

## てんかんの実用的臨床定義

邦訳

ガイドライン作成委員会

委員長: 赤松直樹

委員: 岡崎光俊、笹川睦男、須貝研司、原 恵子、前原健寿、三國信啓、山内秀雄、山本仁

**A practical clinical definition of epilepsy**

Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, J. Helen Cross, Christian E. Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A. French, Mike Glynn, Dale C. Hesdorffer, B.I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshe, Emilio Perucca, Ingrid E. Scheffer, Torbjorn Tomson, Masako Watanabe, and Samuel Wiebe

Epilepsia, 55(4):475-482, 2014 Doi:10.1111/epi.12550

**要約**

2005年、「てんかん性発作を引き起こす持続性素因を特徴とする脳の障害」というてんかんの概念的定義が作成された。この定義は、「24時間以上の間隔で生じた2回の非誘発性発作」がある場合に適用されるのが通例である。国際抗てんかん連盟(ILAE)は、作業部会の提言を受け入れ、「2回の非誘発性発作」の基準を満たさない特殊な状況に対応できるようにこの実用的定義を変更することとした。作業部会は、てんかんを以下のいずれかの状態により定義付けられる脳の疾患とみなすことを提案した。1) 24時間以上の間隔で2回以上の非誘発性(または反射性)発作が生じる、2) 1回の非誘発性(または反射性)発作が生じ、その後10年間の発作再発率が2回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク(60%以上)と同程度である、3) てんかん症候群と診断されている。年齢依存性てんかん症候群であったが現在はその好発年齢を過ぎている人や、過去10年間発作がなく、少なくとも過去5年間に抗てんかん薬を服用していない人については、てんかんが消失したと考えられる。「消失(resolved)」は、「寛解(remission)」や「治癒(cure)」に対する従来の考え方と必ずしも同一でない。様々な特定の目的にあわせて様々な実用的定義を形成して使用することができる。今回改訂したてんかんの定義では、「てんかん」という言葉は一般的な使われ方に沿ったものになっている。キーワード: てんかん, 発作, 定義, 非誘発性, 再発

2005年、国際抗てんかん連盟(ILAE)の作業部会は、「てんかん発作」と「てんかん」の概念的定義を作成した(表1)<sup>1</sup>。概念的定義は、具体的な目的のために操作的(実用的)定義に置き換えることが可能である。

ILAEは、臨床診断を目的としたてんかんの操作的定義の作成を作業部会に依頼した。本稿では、この作業部会の提言の概要を示し、補足資料として注記と症例集を提示し、提言の根拠と時折出された反対意見の理由を説明した。2013年12月、ILAE執行委員会はこれらの提言をILAEの見解として採択した。

なぜてんかんの定義を変えるのか。てんかんの定義を変えれば、患者の間で混乱が生じ、自分がてんかんなのか否かの確信が持てないということになりかねない。疫学者などの研究者は、新定義と旧定義のどちらを使用すべきか決定し、またその決定によって傾向や比較にどのような影響が生じるかを判断する必要がある。また、規制や規則を変えなければならない場合もある。定義の見直しにはこれらのマイナス面があるが、多くのプラス面もある。現行定義では、24時間以上の間隔で2回の非誘発性発作が生じることをてんかんの条件としている<sup>2</sup>。一部のてんかん専門医は、初回の非誘発性発作後は

発作再発リスクが高いという状況に対処する必要があることを認識し、またその必要性を実感している。例えば、デルファイ法を用いたスペインの研究グループ<sup>3</sup>では、7つの仮想シナリオのうち5つで初回発作後の治療に賛成票が投じられ、強いコンセンサスが得られた。治療を行う決定が必ずしもてんかんの診断と同一視されるわけではないが、治療を行うことが決定されれば、発作を再発させる強い持続性素因が存在することを確信していることの指標とみなすことはできる。一方、てんかんと診断されたからといって必ずしも治療が必要になるわけではない。現行定義では、患者が成長してもてんかんはなくなりますが、多くの高齢者は小児期に自分に発症した2回の発作などはほとんど忘れてしまっている。定義は、医師や患者の考え方に近づけるべきであり、治療方針を決定する上で役立つように他の個々の検討事項も反映させるべきである。

#### 表 1. てんかん発作およびてんかんの概念的定義—2005年報告

てんかん発作とは、脳における過剰または同期性の異常なニューロン活動による一過性の徴候または症状である。てんかんとは、てんかん発作を引き起こす持続性素因と、それによる神経生物学的、認知的、心理学的、社会的な帰結を特徴とする脳の障害である。てんかんと診断するには、てんかん発作が少なくとも1回は起こっている必要がある。

#### てんかんの実用的臨床定義

概念上、少なくとも1回の非誘発性発作が出現し、再発するリスクが高い場合はてんかんが存在するとされるが、この際の実際のリスクがどの程度かについては議論がある。非誘発性の孤発発作が出現した後の再発リスクは40～52%である<sup>4</sup>。非誘発性の無熱性発作が2回出現した場合、4年後までに再発する確率は73%（95%信頼区間 [CI] : 59～89%）（これ以降は約60～90%と表記）と報告されている<sup>5</sup>。

「2回の非誘発性発作」というてんかんの定義は有用であるが、一部の臨床状況では不十分である。非誘発性の孤発発作は、脳卒中、中枢神経系（CNS）感染症、外傷などの脳障害が間接的な原因となって発症する場合もある。このような脳障害のある患者が2回目の非誘発性発作を起こすリスクは、2回の非誘発性発作後の再発リスクと同程度である<sup>6</sup>。少なくとも1回の非誘発性発作を起こした既往のある2名の再発リスクが同一の場合、両名ともてんかんを有していると論じることができる。これまでの定義の限界として、光感受性てんかんを持っている患者は、発作が光によって誘発されるため、てんかんとは診断されない可能性がある。また、50年間発作がなく、抗てんかん薬も服用していなくても、てんかんを有している場合がある。てんかんの実用的（操作的）臨床定義をてんかんに対するてんかん専門医の考え方と一致させるため、ILAE作業部会は、てんかんの定義を拡大し、表2に記載した状況を含めることを推奨した。作業部会は、この定義に時間的範囲も追加した。

この定義のいくつかの項目には説明を要する。

#### 疾患 (disease)

てんかんは従来、疾患 (disease) でなく障害 (disorder) または障害群とみなされ、多様な疾患や状態から成ることが強調されている。「障害」という言葉は、必ずしも持続性ではない機能的異常という意味を含んでいる。それに対して「疾患」という言葉は、（必ずというわけではないが）正常な機能が持続的に混乱している状態を表す場合がある。例えば、癌や糖尿病などの多くの様々な健康上の問題は、それより下位に分類される多くの障害で構成されているが、それでも疾患とみなされている。「障害」という言葉の意味は一般的にはあまり理解されておらず、てんかんの深刻さを矮小化してしまう。そのため ILAE と国際てんかん協会 (IBE) は、最近、てんかんを疾患とみなすのが最も適切であるとの見解で一致した。

#### 2回の非誘発性発作

発作を1回起こし、理由を問わず発作を再発させる病的かつ持続的傾向が脳に認めら

れる患者には、てんかんが存在する。この傾向は、てんかんのない人に比べて発作閾値が病的に低下する状態と考えてよい。表2の第1項目は、24時間以上の間隔を空けて2回以上の非誘発性発作が生じた場合をてんかんとする一般的な現行定義である。それがなかったら正常であった脳に作用して発作閾値を一時的に低下させるような一過性の因子により誘発される発作は、てんかんの診断には至らない。「誘発性発作」という言葉は、「反応性発作」または「急性症候性発作」と同義とみなしてよい<sup>7</sup>。病因によっては発作を引き起こす持続的傾向を生じるものもあるため、成因を誘発因子と混同してはならない。例えば、脳腫瘍はてんかん発作を生じさせる可能性はあるが、一過性の損傷として発作を生じさせるわけではない。

例えば、光刺激による反復性の反射性発作は、てんかんと定義される誘発性発作である。発作が誘発性であっても<sup>8</sup>、このような刺激に繰り返し反応して発作を起こす傾向は、反射てんかんがそのような発作を引き起こす異常な持続性素因と関連するため、てんかんの概念的定義に該当する。

脳震盪後の発作、発熱に伴う発作、アルコール離脱に伴う発作は、いずれもてんかんとは診断されない誘発性発作の例である。「非誘発性」という言葉は、発作閾値を下げ、その時点で発作を生じさせる一時的または可逆的因子が存在しないという意味を含んでいる。しかし、誘発因子が本当に存在しないことを確かめることはできないため、「非誘発性」は不正確な言葉である。一方、誘発因子を特定できても持続的なてんかん原性異常の存在が必ずしも否定されるわけではない。発作を引き起こす持続性素因がある人においては、閾値付近の誘発で発作が引き起こされる可能性があるが、そのような素因のない人では発作が生じる可能性はない。本作業部会は、誘発性発作と非誘発性発作の境界が曖昧であることを認識しているが、それについては別の機会に論じることとする。

## 表2. てんかんの操作的（実用的）臨床定義

てんかんとは、以下のいずれかの状態と定義される脳の疾患である。

1. 24時間以上の間隔で2回以上の非誘発性（または反射性）発作が生じる。
2. 1回の非誘発性（または反射性）発作が生じ、その後10年間にわたる発作再発率が2回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク（60%以上）と同程度である。
3. てんかん症候群と診断されている。

年齢依存性てんかん症候群を有していたが現在はその好発年齢を過ぎている人や、過去10年間発作がなく、過去5年間に抗てんかん薬を服用していない人については、てんかんが消失したとみなされる。

## 高い再発リスク

表2の第2項目は、てんかんの診断のための別の道筋を定めている。その意図は、1回の非誘発性発作後は再発リスクが非常に高いため、てんかんとみなして一部の臨床医<sup>9</sup>やてんかん専門医<sup>3</sup>が患者の管理にあたる状況を含めることである。その具体例としては、脳卒中発症から1ヵ月以上経過して孤発発作を起こした患者<sup>6</sup>や、孤発発作の発生と同時に症状の器質的または間接的な成因およびてんかん様の脳波所見が認められた小児<sup>10</sup>などがある。また、孤発発作後に持続的な閾値変化を伴う特定のてんかん症候群と診断できる患者もその一例である。初回発作がてんかん重積状態としても<sup>11,12</sup>、それ自体でてんかんが示唆されるわけでない。大半の個々の症例では再発リスクは不明である。しかし、非誘発性発作を引き起こす持続性素因が病変により生じており、再発リスクが2回の非誘発性発作（筆者ら全員がこれはてんかんであるとの見解で一致している）後のリスクと同程度であることを治療医が把握している症例の場合は、てんかんであると判断すべきである。リスク閾値を具体的に数字で決めるのは細かすぎるかもしれないが、一般的に比較を行う場合、2回の非誘発性発作後の再発リスクは約60~90%である<sup>1</sup>。60%という閾値は、初期てんかんと孤発発作に関する英国多施設共同試験（MESS試験）

において孤発発作後 5 年での 50% という再発リスクを上回っており、妥当である<sup>13</sup>。

研究や特定の臨床状況によってデータが異なる可能性があるため、「孤発発作+病変」または「孤発発作+脳波上てんかん性棘波」がそのままこのてんかんの操作的定義を満たすわけではないという点に留意しておく必要がある。オランダのてんかん研究<sup>10</sup>では、初回発作後にてんかん性脳波パターンが認められた小児の 2 年以内の再発リスクは 71% であったが、Shinnar ら<sup>12</sup>による研究では、初回の特発性発作と異常な脳波パターンが認められた小児の 3 年後の再発リスクは 56% であった。こうした再発リスクを統合する方法についてデータが不足しているため、式から相加リスクを求めることはできず、これらの症例については状況を個別に考慮した上で方針を決定する必要がある。再発リスクは時間と共に変化し、最後の発作からの経過時間が長いほどリスクは低くなる<sup>14</sup>。

今回改訂した定義では、治療医は、特定の状況下で再発リスクを明確にするという負担を負わなくて済む。再発リスクに関する明確な情報がない場合に限らず、たとえ明確な情報があっても、2 回目の非誘発性発作が生じた時点で自動的にてんかんの定義に該当することになる。一方で、2 回目の発作のリスクが通常てんかんと判断されるリスク（約 60%）を超える場合も、てんかんが存在するとみなしてよい。

### てんかん症候群

「てんかん症候群<sup>15</sup>ではあるが、てんかんではない」という言い方はほとんど意味がない。てんかん症候群の存在が明らかであれば、その後の発作のリスクが低くても、てんかんは存在すると考えられる。中心側頭部に棘波を示す良性てんかん (BECTS) がこれにあてはまる。睡眠時に持続性棘徐波を示す症例や Landau-Kleffner 症候群と同様に、明らかな発作症状が全くない例外的な症候群症例が存在する可能性がある<sup>16</sup>。

### 治療の適応

非誘発性の孤発発作後の再発リスクが高い時期にてんかんと診断されても、治療が開始される場合とされない場合がある。今回提案する実用的定義は、非誘発性の孤発発作後の再発リスクが高い患者に対して治療を行いたいという医師の助けになるだろう。しかし、治療の決定と診断とは別であり、治療の決定は患者の希望、個々のリスク・ベネフィット比、可能な選択肢をふまえて行うべきである。また、医師は、リスクを伴う 2 回目の発作を回避できる可能性と、薬剤による副作用と患者への負担を比較検討すべきである。

さらに言うと、てんかんの診断と治療の決定は関連はしているが別の問題である。多くのてんかん専門医は、急性症候性発作（例えば、ヘルペス脳炎）の出現後、てんかんが疑われなくてもしばらくの間は治療を行う。一方、非常に長い間隔を空けて軽度の発作を起こした患者や治療を拒否する患者は、てんかんの診断に疑う余地がなくても未治療のままとなる可能性がある。

### 間隔をあけて生じた非誘発性発作

てんかんとみなされる 2 回の非誘発性発作間の時間間隔ははっきりとしていない。24 時間以内に群発する発作が後に孤発発作をおこす確率は、孤発発作が 24 時間を過ぎてからの孤発発作をおこす場合とほぼ同じリスクである<sup>17</sup>。作業部会は、24 時間以内に群発する非誘発性発作は再発リスクを予測する上では 1 回の非誘発性の孤発発作とみなすとの現在の考え方を維持した。

無発作が 5 年間続いた場合、てんかんは存在するが寛解期にあると判断している専門家<sup>17</sup>もいる。しかし、てんかんの定義には、てんかんの発症時点を示すための 2 回目の非誘発性発作が出現する時間的範囲をどこまでとするかは明示されていない。そのため、非誘発性発作が 1 歳時と 80 歳時に起きた場合（稀発発作と呼ばれることもある状態）でも、てんかんは存在するとみなすことができる<sup>18</sup>。作業部会は、そのような状況下では 2 つの発作の原因が異なっている可能性があり、もしそうであればてんかんは存在しないことに同意している<sup>11</sup>。それ以外の点について作業部会は、ある事象を 2 回目の発作と

カウントすべく「時計をリセット」するような発作間の具体的な時間間隔については見解の一致に達しなかった。今後の研究により、そのような間隔を設定する根拠がはっきりしてくるであろう。

## てんかんの消失

一度てんかんと診断されたら、常にてんかんが存在するのだろうか。従来の定義はてんかんの消失を考慮していない。小児期に欠神発作を起こしてから何十年も発作がなく断薬している人でも、まだてんかんを有していると判断されるのであろうか。同様に、内側側頭葉てんかんの患者が海馬硬化に対する切除術を受けてから10年間発作を起こしておらず、断薬も続けている患者は、まだてんかんを有していると判断されるのであろうか。いくつかの状況と治療法のいずれかにより、長期間にわたり無発作状態を維持できる可能性がある。非誘発性発作を引き起こす異常な傾向は持続する場合もあるが、発作は治療によりうまくコントロールされる。小児の場合は、BECTSのように、成長するるとてんかんがなくなる可能性がある。脳手術などの根治的治療によって永続的に無発作状態に至る人もいる。

作業部会では、てんかんの負担がなくなる可能性を考慮に入れた定義を模索した。医学文献では疾患が休止期にあるという意味を含む「寛解 (remission)」という言葉が使用されているが、この言葉は一般の人々にはよく理解されていない。また、「寛解」は疾患が存在しないことを示す言葉ではない。「治癒 (cure)」は今後の発作のリスクがてんかんのない一般集団のリスクと同程度であるという意味を含んでいるが、てんかんの既往がある場合にはリスクがそこまで低くなることは決してない。そこで、作業部会では「消失 (resolved)」という表現を採用した<sup>11</sup>。てんかんが消失するということは、その人がもはやてんかんを有していないという意味を含んでいるが、だからといっててんかんが再発しないことを保証するものではない。

どのような時間間隔と状況であれば、てんかんは消失したと判断すべきであろうか<sup>14</sup>。再発リスクは、てんかんの病型、年齢、症候群、成因、治療などの多くの要因により変わる。若年ミオクロニーてんかんは数十年間にわたり発作リスクが高いことが知られているが<sup>19</sup>、それでも寛解には至る。大脳皮質形成異常<sup>20</sup>などの脳の器質的病変は、長期にわたり発作リスクを上昇させる可能性がある。海綿状血管腫などのてんかん原性病変の切除による寛解後、発作が再発する間隔は様々である<sup>21</sup>。抗てんかん薬を服用していない5年以上の期間を含めて5年以上「完全寛解」を維持している小児347例を対象とした研究<sup>22</sup>では、6%の小児で後期の発作再発が認められた。特に1件の再発は、前回の発作から8年もの期間を空けて認められた。10年間の完全寛解維持後も発作が起こらないままの患者についてのデータは得られなかったが、その数字は6%未満と思われる。側頭葉てんかん手術<sup>23</sup>後は、患者の54.2%が6ヵ月以内に再発する一方、術後4年の再発率はわずか1.9%である。別の研究<sup>24</sup>でも同様の結果が得られ、術後3年間発作がなかった場合に追跡調査の最後の年で発作を起こした患者はわずか0.6%であった。

非誘発性発作後の発作再発リスクは、発作の既往がない正常人のレベルにまでは決して達しないかもしれないが、時間の経過とともに低下する。再発の多くは早期にみられる。非誘発性の孤発発作後、2回目の発作を起こした人の80<sup>14,17</sup>~90%<sup>25</sup>は2年以内の再発であった。ある研究<sup>5</sup>では、2回目の非誘発性発作から4年以内に再発がみられたが、次の3年間は再発がなく、再発リスクはゼロではないかもしれないが低いと推察される。英国におけるNational General Practice Study of Epilepsy<sup>14</sup>では、6ヵ月間、12ヵ月間、18ヵ月間発作がなかった後の3年以内の再発リスクはそれぞれ、44%、32%、17%であるとされた。長期間発作がなく断薬も続けていた後の発作再発リスクについては、十分なデータが得られていない。5年後の遅延再発例はまれである<sup>26</sup>。抗てんかん薬の断薬から10年たった時点の年間発作リスクは、おそらく非常に低い<sup>27, v</sup>。

臨床医は、てんかんが消失したかどうかについては、個々の患者で判断する必要がある。作業部会では、年齢依存性てんかん症候群であったが現在はその好発年齢を過ぎている人や、過去10年間無発作状態が持続し過去5年間に抗てんかん薬を服用していない

人については、てんかんは消失したと診断することに決定した。てんかんが完治したとみなされる状況の概要については本稿では扱わない。

### 不完全な情報

臨床医の観点からすると、今回の新たな実用的定義は、事前に定めた発作再発率とてんかんが関連付けられているため、明確さが増し、診断プロセスとの臨床的関連性が高くなっている。しかし、この定義を最適に適用するためには、専門的な診断力と解釈力（特に再発リスクの評価または症候群の診断における能力）が必要となることが多いが、そういった能力はあらゆる状況（特に一次医療レベル）で広く活用できるわけではない。さらに重要なことに、磁気共鳴画像法（MRI）で見つかった病変がてんかん原性を持つ可能性については、多くの場合に不明確にならざるを得ない。例えば、神経嚢虫症<sup>28</sup>を有する人における1個以上の脳嚢胞は、特定の人ではてんかん原性を持たない偶発的所見の場合がある。リスクがあることと因果関係があることを同一視するべきではない。疑いがある場合は、医師は診断経験のあるてんかん専門施設に患者を紹介することを検討すべきである。

反復性の非誘発性発作の特徴を示す発作がビデオ脳波同時記録で確認されなければ、てんかんの診断が曖昧なままになる場合がある。こういった曖昧さに対するアプローチとして、てんかんの「ほぼ確実（または疑い）」という状態を定義することが考えられる<sup>VI</sup>。このようなアプローチは、多発性硬化症でのMcDonald診断基準<sup>29</sup>、筋萎縮性側索硬化症でのEl Escorial診断基準<sup>30</sup>、偏頭痛<sup>31</sup>、血管性認知症<sup>32</sup>など、他の疾患でも採用されている。ILAE作業部会では、患者に対して「あなたにはほぼ確実なてんかんがあります(You have probable epilepsy)」と伝えるのと「あなたにはてんかんの疑いがあります(You probably have epilepsy)」と伝えるのとでは、微妙ではあるが大きな違いがあることを認めた。確かな情報がない場合には、後者の言い方または不確実であることを単純に伝える別の言い方のほうが単刀直入であると考えられた。そのため、作業部会では、「ほぼ確実なてんかん(probable epilepsy)」を明確な疾患単位とは定義せず、その可能性を今後のために保留している。

### 実用的定義の帰結

定義には帰結が伴う。患者の観点からすると、てんかんは偏見や心理的、社会的、認知的、経済的な影響をもたらす、これらはてんかんの概念的定義に組み込まれるほど重要である<sup>1</sup>。新たな実用的定義では、非誘発性の孤発発作後の再発リスクをもっと考慮する必要があることを臨床医に気付かせ、初回の非誘発性発作後に臨床医が治療を開始しやすくすることにより、転帰の改善が期待される。ただし、てんかんが診断されたからといって必ずしも抗てんかん薬の処方が必要となるわけではなく、てんかんが確定診断されていない患者でも治療が妥当と判断される場合もあるため、これは個々の患者に応じて行わなければならない。早期診断が可能な実用的定義があれば、再発リスクが高いと判断される患者での発作再発による身体的損傷や社会的帰結の不要なリスクを回避するのに特に有用であろう。今回改訂した定義では、てんかんの進行や併存症の発症を予防する「疾患修飾治療(disease-modifying intervention)」を受ける機会も拡大する。てんかんの定義の改訂によりてんかんの実際の有病率にどのような影響が生じるかは予測がつかない。一貫性を確保するために、今後の疫学研究でも古いほうの操作的定義を用いることが選択される可能性はある。改訂版の定義を使用した場合、てんかんの消失に関する規定があるため、これまでてんかんを有していると判断された患者のなかにはてんかんと診断されなくなる患者もいるであろうし、「孤発発作+高い再発リスク」という基準に合致するためてんかん群に加わる患者もいるかもしれない。

てんかんの定義は、資源の豊富な社会であれ、また資源の乏しい社会であれ、診断と治療を左右する。作業部会は、利用が限られるような高価な技術の有無に関係なく、一般に適用できるように慎重にてんかんの定義を作成した。

これまでであればてんかんと診断されなかったかもしれない人々でてんかんを正確に

診断できるようになれば、マイナスの帰結とプラスの帰結がもたらされると考えられる。例えば、経済的な帰結としては、そうでなければ患者自身が負担しなければならなかった薬剤費が国民医療サービスにより償還されることが考えられる。一方、てんかんをもつ多くの人々は、生命保険や医療保険に加入しにくくなる。人によっては、住宅購入時に担保となる生命保険に加入できないため初めての住宅を購入できない。これまでてんかんを有しているとみなされていなかった人々は大きな偏見を受け、教育を受ける機会の喪失や婚姻禁止など、深刻かつ見当違いの帰結に至る可能性がある。てんかんが「消失した」と宣言できるようになれば、もはやてんかんをもたないと判断されるべき人々は偏見を受けなくてすむかもしれない。診断の精度が高まり、2回目の発作が起こる前に適切な予防的治療を受けることができれば、経済面と健康面でプラスの帰結がもたらされるであろう。

反射てんかんを有する人々は、発作が非誘発性でなければならないという条件により、これまで権利を奪われてきた。反射てんかん症候群をてんかんの実用的臨床定義に含めたことにより、今ではこのような人々もてんかんをもつ人々とみなされる。

本報告で紹介した改訂版の実用的定義は、臨床診断を目的としたものであり、すべての研究調査に適しているわけではない。目的に応じて使用される操作的定義は異なるかもしれないし、「2回の非誘発性発作」という従来のてんかんの定義を用いて比較を行うことも、適切であればいつでも可能である。研究者らは、研究や公表論文に用いた定義を明確にする必要がある。

定義の改訂は法令や医療経済にも影響を及ぼす。自動車の運転の制限など、個々の生活活動に影響する規則は、てんかんの診断よりも発作頻度や発作再発リスクとの関係が強いが、必ずしもそうとは限らない。一部の国々では、てんかんの診断自体で運転免許証の有効期間や取得できる免許証の種類が制限されている。特定のスポーツへの参加に関するガイドラインには、発作の既往に関係なくてんかんと診断された人々に対する制限が規定されている場合がある。保険による補償内容と社会給付もてんかんという診断名の影響を受ける可能性がある。実用的定義の改訂によりてんかんと診断される患者の数が変わる可能性があるという点においては、個人と社会のコストにも影響が生じかねない。ただし、特に新たな操作的定義にてんかん専門医の現行のアプローチが盛り込まれ、今後発作を起こす可能性が高い人または低い人の管理の向上につながれば、社会的コストは必ずしも高いとは言えないかもしれない。

## 結論

てんかんはこれまで、「24時間以上の間隔で2回以上の非誘発性発作が生じる」状態と定義されてきた。今回改訂した実用的定義は、1回の非誘発性発作を起こした後でも、それ以外に発作閾値を持続的に低下させる可能性が高く、結果的に再発リスクを高めるような要因を有している人にはてんかんが存在すると判断できることを意味している。そのようなリスクは、2回の非誘発性発作を起こした人が3回目の発作を起こす再発リスクと同程度であり、少なくとも約60%以上と考えられる。脳卒中、CNS感染症、特定の外傷性脳損傷、特定のてんかん症候群の診断、他の危険因子が存在する状況など、病因としては間接的な器質性病変が認められる場合にもこのようなレベルのリスクとなる。光感受性発作などの反復性の反射性発作を起こした場合もてんかんとみなされる。今回の定義では、「てんかん」という言葉は多くのてんかん専門医による一般的な使われ方に沿ったものになっている<sup>vii</sup>。てんかんは必ずしも一生続くわけではなく、過去10年間にわたり無発作状態が持続し、少なくとも過去5年間に抗てんかん薬を服用していない人や、年齢依存性てんかん症候群の好発年齢を過ぎた人は、てんかんが消失したとみなされる。今回の新定義は旧定義よりも複雑である。発作再発リスクについての詳細を明らかにした研究はほとんどないため、今なお2回の非誘発性発作が記録されることをもっててんかんと診断せざるをえない症例がほとんどである。特定の成因に関しての再発リスクに関する知見が蓄積されるにつれ、てんかんの定義はさらに正確かつ有用に適用できるようになるであろう。

## 症例集 VIII

1. 2回の発作症例；25歳女性で、1年の間隔をあけて非誘発性発作を2回起こした。  
コメント：新旧いずれの定義によっても、この女性ではてんかんを有している。
2. 脳梗塞と発作症例；65歳男性で、6週間前に左中大脳動脈領域脳梗塞を発症し、現在は非誘発性発作を起こした。  
コメント：発作と脳梗塞（または脳感染症か脳損傷）がこのような時間的關係にあるため、文献6からは非誘発性発作の再発リスクが高い（70%超）と推察される。したがって、新定義（旧定義でなく）では、この男性はてんかんを有していると思われる。
3. 光感受性発作症例；6歳男児で、3日の間隔を空けて2回、光が点滅するテレビゲームで遊んでいる最中に発作を起こした。その他に発作はみられていない。脳波検査では異常な光突発反応が認められている。  
コメント：発作が光によって誘発されているが、光の点滅に伴って発作を引き起こす異常な持続性素因が認められるため、新定義（旧定義でなく）によるとこの男児はてんかんを有している。
4. 中心側頭部に棘波を示す良性てんかん（BECTS）症例；22歳男性で、9歳時、10歳時、14歳時に、入眠時に顔面痙攣発作を起こした。それ以降発作はみられていない。9歳時の脳波検査では中心側頭部に棘波が認められた。16歳時に薬物療法は中止された。  
コメント：この若年男性は年齢依存性てんかん症候群の好発年齢を過ぎているため、てんかんは消失している。旧定義にはてんかんを消失と判断する規定がない。
5. 1回の発作と形成異常症例；40歳男性で、強直間代発作へと進行する左手のけいれんを特徴とする局所性発作を起こし、これが唯一の発作であった。MRIで右前頭葉に大脳外套を貫く形成異常（transmantle dysplasia）の疑いが認められ、脳波検査では右前頭側頭葉に発作間欠期棘波が認められた。  
コメント：多くの臨床医はこの男性には抗痙攣薬による治療が妥当であると考えられるであろうが、発作再発リスクは正確には分かっていないため、いずれの定義によってもまだてんかんが存在するとは言えない。今後疫学研究が行われることでこの状況が明確になるであろう。
6. かなり以前に生じた2回の発作症例；85歳男性で、6歳時に局所性発作を起こし、8歳時に再度局所性発作を起こした。脳波検査、MRI、血液検査、家族歴のいずれでも異常は認められなかった。患者は8～10歳まで抗痙攣薬を服用し、10歳時にそれらの薬剤を中止した。それ以降発作はみられていない。  
コメント：新定義によると、10年以上にわたり無発作状態で、少なくとも過去5年間に抗痙攣薬を服用してなかったことから、てんかんは消失している。だからと言って今後発作が再発しないことを保証するものではないが、現時点ではてんかんではないとみなされて然るべきである。
7. 長期間の間隔で生じた発作症例；70歳女性で、15歳時と70歳時に非誘発性発作を起こした。脳波検査、MRI、家族歴に特記すべき所見は認められない。  
コメント：新旧いずれの定義によっても、この女性ではてんかんを有しているとは判断される。てんかんと診断されていても、多くの臨床医は発作頻度が低いことを理由に治療は行わないだろう。もし検査により2回の発作の原因が異なっていたことが何らかの形で判明した場合は、てんかんは存在しないと判断される。
8. 疑わしい情報 症例；20歳男性で、6ヵ月間に3回の症状（突然の恐怖、会話困難、徘徊 [a need to walk around]）が発現したが、その状況は確認されていない。症状発現時に記憶を喪失した覚えはないとのことである。その他の症状はない。患者にはてんかんの危険因子も発作の既往歴もない。通常脳波検査およびMRIは正常である。  
コメント：新旧いずれの定義によってもこの男性がてんかんを有しているとは判断することは不可能である。この患者に発現した症状の鑑別診断としては局所性発作が挙げられるが、てんかんの新旧いずれの定義でも、てんかんの模倣性疾患が1つ以上でなく、発作が1回以上認められたという確信が必要である。今後の議論で「てんかん疑い」と

「てんかんがほぼ確実」の境界線が定められるであろう。

## 謝辞

本作業部会は、特にパブリックコメントを踏まえた本稿の改訂に際して ILAE よりレビューを依頼した Lars Forsgren 氏 (Umeå University Hospital, スウェーデン), Angelina Kakoozaa 氏 (Makerere University College of Health Sciences, カンパラ, ウガンダ), 池田昭夫氏 (京都大学) に謝意を表す。

## 情報の開示または利益相反

Robert S. Fisher は、Maslah Saul MD Chair, Anderson Fund for Epilepsy Research, Susan Horngren Fund, Smart Monitor, ICVRx から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている他、Cyberonix, Oracle, UCB に対してコンサルティングを行っている。Alexis Arzimanoglou は、Cyberonics, Eisai, Glaxo Smith Kline, UCB Pharma, Viropharma から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている。J. Helen Cross は、Eisai, Viropharma, Glaxo Smith Kline から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている。Christian E. Elger は、Bial, Eisai, Novartis, Desitin, UCB から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている他、DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) からも支援を受けた。Jerome Engel, Jr. は、Jonathan Sinay Chair から支援を受けている。Lars Forsgren は、GSK, UCB, Eisai, Orion Pharma から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている。Jacqueline A. French は、Epilepsy Study Consortium または HEP プロジェクトを通じて、Eisai Medical Research, Glaxo Smith Kline, Impax, Johnson & Johnson, Mapp Pharmaceuticals, Novartis, Lundbeck, Pfizer, Sepracor, Sunovion, SK Life Science, Supernus Pharmaceuticals, UCB Inc/Schwarz Pharma, Upsher Smith, Vertex, Eisai Medical Research, LCGH, Impax, Mapp Pharmaceuticals, Novartis, UCB, UCB Inc/Schwarz Pharma, Upsher Smith, Lundbeck から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている。Dale C. Hesdorffer は、UCB, Eisai, Upsher Smith から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている。B. -I. Lee は、UCB, Glaxo Smith Kline から支援を受けており、UCB に対してコンサルティングを行っている。Solomon L. Moshé は、Charles Frost Chair In Neurosurgery and Neurology から支援を受けており、Lundbeck, UCB の有償顧問を務めている。Emilio Perucca は、Bial, Eisai, Glaxo Smith Kline, Lundbeck, Medichem, Pfizer, Sun Pharma, Supernus, UCB Pharma, Viropharma, Vertex から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている。Ingrid E. Scheffer は、UCB, Athena Diagnostics, Glaxo Smith Kline, Janssen-Cilag EMEA から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている。Torbjörn Tomson は、Glaxo Smith Kline, UCB, Eisai, Sun Pharma, Bial から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている。S. Wiebe は、Hopewell Professorship in Clinical Neurosciences Research, カルガリー大学, Electro Core から支援を受けており、またこれら各組織の有償顧問を務めている。残りの著者については、開示すべき利益相反の可能性はない。我々は、出版倫理に関する本誌の立場表明を読み、本報告が当該ガイドラインに従うものであることを保証する。

## 注釈

I. 「持続性素因」という概念を定量化するために再発リスクのレベルを明示するのは作業部会にとって困難であった。作業部会のメンバーは全員、非誘発性発作を 2 回起こした人にはてんかんがあるということで合意した。そのような人が 3 回目の発作を起こすリスクは 4 人に 3 人ほどの割合であるが、95%信頼区間はおおよそ 60~90%である。そのため作業部会は、1 回の非誘発性発作後に同程度のリスクがある人についても、理論上はてんかんを有していると判断すべきであるとの見解で一致した。60%超という数字は、明確なカットオフ値でなく、おおよその目安とするためのものである。

II. 一部メンバーから、てんかんと診断するための条件となる2回の自発発作出現の時間的範囲について提案された。具体的な時間を指定するにはコンセンサスとエビデンスが不足しているため、これまでどおり一生涯に出現した発作を考慮する方法を維持した。

III. 定義でこのような表現を採用することを検討した動機は2つあった。1つ目は、発作が起こらなくなり、抗発作薬も使用されなくなると、多くの臨床医や、患者、家族がてんかんは過ぎ去ったと考えるためである。2つ目は、生涯てんかんを有すると診断されることによって受け続ける偏見をなくしたいと作業部会が考えたためである。検討したその他の言葉は、「寛解 (remission)」、「最終寛解 (terminal remission)」、「完全寛解 (complete remission)」、「非活動性てんかん (inactivity epilepsy)」、「てんかんなし (epilepsy absent)」、「てんかん存在せず (epilepsy not present)」、「もはやてんかん存在せず (epilepsy no longer present)」、「治癒」であった。これらの言葉の多くは、てんかんがなくなったという考え方が伝わらなかった。「治癒」は、何らかの治療が完全に成功したことや時間が経過したことの結果として、リスクが一般集団のリスクにまで低下したという意味を含んでいる。

IV. てんかんが消失したと判断するために必要な具体的な無発作年数の指針となるエビデンスは限られており、既存のリスク関数は自然な折れ点でなく時間経過に伴う持続的な低下を示している。5年間に賛成したメンバーもいたが、5年間の無発作期間後に発作を起こす可能性のある割合は年間5%にも及ぶ。過去10年間発作がなく、過去5年間断薬を継続していれば、今後も発作が起こらないと予測できる症例の割合は高い。

V. 5年間の無発作期間後の再発率（低い再発率）に関するエビデンスは存在するが、本稿執筆時点では10年間の無発作期間後の再発率に関するエビデンスは得られていなかった。そのため、5年間より長い期間として10年間を選択したが、10年間の無発作期間後の再発率はおそらく非常に低いと考えられる。

VI. 「てんかんがほぼ確実 (probable epilepsy)」、「てんかん疑い (possible epilepsy)」、またはその両方の状態を定義すべきかどうかという問題は、審議のなかで最も大きな議論となったが、最終的に全会一致でなく多数意見により決着した。てんかんほぼ確実例には2つの異なる状況が考慮された。1つ目は、発作が1回出現し、再発リスクは高いには高いがそれほどまでは高くなかった状況である。2つ目は、てんかんと思われるが、発作に関する信頼できる記述や他の重要なデータが不足している症例で限られた情報を含めてしまう場合である。2つ目の状況でてんかんほぼ確実例と診断できるようになれば、その診断をはっきりさせるために必要な診断検査が簡単に済まされかねず、危険である。作業部会では、てんかんほぼ確実例を定義することの価値を認めているのは確かであるが、その定義に操作的定義としての一貫性と有用性を確保するためには今後さらに広範な検討が必要であると判断した。

VII. ILAEのウェブサイトの本稿の初期の草案を掲載してコメントを求めたところ、合計315件のコメントが寄せられ、その一部は非常に広い範囲に及ぶ内容であった。大半の意見が肯定的な内容であったが、非常に思慮に富み、強い感情の込められた反対意見もあった。その結果、治療医に発作再発リスクを正確に把握する負担をかけるのは妥当ではないと判断した。筆者らもこの批判には賛成である。てんかんを障害でなく疾患と呼ぶことについては、賛成コメント、反対コメントともに多かった。この決定についてはIBEとILAEの各執行委員会が行うこととされ、「疾患」という言葉が支持された。「もはや存在せず (no longer present)」という表現に対しては良好な反応がなかったため、「消失」に変更された。また、抗発作薬の断薬の有無にかかわらず、5年間発作がなかった時点でてんかんを消失と判断することを望むコメントが多かった。作業部会は「消

失」という言葉にてんかんを忘れてしまうほどリスクが低いという意味を持たせたいと考えており、それにはもっと厳しい時間的範囲が必要であるため、作業部会では10年の無発作期間、5年の断薬期間に落ち着いた。誘発性発作と非誘発性発作を区別するという曖昧な概念はなくしたほうがよいとのコメントがいくつかあったが、これを変更すると非常に根本的な変更になり、急性症候性発作（現在発作全体の40%を占める）に対する我々の見解が変わってしまっていた可能性がある。そのため、それについての議論は別の機会にすることとした。全体として我々は、「集合知」によって議論が強化され、問題が明確になり、さらに現役臨床医のてんかんに対する考え方に定義を近づけることができたと確信している。

VIII. これらの症例は、2013年6月24日に1,000人を超えるてんかん専門医が出席したILAE Congressの会長シンポジウムで発表されたものである。シンポジウム参加者による各症例におけるてんかんの有無の判定は、今回改訂した定義で用いられている言葉と強く関連していた。科学的な調査ではないが、その反応から、てんかん専門医のてんかんに対する考え方は今回改訂した定義と一致していることがわかった。