴原性発作モデルを用いた実験で，レベチラセタムはバルプロ酸やクロナゼパム，ジアゼパム，フェノバルビタールと非常に相性がよいことが示されました．その報告によると，バルプロ酸ではレベチラセタムと併用すると同じ効果を出すのに，投与量が28分の1でよいという結果でした．特にナトリウムチャネルへの作用やGABAを介する薬剤との相性がよく，これらAEDとの併用でてんかん原性に対するアプローチができるかもしれません．

星田　Sander先生，海外では注射剤も発売され使われていますが，その点について少しお話しいただけますか．

Sander　注射剤があるのは大変重要な点です．急性の発作や交通事故など迅速な投与が必要なときや経口投与ができない患者さんに有用で，良好な治療成績が報告されています．続発性てんかんの予防を意図する場合には，長期使用が可能で，抗てんかん原性作用をもつ可能性があれば理想的です．

星田　続発性てんかんが確立されてしまった患者さんに対しては，どのような基準でAEDを選んでいらっしゃいますか．

清水　実際には発作の原因より，てんかん焦点の場所や発作経緯にウエイトを置いています．全般発作か複雑部分発作かといった発作型に応じた薬剤の選択になってしまうのですが，本来はてんかんの診断を明確にして薬剤を選ぶことが第一だと思います．

星田　今日は，続発性てんかんの予防の現状について議論いただきました．現時点では既存のAEDのなかで続発性てんかんを予防できるというエビデンスを示すことに成功したものはなく，また，続発性てんかんの発症を予測できるバイオマーカーや，マーカーを検証する適切な動物実験モデルもない状況です．

しかし，動物実験でバイオマーカー候補がみつかっているけいれん性疾患があり，動物実験ではてんかん原性を抑制することが報告されているレベチラセタムも登場しました．今後は，新たな動物モデルを開発しAEDを含む薬剤の評価と，それに基づく臨床研究により続発性てんかんの予防薬を探索することが必要で，これからの大きな課題ではないかと思っています．本日はどうもありがとうございました．

※本編は企業広告ページです．