―話　題―

てんかん診療の進歩

日本医科大学付属千葉北総病院小児科　**藤野　修**
桑原健太郎

てんかんは「神聖病」,「倒れ病」(falling sickness：たおれやまい)といわれた頃から現在に至るまで,その症状が劇的で周囲からは到底理解できないような様相を示すため,偏見に満ちた疾患であった．しかし脳の機能の解明が進み,分子生物学の進歩によりいくつかのてんかん病・症候群では発作の機序が解明されようとしている．また臨床の場では独立した個々の疾患概念の確立が試みられてきたが,いずれ分類は再編成されるものと思われ，国際抗てんかん連盟（ILAE）では新たな案を示している．日本てんかん学会と神経学会では包括治療の確立を目指して，診療ガイドラインを作成する準備を始めたところであり，ここでは最近のてんかん診療の進歩についてふれたい．

1．疾患分類，個々の疾患概念について

てんかんの診断にはこれまではILAEの示した発作型分類とてんかん・てんかん症候群分類が使用されてきた．しかし実際の臨床の場でそれが適用できるのは，通常の発作間欠時脳波だけでなく,発作時脳波,脳波ビデオ同時記録,テレメータによる長時間記録脳波や近年進歩のめざましい各種の画像診断，脳磁図（MEG）などが駆使できる最先端施設であってもなお3分の2の症例にとどまり，意識障害(意識減損)の評価が困難であることが多いことなど様々な問題点があった．また新しい症候群として，小児期にみられるものだけでも移動性部分発作を持つ乳児悪性てんかん,全般強直間代発作をもつ乳幼児重症特発性全般てんかん,良性乳児けいれん，複雑部分発作をもつ乳児良性部分てんかん，二次性全般化発作をもつ良性乳児部分てんかん,多焦点皮質発射をもつ重症てんかん（severe MISF),Angelman症候群，特発性後頭葉てんかん，発作性嘔吐をともなう後頭葉外良性部分てんかん，複雑部分発作をもつ良性小児てんかん，小児期非定型良性部分てんかん，Rasmussen症候群，北部てんかん症候群（精神遅滞をともなう小児期進行性てんかん)，常染色体優性夜間前頭葉てんかん（ADNFLE)，種々の焦点を示す常染色体優性部分てんかん,家族性側頭葉てんかん，熱性けいれんプラスをもつ全般てんかん（GEFS＋）などが報告されている．

2．原因について

グルタミン酸放出がてんかん性病態で亢進しており，細胞外グルタミン酸濃度が膜蛋白であるグルタミン酸トランスポーターにより調節されその発現の異常や機能障害がてんかん性病態を決定する一つの因子となっていることが注目されている．一方大規模なてんかん症候群の家系の解析からかなりのてんかん・てんかん症候群で遺伝子座が知られるようになり,熱性けいれんではFEB1(8q13-q21),FEB2(19p13.3)，FEB3(2q23-q24)，FEB4(5q13-q21）の4遺伝子が想定され，GEFS^{+}ではtype 1でSCN1B（19番染色体q13.1にある電位依存性Na^{+}チャネルβ1サブユニット遺伝子）の異常が，type 2ではSCN1A（2qにある電位依存性Na^{+}チャネルαサブユニット遺伝子）の異常が,ADNFLEではニューロンニコチン性アセチルコリン受容体αサブユニット遺伝子（CHRN4）の異常が見いだされた．また良性家族性新生児けいれんでKCNQ2, KCNQ3遺伝子の異常が見いだされ，これは抑制系電流を産生する脳内K^{+}チャネルに関わることから，神経伝達機構の成熟により,KCNQチャネル機能が相対的に低下する一方でGABA等の抑制性機能が成熟することが，小児期に臨床症状が寛解する機序を説明するものと考えられる．このように中枢神経系に発現するイオンチャネルの異常が多く見いだされたことから，てんかんをイオンチャネルの異常によるチャネル病と位置づけ，異常イオンチャネルの機能解析からさらなるてんかんの病態の解明と治療の開発が期待されている．

3．治療に関する最近の進歩

1）抗てんかん薬：19世紀後半に臭素剤の効果が確認されて以来多数の抗てんかん薬が使用されており，現在では副作用チェックと血中濃度の測定による管理が欠かせない．近年は抗てんかん薬の作用機序が徐々に明らかにされ,フェニトイン，カルバマゼピン，ゾニサミド，バルプロ酸はNa^{+}チャネルの抑制を，フェノバルビタールとベンゾジアゼピン系は$GABA_A$受容体サブユニットのそれぞれの結合部位に結合してGABAの作用増強を，エトサクシミドはCa^{++}チャネルを抑制することなどが知られている．またいくつかの新しい抗てんかん薬が開発され，知見または申請中であり，治療の選択の幅も広がってきている．広く使用されている坐剤型ジアゼパムやゾニサミドは日本で開発された薬剤であり，新しいベンゾジアゼピン系薬剤であるクロバザムが本邦で使用可能となったのは記憶に新しい．

2）外科的治療：術前検査が厳正に行われるため施設は限られているが，限局性皮質形成異常や内側側頭葉てんかんにおける海馬などてんかん発作の焦点となっている部分を切除すること，発作の進展・拡大を防ぐための脳軟膜下皮質多切術，脳梁離断術が行われるようになり，術後の障害も少なく高い効果が認められている.また発作頻度が多く,難治性の複雑部分発作をもつ症例では，保険適用はされていないが迷走神経刺激法が行われやはり発作の減少がみられるようになった．

文　献

1. 和田豊治訳：テムキン　てんかん病医史抄．2001; 7,医学書院，東京．
2. 渡辺一功：小児のてんかん症候群における最近の進歩．てんかん研究 1999; 17: 107–120.
3. Epilepsy genetics: the 21 st century. Epilepsia 2001; 42: Suppl 5.
4. ILAE Comission Report: A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001; 42: 796–803.
5. ILAE Comission Report: Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001; 42: 1212–1218.

E-mail: o-fujino@nms.ac.jp
Journal Website（http://www.nms.ac.jp/jnms/）

（受付：2002年1月15日）
（受理：2002年1月29日）