

前言

癲癇發作(epileptic seizures)是大腦突然發生短暫、可逆性之功能異常，造成暫時性神經症狀。當臨床上表現重覆癲癇發作，我們稱為癲癇(epilepsy)。並非每個病人的發作都需要長期藥物治療，但如果癲癇的發作可能會造成病人的傷害或是生活上的負面影響，便應認真考慮使用抗癲癇藥物治療。本文將先討論癲癇發作所可能引致的危險、介紹癲癇分類及臨床治療上需考量的原則，稍後再簡單介紹如何選擇適當的抗癲癇藥物進行治療。

癲癇可能造成的危險

1. 意外傷害：

病人可能因癲癇發作而致跌倒、車禍，造成不等程度的意外傷害；包括撕裂傷、瘀青、燒燙傷，甚至骨折或頭部外傷等等。根據以前的研究顯示，發生於駕駛時的癲癇發作，不論何種型態，55%的機會會導致意外。儘管如此，是否應明令禁止癲癇病人駕駛，目前在國內外仍有爭議，各地規定不一。

2. 腦部損傷：

癲癇發作通常極其短暫，因此不致於造成腦部功能的損傷。若是癲癇發作連續發生，重積狀態下，便有可能造成腦部的永久性傷害，甚至死亡。上述腦傷一般亦與引起癲癇重積狀態的原因息息相關，如中樞神經感染等。

3. 死亡：

文獻上並沒有足夠的證據能顯示癲癇患者的猝死率會高於一般民眾。但仍有些作者舉出了癲癇發作導致猝死的可能：譬如突然自行停藥引致癲癇連續發作時，容易引起心律不整或肺部栓塞而死亡。此外癲癇發作的嚴重度，同時使用多種藥物，酒精濫用，或合併智力障礙等都可能提高猝死率。¹另一方面，癲癇患者亦可能因擔心病情而又得不到足夠的諮詢，而致沮喪、甚或自殺。^{2,3}抗癲癇藥物治療是否可降低自殺率，仍待進一步研究。

癲癇性發作與癲癇症候群

癲癇患者在未發作時，外表、行為與常人並無差異；雖然腦電波檢查有可能見到異常放電。癲癇發作之臨床表現一般依癲癇源起之大腦之部位與所波及之範圍而定。若涉及運動系統，輕微者只是局部肢體抽動，較嚴重者可能全身劇烈抽搐；涉及體感覺系統時，常伴有局部之麻刺感；若涉及特殊感官系統，可能會有嗅覺、味覺、視覺或聽覺之異常；若涉及自律神經系統，則有心跳加速、瞳孔放大或口涎分泌劇增等現象；涉及邊緣系統(limbic system)之發作，則常合併有莫名之恐懼感、情緒變化，與類似咀嚼、摸索、遊走等之自動症(automatisms)。癲癇發作若僅局限於較少部份之腦組織，雖有上述之臨床症狀，但意識一般不受影響，患者能清楚描述發病之情形；若兩側大腦都受到波及，發作時意識通常朦朧、甚或完全喪失，且事後對之前之發作完全不知悉、沒有記憶。癲癇發作時常合併有明顯之發作性腦波變化(ictal EEG changes)。

臨床上，須特別注意的是：有癲癇性發作並不代表患者一定會轉變成癲癇。例如常見於小兒科之熱痙攣(febrile convulsion)，有可能只是小兒期大腦對體溫升高之一種反應，大多數患者並不再發。又例如急性期之大腦受傷或新陳代謝失調所導致之大腦功能異

常，患者也可能會有連續之癲癇性發作，但若之後不再發生，也不能稱之為癲癇。

癲癇症候群 (epileptic syndrome)指的是在眾多癲癇患者中，一群病患具有某些相似之臨床特性，諸如家族史、發病年齡、發作型態、腦波變化、或對抗癲癇藥物治療之效果與預後等。對具有這些相似臨床特性之患者來說，癲癇應該不單只是一種症狀而已，而是具有疾病之本質了。例如孩童之失神型癲癇 (childhood absence epilepsy)、青少年失神型癲癇 (adolescent absence epilepsy)、兒童合併中央及顳葉棘波之良性癲癇 (benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes) 等。另有某些患者，雖然其臨床表現頗為相似，但因致病原因及預後並不相同；換言之，其條件並不足以將其視為同一種疾病，例如嬰兒點頭型痙攣 (infantile spasm)與Lennox-Gastaut氏症候群。為了更詳細之分類，以及評估癲癇之預後，具有相似或共同臨床特性之癲癇，目前常以癲癇症候群來歸類之。

癲癇之分類

國際抗癲癇聯盟 (International League Against Epilepsy, ILAE)於1985年開會通過「癲癇與癲癇症候群之國際分類法」(international classification of epilepsies and epileptic syndromes)，並於1989、2001年做了修訂。⁴但是因為分類項目頗多，只有癲癇專業人員才能運用自如，建議一般初學者還是使用「癲癇發作之國際分類法」(international classification of epileptic seizures)為宜，它於1970年由國際抗癲癇聯盟認可，並於1981年修訂之(表1)。此分類法簡單易懂、容易記憶及應用，事實上目前仍被廣泛使用中。⁵

「癲癇發作之國際分類法」將癲癇發作依臨床現象與腦波變化分為三大類。第一類為局部型癲癇發作 (focal or partial seizure)，此類癲癇發作呈局部性之腦波異常或病灶，臨床表現為單側或局部性之症狀。局部型發作依發作時有否意識改變，可再分成單純型與複雜型。局部型發作若演進至兩側大部份大腦組織都波及時，可產生續發型之全般型癲癇發作 (secondarily generalized seizure)，常見者為兩側肢體之強直性與陣攣性抽搐及昏迷。

第二類為全身型癲癇發作 (primary generalized seizure)，此類癲癇發作時，大腦兩側同時呈現腦波異常，患者於發作開始時即喪失意識，同時出現如分類表上之各種臨床型態；但肌抽躍型發作 (myoclonic seizure)因發作時間極其短暫，可能並不伴有意識喪失；失神型癲癇發作 (absence seizures) 患者常呈短暫之意識障礙、眼神空洞、不能與外界正確溝通，通常不會有劇烈之肢體抽搐，且因發作常在幾秒之內 (5-15秒)，有時易被查覺。失張力性 (atonic seizure)可能是兩側大腦受抑制而產生之現象，患者因突然失去身體之張力而跌倒。各種癲癇發作型中，最劇烈者應為強直及陣攣型抽搐，患者於發作瞬間喪失意識、因不能維持原來之姿勢或跌倒，喉部發出氣體被擠壓經過緊縮喉部之叫聲，而後四肢強直性痙攣約15至20秒，然後強直漸鬆而代之以陣陣之陣攣約40秒。抽搐終止後，患者陷入昏迷、昏睡，或發作後迷惑 (post-ictal confusion)狀態。單獨強直型或陣攣型之癲癇發作比較溫和，只有強直性或只有陣攣性之肢體抽搐，較易發生於嬰兒或孩童，而少見於成年人之癲癇。

第三類為無法歸類之癲癇發作。落於此類之發作，常屬臨床現象描述不清楚，或檢查資料不完整之癲癇患者；或是少數癲癇發作，其症狀怪異、罕見，就連資深專業人員也難以分類之。

治療原則

1. 成功地投予藥物，可以減少發作的頻率，進而平撫患者內心的焦慮。可是藥物治療可能帶來的副作用亦需考量，所以在治療前必須和患者充分溝通，使其了解用藥之必要性及相關副作用。

2. 第一次發作一般並不需要藥物治療，尤其是發生於孩童的發作，因為它們很少再發或造成傷害；但是仍需仔細檢查及密切追蹤。相對於成人，第一次的發作伴有30-60%的再發率；而其中腦電波(Electroencephalogram)不正常者或找得到原因者(非隱因性者)的再發率可能更高。^{6,7}所以對於可能因工作需要開車者，或工作中發作可能會有危險者，即使是第一次發作，亦需考慮開始治療。

3. 絕大多數醫師會於患者的第二次發作後開始抗癲癇藥物治療。因為此時發作之復發率可高達80-90%以上。但是某些特殊良性癲癇族群，像是Benign Rolandic Epilepsy，其癲癇發作之頻率可隨患者年齡增長而漸漸減少，因此可不需積極治療。此外，單純性局部癲癇 (simple partial seizures) 或是兩次癲癇間之間隔極長 (1-2年以上)，如果不影響日常生活，也未找到確定病因者，亦可考慮不給以藥物治療。

藥物的選擇

決定開始治療後，最重要的便是如何選擇有效且副作用最少的藥物。以下幾點是2006年國際抗癲癇聯盟 (ILAE) 以實證醫學角度針對新診斷為癲癇之病人的用藥研究，文中依癲癇分類討論，可供參考：⁸

甲、成人之局部型癲癇 (Partial- or Focal-Onset Seizures in Adults):

綜合多個大型雙盲藥物試驗研究，比較了phenytoin(PHT), carbamazepine(CBZ), phenobarbital(PB), primidone(PRM)及valproic acid(VPA)對於局部型癲癇及次發性全部型癲癇 (secondarily generalized seizures)的臨床療效。雖然結果各有歧異，但一般結論認為：CBZ控制複雜性局部型癲癇 (complex partial seizures) 的療效略優於其他藥物；而對於次發性全部型癲癇，PHT和CBZ效果相去不多。此外，多種新型抗癲癇藥物像是gabapentin(GBP)、lamotrigine(LTG)、oxcarbazepine(OXC)、vigabatrin(VGB)、levetiracetam(LEV)、topiramate(TPM)、tiagabine(TGB)、pregabalin(PGB)、zonisamide(ZNS)等也已陸續於台灣正式上市，其中GBP, LTG, OXC, PB, TPM, ZNS有不錯的療效。

乙、小兒之局部型癲癇 (Partial- or Focal-Onset Seizures in children):

目前研究顯示OXC對於小兒之局部型癲癇療效優於其他藥物。有不錯療效的藥物則包括：CBZ, PB, PHT, TPM及VPA。

丙、年長者之局部型癲癇 (Partial- or Focal-Onset Seizures in elderly adults):

研究顯示GBP及LTG為首選藥物，CBZ也有療效。

丁、原發性全身型癲癇 (generalized-onset seizures):

這類癲癇中，幾乎都可以valproic acid做為首選藥物，包括像是青少年之抽躍型癲癇 (juvenile myoclonic epilepsy)，全身型僵直-陣攣性癲癇 (generalized tonic-clonic seizures)，全身型僵直-陣攣性癲癇伴隨肌抽躍或失神性發作 (generalized tonic-clonic seizures with associated myoclonus or absence)。但在臨床研究中，LTG, OXC, PB, PHT, CBZ和TPM同樣有效。

戊、小兒失神性癲癇(children with absence seizures)：

全身型失神性發作 (generalized absence) · 尤其是典型之小兒失神性癲癇 (typical childhood absence epilepsy, pyknolepsy) · 是唯一建議可考慮先用ethosuximide治療的癲癇型態 · 因為valproic acid在兒童有引起嚴重中毒性肝炎 (toxic hepatitis)的病例。在近來的臨床研究中顯示 · LTG的療效並不遜於舊型抗癲癇藥物。

根據前人的經驗 · 除了上述藥物 · benzodiazepine (nitrazepam, clobazam, clonazepam)或valproic acid對於失張性癲癇 (atonic seizures) · 非典型失神性發作 (atypical absence seizures) · Lennox-Gastaut症候群及進行性肌抽躍性發作 (progressive myoclonic seizures)都可以當是首選藥物。擁有多種癲癇型態的患者有時則需要兩種或以上之藥物配合使用；但通常治療效果難令人滿意。

此外 · 某些特殊癲癇型態亦有其特殊治療方法：嬰兒點頭型痙攣 (infantile spasms)用類固醇 · 腎上腺皮質刺激素 (corticotropin, ACTH)或nitrazepam之療效都不錯；結節性硬化症 (tuberous sclerosis)的癲癇病童亦常以嬰兒點頭型痙攣表現 · 有報告指出vigabatrin亦是另一種可以考慮的選擇藥物。

表2中列出主要癲癇型態的藥物選擇 · Level A表示統合眾多藥物試驗結果發現此藥物有充分證據支持其療效 · Level B則稍弱 · 依此類推。表3則為新型抗癲癇藥物使用建議。⁸

用藥時之注意事項

不管選擇了何種藥物 · 共同的原則是從一種藥物開始 · 由低劑量起逐漸加量。除非出現和劑量相關之副作用 · 才考慮減低劑量或加上其他藥物。

表4為選擇藥物治療時需要考慮的因素 · 此外還須注意以下事項：

1. 開始給藥前 · 要詳細向患者說明所有藥物的療效 · 按時服藥的重要性 · 及可能產生之副作用；最好給予病人書面的參考資料。
2. 用藥前先抽血確定患者之肝功能及造血功能正常 · 開始服藥後4-6星期內一定要回診 · 監測是否有副作用出現。如果發現患者有中毒的症狀 · 便應再度抽血檢查包括血中藥物濃度測定；通常不需每次門診抽血檢查。
3. 患者按時吃藥是治療過程中極為重要的一環。為了這個目的 · 除了讓患者完全明瞭其個人之治療計劃外 · 亦應提供他(她)們完整的癲癇資訊及參考資料 · 訓練患者清楚記錄每次發作的型態 · 時間 · 預感 · 誘發因素等等。臨床醫師應儘量選擇投予方式越簡單越好的藥物 · 如一天一次或二次即可 · 以期易於配合且不影響日常生活。應建議患者將藥物放在兒童不易拿到之特別的容器內 · 並把每次所需要之藥量分開 · 避免忘記服藥或用量錯誤。
4. 除了carbamazepine外之所有抗癲癇藥物 · 一旦發現少吃了一次 · 應儘快補吃一次的劑量 · 以免濃度不夠而致發作。

表5為我們常用藥物之副作用 · 可作為臨床醫師用藥時的參考。⁹

結論

癲癇是患者及家屬的夢魘 · 雖然發作極少直接危及生命 · 但仍可能對身體造成傷害 · 或在心理上留下陰影。主治醫師選擇適當 · 有效的藥物固然重要 · 更要緊的和其他醫護人員建立治療團隊 · 儘量讓患者及家屬參與並了解每一個治療的步驟 · 如此患者才能充分和醫護人員配合。唯有醫病雙方合作無間 · 治療效果才會最高 · 癲癇終將不再是人人畏懼的惡魔。

參考文獻

1. Tennis P, Thomas TB, Annegers JF, et al.: Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. *Epilepsia* 1995; 36: 29-36.
2. Barraclough BM.: The suicide rate of epilepsy. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 339-345.
3. Matthews WS, Barbas G.: Suicide and epilepsy: a review of the literature. *Psychosomatics* 1981; 22: 515-524.
4. Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.: Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndrome. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
6. Hauser WA, Anderson VE, Loewneson RB, et al.: Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med* 1982; 307: 522-528.
7. Hopkins A, Farman A, Clarke C.: The first seizure in adult life: value of clinical feature, electroencephalography, and computerized tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet* 1988; 1: 721-726.
8. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al.: ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47(7): 1094-1120.
9. Schmidt D and Schachter SC: Dose-related side effect. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1194.
10. Perucca E and Tomson T: The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011; 10: 446–56.
11. Löscher W and Schmidt D: Perampanel—new promise for refractory epilepsy? *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8: 661–662. 表1. 癲癇發作之國際分類(1981)

1. Partial (focal) seizures

(1) Simple partial seizures

- a. With motor signs
- b. With somatosensory or special sensory symptoms
- c. With autonomic symptoms or signs
- d. With psychic symptoms

(2) Complex partial seizures

- a. Simple partial onset followed by impairment of consciousness
- b. With impairment of consciousness at onset

(3) Partial seizures evolving to secondary generalized seizures

- a. Simple partial seizures evolving to generalized seizures
- b. Complex partial seizures evolving to generalized seizures
- c. Simple partial seizures evolving to complex partial seizures evolving to generalized seizures

2. Generalized seizures(convulsive or non-convulsive)

- (1)Absence seizures
 - a. Typical absences
 - b. Atypical absences
- (2)Myoclonic seizures
- (3)Clonic seizures
- (4)Tonic seizures
- (5)Tonic-clonic seizures
- (6)Atonic seizures(astatic seizures)

3. Unclassified epileptic seizures

表2 藥物使用建議一覽表 (依實証結論排列)

BECTS : 兒童合併中央及顳葉棘波之良性癲癇 **JME** : 青少年性肌抽躍癲癇

表3 新一代抗癲癇藥物使用建議

*未獲美國食品藥物管理局之許可

GBP: 鎮頑癲 ; **GTC**: 全身僵直陣孿性癲癇 ; **LEV**: 優閒 ; **LTG**: 樂命達 ;

OXC: 除癲達 ; **TGB**: 概別癲 ; **TPM**: 妥泰 ; **ZNS**: zonisamide

表4 影響抗癲癇藥物選擇因素

表5 抗癲癇用藥副作用總覽

a: 劑量相關副作用

b: 與劑量之相關性尚未被證實

(+) 臨床有效劑量會輕微增加其風險；+ 風險較高；++ 風險最高

CBZ: Carbamazepine ; CLB: 服利寧 ; FBM: felbamate ; GBP: 鎮頑癲 ; LEV: 優閒 ;

LTG: 樂命達 ; OXC: 除癲達 ; PGB: pregabalin ;

PHB: phenobarbital ; PHT: phenytoin ; TGB: 概別顛 ; TPM: 妥泰 ; VPA: valproate

sodium ; VGB: 赦癲易 ; ZNS: zonisamide