

てんかんの長期予後に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川田, 秀樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7723

てんかんの長期予後に関する研究

金沢大学医学部神経精神医学教室 (主任：山口成良教授)

川 田 秀 樹

(昭和59年2月17日受付)

長期的なてんかん発作の予後、および臨床・脳波相関をみることを目的として、1964年から1966年の間に金沢大学医学部附属病院神経科精神科外来を初回受診した237名のてんかん患者について、治療開始より約10年を経過した時点での予後調査研究を行った。調査方法は直接問診、病歴・脳波記録閲覧およびアンケート調査によった。てんかん発作の分類は1981年発表の国際分類に準拠した。追跡可能であった103名中7名(6.8%)が調査時点ですでに死亡していた。この結果、てんかん発作の初発より少なくとも10年を経過した時点での予後を検討することができた例は96名であった。96名中61名に発作の寛解(消失)をみた。すなわち全体の寛解率は63.5%であった。寛解率が高い数値をとった発作型としては全般強直間代発作(80.0%)、単純部分発作(84.6%)があり、これに反して二次性全般発作が最も低い値(36.4%)をとった。予後良好(発作の減少ないし消失)を示す因子として、(a)発病年齢が0-9才のもの、(b)外因の認められないもの、が挙げられる。初診時脳波と発作予後に関しては特に一定の相関は得られなかった。臨床発作の軽減と脳波の改善に関する臨床・脳波相関に関しては、それが追跡可能であった44名中、平行例が45%であり、55%の非平行例の多くは発作改善にもかかわらず基礎波異常の改善が伴わず、よい相関は認められなかった。

Key words Prognosis, EEG, Clinical seizure, Remission rate.

1873年 Jackson によりてんかんの近代的概念が確立されて以来、1929年に初めて Berger がヒトの脳波記録を報告し、その後 Gibbs ら¹⁾はてんかんの発作型と脳波所見に密接な関連があることを見出した。更にコバルトやペニシリンなどを用いたてんかん焦点の形成、ならびに kindling preparation の形成²⁾など実験てんかん研究の発展により、てんかんの病態生理解明への進歩には著しいものがある。一方治療面においては、薬物療法が主流になって久しいが、近代てんかん治療薬としては1912年、Hauptmann によって合成されたフェノバルビタールが最初の薬剤であった。その後1938年にジフェニールヒダントインが開発され、以後相ついで新しい抗てんかん薬が登場するに至った。また、近年はビデオ装置を用いた集中監視が開発され、発作と発作時脳波の同時観察が可能になった。このような背景の下で、従来慣用されてきた臨床発作型分類では必ずしもてんかんの病態生理にそぐわない点もあり、てんかんおよびてんかん発作の国際分類³⁻⁵⁾が提唱

されるに至った。この機会に改めててんかんの予後を考察してみることも意義のあるものと考えた。

対象および方法

治療開始より約10年を経過した時点での予後を調査する目的で昭和39年1月より昭和41年12月までの3年間に、金沢大学医学部附属病院神経科精神科を初診したてんかん患者で、初診が発作初発より5年未満の条件を満たす237名を予後調査研究対象例として選んだ。次に昭和51年8月現在、これら対象者より通院中のもの32名は病歴閲覧と直接問診により、その他の205名についてはすべて郵送によるアンケート調査を実施した。アンケート用紙の要点は表1に示すとおりである。通院例も含め追跡可能であったものは103名であった。103名中7名は調査時点ですでに死亡していた。この結果てんかん発作の初発より少なくとも10年を経過した時点での予後を検討することができた例は96名である。

A Long-term Survey on the Prognosis of Epilepsy. Hideki Kawada, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University.

Table 1. Main points of the questionnaire for the present survey

Please answer to the following items:

- A. Address, phone number, occupation, marriage state and numbers of children.
- B. How many times per day did or do you take anticonvulsant drugs?
If you have been under care, write the name of hospital.
- C. If you have suffered from any seizures, describe how they are.
- D. Write the frequency of attack, for instance, how many times per day, week, month or year. If you do not suffer from any attack at present, tell since when you have been free.
- E. When do you have gotten used to suffer from attack? Mark at corresponding parts of the following items: morning, daytime, evening, night or during sleep.
- F. When and where did you receive the last EEG examination?

従来よりてんかんの予後に影響する臨床的要因として発病要因、発病年令、発病から治療までの期間、発作頻度、発作型、脳波所見、精神障害の有無などが挙げられているが、初診時カルテ調査の段階で患者に関する情報の記載がすべての項目を満たしているとは限らなかったため情報量を一定にするため調査内容を下記項目に限定した。

1) 性別・発病年令

発病年令は次のように区分した。

0-9才, 10-19才, 20才以上。

2) 外因の有無

外因については周生期障害、脳の炎症、頭部外傷をとりあげた。

3) 発作頻度

1日7回以上, 1日1-数回, 週1-数回, 月1-数回, 年1-数回, 年1回以下。

4) 発作型分類

今回の研究ではてんかん発作の国際分類による発作予後調査を主な目的としているが、国際分類ではその発作型分類があまりにも詳細に過ぎ、更に対象例数が少ないのに加え、昭和39-41年当時のカルテ記載では国際分類による標記は用いられていなかった。したがって国際分類の発作型に区分しなおすことが困難であったので、実際のデータ整理にあたっては後に成績のところ述べる表4で示したように、できるだけ1981年の国際分類⁹⁾の主旨に沿ったより簡易なものを採用した。各発作の意義づけは以下のごとくである。

部分発作のうち、意識の減弱を認めないものを単純部分発作とし、精神運動発作群を細分せず一括して複雑部分発作とした。全身けいれん発作に部分発作が先行する場合を二次性全般発作とし、単純部分発作、複雑部分発作に全身けいれん発作が合併する場合、また種々の発作が複合する場合を複合型とした。そして、単純欠伸と強直間代発作を全般発作とした。

5) 脳波所見

脳波記録の評価はカルテ記載により正常、境界、異常の総合判定に基づいた。直接著者が脳波記録を比較検討できた症例については、それぞれ基礎波、発作波に分け、基礎波については、正常、境界、異常、発作波については発作波(-)、軽度異常、高度異常とし、臨床・脳波相関を検討した。

6) 発作抑制

発作の抑制については次の判定基準によった。

i) 発作消失: 初診時発作頻度が年に1回以上の例については、3年間の発作消失を、また、最終発作とその前の発作との間に1年以上の期間がある場合は発作が消失していた期間の3倍の期間発作を認めない場合のみこの範ちゅうに入れた。

ii) 発作減少: 追跡時点では初診時と比較し、1/2以下に減少した場合とした。

iii) 不変: 明確に発作減少、あるいは増悪したとはいえないものとした。

7) 臨床、脳波相関

追跡可能例(死亡7名を除く)96名中44名については経時的な臨床・脳波相関を調べることができた。初診時脳波所見と追跡時点での脳波所見を比較して、それぞれ改善、不変、悪化とした。発作推移に関しては、発作消失、減少を改善とし、以下不変、悪化とした。発作と脳波との間に相関関係を有するものを平行例とし、相関しないものを非平行例として検討した。著者が直接脳波記録を調べることができた例については、基礎波、発作波別に発作推移との関係について検討した。なお結果の推計学的有意性の検討には χ^2 テスト¹⁰⁾を用いた。

成 績

I. 対象患者の性別、発病年令、外因の有無

追跡可能例は対象者236名中103名であった。死亡

例 7 例を除く 96 名の性別は男 50 名, 女 46 名で大きな偏りはなかった。発病年令別にみた発作転帰の対象(表 2)は 0-9 才, 39 名, 10-19 才, 39 名, 20 才以上 18 名であり, この年令分布は当科外来通院中の一般てんかん患者のそれとほぼ相応していると思われる。0-9 才群の発作減少および消失は 39 名中それぞれ 7 名, 31 名であり, 10-19 才群の 13 名, 25 名, 20 才以上の 5 名, 11 名に比較して最も良好な発作予後をとっている傾向がうかがわれる。外因の有無と発作転帰との関係について表 3 に示した。外因 (-) 群の発作消失率 62% に対して, 外因 (+) 群の 64% と特に差

は認められない。しかし発作消失群に発作減少群を加えて発作改善率としてみるとそれぞれ 94%, 77% と外因 (-) 群が 5% 水準で有意に予後良好の傾向を示した。

II. 発作予後

発作消失は表 4 で示したように 96 例中 61 例, 63.5% とかなり高い率を示した。発作型別でみると, 強直間代発作と単純部分発作がそれぞれ 80% と 84.6% で, 最も高い発作消失率を示したのに対して, 二次性全般発作は 36.4% と最も低い発作消失率を示した。ここで, 各発作型のうち症例数が 10 例以上の単

Table 2. Age of seizure onset in relation to the outcome of seizure control

Outcome of seizure control Age	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	Total
0-9 years	31 (79.5%)	7 (17.9)	1 (2.6)	0 (0)	39
10-19	19 (48.7)	13 (33.3)	6 (15.4)	1 (2.6)	39
20 ≤	11 (61.1)	5 (27.8)	2 (11.1)	0 (0)	18

Sex: male 50, female 46.

Table 3. Relationship between the outcome of seizure control and exogenous factor

	Seizure Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	Total
Exogenous (+)	14 (63.6%)	3 (13.6)	4 (18.2)	1 (4.5)	22
Exogenous (-)	41 (62.1)	21 (31.8)	4 (6.1)	0 (0)	66

Table 4. Classification of seizures and outcome of seizure control

Outcome of seizure control Seizure type	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	Total
I. Partial seizures (PS)					
Simple PS	11 (84.6%)	5 (15.4)	0 (0)	0 (0)	13 (100.0)
Complex PS	4 (57.1)	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0)	7 (100.0)
Secondarily generalized seizure	8 (36.4)	9 (40.9)	5 (22.7)	0 (0)	22 (100.0)
II. Generalized seizures					
Simple absence	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	3 (100.0)
Tonic-clonic seizure	20 (80.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	25 (100.0)
III. Combined type					
Simple PS	4 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100.0)
Complex PS	8 (53.3)	5 (33.3)	2 (13.3)	0 (0)	15 (100.0)
Others	4 (57.1)	3 (42.9)	0 (0)	0 (0)	7 (100.0)
Total	61 (63.5)	25 (26.0)	9 (9.4)	1 (1.0)	96 (100.0)

純部分発作 (13 例), 二次性全般発作 (22 例), 強直間代発作 (25 例), 複合型の複雑部分発作 (15 例) の 4 群について発作消失率を推計学的に検討してみると, 1%水準で単純部分発作と強直間代発作の消失率が有意に高く, 二次性全般発作は有意に低く, 複雑部分発作はその中間の値である。全体的には比較的高い発作消失率を示した反面, 生命予後に関しては, 追跡可能例 103 中の 7 例 (6.8%) が死亡例であったことは問題である。その死亡原因, 発作との関係など検討すべき点が多いと思われるが, 死亡例はすべてアンケート調査のみで終っており, 更に調査を進めた段階で家族の協力が得られない場合もあったので今回の調査対象から除外した。

III. 脳波所見

96 名中 88 名が初診時に脳波検査が実施されていた。総合判定は表 5 に示したように異常 71 名 (81%), 境界 7 名 (8%), 正常 10 名 (11%) であった。このうち経時的な脳波所見が得られたのは 44 名である。こ

Table 5. The EEG at the first examination

EEG	Number
Abnormal	71 (74.0%)
Borderline	7 (7.3)
Normal	10 (10.4)
Not performed	8 (8.3)
Total	96

の中で直接脳波記録を入手できた 20 例について基礎波, 発作波別に検討したものが表 6 である。初診時において脳波異常を持つ 17 名のうち基礎波のみの異常 4 名, 基礎波は正常であるが発作波を認めるもの 4 名, 基礎波異常および発作波を認めるもの 9 名で残り 3 名は正常脳波であった。更に, 追跡時においてこれらの脳波推移をみると, 脳波正常群 3 名のうち悪化例が 2 例であった。基礎波の異常のみの群は変化なしが 3 例, 悪化例が 1 例で改善例はなかった。基礎波正常で発作波を認める群は 4 例であるが, その全例が改善されていた。基礎波の異常および発作波を認める群においては 4 例が改善, 5 例が変化なしで, 悪化例はなかった。この改善例 4 例は発作波が消失ないしは著しく減少していたが, 基礎波の改善を認めたものは 1 例にすぎなかった。

IV. 臨床・脳波相関

初診時脳波所見と発作転帰との関係を表 7 に示した。脳波正常群 10 例において 5 例が発作消失, 4 例に改善, 変化なしは 1 例で悪化例はなかった。境界群 7 例は 5 例が発作消失, 2 例が改善であった。脳波異常群 71 例については, 45 例が発作消失, 18 例が改善, 変化なし 7 例, 悪化 1 例であった。発作消失率のみを見れば脳波正常群 50%, 境界群 71%, 異常群 63% と発作消失率は 3 者間において推計学的に有意差は認められない。次に発作消失に発作減少を加えた発作改善率をみると, それぞれ 90%, 100%, 89% となり, 発作改善率についても 3 者間に有意差は認められない。

次に臨床発作と脳波記録とが同時に追跡できたもの

Table 6. EEG at the first examination and survey time

EEG at the first examination	Improved	EEG at the survey time		
		Unchanged	Aggravated	Total
Normal	—	1	2	3
Abnormal basic activity only	0	3	1	4
Normal basic activity and paroxysmal discharge	4	0	0	4
Abnormal basic activity and paroxysmal discharge	4	5	0	9

Table 7. Relationship between EEG at the first examination and the outcome of seizure control

Outcome of seizure control EEG	Disappeared	Improved	Unchanged	Aggravated	Total
Normal	5 (50.0%)	4 (40.0)	1 (10.0)	0 (0)	10
Borderline	5 (71.4)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)	7
Abnormal	45 (63.4)	18 (25.3)	7 (9.9)	1 (1.4)	71

44例について臨床・脳波相関を検討してみると、表8で示したように臨床発作の改善ないし不変と脳波の改善ないし不変と平行するもの20名、非平行例24名となり、総合判定に基づいた脳波変化と臨床発作との間にはよい相関を示していない。更に、非平行例について検討してみると、表9で示したように発作が改善されたにもかかわらず脳波が変化していないものが12例、悪化が6例であり、また発作が変化しないもので脳波が改善されたもの3例、悪化3例であった。また発作が悪化しており、脳波が改善ないし変化しないような非平行例はなかった。この結果より非平行例の24例中、18例(75%)もが発作の改善に対して脳波の改善が伴ってこない場合であることが判明した。なお平行例、非平行例の44例中発作が改善されたものは35例であり、このうち脳波の改善を伴わなかったものは18例(51%)で、その内訳は、不変12例、悪化6例であった(表10)。

次に直接脳波記録を入手でき、基礎波、発作波別に経過を追えたものについてまとめたものが表6、表11である。表11で示したように初診時脳波が正常であった3例では臨床発作改善が1例で、発作状態が変わらないものは2例であった。基礎波異常のみを示した4例は全例が発作改善をみた。基礎波は正常であるがしかし発作波を認めた4例については2例が発作改善、2例が変化なしであった。基礎波異常があり発作波も認める9例については7例が発作改善、2例が変化なしであった。更にこれら発作改善例について追跡時の脳波所見を検討してみると、先に表6で示したごとく初診時基礎波異常のみの発作改善例4例の脳波は基礎波の悪化1例、変化なし3例で改善例はなかった。また基礎波異常があり発作波も認める例については7例に発作改善を認めた訳であるが、これら7例の追跡時脳波所見は表11の註にも記したごとく、基礎波異常の改善は1例のみで、残り6例については基礎波異常の改善は認められなかった。すなわち基礎波異常を認め、

発作改善されたものは全部で11例であったがそのうち1例のみに基礎波改善を認めたにすぎず、残り10例についての基礎波異常には改善がみられなかった。つまり臨床発作の改善にもかかわらず基礎波異常の改善はみられない傾向にあり、基礎波に関しては臨床・脳波相関は認められない。先に述べた総合判定による脳波

Table 8. Relationship between EEG and clinical seizures

Parallel	20
Not parallel	24

Table 9. The cases which are not paralleled in clinico-EEG correlation

Seizure	EEG
Improved	Unchanged 12
	Aggravated 6
Unchanged	Improved 3
	Aggravated 3
Aggravated	Improved 0
	Unchanged 0
Total	24

Table 10. EEG in the patients whose seizures are improved

EEG	Number of the patients
Improved	17
Unchanged	12
Aggravated	6
Total	35

Table 11. Clinico-EEG correlation

EEG at the first examination	Outcome of seizure control			Total
	Improved*	Unchanged	Aggravated	
Normal	1	2	0	3
Abnormal basic activity only	4	0	0	4
Normal basic activity and paroxysmal discharge	2**	2	0	4
Abnormal basic activity and paroxysmal discharge	7***	2	0	9

* Seizure free cases are included.

** The paroxysmal discharge was not found in both of them.

*** The paroxysmal discharge was not found in 4 of the 7 patients and abnormality of basic activity was not improved in 6 of the 7 patients.

所見で臨床・脳波所見をみた際、平行例を上回る非平行例が存在した要因の一つとして、この基礎波の異常が臨床発作の改善に伴って変化しにくいということが挙げられる。発作波と臨床発作との相関については、表 11 から発作波を認め発作改善されたものは 9 例であるが、このうち 6 例 (67%) において発作波の消失をみている。しかし一方、発作波が消失しているにもかかわらず臨床発作が不変の例も存在し、全体の症例数が少ないこともあり、今回の研究では発作波の消長と臨床発作との相関関係を肯定するには至らなかった。次に平行例、非平行例について、具体的な症例を挙げて検討してみる。

症例 1 男 昭和 31 年生

家族歴に特記すべきことなし。既往歴にて幼少時より扁桃炎を反復し、その際全身けいれん発作を数回認めた。6 才時扁桃摘出術を受けてからは全身けいれん発作を認めていなかった。昭和 40 年 9 才時、特に誘因なく突発的に右顔面のけいれんを認め、その後数秒間意識減弱を呈した。同様の発作を数回認めた後、昭和 41 年当科受診した。受診時神経学的検査では異常所見なく、脳波検査において基礎波は正常範囲内であったが、左側頭領域に焦点を持つと考えられる spike, irregular spike & wave を認め (図 1)、てんかんの診断で抗てんかん薬の服用を開始した。昭和 51 年現在、アンケート調査により発作は昭和 47 年当時より消

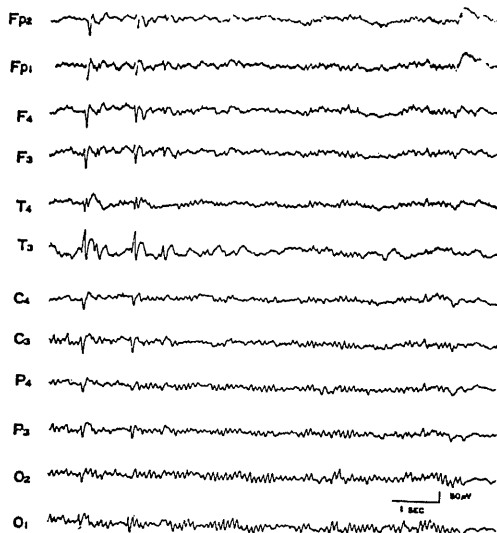


Fig. 1. EEG recording at the first examination in case 1. The placement of electrodes on the head was based on the 10-20 electrode system of the International Federation. Irregular spike and wave complexes are observed in all leads, especially dominant in left temporal lead (T₃).

失しており、発作予後判定は発作消失とした。脳波は基礎波正常、発作波は認めず正常と判定した (図 2)。臨床・脳波相関は平行例とした。

症例 2 女 昭和 26 年生

家族歴、既往歴には特記事項なし。生来健康であったが、昭和 38 年 11 才時より眼球を挙上し喉をゴロゴロいわせ、流涎があり、意識の減弱を認める発作を起こすようになった。発作持続時間は 1-2 分でその後は睡眠に移行し覚醒時嘔吐、頭痛を認めた。昭和 39 年当科受診するまで数回、同様の発作を認めた。受診時神経学的検査では異常なく、脳波は基礎波の irregular pattern と high voltage slow burst を認め (図 3)、てんかんの診断で抗てんかん薬の服用を開始した。昭和 51 年現在当科通院中であり、初診時認められた意識減弱発作は消失したが年に数回の頻度で全身けいれん発作を認めるようになっており、発作予後判定は不変とした。脳波 (図 4) は基礎波の徐波化と high voltage slow burst, sharp wave を認め、臨床・脳波相関は発作不変、脳波不変の平行例と判定した。

症例 3 男 昭和 10 年生

家族歴には特記すべきことなし。3 才時発熱が続いた時、全身けいれん発作を 1 度認めている。昭和 39 年 29 才時、特に誘因なく吐気を自覚しその後全身けいれん発作に移行した。2 ヶ月後同様の発作を認めたので当科を受診した。神経学的検査では異常所見なく、脳

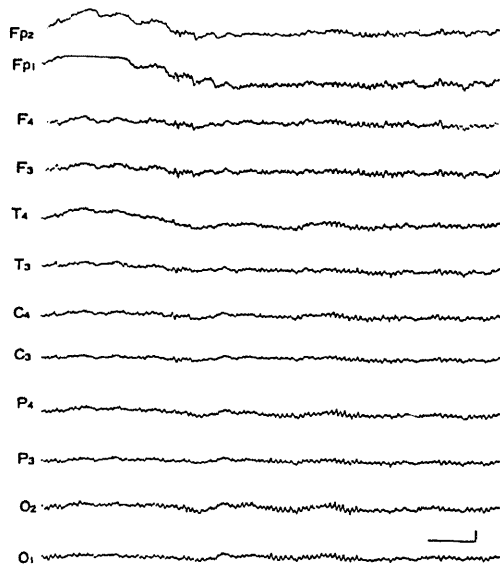


Fig. 2. EEG recording at the survey time in case 1. Paroxysmal discharges disappear. EEG is judged as normal.

波検査では基礎波正常，発作波を認めず総合判定は正常範囲内であった(図5)。てんかんの診断で抗てんかん薬の服用を開始した。昭和51年現在，当科通院中であり同様の発作が年に数回の頻度で続いており予後判定は発作不変とした。脳波では発作波は認めないが基礎波がやや徐波化の傾向があり(図6)，脳波悪化とした。臨床・脳波相関は発作不変，脳波悪化で非平行例

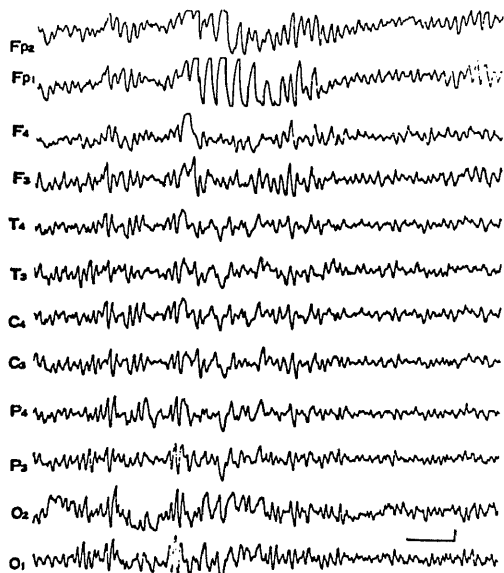


Fig. 3. EEG recording at the first examination in case 2. High-voltage slow waves and irregular background activity are seen.

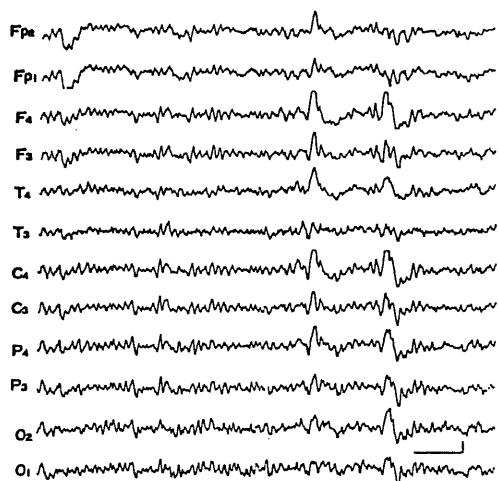


Fig. 4. EEG recording at the survey time in case 2. Slowing of background activities, high-voltage slow bursts and sharp waves are bilaterally recognized.

と判定した。

症例4 女 昭和32年生

家族歴，既往歴に特記すべきことなし。生来健康であったが，昭和39年6才時，尿失禁を伴う全身けいれん発作を認めた。その後数10秒間の意識減弱のみを認める発作を頻回に認めたので同年当科を受診した。神経学的検査では異常所見なく，脳波検査では基礎波の徐波化と両側性の spike & wave が出現しており(図7)，てんかんの診断で抗てんかん薬の服用を開始した。昭和51年現在，当科通院中であり，発作は全身

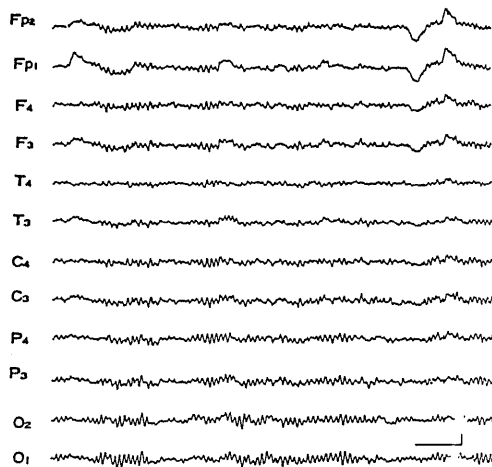


Fig. 5. EEG recording at the first examination in case 3. There are no paroxysmal discharges, and the background activities are regular. EEG is judged as normal.

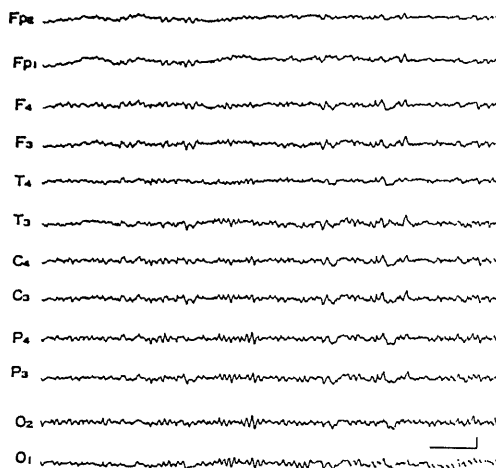


Fig. 6. EEG recording at the survey time in case 3. While there are no paroxysmal discharges, slowing of the background activities is observed.

けいれん発作では治療開始後消失しており、意識減弱発作は月に1度程度の頻度で続いているが、初診時の頻度と比較し1/2以下と考えられたので、発作予後は発作減少とした。脳波は両側性に spike を頻回に認め、基礎波は徐波化傾向の改善は認められるが irregular pattern であり(図8)、脳波変化は不変とした。臨床・脳波相関は発作減少、脳波不変の非平行例とした。

考 察

1. 発作予後について

てんかんの予後についてこれまでも多くの報告がなされてきた。1912年に Hauptmann によりフェノバルビタールを用いた薬物療法が開始された以前のものについて言えば、Habermas(1901)は全患者の10.3%が完全に治癒すると言ひ、Volland(1908)によれば2-3%とされていた⁷⁾。薬物療法導入後のものについて言えば、Lennox ら⁸⁾、Rodin ら⁹⁾、Schmidt ら¹⁰⁾、Juul-Jensen ら¹¹⁾、Loiseau ら¹²⁾、国内では秋元ら¹³⁾、三浦¹⁴⁾、後藤¹⁵⁾、新井¹⁶⁾、福島ら⁷⁾、Okuma ら¹⁷⁾など多くの報告があるが、Okuma ら¹⁷⁾の報告(寛解率58.3%)を除いて寛解率は20-45%程度とするものが多い。また概して年代が進むにつれてその寛解率が高くなる傾向にある。今回の研究において寛解率(対象と方法の章で定義した発作消失を寛解とする)63.5%と高い数値を示したことについてもその傾向に沿ったものと考えるのが妥当であろう。つまり、フェノバル

ビタール導入後、1938年のジフェニールヒダントイン、60年代に入ってからのカルバマゼピンなど新薬の登場や、抗てんかん薬の使用法の適切さなどが発作寛解にかなり寄与していることが推測される。その他、今回の寛解率の高さについて考慮すべき点としては、対象者が大学病院の精神科を受診したものであること、すなわち小児てんかんや外傷後てんかんが除外されているのではないかという可能性についてである。しかし表2で示したように、年齢分布からみれば従来言われているように思春期にてんかんが好発するという傾向を示し、特に今回の研究調査対象例が従来の報告と偏った年齢分布をとっているとは言えず、ほぼ一般のてんかんの予後調査と考えてよいと思われる。

寛解率が高かったことについて次に考慮すべき要因としていわゆる調査研究からの脱落例についての考察である。つまり追跡可能例が比較的予後良好の症例に偏る可能性である。このため脱落例について検討した結果は、脱落例134名中アンケート調査の回答がないもの59名、宛て先に該当者が居ない場合や、また町名変更等で通信不能のもの75名であった。脱落例として通信不能例を含めるのが妥当でないとすれば、追跡可能例103名に対して脱落例59名となり、脱落率は36%となる。これは推計学上無視できない数値と思われるので、更に検討を加えるためアンケート調査への回答のない脱落例から無作為に10例抽出し再度アンケート調査を実施したが回収率は0であった。そのため長期予後における脱落例がどのような意義を持つかは今後の課題としてとどめ、今回の報告では脱落例についての考察は控えた。

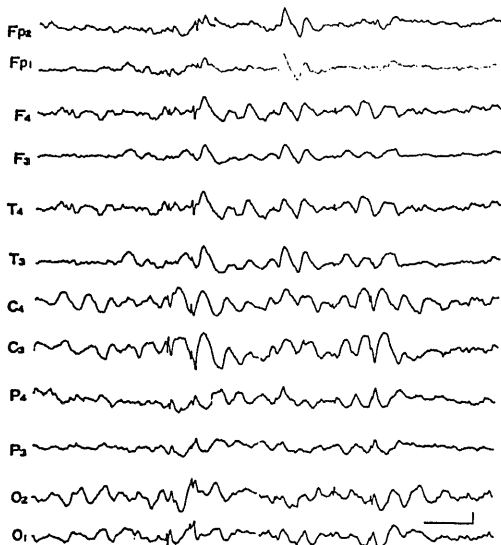


Fig. 7. EEG recording at the first examination in case 4. Slowing of the background activities and spike and wave complexes are bilaterally observed.

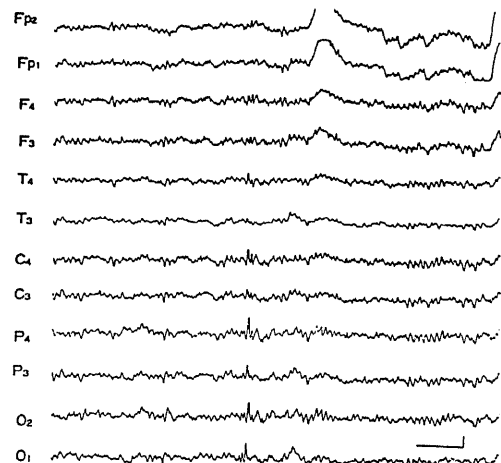


Fig. 8. EEG recording at the survey time in case 4: Bilateral, negative-phase spikes and irregular background activity are seen.

次に63.5%の寛解率をみた反面、103名中7名(6.8%)の死亡例が存在していたことについて若干ふれておきたい。これまでもてんかん患者の死亡率の高いことが注目されており、Lennox ら⁸⁾は、米国ではてんかんの死亡率が1905年当時人口20万人に対して18.3人だったものが、1955年には2.6人に減少したと述べており、福島ら⁷⁾はてんかんで受診した患者の4.4%が死亡していたとしている。今回の研究調査でも追跡可能例の6.8%に死亡例をみており、やはり高い数値と言わざるを得ない。抗てんかん薬の導入で著しい臨床的改善をみ、死亡率も減少してはいるが、依然として高い死亡率を示していることは留意すべきことである。

発作型別予後については、これまでLennox分類に沿ったものが多く、それらによれば大発作、小発作間に発作予後面で大きな差はないとするものが多く(後藤¹⁵⁾、田椽¹⁸⁾)、反面、精神運動発作や局所性焦点性けいれん発作は比較的予後不良であるとするものが多い。また、Holowach ら¹⁹⁾は発作消失をみたてんかん患者の長期服薬中止後の発作再発率は、大発作、小発作、精神運動発作、ジャクソニアン発作の順で高くなるとしている。一方国際分類を用いた予後調査はOkuma ら¹⁷⁾、Schmidt ら¹⁰⁾、Juul-Jensen ら¹¹⁾、Loiseau ら¹²⁾の報告があるが、本邦ではOkuma ら¹⁷⁾の報告を除きこれまではほとんど報告されていない。国際分類を用いる有用さの一つとして、従来大発作と称せられた発作型のうち、明らかに病因の異なるとされる原発全般発作と二次性全般発作を区別して標記することにある。今回の予後研究においてこれら2つの発作型間に予後良好な原発全般発作と比較的予後不良と言うべき二次性全般発作があるという違いが出た。これまでも田椽¹⁸⁾は最も予後良好な発作型として、外因なく、前兆、焦点症状を伴わない大発作を挙げているが、今回の結果でも同様のことが言えた。強直間代発作の他に高い寛解率を示した発作型として単純部分発作が挙げられる。この範ちゅうに入るものには意識の減弱を伴わない多くの発作型が含まれるが、従来このうちで多く取り上げられているものは局所性焦点性けいれん発作と自律神経発作がほとんどである。これらの報告では自律神経発作が予後良好である反面、局所性焦点性けいれん発作は比較的予後不良であるとするものが多い(後藤¹⁵⁾、田椽¹⁸⁾)。今回の単純部分発作に含まれている発作型は、従来の局所性焦点性けいれん発作にほぼ等しい運動発作がほとんどであり、自律神経発作単独例はなかった。それにもかかわらず高い寛解率をみたのは従来の報告と異なる点であるが、従来の報告の多くは60年代に入りカルバマゼピンを代表とする多く

の新薬が導入されるようになった以前のものであり、これらの新しく導入された抗てんかん薬により、運動発作が比較的抑制し易いものになってきていることが理由の一つとして挙げられるであろう。比較的寛解率の低い発作型として複雑部分発作、複雑部分発作の複合型、二次性全般発作が挙げられる(われわれの成績では寛解率はそれぞれ57%, 53%, 36%である)。特に二次性全般発作に関しては発作状況をアンケート調査に依存する場合、二次性全般発作に先行する部分発作が患者あるいは家族の主観によって見逃されやすいという傾向にあるので、実際の寛解率よりも良好な値をとっている可能性を否定できない。このことを考慮に入れば二次性全般発作が複雑部分発作より、より予後不良型に位置すると言ってもいいであろう。これはOkuma ら¹⁷⁾の結果とも軌を一にするものである。ところで、Junnil-Jensen ら¹¹⁾は部分発作から二次性全般発作に発展するものが彼等の症例(1505例)中の14.4%に認められ、その発作消失率は49%で予後は必ずしも不良ではないと述べ、その理由として、Gibbs ら²⁰⁾の報告した予後良好なmid-temporal epilepsyも含むからだとしているが、今後かかる小児例についても検討を要すると思われる。

2. 臨床・脳波相関について

初診時の脳波異常に関して、発作の予後とは関係がないとするKie őrboe²¹⁾、山田²²⁾などの報告があり、正常脳波を示す場合は発作予後は良好であるとするもの(Lundervold)²³⁾がある反面、新井²⁴⁾はむしろ予後は不良であると言っている。若菜²⁵⁾は更に、脳波異常を示す中でも徐波化を示す基礎波異常がある場合はその発作面での予後は不良であるとしている。一方、臨床経過と脳波との推移についても、これまで両者の相関に肯定的な報告がある(Brunn ら²⁶⁾)反面、Niedermeyer²⁷⁾のごとく、脳波は発作そのものの発現には二次的な意義を持ち得るに過ぎないとしているものもある。この点について新井²⁴⁾は更に進めて脳波異常は基礎波と発作波に分けて発作との関連をみることが重要であるとし、発作波の減少と発作改善とは平行してみられるが、基礎波と発作との関連性は少ないと言っている。今回のわれわれの予後調査研究に関しては、初診時脳波異常の有無と発作寛解との間にはっきりした相関は認められず、経時的な臨床・脳波相関についても44例中24例が非平行例であることから両者の相関は否定的であると思う。この相関を否定的にする要因の一つとして基礎波異常が発作改善に伴って変化しなかったことが挙げられた。これは新井²⁴⁾が報告したのと同様の結果である。このような結果からみて実際臨床の場で脳波を発作予後の指標として用いる場

合、基礎波と発作波に分けて検討すべきであり、その際、基礎波の異常は発作の改善に伴って変化しにくいことに留意すべきであろう。そして基礎波異常を有するものが発作予後不良であるとはかならずしも言えない点についても考慮すべきであろう(表11)。ただこの点に関しては、若菜²⁵⁾の報告とは相反するので今後症例数を増やして再検討すべきであると同時に、基礎波異常の性状についても考慮すべきで、これらの点は今後の研究課題であると思われる。なお本邦において1974年より製造許可となったソディウムバルブレイトのてんかん発作の長期予後に及ぼす影響についても近い将来にまとめられるべき課題であると思う。

結 論

てんかんの予後調査研究として、金沢大学医学部附属病院神経科精神科外来の237名のてんかん患者のうち追跡可能例103名の初診より約10年経過した時点での発作予後、臨床・脳波関連を検討した。103名中死亡例は7名であった(6.8%)。死亡例を除く発作消失率は63.5%であった。発作予後良好の発作型としては全般強直間代発作、単純部分発作であった。最も予後不良を示したものは二次性全般発作であった。初診時脳波と発作予後に関しては特に一定の相関は得られなかった。臨床・脳波関連に関しては、平行例、非平行例それぞれ45%、55%であり、よい相関は認められなかったが、その場合非平行例の多くは発作の改善に脳波の改善が伴わない場合が多く、特に発作改善にもかかわらず、基礎波異常は変化しにくいことが指摘された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲下さった金沢大学山口成良教授に深く感謝します。同時に御指導と共に、共同研究者でもあった佐野謙講師にも深く感謝します。なお結果の推計学的検討に御協力をいただいた福井大学教育学部中村圭佐教授に謝意を表します。

本論文の要旨は、第80回北陸精神神経学会(1978、金沢²⁸⁾)において発表した。なお、本論文の一部は、われわれの結果をも含めた全国20箇所の施設でのてんかんの予後調査をまとめたOkumaら¹⁷⁾の報告に発表されている。

文 献

- 1) Gibbs, F. A., Davis, H. & Lennox, W. G. Y.: The electroencephalogram in epilepsy and in condition of impaired consciousness. Arch. Neurol. Psychiat., 34, 1133-1148 (1935).
- 2) Goddard, G. V., McIntire, D. C. & Leech, D. K.: A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp. Neurol.,

25, 295-330 (1969). 3) Gastaut, H.: Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizure. Epilepsia, 11, 102-113 (1970).

4) Merlis, J. K.: Proposal for an international classification of the epilepsies. Epilepsia, 11, 114-119 (1970).

5) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, 22, 489-501 (1981).

6) 岩原信九郎: ノンパラメトリック法, 第11版, 18-59頁, 日本文化科学社, 東京, 1982.

7) 福島 裕・大沼 梯一: てんかんの予後。——発作, 精神面ならびに生命の予後について——臨床精神医学, 1, 359-367 (1972).

8) Lennox, W. G. & Lennox, M. A.: Epilepsy and Related Disorders, 1st ed. Little-Brown, Boston, 1960.

9) Rodin, E., Rhodes, R. J. & Vorade, N. N.: The prognosis for patients with epilepsy. J. occup. Med., 7, 560-563 (1965).

10) Schmidt, D., Tsai, J.-J. & Janz, D.: Generalized tonic-clonic seizures in patients with complex-partial seizures: Natural history and prognostic relevance. Epilepsia, 24, 43-48 (1983).

11) Juul-Jensen, P. & Foldspang, A.: Natural history of epileptic seizures. Epilepsia, 24, 297-312 (1983).

12) Loiseau, P., Dartigues, J. F. & Pestre, M.: Prognosis of partial epileptic seizures in the adolescent. Epilepsia, 24, 472-481 (1983).

13) 秋元波留夫・岡本玉枝: 軽帰より観たる癲癇。精神経誌, 44, 471 (1940).

14) 三浦岱栄: 癲癇。臨床的方面。精神経誌, 45, 1-15 (1941).

15) 後藤 蓉子: てんかんの経過と予後に関する臨床的研究。精神経誌, 61, 1649-1664 (1959).

16) 新井 進: てんかんの長期経過における臨床・脳波関連の研究。精神経誌, 70, 40-51 (1968).

17) Okuma, T. & Kumashiro, H.: Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multi-institutional study in Japan. Epilepsia, 22, 35-53 (1981).

18) 田椋修治・鈴木聖英: てんかんの薬剤療法。精神医学最近の進歩(内村・笠松・島崎編), 第1版, 339-412頁, 医歯薬出版, 東京, 1957.

- 19) Holowach, J. Thurston, D. L. & O'Leary, J.: Prognosis in childhood epilepsy. *New Eng. Med.*, **286**, 169-174 (1972).
- 20) Gibbs, E. L. & Gibbs, F. A.: Good prognosis of mid-temporal epilepsy. *Epilepsia*, **1**, 448-453 (1959/60).
- 21) Kie ϕ rboe, E.: The prognosis of epilepsy. *Arch. Psychiat. Scand.*, **36**, 166-177 (1961).
- 22) 山田裕章: てんかんの経過——初診より5年後の状態——九州神経精神医学, **19**, 2 (1972).
- 23) Lundervold, A.: A prognostic evaluation of clinical, electroencephalographic and roentgenographic findings in children with epilepsy. *Epilepsia*, **5**, 33-42 (1964).
- 24) 新井 進: てんかんの発作予後に関する脳波所見について. *精神経誌*, **70**, 737-746 (1968).
- 25) 若菜 坦: てんかんの臨床経過と脳波変動について. *精神経誌*, **70**, 737-746 (1968).
- 26) Brunn, W. & Fahrni, R.: Zur Bedeufung des Elektroencephalogramms bei der Epilepsiebehandlung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **183**, 45-54 (1949).
- 27) Niedermeyer, E.: Über die klinische Manifestationsschwelle epileptischer Phänomene. *Nervenarzt*, **27**, 119-122 (1956).
- 28) 川田秀樹・佐野 譲・山口成良: てんかん患者の10年予後(日本てんかん研究会予後調査の一環として). *精神経誌*, **81**, 496 (1979).

A Long-term Survey on the Prognosis of Epilepsy Hideki Kawada, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Jusen Med. Soc.*, **93**, 330—340 (1984)

Key words: Prognosis, EEG, Clinical seizure, Remission rate

Abstract

To discern the long-term prognosis of epileptic seizures and the clinico EEG correlation, 237 epileptic patients, examined in the outpatient clinic of neuropsychiatry, Kanazawa University Hospital from 1964 to 1966, were followed up for about 10 years after the first medication. The methods of survey were composed of direct questioning, review of clinical charts and EEG recordings, and information obtained through questionnaires by mail. The classification of seizures was performed in conformity to the "International Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizure" proposed in 1981. One hundred and three patients were followed up, but 7(6.8%) out of them had died. Ninety-six remaining patients were successfully followed up for more than 10 years after the onset of disease. Sixty-one of them were free from seizure at the survey time. The rate of remission of seizure was 63.5% for the 96 patients examined. High remission rates were found in generalized tonic-clonic seizure (80.0%) and simple partial seizure (84.6%), and the lowest rate in secondarily generalized seizure (36.4%). The more favorable prognosis implying decrease or disappearance of seizure was observed in patients with the onset of disease before 10 years old than in those with the onset thereafter, and also in patients without exogenous factors for the disease than in those with exogenous factors. There was no significant relationship between the EEG data at the time of initial examination and the seizure control. The correlation between changes in both EEG data and clinical seizure during the follow-up period was parallel in 45% out of 44 patients but was not so in the remainder, and in most of non-parallel cases abnormal activities in background EEG were not normalized, even if clinical seizures were improved. Therefore, a consistent positive correlation was not found between EEG observations and clinical symptoms during the follow-up period.