

第7章 抗てんかん薬の副作用

CQ7-1 抗てんかん薬の副作用にはどのようなものがあるか

要約

抗てんかん薬の副作用には、それぞれの薬剤で、薬剤に対する特異体質による反応、用量依存性の副作用、長期服用に伴う副作用がある。

解説

抗てんかん薬の副作用は、アレルギー機序が関与する薬剤に対する特異体質による急性初期反応、用量依存性の神経系への抑制作用、長期服用時にみられる慢性期副作用に大別される。

薬剤に対する特異体質による反応は、比較的頻度の多い皮疹が代表的な副作用である。まれな副作用であるが重篤な副作用として、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS)、中毒性表皮融解壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) があり、これらの病態が疑わしい場合は直ちに被疑薬を中止した上で皮膚科専門医にコンサルトする。汎血球減少、骨髄抑制、肝障害などもアレルギー性機序で副作用としてみられることがある。多くの場合これらの特異体質による副作用は、投与開始 1~2 週から 2~3 ヶ月以内に生じるので、投与開始初期には十分注意する。

神経系への抑制による副作用 (neurotoxic side-effect) には、めまい、眼振、複視、眠気、嘔気、食欲低下、小脳性運動失調、精神症状など多くの副作用がある。これらの副作用の多くは用量依存性である。

体重増加、多毛・脱毛、尿路結石、小脳萎縮、歯肉増殖などの抗てんかん薬を長期に服用することに伴って出現する副作用もある。酵素誘導薬 (フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン) およびバルプロ酸は、骨粗鬆症のリスクファクターである。

抗てんかん薬による副作用の同定には、系統的な副作用チェックが有用とされている¹⁾。主な抗てんかん薬の代表的な副作用を表 1 にまとめた。

文献

- 1) Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology*. 2004;62(1):23-27.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2015 年 6 月 26 日)

((("Epilepsy/drug therapy"[Majr]) AND "adverse effects" [Subheading])) OR
"Anticonvulsants/adverse effects"[Majr] Filters: Randomized Controlled Trial;
Publication date from 2008/01/01 to 2015/12/31; Humans; English; Japanese=119 件

医中誌 (検索 2015 年 6 月 29 日)

(((((てんかん/TH or てんかん/AL)) and (SH=薬物療法)) and (副作用/AB or 副作用/TI)) and
(DT=2008:2015 and PT=会議録除く))) and (PT=解説, 総説)=94 件

表1 主な抗てんかん薬の代表的な副作用

薬剤名	特異体質による副作用	用量依存性副作用	長期服用に伴う副作用
カルバマゼピン	皮疹、肝障害、汎血球減少 (pancytopenia)、血小板減少、SJS、TEN、DIHS	複視、眼振、めまい、運動失調、眠気、嘔気、低 Na 血症、心伝導系障害・心不全、認知機能低下、聴覚異常	骨粗鬆症
クロバザム	まれ	眠気、失調、行動障害、流涎	
クロナゼパム	まれ	眠気、失調、行動障害、流涎	
エトスクシミド	皮疹、汎血球減少	眠気、行動異常	
ガバペンチン	まれ	めまい、運動失調、眠気、ミオクローヌス	体重増加
ラモトリギン	皮疹、肝障害、汎血球減少、血小板減少、SJS、TEN、DIHS	眠気、めまい、複視、興奮	
レベチラセタム	まれ	眠気、行動異常、不機嫌	
フェノバルビタール	皮疹、肝障害、汎血球減少、血小板減少、SJS、TEN、DIHS	めまい、運動失調、眠気、認知機能低下	骨粗鬆症
フェニトイン	皮疹、肝障害、汎血球減少、血小板減少、SJS、TEN、DIHS	複視、眼振、めまい、運動失調、眠気、末梢神経障害、心伝導系障害・心不全、固定姿勢保持困難 (asterixis)	小脳萎縮、多毛、歯肉増殖、骨粗鬆症
プリミドン	皮疹、肝障害、汎血球減少、血小板減少、SJS、TEN、DIHS	めまい、運動失調、眠気	骨粗鬆症
バルプロ酸	膵炎、肝障害	血小板減少、振戦、低 Na 血症、アンモニアの増加、パーキンソン症候群	体重増加、脱毛、骨粗鬆症
トピラマート	まれ	食欲不振、精神症状、眠気、言語症状、代謝性アシドーシス、発汗減少	尿路結石、体重減少
ゾニサミド	まれ	食欲不振、精神症状、眠気、言語症状、代謝性アシドーシス、発汗減少、認知機能低下	尿路結石
ルフィナミド	薬剤性過敏症症候群、SJS、てんかん重積状態、攻撃性、QT 間隔の短縮	食欲減退、眠気	
スチリペントール	注意欠陥多動性障害、多弁、睡眠障害、攻撃性、QT 延長	傾眠、不眠、食欲減退、運動失調	
スルチアム	発疹、白血球減少、呼吸促迫、知覚障害	食欲不振、眠気	

処方にあたっては各薬剤の添付文書を参照すること。

第8章 てんかん重積状態

CQ8-1 てんかん重積状態の定義はなにか

要約

てんかん重積状態(status epilepticus, SE)とは、「発作がある程度の長さ以上に続くか、または、短い発作でも反復し、その間の意識の回復がないもの」と定義されてきた（国際抗てんかん連盟：ILAE、1981）¹⁾。持続時間について、けいれん発作が5分以上持続すれば治療を開始すべきで、30分以上持続すると後遺障害の危険性がある（ILAE、2015）²⁾。

解説

2015年、ILAEは新しい定義として「てんかん重積状態とは、発作停止機構の破綻、あるいは(t1時点以降の)異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また発作型や持続時間によっては、(t2時点以降に)神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である。」と提唱した²⁾。

従来の定義で持続時間は定められてなかったが、てんかん発作は通常1～2分で停止する事が多く、持続時間が長くなると薬剤抵抗性となることが明らかになってきている。このため、けいれん発作の持続時間(t1)が5分^{2,3)}以上続けばSEと診断し、治療を始めるように推奨されている。また、動物実験の結果、てんかん放電が30～45分以上続くと脳に損傷がおきることから、30分以上持続する(t2)と長期的な後遺障害を残す可能性がある²⁾とされている。

文献

1)Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22: 489-501.

2)Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015; 56: 1515-1523.

3)Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001; 345: 631-637.

検索式・参考にした二次資料

検索履歴

PubMed (検索 2008 年 9 月 12 日)

Status Epilepticus AND (define* OR definition*) =136 件

(追加検索 2015 年 12 月 08 日)

"Status Epilepticus/classification"[Majr] OR "Status Epilepticus/etiology"[Majr] = 24
件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ8-2 けいれん性てんかん重積状態に使う薬剤はなにか

要約

図1に、けいれん性てんかん重積状態での治療フローチャートを示す。

解説

けいれん発作が5分以上持続する場合を早期てんかん重積状態(early status epilepticus)、ベンゾジアゼピン系薬剤による治療で頓挫せず30分以上持続する場合を確定したてんかん重積状態(established status epilepticus)、抗てんかん薬の点滴・静注などで頓挫せず60～120分以上持続する場合を難治てんかん重積状態(refractory status epilepticus)という¹⁾。各々のstageに応じた治療を行う¹⁻⁵⁾。全身麻酔によっても抑制されず24時間以上持続する場合を超難治てんかん重積状態(super-refractory status epilepticus)というが、治療法は確立されていない¹⁾。また、非けいれん性てんかん重積状態の治療もけいれん性てんかん重積状態に準じるが、全身麻酔の有用性は定まっていない。

文献

- 1) Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011; 134: 2802-2818.
- 2) Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012; 17: 3-23.
- 3) Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Szmuda M, Zawadzka M, et al. Current treatment of convulsive status epilepticus - a therapeutic protocol and review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014; 46: 293-300.
- 4) Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 615-624.
- 5) 大澤真木子: けいれん重積の治療. *脳と発達* 2007; 39: 185-192.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 9 日)

Status Epilepticus/drug therapy” AND (first-line OR first choice)= 49 件

(追加検索 2015 年 6 月 26 日)

((Anticonvulsants/therapeutic use[Majr]) AND Status Epilepticus/drug therapy[Majr]) OR ((Status Epilepticus/drug therapy[Majr]) AND ((first-line) OR first-choice))= 242 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

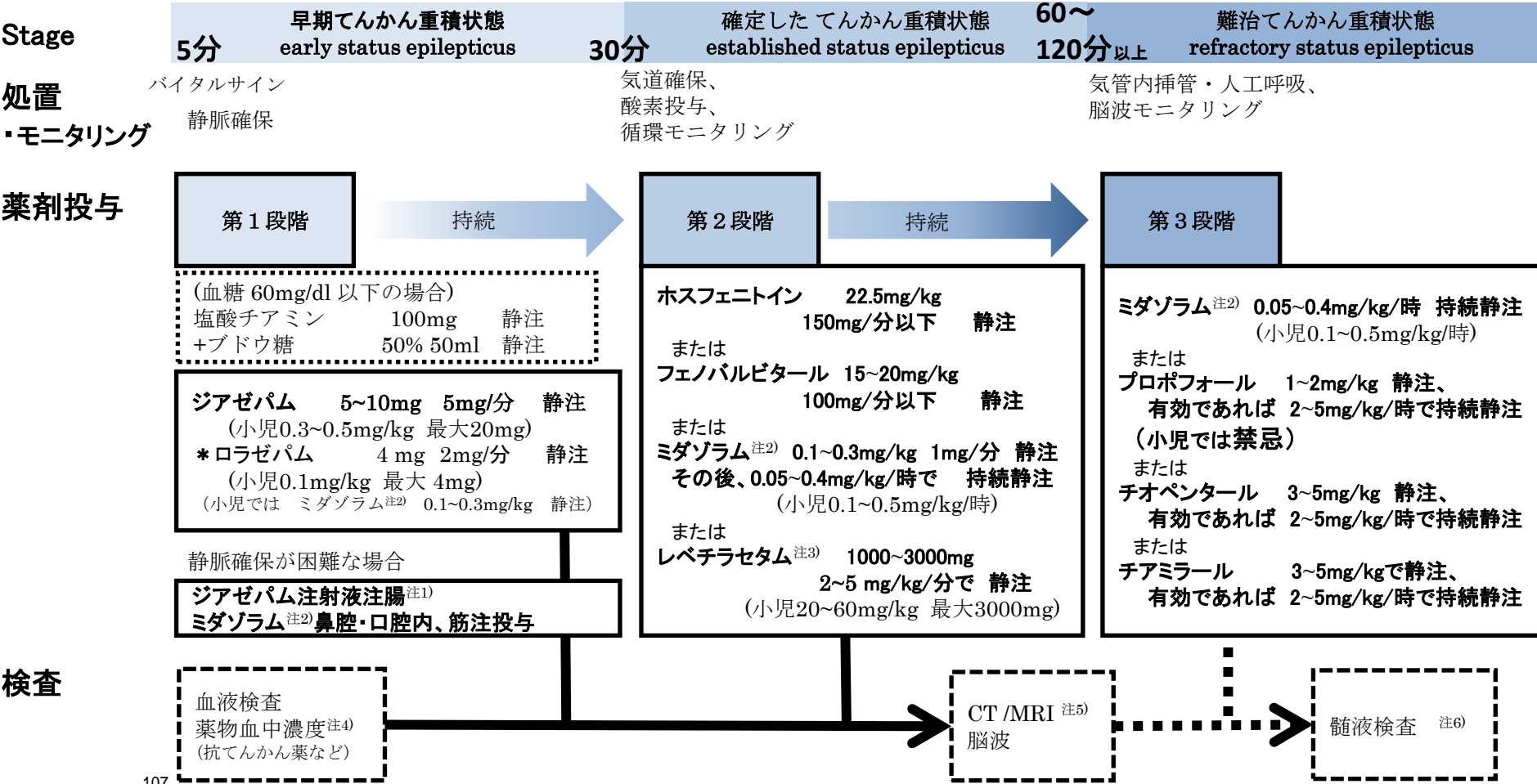


図1

図1 てんかん重積状態の治療フローチャート（文献1～5）より作成）

注1）ジアゼパム注射液注腸の用量は10～30mg（小児では0.2～0.5mg/kg）（保険適用外）。

注2）ミダゾラムを鼻腔・口腔内、筋注投与する場合は0.5%注射液を10mg（小児では0.3mg/kg）使用する（保険適用外）。静注・持続静注する場合は0.1%注射剤が保険適用である。ミダゾラム0.1%注射剤の添付文書での投与量は、静脈投与0.15mg/kg、持続投与0.1～0.4mg/kg/時となっている。全身麻酔療法では適宜増減する。

注3）てんかん重積状態には保険適用外である。

注4）てんかん治療中であれば服用中の抗てんかん薬血中濃度を確認する。また、けいれん誘発性薬物（テオフィリンなど）の過量が疑われる場合は可能であれば血中濃度を確認する。

注5）必要に応じて頭部MRIまたはCTを行い原因を検索する。必要があれば急性症候性発作に準じて治療を開始する。心因性発作の鑑別や治療効果の判定のために持続脳波モニタリングができれば理想的であるが、困難であっても、治療後にてんかん重積状態が終息しているか脳波で確認することが望ましい。

注6）髄膜炎・脳炎などが疑われる症例は髄液検査を行う。髄液一般、培養、顕鏡などの他に、後に抗神経抗体などの検索ができるように一部を冷凍保存することが望ましい。

*：ロラゼパム静注剤は、2017年1月現在、わが国では未発売である。

CQ8-2-①静脈がまだ確保できない場合の治療はどうか

要約

ジアゼパム注射液の注腸が有効である。小児の場合、ミダゾラム注射液の鼻腔・口腔内投与、筋注が有効である（保険適用外）。

解説

小規模・オープン前向き試験¹⁾と小規模・後ろ向き比較試験²⁾によると、ジアゼパム注射液の注腸は有効である。呼吸抑制などの副作用も起きにくく、静注に比べて、安全である。

ジアゼパムを注腸した場合、多くは10分以内に効果をあらわす^{1,2)}。ただし、てんかん重積状態に有効なのは、坐薬ではなく、注腸製剤としてのゲル、あるいは注射液を代用して使用した場合である（ゲルはわが国で未発売である）。ジアゼパム坐薬は即効性がなく、目のけいれんの抑制には無効のことが多い³⁾。

また、ジアゼパムの筋肉注射は、効果発現が遅く、ばらつきが大きいので、勧められない¹⁾。

ミダゾラム 10mg (小児 0.3mg/kg) 0.5%注射液の使用が有効である(0.1%注射液と異なるので注意が必要)。小児および若年者の 774 例のメタ解析によると、非静脈投与のミダゾラムがジアゼパム静注より有効であった。628 例の解析ではミダゾラムの口腔内投与はジアゼパムの注腸より有効であった⁴⁾。また、無作為二重盲検試験の 893 例では、ミダゾラムの筋注(73.4%)はロラゼパムの静注(63.4%)と同等の有効性であった⁵⁾。ロラゼパムの注腸・点鼻も有効な可能性がある⁶⁾（わが国では未発売）。

文献

- 1) Remy C, Jourdil N, Vilemain D, et al.: Intrarectal diazepam in epileptic adults. *Epilepsia*. 1992; 33: 353-358.
- 2) Dieckmann RA.: Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Annals of Emergency Medicine*. 1994; 23: 216-24.
- 3) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, et al.: Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. *Brain Dev*. 1986; 8: 53-59.
- 4) McMullan J, Sasson C, Pancioli A, et al.: Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010; 17: 575-82.
- 5) Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al.: NETT Investigators. ; Intramuscular

versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. N Engl J Med. 2012 ; 366: 591-600.

6) Appleton R, Macleod S, Martland T. : Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 16: CD001905.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索2008年9月9日)

Status Epilepticus/drug therapy” AND (first-line OR first choice)= 49件

(追加検索2015年6月26日)

((Anticonvulsants/therapeutic use[Majr]) AND Status Epilepticus/drug therapy[Majr])) OR ((Status Epilepticus/drug therapy[Majr]) AND ((first-line) OR first-choice))= 242件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ8-2-②てんかん重積状態の第一段階での治療薬はなにか

要約

第一段階での治療薬は、ベンゾジアゼピン系薬剤のジアゼパムないしロラゼパムの静注である。しかし、ロラゼパム静注製剤はわが国では未発売である。

解説

前向き無作為二重盲試験によると、ジアゼパム10mgの静注で76%の発作が抑制された¹⁾。ジアゼパムは筋注ではなく、静注する。ジアゼパムは、生理食塩水、ブドウ糖で混濁するので、希釈せずに使用する。無効ならば、5～10分後に追加できる。呼吸抑制に十分注意する。ジアゼパムを静注した場合、けいれん抑制効果の持続は20分といわれている²⁾。

小児273例の前向き無作為二重盲検試験ではジアゼパムとロラゼパムの有効性および副作用に差は認めなかった³⁾が、コクランレビューによる289例のメタ解析ではロラゼパムの方が無効率は低かった(ロラゼパム130例中32例、対ジアゼパム134例中51例、危険率0.64、95%CI0.45-0.9)⁴⁾。ロラゼパムはわが国では未発売である。

ジアゼパム静注の代わりにミダゾラム0.1%注射液を使用することも可能であり、小児では第一段階として使用されることが多い。

ベンゾジアゼピン系薬剤が無効であれば、第二段階の治療に移行する。

文献

- 1) Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al.: Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA. 1983; 249: 1452-1454.
- 2) Prasad K, Krishnan PR, Al-Room K, et al.: Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Br J Clin Pharmacol. 2007; 63: 640-647.
- 3) Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al.: Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. JAMA. 2014; 311: 1652-60.
- 4) Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, et al.: Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 9: CD003723.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索2008年9月9日)

Status Epilepticus/drug therapy” AND (first-line OR first choice)= 49件

(追加検索2015年6月26日)

((Anticonvulsants/therapeutic use[Majr]) AND Status Epilepticus/drug therapy[Majr])) OR ((Status Epilepticus/drug therapy[Majr]) AND ((first-line) OR first-choice))= 242件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ8-2-③てんかん重積状態におけるホスフェニトイン静注の効果はどうか

要約

ホスフェニトインまたはフェニトインは第二段階の治療薬として有効である。

解説

従来フェニトインが使用されてきたが、フェニトインの副作用を軽減する目的でホスフェニトインが開発された。従ってホスフェニトインは臨床場面では使用しやすい。

フェニトインは緩徐に静注する必要があるが、ホスフェニトインはより短時間で投与可能であり、早期に有効血中濃度に到達する。また、フェニトインは強アルカリ性で血管痛・血管障害・漏出による組織壊死を起こすが、ホスフェニトインはほぼ中性であり、これらの副作用は稀である¹⁾。

ホスフェニトインの有効率は44～97%と報告されており、救急患者256例のフェニトインとの無作為試験で有効性の差は無かった¹⁾。

フェニトインは欠神発作てんかん重積状態・ミオクロニー発作てんかん重積状態以外の、多くのてんかん重積状態に有効である²⁾。8研究294例のメタ解析でのフェニトインの有効率は50.2% (95%CI:43.2～66.1%) であった³⁾。フェニトインは^{4,5)}、効果発現まで約20分を要するため、即効性のジアゼパムの直後にフェニトインを静注する。

ただし、フェニトインを使用する場合は以下の事に注意が必要である。フェニトイン静注液は比較的大きな血管に希釈せずに投与する。心循環系障害（主に低血圧、不整脈）による心不全を起こしやすいため、血圧・脈拍・心電図をモニターしながら、緩徐に投与する。また、血管痛、血管障害によるパープル・グローブ症候群が5.9%発生し¹⁾、血管外漏出により壊死を起こす。特に小児においては十分に注意を払う必要がある。

文献

1) Thomson A. : Fosphenytoin for the treatment of status epilepticus: an evidence-based assessment of its clinical and economic outcomes. *Core Evid.* 2005; 1: 65-75.

2) Shorvon S, Waker M. : Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46: 73-79.

3) Yasiry Z, Shorvon SD. : The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure.* 2014; 23: 167-174.

4) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. : A comparison of four treatments for generalized

convulsive status Epilepticus. N Engl J Med. 1998; 17: 792-798.

5) Lowenstein DH. : The management of refractory status epilepticus: An update. Epilepsia. 2006; 47(Suppl1): 35-40.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 21 日)

Status Epilepticus AND (“Diazepam” OR “Phenytoin” OR “Midazolam” OR “Propofol”) = 357 件

(追加検索 2015 年 6 月 26 日)

(“Status Epilepticus”[Mesh]) AND “Phenytoin/therapeutic use”[Mesh] = 56 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ8-2-④てんかん重積状態におけるフェノバルビタール静注の効果はどうか

要約

フェノバルビタールの静注は第二段階の治療薬として有効である。

解説

ジアゼパムとフェニトインの組み合わせとフェノバルビタールとの前向き無作為比較オープン試験では、後者の方が、けいれんの持続時間、効果発現時間（平均 5.5 分）のすべてにおいて若干勝っており、副作用には差がなかった¹⁾。別の二重盲比較試験では両群の発作抑制に有意差はなかった²⁾。メタ解析では 2 研究 43 発作の有効性は 73.6%（95% CI: 58.3~84.8%）であった³⁾。ジアゼパム静注の後フェノバルビタールを静注する⁴⁾、あるいは、ジアゼパムとフェニトインの組み合わせで発作が抑制できないとき、フェノバルビタールを使う⁵⁾。ジアゼパムの後にフェノバルビタールを使う場合、呼吸抑制の頻度が高くなる。

文献

- 1) Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, et al.: Treatment of status epilepticus, a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus Phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology*. 1988; 38: 202-207.
- 2) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al.: A comparison of four treatments for generalized convulsive status Epilepticus. *N Engl J Med*. 1998; 17: 792-798.
- 3) Yasiry Z, Shorvon SD.: The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*. 2014; 23(3): 167-174.
- 4) Scottish intercollegiate guidelines network: Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. April 2003.
- 5) Working group on status epilepticus: Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA*. 1993; 270: 854-859.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 9 月 21 日）

Status Epilepticus AND (“Diazepam” OR “Phenytoin” OR “Midazolam” OR “Propofol”) = 357 件

(追加検索 2015 年 6 月 26 日)

("Status Epilepticus"[Mesh]) AND "Phenobarbital/therapeutic use"[Mesh] = 18

件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ8-2-⑤てんかん重積状態におけるミダゾラムの効果はどうか

要約

ミダゾラムは第一段階、第二段階の治療薬、あるいは全身麻酔薬として有効である。

解説

ミダゾラムはてんかん重積状態に、第一段階、第二段階の治療薬、あるいは全身麻酔薬として使用できる¹⁻²⁾。ミダゾラムはベンゾジアゼピン系薬剤で、即効性があり、抗けいれん作用も強力である。静脈確保ができない場合、ミダゾラムの鼻腔・口腔内あるいは筋注投与が可能である³⁾。ジアゼパムの静注に代わり、ミダゾラムの静注ないし持続点滴という選択肢がある¹⁾。ミダゾラムは点滴静注が可能で、呼吸抑制や循環障害も起こしにくい。また、半減期が短いため、無効の場合は時間を浪費することなく、他の薬剤（バルビツール系薬剤などによる全身麻酔）に切り替えることができる。

コクランレビューによるメタ解析ではミダゾラム静注とジアゼパム静注との比較で有効性および副作用に有意差は無かった⁴⁾。わが国の小児領域では、てんかん重積状態の第一段階の治療薬として使用されることもある⁵⁾。また、非けいれん性てんかん重積状態で、ジアゼパムやフェニトインの無効例にも、有効性が報告されている⁶⁾。

文献

- 1) Singhi S, Murthy A, Singhi P, et al.: Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory SE. *J Child Neurol.* 2002; 17: 106-110.
- 2) Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al.: Treatment of refractory SE with pentobarbital, propofol, or midazolam: systematic review. *Epilepsia.* 2002; 43: 146-153.
- 3) McMullan J, Sasson C, Pancioli A, et al.: Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2010 Jun;17(6):575-82
- 4) Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, et al.: Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 9: CD003723.
- 5) 大澤真木子: けいれん重積の治療. *脳と発達* 2007; 39: 185-192.
- 6) Craassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al.: Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology.* 2001; 57: 1036-1042.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 21 日)

Status Epilepticus AND (“Diazepam” OR “Phenytoin” OR “Midazolam” OR
“Propofol”) = 357 件

(追加検索 2015 年 6 月 26 日)

(“Status Epilepticus”[Mesh]) AND “Midazolam/therapeutic use”[Mesh]= 41 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ8-2-⑥てんかん重積状態におけるレベチラセタム静注の効果はどうか

要約

レベチラセタムの静注は第二段階の治療薬として有効である。しかし、わが国では保険適用外である。

解説

レベチラセタムは他の抗てんかん薬と異なる作用機序を持つ薬剤である¹⁾。即効性があり、呼吸抑制や循環動態に対する副作用が少なく^{1,4,5)}、また薬剤相互作用も少ない¹⁾。

フェニトイン静注²⁾およびロラゼパム静注³⁾との比較研究では同等の有効性であると報告されている。系統的レビューによると、後ろ向き7研究141例の有効率は52~94%、前向き3研究100例の有効率は44~75%であり⁴⁾、8研究204例のメタ解析での有効率は68.5%であった⁵⁾。

文献

- 1) Deshpande LS, Delorenzo RJ.: Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol.* 2014; 5:11.1-5.
- 2) Alvarez V, Januel JM, Burnand B, et al.: Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia.* 2011; 52: 1292-1296.
- 3) Misra UK, Kalita J, Maurya PK.: Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol.* 2012; 259: 645-648.
- 4) Zelano J, Kumlien E.: Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. *Seizure.* 2012; 21: 233-236.
- 5) Yasiry Z, Shorvon SD.: The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure.* 2014; 23: 167-174.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2015 年 12 月 14 日)

("Status Epilepticus"[Mesh]) AND "levetiracetam/therapeutic use"[Mesh]= 193

件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ8-3 難治てんかん重積状態における全身麻酔療法の効果はどうか

要約

難治てんかん重積状態には出来るだけ早く全身麻酔療法を行う。全身麻酔には、ミダゾラム、プロポフォール、チオペンタール、チアミラールが使用できる。

解説

難治てんかん重積状態とは、第一段階（ジアゼパムなど）および第二段階治療薬（ホスフェニトインなど）で抑制されないてんかん重積状態と定義される。

てんかん重積状態のうち、31～43%が難治になると報告されている¹⁾。第一段階および第二段階治療薬で発作が抑制されない場合、早急に全身麻酔療法を施す必要がある。けいれん性てんかん重積状態が30分以上続くと、脳に不可逆的な変化が起きると報告されていることから、約30分で全身麻酔に移るのが理論的である。しかし、このタイミングだけでなく、どの全身麻酔薬を、どの程度の麻酔の深度で、どれくらいの長さ使用するか、についてのエビデンスの高い報告はなく、明確な基準はない²⁾。

全身麻酔には、ミダゾラム（8-2）-⑤参照）、プロポフォール、バルビツール系薬剤が使われている。

プロポフォールは、抗てんかん作用は強く、多くの患者に有効である。しかも即効性で半減期も短いので、他の麻酔薬に切り替えるときにも、時間の無駄がない。致死的な副作用が報告されているが、5mg/kg/時を超えず⁵⁾、48時間以内に終了するならば²⁾、その可能性は低い。しかし小児については禁忌である。

バルビツール系薬剤には、チオペンタール、チアミラールがある。チオペンタール³⁾は、効果発現は速いが、中止した後の覚醒に時間を要す。また麻酔中の副作用（低血圧、感染症など）の頻度が高い。チアミラールについてはチオペンタールに準じる。

けいれん発作を抑制するという意味では、チオペンタールがプロポフォールやミダゾラムに勝っているが、これらの麻酔薬と疾患予後との関係はみられなかった³⁾。コクランレビューのメタ解析では、1研究24例の単盲検試験のみで、チオペンタールとプロポフォールの有効性の差は明確ではなかった⁴⁾。

文献

1) Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. : Refractory status epilepticus: Effect of treatment aggressiveness on prognosis. Arch Neurol. 2005; 62: 1698-1702.

2) Rossetti AO. : Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status

epilepticus? *Epilepsia*. 2007; 48: 52-55.

3) Parviainen I, Kalviainen R, Ruokonen E. : Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: pros and cons. *Neurol Res*. 2007; 29: 667-671.

4) Prabhakar H, Kalaivani M. : Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 6: CD009202.

5) van Gestel JPJ, van Oud-Alblas B, Malingre M, et al. : Propofol and thiopental for refractory SE in children. *Neurology*. 2005; 65: 591-592.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 9 日)

Status Epilepticus AND (general anesthesia)= 48 件

(追加検索 2015 年 6 月 26 日)

(“Status Epilepticus”[Mesh]) AND (“Anesthesia, General”[Mesh]) OR “general anesthesia” [TIAB]) = 9 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ8-4 てんかん重積状態における脳波モニターの意義はあるか

要約

てんかん重積状態で脳波モニターは有用である。

解説

てんかん重積状態が疑われる場合は、治療と平行して、脳波を記録する。脳波検査は、1) 心因性非てんかん発作 (psychogenic nonepileptic seizure; PNES) などの非てんかん発作との鑑別、2) 全般発作と部分発作の鑑別、3) 非けいれん性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus; NCSE) の診断、4) 脳機能の判断、5) 予後の推定、に有用である。

PNES は詐病とは違い、失禁、自傷だけでなく、どんな症状でも起こし得て、人工呼吸器を装着した例も経験する^{1,2)}。確定診断のために発作中ないし直後の脳波記録が有用である。PNES が疑われる場合、治療と並行して可能な限り脳波を記録する (第 14 章参照)。

治療判定のためには、臨床的な発作だけではなく、脳波上のてんかん放電の消失を確認する。見た目には発作が抑制されるが、麻酔を中止した後には 48% が subtle convulsion (微細なけいれん) や脳波上のみの electrical status (てんかん放電重積) に移行していたとの報告がある³⁾。

全身麻酔にて、麻酔深度を深くし、脳波で平坦脳波 (flat EEG)^{3,4)} や群発・抑圧交代 (burst-suppression)⁵⁾ を維持した方がてんかん重積状態の予後がよいとする報告は多い。

持続脳波モニタリングは NCSE の診断^{6,7)} に有用で、6 時間以上の記録により、NCSE の 82% が検出可能であった⁸⁾ (保険適用外)。また、後頭部優位の背景波が臨床的予後に関連しているとの報告がある⁹⁾。

文献

- 1) Meierkord H, Will B, Fish D, et al.: The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology*. 1991; 41: 1643-1646.
- 2) Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al.: Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology*. 2006; 66: 1727-1729.
- 3) DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR.: Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998; 39: 833-840.
- 4) Krishnamurthy KB, Drislane FW.: Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1999; 40: 759-762.
- 5) Shorvon S, Baulac M, Cross H, et al.: The drug treatment of status epilepticus in Europe:

Consensus document from a workshop at the first London Colloquium on status epilepticus. *Epilepsia*. 2008; 49: 1277-1285.

6) Claassen J, Taccone FS, Horn P, et al.: Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 1337-1351.

7) Sutter R, Kaplan PW.: Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia*. 2012; 53 (Suppl 3):1-51.

8) Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al.: Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004; 62: 1743-1748.

9) Alvarez V, Drislane FW, Westover MB, et al.: Characteristics and role in outcome prediction of continuous EEG after status epilepticus: A prospective observational cohort. *Epilepsia*. 2015; 56: 933-941.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 9 月 7 日)

Status Epilepticus AND “Electroencephalography” = 178 件

(追加検索 2015 年 6 月 29 日)

((Status Epilepticus[majr]) AND “Electroencephalography”[Mesh]) AND (“Monitoring, Physiologic”[Mesh]) OR monitor*) = 89 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

第9章 てんかん外科治療

CQ9-1 外科治療が有効なてんかん(症候群)にはどんなものがあるか

要約

外科治療可能なてんかんとして次の5つのてんかん(症候群)がある。(1)内側側頭葉てんかん、(2)器質病変が検出された部分てんかん、(3)器質病変を認めない部分てんかん、(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。

解説

てんかん原性脳領域が検査で診断可能であり、かつその領域を切除しても後遺症がないか受容可能な範囲の後遺症が考えられる場合は、外科的切除の対象となる。外科治療可能なてんかん(Surgically remediable syndromes)として上記5つのてんかん症候群がある¹⁾。(1)内側側頭葉てんかん(MTLE)、特に海馬硬化症(hippocampal sclerosis, HS)を有するMTLE-HSは独立した症候群として最も良い外科治療の適応と考えられ、有意な発作消失が見込まれる^{2, 3, 4)}。(2)部分てんかんにおいて病変が画像検査で認められ、病変が切除可能な場合はてんかん治療としての手術を考慮する。視床下部過誤腫による笑い発作は熱凝固手術が有効である。(3)MRIで病変が診断できない場合でも、脳波および機能画像でてんかん原性領域が診断できる場合は手術治療の対象となることがある。(4)片側半球の広範な病変による部分てんかんが含まれるが、乳幼児期に発症して薬剤抵抗性で精神運動発達の停滞や退行が惹起されることから、早期の外科治療が推奨されている⁵⁾。(5)脱力発作には脳梁離断術が有効である。

文献

1) Engel JJr, Cascino GD, Shields WD: Surgically remediable syndromes. In *Epilepsy: A Comprehensive Textbook 2nd edition* ed by Engel JJr, Pedley TA, Wolters Kluwer/Lippencott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp1761-1769

2) Wieser HG: ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714

3) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al: 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* 2001; 345: 311-318

4) Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S: Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-98.

5)González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, et al: Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 2005; 46: 1518-1525

6)Kameyama S, Shirozu H, Masuda H, et al.: MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas. *J Neurosurg.* 2016 May;124(5)

CQ9-2 薬剤抵抗性側頭葉てんかんに対して側頭葉切除術は有効か

要約

薬剤抵抗性側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術の有効性と安全性は確立されており、日常生活の支障となる複雑部分発作がある場合には考慮されるべき治療法である。MRI で限局性の側頭葉病変を認める場合には特に有効性が高い。

解説

側頭葉てんかんに対する手術治療の成績は1990年代から世界の主要なてんかんセンターのデータが集積し¹、2001年には薬剤治療に対する優位性が無作為化比較試験で示された²。2003年には、米国神経学会・米国てんかん学会・米国脳神経外科学会が「二次性全般化発作の有無にかかわらず、日常生活の支障となる複雑部分発作があり、適切な抗てんかん薬が無効な場合、てんかん外科専門施設への紹介が考慮されるべきである」との治療指針を発表した³。

手術により日常生活の支障となる発作が消失する患者は、側頭葉に関連する限局性 MRI 病変が存在すれば 60～80%、存在しなければ約 50%である⁴。てんかんに関連する限局性病変とは、海馬硬化症のほか、ganglioglioma、dysembryoplastic neuroepithelial tumor、diffuse astrocytoma などの良性腫瘍、海綿状血管奇形、大脳皮質形成異常などを言う。

術後の合併症には、言語障害、記憶障害、片麻痺、視野障害などがありうるが、その発生率は低い⁵。側頭葉内側切除に伴う記憶障害は、言語優位側で海馬萎縮がない場合はさまざまな程度で言語性記憶力の低下が発生しうるが、海馬萎縮があり術前記憶力が平均以下の場合には術後も不変である³。

薬剤抵抗性側頭葉てんかんに対する側頭葉切除術は高い有効性と安全性が示され、確立した治療法となったが、診断から外科治療まで平均10年以上を要している。これを問題視した米国のてんかん学者らは無作為化比較試験を行い、適切な抗てんかん薬2剤が無効だった場合、年余を待たずに早期に外科治療を行うことを推奨した⁶。

外科治療と内科治療の比較は、盲検化が不可能で評価バイアスが避けられないため、エビデンスの確実性は低くなるという本質的限界を内包する(システマティックレビューの項参照)。また、外科治療が明らかに有効と信じられている場合、無作為化には倫理的問題が付きまとい、さらに被検者が集まりにくく試験の成立が困難である。実際、Engelらの無作為化試験は早期に打ち切られている⁶。特に長期成績に関する比較試験の実施は困難で比較試験は存在しない。シリーズ報告では、術後の発作再発率は年間数%であり、10年後の発作消失率は約50%である⁷。

術式については、古典的な標準的前側頭葉切除の他、さまざまな側頭葉内側へのアプローチ法が提唱されてきた。選択的海馬扁桃体切除術と前側頭葉切除術では、後者の方が発作転帰は良好である^{8,9}。術後認知機能における選択的切除の優位性はこれまでのところ示されていない。他にも海馬多切術、Laser ablation、海馬の電気刺激療法など術後記憶力障害の高リスク患者に対する新たな治療法が提唱されており、評価が待たれる。

文献

- 1) McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. : Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001;42:1288-1307.
- 2) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. : A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *The New England journal of medicine* 2001;345:311-318.
- 3) Engel J, Jr., Wiebe S, French J, et al. : Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003;60:538-547.
- 4) Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. : Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research* 2010;89:310-318.
- 5) Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, et al. : Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia* 2013;54:840-847.
- 6) Engel J, Jr., McDermott MP, Wiebe S, et al. : Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012;307:922-930.
- 7) de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. : The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet* 2011;378:1388-1395.
- 8) Hu WH, Zhang C, Zhang K, et al. : Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: a meta-analysis of comparative studies. *Journal of neurosurgery* 2013;119:1089-1097.
- 9) Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, et al. : Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2013;80:1669-1676.

CQ9-2：薬剤抵抗性側頭葉てんかんにおいて側頭葉切除術を薬物療法に加えておこなうべきか？

推奨：薬剤抵抗性側頭葉てんかんにおいて側頭葉切除術を薬物療法に加えておこなうことを提案する

(GRADE 2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)

●付帯事項：GRADE では、エビデンスの確実性が「非常に低」である場合、原則として「強い推奨」とすることはできない。側頭葉切除術は期待される効果が大きく、重篤な有害事象の頻度も低いことから、パネル会議ではほぼ全員が「強い推奨」とする意見であったが、GRADE システムによる制約のため「弱い推奨」とした。

1. 背景, この問題の優先度

薬剤抵抗性てんかんでは、新たに薬剤を追加しても効果は限定的である。側頭葉切除術は、侵襲的ではあるが、発作の消失が期待できる治療である。

2. 解説

エビデンスの要約

薬剤抵抗性てんかんを対象として側頭葉切除術の有効性を検討したランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) は、2 件 (計 118 人)^{1, 2}あった。

発作の消失に関して、相対リスク 20.57 (95%信頼区間 4.24~99.85), NNT (Number needed to treat) の略で、1 人のアウトカムを達成するために何名が治療を受ける必要があるかという指標)⁴と、側頭葉切除術群が有意に優れていた。2 件の RCT とも、抗てんかん薬の減薬には言及されていなかった。死亡は両群で差はなかった。

手術合併症は、相対リスク 12.33 (95%信頼区間 1.67 to 90.89) と側頭葉切除術群で多かった。死亡、記憶障害、精神症状は両群で有意差はなかった。生活の質 (quality of life; QOL) の改善は、側頭葉切除術群で優れていた。

3. パネル会議

3-1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？

介入のマスクングが不可能であったため、集まった研究のバイアスのリスクは全体的に高く、死亡に関しては not serious としたが、それ以外のアウトカムについては 1 段階グレードダウンし serious とした。結果の非一貫性と非直接性には問題なく not serious とした。不精確さ

はいずれの検討においても信頼区間が臨床判断閾値をまたぐものが多く、1段階もしくは2段階グレードダウンした。出版バイアスは研究数が少なく判断できなかった。このため、各アウトカムのエビデンスの確実性は、発作の消失、死亡、手術合併症、QOLの改善が「低」、記憶障害、精神症状が「非常に低」であり、全体的なエビデンスの確実性は、「D（非常に低）」だった。
※手術療法は、対照群の盲検化が困難であるため、一般的にエビデンスの確実性は低くなる。

3-2. 利益と害のバランスはどうか？

側頭葉切除術により発作の消失が期待できる。RCTでは示されていないが、それに伴い抗てんかん薬が減薬できる可能性がある。重篤な有害事象の頻度は低く、側頭葉切除術によって得られる害は利益と比較すると小さいと考えられる。

3-3. 患者の価値観や好みはどうか？

侵襲的である手術療法に抵抗がある患者はいるかもしれないが、発作の消失というそれを上回る効果が期待できるため、おそらく価値に重要な不確実性や多様性はない。

3-4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

顕微鏡使用によるてんかん手術（側頭葉切除術を含む）の保険点数は131630点（2016年12月25日現在）である。手術は全身麻酔であり、また脳神経外科医が必要である。

しかし、抗てんかん薬の減薬、発作減少に伴う入院の減少、より積極的な社会活動が可能になることなどを通じ、長期的には節約につながると予想される。このため、コストに関しては無視できる程度と考えられる。

3-5. 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、側頭葉切除術は発作消失を期待できる治療法であり、総合的には手術に関するコストは無視できる程度とされた。有害事象のリスクを考慮しても、おこなうことが支持される。

パネル会議では推奨度を「強い推奨」とする意見が強かった。しかし、GRADEではエビデンスの確実性が「非常に低」である場合、原則として「強い推奨」とすることはできない。そのため、最終的に「弱い推奨」とした。

4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本邦では、日本てんかん学会から2008年に「てんかん外科の適応に関するガイドライン」³,

2010年に「内側側頭葉てんかんの診断と手術適応に関するガイドライン」⁴が公表されている。

「てんかん外科の適応に関する指針」では、「内側側頭葉てんかんと限局した器質病変による症例、あるいは一側半球の広範な病変による症例では、手術成績が優れているので、早期から外科治療を視野に入れて診療し、手術のタイミングを逃さないこと」とし、適切なタイミングでの内側側頭葉てんかんへの手術療法を推奨している。「内側側頭葉てんかんの診断と手術適応に関するガイドライン」でも、「患者の選択はてんかん外科の治療適応ガイドラインに準ずるものとする」とし、それを踏襲している。

海外では、2003年に米国神経学会、米国てんかん学会、米国脳神経外科学会の小委員会から診療指針⁵が公表されている。そこでは「薬物抵抗性てんかんでは、てんかん手術の専門施設に紹介することを考慮すべき」とし、「患者が側頭葉前内側切除術の基準を満たし、手術のリスクと利益を受け入れる場合、薬物療法の継続ではなく、手術が勧められるべきである」としている。

5. 治療のモニタリングと評価

周術期の治療のモニタリング、評価は脳神経外科医がおこなうのが一般的である。その時期を過ぎた後は必ずしも脳神経外科医がおこなう必要はないが、患者に対するフォロー、支援は必要である。

6. 今後の研究の可能性

記憶温存、低侵襲の術式の開発について研究の余地がある。また、2件のRCTの観察期間はそれぞれ1年間¹、2年間²であり、より長期間での手術成績、有害事象についてのデータも関心が集まる場所である。

7. 本CQで対象としたRCT論文

Wiebe 2001¹, Engel 2012²

資料一覧 後出

資料 CQ9-1-01 フローダイアグラムと文献検索式

資料 CQ9-1-02 Risk of bias サマリー

資料 CQ9-1-03 Risk of bias グラフ

資料 CQ9-1-04 Forest plot

資料 CQ9-1-05 Summary of findings (SoF) テーブル

参考文献

1. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8 PMID 11484687
2. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:922-30
3. 三原忠紘, 藤原 建樹, 池田昭夫ら (日本てんかん学会ガイドライン作成委員会). てんかん外科の適応に関する指針. *てんかん研究* 2008;26:114-8
4. 渡辺英寿, 藤原建樹, 池田昭夫ら (日本てんかん学会ガイドライン作成委員会). 内側側頭葉てんかんの診断と手術適応に関するガイドライン. *てんかん研究* 2006;27:412-416.
5. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003;60:538-47 PMID 12601090

CQ9-3 術前検査における慢性頭蓋内脳波（長期継続頭蓋内脳波検査）の適応はなにか

要約

てんかん外科術前検査としての慢性頭蓋内脳波の適応については明確な基準は存在しない。下記のコンセンサスが存在するが、他の術前検査の進歩と普及によって変化する可能性がある。

解説

慢性頭蓋内脳波記録の適応については明確な基準が存在しないが、50年以上前からてんかん焦点や切除範囲決定のためのゴールドスタンダードとされてきた¹。

今日におけるコンセンサスは、(1)MRI で限局性病変を欠くが、発作症候やその他の非侵襲的検査（PET や MEG など）によって部分てんかんと診断された場合、(2)MRI で限局性病変を有するが、その他の非侵襲的検査による焦点と一致しない場合や非侵襲的検査で複数の焦点が示唆された場合、(3)MRI での限局性病変の有無にかかわらず、機能領域近傍の焦点に対して、高解像度の焦点局在診断や脳機能マッピングが必要な場合、などである^{1, 2}。

一側の海馬硬化症に伴う内側側頭葉てんかんや新皮質の限局性病変に伴う部分てんかんで非侵襲的検査の結果が一致する場合には、慢性頭蓋内脳波を省略することが多い。また、広範囲の定型的切除術（大脳半球離断術を含む）では省略することが多い（特に小児）。さらに全般発作に対する脳梁離断術の術前には通常行わない。

頭蓋内電極には、脳表に留置する硬膜下電極と脳に刺入する脳深部電極がある。前者は開頭により、後者は定位的手法により電極を留置する。両者の優劣は定まっておらず、必要に応じて両者の併用も行われる³。

必要な電極留置期間も定まっていないが、通常1～4週間とする施設が多い。十分な検査には通常2週間以上を要するが留置期間が長くなれば創部または頭蓋内感染の発生率が増加すると考えられている。慢性頭蓋内脳波の合併症は感染、髄液漏、局所神経症候などで、その発生率は8.3%（3ヶ月以内に治癒するものが7.7%、それ以上遷延するものは0.6%）である⁴。

頭蓋内脳波の解析には従来の視認法に加えて、より広い周波数帯域を対象に信号処理を加える解析法がある。脳機能マッピングにも古典的な電気刺激法に加えて、課題負荷時の高周波活動賦活領域で同定する方法がある。しかしこれらの新しい解析法の優位性は確立されていない^{5, 6}。

文献

1) Nair DR, Burgess R, McIntyre CC, et al.: Chronic subdural electrodes in the management

- of epilepsy. Clin Neurophysiol 2008;119:11-28.
- 2)Wetjen NM, Marsh WR, Meyer FB, et al. : Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy. J Neurosurg 2009;110:1147-1152.
- 3)Taussig D, Montavont A, Isnard J. : Invasive EEG explorations. Neurophysiol Clin 2015;45:113-119.
- 4)Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, et al. : Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. Epilepsia 2013;54:840-847.
- 5)Gloss D, Nolan SJ, Staba R. : The role of high-frequency oscillations in epilepsy surgery planning. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD010235.
- 6)Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. : Epilepsy surgery in children and adults. Lancet Neurol 2014;13:1114-1126.

CQ9-4 外科治療検討のタイミングはどのように決めるか

要約

適切に選択された2種類以上の抗てんかん薬で単独あるいは併用療法が行われても、発作が継続した一定期間抑制されないてんかんを薬剤治療抵抗性てんかんと分類し、外科治療適応を検討する。継続した一定期間とは、1年以上（もしくは治療前の発作間隔の3倍以上の期間）とされている。小児ではさらに早期の手術が考慮されるべきである。

解説

国際抗てんかん連盟¹⁾は薬剤抵抗性てんかんの定義を「適切に選択された2種類以上の抗てんかん薬で単独あるいは併用療法が行われても継続した一定期間発作寛解が得られない場合」としている。継続した一定期間発作寛解とは、1年以上（もしくは治療前の発作間隔の3倍以上の期間）発作が再発しない場合である。成人では、薬剤治療抵抗性と判断されたら速やかに外科治療を考慮する。小児では、機能的にも生命的にもより早期の手術が望まれ、国際抗てんかん連盟（ILAE）の脳外科委員会²⁾も早期の手術を勧めている。外科治療は発作消失だけでなく、QOLの改善もめざしている。知的障害や精神的障害は、外科適応の除外基準にならない。小児では、外科治療後に発作が消失すると精神運動発達が改善することが知られている（治療可能なてんかん性脳症 treatable epileptic encephalopathy³⁾）。

文献

- 1) Kwan, P, Arzimanoglou, A, Berg, AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077
- 2) Binnie CD, Polkey CE: International League Against Epilepsy. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-1349
- 3) Berkovic SF, Arzimanoglou A, Kuzniecky R, et al: Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2003; 44: 969-973

CQ9-5 小児の薬剤抵抗性てんかんにおいても外科治療は有効か

要約

小児の薬剤抵抗性てんかんに対する外科治療の有効性を支持するハイグレードエビデンスは存在しないが、広く行われており、国際的に専門家によって推奨されている。小児のてんかん症候群は多様であり、コントロール不良のてんかん発作は認知的および行動的発達に悪影響を及ぼすおそれがあるので、専門施設において適切なタイミングで術前評価を行う。

解説

小児の薬剤抵抗性てんかんに対する外科治療の転帰は、成人よりも良好であり、特に MRI や病理で病変が存在する場合には良好である¹。ただし、ハイグレードエビデンスは存在せず、国際抗てんかん連盟はコンセンサスによる推奨としている²。

小児のてんかん外科の特徴としては、多脳葉切除術や大脳半球切除術(大脳半球離断術を含む)が多いこと、病因として大脳皮質形成異常が多いことが挙げられる。限局性の大脳皮質形成異常では切除術による発作消失率が高い^{3, 4}。

小児のてんかん症候群は多様であり、コントロール不良のてんかん発作は認知的および行動的発達に悪影響を及ぼすおそれがあるので、専門施設において適切なタイミングで術前評価を行う³。手術による発作消失に伴い発達改善が得られる可能性があり、特に乳児の大脳半球切除後ではその報告が多い⁴。

なお、小児の限局性病変や大脳半球性病変に伴う重症てんかんでは、脳波が両側広汎なてんかん性異常を呈していても良好な転帰が得られる可能性が知られている。

文献

- 1) Tellez-Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al.: Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy research* 2010;89:310-318.
- 2) Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al.: Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006;47:952-959.
- 3) Ryvlin P, Cross JH, Rheims S.: Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol* 2014;13:1114-1126.
- 4) Spencer S, Huh L.: Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7:525-537.

要約

1. てんかん外科手術前に精神症状（不安、抑うつ、精神病など）の既往歴や家族歴がある例、術後に発作が残存する例などは、術後に精神症状が生じるリスクが高い。
2. てんかん外科手術後に精神症状が生じる可能性があることをあらかじめ説明しておく。
3. 術後、半年～1年程度は精神症状の早期発見・早期治療のため、注意深い経過観察が必要である。

解説

外科治療を受けるすべての人は精神医学的評価を受けることが望ましい¹⁾。精神疾患の既往は、精神医学的介入が可能な環境であれば、手術禁忌とはならない。術後に新たに不安、抑うつ、精神病などの精神症状が生じる頻度は、適応障害などの軽度の状態を含めると1.1～18.2%になる²⁾。術前の精神医学的合併症の悪化や再出現は術後1年までに多い。術後の定期的で綿密な精神医学的追跡が良好な転帰に結びつく。

てんかん外科手術後の不安、抑うつ、精神病などの精神症状発現のリスク要因は、術後の発作残存と術前の精神医学的家族歴・既往歴の存在である。側頭葉てんかん手術例でみると、術後新たにうつ病が発症する比率は4～18%で、術後3～12か月後に生じ、1～11か月間持続する。術後新たに不安障害が生じる比率は3～26%で、術後1か月目にピークを示す。術後新たに精神病が発症する比率は1.1%であり、精神病発病と術後発作抑制の程度や、切除半球の側方性は関連しない³⁾。

術後に発作が消失した発作予後良好例においては精神症状も良好な転帰を示すことが多いが、まれに適応障害が生じることがある。てんかんがなくなることによってそれまで猶予されていた様々の社会的な責務を担わねばならなくなったことへの反応であるといった仮説“burden of normality”が提唱されている⁴⁾。

治療は、通常精神症状の治療と基本的に同じであるが、術前に精神症状のリスクを説明していない症例においては、術後に精神科医が参入することに患者・家族の反発や抵抗が大きいので、術前から治療チームに精神科医が参加しておくことが望ましい。

文献

- 1) Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements

for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 52(11): 2133-2138, 2011

2)Macrodimitris S, Sherman EMS, Forde S. Psychiatric outcomes of epilepsy surgery: A systematic review. *Epilepsia*, 52(5):880-890, 2011

3)Cleary RA, Baxendale SA, Thompson PJ, et al. Predicting and preventing psychopathology following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 26: 322-334, 2013

4)Ferguson SM, Rayport M: The adjustment to living without epilepsy. *J Nerv Ment Dis* 140: 26-37, 1965

検索式・参考にした二次資料

検索式

epilepsy[majr] AND mental disorders[majr] AND therapy[sh] Filters: Clinical Trial;
Meta-Analysis; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Publication
PubMed=86