

# 小児期に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

Nicola Specchio<sup>1</sup>  | Elaine C. Wirrell<sup>2</sup>  | Ingrid E. Scheffer<sup>3</sup>  | Rima Nabbout<sup>4</sup>  |  
 Kate Riney<sup>5,6</sup>  | Pauline Samia<sup>7</sup>  | Marilisa Guerreiro<sup>8</sup> | Sam Gwer<sup>9</sup> |  
 Sameer M. Zuberi<sup>10</sup> | Jo M. Wilmschurst<sup>11</sup>  | Elissa Yozawitz<sup>12</sup>  | Ronit Pressler<sup>13</sup>  |  
 Edouard Hirsch<sup>14</sup>  | Samuel Wiebe<sup>15</sup>  | Helen J. Cross<sup>16</sup>  | Emilio Perucca<sup>17,18</sup>  |  
 Solomon L. Moshé<sup>19</sup>  | Paolo Tinuper<sup>20,21</sup> | Stéphane Auvin<sup>22</sup> 

<sup>1</sup>Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, Scientific Institute for Research and Health Care, Full Member of EpiCARE, Rome, Italy

<sup>2</sup>Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

<sup>3</sup>Austin Health and Royal Children's Hospital, Florey Institute, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>4</sup>Reference Center for Rare Epilepsies, Department of Pediatric Neurology, Necker-Sick Children Hospital, Public Hospital Network of Paris, member of EpiCARE, Imagine Institute, National Institute of Health and Medical Research, Mixed Unit of Research 1163, University of Paris, Paris, France

<sup>5</sup>Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

<sup>6</sup>Faculty of Medicine, University of Queensland, South Brisbane, Queensland, Australia

<sup>7</sup>Department of Pediatrics and Child Health, Aga Khan University, Nairobi, Kenya

<sup>8</sup>Department of Neurology, University of Campinas, Campinas, Brazil

<sup>9</sup>School of Medicine, Kenyatta University, and Afya Research Africa, Nairobi, Kenya

<sup>10</sup>Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children and Institute of Health & Wellbeing, member of EpiCARE, University of Glasgow, Glasgow, UK

<sup>11</sup>Department of Paediatric Neurology, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

<sup>12</sup>Isabelle Rapin Division of Child Neurology of the Saul R. Korey Department of Neurology, Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

<sup>13</sup>Programme of Developmental Neurosciences, University College London National Institute for Health Research Biomedical Research Centre Great Ormond Street Institute of Child Health, Department of Clinical Neurophysiology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK

<sup>14</sup>Neurology Epilepsy Units "Francis Rohmer", INSERM 1258, FMTS, Strasbourg University, Strasbourg, France

<sup>15</sup>Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

<sup>16</sup>Programme of Developmental Neurosciences, University College London National Institute for Health Research Biomedical Research Centre Great Ormond Street Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, and Young Epilepsy Lingfield, London, UK

<sup>17</sup>Department of Neuroscience, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>18</sup>Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

<sup>19</sup>Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, and Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

<sup>20</sup>Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>21</sup>Institute of Neurological Sciences, Scientific Institute for Research and Health Care, Bologna, Italy

<sup>22</sup>Robert Debré Hospital, Public Hospital Network of Paris, NeuroDiderot, National Institute of Health and Medical Research, Department Medico-Universitaire Innovation Robert-Debré, Pediatric Neurology, University of Paris, Paris, France

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), 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.

## 要旨

2017年の国際抗てんかん連盟の分類では、てんかん症候群の特定を第三層とする三階層のシステムが定義された。すべてのてんかん児で症候群を診断することはできないが、特定の症候群を同定することで管理や予後の目安を得ることができる。本論文では、小児期に発症するてんかん症候群について述べるが、その大半は必須の発作型と発作間欠期脳波（EEG）の特徴を有している。2017年の発作型とてんかんの分類に基づき、一部の症候群名は発作症候を直接表現する用語を用いたものに改訂された。小児期に始まるてんかん症候群は、以下の3つのカテゴリーに分類された。(1)自然終息性焦点てんかん、中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん（self-limited epilepsy with centrotemporal spikes）、自律神経発作を伴う自然終息性てんかん（self-limited epilepsy with autonomic seizures）、小児後頭視覚てんかん（childhood occipital visual epilepsy）、光感受性後頭葉てんかん（photosensitive occipital lobe epilepsy）、の4つの症候群から構成される。(2)全般てんかん、小児欠神てんかん（childhood absence epilepsy）、ミオクロニー欠神発作を伴うてんかん（epilepsy with myoclonic absence）、眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん（epilepsy with eyelid myoclonia）、の3つの症候群から構成される。(3)発達性てんかん性脳症あるいはてんかん性脳症、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（epilepsy with myoclonic-atonic seizures）、Lennox-Gastaut（レノックス・ガストー）症候群（Lennox-Gastaut syndrome）、睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症あるいは睡眠時棘徐波活性化を示すてんかん性脳症（developmental and/or epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep）、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群（hemic convulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome）、発熱感染関連てんかん症候群（febrile infection-related epilepsy syndrome）、の5つの症候群から構成される。必須の発作型、脳波特徴、表現型バリエーション、主要な検査所見に焦点を当て、各症候群を定義する。

## キーワード

良性後頭葉てんかん、中心側頭部棘波を示す小児てんかん、睡眠時持続性棘徐波、眼瞼ミオクロニー、発熱感染関連てんかん症候群、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群、ランドー・クレフナー症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー欠神、ミオクロニー脱力、パナエトポラス症候群

## 1 | はじめに

本論文の目的は、小児期（2-12歳）に発症するてんかん症候群を記述することである。小児期を含むが、さまざまな年齢で発症する他の症候群については、さまざまな年齢で発症するてんかん症候群に関する論文で解説している<sup>1</sup>。小児期発症の症候群は、大きく3つのグループに分類される。(1)自然終息性焦点てんかん（self-limited focal epilepsies, SeLFEs）、(2)全般てんかん症候群。遺伝学的基盤が想定される。(3)発達性あるいはてんかん症候群（developmental and/or epileptic encephalopathies, DEEs）。Lennox-Gastaut（レノックス・ガストー）症候群（LGS）、睡眠時棘徐波活

### キーポイント

- ILAE は、小児期に発症するてんかん症候群の分類を作成した。
- 小児期に発症する症候群は、自然終息性焦点てんかん、全般てんかん、（発達性）てんかん性脳症の3つのカテゴリーに分類される。
- 各症候群には必須の発作型、脳波特徴、発症年齢、主要な検査所見がある。
- てんかん症候群を正確に同定することで、予後や管理に関する有用な情報が得られる。

性化を示す発達性てんかん脳症（developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep, DEE-SWAS）、睡眠時棘徐

波活性化を示すてんかん脳症 (epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep, EE-SWAS) など、しばしば焦点起始発作と全般起始発作を併有するもの、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん (epilepsy with myoclonic atonic seizures, EMAtS) のような全般起始発作のみを有するもの、あるいは片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群 (hemiconvulsion – hemiplegia – epilepsy syndrome, HHE) や発熱感染症関連てんかん症候群 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) のような焦点/多焦点発作のみを有するものがある。

小児期は小児欠神てんかん (childhood absence epilepsy, CAE) の典型的な発症年齢でもあるが、この症候群については、特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsy, IGE) 症候群に関する別論文で取り上げる<sup>2</sup>。

これら小児期の症候群を認識するには、発作症候、経時的な進展、小児の発達経過とともに、脳波特徴 (背景、発作間欠期、発作時のパターン)、場合により脳磁気共鳴画像 (MRI) や遺伝学的検査も含め、慎重に分析する必要がある。時に小児期の症候群は他のてんかん症候群や病型から進展することがある。例えば乳児てんかん性スパズム症候群 (infantile epileptic spasms syndrome) は LGS へ進展することがあり、中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS: 以前は良性ローランドてんかんや中心側頭部棘波を示す良性てんかんとして知られていた) や構造的焦点てんかんは EE-SWAS へ進展することがある。他の症候群では、FIRES や HHE に代表されるように、それまで正常発達を遂げていた小児が重症の急性脳症に罹患後に薬剤抵抗性てんかんを発症するものもある。さらに SeLFE の中には、患者のてんかん発作に対する感受性を反映して、IGE との重複や IGE へ進展する場合もある<sup>3,4</sup>。

特定の症候群の基準を満たすてんかん児の正確な割合は前向きにはあまり研究されていないが、後方視的なデータからは、少なくとも 1/3 の症例でてんかん症候群が同定されることが示唆されている

<sup>5,6</sup>。

本論文では、小児期に発症するてんかん症候群の臨床や検査の特徴について述べるとともに、重要な名称や定義の変更に関する根拠を示す。表 1 に、最新の名称および本論文で使用する頭字語とともにてんかん症候群の概要を示す。

## 2 | 方法

症候群の定義方法は「てんかん症候群の分類と定義のための方法と症候群リスト: ILAE 疾病分類・定義作業部会の報告 “Methodology for Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with List of Syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions.”<sup>7</sup>」に記載している。小児科を専門とする作業部会のメンバーからなるワーキンググループが開催された。グループの 1 メンバーに、2019 年 7 月までの文献レビューのデータ、「Epileptic Syndromes of Infancy, Childhood and Adolescence」の最新版<sup>8</sup>、および [www.epilepsydiagnosis.org](http://www.epilepsydiagnosis.org) に掲載されている現行の基準を用いて、提案された各症候群のテンプレートのドラフト作成が割り当てられ、全メンバーに回覧された。すべてのドラフトは、タスクフォースメンバーのオンラインまたは対面会議で議論され、作業部会のメンバーの追加意見や臨床経験とともに追加の文献検索に基づき修正された。

各症候群について、必須項目 (診断になくてはならない) と除外項目 (診断にあってはならない) が、注意喚起項目 (大多数の症例では存在しないが、まれにみられることがある) とともに提案された。注意喚起項目は、その症候群の診断への注意と、他疾患に関する検討を促すものである。その後、デルファイ法によって、国際抗てんかん連盟 (ILAE) の全地域 (欧州、オセアニア・アジア、北米、中南米、アフリカ、東地中海地域) の全タスクフォースメンバーと、外部の小児てんかんの専門家に調査を依頼し、合意形成が行われた。

各症候群について、中核となる診断基準を、その他の特徴の概要とともに示した。デルファイ法に基

づき、各症候群の必須基準、除外基準、注意喚起基準を含む表を論文の末尾に掲載した。

提案された症候群は (1) 小児期の SeLFE, (2) 素因性全般性てんかん, (3) 小児期の (発達性) てんかん性脳症に細分類した。

小児期に発症する焦点てんかんは、しばしば自然終息性で、通常は原因不明である<sup>9,10</sup>。自然終息性小児焦点てんかんの多くは、特徴的な脳波臨床的所見を有し、SeLFE 症候群のいずれかに分類される(図1)。これらの疾患は、これまで「良性」あるいは「特発性」と呼ばれてきた。

### 3 | 小児期の自然終息性焦点てんかん

表1 小児期のてんかん症候群

| 自然終息性焦点てんかん      |  | 素因性全般てんかん        |                      | DEEs  |   |
|------------------|--|------------------|----------------------|---|---|
| 焦点起始発作を伴うてんかん症候群 | 旧名   | 全身発作を伴うてんかん症候群   | 旧名                   | DEEs  | 旧名称   |
| SeLECTS          | 中心側頭部棘波を示す小児てんかん (良性) ローランドてんかん, 中心側頭部棘波を示す(良性) てんかん | CAE <sup>a</sup> | ピクノレプシー, 小発作         | EMAtS   | Doose 症候群   |
| SeLEAS           | Panayiotopoulos (パナエトポラス) 症候群, 早発型(良性)後頭葉てんかん        | EEM              | Jeavons 症候群          | LGS   | 変更なし  |
| COVE             | 晩発性(良性)後頭部てんかんまたは特発性小児後頭部てんかん Gastaut 型              | EMA              | Bureau-Tassinari 症候群 | DEE-SWAS<br>EE-SWAS<br>Landau - Kleffner 症候群 (EE-SWAS のサブタイプ) | 睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症, 非定型(良性)部分てんかん (偽 Lennox 症候群) |
| POLE             | 特発性光過敏性後頭葉てんかん                                       |                  |                      | FIRES<br>HHE  | AERRPS, DESC<br>変更なし                              |

注釈) 表はこの年齢層で特定されている症候群を含むが、てんかんの全種類を含むものではない。

略語) AERRPS: acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (難治頻回部分発作重積型急性脳炎), CAE: childhood absence epilepsy (小児欠神てんかん), COVE: childhood occipital visual epilepsy (小児後頭視覚てんかん), DEE: developmental and/or epileptic encephalopathy (発達性てんかん性脳症), DEE-SWAS: developmental epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep (睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症), DESC: devastating epileptic encephalopathy in school-aged children, EEM: epilepsy with eyelid myoclonia (眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん), EE-SWAS: epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep (睡眠時棘徐波活性化を示すてんかん性脳症), EMA: epilepsy with myoclonic absence (ミオクロニー欠神を伴うてんかん), FIRES: febrile infection-related epilepsy syndrome (発熱感染症関連てんかん症候群), HHE: hemicconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome (片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群), LGS: Lennox-Gastaut syndrome (レノックス・ガストー症候群), POLE: photosensitive occipital lobe epilepsy (光過敏後頭葉てんかん), SeLEAS: self-limited epilepsy with autonomic seizures (自律神経発作を伴う自然終息性てんかん), SeLECTS: self-limited epilepsy with centrotemporal spikes (中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん). <sup>a</sup>CAE は特発性全般てんかんの論文で説明<sup>2</sup>

## 2 | 方法

症候群の定義方法は「てんかん症候群の分類と定義のための方法と症候群リスト：ILAE 疾病分類・定義作業部会の報告 “Methodology for Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with List of Syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions.”」<sup>7</sup>に記載している。小児科を専門とする作業部会のメンバーからなるワーキンググループが開催された。グループの1メンバーに、2019年7月までの文献レビューのデータ、「Epileptic Syndromes of Infancy, Childhood and Adolescence」の最新版<sup>8</sup>、およびwww.epilepsydiagnosis.orgに掲載されている現行の基準を用いて、提案された各症候群のテンプレートのドラフト作成が割り当てられ、全メンバーに回覧された。すべてのドラフトは、タスクフォースメンバーのオンラインまたは対面会議で議論され、作業部会のメンバーの追加意見や臨床経験とともに追加の文献検索に基づき修正された。

各症候群について、必須項目（診断になくてはならない）と除外項目（診断にあってはならない）が、注意喚起項目（大多数の症例では存在しないが、まれにみられることがある）とともに提案された。注意喚起項目は、その症候群の診断への注意と、他疾患に関する検討を促すものである。その後、デルファイ法によって、国際抗てんかん連盟（ILAE）の全地域（欧州、オセアニア・アジア、北米、中南米、アフリカ、東地中海地域）の全タスクフォースメンバーと、外部の小児てんかんの専門家に調査を依頼し、合意形成が行われた。

各症候群について、中核となる診断基準を、その他の特徴の概要とともに示した。デルファイ法に基づき、各症候群の必須基準、除外基準、注意喚起基準を含む表を論文の末尾に掲載した。

提案された症候群は（1）小児期の SeLFE、（2）素因性全般性てんかん、（3）小児期の（発達性）てんかん性脳症に細分類した。

## 3 | 小児期の自然終息性焦点てんかん

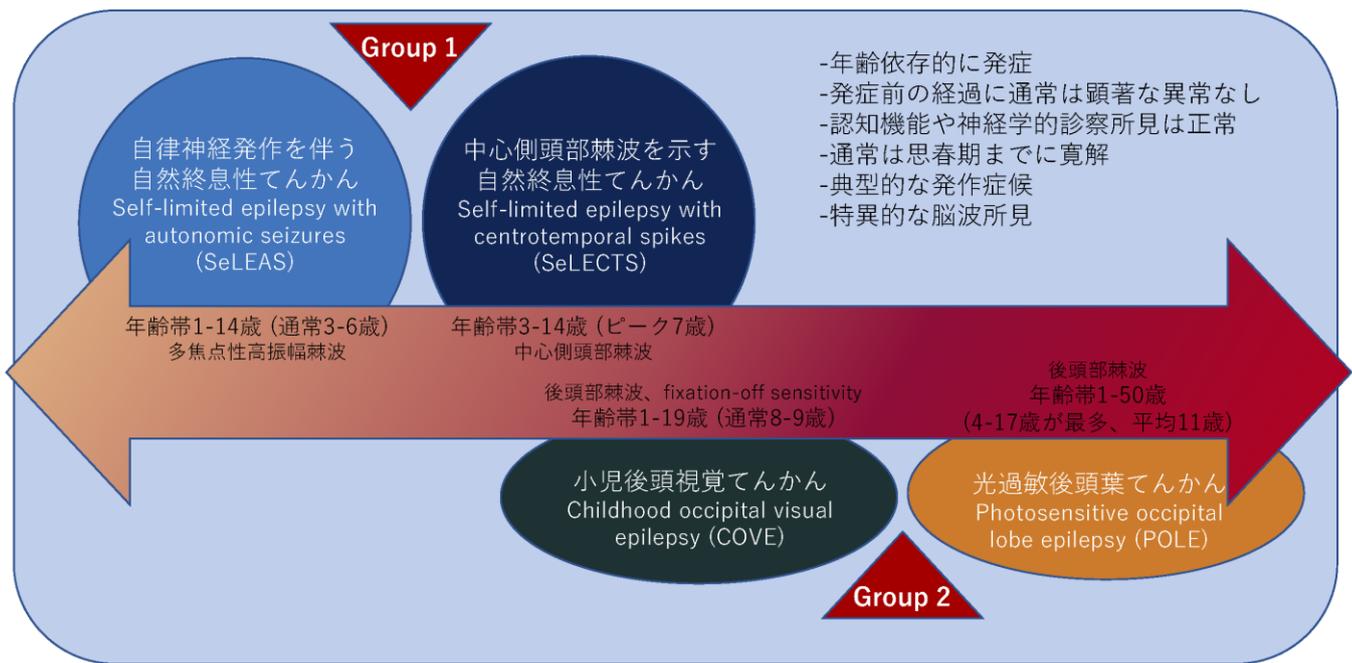
小児期に発症する焦点てんかんは、しばしば自然終息性で、通常は原因不明である<sup>9,10</sup>。自然終息性小児焦点てんかんの多くは、特徴的な脳波臨床的所見を有し、SeLFE 症候群のいずれかに分類される（図1）。これらの疾患は、これまで「良性」あるいは「特発性」と呼ばれてきた。

「良性」という用語は、人によって呈する併存症を軽視してしまうため、もはや推奨されない。「特発性てんかん」という用語は、現在は特発性全般てんかんと呼ばれる4つの症候群を表現することに限定されてる。年齢依存的な発症と寛解を伴うこれらの疾患の特徴的経過から、そのようなてんかんを表す場合に「自然終息性」という用語を使用するよう提案されている<sup>11</sup>。ILAE の Nosology and Definitions Task Force は、このようなてんかん症候群の一群を包含する用語として、「小児期の自然終息性焦点てんかん」を提案する。

高率なてんかんの家族歴や、年齢依存的な焦点性脳波異常から指示されるように、素因性要因が病因に重要であると推定される。しかし、これまでに特定の遺伝子バリエーションは同定されていない。まれに、遺伝子バリエーションがこれらの症候群のより重篤な表現型と関連することがある（例、EE-SWAS へ進展する SeLECTS での *GRIN2A*）<sup>12-15</sup>。

SeLFE は小児てんかん全体の最大 25% を占める 16,17。これらの症候群は、以下の特徴を有する。

1. 各症候群に特有の年齢依存的な発症を示す。
2. 脳に顕著な構造的病変がない。
3. 周生期、新生児期、発症前の経過に通常は異常がない。
4. 認知機能および神経学的診察所見は通常正常である。
5. 通常は思春期までに寛解する。
6. 治療した場合は薬剤反応性である。
7. 脳波特性に遺伝的素因がある。
8. 各症候群に典型的な発作症候を示す。発作は焦点運動あるいは感覚性で、意識減損を伴うことも伴わないこともあり、両側強直間代発作に進展することもある。
9. 特異的な脳波所見：（てんかん症候群に依存的に）



**図1** 小児期の自然終息性焦点てんかん (SeLFE) 症候群は、正常児に年齢依存的に発症することを特徴とする疾患である。認知機能および神経学的評価は通常正常である。思春期までにほぼ全ての患者で寛解する。遺伝的要因が重要な役割を担っていると推定される。発作症候や脳波の特徴は、この群に含まれる各症候群に特有なものである。SeLFEでは、長期予後に基づき、2つのレベルの症候群に分類される。第一群 (グループ1) には2つの症候群が含まれる。つまり、以前、中心側頭部棘波を示す小児てんかん、あるいは良性ローランドてんかんと呼ばれていた症候群で、現在は中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかんに名称変更されたもの、と、Panayiotopoulos 症候群あるいは早期発症良性後頭葉てんかん、現在は自律神経発作を伴う自然終息性てんかんに名称変更されたもの、が含まれる。第二群は、以前は遅発型良性後頭葉てんかんあるいは Gastaut 症候群、あるいは特発性小児後頭葉てんかん (Gastaut 型) と呼ばれた症候群で、現在は小児後頭視覚てんかんと名称変更されたもの、と、特発性光感受性後頭葉てんかん、現在は光過敏後頭葉てんかん、と名称変更されたもの、の2つを含む。第一群では全例寛解が期待できる。第二群は寛解の可能性は高いが、少数の患者では青年期以降も発作が持続する。図に各症候群の発症年齢と脳波所見を示す。

大半の場合、SeLFE の小児は、一つの特定の症候群に特徴的な症状をもつ。しかし、中には混在した臨床像を示す場合や、時間とともにある症候群から他の症候群へと移行する場合もある<sup>18</sup>。さらに、まれにはIGE と重複を示す場合もある<sup>3,4</sup>。

SeLFE の中でも、長期予後によって2つのレベルの症候群が認識される。

最初の群には2つの症候群がある。

1. 中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん (SeLECTS；以前は中心側頭部棘波を示す小児てんかん、中心側頭部棘波を示す小児良性てんかん、良性ローランドてんかんなどと呼ばれていた)。

2. 自律神経発作を伴う自然終息性てんかん (SeLEAS；以前は Panayiotopoulos 症候群、または早期発症良性後頭葉てんかんと呼ばれていた)。

二つ目の群には二つの症候群がある。

1. 小児後頭視覚てんかん (COVE；以前は遅発性良性後頭葉てんかん、Gastaut (ガストー) 症候群、特発性小児後頭様てんかん (Gastaut 型) などと呼ばれていた。まれに思春期・青年期頃に発症する場合あり)。
2. 光過敏後頭葉てんかん (POLE；以前は特発性光過敏性後頭葉てんかんと呼ばれていた)。

最初の群では、SeLECTS, SeLEAS とともに思春期

までに全症例で寛解が期待でき、治療を開始する場合はその年齢を超えて継続しないことが望ましい。

COVE と POLE では寛解する可能性は高いが、青年期以降も発作が持続する患者が少数いる。抗てんかん発作薬（antiseizure medication, ASM）による長期治療がしばしば行われる。ほとんどの場合、発作再発なく ASM をうまく中止することができるが、まれにより長期間の ASM 治療を要する場合がある。

上記の名称変更はいずれも、我々のワーキンググループで慎重に検討されたものである。主な目標は

自然終息性小児焦点てんかん症候群の分類と用語を統一することであった。我々の目的は、カウンセリングと治療の両面で、これらのてんかん症候群の診断と管理を改善することであった。

### 3.1 | 中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes, SeLECTS)

SeLECTS は、以前は良性ローランドてんかん、または中心側頭部棘波を示す良性てんかんとして知

**表 2** 中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん (self-limited epilepsy with centrotemporal spikes)

|  | 必須基準  | 注意喚起基準   | 除外基準  |
|--|---|--|---|
| 発作   | 構音障害、流涎、失語、口部の一側間代あるいは強直間代運動を呈する焦点起始発作（覚醒時や睡眠時）、あるいは夜間の焦点起始両側強直間代発作（睡眠時のみ）<br>睡眠中の発作では、入眠後 1 時間以内あるいは起床の 1-2 時間前にみられる | 焦点運動あるいは全般けいれん性てんかん重積状態（30 分以上）<br>普段の発作頻度が日単位以上<br>日中の発作のみ        | 覚醒中の全般強直間代発作<br>非定型欠伸発作<br>幻味、恐怖、自律神経症状を呈する発作 |
| 脳波   | 高振幅な中心側頭部の二相性てんかん様異常  | 発作後に限らず持続する焦点性の徐波化<br>一連の脳波で持続的に一側中心側頭部の異常<br>中心側頭部異常の睡眠時活性化がみられない |   |
| 発症年齢   |   | 12 歳超  | 3 歳未満あるいは 14 歳超                               |
| 発症時の発達   |   | 中度～最重度知的障害   | 睡眠時持続性棘徐波パターンを示す神経認知退行（EE-SWAS を示唆）           |
| 神経学的診察   |   | 片麻痺あるいは局在性の神経学的異常（Todd 麻痺は除く）                                      |   |
| 画像   |   |  | 脳 MRI で原因病変あり                                 |
| 疾患の経過  | 青年期中後期までに寛解<br>発達退行なし   |  | 睡眠時持続性棘徐波パターンを示す神経認知退行は EE-SWAS への進展を示唆       |
| MRI は診断に必須ではないが、注意喚起基準を示す症例では強く考慮する。<br>発作時脳波は診断に必須ではない。   |   |  |   |
| 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、注意喚起基準を認めず、他の全ての必須基準や除外基準を満たす児では、脳波や MRI がなくとも SeLECTs の診断は可能である。 |   |  |   |

注釈) 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。

略語) EE-SWAS : epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep

られていた自然終息性てんかん症候群で、学童期早期の小児に発症する(表 2)<sup>19</sup>。発作は短時間であることが多く、典型的には咽頭・舌および片側顔面下部の焦点間代または強直活動を伴い、その後、焦点起始両側強直間代発作に進展することがある。このてんかん症候群は神経学的にも認知面でも正常な小児に発症し、画像検査が行われたとしても、原因となる病変は認められない。脳波は正常な背景活動に眠気や睡眠で活性化される高振幅な中心側頭部の鋭徐波複合を示す<sup>20</sup>。発作は思春期までに停止する。家族歴陽性や家族の焦点性脳波異常は SeLECTS の病因に素因性要因の存在を支持する<sup>21,22</sup>。

### 3.1.1 | 疫学

SeLECTS は最も頻度の高い SeLFE で、小児てんかん全体の約 6~7% を占める<sup>5,23</sup>。16 歳未満での年間罹患率は 10 万人あたり約 6.1 人である<sup>24,25</sup>。

### 3.1.2 | 臨床的背景

発症年齢は 90% の症例で通常 4~10 歳 (範囲は 3-14 歳)、ピークは約 7 歳である<sup>26</sup>。男女とも罹患するが、やや男性優位 (60%) である<sup>25,27,28</sup>。

先行する病歴、出生歴、新生児歴は通常正常である。熱性けいれんの既往が 5%~15% の症例に認められる。まれに SeLEAS の既往があることもある<sup>29</sup>。発作発症前の発達、認知、神経学的診察、頭の大きさは通常正常である。SeLECTS は神経損傷や知的障害の既往のある小児にみられることがあるが、これらは偶発的なもので原因ではないと考えられる。てんかん発症前に注意欠如・多動症や、主に言語や実行機能に関連した特異的認知機能障害が認められることがある<sup>30</sup>。

### 3.1.3 | 疾患の経過

発作は通常、思春期までに寛解するが、時に 18 歳まで続くこともある<sup>31</sup>。てんかんの活動期には、まれに行動障害や神経心理学的障害、特に言語や実行

機能の障害が出現したり悪化したりすることがある<sup>32,33</sup>。これらの障害は年齢とともに改善または消失することが多い<sup>34</sup>。成人での社会的転帰は非常に良好である<sup>35</sup>。発作は通常 ASM によく反応する。当初発作コントロールが困難な症例でも、発作寛解の予後は極めて良好である<sup>36</sup>。

### 3.1.4 | 発作

特徴的な前頭頭頂弁蓋の症状を呈する焦点起始発作、あるいは夜間の両側強直間代性発作は診断に必須である。発作は短く通常 2-3 分未満で、大抵は回数も少なく (大半の小児は生涯の発作が 10 回未満)、数日から数週の間頻回の発作がみられるが、その後は次の発作まで数か月かかるなど、散発的に起こる。

焦点起始発作の特徴的症候は、(i) 舌、口唇、歯肉、および頬内側の一側性のしびれまたは知覚異常を伴う体性感覚症状<sup>27</sup>。(ii) 口顔面の運動徴候。具体的には一側の顔面、口、舌の強直あるいは間代收縮と、その後一側顔面を巻き込む<sup>27</sup>。(iii) 発語停止。小児は話すことが困難または不可能であるが (構音障害または構語障害)、言語理解は可能。(iv) 流涎。特徴的な発作症状だが唾液分泌量の増加、嚥下障害、またはそれら両方によるものかは不明確。症例によっては、睡眠中の焦点起始発作が、急速に同側上肢の強直間代運動、同側の片側間代発作、あるいは焦点起始両側強直間代発作へと進展する。発作後にトッド麻痺が生ずることがある。夜間の発作では、最初の焦点要素が目撃されないことは多い。

発作は 80%~90% の患者で睡眠中に起こり、覚醒中のみは小児の 20% 未満である<sup>37</sup>。SeLECTS に伴う発作では、認知 (幻味など)、感情 (恐怖など)、および自律神経症状は認めない。さらに、焦点運動または焦点起始両側強直間代てんかん重積状態 (30 分以上持続する発作と定義した場合は稀であり<sup>37</sup>、みられた場合は診断の見直しをすべきである。非定型欠神発作、焦点脱力発作、バランスを崩したり転倒を伴うような陰性ミオクローヌスを呈する焦点運動発作の発生は、EE-SWAS への進展を示唆し、

認知障害や退行の兆候を検索する必要がある。

覚醒中の全般強直間代発作は、焦点起始両側強直間代発作と異なるもので、除外項目であるが、臨床的に鑑別が困難な場合がある。

### 3.1.5 | 脳波

背景活動は通常正常であり、睡眠構造も正常である。中心側頭部棘波を伴わない持続的な焦点性の徐波化やびまん性の徐波化が記録される場合は、他のてんかん症候群や構造病変を考慮する必要があるが、脳画像診断が推奨される。

眠気や睡眠で活性化する高振幅（頂底間が  $200\mu V$  超）<sup>38</sup> な中心側頭部鋭徐波複合は診断に必須である。それらは三相性で高振幅（ $100\text{--}300\mu V$ ）な鋭波（最初に低振幅陽性、次に高振幅陰性、再度低振幅陽性と続く）で、横方向の双極子（前頭陽性、側頭頂陰性）を持ち、しばしば高振幅徐波が続く<sup>37,39</sup>。異常は単発、あるいは2-3連発して出現し、時に焦点性の律動的な徐波活動が棘波と同じ領域に観察されることがある。異常は片側のことも両側に独立して出現することもある（図2A）。中心側頭領域以外（正中線、頭頂、前頭、後頭）にみられることがある。睡眠中の持続性棘徐波パターンがみられた場合、その児に進行性の言語や認知の障害や退行があるか評価する必要がある。発達の停滞や退行があった場合、この脳波パターンはEE-SWASの診断にのみつながる<sup>21,40</sup>。眠気や睡眠でのてんかん様活動の頻度の顕著な増加は典型的である。鋭波や棘徐波複合の様な脳波パターンがより広範な領域に広がったり、両側同期性に出現したりなど、脳波パターンが変化することもある（図2B）。10%~20%の小児では、中心側頭部鋭波や棘徐波複合は指やつま先の感覚刺激で活性化されることがある<sup>41</sup>。

発作頻度は通常低いため、発作時が記録できることは稀で、文献上もほとんど報告されていない<sup>42</sup>。発作時は、背景脳波振幅が短時間低下した後、一側の中心側頭領域優位のびまん性徐波性異常が振幅を増し<sup>42</sup>、高振幅徐波となり、その後通常の発作間欠期脳波に戻る所見が認められうる（図2C）。焦点

起始両側強直間代発作では、発作性律動は（全般とは対照的に）両側同期性の鋭あるいは棘徐波活動に至ると考えられる<sup>43-45</sup>。

### 3.1.6 | 画像

神経画像は正常であるか、非特異的な所見を認めることはある。脳波臨床的に SeLECTS の診断がなされ、非典型的な特徴がなければ、神経画像診断は不要である。診断と矛盾する臨床、発達、あるいは脳波の特徴、進展がある場合には神経画像診断を検討する必要がある。海馬の非対称性、白質の異常、側脳室の拡大といった非特異的な MRI 所見では、SeLECTS の診断を除外すべきではない<sup>46</sup>。限局性皮質異形成、異所性灰白質、低悪性度脳腫瘍などの構造異常に起因する焦点てんかん患者は、SeLECTS に類似することがあるが、通常は一側性脳波異常や薬剤抵抗性といった非典型的な特徴を示す。

### 3.1.7 | 遺伝学

てんかんや熱性けいれんの家族歴陽性率や、SeLECTS 患者の血縁者で年齢依存的な焦点性脳波異常の罹患率が高いことから示唆されるように、遺伝学的要因は病因において重要な役割を担っている。兄弟姉妹は、年齢依存的に、常染色体顕性形式で、臨床発作を伴わない中心側頭部の脳波特性を示すことがある<sup>22</sup>。しかし、複数の SeLECTS 患者を含む家系は非常に稀であるため、臨床でのてんかん症候群の遺伝様式は複雑であると考えられる<sup>42</sup>。現時点では、多くの SeLECTS の小児にみられる病的遺伝子バリエーションは同定されていない。GRIN2A のヘテロ接合性病的バリエーションが SeLECTS 患者にみられることがあり、そのような患者では EE-SWAS への進展と、それに伴う言語や認知機能障害を呈しうる<sup>13-15</sup>。また、まれにコピー数異常が同定される症例もいる<sup>47</sup>。脆弱 X 症候群 (FraX) のような、他の素因性病因を考慮する必要がある。

### 3.1.8 | 鑑別診断

他のてんかん：

- ・ DEE-SWAS あるいは EE-SWAS：DEE-SWAS の患者は類似した発作を呈することがあるが、認知や言語の退行によって鑑別可能である。SeLECTS の小児では、まれに本症候群に進展することがある。
- ・ 脳の構造異常に起因する焦点起始発作
- ・ 他の SeLFE：様々な SeLFE で脳波異常の形態は重複しており、また、それらの発作局在は年齢とともに変化しうる。顕著な自律神経症状、特に発作性嘔吐を伴う遷延性焦点非運動発作を呈する患者では、SeLEAS を考慮する必要がある。
- ・ FraX の脳波変化は SeLECTS でみられるものと類似する可能性があるため、知的障害を持つ男性では FraX を除外する必要がある<sup>48,49</sup>。FraX では、発作は焦点意識減損発作が最も多く、意識減損を伴わない焦点運動発作や焦点起始両側強直間代発作の可能性は低い。

## 3.2 | 自律神経発作を伴う自然終息性てんかん (self-limited epilepsy with autonomic seizures, SeLEAS)

SeLEAS は、以前 Panayiotopoulos 症候群や早期発症良性後頭葉てんかんとして知られており、幼児期に発症し、しばしば遷延する焦点自律神経発作を特徴とする。脳波ではさまざまな部位の高振幅（頂底間が  $200\mu\text{V}$  超）<sup>38</sup> な焦点性棘波を示し、通常は睡眠で活性化される。多くの患者で発作は少なく、25%で発作は一回のみである。てんかんは自然終息性であり、通常は発症から数年以内に寛解する<sup>50</sup>。平均罹患期間は約3年である（表3）<sup>51</sup>。

### 3.2.1 | 疫学

SeLEAS の有病率は、調査した年齢帯によって異なる。1~14 歳では小児てんかんの 5%<sup>51</sup>、3~6 歳では小児てんかんの 13%を占める<sup>52</sup>。SeLEAS は小児

期の無熱性非けいれん性重積状態の原因で最多である<sup>53</sup>。

### 3.2.2 | 臨床的背景

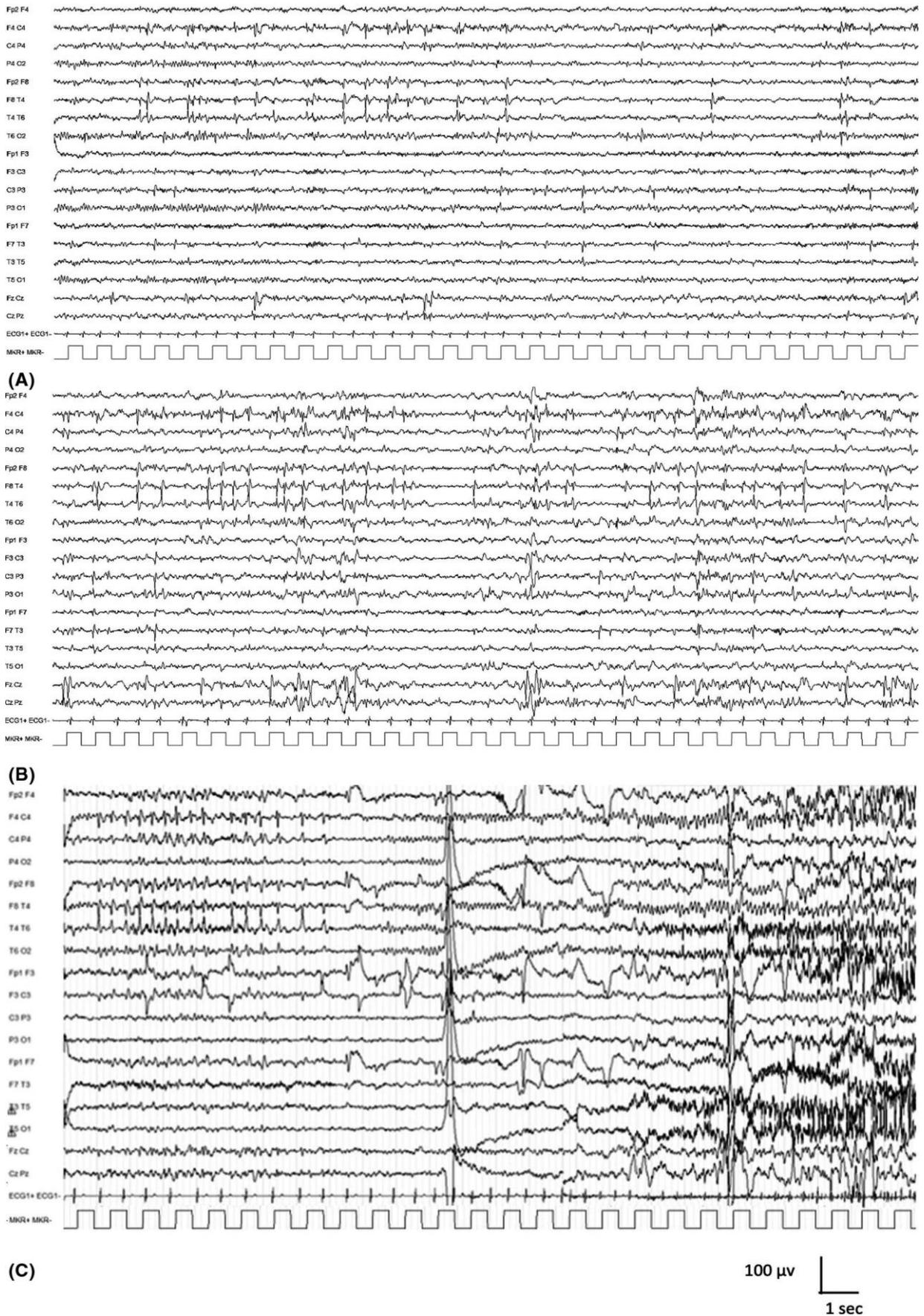
発症年齢は通常 3~6 歳（症例の 70%）で、1~14 歳の範囲である<sup>54</sup>。罹患に男女差はない。既往歴および出生歴は正常である。熱性けいれんの既往が患者の 5%~17%にみられる。頭囲や神経学的診察所見は正常である。発達と認知機能は正常である<sup>51,55,56</sup>。

### 3.2.3 | 疾患の経過

発作は通常低頻度で、約 25%の小児で発作は一回のみで、大半は合計 5 回未満である<sup>57</sup>。発作は通常 1~2 年以内に寛解し、神経発達は正常であるが、患者の約 20%は他の SeLFE、特に SeLECTS に進展することがある<sup>57</sup>。まれに、SeLEAS から EE-SWAS に進展することがある。

### 3.2.4 | 発作

意識減損を伴う、あるいは伴わない焦点自律神経発作は診断に必須である。起始時の自律神経症状は多彩であるが、最も多いのは嘔気、顔面蒼白、紅潮、悪心、倦怠感、腹痛などである。最も一般的な自律神経症状である嘔吐は小児の約 75%に認められ、急性胃腸炎や片頭痛などの誤診の原因となる。その他の自律神経症状には、瞳孔所見（散瞳など）、体温、循環呼吸（呼吸、顔面蒼白、チアノーゼ、心拍）の変化がある。まれに失神を起こすことがある。発作はしばしば眼球や頭部の偏位、全身の低緊張、焦点間代（片側間代）発作、焦点起始両側強直間代発作活動を伴い進展する。意識は通常発作起始時には保持されるが、発作の進行に伴い減損の程度の変動がみられる。発作の 70%以上は睡眠中に生ずる。発作はしばしば遷延し、30 分以上持続することがある<sup>17</sup>。



**図 2** 中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん。9 歳児の発作間欠期と発作近辺の脳波パターンを示す。(A) 覚醒時脳波で高振幅な棘徐波異常が右中心側頭領域の C4, T4 にみられる。異常は単独あるいは短く連続して出現している。同期性あるいは非同期性の典型的な棘波が左中心領域あるいは前部頭頂にもみられる。(B) 睡眠時脳波で発作間欠期てんかん様異常が増加しより高振幅である。(C) 発作開始前後の脳波。反復性棘徐波異常が右中心側頭領域に確認される。この活動が突然消失し、右中心側頭領域に徐々に振幅を増しながら周波数を減じていく低振幅速波がみられる。

表3 自律神経発作を伴う自然終息性てんかん (self-limited epilepsy with autonomic seizures)

|  | 必須基準  | 注意喚起基準                                      | 除外基準                                  |
|--|---|---|---------------------------------------|
| 発作   | 焦点自律神経発作で、意識減損は伴うことも伴わないこともある<br>自律神経症状で、しばしば顕著な嘔気や嘔吐を呈するが、倦怠感や顔面蒼白・紅潮、腹痛、瞳孔や循環呼吸の変化も伴うことあり | 発作頻度が月単位以上                                  |                                       |
| 脳波   | 高振幅な焦点あるいは多焦点性てんかん様異常で、眠気や睡眠で増加する   | 発作後に限らず持続する焦点性の徐波化<br>一連の脳波で特定の焦点領域の一侧焦点性異常 |                                       |
| 発症年齢   |   | 3歳未満あるいは8歳超                                 | 1歳未満あるいは14歳超                          |
| 発症時の発達   |   | 中度～最重度知的障害                                  | 睡眠時持続性棘徐波パターンを示す神経認知退行 (EE-SWASを示唆)   |
| 神経学的診察   |   | 片麻痺あるいは局在性の神経学的異常 (Todd 麻痺は除く)              |                                       |
| 画像   |   |   | 脳MRIで原因病変あり                           |
| 疾患の経過  | 青年期早中期までに寛解<br>発達退行なし   |   | 睡眠時持続性棘徐波パターンを示す神経認知退行はEE-SWASへの進展を示唆 |
| MRIは診断に必須ではないが、注意喚起項目のいずれかを認める場合には行う必要がある。<br>発作時脳波は診断に必須ではない。 |   |   |                                       |
| 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、最低限、発作間欠期脳波は本症候群の確実な診断に必須である。 |   |   |                                       |

注釈) 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。

略語) EE-SWAS : epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep

### 3.2.5 | 脳波

背景活動は正常である。持続する焦点性の徐波化が認められる場合、他の病因として脳の構造的異常を検索する必要がある。びまん性の徐波化は、発作後以外ではみられない。

典型的には多焦点性の高電圧鋭波または棘徐波複合で、発症時はしばしば後頭領域にみられる。異常所見の局在は一連の脳波で顕著に変動することがあり、異常の優勢な部位は中心側頭領域か前頭極領域に移動することがある。全般性異常がみられることもある<sup>29</sup>。脳波異常は断眠でも睡眠でも活性化し、異常所見はしばしばより広範で、両側同期性を示すこともある(図S1A,B)。閉眼(中心視野の除去と fixation-off sensitivity)によって通常、後方の異

常が活性化されるが、これは本症候群に特徴的な所見ではない。

発作が記録される場合、発作起始は多彩であるが、多くは後方に起始する。発作パターンは、小棘波や速波活動が混在する律動性徐波活動を示す(図S1C)<sup>58</sup>。

### 3.2.6 | 画像

神経画像検査を実施した場合、原因病変は認めない。繰り返す発作や非典型的な症状を示す症例ではMRIを検討する。非特異的なMRI所見でSeLEASの診断を除外してはならない。

### 3.2.7 | 遺伝学

SeLEAS はおそらく遺伝学的に生ずるが、これまでに原因となる遺伝子バリエーションは同定されていない。第一度近親者に熱性けいれんの有病率が高く、他の SeLFE をもつ兄弟姉妹の症例報告がある<sup>18,51</sup>。ほとんどの患者では遺伝学的検査を行う明確な適応はないが、稀に *SCN1A* の病的バリエーションを有する症例が報告されている<sup>59-61</sup>。

- ・多様な焦点を示す家族性焦点てんかん。異なる焦点てんかんが他の家族員に発症するが、SeLEAS は通常認められない。

その他の疾患：

- ・良性発作性めまい症などの片頭痛関連疾患。
- ・失神。
- ・間欠的な嘔吐を伴う他の内科疾患。

### 3.2.8 | 鑑別診断

他のてんかん

- ・脳の構造異常による焦点起始発作。幼児期の側頭葉てんかんや構造的後頭葉てんかんでは、発作性嘔吐を伴うことがある。
- ・発作が顕著な前頭頭頂弁蓋の症状を示す場合には SeLECTS と診断する。
- ・COVE は自律神経症状とは対照的に、顕著な視覚症状によって区別される。

### 3.3 | 小児後頭視覚てんかん (childhood occipital visual epilepsy, COVE)

COVE 症候群は、以前は遅発性良性後頭葉てんかん、Gastaut 症候群、特発性小児後頭葉てんかん (Gastaut 型) などとして知られており、大半の患者では小児期後半に始まり自然終息性である。本症候群は、発達が正常な小児に発症し、覚醒中頻りに短い発作を起こし、意識変化を伴わない視覚現象を

**表 4** 小児後頭視覚てんかん (Childhood occipital visual epilepsy)

|  | 必須基準   | 注意喚起基準                          | 除外基準                                      |
|--|--|---------------------------------|---|
| 発作   | 要素性視覚現象 (多色円) を伴う焦点感覚視覚発作で、意識減損は伴うことも伴わないこともあり、運動徴候 (眼球偏位や頭部回旋) を伴うことも伴わないこともある<br>発作は主に、あるいは覚醒時にのみ起こる | 15 分以上持続する遷延性発作<br>覚醒中の全般強直間代発作 | 転倒 (強直あるいは脱力) 発作<br>非定型欠神発作<br>進行性ミオクローヌス |
| 脳波   | 後頭部の棘波あるいは棘徐波異常 (覚醒あるいは睡眠時)  | 発作後に限らず持続する焦点性の徐波化              |   |
| 発症年齢   |  | 6 歳未満あるいは 14 歳超                 | 1 歳未満あるいは 19 歳超                           |
| 発症時の発達   |  | 知的障害                            | 神経認知退行                                    |
| 神経学的診察   |  | 何らかの顕著な神経診察異常                   | 持続的な視野欠損                                  |
| 画像   |  |                                 | 脳 MRI で原因病変あり<br>後頭葉の脳石灰化                 |
| 疾患の経過  |  |                                 | 神経認知退行<br>ミオクローニー発作、失調、痙性の出現              |
| MRI は原因病変の除外に必須。<br>発作時脳波は診断に必須ではない。                                 |  |                                 |   |
| 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、最低限、発作間欠期脳波と MRI は本症候群の確実な診断に必須である。 |  |                                 |   |

注釈) 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。

に伴い、しばしば片頭痛の特徴を持つ頭痛が続く。発作は抑制可能で、必ずではないが、しばしば発症後2-7年以内に発作寛解する(表4)<sup>62</sup>。

### 3.3.1 | 疫学

COVE は新規に診断された無熱性発作を持つ小児の0.3%の有病率とされている<sup>26</sup>。

### 3.3.2 | 臨床的背景

発症年齢は典型的には8-9歳で、1歳から19歳の範囲である<sup>63</sup>。罹患に男女差はない。既往歴および出生歴は正常である。患者の発達と認知機能は正常であるが、軽度の認知機能障害は報告されている。頭囲や神経学的診察所見は正常である<sup>64</sup>。

### 3.3.3 | 疾患の経過

ASM 投与の有無にかかわらず、思春期までに50%~80%の患者で寛解が認められる<sup>65,66</sup>。発作はしばしばASM 反応性である。焦点起始発作のみを有する患者の90%で寛解の可能性が高い<sup>64</sup>。両側強直間代発作の発生は寛解率の低下と関連する。発達は通常正常である

### 3.3.4 | 発作

覚醒中の焦点感覚視覚発作は診断に必須である。発作は突然発症し、短く(通常数秒で、多くは3分未満、まれに20分程持まで持続することあり)、無治療では頻繁である。典型的には周辺視野の小さな多色円と表現される要素性視覚現象が生じ、次第に視野を広く巻き込み、水平に対側へ移動する。この後、眼球偏位や頭部回旋(発作起始半球と同側方向)を伴うことがある<sup>67</sup>。

後頭葉起始に一致する他の症状として、発作性盲、複雑な幻視や錯視(反復視、小視、変視など)、眼窩痛、眼瞼をパチパチさせる動き、反復閉眼が起こることがある<sup>68,69</sup>。発作が後頭葉外に広がり、半身の

異常感覚、意識減損(14%)、片側間代発作(43%)、あるいは焦点起始両側強直間代発作(13%)を呈することがある<sup>63</sup>。一部の患者では焦点感覚発作の発症後、定型欠神発作が生ずることが稀にある<sup>70</sup>。

発作性あるいは発作後頭痛や吐気、嘔吐がみられることがある。片頭痛様の特徴を示す発作後頭痛は多く(患者の50%)、吐気や嘔吐を伴うこともある。

### 3.3.5 | 脳波

背景活動は正常である。典型的には発作間欠期の後頭部鋭波あるいは棘徐波複合がみられるが、睡眠時にのみ出現することもある。症例の20%では中心側頭部や前頭部、全般性異常も認められる<sup>71</sup>。fixation-off sensitivity(中心視野の除去に伴ってんかん様異常が促進されること)が患者の20%~90%にみられるが、本症候群に特徴的なものではない<sup>63,66,72</sup>。脳波異常は断眠や睡眠で増強される(図S2A,B)。COVE はまれにEE-SWAS に進展することがあるため、認知機能の退行が生ずる場合には、睡眠時脳波検査を行う必要がある。

発作起始時には、通常背景にある後頭の棘波あるいは棘徐波複合が減少し、低振幅棘波を伴う一側後頭の速波律動が突然出現する。眼球間代発作あるいは発作性盲が生じている間は、より緩徐な棘徐波異常がみられる(図S2C)<sup>68,69</sup>。

### 3.3.6 | 画像

神経画像は正常である。脳の構造異常を除外するため、脳MRIが必要である<sup>73</sup>。

### 3.3.7 | 遺伝学

このてんかん症候群の遺伝子は同定されていないため、遺伝学的検査は不要である。病因は素因性で、複合・多遺伝子遺伝が推定される<sup>18</sup>。熱性けいれんやてんかんの家族歴が症例の最大1/3でみられ、片頭痛の家族歴が症例の9~16%で報告されている<sup>63,66</sup>。

### 3.3.8 | 鑑別診断

他のてんかん：

- ・ 脳の構造異常による焦点起始発作。
- ・ セリアック病、てんかん、脳石灰化症候群は後頭葉の石灰化により鑑別され、脳 CT スキャンが最もよく確認できる。
- ・ 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）。
- ・ Lafora（ラフォラ）病は、退行、顕著なミオクロームス、進行性失調、痙縮により鑑別される。

その他の疾患：

- ・ 視覚前兆を伴う片頭痛は、前兆の発現がより緩やかで持続が長いことや、視覚現象の特徴（大きさが変化したり水平方向に移動したりする色のついた円や閃光とは対照的な、線状やジグザグ、閃輝暗点の現象）により鑑別できる。
- ・ 可逆性後頭葉白質脳症症候群は、高血圧のコントロールにより消失する急性症候性発作を呈する。

## 3.4 | 光過敏性後頭葉てんかん (photosensitive occipital lobe epilepsy, POLE)

POLE は小児期と青年期に発症するまれなてんかん症候群で、発達や神経学的診察、知能が正常な人に生ずる、後頭葉の関与する光誘発性焦点起始発作を特徴とする（表 5）。発作起始時には、患者は意識を保ったまま不随意的な頭部偏向を伴う視覚前兆を経験する。予後はさまざまである。

### 3.4.1 | 疫学

POLE の有病率は低い。疫学データは限られているが、POLE は小児てんかんの 0.7%を占めると見積もられている<sup>74</sup>。

### 3.4.2 | 臨床的背景

発症年齢は 1～50 歳であるが、4～17 歳（平均 11 歳）で最も多く、稀に成人発症例も報告されている<sup>75</sup>。女性が圧倒的に多い<sup>74</sup>。既往歴や出生歴に異常はなく、発達は正常である<sup>74</sup>。頭囲や神経学的診察所見は正常である。

### 3.4.3 | 疾患の経過

予後はさまざまであり、発作が数回だけの患者もいれば、時間とともに発作が寛解する患者や、光誘発性発作が持続する患者がいる<sup>76</sup>。

### 3.4.4 | 発作

光で誘発される焦点感覚視覚発作（例えば、太陽光のちらつきにより誘発される）は診断に必須であり、主発作型である。幼児では前兆を説明するのは困難かもしれないが、見たものを絵に描けることもある。視覚症状には、光や色のついた斑点、有形性幻視、視野を横切って移動する視覚のぼやけ喪失などがある。視覚現象を追うような感覚で頭部や眼球の偏向を伴うことがある。発作はビデオゲームや他の光刺激で誘発されることがあり、過去にはしばしば周波数出力の低い古いアナログテレビで誘発されていた<sup>77</sup>。

発作は通常短い（3 分未満）が、遷延する発作が起こることもある。発作は、頭部感覚（頭痛を含む）、自律神経性上腹部感覚や嘔吐、意識減損発作や焦点起始両側強直間代発作へと進展することがある<sup>74,78</sup>。まれに、発作は光誘発ではなく睡眠中に起こることがある。視覚誘発なく焦点感覚視覚後頭発作を起こす患者もいる<sup>74</sup>。本症候群と IGE との重複はよく知られており<sup>79-81</sup>、このためミオクロニー発作、欠神発作、全般強直間代発作がみられることもある。発作頻度はさまざまである。

表 5 光過敏後頭葉てんかん (photosensitive occipital lobe epilepsy)

|  | 必須基準  | 注意喚起基準   | 除外基準                   |
|--|---|--|------------------------|
| 発作   | 焦点感覚視覚発作 (本文参照) で、両側強直間代発作へ進展することあり<br>発作は太陽光のちらつきなど光刺激で誘発される | 15 分以上持続する遷延性発作  | 眼瞼ミオクロニー<br>進行性ミオクローヌス |
| 脳波   | 後頭部のてんかん様異常で、閉眼や間欠的光刺激で促進される                                  | 発作後に限らず持続する焦点性の徐波化<br>低頻度光刺激での光突発反応 (1-2Hz; CLN2 が示唆される) |                        |
| 発症年齢   |   | 4 歳未満あるいは 17 歳超  | 1 歳未満あるいは 50 歳超        |
| 発症時の発達   |   | 中度～最重度知的障害   | 神経認知退行                 |
| 神経学的診察   |   | 何らかの顕著な神経診察異常  | 恒久的視野欠損                |
| 画像   |   |  | 脳 MRI で原因病変あり          |
| MRI は原因病変の除外に必須。<br>発作時脳波は診断に必須ではない。                                 |   |  |                        |
| 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、最低限、発作間欠期脳波と MRI は本症候群の確実な診断に必須である。 |   |  |                        |

注釈) 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。

略語) CLN2 : ceroid lipofuscinosis type 2 (セロイドリポフスチン症 2 型)

### 3.4.5 | 脳波

背景脳波は正常である。発作間欠期は後頭部に棘波や棘徐波異常がみられることがある。全般性棘徐波複合や中心側頭棘波が併存することがある。閉眼や間欠的光刺激で後頭部の棘徐波や多棘徐波が促進される (図 S3)。光刺激で全般性棘徐波または多棘徐波 (後方優位) 複合が出現することもある<sup>74</sup>。てんかん様活動は断眠や睡眠で誘発される。

発作は視覚現象を含む視野や、頭部や眼球偏位の方角とは対側の後頭葉に起始する<sup>74,76</sup>。後頭部の発作パターンは、同側側頭葉や対側後頭葉に広がることもある。

### 3.4.6 | 画像

神経画像は正常である。

### 3.4.7 | 遺伝学

患者の 1/3 で家族歴が報告されている<sup>74</sup>。複数の世代に罹患者がいる家系も少数報告されている<sup>79,82,83</sup>。IGE や SeLECTS と相当重複がある<sup>80,84</sup>。知られている遺伝子はない。

### 3.4.8 | 鑑別診断

他のてんかん

- ・眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん (EEM) は、顕著な眼瞼ミオクロニーや、幻視や頭部・眼球偏向がないことで鑑別される。
- ・SeLEAS は、発作起始時に顕著な嘔気・嘔吐や他の自律神経症状がみられることで鑑別される。
- ・COVE は、光刺激で誘発されない視覚症状を伴う焦点感覚発作が頻発することで区別される。
- ・脳の構造異常による焦点起始発作。脳の構造異常がある場合、視覚症状を伴う焦点感覚発作は光刺激で誘発されない。
- ・セロイドリポフスチン症 2 型 (CLN2) は低年齢児 (5 歳未満) に発症し、脳波では低周波数 (1-3 Hz)

で光突発反応を示すことが特徴的である。小児では、認知機能退行、失調、視力障害が進行する。

・ラフォラ病は焦点感覚視覚発作を呈するが、生活に支障をきたすミオクロノス、認知機能障害、失調を伴う進行性ミオクロノステんかんを伴う。

その他の疾患：

・視覚前兆を伴う片頭痛では、持続が長く質的に異なる（大きさが変化したり水平方向に移動したりする色のついた円や閃光とは対照的な、線状やジグザグ、閃輝暗点の現象）視覚症状を呈する。

## 4 | 小児期の素因性全般てんかん症候群

小児期に発症する全般てんかん症候群は、本質的にすべて素因性病因をもつ。これらは複合遺伝に従う、つまり環境要因の寄与の有無にかかわらず、多遺伝子性の基盤があると考えられている。小児期に発症する素因性全般てんかんのうち、最も頻度が高くよく記述されているのは、IGE 論文で取り上げた CAE の IGE 症候群である<sup>2</sup>。最近の研究で、IGE 症候群の中には、グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症候群のような単一遺伝子疾患によるものもあることが強調されている<sup>85</sup>。Angelman 症候群や 15q 逆位欠失などの素因的病因は、より重篤な DEE の重要な原因であり、通常、患者には *de novo* で発生する。

その他の小児期の素因性全般てんかん症候群には、ミオクロニー欠神発作を伴うてんかん (epilepsy with myoclonic absence, EMA) と眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん (epilepsy with eyelid myoclonia, EEM) という2つの異なる症候群がある。これらの症候群は CAE よりも予後が多様で、薬剤抵抗性発作を有する症例の割合が高く、認知機能障害の併発も多い。しばしばてんかんの家族歴を認めるが、家族内のてんかん病型は IGE 症候群のほか、素因性てんかん熱性けいれんプラスのこともある。ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん (epilepsy with myoclonic-atonic seizures, EMAtS) も全般てんか

ん症候群の一つであるが、通常は発作が頻発する時期に発達停滞や退行を示すため DEE に分類される。図3参照

### 4.1 | 眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん

#### 4.1.1 | 概要

本症候群（以前は Jeavons 症候群と知られていた）は頻回の眼瞼ミオクロニー、欠伸を伴うあるいは伴わない、閉眼や光刺激で誘発、の3つを特徴とする。眼瞼ミオクロニーは、しばしば覚醒直後に最も顕著である（表6）。

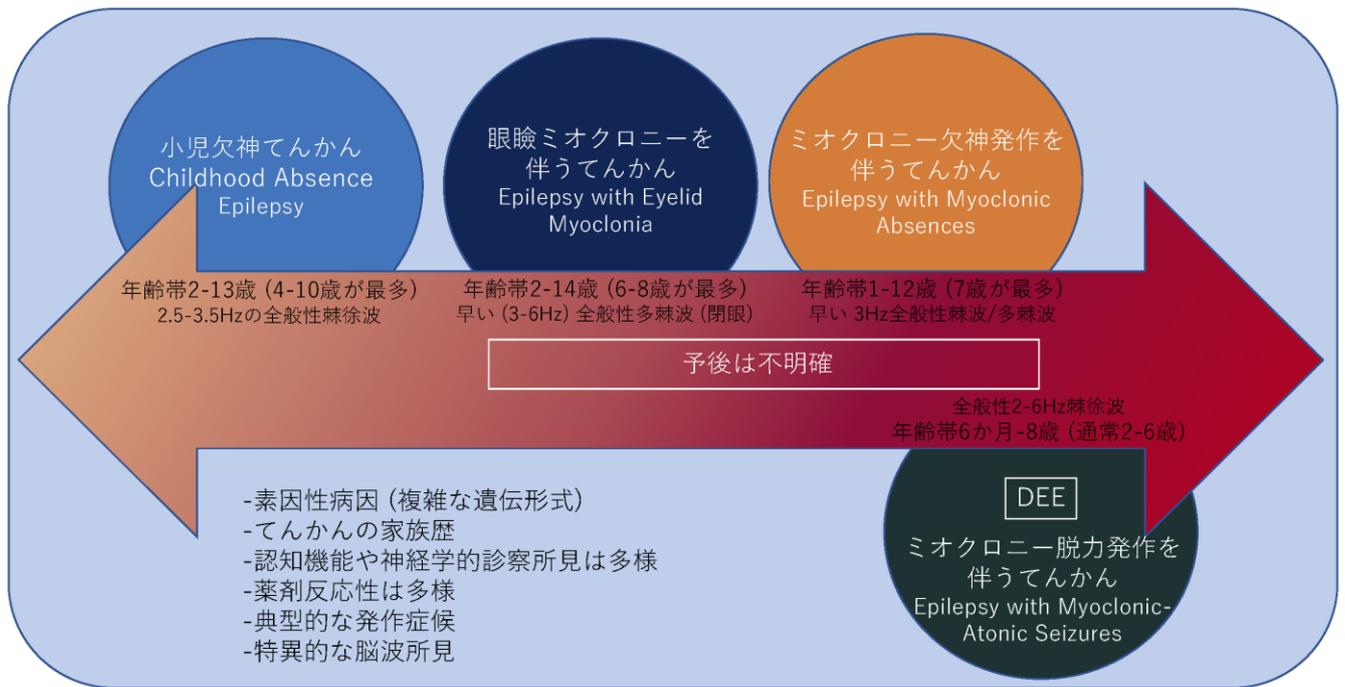
EEM の患者には、顕著に光で誘発される眼瞼ミオクロニー（欠伸を伴うことも伴わないこともある）と、欠神発作やミオクロニー発作をもつ一群がいる<sup>86</sup>。この一群は、発作起始時に顔を光源となる太陽に向けることがあり、日光を求める行動から以前は「ひまわり症候群 (sunflower syndrome)」と呼ばれていた<sup>87</sup>。この一群は、「顕著な光誘発を伴う EEM」と呼ぶことができる。

#### 4.1.2 | 疫学

本症候群はまれであり、罹患率に関して地域住民をベースとした研究はない。てんかんセンターにおけるいくつかの研究では、受診した全てんかん症例の 1.2~2.7% を占めることが示されている<sup>88,89</sup>。

#### 4.1.3 | 臨床的背景

発症年齢のピークは 6-8 歳で、範囲は 2-14 歳である<sup>89-91</sup>。女男比は 2:1 と女性に多い<sup>89-91</sup>。既往歴および出生歴は正常である。発達や認知機能は正常であることが多いが、境界域知能や知的障害のある患者もみられる。顕著な光誘発を伴う一群では、約半数が知的障害や注意力の問題を抱えており、これらは年齢とともに明らかになる<sup>87</sup>。神経学的診察所見は正常である。



**図3** 小児期の素因性全般てんかんは、複雑な遺伝形式、すなわち多因子遺伝を基盤とする素因性病因を特徴とする疾患群である。てんかんの家族歴がみられることが多い。認知機能、神経学的検査、薬剤反応性は多様である。発作症候や脳波の特徴は、この群に含まれる各症候群に特有のものである。小児の素因性全般てんかんには、小児欠神てんかん（特発性全般てんかん症候群の論文に詳述）、眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん、ミオクロニー欠神発作を伴うてんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんが含まれる。ミオクロニー欠神発作を伴うてんかんと眼瞼ミオクロニーを伴うてんかんは予後にばらつきがある。ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんでは、発達の停滞や退行がみられることから、発達性てんかん性脳症（DEEs）に分類される。図に各症候群の発症年齢と脳波所見を示す。

#### 4.1.4 | 疾患の経過

EEM は、必ずではないが、薬剤抵抗性であることが多い<sup>92-94</sup>。全般強直間代発作はASM でしばしば抑制されるが、眼瞼ミオクロニーは完全には制御されない。成人期には、眼瞼ミオクロニー単独では脳波変化を伴わないことがあるため、運動障害とみなされる<sup>95</sup>。EEM はしばしば生涯続く疾患となる<sup>93,94</sup>。

顕著な光誘発を伴う一群では、過剰な投薬を避けるため行動管理が重要と考えられるが、特に知的障害のある患者では非常に難しい。これらの患者には、つばの広い帽子やラップアラウンドサングラスの着用など、光への曝露を減らすような環境対策が重要である。患者によっては、特定の青レンズ（Z1）で光過敏反応を減弱できることがある<sup>96</sup>。

#### 4.1.5 | 発作

眼瞼ミオクロニーは診断に必須であり、これは眼球の上方偏位や頭部の伸展を伴い、短い反復性の、しばしば 3-6Hz の律動的な眼瞼のミオクロニーれん縮からなる。これらの発作は非常に短く（通常は 1～3 秒未満、常に 6 秒未満）、一日複数回、さらには一時間に何度も出現する。典型的には、不随意あるいは随意的にゆっくり閉眼したり、明るい光や日光へ暴露することで誘発される<sup>97</sup>。眼瞼ミオクロニーの出現中は、意識は保たれるか軽度に障害される。ただし、意識減損は軽微で患者に認識されない場合がある。

最大 20%の患者で眼瞼ミオクロニーてんかん重積状態が出現し、軽度の意識（awareness）と反応性の障害を伴い反復する眼瞼ミオクロニーを繰り返す。眼瞼ミオクロニーは、軽度の意識減損を伴う欠神発作を伴うこともある。また、眼瞼ミオクロニーを伴わない定型欠神発作を示す患者もいる。

全般強直間代発作は大半の症例で起こるが、通常はまれである。この発作は断眠やアルコール、光刺激により誘発されることがある。

顕著な光誘発を伴う患者では、典型的には眼瞼ミオクロニー（欠神を伴う、あるいは伴わない）、欠神発作、ミオクロニー発作が、光源に向かって目の前で手を振る、額をこする、アナログテレビに近づいていく、その他の手段を用いることで光の明滅を作

り出す行動に関連して起こる<sup>86,87,98</sup>。持続的に誘発した場合、全般強直間代発作を起こす可能性がある。

3%～13%の患者に熱性けいれんが起こる。患者は眼瞼ミオクロニーより低頻度であっても、ミオクロニー発作や定型欠神発作を起こすこともある。頻繁な手足のミオクロヌスがある場合は、他の症候群の診断を示唆する。焦点起始発作は除外項目である。

**表 6** 眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん (epilepsy with eyelid myoclonia)

|   | 必須基準                                       | 注意喚起基準  | 除外基準  |
|---|--|---|---|
| 発作  | 眼瞼ミオクロニー (本文参照)                            | 未治療患者では、診察時に明るい光を当てながらゆっくり閉眼させても眼瞼ミオクロニーが誘発されない<br>四肢に及ぶミオクロニーれん縮 (若年ミオクロニーてんかんを強く考慮) | 以下の発作型のいずれかがある：<br>・ミオクロニー欠神発作<br>・焦点起始発作   |
| 脳波  | 閉眼と間欠的光刺激で誘発される速い (3-6Hz) 全般性多棘波あるいは多棘徐波複合 |   | 焦点性の徐波化<br>一貫して一側焦点性の棘波<br>2.5Hz 未満の全般性棘徐波パターン (より高周波でのバーストの終了間際でない場合)<br>発作後に限らない背景活動のびまん性徐波化<br>典型的臨床イベントと脳波との対応がない |
| 発症年齢  |  |   | 2歳未満あるいは14歳超  |
| 神経学的診察  |  | 局在性の神経学的異常  |   |
| 画像  |  | 偶発的所見を除き、疾患と関連しうる異常神経画像 (本文参照)  | 原因病変を伴う神経画像異常   |
| 疾患の経過   |  |   | てんかん経過にわたって進行する認知退行   |
| MRI は診断に必須ではない。<br>診断者が臨床的に眼瞼ミオクロニーを確認しており、発作間欠期記録で閉眼や間欠的光刺激で速い (3-6Hz) 全般性多棘波あるいは多棘徐波複合が誘発されることが確認できれば、発作時脳波は診断に必須ではない。ただし、大半の未治療患者では通常の脳波検査での間欠的光刺激中に、眼瞼ミオクロニーを伴う光突発反応が記録される。 |  |   |   |
| 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、眼瞼ミオクロニーを評価者が観察、あるいはホームビデオで撮影されたものを確認できれば、他の全ての必須項目や除外基準を満たす患者において眼瞼ミオクロニーを伴うてんかんと診断してよい。  |  |   |   |

注釈) 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。

#### 4.1.6 | 脳波

背景活動は正常である。脳波の背景の顕著な徐波化

は他の診断を示唆する。発作間欠期には、速い (3-6Hz) 不規則な全般性多棘徐波複合の短いバーストが頻回に出現する。閉眼により誘発される fixation-

off sensitivity や間欠的光刺激によりてんかん様異常が活性化され、しばしば欠伸を伴う、あるいは伴わない眼瞼ミオクロニーが誘発される (図 4) 100,101. 若い患者では通常光過敏性を示すが、これは年齢や ASM の投与で目立たなくなる。同様に、閉眼に対する過敏性も年齢とともに減弱することがある。てんかん様活動は過呼吸でも誘発される。

光誘発を伴う一群では、光誘発により全般性棘徐波異常も惹起される。これらの患者では、間欠的光刺激により、短い眼瞼ミオクロニーや定型欠伸発作、ミオクロニー発作が誘発されることがある。

全般性棘徐波活動のバーストは、睡眠中にはし

ばしば短く断片化する。断片化した全身性棘徐波複合は焦点あるいは多焦点性棘徐波複合のように見えるが、一貫してある部位に限局はしない。焦点性棘徐波複合の形態は、全般性棘徐波パターンに類似する。

眼瞼ミオクロニーの発作時記録では、高振幅で不規則な全般性多棘波あるいは多棘徐波複合を示し、3-6Hz の周波数の律動的な棘波あるいは多棘徐波複合が続くことがある。欠伸を伴うあるいは伴わない眼瞼ミオクロニーは光を完全に除去すると終了する。眼瞼ミオクロニーは意識消失を伴うことも伴わないこともある。

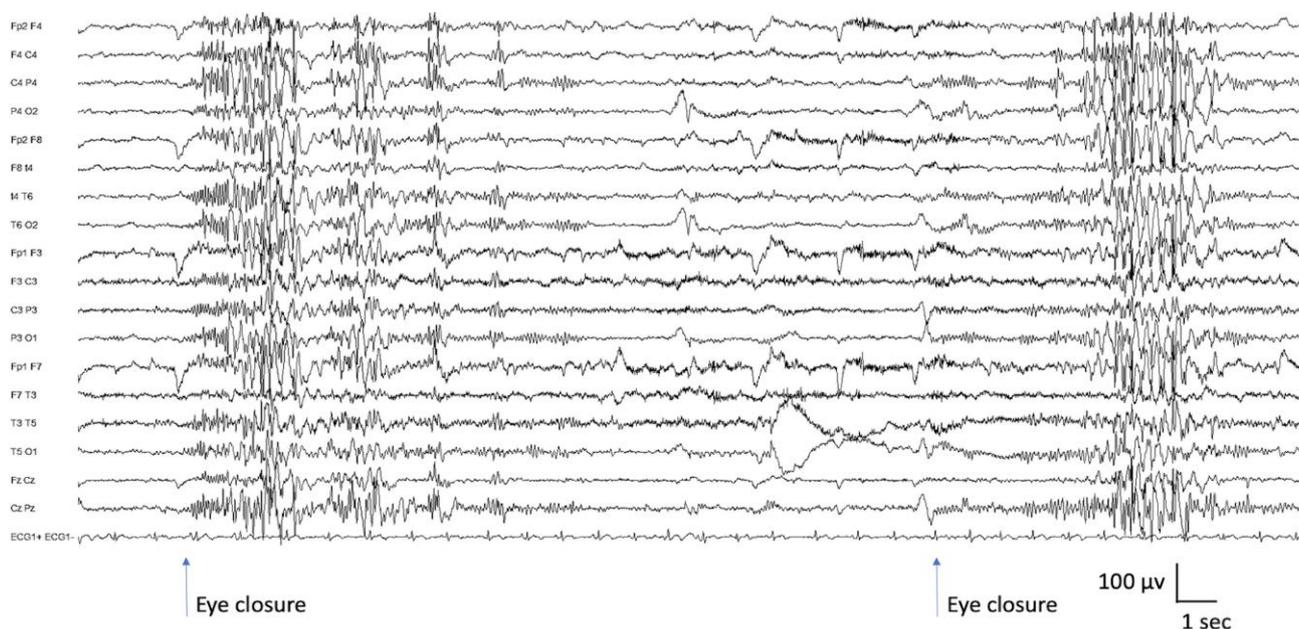


図 4 眼瞼ミオクロニーを伴うてんかんの 14 歳の患者の発作時脳波。背景活動は正常である。患者が閉眼するたびに (閉眼のアーチファクトがみられる)、臨床的に眼瞼ミオクロニーに関連する 6-8 秒持続する全般性多棘徐波放電がみられる。2 回目のイベント中には閉眼直後から漸増する速波活動がみられる。

#### 4.1.7 | 画像診断

臨床症状が典型的な場合には MRI は必要ないが、実施しても原因となる異常を認めない。

#### 4.1.8 | 遺伝

本症候群は、他の特発性全般てんかんと共通した素因的病因があると考えられる。発作やてんかんの家族歴は症例の 25%~83% に認められ、罹患親族のほぼ全員が全般起始発作を有している<sup>92,99</sup>。約 20%

の症例に IGE, つまり CAE, 若年欠伸てんかん, 若年ミオクロニーてんかん, あるいは全般強直間代発作のみ, の家族歴があり, 約半数の患者で, 素因性てんかん熱性けいれんプラスに合致する家族歴がある<sup>99</sup>。

大多数の患者では、単一遺伝子の病的バリエーションは同定されていない。DEE の状態を呈する本症候群の患者では、*CHD2*<sup>102</sup>, *SYNGAP1*<sup>103</sup>, *NEXMIF*<sup>104</sup> (以前は *KIAA2022*) など、いくつかの単一疾患遺伝子が関与している；これらの遺伝子に病的バリエーションを持つ患者には、DEE を伴わず本症候群を呈する者

もいる。

#### 4.1.9 | 鑑別診断

他のてんかん：

- ・欠神発作を伴うIGE症候群（CAE，若年欠神てんかん，若年ミオクロニーてんかん）では，脳波上光過敏性を示すことがあるが，顕著な眼瞼ミオクロニーはみられない。
- ・POLEは視覚誘発発作を呈するが，眼瞼ミオクロニーは伴わない。
- ・ミオクロナスと光過敏を伴う他の早期発症てんかん<sup>97</sup>（神経セロイドリポフスチン症などの稀な単一遺伝子性てんかんを含む）。

その他の疾患：

- ・顔面チック。
- ・強迫性の瞬目。

## 4.2 | ミオクロニー欠神発作を伴うてんかん

### (epilepsy with myoclonic absences, EMA)

EMAは非常にまれな小児てんかん症候群で，日単位のミオクロニー欠神発作を呈する（表7）。

#### 4.2.1 | 疫学

正確な罹患率は不明である。マルセイユの Saint Paul Center というてんかん専門クリニックでは，本症は全てんかんの0.5%~1%を占めている<sup>105</sup>。

#### 4.2.2 | 臨床的背景

発症年齢のピークは約7歳で，1~12歳に分布し，男性が多く発症する（70%）<sup>105,106</sup>。既往歴および出生歴に異常はないが，発症時に患者の約半数に発達の問題が認められる。知的障害は年齢とともに明ら

表7 ミオクロニー欠神発作を伴うてんかん（epilepsy with myoclonic absences）

|        | 必須基準                                 | 注意喚起基準                  | 除外基準   |
|--------|--------------------------------------|-------------------------|--|
| 発作     | ミオクロニー欠神発作（本文参照）が主要な発作型              |                         | 焦点起始発作<br>脱力発作，ミオクロニー脱力発作，強直発作   |
| 脳波     | ミオクロニーれん縮と時間的に連動する規則的な3Hz 全般性棘徐波パターン |                         | 焦点性の徐波化<br>一貫して一側焦点性の棘波<br>2Hz未満の全般性棘徐波パターン（より高周波でのバーストの終了間際でない場合）<br>発作後に限らない背景活動のびまん性徐波化 |
| 発症年齢   |                                      |                         | 1歳未満あるいは12歳超   |
| 神経学的診察 |                                      | 中度以上の知的障害<br>局在性の神経学的異常 |  |
| 画像     |                                      |                         | 原因病変を伴う神経画像異常  |
| 疾患の経過  |                                      |                         | てんかん経過にわたって進行する認知退行  |

MRIは他の原因の除外のため考慮すべきである。  
診断者が臨床的にミオクロニー欠神発作を確認しており，発作間欠期記録で規則的な3Hz全般性棘徐波が確認できれば，発作時脳波は診断に必須ではない。ただし，大半の未治療患者では通常の脳波検査でミオクロニー欠神発作が記録される。

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，ミオクロニー欠神発作を評価者が観察，あるいはホームビデオで撮影されたものを確認できれば，他の全ての必須基準や除外基準を満たす患者にミオクロニー欠神発作を伴うてんかんと診断してよい。

注釈）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。

---

かになり、最終的には70%の症例で認められる<sup>105-107</sup>。神経学的診察所見は通常、正常である。

#### 4.2.3 | 疾患の経過

EMAの経過は様々である<sup>105,106</sup>。患者の約40%は寛解する。残りの患者では、ミオクロニー欠神発作が持続するか、他の全般起始発作型の出現とともにてんかんが進展することがある。ミオクロニー欠神発作が唯一の発作型で薬物療法でコントロールされている場合、予後はより良好である<sup>105</sup>。

#### 4.2.4 | 発作

ミオクロニー欠神発作は診断に必須である<sup>105</sup>。欠神発作は、3Hzの律動的な上肢のれん縮を伴い、発作中の腕の強直性外転と重なる（歯車の動きのように見える）。発作は突然始まり終了する。立位であれば、発作中に前屈みになるのが普通であるが、転倒することは稀である。ミオクロニーれん縮は通常両側性で対称性であるが、片側性または非対称性であることもある。また、口周囲のミオクロニーや頭部や下肢の律動的なれん縮が生じることもある。発作は10-60秒間続き、1日に複数回起こる<sup>107</sup>。覚醒度は、完全な意識消失から意識保持まで様々である。時には、呼吸変化や尿失禁<sup>105</sup>などの自律神経症状や複雑な身振りの自動症がみられることもある<sup>108</sup>。ミオクロニー欠神発作は、患者の1/3では、唯一の発作型である。ミオクロニー欠神重積状態はまれである。全般強直間代発作（45%にみられる）、間代発作、脱

力発作、定型欠神発作も起こりうるが、複数の発作型を示すことは予後がより悪いことを示唆している。ミオクロニーれん縮を伴わない定型欠神発作を示す患者は4%に過ぎない。焦点起始発作は除外基準となる。

#### 4.2.5 | 脳波

背景活動は正常である。後頭部の間欠的律動性デルタ活動は通常見られない<sup>105</sup>。発作間欠時の3Hz全般性棘徐波、多棘徐波異常が出現することがある（症例の約3分の1）。ある部位から一貫して発生する焦点性異常は、構造的病因という別の診断を検討する必要がある。

全般性棘徐波放電は過呼吸によって誘発されることがあり、これはミオクロニー欠神発作の誘因にもなりうる。少数の患者（14%）では間欠的光刺激により全般性棘徐波異常が誘発される。全般性棘徐波複合は、断眠、眠気、睡眠によっても活性化される。他の全般てんかんと同様に、全般性棘徐波複合は断眠や睡眠によってしばしば断片化する。このパターンは、焦点性または多焦点性の棘徐波複合のように見えるが、単一領域に一貫してみられるわけではない。焦点性異常の形は、全般性棘徐波活動と似ているように見える。

ミオクロニー欠神発作には、規則的な3Hzの全般性棘徐波複合が伴う。この3Hzの発射はミオクロニーれん縮と時間的に連動している（図5）。筋電図の記録から、ミオクロニーれん縮は両側の三角筋の顕著な強直性収縮に先行することがわかる<sup>105</sup>。

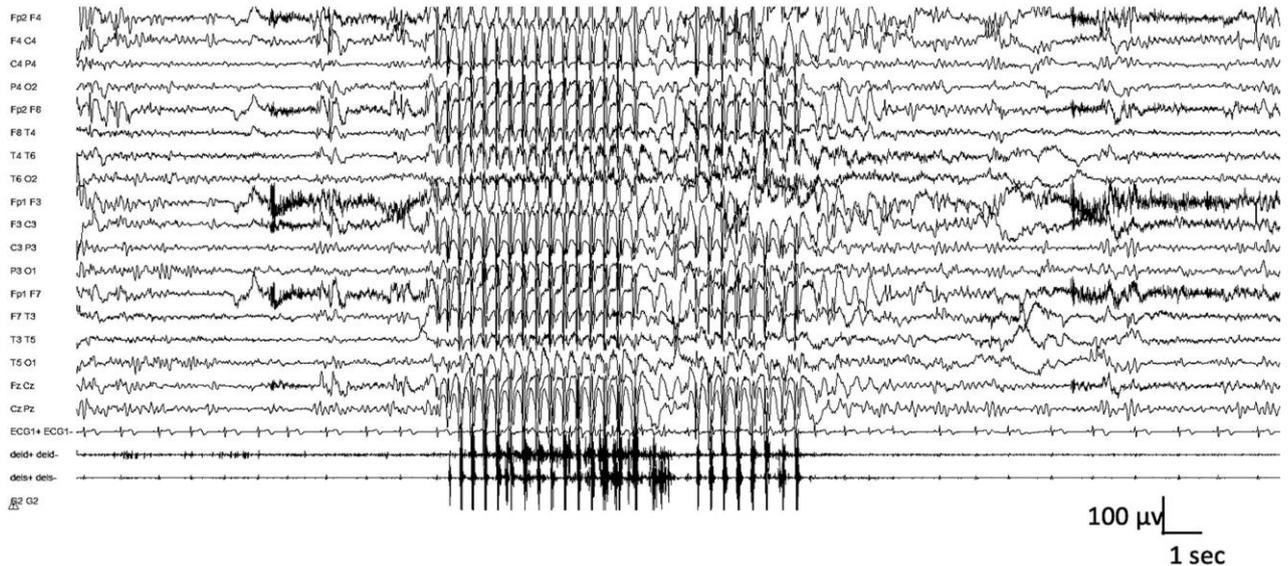


図5 ミオクロニー欠神発作を伴うてんかんの8歳児の発作時ポリグラフ脳波で、突発性全般的3Hz棘徐波放電がみられる。筋電図チャンネル（左右の三角筋）には、てんかん様異常に同期する両側ミオクロニーれん縮がみられ、れん縮の間には筋緊張の持続的な増加がみられる。

#### 4.2.6 | 画像

MRI は他の原因を除外するために考慮すべきであるが、実施した場合は正常であり、場合により軽度のびまん性萎縮を示すこともある。

#### 4.2.7 | 遺伝学

20%の症例で家族歴（通常、全般起始発作）が認められる。まれに、熱性けいれんの家族歴がある。EMAは素因性と考えられているが、特定の病的な遺伝子バリエーションを示す症例報告は散発的にしかなく<sup>109,110</sup>、大半の症例はおそらく多遺伝子性である。本症は、IGEと共通の素因性病因を持つと推定されている<sup>111</sup>。

#### 4.2.8 | 鑑別診断

他のてんかん

- ・ 小児欠神てんかん (CAE) : CAEの欠神発作では軽微なミオクロニーれん縮がみられることがあるが、振幅は小さく、持続的な律動性はなく、段階的（歯車様）な腕の強直性外転を伴うことはない。

- ・ レノックス・ガストー症候群 (LGS) では、律動的なれん縮や筋緊張消失を伴う非定型欠神発作がしばしばみられるが、遅棘徐波 ( $\leq 2.5\text{Hz}$ )、全般性突発性速波活動、強直発作の存在は診断を示唆するものである。
- ・ ミオクロニー欠神発作は、他の発達性てんかん性脳症 (DEE) でまれにみられることがあるが、主要な発作型ではない<sup>110</sup>。

### 5 | 小児期に発症する発達性てんかん性脳症またはてんかん性脳症

「てんかん性脳症」は、てんかん性活動そのものが、基礎疾患のみから予想される以上に重度の認知・行動障害を引き起こす疾患と定義される。これらの疾患は、発達の遅滞やしばしば退行を伴う高頻度なてんかん様活動の特徴とする。これらは、正常または異常な発達を背景に発症する。

2017年のてんかん分類では、てんかん性脳症に加え、基礎疾患に起因する二次的な発達の異常を有する小児を表すのに「発達性」という言葉で追加用語が導入された<sup>112</sup>。この用語は、多くの病的遺伝子バリエーションそれ自体が発達の障害を引き起こし、てんかん性脳症は既存の障害に重なって、発達予後にさ

らなる影響を与えることから導入された<sup>113</sup>。

逆に「発達性脳症」とは、知的障害のある小児や成人のように、頻繁なてんかん様活動を伴わない発達の障害のことを指す<sup>112</sup>。さらに本作業部会は、発達が完全に完了した人に対する「発達性脳症」という用語の使用を見直し、発達性脳症に加えて、「進行性神経学的退行を呈するてんかん症候群」という広い用語を設定することに合意した。これは、FIRES や Rasmussen (ラスムッセン) 症候群の年長者にも適用可能である。

このセクションでは、EMAtS, LGS, DEE-SWAS について説明する。また、急性脳症とその後に起こる発達性てんかん性脳症を特徴とする2つの症候群、FIRES と HHE を取り上げる。

## 5.1 | ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん (epilepsy with myoclonic atonic seizures, EMAtS)

EMAtS は、以前は Doose 症候群として知られ、3分の2の症例では正常発達の状態で、小児期早期に始まる<sup>114</sup>。臨床症状や脳波の特徴は、初期には揃わないことが多く、出現までには時間がかかる。これらの小児は、典型的には、発作の活動期（嵐期）には発達の停滞、あるいは退行を示し、発作がコントロールされると改善する。（表8を参照）

**表8** ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん (epilepsy with myoclonic atonic seizures)

|  | 必須基準                    | 注意喚起基準  | 除外基準  |
|--|-------------------------|---|---|
| 発作   | ミオクロニー脱力発作              | てんかん発症から12か月以内の強直発作   | 診断に先行しててんかん性スパズムあるいは乳児てんかん性スパズム症候群がある焦点起始発作 |
| 脳波   | 全般性 2-6Hz 棘徐波あるいは多棘徐波異常 | 睡眠中の全般性突発性速波活動<br>2Hz 未満の全般性緩徐棘徐波複合<br>低頻度刺激での光突発反応 (CLN2 が示唆される) | 持続性の焦点性異常<br>ヒプスアリスミア                       |
| 発症年齢   |                         |   | 6か月未満あるいは8歳超                                |
| 発症時の発達   |                         | 発作発症前からの中度～重度の発達の遅れ   |   |
| 神経学的診察   |                         | 局在性の神経学的異常  |   |
| 画像   |                         |   | 脳 MRI で原因病変あり                               |
| MRI は診断に必須ではないが、他の原因の除外のため通常は実施する。<br>発作時脳波は診断に必須ではない。ただし、注意喚起項目がある、あるいは Lennox-Gastaut 症候群や乳児てんかん性スパズムが示唆される臨床特徴を示す児では、少なくともビデオ記録、できれば発作時脳波を記録すべきである。<br>進展中の症候群：ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんは、他の注意喚起基準や除外基準のない該当年齢の児で、複数の全般起始発作型により爆発的発症を示す場合に疑われる。 |                         |   |   |
| 検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源が限られる地域では、臨床医がミオクロニー脱力発作を直接観察、あるいは家族のビデオで確認できれば、脳波がなくとも推定診断してよい。ただし、脳波は強く推奨される。   |                         |   |   |

注釈) 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。

### 5.1.1 | 疫学について

EMaTs の罹患率は約 1 万人に 1 人で、小児てんかんの約 2% を占める<sup>115</sup>。

### 5.1.2 | 臨床的背景

EMaTs は、通常 2～6 歳（範囲は 6 か月～8 歳）で発症する。男児に多くみられる<sup>116</sup>。およそ 4 分の 1 の小児では熱性けいれんの既往歴があり<sup>117-120</sup>、熱性けいれんの既往はより良好な長期予後に関連する<sup>120</sup>。発作発症前の発達は、患者の 3 分の 2 で正常であり、発症時の神経学的所見は通常、特記すべきものはない。発作発症前の中等度から重度の発達の遅れは、診断の注意喚起事項として考慮されるべきである<sup>121</sup>。

### 5.1.3 | 疾患の経過

EMaTs の発症はしばしば突然であり、多くの発作やしばしば全般強直間代やミオクロニー発作などの発作型が、爆発的に「嵐のように」出現する。別の症例ではより緩徐に進展し、LGS との鑑別のため、最初の 1 年は慎重な経過観察が必要となる。特に発作頻度の高い時期（爆発的または嵐のような時期）には、発作は薬剤抵抗性であることが多く、他の全般起始発作型の頻度が増加し、非けいれん性てんかん重積状態の反復が認められる。この時期には、特に行動や実行機能で優位に、発達の停滞やさらには退行が生じ、運動失調がしばしば認められる。多動や攻撃性などの行動障害や睡眠障害も活動期にはよくみられ、発作がコントロールされると改善または寛解するのが一般的である。

初期には薬剤抵抗性の発作がみられるものの、3 分の 2 の小児は通常発症から 3 年以内に寛解し、抗てんかん発作治療から離脱することが可能である<sup>120,122</sup>。残りの 3 分の 1 では、持続的に発作、認知障害、攻撃性、多動性がしばしばみられる。発作がコントロールされ、脳波が改善すると、発達の進展がみられるようになる。発達は、発症前の機能レベル

に戻ることもあれば、さまざまな程度の知的障害を残すこともある。予後不良の予測因子としては、強直発作、繰り返す非けいれん性てんかん重積状態、非常に高頻度あるいはほぼ連続的な不規則全般性棘徐波、遅棘徐波、全般性突発性速波活動が挙げられる<sup>120,122-125</sup>。

### 5.1.4 | 発作

ミオクロニー脱力発作は診断に必須であり、しばしばわずかな発声を伴い近位筋に影響を及ぼす短いミオクロニーれん縮と、引き続く非常に短い脱力成分が特徴であり、點頭を伴う程度の微細なことも、突然の転倒を伴うより顕著なこともある（ビデオ S1）。逆に、純粋な脱力発作もよく見られ、発作起始時にミオクロニー成分を欠き、突然短時間体軸の緊張が失われ、點頭や突然の転倒を伴う。

その他の発作としては、ミオクロニー発作（短く [100ms 未満]、転倒することもある）<sup>126</sup>、欠神発作、および全般強直間代発作が頻繁にみられる。後者は発熱の有無に関わらず起こり、およそ 3 分の 2 の症例では先行する発作型である<sup>117,119,122</sup>。

経過中に遅れて強直発作が出現する患者もおり、より不良な長期予後と関連している<sup>120</sup>。非けいれん性てんかん重積状態もよくみられ、初発症状のこともある。非けいれん性てんかん重積状態は、数時間から数日続く意識障害として現れ、非定型欠神、ミオクロニー発作、脱力発作の特徴を持ち、傾眠、ふらつき、流涎、言語障害、顔面と上肢に優位な不規則なミオクローヌスを伴う。繰り返す非けいれん性てんかん重積状態は予後不良と関連する<sup>120,124</sup>。てんかん性スパズムや焦点起始発作は除外項目である。

### 5.1.5 | 脳波

背景活動では、発症時、正常な年齢相応の後方優位のリズムが認められる。単形性の両側頭頂部シータ律動は EMaTs の特徴であるが、すべての患者で見られるわけではない。発作頻度の増加に伴い、全般

性の高振幅な背景の徐波化がみられることがある。

全般性 2-6Hz 棘徐波, または多棘徐波複合からなる発作間欠時異常が, 2-6 秒間のバーストで発生することが多い (図 6A)。全般性の不規則な棘徐波放電の長い持続は, 非けいれん性てんかん重積状態を疑わせる。全般性放電は断片的になることがあり, 一貫した棘波焦点は見られない。全般性棘徐波異常は睡眠に伴い活性化する。睡眠中にびまん性または両側性の速い (10Hz 以上) 多棘波のバーストからなる全般性突発性速波活動はまれにしかみられず, LGS を疑う必要がある。過呼吸は全般性棘徐波放電や欠神発作を誘発することがある。光過敏性はまれ

である。

ミオクロニー脱力発作の発作時記録では, ミオクロニスに伴う全般性多棘波または棘波放電と, それに続く脱力成分に伴う高振幅徐波を示す (図 6B,C)。発作時記録では, 脳波と筋電図の同時記録が推奨される; 多棘波は頸部筋の短いミオクロニスと一致し, 一方, 徐波は近位四肢筋の筋活動の消失と一致する。欠神発作は 2-6Hz の全般性棘徐波複合を伴う。

非けいれん性てんかん重積状態の間, 脳波は高振幅な, 2-3Hz の不規則全般性棘徐波が長く持続し, 背景活動の徐波化を伴う。

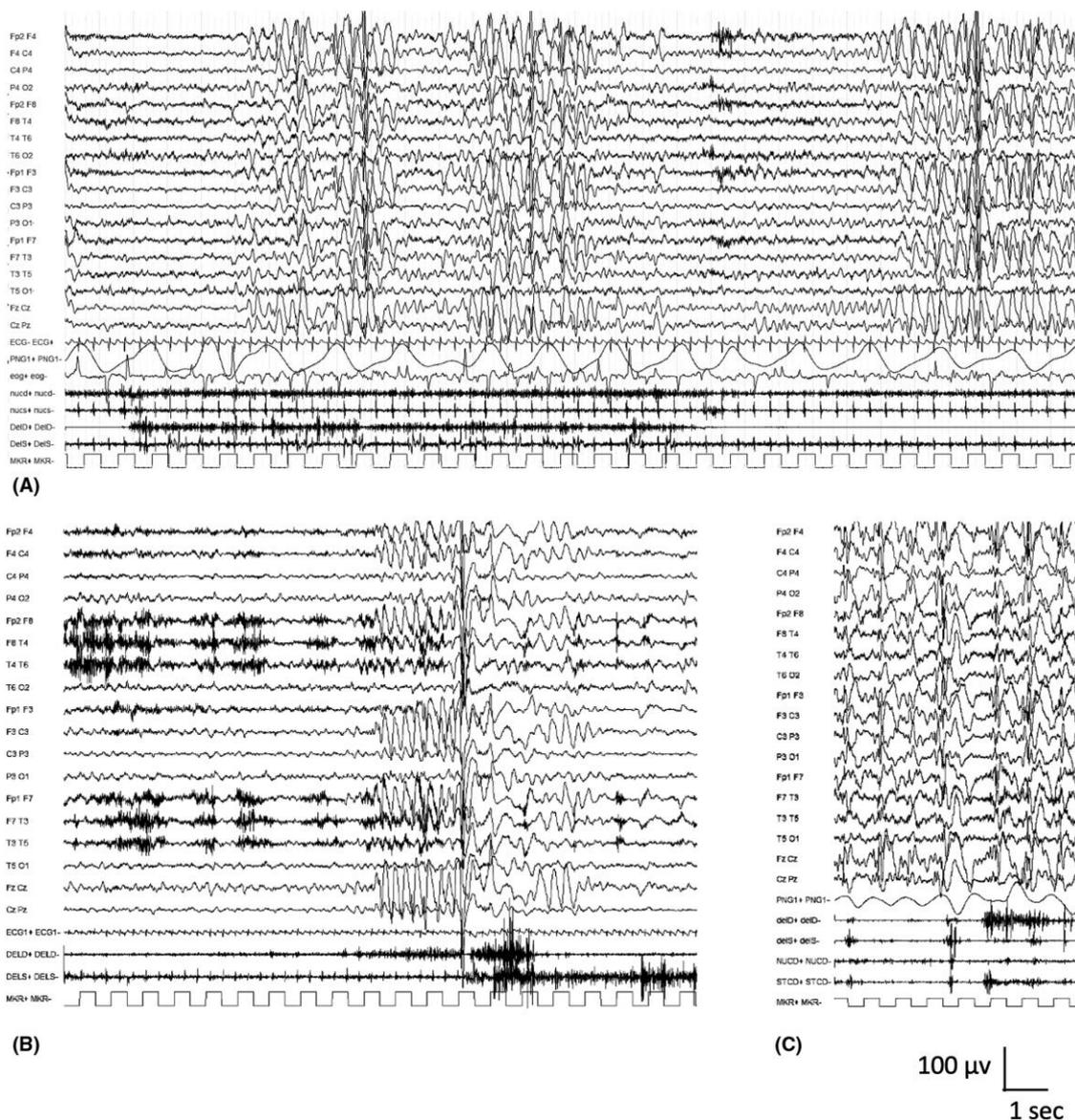


図 6 ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんの 3 歳児の発作間欠期・発作時ポリグラフ脳波。(A) 発作間欠期脳波では両側後方に徐波 (4-6Hz) がみられる。臨床的变化を伴わないが, 高振幅棘波・棘徐波異常を呈する全般性異常が高振幅 δ 波と混在して出現する。(B, C) 短い全般性棘徐波放電に伴うミオクロニー脱力発作の例。筋電図のチャンネルでは三角筋(B)と項部と胸鎖乳突筋(C)の緊張消失がみられる。臨床的に見れば, どちらのイベントでも突然の転倒を呈している。

### 5.1.6 | 画像

MRI は正常である。

### 5.1.7 | 遺伝学

てんかんや熱性けいれんの家族歴は、症例の約 3 分の 1 に認められ<sup>117,119,122,123,127</sup>、より良好な長期予後と関連する<sup>120</sup>。EMaTS の発端者の家族には、素因性てんかん熱性けいれんプラスという家族性てんかん症候群がみられる<sup>128,129</sup>。

EMaTS は大多数の小児において、多因子遺伝形式を伴う複雑な遺伝をもつ。一部の症例では、*SCN1A*,<sup>130</sup> *SCN1B*,<sup>131</sup> *SCN2A*,<sup>132</sup> *STX1B*,<sup>133</sup> *SLC6A1*,<sup>134</sup> *CHD2*,<sup>102</sup> *SYNGAP1*,<sup>103</sup> *NEXMIF104* *KIAA2022*.<sup>135</sup> 等の遺伝子に病的バリエーションが認められている。EMaTS 患者の約 5% は、*SLC2A1* の病的バリエーションに関連した GLUT1 欠損を有している<sup>85</sup>。

### 5.1.8 | 鑑別診断

他のてんかん

- ・ LGS は、発症初期に強直発作がみられること、脳波に 2.5Hz 未満の遅棘徐波と睡眠時の全般性突発性速波活動がみられることから鑑別が可能である。また、LGS の小児では、発作発症前の発達が遅れていることが多く、乳児スパズム症候群の既往がある場合もある。
- ・ 乳児ミオクロニーてんかんは、ミオクロニー脱力発作や非定型欠神発作を欠くことで区別され、通常、EMaTS より早期に発症する。
- ・ Dravet 症候群は、生後 1 歳未満の発熱や体調不良によって誘発される遷延性一側間代発作と、ミオクロニー脱力発作を欠くことで区別される。
- ・ DEE-SWAS または EE-SWAS は、退行と睡眠中のてんかん様異常の著しい活性化を伴い、ほぼ連続したびまん性棘徐波複合を示し、ミオクロニー脱力発作はみられない。

- ・ 亜急性硬化性全脳炎は、ミオクロニー発作の劇症型／急速進行、および転倒エピソードを伴うまれな疾患である。脳波パターンが特徴である。
- ・ CLN2 は通常、正常発達または言語遅滞のみを伴う小児に発症する。EMaTS の表現型を示すこともあるが、進行性の運動および認知機能の低下と運動失調がみられる。脳波は 1-3Hz の光突発反応を示すため、低周波での検査が重要である。

## 5.2 | Lennox-Gastaut (レノックス・ガストー) 症候群 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS)

LGS は幅広い病因に伴う発達性てんかん性脳症である。本症は、小児期の感受性が高い時期に発症する両側分布大脳ネットワークの高周波同期活動に起因している<sup>136</sup>。本症は、(1) 18 歳以前に発症する複数の薬剤抵抗性の発作型（一つは強直発作を含む必要あり）、(2) 認知、およびしばしば行動の障害（発作発症時には認めないことあり）、(3) 脳波でびまん性遅棘徐波と全般性突発性速波活動、を特徴とする（表 9）。多くの臨床医が、転倒を引き起こす難治な発作を示す重度の早期発症てんかんを「LGS」と呼んでいる。このアプローチは誤りで、LGS 固有の特徴を認識せず、転帰のずっと良好な EMaTS や、小児期に発症する他の多くの重症てんかんと区別していない。LGS の臨床や脳波の特徴は発症初期にすべて揃わないことが多く、出現に時間がかかる。特徴的な発作型を示すものの、すべての特徴を備えていない幼少児は、LGS への移行を注意深く見守る必要がある。特に、多数の重症乳児てんかん症候群、例えば、乳児てんかん性スパズム症候群、早期乳児発達性てんかん性脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんなどは、LGS に進展することが多い。LGS の診断基準を何度も評価することが、LGS に適応のある抗てんかん発作薬へのアクセスに役立つと思われる。

表 9 Lennox-Gastaut (レノックス・ガストー) 症候群 (Lennox-Gastaut syndrome)

|      | 必須基準  | 注意喚起基準                     | 除外基準                     |
|------|---|----------------------------|--------------------------|
| 発作   | 強直発作 (本文参照)<br>強直発作に加え、少なくとも一つの追加発作型の存在が必要で、以下のいずれかを含む<br>・非定型欠神<br>・脱力発作<br>・ミオクロニー発作<br>・焦点意識減損発作<br>・全般強直間代発作<br>・非けいれん性てんかん重積状態<br>・てんかん性スパズム |                            |                          |
| 脳波   | 2.5Hz 未満の全般性遅棘徐波複合 (あるいは過去の脳波でこの所見の存在)<br>睡眠中の全般性突発性速波活動 (あるいは過去の脳波でこの所見の存在)  | 低頻度刺激での光突発反応 (CLN2 が示唆される) | 全般性棘徐波パターンを伴わない持続性の焦点性異常 |
| 発症年齢 | 18 歳未満  | 8 歳超                       |                          |
| 長期予後 | 薬剤抵抗性てんかん<br>軽度～最重度知的障害   |                            |                          |

MRI は診断に必須ではないが、原疾患評価のため通常は実施する。  
発作時脳波は診断に必須ではない。ただし、注意喚起項目がある、あるいはミオクロニー脱力発作を伴うてんかんが示唆されうる臨床特徴を示す児では強く考慮すべきである。  
進展中の症候群：重度の DEE (例、乳児てんかん性スパズム症候群や早期乳児 DEE) を伴う乳児の約 50% が時間とともに Lennox-Gastaut 症候群へ進展する。

検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源が限られる地域でも、最低限、発作間欠期脳波で覚醒中に特徴的な全般性遅棘徐波パターンを確認することは診断に必須である。

注釈) 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。

略語) CLN2：セロイドリポフスチン症 2 型、DEE：発達性てんかん性脳症。

### 5.2.1 | 疫学

LGS は、てんかんをもつ人全体の約 1%～2% を占める。小児では、初回発作時に LGS と診断されることはほとんどない (0.6%)。LGS は、他の重度の小児てんかん症候群や病因から進展することが多く、約 20% の症例が乳児てんかん性スパズム症候群からである<sup>137</sup>。最終的には、てんかん小児の 3.6%、乳児期発作発症した小児の 19% が LGS に移行する<sup>138</sup>。

### 5.2.2 | 臨床的背景

LGS は通常、生後 18 か月から 8 歳の間に発症し、発症時年齢は 3～5 歳がピークである。10 歳代での発症は稀である<sup>139</sup>。男性にやや多くみられる。神経

学的診察での異常 (例えば錐体路徴候) を認めることは多く、それは基盤となる病因に関係している。ほとんどの症例では、LGS の発作の発症に先行して発達障害が認められるが、高頻度な発作の出現に伴い発達の停滞や退行が生じることがある。稀ながら、発作発症時に発達や行動が正常なこともある。

### 5.2.3 | 疾患の経過

LGS はほぼ全例で成人期も継続し、発作も薬剤抵抗性のままである。非定型欠神発作や強直発作は成人期にも高頻度であるが、脱力発作は落ち着くことが多い<sup>140</sup>。

時間経過とともに、発達の遅れ、停滞、あるいは退行がみられ、患者 90% 以上で中等度から重度の知的障害に至る<sup>140-142</sup>。多動、攻撃性、自閉スペクトラ

ム症、睡眠障害などの行動障害は、小児期および青年期によくみられる<sup>140,141</sup>。

## 5.2.4 | 発作

強直発作は、3秒から2分間持続する体軸および四肢の筋収縮の持続的増強で、診断に必須であり、睡眠中に最も顕著である。緩徐な眼球の上転または偏位、時に顔をしかめたり頭部や体幹の屈曲動作を伴う軽微なものから、短い叫び、無呼吸、振動要素を伴い両拳を握りながら四肢を外転および拳上させるような臨床的により明確なものもある。強直発作が立っているときに起これば、患者はバランスを崩して転倒し（転倒発作）、しばしば長引くけがをしている。強直発作は、高用量のベンゾジアゼピン系薬剤の急性使用といった、眠気を強める薬剤によって悪化することがある。

強直発作に加えて、LGSの診断には第二の発作型が必須であり、以下の発作型のいずれかが含まれる。

1. 非定型欠神発作：この発作はしばしば頻発し、一時的な意識減損を呈する。認知機能障害のある症例では、発作の始まりや終わりが緩やかであるため、非定型欠神発作を自信をもって識別することが困難な場合がある。
2. 脱力発作：体軸の緊張が突然失われ、頭部前屈や突然の転倒（転倒発作）を伴うため、しばしば怪我をすることがある。特にLGSの幼少児で頻発する。発作の持続は通常1～数秒と短い。
3. ミオクロニー発作：ミオクロニー発作も非常に短く（100ms未満）、転倒（転倒発作）を起こすことがある。ミオクロニー脱力発作が認められる場合、診断はEMAtSが強く考慮される。
4. 焦点意識減損発作：焦点性発作のまま、あるいは両側強直間代発作に進展することがある。
5. 全般強直間代性発作
6. 非けいれん性てんかん重積状態：LGS患者の約半数から3/4が一回～複数回の非けいれん性てんかん重積状態を経験し、これは持続する非定型欠神発作からなり、意識変容と、易変性の、または全般や多焦点性のミオクロニーと脱力

要素を含み、短い強直発作の群発を散発的に伴う。

## 7. てんかん性スパズム

## 5.2.5 | 脳波

背景活動は異常で、びまん性の $\theta$ - $\delta$ 徐波化を示し、基盤となる病因によっては局所的により顕著になることもある。両側頭頂部の $\theta$ リズムが顕著な場合はEMAtSを考慮する必要がある。LGSの診断には、2つの発作間欠期パターンが必須である。

1. 全般性遅棘徐波：この発作間欠期の遅棘徐波パターンは、棘波（ $<70$  ms）または鋭波（70-200 ms）と、それに引き続く陰性高振幅徐波（350-400 ms）からなり、両側同期し、しばしば前方優位で、2.5 Hz以下の周波数で発生することが特徴である（図7A）。遅棘徐波パターンは多くみられ、しばしば連発して出現する。非定型欠神発作を伴うこともあるが、覚醒時、特に睡眠時ともに臨床的な相関を示さずに増強減弱することが多い。全般性遅棘徐波（ $\leq 2.5$  Hz）複合は幼児に多く、青年期および成人期には棘徐波パターンの頻度は減少する。16歳を過ぎると、患者の大部分は典型的な遅棘徐波パターンを示さなくなる<sup>143-145</sup>。
2. 全般性突発性速波活動：このパターンはびまん性または両側の速波（10Hz以上）活動のバーストからなり、睡眠中にしばしばみられる。これらは通常、持続が数秒以下と短い（図7B）。

焦点性または多焦点性の遅棘徐波パターンがみられることもある。異常は通常は、光刺激で活性化されない。

強直発作は、しばしば軽微で、家族に認識されないが、通常は睡眠脳波で記録される。強直発作の脳波パターンは、両側性の10Hz以上の周波数の速波活動のバーストからなり、漸増律動（振幅が最初びまん性に減少した後に徐々に増加）を示す（図7C）。強直発作時のポリグラフ記録では、しばしば筋電図上の体軸筋収縮を伴う短時間の無呼吸を示す。これらの特徴的所見から、睡眠記録はLGSと他のてんか

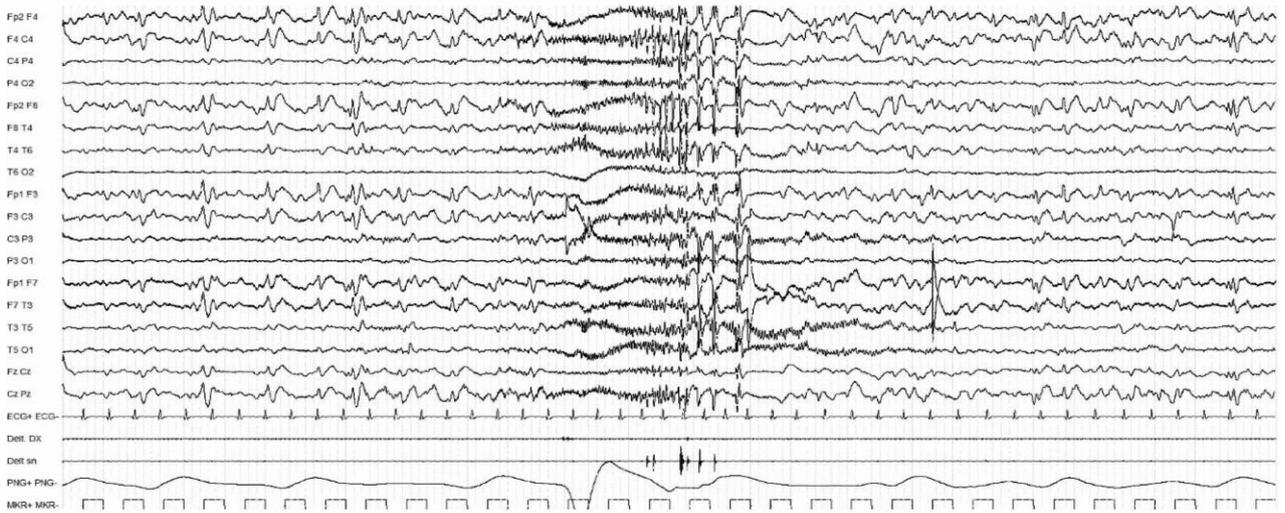
ん症候群との鑑別に有用である。

うが、発作時と発作間欠時の遅棘徐波パターンを明確に区別することは困難である。

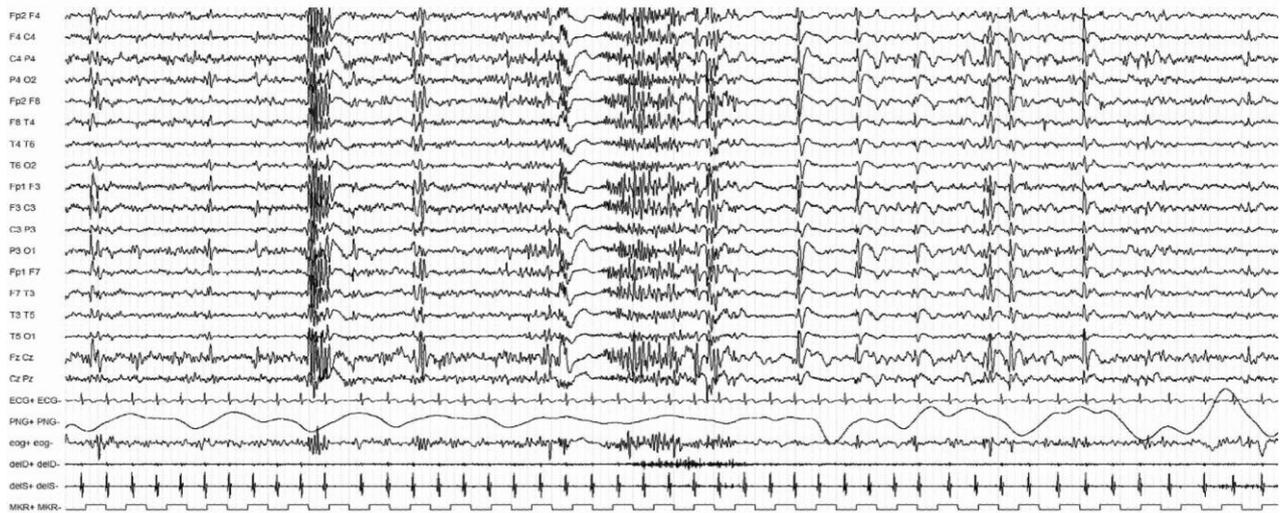
非定型欠伸発作は、遅棘徐波 (<3 Hz) 複合を伴



(A)



(B)



(C)

100  $\mu$ v  
1 sec

図7 Lennox-Gastaut 症候群。発作間欠期・発作時ポリグラフ脳波を示す。(A) 全般性遅棘徐波異常 (2-2.5Hz) がみられ、8 秒持続するが臨床徴候は伴わない。(B) 全般性突発性 10Hz 速波活動。この放電は睡眠中にみられ、臨床徴候を伴わない。(C) 発作時脳波では上肢の両側強直性収縮を伴い 4 秒持続する全般性の電氣的減衰反応を認め、全般強直発作に合致する。

## 5.2.6 | 画像

構造的な原因が最も多い病因であるため、治療の意思決定に影響を及ぼす可能性があることから、発症時の MRI 検査は強く推奨される<sup>146</sup>。構造的病因は様々で、限局性またはびまん性の皮質奇形、結節性硬化症複合体、腫瘍、低酸素性虚血性脳症などの後天性脳損傷などがみられる。高齢の LGS 患者を再検討すると、以前の画像診断で見過ごされていた構造的病因が発見されることがある<sup>147</sup>。MRI 正常の場合もある。

## 5.2.7 | 遺伝学

LGS を引き起こす病因に多くの遺伝子の病的バリエーションが関連づけられており、通常、児に *de novo* で生じたものである<sup>148,149</sup>。様々な染色体異常やコピー数変化が LGS と関連づけられており、染色体マイクロアレイが不可欠である。特に臨床検査や MRI 検査で病因が判明しない場合は、次世代シーケンシングによる様々なアプローチ、理想的には全エクソームシーケンスやてんかん遺伝子パネルが考慮される。さらに、基盤に素因性の原因が示唆される脳の構造的疾患を持つ患者には、遺伝学的検査も考慮すべきである。

## 5.2.8 | 代謝検査

まれに、LGS は神経代謝疾患によることがある。画像検査や遺伝学的検査で原因疾患が判明しない場合、代謝検査を考慮する。

## 5.2.9 | 鑑別診断

他のてんかん

- ・ 乳児てんかん性スパズム症候群は LGS に進展することがあり、移行期にこれらの症候群を鑑別することは困難な場合がある。スパズムと異なり、強直発作は通常 3 秒以上持続し、覚醒時に群発して起こるものではない。

- ・ EMaTS は、多くの症例で発作発現前の発達が正常、ミオクロニー脱力発作、通常 3Hz 以上のより速い全般性棘徐波を示すことで区別される。
- ・ Dravet 症候群は、生後 1 歳までに発熱で誘発される遷延性一側間代発作で区別される。強直発作（あったとしても）は後になるまで出現しない。
- ・ 複数の発作型を示す他の早期発症発達性てんかん性脳症。
- ・ DEE-SWAS あるいは EE-SWAS（睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症あるいは睡眠時棘徐波活性化を示すてんかん性脳症）は、退行と睡眠中のてんかん様異常の顕著な活性化を伴い、ほぼ連続したびまん性棘徐波複合を示す。
- ・ 環状 20 番染色体症候群は、難治てんかん、知的障害、行動異常を伴い、強直発作は通常睡眠中には出現するが、覚醒時には非けいれん性てんかん重積状態をしばしば経験する。
- ・ 前頭葉てんかんでは、両側強直発作を呈することがあるが、しばしば非対称な特徴を有する。遅棘徐波や全般性突発性速波活動は認めない。
- ・ 稀な代謝疾患が LGS の表現型を起こすことがある。CLN2 疾患は、通常、正常発達あるいは言語の遅れのみを伴う小児に発症する。発作の発症に引き続き、進行性の運動および認知機能低下と失調を呈する。脳波では 1-3Hz 刺激で光突発反応を示すのが特徴である。

## 5.3 | DEE-SWAS と EE-SWAS

DEE-SWAS および EE-SWAS は、睡眠中の顕著な棘徐波活性化に伴い、認知、言語、行動、運動の退行が様々な組み合わせで生じることを特徴とする疾患群である。脳波パターンの出現から数週間以内に退行がみられる。DEE-SWAS と EE-SWAS は、臨床的特徴（表 10）および管理方針が類似している。これらは臨床的意義が類似するため一つの群にまとめて表記され、聴覚失認、行動と運動能力の一般的な退行、陰性ミオクロヌスなどの特定の臨床的特徴に注意して診療すべき症候群であることが強調された。本症候群は、これまで睡眠時持続性棘徐波

を示すてんかん性脳症や非定型良性部分てんかん（偽 Lennox 症候群）と呼ばれていた症候群に対応する新用語である。Landau-Kleffner（ランドロー・クレフナー）症候群（LKS）は EE-SWAS の特殊なサブタイプで、主に言語機能が退行し、後天的な聴覚失認を伴い、この症候群を表す人名は保持した（図 8）。

診断を確定するには、睡眠時脳波検査が必要である。EE-SWAS および DEE-SWAS に伴う脳波パターンは、睡眠時電氣的てんかん重積状態（ESES）として知られていた 11,150。歴史的には、ESES は徐波睡眠の 85%以上を占めるほぼ一定のてんかん様活動と定義されていた。しかし、睡眠に占める割合がもっと低くとも、認知または行動機能の顕著な退行

を伴うことがある。

EE-SWAS は現在、発症前の発達が正常で、ノンレム（N-REM）睡眠中の緩徐な（1.5-2Hz）棘徐波複合の活性化を伴う患者において認識されている。

DEE-SWAS は、既存の神経発達症を持つ患者に発症し、睡眠中の棘徐波複合の顕著な活性化と同時期に、認知、言語、行動、運動機能に様々な組み合わせで持続的悪化を認めることで定義されている。明確かつ持続的な退行が認められない場合、本症候群と過剰診断しないよう注意が必要である。

SeLECTs や SeLEAS などの特定の焦点てんかん症候群や他の構造的焦点てんかんは、一過性または長期的に EE-SWAS に進展する可能性がある。

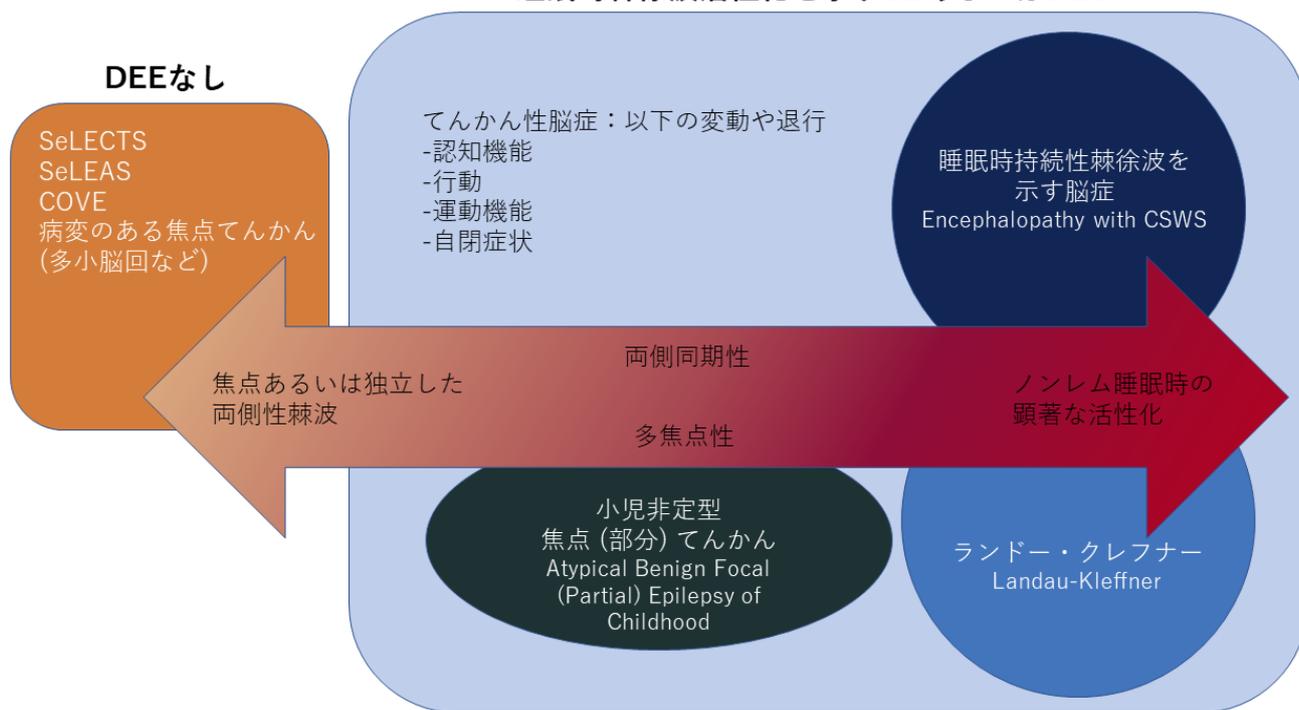
**表 10** 睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症と睡眠時棘徐波活性化を示すてんかん性脳症（developmental and epileptic encephalopathy with SWAS and epileptic encephalopathy with SWAS）

|  | 必須基準  | 注意喚起基準  | 除外基準            |
|--|---|---|-----------------|
| 発作   |   | 睡眠中の強直発作  | てんかん性スバズム       |
| 脳波   | ノンレム睡眠での緩徐（1.5-2.5Hz）棘徐波異常<br>異常波は睡眠時に顕著に活性化される | 睡眠中の全般性突発性速波活動（Lennox-Gastaut 症候群が考慮される）<br>覚醒中・睡眠中ともに 2.5Hz 未満の全般性遅棘徐波複合（Lennox-Gastaut 症候群が考慮される） |                 |
| 発症年齢   |   | 1 歳超かつ 2 歳未満  | 1 歳未満あるいは 12 歳超 |
| 発症時の発達   | 脳波上の SWAS と時間的に関連する認知、行動、あるいは運動の退行あるいは停滞        |   |                 |
| 長期予後   | 脳波上の SWAS パターンは青年期半ばまでに寛解するが、異常はしばしば残存          |   |                 |
| MRI は診断に必須ではないが、原疾患評価のためしばしば実施される。<br>睡眠時脳波は診断に必須。       |   |   |                 |
| 検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源が限られる地域でも、睡眠時脳波なく暫定的に診断することはできない。 |   |   |                 |

注釈）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。

略語）SWAS：spike-and-wave activation in sleep（睡眠時棘徐波活性化）

## 睡眠時棘徐波活性化を示すEEあるいはDEE



**図 8** 睡眠時棘徐波活性化 (SWAS) を伴う発達性てんかん性脳症 (DEE) およびてんかん性脳症 (EE) は、顕著な睡眠時棘徐波活性化に伴い認知、言語、行動、運動機能が種々の組み合わせで退行することを特徴とする疾患群を指す。この脳波パターン発現から数週間以内に退行がみられる。本症候群は、これまで睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、および非定型良性部分てんかん (偽性レノックス症候群) と呼ばれてきた症候群を置き換えるものである。

\*Landau-Kleffner 症候群は EE-SWAS の特殊な亜型で、後天的聴覚失認に伴い主に言語機能の退行を生ずるものである。中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかん (SeLECTS) や自律神経発作を伴う自然終息性てんかん (SeLEAS) などの特定の焦点てんかん症候群、あるいはその他の構造的焦点てんかんは、一過性あるいは長期的に EE-SWAS へと進展する可能性がある。

CSWS, continuous spike-and-wave complexes during sleep (睡眠時持続性棘徐波), N-REM, non-rapid eye movement (非急速眼球運動), PMG, polymicrogyria (多小脳回)

### 5.3.1 | 疫学

DEE-SWAS および EE-SWAS は稀であり、小児の三次てんかん施設における全ててんかん患者の 0.5~0.6% を占める<sup>151-153</sup>。

### 5.3.2 | 臨床的背景

DEE-SWAS および EE-SWAS は、2~12 歳 (ピークは 4~5 歳) で発作を発症し、発作発症後 1~2 年で認知・行動の退行または停滞を伴って脳波上睡眠時棘徐波活性化を示すようになることが特徴である。男女とも同等に罹患する。既往歴や出生歴は正常であることが多いが、脳の構造的病変は DEE-SWAS および EE-SWAS の危険因子である。具体的には、

生後早期の視床損傷<sup>154</sup> や両側傍シルビウス裂多小脳回などの奇形が本症候群と関連する。従って、可能な限り神経画像診断、特に MRI が推奨される。神経学的診察や発達レベルは正常である場合もあれば、基礎にある脳の構造的異常を反映している場合もある。認知、行動、または精神機能の退行は、本症候群の主要兆候である。言語やコミュニケーション、時間空間識別、注意、社会交流など、あらゆる認知機能領域が障害される可能性がある。また、協調運動障害やジストニー症状を伴う運動機能の退行が起こることもある<sup>155</sup>。ベースライン時とフォローアップ時に、臨床症状、脳波、神経心理学的検査による定期評価を行い、進行を評価する必要がある<sup>156</sup>。

### 5.3.3 | 疾患の経過

構造的病変がある患者でも、臨床発作は通常思春期頃に寛解する<sup>157</sup>。臨床発作の消失は、脳波パターンの消失に先行する場合、同時に生じる場合、または遅れて生じる場合がある<sup>157</sup>。脳波上の SWAS パターンもまた、通常は青年期までに消失する<sup>158,159</sup>。焦点性異常は、覚醒時、睡眠時ともに持続することがある。睡眠構造は、SWAS の消失とともに正常化する<sup>158</sup>。

神経認知や行動の改善は通常、脳波上の SWAS の消失とともにみられる<sup>160</sup>。しかし、多くの患者には障害が残り、約半数の患者では自立した機能が制限されるほど重度である<sup>161,162</sup>。DEE-SWAS と EE-SWAS の期間と病因は、認知機能の最も重要な予後予測因子であり、2 年以上持続した場合、予後不良リスクが高くなる<sup>163</sup>。また、DEE-SWAS の発症年齢が若いほど予後が悪いとされている<sup>163</sup>。従って、たとえ原因が治療不能（病因が重篤）であっても、脳波パターンの消失後に臨床的改善が見られなくても、長期予後を改善するための治療を開始できるよう早期診断は最も重要である。にもかかわらず、発症後数か月から 7 年後に起こる発作や SWAS の寛解後も残存障害は続くことがある。

### 5.3.4 | 発作

必須の発作型はない。発作型は原因疾患に依存する。さらに、EE-SWAS 及び DEE-SWAS は、臨床発作を呈さない患者にも生じることがある。

ほとんどの患者では、2～5 歳の病初期に低頻度の薬剤反応性発作が認められる。これらの初期発作は、典型的には、意識減損を伴うまたは伴わない焦点運動発作、焦点起始両側強直間代発作である。発作は通常、複数の発作型に進展しながら悪化していく。これらの発作には、意識減損を伴うまたは伴わない焦点起始発作、定型および非定型欠神発作、脱力発作、陰性ミオクローヌスを伴う焦点運動発作が含まれる。

### 5.3.5 | 脳波

脳波パターンは原因疾患に依存する。覚醒時の背景活動は、焦点性またはびまん性の徐波化を示し、しばしば焦点性または多焦点性の異常を含むが、正常の場合もある（図 9A）覚醒中でのてんかん様異常は連続的ではない。傾眠期や睡眠中には、てんかん様活動の顕著な活性化が見られ、ノンレム睡眠中には緩徐な（1.5-2Hz）棘徐波複合を呈する。典型的には、この活動は睡眠ステージ II にもみられる（図 9B）。SWAS は通常びまん性であるが、より焦点性（典型的には前頭部）あるいは多焦点性に発生することがある。レム睡眠では、この異常は頻度が少なくなり、消失することもある。正常な睡眠構造（頭蓋頂鋭一過波、紡錘波、K 複合）は消失、あるいは識別困難である。外来での睡眠脳波検査では徐波睡眠が得られないことがあるため、終夜睡眠脳波検査が必要な場合がある。発作時脳波は発作型と対応する。

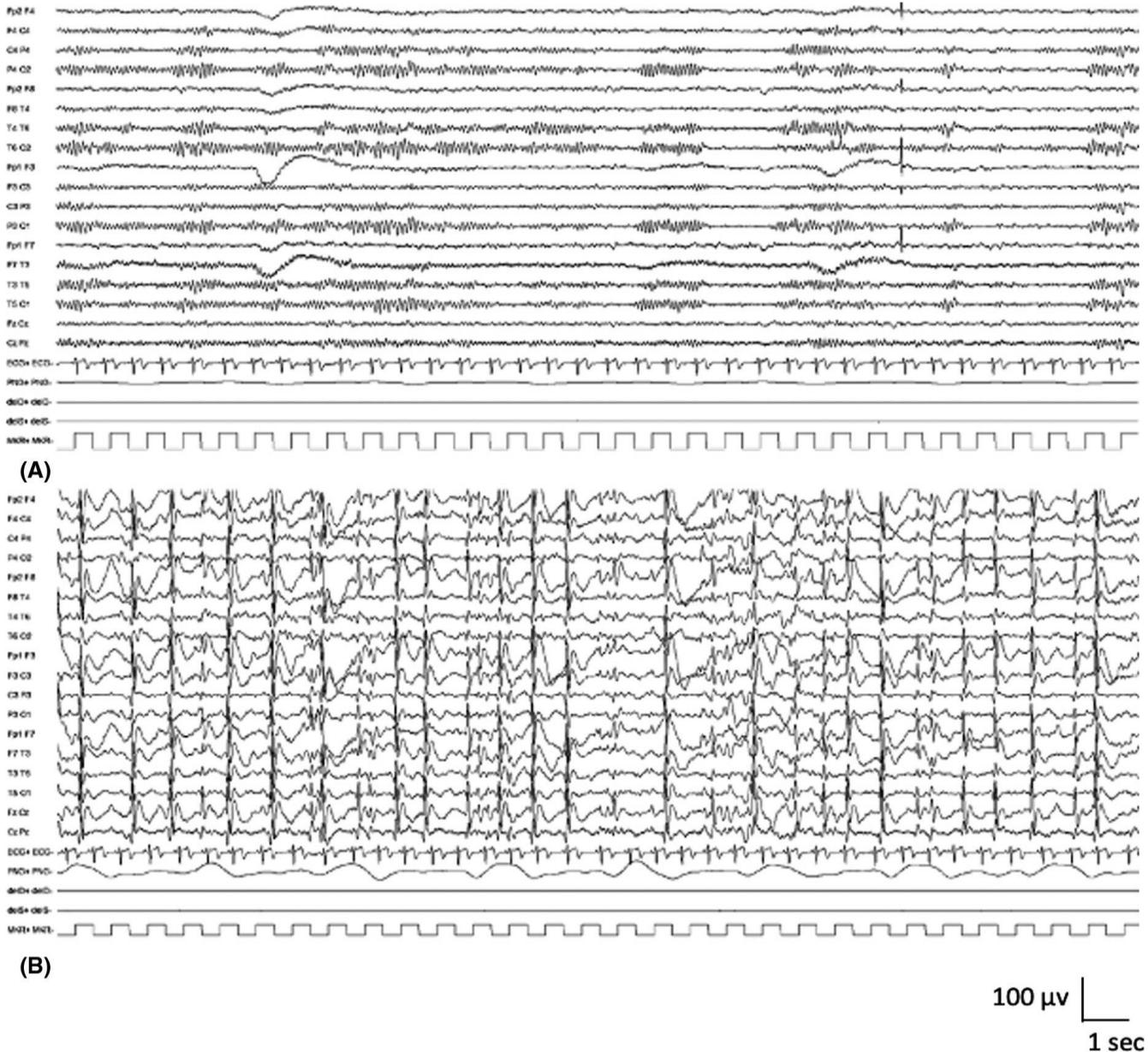


図9 睡眠時棘徐波活性化を示すてんかん性脳症。覚醒時と睡眠時のポリグラフ脳波を示す。(A) 覚醒時脳波では、9-10Hz アルファ律動と両側前方領域の低振幅速波活動を呈する背景活動を示す。てんかん様異常は認めない。(B) 睡眠中では、持続性の全般性棘徐波異常がみられる。

### 5.3.6 | 画像

神経画像は正常の場合もあれば、原因となる発生源学的な（例：傍シルビウス裂多小脳回）、あるいは後天的な（視床異常を認めることがある）脳の構造異常を示す場合もある。

### 5.3.7 | 遺伝学

一部の症例には遺伝学的基盤が認められ、単一遺伝

の場合や多因子遺伝形式の場合がある。DEE-SWAS または EE-SWAS 患者の最大 50%にてんかん発作の家族歴がみられる<sup>164</sup>。N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体  $\alpha 2$  サブユニットをコードする *GRIN2A* は主要な単一遺伝子性の原因である<sup>12</sup>。病的バリエーションは、DEE-SWAS の様々な重症度と関連している<sup>13-15</sup>。これらの患者には特徴的な発話パターンがあり、これは成人期にも続くことがある<sup>165</sup>。

### 5.3.8 | 鑑別診断

他のてんかん症候群：

- ・ SeLFE では、睡眠中にてんかん様異常が顕著に活性化することがあるが、脳波の SWAS 所見と時間的に関連した認知や行動の退行は認めない。
- ・ 構造的焦点てんかんでは、睡眠時に活動化する豊富な焦点性異常を呈することがあるが、脳波の SWAS 所見と時間的に関連した認知や行動の退行は認めない。
- ・ LGS は、覚醒中、睡眠中ともに顕著な遅棘徐波複合を示す脳波所見や、全般性突発性速波活動を示し、しばしば強直発作がとらえられる睡眠脳波所見で区別される。
- ・ その他の状態：
- ・ 知的障害の有無にかかわらず、退行を伴わない自閉スペクトラム症の小児では、睡眠中にてんかん様異常の活性化を示すことがある。
- ・ 他の病因による認知機能退行。

## 5.4 | 発熱感染症関連てんかん症候群 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)

FIRES (以前は、難治頻回部分発作重積型急性脳炎、学齢期小児の破局性てんかん脳症とも呼ばれていた) は、主として小児および青年期に生じる、新規発症の難治性てんかん重積状態の原因の一つである (表 11)。超難治性てんかん重積状態の爆発的な発症に 24 時間から 2 週間先行して発熱感染症が起る：てんかん重積状態発症時には発熱がある場合とない場合がある<sup>166</sup>。発作負荷が非常に高い急性期は 1~12 週間続き<sup>167</sup>、この時期の死亡率や罹患率は大きい。慢性期に入ると、多くの生存者には薬剤抵抗性の多焦点性てんかんと様々な程度の知的障害や学習障害が残る。原因は不明だが、劇症な非抗体介在性神経炎症を起こす多彩な病因を示唆する証拠が蓄積されつつある<sup>168,169</sup>。

### 5.4.1 | 疫学

本症は、見過ごされやすい稀な症候群であり、推定罹患率は 100 万人に 1 人である。

### 5.4.2 | 臨床的背景

FIRES は、学齢期の小児 (平均 8 歳) に最も多く発症し、典型的な発症年齢は 2-17 歳の範囲である<sup>166,169,171</sup>。2 歳未満では極めて稀だが様々な年齢で発症することがあり、若年成人期に生じることもある。男女ともに罹患し、わずかに男性の頻度が多い<sup>171</sup>。周産期の病歴は通常、正常である。発症時までの発達は正常で、てんかんをはじめ神経疾患の既往がなく、頭囲も正常である。

難治なてんかん重積状態発症の 24 時間から 2 週間前に、全小児で、主に上気道感染または胃腸感染といった発熱感染症の病歴がある。発作発症時、まだ発熱している場合も、すでに解熱している場合もある。

発症時、典型例では脳症症状を呈し、ASM 抵抗性の発作を頻繁に生じる。頭囲は正常である。神経学的に局所脱落所見が持続することはまれであるが、一過性のトッド麻痺を認めることがある。

### 5.4.3 | 疾患の経過

予後は様々であるが、不良であることが多い<sup>171</sup>。急性期の死亡率は約 10%で、敗血症などの集中治療合併症や制御不能なてんかん状態による。急性期を過ぎると、ほとんどの小児は薬剤抵抗性の多焦点性てんかんを残す。

発達面では、急性期にほとんどの小児が退行し、その後慢性期には大多数が様々な程度の知的障害を残す<sup>171</sup>。生存者の約 3 分の 1 が正常または境界域の認知機能 (多くの場合、学習障害)、3 分の 1 が軽度から中程度の知的障害、3 分の 1 が重度から最重度の障害または植物状態である。予後不良因子は、薬剤誘発によるバーストサプレッション昏睡療法の期間が長いこと、および発症時の年齢が若いことであった<sup>171</sup>。注意力や行動の問題、特に攻撃性が、生存者によくみられる。

慢性期には、多くの患者が運動機能障害を呈する。

表 11 発熱感染症関連てんかん症候群 (febrile infection-related epilepsy syndrome)

|  | 必須基準  | 注意喚起基準   | 除外基準   |
|--|---|--|--|
| 発作   | 発作発症前 2 週間以内の非特異的な発熱性疾患の病歴<br>しばしば両側強直間代発作に進展する焦点・多焦点性発作<br>発作の頻度と重症度が進行し、通常、発症から 2 週間以内に超難治てんかん重積状態に至る |  | 症状の発症に先行するてんかんの病歴がある   |
| 脳波   | 多焦点性てんかん様異常と、頻回の電氣的・脳波臨床的焦点起始発作を伴う背景活動の徐波化  | 単一焦点の発作  |  |
| 発症年齢   |   | 2 歳未満  | 1 歳未満あるいは 30 歳超  |
| 発症時の発達   | 頻回発作の発症を伴う急性脳症  | 発作発症以前の知的障害  |  |
| 神経学的診察   |   | 発作発症以前の神経学的診察の異常   |  |
| 画像   |   |  | 診察時の MRI で、発作起始に対応するてんかん原性病変がある (本文参照)   |
| 他の検査   |   |  | 腰椎穿刺で中枢神経系感染を示す所見<br>髄液や血漿の自己免疫検査で原因となる抗体の検出<br>代謝性または素因性病因の証明<br>中毒性 $\alpha$ 脳症の証明 |
| 長期予後   |   | 薬剤抵抗性の焦点あるいは多焦点性てんかんの欠如<br>学習困難あるいは知的障害の欠如<br>MRI で種々の程度の大脳萎縮の欠如 |  |
| MRI は原因病変の除外に必須。<br>発作の頻度と多焦点性を確認するため発作時脳波記録は診断に必須               |   |  |  |
| 検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源が限られる地域でも、脳波や MRI 検査なく本症候群と推定診断することはできない。 |   |  |  |

注釈) 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。

#### 5.4.4 | 発作

診断には焦点起始発作または多焦点性発作が必須で、両側強直間代発作に進展することもある。一般的な発作症状は、眼球偏位と片側の顔面痙攣である。発作の頻度と重症度は急速に増悪し、急性期の超難治性てんかん重積状態(24 時間を超える持続と定義される)に至る。

#### 5.4.5 | 脳波

脳波の背景活動は典型的には徐波化し多焦点性異常がみられる。前頭部および中心部に、反復性に extreme delta brush, すなわち 1-3Hz のデルタ波に 15-18Hz のベータ波が重畳する突発性ベータ・デルタ複合がしばしばみられる (図 S4A,B)<sup>172</sup>。このパターンは、てんかん重積状態の治療に使用される

麻酔薬の影響によって変化することがある。

診断時の長時間ビデオ脳波モニタリングでは、発病後数日から 1 週間の間に発作が徐々に増加する。病初期の発作は軽い場合があるが、時間経過とともに、多焦点性の不顕性発作および臨床発作が頻発し、通常、1 時間に数回記録される<sup>172</sup>。典型的な発作パターンは、10 Hz を超え、振幅が低～中等度の焦点性活動で開始し、明瞭な律動性棘波や棘徐波複合へ進展し、また発作時脳波活動はしばしば片側半球から対側半球へと移行する (図 S4C)<sup>172</sup>。

#### 5.4.6 | 神経画像

約 3 分の 2 の症例で急性期の MRI は正常である。約 3 分の 1 の症例では、両側の側頭葉、島、基底核、および/または視床に T2 高信号病変を認めるが、軽微な場合もある。髄膜造影増強効果もみられるが、本症候群に特異的なものではない<sup>173</sup>。

慢性期には、MRI は通常、さまざまな程度のびまん性脳萎縮、および/または側頭葉、大脳皮質、脳室周囲白質、海馬、および基底核の信号変化を示す<sup>173</sup>。

#### 5.4.7 | 遺伝学

本疾患は素因性とは考えられておらず、原因遺伝子は同定されていない。通常、発作の家族歴はない。

#### 5.4.8 | その他の検査所見

脳脊髄液 (CSF) 検査は、感染を除外するために必要である。髄液は通常正常だが、軽度の細胞増多を示すことがある。髄液の蛋白と乳酸は正常である。オリゴクローナルバンドは陰性である。免疫学的な病因を除外する必要があるが、FIRES では、原因となる自己抗体はいまだ不明である<sup>169</sup>。血清および髄液の自己免疫パネルは陰性である。CSF では、インターロイキン-1 受容体 (IL-1R) シグナルとは無関係に、Th1 ケモカイン (CXCL9, CXCL10 など) の

発現が上昇しているとの報告がある<sup>174</sup>。代謝検査では有意な所見はない。一部の症例では、IL-1R アンタゴニストの機能不全に起因すると考えられる過剰な神経炎症が報告されている<sup>175,176</sup>。

#### 5.4.9 | 鑑別診断

他のてんかん症候群：

- ・ Dravet 症候群は、主に生後 1 年以内に発症する点、発作は長時間持続するが間欠的で回復期間があり、持続的な病的状態を呈する単発の超難治てんかん重積状態ではない点で異なる。
- ・ *PCDH19* 群発てんかんは、生後 3 年以内に発症する点、通常発熱によって誘発された発作群発の病歴がある点で異なる。超難治てんかん重積状態は通常生じない。
- ・ その他の状態：
- ・ 髄膜炎または脳炎。
- ・ 抗 NMDA 受容体脳炎など、特異的な自己免疫介在性脳症。
- ・ 中毒性脳症。
- ・ ミトコンドリア病などの代謝性疾患。

### 5.5 | 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群 ( hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, HHE)

HHE は、乳児期や幼児期の焦点運動てんかん重積状態に続発する稀な症候群である (表 12)。この症候群の契機となるのは、通常、4 歳未満の小児の発熱性疾患に伴って発生する焦点間代てんかん重積状態である<sup>177</sup>。てんかん重積状態発症時の神経画像検査では、患側半球の浮腫性腫脹を認める。急性期を過ぎると大脳半球が萎縮し、その後、薬剤抵抗性の焦点起始発作が出現する。患者の大半には、結果として永続的な運動障害が生じる。病因および発生機序は不明である。

表 12 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群 (hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, HHE)

|          | 必須基準   | 注意喚起基準  | 除外基準   |
|----------|--|---|--|
| 発作       | 診断には急性期と慢性期両方の経過が必要<br>急性期：有熱時の片側間代てんかん重積状態エピソードと、その直後から永続する片麻痺<br>慢性期：種々の時間が経過した後（通常、初回のてんかん重積状態から3年未満）、一側焦点運動発作あるいは焦点起始両側強直間代発作が出現 |   | 一過性片麻痺（Todd 麻痺）<br>一側焦点運動発作が数か月から数年かけて次第に進行し、後に進行性片麻痺を呈する（ラスムッセン脳炎を考慮） |
| 脳波       | 病変側における半球性の背景活動徐波化<br>慢性期、病変半球における焦点性または多焦点性のてんかん様異常   |   |  |
| 発症年齢     |  | 4歳超   | 6歳超  |
| 発症時までの発達 |  | 発作発症以前からの知的障害   |  |
| 神経学的検査   |  | 初回の有熱時てんかん重積状態のエピソードに先行する局所的な神経学的異常<br>Sturge-Weber 症候群を示唆する顔面血管腫 |  |
| 画像       | 有熱性てんかん重積状態発症直後（急性期）の MRI にて、罹患半球皮質下領域の T2 高信号と拡散制限を伴うびまん性の信号変化、しばしば重度の浮腫を合併<br>時間経過とともに（慢性期）生じる罹患半球の萎縮                              |   | 焦点てんかん重積状態を生じうる他の構造的原因   |
| その他の検査   |  |   | 急性脳梗塞、頭蓋内感染症などの、片麻痺の原因となる他の要因  |
| 長期予後     | 薬剤抵抗性てんかん<br>永続的な局所運動障害  |   |  |

MRI は診断に必須。

発作時脳波は診断に必須ではない。

進展中の症候群：有熱時の焦点けいれん性てんかん重積状態のエピソードに続いて急性発症の永続性片麻痺を呈し、MRI の必須基準を満たすが、その時点で薬剤抵抗性の焦点運動発作または焦点起始両側強直間代発作を再発する疾患の慢性期に至っていない小児は、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群へ進展中である可能性を疑う必要がある。

検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源が限られる地域では、臨床的に必須および除外基準をすべて満たし、注意喚起基準を認めない場合、脳波検査を行わなくとも片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群を推定診断することは可能である。ただし、他の原因を除外するために画像検査（CT または MRI）が必要である。

注釈）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。

### 5.5.1 | 疫学

HHE は稀な症候群であり、遷延性発作やてんかん重積状態に対する積極的治療が強く推奨され始めてからの 30 年間で、医療資源を備えた国々での罹患率は著しく低下している<sup>178</sup>。

### 5.5.2 | 臨床的背景

発症年齢は通常 4 歳未満で、性差はない<sup>178,179</sup>。出生歴および先行する病歴は特段診断に寄与せず、発症以前の発達および神経学的診察所見は正常である。長時間の焦点てんかん重積状態を呈し、その直後に片麻痺を呈する。4 歳未満の小児が有熱性てんかん重積状態の後に持続する片麻痺を呈した場合は、HHE を考慮する必要がある。優位半球が罹患した場合、最大 4 分の 1 の症例で失語が急性に出現することがある<sup>180</sup>。

### 5.5.3 | 疾患の経過

大多数の症例が永続的な運動障害を残す。しかし、20%の症例ではこの脱落症状は軽微であったり、12 か月以内に寛解したりする<sup>177</sup>。失語があっても多くは 2 か月以内に寛解する<sup>180</sup>が、持続することもある<sup>181</sup>。その後の焦点起始発作出現までの期間は様々なであるが、85%は初回のてんかん重積状態から 3 年以内に発作を発症している<sup>178</sup>。慢性期の焦点起始発作は、通常は薬剤抵抗性であるが<sup>179</sup>、半球切断術などの外科的治療で改善する場合がある<sup>178,182</sup>。多くの症例が、様々な程度の知的障害を残す。

### 5.5.4 | 発作

最初の発作は典型的には、有熱時の焦点間代てんかん重積状態である。間代症状は軽微であることがある。焦点てんかん重積状態の後、通常数か月から数年、発作のない期間がある。期間は様々だがその後、焦点運動発作や焦点起始両側強直間代発作が出現し、通常は薬剤抵抗性となる。発作は側頭葉に限局

することもあれば、側頭外領域に起始することや、多焦点性であることもある<sup>182</sup>。

### 5.5.5 | 脳波

急性期の焦点てんかん重積状態中に脳波が記録された場合、発作性放電は通常、罹患側でより高振幅な両側性の律動性 (2~3Hz) 徐波を特徴とする (図 S5A, B)<sup>178</sup>。さらに罹患側では、しばしば漸増律動 (10Hz) がみられる<sup>178</sup>。発症時には背景活動は正常な場合があるが、慢性期には過剰な徐波化 (しばしば非対称) とてんかん様異常を認め、罹患側に顕著であるが両側性のこともある。

### 5.5.6 | 画像

てんかん重積状態直後の MRI では、主に罹患半球の皮質下白質に T2 高信号および拡散制限を伴う半球びまん性の信号異常が認められる<sup>183</sup>。罹患半球の浮腫は重度で、圧排効果や脳ヘルニアを生じる危険がある (図 S5C-F)<sup>178</sup>。磁気共鳴スペクトロスコピー (MR spectroscopy) が行われた場合、罹患半球は N-アセチルアスパラギン酸の減少と軽度の乳酸増加を示す。てんかん重積状態から 8~15 日目には、細胞障害性浮腫は減少し、見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient) 画像は正常化、T2 高信号は持続し、容積減少が進行する。1 か月以内に罹患大脳半球の萎縮が明らかになる。海馬硬化もよくみられる (図 S5G-J)<sup>182</sup>。

### 5.5.7 | 遺伝学とその他の検査

遺伝学的検査や、凝固・代謝・感染・免疫に関連する疾患の検査は通常正常である<sup>178, 184</sup>。

### 5.5.8 | 鑑別診断

他のてんかん症候群

- ・ Dravet 症候群は乳幼児期に発熱性疾患に伴う遷延性片側間代発作を呈し、一過性の Todd 麻痺を

呈することがある。しかし、この症状は改善し、HHE の典型的な MRI 異常は認めない。

- ・ Sturge-Weber(スタージ・ウェーバー)症候群は、焦点運動てんかん重積状態を呈することがあるが、皮膚病変と MRI がこの症候群の典型的所見を示すため、診断を示唆する。
- ・ Rasmussen(ラスムッセン)症候群は一側の焦点運動発作を呈するが、進行はかなり緩徐であり、焦点てんかん重積状態は進展の後半に見られ、発症するとより持続的となる特徴がある。MRI では、発作発症時には正常か軽度の島萎縮を示すことがあり、数ヶ月から数年かけて局所性白質変化や半球性萎縮に進展する。
- ・ 有熱時焦点てんかん重積状態または他の病因による焦点てんかん重積状態には、トッド麻痺が後続することがあるが、これは通常 24 時間以内に改善する。

その他の疾患

- ・ 髄膜炎および脳炎。
- ・ 出血性または虚血性の脳卒中。
- ・ ポリメラーゼ $\gamma$ または MELAS に関連するミトコンドリア病。

## 6 | 考察

すべてのてんかん患者が特定のてんかん症候群に分類されるわけではないが、症候群を特定することにより、管理および予後の指針が得られる。症候群の診断には、詳細な病歴と脳波記録とを組み合わせた脳波臨床的アプローチが必要である。本稿で解説した症候群のほとんどに必須の発作型があり、発作間欠期脳波の特徴も必須項目とされる場合が多い。診断を疑うことは、症候群診断に必要な情報を、覚醒時と睡眠時両方を含む十分な脳波記録から得るために極めて重要である。LGS、DEE-SWAS、EE-SWAS などの一部の症候群では、必須の脳波所見を確認するために睡眠脳波が必要である。さらに、詳細な発作症状を病歴に基づいて確認することにより、発作時記録がなくても多くの発作型を診断できる。しかし、いくつかの症候群の発作型については、

診断のために発作時脳波記録が必要となる。例えば、「転倒発作」の場合、病歴のみから具体的な発作型を決定することは容易ではない。多くの症例で紛れもなく有用なホームビデオの記録でさえ、常に発作型を確定できるわけでない。診断仮説に基づき症候群診断を確定するために、特別な脳波検査（睡眠不足状態での脳波、長時間ビデオ脳波）が必要となる場合がある。

全てではないが多くの症例では、症候群を同定することにより病因診断に有用な情報が得られる。これにより臨床医は、不快で侵襲的な検査を最小限に抑え、最も費用対効果の高い方法で特定の診断を確定するための最適な検索を開始することができる。併存症も症候群と強く相関するため、てんかん症候群を特定することで、それらをより早期に認識し介入できる可能性を高める。患者にとって併存症が発作自体より大きな負担となることがあるため、特定のてんかん症候群では併存症の発生は極めて重要となる。特定の病因を標的とした個別化治療が次第に明らかになってきており、最近のてんかんの臨床試験は特定の症候群を対象としてきている。

特定の病因と高い相関を示す症候群もあるが、幅広い病因と関連するものもある。脳波臨床てんかん症候群はよく知られているが、てんかんの病態や予後を正確に予測することは未だ困難であり、病因に依存することも少なくない。遺伝学、免疫学、画像診断の急速な進歩により、病因特異的症候群がさらに同定される可能性があり、どの患者がある特定の治療に最も反応するかを予測し、疾患の原因遺伝子や機序に基づいた特異的な、あるいは新規の治療法を見出すことが可能になると思われる。てんかん原性獲得に至る神経生物学的過程を標的とした治療を用いることにより、発作のみならず併存症も著しく改善させられる可能性がある。

さらに、IGE の多くに対するナトリウムチャンネル剤のように、特定の ASM が何らかの状態を悪化させる可能性があることはよく認識されている。また、欠神発作や全般強直間代発作など、いくつかの発作型に対して有効な可能性が高い ASM もある。従って、早期に症候群を特定することで、最適な治療を

---

選択できるようになり、早期の発作抑制や、ある特定の症候群に進展しうる他の発作型の予防につながる事が期待される。

正確な症候群の定義は、しばしば自然経過や寛解の可能性に関する情報を示すものである。いくつかの症候群は時間経過とともに自然終息する。このような症候群では、長期的に良好な転帰が得られるため家族を安心させることができ、また、常用するASMの過度な長期使用や不必要な診断検査・治療を回避することができる。逆に、LGS, HHE, FIRESのように予後不良な症候群もある。これらの症候群では、発症時から、薬剤抵抗性で生涯にわたる発作や有害な神経発達後遺症など、好ましくない経過をたどることを知ることができる。このような症例では、総合的な機能とQOLの改善に努めるため、定期評価を行いながらより積極的な治療アプローチをとることができるかもしれない。しかし、これらの症候群の治療選択肢はしばしば限られており、現時点で最良の薬剤選択は未だ明らかではなく、多剤併用療法は有害事象のリスクを高め、症例によっては発作を悪化させることを認識する必要がある。これらの症候群を持つ多くの患者は、将来、新規薬剤の臨床試験に参加することで恩恵を得ることができるかもしれない。EMA, EEM, EMAtS, EE-SWASなど、一部の症候群は自然終息性てんかんやDEEに明確に分類されず、むしろ不確実な経過をたどる可能性がある。発作の寛解と認知・精神医学的合併症の両面で予後にはばらつきがある。後者の重症度には幅があり、患者は軽度から重度の知的障害を呈したり発症したりし、神経学的障害の程度も様々である。発作が寛解しても、神経学的な後遺症が残ることもある。

上述した通り、SeLEASからSeLECTS, SeLECTSからEE-SWASのように、症候群によっては時間とともに別の症候群に進展することがある。このことから、これらの症候群の間には神経生物学的に関係があるのではないかと、という疑問が生ずる。現在までのところ、なぜ小児の大多数は一つの症候群のみを呈するのに、他の症候群に進展を示す症例があるのかは不明である。このような進展は、根底にある

神経生物学的な要因によるものと思われる。今後の研究により、根底にある病因が明らかになれば、ある症候群から別の症候群への進展を示さない患者をより正確に見分けることができるようになるかもしれない。このような知見は、てんかん発症時からの治療アプローチを修正することになるであろう。また、バイオマーカーを同定することで、そのような進展に対する予防介入が可能となるかもしれない。

小児期発症てんかん症候群で最も大きな疾病分類の変更は、以前「良性」または「特発性」焦点てんかんと呼ばれていたSeLFEと、以前LKS, ESES, 徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症と呼ばれていたDEE-SWASあるいはEE-SWASである。

「SeLFE」という用語は、自然経過の主要な特徴と臨床表現型とを反映するために選択されたものである。多くの小児例で認知機能や精神科的な併存症が認められていることから、「良性」という用語は不適切である。各症候群について、SeLECTsの中心側頭部棘波、SeLEASの自律神経発作、COVEの後頭葉起始の発作症状と脳波所見、POLEの光誘発性焦点感覚視覚発作と遺伝学的素因など、表現型の主要な特徴を反映した名称が使用されている。同様に、DEE-SWASやEE-SWASという用語は、認知機能退行と特徴的脳波パターンという2つの本質的要素を包含している。

我々はいくつかの理由からLGSという用語を保持することを選択した。最も重要なのは、LGSという用語が、患者が日常的に必要な医療や障害の支援といった複数の支援を受けるために極めて重要という点である。この用語を置き換えてしまうと、患者が大変必要としているサービスの低下を招くおそれがある。また、本症は複数の発作型と病因を含むため、簡潔な名称でそれらを含むことは困難である。

我々は、2017年のてんかん発作の分類に矛盾しないような発作症候を直接記述する用語により、より明快な言葉を使うことで、てんかに罹患した小児をケアする医療従事者や家族にとって、疾患への

---

理解と正確な診断が促進されことを期待している。この論文で示したてんかん症候群の定義は、縦断的研究で検証されることが必要で、時間とともに新たなデータが発表されることで、さらに洗練されるものと思われる。将来的には、より病因特異的なてんかん症候群の定義がさらに広げられるかもしれない。このことは、迅速な標的治療が有効となる病因を、より早く臨床的に認識できるよう後押しすることになるだろう。

## 謝辞

デルファイパネルにて協力を頂いた、疾病分類・定義作業部会以外の下記の方々のご意見に感謝致します。

## ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the input from the following persons outside of our Nosology and Definitions Task Force who assisted with the Delphi Panels: Drs Birinus Adikaibe, Raidah Al Baradi, Danielle Andrade, Thomas Bast, Ahmed Beydoun, Christian Bien, Roberto Caraballo, Ana Carolina Coan, Mary Connolly, John Dunne, Sheryl Haut, Floor Jansen, Barbara Jobst, Reetta Kalviainen, Angela Kakooza, Mitsuhiro Kato, Kelly Knupp, Silvia Kochen, Lieven Lagae, Luis Carlos Mayor, Natela Okujava, Kurupath Radakishnan, Eliane Roulet-Perez, Loreto Rios, Lynette Sadleir, Daniel San Juan-Orta, Jose Serratos, Renee Shellhaas, Meng-Han Tsai, Vrajesh Udani, Helen Yue-Hua Zhang, and Dong Zhou.

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), the Heffer Family and the Segal Family Foundations, and the Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. R.P.'s research is supported by the National Institute of Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital, Cambridge Biomedical Research Centre, the NIHR, and the Evelyn Trust. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of funders.

## CONFLICT OF INTEREST

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.C.W. has served as a paid consultant for Encoded Therapeutics and BioMarin. She is the Editor-in-Chief of Epilepsy.com. 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. R.N. has served as principal investigator in clinical trials for Novartis, Nutricia, Eisai, UCB, GW Pharma, and LivaNova. She 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. S.M.Z. has received research support from Epilepsy Research UK, Tenovus Foundation, Glasgow Children's Hospital Charity, and Scottish Government Technology Enabled Care. He has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and consultancy work from GW Pharma, Zogenix, Arvelle Therapeutics, and Encoded Therapeutics. J.M.W. has received paid honorarium for activities as Associate Editor of *Epilepsia*. R.P. is an investigator for studies with UCB and does consultancy work for Kephala, Ireland. She has served as a speaker and/or on advisory boards for Natus, GW, Eisai, and UCB. E.H. has received honoraria from UCB, Eisai, LivaNova, Novartis, and GW Pharmaceuticals. S.W. has received unrestricted educational grants from UCB Pharma, Eisai, and Sunovion. H.J.C. has acted as an investigator for studies with GW Pharma, Zogenix, Vitaflor, and Marinius. She has been a speaker and on advisory boards for GW Pharma, Zogenix, and Nutricia; all remuneration has been paid to her department. Her research is supported by the NIHR Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital. She holds an endowed chair at UCL Great Ormond Street Institute of Child Health; she holds grants from NIHR, EPSRC, GOSH Charity, ERUK, and the Waterloo Foundation. P.T. received speaker's or consultancy fees from Arvelle, Eisai, GW Pharma, LivaNova, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. S.A. has served as consultant 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*. K.R. has received speaker honoraria, advisory board payments, and/or research funding from UCB, Eisai, Novartis, Zogenix, SK Lifesciences, AFT Pharmaceuticals, LivaNova, Queensland Genomic Health Alliance, Department of Health (Australia), Medicure International, Novartis, and Janssen-Cilag. S.L.M. serves as an 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

Associate Editor of *Neurobiology of Disease* and from *MedLink* for his work as Associate Editor; and royalties from two books he coedited. E.P. has received speaker and/or consultancy fees from Angelini, Arvelle, Biogen, Biopas, Eisai, GW Pharma, Sanofi, SK Life Science, Takeda, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix, and royalties from Wiley, Elsevier, and Wolters Kluwer. 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

Nicola Specchio  <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287>  
Elaine C. Wirrell  <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>  
Ingrid E. Scheffer  <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>  
Rima Nabhout  <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>  
Kate Riney  <https://orcid.org/0000-0002-1122-3555>  
Pauline Samia  <https://orcid.org/0000-0002-7427-0439>  
Jo M. Wilmschurst  <https://orcid.org/0000-0001-7328-1796>  
Elissa Yozawitz  <https://orcid.org/0000-0001-8230-8364>  
Ronit Pressler  <https://orcid.org/0000-0002-2905-6839>  
Edouard Hirsch  <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>  
Samuel Wiebe  <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>  
Helen J. Cross  <https://orcid.org/0000-0001-7345-4829>  
Emilio Perucca  <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>  
Solomon L. Moshé  <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>  
Stéphane Auvin  <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>

## REFERENCES

1. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabhout R, Scheffer I. Classification and definition of epilepsy syndromes with onset in adolescents, adults, and at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
2. Hirsch E, French J, Scheffer I, Zuberi S, Trinka E, Specchio N. Definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
3. Caraballo RH, Sologuestua A, Grañana N, Adi JN, Cersósimo RO, Mazza E, et al. Idiopathic occipital and absence epilepsies appearing in the same children. *Pediatr Neurol*. 2004;30(1):24–8.
4. Verrotti A, D'Alonzo R, Rinaldi VE, Casciato S, D'Aniello A, Di Gennaro G. Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis. *World J Pediatr*. 2017;13(2):106–11.
5. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LCL, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011;95(1–2):110–8.

6. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):117–23.
7. Wirrell E, Nabbout R, Scheffer I, Alsaadi T, Bogacz A. 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.
8. Bureau M, Genton P, Dravet C, Antonio D-E, Guerrini R, Alberto TC. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Antonio D-E, Guerrini R, Alberto TC, et al., editors. *Epileptic syndromes of infancy, childhood and adolescence.* 6th ed. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2019.
9. Wirrell EC, Grossardt BR, So EL, Nickels KC. A population-based study of long-term outcomes of cryptogenic focal epilepsy in childhood: cryptogenic epilepsy is probably not symptomatic epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(4):738–45.
10. Berg AT, Rychlik K, Levy SR, Testa FM. Complete remission of childhood-onset epilepsy: stability and prediction over two decades. *Brain.* 2014;137(12):3213–22.
11. 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(4):676–85.
12. Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepietowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord.* 2019;21(S1):41–7.
13. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet.* 2013;45(9):1067–72.
14. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet.* 2013;45(9):1061–6.
15. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, O’Roak BJ, Lozovaya N, Bruneau N, et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet.* 2013;45(9):1073–6.
16. Demirebilek V, Bureau M, Cokar O, Panayiotopoulos CP. Self-limited focal epilepsies in childhood. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Guerrini R, Tassinari C, et al., editors. *Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence.* 6th ed. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2019. p. 219–60.
17. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain.* 2008;131(9):2264–86.
18. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain.* 2008;131(9):2287–94.
19. Loiseau P, Beaussart M. The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges. *Epilepsia.* 1973;14(4):381–9.
20. Dalla Bernardina B, Sgrò V, Caraballo R, Fontana E, Colamaria V, Zullini E, et al. Sleep and benign partial epilepsies of childhood: EEG and evoked potentials study. *Epilepsy Res Suppl.* 1991;2:83–96.
21. Pal DK, Ferrie C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, Caraballo R, et al. Idiopathic focal epilepsies: the “lost tribe”. *Epileptic Disord.* 2016;18(3):252–88.
22. Vears DF, Tsai M-H, Sadleir LG, Grinton BE, Lillywhite LM, Carney PW, et al. Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2012;53(2):319–24.
23. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia.* 1996;37(1):19–23.
24. Weir E, Gibbs J, Appleton R. Panayiotopoulos syndrome and benign partial epilepsy with centro-temporal spikes: a comparative incidence study. *Seizure.* 2018;57:66–9.
25. Astradsson A, Olafsson E, Ludvigsson P, Bjorgvinsson H, Hauser WA. Rolandic Epilepsy: an incidence study in Iceland. *Epilepsia.* 1998;39(8):884–6.
26. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia.* 1999;40(4):445–52.
27. Beaussart M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia.* 1972;13(6):795–811.
28. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10(3):107–13.
29. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. Panayiotopoulos syndrome: a prospective study of 192 patients. *Epilepsia.* 2007;48(6):1054–61.
30. Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen J. Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *J Neurol Sci.* 2011;304(1–2):71–4.
31. Bouma PAD, Bovenkerk AC, Westendorp RGJ, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology.* 1997;48(2):430–7.
32. Goldberg-Stern H, Gonen OM, Sadeh M, Kivity S, Shuper A, Inbar D. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure.* 2010;19(1):12–6.
33. Filippini M, Ardu E, Stefanelli S, Boni A, Gobbi G, Benso F. Neuropsychological profile in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): focusing on executive functions. *Epilepsy Behav.* 2016;54:71–9.
34. Deonna T. Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic Disord.* 2000;2(Suppl 1):S59–61.
35. Camfield PR, Camfield CS. What happens to children with epilepsy when they become adults? Some facts and opinions. *Pediatr Neurol.* 2014;51(1):17–23.
36. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics.* 2012;130(3):e501–6.
37. Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM, Camfield CS. Benign Rolandic epilepsy: atypical features are very common. *J Child Neurol.* 1995;10(6):455–8.
38. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American clinical neurophysiology society’s standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(1):1–29.

39. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(4):536–40.
40. Deonna TR, Roulet Perez E, de Tieghe X, Van Bogaert P. The epilepsy aphasia spectrum: from Landau-Kleffner syndrome to Rolandic epilepsy. Chichester, UK: Wiley; 2017.
41. De MP, Tassinari CA. Extreme somatosensory evoked potential (ESEP): an EEG sign forecasting the possible occurrence of seizures in children. *Epilepsia*. 1981;22(5):569–75.
42. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Berkovic SF. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol*. 1995;38(4):633–42.
43. Capovilla G, Beccaria F, Bianchi A, Canevini MP, Giordano L, Gobbi G, et al. Ictal EEG patterns in epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Dev*. 2011;33(4):301–9.
44. Alving J, Fabricius M, Rosenzweig I, Beniczky S. Ictal source imaging and electroclinical correlation in self-limited epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*. 2017;52:7–10.
45. Saint-Martin AD, Carcangiu R, Arzimanoglou A, Massa R, Thomas P, Motte J, et al. Semiology of typical and atypical Rolandic epilepsy: a video-EEG analysis. *Epileptic Disord*. 2001;3(4):173–82.
46. Gelisse P, Corda D, Raybaud C, Dravet C, Bureau M, Genton P. Abnormal neuroimaging in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2003;44(3):372–8.
47. Jabbari K, Bobbili DR, Lal D, Reinthaler EM, Schubert J, Wolking S, et al. Rare gene deletions in genetic generalized and Rolandic epilepsies. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202022.
48. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(11):724–8.
49. Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, Bosco P, Bernardina BD, Tassinari CA, et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia*. 1999;40(8):1092–9.
50. Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Derwent A, Fejerman N, et al. Autonomic status epilepticus in Panayiotopoulos syndrome and other childhood and adult epilepsies: a consensus view. *Epilepsia*. 2007;48(6):1165–72.
51. Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V, Cappelletti S, Masciarelli G, Volkov J, et al. Panayiotopoulos syndrome: a clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia*. 2010;51(10):2098–107.
52. Panayiotopoulos CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1448–51.
53. Okanishi T, Maegaki Y, Ohno K, Togari H. Underlying neurologic disorders and recurrence rates of status epilepticus in childhood. *Brain Dev*. 2008;30(10):624–8.
54. Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood epileptic syndrome. Eastleigh, England: John Libbey & Company; 2002.
55. Lada C, Skiadas K, Theodorou V, Loli N, Covanis A. A study of 43 patients with Panayiotopoulos syndrome, a common and benign childhood seizure susceptibility. *Epilepsia*. 2003;44(1):81–8.
56. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. *J Child Neurol*. 2008;23(8):878–82.
57. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Derwent A, Kivity S, et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(3):236–40.
58. Specchio N, Trivisano M, Claps D, Battaglia D, Fusco L, Vigeveno F. Documentation of autonomic seizures and autonomic status epilepticus with ictal EEG in Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):383–93.
59. Grosso S, Orrico A, Galli L, Di Bartolo R, Sorrentino V, Balestri P. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology*. 2007;69(6):609–11.
60. Livingston JH, Cross JH, McLellan A, Birch R, Zuberi SM. A novel inherited mutation in the voltage sensor region of SCN1A is associated with Panayiotopoulos syndrome in siblings and generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Child Neurol*. 2009;24(4):503–8.
61. Martín del Valle F, Díaz Negrillo A, Ares Mateos G, Sanz Santaefemia FJ, Del Rosal Rabes T, González-Valcárcel Sánchez-Puelles FJ. Panayiotopoulos syndrome: probable genetic origin, but not in SCN1A. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(2):155–7.
62. Gastaut H. A new type of epilepsy: benign partial epilepsy of childhood with occipital spike-waves. *Clin Electroencephalogr*. 1982;13(1):13–22.
63. 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.
64. Verrotti A, Laino D, Rinaldi VE, Suppiej A, Giordano L, Toldo I, et al. Clinical dissection of childhood occipital epilepsy of Gastaut and prognostic implication. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):241–6.
65. 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.
66. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008;49(2):288–97.
67. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies. *J Child Neurol*. 2009;24(12):1536–42.
68. Thomas P, Arzimanoglou A, Aicardi J. Benign idiopathic occipital epilepsy: report of a case of the late (Gastaut) type [corrected]. *Epileptic Disord*. 2003;5(1):57–9.
69. Ferrari-Marinho T, Macedo EF, Costa Neves RS, Costa LV, Tudesco ISS, Carvalho KC, et al. Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013;15(1):80–3.
70. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Late-onset, “Gastaut type”, childhood occipital epilepsy: an unusual evolution. *Epileptic Disord*. 2005;7(4):341–6.
71. Wakamoto H, Nagao H, Fukuda M, Watanabe S, Motoki T, Ohmori H, et al. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: report of 12 patients. *Pediatr Neurol*. 2011;44(3):183–6.
72. Tsai M-L, Lo H-Y, Chaou W-T. Clinical and electroencephalographic findings in early and late onset benign childhood epilepsy with occipital paroxysms. *Brain Dev*. 2001;23(6):401–5.
73. Adcock JE, Panayiotopoulos CP. Occipital lobe seizures and epilepsies. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):397–407.

74. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Bureau M, Bonanni P, Ferrari AR, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1995;36(9):883–91.
75. 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.
76. Parmeggiani L, Guerrini R. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. In: Panayiotopoulos CP, editor. *Atlas of epilepsies*. London, UK: Springer; 2010. p. 1077–80.
77. Ricci S, Vigeveno F, Manfredi M, Kasteleijn-Nolst Trenite DGA. Epilepsy provoked by television and video games: safety of 100-Hz screens. *Neurology*. 1998;50(3):790–3.
78. Walker MC, Smith SJM, Sisodiya SM, Shorvon SD. Case of simple partial status epilepticus in occipital lobe epilepsy misdiagnosed as migraine: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging characteristics. *Epilepsia*. 1995;36(12):1233–6.
79. Taylor I. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain*. 2004;127(8):1878–86.
80. Taylor I, Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsy syndromes in families with photosensitivity. *Neurology*. 2013;80(14):1322–9.
81. Gómez-Porro P, Serrano AA, Toledano R, García-Morales I, Gil-Nagel A. Genetic (idiopathic) generalized epilepsy with occipital semiology. *Epileptic Disord*. 2018;20(5):434–9.
82. Brinciotti M, Trasatti G, PellICCIA A, Matricardi M. Pattern-sensitive epilepsy: genetic aspects in two families. *Epilepsia*. 1992;33(1):88–92.
83. Destina Yalçın A, Kaymaz A, Forta H. Reflex occipital lobe epilepsy. *Seizure*. 2000;9(6):436–41.
84. Guerrini R, Bonanni P, Parmeggiani L, Belmonte A. Adolescent onset of idiopathic photosensitive occipital epilepsy after remission of benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(7):777–81.
85. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012;72(5):807–15.
86. Ames FR, Saffer D. The sunflower syndrome. A new look at “self-induced” photosensitive epilepsy. *J Neurol Sci*. 1983;59(1):1–11.
87. Baumer FM, Porter BE. Clinical and electrographic features of sunflower syndrome. *Epilepsy Res*. 2018;142:58–63.
88. Wang X-L, Bao J-X, Liang-Shi, Tie-Ma, Deng Y-C, Zhao G, et al. Jeavons syndrome in China. *Epilepsy Behav*. 2014;32:64–71.
89. Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*. 1996;37(1):36–44.
90. Covanis A. Eyelid myoclonia and absence. *Adv Neurol*. 2005;95:185–96.
91. Appleton RE, Panayiotopoulos CP, Acomb BA, Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(12):1312–6.
92. Smith KM, Youssef PE, Wirrell EC, Nickels KC, Payne ET, Britton JW, et al. Jeavons syndrome: clinical features and response to treatment. *Pediatr Neurol*. 2018;86:46–51.
93. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):57–66.
94. Striano S, Striano P, Nocerino C, Boccella P, Bilo L, Meo R, et al. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2002;32(5):287–96.
95. Camfield CS, Camfield PR, Sadler M, Rahey S, Farrell K, Chayasirisobbon S, et al. Paroxysmal eyelid movements: a confusing feature of generalized photosensitive epilepsy. *Neurology*. 2004;63(1):40–2.
96. Belcastro V, Striano P. Self-induction seizures in sunflower epilepsy: a video-EEG report. *Epileptic Disord*. 2014;16(1):93–5.
97. Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*. 2009;50:15–9.
98. Singhi PD, Bansal D. Self induced photosensitive epilepsy. *Indian J Pediatr*. 2004;71(7):649–51.
99. Sadleir LG, Vears D, Regan B, Redshaw N, Bleasel A, Scheffer IE. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*. 2012;53(12):2141–8.
100. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, Martins da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*. 2012;53(1):16–24.
101. Capovilla G, Striano P, Gambardella A, Beccaria F, Hirsch E, Casellato S, et al. Eyelid fluttering, typical EEG pattern, and impaired intellectual function: a homogeneous epileptic condition among the patients presenting with eyelid myoclonia. *Epilepsia*. 2009;50(6):1536–41.
102. Thomas RH, Zhang LM, Carvill GL, Archer JS, Heavin SB, Mandelstam SA, et al. CHD2 myoclonic encephalopathy is frequently associated with self-induced seizures. *Neurology*. 2015;84(9):951–8.
103. Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli M, Xie H, et al. SYNGAP1 encephalopathy. *Neurology*. 2019;92(2):e96–107.
104. Stamberger H, Hammer TB, Gardella E, Vlaskamp DRM, Bertelsen B, Mandelstam S, et al. NEXMIF encephalopathy: an X-linked disorder with male and female phenotypic patterns. *Genet Med*. 2021;23(2):363–73.
105. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005;27(3):178–84.
106. Genton P, Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. *CNS Drugs*. 2006;20(11):911–6.
107. Zanzmera P, Menon RN, Karkare K, Soni H, Jagtap S, Radhakrishnan A. Epilepsy with myoclonic absences: electro-clinical characteristics in a distinctive pediatric epilepsy phenotype. *Epilepsy Behav*. 2016;64:242–7.
108. Myers KA, Scheffer IE. Myoclonic absence seizures with complex gestural automatisms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(3):532–5.
109. Elia M, Guerrini R, Musumeci SA, Bonanni P, Gambardella A, Aguglia U. Myoclonic absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes. *Epilepsia*. 1998;39(6):660–3.
110. Myers KA, Scheffer IE. Myoclonic absence seizures in Dravet syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017;70:67–9.
111. Bahi-Buisson N, El Sabbagh S, Soufflet C, Escande F, Boddaert N, Valayannopoulos V, et al. Myoclonic absence epilepsy with photosensitivity and a gain of function mutation in glutamate dehydrogenase. *Seizure*. 2008;17(7):658–64.
112. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies:

- position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
113. Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain*. 2021;144(1):32–43.
  114. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1992;6:163–8.
  115. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(11):988–93.
  116. Tang S, Pal DK. Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(8):1303–13.
  117. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Völzke E, Völz C. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal 1—clinical and genetic investigations. *Neuropediatrics*. 1970;2(1):59–78.
  118. Neubauer BA, Hahn A, Doose H, Tuxhorn I. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood—definition, course, nosography, and genetics. *Adv Neurol*. 2005;95:147–55.
  119. Kilaru S, Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*. 2007;48(9):1703–7.
  120. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru M, Dellatolas G, Dulac O. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res*. 1999;36(1):15–29.
  121. Joshi C, Nickels K, Demarest S, Eltze C, Cross JH, Wirrell E. Results of an international Delphi consensus in epilepsy with myoclonic atonic seizures/Doose syndrome. *Seizure*. 2021;30:12–8.
  122. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics*. 2002;33(3):122–32.
  123. Trivisano M, Specchio N, Cappelletti S, Di Ciommo V, Claps D, Specchio LM, et al. Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. *Epilepsy Res*. 2011;97(1–2):133–41.
  124. Caraballo RH, Chamorro N, Darra F, Fortini S, Arroyo H. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. *Pediatr Neurol*. 2013;48(5):355–62.
  125. Eschbach K, Moss A, Joshi C, Angione K, Smith G, Dempsey A, et al. Diagnosis switching and outcomes in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Epilepsy Res*. 2018;147:95–101.
  126. Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood—nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study of patients. *Adv Neurol*. 2005;95:157–74.
  127. Nabbout R. Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2003;56(2–3):127–33.
  128. Scheffer I. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997;120(3):479–90.
  129. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45(1):75–81.
  130. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR, et al. Neuronal sodium-channel  $\alpha 1$ -subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):859–65.
  131. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel  $\beta 1$  subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19(4):366–70.
  132. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*. 2017;140(5):1316–36.
  133. Schubert J, Siekierska A, Langlois M, May P, Huneau C, Becker F, et al. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat Genet*. 2014;46(12):1327–32.
  134. Carvill G, McMahon J, Schneider A, Zemel M, Myers C, Saykally J, et al. Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-astatic seizures. *Am J Hum Genet*. 2015;96(5):808–15.
  135. Routier L, Verny F, Barcia G, Chemaly N, Desguerre I, Colleaux L, et al. Exome sequencing findings in 27 patients with myoclonic-astatic epilepsy: is there a major genetic factor? *Clin Genet*. 2019;96(3):254–60.
  136. Warren AEL, Harvey AS, Vogrin SJ, Bailey C, Davidson A, Jackson GD, et al. The epileptic network of Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2019;93(3):e215–26.
  137. Genton P, Guerrini R, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Meinardi H, editor. *Handbook of clinical neurology: the epilepsies*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 2000. p. 211–22.
  138. Berg AT, Levy SR, Testa FM. Evolution and course of early life developmental encephalopathic epilepsies: focus on Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2018;59(11):2096–105.
  139. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia*. 2000;41(4):395–9.
  140. Vignoli A, Oggioni G, De Maria G, Peron A, Savini MN, Zambrelli E, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. *Epilepsy Behav*. 2017;77:73–8.
  141. Kerr M, Kluger G, Philip S. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord*. 2011;13(S1):15–26.
  142. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim D-S, Kang H-C. Long-term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Res*. 2015;110:10–9.
  143. Ferlazzo E, Nikaronova M, Italiano D, Bureau M, Dravet C, Calarese T, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy Res*. 2010;89(2–3):271–7.
  144. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1990;44(2):257–64.
  145. Hughes JR, Patil VK. Long term electro-clinical changes in the Lennox-Gastaut syndrome before, during, and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr*. 2002;33(1):1–7.
  146. Lee YJ, Kang H-C, Lee JS, Kim SH, Kim D-S, Shim K-W, et al. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics*. 2010;125(1):e58–66.
  147. Pillay N, Archer JS, Badawy RAB, Flanagan DF, Berkovic SF, Jackson G. Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2013;81(7):665–73.

148. Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501(7466):217–21.
149. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2018;39(3):403–14.
150. Fernández IS, Chapman KE, Peters JM, Kothare SV, Nordli DR, Jensen FE, et al. The Tower of Babel: survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America. *Epilepsia*. 2013;54(4):741–50.
151. Eksioglu Y, Tas E, Takeoka M, Sarco D, Rotemberg A. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. Philadelphia, PA: Medical Publishing Practice; 2009. p. A434.
152. Morikawa T, Seino M, Watanabe Y, Watanabe M, Yagi K. Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. In: Manelis S, Bental E, Loeber J, Dreifuss F, editors. *Advances in epileptology*. New York, NY: Raven Press; 1989. p. 359–63.
153. Singhal NS, Sullivan JE. Continuous spike-wave during slow wave sleep and related conditions. *ISRN Neurol*. 2014;2014:1–6.
154. Kersbergen KJ, de Vries LS, Leijten FSS, Braun KPJ, Nievelstein RAJ, Groenendaal F, et al. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep. *Epilepsia*. 2013;54(4):733–40.
155. Neville BGR, Boyd SG. Selective epileptic gait disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(3):371–3.
156. van den Munckhof B, Arzimanoglou A, Perucca E, van Teeseling HC, Leijten FSS, Braun KPJ, et al. Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicentre randomised controlled clinical trial (RESCUE ESES\*). *Trials*. 2020;21(1):957.
157. Caraballo R, Pavlidis E, Nikanorova M, Loddenkemper T. Encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep: evolution and prognosis. *Epileptic Disord*. 2019;21(S1):15–21.
158. Gardella E, Cantalupo G, Larsson PG, Fontana E, Bernardina BD, Rubboli G, et al. EEG features in encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep. *Epileptic Disord*. 2019;21(S1):22–30.
159. Loddenkemper T, Fernández IS, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(2):154–64.
160. Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L, Della GE, Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: “the Penelope syndrome”. *Epilepsia*. 2009;50:4–8.
161. Perez ER, Davidoff V, Desplard P-A, Deonna T. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;35(8):661–74.
162. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*. 2006;47(Suppl 2):40–3.
163. Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau-Kleffner syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:635–40.
164. Tsai M-H, Vears DF, Turner SJ, Smith RL, Berkovic SF, Sadleir LG, et al. Clinical genetic study of the epilepsy-aphasia spectrum. *Epilepsia*. 2013;54(2):280–7.
165. Turner SJ, Mayes AK, Verhoeven A, Mandelstam SA, Morgan AT, Scheffer IE. GRIN2A: an aptly named gene for speech dysfunction. *Neurology*. 2015;84(6):586–93.
166. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739–44.
167. Van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2010;51(7):1323–8.
168. Payne ET, Koh S, Wirrell EC. Extinguishing febrile infection-related epilepsy syndrome: pipe dream or reality? *Semin Neurol*. 2020;40(2):263–72.
169. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(8):897–905.
170. van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, Strautmanis J, Vlaho S, Gebhardt B, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics*. 2012;43(4):209–16.
171. Kramer U, Chi C-S, Lin K-L, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956–65.
172. Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, Schreiber JM, Carpenter JL. Early ictal and interictal patterns in FIRES: the sparks before the blaze. *Epilepsia*. 2017;58(8):1340–8.
173. Lee H-F, Chi C-S. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. *Seizure*. 2018;56:53–9.
174. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):820–2.
175. Clarkson BDS, LaFrance-Corey RG, Kahoud RJ, Farias-Moeller R, Payne ET, Howe CL. Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in patients with febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 2019;85(4):526–37.
176. Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, Chu S, Pope A, Gill D, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60(8):1678–88.
177. Gastaut H, Poirier F, Payan H, Salamon G, Toga M, Vigouroux MHHE. Syndrome hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia*. 1959;1(1–5):418–47.
178. Auvin S, Bellavoine V, Merdarius D, Delanoë C, Elmaleh-Bergés M, Gressens P, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: current understandings. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):413–21.
179. Albakaye M, Belaïdi H, Lahjouji F, Errguig L, Kuate C, Maiga Y, et al. Clinical aspects, neuroimaging, and electroencephalography of 35 cases of hemiconvulsion-hemiplegia syndrome. *Epilepsy Behav*. 2018;80:184–90.
180. Aicardi J, Amsili J, Chevrie JJ. Acute hemiplegia in infancy and childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2008;11(2):162–73.

- 
181. van Toorn R, Janse van Rensburg P, Solomons R, Ndong AP, Schoeman JF. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in South African children: insights from a retrospective case series. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(2):142–8.
  182. Kim DW, Kim KK, Chu K, Chung CK, Lee SK. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2008;70(22 Part 2):2116–22.
  183. Toldo I, Calderone M, Boniver C, Dravet C, Guerrini R, Laverda AM. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: early magnetic resonance imaging findings and neuroradiological follow-up. *Brain Dev*. 2007;29(2):109–11.
  184. Kim DW, Lim BC, Kim KJ, Chae JH, Lee R, Lee SK. Low incidence of SCN1A genetic mutation in patients with hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Epilepsy Res*. 2013;106(3):440–5.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

**How to cite this article:** Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1398–1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>

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