小児てんかんにおける抗てんかん剤 中止後の発作予後について

Seizure Prognosis in Childhood Epilepsy after Discontinuation of Therapy

梶 谷 喬* 中 村 誠 井 出 京 子
木 村 敬 文 己 斐 幹 生 古 園 晴 久

要旨：当科で抗てんかん剤の持続投与を行い、その後断薬するに至ったてんかん77例（大発作51例，シルビウス発作19例，その他の部分発作4例，小発作3例）と熱性痙攣38例，計115例について，断薬後2年間以上経過を観察した。これらのうち断薬時または断薬後に脳波上にてんかん波を認めたものが44例あったが，断薬後に発作の再発をみたものは大発作2例，熱性痙攣3例，計5例（4％）にすぎなかった。断薬から再発までの期間は4ヵ月～2年8ヵ月（平均1年7ヵ月）であった。以上より，断薬の時期は個々の症例において臨床的諸因子を総合的に考慮して決定すべきであり，脳波の正常化（てんかん波の消失）は断薬の必要条件にならないことを強調した。

てんかん研究 1985 ; 3 : 48-55

Key Words: childhood epilepsy, febrile convulsion, discontinuation of therapy, relapse of seizures, epileptiform EEG activities.

はじめに

てんかん患者に対する抗てんかん剤の投与は，長期間に及ぶのが通例であるが，小児てんかんの中には抗てんかん剤を中止し得る予後良好な症例も少なくない。特に発達途上にある小児てんかん患者においては，抗てんかん剤の副作用とくに中枢神経系への影響は無視できないものであり，また，抗てんかん剤服用中のてんかん児ではスポーツや学校行事への参加が制限され，ひいては進学，就職，結婚問題などにも制約を受けることになる。したがって，予後良好な小児てんかんで

は，抗てんかん剤の投与期間は必要最少限にすべきであって，発作の再発を恐れるあまり，いたずらに長期間にわたって投薬すべきではないと思われる。

今回，われわれは川崎医大附属川崎病院小児科でてんかんあるいは熱性痙攣と診断し，抗てんかん剤の持続投与を行い，その後断薬するに至った症例のうち，断薬後少なくとも2年間以上経過を観察できた115例を対象として，その発作予後を調査したので，その結果を報告し，抗てんかん剤中止の条件について若干の考察を加えてみたい。

* 川崎医科大学附属川崎病院小児科
〒700 岡山市中山下 2-1-80

Takashi Kajitani, Makoto Nakamura, Kyoko Ide, Takafumi Kimura, Mikio Koi, Haruhisa Furuzono
Department of Pediatrics, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School
1984年12月10日受理

Table 1 Relapse related to seizure type

Seizure type	No. of patients treated	No. of patients with relapses	Average observation period after withdrawal of medication
GM	51	2 (4%)	6 years 8 months
Pure PM	1	0	5 years 0 month
Pure PM with GM	2	0	4 years 5 months
Sylvian	19	0	7 years 1 month
Other partial	4	0	4 years 7 months
Febrile	38	3 (8%)	3 years 9 months
Total	115	5 (4%)	5 years 7 months

GM: grand mal, PM: petit mal

I. 対象ならびに方法

対象は昭和39年から昭和55年までに当科でてんかんまたは熱性痙攣と診断し、抗てんかん剤の持続投与を行い、その後断薬するに至った症例のうち、断薬後少なくとも2年間以上（2年0カ月～16年5カ月、平均5年7カ月）経過を観察することのできた115例である。

全例において初診時または経過中に脳波上にててんかん波を認めている。

断薬の条件は小児てんかんでは、原則として、
1) 臨床発作型が大発作、純粋小発作、シルビウス発作などの比較的予後良好とされているものである、2) 治療開始後、比較的速やかに発作が抑制される、3) 少なくとも2年間以上発作がない、4) 神経学的異常や知能障害がない、ものとした。

また、熱性痙攣では、1) 少なくとも1年間以上発作がない、2) 投薬中止年齢が4歳以上である、ものとした。脳波所見は断薬に際して参考にはしたが、脳波の正常化、てんかん波の消失を断薬の絶対的な条件とはしなかった。

対象とした115例の発作型は、Table 1に示すように大発作が51例で最も多く、純粋小発作が1例、小発作と大発作の合併が2例、シルビウス発作（良性ローランドてんかん）が19例、その他の部分発作が4例、熱性痙攣が38例であった。

II. 結 果**1. 発作型と再発**

Table 1に発作型別にみた再発例、再発率と断

Table 2 Seizure-free period before withdrawal of medication

1. Epilepsy			
Seizure-free period (years)	No. of patients	No. with relapses	
2～3	17	2	
3～4	9		
4～5	14		
5～6	10		
6～7	11		
7～8	3		
8～9	8		
9～10	1		
10～11	2		
11～12	0		
12～13	1		
13～14	1		
Total	77	2	
2. Febrile convulsion			
Seizure-free period (years)	No. of patients	No. with relapses	
0～1	6	1	
1～2	12	2	
2～3	9		
3～4	4		
4～5	3		
5～6	1		
6～7	3		
Total	38	3	

薬後の平均観察期間を示した。断薬後に再発したものは大発作51例中の2例（4%）と熱性痙攣38例中3例（8%）で、その他の発作型には再発例はなかった。全体でみると115例中5例（4%）

Table 3 Age of withdrawal of therapy related to seizure type

Age (years)	GM	PM	PM with GM	Sylvian	Other partial	Febrile	Total
4	2					6 (1)	8 (1)
5	2 (1)			1		9 (1)	12 (2)
6	1					8	9
7	2 (1)					6 (1)	8 (2)
8					1	5	6
9	3			2		1	6
10	3			1	1	2	7
11	7			3		1	11
12	5	1		2			8
13	6			2			8
14	7		1	1	1		10
15	2			2	1		5
16	3			1			4
17	3			3			6
18				1			1
19	2						2
20							
21	2						2
22	1						1
23			1				1
Total	51 (2)	1	2	19	4	38 (3)	115 (5)

(): patients with relapses

に再発がみられたことになる。

2. 抗てんかん剤中止前の発作抑制期間 (Table 2)

てんかん群では2年間から13年間に及んでいたが、2年間以上7年間未満のものが過半数を占めていた。再発した2例はいずれも発作抑制年数が2年間以上3年間未満の比較的短期間のものであった。

熱性痙攣群では発作抑制年数が1年間以上3年間未満のものが過半数を占め、再発例は1年間未満のものが1例、1年間以上2年間未満のものが2例であった。

3. 発作型と投薬中止年齢 (Table 3)

投薬中止年齢は大発作では4歳から22歳まで広い範囲に亘っていたが、シルビウス発作では9歳から18歳、熱性痙攣では4歳から11歳までの比較的狭い範囲に集中していた。

大発作で再発した2例の断薬年齢は、5歳1カ月、7歳0カ月で、断薬から再発までの期間はそ

れぞれ4カ月、2年2カ月であった。

一方、熱性痙攣で再発した3例の断薬年齢は4歳0カ月、5歳0カ月、7歳10カ月で、断薬から再発までの期間はそれぞれ2年8カ月、2年2カ月、6カ月であった。熱性痙攣で7歳10カ月までphenobarbitalを投与した症例があったが、この例では1歳4カ月から6歳7カ月までに11回もの痙攣発作を起こしていたので、このように学齢期を過ぎても投薬を行ったのである。

4. 断薬時または断薬後のてんかん波の有無 (Table 4)

断薬時または断薬後に脳波上にてんかん波すなわち、spike や spike and wave complex を認めた症例は115例中の44例(38%)あり、発作型別にみると、大発作では51例中の13例(25%)、シルビウス発作では19例中の9例(47%)、熱性痙攣では38例中の21例(55%)であった。

断薬時または断薬後にてんかん波を認めた44例のうち、臨床発作の再発は大発作の2例、熱性痙

Table 4 Epileptiform EEG discharges at time of withdrawal of therapy and/or after drug withdrawal

	No. of patients without epileptiform discharges	No. of patients with epileptiform discharges	Total
GM	38	13 (2)	51
PM	0	1	1
PM with GM	2	0	2
Sylvian	10	9	19
Other partial	4	0	4
Febrile	17	21 (3)	38
Total	71 62%	44 (5) 38%	115 100%

(): patients with relapses

Fig. 1 Waking EEG at time of withdrawal of therapy, showing spike discharge in the left frontal region. 12 yrs. 3 mos. male, grand mal epilepsy**Table 5** Seizure-free period after drug withdrawal

(44 cases with epileptiform EEG discharges at time of withdrawal of therapy and/or after drug withdrawal)

Years	GM	PM	Sylvian	Febrile	Tatol
0~1	1(1)			1(1)	2(2)
1~2				1(1)	1(1)
2~3	4(1)		2	6(1)	12(2)
3~4	4		1	4	9
4~5			1	7	8
5~6		1	2		3
6~7			2	2	4
7~8					
8~9	2				2
9~10	1				1
10~11					
11~12	1				1
12~13					
13~14			1		1
Total	13(2)	1	9	21(3)	44(5)

(): patients with relapses

癇の3例にのみ見られ、その他の39例で再発がみられなかったことは注目すべきである。

5. 断薬後の発作消失期間 (Table 5)

断薬時または断薬後にてんかん波を示した44例について、断薬後の発作消失期間をみると、再発例を除外して、大発作では2年間から11年間、小発作では5年間、シルビウス発作では2年間から13年間、熱性痙攣では2年間から6年間に及んでいた。

再発した5例全例が断薬後3年間以内に再発しており、再発回数は1~2回で、頻回の再発をみたものはなかった。これら再発例のうち、大発作の1例、熱性痙攣の1例で抗てんかん剤の投与を再開したが、他の3例では再投薬を行っていない。なお、再発例の断薬後観察期間は3年6カ月~6年4カ月(平均4年6カ月)であった。

6. 断薬時または断薬後てんかん波を示した症例

Fig. 1 は2歳より熱性痙攣を3回起こ

Fig. 2 Sleep EEG after drug withdrawal, showing pseudo-rhythmic focal sharp wave in the left posterior temporal region (T₅). 14 yrs. 3 mos. female, sleep epilepsy

し、4歳10カ月より無熱性の大発作を起こすようになった男児の12歳3カ月の時の脳波である。4歳10カ月より抗てんかん剤を内服し、その後発作は完全に抑制され、12歳3カ月で投薬を中止した。これは断薬時の脳波で、このように両側とくに左前頭部に spike discharge が認められる。このように脳波上にはてんかん波が残っているが、断薬後3年6カ月経った現在まで発作の再発をみていない。

Fig. 2 は2歳の時に1回の熱性痙攣を起こし、7歳4カ月より入眠時に大発作を起こすようになった女児の14歳3カ月の時の入眠時脳波である。8歳2カ月より抗てんかん剤の投与を開始し、投薬後1回の発作を起こしたのみで、その後は3年間余り発作がなく、11歳9カ月の時に投薬を中止した。断薬時および断薬後にこのような左後側頭

部に pseudorhythmic focal sharp wave の出現をみているが、断薬後3年4カ月を経た現在まで、発作の再発をみていない。

Fig. 3 は6歳から1日10回以上の欠神発作を起こすようになった女児の15歳3カ月の時の脳波である。8歳より ethosuximide を投与したところ、発作は短期間で消失し、12歳7カ月で投薬を中止した。断薬時および断薬後の脳波にこのような diffuse 3~4 cps irregular spike and wave burst の出現を認めているが、断薬後5年経過した現在まで発作の再発をみていない。

III. 考 察

抗てんかん剤によりてんかん患者の治療を開始するにあたって、医師は治療の利点と欠点を絶えず考慮しなければならない。利点とはてんかん発作の再発防止と発作による神経学的損傷（知能低下、麻痺、その他の神経学的異常）の予防であり、欠点とは薬剤の毒性、過量投与の危険性、経済的な負担などである。いかなる抗てんかん剤といえども、毒性の全くないものではなく、ある条件下では極めて

有害危険となる。

小児期にしばしば使用される phenobarbital (PB) では20~60%の小児に易刺激性、多動性などの行動異常が起こるといわれ^{21,24)}、しかもそれらの10~20%では PB 投与を中止しなければならないほど重篤である。PB はまた長期に使用された場合、小児の記憶力や注意集中力を障害し²⁾、学業成績の低下をまねく。動物実験で PB は脳の発育を阻止することが判明している^{4,25)}。valproic acid は稀ではあるが、致命的な肝障害、肺炎、高アンモニア血症、Reye-like syndrome、血小板減少、胃腸障害、脱毛、振戦などの副作用を示すことが知られている³⁾。phenytoin, primidone, carbamazepine, ethosuximide, benzodiazepine 系の薬剤にもそれぞれ急性中毒、慢性中毒の諸症状があることは周知の通りである。一般

Fig. 3 Waking EEG after drug withdrawal, showing diffuse 3~4 cps irregular spike and wave burst. 15 yrs. 3 mos. female, pure petit mal epilepsy

に抗てんかん剤の軽微な副作用は投与中には気づかれず、投薬を中止してはじめてわかることが少なくない。

また、乳幼児が薬剤を持続内服している時には、誤って多量に飲み、急性中毒を起こす危険があり、このような事故は患者の3~5%に起こり得るといわれている^{1,23)}。

一方、抗てんかん剤服用中でのんかん児は水泳その他のスポーツを禁止され、キャンプ、修学旅行など学校行事への参加が制限されていることが多い¹²⁾。小・中学生にとって、このようなスポーツや学校行事への参加は生き甲斐の一つであり、参加制限は彼らに対して心の大きな痛手となる。さらに高学年に達すると、進学、自動車免許、就職、結婚問題などにも制約を受けることになる。これら心理的、社会的不利益は無視できない。し

たがって、予後良好な小児てんかんでは、発作再発の恐れがなくなった時点で早目に抗てんかん剤を中止し、てんかんというレッテルを取り除き、てんかんから解放してやるのが患児にとっても、家族にとっても望ましいことと思われる^{5,7)}。

さて、抗てんかん剤中止の条件については未だ一定の見解がなく、議論の多いところである。断薬後の発作再発の危険性は、発作抑制期間が2年以内の短いもの、知能障害や神経学的異常のあるもの、発作抑制前の大発作の回数の多いもの、発作抑制までに長年月を要したもの、部分発作とくに複雑部分発作や2種類以上の発作型の合併のあるものに高いことは一般に認められている^{5,7,20)}ところであるが、発症年齢、断薬年齢、てんかんの家族歴、断薬時脳波所見に関しては必ずしも意見の一致をみていない。

断薬時脳波所見に関して、Rankin¹⁶⁾、Sato ら¹⁹⁾、Rodin¹⁷⁾、Sakamoto ら¹⁸⁾、Ohtsuka ら¹⁴⁾は脳波異常が断薬後の発作再発と関係があることを認め、とくに大田原¹³⁾、Ohtsuka ら¹⁴⁾は脳波上のてんかん波の消失を断薬の絶対的条件とし、少

なくとも2年間完全な脳波記録（覚醒・睡眠の全経過の記録）で spike が消失してから薬剤の減量を開始すべきことを提唱している。一方、Oller-Daurella ら¹⁵⁾は発作性の脳波異常は何年間も発作のないてんかん患者では断薬の禁忌とならないとし、Thurston ら²⁰⁾は脳波異常をもつ小児てんかん116例で断薬し、18年間追跡した結果、30%のみが再発し、脳波異常は発作の再発とは無関係であったと述べている。

今回のわれわれの成績では、断薬時または断薬後に spike や spike and wave complex を認めた44例のうち、再発は大発作の2例、熱性痙攣の3例にのみ認められ、残りの39例では再発がみられなかったのである。もしも、脳波上にてんかん波が残存する限り、薬剤の減量を開始しないとすれば、発作の再発率はさらに減少するであらう

うが、多くのてんかん児にとって抗てんかん剤の投与期間が不必要に長くなり、前述したような種々の不利益がもたらされることになるであろう。

われわれが脳波上のてんかん波を断薬の禁忌としない理由は次のような事実に基づくものである。すなわち、1歳台、2歳台に熱性痙攣を起こした小児の脳波を追跡検査してみると、3歳以降7歳頃までに diffuse spike and wave や focal spike が認められるようになるが、無投薬で大部分は熱性痙攣を再発したり、てんかんへ移行しないこと^{6,10,22)}、また臨床発作の全くない健康な幼児や学童とくに熱性痙攣や良性ローランドてんかんの近親者に脳波上しばしばてんかん波が認められること^{8,9,11)}などである。

もとよりてんかんは一つの症候群であり、すべてのてんかんに一律に適用できる断薬の条件を求めることは困難である。断薬の時期は個々の症例において臨床的諸因子を総合的に考慮して決定すべきであり、脳波の正常化、すなわち、てんかん波の消失は抗てんかん剤の減量や断薬の必要条件にならないことを強調したい。

本論文の要旨は、昭和58年11月、第17回日本てんかん学会（京都）において発表した。

文 献

- 1) Addy DP. Prophylaxis and febrile convulsions. Arch Dis Child **1981**; 56: 81-83.
- 2) Camfield CS, Chaplin S, Doyle A-B, Shapiro SH, Cummings C, Camfield, PR. Side effects of phenobarbital in toddlers; behavioral and cognitive aspects. J Pediatr **1979**; 95: 361-365.
- 3) Committee on Drugs. Valproic acid: Benefits and risks. Pediatrics **1982**; 70: 316-319.
- 4) Diaz J, Schain EJ. Phenobarbital: Effects of long-term administration on behavior and brain of artificially reared rats. Science **1978**; 199: 90-91.
- 5) Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Stopping medication in children with epilepsy: Predictors of outcome. N Engl J Med **1981**; 304: 1125-1129.
- 6) Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. **1968**; 24: 197-212.
- 7) Gordon N. Duration of treatment for childhood epilepsy. Dev Med Child Neurol **1982**; 24: 84-88.
- 8) Heijbel J, Blom S, Rasmuson M. Benign epilepsy of childhood with centrottemporal EEG foci: A genetic study. Epilepsia **1975**; 16: 285-293.
- 9) 梶谷 喬. 非てんかん児にみられるてんかん波. 臨床脳波 **1983**; 25: 692-701.
- 10) 梶谷 喬, 木村敬文, 井出京子. 無投薬で経過を観察したてんかん波をもつ熱性痙攣患者について. 小児科臨床 **1984**; 37: 132-140.
- 11) Lerman P, Kivity-Ephraim S. Focal epileptic EEG discharges in children not suffering from clinical epilepsy. Etiology, clinical significance, and management. Epilepsia **1981**; 22: 551-558.
- 12) 三宅捷太. てんかんに対する医師の認識. 脳と発達 **1982**; 14: 152-155.
- 13) 大田原俊輔. 小児てんかんの治療. 小児科 **1977**; 18: 1103-1112.
- 14) Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Ohtahara S. Treatment and discontinuation of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. Folia Psychiatr Neurol Jpn **1982**; 36: 279-286.
- 15) Oller-Daurella L, Marquez J. Survey of 100 epileptics who have not had seizures for ten years or more. Epilepsia **1972**; 13: 161-170.
- 16) Rankin RM. Prognosis of epilepsy in children. Northwest Med **1972**; 71: 455-459.
- 17) Rodin EA. Various prognostic aspects in patients with epilepsy. Folia Psychiatr Neurol Jpn **1978**; 32: 407-418.
- 18) Sakamoto Y, Kasahara M, Satouchi H, Amago A, Sageshima M. Long-term prognosis on recurrence of seizures among children with epilepsy after drug withdrawal-elimination. Folia Psychiatr Neurol Jpn **1978**; 32: 435-437.
- 19) Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. Prognostic factors in absence seizures. Neurology (Minneapolis) **1976**; 26: 788-796.
- 20) Thurston JH, Thurston DL, Hixon BB, Keller AJ. Prognosis in childhood epilepsy: Additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. N Engl J Med **1982**; 306: 831-836.
- 21) Thorn I. A controlled study of prophylactic long-term treatment of febrile convulsions with phenobarbital. Acta Neurol Scand (Suppl) **1975**; 51-52: Suppl 60: 67-73.

- 22) 上岡清隆. 熱性痙攣の臨床的, 脳波学的研究, 第2編, 熱性痙攣患児の脳波所見—とくにてんかん波を認めた熱性痙攣患児の臨床的, 脳波的追跡調査—, 日児誌 **1983**; 87: 543-555.
- 23) Wolf SM, Carr A, Davis DC, et al. The value of phenobarbital in the child who has had a single febrile seizure: A controlled prospective study. *Pediatrics* **1977**; 59: 378-385.
- 24) Wolf SM, Forsythe A. Behavior disturbance, phenobarbital, and febrile seizures. *Pediatrics* **1978**; 61: 728-731.
- 25) Yanai J, Bergman A. Neuronal deficits after neonatal exposure to phenobarbital. *Exp Neurol* **1981**; 73: 199-208.

Summary

Seizure Prognosis in Childhood Epilepsy after Discontinuation of Therapy

Takashi Kajitani, Makoto Nakamura, Kyoko Ide
Takafumi Kimura, Mikio Koi, Haruhisa Furuzono

To evaluate the risk of relapse in children with epilepsy or febrile convulsion whose chronic anticonvulsant therapy has been withdrawn after prolonged control, we studied 115 such children for more than 2 years or until relapse. Anticonvulsant therapy was discontinued in 77 children with epilepsy (51 cases with generalized tonic clonic seizure, 19 cases with Sylvian seizure, 4 cases with other partial seizure, 3 cases with absence seizure) whose seizures had been easily controlled by treatment and who had had no seizures for 2 or more years, and in 38 children with febrile convulsion who had had no seizures for 1 or more years and had reached more than 4 years of age. Medication was gradually withdrawn over six to twelve months. The 77 patients with epilepsy and the 38 patients with febrile convulsion ranged in age from 4 to 23 years and from 4 to 11 years respectively when their medications were discontinued. Only five (4%) of the 115 patients had a recurrence of seizures. Seizure recurred in 2 patients with generalized tonic clonic seizure and in 3 patients with febrile convulsion. These seizures recurred at from 4 months to 2 years and 8 months (mean 1 year and 7 months) after discontinuation of therapy.

In 44 patients (23 cases with epilepsy and 21 cases with febrile convulsion) epileptiform EEG activities were found at time of withdrawal of therapy and/or after drug withdrawal. We found that abnormal electroencephalographic tracings did not contraindicate slow elimination of medication in children who had not had seizures for many years.

J. Jpn. Epil. Soc. 1985 ; 3 : 48-55