原 著

成人 Lennox-Gastaut 症候群 70 例の臨床的研究

A Clinical Study of Seventy Adult Patients with the Lennox-Gastaut Syndrome

八 木 和 一* 森 川 建 基 藤 原 建 樹
大 沢 武 志 清 野 昌 一 和 田 豊 治

要旨: 成人 Lennox-Gastaut (L-G) 症候群 70 例の臨床特性を検討した。てんかん初発年齢はその 80% 強が 8 歳以後で、平均 11.3 ± 4.9 歳であり、L-G 症候群発病推定年齢は平均 16.9 歳であった。中枢神経疾患の陽性既往歴は 51% で、その主体は脳症および周産期障害であった。臨床発作型は、強直発作 94%、非定型欠伸 81%、脱力発作 59%、"astatic seizure" 47%、強直-間代発作 17% であった。脳波上 α 活動は 46%、半球性および局在性の徐波ないし遅い棘徐波は 29%、sustained rapid spikes は 87% にみられた。CT 異常所見は 80% にみられ、70% は全汎性萎縮像であった。L-G 症候群は、てんかん初発 8 歳未満の早発型と 8 歳以後の遅発型に分類することが臨床てんかん学上の意義があるものと考えられる。

てんかん研究 1983; 1: 23-30

Key Words: adult patients with the Lennox-Gastaut syndrome, clinical characteristics, seizure onset age, early onset form, late onset form.

緒 言

Lennox-Gastaut (L-G) 症候群は小児期に発病する年齢依存性てんかん脳症の一型であることはすでに諸家によって報告されている^{1,3-5,7,10,17,19,24,26,28)}。

しかし、まれに思春期や成人期に発病することが、すでに 1966 年に Gastaut ら⁷⁾によって報告されている。以来 Niedermeyer²¹⁾、Lipinski²⁰⁾、さらにわが国にもいくつかの報告がみられるが^{11,12,15,22,23,27)}、しかしいずれも比較的少数例の報告であり、成人期の本症候群の臨床的特徴はなお明らかなでない。そこでわれわれは 70 例の成人症例の臨床特徴を分析検討した。

I. 研究対象

L-G 症候群の診断基準をわれわれの見解 (大沢

ら^{22,23)}によって、つぎのようにさだめた。

1) 発作間歇時脳波に偽律動の遅い棘徐波が出現すること。

2) 臨床発作は、全汎発作を含む 2 型以上の発作型を合併すること。

3) 脳器質障害を反映する精神運動発達遅滞や神経学的所見があること。

1976 年から 1981 年の約 5 年間に当院に入院した 20 歳以上の成人 L-G 症候群 70 例を“成人群 (Adult group)”として臨床特性の分析を行った。その年齢分布は、20~25 歳が 30 例、26~30 歳が 26 例、31 歳以上が 14 例で、70 例の平均年齢は 26 ± 5 (±SD) 歳、最高年齢は 44 歳、男女比は 39:31 であった。また 15 歳以下の Lennox-Gastaut 症候群の 103 例を“対照群 (Control group)”とし、発病年齢、既往症などを比較検討した。対照群の平均年齢は 8 ± 4 歳であった。

* 国立療養所静岡東病院 (てんかんセンター)

[〒420 静岡市漆山 886]

Kazuichi Yagi, Tateki Morikawa, Tateki Fujiwara, Takeshi Osawa, Masakazu Seino, Toyoji Wada
National Epilepsy Center, Shizuoka Higashi Hospital

1983 年 2 月 26 日受理

II. 結 果

1. 既往歴について (Table 1)

中枢神経疾患の既往歴は、成人群で 36 例 (51%)、対照群で 49 例 (48%) にみられた。成人群の 36 例中 16 例には、脳炎ないしは脳症の既往がみられ、10 例には周産期障害、4 例には重症な頭部外傷、2 例には砒素中毒、1 例に小頭症がみられた。一方、対照群の 49 例中 28 例に周産期障害、11 例に脳炎ないしは脳症、10 例に結節性硬化症、脳血管障害、糖尿病、その他がみられた。

両群ともに脳症および周産期障害が、陽性既往歴の 70% 以上をしめるが、成人群では脳症の既往がより多い傾向がみられた。

成人群では、けいれん性てんかん発作重延状態の既往が 70 例中 20 例にみられ、そのうち 4 例はそれを契機にして発作が頻発かつ多様となり、てんかん病態の変化が明らかに認められた。また West 症候群から本症候群への移行は 1 例にしかみられなかった。一方、精神症状や異常行動のために精神病院へ入院歴のある者が 10 例あった。

知能障害は、70 例中約 10% は境界知以上であり、80% 以上は軽度から中等度の障害、10% 弱に重度な障害がみられた。約 90% の症例は何らかの社会的保護を必要とすると思われた。また、8 歳未満にてんかん発作の初発した 12 例中 5 例には、重度の知能障害がみられた。

2. てんかん発作の初発年齢 (Fig. 1)

成人群では 8 歳未満にてんかん発作が初発した症例は 12 例 (17%) のみであり、残り 58 例 (83%) は 8 歳以上に初発し、そのピークは 8 歳から 12 歳にあり、その後漸減している。てんかん発作の平均初発年齢は 11.3 ± 4.9 歳であり、最高年齢は 21 歳であった。

対照群では 8 歳未満にてんかん発作が初発しているものが 99 例 (96%) であり、残り 4 例 (4%) が 8 歳以後であった。てんかん発作の平均初発年齢は 2.5 歳 (生後 1 週～11 歳) であった。

3. てんかん発作型について (Table 2)

成人群のてんかん発作初発時の発作型は、全汎性強直-間代発作 31 例、欠神発作 10 例、強直発作 8 例、欠神発作と強直発作あるいは全汎性強直-

Table 1 Past history involving CNS in patients with the Lennox-Gastaut syndrome. Seventy adult patients whose present age was 20 years or older were the adult group, whilst another 103 patients at age 16 years or younger and also with the Lennox-Gastaut syndrome were served as a control group

	Adult group N = 70	Control group N = 103
Negative history	34 (49%)	54 (52%)
Positive history	36 (51%)	49 (48%)
encephalopathies	16	11
perinatal brain damage	10	28
head trauma	4	3
others (tuberous sclerosis, vascular anomaly, diabetes mellitus etc.)	3	10
convulsive status epilepticus	20	7
West → L-G	1	24
disposition	3	2
psychotic problems	10	0

Fig. 1 The age distribution of the adult and control groups with respect to the onset of epileptic seizures. Empty circles show the age distribution of the control group, and solid circles show that of the adult group, respectively

間代発作 7 例、向反を伴う強直-間代発作 7 例、脱力発作 3 例、片側けいれん 1 例、自動症 1 例、視覚発作 1 例、笑い発作と脱力発作 1 例、脱力発

Fig. 2 The outset age of the Lennox-Gastaut syndrome following the occurrence of the initial epileptic seizures was retrospectively determined by pointing when multiple seizure types had appeared in combination and in greater frequency. Empty circles are for the control group, and solid circles for the adult group

Table 2 Clinical seizure types witnessed during hospitalization and the number and frequency of the patients of the adult group

seizures during hospitalization	adult group (n = 70)	
	patients	frequency
tonic seizure with or without automatism	66	94 %
atypical absence seizure	57	81 %
atonic seizure	41	59 %
astatic seizure*	33	47 %
tonic-clonic	12	17 %
bilateral massive myoclonia	4	6 %
others	11	16 %

* sudden fall like a pole

作と強直発作1例であった。すなわち、けいれん性の発作型をもって初発しているものが全体の約80%をしめた。

実際に入院中に観察された発作型の出現頻度をまとめたのが Table 2 である。強直発作66例(94%)、非定型欠神発作57例(81%)、脱力発作41例(59%)、“astatic seizure” 33例(47%)、強直-間代発作12例(17%)、汎性ミオクローニー発作4例(6%)、その他、部分運動発作、知覚発作、部分複雑発作など11例(16%)であった。ここでい

う“astatic seizure”は、“棒倒しに転倒する”と記載されている発作であり、発作は全く前兆なく急激におこり、前方、後方あるいは側方へ転倒する。発作は瞬間的におこるため全身の脱力によっておこるものか、全身の強直によっておこるものか、あるいはその両者の混合しているものか判断できないため、Lipinski²⁰⁾ にならって“astatic seizure”とした。非常に危険な発作であり、下顎部、頭部、顔面などの挫傷がしばしばみられた。

4. Lennox-Gastaut 症候群の推定発症年齢 (Fig. 2)

前述の診断規準に合う L-G 症候群が何時あらわれたのか、その発症年齢を正確に判定することは困難である。そこで各症例のてんかん発病以後の経過中、発作型が多様化し、発作が明らかに頻発するようになった時点を L-G 症候群の発症年齢とした。

その結果、20歳以上の成人群の93%は10歳以上に発症しているものと考えられた。推定発症年齢は平均 16.9±5.9 歳であった。てんかん発作初発から L-G 症候群までの経過年数は平均 5.8 年 (1~20年) である。

一方、対照群の推定発症年齢は平均 4.5±2.8 歳であった。またてんかん発作の初発からの経過年数は 2.4 年 (0~10年) であった。

5. 脳波について (Table 3)

成人群では、背景活動に 8~11Hz α 活動を示

Table 3 The interictal electroencephalographic findings in seventy adult cases with the Lennox-Gastaut syndrome. Long-time recording including sleep activation was repeatedly carried out in all cases

1. background activity		focal slowing	2
5 - 6 Hz theta activity	18 (26%)	hemispheric slowing	5
7 - 8 Hz slow alpha	18 (26%)	hemispheric slow spike-and-wave	6
8 - 11 Hz alpha activity	32 (46%)	3. pseudorhythmic slow spike-and-wave	70 (100%)
low voltage fast activity	2 (3%)	4. recruiting epileptic rhythm or desynchronization	61 (87%)
2. focal abnormality			
focal spike	7

Fig. 3 A short run of diffuse pseudorhythmic slow-and-spike waves (upper EEG), and a run of diffuse and generalized rapid spikes (lower EEG) of a male patient at age 23 years

Table 4 CT findings in sixty adult patients with the Lennox-Gastaut syndrome

normal	12 (20%)
abnormal	48 (80%)
generalized cerebral atrophy (enlargement of ventricles, cortical sulci and sylvian fissures)	42 (70%)
slightly	14 (23%)
moderately	25 (42%)
severely	3 (5%)
hemispheric atrophy	3 (5%)
focal atrophy in the right frontal region	1 (2%)
both frontal lesion – type unknown	1 (2%)
moderate cerebral atrophy (microcephalus)	1 (2%)

すものが32例(46%)みられたが、8 Hz以下のslow α , θ 活動を示すものが36例(52%)と大半をしめた。Fig. 3にみるような偽律動性の遅い棘徐波が全症例に例外なくみられたのは、上述の診断規準によるものである。焦点性の棘波ないし徐波を示すものが9例(13%)、半球性の徐波ないしは遅い棘徐波が11例(16%)にみられた。焦点性の棘波ないし徐波は、側頭部から8例、後頭部が1例であった。またFig. 3に示すようなsustained rapid spikes²¹⁾は61例(87%)にみられた。

6. CT所見について (Table 4)

70例中CTスキャン検査が施行された60例では、まず正常所見を示したものは12例(20%)のみで、48例(80%)には何らかの異常像が認められた。この48例中42例に全汎性脳萎縮像、3例に半球性の萎縮像がみられた。局所性萎縮を示した1例は脳手術をうけている例であった。両側前頭部に低吸収域がみられたものが1例あった。Fig. 4のCT像は、現在28歳の男子の症例である。国立大学に在学中の20歳時に強直-間代発作が初発し、卒業後商社に就職した23歳から、欠伸発作と転倒発作がそれに加わり、かつ頻発するようになり失職している。28歳入院時のIQ(WAIS)は87(言語性99・動作性76)であった。CTには両側側脳室に軽度の拡大と、脳溝の拡大がみ

Fig. 4 A CT of a male patient at age 26 years with Lennox-Gastaut syndrome. His initial epileptic seizure at age 20 was a generalized tonic-clonic convulsion. Absences and epileptic drop attacks also occurred at age 23 years. There is a slight and diffuse dilatation of lateral ventricles indicating a generalized cerebral atrophy.

られ、軽度のびまん性大脳萎縮である。

7. 治療について

入院中の治療経過についてみると、臨床発作が完全に抑制された3例を含めて75%以上抑制されたもの10例(14.3%)、50%以上抑制されたものの23例(33%)、50%以下ないしは不変37例(53%)であった。成人群も若年対照群と同様、きわめて治療に対して抵抗性が強く難治であった。

III. 考 按

Lennox-Gastaut 症候群のてんかん発症年齢が6歳以下であることはよく知られた事実である^{1,3,5,7,17,24,26)}。当院外来患者2,335人中本症候群の占める割合は144名(6.2%)であり、15歳以下の103例についてみると90%強は6歳未満で発症している。本症候群が年齢依存性の側面をもつことは明らかである。しかし、すでに1966年にGastautら⁷⁾が、17歳に初発した33歳の女性症例を報告して以来、思春期から成人期にいたるまで、まれにはあるが本症候群が発症することが報告されて

きた^{8,15,16,20,23,27})。このことは本症の発症に必要な要因が、必ずしも脳の発達因子ばかりでないことを示唆している。

20歳以上のてんかん発作の初発年齢を検討した結果、これが2群に分けられることが明らかになった。すなわち、一つは本症の主体をしめる年齢依存性の一群(早発型)であり、他はてんかん発症が8歳から12歳にピークをもつ遅発性の一群(遅発型)である。20歳以上の成人例80%強は遅発型であり、20%弱が早発型であった。早発型の本症が、思春期から成人期に達するまでにすみやかに消失するというGastautら⁸⁾の見解を支持する結果である。20歳以後までてんかん発作が持続してある早発型の12症例は、中等度から重度の知能障害を示し、広汎かつ強度の脳器質障害を示唆している²⁹⁾。

今回の研究から、8歳未満(大多数は6歳以下)にてんかん発作が初発したものを早発型とし、8歳以後に発症したものを遅発型とすることは、臨床的にその予後や本態を検討するうえに重要と考えられる。70例中50例の遅発型のてんかん発作初発平均年齢は12.6歳であり、本症候群の平均推定発病年齢は18.5歳であった。

成人70例の脳波を検討すると、安静覚醒時に α 活動のみられる症例が46%にもみられ、対照群と比較して明らかに高率である。これは、成人群の大半が α 活動の完成後にてんかんが発病していることから考えると当然であろう。遅い棘徐波群発は必ずしも1回の脳波記録で証明されるものでないことは諸家の報告通りである^{10,14)}。対象とした70例はすべて入院のうえ、脳波記録を頻回に行い、しかも長時間の睡眠時記録が行われた。また睡眠中、時に覚醒中に出現する“sustained rapid spikes”²¹⁾は87%と高率に出現した。また入院中に確認された発作型は、強直発作、非定型欠神発作の頻度が最も高く、次いで脱力発作、“astatic seizure”^{10,20)}の順に多くみられた。脳波および発作型より遅発型と早発型の相違は見出し得なかった。

CTスキャン検査の行われた60例の80%に異常所見がみられ、70%はびまん性の脳萎縮所見である。L-G症候群のCT異常について諸家の報告

はさまざまである^{9,18,19,30)}。20歳以上の症例では100%に異常所見がみられたというZimmermanら³⁰⁾の報告がある。萎縮性変化は年齢とともに増大するという所見^{18,30)}を考慮しても、70例の平均年齢26.2歳であることを考えると、80%という異常所見は高率であり、Zimmermanら³⁰⁾の結果を合わせ考慮すると、20歳以上のL-G症候群の特徴をしめしているのかもしれない。このような器質的变化が、発作因性(ictogenous)か、病因に結びつく所見なのかを決定することはできないが、成人群の少なくとも51%に後の脳器質障害に結びつく既往歴があった。残る49%には、はっきりした既往歴はない。

ところで、まったく基礎疾患のないL-G症候群の頻度は報告によって同じではないが、これはprimary, idiopathic,あるいはcryptogenicと呼ばれている^{3,5,7,17)}。基礎疾患のあるものはsecondaryあるいはsymptomaticと呼ばれる^{5,7,17)}。最近Angeliniら²⁾はL-G症候群をpathogenesisから、1)原発性(primary)、2)続発性(secondary)、3)症候性(symptomatic)に分けている。1)は基礎疾患のないもの、2)は明瞭な脳器質障害が先行して存在するもの、3)は他疾患と併存するものである。これに従えば70例中34例はprimaryなものであり、34例はsecondary、残る2例はsymptomaticとなる。

このようにL-G症候群は全く非特異的病態のうえに発症する特異的症候群とみなされる¹⁰⁾。きわめて特徴のある脳波所見、多彩な臨床発作症状や、その他の臨床特性をもたすてんかん病態そのものには共通性があるが、しかしL-G症候群の発症に至るまでの病的過程は多様であり、したがって同一とは考えられないと思われる。

本研究は昭和57年度厚生省神経疾患研究委託費No. 82-01「てんかんの成因と治療に関する研究」班の分担研究である。

文 献

- 1) Aicardi J. The problem of the Lennox syndrome. *Develop Med Child Neurol* 1973; 15: 77-81.
- 2) Angelini L, Broggi G, Riva D, Solero CL. A case of Lennox-Gastaut syndrome successfully treated by removal of a parietotemporal astrocy-

- toma. *Epilepsia* **1979**; 20 : 665-669.
- 3) Beaumanoir A. The Lennox-Gastaut syndrome : a personal study. In : Broughton R. J. ed. *Henri Gastaut and the Marseilles School's contribution to the neurosciences (EEG Suppl. No. 35)*. Amsterdam : Elsevier, **1982**; 85-99.
- 4) Blume WT, Davis RB, Gomez MR. Generalized sharp and slow wave complexes associated clinical features and long-term follow-up. *Brain* **1973**; 96 : 289-306.
- 5) Chevrie JJ, Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave. *Epilepsia* **1972**; 13 : 259-271.
- 6) Dooze H. Das akinetische Petit mal. I. Das klinische und elektroencephalographische Bild der akinetischen Anfälle. *Arch Psychiatr Nervenkr* **1964**; 205 : 625-636.
- 7) Gastaut H, Roger J, Sovlayrol R, Tassinari CA, Rogis H, Dravet C. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves of Lennox syndrome. *Epilepsia* **1966**; 7 : 139-179.
- 8) Gastaut H, Dravet C, Loubier D et al. Evolution clinique et pronostic du syndrome de Lennox-Gastaut In : Lugaresi E, Pazzaglia P, Tassinari CA, ed. *Evolution and Prognosis of the Epilepsies* Bologne : Aulo Gagg, **1973**; 134-164.
- 9) Gastaut H, Gastaut JL. Computerized Transverse Axial Tomography in Epilepsy. *Epilepsia* **1976**; 17 : 325-336.
- 10) Gastaut H. The Lennox-Gastaut syndrome : comments on the syndrome's terminology and nosological position amongst the secondary generalized epilepsies of childhood. In : Broughton RJ ed. *Henri Gastaut and the Marseilles school's contribution to the Neurosciences (EEG Suppl. No. 35)*. Amsterdam : Elsevier, **1982**; 71-84.
- 11) 磯野五郎, 石井弘一, 矢吹 篤, 原 常勝. 遅発性 Lennox-Gastaut 症候群にみられた rapid rhythm. *臨床脳波* **1977**; 19 : 485-486.
- 12) Higano H, Ohtaka T. The electroencephalographic study on adult-type Lennox-Gastaut syndrome. *Folia Psychiat Neurol Jpn* **1976**; 315-324.
- 13) 石田孜郎. てんかんと CT. *臨床精神医学* **1980**; 9 : 797-812.
- 14) Karbowski K, Vassella F, Schneider H. Electroencephalographic aspects of Lennox-syndrome. *Europ Neurol* **1970**; 4 : 301-311.
- 15) Kawai I, Singu K, Yamada K. Epileptic cases of late onset with the diffuse slow spike-wave. *Folia Psychiat Neurol Jpn* **1981**; 30 : 139-146.
- 16) Komai S. Lennox-Gastaut's syndrome-Prognosis of the secondary generalized epilepsies. *Folia Psychiat Neurol Jpn* **1976**; 30 : 289-295.
- 17) Kruse R. *Das myoclonisch-astatische Petit mal : Erkrankungsalter*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag **1968**; 22-23.
- 18) Longenstein I, Kühne D, Sternowsky HJ, Rothe M. Computerized cranial transverse axial tomography (CTAT) in 145 patients with primary petit mal, absence epilepsy. *Neuropädiatrie* **1979**; 10 : 15-28.
- 19) Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Trans Amer Neurol ass* **1949**; 74 : 194-197.
- 20) Lipinski CG. Epilepsies with astatic seizures of late onset. *Epilepsia* **1977**; 18 : 13-20.
- 21) Niedermeyer E. The Lennox-Gastaut syndrome : A severe type of childhood epilepsy. *Dtsch Z Nervenheilk* **1969**; 195 : 263-282.
- 22) Osawa T, Seino M, Miyakoshi M, Yamamoto K, Wada T. Slow spike-wave discharges in elder patients. *Folia Psychiat Neurol Jpn* **1976**; 30 : 331-341.
- 23) Osawa T, Seino M, Miyakoshi M et al. Therapy-resistant epilepsies with long-term history-slow spike-and-wave syndrome. In : Penry JK, ed. *Epilepsy, The Eighth International Symposium*. New York : Raven Press **1977**; 63-68.
- 24) 大田原俊輔, 岡 鉄次, 伴 鶴一, 倉繁隆信, 山磨康子, 井上英雄. Lennox 症候群の臨床的脳波学的研究. *脳と発達* **1970**; 2 : 376-383.
- 25) 大田原俊輔, 岡 鉄次, 伴 鶴一, 山磨康子, 井上英雄. Lennox 症候群の脳波に関する研究. *臨床神経* **1979**; 10 : 617-625.
- 26) Shneider H, Vassella F, Karbowski. The Lennox syndrome - a clinical study of 40 children. *Europ Neurol* **1970**; 4 : 289-300.
- 27) Sengoku A, Kawai I, Hojo H. On the Lennox syndrome with the onset in puberty. *Folia Psychiat Neurol* **1976**; 30 : 325-330.
- 28) Sorel ML. L'épilepsie myokinetique grave de la première enfance avec pointe-onde lent (Petit Mal variant) et son traitement. *Rev neurol* **1964**; 110 : 215-223.
- 29) 山磨康子, 大塚頌子, 大田原俊輔. West 症候群と Lennox 症候群の予後, 脳波学的検討. *臨床脳波* **1977**; 19 : 456-465.
- 30) Zimmerman AW, Niedermeyer E, Hodges FJ. Lennox-Gastaut syndrome and computerized axial tomography findings. *Epilepsia* **1977**; 18 : 463-464.

Summary

A Clinical Study of Seventy Adult Patients with the Lennox-Gastaut Syndrome

Kazuichi Yagi, Tateki Morikawa, Tateki Fujiwara, Takeshi Osawa,
Masakazu Seino, Toyoji Wada

The clinical characteristics of 70 adult patients with the Lennox-Gastaut syndrome were analysed and compared with those of 103 control group patients who were below the age of 16 and also with the Lennox-Gastaut syndrome.

In the adult group, most patients (83%) had their onset seizures after age 8 and a small number of patients (13%), before age 6. The mean age at the onset of epileptic seizure was 11 ± 5 (s.d.) years. In the control group, most patients (91%) had their first seizures before age 6 and a very small number of patients (4%), after age 8. The mean seizure onset age was 2.5 ± 2.1 years. The presumed mean age at the beginning of the Lennox-Gastaut syndrome was 17 ± 6 years in the adult, and 4.5 ± 2.8 years in the control group.

The most frequently observed seizure types in the adult patients were: tonic, atypical absence, atonic and astatic seizures. These seizures were commonly resistant to the current antiepileptic drugs. Rather high abnormalities (80%) were found in CT compared with other authors' reports, most common of which was diffuse cerebral atrophy. EEG findings showed normal background activity in 46% and focal abnormalities in 29% of the adult patients. The epileptic recruiting rhythm and the low voltage fast activity were found in 87% of them.

It is concluded that the adult patients with the Lennox-Gastaut syndrome can be classified into two forms: early onset form before age 6 and late onset form after age 8. A large number of the adult patients belong to the late onset form and only a small number of them to the early onset form which is most commonly seen in children. Thus, the Lennox-Gastaut syndrome should be classified into two in terms of etiological backgrounds: those due to the age-dependent epileptic encephalopathy and to the non-age-dependent epileptic encephalopathy (late onset form).