原 著

West および Lennox-Gastaut 症候群を除く 乳幼児の難治性痙攣について

Intractable Seizures in Infancy and Early Childhood Excluding
West and Lennox-Gastaut Syndrome

片 岡 健 吉* 中 川 嘉 洋 北 條 博 厚

要旨: 乳幼児期 (5歳以下) の難治性痙攣で, West 症候群, Lennox-Gastaut 症候群に該当しない症例 (22例) について, 臨床的検討を行い, 以下のような結論が得られた。

- 1) 痙攣発作は1歳未満に発症することが多く, 2~3歳台で最も発作回数が多くなり, 5歳をすぎると軽減傾向をみせた。
- 2) 臨床発作症状より, 痙攣重積型, 強直型あるいは強直間代型, 無緊張型, 部分発作型に分類すると, それぞれ, 7例, 9例, 2例, 4例であった。
- 3) 発作間歇期に明らかな「てんかん性」脳波異常は6例 (27%) と少なかった。
- 4) 精神発達遅滞, 脳性麻痺などの神経学的異常を合併する例が15例 (68%) あった。

てんかん研究 1984; 2: 13-19

Key Words: intractable seizures, infancy and early childhood, little interictal EEG abnormalities.

はじめに

乳幼児期 (0~5歳) には熱性痙攣をはじめとして, さまざまなタイプの痙攣がおきる。その中で難治性痙攣 (てんかん) といえば, West 症候群 (点頭てんかん) と Lennox-Gastaut 症候群 (以下 L-G 症候群と略) が代表的なものであるが, それ以外にも, 日常臨床では難治性痙攣と呼ぶべき症例がみられる。これらは初発症状は熱性痙攣や良性乳児痙攣とあまり変わらなく, 脳波異常もほとんどない。したがって, 発症時には難治性かどうかの判断はむずかしい。経過観察するうち, たびたび痙攣重積化するとか, 強直型発作が群発するなどの症状に進展する。しかもいろいろと投

薬しても発作はおさまらず, 非常に厄介な痙攣であることに気付く。この点では病初期より脳波である程度診断のつく West および L-G 症候群とはやや対照的である。われわれはこのような特徴をもつ乳幼児期の難治性痙攣について, その原因, 臨床症状, 予後などについて検討してみた。

I. 方法・対象

昭和52~56年の5年間で痙攣を主訴に当院外来を受診したものは約1,500名であった。その多くは5歳以下の症例であった。West 症候群および L-G 症候群はそれぞれ62例, 50例であった。今回, われわれは5歳以下の発症で West および L-G 症候群に該当しない難治性痙攣の症例を選ん

* 静岡県立こども病院小児神経科
〒420 静岡市漆山 860]

Kenkichi Kataoka, Yoshihiro Nakagawa, Hiroatsu Hojo

Department of Pediatric Neurology, Shizuoka Prefectural Children's Hospital, Shizuoka, Japan

1984年2月27日受理

だ。ここで難治性痙攣の条件としては、1年以上の十分な抗痙攣剤の投与中にもかかわらず、時に痙攣重積化したもの、あるいは、月1〜2度痙攣発作の群発がみられたもの、あるいは、その他月1回以上(平均して)の発作が続いたものとした。対象は22例で男児10例、女児12例であった。発症年齢は生後5日目から4歳11カ月までであったが、1歳未満が多かった。経過観察期間は最低2年から最高6年5カ月までであり、平均観察期間は3年10カ月であった。なお、22例中20例が痙攣発作コントロールあるいは痙攣重積のため、入院加療を受けた経歴があった。死亡した症例はなかった。22例全例を簡単にまとめたものがTable 1である。その中でいくつかの症例を具体的に紹介してみたい。

II. 症例呈示

症例1: 4歳7カ月男児 (Patient No. 7)

母親に熱性痙攣、母方曾祖母にてんかんの既往あり。妊娠分娩歴異常なし。生後4カ月時熱性痙攣が重積化(約1時間)し、無菌性髄膜炎といわれた。7カ月時にも左手から始まり、右上肢に移行し全身に拡がる痙攣重積(約2時間)があった。以後PB, PHT, VPA投与を開始したが、1歳時、1歳1カ月時、1歳2カ月時、1歳6カ月時に全身痙攣あるいは左半身痙攣の重積状態(約1時間)となり、入院を繰り返した。その後は痙攣重積化はしなくなったが、有熱時に全身強直間代性痙攣がまだみられている。脳波上は非特異的变化(6Hz spike and wave phantom)はみられるが、てんかん性異常波はなし。CT正常。発達はborderline程度で明らかな遅滞はない。

症例2: 4歳3カ月女児 (Patient No. 8)

家族歴なし。妊娠中毒症あり。帝王切開にて出生。生後12日目哺乳力不良のため小児科入院。生後3カ月時全身痙攣あり、抗痙攣剤PB投与。生後8カ月時痙攣再発。10カ月頃より強直型発作(眼球固定、喉頭攣縮音、四肢強直など1〜2分)が頻発。多いときは1日10数回あり、2〜3日間群発した。いったんおさまるも、1〜2週後に特に誘因なく同様発作が再発した。PB, CZP, VPAなどを投与するも完全におさまらない状態である。最近やや回数減少したが笑い声を伴うことがある。精神運動面の遅れが著明で、頸定可であるが起坐不可。小頭症あり、痙攣型脳性麻痺を合併。脳波はやや徐波傾向を示すことはあるが、明らかな異常波なし。CTは中等度の脳萎縮像。

な異常波なし。CTは中等度の脳萎縮像。

症例3: 2歳3カ月女児 (Patient No. 3)

家族歴なし。軽度仮死産。黄疸のため3日間光線療法。生後5日目四肢振戦あり。数日間で消失し退院。1カ月頃より一点凝視するような発作あり、再入院。PB, CZP, VPA, B₆投与。いったんおさまる退院。退院後、再び、眼振発作、一点凝視発作、あるいは、一点凝視より全身強直間代性痙攣に移行する発作(1〜2分間)あり。多いときは1日数回あり。現在も月1〜2度同様発作がみられる。精神運動発達遅滞あり、2歳すぎで寝返りがやっと。坐位保持困難。アテトーゼ型脳性麻痺合併。CTは軽度脳萎縮像。脳波は明らかな異常なし。

症例4: 4歳2カ月男児 (Patient No. 11)

母方叔父に熱性痙攣。妊娠分娩歴正常。生後7カ月時、オムツをとりかえる時、顔面蒼白、下肢の振戦あり。同様発作2度あり、PB投与。1歳半すぎより、右下肢のピクツキののち全身脱力状態となり倒れる発作きたす。CBZ, AZA, VPAなど追加するも脱力発作頻発。1日数回あるため3歳すぎに入院。入院後、数日間は発作みられたが、1週間後位より消失。その後も発作おさまっている。現在、抗痙攣剤を減量中であるが再発なし。精神発達正常。脳波・CT異常なし。

III. 結 果

原因(遺伝歴、周生期障害など)、臨床症状、治療と予後などについて、いくつか項目をつくり検討してみた。

1. 遺伝的素因

Table 2に示すごとく、熱性痙攣あるいはてんかんを家族内に有するものは7例(32%)であった。

2. 胎生期および周生期異常

Table 3に示すごとく、未熟児、仮死分娩を中心に11例(50%)あり、これらは全例、他の神経学的異常(精神遅滞、脳性麻痺など)を合併していた。

3. 神経学的合併症

Table 4に示すごとく、精神発達遅滞、脳性麻痺などが15例(68%)あった。Behavior disorderは脳炎後のものであった。

4. 臨床症状(発症年齢、発作型など)

発症年齢はFig. 1のごとく、1歳未満が多く、

Table 1 Clinical findings in 22 patients with intractable seizures

Patient No. Age (yr)/Sex	Family history	Prenatal, perinatal abnormalities	Age at onset (yr : mo)	Type of seizures	EEG findings	CT findings	Neurological abnormalities
1. 5/F	(-)	Hard labour	0 : 7	GT	N	N	MR mild
2. 7/F	FC (+)	LBW (1,330g), asphyxia	3 : 6	Status (GTC)	Non- specific	mild CS	MR, CP spastic
3. 2/F	(-)	Asphyxia, icterus	5th day	GT or GTC	N	N	CP athetoid, MR
4. 6/F	(-)	LBW (2,077g), poor sucking	2 : 6	Status (F→G)	N	N	MR
5. 4/F	(-)	(-)	0 : 7	Atonic (←GTC)	N	N	(-)
6. 8/F	(-)	Asphyxia	2 : 0	Status (F→G)	Non- specific	mild CS	MR
7. 4/M	FC (+) EP (+)	(-)	0 : 4	Status (F→G)	Non- specific	N	(-)
8. 4/F	(-)	Toxemia, C-section	0 : 4	GT	Non- specific	moderate CS	CP spastic, MR
9. 7/M	(-)	(-)	4 : 10	Focal	N	N	Behavior disorder
(post-encephalites)							
10. 4/F	(-)	Poor sucking	1 : 6	Status (GTC)	Non- specific	N	CP spastic
11. 4/M	FC (+)	(-)	0 : 5	Focal or Atonic	N	N	(-)
12. 5/F	FC (+)	(-)	1 : 6	Status (GTC)	Non- specific	N	MR
13. 3/M	(-)	(-)	1 : 10	Atonic (←GT)	N	N	(-)
14. 4/M	(-)	(-)	1 : 1	GTC	N	N	VSD
15. 6/F	FC (+)	(-)	0 : 11	GTC	Non- specific	N	(-)
16. 4/F	(-)	(-)	1 : 6	GTC	N	N	(-)
17. 3/F	FC (+)	(-)	0 : 6	Focal, with SG	Focal spikes	N	MR mild
18. 5/M	(-)	C-section, asphyxia	0 : 11	GT or Myoclonic	Focal spikes	Porence- phaly	Hemiplegia, congenital
19. 5/M	EP (+)	(-)	0 : 2	Focal or Atonic	Focal spikes	N	CP
20. 2/M	(-)	Poor sucking	0 : 4	Status or GT	Focal spikes	extreme CS, Cacifi- cation	CP+MR
21. 2/M	(-)	Asphyxia	0 : 3	GTC or GT	Focal spikes	moderate CS	Pierre-Robin
22. 7/M	(-)	Asphyxia, convulsions	3 : 0	GTC	Focal spikes	mild CS	MR

FC; indicates febrile convulsion, EP; epilepsy, LBW; low birth weight, GT; generalized tonic, GTC; generalized tonic-clonic, F→G; focal→generalized, SG; secondarily generalized, CS; cerebral shrinkage, MR; mental retardation, CP; cerebral palsy, VSD; ventricular septal defect, N; normal

12例 (55%) であった。うち、6カ月未満が8例あった。

発作型は乳幼児の場合、国際分類³⁾ に応じて分類するのは困難であり、臨床発作症状を中心に以

下のように分類した。

A) 痙攣重積型 “status” type (7例)

B) 強直型あるいは強直間代型を主とする全般型 “tonic or tonic-clonic” type (9例)

Table 2 Family histories with convulsive disorders in 22 patients

1) Febrile convulsion (FC)	5
2) Epilepsy (EP)	1
3) FC+EP	1
total	7 (32%)

Table 4 Combined neurological abnormalities in 22 patients

1) Mental retardation (MR)	5
2) Cerebral palsy (+MR)	7
3) Congenital hemiplegia	1
4) Pierre-Robin anomaly	1
5) Behavior disorder	1
total	15 (68%)

C) 無緊張型 (脱力発作) "atonic" type (2例)

D) 部分発作型 "partial type" (4例)

痙攣重積型にはいわゆる全般強直間代型が4例、部分型から二次性全般化して重積化するタイプが3例であった。主に有熱時に重積化し、多い時期には毎月のように重積化するが、加齢とともに頻度は減少傾向をみせた。もちろん、重積化以外にも10~20分以内におさまる発作も頻回にみられた。

B群は主に強直発作が群発するタイプである。必ずしも誘因があるとは限らなく、突然1日10数回群発する。乳児期には呼吸障害も伴い、強直チアノーゼ型発作となることもあった。その他、眼球固定発作、全身間代痙攣もこの群に入れた。

C群の無緊張型は初発症状は全身強直 (間代) 性痙攣であったが、そのうち、脱力発作に移行したものが多かった。発作回数はB群と同様、1日何回か群発することが多い。

D群の部分型は半身痙攣、局所 (口角、眼瞼など) の痙攣、あるいは局所から全般化するが重積状態にはならないものなどを含めた。

なお、同一症例でもさまざまなタイプの発作型をもつものも多く、また、年齢とともに発作型も変化するものも多い。この分類はその症例のもつ代表的な発作型を中心に分類したものであって、必ずしも的確に4群に分類できたわけではない。

各発作型と遺伝歴、周生期異常、神経学的異常

Table 3 Prenatal and perinatal abnormalities in 22 patients

1) Low birth weight	2
2) Asphyxia	5
3) Others (C-section, toxemia icterus etc.)	4
total	11 (50%)

Fig. 1 Age at onset (first seizure)

の関連を Table 5 にまとめてみた。A群とB群で周産期異常や神経学的異常を伴う割合が高かったが、両者の間に統計学的な差はなかった。

5. 脳波・CT 所見 (Table 6)

脳波所見は発作間歇時脳波所見である。前述したようにこれらの症例では実に脳波異常を示すことが少ない。初診時にてんかん性異常を示したものは1例のみであった。経過観察とともに異常を示したものが5例で計6例 (27%) にしか、てんかん性異常波はみられなかった。その他に非特異的なものとしては、6 Hz spike and wave phantom, 14 & 6 positive spikes, slightly abnormal slow, etc. がみられた。

CT 異常は非特異的脳萎縮像を示すものが6例、孔脳症が1例であった。CT 異常を伴う7例は全例神経学的異常を伴った。なお、脳波異常を示した6例中4例でCT異常を示した。

6. 薬物治療と予後

22例全例てんかん性発作と考え、薬物治療をした。難治性のため、単剤より多剤併用となった。使用頻度の多い薬剤はPB, VPA, CZP (or DZP), CBZ, AZA, PHT の順であった。多剤併用の症例としては4種類以上11例、3種類6例、2種類3例、単剤2例であった。

これらの症例を現時点で予後を総合的に判断す

Table 5 Seizure type in relation to family history (FH), pre- and perinatal abnormalities (PPA) and neurological abnormalities (NA)

	FH(+)	PPA(+)	NA(+)
A) "Status" type	3/7(43%)	5/7(71%)	6/7(86%)
B) "Tonic or tonic-clonic" type	1/9(11%)	6/9(67%)	6/9(67%)
C) "Atonic" type	0/2(0%)	0/2(0%)	0/2(0%)
D) "Partial" type	3/4(75%)	0/4(0%)	3/4(75%)

るのは困難であるが以下のような傾向は示した。発作は1歳未満で発症することが多く、1歳から2歳台にかけてピークを示し、4、5歳頃より、減少傾向を示した。一応、5歳以上まで経過観察した症例は9例あるが、最近1年間痙攣のない症例は4例であった。残り5例も発作回数は減少していた。消失した症例は精神遅滞、脳性麻痺などの合併していない正常児の症例が多かった。印象としては痙攣に関する予後は長期的にみれば予後良好ではないかと考えられた。

IV. 考 察

難治性痙攣(てんかん)の定義はとくにないが、大田原⁸⁾は「現在用いうるすべての方法を適切に応用してもなお発作の抑制が不十分な症例」という表現をしている。代表的なものは乳幼児期の West および L-G 症候群、年長児成人では複雑部分発作(精神運動発作)などがあげられる。今回われわれは乳幼児期に前記2つの症候群以外にも難治性のものがあると考え、まとめた。同様の難治性痙攣について論じている報告^{4,5)}は少なく、若干の問題点もあると思われる。以下、その問題点について論じてみたい。

1. 発作間歇期の脳波異常のてんかんにくいのはなぜか? 本当にてんかん性なのか?

小児期(特に乳幼児期)では「てんかん性」発作と考えられる症例でも間歇時脳波には異常がないことが多い。同様の症例を報告している東ら⁴⁾の症例でも同じ傾向のようである。ただし、脳波異常の出現は年齢と関係することがある。BECCT (benign epilepsy in children with centro-temporal EEG foci) と呼ばれる小児てんかんで

Table 6 Interictal EEG and cranial CT findings in 22 patients

I. Interictal EEG findings		
1) Focal spikes		6(27%)
2) Non-specific (14 & 6 positive spikes, 6 Hz spike and wave phantom etc.)	6	16(73%)
3) Normal	10	
II. Cranial CT findings		
1) Cerebral shrinkage	6	
Mild	3	
Moderate	2	
Extreme	1	
2) Porencephaly	1	
total		7 (32%)

みられる Rolandic discharge は乳児期にはみられなく、4～5歳より出現し、思春期頃消失することが多い。われわれの症例でも発病時異常がみられず、2～3年の経過観察とともに異常のみられた例が数例あった。しかしながら5歳以上まで followed up している症例でも間歇時脳波には異常を示さない症例も多く、脳波異常と無縁の症例もあると思われる。また逆に、てんかんを伴わない疾患(脳性麻痺、行動異常、頭痛など)でもてんかん性脳波異常を伴うことが報告⁷⁾されている。したがって、小児てんかんの診断にとって、間歇時脳波異常は必要条件でも十分条件でもないように思われる。なお、これらの症例で抗痙攣剤の早期使用で脳波異常の修飾があった可能性もあるがその判定は困難である。

2. Anticonvulsants induced seizures ではないか?

抗痙攣剤が痙攣を誘発することは以前より知られている。とくに L-G 症候群において benzodiazepine 系薬剤投与により、microseizures の増加や痙攣重積化などが報告^{1,9,13)}されている。また CBZ 投与でも minor motor seizures の増加の報告¹¹⁾がなされている。われわれの症例は L-G 症候群は除外してあることと minor motor seizures の症例は少ないので該当する症例は少ないと思うが、atonic seizure の出現例ではその可能性もあると考えられた。今後とくに多剤併用療法ではこ

のことを十分考慮して治療していく必要があると思われる。

3. Pseudoseizures は混じていないか？

小児で pseudoseizures といえば、年長児の過呼吸症候群などのてんかん様発作をさすことが多い。乳幼児期でもてんかんとまぎらわしい症状を呈すること¹⁰⁾もあるが、大体、病歴から鑑別可能である。しかし、次のような症例はよくみられる。強直発作あるいは脱力発作が頻発し治療に困る乳幼児の場合、入院させて観察すると、投薬内容は変わらないのに入院後は発作は激減あるいは消失することがある。これは2つの理由が考えられる。1つは怠薬の可能性（外来投薬を内服していないこと）。もう1つは乳幼児の場合、発作は母親が観察し医師に伝えるため、神経質な母親では子どものわずかな変化を過大に評価し、発作として報告することがある。入院観察するとある程度客観的となり減少するかもしれない。外来治療の場合、このような際、投薬量が多くなり先程の drug induced minor motor seizures となり悪循環となっているかもしれない。

4. 予後に関して

難治性てんかんの予後という場合、2つ意味がある。1つは発作の存続の問題であり、1つは精神運動発達の問題である。

Chevrieら²⁾は1歳未満の発症の痙攣の患児について5年後の痙攣の残存率を調べているが、かなりの割合で残存している。特に神経学的異常をもつ例では73%と高かったとしている。Sofijanov¹²⁾も小児期のてんかんについて同様の予後を報告している。Thurstonら¹⁴⁾も再発例について神経学的異常をもつ例で多いとしている。われわれの症例でも同様である。やはり精神遅滞や脳性麻痺などを合併する症例は痙攣が存続し、正常児（知能面）では消失傾向をみせた。

また年齢の問題もあると思われる。小児てんかんの場合「年齢依存性」という言葉が用いられる。これは主に発症年齢の違いを示すことが多いが、発作頻度、症状の強弱も年齢により変化する意味も加えてよいと思われる。つまり、てんかんの種類によりある年齢を過ぎれば発作頻度は自然に減少すること⁶⁾があり得るのである。したがっ

て個々の症例ではその自然歴を考慮し、発作抑制はもちろん大切であるが、抗痙攣剤のデメリットも考え、てんかん患児を総合的にみていく必要があると思われる。

本論文の要旨の1部は第16回てんかん学会（1982札幌）で口演発表した。

文 献

- 1) Bittencourt PRM, Richens A. Anticonvulsant-induced status epilepticus in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* **1981**; 22: 129-134.
- 2) Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: Persistence of epileptic seizures. *Epilepsia* **1979**; 20: 643-649.
- 3) From the commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* **1981**; 22: 489-501.
- 4) 東 卓司, 森川建基, 清野昌一. 大発作で経過する小児の難治性てんかん. 第17回日本てんかん学会抄録集, **1983**.
- 5) Iinuma K, Takamatsu N, Onuma A, Tada K. Childhood epilepsy uncontrolled by phenytoin: clinical and electroencephalographic study. *Brain Dev* **1979**; 1: 49-56.
- 6) Juul-Jensen P, Foldspang A. Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia* **1983**; 24: 297-312.
- 7) Lerman P, Kivity-Ephraim S. Focal epileptic EEG discharges in children not suffering from clinical epilepsy: Etiology, clinical significance, and management. *Epilepsia* **1981**; 22: 551-558.
- 8) 大田原俊輔. 小児てんかん. 福山幸夫編, てんかんの臨床. 東京: 東京医学社, **1977**; 159-197.
- 9) 大田原俊輔, 大塚 頌子, 岡 鉄次ら. Induced Moroseizures に関する臨床脳波学的研究. *てんかん研究* **1983**; 1: 51-60.
- 10) Pedley TA. Differential diagnosis of episodic symptoms. *Epilepsia* **1983**; 24 (Suppl.): S31-S44.
- 11) Shields WD, Saslow E. Myoclonic, atonic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology (Cleveland)* **1983**; 33: 1487-1489.
- 12) Sofijanov NG. Clinical evolution and prognosis of childhood epilepsies. *Epilepsia* **1982**; 23: 61-69.

- 13) Tassinari CA, Dravet C, Roger J, Cano JP, Gastaut H. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* **1972**; 13: 421-435.
- 14) Thurston JH, Thurston DL, Barbara B, Hixon BS, Keller AJ. Prognosis in childhood epilepsy. *N Engl J Med* **1982**; 20: 833-836.

Summary

Intractable Seizures in Infancy and Early Childhood Excluding West and Lennox-Gastaut Syndrome

Kenkichi Kataoka, Yoshihiro Nakagawa, Hiroatsu Hojo

Twenty two patients with intractable seizures in infancy, early childhood excluding West and Lennox-Gastaut syndrome were followed up 2 to 6 years after the onset.

1) Most of seizures started from the first year of life. The seizure frequency increased in the second and third year of life, and decreased in the fifth or sixth year of life.

2) According to ictal symptomatology, these seizures were classified into four types; "convulsive status" (in 7 cases), "generalized tonic or tonic-clonic" type (in 9 cases), "atonic" type (in 2 cases) and "partial" type (in 4 cases).

3) Epileptic interictal EEG abnormalities were found in only 6 patients (27%).

4) Neurological complications (mental retardation, cerebral palsy etc.) were found in 15 patients (68%).

J. Jpn. Epil. Soc. 1984 ; 2 : 13-19