短 報

抗てんかん剤の減量がてんかん型波形の出現頻度
に及ぼす影響Effects of the Removal of Antiepileptic Drug on
Electroencephalographic Spiking Rate

音 成 龍 司* 市 川 俊 夫** 三浦夕美子*** 楠 原 智 彦***

要旨：てんかん外科治療術前評価のため入院となり、抗てんかん剤を減量し、長時間脳波ビデオモニターを行った局在関連性てんかん(17名)と特発性全般てんかん(7名)において、抗てんかん剤減量前後の45分間の脳波記録におけるてんかん型波形の出現頻度を測定した。

抗てんかん剤の減量によって、局在関連性てんかんの場合、棘波の出現頻度は増加しなかったが、全般てんかんの場合、棘波の出現頻度は増加した。発作間欠期の棘波の抗てんかん剤に対する反応は、局在関連性てんかんと全般性てんかで異なった。

てんかん研究 2000;18:21-25

Key Words : localization-related epilepsy, generalized epilepsy, antiepileptic drug withdrawal, epileptiform pattern, spike

(受付：1999年7月29日、第1回訂正：1999年9月16日、受理：1999年12月13日)

はじめに

抗てんかん剤の減量が、てんかん型波形(以下、棘波)の出現頻度に及ぼす影響については、一定の見解が得られていない¹⁾。その理由の一つに、全般性と局在関連性てんかんを分類して報告してないことがある。

今回、てんかんを局在関連性(症候性)と全般性(特発性)に分類し、それぞれの発作間欠期の棘波の出現頻度が抗てんかん剤の減量によって影

響を受けるかを検討したところ、一定の傾向が見られたので報告する。なお、この研究は、著者らのてんかん外科術前評価のために、そのプロトコールに完全に沿って行ったもので、この研究の目的のために行ったものではない。

対象と方法

局在関連性てんかん17名[側頭葉てんかん12名：# Temporal (T) 1～# T 12、前頭葉てんかん5名：# Frontal (F) 13～# F 17]と特発性全般て

* 音成神経内科クリニック

〔〒830-0023 福岡県久留米市中央町38-17〕

Ryuji Neshige

Neshige Neurological Clinic

** 太刀洗病院心療内科

Toshio Ichikawa

*** 柳川リハビリテーション病院内科

Yumiko Miura, Tomohiko Kusuvara

んかん 7 名 [# Generalized (G) 1~# G 7] を対象とした。入院前に、てんかん発作型の診断とてんかん焦点の同定のため、臨床発作を記録する必要があり、そのために抗てんかん剤を減量し、本研究も同時に行うことを説明し、全例から承諾を得た上で入院となった。発作型診断は、臨床的な発作様態と長時間頭皮上脳波ビデオモニターにおける発作間欠期脳波の最大頻度の棘波を用いて行った。

発作後のもうろう状態などが見られない意識清明な時間帯に、安静覚醒脳波を平衡型頭部外胸骨脊椎基準導出により、20 チャンネルを用い 45 分間記録した。全例に蝶型骨電極を使用した。開閉眼、光刺激、過呼吸も行った。脳波記録は各症例 2 回行った。入院時、他院で、すでに多量の抗てんかん剤が投与されていたので(平均 4 種類)、入院時の脳波を抗てんかん剤減量開始前の脳波とした[最大投与時 (max) と呼ぶ]。原則的に、マンパワーの問題から、長時間脳波ビデオモニターは終末を除く 2 週間連続で日中のみ行い、抗てんかん剤の減量は画一的にできなかった。まず、薬歴から効果の少ない抗てんかん剤を中止し、次に、症例の発作記録状況と脳波所見を基に、症例の各種状況を考慮し減量した。モニターの日数、モニターの時間帯は、症例に応じて異なることがあった。抗てんかん剤が最小となった時の脳波を減量時の脳波とした[最小投与時 (min) と呼ぶ]。

棘波とは、鋭波を含み、周囲より突出し、周囲への波及があるものとし、バーストとは、2 個以上の棘波からなり棘波の間が基線に復さないものとした^{2,3)}。徐波バーストは含めなかった。群発した棘波はその構成棘波をそれぞれ 1 個として数えた。脳波記録の前 24 時間内の臨床発作の有無を検討した。

局在関連性てんかん 9 例、全般てんかん 3 例の最大投与時と減量時の脳波記録直前に抗てんかん剤の血中濃度を測定した。

結 果

1) 局在関連性てんかん (Table 1)

棘波の出現数は、抗てんかん剤減量により、5 例(# T 1~4、# F 13) で増加し、9 例(# T 5~11、

F 14、15) で減少し、3 例(# T 12、# F 16、17) で変化なかった (Table 2)。臨床発作頻度は 14 例で増加した (Table 2)。その中、抗てんかん剤減量によって、棘波数が増加したのは 5 例、減少したのは 6 例、変化なかったのは 3 例であった。血中濃度は、カルバマゼピンで 47 ± 21 (M $\pm$ SD) %、フェニトインで 51 ± 24 %、バルプロ酸で 30 ± 13 % に減少していた。

2) 全般てんかん (Table 1)

7 例全例で、抗てんかん剤の減量によって、棘波の出現頻度は増加した (Table 2)。4 例でバーストの前後が基線と明瞭に区別できた。その中で、# G 1 は不全型の 3 Hz 棘徐波複合が、# G 2 は多棘波が、# G 4、# G 5 は、遅棘徐波複合が出現していた。# G 1、# G 2、# G 4 において、抗てんかん剤の減量によって、バーストの数は 13.3 ± 8.0 (M $\pm$ SD) 倍、1 つのバースト中の棘波数は 2.3 ± 0.8 倍、バーストの持続時間は 2.6 ± 0.9 倍に増加した。# G 5 では、最大投与時の脳波にバーストは見られず、最小投与時の脳波に 5 個のバーストが見られた。7 例全例、抗てんかん剤の減量によって、臨床発作の出現頻度は増加した (Table 2)。その中、6 例は最大投与時もみられたが、減量によって発作頻度は増加し、1 例は最大投与時は見られず、最小投与時のみに出現した。血中濃度は、フェニトインで 22 ± 3 (M $\pm$ SD) %、バルプロ酸で 16 ± 5 % に減少した。

考 察

抗てんかん剤を減量することによって、棘波の出現頻度が増加したという報告⁴⁾と両者は無関係とする報告^{2,5)}がある。

Ludwig & Ajmone Marsan (1975)⁴⁾は、抗てんかん剤の減量によって、臨床発作頻度が増すだけでなく、発作間欠期の棘波も 80% の症例で増加していると報告した。しかし、最も活性化したのは全般性の要素をもつ棘波であった。Rodin ら (1974)⁵⁾は、カルバマゼピンの投与で全般性の棘波の出現頻度は増加したと報告しているが、局在性の棘波については言及していない。

次に、Gotman ら⁷⁾は、局在関連性てんかんにおいて、コンピューターによる棘波検出プログラム

Table 1 Frequency of spike and Clinical seizures before and after antiepileptic drug withdrawal

Localization-related epilepsy		Temporal epilepsy ¹		Clinical seizure**	
	Number of spikes*			Max	Min
	Max	Min			
# T 1	42	55	+	++	
# T 2	15	34	+	++	
# T 3	2	8<4>	+	++	
# T 4	15	63	-	+	
# T 5	191	83 [3] (2)	-	-	
# T 6	36 [14]	14 [3]	-	-	
# T 7	23	2	+	++	
# T 8	17 [2]	3	+	++	
# T 9	82<34> (5)	7<1> (4)	+	++	
# T 10	105	8	-	+	G
# T 11	16<2>	13<8>	-	-	
# T 12	2	2	-	+	
Frontal epilepsy ²					
# F 13	0	2	+	++G	
# F 14	106 (7) [48]	17	+	++	
# F 15	345<3>	134	-	+	G
# F 16	2	2	+	++	
# F 17	4	4	-	+	G
Generalized epilepsy ³					
# G 1	5	41	+	++	
# G 2	8	132	-	+	
# G 3	62	163	+	++	
# G 4	0	14	+	++	
# G 5	175	238	+	++	
# G 6	49	79	+	++	
# G 7	27	17	+	++	

Max : during administration of maximal dose of antiepileptic drug

Min : during administration of minimal dose of antiepileptic drug

* Number of spikes included the number inside parentheses

() generalized, [] hemispheric, < > contralateral, [] extratemporal and non-contralateral

** - : absence of seizure 24 hours before EEG recording

+: presence of seizures 24 hours before EEG recording

++ : more frequent seizures during min than during max

G : secondarily generalization

1. Temporal epilepsy was diagnosed only when spike focus was located either in electrode of T 3, T 4, Sp 1 and Sp 2.

Temporal lobectomy was performed in # T 1, # T 2, # T 3, # T 5 and # T 10.

2. Frontal epilepsy was diagnosed only when spike focus was located either in electrode of F 3 or F 4. Frontal partial lobectomy was performed in # F 16 and # F 17.

3. Generalized epilepsy was diagnosed when spike was distributed diffusely with normal MRI findings. # G 1 with absence and # G 2 with juvenile myoclonic epilepsy were introduced as temporal epilepsy.

G 3 and # G 4 was introduced as frontal epilepsy. # G 5, # G 6 and # G 7 was introduced as candidates of corpus callosotomy. Corpus callosum section was performed in # G 6 and # G 7.

Table 2 Changes in Spike rates and Numbers of clinical seizures associated with antiepileptic drug withdrawal

	Spike rates		Number of clinical seizures	
	Localization-related Epilepsy	Generalized Epilepsy	Localization-related Epilepsy	Generalized Epilepsy
Increased	5	7	14	7
Decreased	9	0	0	0
No change	3	0	3	0
Total	17	7	17	7

によって、数日に及ぶ棘波の出現頻度を検討した結果、血中濃度は、発作間欠期の棘波の出現頻度に影響しないことを確認した。ただ、てんかん発作がおきた後の数日間は棘波の出現頻度が増加すると報告した。Duncan ら(1989)²⁾も、同様の報告をした。

本研究において、症例数が少なく、棘波数の一桁の変化を有意とすることは危険だが、ただ一つ、局在関連性てんかんの場合、頭皮上記録脳波では明瞭な棘波を記録できないことがあることを考慮しても、抗てんかん剤の減量によって、半数以上の症例で棘波の出現頻度は、むしろ減少していた。一方、全般てんかんに関しては、全例、臨床発作頻度が増加し、全例棘波の出現頻度、バーストの出現頻度、バーストの持続時間が増していた。このことは、抗てんかん剤の減量が棘波の出現頻度に及ぼす影響は、全般てんかんと局在関連性てんかんで異なることを意味する。ただ、てんかん発作がおきた後、棘波の出現頻度が増加するという報告⁷⁾があることから、特に全般性の棘波は抗てんかん剤とは関係がなく、臨床発作がなければ増加しない可能性がある。

今回、抗てんかん剤の種類、薬剤の相互作用、臨床発作から脳波記録までの時間、短い脳波記録時間などを検討していないが、現研究ではこれら

を解決することは困難であった。今後、大規模な研究が必要である。

文 献

- 1) NK So. Effect of anticonvulsant withdrawal on spiking and EEG seizure activity. In: Lüders H, ed. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1991, 355-360.
- 2) Duncan JS, Smith SJ, Forster A, Shorvon SD, Trimble MR. Effects of the removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on the electroencephalogram. *Epilepsia* 1989; 30: 590-596.
- 3) 音成龍司, 辻 貞俊: よくわかる脳波判読; てんかん活動, 東京: 金原出版, 1997: 96-133.
- 4) Ludwig BI, Ajmone Marsan C. EEG changes after withdrawal of medication in epileptic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 39: 173-181.
- 5) So N, Gotman J: Changes in seizure activity following anticonvulsant drug withdrawal. *Neurology* 1990; 40: 407-413.
- 6) Rodin EA, Rim CS, Rennick PM. The effects of carbamazepine on patients with psychomotor epilepsy: results of a double-blind study. *Epilepsia* 1974; 15: 547-561.
- 7) Gotman J, Koffler DJ. Interictal spiking increases after seizures but does not after decrease in medication. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 72: 7-15.

Summary

Effects of the Removal of Antiepileptic Drug on Electroencephalographic Spiking Rate

Ryuji Neshige, Toshio Ichikawa, Yumiko Miura, Tomohiko Kusahara

We investigated an interictal spiking rate following antiepileptic drug withdrawal in 17 patients with partial epilepsy and in 7 patients with primary generalized epilepsy, who were all candidates for surgical treatment. EEGs during awake were recorded twice at maximal dose of antiepileptic drugs as well as minimal dose of them. We compared the interictal spiking rates between both records. Following antiepileptic drug withdrawal, interictal spiking rate increased remarkably in patients with generalized epilepsy, accompanied with increase of epileptic seizures. But there was no relationship between interictal spiking rate and antiepileptic drug withdrawal in patients with partial epilepsy.

This indicates that there are different physiological meanings in interictal spiking between partial and primary generalized epilepsy.

J. Jpn. Epil. Soc. 2000 ; 18 : 21-25

(received : July 29, 1999, revised : September 16, 1999, accepted : December 13, 1999)