

認識癲癇

癲癇是一常見的神經科疾病,僅次於腦中風,頭痛以及失智症,根據統計大約每 1000 人就有 7 個人有癲癇這個疾病。

癲癇是因為腦部異常放電所造成的,就像好像是電腦當機一樣,因此醫師會安排腦電圖檢查,在病人的頭皮貼上電線,偵測腦部的電生理活動,病人在癲癇發作時,會有意識喪失,全身僵硬,眼睛上吊,手腳抽搐等症狀稱為[大發作],另外有些病人沒有大發作或是同時合併有其他形式的發作,例如像作夢一樣或是失神的發作[小發作],或只是只有[預兆發作],例如像肚子有一股氣上升感,似曾相識感,頭暈或是奇怪的感覺,另外還有很多較少見的預兆發作,例如像視覺或聽幻覺。

詳細觀察發作的情形,特別是發作前的預兆,或是請家人朋友仔細觀察描述發作過程(意識喪失後)的症狀是很重要的,另外也可以用手機或是數位相機將發作的情形錄下來,提供給醫師診斷以及治療的參考。

癲癇的病因有很多,包括腦中風,腦外傷,腦部感染或是腦部腫瘤,都是較容易診斷的原因,另外先天性腦部發育異常需要較高解析度的腦部磁振造影檢查才較容易診斷,但事實上超過一半以上的癲癇病患其病因仍未明,現在研究顯示基因和自體免疫可能在這些病人扮演一定的角色

癲癇的治療以藥物為主,一般來說,超過 60%的病人對靠癲癇藥物治療反應良好,可以控制到不發作或是很少發作,但是其他 35%的病人,可能需要超過兩種以上的藥物治療仍無法達到很好的控制。

對藥物反應不佳病人,我們可以考慮非藥物性的治療,例如像顳葉切除術,病灶切除術,深部腦電極刺激術,迷走神經刺激術,胼胝體切除術,生酮飲食等治療,這些治療並非每個病人都適用,必須要經癲癇專家評估並安排進一步術前的檢查後,再和神經外科醫師及癲癇手術治療團隊討論之後,才能決定是否合適接受這類治療。

另外,這幾年新的抗癲癇藥物也不斷地被研發出來,我們的經驗現在知道,有一小部分的病人可以被新的抗癲癇藥物控制下來。

原則上,如果服藥抗癲癇藥物達到兩年沒有發作,可以和醫師討論停藥,請切勿自行停藥,有些病人是不能停藥的,另外即使之前癲癇控制良好,停藥後復發的機會大約還有 25-30%,因此停藥是需要在醫師的監督之下進行的,而且即使只是一次癲癇發作都有可能對工作或生活會有嚴重的後遺症,因此有些病人寧可選擇長期服用藥物而不要有任何發作。

以上簡短的介紹,希望提供您對癲癇的診斷及治療的初步了解及參考,如果您或您的親友有癲癇的問題,請就近找對癲癇有專長的神經科醫師討論

高雄長庚神經內科系腦功能暨癲癇科 主任 蔡孟翰醫師

癲癇病患看診須知

看門診之前沒有做好事先的準備，在門診會浪費很多的時間與精神，造成事倍功半的效果，甚而影響診斷的準確度、治療的效果與藥物副作用的發生。所以如果癲癇病友和家屬能事先作準備，到門診之後，就能提供較為有用且明確的資料給醫師，協助正確的診斷與選擇適當的檢查及治療。因此建議癲癇患者與其家屬在事先能做好看病的準備：

一、提供問題（病症）完整的資料。

對第一次看診(初診)的人更為重要，資料應該包括：

1. 病症(發作)的始末。

病症開始時病人是否有「預兆」，發作前是否有任何異常感覺，然後又發生哪些症狀，病人自己知道否，有沒有意識喪失，若有意識喪失，則要詢問目擊者或週遭的人（家屬、同事、朋友、同學、老師）來補充提供〈症狀〉的說明，包括是否有失神、發呆、不自主動作、昏倒、抽搐、發紺、眼睛偏向一側、流口水、尿失禁等；全部發作時間多久(幾分鐘?)；昏倒抽搐後，是否有任何異樣，如精神混淆不清、亢奮、躁動、昏睡、不自主動作、頭痛、嘔吐等。

2. 身體狀況與誘發因素。病症發生時，是否身體有合併任何不適，如發燒、感冒、熬夜、酗酒、嗑藥或有服用其他藥物、經期。

3. 過去病史。包括生產順利否、發高燒、熱性痙攣、腦炎、腦膜炎、頭部外傷、神經系疾病、全身性疾病等。

4. 第一次發作的年齡。

5. 家族性疾病。如癲癇、神經系疾病或全身性疾病。

6. 過去診療狀況。包括各項檢查結果、服用藥物種類、治療效果。

由於癲癇發作時常合併「意識障礙」，所以病人往往不知道自己是否有發作，更不知道發作的狀況，因此門診時，請看過發作的家屬、朋友陪伴，有助於更清楚的瞭解病情。

二、門診追蹤〈複診病人〉注意事項

1. 症狀狀況或變化。應紀錄下發作次數、注意每次發作過程、是否有減少或增加、發作情形改變、新問題發生。

2. 服藥狀況。是否有規律服藥、任何不適(副作用如頭暈、走路不穩、視力模糊、噁心、嘔吐等)、過敏體質(如吃了有些食物後起紅疹、癢)等現象都要記錄並向醫師說明。

3. 應紀錄 (a.) 所服用過的藥物藥名與其效果； (b.) 血中藥物濃度； (c.) 各項檢查之日期與結果； (d.) 治療醫院與醫師； (e.) 特殊狀況，如病情惡化因素。

癇發作急救須知

癇發作的類別有許多種，有的常見，有的較不常見。儘可能詳細描述病人發作的症狀是很重要的，醫師根據它寫成病歷、安排檢查、開出抗癇藥物，並且針對病人各人特殊的體質及生活狀況提供合適的建議。

多種癇發作之中，最常見的有「全身型僵直陣攣性發作」（即「癇癇大發作」）、「局部性認知型癇發作」，以及「失神性發作」（即「癇癇小發作」）。上述癇發作時，病人常會有一段時間的意識模糊；甚至是完全喪失意識。適當的措施，對於病人的保護大有助益。

癇癇一旦開始發作，常無法阻止，最好讓它自己結束。此時給病人吃藥，不但不能有所幫助，甚至造成傷害。協助病人最重要的理由，就是要防止病人受傷。如果病人正因「癇癇大發作」而大聲嘶喊著，也不必擔心，病人並非因為痛苦而喊叫，那是因為肺部空氣急促呼出的緣故。

無論如何，請保持鎮定，因為癇發作常是短暫性、可恢復性的。一般而言，不必採取特別的醫療措施。但是，假若病人的癇發作一次接著一次，意識一直無法恢復，癇癇大發作的時間，持續超過五到十分鐘，或發作中有受傷、在水中癇發作、正處於懷孕中或本身有糖尿病，及發作後病患有呼吸困難或胸痛，就要趕快把病人送到醫院治療；最好是找有專屬癇癇門診、設備、及醫護專家的醫院來照顧癇癇病人。

<局部性認知型癇發作>

發作時的表現

- è 意識模糊不清、對周遭外界的反應遲緩。
- è 漫無意識的「自發性動作」（包括類似咂嘴、咀嚼、搓手、拉扯衣服或踱步等動作）。
- è 前後持續一至五分鐘，再逐漸恢復神智。

發作時的處置

- è 輕柔的協助，以避免病人受傷（跌倒或燙傷）。
- è 千萬不要試圖去阻擋或壓制病人，因為病人可能掙扎反抗。
- è 讓發作順其自然的過去。
- è 不要給予病人水、藥物或任何食物，直到確認病人完全恢復神智為止。
- è 哄騙病人遠離任何危險源（窗戶、爐火邊）。
- è 請一直陪伴病人，直到發作結束為止。讓病人休息、睡眠，直到完全恢復。

註：局部性認知型癇發作偶而會續發成全身型僵直陣攣性發作（大發作）。

<失神性發作（小發作）>

發作時的表現

- è 常見於六到十四歲的兒童。

è 發作通常非常短暫，轉瞬即逝（約 3 至 15 秒）。

è 因意識喪失為時僅數秒鐘，往往誤以為病人不專心或做白日夢。

è 病人通常不會仆跌倒地，但可能木然呆視、眨眼或臉部扭曲、咀嚼、吞嚥等。

發作時的處置

不需要任何急救措施，只要保護病人避免受傷即可。

<全身型僵直陣攣性癲癇發作時的處置>

è 避免病人受傷

病人即將仆跌之時，隨手拿件柔軟物品，協助病人側臥躺下。移動對方身體時，記得不要拉手臂，要推動軀體，免得肩關節脫臼。眼鏡要取下來，鬆開緊貼的衣物，鬆開病人的領帶，取下眼鏡，拿軟東西枕在頭下，把傢俱或其他擺設移開。如果可能的話，癲癇剛開始發作之時（只有剛發作時才行），卸下病人的假牙。

è 勿強壓病人

強壓病人，可能會傷及病人，造成肌肉拉傷或骨折。

è 守護病人

不要為了找人幫忙，而離開病人，病人意識恢復之際，發現有人在身邊，心理上會安定得多。

è 絕對不可以強塞任何東西進入病人嘴巴

若病人牙關緊閉，強迫撬開病人牙齒或塞入硬物的動作，所造成的損傷，可能遠大過於癲癇本身所引起的傷害。

è 協助病人呼吸

發作結束後，假如病人仰臥著，可以順勢把病人推成側臥，因為舌頭先前可能落向喉頭，堵住了呼吸通道。側臥姿勢也方便讓蓄積的口水從口腔內向外流。若有嘔吐，應試圖清理病人口腔以免吸入造成窒息。癲癇發作過後，呼吸通常會自然恢復。

è 癲癇發作時，或剛發作完畢，勿讓病人吞食任何流質，這可能使病人哽住或噎到。發作過後，若仍處於意識混亂的狀態，勿急忙要求病人站立或行走。

如何照顧癲癇病患:學校篇

高雄長庚醫院神經內科系癲癇科 科主任 蔡孟翰 醫師

在學校照顧癲癇病患在一般沒有發作的時候和其他學生並沒有什麼太大的不同,除非家長或醫師有特別提醒要注意的事項,大部分的癲癇病患來說是不喜歡因為這個疾病而被特別對待的,這樣有助於培養他們的自信心和獨立生活的能力

當然在照顧癲癇病患需要特別提高警覺,特別是他有癲癇發作的時候,可以適當的提供發作時的緊急協助(請參考癲癇發作急救須知)

如果病患已經有在看醫師或服用抗癲癇藥物,老師或照顧者可以跟家長要一份用藥明細,有助於鼓勵並且確認病患按時服用藥物,這樣可以減少因為忘記服用藥物引起的癲癇發作

另外可以詢問家長要注意的事項,癲癇病患可能有些特別的誘因,例如發燒,過熱的天氣,情緒起伏太大或是特定的聲音,食物等等,可以盡量避免,病患在接近水域或是高處也要特別小心,如果發作可能會因此受傷害

此外睡眠很重要,睡眠不足常常是癲癇發作的原因之一,因此如果住校學生或是有午睡習慣的病患,一定要協助他維持規則的日常作息時間

可以跟父母了解病患的發作情形,發作前中後會有什麼現象,大概多久,有沒有什麼要注意的事項,如果病患發作時可以參考,比較不會手忙腳亂,可以跟家長討論何時應該通知家長,何時應該送醫院急診

學校霸凌常常是癲癇學童會面臨的一個問題,有些同學可能會模仿病患發作的樣子取笑,或是使用汙名化的字句來描述這個疾病,或是擔心會傳染等不正確的資訊而排斥或疏離,老師可以藉由協助更多同學或家長正確的了解這個疾病有助於改善這些情形

最後,身為一個教育者或照顧者,協助病患尋求正確的醫療也是很重要的,適時的建議病患及家屬尋求專業的醫療(例如:癲癇專科醫師,癲癇手術團隊的醫院),避免尋求無效的民俗治療或是未經證實的另類醫療,可能都可以協助病患獲得最好的照顧和治療,減少癲癇發作

醫師 為什麼你還要增加我的抗癲癇藥？

高雄長庚神經內科 蔡孟翰醫師

每次當在門診病人不太情願的問我這句話時 我常常心裡有個聲音：“其實我也不願意啊！”

每當我在門診需要增加癲癇藥物的時候 其實往往是因為病人回診報告最近又有發作了 如果病人可以使用現有藥物控制而不發作 其實沒有醫師會想要一直增加劑量或藥物的 但是如果確認現有藥物已經達到治療劑量 而病患也有準時服藥 但是癲癇卻還在發作 那醫師可能就必須進一步想辦法來將癲癇控制下來

增加藥物劑量或是加上另一種抗癲癇藥物是其中一種方法

首先 我們要談談治療的目標是什麼？對病人來說最好是“永遠都不會發作也不需要吃藥” 但是實際情況這種機會是很小的（不是不可能 但是不常見）因此對絕大部份的病人來說 最務實的目標是：“使用藥物控制到癲癇不發作” 大約每三個病人中就有兩個可以達到這個目標 可能是使用一種、兩種甚至是三種以上抗癲癇藥物合併使用

另外 有約三分之一的病人是無法用多種抗癲癇藥物控制下來的 我們稱之為“頑固型癲癇” 這部分病人比較難處理 需要詳細的檢查 還有耐心來尋找治療方法 生活調適甚至需要考慮開刀

那是不是每個病人都要控制到完全沒有發作？可以當然是最好 但其實也不竟然 有些病人只剩下輕微的預兆或是很小的發作 不至於影響生活 但是每次增加藥物 就整天昏昏欲睡或是副作用很嚴重 只好維持在現有的藥物量 曾經有位病人這樣跟我說過：“蔡醫師 我覺得這樣就好 加藥我的生活品質反而更糟 我沒辦法工作思考 反正我也沒在開車 這樣的小發作很短 我同事家人都知道怎麼幫我 我也可以處理的來” 以上可知 每個病人對於治療的目標和需求會因為個人的生活、家庭以及工作狀況有很大的不同，這也是可以跟醫師討論的

回到藥物調整 那醫師為何要增加藥量或是另一種癲癇藥呢？

我們可以把癲癇想像成台灣夏季常常有的颱風或是暴風雨 每當腦內的暴風雨來襲 河川的水位就會上漲 當水位超過了河堤就會潰堤 於是洪水氾濫 癲癇就發作了 而抗癲癇藥物就好像我們施作水利工程把河堤加高 這樣當洪水來臨時就可以安然度過 不至於發作

然而每條河川的地勢、河道、雨量都不一樣 因此五公尺的河堤在平地有用 到了低窪地區可能就要加高到十公尺 所以同一個藥物同一個劑量對另一個病人有效 不見得對你有用 這也是為什麼我不太建議病友在網路上針對個別藥物討論 參考可以 但是不要過度依賴 也許你現在的藥物就已經很適合你 別人的藥不見得就比較好

那醫師要如何決定是否加藥呢？其實每種藥物上市前都有經過人體臨床實驗 有建議的治療劑量範圍（例如：200-800mg/天）因此如果當你還在發作 也沒有發生藥物副作用 那醫師可能會考慮增加劑量來幫忙你的癲癇控制 但是這樣做也有可能增加產生藥物副作用的機會（很多藥物的副作用是跟藥物劑量呈正相關 也就是說劑量越高副作用越大）醫師不是不知道 只是這是權衡癲癇繼續發作的風險和藥物副作用之間的困難決定 需要你跟醫師一起配合去尋找那個平衡點 癲癇繼續發作可能會有許多問題（受傷、意外、車禍、駕照、工作不保、人際關係、婚姻...等等 病友生活論壇上有很多討論 以後有機會可以再個別討論）所以如果加藥副作用的不舒服比起繼續發作的風險來得小 那加藥其實是合理的做法

另外一個方法是換藥或是加上另一種抗癲癇藥物，因為不同的抗癲癇藥物作用的位置不同，就好像河道轉彎處可能比較容易潰堤，所以額外加厚或加高可能可以減少氾濫的機會，因此當一種藥沒有效的時候，醫師會考慮加另一種藥，看看可不可以發揮

1+1>2 的效果

所以醫師何時會加藥？有下列幾個時機：1.規則服藥但是一直都還有癲癇發作, 2.雖然沒有發作 但是腦波還常常有放電（水位常常達到警戒線）3.剛加上一種藥 還沒有達到治療劑量（100mg/天,但是研究建議最少 200mg/天）

但是第三點要看病人的情形 有些人的癲癇是相對輕症,還沒到建議治療劑量就不發作好幾年,那也沒有需要增加劑量的必要,只是對一個新病人觀察時間還不夠,很難說幾個月不發作就沒事,醫師一般會增加到最低建議劑量,再觀察後續是否有需要進一步調整

那是否有必要固定抽血用藥物濃度調整呢？其實現在很多新的藥物根本沒有辦法測血中濃度,也沒有辦法常常抽,另外,其實血中濃度也是僅供參考,就如同剛剛提到的,有些病人使用不到最低建議劑量的抗癲癇藥物五年了都沒有發作,抽血一定濃度不夠,但是有需要增加劑量嗎？就好像有條河川雨季也從來沒有氾濫過 還要大動工程增高河堤五公尺嗎？應該不需要吧！

而有些病人即使使用最大劑量的藥物,還是在發作,可能真的因為體質代謝藥物比較快,這時候抽血就可以幫忙,是否可以再增加一點劑量而不是直接加上其他種藥物由以上的討論 大家可以發現其實抗癲癇藥物的調整是有點複雜的 因此要如何協助醫師幫自己調整藥物呢？我大略整理一些要領：

1. 記錄並整理好發作頻率及狀況,
2. 注意用藥狀況,是否有因漏藥而產生發作或是有副作用產生
3. 是否有因睡眠不足,生活壓力等誘發或外在因素導致發作

如果是因為上面因素,或許不急著加藥而是嘗試調整生活習慣,請記得身體是自己的 醫師的專業是協助你控制癲癇 找回正常生活的機會 但沒有你的配合及協助提供資訊 醫師也是無用武之地的喔！

醫師我要吃多久的藥？我可以停藥嗎？

高雄長庚神經內科部 蔡孟翰 醫師

這是一個很常在網路上或是診間被詢問的問題 但是實際上很難回答的問題

簡單的答案是：“因人而異” 沒有一個標準答案可以適用於每一個病人

要回答這個問題 首先要了解癲癇症是什麼？簡單的解釋就是“腦部容易異常放電而產生的現象” 那腦部放電的原因可能是看得到的受傷 腦瘤 血管畸形 發育異常等等原因 或是 結構上正常的大腦 也就是就是比較容易放電的大腦 其中可能有些是基因突變造成的

不管上述的病因為何 很重要的事實是我們頭頂上這顆大腦並沒有因為吃了幾年藥就換了一顆新的 而現有的抗癲癇藥物的作用是抑制不正常的放電 並沒有任何一種可以改變大腦會容易放電的體質 因此即使吃藥後幾年不發作 也不能表示停藥後就絕對不會再發作 所以決定是否停藥需要很謹慎的評估 而且需要是在理解復發的風險之後所做的決定

那是不是一但吃藥後就要吃一輩子呢？當然也不完全是這樣 有些病人 特別是小時候或是青春期的發病 癲癇發作的原因跟大腦的發育時期有關係 過去的研究顯示這些病人有些可以在長大後 大腦發育成熟（或是老化？）後腦部的體質改變 變成比較不會放電 而有機會順利停藥而且不會再發作

因此 要決定一個病人是否可以安全的停藥 其實對專家來說都是一件不容易的事 必須要對病患的發病史有詳細的了解 配合相關的檢查結果 藥物治療的過程 以及腦波的變化等等因素綜合考慮 然後和病患一起決定最安全的做法 有些時候根本沒有機會考慮停藥（例如：還在頻繁發作或是腦波根本都一直還有放電 雖然臨床沒有發作）有些時候有機會可以嘗試停藥 但是考慮到工作 一旦發作可能有嚴重的後果（例如：失業 人際關係 意外傷害 暫停駕照 等等問題）病人可能選擇繼續使用藥物維持正常的生活

當然也有病人經過幾年良好控制後 大腦變得不容易放電 在慢慢減藥觀察期配合腦波監測 都沒有再放電 最終順利停藥 而且沒有復發

最後要再次提醒的是 停藥的決定並不是“時間”決定一切 一篇義大利的研究追蹤 330 個使用單一抗癲癇藥物就能控制癲癇不發作長達兩年的病人 結果發現選擇繼續服用藥物治療的病患竟然也有 20%在接下來五年的追蹤期間有癲癇發作,而選擇停藥的那一群病人則有高達 50%的病患在五年內有復發的情形 因此 所謂的兩年或五年不發作就可以停藥不會再發作 這句話是要小心的！

這裡要提醒的是這個研究的病患大多是成人 停藥前只使用一種抗癲癇藥 表示病情相對是比需要兩種以上抗癲癇藥物的病患來的輕 復發的機率也已經是比較小的 喔！

最近另一篇中國大陸溫州的研究提供了一些資料可以參考,研究者收集了 213 個停藥的病人,依據病史分成 2-3,3-4,4-5 年不發作,和 5 年以上不發作後停藥,和同樣條件但是繼續服藥的病人比較,結果發現繼續服藥組接下來五年繼續維持沒有發作的比率是>70%(不管之前幾年不發作),但是停藥組則是只有 40-50%能維持不發作,五年以上不發作停藥則較好是接近 65%(統計上跟沒停藥沒有差異,但是還是小於 70%),所以作者的結論是 5 年以上不發作後,停藥跟繼續服藥對於接下來再發生癲癇的機率沒有太大的影響 (注意:不管停不停藥,仍有 30-35%會再發作喔! 不是五年停藥就好了 永遠都不會發作喔!)

這個研究告訴我們的訊息是:

1. 不發作的時間越久,不管要不要停藥,未來再發作的機會越低
2. 如果你真的很討厭藥物,假設你能達到五年都不發作,研究顯示繼續吃藥或是不吃對你未來癲癇再發作的機率是沒有太大的影響,所以先停藥等到如果不幸真的又發作再來吃藥,也是合理的作法

研究學者也有統計 其實超過 **55%**長期不發作的病人會選擇繼續服藥

結語：兩年或五年 停藥或不停藥 其實都沒有絕對的對或錯 答案真的真的是因人而異 病人對疾病或藥物的看法以及生活的品質才是最重要的考慮因素!

因為我們每個人的想法狀況都“不一樣” 所以如果有停藥的需求 請跟你的醫師好好而且慢慢的討論 如果醫師覺得不建議停藥 一定有他的顧慮 沒有醫師或家人朋友喜歡強迫別人吃藥 同樣的身體是你自己的 最終的決定權在你手上 你不吃藥其實醫師也沒有什麼辦法 只是可能產生的後果 需要理性平靜的思考 自己是否願意接受 如果真的復發了也是要再吃藥的.....

參考文獻：

Specchio et al. 2002 JNNP, <https://jnnp.bmj.com/content/72/1/22>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-019-00679-3>

癲癇手術的概念

高雄長庚的神經外科醫師 莊銘榮醫師

癲癇手術的原則分類有三。一是分隔手術 (disconnection Surgery)，手術是將可能的癲癇傳導路徑給予截斷，減少癲癇腦部訊號的傳遞，減低癲癇發作的傷害與影響。這不是根治手術，通常是癲癇控制或是支持性手術。手術最常實施的是胼胝體切開術(corpus callosotomy)與軟腦膜下分隔手術 (multiple sub-pial trans-section)。二是神經調控手術，目前最常實行的術式是迷走神經刺激術 (vagus nerve stimulation)、深部刺激術 (deep brain stimulation) 以及國外較新癲癇皮質刺激術 (responsive neurostimulation)。神經調控手術通常也是癲癇控制或是支持性手術，而不是根治手術。第三是切除性手術 (resective surgery)。切除性手術是將癲癇波的發源腦皮質給予切除，有時癲癇發源波所在腦皮質可以在高解析的核磁共振中發現病灶。這病灶可能是腦瘤，海綿狀血管瘤(cavernoma)、退化性皮質(cortical dysplasia)或是成人癲癇常見的腦中顳葉硬化(mesial temporal sclerosis)。通常如果癲癇發作(通常是某幾種特定的類型)經一系列的檢查可以確認發作源來自該病灶或是病灶周圍的皮質，那這類的切除手術可以得到最棒的癲癇治療結果。試想，長年吃大把的藥而癲癇控制不佳，處於生活干擾及恐懼之中，而經過手術而得到根治，甚至不用再服用藥物，這是如此大的回饋。可惜的是如此單純的癲癇，一個簡單可以確認癲癇波發源區就是那個明顯的腦病灶的癲癇病人，數量比例並不算高。

許多的頑固型癲癇難以確認單一病灶，或是以目前影像技術無法發現病灶。許多病患並不是只有一種癲癇發作表現，現在新理論是癲癇網路概念，換言之許多人的癲癇網路很複雜，光是做單一切除或是簡單分隔難以收效。而在非病灶的癲癇手術切除，是一般的腦皮質，不是腫瘤，如何定位腦部功能區並在手術評估及實際手術中給予定位及保護，是一門很大的學問。正因為癲癇定位以及腦功能定位如此複雜，且需要在腦部影像中做整合及訊號分析，才能夠建構手術切除的安全性及有效性。

早年為了確認癲癇發作表現與同步腦波的同步性，發展出錄影腦波紀錄系統。但是隔著頭皮，腦波訊號錄影常受干擾，且空間定位多有不準確，對於深部癲癇病灶偵測誤差相當大，於是發展出侵入性電極紀錄系統。這個階段，外科醫師需要先給病患做開顱手術，並在疑似癲癇發作區域皮質附近，埋入硬腦膜下電極以及深部電極。然後病患帶者固定良好的電極線群回到監視房。這些直接插入腦皮質的電極會記錄最原始的各種腦部訊號，經過專門的訊號分析以及甚至主動性的功能性電刺激回饋，可以確認真實癲癇病灶以及周圍功能腦區的確實分布，以縮小病灶切除的範圍，提高術後癲癇治癒率與減少術後的神經功能缺損。

不過癲癇手術發展至今，即使有各種高科技技術增長臨床醫師的評估能力以及病患手術的安全性，但是癲癇手術對癲癇的完全治癒率卻仍停留在不甚理想的境地。這反映出癲癇手術當前並不是對所有癲癇病患都是萬靈丹。因此，如何選擇適合的手術病患，以及為不同的病患提出最適切的治療選擇建議，是癲癇治療團隊最核心的課題。

談癲癇基因 2017

高雄長庚醫院腦功能暨癲癇科 主任 蔡孟翰醫師

[蔡醫師，我為什麼會得癲癇?] 是我在門診常被問的一句話，有時候卻很難回答。

癲癇是一常見的神經系統(腦部)疾病，每 1000 人中就有 4-8 個人有這個疾病，大約三成的病人癲癇可以找到明確導致疾病的病變，例如像腦腫瘤，腦中風，腦外傷或是腦部先天性發育異常等等，因此醫師通常會安排腦部磁振造影檢查來找看看有沒有這些病因，而且最好是專為癲癇設計的磁振造影檢查，另外有少部分病人是因為代謝性或是自體免疫疾病所引起的，然而剩下大部分(約七成)的病人，其病因仍不清楚，這幾年醫學研究進步，我們開始知道在這些找不到病因的病人，基因可能扮演一個重要的角色。

[可是蔡醫師，我們家族並沒有其他人有癲癇呀? 這樣還是基因造成的嗎?]

沒錯，有明確的癲癇家族史，也就是說家裡有兩個以上的親戚發病，只占少部分大約 5-15% 的病人，大部分的病人都沒有家族史，但是這並不代表不是基因影響所造成的，首先我想強調"基因型癲癇"不能跟"遺傳"畫上等號喔!

隨著人類全基因體定序研究的普及後，我們已經知道每一個人身上都 25000 個基因且帶有約 50 個新的突變，這些突變並不是由我們的父母遺傳下來的，而它們發生的位置，決定我們可能會得到甚麼疾病，例如:突變發生在控制血糖的基因，就有可能得到糖尿病，發生在控制負責大腦功能的基因，就有可能得到癲癇，另外有些人可能帶有基因突變但是卻沒有發病，我們稱之為突變攜帶者(carrier)，突變攜帶者有機會將基因傳給下一代才發病，因此沒有家族史並不代表絕對不是基因造成的癲癇。

另外，基因突變也不都全一樣，有些突變效果很強，一旦具有就會發病，因此家族裡容易出現好幾個人發病的情況，有些基因突變效果較弱，要好同時累積好幾個突變才會得病，因此沒有家族史。

另外，上述有腦部結構性病變的病人，例如先天性腦部發育異常或是代謝性異常，很多也是因為基因突變所造成。

以上這些有基因突變造成的癲癇，國際抗癲癇聯盟稱之為"基因型癲癇"。

[那我們已經知道有多少種基因型癲癇?]

至今(2017)，科學家已經發現大約有超過 100 個癲癇基因，而且在未來幾年內可能會超過一千個，有家族史的癲癇以及兒童時期發病合併智能障礙的病人比較容易是因為基因造成的，目前找的到基因突變的病人占所有癲癇病人大約只有不到 5%，但是我們預期在未來的十年內，因為科技進步，我們對癲癇基因的瞭解會有大幅度的突破。

[那我可以進行基因檢測嗎?]

目前於國內外已有生技公司或是研究單位可以接受檢測癲癇基因，但是癲癇症後群和癲癇基因之間的關係相當複雜，因此並不是有癲癇就抽血檢查這麼簡單，需要對基因型癲癇熟悉的醫師根據病人的臨床症狀，檢查等結果(有時甚至要參考整個家族的發病狀態)，判斷最有可能的症候群，再比對醫學文獻報告，依此選擇要檢測的基因，才不會浪費大量的時間及金錢，基因檢測有可能結果是陰性的，這不表示不是由基因突變造成的，這與檢測的方式以及項目有關，舉個例子你想知道甲狀腺有沒有問題，可是驗的是腎上腺的功能，結果當然是正常的，這部分的正確解讀需要對基因型癲癇了解醫師來協助提供您諮詢，才不容易造成誤解，最近次世代定序技術，包括全基因定序和全外顯子定序的價格也逐漸降到一般民眾可以負擔的起的程度，因此在臨床上也開始可以用來診斷疾病，但是次世代定序技術的分析以及解讀仍須非常專業人員來執行，因此建議在檢測前與醫師詳細討論並諮詢過後再決定是否要自費檢測，包括預期的結果、非預期的發現等等，有很多問題仍不成熟還在研究階段，要更多經驗才能知道如何安全的使用於臨床上。

[基因檢測或基因研究對我有何好處或壞處?]

知道造成癲癇的基因最大的直接好處是得到一個答案，很多病人百思不得其解：為什麼我會得癲癇？甚至因而憂鬱沮喪，知道其實每個人都有約 50 個突變，只是因為其位置決定得到甚麼不同的病，或許可以比較釋然。

另外，對於計畫結婚生子的病人，知道致病的基因，提供了產前篩檢的機會 (如同其他先天性肌肉萎縮症)，不過這必須在對遺傳醫學及癲癇有充分瞭解的神經科醫師以及婦產科醫師的諮詢下進行。

最近研究開始發現正確診斷基因突變後，可以針對基因突變選擇最有效的治療方式，也就是所謂的精準醫學，影響抗癲癇藥物的選擇，避開這些基因突變無效的藥物，或使用經驗上有效的藥物，基因治療等等，雖然還在很初步的階段，也只有少部分的病人適用這種狀況，但是相信隨著醫學進步，將來對癲癇的治療會有很大的改善。

基因檢測當然也有可能有害處，例如：對家族其他成員的影響，特別是沒有發病的帶基因者，婚姻狀態，或是投保醫療保險等等。另外特別要一提的是，次世代定序有可能會發現非預期性的基因，例如：在一個 14 歲的女性癲癇病患發現帶有乳癌基因，對病人的心理及成長甚至未來婚姻可能都會帶來一些負面的影響，因此再次強調如果要進行次世代定序檢測，必須先和醫師諮詢，並決定是否要接受這些訊息。

[我是癲癇病患，我現在懷孕了，我的小孩會有癲癇嗎?]

除了少部分家族性癲癇，對大部分癲癇病人來說，其下一代得到癲癇的機會並不大，若一等親有癲癇，其得到癲癇的機會大約是正常族群的 2-4 倍，研究顯示有癲癇的婦女，下一代得癲癇的機會小於 1 比 10，也就是說每十個小孩不到一個會有癲癇；這又和病人的癲癇發作形式有關，全面性發作又高於局部發作。

基因體醫學時代，提供許多病因未明的癲癇病人一個明確答案的機會，但是也帶給病患和醫師更多的挑戰，雖然知道致病的基因可能會有一些負面的影響，但是也有很多好處，本文的目的是提供可能的基因型癲癇患者，一個機會更了解癲癇和基因之間的關係，希望因而進而享受到將醫學科技的進步的好處。

癲癇,基因體變異的種類與檢測

高雄長庚神經內科 蔡孟翰醫師

想提筆寫這篇文章已經一段時間了,一直抽不出時間,這次於前往 2017 美國人類遺傳學會的班機上,終於能靜下來把它完成,自從踏入癲癇基因這個領域,常常有病友或醫師同僚問我,那我該做什麼基因檢測才好,或是我做了檢測可是報告陰性,所以我的癲癇和基因無關嗎?

要回答這個問題要從最根本,也就是基因體變異的種類開始了解,人類的基因體是由 30 億個鹼基(也就是 ATCG 其中一個密碼)所排列組成的,然後又分成 23 對染色體,每一對上面都有超過上百萬的鹼基,因此可以想像人類基因體突變可以從最小的一個鹼基到整個染色體都出問題,可以有不同的種類,所以能檢測的方法也就大不相同

我們先從最大的染色體異常開始說起,大的染色體異常例如唐氏症,環染色體 20 或 Angelman 症候群其大小超過 500 萬個鹼基,用最傳統的染色體檢查(karyotyping)就可以發現

小一點的染色體異常,如 15q13.3 的缺失大約 150 萬個鹼基,其中包括 6 個基因都缺失,約在 1%全面性癲癇的病人身上發現,這類缺失就無法被傳統染色體檢查發現,必須用到 chromosome microarray,又可以分為兩種:SNP microarray 或是 arrayCGH,在台灣常被稱做”全基因體掃描”,要注意不要和”全基因體定序”搞混了,這兩個是截然不同的技術,chromosome microarray 是用來看小的染色體異常,對於點突變(也就是單一鹼基的突變)是沒有辦法偵測到的喔!常見和癲癇有關的染色體異常還有 15q11.2 和 16p13.11 缺失.

接下來就是次世代定序技術了,在臨床上又可以分為三種應用:全基因體定序,全外顯子定序,多基因組套,全基因體定序故名思義就是將 30 億個鹼基都定序出來,全外顯子定序則是只有將人類所有兩萬個基因的最重要的部分定序出來,這只佔所有基因體的 1%,多基因組套則是將約幾十個到幾百個跟某個疾病相關的基因定序出來,可想而知越完整的檢測方式價錢就越高,要注意的是目前次世代定序技術的分析仍在發展階段,因此有少部分基因體變異有可能仍偵測不出來,這是在應用這些新科技要注意的地方

至於到底該選擇哪一種檢測方式,其實沒有固定的答案,目前在台灣皆為自費項目,最好的方式還是和癲癇遺傳專家討論,根據臨床症狀和經濟因素做最合理的選擇

我該檢測是否有癲癇基因突變嗎？

高雄長庚神經內科 蔡孟翰

這幾年隨著科技和知識進步,基因突變造成癲癇已經被證實是重要的原因之一,很多病人在門診會問我:"那醫師 我該檢測我的癲癇是否為基因突變造成的嗎?"

這個問題其實有點難回答,首先要提的是,目前在台灣大部分的基因檢測都沒有被給付,而且不便宜,價格在 NT 數千元到數萬元不等,因此要看每個家庭的經濟狀況和病人的病況來決定,沒有標準的答案

對於某些病人,因為症狀特殊,所以臨床上高度懷疑某些基因突變,因此可以直接進行基因檢測來確定診斷;此外,經濟狀況比較好的病人,可能可以直接選擇全外顯子定序,省去一個接著一個基因檢測的時間,有點像是自費健檢的概念

所以這就產生一個問題,"現在已知的癲癇基因,可以解釋多少癲癇病人的病因呢?"

為了回答這個問題,我們做了一個研究,和馬來西亞跨國合作,收集了總共約 600 個局部癲癇病患,我們針對當時報告最常見的 21 個局部癲癇基因,設計的基因組套(Gene Panel),利用二代定序的方法一次定序完畢,結果我們發現只有約 1.85%的病人可以找到基因突變,其他大多數的病人可能不是基因造成的或是致病基因尚未被發現,我們另外發現有家族史的病人比較容易找到基因突變(~4%),我們發現最常見的局部癲癇基因包括 SCN1A, PRRT2, CHRNA4, DEPDC5, PCDH19, SLC2A1 等基因,這篇論文發表在 2018 國際醫學期刊 Frontiers in Neurology 上

這個研究的初步結果,讓我們了解到,目前科學所發現到的癲癇基因可能還只是冰山一角,超過九成五的病人,其病因不是由這 21 個基因所引起的,可能的解釋是:還有很多未知的癲癇基因尚待發現,或是癲癇需要較為複雜的環境因素配合基因因素共同引起,需要更多的研究來釐清這些問題

因此,現階段是否需要自費檢測癲癇基因呢? 我的建議是 1.如果你的癲癇症有特殊的表現,專家覺得有可能是基因型癲癇, 2.有明確癲癇家族史的病人,比較有可能找得到基因突變

至於其他的病人,我想隨著醫學的進步,會有越來越多的病人可以從基因找到一個答案

參考文獻: Tsai et al. Molecular Genetic Characterization of Patients With Focal Epilepsy Using a Customized Targeted Resequencing Gene Panel. 2018 Front Neurol

食物過敏造成的腦鈣化和癲癇症

高雄長庚神經內科 蔡孟翰醫師

小敏今年 21 歲,從小就有輕微的發展遲緩和癲癇發作的問題,長期服藥控制癲癇發作,直到最近幾個月,媽媽發現小敏的情緒控制出現問題,常常不由自主的哭泣,發呆,出現視幻覺,也忘記原本學會做的事情,因此診所的醫師建議媽媽帶小敏到大醫院求診,醫師詢問病史和檢視檢查資料發現,小敏的腦部有奇怪的鈣化點,在兩側後腦區,沿著皮質下緣像很多個迴力鏢的鈣化線條,腦波檢查也在後腦區有出現慢波的現象

回診時,醫師問了小敏媽媽一個跟腦部不相關的奇怪問題:"小敏胃腸好嗎?"

媽媽有點訝異:"醫師你怎麼知道她的胃腸不好? 小敏從小就常常拉肚子,小時候還有幾次住院,診斷是急性腸胃炎,打打點滴之後就好了"

醫師進一步詢問:"那有沒有說吃甚麼食物比較容易拉肚子呢?" 媽媽回想了一下 "好像不能吃麵包類的東西,比較容易拉肚子,她自己也不愛吃"

"Bingo" 醫師說 "那應該就是這個病了" 醫師安排小敏進一步抽血檢查抗體

幾個禮拜後結果出來 確定小敏得到的是一種罕見的食物過敏 叫做"麩質過敏引起的癲癇與腦鈣化症(Celiac disease-epilepsy-cerebral-calcification syndrome)"

在醫師的建議下 媽媽替小敏安排"無麩質飲食" 幾個禮拜後 小敏的癲癇,視幻覺,情緒以及認知功能都有明顯的改善,小敏又可以回到庇護工廠正常上班

"麩質過敏引起的癲癇與腦鈣化症"是怎麼造成的呢? 麩質(gluten),俗稱"麵筋"就是我們食用的麥(大麥,小麥,燕麥,黑麥)裡面的一種蛋白質,有少部分病人會對麩質產生過敏,因發免疫系統產生不正常的抗體,進一步引起腦部鈣化和癲癇症,麩質過敏可以引起的神經系統症狀很多,並不僅限於癲癇,還包括小腦失調和失智症等等,現在可以藉由抽血檢測病人血裡的抗體,Anti-gliadin Ab 來確診這個疾病,因為是對食物過敏所引起的,所以如果能從飲食調整,避免食用含"麩質"的食物,就能減少免疫系統異常的活化,臨床上也能看到症狀明顯的改善

至於為什麼一個簡單的"食物過敏"可以造成腦部的鈣化,目前科學家和醫師都還沒有很好的解釋,有待進一步研究來解謎

如果你有長期腹瀉而且吃到麵包或麵食類就會不舒服,或許可以跟你的醫師討論一下,有沒有可能是"麩質過敏症"喔!

大腦失火了!!我的免疫系統在攻擊我的大腦!!

高雄長庚神經內科 蔡孟翰醫師

20 歲女大生小宜 被家人帶到急診求醫 因為一次疑似癲癇發作 家屬描訴 其實在這一次發作的前幾個月 小宜的行為就怪怪的 走路不穩 動作有些不協調 最近甚至有些記憶不佳 常常忘記事情 或是講不出話來 睡眠不好 住院前一個禮拜甚至有點不明原因發燒 好像小感冒的症狀

家人以為是心情不好 還是壓力太大 也曾經帶到精神科看診 但是沒有改善

在急診 腦部檢查並沒有發現甚麼明顯的異常 腦波也沒有看到明顯的放電

但是小宜的意識越來越糟糕 變得很嗜睡 醒著的時候也是常常混亂 搞不清楚時間地點

同時醫師注意到小宜出現一些不自主的動作 常常像在做鬼臉 舌頭伸出來

於是醫師建議進行侵襲性的腰椎穿刺檢查 結果發現腦部疑似有發炎的現象

醫師同時建議自費檢查特殊的自體免疫抗體 結果發現是陽性的 確定是自體免疫腦炎

可是 小宜的症狀卻越來越糟 陷入昏迷

甚至需要用呼吸器維持呼吸 麻醉來停止抽搐和不自主運動

醫師用類固醇和各式各樣的免疫抑制劑 小宜都沒有起色

醫師同時安排了腹部電腦斷層檢查 結果發現小宜的卵巢疑似有腫瘤

因此會診了婦產科醫師將腫瘤摘除 病理報告證實是畸胎瘤

小宜的病情逐漸獲得改善 但還是沒有恢復清醒 因此最後醫療團隊決定使用新型的標靶免疫抑制劑 最後才把小宜的免疫系統控制下來 經過了幾個月的昏迷 小宜總算清醒過來

大腦失火了!!我的免疫系統在攻擊我的大腦!!

自體免疫腦炎是一種最近幾年才被越來越了解的疾病,在診斷上仍有一定的困難度,就像本文標題說的,身體正常防衛外來病菌的免疫系統莫名其妙的開始攻擊自己的大腦,因而引起了像是腦炎的症狀,有一部分的病人就像是本文的案例小宜,因為身體裡面有腫瘤誘發的免疫系統的錯亂,開始瘋狂的攻擊大腦,因此像是大腦失火了一樣,如果及時地將腫瘤移除,同時使用免疫抑制劑治療,就很像把失火的大樓瓦斯關掉,同時消防隊大量灌水才能有效的將火勢控制住

另外有一部分的病人 身體裡面並沒有腫瘤 攻擊大腦的抗體也沒有辦法被現有的檢測偵測 因此對臨床醫師在診斷及治療上有極大的挑戰

數個月後 小宜走進醫師的診間 外觀上跟同年齡愛美的女生一樣 看不出有甚麼異樣 還試探性的問醫師說 可不可以去鑽耳洞 :)

除了脖子上那一道氣切的疤 靜靜著訴說這一段路家人的辛苦煎熬 小宜自己什麼都不記得了!!

醫療用大麻的好與壞

這幾年醫療用大麻的使用在許多神經科疾病被證明有治療效果,導致越來越多病友會主動詢問相關的問題,醫療用大麻的使用有如兩面刃,確實研究顯示醫療用大對慢性疼痛,化療引起的噁心嘔吐,多發性硬化症引起的肢體筋攣(spasticity)有效果,另外對於呼吸中止症及纖維肌痛症的病患的睡眠有短期改善的效果,在癲癇方面,醫療用大麻(CBD)對兩種罕見的癲癇(爪費症候群以及雷葛氏症)最近也被證實有效果,至於其他常見的癲癇則沒有研究顯示有效或無效,目前人體試驗僅有雷葛氏症候群以及卓飛症候群病人 證實可以減少約 30-40% 跌倒性發作

有美國學者研究市面上可以取得的 CBD oil 分析 發現許多濃度和成分與標示不符的現象,CBD 雖然比較不具成癮性 但是有肝毒性 因此使用的病人要定期追蹤肝功能

但是另一方面研究證據也顯示大麻(THC)長期的使用和一些精神疾病的發生有正向關係,包括:精神分裂症,焦慮,躁鬱症以及憂鬱症,另外使用的頻率(越多)以及開始使用的年紀(越小)都和以後濫用大麻有關係

也因此,美國科學家學會(NAS)的專家建議需要更多的研究來釐清如何正確地使用大麻來治療疾病,避免治療引起的濫用以及可能產生精神疾病的問題,在等待更多的研究證據的同時,也要提醒在台灣大麻仍屬於第二級毒品,因此未經相關單位核准的使用有觸法的可能性,台灣食藥署於 2020 有發表以下公開聲明:

- 1.目前國內未核准任何含大麻二酚(CBD)成分之藥品。
- 2.如大麻二酚(CBD)成分之藥品內含四氫大麻酚(THC)成分或以大麻成熟莖及種子所製成之製品, THC 含量超過 10ug/g(10ppm)者,則屬於第二級管制藥品,依專家就現有臨床文獻所提專業評估意見,僅 Dravet syndrome 跟 Lennox-Gastaut syndromes 小兒頑固型癲癇罕病患者有使用此類大麻素製劑之需求,建議經醫師診斷評估後,得依「管制藥品管理條例」及「特定藥物專案核准製造及輸入辦法」,由區域醫院以上之教學醫院、精神科教學醫院提出申請。
- 3.衛福部最後提醒民眾,依據美國國家藥物濫用研究所(Nation Institue on Drug Abuse, NIDA)公開資料顯示,使用大麻對身體及心理會產生不良影響,例如對肺部有刺激性,導致咳嗽及痰液增加,增加肺部感染風險;造成心跳加快,增加心臟病發作的機會;孕婦及兒童使用大麻,可能影響胎兒或兒童大腦發育;長期使用大麻也可能導致反覆性嚴重噁心、嘔吐和脫水症狀。心理方面的影響除了產生幻覺、妄想及使得精神分裂症患者的症狀加重以外,還有成癮問題,不可不慎。
- 4.食藥署呼籲民眾,目前國內尚未有經查驗登記合格上市的大麻素製劑。

編後語:

想要獲得更多的訊息 可以加入臉書社團“癲癇基因研究和新知”或是 搜尋部落格“雙股螺旋與神經網路的對話”