

成人てんかんの薬物治療終結のガイドライン

日吉俊雄*

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

委員長 藤原建樹、委員 池田昭夫、井上有史、亀山茂樹、須貝研司

* 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

1. はじめに

抗てんかん薬治療によって、てんかん患者の60～70%が長期寛解に至ることが知られている⁽¹⁻⁴⁾。この中には比較的少量の薬物を開始して間もなく寛解した例も多く含まれていると思われる。寛解例の薬物治療をいつまで継続すべきか、なお議論の分かれるところである。その理由として、薬物治療がてんかんの自然経過を変化させるか否かについて、十分に解明されていないという事情がある。てんかんが治癒したのか、あるいは薬物治療によって発作が抑制されたに過ぎないのかを見分けることは困難である。従って、断薬すれば再発の危険がある。再発した場合、治療を再開すればただちに寛解状態に戻るかどうかという問題もある。一方、薬物治療を継続していれば寛解が続くという保証はない。2年以上寛解した主として成人の患者において、服薬を継続していても、その後の2年間に18～22%の再発率が報告されている^(5,6)。

患者の年齢や患者が置かれた社会的状況も、治療の終結を決定する際には重要な要素である。小児では、発病と寛解に年齢依存性の側面があることと、服薬が認知、学習、行動に及ぼす負の作用に対する配慮から、抗てんかん薬の減量・中止を勧めることが多い。これに対し成人では、発作の再発が自動車運転や雇用に及ぼす影響を考慮すると、より慎重にならざるを得ない。いまひとつ、成人で特に考慮すべきは、妊娠可能な女性である。重症の奇形や他の副作用の危険を減らすために、薬物治療を最小限にしていく必要があり、その延長線上には治療の終結がある。

このガイドラインで扱う成人てんかんとは、小児期に発病した例を含めて、現在年齢がおおむね20歳以降のてんかんを指すものとする。

2. ガイドライン

(1) 治療終結の決定

- ① 成人では小児に見られるような、予後良好な症候群はない。
- ② したがって、治療の終結を考慮する際には、発病以来の経過を振り返り、再発の危険因子を慎重に検討する。
- ③ 断薬によってもたらされる利益と、発作再発が就労や生活の質に及ぼすであろう影響とを注意深く比較する。
- ④ 断薬に関する患者の動機と目標を明確にし、それが現実的であるか否か、リスクを正当化するものであるか否かを家族を含めて十分に話し合う。
- ⑤ 最終的な決定は本人と家族にゆだねる。

(2) 提供すべき情報

- ① 断薬すれば再発のリスクが高まること。
- ② 再発に関わる危険因子が明らかになっていること。
- ③ 再発の可能性が最も高いのは減量中と断薬後の1年間であること。
- ④ 脳波検査は薬物減量の影響をモニタするのに役立つ場合があること。
- ⑤ 再発しても服薬を再開すれば再び寛解状態に復すると考えて良い。ただし、ただちに復するとは限らず、その間に発作を繰り返す場合があること。
- ⑥ 再発した際には自動車の運転免許は一定期間不適性となること。就労にも影響が出る可能性があること。
- ⑦ 児への催奇性を心配する女性には、実際の危険率を文献に基づいて説明する。

(3) 減量の手順

- ① 処方量は漸減する。
- ② 再発した際には、服薬を再開するか否かを本人・家族とよく相談する。

3. 解説

断薬と再発に関する研究報告は小児を対象としたものが多く、成人のみを対象とした研究は少ない。そこで、成人、ならびに小児を含む成人を対象とした報告を検討した。いずれも、系統的レビュー・メタアナリシス、無作為比較試験、非無作為比較試験、コホート研究・症例対照研究など、エビデンスレベル4以上(7)の研究報告である。なお、エビデンスのレベルは、高い順に以下のようにになっている。

1. システマテックレビュー／メタアナリシス
2. 1つ以上の無作為比較試験による
3. 非無作為比較試験による
4. 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
5. 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
6. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

(1) 断薬後の発作再発率:

断薬後の再発率について、Berg と Shinnar は小児と成人を含む 25 の文献を meta-analysis し、再発率は 12～67%に渡ること、再発の危険率は 1 年後 25%、2 年後は 29%であると報告した⁽⁸⁾。最近 Specchio と Beghi は 28 の文献を系統的にレビューし、12～66%という同様の断薬後再発率を示した⁽⁹⁾。後者では成人と小児に分けて再発率を示し、成人では 46～66%、小児では 12～52%であった。一般に成人の方が小児に比べて断薬後の再発率が高い。

対象を無作為に断薬群と継続群に分けて検討した報告は 2 つしかない。いずれも主として成人を対象とした研究である。1 つは発作が 2 年以上抑制された小児を含む成人 1013 例を対象として行われたこれまで

で最も大規模な研究で、2年後の再発率は断薬群が41%、継続群が22%であった(Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group、以下MRC studyと記す)⁽⁵⁾。いまひとつは若年ミオクロニーてんかんと脳波異常を伴う特発性全般てんかんと除外し、単剤治療下に2年以上発作が抑制された18~67歳の成人160例を対象としたもので、1年後の再発率は断薬群が15%、継続群が7%であった(Lossiusら、以下Akershus studyと記す)⁽¹⁰⁾。

(2) 断薬の時期

断薬・再発を検討した研究の多くは、2年以上の発作消失期間を経た患者を対象としている。3年あるいは4年以上の発作消失期間を条件とした報告もある。MRC studyでは、発作消失期間が長くなるほど断薬後の再発率は低くなると報告した。発作消失期間が2.5年未満に比べて、2.5-3年での再発の危険率は0.94、3-5年では0.67、5-10年では0.47、10年以上では0.27であった⁽¹¹⁾。Sirvenらの系統的レビューによれば、発作消失期間2年未満の早期断薬の相対危険度は小児では1.32、成人では研究報告がなかったという⁽¹⁰⁾。

(3) 薬物の減量速度:

多くの研究では3~12か月かけて漸減・中止している。成人では、断薬速度が発作再発に及ぼす影響を検討した報告はない。小児ではいくつか報告がある。Todtは2~4年発作消失した3~16歳の小児473例について、減量期間を1、3、6、12か月のいずれかに無作為に割り当てたところ、再発率はそれぞれ71%、57%、22%、16%で、6か月未満では有意に高かった⁽¹³⁾。Tennisonらは18か月以上発作が抑制された3~21歳の133例を対象に断薬速度を6週間と9か月の2群に分けた無作為比較試験を行い、再発率はそれぞれ43%、36%で有意差は認めなかった⁽¹⁴⁾。Serraらは2~16歳の57例を対象に1か月と6か月に分けた無作為比較試験を行い、再発率は全体で39%で両群間に差は認めなかったという⁽¹⁵⁾。

(4) 再発の時期:

再発の時期と割合を記述した7研究によれば、再発の21~74%が減量中に、75~93%が断薬後1年以内までに起きたという^(5, 6, 16-20)。再発の半数は薬物減量中に起きると考えて良いようである。

(5) 再発の危険因子

成人、または小児を含む成人を対象とし、断薬後再発群と非再発群を比較して再発の危険因子を検討した研究のうち、おおむね50例以上を対象とした11研究をまとめると以下のようである^(6, 10, 11, 16-23)。特に断りがない限り、2年以上発作消失した患者を対象としている。また、BergとShinnarによるmeta-analysisで示された相対危険度もあわせて記した⁽⁸⁾。

- ① 発病年齢: 青年期あるいはそれ以降の発病は再発の危険率が高いという点で一致している。7研究が検討し、3研究で発作再発との関連が認められた。Juul-Jensenは、成人200例の断薬後の経過を検討し、30歳以上の発病では再発率が50%以上と高いことを報告した⁽¹⁶⁾。Janzらは、成人と小児253例を検討し、発病年齢の最頻値(モード)は再発群では16歳、非再発群では5.2歳と、早期発症の方が予後が良いと報告した⁽¹⁷⁾。最近Aktikinらは、4年以上発作が消失し、若年ミオクロニーてんかんと過去に2回以上断薬に失敗した例を除く成人54例を検討した結果、発病年齢の平均は再発群で17.4歳、非再発群で26.0歳であった⁽²⁰⁾。BergとShinnarのmeta-analysisによれば、小児期発病に比べて青年期発病は1.79倍、成人期発病は1.34倍再発の危険率が高い⁽⁸⁾。

- ② 断薬時の年齢:再発群の方が高い。5研究が検討し、3研究が発作再発との関連を認めた。Juul-Jensenによれば、断薬時の年齢が高いほど再発率が高くなり、30歳以上では50%を超えたという⁽¹⁶⁾。Overwegらは、3年以上発作消失した成人62例の断薬後の経過を報告し、断薬時の年齢は再発群では平均35歳、非再発群では28歳であったという⁽¹⁸⁾。MRC studyでは、断薬時の年齢が16歳以上であれば、それ以下の場合に比べて1.75倍再発の危険率が高かった⁽¹¹⁾。
- ③ 治療開始後の発作反復期間:7研究が検討し、3研究が発作再発との関連を認め、いずれも発作反復期間が長いと再発の危険率が高まるとしている。MRC studyでは、抗てんかん薬開始後にも発作が起きた場合、再発の相対危険度は1.56であった(11)。Specchioらは小児を含む成人330例を断薬群と非断薬群に分けて前方視的に検討した。平均4年間の追跡期間に断薬群では50%、非断薬群では28%が再発した。断薬群では、発作反復期間が2年の場合に比べて、3-5年では1.6倍、6-10年では2.3倍再発率が高かった(6)。Aktekinらによれば、発作反復期間の平均は再発群が19.8年、非再発群が8.7年であった(20)。
- ④ 最終発作時年齢:これに言及した研究は1つである。Overwegらは、再発群は平均29歳、非再発群は20歳で再発群の方が年齢が高いとしている⁽¹⁸⁾。
- ⑤ 発作頻度、総回数:5研究が検討している。うち1研究では、総発作回数が100回以上の群では、それ以下の群に比べて再発率が高かったという⁽²¹⁾。
- ⑥ 発作型:一定の傾向はない。5研究が検討し、3研究では何らかの関連を見出している^(11, 21, 23)。MRC studyでは全般性強直間代発作の既往があれば1.56倍、ミオクローニー発作の既往があれば1.84倍再発の危険率が高かったという⁽¹¹⁾。Callaghanらは、小児を含む成人92例の断薬後33%で再発を認めた。再発率を発作型別にみると、全般発作では37%、二次性全般化を伴わない部分発作では16%、二次性全般化発作は54%であった⁽²¹⁾。Uesugiらは発作が3年以上抑制された欠神発作と中心側頭部に焦点を持つ小児の良性てんかんを除く成人46例について断薬後の経過を検討し、43%で再発を認めた⁽²³⁾。発作型別に見た再発率は複雑部分発作41%、睡眠中の全般性強直間代発作43%、二次性全般化発作17%であった。
- ⑦ てんかん症候群:症候性の方が再発率は高い。5研究が検討している。Kudoらは小児を含む成人の断薬例361例を後方視的に検討し、8%で再発を認めた。再発率を症候群別にみると、特発性全般てんかん18%、症候性全般てんかん33%、症候性部分てんかん3%、未決定てんかん5%、特発性部分てんかん0%であった⁽²²⁾。Specchioらによれば、再発率は、特発性部分てんかん0%、症候性部分てんかん43%、潜因性部分てんかん36%、特発性全般てんかん33%、症候性全般てんかん50%であった⁽⁶⁾。Aktekinらによれば、再発率は、症候性部分てんかん75%、潜因性部分てんかん44%、特発性全般てんかん67%、未決定てんかん44%であった⁽²⁰⁾。このように特発性部分てんかんの予後が極めて良い点を除けば、症候群による違いは一概には言えないようである。BergとShinnarのmeta-analysisによれば、断薬2年後の再発率は、症候性てんかんでは特発性てんかんの1.55倍高い⁽⁸⁾。
- ⑧ 神経学的異常所見:1研究が検討している。Akershus studyによれば、神経学的異常がない例はオッズ比2.77で1年後の発作消失継続率が高かった⁽¹⁰⁾。BergとShinnarのmeta-analysisによれば運動障害を持つ患者では再発率が1.79倍高いという⁽⁸⁾。
- ⑨ 知的障害:1研究が検討し、再発との関連はないとした⁽²⁰⁾。BergとShinnarのmeta-analysisによれば、知的障害のある患者では再発の危険率は1.66倍であるという⁽⁸⁾。

- ⑩ 脳波異常:脳波異常の存在は再発率を高める。9研究が検討し、4研究で再発との関連を見出している^(11, 19, 21, 23)。脳波異常が改善していない場合だけでなく、減量によって脳波異常が増悪した際には再発の危険が高いという。Callaghanらは、減量前に脳波異常の改善が少ないほど再燃率が高かったという。Tinuperらは2-6年間発作が消失した成人または小児の部分てんかん120例の断薬後、63%で再発を認めた。減薬開始時の脳波異常の有無は再発と関連しなかった⁽¹⁹⁾。しかし、減薬によって脳波所見が悪化した群(それまで正常であった脳波に異常が出現する、または減薬開始時に存在した異常が増悪する)の再発率は83%、脳波が終始安定していた群の再発率は54%であり、前者が有意に高かったという。Uesugiらによれば、非再発群では減量開始後脳波が悪化した例は0であったのに対し、再発群では73%で悪化を認めた為、研究の後半では脳波が悪化すれば処方に戻す方針に変更したところ、再発率が43%から23%に改善したという⁽²³⁾。MRC studyでは脳波異常の相対危険度は1.32である⁽¹¹⁾。BergとShinnarのmeta-analysisによれば、抗てんかん薬減量時に脳波異常があると、ない場合に比べて再発の危険率が1.45倍高まるという⁽⁸⁾。
- ⑪ 抗てんかん薬の数、種類:6研究が検討し、4研究で再発との関連を見出している^(10, 11, 18, 21)。Overwegらによれば、再発群の29%、非再発群の48%が単剤治療であり、非再発群の方が用量が少なく濃度も低かったという⁽¹⁸⁾。MRC studyでは2剤以上服用していた例は1.83倍再発の危険率が高かった⁽¹¹⁾。CallaghanらはPHT、CBZ、VPAのいずれか1剤を無作為に選んで治療開始し、十分な血中濃度に達した後も効果が不十分な場合には第2、第3の薬剤に変更するという方法で単剤下に2年以上発作が抑制された92例において断薬した結果を報告した⁽²¹⁾。第1番目の薬剤が有効であった72例では29%、第2番目が有効であった15例では40%、第3番目が有効であった5例では80%が再発した。Akershus studyでは、断薬後再発した11例中CBZを服用していたのは3例のみであり、CBZ服用例はオッズ比6.33で発作消失に留まるという結果を得、CBZ単剤例とはすなわち、easy-to-treat epilepsyである可能性があるとして述べている⁽¹⁰⁾。これらの2報告は、薬剤に反応しやすいてんかんは断薬後の経過も良いことを示している。

(6) 再発後の経過

ChadwickらはMRC studyで断薬後または服薬継続中に再発した409例を追跡し、再発が断薬下であろうと服薬継続下であろうと、服薬を再開すれば予後は同様に良好であることを示した⁽²⁴⁾。3年後には再発例の95%が1年の寛解を得、5年後には90%が2年の寛解を得ると見込まれる。しかし、再発後の5年間を発作なしに過ごせるのは25%に過ぎない。2年の、あるいはさらに長い寛解状態を得ても、それはてんかんの治癒ではなく、発作間隔が延長していることを意味しているのである。断薬は1~2年間の短い期間においては再発の危険率を倍にする。断薬の決断は患者自身がすべきだが、それは断薬がてんかんの長期予後に影響する可能性を考慮するのではなく、来たる2年間に最初の再発が起きる危険を受容できる限りにおいてなされるべきと述べている。

SchmidtとLoscherは断薬後再発した後の経過について14研究(うち5研究が成人)を系統的レビューした⁽²⁵⁾。断薬後の発作再発率は12~66%、平均34%であったが、服薬を再開すれば80%の患者が再び何年も続く寛解状態となった。この再寛解は半数例では1年以内に得られたが、5~12年を要した例もあった。その間に、発作を繰り返し、あるいは重篤な事故に遭遇する場合もあった。再発例の19%は再び以前のような寛解状態となることはなかった。再発後の発作抑制の成否に関わる危険因子としては、症候性の病因、部分てんかん、成人では若年ミオクロニーてんかんをあげている。再発の時期、てんかん類型、脳波異常の存在などは再発後の予後に影響しなかった。

文献([] はエビデンスレベル)

- 1) Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37. [4]
- 2) Okuma T, Kumashiro H. Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multi-institutional study in Japan. The group for the study of prognosis of epilepsy in Japan. *Epilepsia* 1981;22:35-53. [4]
- 3) Collaborative Group for the Study of Epilepsy. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:45-51. [4]
- 4) Sillanpaa M. **Remission** of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993;34:930-6. [4]
- 5) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet*. 1991;337:1175-80. [2]
- 6) Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:22-5. [3]
- 7) 福井次矢、丹後俊郎. 診療ガイドラインの作成の手順 ver.4.3. <http://www.niph.go.jp/glg1-4.3rev.htm>, 2001.
- 8) Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601-8. [1]
- 9) Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs* 2004;18:201-12. [1]
- 10) Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbrandsen P, Gjerstad L. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: A randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49:455-463. [2]
- 11) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993;306:1374-8. [2]
- 12) 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. [1]
- 13) Todt H. The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia*. 1984;25:137-44. [2]
- 14) Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330:1407-10. [2]
- 15) Serra JG, Montenegro MA, Guerreiro MM. Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration

of tapering off matter for seizure recurrence? *J Child Neurol* 2005;20:624-6. [2]

- 16) Juul-Jensen P. Frequency of recurrence after discontinuance of anticonvulsant therapy in patients with epileptic seizures. *Epilepsia* 1964; 5: 352-63. [4]
- 17) D.Janz and E.-M.Sommer-Burkhardt. Discontinuation of antiepileptic drugs in patients with epilepsy who have been seizure-free for more than two years. *Epileptology*, edited by Dieter Janz. Georg Thieme Publishers Stuttgart, 1976, 228-234. [4]
- 18) Overweg J, Binnie CD, Oosting J, Rowan AJ. Clinical and EEG prediction of seizure recurrence following antiepileptic drug withdrawal. *Epilepsy Res* 1987;1:272-83. [4]
- 19) Tinuper P, Avoni P, Riva R, Provini F, Lugaresi E, Baruzzi A. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology* 1996;47:76-8. [4]
- 20) Aktekin B, Dogan EA, Oguz Y, Senol Y. Withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients free of seizures for 4 years: a prospective study. *Epilepsy Behav* 2006;8:616-9. [4]
- 21) Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. A prospective study. *N Engl J Med* 1988;318:942-6. [4]
- 22) Kudo T, Amano K, Yagi K, Seino M. A retrospective study on discontinuation of antiepileptic drugs following seizure remission. *Jpn J Psychat Neurol* 1994; 48:250-253. [4]
- 23) Uesugi H, Kojima T, Miyasaka M, Matsuura M, Ohtaka T, Moriwa M, Shimazono Y. Discontinuation of antiepileptic drug treatment in controlled seizure patients. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1994;48:255-8. [4]
- 24) Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia*. 1996 37:1043-50. [2]
- 25) 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;111:291-300. [1]