

綜 説

てんかん診療の進歩と長野県における課題

福山 哲広^{1)*} 稲葉 雄二²⁾

1) 長野県立こども病院神経小児科

2) 信州大学医学部小児医学教室

Recent Advances and Issues in Clinical Practice of Epilepsy in Nagano Prefecture

Tetsuhiro FUKUYAMA¹⁾ and Yuji INABA²⁾1) *Division of Neurology, Nagano Children's Hospital*2) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*

Key words: long-time video-electroencephalogram monitoring, advances in diagnosis and treatment of epilepsy, transition in epilepsy, epilepsy care network

長時間ビデオ脳波モニタリング, てんかんの診断と治療の進歩, トランジション, てんかん診療ネットワーク

はじめに

てんかんは乳幼児から成人・老年に至る全年齢層に及ぶ神経疾患で、有病率が0.8~1%, 我が国での患者数は約100万人と推定される common disease とも呼べる神経疾患の一つである。てんかん診療は小児科, 精神科, 神経内科, 脳神経外科の複数診療科で診療されており, 併存する発達障害, 精神障害への対応や, 時に外科治療を要する等, その診療には従来の診療科の枠を超えた人的・物的医療資源の活用が必要とされる。近年, 診断技術, 治療技術の両面で大きな進歩が見られており, てんかん診療を行う上で臨床医が学ぶべき情報量が急速に増加している。また, てんかん患者の運転免許取得・交通事故の問題, 小児期発症てんかん患者の成人期の社会適応の問題など, 社会的な課題も大きく取り上げられるようになっている。

本稿では最新のてんかん診療の進歩を紹介するとともに, 長野県におけるてんかん診療の課題を提起したい。

I 診断技術の進歩

てんかんの診断は① 詳細な病歴聴取, ② 脳波, ③

神経画像検査の3基軸からなる¹⁾ (図1)。てんかん診断には詳細な問診による情報の収集が重要であり, 目撃者の情報も欠かせない。主訴はけいれん発作とは限らず, 反復する意識減損や各種の前兆のエピソードであることも少なくない。てんかん発作と紛らわしい失神発作や心因性非てんかん発作は丁寧な病歴聴取により問診の段階で鑑別が可能な場合もある。動画機能を有した携帯電話やスマートフォンの普及により, 目撃者が容易に発作時の動画を撮影できるようになったため, 正確な状況を知ることができ, 診断の大きな助けとなっている。

A 脳波

以前はペーパー方式のアナログ脳波計が用いられていたが, 現在はデジタル脳波計が主流となっている。デジタル脳波計は記録された波形を判読時に加工して(モンタージュや, フィルターの変更等)表示できることが, 最大のメリットである。更に脳波システムをネットワーク化してモニター上で判読することにより, ペーパーレスが実現できる(図2)。デジタル脳波計で記録した脳波を紙に印刷して判読している施設も多いが, その運用方法ではデジタル脳波計のメリットを生かせない。デジタル脳波計のもう一つの利点は長時間ビデオ脳波モニタリングが容易に行えることである。外来での30分から1時間の脳波検査では, 通常は発作を捉えることはできないし, 最初の検査で異常が認め

* 別冊請求先: 福山 哲広 〒399-8288
安曇野市豊科3100 長野県立こども病院神経小児科
E-mail: fukuyama@naganoch.gr.jp

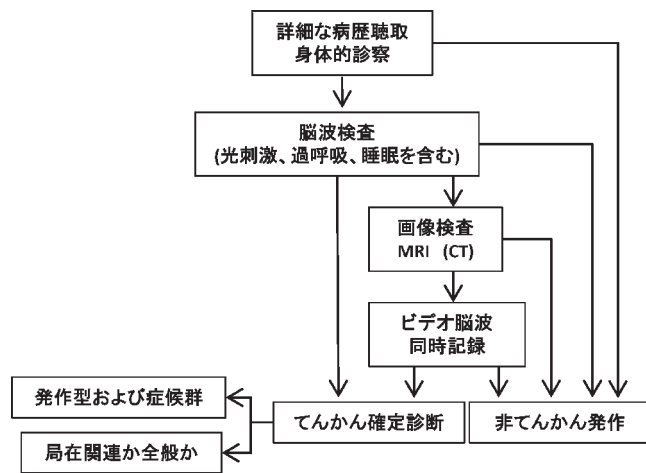


図1 てんかん診断の手順



図2 ネットワーク化によるデジタルビデオ脳波解析端末

表1 3T-MRI装置におけるてんかん症例の撮像プロトコール例 (文献2より引用)

種類	方向	テクニック	厚さ/gap	TR(ms)	TE(ms)	TI(ms)	Matrix	加算
3D-T1強調像	矢状断	MPRAGE	0.8 mm/gapless	1800	2.26	800	320*288	1
T2強調画像	軸位断	FSE	3 mm/interleave	5000	81	—	512*336	2
FLAIR	冠状断	FSE	3 mm/interleave	12000	94	2700	320*202	1
STIR	冠状断	STIR	3 mm/interleave	5000	80	230	448*284	1
FLAIR	軸位断	FSE	3 mm/interleave	12000	94	2700	320*196	1
T1強調画像	軸位断	SE	3 mm/interleave	600	9.4	—	256*179	1

られるのはてんかん患者の半数以下である。長時間ビデオ脳波モニタリングを行うことにより、発作時のビデオと脳波の同時記録ができれば正確なてんかん発作診断が可能となる。また出現頻度の少ない発作間欠期てんかん性異常波も見出すこともできるため、発作頻度が少ない症例でも長時間ビデオ脳波モニタリングの有用性は高い。

B 画像検査

てんかん焦点の検出に用いられる画像診断としての頭部MRI検査の有用性は高く、必須の検査である。技術の進歩に伴い、従来は病巣検出が困難とされていた限局性皮質形成異常症や血管腫などの小病変の検出も可能となっている。最近では3D撮像法と画像再構成法が進歩して多角的に評価できるようになり、病変検出能力が一層向上している。てんかん症例におけるMRI検査では、わずかな異常所見を見逃さぬよう適切なプロトコールでの撮像が必要となる。皮質白質境界の描出に優れたGRE法3D-T1強調画像は必須であり、T2強調画像、FLAIR画像の冠状断は海馬の層構造を鮮明に描出するため、海馬に垂直な斜めの冠状断像を

撮像する。海綿状血管腫や脳挫傷が疑われる時はヘモジデリン沈着を鋭敏に描出できるT2*WIまたはSWIを追加する。脳炎などが疑われる場合は拡散強調画像、腫瘍などが疑われる場合は必要に応じて造影も追加する。てんかん症例のMRI検査のプロトコール例(3テスラ装置の場合)を表1に²⁾、実例として限局性皮質形成異常症のFLAIR像冠状断の1.5テスラ5mmスライスと3テスラ1mmスライスの比較を図3に示す。

てんかんの核医学診断には、てんかん焦点およびその周辺領域で、発作間欠期の糖代謝低下を示す¹⁸F-FDG-PET、発作時に血流増加・発作間欠期に血流低下を示す脳血流SPECT(^{99m}Tc-ECD-SPECT, ¹²³I-IMP-SPECT)、発作間欠期中枢性ベンゾジアゼピン受容体の減少を示す¹²³I-イオマゼニールSPECTが保険適応となっている。これらの脳機能画像検査では視覚評価が基本であるが、統計手法を用いた解析法も発展しており、焦点検出に役立っている³⁾。画像所見から病理学的診断を推察することは、てんかん症候群診断や治療方針決定の補助となり、特に外科治療の適

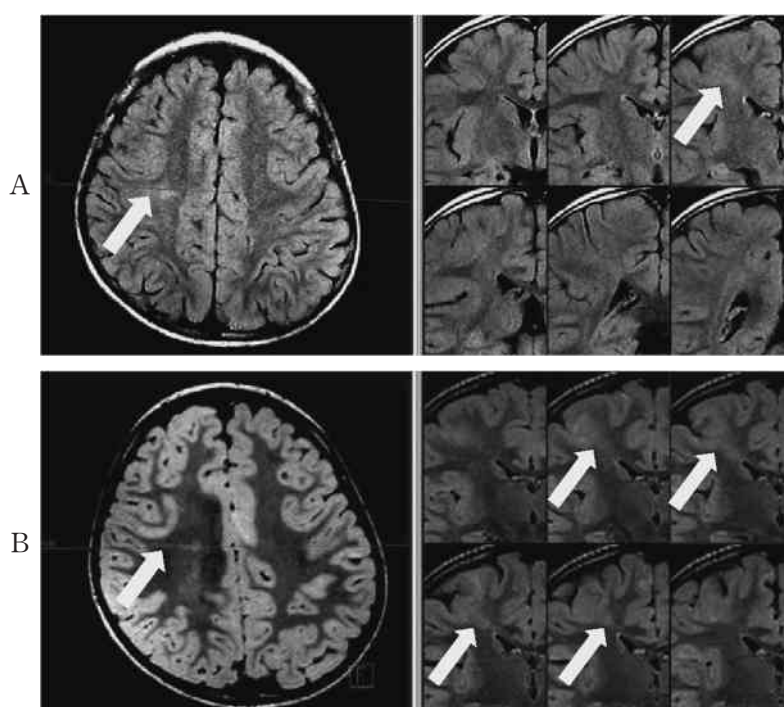


図3 限局性皮質形成異常症の頭部 MRI FLAIR 画像

A 1.5テスラ 5mm スライス, B 3テスラ 1mm スライス
皮質白質境界不鮮明な病変から側脳室に向かう線状の高信号 (transmantle sign) を認める (矢印)。Bの方が多くのスライスでより鮮明に病変が描出されている。

応判断に大きく影響する。

C 遺伝学的検査

近年の分子遺伝学的な研究により、てんかんを引き起こす原因となる遺伝子が次々と発見されている(表2)⁴⁾。当初は特異的な症状と遺伝性が明確な進行性ミオクローヌステんかんなどの原因遺伝子が同定されてきたが、マイクロアレイ染色体検査により染色体の欠失や重複をとらえることができるようになると、この部分に含まれる遺伝子が判明し、早期乳児てんかん性脳症を中心に病態の解明が進んだ。さらに次世代シーケンサーにより、かつてない速さで網羅的な遺伝子変異の検索が可能となり、弧発例や比較的頻度の低いてんかん病型でも遺伝子変異が見出されるようになった⁵⁾。その結果、特定のてんかん症候群では遺伝子検査が臨床的な診断検査として大きく貢献し、結果を治療方針に反映させたり、遺伝カウンセリングなどを通して患者に還元することが可能となっている。てんかん診療医にとっててんかんに対する遺伝学的な認識はこれまでにない重要な時代と言える。今後は遺伝子変異を踏まえた、てんかん発病のメカニズムの解明および病態に基づく治療方法の開発が期待されている。

II 治療技術の進歩

A 抗てんかん薬

わが国では新しい新規抗てんかん薬の承認が海外に比べて著しく遅れていたが、2006年以降、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタムが相次いで認可され、てんかんの薬物治療は大きく変遷した。更に2012年に Dravet 症候群に対するスティリペントール、2013年に Lennox-Gastaut 症候群に対するルフィナミドと、特定のてんかん症候群に特化した抗てんかん薬も発売されている。現在も、各種抗てんかん薬の臨床開発がいっせいに進んでおり、AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗薬のペランパネル、GABA トランスアミナーゼ阻害剤のビバガトリン、Na チャネル抑制薬のオクスカルバゼピン、ラコサミドなどの治験が進み、発売が待たれている。

従来の抗てんかん薬にこれらの新規薬剤が加わったことで、てんかん診療における薬剤選択は多様化し、複雑化している。一般的に新規抗てんかん薬が従来の薬より優れている点は、薬物相互作用・副作用の少なさとそれによる忍容性の高さにある。新規抗てんかん薬の導入がわが国より10年以上早い英国での抗てんか

表2 代表的なてんかん症候群の原因遺伝子（文献4より引用 一部改変）

てんかん症候群	遺伝子
新生児期から乳児期に発症するてんかん症候群	
良性家族性新生児けいれん	<i>KCNQ2, KCNQ3</i>
良性家族性新生児乳児けいれん	<i>SCN2A</i>
ビタミン B6依存性けいれん	<i>ALDH7A1, PNPO</i>
良性家族性乳児けいれん	<i>PRRT2</i>
早期乳児てんかん性脳症	<i>ARX, STK9/CDKL5, SLC25A22, KCNQ2, SCN2A, SCN8A, KCNT1, ST3GAL3, KCNH5, CLCN4, ARHGEF15, TBC1D24, GNAO1, TNK2A</i>
West 症候群	<i>ST3GA, CDKL5, ARFGEF2, GABRB3, ALG13, SPTAN1, MAGI2</i>
グルコーストランスポーター 1 異常症	<i>SLC2A1</i>
発熱が誘因となるけいれん・てんかん症候群	
Dravet 症候群 (SMEI)	<i>SCN1A, SCN2A, SCN9A, GABRG2</i>
素因性てんかん熱性けいれんプラス (GEFS+)	<i>SCN1A, SCN1B, GABRG2</i>
女性に限定する知的障害を伴うてんかん	<i>PCDH19</i>
乳児期以降に発症する全般てんかん	
早期発症欠伸てんかん	<i>SLC2A1</i>
若年ミオクロニーてんかん	<i>GABRA1, CACNB4, EFHC1, BRD2</i>
焦点性てんかん	
常染色体優性前頭葉てんかん	<i>CHRNA4, CHRN2, CHRNA2</i>
聴覚兆候を伴う常染色体優性側頭葉てんかん	<i>LGII</i>
常染色体優性部分てんかん	<i>DEPDC5</i>
進行性ミオクロヌステんかん	
ウンフェルリヒト・レントボルグ病	<i>CSTB</i>
ラフォラ病	<i>EPM2A, NHLRC1</i>
神経セロイドリポフスチン病	<i>PPT1, TPPI, CLN3, CLN6, DNAJC5, CLN5, MFSD8, CLN8</i>
歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症	<i>ATN1</i>
赤色ぼろ線維を伴うミオクロヌステんかん症候群	<i>MTTK, MTTL1, MTTH, MTTT1, MTTT2, MTTT5</i>
若年ゴーシェ病	<i>GBA</i>
シアリドーシス	<i>NEU1</i>

ん薬処方比率はフェニトインが減る一方で、レベチラセタムやラモトリギンの処方が非常に増加している⁶⁾。わが国でも、てんかん発作治療効果と副作用のバランスがとれた薬物療法が求められる時代になってきている。

B てんかん外科

てんかん外科治療は難治性てんかん治療における重要な選択肢の一つで、てんかん原性焦点を特定してこれを切除・離断する根本的治療である。近年は上述した画像診断技術の進歩によっててんかん焦点部位を検出できる可能性が高まり、てんかん外科適応症例が増

加している。てんかん外科はてんかん患者の発作予後、Quality of life (QOL) を劇的に変える可能性があり、原則として難治てんかんと判断した場合は、外科治療の適応を検討すべきである。てんかん治療ガイドラインでは「てんかん症候群または発作型に対し、適切とされている主な抗てんかん薬 2-3 種類以上を単剤あるいは多剤併用で、十分な血中濃度で、2 年以上治療しても、発作が 1 年以上抑制されないてんかん」を難治てんかんと判定し、外科治療を考慮することを推奨している⁷⁾。また、小児では発達の遅れを生じることを防ぐため、罹病 2 年以内の手術が考慮されるべき、としている。同ガイドラインでは外科治療が可能なたんかんとして、① 内側側頭葉てんかん、② 器質病変を有する新皮質てんかん、③ 器質病変を認めない新皮質てんかん、④ 片側半球の広範な病変による部分てんかん、⑤ 脱力発作をもつ難治てんかん、と分けられている。内側側頭葉てんかんでは外科治療で約 80 % の発作抑制が得られ、QOL の改善や社会心理学的観点からも、薬物治療より明らかに優れていることが知られている⁸⁾。新皮質てんかんの原因としては限局性の脳腫瘍、血管腫、皮質形成異常症、外傷や血管障害による脳軟化巣などがあり、詳細な焦点診断と脳機能局在診断により、手術適応が決定される。MRI で器質病変が検出できない場合は、硬膜下電極留置を行って、切除の適否、切除範囲の決定をするが、術後発作消失率は 50 % 弱と他の外科治療可能なたんかんと比べて効果は低い⁹⁾。片側半球の広範な病変による部分てんかんは、片側巨脳症、Sturge-Weber 症候群、Rasmussen 症候群などが原因となり、複数の脳葉切除、または大脳半球離断術の適応となる。半球離断術後は片麻痺や半盲、優位側半球での言語障害が生じるが、小児では代償による術後症状の回復がある程度期待でき、70 % 以上の症例で術後に発作が消失するため、発症早期から外科治療を視野に入れて診療する必要がある。脱力発作を持つ難治てんかんの代表は Lennox-Gastaut 症候群で、脳梁離断術が適応となる。その他にも主に笑い発作を来す視床下部過誤腫もてんかん外科治療の適応となる。

日本てんかん学会ホームページによると、本邦でのてんかん外科施行施設は、平成 27 年 1 月現在で 42 施設 (24 都道府県) となっている。小児の手術を行える施設が限られるなど、各々の施設で可能なたんかん外科手術が異なる点に留意する必要がある。

C 迷走神経刺激療法 Vagus nerve stimulation (VNS)

VNS は左頸部迷走神経に埋め込み型電気刺激装置で電気刺激を入れる治療法で、開頭術が適応にならない症例や、開頭てんかん手術後残存発作があり再開頭治療の適応がない症例に行う緩和治療である。迷走神経に主に上行性の神経インパルスが発生させ、延髄弧束核を経たインパルスは、視床下部室傍核、傍小脳脚核、分界条腹側視床核、青斑核、背側縫線核などを賦活し、ノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系など、複数の経路によって大脳皮質の活動性を修飾し、抗てんかん作用を発現すると想定されている¹⁰⁾。VNS により、2 年後までに発作は平均 50~60 % 減少し、その後は長期間安定して発作が減少した状態が続く。また、VNS は発作を減少させるだけでなく発作重症度の軽減、発作持続時間の減少、発作からの回復促進により QOL を改善すると報告されている。日本では 2010 年に保険適応となり、難治てんかん治療の選択肢の一つとして普及が進んできている。2015 年 1 月現在、VNS 埋め込み実施施設が全国 22 都道府県 49 施設、指導管理施設が 32 都道府県 91 施設ある。今後、本治療の恩恵を受ける難治てんかんの患者数が増加することが期待される。

D ケトン食療法

断食中のてんかん発作改善例をヒントに 1921 年に Wilder らがケトン食の有効性を報告したのが、てんかんに対する食事療法の始まりである。その後、数日間の断食後に水分・カロリー制限して、高脂肪・低炭水化物食とする古典的ケトン食が小児のてんかん患者を対象として広まった。多くの優れた抗てんかん薬の開発によりあまり用いられなくなった時期もあったが、ケトン食普及を目指すチャーリー財団の精力的な活動とケトン食療法で奇跡的な改善を見せた難治てんかんのこどもと家族の戦いを描いた映画「First, do no harm」の製作により、1995 年以降、北米・韓国を中心に急速に普及した。わが国でも、ケトン食療法が著効するグルコーストランスポータ 1 異常症の診断・治療例が増えるにつれ、抗てんかん薬の効果が不十分なてんかんの治療としてケトン食療法が再評価されている。古典的ケトン食療法はその厳しい食事制限のため継続困難例が多かったが、水分・カロリー制限の緩和や、開始時に絶食をせず徐々に脂肪の割合を増やす緩徐導入法、中鎖脂肪酸 (Medium chain triglyceride: MCT) を多く摂取することでケトン比を下げる MCT

ケトン食、肥満治療のアトキンス食を応用した修正アトキンス食（炭水化物を10-15 g/日に制限）、などの新しい方法により副作用が軽減され継続性が高まっている¹¹⁾。

III てんかんと社会

A てんかんと道路交通法

2014年、改正道路交通法と自動車運転死傷行為処罰法が施行された。そのきっかけは、てんかんのある患者による交通事故が2010年以降に相次いだことである。中でも2011年4月、栃木県鹿沼市で大型クレーン車が通学中の児童の列に突っ込み、6名が亡くなるという痛ましい事故が起きたことは大きな社会問題となった。その後、運転手が以前からてんかん発作による交通事故を繰り返していたこと、運転適性を満たさないにも関わらず免許を取得していたことが判明し、運転免許取得における自己申告制への疑問が呈された。被害者遺族の要望を踏まえ、警察庁は道路交通法改正に向けた検討を開始し、今回の法改正につながった。今までと変わった点は①免許取得や更新時の質問票に虚偽回答すると罰則が科せられる、②てんかん発作が原因で取消しになった免許は試験なしに再取得できる、③交通事故を起こす危険性が高いと認められる患者について医師が届け出る仕組みができた、④運転をしてはいけない状態で運転し死傷事故を起こした場合の刑罰が重くなった、である。医師による任意の届け出制度については、2014年9月に日本医師会が公表した「道路交通法に基づく一定の症状を呈する病気等にある者を診断した医師から公安委員会への任意の届出ガイドライン」および日本てんかん学会ホームページ上で公表されている「てんかんに関する医師の届け出ガイドライン」を参照いただきたい。

B てんかんと妊娠

てんかんを持っていても、通常の出産が可能である。その上で、より安全な妊娠、出産を行うために、てんかん発作が妊婦と胎児に与える影響、抗てんかん薬が胎児に与える影響のバランスを考え、妊娠前カウンセリングと情報提供を十分に行うべきである。2007年に作成されたてんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドラインを表3に示す¹²⁾。この中で最も留意すべき点は妊娠前～出産後の授乳期における抗てんかん薬の使い方である。抗てんかん薬の投与量を下げるとてんかん発作が起きる可能性があり、抗てんかん薬の投与量・併用薬剤数を上げると胎児への催奇形性

のリスクが上がる。特にバルプロ酸の奇形発現率は9.3%と報告されており、他の抗てんかん薬よりも有意に高い¹³⁾。また、バルプロ酸の胎内暴露を受けた児の3歳、6歳時点での用量依存的な知能指数の低下も報告されている¹⁴⁾。一方で、新規抗てんかん薬の奇形発現率はレベチラセタムが2.4%、ラモトリギンが2.0%と報告されており¹³⁾、最近ではバルプロ酸を避け、これらの新規抗てんかん薬が使用されることが多くなっている。バルプロ酸を使用する場合は、投与量、血中濃度に依存して奇形発現率が増加するため、投与量は1,000 mg/日以下（可能なら600 mg以下）、血中濃度は70 µg/ml以下が望ましいとされている。

IV てんかんと診療連携

A 小児期からのトランジションと成人移行支援

てんかんは小児期に約70%が発症し、種々のてんかん症候群は乳児～思春期にかけて年齢依存性に発症する。幼児期・学童期発症の特発性てんかんが治癒しやすいのに対して、乳児期・幼児期早期に発症する症候性てんかんと思春期以降に発病したてんかんは治癒率が低く、成人になってもてんかん治療が必要な状態が継続する。一般に小児期に発症し、成人後も診療が持ち越されることを「トランジション」としているが、てんかんは頻度が高く治療期間が長いこと、このトランジションの問題が顕著な疾患の一つである。平成22年に厚生労働省の研究班が行ったアンケート調査では小児神経専門医が診ているてんかん患者の約27%が成人患者であった¹⁵⁾。その理由として、近くに成人のてんかん専門医がないこと、患者家族が転科を嫌がることなどが挙げられている。しかし、小児科医は「成人で発症する精神・心理的合併症」「てんかん以外の身体的合併症」「入院が必要になった場合の対応」など、成人てんかん患者の診療に困難を抱えており、約70%がてんかん患者を生涯小児科で診るべきではないと回答している。また小児科医は家族を中心に見据えて診療を行う傾向があり、患者を中心に見据える成人診療のスタイルに不慣れであるため、小児てんかん患者の自立を妨げているという意見がある。実際に、小児期発症のてんかん患者の社会的予後を調査した研究では、てんかん以外の神経学的合併症がなくても、教育・就職に問題を抱え、社会適応が困難で収入が低いことが報告されている¹⁶⁾。医者側のトランジションの問題のみならず、小児てんかん患者の自立へ向けた教育という面で、青年期から成人診療への移行支援

表3 てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン（文献12より引用）

1. 妊娠前	1) 妊娠前カウンセリングに十分な時間をとる てんかんの重篤度、生活技能に対する能力などを判定し、妊娠、出産が現実的か否かについて家族を含めて討議し、その可否の判断は本人とその家族にゆだねる（提供すべき情報には経口避妊薬に対する AED の作用、妊娠中の発作、妊娠・出産経過、胎児・新生児の AED の影響、産褥経過、てんかんの遺伝性、児の発達など） 2) 妊娠前の発作の抑制を試みる a. 必要最小限の AED 単剤で試みる。VPA 投与が必須の症例では徐放剤が望ましい。単剤での投与量の目安は PRM, CBZ は400 mg, VPA は1000 mg, PHT は200 mg/日以下が望ましい b. 特に避けるべき AED の組み合わせは PHT または CBZ とバルピツール酸系薬, VPA と CBZ である 3) 葉酸の補充を行う
2. 妊娠中	1) 定期的な通院を勧め、胎児モニタリング, AED・葉酸濃度を測定する 2) AED 投与量の増量は、服薬が規則的かつ発作が悪化した時のみ行う 3) VPA, CBZ 服用例では妊娠16週で血清 AFT の測定, 妊娠18週で超音波診断を行う 4) 全般強直間代発作を起こす症例では切迫流産・早産に注意する
3. 出産時および産褥期	1) 基本的に通常の分娩が可能 2) 分娩前後の不規則服薬によるけいれん発作の頻発, 重積状態に注意する 3) 出産時には児にビタミンKを投与する 4) 授乳は原則的に可能（BDZ 系薬とバルピツール酸系薬を服用している母親の場合は、新生児の状態を注意深く観察し、傾眠、低緊張、哺乳力低下などの症状があれば、母乳を控え、できれば血中濃度を測定するなどの臨機の対応をすべきである） 5) 産後に AED 血中濃度が上昇する例では、AED の投与量を調整する 6) 母親の睡眠不足を避けるため、可能な場合には育児での家族の協力を求める
4. 産後（乳幼児期）	1) 小児科医、小児神経科医による心身の発達検査を定期的に受けることが望ましい 2) ハンディキャップをもつ子ども、発達の遅れている子どもに対する適切な指導を行う

AED：抗てんかん薬，VPA：バルプロ酸，PRM：プリミドン，CBZ：カルバマゼピン，PHT：フェニトイン，BZD：ベンゾジアゼピン

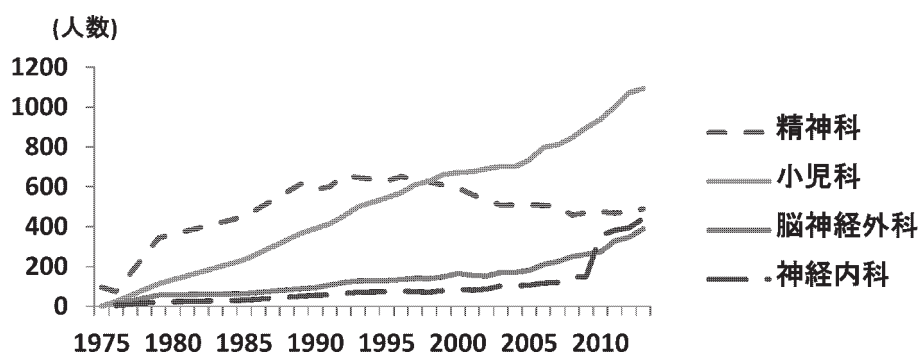


図4 診療科別の日本てんかん学会員数の推移

を進める必要がある。この移行支援は日本以外でも問題となっており、2014年にはアメリカてんかん学会の機関紙である *Epilepsia* の増刊号にこの問題の特集号が組まれた¹⁷⁾。トランジション患者の問題をてんかん診療を行っている医師が共通課題として捉え、小児科から成人科へスムーズに移行していく体制を構築することが今後の課題となっている。

B 成人診療科の変遷

本邦では、行政区分上てんかんが精神疾患に位置づけられていた背景もあり、かつては精神科が成人てんかん診療の中核を担っていた。しかし近年、精神科医はてんかん診療の現場から離れつつある。日本てんかん学会の会員数は、小児科医、脳神経外科医、神経内科医が右肩上がり増加しているのに対し、精神科医は1990年代をピークに減少している（図4）。しかし、てんかん患者では、うつや不安症状、精神病的障害、

心因性非てんかん発作などの種々の精神症状が比較的高率に出現する。精神症状を合併するてんかん患者に適切な診療を行い、精神医療の社会資源が十分に活用されるためにも、てんかん診療における精神科医の新たな役割を再検討する必要がある。一方で神経内科医は、てんかん診療を行う上で「脳波判読」「法律・制度」「精神・心理的合併症」「てんかん発作治療」に困難を感じていることがアンケート調査で指摘されている¹⁵⁾。脳神経外科医は一般診療の中でてんかん発作に遭遇する機会が多いが、神経内科医と同様の点でてんかん診療に困難さを感じていると思われる。成人てんかん診療科医への教育体制も今後の課題の一つと言える。

これからのわが国のてんかん診療の向かうべき方向性として、「小児てんかん」を診療する小児科医、「成人てんかん発作の診断・治療」を行う神経内科医、「てんかんに伴う精神症状の治療・登校拒否や適応障害への心理療法」を行う精神科医、「てんかん外科」を行う脳神経外科医、というような分業を行い、患者の状況によって診療連携による治療を行う方向性を模索することが提唱されている¹⁶⁾

C 地域連携

日本てんかん学会専門医は2015年1月の段階で499名である。全国で約100万にいとされるてんかん患者を日本てんかん学会専門医だけで診療するには絶対数が不足しており、専門医以外の多くの医師が診療にあたっているのがわが国の現状である。さらにてんかん専門医は地域偏在が顕著で、6県がてんかん専門医が不在か1名しかいない。てんかん診療は各領域の専門医の連携が重要だが、地域によっては十分な診療ができていないのが大きな問題となっている。実際に、人口から予測される本邦のてんかん外科手術症例数は米国や韓国の半数以下であり、正確なてんかん原因診断がなされていない患者がかなり多いと推測されている。また、てんかん患者の運転免許と交通事故の問題や高齢者の発症例の増加など地域診療を担う一般の診療医にとっても避けられない問題があり、地域の一般診療医とてんかん専門医との間の診療連携システムの構築は喫緊の課題である。

厚生労働省の「てんかんの有病率等に関する疫学研究及び診療実態の分析と治療体制の整備に関する研究班」は、これまで諸外国で提案されているプライマ

リーケアと専門診療施設をつなぐ診療モデルを参考に、日本の実情に即したてんかん診療連携モデルを提案している。また、これまで分かり難かった地域におけるてんかん診療のアクセスポイントを明確にすることを目的として、全国のてんかん診療施設（約800施設）とてんかん診療医（約1,200名）の名簿を掲載したウェブサイト「てんかん診療ネットワーク」（<http://www.ecn-japan.com>）を作成した。このウェブサイトを閲覧することで、地域のてんかん診療を行っている施設とその診療レベルが分かるようになっている。この動きに呼応して、さらに地域の実情に合わせた地域連携を目的とした各県ごとのてんかん診療ネットワークが次々と活動を始めている。てんかん診療に地域での横のつながりができることによって、てんかん診療およびてんかんに関わる様々な問題の解決が進むことが期待されている。

D てんかんセンター

てんかん診療ネットワークではてんかん外科施行施設であるてんかんセンターを頂点としたてんかんの地域連携診療モデルを提唱している。欧米では地域ごとの包括的てんかんセンターがあり、その多くは大学病院もしくはこれに匹敵する大型総合病院に設置され、地域診療の頂点を担っている。日本では包括的てんかんセンターは主に旧国立療養所系の病院に設置されているが、欧米のてんかんセンターのように全ての診療科を備えた総合病院とは限らず、それぞれの病院で限界があった。2010年、東北大学医学部にてんかん科が独立した診療科として初めて設立され、2013年には京都大学にてんかん・運動異常生理学講座が設置された。また診療科として独立した単位ではないものの、東京大学、順天堂大学、大阪大学、広島大学、岡山大学などにも相次いでてんかんセンターが設立されている。関連各科が充実する大学病院でてんかん外科を含めた包括的てんかん診療が行われることにより、てんかん診療レベルの向上、てんかん学の基礎および臨床研究の発展、学生や研修医へのてんかん学教育の充実が期待されている。

新旧様々なてんかんセンターあるいはてんかん診療グループが、相互に緊密な連携を図り、全国的なてんかん医療の質の向上を達成することを目的として、2013年に全国てんかんセンター協議会が設立された（<http://epilepsycenter.jp/>）。

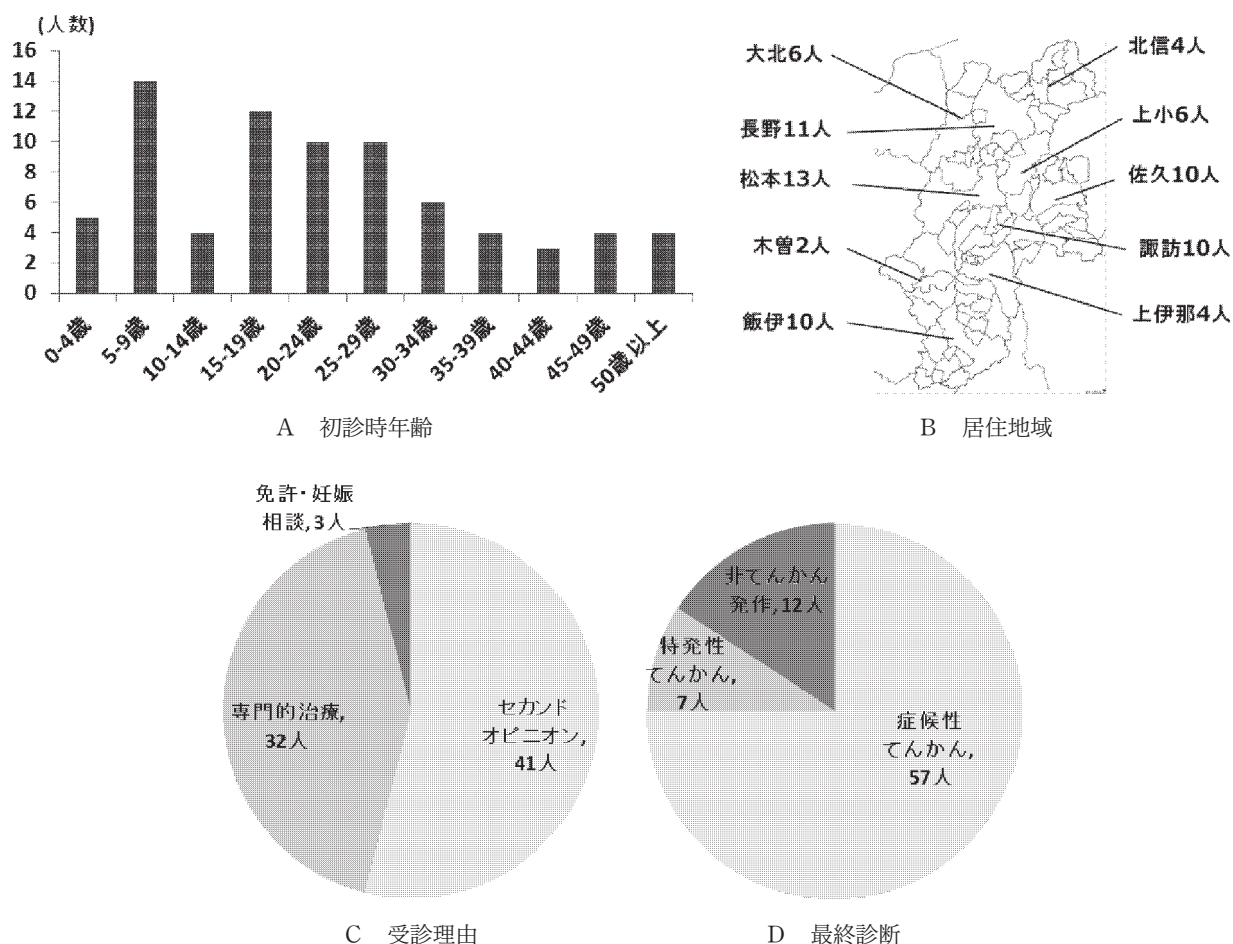


図5 2009年4月から2012年3月に静岡てんかん・神経医療センターを初診で受診した長野県患者76名の内訳

V 長野県のてんかん診療の課題

長野県はてんかん専門医が一人しかいないてんかん診療後進県の一つである。てんかん外科手術は県内で行われておらず、該当となる患者は東京、静岡、新潟などの隣県に紹介されている。また、日本てんかん学会が認定するてんかん専門医研修施設がなく、てんかん専門医研修が県内ではできない状態にある。筆者が以前勤務していた静岡てんかん・神経医療センターには現在18名のてんかん専門医が所属しており、長野県からは1年間に20～40名の初診患者がてんかん専門医診療を求めて受診している。2009年4月から2012年3月の長野県からの初診患者76名を調査したところ、長野県全域から、幅広い年齢の患者が受診していた(図5 A, B)。その内の半数以上の患者がセカンドオピニオンを求めて受診しており、治癒しやすい特発性てんかんの患者が7名、失神や片頭痛などの非てんかん発作の患者が12名であった(図5 C, D)。また運転

免許の取得や妊娠中の管理についての相談が3名いた。難治てんかんではなくても多くの患者が専門医の診療を必要としていることが分かる。

長野県にはてんかん専門医の少なさだけでなく、ハード面でも多くの課題がある。てんかんの診断に必要なデジタル脳波計、高解像度頭部MRI、脳血流SPECT、PETなどの医療機器は長野県内の多くの医療機関で導入されているが、これらの医療資源がてんかん診療に有効に利用されているとは言えない状況である。最大の問題点は、安定した長時間ビデオ脳波モニタリングを運用できる施設が少ないことである。長時間ビデオ脳波モニタリングはてんかん外科施行治療を想定した検査と思われがちだが、実際にはてんかん発作か非てんかん発作かの鑑別から始まり、てんかん発作型の判断など治療方針を決めるのに非常に有用で、多くの患者に恩恵をもたらすことができる検査である。筆者が所属する長野県立こども病院では、2012年10月から定期的な長時間ビデオ脳波検査を導入し2014年9

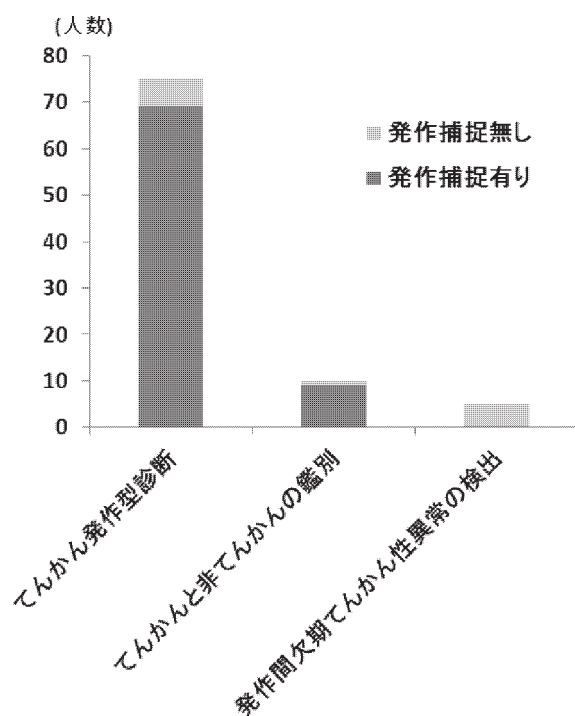


図6 2012年10月から2014年9月に長野県立こども病院で長時間ビデオ脳波検査を受けた患者90名の検査目的

月までの2年間に90名の患者(延べ123回。新生児および脳炎、脳症など急性期の患者は除く)に施行した。その検査目的はてんかん発作型診断が75名、てんかんと非てんかんの鑑別が10名、通常の脳波検査では異常を認めない患者の発作間欠期てんかん性異常の検出が5名であった(図6)。結果、てんかん発作型診断およびてんかんと非てんかんの鑑別を目的とした患者の92%で発作を捕捉し、発作間欠期てんかん性異常の検出を目的とした患者の60%でてんかん性異常を検出することができ、確定診断に大きな成果をあげている。しかし専用の脳波室がなくポータブル脳波計を使用していること、1泊2日が限界であることなど課題

も多い。

このような長野県のとてんかん診療の現状を踏まえ、各診療科の垣根を越えた診療連携を行うことを目的として、2009年から信州てんかん治療フォーラムを年1回開催している。2014年にはこの会を発展させ、唯一のとてんかん専門医である北原メンタルクリニックの北原明彦医師を代表として、信州てんかん診療ネットワークを立ち上げた(事務局:信州大学医学部小児医学教室 稲葉雄二 inabay@shinshu-u.ac.jp)。2015年1月現在、48名の医師(小児科17名、神経内科22名、精神科4名、脳神経外科5名)が登録しており、主にメーリングリスト上での情報交換を行っている。信州大学の医師が中心となっているため、中信地区の医師が28名を占めるなど、全県的なてんかん診療の課題を話し合う場としては未だ不十分な状況であるが、診療連携の一步は踏み出せたと考えている。今後は登録医師を増やして、症例検討会の開催やそれぞれの地域での課題を検討することも目標としたい。

おわりに

信州大学脳神経外科学講座では、同講座の同門である大坪 宏医師が主催するトロント小児病院神経科臨床神経生理部門に、毎年医学部の学生を自主研究演習の一環として短期留学させている。筆者は学生の実習発表会に何度か参加させていただいたが、発表の質の高さに毎回驚かされている。医学生段階で世界最高峰のとてんかん学を経験させるこの試みは、てんかん専門医の間でも評判が高い。実際にこの短期留学を経て、卒業後にてんかん関連の進路を選択した医師も出てきている。このような信州大学の先駆的な取り組みが、長野県および日本のとてんかん診療の発展につながることを大いに期待したい。

文 献

- 1) てんかん治療ガイドライン作成委員会: てんかん治療ガイドライン第1章てんかんの診断・分類・鑑別(REM睡眠行動異常症を含む). pp 12-13, 医学書院, 2010
- 2) 中田安浩: てんかんの画像診断. 小児科診療 78: 265-270, 2015
- 3) 松田博史: てんかんにおける画像診断. てんかん研究 31: 57-60, 2013
- 4) 中山東城, 福與なおみ, 植松 貢, 呉 繁夫: てんかん症候群の疾患遺伝子 up to date. 日小児会誌 116: 1327-1336, 2012
- 5) 廣瀬伸一: てんかん遺伝子研究 Update. てんかん研究 32: 51-54, 2014
- 6) Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Ashworth M, Gulliford MC: Trends in antiepileptic drug utilization in UK primary care 1993-2008: cohort study using the General Practice Research Database. Seizure 21: 466-470, 2012

- 7) てんかん治療ガイドライン作成委員会：てんかん治療ガイドライン第9章てんかん外科治療，pp 86-97，医学書院，2010
- 8) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 345: 311-318, 2001
- 9) 第5章てんかんの治療 9 外科治療総論：日本てんかん学会（編），てんかん専門医ガイドブック，pp 180-183，診断と治療社，2014
- 10) 河合謙介：てんかんに対する迷走神経刺激療法. *Brain and Nerve* 63: 331-346, 2011
- 11) 今井克美：小児てんかんに対するケトン食療法. 高橋幸利（編），小児てんかん診療マニュアル，改訂第2版，pp 138-144，診断と治療社，2010
- 12) 兼子 直，菅るみ子，田中正樹，和田一丸：てんかんをもつ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン. てんかん研究 25: 27-31, 2007
- 13) Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 78: 1692-1699, 2012
- 14) Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 12: 244-252, 2013
- 15) 渡辺雅予，渡辺裕貴，岡崎光俊，村田佳子，藤岡真生，曾根大地，茂木太一，谷口 豪：てんかんの，小児から成人へのよりよいトランシッションを目指して：報告と提言. てんかん研究 31: 30-39, 2013
- 16) Jalava M, Sillanpää M, Camfield C, Camfield P: Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy: a prospective controlled study. *Epilepsia* 38: 708-715, 1997
- 17) Nabbout R, Camfield P, Camfield C: Transition of epilepsy care from children to adults. *Epilepsia* 55: S3, 2014
- 18) 渡辺裕貴：これからのてんかん診療における精神科医の役割. てんかん研究 31: 74-78, 2013

(H 27. 2. 2 受稿)