















# 様々な年齢で発症するてんかん症候群の国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy) の分類と定義: ILAE 疾病分類・定義作業部会の公式声明

Kate Riney<sup>1,2</sup>  | Alicia Bogacz<sup>3</sup> | Ernest Somerville<sup>4,5</sup>  | Edouard Hirsch<sup>6,7,8</sup>  | Rima Nababout<sup>9,10,11</sup>  | Ingrid E. Scheffer<sup>12</sup>  | Sameer M. Zuberi<sup>11,13,14</sup> | Taoufik Alsaadi<sup>15</sup>  | Satish Jain<sup>16</sup> | Jacqueline French<sup>17</sup>  | Nicola Specchio<sup>18</sup>  | Eugen Trinká<sup>19,20,21</sup>  | Samuel Wiebe<sup>22</sup>  | Stéphane Auvin<sup>23,24,25</sup>  | Leonor Cabral-Lim<sup>26</sup> | Ansuya Naidoo<sup>27,28</sup> | Emilio Perucca<sup>29,30</sup>  | Solomon L. Moshé<sup>31,32</sup>  | Elaine C. Wirrell<sup>33</sup>  | Paolo Tinuper<sup>34,35</sup>

<sup>1</sup>Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Queensland, South Brisbane, Queensland, Australia

<sup>3</sup>Institute of Neurology, University of the Republic, Montevideo, Uruguay

<sup>4</sup>Prince of Wales Hospital, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>5</sup>University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>6</sup>Francis Rohmer Epilepsy Unit, Haute-pierre Hospital, Strasbourg, France

<sup>7</sup>National Institute of Health and Medical Research 1258, Strasbourg, France

<sup>8</sup>Federation of Translational Medicine of Strasbourg, University of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>9</sup>Reference Centre for Rare Epilepsies, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Department of Pediatric Neurology, Necker-Enfants Malades Hospital, Member of Epicare, Paris, France

<sup>10</sup>Imagine Institute, National Institute of Health and Medical Research Mixed Unit of Research 1163, Paris, France

<sup>11</sup>University City University, Paris, France

<sup>12</sup>Austin Health, Royal Children's Hospital, Florey Institute and Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>13</sup>Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children, Glasgow, UK

<sup>14</sup>Institute of Health & Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK

<sup>15</sup>Department of Neurology, American Center for Psychiatry and Neurology, Abu Dhabi, United Arab Emirates

<sup>16</sup>Indian Epilepsy Center, New Delhi, India

<sup>17</sup>New York University Grossman School of Medicine and NYU Langone Health, New York, New York, USA

<sup>18</sup>Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Rome, Italy

<sup>19</sup>Department of Neurology, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Center for Cognitive Neuroscience, member of EpiCARE, Salzburg, Austria

<sup>20</sup>Neuroscience Institute, Christian Doppler University Hospital, Center for Cognitive Neuroscience, Salzburg, Austria

<sup>21</sup>Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, University for Health Sciences, Medical Informatics, and Technology, Hall in Tirol, Austria

Elaine C. Wirrell and Paolo Tinuper are co-senior authors.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *Epilepsia* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy

<sup>22</sup>Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

<sup>23</sup>Institut Universitaire de France, Paris, France

<sup>24</sup>Paediatric Neurology, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Robert-Debré Hospital, Paris, France

<sup>25</sup>University of Paris, Paris, France

<sup>26</sup>Department of Neurosciences, College of Medicine and Philippine General Hospital, Health Sciences Center, University of the Philippines Manila, Manila, the Philippines

<sup>27</sup>Neurology Unit, Greys Hospital, Pietermaritzburg, South Africa

<sup>28</sup>Department of Neurology, University of KwaZulu Natal, KwaZulu Natal, South Africa

<sup>29</sup>Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

<sup>30</sup>Department of Neuroscience, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>31</sup>Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology and Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, New York, New York, USA

<sup>32</sup>Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

<sup>33</sup>Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

<sup>34</sup>Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>35</sup>Reference Centre for Rare and Complex Epilepsies, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy

## 要旨

本論文の目的は、国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy, ILAE）疾病分類・定義作業部会（2017-2021）の専門家のコンセンサスに基づいて、様々な年齢で発症するてんかん症候群の診断基準の更新を行うことである。現在受け入れられているてんかんおよびてんかん発作型の分類に合致した用語を用い、遺伝学、脳波、画像診断の進歩による知識を取り入れている。様々な年齢で発症するてんかん症候群を定義する目的は、診断を助け、これらの患者の病因や治療に関する調査の指針とすることである。

## キーワード

読書誘発発作を伴うてんかん、焦点てんかん症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、進行性ミオクローヌステんかん、Rasmussen（ラスムッセン）症候群

## 1 | はじめに

てんかんは、生涯を通じてどの年齢でも発症する可能性がある。多くのてんかん症候群は新生児、乳児、小児に発症し、これらの年齢における症候群の特定が重要視されているが、様々な年齢で発症し、その迅速な認識により患者の予後を改善しうる重要な症候群がいくつか存在する。本論文の目的は、これらのてんかん症候群を定義することである。国際抗てんかん連盟（International League Against Epilepsy, ILAE）疾病分類・定義作業部会（2017-2021）が、てんかん症候群とは何かを定義し、発症年齢でグループ分けをする際に採用した方法については、Wirrellらにより詳しく述べられている<sup>1</sup>。てんかん症候群は、臨床症状および脳波

### キーポイント

- ・ 国際抗てんかん連盟は、様々な年齢で発症するてんかん症候群の分類と定義を発表する。
- ・ 様々な年齢で発症するてんかん症候群は、18歳以下と19歳以上の発症の両者がある。
- ・ 症候群は、全般てんかん症候群、焦点てんかん症候群、全般焦点合併てんかん症候群に大別される。
- ・ 一部の症候群は、小児では発達性あるいはてんかん性脳症を、より高年齢での発症では進行性神経学的退行を伴うことがある。
- ・ 病因特異的てんかん症候群の例について詳述する。

(electroencephalographic, EEG) 所見の特徴的な

集合体で、しばしば特定の病因所見（構造的、素因性、代謝性、免疫性、感染性）により裏付けられる、と定義される。てんかんを持つ人での症候群診断は、しばしば予後や治療に関する示唆をもたらす。症候群はしばしば年齢依存的な臨床像とさまざまな特有の併存症を示す。ある症候群が18歳以下と19歳以上の両方（すなわち、小児と成人患者両方）で発症する場合、「様々な年齢」での発症となる。通常、新生児、乳児、小児にのみ発症するてんかん症候群は別で取り上げられている<sup>2,3</sup>。

様々な年齢で発症するてんかん症候群(図1)は、以下のグループに大別される。

- 多遺伝子遺伝性病因を示す全般てんかん症候群：3つの特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsies, IGEs) — 若年欠神てんかん (juvenile absence epilepsy, JAE), 若年ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy, JME), 全般強直間代発作のみを伴うてんかん (epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone, GTCA)<sup>4</sup>
- 複雑な遺伝様式が推定される自然終息性焦点てんかん症候群：小児後頭葉視覚てんかん (childhood occipital visual epilepsy, COVE), 光過敏後頭葉てんかん (photosensitive occipital lobe epilepsy, POLE)。
- 素因性、構造的、または素因性構造的病因を持つ焦点てんかん症候群：睡眠関連運動亢進てんかん (sleep-related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy, SHE), 家族性内側側頭葉てんかん (familial mesial temporal lobe epilepsy, FMTLE), 多様な焦点を示す家族性焦点てんかん (familial focal epilepsy with variable foci, FFEVF), 聴覚症状を持つてんかん (epilepsy with auditory features, EAF)。
- 多遺伝子遺伝性病因を示す全般焦点合併てんかん症候群：読書誘発性てんかん (epilepsy with reading-induced seizures, EwRIS)。
- 発達性脳症 (developmental encephalopathy, DE), てんかん性脳症 (epileptic encephalopathy, EE),

またはその両方を伴うてんかん症候群、および進行性神経学的退行を呈するてんかん症候群<sup>1</sup>。進行性ミオクローヌステんかん (progressive myoclonus epilepsy, PME), 発熱感染症関連てんかん症候群 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)。

本論文では、様々な年齢での発作発症を示す2つの病因特異的てんかん症候群<sup>1</sup>に関する定義も提示しているが、より多くの病因特異的てんかん症候群が、将来定義されうることは認識している。

- 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS)。
- Rasmussen (ラスムッセン) 症候群 (Rasmussen syndrome, RS)。

本論文では、上記のような症候群の分類を採用したが、これは柔軟に適用できることに留意する必要がある。例えば、SHE患者の一部(KCNT1病的遺伝子バリエーションを有する患者など)は、神経認知機能障害がてんかんの病因に起因する場合、DEを示すとみなすことができる。RSやMTLE-HSの患者は、てんかん外科の成功により神経認知機能障害が改善されることで、EEであることが証明されることがある。PMEの患者は初めに、本症候群と診断できるような進行性神経学的退行を起こす前、JMEと区別のつかない全般てんかん症候群を呈することがある。したがって、様々な年齢でみられるてんかん症候群をどのように分類するかは、特定の患者における臨床像と経過に依存することになる。

各症候群の名称は、電気生理学的表現型の主要な特徴(必須の発作型など)、あるいは症候群診断に重要な場合は病因を反映するように選択されている。したがって、症候群名はJAE, JME, GTCA, SHE, FMTLE, EAF, MTLE-HS, EwRIS, PMEに特徴的な発作を反映している。FFEVFとFMTLEという用語は、これらの焦点てんかん症候群の家族性を反映している。個人名を冠した症候群の使用は避けられ

つつあるが、RS という用語は残されている。本作業部会は、この疾患におけるてんかん、明確な画像的特徴、進行性の神経学的悪化を包括する、この確立された名称に代わるものを提案することができなかった<sup>1</sup>。歴史的に発表された文献では、Rasmussen (ラスムッセン) 脳炎という用語が一般的だったが、本作業部会は RS という用語を将来的に使用することを希望している。特定の症候群を引き起こす遺伝子バリエーションを指して「病的」という用語が使用されてきたが、同じ遺伝子の「おそらく病的」<sup>5</sup>なバリエーションでもその症候群を引き起こす可能性があることを認めている。本作業部会は、各症候群の定義を示すだけでなく、「検査での確認ができない症候群」の定義基準も示している(表 3-10)<sup>1</sup>。これは、脳波、画像、遺伝学的検査がほとんど、あるいは全くできない医療資源の限られる地域でのみ使用される、症候群診断のための最小限の基準を記述したものである<sup>1</sup>。いくつかの症候群の場合、

検査方法を変更(例えば、磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging, MRI)の代わりにコンピュータ断層撮影法(computed tomography, CT)、発作のビデオ撮影)、または検査なしでも、診断が可能となる。いくつかの症候群については、そのような状況では診断が不可能であることを、本作業部会は認めている。

## 2 | 様々な年齢で発症するてんかん症候群の定義

### 2.1 | 多遺伝子遺伝性の全般てんかん症候群

#### 2.1.1 | 特発性全般てんかん

青年期から成人期に発症する最も頻度の高いてんかんは IGE, すなわち JAE, JME, GTCA である。全てんかん患者の 15~20% が IGE であると推定されることから、IGE は特に疫学的重要性を持つ素因性全般てんかん(GGE)のサブグループである<sup>6</sup>。こ

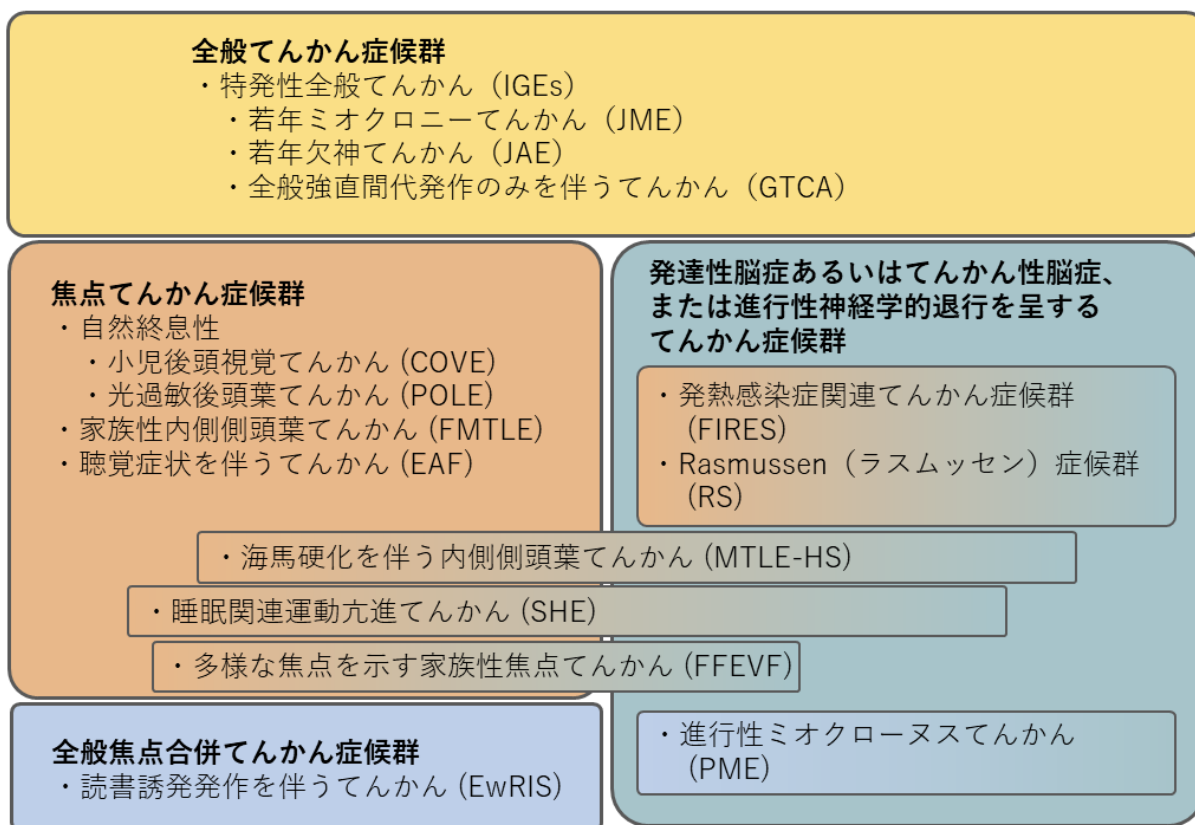


図 1 様々な年齢で発症するてんかん症候群を、てんかん病型、発達性あるいはてんかん性脳症 (D あるいは EE) や進行性神経学的退行の有無によってグループ分けしたもの。焦点てんかん症候群の MTLE-HS, SHE, FFEVF の患者では、その病因やてんかん (D あるいは EE) に関連した認知機能、神経学的、精神医学的障害を呈することがある。PME (全般焦点合併てんかん症候群)、FIRES 及び RS (焦点てんかん症候群) と確定した患者は皆、D あるいは EE や進行性神経障害を示すことになる。他のてんかん症候群が今後同定される可能性があることに留意する。

のような理由で、様々な年齢で発症するてんかんを含むIGE (JAE, JME, GTCA) については、Hirschらの論文で別に示されている<sup>4</sup>。

## 2.2 | 複雑な遺伝様式が推定される自然終息性焦点てんかん症候群

自然終息性焦点てんかん症候群 (Self-limited focal epilepsies, SeLFEs) は、小児てんかん全体の25%を占める<sup>3</sup>。年齢依存的な発症と寛解、特徴的な発作症候、特異的な脳波特性 (背景活動は正常)、薬剤反応性で、認知機能は通常正常である。病因は素因性であり、家族内におけるてんかん発症率の高さや、脳波特性の家族性素因が支持されている。しかし、遺伝子は同定されておらず、感受性の高い年齢での複雑な遺伝様式が病因と推定されている。まれにIGEとの重複を示す症例もある。SeLFEは小児期に発症することが多いが、2つの症候群は様々な年齢で発症することがある。COVEとPOLEである。これらの症候群では寛解が期待されるが、すべての患者に寛解が起こるとは限らない。COVEは、覚醒時に視覚現象を伴う短時間の焦点意識保持発作が頻発し、しばしば頭痛を伴うことが特徴である。19歳までの発症が報告されている<sup>7</sup>。背景脳波活動は正常で、主に睡眠時に後頭部の鋭徐波あるいは棘徐波が出現する。抗てんかん発作薬 (antiseizure medication, ASM) の投与の有無にかかわらず、発症後2~7年以内に50~80%の患者で寛解する<sup>8,9</sup>。POLEは、視覚現象を伴う光誘発性焦点意識保持感覚発作が特徴である。成人期の発症も報告されている<sup>10</sup>。女性が圧倒的に多い。背景脳波活動は正常で、閉眼と間欠的光刺激によって促進される発作間欠期の後頭部の棘徐波または多棘徐波を示す。また、全般性棘徐波がみられることもある。COVEとPOLEについては、小児期に発症するてんかん症候群に関する別の論文で詳しく解説している<sup>3</sup>。

## 2.3 | 素因性、構造的、または素因性構造的病因を持つ焦点てんかん症候群

様々な年齢で発症する焦点てんかん症候群のグループには、過去のILAEの報告から採用されたい

くつかの症候群が含まれる<sup>11</sup>。これらの症候群は、SHE, FMTLE, FFEVF, およびEAFである。「常染色体優性夜間前頭葉てんかん (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy)」は、本症候群が、主に睡眠中に特徴的な運動発作 (運動亢進発作あるいは強直/ジストニー症状を伴う運動発作) を含み、これらが前頭葉外から発症することがあるという現在の理解を反映して、SHEと改名された。現在では、画像診断、遺伝学、脳波の進歩により、より幅広い病因がこれらの症候群に結び付けられている。したがって、これらの症候群は、該当する場合、同じ脳波臨床像をもたらす可能性のある構造的および素因性病因の両方を包含するように拡張された。本作業部会は、特定の局所的大脳ネットワークの関与する特徴的な臨床症状や脳波所見を示す発作を起こす他の疾患を、てんかん症候群とみなすべきかどうかを検討した。本作業部会は、本論文で提示された焦点てんかん症候群についてのみ定義を含めることに決定したが、他の焦点てんかん (島、前部帯状回、後頭部など) が、合意されたてんかん症候群の定義に合致する可能性があることは認識している。

これらの焦点てんかん症候群の大半で診断に役立つのは、それらに特有の発作症候である (表1)。SHEの睡眠時運動亢進発作やEAFの焦点聴覚発作の典型的な発作症候は、その症候群診断を示唆し、特定の脳領域や素因性病因に照準を合わせた精査を後押しする。これらの症候群のいくつかの診断には、家族歴の慎重な検討が必要である。これらの症候群の原因として、いくつかの遺伝子の病的バリエーションが同定されており (表2)、これらは遺伝されたもの、de novoで生じるもの、体細胞病的遺伝子バリエーションによるものが考えられる。家族歴は、浸透率の低さ、発作の重症度や症候が多様性、家系内罹患者の誤診によって見落とされることがある<sup>12,13</sup>。家系内に焦点意識保持発作 (例えば、聴覚症状、デジャヴュ、夜間の短時間の運動現象のみ) がある場合、その重要性を認識している臨床医が家族に尋ねない限り、これらは発作として認識されていない可能性がある。家系によっては、全罹患者で詳細な臨

床、脳波、画像による表現型診断（後天的な脳構造異常のある個体を除く）を、遺伝学的検査とともに行うことによってのみ、特定の家族性焦点てんかん症候群の診断が可能となる場合がある<sup>14</sup>。同一の病的遺伝子バリエーションが異なる焦点てんかん症候群を引き起こす場合（例えば、*DEPDC5*の病的バリエーションは、SHE, FMTLE, FFEVF に同定されている）、

診断はさらに複雑になりうる。そのため、ある家系で診断されるてんかん症候群は、罹患者全員が同じ表現型を持つことが確認できるか（SHE, FMTLE, EAF など）、あるいは家系内の罹患者で異なる焦点発作症候がみられるか（FFEVF）によって決まる場合がある。

**表 1** SHE, FMTLE, FFEVF, EAF の顕著な特徴

症候群	発症(通常)	臨床症状	発作間欠時脳波	画像
SHE	10 歳台	睡眠中の短時間の運動亢進または非対称性強直/ジストニー運動発作	発作間欠時背景脳波活動は通常正常;焦点性(通常前頭部)のてんかん様異常がみられる場合あり	正常, 限局性皮質異形成, または後天性構造異常
FMTLE	青年期または成人期	典型例では, 激しいデジャヴとそれに関連した特徴を伴う焦点意識保持発作, 例えば, 夢のような知覚, 恐怖やパニック, スローモーション, 視覚や聴覚の錯覚, 自律神経症状	発作間欠時背景脳波は通常正常か, 軽度の側頭部徐波化を示すことがある;時に側頭部のてんかん様異常がみられる場合あり	正常, まれに海馬の萎縮や T2 高信号
FFEVF	20 歳以下	焦点発作, 症候は患者の焦点皮質領域により異なるが, 患者ごとに一定である	発作間欠時背景脳波は通常正常;焦点性てんかん様異常がみられる場合あり	正常または限局性皮質異形成
EAF	10~20 歳台	感覚発作(聴覚), 受容性失語を伴う認知発作	発作間欠時背景脳波は通常正常;焦点性(通常側頭部)てんかん様異常を認める場合あり	通常正常, ただし後側頭部の限局性皮質異形成の報告あり

略語) EAF: epilepsy with auditory features (聴覚症状を伴うてんかん), FCD: focal cortical dysplasia (限局性皮質異形成), FFEVF: familial focal epilepsy with variable foci (多様な焦点を示す家族性焦点てんかん), FMTLE: familial mesial temporal lobe epilepsy (家族性内側側頭葉てんかん), SHE: sleep-related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy (睡眠関連運動亢進てんかん)

**表 2** 素因性焦点てんかん症候群と現在推定されている遺伝子

焦点てんかん症候群	関連遺伝子
SHE	<i>CHRNA4, CHRNA2, CHRN2, DEPDC5, KCNT1, NPRL2, NPRL3, PRIMA1</i>
FMTLE	<i>DEPDC5</i> (メンデル遺伝形式はまれ, FMTLE は通常複雑な遺伝様式を示す)
FFEVF	<i>TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3</i>
EAF	<i>LG1, RELN, MICAL1</i>

略語) EAF: epilepsy with auditory features (聴覚症状を伴うてんかん), FCD: focal cortical dysplasia (限局性皮質異形成), FFEVF: familial focal epilepsy with variable foci (多様な焦点を示す家族性焦点てんかん), FMTLE: familial mesial temporal lobe epilepsy (家族性内側側頭葉てんかん), SHE: sleep-related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy (睡眠関連運動亢進てんかん)

表3 睡眠関連運動亢進てんかん (sleep-related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy) の中核的診断基準

	必須基準	注意喚起基準 <sup>a</sup>	除外基準
発作	主に睡眠中に起こる運動亢進または非対称性強直／ジストニー症状を伴う短い焦点運動発作	覚醒状態での発作が主体	覚醒時のみの発作 全般起始発作
脳波		前頭領域以外の高頻度なてんかん様異常 全般性てんかん様異常	
発症年齢		10歳未満または20歳超	2か月未満または64歳超
発症時の発達		中等度から重度の知的障害	
神経学的診察		局在性の神経学的異常	
MRI は診断に必要ではないが、原疾患を評価するために行うべきである。 発作時脳波は診断に必要ではない。			
検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源の限られる地域では、他の必須基準および除外基準を満たし、患者が目撃またはビデオ録画された睡眠中の運動亢進発作を起こしていれば、SHE と診断することが可能である。			

略語) SHE : sleep-related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy (睡眠関連運動亢進てんかん)

<sup>a</sup>注意喚起基準は大多数の症例ではみられないが、まれにみられることがある。そのような場合、本症の診断は慎重に行い、他の疾患を検討する必要がある。

### 2.3.1 | 睡眠関連運動亢進てんかん (sleep-related hypermotor (hyperkinetic) epilepsy, SHE)

SHE (表 3) は、睡眠中に発生する運動発作の群発を特徴とする。発作の起始・消失は突然であり、典型的例では短く (2 分未満)、意識は保たれ、定型的な運動亢進または非対称性ジストニー／強直運動パターンを示す。このてんかん症候群は、特に脳の構造異常や特定の遺伝子 (*KCNT1* など) に関連している場合、薬剤抵抗性を示すことがある。SHE は、これまでの入眠期・夜間発作性ジストニアてんかん (hypnogenic – nocturnal paroxysmal dystonia-epilepsy)、夜間前頭葉てんかん (nocturnal frontal lobe epilepsy, NFLE)、常染色体優性 (現在は「顕性」) NFLE といったてんかん症候群を包含・置換し、素因性と構造的病因を含んでいる<sup>15-20</sup>。「sleep-related hypermotor epilepsy」という名称は、最近の文献でこの症候群を表す用語として用いられているが<sup>15,20-24</sup>、本作業部会は、この症候群でみられる激しい動きを伴う焦点運動発作について、現在「hypermotor」ではなく「hyperkinetic」が承認された用語であることを付記しておく<sup>25</sup>。運動亢進発作のみを示す患者もいるが、それ以外では強直／ジ

ストニー症状を伴う焦点運動発作を示す患者もいるため、本作業部会は本症候群の名称を「sleep-related hyperkinetic epilepsy\*」または「sleep-related hypermotor epilepsy\*」のいずれかとすることに合意した。

\*邦語訳はいずれも「睡眠関連運動亢進てんかん」

#### 疫学

SHE はまれな症候群であり、成人における非家族性の有病率は 10 万人あたり 1.8-1.9 人と推定されている<sup>21,22</sup>。

#### 臨床的背景

発作発症時の年齢は、ほとんどが 20 歳以下で、典型的には青年期 (11-14 歳) であるが、2 か月から 64 歳まで幅がある<sup>13,21,26,27</sup>。男性がわずかに多い<sup>21</sup>。神経学的診察は正常である。周産期の病歴、発達マイルストーン、認知機能は通常正常である。SHE では、知的障害、神経精神や行動の障害が報告されている<sup>23,28,29</sup>。

#### 疾患の経過

SHE の経過は、主に原疾患に関連する<sup>21</sup>。ほとん

どの患者は、正常な知能と正常な画像所見を有し、第一選択の ASM に反応する<sup>30</sup>。知的障害、神経学的異常、画像異常、覚醒時発作を有する患者は、持続的な発作寛解を達成する可能性が低くなる<sup>21,30</sup>。一部の病因では、てんかん外科が有効である場合がある。最良の手術成績は、病因が境界明瞭な構造的病態、特に限局性皮質異形成 (FCD) IIb 型の場合である<sup>31</sup>。

### 発作

激しい運動亢進または非対称性強直/ジストニー症状を呈する焦点運動発作であり、通常、自律神経症状(頻脈、頻呼吸、不規則な呼吸リズム)、発声、恐怖などの不快な感情表現を伴う<sup>24</sup>。頭部および眼球の偏位がみられることもある。運動亢進は、四肢近位または体軸筋を侵し、ペダル漕ぎ、骨盤突き上げ、ジャンプ、叩く、揺らす動作などの不規則で大きな振幅の運動を生じる<sup>25</sup>。焦点運動発作は、臨床的には「微細(以前は「発作性覚醒(paroxysmal arousal)」と呼ばれていた)であったり、より長くより複雑(「てんかん性徘徊(epileptic wandering)」等)であったりする<sup>13</sup>。患者は運動症状が始まる前は、焦点意識保持感覚もしくは認知発作を説明することがある。焦点起始両側強直間代発作が生じうる。睡眠中の発作が本症候群の特徴であるが、27%~45%の患者で生涯のある時期に覚醒状態での発作を経験している<sup>13,21,26</sup>。

### 脳波

脳波の背景活動は通常正常である。覚醒時の脳波はほとんどの患者(50-90%)でてんかん様異常は認めない<sup>13</sup>。睡眠中、約50%の患者で前頭部に発作間欠時てんかん様異常が認められる(図2A)<sup>13</sup>。発作時脳波は、運動のアーチファクトによって不明瞭になり明確な発作パターンを示さない場合や、進展する鋭徐波または棘徐波放電、律動性徐波活動、前頭部のびまん性背景活動平坦化(図2B)などがみられることがある。発作後の焦点性徐波がみられることもある。特に頭皮脳波で発作時に明確な相関のない症例において、長時間のビデオ脳波記録は、睡眠時

の定型的な症候を呈するイベントを同定し診断を確定するために最良の検査である。頭蓋内脳波記録(ステレオ脳波など)により、発作時放電がさまざまな前頭外領域(島弁蓋、側頭、頭頂皮質)に起始することが証明されている<sup>24,32-34</sup>。

### 画像

神経画像は通常、正常である。時に脳の構造異常がみつかることがあり、限局性皮質異形成(図2C)が最も多いが、より低頻度には後天性の構造病変もある<sup>20</sup>。

### 遺伝学

SHEの病因は素因性、素因性構造的、または後天性の場合がある<sup>30</sup>。家族歴は注意深く確認しなければならないが、孤発性あるいは後天性のSHEでは家族歴は予測されない。家族性SHEは通常、常染色体顕性遺伝形式(常染色体顕性SHE [autosomal dominant SHE, ADSHE])、その浸透率は約70%である<sup>26</sup>。病的遺伝子バリエーションはADSHEの約19%および孤発性SHEの7%に認められる<sup>15</sup>。ADSHEの素因性病因には、*GATOR1*複合体の遺伝子(*DEPDC5*, より低頻度には*NPRL2*や*NPRL3*)<sup>16-19</sup>、アセチルコリン受容体サブユニットの遺伝子(*CHRNA4*, より低頻度には*CHRNA2*や*CHRNA2*)<sup>35-37</sup>、ナトリウム活性化カリウムチャネルの遺伝子である*KCNT1*の病的バリエーションが含まれる<sup>28</sup>。*GATOR*複合体の病的遺伝子バリエーションを持つ患者は限局性皮質異形成で場合があるため、てんかん外科適応が示唆される<sup>15</sup>。*KCNT1*遺伝子バリエーションを持つ患者では、知的障害、精神病、時に退行を伴うより重症のSHEを発症し<sup>28,29</sup>、家族の浸透率も高くなる。常染色体潜性SHEを持つまれな家系も報告されており、*PRIMA1*の病的バリエーションが一家系で同定されている<sup>38</sup>。

### 鑑別診断

- ・ノンレム睡眠時随伴症：SHEの患者は時にてんかんと診断される前に、睡眠時随伴症と誤診されることがある<sup>39</sup>。SHEの発作は一般的に短時間

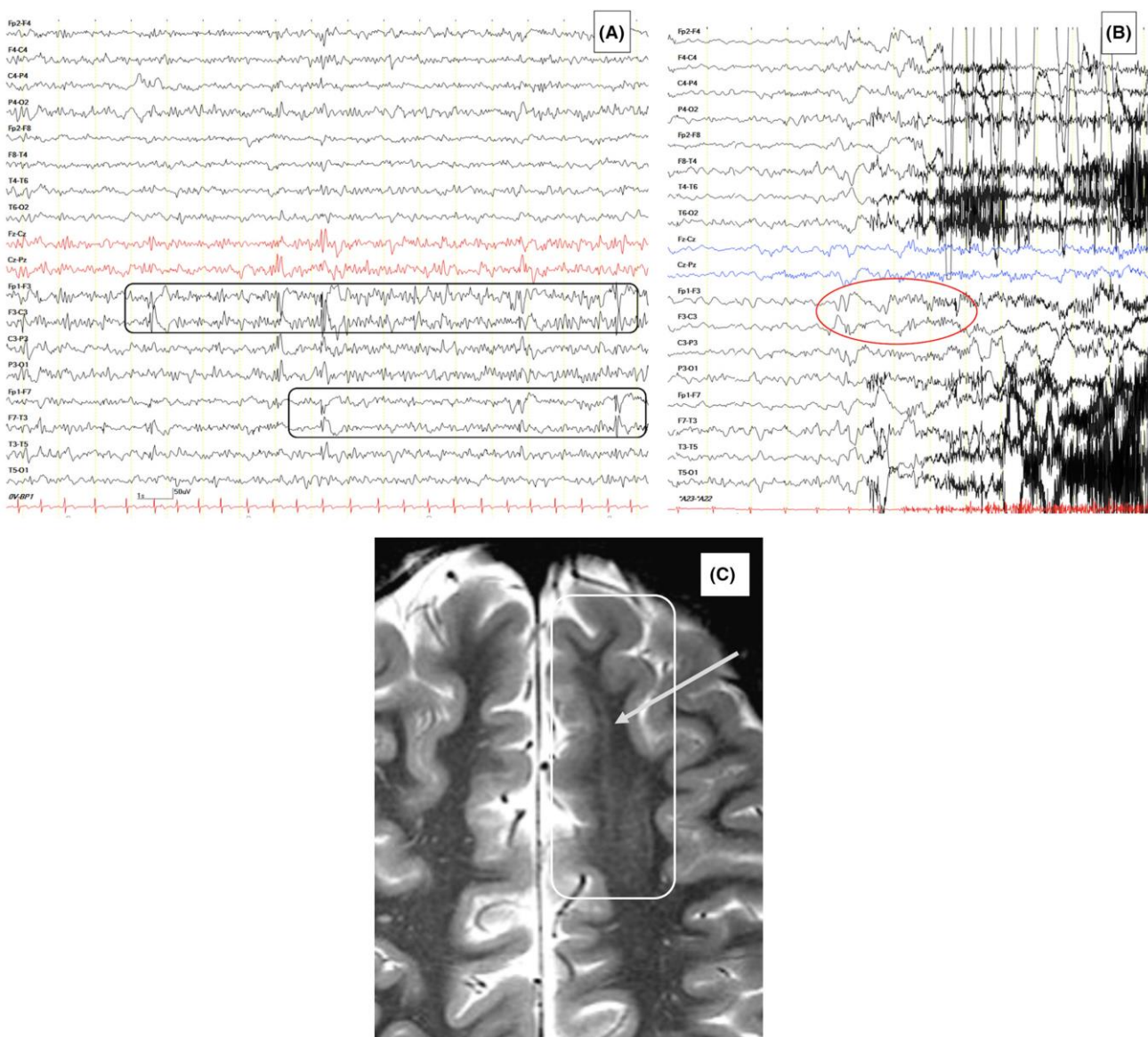


(2分未満)、突然の起始/消失、発作間で定型的な運動症状を有し、一晩を通じて(入眠から早朝まで)夜間に群発して起こり、発作中の意識は保たれることが多い。睡眠時随伴症は持続時間が長く(10分以上)、事象ごとに特徴が異なり、より低頻度でしばしば一晩に一回であり、入眠後1~2時間で起こりやすく、発作中は混乱し、後になってその時の記憶はない。

- ・心因性非てんかん発作 (psychogenic nonepileptic seizure, PNES) : SHE の患者は、発作時に両側性運動があっても意識が保たれて

いる場合があり、また、発作時脳波は決定的な発作パターンを示さない場合があるため、PNESと誤診されることがある。PNESはあまり定型的ではなく、覚醒中に起こるのに対し、SHEでは定型的な運動亢進症状、短時間、睡眠中夜間を通して発作が群発することによりPNESと区別することができる。

- ・レム睡眠行動障害:これは通常、中年期以降(50歳超)に始まるレム睡眠時随伴症である。運動亢進症状は定型的ではなく、鮮明な夢の内容に一致した動きである。



- ・ **図2** 睡眠関連運動亢進てんかんの8歳男児における発作間欠期てんかん様活動。(A)脳波は左半球の前方領域で反復性棘波を示し、F3およびF7電極(四角)で位相が反転している。(B)同じ男児のノンレム睡眠期の運動亢進発作。トレースは運動による筋のアーチファクトでほとんどがマスクされている。左前頭部で先行する鋭波とそれに続く速波活動(楕円)を確認することができる。(C)MRIでは、左前頭葉の皮質下白質に微細な帯状異所性灰白質を認める。白質内を前後方向に走る、周囲の皮質と同じ信号強度の線状信号異常(矢印)である。このT2画像では右前頭葉の同じ部位に比べてわずかに明るくなっている(四角)。

- ・ FFEVF : SHE に適合する発作が FFEVF 家系内の罹患者に生じることがあるが、家族性 SHE は、家系内の患者全員が SHE に適合する発作を有することにより FFEVF と区別される<sup>14</sup>。
- ・ 主に睡眠中に生ずる他の焦点発作：これらの発作は、SHE にみられる特徴的な運動亢進や非対称性強直／ジストニー症状を有さない。

### 2.3.2 | 家族性内側側頭葉てんかん (familial mesial temporal lobe epilepsy, FMTLE)

FMTLE (表 4) は、複雑な遺伝様式を示すよくみられる焦点てんかん症候群であり、典型的には、青年期または成人期に発症する<sup>40</sup>。この症候群は一般に、側頭葉内側に関連する特徴的な発作、特に顕著なデジャヴを伴う焦点意識保持発作に関連している。患者は MRI が正常で、発作は治療に反応する。また、熱性けいれんが先行し、MRI で海馬萎縮が認

められ、ASM に対する反応が悪いなど、臨床的に異質な FMTLE を持つ家系も報告されている<sup>41,42</sup>。

#### 疫学

FMTLE は、病変を有さない内側側頭葉てんかんの新規診断例のほぼ5分の1を占めると推定されている<sup>43</sup>。FMTLE の病状は軽度で微細なため、親族に直接問診しないと気づかれないことが多い。

#### 臨床的背景

発作の発症年齢は3歳から63歳で、症状は通常、青年期または成人期から始まる<sup>40,44</sup>。女性に優位であることが報告されている<sup>40,44,45</sup>。FMTLE の患者は一般に正常な知的発達を有し、関連する神経学的異常はない。熱性けいれんの既往は、典型例の患者ではまれだが、より重症の表現型でしばしば薬剤抵抗性の患者で認められることがある。

**表 4** 家族性内側側頭葉てんかん (familial mesial temporal lobe epilepsy) の中核的な診断基準

	必須基準	注意喚起基準 <sup>a</sup>	除外基準
発作	焦点認知 (特にデジャヴ), 感覚, または自律神経発作		全般起始発作
脳波		全般性てんかん様異常	
発症時の発達		知的障害	
神経学的診察		神経学的診察で局在性異常	
画像	正常または海馬萎縮／硬化		
その他：遺伝学など	内側側頭葉に起始する焦点起始発作の家族歴		
他の原因を除外するため、診断には MRI が必要である。 発作時脳波は診断に必要なではない。			
検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源の限られる地域では、他の構造的病因を除外するために MRI が必要である。			

<sup>a</sup>注意喚起基準は大多数の症例ではみられないが、まれにみられることがある。そのような場合、本症の診断は慎重に行い、他の疾患を検討する必要がある。

**表 5** 多様な焦点を示す家族性焦点てんかん (familial focal epilepsy with variable foci) の中核的診断基準

	必須基準	注意喚起基準 <sup>a</sup>	除外基準
発作	焦点起始発作		全般起始発作
脳波		全般性てんかん様異常	
発症年齢		新生児期発症	
発症時の発達			中等度から重度の知的障害
神経学的診察		局在性の神経学的異常	
画像	正常または限局性皮質異形成		
その他：遺伝学など	家系内で異なる皮質領域から起始する焦点起始発作をもつ患者の家族歴		生後 20 か月未満にのみ発生した焦点起始発作の家族歴

診断には MRI が必要である。焦点起始発作の家族歴がある場合、後天的原因による偶発的な場合がありうる。

発作時脳波は診断に必要なではない。

検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源の限られる地域では、他の必須基準および除外基準を満たした場合は、脳波検査なしで FFEVF と診断することができる。しかし、他の構造的病因を除外するために、MRI または CT が必要である。

略語) FFEVF：familial focal epilepsy with variable foci (多様な焦点を示す家族性焦点てんかん)

<sup>a</sup>注意喚起基準は大多数の症例ではみられないが、まれにみられることがある。そのような場合、本症の診断は慎重に行い、他の疾患を検討する必要がある。

**表 6** 聴覚症状を有するてんかん (epilepsy with auditory features) の中核的診断基準

	必須基準	注意喚起基準 <sup>a</sup>	除外基準
発作	焦点起始聴覚発作あるいは受容性失語症を伴う焦点起始認知発作		全般起始発作 その他の焦点起始発作
脳波		全般性てんかん様異常	
発症時の発達			中等度から重度の知的障害
神経学的診察		局在性の神経学的異常	
画像	正常または限局性皮質異形成		

診断には、他の原因を除外するために MRI が必要である。

発作時脳波は診断に必要なない。

検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源の限られる地域では、他の構造的病因を除外するために MRI が必要である。

<sup>a</sup>注意喚起基準は大多数の症例ではみられないが、まれにみられることがある。そのような場合、本症の診断は慎重に行い、他の疾患を検討する必要がある。

**表 7** 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis) の中核的な診断基準

	必須基準	注意喚起基準 <sup>a</sup>	除外基準
発作	内側側頭葉ネットワークに関連する初期症候を伴う焦点意識保持または意識減損発作 (本文参照)	側頭葉内側以外のネットワークに関連した初期症候 (喉の違和感, 間代またはジストニー運動, 体性感覚症状, 運動亢進症状, 視覚症状, 聴覚症状, 笑い, など).	全般起始発作
脳波		脳波を反復しても, 一貫して側頭部てんかん様異常を認めない場合 全般性てんかん様異常 水平方向の双極子を有する高振幅な中心側頭棘波 側頭領域以外や後側頭領域の発作間欠時てんかん様異常または焦点性徐波化	発作記録で全般性起始側頭葉以外の領域に起始する発作が脳波で記録された場合
発症年齢		2歳未満	
発症時の発達		中等度から重度の知的障害	
神経学的診察		片麻痺などの局在性の神経学的異常 (顔面の非対称性は除く)	
画像	MRIで海馬硬化 (片側または両側)		
海馬硬化を確認できるMRIが診断に必要である。 発作時脳波は診断に必要なではない。			
検査による確認困難な場合の症候群診断: 医療資源の限られる地域でも, 診断の確認にMRIは必要である。			

<sup>a</sup>注意喚起基準は大多数の症例ではみられないが, まれにみられることがある。そのような場合, 本症の診断は慎重に行い, 他の疾患を検討する必要がある。

### 疾患の経過

first seizure clinicで診断され, 積極的に家系調査がなされたコホートでは, FMTLEは一般に良好な予後を示す<sup>40</sup>。デジャヴ体験を生理現象と考え, 受診しようとしなない患者は多い。このような場合, 発作は日常生活にほとんど影響を及ぼさない。診断のきっかけは, 焦点起始両側強直間代発作の出現, 認識されていなかった過去の発作に関する相談, 罹患した可能性のある親族の確認などが多い<sup>43</sup>。症状が軽い場合, 薬物治療を必要としないこともある。治療が必要な場合, ほとんどの患者は最初に処方されたASMで発作の消失を達成し, 多剤併用療法を必要とする患者は少なく, てんかん外科が必要となるのは例外的である<sup>40</sup>。薬剤抵抗性や術前評価のために専門的評価を受けたコホートでは, 発作の頻度

が高く, てんかん外科が必要になるなど, てんかんの経過はあまり良くない<sup>41,46</sup>。てんかん外科を要する患者の発作予後は, 孤発性MTLEの患者と違はないようである<sup>47</sup>。

### 発作

本症は, 主に激しいデジャヴを伴う焦点意識保持発作を呈し, 70%超の患者がこの発作を報告している。デジャヴによく伴う症状として, 夢幻的知覚, 恐怖やパニック, スローモーション, 視覚や聴覚性の錯覚, 自律神経症状 (内臓や心窩部の上行性感覚, 吐き気, 頻脈, 発汗, 潮紅, 蒼白)などがあげられる<sup>40,44</sup>。これらの発作は, 意識減損や, まれに両側強直間代発作に進展することがある。典型的なFMTLEの患者の大半では, 発作は軽く, 発生頻

度も低い<sup>40</sup>。

### 脳波

患者の約 60%で脳波は正常か軽度の側頭部徐波化を示す<sup>40,43</sup>。残りの症例は、発作間欠期の側頭部てんかん様異常を示し、片側性の場合が多い。一部の患者では、焦点性てんかん様異常が睡眠で賦活される<sup>44</sup>。

### 画像

典型例の患者では、明らかな MRI の異常はみられない<sup>40</sup>。海馬萎縮や T2 高信号は、一般に治療に対する反応性の低下と関連している<sup>41,42</sup>。

### 遺伝学

素因性病因の証拠として、一卵性双生児が二卵性双生児に比べ一致率が高いという観察が示されている<sup>44</sup>。発端者の血縁における本症候群の発症頻度は、顕性メンデルモデルで予測される頻度よりも低く、潜性遺伝に適合する頻度で生ずるのは、ほんの少数の家系のみである<sup>40</sup>。これらの知見から、FMTLE は主に複雑な（多遺伝子性または多因子性）遺伝様式を示す素因性症候群と考えられている。また、*DEPDC5* の病的バリエーションを持ちメンデル遺伝形式を示すまれな家系も報告されている<sup>48</sup>。

### 鑑別診断

- ・ FFEVF：FFEVF の家系では MTLE に適合した発作が起こることがあるが、FMTLE と診断するためには、家系内のすべての罹患者が MTLE に適合した発作を示すことが必要である。
- ・ 脳の構造異常を伴う MTLE：FMTLE の患者には MTLE に適合する発作を持つ患者の家族歴があるが、これらの患者には、海馬の萎縮／硬化を伴うまれな症例を除いて、MRI で脳の構造異常は認めない。
- ・ 生理的デジャヴュ：生理的デジャヴュは、てんかん性デジャヴュと異なり、通常は軽度で、ほんの一瞬で、まれ（年単位もしくはそれ以下）であり、

群発して起こることはなく、他の症状（他の発作型への進展を含む）を伴わず、特定の状況（新しい場所に行く、特定の行動をする、など）でしばしば誘発される<sup>43</sup>。

### 2.3.3 | 多様な焦点を示す家族性焦点てんかん (familial focal epilepsy with variable foci, FFEVF)

FFEVF (表 5) は、常染色体顕性家族性焦点てんかん症候群で、不完全浸透で、家系内の罹患者のそれぞれが、さまざまな重症度で、さまざま異なる皮質領域（最多は前頭や側頭）に発作焦点を持つが、一家系内のどの罹患者も、それぞれ単一の焦点起始発作型を示す。本症は以前「多様な焦点を示す家族性部分てんかん (familial partial epilepsy with variable foci)」や「多様な焦点を示す常染色体優性（現在は「顕性」）部分てんかん (autosomal dominant partial epilepsy with variable foci)」と呼ばれていた<sup>12,14</sup>。病因は素因性や構造的原因がある。ほとんどの症例が ASM に反応性である。薬剤抵抗性発作と FCD を有する患者のうち、適切に選択された患者は、てんかん外科により完全寛解に至る可能性がある。多発性異形成のリスクが推測される病因遺伝子など、特定の素因性病因が同定された場合、外科的評価やカウンセリングが勧められうる。

### 疫学

本症の有病率に関する疫学研究はない。まれな疾患と考えられている。

### 臨床的背景

発作発症年齢は通常 0～10 歳台（最多は 12～13.5 歳）であるが、同一家系内でも 1 か月から 52 歳までと幅広い<sup>12,14</sup>。性差は報告されていない。発症前、周生期、新生児期の経過は通常、正常である。神経学的診察は正常である。初期の発達マイルストーン、知能、認知機能は通常正常であるが、軽度の知的障害、自閉スペクトラム症、行動障害といった神経精神症状が報告されている<sup>49,50</sup>。

## 疾患の経過

ほとんどの症例はASMに反応性であるが、薬剤抵抗性の頻度は最大30%に達する<sup>51</sup>。一部の症例では、てんかん外科が有効で、発作の完全寛解に至ることもある<sup>52</sup>。

## 発作

患者それぞれで関与する焦点ネットワークに基づいた症候を呈する焦点起始発作が生じる。一家系内の患者は皆それぞれ、通常一つの焦点起始発作型を示す。焦点認知、感覚、自律神経、運動発作が報告されている。発作は睡眠中、覚醒中、またはその両方で生じることがある。焦点起始両側強直間代発作が起こることがある。

## 脳波

背景脳波活動は正常である。発作間欠時脳波は通常、焦点性てんかん様異常を示す（後頭より前頭、側頭、中心頭頂）<sup>14</sup>。一家系内のすべての罹患者それぞれにおいて、この焦点領域は長期的に一定である。てんかん様異常は、睡眠不足や睡眠によって増強される。発作時脳波は、患者それぞれで関与する焦点性大脳ネットワークに関連した焦点性発作パターンを示す。

## 画像

神経画像は正常なこともあれば、FCDを示すこともある（微細な場合あり）<sup>16,52</sup>。

## 遺伝学

FFEVFの病因は素因性、あるいはFCD（典型的にはFCD II型）を併発して素因性構造的の場合がある<sup>52</sup>。遺伝形式は常染色体顕性で、不完全浸透である<sup>14,53</sup>。DEPDC5、NPRL2、NPRL3に病的バリエーションが同定されている。TSC1またはTSC2の病的バリエーションを持つ家系で、この症候群の基準を満たすことがある。

## 鑑別診断

・ 家族性SHE：FFEVF家系の患者ではSHEに適

合する夜間の発作は多いが<sup>14</sup>、本症候群では、家系のすべての罹患者がSHEに適合する発作を有している必要がある。また、覚醒中の発作が優位であることも、FFEVFとSHEを区別するのに有用である<sup>14</sup>。

- ・ FMTLE：本症候群では、家系のすべての罹患者がMTLEに適合する発作を有している必要がある。
- ・ 家族性EAF：本症候群では、家系のすべての罹患者がEAFに適合する発作を有している必要がある。

## 2.3.4 | 聴覚症状を伴うてんかん (Epilepsy with auditory features, EAF)

EAF (表6)は、青年期から成人期にかけて、発症前経過に異常なく発症する焦点てんかん症候群で、聴覚症状や受容性失語を伴う焦点意識保持発作が特徴である。まれに、焦点起始両側強直間代発作を伴うことがある。また、特定の音によって発作が誘発される患者もいる。本症候群は、以前は常染色体優性（現在は「顕性」）外側側頭葉てんかん（autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy）および聴覚症状を伴う常染色体優性（現在は「顕性」）部分てんかん（autosomal dominant partial epilepsy with auditory features）として知られていた。EAFは家族性焦点てんかん症候群、つまり家族性EAF (familial EAF, FEAF)として生じることがあり、これは浸透率の低い常染色体顕性遺伝形式をとることがある（常染色体顕性EAF (autosomal dominant EAF, ADEAF)）。

## 疫学

本症候群の有病率は不明である。

## 臨床的背景

発作発症年齢は通常10~30歳（範囲は0.5~54歳）である<sup>54</sup>。性差は報告されていない。発症前、周生期、新生児期の経過は通常、正常である。神経学的診察は正常である。初期の発達マイルストーンおよび知能/認知機能は通常、正常である。

## 疾患の経過

発作予後は、自然寛解を伴う軽度の発作から高度に薬剤抵抗性の発作までさまざまである。構造病変がある場合は、外科的に治療される場合もある<sup>54</sup>。少なくとも5年連続して経過観察された場合の累積発作寛解率は、てんかん診断後30年までで約50%であった<sup>54</sup>。長期予後不良の予測因子としては、発症年齢が早いこと（10歳未満）、発作間欠期脳波で焦点性てんかん様異常があること、複雑な幻聴を伴う焦点意識保持認知発作があること、が挙げられる<sup>54</sup>。

## 発作

本症候群では、焦点意識保持感覚（聴覚）発作あるいは認知（受容性失語）発作が必須である。聴覚症状は、典型的には複合的でない単純な音（ブンブン、ブーン、リンリンなど）で、あるいは頻度は低いが聴覚の歪み（音量変化など）や複雑な音（特定の歌や声など）で構成される。発作時受容性失語は、意識減損がないにもかかわらず、話し言葉を理解することができないものである。その他、視覚の変容（顔や物の歪み）やめまいといった焦点発作症状が生じることもある<sup>55,56</sup>。焦点意識減損発作と焦点起始両側強直間代発作（多くは睡眠中）が起こることもある。これらの発作が起こるまで、焦点意識保持発作がてんかんとして認識されていない可能性もある。したがって、このような先行する発作型の病歴を聞き出すため、慎重な病歴聴取が重要である。音（電話の鳴る音など）で誘発される反射性発作を起こす患者もいる<sup>54</sup>。

## 脳波

発作間欠時脳波は、ほとんどの患者で正常である。異常が認められる場合、焦点性（通常は側頭の）鋭徐波や棘波が特徴であり、これらは広い領域に及ぶこともある<sup>54</sup>。脳波は過呼吸や睡眠不足、睡眠によって賦活される。発作時の脳波記録はほとんど報告されていない。

## 画像

神経画像は通常正常であるが、まれに構造的病因

がみられることがある<sup>55</sup>。

## 遺伝学

EAFはほとんどが孤発性に発症するが、FEAFも存在し、不完全浸透を示す常染色体顕性遺伝形式（ADEAF）である<sup>54</sup>。LGII(epitempin)またはRELNの病的バリエーション（または微小欠失）がADEAF症例の約半数を占める<sup>57-60</sup>。よりまれな原因で、MICAL1の病的遺伝子バリエーションがある<sup>59</sup>。DEPDC5, CNTNAP2, SCN1Aの病的バリエーションも報告されている<sup>61</sup>。

## 鑑別診断

- ・ FFEVF: FFEVFの家系ではEAFに適合する発作が起こり得るが、FEAFと診断するには、家系内のすべての罹患者がEAFに適合する発作を起こすことが必要である。
- ・ 精神疾患: 精神疾患の幻聴はより慢性的で複雑であるため、EAFと容易に区別される。
- ・ 耳鳴り: これは高頻度にみられる症状であるため、患者の家系に偶然存在することがある。末梢聴覚系の障害では通常、耳鳴りの持続時間が長く、てんかん発作にみられる他の症状を伴わない。

## 2.4 | 病因特異的てんかん症候群

病因特異的てんかん症候群は、てんかんの病因が、ほとんどの患者において明確に定義され、比較的均一で、はっきりと区別できる臨床表現型（臨床像、発作型、併存症、疾患の経過、特定の治療に対する反応）と関連しており、さらには一貫した脳波、神経画像、あるいは遺伝的な関連がある場合に特定することが可能となる<sup>1</sup>。本章では、様々な年齢で発症する二つの病因特異的てんかん症候群を取り上げる。将来的には、より多くの病因特異的てんかん症候群の定義について広げていく予定である。これにより、いくつかの自己免疫性または代謝性（グルコーストランスポーター1欠損症など）病因をより早期に臨床的に認識しやすくすることで、迅速な標的治療による恩恵が得られるようになるかもしれ

ない。

#### 2.4.1 | 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS)

MTLE は、小児期にもみられるが、成人で頻度の高い焦点てんかんである。素因性、素因性構造的、免疫性病因といった多くの要因が HS を起こしうるが、MTLE-HS 症候群 (表 7) の診断には、てんかんの原因となる HS を画像で確認することが必要である。この症候群はしばしば薬剤抵抗性であるが、てんかん外科により予後が完全寛解に転じることがある。

##### 疫学

MTLE の一般集団ベースの疫学研究はほとんどない。ほとんどの研究は、薬剤抵抗性患者に紹介の偏りのある三次医療施設 (てんかん外科など) からのものである。ある一般集団調査において、TLE の有病率は 1.7/1000 人と算出された<sup>62</sup>。薬剤抵抗性 MTLE-HS の推定有病率はそれよりかなり低く 1000 人あたり 0.51-0.66 人であり、推定発病率は 10 万人あたり年間 3.1-3.4 人である<sup>63</sup>。

##### 臨床的背景

発作発症年齢は通常、青年期から若年成人期であるが、それ以前またはそれ以後の発症も報告されている。性差はない。発症前、周生期、新生児期の経過は通常、正常である。神経学的診察は正常であるが、対側顔面の動きが少ないことがある<sup>64</sup>。幼児期の熱性けいれんの既往が認められることがあり<sup>65-67</sup>、小児期の遷延性熱性けいれんは HS の原因になることがある<sup>65,68</sup>。早期の発達マイルストーンは正常範囲内である。認知機能障害の併存が認められ、MTLE-HS が優位側 (通常は左) では言語記憶の障害を、非優位側では視覚記憶の障害と関連する。

##### 疾患の経過

MTLE-HS は薬剤抵抗性であることが多い。病因を厳選すれば、てんかん外科により薬剤抵抗性から

完全寛解へと転帰を変えることができる。画像診断で構造異常がはっきりと確認できれば、最良の手術成績が得られる。

##### 発作

焦点意識保持発作または焦点意識減損発作は、内側側頭葉ネットワークに関連付けられる症候学的特徴を示す。焦点意識保持発作には、自律神経発作 (例：こみあげる上腹部感覚、腹部不快感、嘔気、嗚咽、蒼白、潮紅、頻脈)、認知発作 (デジャヴ、ジャメヴなど)、情動発作 (恐怖など) または感覚発作 (嗅覚、味覚など) がある。焦点意識保持発作が唯一の初期の発作型であれば、発作として認識されない場合もあり、てんかん診断が検討される以前にしばらく起きていることもある。焦点意識減損発作では、通常、動作停止や、しばしば口部 (咀嚼、口唇をぴちゃぴちゃ鳴らす、嚥下)、発声 (非優位側 MTLE-HS では発話)、身振りなどの自動症がみられる。上肢の自動症は一側性のことがあり、発作は同側半球側となる可能性がある。対側上肢のジストニアが生ずることがある。頭部と眼球の対側への偏向が生じることがあるが<sup>69,70</sup>、患者によっては対側への偏向の前、最初に同側への頭部偏向が生じることがある<sup>71</sup>。非優位側 MTLE-HS の発作では発話が保たれることがある。逆に、優位側の MTLE-HS では失語がよくみられる。発作は緩やかに減衰し通常 1~5 分持続するが、焦点意識保持発作はより短いこともある。焦点意識減損発作の後、発作後もうろう状態が数分間続くことがある。発作は焦点起始両側強直間代発作へと進展することがあり、焦点起始両側強直間代相の前に対側 (顔が腕や脚よりも大きい) の間代けいれんや頭部の回旋がみられることがある。

焦点自律神経、認知、情動、および感覚発作は、他の大脳ネットワークでも生じうる。しかし起始症状や、発作の進展中および発作後の徴候は異なる。以下の初期症状および徴候は、内側側頭葉以外の大脳ネットワークにおける発作起始を示唆する：喉の不快感、間代またはジストニー運動、体性感覚症状、運動亢進症状、視覚症状、聴覚症状、および笑い。



## 脳波

背景脳波活動は正常あるいは、側頭部に焦点性の徐波化を示す場合がある。焦点性の徐波化は過呼吸によって増強されることがある。前側頭部または中側頭部のてんかん様異常が特徴的で、睡眠中に増加することが多い(図 3A)。側頭部間欠的律動的デルタ活動がみられることもある<sup>72</sup>。てんかん様異常は、時に過呼吸によって賦活されることがある<sup>73</sup>。両側性で左右独立しているものと、両側同期性のものがある。発作時脳波(図 3B)は、一般に正常な背景脳波活動に置き変わるように、焦点性の低電位化と低電位速波活動で始まる。これは前頭側頭部のアルファまたはシータ律動に発展し、棘波や鋭波が重畳することもある。最初の臨床症状や徴候は、頭皮上脳波の発作律動の出現に先行することがある。発作後の同側性の徐波化は一般的である。

## 画像

HS は、海馬の体積減少 (*magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE)* 法) または T1 強調シーケンスによる海馬の長軸に直交する冠状断で最もよくみえる) と海馬の信号強度の増加 (FLAIR および T2 シーケンスによる冠状断で最もよくみえる; 図 4) で特徴づけられる。患者の 15% までが、FCD や後天性病変のような他の構造異常 (「二重病理」) を併発する可能性があるため<sup>74-76</sup>、これらの病変を慎重に探す必要がある。ILAE による FCD の分類では、HS を伴う FCD は FCD IIIa 型に分類される<sup>76</sup>。これは、小児期より早期の発症と関連している可能性があり、てんかん発生の一次性病変を同定するための術前評価の際に、特に注意を要する。

## 遺伝学

MTLE-HS は後天性の病態が主体であるため<sup>65</sup>、遺伝学的研究はあまり行われていない。熱性けいれんを含む遷延性発作は HS の原因となるため、熱性けいれん、特に遷延性熱性けいれんを伴う素因性てんかん (たとえば Dravet 症候群や素因性てんかん熱性けいれんプラス (genetic epilepsy with febrile seizures plus); *SCN1A* または *SCN1B* 遺伝子) は MTLE-HS 発症の素因となりうる。これらの遺伝子のいずれかを発見することで、治療法の変更 (ナトリウムチャンネル遮断性 ASM による発作悪化の可能性を考慮など) が促され、発作コントロールが改善する可能性がある。素因性病因の特定は、必ずしも薬剤抵抗性患者におけるてんかん外科の禁忌とはならないが、カウンセリングに役立つ可能性がある<sup>77</sup>。

## 鑑別診断

- ・ ウイルス性 (ヘルペスウイルスなど) および自己免疫性辺縁系脳炎では、側頭葉の発作症候を呈するが、その後、急性または亜急性脳症に移行する。
- ・ HS 以外の原因による MTLE:FCD や素因性の原因によるもの (FMTLE の項を参照)。
- ・ 側頭葉外発作は、特に眼窩前頭皮質および島・弁蓋領域から内側側頭葉ネットワークに伝播するが、後頭葉や頭頂葉からの伝播もある。
- ・ 非てんかん性発作は、発作が意識減損や運動症状に進展しない場合、MTLE との鑑別が困難なことがある。焦点意識保持発作の際に頭皮上脳波が正常である場合があり、海馬の偶発的異常 (サイズの非対称など) がまれではないためである。さらに、MTLE の患者には不安障害や気分障害の併存が多いことも、鑑別を困難にしている。

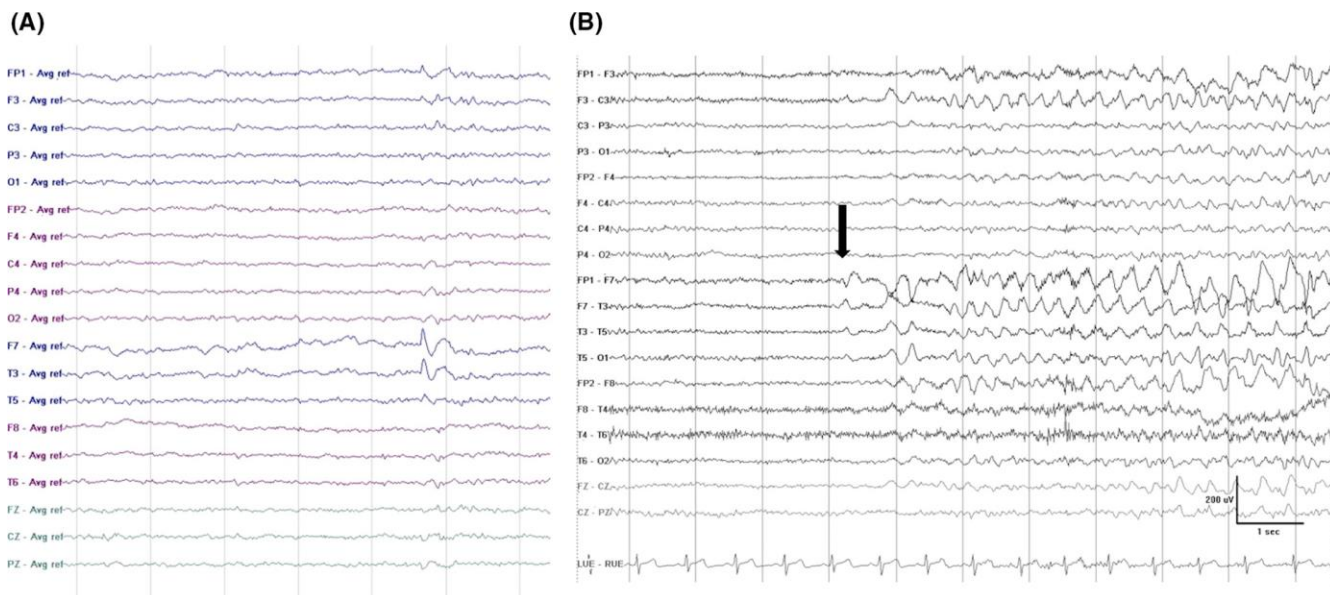


図3 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん（左海馬硬化症）の53歳の患者の脳波。(A) 発作間欠期：F7電極に連続する多形性の徐波と、徐波が引き続く棘波を認める（軽睡眠期，平均基準導出）。(B) 発作時：発作起始を矢印で示す（縦方向の双極導出）。

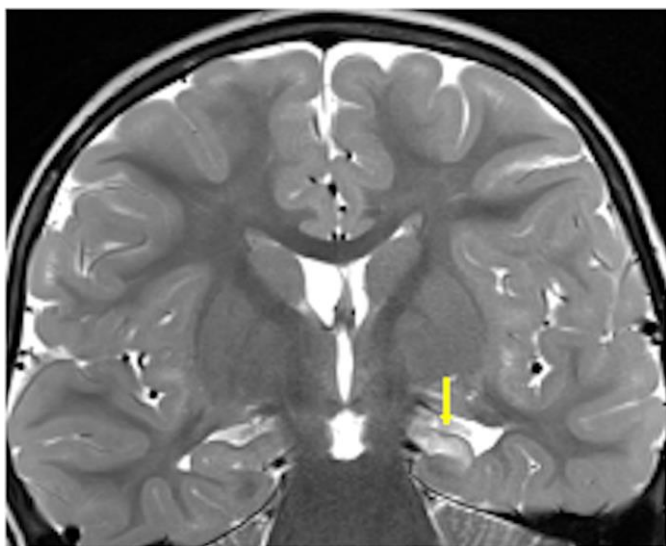


図4 海馬長軸に直交する冠状断のT2強調画像で、左海馬の信号増加と体積減少を示す（矢印）。

（通常は運動発作で、持続性部分てんかん（epilepsia partialis continua）を含む）を起こし、その頻度と重症度は経時的に悪化する。進行性の対側の片麻痺が生ずる。診断は、特徴的な臨床像と画像所見に基づいて行われる<sup>78,79</sup>。脳生検は必要ない場合もあるが、実施した場合、片側半球に局限した多巣性の皮質炎症、神経細胞脱落、グリオシスが認められる。半球性萎縮の原因は不明であるが、この病理自体がRSの脳波臨床症候群の病因であるため、RSは病因特異的てんかん症候群と考えられる。

#### 疫学

RSはまれな疾患で、罹患率は1000万人あたり1.7-2.4人である<sup>80,81</sup>。

#### 臨床的背景

発症年齢は1～10歳（中央値は6歳）である。症例の約10%は青年期あるいは成人期に発症する遅発型である<sup>82</sup>。性差はない。発症前、周生期の経過は通常正常であるが、1945年～1987年に手術されたある外科症例シリーズでは、患者の19%に妊娠または周生期の合併症を認めた<sup>83</sup>。初発時には、発達は通常正常であるが、時間経過とともに認知機能障

### 2.4.2 | Rasmussen（ラスムッセン）症候群（Rasmussen syndrome, RS）

RS（以前はRasmussen脳炎と呼ばれていた；表8）は、小児、青年、および若年成人にみられる疾患である。神経画像上、進行性の大脳半球の萎縮が認められる。原因は不明であり、原因抗体も同定されていない。脳脊髄液は正常所見を示すこともあるが、軽度の細胞増多、軽度の蛋白上昇、オリゴクローナルバンドを示すこともある。患者は焦点起始発作

害が出現する。発症時の神経学的診察は通常、正常である。まれに、発作発症以前に片側の手足のジストニアや舞踏アテトーゼがみられることがある。時間の経過とともに、患者は進行性の片麻痺を呈し、半盲になることもある。後天的な言語機能障害は、優位半球が侵された症例にみられる。青年期あるいは成人期発症例では、小児期発症例よりもRSの進行が遅く、最終的な障害はより軽度となる可能性がある<sup>82,84</sup>。

### 疾患の経過

RSは、薬剤抵抗性発作が頻発し、神経学的悪化（片

麻痺、同名半盲、認知機能障害）が進行していく。RSは通常、3つの段階に分けられる：前駆期（数か月から数年続くが、低年齢児ではもっと短い）は発作頻度が少なく、片麻痺の程度が軽い；急性期（数か月から数年続くが、低年齢児ではもっと短い）は発作頻度が次第に増加し、時に持続性部分てんかんを呈し、片麻痺、半盲、認知機能、言語（後者は優位半球の場合）の障害が進行する；最後は慢性期で、永続的で固定した片麻痺とその他の神経学的障害を伴い、発作が持続する（ただし急性期より頻度は少ない）<sup>79</sup>。大脳半球を分離する手術（いわゆる半球離断術）や半球切除術は、病状の経過を変えること

**表 8** Rasmussen（ラスムッセン）症候群（Rasmussen syndrome）の中核的な診断基準

	必須基準	注意喚起基準 <sup>a</sup>	除外基準
発作	焦点/半球性の発作で、数週から数か月間でしばしば頻度が増加する	両側半球に独立した焦点起始発作（RSの2%のみが両側性）。	全般起始発作
脳波	半球性の徐波化とてんかん様異常	全般性棘徐波複合	
発症年齢		青年期または成人期	
発症時の発達		発作発症前の発達の異常	
神経学的診察			発症時に片麻痺がある（てんかん重積状態の直後から永続する片麻痺ではHHEを考慮）
画像	進行性半球萎縮（早期に島と尾状核頭の萎縮；本文参照）	同側尾状核頭の高信号あるいは萎縮の欠如、あるいは灰白質または白質のT2/FLAIR高信号の欠如	Sturge-Weber症候群の画像所見
その他：遺伝学など			代謝性の原因による持続性部分てんかん 特異的抗体介在性脳炎による状態
長期予後	薬剤抵抗性てんかん 進行性神経学的障害		
MRIは診断に必要である。 発作時脳波は診断には必要ではない。			
進展中の症候群：薬剤抵抗性の焦点半球性発作が次第に頻度を増し、進行性の神経学的障害を伴うが、MRIは正常で、他の代謝性および自己免疫性病因が除外された児では、RSの発症を強く疑う。			
検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源の限られる地域では、焦点/半球性起始の発作を有し、典型的な臨床経過を示し、他の必須診断基準をすべて満たし、除外基準に該当せず、注意喚起基準にも該当しない患者を、脳波検査をせずにRSと診断することは可能である。しかし他の原因を除外するために画像検査（CTまたはMRI）は必要である。			

略語）HHE：hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome（片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群）、RS：Rasmussen syndrome（ラスムッセン症候群）。

<sup>a</sup> 注意喚起基準は大多数の症例ではみられないが、まれにみられることがある。そのような場合、本症の診断は慎重に行い、他の疾患を検討する必要がある。

ができる唯一の決定的な発作の治療法として知られている。

### 発作

焦点起始発作（通常は運動発作）が起こり、発症時は臨床的に微細な場合もある。小児期発症例では通常は焦点意識保持発作であり、より年長の発症例では焦点意識減損発作がより一般的である<sup>84</sup>。臨床的な運動症状は病側半球の対側である。発作は通常、数週間から数か月の間に頻度を増し、体の片側（多くは顔面と上肢）に持続するけいれんを呈する持続性部分てんかんを呈することがある。焦点起始発作は、焦点起始両側強直間代発作に進展することがある。また、焦点脱力発作が起こることもある。発作は急速に両側の大脳ネットワークを巻き込み、全般起始発作のようにみえることがある。

### 脳波

初発時の背景脳波活動は正常な場合もあるが、通常は徐波化を示し、病変側の正常律動と睡眠構造の欠如を伴う。時間経過とともに、背景活動の左右差が目立つようになる。てんかん様異常は、通常、病変側半球上に最も認められる（図5）。これは時間経過とともに、対側半球にもみられるようになることがあるが、その場合にも外科的評価の対象から除外されるものではない。てんかん様異常は、睡眠によって賦活されることがある。発作時脳波は焦点性の発作性放電を示す。発作は、病変側半球内の複数の焦点から発生することがある。持続性部分てんかんでは、頭皮脳波で明確な発作性律動を伴わないことは多い。病変側半球の萎縮に伴い、発作時脳波では、発作が対側半球で非対称に目立つことがある。しかし、真に両側半球で独立した焦点から発作が起始する（「両側性」RS）こともまれに報告されている（症例の2%）<sup>79</sup>。

### 画像

病初期のMRIは通常正常であるが、FCDや血管異常のある患者でRSが発生することがまれに報告されている<sup>85</sup>。T2/FLAIR高信号を島の領域に認め

ることがある。尾状核頭の同側性の萎縮も初期の徴候である（図6）。時間とともに病変側半球の萎縮が進行する（図7）。萎縮は島から始まることが多く、側脳室下角とシルビウス裂の拡大を伴う<sup>79,86</sup>。萎縮は通常、発症から1年以内に見られ、進行性の片麻痺と相関する。

### 遺伝学

本疾患の病因は素因性とは考えられていない。

### 鑑別診断

- ・自己免疫性脳炎：一側半球に限局することは考えにくく、通常、認知機能、行動、精神の症状や運動障害が発作に先行する。
- ・ミトコンドリア病：ポリメラーゼγ（POLG）関連障害、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群（MELAS）など
- ・半球性の構造異常（血管性、FCDI型など）：発作、片麻痺、MRIで片側性萎縮を伴うことがあるが、運動機能や認知機能の進行性の低下は考えにくい。
- ・片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群：この疾患では、最初に遷延性発作が起こり、その直後から非進行性の片麻痺が生じることが特徴である。

## 2.5 | 多遺伝子遺伝性の全般焦点合併てんかん症候群

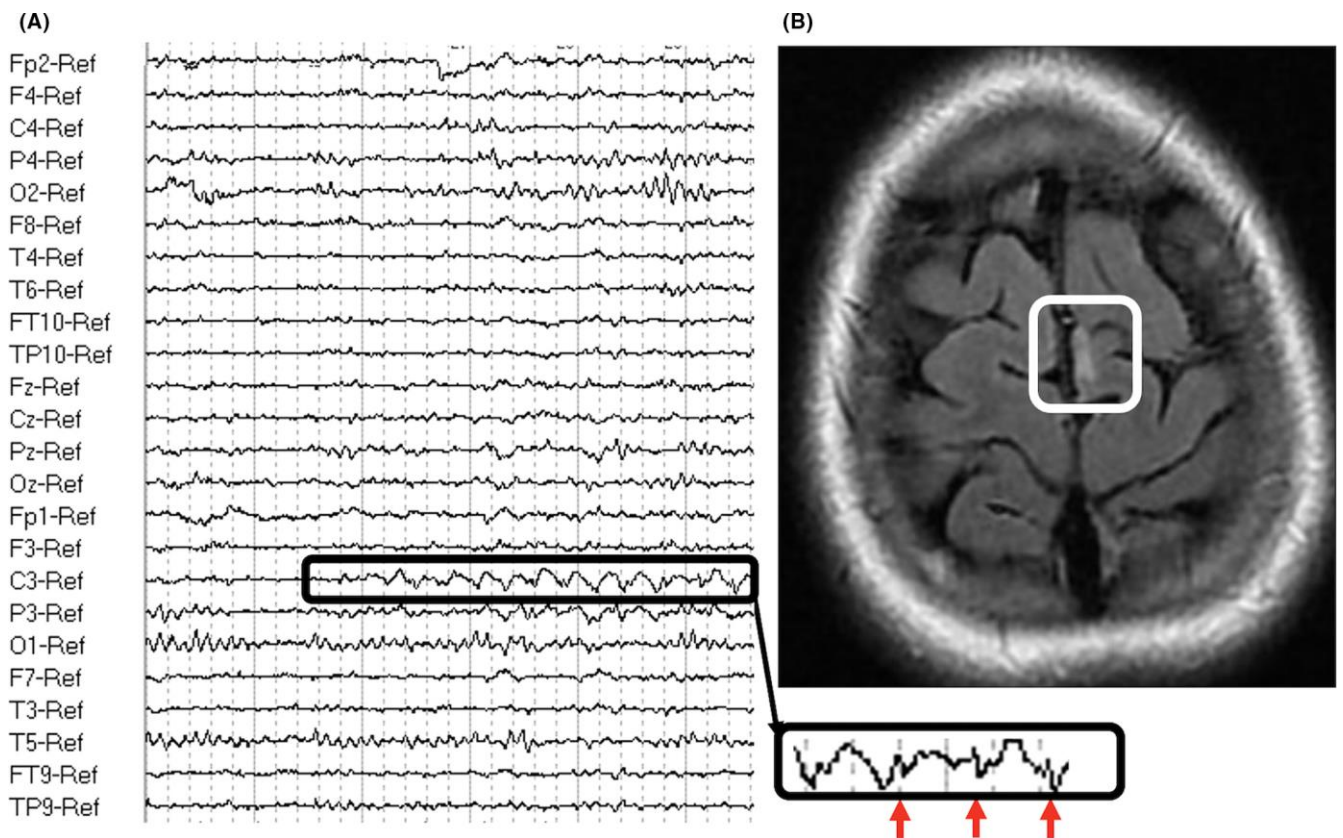
### 2.5.1 | 読書誘発発作を伴うてんかん（epilepsy with reading-induced seizures, EwRIS）

EwRIS（表9）は、読書によって誘発される口顔面筋の反射性ミオクロニー発作を特徴とする、まれな全般焦点合併てんかん症候群である。もし読書が続けるとこの発作が悪化し、全般強直間代発作を起こすことがある。したがって、特定の作業で症状が誘発されることからPNESやチック、吃音と誤診する可能性もあるため、本症候群を念頭に病歴を適切に聴取することが診断に重要である。発作は主に読書

で誘発されるが、言語に関連するその他の作業でも誘発される。予後は良好で、非誘発性（自発性）の発作は考えにくく、発作は治療に良く反応し、誘因となる刺激への曝露を減らすことで回避できる。ほとんどの患者では長期間の治療を必要とするが、中にはそのうち寛解する患者もいる。

### 反射性発作とは？

反射性発作とは、一貫して、あるいはほぼ一貫して、感覚性、感覚運動性、認知性などの特定の刺激によって誘発される発作のことである。刺激には「要素的な」もの（光、固視の中断、触覚など）、「複合的な」もの（歯磨き、食事など）、あるいは認知的なもの（読書、計算、思考、音楽を聴くなど）がある。てんかん様異常を促進する刺激（脳波の光突発反応など）や、発作を誘発するが一貫して誘発するわけではない刺激とは対照的に、このような刺激は発作を誘発する可能性が高い。



**図 5** 左半球が障害された Rasmussen（ラスムッセン）症候群の 12 歳女性，発作発症後 18 か月．(A) 発作間欠時脳波（基準電極導出）では C3 の低電位棘波を示す（枠内は矢印で棘波を示す）．(B) 同年齢で行われた FLAIR 画像水平断では左補足運動野（四角）に局所的な高信号と萎縮を認める．

反射性発作を伴うてんかんはてんかん症候群か？

本作業部会は、反射性発作を伴う EwRIS 以外の疾患がてんかん症候群に該当するかどうかを検討した。これらの疾患は、特定の刺激で発作が誘発されるという共通性があるものの、その脳波臨床像、病因、予後は多様である。したがって、本作業部会は、現時点ではこれらをてんかん症候群に含めないことに決定した。光過敏性は多くのでんかん症候群に共通する特徴であり、本作業部会では、光過敏性を伴う疾患は極めて幅広く、グループ化してもてんかん症候群の基準を満たすことが困難であると結論づけた。

### 疫学

本症はまれなてんかん症候群であるため、真の罹患率は不明である。

### 臨床的背景

発症年齢は通常 10 歳台後半（中央値 17.5 歳，範囲 10-46 歳）である<sup>87</sup>。男性に多い（～2:1）<sup>87,88</sup>。発症前，周生期，新生児期の経過は通常，正常である。発達および認知機能は通常，正常である。神経学的診察は正常である。

### 疾患の経過

本症はまれであるため（症例報告のみ），その経過についてはほとんど知られていない。予後は一般に良好であると考えられており，文献に記載されている ASM に対する反応は良好で，少数例では年齢とともに寛解する可能性がある<sup>88</sup>。発作の引き金となる刺激への曝露を減らすことは，発作の減少に有効な可能性がある。しかし，読書を制限することは，教育，雇用，ライフスタイル，さらには宗教的実践の能力にさえ，著しい制限をもたらす可能性がある<sup>89</sup>。

### 発作

低振幅のミオクロニーれん縮が，主に咀嚼，口部，

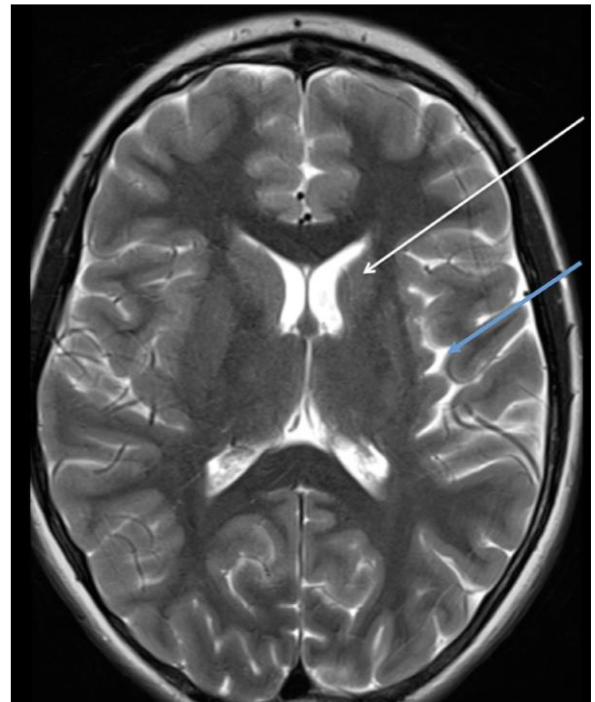


図 6 Rasmussen（ラスムッセン）症候群患者の T2 強調画像水平断 尾状核の萎縮（白矢印）と左島領域のわずかな容積減少（青矢印，脳溝間隙の拡大として明らか）を示す。

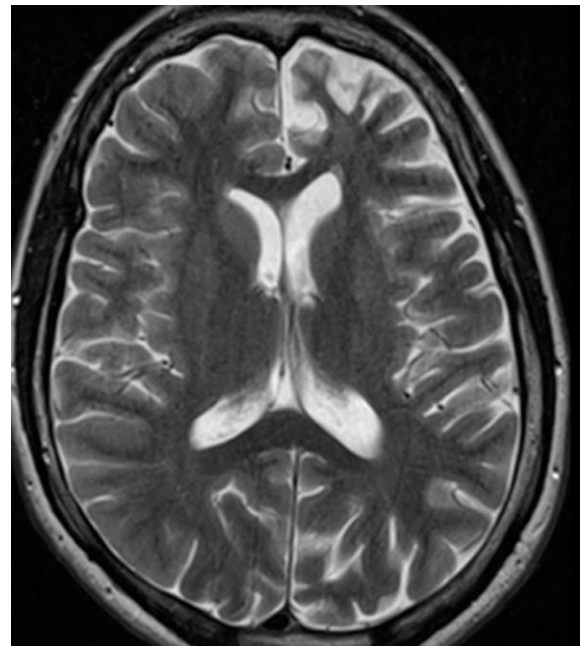


図 7 図 6 と同じ Rasmussen（ラスムッセン）症候群患者の T2 強調画像水平断 左半球の萎縮の経時的な悪化を示す（図 6 の 8 年後）。

口部周辺（顎，唇，舌）の筋に起こる。これらは，クリック感覚や吃音，発話の変化を引き起こすことがある<sup>90</sup>。発作が起こるまでの読書時間は，患者に

よって、また同一患者内でも異なる<sup>87</sup>。ミオクローヌス出現後も患者が読書が続けると、ミオクローヌスは重症化し、体幹や四肢の筋に広がり、意識減損を伴い、あるいは強直間代発作が出現することがある。口顔面ミオクロニーれん縮は、同一患者でも、読書だけでなく、会話（緊張したり、議論したりするとき）や書字、複雑な意思決定といった他の言語関連作業によっても誘発されることがある（言語誘発発作）<sup>87,91</sup>。手のミオクロニーれん縮は、書字で誘発される発作のある患者にみられる。個々の患者では、引き金となる刺激が特異的なことがある。例えば、黙読時には発作が起こるが音読時には起こらない<sup>92</sup>、特定の言語を読むときには起こるが計算するときには起こらない<sup>86</sup>、楽譜を見るときに起こる、ある言語を読むときには起こるが他の言語を読むときには起こらない、などである<sup>89</sup>。EwRIS患者の少数例では、眼球および視覚性発作症状（瞬目、固視困難、眼振、複雑な幻視など）の併発<sup>87,91</sup>や、まれな自発性ミオクローヌス<sup>87</sup>が報告されている。

### 脳波

背景脳波活動は正常である。発作間欠期てんかん様異常は、睡眠中や覚醒直後に賦活されることがあ

るが、みられないこともある。ミオクロニー発作は、短時間の鋭波、棘波、鋭徐波複合、棘徐波複合（低電圧の場合あり、図8参照）を伴うこともある。約75%の症例が全般性の発作性放電を示し、約25%は両側性だが非対称性、または片側性の放電（全例優位半球に側方化；10%は焦点性の側頭頭頂部放電）を有する<sup>87</sup>。これらは筋原性アーチファクトと鑑別困難なことがある。発作症状をビデオで評価するのは、口顔面のミオクローヌスが微細で、顔面の様子をみるにはビデオ脳波の画像解像度に限界があるため、困難な可能性がある。

### 画像

神経画像は正常と予想される。臨床像に非典型的な特徴がある場合は、構造的病因を除外するために画像検査を検討する必要がある。

### 遺伝学

EwRIS患者の20%~40%にてんかんの家族歴が認められ、通常はIGE症候群やGGEである<sup>87,91</sup>。これは強い素因性の関与を反映していると考えられる<sup>88</sup>。

**表9** 読書誘発発作を伴うてんかん（epilepsy with reading-induced seizures）の中核的な診断基準

	必須基準	注意喚起基準 <sup>a</sup>	除外基準
発作	読書や言語関連作業により誘発される口顔面筋の反射性ミオクロニー発作	上肢に起こる顕著なミオクロニー発作	全般強直間代発作を除く、他のすべての発作型
脳波			背景脳波活動の徐波化、ただし全般強直間代発作の発作後は除く
発症年齢		20歳超	
発症時の発達	正常		
神経学的診察	正常		
画像	正常		
診断には構造的原因を除外するためにMRIが必要である。 発作時脳波は必要ではないが、口顔面筋の特徴的なミオクローヌスを示すため、読書中の（直接あるいはビデオでの）観察は強く推奨される。			
検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源の限られる地域では、必須基準をすべて満たし、除外基準の発作型を持たない小児および成人について、本症候群を診断して良い。			

<sup>a</sup>注意喚起基準は大多数の症例ではみられないが、まれにみられることがある。そのような場合、本症の診断は慎重に行い、他の疾患を検討する必要がある。

## 鑑別診断

- ・ 非てんかん性吃音：非てんかん性吃音は、音、音節、単語、フレーズの不随意的な反復、延長、およびその人が音を発することができない不随意的な無言停止が特徴である。
- ・ JME：EwRIS では、ミオクローヌスはすべて、またはほぼすべて（つまり 80%～90%）が読書または言語に関連しており<sup>88,93</sup>、顎に限局し、朝に多いということはない<sup>87</sup>。JME では、ミオクローヌスは自発性に起こり（ただし、思考や意思決定といった praxis による認知誘発は認められている）<sup>94</sup>、上肢に起こり、朝に多くみられ、脳波で光突発反応がみられることがある。
- ・ 後頭側頭ネットワークの焦点起始発作は、まれに読書によって誘発されることがあるが、口顔面ミオクローヌスはみられない<sup>95</sup>。

## 2.6 | 発達性あるいはてんかん性脳症を呈するてんかん症候群と進行性神経学的退行を呈するてんかん症候群

「発達性脳症（developmental encephalopathy, DE）」とは、原疾患に直接起因して、認知機能や神経、精神の障害、停滞、退行が現れる場合に適用される用語である。一方、「てんかん性脳症（epileptic encephalopathy, EE）」は、てんかん性活動が原因となって脳症が起こる場合に適用される。「発達性てんかん性脳症（developmental epileptic encephalopathy, DEE）」という用語は、両方の要因が患者の状態に寄与している場合に使用される。「DE」という用語は、すべての発達が正常に完了した年長例には適用しにくい場合がある。これに対処するため本作業部会では、原疾患が直接の原因となって認知機能や神経、精神などの障害が生ずる年長患者については、DE の代わりに「進行性神経学的退行（progressive neurological deterioration）」という用語の使用を提案する。本章では、病因と発症年齢により、DEE を呈するてんかん症候群、もしくは進行性神経学的退行を呈するてんかん症候群となりうる PME について解説する。病因特異的てんかん症候群である RS（前述）も、発症年齢により、

DEE を呈するてんかん症候群もしくは進行性神経学的退行を呈するてんかん症候群となる。FIRES は、発症年齢がさまざまだが成人ではまれなので、小児期に発症するてんかん症候群に関する別論文で解説している<sup>3</sup>。

### 2.6.1 | 進行性ミオクローヌステんかん（Progressive myoclonus epilepsy, PME）

PME という症候群（表 10）は、背景となる不均質なグループの素因性病因に起因するまれな症候群である。PME は、(1) ミオクローヌス、(2) 進行性の運動障害と認知障害、(3) 感覚と小脳の徴候、(4) 背景脳波活動の異常な徐波化<sup>96</sup>が、(5) それまで発達や認知機能が正常であった個体に現れることで認識される。光過敏性は PME の多くの病因に共通する特徴である。家族歴があることがあり、ほとんどの場合、常染色体潜性だが、孤発例もある。有病率は地域によって異なり、孤立した地域や血族結婚を好む文化圏で高い。したがって、患者の地理的および民族的背景は、背景にある遺伝的原因を診断する上で重要な情報となる。

PME の大部分を占めるのは、ウンフェルリヒト・ルトボルク病（Unverricht-Lundborg disease, ULD）、Lafora（ラフォラ）病（Lafora disease）、神経セロイドリポフスチン症（neuronal ceroid lipofuscinosis, NCL）、ミトコンドリア病（MERRF, POLG 関連疾患, MELAS）、シアリドーシスである。これらのうち3つについては、この論文でさらに解説し、表 11 にまとめている。それほど多くはないが、次のような疾患が同定されることがある。つまり、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、若年性ハンチントン病、動作性ミオクローヌス・腎不全症候群、若年性神経軸索ジストロフィー、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、ニューロセルピン封入体症、白質消失病、早期発症アルツハイマー病、GOSR2 病的バリエーション、ダウン症候群におけるミオクローニステんかん、GM2 ガングリオシドーシス、テトラヒドロピオプテリン欠損症、非乳児神経型ゴーシェ病、ニーマンピック病 C 型、セリアック病などである。これらの疾患の多くは、臨床診断の確認と病因の同



定のために遺伝学的検査が必要となる。特殊な状況下では、組織学的あるいは生化学的検査によって診断を支持することが可能である（汗管細胞の Lafora 小体，筋生検での赤色ぼろ線維など）。

*Unverricht-Lundborg* (ウンフェルリヒト・ルンドボルク) 病 (*Unverricht-Lundborg disease*)

進行性ミオクローヌスを伴うてんかん 1 (*epilepsy with progressive myoclonus 1*) またはバルト海型ミオクローヌスてんかん (*Baltic myoclonus epilepsy*) としても知られている。この疾患は世界で最も多い PME で、他の PME よりも軽症である<sup>97</sup>。ほとんどの症例は、スカンジナビア、バルト海沿岸のヨーロッパ、または北アフリカに由来する。有病率は、フィンランドで 20,000 人に 1 人に上る可能性がある<sup>98</sup>。症状の重症度、したがって生命予後にも、大きな幅がある<sup>97-99</sup>。ULD は 18 歳

未満、通常 7-13 歳<sup>99</sup>で、強直間代発作またはミオクロニー発作で発症し、欠神発作も生じうる。ミオクローヌスは触覚や光の刺激によって誘発されることがあり、通常、起床時に顕著になる。ミオクローヌスはフェニトインで著しく悪化することがある<sup>100</sup>。青年期、通常は発症後 6 年以内に進行がみられ、ミオクローヌスの悪化、運動失調の出現、軽度の認知機能低下を示す。成人早期に病状は安定する傾向があり、認知機能のさらなる低下はほとんどなく、ミオクローヌスや運動失調は改善することさえある。背景脳波活動は、発症時に正常であっても、通常は時間経過とともに徐波化が進行する。光刺激により、ほとんどの症例で棘徐波複合が賦活されるが<sup>96</sup>、これは症状の初期にみられる。発作間欠時に、全般性（多）棘徐波複合がみられる（図 9）。ミオクロニー発作時

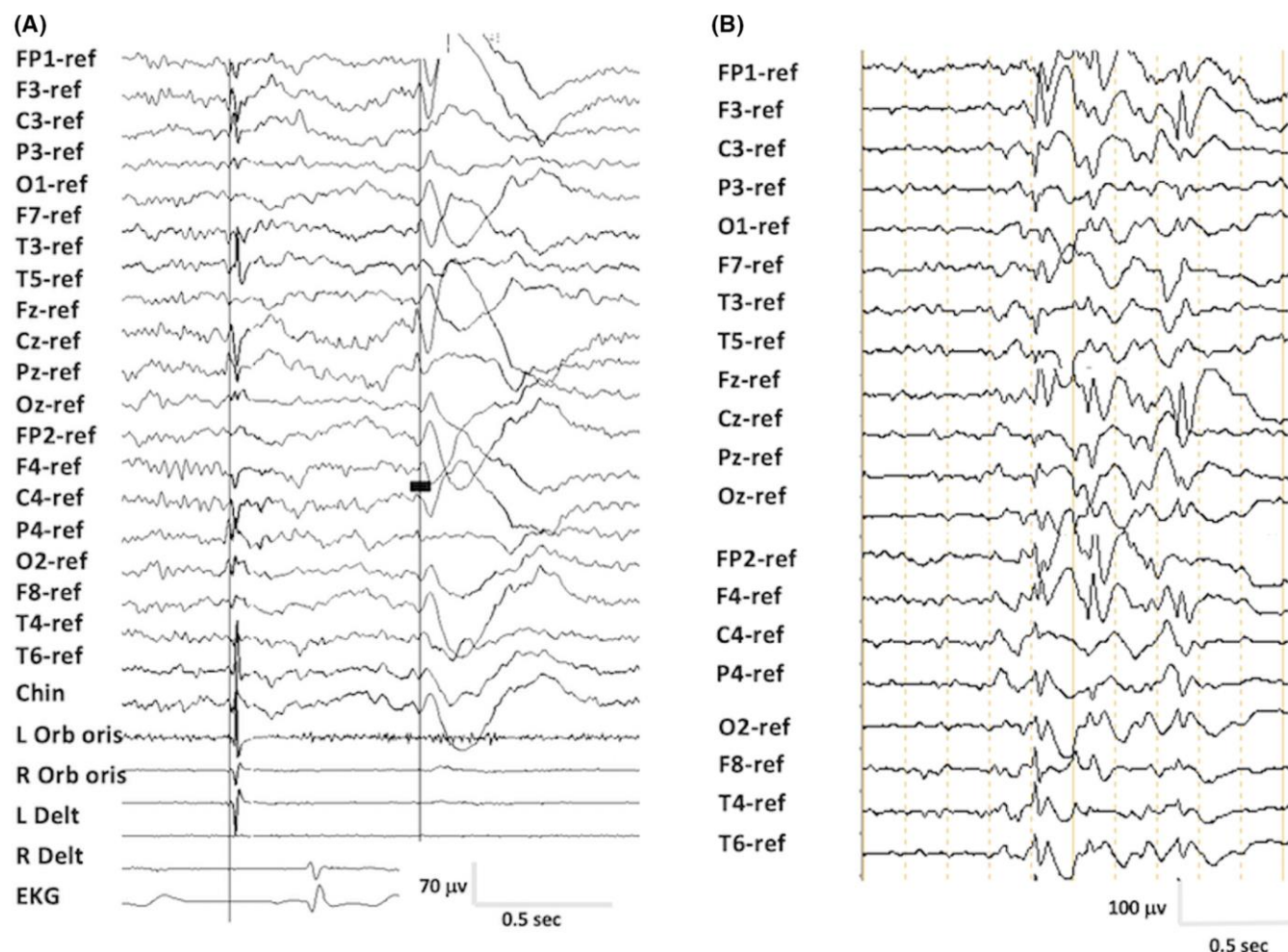


図 8 18 歳時からの読書誘発発作を伴うてんかんの 42 歳女性。脳波では、(A) 口周囲の両側性ミオクローヌスを伴う棘波と、その後両側性棘徐波複合を認める。(B) 発作を伴わない 3-6Hz の全般性棘徐波複合（脳波記録を通して棘徐波複合に一貫した左右差はみられなかった）。

表 10 進行性ミオクローヌスてんかん (Progressive myoclonus epilepsy) の中核的な診断基準

	必須基準	注意喚起基準 <sup>a</sup>	除外基準
発作	ミオクロニー発作		
脳波	全般性棘／多棘徐波複合		後頭部以外の持続性焦点性てんかん様異常
発症年齢	2～50 歳	20 歳超	
発達	発症時正常		
神経学的診察	発症時正常		
併存症	進行性の神経認知機能の退行 (PME を JME と鑑別するのに経時的観察が必要な場合あり)		
画像	発症時は正常		
疾患の経過	進行性に悪化するミオクローヌス, ミオクロニー発作および全般強直間代発作, 認知機能低下, 進行性小脳症状 進行性の背景活動の徐波化あるいはてんかん様異常の増加を伴う脳波の悪化		
MRI は診断に必要ではないが, 背景病因を評価するためにしばしば行われる。 発作時脳波は診断に不要。			
検査による確認困難な場合の症候群診断: 医療資源の限られる地域では, 必須基準を満たし除外基準と注意喚起基準に該当せず, ミオクロニー発作および神経認知機能が進行性に悪化する例には PME を疑って良い。			

略語) JME: juvenile myoclonic epilepsy (若年性ミオクロニーてんかん), PME: progressive myoclonus epilepsy (進行性ミオクローヌスてんかん)

<sup>a</sup>注意喚起基準は大多数の症例ではみられないが, まれにみられることがある。そのような場合, 本症の診断は慎重に行い, 他の疾患を検討する必要がある。

の脳波では, 全般性多棘徐波複合がみられる。MRI は初期には通常正常であるが, 後に軽度の萎縮を認めることがある。Cystatin B (*CSTB*, *EMPI*) 遺伝子の反復伸長のバリエーションが世界中の症例の約 90% を占め, 常染色体潜性遺伝である。病因となる遺伝子バリエーションの種類によって重症度が異なる<sup>99</sup>。

#### Lafora (ラフォラ) 病 (Lafora disease)

*Lafora* (ラフォラ) 小体病 (*Lafora body disease*), 進行性ミオクロニーてんかん 2A および 2B (*progressive myoclonic epilepsy 2A, 2B*) としても知られている。Lafora 病は, 南ヨーロッパ, 北アフリカ, 中央・南アジアに多くみられる<sup>101</sup>。この疾患は通常, 発症後約 10 年で致死性的となるが, 緩徐に進行する型も報告されている<sup>102</sup>。この疾患は, 6～19 歳, 通常 14～15 歳で発症し, 認知機能低下, 小脳症状 (運動失調, 協調運動障害), 視覚障害, ミオクロニー発作および全般強直間代発作が生じる。一過性の失明, 要素性視覚現象, 幻視などの視覚症

状を伴う焦点起始発作が初期症状として特徴的である<sup>101</sup>。ミオクロニー発作は次第に悪化して難治化し, 進行性の認知機能低下が続く。発症から 10 年後までには, 欠神発作を伴うミオクローヌスがほぼ持続するようになり, 全般強直間代発作が頻発し, 重度の認知症または植物状態になる。発症時には背景脳波活動は正常で, 発作間欠時には低周波の光刺激で賦活される棘徐波複合と多棘波を認める。JME とは対照的に, 全般性てんかん様異常は睡眠では賦活されない<sup>101</sup>が, 後頭部の焦点性てんかん様異常は賦活されることがある<sup>103</sup>。時間経過とともに背景活動は徐波化し, てんかん様異常は頻度が増加し後方領域で目立つようになることがある (図 10)。ラフォラ病では, 脳波と相関しない不規則なミオクローヌスを起こすことがあり, この点でも JME と区別される。MRI は通常正常であるが, MR スペクトロスコピー (磁気共鳴分光法) では前頭皮質, 基底核, 小脳半球で N-アセチルアスパラギン酸/クレアチン比の著しい減少を示すことがある<sup>104</sup>。フルオロデ

オキシグルコースによる PET では、広い領域で糖代謝の低下を認め、その程度は病期に相関する可能性がある<sup>105</sup>。EPM2A (laforin)と EPM2B (malin)の病的遺伝子バリエーションがそれぞれ 70%と 27%に認められ、3%には病的バリエーションはみられない<sup>106</sup>。Lafora 小体 (グリコーゲンの蓄積; 図 11) は汗管細胞や他の組織で認められる<sup>107</sup>。この疾患は、早期の認知機能低下と PME の急速な進行によって ULD と区別される。

### 神経セロイドリポフスチン症 (neuronal ceroid lipofuscinosis, NCL)

**Batten (バッテン) 病 (Batten disease), セロイドリポフスチン症 (ceroid lipofuscinosis) とも呼ばれる。** NCL は、脂肪色素 (リポフスチン) の過剰蓄積をもたらす神経変性ライソゾーム蓄積病の一群

である。もともと発症年齢により、乳児発症型 (フィンランド型, PME ではない), 乳児期遅発型, 若年発症型, 成人発症型に分類されていた。しかし原因遺伝子バリエーションが同定されたことにより、現在では、NCL は病因遺伝子と発症年齢によって分類されるようになった。現在までに、遺伝学的に異なる 12 種類以上の疾患が明らかになっている<sup>108,109</sup>。診断は、遺伝学的検査と (いくつかのタイプでは) 酵素活性測定に基づいて行われる。非典型的な症状には、リンパ球や組織の電子顕微鏡観察が有用な場合がある。最も一般的な NCL は、以下の通りである。

- ・セロイドリポフスチン症 2 型 (ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2; 以前は NCL2 型, 古典遅発乳児型 NCL, Jansky-Bielschowsky 病として知られていた)。最も多い NCL であり、異

**表 11** 本稿論文で取り上げた進行性ミオクローヌステんかんの病因の主な特徴

PME タイプ	発症年齢	進行性	診断名
ULD	7-13 歳	認知・運動機能の低下は緩徐で、成人期には安定化する	Cystatin B (EMP1) 伸長のバリエーションは、全世界で症例の約 90% を占める
LD	6-19 歳	早期の急速な認知、視覚、運動機能の退行; 発症後約 10 年で致命的となる; 視覚症状を伴う焦点起始発作が早期の特徴である	Laforin (EMP2A) 病的遺伝子バリエーションが 70%, malin (EMP2B) 病的遺伝子バリエーションが 27%, 病的バリエーションが見つからないものが 3%, 汗管細胞や他の組織で Lafora 小体がみられる。
CLN2	2-4 歳	初期は言葉の遅れと発作、その後は認知や運動能力の退行、そして 4-6 歳で視力低下が出現する	CLN2/TPP1 病的遺伝子バリエーション; TPP1 酵素活性が低下する; 脳波は低周波刺激 (1-3Hz) で光突発反応を示すことがある; 組織 (皮膚など) やリンパ球のリポフスチン蓄積の曲線状体構造物
CLN3	4-10 歳	視力低下が急速に進行し、黄斑変性症、視神経萎縮症 ± 網膜色素変性症を伴う; 生存は 10 台後半 ~ 30 歳	CLN3 病的遺伝子バリエーション; 組織 (皮膚など) やリンパ球にリポフスチン蓄積の指紋状構造物; リンパ球は空胞化する
成人発症 NCL (A 型)	11-50 歳	認知症や運動失調の緩徐な進行; 視覚障害は起こらない	CLN6 病的遺伝子バリエーション (CTSD, PPT1, CLN3, CLN5, CTSF, GRN の病的バリエーションも報告あり); 組織 (皮膚など) やリンパ球に混合型封入体 (指紋, 曲線, 直線状)

略語) TPP1 : tripeptidyl-peptidase 1, PME : progressive myoclonus epilepsies (進行性ミオクローヌステんかん), ULD : Unverricht-Lundborg disease (ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病), LD : Lafora Disease (ラフォラ病), CLN : ceroid lipofuscinosis (セロイドリポフスチン症), NCL : neuronal ceroid lipofuscinosis 神経セロイドリポフスチン症。

なった人種での報告がある<sup>110,111</sup>。早期からの言語発達遅滞があり、2-4歳で新規に発症したてんかんでは、速やかにCLN2を考慮すべきである。熱性けいれん、強直間代発作、欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作、焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を伴うこともある）など、複数の発作型を起こすことがある。ミオクロニー発作は発症時にはみられないこともある。言語発達遅滞は、しばしば発作の発症に先立ってみられる。疾患の進行はしばしば急速で、4~5歳までに運動能力や言語が失われる。さらに退行が進み、その後の数年で視力低下が起こる。患者は8歳から12歳で死亡する。脳波は低周波の閃光刺激（1-3Hz; 図12）で光突発反応を示すことがあり<sup>112</sup>、棘徐波複合は光刺激にtime-lockedしている。MRIでは、後部白質信号の変化や小脳の萎縮が認められる。CLN2では酵素補充療法が可能であり、運動や言語の機能低下を遅らせることが可能であるため、早期診断が重要である<sup>113</sup>。CLN2の原因はトリペプチジルペプチダーゼ1（TPP1）CLN2遺伝子の病的遺伝子バリエーションであり、それによってTPP1酵素欠損とそれに伴う神経細胞や他の組織への脂肪色素（リポフスチン）の蓄積が引き起こされる。また、乳児遅発型NCLのバリエーションは、CLN1, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8, CTSDの病的遺伝子バリエーションによって引き起こされることもある<sup>108,109</sup>。

- CLN3(以前はNCL3型, 古典的若年発症型NCL, Batten病, Spielmeyer-Vogt-Sjögren病として

知られていた)である。スカンジナビアでは頻度が高い(スウェーデン人の1%がこの遺伝子を持っている)<sup>96</sup>が、他の地域ではまれである。このNCLは臨床的には乳児遅発型と類似しているが、発症年齢が遅く(4~10歳)、生存期間も長い(13~30歳)。視力低下は急速に進行し、黄斑変性、視神経萎縮、網膜色素変性を伴う<sup>114</sup>。この型はCLN3遺伝子の病的バリエーションに起因している。変異CLN3タンパクには機能が残存しているため、他のCLN型に比べて発症が遅く重症度が低い<sup>115</sup>。若年性NCLのバリエーションは、CLN1, CLN2, CLN9, ATP13A2の病的遺伝子バリエーションによって引き起こされることもある<sup>108,109</sup>。

- 成人発症NCL。このNCL(以前はKufs病と呼ばれていた)は、孤発性に発症するまれな疾患である。二つの型があり、A型はPMEに類似した病像を呈し、後に認知症と運動失調を呈する。B型(PMEではない)は小脳や他の錐体外路系の運動症状を伴う認知症を特徴とする。視覚障害は起こらない。発症年齢は11~50歳、典型的には30歳である<sup>116</sup>。予後は不良で、発症後約10年で死亡する。脂肪色素の貯蔵物質は、異なる超微細構造パターンを持ち、「顆粒状」、「曲線状」、「指紋状」の構造物が混在する(図13)。このNCLはCLN6遺伝子の病的バリエーションによって引き起こされる<sup>117</sup>。成人発症NCLのバリエーションは、CTSD, CLN1, CLN3, CLN5, CLN6, CTSE, GRNの病的遺伝子バリエーションによって引き起こされることもある<sup>108,109</sup>。

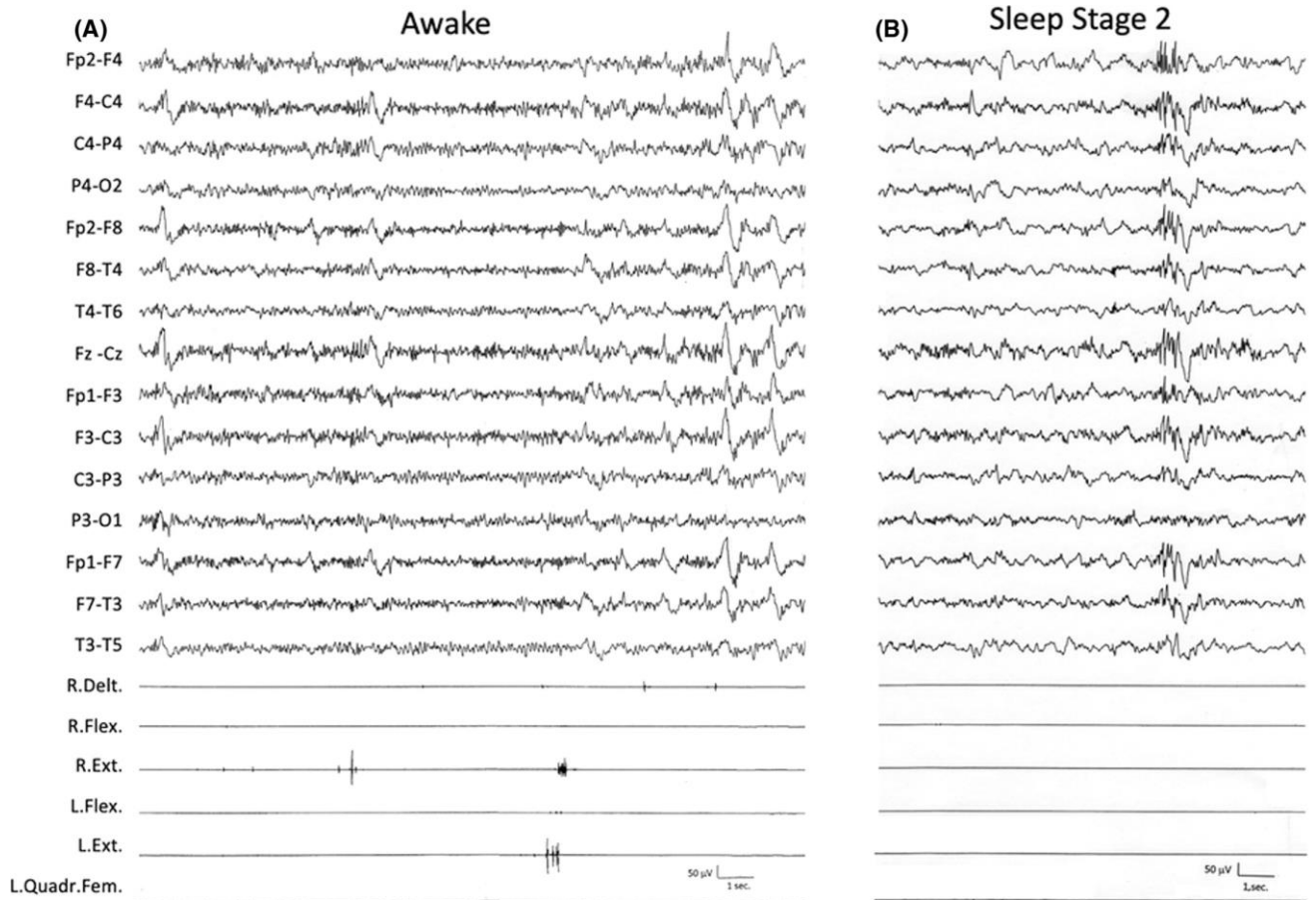


図9 Unverricht-Lundborg (ウンフェルリヒト・ルンドボルグ) 病の16歳少年のポリグラフ記録。(A) 覚醒状態では、ベンゾジアゼピン系薬剤による多量の速波律動と、両側性の棘徐波複合、鋭徐波複合がみられる。筋電図では、突発するミオクローニー活動が、同期する脳波放電を伴わずに出現している。(B) 睡眠第2期では、前方優位の多棘波がみられ、筋電図でミオクローニー活動を伴わない。L.Ext./R.Ext., 左右の腕の伸筋; L.Flex./R.Flex., 左右の腕の屈筋; L.Quadr.Fem, 左大腿四頭筋; R.Delt, 右三角筋

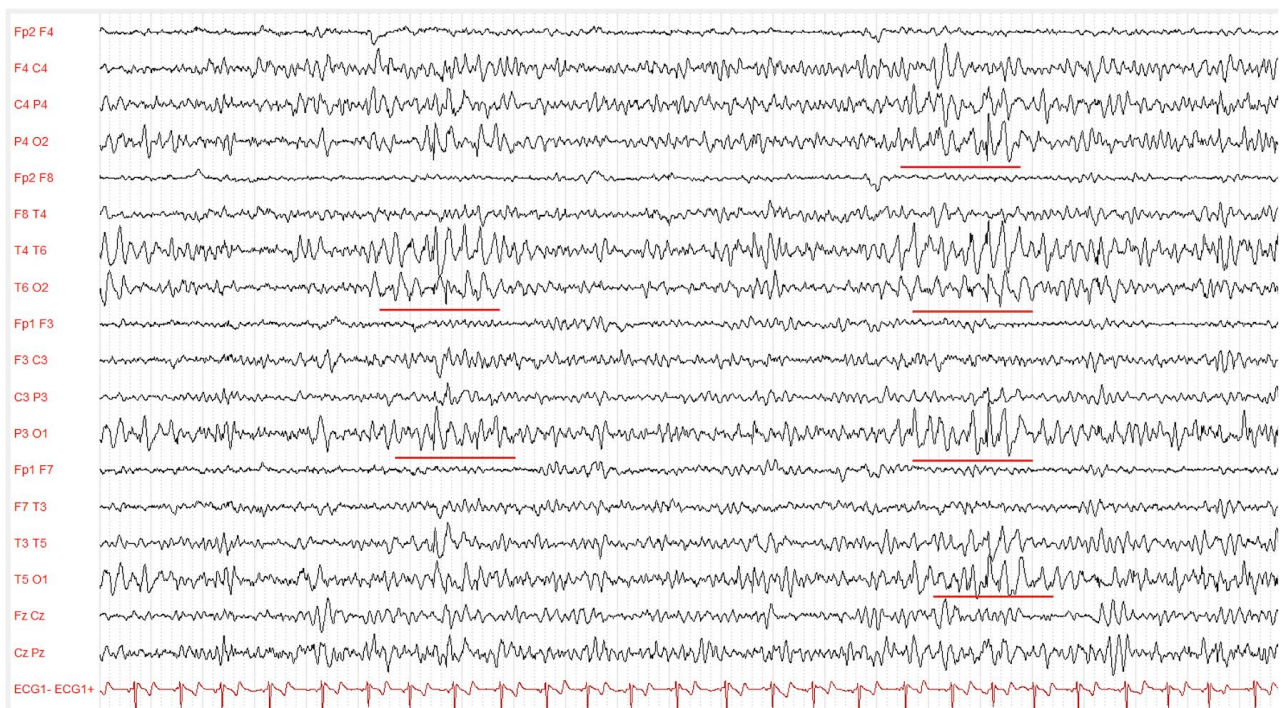


図10 ラフォラ病の成人女性の脳波，後方領域の低振幅棘波を示す（下線は例）

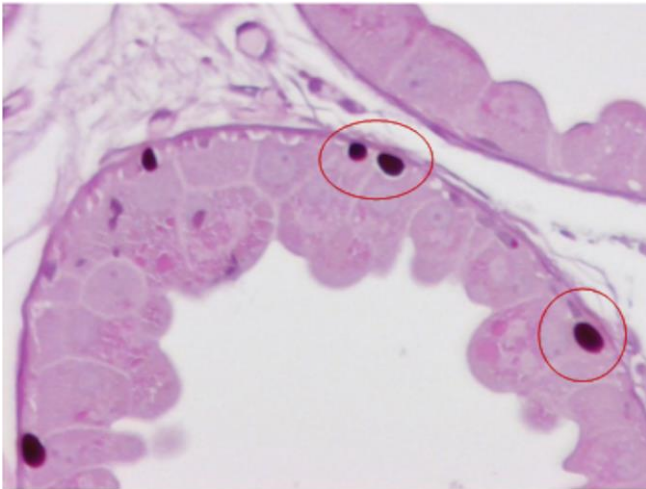


図 11 Lafora 病患者の腋窩皮膚生検。写真はアポクリン腺細胞を光学顕微鏡で撮影したもの。いくつかの細胞の細胞質内に強い過ヨウ素酸シッフ（periodic acid-Schiff）陽性物質（Lafora 小体）が散在している（○）。

### 3 | 考察

すべてのてんかん患者がてんかん症候群を有するわけではないが、症候群を同定することで、病因精査、医学管理、予後に関する重要な指針が得られる。症候群の診断は、主に特定の臨床状況における特定の発作型と特定の発作間欠時脳波パターンといった脳波臨床的病像に依存している。現代ではホームビデオの使用により、しばしばビデオ脳波検査中の動画を補完するか、それに優るほどの、発作症候の詳細を臨床医が知ることができるため、臨床表現型が把握しやすくなっている<sup>118</sup>。臨床医は、特定のてんかん症候群の確認に役立つ脳波検査（光刺激を含んだ覚醒時、睡眠時、長時間、終夜、または同時ポリグラフ記録）を選択することができる。てんかん症候群の同定は病因の推定につながるため、症候群を診断すれば、患者の不快感やリスクを抑えながら、病因診断のための最も効率的で費用対効果の高い検査を開始することができる。また、家族歴の調査（罹患者全員の臨床、脳波、画像の表現型を含む）は、様々な年齢で発症するいくつかの焦点てんかん症候群の診断に不可欠であり、現在ますます活用されつつあるゲノム検索で同定された遺伝子バリエーションの病原性評価を向上するものである。

症候群を特定することは治療法の決定にも役立つ。COVE および POLE では、ほとんどの患者で

んかんの寛解が期待できる。JME の患者は、ナトリウムチャンネル阻害剤（カルバマゼピンなど）によりてんかんが増悪し、PME に類似する可能性がある<sup>1</sup>。PME の発作は、ナトリウムチャンネル阻害剤（フェニトインなど）により著しく悪化する<sup>100</sup>。MTLE-HS は、明らかな焦点てんかんであるにもかかわらず、ナトリウムチャンネル病が併存している場合には、ナトリウムチャンネル阻害薬によってまれに増悪することがある。さらに、焦点てんかん症候群（SHE, FMTLE, FFEVF, EAF, MTLE-HS, RS）では、発作が抗てんかん発作薬に反応しなければ、てんかん外科が有効な場合がある。これには素因性構造的病因が基盤にある場合（特に mTOR 経路の遺伝子である *TSC1*, *TSC2*, *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*）も含まれるが、Dravet 症候群に関連した MTLE-HS では、てんかん外科が発作消失とは関連していない<sup>77</sup>。このように、治療選択と、外科適応や手術成績に関するカウンセリングには、症候群と病因の両方が重要である。RS 以外の自己免疫関連てんかん<sup>119</sup>を認識することは、早期発見がより早期の治療や認知機能の改善につながるため重要だが、これらのでんかん（急性症候性／急性誘発性発作を伴う自己免疫疾患とは異なる）に関する文献は未だ発展途上の段階である。筆者らは、いくつかの抗体特異的な自己免疫関連てんかんには病因特異的てんかん症候群の診断基準を満たしうるものがあり、今後の研究によりそのような症候群の定義が出てくることは認識している。

幸いなことに、DEE を呈するてんかん症候群や、様々な年齢で進行性神経学的退行を呈するてんかん症候群、特に FIRES, RS, PME はまれである。これらの症候群では、認知機能や神経機能の障害が最終的にはほぼ常に認められる。これらの症候群に対する治療の選択肢は限られている。例えば RS では、大脳半球離断によりてんかんは治るが、大脳半球の神経障害は永続する。CLN2 に対する酵素補充療法が最近可能にはなったが、多くの PME で治療の選択肢は限られている<sup>113</sup>。これらの疾患に対するより良い治療法の必要性は高く、患者の臨床試験への参加を促すためには、疾患の同定が不可欠である。

本稿で提示したてんかん症候群の定義は、今後、縦断的な研究で検証される必要があり、時間とともに新たなデータが発表されるにつれて、さらに改良されていく可能性がある。歴史的に、てんかん症候群は、患者（および家族）を経験的に定義された脳波臨床的病像にグループ分けし、それらのコホートからの表現型（臨床、脳波、画像）および関連病因を記述した報告を研究することで発展してきた。かつてのこのやり方は、てんかん症候群の初期の特性評価に強い影響を与えた。その後、遺伝学的研究が進み、いくつかの症候群の表現型スペクトラムが拡大され、病因特異的てんかん症候群がさらに特徴づけられるようになってきた。今後もこの傾向は続くと思われ、病因特異的てんかん症候群の重要性はますます高まっていくであろう。てんかん症候群を厳密に定義することで、もしも、ある症候群の基準に近似しているが厳密には満たさない患者が、その症候群（および関連する病因）に対する適切な調査や治療を受けられなくなるとしたら、厳密な定義は有害になってしまう。したがって将来的には、関連が認められれば表現型の拡張あるいは、より限定された別の表現型を反映させるよう、また新たに同定された病因が発見されたらそれらを含めるよう、症候

群を改訂すべきである。このことは、病因やその神経発達や認知機能の後遺症に対して、特定の家族計画、予防、軽減のための介入が可能な場合には重要な意味を持つかもしれない。例えば、特定の mTOR 経路疾患において新たに出てきている、発作発症前のてんかん原性に対する治療戦略である<sup>120</sup>。将来を展望すると、継続的な研究によって脳の構造異常や免疫介在病態、病的遺伝子バリエーションの状況理解が進むことで、より多くの病因特異的てんかん症候群が出てくるであろう。しかし、てんかん症候群の妥当性は継続すると予測される。それは、ある病因に関連する表現型が特異的ではない場合があり（*DEPDC5* など）、また、症候群を同定することが、可能性のある病因群に的を絞った精査や治療選択、予後に関するカウンセリングにおいて、今後も重要であり続けると考えられるためである。今後、病因特異的てんかん症候群の診断基準を確立することは、個別化治療（mTOR 経路疾患に対する mTOR 阻害剤：*TSC1*, *TSC2*, *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*）の研究、発症機序に関する知見の向上、特定の病因の中でもより良い治療反応性を持つサブグループの同定に重要であろう。これは、今後の ILAE 作業部会の役割になると予想される。



図 12 セロイドリポフスチン症 2 型の 3 歳 9 か月児における脳波で、緩徐な 1Hz 光刺激（図中の矢印のタイミングで実施）に対する光突発反応を示す

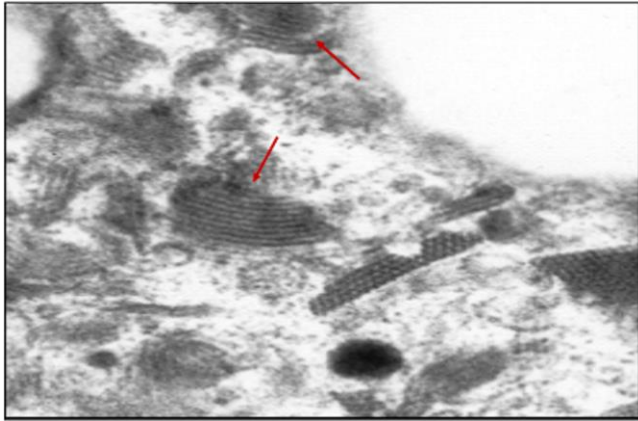


図 13 皮膚生検の電子顕微鏡で観察された、成人発症の神経セロイドリポフスチン症患者における典型的な「指紋状」封入体 (矢印)

### 謝辞

ILAE の疾病分類と定義に関する作業部会 (2017-2021)、ILAE のレビュー作業部会 (2021-2022) の幅広い委員の方々、我々のデルファイ法に貢献頂いた世界中の専門家の方々、および ILAE のウェブサイトに掲載 (2021 年 4 月から 7 月) した本論文のドラフトにご意見頂いた幅広いてんかんコミュニティの方々の、本最終論文への貢献に感謝申し上げます。特に以下の方々に感謝いたします。

### ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the contributions to this final article from wider members of the ILAE Nosology and Definitions Task Force (2017–2021), the ILAE Review Task Force (2021–2022), experts from around the world who contributed to our Delphi methodology, and the wider epilepsy community, who provided comments on a draft of this article posted on the ILAE’s website (April–July 2021). We specifically thank:

- ILAE Nosology and Definitions Task Force (2017–2021): Elissa Yozawitz, Helen Cross, Jo Wilmshurst, O. Carter Snead, Ronit Pressler, Sunao Kaneko, Paula Samia.
- ILAE Review Task Force (2021–2022): Chahnez Triki, Fatema Abdulla, Marilissa Guerreiro, Michael Sperling, Sam Gwer, Santiago Galicchio.
- Delphi experts (pediatric): Ana Carolina Coan (Brazil), Angelina Kakooza (Uganda), Charles Newton (Kenya), Eliane Roulet-Perez (Switzerland), Floor Jansen (Netherlands), Helen Yue-Hua Zhang (China), Kelly Knupp (USA), Loreto Rios (Chile), Lieven Lagae (Belgium), Lynette Sadlier (New Zealand), Mary Connolly (Canada), Mitsuhiro Kato (Japan), Raidah Al Baradi (Saudi Arabia), Renee Shellhaas (USA), Roberto Carraballo (Argentina), Thomas Bast (Germany), Vrajesh Udani (India).

- Delphi experts (adult): Ahmed Beydoun (Egypt), Barbara Jobst (USA), Birinus Adikaibe (Nigeria), Christian Bien (Germany), Daniel San Juan-Orta (Mexico), Danielle Andrade (Canada), Dong Zhou (China), John Dunne (Australia), Jose Serratosa (Spain), Kurupath Radakrishnan (India), Luis Carlos Mayor (Colombia), Meng-Han Tsai (Taiwan), Natela Okujava (Georgia), Reetta Kaiviainen (Finland), Sammy Ohene (Ghana), Sheryl Haut (USA), Silvia Kochen (Argentina).

### CONFLICT OF INTEREST

K.R. has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and/or consultancy work from Eisai, LivaNova, Novartis, and UCB Australia. Her institution has supported clinical trials for Biogen Idec Research, DSLP, Eisai, Epigenyx Therapeutics, GW Research, Janssen-Cilag, Marinus Pharmaceuticals, Medicure International, LivaNova, Neurocrine Biosciences, Noema Pharma, Novartis, SK Lifesciences, UCB Australia, UCB Biopharma, and Zogenix. E.S. reports research support from Eisai, UCB, Zynerva, Marinus, SK Life Sciences, Upsher-Smith, Cerevel, National Health and Medical Research Council of Australia, and Australian Research Council. He has received support for educational activities from Sanofi, UCB, and ILAE. He reports speaker’s fees from Eisai and the Epilepsy Consortium and consulting fees from Eisai, UCB, and Seqirus. E.H. has received honoraria from UCB, Eisai, LivaNova, Novartis, and GW Pharmaceuticals. R.N. has served as principal investigator in clinical trials for Novartis, Nutricia, Eisai, UCB, GW Pharma, and LivaNova. She has received consulting fees from Biogene, BioMarin, GW Pharma, Zogenix, Novartis, Nutricia, Stoke, Ionis, Targeon, and Takeda and honoraria from Nutricia, Biocodex, Zogenix, GW Pharma, Advicennes, and Eisai. She has received unrestricted research grants from Eisai, UCB, LivaNova, and GW Pharma and academic research grants from EJP-RD (Horizons 2020) and IDEAL-EPISTOP. I.E.S. has served on scientific advisory boards for UCB, Eisai, GlaxoSmithKline, BioMarin, Nutricia, Rogcon, Chiesi, Encoded Therapeutics, and Xenon Pharmaceuticals; has received speaker honoraria from GlaxoSmithKline, UCB, BioMarin, Biocodex, and Eisai; has received funding for travel from UCB, Biocodex, GlaxoSmithKline, BioMarin, and Eisai; has served as an investigator for Zogenix, Zynerva, Ultragenyx, GW Pharma, UCB, Eisai, Anavex Life Sciences, Ovid Therapeutics, Epigenyx, Encoded Therapeutics, and Marinus; and has consulted for Zynerva Pharmaceuticals, Atheneum Partners, Ovid Therapeutics, Care Beyond Diagnosis, Epilepsy Consortium, and UCB. S.M.Z. has received research support from Epilepsy Research UK, Tenovus Foundation, Glasgow Children’s Hospital Charity, and Scottish Government Digital Health & Care. His institution has undertaken commercial trials





for GW Pharma, Zogenix, Stoke Therapeutics, Encoded Therapeutics, and Marinus Pharmaceuticals. He has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and consultancy work from GW Pharma, UCB Pharma, Eisai, Zogenix, Arvelle Therapeutics, GRIN Therapeutics, Jaguar Gene Therapeutics, and Encoded Therapeutics. T.A. has received consultation fees from Eli Lilly, Lundbeck, Merck, Hikma, Novartis, and Sanofi, and research support from Novartis and Biogen. J.F. receives NYU salary support from the Epilepsy Foundation and for consulting work and/or attending scientific advisory boards on behalf of the Epilepsy Study Consortium for Adamas, Aeonian/Aeovian, Anavex, Arkin Holdings, Arvelle Therapeutics, Athenen Therapeutics/Carnot Pharma, Baergic Bio, Biogen, BioXcel Therapeutics, Cavion, Cerebral Therapeutics, Cerevel, Crossject, CuroNZ, Eisai, Eliem Therapeutics, Encoded Therapeutics, Engage Therapeutics, Engrail, Epiminder, Equilibre BioPharmaceuticals, Fortress Biotech, Greenwich Biosciences, GW Pharma, Janssen Pharmaceutica, Knopp Biosciences, Lundbeck, Marinus, Mend Neuroscience, Merck, NeuCyte, Neurocrine, Otsuka Pharmaceutical Development, Ovid Therapeutics, Passage Bio, Praxis, Redpin, Sage, SK Life Sciences, Sofinnova, Stoke, Supernus, Synergia Medical, Takeda, UCB, West Therapeutic Development, Xenon, Xeris, Zogenix, and Zynerba. J.F. has also received research support from the Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium (funded by Andrews Foundation, Eisai, Engage, Lundbeck, Pfizer, SK Life Science, Sunovion, UCB, and Vogelstein Foundation), Epilepsy Study Consortium/Epilepsy Foundation (funded by UCB, Engage, Neurelis, SK Life Science), GW/One8 Foundation/FACES, and NINDS. She is on the editorial board of *Lancet Neurology* and *Neurology Today*. She is Chief Medical/Innovation Officer for the Epilepsy Foundation, for which NYU receives salary support. She has received travel reimbursement related to research, advisory meetings, or presentation of results at scientific meetings from the Epilepsy Study Consortium, the Epilepsy Foundation, Arvelle Therapeutics, Biogen, Cerevel, Engage, Lundbeck, NeuCyte, Otsuka, Sage, UCB, Xenon, and Zogenix. N.S. has served on scientific advisory boards for GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, and Takeda; has received speaker honoraria from Eisai, BioMarin, LivaNova, and Sanofi; and has served as an investigator for Zogenix, Marinus, BioMarin, UCB, and Roche. E.T. reports personal fees from EVER Pharma, Marinus, Argenix, Arvelle, Angelini, Medtronic, Bial-Portela & C<sup>a</sup>, NewBridge, GL Pharma, GlaxoSmithKline, Hikma, Boehringer Ingelheim, LivaNova, Eisai, UCB, Biogen, Genzyme Sanofi, GW Pharmaceuticals, and Actavis; his institution received grants from Biogen, UCB Pharma, Eisai, Red Bull, Merck, Bayer, the European Union, FWF Österreichischer Fond zur Wissenschaftsförderung,












Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, and Jubiläumsfond der Österreichischen Nationalbank outside the submitted work. S.W. has received research support from the Canadian Institutes of Health Research and Alberta Innovates Health Solutions. He chairs the Clinical Research Unit at the University of Calgary, which receives support from the Cumming School of Medicine. His institution has received unrestricted educational grants from UCB Pharma, Eisai, and Sunovion. S.A. has served as a consultant for or received honoraria for lectures from Biocodex, BioMarin, Eisai, GW Pharma, Neuraxpharm, Nutricia, UCB Pharma, Xenon, and Zogenix. He has been an investigator for clinical trials for Eisai, UCB Pharma, and Zogenix. He is an Associate Editor for *Epilepsia*. A.N. has received speaker or writer honoraria from Sanofi, Genzyme Sanofi, Ann Lake Publications, and Novartis. She has received research funding from the University of KwaZulu Natal and the KM Browse Scholarship. The unit at Greys Hospital or its members have received educational or travel support from National Bioproducts Institute, Boehringer Ingelheim, Allergan, and Equity Pharmaceuticals. E.P. has received speaker and/or consultancy fees from Angelini, Arvelle, Biogen, Biopas, Eisai, GW Pharma, Sanofi group of companies, SK Life Science, Takeda, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. He has also received royalties from Wiley, Elsevier, and Wolters Kluwer. S.L.M. is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and acknowledges grant support from the National Institutes of Health (U54 NS100064 and NS43209), US Department of Defense (W81XWH-18-1-0612), Heffer Family and Segal Family Foundations, and Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. S.L.M. is serving as Associate Editor of *Neurobiology of Disease*. He is on the editorial board of *Brain and Development*, *Pediatric Neurology*, *Annals of Neurology*, *MedLink*, and *Physiological Research*. He receives compensation from Elsevier for his work as an Associate Editor of *Neurobiology of Disease* and from *MedLink* for his work as an Associate Editor; and royalties from two books he coedited. E.C.W. has served as a paid consultant for Encoded Therapeutics and BioMarin. She is the Editor-in-Chief of *Epilepsy.com*. P.T. has received speaker's or consultancy fees from Arvelle, Eisai, GW Pharma, LivaNova, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. None of the other authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

#### ORCID

Kate Riney  <https://orcid.org/0000-0002-1122-3555>

Ernest Somerville  <https://orcid.org/0000-0001-8789-1122>

Edouard Hirsch  <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>

Rima Nababout  <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>  
 Ingrid E. Scheffer  <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>  
 Taoufik Alsaadi  <https://orcid.org/0000-0002-7513-5706>  
 Jacqueline French  <https://orcid.org/0000-0003-2242-8027>  
 Nicola Specchio  <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287>  
 Eugen Trinka  <https://orcid.org/0000-0002-5950-2692>  
 Samuel Wiebe  <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>  
 Stéphane Auvin  <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>  
 Emilio Perucca  <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>  
 Solomon L. Moshé  <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>  
 Elaine C. Wirrell  <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>

## REFERENCES

- Wirrell EC, Nababout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French J, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
- Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst J, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes in the neonate and infant: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
- Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nababout R, Riney K, Samia P, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
- Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling M, et al. ILAE definition of idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):10–4.
- Gastaut H, Zifkin BG. Benign epilepsy of childhood with occipital spike and wave complexes. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston, MA: Butterworths; 1987. p. 47–81.
- Gastaut H, Roger J, Bureau M. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, UK: John Libbey & Company; 1992. p. 201–17.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008;49(2):288–97.
- Koutroumanidis M, Tsirka V, Panayiotopoulos C. Adult-onset photosensitivity: clinical significance and epilepsy syndromes including idiopathic (possibly genetic) photosensitive occipital epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015;17(3):275–86.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
- Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE, Saling MM, Wrennall JA, Wallace RH, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol*. 1998;44:890–9.
- Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999;122(Pt 6):1017–31.
- Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA, Xiong L, Andermann E, Diaz-Otero F, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia*. 2004;45:1054–60.
- Licchetta L, Pippucci T, Baldassari S, Minardi R, Provini F, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy (SHE): contribution of known genes in 103 patients. *Seizure*. 2020;74:60–4.
- Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, Mandelstam S, Crompton DE, Hodgson BL, et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*. 2014;75:782–7.
- Picard F, Makrythanasis P, Navarro V, Ishida S, de Bellescize J, Ville D, et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 2014;10(82):2101–6.
- Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, Saidin A, Ong YS, Heron SE, et al. Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*. 2016;79:120–31.
- Korenke GC, Eggert M, Thiele H, Nürnberg P, Sander T, Steinlein OK. Nocturnal frontal lobe epilepsy caused by a mutation in the GATOR1 complex gene NPRL3. *Epilepsia*. 2016;57:e60–3.
- Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;10(86):1834–42.
- Licchetta L, Bisulli F, Vignatelli L, Zenesini C, Di Vito L, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy: long-term outcome in a large cohort. *Neurology*. 2017;3(88):70–7.
- Vignatelli L, Bisulli F, Giovannini G, Licchetta L, Naldi I, Mostacci B, et al. Prevalence of sleep-related hypermotor epilepsy-formerly named nocturnal frontal lobe epilepsy-in the adult population of the Emilia-Romagna region, Italy. *Sleep*. 2017;1:40.
- Licchetta L, Poda R, Vignatelli L, Pippucci T, Zenesini C, Menghi V, et al. Profile of neuropsychological impairment in sleep-related hypermotor epilepsy. *Sleep Med*. 2018;48:8–15.
- Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, Mai R, Cardinale F, Sartori I, et al. Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: a review of 135 surgically treated cases. *Epilepsia*. 2019;60:707–17.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522–30.
- Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain*. 1995;118(Pt 1):61–73.
- Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalprà L, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe

- epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1998;121(Pt 2):205–23.
28. Heron SE, Smith KR, Bahlo M, Nobili L, Kahana E, Licchetta L, et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene *KCNT1* cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2012;44:1188–90.
  29. Derry CP, Heron SE, Phillips F, Howell S, MacMahon J, Phillips HA, et al. Severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy associated with psychiatric disorders and intellectual disability. *Epilepsia*. 2008;49:2125–9.
  30. Perucca P. Genetics of focal epilepsies: what do we know and where are we heading? *Epilepsy Curr*. 2018;18:356–62.
  31. Losurdo A, Proserpio P, Cardinale F, Gozzo F, Tassi L, Mai R, et al. Drug-resistant focal sleep related epilepsy: results and predictors of surgical outcome. *Epilepsy Res*. 2014;108(5):953–62.
  32. Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Hirsch E, Arzimanoglou A, Hoffman D, et al. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia*. 2006;47:755–65.
  33. Nobili L, Francione S, Mai R, Cardinale F, Castana L, Tassi L, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130:561–73.
  34. Proserpio P, Cossu M, Francione S, Tassi L, Mai R, Didato G, et al. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia*. 2011;52:1781–91.
  35. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 1995;11:201–3.
  36. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2000;26:275–6.
  37. Aridon P, Marini C, Di Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet*. 2006;79:342–50.
  38. Hildebrand MS, Tankard R, Gazina EV, Damiano JA, Lawrence KM, Dahl HH, et al. *PRIMA1* mutation: a new cause of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2:821–30.
  39. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet*. 1994;26(343):515–7.
  40. Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, Cook MJ, McKelvie PA, Vears DF, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*. 2010;133:3221–31.
  41. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;23(56):166–72.
  42. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology*. 1998;50:554–7.
  43. Perucca P, Crompton DE, Bellows ST, McIntosh AM, Kalincik T, Newton MR, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. *Ann Neurol*. 2017;82:166–76.
  44. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996;40:227–35.
  45. Cvetkovska E, Kuzmanovski I, Babunovska M, Boshkovski B, Cangovska TC, Trencavska GK. Phenotypic spectrum in families with mesial temporal lobe epilepsy probands. *Seizure*. 2018;58:13–6.
  46. Morita ME, Yasuda CL, Betting LE, Pacagnella D, Conz L, Barbosa PH, et al. MRI and EEG as long-term seizure outcome predictors in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012;79:2349.
  47. Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, Andermann E, Dubeau F, Guerreiro CAM, et al. Outcome of surgical treatment in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:1080–4.
  48. Striano P, Serioli E, Santulli L, Manna I, Labate A, Dazzo E, et al. *DEPDC5* mutations are not a frequent cause of familial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56:e168–71.
  49. Callenbach PMC, Van Den Maagdenberg AMJM, Hottenga JJ, Van Den Boogerd EH, De Coo RFM, Lindhout D, et al. Familial partial epilepsy with variable foci in a Dutch family: clinical characteristics and confirmation of linkage to chromosome 22q. *Epilepsia*. 2003;44:1298–305.
  50. Klein KM, O'Brien TJ, Praveen K, Heron SE, Mulley JC, Foote S, et al. Familial focal epilepsy with variable foci mapped to chromosome 22q12: expansion of the phenotypic spectrum. *Epilepsia*. 2012;53:e151–5.
  51. Picard F, Baulac S, Kahane P, Hirsch E, Sebastianelli R, Thomas P, et al. Dominant partial epilepsies. a clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain*. 2000;123(Pt 6):1247–62.
  52. Baulac S, Ishida S, Marsan E, Miquel C, Biraben A, Nguyen DK, et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to *DEPDC5* mutations. *Ann Neurol*. 2015;77:675–83.
  53. Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, Heron SE, Hodgson BL, Chintawar S, et al. Mutations in *DEPDC5* cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet*. 2013;45:546–51.
  54. Bisulli F, Menghi V, Vignatelli L, Licchetta L, Zenesini C, Stipa C, et al. Epilepsy with auditory features: long-term outcome and predictors of terminal remission. *Epilepsia*. 2018;59:834–43.
  55. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, Secolin R, Sardinha LAC, Lopez-Cendes I, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol*. 2003;60:1546–51.
  56. Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology*. 2000;13(54):2173–6.
  57. Michelucci R, Pulitano P, Di Bonaventura C, Binelli S, Luisi C, Pasini E, et al. The clinical phenotype of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy related to *reelin* mutations. *Epilepsy Behav*. 2017;68:103–7.
  58. Fanciulli M, Santulli L, Errichiello L, Barozzi C, Tomasi L, Rigon L, et al. *LGI1* microdeletion in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Neurology*. 2012;24(78):1299–303.
  59. Dazzo E, Rehberg K, Michelucci R, Passarelli D, Boniver C, Vianello Dri V, et al. Mutations in *MICAL-1* cause

- autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Ann Neurol*. 2018;83:483–93.
60. Dazzo E, Fanciulli M, Serioli E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, et al. Heterozygous reelin mutations cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2015; 4(96):992–1000.
61. Pippucci T, Licchetta L, Baldassari S, Palombo F, Menghi V, D'Aurizio R, et al. Epilepsy with auditory features: a heterogeneous clinico-molecular disease. *Neurol Genet*. 2015;1:e5.
62. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975;16:1–66.
63. Asadi-Pooya AA, Stewart GR, Abrams DJ, Sharan A. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World Neurosurg*. 2017;99:662–6.
64. Cascino GD, Luckstein RR, Sharbrough FW, Jack CR Jr. Facial asymmetry, hippocampal pathology, and remote symptomatic seizures: a temporal lobe epileptic syndrome. *Neurology*. 1993;43:725–7.
65. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol*. 2014;75:178–85.
66. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg*. 1995;82:220–7.
67. Davies KG, Hermann BP, Dohan FC Jr, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res*. 1996;24:119–26.
68. Lewis DV. Febrile convulsions and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1999;12:197–201.
69. Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P, Rybicki L. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:168–74.
70. Dupont S, Samson Y, Nguyen-Michel V-H, Zavanone C, Navarro V, Baulac M, et al. Lateralizing value of semiology in medial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:401–9.
71. Fakhoury T, Abou-Khalil B. Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1995;36(11):1065–70.
72. Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995;36(2):122–9.
73. Miley CE, Forster FM. Activation of partial complex seizures by hyperventilation. *Arch Neurol*. 1977;34:371–3.
74. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*. 2004;109:126–31.
75. Mehvari Habibabadi J, Badihian S, Tabrizi N, Manouchehri N, Zare M, Basiratnia R, et al. Evaluation of dual pathology among drug-resistant epileptic patients with hippocampal sclerosis. *Neurol Sci*. 2019;40:495–502.
76. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52:158–74.
77. Stevelink R, Sanders MWCB, Tuinman MP, Brilstra EH, Koeleman BPC, Jansen FE, et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*. 2018;1(20):99–115.
78. Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, Ciarlini PDSC, Poduri A, Gooty VD, et al. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2013;54:1753–60.
79. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*. 2005;128: 454–71.
80. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013;54:543–50.
81. Lamb K, Scott WJ, Mensah A, Robinson R, Varadkar S, Cross J. Prevalence and clinical outcome of Rasmussen encephalitis in children from the United Kingdom. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55:14.
82. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014;13:195–205.
83. Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. A study based on the MNI series of 48 cases. *Adv Neurol*. 1992;57:419–33.
84. Dupont S, Gales A, Sammey S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen encephalitis: a literature appraisal. *Autoimmun Rev*. 2017;16:803–10.
85. Prayson RA. Dual pathology in Rasmussen's encephalitis: a report of coexistent focal cortical dysplasia and review of the literature. *Case Rep Pathol*. 2012;2012:569170.
86. Chiapparini L, Granata T, Farina L, Ciceri E, Erbetta A, Ragona F, et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology*. 2003;45: 171–83.
87. Radhakrishnan K, Silbert PL, Klass DW. Reading epilepsy. An appraisal of 20 patients diagnosed at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, between 1949 and 1989, and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1995;118 (Pt 1):75–89.
88. Haykal MA, El-Feki A, Sonmez Turk HH, Abou-Khalil BW. New observations in primary and secondary reading epilepsy: excellent response to levetiracetam and early spontaneous remission. *Epilepsy Behav*. 2012;23:466–70.
89. Miller S, Razvi S, Russell A. Reading epilepsy. *Pract Neurol*. 2010;10:278–81.
90. Valenti MP, Rudolf G, Carre S, Vrielynck P, Thibault A, Szepietowski P, et al. Language-induced epilepsy, acquired stuttering, and idiopathic generalized epilepsy: phenotypic study of one family. *Epilepsia*. 2006;47:766–72.
91. Wolf P. Reading epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, UK: John Libbey; 1992. p. 281–98.
92. Millichap JG. Reading epilepsy response to anticonvulsants. *Pediatr Neurol Briefs*. 2012;26:39–40.
93. Striano P, Striano S. Reading epilepsy and its variants: a model for system epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20:591.
94. Ferlazzo E, Zifkin BG, Andermann E, Andermann F. Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain*. 2005;128:700–10.

95. Koutroumanidis M, Koepp MJ, Richardson MP, Camfield C, Agathonikou A, Ried S, et al. The variants of reading epilepsy. A clinical and video-EEG study of 17 patients with reading-induced seizures. *Brain*. 1998;121(Pt 8):1409–27.
96. Genton P, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Bureau M. Chapter 33: Progressive myoclonus epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th ed. London, UK: John Libbey Eurotext; 2012. p. 575–606.
97. Magaudo A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia*. 2006;47:860–6.
98. Norio R, Koskineniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. *Clin Genet*. 1979;15:382–98.
99. Hypponen J, Aikia M, Joensuu T, Julkunen P, Danner N, Koskenkorva P, et al. Refining the phenotype of Unverricht-Lundborg disease (EPM1): a population-wide Finnish study. *Neurology*. 2015;14(84):1529–36.
100. Ferlazzo E, Trenite D-N, Haan G-J, Felix Nitschke F, Ahonen S, Gasparini S, et al. Update on pharmacological treatment of progressive myoclonus epilepsies. *Curr Pharm Des*. 2017;23:5662–6.
101. Turnbull J, Tiberia E, Striano P, Genton P, Carpenter S, Ackerley CA, et al. Lafora disease. *Epileptic Disord*. 2016;1(18):38–62.
102. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, Gambardella A, Gennaro E, Pasini E, et al. Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia*. 2014;55:e129–33.
103. Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, Picornell-Darder I, Mouren MC, Dravet C, et al. La maladie de lafora. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1978;8(1):107–22.
104. Villanueva V, Alvarez-Linera J, Gómez-Garre P, Gutiérrez J, Serratosa JM. MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease. *Epilepsia*. 2006;47:788–92.
105. Muccioli L, Farolfi A, Pondrelli F, d’Orsi G, Michelucci R, Freri E, et al. FDG-PET assessment and metabolic patterns in Lafora disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1576–84.
106. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV, Posada I, Shih S, Drury I, Berciano J, et al. The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Mol Genet*. 1995;4:1657–63.
107. Carpenter S, Karpati G. Sweat gland duct cells in Lafora disease: diagnosis by skin biopsy. *Neurology*. 1981;31:1564–8.
108. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016;1(18):73–88.
109. Mole SE, Williams RE. Neuronal ceroid-lipofuscinoses – retired chapter, for historical reference only. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 2013. [cited 2022 Apr 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/>
110. Moore SJ, Buckley DJ, MacMillan A, Marshall HD, Steele L, Ray PN, et al. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. *Clin Genet*. 2008;74:213–22.
111. Santorelli FM, Garavaglia B, Cardona F, Nardocci N, Bernardina BD, Sartori S, et al. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;2(8):19.
112. Specchio N, Bellusci M, Pietrafusa N, Trivisano M, de Palma L, Vigeveno F. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Epilepsia*. 2017;58:1380–8.
113. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med*. 2018;17(378):1898–907.
114. Boustany RM. Neurology of the neuronal ceroid-lipofuscinoses: late infantile and juvenile types. *Am J Med Genet*. 1992;15(42):533–5.
115. Kitzmüller C, Haines RL, Codlin S, Cutler DF, Mole SE. A function retained by the common mutant CLN3 protein is responsible for the late onset of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet*. 2008;15(17):303–12.
116. Berkovic SF, Carpenter S, Andermann E, Wolfe LS. Kufs’ disease: a critical reappraisal. *Brain*. 1988;111(Pt 1):27–62.
117. Arsov T, Smith K, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Bromhead C, et al. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J Hum Genet*. 2011;13(88):566–73.
118. Tatum WO, Hirsch LJ, Gelfand MA, Acton EK, LaFrance WC, Duckrow RB, et al. Assessment of the predictive value of outpatient smartphone videos for diagnosis of epileptic seizures. *JAMA Neurol*. 2020;1(77):593–600.
119. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61:1341–51.
120. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, et al. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol*. 2021;89:304–14.

**How to cite this article:** Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1443–1474. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>

日本語版翻訳は下記の日本てんかん学会分類・用語委員会によって行われた。

編集 日本てんかん学会分類・用語委員会

監修 中川栄二、日暮憲道、加藤昌明

分類・用語委員

池田 仁、植田勇人、加藤昌明、木下真幸子、倉橋宏和、高橋幸利、戸田啓介、中川栄二、浜野晋一郎、日暮憲道、森野道晴、吉野相英

翻訳作業補助

小林由美子

日本てんかん学会分類・用語委員会委員長

中川栄二

連絡先メール : nakagawa@ncnp.go.jp

日本てんかん学会理事長

川合謙介