

# ILAE による特発性全般てんかん症候群の定義：ILAE 疾病分類・定義作業部会の公式声明

Edouard Hirsch<sup>1</sup>  | Jacqueline French<sup>2</sup>  | Ingrid E. Scheffer<sup>3</sup>  | Alicia Bogacz<sup>4</sup> |  
 Taoufik Alsaadi<sup>5</sup>  | Michael R. Sperling<sup>6</sup>  | Fatema Abdulla<sup>7</sup> | Sameer M. Zuberi<sup>8</sup> |  
 Eugen Trinka<sup>9,10</sup>  | Nicola Specchio<sup>11</sup>  | Ernest Somerville<sup>12</sup>  | Pauline Samia<sup>13</sup>  |  
 Kate Riney<sup>14,15</sup> | Rima Nababout<sup>16</sup>  | Satish Jain<sup>17</sup> | Jo M. Wilmschurst<sup>18</sup>  |  
 Stephane Auvin<sup>19,20</sup>  | Samuel Wiebe<sup>21</sup>  | Emilio Perucca<sup>22,23</sup>  |  
 Solomon L. Moshé<sup>24</sup>  | Paolo Tinuper<sup>25,26</sup> | Elaine C. Wirrell<sup>27</sup> 

<sup>1</sup>Francis Rohmer Neurology Epilepsy Units, National Institute of Health and Medical Research 1258, Federation of Translational Medicine of Strasbourg, Strasbourg University, Strasbourg, France

<sup>2</sup>New York University Grossman School of Medicine and NYU Langone Health, New York, New York, USA

<sup>3</sup>Austin Health and Royal Children's Hospital, Florey Institute, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>4</sup>Institute of Neurology, Clinical Hospital, Faculty of Medicine, University of the Republic, Montevideo, Uruguay

<sup>5</sup>Department of Neurology, American Center for Psychiatry and Neurology, Abu Dhabi, United Arab Emirates

<sup>6</sup>Department of Neurology, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>7</sup>Salmaniya Medical Complex–Government Hospital, Manama, Bahrain

<sup>8</sup>Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children and Institute of Health & Wellbeing, University of Glasgow, member of EpiCARE, Glasgow, UK

<sup>9</sup>Department of Neurology and Neuroscience Institute, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Center for Cognitive Neuroscience, member of EpiCARE, Salzburg, Austria

<sup>10</sup>Department of Public Health, Health Services Research, and Health Technology Assessment, University for Health Sciences, Medical Informatics, and Technology, Hall in Tirol, Austria

<sup>11</sup>Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Rome, Italy

<sup>12</sup>Prince of Wales Hospital, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>13</sup>Department of Pediatrics and Child Health, Aga Khan University, East Africa, Nairobi, Kenya

<sup>14</sup>Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

<sup>15</sup>Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

<sup>16</sup>Reference Center for Rare Epilepsies, Department of Pediatric Neurology, Necker–Enfants Malades Hospital, Public Hospital Network of Paris, member of EpiCARE, Imagine Institute, National Institute of Health and Medical Research, Mixed Unit of Research 1163, University of Paris, Paris, France

<sup>17</sup>Indian Epilepsy Center, New Delhi, India

<sup>18</sup>Department of Paediatric Neurology, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

<sup>19</sup>Pediatric Neurology, Public Hospital Network of Paris, Robert Debré Hospital, NeuroDiderot, National Institute of Health and Medical Research, Department Medico-Universitaire, Innovation Robert-Debré, University of Paris, Paris, France

Paolo Tinuper and Elaine C. Wirrell are co-senior authors.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *Epilepsia* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy.

<sup>20</sup>University Institute of France, Paris, France

<sup>21</sup>Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

<sup>22</sup>Department of Neuroscience, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>23</sup>Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

<sup>24</sup>Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, and Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

<sup>25</sup>Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>26</sup>Institute of Neurological Sciences, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Bologna, Italy

<sup>27</sup>Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

## 要旨

2017 年、国際抗てんかん連盟 (ILAE) のてんかん分類では、「素因性全般てんかん」(GGEs) が記載され、これは「特発性全般てんかん」(IGEs) を含んでいた。本論文の目的は、IGEs を構成する 4 つの症候群、すなわち小児欠神てんかん、若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、全般強直間代性発作のみを示すてんかんの 4 つの症候群を定義することである。我々はこれらの IGE 症候群の改訂された診断基準を示すが、これは ILAE 疾病分類・定義作業部会 (2017-2021) およびその作業部会以外の国際的な外部専門家の合意を得たエキスパートオピニオンによって決定された。遺伝子、画像、脳波の研究における最近の進歩から最新の知識が、発作とてんかんの最新の用語および分類とともに組み込まれている。これらの症候群の基準を満たさないが、欠神発作、ミオクロニー発作、強直間代発作、ミオクロニー強直間代発作のいずれか 1 つあるいはその組み合わせを有し、2.5-5.5 Hz の全般性棘徐波を示す場合は GGE に分類されることになる。これらの 4 つの IGE 症候群を GGE の中で特別なグループとして認識することは、予後や治療と密接な関わりをもつため有用である。

## キーワード

欠神発作、小児欠神てんかん、全般強直間代性発作、全般強直間代発作のみを示す、素因性全般てんかん、若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、ミオクロニー発作

## 1 | はじめに

特発性全般てんかん (IGE) には、これまで、小児欠神てんかん (CAE)、若年欠神てんかん (JAE)、若年ミオクロニーてんかん (JME)、全般強直間代発作のみを示すてんかん (GTCA) が含まれていた。

2017 年の国際抗てんかん連盟 (ILAE) の分類では、「素因性全般てんかん」(GGEs) という用語は全般発作の発作型と全般性棘徐波を示し、双生児や家族研究のデータから素因性の病因が想定されるてんかんという広い範囲のグループに対して用いられるべきと提言された。また、IGE という用語は上の 4 つの症候群に限定して使用することができる、とされた。我々の疾病分類および定義に関する作業部会は、GGEs のグループは広範で、一般的なものからまれなものまでさまざまな素因性全般てんかん

の症候群を含んでいることを認識している。次の理由により、IGE という用語は、GGEs の 1 つの明確なサブグループに限定すべきであると提言する。

- ・これらは GGE のなかでももっとも頻度の高い症候群である
- ・概ね発作予後は良好
- ・てんかん性脳症に進展しない
- ・CAE, JAE, JME の間には臨床的重複がある。年齢とともに他の IGE 症候群に移行することがある (例: CAE から JME への移行)
- ・これらの脳波 (EEG) 所見は共通している。背景活動は正常で、2.5-6Hz の全般性棘徐波や多棘徐波放電を示し、これらは過換気や光刺激で賦活されることがある。

IGE という用語は、これらの症候群が出現した歴

## キーポイント

- ・ IGE には、小児欠神てんかん、若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、全般強直間代性発作のみを示すてんかんの 4 つの症候群が含まれる。
- ・ IGE は多遺伝子遺伝し、環境因子を伴うこともある。
- ・ 発達は一般に正常であるが、気分障害、注意欠如・多動症、学習症などの併存は珍しくない。
- ・ 発作型は、欠神発作、ミオクロニー発作、強直間代発作、ミオクロニー強直間代発作のいずれか、またはその組み合わせである。
- ・ 脳波は全般性の 2.5-5.5Hz の棘徐波を示し、過呼吸や光刺激で賦活されることがある。

史的背景および、数十年にわたる臨床遺伝学的研究から導き出された素因的基盤が想定されるということの思い起こさせる。

図 1 は、IGE が GGE という大きな括りの中でのように位置づけられるかを示したものである。4 つの IGE の症候群の間には臨床的な重複があるため、その区別は必ずしも容易ではないことを我々は認識している。さらに、IGE と IGE ではない GGE にも臨床的重複がある。そのことは眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん、ミオクロニー欠神てんかん、乳児期のミオクロニーてんかん、ミオクロニー脱力発作を示すてんかん、素因性てんかん熱性けいれんプラスをもつ人の血縁に IGE の症候群が高率にみられることから示されている<sup>1-6</sup>。

我々は ILAE 疾病分類・定義作業部会(2017-2021)の合意を得たエキスパートオピニオンを得るための厳格なプロセスによって決定された IGE の改訂された診断基準を示す。方法論に関する詳細は、Wirrell らによる論文に記載されている<sup>7</sup>。各症候群の診断基準は、作業部会の全員およびてんかん症候群の専門家と広く認識されている外部のメンバーに調査を行い、デルファイプロセスを用いて決定された。遺伝子、画像、脳波の研究における急速な進歩から最新の知見が、発作とてんかんの最新の用語

および分類とともに組み込まれている<sup>8-10</sup>。GGEs という用語には、IGE 以外の他の症候群、たとえばミオクロニー欠神てんかんや眼瞼ミオクロニーを伴うてんかんなどが含まれるため、本稿では IGE の 4 つの症候群にのみ焦点を当てる。

## 1.1 | 臨床的な記述

表 1, 表 2 にはそれぞれ CAE と JAE, JME と GTCA の比較対照を示す。以下の項では、すべての IGEs に共通する臨床的特徴に焦点を当てる。

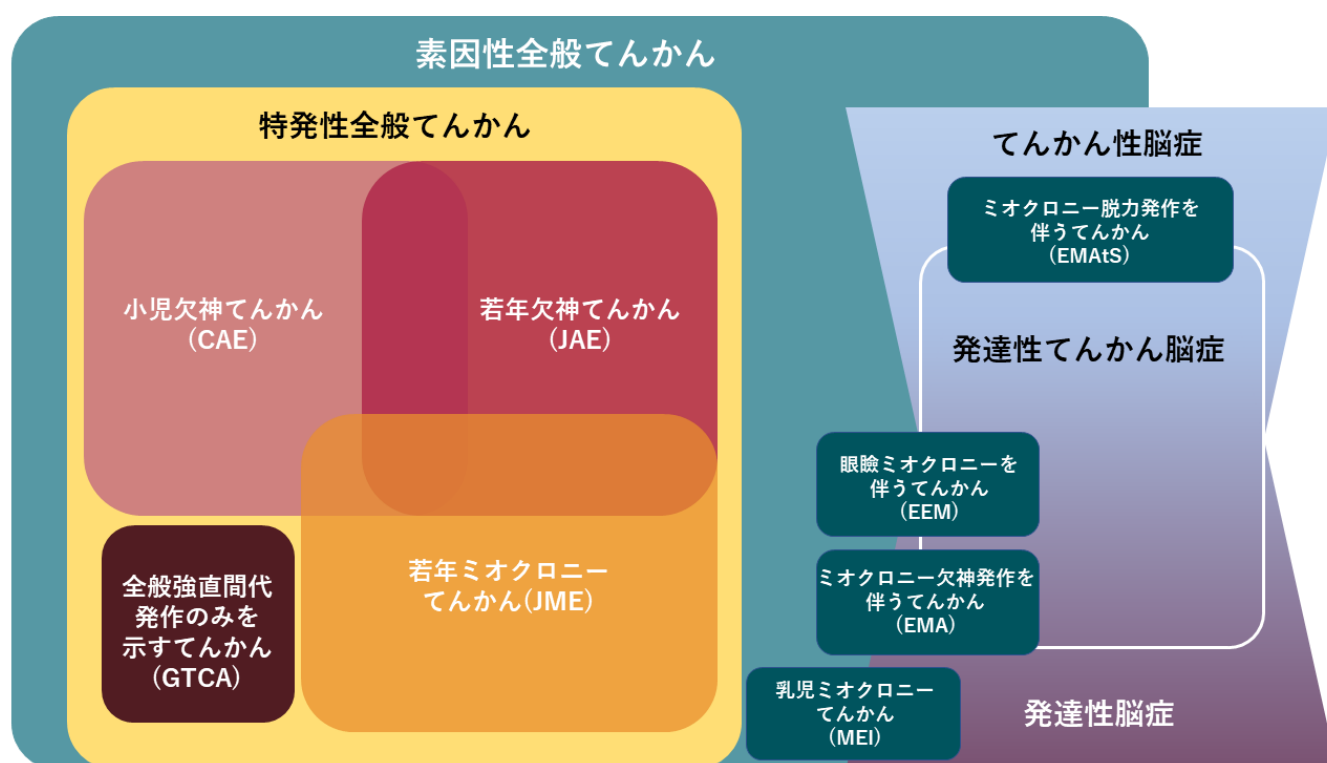
## 1.2 | 疫学

IGE は頻度の多いてんかんの一群であり、てんかんをもつ患者の約 15%~20%を占める<sup>11</sup>。てんかん症候群が明確に定義されていない場合や、脳波が得られない場合があることから、各症候群の正確な発症率に関する信頼できるデータは限られている<sup>11</sup>。さらに、症候群は年齢依存性であるため、報告されている罹患率は調査対象者の年齢によって異なる。小児および青年期における新規発症てんかんの人口集団ベースの研究では 23%~43%が全般てんかんであり<sup>12</sup>、これらのうち 53%~58% は 4 つの IGE 症候群のいずれかであった<sup>13,14</sup>。IGE の症候群によって発症年齢が異なり、通常 3~25 歳である（各症候群については下記参照）。まれに発症が遅く 40 歳のこともあるが<sup>15,16</sup>、この年齢以降の発症は例外的である。抗てんかん発作薬（ASM）への反応性や長期治療の必要性は個々の症候群によって異なるが、IGE の症候群は通常、薬剤反応性であり、およそ 80%が適切な抗てんかん発作薬に良好な反応を示す（適切な抗けいれん発作薬とは、全般発作の発作型を標的とした「広域なスペクトラムをもつ」ASMs の使用、あるいは CAE の場合はエトスクシミドのことを指すが、具体的な薬物療法について述べることは本論文の範囲を超えている。）全般強直間代発作にはバルプロ酸が特に有効であろうが、妊娠可能年齢の女性への使用は慎重であるべきである<sup>17,18</sup>。重要なことだが、ある種の ASM、特にナトリ

ウムチャンネル遮断薬（カルバマゼピン，オクスカルバゼピン，エスリカルバゼピン，フェニトイン（ラモトリギンは必ずしも含まれない））や $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）作動性の薬物（ティアガビンやピガバトリン）は，IGE において欠神発作やミオクロニー発作をしばしば増悪させ，さらには欠神重積状態やミオクロニー重積状態を誘発することすらある．このような病歴が診断の手がかりになる場合がある<sup>19-23</sup>．しかし，IGE は症候群によって寛解の可能性や寛解の年齢が異なる．ときに，ある IGE の症候群から IGE の他の症候群に移行する患者もいる．

IGE の患者は次に示す全般発作のいずれか 1 つ，あるいは複数の発作型を経験するだろう．つまり，欠神発作，ミオクロニー発作，強直間代発作，ミオクロニー強直間代発作である．全般強直間代発作は発作の始まりに頭や目の偏倚といった焦点性あるいは非対称な症状を示すことがあり，また，ミオクロニー発作が局所的あるいは非対称性のこともある．焦点性の所見はしばしば発作ごとに左右が異なる．光過敏性は IGE をもつ患者の一部でみられる．全般強直発作，脱力発作，ミオクロニー脱力発作，焦点発作，てんかん性スパズムは IGE の診断を除外する発作型である．

### 1.3 | 発作型



**図1** 素因性全般てんかんと特発性全般てんかんの概念．特発性全般てんかん（IGEs）は，素因性全般てんかん（GGEs）のサブグループで，小児欠神てんかん，若年欠神てんかん，若年ミオクロニーてんかん，全般強直間代発作のみを示すてんかんの4つの症候群からなる．これら4つの症候群は，多少の重複を示すことがある．IGEsに加えて，GGEには，（1）全般発作を有するが特定の症候群の基準を満たさない患者，および（2）より頻度の少ない全般てんかん症候群が含まれる．後者の症候群は遺伝学的な基盤をもち，知的に正常な場合にも知的能力障害を伴う場合にも生じることがある．てんかん症候群の中には，ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんのようにてんかん性脳症を呈するものもあるが，ミオクロニー欠神てんかんや眼瞼ミオクロニーを伴うてんかんのような症候群では，発達性てんかん性脳症，てんかん性脳症，あるいは発達性脳症を伴う場合がある．乳児ミオクロニーてんかんのような他の症候群では，発達性脳症（すなわち知的能力障害）をもつ，あるいは知的に正常な小児に全般てんかんとして現れることがある．

### 1.4 | 脳波

脳波は古典的所見である全般性棘徐波放電を示し，通常 2.5-5.5 Hz であり，しばしば傾眠，睡眠中，

覚醒直後によく現れる。放電は睡眠中にはしばしば一貫した焦点性てんかん様活動や焦点性の徐波化断片化し、焦点性の特徴をもつこともある。しかし、は生じるべきではない。

**表 1** CAE と JAE の特徴

| 特徴                            | CAE                                                                                                                                                                                       | JAE                                                                                                                                        |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 発症年齢<br>通常<br>範囲              | 4-10 歳<br>2-13 歳；4 歳未満で診断する場合は注意                                                                                                                                                          | 9-13 歳<br>8-20 歳；例外的に成人期に発症することもある                                                                                                         |
| 発達                            | 一般的に正常だが、学習困難または ADHD をもつこともある                                                                                                                                                            | 一般的に正常だが、学習困難または ADHD をもつこともある                                                                                                             |
| 欠神発作<br>頻度                    | 少なくとも毎日～1 日に何度もあるが、家族が認識していない場合がある。                                                                                                                                                       | 日単位より少ない                                                                                                                                   |
| 持続時間<br>意識障害                  | 典型的な持続時間 = 3-20 秒<br>重度の意識減損                                                                                                                                                              | 典型的な持続時間 = 5-30 秒<br>意識減損の程度が弱い                                                                                                            |
| その他の発作型<br>熱性けいれん<br>全般強直間代発作 | ときに<br>欠神発作の頻発期やそれに先行して発症することはまれだが、のちに他の IGE 症候群への進展とともに起こることがある。                                                                                                                         | ときに<br>欠神発作が多い時期によくみられ、その時期に先行して起きることもある。                                                                                                  |
| ミオクロニー発作                      | 顕著なミオクローヌスは除外対象                                                                                                                                                                           | 顕著なミオクローヌスは除外対象                                                                                                                            |
| 脳波の背景活動                       | 21%に OIRDA                                                                                                                                                                                | 正常                                                                                                                                         |
| 発作間欠期てんかん様放電<br>覚醒下<br>睡眠中    | 2.5-4Hz の全般性棘徐波<br>傾眠や睡眠中にのみ多棘徐波がみられることがある<br>まれ                                                                                                                                          | 3-5.5Hz の全般性棘徐波<br>傾眠や睡眠中にのみ多棘徐波がみられることがある<br>CAE よりも一般的<br>CAE よりも放電は頻度多くみられる                                                             |
| 光突発反応                         | まれ<br>IPS は 15%-21%で全般性棘徐波を誘発するが、発作は誘発されない                                                                                                                                                | まれ<br>IPS は 25%で全般性棘徐波を誘発するが、発作は誘発されない                                                                                                     |
| 過呼吸による発作誘発                    | 87%                                                                                                                                                                                       | 87%                                                                                                                                        |
| 発作時脳波                         | 規則的な 3-Hz(範囲 = 2.5-4Hz) の全般性棘徐波：21%では欠神発作は 2.5Hz の棘徐波で始まり、43%では欠神発作は 4Hz で始まる。<br>未治療の患者において、3 分間の過呼吸で全般性棘徐波がみられない場合、CAE を除外することが可能。<br>組織化不良な放電(disorganized discharge) <sup>a</sup> はまれ | 規則的な 3-5.5Hz の全般性棘徐波<br>未治療の患者において、3 分間の過呼吸で全般性棘徐波がみられない場合、JAE を除外することが可能。<br>組織化不良な放電(disorganized discharge) <sup>a</sup> は CAE の 8 倍の頻度 |

略語) ADHD：注意欠如・多動症，CAE：小児欠神てんかん，EEG：脳波，IGE：特発性全般てんかん，IPS：間欠的光刺激，JAE：若年欠神てんかん，OIRDA：後頭部間欠性律動性デルタ活動。

<sup>a</sup> 組織化不良な放電(disorganized discharge)は、発作時律動における短時間（1 秒未満）で一過性の中断，または発作時律動中に別の周波数または形態をとる波形のいずれかと定義される。



未治療の多くの JME 患者と少数の CAE と JAE 患者の少数において、間欠的光刺激により光突発反応が生じる。しかし、これは使用される間欠的光刺激の手法に依存する可能性がある<sup>24,25</sup>。光過敏性は特定の素因性の発達性あるいはてんかん性脳症 (DEEs) や後頭葉てんかんでもみられる。過呼吸はしばしば全般性棘徐波放電を惹起する。適切な ASMs によって全般性棘徐波放電が治療用量で消失することがある。

説得力のある臨床的エビデンス（すなわち、適切な発症年齢を示すミオクロニー発作の適切な描写）がある状況では、ルーチン脳波が正常であることは IGE の診断を除外するものではない。このような場合、断眠負荷下の、あるいは長時間の脳波記録により全般性棘徐波放電が誘発されることがある。脳波の背景活動は年齢相応に正常である。

## 1.5 | 併存症

気分障害、不安、注意欠如/多動症 (ADHD)、学習症もしばしばみられるが<sup>26</sup>、この分野でのさらなる研究が必要である。その原因は多因子にわたるものと思われ、発作を引き起こす根本的な神経生物学的メカニズム、遺伝的要因、脳の構造変化、持続する発作や頻繁な発作間欠期放電、ASM の副作用、てんかんのスティグマなどが含まれる。しかし、IGEs は知的能力障害や DEE は伴わない。

重要なことだが、IGEs は長期的な社会的転帰の不良と関連しており、これには学業成績の低下、計画外妊娠のリスクの増加、精神的・感情面・行動上の問題、友人との社会的交流の低下などが含まれる<sup>27,28</sup>。

## 1.6 | 遺伝学

IGE は複雑な遺伝様式をとり、環境要因の有無に関わらず、多遺伝子遺伝によって生じる<sup>29</sup>。これは、双生児や家系の臨床研究の豊富な蓄積に基づいている<sup>3,30</sup>。一卵性双生児は、一卵性双生児は、脳波特性である全般性棘徐波について高い一致性を示

し、発作については 70% の一致率を示す<sup>31-34</sup>。臨床的な遺伝学的エビデンスにもかかわらず、IGEs の遺伝子探索は病的バリエーションをみつけるのに時間がかかっている。これは、IGE が多遺伝子性であることが主な理由であり、ある個人に疾病として現れるには、それぞれの関与は低リスクあるいは中等度リスクにとどまっている多くのアレルを必要とするのだろう。その分子病態を解明するためには、比較的低リスクの低いアレルを見いだすための大規模なコホート研究を構築する必要がある。ILAE の Consortium on Complex Epilepsies は、15,212 名のてんかん患者と 29,677 名の対照群を対象としたゲノムワイド・メガ解析を行い、GGEs に関連する 11 の遺伝子座を同定した<sup>35</sup>。この研究は、各遺伝子座の病的バリエーションが IGEs の原因であることを示唆しているが、その根底にあるメカニズムについては説明していない。重要なことだが、それぞれの病的バリエーションの存在は個人のレベルで原因を説明するのに十分でもなければ必要でもない。

ごく一部の IGE 患者において、単一遺伝子の病因が同定されている。その例として、いくつかの GABA 受容体のサブユニット遺伝子（例：*GABRG2*、*GABRA1*）<sup>36,37</sup> やグルコーストランスポーター 1 をコードする遺伝子 (*SLC2A1*) がある<sup>38</sup>。継代した変異と de novo の変異の両者があり、後者では家族歴はなく、前者では家族歴は不完全な浸透率を示し、病的バリエーションをもつが発病していない人もいる。

全般発作にともなうてんかんの家族歴があることは傍証になるが、IGE 患者ではてんかんの家族歴がないのが最も一般的である。このことは de novo 変異または複雑な遺伝様式のいずれかで説明可能である。このように、素因性 (genetic) という用語は原因を意味し、継代 (遺伝した, inherited) を意味していないが、この重要な区別はしばしば誤解されている<sup>10</sup>。微小欠失や微小重複などの反復性コピー数バリエーション (CNV) は IGE 患者の 3% に生じる<sup>39,40</sup>。CNVs は、全くの病因というよりは、IGEs の病因に寄与する多因子の一つである可能性が高い。CNVs は家族性のこともあれば de novo のこともあり、IGE のリスクを大幅に増加させる<sup>41</sup>。

たとえば、15q13.3 の微小欠失は当初、対照群の 0.02%に対して IGE 患者では 1%に発見された。しかし、これらの IGE 患者には、以前からこの微小欠失と関連づけられていた重度の知的能力障害や外

**表 2** JME と GTCA にみられる特徴

| 特徴                | JME                                                                                                                                                                             | GTCA                                                     |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 発症年齢<br>通常<br>範囲  | 10-24 歳<br>8-40 歳                                                                                                                                                               | 10-25 歳<br>5-40 歳                                        |
| 発達                | 一般的に正常であるが、学習症や ADHD をもつことがある。                                                                                                                                                  | 一般的に正常であるが、学習症や ADHD をもつことがある。                           |
| 主な発作型             | ミオクロニー発作、主に覚醒直後にみられる                                                                                                                                                            | 全般強直間代性発作、通常、覚醒後 2 時間以内                                  |
| その他の発作型<br>熱性けいれん | 約 4%~5%で生じる<br>全般強直間代発作が 90%超で出現。しばしばミオクロニー発作が先行（ミオクロニー強直間代性）。<br>覚醒直後にしばしば<br>欠神発作は 33%でみられ、典型的には短時間(3-8 秒)、低頻度(日単位未満)で、意識減損の程度はさまざま                                           | 約 15%で生じる<br>欠神発作やミオクロニー発作はみられない                         |
| 誘因                | 睡眠不足<br>光刺激                                                                                                                                                                     | 睡眠不足                                                     |
| 脳波 背景活動           | 正常                                                                                                                                                                              | 正常                                                       |
| てんかん様放電           | 不規則、3-5.5Hz 全般性棘徐波・多棘徐波がすべての状態（覚醒・睡眠）でみられる<br>睡眠中は断片化することがある                                                                                                                    | 3-5.5Hz 全般性棘徐波・多棘徐波、睡眠中にのみみられることがある<br>睡眠中に断片化することがある    |
| 光突発反応             | 30%-90%にみられ、ミオクローヌスや全般ミオクロニー強直間代発作を誘発することがある。                                                                                                                                   | みられることがある                                                |
| 過呼吸による誘発          | 33%は過呼吸による全般性棘徐波を誘発するが、まれに欠神発作を誘発する                                                                                                                                             | みられることがある                                                |
| 発作時脳波             | JME では CAE に比べ、欠神発作を伴う組織化不良な放電 (disorganized discharge) が有意に多い<br>ミオクローヌスを伴う全般性多棘徐波<br>欠神発作時 3.5-6Hz の全般性棘徐波または多棘徐波<br>全般強直間代発作の強直相に全般性棘波、続いて間代相では棘徐波、しかし筋のアーチファクトで不明瞭になることが多い。 | 全般強直間代発作の強直相に全般性棘波、続いて間代相では棘徐波、しかし筋のアーチファクトで不明瞭になることが多い。 |

略語) ADHD : 注意欠如・多動症, CAE : 小児欠神てんかん, EEG : 脳波, GTCA : 全般強直間代発作のみを示すてんかん, JME : 若年ミオクロニーてんかん。

表奇形のようなより重篤な表現型はなく、このことは CNV の表現型の多様性を強調することになった<sup>39</sup>。患者において、この微小欠失は de novo で生じていたが、継代された可能性もあった。家系は IGE の高い浸透率を示さなかったが、継代された 15q13.3 微小欠失は家系内での IGE のリスクを著明に上昇させた<sup>41</sup>。さらなる研究により、IGE 患者のほぼ 2% に反復性微小欠失がみられ、また、てんかんの場合、自閉スペクトラム症、統合失調症、知的能力障害などの他の疾患よりも頻度が高いことがわかった<sup>40</sup>。これらの研究は、病的バリエーションという点で、てんかん、神経発達症、精神病性障害の連続性と重複を強調するものであり、これらの疾患すべてに多くの反復性 CNV が関与している。一般に、てんかんと知的障害をもつ患者の場合、IGE ではないだろうと考えられているが、まれに典型的な IGE を発症することがあり、これらの疾患群の重複を強調している。典型的な IGE 症候群を呈し軽度の知的能力障害をもつ患者は CNV 負荷がさらに高く、患者の 10% に CNVs が認められるという知見によってさらに強調される<sup>42</sup>。ここでは、CNVs は多因子性に寄与している可能性が高く、個人の疾患の完全な原因である単一遺伝子の CNVs とは区別される。

## 1.7 | IGE に類似しているが IGE の一部ではない他の GGE が存在する

IGEs のいずれにも当てはまらないが、脳波上で全般性棘徐波と全般発作を示す患者が多く存在する。これには、乳児ミオクロニーてんかん、眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん、ミオクロニー欠神発作を伴うてんかん、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんなど、すでに認められた症候群をもつ患者が含まれる。また、すでに認められているいずれかのてんかん症候群にうまく当てはまらないが GGE を有する患者も少なくない。たとえば、無熱性の全般強直間代発作のみをもち、脳波に全般性棘徐波を示す知的に正常な 4 歳児といった場合である。このような患者は、特定のてんかん症候群ではない GGE に分類されるべきである。

## 2 | 小児欠神てんかん

CAE は他の点では正常な小児に生じ、発作の始まりに 2.5-4Hz の全般性棘徐波を伴う欠神発作が毎日起きる。(表 3)。欠神発作は過呼吸により誘発される。神経学的検査は正常である。発達と認知機能はふつう正常である。ADHD や学習困難が生じることがある。発作は短時間であるが、群発することがある。てんかんは 60% の小児で寛解し、多くの場合、発症から 2 年以内または青年期初期までに寛解する。

### 2.1 | 疫学

CAE の罹患率は、年間 10 万人あたり約 6.3~8.0 人である<sup>43-45</sup>。学齢期の小児てんかんの約 18% を占める<sup>46</sup>。

### 2.2 | 臨床的背景

発症年齢は一般に 4-10 歳である(範囲 2-13 歳)<sup>47-51</sup>。10 歳以上で発症した場合、CAE と JAE の区別は欠神発作の頻度による。典型的な欠神発作が未治療の状態ですななくとも毎日頻繁に起こる場合、CAE の診断がより妥当だろう<sup>50</sup>。CAE と JAE の鑑別に脳波が役立つことがある。CAE は女児に多くみられる(症例の 60%~75%)<sup>47,50</sup>。熱性けいれんの既往は 10%~15% の患児にみられる<sup>52-54</sup>。発達は一般的に正常だが、CAE を持つ子供は、特定の学習困難や ADHD をもつ場合があり、どちらも軽微で容易に見逃されることがある<sup>27,55-59</sup>。うつや不安の頻度が高いことも指摘されている<sup>60,61</sup>。神経学検査と頭のサイズは正常である。

CAE は、まれに知的能力障害がある人に起こることがあるが、そのような場合には、他の病因を除外するために遺伝子検査を含む検査を検討する必要がある。4 歳未満で欠神発作を発症した症例では、グルコーストランスポーター 1 欠損症 (*SLC2A1* の病的バリエーションを伴う) と診断される症例が 10% に認められる<sup>38,62,63</sup>。



## 2.3 | 疾患の経過

CAE は通常、薬物反応性である。60%の患者は青年期初期までに CAE は寛解する<sup>47-49,64,65</sup>。

表 3 CAE の診断基準

|                                                                                                                 | 必須基準                                               | 注意喚起基準 <sup>a</sup>                                                                                                                            | 除外基準                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 発作                                                                                                              | 定型欠神発作                                             | 欠神発作が頻発している時期あるいはそれ以前に GTCS<br>典型的な持続時間が 30 秒を超える、または発作後にもうろうや倦怠を伴う凝視発作<br>未治療の患者において欠神発作が日単位より少ない                                             | 以下の発作型のいずれか<br>・顕著なミオクロニー発作<br>・顕著な眼瞼ミオクロニー<br>・ミオクロニー欠神発作<br>・脱力発作<br>・強直発作<br>・非定型欠神発作<br>・焦点起始意識減損発作 |
| 脳波                                                                                                              | 欠神発作の始まりに 3Hz (範囲=2.5-4Hz) の全般的棘徐波 (病歴から得られる場合もある) | 一貫して一側性のもてんかん様放電<br>未治療の患者で 3 分間以上 HV を行っても賦活された 2.5-4Hz の全般的棘徐波がみられない<br>2.5-4Hz の全般的棘徐波の既往がある小児で、脳波対応のない典型的な凝視発作を記録<br>鎮静剤の不使用下で背景活動の持続的な徐波化 | 背景活動の広汎な徐波化                                                                                             |
| 発症年齢                                                                                                            |                                                    | 2~3 歳または 11~13 歳                                                                                                                               | 2 歳未満または 13 歳超                                                                                          |
| 発症時の発達                                                                                                          |                                                    | 軽度の知的能力障害                                                                                                                                      | 中等度から重度の知的能力障害                                                                                          |
| 神経学的診察                                                                                                          |                                                    | 偶発的な所見を除き、関連する可能性のある神経学的診察での異常 (本文参照)                                                                                                          |                                                                                                         |
| 併存症                                                                                                             |                                                    |                                                                                                                                                | 認知機能の停滞または低下                                                                                            |
| 画像                                                                                                              |                                                    | 偶発的な所見を除き、関連する可能性のある神経画像異常 (本文参照)                                                                                                              |                                                                                                         |
| その他の検査：<br>遺伝学的など                                                                                               |                                                    |                                                                                                                                                | CSF 低糖値および/または <i>SLC2A1</i> 病的バリエント (ほとんどの場合、検査は必要ないが、3 歳以下の発症、小頭症、あるいは知的能力障害のある小児には強く推奨される)。          |
| MRI は診断に必要ない。<br>発作間欠期の脳波検査にて覚醒下で 2.5-4Hz の全般的棘徐波放電がみられていれば、診断に発作時脳波は必要ない。しかし、未治療の患者の多くは日常的な脳波検査で欠神発作が記録されるだろう。 |                                                    |                                                                                                                                                |                                                                                                         |
| 検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源の限られる地域では、注意喚起基準に該当せず、他のすべての必須および除外基準を満たす小児で、過呼吸に伴って定型欠神発作が目撃された場合、CAE と診断することは可能。       |                                                    |                                                                                                                                                |                                                                                                         |

略語) CAE：小児欠神てんかん、CSF：脳脊髄液、EEG：脳波、GTCS：全般強直間代性発作、HV：過呼吸、MRI：磁気共鳴画像。

<sup>a</sup>ある症候群を有する患者の大多数には見られないが、まれにみられることがある基準。注意喚起(alert)に該当してもその症候群を除外することはできないが、臨床医は診断を再考し、他の疾患を除外するためにさらなる検査を実施する必要がある。注意喚起に該当する項目が多ければ多いほど、特定の症候群の確診度は低くなるだろう。

残りの患者は、他の IGE 症候群に移行することがある。運動自動症の欠如は、不良な発作予後と関連するかもしれない<sup>66</sup>。

## 2.4 | 発作型

ほとんどの小児において、定型欠神発作は突然発症する完全な意識減損で、凝視、表情の消失、活動の中断を伴う。口や手の自動症は 86%の患者にみられ、まばたきを伴う目の関与、開眼、あるいは眼瞼や口周囲のかすかなミオクロヌスは 76.5%の患者に認められる。正常な活動に直ちに復帰するが、見当識の回復までごく短いもうろうを呈する小児もいる<sup>66,67</sup>。発作の持続は通常 3-20 秒、中央値 10 秒だが、まれに 30 秒以上持続することもある<sup>66,68-72</sup>。失禁や姿勢制御の喪失が見られることもある。発作は通常 1 日に何回も生じるが、しばしば過小評価されている。

全般強直間代発作が小児期の欠神発作が頻繁な時期やそれより前に出現することはまれである<sup>51,67</sup>。より一般的には、それらはしばしば欠神発作が消失した後の青年期に始まり、他の IGE 症候群(例:JME, JAE, GTCA)に進展する先触れとなることがある<sup>47</sup>。

ミオクロニー発作は、欠神発作の際に生じる微細なミオクロヌス以外は CAE ではみられない。欠神発作の際に顕著なミオクロヌス(強直姿勢をとりつつ両上肢を小刻みに挙上する)がみられる場合、まれな発作型であるミオクロニー欠神発作を示唆する。これはミオクロニー欠神発作を伴うてんかんという症候群でみられる。

## 2.5 | 脳波

### 2.5.1 | 発作間欠期

背景活動は正常である。後頭部の間欠的律動性デ

ルタ活動(OIRDA)は、CAE をもつ子供の 21%-30% にみられ<sup>68,73</sup>、2.5-4Hz の周波数で、ノッチを伴うように見えることがある。3Hz (2.5-4Hz) の全般性棘徐波がみられ、睡眠中に断片化することがある<sup>67</sup>。断片化した全般性棘徐波は、焦点性または多焦点性に見えるが、一貫して 1 つの領域にみられるわけではない。そのようなときの焦点性の棘徐波の形態は全般性棘徐波と同様である。多棘徐波は傾眠や睡眠時にのみ見られ、覚醒下では見られない<sup>69,74</sup>。間欠的光刺激により 21%の患児に全般性棘徐波が誘発される<sup>69</sup>。

### 2.5.2 | 発作時

発作時脳波は、規則的な 3Hz (2.5-4Hz の範囲) の全般性棘徐波が欠神発作の起始の最初の 1 秒にみられるのが特徴である(図 2)。およそ 21%の患者では少なくとも一部の欠神発作は 2.5Hz で始まり、また 43%の患者では一部の欠神発作は 4Hz で始まる<sup>68</sup>。発作時の律動が短時間(<1 秒)または一時的に中断される、あるいは波形の周波数や形態が異なる、として定義される組織化不良の放電(disorganized discharges)は、JAE に比べて有意に少ない<sup>69</sup>。未治療の患者のほとんどで過呼吸によって全般性棘徐波と欠神発作の両方が誘発される<sup>51,75,76</sup>。遅棘徐波(<2.5 Hz)はみられない。未治療の小児で 3 分間過呼吸を正しく行ったのに全般性棘徐波がみられない場合、小児欠神てんかんを除外することができる。

## 2.6 | 画像

神経画像は正常であり、典型的な CAE では必要はない。CAE としては非定型的な症状がある、発作が薬剤抵抗性である、または脳波に持続的な局在性の徐波化がある場合に考慮されるべきである。

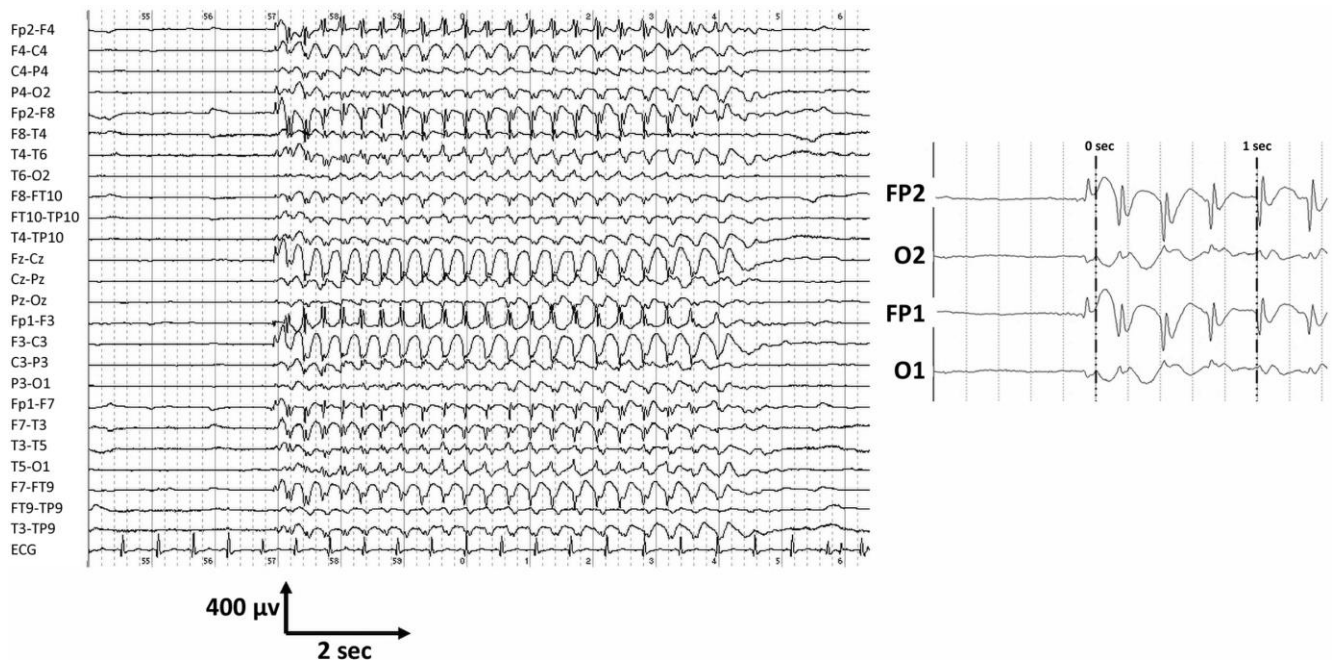


図 27 2 歳女児の定型欠神発作で、両側同期性の棘徐波（前頭部に最大振幅）を示す。発作起始での規則性と周波数（3.5Hz）および持続時間（7 秒）は小児欠神てんかんに一致する。

## 2.7 遺伝学

遺伝学的検査は、現在のところルーチンの診断評価には含まれていないが、より多くの遺伝学的要因が同定されれば、診断の領域に入ってくるかもしれない。双子研究などの臨床遺伝学的研究で、CAE が強い遺伝的要素を持つことが示されている<sup>3,30,31,34</sup>。CAE について単一遺伝子リスクをもつ遺伝子はわずかに知られており、その大部分は IGE の罹患者が多い家系の研究や大規模なコホート研究によって同定されたものである（例：GABRG2, GABRA1, SLC2A1）<sup>36-40,62</sup>。欠神発作が 4 歳より以前に始まった場合は、10%の小児はグルコーストランスポーター1 欠損症をもつため、検査を考慮すべきである（例：SLC2A1 検査）。とくに、知的能力障害、運動異常症、薬剤抵抗性など非典型的な症状がある場合や発作の強い家族歴がある場合は検査を検討すべきである<sup>62,63,77,78</sup>。複雑な遺伝様式に關与する反復性 CNVs（例、15q11.2, 15q13.3, 16p13.11 微小欠失）もある<sup>39-41</sup>。小児に著しい学習障害がある場合、高頻度に病因となる CNVs がみつかるため、染色体マイクロアレイを検討すべきである<sup>42</sup>。

## 2.8 | その他の検査

典型的な症例では、他の検査は必要ない。発症が 4 歳未満の場合や、知的障害や運動異常症などの非典型的な特徴がある場合は、グルコーストランスポーター1 欠損症の診断を考慮すべきである。これは髄液糖減少（空腹時脳脊髄液糖の絶対的な低値）または SLC2A1 の変異分析により最も迅速に診断可能である。

## 2.9 | 鑑別診断

他のてんかん

1. 眼瞼ミオクロニーを伴うてんかんは、眼瞼の反復的で律動的な素速い攣縮、眼球の上転および頭部のかすかな後屈を伴う欠神発作を特徴とし、発作はしばしば閉眼、日光、光刺激により誘発される。
2. ミオクロニー欠神発作を伴うてんかんは、両上肢に 3Hz のミオクロヌスに加えて進行性挙上（小刻みな挙上）を伴う欠神発作を特徴とする。
3. 非定型欠神発作を伴う他の全般てんかんは、意識減損の持続がより長く、発作の開始・終了がより不明瞭で、全般性遅棘徐波をしばしば伴う。通常、レノックス・ガストー症候群などの DEE の状況でみ

られる。

4. JAE は通常 10 歳以降に発症し、欠神発作の頻度はより少なく（日単位未満）、意識減損の程度はより軽く、全般強直間代発作や欠神重積状態のリスクはより大きい。全般性棘徐波放電の規則性と周波数は、CAE と JAE を鑑別する一助になるかもしれない。

5. 焦点意識減損発作は、発作起始の焦点性非運動性症状、より長い持続の無反応・凝視（しばしば 30 秒を超える）、もうろう、傾眠、頭痛などの発作後の症状によってしばしば区別される。脳波は焦点性のでんかん様放電を示す。

非てんかん性の状態：

1. 白昼夢
2. 不注意
3. 眼球チック

### 3 | 若年欠神てんかん

JAE の特徴は、未治療の状態で通常日単位より少ない頻度の欠神発作であり、他の点では正常な青年に 3Hz 以上（3-5.5Hz）の全般性棘徐波を伴う<sup>67</sup>。全般強直間代発作は 90%以上の症例で認められ、最も一般的には欠神発作の発症後すぐに始まる（表 4）。神経学的診察では正常である。ADHD や学習困難が生じることもあるが、発達や認知は通常正常である。発作は抗てんかん発作薬で抑制できるだろうが、生涯にわたる治療が必要になるだろう。

#### 3.1 | 疫学

JAE は CAE よりも頻度は少なく、小児および青年期における新規発症てんかんの 2.4%～3.1%を占める<sup>13,14</sup>。しかし、欠神発作が捉えがたく見落とされる可能性があり、過小診断されることがある<sup>11</sup>。

#### 3.2 | 臨床的背景

一般的な発症年齢は 9～13 歳で、8～20 歳の幅がある。成人期に現れる例外的なケースもある<sup>16,64</sup>。

10 歳未満で発症した症例では、JAE と CAE の区別が難しい場合がある（表 1）。JAE では発症年齢が高いこと、欠神発作の頻度が低いことが鑑別のポイントとなる。脳波の特徴は類似しているが、JAE では OIRDA はみられず、全般性放電の周波数がわずかに高く、より不規則である。

発症前の発達と認知は通常正常である。熱性けいれんの既往は、6%～33%の症例に認められる<sup>3,79,80</sup>。著しい認知機能障害は別の診断を示唆する。

#### 3.3 | 疾患の経過

JAE はしばしば薬剤反応性であるが、生涯にわたる治療が必要になるだろう<sup>64,81,82</sup>。エトスクシミドは、全般強直間代発作が生じる可能性が高いため、初期の単剤療法としては推奨されない<sup>83</sup>。全般てんかんに向けた広いスペクトラムの ASM を使用すべきである。

JAE 患者は、発作が十分に抑制されている場合でも、ADHD や学習困難の割合が高い<sup>59,84,85</sup>。また、うつ病や不安の発症率が高いことも指摘されている<sup>61</sup>。

#### 3.4 | 発作型

欠神発作は必須である。意識障害は突然に始まり、顔の表情を失い凝視し、活動は中断、口部自動症を伴うこともあり、ただちに通常の活動に復帰する（図 3）。意識減損の程度は CAE よりも不完全である<sup>67,86</sup>。不完全な意識減損を伴う欠神発作では、命令に反応することはできても、複雑な作業を行うことは困難である。典型的な発作時間は 5-30 秒で、ときにはより長い発作が起こる。頻度は日単位より少ない<sup>64,86</sup>。欠神発作では、微細なミオクローヌスがみられることがある。

欠神発作重積状態はおよそ 20%の患者で生じる<sup>87</sup>。

全般強直間代発作は、90%超の症例で出現する<sup>64</sup>。通常は欠神発作の発症後に始まるが、14%～27%の症例では欠神発作に先行することがある<sup>64,88</sup>。全般強直間代発作の出現頻度はさまざまである。



ミオクロニー発作は、欠神発作中にみられる微細 JAE ではその他の発作型はみられない。  
 なミオクロヌス以外は除外基準の対象となる。

表 4 JAE の診断基準

|                                                                                                           | 必須基準                            | 注意喚起基準 <sup>Ⓐ</sup>                                                                  | 除外基準                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 発作型                                                                                                       | 定型欠神発作                          | 凝視発作で典型的な持続時間が 30 秒を超える場合、または発作後のもうろうや倦怠を伴う場合<br>欠神発作が 1 日に 10 回を超える頻度               | 以下の発作型のいずれか。<br>・顕著なミオクロニー発作<br>・顕著な眼瞼ミオクロニー<br>・ミオクロニー欠神発作<br>・脱力発作<br>・強直発作<br>・非定型欠神発作<br>・焦点意識減損発作 |
| 脳波                                                                                                        | 3-5.5Hz の全般性棘徐波（病歴で得られている場合もあり） | 3 分以上 HV を正しく行った未治療の患者において、HV で賦活される 3-5.5Hz の全般性棘徐波が出現しない<br>鎮静剤不使用時の持続的な脳波背景活動の徐波化 | 一貫して一側性の焦点性てんかん様放電<br>背景活動の広汎性徐波化<br>典型的な凝視発作の記録に脳波対応がない                                               |
| 発症年齢                                                                                                      |                                 |                                                                                      | 8 歳未満または 20 歳超                                                                                         |
| 発症時の発達                                                                                                    |                                 | 軽度の知的能力障害                                                                            | 中等度から重度の知的能力障害                                                                                         |
| 神経学的診察                                                                                                    |                                 | 偶発的な所見を除き、関連する可能性のある神経学的診察での異常（本文参照）                                                 |                                                                                                        |
| 併存症                                                                                                       |                                 |                                                                                      | 認知機能の遅滞または低下                                                                                           |
| 画像                                                                                                        |                                 | 偶発的な所見を除き、関連する可能性のある神経画像異常（本文参照）                                                     |                                                                                                        |
| その他の検査<br>遺伝学的 など                                                                                         |                                 |                                                                                      | 低髄液糖や <i>SLC2A1</i> 病的バリエーション（ほとんどの場合、検査は必要ないが、小頭症あるいは軽度知的能力障害のある人には強く推奨される）。                          |
| 疾患の経過                                                                                                     |                                 | GTCS に有効な ASMs による治療を受けていないにもかかわらず、てんかんの経過中に GTCS がみられない。                            |                                                                                                        |
| MRI は診断に必要ない。<br>発作間欠期に覚醒下で 3-5.5Hz の全般性棘徐波放電が認められれば、発作時脳波は診断に必要ない。しかし、未治療の患者の多くは、ルーチン脳波検査で欠神発作が記録されるだろう。 |                                 |                                                                                      |                                                                                                        |
| 検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源の限られる地域では、注意喚起基準に該当せず、他の必須および除外基準をすべて満たし、過呼吸に伴って定型欠神発作が目撃された場合、JAE と診断することは可能。     |                                 |                                                                                      |                                                                                                        |

略語）ASM：抗てんかん発作薬、CSF：脳脊髄液、EEG：脳波、GTCS：全般強直間代発作、HV：過呼吸、JAE：若年欠神てんかん、MRI：磁気共鳴画像。

<sup>Ⓐ</sup>ある症候群を有する患者の大多数には見られないが、まれにみられることがある基準。注意喚起(alert)に該当してもその症候群を除外することはできないが、臨床医は診断を再考し、他の疾患を除外するためにさらなる調査を実施する必要がある。注意喚起に該当する項目が多ければ多いほど、特定の症候群の確診度は低くなるだろう。

## 3.5 | 脳波

### 3.5.1 | 発作間欠期

背景活動は正常である。通常 3-4Hz（範囲＝3-5.5Hz）の全般性棘徐波がみられ、睡眠中に断片化することがある<sup>69</sup>。断片化した全般性棘徐波は、焦点性または多焦点性にみえることがあるが、通常1つの部位に一貫してみられることはなく、形態も全般性棘徐波に相似している。覚醒下と睡眠中の記録の両方で、全般性放電は断眠によって増強される。てんかん様放電は CAE よりも JAE でより高頻度である<sup>70</sup>。多棘徐波は主に傾眠や睡眠でみられる<sup>69,74</sup>。

未治療の患者では、過呼吸により約 87% の症例で欠神発作が誘発される<sup>69</sup>。過呼吸が 3 分間正しく施行されても全般性棘徐波がみられない場合、欠神発作の可能性は低い。間欠的光刺激により、25% の人で全般性棘徐波が誘発される<sup>69,70</sup>。遅棘徐波（<2.5 Hz）はみられない。

### 3.5.2 | 発作時

3.5－5Hz の全般性棘徐波が欠神発作の起始でみ

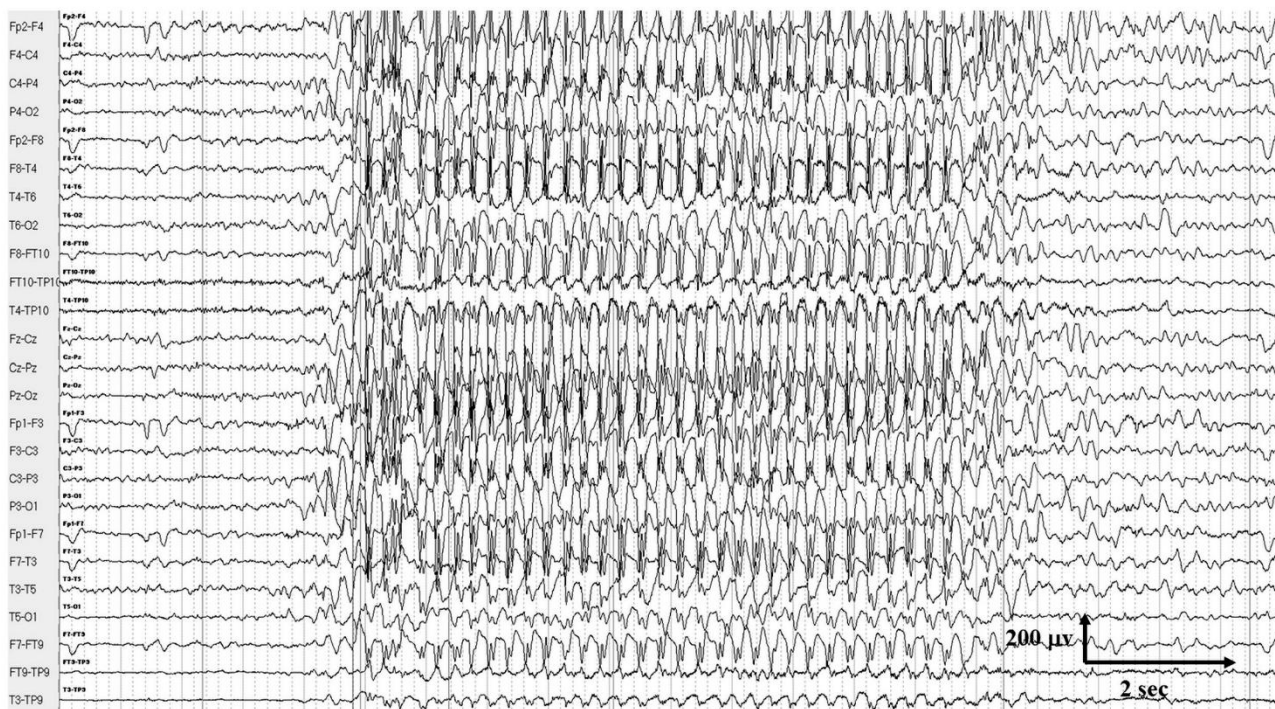


図 3 12 歳男児の典型的な欠神発作。発作起始時の波形が不規則で周波数が 4Hz であることと、持続が 10-11 秒であることから、若年欠神てんかんがもっとも当てはまる。

られる（図 3）<sup>69,70</sup>。組織化不良の放電（disorganized discharges）は JAE では CAE より 8 倍多い<sup>69</sup>。凝視発作に脳波対応がない場合、その事象が欠神発作である可能性は除外できる。全般強直間代発作時の脳波は、GTCA でみられるものと同様である（下記参照）

## 3.6 | 神経画像

神経画像は正常である。臨床症状と脳波が JAE に典型的で、非典型的な特徴がない場合、画像検査は必要ない。しかし、JAE として非典型的な特徴や薬剤抵抗性の発作がある場合、あるいは脳波に持続的な局在性の徐波化がある場合は、画像診断を考慮すべきである。

## 3.7 遺伝学

遺伝学的検査は、現在のところルーチンの診断評価項目には含まれない。家族歴はときに存在し、罹患した家族成員は通常 IGE を有している<sup>3</sup>。双子研究などの臨床遺伝学的研究により、JAE は CAE と

有意に重複する強い遺伝的要素をもつことが示されてきた<sup>89</sup>。

まれに単一遺伝子との因果関係が存在するものの、遺伝様式は「複雑遺伝」である。すなわち、通常は環境因子を伴うこともある「多遺伝子遺伝」によるものである。この症候群のリスクをもたらす遺伝子には、*GABRG2*, *GABRA1*, *CACNA1A*, *SLC2A1* などが含まれる<sup>36-40,42,62</sup>。

知的能力障害や薬剤抵抗性などの非典型的な特徴がある場合には、遺伝子検査を考慮すべきである。重篤な認知機能障害は別の診断を示唆する。

### 3.8 | 代謝検査またはその他の臨床検査

他の検査は必要ない、または推奨されない。

### 3.9 | 鑑別診断

他のてんかん

1. CAE は一般的により年少で発症し、欠神発作を毎日起こし、全般強直間代発作のリスクは低い。
2. JME とはミオクロニー発作の存在で鑑別される。とくに朝方や睡眠不足時にみられ、JME では必須だが JAE では生じない。
3. 3. 眼瞼ミオクロニーを伴うてんかんは、反復的、規則的または不規則な 4Hz より速い眼瞼の攣縮（ふるえ）があり、眼球上転と頭部後屈を伴う場合に考慮すべきである。発作はしばしば非常に頻繁に起こり、閉眼や環境下での光刺激で誘発される（光感受性は常にみられる）。
4. ミオクロニー欠神発作を伴うてんかんは、欠神発作時に両上肢に 3Hz のミオクローヌスに加えて進行性挙上（小刻みな挙上）を伴う場合、考慮すべきである。
5. GTCA では欠神発作を欠く。
6. 焦点意識減損発作は、発作起始の焦点性非運動性症状、より長い持続の無反応・凝視（しばしば 30 秒を超える）、もうろう、傾眠、頭痛などの発作後の症状によって通常は区別される。脳波は焦点性のてんかん様放電を示す。

非てんかん性の状態：

1. 白昼夢
2. 不注意
3. 眼球チック

## 4 | 若年ミオクロニーてんかん

若年ミオクロニーてんかんは、青年期および成人期に発症する最もよくある IGE 症候群であり、他の点では正常な青年期や成人期の人におこるミオクロニー発作および全般強直間代発作が特徴である（表 5）。ミオクロニー発作は通常、覚醒後まもなくや疲労時に生じる。睡眠不足は重要な誘発因子である。脳波では 3-5.5Hz の全般性棘徐波や多棘徐波を示す。光過敏性は一般的で、適切な光刺激法を用いれば 90% もの人に出現する。生涯にわたる治療がしばしば必要である。

### 4.1 | 疾患の疫学

JME はよくある症候群で、集団ベースの調査における有病率は 1 万人あたり 1~3 人である<sup>90,91</sup>。全てんかんの約 9.3% を占める<sup>92</sup>。

### 4.2 | 臨床的背景

典型的な発症年齢は 10-24 歳（範囲 = 8-40 歳）である。やや女性優位である。5~15% の症例は CAE から JME に移行する<sup>47,93</sup>。8 歳以前にミオクロニー発作が始まった場合は、他の診断を検討する必要がある。熱性けいれんの既往は、患者の約 4%~5% にみられる<sup>94,95</sup>。

胎生期および出生時の病歴や認知は通常正常であるが、特定の認知領域（例：遂行機能、注意、意思決定）における障害がみられることがある<sup>59,96-100</sup>。発作出現後の認知機能の進行性低下は、進行性ミオクローヌスてんかんを示唆する。まれに、JME は軽度の知的能力障害をもつ人にも発症することがあり、そのような症例では染色体マイクロアレイで反復性微小欠失が約 10% にみつかると<sup>42</sup>。また、JME の



表 5 JME の診断基準

|                                                                                      | 必須基準                                            | 注意喚起基準 <sup>a</sup>                                                                          | 除外基準                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 発作                                                                                   | ミオクロニー発作 (本文参照)                                 | 全般強直間代てんかん重積状態<br>全般強直間代発作の起始に一貫した片側・局在性の症候 (すなわち, 常に同じ側の同じ身体部位に症状が出る)<br>一貫した片側・局在性のミオクローンス | ・ミオクロニー欠神発作<br>・脱力発作<br>・強直発作<br>・非定型欠神発作<br>・焦点意識減損発作<br>・主に, またはもっぱら睡眠中に起こるミオクローンス<br>・読書中にのみ起こるミオクロニー発作<br>・ミオクローンスを伴う皮質振戦 (本文参照)              |
| 脳波                                                                                   | 3-5.5Hz の全般性棘徐波または全般性多棘徐波 (病歴から得られることもある. 本文参照) |                                                                                              | いつものミオクローンス様の症状が脳波で記録されたが, 多棘波や棘徐波放電が対応しない<br>焦点性の徐波化<br>一貫して片側の焦点性てんかん様異常<br>2.5Hz 未満の全般性遅棘徐波 (より高い周波数のバーストの終わりにある場合を除く).<br>発作後に限らない背景活動の広汎性徐波化 |
| 発症年齢                                                                                 |                                                 | 8-9 歳または 25-40 歳                                                                             | <8 歳未満または 40 歳超 (CAE はときに JME に進展することがある; その場合, GTCS やミオクロニー発作ではなく, 欠神発作が 8 歳以前に発症していることがある).                                                     |
| 発症時の発達                                                                               |                                                 | 軽度の知的能力障害                                                                                    | 中等度から重度の知的能力障害                                                                                                                                    |
| 神経学的診察                                                                               |                                                 | 偶発的な所見を除き, 関連する可能性のある神経学的診察での異常 (本文参照)                                                       |                                                                                                                                                   |
| 画像                                                                                   |                                                 | 偶発的な所見を除き, 関連する可能性のある神経画像異常 (本文参照)                                                           |                                                                                                                                                   |
| 疾患の経過                                                                                |                                                 |                                                                                              | 進行性の認知機能低下<br>巧緻運動機能障害を伴う進行性のミオクローンス                                                                                                              |
| MRI は診断のためには不要.<br>発作時脳波は診断のためには不要.                                                  |                                                 |                                                                                              |                                                                                                                                                   |
| 検査による確認困難な場合の症候群診断: 医療資源の限られる地域では, 注意喚起基準に該当せず, 他の必須および除外基準をすべて満たす場合には JME と診断可能である. |                                                 |                                                                                              |                                                                                                                                                   |

略語) CAE: 小児欠神てんかん, EEG: 脳波, GTCS: 全般強直間代発作, JME: 若年ミオクロニーてんかん, MRI: 磁気共鳴画像.

<sup>a</sup> ある症候群を有する患者の大多数には見られないが, まれにみられることがある基準. 注意 (alert) に該当してもその症候群を除外することはできないが, 臨床医は診断を再考し, 他の疾患を除外するためにさらなる検査を実施する必要がある. 注意に該当する項目が多ければ多いほど, 特定の症候群の確診度は低くなるだろう.



患者では、一般集団と比較して、不安や抑うつ割合が高い<sup>98,99,101</sup>。さらに、いくつかの研究で衝動性の高さが示されており、社会的あるいは精神医学的な問題につながる可能性がある<sup>102-104</sup>。

### 4.3 | 疾患の経過

適切な ASMs を使用すれば、JME 患者の 65%～92%で発作は薬剤反応性である<sup>105-111</sup>。よくある発作の誘因は睡眠不足である。ミオクロニー発作は、全般強直間代発作よりも抑制困難な場合がある。カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェニトインなどのナトリウムチャネル遮断薬は、しばしば JME のミオクロニー発作や欠神発作を増悪させる<sup>23,112,113</sup>。ラモトリギンは一部の患者においてミオクロニー発作を増悪させることがある<sup>114-116</sup>。

JME は生涯持続する疾患と考えられ、しばしば生涯にわたる治療が必要となる<sup>18,105,106</sup>。

後年 ASMs を無事に中止できる場合もあるが<sup>106,108,117,11</sup>、最近のメタ分析では断薬後の再発率は 78% (95%信頼区間=58%-94%) と報告されている<sup>109</sup>。薬剤抵抗性のリスク因子には、欠神発作、精神医学的合併症、CAE の既往、行為誘発発作、てんかんのより若い発病年齢が含まれる<sup>109</sup>。

### 4.4 | 発作型

ミオクロニー発作は診断に必須である<sup>67</sup>。よくあることだが、ミオクロニー発作は覚醒後の 1 時間以内に好発し睡眠不足により誘発される<sup>67</sup>。患者はミオクロニー発作を発作として認識していない場合があり<sup>67</sup>、全般強直間代発作を呈した後に遡及的に認識されることが多い。ミオクロニー発作重積状態がまれに生じることがある<sup>119,120</sup>。

ミオクロニー発作は片側性のこともあれば両側性のこともある。ミオクロニー発作が体の片側に優位なことがあり、上肢を巻き込むことが多い<sup>121</sup>。ミオクロニー発作が下肢を巻き込み、転倒の原因となることがある。ミオクロニー発作は光刺激や行為 (praxis) によって誘発される反射性のこともある<sup>67</sup>。

全般強直間代発作は 90%超の人に生じ<sup>67</sup>、しばしば群発するミオクロニー発作が先行し、頻度と強度を増しつつミオクロニー強直間代性発作に至る<sup>67</sup>。全般強直間代発作はしばしば覚醒直後や睡眠不足に伴って起こる。全般強直間代発作の頻度はさまざまである。全般強直間代てんかん重積状態はまれである<sup>106,119</sup>。全般強直間代発作時の意識減損に先行して頭部偏向が生じる場合は、焦点性てんかんの可能性が浮上するが、意識減損後の頭部偏向は JME では珍しくない<sup>122-124</sup>。

欠神発作は 3 分の 1 の症例でみられる<sup>105,125</sup>。短く (3-8 秒)、日単位より少なく、意識減損の程度はさまざまながらしばしば軽微である (通常は CAE より軽度)<sup>24,67,126</sup>。欠神発作重積状態が起きることがあるがまれである<sup>119</sup>。

焦点発作と全般性の強直発作または脱力発作は除外基準の対象となる。

### 4.5 | 脳波

背景活動は正常である<sup>67</sup>。全般強直間代発作の発作後の時期を除き、全般性の徐波化はみられない。

#### 4.5.1 | 発作間欠期

臨床的根拠から JME の診断を強く疑うことが可能であるが、通常は全般性多棘徐波とともに全般性棘徐波を記録することが JME の診断確定のために欠かせない。不規則な全般性の多棘徐波や棘徐波が 3-5.5Hz の周波数で覚醒下および睡眠時の両者でみられる<sup>69</sup>。発作間欠期てんかん様活動は、断眠によって引き出される。睡眠中、放電はしばしば断片化し、焦点性または多焦点性に見えるが、通常 1 つの領域に一貫してみられることはない。焦点性あるいは多焦点性の棘波や棘徐波放電は 20%の患者でみられ、多くは前頭領域であり、脳波記録ごとに部位が変化することもある。そのような焦点性の棘徐波の形態は全般性棘徐波と相似して見える。焦点性徐波化や焦点性放電が一貫して 1 つの領域にみられる場合、焦点てんかと脳の構造的異常の可能性を考

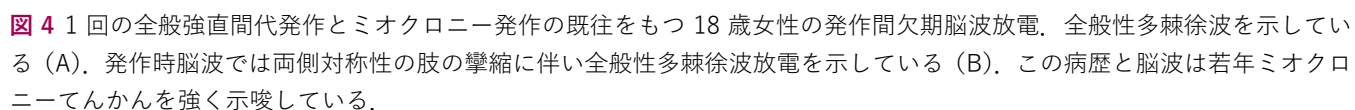
全般性棘徐波や多棘徐波，まれに臨床的欠神発作が過呼吸により誘発されることがある。

発作時記録は診断に必須ではない。ミオクロニー発作は、全般性多棘徐波放電を伴い、その棘波は実際の攣縮と同期している(図4)。ミオクロヌスに全般性棘徐波放電を伴わない場合は、非てんかん性ミオクロヌスが適っている。

全般強直間代発作では、発作時脳波はしばしば動きのアーチファクトによって不明瞭になる<sup>129,130</sup>。強直相では律動性の早い全般性棘波がみられ、続いて間代相の攣縮に同期して棘波の群発とそれに続く徐波がみられる。全般強直間代発作の後には、不規則な徐波を示す発作後の相が続く。

神経画像は正常である。臨床症状と脳波が JME に典型的であれば、画像検査の必要はない。しかし、JME に非典型的な特徴や薬剤抵抗性の発作がある場合、あるいは脳波で焦点性の徐波化が持続的な場合は、画像検査を考慮すべきである。

遺伝学的検査は、現在のところルーチンの診断評価項目には含まれていない。双生児研究などの臨床遺伝学的研究により、JME には強い遺伝的要素が



あることが示されている。家族歴は時に存在し、一般に、罹患した家族成員は IGE 症候群を示すが、必ずしも JME であるとは限らない<sup>3</sup>。

CACNB4, GABRA1, GABRD, EFHC1 などの遺伝子において、個々の患者にまれな病的バリエーションが報告されてきたが<sup>29,131</sup>、大規模コホート研究により、これらの遺伝子の多くで病因的信頼度は失われてきている<sup>132</sup>。分子学的知見も大部分は今のところ感受性アシルに関するものであり、その変異はてんかんに関与するものの単一遺伝子的な因果関係はない。同様に、15q13.3, 15q11.2, 16p13.11 などの反復性微小欠失は、JME の感受性アシルである<sup>39-41</sup>。

## 4.8 | 代謝検査またはその他の臨床検査

他の臨床検査の適応はない。

## 4.9 | 鑑別診断

他のてんかん

1. 乳児ミオクロニーてんかん。ミオクロニー発作は3歳未満で発症する。
2. JAE：ミオクロニー発作を認めない。
3. GTCA：全般強直間代発作以外の発作型を認めない。
4. 眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん。眼瞼ミオクロニーが顕著な欠神発作がある場合に考慮。
5. ミオクロニー欠神発作を伴うてんかん。ミオクロニー欠神発作は JME ではみられない。
6. 進行性ミオクロヌステんかん。認知機能の低下、持続的・多発性・薬剤抵抗性のミオクロヌスの出現、脳波背景活動の徐波化、低周波光刺激(<3Hz)での光突発反応を認める場合に考慮。
7. 読書誘発発作を伴うてんかん。読書中にのみミオクロニー発作が出現する場合に考慮。
8. 遅発性 Lennox-Gastaut 症候群。強直発作や全般性突発性速波活動を脳波で認める場合に考慮。
9. 焦点てんかん。ミオクロニー発作または全般強直間代発作に発作のたびに一貫した焦点起始の特徴

がある場合、または発作が覚醒直後ではなく、いつも睡眠中に起始する場合に考慮。

10. 家族性成人型ミオクロヌステんかん (FAME)、皮質振戦を伴う成人ミオクロヌステんかんとしても知られている。FAME は、JME に酷似しているが、顕著な皮質性振戦を伴う。これは常に存在し、その程度はさまざまだが、しばしば年齢とともに悪化し、手足、顔、声に影響を及ぼす。この振戦は、バルプロ酸やラモトリギンによる医原性振戦としばしば誤診される。ミオクロニー発作に加え、GTCS は患者の 15%~100%にみられる<sup>133</sup>。

非てんかん性の状態（発作時記録は脳波対応を欠く）。

1. 心因性非てんかん性発作は、全般強直間代発作をよく模倣する。
2. 入眠時ミオクロヌスは健常者では入眠時によく起こる。
3. 睡眠時周期性四肢運動は反復性で高度に常同的な肢の運きで、リラックスしている覚醒状態や睡眠中に起こる。JME と異なり、活動時には見られず、下肢に最も顕著に現れる。
4. 固有脊髄性ミオクロヌスは、中年期にみられるまれな疾患で、入眠に先行するリラックスした時期にミオクロヌスが生じ、重篤な不眠の原因となる<sup>134</sup>。ミオクロヌスは、脊髄神経支配の筋群に始まり、ゆっくりした速度で吻側および尾側の筋群に伝搬する。ミオクロヌスは睡眠中に消失する。
5. 非てんかん性ミオクロヌス。心因性非てんかん性発作、機能的神経障害、または運動異常症がある患者も、ミオクロニー発作と区別するのが困難な攣縮やひきつりを起こすことがある<sup>135</sup>。
6. 代謝性、中毒性、神経変性（アルツハイマー病）、または素因性（トリソミー21）の脳症。これらの疾患は、通常、錯乱、認知症、全身性や局所性の陰性または陽性ミオクロヌス、あるいはその組み合わせを呈する。

## 5 | 全般強直間代発作のみを示すてんかん



この症候群（もともとは覚醒時大発作てんかんと呼ばれていた）は、頻度の多い IGE 症候群である（表 6）。患者はさまざまな頻度の全般強直間代発作を有し、通常は 10 代あるいは 20 代前半に発症し、発作は典型的には睡眠不足によって誘発される。他のタイプの発作は起こらない。脳波は 3-5.5Hz の全般性の棘徐波または多棘徐波放電を示す。寛解率は低く、生涯にわたる治療が必要だろう。

## 5.1 | 疫学

疫学データは限られているが、ある研究によると、GTCA は青年期発症の IGE 全体の 1/3 を占める<sup>81</sup>。

## 5.2 | 臨床的背景

典型的な発症年齢は 10～25 歳（80% は 10 代に最初の強直間代発作を起こす）であり、5～40 歳の幅がある。発作の発症は、JAE や JME と比べて平均して約 2 年遅い<sup>81,86</sup>。明確な性差はない。

出生歴や既往歴は通常は正常である。熱性けいれんの既往があることもある。認知機能は通常正常で

表 6 GTCA の診断基準

|                                                                                               | 必須基準                                   | 注意喚起基準 <sup>a</sup>                      | 除外基準                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 発作型                                                                                           | 全般強直間代発作（本文参照）                         | 発作起始に一貫した一側・局在性の症候（すなわち、常に同じ側の同じ身体部位に症状） | 全般ミオクロニー強直間代発作（JME を示唆）<br>その他の発作型                                                                   |
| 脳波                                                                                            | 3-5.5Hz の全般性棘徐波または多棘徐波（病歴から得られることもある）。 |                                          | 焦点性徐波化<br>一貫して一側性・焦点性のてんかん様放電<br>周波数<2.5Hz の全般性遅棘徐波（より高い周波数のバーストの終わりにある場合を除く）<br>発作後に限らない背景活動の広汎性徐波化 |
| 発症年齢                                                                                          |                                        | 5-9 歳または 26-40 歳                         | <5 歳未満または 40 歳超                                                                                      |
| 発症時の発達                                                                                        |                                        | 軽度の知的能力障害                                | 中等度から重度の知的能力障害                                                                                       |
| 神経学的診察                                                                                        |                                        | 偶発的な所見を除き、関連する可能性のある神経学的診察での異常（本文参照）     |                                                                                                      |
| 併存症                                                                                           |                                        |                                          |                                                                                                      |
| 画像                                                                                            |                                        | 偶発的な所見を除き、関連する可能性のある神経画像異常（本文参照）         | 原因病変を伴う神経画像の異常                                                                                       |
| 疾病の経過                                                                                         |                                        |                                          | 進行性の認知機能低下                                                                                           |
| MRI はすべての症例に必要なではないが、注意喚起基準に該当する場合、あるいは構造的病変の可能性が臨床的に懸念される場合に考慮されるべきである。<br>発作時脳波は診断には不要。     |                                        |                                          |                                                                                                      |
| 検査による確認困難な場合の症候群診断：医療資源の限られる地域では、脳波がなければ焦点起始を除外できないため、発作間欠期脳波で全般性棘徐波をみとめることなしに GTCA とは診断できない。 |                                        |                                          |                                                                                                      |

略語） EEG：脳波，GTCA：全般強直間代発作のみを伴うてんかん，JME：若年ミオクロニーてんかん，MRI：磁気共鳴画像。

<sup>a</sup>ある症候群を有する患者の大多数には見られないが、まれにみられることがある基準。注意（alert）に該当してもその症候群を除外することはできないが、臨床医は診断を再考し、他の疾患を除外するためにさらなる検査を実施する必要がある。注意喚起に該当する項目が多ければ多いほど、特定の症候群の確信度は低くなるだろう。



あるが、特定の認知領域（例：遂行機能、注意、意思決定）における障害がみられることがある<sup>59</sup>。また、不安や抑うつをもつ率が高い。GTCA は知的能力障害をもつ人にも起こりうるが、そのような場合には、特定の病因を除外するための遺伝子検査を含む検査を考慮すべきである。

### 5.3 | 疾患の経過

発作は一般的に頻度が少なく、ときに年に 1 回以下である。生涯にわたる治療が必要な場合もある。睡眠不足、疲労、飲酒は患者の発作閾値を下げる<sup>136</sup>。発作は通常、薬物反応性である。

### 5.4 | 発作型

全般強直間代発作は、このてんかん症候群に必須である。これらは、しばしば覚醒後 2 時間以内に起こるが、覚醒下および睡眠中の他の時間帯に起こることもある。

欠神発作やミオクロニー発作などの他の発作型は除外対象となり、他の IGE 症候群（例：JAE, JME）を検討することが必要である。

### 5.5 脳波

脳波の背景活動は正常である。全般性の徐波化は発作後のみにみられる。ある領域に一貫してみられる局在性の徐波化は脳の構造的な異常を示唆している。

#### 5.5.1 | 発作間欠期

3-5.5Hz の全般性棘徐波または多棘徐波は診断に必須である（ただし、病歴で得られる場合もある）。しかし、この必須所見を検出するためには、睡眠記録が必要な場合がある。光突発反応を認めることもある。睡眠中には放電はしばしば断片化し、焦点性または多焦点性に見えるが、通常、1 つの領域に一貫してみられることはない。発作間欠期時のてんか

ん様活動は断眠によって増強される。まれに、焦点性棘徐波の断片が 1 つの領域に一貫してみられることがあるが、そのような場合は焦点てんかんを考慮すべきである。遅棘徐波（<2.5Hz）はみられない。

#### 5.5.2 | 発作時

全般強直間代発作では、発作時脳波はアーチファクトによって不明瞭になることが多い。強直相では全般性の速い律動性棘波がみられる。棘波の群発とあとに続く徐波が間代に同期して起こることがある。発作後の時期には不規則な徐波がみられる。

### 5.6 | 神経画像

神経画像は正常である。臨床症状と脳波が典型的であれば、画像検査の必要はない。しかし、非典型的な特徴、薬剤抵抗性の発作、あるいは脳波で持続的な焦点性の徐波化を伴う場合は、画像検査を考慮すべきである。

### 5.7 | 遺伝学

遺伝学的検査は、現在のところルーチンの診断評価項目には含まれていない。ある研究では、1 親等にてんかんの病歴がある症例は約 12%であった<sup>81</sup>。すべての IGEs と同様に、てんかんのある家族成員は通常 IGE か GGE 症候群をもつ<sup>3</sup>。もし発作が薬剤抵抗性であれば、反復性 CNVs を見つけるため染色体マイクロアレイを実施すべきである。

### 5.8 代謝検査およびその他の臨床検査

他の臨床検査は必要ない、または推奨されない。

### 5.9 | 鑑別診断

他のてんかん

1. JME はミオクロニー発作の病歴により鑑別される。

2. JAE は欠神発作の病歴により鑑別される。
3. 熱性けいれんプラスは、無熱性の強直間代発作の有無にかかわらず、6 歳を過ぎても続く熱性けいれんの既往がある場合に検討する必要がある<sup>6</sup>。

非てんかん性の状態（発作時脳波記録はてんかん様活動を欠く）。

1. 心因性非てんかん発作：この診断を示唆する手がかりは、意識の保持、位相のずれた手足の動き、エピソードを通して全身の硬直がないこと、骨盤の突き上げ、左右交互の頭や体の方向変換、変動する経過などである<sup>137,138</sup>。
2. 運動現象を伴う失神：短時間の強直性および間代性活動は強直間代発作と間違われることがあるが、発作の起こる状況や迅速に改善する時間の短さから鑑別可能である<sup>139</sup>。咬舌は失神ではまれだが尿失禁はときにみられる。運動中に最も顕著に症状が出る人の場合、けいれん性失神を引き起こす Q-T 延長症候群などの心疾患を除外する必要がある。

## 6 | 論点整理

「特発性」という言葉は、ギリシャ語の「idios」に由来し、自己、自身、個人的を意味し、素因的病因を推測しているという意味がある<sup>10</sup>。「1989 年てんかんの分類改定案」では、「特発性」という用語は、「他の状態に先行されない、他の状態に引き起こされない」疾病を表すために用いられ、そこでは遺伝的素因が考えられる以外に根本的原因がない<sup>50</sup>。しかし、1989 年の改訂案にはさらにいくつかの症候を含んでいたが、もはや IGEs には含まれないと考えられるようになっていく。2017 年の分類委員会は、「特発性」よりも「素因性 genetic」という用語の方がより正確であると提案した。しかし、彼らは IGE という用語が引き続き臨床的に有用であることを認めた<sup>10</sup>。我々、疾病分類・定義作業部会は、IGE を CAE, JAE, JME, GTCA というよくある 4 つの症候群に限定し、これは GGE の特別なサブグループであるという慣習を続けることを選択した（図 1）。

これら 4 つの症候群は、発症年齢や主な発作型に

よって互いに異なっている。しかし、IGE 症候群の間に重複があり、発症年齢と発作型に関してもその境界は不明瞭である。患者は、CAE から JME へと進展するように、ある IGE 症候群から別の症候群に進展することがある<sup>47</sup>。

ときに他の GGE 症候群や素因性熱性けいれんプラスが IGE に類似している場合があることを我々は認識している。ミオクロニー欠神発作を伴うてんかんや眼瞼ミオクロニーを伴うてんかんのようなてんかん症候群も全般性棘徐波を示すが、4 つの IGEs には含まれない特異な発作型を有している。これらは知的に正常という状況でも起こりえるが、知的能力障害との関連性はより高い。さまざまな IGE 症候群の間や IGE と他の GGE 症候群の間の重複を考えると、縦断的な疾患経過の研究により、今回提案された診断基準が時間とともにさらに洗練されるだろう。

## 7 | 結論

IGE を認識することは臨床的ケアにとって重要である。なぜなら、診断の参考となり、不必要な検査を防ぎ、ASMs の最適な選択を可能にし、予後の指針となるからである。また、臨床研究や抗てんかん発作薬治験のために、比較的均質な患者群を特定することも可能となる。IGE と GGE という用語をどのように使用するべきかについては、これまで議論がなされてきた。IGE は GGE に含まれる特徴的なサブグループであり、IGE という用語は CAE, JAE, JME, GTCA の 4 つの症候群にはっきり限定されるべきである、とここで我々は明確に定義している。この論文で示されたてんかん症候群の定義は、縦断的な研究での検証が必要であり、時間の経過とともに新しいデータが発表されるにつれて、さらに洗練されていくであろう。

## 謝辞

疾病分類・定義作業部会以外で、デルファイパネルにご協力下さった以下の方々からのご意見に感謝いたします。

---

## ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the input from the following persons outside of our Task Force on Nosology and Definitions who assisted with the Delphi Panels:

Drs Birinus Adikaibe, Raidah Al Baradi, Danielle Andrade, Thomas Bast, Ahmed Beydoun, Christian Bien, Roberto Caraballo, Ana Carolina Coan, Mary Connolly, John Dunne, Sheryl Haut, Floor Jansen, Barbara Jobst, Reetta Kalviainen, Angela Kakooza, Mitsuhiro Kato, Kelly Knupp, Silvia Kochen, Lieven Lagae, Luis Carlos Mayor, Natela Okujava, Kurupath Radakishnan, Eliane Roulet-Perez, Loreto Rios, Lynette Sadleir, Daniel San Juan-Orta, Jose Serratos, Renee Shellhaas, Meng-Han Tsai, Vrajesh Udani, Helen Yue-Hua Zhang, and Dong Zhou.

## CONFLICT OF INTEREST

E.H. has received honoraria from UCB, Eisai, LivaNova, Novartis, and GW Pharmaceuticals. J.F. receives NYU salary support from the Epilepsy Foundation and for consulting work and/or attending scientific advisory boards on behalf of the Epilepsy Study Consortium for Adamas, Aeonian/Aeovian, Anavex, Arkin Holdings, Arvelle Therapeutics, Athenen Therapeutics/Carnot Pharma, Baergic Bio, Biogen, BioXcel Therapeutics, Cavion, Cerebral Therapeutics, Cerevel, Crossject, CuroNZ, Eisai, Eliem Therapeutics, Encoded Therapeutics, Engage Therapeutics, Engrail, Epiminder, Equilibre BioPharmaceuticals, Fortress Biotech, Greenwich Biosciences, GW Pharma, Janssen Pharmaceutica, Knopp Biosciences, Lundbeck, Marinus, Mend Neuroscience, Merck, NeuCyte, Neurocrine, Otsuka Pharmaceutical Development, Ovid Therapeutics, Passage Bio, Praxis, Redpin, Sage, SK Life Science, Sofinnova, Stoke, Supernus, Synergia Medical, Takeda, UCB, West Therapeutic Development, Xenon, Xeris, Zogenix, and Zynerba. J.F. has also received research support from the Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium (funded by Andrews Foundation, Eisai, Engage, Lundbeck, Pfizer, SK Life Science, Sunovion, UCB, Vogelstein Foundation),

Epilepsy Study Consortium/Epilepsy Foundation (funded by UCB, Engage, Neurelis, SK Life Science), GW/One8 Foundation/FACES, and NINDS. She is on the editorial board of *Lancet Neurology* and *Neurology Today*. She is Chief Medical/Innovation Officer for the Epilepsy Foundation, for which NYU receives salary support. She has received travel reimbursement related to research, advisory meetings, or presentation of results at scientific meetings from the Epilepsy Study Consortium, the Epilepsy Foundation, Arvelle Therapeutics, Biogen, Cerevel, Engage, Lundbeck, NeuCyte, Otsuka, Sage, UCB, Xenon, and Zogenix. I.E.S. has served on scientific advisory boards for UCB, Eisai, GlaxoSmithKline, BioMarin, Nutricia, Rogcon, Chiesi, Encoded Therapeutics and Xenon Pharmaceuticals; has received speaker honoraria from GlaxoSmithKline, UCB, BioMarin, Biocodex, and Eisai; has received funding for travel from UCB, Biocodex, GlaxoSmithKline, Biomarin, and Eisai; has served as an investigator for Zogenix, Zynerba, Ultragenyx, GW Pharma, UCB, Eisai, Anavex Life Sciences, Ovid Therapeutics, Epigenyx, Encoded Therapeutics, and Marinus; and has consulted for Zynerba Pharmaceuticals, Atheneum Partners, Ovid Therapeutics, Care Beyond Diagnosis, Epilepsy Consortium, and UCB. M.R.S. has received compensation for speaking at CME programs from Medscape, Projects for Knowledge, International Medical Press, Eisai, and UCB Pharma. He is an advisor for scientific publications for Neurelis. He has consulted for Medtronic and Johnson & Johnson. He has received research support from Eisai, Medtronic, Neurelis, SK Life Science, Takeda, Xenon, Cerevel, UCB Pharma, Janssen, and Engage Pharmaceuticals. He has received royalties from Oxford University Press and Cambridge University Press. S.M.Z. has received research support from Epilepsy Research UK, Tenovus Foundation, Glasgow Children's Hospital Charity, and the Scottish government's Technology Enabled Care. He has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and consultancy work from GW Pharma, Zogenix, Arvelle Therapeutics, and Encoded Therapeutics. E.T. reports personal fees from EVER Pharma, Marinus, Argenix, Arvelle, Angelini, Medtronic, Bial-Portela & C<sup>a</sup>, NewBridge, GL Pharma, GlaxoSmithKline, Hikma, Boehringer Ingelheim, LivaNova, Eisai, UCB, Biogen, Genzyme Sanofi, GW Pharmaceuticals, and Actavis; his institution has received grants from Biogen, UCB Pharma, Eisai, Red Bull, Merck, Bayer, the European Union, FWF Österreichischer Fond zur Wissenschaftsförderung, Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, and Jubiläumsfond der Österreichischen Nationalbank outside the submitted work. N.S. has served on scientific advisory boards

for GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, and Takeda; has received speaker honoraria from Eisai, Biomarin, LivaNova, and Sanofi; and has served as an investigator for Zogenix, Marinus, Biomarin, UCB, and Roche. E.S. reports research support from Eisai, UCB, Zynherba, Marinus, SK Life Science, Upsher Smith, Cerevel, National Health and Medical Research Council of Australia, and Australian Research Council. He has received support for educational activities from Sanofi, UCB, and ILAE. He reports speakers fees from Eisai and the Epilepsy Consortium and consulting fees from Eisai, UCB, and Seqirus. K.R. has received speaker honoraria, advisory board payments, and/or research funding from UCB, Eisai, Novartis, Zogenix, SK Lifesciences, AFT Pharmaceuticals, LivaNova, Queensland Genomic Health Alliance, Department of Health (Australia), Medicure International, Novartis, and Janssen-Cilag. R.N. has served as principal investigator in clinical trials for Novartis, Nutricia, Eisai, UCB, GW Pharma, and LivaNova. She has received consulting fees from Biogene, BioMarin, GW Pharma, Zogenix, Novartis, Nutricia, Stoke, Ionis, Targeon, and Takeda and honoraria from Nutricia, Biocodex, Zogenix, GW Pharma, Advicennes, and Eisai. She received unrestricted research grants from Eisai, UCB, LivaNova, and GW Pharma and academic research grants from EJP-RD (Horizons 2020) and IDEAL-EPISTOP. T.A. has received consultation fees from Eli Lilly, Lundbeck, Merck, Hikma, Novartis, and Sanofi, and research support from Novartis and Biogen. J.M.W. has received an honorarium for activities as Associate Editor for *Epilepsia*. S.A. has served as a consultant or received honoraria for lectures from Biocodex, Biomarin, Eisai, GW Pharma, Neuraxpharm, Nutricia, UCB Pharma, Xenon, and Zogenix. He has been an investigator for clinical trials for Eisai, UCB Pharma, and Zogenix. He is Associate Editor for *Epilepsia*. S.W. has received research support from the Canadian Institutes of Health Research and Alberta Innovates Health Solutions. He chairs the Clinical Research Unit at the University of Calgary, which receives support from Cumming School of Medicine. His institution has received unrestricted educational grants from UCB Pharma, Eisai, and Sunovion. E.P. received speaker and/or consultancy fees from Angelini, Arvelle, Biogen, Biopas, Eisai, GW Pharma, the Sanofi group of companies, SK Life Science, Takeda, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix and royalties from Wiley, Elsevier, and Wolters Kluwers. S.L.M. is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and acknowledges grant support from the NIH (U54 NS100064 and NS43209), US Department of Defense (W81XWH-18-1-0612), Heffer Family and Segal Family Foundations, and Abbe Goldstein/Joshua

Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. S.L.M. is serving as Associate Editor of *Neurobiology of Disease*. He is on the editorial board of *Brain and Development*, *Pediatric Neurology*, *Annals of Neurology*, *MedLink*, and *Physiological Research*. He receives compensation from Elsevier for his work as Associate Editor of *Neurobiology of Disease* and from *MedLink* for his work as Associate Editor; and royalties from two books he coedited. P.T. has received speaker's or consultancy fees from Arvelle, Eisai, GW Pharma, LivaNova, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. E.C.W. has served as a paid consultant for Encoded Therapeutics and Biomarin. She is the Editor-in-Chief of *Epilepsy.com*. None of the other authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

## ORCID

Edouard Hirsch  <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>

Jacqueline French  <https://orcid.org/0000-0003-2242-8027>

Ingrid E. Scheffer  <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>

Taoufik Alsaadi  <https://orcid.org/0000-0002-7513-5706>

Michael R. Sperling  <https://orcid.org/0000-0003-0708-6006>

Eugen Trinka  <https://orcid.org/0000-0002-5950-2692>

Nicola Specchio  <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287>

Ernest Somerville  <https://orcid.org/0000-0001-8789-1122>

Pauline Samia  <https://orcid.org/0000-0002-7427-0439>

Rima Nabbout  <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>

Jo M. Wilmschurst  <https://orcid.org/0000-0001-7328-1796>

Stephane Auvin  <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>

Samuel Wiebe  <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>

Emilio Perucca  <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>

Solomon L. Moshé  <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>

Elaine C. Wirrell  <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>

## REFERENCES

1. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, Badinand N, Isnard H, Motte J, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. *Epilepsia*. 2006;47:387–93.
2. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005;27:178–84.
3. Marini C, Scheffer IE, Crossland KM, Grinton BE, Phillips FL, McMahon JM, et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia*. 2004;45:467–78.



4. Sadleir LG, Vears D, Regan B, Redshaw N, Bleasel A, Scheffer IE. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*. 2012;53:2141–8.
5. Angione K, Eschbach K, Smith G, Joshi C, Demarest S. Genetic testing in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy Res*. 2019;150:70–7.
6. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89:1210–9.
7. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epileptic syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
8. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522–30.
9. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531–42.
10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
11. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):10–4.
12. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015;17:117–23.
13. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999;40:439–44.
14. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011;95:110–8.
15. Reichsoellner J, Larch J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Luef G, et al. Idiopathic generalised epilepsy of late onset: a separate nosological entity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1218–22.
16. Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:192–6.
17. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56:1006–19.
18. Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res*. 2016;119:62–6.
19. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*. 1998;39:5–17.
20. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):73–9.
21. Knake S, Hamer HM, Schomburg U, Oertel WH, Rosenow F. Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 1999;8:314–7.
22. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:355–70.
23. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006;129:1281–92.
24. Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Schmitz B, Janz D, Delgado-Escueta AV, Thomas P, Hirsch E, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: from founder's observations to current trends. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S87–90.
25. Kasteleijn-Nolst Trenite D, Rubboli G, Hirsch E, Martins da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*. 2012;53:16–24.
26. Wirrell EC. Outcome of idiopathic generalized epilepsy and the role of EEG discharges. In: Arts WF, Arzimanoglou A, Brouwer OF, Camfield C, Camfield P, editors. Outcome of childhood epilepsies. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2013. p. 149–62.
27. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:152–8.
28. Gesche J, Antonson S, Dreier JW, Christensen J, Beier CP. Social outcome and psychiatric comorbidity of generalized epilepsies—a case-control study. *Epilepsia*. 2021;62:1158–69.
29. Mullen SA, Berkovic SF, Commission IG. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2018;59:1148–53.
30. Hempelmann A, Taylor KP, Heils A, Lorenz S, Prud'homme JF, Nabbout R, et al. Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2006;47:1682–90.
31. Vadamudi L, Andermann E, Lombroso CT, Schachter SC, Milne RL, Hopper JL, et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology*. 2004;62:1127–33.
32. Corey LA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: a twin study. *Epilepsy Res*. 2011;97:103–11.
33. Helbig I, Matigian NA, Vadamudi L, Lawrence KM, Bayly MA, Bain SM, et al. Gene expression analysis in absence epilepsy using a monozygotic twin design. *Epilepsia*. 2008;49:1546–54.
34. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol*. 1998;43:435–45.
35. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the complex epilepsies. *Nat Commun*. 2018;9:5269.
36. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*. 2001;28:49–52.
37. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002;31:184–9.
38. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012;72:807–15.
39. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*. 2009;41:160–2.

40. de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*. 2010;133:23–32.
41. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, Mefford HC, Bayly MA, Bellows S, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*. 2009;18:3626–31.
42. Mullen SA, Carvill GL, Bellows S, Bayly MA, Trucks H, Lal D, et al. Copy number variants are frequent in genetic generalized epilepsy with intellectual disability. *Neurology*. 2013;81:1507–14.
43. Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy. I. Concept and incidence. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:860–6.
44. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1990;31:391–6.
45. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia*. 1978;19:343–50.
46. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia*. 1980;21:57–62.
47. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 1996;47:912–8.
48. Valentin A, Hindocha N, Osei-Lah A, Fisniku L, McCormick D, Asherson P, et al. Idiopathic generalized epilepsy with absences: syndrome classification. *Epilepsia*. 2007;48:2187–90.
49. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo RM, Bazzotti S, et al. Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia*. 2005;46:1796–801.
50. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389–99.
51. Ma X, Zhang Y, Yang Z, Liu X, Sun H, Qin J, et al. Childhood absence epilepsy: electroclinical features and diagnostic criteria. *Brain Dev*. 2011;33:114–9.
52. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain*. 2003;126:230–40.
53. Livingston S, Torres I, Pauli LL, Rider RV. Petit mal epilepsy. Results of a prolonged follow-up study of 117 patients. *JAMA*. 1965;194:227–32.
54. Dieterich E, Dose H, Baier WK, Fichsel H. Longterm follow-up of childhood epilepsy with absences. II. Absence-epilepsy with initial grand mal. *Neuropediatrics*. 1985;16:155–8.
55. Shinnar RC, Shinnar S, Cnaan A, Clark P, Dlugos D, Hirtz DG, et al. Pretreatment behavior and subsequent medication effects in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017;89:1698–706.
56. Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P, Gurbani S, et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*. 2008;49:1838–46.
57. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, Rose DF, Ambrosius WT. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*. 2001;107:115–22.
58. Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007;130:3135–48.
59. Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, Garcia Garcia ME, Di Capua D, Garcia-Morales I. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;89:99–104.
60. Vega C, Guo J, Killory B, Danielson N, Vestal M, Berman R, et al. Symptoms of anxiety and depression in childhood absence epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:e70–4.
61. Gruenbaum BF, Sandhu MRS, Bertasi RAO, Bertasi TGO, Schonwald A, Kurup A, et al. Absence seizures and their relationship to depression and anxiety: evidence for bidirectionality. *Epilepsia*. 2021;62:1041–56.
62. Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, Ceulemans B, Guerrini R, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol*. 2009;66:415–9.
63. Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012;53:e204–7.
64. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol*. 2004;251:1235–41.
65. Morse E, Giblin K, Chung MH, Dohle C, Berg AT, Blumenfeld H. Historical trend toward improved long-term outcome in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019;152:7–10.
66. Kessler SK, Shinnar S, Cnaan A, Dlugos D, Conry J, Hirtz DG, et al. Pretreatment seizure semiology in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017;89:673–9.
67. Elmali AD, Auvin S, Bast T, Rubboli G, Koutroumanidis M. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord*. 2020;22:399–420.
68. Sadleir LG, Farrell K, Smith S, Connolly MB, Scheffer IE. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2006;67:413–8.
69. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Farrell K, Connolly MB. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia*. 2009;50:1572–8.
70. Seneviratne U, Hepworth G, Cook M, D'Souza W. Can EEG differentiate among syndromes in genetic generalized epilepsy? *J Clin Neurophysiol*. 2017;34:213–21.
71. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. A video EEG study of 224 seizures in 20 patients. *Brain*. 1989;112(Pt 4): 1039–56.
72. Stefan H, Burr W, Hildebrand K, Penin H. Computer supported documentation in the video-EEG analysis of absences: preictal ictal phenomena, polygraphic findings. In: Dam M, Gram L, Penry J, editors. *Advances in epileptology: the XIIth Epilepsy International Symposium*. New York, NY: Raven Press; 1981. p. 365–73.
73. Dlugos D, Shinnar S, Cnaan A, Hu F, Moshe S, Mizrahi E, et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: associations with attention and treatment outcome. *Neurology*. 2013;81:150–6.
74. Bartolomei F, Roger J, Bureau M, Genton P, Dravet C, Viallat D, et al. Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. *Eur Neurol*. 1997;37:169–75.
75. Rozenblat T, Kraus D, Mahajnah M, Goldberg-Stern H, Watemberg N. Absence seizure provocation during routine EEG: does position of the child during hyperventilation affect the diagnostic yield? *Seizure*. 2020;79:86–9.

76. Stafstrom CE, Sun LR, Kossoff EH, Dabrowski AK, Singhi S, Kelley SA. Diagnosing and managing childhood absence epilepsy by telemedicine. *Epilepsy Behav.* 2021;115:107404.
77. Soto-Insuga V, Lopez RG, Losada-Del Pozo R, Rodrigo-Moreno M, Cayuelas EM, Giraldez BG, et al. Glut1 deficiency is a rare but treatable cause of childhood absence epilepsy with atypical features. *Epilepsy Res.* 2019;154:39–41.
78. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology.* 2010;75:432–40.
79. Asadi-Pooya AA, Emami M, Sperling MR. A clinical study of syndromes of idiopathic (genetic) generalized epilepsy. *J Neurol Sci.* 2013;324:113–7.
80. Asadi-Pooya AA, Homayoun M. Idiopathic (genetic) generalized epilepsies with absences: clinical and electrographic characteristics and seizure outcome. *Neurol Sci.* 2020;41:3677–82.
81. Vorderwulbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, et al. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia.* 2017;58:1244–50.
82. Healy L, Moran M, Singhal S, O'Donoghue MF, Alzoubidi R, Whitehouse WP. Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for juvenile absence epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2018;59:116–22.
83. Kessler SK, McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatr Drugs.* 2019;21:15–24.
84. Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadoth N. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:126–32.
85. Prassouli A, Katsarou E, Attilakos A, Antoniadou I. 'Learning difficulties in children with epilepsy with idiopathic generalized epilepsy and well-controlled seizures'. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:874; author reply 874–5.
86. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia.* 2006;47(Suppl 2):107–10.
87. Agathonikou A, Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, Koutroumanidis M. Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia.* 1998;39:1265–76.
88. Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology.* 1995;45:1469–76.
89. Vadlamudi L, Milne RL, Lawrence K, Heron SE, Eckhaus J, Keay D, et al. Genetics of epilepsy: the testimony of twins in the molecular era. *Neurology.* 2014;83:1042–8.
90. Juul-Jensen P, Foldspang A. Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1983;24:297–312.
91. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county—a population based study. *Epilepsia.* 2015;56:699–706.
92. Syvertsen M, Hellum MK, Hansen G, Edland A, Nakken KO, Selmer KK, et al. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people <30 years of age—a population-based study in Norway. *Epilepsia.* 2017;58:105–12.
93. Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, Duron RM, Bailey JN, Lopez-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain.* 2006;129:1269–80.
94. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy: epilepsy with impulsive petit mal. *Cleve Clin J Med.* 1989;56(Suppl):S-23–33; Discussion S40–42.
95. Jain S, Padma MV, Puri A, Maheshwari MC. Juvenile myoclonic epilepsy: disease expression among Indian families. *Acta Neurol Scand.* 1998;97:1–7.
96. Wandschneider B, Thompson PJ, Vollmar C, Koepp MJ. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data. *Epilepsia.* 2012;53:2091–8.
97. Sezikli S, Pulat TA, Tekin B, Ak PD, Keskinilic C, Atakli D. Frontal lobe cognitive functions and electroencephalographic features in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;86:102–7.
98. Almane DN, Jones JE, McMillan T, Stafstrom CE, Hsu DA, Seidenberg M, et al. The timing, nature, and range of neurobehavioral comorbidities in juvenile myoclonic epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2019;101:47–52.
99. Iqbal N, Caswell H, Muir R, Cadden A, Ferguson S, Mackenzie H, et al. Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: an extended study. *Epilepsia.* 2015;56:1301–8.
100. Chawla T, Chaudhry N, Puri V. Cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy (JME)—a tertiary care center study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021;24:40–50.
101. de Araujo Filho GM, Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: psychiatric comorbidity and impact on outcome. *Epilepsy Behav.* 2013;28(Suppl 1):S74–80.
102. Syvertsen M, Selmer K, Enger U, Nakken KO, Pal DK, Smith A, et al. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019;90:122–8.
103. Gama AP, Taura M, Alonso NB, Sousa AM, Noffs M, Yacubian EM, et al. Impulsiveness, personality traits and executive functioning in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2020;82:125–32.
104. Taura M, Gama AP, Sousa AVM, Noffs MHS, Alonso NB, Yacubian EM, et al. Dysfunctional personality beliefs and executive performance in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020;105:106958.
105. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure.* 2017;44:48–52.
106. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia.* 2012;53:1379–86.
107. Hofler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy—a long-term observational study. *Epilepsy Res.* 2014;108:1817–24.
108. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology.* 2013;81:2128–33.
109. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPI. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol.* 2019;26:856–64.
110. Pietrafusa N, La Neve A, de Palma L, Boero G, Luisi C, Vigeveno F, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term prognosis and risk factors. *Brain Dev.* 2021;43:688–97.



111. Zhang Y, Chen J, Ren J, Liu W, Yang T, Zhou D. Clinical features and treatment outcomes of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Epilepsia Open*. 2019;4:302–8.
112. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*. 2000;55:1106–9.
113. Panella M, Egeo G, Fattouch J, Casciato S, Lapenta L, Morano A, et al. Oxcarbazepine-induced myoclonic status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013;15:181–7.
114. Carrazana EJ, Wheeler SD. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*. 2001;56:1424–5.
115. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, Schuck S, Edan G. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*. 2000;55:1758.
116. Trinka E, Dilitz E, Unterberger I, Luef G, Deisenhammer F, Niedermüller U, et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol*. 2002;249:1417–22.
117. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009;73:1041–5.
118. Schneider-von Podewils F, Gasse C, Geithner J, Wang ZI, Bombach P, Berneiser J, et al. Clinical predictors of the long-term social outcome and quality of life in juvenile myoclonic epilepsy: 20–65 years of follow-up. *Epilepsia*. 2014;55:322–30.
119. Oguz-Akarsu E, Aydin-Ozemer Z, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A, Baykan B. Status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: frequency, precipitating factors and outcome. *Epilepsy Behav*. 2016;64:127–32.
120. Larch J, Unterberger I, Bauer G, Reichsoellner J, Kuchukhidze G, Trinka E. Myoclonic status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2009;11:309–14.
121. Oguni H, Mukahira K, Oguni M, Uehara T, Su YH, Izumi T, et al. Video-polygraphic analysis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:307–16.
122. Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, Kellinghaus C, Luders HO. Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:1668–76.
123. Park KI, Lee SK, Chu K, Lee JJ, Kim DW, Nam H. The value of video-EEG monitoring to diagnose juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2009;18:94–9.
124. Ferrie CD. Idiopathic generalized epilepsies imitating focal epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):91–5.
125. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol*. 1989;25:391–7.
126. Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Medina MT, Salas-Puig J. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S8–14.
127. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):67–72.
128. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000;9:108–11.
129. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord*. 2017;19:233–98.
130. Serafini A, Rubboli G, Gigli GL, Koutroumanidis M, Gelisse P. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S30–9.
131. Santos BPD, Marinho CRM, Marques T, Angelo LKG, Malta M, Duzzioni M, et al. Genetic susceptibility in juvenile myoclonic epilepsy: systematic review of genetic association studies. *PLoS One*. 2017;12:e0179629.
132. Heyne HO, Artomov M, Battke F, Bianchini C, Smith DR, Liebmann N, et al. Targeted gene sequencing in 6994 individuals with neurodevelopmental disorder with epilepsy. *Genet Med*. 2019;21:2496–503.
133. Guerrini R, Bonanni P, Patrignani A, Brown P, Parmeggiani L, Grosse P, et al. Autosomal dominant cortical myoclonus and epilepsy (ADCME) with complex partial and generalized seizures: a newly recognized epilepsy syndrome with linkage to chromosome 2p11.1-q12.2. *Brain*. 2001;124:2459–75.
134. Vetrugno R, Provini F, Plazzi G, Cortelli P, Montagna P. Propriospinal myoclonus: a motor phenomenon found in restless legs syndrome different from periodic limb movements during sleep. *Mov Disord*. 2005;20:1323–9.
135. Stefani A, Hogl B. Diagnostic criteria, differential diagnosis, and treatment of minor motor activity and less well-known movement disorders of sleep. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:1.
136. Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, Janz D. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann Neurol*. 2014;75:298–302.
137. Mostacci B, Bisulli F, Alvisi L, Licchetta L, Baruzzi A, Tinuper P. Ictal characteristics of psychogenic nonepileptic seizures: what we have learned from video/EEG recordings—a literature review. *Epilepsy Behav*. 2011;22:144–53.
138. Hovorka J, Nezadal T, Herman E, Nemcova I, Bajacek M. Psychogenic non-epileptic seizures, prospective clinical experience: diagnosis, clinical features, risk factors, psychiatric comorbidity, treatment outcome. *Epileptic Disord*. 2007;9(Suppl 1):S52–8.
139. Shmueli S, Bauer PR, van Zwet EW, van Dijk JG, Thijs RD. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology*. 2018;90:e1339–46.

**How to cite this article:** Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1475–1499. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>



---

日本語版翻訳は下記の日本てんかん学会分類・用語委員会  
によって行われた。

編 集 日本てんかん学会分類・用語委員会

監 修 中川栄二、日暮憲道、加藤昌明

分類・用語委員

池田 仁、植田勇人、加藤昌明、木下真幸子、倉橋宏和、  
高橋幸利、戸田啓介、中川栄二、浜野晋一郎、日暮憲道、  
森野道晴、吉野相英

翻訳作業補助

小林由美子

日本てんかん学会分類・用語委員会委員長

中川栄二

連絡先メール : nakagawa@ncnp.go.jp

日本てんかん学会理事長

川合謙介