

新生児・乳児期に発症するてんかん症候群の国際抗てんかん連盟の分類と定義：ILAE 疾病分類・定義作業部会の公式声明

Sameer M. Zuberi¹ | Elaine Wirrell²  | Elissa Yozawitz³  | Jo M. Wilmschurst⁴  | Nicola Specchio⁵  | Kate Riney^{6,7}  | Ronit Pressler^{8,9}  | Stephane Auvin¹⁰  | Pauline Samia¹¹  | Edouard Hirsch¹²  | Santiago Galicchio¹³ | Chahnez Triki¹⁴ | O. Carter Snead¹⁵ | Samuel Wiebe¹⁶  | J. Helen Cross^{17,18}  | Paolo Tinuper^{19,20} | Ingrid E. Scheffer²¹  | Emilio Perucca^{22,23}  | Solomon L. Moshé^{24,25,26}  | Rima Nabbout²⁷ 

¹Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children, Institute of Health & Wellbeing, Collaborating Centre of European Reference Network EpiCARE, University of Glasgow, Glasgow, UK

²Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

³Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

⁴Department of Paediatric Neurology, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

⁵Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Member of European Reference Network EpiCARE, Rome, Italy

⁶Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

⁷Faculty of Medicine, University of Queensland, St Lucia, Queensland, Australia

⁸Clinical Neuroscience, UCL- Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK

⁹Department of Clinical Neurophysiology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, Member of European Reference Network EpiCARE, London, UK

¹⁰AP-HP, Hôpital Robert-Debré, INSERM NeuroDiderot, DMU Innov-RDB, Neurologie Pédiatrique, Member of European Reference Network EpiCARE, Université de Paris, Paris, France

¹¹Department of Paediatrics and Child Health, Aga Khan University, Nairobi, Kenya

¹²Neurology Epilepsy Unit "Francis Rohmer", INSERM 1258, FMTS, Strasbourg University, Strasbourg, France

¹³Child Neurology Department, Victor J Vilela Child Hospital of Rosario, Santa Fe, Argentina

¹⁴Child Neurology Department, LR19ES15 Neuropédiatrie, Sfax Medical School, University of Sfax, Sfax, Tunisia

¹⁵Pediatric Neurology, Hospital for Sick Children, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁶Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

¹⁷Programme of Developmental Neurosciences, UCL NIHR BRC Great Ormond Street Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, Member of European Reference Network EpiCARE, London, UK

¹⁸Young Epilepsy, Lingfield, UK

¹⁹Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

²⁰IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy

²¹Austin Health and Royal Children's Hospital, Florey Institute, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

²²Department of Neuroscience, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

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

²³Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

²⁴Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, Bronx, New York, USA

²⁵Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, USA

²⁶Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

²⁷Reference Centre for Rare Epilepsies, Department of Pediatric Neurology, Necker-Enfants Malades University Hospital, APHP, Member of European Reference Network EpiCARE, Institut Imagine, INSERM, UMR 1163, Université Paris cité, Paris, France

要旨

国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 疾病分類・定義作業部会は、新生児および 2 歳までの乳児におけるてんかん症候群の分類と定義を提案する。この年齢層ではてんかんの罹患率が高く、また、てんかんはしばしば重大な合併症や死亡率と関連する。乳児期に発症する症候群の脳波臨床的な表現型を定義することは、ランダム化比較試験に基づく症候群特異的な抗てんかん発作薬の承認と、遺伝学的背景と関連した精密な治療の開発の 2 つに寄与すると考えられる。この提案の主目的は、2017 年版 ILAE てんかん分類に準拠し、てんかんの診断を支援することと、個人のおてんかんを症候群と病因の両面から分類することの重要性を強調することである。それぞれの症候群について、疫学、臨床経過、発作型、脳波、神経画像、遺伝学、鑑別診断を述べている。症候群は、自然寛解が期待できる自然終息性てんかんと、てんかん様活動から独立した基礎的病因とてんかん性脳症の両方に関連した発達の障害がある発達性てんかん性脳症に分類されている。新たな分類である病因特異的てんかん症候群は、てんかんに特異的な病因が存在し、その病因がほとんどの患者において明確に定義され、比較的均一で、はっきりと区別できる臨床表現型を示すと同時に、脳波、神経画像、遺伝学的相関が一貫している疾患である。病因として定義される症候群の数は今後も増え続け、新たに記述されたこれらの症候群は、いずれこの分類に組み込まれるであろう。表にはよくみられるてんかん症候群の必須の特徴、注意喚起基準、除外すべき特徴をまとめてある。脳波、MRI、遺伝学的検査を含む検査の実施が困難な医療資源の乏しい地域での診断基準についても手引きを示してある。

キーワード

発達性てんかん性脳症、Dravet (ドラベ) 症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、乳児スパズム、自然終息性てんかん

1 | はじめに

国際抗てんかん連盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 作業部会は、新生児期および乳児期に発症するてんかん症候群の分類と定義の枠組みを提案する。このグループには、未熟児、正期産児を問わず、出生から 2 歳までの乳児が含まれる。本作業部会は、脳波臨床的によく定義され確立されたてんかん症候群の定義を提案する。さらに、主に病因によって決定されるてんかん症候群の概念も導入した。この症候群には、てんかんに特異的な病因が存在し、ほとんどの患者において明確に定義された、比較的均一で明確な臨床表現型と、一貫した脳

キーポイント

- ・ 本論文は、脳波臨床的に定義される新生児・乳児期発症のてんかん症候群の ILAE による定義を示す。
- ・ てんかん症候群を自然終息性てんかん症候群、発達性てんかん性脳症の 2 つのグループに分類した。
- ・ 主に病因で規定されるてんかん症候群の概念を導入している。
- ・ 臨床家が簡便に使用できるよう、それぞれのてんかん症候群の必須基準、注意喚起基準、除外基準をまとめてある。

波、神経画像、遺伝学的相関が認められる症候群が含まれる。あらゆる ILAE 分類と同様に、本作業部会は、てんかんのコミュニティがてんかんの診断と治療における新たな展開に備えるため、最新の科学的知見を反映した文書を作成することに重点を置いている。

現在の科学知識では純粋に生物学的なてんかんの分類は不可能である。しかしながら、病因を含めててんかん症候群の定義を広げることは、現在のてんかんの診断と治療の現実を反映している。遺伝学的に規定されたてんかんの精密治療は、てんかん発作を弱めたり抑制したりするだけでなく、関連する多くの併存疾患にも対処できる可能性があり、現在、開発が進められている。本提案で提示する概念は、数十年にわたる多くの ILAE 委員会および作業部会の活動を基礎とし、2017 年の ILAE てんかん分類の枠組みおよび新生児の発作に関する 2021 年の修正をさらに発展させたもので、発作型からてんかん病型、てんかん症候群までのすべての分類レベルで病因が考慮されている^{2,3}。本作業部会は、てんかん症候群の新しい分類と定義を脳波臨床的特徴と病因を融合させるものとして提案している。てんかん患者の病因と臨床症状の間には複雑な関係があり、一つの病因が複数の異なるてんかん症候群に関連する場合もあれば、一つの症候群が異なる病因に関連する場合もある。さらにまれであるが、特定の病因が、罹患した患者の大半に特有の臨床症状をもたらすことがある。このため、てんかん患者の治療計画を立てる際には、脳波臨床的な症候群と病因の両方を考慮することが必要である。医療資源に乏しく、専門的な検査へのアクセスが困難な地域では、てんかん症候群を慎重に定義することで、病因を示唆し、最適な治療法へと導くことができる場合がある。世界的なネットワークや ILAE を通じた国際的な連携は、治療の公平性を高める可能性がある。

1.1 | てんかん症候群の定義

1985 年に ILAE が発表した「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「通常では同時に発生する一連の徴候および症状によっ

て特徴づけられるてんかん性疾患」と定義している⁴。最新のてんかん分類ではこの定義を踏襲し、てんかん症候群を、同時にみられる傾向のある典型的な発作型、脳波所見および画像所見を包含する特徴の集合体で、しばしば発症年齢、(該当する場合は)寛解年齢、発作の誘因、日内変動、時に予後、知的・精神機能障害等の特徴的併発症などの年齢依存性の特徴を持つもの、と説明している²。症候群は病因、予後、治療に関する示唆を持つことも記載された。本作業部会ではてんかん症候群について以下の定義を提案する¹。

"臨床症状や脳波所見の特徴的な集合体で、しばしば特定の病因(構造的、素因性、代謝性、免疫性、感染性)により裏付けられるもの"。てんかん患者における症候群診断は、しばしば予後や治療に関する示唆を与える。症候群は、しばしば年齢依存性の臨床像とさまざまな特有の併存症を示す。

1.2 | 新生児期および乳児期に発症するてんかん

てんかんの罹患率は年齢に依存し、5 歳未満および 65 歳以上で最も高い(10 万人当たり 60 人より多い)⁵。いくつかの集団ベースの研究では、生後 1 年間のてんかんの発症率が高齢者よりもはるかに高い(10 万人年当たり 82.1-118 人 vs 46 人)ことが指摘されている⁶⁻⁸。最近の前方視的な集団ベースの研究では、発症率は生後 6 か月以前では 10 万人あたり 75 人、6~12 か月では 10 万人あたり 62 人であり、これまでの後方視的研究による推定値よりもかなり高いことが示されている⁹。これらの集団ベースの研究は、医療資源の豊富な国で行われており、医療資源の限られる集団では、後天性てんかんの罹患率が高くなることが注目される¹⁰⁻¹²。

生後間もない時期にてんかんを発症した子どもは、認知や行動の合併症の負担が大きく¹³、薬剤抵抗性¹⁴や死亡率も高くなる¹⁵。また、発症から 2 年後には最大で 50%が全般性発達遅滞を示すといわれている⁹。併存症は、薬剤抵抗性の発作を発症した子ども¹⁴や発作の負担が大きい子どもでより頻繁に

みられる^{16,17}。

従来、症候群は主に臨床症状によって定義されていたが、この20年間で、てんかんの遺伝子の発見により、共通の遺伝学的病因を持つ症例のコホートが研究できるようになった。一貫した脳波臨床的な表現型が *CDKL5*¹⁸, *MeCP2*^{19,20}, *PCDH19*²¹⁻²³, *STXBPI*²⁴, *inv dup15*²⁵ などで明らかになっている。さらに、いくつかの構造的、代謝性、免疫性、感染性の病因も特徴ある脳波臨床的表現型を持っている¹。従って、特定の素因性、構造的、代謝性、免疫性、または感染性病因によるてんかんが、一貫した臨床症状を示し、治療および予後に示唆を与える場合には、症候群の基準を満たす可能性がある。最新の神経画像、代謝、遺伝学的検査技術を用いると、3歳未満の小児てんかんの54%が症候群により、54%が病因により分類される^{7,9}。12か月未満の群では、64%で病因を決定することができる。一方、18か月以前に発症した重篤なてんかん患者では、64%が発症時にてんかん症候群で分類され、67%で病因を決定することができた^{9,26}。

本論文では、病因特異的てんかん症候群を、脳波臨床的特徴が均質で、個々にはまれな疾患であっても、小児てんかん専門医の診療では十分によくみられるものに限定している。今後、病因で定義可能な症候群の数は増加し、それに伴う精密治療のさらなる発展が予想されている。治療に対する反応はてんかん症候群の定義の一部には含めていないが、薬物療法に対する反応、つまり発作頻度の減少や増悪が特異的にみられるエビデンスがある場合には、本文中でそのことについて述べている。

2 | 方法

本作業部会による症候群の分類と定義の方法論は、別論文「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：report of ILAE Task Force on Nosology and Definitions」¹に記載している。本作業部会は2018年から2021年にかけてILAE会合で対面し、オンラインでの議論を重ねた。小児科の専門知識を持つ作

業部会メンバーで構成されるワーキンググループが招集された。グループのメンバーの1人は、2019年7月までの文献レビューのデータを、最新版の「Epileptic Syndromes of Infancy, Childhood and Adolescence」²⁷と www.epilepsydiagnosis.org に記載されている現在の診断基準とともに使用し、提案された各症候群のテンプレートを起草するよう割り当てられた。ここに示された定義は、作業部会メンバーのさらなる意見と臨床経験に基づいて作業部会内で行われた相互プロセスに基づいており、追加の文献検索も行っている¹。2回のコメントを取り入れ、著者グループ以外の専門臨床医も参加したデルファイプロセスは、意見の相違するいかなる領域についても合意を形成するのに役立った。この改訂版は、査読者のコメントと最初の投稿時にILAEのサイトに掲載されたコメントに対応し、必要な場合には3回目のデルファイラウンドに基づいて作成された。

2.1 | 分類の枠組み

本論文の目的は、新生児期および乳児期(2歳まで)に発症するてんかん症候群の特異的な臨床的・検査的特徴を取り上げ、重要な名称や定義上の変更の根拠を示すことである。各症候群について、我々は三グループの基準を設定した¹。

- ・ 必須基準: その症候群を診断するために必ず存在しなければならないもの。必須基準がみられない場合、その症候群を診断することはできない。
- ・ 注意喚起基準: 症候群の中で大多数の症例では存在しないが、まれにみられてもよいもの。注意喚起基準だけでは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、他疾患除外のためにさらなる精査を行うことが求められる。注意喚起基準が多くみられるほど、特定の症候群の診断に関する確信度は低下する。
- ・ 除外基準: その症候群を診断するためにみられてはならないもの。除外基準が存在する場合、その症候群は診断できない。

2.2 | 症候群

我々は新生児・乳児期に発症するてんかん症候群を2つに大別した。自然寛解が期待できる自然終息性てんかんと、てんかん活動とは独立した基礎疾患とてんかん性脳症の両方に関連した発達の障害がみられる疾患である発達性てんかん性脳症 (developmental and epileptic encephalopathies, DEEs) である (図 1)。新生児期や乳児期に発症する病因特異的症候群は、ほとんどが DEE である。自然終息性てんかんの中には、*de novo* および遺伝性の病的バリエーションによって、家族性および非家族性の症例に、ほぼ同様の脳波臨床的特徴を生ずる症候群が存在する。そこで我々は、症候群の名称と遺伝性を二次的記述子として割り当てた。てんかんにおける「良性」という用語を「自然終息性」に置き換えた理由は、以前に述べたとおりである^{2,28}。2歳

未満で始まる自然終息性てんかん症候群では、発作は通常、薬剤に反応し、症候群は正常な認知機能または軽度の認知機能障害を伴う。

「発達性てんかん脳症」(あるいは DEE) の概念は、重度の早期発症てんかんを有する乳児において、神経発達の併存症が、基礎疾患と制御不能なてんかん様活動の両方に起因しうることを認識したものである²。

我々は DEE を、生後 3 か月未満に限って発症する早期乳児 DEE (early infantile DEE, EIDEE) と、通常生後 3 か月以降に発症する、あるいは乳児期早期と後期を含む発症年齢のスペクトラムを有するその他の症候群に分類した。各症候群の典型的な発症年齢について議論している。EIDEE は新生児期発症とそれ以後に発症するものに分けていないが、それは EIEDEE が生下時から生後数か月までのどの時点でも発症するためである。

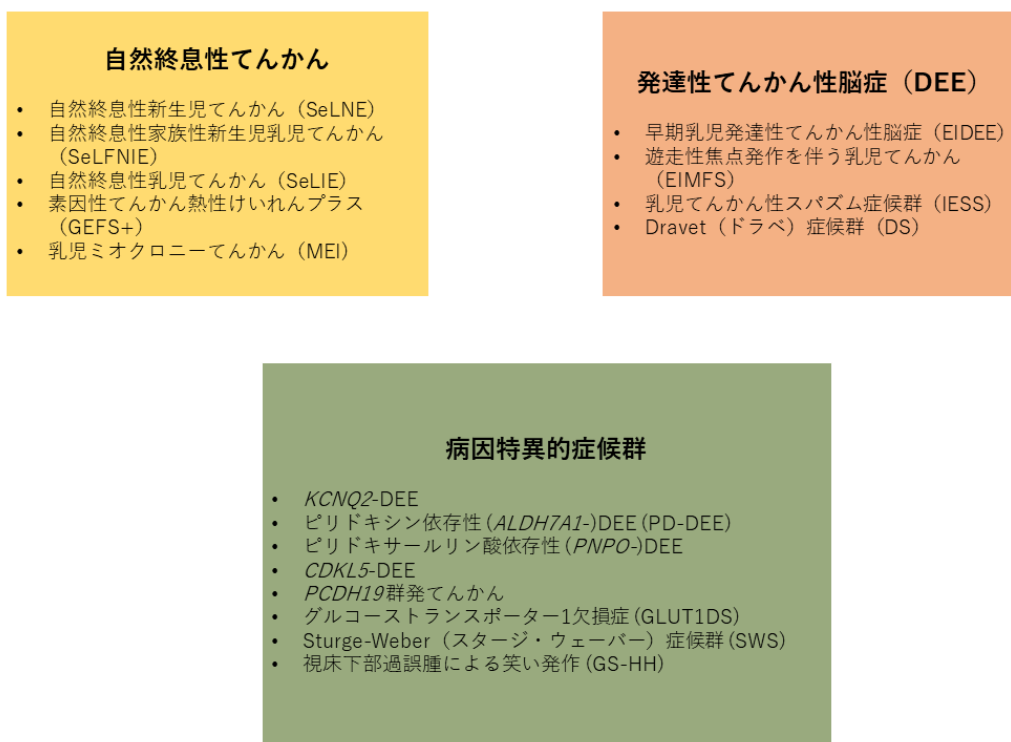


図 1 新生児・乳児期から発症するてんかん症候群の構成。症候群は、自然終息性てんかん (自然寛解が期待できる疾患) と発達性てんかん性脳症 (てんかん様活動から独立した基礎的病因とてんかん性脳症の両方に関連した発達障害がある疾患) に大別される。病因特異的てんかん症候群は、特定の素因性、構造的、代謝性、免疫性または感染性病因に起因し、一貫した脳波臨床的特徴、治療および予後の意味合いを持つ。新生児期や乳児期に発症する病因特異的症候群の多くは DEE である。*ALDH7A1*, aldehyde dehydrogenase 7 family member A1; *CDKL5*, cyclin-dependent kinase-like 5; *KCNQ2*, potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2; *PCDH19*, protocadherin19; *PNPO*, Pyridoxamine 5'-Phosphate Oxidase

2.2.1 | 自然終息性てんかん症候群 Self-limited epilepsy syndromes

自然終息性（家族性）新生児てんかん
Self-limited (familial) neonatal epilepsy (SeLNE)

自然終息性新生児てんかん (Self-limited neonatal epilepsy) と自然終息性家族性新生児てんかん (self-limited familial neonatal epilepsy) は、臨床的・電気的特徴が類似しているが、家族歴に基づいて区別することができる (表 1)²⁹⁻³¹。これらの疾患は、類

表 1 自然終息性（家族性）新生児てんかん (self-limited (familial) neonatal epilepsy) の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	発作開始時の焦点強直が特徴的で、頭部、顔面、四肢に波及する。発作は、発作ごとに左右が変わり、両側強直発作または間代発作に移行することがある	子宮内発作を示唆する臨床歴	てんかん性スパズム ミオクロニー発作 全般強直発作 全般強直間代発作
脳波		発作間欠期：軽度の背景活動徐波化	発作間欠期：持続的な焦点性徐波化、または発作後に限定されない中程度以上の背景活動徐波化 バーストサプレッションパターン ヒプスアリスミア 発作時：臨床症状と脳波の相関がない
発症年齢			生後 1 か月以降に発症
発症時の発達			あらゆる程度の脳症
神経学的診察		偶発的な所見を除く、重大な神経学的検査異常	
画像			発作の原因となる病変が明らかな神経画像
その他の検査 -遺伝学		本症に関連する遺伝子の病的バリエーションの欠如（最も多いのは <i>KCNQ2</i> や <i>KCNQ3</i> ） 浸透率の低い常染色体顕性遺伝形式を示唆する家族歴の欠如	頭蓋内感染、虚血性、出血性脳卒中、低酸素虚血性脳損傷、著しい代謝障害を含む、その他の急性症候性の原因
疾患の経過		長期にわたる軽度の神経発達遅滞 生後 6 か月以降にてんかんの寛解がみられない薬剤抵抗性てんかん	中等度から重度の神経発達障害

診断に MRI や発作時脳波は必要か？
本症の診断には MRI 病変がないことが必須である。
発作時脳波は診断に必須ではない。

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、家族性 SeLNE を示唆する家族歴があり、他の必須および除外臨床基準をすべて満たし、注意喚起基準がない新生児は、EEG および MRI を用いずに SeLNE と診断することが可能である。しかし、罹患家族の臨床歴は SeLNE で予想される経過と一致している必要があり、患者の経過もこの症候群と一致していることを確認するために慎重な経過観察が必要である。

略語) SeLNE : self-limited neonatal epilepsy

似した素因性病因を有しており、非家族性例では *de novo* の病的遺伝子バリエーションが原因である。家族歴は、診断を支持し、検査、治療、予後に関する決定を導くことができるため、慎重に検討する必要がある。この家族性症候群は、以前は良性家族性新生児発作またはけいれん (benign familial neonatal seizures or convulsions) として知られていた。

発作は通常、生後 2 日から 7 日の間に始まり、しばしば焦点強直または焦点間代症状を呈し、進行すると連続性症状 (sequential features) を呈するようになることがある³。焦点起始発作は発作ごとに側性が変わることがある。発作は数時間から数日にわたり再発することがある。発達は通常、正常である。

疫学：

SeLNE の推定罹患率は 5.3/100,000 出生である⁹。

臨床的背景：

これらの症候群は、生後 2 日から 7 日の間に発症する^{29,31}。早産で生まれた場合、発作は修正妊娠週数 40 週の数日以内に起こることがある。男女とも同様に発症する。

妊娠・周生歴に異常はない。乳児は年齢相応に発達しているように見える。頭囲や神経学的診察は正常である。

疾患の経過：

発作は通常生後 6 か月までに寛解し、大部分は生後 6 週までに消失する。抗てんかん発作薬を開始した場合、数週間で中止できることが多い。発達は通常正常だが、少数例では学習障害や軽度の運動障害を伴うことがある。3 分の 1 以下の症例では、その後の人生で発作が起こると報告されている³⁰。これらは、熱性けいれん、焦点起始発作群発、単発の強直間代発作、少数には中心側頭部棘波を示す自然終息性てんかんなどである^{29,30,32}。特定の病的遺伝子バリエーションを持つ患者の中には、ミオキミア (筋肉の硬直や微妙な痙攣を引き起こす持続的な筋活動) を呈する場合があり、これは乳児期後半に現れることがある³³。

発作：

発作は、発症時の焦点強直症状が特徴で、頭部、顔面、四肢にみられる^{29,30,34}。発作は、強直、間代、ミオクロニー、自律神経症状が、どれか一つの症状が優勢になることなく、互いに順に一つの連続性パターンとなり進行しうる。一つの発作内、または異なる発作間で側性が変化することは多い。発声や自動症がみられることもある。無呼吸やチアノーゼなどの自律神経症状が発作の 1/3 に認められ、これが主症状となることもある。新生児における素因性てんかんと急性誘発性発作の特徴を比較した最近の論文では、素因性てんかん (主に *KCNQ2* 関連 SeLNE) の発作は、脳卒中や低酸素性虚血性脳症に伴う急性誘発性発作に比べて、発症が遅く、持続時間が短い傾向があることが報告されている³⁵。自然終息性新生児てんかんの発作は、数時間から数日にわたり群発し、発作と発作の間は新生児の行動は正常である³⁶。発作直後や投薬による鎮静時を除き、発作と発作の間の臨床診察所見は正常である。

脳波：

背景脳波活動は正常か軽度の非特異的異常を示すことがある³⁴。発作間欠期の焦点性てんかん様異常が約 3 分の 2 の症例で認められ、その多くは背景活動が正常の中心部、中心側頭部、前頭側頭部領域に認められる^{34,35}。発作がより活発な時期には、焦点性あるいは広範性の徐波化がみられるが、*KCNQ2-DEE* とは対照的に、バーストサプレッションパターンや、より顕著で持続的な徐波は観察されない。

典型的な発作パターンは、発作初期に最大 20 秒間の脳波減衰と、それに続く反復性の棘波放電 (主に中心側頭部だが、他部位に生ずることあり; 図 2) と記述されており、しばしば両側性だが非同期性で側性変化を伴う^{34,37}。トポグラフィーは発作のたびに変化する。

画像：

神経画像診断では、てんかんの原因となる病変を認めない。

遺伝：

常染色体顕性遺伝形式が家系内で認められる (不完全浸透の場合もある)。SeLNE は、自然終息性家

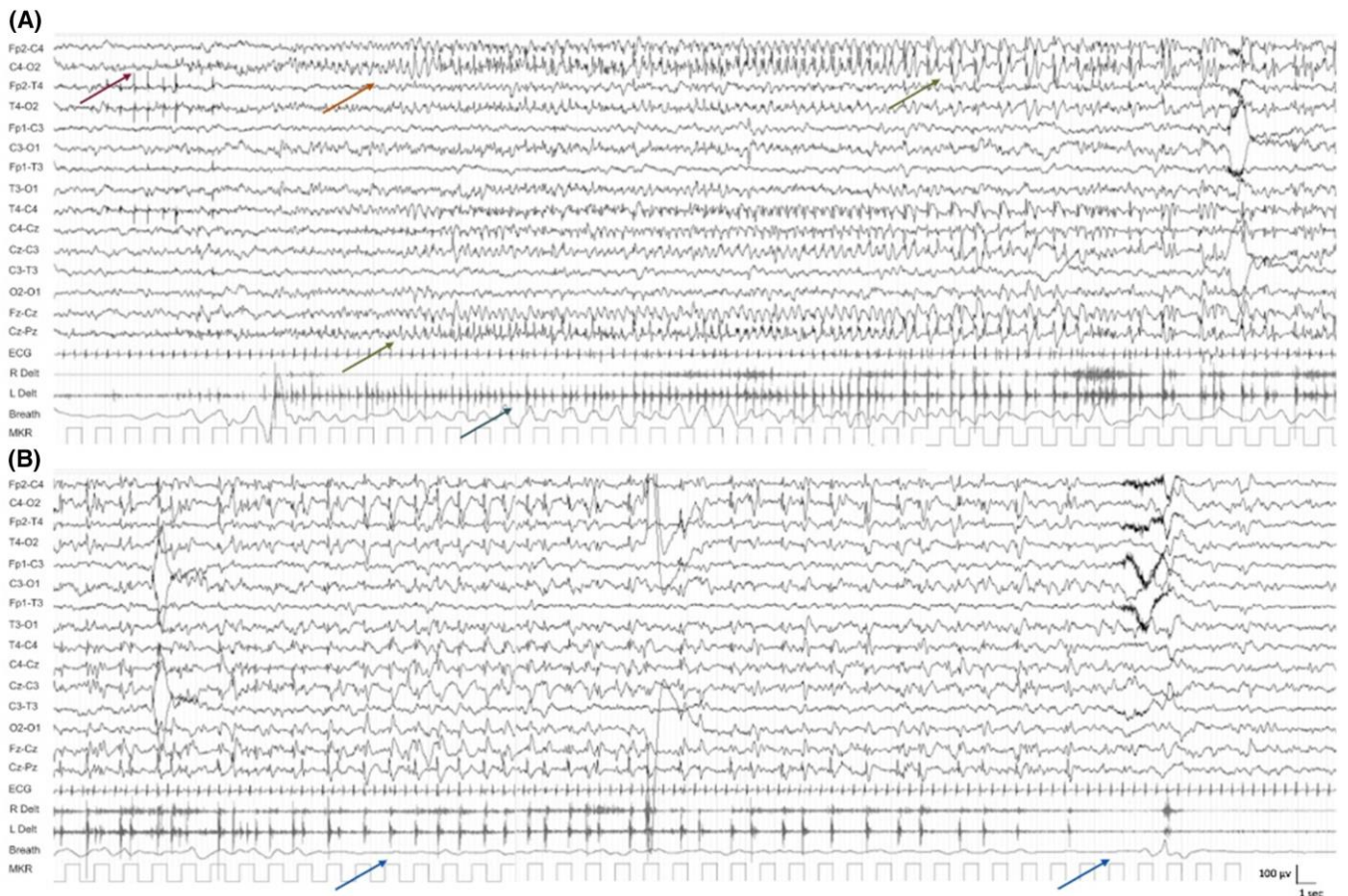


図2 *KCNQ2 de novo* 変異に関連する SeLNE を発症した日齢 15 女児の発作時脳波。発作性放電は右中心部（赤矢印, A）と後頭部の低振幅速波活動によって特徴づけられる。その後、同じ領域（オレンジ矢印）で 6 秒間の律動的シータ波が明らかとなり、前頭頂部（緑矢印）と右中心側頭部も巻き込んでいる。筋電図では、左三角筋の焦点性の反復性筋収縮が存在し（紺色の矢印, A）、棘徐波複合によって特徴づけられる脳波対応を認める。20 秒後、右三角筋にも同様のピクつきが認められ、対側上肢と同期することも非同期のこともあった。この段階では、両側の中心後頭部に棘徐波複合が認められる（黒矢印, A）。約 70 秒後、発作は自然に終わり、呼吸波形で無呼吸が認められる（水色矢印, B）

族性新生児てんかんと同じ遺伝子 (*KCNQ2*, *KCNQ3*) の *de novo* の病的バリエントに起因している可能性がある。*KCNQ2* および *KCNQ3* 遺伝子はカリウムチャネルのサブユニットをコードしており、それらが集まってヘテロ 4 量体のカリウムイオンチャネル (M チャネル) を形成する³⁸⁻⁴⁰。

自然終息性家族性新生児てんかんの場合、SeLNE の家族歴が必要である。罹患した家族のてんかんの発症期間にはしばしばばらつきがある³⁰。家系の 90% 以上で病的バリエントが同定される。*KCNQ2* の病的バリエントは本症の最も一般的な原因であり、80% 以上に認められ、ハプロ不全となる停止コドン、欠失、フレームシフト変異、およびチャネル機能の軽度から中程度の喪失を引き起こす特定のミスセンスバリエントが含まれる^{41,42}。*KCNQ3* および *SCN2A* の病的バリエントはずっと低頻度である。

鑑別診断：

- ・ 低酸素性虚血性脳症、代謝性病因、電解質異常、脳卒中などによる急性誘発性発作は、自然終息性新生児てんかんよりも多くみられる。誘発性発作は、生後 1 日目のより早期に発症し、より長期化する傾向がある。脳症がみられれば自然終息性新生児てんかんは除外される。
- ・ 焦点性の構造的病因では、定型的な焦点間代発作を呈する。
- ・ 良性新生児睡眠時ミオクローヌスは、それ以外は状態良好な乳児が、頻度や大きさ、部位の変化しうる睡眠時ミオクローヌスを呈することで、容易に区別される。

自然終息性家族性新生児てんかん

Self-limited familial neonatal-infantile epilepsy

(SeLFNIE)

SeLFNIE は、異なる家族構成員において新生児期または乳児期に発症する常染色体顕性症候群である (表 2)⁴³。この疾患は家族例で確認され、顕性遺伝する *SCN2A* 病的バリエントによるものであることが判明した⁴⁴。さらに、*KCNQ2* 病的バリエントを有する家族例もまれに存在する⁴⁵。*De novo*の病的バリエントは非家族例の原因となる可能性がある。本症候群は、新生児期に自然終息性てんかんを発症した家族もいれば、乳児期に発症した家族もいるという家族歴がある場合にのみ SeLNE や SeLIE と区別することが可能である。発作は生後 2 日から 7 か月の間に始まり、自然終息性新生児てんかんに類似した病型を示し、焦点間代または焦点強直症状を伴い、しばしば群発する。発作は数時間から数日にわたり繰り返すことがある。発達マイルストーンは通常、正常である。

疫学：

推定罹患率は不明である。

臨床的背景：

SeLFNIE は生後 1 日から 23 か月までに発症する (平均 11 週、中央値 13 週)⁴⁶。男女とも同様に発症する。周産期の経過に異常はない。乳児は年齢相応に発達しており、診察所見および頭囲は正常である。他の臨床的特徴 (運動障害など) は認められない。

疾患の経過：

発作の頻度は様々で、数回の発作で治療を必要としない乳児もいれば、1 日に何回も発作を起こす乳児もいる。発作は生後 12-24 か月までに消失し、その後再発することはない。発作は抗てんかん発作薬で容易に抑制される。

発作：

初期には頭部や眼球の偏位を伴う焦点強直症状が観察され、その後、他の強直や間代症状が出現する。無呼吸や凝視が顕著な場合もある。発作の持続は 20 秒から 4 分と様々である。発熱を伴う発作はまれである。

脳波：

背景脳波活動は通常正常である。発作がより活発な時期には、主に後頭部での焦点性放電や広範な徐波化がみられることがある⁴⁷。

画像：

神経画像では、てんかんの原因となる病変を認めない。

遺伝学：

常染色体顕性遺伝形式で浸透率が高く、家族内に新生児期発症と乳児期発症が混在する。本症候群は、主にナトリウムチャネルサブユニット遺伝子の病的バリエントと関連している (*SCN2A*)。 *KCNQ2* に関連した自然終息性発作を持つ家系の中には、新生児期以外に発症する家族がいる場合がある^{43,45}。

鑑別診断：

- SeLNE
- SeLIE
- 低酸素性虚血性障害、感染、脳卒中、または代謝性病因による新生児期または乳児期の急性症候性発作。

持続的に焦点起始の定型的な発作を伴う乳児では、他の焦点性の構造的病因を考慮する必要がある。

自然終息性 (家族性) 乳児てんかん

Self-limited (familial) infantile epilepsy (SeLIE)

SeLIE は、以前は良性家族性 (および非家族性) 乳児てんかん (benign familial (and nonfamilial) infantile seizures) と呼ばれていた症候群で、乳児期にてんかん発作を発症することを特徴とする (表 3)。発作は頻回で、発症時にはコントロールが困難な場合もあるが、自然に消失する。小児の発達は正常である。本症候群は、乳児発作の顕性遺伝を示す家系で最初に報告された⁴⁸。その後、本症候群は発作性運動誘発性ジスキネジア/ジストニアの運動障害を伴う家族性の症候群である乳児けいれん・舞踏アテトーゼ (infantile convulsions choreoathetosis) に拡大され、その罹患家族にはけいれん発作と運動障害のいずれか、または両方が認められる⁴⁹。

*de novo*と家族性の SeLIE は、後者で家族歴があることを除いて臨床的に同一である。*PRRT2*の病的

表2 自然終息性家族性新生児乳児てんかん (self-limited familial neonatal-infantile epilepsy) の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	頭部および眼球の偏位を伴う焦点強直発作に続いて、他の強直および間代発作が起こり、両側性強直間代発作に進展することもある	連続性発作 (sequential seizures)	てんかん性スパズム ミオクロニー発作
脳波		発作間欠期:軽度の背景活動徐波化	発作間欠期: 持続的な焦点性徐波化, または発作後に限定されない中程度以上の背景活動徐波化 バーストサプレッション ヒプスアリスミア 発作時: 臨床症状と脳波の相関がない.
発症年齢	生後1日~23か月		
発症時の発達		頭蓋内感染, 虚血性または出血性脳卒中, 低酸素虚血性脳障害, 重大な代謝異常など, 急性症状の発作を過去に起こしたことがある	脳症
神経学的診察		偶発的な所見を除く, 重大な神経学的異常	
画像			神経画像で発作の原因となる病変の存在
その他の検査 -遺伝学など		本症に関連する遺伝子 (通常 <i>SCN2A</i>) に病的バリエーションがない	
疾患の経過		長期にわたる軽度の神経発達遅滞 2歳までにてんかんの寛解が得られない 薬剤抵抗性てんかん	中等度から重度の神経発達障害
<p>診断に MRI や発作性脳波は必要か? 本症の診断には病変のない MRI が必須である. 発作時脳波は診断に必須ではない.</p> <p>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, 家族性自然終息性新生児乳児てんかんを示唆する家族歴があり, 他の必須基準・除外基準をすべて満たし, 注意喚起基準を認めない新生児では, 脳波や MRI がなくとも自然終息性新生児乳児てんかん (SeLFNIE) と診断することができる. しかし, 罹患家族の臨床歴は SeLNIE で考えられる経過に合致している必要があり, 患児の経過も本症候群に合致していることを確認するため慎重な経過観察が必要である.</p>			

バリエーションが最も多い素因性病因である。家族性の場合、常染色体顕性遺伝を示し、不完全浸透である。
疫学：

SeLIE は比較的好くみられる疾患で、2歳以前に発症したてんかん全体の7~9%を占める⁵⁰。罹患率

は14.2/10万人出生と推定される⁹。

臨床的背景：

発症年齢は3か月から20か月で、ピークは6か月である。出生前、出生時、新生児期の経過は通常正常である。頭囲および神経学的診察は正常である。

表3 自然終息性（家族性）乳児てんかん（self-limited (familial) infantile epilepsy）の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	焦点起始発作は、動作停止、意識減損、自動症、頭部/眼球の回転、間代運動(しばしば左右交互に起こり、片側間代発作または焦点起始両側強直間代発作に進展)を伴って起こる。 発作は通常短い(3分未満)。	長時間または焦点間代(片側間代)発作(10分以上)	てんかん性スパズム ミオクロニー発作 連続性発作(sequential seizures) 強直発作
脳波		発作間欠期：軽度の背景活動徐波化	発作間欠期：持続的な焦点性徐波化、または発作後に限定されない中程度以上の背景活動徐波化 ヒプスアリスミア
発症年齢		発症時期が生後 18-36 か月	発症時年齢が1か月未満または36か月以上
発症時の発達		軽度の発達遅滞	中等度から重度の発達遅滞 神経認知機能の低下
神経学的診察		偶発的な所見を除く、重大な神経学的異常	
画像			脳MRIで原因病変あり
その他の検査 - 遺伝学的検査など		<i>PRRT2</i> , <i>SCN2A</i> , <i>KCNQ2</i> , または <i>KCNQ3</i> の病的バリエーションの欠如 あるいは 不完全浸透を伴う常染色体顕性遺伝形式を示唆する家族歴の欠如	
疾患の経過		小児期後期までに寛解しない	ミオクロニー発作, 運動失調, 痙縮を伴う神経認知機能の退行

診断にMRIや発作性脳波は必要か？
本症の診断には病変のないMRIが必須である。
発作時脳波は診断に必須ではない。

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、家族性SeLIEを示唆する家族歴があり、他の必須および除外基準をすべて満たし、注意喚起基準を認めない乳児では、EEGおよびMRIがなくともSeLIEと診断することは可能である。しかし、罹患家族の臨床歴はSeLIEで考えられる経過に合致している必要があり、患児の経過も本症候群に合致していることを確認するため慎重な経過観察が必要である。

疾患の経過：

発作は発症時に頻発することがあるが、通常は発症から1年以内に寛解する。未治療の場合、発症から寛解までの間に、単発または短い発作群発がみられることがある⁵¹。

Proline-rich transmembrane protein 2 (*PRRT2*)の病的バリエーションを持つ患者は、小児期から成人期にかけて発作性運動誘発性ジスキネジア/ジストニアを発症することがある^{52,53}。運動障害の症状は

数秒と非常に短く、診断が見落とされることが多いため、具体的に検索すべきである。

発作：

診断には焦点起始発作が必須であり、動作停止、チアノーゼ、意識障害を伴う凝視、自動症、頭部/眼球運動、間代運動などを伴って発生する。焦点間代発作は左右交互に起こり、両側強直間代発作に移行することがあるが、単一の発作中で左右に遊走することはない。発作は短時間(3分未満)であるが、

頻繁に起こることもある（発症後 1~3 日で 1 日 5~10 回など）。患者の 3 分の 1 は、頻回の発作が始まる 10-15 日前に単発の発作を呈する。長時間の発作が起こることもあるが、まれである。発作は寛解するが、3 分の 1 の患者では 1-3 か月後に再発する⁵⁴。

てんかん性スパズムやミオクロニー発作は、この診断の除外基準である。

脳波：

背景脳波活動は正常であるが、発作後に焦点性に徐波化が生じることがある⁵⁵。発作間欠期脳波は通常は正常であるが、徐波睡眠時には正中線に棘波を伴うバリエーションが報告されている⁵⁶⁻⁵⁸。焦点性の徐波化が持続する場合、脳の構造異常を考慮する必要がある。びまん性に持続する徐波化は、異なる症候群を示唆する。

発作時記録は焦点性放電を特徴とし、多くの場合、側頭部または後頭部に起始し、両側半球に広がることもある（図 3）⁵⁵。発作起始は、同一患者でも異なる発作では、脳葉や半球間で変化することがある。しかし、同一発作内での発作パターンでは、遊走性パターンを示さない。

画像：

神経画像では、てんかんの原因となる病変は認めない。脳波臨床的診断が明確で、家族歴がある場合や *PRRT2* 遺伝子の変異がある場合は、神経画像は必須ではない。

遺伝学：

PRRT2 が最もよく関与する遺伝子である^{9,41,53}。その他の遺伝子としては *SCN8A* があり、運動障害も観察される⁵⁹。*SCN2A* の病的バリエーションを有する患者でも、乳児期発症が見られる（上記の SeLFNIE の項を参照）。家族性の場合、遺伝形式は常染色体顕性であり、浸透率は高い。約 80% の症例で素因性病因が同定されている⁹。

鑑別診断：

- ・ SeLFNIE: 主に罹患家族の発症年齢で鑑別される（前項を参照）。
- ・ 出血、感染、低血糖などの急性原因による乳児発作。

- ・ 皮質形成異常や脳損傷などの構造的病因。
- ・ 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん: 神経発達遅れと、脳波上、同一発作内で遊走性パターンが認められる。
- ・ Dravet 症候群 (DS): 短い発作よりむしろ遷延性の焦点間代 (片側間代) 発作を伴う場合は、DS を疑う。
- ・ 代謝性疾患: 進行性の脳症あるいは他臓器の機能障害では、代謝性疾患を考慮すべきである。

素因性熱性けいれんプラススペクトラム

Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) spectrum

GEFS+ は、当初、さまざまな浸透率を示す常染色体顕性遺伝性の家族性てんかんとして記述された⁶⁰。GEFS+ には、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、DS⁶¹、特発性および他の素因性全般てんかん症候群⁶²、および焦点てんかん⁶³、を含むてんかんの表現型があり、通常は同じ家族内に異なる表現型が認められる。熱性けいれんは GEFS+ の特徴であり、多くの罹患家族で発生するが、すべての罹患家族が熱性けいれんを起こすわけではない。GEFS+ の素因性病因は不均一であり、いくつかの遺伝子に病的バリエーションが同定されている。

GEFS+ で最も多い表現型は古典的な熱性けいれんだが、次に多い表現型は熱性けいれんプラス (febrile seizures plus, FS+) である。FS+ の小児にはいくつか異なる表現型がある。最も多いのは、ほとんどの熱性けいれんが消失する 6 歳を超えて、典型的熱性けいれんが継続するものである。乳児期には、GEFS+ 表現型の強い家族歴が本診断を示唆するが、最近では、家族歴がなく、GEFS+ 遺伝子の *de novo* 病的バリエーションを持つ FS+ 表現型の症例が同定されている⁶⁴。

疫学：

GEFS+ は頻度の多い家族性症候群であるが、罹患率に関する疫学的データは不足している。

臨床的背景：

以下は、FS+ の特異的表現型について述べたものである。特異的症候群は別項で述べる。

GEFS+家系における熱性けいれんは、典型的な熱性けいれん（生後6か月以降、主に12か月以降に始まる）と異なり、生後6か月未満で始まり、6歳を超えて持続することがある^{60,65}。FS+は、6歳を超えて持続する熱性けいれんあるいは無熱性発作への進展を表す用語として使用されている。その他の無熱性発作は、様々な年齢で発症する可能性がある。15か月未満の発熱を伴う持続の長い焦点間代（片側間代）発作は、特に反復する場合、DSを疑う必要がある。神経学的診察および認知能力は通常正常である。

疾患の経過：

FS+の発作は通常抗てんかん発作薬に反応するが、すべての患者に予防的治療が必要なわけではない。FS+のみの患者は、通常、思春期までに発作が消失する自然終息性てんかんである⁶⁰。GEFS+スペクトラムの中で他のてんかん病型やてんかん症候群を示す患者の疾患経過は、てんかん病型や症候群に依存する。

発作：

全般または焦点性の熱性けいれんは診断に必須である。さらに、全般または焦点性の様々な無熱性発作がみられることがある^{60,62,63,65,66}。

脳波：

背景脳波活動は正常である。時折、焦点性あるいは全般性の棘徐波が見られることがある。発作時脳波は発作の種類によって異なる。

画像：

MRIは、行ったとしても、GEFS+症候群患者では原因となる病因は認めない。

遺伝学：

遺伝形式は常染色体顕性で、浸透率はさまざまである^{60,62,65}。同一家系の中で、発熱や熱性けいれんを伴う、あるいは伴わない、異なるタイプの発作型やてんかん症候群を呈することがある^{60,65,66}。

SCN1Bは最初に同定された遺伝子だが⁶⁷、GEFS+と関連する最も多い遺伝子ではなく、SCN1Aの病的バリエーションがGEFS+家系の～10%に同定される^{62,68}。電位依存性ナトリウムチャンネル、カルシウムチャンネル、カリウムチャンネル、およびニコチン性コリ

ン作動性受容体サブユニット、 γ -アミノ酪酸（GABA）A受容体サブユニット、syntaxin 1B（STX1B）などのリガンド依存性イオンチャンネルをコードする他の遺伝子バリエーションも本症候群と関連している^{69,70}。

鑑別診断

- ・ GEFS+を示唆する家族歴のない家族性熱性けいれん。
- ・ 虚血、感染症、低血糖などの急性原因による乳児けいれん。

皮質形成異常や先行する脳損傷などの構造的病因。

乳児ミオクロニーてんかん

Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)

本症候群は、発症時にミオクロニー発作を呈し、突然の物音、驚愕、接触によって、また、あまり一般的ではないが光刺激によって誘発されることがある（表4）。ミオクロニー発作が突発的な騒音や驚愕などの誘発因子によって作動する場合、「乳児反射性ミオクロニーてんかん（reflex myoclonic epilepsy in infancy）」という用語を使用すべきとする著者もあり、この症候群の児は発症年齢がやや早く、抗けいれん発作薬に対する反応がよく、寛解率が高く、認知機能予後が良好であることを提案している⁷¹。しかし、本症候群はMEIのサブグループと考えることができる。発作は、大半の症例で自然終息性である。ミオクローヌスがてんかん性であることの確認と、MEIよりはるかに高頻度で重症である乳児てんかん性スパズム症候群（IESS）を除外するため、できればビデオと筋電図（EMG）を含めた脳波検査が必須である。

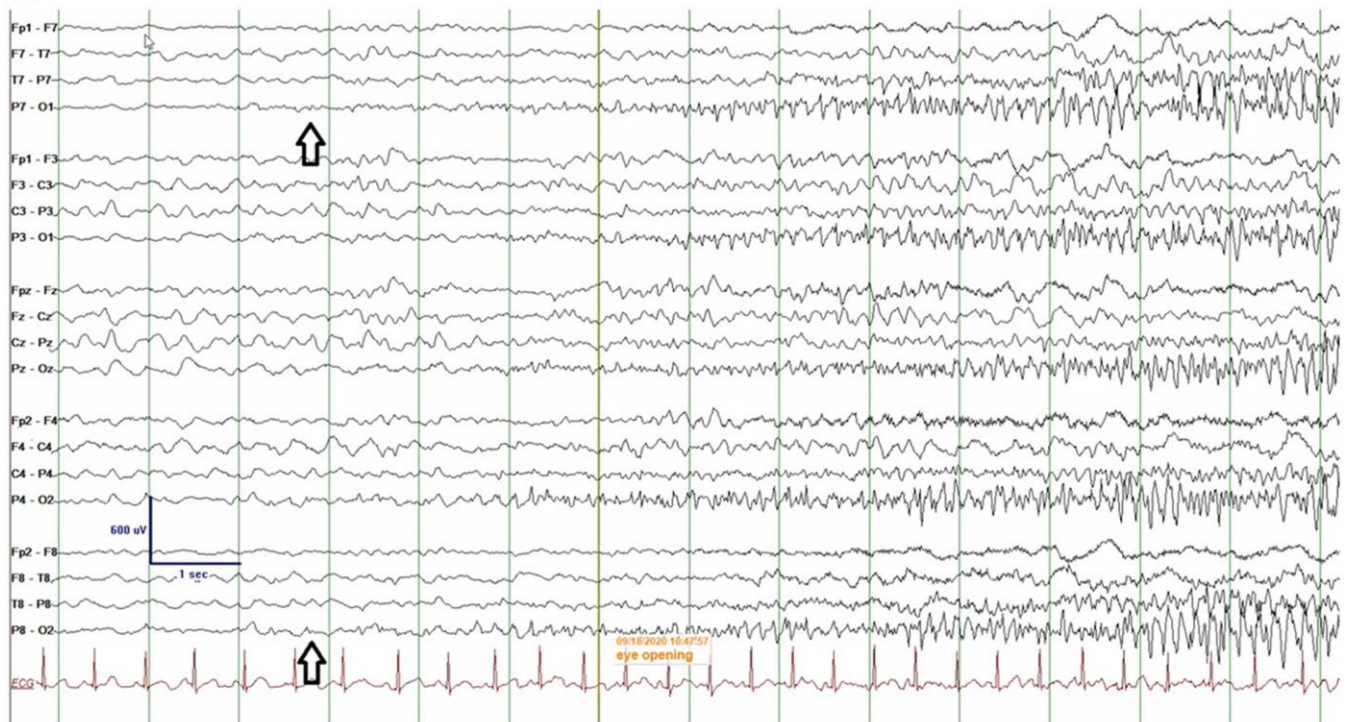
疫学：

MEIは稀な疾患であり、専門施設で治療を受けた小児てんかん患者に占める割合は0.8%未満である⁷²。また、ある人口に基づくコホートでは、生後36か月以前に発症したてんかん全体の1.1%を占めていた⁹。

臨床的背景：

本症候群は、生後4か月から3歳の間に発症し、ピークは生後6～18か月である。男性に多く、男女比

(A)



(B)

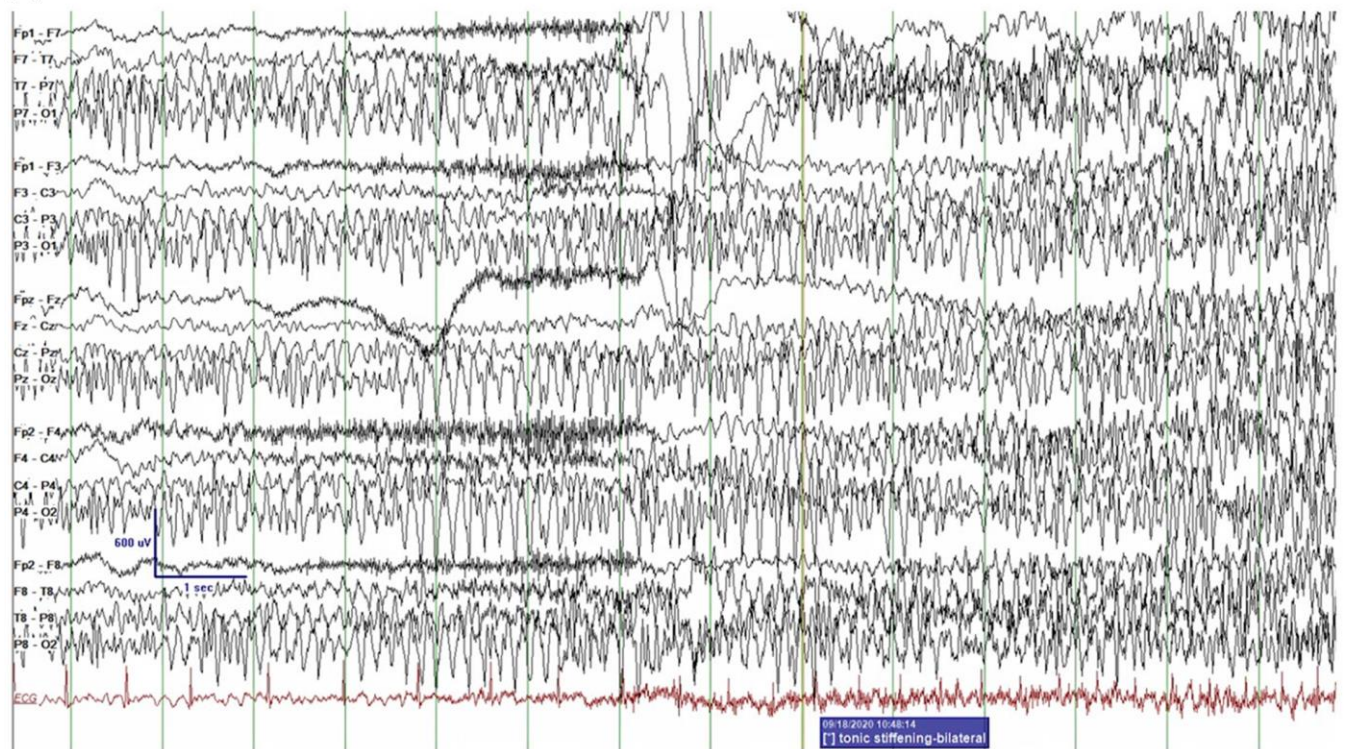


図3 図AとBは、自然終息性乳児てんかん (SeLIE) の発達正常な6か月女児の脳波の連続するページを示す。生後4か月時に、眼球左方偏位を伴う動作停止と表現される短時間の無熱性発作の3回の群発があり、6か月時に発作再発を呈した。発作間欠期記録は正常であったが、睡眠中に短時間の発作がとらえられ、開眼と眼球右方偏位から始まり、両側強直、四肢の間代運動へと進展した。脳波では、発作は両側の後頭領域(矢印)から始まり、両側側頭部に、さらにびまん性に広がる。発作時の頻脈を認める。

は約2:1である⁷²。発作発症前の発達は通常正常である。しかし、発症時に軽度の認知や行動の障害、

運動障害が併発することがあるが、これらは偶発的な可能性もあるため診断を除外してはならない。神

経学的診察は正常である。

疾患の経過：

ミオクロニー発作はほぼ全例、発症後6か月から5年以内に寛解し、大半の小児は抗てんかん発作治療を中止できる。まれに、後年になって全般強直間代発作がみられることがある。約10%が小児期後半から青年期に他のてんかんを発症するが、その大半が若年性ミオクロニーてんかんである⁷²。光線過敏性を持つ患者の発作は、コントロールがより困難な場合がある。長期フォローアップでは、63%-85%の症例で発達予後は正常であった⁷²⁻⁷⁷。ときに、軽度の知的障害、学習障害、注意力の問題が時間経過とともに進展することがある。まれに、中等度から重度の知的障害がみられることがあるが、これは必ずしも発作頻度と相関しない。

発作：

ミオクロニー発作は診断に必須で、頭部と上腕部を巻き込む。通常、覚醒時と睡眠時どちらにも生じ、日に何度も起こる。群発することや転倒することもある。反射性ミオクロニー発作は約3分の1の症例にみられ、突然の物音、接触、驚愕によって誘発される⁷²。熱性けいれんは最大3分の1の症例にみられ⁷²、ミオクロニー発作に先行することも遅れて出現することもある。てんかん性スパズム、強直発作、欠神発作、焦点起始発作は除外基準である。加えて、てんかん発症時にみられる全般強直間代発作や全般間代発作は除外基準となる。

脳波：

覚醒時の背景脳波活動は正常である。発作間欠期には、棘徐波、あるいはより低頻度だが、多棘徐波の形をとる全般性放電がみられることがあり、睡眠初期に多い(図4)。光刺激ではミオクロニスを伴わない棘徐波放電は誘発されないが、少数例ではミオクロニー発作消失後に光突発反応がみられることがある。発作時脳波はミオクロニスの際、3Hz以下の全般性棘徐波、多棘波、多棘徐波の短いバーストを呈する。ミオクロニー発作は睡眠中に記録されることが多く、突然の物音、接触、驚愕、時に間欠的光刺激によって誘発されることがある^{73,78}。

EMGの同時記録が診断に役立つ。

画像：

脳MRIではてんかんの原因となる病変を認めない。

遺伝学：

10%以下の症例で、てんかんや熱性けいれんの家族歴が報告されている。原因遺伝子はみつかっていない。

鑑別診断：

てんかん性：

- ・ 乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS) は、てんかん性スパズムが群発し、ミオクロニー発作ではないことで区別される。MEIのミオクロニスが覚醒時と睡眠時両方でみられるのに対し、てんかん性スパズムは起床直後にみられることが最も多い。てんかん性スパズムの持続は1秒以上である。IESSの発作間欠期脳波は、大半の症例で顕著な異常を示し、ヒプスアリスミアや多焦点性放電を伴う。また、発作時記録からてんかん性スパズムとミオクロニーを区別することができる(図8)。
- ・ DSは発熱とてんかん重積状態によって引き起こされる遷延性の発作を呈する。ミオクロニスは通常、後になって発症する。
- ・ Lennox-Gastaut症候群は顕著な脱力発作、強直発作、非定型欠神発作によって区別され、これらはMEIにはみられない。
- ・ ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんは、ミオクロニー脱力発作、非定型欠神発作、全般強直間代発作、非けいれん性てんかん重積状態のエピソードによって区別され、これらはMEIでは認められず、また就学前年齢の後半に発症する。
- ・ 早期乳児DEEは、ミオクロニスに加えて複数の発作型を示すこと、著しい発達遅延、重篤な脳波異常により区別される。
- ・ 小分子、ミトコンドリア、蓄積疾患などの様々な神経代謝異常症では、幼少期にミオクロニー発作を呈することがある。これらは進行性の神経学的障害や他の臓器の機能障害をしばしば伴う。

表4 乳児ミオクロニーてんかん (myoclonic epilepsy in infancy) の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	ミオクロニー発作 (本文参照)	無熱性全般強直間代発作 またはてんかん発症時の 全般間代発作	以下の発作型のいずれか ・ 欠神発作 ・ 脱力発作 ・ てんかん性スパズム ・ 焦点意識減損発作 ・ 焦点間代 (片側間代) 発作 ・ ミオクロニー欠神発作 ・ 強直発作
脳波	正常背景	発作間欠期: 睡眠時の全般 性棘徐波放電の欠如 低周波数の光刺激で光突 発反応 (CLN2 を示唆)	発作時: 脳波との相関がないミ オクローヌスが記録される 発作間欠期: ヒプスアリスミア 全般性遅棘徐波 (<2.5 Hz)
発症年齢			ミオクロニー発作の発症年齢 が4か月以下または3歳より後 である
発症時の発達		診断時の言葉の遅れ 中等度から最重度の知的 障害	
神経学的診察		重大な神経学的異常, ただ し偶発的所見を除く	形態異常, その他の先天異常 (染色体異常を示唆)
画像			顕著な神経画像の異常
その他の検査 - 遺伝学的など			低髄液糖または <i>SLC2A1</i> の病的 バリエント (Glut1DS)
疾患の経過			神経認知退行
<p>診断に MRI や発作性脳波は必要か? 診断には病変のない MRI が必須である。 発作時脳波は診断に必須ではないが, 発作間欠期の睡眠記録で全般性棘徐波が認められない場合, ミオクローヌスがてんかんであることを確認するために発作時脳波を強く考慮する。 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, 本疾患と診断するには, 少なくとも全般性棘徐波を示す睡眠脳波は必須である。</p>			

- ・ グルコーストランスポーター1 欠損症候群 (Glut1DS) は, 軽度から中等度の小頭症, ミオクローヌスに加え, 他の発作型, 低髄液糖, 低CSF/血漿グルコース比, 遺伝学的検査が可能な場合は *SLC2A1* の病的バリエントにより区別される。
- ・ 進行性ミオクローヌステんかんは, 著しい言語や運動の退行, ミオクローヌス以外の発作型を伴うことが多いこと, MRI で萎縮が高頻度にみられること, 低周波数の光に対する光突発反応 (CLN2 を示唆) などで区別される。

非てんかん性:

- ・ 乳児良性ミオクローヌスは, ミオクローヌスと脳波との相関がないことで区別される。
- ・ 過剰驚愕症 (hyperekplexia) は, 病的な驚愕反応を示すが, 脳波との相関はない。
- ・ Hypnic jerks (入眠時けいれん) は, 軽睡眠時に最も頻繁にみられる正常な睡眠時ミオクローヌスのエピソードである。
- ・ 身震い発作 (shuddering attacks) は, 反復的で素早い震えを呈し, しばしば興奮によって誘発されるが, 脳波との相関はない。

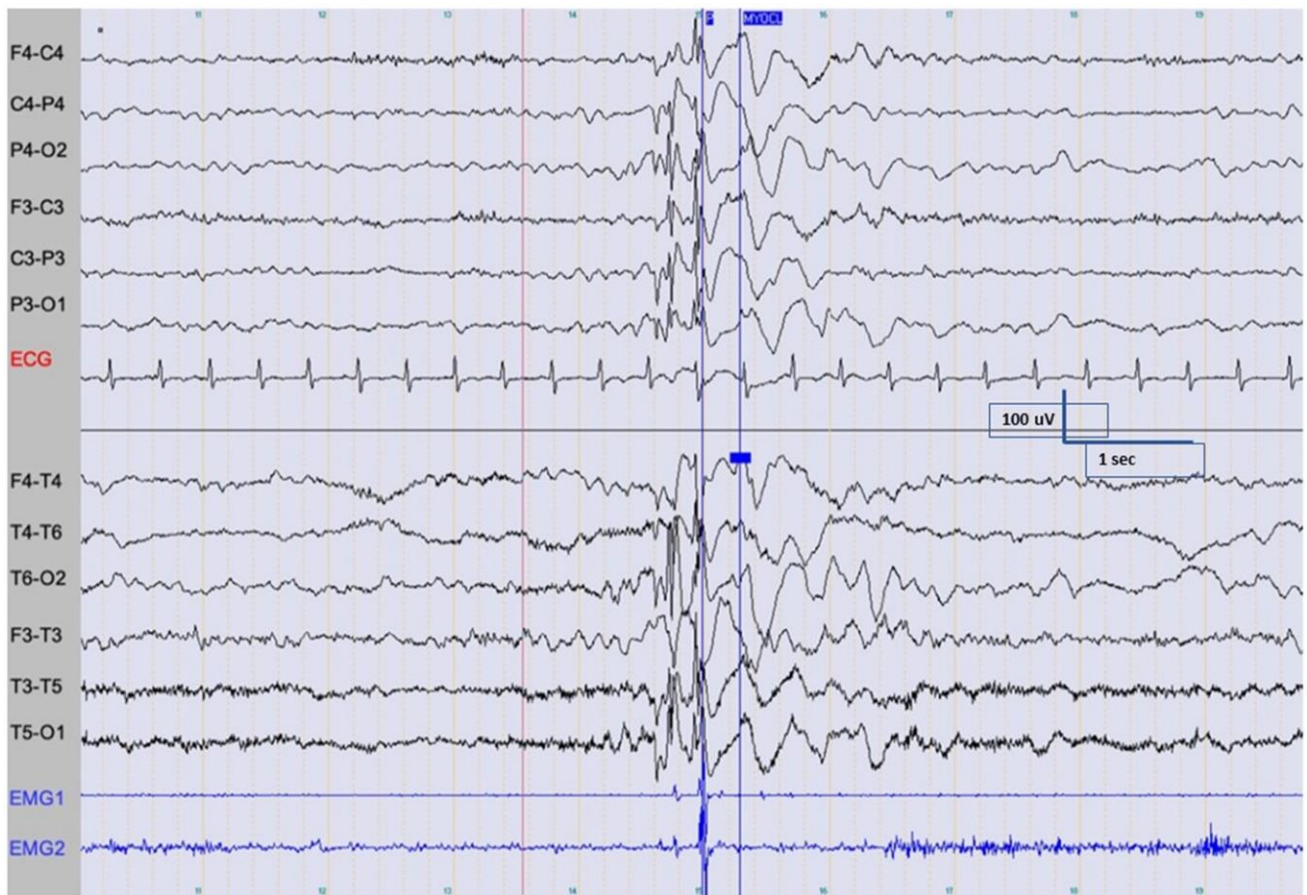


図4 乳児ミオクロニーてんかんの14か月男児。脳波は全般性棘徐波放電を示し、臨床的なミオクロニーれん縮がEMG誘導で同定されている

2.2.2 | 発達性てんかん性脳症

Developmental and epileptic encephalopathies (DEEs)

早期乳児発達性てんかん性脳症

Early-infantile developmental and epileptic encephalopathies (EIDEE)

EIDEEは、以下(表5)を特徴とする症候群である。

- ・ 生後3月以内にてんかンを発症し、通常薬剤抵抗性の発作が頻発する
- ・ 姿勢、緊張、運動など、神経学的診察所見の異常
- ・ 時間経過とともに明らかになる中等度から重度の発達の障害
- ・ バースト抑制パターン、びまん性徐波化、多焦点性放電などの発作間欠期脳波の異常
- ・ 神経画像、代謝、遺伝学的検査により、～80%の症例で正確な病因の分類が可能^{9,26}

主な発作型は焦点強直、全般強直、ミオクロニー、焦点間代、てんかん性スパズムなどである。連続性

発作(sequential seizures)が起こることもある^{3,79}。EIDEEは新生児と乳児を含み、以前は大田原症候群や早期ミオクロニー脳症に分類されていた^{79,80}。この症候群には、素因性、代謝性、構造的といった、数多くのさまざまな病因がありうる。大田原症候群(バースト抑制パターンと強直発作が主体)と早期ミオクロニー脳症(ミオクロニー発作とバースト抑制パターン脳波異常またはその他の顕著な脳波異常が主体)に関する脳波臨床的な記述は、てんかん分類において非常に価値のあるものであった^{81,82}。この病名によって臨床家や研究者は、重症な早期発症てんかんの新生児や乳児の原因、予後、治療を研究し、家族には予後に関する重要な情報を提供することができるようになった。しかし、これら2つの症候群の脳波臨床的特徴はかなり重複しており、さらに、その根底にある病因も類似している^{80,83-85}。本作業部会は、EIDEEを大田原症候群と早期ミオクロニー脳症に分けることで、臨床的な意思決定や予後の決定における価値ある情報が提供されることはもはやない、という認識を提

表 5 早期乳児発達性てんかん性脳症（early infantile developmental and epileptic encephalopathy）の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	強直発作あるいはミオクロニー発作		
脳波	発作間欠期： バーストサプレッションまたは多焦点性放電のいずれか びまん性徐波化		
発症年齢	出生時から生後 3 か月（早産では修正月齢）		
発症時の発達		発症時は正常発達。ただし、後日問診で正確に評価することは困難なことが知られている。	
神経学的診察		神経学的診察は正常。ただし、後日問診での評価や、非常に高頻度な発作がある、診察所見に影響しうるASM 投与を受けている乳児の場合は、評価が困難であることが認められている。	
初期の併存疾患	発作発症前または直後に発達の異常がある		
疾患の経過	知的障害を含む神経発達の異常		
<p>診断に MRI や発作時脳波は必要か？ MRI は診断に必須ではないが、構造的な原因を除外するために強く推奨される。 発作間欠期脳波がバーストサプレッション、びまん性徐波を伴う多焦点性放電を示す特徴的な臨床的特徴を有する乳児では、発作時脳波は必須ではない。</p> <p>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、発作間欠期脳波なしではこの症候群を診断することはできない。</p>			

案する。

疫学：

EIDEE の罹患率は 10 万出生あたり 10 人と推定されている⁹。

臨床的背景：

本症は乳児期早期（0～3 か月）に始まり、男児と女児に等しく発症する。神経学的診察ではしばしば重篤な異常を認め、筋緊張の異常（最も多いのは中枢性低緊張）、姿勢異常、皮質性視覚障害を伴う運動行動の異常がみられる。神経学的な行動や発達の異常は、しばしば発作の発症前からみられるが、発症が極めて早い場合もある（初期のビデオのレビューが参考になる）。ほとんどの小児が中等度から重度の発達障害を有する。家族歴、妊娠

歴、出産経過は通常、正常である。頭囲は病因によって異なるが、出生時には正常でもよい。

疾患の経過：

発作は、精密治療の対象となる代謝や遺伝子のターゲット、または外科治療に適した構造異常が特定されなければ、通常、薬剤抵抗性である^{86,87}。例えば、SCN2A や SCN8A の病的バリエーションを持つ患者は、しばしば高用量のナトリウムチャンネル薬に反応を示す⁸⁸⁻⁹⁰。EIDEE は、てんかん性スパズムが主発作型かどうかにかかわらず IESS に移行することがあり、それとともにバーストサプレッションや多焦点性脳波異常が、症例によってヒプスアリスミアパターンに進展する。非常に幼い新生児や乳児では、発達障害の程度を評価することは困難であるが、ほ

ば全ての EIDEE の乳児は、中等度から重度の知的障害を有する。ピリドキシン依存性てんかんやピリドキサルリン酸依存性てんかんのように、原疾患に対して早期に有効な治療を受けた患者は例外である⁹¹。

EIDEE の乳児では、ミオクローヌス、ヒョレア、ジストニア、振戦などの運動障害を併発することがよくある。これらは、発作発症前、本症候群初期、あるいは時間経過とともに発症することがある。発作性運動障害とてんかん発作との鑑別は、特に発作間欠期脳波の異常が高度な状況では困難な場合がある。このような場合、発作性イベントの種類を確認するために、長時間のビデオ脳波を EMG もつけて記録することを検討するべきである⁸⁷。

皮質性視覚障害、運動障害、整形外科的問題、行動の問題、摂食困難、早期死亡や死亡率の増加といった、全般的な神経学的障害に伴う併存症と本症候群との関連が認められている⁹²。

発作：

EIDEE の診断には、以下の発作型のうち 1 つ以上が必要である。

1. 強直発作
2. ミオクローヌス発作
3. てんかん性スパズム
4. 強直、間代、自律神経要素、および自動症などを呈するが、単一の優勢な発作型は示さない連続性発作 (sequential seizures)

強直発作は頻回に発生し、単独で発生することもあれば、1日に10~20回、群発することもある。これらが群発する場合、スパズムと区別する特徴には、(1)強直発作は通常、起床時に出現することの多いてんかん性スパズムとは異なり、睡眠周期とは無関係に起こる、(2)強直発作は、持続が3秒未満であるてんかん性スパズムより長い、などがある。新生児期には、強直発作は焦点性または非対称性である。

焦点または多焦点性のミオクローヌスが主発作型である場合がある。ミオクローヌスの頻度は、時々起こるものからほぼ連続して出現するものまでさまざまである。ミオクローヌスは易変性のもの

や粗大なもの、両側性のももある。易変ミオクローヌスは非同期性、非対称性でランダムである。顔面や四肢に発生することもあれば、眉毛、唇、指のみに限局することもある。覚醒時、睡眠時ともに発生する。易変ミオクローヌスは、代謝性病因に関連することが多い。

てんかん性スパズムは一部の患者に起こる。生後1か月以降でより多くみられる。発作は通常、群発し、しばしば起床時に発生する。

連続性発作は、一つの発作中に複数の発作症状が順に生ずることを特徴とする³。例えば、焦点強直発作で始まり、焦点間代発作、てんかん性スパズムと続くが、単一の症状が優勢とはならない。上記の発作型に加えて、焦点運動発作が起こることもある。脳波：

発作間欠期：背景活動は異常で、バーストサプレッション、多焦点性棘波／棘徐波／鋭徐波を示し、徐波化、非連続性、あるいはびまん性徐波化を伴うこともある(図5)。背景活動の異常は、まれにごく初期には乏しい場合もあるが、発作頻度の増加とともに急速に悪化する。バーストサプレッションパターンは、棘波や鋭徐波が混在した1-5秒間の高振幅(150-300 μ V)バーストと、3-10秒間の顕著なサプレッション(5 μ V未満)の期間が交互に現れるが、併用する薬剤により持続時間が左右されることがある。通常、覚醒時と睡眠時の両方にみられ、刺激には反応しない。バーストサプレッションパターンは通常両側性であるが、非対称性、非同期性、あるいは片側性であることもある。ランダムな焦点性の低振幅化がみられることもある。小児では、発作前に異常な背景脳波パターンが認められ、発作後にのみバーストサプレッションパターンが明らかになることがある。バーストサプレッションパターンは年齢とともに消失するが、脳波は異常のままである。IESSに移行した乳児の場合、年齢とともにヒプスアリスミアが出現することがある。病因が治療可能なものであれば(代謝的病因、外科治療可能な構造病変)、脳波は改善し、正常化することさえある。

発作時：パターンは発作型に依存する。新生児期には発作パターンは焦点性または非対称性である。

強直発作では、バーストサプレッションパターンは減衰し、低振幅で高周波数の速波活動が出現する。ミオクローヌスは棘波／鋭波と相関することがある。易変／断片化ミオクローヌスは、発作活動に相関しないことがある。焦点起始発作では焦点性の発作性漸増律動を伴う。連続性発作の発作パターンは、臨床症状の変化に応じて発作中に変化していく。てんかん性スパズムでは、高振幅な全般性または焦点性鋭波または徐波を伴い、その後、低振幅速波活動および減衰を伴う。さらに、臨床発作の有無にかかわらず、発作性脳波パターンがみられることがある。画像：

脳の構造異常は EIDEE の重要かつ高頻度な原因であり、すべての小児で検査が必要である。発作が薬剤抵抗性で、焦点症状が顕著な場合、外科的に治療可能な病変を除外するため、さらなる画像手法を考慮する必要がある。ある種の素因性病因の場合、画像診断は初期には正常であることが多いが、脳容積の減少や白質髄鞘化遅延・髄鞘化異常を示すことがある。時間経過とともに脳萎縮が進行することがある。

遺伝：

以下の検査を考慮する。

- ・染色体マイクロアレイ、核型（環状 14 番染色体など）。
- ・遺伝子パネル、全エクソームまたは全ゲノムシーケンシング：特定の遺伝子に合致する表現型の特徴がある場合、それを強調しておくことが検査報告の質を高めるのに有用である（以下の稿を参照）。EIDEE 患者の半数以上で、原因となる病的遺伝子バリエーションが同定可能である^{9,84}。

発作型や脳波は、他の表現型の特徴と併せ、遺伝子型を予測できることがある：

- ・ *KCNQ2*-DEE 病的バリエーションは、連続性発作と関連する（ほとんどは強直要素を伴うが、間代、強直、ミオクローニー、てんかん性スパズム、自律神経発作を伴うこともある）（下記参照）。このバリエーションは、バーストサプレッションや多焦点性脳波を伴い、強直発作のみを呈する場合にもみられる。家族歴に自然終息性家族性乳児てんかん患者

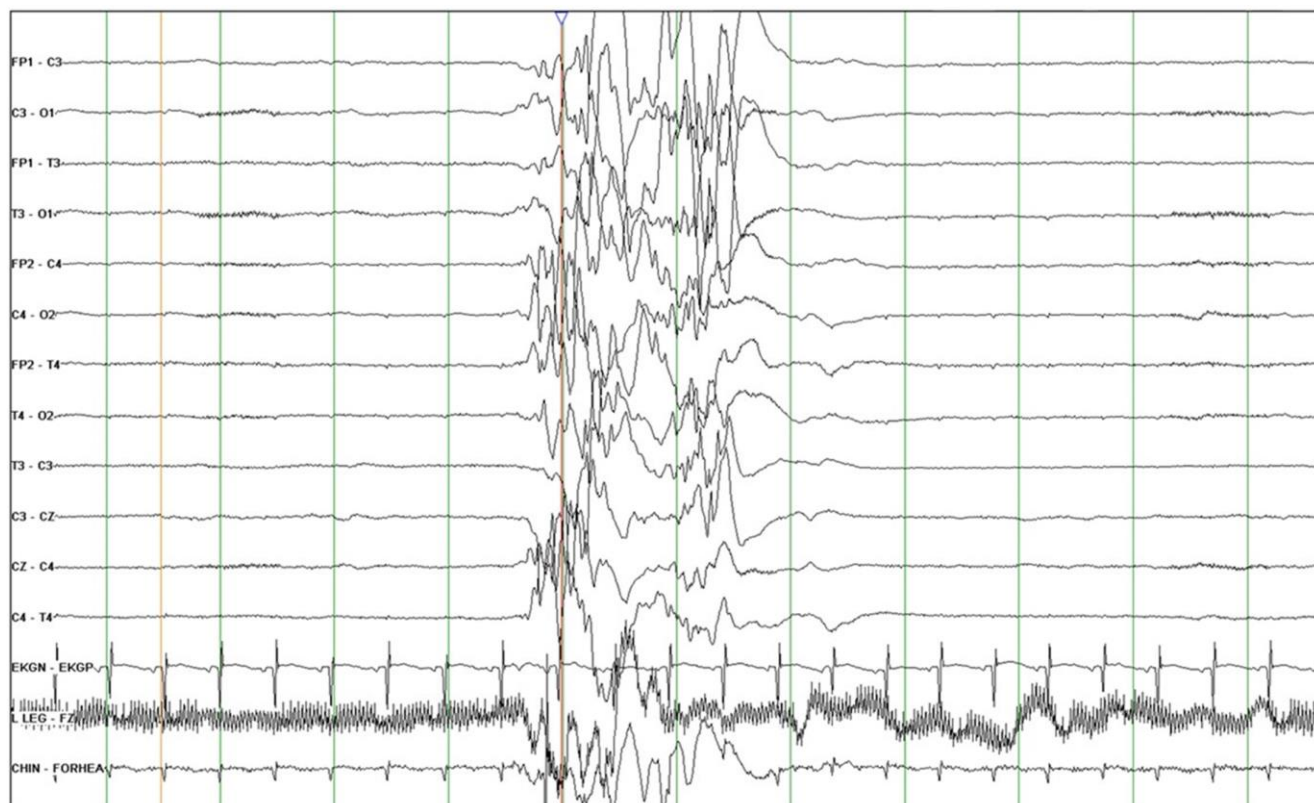


図 5 早期乳児 DEE を発症した 4 週齢の男児。生後 2 日目に強い強直要素を伴う連続性発作と重度の脳症で来院した。脳波（20 μ V/mm, 30 mm/s）はバーストサプレッションパターンを示す。遺伝学的検査では *KCNQ2* の病的バリエーションを認めた。カルバマゼピンの投与により発作は著明に減少したが、最重度の遅れが残存した。

が含まれることがある^{88,93-98}。

- ・ *SCN2A*-DEE 病的バリエントは、主に強直および自律神経症状を伴う連続性発作を含むことがある^{90,99}。
- ・ *SCN8A*-DEE 病的バリエントは、焦点起始発作と関連する¹⁰⁰。
- ・ *STXBP1*-DEE 病的バリエントは、非対称性強直発作または連続性発作（強直、自律神経、間代、てんかん性スパズム）と関連する^{101,102}。
- ・ *CDKL5*-DEE は強直発作と関連する。連続性発作は通常、「運動亢進-強直-スパズム」表現型で再発する^{18,103}。
- ・ *KCNT1*-DEE 病的バリエントは、自律神経症状を伴う焦点強直発作を呈することがある¹⁰³。
- ・ *UBA5*-DEE 病的バリエントは、顕著なミオクローニー発作を呈することがある¹⁰⁴。

代謝検査：

特に明らかな構造異常が画像検査で見つからない場合、代謝検査を強く考慮する⁸⁶。さらに、画像や脳波の特徴から特異的な代謝性病因が示唆されることがある。その他の情報源から、より詳細な神経代謝学的検査は考慮する。しかし、尿中有機酸、アミノ酸（s-スルホシステインを含む）、尿中 α -アミノアジピンセミアルデヒド、血漿アミノ酸、乳酸、尿酸、銅/セルロプラスミン、アンモニア、アシルカルニチンプロファイル、トランスフェリン等電点、極長鎖脂肪酸、髄液のグルコース、乳酸、ピルビン酸、アミノ酸および神経伝達物質などの検査は必要である。

鑑別診断：

- ・ 低酸素性虚血性脳症、感染症、急性可逆性代謝異常、脳卒中、頭蓋内出血に伴う誘発性発作は、ミオクローニー発作、焦点間代発作、焦点強直発作などを呈する。重篤な脳症やサプレッションバースト脳波を認めることもある。誘発性発作は EIDEE に伴う発作よりもはるかに一般的であり、急性の原因を除外するために必要な検査を実施する。しかし、モリブデン補酵素欠損症や亜硫酸酸化酵素欠損症などの EIDEE の特定の遺伝学的原因には、低酸素性脳障害に類似した画像的特

徴を示す。

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

Epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS)

EIMFS は、生後 1 年以内に薬剤抵抗性の焦点起始発作で始まり、重篤な脳症を伴うまれな発達性てんかん性脳症である（表 6）。焦点起始発作は両半球に発生し、一つの発作中にある皮質領域から他の領域へと移動する。発作はしばしば遷延し、てんかん重積状態を伴うことがある¹⁰⁵。原因は主に遺伝学的なものである。 *KCNT1*¹⁰⁶ が主要な遺伝子であるが、その他 25 以上の遺伝子がこの症候群に関連している¹⁰⁷。少数の児では軽症な経過も報告されているが、予後は不良で、重度の神経障害と平均寿命の短縮を伴い、これには特定の遺伝子変異が一部関係していると思われる^{105,108}。

疫学：

EIMFS の推定有病率は 10 万小児あたり～0.11 である¹⁰⁹。

臨床的背景：

本症は通常生後 6 か月以内（平均 3 か月）に始まり、まれに 6～12 か月時に始まる例もある^{105,108,110}。男性も女性も等しく罹患する。発症時の頭囲や神経学的診察は通常正常である。大半の患者は 1 歳までに小頭症を発症する^{110,111}。発達は発症時に正常な場合もあるが、典型的には退行とその後の重度の遅れがみられる¹⁰⁵。

疾患の経過：

予後は不良で、薬剤抵抗性発作が持続し、重度の神経学的発達の障害や運動障害、平均寿命の短縮を伴う^{105,110} が、軽症の経過をたどる児も少数報告されている。また、多くの素因性発達性てんかん脳症に共通するように、患者によっては重度の腸管運動障害にも罹患したり、運動障害を持つことがある¹⁰⁹。

発作：

焦点運動間代または強直発作は診断に必須である。これらは最初は散発的であるが、発作発生後、数週間から数か月の間に急速に頻度が増加する。また、発作はより微細で、頭部や眼球の回転を伴う、

あるいは伴わない動作停止や、顕著な自律神経症状を伴うこともある^{105,112}。

焦点起始発作は、脳波上、遊走性パターンを示し、これは長時間ビデオ脳波検査を行わないと見逃されることがある^{108,112,113}。臨床的に遊走は、発作起始時の一側焦点強直または間代運動が、その後、発作の経過とともに対側の焦点強直または間代運動へと進展することで特徴づけられる。てんかん重積状態はよく起こる¹¹²。まれにてんかん性スパズムの既往がある例が報告されている^{109,114-116}。ミオクロニー発作は除外基準である。

脳波：

発症時には背景脳波は正常であることもあるが、時間経過とともに背景活動のびまん性徐波が生じる^{105,109,112}。多焦点性放電は時間経過とともに全症例に出現する。脳波異常は、断眠や睡眠によって増強する。まれにヒプスアリスミアが報告されている^{109,115}。

発作時脳波は臨床症候と相関し、同じ単一の発作事象において複数の独立した皮質領域が連続的に巻き込まれる(図6)^{112,113}。発作時脳波は、側頭後頭部に始まる4-10Hz帯の単調な活動で、特異的で特徴的な伝播遊走パターンが特徴である。近年、*KCNT1*によるEIMFS発作を、新生児や乳児にみられる他の焦点起始発作と区別するための、時間的分散と発作律動のコヒーレンスを用いた二つの脳波マーカーが開発されている¹¹³。

画像診断：

神経画像は初期には正常だが、軽度から中等度のクモ膜下腔や脳室の拡大が報告されている。一部の症例では経過観察中に小脳主体の脳萎縮が報告されている。MRIで白質高信号を呈する髄鞘化遅延や、MRスペクトロスコピーでN-アセチルアスパラギン酸の減少がしばしば報告される^{106,109,110}。

遺伝学：

家族性の遺伝はまれで、家系によって多様である(軽症罹患の両親とEIMFSの乳児)^{117,118}。*De novo*の遺伝子異常の関与が最も多い。*KCNT1*は主要な遺伝子であり、ほぼ半数の症例で報告されている^{106,107,119}。本症候群に関わる他の遺伝子としては、主

に*SCN1A*, *SCN2A*, *SLC12A5*, *BRAT1*, *TBC1D24*があげられる^{107,119}。

代謝検査：

EIMFSを発症した児の中には、基礎疾患に先天性グリコシル化異常症をもつ児がみつまっている¹²⁰。

鑑別診断：

- ・ SeLNE, SeLFNIE, SeLIEは、正常発達と、発作時脳波で同一発作内の遊走パターンを示さないことにより区別される。
- ・ 構造的病因によるその他の早期発症焦点てんかんは、定型的な発作が存在し、しばしば脳波で遊走性パターンを伴わない単一の一貫した焦点を持つことで区別される。
- ・ その他のEIDEE。多焦点性発作や全般発作を有し、重度の神経発達遅滞を伴うが、脳波上、同一発作内での特徴的な遊走性パターンは示さない。また、これらの児の多くは運動障害を発症することがある。
- ・ その他の先天代謝異常症。

DSは、発作によって左右の側性が変化する遷延性焦点間代(片側間代)発作で区別される。しかし、DS患者では同一発作内での遊走性パターンを示さない。

乳児てんかん性スパズム症候群

Infantile epileptic spasms syndrome (IESS)

IESSは、West(ウエスト)症候群と、West症候群の基準をすべては満たさないてんかん性スパズムを呈する乳児の両方を包含するために提唱された用語である(表7)。West症候群は、古典的にはてんかん性スパズム、ヒプスアリスミア、発達の停滞・退行の三つの要素を指す¹²¹が、IESSの乳児は、この三要素のうち一つを欠くことが多い。例えば、発達への影響が明らかでない場合や、典型的なヒプスアリスミアが認められない場合がある。この懸念は以前、Westデルファイグループが指摘したもので、脳波所見に関係なく、乳児スパズムの全例に対して乳児スパズム症候群(infantile spasms syndrome, ISS)という用語を提案し、発達の退行とは無関係

に、ヒプスアリスミアを伴う例については West 症候群 という用語を保持した¹²²。この変更は、治療までの時間差が短いほど予後改善と関連することから早期診断・早期治療の重要性を強調するものである¹²³。症候群の名称に「てんかん性」という用語を追加したのは多くの小児神経／てんかん専門家の要望によるもので、非てんかん性スパズムの混同を避け、この症候群がてんかん性であることを強調するためのものである。

IESS は、生後 1～24 か月（ピークは 3～12 か月）の間にてんかん性スパズムを発症することが特徴であるが、それ以降に発症することもある。乳児は、先行する病歴がない場合もあれば、先行する病歴が後天性の脳構造異常や遺伝学的異常など原因疾患を反映している場合もある。EIDEE や他の早期発症てんかん（通常、焦点起始発作を伴う）の乳児が、生後 3～4 か月以降に IESS の臨床や脳波の特徴をもつようになる場合もある¹²⁴。

表 6 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（epilepsy of infancy with migrating focal seizures）の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	焦点/多焦点性の強直または間代発作、微細な動作停止や顕著な自律神経症状を伴うこともある 発作は、臨床的に一つの半球または脳葉から他の半球または脳葉に移動する 発作頻度は最初の数週間から数か月で急速に増加し、しばしばてんかん重積状態に進行する		ミオクロニー発作
脳波	発作時記録では遊走性パターンを示す（長時間ビデオ脳波を行わないと見逃される可能性がある） 発作間欠期：多焦点性放電	発作間欠期： 薬物投与前のサプレッションバーストパターン 脳波で単一の持続的なてんかん焦点 ヒプスアリスミア	
発症年齢	12 か月未満	6～12 か月時の発症	
発症時の発達		発作発症に先行する重度の遅れ	
神経学的診察		発作に先行する神経学的診察所見の顕著な異常	
併存症	頻繁な発作に伴う発達の停滞または退行		
画像			原因となる構造病変を伴う神経画像異常
疾患の経過	神経発達遅滞	発作消失 MRI で脳萎縮の欠如	
<p>診断に MRI や発作時脳波は必要か？ 原因となる構造的病因を除外するため、MRI は診断に必須である。 臨床的に遊走が認められる場合、発作時脳波は必ずしも必須ではない。しかし、遊走性パターンを記録するため発作時脳波は強く推奨される。</p> <p>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、他のすべての臨床的必須基準および除外基準を満たせば、脳波や MRI を行わなくても発作の遊走を臨床的に観察することで EIMFS と診断することは可能である。</p>			

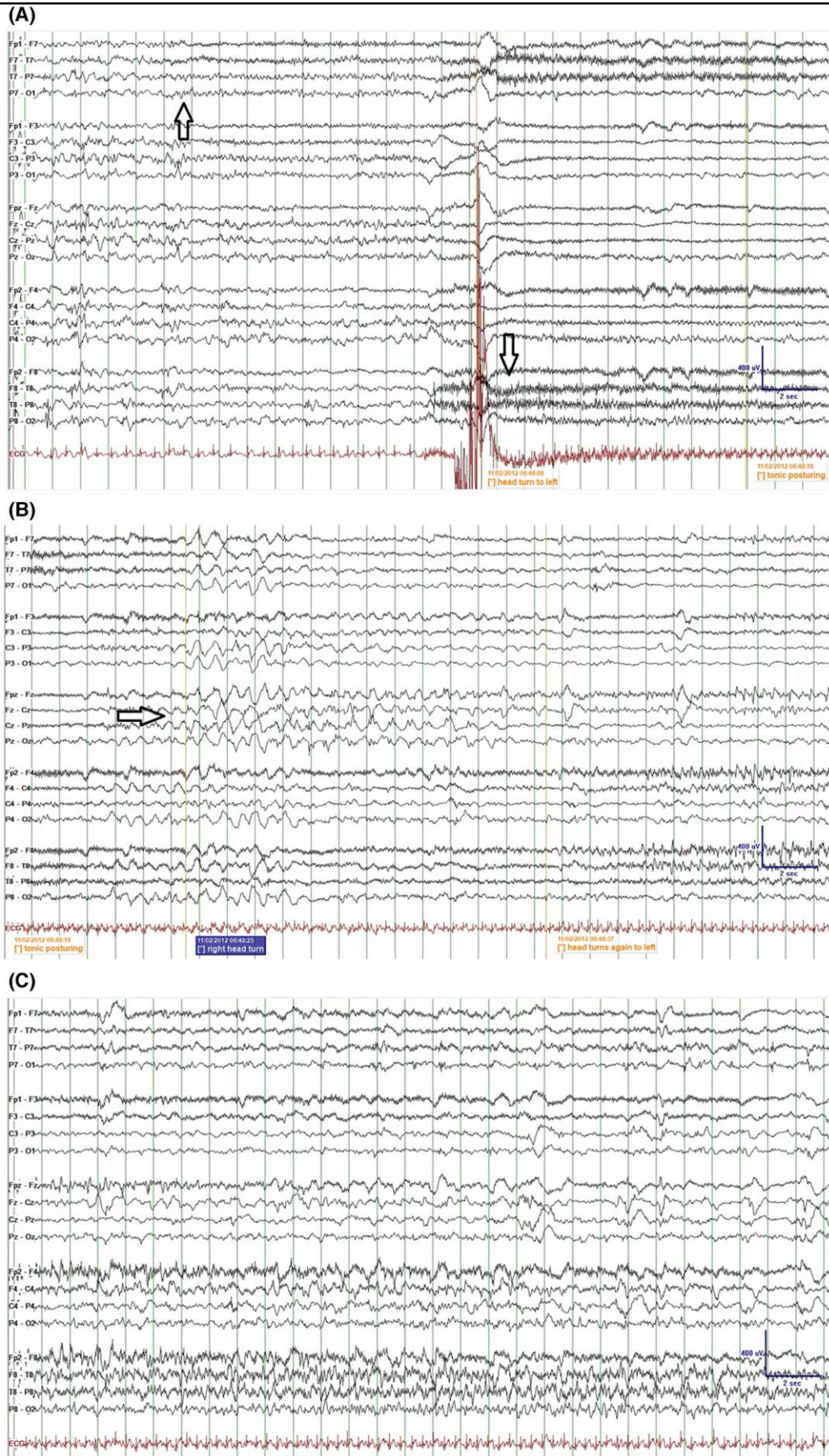


図6 図AからCは、SCN2A病的バリエントに起因する遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの3か月女児における脳波記録の連続したページを示す。脳波は、左側頭部（上向き矢印、A）に始まり、右側頭部（下向き矢印、A）、中心部（矢印、B）へと移動し、右側頭部で終息する（C）遷延性発作を示す。発作時、乳児はまず頭部左方偏位、次に両側強直姿勢、頭部右方偏位、それから頭部左方偏位を呈し、発作性頻脈を伴った（ECG誘導を参照）。

表7 乳児てんかん性スパズム症候群 (infantile epileptic spasms syndrome) の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	屈曲, 伸展, または混合性のでんかん性スパズムで, しばしば群発する.		
脳波	発作間欠期: ヒプスアリスミア, 多焦点性または焦点性てんかん様放電(スパズム発症後すぐにみられることがある).	発作間欠期: 正常脳波 サプレッションバーストパターン	発作時: スパズムが疑われる臨床的事象の記録中の脳波が正常
発症年齢	1~24 か月(てんかん性スパズムが遅れて始まることもあるが, これは IESS ではないと思われる)	発症年齢が 1~2 か月	
併存症	スパズム発症後の発達鈍化はあるが, 経過初期にはみられないこともある(既存の重大な発達障害を持つ児では判断困難).		
<p>診断に MRI や発作時脳波は必要か?</p> <p>MRI は診断に必須ではないが, 基礎疾患を評価するために強く推奨される.</p> <p>発作時脳波は, 発作間欠期の検査でヒプスアリスミア, てんかん様異常, または発達遅滞が認められれば診断に必須ではない. ヒプスアリスミアやてんかん様異常がない場合, 発作時脳波の記録が必須である.</p> <p>症候群が進展中である可能性: 先行する脳損傷, 発達性の脳奇形, あるいは早期乳児 DEE を含む特定の遺伝学的状態のある乳児で, 顕著な発作間欠期脳波異常(高振幅, 背景活動徐波化, あるいは多焦点性放電)を示す場合, 臨床的なてんかん性スパズムの発生に注意する. しかし, 診断に必須な発作型の出現前に IESS の症候群診断はできない</p> <p>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, 発作間欠期脳波検査を行うことが強く推奨される. しかし, 脳波が得られない場合, 経験豊富な臨床医(対面またはビデオ録画)により, 典型的なてんかん性スパズムの群発が目撃され, 他の臨床的必須基準および除外基準が合致すれば, IESS と診断することができる.</p>			

疫学:

IESS の罹患率は 10 万出生あたり 30 人と推定され, 地理的に緯度の高い地域ほど罹患率が高いことを示唆する研究もある(スウェーデン, フィンランド, デンマーク)^{9,125-127}. ある集団ベースのコホートでは, IESS は 36 か月以前に発症したてんかんの 10% を占めていた^{9,41}. 男女ともに発症するが, 男児の方が罹患率が高い^{8,38}.

臨床的背景:

IESS は 3~12 か月の間に発症し, その範囲は 1~24 か月である. 3 か月以前に発症した場合は, 他の早期発症の発達性てんかん性脳症を検討する必要がある. IESS 発症前の発達は正常な場合もあるが, 先行する発達の異常が明らかな, あるいは疑われるような病歴がしばしばある. 発達の鈍化, 停止, 退

行はスパズムの発症とともに見られるが, 経過のごく初期には明らかでないこともある. スパズムの発症前数日から数週の間注視のみの退行や社会的反応の変化を両親から報告されることがある. 発達の停滞および退行は, 緊急かつ効果的な治療がなければ通常悪化する. 頭囲や診察所見は正常かもしれないが, 注意深い神経学的診察により, 頭囲や神経学的診察所見の異常などの, 病因の手がかりが得られることがある. また, 皮膚科的診察(結節性硬化症などの神経皮膚疾患を示唆する病変), 眼科的評価, 形態異常の特徴に関する診察は, 原因疾患を示唆しうるものであるため重要である.

疾患の経過:

IESS は, 他のてんかん症候群, 特に Lennox-Gastaut 症候群や薬剤抵抗性焦点てんかんに移行す

ることが多い。正確なデータはないが、IESS 患者の約 30%が Lennox-Gastaut 症候群に移行する可能性が示唆されている¹²⁸⁻¹³⁶。焦点てんかんから IESS に移行し、その後、年齢や治療により焦点てんかに逆戻りする乳児もいる。このような場合、脳波では焦点てんかんの特徴がしばしば認められ、典型的なヒプスアリスミアが認められないことがある。焦点起始発作の併発、非対称性てんかん性スパズム、脳波上一貫した焦点性の所見は、脳の構造異常の可能性も示すものである。

特に素因性や構造的な脳症の一部では、てんかん性スパズムが持続する場合がある。また、有効な治療によりてんかん発作が消失し、その後のてんかん発症を認めない症例もある。

発達面では、発作転帰に関わらず、多くの乳児で発達は不良のままである。発達遅滞の重症度は、主に病因および治療の迅速さに関係する。予後は、発症前の発達が正常で、明らかな原因がなく、症候群特異的な治療が迅速に開始された乳児において、より良好である^{123,125}。

発作：

てんかん性スパズムは IESS の診断に必須であり、体軸筋の短時間の緊張性収縮からなり、それぞれは通常、持続が 3 秒未満で、屈曲、伸展、または混合性であることがある。これらは通常、しばしば数分間（群発が 30 分以上続く場合もある）シリーズまたは群発し、群発するにつれて運動症状が顕著となり、起床時に認められることが多い。これらの症状は対称性または非対称性であり、わずかな頭部前屈や、眼や顎の動きなど、微細なこともある。

特に結節性硬化症や限局性皮質異形成などの構造的病因の場合には、スパズムを伴う乳児に焦点起始発作もみられることがあり、併存することがある。焦点起始発作はスパズムと無関係に起こることもあれば、てんかん性スパズムの群発に先行、発生中、または引き続いて起こることもあり、あるいは一連のてんかん性スパズムのシリーズ全体を通じて起こることもある。発症時の強直発作は非典型的であり、他の早期発症発達性てんかん性脳症の可能性を考慮する。

脳波：

発作間欠期のヒプスアリスミア（無秩序な、高振幅で、過剰な徐波化、多焦点性のでんかん様放電）がしばしばみられ、ノンレム睡眠を記録した場合に検出力が最も高くなる（図 7A）。乳児の中には、多焦点性てんかん様脳波が非常に活発で、ヒプスアリスミアの典型となるような無秩序な背景活動を持たない場合もある。一貫した焦点性てんかん様放電または焦点性速波は、背景にある構造異常を示唆する。経過のごく初期や年長児では、ヒプスアリスミアがみられないこともある。臨床医は、ヒプスアリスミアを認めない IESS の児に対して、標準治療を控えるべきではない。

てんかん性スパズムの発作時記録は、高振幅な全般性鋭波や徐波と、引き続き低振幅な速波活動（短い脳波減衰として現れることもある）を特徴とする（図 7B）。ヒプスアリスミアは通常、てんかん性スパズムのシリーズ中は減衰あるいは停止する。筋電図は、てんかん性スパズムをミオクロニー発作や強直発作と区別するのに役立つ（図 8 参照）¹³⁷。EEG のバーストサプレッションパターンは、EIDEE を示唆する。

神経画像：

神経画像検査は、病因を明らかにするために強く推奨され、治療の意思決定に影響を及ぼすことがある。脳 MRI は、IESS の児の半数から 3 分の 2 で異常を示し^{9,138-142}、後天性あるいは先天性病変で、焦点性、多焦点性、あるいはびまん性分布を示す。焦点性の構造病変が疑われる場合や病因不明の難治な乳児スパズムの乳児では、早期に画像診断を行った場合、髄鞘化が完了する 2 歳以降に再検する必要がある。微細な限局性皮質異形成を検出するための最適な画像診断と分析が必要であり、フルオロデオキシグルコースポジトロンエミッショントモグラフィ（fluorodeoxyglucose positron emission tomography）や動脈スピラベリング（arterial spin labeling）などの方法は、MRI が一見正常であっても焦点性構造異常を検出するのに有用である^{143,144}。このような児は、早期にてんかん外科的評価を受けるために紹介する必要がある。さらに、MRI の異常

が、特定の代謝性疾患を示唆する場合がある。

遺伝学：

臨床検査や MRI で病因が見つからない場合、遺伝学的検査を考慮する必要がある¹⁴⁵⁻¹⁴⁷。さらに、遺伝学的基盤に関連することが知られている脳の構造異常を有する患者に対しては、遺伝学的検査を考慮すべきである。

多くの遺伝子の病的バリエーションが IESS と関連しており、小児ではしばしば *de novo* である。症例の最大 41% で素因の病因の特定が可能である^{9,41}。病因には 21 トリソミー、*ARX*、*CDKL5*、*STXBP1*、*IQSEC2*、*TSC1*、*TSC2*、その他多数が含まれる。遺伝子変異は、軽症あるいは罹患していない親から遺伝することがある。さらに、さまざまな染色体異常やコピー数バリエーションが IESS と関連しているため、染色体マイクロアレイやルーチンの核型検査を考慮すべきである。

代謝および他の臨床検査：

代謝的病因は、まれではあるが IESS の重要な原因である。臨床検査で病因が見つからず、MRI で構造的異常が認められない場合には、代謝検査を考慮すべきである。病因が明らかでない場合、ピリドキシン依存症を考慮する必要がある。迅速にこの診断を除外するための検査が不可能な場合、乳児へのピリドキシンの試用を検討すべきである¹⁴⁸。しかし、この疾患の稀少さを考慮すると、このような試用は第一選択治療と同時に進行すべきである。

鑑別診断：

てんかん性

- ・ EIDEE は生後 3 か月以前に始まる。スパズムがみられる場合もあるが、強直発作、ミオクローニー発作、連続性発作などの他の発作型が併発する。
- ・ MEI はてんかん性スパズムではなく、ミオクローニー発作を呈する。脳波と筋電図によりミオクローナスとてんかん性スパズムの区別が可能である。脳波は正常な背景活動に全般性棘徐波放電を示す。

非てんかん性

- ・ 良性睡眠時ミオクローナス：睡眠中のピクつきは生理的現象である。

- ・ 乳児期の良性ミオクローナスは、ミオクローナスと正常な発作間欠期脳波を呈する。
- ・ 乳児痙攣は間欠的で遷延するの泣き声と硬直を呈する。脳波は正常である。
- ・ 胃食道逆流、あるいは Sandifer 症候群。
- ・ 乳児期の良性身震い発作。
- ・ benign infantile head drops：生後 3～6 か月で発症する頻繁なヘッドドロップ。この疾患は自然終息性であり、脳波は正常である。

過剰驚愕症 (hyperekplexia)

Dravet (ドラベ) 症候群

Dravet syndrome (DS)

DS (以前は乳児重症ミオクローニーてんかん (severe myoclonic epilepsy of infancy) と知られていた) は、生後 1 年以内の健常児に、遷延性の、有熱性および無熱性の、焦点間代発作 (通常は片側間代) または全般間代発作を呈する (表 8)¹⁴⁹。ミオクローニー発作や非定型欠神発作などの他の発作型は、1 歳から 4 歳の間に出現する。発作は通常難治で、生後 2 年目から認知や行動の障害を示す¹⁴⁹。特徴的ながみ歩行 (crouch gait) などの歩行異常は、通常小児期後期までに認められる¹⁵⁰。臨床診断は、ナトリウムチャンネル遺伝子 *SCN1A* の病的バリエーションを同定することで支持される (80% 以上の症例に認められる)¹⁵¹。

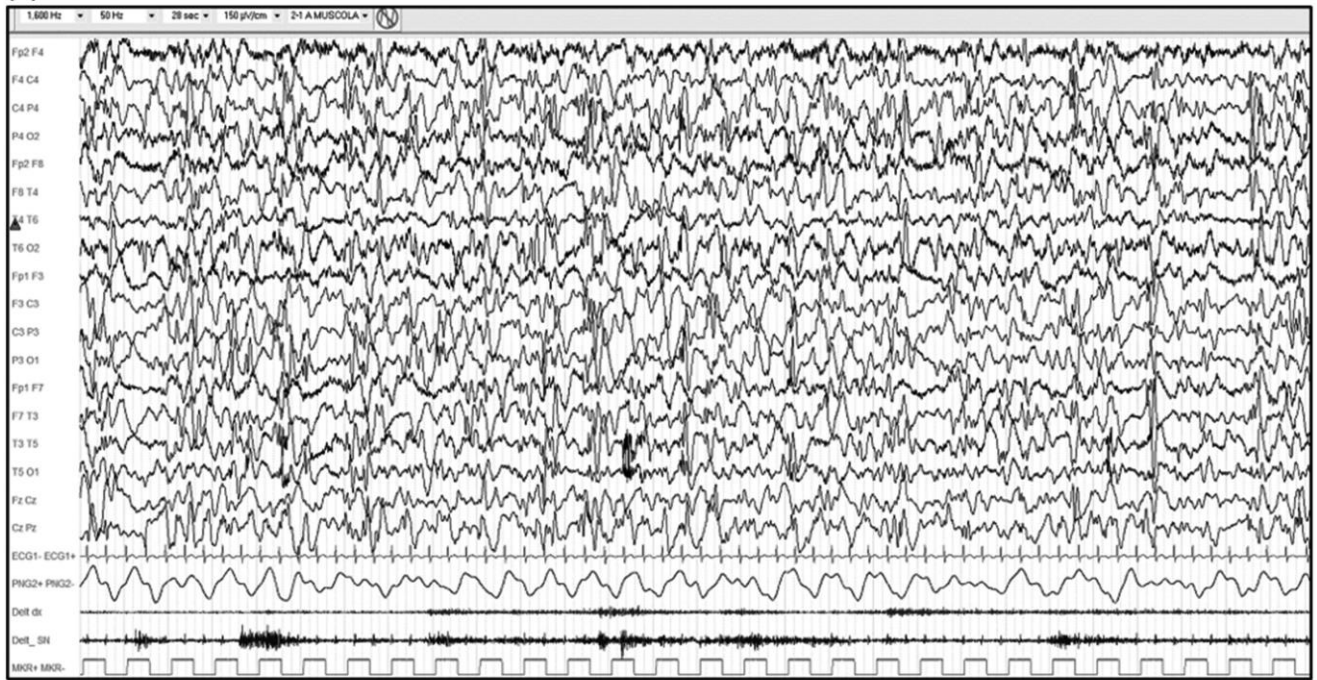
疫学：

DS は 10 万出生あたり～6.5 人が罹患する^{9,41,152}。

臨床的背景：

発作発症は通常 3 か月から 9 か月で、平均および中央値年齢は 6 か月である^{149,153,154}。まれに、生後 1 か月と早期や、生後 20 か月と遅く発症する例が数例報告されているが、2 か月未満または 15 か月以降に発症した場合は、臨床医は診断を見直し、他疾患を除外するためにさらなる検査を検討するよう注意すべきである。発作発症時の発達 は正常である¹⁵³⁻¹⁵⁵。発作発症時の神経学的診察は正常である。歩行はやや遅れ (平均 16～18 か月)、歩行の不安定さがみられることがある。頭囲は最初の数年間は正常である。発作発症時に著しい発達遅滞や神経

(A)



(B)

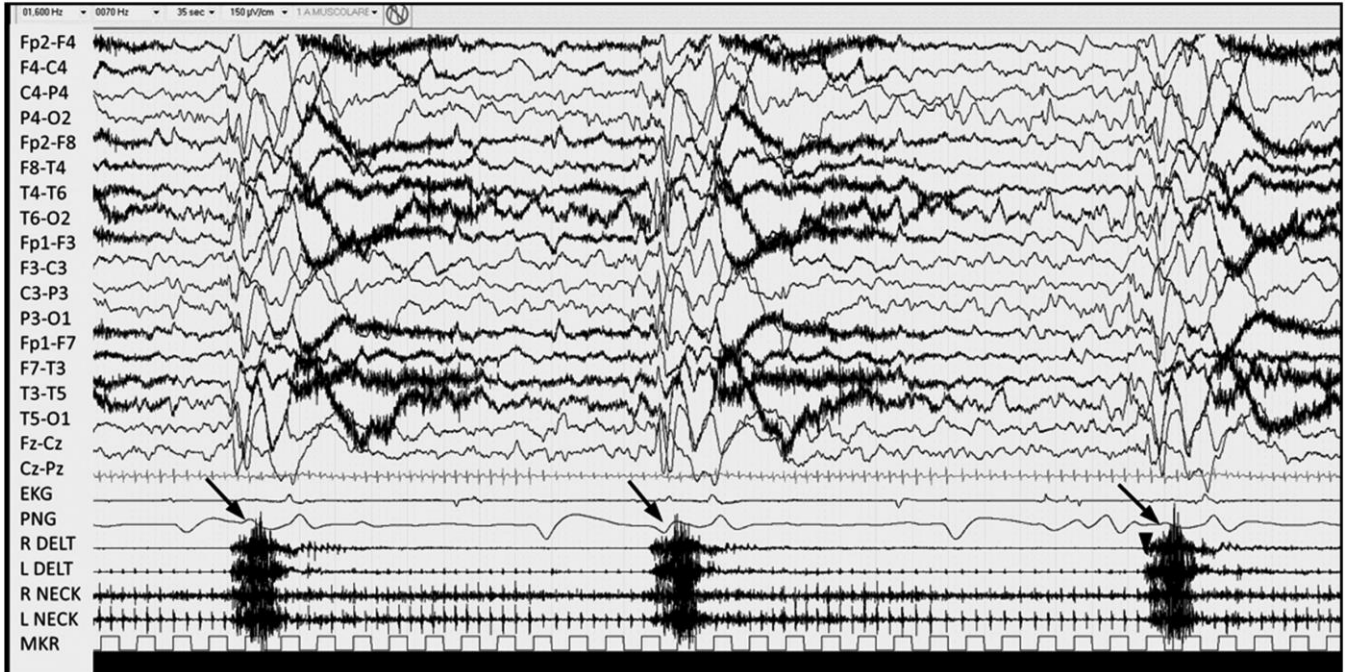


図 7 A と B は乳児てんかん性スパズム症候群の 7 か月男児を示す。発作間欠期脳波 (A) はヒプスアリスミアパターンを示す。発作時脳波 (B) は高振幅な鋭波と、それに引き続いて生ずる、EMG で筋収縮を伴う相対的な脳波減衰を示す。

学的診察の異常、運動障害、小頭症がある場合は、他の診断が示唆される。

疾患の経過：

発作は薬剤抵抗性で、生涯を通じて出現する。てんかん重積状態は 5 歳以前に多い。しかしそれ以降も、特に体調不良や発熱に伴って、成人期でさえ出現することがある¹⁵³。青年期／早期成人期までには、てんかん重積状態や非定型欠神発作はまれになり、

発作は短時間のことが多く、さまざまな発作型を呈する（意識減損を伴う焦点、間代、全般強直間代、ミオクロニー、非定型欠神）。この年齢では、夜間の強直および強直間代発作が出現し、優勢な発作型となることがある^{156,157}。時間経過とともに発達の進みは遅くなり、発作発症後 12 か月から 60 か月の間には遅れが明らかになるとされる¹⁵⁸⁻¹⁶⁰。言葉発達遅滞が主体である。大半の患者では、軽度から重度

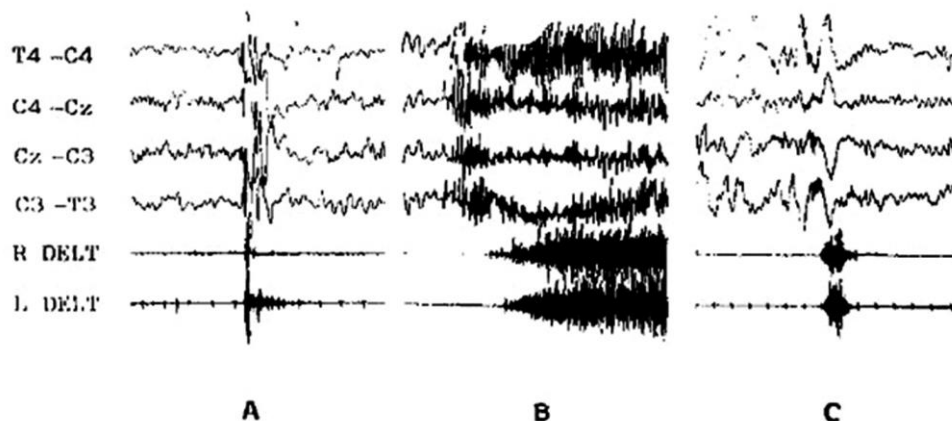


FIG. 1. Three different EMG and EEG representations. **A:** A myoclonic jerk. **B:** A tonic seizure. **C:** A spasm, where the EMG correlate of a spasm appears as a rhombus, and the EEG correlate as a slow wave, with an inverse phase reversal over the vertex regions.

図 8 スパズムとミオクロニー発作および強直発作の鑑別¹³⁷. EMG および EEG の両チャンネルを示す. ミオクロニーれん縮 (A), 強直発作 (B), てんかん性スパズム (C)

(50%) の知的障害を示す^{155,158}. 多くの患者は行動障害を発症し, 不注意や多動性を示す患者もいる^{153,160,161}. てんかん重積状態のエピソードに続いて, 発達の退行がみられることがある. しかし, 大半の患者では, むしろ発達の遅滞とそれに伴う知的障害のパターンが多い¹⁵⁸. 時間経過とともに, 大半の患者は軽微な錐体路徴候と歩行障害を発症し, 通常は小児期後半から青年期までにかがみ歩行へと進展する¹⁵⁰.

発作:

発症時に焦点間代発作 (体の片側に影響を及ぼす片側間代発作) や全般間代発作が反復することが診断に必須であり, これらはしばしば遷延性で, 高頻度に発熱や環境温の上昇, 予防接種によって誘発される^{149,154}. 感染症や脳の構造病変がない状態で, 生後 12 か月以前に発熱 (特に微熱) を伴う遷延性焦点間代 (片側間代) 発作が, それまで正常だった乳児にみられる場合, DS が強く示唆される¹⁵³. 1 歳半から 5 歳までに, 追加の発作型が起こることがある (ただし, 常に起こるわけではない)^{153,154}.

- ・ ミオクロニー発作
- ・ 焦点意識減損発作

- ・ 焦点起始両側強直間代発作
 - ・ 非定型欠神発作
 - ・ 脱力発作
 - ・ 非けいれん性てんかん重積状態 (当初は意識混濁状態 (obtundation status) と呼ばれていた)
 - ・ 主に睡眠時に群発する強直および強直間代発作
- この年齢までに, 体調不良に加え, 身体活動, 環境温の変化, 視覚的模様 (まれ), 光刺激 (患者の 15%), 興奮によって発作が誘発されることがある^{139,153,159}. 主に睡眠時に群発する強直・強直間代発作は, 疾患経過の後半, 4~5 歳頃から出現し, 成人期により顕著になる^{156,157,162}. てんかん性スパズムは除外基準である. 発作は, カルバマゼピン, ラモトリギン, 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阻害剤の使用により増悪する (これは診断の手がかりになる)¹⁴⁵. しかし, ラモトリギンは年長患者でまれに有用な場合があることが, ある少数例の検討で示唆されている¹⁶³.

脳波:

背景活動は, 2 歳までは正常あるいは徐波化を示す. 徐波化は通常は 2 歳以降である^{154,159,164}. 発作間欠期放電は, しばしば焦点性, 多焦点性, 全般性

表 8 Dravet (ドラベ) 症候群 (Dravet syndrome) の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	繰り返す焦点間代 (片側間代) 有熱性および無熱性発作 (しばしば発作ごとに左右側性が変化), 焦点起始両側強直間代発作あるいは全般間代発作	遷延性発作 (10 分以上) の既往がない 発作誘因となる発熱感受性の欠如	てんかん性スパズム 早期乳児 <i>SCN1A</i> DEE
脳波		2 歳以降に発作間欠期放電を伴わない正常背景活動	
発症年齢	1~20 か月	1~2 か月または 15~20 か月	
発症時の発達		発作発症時の発達遅滞	
神経学的診察		局在性の神経学的所見 (トッドの麻痺を除く)	
画像			MRI で原因となる焦点性病変あり
その他の検査 : 遺伝学など		<i>SCN1A</i> やその他の原因となる病的バリエーションの欠如	
疾患の経過	薬剤抵抗性てんかん 知的障害	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系薬剤の予防投与の有効性が高い	
<p>診断に MRI や発作時脳波は必要か? MRI は診断に必須ではないが, 他の原因を除外するために強く推奨される。 発作時脳波は診断に必須ではない。</p> <p>症候群が進展中である可能性: 発熱を伴う長時間の片側発作または両側強直間代発作を呈し, 他に基礎疾患がない 12 か月未満の小児では, Dravet 症候群の可能性を検討する必要がある。さらにけいれん発作 (発熱を伴うことが多く, 遷延する場合や片側性の場合) があれば, より確定的な Dravet 症候群の診断が可能である。また, <i>SCN1A</i> の病的バリエーションがみつければ, さらに診断が支持される。</p> <p>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, MRI, 遺伝学的検査をしなくても, 他のすべての臨床的必須基準および除外基準を満たし注意喚起基準のない児では Dravet 症候群と診断する。</p>			

であり, 2 歳以降に出現する¹⁶⁴。睡眠時の群発発作を示す患者では, 発作間欠期の前頭部放電がしばしばみられる^{162,164}。光突発反応は患者の 15% にみられ, 低年齢児でより高頻度である¹⁶⁴。発作時記録は発作型によって異なる。

神経画像:

発作発症時の MRI は正常である¹⁶⁵。経過とともに軽度の大脳および小脳の萎縮が進行することがある。少数例に海馬硬化がみられるが^{165,166}, てんかん外科の適応はない。

遺伝学:

遺伝学的検査は全年齢で推奨され, それには診断が疑われるが乳児期経過の詳細の入手が困難な成人も含まれる。*SCN1A* の病的バリエーションは 80%~85% 超の症例で認められる¹⁵¹。大半が *de novo* であるが, *de novo* 変異と考えられている患者の最大 10% は, 片親がその変異を有するモザイクと予測される¹⁶⁷。このことは生殖カウンセリングに関係する。GEFS+ 家系では, 家系の一人に DS が発生することがある。*SCN1A* の病的バリエーションは, GEFS+ や重篤な障害を伴う早期乳児 *SCN1A* 脳症のような, 他のてんかん症候群にみられることがある。DS の診

断には典型的な臨床的特徴が必要であり、遺伝子バリエーションのみでは判断できず、また、遺伝子バリエーションがなくとも本症候群の臨床診断を除外すべきではない¹⁶¹。臨床診断の状態では治療を遅らせてはならない。

まれに他の遺伝子が DS と関連し、*GABRG2*, *GABRA1*, *STXBP1* の顕性病的バリエーションや、*SCN1B* バリエーションをもつまれな潜性遺伝症例などが含まれる¹⁶⁸。

熱性けいれんや他のてんかんの家族歴が 30～50%に認められ、その症候は GEFS+を示唆する場合がある。

代謝およびその他の臨床検査：

一貫した異常は認められない。

鑑別診断：

てんかん性：

- ・ FS+：この疾患も生後早期に熱性けいれんを呈することがあるが、乳児期に反復する遷延性焦点間代発作（片側間代）があれば、DS が示唆される。
- ・ Lennox-Gastaut 症候群：Lennox-Gastaut 症候群は、初期に強直発作が顕著であり、遷延性焦点間代（片側間代）発作は生じないことから、DS と容易に区別できる。さらに、Lennox-Gastaut の脳波は背景活動の徐波化を示し、顕著な前頭部優位の遅棘徐波（<2.5 Hz）と睡眠時突発性速波活動を伴う。
- ・ ミオクロニー脱力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は、DS より遅く発症する。熱性けいれんの既往をもつ症例もあるが、遷延性焦点間代（片側間代）発作やその他の焦点起始発作は認めない。ミオクロニー脱力発作が典型的である。小児ではミオクロニー非けいれん性てんかん重積状態を起こすことがあるが、けいれん性てんかん重積状態を繰り返すこともまれである。
- ・ *PCDH19* 群発てんかんは、通常発作群発を呈し、遷延性焦点間代（片側間代）発作とは対照的である。しかし DS と同様、発作は主に乳児期に発生し、発熱が誘因となる。*PCDH19*群発 てんかんは主に女性に発症し、男性は無症状となる X 連

鎖遺伝形式を呈することが知られている。

- ・ *SCN1A*-DEE は、発症が非常に早く（3か月未満）、発達遅滞と顕著な運動障害が先行することから、DS と区別される。Thr226Met¹⁶⁹のような早期発症 *SCN1A*-EIDEE 症例は、機能獲得バリエーションと関連しており、従って、ナトリウムチャネル阻害剤に反応することが知られている¹⁷⁰。
- ・ 構造的焦点てんかんは、発熱で誘発される遷延性焦点起始発作で始まることがあるが、焦点間代（片側間代）発作がしばしば左右交代性に起こる DS とは対照的に、反復する発作は同側または同一肢に起こる。ミオクロニー発作や非定型欠神発作はまれである。しばしば MRI で原因病変が明らかになる。
- ・ ミトコンドリア病：ミトコンドリア病を有する小児でも、生後早期に複数の発作型を示すことがある。しかし、他の臓器機能障害、乳酸値の上昇、MRI での特徴的異常など、他のミトコンドリア病の徴候がみられる。

非てんかん性：

- ・ 遷延性熱性けいれんがある場合、髄膜炎や脳炎などの頭蓋内感染症を除外する必要がある。

2.2.3 | 病因特異的症候群 Etiology-specific syndromes

一貫した脳波臨床的表現型が特定の病因に強く関連することが次第に同定されつつある。既知の症候群のいくつかは特定の病因を持つが（DS における *SCN1A*病的バリエーションなど）、他の病因については、新たな特徴的表現型が関連している。ある病因が単一の表現型のみを示す場合もあれば、特に遺伝学的疾患によっては、年齢やバリエーションの特性によって表現型が異なる場合もある。病因特異的症候群とは、てんかんに特異的な病因が存在し、その病因が、脳波、神経画像、あるいは遺伝子との一貫した相関とともに、大半の患者で明確に定義できる比較的均一で区別可能な臨床表現型（臨床症状・発作型・合併症・疾患経過・特異的治療に対する反応）と関連している症候群のことを指す¹。本作業部会では、すべての病因特異的症候群を特定し、記述することを目

的とはしていないが、*KCNQ2*, *CDKL5*, *PCDH19*, *SCL2A1*に伴う DEE, ピリドキシンおよびピリドキサルリン酸依存性 DEE, Sturge-Weber 症候群, 視床下部過誤腫による笑い発作などに限定して定義を提供する。

KCNQ2-DEE

KCNQ2-DEE は新生児期発症の脳症の原因となり、自然終息性新生児てんかんとは区別される疾患を引き起こす *de novo* のミスセンスバリエーションに起因する。発作はナトリウムチャンネル阻害剤に反応することがある (表 9)。

疫学：

KCNQ2-DEE の罹患率は不明である。

臨床的背景：

発作は、神経学的診察や行動の異常を伴う重度の新生児脳症として生後数日以内に発症する^{93, 97, 171-176}。

発作は通常、フェノバルビタールなどの第一選択薬に反応しない。このような臨床状況では、カルバマゼピンやフェニトインなどのナトリウムチャンネル阻害剤を早期に検討する必要がある⁸⁸。

疾患の経過：

発作は、ナトリウムチャンネル阻害剤に部分的または完全に反応することがある。てんかんはしばしば寛解するが、通常発達は中等度から重度に障害される¹⁷⁴。半数以上の患者で、生後数か月から数年の間に発作は消失する¹⁷⁴。遺伝学的検査の普及に伴い、自然終息性新生児てんかんと *KCNQ2*-DEE の中間的転帰をとる症例がより多く同定されることが予想される。モザイク例では、より軽度の表現型が見られるかもしれない。

発作：

焦点強直発作が最も高頻度にみられるが、焦点間代発作やミオクロニー発作など他の発作型がみられることもある^{97, 172, 174}。発作中、自律神経症状、無呼吸、発作性啼泣が顕著な場合がある。症例によっててんかん性スパズムが記録される場合もあるが、*KCNQ2*-DEE では、他の重症 EIDEE に比べ IESS への進展は少ない。新生児期の発作症候は SeLNE に類似するが、*KCNQ2*-DEE での発作頻度、背景脳波活動の異常、神経学的診察での異常が、この症候群との区別を可能とする¹⁷⁴。

脳波：

60%以上の症例で脳波はバーストサプレッションパターンを示し、これは時に非対称な場合がある

表 9 *KCNQ2*-DEE の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	強直, ミオクロニー, あるいは焦点起始発作		
脳波	バーストサプレッションまたは多焦点性放電, 全般性徐波化		
発症年齢	3 か月未満	生後 1 週を過ぎてからの発症 (修正在胎週数)	
神経学的診察		神経学的診察は正常	
併存症	発作発症時に神経発達遅滞/脳症が明らかである		
その他の検査: 遺伝学的検査など	<i>KCNQ2</i> の病的バリエーション		
疾患の経過	最重度から中等度の障害を伴う神経発達異常		
診断に MRI や発作時脳波は必要か? MRI は診断に必須ではないが、他の原因を除外するために強く推奨される。 発作時脳波は診断に必須ではない。			
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あっても、遺伝学的検査をせずに <i>KCNQ2</i> -DEE の診断をすることはできない			

(図5)^{96,173}. その他の症例では、棘波、鋭波、半球性の活動抑制などの多焦点性異常がみられることがある。

神経画像：

新生児期には、基底核や視床にMRIの信号異常がみられることがある。症例によっては、T1強調像でみられる淡蒼球の高信号は、時間経過とともに消失することがある^{90,92}。前頭葉の軽度の萎縮と脳梁の菲薄化が報告されている^{94,96}。

遺伝学：

KCNQ2 遺伝子の特定領域（ホットスポット）における *de novo* ミスセンスバリエーションは顕性阻害（dominant negative）を生じ、SeLNEにみられるものより重篤なチャンネル機能の喪失を呈する^{173, 175, 176}。

ピリドキシン依存性 (*ALDH7A1*) DEE およびピリドキサルリン酸依存性 (*PNPO*) DEE
Pyridoxine-dependent (ALDH7A1)-DEE (PD-DEE)
and pyridoxal-5'-phosphate-dependent (PNPO)-DEE (P5PD-DEE)

PD-DEE と P5PD-DEE は、同じリジン分解経路内の遺伝学的代謝異常によって引き起こされる（表10）¹⁷⁷。それぞれピリドキシンおよびピリドキサル-5'-リン酸の薬理的投与量により、ほぼすべての症例で発作抑制が可能となるため、早期に認識することの重要性が強調される。P5PD-DEEでは、ピリドキシン療法に部分的または完全に反応する乳児がいる¹⁷⁷。

（訳注：原文では P5PD-DEE は pyridox(am)ine 5'-phosphate deficiency (*PNPO*)-DEE と記載されているが、略語との対応など文脈上は pyridoxal-5'-phosphate-dependent DEE が適切なため、該当する部分はすべてピリドキサルリン酸依存性 DEE と表記した。）

疫学：

ALDH7A1 の病的バリエーションによる PD-DEE のみ罹患率の推定値があるが、65,000 出生に 1 人、273,000 出生に 1 人、783,000 出生に 1 人とさまざまである¹⁷⁸⁻¹⁸⁰。P5PD-DEE の罹患率は不明である。

臨床的背景：

PD-DEE および P5PD-DEE の患者は、生後まもなく脳症とてんかん発作を呈するか、あるいは子宮内でけいれんを呈する。しかし、ピリドキシン依存性てんかん患者の最大 25% は、新生児期以外、主に生後 3 年以内に発症することがあり、17 歳での新規の発作発症も報告されている^{181,182}。P5PD-DEE の患者は早産で生まれることが多く、PD-DEE と P5PD-DEE のいずれかの患者は、アシドーシスやアップガスコア低値を伴う新生児ジストレス、過敏性、嘔吐の徴候を示すことがあり、新生児低酸素性虚血性脳症と誤診されることがある^{182,183}。EIDEE、不妊症、同胞死亡の家族歴がある場合がある¹⁸⁴。発作は、標準的な抗けいれん発作薬に抵抗性である。疾患の経過：

小規模なケースシリーズや観察研究から得られたエビデンスによると、リジン制限食や L-アルギニン療法を含むリジン削減療法は、発作コントロールや認知機能予後に関して、さらなる利益をもたらす可能性が示唆されている¹⁴⁸。発作コントロールが十分であっても、大多数の患者は軽度から重度までさまざまな程度の知的障害を有する^{185,186}。発作の発症が遅いほど認知機能予後は良好だが、PD-DEE と P5PD-DEE いずれにおいても、発症年齢によらず正常である可能性があり、早期かつ適切な治療の重要性が強調される¹⁸⁷。発作再発は発熱性疾患の経過中に起こることがあり、このようなときにはピリドキシンの治療量を倍にしてもよい¹⁴⁸。ピリドキシンの離脱は発作の再発につながる。従って、治療は必要に応じて用量を調整しながら生涯続けるべきである。ピリドキシンの慢性的な使用は、末梢神経障害を引き起こす可能性があるが、投与量が 200 mg/日を超えなければまれであり、深部腱反射の確認や神経伝導検査によりモニターできる¹⁸⁸。P5PD-DEE の患者は、ピリドキサル-5'-リン酸の投与量とタイミングに極めて敏感で、1 日複数回投与することで効果が得られる場合もある。

P5PD-DEE では肝硬変が報告されており、この関連に関する調査は適切である¹⁸⁹。

発作：

発作は、出生前に過度の胎動として現れることがあり、通常は生後数時間から数日で発症する。乳児はアシドーシスで低緊張であるが、発作は頻回に、時に連続的に、四肢、体幹、眼球および顔面筋を含む多焦点性ミオクローヌスとして現れることがある。焦点起始発作、スパズム、および全般強直間代発作などのさまざまな発作型を起こすことがある¹⁴⁸。多焦点性ミオクローヌスとスパズムを伴い、一見不安や興奮しているような乳児の運動亢進の症候から、臨床医は PD-DEE または P5PD-DEE の可能性について注意する必要がある。年長の乳児では、有熱性または無熱性全般強直間代発作、てんかん重積状態、または焦点起始発作群発を呈することがある。ピリドキサルリン酸を怠薬したり、嘔吐を伴う病気で内服できない場合、P5PD-DEE 患者は、色のついた光、発作性盲、機敏な眼球運動といった後頭部ネットワークの関与を示唆する症候を呈することがある。乳児期以降に乳児スパズムを呈することはまれだが、PD-DEE では報告されている¹⁹⁰。発症時の発作型が多岐にわたるため、乳児期に薬剤抵抗性の発作を起こした全ての乳児に対して、PD-DEE および P5PD-DEE を考慮する必要がある。PD-DEE の児の中には、抗てんかん発作薬に部分的に反応を示すものもいる。

脳波：

PD-DEE および P5PD-DEE の治療前の重度の脳症を呈する新生児の脳波は、バーストサプレッションパターンを示すことがある。また、徐波律動を伴う背景活動に、焦点性または多焦点性放電がみられることもある。脳症患者にピリドキシンを静脈内投与する場合（脳波施行下での実施が望ましい）、治療により無呼吸を生じた場合の呼吸補助のため、挿管可能な環境下で行う必要がある。バーストサプレッション脳波または多焦点性鋭波・棘波複合を伴う脳波は、ピリドキシン投与後はびまん性に抑制され、正常背景律動を示すようになるまで何時間あるいは何日もかかることがある。あるシリーズでは、30 例中 1 例にヒプスアリスミアが報告されている¹⁸¹。

神経画像：

神経画像は正常である場合もあるが、PD-DEE と

P5PD-DEE では半数以上の患者に MRI の異常がみられる。これらには、重篤な脳症患者における白質浮腫が含まれる^{181,183}。脳室内出血、脳室拡大、脳梁低形成の所見は、てんかんが構造的病因によるといった誤診につながる可能性がある¹⁸¹。

遺伝学：

大半の PD-DEE 症例は、*ALDH7A1*（アンチキチン（antiquitin）としても知られる）の両アレルのバリエーションに関連し、少数例は *PLPBP*（以前は *PROSC* として知られていた）の両アレルのバリエーションに関連している^{184,186,191}。ピリドキサルリン酸依存性てんかん（ピリドキシン（ピリドキサミン）5'リン酸オキシダーゼ欠損症）は、*PNPO* 遺伝子の両アレルのバリエーションと関連している¹⁹¹。（訳注：遺伝学的解析の進歩により、従来の臨床的分類（ピリドキシン依存性てんかん、ピリドキサルリン酸依存性てんかん）は適切でなくなりつつある。*ALDH7A1* 欠損症はピリドキシンもピリドキサルリン酸も有効である。*PLPBP* 欠損症はピリドキシンよりもピリドキサルリン酸の方が効果が高い場合がある。*PNPO* 欠損症はピリドキシンに不応性でピリドキサルリン酸に反応するため、「ピリドキサルリン酸依存性てんかん」と呼ばれてきたが、後にピリドキシン反応例もあることが報告されている。）以前はフォリン酸反応性てんかん（folinic acid responsive epilepsy）と呼ばれていた疾患は、*ALDH7A1* のバリエーションと関連する PD-DEE の一つの型であり、フォリン酸単独よりもピリドキシンにより良く反応する⁹¹。適切な臨床状況において単一の病的バリエーションが同定された場合、他方のアレルの該当する遺伝子の遺伝子内または全遺伝子領域の欠失あるいは重複を同定するため、multiplex ligation probe amplification (MLPA) や染色体マイクロアレイを実施する必要がある。意義不明のバリエーションが同定された場合、代謝検査が病原性評価に役立つ。その後の妊娠では、出生前の遺伝学的検査とピリドキシンによる母体治療を考慮する必要がある。

代謝検査：

バイオマーカーである α -アミノアジピン酸セミ

表 10 早期発症ビタミン依存性（ピリドキシンまたはピリドキサルリン酸依存性）DEE の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	以下のようなさまざまな発作型： <ul style="list-style-type: none"> ・ 焦点起始発作／多焦点性発作 ・ てんかん性スパズム ・ 全般強直発作 ・ 全般間代発作 発作は薬剤抵抗性で高頻度（しばしばてんかん重積状態へ進展）だが、ピリドキシン（ピリドキシン依存性 DEE）またはピリドキサルリン酸（ピリドキサルリン酸依存性 DEE）の補充に速やかに反応する。		
脳波	発作間欠期：徐波化と、焦点性/多焦点性放電またはバーストサプレッションパターンを呈する異常		
発症年齢		発症時 3 歳超（まれにピリドキシン依存性てんかんの遅発型が存在する）	
神経学的診察		脳症や過敏性の欠如	
その他の検査： 遺伝学など	確証的証拠を提供する研究的検査： 1. 代謝所見：尿，血漿，脳脊髄液中の α -アミノアジピン酸セミアルデヒドあるいは ピペコリン酸の上昇（ピリドキシン依存性 DEE）， または脳脊髄液中のピリドキサルリン酸の減少（ピリドキサルリン酸依存性 DEE） または 2. 遺伝学的所見： <i>ALDH7A1</i> または <i>PLPBP</i> （ピリドキシン依存性 DEE）または <i>PNPO</i> 遺伝子（ピリドキサルリン酸依存性 DEE）の病的バリエーション		
疾患の経過	発作は、ピリドキシンまたはピリドキサルリン酸の生涯にわたる投与により、持続的に顕著な減少または停止する	正常な神経発達予後	
診断に MRI や発作時脳波は必要か？ MRI は診断に必須ではないが、他の原因を除外するために強く推奨される。 発作時脳波は診断に必須ではない。			
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、ピリドキシンまたは P5P の補充で発作が止まり、補充を中止すると再発し、補充の再導入で再び止まる児では、ピリドキシン依存性またはピリドキサルリン酸依存性 DEE の診断が可能である			

アルデヒド (α -AASA) とピペコリン酸は、尿、血漿、脳脊髄液で上昇する¹⁴⁸。理想的には、ピリドキシンによる治療前に尿及び血漿を採取すべきであるが、本症が疑われる症例は治療を遅らせるべきではない¹⁸⁸。治療後、これらのバイオマーカーは減少することもあるが、一般的には上昇したままである。 α -AASA は、より信頼性の高い検査と考えられている。バイオマーカーと遺伝学的検査の利用により、診断的検査としての治療中止はもはや行わない。

CDKL5-DEE

CDKL5-DEE は、CDKL5 欠損症とも呼ばれ、cyclin-dependent kinase like 5 (CDKL5) 遺伝子の病的バリエーションの結果生じる DEE である。これは、顕著な筋緊張低下を伴う超早期発症のてんかん（中央値 6 週齢）の重要な原因である（表 11）。生後数か月での乳児スパズムの群発と強直発作の組み合わせが特徴的であるが、複数の発作型を示しうる。発作はしばしば多相性で、運動亢進-強直-スパズムと連続する発作が典型である。基本的にすべての症例で重

度から最重度の全般性発達遅滞が認められる。

疫学：

CDKL5-DEE はまれであり、その罹患率は 40,000 から 60,000 出生に 1 人と推定されている^{41,192,193}。

X 連鎖性であり、4:1 の比で女性が男性より多い^{194,195}。

臨床的背景：

発作発症年齢の中央値は 6 週で、症例の 90% が 3 か月より前に発症する^{196,197}。発作発症の時点で発達上の懸念が存在するが、時間とともに顕著になる。真の意味での退行はまれである¹⁹⁴。神経学的診察では、発症時にびまん性筋緊張低下を示すが、頭囲は正常である^{18,194}。皮質性視覚障害のことが多く、視線は合いにくく、追視がない¹⁹⁴。また、deep set eyes (奥目)、幅広い前額部、突出した口唇、深い人中、先細りの指と腫れぼったい指節骨といった微細な形態異常も報告されている¹⁹⁴。

疾患の経過：

てんかんは通常、薬剤抵抗性のまま経過し、大半の患者で重度知的障害が残存する。大半の患者で日単位の発作が持続するが、半数未満の症例では時折、2 か月程度まで、あるいはそれより長い期間、発作

のない時期がみられる¹⁹⁴。独歩や単語が話せるようになるのは、症例の 4 分の 1 に満たない¹⁹⁴。舞踏アテトーゼ、アカシジア、ジストニア、パーキンソニズムなどの運動障害が少数の患者にみられる¹⁹⁴。男性の方が重症となる。

発作：

最初の発作型はさまざまだが、最もよくみられるのは、強直発作、スパズム、全般強直間代発作、焦点起始発作である¹⁹⁵。時間とともに、他の発作型が起こることがある。大半は、てんかん性スパズムあるいは強直発作を起こす。すべての症例にみられるわけではないが、特徴的な発作のひとつは運動亢進-強直-スパズムと連続する発作である¹⁹⁸。この発作の最初の部分は、揺動、蹴り、発声を呈する運動亢進で始まり、10~60 秒持続する。その後、四肢伸展、または上肢伸展と下肢屈曲を呈する強直相が 20~45 秒間続く。発作は伸展スパズムのシリーズに進展し、1~15 分持続する。強直発作とスパズムが群発する複数のフェーズを含んだ類似の発作がよくみられるが、発作型の順序はさまざまである。上記の発作には通常、自律神経症状がみられ、顔面紅潮、散瞳、不規則な呼吸を呈する。時間とともに、ミオ

表 11 CDKL5-DEE の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	発作 (強直発作, てんかん性スパズム, 全般強直間代発作, あるいは焦点起始発作を含む) 運動亢進-強直-スパズムと連続する発作が特徴的であるが, 全例でみられるわけではない	生後 1 年以内にてんかん性スパズムを起こさない	
脳波		生後 4 か月以降に, 発作間欠期 てんかん様放電を伴わない正常な背景脳波活動	
発症年齢		3 か月以降のてんかん発症	
発症時の発達		発作発生前の正常が発達	
神経学的診察		筋緊張が正常 脳症を呈さない	
その他の検査： 遺伝学的検査など	CDKL5 遺伝子の病的バリエーション (X 連鎖性だが, 女性が男性を 4:1 で上回る)		
疾患の経過	最重度~重度の知的障害 薬剤抵抗性てんかん		
診断に MRI や発作時脳波は必要か？ MRI は診断に必須ではないが, 他の原因を除外するために強く推奨される。 発作時脳波は診断に必須ではない。			
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あっても, 遺伝学的検査での確認なしに CDKL5-DEE と診断することはできない。			

クロニー発作, 間代発作, 欠神発作, 脱力発作がみられることがある。

特徴として, *CDKL5-DEE* 関連てんかんは, 順に三つの段階を経る¹⁹⁹。

ステージ 1: しばしば顔面紅潮を伴う短い強直発作での早期のてんかん発症

ステージ 2: 強直発作と乳児スパズムを伴うてんかん性脳症

ステージ 3: 強直発作, ミオクロニー, 欠神発作, 多焦点性発作を伴う晩期の多焦点性およびミオクロニーてんかん

脳波:

ステージ 1 では, 発作間欠期脳波は正常であるが, 発作時記録では, 強直発作中に, 全般性低振幅化と, それに続く前頭部または中心頭部領域の速波活動を示す¹⁹⁹。このステージで, バーストサプレッションパターンはみられない。ステージ 2 では, 発作間欠期脳波は高度の異常を示し, 棘波や多棘波を伴う両側性または全般性の徐波化を示す¹⁹⁹。このステージでは, バーストサプレッションパターンがまれに報告されている²⁰⁰。ステージ 3 では, 発作間欠期記録で, びまん性の高振幅デルタ徐波活動を認め, 中心, 側頭, または側頭後頭領域で最大となる棘波, 多棘波, 棘徐波複合の疑似周期的バーストを伴う¹⁹⁹。

遺伝学:

CDKL5-DEE の診断確定には, *CDKL5* 遺伝子の病的, またはおそらく病的なバリエーションの確認が必要で, 罹患者で複数のバリエーションが報告されている。遺伝子型, 表現型の相関に関するデータは限られているが, ミスセンスバリエーションより, やや重症度の軽い疾患と関連する可能性がある¹⁹⁴。

PCDH19 群発てんかん

PCDH19 clustering epilepsy

PCDH19 群発てんかんは, *PCDH19* 遺伝子の病的バリエーションによる X 連鎖性疾患で, 主に女性にみられる(表 12)。男性例はほとんど報告されていない。

てんかんは生後 1 年間(大半が生後 3 年間)での発症が多く, 最も特徴的な症状は, しばしば発熱で誘発される発作群発である。約 3 分の 2 の症例で知的障害と精神症状が報告されている。表現型の重症度はてんかん発症年齢に相関するようである^{22,201}。

疫学:

罹患率に関するデータは限られているが, ある調査では, 推定罹患率は 42,000 出生に 1 人と報告されている⁴¹。発熱で誘発された発作群発を呈する女性の大規模コホートでは, *PCDH19* の病的バリエーションの割合は 2% から 20% と示されている²²。

臨床的背景:

発作は通常 1 歳より前に発症し, 平均年齢は 10 か月(女児で 1.5~60 か月)である^{21,202}。発作発症時の発達と神経学的診察は正常である。頭囲は正常である。

疾患の経過:

発作は群発して起こり, 発熱で誘発され, しばしば薬剤抵抗性である。最初の 10 年を過ぎると, 大抵の場合, 治療とは無関係に発作群発の頻度が減少し, 少なくとも 4 分の 1 の症例で, 通常青年期から成人期中期には発作の寛解が生ずることがある^{21,22,202-204}。

知的障害や自閉スペクトラム症の徴候が最大 70% の症例でみられ, 生後 2 年目に出現し, 最初の 10 年を過ぎると, しばしば最も重要な症状となる。行動障害は, 最大 25% の女性で顕著な多動性や場合によっては精神病症状を伴い, しばしば青年期から成人期に問題となる²⁰⁵。

発作:

発症時には, 上肢の強直性伸展, 頭部や眼の偏位, 顔面蒼白, 恐怖の表出, 叫びを伴う焦点意識減損発作であることが, 半数の患者で報告されている^{21,202}。

非定型欠神発作がみられることもある²⁰²。発作は, しばしば発熱に関連して群発して出現し, てんかん重積状態も報告されている²⁰⁶。

脳波:

発作間欠期脳波では, 背景活動の徐波化を認め, まれに焦点性棘徐波を伴うが, 棘徐波の頻度は発作群発中には増加する。年齢とともに, 背景活動は正

常化することがある。患者の3分の1は光突発反応を示し、少数の患者では全般性棘徐波複合が認められた^{21,202}。

発作時脳波が記録された発作は、しばしば側頭領域から発生するが、頭頂後頭部、前頭部、あるいは中心部の起始がみられることもある。半数の症例では、発作は焦点性であるようにみえるが、脳波上は側方性や局在性はあまりはっきりしない²¹。

神経画像：

通常、発作発症時のMRIは正常である。

遺伝学：

*PCDH19*の病的バリエーションは当初、女性のみがてんかんと知的障害に罹患する大規模家系で認識された（女性に限定されるてんかんと精神遅滞，epilepsy in females with mental retardation）。現在では、報告例の約半数が孤発性である²²。

PCDH19 遺伝子は Xq22 に存在するが、（遺伝子異常を）伝播する男性が罹患を回避するという、独特な X 連鎖性遺伝形式を呈する。ヘテロ接合性の女性とモザイクの男性のみが、おそらく細胞間干渉（cellular interference）のため罹患する。これまでに、類似の表現型を持つ男性患者は少数報告されている（文献では9例が報告されている）^{201,207}。

SMC1A DEE は *PCDH19* 群発てんかんに類似する

ことがあり、抗てんかん発作薬に抵抗性を示す複数の焦点発作や全般発作の群発が遷延し、時に数日間持続する。この疾患の乳児は、重度の発達性脳症と軽い形態異常を呈する²⁰⁸。

代謝およびその他の臨床検査：

一貫した代謝異常の所見は認めない。

グルコーストランスポーター1欠損症

Glucose transporter 1 deficiency syndrome (Glut1DS)

Glut1DS は、乳児期発症のてんかん、運動障害、知的障害などさまざまな神経症状を伴う複雑な神経疾患である（表13）^{209,210}。てんかんは Glut1DS で最もよくみられる症状であり、ケトン食療法で治療されない限りは薬剤抵抗性である²¹¹⁻²¹³。本症候群は、グルコーストランスポーター1をコードする *SLC2A1* 遺伝子の病的バリエーションに関連し、血液脳関門を隔てたグルコース輸送が障害される²⁰⁹。

疫学：

乳児期にてんかんを発症する Glut1DS の推定罹患率は24,000出生あたり1人であるが、小児期後期に発症する患者や、発作以外の症状を呈する患者も存在するため、本症候群全体としてはより高頻度であると思われる⁴¹。

表 12 *PCDH19*群発てんかん (*PCDH19* clustering epilepsy) の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	群発して出現する焦点起始発作（恐怖・叫びが典型的）や強直間代発作で、発熱で誘発されうる	乳児期の遷延性間代（片側間代）発作（Dravet 症候群を考慮） 群発がみられない	
脳波		てんかん様放電がみられない（通常は焦点性であるが、まれに全般性の場合あり）	
発症年齢	女性では 1.5～60 か月、男性では 5～96 か月		
その他の検査： 遺伝学的など	<i>PCDH19</i> 病的バリエーション：（遺伝形式の詳細については後述の本文を参照）		
診断に MRI や発作時脳波は必要か？ MRI は診断に必須ではないが、他の原因を除外するために強く推奨される。 発作時脳波は診断に必須ではない。			
症候群が進展中である可能性：熱性けいれん群発を初めて呈した乳児期の女児ではこの症候群を考慮する。			
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、 <i>PCDH19</i> 群発てんかんは、特に、男性が罹患しない X 連鎖性顕性遺伝形式が示唆される家族歴がある場合、遺伝学的検査による確認をせず暫定的に診断できる可能性がある。			

臨床的背景：

乳児はさまざまな発作型を呈するが、焦点起始発作より全般起始発作の方が一般的である^{211,214}。てんかんと運動障害を呈する児では全例、Glut1DSを考慮する必要がある²¹⁵。空腹時や早朝の発作の既往がある場合がある。その他の診断の手がかりには、乳児期早期のeye-head gaze saccades（急速な多方向性の眼球運動に、同じ方向への頭の動きを伴う）、小頭症（症例の50%にみられる）または頭囲成長の減速がある²¹⁷。血糖が正常な状態で、4～6時間の絶食後の腰椎穿刺により、髄液糖低値と髄液乳酸正常または低値を同定することにより診断を確認できる。Glut1DSでは、髄液糖の5パーセントイル値は1.8～2.9 mmol/L、髄液/血漿グルコース比の5パーセントイル値は0.41～0.510の範囲にある。SLC2A1病的バリエーションを伴い極めて典型的な表現型を認める場合は、腰椎穿刺は必要ないかもしれない²¹³。GLUT1DSに関連する遅発性てんかんでは、髄液糖値はそれほど低くない可能性がある²¹⁸。

疾患の経過：

発作頻度は、日に複数回から年に数回のみまでさまざまであり、抗てんかん発作薬に抵抗性である。発作頻度は小児期後期から成人期にかけて低下する傾向があり、その時期には知的障害、運動障害、片頭痛が優勢な症状となる場合がある^{213,219}。十分なケトシスをもたらすケトン食療法は、発作を完全に制御する可能性がある。この治療は、認知機能のさらなる低下を軽減する可能性はあるが、多くの患者では、依然としてさまざまな程度の知的障害が残存する。

発作：

全般発作は通常、ミオクロニー、ミオクロニー脱力、全般強直間代、非定型または早期発症の欠神発作である。しばしばミオクロニー成分を伴ってみられる早期発症の欠神発作（4歳未満）は、腰椎穿刺や遺伝学的検査によって精査する必要がある²²⁰。また、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんや薬剤抵抗性欠神てんかんの患者で、特に認知機能に懸念が

表 13 グルコーストランスポーター1欠損症（GLUT1DS）の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	焦点起始発作または全般起始発作（欠神発作を含み、しばしば3歳より前に始まる）		
神経学的検査		局在性の神経学的所見（トッド麻痺を除く）	
その他の検査：IE、遺伝学など	SLC2A1病的バリエーションまたは空腹時の髄液糖低値と髄液/血漿グルコース比低値 ^a		他の髄液糖減少症の病因が確認されている場合
疾患の経過	知的障害	薬物療法で発作が抑制されるケトン食療法で発作が改善しない 失調、発作性労作誘発性ジスキネジア（paroxysmal exercise-induced dyskinesia）、ジストニアなどの運動障害のがみられない	
診断にMRIや発作時脳波は必要か？ MRIは診断に必須ではないが、他の原因を除外するために強く勧められる。 発作時脳波は診断に必須ではない。			
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、他の必須および除外基準をすべて満たし、注意喚起基準を認めない児では、脳波、MRI、遺伝学的検査がなくともGLUT1DSと診断することが可能である。診断には脳脊髄液検査が必須である			

^aGLUT1欠損症に伴う遅発性てんかんでは、髄液糖がそれほど低くない場合がある。

ある場合には、この疾患を検討する必要がある。てんかん性スパズムや、全般強直間代てんかん重積状態も報告されている⁴¹。

脳波：

発作間欠期脳波はしばしば正常である。年齢特異的变化を示す証拠がいくつかあり、乳児期には焦点性または全般性の背景律動の徐波化がみられ、間欠的な焦点性または全般性の棘徐波を伴うこともある。2歳超の小児では、全般性の2.5~4Hzの棘徐波がみられる²²¹。症例によっては、脳波記録中に食事をすることで、グルコースが血液脳関門を通過するため、食前にみられた脳波異常が改善する場合がある。また、ケトン食療法で背景脳波活動の異常が軽減する場合がある²²²。

神経画像：

患者の約25%は、皮質下弓状線維(U fiber)の高信号、際立った血管周囲Virchow腔、側脳室拡大、髄鞘化遅延などの神経画像異常を有する^{209,223,224}。18F-デオキシグルコースポジトロン断層撮影では、大脳皮質、小脳、視床からの信号減少と、線条体での見かけのグルコース増加といった特異的な画像のサインを示すことがある²²⁵。

遺伝学的検査およびその他の検査：

遺伝子配列の解析では、*SLC2A1*にヘテロ接合性の、より低頻度には潜性遺伝性の病的バリエーションが81%~89%の症例に同定される²⁰⁹。それ以外の11%~14%の症例では、この遺伝子の欠失や重複が、多重ライゲーションプローブ増幅(MLPA)や染色体マイクロアレイにより同定されることがある²⁰⁹。臨床的表現型が強く疑われるが、腰椎穿刺や遺伝学的検査では診断できなかった場合、赤血球取り込み検査や赤血球表面のグルコーストランスポーター1の測定といった他の検査を検討する必要がある^{225,226}。

Sturge-Weber (スタージ・ウェーバー) 症候群 *Sturge-Weber syndrome* (SWS)

SWSは先天性神経皮膚症候群の一つで、ポートワイン母斑と呼ばれる顔面の毛細血管奇形が同側の脳軟膜血管腫、および高頻度に見られる同側の緑内

障と組み合わさることで定義される。この疾患は、グアニンヌクレオチド結合タンパク質アルファ-q (*GNAQ*) 遺伝子の体細胞性活性化変異によって引き起こされる(表14)²²⁷。SWSの予後はかなりばらつきがあり、てんかん、局在性の神経脱落症状、緑内障といった、しばしば幼少期に発症しうる合併症に関連している²²⁸。診断は、脳画像検査により直接的または間接的に脳軟膜血管腫の証拠を示すことで裏付けられる。

疫学：

SWSの推定罹患率は、20,000から50,000出生に1人である。前額あるいは上眼瞼の顔面ポートワイン母斑を有する患者では、20%~70%のSWS発症リスクを有すると推定される^{229,230}。

臨床的背景：

SWSの診断は出生時、新生児が前額あるいは上眼瞼に広がるポートワイン母斑を呈している場合に疑われる。より微細な病変を検出するため、髪が生え際を注意深く診察することが重要である。造影MRIは、生後3か月より前に脳軟膜血管腫を検出することが可能である²³¹。まれに、顔面血管腫がみられないことがある²³²。

発作は通常、初発症状となり、中央値で生後6か月時点で患者の75%から85%が罹患する²³³。まれに、大人になってから発作を起こす症例も報告されている²³³。てんかんに加え、SWS患者の40%~60%が緑内障を発症し、早期の視力障害のリスクとなる²³³。

疾患の経過：

自然経過は非常に多様であるが、大抵は年齢依存性の神経学的症状を伴いながら進行性経過をたどることが特徴である。乳幼児期の初期症状には、てんかん、片麻痺、精神運動遅滞、脳卒中様イベントなどがある。学童期には、頭痛、学業不振、行動障害などの症状が現れる。成人期には、うつ病などの精神障害が顕著となることがあり、てんかんや脳卒中様イベントは生涯にわたって持続しうる。

最も信頼性のある予後不良予測因子は、早期の発作発症(生後12か月未満)、高い発作頻度、および薬剤抵抗性である^{233,234}。広範な片側性または両側性

頭蓋内病変は、片側性の脳軟膜血管腫と比較してより早期の発作発症や認知機能発達の悪化に関連する²³⁵。薬剤抵抗性の片側性病変の患者では、術前評価を考慮すべきである²³⁶。

発作：

最初の発作は通常、焦点運動発作である²³⁷。さまざまな程度の意識減損を伴う焦点自律神経発作も高頻度にみられる²³⁸。発作は軽微な場合もあるが、遷延性発作やてんかん重積状態がたびたび起こりうるため、それらを迅速に認識することは重要である²³⁷。約30%の症例では発熱時に発作を発症することがあり、発熱誘発発作の感受性増大がどの年齢でもみられる²³⁷。乳児スパズム、ミオクロニー脱力発作、笑い発作の報告もある²³⁹。長期の発作消失期間を経た後に発作群発がみられることはよくある（症例の40%）^{238,239}。

早期発症発作の罹患率が高く、それらが発達脳に悪影響を及ぼす可能性があるため、早期に発作を認識するための親への教育と、ベンゾジアゼピン系薬剤による救急治療といった、個別の緊急対応の策定が推奨される²⁴⁰。

脳波：

脳波では、非対称性に患側半球での振幅低下と背景活動徐波化を示すのが特徴である（図9）²⁴¹。しかし、生後1年間は背景活動が正常な場合もありうる。後に、焦点性鋭波や頻発する棘徐波複合などを含む発作間欠期てんかん様異常が出現することがある²⁴¹。発作発症前のこのような発作間欠期てんかん様異常は、てんかん発症リスクのあるSWS患者を同定するための有用なマーカーとなることがある²⁴²。

神経画像：

大脳の造影MRIは、脳軟膜の造影効果を直接視覚化することで、SWSの診断の確認となる（図10）。非常に幼少な乳児では検出困難な場合がある。同側の脈絡叢の拡大、transmedullary veinの拡大、白質のT2短縮などの、他の画像所見も診断に有用である²³¹。皮質石灰化や脳萎縮は、時間経過とともに出現する。

遺伝学：

孤発性のポートワイン母斑とSWSには共通の素因性病因があり、近年、GNAQ遺伝子に体細胞モザイクの病的バリエーションが同定されている²²⁷。

表 14 Sturge-Weber（スーージ・ウェーバー）症候群（Sturge-Weber syndrome）の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	焦点運動または自律神経発作で、意識減損を伴うことも伴わないこともある		
脳波		発作間欠期： 患側半球に振幅低下と徐波化を伴う背景活動の非対称性がみられない	
神経学的診察		三叉神経第一枝領域の顔面毛細血管腫がみられない	
画像	MRIで脳軟膜血管腫を示唆する軟膜の造影効果を認め、皮質の石灰化と局所的な脳萎縮が経時的に進行する		
疾患の経過		神経学的診察で異常がない-視野欠損のみの場合あり 軽度から最重度の知的障害がない	

診断にMRIや発作時脳波は必要か？
診断にはMRIが必須である。生後2か月より前に行われたMRIでは、変化が非常に微細か認めない場合がある。発作時脳波は診断に必須ではない。

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、他の必須臨床基準をすべて満たし、注意喚起基準を認めない人においては、EEGやMRIを実施せずSturge-Weber症候群と暫定的に診断することが可能である。

視床下部過誤腫による笑い発作

Gelastic seizures with hypothalamic hamartoma

視床下部過誤腫は極めてまれな先天性の非腫瘍性病変で、特徴として、典型的には乳児期または小児期早期に始まる笑い発作（愉快的感情を伴わない笑いエピソード）、あるいはよりまれには泣き発作を伴う（表 15）。焦点意識減損発作やさまざまな全般起始発作など、他の発作型へと進展することがあり、時間経過とともに、認知機能の停滞または退行、衝動性や攻撃性などの行動異常が進行する。一部の症例では思春期早発症を認める。発作は薬剤抵抗性であるが、外科的介入により大幅に改善することがある。発作抑制と認知・行動悪化の進行予防のため、早期の外科治療を考慮する必要がある。

疫学：

ある研究では、20歳未満の小児における笑い発作を伴う視床下部過誤腫の有病率は 100,000 あたり 0.5 と示されている²⁴³。

臨床的背景：

症例の最大 85% が生後 1 年以内に発症する²⁴⁴。少数例であるが、小児期早期から中期に始まることもある^{243,245}。性差はない。神経学的診察は正常であるが、一般身体診察で思春期早発症の症状を認めることがある。

疾患の経過：

視床下部過誤腫によるてんかんは薬剤抵抗性である。大半の症例は時間経過とともに進行し、焦点意識減損発作および全般起始発作が出現する^{246,247}。一部の患者は、Lennox-Gastaut 症候群を示唆する強直、脱力、または非定型欠神発作を発症することがある。視床下部過誤腫を標的とした外科的治療により、この不良な経過を緩和することができる。認知機能は発作発症時には通常正常だが、時間経過とともに発達停滞または退行がみられる。また、攻撃性、衝動性、多動性、自閉スペクトラム症など、行動上の問題が進行することがある。

発作：

笑い発作が代表的な発作型であり、診断に必須である。てんかんの発症時にみられ、通常は持続が 1 分以内の短い発作である。発作は、状況にそぐわ

ない機械的で空々しい笑いで構成される。意識は減損しないことが多く、発作後錯乱もない。発作頻度は高く、通常は日に複数回起こり、群発することもある。笑顔のみを伴うが、独特な空々しい笑いを伴わない発作は笑い発作ではない。定型的な流涙、状況にそぐわない嗚咽、しかめ面、または叫び声を特徴とした泣き発作（dacrystic seizure）がみられることもある。同一患者に笑い発作と泣き発作のどちらもみられる場合は、視床下部過誤腫が特に示唆される。その他の発作型としては、前頭葉または側頭葉の症候をもつ焦点起始発作や、まれにてんかん性スパズムが生じることがある。小児期後期には、強直発作や脱力発作、非定型欠神発作を起こすことがある。

脳波：

背景活動は通常正常である。発作間欠期放電は通常、乳児期を過ぎて出現し、最初は側頭領域に最も多くみられるが、焦点性棘波はどの領域にも出現しうる。乳児スパズムを呈する小児では、ヒプスアリスミアのパターンを示すことがある²⁴⁸。

小児期後半になるまでには、焦点性または多焦点性放電に加え、全般性遅棘徐波、または全般性棘波や棘徐波がみられることがある。

笑い発作の発作時記録では、変化を示さないか、あるいは代わりに、発作間欠期棘波の振幅低下や頻度減少といった、軽微で非特異的な変化を示すことがある。頭皮電極記録では、発作は側頭または前頭領域に局限してみえることがある。しかし、過誤腫内の深部電極により、過誤腫が発作起始焦点であることが確認される^{244,249}。従って、手術は側頭部または前頭部の焦点切除ではなく、過誤腫を標的にする必要があり、小児期後半になるまでには、全般起始発作型を呈する患者は全般性の発作起始を示すようになる。

神経画像：

MRI では、前方の漏斗茎と後方の乳頭体との間に位置する、有茎または無茎性の病変（図 11）を認める²⁵⁰。病変は通常、T1 強調像で灰白質と等信号または、わずかに低信号、T2 強調像で高信号である。通常、造影剤で増強されない。笑い発作が疑われる

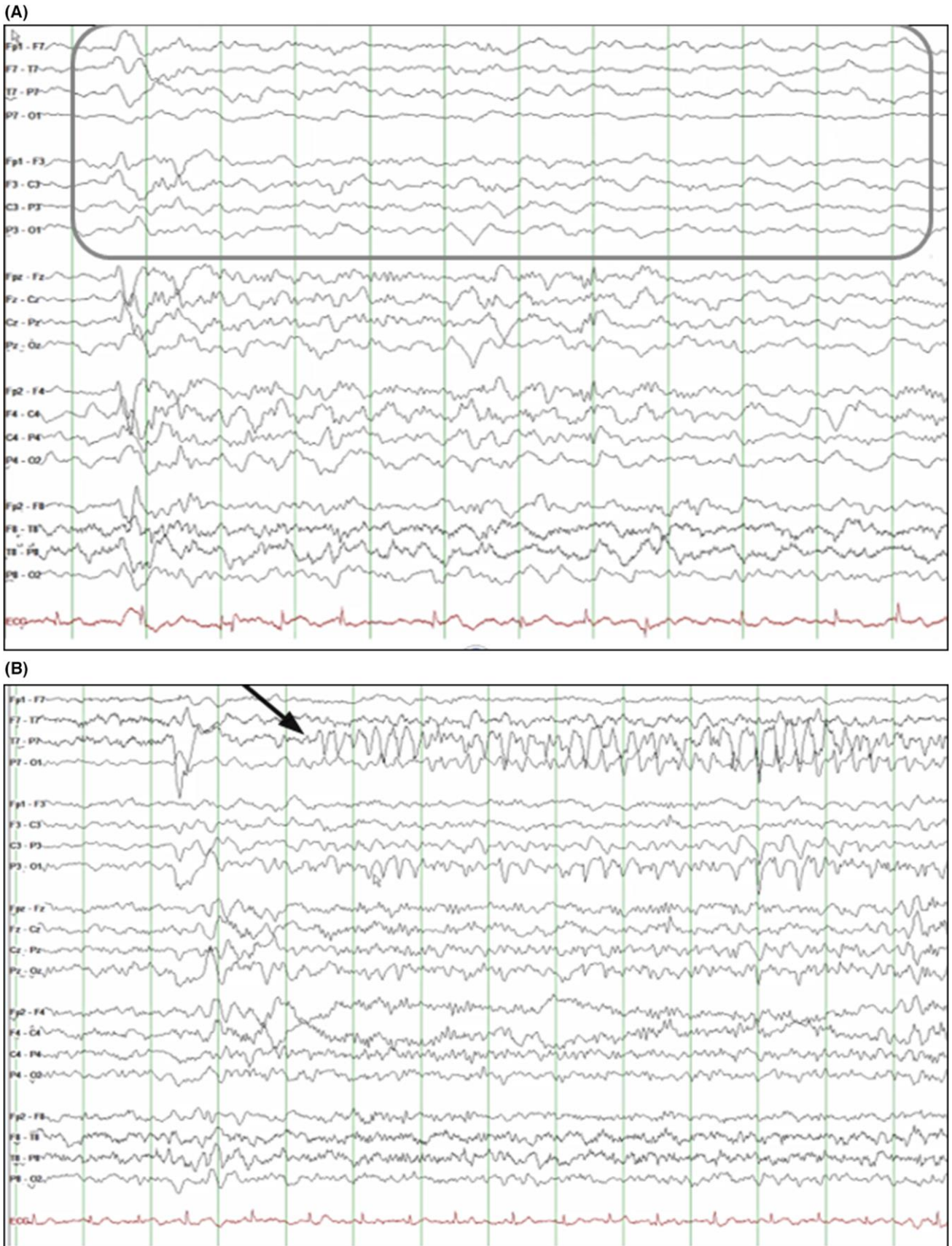


図9 左半球の脳軟膜血管腫を持つ Sturge-Weber 症候群の 2 歳半の児の脳波
 左半球全体が睡眠紡錘波の減少を伴い、相対的に抑制されていることに注目（グレーでハイライトした部分）、(A)。左後方領域（矢印）に起始する不顕性発作が高頻度にみられた (B)。

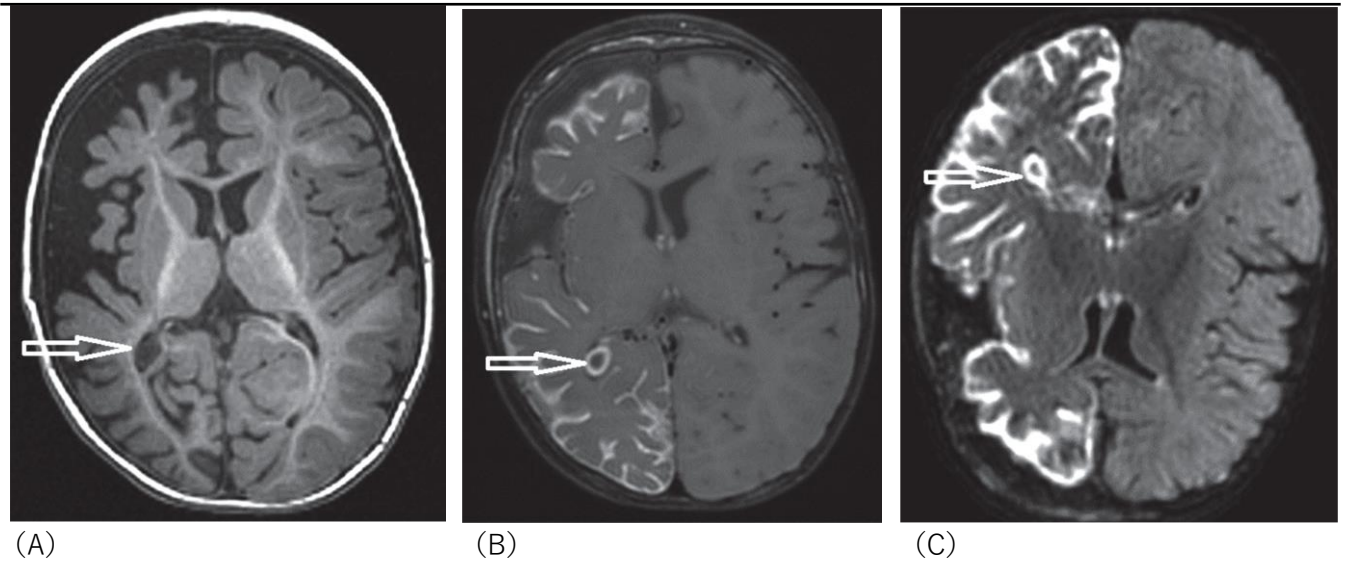


図 10 Sturge-Weber 症候群の 12 か月男児の MRI で、右半球の脳軟膜血管腫を示す。T1 強調像 (A) では右大脳半球の萎縮と、脈絡叢拡大の可能性が示されている (矢印)。ガドリニウムを用いた T1 強調像 (B) および FLAIR 像 (C) では、右側髄膜のガドリニウム造影効果と右脈絡叢の拡大 (矢印) が示されている。

場合、視床下部領域の薄層撮像を行う必要がある。
 遺伝学：

大半の症例は孤発性である。約 5% の症例が *GL13* の病的バリエーションを持つ Pallister Hall 症候群である²⁵¹。

鑑別診断：

笑い発作は常に視床下部過誤腫に関連している

わけではなく、他の焦点（最も多いのは側頭と前頭）から発生することがある。視床下部過誤腫のない患者では、てんかんプロトコルで MRI 撮像を行い、他の構造病変を評価する必要がある。

- ・ 複雑性常同症 (complex stereotypy)
- ・ 乳児自慰

表 15 視床下部過誤腫による笑い発作 (gelastic seizures with hypothalamic hamartoma) の診断基準

	必須基準	注意喚起基準	除外基準
発作	状況にそぐわない機械的で空々しい笑いを伴う笑い発作	発作頻度が日単位未満	
脳波		発作間欠期：全般性または焦点性の背景活動徐波化（発作直後を除く） 発作時：笑い発作は発作時脳波対応を欠く場合がある。	
発症年齢		5 歳超での発症	
発症時の発達		発作発症時の明らかな発達遅滞	
神経学的診察		局在性の神経学的所見（トッド麻痺を除く）または全身性の低緊張	
画像	視床下部過誤腫（確認に視床下部領域の薄層撮像が必要な場合がある）		
疾患の経過	薬剤抵抗性てんかん	攻撃性、衝動性、多動性などの行動上の問題がない	
診断に MRI や発作時脳波は必要か？			
診断には MRI が必須である			
発作時脳波は診断に必須ではない。さらに、笑い発作は、発作時脳波対応を欠くことがある			
検査による確認困難な場合の症候群診断：笑い発作は他の脳領域から生じる可能性があるため、医療資源の限られる地域であっても、MRI なしに HH-GS と診断することはできない			

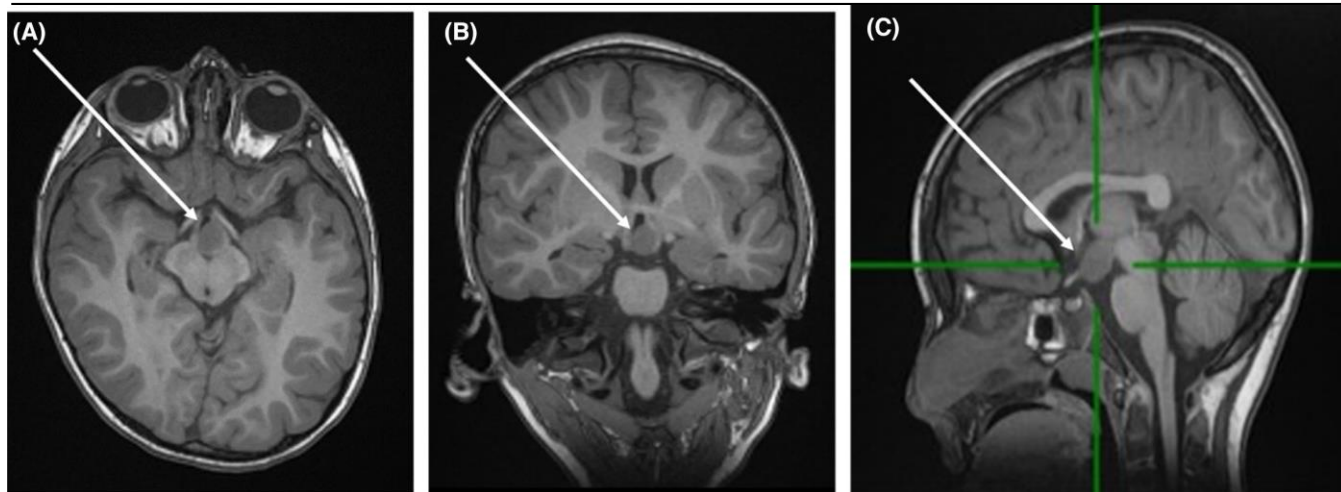


図 11 笑い発作を有する 6 歳児の視床下部過誤腫を示す MRI T1 強調像-軸位断 (A), 冠状断 (B), 矢状断 (C). 白矢印は鞍上槽に突出した過誤腫を指す. T1 強調画像では, 過誤腫の信号は灰白質に対して等信号からやや低信号である. (C) の緑色線は, 過誤腫のレーザー焼灼の準備のためのビームである.

3 | 考察

新生児および乳児のてんかん症候群を定義するにあたり, 我々は脳波臨床像に焦点を当て, 発作型, 重要な先行要素, 神経学的診察, 関連する併存疾患, 発作間欠期および発作時の脳波パターンについて丁寧に記述した. この分類が, 医療資源の状況とは無関係に, すべての臨床医にとって意味のあるものになることを期待している. 病因が判明した乳児の割合は拡大しているが, 多くの乳児は未だ原因不明なままであり, しかしそれでもてんかん症候群の基準を満たし, このことが医師や家族に適切な治療, 併存症, 予後に関する指針をもたらすこととなる.

疾病分類作業部会は, 一部の例外を除き, 提唱者の名前から離れることを切望した. Dravet 症候群 (DS) などいくつかの症候群については, 研究, 進行中の精密治療の臨床試験, 希少疾病用医薬品の指定および登録において, この用語が広く使用されているため, 名称を維持することにした.

我々は, IESS のように, 臨床状態を率直に表現する用語を使用することを提案する. 特徴的な発作型によって症候群を定義することで, 早期診断や適切な治療を可能にすることが我々の目的である. ヒプスアリスミアや発達退行を欠くことで, West 症候群の三徴を完全には満たさない乳児は多いため, 我々は IESS という用語を提案する. 大田原症候群と早期ミオクロニー脳症は脳波臨床的に重複し, 両

症候群は素因性・構造的病因も共有する. 加えて, どちらの症候群の基準も満たさない乳児も多く, EIDEE の臨床像の幅広いスペクトラムが浮き彫りになっている. そこで, 本作業部会では, 両症候群を統合し, EIDEE と呼ぶこととした.

また, 我々は名称をこれまでの分類に合致するようにした². 重症 (乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy)), 悪性 (乳児悪性焦点移動性部分発作 (malignant migrating partial seizures in infancy)), 良性 (良性新生児発作 (benign neonatal seizures)) といった用語を含む症候群名は, 最新の分類に合致するよう変更した. 同様に, "部分発作" という用語を "焦点起始発作" に置き換えた. また, 発作型とてんかん症候群の混同を避けるため, 自然終息性新生児てんかんなど一部の症候群では, 「けいれん」という用語を「てんかん」に置き換えた. さらに, 家族歴の有無のみで, 家族性と非家族性の SeLNE と SeLIE が区別されるため, これらを「自然終息性 (家族性) 新生児てんかん」「自然終息性 (家族性) 乳児てんかん」という用語を用いて統合し, 然るべき場合に「家族性」の用語を使用できるようにした.

最後に, 我々は特定の素因性や構造的病因について病因特異的症候群の概念を導入した. 遺伝子の発見によって, *PCDH19* 群発てんかんや *CDKL5-DEE* といった, 新たな脳波臨床症候群の定義が可能となった. 病因特異的症候群は, 迅速な診断と医療の最

適化を可能とし、精密医療の臨床試験への準備を確かなものとする。多くの乳児てんかんの深刻な結果を考えると、迅速な病因診断は、新規の精密治療が長期予後を改善するといった希望を与えてくれる。この分野の進歩には、遺伝学、画像診断、免疫学の発展によるのみではなく、臨床医が生後早期のてんかんをもつ児の脳波臨床的特徴や発達特徴、長期予後に関する慎重な表現型分類を必要としている。

謝辞

デルファイパネルにご協力いただいた、我々の疾病分類作業部会以外の以下の方々のご意見に感謝する。

ACKNOWLEDGMENTS

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

DISCLOSURES

SM Zuberi 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. E Wirrell has served as a paid consultant for Encoded Therapeutics and Biomarin. She is the Editor-in-Chief of *Epilepsy.com*. JM Wilmshurst has received paid honorarium for activities as Associate Editor of *Epilepsia*. N Specchio has served on scientific advisory boards for GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, and Takeda; has received speaker honoraria from Eisai, Biomarin, LivaNova, and Sanofi; has served as an investigator for Zogenix, Marinus, Biomarin, UCB, and Roche. R Pressler has acted as an investigator for studies with UCB and Johnson & Johnson. She received consulting fees and/or honoraria from UCB, Eisai, Natus, and GW. Her research is supported by the National Institute of Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital, Cambridge Biomedical Research Centre, NIHR and GOSH Charity. S Auvin has served as consultant or received honoraria for lectures from Biocodex, Biomarin, Eisai, GW Pharma, Neuraxpharma, Nutricia, UCB Pharma, Xenon, and Zogenix. He has been investigator for clinical trials for Eisai, UCB Pharma, and Zogenix. He is Associate Editor of *Epilepsia*. E Hirsch has received honoraria from UCB, Eisai, Livanova, Novartis, and GW Pharmaceuticals. S Wiebe 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. JH Cross has acted as an investigator for studies with GW Pharma, Zogenix, Vitaflor,

Ovid, and Marinus. She has been a speaker and on advisory boards for GW Pharma, Zogenix, Stoke Therapeutics, 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. P Tinuper received speaker's or consultancy fees from Arvelle, Eisai, GW Pharma, LivaNova, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. IE Scheffer 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. E Perucca 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. SL Moshé is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and acknowledges grant support by U.S. National Institutes of Health (NIH) U54 NS100064 and NS43209, U.S. Department of Defense (W81XWH-18-1-0612), the Heffer Family and the Segal Family Foundations, and the Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. SL Moshé 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 Neurology*, and *Physiological Research*. He receives compensation from Elsevier for his work as Associate Editor in *Neurobiology of Disease* and from MedLink for his work as Associate Editor; and royalties from two books he co-edited. R Nabbout has served as principal investigator in clinical trials for Novartis, Nutricia, Eisai, UCB, GW Pharma, and LivaNova. She received consulting and lecturer honoraria from Biogene, BioMarin, Praxis, GW Pharma, Zogenix, Novartis, Nutricia, Stoke, Ionis, Targeon, Neuraxpharma, Takeda, Nutricia, Biocodex, Advicenne, and Eisai. She received unrestricted research grants from Eisai, UCB, LivaNova, and GW Pharma, and academic research grants from EJP-RD (horizons 2020). E Yozawitz, K Riney, P Samia, S Galicchio, C Triki, and OC Snead report no conflicts of interest.

ETHICAL STATEMENT

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

Elissa Yozawitz  <https://orcid.org/0000-0001-8230-8364>

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

[org/0000-0001-7328-1796](https://orcid.org/0000-0001-7328-1796)

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

Kate Riney  <https://orcid.org/0000-0002-1122-3555>

Ronit Pressler  <https://orcid.org/0000-0002-2905-6839>

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

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

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

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

J. Helen Cross  <https://orcid.org/0000-0001-7345-4829>

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

[org/0000-0002-2311-2174](https://orcid.org/0000-0002-2311-2174)

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

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

[org/0000-0001-9427-9476](https://orcid.org/0000-0001-9427-9476)

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

REFERENCES

1. Wirrell E, 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;in press.
2. 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.
3. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshe SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62:615–28.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985;26:268–78.
5. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993;34:453–68.
6. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kiesel 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.
7. Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja M, Chin RF, et al. A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia*. 2013;54:437–45.
8. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37:19–23.

9. Symonds JD, Elliot KS, Shetty J, Armstrong M, Brunklaus A, Cutcutache I, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021;144:2879–91.
10. Senanayake N, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993;71:247–58.
11. Singh A, Trevick S. The epidemiology of global epilepsy. *Neurol Clin*. 2016;34:837–47.
12. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*. 2012;380:1193–201.
13. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49:608–14.
14. Wirrell E, Wong-Kissel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia*. 2012;53:1563–9.
15. Moseley BD, Wirrell EC, Wong-Kissel LC, Nickels K. Early onset epilepsy is associated with increased mortality: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2013;105:410–4.
16. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology*. 2012;79:1384–91.
17. Wilson SJ, Micallef S, Henderson A, Rayner G, Wrennall JA, Spooner C, et al. Developmental outcomes of childhood-onset temporal lobe epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2012;53:1587–96.
18. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, Milh M, Boddaert N, Girard B, et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain*. 2008;131:2647–61.
19. Tarquinio DC, Hou W, Berg A, Kaufmann WE, Lane JB, Skinner SA, et al. Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders. *Brain*. 2017;140:306–18.
20. Rett A, Teubel R. Neugeborenenkraempfe im Rahmen einer epileptisch belasteten Familie. *Wien Klin Wschr*. 1964;76:609–13.
21. Trivisano M, Pietrafusa N, Terracciano A, Marini C, Mei D, Darra F, et al. Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: a multicenter study. *Epilepsia*. 2018;59:2260–71.
22. Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE, Ivancevic A, Roberts R, Pham DH, et al. A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol Psychiatry*. 2019;24:241–51.
23. Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM, Bayly MA, Friend K, Hodgson B, et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain*. 2008;131:918–27.
24. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, Accorsi P, Angriman M, Baier H, et al. STXBP1 encephalopathy: a neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*. 2016;86:954–62.
25. Matricardi S, Darra F, Spalice A, Basti C, Fontana E, Dalla Bernardina B, et al. Electroclinical findings and long-term outcomes in epileptic patients with inv dup (15). *Acta Neurol Scand*. 2018;137:575–81.
26. Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, Fahey MC, Archer J, Berkovic SF, et al. The severe epilepsy syndromes of infancy: a population-based study. *Epilepsia*. 2021;62:358–70.
27. Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado Escueta AV, Guerrini R, Tassinari CA, et al. editors. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 6th, London: John Libbey Eurotext; 2019.
28. 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.
29. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology*. 1993;43:1355–60.
30. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56:1071–80.
31. Shevell MI, Sinclair DB, Metrakos K. Benign familial neonatal seizures: clinical and electroencephalographic characteristics. *Pediatr Neurol*. 1986;2:272–5.
32. Maihara T, Tsuji M, Higuchi Y, Hattori H. Benign familial neonatal convulsions followed by benign epilepsy with centrotemporal spikes in two siblings. *Epilepsia*. 1999;40:110–3.
33. Dedek K, Kunath B, Kananura C, Reuner U, Jentsch TJ, Steinlein OK. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K⁺ channel. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12272–7.
34. Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:2019–30.
35. Cornet MC, Morabito V, Lederer D, Glass HC, Ferrao Santos S, Numis AL, et al. Neonatal presentation of genetic epilepsies: early differentiation from acute provoked seizures. *Epilepsia*. 2021;62:1907–20.
36. Dehan M, Quilleron D, Navelet Y, D'Allest AM, Vial M, Retbi JM, et al. Les convulsions du cinquieme jour de vie: un nouveau syndrome? *Arch Fr Ped*. 1977;34:730–42.
37. Hirsch E, Velez A, Sellal F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, et al. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol*. 1993;34:835–41.
38. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*. 1998;279:403–6.
39. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet*. 1998;18:53–5.
40. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet*. 1998;18:25–9.
41. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019;142:2303–18.
42. Heron SE, Cox K, Grinton BE, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Deletions or duplications in KCNQ2 can cause benign familial neonatal seizures. *J Med Genet*. 2007;44:791–6.
43. Kaplan RE, Lacey DJ. Benign familial neonatal-infantile seizures. *Am J Med Genet*. 1983;16:595–9.
44. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasel A, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet*. 2002;360:851–2.

45. Zara F, Specchio N, Striano P, Robbiano A, Gennaro E, Paravidino R, et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia*. 2013;54:425–36.
46. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol*. 2004;55:550–7.
47. Herlenius E, Heron SE, Grinton BE, Keay D, Scheffer IE, Mulley JC, et al. SCN2A mutations and benign familial neonatal-infantile seizures: the phenotypic spectrum. *Epilepsia*. 2007;48:1138–42.
48. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli R, Lucchini P. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr*. 1992;151:608–12.
49. Szepietowski P, Rochette J, Berquin P, Piussan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet*. 1997;61:889–98.
50. Ramos-Lizana J, Martínez-Espinosa G, Rodríguez-Lucenilla MI, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-Lopez P. [Frequency, semiology and prognosis of benign infantile epilepsy] *Rev Neurol*. 2018;66:254–60.
51. Okumura A, Hayakawa F, Kuno K, Watanabe K. Benign partial epilepsy in infancy. *Arch Dis Child*. 1996;74:19–21.
52. Cloarec R, Bruneau N, Rudolf G, Massacrier A, Salmi M, Bataillard M, et al. PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. *Neurology*. 2012;79:2097–103.
53. Heron SE, Dibbens LM. Role of PRRT2 in common paroxysmal neurological disorders: a gene with remarkable pleiotropy. *J Med Genet*. 2013;50:133–9.
54. Caraballo RH, Cersosimo RO, Espeche A, Fejerman N. Benign familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients. *Epileptic Disord*. 2003;5:45–9.
55. Vigeveno F. Benign familial infantile seizures. *Brain Dev*. 2005;27:172–7.
56. Bureau M, Cokar O, Maton B, Genton P, Dravet C. Sleep-related, low voltage Rolandic and vertex spikes: an EEG marker of benignity in infancy-onset focal epilepsies. *Epileptic Disord*. 2002;4:15–22.
57. Flesler S, Sakr D, Cersosimo R, Caraballo R. Benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep: a new epileptic syndrome or a variant of benign focal epilepsy? *Epileptic Disord*. 2010;12:205–11.
58. Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A. 'Benign focal epilepsy in infancy with vertex spikes and waves during sleep'. Delineation of the syndrome and recalling as 'benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep' (BIMSE). *Brain Dev*. 2006;28:85–91.
59. Gardella E, Becker F, Moller RS, Schubert J, Lemke JR, Larsen LH, et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation. *Ann Neurol*. 2016;79:428–36.
60. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45:75–81.
61. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia*. 2001;42:837–44.
62. 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.
63. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain*. 2007;130:100–9.
64. Myers KA, Burgess R, Afawi Z, Damiano JA, Berkovic SF, Hildebrand MS, et al. De novo SCN1A pathogenic variants in the GEFS+ spectrum: not always a familial syndrome. *Epilepsia*. 2017;58:e26–30.
65. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997;120(Pt 3):479–90.
66. Bonanni P, Malcarne M, Moro F, Veggiotti P, Buti D, Ferrari AR, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutations. *Epilepsia*. 2004;45:149–58.
67. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19:366–70.
68. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+. *Nat Genet*. 2000;24:343–5.
69. Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF, Commission IG. Genetic literacy series: genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Epileptic Disord*. 2018;20:232–8.
70. Wolking S, May P, Mei D, Moller RS, Balestrini S, Helbig KL, et al. Clinical spectrum of STX1B-related epileptic disorders. *Neurology*. 2019;92:e1238–49.
71. Verrotti A, Matricardi S, Pavone P, Marino R, Curatolo P. Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a critical review. *Epileptic Disord*. 2013;15:114–22.
72. 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.
73. Dravet C, Bureau M, Genton P. Benign myoclonic epilepsy of infancy: electroclinical symptomatology and differential diagnosis from the other types of generalized epilepsy of infancy. *Epilepsy Res Suppl*. 1992;6:131–5.
74. Zuberi SM, O'Regan ME. Developmental outcome in benign myoclonic epilepsy in infancy and reflex myoclonic epilepsy in infancy: a literature review and six new cases. *Epilepsy Res*. 2006;70(Suppl 1):S110–5.
75. Mangano S, Fontana A, Cusumano L. Benign myoclonic epilepsy in infancy: neuropsychological and behavioural outcome. *Brain Dev*. 2005;27:218–23.
76. Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, Santi A, Santucci M. Benign myoclonic epilepsy: long-term follow-up of 11 new cases. *Brain Dev*. 1997;19:473–9.
77. Dravet C. [The behavioral disorders in epilepsy]. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:4S33–38.
78. Todt H, Muller D. The therapy of benign myoclonic epilepsy in infants. *Epilepsy Res Suppl*. 1992;6:137–9.
79. Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression burst. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss

- FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2nd edn. John Libbey; 2005:13–22.
80. Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev.* 2011;33:213–20.
 81. Ohtahara S, Ishida T, Oka E. On the specific age-dependent epileptic syndromes: the early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No to Hattatsu.* 1976;8:270–80.
 82. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol.* 1990;7:380–408.
 83. Murakami N, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1993;47:197–200.
 84. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol.* 2017;81:419–29.
 85. Djukic A, Lado FA, Shinnar S, Moshe SL. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIBE) independent of each other? *Epilepsy Res.* 2006;70(Suppl 1):S68–76.
 86. Pearl PL. Amenable treatable severe pediatric epilepsies. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23:158–66.
 87. Fusco L, Pachatz C, Di Capua M, Vigeveno F. Video/EEG aspects of early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts (Ohtahara syndrome). *Brain Dev.* 2001;23:708–14.
 88. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia.* 2015;56:685–91.
 89. Howell KB, McMahan JM, Carvill GL, Tambunan D, Mackay MT, Rodriguez-Casero V, et al. SCN2A encephalopathy: a major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology.* 2015;85:958–66.
 90. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain.* 2017;140:1316–36.
 91. Mills PB, Surtees RA, Champion MP, Beesley CE, Dalton N, Scambler PJ, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet.* 2005;14:1077–86.
 92. Radaelli G, de Souza SF, Borelli WV, Pisani L, Nunes ML, Scorza FA, et al. Causes of mortality in early infantile epileptic encephalopathy: a systematic review. *Epilepsy Behav.* 2018;85:32–6.
 93. Allen NM, Mannion M, Conroy J, Lynch SA, Shahwan A, Lynch B, et al. The variable phenotypes of KCNQ-related epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:e99–105.
 94. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, Van Coster R, Hjalgrim H, Moller RS, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology.* 2013;81:1697–703.
 95. Serino D, Specchio N, Pontrelli G, Vigeveno F, Fusco L. Video/EEG findings in a KCNQ2 epileptic encephalopathy: a case report and revision of literature data. *Epileptic Disord.* 2013;15:158–65.
 96. Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia.* 2013;54:1282–7.
 97. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, Deconinck T, Claes LR, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;71:15–25.
 98. Numis AL, Angriman M, Sullivan JE, Lewis AJ, Striano P, Nabbout R, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology.* 2014;82:368–70.
 99. Zerem A, Lev D, Blumkin L, Goldberg-Stern H, Michaeli-Yossef Y, Halevy A, et al. Paternal germline mosaicism of a SCN2A mutation results in Ohtahara syndrome in half siblings. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18:567–71.
 100. Gardella E, Marini C, Trivisano M, Fitzgerald MP, Alber M, Howell KB, et al. The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology.* 2018;91:e1112–24.
 101. Vatta M, Tennison MB, Aylsworth AS, Turcott CM, Guerra MP, Eng CM, et al. A novel STXBP1 mutation causes focal seizures with neonatal onset. *J Child Neurol.* 2012;27:811–4.
 102. Milh M, Villeneuve N, Chouchane M, Kaminska A, Laroche C, Barthez MA, et al. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia.* 2011;52:1828–34.
 103. El Kousseifi C, Cornet MC, Cilio MR. Neonatal developmental and epileptic encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol.* 2019;32:100770.
 104. Chitre M, Nahorski MS, Stouffer K, Dunning-Davies B, Houston H, Wakeling EL, et al. PEHO syndrome: the endpoint of different genetic epilepsies. *J Med Genet.* 2018;55:803–13.
 105. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia.* 1995;36:1017–24.
 106. Barcia G, Fleming MR, Deligniere A, Gazula VR, Brown MR, Langouet M, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet.* 2012;44:1255–9.
 107. Burgess R, Wang S, McTague A, Boysen KE, Yang X, Zeng Q, et al. The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Ann Neurol.* 2019;86:821–31.
 108. Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia.* 2009;50(Suppl 5):49–51.
 109. McTague A, Appleton R, Avula S, Cross JH, King MD, Jacques TS, et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain.* 2013;136:1578–91.
 110. Kuchenbuch M, Barcia G, Chemaly N, Carme E, Roubertie A, Gibaud M, et al. KCNT1 epilepsy with migrating focal seizures shows a temporal sequence with poor outcome, high mortality and SUDEP. *Brain.* 2019;142:2996–3008.
 111. Marsh E, Melamed SE, Barron T, Clancy RR. Migrating partial seizures in infancy: expanding the phenotype of a rare seizure syndrome. *Epilepsia.* 2005;46:568–72.
 112. Caraballo RH, Fontana E, Darra F, Cassar L, Negrini F, Fiorini E, et al. Migrating focal seizures in infancy: analysis of the electroclinical patterns in 17 patients. *J Child Neurol.* 2008;23:497–506.

113. Kuchenbuch M, Benquet P, Kaminska A, Roubertie A, Carme E, de Saint MA, et al. Quantitative analysis and EEG markers of KCNT1 epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Epilepsia*. 2019;60:20–32.
114. Jocić-Jakubi B, Lagae L. Malignant migrating partial seizures in Aicardi syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:790–2.
115. Lee EH, Yum MS, Jeong MH, Lee KY, Ko TS. A case of malignant migrating partial seizures in infancy as a continuum of infantile epileptic encephalopathy. *Brain Dev*. 2012;34:768–72.
116. Selioutski O, Seltzer LE, Burchfiel J, Paciorkowski AR, Erba G. Characteristic features of the interictal EEG background in 2 patients with malignant migrating partial epilepsy in infancy. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32:e23–9.
117. Moller RS, Heron SE, Larsen LH, Lim CX, Ricos MG, Bayly MA, et al. Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies. *Epilepsia*. 2015;56:e114–20.
118. Barcia G, Chemaly N, Kuchenbuch M, Eisermann M, Gobin-Limballe S, Ciorna V, et al. Epilepsy with migrating focal seizures: KCNT1 mutation hotspots and phenotype variability. *Neurol Genet*. 2019;5:e363.
119. Ohba C, Kato M, Takahashi N, Osaka H, Shiihara T, Tohyama J, et al. De novo KCNT1 mutations in early-onset epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2015;56:e121–8.
120. Barba C, Darra F, Cusmai R, Procopio E, Dionisi Vici C, Keldermans L, et al. Congenital disorders of glycosylation presenting as epileptic encephalopathy with migrating partial seizures in infancy. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:1085–91.
121. Fukuyama Y. History of clinical identification of West syndrome – in quest after the classic. *Brain Dev*. 2001;23:779–87.
122. Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*. 2004;45:1416–28.
123. O’Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, et al. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*. 2011;52:1359–64.
124. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20:398–407.
125. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev*. 2001;23:539–41.
126. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev*. 2014;36:739–51.
127. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol*. 1991;6:355–64.
128. 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 (Paris)*. 1966;13:489–99.
129. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia*. 1997;38:1283–8.
130. Ohtahara S, Yamatoki Y, Ohtsuka Y, Ok E, Ishida T. Prognosis of West syndrome with special reference to Lennox syndrome: a developmental study. In: Wada JA, Penry JK, editors. *Advances in epileptology: the Xth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1980. p. 149–54.
131. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics*. 1982;13:14–23.
132. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1997;38:526–31.
133. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 1999;40:286–9.
134. Lugaresi E, Pazzaglia P, Tassinari CA. Evolution and prognosis of epilepsies. Colloque de Marseille a Venise. XIXe Réunion Européenne d’Enseignement Electroencéphalographique, Colloque de Marseille à Venise, 5-8 Octobre 1972, Bologna, Italy: Aulo Gaggi Publisher; 1972. p. 244.
135. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol*. 2003;20:426–41.
136. Fejerman N & Medina C. *Convulsiones en la infancia. Diagnostico y tratamiento*. 2d edition, Buenos Aires, Argentina: Editorial El Ateneo; 1986.
137. Fusco L, Vigeveno F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia*. 1993;34:671–8.
138. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. 2010;51:2168–74.
139. Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, et al. Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017;68:18–34.e3.
140. Saltik S, Kocer N, Dervent A. Magnetic resonance imaging findings in infantile spasms: etiologic and pathophysiologic aspects. *J Child Neurol*. 2003;18:241–6.
141. Poulat AL, Lesca G, Sanlaville D, Blanchard G, Lion-Francois L, Rougeot C, et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:176–82.
142. Aydinli N, Caliskan M, Ozmen M, Tonguc E. Neuroradiologic aspects of West syndrome. *Pediatr Neurol*. 1998;19:211–6.
143. Chugani HT, Ilyas M, Kumar A, Juhász C, Kupsky WJ, Sood S, et al. Surgical treatment for refractory epileptic spasms: the Detroit series. *Epilepsia*. 2015;56:1941–9.
144. Lam J, Tomaszewski P, Gilbert G, Moreau JT, Guiot MC, Albrecht S, et al. The utility of arterial spin labeling in the presurgical evaluation of poorly defined focal epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2020;27:243–52.
145. Yuskaitis CJ, Ruzhnikov MRZ, Howell KB, Allen IE, Kapur K, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms of unknown cause: predictors of outcome and genotype-phenotype correlation. *Pediatr Neurol*. 2018;87:48–56.
146. Ko A, Youn SE, Kim SH, Lee JS, Kim S, Choi JR, et al. Targeted gene panel and genotype-phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res*. 2018;141:48–55.
147. Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN, Mroske C, Powis Z, Li S, et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med*. 2016;18:898–905.
148. Coughlin CR 2nd, Tseng LA, Abdenur JE, Ashmore C, Boemer F, Bok LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and

- management of pyridoxine-dependent epilepsy due to alpha-aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:178–92.
149. Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia*. 2000;41(Suppl 9):7.
 150. Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol*. 2012;69:873–8.
 151. Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*. 2017;88:1037–44.
 152. Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, et al. Incidence of Dravet syndrome in a US population. *Pediatrics*. 2015;136:e1310–5.
 153. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Cokar O, Guerrini R, et al. Dravet syndrome (previously severe myoclonic epilepsy in infancy). In: Bureau M, Genton P, Delgado-Escueta A, Dravet C, Guerrini R, Tassinari CA, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 6th ed. France: John Libbey Eurotext; 2019. p. 139–72.
 154. Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012;135:2329–36.
 155. Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia*. 2006;47(Suppl 2):45–8.
 156. Genton P, Velizarova R, Dravet C. Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 2):44–9.
 157. Losito E, Kuchenbuch M, Chemaly N, Laschet J, Chiron C, Kaminska A, et al. Age-related “Sleep/nocturnal” tonic and tonic clonic seizure clusters are underdiagnosed in patients with Dravet Syndrome. *Epilepsy Behav*. 2017;74:33–40.
 158. Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, Barcia G, Bouis C, Dubouch C, et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:176.
 159. Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E, Teutonico F, et al. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev*. 2010;32:71–7.
 160. Villeneuve N, Laguitton V, Viellard M, Lepine A, Chabrol B, Dravet C, et al. Cognitive and adaptive evaluation of 21 consecutive patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. 2014;31:143–8.
 161. Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: epilepsy and beyond. *Epilepsia*. 2019;60(Suppl 3):S17–24.
 162. Nabbout R, Desguerre I, Sabbagh S, Depienne C, Plouin P, Dulac O, et al. An unexpected EEG course in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2008;81:90–5.
 163. Dalic L, Mullen SA, Roulet Perez E, Scheffer I. Lamotrigine can be beneficial in patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:200–2.
 164. Specchio N, Balestri M, Trivisano M, Japaridze N, Striano P, Carotenuto A, et al. Electroencephalographic features in dravet syndrome: five-year follow-up study in 22 patients. *J Child Neurol*. 2012;27:439–44.
 165. Guerrini R, Striano P, Catarino C, Sisodiya SM. Neuroimaging and neuropathology of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 2):30–4.
 166. Gaily E, Anttonen AK, Valanne L, Liukkonen E, Traskelin AL, Polvi A, et al. Dravet syndrome: new potential genetic modifiers, imaging abnormalities, and ictal findings. *Epilepsia*. 2013;54:1577–85.
 167. Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, Schneider AL, Thuesmann Z, Knupp A, et al. Parental mosaicism in “de novo” epileptic encephalopathies. *N Engl J Med*. 2018;378:1646–8.
 168. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: beyond SCN1A. *Epilepsia*. 2017;58:1807–16.
 169. Sadleir LG, Mountier EI, Gill D, Davis S, Joshi C, DeVile C, et al. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: early profound Thr226Met phenotype. *Neurology*. 2017;89:1035–42.
 170. Berecki G, Bryson A, Terhag J, Maljevic S, Gazina EV, Hill SL, et al. SCN1A gain of function in early infantile encephalopathy. *Ann Neurol*. 2019;85:514–25.
 171. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC, Chu CJ, Massey SL, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*. 2017;89:893–9.
 172. Dedek K, Fusco L, Telay N, Steinlein OK. Neonatal convulsions and epileptic encephalopathy in an Italian family with a missense mutation in the fifth transmembrane region of KCNQ2. *Epilepsy Res*. 2003;54:21–7.
 173. Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, Ben-Zeev B, Carmant L, Flamini R, et al. KCNQ2 encephalopathy: features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet*. 2016;2:e96.
 174. Milh M, Boutry-Kryza N, Sutura-Sardo J, Mignot C, Auvin S, Lacoste C, et al. Similar early characteristics but variable neurological outcome of patients with a de novo mutation of KCNQ2. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:80.
 175. Allen NM, Weckhuysen S, Gorman K, King MD, Lerche H. Genetic potassium channel-associated epilepsies: clinical review of the Kv family. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;24:105–16.
 176. Goto A, Ishii A, Shibata M, Ihara Y, Cooper EC, Hirose S. Characteristics of KCNQ2 variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2019;60:1870–80.
 177. Plecko B. Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1811–7.
 178. Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Spector E, Meeks NJL, Kronquist KE, Aslany M, et al. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: a common epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:353–61.
 179. Ebinger M, Schultze C, Konig S. Demographics and diagnosis of pyridoxine-dependent seizures. *J Pediatr*. 1999;134:795–6.
 180. Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child*. 1999;81:431–3.
 181. Jiao X, Xue J, Gong P, Wu Y, Zhang Y, Jiang Y, et al. Clinical and genetic features in pyridoxine-dependent epilepsy: a Chinese cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62:315–21.
 182. Srinivasaraghavan R, Parameswaran N, Mathis D, Burer C, Plecko B. Antiquitin deficiency with adolescent onset epilepsy: molecular diagnosis in a mother of affected offsprings. *Neuropediatrics*. 2018;49:154–7.
 183. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype,

- environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain*. 2014;137:1350–60.
184. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, Tuschl K, Aylett S, Varadkar S, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain*. 2010;133:2148–59.
 185. Bok LA, Halbertsma FJ, Houterman S, Wevers RA, Vreeswijk C, Jakobs C, et al. Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:849–54.
 186. de Rooy RLP, Halbertsma FJ, Struijs EA, van Spronsen FJ, Lunsing RJ, Schippers HM, et al. Pyridoxine dependent epilepsy: is late onset a predictor for favorable outcome? *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22:662–6.
 187. Hatch J, Coman D, Clayton P, Mills P, Calvert S, Webster RI, et al. Normal neurodevelopmental outcomes in PNPO deficiency: a case series and literature review. *JIMD Rep*. 2016;26:91–7.
 188. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab*. 2011;104:48–60.
 189. Coman D, Lewindon P, Clayton P, Riney K. PNPO deficiency and cirrhosis: expanding the clinical phenotype? *JIMD Rep*. 2016;25:71–5.
 190. Bennett CL, Chen Y, Hahn S, Glass IA, Gospe SM Jr. Prevalence of ALDH7A1 mutations in 18 North American pyridoxine-dependent seizure (PDS) patients. *Epilepsia*. 2009;50:1167–75.
 191. Darin N, Reid E, Prunetti L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M, et al. Mutations in PROSC disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitamin-B6-dependent epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2016;99:1325–37.
 192. Lindy AS, Stosser MB, Butler E, Downtain-Pickersgill C, Shanmugham A, Retterer K, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2018;59:1062–71.
 193. Kothur K, Holman K, Farnsworth E, Ho G, Lorentzos M, Troedson C, et al. Diagnostic yield of targeted massively parallel sequencing in children with epileptic encephalopathy. *Seizure*. 2018;59:132–40.
 194. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, Swanson LC, Iqbal S, Lal D, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: clinical review. *Pediatr Neurol*. 2019;97:18–25.
 195. Demarest ST, Olson HE, Moss A, Pestana-Knight E, Zhang X, Parikh S, et al. CDKL5 deficiency disorder: relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. *Epilepsia*. 2019;60:1733–42.
 196. Fehr S, Wilson M, Downs J, Williams S, Murgia A, Sartori S, et al. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:266–73.
 197. Fehr S, Wong K, Chin R, Williams S, de Klerk N, Forbes D, et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology*. 2016;87:2206–13.
 198. Klein KM, Yendle SC, Harvey AS, Antony JH, Wallace G, Bienvenu T, et al. A distinctive seizure type in patients with CDKL5 mutations: hypermotor-tonic-spasms sequence. *Neurology*. 2011;76:1436–8.
 199. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddart N, Rio M, Afenjar A, Gerard M, et al. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia*. 2008;49:1027–37.
 200. Melani F, Mei D, Pisano T, Savasta S, Franzoni E, Ferrari AR, et al. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:354–60.
 201. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*. 2009;5(2):e1000381.
 202. Chemaly N, Losito E, Pinard JM, Gautier A, Villeneuve N, Arbues AS, et al. Early and long-term electroclinical features of patients with epilepsy and PCDH19 mutation. *Epileptic Disord*. 2018;20:457–67.
 203. Lotte J, Bast T, Borusiak P, Coppola A, Cross JH, Dimova P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*. 2016;35:106–10.
 204. Kolc KL, Sadleir LG, Depienne C, Marini C, Scheffer IE, Moller RS, et al. A standardized patient-centered characterization of the phenotypic spectrum of PCDH19 girls clustering epilepsy. *Transl Psychiatry*. 2020;10:127.
 205. Breuillard D, Leunen D, Chemaly N, Auclair L, Pinard JM, Kaminska A, et al. Autism spectrum disorder phenotype and intellectual disability in females with epilepsy and PCDH-19 mutations. *Epilepsy Behav*. 2016;60:75–80.
 206. Trivisano M, Specchio N. The role of PCDH19 in refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2019;101:106539.
 207. de Lange IM, Rump P, Neuteboom RF, Augustijn PB, Hodges K, Kistemaker AI, et al. Male patients affected by mosaic PCDH19 mutations: five new cases. *Neurogenetics*. 2017;18:147–53.
 208. Symonds JD, Joss S, Metcalfe KA, Somarathi S, Cruden J, Devlin AM, et al. Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: detailed phenotyping of 10 new cases. *Epilepsia*. 2017;58:565–75.
 209. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle WA: 1993.
 210. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med*. 1991;325:703–9.
 211. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia*. 2012;53:1503–10.
 212. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3:175–92.
 213. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020;5:354–65.
 214. Wolking S, Becker F, Bast T, Wiemer-Kruel A, Mayer T, Lerche H, et al. Focal epilepsy in glucose transporter type 1 (Glut1)

- defects: case reports and a review of literature. *J Neurol*. 2014;261:1881–6.
215. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*. 2010;133:655–70.
216. Pearson TS, Pons R, Engelstad K, Kane SA, Goldberg ME, De Vivo DC. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology*. 2017;88:1666–73.
217. Leen WG, de Wit CJ, Wevers RA, van Engelen BG, Kamsteeg EJ, Klepper J, et al. Child neurology: differential diagnosis of a low CSF glucose in children and young adults. *Neurology*. 2013;81:e178–81.
218. 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.
219. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, van de Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: a follow-up study. *J Neurol*. 2014;261:589–99.
220. 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.
221. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr, Engelstad K, De Vivo DC. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2003;44:701–7.
222. Vaudano AE, Olivetto S, Ruggieri A, Gessaroli G, De Giorgis V, Parmeggiani A, et al. Brain correlates of spike and wave discharges in GLUT1 deficiency syndrome. *Neuroimage Clin*. 2017;13:446–54.
223. Ismayilova N, Hacoheh Y, MacKinnon AD, Elmslie F, Clarke A. GLUT-1 deficiency presenting with seizures and reversible leukoencephalopathy on MRI imaging. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22:1161–4.
224. Klepper J, Engelbrecht V, Scheffer H, van der Knaap MS, Fiedler A. GLUT1 deficiency with delayed myelination responding to ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2007;37:130–3.
225. Akman CI, Provenzano F, Wang D, Engelstad K, Hinton V, Yu J, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Res*. 2015;110:206–15.
226. Gras D, Cousin C, Kappeler C, Fung CW, Auvin S, Essid N, et al. A simple blood test expedites the diagnosis of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Ann Neurol*. 2017;82:133–8.
227. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013;368:1971–9.
228. Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet*. 1995;57:35–45.
229. Dutkiewicz AS, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, Lacour JP, Barbarot S, Vabres P, et al. A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:473–80.
230. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, Chong WK, Martinez AE, Kinsler VA. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol*. 2014;171:861–7.
231. Bar C, Pedespan JM, Boccara O, Garcelon N, Levy R, Grevent D, et al. Early magnetic resonance imaging to detect presymptomatic leptomeningeal angioma in children with suspected Sturge-Weber syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62:227–33.
232. Aydin A, Cakmakci H, Kovanlikaya A, Dirik E. Sturge-Weber syndrome without facial nevus. *Pediatr Neurol*. 2000;22:400–2.
233. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol*. 1995;10:49–58.
234. Bosnyak E, Behen ME, Guy WC, Asano E, Chugani HT, Juhasz C. Predictors of cognitive functions in children with Sturge-Weber syndrome: a longitudinal study. *Pediatr Neurol*. 2016;61:38–45.
235. Alkonyi B, Chugani HT, Karia S, Behen ME, Juhasz C. Clinical outcomes in bilateral Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol*. 2011;44:443–9.
236. Comi A. Current therapeutic options in Sturge-Weber syndrome. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22:295–301.
237. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J. Sturge-Weber syndrome: study of 55 patients. *Can J Neurol Sci*. 2008;35:301–7.
238. Pinto AL, Chen L, Friedman R, Grant PE, Poduri A, Takeoka M, et al. Sturge-Weber syndrome: brain magnetic resonance imaging and neuropathology findings. *Pediatr Neurol*. 2016;58:25–30.
239. Pinto A, Sahin M, Pearl PL. Epileptogenesis in neurocutaneous disorders with focus in Sturge Weber syndrome. *F1000Research*. 2016;5:370.
240. Ville D, Enjolras O, Chiron C, Dulac O. Prophylactic antiepileptic treatment in Sturge-Weber disease. *Seizure*. 2002;11:145–50.
241. Kossoff EH, Bachur CD, Quain AM, Ewen JB, Comi AM. EEG evolution in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res*. 2014;108:816–9.
242. Bar C, Kaminska A, Nababout R. Spikes might precede seizures and predict epilepsy in children with Sturge-Weber syndrome: a pilot study. *Epilepsy Res*. 2018;143:75–8.
243. Brandberg G, Raininko R, Eeg-Olofsson O. Hypothalamic hamartoma with gelastic seizures in Swedish children and adolescents. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8:35–44.
244. Kerrigan JF. Hypothalamic hamartoma and gelastic epilepsy. In: Shorvon S, Andermann F, Guerrini R, editors. *The causes of epilepsy: common and uncommon causes in adults and children*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2011. p. 449–53.
245. Shahar E, Kramer U, Mahajnah M, Lerman-Sagie T, Goetz R, Gross V, et al. Pediatric-onset gelastic seizures: clinical data and outcome. *Pediatr Neurol*. 2007;37:29–34.
246. Frattali CM, Liow K, Craig GH, Korenman LM, Makhoulouf F, Sato S, et al. Cognitive deficits in children with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Neurology*. 2001;57:43–6.
247. Quiske A, Frings L, Wagner K, Unterrainer J, Schulze-Bonhage A. Cognitive functions in juvenile and adult patients with gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*. 2006;47:153–8.
248. Kerrigan JF, Ng YT, Prenger E, Krishnamoorthy KS, Wang NC, Rekate HL. Hypothalamic hamartoma and infantile spasms. *Epilepsia*. 2007;48:89–95.

-
249. Shim KW, Chang JH, Park YG, Kim HD, Choi JU, Kim DS. Treatment modality for intractable epilepsy in hypothalamic hamartomatous lesions. *Neurosurgery*. 2008;62:847–56.
250. Delalonde O, Fohlen M. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003;43:61–8.
251. Hildebrand MS, Griffin NG, Damiano JA, Cops EJ, Burgess R, Ozturk E, et al. Mutations of the Sonic Hedgehog pathway underlie hypothalamic hamartoma with gelastic epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2016;99:423–9.

How to cite this article: Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1349–1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>

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