

長期観察てんかん例における 発作の抑制と再発について

福 島 裕 兼 子 直 齋 藤 文 男
YUTAKA FUKUSHIMA SUNAO KANEKO FUMIO SAITO

弘前大学医学部神経精神医学教室 (主任 佐藤時治郎 教授)

(昭和56年2月20日 受付)

KEY WORDS : long-term prognosis of seizure
remission of epilepsy
relapse of seizure
grand mal

従来、てんかんの治療に関する研究においては、その主な関心は発作の抑制ということに向けられてきた。てんかんの治療は、長期間の、継続的な服薬を要するものであるが、近年、抗てんかん薬の慢性毒性についての知見が多く発表されてきたこともあって、最近では、長期発作抑制患者での治療中止の可能性についての関心が次第に高まってきている。

発作が一定期間抑制された後、治療薬を漸減し、投薬を中止した場合、どの位の割合で発作の再発をみるかという問題¹⁾について、最初に報告したのは Yahr²⁾らであろう。彼らによると、2年間以上発作が抑制されていた26例に対して治療を中止したところ、12例(46%)において発作の再発をみたという。その後、同様な研究がいくつか報告されているが、そのなかで、最もよく検討が加えられている報告として、Juul-Jensen³⁾のそれが知られている。Juul-Jensen は2年間以上にわたって発作が抑制されていた200例の患者について、抗てんかん薬を漸減中止したところ、中止後5年目までに、その40%に発作の再発をみたという。つまり、治療の中止が発作の再発をもたらす例の少なくないことが

示されたのであるが、一方、治療の中止に成功している例が半数以上であることにも注目しなければならない。そこで、どのような例で発作の再発がおり易く、どのような例では再発が少ないかという問題がおこってくる。しかし、Yahr²⁾ら、Juul-Jensen³⁾の報告を含めて、これまでの研究はこの問題に対する解答を与えていない。つまり、安全に治療を中止するための、確かな示唆といったものは、なお、見出されていないのが現状である³⁾。

ところで、治療中止の問題に関する研究では、治療の中止による発作の再発、その結果としての事故の発生ということについての十分な配慮が必要である。このような危険性が、これまで、十分に計画的・組織的な研究の隘路になっていたことは明らかである。

著者⁴⁾は、最近、10年間以上にわたる発作抑制後に発作の再発をみた3症例について報告し、そのなかで、長期間にわたって観察しえた症例の経過を縦断的に分析することによって、治療中止の問題に何らかの示唆がえられるものと推定した。このような視点から、今回、10年間以上にわたって経過を観察してきたてんかんの症例について、発作の抑制と再発ということに重点をおいて、その臨床経過の縦断的分析を試みた。

研究の対象と方法

昭和32年1月から昭和43年12月までの期間

表 1 SUBJECTS

Grand mal	45 cases
Simple partial seizure	37
Benign epilepsy of children with centrottemporal EEG	10
foci (BECCT)	
Complex partial seizure	45
	137 cases.

に、弘前大学神経精神科において、てんかんと診断された症例1248名のうち、昭和55年6月までの期間、継続的に診療を続けてきた175例(14.0%)を選び、そのうち、発作初発年齢が5歳以上のもの、137例を本研究の対象とした。したがって、対象の経過観察期間は、11年6か月から23年6か月にわたる。

表 2 REMISSION AND RELAPSE

seizure type	(n)	the cases in remission status		the cases, not in remission		the cases with relapse	
		n	(%)	n	n	(%)	
Grand mal	(45)	16	(36%)	29	13	(29%)	
S. Partial	(37)	13	(35%)	24	7	(19%)	
BECCT	(10)	9	(90%)	1	0		
C. Partial	(45)	11	(24%)	34	8	(18%)	
	(137)	49	(36%)	88	28	(20%)	

Remission : seizure-free for 5 years or more

Relapse : recurrence of seizure after the remission state.

CLINICAL COURSE of the cases in remission status

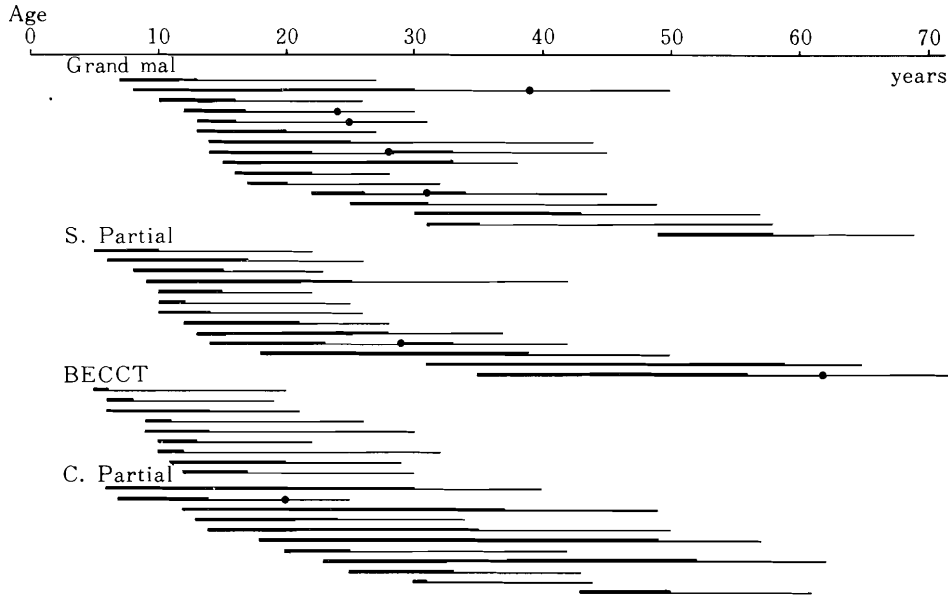


図 1 発作型別に分けて、発作抑制例の縦断的経過を示す。1本の直線が1症例を示し、その左端が発病年齢を、右端が昭和55年6月の年齢を示している。線の太い部分は、発作が5年以下の間隔で発来している、発作非抑制期を表わしている。これに対して、細い部分は太線の右端を最終発作として、その後、5年以上継続して発作が発来していない時期、つまり、発作抑制の時期を示している。●は5年以上発作が消失していた後に、発作が生じたことを現す発作再発の印である。

TRANSIENT REMISSION

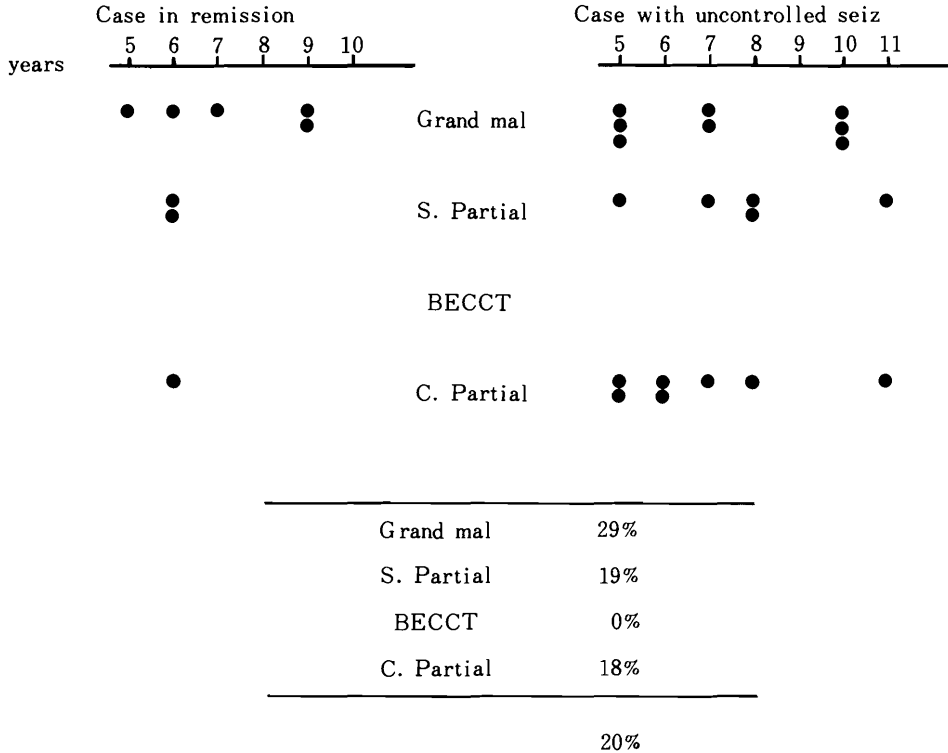


図 2 5年間以上の発作消失期間の後に発作の再発をみた例で、その再発をみる前の発作抑制期間の長さを示す。発作型別に分け、図左は発作抑制群、図右は非抑制群のそれを示した。図の下端は、両群をまとめて、全体としてみた場合の発作型別発作再発率を示しており、表1の右列と同じである。

発作型分類は国際分類^{5,8)}によったが、その分類のためには、臨床発作像のみでなく、経過中に記録されたすべての脳波の所見が参照された。対象の発作型別例数は、原発全汎てんかん大発作（以下 Grand mal）45例、要素発作性部分てんかん並びにその二次的全汎化発作（S. partial）37例、小児良性てんかん（Benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci, 以下 BECCT）10例、複雑発作性部分てんかん並びにその二次的全汎化発作（C. partial）45例である（表1）。

ところで、本研究では、発作抑制（remission）、発作再発（relapse）について、次の

ごとく定義した。すなわち、発作が継続的に5年間以上にわたって抑制された場合を発作抑制とし、この定義による発作抑制後に発作が生じた場合を発作再発とした。勿論、発作の抑制ということには、頓坐型の発作やいわゆる前兆が全くみられないことを条件とした。

成 績

昭和55年6月の時点で、発作抑制の状態にあった症例は49例である。これは研究対象の36%にあたる。この発作抑制率を発作型別にみると、Grand mal 36%、S. partial 35%、

表 3 PROBABLE CAUSE OF RELAPSE

Medication	14 cases
Overwork	6
Alcohol	1
Unknown	7
	28 cases.

BECCT 90%, C. partial 24%となり, BECCT の発作抑制率が最も高率で, C. partial では最低であった(表2)。

図1は, 発作抑制例について, 発作型別に各症例の縦断的経過を直線で示したものである。この図からわかるように, 発作再発(●印)は Grand mal で目立つが, BECCT では1例もみられなかった。

ところで, 5年以上発作がみられず, 完全に発作が抑制されたかみえて, その後に発作が再び生ずるといふ, このような発作再発は, 発作抑制例にかぎってみられたものではない。昭和55年6月の時点で, 発作非抑制状態とされた症例のなかにも, それ以前に, 一時的に発作抑制状態を示したものが少なかった。先に報告した「10年間以上の発作抑制後に再発をみた3症例⁴⁾」もこのなかに含まれる。

図2は, このような発作再発を示した全症例を図示したものである。図の左には, 発作抑制例における発作再発経験症例, 右には, 非抑制群でのそれを示している。それぞれ, 横軸には発作再発までの発作抑制期間の長さを年単位で示した。その結果, 発作抑制例49例では, 8例(16%)が, 非抑制例88例では, 20例(23%)が発作再発を経験していた。対象全体では, 28例(20%)であった。さらに, これを発作型別に分けてみると(図2, 下段), その発作再発率は Grand mal 29%, S. partial 19%, C. partial 18%, BECCT 0%という結果であった。つまり, Grand mal と BECCT の再発率は対照的であった。因みに, 発作再発前の発作抑制期間の長さをみると, 最高11年(2例), 10年以上のもの5例であった。つまり, 10年以上発作が抑制

されていても, その後に発作の再発をみたものが4%あったという結果であった。

ところで, このような発作再発例では, その再発の際に, 何らかの誘因と考えられるものが見出されることが多い。患者や家族からの聴取, 通院間隔からの推定, 処方変更の有無などによって, 発作再発の誘因を判定した結果(表3)では, 発作再発の半数(14例)において, 断薬, 怠薬, 処方減量といった薬物治療の内容に由来する誘因が推定された。一方, 6例(21%)では, 徹夜, 過労が誘因と考えられ, 1例は深酒をした翌日の発作再発であった。明らかな誘因を推定することが出来なかったものは7例(25%)であった。

考 察

てんかん発作が長期間にわたって抑制されている場合, 治療の中止は可能か, また, いつ治療を中止するかということが問題となってくる。実際, そのような例では, 患者側から治療の中止についての希望が出されることが少なくない。その希望によって, 一定の計画の下に, 治療中止の方針が考慮されることになるが, 従来の成書にいわれてきた治療中止の条件によって治療中止を計っても, それ³⁾が必ずしも成功するとはかぎらない。しかし, 一方では, 患者が勝手に治療を中止してしまっても, その後, 発作の再発をみることなく経過しているという例もみられる。このような臨床経験に照しても, また, 過去の研究報告に照しても, てんかんの薬物治療中止の問題は仲々に複雑であるように思われる。薬剤によるてんかん発作の抑制がかなりの割合で成功している現在では, その薬物治療の問題の焦点は“発作の抑制”から“治療の中止”へと移る雛勢⁹⁾にあるように思われる。

OLLER-DAURELLA⁹⁾らは, 5年間以上発作が抑制されていた356例のてんかん患者について, その後の発作再発率を検討している。それによると, 服薬を中止した例では, 21.0%に, 処方量を減量した群では, 14.5%に,

一方、全く処方を変えずに服薬を継続させた群でも、12.8%に発作の再発をみたという。¹⁰⁾さらに、彼らは症例を加えて検討を重ね、処方量を減量した症例287例について、その発作再発率が17.4%であったという結果を述べている。つまり、OLLER-DAURELLA らの報告は治療によって5年間以上発作が消失していた例であっても、その後、処方量を減量した場合、15%程度の症例では発作の再発をみるということを示している。実際、処方を変更せずに、治療の継続を行っている例でも、約13%に発作の再発がみられたのであるから当然であろう。

一方、ANNEGERS¹⁾らは、同様に、5年間以上の発作抑制例305例については、14.8%の発作再発率を見出している。もっとも、ANNEGERS らの発作再発例では、その約2/3が発作再発の時点で服薬の中断があったという。

著者らの観察例では、5年以上の発作抑制後の再発は20% (28例)であった。しかし、そのうちの半数では、発作再発の誘因として、怠薬、断薬、処方減量などが推定された。このように、5年間以上発作がみられない症例でも、なお治療上の問題が発作再発の誘因となりうるということが示された。ところで、発作再発の誘因は治療の問題にかぎらない。過労や飲酒も誘因となりうるようである。こゝで原因不明としたもの(7例)は、通院間隔の規則性、患者・家族による誘因否定といったことから、明らかな誘因を推定しえなかった症例であるが、彼らにおいても、怠薬、飲酒、不節制などの誘因があった可能性は否定出来ない。

ところで、発作型別に発作再発率をみると、Grand mal では29%と最も高率であり、長期間の発作抑制後でも、その後に発作の再発を生じ易い傾向があることが推定される。一方、これとは対照的に、BECCT では治療による発作抑制率が高いばかりでなく、発作再発も皆無であったという結果が示された。

従来いわれてきたように、BECCT の予後が良好であるということが改めて示されたわけである。そして、BECCT では、発作が抑制されて5年以上を経過すれば、発作の再発の可能性はほとんどないものと推定してよいと思われる。

以上のような結果から、長期間の発作抑制後にも発作の再発がありうること、その再発には怠薬、断薬、処方量の減量といった薬剤服用が関与する誘因がみられ易いことが指摘されよう。たゞ、このような発作再発の危険性は発作型によってもかなり異なり、Grand mal では再発率が高く、BECCT ではそれが極めて低い傾向がみられた。したがって、治療の中止を計る際には、その患者の発作型についての考慮が必要であると思われる。

結 語

11年6か月から23年6か月の期間にわたって継続的に経過を観察しえた137例のてんかん患者について、5年間の発作消失を基準として、発作抑制と発作再発を定義し、発作の経過を症例ごとに検討した。その結果、発作抑制と判定されたものは症例の36%であった。一方、5年間以上の発作消失後に発作の再発をみたものが20%あり、5年間以上の発作消失ということが、必ずしも、その後の経過が良好であることを保障するものではないことが示された。実際、5例では、10年間以上の発作消失期間の後でも、発作の再発をみていた。

しかし、このような長期間の発作抑制後の再発は、発作型によって、その再発率は異なり、Grand mal では高率であり、BECCT では全くみられなかった。以上の結果は、長期間の発作抑制例での治療中止の問題に一つの示唆を与えるものであった。

文 献

- 1) ANNAGERS, J. F., HAUSER, W. A. and ELVEBACK, L. R.: Remission of seizures and

relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*, **20** : 729-737, 1979.

2) BLOM, S., HEIJBEL, J. and BERGFORS, P. G. : Benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci. *Epilepsia*, **16** : 133-140, 1975.

3) 福島 裕 : 薬物療法. 原 俊夫, ら (編) : てんかんの臨床と理論. 479-527, 医学書院, 東京, 1974.

4) 福島 裕, 小林弘明, 本間博彰 : 抗てんかん薬治療中止の問題—長期間発作抑制後の発作再発例による考察—. *精神医学*, **22** : 279-285, 1980.

5) GASTAUT, H. : Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, **11** : 102-113, 1970.

6) JUUL-JENSEN, P. : Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures. *Epilepsia*, **5** : 352-363, 1964.

7) JUUL-JENSEN, P. : Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant

therapy in patients with epileptic seizures : a new follow-up study after 5 years. *Epilepsia*, **9** : 11-16, 1968.

8) MERLIS, J. K. : Proposal for an international classification of the epilepsies. *Epilepsia*, **11** : 114-119, 1970.

9) OLLER-DAURELLA, L., PAMIES, R. and OLLER F.-V., L. : Reduction or discontinuance of antiepileptic drugs in inpatients seizure-free for more than 5 years. JANZ, D. (ed.) : *Epileptology*. 218-227, Georg Thieme, Stuttgart, 1976.

10) OLLER-DAURELLA, L., OLLER, F.-V., L. and PAMIES, R. : Clinical, therapeutic, and social status of epileptic patients without seizures for more than five years. PENRY, K. (ed.) : *Epilepsy*. 69-75, Raven, New York, 1977.

11) YAHR, M. D., SCIARRA, D. and CARTER, S. : Evaluation of standard anticonvulsant therapy in three hundred nineteen patients. *JAMA*, **150** : 663-667, 1952.

REMISSION OF SEIZURES AND RELAPSE IN EPILEPSY

By

YUTAKA FUKUSHIMA, SUNAO KANEKO and FUMIO SAITO

*Department of neuropsychiatry, Hirosaki University School of
Medicine (Director : Prof. T. SATO), Hirosaki, Japan*

The clinical courses of 137 patients with epilepsy, under continuous observation and therapy for the last 11 to 23 years, were investigated. When remission of epilepsy was defined as a seizure-free period of 5 years and relapse was defined as recurrence of seizure after the remission, the remission rate was 36% and relapse was observed in 20% of the subjects. Relapse of seizure was found more often in grand mal of primary generalized epilepsy, as compared with the other types of seizure. On the other hand, in benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci, no relapse was observed. In 50% of the relapses, inadequate drug taking or reduced medication was thought to be the probable cause.

The results may help to solve the question of whether or not to discontinue medication after prolonged seizure control.

(Autoabstract)

KEY WORDS . long-term prognosis of seizure remission of epilepsy
relapse of seizure grand mal