

てんかんの治癒

—— 抗てんかん薬はいつやめられるか ——

弘前大学医学部神経精神医学教室

福 島 裕

1 はじめに

てんかんの約10%は自然治癒に至るといわれいる。したがって、抗てんかん薬治療の進歩した今日では、これよりもはるかに大きな治癒率が期待されて当然であろう。ただ、実際のところ、現在、その治癒率がどの程度のものかについては、十分に確かなことはわかっていない。さらに、どのよ

うな患者が治癒し易いか、どのような状態になれば治癒したと考えられるか、といった問題についても、不明な点が多いのが現状である。

この問題に関する研究の現状については、後に述べることとし、まず、筆者がこの問題に関心を抱き、いくつかの文章を書きながら考えて来た経過を述べることから話を進めよう。

表1 治療中止の時期 (1974)

- (1) 発作完全抑制：少なくとも3年間。
成人では、5年以上。
- (2) 以前の発作頻度が少なかった例では、頻度の多かった例よりも慎重に。
- (3) 思春期以前には、服薬中止を開始しないほうがよい。
- (4) 精神症状(知能障害も含む)がない、明らかな器質的脳障害がない、脳波が正常化、などの因子は、服薬中止の判断のための好条件。

表2 治療中止の時期 (1984)

- (1) 少なくとも3年間(小児期以後では5年間以上)の発作抑制期間が前提。
- (2) 中止後の発作再発率は、小児(ただし、満0歳発病例は除く)では30%以下、成人を含む対象では30%以上の報告が多い。したがって、小児ではより再発の危険が少ないと考えられる。
- (3) 良性小児てんかん・小発性アブサンスでは、思春期以後になれば、安全に服薬中止を行える可能性は大きい。小児の大発作の再発率も低いといわれている。しかし、成人の大発作では必ずしも低いとはいえない。
- (4) 2種類以上の発作合併例では、単一発作型の場合よりも発作再発率は高い。
- (5) 神経症状や知能障害を合併する例での再発率は高い。
- (6) 治療開始後、比較的速やかに発作が抑制された例では再発率は低いといわれている。
- (7) 思春期以前には服薬中止を試みない方がよいという意見もある。
- (8) 脳波所見(正常脳波・発作波消失)はAED中止の判断の決め手とはならない。

II 筆者の治療中止の時期についての意見

表1は1974年にある本の中で筆者が示した治療中止の時期の判定の目安である。ただし、これはそれまでの欧米の著名なてんかん学者の記述や研究報告の内容をまとめ、自分の経験に照らして、妥当と思われる要点を記したものである。ところが、その後、てんかんの予後の研究を重ねるうちに、この規準に疑問を感じるようになり、1977年

に書いた「てんかんの経過と予後」に関する文章では、この問題に関しては、単に過去の文献を紹介するに留めた。しかし、さらにその後、1984年になって、てんかんの治療中止の判定規準について問われ、「絶対に確かな、あるいは、安全な規準ではないが」と断って、表2のような規準を示した。もちろん、これには、それまで間の臨床経験からの判断が加えられている。

III 発作の消失と治癒

臨床的には、治療により発作が完全に抑制されると発作消失と判定される。では、どの位の期間発作がなければ発作消失と判定してよいか。発作消失という言葉には、その後も発作がおこらないであろうという予想を含む語感があり、さらに、治癒につながる判断規準にも関わるので、このことは重要である。そこで、まず、治療中の患者での発作消失と発作再発、つまり、治療により発作が消失したかにもえて、治療中にもかかわらず発作が再発するものはないか、あるとすれば、どの位の割合でみられるかということを検討してみる必要がある。

1976年に、それまでの10～15年間継続的に治療、経過観察を行ってきた97例のてんかん患者について、その臨床経過を検討してみた。この場合、3年間以上発作がなければ発作消失と判定することとしたが、その結果、調査時点での発作消失率は48例(49%)であった。ところが、各症例の経過を縦続的に検討してみると、調査時点で発作が消失していないと判定された49例のうち17例(35%)は過去に3年間以上の“一過性の”発作消失期間があることがわかった。その一過性の発作消失期間の長さは、3年間で7例、4年間で5例、5年間で1例、6年間で4例という内訳であった。このような結果からみると、発作抑制期間3年という期間は発作消失と判定するための期間としては短すぎるようである。

さらに、その後、10年間以上も発作が抑制されている例でも、治療中にもかかわらず、発作が再発する場合があることを経験し、そのような3例

を報告した。それらは、いずれも、原発全般てんかん（大発作）であった。そこで、大発作では、長期発作抑制後でも発作の再発を生じ易いのではないかと考えた。

そこで、改めて、1980年に11~23年間の治療例137例について、治療の結果と経過を検討してみた。この場合は、5年間以上の発作抑制をもって発作消失とすることとした。その結果、調査時の発作消失率は36%であったが、全例の20%では、経過中に一過性の発作消失（5年間以上の発作抑制）を示していた。なかでも、大発作（29%）では発作消失後に再発をみた例が多かった。一方、小児良性部分てんかんである BECCT (benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci) では、再発例はなかった。

以上のような成績から、やはり、大発作では長期間発作が抑制された後でも、発作の再発をみる危険が大きいと考えられ、一方、BECCT では、一旦発作が抑制されると、その後は発作をみる危険は少ないものと推定された。

そこで、BECCT について、さらに症例を増して、治癒判定の可能性を検討してみた。この場合は、

3年間以上の発作抑制で発作消失と判定することとして症例をまとめた。

症例は43例であり、何れも初診時の脳波に Rolandic (centro-temporal) discharge を示し、いわゆる Sylvian seizure を主とする臨床発作をもつものである。これらのうち、5例では、治療を中止し、18例では薬を減量しながら経過をみているものであった。

調査時点で、38例（88%）は発作消失と判定された。発作消失後の再発を示したものが1例あった。ところが、各症例の脳波を縦断的にみてゆくと、これを大きく2群に分けることが出来ることがわかった。つまり、典型的な BECCT の脳波像 (Rolandic discharge) のまま経過するものとその経過中に他の種類の発作波が出現するようになるものとである。上記の発作再発の1例は、後者、つまり経過からみて定型的とはいえない群に属していた。この研究の対象では前者の群のものが38例であったが、このような脳波の経過を示す群では、発作再発はみられなかった訳で、定型的な BECCT では3年間の発作消失期間があれば、その後は発作再発はないものと推定された。このよ

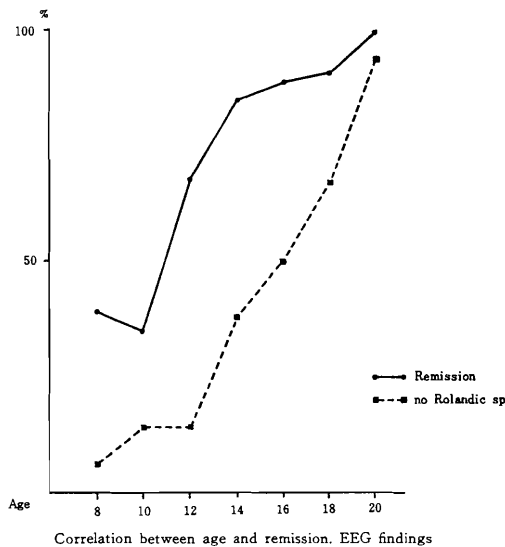


図 1

表 3 Reports on relapse rate after discontinuance of AED therapy

Author	(year)	Subject	No.	duration of seizure-free	follow-up	relapse rate
Yahr et al	(1952)	-	26	2Y	-	81 %
Zenker et al	(1957)	C	117	1.5-9Y	1Y	21 %
Merritt	(1958)	-	89	3Y	-	33 %
Strobos et al	(1959)	-	25	3Y	-	76 %
Jüüli-Jensen	(1964)	A	200	2Y	2Y	35 %
Jüüli-Jensen	(1968)*	A	196	2Y	5Y	40 %
Sato	(1966)	C	70	6M	3Y	41 %
Holowach et al	(1972)	C	148	4Y	5-12Y	24 %
Holowach Thurston et al	(1982)	C	148	4Y	15-23Y	28 %
Groh	(1975)	C	375	3Y	5Y	20 %
Oller-Daurella et al	(1976)	-	138	5Y	-	21 %
Oller-Daurella et al	(1987)*	-	608	5Y	-	24 %
Janz	(1976)	-	85	2Y	-	38 %
Sommer-Burkhardt	(1983)*	-	574	2Y	2Y	38 %
Janz et al	(1977)	C	110	3Y	1Y	27 %
Tamai	(1978)	C	32	3Y	2-5Y	6 %
Rodin, John	(1981)*	C	68	4Y	4Y	30 %
Emerson et al	(1985)*	C	88	2-4Y	6M-5Y	25 %
Shinnar et al	(1981)*	A	46	3Y	9M	63 %
Overweg et al	(1982)*	C	114	-	-	30 %
Förster Schmidberger	(1984)*	C	433	2-4Y	3M	36 %
Todt	(1984)*	C	433	2-4Y	3M	36 %

表 4 治療中止後の発作再発の危険因子

発作型	遺伝的因子	治療のおくれ	発作の消失期間	発病年齢	中止年齢	外因	知能障害	発作消失期間	睡眠・ズ覚醒ム	脳波
小児										
Emerson et al (1981)	-	-	+	<2才	-	-	+			発作波
Holowach Thurston et al (1982)	partial, combined	-	+	-	17-18才 (女)	+	+	<6年		-
Förster Schmidberger (1982)	CPS, combined			3-7才	8-10才		+	<5年	睡眠	-
Todt (1984)	partial, combined	-	+	-	-	+	+	+	-	発作波
Shinnar et al (1985)	CPS	-	-	-	+					+
成人										
Jüül-Jensen (1964, 1966)	petit mal			30才<	30才<	+	+			徐波焦点 両側性発作波
Overweg et al (1981)	primary generalized			-				+		予測の役に立たない
その他										
Janz et al (1983)	CPS		+	10-30才						覚醒
Oller-Daurella et al (1987)	CPS + GTC, combined	-	+	-	-	+	-	-		-
C P S : 複雑部分発作 G T C : 全身けいれん発作 combined : 混合発作 - : 関係なし、+?: 多い、+ : 有意に多い、++ : 極めて有意										

うな仮定に基づいて、これら38例の最終発作と centro-temporal EEG foci (Rolandic discharge) の消失率をみたものが図1である。20歳で100%の発作消失、脳波上の Rolandic discharge よりも臨床発作が先に消失するということがわかる。

IV 治療中止後の発作再発に関する研究

表3は、これまでに発表された治療中止後の発作再発に関する主な研究のまとめである。発表年順に並べたが、年順が繰り上げられて並べられたものは、その上のもとの同一対象、前者を含む対象、あるいは同一施設の対象による研究である。研究の方法がそれぞれ異なるので、これらを一概に比較することも出来ないが、小児てんかんの再発率は20~30%とみてよいであろう。つまり、数年間発作が抑制された状態で治療を中止すれば、70~80%の患者では治療中止に成功するということである。これに対して、成人てんかんの成績は一般にわるい。Overwegら(1981)の成績では3年間発作消失後に治療を中止して、63%

が9ヵ月以内に発作の再発を示している。

この種の研究の初期のものは、内容の点で不備なものが多い。そこで、ここで、改めて、1980年以後の研究ときちんとした方法で行われた Juul-Jensen (1964, 1966) の研究をとりあげて、治療中止後の発作再発に関する危険因子とされるものについてまとめてみた(表4)。

各報告がすべて同じような因子をとりあげて検討しているわけではないし、また、判定の方法にも違いがある。しかし、これらの報告の内容から、抗てんかん薬治療中止後の発作再発危険因子は、表5のようにまとめることが出来るのではないかと考えた。

ここで、脳波の評価が意外に低いことに驚かされるかも知れない。しかし、脳波が正常であるということは、発作再発の危険の判断のためには意外に当てにならないものであるということは留意しておくべきである。ただし、脳波が全く役に立たないとも言えない。Penry と Rakel (1986)¹⁰⁾ は治療中止の判断のための脳波所見の目安として

表5 発作再発の危険因子(まとめ)

- A かなり確かな因子
- 1 発作型 複雑部分発作(+全身けいれん発作)
混合発作
 - 2 治療開始の遅れ, 発作抑制の遅れ
 - 3 ㄆ因, 神経症状
 - 4 知能障害
 - 5 短い発作抑制期間
- B なお不明な因子
- 1 発病年齢
 - 2 治療中止年齢
 - 3 脳波
 - 4 睡眠一覚醒リズムと発作との関係
- C 関係ないと思われる因子
- 1 遺伝負因

表6 服薬中止後の発作再発と脳波所見(1986)

- 1) 正常脳波はあてにならない
- 2) しかし, 発作波が出現していれば, 正常脳波の場合の約2倍の危険率となる。
〔脳波の経過〕
- 3) 背景波の発達が正常であったものは危険率は低い。
- 4) 発作波が消失していった例の再発率は低い。

summary by Penry & Rikel

表6のような内容を述べているので参考になろう。

V 抗てんかん薬治療中止のガイドライン

Dean と Penry (1986)¹⁰⁾ は, 最近, 抗てんかん薬中止のためのガイドラインを示している(表7)。彼らは, 成人てんかんと小児てんかんに分けて, その基準をしめしているが, 成人の場合, この条件が満たされていれば, 治療中止を考慮することが出来るという。一方, 小児については, この条件によって, 治療中止の成功率は75%であるとしている。成人てんかんの場合は, 掲げている

表7 抗てんかん薬中止のガイドライン

1. 成人の場合
 - 1) 原発全般てんかん
 - 2) 単一発作型
 - 3) 30才以前であること
 - 4) 診断と発作抑制が速やかであった
 - 5) 脳波は繰り返し正常
 - 6) 治療により2~5年間発作消失
 以上のような条件であれば, 治療中止に最も適している。
2. 小児の場合
 - 1) 2才以後の発症
 - 2) 神経学的に異常なく, 知能も正常
 - 3) 原発全般てんかんの一型
 - 4) 治療により4~5年間発作消失
 以上のような条件であれば, 治療中止後も75%のものは発作の再発をみない。

Dean & Penry (1986)

る条件も多い上, 治療中止の成否についての可能性にも含みを残す表現をとっていることに注意しておく必要がある。

VI 抗てんかん薬治療中止の実際

以上述べてきたように, てんかんは治療によって発作が消失し, しかも, 治療を中止しても発作が再発しない例, つまり, 治癒例が少なからずみられることは間違いない。しかし, 一方, 同じような治療経過をとりながら, 治療中止後に発作の再発をみる例があることも, また, 事実である。この両群を分ける因子——再発危険因子——が何かということについて, これまでに多くの研究がなされて来た。しかし, そこに絶対確実な危険因子も, また逆に絶対安全という保障因子もいまだ示されていない。そこで, これまでに示されたガイドラインは何れも, 一定の危険率を含んだ, いわば歯切れの悪いものに終わっている。しかし, これを改めて考えてみると, このような結果しか得られなかったのは, てんかん全体を一群として

検討してきたためではないかという点に気付く。つまり、BECCT の例で述べたように、定型的な BECCT の経過をとる一群では、発作再発の危険はかなり低いと考えられる。つまり、BECCT では治療中止の規準をかなりはっきり示すことが出来る可能性が大きい。このように、てんかん型あるいは発作型ごとに、個々に検討して、そのそれぞれについて治療中止の判定規準を求めるようにしてゆけば、はっきりした規準を示し得るのではないかと思われる。

ところで、抗てんかん薬治療中止には、このように一定の危険を伴うのが現状である。上に述べたような、中止の規準やガイドラインは何れもその点を注意している。そして、このような現状から考えて、上記の、いわば medical な規準のみによって、治療中止の判断を行うのは適当ではないと考えられる。つまり、万が一、発作が再発したときに、患者や家族に与える心理的、経済的、社会的打撃ということも計算に入れて、治療中止の判断を行うべきである。medical な判断を中心にしながらも、そこに、患者の personal, social な要因も考慮に加えて、治療中止の適否を判断する必要がある訳である。

文 献

- 1) Emerson, R. et al.: Stopping medication in children with epilepsy: prediction of outcome, N. Engl. J. Med., 304 : 1125, 1981.
- 2) Holowach Thurston, J. et al.: Prognosis in childhood epilepsy. Additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy, N. Engl. J. Med., 306 : 831, 1982.
- 3) Förster, Ch. u. Schmidberger: Prognose der Epilepsie im Kindesalter nach Absetzen der Medikation, Mtschr. Kinderheilk., 130 : 225, 1982.
- 4) Todt, H.: The late prognosis of epilepsy in childhood: Results of a prospective follow-up study, Epilepsia, 25 : 137, 1984.
- 5) Shinnar, S., et al.: Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures, N. Engl. J. Med., 313 : 976, 1985.
- 6) Juul-Jensen, P.: Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures, Epilepsia, 5 : 40, 1964, Epilepsia, 9 : 11, 1968.
- 7) Overweg, J. et al.: Prediction of seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs, Advances in epileptology (ed. by Dam, M. et al.) Raven, New York, 1981, P. 503.
- 8) Janz, D. et al.: Rückfall-Prognose nach Reduktion der Medikamente bei Epilepsiebehandlung, Nervenarzt, 54 : 525, 1983.
- 9) Oller-Daurella, L. & Oller F.-V.L. Suppression of antiepileptic treatment, Eur. Neurol., 27 : 106, 1987.
- 10) Penry, J.K. (ed.) : Epilepsy: diagnosis, management, quality of life, Raven, New York, 1986.
- 11) 福島 裕 : 抗てんかん薬はいつまで続けたらよいでしょうか? Clinical Neuroscience., 2 : 1291, 1984.