

1. てんかんの発病，診断，治療，治療終結のフローを知ろう

概略

てんかん発作は、脳の異常なニューロン活動による一過性の徴候または症状と定義されていて、脳波の異常によって起こるものです。てんかんは、てんかん発作を引き続き起こすと推測できる病態を言います。治療中のてんかん患者は2017年時点で6.38人/1,000人とされており¹⁾、日本で80万人前後が治療中と推定できます。てんかんを専門とされない先生方も、救急外来で遭遇されたり、それぞれの診療科で併存するてんかんについてご対応頂いたりすることがあると思います。てんかんの発病-診断-治療-治療終結のフローを知って頂き、てんかん患者の将来を見据えた診療が実現できることを願っています(図1)²⁾。

てんかんの発病

ニューロンが突発性脱分極シフト(paroxysmal depolarizing shift; PDS)を起こすと、活動電位(action potential; AP)が発生します。ある領域の多数のニューロンが同時にAPを発生させると、脳波で発作間欠期てんかん波が出現します。PDSが持続し、強力なAPを出し続けると、てんかん発作となります(図2)^{3, 4)}。たとえば、海馬硬化による内側側頭葉てんかんでは、NMDA(*N*-methyl-D-aspartate)型グルタミン酸受容体(glutamate receptor; GluR)がてんかん焦点で増加しています²⁾。何らかの理由で、ニューロンのNMDA型GluRやAMPA型GluRが増加すると、Na⁺イオンなどの流入が増え、PDSが持続するようになり、てんかん発作が起こるようになります。

てんかん発病時には、5分程度の経過で自然抑制される単発の発作で発病する場合と、発作が30分以上続くような、自然には止まらない発作＝重積発作で発病する場合があります(図1)²⁾。重積発作で発病した場合は、てんかん発作なのか、てんかん発作以外の発作なのかを考えている余裕はないので、スクリーニング的な血液検査のための採血を行った後、直ちにジアゼパム、ミダゾラム、チオペンタールなどを用いて発作を止めます。

てんかん発作症状と発作時の神経学的所見は、後述するてんかん発作と非てんかん発作の鑑別診断や、発作焦点の局在診断にきわめて重要な情報となりますので、救急で発作が

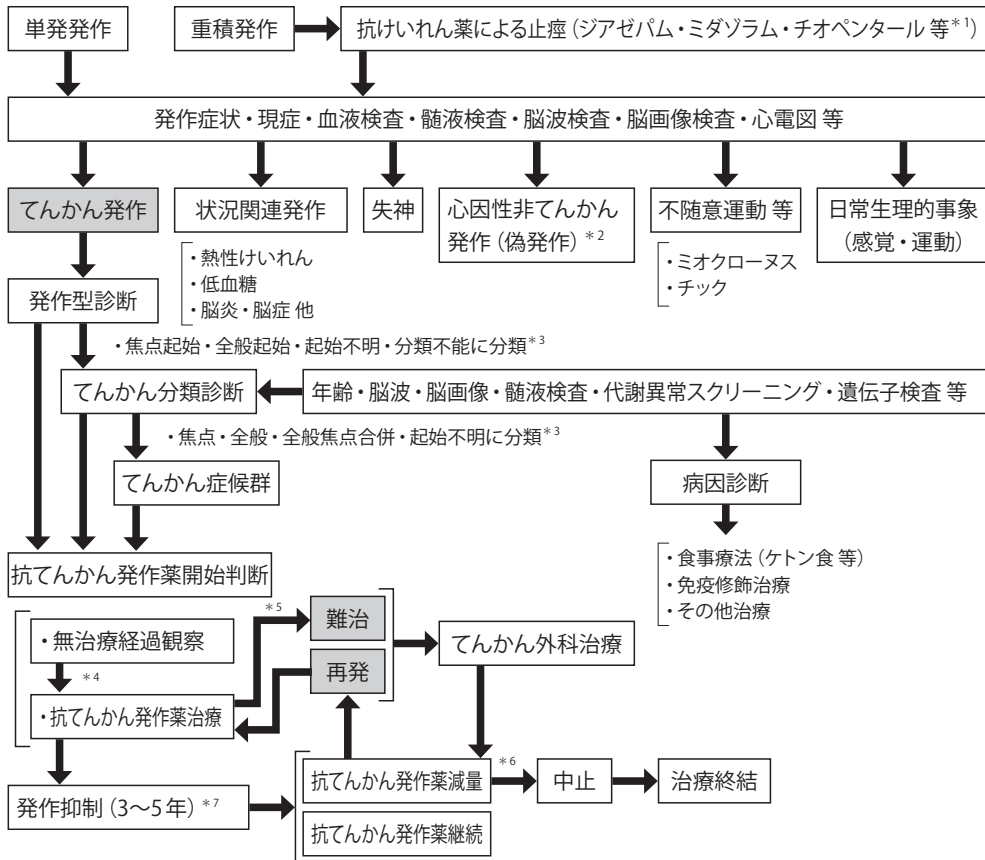


図1 ▶てんかんの診断から治療のプロセス

- * 1 : 用量について、左からそれぞれ0.3~0.5mg/kg/shot, 0.15mg/kg/shot, 3~5mg/kg/shot.
- * 2 : 心因性非てんかん発作の診断は、発作時の対光反射、長時間ビデオ脳波同時記録やプロラクチンなどを参考に
行う。
- * 3 : Scheffer IE, et al: *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512-21.
- * 4 : 無治療経過観察中に再発があれば、抗てんかん発作薬開始を検討する。
- * 5 : 2~3種類の抗てんかん発作薬で1~2年治療しても発作コントロールできなければ、難治てんかんに疑い、て
んかん外科治療を検討する。
- * 6 : 自己終息性の素因性てんかんであっても、脳波を見ながら、数年かけて減量するのがよいと考える。
- * 7 : 意識保持のないてんかん発作が2年以上ない場合は、そのほかの条件も満たせば運転免許が取得できる。
(文献2より改変)

持続している場合は、症状の記載をしっかりと行い、できればスマートフォンで発作を動画撮影するとよいです(☞2章<1>2, 2章<3>1)。初めててんかん発作を目撃した家族は、「死んでしまうのではないか」と思うことが多く、気が動転しています。救急での問診は要領を得ないことが多いですが、不安を取り除きながら、通常のとてんかん発作の症状を思い浮かべながら、丁寧に「眼球は上を向いていましたか？」など具体的に症状を質問するとよいです。

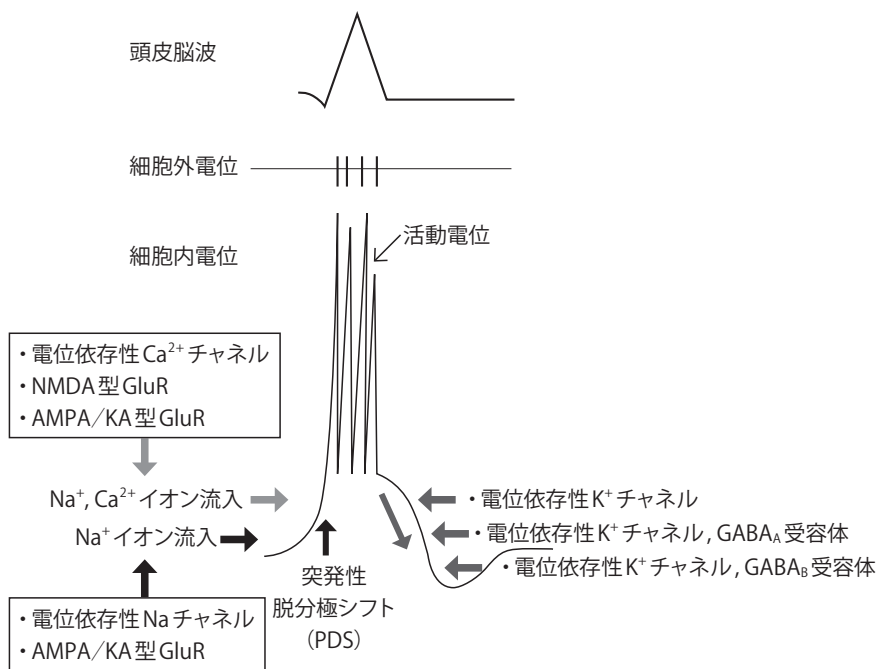


図2 ▶ニューロンの突発性脱分極シフトと活動電位

(文献3, 4をもとに作成)

てんかん発作と非てんかん発作の鑑別

単発発作あるいは重積発作後に、発作症状の聴取・現症の確認・血液検査・髄液検査・脳波検査・脳画像検査・心電図検査などを行い、まず、てんかん発作と非てんかん発作の鑑別を行います(図1)²⁾。非てんかん発作は、てんかん発作と同じく意識障害やけいれんをきたしますが、抗てんかん発作薬では抑制できなかつたり、他の根本的な原因があつたりするので鑑別が重要です(第2章(2))。非てんかん発作としては、成人では失神や心因性非てんかん発作が多く、小児では熱性けいれんや軽症胃腸炎関連てんかん、憤怒けいれんが多いとされています。

状況関連発作を体系的に鑑別するためには、血液検査や、場合によっては髄液検査を行う必要があります(図3)⁵⁾。熱性けいれん、脳炎・脳症、軽症胃腸炎に伴うけいれん、電解質異常に伴うけいれんなどの鑑別に役立つことがあります。低血糖や高アンモニア血症がある場合は、先天性代謝異常による発作を疑い、さらに先天代謝異常スクリーニング、酵素活性測定、遺伝子変異検査に進みます。

熱性けいれんの有病率は、日本人は7~11%、諸外国は2~5%とされていて、日本人には特に多い発作性疾患です。発作症状は眼球上転、両上肢屈曲挙上、チアノーゼを呈することが多く、家族歴があることも参考になります。ただし、有熱時の発作がすべて熱性けいれんではないことに注意が必要で、てんかん発作が発熱で誘発されている場合や脳炎などの急性(症候性)発作である可能性も検討する必要があります。

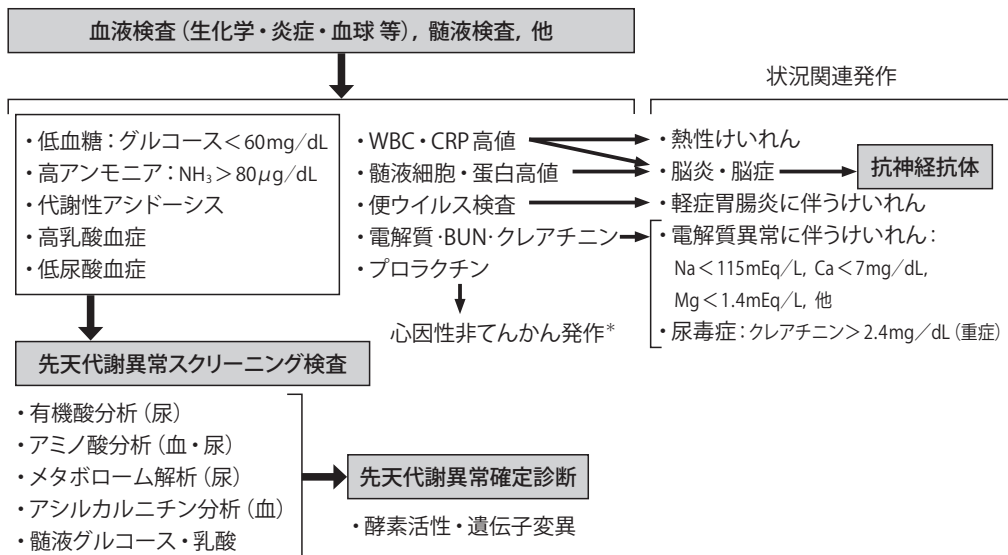


図3 ▶血液検査・髄液検査による非てんかん発作のスクリーニング

*：心因性非てんかん発作の診断は、長時間ビデオ脳波同時記録、発作時の対光反射やプロラクチンなどを参考に行う。
(文献5より改変)

失神は脳循環の全般性低下による一過性の意識混濁で、無治療で経過をみることが多いですが、ごく一部には心原性と呼ばれる不整脈などによる失神があり、重篤な後遺症に陥る場合がありますので、原因の精査を怠らないことが大切です。

てんかん発作型の診断

非てんかん発作を除外した後、てんかん発作型の診断を行います。発作型は国際抗てんかん連盟(International League Against Epilepsy; ILAE)の2017年分類(図4)に従います⁶⁾。脳の一部から始まる発作を焦点起始発作、脳全体から始まる発作を全般起始発作とします。発作の始まり(起始部位)が観察できていない発作、すなわち全般起始か焦点起始か不明の強直間代発作、てんかん性スパズム、動作停止発作などが起始不明発作に該当します。情報不足の発作や、発作症状がめずらしく、全般起始か焦点起始かはっきりしない発作などを分類不能発作とします。てんかん発作かどうか不明な場合は、分類不能発作には該当しません。通常は発作時脳波の記録はできないので、問診による発作症状で焦点起始・全般起始を決めます。発作型の分類には、MRIなどの情報も参考にします(※2章(4))。

発作症状が体の一部から始まる、たとえば右指から間代けいれんが始まる場合や、眼球や頭部が右または左に偏位する場合は焦点性と考えてよく、患者自身が発作の始まりの症状(前兆)を申告できる場合も焦点性が多いです(※2章(3))。左右差のないけいれんで始まる場合や発作起始時から意識がない場合は全般起始を疑いますが、例外はあります。

3. 心因性非てんかん発作

概略

心因性非てんかん発作 (psychogenic nonepileptic seizure ; PNES) は、精神疾患の中の解離性障害、転換性障害、パニック障害などの症状を含み、症候学的にはてんかん発作と似るものの病態生理が異なり、心理的因子により引き起こされます。かつては、ヒステリー、偽発作、疑似発作などと呼ばれてきましたが、それらに否定的な価値判断が含まれる¹⁾ことから、近年、PNESと呼ばれています。

PNESの発病率は1.4~4.9/10万人/年、有病率は2~33/10万人などの報告²⁾がありますが、対象患者や診断基準の不一致から正確なところは不明です。てんかん専門施設では、初診患者の10~20%がPNESを示すとされています¹⁾。つまり、てんかん診療を行う上で遭遇する機会が多い症状です。リスク因子として、10~30歳代の若年者、女性、軽度の知的障害、併存する神経精神疾患が挙げられます^{3, 4)}。

なぜ見誤る？

PNESの症状は、行動や意識、運動、感覚、経験、内的精神状態が突然かつ発作性の変化を示します。それらは、てんかん発作に類似しており、患者本人は随意的な制御はできず、通常、時間的に限定されたエピソードです⁵⁾。

てんかん発作とPNESの鑑別が難しい理由として、てんかん発作自体その症状が多様であること、てんかん発作とPNESのいずれも医療者の目の前で起こることは少なく、本人や家族の陳述から症状を推測する必要があること、てんかん発作とPNESが併存することがめずらしくないことが挙げられます。てんかん発作と誤診されていることも多く、PNESの確定診断までに長い期間が費やされることがあります。発症から確定診断まで、成人の場合は平均7年、小児の場合は平均3年かかったとの報告⁶⁾もあります。

どのように見わける？

① 鑑別に有用な症状・所見

PNESでは、てんかん発作に伴う脳の電気生理学的変化がみられず、症状は心理的過程、心因的過程により引き起こされます⁵⁾。PNESは直接的なバイオマーカーを持たないことから、てんかん発作や失神など他の身体疾患の除外診断を前提としています。診断には詳細な問診と観察による症状、病歴の把握が重要です。PNESを支持する症状・徴候には様々なものが挙げられます⁷⁾(表1)が、注意すべきは単独でPNESを確定診断できる症状・徴候はないということです¹⁾。つまり、いずれの症状・徴候もPNESの可能性が高いことを示唆するものの、てんかん発作を完全に除外するものではありません。

心因の特定は必ずしも容易ではありません。当初は病像成因、誘発因子として寄与した心理的負荷が、経過の中でもはや明確ではなくなり、本人も自覚しない些かな刺激で誘発されることがあるためです⁶⁾。海外では虐待や心的外傷後ストレス障害(post traumatic stress disorder; PTSD)との関連も考えられていますが、わが国ではまとまったデータがありません。虐待がある場合は、より包括的かつ慎重な支援が必要となります。

② 鑑別に有用な検査

PNESとてんかん発作の鑑別のための検査は、ビデオ脳波同時記録がゴールドスタンダードです。国際抗てんかん連盟は、PNESの診断のためのコンセンサスガイドラインを作成しています⁷⁾(表2)。その中で、診断の確からしさのレベルは、臨床病歴、症候学、および脳波所見に基づいています。ただし、ビデオ脳波同時記録で発作がとらえられた場合でも、発作時脳波には体動、瞬目、眼球運動、発汗などのアーチファクトが混入しやすく、てんかん性活動との混同に十分な注意を要します³⁾。また、補足運動野、眼窩部、帯状回など、一部の前頭葉てんかんの発作や意識障害を伴わない焦点性発作では、頭皮脳波上は発作時脳波所見がみられないことが多いです。脳波上てんかん性活動がみられないからといって、PNESと断定することはできません^{1, 3)}。そのほか、補助診断として発作後のプロラクチン上昇をもって、てんかん発作をPNESから鑑別することもあります。偽陽性、偽陰性もあるため、解釈には注意を要します³⁾。

実際には、症状の組み合わせ、心因の有無、経過、脳波所見から総合的に診断することになります。その上、確定診断には一定期間の治療的介入後の経過観察が必要となることも多いです¹⁾。

表2 ▶心因性非てんかん発作の診断レベル

診断レベル	病歴	発作の観察	脳波
possible	心因性非てんかん発作の特徴のある発作	目撃あるいは本人の報告/記載	ルーチン脳波あるいは断眠脳波の発作間欠期にてんかん波なし
probable	心因性非てんかん発作の特徴のある発作	医師がビデオや直接観察	ルーチン脳波あるいは断眠脳波の発作間欠期にてんかん波なし
clinically established	心因性非てんかん発作の特徴のある発作	専門医がビデオや直接観察	ルーチン脳波の発作間欠期, あるいは緊急脳波の典型的な発作時にてんかん波なし
documented	心因性非てんかん発作の特徴のある発作	専門医がビデオ脳波で観察	発作時ビデオ脳波で典型的な心因性非てんかん発作の症状を示し, 発作直前, 発作時, 発作後にてんかん波なし

(文献7より改変)

場合は、その特性を本人や家族が理解し、不適応を引き起こす環境の調整が必要となります。てんかんも知的障害も伴わない場合は、内省を伴う本格的な精神療法が行われます¹⁾。特に患者がてんかんとして治療を受けてきた場合、てんかん患者としてのアイデンティティの喪失による心理的動揺が出現することがあり、主治医や他の医療スタッフとの確かな関係性の確立が重要です¹⁾。PNESの治療は、以下の4つの段階を経て行われます²⁾。

(1) PNESの診断告知

患者、家族など周囲の人への丁寧な診断告知が治療的となることがわかっています。PNESがビデオ脳波記録により記録されていれば、本人、家族の了承の上、それを見せながら説明します。この際、心理的要因が関与することも説明しますが、患者はそれを認識しない、あるいは否定するかもしれません。実際に心因を特定できないことも多いです。治療予後を決める要因として重要なのは、患者の診断受容であるとされており、個々の患者の心理的動揺や理解力に配慮しながら、誠実かつ前向きな態度で時間をかけてコミュニケーションをとることを心がけます⁶⁾。患者の理解を促すために、患者教育用パンフレットやスライドなどを用いて説明するのもよいでしょう。

(2) 抗てんかん発作薬の調整

既に抗てんかん発作薬治療が行われている場合、不要あるいは過量の抗てんかん発作薬は中止あるいは減量します。てんかん発作を併発している場合もあるので、抗てんかん発作薬の減量を試みる場合は注意が必要です。

(3) メンタルヘルスへの移行

上記の介入後もPNESが続く場合は、患者が円滑にメンタルヘルス専門治療へつながることを支援します。必ずしもすべての患者がすぐに診断を受け入れ、メンタルヘルスの治

療に進んで参加するとは限りません。ここでも診断医による丁寧な説明が重要となります。

(4) メンタルヘルス専門治療

精神医学的評価が行われ、素因、誘発因子、持続因子、併存する精神疾患の有無が調べられます。そして、個別の心理療法、集団精神療法、薬物治療が行われます。特に認知行動療法が有効とする報告があります⁹⁾。基盤となる不安などの精神症状に対して向精神薬を使用する場合がありますが、最小限度にとどめます³⁾。そして、より長期的な介入としての心理療法、医療ソーシャルワーカーの参加も得たケースマネジメントが必要となることもあります。

プライマリ・ケア医からのQ & A

Q: PNESのある患者に接する際に、心がけることはありますか？

A: PNESのある患者による症状の説明は、多彩であいまい、要領を得ないことも多く、治療者側は困惑と陰性の感情を引き起こしがちです。しかし、PNESは、てんかん発作と同様、あるいはそれ以上に患者の生活に支障を与える「症状」であり、必ずしも疾病利得を得るものではなく、まして、何らかの経済的利得を得るための詐病ではありません。医療者の誠実で冷静な診療態度と良好な関係性が、PNESのある患者の医療への信頼につながります。ただ、医師のみがPNESのある患者の診療すべてを引き受けるには負担が大きいいこともあり、多職種の協力を得ることも重要です。

文献

- 1) 兼本浩祐, 他: てんかん研. 2009; 26(3): 478-82.
- 2) Asadi-Pooya AA: Neurol Sci. 2017; 38(6): 935-40.
- 3) 伊藤ますみ: 臨床てんかん学. 兼本浩祐, 他編. 医学書院, 2015, p412-5.
- 4) Plioplys S, et al: Epilepsia. 2014; 55(11): 1739-47.
- 5) Bodde NMG, et al: Seizure. 2009; 18(8): 543-53.
- 6) 谷口 豪: 日臨. 2018; 76(6): 1008-14.
- 7) LaFrance Jr WC, et al: Epilepsia. 2013; 54(11): 2005-18.
- 8) Kanemoto K, et al: Seizure. 2017; 45: 2-6.
- 9) LaFrance WC Jr, et al: JAMA Psychiatry. 2014; 71(9): 997-1005.

西田拓司