脳出血におけるてんかん発作の危険因子

大友 智¹, 荒井 啓晶¹, 下田 由輝^{1,2}, 富永 悌二²

Risk Factors of Epileptic Seizures in Patients with Intracerebral Hemorrhage

Satoru OHTOMO, M.D., Ph.D.¹, Hiroaki ARAI, M.D., Ph.D.¹, Yoshiteru SHIMODA, M.D., Ph.D.^{1,2}, and Teiji TOMINAGA, M.D., Ph.D.²

¹Department of Neurosurgery, South Miyagi Medical Center, Miyagi, and ²Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan

Summary: Background and Purpose: Spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) can induce epileptic seizures. This study aimed to identify the incidence and risk factors of seizures in patients with ICH. We also investigated whether surgical intervention for hematoma was correlated with the occurrence of seizures.

Methods: A total of 478 adult patients (237 males, 241 females; age 23–101 years) enrolled in this study. Sixty-nine patients underwent removal of hematoma by craniotomy or stereotactic aspiration. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to assess the association of clinical factors with epileptic seizures.

Results: Seizures occurred in 26 (5.4%) patients with ICH, including early seizures (within 7 days of ICH) in 13 and late seizures (occurring >7 days after ICH) in 13. Univariate analysis revealed that hematoma in any lobe was significantly correlated with seizures. Multivariate analysis revealed that hematomas in the frontal lobe (odds ratio [OR]: 11.15; 95% confidence interval [CI]: 2.94–42.24; $p = 0.0004$), temporal lobe (OR: 3.49; 95% CI: 1.23–9.89; $p = 0.0187$), and occipital lobe (OR: 6.41; 95% CI: 1.48–27.83; $p = 0.0131$) were significantly correlated with seizures. Surgical intervention for hematoma was not associated with seizures. Eleven (84.6%) of 13 patients with late seizures went on to experience recurrent seizures, in contrast to only 2 (15.4%) of 13 with early seizures.

Conclusions: Cortical involvement of ICH was a risk factor of seizures. Surgical intervention for ICH did not influence occurrence of seizures. Late seizures are liable to recurrence, are compatible with unprovoked seizures, and may be diagnosed as epilepsy after a first seizure.

Key words:

- intracerebral hemorrhage
- seizure
- removal of hematoma

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 46: 200–204, 2018

はじめに

脳出血に合併するてんかん発作は、大脳皮質を含む出血例に多く、4–16%の発生率と報告されている¹¹⁾¹⁶⁾。脳卒中治療ガイドライン 2015 年版では、脳出血の慢性期治療と

して、手術例以外では抗てんかん薬の予防的使用は根拠がないので勧められないと記載されている¹⁵⁾。しかしながら、実際に脳出血の手術治療とてんかん発症について検討した報告は少ない。今回、脳出血後のてんかん発作に関与する影響を出血部位別に検討し、さらに血腫除去術が発作

¹みやぎ県南中核病院 脳神経外科, ²東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野(受稿日 2017. 8. 12)(脱稿日 2017. 11. 7)[連絡先: 〒989-1253 宮城県柴田郡大河原町字西 38-1 みやぎ県南中核病院 脳神経外科 大友 智] [Address correspondence: Satoru OHTOMO, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, South Miyagi Medical Center, 38-1 Aza-nishi, Ohgawara-machi, Shibata-gun, Miyagi 989-1253, Japan]

の危険因子になり得るか否か検討を行った。また、脳出血発症からてんかん発作初発までの時間により早期発作と晩期発作に分け、おのおのの違いについても検討を行った。

対象・方法

当院脳神経外科で急性期治療を行った成人の非外傷性脳出血例を対象とした。脳動静脈奇形や海綿状血管腫などの血管奇形による出血例、出血性梗塞例、腫瘍内出血例は対象から除外した。また、当院退院時点で死亡した症例も除外した。以上の基準により、478例(男性237例、女性241例)を対象症例とした。年齢は23-101歳、平均69.4歳であった。発作は臨床的発作(clinical seizure)で判定した。抗てんかん薬の予防的投与は行わず、臨床的発作が確認された場合に薬物治療を開始した。

出血発症時の頭部CTより判定した出血の進展部位、年齢、性別、血腫除去術の有無について、てんかん発作と関連があるか統計学的解析を行った。血腫除去術は69例で施行した。脳卒中治療ガイドラインに準じ¹⁵⁾2人以上の脳神経外科専門医の合意で手術適応を決定、開頭術もしくは定位的手術を症例に応じて選択した。統計学的解析はlogistic regression analysisを用いて単変量解析と多変量解析を施行、 $p < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

脳出血発症からてんかん発作初発までの時間により、発症7日以内の発作を早期発作(early seizure)、発症7日以降の発作を晩期発作(late seizure)に分類し¹⁾¹²⁾、おのおのの違いについても検討を行った。

結 果

てんかん発作は26例(5.4%)で認めた。主な発作型は、けいれん性の単純部分発作(simple partial seizure: SPS)、複雑部分発作(complex partial seizure: CPS)、二次性全般化発作を含む全身性強直間代発作(generalized tonic-clonic seizure: GTCS)であった。けいれん性発作を呈した症例は24例(92.3%)で、さらにGTCSを呈したのは17例(65.4%)であった。非けいれん性てんかん発作(non-convulsive seizure: NCS)のみを呈した症例は2例(7.7%)であった。血腫除去術後にてんかん発作を認めたのは7例であった(**Table 1**)。

単変量解析では、大脳皮質のいずれかの領域に及ぶ出血が、てんかん発作と有意に相関が認められた。多変量解析では、前頭葉[odds ratio(OR): 11.15; 95% confidence interval(CI): 2.94-42.24; $p = 0.0004$]、側頭葉(OR: 3.49; 95% CI: 1.23-9.89; $p = 0.0187$)、後頭葉(OR: 6.41; 95% CI: 1.48-27.83; $p = 0.0131$)のいずれかに及ぶ出血が、てんかん発作と有意に相関が認められた。血腫除去術施行の有無は、てんかん発作と有意な相関は認めなかった(**Table 2**)。

早期発作を認めたのは13例で、12例では脳出血発症と同時に発作が初発した。この12例は全例でけいれん性発作を呈し、10例はGTCSを呈した。発作の反復は2例(15.4%)でのみ認められた。晩期発作を認めたのは13例で、12例では脳出血発症から2年以内に発作が初発した。けいれん性発作を呈したのは12例であった。発作の反復は11例(84.6%)で認められた(**Table 1, 3**)。

考 察

1. てんかん発作の危険因子

大脳皮質に及ぶ出血は、てんかん発作の危険因子といえる。これまでの報告でも脳出血で同様の指摘がされており²⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、脳梗塞においても大脳皮質の梗塞巣が発作に関与すると指摘されている²⁾⁴⁾⁹⁾¹¹⁾。今回われわれは、出血部位をさらに細分類して詳細な検討を行った。大脳皮質のいずれかの領域に出血が及んだ場合に、てんかん発作の危険因子となり得るが、特に前頭葉、側頭葉、後頭葉でその傾向が強いと考えられた。本研究では、出血部位が複数箇所にと及ぶ症例は重複している。これまでの、症例ごとに大脳皮質に及ぶ出血とそれ以外に分類し、出血部位と症例数が一致するように解析した報告がほとんどであった⁶⁾¹³⁾¹⁷⁾。脳葉を細分類して単葉例と多葉例で解析した報告もあるが、早期発作のみの検討で症例数が少ないため脳葉間の差異を示すまでいたっていない²⁾。実際には、被殻出血とされた症例でも前頭葉や側頭葉に出血が及ぶ場合があり、出血部位を大脳皮質とそれ以外に二分類できないこともある。本研究でも被殻から大脳皮質に血腫が進展した4例でてんかん発作を認めたが、大脳皮質に進展しにくい深部の視床や脳幹部出血例では発作合併例は認めなかった(**Table 1, 2**)。血腫の進展部位を細分類することで、発作の危険因子をより明確にすることができたと考える。

血腫除去術は、てんかん発作の危険因子とはならないと考えられる。手術治療まで含めて解析した報告は少なく、脳室ドレナージ術やシャント術も含めての報告だが¹⁹⁾²⁰⁾、われわれと同様の結果が示されている。手術治療例では、保存療法例よりも血腫が大きく重症度が高くなっている可能性があり得る。過去の報告では、血腫が大きい場合¹³⁾¹⁷⁾²⁰⁾や重症度が高い場合⁶⁾¹³⁾¹⁷⁾に発作の危険因子になり得るとするものと、血腫の大きさ⁴⁾⁶⁾や重症度¹⁹⁾²⁰⁾は関連がないとするものがある。今回は、血腫の大きさと重症度は検討していないが、これらの因子が手術治療に寄与する影響も考慮して検討する方法も考えられる。また、手術治療後に発作を合併した症例が少ないため、今回は開頭術と定位的手術の差異を示すまではいたらず、今後のさらなる検討が必要である。脳卒中後のてんかん発作に対して抗てんかん薬予防投与のエビデンスは確立されておらず、術後

Table 1 Summary of patients with seizures

Age/ sex	Lesion	Hematoma removal	Clinical seizures		Seizure onset after ICH	Recurrent seizures
			Early	Late		
81/M	T, O	—	GTCS		0 day	—
73/M	P, O	—	GTCS		0 day	—
82/M	P	—	GTCS		0 day	—
61/M	F	—	GTCS		0 day	—
82/M	F	—	GTCS		0 day	—
58/M	P, O	—	GTCS		0 day	—
65/M	P	—	GTCS		0 day	—
87/F	T, O	—	Vocalization-sGTCS		0 day	—
95/F	F, T	—	Convulsion-sGTCS		0 day	—
74/F	T, P	—	Convulsion-adversive sz.		0 day	—
80/F	F	—	Convulsion		0 day	—
59/M	P, O	—	Convulsion-sGTCS		0 day	+
74/F	F	—	Cons. loss (NCS)		7 days	+
74/M	P, O	—		Convulsion	2 months	+
82/F	F	—		Convulsion-sGTCS	2 months	+
53/M	T	+		Aphasia-CPS-sGTCS	3.5 months	+
77/F	T, P	—		Adversive sz.-tonic sz.	4 months	+
86/F	F	—		Convulsion-CPS-sGTCS	4.5 months	+
82/F	F	—		Aphasia-CPS (NCS)	6 months	—
52/F	F, T, P	+		GTCS	9.5 months	—
61/F	F, T, put	+		GTCS	10 months	+
56/F	F, put	+		Tonic sz.-adversive sz.	1.3 years	+
63/F	F, P	+		Convulsion-CPS	1.3 years	+
53/F	F, T, put	+		Convulsion-sGTCS	1.4 years	+
59/F	F, put	+		Convulsion-sGTCS	1.5 years	+
69/M	T, P, O	—		Convulsion-CPS	2.3 years	+

F: frontal lobe, ICH: intracerebral hemorrhage, T: temporal lobe, P: parietal lobe, O: occipital lobe, put: putamen, GTCS: generalized tonic-clonic seizure, sGTCS: secondary GTCS, sz.: seizure, CPS: complex partial seizure, NCS: non-convulsive seizure

の抗てんかん薬投与については症例に応じて慎重な検討を要すると考えられる。

2. てんかん発作型の問題と脳波

今回、NCSのみを呈した症例はごくわずかであった。けいれん性SPSやGTCSは、自覚的、他覚的にも認識しやすく発見が容易である。これに対してNCSは、けいれんを伴わないSPSや軽微なCPSのみである場合があり、臨床症状から診断することが難しい。診断には脳波が必要になるが、標準的な1回の脳波検査だけでは棘波などのてんかん性放電(epileptic discharge)を認めない場合も多く¹⁴⁾、正確な評価には長時間の持続脳波モニタリング(continuous electroencephalographic monitoring: cEEG)が望ましい⁵⁾。これまでcEEG所見から明確な臨床症状を伴わない脳波上のみでのてんかん発作(electrographic seizure)を認める例があり、予後不良と関連があったと報告

がある⁵⁾¹⁹⁾。今回はcEEGを施行していないため、electrographic seizureやNCSが見逃されている可能性は否定できず、今後のさらなる検討が必要である。

3. 早期発作(early seizure)

早期発作を認めた症例において、92.3%が脳出血発症と同時に発作を認めた。早期発作は脳出血発症から3日以内に認めることが多く¹³⁾、特に出血発症と同時に発作(onset seizure)を認めることが多い⁶⁾¹¹⁾との報告があり同様の傾向が示された。

早期発作は、晚期発作(late seizure)の危険因子とする報告と¹³⁾、そうではないとする報告⁸⁾¹⁷⁾の両者があり、必ずしも一定の見解が得られていない。Biffiら³⁾は脳出血後に新たに発症したlate seizureをdelayed seizureとし、早期発作が晩期に反復した発作(recurrent late seizure)と区別して検討したところ、delayed seizureは機能転帰不良

Table 2 Result of univariate and multivariate logistic regression analyses for clinical factors correlated with seizures

	Seizures		Univariate p	Multivariate p
	Yes (n=26)	No (n=452)		
Age, years (mean $\pm$ SD)	70.7 $\pm$ 12.3	69.4 $\pm$ 13.6	0.6235	0.4809
Sex, female	15 (57.7%)	226 (50.0%)	0.4471	0.6752
Lobar hematoma	26 (100.0%)	61 (13.5%)		
Frontal lobe	14 (53.8%)	28 (6.2%)	<0.0001*	0.0004*
Temporal lobe	10 (38.5%)	19 (4.2%)	<0.0001*	0.0187*
Parietal lobe	11 (42.3%)	26 (5.8%)	<0.0001*	0.0610
Occipital lobe	7 (26.9%)	14 (3.1%)	<0.0001*	0.0131*
Non-lobar hematoma	4 (15.4%)	394 (87.2%)		
Putamen	4 (15.4%)	158 (35.0%)	0.0519	0.3018
Thalamus	0 (0.0%)	160 (35.4%)	0.9885	0.9982
Caudate	0 (0.0%)	11 (2.4%)	0.9893	0.9995
Other brain stem	0 (0.0%)	21 (4.6%)	0.9903	0.9993
Cerebellum	0 (0.0%)	42 (9.3%)	0.9863	0.9991
Removal of hematoma	7 (26.9%)	62 (13.7%)	0.0694	0.9723

*p < 0.05 was considered significant

と関連があり、大脳皮質の微小出血(microbleeds)などの微小血管障害(small vessel disease)の関与が示唆されたと報告している。早期発作は出血発症と時間的に関連して起こる急性症候性発作であり、誘発性発作(provoked seizure)に該当する¹⁾。てんかんで認められるのは非誘発性発作(unprovoked seizure)であり、急性症候性発作とは機序が異なる¹⁾。早期発作が後に実際にてんかんに移行するかについては、症例ごとに異なると考えられる。

以上のことを考慮し、早期発作で開始した抗てんかん薬を継続するか否かについて、発作症状の反復や脳波所見などより症例ごとに慎重に検討する必要があると考えられる。入院時に投与された抗てんかん薬が、その後も漫然と継続されている報告もあり¹⁸⁾、解決すべき問題点と考えられる。

4. 晩期発作(late seizure)

晩期発作を認めた症例において、84.6%で発作の反復を認めた。晩期発作は反復しやすいことが指摘されており⁴⁾同様の傾向が示された。晩期発作は非誘発性発作であり¹⁾、容易にてんかんを生じることが示唆されている⁴⁾。国際抗てんかん連盟(International League Against Epilepsy: ILAE)が提唱しているてんかんの実用的臨床的定義では、これまで提唱されている2回以上の非誘発性発作を認める場合だけでなく、大脳の器質的病変の存在など発作閾値を持続的に低下させる要因を有している場合は、1回の非誘発性発作だけでもてんかんが存在するとされた¹⁰⁾。したがって、脳出血の晩期発作では、1回の発作で

Table 3 Comparison between early and late seizures

	Early seizures	Late seizures
Seizures	13 (100.0%)	13 (100.0%)
Recurrent seizures	2 (15.4%)	11 (84.6%)

もてんかんと診断できると考えられる。実際に発作は反復しやすく、初回発作でも治療を開始してよいと考えられる。なお、晩期発作のみでは症例数が少ないため、今回は各因子間の差異を示すまではいたらず今後のさらなる検討が必要である。

結 語

大脳皮質に及ぶ出血は、てんかん発作の危険因子となる。血腫除去術はてんかん発作の危険因子とはならず、術後の抗てんかん薬投与は症例ごとに慎重に検討する必要がある。早期発作は誘発性発作であり、発作症状反復の有無や脳波検査などの慎重な観察が必要と考えられる。晩期発作は非誘発性発作であり、初回発作でもてんかんとして治療を開始してよいと考えられる。

本論文の要旨は、第46回日本脳卒中の外科学会学術大会において発表した。

著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Beghi E, Carpio A, Forsgren L, *et al*: Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 51: 671-675, 2010
- 2) Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, *et al*: Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* 77: 1785-1793, 2011
- 3) Biffi A, Rattani A, Anderson CD, *et al*: Delayed seizures after intracerebral haemorrhage. *Brain* 139: 2694-2705, 2016
- 4) Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, *et al*: Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 57: 1617-1622, 2000
- 5) Claassen J, Jetté N, Chum F, *et al*: Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 69: 1356-1365, 2007
- 6) De Herdt V, Dumont F, Hénon H, *et al*: Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology* 77: 1794-1800, 2011
- 7) De Reuck J, Hemelsoet D, Van Maele G: Seizures and epilepsy in patients with a spontaneous intracerebral haematoma. *Clin Neurol Neurosurg* 109: 501-504, 2007
- 8) Faught E, Peters D, Bartolucci A, *et al*: Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 39: 1089-1093, 1989
- 9) Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, *et al*: Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia* 57: 1205-1214, 2016
- 10) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, *et al*: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55: 475-482, 2014
- 11) Giroud M, Gras P, Fayolle H, *et al*: Early seizures after acute stroke: a study of 1,640 cases. *Epilepsia* 35: 959-964, 1994
- 12) Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy: Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 34: 592-596, 1993
- 13) Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, *et al*: The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 45: 1971-1976, 2014
- 14) Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, *et al*: Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 69: 1996-2007, 2007
- 15) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会(編): 脳卒中ガイドライン 2015. Ⅲ 脳出血 4. 高血圧性脳出血の慢性期治療. 東京, 協和企画, 2015, pp153-159
- 16) Passero S, Rocchi R, Rossi S, *et al*: Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 43: 1175-1180, 2002
- 17) Rossi C, De Herdt V, Dequatre-Ponchelle N, *et al*: Incidence and predictors of late seizures in intracerebral hemorrhages. *Stroke* 44: 1723-1725, 2013
- 18) Srinivasan S, Shin H, Chou SH, *et al*: Seizures and antiepileptic drugs in patients with spontaneous intracerebral hemorrhages. *Seizure* 22: 512-516, 2013
- 19) Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, *et al*: Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 60: 1441-1446, 2003
- 20) Yang TM, Lin WC, Chang WN, *et al*: Predictors and outcome of seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 111: 87-93, 2009