

4. てんかん診療の現状と今後：個別化と汎用化

京都大学大学院医学研究科てんかん・運動機能異常生理学講座

池田 昭夫

Key words : 慢性てんかん, 急性症候性発作, 抗発作薬, AIサポート

はじめに (背景と意義)

てんかんの有病率は全人口の1%, 最新データではそれ以上となり, 我が国では患者数100万人を越える重要な疾患で, 有病率が最も高い中枢神経系の代表的疾患の一つと見做されている。かつての小児だけでなく, 成人, 高齢者までの今やあらゆる年代に起こる国民病となった。またその症状は「けいれん」発作に限らず感覚障害, 意識減損, 自動症, 高次脳機能障害, 物忘れ発作など多様性に富む。さらに21世紀に入り, てんかんをとりまく基礎医学, 臨床医学, 医療の各方面では, 多様な展開と発展が起こっている¹⁾。まずは, 全体を俯瞰する形で, 重要な点を概説し, その後より具体的で且つ基本的な内容を紹介する。

1. 21世紀のてんかんの世界的動向

1) 従前から「抗てんかん薬」(antiepileptic drug) (AED) と呼ばれてきた用語が, 発作を抑制することが主な作用機構で, てんかん原性, てんかんに関する病態の進行を抑制することが主作用ではない (てんかん原性を治療する主作用の薬剤は現在でも明らかに臨床では存在しない), 抗発作薬 (antiseizure medications) (ASMs) の用語がILAEのposition paperとして示され

た²⁾。これは, 従前はむしろ漫然と「抗てんかん薬」と記されていたてんかん発作の治療薬は, 実は慢性急性に関わらずてんかん原性そのものを治療する作用は未熟で, 発作現象を抑制鎮静化させる作用が主体であることを明確にした。

2) 遺伝子研究は診断の進歩だけでなくそれに基づく発作薬の適切な選択, 患者さんの遺伝子異常に応じた個別の核酸医薬の開発にも広がるようになった。

3) デジタル脳波時代になりwide band EEG (広域周波数脳波) のもたらした革新的脳波情報 (発作時DC電位, 発作時HFO (高周波数活動) など) が, てんかん外科の治療成績を向上させた³⁾。またてんかん外科手術は, 従前の切除外科だけではなく, 脳の直接的間接的的刺激手法によるてんかん伝播のネットワーク機構も重視したニューロモデレーション (neuromodulation) (神経調節) 治療が, 急速に導入され汎用化しつつある。

4) 基礎研究のトピックスとしては, iPS細胞を活用したてんかんの病態解明・薬剤開発の最前線, 脳内電極からの発作時脳波変化に潜むてんかん病態の作動原理を数理モデル解析から明らかにすることが病態解明の今後の治療方策の大きな礎をもたらすことが現実となってきた。

5) 従前は慢性てんかんでは専らニューロンの突発的過剰興奮が主要原因として多くの研究がなされたが, tripartate synapse (三者間シナプス: 現在ではシナプスは前膜と後膜だけでなく, そ

略歴は140頁に記載

れらを覆うアストロサイト機能的合胞体の三者が一体となった構造であることが明らかとなった)のうち、アストロサイトの機能的合胞体の障害が、細胞外(synapse間隙)カリウムのホメオスタシスの破綻⁴⁾、機能的合胞体を形成するgap junction(ギャップ結合)の機能障害、発作時DC電位の、脳波biomarker⁵⁾としての意義などが明らかとなり、さらに脳卒中に関わる急性発作と慢性てんかんでもその機能障害が注目されている。

6) 国際的なてんかんの包括的社会実装として、てんかん診療では社会的問題が特に重要であることから、コロナ禍でのきめ細やかな対応、日本でのてんかんに対する歴史的社会的ステイグマの現状と解決への方策、てんかんの社会的支援と就労支援、てんかん診療の均てん化と標準化、小児から成人への移行医療などに世界的に取り組む内容(IGAP(領域横断的な、てんかんと神経疾患の世界的行動指針案)(Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders))が、2022年5月のWHO総会で満場一致で承認された⁵⁾。

2. 各種AI機能とてんかん領域への影響

特にAIの機能が2024年から飛躍的に向上して、てんかん医学の分野においても、急速に導入への爆発的な試みが様々な領域でなされている。例えば、てんかん診療のワークフロー、診断サポート機能、治療選択のサポート機能、脳波の自動AI判読、画像検査所見自動AI判読、systematic review作成の強力な作業能力など枚挙にきりが無い⁶⁾。

現時点では、その実用化の検証まで至ったものは少ないが、脳波の自動AI判読は特に有望視され且つ期待されている。その理由は、1990年以前の脳波判読はペン書きのアナログデータの波形を視察判定していたが、1990年代以降世界的なデジタル脳波の普及により多いチャンネルの脳波波形の判読、てんかん外科の術前評価における脳内電極数も100電極以上と視察では

困難な場合が起こり、また長時間ビデオ脳波モニターの結果も視察では見落とし、見誤りなども懸念される。

通常の頭皮脳波の判読に限って考えてみると、脳神経内科領域での専門医教育分野としては、最も研修時間がかかり、また適切な指導医、指導体制も国内的にもひいては国際的にも不十分であり、脳波の自動AI判読はニーズが高い。しかしながら、すべてのAI機能に共通することは、良質な教師データを大量に要するために、長年の専門医の蓄積された良質なデータが継続して必要となる⁷⁾。すなわち、一旦脳波のAI判読機能が良質な教師データによって作成されたとしても検証過程が必要である。また過去1980年代以降現在までを俯瞰しても、てんかん病因は明確に変化している。例えば、周産期治療の発展で海馬萎縮は激減し、皮質異形成特にMRI所見陰性のタイプが部分てんかんの主たる病因の一つとなった。また自己免疫てんかんという新規の免疫学的異常を基盤として台頭してきたが、自己免疫てんかん、慢性の自己免疫脳症、急性の自己免疫発作と、従来の「慢性てんかん」には収まらない症状の多様性があきらかとなった。また先進諸国では超高齢社会となり、一見健康な高齢者に新たに発症する「高齢者てんかん」が急増し、その中には、各種の認知症でてんかん閾値が下がった病態も多数存在する。即ち病因の変化に伴い良質な教師データは常に更新蓄積されていく必要があり、絶え間ない判読専門医の養成は、脳波のAI判読機能の検証過程にも欠かせない。脳波のAI判読ソフトが世界中で検証後に医療機器として承認されたものは2件のみであるが、今後仮に医療機器承認のAI判読ソフトが増えたとしても、脳波判読専門医の養成は上記の理由から必須である。重要なことはAI判読ソフトが脳波検査の汎用化を促進することは間違いないが、脳波判読専門医の養成が軽視されることはこの制度そのものの弱体化を招くこととなる。世界同時に低所得層および中所得

(1) てんかんは、「炭・石炭の火種」- 1

何らかの原因で炭・石炭に火がつくと、その部分は赤く盛んに火力を増して

(=てんかん焦点).

さらに強くなると、炎を出して燃えることとなる (=大発作).

大きな炎には、水をかける (=抗発作薬) と、一旦は炎は消えるが

(=発作時・急性期の抗発作薬での治療).

芯の火種はまだ消えていなく、そのまま放置すると、再度火種が強くなって、早晚繰り返して炎を出してくる.

そのために、適切な量と種類の水 (=適切な抗発作薬) を丹念にかけながら、火種を消していくことになる (=慢性期の治療).



(池田, 症例から学ぶ戦略的てんかんの診断と治療, 2014)

図 1. てんかんは、「炭・石炭の火種」(文献 8 より転載引用)

層の参画を促しながら進めることがなければ、利用者と患者利益の偏在化と格差、AI判読ソフトの価格格差を生じないような方策をあらかじめ立てる必要性が指摘されている⁶⁾.

3. てんかん治療の原則と抗発作薬の役割の再認識

1) てんかん治療の原則

てんかんを患者さんに説明する際には、上記の記述では大変理解困難となる為に、筆者は、以下の様なたとえ話を引用する(図 1, 2)⁸⁾. この二つの図は患者さんにとっては理解しやすいので、過去に 2016 年の本誌でのトピックス「てんかんの診断と病型分類」の原稿でも引用した⁹⁾. てんかんは、「炭・石炭の火種」に例えることができる. 何らかの原因で炭・石炭に火がつくと、その部分は赤く盛んに火力を増して (=てんかん焦点), さらに強くなると、炎を出して燃えることとなる (=大発作). 大きな炎には、水 (=抗発作薬) をかけると、一旦は炎は消えるが (=発作時のあるいは急性期の抗発作薬での治療), 芯の火種はまだ消えていなく、そのまま放置すると、再度火種が強くなって、早晚繰り返して炎を出してくる. そのために、適切な量と種類

の水 (=適切な抗発作薬) を丹念にかけながら、火種を消していくことになる (=慢性期の治療). 少量の水をかけ続ける期間は、最低の一定期間 (=2 年間) に及ぶが、途中で水をかけるのをやめる (=怠業), 風が吹いたり湿度が低くなったりして燃えやすくなると (=過労や睡眠不足), 途中で火種が再燃してくることがある. 一定の期間煙もせず、火種が消えたと言え期間にわたって水をかけ続けて、火種が消えたのを確認して (=脳波検査), 水をかけるのを徐々に減らして (=減量) 行って最後には中止する (=断薬).

2) 抗発作薬の役割の再認識 (表 1, 表 2)

表 1 は、現在世界中で使用されている抗発作薬を上段から下段に、承認年代別にまとめて、中間の横線より下は海外で 2000 年以降薬事承認されたものであり、日本で開発された薬剤は 2 剤 (日の丸印) である. 欧米で認可された薬剤が日本で認可されるまでの時間的遅れは 1990 年代は約 10 年と長かったが、21 世紀以降は半減している. ちなみに、黄色のラインマーカーは抗発作薬であり且つ片頭痛への効果を認める薬剤である. 興味深い点は、表 2¹⁰⁾ に青枠で示すように、多くの抗発作薬は、Naチャンネル阻害薬

(1) てんかんの治療は「炭・石炭の火種を消す」こと-2

少量の水をかけ続ける期間は、最低の一定期間（=2年間）に及ぶが、途中で水をかけるのをやめる（=怠薬）、風が吹いたり湿度が低くなったりして燃えやすくなると（=過労や睡眠不足）、途中で火種が再燃してくることがある。

一定の期間煙もせず、火種が消えたと経験的に言える期間にわたって水をかけ続けて、火種が消えたのを確認して（=脳波検査など）、水をかけるのを徐々に減らして（=減量）いって、最後には中止する（=断薬）。



図2. てんかんの治療は「炭・石炭の火種を消す」こと（文献8より転載引用）

表1. 現在我が国で使用される抗発作薬の概要

上から下に、承認年代別にまとめて、中間の横線より下は、海外で2000年以降薬事承認された薬剤。日本で開発された薬剤は2剤（日の丸印）である。

既存抗発作薬	
フェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, プリミドン等	
バルプロ酸	
ベンゾジアゼピン系薬物	
本邦での新規抗発作薬（汎用薬, 限定薬）	
（括弧内の数字は、欧米での使用開始時期と、本邦での使用開始時期）	
ガバペンチン	(1993, 2006)
トピラマート	(1995, 2007)
ラモトリギン	(1990, 2008)
レベチラセタム	(1999, 2010)
<hr/>	
スチリペントール	(2007, 2012) (=ドラヴェエ症候群のみ)
ルフィナミド	(2007, 2013) (=レノックスガストー症候群のみ)
● ペランパネル	(2012, 2016)
ラコサミド	(2008, 2016)
エベロリムス	(2016/2017, 2019) (=結節性硬化症)
フェンフルラミン	(2020, 2024) (=ドラヴェエ症候群, レノックスガストー症候群のみ)
ブリーバラセタム	(2015/2016, 2024)
クロバザム	(欧州1970年代と米国2011, 2004) *
● ソニサミド	(2003, 1989) *
* 米国より本邦が先行.	
フォスフェニトイン	(フェニトイン分子量1.5倍のprodrug, 静注の副作用軽減)

表 2. 現在日本で使用されている主な抗発作薬の作用機序の一覧 (文献 10 より許諾引用)

青枠はNaチャンネル阻害機序, 赤枠はNaチャンネル阻害機序以外で重要な部分を示す.

	Na チャンネル 阻害	Na チャンネル 低阻害	T型Ca チャンネル 阻害	非T型Ca チャンネル 阻害	K チャンネル 開口	GABA 類似	抗GLT 作用	AMPA 受容体 遮断	SV2A	MA 遊離
PHT	+++			+		+				
PB	++			+		+++	++			
CBZ	+++			+		+	+			++
VPA	++		++	+	+	+	++			++
ESM			+++							
BDZs	+			+		+++				
ZNS	+		++	+			++			++
GPT				+++		++				++
LTG	+++			++			+			?
TPM	++			+	+	++	++			++
LEV									+++	
PRP								+++		
LCM		+++								

PHT : phenytoin. PB : phenobarbital. CBZ : carbamazepine. VPA : valproate. ESM : ethosuximide. BDZs : benzodiazepines. ZNS : zonisamide. GPT : gabapentin. LTG : lamotrigine. TPM : topiramate. LEV : levetiracetam. PRP : perampnel. LCM : lacosamide. SV2 : synaptic vesicle 2. MA : monoamine. GLT : glutamate. AMPA : α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸. ? : unknown. +++ : 主な作用機序. ++ : 作用あり. + : 実質的な臨床効果の有無は不明. TPMIはカイニン酸受容体を, PRPIはAMPA受容体を阻害する.

であり, Naチャンネル阻害作用を有しない抗発作薬は, 赤枠で示すように, 数種類しかない.

4. 抗発作薬の作用点 (図 3)¹¹⁾

脳波で認めるてんかん性放電 (spike, sharp wave) は, シナプス後膜でのParoxysmal depolarization shifts (PDS) (突発性脱分極変位) であり, てんかん性活動の中核現象である. PDSは「突発的な異常な巨大EPSP」あるいは「内因性膜電位異常そのもので, シナプス入力はその同期化と誘発作用にすぎない」とされる. すなわちシナプス前膜からの入力の質的違いではなく, シナプス後膜で受容サイドで突発的な異常な巨大EPSP (興奮性シナプス後電位) を引き起こす病態形成がてんかん性病態の首座ということになる. 以上から前者をダイナマイトの入力導火

線と称し, シナプス後膜部分を“爆弾の芯”の部分に相当すると例えることができよう(図 3).

繰り返しになるが, シナプス後膜でのPDSは, 巨大化した突発的な異常EPSPと見做すことができることとされた. これを最終的に抑制消失させることがてんかん発作の治療と病態研究の大きな目的であり, それは昔も今も変わらない. 抗発作薬は, 専ら上記の作用部位的視点に着目すると, 大きく2大別される(表 2). その一つは, このシナプス後膜 (爆弾の芯の部分) に到達する前で前膜部分に至る軸索伝導を減少抑制する抗発作薬であり, Naチャンネル阻害薬がその代表である. これにより, 爆弾の芯に到達するまでの入力導火線の入力本数を減らして間接的に爆弾の芯の発火を抑制することとなる. もう一方は, シナプス後膜のPDS(爆弾の芯部分)を直

Interictal epileptiform discharge is a complex of excitation & inhibition.

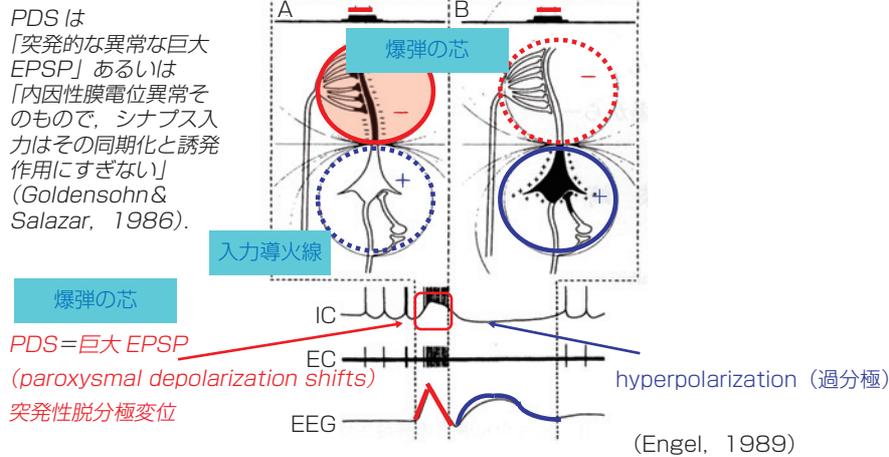


図 3. 発作間欠期野のてんかん性放電の発生機構の模式図 (文献 11 より許諾引用)
大脳皮質 6 層構造の第 5 層に位置する錐体細胞の細胞体を中心にして、より表層部分とより深層部分で双極子を形成して、興奮と抑制の電位発生源を示し、シナプス部分を「爆弾の芯」、シナプスへの入力軸索を「入力導火線」と称した。

接抑制するために AMPA 受容体阻害薬 (ペランパネル) や、前膜からのシナプス小胞の SV2A の機能を調整する薬剤 (レベチラセタム) が挙がり、興奮性ニューロンに対する抑制ニューロンによる不活化 (GABA 作動薬など) など (フェノバルビタール, ベンゾジアゼピン系薬剤) も挙がる。このように、今後は作用機構を考慮した合理的薬剤選択が益々重要視されると期待される。

5. 発作の伝播機構と K ホメオスタシス破綻との関係の仮説 (図 4)¹¹⁾

部分発作が脳内に伝播して、いわゆる“二次性全般化”(現在新しいてんかん発作用語の国際分類では、焦点起始両側強直間代発作 Focal-to-bilateral tonic-clonic seizure = FBTC) に至る機構は十分に解明されていない。図 4 では、慢性の内側側頭葉てんかんで海馬に焦点を考えた場合、てんかん発作時に細胞外 K⁺ 濃度が 12 mM 程度まで上がり、また活動依存性にアストロサイトの腫脹がおり、細胞外スペースが縮小して、さらに K 濃度が上昇することも指摘された

(新潟大学医学部脳研神経病理, 北浦弘樹助教, 2019年11月日本てんかん学会企画シンポジウム)。その状況で、慢性てんかん焦点と近傍では、1) 発作時 PDS により極めて過剰なてんかん発作による action potentials の burst (出力導火線) がシナプス後膜に続く initial segment 部分にもおよびその部分のシナプス間隙で、細胞外 K⁺ の極めて過剰な増加をもたらされる。2) そこでシナプス間隙の異常高値の K⁺ をアストロサイト内に取り込むチャンネル (Kir4.1) の down regulation (総合的機能低下) があれば、桁違いに過剰な K⁺ 蓄積が極めて短時間に進み、initial segment 部分においてもシナプスの脱分極傾向がさらに進み、いわゆる後膜からの出力導火線の遠心路を通じて容易に伝播傾向を示す。しかも initial segment 部分では Na⁺ チャンネルの密度が高いために、PDS が後膜から細胞体を介して initial segment 部分に達した時点でも活動電位の発現する膜電位の閾値はシナプス後膜部分よりも低いことが分かっており、次の軸索伝導の発火 (次の出力導火線の遠心路 (次のダイナマイトにとっては入力導火線) への着火) を担保することとなる。以上の仮説

慢性てんかんは、
シナプス病（＝局在）とネットワーク病（症候群）（＝伝播）の両面を有する。

シナプス間隙における細胞外K⁺↑と、そのホメオスターシスの破綻

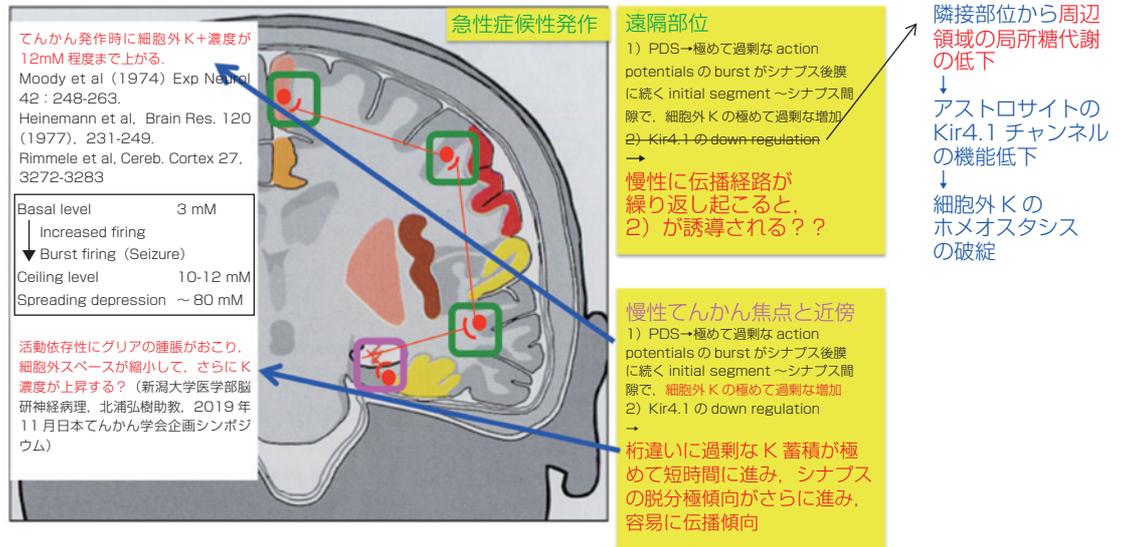


図 4. 発作焦点からの脳内伝播機構の仮説：シナプス間隙における細胞外K⁺濃度上昇と、そのホメオスターシスの破綻。詳細な説明は本文参照（池田原図）（文献 11 より許諾引用）

が、今後検証されていく必要があり、この作用機構に沿った新薬の開発も期待される。

まとめ

てんかん発作は、慢性の病態で、反復して起こる脳内の突発的な過剰興奮によって起こる様々な発作症状をもたらす。長期になると精神的症状の併存など、発作症状以外の症状が病態を複雑にすることから、我が国では、精神科疾患とみなされ、医療制度的にも精神障害者手帳などのサポート体制が整備されてきた。

21 世紀になり、てんかん発作の細胞レベル、脳内構築と神経生理学的レベルでの解明が進み、有効な各種抗発作薬、てんかん外科での焦点切除術、脳の直接的間接的的刺激手法によるてんかん伝播のネットワーク機構も重視したニューロモデュレーション(neuromodulation) (神経調節)治療など、患者さんの病態に応じた選択肢が大きく広がってきた。てんかん病態の多彩な中で

遺伝子異常がもたらす病態も少なくなると、効果的な治療方法が汎用化（標準化）していくと同時に個別化医療も同時に推進されることがますます進められている。

文献

- 1) Ikeda A: Epilepsy research in 2021: multidisciplinary achievements. *Lancet Neurol* 21: 8-10, 2022.
- 2) Perucca E, et al: Which terms should be used to describe medications used in the treatment of seizure disorders? An ILAE position paper. *Epilepsia* 65: 533-541, 2024 <https://doi.org/10.1111/epi.17877>.
- 3) 友田陽子, 他: 難治てんかん焦点における発作時DC電位とその臨床応用. *脳神経内科* 103 (5): 591-599, 2025.
- 4) Nakatani M, et al: Ictal direct current shifts contribute to defining the core ictal focus in epilepsy surgery. *Brain commun* 4 (5): fcac222, 2022 doi: 10.1093/braincomms/fcac222 eCollection 2022.
- 5) 池田昭夫: IGAP: アジアと日本の取り組み. てんかん研究と診療の進歩. 中川栄二, 他編. 診断と治療社, 東京, 2025, 17-27.
- 6) Josephson CB: A call for ethical, equitable, and effective artificial intelligence to improve care for all people with

- epilepsy: A roadmap. A report by the ILAE Global Advocacy Council and Big Data Commission. *Epilepsia* (e-pub ahead) : 1–18, 2025 doi : 10.1002/epi.70058.
- 7) Tveit J, et al : Automated Interpretation of Clinical Electroencephalograms Using Artificial Intelligence. *JAMA Neurology* 80 (8) : 805–812, 2023 doi : 10.1001/jamaneurol.2023.1645.
 - 8) 池田昭夫主編集 ; 松本理器, 木下真幸子副編集 : 症例から学ぶ戦略的てんかん診断・治療. 南山堂, 東京, 2014.
 - 9) 池田昭夫 : てんかんの診断と病型分類, てんかん : 内科医が知っておくべき診療ポイントと治療の最前線. *日本内科学会雑誌* 105 : 1348–1357, 2016.
 - 10) 兼子 直 : 薬物療法総論. てんかん, 早わかり! 池田昭夫編. 南江堂, 2020, 107–118.
 - 11) 池田昭夫 : てんかんの病態治療解明の融合的新知見へのアプローチ ~ アストロサイトと細胞外K⁺ホメオスタシスの破綻, 伝播機構の仮説 ~. *神経治療* 40 : 611–616, 2023.
-