AES 2017 印象記

〈監修者〉中里 信和 先生
東北大学大学院医学系研究科 てんかん学分野 教授

アメリカの感謝祭は、11月の第4木曜日です。行楽のためではなく、家族や親戚が集まって一緒に食事をするための大切な休日として位置づけられています。そして、AESの略称で親しまれている我らが米国てんかん学会は、毎年、この感謝祭の翌週の金曜から5日間、全米の主要都市をまわりながら開催されています。

AESは、基礎の研究者から臨床医まで、また医師のみならず多くの医療関係者、そして製薬企業や医療機器メーカー、さらには患者団体や患者の支援団体まで、およそてんかんに関わるという人であれば、アメリカのみならず世界各地から集まってくる巨大な学会です。質・量ともに国際的にも最大級の祭典といってよいでしょう。私が最初にAESに参加したのは1989年でした。てんかんなんて小さな領域だと思い込んでいましたので、ポスターが林立する体育館のような広い会場に入って、度肝を抜かれたのを思い出します。

2017年大会は、ワシントンD.C.にて12月1～5日に開催されました。幸い天候にも恵まれ、寒いながらも爽やかな初冬の東海岸を満喫できました。何か新しいことはないかと、毎年、ポスター会場を重点的にまわっていた私でしたが、本記録集の監修を依頼されたこともあって、今回は講演会場にも計画的に足を運びました。各種の表彰式も兼ねたオープニングは、アメリカ大統領選挙の党大会のように豪華な演出でした。小さい会場でのセッションでは、早朝から、あるいは夕方遅くまで、激しい討論が交わされてアメリカらしさを感じます。すべてのセッションに参加することは到底不可能ですから、学会に参加された方であっても、この記録集がプラスアルファの楽しみをくれることを願います。

それにしても、AESとはなんと不思議な場所でしょう。慣れぬ作業でギリギリ仕上げたポスターを別のラボの研究者に認められ、数年後には新しい職場に移籍する若手研究者もいるかもしれません。たまたま同じテーブルでランチボックスを開いた見ず知らずの研究者と、一生の付き合いが始まることもあるでしょう。また、ある年配の先生は、自分が育てた研究者たちに突然囲まれて、夜はそのままディナーに突入していくこともあるかもしれません。

参加前に期待していた成果が得られるかどうかは保証できません。しかし、予期しなかった運命的な出会いがあるかも、という点で、私はAESが大好きなのです。

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

FYC1061AKE
2018年6月作成

AES 2017

The 71st annual meeting of the American Epilepsy Society

【日程】
2017年12月1日～5日

【開催地】
ワシントンD.C.（アメリカ合衆国）

Contents

オーラル演題

- **Sleep & Epilepsy in Children (December 1)**
  小児の睡眠とてんかん発作
- **SUDEP & Sleep: What's the clinical evidence? (December 2)**
  SUDEPと睡眠：臨床エビデンスからの考察
- **Magnetoencephalographic recordings in infants (December 2)**
  小児における脳磁図（MEG）記録：てんかんの術前検査の役割
- **Epilepsy and Alzheimer's Disease: Overlapping Mechanisms and Therapeutic Opportunities (December 2)**
  てんかんとアルツハイマー病：類似したメカニズムと治療機会
- **Depression in Epilepsy: Ten "pearls" that every epileptologist must know to properly treat patients with epilepsy. (December 4)**
  てんかんとうつ症状：適切な治療のためにすべてのてんかん専門医が知るべきこと

ポスター演題

- **PEREAGAL研究：部分てんかんに対するペランパネル早期投与の有効性（P2297）**
- **実臨床におけるペランパネルの全般発作に対する経験：電気生理学的解析（P3170）**
- **ペランパネルの欧州実臨床での多施設観察研究：ベースライン特性が治療継続率に及ぼす影響（P3182）**
- **新生ラットの低酸素性虚血性脳損傷に対するペランパネルの神経保護作用（P3249）**
- **思春期および成人におけるペランパネルの初回追加療法の有効性と忍容性：多施設観察研究（P3287）**

この資材は学会の最新情報を掲載しており、特定の薬剤について紹介するものではありません。
掲載されている薬剤の使用にあたっては各薬剤の添付文書を参照してください。

FYC1061AKE

小児の睡眠とてんかん発作（December 1）

Sleep & Epilepsy in Children

Sanjeev V. Kothare (Hofstra Northwell School of Medicine, New York, USA)

睡眠関連てんかん発作の原因

睡眠関連てんかん発作の発生には、様々な要因が関与している。その1つが、てんかん発作を抑制するアデノシンの濃度が入眠時に低下することと考えられている。また、断片的な睡眠や、脳波検査でcyclical alternating patternが観察される不安定な睡眠も原因となる。これに関連して、最近、昼夜を問わず強い眠気に襲われるナルコレプシーを併発する、若年性ミオクロニーてんかん（JME）患者に関する研究を報告した[1]。いずれの患者も、*DQB1*0602*遺伝子に変異があり、JMEの原因遺伝子として知られる*EHFC1*遺伝子の近位に位置することから、2つの疾患の遺伝学的相関性が示唆される。

小児の睡眠関連てんかん発作の種類と特徴

成人のてんかん発作は睡眠ステージの1および2、棘波はステージ3または4で多く発生するが、小児てんかんでは発作、棘波ともに、睡眠ステージ1および2で頻発する[2]。この違いは運動皮質の成熟度によると考えられている。

小児の睡眠関連てんかんには、ヒプザリズミアを伴う乳児けいれん（睡眠-覚醒移行期に多い）、JME（強直間代発作とミオクロニー発作反射の早朝発生）、良性後頭葉てんかん（真夜中の突然のけいれんが特徴的）、前頭葉てんかん、良性ローランドてんかん（3～5歳で好発、発作の予後は良好だが認知障害が継続）、睡眠時てんかん放電重積状態（年齢と相関した症状の変遷を伴う。5～6歳の急性期には重症発作が85%以上に起こり、ノンレム睡眠中に連続的な棘波が発生）、Landau-Kleffner症候群（70～80%が発作を伴い、ノンレム睡眠時に強い棘波）などがある[3]。

てんかん発作の発生と概日リズムとの関連

てんかん発作の発生には概日リズムの関与が示唆されている。発作発生の時刻を検討した研究では、てんかん病巣の部位別に好発時間帯の違いがある[4]。側頭葉てんかんは覚醒時に、前頭葉てんかんは睡眠時に発作が多いことが示された[5]。また、3歳未満のけいれんと、3歳以上のてんかん発作は、好発時間帯が異なることが知られている[6]。

てんかん患者の睡眠障害のケアは発作頻度を減少させ、QOLを向上させる

てんかん患児の70～80%は睡眠障害を持つことが知られており、様々な要因が関与している（**図1**）。閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）はその1つであり、扁桃摘出やアデノイド摘出によって症状の劇的な改善が期待できる。

これらの治療は、睡眠障害のみならず、てんかん発作のコントロールやQOL向上につながることから、定期的にOSASの徴候をスクリーニングすることが望ましい。

睡眠中のてんかん患者の突然死

我々は最近の研究で、夜間発作は覚醒時発作よりも酸素飽和度が大きく低下し、てんかん患者の突然死（SUDEP）の予測因子であるpostictal generalized EEG suppression（PGES）も長時間にわたって発生することを見出した。夜間発作は、よりSUDEPのリスクが高いことが示唆される。

小児のSUDEPの発生率は1/4,500と、成人のSUDEPの1/1,000より低く[7]、原因として、小児は成人よりも自律神経系の機能停止の頻度が少なく、さらにPGES発生頻度が少なく時間も短いことが考えられる。

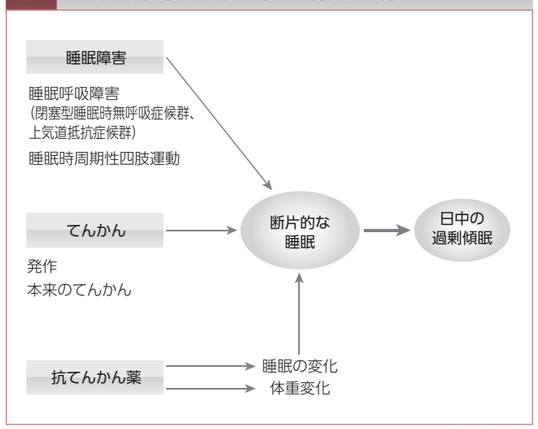
SUDEPの予防法は、未だ検証されていない。しかし、家族へのリスクの説明とカウンセリング、心肺蘇生法の訓練、睡眠不足の回避やOSASの治療などがリスク軽減につながる。また、外科手術など、難治性てんかんの積極的な治療も検討すべきである。

まとめ

てんかん患者の睡眠に注意を払うことは、診断、発作のコントロール、QOL向上に非常に重要である。

1) Joshi PA, et al. Epilepsy Behav 2015; 51: 163-165
2) Minecan D, et al. Sleep 2002; 25(8): 899-904
3) Kothare SV, et al. Sleep Med 2010; 11(7): 674-685
4) Loddenkemper T, et al. Neurology 2011; 76(2): 145-153
5) Kaleyias J, et al. Pediatr Neurol 2011; 45(2): 109-113
6) Ramgopal S, et al. Epilepsia 2012; 53(7): 1170-1177
7) Harden C, et al. Neurology 2017; 88(17): 1674-1680

図1　てんかん患児における日中の過剰傾眠の病因



Kaleyias J, et al. Pediatr Neurol. 2008; 39(3): 170-176より作図

SUDEPと睡眠：臨床エビデンスからの考察（December 2）

SUDEP& Sleep: What's the clinical evidence?

Roland D. Thijs (Stichting Epilepsie Instellingen Nederland/Leiden University Medical Centre, the Netherlands)

SUDEPと睡眠は強い関連がある

Aliらのメタ解析によって、てんかんの突然死（SUDEP）と睡眠の強い関連が示されている（**図1**）[1]。その要因として、通常は経済的要因と合併する危険因子が挙げられるが、今回は夜間発作、環境要因、てんかんの病因部位、てんかんの重症度の4つの観点から検討を行った。

睡眠中の全般強直間代発作はSUDEPリスクが高い

SUDEPを引き起こす主要な発作タイプである全般強直間代発作について、致死性発作と非致死性発作を比べた検討はほとんど行われていないが、MORTEMUS試験でSUDEP患者の発作から死に至る心臓や呼吸機能の変化のデータが報告されている。それによるとSUDEPでは全般強直間代発作や続発する二次性全般化強直間代発作に伴って、一時的に呼吸が1分間に18～50回に増加し、その後無呼吸、心停止が起こることが示されている[2]。また、全般強直間代発作が夜間に起こった場合と日中に起こった場合の違いについてはいくつかの検討が行われている。Pengらは、睡眠時発作は覚醒時発作に比べて、発作後の脳波低下の出現割合が高く、発作持続時間が短く、全般発作までの時間が短いことを報告している（**図2**）[3]。また、Chenらは睡眠時の強直間代発作では、日中の発作に比べて心拍数の増加が大きいことを報告している[4]。これらの報告から、睡眠中の全般強直間代発作は、SUDEPリスクを高める要因と考えられる。

2つの環境要因がSUDEPのリスクを高める

SUDEPの危険因子として、目撃者の不在とうつぶせ姿勢という2つの環境要因が挙げられる。目撃者の不在は睡眠と強く相関しており、Lambertsらは、睡眠中のSUDEPでは目撃者がいない可能性が高いと指摘している（オッズ比:4.4,［95%CI, 1.6-12］; $p<0.01$、χ^2検定）[5]。前述のMORTEMUS試験でも、ほとんどの患者が監視下にあったが、SUDEPでは監視間隔が約10分で、SUDEP直前で食い止めた患者の監視間隔は約3分と、監視体制の重要性が示されている[2]。SUDEPのリスクは、ルームメイトや発作時の音をモニターするリスニングデバイスの設置によって、それぞれオッズ比0.4［95%CI, 0.2-0.8］、オッズ比0.1［95%CI, 0.0-0.3］（いずれもロジスティック回帰分析）に低減できるとされる[6]。また、うつぶせ姿勢は睡眠中に起こったSUDEPと極めて強い相関が示されており[1]、夜間の全般強直間代発作の多くは、うつぶせ姿勢中に起こっていると報告されている[7]。

てんかんの病因部位・重症度とSUDEPの関係

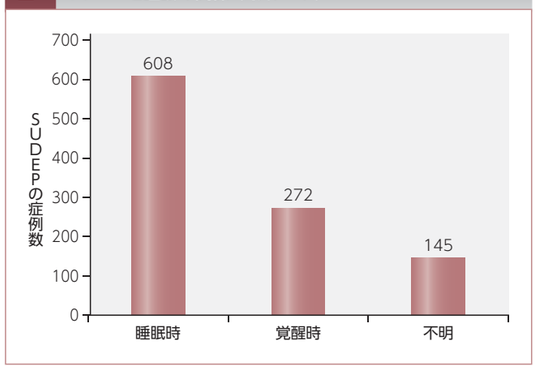
部分性と全般性のいずれの発作においても、SUDEPと特定の病因部位との関連は明確ではない。ただし、Pengらは、夜間と日中の非致死性の全般強直間代発作を比較すると、夜間の発作は前頭葉で起こりやすいことを報告している[3]。また、SUDEPとてんかんの重症度との関係は明確ではなく、154例のSUDEP患者と616例の対照患者を分析したLambertsらの研究では、夜間発作が最も重要な危険因子であると報告されている[5]。

まとめ

SUDEPは夜間の発作、特に全般強直間代発作との関連が強く、また目撃者の不在やうつぶせ姿勢といった環境因子との関連も報告されている。一方で、前頭葉の発作と関連する可能性があるが、SUDEPとてんかんの病因部位やてんかんの重症度との関連は明らかではない。

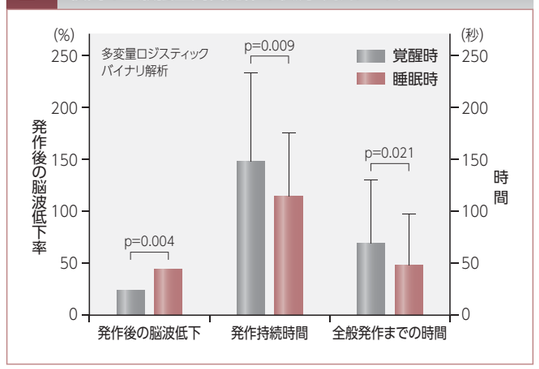
1) Ali A, et al. Epilepsy Behav 2017; 76: 1-6
2) Ryvlin P, et al. Lancet Neurol 2013; 12(10): 966-977
3) Peng W, et al. Epilepsia 2017; 58(8): 1409-1414
4) Chen W, et al. BMC Neurol. 2014; 14: 135-145
5) Lamberts RJ, et al. Epilepsia 2012; 53(2): 253-257
6) Langan Y, et al. Neurology 2005; 64(7): 1131-1133
7) Shmuely S, et al. Epilepsy Behav 2016; 62: 176-179

図1　SUDEPと睡眠の関係（海外データ）



Ali A, et al. Epilepsy Behav 2017; 76: 1-6

図2　夜間の全般強直間代発作の状況（海外データ）



Peng W, et al. Epilepsia 2017; 58(8): 1409-1414より改変

小児における脳磁図（MEG）記録：てんかんの術前検査の役割（December 2）

Magnetoencephalographic recordings in infants

Stephanie Garcia-Tarodo (Health Science Center at Houston, The University of Texas, Houston, USA)

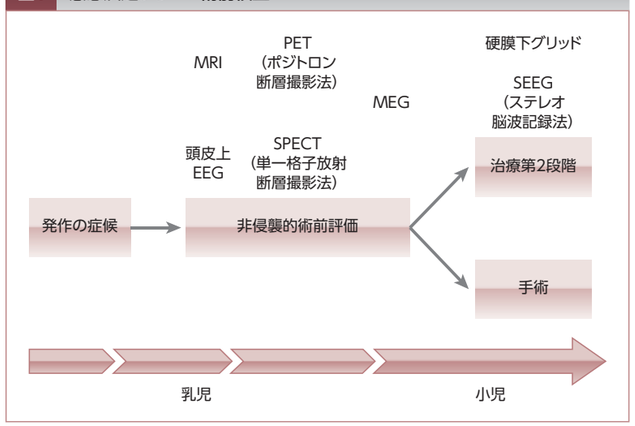
手術は小児てんかんの有効な治療法である

小児のてんかんは、30%が薬剤抵抗性を示し、知能発達に大きな影響を及ぼすこともある。薬剤抵抗性てんかん（DRE）の小児に対する早期手術は、発作による脳機能低下を防ぐことができ、手術合併症として機能障害が生じたとしても、脳の可塑性による回復が期待できる。18歳以下のDRE患者116例を対象とした単施設ランダム化比較試験では、治療開始後12ヵ月時点での無発作達成率は、薬物治療群で7%であったのに対し、手術＋薬物治療群では77%と有意に高く（p<0.001、Z検定）、小児に対するてんかん手術の有効性が示唆された[1]。しかしながら、小児てんかんは症候が曖昧で、脳波（EEG）による病態診断も難しいといった理由から、現在、手術を受ける小児てんかん患者は全体の1%程度にとどまっている。

MEG検査によるてんかん焦点の同定は手術の予後予測因子である

病態およびMRI（磁気共鳴画像法）における病変の同定や局所発作性の脳波所見は、てんかん手術の予後予測因子である。したがって、小児がてんかんの診断を受けた場合も、手術の決定および術式選択のために、早期に術前検査を実施することが望ましい（**図1**）。その場合、頭蓋内電極留置などの侵襲的検査は、感染の危険性や麻酔による発達および行動障害への影響[2]が懸念されるため、非侵襲的術前検査を選択することになる。しかしながら、脳の電気活動を記録するEEGでは不明瞭な画像しか得ることができず、てんかん焦点を同定することは困難である。一方で、活動電位により生じる磁場を記録する脳磁図（MEG）は、てんかん焦点の同定が可能といわれており、実際に7～79歳の特発性てんかん患者455例を対象とした後ろ向き調査で、MEG検査は平均70%の確率で棘波を検出し、その発生部位を同定できた[3]。また、MEG検査後に手術を受けた3～68歳の部分性てんかん患者132例を対象とした後ろ向き調査では、MEG所見による棘波発生源と切除領域が一致かつ特異的な患者の発作消失率は85%であったのに対し、非特異的、側方の一致のみ、および側方不一致の患者では37%であり、一致がみられた症例では、発作消失達成率が有意に高いことが示された（p<0.001、χ^2検定）[4]。

図1　意思決定ツリー：術前検査



MEG検査は技術的に乳児にも適用可能である

小児、特に乳児に対するMEG検査は、頭が小さくセンサーとの距離が遠いこと、動きを伴うことなどから困難をきわめる。しかしながら、データベースからMEG検査を実施した2歳未満の乳児9例のデータを抽出して検討したところ、全例でtSSS（temporally extended Signal Space Separation）という環境アーティファクトを除去するアルゴリズム処理が施され、全例（発作間欠時：9例、発作時：5例）でてんかん性異常波を検出できていた。また、7例では連続的に頭部位置をモニターすることで動きの補正処理を行っていた[5]。他にも、睡眠中に検査する、両親を立ち会わせて乳児を安心させるなどの工夫を行うことで、MEG検査は乳児に対しても十分実施可能となる。術前にMEG検査を受けた2歳未満のDRE患者31例を対象とした単施設後ろ向き研究でも、MEG検査の感度は良好で、EEGやMRI所見では得られない追加情報を提供し、てんかん焦点を推定できた症例では、10例中8例で発作が消失した。今後の知見の蓄積を通して、乳児や小児に対してより積極的にMEG検査が適用されることで、早期の手術介入が行われることや、治療転帰が改善することが期待されている。

1) Dwivedi R, et al. N Engl J Med 2017; 377(17): 1639-1647
2) DiMaggio C, et al. Anesth Analg 2011; 113(5): 1143-1151
3) Stefan H, et al. Brain 2003; 126(Pt11): 2396-2405
4) Englot DJ, et al. Epilepsia 2015; 56(6): 949-958
5) Shibata S, et al. J Clin Neurophysiol 2017; 34(5): 461-468

てんかんとアルツハイマー病：類似したメカニズムと治療機会（December 2）

Epilepsy and Alzheimer's Disease: Overlapping Mechanisms and Therapeutic Opportunities

Lennart Mucke (Gladstone Institute of Neurological Disease, University of California, San Francisco, California, USA)

てんかんとアルツハイマー病の脳では、類似した症状が観察される

アルツハイマー病（AD）は認知機能障害を伴う進行性の神経変性疾患で、疾患の発生メカニズムでは多くの要因が関与している。その全貌は未解明だが、最近の研究により、ADとてんかんに類似したメカニズムが存在することがわかってきた。

これらの疾患のモデルマウスでは、いずれも神経細胞に発現するカルシウム結合タンパク質であるカルビンジンの発現が低下する[1]。また、ADのモデルマウスでは、神経ペプチドYの異所性発現、苔状繊維経路での顆粒細胞の軸索伸長、さらに、神経ペプチドY性ニューロンおよびGABA性ニューロンから細胞外マトリックスへの軸索伸長が発生していることが報告されている[2]。これらはいずれも、ADの脳で、てんかんと同様の神経ネットワーク障害が発生していることを示唆するものである。

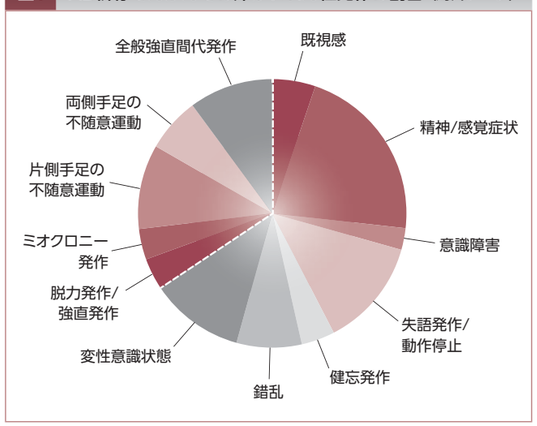
事実、いくつかのADモデルマウスには、てんかんに似たけいれん発作を発症するものがある。また、発作を起こさないが（非けいれん性）、てんかん様の脳波異常が観察される例も存在する。

AD患者の非けいれん性発作の有無は、認知機能低下と関連

ヒトのAD患者でも、てんかんに類似した発作の発生が知られている。Amatniekらのグループは、AD患者（50～59歳）では、てんかんの発症リスクが87倍高いことを報告している[3]。また、我々は、54例のADまたは健忘型軽度認知機能障害（aMCI）患者を対象とした研究から、患者の55%が非けいれん性のてんかんを持つことを明らかにした（**図1**）。また、認知機能低下の初発時期はaMCIとADのいずれにおいても、てんかんの併存がある患者で有意に早かった[4]。

高齢AD患者の認知機能低下と、てんかん様症状との関連を示唆する研究も報告されている。AD患者（平均年齢62歳）33例を対象とした対照試験では、42.4%の患者に非けいれん性のてんかん様活動が認められ（vs.対照群10.5%、p=0.02、Pearson χ^2検定）、長期的な追跡を通じて、てんかん様症状を持つ患者は、症状を持たない患者よりも有意に認知機能の低下が早いことが示されている（Mini-Mental State Examination スコア3.9点/年 vs. 1.6点/年、p=0.006）[5]。

図1　AD併存てんかんでの非けいれん性発作の割合（海外データ）



Vossel KA, et al. JAMA Neurol. 2013; 70(9): 1158-1166より作図

抗てんかん薬の投与による ADのてんかん様症状への影響の検証が進む

ADモデルマウスに抗てんかん薬を投与する実験では、新世代薬で、てんかん様の脳波の発生を抑制したものがあることが報告されている。さらに、このてんかん薬を3週間投与したADモデルマウスでは、海馬回路のリモデリングを示唆する歯状回のATP濃度の亢進と、Morris型水迷路テストの成績向上が認められた。これらは、認知機能の改善を強く示唆する結果である[6]。

まとめ

シナプス回路の機能障害とニューロンの欠損は、てんかんとADに共通する現象である。多くのAD患者にてんかん様症状があり、非けいれん性のために発見されないこともしばしばあるが、予後との相関が示唆されている。抗てんかん薬により、ADのてんかん様症状を軽減する試みはまだ計画段階であるものの、ADの疾患修飾につながる新たな治療オプションとして強い期待が寄せられている。

1) Palop JJ, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(16): 9572-9577
2) Palop JJ, et al. Neuron 2007; 55(5): 697-711
3) Amatniek JC, et al. Epilepsia 2006; 47(5): 867-872
4) Vossel KA, et al. JAMA Neurol 2013; 70(9): 1158-1166
5) Vossel KA, et al. Ann Neurol 2016; 80(6): 858-870
6) Sanchez PE, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109(42): E2895-E2903

てんかんとうつ症状：適切な治療のためにすべてのてんかん専門医が知るべきこと（December 4）

Depression in Epilepsy: Ten “pearls” that every epileptologist must know to properly treat patients with epilepsy.

Andres M. Kanner (Comprehensive Epilepsy Center, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA)

てんかんとうつ症状の相互関係

てんかん患者の多くはうつ症状を訴え、その逆も多いことは、ヒポクラテスの時代からよく知られている。

1,000万例を対象にした英国の観察研究[1]によると、てんかん患者のうつ症状のリスクは、対照群に比べて有意に高い（ハザード比：2.04,［95%CI, 1.97-2.09］; p<0.001、Cox比例ハザード回帰分析）。また逆に、うつ症状は、てんかん発症リスクを有意に増加させる（ハザード比：2.55,［95%CI, 2.49-2.60］; p<0.001、Cox比例ハザード回帰分析）（**図1**）。さらに、てんかん患者の無発作状態を1年間達成できない割合は、うつ症状を持つ例で有意に高かった。

てんかんに伴ううつ症状は多様で、適切な診断・治療が必要

うつ症状の発作後と、発作間欠期症候群では、薬剤感受性が異なることが知られている。また、てんかん患者の精神疾患を検証したカナダの調査[2]では、てんかん患者は、大うつ病性障害、不安障害、気分/不安障害、希死念慮など抑うつを伴う様々な症状の生涯有病率が、非てんかん患者より高いことが示されている。これらの症状への治療法はそれぞれ異なるため、適切な鑑別診断が求められる。

てんかん治療が誘導するうつ症状の発症・再燃

抗てんかん薬の増減量が、うつ症状や不安障害を誘導することもある。そのため、減薬や中断を検討する際は、うつ症状や不安障害の既往確認が不可欠である。また、酵素誘導抗てんかん薬を導入している場合は、それらの薬の効果を低下させる向精神薬の代謝を高め、うつ症状や不安障害を十分にコントロールすることができる。

てんかんの外科手術もうつ症状の発症や再燃の原因となる。例えば、前側頭葉切除術（ATL）実施患者のおよそ30%が、3～6ヵ月の間に、大うつ病や不安障害を発症する。症状は術後2週間で発現し、12ヵ月間継続するケースもある。

てんかん専門医が気分障害のケアに携わる重要性

てんかん患者は自殺を含めた死亡リスクが高いことを念頭に置き、専門医は患者の経過を見守る必要がある。

図1　てんかんとうつ症状リスクの相互相関（海外データ）

- The Health Improvement Network(THIN)の登録集団 10,595,709例が対象
- 229,164例(2.2%)にうつが認められた
- 97,177例(0.9%)にてんかんが認められた
- てんかんの併存はうつ症状の進展リスク増加と有意な関連があった (HR: 2.04[95%CI, 1.97-2.09]; p<0.001)
- うつ症状の併存はてんかんの進展リスク増加と有意な関連があった (HR: 2.55[95%CI, 2.49-2.60]; p<0.001)

Cox比例ハザード回帰分析

Josephson CB, et al. JAMA Neurol, 2017; 74(5): 533-539より作図

我々は治療抵抗性の部分性てんかん患者を対象とした研究[3]において、発作後、患者は高頻度にうつ症状を経験していることを明らかにした。**図2**に発作後の抑うつ性気分障害の発現率と、発現期間を示す。患者の13%に自殺念慮が認められたことは、特に注目すべきである。発作の時間は、わずか2～3分だが、彼らは発作後24時間にわたって自殺を検討しているのである。

他の研究でも、てんかん患者のうちうつ症状を持つ群の自殺リスクは、対照群と比較して3倍以上高いこと[4]、また、気分障害、不安障害や薬物濫用の既往患者は、自殺や事故による早期死亡のリスクが高いこと[5]が報告されている。さらに、断続的な気分障害・不安障害がある場合は、抗てんかん薬の忍容性はより低いことも示されている[6,7]。

てんかんとうつ症状の発症メカニズム

うつ症状のような気分障害が、てんかんの治療抵抗やリスクを高める理由には、両者の発症メカニズムが類似していることが想定される。

てんかん症状とうつ症状を示す大うつ病性障害患者の皮質域を、それぞれの症状の発現時に磁気共鳴分光法で検証したところ、いずれも高濃度のグルタミン酸ならびに低濃度のGABAが確認された。また、IL-1β、IL-6、TNF増加を含む神経炎症の亢進およびmTORメカニズムの異常、視床下部-下垂体-副腎系の活動過多による内側側頭葉、前頭葉の萎縮とそれに伴う神経細胞とグリア細胞の損失も確認された。これらの事象が、うつ症状併存てんかん患者の病態悪化に関与していると推測できる。

まとめ

てんかんとうつ症状は互いに影響し、患者の人生を大きく障害する。うつ症状が併存するてんかん患者は、頻繁なてんかん発作に加え、気分障害とも闘っていることを専門医は理解したうえで、適切な治療を行わねばならない。

1）Josephson CB, et al. JAMA Neurol 2017; 74(5): 533-539
2）Tellez-Zenteno JF, et al. Epilepsia 2007; 48(12): 2336-2344
3）Kanner AM, et al. Neurology 2004; 62(5): 708-713
4）Christensen J, et al. Lancet Neurol 2007; 6(8): 693-698
5）Fazel S, et al. Lancet 2013; 382(9905): 1646-1654
6）Perucca P, et al. Neurology 2011; 76(3): 273-279
7）Kanner AM, et al. Epilepsia 2012; 53(6): 1104-1108

図2　てんかん発作後に抑うつ性気分障害が発現する割合と発現期間（海外データ）

てんかん発作後の抑うつ症状	頻度(n=100)	発現期間(範囲、時間)
意欲低下	36	24(0.5-108)
無快感症	33	24(0.1-148)
絶望感	25	24(1.0-108)
無力感	31	24(1.0-108)
突発的な啼泣	26	6(0.1-108)
自殺念慮	13	24(1.0-240)
いらいら感	30	24(0.5-108)
罪悪感	23	24(0.1-240)
自己価値の低下	27	24(1.0-120)

Kanner AM, et al. Neurology 2004; 62(5): 708-713

PEREAGAL研究：部分てんかんに対するペランパネル早期投与の有効性（P2297）

PEREAGAL study: Effectiveness of Perampanel as early add-on treatment for focal seizures

Saavedra-Piñeiro M, et al. (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Spain)

部分発作患者にペランパネルを早期から併用投与

<背景>　ペランパネル（PER）は、AMPA型グルタミン酸受容体を非競合的に阻害する新規機序の抗てんかん薬であり、二次性全般化発作を含む部分発作および強直間代発作の適応で承認されている。

<方法>　PER早期投与例を対象に、1年間の観察研究を行った。本研究には、スペインのガリシア州の2次および3次医療施設の6施設が参加した。対象は、前治療での抗てんかん薬の使用数が最大2剤で、研究期間中に1～2種類の抗てんかん薬を併用している部分てんかん患者とした。評価項目はPERの有効性、服薬アドヒアランス、安全性および忍容性とし、3、6および12ヵ月経過時点のデータを解析した。

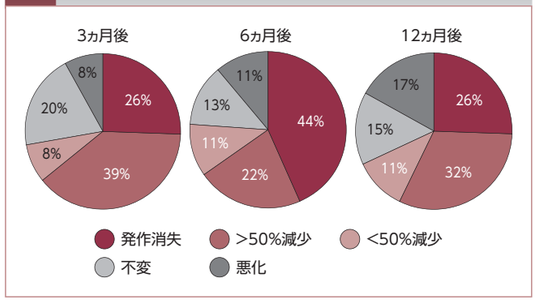
登録患者数は77例（うち、二次性全般化発作患者25例）で、男性は44例（57.1%）であった。以下に、患者背景を中央値［範囲］の順で示す。年齢：46［33, 58］歳、てんかん罹患年数：9［5, 24］年、前治療での抗てんかん薬の使用数：1［0, 2］剤、併用療法に用いられた抗てんかん薬：1［1, 2］剤。

3、6、12ヵ月後に追跡可能な例数は、それぞれ64例（二次性全般化発作患者20例）、64例（同20例）、47例（同13例）であった。有害事象による脱落例は、3ヵ月までに6例、6～12ヵ月で3例、12ヵ月経過時に2例あった。

ペランパネルは忍容性が良好で、早期併用で発作を効果的に抑制

PERの服薬アドヒアランスは、6ヵ月後で91%、12ヵ月後で98%維持された。投与量（中央値［範囲］）は、3ヵ月後で4［4, 4］mg/日、6ヵ月後で4［4, 6］mg/日。12ヵ月後で6［4, 8］mg/日であった。

図1　部分てんかん患者に対するPERの有効性（海外データ）



研究期間中の発作頻度は、以下のとおりであった。

3ヵ月まで：発作消失26%、>50%減少39%、<50%減少8%、不変20%、悪化8%

3～6ヵ月：発作消失44%、>50%減少22%、<50%減少11%、不変13%、悪化11%

6～12ヵ月：発作消失26%、>50%減少32%、<50%減少11%、不変15%、悪化17%

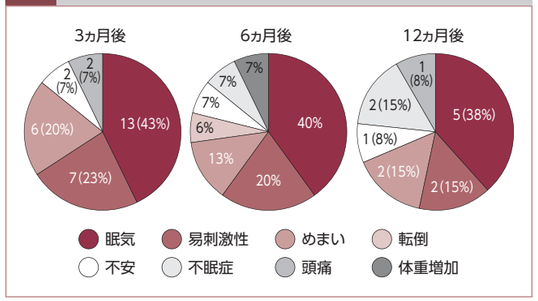
発作消失と>50%減少の合計を有効率とした場合、3ヵ月まで、3～6ヵ月、6～12ヵ月の有効率は、それぞれ65%、66%、57%であった（**図1**）。なお、二次性全般化発作患者では、3～6、6～12ヵ月の発作頻度はともに、発作消失75%、>50%減少10%、不変15%であった。

安全性については、3ヵ月までに25例30件の有害事象が発現し、そのうち軽度が21件、中等度が8件（うち、脱落例は眠気2件、易刺激性1件、めまい1件、頭痛1件）、重度が1件（同、易刺激性）であった。3～6ヵ月では16例16件の有害事象が発現し、軽度13件（同、転倒1件）、中等度3件（同、易刺激性1件、眠気1件）であった。6～12ヵ月では11例13件の有害事象中、軽度10件（同、不眠症1件）、中等度3件（同、めまい1件）であった。内訳を**図2**に示す。死亡あるいは生命を脅かす危険のある重篤な有害事象は認められなかった。

ペランパネルは早期併用薬として有用

PERの部分てんかん患者への早期投与は有効であり、特に二次性全般化発作に有効であることが示唆された。PERはこれまでにない作用機序を有しており、服薬アドヒアランスが良好で、忍容性が良好であることから、部分てんかんの早期併用薬として有用な治療選択肢と考えられる。こうした結果を確立するためには、さらに長期の追跡が必要である。

図2　有害事象（件数）の内訳（海外データ）



フィコンパの承認された効能・効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法、部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作」。フィコンパの承認された用法・用量は「通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mgずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする」。

実臨床におけるペランパネルの全般発作に対する経験：電気生理学的解析（P3170）

Real-Life Experience of Perampanel in Generalized Seizures: Electroclinical analysis

Montoya FJ, et al. (Epilepsy Unit, Clinical Neurophysiology and Neurology, Lluis Alcanyis Hospital, Xàtiva, Spain)

ペランパネル投与患者の脳波プロファイルを検討

<背景> ペランパネル（PER）は、高選択的かつ非競合的AMPA受容体拮抗剤であり、12歳以上のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）および強直間代発作の適応を取得している。PERの有効性、忍容性については多くのエビデンスが裏付けているが[1,2]、脳波プロファイルへの影響はほとんど知られていない。

我々は2016年に予備試験を行い、強直間代発作を有するてんかん患者15例にPERを併用投与した結果、治療開始から3ヵ月後に75%の患者で発作間欠期のてんかん性放電の減少が認められた。

<方法> 本研究では、1年間にわたり、PER投与による臨床症状の観察および脳波計による全般てんかん様活動の計測を行った。対象は、部分てんかんおよび特発性全般てんかん（PGE）患者52例であり、後ろ向き、単一施設、オープンラベル、非介入試験とした。脳波解析は、同一条件下で45分間行い、てんかん放電の数と持続時間を検討した。

PERにより発作頻度が減少し、てんかん放電が改善

ベースラインの患者背景は、男性26例（50%）/女性26例（50%）と同数で、平均年齢は41.1歳（範囲13～78歳）、平均罹患期間は23.4年、平均発症年齢は17.7歳、てんかん分類は全般てんかん84.6%、部分てんかん15.4%、病因は不明が90.4%、周産期無酸素症3.8%、内側側頭葉硬化1.9%、腫瘍1.9%、血管性1.9%、精神疾患の合併率は15.8%であった。

前治療の抗てんかん薬平均使用数は4剤（範囲1～14剤）、PER使用開始時の併用抗てんかん薬数（中央値）は1剤（範囲0～4剤）で、内訳はレベチラセタム55.8%、ゾニサミド32.7%、ラコサミド19.2%、ラモトリギン15.4%、バルプロ酸13.5%。脳波の活動は正常11.5%、部分性5.8%、全般性61.5%、部分性および全般性21.2%であった。

PERの投与は、90.4%の患者が12ヵ月間継続した。PGE患者の発作消失率は84.1%、発作頻度>50%減少率は95.4%であり、全般発作を有する患者は全員に何らかの改善が認められた。最終来院時点の1ヵ月あたりの発作頻度は、ベースライン時から92.9%減少した（p<0.001）。

脳波解析では、49.3%の患者でてんかん様放電の数が減少し（p<0.001）、79.7%の患者でてんかん様放電の総平均持続時間が減少した（p<0.001）（**図1**）。

36.5%に何らかの有害事象が発現し、PERの有害事象による治療中止は9.6%であった。主な有害事象は易刺激性23.1%、眠気9.6%、不安7.7%、脱力/疲労5.8%、めまい5.8%、体重増加3.8%などであった。

最終来院時点での併用抗てんかん薬の数は、ベースライン時から有意に減少した（p=0.001）（**図2**）。

まとめ

実臨床における全般発作患者への12ヵ月間のPER併用療法は、有効性と忍容性を示し、脳波の全般てんかん様活動の改善に重要な効果を示した。PERは部分発作（二次性全般化発作を含む）および全般発作の併用治療において第一選択薬の候補になり得る可能性が示唆された。

1) Krauss GL, et al. Epilepsia 2014; 55(7): 1058-1068
2) French JA, et al. Neurology 2015; 85(11): 950-957

図1 てんかん様放電の数および総持続時間（海外データ）

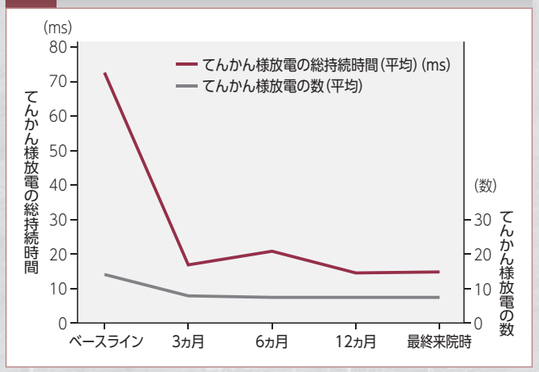
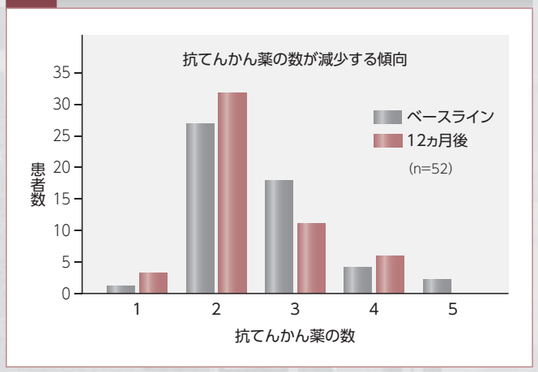


図2 併用抗てんかん薬の数（海外データ）



ペランパネルの欧州実臨床での多施設観察研究：ベースライン特性が治療継続率に及ぼす影響（P3182）

Multicentre observational study of perampanel in routine clinical use across Europe: Impact of baseline characteristics on retention over time

Neuray C, et al. (Christian Doppler Klinik, Paracelcus Medical University, Salzburg, Austria)

欧州実臨床での大規模データを用いて、ペランパネルの安全性、有効性、治療継続率を検討

<背景> 実臨床における薬剤の使用実績の集積は、作為性のない臨床データとして重要な意味を持つ。こうしたデータを用いて、2017年の国際てんかん学会および2016年の欧州てんかん学会では、ペランパネル（PER）の1年継続率、1年後の発作消失率、および有害事象の発現率が報告されたが、本研究では、欧州でのPER投与例の大規模データセットを用いて、PER導入時の患者背景、治療状況ごとにサブグループ化して経時的に治療継続率を解析することで、安全性、生存率および発作の転帰を検討した。

<方法> 45施設の観察データを1つのデータセットに統合した。PERの経時的な治療継続率を検討するとともに、カプラン・マイヤー曲線を作成し、ベースライン特性が生存率（治療継続率）へ及ぼす影響を検討した。

緩徐漸増群および早期投与群が高い治療継続率

PERを処方された部分発作および全般発作患者の最大の解析集団（FAS）は2,396例であった。治療継続率を検討した2,332例のうち、1年後のPER継続例は1,154例（49.5%）、中止例は1,178例であった。中止理由は、忍容性が低い145例（6.2%）、治療効果なし122例（5.2%）、忍容性が低く治療効果なし（3.1%）、不明807例（34.6%）などであった。

以下の①～④についてサブグループ化を行い、それぞれのカプラン・マイヤー曲線を作成した。①PERの緩徐漸増群（2週間超の間隔をあけて2mgずつ漸増）と急速増量群（2週ごとまたはそれより短期間で2mgずつ増量）、②PERの早期追加群（前治療で抗てんかん薬使用数が1または2剤での追加）と晩期追加群（前治療で抗てんかん薬使用数が3剤以上の追加）、③併用抗てんかん薬の数が3剤以下の群と4剤以上の群、④併用抗てんかん薬の作用機序別。

カプラン・マイヤー曲線の分離は、PERの緩徐漸増群と急速増量群（**図1**）、およびPERの早期追加群と晩期追加群（**図2**）で認められ、緩徐漸増群と早期追加群の治療継続率が高い傾向であった。ただし、前治療で抗てんかん薬の使用数が3剤以上の晩期追加群の治療継続率が低いことは、この群には難治性てんかん患者が含まれる可能性を考慮する必要性を示唆している。

PERの治療継続率を高めるには、緩徐漸増と早期投与が必要

本研究により、PER治療は、緩徐漸増、早期投与が望ましいことが示されたが、一方で、急速増量群の患者数は緩徐漸増群の約6倍（830例 vs. 129例）、晩期投与群の患者数は早期投与群の10倍以上であり（1,720例 vs. 151例）、実臨床では急速増量および晩期投与が一般的であることがわかった。PERの治療継続率を長期にわたり高率に維持するには、増量を緩徐に行い、治療過程早期の投与を検討すべきであると考える。

図1 PERの治療継続率：緩徐漸増群 vs. 急速増量群［サブグループ解析］（海外データ）

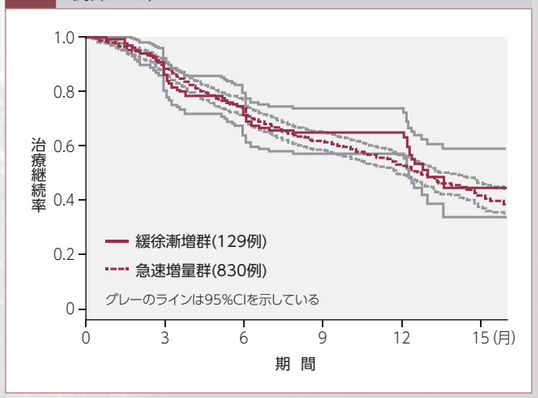
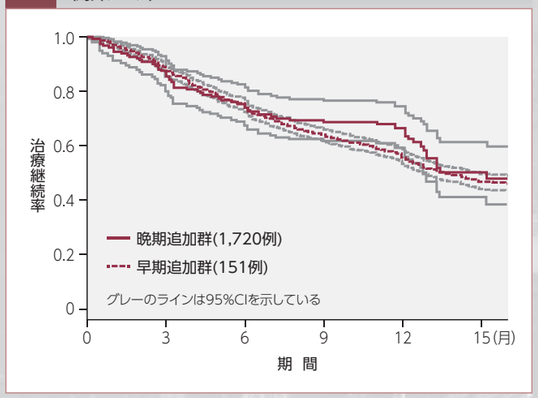


図2 PERの治療継続率：早期追加 vs. 晩期追加［サブグループ解析］（海外データ）



フィコンパの承認された効能・効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法、部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作」。フィコンパの承認された用法・用量は「通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mgずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする」。

新生ラットの低酸素性虚血性脳損傷に対するペランパネルの神経保護作用（P3249）

The Neuroprotective Effect of Perampanel on Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats

Jung Hye Byeon, et al. (Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea)

新生ラットを用いたペランパネルの神経保護作用

<背景> 周産期の低酸素性虚血性脳損傷は、新生児の死亡や恒久的な神経発達障害の重大な要因である。ペランパネル（PER）はグルタミン酸受容体を抑制する、選択的非競合的AMPA受容体拮抗剤である。グルタミン酸は興奮性の神経伝達において主要な役割を果たすことから、てんかんと同様に低酸素性虚血性脳障害においても、興奮性の神経伝達が脳の障害に関与する可能性が考えられる。我々はこの仮説に基づき、PERの神経保護作用を、新生ラットの低酸素性虚血性脳損傷モデルにおいて検討した。

<方法> 生後7日目（P7）のラットに右頸動脈永久結紮を行った後に濃度8%の低酸素負荷（2.5時間）をかけ、低酸素性虚血性脳損傷を誘導した。脳損傷誘導の前後に低用量（0.2mg/kg）または高用量（2mg/kg）のPERを投与して、事前低用量群（AL）、事前高用量群（AH）、事後低用量群（PL）、事後高用量群(PH)とし、対照として生理食塩水を投与した群（Cを含む）の、合計5つの群を設定した。PL、PHでは、誘導した日から連続7日間、PERを経口投与（1回/日）した。脳機能の評価のために、オープンフィールドテスト（2週後、6週後）、Morris型水迷路テスト（7週後、プラットフォーム可視型：5回、プラットフォーム非可視型：1回）の2つの認知-行動テスト（**表**）を実施した。生後49日目（P49）に脳を摘出し、切片の組織学的解析により、右大脳半球の保存率（vs. 左大脳半球）と、右海馬の保存率（vs. 左海馬）を測定した。

表 認知-行動テスト

- オープンフィールドテスト
- Morris型水迷路テスト
  - ▶プラットフォーム可視型
  - ▶プラットフォーム非可視型

PER投与による虚血後の脳保存率への影響

各群の右大脳半球の保存率を**図1**に、右海馬の保存率を**図2**に示す。右大脳半球では、PHのみがC（59.8%）に対して、有意に高い保存率（97.8%, p=0.029）を示した。事前投与の低用量群（以降AL）は51.5%、事前投与の高用量群（以降AH）は92.2%、事後投与の低用量群（以降PL）は96.6%と、いずれも有意な差を示さなかった。一方、右海馬の保存率は、すべての投与群が対照群（24.9%）よりも有意に高く、ALが67.7%、AHが72.6%、PLが94.0%、PHが96.2%であった（いずれもp=0.006）。また、認知－行動テストによる空間学習、記憶機能の検証では、各群間に有意な差は認められなかった。

まとめ

今回の検証から、周産期の脳損傷に対しても、PERの高用量投与によって、神経保護作用に影響する可能性が示唆された。PERの至適用量と適切な投与タイミングについては、今後さらなる検討が求められる。

図1 参考情報：右大脳半球保存率（vs. 左大脳半球）に及ぼす影響（海外データ）

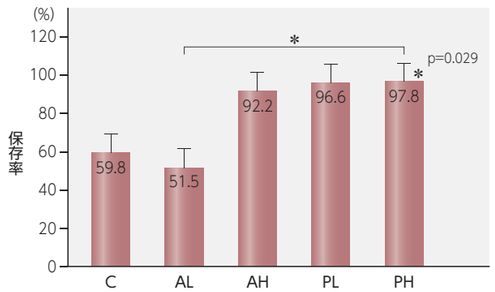
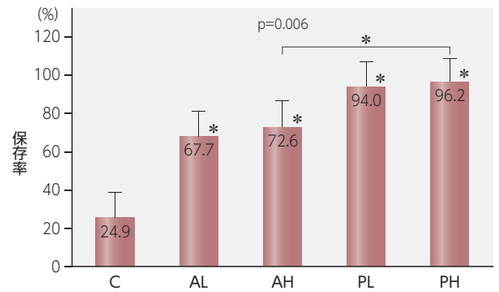


図2 参考情報：右海馬の保存率（vs. 左海馬）に及ぼす影響（海外データ）



思春期および成人におけるペランパネルの初回追加療法の有効性と忍容性：多施設観察研究（P3287）

Effectiveness and tolerability of perampanel in adolescents and adults as a first add-on therapy. An observational multicenter study

Alegre VB, et al. (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain)

ペランパネル早期追加の有効性と忍容性を評価

<背景> ペランパネル（PER）は、12歳以上のてんかん患者の部分発作および強直間代発作に対する1日1回投与の補助療法薬として承認された、選択的かつ非競合的なAMPA受容体拮抗剤である。近年、PER早期追加療法が臨床試験に比べてより良好な有効性を示すと報告されていることから[1,2]、部分および特発性全般発作の既往のあるてんかん患者への、最初の追加療法として投与したPERの有効性と忍容性を評価した。

<方法> 本研究はスペイン東部の19施設で実施された多施設、連続的、後ろ向き観察研究である。1または2剤の抗てんかん薬治療を受けている患者を対象とし、PER追加投与開始から、12ヵ月以上追跡した。

部分または全般発作を有する98例に追加投与した結果、高い治療継続率を示した

実臨床では、部分または全般発作の明確な病歴がある12歳以上のてんかん患者98例を対象とした。ベースライン時の部分発作の内訳は、単純部分発作30例、複雑部分発作48例、二次性全般化発作37例であった。ほとんどの症例（92.8%）がてんかん発作コントロール不良を理由にPER追加投与を開始していた。有害事象かつ/または効果不十分のため12ヵ月までに13例が治療を中断した。12ヵ月後までの治療継続率は86.7%、PER平均投与量は6.4mg/日であった。PERの増量は、2週間ごとに2mg（43.5%）が最も多く、次いで4週ごとに2mg（28.3%）が多かった。

PER追加投与によって発作回数は有意に減少した

PER追加投与12ヵ月後のてんかん発作抑制効果を**図1**に示す。全体では46.9%に発作消失が認められ、72.4%は治療に反応（発作頻度が少なくとも50%に抑制）、発作頻度が50%未満に改善した患者は74.5%に達した。1ヵ月間の発作回数の変化をみると、総部分発作回数は54.2%減少した（p<0.001、Wilcoxon test）。その内訳は、複雑部分発作が66.7%減少（p<0.001、Wilcoxon test）、単純部分発作が57.8%減少（p<0.001、Wilcoxon test）、二次性全般化発作は71.4%減少した（p<0.001、Wilcoxon test）。また、総全般発作回数は88.5%減少した（p<0.001、Wilcoxon test）。

有害事象は46.9%に認められたが、多くは軽度または中等度であり、有害事象のために治療を中断したのは8例（8.2%）であった（**図2**）。

まとめ

本研究では、部分または全般発作を有する薬剤抵抗性てんかん患者への、初回追加療法にPERを投与することの良好な有効性と忍容性が明らかとなった。PERの発作回数減少率は、部分発作よりも特発性全般発作で顕著であった。初回追加治療法は、12ヵ月後でも高い治療継続率を維持しており、観察期間の終了時には約半数の患者で発作が消失した。一方、有害事象の多くは軽症または中等症であった。これらの結果から、低用量から中用量のPERは、初回追加投与する抗てんかん薬として有用であることが示唆された。

1) Villanueva V, et al. Epilepsy Res 2016; 126: 201-210　2) Trinka E, et al. Acta Neurol Scand 2016; 133(3): 160-172

図1 部分発作および全般発作を有するてんかん患者に対するPER投与12ヵ月後の治療効果（海外データ）

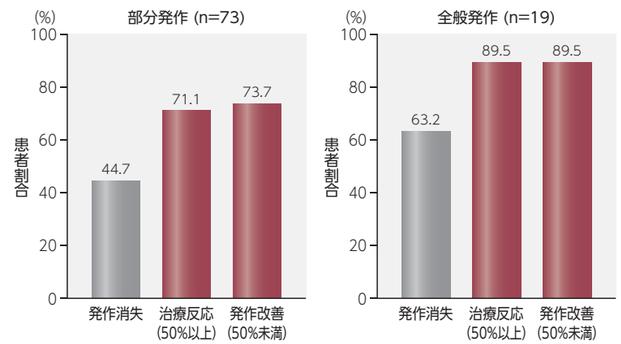


図2 PER追加投与12ヵ月後の主な有害事象（海外データ）

	例数	(%)
めまい	19	19.4
眠気	15	15.3
いらいら感	12	12.2
不安	9	9.2
記憶障害	4	4.1
虚弱/倦怠感	4	4.1
検査値異常	1	1.0
運動障害	1	1.0
体重増加	1	1.0
頭痛	1	1.0
その他	2	2.0

フィコンパの承認された効能・効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法、部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作」。フィコンパの承認された用法・用量は「通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mgずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする」。