

Clinical Course and EEG Findings of 25 Patients Initially Diagnosed with Childhood Absence Epilepsy

Noriko NAKAMURA, Sawa YASUMOTO, Takako FUJITA,
Yuko TOMONOH, Yukiko IHARA, Shinya NINOMIYA,
Hiroshi IDEGUCHI, Takahito INOUE and Shinichi HIROSE

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract

Rationale: The prognosis of childhood absence epilepsy (CAE) is good, and remission usually occurs before the age of 12 years. However, some patients progress to juvenile myoclonic epilepsy (JME), requiring continuous treatment after adolescence.

Purpose: To determine the risk factors for being unable to discontinue treatment for CAE during childhood.

Methods: We divided the 25 patients with CAE into two groups according to their clinical course: Group A included nine patients who could not discontinue treatment during childhood and group B included 16 patients who discontinued treatment because of remission. We evaluated both the EEG findings and the clinical aspects of patients initially diagnosed with CAE.

Results: 1) All 25 patients started with typical absence seizures (TAS), and 44% of the patients in group A developed generalized tonic-clonic seizures (GTCS) concomitant with the stage of active TAS 2) The EEG findings of group A showed that six patients had a photoparoxysmal response (PPR) on inter-ictal EEG, seven patients had focal spike and wave complexes (SWC) in the frontal lobe. The EEG findings of group B showed that two patients had PPR and one patient had focal SWC in the frontal lobe. Three patients (12%) progressed to juvenile absence epilepsy and two patients (8%) progressed to JME.

Conclusions: The risk factors for a worse prognosis of CAE are GTCS observed during the active stage of TAS, PPR or focal SWC in the frontal lobe.

Key words : Generalized tonic-clonic seizures, Juvenile myoclonic epilepsy, Photoparoxysmal responses, Focal spike and wave complexes, Juvenile absence epilepsy

小児欠神てんかんと初期診断した 25 例の臨床経過と脳波所見

中村 紀子, 安元 佐和, 藤田 貴子,
友納 優子, 井原由紀子, 二之宮信也,
井手口 博, 井上 貴仁, 廣瀬 伸一

福岡大学医学部小児科学教室

要旨

【背景】小児欠神てんかん (CAE) の予後は良好で通常 12 歳までに寛解するが, 若年ミオクローニーてんかん (JME) 等に移行し思春期以降も治療を必要とする症例が存在することが知られている。

【目的】この研究は小児期に治療を終了できなかった CAE 症例の危険因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】当科で CAE と初期診断した 25 例を, 小児期までに治療を終了できなかった群 (A 群) 9 例と小児

期までに治療を終了できた群（B群）16例に分類し、臨床所見と脳波所見について後方視的に検討した。

【結果】発症時の発作型は全例で定型欠神発作であったが、A群の4例（44%）で欠神発作と同時期に全般性強直間代発作（GTCS）を合併した。脳波は全例で3Hz 両側同期性全般性棘徐波複合を認め、光突発反応はA群で6例（66%）、B群で2例（12%）、前頭部の棘徐波複合はA群で7例（78%）、B群で1例（6%）に認めた。若年欠神てんかん移行例は3例（12%）でJME移行例は2例（8%）であった。

【結論】CAEにおいて、発症初期のGTCS合併、脳波の光突発反応や前頭部の棘徐波複合が、小児期に治療を終了できない危険因子として重要である。

キーワード：全般性強直間代発作，ミオクロニー発作，若年ミオクロニーてんかん，光突発反応，局在性棘徐波複合，若年欠神てんかん

対象と方法

はじめに

小児欠神てんかん（Childhood absence epilepsy : CAE）は頻回に起こる定型欠神発作（Typical absence seizures : TAS）を特徴とし、小児期の特発性全般てんかんに分類される。CAEの予後は、診断基準に合致していれば良好で通常12歳までに寛解する¹⁾。しかし、一部の症例では全般性強直間代発作（generalized tonic-clonic seizures : GTCS）が思春期に生じることがあり、若年ミオクロニーてんかん（Juvenile myoclonic epilepsy : JME）に進展することもあると報告されている²⁾。

今回、当科で小児欠神てんかんと初期診断して治療を行った25例の臨床経過と脳波所見を後方視的に検討したので報告する。

対象は、1979～2002年に欠神発作で発症し、当科でCAEと初期診断して治療を行った25例である。診療録をもとに後方視的に、小児期までに治療を終了できなかった群（A群）と小児期までに治療を終了できた群（B群）に分類し、両群の臨床所見（発症年齢、家族歴、発作型、臨床経過、治療薬、予後等）について比較検討した。脳波所見の統計学的有意差の分析には、フィッシャーの直接確率を用いた。

結 果

1) 臨床所見

A群9例（男1例 女8例）、B群16例（男6例 女10例）で両群とも女児が多かった。両群の臨床所見を

表1 臨床所見の比較

	A群 9例	B群 16例
発症年齢（平均）	7.1歳	6.6歳
熱性けいれん既往歴（%）	22	31
家族歴 Ep / FS（%）	22 / 33	0 / 12
発症時の発作型 TASのみ	5例（56%）	16例（100%）
TAS + GTCS	4例（44%）	0
治療薬 VPA	7例（77%）	9例（56%）
ESM	1例（11%）	0
VPA + ESM	0	5例（29%）
その他	1例（VPA+LTG）	1例（VPA+NZP） 1例（VPA+CZP）
欠神発作が完全に抑制されるまでの期間（平均）	9.6ヵ月	5.4ヵ月
脳波異常が改善されるまでの期間（平均）	2年3ヵ月	1年6ヵ月

Ep: てんかん FS: 熱性けいれん TAS: 定型欠神発作 GTCS: 全般性強直間代発作
VPA: バルプロ酸 ESM: エトスクシミド LTG: ラモトリジン CZP: クロナゼパム
NZP: ニトラゼパム

表 1 に示した。発症年齢は A 群で 2～9 歳 (平均年齢 7.1 歳)、B 群では 3～10 歳 (平均年齢 6.6 歳) と両群に差はみられなかった。熱性けいれんの既往は A 群が 22%、B 群は 31% であった。てんかんあるいは熱性けいれんの家族歴は A 群が 55% と B 群の 12% に比し高率であった。発症時の発作型は全例で TAS であったが、A 群の 44% では TAS がみられている時期に GTCS を合併した。全例で抗てんかん薬の内服による治療を開始した。治療薬は両群ともバルプロ酸 (VPA) 単剤が最も多く、A 群で 77%、B 群で 56% であった。エトスクシミド単剤は A 群で 1 例のみであった。VPA 単剤で発作のコントロールが困難であった症例では、エトスクシミド (B 群 5 例)、クロナゼパム (B 群 1 例)、ニトラゼパム (B 群 1 例)、ラモトリジン (A 群 1 例) などを併用していた。治療を開始してから欠神発作が完全に抑制されるまでにかかった時間は、A 群で平均 9.6 ヶ月、B 群で平均 5.4 ヶ月であった。発作消失後に脳波異常は改善されており、内服開始から脳波異常が改善するまでの期間は A 群で 2 年 3 ヶ月、B 群で 1 年 6 ヶ月であった。初診時にみられた 3Hz 両側同期性全般性棘徐波複合は、A 群の 67% で 6 ヶ月以内に消失したが、残りの 33% は 1 年～2 年 10 ヶ月の間残存した。一方 B 群では全例が内服開始後 6 ヶ月以内に消失していた。3Hz 両側同期性全般性棘徐波複合が消失した後も、一部の症例では局在性の脳波異常が 3～5 年残存し、局在性の徐波が持続したのは A 群で 33%、B 群で 31%、局在性棘波が持続したのは A 群で 22%、B 群で 19% であった。脳波異常が改善した後に内服薬を中止し、B 群の内服治療期間は平均 6 年 0 ヶ月であった。B 群では内服中止後の観察期間にてんかん発作はみられず、そのまま治療を中止できた。一方、A 群では内服薬の減量中や中止後にてんかん発作を再発したため、内服

治療を再開した。

表 2 に A 群のてんかん発作再発時の発作型と予後をまとめた。GTCS が 1 回だけ起こった 3 例では、内服再開後は発作がなかったため 20 歳までに治療を終了できた。ミオクロニー発作がみられるようになった 1 例では、JME 移行例と判断し、内服再開後に発作は消失しているが成人になっても治療を継続した。欠神発作と GTCS がみられるようになった 3 例では、内服再開後も発作がみられ、JAE 移行例と判断して成人になっても内服治療を継続していた。治療抵抗性で欠神発作と GTCS が持続し 21 歳からミオクロニー発作も出現した 1 例では、JME 移行例と判断し成人になっても治療を継続していた。発作はないが脳波異常 (光突発反応) が出現し JME 移行を疑った 1 例では、発作が起これないため 20 歳までに内服治療を終了できた。

2) 脳波所見

表 3 は両群の脳波所見の比較である。両群の全例で初診時に 3Hz 両側同期性全般性棘徐波複合がみられていた。前頭部の棘徐波複合は、A 群の 78% でみられたが B 群では 6% だけであり、A 群でみられる率が有意に高かった。光突発反応も、A 群では 66% でみられたが B 群では 12% と少なく、A 群でみられる率が有意に高かった。一方、局在性の棘波は両群とも約半数の症例でみられ両群の差を認めず、前頭部の徐波律動がみられた率も両群の差はなかった。

考 察

CAE は、1989 年に国際抗てんかん連盟 (ILAE) の分類・用語委員会によって明確なてんかん症候群として認

表 2 A 群のてんかん発作再発時の発作型と予後

てんかん発作再発時の発作型	症例数	予後
GTCS	3	20歳までに治療中止
ミオクロニー発作	1	JME移行例
TAS + GTCS	3	JAE移行例
TAS + GTCS + ミオクロニー発作	1	JME移行例
発作なし (脳波異常)	1	20歳までに治療中止

GTCS: 全般性強直間代発作 JME: 若年ミオクロニーてんかん

TAS: 定型欠神発作 JAE: 若年欠神てんかん

表3 脳波所見の比較

	A群 9例	B群 16例	P value
3Hz両側同期性全般性棘徐波複合 (%)	100	100	NS
前頭部の棘徐波複合 (%)	78	6	p<0.01
局在性棘波 (%)	55	56	NS
前頭部の徐波律動 (%)	44	38	NS
光突発反応 (%)	66	12	p<0.01

NS : not significant

められ、JAE、JMEと区別された。CAEとJAEを区別するポイントは、発症年齢、欠神発作時の意識減損の程度、発作頻度、脳波所見が挙げられるが、これらの中にはオーバーラップする所見がみられ診断に苦慮する例がある³⁾。また、CAEからJMEに進展する例があるとの報告²⁾に対して、それらは初発発作が欠神発作であったJME症例であるという意見もある⁴⁾。

その後、2000年にILAEで提案されたCAEの新たな診断基準では、GTCSやミオクロニー発作が定型欠神発作出現前に生じることや欠神発作が活発な時期にGTCSやミオクロニー発作が随伴することは除外項目に含まれた。新しい診断基準によりCAEと診断されなくなった症例と新しい診断基準でCAEと診断した症例で予後を比較した検討では、新しい診断基準の症例の方が予後良好であった⁵⁾。しかし一方で、新たな診断基準に合わない症例がかなり多いとする報告もある^{6) 7)}。

また、WakamotoらはGTCSの合併の時期で予後は変わらないと報告している⁸⁾。今回の我々の検討では、発症時の欠神発作が治療により完全に抑制される前にGTCSがみられた症例が4例あった。内服治療により4例とも一旦欠神発作は消失したが、内服薬の減量中や中止後に再びGTCSや脳波異常（光突発反応）が出現し、小児期までに治療を終了できなかった。

CAEではTASが唯一の発作型とされるが、Hirshらのまとめによると、小児期にTASを発症した患者の36～60%にGTCSを生じる。しばしばGTCSはTAS発症の5～10年後（8～15歳）に生じるが、ときに20歳ないし30歳以上で起こることもある。より厳密な診断基準を適応した場合GTCSはまれであり、治療により容易に抑制される⁴⁾。LoiseauらはCAE患者52例を調査し、GTCSは13例（25%）に生じ、そのうち10例では単発かまれであったと報告した⁹⁾。我々の今回の検討

では、A群の7例（全症例の28%）で発症から5～10年後、20歳ないし30歳以上でGTCSがみられた。発症時のTASや発症時の欠神発作抑制前に合併したGTCSは内服治療により一旦抑制されており、内服薬の減量中または中止後に再びGTCSがみられた。これらの症例では内服治療を再開し小児期までに治療を終了できなかったが、7例中6例でGTCSは単発かまれであった。

CAEの新しい診断基準では、目、眉、眼瞼の軽度のミオクロニー要素が欠神発作の始めにみられることはあると定義されたが、ミオクロニー攣縮のような発作は除外項目にあげられた。今回の検討では、発症時のTASがみられている時期にミオクロニー発作がみられた症例はなかった。TASとGTCSが持続し、内服治療を継続している時に21歳でミオクロニー発作がみられるようになった症例と、発症時のTASが抑制され内服薬を中止した後にミオクロニー発作がみられるようになった症例が1例ずつあり、これらはJME移行例と判断し成人になっても治療を継続していた。

CAEの特徴的な脳波所見は、定型欠神発作時の両側同期性対称性の律動的な3Hzの全般性棘徐波複合である。当科の検討でも発症時には全例でみられていた。根来らの報告ではCAEと前頭葉てんかんの欠神発作時の脳波について比較検討し、棘徐波複合の局所性先行部位および優位部位はどちらも前頭極または前頭部が多いとしており、CAEの両側対称性・同期性に対し、前頭葉てんかんでは非対称性・非同期性であると述べている¹⁰⁾。今回の我々の検討では、一部の症例で左右非対称性のものがみられており前頭葉欠神との鑑別も必要であると考えられた。

一方、CAEの脳波の非典型的な所見としては光突発反応が挙げられており⁵⁾、著明な光感受性は予後不良因子とされていた¹¹⁾。また、2000年に提案されたCAEの

定義において、視覚性（光）や他の感覚性の発作誘発は除外項目であった。我々の検討では、光突発反応がみられたのは全症例中 8 例であり、そのうちの A 群の 6 例では小児期までに治療を終了できなかった。また、JME 移行例と判断した 2 例では光突発反応がみられていた。また、焦点性発作波については、予後不良因子として挙げられることもある¹¹⁾が、CAE でも焦点性発作波はみられるとする報告もある^{12) 13) 14) 15)}。我々の今回の検討では、両群の約半数の症例で局在性棘波を認めたが、前頭部の棘徐波複合がみられる症例は A 群に多かった。

CAE の脳波異常は臨床と脳波が相関するが、脳波の予後指標としての価値は絶対的ではない。臨床的には改善した後も全般性の棘徐波放電が遷延することもあるし、逆に脳波の正常化にもかかわらず GTCS が出現することもある¹⁵⁾。我々の今回の検討でも発作消失後に脳波異常が遷延する症例があり、内服治療期間が長くなった症例がみられた。また、小児期までに治療を終了できなかった A 群でも、脳波異常が改善した後に内服薬の減量を始めたが、減量中または中止後にてんかん発作が再発した。

CAE の長期予後を研究した Wirrell によると、72 例中 57 例 (65%) は寛解していた。12 例 (17%) が薬を服用せずに発作が続いており、治療を継続していたのは 13 例 (18%) であった。そのうち JME 移行例は 15% であった²⁾。我々の今回の検討では、25 例中 16 例 (64%) は、小児期までに治療を終了できた。9 例 (36%) で小児期に治療を終了できなかったが、その原因は内服薬の減量・中止後のてんかん発作の再発であった。てんかん発作再発後に内服治療を再開したが、4 例では 20 歳までに治療を終了できた。成人まで治療を継続していたのは 5 例 (20%) で、JAE 移行例 3 例 (12%) と JME 移行例 2 例 (8%) であった。また、今回の検討から、CAE において発症初期の GTCS 合併や脳波の光突発反応や前頭部の棘徐波複合が、小児期に治療を終了できない危険因子であると考えられた。

結 語

CAE と初期診断した 25 例のうち、小児期までに治療を終了できたのは 64%、小児期までに治療を終了できなかったのは 36% であった。成人になっても治療を続けていたのは 20% で、JAE 移行例は 12%、JME 移行例は 8% であった。

小児期に治療を終了できなかった CAE 症例の危険因子は、発症初期の GTCS の合併と脳波の光突発反応や前頭部の棘徐波複合であった。

文 献

- 1) 石川達也: Childhood absence epilepsy (Pyknolesy) 小児欠神てんかん (ピクノレプシー). 日本てんかん学会用語事典編集委員会 (編): てんかん用語事典, 東京, pp29-30, 2006.
- 2) Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM: Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy. *Neurology* 47: 912-918, 1996.
- 3) Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, Bauer G: Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol* 251: 1235-1241, 2004.
- 4) Hirsch E, Panayiotopoulos CP: Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (4th edn), John Libbey Eurotext Ltd, pp315-335, 2005.
- 5) Grosso S, Galimberti D, Vessosi P, Farnetani M, DiBartolo RM, Bazzotti S, Morgese G, Balestri P: Childhood absence epilepsy: Evolution and prognostic factors. *Epilepsia* 46: 1796-1801, 2005.
- 6) Sadleir LG, Farrell K, Smith S, Connolly MB, Scheffer IE: Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology* 67: 413-418, 2006.
- 7) Ma X, Zhang Y, Yang Z, Liu X, Sun H, Qin J, Wu X, Liang J: Childhood absence epilepsy: Electroclinical features and diagnostic criteria. *Brain&Development* 33: 114-119, 2011.
- 8) Wakamoto H, Hukuda M, Shigemi R, Murakami Y, Motoki T, Ohmori H, Ishii E: Atypical childhood absence epilepsy with preceding or simultaneous generalized tonic clonic seizures. *Brain&Development* 33: 589-592, 2011.
- 9) Loiseau P, Duché B, Pédespan JM: Absence epilepsies. *Epilepsia* 36: 1182-1186, 1995.
- 10) 根来民子, 奥村彰久, 渡邊一功: 小児欠神てんかん と前頭葉てんかんの欠神発作の比較. *臨床脳波* 44: 702-706, 2002.
- 11) 浜野健三: 小児欠神てんかん. *小児科診療* 60: 373-378, 1997.
- 12) 橋本清: 欠神てんかんとその周辺. *脳と発達* 31: 217-223, 1999.
- 13) Yoshinaga H, Ohtsuka Y, Tamai K, Tamura I, Ito M, Ohmori I, Oka E: EEG in childhood absence

epilepsy. *Seizure* 13: 296-302, 2004.

14) Lombroso CT : Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia* 38: 797-812, 1997.

15) Hedström A, Olsson I: Epidemiology of absence epilepsy: EEG findings and their predictive value. *Pediatr Neurol* 7: 100-104, 1991.

(平成 25. 3. 28 受付, 平成 25. 9. 20 受理)