

小児てんかんの薬物治療終結のガイドライン

日本てんかん学会ガイドライン作成委員会

須貝研司*

委員長 藤原建樹, 委員 池田昭夫, 井上有史, 亀山茂樹

*国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

【はじめに】

小児てんかんとは、中学生までに発症した18歳までのてんかんを指すものとする。

小児のてんかん発作の抑制率は、薬物療法により、てんかん全体では64～82%は2年ないし3年以上抑制され¹⁻³⁾、61～79%は5年以上抑制される³⁻⁵⁾。ただし、てんかん症候群によって全く異なり、またどのようなてんかんを含んでいるかにより施設によって全く異なる数字が出てくる。

断薬後の発作再発率は、小児と成人を含む25の文献のmeta-analysis⁶⁾では12～67%で、再発の危険率は、1年後は0.25(95% CI, 0.21～0.30)、2年後は0.29(95% CI, 0.24～0.34)であり、小児と成人を含む28の文献のmeta-analysis⁷⁾では再発率は12～66%で、小児の再発危険率は1年後は0.04～0.34、2年後は0.09～0.39である。

このような背景の中で、安全に治療を終結し、その後の再発を少なくするためにこのガイドラインが作成された。ただし、これはあくまでも参考指針であって、必ずしもこれに基づかなければならないものではない。

【ガイドラインの作成過程】

小児のてんかんの薬物治療終結(断薬)に関するガイドラインは世界的にもないので、クリニカルクエスチョン(CQ)を抽出し、これに対するEBMをもとにガイドライン案の作成を行い、専門家による討論を行って最終的にまとめた。

EBMに基づいたガイドライン作成をめざし、以下のエビデンスレベル4以上、原則として100例以上の多数例を対象、断薬後少なくとも2年以上経過観察、現在使用可能な抗てんかん薬の大部分が使用可能となった1980年以降の研究、の基準で文献を検討した。しかし、文献がない項目もあり、その場合は専門家による委員会(ガイドライン作成委員会)で検討し、以下のガイドラインの背景を勘案して、ガイドライン案を作成した。

なお、エビデンスのレベル、推奨度、推奨の強さの決め方は、Minds診療ガイドラインの作成の手引き 2007に基づいた⁸⁾。

1) エビデンスのレベル

1. システマテックレビュー/メタアナリシス
2. 1つ以上の無作為対照試験による
3. 非無作為対照試験による
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

2) 推奨の強さの決め方

以下の要素を勘案して総合的に判断した。

- (1) エビデンスのレベル
- (2) エビデンスの数と結論のばらつき

同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のばらつきが小さければ小さいほど推奨は強いものとなる。必要に応じてメタアナリシスを行う。

- (3) 臨床的有効性の大きさ
- (4) 臨床上の適用性

- (5) 害やコストに関するエビデンス
- 3) 推奨の強さの分類 (AHCPR 分類)
- A. 行うよう強く勧められる
 - B. 行うよう勧められる
 - C. 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
 - D. 行わないよう勧められる

【治療終結に関するクリニカルクエスチョン】

1. 断薬開始基準
 - 1) 発作が何年なければ断薬を開始してよいか
 - 2) 脳波でてんかん放電があれば断薬できないのか
てんかん放電があれば再発は多くなるのか
 - 3) 断薬後の再発の危険因子は何か
 - 4) 思春期に断薬すると再発が多いか
2. 実際の断薬方法
 - 5) てんかん症候群や発作型による差異：断薬開始基準、断薬速度は同じでよいか
 - 6) 断薬速度：減量速度、断薬終了までの期間はどうすればよいか
てんかん症候群、服用薬剤により差異はないか
 - 7) 断薬順序：多剤併用時、どの薬から減量するか
 - 8) 途中の脳波検査：必要か、いつ検査するか
3. 断薬後の問題
 - 9) 再発率と再発時期
 - 10) 再発時の対応
 - 11) いつまでフォローアップするべきか

【治療終結手順】

I 治療終結（断薬）すべきか否かの検討

1. 断薬することの利益・不利益、抗てんかん薬を継続することの利益・不利益、後述の再発のリスクを家族・本人とよく話し合い、断薬の有無を決める。
断薬しないという選択肢もある。[推奨度 A]

【解説】

- 1) 断薬による利益・不利益
てんかんがあることによって受けていた種々の制約がなくなる、通院しなくてよい、薬をのまなくてもよい、本人・家族の心理的負担の軽減と自信の回復などが得られるが、しかし、再発への不安、特に仕事や車を運転中に再発が起こることの危険・不利が起こる。
- 2) 抗てんかん薬継続の利益・不利益
再発が起こりにくくなり、再発に対する不安が軽減されるが、通院・服薬しなければいけないことや、長期の抗てんかん薬服用による脳や発達への悪影響が懸念される。

II 断薬による発作再発リスクの検討

1. なるべくてんかん症候群を確認し、おおよその発作予後と再発率を本人・家族に説明できるようにしておくことが望ましい。症候性てんかんであれば、断薬は困難なことが多い。[推奨度 B]
2. 他の再発の危険因子(脳波異常、基礎疾患の有無、初発年齢、発作の存続期間と頻度、発作型、多剤併用など)を検討し、再発しやすいか否かを評価する。[推奨度 A]
3. 明らかな特発性てんかん以外はMRI (FLAIR 画像が必須) で器質的脳病変の有無を確認する。[推奨度 B]

【解説】

1. てんかん症候群と再発率

発作の再発率はてんかん症候群によって全く異なるので^{9,10)}、てんかん症候群の正確な診断が重要である。3年以上発作がなければ脳波でてんかん放電の有無にかかわらず断薬した556例では、再発率は、特発性局在関連性てんかん5%、潜因性局在関連性てんかん10%、症候性局在関連性てんかん25%、小児欠神てんかん14%、若年ミオクロニーてんかん100%、West症候群21%という報告がある⁹⁾。若年ミオクロニーてんかんは極めて高率に再発し、生涯にわたる治療を要するという意見が多い。断薬開始前6カ月以内の脳波異常の有無にかかわらず、2年以上発作がなくて断薬した216例の前方視的検討では、2年後の再発率は、West症候群8例中0%、中心・側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん(BECT)10%、良性乳児けいれん13%、小児欠神てんかん16%、その他の特発性全般てんかん43%、潜因性局在関連性てんかん20%、症候性局在関連性てんかん45%、症候性全般てんかん54%であった¹⁰⁾。ただし、West症候群の再発率が0%というのは一般的ではない。

なお、BECTや小児欠神てんかんでは発作が2年間なければ断薬してもよいという意見や、BECTではてんかん放電は残っていても最終発作から2年たてば断薬してもよいという意見が多いが、これは、再発が少なく、かつ再発しても止めやすいので早く断薬してもよいと考えられているものと思われる。

2. 再発の危険因子

脳波異常(後述)以外に以下の因子が影響するが、これらの再発危険因子の多くは、各てんかん症候群の好発年齢、知的障害合併率、発作型、抑制率、再発率を反映している。

1) 基礎疾患の有無

神経学的異常、精神遅滞がある方が再発が多い。2ないし3年以内の再発は、潜因性てんかんで26~29%、症候性では41~42%¹¹⁾、精神遅滞がある場合は21%、ない場合は11%で、精神遅滞が重いほど再発が多い。meta-analysisでは症候性てんかんの再発危険率は潜因性の1.55倍である⁶⁾。2年以上発作が抑制された脳性麻痺では、断薬後の再発は41.5%であるが、脳性麻痺の型により異なり、痙性片麻痺では61.5%、痙性両麻痺では14.3%である¹²⁾。

脳内にMRI/CTで器質的病変がある場合は、断薬は例外的になる。

2) 初発年齢

小児期発症は再発が少なく、思春期発症は再発率が高い⁶⁻⁷⁾¹¹⁾。平均2.9年間発作がなく断薬し、平均4年10カ月観察した264例では100例(36%)が再発し、再発率は13歳以上で初発では73%、2歳未満で初発では45%、2~12歳で初発では26%である¹¹⁾。

3) 発作の存続期間と頻度

断薬後の再発は強直間代発作が20回未満の場合は13%、30回以上の場合は79%であり、発作抑制までの期間が長い場合、回数が多い場合は再発が多いという報告¹³⁾と、発作存続期間や発作回数は無関係という報告があり、一定しない。

4) 発作型

複数の発作型があると再発が多いが⁸⁾¹⁴⁾、強直間代発作、部分発作ともにそれぞれ再発が少ないという報告と多

いという報告があり、特定の発作型で再発が多いことはない。複雑部分発作は再発が多いという報告はあるが、結局は基礎疾患やてんかん症候群による。

5) 多剤併用

2種類以上の抗てんかん薬を服用している場合は再発率が高くなる¹⁵⁾。

III 断薬開始基準

1. 断薬開始のめやす：3年以上発作がなければ断薬を考慮する。明らかな特発性てんかん以外はMRI (FLAIR 画像が必須)で器質的脳病変の有無を確認する。良性のてんかん症候群*1は2年の発作消失期間で断薬を考慮してもよいが、一方、West 症候群などでてんかん症候群によっては慎重に断薬したほうがよい*2。[推奨度 B]
2. 脳波所見の加味
断薬開始前に脳波を検査する。てんかん放電がない方が再発しにくい、てんかん放電がなくなるのを待つと発作がないのに長期に服薬する不利益もある。
 - 1) てんかん放電が2年以上ない場合は、特発性、潜因性、症候性を問わず、断薬を考慮する。[推奨度 B]
 - 2) てんかん放電がある場合は、それが以前より悪化していないか頻発していなければ、再発の危険因子をふまえて断薬を考慮する。ただし良性のてんかん症候群はてんかん放電が頻発していても断薬を試みてもよい。[推奨度 B]

*1 ほとんど止まるとされている良性てんかん：中心・側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん、後頭部に突発波を持つ小児てんかんの Panayiotopoulos 型 (早期発症後頭部に突発波をもつ良性小児てんかん)、乳児良性部分てんかん、乳児良性ミオクローンてんかん。

*2 断薬に慎重であるべきもの(断薬開始を遅く、断薬速度を遅く)：年齢依存性てんかん性脳症(West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群)、脳器質病変があるもの、他の症候性てんかん、発作の抑制に時間がかかったもの、特発性だが再発が非常に高率な若年ミオクローンてんかんなど。

【解説】

1. 発作抑制期間

Cochrane データベースの解析では¹⁶⁾、無作為対照試験だけを基準に選択した5つの論文¹⁷⁻²¹⁾が検討され、発作消失2年未満で断薬する方が2年以上で断薬するより再発率は高い(相対危険率1.32)。

断薬後の再発率は発作抑制期間が2年と4年では変わらないという報告もあるが、脳波のてんかん放電の有無を問わない場合、断薬1~10年後の発作再発率は、断薬前に3年以上発作がない場合4.3~23.2%^(20)22,23)、2年以上発作がない場合は19.5~33.2%^(21)20,21)24~26)(25%前後が多い)、1年以上発作がない場合は29.9%~55.9%^(19~21)27)(50%前後が多い)であり、また同一のシリーズで、断薬時の再発は発作抑制期間が1年では55.9%、2年では50.4%、3年では25.0%、4年では21.8%という論文もあり²⁰⁾、なるべく再発を少なくするためには、断薬前の発作抑制期間は3年とするのがよいと思われる。しかし、前述の良性てんかんでは2年でもよい。

2. 脳波のてんかん放電の有無と形状

発作が3年以上なく、脳波のてんかん放電も1ないし2年ない場合は再発は2.1~9%と低くなる^{4,22,28)}。外国に比し日本からの報告で再発率が低いのは、多くの外国の報告と異なり、いずれも脳波を考慮しているためと思われる。ただし、てんかん放電の消失を断薬の条件とすると、発作がないのに非常に長期間にわたって薬を飲むこともあり、患者にとって有益とは限らない。

断薬時にてんかん放電がある方が再発しやすい^(6,7)11,13,19,29)。meta-analysis では、てんかん放電がある場合のない場合に対する相対危険率は1.45である⁶⁾。

不規則全般性棘徐波があれば再発率は67%で、他のてんかん放電がある場合の33%、てんかん放電がない場合の33%に比して再発しやすいという報告や²⁹⁾、脳波で徐波があれば特発性てんかんでは再発しやすいが、症候性では脳波異常と無関係であるという報告もある¹⁾。

3. 思春期の断薬

かつては思春期には再発が多く断薬できないと言われたこともあるが、思春期に断薬すると再発率が高いということはない^{14,20)}。

IV 実際の断薬方法

1. 断薬する順序と減量速度

エビデンスはないが、基本は、1剤ごとに何回かに分けて期間をおいて減量中止することである。例として専門家の意見の一例を示す。

- 1) 断薬する薬の順序：多剤併用の場合、効いていない・効果が少ないと思われる薬、量が少ない薬、血中濃度が著しく低い薬を先に断薬し、効いていると思われる薬、あとから加えて発作が止まった薬はあとで断薬する。〔推奨度 C〕
- 2) 減量幅と減量速度：てんかん症候群と服用薬剤、外来受診間隔により異なるが、1剤につき、1～3カ月ごとに1/3～1/4ずつ減量する。使用量が少ない場合はより少ない回数で減量してもよい。〔推奨度 C〕

クロナゼパム、フェノバルビタールのように離脱発作が起こりうる薬剤は、最後の断薬量はさらに2回に分けて断薬することが推奨される。〔推奨度 C〕

2. 途中および断薬後の脳波検査

エビデンスはなく、てんかん症候群、発作型、てんかんの重篤度、服用薬によって異なり、主治医の判断による。例として専門家の意見の一例を示す。

- 1) 単剤なら断薬後1～3カ月後、1年後。残存てんかん放電が頻発する場合は2年後以降も検査を考慮する。〔推奨度 C〕
- 2) 多剤なら1剤に減量時、断薬後1～3カ月後、1年後。残存するてんかん放電が頻発する場合は2年後以降も検査を考慮する。〔推奨度 C〕
- 3) 脳波が著しく悪化した場合は、良性てんかん以外は、てんかんの重篤度により、減量途中であれば薬を一段階前の量に戻すことを、断薬後であれば薬を再開することも考慮し、本人・家族と話し合う。〔推奨度 C〕

3. 断薬の終了時期とライフサイクル

再発は1年以内に多いので、進学や就職などがある場合は、その1年以上前に断薬を終了するか、進学・就職後の生活状況を見て断薬を考慮する。〔推奨度 C〕

【解説】

1. 断薬の方法

1) 断薬速度

2年以上発作が抑制され断薬した149例の無作為対照試験では、2年後の再発率は、減量中止期間6週間と9カ月で差がなく、減量中止期間は再発に影響しないという報告もあるが³⁰⁾、Cochrane データベースのシステムレビューでは、この論文は方法論に問題があり、かつ症例数が少ないので、信頼できる結論は出せないとなっている³¹⁾。また、1カ月と6カ月で断薬した場合にも再発率に差はないとされるが³²⁾、1～3カ月で断薬した場合は50%以上、6～12カ月で中止した場合は25%未満という報告もある。なお、クロナゼパムに関しては、小児では週に ≤ 0.04 mg/kgで減量し、投与量が0.04 mg/kg未満になったら安全に断薬できると言う報告がある³³⁾。

2) 多剤併用時の断薬順序

これに関しての報告はない。後から薬を加えて発作が抑制された場合、その薬は後にし、元々使っていた薬を先に断薬するのがよいように思われる。また、血中濃度が低いものから断薬することもよいように思われるが、血中濃度と再発率は関係がない³⁴⁾かわずかである¹³⁾と報告されている。小児では、薬の種類による再発率の差は報告されていない。

2. 断薬中および断薬後の脳波検査

1) 途中の脳波検査

脳波をいつ、どの頻度で検査すれば再発が少ないか、という報告はないので、専門家の意見によらざるを得ない。

2) 断薬後の脳波異常の有無と再発

断薬後1年以上観察した200例では、断薬後の脳波でてんかん放電を示した例では再発は33.3%で、再発率はてんかん放電がなかった例の2倍であった³⁵⁾。したがって、てんかん放電が頻発している場合は、2年後以降も脳波検査を行うのが望ましい。ただし、rolandic spikeや後頭部に突発波を持つ小児てんかんの後頭部のspikeはその必要がないことが多い。

3. 再発の時期と断薬の終了時期

1) 再発時期

再発は断薬後6カ月以内に50%、1年以内に60~90%起こる^{6,11,13~15)20,24,25,34,36)}。15~23年間経過観察した148例では8年以後の再発は2例のみ¹⁴⁾、あるいは2年以上発作が抑制された1,013例では服薬継続例の22%、断薬例の41%で再発しているが、断薬後2年間は断薬による再発の危険は高いものの、それ以後の再発率は服薬を継続している場合と同様との報告があり³⁶⁾、断薬後の再発は1年以内に多く、2年以上たてばあまりない。

2) 断薬の終了時期

再発時期と進学・就職などの関係を考慮し、特に断薬後の再発が1年以内に多い点を考慮して、断薬の開始・終了時期を検討するのが望ましい。

V 断薬後の問題

1. 発作再発時の対応

1回目の再発では抗てんかん薬は再開しないことが多く、2回目が起こったら社会生活状況を考慮して、断薬前の薬を再開し（量は個々の状況による）、2年間発作がなければ再度断薬を試みる。[推奨度 B]

2. 断薬後のフォローアップ

3年目以降の再発はほとんどないので、1年後の脳波検査を含めて2年間はフォローアップするのが望ましい。[推奨度 B]

【解説】

1. 再発時の治療

断薬前の抗てんかん薬の再投与で大部分（86%~>90%）は速やかに抑制できる¹³⁾。ただし、60%は再抑制までに2回以上の発作を示すという報告がある。再発が1回あった409例では、以後3年以内に5%が、5年以内に10%が2回目以降の発作を示し、2回目以降の発作が起こる危険因子は、発作抑制期間が短い、再発した発作が部分発作、断薬前に服薬中でも発作があった場合である³⁷⁾。また、40例の小児の再発例に対する平均10年の長期追跡では、抗てんかん薬を用いても1年間の発作抑制が得られない例が30%もあるという報告もある³⁸⁾。

2. 断薬後のフォローアップ

1) フォローアップ期間

断薬後の発作再発は1年以内に60~90%、2年目に10%程度であり^{6,11)13~15)20,24,25,34,36)}、3年目以降は非常に少ないので¹⁴⁾、少なくとも2年間は連絡を取れるようにしておくのが望ましい。

2) フォローアップの内容

脳波のてんかん放電は発作再発の唯一の指標であり、発作予後予測の情報となりうるので³⁵⁾、専門家の意見としては、断薬後に少なくとも一度は脳波検査を行うのが望ましい(1年後など)。脳波でてんかん放電が多い場合は2年後以降もあり得る。

原則として、発作が再発しない限りは抗てんかん薬は再開しないが、脳波が著しく悪化した場合は、断薬前のてんかんの重篤度によっては薬を再開することも考慮し、本人・家族と話し合う。

文 献

【 】はエビデンスレベル

- 1) Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz PI, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127(Pt 8): 1774-1784. 【3】
- 2) Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1553-1562. 【3】
- 3) Oka E, Yamatogi Y, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Clinical course and prognosis of childhood epilepsy. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31: 259-266. 【4】
- 4) 土屋節子, 丸山 博, 丸山和子. 10年以上経過した小児てんかん 1,007 例の予後. *脳と発達* 1985; 17: 23-28. 【3】
- 5) Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998; 338: 1715-1722. 【3】
- 6) Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-608. 【1】
- 7) Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs* 2004; 18: 201-212. 【1】
- 8) Minds 診療ガイドライン選定部会(監修), 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人(編). *Minds 診療ガイドラインの作成の手引き* 2007. 医学書院, 2007.
- 9) 山谷美和, 小西 徹. てんかん治療中止後の再発危険因子および再発特徴. *小児科* 2001; 42: 56-61. 【3】
- 10) Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodriguez J, Aguilera-Lopez P, Cassinello-Garcia E. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study. *Eur J Pediatr Neurol* 2010; 14: 116-124. 【3】
- 11) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534-545. 【3】
- 12) Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 1996; 97: 192-197. 【3】
- 13) 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. 【3】
- 14) 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. 【4】
- 15) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306: 1374-1378. 【2】
- 16) 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】
- 17) Braathen G, Andersson T, Gylje H, Melander H, Naglo AS, Norén L, et al. Comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. I. Outcome in different seizure types. *Epilepsia* 1996; 37: 822-832. 【2】
- 18) Gebremariam A, Mengesha W, Enqusilassie F. Discontinuing antiepileptic medication(s) in epileptic children: 18 versus 24 months. *Ann Trop Pediatr* 1999; 19: 93-99. 【2】
- 19) Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 724-730. 【2】

- 20) Todt H. The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984; 25: 137-144. **[2]**
- 21) Verrotti A, Morresi S, Basciani F, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children with partial epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1393-1395. **[2]**
- 22) 大塚頌子. 小児てんかんにおける断薬過程に関する研究. *てんかん研究* 1984; 2: 122-133. **[3]**
- 23) 山谷美和, 小西 徹, 松沢純子, 本郷和久, 八木信一. 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: 15-20. **[3]**
- 24) Bouma PA, Peters AC, Arts RJ, Stijnen T, Van Rossum J. Discontinuation of antiepileptic therapy: a prospective study in children. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1579-1583. **[2]**
- 25) Arts WF, Visser LH, Loonen MC, Tjiam AT, Stroink H, Stuurman PM, et al. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 1988; 29: 244-250. **[3]**
- 26) Caviedes BE, Herranz JL. Seizure recurrence and risk factors after withdrawal of chronic antiepileptic therapy in children. *Seizure* 1998; 7: 107-114. **[3]**
- 27) Geerts AT, Niermeijer JM, Peters AC, Arts WF, Brouwer OF, Stroink H, et al. Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. *Neurology* 2005; 64: 2136-2138. **[2]**
- 28) 兼松幸子, 前田令子, 福原正和. 小児大発作てんかんの長期予後に関する臨床研究. *てんかん研究* 1985; 3: 117-123. **[3]**
- 29) Andersson T, Braathen G, Persson A, Theorell K. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. II. The EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia* 1997; 38: 225-232. **[2]**
- 30) 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: 1407-1410. **[2]**
- 31) Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD005003. **[2]**
- 32) 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: 624-626. **[2]**
- 33) Sugai K. Seizures with clonazepam: discontinuation and suggestions for safe discontinuation rates in children. *Epilepsia* 1993; 34: 1089-1097. **[3]**
- 34) Shinnar S, Vining EP, Mellits ED, D' Souza BJ, Holden K, Baumgardner RA, et al. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures. A prospective study. *N Engl J Med* 1985; 313: 976-980. **[3]**
- 35) Olmez A, Arslan U, Turanli G, Aysun S. Risk recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure* 2009; 18: 251-256. **[3]**
- 36) Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175-1180. **[2]**
- 37) 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: 1043-1050. **[2]**
- 38) Bouma PA, Peters AC, Brouwer OF. Long term course of childhood epilepsy following relapse after antiepileptic drug withdrawal. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 1507-1510. **[4]**