

## 小児・思春期のてんかんと治療

### CQ 4-1

小児・思春期学童発症の各種てんかん症候群の頻度はなにが多いか

#### 推奨

疫学研究では、小児てんかん全体で、部分てんかん症候群が60～70%、全般てんかん症候群が20～30%、未決定てんかんが1～10%前後と考えられる。

てんかん症候群では、小児欠神てんかんや中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかんなど、予後良好なてんかんが多い（**グレードB**）。

#### 解説・エビデンス

Bergらは、前向き地域研究で613例の小児てんかんについて、てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患分類を試みている（エビデンスレベルⅡ）<sup>1)</sup>。その結果は、部分てんかん（局在関連てんかん）58.6%、全般てんかん29.0%、未決定てんかん12.4%であり、その中でてんかん症候群の割合は小児欠神てんかん74例（12.1%）、中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん59例（9.6%）、若年性欠神発作てんかん15例（2.4%）、若年ミオクロニーてんかん12例（2.0%）、West症候群24例（3.9%）、Doose症候群10例（1.6%）、Lennox-Gastaut症候群4例（0.7%）であったと報告している。また日本の岡ら（エビデンスレベルⅡ）<sup>2)</sup>の研究では、初回非誘発性けいれんや熱性発作を除いた狭義のてんかん1,196例中、部分てんかんが907例（75.8%）、全般てんかんが268例（22.4%）、未決定てんかんが21例（1.8%）であった。

#### 文献

- 1) Berg AT, Levy SR, Testa FM, et al. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999; 40(4): 439-444. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2006; 47(3): 626-630. (エビデンスレベルⅡ)

### 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 8 日) 絞り込み: 小児 6~12 歳

((epilepsy syndrome) and (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly\* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review\* OR systematic [sb])) = 86 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 4-2

小児・思春期の初発非誘発性発作の診断に必要な検査にはどのようなものがあるか

## 推奨

成人の場合と基本的に同じである（「第2章 てんかん診療のための検査」：17頁）。脳波検査、神経画像検査、一般的臨床検査などがある。このうち脳波検査のてんかん波検出率は成人より高く、最も有用性が高い（**グレードA**）。神経画像検査を行う場合はMRIが推奨される（**グレードB**）。一般的血液検査の有用性については明確なエビデンスに乏しい（**グレードC**）。

## 解説・エビデンス

## 1) 脳波検査

Shinnar らの小児の初発非誘発性発作に関する前向き研究によると、321例中135例（42%）に脳波異常を認めた（エビデンスレベルⅡ）<sup>1)</sup>。内容は、焦点性棘波77例、広汎性棘徐波複合28例、徐波化43例、非特異的な異常7例などであった。異常の検出率は、全般発作より部分発作で、3歳未満の年少児より年長児で、特発性群より症候性群でいずれも高かった。症候性てんかん群では、脳波異常を示した103例中54%で発作の再発を認めたが、脳波異常を示さなかった165例では再発は25%にとどまっていた。脳波異常、特にてんかん放電あるいは限局性徐波は発作再発の予測に有用である。脳波検査は他の臨床的所見と総合することで、1回のみでの発作でもてんかん症候群の診断に役立つことがある。たとえば、睡眠中に初めてけいれん発作を起こした小児が、中心・側頭部棘波焦点を示した場合では中心・側頭部に棘波を有する良性小児てんかんの診断が強く示唆され、予後を予測できる。

## 2) 神経画像検査

小児の初発非誘発性発作に、一律に神経画像検査をすべきか否かは十分なエビデンスに乏しい。症候性が示唆される場合には神経画像検査を行うことが望ましく、その際にはMRIが推奨される。Shinnar らは、初発非誘発性発作を起こした411例の小児に画像検査を行い、脳腫瘍、神経有鉤囊虫症をそれぞれ2例認め、さらに残り407例を前向き研究している（エビデンスレベルⅢ）<sup>2)</sup>。このうち58例にMRI検査を行ったところ19例（33%）に異常を認めた。当初異常を見逃されていた6例で、後に皮質形成異常が検出されている。わが国における田辺らの前向き研究によると、初発発作を起こした小児にMRI検査を行ったところ41例中10例（24.4%）に異常所見を認めている（エビデンスレベルⅢ）<sup>3)</sup>。このうち4例が皮質形成異常であった。画像病変の臨床的意義、特にてんかん原性との関連については慎重に評価すべきである。

### 3) 一般的血液検査

一般的な臨床血液検査の有用性については明確なエビデンスに乏しい。小児の初発発作は低血糖や電解質異常で起こり得るので、一般的血液検査を行うことには意義がある。

#### 文献

- 1) Shinnar S, Kang H, Berg AT, et al. EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 1994; 35(3): 471-476. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Shinnar S, O'Dell C, Mitnick R, et al. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. *Epilepsy Res*. 2001; 43(3): 261-269. (エビデンスレベルⅢ)
- 3) 田辺卓也, 原啓太, 柏木 充, 他. 初回無熱性発作の前方視的検討. *脳と発達*. 2005; 37(6): 461-466. (エビデンスレベルⅢ)

#### 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 8 日) 絞り込み: 小児 0~18 歳

((epilepsy/diagnosis) and ("sensitivity and specificity" [mh] OR sensitivity [tiab] OR specificity [tiab] OR likelihood ratio\* OR practice guideline [pt] OR likelihood functions [mh])) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly\* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review\* OR systematic [sb]) = 68 件  
医中誌 (検索 2008 年 11 月 6 日)

(てんかん/TH or てんかん/AL) and (検査/AL) AND (小児/TH or 小児/AL) and (発作/AL) AND (SH = 診断 or 画像診断 or X 線診断 or 放射線核種診断 or 超音波診断 or 病理学) AND (PT = 症例報告除く or 会議録除く) = 101 件

## CQ 4-3

## 小児・思春期の初発非誘発性発作は2回目以降に治療しても予後は変わらないか

## 推奨

成人の場合と同様 (CQ 3-2: 26 頁) に, 小児・思春期の初発非誘発性発作は2回目以降に治療しても予後は変わらない (**グレード A**)。

## 解説・エビデンス

新たにてんかん発作を起こした患者に, 抗てんかん薬治療を迅速に開始した場合と後から開始した場合とで, 予後にどのような違いがあるかは議論が分かれてきた。英国から報告された大規模, 前向き, 無作為化比較対照試験によると, 迅速治療群は遅延治療群に比較して発作の速やかな抑制には優れていたが, 長期予後 (寛解) には有意差はみられなかった (エビデンスレベル I)<sup>1)</sup>。就労状況など QOL についても有意差はなかった。対象としたてんかんの自然経過はてんかん発作回数の多寡には影響されなかった。抗てんかん薬治療が単に発作を抑制するだけでなく, てんかんの自然経過を変えることができるか否かは, 臨床てんかん学における未解決の問題である。現在までのところ, 抗てんかん薬がてんかんの自然経過に影響する明確なエビデンスは得られていない。

一方, 初回発作を起こした患者を未治療のまま経過をみても, 半分の患者では発作の再発がみられないとするエビデンスがある。初回の発作で治療を開始すると半分の患者に不必要な治療を強いることになる。発作を3回, 4回と繰り返した場合, 多くの臨床家は抗てんかん薬による治療を勧められるが, その短期, 長期的な効果についての研究はあまりない。抗てんかん薬治療の開始は, 薬物治療による利益と不利益を個別に検討し, 総合的に判断して決められるべきである。

## 文献

- 1) Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 365(9476): 2007-2013. (エビデンスレベル I)

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 6 日) 絞り込み: 小児 0~18 歳  
 ((epilepsy/therapy) and (prognosis [mh])) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly\* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review\* OR systematic [sb]) = 294 件  
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 4-4

小児・思春期発症のてんかんで発作型が部分発作か全般発作か不明な場合に第一選択薬としてバルプロ酸を使用すべきか，カルバマゼピンを使用すべきか

## 推奨

カルバマゼピン，バルプロ酸の両者で部分発作，全般強直間代発作の治療に関して有効率に有意差はない（**グレードB**）。しかし，全般強直間代発作以外の全般発作でカルバマゼピンによる悪化の報告がある（**グレードD**）。よって，より悪化の少ないバルプロ酸が選択される（**グレードC**）。

## 解説・エビデンス

新たに診断された小児の特発性全般てんかんと部分てんかん 260 例にバルプロ酸とカルバマゼピンを無作為に分けて投与して，両者に有効性の有意差は認めなかった。副作用も軽微であった（エビデンスレベルⅡ）<sup>1)</sup>。新たに診断された小児てんかんにおけるフェノバルビタール，フェニトイン，カルバマゼピン，バルプロ酸の有効率に有意差はないが，フェノバルビタールとフェニトインは副作用のため研究対象から外れる症例が多かった（エビデンスレベルⅡ）<sup>2)</sup>。バルプロ酸は全般発作に対しカルバマゼピンより有効である（全年齢）。カルバマゼピンは 30 歳代の部分発作にはバルプロ酸より有意に有効である（エビデンスレベルⅠ）<sup>3)</sup>。カルバマゼピンは欠伸発作，ミオクロニー発作をもつ特発性，症候性全般てんかんに悪化させることがある（エビデンスレベルⅣ）<sup>4)</sup>。

## 文献

- 1) Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37(2): 97-108. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) de Silva M, MacArdle B, McGowan M. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet.* 1996; 347(9003): 709-713. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Cowling BJ, Shaw JE, Hutton JL, et al. New statistical method for analyzing time to first seizure: example using data comparing carbamazepine and valproate monotherapy. *Epilepsia.* 2007; 48(6): 1173-1178. (エビデンスレベルⅠ)
- 4) Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia.* 1998; 39(Suppl 3): S2-10. (エビデンスレベルⅣ)

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 7 日) 絞り込み：小児 0～18 歳  
 ((epilepsy) and (VPA OR CBZ) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly\* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review\* OR systematic [sb])) = 50 件  
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 4-5

全般発作にバルプロ酸，部分発作にカルバマゼピンを十分量使用しても発作が再発した場合には，次になにを使用すべきか（図 1）

## 推奨

1) 全般発作を十分量のバルプロ酸で治療しても再発した場合

1. 全般強直間代発作 (generalized tonic clonic seizure; GTCS)

バルプロ酸の次の薬剤に関してはカルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトインの中で副作用 profile<sup>\*1</sup>を考慮して選択する。この中でカルバマゼピンを推奨する（**グレード C**）。

2. 欠伸発作

バルプロ酸とエトスクシミド，バルプロ酸とラモトリギンでは欠伸発作に対する有効性に有意差はない（**グレード B**）。この中でエトスクシミドあるいはラモトリギンが推奨される（**グレード C**）。

3. ミオクロニー発作

エビデンスは低いが，ミオクロニー発作にはバルプロ酸，クロナゼパム，クロバザムが，若年ミオクロニーてんかんにはバルプロ酸が推奨されているので，バルプロ酸の次にはクロナゼパム，クロバザム，ラモトリギンが選択される（**グレード C**）。

2) 部分発作を十分量のカルバマゼピンで治療しても再発した場合

カルバマゼピンが無効な場合は，ゾニサミド，フェニトイン，クロバザム，プリミドン，フェノバルビタールの中で副作用 profile<sup>\*1</sup>を考慮して選択する。この中でゾニサミド，クロバザムが推奨される（**グレード C**）。新規抗てんかん薬としては，ラモトリギン，トピラマート，ガバペンチン，レベチラセタムの中から選択する（**グレード C**）。

\*1：フェノバルビタールは幼児～学童において多動衝動性などの認知行動学的副作用をきたす可能性が指摘されている。またフェニトインは歯肉増殖，多毛などの美容上の副作用が顕著であり，女兒には慎重に投与する必要がある。

## 解説・エビデンス

- 1) 小児の初発全般強直間代発作あるいは部分発作に対して，バルプロ酸とカルバマゼピンで有効性に有意差はなかった（エビデンスレベル II）<sup>1)</sup>。またフェノバルビタール，フェニトイン，カルバマゼピン，バルプロ酸間で小児初発全般強直間代発作と部分発作に対する効果に有意差はなかった（エビデンスレベル I）<sup>2)</sup>。小児・成人を含む全般てんかんもしくは分類不能てんかんに対するバルプロ酸，ラモトリギン，トピラマートの忍容性・有効性の比較ではバルプロ酸が最も優れていた（エビデンスレベル I）<sup>3)</sup>。以上を総合すると，バルプロ酸の次の薬剤に関しては，カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトインの中で副作用 profile を考慮して選択すると，カルバマゼピン

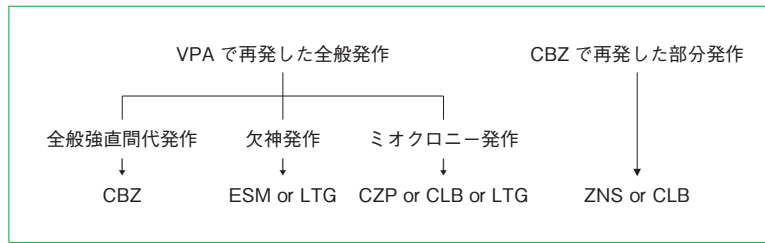


図1 第一選択薬で再発した場合の対応

となる。

- 2) バルプロ酸とエトスクシミド，バルプロ酸とラモトリギンでは欠神発作に対する効果に有意差があるエビデンスはないので，エトスクシミドないしラモトリギンが推奨される（エビデンスレベルⅠ）<sup>4)</sup>。
- 3) ミオクロニー発作に対する無作為化比較対照試験（randomized controlled trial; RCT）はなく，エキスパート・コンセンサス研究においてバルプロ酸，クロナゼパム，クロバザム，あるいはバルプロ酸，ラモトリギンの順で推奨されている（エビデンスレベルⅣ）<sup>5,6)</sup>。よってバルプロ酸の次の薬剤としてクロナゼパム，クロバザム，ラモトリギンが推奨される。ただし，ラモトリギンは乳児重症ミオクロニーてんかんではミオクロニー発作を悪化させることがある。
- 4) クロバザムは2～16歳の部分てんかんないし一部の全般てんかんでカルバマゼピン，フェニトインと単剤使用で有効率に有意差を認めない（エビデンスレベルⅡ）<sup>7)</sup>。ラモトリギンとカルバマゼピンは全般強直間代発作の有無にかかわらず部分発作に対し有効率は等しい（エビデンスレベルⅡ）<sup>8)</sup>。小児・成人を含む1,721例の部分てんかんでカルバマゼピン，ガバペンチン，ラモトリギン，oxcarbazepine，トピラマートの効果と有効性を比較したところ，ラモトリギンは中止率が低く副作用も少ないという点でカルバマゼピン，ガバペンチン，トピラマートより有用であり，oxcarbazepineとは有意差がなかった。統計的有意差はないが，1年間発作を抑制する率ではカルバマゼピンを上回るものはなかった（エビデンスレベルⅠ）<sup>3)</sup>。また最近発売されたレベチラセタムは小児においてもRCTで有用性が示された（エビデンスレベルⅡ）<sup>9)</sup>。以上を総合すると，カルバマゼピンの次にはゾニサミド，クロバザム，ラモトリギン，トピラマート，ガバペンチン，レベチラセタムの中から副作用 profile を考慮して選択してよい。

## 文献

- 1) Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37(2): 97-108. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) de Silva M, MacArdle B, McGowan M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet.* 1996; 347(9003): 709-713. (エビデンスレベルⅠ)



- 3) Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9566): 1000-1015. (エビデンスレベル I)
- 4) Posner EB, Mohamed KK, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003032. DOI: 10.1002/14651858. CD003032. pub2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003032/frame.html> (エビデンスレベル I)
- 5) 井上有史, 西田拓司, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 (藤原建樹, 他). てんかん治療の Expert Consensus. *てんかん研*. 2004; 22(2): 128-139. (エビデンスレベル IV)
- 6) Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol*. 2005; 20(Suppl 1): S1-56. (エビデンスレベル IV)
- 7) Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1998; 39(9): 952-959. (エビデンスレベル II)
- 8) Reunanen M, Dam M, Yuen AW. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996; 23(2): 149-155. (エビデンスレベル II)
- 9) Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006; 66(11): 1654-1660. (エビデンスレベル II)

### 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 11 月 7 日) 絞り込み: 小児 0~18 歳

(epilepsy) and (VPA OR CBZ) AND (meta-analysis [mh] OR meta-analysis [pt] OR metaanaly\* [tiab] OR "meta analysis" OR multicenter study [pt] OR evaluation studies [pt] OR validation studies [pt] OR systematic review\* OR systematic [sb])) = 61 件

医中誌 (検索 2008 年 11 月 7 日)

((てんかん/TH or てんかん/AL) and (発作/AL)) AND ((“Valproic Acid”/TH or VPA/AL) or CRZ/AL) AND (CK=新生児, 乳児 (1~23 か月), 幼児 (2~5), 小児 (6~12), 青年期 (13~18)) AND (PT=症例報告除く or 会議録除く) = 49 件