

ILAE てんかん分類 : ILAE 分類・用語委員会の公式声明

ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology

^{1,2,3}Ingrid E. Scheffer, ¹Samuel Berkovic, ⁴Giuseppe Capovilla, ⁵Mary B. Connolly, ⁶Jacqueline French, ⁷Laura Guilhoto, ^{8,9}Edouard Hirsch, ¹⁰Satish Jain, ¹¹Gary W. Mathern, ¹²Solomon L. Moshé, ¹³Douglas R. Nordli, ¹⁴Emilio Perucca, ¹⁵Torbjörn Tomson, ¹⁶Samuel Wiebe, ¹⁷Yue-Hua Zhang, and ^{18,19}Sameer M. Zuberi

Epilepsia, 58(4):512–521, 2017
doi: 10.1111/epi.13709



Dr. Ingrid E. Scheffer
chairs the ILAE Task
Force on the
Classification of the
Epilepsies.

要約

国際抗てんかん連盟 (ILAE) は、1989 年の前回分類以降の大きな科学的進歩によっててんかんやその発症機序に関する理解が深まったことをうけ、今回てんかん分類を改訂するに至った。てんかん分類は臨床医に不可欠なツールとして、考え方の変化に関連し変動するものでなければならないが、同時に確固たるものでかつ全世界で翻訳可能なものでなければならない。てんかん分類の第一の目的は患者の診断であるが、てんかんの研究、治療法の開発、世界中のコミュニケーションにおいても重要である。今回の新たな分類は、パブリック・コメントを募集するために 2013 年に提出した初案に端を発しており、数回にわたる協議を経ててんかんに関わる世界各国の人々からの幅広い意見を組み込んで改訂されたものである。この分類には 3 つのレベルがある。最初のレベルは「発作型」診断であり、2017 年 ILAE 発作分類の定義に基づいて患者がてんかん発作を有していることを前提としている。発作型診断の次のステップは「てんかん病型」診断であり、焦点てんかん、全般てんかん、全般焦点合併てんかん、病型不明てんかんのいずれかに分類される。3 つ目のレベルは「てんかん症候群」診断であり、特定の症候群への診断が可能である。新分類では各段階に「病因」診断を組み入れており、しばしば治療に重要な示唆をもたらすという理由から、診断の各ステップで病因を検討する必要性を強調している。病因は、治療に及ぼし得る影響に基づいて選択された 6 つのサブグループに分けられている。「発達性てんかん性脳症」などの新たな用語も導入されている。「良性」という用語は、「自然終息性」と「薬剤反応性」という用語に置き換え、状況に応じてどちらかを使用する。この新たな枠組みが 21 世紀のてんかん診療と研究の向上に役立つことを願っている。

すという理由から、診断の各ステップで病因を検討する必要性を強調している。病因は、治療に及ぼし得る影響に基づいて選択された 6 つのサブグループに分けられている。「発達性てんかん性脳症」などの新たな用語も導入されている。「良性」という用語は、「自然終息性」と「薬剤反応性」という用語に置き換え、状況に応じてどちらかを使用する。この新たな枠組みが 21 世紀のてんかん診療と研究の向上に役立つことを願っている。

キーワード ■ 分類 ■ てんかん症候群 ■ 用語 ■ 病因

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

Accepted January 21, 2017; Early View publication March 8, 2017.

¹Department of Medicine, The University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia; ²Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ³Florey Institute, Melbourne, Victoria, Australia; ⁴Child Neuropsychiatry Department, Epilepsy Center, C. Poma Hospital, Mantova, Italy; ⁵Department of Pediatrics, British Columbia's Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁶Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, U.S.A.; ⁷Department of Neurology, Federal University of São Paulo; University Hospital, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁸University Hospital INSERM U 964, Strasbourg, France; ⁹IDÉE, Lyon, France; ¹⁰Indian Epilepsy Centre, New Delhi, India; ¹¹Departments of Neurosurgery, Psychiatry and Biobehavioral Medicine, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; ¹²Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, U.S.A.; ¹³Division of Neurology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, U.S.A.; ¹⁴C. Mondino National Neurological Institute and Clinical Pharmacology Unit, University of Pavia, Pavia, Italy; ¹⁵Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ¹⁶Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ¹⁷Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing, China; ¹⁸Paediatric Neurosciences Research Group, Fraser of Allander Neurosciences Unit, Royal Hospital for Children, Glasgow, United Kingdom; and ¹⁹School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom

Address correspondence to Ingrid E. Scheffer, Epilepsy Research Centre, 245 Burgundy St, Heidelberg, Vic. 3084, Australia. E-mail: scheffer@unimelb.edu.au

Wiley Periodicals, Inc.

© 2017 International League Against Epilepsy

要 点

- ILAE は、発作型分類の改訂にあわせ、てんかん分類の枠組みを改訂した。
- 診断は、「発作型」、「てんかん病型」(焦点てんかん、全般てんかん、全般焦点合併てんかん、病型不明てんかん)、「てんかん症候群」の3つのレベルで行う。
- 病因診断に関する検討は初診時から開始するが、診断過程の各段階においても行うべきである。1人の患者のてんかんが複数の病因カテゴリーに分類される場合もある。
- 「良性」という用語は「自然終息性」と「薬剤反応性」という用語に置き換え、状況に応じて使用する。
- 「発達性てんかん性脳症」という用語は、そのまま、あるいは「発達性脳症」「てんかん性脳症」という形で適宜使用することができる。

てんかん分類を改良する取り組みは、1909年の国際抗てんかん連盟(ILAE)設立とほぼ同時期から継続的に行われてきたが、Henri Gastautによって分類の新しい概念が提唱された1960年代初頭にとりわけ機運が高まった¹⁻³。その後20年間に及ぶ活発な議論と新知見の集積によって、歴史的な1985年のILAE「てんかん・てんかん症候群分類」が作成され⁴、まもなくその改訂版が1989年のILAE総会で承認された⁵。1989年分類の世界的影響力は大きく、てんかんの診療と研究に強い影響を与えてきた。本稿で発表する分類は1世紀以上に及ぶ多くの人々の努力の上に成り立つものであり、てんかん分類の作成に対する多大な貢献に感謝する。

1989年ILAE分類の骨子となっている多くの概念は今もなお有効であるが、その後数十年間の科学的発見が、てんかんに対する我々の理解や、てんかんを有する人々の診断・治療アプローチを根底から変えてしまったことを考慮すると、分類改訂の必要性は次第に明らかとなっている。

てんかん分類は、発作を起こしている人を評価する際の重要な臨床ツールである。てんかん分類はあらゆる診療場面に影響するが、その影響力は臨床のみならずてんかんの臨床研究や基礎研究、さらには新たな治療法の開発にまで及ぶ。てんかん分類は様々な目的に有用で、患者が起こした発作型のみならず、その患者が起こす可能性の高い別の発作型や考えられる発作の誘因、そしてしばしばそれらの予後をも理解するための枠組みを提供する。さらに分類は、学習障害、知的障害、自閉スペクトラム症のような精神障害などの併存症のリスクや、てんかん患者の突然死(SUDEP)などの死亡リスクをも示してくれる。分類がしばしばてんかんの治療選択に役立つことも注目し値する。

てんかん分類は1960年代に発案されてから劇的に進歩した⁶⁻⁹。分類が多く版を重ねているのは、世界中からの臨床研究や基礎研究による多大な貢献に基づき、表現型のパターンや発症機序に関する理解が進歩していることを反映している。これらの見識は患者診療の多くの側面に組み込まれており、薬物療法や食事療法、外科治療や医療機器の開発など、革新的治療の開発に進歩をもたらしている。分類とは常に動的なプロセスであり、研究によって得られた新たな洞察とこの多様な疾患群の理解の進歩の過程に繰り返し影響を受けるものである。分類が将来も継続的に進化し続けることは患者診療のさらなる進歩につながっていく。

分類は白熱した議論を生む。これは、ひとつは分類がてんかん診断の基盤となる複雑な臨床的構成概念の上に成り立っているためであり、もうひとつは分類が我々の日常診療にとって非常に重要であるためである。

てんかん分類は、世界中のてんかん専門医および関連する専門家から得られた専門的見解に基づいている。最終的には科学的根拠に基づく分類を完成させることが望ましいのは確かであるが、厳密な科学的根拠に基づいて分類を構築できるほど我々の理解は深まっていない⁹。従って、今回の提言は最新の科学的知識とともに、世界中のてんかん専門家やそれ以外のてんかんに関わる様々な人々との広範囲な協議を含めた高度な専門的見解とに基づいて作成している。

患者が発作を起こした場合、臨床医は診断を下すのにいくつかの重要なステップを経る。臨床医は発作を分類する前に、その発作様の事象が無数の鑑別診断がある中で本当にてんかん発作なのかを判断しなければならない。鑑別診断としては、けいれん性失神、睡眠時随伴症、運動異常症、その他の非てんかん性事象が挙げられる

(<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>)。患者のてんかん分類を開始する時点で、すでにこの診断ステップは踏まれているものとみなされる。

てんかんを分類する際、臨床医は発作型分類から始める。これについては、本稿と同時発表した新たな発作型分類に関する論文で述べられている¹⁰。次に患者のてんかん病型を分類する必要があるが、多くの場合は特定のてんかん症候群を診断することができる。同様に重要なことは、診断過程の各段階で患者のてんかん病因の特定を精力的に試みることである。発作型、てんかん病型のいずれの分類においても、脳波(EEG)、神経画像およびてんかんの基礎病因を探るための他の検査の結果を考慮する。ここに、前回の1989年ILAE分類以降初となる重要なてんかん分類を提示する。

方 法

用語、定義、発作型やてんかんの分類などの基本的事項に関するILAEの公式声明には、これまでは世界各国のILAE支部代表者による投票に基づき総会で承認を得る必要があった⁵。しかし、これでは世界各国のてんかん専門家が広く選挙権を持って十分な関与をすることができず、またコミュニケーションツールの目覚ましい進歩によりもたらされる機会を活用できないという理由から、この手法はもはや適切ではない。

その結果、ILAEは2013年に声明文、すなわち共通言語や一連の定義(例:てんかんの定義、分類)の採択に関するテーマに対するILAEの立場を反映した文書について、最終決定と承認のための新たなプロセスを導入した¹¹。このプロセスは非常に繰り返しの多い作業であり、ILAEにより選出された専門家グループが最初に文書を作成し、その文書をILAEのウェブサイトに掲載し、全ての関係者から意見と批判を募り、別の専門家委員会を指名した上で寄せられたパブリック・コメントを検討しまとめるというものである。このプロセスは、その文書の投稿先の雑誌による査読と並行して行われる(<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>)。

改訂版分類については、上記手順の実施に先立ち、2010年に初案がILAE分類・用語委員会により発表された⁹。この初案では、単語が文字通りの意味を表すように、わかりやすい用語を採用することに重点が置かれた。2010年分類案が契機となり、広範な議論と批評が行われた¹²⁻²⁹。その後、ILAE執行部により新しい分類・用語委員会が設置され、ILAE声明文書に関する手順に従って改訂版分類が作成されることになった。同委員会は2013年に初版を提出し、その文書をインターネット上に投稿して議論を求めた(Schefferら³⁰の補足情報)。多くの人が参加し熱心に議論され、43カ国

から 128 件の意見が寄せられた。反響が非常に大きく、重要な概念に対して相反する意見も多く寄せられたため、パブリック・コメントの検討を担当する委員会は、最大限の同意を得るにはさらに広く意見を募る必要があると判断した。2016 年の *Epilepsia Open* に発表した論文に、追加の意見募集と関係者からの意見への対応について、同委員会のロードマップを掲載し、再度世界各国から意見を募った³⁰。その後、新たに寄せられた意見と見解について議論と検討を行い、2017 年てんかん分類を規定する本声明文をまとめた。

てんかん分類

新たなてんかん分類は、診療環境が異なってもてんかんを分類できるよう、複数のレベルで構成されている (図 1)。これは世界各国における診療資源の大きな格差に対応させたものであり、診断を行う臨床医が利用可能な資源の状況によって異なるレベルでの分類を可能としたものである。ただし可能な場合には、3 つのレベルすべてにおける診断を追求すべきであり、同時に個々のてんかんの病因検索を行う。

発作型 (Seizure type)

てんかん分類の枠組みの出発点は「発作型」である。発作型分類は臨床医がすでにてんかん発作と確定診断していることを前提としており、てんかん性事象と非てんかん性事象とを鑑別するための診断アルゴリズムではない。発作型分類は本稿と同時発表の論文¹⁰に記載されている新規の命名法に従って決定する。発作は、焦点起始発作、全般起始発作、起始不明発作のいずれかに分類される。

状況によっては脳波やビデオ記録、画像検査が困難なため、発作型による分類が可能な範囲での最高レベルの診断となる場合もある。また、患者が 1 回しか発作を起こしていないなど、単に得られる情報が少ないために高いレベルの診断が下せない場合もある。

てんかん病型 (Epilepsy type)

2 番目のレベルは「てんかん病型」診断であり、ここでは 2014 年のてんかんの定義に基づいて患者がてんかんと診断されていることを前提とする³¹。てんかん病型のレベルには、すでに定着している「全般てんかん (Generalized Epilepsy)」「焦点てんかん (Focal Epilepsy)」に加え、「全般てんかんと焦点てんかんの合併 (全般焦点合併てんかん) (Combined Generalized and Focal Epilepsy)」というカテゴリーが新設されている。また、「病型不明てんかん (Unknown Epilepsy)」というカテゴリーも作られている。多くのてんかんで

複数の発作型がみられる。

全般てんかんの診断の場合、通常は脳波で全般性棘徐波がみられる。全般てんかんを有する人にみられる発作型には、欠神発作、ミオクロニー発作、脱力発作、強直発作、強直間代発作などがある。全般てんかんは臨床的根拠に基づいて診断され、発作間欠期脳波の典型的てんかん発射所見が裏付けとなる。全般強直間代発作を起こしたが脳波が正常な患者では注意を要する。この場合、全般てんかんと診断するには、ミオクロニーや関連する家族歴の存在など、裏付けとなる根拠が示されなければならない。

焦点てんかんには単焦点性発作や多焦点性発作、さらには一側大脳半球を広く巻き込む発作もある。焦点意識保持発作、焦点意識減損発作、焦点運動発作、焦点非運動発作、焦点起始両側強直間代発作など様々な発作型がみられる。通常、発作間欠期脳波では焦点性てんかん性異常波がみられるが、診断は臨床的根拠に基づいて行い、脳波所見は裏付けとなる。

全般発作と焦点発作の両方をもつ患者がいることから、「全般てんかんと焦点てんかんの合併 (全般焦点合併てんかん)」というカテゴリーを新設した。診断は臨床的根拠に基づいて行い、脳波所見は裏付けとなる。発作時脳波記録は有用ではあるが、必須ではない。発作間欠期脳波では全般性棘徐波と焦点性てんかん発射の両方がみられる可能性があるが、てんかん性異常波は診断に必須ではない。両方の発作型が出現する代表例は Dravet 症候群や Lennox-Gastaut 症候群である。

てんかん症候群の診断ができない場合、てんかん病型が実施可能な最終レベルの診断となることもある。具体例として次のようなものがある。よくみられる状況としては、MRI 病変のない側頭葉てんかんの小児や成人が病因不明の焦点てんかんと診断される例、全般強直間代発作と脳波で全般性棘徐波を認めた 5 歳児が、既知のてんかん症候群には分類できないが、全般てんかんと明確に診断される例、これらよりは稀であるが、意識障害を伴う焦点発作と欠神発作を呈し、脳波で焦点性発射と全般性棘徐波の両方が認められ、MRI 所見は正常な 20 歳女性が全般てんかんと焦点てんかんの合併 (全般焦点合併てんかん) と診断される例、などである。

「病型不明」という用語は、患者がてんかんであることはわかっているが、十分な情報が得られないためてんかん病型が焦点か全般かを判断できない場合に用いる。これには様々な理由が考えうる。脳波検査ができない場合もあれば、所見が正常など脳波検査が診断に有用でない場合もある。必ずしも一致するとは限らないが、発作型が不明な場合にはてんかん病型も同様の理由で不明となることが多い。例えば、患者が焦点症状を伴わず脳波も正常だが対称性の強直間代発作を数回起こしている場合である。この例では発作起始は不明であり、従って患者のてんかん病型も不明となる。

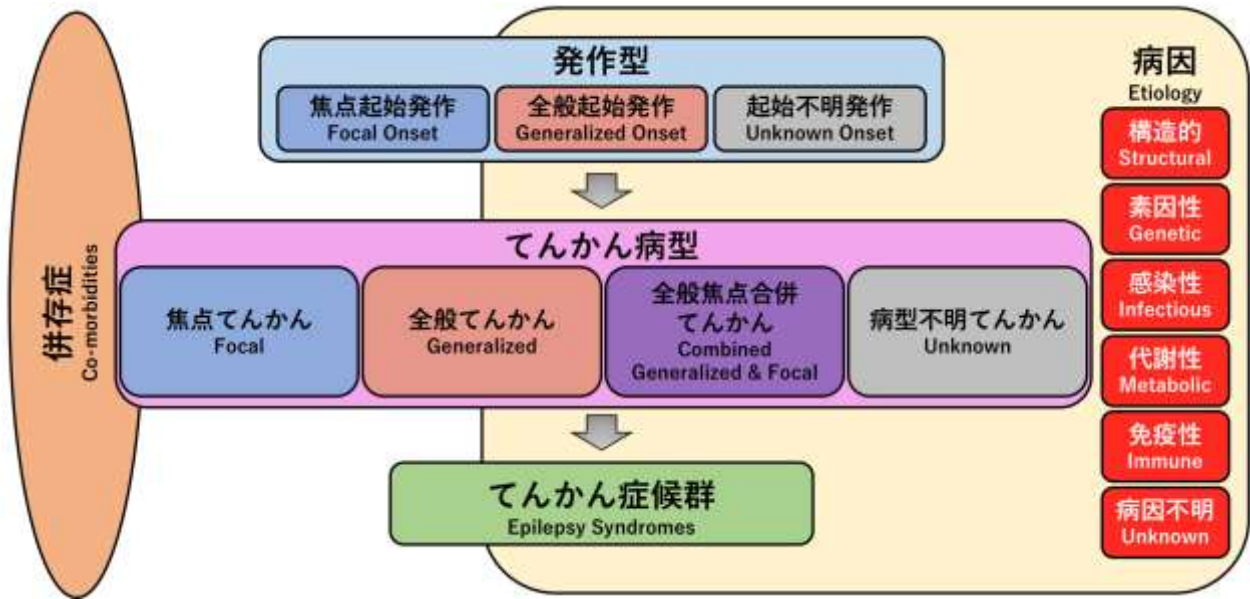


図1 てんかん分類の枠組み

てんかん症候群 (Epilepsy syndrome)

3番目のレベルは「てんかん症候群」診断である。てんかん症候群とは、同時にみられる傾向のある発作型、脳波所見および画像所見を包含する特徴の集合体を指す。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、時に予後など年齢依存性の特徴を持つ^{4,5}。また、脳波および画像検査での特異的な所見とともに、知的障害や精神障害などの明確な併存症を伴う場合もある。病因や予後、治療に関する示唆を含むこともある。てんかん症候群と病因診断とは1対1対応せず、医学的管理の指標とするなど異なる目的に用いられることに留意する必要がある。小児欠神てんかん、West症候群、Dravet症候群などよく知られている症候群は数多く存在するが、これまでILAEによる正式な症候群分類は存在しなかった⁹。最近立ち上げられたILAEの教育用ウェブサイト(epilepsydiagnosis.org)は、すでに確立されている多くの症候群に関する診断のパラメータ、発作型のビデオ、および脳波特徴を理解するための優れた情報源であり、教育用ツールとして考案されたものである。

特発性全般てんかん (Idiopathic Generalized Epilepsies)

特発性全般てんかん(IGE)は、全般てんかんの中でもよく認識された高頻度なサブグループである。IGEには、小児欠神てんかん、若年欠神てんかん、若年ミオクローニーてんかん、全般強直間代発作のみを示すてんかん(以前は覚醒時大発作てんかんとされていたが、発作が1日のうちいつでも起こり得るため修正)という4つの確立したてんかん症候群が含まれる。てんかん分類の用語体系から「特発性(idiopathic)」という用語を削除する意向が示されたが、それはこの用語が「遺伝素因が推定される以外には既知の、あるいは疑わしい病因がない状態」と定義されるためである⁴。ギリシャ語の「idios」は「自己の」、「自分自身の」、「個人的な」という意味であり、はっきりそうとは言わなくても素因性病因を反映した用語であることを意味している。そのため、「特発性」は、単一遺伝子遺伝(遺伝性またはde novo病的変異を伴うもの)または複合遺伝(多因

子遺伝であり、環境要因の有無を問わない)を示すてんかんを含め、多くのてんかんに関与する遺伝子が発見され認識が高まっている中では不正確な用語と考えられる。さらに、「素因性(genetic)」という用語は「遺伝性(inherited)」と同義であると誤って解釈される場合がある。

従って、これらの症候群は素因性全般てんかん(Genetic Generalized Epilepsies; GGE)と呼ぶほうが意味があり、そのほうが臨床医はこの分類に十分なエビデンスがあると感じる。そのようなエビデンスは、双子研究や家族研究など、これらの症候群の遺伝性に関する綿密な臨床研究から得られたものであり、特定の遺伝子変異が同定されているわけではない。実際のところ現時点では、多くの患者でde novo病的変異が見つまっている乳児期発症の発達性てんかん性脳症を除くと、患者のてんかんの原因となる遺伝子変異が明らかになっていることはまれである³²。

ただし、IGEという用語を残すことがかなり強く望まれている。そこで本作業部会は、小児欠神てんかん、若年欠神てんかん、若年ミオクローニーてんかん、全般強直間代発作のみを示すてんかんの4つのてんかん症候群に限りIGEという用語を用いてよいこととした。個別の症例においては、臨床医が素因性病因を想起することに違和感がない場合には「素因性全般てんかん」を用いてもよい。

自然終息性焦点てんかん (Self-limited focal epilepsies)

自然終息性焦点てんかんはいくつかあるが、通常は小児期に発症する。最もよくみられるのは中心側頭部に棘波を示す自然終息性てんかん(旧称「中心・側頭部に棘波を示す良性てんかん」)である。この大きなグループに属するその他のてんかんには自然終息性小児後頭葉てんかんがあり、Panayiotopoulos(パナイオトポラス)によって報告された早発型とGastautによって報告された遅発型がある³³。その他に自然終息性の前頭葉てんかん³⁴、側頭葉てんかん³⁵、頭頂葉てんかん³⁶が報告されており、青年期や成人期に発症するものもある。

病因 (Etiology)

患者が初めててんかん発作を起こした時点から、臨床医はてんかんの病因を明らかにするよう努めるべきである。病因分類には様々なものが認識されているが、特に治療に影響を及ぼすものに重点が置かれている。最初に行う検査で多いものに神経画像検査があるが、可能であれば MRI が理想的である。これにより臨床医は患者のてんかんに構造的病因があるか否かを判断することができる。この他には、素因性、感染性、代謝性、免疫性、および病因不明の 5 つの病因グループがある (図 1)。患者のてんかんが 2 つ以上の病因カテゴリーに分類される場合もあるが、これらの病因は階層的なものではなく、どの病因に重点が置かれるかは状況によって異なる。例えば、結節性硬化症の患者は構造的病因と素因性病因の両方を持つが、構造的病因はてんかん外科にとって重要であり、素因性病因は遺伝カウンセリングや mTOR 阻害剤などの新規治療薬の検討の際に重要となる。

構造的病因 (Structural etiology)

構造的病因の概念は、適切にデザインされた研究で明らかにされた、構造的異常があるとてんかん発症リスクが大幅に高まるという事実に基づいている⁹。構造的病因とは、神経画像検査で構造異常があり、脳波・臨床的評価と画像検査所見を合わせ、画像検査の異常所見が患者の発作の原因である可能性が高いと合理的に推測される場合をいう。構造的病因には、脳卒中、外傷、感染のように後天的なものもあれば、多くの大脳皮質形成異常のように遺伝学的なものもある。このように形成異常には遺伝学的機序が存在するが、患者のてんかんの根底にあるのは構造的要因である。微細な構造的病変の検出には、特別なてんかん用プロトコルを用いた適切な MRI 検査が必要である³⁷。

てんかんと構造的病因との関連はよく知られている。例えば、内側側頭葉発作では海馬硬化が比較的高頻度に認められる。その他の重要な関連には、笑い発作と視床下部過誤腫、Rasmussen 症候群、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群などがある。これらの関連を認識しておくことは、特異的な構造異常について患者の画像を慎重に検証するために重要である。さらに、このことは内科的治療が無効である場合にてんかん外科を考慮する必要性を強調している。

構造的異常の背景基盤として、素因性、後天性 (獲得性) あるいはその両方が考えられる。例えば、多小脳回は *GPR56* のような遺伝子変異による場合もあれば、子宮内サイトメガロウイルス感染による獲得性の場合もある³⁸。後天性の構造的病因には、低酸素性虚血性脳症、外傷、感染、脳卒中などがある。結節性硬化症 (Hamartin をコードする *TSC1* 遺伝子, Tuberin をコードする *TSC2* 遺伝子の変異に起因する) のように、構造的病因が明らかな遺伝学的基盤を持つ場合、構造的病因と素因性病因の両方の用語を使用することができる。

素因性病因 (Genetic etiology)

素因性てんかんとは、既知の、あるいは推定される遺伝子異常が直接てんかんの原因となり、発作が疾患の中核症状となるものである。遺伝学的病因の関与が示唆されるてんかんは非常に多様であるが、そのほとんどでは原因遺伝子が未だ明らかになっていない。

第一に、素因性病因は常染色体優性疾患の家族歴のみに基づいて推定される場合がある。例えば、良性家族性新生児てんかんという症候群においては大部分の家

系でカリウムチャネル遺伝子 *KCNQ2* または *KCNQ3* のいずれかの変異が認められる³⁹。一方、常染色体優性夜間前頭葉てんかんという症候群では、原因となる変異は現時点で少数例でしか確認されていない⁴⁰。

第二に、小児欠神てんかんや若年ミオクロニーてんかんなどの同じ症候群を有する集団を対象とした臨床研究によって素因性病因が示唆される場合がある。遺伝学的基盤に関するエビデンスは、Lennox による 1950 年代の双子研究や家族集積性研究などの優れた研究から得られている^{41,42}。

第三に、分子基盤が解明されることで、それに大きく影響する単一遺伝子またはコピー数多型が示唆される場合がある。重症てんかんと軽症てんかん両者を引き起こすことが知られる遺伝子異常をもつ患者数は増加している。分子遺伝学によって、重症の発達性てんかん性脳症をもつ乳幼児の 30~50% で、多数のてんかん関連遺伝子における原因変異 (de novo 変異が最も高頻度) が同定されている³²。

最もよく知られている例は Dravet 症候群であり、患者の 80% 以上に *SCN1A* の病的変異が認められている。*SCN1A* 変異が Dravet 症候群と素因性てんかん熱性けいれんプラス (GEFS+) と関連するように、単一遺伝子病因が軽症から重症までの一連のてんかんを引き起こし、治療的示唆を与えうることは重要である^{43,44}。特定の遺伝子に変異が認められてもそれだけでは転帰の予測は不可能であるため、特定の遺伝子の変異に起因する表現型スペクトラムを理解することは重要な情報となる。遺伝子変異の意義は、脳波・臨床的特徴との関連を踏まえて解釈する必要がある。このように、これまでのところ大半の遺伝子では表現型の多様性を認め、大半の症候群では遺伝学的多様性が認められている。

てんかんが複合遺伝形式をとる、つまり環境要因の有無を問わず複数の遺伝子の関与が示唆される場合、原因に関与してもそれ単独ではてんかんを引き起こすのに不十分な感受性変異が同定されうる^{45,46}。こうした状況では、他の家族員が発症に十分なてんかん遺伝子変異を有しておらず、発作の家族歴はないことがある。

「素因性 (genetic)」という用語は「遺伝性 (inherited)」と同義ではないことに留意する必要がある。重症てんかんでも軽症てんかんでもますます多くの de novo 変異が同定されている⁴⁷⁻⁵²。これは患者が自身の中で新たに発生した変異を有していることであるため、発作の家族歴は考えにくく、両親から受け継いだ遺伝子変異ではない。しかし、この患者は今や遺伝しうるてんかんを有していることになるかもしれない。例えば患者が de novo 優性変異を有している場合、患者の子孫がその変異を受け継ぐリスクは 50% である。ただし変異を引き継いでもてんかんを発症するかはその変異の浸透率によるため、必ずしもその子どもがてんかんに罹患することを意味しているわけでない。

さらに掘り下げていくと、患者にモザイク変異が存在する場合がある。つまり、その患者は 2 種類の細胞集団を持ち、一方の細胞集団は変異を有し、他方の細胞集団は野生型の (正常な) 対立遺伝子を有している状態である。モザイクはてんかんの重症度に影響を及ぼす可能性があり、*SCN1A* に関する研究⁵³ で認められたように、モザイク率が低いほどてんかんの重症度も低くなる。

素因性病因の存在は環境要因の関与を否定するものではない。環境要因が発作性疾患に関与することは広く認識されている。例えば、多くのてんかん患者では、睡眠不足、ストレス、疾病により発作を起こしやすい。素因性病因とは、患者個人のてんかん発症に大きく影響する病的バリエーション (変異) のことを言う。

感染性病因 (Infectious etiology)

世界で最も多い病因は、感染の結果としててんかんを発症する場合である⁵⁴。感染性病因とは、既知の感染症が直接てんかんの原因となり、発作が疾患の中核症状となる場合である。感染性病因は、髄膜炎や脳炎のように急性感染症の状況で起こる発作ではなく、てんかん患者について言及するものである。世界の特定の地域でよくみられる例としては、神経嚢虫症 (neurocysticercosis)、結核、HIV、脳マラリア、亜急性硬化性全脳炎、脳トキソプラズマ症、さらにジカウイルスやサイトメガロウイルスなどの先天性感染などが挙げられる。これらの感染には構造的病変を伴う場合もある。感染性病因は特異的治療への示唆を含む。感染性病因は、急性感染後遺症として発作を呈するウイルス性脳炎のように、感染後にてんかんを発症する場合にも用いてよい。

代謝性病因 (Metabolic etiology)

様々な代謝異常症がてんかんと関連している。この分野は広がっており、表現型スペクトラムの理解も進んできている。代謝性てんかんとは、既知の、あるいは推定される代謝異常症が直接てんかんの原因となり、発作が疾患の中核症状となるものである。代謝性原因とは、ポルフィリン症、尿毒症、アミノ酸代謝異常症、ピリドキシン依存症のように、全身の症状や生化学的変化を伴う明確な代謝障害を指す。多くの場合、代謝性疾患は遺伝子異常を伴う。多くの代謝性てんかんでは遺伝学的基盤が存在するであろうが、大脳葉酸欠乏症のように後天性の場合もある。特異的治療を示唆し知的障害を予防できる可能性があるため、てんかんの特異的な代謝性病因を同定することは極めて重要である。

免疫性病因 (Immune etiology)

免疫性てんかんとは、免疫性疾患が直接てんかんの原因となり、発作が疾患の中核症状となるものである。近年、特徴的な症状を示す様々な免疫性てんかんが成人でも小児でも認められている⁵⁴。免疫性病因の概念は、自己免疫が介在した中枢神経系炎症を示す証拠がある状況と考えられる。このような自己免疫性脳炎の診断は、特に抗体検査の普及に伴って急速に増加しつつある。抗 NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体脳炎や抗 LGI1 抗体脳炎⁵⁵ などがその例である。このような疾患単位の出現により、特に標的免疫療法という治療的示唆を与えることから、この病因分類を1つの特別なカテゴリーとして設定する意義はある。

病因不明 (Unknown etiology)

「病因不明」とは、てんかんの原因がまだ明らかになっていないことを意味する。原因が明らかになっていないてんかん患者は数多く存在する。このカテゴリーでは、前頭葉てんかんなどの基本的な脳波・臨床的症候以外には、特異的な診断を下すことはできない。原因をどの程度明らかにできるかは、患者が受けられる医学的評価の程度によって異なる。この点は医療環境や国によって異なるが、資源が乏しい国でも今後改善されていくことが期待される。

併存症 (Comorbidities)

多くのてんかんで学習や精神・心理、行動の問題といった併存症を伴うことがますます認識されるようになっていく (図 1, 左側の縦長の楕円)。併存症は、軽微

な限局性学習症から知的障害、自閉スペクトラム症やうつ病などの精神症状、心理社会的問題まで、その種類や重症度は様々である。重症度の高いてんかんでは、脳性麻痺や歩行障害などの運動障害や運動異常症、脊柱側弯症、睡眠障害、胃腸障害などの複雑な併存症がみられる場合がある。病因の場合と同様、早期に発見、診断、および適切な治療ができるよう、全てのてんかん患者に対して分類の各段階で併存症の存在を考慮することが重要である。

新たな用語と定義

発達性てんかん性脳症 (Developmental and epileptic encephalopathies)

「てんかん性脳症 (epileptic encephalopathy)」という用語は Berg らの報告⁹で、「てんかん性活動そのものが基礎病態 (例: 皮質形成異常) 単独で予想される状態よりも重度の認知・行動障害を引き起こす状態」と再定義された。全般的あるいは部分的障害が時間とともに悪化する。これらの障害は重症度も様々で、あらゆるてんかんで、年齢によらず生じうるものである。

てんかん性脳症の概念はあらゆる年齢のてんかんに適用可能であり、乳児期や小児期に発症する重症てんかんだけでなく、より幅広く用いるべきである。顕著な遺伝学的多様性を示す West 症候群や、最初の遺伝子群が明らかになりつつある睡眠期持続性棘徐波 (CSWS) を示すてんかん性脳症のように、てんかん性脳症を伴う多くのてんかん症候群で素因性病因が関与する³²。同様に、低酸素性虚血性脳症や脳卒中のような後天的原因や、素因性あるいは獲得性病因でもありうる皮質形成異常が原因となる場合もある。

てんかん性脳症の概念は、CDKL5 脳症や CHD2 脳症などの単一遺伝子疾患にも適用が可能である。しかし、単一遺伝子はある人にはてんかん性脳症を引き起こし、それ以外には自然終息性てんかんを引き起こす場合がある。例として SCN1A, SCN2A, SLC2A1, KCNQ2, KCNA2, CHD2 などが挙げられる。てんかん性脳症では頻発するてんかん性放電が発達を妨げ、認知機能の遅れやしばしば退行を引き起こし、時に精神面や行動面に影響する。てんかん性放電は発達が正常であった人にもすでに発達に遅れのあった人にも退行を引き起こす可能性があり、それらの人は発達の停滞や退行を呈するようになる。この概念の重要な要素は、てんかん性放電が軽減するとその疾患に伴う発達面の障害が改善する可能性があるということである。このことは臨床的見地から重要な問題であり、家族や臨床医の観察においてしばしば指摘されている。

このような重度の素因性疾患の多くは、頻発するてんかん性放電の発達への影響に加えて、遺伝子変異による直接的な発達面への影響もみられ、その現れ方にはいくつかのパターンがある。すでに発達遅滞が認められていて、発作発症や遷延性発作に伴いさらに停滞や退行を示す場合がある。他の疾患では、正常発達を背景に発達の遅れが生じ、脳波上てんかん性放電が頻発するようになる前に発達の遅れがみられる場合がある。有名な例として Dravet 症候群という比較的よくみられる脳症があるが、脳波上てんかん性放電が通常まだそれほど頻発しない時期である 1~2 歳で発達の遅れや退行が始まる。このことから Dravet 症候群には、てんかん性要素とは別に発達性の要素も存在し、どちらも症例の 80% 以上にみられるナトリウムチャンネルサブユニットの遺伝子 (SCN1A) 変異に起因するものと考えられる。3 つ目のグループとして、KCNQ2 脳症や STXBP1 脳症の一部の患者でみられるように、てんかんは児の病歴の比較的早期に落ち着くが発達面の影響

が顕著なまま残る場合がある。多くの遺伝子変異による脳症に観察されるこれらの特徴から、該当する場合には臨床症状にこれら両側面が関与していることを示すため、用語を拡張して「発達性 (developmental)」ということばを含めることが勧められる。これらの概念は、家族にとっても臨床医にとっても疾患のプロセスを理解する上で極めて重要である。

そこで、該当する場合には「発達性てんかん性脳症 (developmental and epileptic encephalopathy)」という用語を使用し、年齢によらず適用可能とすることが提案される。これは、いずれか一方または両方の記述用語の使用を可能とする。すなわち、発達の異常のみで、発達の退行やさらなる遅れを伴う高頻度なてんかん性発射が認められない場合には発達性脳症 (developmental encephalopathy)、既存の発達の遅れがなく、遺伝子変異自体が発達の遅れの原因とは考えられない場合をてんかん性脳症、両方の要因が関与する場合を発達性てんかん性脳症とする。患者の症状に対して、てんかん性要素と発達性要素のどちらの関与がより重要なのか区別することが不可能な場合もしばしばある。

このような疾患を有する患者の多くはこれまで「症候性全般てんかん」と分類されてきた。しかし、非常に多様な患者群に適用されてきたため、この用語はこれ以上使用されることはなくなるだろう。この用語が使用されてきた患者には発達性脳症とてんかん (例: 非進行性の知的障害と軽度のてんかん)、てんかん性脳症、発達性てんかん性脳症、さらには全般てんかんや全般焦点合併てんかんの一部の患者が含まれる。新たな分類では、これらの個々のてんかんをより正確に分類することが可能となる。

顕著な影響を持つ遺伝子変異が同定される多くの例では、基礎病態の名称を用いて「発達性てんかん性脳症」という用語を包含してよい。例えば、よく知られている発達性てんかん性脳症の多くは、「STXBP1 脳症」や「KCNQ2 脳症」などのように、原因遺伝子名に「脳症」という単語を加えて呼ぶことができる。このことは、KCNQ2 や SCN2A のように、重症なてんかんと自然終息性ないし薬剤反応性てんかんの両方に関連する遺伝子に起因する素因性疾患について言及する場合に特に重要である。その場合、「脳症 (encephalopathy)」という用語は発達の異常を伴う重症な病型を表すのに用いることができる。

自然終息性および薬剤反応性 (Self-limited and pharmacoresponsive)

これら併存症の患者個人の生活への影響について認識が高まる中、「良性 (benign)」という用語は、特に中心・側頭部に棘波を示す良性てんかん (BECTS) や小児欠伸てんかん (CAE) など、軽症のてんかん症候群における疾患の負担を過小評価しているのではないかとの懸念が強まっている。良性の症候群という形でありながら、BECTS では一過性または長期に持続する認知機能への影響を伴うことがあり^{56,57}、CAE では若年妊娠リスクの上昇など重大な心理社会的影響を生じることがある⁵⁸。

Berg ら⁹は、「良性」という用語に含意される要素を抽出した新たな用語を提案している。てんかんの記述用語としての「良性」は、「自然終息性 (self-limited)」および「薬剤反応性 (pharmacoresponsive)」に置き換えられ、それぞれ「良性」の意味における異なる要素を代用したものである。「自然終息性」とは、症候群が自然寛解する可能性が高いことをいう。「薬剤反応性」は、てんかん症候群が適切な抗てんかん薬でコントロールできる可能性が高いことを意味する。ただし、こ

した症候群を有する人でも薬剤反応性でない場合があることを理解しておくことは重要である。前述したとおり、ILAE による正式な症候群分類はない。しかし、我々は具体的な症候群名において、「良性」という言葉はそのうち置換されるものと期待している。「悪性 (malignant)」や「破局 (catastrophic)」という用語も、これ以上使われなくなるであろう。これらの用語は、重篤かつ壊滅的な意味を含むため、てんかん辞書から削除されるものと思われる。

この新しいてんかん分類がてんかんに関わる人々の役に立つものとなり、診断、病因の理解、患者の疾患に対する治療の向上につながれば幸いである。たとえ病因がはっきりしていても、発作を繰り返していく機序について未だ説明の必要があることは理解しておくべきである。発作やてんかん性疾患に関する神経生物学的理解の飛躍的進歩によって、分類の基盤となる概念に大きなパラダイムシフトが起きている。本分類は現在の理解を反映し、臨床と研究の両領域における卓越したコミュニケーションツールとして診療に適切なものとなるよう考案されている。

利益相反の開示

Ingrid Scheffer は、UCB, Eisai, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline, Transgenomics, Biocodex から支援を受けており、これら各組織の有償顧問を務めている。同著者は、Neurology 誌および Epileptic Disorders 誌の編集委員を務めている。また、National Health and Medical Research Council, Australian Research Council, National Institutes of Health (NIH), Human Research Council, Citizens United for Research in Epilepsy (CURE), US Department of Defense, March of Dimes から助成金を受けた。Samuel Berkovic は、UCB Pharma, Novartis Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis, Jansen Cilag から諮問委員会および教育活動に対する支払いを受けており、Bionomics Inc が所有し各種診断関連企業に使用許諾された SCN1A 検査の特許について開示している。Giuseppe Capovilla は、European Journal of Pediatric Neurology 誌の編集委員を務めている。Mary Connolly は、UCB, Novartis, Biocodex, Eisai, Sage Therapeutic から研究助成金および講演謝礼金を受領した。謝礼金はすべて Epilepsy Research and Development Fund に寄付されている。同著者は、CIHR (Canadian Institute for Health Research), Alva Foundation から研究助成金を受領した。また、Canadian Paediatric Epilepsy Network 誌の共同編集長でもある。Jacqueline French: The Epilepsy Study Consortium は、同著者の大学の雇用主に対して、Acorda, Anavex, Brabant Pharma, Bio-Pharm Solutions, Eisai Medical Research, GlaxoSmithKline, GW Pharma, Impax, Johnson & Johnson Marinus, Neusentis, Novartis, Roivant, Pfizer, Sage, Sunovion, SK Life Sciences, Supernus Pharmaceuticals, Takeda, UCB, Upsher-Smith, Ultragenyx, Vertex, Zogenix, Zynerva, Anavex, UCB の Scientific Advisory Board に関連する顧問としての作業時間の対価を支払っている。また、同著者は、Acorda, Alexza, LCGH, Eisai Medical Research, Lundbeck, Pfizer, SK Life Sciences, UCB, Upsher-Smith, Vertex から助成金および研究支援を受け、National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Epilepsy Therapy Project Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium から助成金を受領した。同著者は Lancet Neurology 誌, Neurology Today 誌, Epileptic Disorders 誌の編集委員を務め、Epilepsia 誌の共同編集者 (これに対して同著者は謝礼を受領している) を務めている。Laura Guilhoto は、Seizure-European Journal of Epilepsy 誌の編集委員を務めている。Edouard Hirsch は、UCB から支援を受け、UCB, Eisai, Bial の有償顧問を務めている。Satish Jain および Yue-Hua Zhang は開示する情報はない。Gary Mathern は、Davies/Crandall Chair for Epilepsy Research (UCLA) から一部支援を受け、Epilepsia 誌, Epilepsia Open 誌の筆頭共同編集者である。また、Neurology 誌の編集委員を務め、NeuroPace Inc. の Data Management Committee

を務めている。Solomon L. Moshé MD は、Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology であり、NIH (NS43209 および 1U54NS100064-01)、CURE Infantile Spasms Initiative、US Department of Defense (W81XWH-13-1-0180)、Heffer Family and the Segal Family Foundations、Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families から助成金を受領した。同著者は、Neurobiology of Disease 誌の共同編集者であり、Brain and Development 誌、Pediatric Neurology 誌、Physiological Research 誌の編集委員を務めている。また、Elsevier から Neurobiology of Disease 誌の共同編集者としての活動に対する年俸、共同執筆した 2 冊の著書からロイヤリティを受領した。さらに、Eisai、UCB から顧問料を受領した。Douglas Nordli は、NIH (1-RO1-NS43209)、CURE から資金提供を受けている。同著者は、UpToDate 誌の共同編集者である。Emilio Perucca は Eisai、Biopharm Solutions、GW Pharma、Mylan、Sanofi、SK Life Sciences、Sun Pharma、Takeda、UCB Pharma から講演／顧問料や研究助成金を受領した。Torbjörn Tomson は、Eisai、GlaxoSmithKline、Novartis、Bial、UCB から所属機関に対する研究助成金や講演料を受領した。同著者は、CURE、Stockholm County Council、EU (DG Sante) から研究助成金を受領した。Samuel Wiebe は、UCB、Electrocore、Sunovion から講演／顧問料や研究／教育助成金を受領した。Sameer Zuberi は、Epilepsy Research UK、Dravet Syndrome UK、UCB Pharma、Yorkbill Children's Charity、GW Pharma、Brabant Pharma、Zogenix から研究支援や講演謝礼金／顧問料を受領した。同著者は、European Journal of Paediatric Neurology 誌の編集主任である。我々は、出版倫理に関する本誌の立場表明を読み、本報告が当該ガイドラインに従うものであることを保証する。

参考文献

- Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297-306.
- Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):2-13.
- Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):14-21.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268-278.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558-1568.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, 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;51:676-685.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-530.
- Epilepsy ILA. Guidelines for publications from league commissions and task forces, 2014. Available at: <http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>. Accessed July 2, 2015.
- Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia* 2010;51:720-722.
- Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia* 2011;52:1197-1198; discussion 1205-1199.
- Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058-1062.
- Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia* 2011;52:1205-1208.
- Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl.2):10-13.
- Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2011;52:1204-1205; discussion 1205-1209.
- Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52:1195-1197; discussion 1205-1209.
- Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010;51:713-714.
- Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia* 2010;51:714-715.
- Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia* 2010;51:718-720.
- Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia* 2011;52:1203-1204; discussion 1205-1209.
- Moshé SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia* 2011;52:1200-1201; discussion 1205-1209.
- Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:405-411.
- Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012;53:399-404.
- Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010;51:715-717.
- Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052-1057.
- Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia* 2010;51:717-718.
- Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia* 2011;52:1201-1203; discussion 1205-1209.
- Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate - special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016;1:37-44.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
- McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304-316.
- Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl.4):9-18.
- Beaumanoir A, Nahory A. [Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis].

- Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983;13:207–211.
35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40:227–235.
 36. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493–521.
 37. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147–2153.
 38. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13:710–726.
 39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071–1080.
 40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834–1842.
 41. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry* 1947;103:457–462.
 42. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951;146:529–536.
 43. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an *SCN1A* genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154–161.
 44. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol* 2009;66:21–26.
 45. Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160–162.
 46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18:3626–3631.
 47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327–1332.
 48. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. *KCNQ2* encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71:15–25.
 49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in *PCDH19* resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5:e1000381.
 50. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72:807–815.
 51. Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, et al. *PRRT2* phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology* 2012;79:2104–2108.
 52. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in *CHD2* and *SYNGAP1*. *Nat Genet* 2013;45:825–830.
 53. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited *SCN1A* mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47:404–410.
 54. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211–234.
 55. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens–pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380–390.
 56. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:242–248.
 57. Lilly white LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276–2284.
 58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:152–158.

日本語版翻訳

ILAE てんかん分類：ILAE 分類・用語委員会の公式声明 ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology の日本語版翻訳作業は下記の日本でてんかん学会分類・用語委員会によって行われた。

(参考資料)

Epilepsia 日本語版

ILAE てんかん分類：ILAE 分類・用語委員会の公式声明. 国際抗てんかん連盟によるてんかん発作型の操作的分類. ILAE2017 年版てんかん発作型の操作的分類の使用指針.

編集 井上有史、神山 潤、松浦雅人、川合謙介.

WILEY, Vol.14, No.2, December 2017

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

寺田清人、高橋幸利、浜野晋一郎、木下真幸子、重藤寛史、齋藤伸治、夏目 淳、植田勇人、吉野相英、戸田啓介、森野道晴

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

2018年12月25日(初版)