

原 著

乳児期発症てんかんの臨床的検討

第1編：修正国際てんかん分類による検討

東京女子医科大学 小児科学教室（主任：大澤真木子教授）

ハヤシ キタミ オグニ ヒロカズ オオサワ マキコ フクヤマ ユキオ
林 北見・小国 弘量・大澤真木子・福山 幸夫

（受付 平成7年5月22日）

**Clinical Study of Childhood Epilepsies with Onset in the First Year of Life:
A New International Classification of Epilepsies and
Epileptic Syndromes****Kitami HAYASHI, Hirokazu OGUNI, Makiko OSAWA and Yukio FUKUYAMA**

Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA)

Tokyo Women's Medical College

In order to evaluate the clinical features of epileptic seizures with onset in the first year of life, we applied the 1989 International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICE '89) to 550 children with epilepsies or situation related seizures. The primary focus of this study was to clarify the features of each category of epilepsy, especially the relation between category and prognosis.

1) EUFG (epilepsies and syndromes undetermined whether focal or generalized, IEC '89), which have features overlapping with both focal or generalized seizures, showed a marked tendency for a genetic predisposition and were associated with very poor prognoses in terms of seizures and development. This category of epilepsies might have features of both idiopathic and symptomatic epilepsy.

2) This study revealed that intractable EUFG cases shared some features with severe myoclonic epilepsy in infancy. The most characteristic feature was that convulsive seizures occurring in infancy and early childhood were very frequently induced by a fever ("fever sensitivity").

3) Among the subject with intractable epilepsies with onset in the first year of life, several had a genetic predisposition, "fever sensitivity", and a poor prognosis. Although based on ICE '89 recommendation, these cases were classified as cryptogenic, symptomatic or undetermined, these patients were considered to constitute an age-related intractable category different from "age-dependent epileptic encephalopathy", exemplified by West syndrome.

はじめに

乳児期（生後1歳未満）は全年齢を通じてけいれんなどの脳性発作性疾患の出現頻度が最も高い^{1)~3)}。しかし、1989年に国際抗てんかん連盟 (ILAE) から公表された revised classification of epilepsies, epileptic syndromes and related sei-

zure disorders⁴⁾ (ICE'89) においても、この年齢層のてんかんの分類として確立されているのは、West 症候群、サプレッションバーストを伴う早期乳児てんかん性脳症 (EIEE) や乳児重症ミオクロニーてんかん (SME) など少数のてんかん症候群に限られている。ICE'89で明確に定義された以

外に、多くの乳児期発症のてんかん症例が存在するが、これらの症例は症候性全般てんかん、症候性部分てんかんという非特異的な類型に分類され、病態や予後についての検討は少ない。

本研究（第1編）では1歳未満発症の脳性発作を有する症例を後方視的にICE'89に従って分類し、乳児期発症の各てんかん類型の特徴を、特に予後との関連に注目して検討した。若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1. 対象

1981年から1986年までの6年間に、脳性発作症状を主訴に東京女子医科大学小児科を受診した患者のうち、生後1週以降、1歳未満に発症した550症例を母集団とした。

まず、これらをICE'89に従って分類し、その上で少なくとも4歳までの経過を観察できた303症例を各症例の特徴、臨床像の変容、発作、発達の予後を検討するための研究対象とした。

乳児期の機会性けいれんの内、熱性けいれん(FC)は対象に含めたが、以下の項目に該当する症例は除外した。①髄膜炎や脳炎、頭部外傷、代謝異常症などの急性期症状としてのけいれん、②早期新生児期の障害に連続して出現した新生児けいれん、③失神発作、無酸素発作、憤怒けいれん、心疾患によるけいれん。

FCの定義は、けいれん発作(脱力型を含む)が頭蓋外感染に伴う38°C以上の発熱によって起こり、無熱時には認められないものとした。1回でも無熱時にけいれんを起こしたものはてんかん群に分類した。この際、基礎疾患、発症前発達の遅れの有無は問わなかった。FCが先行するてんかん症例については、初回のFCの月齢をてんかんの発症年齢とした。

2. 方法

個々の症例の臨床・脳波学的特徴を病歴より後方視的に分析し、以下の項目について検討した。

1) 修正国際てんかん分類による分類

最終受診時診断をICE'89の分類基準に従い分類した。年齢とともにてんかん類型が変容した症例ではその最後の類型を採用した。

分類にあたり、各類型の略号として、特発性局在関連性てんかん(ILRE)、症候性局在関連性てんかん(SLRE)、潜因性局在関連性てんかん(CLRE)、特発性全般てんかん(IGE)、潜因性あるいは症候性全般てんかん(C/SGE)、症候性全般てんかん(SGE)、焦点性か全般性が決定できないてんかんおよび症候群(EUFG)を使用した。

2) 対象症例の背景因子

各てんかん類型の特徴を明らかにするために、類型毎に以下の背景因子について比較検討した。

(1) てんかんの成因

基礎疾患を出生前(先天奇形症候群、神経皮膚症候群など)、周産期(仮死、頭蓋内出血、中枢神経感染症、新生児けいれんなど)、出生後(中枢神経感染症、急性脳症、頭蓋内出血など)と、成因不明の4群に分けた。

2つ以上の要因が独立に関与している場合には、重複して採用した。補助診断法として、頭部MRI、頭部CT、脳血流シンチグラムの検査を用いた。

また、第3度までの近親について、FC、てんかん(詳細不明の無熱性けいれんを含む)の家族歴を調査し、けいれん性素因の有無を検討した。

(2) 臨床発作

Revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures⁵⁾(ICES'81)に従って分類した。本研究ではこれらをさらに次の7群に再編した。すなわち、①GM:全般性強直、強直間代、間代発作、②PS:単純部分発作、複雑部分発作、半身性発作、および二次性全般化発作、③IS: West症候群における強直攣縮、④TS:短時間持続する強直発作、⑤ABS:定型および非定型欠神発作、⑥MYO:ミオクロニー発作、⑦AST:脱力発作。

各症例の初発時の発作型、経過中の発作型の変容、また、発作の群発(一日に2回以上発作を起こした場合)、重積症(発作が30分以上持続した場合)の有無を検討した。

(3) 発作の誘因

てんかん発作の直接的要因として発熱(37.5°C以上)、入浴、下痢の有無を検討した。入浴中ある

いは直後に発作を認めたものを「入浴に関連して誘発された」とした。

下痢は、水分電解質不均衡を来さないなど、軽症の場合に限った。

発熱と関連して発作が起こる比率の高い症例を「発熱誘発性が高い」とした。この基準として、発症から3年間の総発作回数が10回未満の場合にはその2/3以上が、10回以上の場合には1/2以上が発熱と関連していた場合とした。

3) 予後

(1) 発作予後

最終受診時に、最終発作から2年以上経過した場合を「発作抑制」とした。予後を規定する要因として、発症月齢、成因、けいれんの家族歴、発症前発達を検討した。

(2) 発達予後

精神運動発達の程度は、DSM-III-R⁶⁾に従い、IQ(田中ビネー式、WISC-R、大脇式)、DQ(津守・稲毛式)検査実施例については、85以上を正常、84~50を(境界知能を含む)軽度遅滞、49~35を中等度遅滞、35未満を重度遅滞(最重度を含む)とした。検査値の得られない症例については、日常生活記録より推定して分類した。

4) 予後推定因子

発作発症時の特徴から予後判定が可能か否かを検討するため、発作存続群と発作抑制群に分けて、両群の発症月齢、成因、けいれんの家族歴、発症前発達を比較した。

3. 統計処理

統計的検討には χ^2 独立性の検定とt検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判断した。

結 果

1) 母集団の内訳

母集団550例のうち、FC群は253例、てんかん(EP)群は292例であった。各群の初診時月齢(m \pm SD)は順に25.7 \pm 34.7カ月、29.2 \pm 21.3カ月、最終受診時月齢50.5 \pm 38.5カ月、83.9 \pm 60.0カ月、経過観察期間21.3 \pm 31.6カ月、57.9 \pm 47.3カ月であった。母集団症例をICE'89によって分類した結果を表1に示した。

2) 研究対象の内訳

表1 1歳未満に脳性発作で発症した症例の国際てんかん分類

	全対象	4歳以上観察
局在関連性てんかん	91 (16.5)	75 (22.7)
特発性 BECT	2	2
潜因性	14	9
症候性	75	64
全般性てんかん	148 (26.9)	90 (29.7)
特発性 小児欠伸てんかん	2	2
その他	44	19
潜因/症候性 West 症候群	31	14
Lennox 症候群	9	8
Doose 症候群	3	3
症候性 (特異症候群 神経皮膚症候群)	59	44
局在性か全般性か決定し得ないてんかん	22	16
SME	45 (8.2)	30 (9.9)
その他	5	5
その他	40	25
分類不能	8	0
計	292 (53.0)	195 (64.4)
熱性けいれん	253 (46.0)	104 (34.4)
その他の機会性けいれん	5 (1.0)	4 (1.3)
総 計	550 (100)	303 (100)

BECT: 中心側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん, SME: 乳児重症ミオクロニーてんかん, 表中の数字は症例数(全対象症例数に対する割合)。

母集団550症例のうち、少なくとも4歳までの経過を観察した対象症例は303例であり、EP群195例、FC群104例、その他の機会性けいれん4例であった。303例の初診時月齢は0カ月から181カ月(35.7 \pm 35.9カ月)、最終受診時月齢は48カ月から309カ月(107.8 \pm 48.9カ月)であり、追跡期間は1カ月から176カ月(71.7 \pm 45.0カ月)であった。

3歳までしか観察できず、本研究対象から除外した247症例の初診時月齢はEP群11.7 \pm 9.3カ月、FC群21.0 \pm 12.0カ月、最終受診時月齢はそれぞれ22.7 \pm 24.3カ月、26.0 \pm 12.6カ月であった。

観察期間は10.8 \pm 13.6カ月、5.0 \pm 8.8カ月と短かった。

EP群のうち、画像診断は頭部CTを133例に、MRIを20例に施行した。

脳波検査は当小児科検査室において、195例中127例で発症初期(2歳未満)に施行した。また、157例では最終受診時から遡ること3年以内に施行した。

4歳以上まで観察した対象症例の最終受診時の

ICE'89による分類は表1のごとくであった。ICE'89において明確に定義されている症候群としては、IGEでは小児欠神てんかんの2例、ILREの中心側頭部棘波を有する良性小児てんかん(BECT)2例があり、いずれもFCに引き続いて発症したものであった。C/SGEではWest症候群14例、Lennox-Gastaut症候群8例(7例はWest症候群の既往を有した)、ミオクロニー失立発作てんかん(Doosie症候群)3例を認めた。EUFGではSME5例であった。すなわち、195例中34例(17.4%)が最終受診時に既知のてんかん症候群として分類された。

SLRE 64例中20例、SGE 44例中25例、EUFG 30例中4例に既往のてんかん類型としてWest症候群を認めた。すなわち、乳児期にWest症候群を呈した症例は63例(32.3%)であった。

ICE'89では、SGEの下位項目として特異症候群を掲げ、この中に神経皮膚症候群を分類している。本研究では、神経皮膚症候群16例の各々の発作型に基づき、SLRE 10例、EUFG 4例、SGEとC/SGE各1例に分類した。

3) 各てんかん類型の背景因子(表2)

発作の初発月齢はEP群の方がFC群より早かった($p < 0.001$)。てんかん類型別ではIGEと

CLREが平均7.0カ月と最も高く、他の類型に比し発症は有意に遅かった($p < 0.05$)。男女比は1.4:1であり、EP群とFC群とに差がなかった。てんかん類型別では、異なる傾向を示し、SGE、SLREとEUFGでは男児に多い傾向を認めたが有意ではなかった。

第3度までの近親のけいれんの家族歴は、EP群に比較してFC群で有意に高率であった($p < 0.001$)。家族歴陽性率をてんかん類型別に見ると、IGEにおいては、SGE、SLRE($p < 0.001$)、およびC/SGE($p < 0.01$)に比し、有意に高く、また、EUFGでは症候性群(C/SGE、SGEとSLRE)に比して有意に高かった($p < 0.05$)。IGEとEUFGの間には有意差がなかった。

成因が推定できたのは、EP群のうち76例(39.0%)であり、その割合を類型別にみるとSLREが46例(71.9%)と最も高く、それに対して、EUFGでは8例のみで、発症前発達遅滞を呈した1例を含めても、初診時に症候性要因を示したのは9例(30%)のみであった。

頭部CTに異常を認めた症例は83例(42.6%)であり、症候性群の52.6%、EUFGの43.3%であった。主な異常所見は、びまん性脳萎縮71例(85.5%)と頭蓋内石灰化11例(13.3%)であった。

表2 対象のてんかん類型別背景因子

てんかん類型	症例数(%)*	男女比	家族歴陽性 %(EP/FC)	推定原因(%)				初発時 月齢
				出生前	周産期	出生後	不明	
ILRE	2(0.7)	1.0:1	100(1/1)	0	0	0	100	6.5±3.5
CLRE	9(3.0)	0.8:1	44.4(1/3)	0	0	0	100	7.0±2.0
SLRE	64(21.1)	1.7:1	18.8(5/7)	40.6	23.4	12.5	28.1	4.8±2.9
IGE	21(6.9)	0.8:1	61.9(2/11)	0	0	0	100	7.0±2.4
C/SGE	25(8.3)	1.1:1	24.0(1/5)	24.0	12.0	0	68.0	5.5±2.6
SGE	44(14.5)	1.8:1	15.9(3/4)	20.5	13.6	6.8	68.2	5.3±2.8
EUFG	30(9.9)	1.7:1	36.7(4/7)	16.7	10.0	0	73.3	5.1±2.8
EP合計	195(64.4)	1.4:1	28.7(17/39)	23.6	13.8	6.2	61.0	5.4±2.9
SLS	4(1.3)	1.0:1	25.0(1/1)	0	0	0	100	6.3±3.3
FC	104(34.3)	1.6:1	69.2(2/72)	1.9	0	0	98.1	8.7±2.0
合計	303(100)	1.4:1	43.6(20/112)	15.8	9.9	4.0	74.3	6.6±3.0

*: 全対象症例に対する%、EP: てんかん、FC: 熱性けいれん、SLS: 機会性発作、IGE: 特発性全般てんかん、C/SGE: 潜因性/症候性全般てんかん、SGE: 症候性全般てんかん、ILRE: 特発性局在関連てんかん、CLRE: 潜因性局在関連てんかん、SLRE: 症候性局在関連てんかん、EUFG: 焦点性か全般性か決定できないてんかん。

本研究の対象から脱落した症例（EP群97例，FC群149例）の初発月齢は，順に 5.4 ± 2.9 カ月， 8.7 ± 2.0 カ月，男女比は0.9：1，1.2：1，家族歴陽性率は28.7%，53.7%であった．脱落群と対象群の背景を比較すると，家族歴では対象群のFC群で有意に陽性率が高かった（ $p < 0.02$ ）が，それ以外は差がなかった．

4) 初発時の発作型（表3）

全対象ではGMが最も多く，ついでPS，ISの順であった．各類型別では，IGEではほぼ全例がGMで，C/SGEではISが最も多く，SGEはISとGMがほぼ同数であり，PSで発症したものは5例と少なかった．SLREではPSが最も多く，ついでIS，GMであった．EUFGではGMとPSがほぼ同数であった．ISは2例と少数であった．

初回発作の誘発因子としては，発熱41例

（21.0%），入浴8例（4.1%），下痢2例（1.0%），誘因なし144例（73.9%）であった．これらの誘因はIGEとEUFGでは約半数に認め，C/SGE，SGE，SLREに比して有意に高率であった（ $p < 0.01$ ）．

発作群発を39例（20.0%）に認め，IGEに高率（42.9%）であった．9例はPSの群発で，8例はLRE，1例はEUFGであった．GMの群発はIGEに多く認めた．

また，初回発作が重積症であったのは9例（4.6%）にすぎなかったが，この44.4%にあたる4例がEUFGであり，EUFGの13.3%に相当した．

5) 最終観察時までの発作型（表4）

1歳以降最終受診時までの観察期間中に発生した発作の特徴は次のようであった．

表3 初回発作型と誘発因子

てんかん類型	症例数	初回発作型(%)						発作誘発因子(%)			重積症(%)	発作群発(%)
		GM	PS	IS	TS	MYO	ABS	発熱	入浴	下痢		
ILRE	2	50.0	50.0	0	0	0	0	50.0	0	0	0	100
CLRE	9	44.4	55.6	0	0	0	0	44.4	0	0	0	33.3
SLRE	64	17.2	51.6	29.7	1.6	0	0	10.9	1.6	0	4.7	17.2
IGE	21	95.2	0	0	0	4.8	0	38.1	14.3	4.8	4.8	42.9
C/SGE	25	16.0	12.0	64.0	4.0	4.0	0	12.0	0	0	0	8.0
SGE	44	47.7	4.5	34.1	4.5	6.8	2.3	18.2	4.5	0	2.3	4.5
EUFG	30	46.7	43.3	6.7	0	3.3	0	36.7	6.5	3.3	13.3	26.7
EP合計	195	38.5	34.4	26.7	2.1	3.1	0.5	21.0	4.1	1.0	4.6	20.0

GM：全般性強直，間代，強直間代発作，PS：部分発作，二次性全般化発作，IS：點頭てんかん，TS：強直発作，MYO：ミオクロニー発作，ABS：欠神発作．

表4 1歳以降最終受診時までの発作型

てんかん類型	症例数	発作型(%)							重積症(%)	発熱誘発(%)
		GM	PS	IS	TS	MYO	ABS	消失		
ILRE	2	0	100	0	0	0	0	0	0	50.0
CLRE	9	0	66.7	0	0	0	0	33.3	22.2	33.3
SLRE	64	0	92.2	0	0	0	0	7.8	17.2	9.4
IGE	21	76.2	0	0	0	0	9.5	23.8	4.8	28.6
C/SGE	25	28.0	8.0	4.0	16.0	44.0	16.0	52.0	12.0	8
SGE	44	59.1	2.3	4.5	15.9	18.2	11.4	13.6	9.1	15.9
EUFG	30	70.0	73.3	0	10.0	26.7	23.3	3.3	50.0	43.3
EP合計	195	35.9	47.2	1.5	7.2	14.4	9.2	15.4	18.5	20.5

GM：全般性強直，間代，強直間代発作，PS：部分発作，二次性全般化発作，IS：點頭てんかん，TS：強直発作，MYO：ミオクロニー発作，ABS：欠神発作．

経過中に発作重積症を認めたのは全対象の18.5%であったが、類型別ではEUFGで15例(50%)と、CLREを除く他の類型より高率であった($p < 0.001$)。

「発熱誘発性が高い」とされたのは、全対象の20.5%であった。類型別ではEUFGで13例(43.3%)であり、C/SGE ($p < 0.01$)、SGE ($p < 0.05$)、SLRE ($p < 0.01$)と比較して高率であった。

この発熱誘発性の高い症例群には、既往を含めWest症候群、Lennox症候群を呈した例は1例も含まれていなかった。

6) 発作予後と精神運動発達予後(表5)

EP群全体では88例(45.1%)が最終受診時に発作が抑制されていた。各類型別の発作予後では、IGEおよびCLREにおいて発作抑制率が高く、症候性群(SGEとSLRE)で低かった($p < 0.01$)。EUFGの発作抑制率はさらに低かったが、症候性群との間に有意差がなかった。

発作発症時の臨床特徴から予後を判定すると(表6)、てんかんの成因(「基礎疾患有り」vs「無

し」)、家族歴(「家族歴有り」vs「無し」)、発症月齢(「6カ月未満」vs「6カ月以上」)、および、発症前発達(「遅れが有る」vs「無し」)のいずれの要因でも有意差を認めなかった。また、この4つの要因が成因不明、家族歴陽性、発達正常、6カ月以降発症である例は17例にすぎないが、その発作抑制率は58.8%と他と比較して同等であった。

EP群の発達予後では、65例(33.3%)のみが正常であった。類型別では、特発性群(IGEとILRE)と、CLREでは全例が正常発達を示した。その他の類型では正常発達例は約20%とその割合が低かった。

考案

てんかん発症率を年齢別にみると、1歳未満に最も高く、その後徐々に低下し成人期に至りほぼ横ばいになる⁹⁾。この理由として、乳幼児期には生物学的素因からけいれんの発症率が高い⁷⁾こと、さらに、中枢神経機能障害を来しうる多様な先天性疾患、および周産期障害に基づくてんかんがこの年齢層で発症することも挙げられる。

従来、乳児期のてんかんに対する関心はWest症候群など、難治性の年齢依存性てんかん性脳症に集中していた。包括的に検討したChevrieら⁸⁾⁻¹⁰⁾の研究においても、「てんかん」はWest症候群以外は「その他」として一括され、予後の検討が行われていた。

1989年、国際抗てんかん連盟(ILAE)から新修正てんかん分類として、ICE'89が公表された。この分類の特徴は「特発性=遺伝素因性」と「症候性=基礎疾患」の成因軸と、「全般性発作」と「部分発作」の症状軸の二つの軸によっててんかんを分類するものであり、「症状軸」で分類できない一群を「未決定てんかん」としている。しかしながら、岡¹¹⁾が指摘したように、「未決定てんかん」に

表5 発作と発達の予後

てんかん類型	症例数	発作予後(%)		発達予後(%)				
		存続	消失	重症	中等度	軽度	正常	
ILRE	2	50.0	50.0	0	0	0	100	
CLRE	9	11.1	88.9	0	0	0	100	
SLRE	64	62.5	37.5	15.6	28.1	34.4	21.9	
IGE	21	28.6	71.4	0	0	0	100	
C/SGE	25	36.0	64.0	36.0	36.0	8.0	20.0	
SGE	44	61.4	38.6	29.5	29.5	27.3	13.6	
EUFG	30	76.7	23.3	20.0	26.7	26.7	26.7	
EPI 合計	195	54.9	45.1	19.5	24.6	22.6	33.3	
SLS	4	0	100	0	0	0	100	
FC	104	26.0	74.0	0	1.9	0	98.1	

発達予後の区分は遅滞の程度。

表6 発作予後に関わる要因

	発症月齢		てんかんの成因		けいれんの家族歴		発症前発達	
	6カ月未満	6カ月以上	基礎疾患	不明	有り	無し	遅滞	正常
発作存続	63(61.2%)	44(47.8%)	47(61.8%)	60(50.4%)	30(53.6%)	77(55.4%)	58(53.2%)	49(57.0%)
発作抑制	40(38.8%)	48(52.2%)	29(38.2%)	59(49.6%)	26(46.4%)	62(44.6%)	51(46.8%)	37(43.0%)
	p=0.06		p=0.1		p=0.8		p=0.8	

は「成因」軸が適用されておらず、下位分類として挙げられているのは新生児けいれんと SME のみであり、本群の類型としての位置づけは不明確である。

この分類を用いた小児期発症のてんかんの研究はまだ数編の報告^{12)~14)}があるにすぎず、特に、乳児期発症例について、予後との関連を検討したものはない。

本研究では、1歳未満発症のてんかん症例をこの新しいてんかん分類 ICE'89によって整理し、各てんかん類型の臨床的特徴を予後との関連に注目して検討した。発作・発達予後、臨床経過の特徴を検討することを研究の目的としたため、短期間の観察しかできなかった症例は除外して研究を行った。基準として、少なくとも4歳までの経過が確認できている症例を対象とした。

除外された症例は EP 群97例、FC 群149例であり、およそ2歳までの短い観察期間であった。除外例と研究対象を比較すると、EP 群、FC 群で家族歴陽性率が対象例で高かった以外は背景因子に差がなかった。

しかし、てんかん類型を比較すると除外例では IGE の比率が高く、SGE と SLE の比率が低かった。すなわち、より軽症例が経過観察から脱落したといえる。

以下に、本研究における乳児期発症の各てんかん類型の特徴を整理した。

IGE では、発症月齢が EP 群の中では最も遅く、発作の誘発因子を高率に認めた。特に発熱に関して発作が発症する症例が多く、FC の家族歴が高率であることなど、FC からの移行、ないしは FC と類似の背景を有する症例が多く含まれていた。誘発因子を認めない9症例のうち、5例は良性乳児けいれん (BIC, 福山¹⁵⁾) の臨床像に合致していた。発作の誘因 (発熱) の有無に拘わらず、群発発作を呈する症例が IGE の約半数に認められた。発作が群発するということは、BIC の一特徴と考えられている¹⁶⁾が、発熱を誘因とする発作を合併する症例の中にも無熱時に発作の群発を示す例があることが認められ、これは乳児期に発症する特発性てんかんの一特徴とも考えられる。

一方、C/SGE と SGE は類似の特徴を有し、成因不明例が約70%と多いが、家族歴陽性率は低く、発症月齢も約5カ月と早かった。また、IGE とは異なり、West 症候群を除けば、群発を示す症例、発作誘発因子を認める症例は少なかった。SGE に分類された5例は、Higashi ら¹⁷⁾による高振幅徐波一大発作てんかん (HVSU-GM) の臨床像に相当し、家族歴、発熱誘発性を強く認めるにもかかわらず、予後不良であった。

同様に、C/SGE のうち、Doose 症候群は3例と少なかったが、West 症候群、Lennox 症候群と異なり、家族歴陽性、発熱誘発性を認めるものが多かった。

ILRE と CLRE は症例数が少なく、まとまった検討は難しいが、発症月齢は IGE とほぼ等しく、家族歴陽性率、発作誘発因子、発作の群発傾向も類似していた。

SLRE は、発症月齢も低く、家族歴陽性率、発作誘発因子は低率であるなど、SGE と同じ特徴を示したが、他の類型と異なり、成因の明らかな症例が約70%と高率であった。

一方、成因による分類軸のない EUFG の位置付けが問題であることも明らかになった。群としてみると、成因不明、けいれんの家族歴陽性の率が高く、発症前発達正常の症例が多いなど、特発性てんかんに準じた要因を備えていることが示され、発熱によって発作が誘発されやすいという特徴も示した。一方、発症月齢は症候性群と同じであり、重積発作を起こす割合が高く、発作予後は最も悪かった。てんかん発症後に発達の停滞ないし退行を呈するという「てんかん性脳症」としての特性も備えていた。この相反する特性を合わせ持つことは SME の研究において注目されていた問題でもある¹⁸⁾¹⁹⁾。本研究で EUFG と分類された例には SME の診断基準を満たさない (ミオクロニー発作を認めない、脳波所見で全般性棘波複合を認めない) 症例が30例中25例と多いが、それらにも SME と同様の特性が存在することが判明した。すなわち、EUGF は発作型分類において「未決定」であると同時に、その発症機序においても現在の「特発性」か「症候性」かという二分法で

は分類し得ない特異性を有することが示唆された。

対象をその発症の背景、臨床経過から見直すと、C/SGEにおけるDoose症候群、SGEにおけるHVSW-GMでは、成因不明、発症前発達正常、けいれんの家族歴陽性、発熱誘発性発作が多い傾向があり、この背景はSMEを中心としたEUFGにも共通するものであった。これら一群の難治性症例の発症の背景は、West症候群、Lennox症候群などISやTSなど秒単位の発作型を主徴とする「年齢依存性てんかん性脳症」群とは異なると考えられた。

てんかんの予後を規定する要因について、多くの研究が行われてきた。松本ら^{20)~22)}、杉浦ら²³⁾の研究では予後良好（3年以上発作抑制）の予測因子として、「全般性運動発作」、「発症原因不明」、「発症前発達正常」、「神経学的異常がない」、「発作型の変化がない」を挙げている。高江洲ら²⁴⁾、大塚ら²⁵⁾は小児期難治てんかんの発症要因について検討し、「知能低下合併例」、「出生前、周産期の推定原因を持つ」、「初発年齢が6カ月未満」、「家族歴が低い」、「てんかん重積症」などを挙げている。Chevrieら^{8)~10)}は発作存続に関わる要因について検討し、「最終診察時に知的発達正常」、「神経学的異常がない」ことが発作抑制例に多く、「家族歴の有無」では差がないことを述べている。一方で、神経学的、知的予後については、「発症月齢」、「家族歴」、「基礎疾患」が重要であるとしている。Cavazzutiら²⁶⁾、Czochanskaら²⁷⁾もほぼ同様の見解を示している。

本研究の対象について、これらの要因と発作予後を検討した結果では、「発症月齢」、「基礎疾患の有無」、「家族歴の有無」、「発症前発達」については統計的有意差は認められなかった。前述の良好な予後に関連するとされる要因を全て満たす場合でも発作予後は他の群と同等であった。

前述した他の研究者^{7)~10)20)~27)}の予後調査は「3年以上の観察例」、「5年以上観察例」、「6歳以降の予後判明例」について行っており、この点では本研究の対象との差はない。ICE'89を乳児期発症の集団に適用した研究が少ないため、比較は難し

いが、本研究ではEP群のうち、EUFGの比率が15.4%と高かった¹⁾。EUFGは従来の研究による予後良好因子を有しながら、実際の予後は極めて不良である、という他の類型にない特徴を有している。本研究対象にはこれに属する症例が多いため、乳児期発症のてんかん全体に共通した予後因子を用いて見ると予後予測が困難となったと思われる。Aicardi²⁸⁾は「乳児期発症のてんかん症例はその経過中に症候が変容していくことが多く、その初期症候のみから予後を判断することは困難なことも多い」と述べている。この点は今後の研究においてさらに検討が必要である。

本研究におけるてんかん類型の比率は、全対象のEP群292例でみると、全般てんかん50.7%、局在関連てんかん31.2%、未決定てんかん15.4%であった。荻野ら¹⁴⁾の研究結果のうちの1歳未満のそれと比較すると、SLREが最も多い点は同じであったが、CLREの比率が低く、逆にIGE、EUFGの比率が高かった。どちらの結果も病院統計であるが、その対象患者背景は異なり、単純な比較はできない。彼らは潜因性を症候性と同一視し、併せて検討していた。

ICE'89では潜因性は「症候性と思われるが、成因が特定できないもの」とされているが、今回の検討では、CLREは特発群に近い特徴を、C/SGEは症候性に近い特徴を示していた。

ICE'89ではILREには3つの症候群のみが記載されており、成因不明のLREはCLREに分類せざるを得ない。しかし、本研究の結果からは乳児期発症のLREの中には「その他のILRE」とすべき症例が存在する。また、IGEの中では「上記以外の」症例が多くを占めており、これらの症例を類型化する努力（福山によるBICなど）が望まれる。

結 語

1歳未満発症の脳性発作性疾患303例を新修正国際てんかん分類に従って分類、検討し、従来の知見に加え、以下の結果を得た。

1) 発作型について「焦点性か全般性か未決定のてんかん」群は、遺伝性素因が強く、一方で発作・発達予後は不良であり、ICE'89において規定され

ている「特発性と症候性」の両方の特性を有しており、ICE'89における成因軸では分類困難であった。

2) 未決定てんかんにはSMEと共通の臨床特徴を有する難治性の症例が多く認められ、発熱誘発性の高いことがその病態の一つの特徴と考えられた。

3) 1歳未満発症の難治性てんかんには、素因性が強く、かつ予後不良で発熱誘発性の高い症例が認められた。これらのてんかん類型はICE'89の分類軸を越えて、潜因性てんかん、症候性てんかん、および未決定てんかんに広がっていた。West症候群に代表される「年齢依存性てんかん性脳症」とは異なる、共通の病態を背景とする難治性てんかんの一群が存在すると考えられた。

文 献

- 1) **Tsuboi T**: Prevalence and incidence of epilepsy in Tokyo. *Epilepsia* 29: 103-110, 1988
- 2) **Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT**: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34: 453-468, 1993
- 3) **Sidenvall R, Forsgren L, Kison H et al**: A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 82: 60-65, 1993
- 4) **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy**: Proposal for revised classification of epilepsies, epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399, 1989
- 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) **The American Psychiatric Association**: DSM-III-R 精神障害の分類と診断の手引 第2版。(高橋三郎, 花田耕一, 藤縄 昭 訳), 医学書院, 東京(1988)
- 7) **大田原俊輔**: 発達の立場からみた小児てんかんの諸問題。「小児神経学の進歩(第1集)」, pp1-17, 診断と治療社, 東京(1972)
- 8) **Chevrie JJ, Aicardi J**: Convulsive disorders in the first year of life: Etiologic factors. *Epilepsia* 18: 489-498, 1977
- 9) **Chevrie JJ, Aicardi J**: Convulsive disorders in the first year of life: Neurological and mental outcome and mortality. *Epilepsia* 19: 67-74, 1978
- 10) **Chevrie JJ, Aicardi J**: Convulsive disorders in the first year of life: Persistence of epileptic seizures. *Epilepsia* 20: 643-649, 1979
- 11) **岡 鏝次**: 新分類によるてんかんの疫学と臨床統計. *神経進歩* 38: 697-708, 1994
- 12) **Viani F, Beghi E, Atza G et al**: Classifications of epileptic syndrome: Advantages and limitations for evaluation of childhood epileptic syndromes in clinical practice. *Epilepsia* 29: 440-445, 1988
- 13) **吉村加与子, 浜田文彦, 野村伊知郎ほか**: てんかん国際分類(1989)を用いた小児てんかんの臨床脳波学的研究. *脳と発達* 26: 393-397, 1994
- 14) **荻野竜也, 村嶋逸子**: 4歳未満に発症したてんかん患者の検討: てんかんおよびてんかん症候群の国際分類の応用. *てんかん研* 13: 15-20, 1995
- 15) **福山幸夫**: 小児てんかん境界領域—とくに熱性痙攣およびいわゆる乳児痙攣について. *精神医* 5: 211-223, 1963
- 16) **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
- 17) **Higashi T, Morikawa T, Seino M**: A group of childhood epilepsy accompanied by refractory grand mal. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 38: 319-325, 1984
- 18) **Dravet C, Bureau M, Guerrini R et al**: Severe myoclonic epilepsy in infants. In *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* 2nd ed (Roger J, Bureau M, Dravet C et al eds) pp75-88, John Libbey, London (1992)
- 19) **荻野竜也**: Severe myoclonic epilepsy in infancy に関する臨床脳波学的研究. *てんかん研* 4: 114-126, 1986
- 20) **松本昭子, 渡辺一功, 杉浦ミドリほか**: 1歳未満発症のけいれん性疾患の長期予後—発作型を中心として—. *てんかん研* 1: 46-50, 1983
- 21) **松本昭子, 渡辺一功, 杉浦ミドリほか**: 1歳未満発症の難治てんかんの検討. *てんかん研* 2: 20-24, 1984
- 22) **Matsumoto A, Watanabe K, Sugiura M et al**: Prognostic factors of convulsive disorders in the first year of life. *Brain Dev* 5: 469-473, 1983
- 23) **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
- 24) **高江洲悦子, 山本直樹, 高橋 泉ほか**: 小児の難治てんかんに関する臨床的研究—第1報: 難治の

- 要因に関する検討一. てんかん研 4:102-107, 1986
- 25) 大塚頌子, 荻野竜也, 村上暢子ほか: 小児期の難治てんかんに関する研究. てんかん研 5:24-33, 1987
- 26) Cavazzuti GB, Ferrari P, Lalla M: Follow-up study of 482 cases with convulsive disorders in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 26:425-437, 1984
- 27) Czochanska J, Langner-Tyszka B, Losiowski Z et al: Children who develop epilepsy in the first year of life: A prospective study. *Dev Med Child Neurol* 36:344-350, 1994
- 28) Aicardi J: Epilepsy in infants. *In* *Epilepsy in Children*. 2nd ed, pp244-252. Raven Press, New York (1994)
-