

原 著

乳児期発症てんかんの臨床的検討

第2編：発熱誘発性に注目して

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:
Clinical Features of Epilepsies with Fever Sensitive Seizures****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 “fever sensitive” epilepsies with grand-mal seizures as a new clinical entity, we classified 92 epilepsy cases with grand-mal seizures occurring in the first year of life into two groups: with or without “fever sensitivity”. The clinical features of the two groups we compared.

1) The 38 cases with “fever sensitivity” had higher percentages of positive family history of seizures, epilepsy of unknown etiology and normal development before the first seizure than the 54 cases without “fever sensitivity”. These features are compatible with the clinical hallmarks of idiopathic epilepsy established at the 1989 International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICE '89).

2) Cases with “fever sensitivity” formed a clinical spectrum, ranging from those with a good prognosis and certain features of febrile convulsion, to cases with intractable seizures and a poor developmental prognosis.

3) Severe myoclonic epilepsy in infancy (SME) and cases with intractable grand-mal seizures associated with “fever sensitivity” have in common features of the family seizure history, etiology and the types of seizures in early childhood. The vast majority of intractable fever sensitive epilepsies are either SME or fever “sensitive grand-mal epilepsy”.

4) Even among subjects with a family history of febrile convulsion and initial seizure induced by a high fever, those showing an early onset (earlier than six months), convulsive status or seizures with focal features were at high risk of developing intractable seizures.

はじめに

乳幼児期に好発する熱性けいれん (FC) とてんかんの関連は古くから議論されてきた。修正国際てんかん分類¹⁾ (ICE'89) に採用された severe myoclonic epilepsy in infancy (SME) は Dravet ら²⁾ が1982年に報告した乳児期発症の難治性てんかんであるが、発作の出現と発熱に強い関連が示

唆され、発症初期には FC との鑑別が必要な例が存在することが報告されている。

最近、日本の研究者^{3)~6)} から SME に類似した未分類の難治性てんかんの一群が報告され、「濃厚なけいれんの家族歴を有し」、「発熱と発作が強く関連する」ことが指摘されている。発熱に伴ったけいれんは、日常診療の中で高頻度に遭遇する症候

であり、その中から予後不良のものを早期に選別し、対処してゆく必要がある。

我々は、SME、およびそれに類似した乳児期発症の難治性の大発作てんかんについて報告してきた⁷⁸⁾。これらの報告では、あらかじめ設定した基準に従い、後方視的に対象を選択し、その臨床特徴を抽出した。従って、この難治性大発作てんかんが乳児期発症のてんかんの中でどのような位置を占めるのかが必ずしも明確ではなかった。第1編では、ICE'89に従って乳児期発症のてんかん症例を分類し、その全体像を検討した。

その結果、ICE'89の枠を越えて、「素因」と「発熱誘発性」という共通の背景をもって発症するいくつかの難治な症例群の存在が明らかとなった。そこで、本研究（第2編）では、乳児期発症のてんかん症例の中から発作型として「大発作」を主徴とする例について、特に発熱との関連に注目してその臨床特徴、予後との関連を検討した。

対象と方法

1. 対象

第1編における症例の選択基準に基づき、生後1週以降、1歳未満に発症し、少なくとも4歳までの経過を観察できた303症例の中から、乳幼児期の主な発作型が「大発作」（全般性強直、強直間代、間代発作または、二次性全般化発作）である症例を対象とした。

第1編に述べた通り、発作と発熱に以下のような関連がある場合に、「発熱誘発性がある」とした。すなわち、4歳までの発作回数が10回以上の場合には発作回数の半数以上が、10回未満の場合には発作の2/3以上が発熱の際に生じた症例である。

2. 方法

研究の対象をてんかん群の中では「発熱誘発性のある」症例群（fGM群）と、発熱誘発性が低く、かつ乳幼児期には大発作を主徴とするもの（nfGM群）とし、さらに、FC群を加え、これら3群について以下のような検討を行った。

(1) 各症例がICE'89上どのようなてんかん症候群に分類されるか。

(2) fGM群、nfGM群の各症例を発症から約3年間の発作の特徴、すなわち、①発熱誘発性発作

の頻度、②無熱性発作の出現時期および、③合併発作型の3つの要因で細分類し、その発症月齢、けいれんの家族歴、成因、臨床発作の特徴、および発作と発達の予後を検討した。

各症例の検討に際し、発作型分類、予後評価、成因分析などは、第1編と同じ方法を用いた。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

fGM群は38症例、nfGM群は54例、FC群は104例であった。

初診時月齢の平均はfGM群29.0カ月、nfGM群35.8カ月、FC群41.5カ月であった。最終受診時月齢の平均はそれぞれ122.2カ月、114.0カ月、86.1カ月であった。

1. ICE'89による症例の分類（表1）

各群の症例の内訳を表1に示した。fGM群、nfGM群の両者とも多様な類型に分類され、特定の症候群として定義された症例はSME 5例、中心・側頭棘波を有する良性小児てんかん（BECT）2例、小児欠神てんかん2例、Lennox-Gastaut症候群1例、ミオクローニー失立発作てんかん（Doose症候群）1例であり、少数であった。fGM群の方が「局在性か全般性か決定し得ないてんかん」症例の占める割合が高かった（ $p < 0.05$ ）。特発性症

表1 国際てんかん分類による対象症例の分類

	fGM群 例(%)	nfGM群 例(%)
局在関連性てんかん	9 (23.7)	19 (35.2)
特発性 BECT	1	1
潜因性 症候性	2 6	4 14
全般性てんかん	16 (42.1)	27 (50.0)
特発性 小児欠神てんかん	2	0
その他	5	13
潜因/症候性 Doose 症候群	1	0
Lennox 症候群	0	1
症候性	8	13
局在性か全般性か決定し得ないてんかん	13 (34.2)	8 (14.8)
SME	5	0
その他	8	8
計	38 (100)	54 (100)

BECT：中心側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん、
SME：乳児重症ミオクローニーてんかん、Doose 症候群：
ミオクローニー失立発作てんかん。

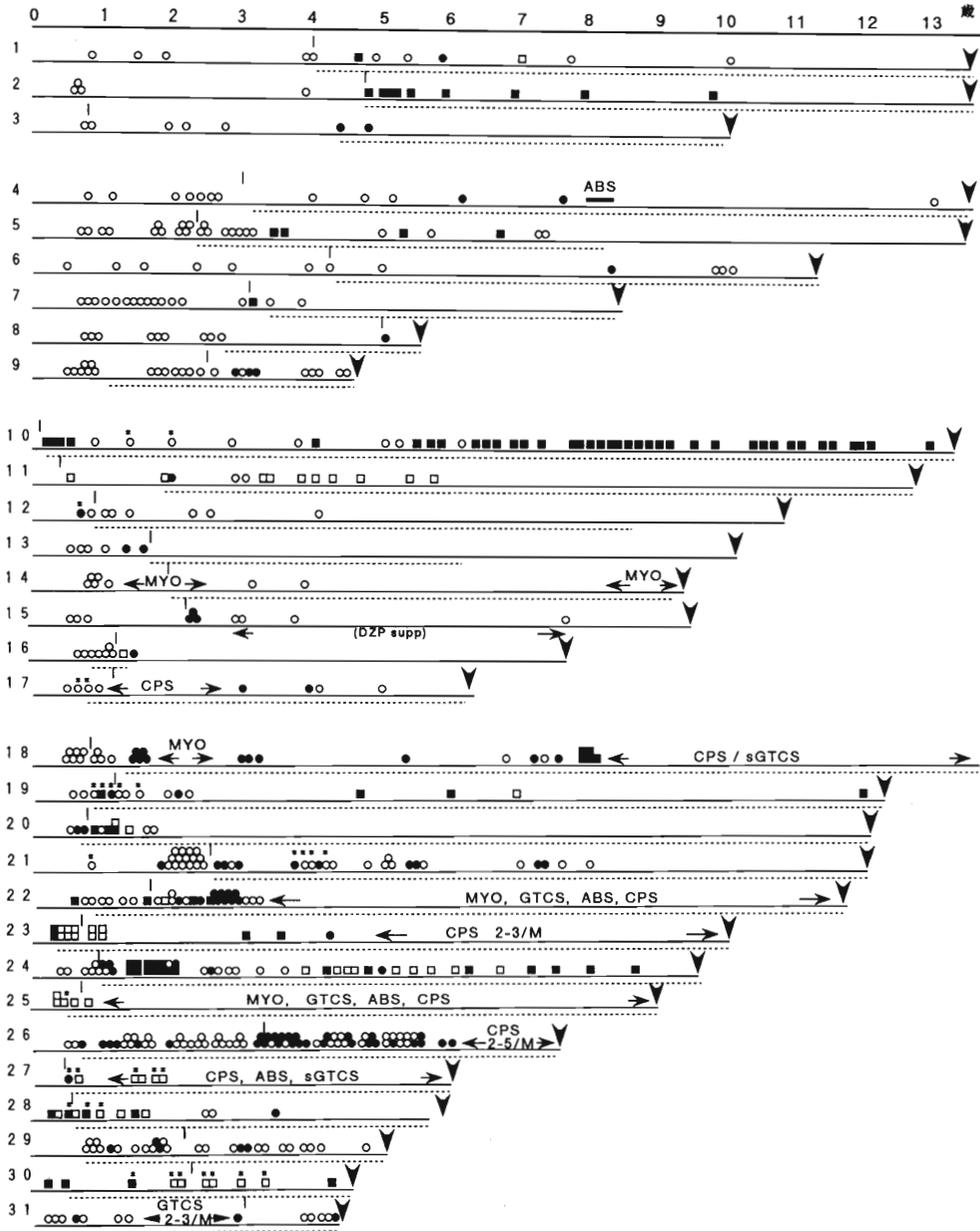


図1 対象症例の発作の推移

○：有熱時全般発作，●：無熱時全般発作，□：有熱時部分発作（二次性全般化を含む），■：無熱時部分発作（二次性全般化を含む）。

I：当科初診，▼：最終受診，…：治療期間。

ABS：欠神発作，MYO：ミオクローニー発作，CPS：複雑部分発作，GTCS：全般性強直間代発作，sGTCS：二次性全般性発作。

1a群：症例1～3，1b群：症例4～9，2a群：症例10～17，2b群：症例18～31。

例の占める比率は、LRE、GEにおいて、ともに2群間に差がなかった。

2. 乳幼児期の発作型の特徴による細分類

fGM群の発症後の発作型、発熱との関連について、31例の臨床経過を図1に示した。

但し、当科初診が4歳以降で、発症初期の経過の詳細が不明な7症例は図に示していない。各症例について有熱時発作と無熱性発作の各々の出現月齢の関係を図2に示した。

図2により、およそ2歳6カ月を境にして、早期に有熱時、無熱性発作がともに出現する症例と、初期には有熱時発作のみの症例と2群に分けることが可能であった。

1群：2歳6カ月までは有熱時大発作のみで経過し、その後無熱性発作が出現する症例群(11例)。これは、有熱時大発作の回数で、1a群：比較的少ない回数(5~10回)群(4例)と、1b群：頻回(10

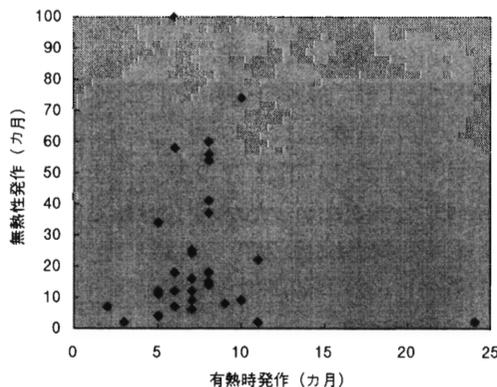


図2 各症例における有熱時発作と無熱性発作の初発月齢

回以上)群(7例)の二つの亜群に分類できた。2群：2歳6カ月以前に発熱時大発作と無熱発作の混在する症例群(27例)。これはやはり、2a群：3歳までの頻度が比較的少ない(5~10回)群(8例)と、2b群：発作回数の多い(10回以上)群(19例)とに分類可能であった。

nfGM群を発作型によって細分類すると、3群：全般性けいれんが主体で幼児期以降に欠神発作など他の全般発作を合併する症例群(24例)、4群：乳児期から全般発作と部分発作を合併する、あるいは二次性全般性発作を示す症例群(30例)に分類された。

3. 各群の臨床特徴(表2)

1) 発症年齢

fGM群の初回発作平均月齢はnfGM群のそれと比し有意に高く($p < 0.05$)、FC群のそれより有意に低かった($p < 0.001$)。下位分類では1群のそれはFC群と差がなく、2群と3群、4群より有意に高かった(順に $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.02$)。

2) けいれんの家族歴

家族歴陽性率はfGM群とFC群とで差がなく、nfGM群では他の2群より低かった($p < 0.05$)。中でも、4群は16.7%と他の群より有意に低かった。その他の群の間には差がなかった。FCの家族歴はfGM群でnfGM群よりも多く見られた。

3) てんかんの成因

成因不明の比率はfGM群、nfGM群とも高率であり二群間に差はなかった。ここでも4群では不明の比率が低かった。その他の群の間には差が

表2 類型別、症例の背景因子

類型	症例数	男女比	家族歴(%) (EP/FC)	推定原因(%)				発症前発達 正常例	初発時 月齢
				出生前	周産期	出生後	不明		
fGM	38	1.9:1	55.3(4/17)	5.2	7.9	2.6	86.8	73.7	7.0±2.7
1群	11	1.8:1	63.6(0/7)	0	0	0	100	90.9	8.3±1.7
2群	27	2.0:1	51.9(4/10)	7.4	11.1	3.7	81.5	66.7	6.4±2.8
nfGM	54	1.5:1	33.3(8/10)	16.7	13.0	3.7	68.5	53.7	5.8±2.7
3群	24	1.2:1	54.2(4/9)	8.3	4.2	4.2	87.5	62.5	6.2±2.6
4群	30	1.7:1	16.7(4/1)	23.3	20.0	3.3	53.3	46.7	5.5±2.8
FC	104	1.6:1	69.2(2/72)	2.0	0	0	98.0	98.0	8.7±2.0

EP：てんかん、FC：熱性けいれん。

なかった。

発症前発達の遅れを認めたのはfGM群で26.3%，nfGM群で46.3%と前者に正常発達例が多かった ($p < 0.05$)。4群の正常例の比率は1群に比し有意に低く ($p < 0.05$)，2群，3群との間には差がなかった。

男女比は各群間には差がなかったが，どの群においても男児例が女児例より多かった。

4) 発作型 (表3，4)

初回発作型はfGM群では全般性強直(間代)発作が主であり，小型発作(短い強直発作，ミオクロニー発作，欠神発作)は認められなかった。発熱が誘因となったのは27例(71.1%)であり，誘因を認めなかったのは8例(21.1%)のみであった。nfGM群でも同様に小型発作は認めなかった。発熱が誘因であったのは13例(24.1%)で，34例(63.0%)には誘因を認めず，ともに，fGM群との差は有意であった。

両群とも約3分の1の症例に発作の群発(一日に2回以上の発作)を認めた。

表3 類型別，初回発作の特徴

類型	症例数	発作型(%)		誘発因子(%)			重積症(%)	群発(%)
		GM	PS	発熱	入浴	下痢		
fGM	38	73.7	26.3	71.1	5.4	2.6	7.9	31.6
1群	11	90.9	9.1	100	0	0	0	36.4
2群	27	66.7	33.3	59.3	7.4	3.7	11.1	29.6
nfGM	54	90.6	24.1	24.1	11.1	1.9	5.6	37.0
3群	24	91.7	8.3	16.7	16.7	0	0	45.8
4群	30	66.7	33.3	33.3	6.7	3.3	10.0	33.3

GM：全般性強直(間代)発作，PS：部分発作，二次性全般性発作。

表4 類型別，1歳以降の発作型

類型	症例数	発作型(%)					重積症(%)
		GM	PS	ABS	MYO	発作抑制	
fGM	38	71.1	52.6	15.8	10.5	0	31.6
1群	11	81.8	36.4	18.2	0	0	0
2群	27	66.7	59.3	14.8	14.8	0	44.4
nfGM	54	50.0	27.8	13.0	9.3	16.7	20.4
3群	24	70.8	8.3	16.7	0	25.0	0
4群	30	33.3	43.3	10.0	16.7	10.0	36.7

GM：全般性強直(間代)発作，PS：部分発作，二次性全般性発作，ABS：欠神発作，MYO：ミオクロニー発作。

発症初期の発作型の特徴は，1群ではいずれも数分の有熱時発作であり，無熱性発作の発症までに1a群では平均4.5回，1b群では平均13.6回の有熱時発作を反復した。また，無熱性発作の初発月齢は1a群で平均74.3カ月，1b群で平均43.8カ月であった。それに対して，2b群では有熱時発作でも，重積症，部分性(片側性を含む)の要素を示すものが順に45%，50%と多く認められた。2a群では有熱時発作に重積症を呈したのは1例のみであった。

全経過を通して見ると，fGM群では小型発作の出現は26.3%と少なく，特に強直攣縮(TS)は1例も見られなかった。発作重積症は2群にのみ12例(44.4%)で認めた。

nfGM群では21.3%に小型発作の合併を認め，けいれん重積症は4群にのみ11例(36.7%)で認めた。

5) 発作および発達予後 (表5)

発作予後は発作抑制の比率がfGM群で36.8%，nfGM群で40.7%と差を認めなかった。下位分類では1群で最も抑制率が高く，2群で最も低かったが，有意差はなかった ($p = 0.06$)。発達予後については，正常例の割合はfGM群とnfGM群で，差がなかったが，下位分類では2群で発達遅滞例の比率が最も高く，3群 ($p < 0.005$)，1群 ($p < 0.002$) との間に有意差があった。

4. 各群の特徴

1) 1群

他の群と比較して発症月齢が遅く，成因不明・家族歴陽性例を高率に認めた。幼児期以降の発作型は，欠神発作，部分発作以外では，全般性強直

表5 類型別，発作と発達の子後

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
fGM	38	63.2	36.8	7.9	31.6	28.9	31.6
1群	11	36.4	63.6	0	0	27.3	72.7
2群	27	74.1	25.9	18.5	37.0	29.6	14.8
nfGM	54	59.3	40.7	11.1	11.1	27.8	50.0
3群	24	54.2	45.8	8.3	12.5	20.8	58.3
4群	30	63.3	36.7	13.3	20.0	36.7	30.0
FC	104	26.0	74.0	0	2.0	0	98.0

間代発作であり、ICE'89上特発性、潜因性に分類されるものが半数を占めた。発作が抗けいれん剤治療に抵抗性で存続した症例も多かったが、年齢とともに発作は減少した。最終的な予後は第2群と比較して良好であり、発作存続例でも発達は正常であることが多かった。1b群では有熱時発作自体が治療抵抗性であったのに対して、1a群では無治療でも有熱時発作の回数は少なかった。

症例提示：最終受診時13歳の男児。両親と姉、妹にFCの既往がある。妊娠、分娩に異常なく、発育発達も正常であった。生後10カ月、38.5°Cの発熱に伴って持続約1分の全般性強直間代発作を一日に2回起こした。その後、生後1歳3カ月にも2回のFCを起こした。1歳8カ月時当科初診。初診時脳波は正常であり、FCの診断で無治療で経過を追った。2歳時発熱性発作群発を起こしたため、フェノバルビタールが処方された。その後も治療に拘わらず1分前後の有熱時全般性けいれんを反復した。3歳時脳波で局在性棘波が認められた。4歳になり、入浴後または無熱時に意識減損、無動、瞬目を症状とする無熱性発作を起こし、時に全般化した。6歳頃から脳波上広汎性棘徐波を認めるようになった。カルバマゼピンに変更し、8歳以降服薬を中止したが、6歳10カ月の部分発作を最後に13歳にいたるまで発作は発生しなかった。有熱時けいれんは21回、無熱性部分発作は4回見られた。最終受診時にWISC-RでIQ 97であったが、軽度の学習障害を認めた。ICE'89では潜因性局在関連てんかん、FCの既往と分類された。

2) 2群

成因不明・家族歴陽性・発症前発達正常例の割合は他の群と差がないが、発症月齢は1群より早く、3群、4群とは差がなかった。

発作、発達の予後は極めて不良であった。

ICE'89上では、SME 5例、Doose症候群1例が含まれた。ICE'89には認められていないが、諸家の報告するSMEに類似した未分類の難治性大発作てんかんに相当する症例が2b群に5例存在し、その他の16例は未定義のSLRE、EUFGであった。

2b群では全経過を通して非常に発作回数が多く、「大発作」のみで経過する症例、二次性全般化発作が主体の症例、小型発作を合併し多彩な発作型を示す症例(SMEなど)に分けられた。2a群では3歳以降は発作が減少する症例が多く、無熱性発作の出現時期が早いことを除くと、1a群に近いものであった。

症例提示：最終受診時7歳9カ月の男児。父方の従兄弟にFCの既往がある。妊娠、分娩に異常なし。1歳までの発達は正常であった。生後8カ月、38.5°Cの発熱に伴って1分位の全般性けいれんを起こした。2回の有熱時発作の後に無熱性発作を起こしたため他院において抗けいれん剤治療が開始された。その後治療に抵抗し、有熱性、無熱性の1～2分の全般性けいれんを反復した(当科初診までに計29回、うち23回が有熱時)。3歳4カ月に当科初診。初診時IQ 77、睡眠時脳波で軽度律動異常を認めた。薬剤治療の限界と判断し、ケトン食療法を行い、一時的に発作消失したが、発作は存続し、5歳でケトン食中止。7歳頃には1カ月に数回、睡眠時にのみ無熱性大発作を認め、発熱による誘発は認めなくなった。特殊学級に通学していた。脳波では軽度の律動異常のみを示し、てんかん性異常波は全経過を通して確認されなかった。ICE'89では症候性全般てんかんと分類された。

3) 3群

成因不明例、家族歴陽性例、発症前発達正常例の比率が高かったが、発症月齢は2群と差がなく、予後は1群について良好であった。

ICE'89ではその他のIGEが最も多く、5例は福山⁹⁾の提唱した良性乳児けいれん(BIC)の臨床像に合致する症例であった。

症例提示：最終受診時5歳9カ月の女児。母にFC、父に詳細不明の幼児期のけいれんの既往。新生児仮死あり。生後5カ月時、誘因なく全般性けいれん(いずれも数分)を2回、6カ月時に同様発作を一日に7回反復した。その後、抗けいれん剤治療に拘わらず、単発発作が反復した。生後8カ月時当科初診。発育発達正常。発作間欠期の睡眠脳波所見正常。生後9カ月以降発作なく、2歳

6カ月時服薬中止。発作の再燃なく、発達も正常であった。発作総数19回。ICE'89では特発性全般てんかんと分類された。臨床特徴からBICと考えられる症例であった。

4) 4群

他の群と異なり、基礎疾患を有する症例が多く、発症前発達正常・家族歴陽性例の占める割合がともに低く、予後不良例の比率が高かった。ICE'89の症候性局在関連てんかんに合致する症例が多くを占めた。

考 案

てんかんは本来、脳内神経細胞集団の自発性の過剰発火現象であるが、発作が特定の条件下で起きやすいこともよく知られている。中でも発熱は小児期に最も多く遭遇する誘発因子である。発熱と発作との関係はヒトでは「熱性けいれん」について研究がなされ、動物モデルによる検討も行われているが、その明確な機序については不明な点も多い。また、個々のてんかん症候群と発熱の関連について注目した研究は乏しい。

杉浦ら¹⁰⁾は、1歳未満発症のてんかん症例を有熱けいれんで発症し無熱性けいれんに移行したものの(B群)と、無熱けいれんで発症したものに分けて予後を検討した。その中で、B群ではFCの家族歴が高く、発症原因不明であるにも拘わらず、予後不良例(発作消失が50%)が多かった、としてその病態に注目している。

Camfieldら¹¹⁾は cohort 研究によって、発熱時けいれんで発症する症例(SMEはあらかじめ除外)の予後に一定の傾向が見られないと報告している。隅¹²⁾も同様の見解を述べているが、一部に「悪性熱性てんかん症候群」と呼ぶべき症例が存在し、SMEが含まれると指摘している。

以上のように、乳児期発症のてんかんでは発熱と関連して発症する症例が多いこと、また、「発熱と関連する難治性てんかん」が存在することが明らかである。

Dravetら²⁾は、乳児期発症の難治性てんかんであるSMEの特性として、その発症初期において発熱誘発性の発作が多く認められることを指摘した。その後の研究¹³⁾でも同様にSMEと発熱との

関連は指摘されており、けいれんの家族歴が高率であることと併せて、SMEの病態に深く拘わる要因と考えられている。

最近、日本の研究者^{3)~6)}から未分類の難治性大発作てんかんの一群についていくつかの表題で報告がなされた。渡辺ら³⁾、金澤⁴⁾は、「乳児期に発症する大発作」を主徴とした症例を臨床経過と予後から論じ、「けいれんの家族歴が濃厚」で「発作と発熱に関連がある」、「予後の不良」症例をSMEとその類縁疾患として報告している。

Oginoら⁶⁾はSMEと類似の特徴を示すが発作型の異なる症例をSME辺縁群と位置づけた。この際、彼らは疾患分類に当たって、従来最も重視されてきた「発作型」という因子よりも、「臨床経過」という総合的な観点を優先している。

それぞれの報告の主旨は多少異なるが、その対象となった症例には「濃厚なけいれんの家族歴」、「発熱と発作との強い関連」が認められることを一致して指摘している。しかし、それらの報告の中では、どのような症例を「発作と発熱の関連がある」とするのかについては何ら定義されていない。また、この難治性てんかん症例に特異的な要因なのか、他のてんかん症候群にも発熱との関連の強いものが有るか否か、については触れられていない。

我々は、SMEとその周辺に位置すると想定されるてんかん症例について報告してきた⁷⁾⁸⁾。SME症例とその類縁症例が入浴によっても発作を起こす機会が多いことに注目し、その病態を「入浴負荷」という方法で検討した¹⁴⁾。その結果、SMEでは体温の上昇に伴って脳波異常が出現し、一定以上の体温に達すると発作が容易に誘発されることが明らかになった。加温による体温上昇の程度は正常対象と比較して差がなかったことより、体温上昇によって脳が過剰興奮しやすくなる素因の存在が示唆された。しかし、SME以外の症例では入浴負荷を行うことができなかったため、特異な発熱過敏性がSMEにのみ認められる要因であるのか、否かについては検討できなかった。

本研究では、乳児期に発症するてんかんの中で、どのような特徴を示す症例において「発作の発現

に発熱が強い影響を及ぼすか」を検討し、「発熱」という要因がてんかん症候群の病態生理、診断を考える上でどのような意味を持つかを考察した。

すでに第1編において、West 症候群や Lennox 症候群などの小型運動発作を主体とするてんかん症候群では、発作と発熱の関連は乏しいことを確認した。経験的には発熱時には発作がかえって減少、あるいは一時的に消失することも認められるなど、SME およびその類縁症例とは病態生理が異なると考えられる。

本研究では、対象を乳幼児期に「大発作」（二次性全般化を含む）を主体とする発作を呈したてんかんにしぼって発熱と発作との関連を検討した。今回、症例の細分類にあたって ICE'89 による症候群分類を使用せず、発症から4歳までの「発熱誘発性」、「無熱性発作の出現時期」、「合併発作型」の因子で分類した。これは、第1編で述べたように、ICE'89 の分類枠を越えて共通の背景を示す症例が存在し、本編ではそれらに認められる「発熱誘発性」という要因を中心に再検討することを目的としたためである。

発熱誘発性の程度を判断するにあたって、これまでの研究には参考になる基準の記載は見あたなかった。本研究では、方法で述べたように、幼児期の発熱に関連して起こった発作回数の、総発作回数（ミオクロニー発作、欠神発作は除く）に対する比率（10回以上の場合半数以上、10回未満では2/3以上）によって「発熱誘発性」の程度を判定した。この比率の規定自体は生物学的な根拠を持たず、恣意的なものである。しかし、この基準を用いた結果、以下のようにその背景の諸要因が異なる二つの群に分類でき、臨床的には有用であった。

てんかん発症の背景を比較すると、発熱誘発性の高い症例群（fGM 群）は、そうでない群（nfGM 群）と比較してその発症月齢が遅く、けいれんの家族歴陽性、推定成因不明、発症前発達正常である例の比率が高く、FC 群に近い特性を示した。特に、少なくとも2歳6カ月まで有熱時大発作のみで経過する1群では、発作回数、治療抵抗性を除き、素因性の要素など共通性を認めた。一方、fGM

群の中でも早期から無熱性発作、部分発作（二次性全般化を含む）を合併し、重積症が多い2群では、家族歴陽性率は FC 群と差がないが、発症月齢は早く、発症前発達遅滞例が約1/3を占めた。発達遅滞を生ずる背景の存在が予後に影響した可能性も示唆された。発作型の特徴が2群に似た4群は、家族歴陽性率、推定成因不明例の割合、発症前発達正常例の割合が他群より低い傾向を示し、症候性の要素を強く示した。

以上のように、発症時の背景因子を「症候性 vs 素因性」という軸に沿って比較すると、FC、FC 群に類似性のある1群が素因性群として位置し、症候性要因の強い4群との間に2群と3群が位置していた。

しかし、予後の位置関係を考慮すると、1群が最も良好であり、4群が不良、3群はその中間に位置し、この三つの群においては、「素因性の強さ」と「発作型」による分類が予後と関連していた。しかし、2群は1、3群と同じように強い素因性を有するにも拘わらず、発達予後は最も不良であり、発作予後も有意ではないが、最も高い発作存続率を示した。

発熱と発作との関連では、以前から「FC からてんかんへの移行」、あるいは、「素因性てんかんと FC との関連」が問題になっている。欠神てんかん、中心側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん（BECT）は、小児期の予後良好なてんかん症候群の代表である。

ともに、FC の既往や家族歴を有する症例が多く、FC と密接な関連を示すと考えられる¹⁵⁾¹⁶⁾。一方で、乳幼児期の FC と成人になって発症する側頭葉てんかんと関連も注目されてきた。

今回の対象となった fGM 群を初期の発作の特徴で分類すると、1a 群は FC からてんかんに「移行」したと考えることもできる。

それに対して1b 群の乳幼児期の有熱時発作の回数は極めて多く、治療にも拘わらず発作が続くなど、FC としても非典型的であった。最終的には発作回数は減少し、知的発達も正常な例が多かったが、その経過は難治性の FC とでもいいうるような特異なものであった。

2b群は難治でありながら素因性・発熱誘発性が多く、「年齢依存性てんかん性脳症」や基礎疾患を有する症候性てんかんとは明確に区別できた。一方、てんかん発症後に発達の停滞、退行が明らかになる症例が多く、この点では「てんかん性脳症」というべき特徴も備えていた。

2b群とした症例は、SME（5例）、Doose症候群（1例）以外はICE'89上に定義されている症候群には属さなかった。

これら未定義の症例には、従来異なったいくつかの表現で言及されている難治性の大発作てんかん（高振幅徐波・大発作てんかん症候群 [HVSWM-GM]¹⁷⁾、大発作を主徴とする小児の難治てんかん³⁾、polymorphous convulsive epilepsy beginning in the infant⁶⁾に発作型、背景の類似した症例が7例含まれていた。この2b群の症例構成は他の報告者^{3)~6)}の記載した「難治性大発作てんかん」の構成とほぼ合致した。

Doose症候群では有熱性、無熱性の大発作で発症するものが多い¹⁸⁾との記載はあるが、本研究で述べたような「発熱誘発性の強さ」の有無は明らかでない。我々の経験ではそのような症例は少なく、Doose症候群全体がこの2b群に属するとはいえない。

2b群と乳幼児期の発作特徴が似ているとした2a群には、明らかな基礎疾患(母斑症、周産期障害)を有する症例、また、早期に無熱性発作を認めるが主に数分の大発作のみで経過する、特発性てんかんに分類できる症例も含まれた。部分発作の要素が強い症例も含まれており、「発熱誘発性」を選択基準にしたことで、異なる特徴を有する症例が選択されたといえよう。

このように1群、2群を分析すると、それぞれ群として単一の特徴を示すものではなく、「発熱誘発性」という共通の背景の上に成立する、近接したスペクトラムと考えるのが妥当であろう。

以上の検討を要約すると、「発熱誘発性」と「てんかんの予後」の2つの要因を軸として、乳児期発症の大発作を主体とするてんかん症例を図3のように整理することが可能である。すなわち、SMEの周辺に大発作を主体とする難治性てんか

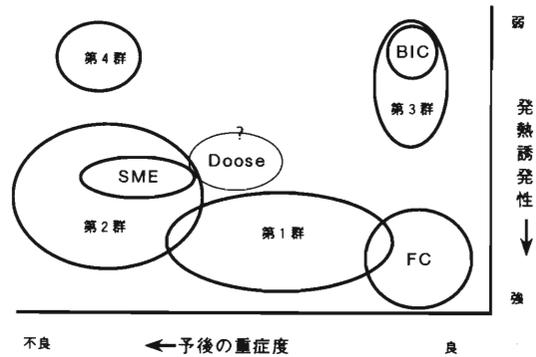


図3 発熱誘発性てんかんの位置づけ

SME：乳児重症ミオクローニーてんかん、BIC：良性乳児けいれん、FC：熱性けいれん、Doose：ミオクローニー失発作てんかん。

ん群（2群）が存在し、2b群がその中核というべき位置を占めた。比較的予後良好で素因性の強い症例（1群）はFCと難治性群の間に存在し、一部分は移行しあう可能性がある（1a群、2a群）。3群の一部を成すBICは予後良好な症候群であり、素因性はあるが、原著の記載では誘因をもたない⁹⁾。さらに、大発作を主体としながら、発熱誘発性、素因性の両者とも低い難治な症候性てんかんの一群（第4群）がFCの最も対極に存在する。乳児期発症のてんかんにおいて、「発熱誘発性」の存在は発症機序、また予後からみても考慮すべき観点であり、今後さらに検討が必要である。

結 語

乳児期発症の「大発作」を起こすてんかん症例を、発熱誘発性の高い38例と誘発性の低い54例に分けて検討した。

1) 発熱誘発性の高い群には、けいれんの家族歴が高率、成因不明など、ICE'89でいう特発性の要因がより強く認められた。

2) 発熱誘発性の高い群は、さらに、最終的な予後良好のFCに近似した群と、難治性で予後不良の発熱誘発てんかん群の二極に分類でき、その間に移行型を配置した臨床的スペクトラムを形成することが示唆された。

3) SME、および難治性の大発作を呈する類縁症例は、発熱誘発性以外にも家族歴、成因、初期の発作型などに共通の特徴を示し、これらの症例

群が難治性発熱誘発てんかんの主な部分を占めていると思われた。

4) 有熱時けいれんで発症し、FCの家族歴を有するなど、素因性が示唆される症例でも、発症月齢が早い、発作重積症をきたす、部分性の要素を有するなどの症例は、難治化する可能性が強く、治療や予後予測について慎重に対処すべきであろう。

文 献

- 1) **Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy**: Proposal for revised classification of epilepsies, epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399, 1989
- 2) **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)
- 3) **渡辺雅子, 藤原建樹, 八木和一ほか**: 大発作を主徴とする小児の難治てんかん. *てんかん研* 7: 96-105, 1989
- 4) **金澤 治**: Severe myoclonic epilepsy in infancyの中核および周辺群における臨床的特徴. *てんかん研* 9: 1-13, 1991
- 5) **隅 清臣, 長浦智明**: 熱性けいれんで発症した難治性てんかんの臨床病態に関する研究: その1—乳児重症ミオクロニーてんかんとその周辺—. *厚年病年報* 19: 211-217, 1992
- 6) **Ogino T, Ohtsuka Y, Yamatogi Y et al**: The epileptic syndromes sharing common characteristics during early childhood with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Jpn J Psychiatr Neurol* 43: 479-481, 1989
- 7) **Sugama M, Oguni H, Fukuyama Y**: Clinical and electroencephalographic study of severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet). *Jpn J Psychiatr Neurol* 41: 463-465, 1987
- 8) **林 北見, 小国弘量, 福山幸夫**: 乳児期発症「難治性大発作てんかん」の長期経過. 第3回東京てんかん懇話会抄録: 1-3, 1993
- 9) **福山幸夫**: 小児てんかんの境界領域—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
- 10) **杉浦ミドリ, 松本昭子, 渡辺一功ほか**: 1歳未満発症の熱性および無熱性けいれんの長期予後. *脳と発達* 17: 226-230, 1985
- 11) **Camfield P, Camfield C, Gordon K et al**: What type of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol* 36: 887-892, 1994
- 12) **隅 清臣**: てんかん発作誘発因子としての発熱. *NEW-MOOK 小児科2「熱性けいれん」* (二瓶健次編), pp113-121, 金原出版, 東京 (1992)
- 13) **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
- 14) **粟屋 豊, 佐藤文宣, 小国弘量ほか**: 入浴けいれんのメカニズムの研究. *てんかん治療研究振興財団研究年報* 2: 103-110, 1990
- 15) **Doose H, Ritter K, Volzke E**: EEG longitudinal studies in febrile convulsion. Genetic aspects. *Neuropediatrics* 14: 81-87, 1983
- 16) **Kajitani T, Kimura T, Sumita M et al**: Relationship between benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci and febrile convulsions. *Brain Dev* 14: 230-234, 1992
- 17) **Higashi T, Morikawa T, Seino M**: A group of childhood epilepsy accompanied by refractory grand mal. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 38: 319-325, 1984
- 18) **Doose H**: Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. *In Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* 2nd ed. (Roger J, Bureau M, Dravet C et al eds), pp103-114, John Libbey, London (1992)