

第166回山口県医師会生涯研修セミナー

と き 令和5年2月19日(日) 10:00～15:00

ところ 山口県医師会6階 会議室

特別講演1

「あっと驚く てんかんとふるえの最新治療」

山口県立総合医療センター脳神経外科部長

てんかんセンター長 藤井正美

[印象記：柳井宮地 隆史]



本講演では、藤井正美先生が専門とされている機能神経外科によるふるえに対する最新の治療や、てんかんについて症例の動画等を交え大変分かりやすくご講演していただいた。

1. 機能神経外科について

てんかんとふるえは機能性疾患であり、命に係わる疾患ではない。このような機能性疾患を外科的に治療しようとするのが機能神経外科である。1963年ごろから不随意運動の治療として機能神経外科が始まった。当時、パーキンソン病の治療として脳外科治療が行われていたが、1970年代からL-Dopa製剤が用いられるようになり、内服薬がパーキンソン病治療の中心となった。21世紀になり、てんかん外科及び定位機能神経外科の領域の治療が進歩してきた。機能神経外科が包括する分野として「てんかん、精神疾患(強迫性障害、トゥレット症候群)、難治性疼痛(神経障害性疼痛)、パーキンソン病・本態性振戦・ジストニアなどの不随意運動症、痙縮、Brain Machine Interface、再生医療」が挙げられ、多彩になってきている。

2. てんかんについて

てんかんに歴史的にみると、中世キリスト教時代には「魔物つき」と言われ、誤解や偏見を生じていた。しかし、19世紀にはJacksonがてんかん発作は脳の神経細胞に由来することを明らかにするなど、そのメカニズムが分かり始めてきた。日本においては奈良時代には「くつち・くつちかき・たふれやまい」、江戸自体には「癲癇」と呼

ばれ、やはり誤解や偏見があった。てんかんは孤発性、後天性が多く、家系内発症は4～6%程度である。てんかんは「大脳(神経細胞)におこる突然の異常な電気活動により発作を繰り返す慢性の病気」であり、大脳皮質に損傷があれば誰でも発症しうる。発作のタイプには、強直間代発作(けいれん)、焦点意識減損発作(自動症)、焦点意識保持発作がある。また「てんかん(Epilepsy)」と「けいれん発作(Convulsion)」は全く同じというわけではない。けいれん発作があっても、てんかんでは無い例として急性症候性発作があり、てんかんではあるが、けいれん発作が無い例として非けいれん発作(焦点性意識減損発作)が挙げられる。以上の通り、てんかん発作は明らかな誘因が無い慢性疾患としての自発発作(非誘発性発作)である。誘発性発作は急性の脳への侵襲により誘発される発作であり、原因として脳炎、外傷、脳卒中、代謝性発作が挙げられ、急性症候性発作として、てんかん発作とは区別される。治療について、藤井先生の私見では急性症候性発作は漫然と抗てんかん薬は使用せず、2週間程度で中止してみ、発作が起こるようであれば、てんかんと診断して治療を継続していくのが良いと述べられている。てんかんの実用的臨床定義はこれまでは「24時間以上の間隔で生じた2回以上の非誘発性発作」のみであったが、2014年の雑誌Epilepsiaでは前記に加えて、「1回の非誘発性発作+(大脳皮質)病変」及び「1回の非誘発性発作+脳波上のてんかん性棘波」があれば、てんかんと診断する流れになっている。本邦のてんかん有病者数

は約96万人と多く、ありふれた病気である。ただし、さまざまな科の医師が診ているため、一人一人の医師が診察している患者数は少ない。てんかんの年代別発症率は、最近では脳卒中後や認知症に合併する例が増加し、高齢者層で増えてきている。高齢者のてんかんは痙攣発作よりも、目的のない口をモゴモゴさせる焦点意識減損発作が多く、てんかん発作とは気付かれにくく、認知症と間違われやすい。てんかんと運転免許についても重要な課題である。2011年以降、てんかん患者が発作時に事故を起こした報道がなされることが多かった。2014年に「改正道路交通法」、「自動車の運転により人を死傷させる行為等の処罰に関する法律（自動車運転死傷処罰法）」が施行されたが、意識障害を伴わない発作や睡眠中の発作は対象から除外された。また「運転に支障するおそれのある発作が2年間無いこと（薬の服用可）」の条件のもと、車の運転が可能とされた。てんかんの診断が困難な症例の場合、長期ビデオ脳波同時記録検査で発作が捉えられれば、診断をつけることができる。山口県立総合医療センターでは高密度脳波計測も行っている。頭皮上に256チャンネルの電極をつけて、てんかんの焦点を探し、MRI上に反映させることができる。てんかんと鑑別すべき状態には大きく二つある。神経調節性及び心原性の失神発作（Syncope）と心因性非てんかん発作（Psychogenic nonepileptic seizure：PNES）である。発作の状態での鑑別では、てんかんである焦点意識減損発作は数十秒～数分間意識を失うが、姿勢維持筋緊張は保たれるので突然倒れたりせず、開眼しているのが特徴である。一方、失神発作は姿勢維持筋緊張の消失を伴うため倒れてしまい、閉眼しているのが特徴である。心因性てんかん発作では、長期ビデオ脳波同時記録を行うと、発作時にも脳波異常が全く無く発作時間も長く続く例がある。心因性の場合、良い治療法はなく、精神的カウンセリングなどを行い抗てんかん薬は使用しない。てんかんの薬物療法について、てんかん診療ガイドライン2018では治療開始の原則は、誘因のない初発てんかん発作では通常治療を開始せず、2回目以降に治療を開始する。しかし、非誘発の初回発作でも脳画像病変が

ある例、脳波でてんかん性異常波が明らかな例、てんかんの家族歴がある例はてんかん発作の再発率が高く、治療開始を考慮するとされている。抗てんかん薬については、部分発作についてはレベチラセタム、ペランパネル、ラコサミドなどが用いられるようになった。カルバマゼピンやラモトリギンでは薬疹がしやすい点、レベチラセタムでは易怒性がでることがあるので、注意が必要である。妊娠可能な女性には催奇形性の観点からバルプロ酸を避けるようにする、又は600mg以下にするなどの留意が必要である。手術治療が可能なたんかんは約5%程度と思われるが、海馬硬化を伴う側頭葉てんかん、MRIで限局する器質病変を認めるてんかんなどでは、たとえ難治で無くても治療効果を検討して積極的に手術介入することがある。その他、MRIに異常が無いが脳波・機能画像で焦点が特定できる薬剤抵抗性てんかん、半球性の広範な病変のある薬剤抵抗性てんかん、脱力発作を持つ薬剤抵抗性てんかんがあるが、適応には術前の評価が重要である。てんかんの手術には発作を軽くするのみの緩和的手術と、発作を完全に止める根治的手術がある。また、内視鏡的手術、外視的手術、レーザーやニューロモデュレーション手術が行われるようになっている。これらの進歩により、海馬硬化症の場合、側頭葉切除術を行い、70～80%の発作消失率がある。また、MRIガイド下の定位的レーザー焼却法が欧米では用いられ、日本でも少しずつ取り入れ始めている。体内埋め込み装置による治療であるニューロモデュレーションでは迷走神経刺激療法（VNS）、反応型脳刺激装置（RNS）、脳深部刺激療法（DBS）が北米で用いられている。さらに手術ロボットが用いられ始めている。最近はてんかん発作の予知システムが開発されている。発作時には頻拍になることを利用し、心電図を装着しておき、頻拍になるとスマホでリアルタイムに解析し即効性のある薬剤をすぐに飲む又は病院に連絡するなどのシステムの開発がすすんでいる。行政におけるてんかんは2018年からの医療計画である「5疾病・5事業」では精神疾患の中に位置づけられている。また、2015年からてんかん地域診療連携体制整備事業、2021年からてんかん

支援拠点病院整備事業が始まり、全国規模に拡大している。2022年10月から山口県立総合医療センターが山口県のでんかん支援拠点病院に指定されている。

3. 不随意運動の外科治療（山口県では山口県立総合医療センターと山口大学病院で実施）

振戦（ふるえ）はさまざまな原因により生じるが、機能神経外科では本態性振戦とパーキンソン病が重要となる。本態性振戦は物を取ろうとするときなどにふるえ周期が早く、パーキンソン病では安静時にふるえ周期がやや遅い特徴がある。本態性振戦では、命を落とすことは無いが、字が書けない、食事ができない、人目が気になり外出できないなどのADL・QOLを低下させる。内服薬による治療の有効率は50%程度であり、日常生活が障害される場合は手術が勧められる。不随意運動に対する外科治療は定位脳手術による脳破壊術や調節性の良い電気刺激治療が行われている。脳深部刺激（Deep Brain Stimulation：DBS）療法は1990年代にフランス、グルノーブル大学のBenabidにより開発され、日本では2000年に保険が適応され、パーキンソン病、本態性振戦、ジストニアに用いられている。パーキンソン病であれば視床下核、本態性振戦であれば視床、ジストニアであれば淡蒼球内節など、脳のどこを刺激するかによって効果が異なる。実際に体内に埋め込むのはリード（電極）、エクステンション（延長用ケーブル）、パルス発生器である。2000年に入り、MRIガイド下での定位脳手術ができるようになり、装置の精度誤差が0.3mm以下であり、狙った部位からほとんどずれることなく手術が行えるようになった。さらに、指向性の強いDirectional Leadが用いられるようになり、少し部位がずれても刺激の方向性を変えることにより調整が行えるようになってきた。また、体の動き難さの指標となる脳内電位を検知し、刺激強度を自動的に変動するシステムも使用できるようになってきた。パーキンソン病の経過でのDBSはパーキンソン病の初期は内服薬が良く効く第一ハネムーン期があり、その後の進行期に運動症状の変動が出始めたところにDBSを埋め込むこと

により、症状を再度改善させ二次ハネムーン期を作ることができる治療と位置付けられている。しかし、5～7年すると症状はまた進行していくため、内服薬との併用が重要である。本態性振戦に対しては、視床をターゲットとしたDBSを行うことで症状の改善ができる。ジストニアに対して淡蒼球内節に対するDBSを行う。DBSの刺激調整も進歩している。10年前までは病院で医師がライン付の装置を用いて刺激装置の設定を変更していた。現在はBluetoothを用いて自己調整ができるようになってきた。また、海外ではVirtual Clinicができるようになっており、オーストラリアの医師がニュージーランドの患者の刺激調整ができるようになっている。日本でも今後、同様なことが可能となる予定である。また、定位的視床熱凝固術（脳破壊術）は古くから行われていたが、最近になり技術も進歩し麻痺を起こすことなく、正確に施行できるようになってきた。現在は開頭せずに超音波を用いた経頭蓋MRガイド下集束超音波治療も行うことができるようになってきている。これまで山口県立総合医療センターでは100例以上のDBS治療を行っているが、死亡例は無く脳内出血も1.8%と希であり、重篤な脳内出血は無かった。断線、故障など装置に関する合併症は4.8%であった。DBSについて精神障害（強迫性障害、トゥレット症候群）、アルツハイマー病に対するDBS治療も最近報告されてきている。

最後に藤井先生は以下のことを述べて講演を締めくくられた。

機能神経外科について

- ①患者さんの生きがいの倍増計画
- ②失われた脳機能の復活（脳機能再生工場）
- ③諦めた人生をもう一度取り戻すための治療
- ④マインドコントロールではない

コンピューターサイエンスの進歩により、夢いっぱい未来が待ち受けている。

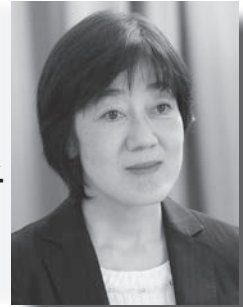
機能神経外科を目指す脳外科医が少ないが、夢のある分野であり、多くの人に関心を持っていただきたい。

特別講演2

「最近の不整脈治療について」

広島大学大学院医学系科学研究科循環器内科教授 中野由紀子

[印象記：防府 藤井 崇史]



令和5年2月19日の第166回山口県医師会生涯研修セミナー特別講演2で、広島大学大学院医学系科学研究科循環器内科教授の中野由紀子先生による「最近の不整脈治療について」のご講演を拝聴した。心房細動、心臓突然死に関する最新の知見を交え、最新の治療法について述べられた。

1. 心房細動の早期発見

心房細動は最も有病率の高い不整脈の一つであり、年齢が進むにつれて上昇し、現在約170万人が罹患している。日本循環器学会の調査では、70歳代で男性3.4%、女性1.1%、80歳以上では男性4.4%、女性2.2%に心房細動がみられた。発病に関連する因子として、高血圧や糖尿病、肥満、睡眠時無呼吸、高尿酸血症、喫煙、アルコール消費、遺伝や人種などがあり、是正可能なものについては、是正することが望ましい。心房細動があると脳卒中は2～6倍、心不全のリスクは約5倍に上昇する。さらに認知症のリスクも約2倍に増加させると言われている。しかし、心房細動患者の約4割は無症候性であり、それらのイベントリスクが高いのが現状である。特に診断困難な発作性心房細動では、診断のためには携帯心電図計やApple Watchを用いた心電図の記録が有効である。また、診断率を上げるためには長期間の心電図記録が有用であり、特に検出率を上げるためには2週間以上の連続した記録が必要となることもある。最近では各社から長時間心電図モニター機器が発売されている。

心房細動の発症には遺伝的素因の関与も大きく、特に遺伝子多型との関連性が指摘されている。遺伝子多型の中でも、最も出現頻度が高く、しかもよく用いられるのが一塩基多型 (single

nucleotide polymorphism : SNP) で、その遺伝型 (genotype) を全ゲノム領域で網羅的に調べ、疾患感受性領域を染色体上にマップするのがゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study : GWAS) である。不整脈領域でGWASが進んでいる疾患は心房細動で、2018年時点で、関連遺伝子は97個にまで増えている。その中でもPITX2遺伝子は左右非対称組織の発生に関与する転写因子として知られ、本遺伝子の変異や欠損によって、心血管系異常などの先天異常を有するリーガー症候群 (Rieger syndrome) や心房細動が生じることが知られている。PITX2遺伝子を持つ人は洞機能が不良であり、左心房が拡大する傾向にある。さらに心房細動と関連する5つの遺伝子を心房細動発生危険因子とすると心房細動の早期予見に繋がる可能性がある。

2. 心房細動の治療について

心房細動の薬物治療の主体は抗凝固療法であり、CHADSスコア1点以上が適応になる。3万人の日本人高齢心房細動者の92.4%に抗凝固療法が行われ、その7割の患者にDOAC (Direct Oral Anticoagulant) が投与されている。しかし、高齢者では転倒などのアクシデントで投薬を中止されることも多く、その後の脳梗塞発生率の増加に繋がっている。特にフレイル等で身体障害が進んだ患者では抗凝固薬を中止されることも多く、このことが脳血管障害の増加につながっている。高齢者の服薬アドヒアランスを上げるためには服薬薬剤数の減少、簡便化や介護者の協力などを考慮する必要がある。

心房細動患者はすでに左房内に壁血栓が存在することも多く、その9割は左心耳内に存在する。左心耳に血栓が存在すると心房の線維化や内

皮障害が進行し、血栓の形成をますます促進させる。したがって、近年では抗凝固薬不耐容者を対象に左心耳閉鎖デバイス（WATHMAN™）を用いた経皮的左心耳閉鎖術が行われる。GJA1 遺伝子多型変異型は難治性頻脈性心房細動を予測する新たなマーカーとなる可能性がある。心房細動の心拍数を規定する因子の解明により、レートコントロール療法の新たな治療法につながることも期待される。頻脈性心房細動の心拍数調整療法では目標安静時心拍数を110/分とし、左室駆出率が40%以上に温存されている場合は、β遮断薬やベラパミル、ジルチアゼムを用い、心機能低下例ではβ遮断薬、ジゴキシンで心拍数の低下を図る。

心房細動アブレーションのクラスIの適応は高度の左房拡大、左室機能低下を認めない薬物治療抵抗性の症候性心房細動である。しかし、低心機能の心房細動症例に対するアブレーション治療でも薬物治療に比較して心不全の急性増悪を減少させ、死亡率も低下させるとの報告もある。心房細動による頻脈誘発性心筋症の早期診断にはHCN4 遺伝子多型の関与があり、心不全の早期発見に有用であり、早期のリズムコントロールが予後の改善につながる。

アブレーション治療後の再発防止には適度の運動、節酒、減量、血圧の管理等が重要である。さらに歯周病の合併が心房細動患者の複合イベントの発現に関与しており、歯周病の治療も重要となる。

3. 心臓突然死について

突然死の定義は「瞬間死あるいは発病後24時間以内の内因死」とされている。総務省の『令和3年版 救急救助の現況』によると、救急搬送された心肺機能停止傷病者数は年間約12万6,000人、うち心原性心肺機能停止者数は約7万9,000人にのぼる。また日本AED財団によると、心臓突然死の年間死者数は約7万9,000人。1日に約200人、7分に1人が心臓突然死で亡くなっていることになる。原因の大半は虚血性心疾患である心筋梗塞や狭心症などの心臓病である。しかし、本邦を含めたアジア人では心臓突然死のうち、不整脈による突然死が多く、約62%を占めている。

ブルガダ症候群は不整脈性心臓突然死の一因となる疾患である。遺伝的素因の強い稀な疾患であり、アジア人に多くみられる。成人男性に圧倒的に多くみられ（男女比10:1）、12誘導心電図の胸部V1-V3誘導でCoved型、もしくはSaddle Back型ST上昇を示すことが特徴である。突然死蘇生例や失神などの既往のある群を症候性ブルガダ症候群として扱い、全く症状を有しない群を無症候性ブルガダ症候群に分類され、両者の治療方針が決定される。ブルガダ症候群の約20%の症例では、SCN5A（Naチャンネル遺伝子）のミューテーションにより発症する可能性が示されており、さらに突然死の家族歴を有する症例が約20%にみられることから、遺伝的チャンネル病が背景にあると考えられる。右室流出路を中心にした貫壁性の再分極異常がV1-3のST上昇の原因と考えられ、心室細動の発生についても心外膜側と心内膜側の拡張期の電位差による局所のリエントリー（phase 2 reentry）によると考えられている。特に夜間に突然生じる心停止発作は「ぼっくり病」として知られていた疾患群と考えられる。症候性ブルガダ症候群では、突然死が3年で20～30%みられるのに対し、無症候性ブルガダ症候群では心停止発作をきたす頻度は年次1%未満と考えられている。ブルガダ症候群における突然死リスクを層別化することで突然死リスクを予見する試みもなされている。突然死予測モデルでは①失神の既往、②V1のr-J間隔、③V6のQRS間隔、④T波のばらつき（Tp-e dispersion）を用いることで感度97.1%、特異度65.7%で予見が可能である。

治療としては、突然死リスクの高いブルガダ症候群にはICD植え込みが必要となる。症候性ブルガダ症候群や家族歴を有する症例では植込み型除細動器（ICD）治療が必須であるが、無症候性ブルガダ症候群ではICDの必要性が少ないとも考えられているが、突然死予測モデルを参考に症例ごとにICDの必要性を検討すべきである。ブルガダ症候群の約13%にSCN5Aの遺伝子異常が見出され、遺伝子異常がないものに比し、生命予後は不良である。残る症例では、遺伝子異常や家族歴を有さず、単一の異常を反映した単一の疾

患群ではない可能性も考えられている。いずれにせよ、無症候性ブルガダ症候群における長期にわたる突然死の頻度を正確に把握する必要があり、そのことにより、真にICDを必要とする症例の臨床像が明確となることが期待される。

ブルガダ症候群に対する心外膜アブレーションは薬物抵抗性の心室細動ストーム例やICD作動を頻回に認める例で推奨クラスⅡbとなっているため、症例ごとにその適応を十分に検討する必要がある。

4. 刺激伝導系のペースング治療について

ペースメーカー治療として従来右室ペースングが施行されてきた。現在、ヒス束や左脚を直接捕捉し、刺激伝導系のネットワークを介して左室心筋の早期同期興奮が可能となり、より生理的なペースング方法として注目されている。恒久ヒス束ペースングの有用性は2000年に初めて報告され、心室ペースング依存例では右室ペースングと比較し、心不全入院及び死亡率を低下させる可能性がある。2021年本邦のガイドラインでは、恒久ヒス束ペースングの適応として、房室伝導障害患者で、高頻度の心室ペースングが予測され、中等度の左室収縮機能低下を認める場合をクラスⅡaとして、左室収縮機能低下を認めない場合は

クラスⅡbとして推奨している。今後は左脚領域ペースングを含めた刺激伝導系ペースングが、心臓再同期療法の代替療法として、慢性心不全の治療選択肢となることが予測される。

その他

午後からは山口県医師会勤務医部会の企画で下記の講演会が開催された。

講演 1

臨床研修屋根瓦塾 KYOTO を通じた医師会と若手医師との繋がり

京都府医師会理事

(元・京都府医師会若手ワーキンググループ)

京都第二赤十字病院消化器内科 堀田 祐馬

講演 2

医師会による若手医師・女性医師の支援戦略：
地元への若手医師の定着を目指して

京都府医師会理事

京都大学医学部附属病院

医療安全管理部教授 松村 由美

閑話求題

3年連用日記

山口市 小篠 純一

年齢を重ねていくと、昔の自分では考えられないような行動をとりはじめて、自分でもびっくりしています。日記を書き始めました。私は、その日の出来事や感情の記載に対して、あまり価値を感じなくて、日記にまったく興味が無かったです。約1年前に後輩がSNSで「3年連用日記」を書いていると載せていました。これは、毎日の日付の1ページが、上中下に3段に分割されていて、まず上段に、今年のを毎日コツコツ記載して、1年後には中段に、2年後には下段に、と記載していく日記帳です。つまり、3年分の同じ日付の日記が1ページに凝縮されることとなります。後輩は「去年や一昨年の自分がヒント・知恵をくれますよ」と言っており、興味津々に私もやり始めました。

最近やっと、1年前の日付に到達し、1年前のその日の自分と出会えました。

1年前の自分も現在と同じような悩みや愚痴を言っていました。あ、成長していないな～、と感じながらも、来年の自分のためにも日記を続けて、少しでも成長の役に立てたいです。