小児てんかんにおける難治性の規準設定に関する研究

Evaluation of Refractoriness in Childhood Epilepsy

大塚 頌子* 萩野 竜也 村上 暢子 山磨 康子
岡 鋈次 榎 日出夫 大田原俊輔

要旨: 難治てんかんの規準の設定に資する目的で一定の規準で難治例を選択して比較検討した。

調査時点で初診時に比して発作頻度が不変または増悪している症例を難治群Ⅰとし、調査時点で初診時に比して発作減少を認めるが、なお1回/月以上の頻度で発作が存続しているものを難治群Ⅱとし、両群を比較したところ、初診時発作型、てんかん分類、初発年齢、重複症状、転帰、脳波所見などでよく類似していたが、難治群Ⅱでは Lennox-Gastaut 症候群、West 症候群などの症候性全般てんかんの占める比率が難治群Ⅰより高率であった。

以上より難治群Ⅰの規準は難治群Ⅱと同質の症例とその他の難治な局在関連性てんかんを含み、小児の難治てんかんをよく代表しうる規準と考えられた。

てんかん研究 1987; 5: 34-40

Key Words: Refractory epilepsy, Prognosis, EEG, Children, Age-dependent epileptic encephalopathy.

難治てんかんは現在のてんかん学の最大の標的の一つであるが、その定義は簡単ではない⁷⁾。難治とは必ずしも発作のみについての概念ではないと考えられるが⁸⁾、てんかんの最大の特質は発作であるから、発作についての難治が中心的な問題であることは論をまたない。しかしながら発作頻度の変化を難治てんかんの指標と定める場合、どのような規定が最適であるかはなお明確でない⁵⁾。そこでわれわれは一定の規準で難治例を選択して比較検討することにより難治の規準の設定に資せしめたいと考えた。

I. 対象および方法

1976年7月から1979年末までに岡山大学附属病院を初診した15歳未満のてんかん患者996例のうち3年以上追跡されたものは561例で、これらを調査の基礎となる症例群とした。なお、発作が発熱時にのみ出現するものは、脳波上狭義てんかん波をもち、しかも総発作回数が3回以上の症例に限った。狭義てんかん波は spike 成分をもつものとし、なお wave-and-spike phantom, 6 and 14 c/s positive spikes は除外した。

* 岡山大学医学部脳研発達神経科学部門
[〒700 岡山市鹿田町 2-5-1]

Yoko Ohtsuka, Tatsuya Ogino, Nagako Murakami, Yasuko Yamatogi, Eiji Oka, Hideo Enoki, Shunsuke Ohtahara

Department of Developmental Neuroscience and Child Neurology, Institute for Neurobiology, Okayama University, Medical School

1987年2月23日受理

調査の基礎となる 561 例について、追跡時点での治療効果を以下の規準^{3,9)}で判定した。すなわち(Ⅲ)：3年以上発作消失，(Ⅳ)：発作頻度が初診時に比較して1/4以下に減少または発作消失3年未満，(Ⅱ)：発作頻度が1/2以下に減少，(+)：発作頻度が3/4以下に減少，(±)：発作頻度不変，(-)：増悪。

治療効果が(±)～(-)，すなわち発作頻度が初診時に比較して不変または増悪している症例を難治群Ⅰとした。この規準は明快であるが，発作頻度が減少したにもかかわらず，追跡時点でお発作の残存する難治な症例が除外されることになる。そこで難治群Ⅱとして，追跡時発作頻度は減少していたが，なお1回/月以上残存するものを取りあげて比較検討した。561例中難治群Ⅰは41例(7.3%)，難治群Ⅱは19例(3.4%)であった。

比較検討した項目は初発年齢，臨床発作型およびてんかん分類，成因，基礎疾患，重複症状，転帰，治療などの臨床事項および脳波所見である。なお，統計学的有意差の検定には χ^2 検定を用いた。

II. 結 果

1. 初診時発作型

初診時発作型別に難治群Ⅰの占める比率を検討すると，Table 1のようにLennox-Gastaut (L-G) 症候群では39例中11例(28.2%)，複雑部分発作は46例中10例(21.7%)と高率で，次いでミオクロニー発作12.5%，West 症候群10.5%などであった。なお全般発作のなかの“その他”の1例はearly-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst⁶⁾で，“その他”の項目の5例はsevere myoclonic epilepsy in infancy (SME)^{1,2,4)}であり，臨床発作型としては前者はtonic spasmsを，後者は混合発作を示した。

一方，難治群ⅡについてはTable 1のようにL-G 症候群では39例中10例(25.6%)と高率で，

Table 1 Clinical seizure patterns at initial visit and categories

Category		Total	Group I	Group II
Seizure patterns				
Partial seizure	Simple	31	2 (6.5)	2 (6.5)
	Complex	46	10 (21.7)	1 (2.2)
	Secondarily generalized	288	9 (3.1)	2 (0.7)
Generalized seizure	Tonic-clonic	95		
	Absence	19		
	Myoclonic	8	1 (12.5)	1 (12.5)
	West syndrome	19	2 (10.5)	3 (15.8)
	L-G syndrome	39	11 (28.2)	10 (25.6)
	Others	1	1(100.0)	
Others		15	5 (33.3)	
Total		561	41 (7.3)	19 (3.4)

L-G syndrome: Lennox-Gastaut syndrome

() shows percentage

Table 2 Classification of epilepsies and epileptic syndromes

Category		Total	Group I	Group II
Epilepsies and epileptic syndromes				
Localization-related	Idiopathic	142	3 (2.1)	3 (2.1)
	Symptomatic	228	17 (7.5)	2 (0.9)
Generalized	Idiopathic	118		
	Symptomatic			
	EIEE	1	1(100.0)	
	West syn.	19	2 (10.5)	3 (15.8)
	L-G syn.	39	11 (28.2)	10 (25.6)
Undetermined	Others	6	2 (33.3)	1 (16.7)
	Without unequivocal generalized or focal features	3		
	With both generalized and focal seizures (SME)	5	5(100.0)	

EIEE: Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst

SME: Severe myoclonic epilepsy in infancy

次いで West 症候群が15.8%，ミオクロニー発作が12.5%であった。

以上のように基礎となる症例群の中で難治例の占める比率に関しては，両群とも L-G 症候群，West 症候群，ミオクロニー発作において高率なことが一致していた。それ以外の発作型において

Table 3 Classification of epilepsies and epileptic syndromes at initial visit and at follow-up

Category		Group I		Group II	
Epilepsies and epileptic syndromes		At initial visit	At follow-up	At initial visit	At follow-up
Localization-related	Idiopathic	3 (7.3)	3 (7.3)	3(15.8)	3(15.8)
	Symptomatic	17(41.5)	16(39.0)	2(10.5)	2(10.5)
Generalized	Idiopathic				
	Symptomatic				
	EIEE	1 (2.4)			
	West syn.	2 (4.9)		3(15.8)	
	L-G syn.	11(26.8)	16(39.0)	10(52.6)	13(68.4)
	Others	2 (4.9)	1 (2.5)	1 (5.3)	1 (5.3)
Undetermined	Without unequivocal generalized or focal features				
	With both generalized and focal seizures (SME)	5(12.2)	5(12.2)		
Total		41	41	19	19

Table 4 Age at onset

Category	Group I	Group II
Age at onset		
~6m	12(29.3)	2(10.5)
6m~1y	5(12.2)	5(26.3)
1~3	11(26.8)	6(31.6)
3~6	3 (7.3)	2(10.5)
6~10	7(17.1)	3(15.8)
10~15	3 (7.3)	1 (5.3)
Total	41	19

は難治群Ⅱの占める比率は一樣に低率であったが、難治群Ⅰは複雑部分発作や“その他”の項目においても高率であった。

なお、本調査では便宜上 West および L-G 症候群は発作型と同格に取り扱った。

2. てんかんおよびてんかん症候群分類

初診時のてんかんおよびてんかん症候群分類に難治群Ⅰ、Ⅱの占める比率を検討した。

Table 2 のように難治群Ⅰの占める比率は L-G 症候群で 39 例中 11 例 (28.2%) と高率で、West 症候群で 19 例中 2 例 (10.5%)、および症候性局在関連性てんかん 228 例中 17 例 (7.5%) で比較的高率であった。なお、症例数は少ないが全般てんかんか局在関連性てんかんか未決定てんかんのうち SME 5 例は全例難治群Ⅰに属していた。一方、難治群Ⅱの占める比率は L-G 症候群で 39 例中 10 例 (25.6%)、West 症候群で 19 例中 3 例 (15.8%) と高率であった。

以上のように、基礎となる症候群の中で占める比率は両群とも L-G 症候群と West 症候群において高率な点で一致していた。

次に Table 3 のように両群の初診時および追跡時のてんかんおよびてんかん症候群分類について

検討した。

難治群Ⅰでは初診時に比較し追跡時には L-G 症候群の比率が増加し、41 例中 16 例 (39.0%) に達していることが注目された。

一方、難治群Ⅱでは同様の傾向がさらに著明で追跡時には L-G 症候群は 19 例中 13 例 (68.4%) に上っていた。

3. 初発年齢

難治群Ⅰ、Ⅱにおける初発年齢の分布を検討すると、Table 4 のごとく難治群Ⅰでは生後 6 カ月未満が最も多いことが特徴的であった。一方、難治群Ⅱでは生後 1 歳未満の発症例は高率であるが、生後 6 カ月未満のものはむしろ低率であった。しかし両群とも 1 歳未満の乳児期に発症する症例の比率が最も高率であることは一致していた。

4. 基礎疾患と成因

基礎疾患は難治群Ⅰでは 41 例中 21 例 (51.2%)、難治群Ⅱでは 19 例中 4 例 (21.1%) に認められ、前者で高率であったが、有意差を示すに至らなかった ($0.05 < p < 0.1$)。基礎疾患の内容は難治群Ⅰでは精神遅滞、精神遅滞兼脳性麻痺、結節性硬化症、脳奇形などが多くみられ、難治群Ⅱでは精

Table 5 Mental defect and motor disturbance before onset of seizures and at follow-up

a) Mental defect		
	Group I	Group II
Before onset of seizures	17/41 (41.5)	5/18 (27.8)
At follow-up	33/41 (80.5)	13/18 (72.2)
b) Motor disturbance		
	Group I	Group II
Before onset of seizures	12/41 (29.3)	4/18 (22.2)
At follow-up	21/41 (51.2)	10/19 (52.6)

神遅滞兼脳性麻痺、溺水による無酸素性脳症が認められた。

成因では難治群 I では痙攣の家族歴（2度近親以内）が41例中10例（24.4%）に、出生前要因は7例（17.1%）、周生期要因は7例（17.1%）、出生後要因は2例（4.9%）、不明は17例（41.5%）であった。

一方、難治群 II では痙攣の家族歴は19例中3例（15.8%）、出生前要因は1例（5.3%）、周生期要因は4例（21.1%）、出生後要因は2例（10.5%）、不明は9例（47.4%）であった。

以上より痙攣の家族歴および出生前要因は難治群 I に、周生期要因、出生後要因は難治群 II に多い傾向があったが、特に有意差ではなかった。

また、両群において成因を有する症例の比率は各々41.5%と47.4%でほぼ同率であった。

5. 重複症状

重複症状として精神遅滞は Table 5-a) のごとく難治群 I では発症前には41例中17例（41.5%）、追跡時には33例（80.5%）と高率で、特に追跡時には発症前より有意に増加していることが注目された（ $p<0.005$ ）。

一方、難治群 II において精神遅滞は知能程度の明らかな18例中発症前には5例（27.8%）、追跡時には13例（72.2%）と高率で、難治群 I と同様に追跡時には発症前より有意に増加していた（ $p<0.025$ ）。

運動障害に関しても Table 5-b) のごとく難治群 I では発症前、追跡時ともに高率で、特に追跡時

Table 6 EEG findings

a) Basic pattern		
Category	Group I	Group II
Basic pattern		
Normal	1 (2.4)	
Slight dysrhythmia	13 (31.7)	4 (21.1)
Moderate dysrhythmia	12 (29.3)	3 (15.8)
Severe dysrhythmia	6 (14.6)	6 (31.6)
Focal findings	9 (22.0)	6 (31.6)
Total	41	19
b) Epileptic discharges at initial visit		
Category	Group I	Group II
Epileptic discharges		
Focal	15 (36.6)	6 (31.6)
Diffuse	22 (53.7)	13 (68.4)
No spike	4 (9.7)	
Total	41	19

に比率が増加していたが有意差には至らなかった。

一方、難治群 II でも発症前、追跡時ともに高率で、特に追跡時に比率が増加していたが有意差ではなかった。

以上のように重複症状に関して両群とも同様の傾向を示した。

6. 脳波所見

1) 基礎波

脳波の基礎波について視察により検討すると Table 6-a) のごとく両群とも中等度～高度律動異常を呈する症例が多く、特に難治群 II でその傾向が著明であった。

2) てんかん波

てんかん波については両群とも Table 6-b) のごとく広汎性発射の比率が高く、難治群 II で特にその傾向が顕著であった。

広汎性発射の内容は難治群 I では22例中 diffuse slow spike-and-wave complex が10例（45.5%）、diffuse irregular spike-and-wave complex が7例（31.8%）、diffuse multiple spike-and-wave complex が3例（13.6%）、hypsarrhythmia が2例（9.1%）であった。

Table 7 Evaluation of therapy

Category	Group I	Group II
Evaluation of therapy		
Applying all available methods	24 (58.5)	8 (42.1)
Remaining some available methods	7 (17.1)	7 (36.8)
Unsatisfactory	10 (24.4)	4 (21.1)
Total	41	19

一方、難治群Ⅱでは13例中 diffuse slow spike-and-wave complex が7例(53.8%),hypsarhythmia が3例(23.1%), diffuse multiple spike-and-wave complex が2例(15.4%), diffuse irregular spike-and-wave complex が1例(7.7%)であった。

以上のように両群とも diffuse slow spike-and-wave complex が約半数に認められることが特徴的であった。特に難治群Ⅱの方が diffuse slow spike-and-wave complex, hypsarhythmia の比率が難治群Ⅰより多かったが有意差ではなかった。

7. 治療

1) treatment lag

てんかん発作の初発から治療開始までの期間、すなわち treatment lag については難治群Ⅰでは6カ月以内の症例が41例中31例(75.6%)であったが、難治群Ⅱでも treatment lag の明らかな16例中10例(62.5%)が6カ月以内でありほぼ同様であった。treatment lag が6カ月～1年、1～3年、3年以上の症例の比率も両群で差異を認めなかった。

2) 追跡時の抗てんかん剤数

難治群Ⅰでは1～2剤が41例中3例(7.3%), 3～4剤が9例(22.0%), 5剤以上が29例(70.7%)であった。

難治群Ⅱでは1～2剤が3例(15.8%), 3～4剤が9例(47.4%), 5剤以上が7例(36.8%)であり、両群とも3剤以上の polypharmacy が大半を占めていたが、難治群Ⅰでより著明で、5剤以上の症例の比率は難治群Ⅰでは有意に高率であった($p < 0.05$)。

3) 治療の評価

医師側からみた治療の評価については Table 7 のように、可能な限りの方法で未抑制であり、真

の難治例と判定されたものは難治群Ⅰで41例中24例(58.5%), 難治群Ⅱで19例中8例(42.1%)で、前者にやや多く認められたが、有意差ではなかった。また試みるべき方法が残っているとみなされるものは両群で各々17.1%, 36.8%であり後者にやや多かったが有意差ではなかった。治療不十分と評価された症例は両群ではほぼ同率であった。

4) 患者側の治療態度

難治群Ⅰでは規則正しく内服しているものが41例中39例(95.1%)で、2例(4.9%)が時に内服を忘れ incomppliance と判定されたが、難治群Ⅱでは各々19例中16例(84.2%)と3例(15.8%)であった。以上より両群とも患者の治療態度は概ね良好であった。

8. 転 帰

追跡時6歳以上、すなわち学齢以上の年齢に達している症例に限って、学校や社会で普通児(人)として生活している症例の比率を検討した。

難治群Ⅰでは35例中7例(20.0%), 難治群Ⅱでは18例中6例(33.3%)が普通児(人)として生活が可能であったにすぎず、両群とも転帰は不良であった。特に前者においてより不良であったが、有意差ではなかった。

III. 考 按

難治てんかんの規準の設定に資する目的で一定の規準の下に難治例を選択して比較検討したところ、両群の間で類似点が多いことが示された。

まず、てんかんおよびてんかん症候群分類では両群とも L-G 症候群が初診時、追跡時ともに高率なことが一致していたが、難治群Ⅱではその割合が特に多かった。このことは L-G 症候群では初診時の発作頻度が極めて多い症例が大半であり、多少発作が減少してもまだ月に1回以上認められるものが多いためと考えられる。初診時 West 症候群を示し、追跡時に L-G 症候群に変容していた症例も大半が同様の理由で難治群Ⅱに分類されることになる。

一方、局在関連性てんかんでは初診時発作頻度が比較的低い症例が多いため、難治群Ⅱに分類される症例は少ないと思われる。

以上より難治群Ⅱは難治群Ⅰに比し L-G 症候群と West 症候群に代表される症候性全般てんかんの占める比率がより高くなるものと考えられる。

その他の臨床事項に関しては、初発年齢は両群とも1歳未満が多いが、難治群Ⅰで生後6カ月未満のものが特に多く認められた。この理由としては難治群Ⅰに属する SME の5例が全例生後6カ月未満に発症していることが関係していると思われる。

基礎疾患を有する症例の比率は難治群Ⅰの方が高率であったが、これは難治群Ⅰの方に比較的重篤な症例が多いことによるものと思われる。

治療の評価で可能な限りの治療でなお未抑制の真の難治例の割合が難治群Ⅰに多いこと、追跡時点での抗てんかん剤数が難治群Ⅰにより多いこと、転帰が難治群Ⅰでより不良なことも同じ理由によるものと考えられる。

また脳波所見に関しては、難治群Ⅱの方が難治群Ⅰより基礎波の律動異常の強い症例がやや多いこと、てんかん波では広汎性発射の占める比率が難治群Ⅱの方により高いことは、難治群Ⅱの方に L-G 症候群、West 症候群の比率がより高いことに起因すると思われる。

以上より難治群Ⅱは難治群Ⅰによく類似した特徴をもっているが、その規定から一般的に発作頻度の多い症候性全般てんかんを多く含むこと、さらに同じてんかん分類のものでは難治群Ⅱの方が比較的疾病重篤度が軽度の症例を含んでいることが明らかになった。このように難治群Ⅰは難治群Ⅱに含まれるものと同質の症例を含み、さらにその他の難治てんかんをも網羅していることが明らかである。このことより難治群Ⅰの規準、すなわち追跡時点で初診時に比して発作頻度が不変または増悪したものを難治例とする規準によって小児の難治てんかんを代表せしめうると考えられる。

さて、難治てんかんに関する規準は従来必ずしも一定でなく、そのため各施設における難治てんかんに関する研究の相互の比較も困難であった。この問題点を解決するためにはまず明確で応用可能な一定の規準の設定が不可欠である。てんかんは発作性疾患であるから、まず何よりも発作に関

する難治が重要であるが、発作に関しては発作抑制の程度、すなわち発作頻度の変化を指標とするのが最も明確であると思われる。このような見地から、難治てんかんの規準として難治群Ⅰの規準が妥当であると考えられた。これは難治てんかんの多施設共同研究にも応用されるべきものである。

本論文の要旨は昭和60年10月第19回日本てんかん学会において発表した。

本研究は厚生省神経研究委託費(#85-01)によった。

文 献

- 1) Dravet C, Roger J, Bureau M, Dalla Bernardina B. Myoclonic epilepsies in childhood. In: Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward AA, eds. *Advances in Epileptology The XIII th Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1982; 135-140.
- 2) Dravet C, Bureau M, Roger J. Severe myoclonic epilepsy in infants. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London & Paris: John Libbey Eurotext Ltd, 1985; 58-67.
- 3) 熊代 永, 大熊輝雄, 福島 裕. てんかんの長期予後. *臨床精神医学* 1984; 13: 529-546.
- 4) 荻野竜也. Severe myoclonic epilepsy in infancy に関する臨床的脳波学的研究. *てんかん研究* 1986; 4: 114-126.
- 5) Ogino T, Ohtsuka Y, Fuzita M, et al. A study on the intractable epilepsies in childhood. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 1986; 40: 465-467.
- 6) 大田原俊輔, 石田喬士, 岡 鎮次, ら. 特異な年齢依存性てんかん性脳症 the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst に関する研究. *脳と発達* 1976; 8: 270-280.
- 7) 大田原俊輔. 難治てんかん. 国分義行, 今村栄二, 編. *小児科年鑑*, 1976~77年版. 東京: 診断と治療社, 1976; 32-35.
- 8) 岡 鎮次. 難治てんかん児の指導. *てんかん講座*—6. 東京: ぶどう社, 1984; 128-169.
- 9) Yamatogi Y, Terasaki T, Ohtsuka Y, Matsuda M, Oka E, Ohtahara S. Prognosis of childhood epilepsy observed from long-term follow-ups for more than ten years. In: Sato T, Shinagawa S, eds. *Antiepileptic Drugs and Pregnancy*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 247-254.

Summary

Evaluation of Refractoriness in Childhood Epilepsy

Yoko Ohtsuka, Tatsuya Ogino, Nagako Murakami, Yasuko Yamatogi,
Eiji Oka, Hideo Enoki, Shunsuke Ohtahara

To settle the commonly available criteria of the refractory epilepsy, a comparative study was carried out on the two groups of intractable cases selected by different criteria, concerning the change in seizure frequency at the last visit comparing with that at the initial visit; Group I with no change or increase and Group II with persistence of seizures more than once a month at the last visit in spite of decrease in seizure frequency.

Intractable cases in both Groups I and II shared many characteristics such as clinical seizure patterns at the initial visit, classification of epilepsies, age of onset, associated mental and/or motor disabilities, mental prognosis, EEG findings, although symptomatic generalized epilepsies such as Lennox-Gastaut and West syndromes were more frequently observed in Group II than in Group I. Accordingly, the criteria of Group I will be usable for the collaborative studies on the refractory epilepsies.

J. Jpn. Epil. Soc. 1987 ; 5 : 34-40