

陳述書

平成 27 年 3 月 14 日

住所 〒560-0082

豊中市新千里東町 1-4-3

医療法人協和会 千里中央病院

氏名 成 富 博 章



1 はじめに

私は、現在、医療法人協和会千里中央病院に勤務しており院長を務めている成富博章といたします。平成 13 年頃は、国立循環器病研究センター（以下「センター」といいます。）に脳神経内科部門部長として勤務しており、今回の裁判で原告の治療にあたった大江洋史医師・宮下光太郎医師らとともに慢性ふらつき・めまい症に関する研究を行っていました。今回の訴訟で、私の研究内容が争点となっていると聞きましたので、以下に私の研究内容及び慢性ふらつき・めまい症に対する知見についてお話致します。

2 研究のきっかけ

私は平成 13 年頃、センターの脳神経内科において主に脳血管疾患に関する診療・治療・研究を行っていました。私はその当時、週一回、初診外来を担当していましたが、近隣の医療機関から初診外来に紹介されてくる患者さんの中には、慢性的なふらつきやめまいの症状を主訴とする例が非常に多いことに注目しておりました。これらの患者さんの大半は、耳鼻科でも神経内科でも異常なしと判定され、めまい治療薬を投与されても症状が改善せず、有効な治療を受けることができないままに放置されておりました。

その頃、日立製作所が新しい心磁図を開発し、それを脳磁図として応用して脳の研究に活用してみないかと提案してきました。この脳磁図は、従来の脳神経系検査（MRI、PET、SPECT、脳波等）では捉えることができない脳神経活動電流を捉えることができ、それらを解析することにより脳の機能的な異常を客観的、定量的に評価することができるというものでありました。

慢性的なふらつきやめまい症状を訴える患者さんの中には、従来の脳検査法や耳鼻科検査法では客観的な異常所見が認められず、本人が訴える症状以外には特別な異常がないかのように思われる例が数多くあります。これらの患者さんの殆どは一般的なめまい治療薬を投与しても全く症状が改善しません。そのため、どの医療機関を受診しても原因は特定できず、症状も改善せず、多数の医療機関を転々とした結果、「心因性のものであるから気にするな」と宣告された患者さんも少なからずおりました。そのような患者さん達が「国立循環器病研究センターであれば何か異常を検出して治療を行ってくれるかもしれない」と一縷の望みを託して紹介されて私のところに診察を受けにきておりました。これらの患者さんに対し、PET、SPECT等を含めた精査を行っておりましたが、これらの検査でも何も異常を見出すことはできませんでした。

そこで、私は、新しい脳磁図を用いれば、慢性ふらつきやめまい症状の原因を見出すことができるかもしれないと考え、これらの症状を訴える患者さんを対象とした研究を行うことにしました。その当時、私と一緒に診療や研究を行っていた大江医師が過去に脳磁図を使った研究の経験がありましたので、大江医師とともに研究を行うことにしました。

3 研究の経過

脳磁図を用いた研究を開始してから、何例目かの慢性ふらつき・めまい症状の患者さんにおいて、脳の異常な電気活動を捉えることができました。その異常な電気活動は、側頭葉てんかんの患者さんで検出されるものと同じでありました。

そこで、私は、慢性ふらつきやめまいが起きるメカニズムの一つは、側頭葉ニューロンの異常な電気活動である、すなわち、側頭葉てんかんの機序と共通するものであり、一種のてんかんであるという仮説を立てました。そして、この仮説が正しいことを証明するために、脳磁図で側頭葉の異常な電気活動を呈する慢性ふらつき・めまいの患者さん達に対して抗てんかん薬（バルプロ酸）を投与してみることにしました。すると、慢性ふらつきやめまいの症状が改善し、脳磁図の異常も消失する患者さんが相次いで見いだされました。中には、慢性ふらつき・めまいのために歩行困難となって長期間車椅子を必要としていたのに、抗てんかん薬の投与を開始して2週間ぐらい後に

は車椅子が不要なまでに回復した例もありました。

これらのことから、私は、慢性的なふらつきやめまいを訴える患者さんの中にはてんかん性機序により症状を呈するものがある、これらの患者さんでは抗てんかん薬による治療が有効な場合があることを研究成果として発表しました。その内容を発表したものが「脳磁図を用いた高齢者平衡機能障害の診断と機序解明及び転倒防止に関する研究」という報告書です。

4 研究の成果の対象について

(1) 高齢者に限定されるか

この研究の対象者の過半数は高齢者でした。

その理由の一つは、当時、センターを受診する慢性ふらつき・めまい症の患者さんの大半が高齢者であったことです。また、もう一つの理由は、当時、厚生省（現厚生労働省）が、高齢者の転倒防止のための研究を行うよう奨励していたからです。そのため、私は研究の対象として高齢者を選択しました。

しかしながら、この研究において得られた所見、すなわち側頭葉てんかん類似の異常な電気活動によって慢性ふらつき・めまいが起きることがあるという点は必ずしも高齢者に限られたものではありませんでした。

したがって研究の対象に高齢者が多かったからといって、研究の成果が特に高齢者に限定されるわけではありません。

実際に、この研究終了後に、30歳～40歳代の慢性ふらつき・めまいの患者さんに対して抗てんかん薬を用いた治療を行ったことがありますが、この時にもやはり明らかな症状改善効果が認められました。

したがって、研究の成果は高齢者に限定されるわけではないと言えます。

(2) 循環器病の既往の有無

この研究の対象者に循環器系の既往症を有する患者さんが多かったことは事実です。しかし、これは私が当時所属していた施設が国立循環器病研究センターという循環器病専門の病院であったために受診する患者さんの多くが循環器系疾患の既往を有していたにすぎません。勿論、対象者の中には循環器系疾患の既往が全くない患者さん達も複数含まれていました。

慢性ふらつき・めまいを訴える患者さんにおける脳磁図上の異常な電気活動は循環器系疾患既往の有無とは無関係に同じように認められました。

したがって、循環器系疾患の既往の有無は研究の結果に影響を与えるものではなく、研究の成果が循環器系疾患の既往のある患者さんに限定されるわけでもありません。

5 慢性ふらつき・めまい症に対する治療法について

(1) 抗てんかん薬を用いた治療について

私は、慢性的なふらつきやめまいの症状がてんかん性機序によって起きる場合があります、そのような例では抗てんかん薬治療が有効であると考えています。

てんかんは、その機序や症状が単一ではないので、「てんかん症候群」と呼ばれることも少なくありません。てんかんの症状の中で最も典型的なものは痙攣ですが、痙攣の中にも種々なタイプがあります。また、痙攣を示さずに短時間意識を失うだけのもの、または意識の内容が変化するだけのもの、気が遠くなりそうになるもの、一見正常であるかのように行動するが後にその間のことを全く記憶していないもの、等々様々なタイプがあります。側頭葉てんかんの場合にはめまいがその症状の一つとして現れることもよく知られている事実です。それゆえ、慢性的に生じるふらつきやめまいをそのような「てんかん症候群」の一タイプであると言っても決して不思議ではないのです。

したがって、慢性ふらつき・めまいという症状を治療する目的で抗てんかん薬を投与することは治療法として妥当であると思います。

この考え方は必ずしも私たちが初めて見出したものというわけでもなさそうです。例えば、私が上記の研究内容について全国各地で講演をしていた頃、昔ある大学病院でてんかんの研究をしていたという脳外科医師から「自分達は以前から原因不明で難治性のめまいの一部を一種のてんかんと考えて抗てんかん薬治療を行い、それが有効であることを確認してきました。しかし、脳磁図の異常のように誰にでも分かるような客観的な所見を示すことができなかつたので、その考え方を広く受け入れてもらうことができず残念に思っていました。本日の講演で、慢性ふらつき・めまいの機序の一つはてんかん性のものであるという客観的な証拠を見せてもらい、非常にうれしく思います」とコメントしてもらったこともありました。

また、上記の研究に関連する論文を読んだ各地の医師から紹介されて、

今でも私のところに相談の電話をかけてくる患者さんがいますし、実際に治療を受けに来た患者さんもあります。

慢性ふらつきやめまい症をてんかんの一種ととらえて、抗てんかん薬を投与するという治療法は、十分に医学的な根拠があり有用な治療法であるといえます。

(2) 抗てんかん薬はバルプロ酸（デパケンR）に限定されるか

上記のとおり、脳磁図を用いた研究の時点では、バルプロ酸（デパケンR）を使っていました。その理由は、この時点ではあくまでも研究段階であったことから、最も広範囲に様々な症状に対して効果があり、催奇形性以外には副作用が少ないバルプロ酸を選択したにすぎません。

この研究は、特定の薬剤が慢性ふらつき・めまい症に対して有効であることを明らかにする目的で行ったものではありません。慢性ふらつき・めまい症状の機序の一つが側頭葉てんかんと類似な脳の異常電気活動であるという仮説が正しいことを証明するためには、抗てんかん薬が有効であることを示す必要がありました。その際選択した抗てんかん薬がたまたまバルプロ酸であったというだけです。この仮説が正しい場合は、必ずしもバルプロ酸に限らず他の抗てんかん薬も有効性を示すと考えられます。

私自身もこの研究結果をふまえた実際の臨床の場では、必ずしも抗てんかん薬を特定の薬剤に限定することはありませんでした。もちろん第一選択薬としてバルプロ酸を用いていましたが、バルプロ酸の有効性が顕著でない場合は、他の抗てんかん薬に切り替えることもありました。

そのような理由により、私自身もランドセンを用いて治療を行った症例は複数ありますし、バルプロ酸では症状改善効果が明らかでなかったがランドセンに切り替えたら顕著な効果が得られたという例もありました。

また、私の研究内容に関する講演を聞いていた他の医師達から、フェイトニンやランドセンでも治療効果がありましたよという報告を受けたことが何度かあります。

ですから、本研究で明らかになった側頭葉てんかんと機序を共通にする慢性ふらつき・めまい症に対しては、バルプロ酸のみならず、ランドセンを含む他の抗てんかん薬でも有効性・安全性が認められるものと考えています。

(3) 投与期間について

私の研究報告書では、バルプロ酸（デパケンR）を1～3か月間継続して投与した症例を紹介しています。

これは、一般に薬剤を用いた臨床研究では、対象例に対してある限られた期間薬剤を投与し、その前後でどのような変化が見られたかを示す必要があるからです。このようなタイプの臨床研究では、薬剤を半年も一年も投与して経過の観察を行っているわけにはいきません。比較的短い期間のうち何らかの結論を導かなければなりません。そこで、全対象例において投与を開始する前の状態を詳細に記録しておき、投与を開始してから1～3か月经った時に投与前の状態がどのように変化したかを再度詳細に観察して、その間に認められた変化を報告書にまとめたのです。

本研究結果をふまえた実地臨床の場では、抗てんかん薬が有効である場合、当然3ヶ月以上それを継続して投与することになります。何故ならば、一般にてんかんの治療は、抗てんかん薬を持続的に投与する必要があり、投与中にいくら効果があっても、投与を中止すれば短時日に効果が消失してしまうのが常だからです。したがって、私は、今までに本研究結果をふまえて治療を行った慢性ふらつき・めまい症の患者さんに対しては、殆どの場合、1年以上の長期間にわたり抗てんかん薬を継続して処方しております。私がバルプロ酸治療を行った慢性ふらつき・めまい症の患者さんの中で、バルプロ酸を半年近く服用したら症状が殆どなくなったので勝手に服用を中止した人がおりました。その人は、1～2年後に再び症状が強くなってきて来院したのでバルプロ酸を再開しました。するとやがて症状が改善したので、また、来院しなくなりました。その後、また、症状が強くなったと言って来院し、バルプロ酸を再開したことがありました。ケースバイケースではありますが、やはり、慢性ふらつき・めまい症状は抗てんかん薬を継続して服用しなければ症状が再燃してしまうのだと思います。

このように、研究報告書の記載では投与期間が1～3カ月になっていますが、それは症状の変化や脳磁図変化を確かめるための期間が1～3カ月であったという意味です。一方、実地臨床の場で慢性ふらつき・めまいを治療するためには、投与期間が限定されることはなく、治療効果を得るためには長期間の抗てんかん薬の投与が必要であると考えております。

6 脳波異常がない場合の治療法について

研究報告書に記したように、脳磁図を用いて脳の異常な電気活動を捉えることができた患者さんでは抗てんかん薬の効果が認められました。

しかしながら、てんかんという疾患では客観的に明確な所見を得ることができない場合も多々あります。明らかにてんかんと思われる症状があるのに、脳波でハッキリと異常が捉えられないということも珍しくはありません。そのような場合であっても、症状や経過から判断しててんかんであると診断し、抗てんかん薬を処方してみて有効であると判断したら治療を継続することもあります。

てんかんという診断を下すに際しては、客観的な脳波異常が認められることが絶対に必要な条件であるというわけではありません。脳波異常がないからといって、てんかんを診断できないわけでもありません。脳波異常を確認できなかった患者さんに対して、抗てんかん薬を投与し、症状の改善が認められる場合には、てんかん症候群という診断のもとに抗てんかん薬を継続投与することは医学的に合理的であると考えます。

7 ランドセンと依存症について

上記のとおり、私自身も実際の臨床の場で、慢性ふらつき・めまい症の患者さんに対してランドセンを投与した経験があります。

しかし、ランドセンが、BZD系薬剤であるという理由により、総投与量が一定の量を超えると依存症の問題が生じるので、そうなる前に投与を中止しなければならないという考え方は、てんかんの臨床領域には存在しません。

上にも述べたとおり、抗てんかん薬は長期投与が前提となります。添付文書に記載された範囲内の投与量で抗てんかん薬の投与を行っている限り、臨床的に問題はないと私は考えております。

今回の裁判では原告が「ジアゼパム換算」という基準があり、その基準内での閾値を超えればベンゾジアゼピン系薬物への依存が生じると主張しているようです。しかし、てんかん治療の臨床の場では、ランドセンを投与する場合に、ジアゼパム換算で投与量を把握しながら投与中止時期を考えなければならないという考え方は通用しないと思います。もしも、それが必要であるならば、ランドセンの製薬メーカーは添付文書にその旨を記載しなければなりません、実際には添付文書にそのような記載はみられません。

繰り返しになりますが、てんかん治療は長期投与が前提です。小児期から何十年も抗てんかん薬を投与しなければならないケースは少なくありません。それにもかかわらず、累積投与量を常に計算し、その閾値を超えた場合は、依存に陥る危険性があるので治療を中止しなければならないというのは、実臨床の場では受け入れ難いことであると言えます。

どんな薬剤を用いた場合でも長期投与を行った後に、その減薬や断薬を行うおうとする場合には慎重でなければならないことは当然です。ランドセンの場合も、減薬・断薬を行う場合には慎重に漸減すべきであることは確かです。しかし、だからといって、添付文書に記載されている用量を遵守した抗てんかん薬治療が、長期間続けられたという理由により問題視されるようなことがあるとすれば、てんかん治療は全くできないことになってしまいます。また、ランドセンを用いて治療を行う場合、他の抗てんかん薬の場合と比較して長期投与を避けなければならないという見解も一般には知られておりません。

以上