

# てんかん症候群の分類と定義のための方法論と症候群 一覧：ILAE 疾病分類・定義作業部会報告書

Elaine C. Wirrell<sup>1</sup> | Rima Nabhout<sup>2,3</sup> | Ingrid E. Scheffer<sup>4</sup> | Taoufik Alsaadi<sup>5</sup> | Alicia Bogacz<sup>6</sup> | Jacqueline A. French<sup>7</sup> | Edouard Hirsch<sup>8</sup> | Satish Jain<sup>9</sup> | Sunao Kaneko<sup>10</sup> | Kate Riney<sup>11,12</sup> | Pauline Samia<sup>13</sup> | O. Carter Snead<sup>14</sup> | Ernest Somerville<sup>15</sup> | Nicola Specchio<sup>16</sup> | Eugen Trinka<sup>17,18,19</sup> | Sameer M. Zuberi<sup>20,21</sup> | Simona Balestrini<sup>22,23,24</sup> | Samuel Wiebe<sup>25</sup> | J. Helen Cross<sup>26,27</sup> | Emilio Perucca<sup>28,29</sup> | Solomon L. Moshé<sup>30</sup> | Paolo Tinuper<sup>31,32</sup>

<sup>1</sup>Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

<sup>2</sup>Reference Center for Rare Epilepsies, Department of Pediatric Neurology, Necker–Sick Children Hospital, Public Hospital Network of Paris, member of EpiCARE, Paris, France

<sup>3</sup>Imagine Institute, National Institute of Health and Medical Research, Mixed Unit of Research 1163, University of Paris, Paris, France

<sup>4</sup>Austin Health and Royal Children's Hospital, Florey Institute, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

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

<sup>6</sup>Faculty of Medicine, Clinics Hospital, Institute of Neurology, University of the Republic, Montevideo, Uruguay

<sup>7</sup>New York University Grossman School of Medicine and NYU Langone Health, New York, New York, USA

<sup>8</sup>Francis Rohmer Neurology Epilepsy Unit, National Institute of Health and Medical Research 1258, Federation of Translational Medicine of Strasbourg, Strasbourg University, Strasbourg, France

<sup>9</sup>Indian Epilepsy Center, New Delhi, India

<sup>10</sup>North Tohoku Epilepsy Center, Minato Hospital, Hachinohe, Japan

<sup>11</sup>Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

<sup>12</sup>Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

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

<sup>14</sup>Department Pediatrics [Neurology], Faculty of Medicine, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>15</sup>Prince of Wales Hospital and University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>16</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>17</sup>Department of Neurology, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

<sup>18</sup>Center for Cognitive Neuroscience, member of EpiCARE, Salzburg, Austria

<sup>19</sup>Neuroscience Institute, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

<sup>20</sup>Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children and Institute of Health & Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK

<sup>21</sup>Collaborating Centre of European Reference Network EpiCARE, Glasgow, UK

<sup>22</sup>Neuroscience Department, Meyer Children's Hospital–University of Florence, Florence, Italy

<sup>23</sup>Department of Clinical and Experimental Epilepsy, University College London Queen Square Institute of Neurology, London, UK

<sup>24</sup>Chalfont Centre for Epilepsy, Buckinghamshire, UK

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>25</sup>Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

<sup>26</sup>Programme of Developmental Neurosciences, University College London National Institute for Health Research Biomedical Research Centre Great Ormond Street Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK

<sup>27</sup>Young Epilepsy Lingfield, Lingfield, UK

<sup>28</sup>Department of Neurosciences, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>29</sup>Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>30</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>31</sup>Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>32</sup>Institute of Neurological Sciences, Scientific Institute for Research and Health Care, Bologna, Italy

## 要旨

てんかん症候群は治療や予後に関わる明確な脳波・臨床表現型として50年以上前から認識されてきた。しかし、国際抗てんかん連盟(International League Against Epilepsy, ILAE)によるてんかん症候群の正式な分類は存在しなかった。どの臨床単位がてんかん症候群の基準を満たすのかについてコンセンサスをまとめ、各症候群の定義を定めるために、ILAEは分類・定義作業部会を設置した。われわれはてんかん症候群を「臨床所見および脳波所見に特徴を有する集合体であり、その多くは特定の病因(構造的、素因性、代謝性、免疫性、感染性)によって裏づけられる」と定義した。てんかんをもつ人の症候群診断は多くの場合、予後や治療にも関わる。てんかん症候群は多くの場合、年齢依存性の症状を呈し、さまざまな特有の併存症を有する。本報告書では小児および成人における症候群を特定するための指針およびプロセス、ならびに各症候群に含める標準的な臨床データ・テンプレートについて説明する。われわれはてんかん症候群を典型的な発症年齢によって大別し、さらに発作分類、てんかん分類、発達性てんかん性脳症あるいは進行性神経学的退行との関連に基づいて特徴づけた。各症候群の定義はそれぞれの公式声明に記載されている。

## キーワード

発達性てんかん性脳症、脳波、焦点てんかん、特発性全般てんかん、症候学

## 1 | てんかん症候群概念の歴史

1985年にILAEによっててんかんおよびてんかん症候群の分類が提案されるかなり以前からてんかん症候群は明確な特徴を有する病態として知られていた。こうした症候群は明確に区別できる脳波・臨床表現型を有していた。たとえば、West(ウエスト)症候群の最初の臨床記述はW. J. West博士が自分の息子にみられたスパズムの臨床症状を報告した1841年に遡り<sup>1</sup>、1952年にはヒプスアリスミアという特徴的な脳波パターンをGibbs夫妻が報告した<sup>2</sup>。Lennoxは1950年にLennox-Gastaut(レノックス・ガストー)症候群の特徴的な脳波パターンに気づき、1966年にはGastautらが最初の脳波・

### キーポイント

- ・ てんかん症候群は臨床所見と脳波所見に特徴を有する集合体であり、多くの場合、特異的な病因所見によって裏づけられている
- ・ てんかんをもつ人の症候群診断は多くの場合、予後や治療にも関わる。
- ・ 症候群は①全般起始発作、②焦点起始発作、③全般焦点合併発作、④発達性あるいはてんかん性脳症または進行性神経学的退行に分類することができる。
- ・ 症候群はまた発症年齢に基づいて分類される。

臨床症候群として公表した<sup>3,4</sup>。小児欠神てんかん

(childhood absence epilepsy, CAE)は 1770 年に Tissot によって初めて報告され<sup>5</sup>、ピクノレプシー (pyknolepsy)という用語は 1916 年に Sauer によって紹介され<sup>6</sup>、1924 年に Adie によって英訳され<sup>7</sup>、1955 年に再定義された<sup>8</sup>。とはいえ、これらの症候群の鍵となる基準や境界は明確にされていなかった。ほかにも 1~2 の研究グループがてんかん症候群を報告しているが、てんかんコミュニティのあいだではその存在についてコンセンサスは得られていなかった。

1983 年 7 月、マルセイユのサン＝ポール病院において ILAE 分類・用語委員会の委員を含む 13 カ国 30 名の国際的なてんかん専門家の参加を得て、歴史的な会議が開催された。この会議において、てんかん症候群の定義がまとめられ、のちに ILAE によって修正され、臨床特徴、脳波所見、病因（既知の場合）、経過からなる各症候群の診断基準が作成された。この会議の議事録は「ブルーガイド」として知られ、1984 年に出版された<sup>9</sup>。

1981 年に ILAE が公表したてんかん発作の臨床・脳波分類の改訂案では、てんかん発作の基本的なスキーマが示され、つぎに取り組むべき避けられない領域として、てんかん症候群の分類を挙げている<sup>10</sup>。1985 年に ILAE が公表したてんかんおよびてんかん症候群の分類案では、てんかん症候群を「通例、一緒に生じる一連の徴候や症状によって特徴づけられるてんかん性障害」と定義した。これらの徴候や症状には臨床所見（病歴、発作型、発作の再発様式、神経所見、心理学的所見など）や補助的な検査（脳波、X 線、CT、MRI など）によって見いだされる所見が含まれる(11)。症候群は必ずしも単一の病因および予後を有するとは考えられていなかった。症候群のなかには広義の概念（例：「睡眠関連大発作」）を示していると考えられるものもあれば、より具体的な概念（例：若年性ミオクロニーてんかん (juvenile myoclonic epilepsy, JME)）であるものもあった。

1989 年に公表された改訂分類では、てんかん症候群を同様に定義し、その特徴として発作型、病因、解剖、誘発因子、発症年齢、重症度、慢性度、日内・

概日変動、場合によっては予後を挙げている<sup>12</sup>。また、乳児スパズムから Lennox-Gastaut (レノックス・ガストー) 症候群に進展するように、ある症候群から別の症候群へと進展する場合もあると述べている<sup>12</sup>。

2017 年、ILAE 分類・用語委員会はてんかん分類とてんかん発作型の操作的分類に関する最新の公式声明を公表した<sup>13-15</sup>。改訂されたてんかん分類の枠組みでは多段階アプローチを採用し、その第 3 段階がてんかん症候群であり、「発作型、脳波、画像所見などの特徴が一緒に生じる傾向を示す集合体」と定義した<sup>13</sup>。症候群は発症年齢、寛解年齢（該当する場合）、発作の誘因、日内変動、場合によっては予後などに年齢依存性の特徴を有していることが多いと指摘した。また、脳波や神経画像検査にみられる特異的な所見だけでなく、知的発達症や精神疾患などの特徴的な併存症を有する場合もある。この枠組みでは、てんかん症候群が病因と対応していることを意味していることがあるとはいえ、基礎にある病因の診断と明確な一対一の関係があるわけではないことを強調している。つまり、病因診断とてんかん症候群診断はともに診断につながる有用かつ補完的な要素であり、最適な管理および予後に関する情報を提供するものである。

1985 年と 1989 年の分類案<sup>11,12</sup>にはよく知られた症候群が多数含まれていたが、これらのてんかん症候群には公式に承認された ILAE 定義が存在しなかった。ILAE 分類・用語委員会による 2017 年の公表を受けて、同じ年に新設された疾病分類・定義作業部会がてんかん症候群を分類・定義する手法を提案する役割を担ったのである。本報告書の目的は、この試みにおいて採用した方法を簡潔に紹介することにある。

## 2 | 方法

### 2.1 | てんかん症候群とは

新たに設置された分類・定義作業部会は 2017 年に初めて会合を開き、てんかん症候群の定義を「特

定の病因（構造的，素因性，代謝性，免疫性，感染性）によって裏づけられることが多い，臨床所見と脳波所見に特徴を有する集合体」とすることで合意した．てんかんをもつ人の症候群診断は多くの場合，予後や治療にも関わる．てんかん症候群は多くの場合，年齢依存性の症状を呈し，さまざまな特有の併存症を伴う．

本作業部会は特定の脳内局所ネットワークの関与を意味する特徴的な臨床所見と脳波所見を呈するてんかん発作を引き起こす疾患をてんかん症候群とみなすべきかを検討した．特定のネットワークを巻き込むてんかんや反射性てんかんなどは症状や脳波所見に一貫性を有する集合体ではあるものの，特定の病因，予後，さまざまな併存症など，症候群に認めることの多いその他の特徴を有していない．そのため，これらのてんかんを症候群として取り上げなかった．また，特定の焦点てんかん（島回，前部帯状回，後頭葉など）が，てんかん症候群の合意の得られた定義に合致する可能性があることは認めるものの，これらの特徴をさらに明らかにするためにはさらに研究を続ける必要がある．

てんかん症候群は慣例的に発症年齢に従って分類されてきたので，以下の部門を担当するワーキンググループを設けた．①新生児期と乳児期に発症，②小児期に発症，③さまざまな年齢で発症，④特発性全般てんかん (idiopathic generalized epilepsies (IGEs))．18歳以下と19歳以上の両方（つまり小児患者と成人患者の両方）で発症することがある症候群は「さまざまな年齢」で発症ということになる．2017年てんかん分類に従って，各年齢群の症候群をてんかん発作型に基づいてさらに全般，焦点，全般焦点合併に分類し，さらに発達性あるいはてんかん性脳症 (developmental and/or epileptic encephalopathy (DEE))を伴う症候群と進行性神経学的退行を伴う症候群という別個の分類を設けた．

2017年てんかん分類では，基礎疾患とこれに重なるてんかん活動のどちらかあるいはその両方が原因と考えられる発達障害を伴うてんかんを呼称するために DEE という用語を提案した<sup>13</sup>．DEE 症例の大半は幼少期早期にてんかん発症と発達障害を

認める．脳は青年期を通じて発達し続けるので，早期発達が正常だからといって発達上の問題が除外されるわけではない．とはいえ，長期にわたって正常に発達したあとに遅れててんかんを発症した場合に DEE という用語を適用することはかなり難しい．後者の例には正常に発達していた若年者や成人にみられる Rasmussen (ラスムッセン) 症候群や進行性ミオクローヌステんかんなどがある．別の例としては，てんかん発作の発症あるいは増悪に伴って緩徐に明らかとなる軽微な発達上の問題があるだろう．したがって，認知機能障害以外の神経学的退行の有無にかかわらず，認知機能障害を伴う症候群グループを包含させるために DEE を伴うてんかん症候群と進行性神経学的退行を伴うてんかん症候群を合体させることを提案し，この認知機能障害が基礎疾患に起因したり，これに重なるてんかん性活動に起因したり，あるいはその両方に起因したりすることがあることを受け入れることとする．

われわれはさらに基本方針に加えて各症候群に含めるべき臨床データの概要を示すためのテンプレートを定めた．本作業部会の各委員には含めるべき新しい症候群を提案することを依頼した．新たに提案された各症候群は本作業部会の多人数による対面会議で検討され，新しい症候群として含めるかは多数決によって決定された．

### 2.1.1 | 基本方針

1. 本作業部会のおもな目的は，2017年てんかん分類と発作型分類<sup>13,14</sup>と整合性のある用語を用いててんかん症候群を定義し，臨床医が理解しやすいように各症候群の「典型」像と承認された所見の「範囲」を明確化することであった．また，ある症候群においてまれにしか認められないがその症候群を除外するものではない特徴を「注意喚起」として記載した．
2. この資料を世界中で活用でき，医療資源に乏しい地域と潤沢な地域の両方に適用させる必要がある．
3. 可能であれば，明確な語彙を用い，説明的な症候



---

群名とする。ごくわずかな例外を除き、「人名」症候群は避けること。

4. 関連し合う症候群をグループにまとめること。

## 2.1.2 | 臨床データ・テンプレート

各テンプレートに先立ち、重要な概念をまとめた簡単な概要を記載する。各症候群のテンプレートには以下の項目を含める。

- ・疫学。
- ・臨床的背景：発症年齢（典型例とその範囲）、男女比、重要な先行する既往歴（胎生期および周生期因子、先行する熱性けいれん）、認知機能、発達、神経学的診察所見など。
- ・疾患の経過：ほかの症候群への進展、抗てんかん発作薬治療(antiseizure medication, ASM)をはじめとする治療に対する大まかな反応性、寛解の可能性、特定の併存症リスクなど。
- ・発作型：必須の発作型、代表的な発作型、まれな発作型、除外される発作型。
- ・脳波所見：背景活動、発作間欠期てんかん様放電、発作時パターン、誘発因子など。偶発的な焦点放電や全般放電が人口のごく一部に認められることに注意する必要がある。たとえば、てんかんをもたない小児の 0.7%~2%には自然終息性の焦点てんかんにみられる中心側頭棘波を認めるし<sup>16,17</sup>、てんかんをもたない人の最大 3.6%に全般棘徐波放電を認める<sup>18</sup>。したがって、こうした放電の存在は脳波・臨床像全体の文脈のなかで解釈しなくてはならない。
- ・神経画像所見。
- ・遺伝学的所見：「病的」遺伝子バリエーションという用語を使う際には、特定の症候群の原因となりうる「病的」バリエーションまたは「おそらく病的」なバリエーションであるということを意味する。
- ・関連情報をもたらすその他の臨床検査。
- ・鑑別診断。

症候群ごとの抗てんかん発作治療に関する具体的な推奨は行わなかった。というのも、治療は本作業部会の主要な目的ではないし、入手できる科学的

エビデンスのレベルはさまざまであり、地域によって治療法へのアクセスも異なると考えられるからである。とはいえ、特定の症候群において発作を増悪させる可能性のある具体的な ASM を特定し、グルコーストランスポーター1 欠損症に対するケトン食療法など、強固な関係性のあるものは取り上げた。

## 2.1.3 | 各症候群を定義したプロセス

教育用として最近開発された ILAE のウェブサイト EpilepsyDiagnosis.org には、症候群として確立しているてんかん症候群の詳細な情報が掲載されており、本作業部会のこの上ない出発点となった。EpilepsyDiagnosis.org は一次医療および二次医療の現場で働く医療従事者に利用可能な情報を広く提供することを目的とし、2010 年に ILAE 分類・用語委員会によって提案された。このウェブサイトのコンテンツは簡単な登録手続きによって誰でもアクセスすることができる。

分類・用語委員会は EpilepsyDiagnosis.org を制作する過程において、データ収集、てんかん発作の命名法、特徴、脳波データに関するテンプレート案をまとめていた。その後、2010~2013 年の診断マニュアル作業部会の委員 2 名が各症候群のテキストを作成することになり、2013 年には分類・用語委員会と脳波委員会の両委員会によってレビューと改訂が実施された。患者の同意を得たうえで動画もアップロードした。その後、ウェブサイト全体が 2010~2013 年の診断マニュアル作業部会、2014 年の ILAE 理事と各委員会の委員長によってレビューされ、2014 年 8 月 29 日に正式に公開された。2016 年 2 月には多くの動画と構造的病因セクションを追加した拡張版が公開された。さらに 2018 年には ILAE 2017 年てんかん分類の出版に合わせてさらに改訂され、2019 年には ILAE 2017 年てんかん発作型分類の出版に合わせてさらに改訂が加えられた。2010~2013 年の分類・用語委員会と診断マニュアル作業部会の委員および 2013~2017 年の ILAE 症候群・EpilepsyDiagnosis.org 作業部会の委員を表 S1 に示す。

作業部会初期の各ワーキンググループはEpilepsyDiagnosis.org に年齢群別に掲載されている症候群をレビューし、各症候群が症候群定義案に合致しているのかを判断し、さらにそのほかの症候群候補を含めるかどうかを検討した。各症候群の臨床基準を決定する際には以下の情報に従った：

- ・2019年7月までの文献のレビュー（症候群の定義が研究対象集団における特定の臨床特徴の出現頻度に影響を与えることから、各研究が各症候群をどのように定義したかを含む）。
- ・ブルーガイド「乳児期、小児期、青年期のてんかん症候群」最新版（2019年版）<sup>19</sup>。
- ・EpilepsyDiagnosis.org に掲載されている最新の基準。
- ・作業部会発足当初の委員によるエキスパート・オピニオン。

作業部会初期の各ワーキンググループの委員1名が上記のデータを用いて各症候群のテンプレートを作成し、具体的な症候群名（旧名や同義語も含む）に関するコホート研究や症例集積研究の文献をレビューした。「乳児期、小児期、思春期のてんかん症候群」に含まれていない症候群については、その臨床単位の症例集積研究とコホート研究をレビューした。草案は各ワーキンググループの全委員に回覧され、検討が加えられた。ワーキンググループ委員は必要に応じて、意見や改訂案を裏づける臨床データ（発作型、発症年齢、発達、脳波、画像、遺伝学的知見など）を提供している追加研究を確認し、これらの関連文献を含むように初稿を修正した。症例報告は原則として検討に加えなかった。

草案はすべて詳細に議論されたが、大半はバーチャル会議によるものだった。会議に出席できない委員には疑問や懸念があればメールするように要請し、会議中に検討した。作業部会の対面会議の開催回数は少なかったが、米国てんかん学会2018および2019、欧州てんかん会議2018、国際てんかん会議2019に合わせて開催した。コメントした作業部会参加者の数はさまざまだったが、各症候群について4名を超える専門家が意見を述べた。意見が一致

しない部分についてはさらに詳細に議論し、必要に応じて文献の追加レビューを実施した。このフィードバックに基づいて、各症候群のテンプレートに修正を加え、最終案を再度、作業部会委員全員にメールし、最終的なコメントを求めた。そして、各症候群のテンプレートは担当するワーキンググループによって最終決定された。各テンプレートの検討は文献調査に基づいて実施され、文献が十分に得られないあるいは矛盾する場合にはエキスパート・オピニオンに基づいて記載した。

#### 2.1.4 | 修正デルファイ法による合意形成

上述のテンプレートを用いて各症候群の中核となる基準を考案し、基準を以下のグループに分けた：

**必須基準：**その症候群であると診断するためには必ず存在しなければならない基準。必須基準に合致しない場合、その症候群であると診断することはできない。

**除外基準：**その症候群であると診断するためには合致してはならない基準。除外基準に合致している場合、その症候群であると診断することはできない。

**注意喚起基準：**ある症候群に属す患者の大多数には存在しないが、まれにみられる基準。注意喚起基準に合致するだけではその症候群を除外できないが、臨床医は診断を再考し、そのほかの病態を除外するためにさらに観察すべきである。合致する注意喚起基準が多いほど、その症候群の診断確度は低下する。

各症候群の基準に関するコンセンサスを得るために修正デルファイ法<sup>20</sup>を用いた。分類・定義作業部会の全委員（著者リスト参照）がパネリストとなり、さらに、分類・定義作業部会委員によって推薦・票決された小児および成人てんかん症候群の著名な外部専門家がパネリストに加わった。また、ILAEの6つの地域支部から小児てんかんの専門家（おもに16歳未満を診療）および成人てんかんの専門家（おもに16歳以上を診療）を追加メンバーとして選出した（ヨーロッパとアジア・オセアニアから各4名、北米と中南米から各3名、アフリカから1～2

名, 東地中海地域から 1 名). 多様性を高めるために, 各てんかんセンターからのパネリストは 1 名までとし, 専門家は各地域支部内の異なる国の代表として参加した. 最初の 2 回のデルファイ調査には合計 54 名のパネリストが参加した.

小児科のパネリストと小児と成人の両方を診療するパネリスト (36 名) にはすべてのてんかん症候群の基準を評価するように依頼した. 一方, 成人のみを診療するパネリスト (18 名) には乳児期と小児期に寛解することの多い症候群の評価は求めなかった.

パネリストは各症候群の参考文献を含む最終版のテンプレートを受け取り, デルファイ法による調査はオンラインで実施した. それぞれの調査のリンクを各パネリストにメールで送り, 調査完了のためのリマインダーをパネリストに 2 回送信した. 回答は匿名とした. パネリストは必須基準, 除外基準, 注意喚起基準として提案されたすべての基準を 9 段階のリッカート尺度 (1 が「強く反対」, 9 が「強く賛成」, 「意見なし」を反映する無判断の選択肢あり) で評価した. パネリストがコメントを追加する欄を設け, 7 点未満の基準についてはコメントを記入し, 可能であれば参考文献を引用することが求められた. 初回のデルファイ調査では, パネリストに別の具体的な基準を提案することも求め, その提案は次のデルファイ調査に盛り込まれた.

調査後に回答は集計され, 担当するワーキンググループで共有された. 中央値が 3 以下かつ不一致のない基準は除外した (不一致とはパネリストの 25% 超が 7 以上と評価している場合を指す). 中央値が 7 以上かつ不一致のない基準は採用した (不一致とはパネリストの 25% 超が 3 以下と評価している場合). 中央値が 4~7 の基準または不一致を認めた基準については, パネリストのコメントを慎重に検討しつつ, 担当のワーキンググループで検討した. 必要に応じて, これらのコメントに基づいて修正を加え, 2 回目のデルファイ調査に盛り込まれた. 2 回目の調査では初回調査における各項目の中央値, パネリストのコメント要約, 文言変更に関するワーキンググループの判断根拠がパネリストに示された. そし

て, パネリストは, 自身の意見とワーキンググループからの回答についての自身の解釈に基づいて, 基準項目を再度採点するように求められた. 2 回目の調査で合意に達しなかった項目は用語・定義作業部会のコア・グループによって裁定されたが, これには共同部会長と当該症候群を担当する小ワーキンググループのコア・メンバーが参加した.

さらに, 一部の症候群については 2 つの定義を追加することを提案した:

1. 進展中の症候群: この用語は発症時には診断上必須とされる特徴のすべては満たさず, 進展するのに時間を要す症候群に対して, その疾病過程の早期に使用する. 例としては画像所見を認める前の疾病過程早期の Rasmussen (ラスムッセン) 症候群が挙がるだろう. 進展中の症候群はてんかん症候群すべてに当てはまるものではない.
2. 検査による確認困難な場合の症候群診断: この用語は医療資源の潤沢な地域では必須と考えられている脳波や MRI をはじめとする検査を実施できないあるいは実施が難しい医療資源に乏しい地域においてのみ適用する. 症候群によってはこうした追加的な検査を実施できなければ, 合理的な確証をもって診断できない場合がある.

公式声明案はパブリック・コメントを求めるために 3 か月間にわたって ILAE のウェブサイトで公開され, *Epilepsia* 誌による査読を受けるために投稿された. そして, パブリック・コメントと *Epilepsia* 誌の査読結果に対して適切に対処し, それを公式声明最終案に組み込めるように, ILAE はあらたな作業部会を組織した. この作業部会は最初の作業部会委員 9 名と ILAE の 6 つの地域支部それぞれを代表する外部審査員 10 名からなる 19 名の委員で構成された. そして, 公式声明を改訂し, 両作業部会の全委員と作業部会に属さず ILAE の 6 つの地域支部を代表する会員に送付し, 改正点に関する最終デルファイ調査を実施した.

この公式声明が世界中のてんかんコミュニティで広く利用されるように, ささまざまな言語に容易に翻訳できる明確な用語を用いるように努め, 各地域

の ILAE 関連団体にスペイン語、フランス語、イタリア語、標準中国語、韓国語、ドイツ語、ポルトガル語、アラビア語、ロシア語、日本語、ヒンディー語に翻訳することを依頼し、ILAE ウェブサイトに掲載する予定である。

### 3 | 結果

提案された症候群の構成を図 1 と表 1 に示す。表 2 には症候群の略称を記した。症候群は発症年齢と症候群のタイプ（全般てんかん症候群、焦点てんかん症候群、全般焦点合併てんかん症候群、DEE または進行性神経学的退行を伴う症候群）に基づいて分類されている。各ワーキンググループによる公式声明を以下に示す：

- ・ IGEs<sup>21</sup>。
- ・ 新生児期と乳児期に発症するてんかん症候群（分類案では乳児期を生後 24 か月までと定義）<sup>22</sup>。
- ・ 小児期に発症するてんかん症候群<sup>23</sup>。
- ・ さまざまな年齢で発症するてんかん症候群<sup>24</sup>。

作業部会では以下の 2 つの重要な問題点についても焦点を当てて議論した。

#### 3.1 | 明らかに区別できる表現型スペクトラムを呈する病因特異的てんかんがますます増え続けているが、これらをてんかん症候群に含めるのか

そのてんかんに特異的な病因が存在し、それに罹患している患者の大半において明確に定義でき、比較的均一で、明らかに区別できる臨床表現型（臨床症状、発作型、併存症、疾病経過、特定の治療に対する反応性）に加えて、一定の脳波、神経画像、遺伝的相関を伴う場合、病因特異的症候群をてんかん症候群に含めることを提案する。病因には遺伝子変異、特異な構造病変、明確な代謝障害、特異な神経細胞自己抗体、感染性因子がある。症候群によっては表現型が診察時の年齢によって異なり、多くの場合、若年であるほど重篤な症状を呈する。

具体的には、2010 年に「疾患群」<sup>25</sup> と呼称されていた脳波・臨床単位、すなわち、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん(mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, MTLE-HS) , Rasmussen (ラスムッセン) 症候群、視床下部過誤腫を伴う笑い発作、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群 (hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) syndrome)をいまこそ病因特異的症候群と考えるべき、と提案する。これらの症候群に気づくことは最適な治療につながるので重要である。MTLE-HS と Rasmussen (ラスムッセン) 症候群はさまざまな年齢で発症するてんかん症候群<sup>24</sup> に、HHE は小児期に発症するてんかん症候群<sup>23</sup> に、視床下部過誤腫を伴う笑い発作は新生児期と乳児期に発症するてんかん症候群<sup>22</sup>にそれぞれ含まれている。

さらに、単一遺伝子の病原性変異によってかなり特徴的な脳波・臨床表現型を呈する遺伝子特異的てんかん症候群が存在する。これには *CDKL5*-DEE, *PCDH19* 群発てんかん、グルコーストランスポーター1 欠損症候群-DEE, *KCNQ2*-DEE などがあり、新生児期と乳児期に発症するてんかん症候群の公式声明に記載されている<sup>22</sup>。この病因に基づく症候群グループは発展途上の段階にあり、どの臨床単位を症候群に含めるべきなのかを決定し、それらを具体的に定義することは今後のワーキンググループの課題である。

最後に、Rasmussen (ラスムッセン) 症候群以外の自己免疫性てんかんのなかには LGI1 抗体脳炎など、てんかん症候群の定義に合致するものもあるが、この公式声明では取り上げなかった。とはいえ、その具体的な臨床像についてはほかで取り上げている<sup>26</sup>。これらの病態に速やかに気がつけば、転帰を最善にするための早期からの適切な治療が可能になるので、病因に着目することは非常に重要である。

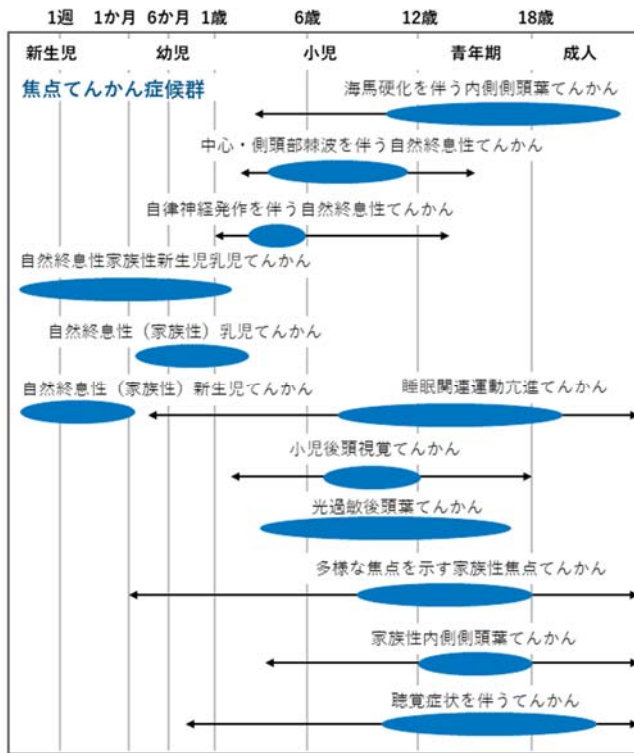
#### 3.2 | 素因性全般てんかんという広範なグループのなかで 4 つの IGEs を明らかに区別できるサブグループとして位置づけることが如何にして可能になるのか



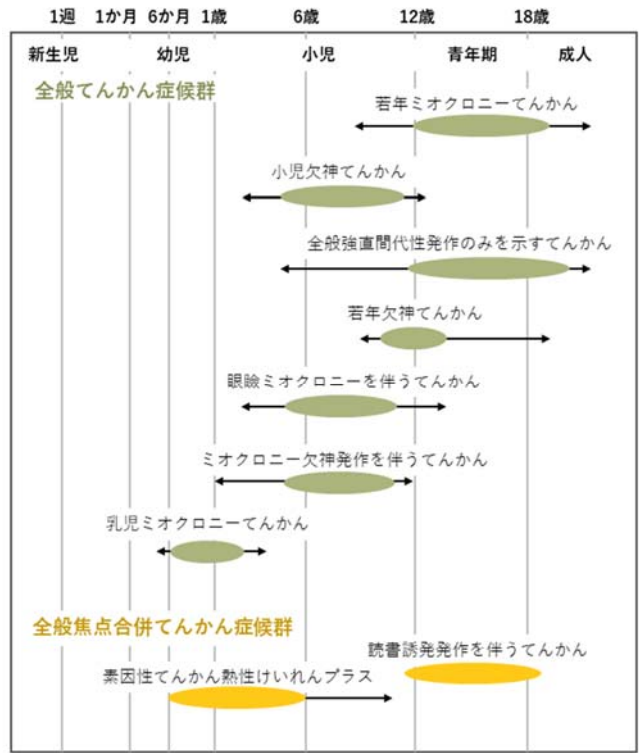
1989年のてんかんとてんかん症候群の分類改訂案では、IGEsは「年齢依存性の発症、臨床症状、脳波所見、素因性であることが推定される病因を特徴

とする」とされていた。そして「特発性」という用語は「遺伝的素因が疑われる以外には病因が不明あるいは疑わしい病因がない」と定義されていた<sup>12</sup>。

(A)



(B)



(C)

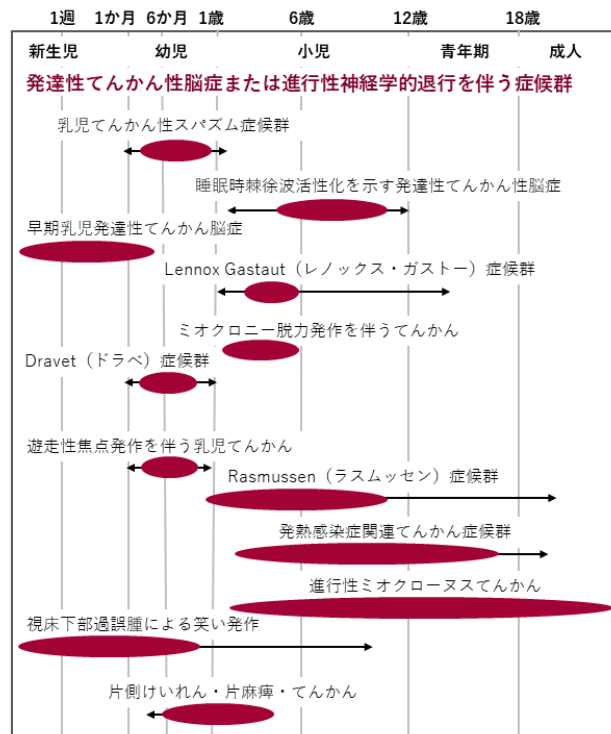


図1 発症時年齢に基づくてんかん症候群の分類。典型的な発症年齢を示し、その年齢幅を矢印で示した。焦点てんかん症候群を青、全般てんかん症候群を緑、全般焦点合併症候群を黄、発達性てんかん性脳症を伴う症候群または進行性神経学的退行を伴う症候群を赤で示す。

2017年てんかん分類では「特発性」「潜因性」「症候性」という用語をより具体的な言葉に置き換え、素因性、構造的、代謝性、免疫性、感染性、病因不明の6つの病因分類を設定した<sup>13</sup>。素因性全般てんかんの中に IGEs というよく知られた一般的なサブグループがあることは、認められていた。素因性の基盤をもつというエビデンスは家系研究と双生児研究から得られているものであり、特異的な病的バリエーションを同定する必要はない。2017年の委員会は CAE, 若年欠神てんかん(juvenile absence epilepsy, JAE), JME, 全般強直間代発作のみを示すてんかん(epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone, GTCA)という4つのてんかん症候群に対して IGE という用語をあえて残し<sup>13</sup>, これらの4症候群を記載する際に IGE と素因性全般てんかんのどちらも使うことができると提案した。

本作業部会は、全般発作のみを示すてんかん症候群のすべてではないにせよ、その大部分は素因性あるいは素因性を疑う病因を有するため、素因性全般てんかんという分類に該当すると指摘した。IGE 自体は症候群ではなく、CAE, JAE, JME, GTCA という4つの症候群だけからなる素因性全般てんかんの明確なサブグループであるという2017年の公式声明と本作業部会の意見は同じだった。IGEs が特定のグループであると考えられるのは以下に示す根拠による：

- ・素因性全般てんかんのなかでもっともよくみられる症候群である。
- ・一般に発作抑制に関して良好な予後を示す。

- ・発達性脳症あるいはてんかん性脳症に進展しない。
- ・CAE, JAE, JME は臨床的に重複している。年齢とともに IGE グループに属すほかの症候群に進展することがある(例：JME に進展する CAE)。
- ・正常な背景活動と、過換気や光刺激によって賦活される全般性の 2.5~6Hz (多) 棘徐波放電などの類似した脳波所見を示す。

IGE とそれ以外の素因性全般てんかん症候群のあいだには遺伝的重複があることが知られている<sup>27-31</sup>。さらに、素因性てんかん熱性けいれんプラス(genetic epilepsy with febrile seizures, GEFS+)も IGE をもつ家系と遺伝的重複を有するが<sup>32</sup>, 焦点発作など、表現型はより多彩である。図2に素因性全般てんかんに属す症候群の関係性を示す。

素因性全般てんかんの患者の多くは明確に定義できるてんかん症候群ではないというのがわれわれの認識である。そういった患者は、正常な背景活動と過換気や光刺激で賦活される全般性の 2.5~6Hz (多) 棘徐波放電という典型的な脳波所見を示すことがあり、薬剤に反応するてんかんであり、DEE へと進展することはない。これらの患者が IGE グループに属す4つの症候群のいずれの基準にも該当しない場合、素因性全般てんかんに分類されるはずである。

IGE グループに属す症候群については別稿<sup>21</sup>で議論し、それぞれの重要な際だった特徴に焦点を当てるとともに、重複している領域についても言及している。

**表 1** 各公式声明に含まれているてんかん症候群

公式声明	てんかん病型			
	焦点	全般焦点合併	全般	DEE または進行性神経学的退行を伴う症候群
新生児・乳児期に発症するてんかん症候群(22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自然終息性(家族性)新生児てんかん</li> <li>・自然終息性(家族性)乳児てんかん</li> <li>・自然終息性家族性新生児乳児てんかん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・素因性てんかん熱性けいれんプラス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳児ミオクロニーてんかん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・早期乳児 DEE</li> <li>・遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん</li> <li>・乳児てんかん性スパズム症候群</li> <li>・Dravet (ドラベ) 症候群</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>・病因特異的 DEE</li> <li>・ <i>KCNQ2</i>-DEE</li> <li>・ピリドキシン／ピリドキサールリン酸依存性 DEE</li> <li>・ <i>CDKL5</i>-DEE</li> <li>・ <i>PCDH19</i> 群発てんかん</li> <li>・ GLUT1DS-DEE</li> <li>・ Sturge-Weber (ステージ・ウェーバー) 症候群 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 視床下部過誤腫による笑い発作</li> </ul> </li> </ul>
小児期に発症するてんかん症候群(23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自然終息性焦点てんかん</li> <li>・ 中心・側頭部棘波を示す自然終息性てんかん</li> <li>・ 自律神経発作を伴う自然終息性てんかん</li> <li>・ 小児後頭視覚てんかん</li> <li>・ 光過敏後頭葉てんかん</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ミオクロニー欠神を伴うてんかん</li> <li>・ 眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん</li> <li>・ Lennox-Gastaut (レノックス・ガストー) 症候群</li> <li>・ 睡眠時棘徐波活性化を示す DEE/EE</li> <li>・ 発熱感染症関連てんかん症候群</li> <li>・ 片側けいれん・片麻痺・てんかん</li> </ul>
様々な年齢で発症するてんかん症候群(24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん</li> <li>・ 家族性内側側頭葉てんかん</li> <li>・ 睡眠関連運動亢進てんかん</li> <li>・ 多様な焦点を示す家族性焦点てんかん</li> <li>・ 聴覚症状を伴うてんかん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 読書発作を伴うてんかん</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Rasmussen (ラスムッセン) 症候群</li> <li>・ 進行性ミオクロームステんかん</li> </ul>
特発性全般性てんかん(21)			<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小児欠神てんかん</li> <li>・ 若年欠神てんかん</li> <li>・ 若年ミオクロニーてんかん</li> <li>・ 全般強直間代性発作のみを示すてんかん</li> </ul>	

略称) DEE：発達性てんかん性脳症, EE：てんかん性脳症, GLUT1DS：グルコーストランスポーター1欠損症候群, HH：視床下部過誤腫

表2 てんかん症候群の略称

症候群グループ	症候群名	略称
新生児・乳児	CDKL5発達性てんかん性脳症	CDKL5-DEE
	Dravet (ドラベ) 症候群	DS
	早期乳児発達性てんかん性脳症	EIDEE
	遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	EIMFS
	素因性てんかん熱性けいれんプラス	GEFS+
	視床下部過誤腫による笑い発作	GS-HH
	グルコーストランスポーター1欠損症候群	GLUT1DS
	乳児てんかん性スパズム症候群	IESS
	KCNQ2発達性てんかん性脳症	KCNQ2-DEE
	乳児ミオクロニーてんかん	MEI
	PCDH19群発てんかん	PCDH19 clustering epilepsy
	ピリドキシン依存性(ALDH7A1)発達性てんかん性脳症	PD-DEE
	ピリドキサルリン酸依存性(PNPO)発達性てんかん性脳症	P5PD-DEE
	自然終息性家族性新生児乳児てんかん	SeLFNIE
	自然終息性乳児てんかん	SeLIE
	自然終息性新生児てんかん	SeLNE
Sturge-Weber (スタージ・ウェーバー) 症候群	SWS	
小児	小児後頭視覚てんかん	COVE
	睡眠時棘徐波活性化を示す発達性てんかん性脳症	DEE-SWAS
	睡眠時棘徐波活性化を示すてんかん性脳症	EE-SWAS
	眼瞼ミオクロニーを伴うてんかん	EEM
	ミオクロニー欠神発作を伴うてんかん	EMA
	ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	EMAtS
	発熱感染症関連てんかん症候群	FIRES
	片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群	HHE
	Lennox-Gastaut (レノックス・ガストー) 症候群	LGS
	光過敏後頭葉てんかん	POLE
	自律神経発作を伴う自然終息性てんかん	SeLEAS
	中心・側頭部棘波を伴う自然終息性てんかん	SeLECTS
	特発性全般てんかん	小児欠神てんかん
全般性強直間代性発作のみを伴うてんかん		GTCA
若年欠神てんかん		JAE
若年ミオクロニーてんかん		JME
様々な年齢	聴覚症状を伴うてんかん	EAF
	読書誘発発作を伴うてんかん	EwRIS
	多様な焦点を示す家族性焦点てんかん	FFEVF
	家族性内側側頭葉てんかん	FMTLE
	海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん	MTLE-HS
	進行性ミオクローヌステんかん	PME
	Rasmussen (ラスムッセン) 症候群	RS
	睡眠関連運動亢進てんかん	SHE

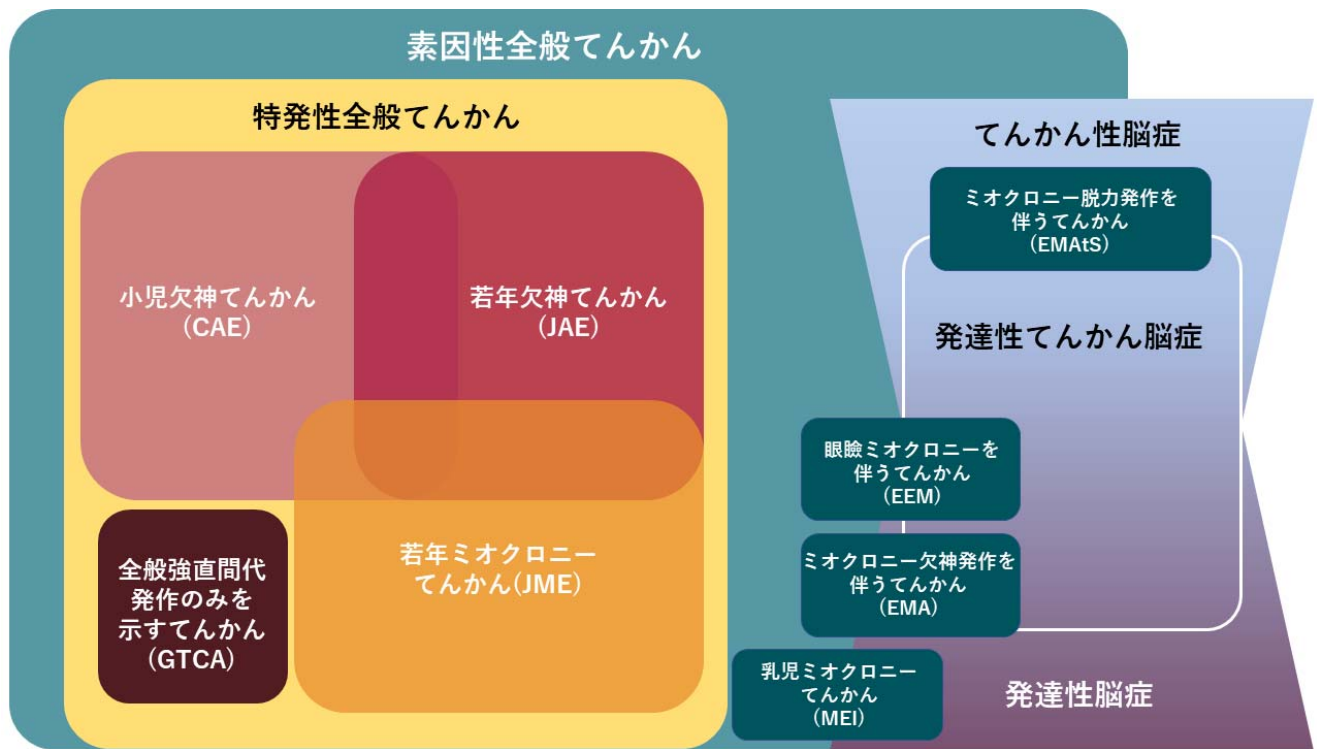


図2 素因性全般てんかん(GGE)と特発性全般てんかん(IGE)の概念。IGEsはGGEsのサブグループであり、小児欠神てんかん、若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん、全般強直間代発作のみを示すてんかんの4つの症候群から構成されている。これら4つの症候群には重複する部分がある。GGEsにはIGEsだけでなく、①特定の症候群の基準を満たさない全般発作を有するてんかんと②より頻度の少ない全般てんかん症候群が含まれる。後者のてんかん症候群も遺伝的基盤を有し、正常知能のこともあれば知的発達症を伴って生じることもある。ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんのようにてんかん脳症を呈するものもあるが、ミオ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などの症候群では発達性てんかん脳症、てんかん性脳症、発達性脳症を伴うことがある。乳児ミオクロニーてんかんなどの症候群では正常知能のこともあれば発達性脳症(すなわち知的発達症)を伴った全般てんかんとして生じることがある。

### 3.2.1 | 修正デルファイ法

初回と2回目のデルファイ調査における各症候群に対する回答率(調査を完了した回答者数÷調査票送付者数)はそれぞれ59~69%, 57~64%であった(表S2)。

デルファイ法による2回の調査の結果、CAEの1項目、MTLE-HSの1項目、自然終息性家族性新生児乳児てんかん(self-limited familial neonatal-infantile epilepsy, SeLFNIE)の3項目を除き、ほぼすべての項目でコンセンサスが得られた。共同部会長とワーキンググループ委員による議論およびパネリストによって提案された追加文献のレビューの結果、合意に達していなかった項目について以下のようなコンセンサスが得られた:

- ・CAE:一部のCAE患児に中心側頭棘波/鋭波を認

めることが報告されていることから、「常に一側にだけ現れる焦点棘波」を除外基準から注意喚起基準に移動した。

- ・MTLE-HS:注意喚起基準に含まれていた「ASMsによる完全かつ永続的な発作抑制の達成」は、発作の抑制が何年も続くことがあることあり、したがって診断に有用であるとは判断されないことから、注意喚起基準から除外した。

- ・SeLFNIE:「連続して生じる発作」が間違いなく除外基準であることを確認できる文献情報が不十分であることから、除外基準から注意喚起基準に移動した。「頭蓋内感染、虚血性または出血性脳卒中、低酸素性虚血性脳損傷、著しい代謝障害などのてんかん発作の原因となるそのほかの急性症候性の既往」は、まれにSeLFNIE発症前に急性症候性発作を有している場合があることから、注意喚起基準に移動した。また、医療資源に乏しい地域では「SeLFNIE



を示唆する家族歴があり、そのほかの必須臨床基準すべてに合致し、除外臨床基準と注意喚起基準に合致しない新生児・乳児では脳波と MRI を検査しなくても SeLFNIE と診断することができる」ことを表記した。ただし、罹患している家族構成員の臨床経過が本症候群が示しうる経過と合致している必要があること、患者の経過も本症候群と合致していることを確認するために患者の慎重な経過観察が必要であるという注意事項を加えた。自然終息性新生児てんかんと自然終息性乳児てんかんのいずれについても同様の記述を追加した。

第2次作業部会では *Epilepsia* 誌の査読結果やパブリック・コメントを踏まえ、家族性内側側頭葉てんかんをてんかん症候群として追加した。改訂過程で追加・修正された27項目と家族性内側側頭葉てんかんに関する記述が最終（第3回）デルファイ調査の対象となった。回答率は58/67（87%）であり、すべての項目でコンセンサスが得られた。各症候群の診断基準と詳細な概要はそれぞれの公式声明に記載されている<sup>21-24</sup>。

## 4 | 考察

てんかん症候群は50年以上前から認識されてきた。症候群を特定することは検査指針、最適な治療法の選択、発作の転帰や併存症といった予後に関するカウンセリングの支援においてきわめて重要である。1985年および1989年のてんかん分類では症候群の存在に言及はしているものの、症候群の具体的な診断基準は定義されておらず、正式なコンセンサスを得るためのプロセスも受けていなかった<sup>11,12</sup>。本作業部会の大きな目標は、厳密なコンセンサス取得プロセスを用いて、どの臨床単位がてんかん症候群の基準を満たしているのかについてコンセンサスを得ることと、症候群それぞれを定義することにあった。

われわれのおもな目的は臨床診断に役立つ基準を特定することだった。各てんかん症候群を診断するために、発作型、典型的な発症年齢、発達経過、

併存症、生じうる前駆症状、診察所見、脳波所見、その他の検査所見（画像、遺伝、代謝、感染、免疫）とともに脳波臨床像を描き、これらをもとに必須基準と除外基準を設定した。さらに、各症候群に注意喚起基準を設定した。これは患者によっては非典型的な特徴を示すので、症候群診断を下すまえに臨床所見を慎重に関連づける必要があるからである。これらの必須基準、除外基準、注意喚起基準は厳密な修正デルファイ法を用いて慎重に検証された。これは専門家集団の経験に基づいたオピニオンをまとめ上げるための体系的な手法であり、バイアスを最小化して、高いレベルのコンセンサスが得られる。本作業部会の全委員がパネリストとして参加したので、ILAEの全地域支部から意見を得ることになった。さらに、やはりILAEの各地域支部を代表するてんかん症候群の著名な外部専門家をパネリストとして招聘した。最後に、われわれの提案に対するパブリックコメントを全世界のてんかんコミュニティから求め、これらのコメントに真摯に対応し、公式声明を修正するために第2次作業部会を設置した。

われわれの基本原則の1つは症候群に人名ではなく、説明的な名称を用いることだった。ほとんどの場合はうまくいったとはいえ、いくつかの理由から「Dravet（ドラベ）症候群」と「Lennox-Gastaut（レノックス・ガストー）症候群」という用語は残すことにした。なによりもまず、これらの用語は患者が日常的に必要としているさまざまな支援を受けるためにきわめて重要である。この用語を置き換えることは、患者にとって欠かすことのできないサービスの低下につながるだろう。さらに、この2つの症候群はともに複数の発作型を有し、さらにLennox-Gastaut（レノックス・ガストー）症候群は複数の病因からなることから、簡潔な名称で把握することは難しいだろう。また、「Rasmussen（ラスムッセン）症候群」という用語も残すことにした。この名称はてんかん、神経脱落症状、認知・言語障害、画像所見、原因不明の半球萎縮という多面的な病態の特徴を良く言い表していて、この確立した名称に代わりうる一体的な名称を本作業部会は提案できなかった。

---

ためである。

症候群のなかには診断に必要な特定の臨床特徴を有しているものの、その臨床特徴が進展するには時間がかかる場合がある。これらの多くは Rasmussen（ラスムッセン）症候群や Lennox-Gastaut（レノックス・ガストー）症候群のような併存症を有する薬剤抵抗性てんかんである。今後、個別化医療の開発が進むにつれ、これらの症候群を早期に発見することが重要になるにちがいない。そこで、これらの症候群の1つに進展しつつあるという明確なエビデンスを示しているものの必須基準のすべては満たしていない、疾病過程の早期にある症例について「進展中の症候群」という用語を提案する。

また、世界には多くの検査にアクセスすることが難しい地域がある。症候群のなかには臨床基準だけを用いて妥当な精度で診断できるものもあるが、ほとんどの場合、脳波と臨床所見を組み合わせることで診断の精度が改善する。医療資源に乏しく、脳波検査、高度な神経画像検査、遺伝学的検査をほとんどあるいはまったく利用できない地域で診断するための最低限の基準を各症候群に対して設定し、これを「検査による確認困難な場合の症候群診断」と呼ぶことにした。この用語は医療資源に乏しい地域でのみ活用すべきであり、可能な限り適切な検査による症候群の確認を強く推奨する。

特定のとんかん症候群の診断は治療上の意味をもつ場合があるが、具体的な治療法の推奨は本報告書に含めなかった。ASMのエビデンスに基づく比較試験はほとんどの症候群で不十分であり、さらに利用できる治療法も地域によって大きく異なる。とはいえ、特定のASMによって発作が増悪することが、特定の症候群の診断の手がかりになる場合は明記した。さらに、総合てんかんセンターへの早期紹介を促すために、薬剤抵抗性である可能性が高いものの、てんかん外科治療に対する反応性が良好な症候群を明示した。重要なことは、具体的なてんかん症候群の根本的な病因が明らかになるにつれて、個別化された薬物治療や遺伝子治療が開発されていくということである。長期的な転帰を最善なものにする

ためには、早期に発見することが重要になるかもしれない。

症候群は発症年齢によって分類されてきた。しかし乳児期や小児期に発症した症候群の多くは生涯続くことから、小児の症候群であるを一括りにして捉えるべきではない。

そこで、特異的な病因が存在し、患者の大半において明確に定義でき、比較的均一であり、明らかに区別できる臨床表現型（臨床所見、発作型、併存症、自然経過、場合によっては特定の治療に対する反応性）を示し、脳波所見、神経画像所見、あるいは遺伝学的所見に一貫性を認める症候群を記載するのに「病因特異的てんかん症候群」という用語を提案する。一方、結節性硬化症（乳幼児期では乳児スパズム症候群や Lennox-Gastaut（レノックス・ガストー）症候群に、あるいは時期を問わず多焦点てんかんや焦点てんかに伴って認めることがある）や SCN1A の病的変異によるてんかん（熱性けいれん、GEFS+, Dravet（ドラベ）症候群）など、ある特定の病因がさまざまなたんかん症候群やてんかん病型の原因となる。こういった症候群は、病因特異的てんかん症候群とみなさないことにした。遺伝学、神経画像、免疫学の分野における著しい進歩を考えると、明確な表現型を呈する新たな病因が特定され続けることだろう。病因特異的てんかん症候群は未完成であると捉えるべきである。時代は個別化医療へと進んでいるので、われわれの分類体系がこの複雑さを網羅できるように確かなものにしなければならない。それによってもっとも有効な治療法を速やかに提供し、てんかん発作を最小化あるいは消失させ、併存症を軽減あるいは予防できるようになる。

最後に、この作業によって、医療資源に乏しい地域と潤沢な地域の両方で、あらゆる年齢層のてんかん症候群がより明確に認識され、予想される自然経過がより良く理解でき、最適な検査と治療法がより良く選択できるようになることを願う。この公式声明で提供したてんかん症候群の定義は縦断的研究による検証を必要とし、新しいデータが公表されれば、さらに精緻なものになるだろう。

---

## 謝辞

分類・定義作業部会の外部委員としてデルファイ調査にご協力いただき、ご意見を賜りました以下の方々に感謝申し上げます。

## ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the input from the following persons outside of our Nosology and Definitions Task Force 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 Serratosa, Renee Shellhaas, Meng-Han Tsai, Vrajesh Udani, Helen Yue-Hua Zhang, and Dong Zhou.

#### CONFLICT OF INTEREST

E.C.W. has served as a paid consultant for Encoded Therapeutics and BioMarin. She is the Editor-in-Chief of Epilepsy.com. 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. 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. T.A. has received consultation fees from Ely Lilly, Lundbeck, Merck, Hikma, Novartis, and Sanofi, and research support from Novartis and Biogen. J.A.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 Sciences, Sofinnova, Stoke, Supernus, Synergia Medical, Takeda, UCB, West Therapeutic Development, Xenon, Xeris, Zogenix, and Zynerba. J.A.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. E.H. has received honoraria from UCB, Eisai, LivaNova, Novartis, and GW Pharmaceuticals. S.K. has served as principal investigator in clinical trials for UCB, Eisai, and SK. He has served on scientific advisory boards for Kyowa Hakko and Eisai. 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. E.S. reports research support from Eisai, UCB, Zynerba, Marinus, SK Life Sciences, Upsher-Smith, Cerevel, National Health and Medical Research Council of Australia, and Australian Research Council. He received support for educational activities from Sanofi, UCB, and ILAE. He reports speaker's fees from Eisai and the Epilepsy Consortium and consulting fees from Eisai, UCB, and Seqirus. 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.T. reports personal fees from EVER Pharma, Marinus, Argenix, Arvelle, 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 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. S.M.Z. has received



research support from Epilepsy Research UK, Tenovus Foundation, Glasgow Children's Hospital Charity, and Scottish Government Digital Health & Care. His institution has undertaken commercial trials for GW Pharma, Zogenix, Stoke Therapeutics, Encoded Therapeutics, and Marinus Pharmaceuticals. He has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and consultancy work from GW Pharma, UCB Pharma, Eisai, Zogenix, Arvelle Therapeutics, GRIN Therapeutics, Jaguar Gene Therapy, and Encoded Therapeutics. S.B. has received consulting fees from UCB Pharma and Biocodex. 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. J.H.C. has acted as an investigator for studies with GW Pharma, Zogenix, Vitaflo, and Marinus. She has been a speaker and on advisory boards for GW Pharma, Zogenix, and Nutricia; all remuneration has been paid to her department. Her research is supported by the National Institute of Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital. She holds an endowed chair at UCL Great Ormond Street Institute of Child Health; she holds grants from NIHR, EPSRC, GOSH Charity, ERUK, and the Waterloo Foundation. E.P. has received speaker and/or consultancy fees from Angelini, Arvelle, Biogen, Biopas, Eisai, GW Pharma, Sanofi group of companies, SK Life Science, Takeda, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix and royalties from Wiley, Elsevier, and Wolters Kluwer. S.L.M. is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and acknowledges grant support from the National Institutes of Health (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 an 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 an Associate Editor for *Neurobiology of Disease* and from *MedLink* for his work as an 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. 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

Elaine C. Wirrell  <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>  
Rima Nababout  <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>  
Ingrid E. Scheffer  <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>  
Taoufik Alsaadi  <https://orcid.org/0000-0002-7513-5706>  
Jacqueline A. French  <https://orcid.org/0000-0003-2242-8027>  
Edouard Hirsch  <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>  
Kate Riney  <https://orcid.org/0000-0002-1122-3555>  
Pauline Samia  <https://orcid.org/0000-0002-7427-0439>  
Ernest Somerville  <https://orcid.org/0000-0001-8789-1122>  
Nicola Specchio  <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287>  
Eugen Trinkla  <https://orcid.org/0000-0002-5950-2692>  
Simona Balestrini  <https://orcid.org/0000-0001-5639-1969>  
Samuel Wiebe  <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>  
J. Helen Cross  <https://orcid.org/0000-0001-7345-4829>  
Emilio Perucca  <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>  
Solomon L. Moshé  <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>

## REFERENCES

1. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*. 1841;35:724–5.
2. Gibbs FA, Gibbs EL. *Epilepsy. Atlas of electroencephalography*. Cambridge, MA: Addison-Wesley; 1952.
3. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics*. 1950;5:626–44.
4. Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Saint-Jean M, Tassinari CA, Regis H, et al. Epileptic encephalopathy of children with diffuse slow spikes and waves (alias "petit mal variant") or Lennox syndrome. *Ann Pediatr*. 1966;13:489–99.
5. Tissot DM. *Traité de l'épilepsie. Faisant le tonne troisième du traité des nerf & de leur maladies*. Paris, France: Lausanne et P.F. Didot, le jeune; 1770.
6. Sauer H. Über gehäufte kleine Anfälle bei Kindern (Pyknolepsie). *Psychiatr Neurol*. 1916;40:276–300.
7. Adie WJ. Pyknolepsy; a form of epilepsy in children, with a good prognosis. *Proc R Soc Med*. 1924;17:19–25.
8. Janz D. The clinical classification of pyknolepsy. *Dtsch Med Wochenschr*. 1955;80:1392–400.
9. Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P. *Epileptic syndromes in childhood and adolescence*. London, UK: John Libbey Eurotext; 1984.
10. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489–501.
11. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1985;26:268–78.
12. 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.
13. 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.



14. 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.
15. 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.
16. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia*. 1980;21:43–55.
17. Eeg-Olofsson O, Petersen I, Sellden TheThe development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years—paroxysmal activity. *Neuropediatrics*. 1971;2:375–404.
18. Sam MC, So EL. Significance of epileptiform discharges in patients without epilepsy in the community. *Epilepsia*. 2001;42:1273–8.
19. Bureau M, Genton P, Delgado-Escueta A, Dravet C, Guerrini R, Tassinari CA, et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 6th ed. London, UK: John Libbey, Eurotext; 2019.
20. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the DELPHI method to the use of experts. *Manage Sci*. 1963;9:458–67.
21. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
22. Zuberi SM, Wirrell EC, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes in the neonate and infant: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
23. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
24. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
25. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde BW, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
26. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61:1341–51.
27. 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.
28. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005;27:178–84.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89:1210–9.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

**How to cite this article:** Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1333–1348. <https://doi.org/10.1111/epi.17237>

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