

## —特集 [てんかん医療の現状と未来 (4)]—



## 脳卒中後てんかん

竹子 優歩, 須田 智, 木村 和美

日本医科大学付属病院脳神経内科

## はじめに

脳卒中後てんかん (post-stroke epilepsy) は、脳卒中生存者の5~10%程度に合併すると報告されており、非常に頻度の高い疾患である。本稿では、脳卒中後てんかんの臨床・画像所見の特徴や発症リスクについて述べる。

## 1. 脳卒中後てんかんの定義

脳卒中後のてんかん発作 (seizure) は、発症時期によって早期発作 (early seizure), 遅発発作 (late seizure) に区別される。発症1週間以内にみられるものを早期発作と定義することが多い。二つの発作は原因となる病態が異なり、早期発作は脳卒中による脳の局所的な代謝変化や血液分解産物の脳皮質への直接刺激等によりてんかん発作の閾値が低下することにより生じる。一方、遅発発作は、器質化機転が始まった皮質のグリオーシス等により、てんかん原性焦点が形成されることにより起こると考えられている<sup>1</sup>。

てんかん発作とは発作症状自体のことを指し、発作が反復性に出現する慢性的な病態である「てんかん」とは区別される。古典的には24時間以上の間隔を置いて、2回以上の発作がある場合にてんかんと診断されていた。しかし、2014年に国際抗てんかん連盟により、1回の非誘発性発作でも、その後10年間にわたる発作再発率が2回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク (60%以上) と同程度であるものもてんかんと定義された<sup>2</sup>。具体的には、孤発発作の発生と同時に症状の器質的または間接的な成因およびてんかん様の脳波所見が認められた例などが挙げられる。このことで、脳卒中後にてんかん発作が生じた際、1回のてんかん発作でも、てんかんと診断し、抗てんかん薬を開始することができるようになった。脳卒中後てんかん発作では、その後10年間にわたる発作再発のリスクは、早期てんかんで33%、遅発発作で71.5%であった<sup>3</sup>。つまり、遅発発作の方がよりてんかん発作再発リスクが高く、発作予防目的に抗てんかん薬を必要としてくる。

## 2. 脳卒中後てんかんの診断

脳卒中後てんかんの発作型の多くは、局所の病巣に起因することから、焦点意識保持/減損発作 (単純/複雑部分発作) あるいは焦点起始両側強直間代発作 (二次性全般化による強直間代性痙攣) である。これらの発作症状を認め、脳波でてんかん性放電が確認できれば、診断は比較的容易である。しかし、明らかな痙攣のない非痙攣性てんかん重積状態を来すこともあるため、注意が必要である<sup>4</sup>。また、高齢者の脳卒中後生存者の多くは、心疾患や腎疾患、糖尿病、高血圧等多くの合併症を抱えている例が多く、急性症候性発作との区別が重要となる。鑑別としては脳卒中再発の有無やその他の脳炎・脳症等の神経疾患、意識障害や失神の原因となる循環器疾患、電解質異常、内分泌代謝異常、睡眠異常、精神・心理的疾患の除外が肝要である。

てんかんの診断の根拠としては脳波検査が有用であるが、その判読には熟練を要する。多くの施設ではてんかん発作中に脳波検査を行うことは容易ではない。また、発作間欠期の脳波検査ではてんかん性放電の陽性率は低く、てんかん性放電の補足のためには、ルーチン脳波検査を繰り返す、睡眠脳波を記録する、持続脳波モニタリング (continuous electroencephalography, cEEG) を行うなどの工夫が必要である。脳波上、棘波・鋭波がみられればてんかんの診断ができる。また、局所的な律動的デルタ波 (連続的に出現する徐波の波形が相似する) も、てんかん焦点を反映していることがある。ただし、脳卒中後で器質的病変を有している患者では、局所的な不規則徐波が観察されるため、その解釈には注意を要する。

発作時 (発作直後) の頭部MRI検査では、拡散強調画像において、一過性に脳皮質や海馬、視床枕に淡い高信号を呈したり、MR angiographyで焦点側の血管の描出が増強されることがある<sup>5</sup>。拡散強調画像の高信号は急性期脳梗塞との鑑別を要するが、てんかん発作の場合には血管支配に一致しない高信号であることがポイントとなる。また、昨今では非侵襲的脳灌流画像としてarterial spin labeling (ASL) を用いることで緊急受診時のてんかんの早期診断に有用であるとの

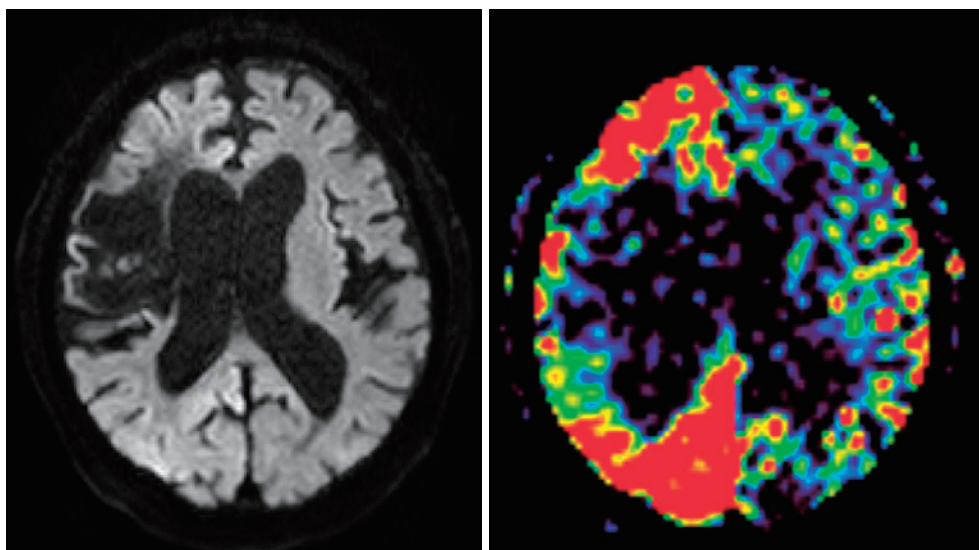


図1 てんかん重積のMRI

左：DWIで皮質の高信号域は、血管支配領域と一致しない。右：ASLでは右大脳半球に広範な高灌流を認める。

表1 CAVEスコア

CAVE	Risk of Late Seizure
C : cortical involvement (1 point)	0 point : 0.6%
A : age < 65 years (1 point)	1 point : 3.6%
V : volume > 10 mL (1 point)	2 points : 9.8%
E : early seizure (1 point)	3 points : 34.8%
	4 points : 46.2%

報告が出てきている<sup>6</sup>。急性期脳梗塞では脳灌流の低下を認めるが、てんかん発作ではてんかん焦点側の灌流増加を認め、鑑別にも有用である(図1)。さらに、発作後にSingle Photon Emission Computed Tomography (SPECT)を行うと、てんかん発作症状や脳波所見に一致した、局所的高集積がみられることも報告されている<sup>7</sup>。

### 3. 脳卒中後てんかんのリスク因子

脳卒中後てんかんの発症には、病巣が皮質(特に中大脳動脈領域)に及ぶことや出血性病変の関連が示唆されている。その理由としては、出血後のヘモジデリン沈着が大脳皮質の神経興奮性を高めて、てんかん発作を起こしやすくしているのではないかと推測されている。その他にも、発症時のNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 高得点や若年(65歳未満)であることも、関連が報告されている。

脳出血後のてんかんの発症予測には、皮質を含む出

血(cortical involvement)、65歳未満(age, less than 65 years old)、血腫量(greater than 10 mL bleeding volume)、発症7日以内の早期発作(early seizure)の4項目を評価するCAVEスコアが有用であると報告されている。各項目は1点ずつで、スコア0点であれば遅発発作発症リスクは0.6%、スコア4点では46.2%と予想される<sup>8</sup>(表1)。脳梗塞後の遅発発作のリスク因子の評価にはSeLECTスコアが使用されている。発症予測として、重症度(Severity of stroke)、大血管動脈硬化(Large-artery atherosclerosis)、早期発作(Early seizure)、皮質障害(Cortical involvement)、中大脳動脈領域(Territory of MCA)の5項目を評価する(表2)。本スコアは0点であれば遅発発作発症リスクは1%程度に留まり、9点であれば、1年後に63%、5年後には83%が発症すると予測される<sup>9</sup>。

### 4. 脳卒中後てんかんの治療

脳卒中後てんかんについての適切な治療法については不明な点が多い。上記で述べたように、早期発作自体が脳卒中後てんかんの再発リスク因子であることが示されているが、早期発作発症前の抗てんかん薬の予防投与に関してはエビデンスがなく、欧米においても推奨されていない<sup>10</sup>。早期発作は急性症候性発作であるため、原因となる病態や疾患の治療に加え、発作が持続している場合には、痙攣性てんかん重積に準じて治療する。一方、遅発発作では症候性てんかんに発展する可能性があり、継続的な抗てんかん薬の治療を考慮

しても良い。

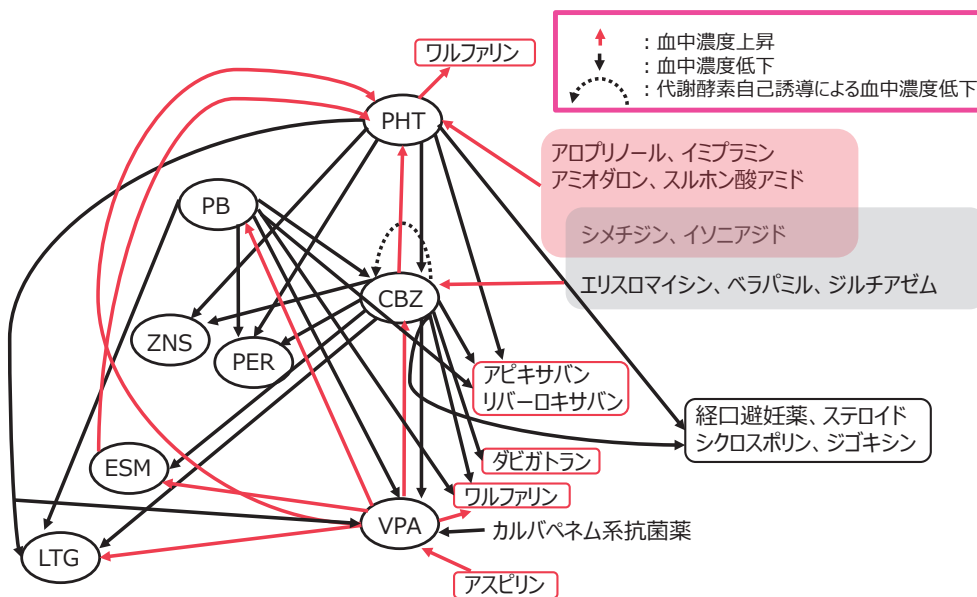
脳卒中後てんかんに限らず、原則抗てんかん薬は単剤で治療を行う。本邦のガイドラインでは、成人の新規発症部分てんかんでの第一選択はカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチン、トピラマートが推奨されており、高齢発症（65歳以上）では合併症のない場合、カルバマゼピン、ラモトリギン、

レベチラセタム、ガバペンチンが推奨される。ただし、脳卒中後てんかんにおける抗てんかん薬選択のエビデンスは確立されていない<sup>4</sup>。

脳卒中後の患者では、抗凝固薬をはじめとして抗てんかん薬と薬物動態相互作用を起こす薬剤を内服している可能性があるため、抗てんかん薬の選択や用量には注意を要する（図2）<sup>11</sup>。例えば、カルバマゼピンと併用した際、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、ワルファリンなどの抗凝固薬や、降圧薬・抗不整脈薬などのCa拮抗薬は血中濃度が低下する。他にも、バルプロ酸やフェニトイン、フェノバルビタールといった抗てんかん薬も、抗凝固薬の血中濃度を低下させる。エドキサバンは抗てんかん薬による影響は受けない。脳卒中患者では急性期に誤嚥性肺炎や尿路感染症などに罹患することも少なくないが、抗菌薬との相互作用も多く、注意を要する。一方で、レベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチン、ペランパネルは薬物相互作用のある薬剤は比較的少なく、抗凝固薬との相互作用は見られない。薬物相互作用という観点からは新規抗てんかん薬は比較的使用しやすいと考えられる。国内の多施設前向きコホート研究（PROgnosis or Post-Stroke Epilepsy [PROPOSE] study）では、新規抗てんかん薬が旧世代抗てんかん薬と比較して、てんかん発作再発抑制、服薬継続率で有効性が高いことが報告されている<sup>12</sup>。

表2 SeLECT スコア

	SeLECT score (points)
(Se) Severity of stroke	
NIHSS ≤ 3	0
NIHSS 4 ~ 10	1
NIHSS ≥ 11	2
(L) Large-artery atherosclerosis	
No	0
Yes	1
(E) Early seizure (≤ 7 days)	
No	0
Yes	3
(C) Cortical involvement	
No	0
Yes	2
(T) Territory of MCA	
No	0
Yes	1



[Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester: Wiley Blackwell, 2015. p.376-700./Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds. Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. p.593-768./Patsalos PN, Bourgeois BFD. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge: Cambridge University Press, 2010より作成]  
 日本神経学会監修: てんかん診療ガイドライン2018. p.129. 医学書院

図2 抗てんかん薬同士および他剤との相互作用

### おわりに

脳卒中後てんかんについて概説した。高齢化が進むにしたがい、脳卒中後てんかんも増加すると推察される。上記 PROPOSE 研究では、脳卒中後てんかんの再発が多いほど、機能予後が悪化することが示されており、脳卒中後てんかんの適切な治療を行うことは重要である。脳卒中後てんかんの病態を理解し、旧世代・第二世代抗てんかん薬・さらにペランパネルやラコサミドといった第三世代抗てんかん薬についても薬剤毎の特徴を熟知することが求められる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 参考文献

1. Tanaka T, Ihara M: Post-stroke epilepsy. *Neurochem Int* 2017; 107: 219-228.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.
3. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA: Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50: 1102-1108.
4. 星山栄成 : 脳卒中後てんかんの診断と治療の最前線. *神経治療* 2020; 37: 508-512.
5. Toledo M, Munuera J, Sueiras M, et al: MRI findings in aphasic status epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49: 1465-1469.
6. 中野貴明, 竹本正明, 塚田幸絵ほか : 非痙攣性てんかん重積状態に対する arterial spin labeling の応用. *日集中医誌* 2016; 23: 651-654.
7. Fukuma K, Kajimoto K, Tanaka T, et al: Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021; 41: 146-156.
8. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, et al: The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 1971-1976.
9. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al: Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018; 17: 143-152.
10. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al: Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: e98-e169.
11. 日本神経学会監修 : てんかん診療ガイドライン 2018. 2018; p 129, 医学書院 東京.
12. Tanaka T, Fukuma K, Abe S, et al: Antiseizure medications for post-stroke epilepsy: A real-world prospective cohort study. *Brain Behav* 2021; 11: e2330.

(受付 : 2022 年 10 月 21 日)

(受理 : 2022 年 10 月 21 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。