

難治てんかんの成因

—成人例を中心に—

川 崎 淳

要旨 国立療養所宇多野病院におけるてんかんデータベースの症例1,000例の解析を行った。てんかん大分類をみると症候性部分てんかんが最も多く全体の63%を占めていた。ついで潜因性/症候性全般てんかんの14%、特発性全般てんかんの12%となった。78%の症例は発作が持続しており、月単位以上の発作を有するものは全体の約半数であった。これらのうち227例について推定病因を解析した。多くの症例(67%)では推定病因は不明であった。推定病因としては中枢神経系の感染症が最も多く見られた(23例)。今後もてんかんのデータベースによる研究を推進していくことが重要と考えられた。

(キーワード: 成人難治てんかん, データバンク, 病因)

ETIOLOGY OF ADULT INTRACTABLE EPILEPSY

Jun KAWASAKI

Abstract We analyzed 1,000 cases from the epilepsy data bank at Utano National Hospital. 63% of the cases were classified as symptomatic partial epilepsy. Cryptogenic/symptomatic generalized epilepsy and idiopathic generalized epilepsy accounted for 12% and 14% respectively. 78% of the cases had recurrent seizures, and about 50% of the cases had a seizure frequency of one or more per month. We analyzed the etiology of about 227 cases among these. The majority of cases (67%) had no identified cause. In this study, the most frequently identified cause was infection of the central nervous system (n=23). It is important to promote studies utilizing the data bank of epilepsy.

(Key Words: adult intractable epilepsy, data bank, etiology)

日本全国では100万人のてんかん患者がいると考えられているが、そのうち2-3割は十分な治療を行っても、発作をコントロールすることができない「難治てんかん」である。これらの難治てんかんの治療が進まない要因の1つに、その成因が十分に解明されていないことが挙げられる。「てんかんデータベースを活用した難治てんかんの疫学・臨床研究」では、難治てんかんの成因解明に向け、初年度の研究テーマとして「基礎疾患」についてデータを集積・解析を目標とした。ここでいう基礎疾患とは、てんかんの器質的推定病因のみならず、染色体異常や遺伝子異常も含むものとした。

国立療養所宇多野病院(関西てんかんセンター)は成

人難治てんかんの症例が多く集積していることから、当院でのデータをもとに難治てんかんの成因についての考察を行った。

研究 方 法

今回の研究に用いたデータは、平成12年度から平成14年度の3年間に行われた「難治性てんかんデータベース作成およびその活用についての研究」¹⁾において、国立療養所宇多野病院で作成されたデータベースに基づいている。3年間に入力したデータに加え、基礎疾患の項目をさらに整備したうえで解析を行った。

国立病院機構 宇多野病院 (元: 国立療養所宇多野病院) National Hospital Organization Utano National Hospital 関西てんかんセンター 精神科

Address for reprints: Jun Kawasaki, Department of Psychiatry, Kansai Epilepsy Center, Utano National Hospital, 8 Narutaki Ondoyama-cho, Ukyo-ku, Kyoto, 616-8255 JAPAN

Received April 19, 2004

Accepted June 18, 2004

宇多野病院の症例の概要

成因の解析を行う前に、宇多野病院のデータバンクに登録された症例の概要を検討する。というのは、成因の解析については症例の背景が大きく影響すると考えられるからである。

登録された症例数は1,000例で、昭和58年12月1日より平成8年12月末までに当院を初診した症例のうち、入力時点で当院通院中の症例をすべて登録した。それ以後に受診した症例および過去に受診した症例は、時間と労力の問題で登録できていない。ちなみに昭和58年12月1日以降現在まで、当院に受診したてんかん患者は7,000例を超えており、このうち現在通院中の症例は1,800例程度と推測している。以下に登録された症例の概要を示す。

登録時の年齢は6-81歳で平均36.1歳であった。発症年齢は0-45歳で平均11.9歳。したがって罹病期間は平均24.2年で慢性期の症例が多いことを示している。

患者住所では京都府が全体の41.2%を占め最も多く、次いで大阪府の27.6%、兵庫県の17.2%、滋賀県の7.1%となった。上位4府県で93%を占める。その他では福井県、和歌山県、愛知県の順であった。当院の診療圏は京阪神を中心とした関西一円であることが確認された。

次にてんかん大分類をみると症候性部分てんかんが最も多く全体の63.4%を占めていた。ついで潜因性/症候性全般てんかんの13.8%、特発性全般てんかんの12.4%となった。特発性部分てんかんはわずかに0.4%であった。てんかん小分類を見ると、症候性部分てんかんのうち6割以上が側頭葉てんかんで、前頭葉てんかんが25%を占めた。また潜因性/症候性全般てんかんのうち6割以上がレンノックスーガスター症候群であった。すなわち難治てんかんが多いことがわかる。

発作頻度を検討すると発作が完全に消失しているものは全体の21.8%に過ぎず、78%の症例は発作が持続している。年単位以上の発作を持つものは全体の67%にのぼり、月単位以上の発作を有するものは全体の51.2%と約半数であった。さらに週単位以上の発作を持つものも全体の20.1%に見られた。日単位以上のものは全体の6.3%であった。てんかん発作が完全に消失するものは通常7-8割と言われていることから考えると当院には難治てんかんの症例が多く集積していると考えられる。

発達遅滞をとまなうものは38.6%に見られ、軽度が15.6%、中等度が12.3%、重度が10.6%であった。神経学的異常は6.4%に見られた。主なものは片麻痺であった。精神症状は26.8%に見られ、精神病症状が13.4%、

神経症症状が9.0%などであった。重複障害を持つものも少なからず認められる。てんかんでの入院歴は44%で、多くの症例で一度は入院を必要としたことがうかがえる。抗てんかん薬を服用中の患者のうち、単剤投与は41.3%に過ぎず、残り58.7%は多剤併用投与を必要としている。さらに3剤以上を投与中のものは28.4%、4剤以上も7.8%となっている。

以上より登録されたデータの検討から当院には難治性てんかんの症例が多く集積していることが確認された。

成 因 の 解 析

推定病因の項目に入力されている227例について解析した。その結果、出生前障害が15例、周生期障害が8例、出生後障害が52例、不明151例で何らかの病因があるものは75例(33%)であった。出生前障害15例の内訳は結節性硬化症8例、大脳形成異常3例、Sturge-Weber症候群1例、下垂体過誤腫1例などであった。周生期障害8例の内訳は、出生時仮死4例、痙攣1例、新生児黄疸1例、脳内出血1例などであった。出生後障害52例の内訳は、中枢神経系の感染症23例(脳炎18例、髄膜炎5例)、熱性痙攣重積8例、頭部外傷6例、脳血管障害5例(うちモヤモヤ病による脳梗塞2例)であった。

次に推定病因の有無と他の項目との関連を検討した。推定病因ありの症例の割合は、知能障害なしのものでは139例中33例(24%)であったが、知能障害ありのものでは78例中39例(50%)と多く見られていた。また特発性のてんかん症候群では見られず、症候性局在関連てんかんでは135例中63例(47%)に見られ、特に多葉性では10例の全てに障害が見られていた。潜因性/症候性全般てんかんでは34例中12例(35%)に推定病因が確認された。

このほか染色体異常としてring20が4例確認された。4例はいずれも欠伸発作重積と考えられる、長時間持続する発作を持っていた。発作はきわめて難治で、さまざまな抗てんかん薬投与にも関わらず、4例とも日に1回以上出現している。持続時間は30分から1時間である。知能障害は1例では見られず、他の3例では軽度知能障害が見られていた。

考 察

「難治てんかん」の定義は、八木によれば²⁾、発作型に適合した薬剤(適剤)の耐容可能な1日量(適量)を患者が規則的に服薬しても、治療者と患者が期待する発作抑制を得られないものである。今回当院で登録された

1,000症例のうち78%が発作持続しており、これらは難治てんかんの定義に当てはまる症例である。年齢も平均36歳であることから、多くの症例が成人であり、今回取り上げた症例の多くが成人難治てんかんと考えられる。これらの推定病因が判明した症例は全体の33%と、今までの多くの研究とほぼ同じであった^{3) 4)}。今回の症例が難治てんかんを中心に行っていることを考えると、意外に不明のものが多く見られたが、今後解析を進める中で病因が特定される症例が増加する可能性があると思われた。推定病因が明らかな症例については、出生後障害が多く、とくに脳炎・髄膜炎、熱性痙攣重積が目立つ。今までの研究と比較すると、感染症が多く、脳血管障害、外傷、出生前障害が少ない。脳炎・髄膜炎の後遺症の症例は、難治てんかんになる可能性が高いため、難治てんかんの成因の中では高くなるのではないかと考えられる。脳血管障害は、発症年齢が高くなるほど多くなるが、本研究の発症年齢が11歳と低いことが、今回成因として低かった原因ではないかと考えられる。出生前障害については、MRIの解析もしくは入力はまだ不十分であるため、少なめになっている可能性がある。

難治てんかんに対する治療について考えてみると、熱性痙攣重積の既往を持つ症例の多くは、その後に側頭葉てんかんを発症しているが、これについては近年脳外科手術により発作が消失する例が多くみられている。これに対し脳炎・髄膜炎の後遺症によるてんかんは、障害されている部位が広く、なかなか脳外科手術の適応にはなりにくい。したがって、脳炎・髄膜炎の後遺症による難治てんかんに対する治療法もしくは難治てんかんへ移行させないための急性期における治療法の確立が今後の重要なテーマになるものと考えられる。薬物治療についてのデータとしては、単剤治療が41%に対し、多剤投与が59%となっている。てんかんの薬物治療は単剤から開始するのが原則であるから、多剤投与がこれだけ多いのは、難治てんかんの症例が多いことの反映であると考えられる。ただ2剤までの投与であれば、70%を占めており、難治てんかんが多い中で、出来る限り最小限の投薬に抑えようとする努力は十分になされていると考えられる。

まれな染色体異常については、当院のみの解析では症例が少なく十分な検討ができていないが、ネットワークを利用し症例を蓄積することで、これらの異常についても検討を深められる可能性が大きいと考えられる。今後さらなる症例の蓄積と、詳細な解析が必要と思われる。

最後にデータベースの有用性について考えてみる。難

治てんかんは採算性に乏しく、国立病院に多くの症例が集積している。しかしてんかんという疾患は多様性が非常に大きいので、個々の病院の症例だけでは解析が十分に進まない。ネットワークを組むことにより、今後の研究の進展が期待できる。また今回宇多野病院のデータベースを解析することにより、当病院のてんかん医療における役割が再確認できたと思われる。すなわち診療圏は関西一円におよび、成人難治てんかんの治療を中心に行っているということである。また治療のデータを確かめることで、自らの治療内容を検証することにも役立ったと思われる。さらにデータベースを充実させ、年度毎の推移を検討すれば、患者さんのニーズの変化を知ることにも可能となり、医療の方向性を知る重要な情報源となりうる。

問題点としては、データ入力にかかる膨大な労力である。医師数が少なく症例数の多い施設でデータベースを維持することは至難の業である。入力を担当する人員を雇わなければ、せっかく始めたデータベースも立ち枯れてしまう。独立行政法人化による効率化のみが重視され、研究に対する十分な援助がなければ、国民にとって必要な医療レベルの向上を図ることは画餅に終わるであろう。

文 献

- 1) 平成14年度国立病院・療養所共同臨床研究、政策医療分野「神経・筋ネットワーク」国立てんかん医療ネットワークグループ報告書『“神経・筋ネットワーク”による難治性てんかんのデータベースを用いた診断ならびに治療に関する研究』（研究総括者：八木和一）、41-43p, 2003
- 2) 八木和一：いわゆる難治てんかんの治療。現代精神医学大系、懸田克躬ほか（編）、年刊版 '89-A, 323-341p, 中山書店、東京、1990
- 3) Hauser WA: Incidence and prevalence in epilepsy. A comprehensive textbook, Engel J Jr, Pedley TA (ed), 47-57p, Lippencott-Raven, Philadelphia, 1997
- 4) 鈴木二郎、村島善也：てんかんの病因。てんかん。臨床精神医学講座 9, 鈴木二郎、山内俊雄（編）、289-297p, 中山書店、東京、1998
(平成16年4月19日受付)
(平成16年6月18日受理)