

残存脳波異常のある小児欠神てんかん

比屋根 真彦

沖縄赤十字病院 小児科

要 旨

小児欠神てんかんは、定型欠神発作（突然始まり、直後に元に戻る）を主症状とするてんかん症候群で薬物療法が著効し、治療終結できる小児てんかんのひとつである。通常、典型例においては診断と治療は容易であるが長期に経過観察を行っても残存する脳波異常を認める小児欠神てんかんがあり、その臨床像についてまとめた。脳波異常が残った群（A群）、残らなかった群（B群）において、小児欠神てんかんの発症から治療までの期間、薬物治療、発作予後に加えてアドヒアランスの問題、神経発達症の有無なども報告する。

Key Words：小児欠神てんかん 定型欠神発作 脳波異常 てんかん治療終結

【緒言】 小児欠神てんかんは、ぼーっとする、動作が止まる、一点凝視など典型的な症状を1日数回から数十回繰り返すことが多い。何か月も前（ときに1－2年前）から症状を認め、徐々に発作回数が増えてきたことを主訴に受診する。4－10歳に発症する定型欠神発作を特徴とするてんかん症候群で、女兒が70%を占める。基本的には自己終息性（薬物反応性）であるが、脳波で3 Hz前後の全般性両側同期性の棘徐波複合が持続し、発作時脳波とされるため脳波の改善を治療効果の目安にする。発症時期にその場で歩き回るような自動症や思春期での全身強直間代性発作を伴う報告があり、ときに診断に迷うこともある。バルプロ酸ナトリウム（VPA）やエトスクシミド（ESM）などの内服薬を投与し、2年間以上の発作消失、脳波改善を目指す。治療の経過で、小さな短い発作であるが故のアドヒアランス不良や発作の有無の確認の難しさが、ほかにも注意欠陥／多動、知的な遅れなど神経発達症が併存することがある。

【方法】 2013年4月より2021年4月までの期間に、

（令和3年9月14日受理）

著者連絡先：比屋根 真彦

（〒902-8588）沖縄県那覇市与儀1-3-1

沖縄赤十字病院 小児科

当院および沖縄県内にある他2病院における小児神経外来にて診療した小児欠神てんかん患者を診療録より後方視的に検討した。診断は定型欠神発作、発作時脳波で3 Hzの全般性両側同期性棘徐波複合を認める例とした。他のてんかん症候群の既往があるもの、欠神発作と焦点発作、焦点起始の両側強直間代性発作が併存するもの、スパズムやミオクロニーと併存する例は除外した。当院にて全経過を追えた例と、他院からの紹介例で診療途中からの症例を含む。脳波は少なくとも一人の日本小児神経専門医または日本てんかん専門医が判読した。

発症年齢、性別、発症から治療開始までの期間、発作型、熱性けいれん・全身強直間代性発作の有無、内服薬の種類、内服期間、内服薬の総数、内服アドヒアランス、内服開始から発作消失までの期間、神経発達症の有無を検討した。脳波異常が残った例をA群、残らなかった例をB群として比較検討を行った。

【結果】 表1にまとめた。

表1 A群（脳波異常が残存する群）と
B群（脳波正常な群）との比較

	男/女 (例)	発症から内 服開始まで (月)	VPAから 開始 (例)	内服から発 作消失まで (月)	内服期間 (年/月)	アドヒア ランス不 良 (例)	無熱性け いれん (例)	熱性けい れんの既 往 (例)	神経発達 症 (例)	観察期間
A群	3/8	7.3	8	7.2	3年 7ヵ月	4	2	2	2	4年 9ヵ月
B群	5/9	12.5	14	4	2年 11ヵ月	3	2	3	5	2年 11ヵ月

＜発症年齢・性別＞ 全25例中、男児が8例、女児が17例で既報告のとおり約70%が女児であった。A群11例では男児3例、女児8例、B群14例では男児5例、女児9例であった。A群、B群ともに平均発症年齢は6歳4ヵ月で差を認めなかった。

＜背景；発作型、全身けいれん発作の併存、神経発達症＞ 全例に定型欠神発作があり自動症を認めるものも含まれた。無熱性の両側強直性けいれん発作を認めたものはA群2例、B群2例で、熱性けいれんの既往歴はA群2例、B群3例であった。欠神発作の多い期間や診断された時期に全身けいれんを認める例もあった。A群の前医で診断された1例に欠神発作の重積発症例があった。神経発達症はA群2例、B群5例とB群に多い傾向があった。支援学級への通級はB群の2例のみであった。

＜発症から治療までの期間＞ 発症時期から抗てんかん薬内服までの期間はA群で平均7.3ヵ月、B群で12.5ヵ月であった。

＜内服薬；種類、総数、内服治療期間、アドヒアランス＞ VPAを抗てんかん薬の開始薬とした例は22例あり、A群8例、B群14例とそれぞれ総数の73%、100%となっていた。B群はVPAまたはESM、ラモトリギン(LTG)の2剤が使用されたが、A群では3剤以上の抗てんかん薬の使用例は3例あった。いずれも焦点てんかんと鑑別でCBZを開始されたり、VPA、ESMで開始されるも発作抑制不十分でLTG、クロナゼパム(CZP)を使用されたりした症例であった。

内服開始から発作消失までの期間はA群で平均7.2ヵ月、B群で4ヵ月とB群で短い傾向であった。

抗てんかん薬の内服期間はA群で平均3年7ヵ月、B群で2年11ヵ月であった。

アドヒアランスに関してはA群4例、B群3例に内服不定期または定期受診がないなどのアドヒアランス不良を認めた。B群の1例に一時的なアドヒアランス不良があったが、その後のアドヒアランスの改善により、発作予後の経過は良好であった。

＜治療期間、フォロー期間＞ A群は平均4年9ヵ月、B群は2年11ヵ月の観察期間である。現在、内服継続中の症例がA群3例、B群4例が含まれている。

＜脳波＞ 発作時脳波は全例において3Hz前後の全般性両側同期性棘徐波複合であるが、発作間欠期には睡眠による断片化や前頭部優位の棘徐波がみられ、典型的な小児欠神てんかんの脳波所見を認めた。A群における残存する脳波異常は同期性が不良で、不規則な両側全般性の棘徐波複合や、持続時間1-2秒と短い広汎な両側性棘徐波複合が散発する例(図1)が多く、中心部に鋭波が頻発する例(図2)なども含まれた。B群には、例(図3)にあげた局在性の棘徐波複合の持続や、診断時に複数回の脳波が正常であり発症から診断までに2年間を要した例が含まれた。

欠神発作は過呼吸賦活で誘発されたが、光感受性を認めた例は今回の症例には含まなかった。後頭部のα波への徐波混入も全例で認めなかった。

＜予後＞ B群では全14例で発作消失している。A群は3例で臨床発作が抑制できず、薬剤調整中であ

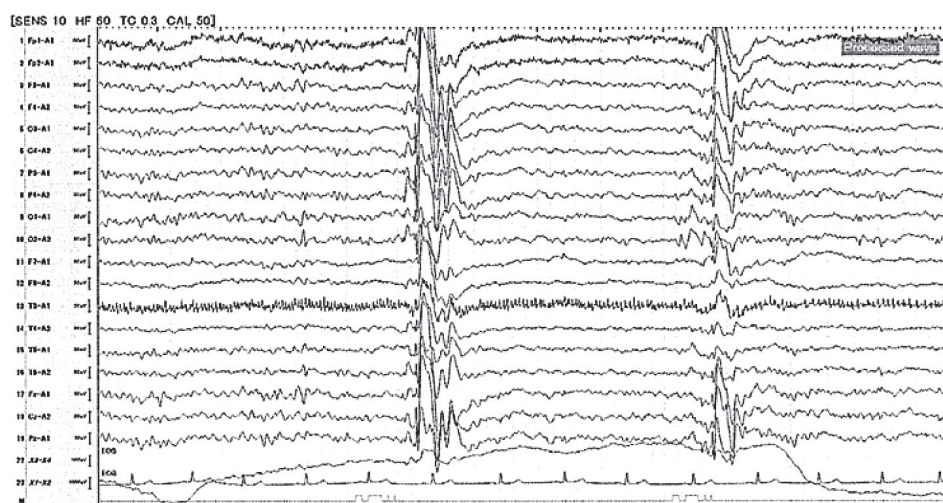


図1

6歳2ヵ月発症の女児、ESMで内服加療を開始し、VPAが著効したため単剤で約8年間の治療を継続した。発作は良好にコントロールされていた。その後治療を終結し、発作再発を認めていない。

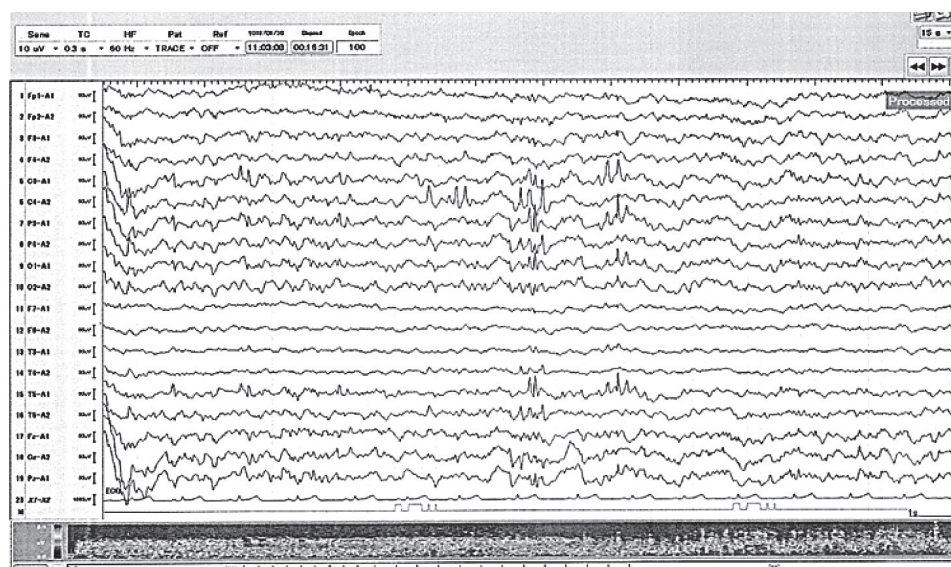


图 2

6歳0ヵ月発症の男児で、VPA内服加療にて寛解した。10歳6ヵ月時の脳波フォローで両側中心部、側頭部に独立した鋭波が散発した。のちにこれらのてんかん波は消失した。

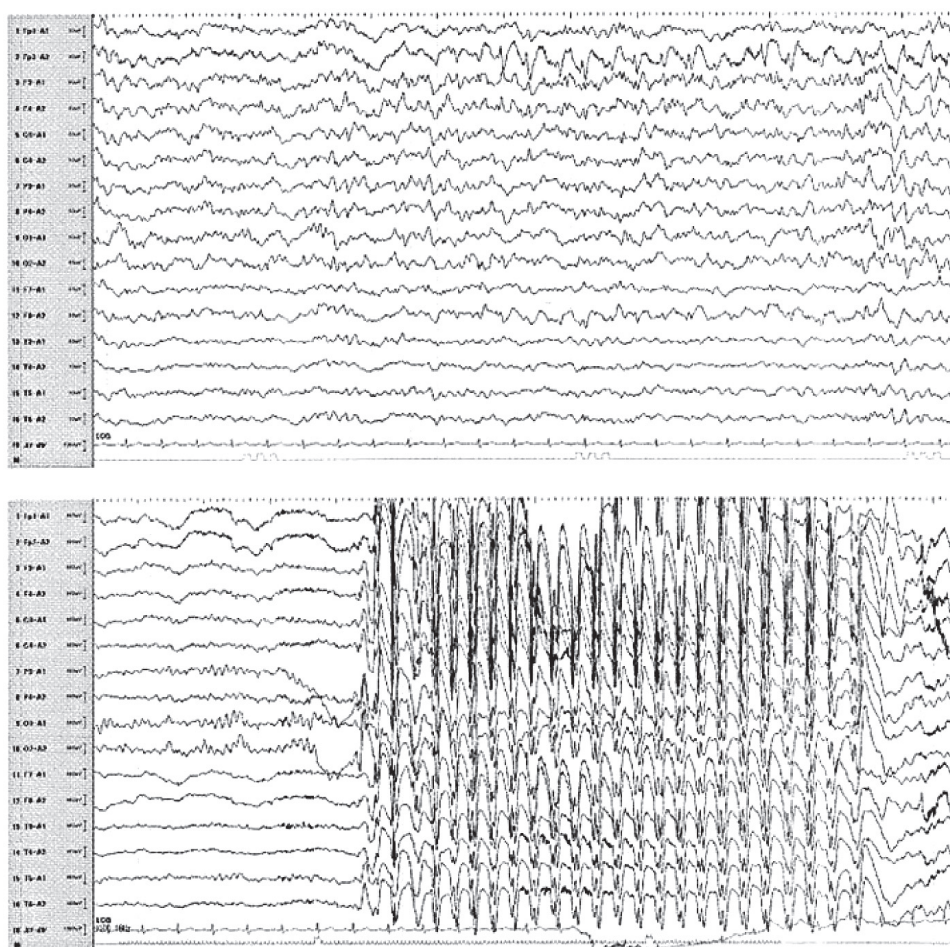


図3 (上段, 下段は同一症例, 同一脳波)

6歳4ヵ月発症の男児，VPA内服加療にて定型欠神発作は1ヵ月以内に消失した。

いずれも診断時の脳波で、上段の F p 2 における棘徐波の持続を認めたが、経過中に焦点発作は認めなかった。

る。A群のうち脳波異常が残るも内服終了となった8例に発作の再発や思春期での全身けいれん発作を起こした例は現時点でいない（平均13歳10ヵ月；年齢10歳4ヵ月～18歳）。

【考察】 小児欠神てんかんと診断した例についてまとめた。

これまで小児欠神てんかんの経過または予後に関する報告は多数あるが、脳波異常と関連して報告した例は少ない。中村¹⁾らは、小児欠神てんかん25例のうち、小児期で治療終結できなかった群は若年性ミオクロニーてんかん、若年欠神てんかんへの移行例が含まれるとし、再発はミオクロニー発作や定型欠神発作プラス全身けいれんがあるとリスクになると報告している。また、小児期で治療終結できた例はすべて定型欠神発作で発症し、初発時に全身強直間代性発作を認めなかった。局在性の徐波または棘波など脳波異常が3～5年持続する例もあり、小児期で治療終結できた例でも平均6年の内服治療期間であり長期内服となっている。本検討では、定型欠神発作と同時に全身強直間代性発作が出現した例は、A群、B群でそれぞれ2例ずつと差はなかった。しかし、A群では発作コントロールに多剤を要し、内服期間もA群で長期になる傾向を認めた。A群が予後不良となる理由については、アドヒアランスの問題だけではなく、非典型的な小児欠神てんかんが混在している可能性もある。

Laura Canafogliaらの報告²⁾のように、第一または第二選択薬で小児欠神てんかんには94%の反応があり、第一選択薬に反応がなくても長期予後は悪くないとされる。

A群よりもB群のほうが、1剤目または2剤目への薬剤反応性が良好で、内服開始から発作消失までの期間はB群のほうが4ヵ月と短期間であった。欠神発作の有無についての確認は、問診のほかにも内服開始後の発作時脳波所見も参考としており、当然の結果といえる。

抗てんかん薬の選択も、第一選択薬としてVPAが22例、ESMが1例、LTGが1例、CBZが1例であった。欠神発作の治療薬ではないCBZが開始された症例は、A群の1例であるが、欠神発作20分間の重積で発症した非典型例であってCBZ内服で発作の改善認めず、VPAへ変更後、著効し発作消失して治療終結となっている。

Salvatore Grossoら³⁾は厳格な診断基準を用いると、定型発作は良くコントロールされ、治療期間も短期間で、多剤の内服を受けることもない。全身強直間代性発作は8%にのみ起こり再発も少ないとされている。

発作時脳波は3Hzの全般性同期性棘徐波複合が4秒～20秒間持続する。発作間欠期の異常として、短い断片化した棘徐波複合や、前頭部優位の棘徐波が一般的であるが、ときにローランド発射に類似するてんかん波が出現する報告がある。⁴⁾ 図2も臨床的には典型例の小児欠神てんかんであったが、経過中に一時的な中心部、側頭部に鋭波を認めることがあって、臨床発作は伴わなかった。

2010年小児てんかんの薬物治療終結ガイドライン⁵⁾によると小児では臨床症状、脳波異常いずれも改善を認めたときに断薬を試みるが、発作が長期間抑制されているにもかかわらず脳波異常が残るときに長期間内服を継続することは、患児にとって有益とは限らないとの一文がある。本検討でも臨床的に発作が消失し、脳波異常が残存していても、結果として治療期間は長くなるが、発作の再発、長期予後には影響を与えていない。しかし、臨床的に発作が持続するとき、または発作時脳波を認めるときには同様またはそれ以上の効果がある2剤目以降の投与をためらってはならないと考えた。

最後にてんかん発作消失のみでなく、保育園／幼稚園、小学校や家庭での生活、活動状況を考慮しながら、てんかん診療を行うことが重要である。軽度の認知機能障害、言語異常、神経発達症がそれぞれ25%、43%、61%に認められ、適切なサポートを受けているのはわずか23%との報告⁶⁾もある。診察室では常に児の目線、行動を観察し、学校生活の様子を確認する。成績悪化や行動の異常が疑われる場合には、保護者への確認、同意を得て、心理発達検査を行うこととしている。必要に応じて、外来診察室でてんかんの基礎的内容、神経発達症の説明を学校側へ行っている。予後良好なてんかん症候群であり、児の充実した学校生活のために併存症の確認が非常に大切である。

【結語】 小児欠神てんかんは典型的な臨床症状、脳波所見、治療が周知されており、さらに自己終息性であるため寛解が望まれる。しかし、ある程度の非典型例、脳波異常が残る例も存在する。欠神発作であるが故のアドヒアランスの問題、治療効果判定の難しさも

あり，詳細な問診，学校，家庭からの情報収集が必要である．また神経発達症の有無も考慮し，てんかん発作のみでなく，生活全般をサポートする姿勢を忘れないことが重要である．

【参考文献】

1. 中村 紀子, 安元 佐和, 藤田 貴子ら. 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. 福岡大医紀: 40(3/4). 105-110, 2013
2. Laura Canafoglia, Maria Sabina Dettori et al. Early clinical and EEG findings associated with the outcome in childhood absence epilepsy. *Epilepsy & Behavior* Vol.98, Part A, 273-278, 2019
3. Salvatore Grosso, Daniela Galimberti, Piero Vezzosi et al. Childhood absence epilepsy: Evolutions and prognostic factors. *Epilepsia* 46(11), 1796-1801, 2005
4. 土井 俊明, 益谷 幸里, 高山留美子ら. 非定型な臨床像を呈した欠神てんかんの1例. てんかんをめぐって XXIV:31-35, 2004
5. 須貝研司ら. 小児てんかんの薬物治療終結のガイドライン. てんかん研究 28(1). 40-46, 2010
6. Barnes GNPaoicchi JM et al. Neuropsychiatric comorbidities in childhood absence epilepsy. *Nat Clin Pract Neurol* 4:650-651, 2008