

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Life-Style related Diseases including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus

研究開発課題名： (日本語) 脳卒中後てんかんの急性期診断・予防・治療指針の策定
(英語) Development of acute diagnosis, prevention, and treatment strategy of post-stroke epilepsy

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長 猪原匡史
所属 役職 氏名： (英語) Masafumi Ihara, Director, Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 31 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 脳卒中後てんかんの診断基準の策定
開発課題名： (英語) Development of diagnostic criteria of post-stroke epilepsy

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座
教授 池田昭夫
所属 役職 氏名： (英語) Akio IKEDA, MD, PhD, FACNS, Professor, Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳神経内科 医師 田中智貴
所属 役職 氏名： (英語) Tomotaka Tanaka, M.D., Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 臨床検査部 部長 長束一行
所属 役職 氏名： (英語) Kazuyuki Nagatsuka, Director, Department of Clinical Laboratory, National Cerebral and Cardiovascular Center

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長 豊田一則
所属 役職 氏名: (英語) Kazunori Toyoda, Director and Chair, Department of Cerebrovascular
Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター
循環器病統合情報センター・データ統合室 室長 中村文明
所属 役職 氏名: (英語) Fumiaki Nakamura, Chief, Center for Cerebral and Cardiovascular Disease
Information, National Cerebral and Cardiovascular Center

分担研究 (日本語) 脳卒中後てんかんの治療指針の策定
開発課題名: (英語) Development of treatment guideline of post-stroke epilepsy

研究開発分担者 (日本語) 中村記念病院 神経内科 部長 溝渕雅広
所属 役職 氏名: (英語) Masahiro Mizobuchi, M.D., PhD, Director, Epilepsy Center,
Department of Neurology, Nakamura Memorial Hospital

研究開発分担者 (日本語) 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科 副医長 吉村元
所属 役職 氏名: (英語) Hajime Yoshimura, M.D., Department of Neurology, Kobe City Medical
Center General Hospital

研究開発分担者 (日本語) 東京都健康長寿医療センター 神経内科 バイオリソースセンター 高齢者ブレインバンク
村山繁雄
所属 役職 氏名: (英語) Shigeo Murayama, Chairperson, Department of Neurology & Neuropathology
(the Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Geriatric
Hospital & Institute of Gerontology

研究開発分担者 (日本語) 東京都健康長寿医療センター 神経内科 医師 本山りえ
所属 役職 氏名: (英語) Rie Motoyama, M.D., Department of Neurology, Tokyo Metropolitan
Geriatric Hospital & Institute of Gerontology

II. 成果の概要 (総括研究報告)

(和文)

猪原匡史部長, 田中智貴医師 (国立循環器病研究センター脳神経内科) が, 池田教授, 松本准教授, 下竹昭寛助教, 小林勝哉特定病院助教 (京都大学大学院医学研究科) とともに定期的な Web ミーティングを開き, 脳卒中後てんかん症例の脳波判読を行い, データベースに登録する情報の抽出, 適正化を行った. その結果を基に, 中村文明室長 (国立研究開発法人国立循環器病研究センター・循環器病統合情報センター) が中心となりデータベースを策定した.

平成 28 年 10 月~11 月の試用期間中に, 各参加施設から送られてきたフィードバックを活用してデ

データベースの改変を行い、平成 28 年 11 月末にデータベースの最終版が完成し、平成 28 年 12 月に症例登録が開始された。

田中智貴医師（国立循環器病研究センター脳神経内科）、吉村元副医長（神戸市立医療センター中央市民病院神経内科）、本山りえ医師（地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所・高齢者ブレインバンク）、溝渕雅広部長（社会医療法人医仁会 中村記念病院 神経内科）が中心となり、データベースへの症例登録を開始した。平成 28 年 3 月 31 日の時点で、症例登録数は 74 例に達した。

上記 74 症例のうち、国立循環器病研究センターで登録され、抗てんかん薬が処方されかつ登録後半年間のフォローアップが出来た 51 例に関して、抗てんかん薬の種類と再発率の関係を調査した。多変量解析の結果、脳卒中後てんかんの再発に関連していた因子は、第 2 世代抗てんかん薬である Drug X 服用（ハザード比, 0.20; 95%CI, 0.06–0.72; $p=0.014$ ）、抗てんかん薬の 2 剤以上の使用（ハザード比, 4.2; 95%CI, 1.01–17.59; $p=0.049$ ）、そして女性（ハザード比, 6.93; 95%CI, 1.58–30.48; $p=0.010$ ）であった。

上記 74 症例のうち、国立循環器病研究センターで登録された 54 症例に対して、入院中の脳波検査の所見と退院後のてんかん発作の再発率との関連について検討を行った。入院時に脳波検査が可能であった 53 症例のうち 12 例(22.6%)に鋭波、16 例(30.2%)に律動的 δ 波、13 例(24.5%)に周期性放電が観察された。平均追跡期間 280 日において、13 例がてんかん発作の再発を認めており、律動的 δ 波は再発と関連が見られなかったが、周期性放電は再発と関連する傾向($p=0.13$)を、鋭波は有意に再発と関連していた($p<0.0001$)。

(英文)

Dr. Masafumi Ihara and Dr. Tomotaka Tanaka (National Cerebral and Cardiovascular Center) held regular Web conferences with Prof. Akio Ikeda, Dr. Riki Matsumoto, Dr. Akihiro Shimotake, and Dr. Katsuya Kobayashi (Kyoto University Graduate School of Medicine) to evaluate EEG findings of patients with post-stroke epilepsy (PSE) and determined clinical information that should be included in the database of PSE. Based on the results of Web conferences, Dr. Fumiaki Nakamura (National Cerebral and Cardiovascular Center) established database of PSE.

The database was evaluated during the trial phase (October – November 2016) by Dr. Tomotaka Tanaka (National Cerebral and Cardiovascular Center), Dr. Hajime Yoshimura (Kobe City Medical Center General Hospital), Dr. Rie Motoyama (Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital), and Dr. Masahiro Mizobuchi (Nakamura Memorial Hospital). Based on the feedback, the database was modified and completed for use at the end of November 2016. The actual registration of post-stroke cases on the database was started on December 2016. Already, 74 patients with post-stroke epilepsy have been registered as of March 2017.

We assessed 51 patients of PSE in National Cerebral Cardiovascular Center receiving one or more AED prescription (33 male; median age, 76 years), including 23 with past history of ischemic stroke (including 10 cardiogenic embolism), 24 with intracerebral or subarachnoid hemorrhage, and 4 with both. Cortical involvement of stroke was observed in 43 patients (84.3%) and prior history of seizures in 24 patients (48.0%). The details of AED therapy were: Drug X monotherapy in 35 patients, valproic acid monotherapy in 2, carbamazepine monotherapy in 3, zonisamide monotherapy in 1, and polytherapy in 10. After discharge, 12 (24.1%) patients had seizure recurrences during a follow-up period of 280 ± 128 days. In multivariate analysis, independent related factors of recurrent seizure were Drug X-containing regimen (HR, 0.20; 95%CI, 0.06–0.72; $p=0.014$), AED polytherapy (HR, 4.2; 95%CI, 1.01–17.59; $p=0.049$), and female (HR, 6.93; 95%CI, 1.58–30.48;

p=0.010).

In another study, we assessed 54 patients with PSE (36 male; median age, 75.5 years) in National Cerebral Cardiovascular Center, including 25 with past history of ischemic stroke, 25 with intracerebral or subarachnoid hemorrhage, and 4 with both. Cortical lesions were shown in 44 patients. One patient was excluded from analysis because of EEG unavailability, and among the remaining 53 patients, 12 patients showed sharp waves (SW), 16 rhythmic delta activity, and 13 periodic discharge. During average observation period of 280 days, seizure recurrence was observed in 13 patients. The presence of SW on admission was significantly related to seizure recurrence ($p<0.0001$), and that of periodic discharge showed a weak trend toward an increased risk of recurrence ($p=0.13$), while rhythmic delta activity and slow waves were not significantly related to seizure recurrence.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Tomotaka Tanaka, Masafumi Ihara. Post-stroke epilepsy. *Neurochemistry International*. 2017 in press.
2. 田中智貴, 松本理器, 池田昭夫. 脳卒中後てんかん. 日本医師会雑誌第 146 巻特別号『脳血管障害診療のエッセンス』2017 年 6 月 15 日刊行予定.
3. 田中智貴. 脳卒中後てんかんのトレンド、診断・薬物治療の実際. *クリニシアン* 657 号, 2017 年 5・6 月号刊行予定.
4. Hajime Yoshimura, M.D., Riki Matsumoto, M.D., Ph.D., Hiroyuki Ueda, M.D., Ph.D. Koichi Ariyoshi. M.D., Ph.D., Michi Kawamoto, M.D., Junko Ishii, M.D., Ph.D., Akio Ikeda, M.D., Ph.D., Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D., Nobuo Kohara, M.D., Ph.D. Status epilepticus in the elderly: Prognostic implications of rhythmic and periodic patterns in electroencephalography and hyperintensities on diffusion-weighted imaging. *J Neurol Sci*. 2016.15:284-289

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The questionnaire survey on diagnosis and treatment of post-stroke seizure in Japanese stroke specialists, poster, Tanaka T, Ihara M, The 10th World Stroke Congress, 2016/10/28, India, 国外
2. Localizing and diagnosing value of subtraction SPECT in post-stroke seizure, poster, Fukuma K, Tanaka T, Ihara M, The 10th World Stroke Congress, 2016/10/28, India, 国外
3. Clinical characteristics of status epilepticus in post stroke seizure, poster, Tomari S, Tanaka T, The 2nd European Stroke Organization Conference, 2016/5/10, Spain, 国外
4. 脳卒中後てんかんに関する多施設アンケート調査結果, 口頭, 東田京子, 田中智貴, 猪原匡史, 第 41 回日本脳卒中学会, 2016/4/14, 札幌, 国内
5. 初回脳卒中後てんかんにおける痙攣再発のリスク因子について, ポスター, 泊晋哉, 田中智貴, 猪原匡史, 第 41 回日本脳卒中学会, 2016/4/14, 札幌, 国内

6. 脳卒中後てんかんの現状と課題, 口頭, 田中智貴, 第 42 回日本脳卒中学会学術集会, 2017/3/18, 大阪, 国内
7. 松本 理. 神経疾患治療トレンド考 2 : てんかん. 平成 28 年度 日本神経学会東海北陸地区生涯教育講演会; 名古屋国際会議場, 名古屋 2017 年 3 月 12 日.
8. 松本 理. 教育講演 34 : 神経救急としてのてんかん重積状態. 第 42 回日本脳卒中学会学術集会 Stroke2017; 大阪国際会議場, 大阪 2017 年 3 月 18 日.
9. 松本理器. 非けいれん性てんかん重席(NSCE):診断と治療. 第 57 回日本神経学会学術大会; 神戸市平成 28 年 5 月 18 日~21 日.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 研究について国立循環器病研究センターホームページに研究課題について説明を掲示. ホームページアドレス : <http://www.ncvc.go.jp/hospital/section/scd/cerebrovascular/b-group.html> (日本語版)、http://www.ncvc.go.jp/english/hospital/section/scd/details_neurology.html (英語版)

(4) 特許出願

なし