

**CQ 11-1**

**発作が何年寛解していれば治療終結を考慮するか**

**要約**

小児では2年以上発作が寛解してから治療終結を考慮する。  
成人ではより慎重な配慮が考慮されるが、挙児希望時に減量・終結はむしろ積極的に考慮する。

**解説**

てんかんの治療終結は最も難しい臨床判断の1つである。多くのエビデンスが集積しつつあるが<sup>3</sup>、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（=特発性部分てんかん）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。成人ではこの亜群は報告されておらず、小児期発病のてんかんより発作再発のリスクが高い<sup>1)</sup>。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、挙児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<sup>3</sup>、一部の患者では発作は抑制されがたい<sup>2)</sup>。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、短期間治療群（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<sup>3)</sup>。それによれば、短期間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ほう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試験の結果によると、治療継続群では2年後に78%は寛解していたが<sup>3</sup>、治療終結群では59%の寛解に留まっていた<sup>4)</sup>。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.
- 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.
  - 3) Sirven J, Sperling MR, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ; (2) : CD001902.
  - 4) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet.* 1991 ; 337(8751) : 1175-1180.

### ■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索：2015 年 12 月 13 日

((("epilepsy" [MeSH Terms] OR "epilepsy" [All Fields]) AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields])) AND termination [All Fields]) = 383 件, 最終的に上記文献を採用した。

## 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

### 要約

発作再燃の危険度はてんかん症候群により異なる。

### 解説

Shinnar らによる小児のてんかん患者 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<sup>1)</sup>。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（JME）4 例ではすべて再発していた<sup>2)</sup>。一方、JME 66 例の長期フォローアップ（中央値 44.6 年）の報告では、39 例（全体の 59.1%）で 5 年以上（22.9±10.9 年）発作を認めず、うち 11 例（全体の 16.7%）で抗てんかん薬を 5 年以上中止できていて、報告による差異がある<sup>3)</sup>。

このように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。少なくとも症候性てんかんの発作再燃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）〕<sup>1)</sup>。

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本邦からの報告がある<sup>2)</sup>。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.
- 2) 山谷美和, 小西 徹, 松沢純子, 他. てんかん治療中止における再発特徴—年齢因子の関与について. *脳と発達.* 2000 ; 32(1) : 15-20.
- 3) Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, et al. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset : seizure outcome and predictors. *Neurology.* 2013 ; 81(24) : 2128-2133.

## ■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索：2015 年 12 月 13 日

((("epilepsy" [MeSH Terms] OR "epilepsy" [All Fields]) AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields])) AND ("recurrence" [MeSH Terms] OR "recurrence" [All Fields]) OR ("recurrence" [MeSH Terms] OR "recurrence" [All Fields] OR "relapse" [All Fields])) AND (("risk factors" [MeSH Terms] OR "risk" [All Fields] AND "factors" [All Fields]) OR "risk factors" [All Fields] OR ("risk" [All Fields] AND "factor" [All Fields]) OR "risk factor" [All Fields]) AND type [All Fields] AND ("syndrome" [MeSH Terms] OR "syndrome" [All Fields])) = 349 件. 最終的に上記文献を採用した.

**要約**

小児、成人ともに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。

**解説**

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<sup>1)</sup>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、思わぬ反跳発作やてんか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ほうがよい。

**文献**

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

**検索式・参考にした二次資料**

PubMed 検索：2015年12月13日

("epilepsy" [MeSH Terms] OR "epilepsy" [All Fields]) AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields]) AND ("anticonvulsants" [Pharmacological Action] OR "anticonvulsants" [MeSH Terms] OR "anticonvulsants" [All Fields] OR "anticonvulsant" [All Fields]) AND ("appointments and schedules" [MeSH Terms] OR ("appointments" [All Fields] AND "schedules" [All Fields]) OR "appointments and schedules" [All Fields] OR "schedule" [All Fields]) AND withdrawal [All Fields] AND discontinuation [All Fields] = 27件。最終的に上記文献を採用した。

## 治療終結にかかわる予後不良因子はなにか

## 要約

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。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危険を高める。

## 解説

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た<sup>1)</sup>。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に、小児期発病のてんかんに比べ思春期発症のてんかんは再発の危険度が高い〔相対危険度1.79 (1.46~1.81)〕。小児期発病のてんかんに比べ成人発病てんかんは再発の危険度が高い〔相対危険度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度が高い〔相対危険度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度が高い〔相対危険度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度が高い〔相対危険度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危険が高まっていた<sup>2)</sup>(またこのデータをもとに再発に関する指数も作られている)<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

成人ならびに小児の治療中断に関する総説によれば<sup>5)</sup>、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% CI: 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.
- 2) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet*. 1991 ; 337(8751) : 1175-1180.
- 3) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ*. 1993 ; 306(6889) : 1374-1378.
- 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.
- 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.

## ■ 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索：2015 年 12 月 13 日

("epilepsy" [MeSH Terms] OR "epilepsy" [All Fields]) AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields]) AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "treatment" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields]) AND ("prognosis" [MeSH Terms] OR "prognosis" [All Fields]) AND outcome [All Fields] AND termination [All Fields] = 83 件. 最終的に上記文献を採用した.

## 抗てんかん薬減量中の自動車運転は避けるべきか

## 要約

2013年およびそれ以降に改正された現行の道路交通法には、抗てんかん薬の減量中の自動車運転に関する規定はない。

日本てんかん学会法的问题検討委員会による「てんかんをもつ人における運転適性の判定指針」<sup>1)</sup>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を禁止するとされていた。その後、同委員会による「てんかんと運転に関する提言」<sup>2)</sup>では、減量・中止後6か月間は運転せずに経過観察するとされた。再発のおそ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。

## 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.
- 2) 日本てんかん学会法的问题検討委員会. 日本てんかん学会「てんかんと運転に関する提言」(2014年). <http://square.umin.ac.jp/jes/images/jes-image/driveteigen2.pdf>

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索: 2015年12月13日

("epilepsy" [MeSH Terms] OR "epilepsy" [All Fields]) AND ("therapy" [Subheading] OR "therapy" [All Fields] OR "therapeutics" [MeSH Terms] OR "therapeutics" [All Fields]) AND ("automobile driving" [MeSH Terms] OR "automobile" [All Fields] AND "driving" [All Fields]) OR "automobile driving" [All Fields]) AND ("jurisprudence" [MeSH Terms] OR "jurisprudence" [All Fields] OR "law" [All Fields]) = 93件. 最終的に上記文献を採用した.