

てんかん治療の終結

CQ 11-1

発作が何年寛解していれば治療終結を考慮すべきか

推奨

2年以上発作が寛解してから治療終結を考慮する（グレードC）。

解説・エビデンス

てんかんの治療終結は最も難しい臨床判断の一つである。多くのエビデンスが集積しつつあるが、治療終結の時期についての統一的な見解は得られていない。

小児では予後良好なてんかん症候群が存在する。抗てんかん薬の長期服用による認知面、行動面に対する副作用を回避するためにも治療終結で得られる利益は大きい。成人では良性てんかんは報告されておらず、小児期発症のてんかんより発作再発のリスクが高い（エビデンスレベルI）¹⁾。就労、運転免許といった社会的要因が大きく、より慎重な配慮が必要となる。発作が寛解している女性では、挙子希望は治療終結を考慮するよい機会である。治療終結の過程で発作が再燃した場合、多くの患者では治療再開により発作は抑制されるが、一部の患者では発作は抑制されにくい（エビデンスレベルIII）²⁾。治療終結の決定は、諸要件（特に予後不良因子の有無）を総合的に勘案し、患者ならびに患者家族の意向を尊重して個別に判断すべきである。

小児てんかんの治療終結の時期については、短期治療群（発作寛解2年未満）と長期間治療群（発作寛解2年以上）とで比較したコクランレビューがある（エビデンスレベルI）³⁾。それによれば、短期治療群は長期間治療群に比べて、発作再燃のリスクが高く、相対危険度は1.32（1.02～1.70）であった。とりわけ部分発作あるいは脳波異常をもつ場合では再燃のリスクはさらに高くなっていた。前者の相対危険度は1.52（0.95～2.41）、後者のそれは1.67（0.95～3.00）であった。全般発作については確かなエビデンスを欠く。小児については、2年ないしそれ以上の寛解を待ってから治療を終結した方が再燃の危険は少ない。

成人では治療終結の時期については、短期治療と長期間治療を比較したエビデンスそのものがない。2年以上発作が寛解していた成人のてんかん患者1,013例を対象にした無作為化比較対照試験（randomized controlled trial; RCT）の結果によると、治療継続群では

2年後に78%は寛解していたが、治療終結群では59%の寛解にとどまっていた(エビデンスレベルⅡ)⁴⁾。発作再燃にかかわる最も重要な因子は発作寛解期間の長さであった。

文献

- 1) Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*. 1994; 44(4): 601-608. (エビデンスレベルⅠ)
- 2) Schmidt D, Löscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111(5): 291-300. (エビデンスレベルⅢ)
- 3) Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (3): CD001902. (エビデンスレベルⅠ)
- 4) Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet*. 1991; 337(8751): 1175-1180. (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 10 月 21 日)

epilepsy/therapy AND (end OR stop OR finish OR terminat*) AND remission = 32 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 11-2

てんかん発作型・てんかん類型・てんかん症候群により発作再燃のリスクは異なるか

推奨

発作再燃の危険度はてんかん症候群により異なる (グレード B)。

解説・エビデンス

Shinnar らによる子供のてんかん患者 264 例を対象にした治療終結に関する前向き研究によると、追跡期間 (平均 58 か月) のうちに 95 例 (36%) が再発していた (エビデンスレベル I)¹⁾。これをてんかん症候群についてみると、中心・側頭部に棘波の焦点をもつ小児の特発性部分てんかん (中心側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん, 良性ローランドてんかん) 14 例では再発は皆無であったが, 若年ミオクロニーてんかん 4 例ではすべて再発していた。治療終結を考慮する際には, てんかん症候群診断が大切である。ただし, 確かな予後を占うことができるてんかん症候群は限られている。その他のてんかん症候群においては, 発作再燃のリスクは相対的なものであり, エビデンスも乏しい。多くの患者は特定のてんかん症候群に該当しない。症候性てんかんの発作再発率は特発性てんかんより高かった [相対危険度 1.81 (1.21~2.70)] (エビデンスレベル I)¹⁾。個々の発作型に関する発作再燃の危険度については十分なエビデンスは得られていない。抗てんかん薬治療を中止した小児期発症てんかん 556 例の再発特徴を分析したわが国からの報告がある (エビデンスレベル III)²⁾。それによると再発を 80 例 (14.4%) に認め, 特に思春期以降に中止した例で高頻度であった。てんかん類型別にみると, 思春期以降発症の特発性全般てんかん (31.3%), 症候性局在関連てんかん (25.2%), 潜因性あるいは症候性全般てんかん (19.2%) で高頻度であった。

文献

- 1) Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol*. 1994; 35(5): 534-545. (エビデンスレベル I)
- 2) 山谷美和, 小西 徹, 松沢純子, 他. てんかん治療中止例における再発特徴—年齢因子の関与について, 脳と発達. 2000; 32(1): 15-20. (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 10 月 21 日)

epilepsy/therapy AND (recurren* OR relapse* OR exacerbat*) AND risk factors AND (type* OR stage) = 49 件

医中誌 (検索 2008 年 10 月 21 日)

(てんかん/TH OR てんかん/AL) AND (再発/TH or 再発/AL) or (再発/TH or 再燃/AL) AND (発作型/AL or 類型/AL or 種類/AL or (急性小児片麻痺/TH or てんかん症候群/AL)) AND ((危険因子/TH or 危険因子/AL) or (危険因子/TH or リスクファクター/AL)) = 4 件

CQ 11-3

抗てんかん薬の最適減量速度はあるか

推奨

抗てんかん薬の減量速度を推奨できる確かなエビデンスはない (グレードB).

解説・エビデンス

減量開始から3か月以内で治療を終結した急速な減量群とそれ以上時間をかけた緩やかな減量群とで発作再燃のリスクについて検証したコクランレビュー (エビデンスレベルII)¹⁾によると, 成人では研究そのものがなかった. しかし, 小児ではいくつかの研究があったが, 方法論の問題, 症例数が不十分などの理由から結論が出せず, 小児の場合でもガイドラインに反映できるエビデンスは得られていない.

薬物減量の手順は漸減中止が原則である. 今まで服用していた抗てんかん薬を急激に中止することは, 思わぬ反跳発作やけいれん重積状態を引き起こす危険がある. 特にフェノバルビタールやクロナゼパムなどは慎重に減量した方がよい.

文献

- 1) Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2): CD005003. (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10月21日)

Epilepsy/therapy AND anticonvulsants AND drug administration schedule AND (chronotherapeutic OR decrease OR reduce) = 55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 11-4

治療終結にかかわる予後不良因子はなにか

推奨

- 1) 思春期発症のてんかん, 症候性てんかん, 脳波異常の存在などは発作再燃の危険度が高い(グレードB).
- 2) 成人てんかんでは, ①減量開始時に2種類以上の薬物を服用, ②強直間代発作の既往, ③ミオクロニー発作の既往, ④神経学的異常, などが再発のリスクを高める(グレードB).

解説・エビデンス

Berg と Shinnar は小児ならびに成人のてんかんの治療終結にかかわる予後不良因子について詳細なメタアナリシスを行っている(エビデンスレベルI)¹⁾. 抗てんかん薬の減量を開始してから, 1年目の再発率は0.25(0.21~0.30), 2年目の再発率は0.29(0.24~0.34)であった. 危険因子は次のようである. 小児期発症のてんかんに比べ, 思春期発症のてんかんは再発の危険が高い[相対危険度(RR) 1.79(1.46~1.81)]. 小児期発症てんかんに比べ, 成人発症てんかんは再発の危険が高い[RR 1.34(1.00~1.81)]. 特発性てんかんに比べ, 症候性てんかんは再発の危険が高い[RR 1.55(1.21~1.98)]. とりわけ運動障害をもつ症候性てんかんでは, 特発性てんかんに比べ再発の危険が高い[RR 1.79(1.13~2.83)]. 脳波異常をもつ場合には, 脳波正常に比べて再発の危険が高い[RR 1.45(1.18~1.79)]. 脳波異常の質については十分なエビデンスは得られなかった.

2年以上発作が寛解していた成人のてんかん患者1,013例を対象にした無作為化比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)の結果によると2種類以上の薬物を服用していた場合や, 強直間代発作の既往がある場合では再発のリスクが高まっていた(エビデンスレベルII)²⁾. またこのデータをもとに再発に関する指数も作られており, 参考になる(エビデンスレベルII)³⁾. 最近, 報告された成人てんかんの治療終結に関する研究によると, 神経学的異常があれば再燃しやすいことが指摘されている(エビデンスレベルI)⁴⁾.

成人ならびに小児の治療中断に関するSchmidtとLöscherらのレビューによれば(エビデンスレベルIII)⁵⁾, 再服薬で多くの症例で発作は再び寛解するが, 19%(14研究の平均, 95%信頼区間: 15~24%)の症例では再服薬によっても寛解は得られず, そのうちの23%では難治な経過をたどっていた. 難治化要因は症候性, 部分てんかん, 認知障害の存在などであった.

文献

- 1) Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*. 1994; 44(4): 601-608. (エビデンスレベルI)

- 2) Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet*. 1991; 337(8751): 1175-1180. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *BMJ*. 1993; 306(6889): 1374-1378. (エビデンスレベルⅡ)
- 4) Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: A randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*. 2008; 49(3): 455-463. (エビデンスレベルⅠ)
- 5) Schmidt D, Löscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111(5): 291-300. (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 10 月 21 日)

epilepsy/therapy AND (end OR stop OR finish OR terminat*) AND (prognosis OR followup studies)
AND cohort studies = 148 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 11-5

抗てんかん薬減量中の自動車運転は避けるべきか

推奨

日本てんかん学会法的问题検討委員会の「てんかんをもつ人における運転適性の判定指針」¹⁾によれば、医師の指示により抗てんかん薬を減量（中止）する場合には、薬を減量する期間および減量後の3か月間は自動車の運転は禁止する。再発の恐れがない十分な根拠のある場合（発作抑制期間が長い、総発作回数が少ない、再発のリスクの低いてんかん症候群、てんかん外科治療後の経過良好例）は例外である（**グレードC**）。

解説・エビデンス

日本てんかん学会法的问题検討委員会が作成した、「てんかんをもつ人における運転適性の判定指針」（エビデンスレベルⅢ）¹⁾に基づいて指導する。

文献

- 1) 日本てんかん学会法的问题検討委員会. てんかんをもつ人における運転適性の判定指針 (2001年). てんかん研. 2001; 19(2): 140-141. (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 10 月 21 日)

epilepsy/therapy AND automobile driving=57 件

医中誌 (検索 2008 年 10 月 21 日)

(てんかん/TH or てんかん/AL) AND (自動車運転/TH or 運転/TH) = 45 件