

いわゆる難治てんかんの臨床*

小笠原 暹** 吉田 偕 迪****
秋谷 浩*** 清水 隆 磨****

まえがき

本来、てんかんの中に難治性、易治性というものがあるとは考えられないが、然し現在我々が使用し得る抗てんかん剤を駆使しても、その発作をよく抑制せしめ得ない例がある事を、臨床の日常で経験する。その様な例は被治療者の20~30%にわたるが、その中でも難治を極めるのは15%は下るまい。¹⁾²⁾

ひるがえって逆に云うと今日では易治てんかんが50~60%と多くを占め、従って問題はこれらの難治てんかんに焦点がしばられつつあると云っても過言ではないだろう。それではそれら難治例の臨床的特徴はどのようなものであろうか。本研究が企図された所以である。

一口に難治てんかんと云っても、その判定は難かしい。そこで我々は如何なる投薬を試みても少なくとも発作頻度50%以下に、減少せしめ得ないものを、便宜上難治てんかんとして取扱ってみた。そして、それらを逆に発作を完全に抑制し得た易治例と比較したのであるが、次にその一部の成績をのべることにする。

被 検 者

弘前大学神経精神科・県立秋田中央病院神経科・弘前精神病院で、昭和38年3月現在において少なくとも過去1年間以上にわたって持続的に投薬治療を受けているものの総計400名のうち、いわゆる難治性のは80名(20%)であった。このうち治療期間が1年未満のものおよび服薬を多少でも中断したり、或いは不規則なものは除外し、残りを難治群とした。

他方、服薬の規則、不規則にかかわらず、過去1年間は前兆も頓挫型発作もなく、発作が完全に

止っているもの(弘前大学神経精神科のみ)は75名(28%)であった。これを本稿では発作消失群とよぶことにする。ただし上記に該当するものでもともと発作頻度が少なく、頻度が2回/年以下のものは、発作消失が3年以上におよぶもののみを含めた。ただし服薬が不規則であり、もし定期的に服薬すれば発作の完全消失が得られるものと推定されるものも、これはあくまでも推定なので除外した。この発作消失群で、服薬開始から完全発作消失までの期間は、直後から消失が32名(43%)、1年以内16名、2年以内7名、3年以内11名、12年以内9名であった。即ち、約半数が直後から、約90%が3年以内であり、3年以上は12年までにわたっているが、余りにもこの期間が長いものは難治群と対比させるには少し不都合と思われるので、3年以内に消失した88%にあたる66%名のみを発作消失群として扱うことにする。

成 績

1. 発作型

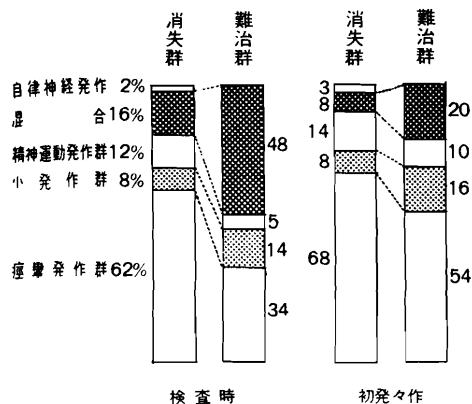
発作型の分類は当教室におけるもの¹⁾に従った。即ち、けいれん発作群(大発作・焦点性・Jackson)、小発作群(absence・筋搐搦・Massive myoclonic・失立発作)、精神運動発作群(自動症・精神運動-proper・Tonic-arrest・自覚発作)、自律神経発作の4群である。

第1図左は患者が現在までに経過したのあるすべての発作型の分類、右は初発々作型のそれの比較である。難治群では混合発作型をもつものが48%と約半数を占めるのに、発作消失群では16%で明らかな差がみられる。それに反し、痙攣発作型単独のものは消失群62%>難治群34%となっている。初発々作型でも同じ様な傾向があるが

*Clinics of the so-called "Refractory Epilepsy": General Survey

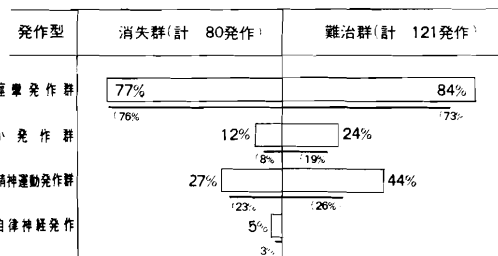
講師 *研修員 ****助手 *****前助手

しかしそれ程著明なものではないし、また初発々作からの推移も著しくはない。



第1図 発作型の分布

混合発作型を単位発作型に分解してみると第2図の如く、痙攣発作群・精神運動発作群ともに難治群で多く含まれ、従って混合発作型ではこの両者の合併が多いことがわかる。図中の黒い太線は、初発々作型の単位発作型分布であるが、難治群では初発精神運動発作が後で若干増している他大差がない。



第2図 混合発作型の単位発作別分布

第1表 混合発作型の治療前後像による比較

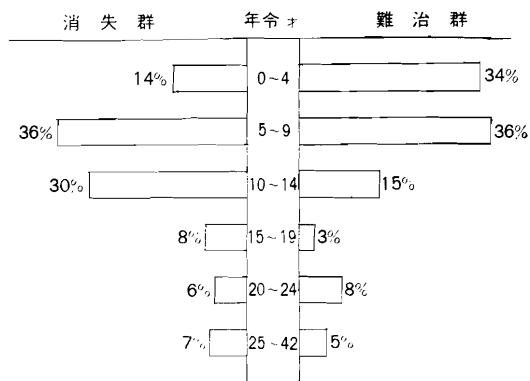
| | 消失群 | | 難治群 | |
|-------------------------|-----|---|-----|----|
| | 前 | 後 | 前 | 後 |
| 痙攣発作群→小発作群(+痙攣発作群) | 2 | 1 | 2 | 2 |
| →精神運動発作群(+ ") | — | 2 | 7 | 9 |
| 精神運動発作群→痙攣発作群(+精神運動発作群) | 1 | — | 2 | 3 |
| 小発作群→ " (+小発作群) | | | 1 | 2 |
| 計 | 3 | 3 | 12 | 16 |

混合発作型を有するもので、治療開始前後の関係を調べると、第1表の如く、痙攣発作型で初発

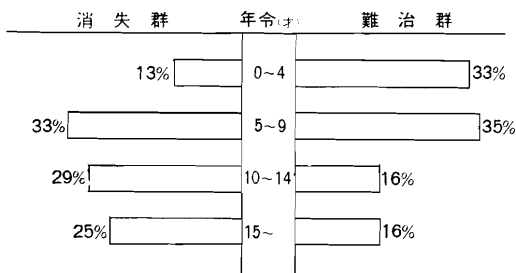
して経過中に精神運動発作型を合併するに至ったものが難治群に16名あり、精神運動発作型で初発して、痙攣発作型を合併するに至ったものを加えると、この両型の合併は21名となり注目される。ただし治療開始の前後では両群とも大差ない。

2. 発病年齢

発病年齢は第3図の如く、4才までの発病が難治群に34%と多い。これは難治群には初発時に小発作群が多い(19% > 8%)からでなく、すべての発作型群において4才までの発病が難治群に多



第3図 発病年齢



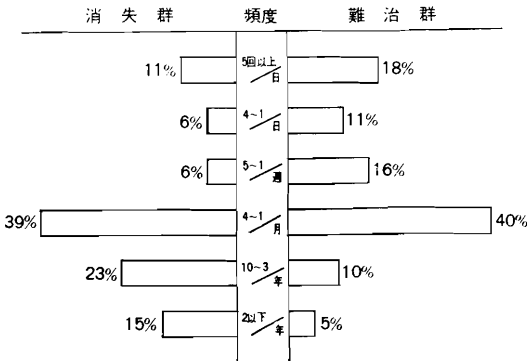
第4図 痙攣発作群の発病年齢

い。

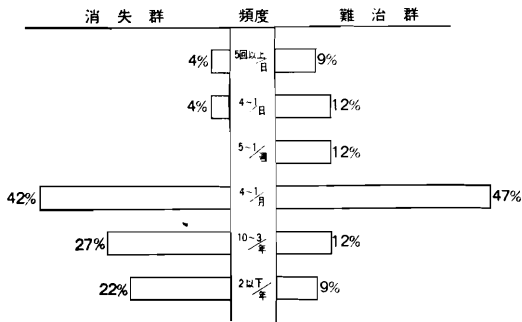
第4図は痙攣型についての成績であるが、難治群に4才以前のものが多い傾向が多く、10才以上では消失群が優位である、即ち4才以下の痙攣発作は難治と云い得よう。

初発々作頻度との関係は第5図の如くで、週1回以上の頻度のものが難治群で45%・消失群で23%であった。それを痙攣発

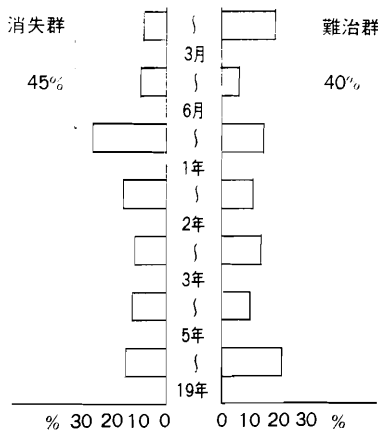
作群・小発作群，精神運動発作群と発作型別に比較してみてもその比率は大差なかった。第6図は痙攣発作群についての比較であるが，その概要が知られよう。



第5図 初発々作頻度



第6図 痙攣発作群の初発々作頻度



第7図 治療開始までの期間

3. 治療開始までの期間

発病以来，一時的な注射や，薬局での購入服薬を除き，医師の指導のもとに規則的に服薬を本格的に始めるまでの期間は第7図の如く発病直後か

ら19年にわたる。消失群では早期に治療を開始しているものが多いというわけではなく，たとえば1年以内に治療を開始したものは難治群で40%，消失群で45%とほとんど差はない。

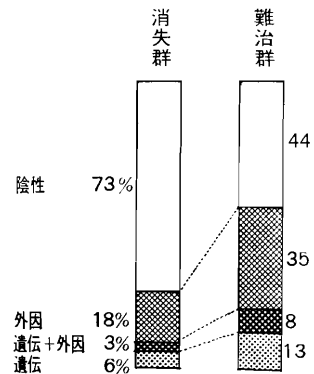
4. 病因

遺伝負因としては4親等以内にてんかん発作と考えられるものの出現例，及びてんかん以外の精神病の存在例をとった。外因としては第2表に示したものをとりあげたが，その内訳は同表の通りである。即ちてんかんの負因では両群共に差があ

第2表 遺伝負因・外因

| | 消失群(66名) | 難治群(80名) |
|-------------|----------|------------|
| 遺伝負因 てんかん | 9%(6名) | < 20%(16名) |
| 〃 他の精神病 | 6 (4) | 5 (4) |
| 外 因 | | |
| 脳炎・髄膜炎 | 5 (3) | < 14 (11) |
| 出産時障害 | 5 (3) | < 11 (9) |
| 頭 部 外 傷 | 6 (4) | 4 (3) |
| 高熱疾患(脳症を伴う) | 8 (5) | 14 (11) |
| 重症消化不良 | — | < 4 (3) |
| 胎生期内体異常 | 1 (1) | 1 (1) |
| 乳児けいれん | 17 (11) | 25 (20) |

るが，てんかん以外の精神病では差がない。外因では，脳炎・髄膜炎，出産時障害，重症消化不良が難治群に多い。いま，遺伝負因としててんかん負因だけを取りあげ，外因を全部まとめてみると第8図の如く，難治群では遺伝負因・外因の何れかの要因をもつものは約半数にも達する。他方，



第8図 遺伝負因・外因

消失群では陽性所見が27%である。症例数の多い痙攣発作群並びに混合発作群だけをみても，難治群で陽性率が高いことが判明した。遺伝負因・外

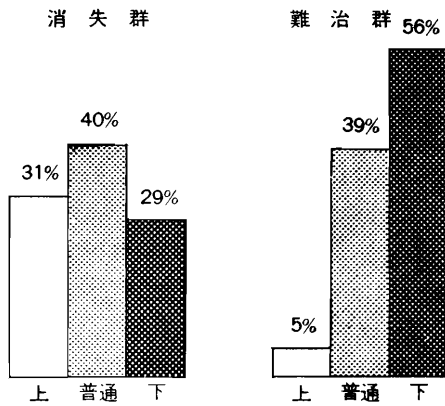
第3表 発作頻度と遺伝負因・外因（小発作群を除く）

| | 消失群 | | | 難治群 | | |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------------|
| | 遺伝(+) | 両方(+) | 外因(+) | 遺伝(+) | 両方(+) | 外因(+) |
| 5回以上/日 | ○ | | | | | ○○○ |
| 4~1/日 | ○ | | ○○ | ○ | | ○○ |
| 5~1/週 | | | | ○○ | | ○○○○ |
| 4~1/月 | | ○○ | ○○○○ | ○○○○ | ○○ | ○○○○○○ ○○○○○○ ○○ |
| 10~3/年 | ○○ | | ○ | ○○○○○ | | ○○ |
| 2回以下/年 | | | ○○○ | | | ○○ |

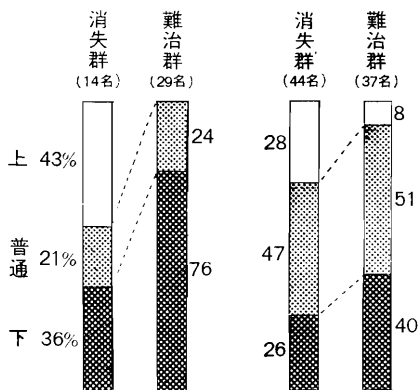
因と発作頻度との相関をみると第3表の如く、外因を有し、1回/週以上の発作頻度をもつ14名では難治群12名(187%)、消失群2名(13%)で難治群が多い。

5. 知能

昭和38年3月現在において知能程度のおきらかなもの124例(難治群66名・消失群58名)の知能を上・普通・下に分けると、第9図の如く、消失群



第9図 知能



第10図 知能と病因

ほぼ同数であるが、難治群は上はわずかに5%(3名)であり、下が56%と多く、両群の間に差が明らかである。

外因を有するものと有しないものに分けてみると、第10図の如く、外因を有する方は難治群で下が76%に達し、上のものはな

い。外因のない群でも難治群に知的障害が多い。

6. 神経学的所見

脳内の病変によると考えられる神経学的な異常所見は、難治群で20%・消失群で12%にみられた。

7. 使用薬種数

発作消失群での完全効果出現までの、および現在服用中の薬剤種は、第4表の如く、最低1種から8種までで、平均2.6種である。混合発作型のものでは1種の薬剤で完全に発作が消失しているものはない。他方、難治群では現在までわれわれが使用することのできた十数種の薬剤を、ほとんどの例で全部使用したといつてよい。

第4表 消失群における使用薬剤種 (平均2.6種)

*但し現在抗てんかん剤除去中の1例を除く。

| 発作型 | 癲癇発作群 | 小発作群 | 精神運動発作群 | 混合群 | 自律神経発作 |
|-----|-------|------|---------|-----|--------|
| 1 | 10 | 1 | 3 | | |
| 2 | 14 | 1 | | 5 | 1 |
| 3 | 8 | 1 | 3 | 2 | |
| 4 | 7 | 1 | 1 | 3 | |
| 5 | 1 | | 1 | 1 | |
| 6 | | | | | |
| 7 | | | | | |
| 8 | | 1 | | | |

8. 完全効果出現までの期間

薬剤の効果出現までの期間を、消失群における発病年齢によって分けてみても、第5表の如く、特に相関はみられない。

第5表 発病年齢と発作消失までの期間（消失群）

| | 直後 | ～ 6月 | ～ 1年 | ～ 2年 | ～ 3年 |
|-------|-------------------------|------|------------|------|------|
| 0～4才 | ○○○ | ○○ | ○ | ○ | ○○ |
| 5～9 | ○○○○○ ○○○○○ ○○○○○ | ○ | ○○○○○ ○ | ○○ | ○ |
| 10～14 | ○○○○○ ○○○○○ ○ | ○○ | ○ | ○○○ | ○○○ |
| 15～ | ○○○○○ | | ○○○ | ○ | ○○○○ |

例えば発病9才以下では、直後の完全効果出現が52%、他方10才以上では55%である。

脳波所見は、消失群51名で正常3名、境界5名異常43名で、難治群68名では正常1名、境界3名異常64名であった。基礎波の異常律動を示すのは消失群13名、難治群24名である。異常脳波の内容は第6表のごとくで、消失群は難治群にくらべ、焦点性が少なく中心脳性の異常が多い。異常波の出現からみると、消失群は難治群より高振幅徐波が多く鋭波・棘波がすくない。経過と関連して2回以上脳波を記録したもので、異常脳波が正常化したものは難治群で29例中1例、消失群でも20例中2例だけである。

第6表 脳波所見：局所性と異常波別（異常脳波のみについて）

| | 焦 点 性 | 中 心 脳 性 | 汎 発 性 | 鋭 波 ・ 棘 波 | 棘 徐 波 結 合 | 高 振 幅 徐 波 |
|--------------|-------------|------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 消失群 (43名) | 49% | 42% | 9% | 47% | 33% | 44% |
| | 100% | | | | | |
| 難治群 (64名) | 77% | 19% | 5% | 63% | 38% | 27% |
| | 100% | | | | | |

考 按

てんかんの治療に際して、経験される問題の一つに、一方では1～2～3種の薬剤によって簡単に発作が消失してしまうものがあり、他方の極にはあらゆる薬剤を使用しても効果が殆どないというものがあることである。この様な両群の間に、臨床所見上で差があるかどうかを、以上のべたような種々の面で検討してみた。

ただ、ここで取扱った難治群・発作消失群は予

後不良・予後良好を示すのではないことを一言つけ加えたい。てんかんの予後を論ずるにあたっては、長年にわたる経過を追求し、さらに単に発作ばかりではなく、性格の偏倚や痴呆傾向などを総合的に眺め、社会適応から判定しなければならないであろう。また、事実、現在難治群に含まれるものでも、予後の

面からみると比較的良好の経過をとるものも将来現われるかも知れない。

それはそれとして、我々の消失群では、ここにとりあげた66名中50%が直後に、73%が治療開始1年以内に発作が完全に止まっているし、他方また難治群では、現在まで治療期間が3年以上に及ぶものが80%以上である。従って難治・消失の両群は、発作だけに関する限りでは、ある程度予後とも関係をもっていると言えよう。

さて発作型では混合発作型が難治群で多く、およそ半数(48%)を占めている。混合発作型の内訳をみると、難治群には痙攣発作型と精神運動発作型の合併が多くて80名中26%を占めるのに対し消失群では66名中3名(5%)で、ここに明らかな差がみられた。従来、精神運動発作は治療効果が少なく、経過不良である事が確かめられているが^{1)~5)}、今回の調査では難治群に痙攣発作型と精神運動発作型との合併が、消失群に比べ、極めて多いことが再確認された。

われわれはてんかんの治療中に発作がしばしば頓挫型になってくることのほかに、発作型自体が変わってくることを経験するので、このような発作型の変化が治療によるためであるかどうかを知るために、発作型の変化を治療前後で比較してみたところ、治療前後で差が著しくみられなかった。すなわち、抗てんかん剤による治療は、効果が不十分なために発作を頓挫性にする事はあるが、発作型そのものを変える事は余りないと言い得よう。

発病年齢に関してみると、すべての発作型で4才以下の発病が難治群で多かった。しかし難治群には、遺伝負因・外因を有するものが多く、身体所見や知能低下をもつものも多い。この点を考え

れば、発病年齢が早いと不良な経過をとる傾向があるとは必ずしも言い得ないものの如くである。

初発々作頻度もすべての発作型で頻発するものは難治群に多い。初発々作頻度が高いものは見通しが暗いともいわれるが⁶⁾、発病年齢に関しても同じく、この成績のみではそれに対して明白な結果は引きだしがたいと云わざるを得ない。

発病から治療開始までの期間を調べたところ、1年以内に治療を開始したものは難治群40%・消失群45%で両群に大差がない、発作直後での治療開始例がむしろ難治群の方に多い(19% > 9%)が、これは難治群の方が初発々作が頻発するものが多いためであろう。この期間の長短は、発作の面からだけいえば、治療効果に著しい影響を与えない。このことは他の研究者によっても確かめられている⁷⁾。(但し問題はprimaryそしてsecondaryの病因に依存することは否めないであろう。)

遺伝負因・外因については、ともに難治群で高率にみられた。遺伝負因としては供述の信頼性の範囲というから4親等以内をとったが、20% > 9%と難治群に多かった。てんかん以外の精神病負因はほぼ同率であった。外因では脳炎・髄膜炎・出産時障害・重症消化不良が難治群に多い。遺伝負因・外因の少なくとも何れかをもつものは難治群では半数以上に達している。これら遺伝負因・外因をもつもので、初発々作頻度との関係を見ると、外因を有しかつ発作頻度が1回/週以上と高いものは難治の傾向があるといえる。

知能程度は両群に明らかな差を認めた。発作消失群では知能程度の分布は社会一般におけると同様であるが、難治群では普通以上はわずかに5%で、普通以下が56%と半数以上を占めている。外因の有無により分けて検討してみると、外因陽性では難治群で上がなく、下が76%とさらに高率である。従って知能に外因がよく関係していることがわかるが、外因のないものだけを見ても、消失群・難治群に差がみられるので、知能は発作の継続など、二次的因子に基く影響とも考えられるふしがある。

神経学的異常所見の存在は難治群の方に多くみられたが、この器質的損傷の症状は外因が多いという成績によることは云うまでもないが、発作によって後遺症を残すことも少なくないので、むし

ろ当然の成績であろう。

発作消失群で、治療開始から発作消失までの期間をみると、薬剤に対して完全な反応を示す迄の期間は、大脳の発育程度には関係のない事がわかる。従っててんかん剤の効果は多面的要因を総合して考えなければならない事が痛感される。

脳波所見の比較では、消失群は難治群にくらべ焦点性異常が少なく、中心脳性が多く、異常波形からみると、消失群の方が高振幅徐波が出現している例が多く、鋭波・棘波の出現は消失群の方がすくない。

経過を追って2回以上記録してあるもので、難治群で異常脳波が正常化したのは29例中1例のみであるが、消失群でも臨床発作の消失にもかかわらず、脳波が正常化したのは20例中わずかに2例で、発作消失と脳波の正常化とは平行していないものが多く、抗てんかん剤の効果は一種の対症的作用にすぎないと考えられることもすでに指摘されている¹⁾。

結 語

難治性のでんかんを発作抑制例と比較したが、難治群では痙攣発作と精神運動発作の合併が極めて多く、また遺伝負因・外因が半数以上に認められた。知能程度も難治群には普通以下のものが多く、身体的な神経学的異常所見を示すものも多くみられた。発病年齢・初発々作頻度などについても差が認められた。脳波所見では難治群の方が焦点性が多く中心脳波性異常がすくなかった。

(御協力下さった県立秋田中央病院神経科の先生に感謝致します)

文 献

- 1) 和田豊治：精神経誌，62：339，1960。
- 2) 吉田啓迪：同 上，64：1173，1962。
- 3) 後藤蓉子：同 上，61：1649，1959。
- 4) 田椽修治ら：精神医学，3：89，1961。
- 5) Dreyer, R. : Psychiatrie der Gegenwart. Bd II. Springer, 1960.
- 6) Probst, C. : Arch. Neur. Neurochirur. & Psychiat., 85 : 357, 1960.
- 7) 田椽修治ら：精神医学最近の進歩，医歯薬出版，1957。