

原 著

良性乳児けいれん (福山) の臨床的・脳波学的・遺伝学的研究

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 大澤真木子教授)

サカ ウチ マサ コ
坂 内 優 子

(受付 平成8年11月20日)

**A Clinical, Genetical and Electroencephalographical Study of
Benign Infantile Convulsions (FUKUYAMA)****Masako SAKAUCHI**

Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA)

Tokyo Women's Medical College

We evaluated 212 patients diagnosed as having benign infantile convulsions (BIC) who visited Tokyo Women's Medical College, Department of Pediatrics, between 1967 and 1992. They were grouped into three distinct clinical conditions, as follows; 116 classical BIC as described by Fukuyama (group F), 27 associated with diarrhea (group D) and 10 whose seizures were partial (group P). Another 58 appeared to belong to group F or P but their outcomes were not confirmed (group U). The age of onset was higher in group D than in group F or P. As for seizure type, the most common was generalized tonic-clonic seizure (53.8%), but there were very few in whom seizures were observed from the beginning. Seizures occurred in clusters in 50.9%. The seizure frequency tended to be higher in younger children although the mean duration of illness was only 3 months regardless of age. Interictal EEGs presented age-dependent abnormalities such as rolandic discharge in 13.6%. All EEG normalized with aging, however. The rate of BIC among siblings of BIC probands was 6.6%, which is high in comparison to the prevalence rate of convulsions other than febrile convulsions in the general population of Japan. It was suggested that BIC are transient or functional disorders associated with brain development and that the cause is at least partially genetic. BIC can thus be distinguished from other epilepsies. Knowledge of this condition will greatly facilitate relieving patients of needless anxiety.

はじめに

1963年, 福山¹⁾は, 生来健康な乳児に発症し, けいれんのみを症状とし, その罹病期間は短期で発症後にも神経学的異常をまったく残さず治癒するという特徴を持つ乳児特有の疾患の存在を初めて指摘し, これを“良性乳児けいれん (benign infantile convulsions; BIC)”と命名した。以来, 本症は本邦では広く知られ, 関連研究報告が数々なされてきた^{2)~12)}。しかし国際的には, 本症に該当する疾患の記載はほとんどなく, 1989年国際抗てんかん連盟分類用語委員会によるてんかん・てんかん

症候群および関連発作性疾患分類¹³⁾ (以下国際てんかん分類) にも全く含まれていない。1992年に至り, Vigevano ら¹⁴⁾が本症にほぼ相当する症例を benign infantile familial convulsions (or epilepsy) として報告し, 以後数編の研究論文^{15)~17)}が相次いで発表され, 注目を集めつつある。

一方, 本邦では更に研究が進み, 福山の BIC に酷似するがやや異なる特徴を有する亜型が記載された。すなわち1982年諸岡⁷⁾は, 軽症下痢に伴う良性けいれんを, 1990年 Watanabe ら¹⁸⁾は複雑部分発作 (complex partial seizures: CPS) を伴う良

性乳児てんかんとそれぞれ報告したが、両氏ともそれぞれが福山の提唱した BIC と同一のカテゴリーに含まれる疾患であることを指摘している。しかしながら、同一研究者がこれら 3 病型を同一定義、同一方法で同時に比較検討した研究はなく、これら 3 病型間の相互関係はなお不明の点が多い。

今回我々は、これまで当教室で経験した症例について臨床的、脳波学的および遺伝学的に再評価し、良性乳児けいれん（福山）が、一つの臨床概念として確立されたものであることを再確認したので、ここに報告する。

対象と方法

1. 対象

対象は、1967年1月から1992年12月までの26年間に東京女子医科大学病院小児科外来を初診した全患者79,478例を母集団とし、けいれん発作を主症状に受診した患児の中から、外来診療録および入院病歴をもとに以下に述べる選択基準を満たす212例（男児101例、女児111例）を選び出した。すなわち、選択基準としては、福山の定義¹⁾を基本として、本研究のために新たに定義した BIC の診断基準・除外基準（表1）を用いた。なお、福山の原著¹⁾では「てんかんの家族歴を認めないこと」を診断基準の1つとしたが、本研究では家族歴の項目は診断基準項目から除外した。さらに、諸岡⁷⁾の軽症下痢に伴う乳児けいれん、Watanabe ら¹⁸⁾の CPS を伴う良性乳児てんかんと比較検討するた

めに、表1の誘発因子の項に軽症下痢を伴う群（diarrhea 群、D 群）、同様に発作症状の項に明らかな部分要素を認める群（partial 群、P 群）を追加し、福山基準の BIC（Fukuyama 群、F 群）と区別した。すなわち、D 群は軽症下痢を伴う以外は F 群と同一、P 群は発作症状に明らかな部分要素が認められる以外は F 群と同一の基準に基づいている。ただし、ここで軽症下痢とは、脱水兆候は認めないかあっても軽度で、全身状態は侵されず、電解質異常を認めないものとした。これらの条件に合致したのが212例（男児101例・女児111例）である。この212例の年度別患者数は年間3～18例で、年間新患総数の0.1～0.5%を占めていた。このうち外来通院のみで診療を行った症例は151例（71.2%）、外来および1回以上の入院によって経過観察した症例は61例（28.8%）であった。全例で、全身理学および神経学的診察、発作間欠期脳波が施行された。この212例のうち、最終発作後少なくとも12カ月以上経過後の状態が prospective に診察され、良性経過を確認し得た例は154例（72.6%、男児75例・女児79例）であった。残る58例（27.4%）は最終発作後12カ月未満で経過観察が中断、または診療中止を指示され、良性経過が確認されていなかったため、予後未確認群（unconfirmed 群、U 群）として扱った。これらを F 群116例、U 群中の F 群（UF 群）36例、D 群27例、U 群中の D 群（UD 群）22例、P 群10例および D+P 群1例に分類した。

表1 良性乳児けいれんの診断基準

	診 断 基 準	除 外 診 断 基 準
発症年齢 発作症状	1 カ月以上・36 カ月以下 無熱性・左右対称性全身けいれん 発作後意識混濁の遷延なし 持続時間15分以内	1 カ月未満の新生児・37 カ月以上 明らかな部分発作・非痙攣性発作 意識消失を伴わないもの ミオクロニー発作などの瞬間的なもの 持続時間15分以上
原因疾患・誘発因子	なし	あり
神経学的既往歴	なし	あり
神経学的後遺症	なし	あり
精神運動発達	正常	遅延・退行
間欠期脳波所見 (初回発作後1年以内)	正常	てんかん性異常波・基礎波異常
発作予後 確認群 未確認群	良好(最終発作後12カ月以上観察) 最終発作後予後確認12カ月未満	5歳以降に発作反復するもの

2. 方法

経過中に熱性けいれんも伴った症例については、無熱性けいれんの発症をもって発症年齢とし、最終発作時年齢とは有熱・無熱にかかわらず最後にけいれんを起こした時点の年齢とした。入院中または外来診察中に1人以上の医師によって一部でも発作が目撃された症例は34例(22.1%)、うち発作時ビデオ脳波同時記録を施行し得たのは5例(3.3%)であった。その他は母親を主とする保護者との詳細なインタビューから推測した。発作型は、発症時の発作について1981年国際抗てんかん連盟によるてんかん発作型分類¹⁹⁾(以下国際発作型分類)により分類した。この際、目撃時に焦点性が明らかであったものは焦点性としたが、発作開始後30秒以内に目撃され、全身性左右対称性が確認された例は全般発作とした。

間欠期脳波記録は全例に行われ、最低1回、最多33回、平均8.9回記録が行われた。最終記録時は年齢2～21歳、平均7歳11カ月であった。

抗けいれん剤投与については、原則的に無投薬で経過をみる方針であったが、発作が反復したり、家族の希望があった例などは、各担当医師の自由裁量に任され、厳密な統一基準がないまま診療が行われた。

家族歴は、少なくとも第一度近親の全員について、けいれん性疾患の有無と内訳、同胞数などを聴取した。

対象症例の臨床的特徴については以下の項目を調査した。①発作型、②発症年齢、③最終発作時年齢、④発作存続期間(初発発作と最終発作との期間)、⑤発作回数(単発発作1回のみ、または発作群発のエピソード1回をみの症例を単発例、2回から4回までを反復例、5回以上を頻回例とし、各群ごとに分類した)、⑥初発発作から最終発作までの経過(特に反復例と頻回例については、発作間隔、発作総回数について調べた)、⑦発症年齢が発作回数に及ぼす影響、⑧発作回数の多少が発作存続期間に及ぼす影響、⑨脳波記録回数と脳波所見、異常所見出現時・消失時の年齢、⑩抗けいれん剤服薬の有無・服薬期間、⑪家族歴などを検討した。

なお、統計学的有意差の検定には、t検定を用いた。多群間比較の解析には分散分析を用い、多重比較の方法としてFisherのPSLDを用いた。p<0.05をもって有意と定義した。

症 例

BICの臨床特徴を明確に示す代表例4例を呈示する。

1. 症例 A

患児：初診時0歳8カ月、男児。

主訴：全般性強直間代性発作、持続約1分。

家族歴：両親に近親婚はなく、健康な同胞(姉)1人、けいれん性疾患はない。

既往歴・発達歴：在胎38週、出生体重2,870g、頭位自然分娩にて出生、仮死はない。3カ月で頸定獲得し、あやして笑うようになり、5カ月で玩具に手を出し、7カ月には坐位保持可能、人見知りをするなど発達に遅れはない。他に特記すべき既往疾患を認めない。

現病歴：生後8カ月時(1978年5月)、外出より帰宅後覚醒中であつたが、母に抱かれていた時に突然眼球上転、開口、全身を強直させ意識消失する発作が約1分間続いた。発作終了後哺乳しそのまま入眠し、覚醒時にも特に変わりなかったため自宅にて経過観察し、3日後に当科初診した。

初診時理学的・神経学的所見：体温36.2℃、外表奇形はなく、顔色良好で、胸腹部所見は正常であつた。大泉門1.5×1cm開大、平坦で項部硬直はない。四肢筋緊張低下および亢進もなく、正常肢位であつた。追視があり、瞳孔左右差はなく、対光反射は正常であつた。原始反射の異常な残存はなく、深部腱反射は正常、視性立ち直り反射およびパラシュート反射は陽性であつた。

初診時検査所見：血液一般検査、血清生化学検査(血糖・電解質を含む)、尿検査、頭蓋骨X線検査はいずれも正常で、脳波検査は覚醒・睡眠時ともに異常はない。抗けいれん剤は初診から最終受診時まで無投薬で観察した。

臨床経過：けいれん発作は発症時1回のみで、発作後6年3カ月(6歳11カ月)まで経過を追つたが発作の再発はなく、身体発育は正常であつた。普通小学校に入学し、他児に劣らず学習・運動可

能で、友人関係も良好であった。脳波検査は2歳時と6歳時に覚醒・睡眠時記録を施行したが、てんかん性棘波・基礎波異常ともになく、年齢相当の正常脳波所見であった。

2. 症例 B

患児：初診時0歳5カ月，男児。

主訴：全般性強直間代性発作の群発。

家族歴：両親に近親婚はない。同胞3人中の第1子で第3子(弟)，父，父方祖父および父方伯母と叔母各1人に乳児期無熱性けいれんの既往がある。いずれも正常発達，正常知能で，抗けいれん剤を服用したことはない。

既往歴・発達歴：在胎40週，出生体重3,050g，頭位自然分娩にて出生，仮死はない。3カ月で頸定，4カ月であやすと笑い，5カ月時には一方向に寝返り可能であった。

現病歴：生後5カ月時，起床数十分後，突然前兆もなく眼球上転し上肢屈曲，下肢伸展位で全身硬直させ，口唇チアノーゼとなる発作を数分認めた。その後機嫌良く笑い，食欲もあったため経過観察したが，以後3時間間隔で3回の発作群発を呈したため受診した。

初診時理学的・神経学的所見：体温37.2℃，全身状態は良好で，外表奇形はない。胸腹部所見は正常で，項部硬直はない。四肢筋緊張低下および亢進もなく，正常肢位であった。深部腱反射は正常で，その他異常な原始反射の残存を認めない。

初診時検査所見：血液一般検査，血清生化学検査(血糖・電解質を含む)，尿検査は正常であった。初診時脳波所見は覚醒・睡眠時ともに正常であった。津守・稲毛式乳児発達検査はDQ=109であった。

臨床経過：初診時全身状態は良好で元気があり，諸検査を施行したのち無治療で外来経過観察となったが，6日後より4日間連続で発作が1日1～3回群発し，抗けいれん剤(フェニトイン PHT 60mg+フェノバルビタール PB 30mg 合剤・分3/日)の経口投与を開始した。以後6カ月時2回，7カ月時3回，8カ月時1回の単発発作を認めたが，この間の脳波所見はいずれも正常で，身体発育，精神運動発達ともに月齢相当で成長し

た。以後発作はなく，5歳7カ月で服薬中止し，6歳3カ月までに計12回記録した間欠期脳波所見はいずれも正常で，6歳4カ月時施行の鈴木ビネー式知能検査はIQ=129であった。その後は普通小学校に元気に通い，年1回の診察に通院し，12歳時に記録した最終脳波所見も正常で，12歳5カ月で診療打ち切りとなった。

3. 症例 C

患児：D群典型例，初診時1歳3カ月，男児。

主訴：全般性強直間代性発作の群発，下痢。

家族歴：両親に近親婚はなく，健康な同胞2人，けいれん性疾患はない。

既往歴・発達歴：在胎40週，出生体重3,284g，頭位自然分娩にて出生，仮死はない。2.5カ月で頸定獲得，あやして笑い，6カ月で坐位保持可能となり，人見知りをし，処女歩行は11カ月であった。精神運動発達は正常で，1歳3カ月現在有意語が数語出現していた。その他既往疾患はない。

現病歴：1歳3カ月時(1986年12月3日)，発症3日前より下痢気味(1日数回軟便あり)であったが，全身状態は良好で自宅にて無治療で経過観察されていた。12月6日午前10時，花瓶の倒れる音がして母が気付くと，患児は腹臥位で上肢屈曲，下肢伸展位で全身硬直させ，呼名に反応がなく口唇チアノーゼを認めた。即座に救急車を要請したが，救急車が自宅に到着する以前に発作は治まり，救急車内では入眠していた。午前10時30分当科外来受診，同10時45分，再び上記と同様の発作が数分間発生したため，入院となった。

初診時理学的・神経学的所見：体温36.6℃，意識清明で，皮膚ツルゴールは良好で口唇・口腔粘膜の乾燥もなく，脱水兆候は認めなかった。腹部筋トーンスは正常で，腸雑音は全体的に亢進していた。四肢筋緊張は正常で麻痺はなく，深部腱反射も正常であった。

初診時検査所見：電解質・血糖値は正常で，尿中アセトン体(+)，便中ロタ抗原(-)，髄液細胞数5/3であった。脳波所見は覚醒・睡眠時ともに正常で，津守・稲毛式DQ=103であった。

臨床経過：入院後，午後1時40分病室内で持続時間2分40秒の上記と同様の同日3回目のけいれ

んが起こった。特に処置をせず経過を観察したが、以後けいれんはなく、抗けいれん剤は投薬せず4歳まで経過観察した。下痢に関しては入院当日3回の水様下痢を認め、絶飲食で補液のみとしたが、翌日には空腹を訴え、少量より次第に経口食事量を増やし、2日間の補液で改善した。脳波検査は初診時と1, 3, 6カ月後および4歳時の計5回記録したが、覚醒・睡眠時ともてんかん性棘波、基礎波異常を認めずいずれも正常であった。

4. 症例 D

患児：P 群典型例、初診時0歳6カ月、女児。

主訴：けいれん発作の群発。

家族歴：両親に近親婚はなく、同胞1人、けいれん性疾患はない。

既往歴・発達歴：在胎40週、出生体重3,620g、頭位自然分娩、仮死はない。3カ月で頸定、5カ月で寝返り可能となった。特記すべき既往疾患はなく、精神運動発達は正常であった。

現病歴：生後6カ月時(1986年8月30日)、朝食後機嫌良く笑っていたが、突然動作を停止し、呼

吸を止め開口し、眼球は焦点が定まらず、次第に顔面蒼白、口唇チアノーゼとなり、四肢筋緊張低下する発作を約2分認めた。近医受診時には全く平常状態に戻り、経過観察となったが、発症から2週間後に上記発作型と同様の発作を認め、9月17日当科へ紹介入院となった。

初診時理学的・神経学的所見：体温36.7℃、全身状態は良好で、あやすとよく笑い機嫌良好であった。外表奇形はなく、顔貌も正常で、胸腹部所見に異常はない。坐位保持可能、四肢筋緊張正常で麻痺を認めない。

初診時検査所見：血清電解質、血糖値正常。頭部CT、尿検査は異常ない。間欠期脳波所見は正常で、津守・稲毛式DQ=108であった。

臨床経過：入院時全身状態は良好、検査所見はいずれも正常であったので、無投薬のまま9月27日に退院した。しかし10月16日、同様発作から全般性強直発作へと二次性全般化する発作が、7時、10時30分、17時30分と各々2分以内の持続期間で群発したため当科へ再入院となった。その後3日

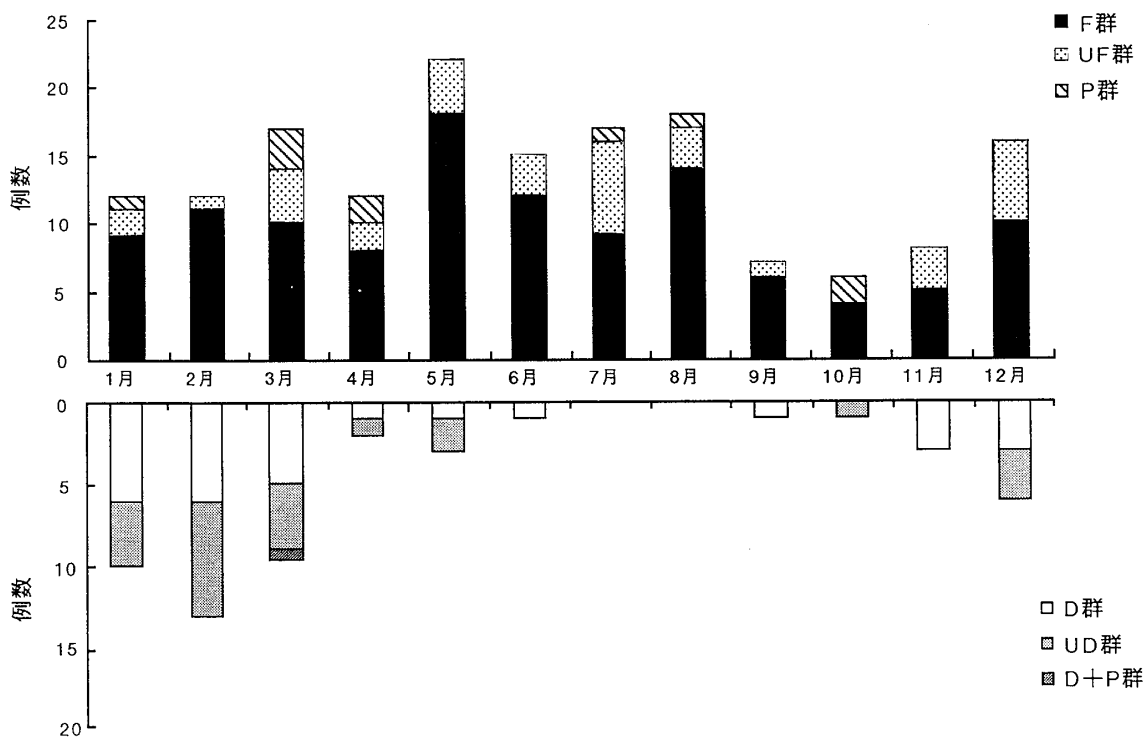


図1 発症月別患者数分布

上段 F群：Fukuyama 群，UF 群：unconfirmed F 群，P 群：partial 群，下段 D 群：diarrhea 群，UD 群：unconfirmed D 群，D+P 群：diarrhea 群+partial 群。D 群および UD 群は、発症の分布が冬季に集中していた。

続けて1日3回、3回、2回と、主に午前中の覚醒時に発作が集中して起ったが、各発作は持続時間数10秒～2分以内と短く、発作間欠期の状態はやや反応性が低下する程度で普段とほぼ変わりなく、ミルクの飲みも良好であった。入院中の検査所見はいずれも正常で、脳波異常も検出できなかったが、発作頻回のため退院後の11月8日（0歳8カ月）からカルバマゼピン（CBZ）60mg/日を内服開始した。CBZ 80mg/日分3投与で血中濃度は3.1～4.5 μ g/mlの範囲で安定し、以後発作は抑制されたため、2歳9月から3カ月間かけて漸減し、3歳0カ月で断薬した。間欠期脳波所見は6月から1年間隔で計15回定期的に検査されたが、覚醒時・睡眠時記録ともにてんかん性棘波、基礎波異常を認めず、5歳8カ月まで外来にて経過観察した。

結 果

1. 対象症例の月別発症状況（図1）

全体をみると、12月から3月にかけての冬季と、初夏に発症数が多く、4、9、10月には少ない傾向がみられた。F群およびUF群に限ってみると、

発症数の多少はあるものの症例はすべての月に分布していた。これに対し、D群、UD群およびD+P群の発症時期は、図1下段のごとく、ウイルス性下痢症の流行する冬季に集中している。すなわちD群27例中23例（85.2%）、D+UD+（D+P）群50例中43例（86%）は11～3月の冬季に発症していた。

2. 臨床的特徴

1) 発作型分類（図2）

全体を発作型でみると、全般性強直間代発作114例（53.8%）、全般性強直発作82例（38.7%）、全般性間代発作5例（2.4%）と、いわゆる大発作が201例（94.8%）であった。部分発作は、P群10例とD+P群1例を合わせ11例（7.1%）であった。このうち、二次性全般化発作7例（4.5%）、CPSで終始したものは4例（2.6%）であった。但し、発作を医師が一部でも目撃し得た34例に限って言えば、大発作34例中27例（79.4%）、CPSおよび二次性全般化発作34例中7例（20.6%）で、部分発作の割合は保護者の観察による場合178例中4例（2.2%）に比し有意に多かった（ $p<0.0001$ ）。

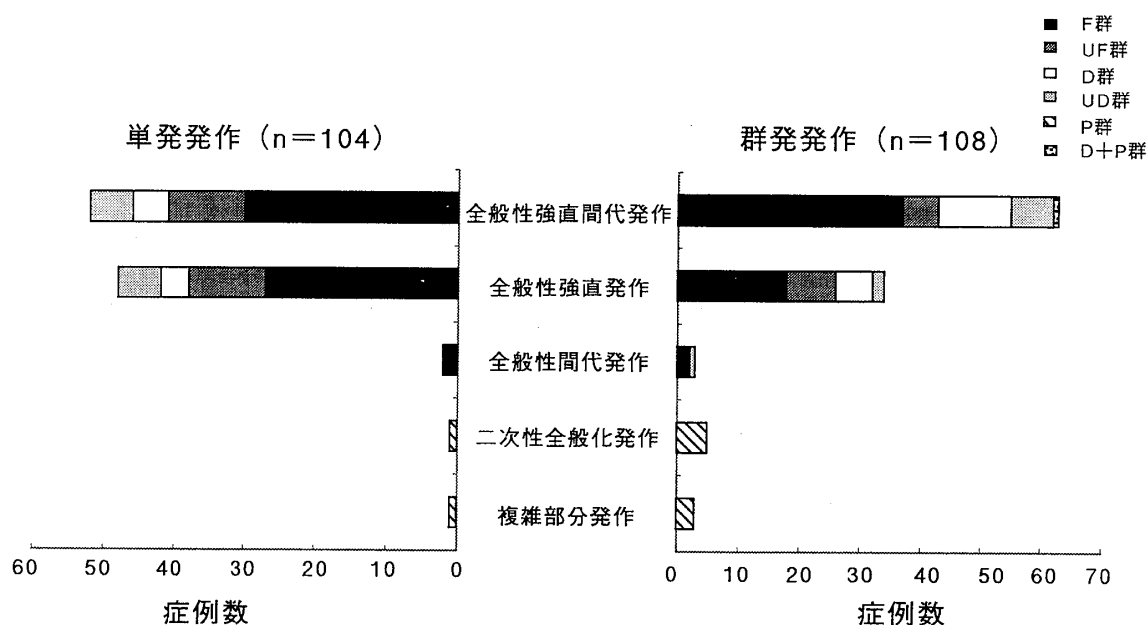


図2 発作型分類

F群：Fukuyama群，UF群：unconfirmed F群，P群：partial群，D群：diarrhea群，UD群：unconfirmed D群，D+P群：diarrhea群+partial群。

初回発作について分類したが、複雑部分発作および二次性全般化発作については、全経過中1回でも部分発作が確認された場合には複雑部分発作または二次性全般化発作とした。

次に発作が単発か群発かをみると、経過中に1回でも発作群発を経験したことの有る症例を群発例とすると、108例(50.9%)と過半数を占めた。単発例と群発例を発作型別にみると、全般性強直間代発作は単発52例(45.6%),群発62例(54.4%),全般性強直発作は単発48例(58.5%),群発34例(41.5%),全般性間代発作5例は単発2例,群発3例,二次性全般化発作7例は単発1例,群発6例,そしてCPS 4例は単発1例,群発3例であった。

表2 群発発作経験例の割合

	群 発 発 作		例(%)
	あ り	な し	
F群	57(49.1)	59(51.9)	
UF群	14(38.9)	22(61.1)	
D群	18(66.7)	9(33.3)	
UD群	10(45.5)	12(54.5)	
P群	8(80.0)	2(20.0)	
D+P群	1(100)	0	
計	108(50.9)	104(49.1)	

F群：Fukuyama群, UF群：unconfirmed F群, P群：partial群, D群：diarrhea群, UD群：unconfirmed D群, D+P群：diarrhea群+partial群。

また群発発作経験者の割合を病型群別にみると、表2のごとく、P群(部分発作群)に群発傾向を認めたが有意差はなかった。

2) 発症年齢(表3, 図3)

図3のごとく、F群の発症年齢のピークは一峰性で、74例(63.8%)が3～8カ月の6カ月間に発症していた。D群は10例(35.7%)が3～8カ月と15例(53.6%)は1～2歳と二峰性ピークを

表3 病型群別にみた発症年齢

	n	発症年齢(カ月) (平均±標準偏差)
F群	116	8.6±5.8
UF群	36	8.1±7.0
F+UF群	152	8.4±6.1
D群	27	14.6±9.0
UD群	22	16.2±7.1
D+UD群	49	15.3±8.2
P群	10	9.5±9.7
D+P群	1	18.0
全 例	212	10.1±7.4

* $p < 0.0001$, ns: not significance.

F群：Fukuyama群, UF群：unconfirmed F群, P群：partial群, D群：diarrhea群, UD群：unconfirmed D群, D+P群：diarrhea群+partial群。

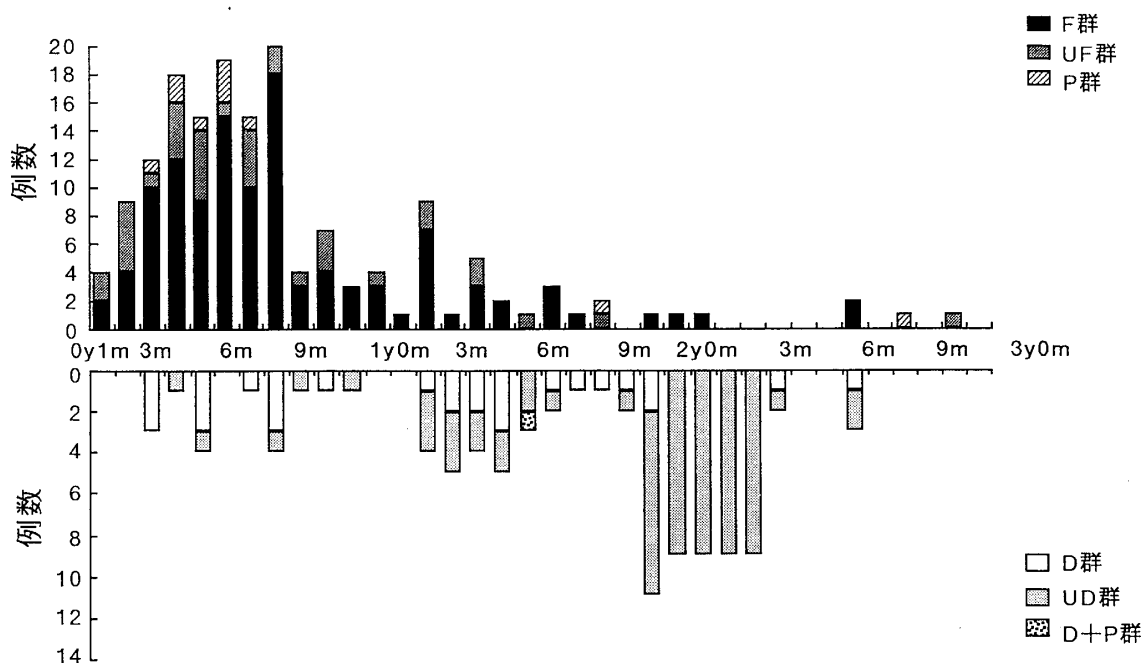


図3 発症年齢分布

上段 F群：Fukuyama群, UF群：unconfirmed F群, P群：partial群, 下段 D群：diarrhea群, UD群：unconfirmed D群, D+P群：diarrhea群+partial群。群別に発症年齢分布を見ると、D群の発症年齢はF群に比べ有意に高齢であった。

示した。P群は、6カ月が最も多く、7カ月未満発症例が8例（80％）を占めた。全症例の発症年齢平均±標準偏差（以下同様）は10.1±7.4カ月、各群ごとのそれはF群8.6±5.8カ月、UF群8.1±7.0カ月、D群14.6±9.0カ月、P群9.5±9.7カ月、UD群16.2±7.1カ月であり、D群はF群に比べ、またUD群はUF群に比べ、有意に発症年齢が高かった（ $p<0.0001$ ）。

表4 病型群別にみた最終発作時年齢

	n	最終発症時年齢(カ月) (平均±標準偏差)		
F群	116	12.1±8.7	*	ns
UF群	36	9.2±7.8		
F+UF群	152	11.5±8.5		
D群	27	19.1±9.0		ns
UD群	22	17.0±6.5		
D+UD群	49	18.7±8.2		
P群	10	11.7±8.7		
D+P群	1	18		
全例	212	13.2±9.0		

* $p<0.0001$, ns: not significance.

F群: Fukuyama群, UF群: unconfirmed F群, P群: partial群, D群: diarrhea群, UD群: unconfirmed D群, D+P群: diarrhea群+partial群.

3) 最終発作時年齢（表4，図4）

最終発作時年齢平均は13.2±9.0カ月であった。88例（57.1％）が1歳未満，134例（87.0％）が2歳未満までに最終発作を起こし，その後発作の再発を来すことはなかった。D群はF群に比し有意に最終発作時年齢が高齢であった（ $p<0.0001$ ）。

4) 発作存続期間（表5）

単発・群発の如何を問わず，全観察期間を通じてエピソードが1回のみにとどまった症例は97例と最も多く，次いで存続期間1カ月未満45例，3カ月未満27例，6カ月未満20例，1年未満8例であった。すなわち，169例（79.7％）が3カ月未満，197例（92.9％）が1年未満であった。平均存続期間は3.0±7.0カ月と極めて短期間であり，発作が2年以上継続した症例は，わずか3例のみ（最長4年9カ月）であった。このうち1例は4歳2カ月時水痘罹患の際，39.2℃の発熱に伴ったもの，他の1例は4歳11カ月時38.7℃の発熱を伴う感冒罹患時のものであった。残る1例のみが無熱性けいれんであり，2歳6カ月時に起こしていた。これら例外的な3例においても，上記最終発作後各々12年，4年半，2年2カ月の期間観察を続け，

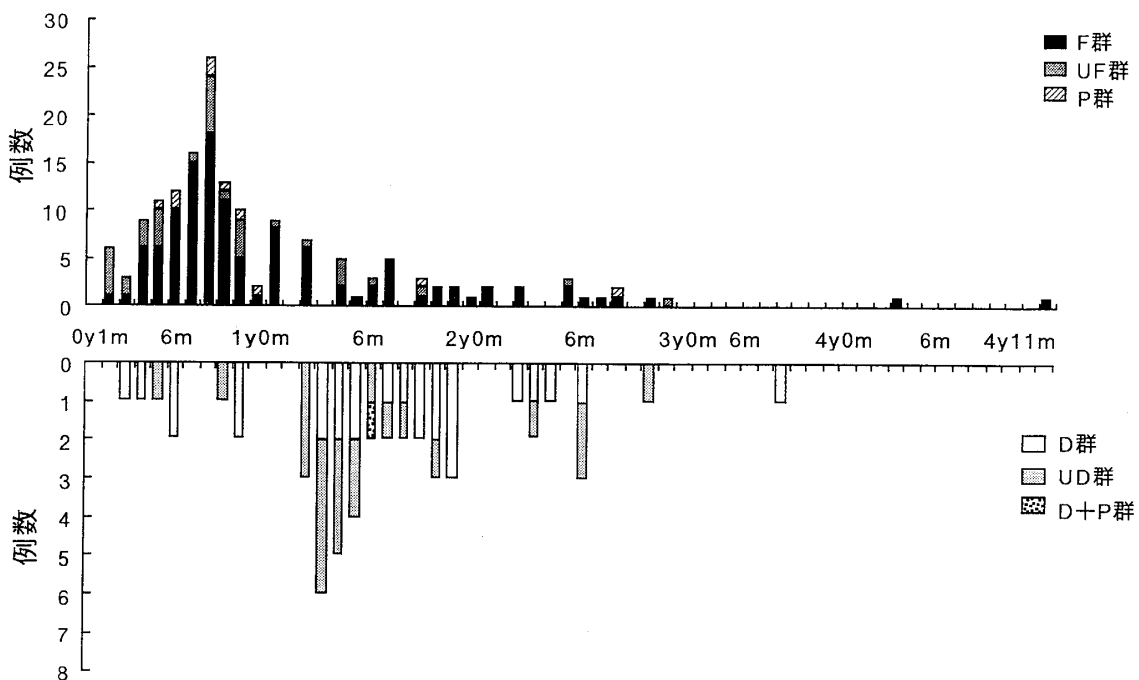


図4 最終発作時年齢分布

上段 F群: Fukuyama群, UF群: unconfirmed F群, P群: partial群, 下段 D群: diarrhea群, UD群: unconfirmed D群, D+P群: diarrhea群+partial群.

表5 発作存続期間

	F 群	D 群	P 群	D+P 群	UF 群	UD 群	小 計		計
1 回のみ	40	15	1	1	21	19	57	40	97例
1 カ月未満	27	3	4	0	9	2	34	11	45
3 カ月未満	21	2	2	0	2	0	25	2	27
6 カ月未満	14	1	3	0	2	0	18	2	20
1 年未満	5	1	0	0	1	1	6	2	8
1 年 6 カ月未満	3	2	0	0	0	0	5	0	5
2 年未満	3	3	0	0	1	0	6	1	7
2 年以上	3	0	0	0	0	0	3	0	3
計	116	27	10	1	36	22	154	58	212

F 群：Fukuyama 群，UF 群：unconfirmed F 群，P 群：partial 群，D 群：diarrhea 群，UD 群：unconfirmed D 群，D+P 群：diarrhea 群+partial 群。

発作再発がないことが確認された。また，1 エピソードのみの症例が占める割合を病型群別にみると，F 群では116例中40例(34.5%)，D 群27例中15例(55.6%)，P 群10例中1例(10%)であった。P 群の他の9例は2回または2回以上反復したが，それらも全例において6カ月以内に終息し，6カ月以上長期に亘った例は1例もなかった。一方，F 群およびD 群で発作が2回以上反復した症例では，発作存続期間6カ月以内がそれぞれF 群62例(81.6%)，D 群6例(50.0%)であった。各群ごとの平均存続期間はF 群 3.8 ± 8.2 カ月，D 群 4.5 ± 7.9 カ月およびP 群 2.2 ± 1.8 カ月に，有意差を認めなかった。

5) 発作総回数(表6，図5)

全期間を通じて個々の症例が経験した発作の総回数を，1回のみ(単発例)，2～4回反復(反復例)，5回以上反復(頻回例)の3グループに分類した。この際，短期間に複数回反復する発作群発のエピソードは，その1群全体を1回の発作として数えた。U 群を含めた全対象212例では単発例97例(45.8%)，反復例102例(48.1%)，頻回例13例(6.1%)であり，またU 群を除いた狭義の研究対象154例では，単発例57例(37.0%)，反復例85例(55.2%)，頻回例12例(7.8%)であった。病型群別にみると，各群とも反復例が最も多く[F 群116例中66例(56.9%)，D 群27例中12例(44.4%)，P 群10例中7例(70.0%)]，次に単発例が多かった。頻回例は各群とも少なく，特にD 群では1例も認めなかった。なおU 群では単発例が多く，UF

表6 発作経過別・病型分類別にみた発作総回数

分類別		発作回数	単発例 1 回	反復例 2～4 回	頻回例 5 回以上	計
発 作 経 過	単発発作のみ	49	49	50	5	104例
	群発発作のみ	48	48	13	0	61
	単発+群発発作	—	—	39	8	47
	計	97	97	102	13	212
病 型 分 類	F 群	40	40	66	10	116
	UF 群	21	21	14	1	36
	D 群	15	15	12	0	27
	UD 群	19	19	3	0	22
	P 群	1	1	7	2	10
	D+P 群	1	1	0	0	1
	計	97	97	102	13	212

F 群：Fukuyama 群，UF 群：unconfirmed F 群，P 群：partial 群，D 群：diarrhea 群，UD 群：unconfirmed D 群，D+P 群：diarrhea 群+partial 群。

群中21例(58.3%)，UD 群中19例(86.4%)が単発例であった。

(1) 発症年齢と発作回数(図6)

発症年齢が低い症例で反復・頻回例が多かった。単発例の平均発症年齢は 14.0 ± 8.4 カ月に，反復・頻回例の 7.2 ± 4.8 カ月に比し，有意に高齢であった($p < 0.0001$)。

(2) 発作存続期間と発作回数

反復例の平均発作存続期間は 6.1 ± 9.6 カ月に，頻回例のそれは 4.0 ± 5.3 カ月に，両者間に有意差はなかった($p = 0.455$)。

6) 臨床経過

初回発作と第2回発作の期間を発作第1間隔，

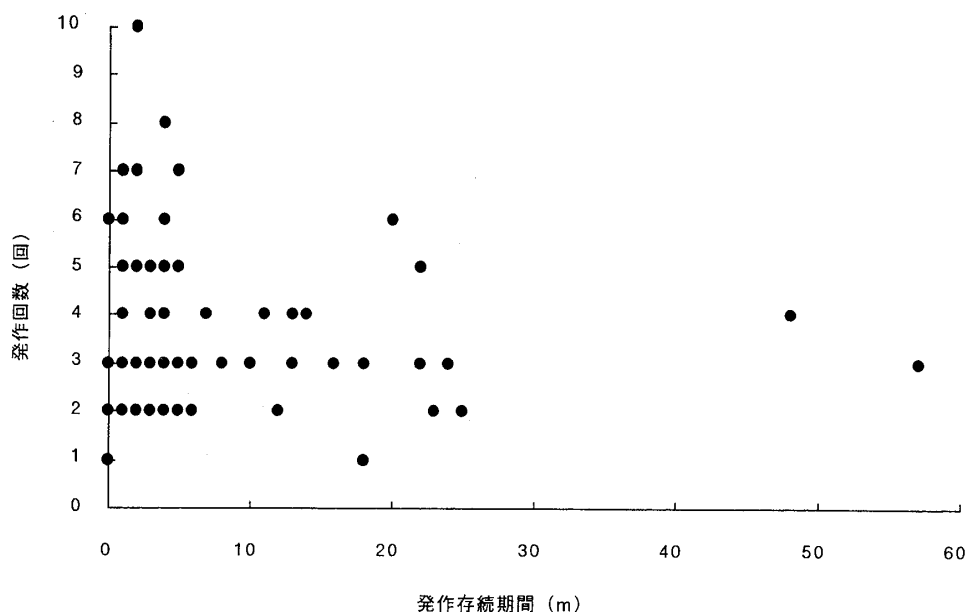


図5 発作総回数と発作存続期間

発作予後の追跡が充分でないU群58例は除外した。発作回数と発作存続期間の間には有意な相関はなかった。相関係数0.218, 有意水準5%。

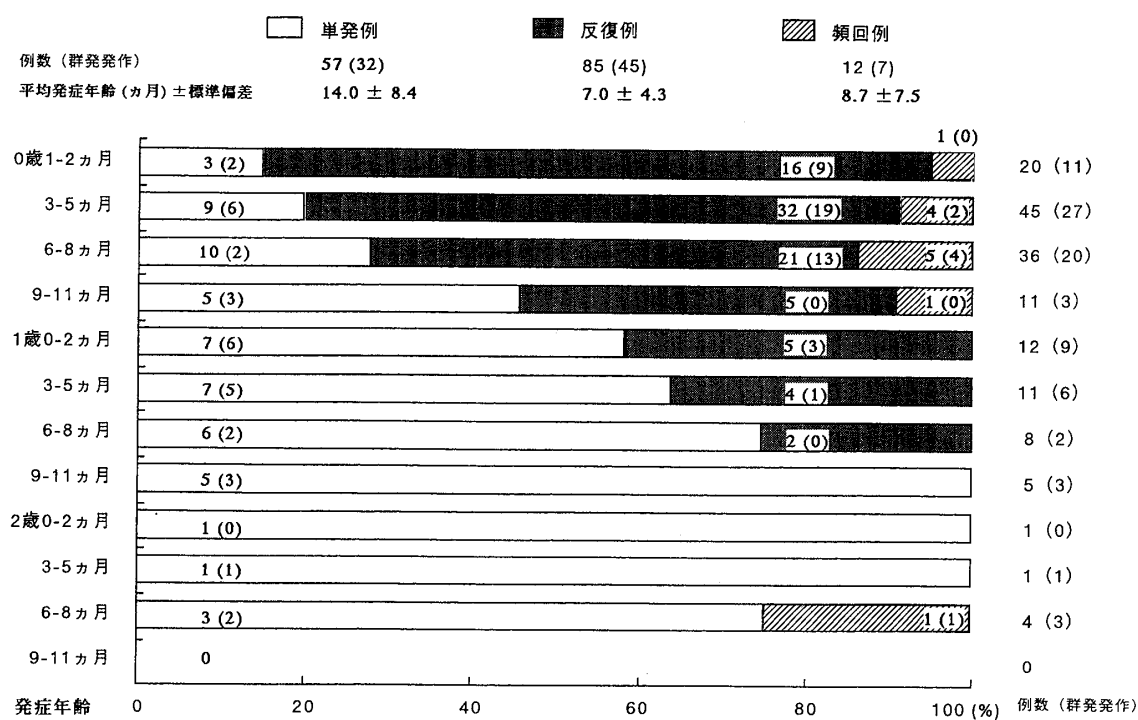


図6 発症年齢と発作回数

発作予後の追跡が充分でないU群58例は除外した。発症年齢が小さいほど、発作回数が多い傾向が見られた。

第2回発作と第3回発作の間を発作第2間隔、以下同様に第3, 第4などの間隔を求め、主として第2間隔,あるいはその後の間隔が第1間隔に比

べ50%以上短縮したものを短縮, 50%以上延長したものを延長, 50%未満の変動であったものを等間隔, 発作間隔が様々であったものを不定と定義

した。一方、単発発作で発症後経過中に1回でも群発発作を経験したことのある例を単発→群発、群発発作で発症後は単発発作が続いた例を群発→単発、両者が混在して起こった例を単発と群発と定義した。発作が3回以上反復した67例について発作の起こり方と発作間隔の変動をみると、単発発作のみが反復した場合、短縮8例(24.2%)、延長11例(33.3%)であったのに対し、群発発作のみが反復した4例では短縮3例、不定1例で、延長例はなかった。

7) 間欠期脳波所見 (表7, 図7)

初回脳波検査 (初回発作後最長1年以内に施行

された脳波記録に限る) は、診断基準にあるように、全例において正常所見を示した。その後の経過観察中に反復施行した追跡脳波検査において、てんかん性異常波が検出された症例は21例(9.9%)であった。発作経過との関係を見ると、単発例57例中3例(5.2%)、反復例85例中15例(17.6%)、頻回例12例中3例(25.0%)であった。各病型群間で脳波異常検出率に有意差はなかった。異常所見の内訳は、全般性棘徐波複合8例、中心側頭葉棘波(いわゆるローランド棘波)6例、その他の局所性棘波5例、焦点が記録の度に変化する移動性棘波2例であった。いずれも異常所見

表7 間欠期脳波所見と内訳

	F 群	D 群	P 群	D+P 群	UF 群	UD 群	計
異常なし	102(87.9)	22(81.5)	8(80.0)	1(100)	36(100)	22(100)	191(90.1) 例(%)
異常あり	14(12.1)	5(18.5)	2(20.0)	0(0)	0(0)	0(0)	21(9.9)
全般性棘波・棘徐波複合	5	2	1	0	0	0	8
ローランド棘波	5	1	0	0	0	0	6
局所性棘波	2	2	1	0	0	0	5
移動性棘波	2	0	0	0	0	0	2
計	116	27	10	1	36	22	212

F 群: Fukuyama 群, UF 群: unconfirmed F 群, P 群: partial 群, D 群: diarrhea 群, UD 群: unconfirmed D 群, D+P 群: diarrhea 群+partial 群。

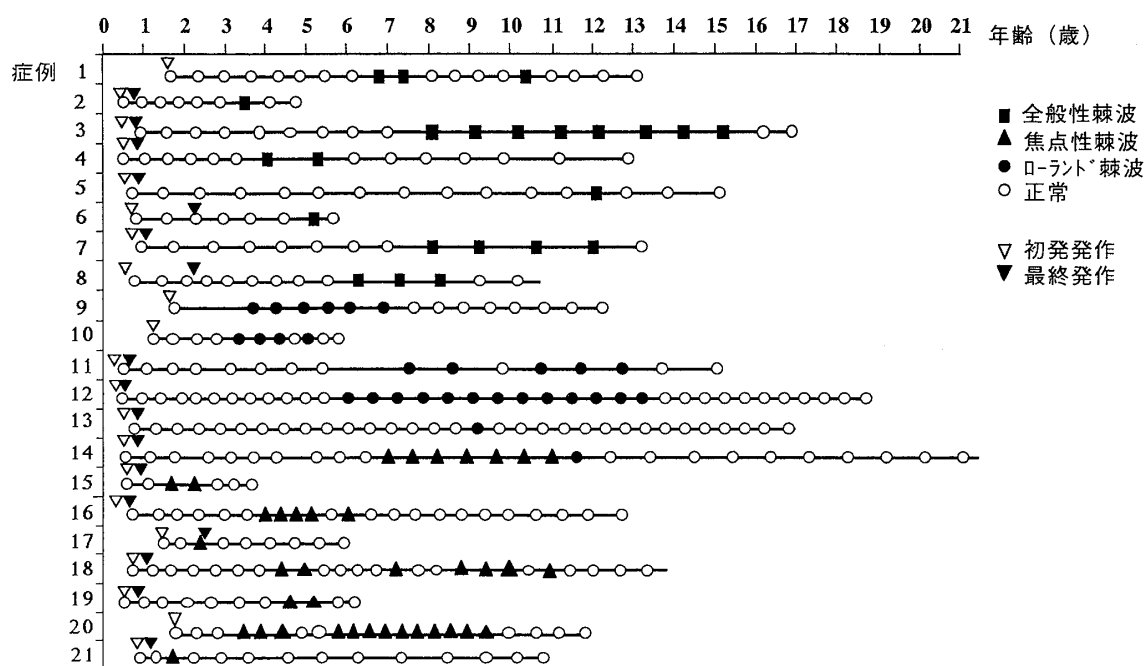


図7 脳波異常の時間的経過

発作予後の追跡が充分でないU群58例は除外した。

の出現は一過性で、全例で経過観察中に正常に転じていた。異常所見陽性例における反復脳波検査結果の経過を、図7に示した。これら21例について施行された計372回の脳波検査中、異常所見陽性の検査回数は91回(24.5%)であった。このうち、異常所見陽性検査が1回のみであった症例は6例(98回反復検査中6回、6.2%のみ異常)であり、他の15例(71.4%)では異常所見2回またはそれ以上(最高13回)認められた。反復検査中異常所見陽性検査回数が40%以上に達したのは3例のみ(図7中の症例3 42.2%, 症例9 40.0%, 症例20 59.1%)であり、他の12例では異常所見陽性検査の頻度は低かった(218回中58回、26.8%)。

初めて異常所見が記録された脳波検査時平均年齢は 5.6 ± 2.9 歳であり、3歳未満で異常所見が記録されたのは3例(18.0%)のみであった。また、初めて異常所見が検出された脳波検査以前には平均7.3回(最低2回、最高16回)の検査が施行され、

すべて正常所見を示していた。異常所見陽性記録が同一例で複数回得られた場合、異常所見はある期間連続して出現し、ある期間以後は連続して正常化するという特徴ある経過が明らかに認められた(図7, 症例12, 14)。異常脳波反復例15例における最終異常脳波記録時平均年齢は 9.0 ± 3.8 歳であった。なお、最終記録時平均年齢は 11.8 ± 9.2 歳であった。

間欠期脳波検査で、1回でも異常所見陽性を示した群(21例)と常に異常所見陰性であった群(133例)について、発作存続期間を比較したところ、両群の発作存続期間平均値はそれぞれ 4.0 ± 6.1 カ月、 3.8 ± 8.2 カ月であり、両群間に有意差はなかった。

8) 抗けいれん剤(表8・9)

経過中に、抗けいれん剤をある一定時期継続服用した症例は134例(63.2%)であった。D群では無投薬例が12例(44.4%)で、UD群も合わせると

表8 抗けいれん剤服薬状況

	F群	D群	P群	D+P群	UF群	UD群	計
服薬なし	18(15.5)	12(44.4)	1(10.0)	1(100)	26(72.2)	20(90.9)	78(36.8) 例(%)
服薬あり	98(85.5)	15(55.6)	9(90.0)	0	10(27.8)	2(9.1)	134(63.2)
PB	51	11	0	0	6	0	68
PB+PHT 合剤	17	1	5	0	0	0	23
VPA	17	3	1	0	1	1	23
CBZ	5	0	3	0	0	0	8
2剤以上併用	4	0	0	0	0	0	4
その他	4	0	0	0	3	1	8
計	116	27	10	0	36	22	212

F群：Fukuyama群，UF群：unconfirmed F群，P群：partial群，D群：diarrhea群，UD群：unconfirmed D群，D+P群：diarrhea群+partial群。

表9 病型群別にみた服薬開始年齢・断薬年齢と服薬期間

病型群	F群	D群	P群	計
例数	98	15	9	122
服薬開始年齢 平均値	11.1カ月 (± 10.6 カ月)	16.5カ月 (± 13.9 カ月)	10.3カ月 (± 10.0 カ月)	11.7カ月 (± 11.1 カ月)
断薬年齢 平均値	5歳2カ月 (± 3 歳2カ月)	5歳4カ月 (± 3 歳1カ月)	5歳3カ月 (± 2 歳4カ月)	4歳1カ月 (± 2 歳11カ月)
最終発作～断薬 平均期間	4年2カ月 (± 3 年1カ月)	3年7カ月 (± 2 年5カ月)	4年2カ月 (± 2 年2カ月)	5年2カ月 (± 3 年1カ月)
服薬期間 平均期間	4年2カ月 (± 3 年0カ月)	3年11カ月 (± 2 年7カ月)	4年2カ月 (± 2 年2カ月)	4年2カ月 (± 2 年10カ月)

()： \pm 標準偏差，F群：Fukuyama群，D群：diarrhea群，P群：partial群。

32例(65.3%)と、他群に比して有意に多かった。

投薬開始時期は、初回発作後70例(うち9例では当科初診前)、第2回発作以後64例であった。当科で初回発作後直ちに投薬を開始した61例中47例は、初回発作が群発発作であった。

投薬例において、発症から投薬開始までの平均期間は 2.6 ± 9.1 カ月、投薬開始から発作消失までの平均期間は 3.1 ± 7.8 カ月であった。また、服薬後直ちに発作が消失した例、すなわち、服薬後1度も発作の再発を認めなかった例は82例(61.1%)であった。このうち、発症後直ちに服薬開始したのは43例、2回目以降の発作が起こってから開始したのは39例であった。平均服薬期間は4年2カ月、断薬時年齢は平均5歳2カ月で、各群に差はなく、就学以前に断薬に至った。なお、服薬が5年以上の長期にわたったのは、F群31例、D群3例、P群3例の計37例(24.0%)であった。最長例はF群に属し、15歳6カ月まで服薬していたが、これは図7の症例12に該当し、脳波異常(ローランド棘波)が13歳まで続き、患児および家族の不

安のため長期内服となった。

抗けいれん剤服薬例の発作存続期間は平均 4.3 ± 8.4 カ月、非服薬例のそれは平均 1.8 ± 5.3 カ月と、服薬例の発作存続期間が非服薬例に比し長い傾向があったが、有意差は認めなかった。

抗けいれん剤の投与方法は、ほとんどが単剤投与であった。服薬開始後も発作が反復し、多剤併用または他剤への変更が行われたのは、F群6例のみであった。この内訳として、2例では発作の群発で入院し一旦抑制されたが、退院後単発発作の散発を来したために他剤を追加され、1例では群発発作を起こして他院にて治療を受けたが抑制されず、当科へ紹介受診となった際、他剤へ変更された。その他、群発発作で発症後経過良好であったが、2年後単発発作を1回起こしたため他剤に変更が1例、乳児期に無熱性けいれんを3回生じ、服薬開始後発作はなかったが、1歳、4歳2カ月に各々発熱に伴ってけいれんを生じたため他剤に変更が1例、発症から40日間に4回発作があり抗けいれん剤を6歳まで内服後中止したが、9歳

表10-1 家族歴*と内訳

病型群 家族歴	予 後 確 認 群					予 後 未 確 認 群			計
	F 群	D 群	P 群	D+P 群	小 計	UF 群	UD 群	小 計	
なし	62(54.4)	15(57.7)	7(70.0)	1(100)	85(56.3)	14(40.0)	13(59.1)	27(47.4)	112(53.8) 例(%)
あり	52(45.6)	11(42.3)	3(30.0)	0	66(43.7)	21(60.0)	9(40.9)	30(52.6)	96(46.2)
熱性けいれん	24	8	2	0	34	9	4	13	47
BIC**	9	1	1	0	11	6	2	8	19
てんかん	6	0	0	0	6	1	0	1	7
未分類けいれん***	7	2	0	0	9	4	3	7	16
重複****	6	0	0	0	6	1	0	1	7
計	114	26	10	1	151	35	22	57	208

*家族歴の有無は家系単位で計算した。**ここでのBICは、保護者(主に母親)に対する問診により診断した。病型群の如何は不問。***発熱の有無が不明の乳幼時期のけいれんをここに含めた。****一家系内に上記疾患罹患患者が異種、複数人いた場合重複とした。

表10-2 第1度近親のけいれん性疾患発症率

家族員	父 親 n=208	母 親 n=208	両親小計 n=416	男子同胞 n=72	女子同胞 n=80	同胞小計 n=152	総 計 n=568	例(%)
けいれん性疾患								
熱性けいれん	9(4.3)	13(6.3)	22(5.3)	6(8.3)	7(8.8)	13(8.6)	35(6.2)	
BIC	5(2.4)	2(1.0)	7(1.7)	5(6.9)	5(6.3)	10(6.6)	17(3.0)	
てんかん	2(1.0)	0(0)	2(0.5)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.4)	
未分類けいれん	4(1.9)	6(2.9)	10(2.4)	0(0)	1(1.3)	1(0.6)	11(1.9)	
計	20(9.6)	21(10.1)	41(9.9)	11(15.3)	13(16.3)	24(15.8)	65(11.4)	

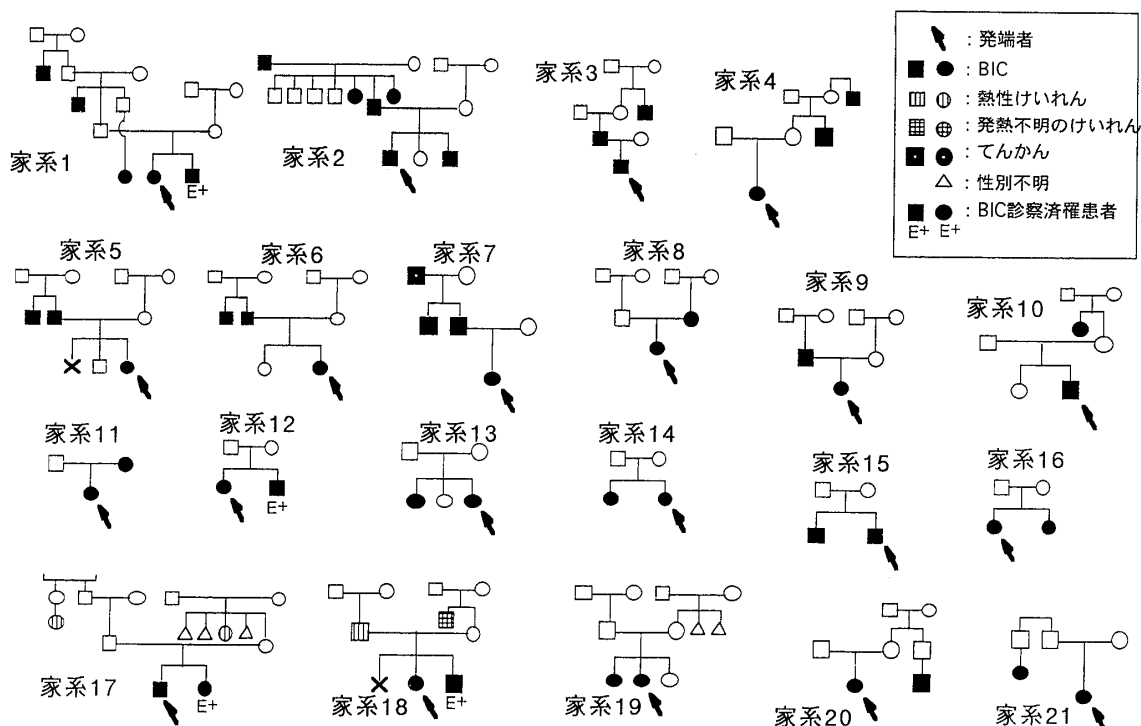


図8 BIC 複数家系の家系図

対象208家系、BIC 罹患数が複数見られた家系は21家系であった。

時脳波異常がみられたため服薬再開が1例であった。

9) けいれん性疾患の家族歴 (表10-1・2, 図8)

対象212例のうち、8例4組の同胞発症例 (図8中の家系1, 11, 17, 18) が含まれるため、家系数は208家系である。その内96家系 (46.2%) に何らかのけいれん性疾患罹患者が認められ、内訳は表10-1のごとく熱性けいれんが最も多かった。BIC 複数罹患家系は図8に示す21家系で、発端者21例、発端者以外の罹患者33例であった。対象208家系における発端者の同胞総数 (ただし発端者は除く) は合計152例 (男児72例・女児80例) であった。双生児は1組見出され、一卵性の女子組で発端者のみ BIC に罹患しており、本症に関しては不一致であった。同胞152例中10例 (男児5例・女児5例) が BIC に罹患しており、同胞罹患率は6.6%であった。家系1から家系11までは累代発生を示し、本症の遺伝子頻度が稀であると仮定した場合には常染色体性優性遺伝形式に合致ないし近似した。家系12から家系19までの8家系は同胞罹患を

示し、常染色体性劣性遺伝が示唆された。家族歴の有無、内訳に関して各病型群間で差は認めなかった。

第1度近親に限定した家族歴陽性率は208家系中58家系 (27.9%) であった。内訳は表10-2に示す通り、父親・母親は各々9.6・10.1%に何らかのけいれん性疾患がみられた。同胞では男児15.3%, 女児16.3%にけいれんがみられ、熱性けいれんは男子同胞の8.3%, 女子同胞の8.8%に、BIC は男子同胞の5.6%, 女子同胞の7.4%に発症していた。

考 察

福山¹⁾が健康な乳児に起こる予後良好な無熱性けいれんを、はじめて「良性乳児けいれん」として提唱して以来、30年以上の年月が流れ、本邦では表11に示すごとく多くの研究^{2)~5)7)~9)12)}がなされてきた。福山は基本概念として、同疾患を「ある年齢層にのみ存在し、成長とともに消失する、生理的発達段階と関連した機能障害」とし、慢性反復性発作性脳障害と定義されるてんかんとは区別すべき状態であるとした。角田ら¹⁰⁾、橋本ら¹²⁾の長期追跡調査によると、初診時に福山の基準を満

表11 良性乳児けいれん・本邦報告例のまとめ

発表年	著者名	例数	発症年齢	最終発作年齢	観察期間	初回脳波	フォローアップ 脳波異常	家族歴 (BIC)	群発傾向	誘 因	抗痙攣剤治療
1963	福山 ¹⁾	53	2歳以下		6カ月以上	正常	7%			なし	少量で抑制
1976	久場川 ²⁾	71	2歳6カ月以下 (1歳未満82%)	発症から1年以上 12例	2年以上	正常	16.9%	21.1% (8.5%)	あり	なし	無治療または 少量
1977	北条ら ³⁾	104	3～8カ月にピーク	2歳未満				30.80%	あり (46.2%)	入浴・感冒 ・消化不良	少量
1978	玉井ら ⁴⁾	47	3歳未満 (1歳未満98%)	3歳未満	6カ月～ 8年	正常	なし	19.1% (10.7%)		入浴・便秘 ・感冒	稀発例は 無治療か頓用
1979	寺内ら ⁵⁾	108	3歳未満 (4～8カ月にピーク)			正常	2回以上 正常	10.0% (2.8%)	あり (52.8%)	入浴・啼泣 ・消化不良	発作頻発例 のみ
1982	諸岡 ⁷⁾	22	平均 1歳5カ月	発症から1年以内 全例	平均 1年10カ月	正常	なし	18.20%	あり	軽症下痢	4例のみ治療
1983	杉浦ら ⁸⁾	38	1歳未満	3歳未満 (1歳未満71.1%)	6歳以降	異常 5.2%	7.9%	15.80%			
1987	梶山ら ⁹⁾	53	2歳未満 (1歳未満72.3%)	3歳未満94% (1回のみ28%)	最終発作後 2年以上	正常	なし	17.0% (8.0%)	あり (43.0%)	上気道感染 ・下痢	83%に治療
1993	橋本ら ¹²⁾	50	2歳以下 (1歳未満68%)	3カ月～3歳4カ月 (平均1歳2カ月)	5年以上 30例	異常 12%	34%	8%	あり	なし	全例 (断薬46%)

たした症例で、経過中てんかんへ移行したものはなく、その基準が発作予後を予測する上で有用であったとしている。しかし、その後の研究で明らかにされてきた発作の群発傾向、高頻度のけいれん性疾患の家族歴、一過性の軽症下痢などの誘発因子については、福山基準には含まれないながらも、いわゆる BIC と同一カテゴリーに属するという見解に異論を述べるものもなく、その実態は不明確なまま扱われてきた。また一方で、Watanabe ら¹⁸⁾の CPS を伴う乳児の良性部分てんかんの提唱を契機に、外国の研究者^{14)～17)}からもこれと同一の症例が相次いで報告されるようになり、やはり福山の BIC との同一性を示唆している。中でも Malafosse ら²⁰⁾は遺伝学的側面に注目し、家系内発症例を集め詳細に検討し、遺伝子のレベルまで検討を集めた。彼らは、すでに責任遺伝子が20番染色体長腕に存在することが解明されている良性家族性新生児けいれんと、家族性 BIC の遺伝子との関連について連鎖解析を施行し、両疾患は同一の責任遺伝子に基づかないことを報告した。このような時代背景の中で、いま一度当教室で経験した症例群を詳細に検討し実態を明らかにすることによって、BIC を確立した一症候群として再認識し、あらためて BIC を世に提唱することが本研究の大きな目的であった。

発症時期の分布に季節性があることは、てんか

んと区別する意味で興味深いデータである。D 群が下痢の流行する冬季に集中して発症し、一部の症例ではロタ性腸炎であることが証明されているが、F 群についても冬季と夏季に発症数が多かった。これは例えば感染症罹患、外気温の高低など、未熟な脳のけいれん発症の閾値を下げる何らかの誘因の存在を示唆する。

臨床発作症状に明らかな部分要素を認めた症例を P 群とし、F 群と区別し検討を試みた。ただし、発作型の確認は前述の通り大多数が保護者の記憶と表現に頼らざるを得ず、聞き手の意識によっても部分要素の有無が確認されるか否か変わってくると予想される。本研究における発作型分類でも、医師の確認なく記載された発作に部分発作が占める割合はわずか7.1%であり、医師の眼前で発作を起こしたり、発作時脳波同時記録ビデオを撮影した症例では20.6%に部分起始が確認された。このことは、当教室の鶴井ら²¹⁾、今野ら²²⁾や、Watanabe ら¹⁸⁾が発作時脳波の検討によって部分発作を確認し、BIC の多くは部分発作ではないかと述べた見解と一致していた。

発症年齢については、F 群・D 群間で有意差を認めた。F 群の平均8.6カ月は、これまで認識されてきた BIC の発症年齢に一致するが、D 群の14.6カ月は比較的高年齢である。諸岡⁷⁾の軽症下痢に伴う良性けいれんの報告では発症年齢平均1歳5カ

月（17カ月）とあり、本研究の結果と合致する。これは、12カ月以上の乳児では下痢などの明らかな症状が存在して初めてけいれんを起こすと考えられ、誘因がなくとも発症する12カ月未満に比べけいれん閾値が上昇していると考えられる。P群の発症年齢平均は9.5カ月と、Watanabeら¹⁸⁾の報告（3～20カ月，1歳以上は1例のみ）やVigevanoら¹⁴⁾の報告（3～7カ月）に比べて高年齢であった。しかし、P群は症例数が10例と少なく、このうち1例に発症年齢2歳9カ月という症例が含まれるために平均値が引き上げられたが、この1例を除くと発症年齢は3～18カ月に分布し、平均6.5カ月と諸報告と同様であった。

最終発作年齢は、発症年齢と同様にD群はF群に比し有意に高齢であった。発作存続期間は平均3.8カ月と短期で、生涯にただ1回のみのエピソードをもつ単発例が37%を占めた。特にD群では、単発例は55.5%と多かった。しかし、総発作回数が2～4回の反復例が55.2%と最も多く、福山が当初指摘した「けいれんは1～2回と稀発である」との見解に必ずしもあてはまらない症例が多くみられた。しかし、発作回数と発作存続期間の関係をみると、発作回数の多い頻回例の存続期間は平均4.0カ月と、反復例の6.1カ月よりもむしろ短く、発作頻回であることが存続期間を長引かせる結果にはならなかった。

発症年齢が低いほど総発作回数が多く、さらに群発しやすい傾向があったことは、けいれんの起こりやすさが脳の生理的発達段階に関連するという見解を支持するものと考えられる。群発発作の経過をみると、発作が一度起こり始めると次第にその発作間隔が短縮してくる傾向があった。これは、脳のシナプス形成が発達途上段階にあり、興奮系・抑制系ともに未熟である乳児期に特徴的な症状といえる。正常乳児の中枢神経系の発達のピークは18～24カ月にあるといわれるが²³⁾²⁴⁾、本研究の結果でも図6で明らかなように、1歳10カ月以降に発症した11症例中発作反復を来したのは、わずか1例のみであった。このことも、BICをてんかんと区別すべき一つの証拠になり得る。

治療に関して、抗けいれん剤を使用すべきか否

かは、いまだに一定の基準がないのが現状である。良性と予測していながらも、群発傾向を示したり乳児期のある時期にのみ発作が頻発すると、家族の心配は計り知れないものがあり、無治療で経過観察するにはかなりの自信と、家族との信頼関係が必要となる。逆に、発作が数年にわたり再発していないにもかかわらず服薬を継続していた例もあった。特に脳波異常が検出された例では、断薬を試みた時期に初めて脳波異常が検出された例もあり、治療の開始、中止ともに実際の臨床の場では一定の基準に当てはめるのが困難であると予測される。しかし、今回の検討で、治療開始が早かったために再発を防げたということはなく、また、服薬したことにより発作存続期間は短縮しないという結果に至った。よって、BICを疑ったなら、乳児期のうちは発作を反復する可能性があることや、年齢に関連し、最終的な予後は極めて良好であることなどを十分家族に説明した上で、不必要な投薬はなるべく避けたいと考える。

脳波異常については、発症時の間欠期所見が正常であることをBICの診断基準の一つとしたが、発作が反復しても経過中に異常が検出されたのは18.6%にすぎなかった。それも、年齢依存性があることが周知のローランド棘波や、全般性棘徐波複合などで、最終的には消失し恒常的な脳波異常が残った症例は1例もなかった。また、間欠期の焦点性異常所見が記録の度ごとに移動する、移動性焦点を観察し得た例が2例みられた。このことは、BICの発作時脳波で知られるようになっており、著者らも他施設でBIC患児の発作時脳波を捕え、2つの別々の発作において各々の発作焦点が異なっていたことを確認した²⁵⁾。これも、脳の発達段階における乳児期の脳の未熟性と関連する所見と思われる。

けいれん性疾患の家族歴に関しては、熱性けいれん、同様に予後良好な乳児期の無熱性けいれんの既往をもつ家系が約半数を占め、特にBICの同胞発症率は6.6%であった。本邦あるいは諸外国からBICの発症率は報告されていないが、熱性けいれん以外のけいれんの発症率^{26)～29)}（表12）の報告はあり、BICもその一部に含まれると考えられ、

それに比して顕著に高いといえる。しかし、諸外国からの文献での BIC 患児の家族内における BIC 罹患率は、本研究に比べ際立って高い。なぜならば、諸外国からの報告は familial case のみを選んで対象としているが、本研究は sporadic case もすべて対象に含めているからと考えられる。彼らは本症は常染色体優性遺伝形式をとると述べているが、本研究においても、常染色体優性遺伝形式をとると示唆される家系もみられた。ただし、本症の遺伝子頻度が比較的高いと仮定すれば、片親がホモの罹患患者で片親がヘテロの罹患患者である常染色体劣性遺伝の場合も否定しきれない。さらに、劣性遺伝と考えられる家系や、全くの sporadic case も多数みられた。また、誘因をもった D 群でも F 群、P 群同様に家族歴を認めたことも注目すべき点である。すなわち、乳児期にあまりにもありふれた下痢という病態がたまたま合併しただけでは、大多数の乳児はけいれんに至らない

表12 日本人小児における熱性けいれん以外のけいれん発症率

著 者	発表年	調査地域	年齢(歳)	対象(例)	発症率(%)
山村 ²⁶⁾	1973	名古屋市	3	1,075	0.7
坪井 ²⁷⁾	1984	府中市	3	17,044	0.90
坪井 ²⁷⁾	1985	三宅島	3	543	0.37
兼松ら ²⁸⁾	1987	戸田市	1 6/12	2,396	0.9
			3	2,455	0.8
河野	1987	練馬区	3	1,373	0.9
香川	1989	横浜市	3	3,143	0.69

文献29) 表1より一部抜粋。

が、そこにけいれん素因が存在してはじめて発症すると考えられる。遺伝形式についてはまだ研究の途上であり、これから解明が待たれるところである。

本研究は、F 群、D 群および P 群の 3 病型についてそれぞれ分析し、互いに比較検討を試みたが、それぞれを明確に区別する証拠は得られず、3 者が同一カテゴリーに属する良性の疾患群であるというこれまでの推測を支持する結果となった。これまでの本邦における報告と合わせ、新たに表13で示す BIC の臨床的特徴および参考項目を提唱する。

ま と め

良性乳児けいれん(福山)について、臨床的見地から検討を行なった。本症の発症には季節性があり、発作が群発傾向を示しやすく、発作回数の多少にかかわらず罹病期間は極めて短期で、間欠期脳波所見は特に乳児期には多くは正常であり、発症には何らかの遺伝的要素の関与が示唆されるなどの臨床的特徴が明らかになった。この結果、本症は脳の生理的発達段階と関連した機能障害であり、慢性反復性発作性脳障害と定義されるてんかんとは区別すべき状態であるとの見解を支持し、本症の位置付けをより確立させるべきであることを再確認した。

稿を終えるにあたり、本研究の詳細に至るまで直接ご指導、ご助言をいただきました恩師福山幸夫名誉教

表13 良性乳児けいれんの臨床的特徴(新案)

	臨床的特徴	参 考 資 料
発症年齢	満3歳未満	80%は1歳未満の乳児
主症状	無熱性けいれん発作のみ 群発傾向あり 持続数分以内	一見、全身性強直間代発作 部分起始をもつ二次性全般化発作 複雑部分発作のみで終始することもある(1歳未満)
けいれん性疾患の家族歴	しばしば認める	熱性けいれん・BIC など予後良好なけいれん
神経学的既往歴	なし	
神経学的後遺症	なし	
精神運動発達	正常	
発病原因	不明	
誘発因子	原則としてなし	時に軽症下痢・感冒に随伴(年齢の高い児に多い)
間欠期脳波所見	正常	経過中、年齢依存性異常発作波を認めることあり
治療	原則的に必要なし	群発発作の頓坐にジアゼパムは無効
発作予後	極めて良好	

授に心より感謝いたします。また、終始ご懇切なご指導とご校閲を賜りました大澤真木子教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第1回アメリカ小児神経学会および国際小児神経学会合同会議(1994年10月, サンフランシスコ)にて発表した。

文 献

- 1) 福山幸夫：小児のてんかん境界領域—とくに熱性けいれんおよびいわゆる乳児けいれんについて。精神医学 5：211-222, 1963
- 2) 久場川伸：いわゆる良性乳児けいれんに関する研究。日小児会誌 80：1017-1018, 1976
- 3) 北条博厚, 家森百合子, 奥野武彦ほか：乳児けいれんの臨床的検討。「てんかん研究の進歩 第1集」(福山幸夫編)。pp254-260, 東京医学社, 東京(1977)
- 4) 玉井瑛子, 笠置綱清, 高尾公子ほか：当科における「良性乳児痙攣」の観察とその臨床的意義。日医新報 2828：32-34, 1978
- 5) 寺内昭子, 玉井公子, 片山和信：良性乳児けいれん—108例についての臨床的検討—。小児診療 42：1020-1022, 1979
- 6) 吉野邦夫, 中井拳子, 玉井瑛子：乳児けいれんが多発した2家系。小児臨 34：1678-1682, 1981
- 7) 諸岡啓一：軽症下痢とけいれん。小児科 3：131-137, 1982
- 8) 杉浦ミドリ, 松本昭子, 渡辺一功ほか：1歳未満発症の大発作の長期予後—良性乳児けいれんを中心として。てんかん研 1：116-121, 1983
- 9) 梶山 通, 早川武敏, 伊芸光子ほか：満2歳未満乳児期発症の無熱性痙攣の予後—初診時明らかな発作波を呈さなかった症例について—。脳と発達 19：50-57, 1987
- 10) 角田昌也, 梶谷 喬：福山のいわゆる「良性乳児けいれん」の経過に関する検討。小児臨 43：2928-2934, 1990
- 11) 高木誠一郎, 黒川 徹, 前田信子ほか：一家系に多発した乳児けいれん。日小児会誌 87：427-431, 1983
- 12) 橋本倫太郎, 関 亨, 原 光宏ほか：乳児痙攣(福山型)の臨床・脳波学的特徴と長期予後。小児診療 56(7)：1433-1438, 1993
- 13) **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy**：Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. Epilepsia 30：389-399, 1989
- 14) **Vigevano F, Fusco L, Capua MD et al**：Benign infantile familial convulsions. Eur J Pediatr 151：608-612, 1992
- 15) **Lee WL, Low PS, Rajan U**：Benign familial

- infantile epilepsy. J Pediatr 123：588-590, 1993
- 16) **Echenne B, Cheminal R, Rivier F et al**：Benign infantile epilepsy with autosomal dominant inheritance. Epilepsia 33(Suppl 3)：115-116, 1992
- 17) **Echenne B, Humbertclaude V, Rivier F et al**：Benign infantile epilepsy with autosomal dominant inheritance. Brain Dev 16：108-111, 1994
- 18) **Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T et al**：Benign infantile epilepsy with complex partial seizures. J Clin Neurophysiol 7(3)：409-416, 1990
- 19) **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
- 20) **Malafosse A, Beck C, Bellet H et al**：Benign infantile familial convulsions are not an allelic form of the benign familial neonatal convulsions gene. Ann Neurol 35：479-482, 1994
- 21) 鶴井 聡, 小国弘量, 福山幸夫：良性乳児痙攣における発作時脳波の検討。てんかん研 7：160-168, 1989
- 22) 今野真紀, 原美智子, 福山幸夫：熱性けいれんと良性乳児けいれんの発作時脳波の同一性について。小児臨 46：229-234, 1993
- 23) **Moshe SL**：Developmental Aspect of Epileptogenesis. Chapter 8, In The Treatment of Epilepsy (Wyllie E ed) pp99-109, Lea & Febiger, Philadelphia (1993)
- 24) **Huttenlocher PR**：Morphometric study of human cerebral cortex development. Neuropsychologia 28(6)：517-527, 1990
- 25) **Sakauchi M, Nakano K, Osawa M et al**：A case of benign infantile convulsions with shifting foci on ictal EEG. Abstracts Book of the 5th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology：175, 1996
- 26) 山村 均：ひきつけ児の脳波的追跡研究—主としてひきつけのてんかんへの移行について。名古屋市大医会誌 23：611-643, 1973
- 27) **Tsuboi T**：Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. Neurology 34：175-181, 1984
- 28) 兼松幸子, 近喰ふじ子, 中田恵久子ほか：戸田市における小児けいれんの実態調査。小児臨 38：2243-2252, 1989
- 29) 香川和子, 福山幸夫：熱性けいれんの頻度と遺伝。「熱性けいれん」(二瓶健次編)pp23-25, 金原出版, 東京(1992)