

末梢血より DNA を抽出し、JSNPs (Japanese Single Nucleotide Polymorphisms) に登録されている TLR3 の 7 つの SNPs を、ダイレクトシーケンス法にて解析した。

2) SJS/TEN 患者 70 名と健常人 160 名の末梢血より DNA を抽出し、Ile50Val, Ser478Pro, Gln551Arg の IL4R の 3 つの 1 塩基多型 (SNPs) と IL4 の -590C/TSNP をダイレクトシーケンス法にて解析した。SJS 患者 30 名と健常人 160 名において血清総 IgE 値を測定した。

#### C. 研究結果

1) TLR3 の 7 つの SNPs のうち、エキソン 2 に存在する IMS-JST130849G/T ( $p=0.001$ , オッズ比 4.5) とエキソン 4 に存在する IMS-JST130843G/A ( $p=0.046$ , オッズ比 2.2) の 2 つについて、有意な差を認めた。

2) IL4R の 3 つの SNPs のうち Gln (A) 551Arg (G) について有意な差を認めた (AvsG  $p<0.005$  OR 3.4 AAvsAG+GG  $p<0.005$  OR 3.5)。IL4 については有意差を認めなかった。血清総 IgE 高値の割合は、SJS 患者で 33%、健常人で 31% と有意な差を認めなかった。この結果は、Gln551Arg が血清総 IgE 値とは相関しないという報告と合致していた。

#### D. 考察

SJS/TEN 患者と非発症者で TLR3 遺伝子多型に有意な相関を認め、また IL4R 遺伝子多型 Gln551Arg について有意な差を認めたこ

とから、自然免疫応答が発症に関与する可能性が高い。

#### E. 結論

発症には遺伝的素因が関与する可能性が高く、本症と自然免疫の関連を今後さらに検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (平成 19 年度)

##### 論文発表

1. Ang LP, Sotozono C, Koizumi N, Suzuki T, Inatomi T, **Kinoshita S**. A comparison between cultivated and conventional limbal stem cell transplantation for Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol*. 143(1):178-80, 2007.
2. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, **Kinoshita S**. Strong association between HLA-A\*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:367-8.
3. Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, **Kinoshita S**. A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology*. 114(7):1294-302, 2007.
4. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, **Kinoshita S**. Toll like receptor 3 gene polymorphisms

in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol*, 91(7):962-5, 2007.

5. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, **Kinoshita S**. Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 120(6):1457-9, 2007.

#### 学会発表

1. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Hamuro J, **Kinoshita S**. Gene Expression Analysis of Monocytes Derived From the Patients of Stevens-johnson Syndrome With Ocular Complications. 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida,USA, 2007.5.6.
2. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, Hibino S, Inatomi T, **Kinoshita S**. Acute Conjunctivitis as the Initial Symptom of Stevens-Johnson Syndrome With Ocular Complications and the Consequence of Topical Steroids. 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, Florida,USA, 2007.5.6.
3. Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, **Kinoshita S**. Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome. 13 th International Congress of Mucosal Immunology, Tokyo, JAPAN, 2007. 7.10.
4. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、羽室淳爾、木下茂 : Stevens-Johnson 症候群における自然免疫異常の関与についての検討、第 31 回角膜カンファレンス、宮崎、2007. 2. 9.
5. 外園千恵、上田真由美、小泉範子、日比野佐和子、稲富勉、木下茂 : Stevens-Johnson 症候群の初期症状と初期治療. 第 113 回京都眼科学会, 2007. 5. 27.
6. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、羽室淳爾、木下茂 : Stevens-Johnson 症候群における IL4R 遺伝子多型の関与、第 61 回日本臨床眼科学会、京都、2007. 10. 12.
7. 外園千恵、稲富 勉、上田 由美、荒木やよい、中村 宏、小泉 子、木下茂 : 遷延性上皮欠損に至った Stevens-Johnson 症候群の初期治療と予後、第 61 回日本臨床眼科学会、京都、2007. 10. 12.
8. 上田真由美、外園千恵、稲富勉、羽室淳爾、木下茂 : Stevens-Johnson 症候群における IL4R 遺伝子多型の関与、第 57 回日本アレルギー学会秋期学術大会、横浜、2007. 11. 2.
9. Ueta M, Hamuro J, Ueda E, Katoh N, Yamamoto M, Akira S, **Kinoshita S**. Stat6 independent tissue inflammation of I $\kappa$ B $\zeta$  KO mice selective in ocular surface and perioral skin. 第 37 回日本免疫学会総

会・学術集会、東京、2007. 7. 11. 20.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高橋幸利	難治てんかん：West症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、脳炎後てんかん	阿部康二	神経難病のすべて	新興医学出版社	東京	2007	2007
高橋幸利	抗てんかん薬	高橋幸利	知っておきたい頻用薬の上手な使い方	日本医事新報社	東京	2008	印刷中
大谷 早苗、高橋幸利	突発性異常波	高橋幸利	アトラス てんかんの発作間欠期・発作時脳波を読む	診断と治療社	東京	2007年	15-19
高橋幸利	光刺激で誘発される脳波異常	高橋幸利	アトラス てんかんの発作間欠期・発作時脳波を読む	診断と治療社	東京	2007年	24-27

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鹿庭 なほ子	スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症と遺伝子多型	ファルマシア	43	1075-1079	2007
Nahoko Kaniwa, Yoshiro Saito, Michiko Aihara, Kayoko Matsunaga, Masahiro Tohkin, Kouichi Kurose, Hirokazu Furuya, Yukitoshi Takahashi, Masaaki Muramatsu, Shigeru Kinoshita, Zenro Ikezawa and Ryuichi Hasegawa	HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptic drugs and allopurinol-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	Allergy	submitted		
澤田純一、斎藤嘉朗	ゲノム情報に基づいた副作用予測	日本臨床	65 (Supple 8)	16-21	2007

高橋幸利	特集：薬物と神経筋障害：診断と治療の進歩、抗てんかん薬の副作用	日本内科学会雑誌	96(8)	1608-1613	2007
高橋幸利、高橋宏佳、美根潤	病気と薬パーフェクトガイド：てんかん	薬局	3月増刊号	印刷中	2008
Furuya H, Ikezoe K, Wang L, Ohyagi Y, Motomura K, Fujii N, Kira J-I, Fukumaki Y	A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation, G356D, other than the common mutation (R206H)	Am J Med Genet Part A	146A	59-463	2008
池澤善郎	外来における薬物アレルギー診療	小児科診療	70	1357-1362	2007
池澤善郎	抗菌薬の皮膚テストは必要か？	臨牀と研究	84,	1391-1398	2007
池澤善郎	重症薬疹の治療	アレルギー・免疫	14	446-447	2007
池澤善郎	アレルギー	日本臨新感染症学 上	65	578-586	2007
池澤善郎	重症薬疹の病態と治療	アレルギー	56	1231-1239	2007
池澤善郎	皮膚テストの意義	日皮会誌	117(13)	2254-2258	2007
相原道子	薬物アレルギー	総合臨床	56	1928-1933	2007
相原道子	薬疹の検査法 update-リンパ球刺激試験	医学のあゆみ	220	875-575	2007
山根裕美子, 相原道子, 池澤善郎	最近の SJS と TEN, 病態と動向	臨床皮膚科	61	42-45	2007
相原道子	薬疹の検査法、薬疹とウイルス感染症、すべての医師に必要な皮膚科知識	診断と治療	95	1471-1476	2007
相原道子	薬疹の治療、薬物による健康障害-肺・肝・血液・皮膚	治療	89 (12)	3293-3297	2007
Yukoh Aihara, Reiko Ito, Shuichi Ito, Michiko Aihara, Shumpei Yokota	Toxic epidermal necrolysis in a child succееefully treated with cyclosporine A and methylprednizolone	Pediatrics International	49	659-662	2007
Yumiko Yamane, Michiko Aihara, Zwnro Ikezawa	Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000-2006	Allergology International	56	419-425	2007
山根裕美子、相原道子、池澤善郎	本邦における最近 6 年間の Stevens-Johnson 症候群 (SJS) または中毒性表皮壊死症 (TEN)	日皮会誌	117	1315-1325	2007

	の治療の現状と死亡例の検討				
Kashiwagi M et al.	HLA genotypes in carbamazepine induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients.	submitted			
Ang LP, Sotozono C, Koizumi N, Suzuki T, Inatomi T, Kinoshita S	A comparison between cultivated and conventional limbal stem cell transplantation for Stevens-Johnson syndrome	Am J Ophthalmol	143(1)	178-80	2007
Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S	Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese	Am J Ophthalmol	143	367-8	2007
Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S	A new grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome	Ophthalmology	114(7)	1294-302	2007
Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Tashiro K, Hamuro J, Kinoshita S	Toll like receptor 3 gene polymorphisms in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome	Br J Ophthalmol	91(7)	962-5	2007
Ueta M, Sotozono C, Inatomi T, Kojima K, Hamuro J, Kinoshita S	Association of IL4R polymorphisms with Stevens-Johnson syndrome	J Allergy Clin Immunol	120(6)	1457-9	2007

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷り

(但し、印刷中又は投稿中の論文は除く)



## 19

## 難治てんかん：West 症候群，乳児重症ミオクロニーてんかん，脳炎後てんかん

高橋幸利，久保田裕子，大谷英之，山崎悦子，池田浩子，江川 潔  
 (国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター)

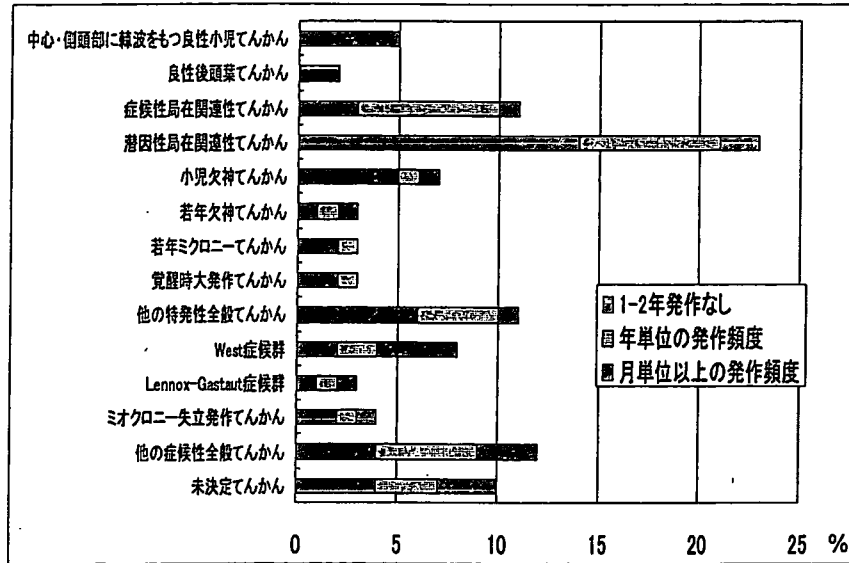
てんかんにはさまざまな原因・病態の疾患が存在し，20～30%の症例が薬物療法で寛解に至らない難治てんかんと考えられる。てんかんの多くは小児期に発病する。小児期のてんかん症例で発作コントロールの程度をてんかん分類の面から見てみると，West 症候群，Lennox-Gastaut 症候群で特に悪く，症候性局在関連性てんかん，他の症候性全般てんかん，未決定てんかんが次にコントロール不良となっている(図1)<sup>1)</sup>。未決定てんかんには乳児重症ミオクロニーてんかん，新生児発作などが含まれる。これらのてんかん分類の症例が，成人期に至っても難治な発作に苦しんでいる。一方，てんかんの原因の面から検討すると，静岡てんかん・神経医療センター小児病棟入院難治症例 383 例のうち 41 例(10.7%)は頭蓋内感染症によるもので，次に脳形成不全 39 例が続いた。脳炎などの頭蓋内感染症は難治てんかんの主要な成因となっていることがわかる<sup>2)</sup>。難治てんかんの代表的疾患である，West 症候群，乳児重症ミオクロニーてんかん，脳炎後てんかんについて診断・治療・福祉面での留意事項を述べる。

## A. West 症候群

West 症候群は，通常何らかの脳障害(出生前，周産期，出生後)を基盤として，年齢依存性に乳児期の中盤に発病することが多い(表1)<sup>3)</sup>。てんかん発作を来すのみならず発達にも影響し，てんかん脳症と考えられている。基礎疾患としては，結節性硬化症，Aicardi 症候群，胎児感染症などが有名である。

診断のポイントは，頭部を通常は前屈し，四肢を屈曲させるスパズムと呼ばれる発作現象を，数秒から十数秒ごとに繰り返す(シリーズ形成と呼ばれる)特徴的な発作の存在である。発作は主として起き抜け(睡眠から目が覚めるとき)に起こる特徴がある。発作の1回の持続時間はさまざまで，数秒間から30分程度のもので存在する。発作が始まったら，患児を座位に保持すると特徴的な頭部前屈が観察しやすい(臥位のままだと頭部の動きが捉えにくい)。

発作間歇時脳波は，有名なヒプスアリスミアを示すことが多く，発作時脳波には低振幅



K. J. Eriksson and M. J. Koivikko, *Epilepsia*, 38 (12): 1275-1282, 1997.

図1 小児てんかんの発作予後図<sup>1)</sup>

表1 West症候群の特徴<sup>3)</sup>

*(The content of this table is extremely faint and illegible in the provided image.)*

速波が見られたり、徐波が対応したり、対応する変化がない場合もあり、さまざまである(図2)<sup>4)</sup>。

治療効果について確実なエビデンスのある承認薬剤 (ACTH を含めて) が日本にはない。そのため、施設ごとに使用薬剤・使用

量・薬剤選択順序などがまちまちであるが、通常はビタミンB<sub>6</sub>大量療法が第一選択で、次にバルプロ酸 (VPA)、合成 ACTH が用いられることが多い<sup>5)</sup>。最近ではゾニサミド (ZNS) も有効であることがわかってきた<sup>6)</sup>。小児期の症例では、ビタミンB<sub>6</sub>は10<sup>4</sup>

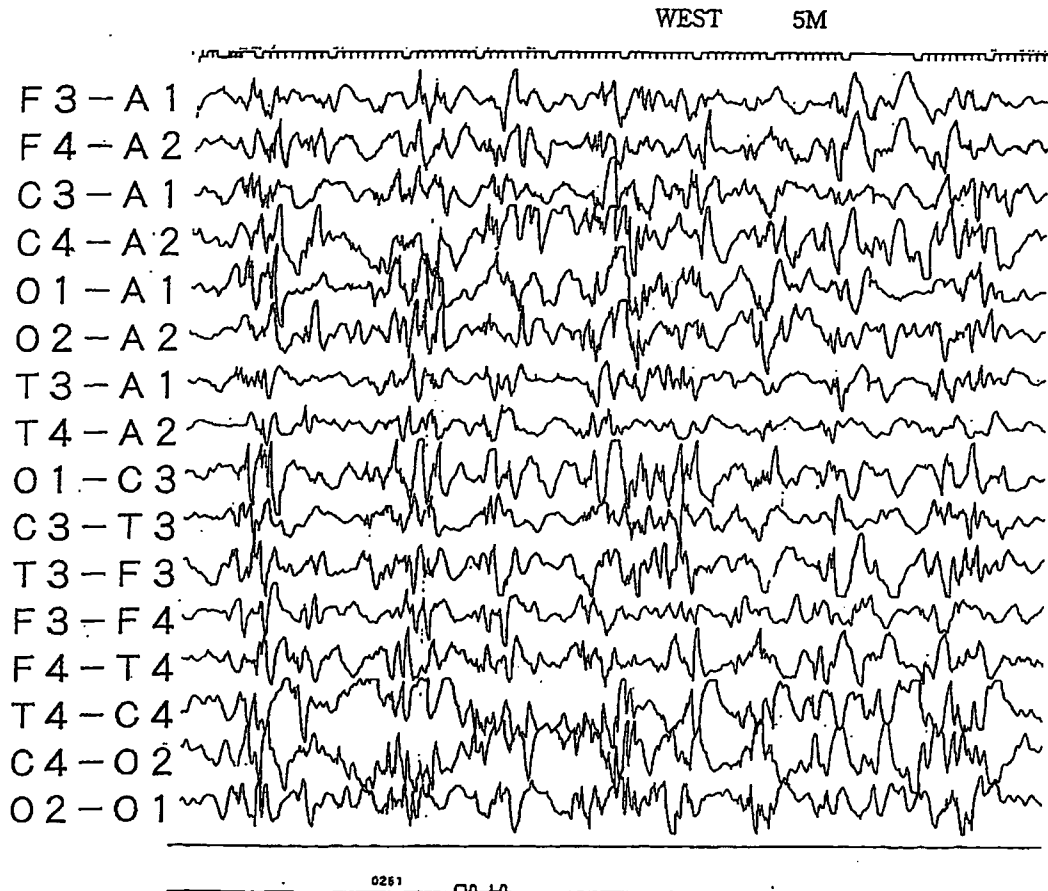


図2 West 症候群の発作間歇時脳波（ヒプスアリスミア）

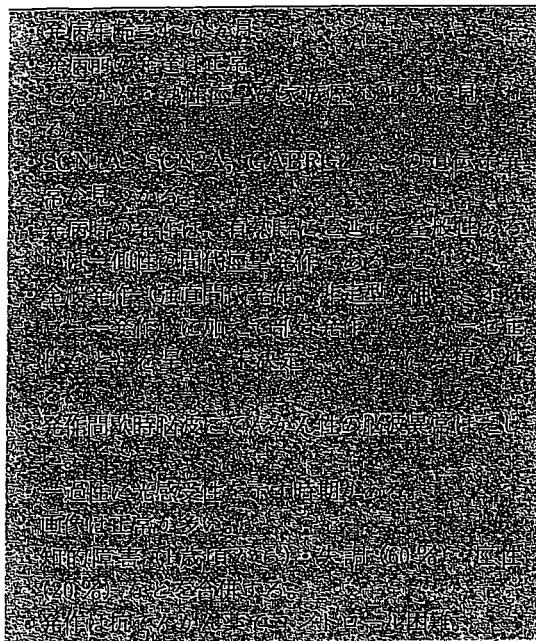
4) 大谷英之，高橋幸利，West 症候群，監修：藤原建樹，編集：高橋幸利，小児てんかん診療マニュアル，診断と治療社，pp. 170-177.

mg~50 mg/kg (体重) の投与量が一般的で漸増投与する。VPA は 10 mg~50 mg/kg (体重) の投与量が一般的で，漸増投与する。ACTH は 0.005~0.02 mg/kg (体重) の範囲で一般的には筋注で用いられ，漸減中止する。

発作予後は，特発性と思われる症例と一部の潜因性の症例を除き，不良の場合が多いとされている。スパズムがコントロールできても，その後に非定型欠神発作・強直発作・ミ

オクロニー発作などが出現し，Lennox-Gastaut 症候群に変容したり，局在病変を有する症例を中心に部分発作が出現し，局在関連性てんかんに変容する症例がある。知能予後も不良の場合が多い。

福祉面では，小児慢性特定疾患に指定されており，保健所にて申請すると医療費補助などのサービスを受けることができる。

表2 乳児重症ミオクロニーてんかんの特徴<sup>7)</sup>

## B. 乳児重症ミオクロニーてんかん

乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy) は、1978年 Dravet により初めて報告されたてんかん症候群である (表2)<sup>7)</sup>。頻度は4万人に1人とまれな疾患であるが、乳児期から成人期まで痙攣性の発作を主体に難治に経過することで知られている。最近、電位依存性ナトリウムチャンネル  $\alpha 1$  サブユニット (SCN1A) の遺伝子異常が発見され、多くは de novo によるチャネロパチーと考えられている<sup>8,9)</sup>。

初期の臨床診断のポイントは、乳児期に痙攣性発作で発病し、発熱時あるいは入浴時に

痙攣性発作が誘発され、重積に陥ることが多い点である。1歳頃になると光感受性が出現し、光刺激脳波で光突発脳波反応が観察される。1歳を過ぎるとチアノーゼと動作停止を主体とした発作症状の部分発作が一過性に出現するようになる。一部の症例では非定型欠神が加わる場合もある。その後は痙攣発作が主体となり、朝方に主に出現するようになるが、熱過敏性の特徴は成人期まで持続する。痙攣性発作の特徴は、通常全般性強直間代発作と異なり、ミオクロニー発作様のぴくつきから発作が始まって強直痙攣、間代痙攣へと進展する点である。

発作間歇時脳波は全経過を通して、脳波異常が乏しく。MRIなどの画像検査でも正常のことが多い。遺伝子検査が診断に役立つことが多い<sup>10)</sup>。

治療はVPA、フェノバルビタール (PB)、クロバザム (CLB) などが用いられてきたが、ほとんどすべての抗てんかん薬が無効で、学童期以降も週単位から月単位の発作が見られる<sup>11)</sup>。最近欧州で使われ始めたステイリペントールは、使用した患者の71%で50%以上の発作減少が見られ、43%の患者では1ヵ月以上発作消失が得られたとされている<sup>12)</sup>。一方、VPAとトピラメート (日本で製造販売承認申請中) の組み合わせも有効とされている<sup>13)</sup>。今後、これらの新薬が有望な治療薬となりそうである。

発作予後は不良で、痙攣性の発作が成人期まで持続し、神経学的にも失調・痙性を示す症例があり、知的障害も強く作業所等にて過ごす患者が多い。

福祉面では、小児慢性特定疾患に指定されており、保健所にて申請すると医療費補助や

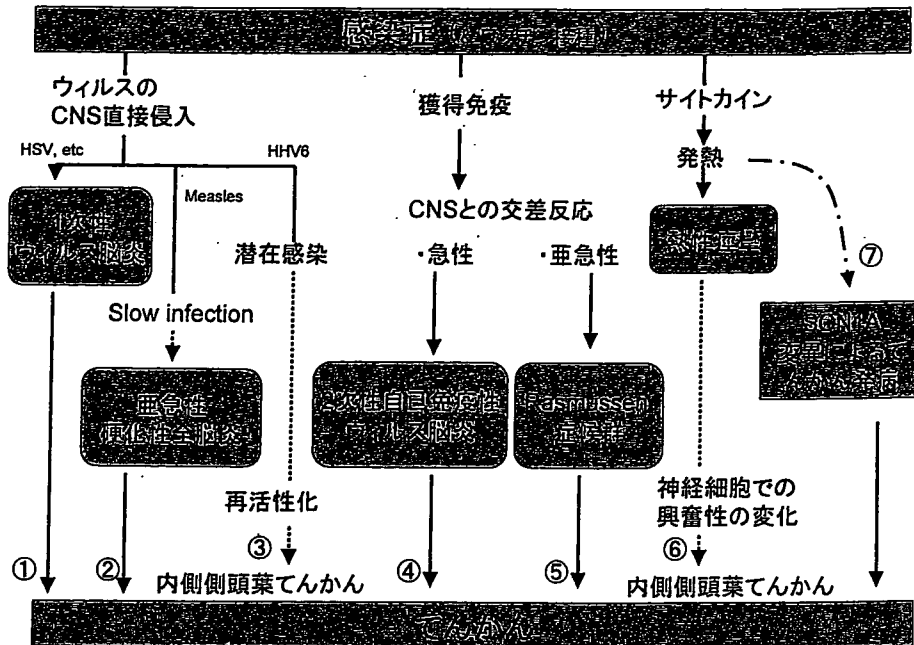


図3 感染症からてんかん発病へのメカニズム<sup>14)</sup>

熱を籠らせないためのクールベスト支給などのサービスを受けることができる。

### C. 脳炎後てんかん

感染症からてんかんが発病するメカニズムはさまざまな経路が考えられる (図3)<sup>14)</sup>。その中で重篤な経過をとり重要なのは、①1次性ウイルス脳炎によるものと、④2次性自己免疫性ウイルス脳炎による急性脳炎の形をとるものであろう。

急性脳炎後のてんかんの75%は脳炎後1ヵ月以内に発症し、症候性局在関連性てんかん(75%)に分類される症例が多い。発作症状や発作間歇時脳波では、多焦点性あるいは多葉性の複雑な特徴を示すことが多い<sup>2)</sup>。

よって通常のとてんかんにおける臨床脳波特徴を当てはめて診断することが困難な症例が多いことが特徴である。治療においても薬剤抵抗性の難治症例が多い。多剤治療にならないように薬剤を慎重に選択していく必要がある。

われわれは国立病院機構の政策医療ネットワーク研究I-急性脳炎脳症後遺症における自己免疫機序の解明(主任研究者:高橋幸利)において2005年度に199症例の脳炎脳症症例の後遺症を検討した。2005年1月~12月の入院・外来症例199例(男=105例,女=94例)で、脳炎脳症発病年齢は $9.3 \pm 12.4$ 歳、現在の年齢は $26.3 \pm 16.4$ 歳、脳炎後の罹病期間は $17.3 \pm 16.0$ 年である(図4-5)。ADLの評価指標であるBathel scoreは小児期発病例で、特に乳幼児期発病

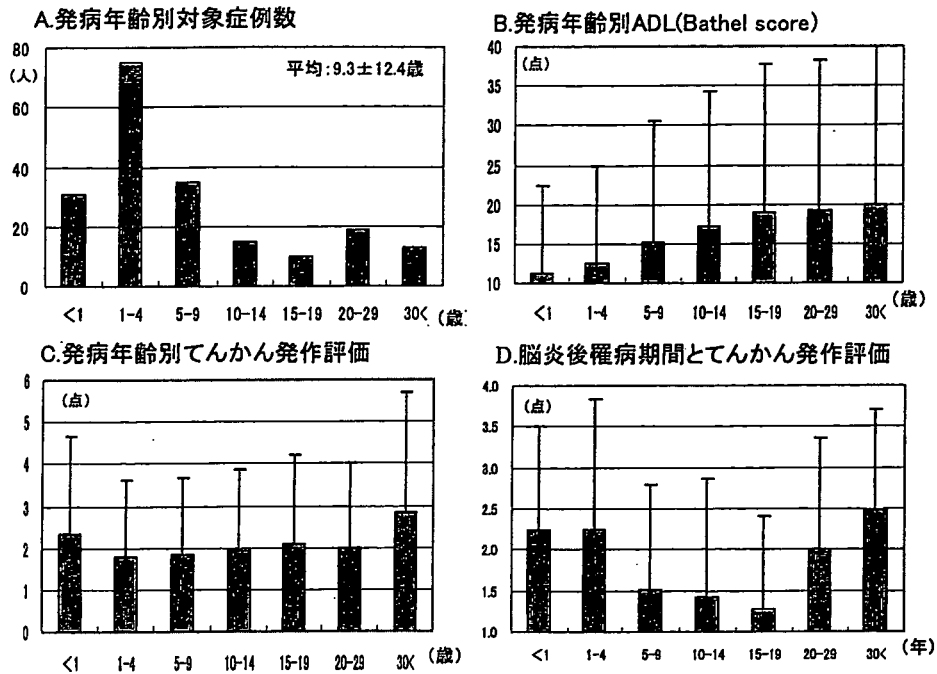


図4 発病年齢・罹病期間と脳炎後遺症

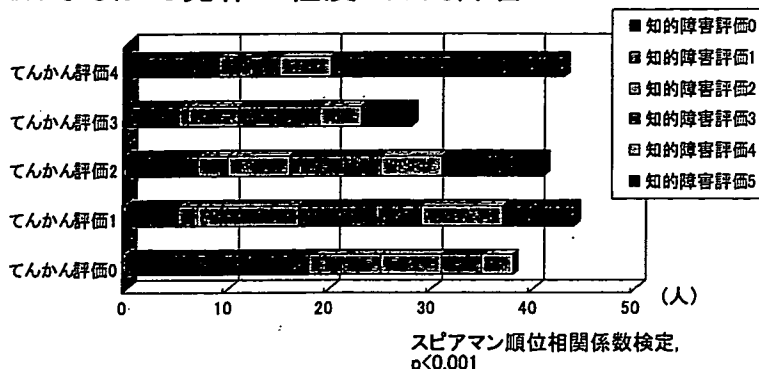
- A: 対象症例の脳炎脳症発病年齢別に見た症例数を示す。発病年齢の平均は  $9.3 \pm 12.4$  歳である。
- B: 発病年齢と ADL の後遺障害を示す Bathel score の関係を示す。Bathel score は最低が 0 点で 20 点が満点で、数字が大きいくほど障害が少ないことを示す。
- C: 発病年齢別に見たてんかん発作の評価スコアの平均を示す。てんかん発作の程度は 0-4 に分類し、0 は日単位の発作があることを示し、1 が週単位、2 が月単位、3 が年単位、4 が発作はないことを示す。
- D: 脳炎後の罹病期間ごとに見たてんかん発作の評価スコアの平均を示す。

国立病院機構脳炎研究班（静岡てんかん・神経医療センター：高橋幸利，西札幌病院：長尾雅悦，青森病院：小出信雄，山形病院：宇留野勝久，西新潟中央病院：遠山潤，名古屋医療センター：岡田久，長良医療センター：渡辺宏雄，宇多野病院：樋口嘉久，南岡山医療センター：高田裕，香川小児病院：夫敬憲，長崎医療センター：馬場啓至，呉医療センター：村木幸太郎，三重中央医療センター：田中滋己，精神・神経センター武蔵病院：須貝研司，精神・神経センター国府台病院：湯浅龍彦）

例で不良であることが分かる。成人期の症例では ADL 障害は軽度のことが多いが、かなりばらつきがある（図 4B）。一方、てんかん発作の程度は発病年齢と有意な関係はなく、どの年齢の発病でも月単位程度の発作が平均的には障害として残っていることがわかった（図 4C）。横断的解析ではあるが、発

病後てんかん発作は徐々に悪化し、発病後 5~20 年は週単位の発作頻度に近くなることがわかった（図 4D）。発作が発作をさらに起こりやすくする“キンドリング”現象に似た病態と思われ、脳炎後遺症期におけるてんかん診療の重要性が示唆される。てんかん発作の頻度が高いほど、知的障害が強いことが

## A. てんかん発作の程度と知的障害



## B. てんかん発作の程度と運動障害

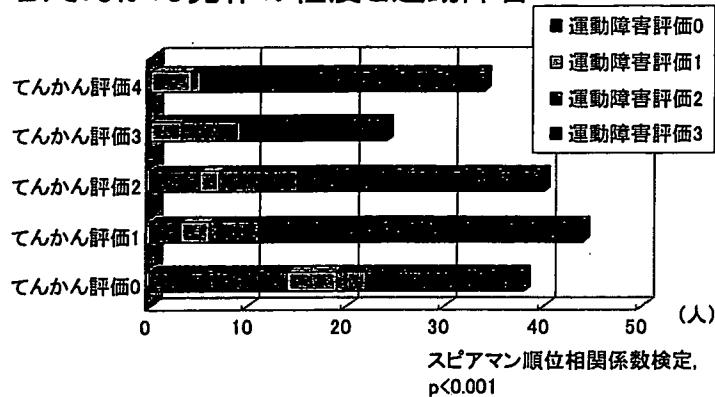


図5 てんかん発作の程度と知的障害・運動障害

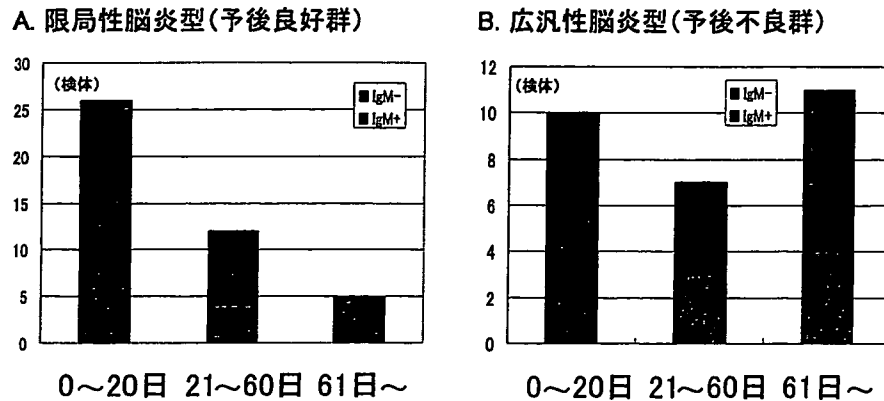
A: てんかん発作の程度と知的障害の程度との関係を示す。てんかん発作の評価スコアの平均を示す。てんかん発作の程度は0-4に分類し、0は日単位の発作があることを示し、1が週単位、2が月単位、3が年単位、4が発作がないことを示す。知的障害の程度は、0-5に分類し、0が最重度 (IQ/DQが19以下)、1が重度 (IQ/DQが34~20)、2が中等度 (IQ/DQが49~35)、3が軽度 (IQ/DQが69~50)、4が境界 (IQ/DQが79~70)、5が正常 (IQ/DQが80)を示す。

B: てんかん発作の程度と運動障害の程度との関係を示す。運動障害の程度は0~3に分類し、0は四肢麻痺、1は障害があるが自力移動可能 (はいはい・伝い歩きなど)なレベル、2は支えなく歩行できるが走れないレベル、3は運動障害がないことを示す。

示唆され (図5A) (スピアマン順位相関係数検定,  $p < 0.001$ ), また運動障害の程度も強いことがわかった (図5B) (スピアマン順位相関係数検定,  $p > 0.001$ )。てんかん発作頻度が高い症例では知的障害・運動障害な

どの障害を重複して有することが多いことがわかり、脳炎急性期・慢性期の病態の解明と治療法の改善が望まれる。

われわれは、急性脳炎の自己免疫的病態を解明するためにグルタミン酸受容体自己免疫



Y Takahashi, Infections as causative factors of epilepsy, Future Neurology, 2006; 1, No. 3, : 291-302.

図6 急性脳炎症例の髄液 IgM-GluR $\epsilon$ 2 抗体出現病日

- A: 限局性脳炎型のうち予後良好群の症例の髄液 IgM-GluR $\epsilon$ 2 抗体陽性率を急性期 (0-20 日)・回復期 (21-60 日)・慢性期 (61 日以降) に分けて示す。複数回測定例では, 急性期中途陽転 1 例, 急性期中途陰転 2 例, 慢性期陰転 1 例, 回復期陰転 1 例を含む。
- B: 広汎性脳炎型予後不良群のデータを示す。複数回測定例では, 慢性期陰転 1 例, 慢性期陽転 2 例, 回復期陽転 1 例を含む。

の研究を行ってきた<sup>15,16)</sup>。急性脳炎の発病初期の臨床症状から, 限局性脳炎型 (Localized) と広汎性脳炎型 (Whole spread) に分類した。限局性脳炎型は, 神経症状初発時に意識障害が軽度で, 精神症状, 幻覚, 単発のけいれん発作などで発症する症例で辺縁系脳炎が代表例である。広汎性脳炎型は, 神経症状初発直後より重度の意識障害が出現し, 痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である。限局性脳炎型は, 若年成人に多く, 経過中に約 3 分の一の症例に痙攣重積が出現するが, 後遺症としてのてんかん・知的障害・運動障害は少なく, 予後は重篤ではない。血清中の GluR $\epsilon$ 2 抗体は約 75 % に見られるが, 予後との関連は見られなかった<sup>14-17)</sup>。髄液中の GluR $\epsilon$ 2 抗体は急性期から回復期に出現, 慢性期には IgM 抗体が消

失する (図 6A)。広汎性脳炎型は, 乳幼児に多く, 経過中, 痙攣重積が約 80 % の症例に出現し, てんかん・知的障害・運動障害が約半数の症例に後遺症として見られる。血清中の GluR $\epsilon$ 2 抗体は約 75 % の症例に出現し, 予後との関連はなかった。髄液中の GluR $\epsilon$ 2 抗体は, 回復期から慢性期に形成される (図 6B)。後遺障害の中では, 知的障害 ( $p=0.03$ , Mann-Whitney's U test), てんかん ( $p>0.01$ , フィッシャー直接確率) の出現と抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体に有意な関連があり, 運動障害とは関連が見られなかった。広汎性脳炎型での髄液 GluR $\epsilon$ 2 抗体の形成に関連する因子としては, 入院治療開始後の痙攣重積が有意であった ( $p=0.023$ , フィッシャー直接確率)。抗 GluR $\epsilon$ 2 抗体は, 広汎性脳炎では後遺障害に関与している可能性が



ある<sup>14-17)</sup>。自己抗体等の関与の解明を進め、脳炎後遺症の予後を改善したいと考えている。

福祉面では、てんかんは自立支援医療（精神通院医療）に指定されており、市区町村精神保健福祉担当課にて申請すると外来医療費補助を受けることができる場合がある。重複障害として身障手帳・療育手帳等を有する場合はさらなるサービスが受けられる。

#### 参考文献

- 1) K. J. Eriksson, M. J. Koivikko, : Prevalence, Classification, and Severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children, *Epilepsia* 38 : 1275-1282, 1997
- 2) 藤原建樹, 重松秀夫, 鳥辺泰久, 他 : 難治てんかんの成因に関する研究—小児例を中心に—, 厚生省精神・神経疾患研究委託費 (7指-1) 難治てんかんの難治化要因と予後と対策に関する研究, 平成9年度研究報告書, pp.113-118
- 3) O. Dulac, : I. Tuxhorn, Infantile spasms and west syndrome. In: J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, CA.Tassinari, P. Wolf (eds), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 3<sup>rd</sup> Edition, pp.47-63. Eastleigh, John Libbey.
- 4) 大谷英之, 高橋幸利, West症候群, 監修: 藤原建樹, 編集: 高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, pp.170-177
- 5) 大塚頌子, 小児期発症の潜因性あるいは症候性全般てんかんの診断・治療ガイドライン: 年齢依存性てんかん性脳症を中心に, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費13指-1 てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究総括研究報告書, 2004 : pp.115-124
- 6) Y Suzuki, et al. : Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spms, *Epilepsia* 38 : 1035-1038, 1997
- 7) C. Dravet, M. Bureau, H. Oguni, et al. : In: J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, CA. Tassinari, P. Wolf (eds), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 4<sup>th</sup> Edition, pp.89-113. Montrouge, John Libbey.
- 8) 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(6) : 1327-1332
- 9) Sugawara, T., Tsurubuchi Y, Fujiwara T, et al. : 2003. Nav1.1 channels with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents. *Epilepsy Res.* 2003 ; 54 : 201-207
- 10) 高橋幸利 : てんかんの血液検査, 監修: 藤原建樹, 編集: 高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, pp.72-75
- 11) 四家達彦, 藤原建樹 : 乳児重症ミオクロニーてんかん, 監修: 藤原建樹, 編集: 高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, pp.189-194
- 12) Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. : Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet.* 2000 Nov 11 ; 356(9242) : 1638-1642
- 13) Ceulemans B, Boel M, Claes L, et al : Severe myoclonic epilepsy in infancy: towards an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004 ; 19 : 516-521
- 14) Yukitoshi Takahashi : Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006 ; 1, No. 3, : 291-302
- 15) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsia partialis continua. *Neurology* 2003 ; 61 : 891-896
- 16) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他 : てんかんの研究と治療: 最近の話題, てんかんと自己免疫, 最新精神医学, 2006 ; 11 : 349-354
- 17) 高橋幸利 : 平成17年度厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究 (H17-こころ-017) 総括研究報告書, p.1-15, 2006年3月発行

# C

## 突発性異常波

大谷早苗／高橋幸利

### 1 棘波および鋭波

棘波(spike)は、持続が1/50～1/14秒で急峻な波形をもち、背景脳波から区別される波で、皮質ニューロンの過同期性発火(hypersynchronous firing)を表すものである(図1-1, 図1-2)。鋭波(sharp wave)は、棘波に似ているが持続が1/14秒以上1/5秒未満のもので、棘波より幅が広い形態をもつ(図1-3, 図1-4)。発作間欠期のでんかん性異常波のなかで、棘波は最も診断的価値の高い発射であり、特に陰性棘波は振幅が大きく持続時間が短い場合、その出現部位がてんかん原性部位(epileptogenic region)を示唆するとされている。

棘波および鋭波の多くは陰性(negative = 上向きに凸)であるが、時には陽性(positive)のこともあり、また二相性(diphasic)、三相性(triphasic)を示すこともある。時間的出現様式によって、散發性(sporadic、基礎律動のなかに混在して単発的に出現する)、律動性(rhythmic、周波数や振幅がほぼ揃った波が連続的に出現する)、群発(burst、同じ種類の異常波が連続して出現する)といった形容表現をする(図1)。空間的出現様式によって、焦点性(ある限定された領域に出現する)、広汎性(一側半球に広く出現する)、両側広汎性(左右の半球に広く出現する)、全般性(両側半球全体に出現する)といった表現をする。二つ以上の部位に焦点性の棘波が存在する場合、多焦点性(multiple focal)といい、複数のてんかん原性焦点の存在が示唆されるが、発作間欠期に多

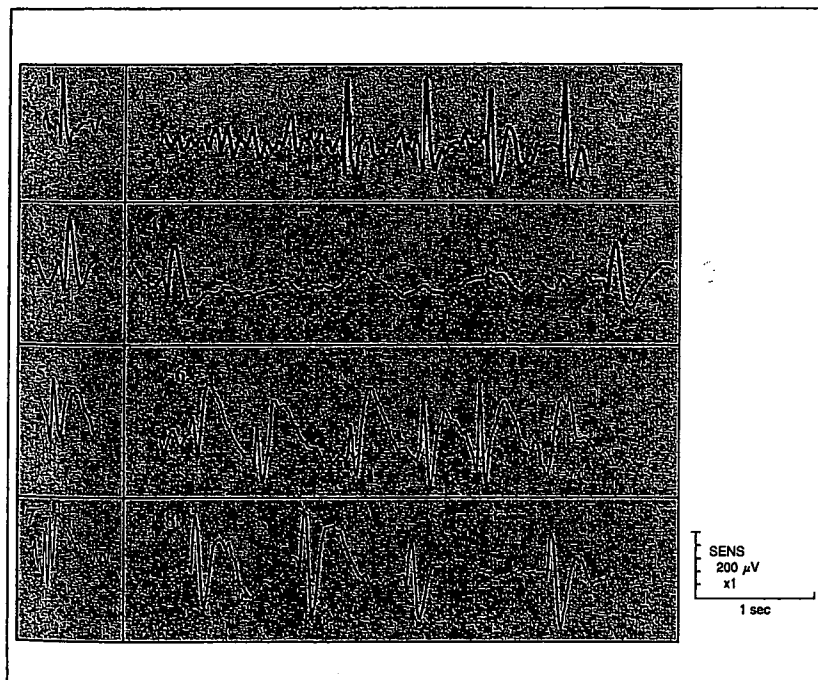
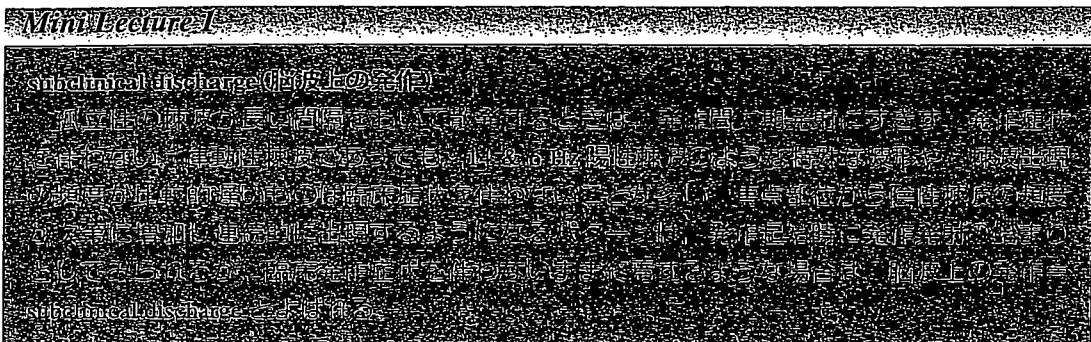


図1 発作間欠期発射

- 1: 棘波,
- 2: 律動性棘波,
- 3: 鋭波,
- 4: 散發性鋭波,
- 5: 棘徐波,
- 6: 群発性棘徐波,
- 7: 多棘徐波,
- 8: Roland 発射.



焦点性棘波がみられても、臨床的なてんかん発作焦点は1か所であることが多い。一側の皮質にてんかん焦点があるとき、それと反対側半球の対称部位に焦点をもつ棘波が二次的に出現することがあり、これを原発焦点(primary focus)に対し鏡像的な関係にあるという意味で“鏡像焦点(mirror focus)”とよぶ。

## 2 徐波

徐波(slow wave)は $\alpha$ 波よりも周波数の遅い波で、周波数により $\delta$ 波(4 Hz未満)と $\theta$ 波(4~8 Hz未満)に分類される。徐波が持続的に出現し、基礎律動そのものを形成する場合と、正常な基礎律動の存在するなかで、不規則に出現する場合、あるいは局在性に出現する場合、間欠性に群発する場合などがある(図2)。

基礎律動の徐波化は多くの場合、脳機能低下を示すと考えられ、脳全体に及ぶ障害であれば全般性に、皮質近くの病変による部分的な障害であれば局在性に現れる。

## 3 棘徐波複合

棘徐波複合(spike-and-slow-wave complex)は、棘波に徐波が連続した波形で(図1-5、図1-6)、異常な興奮を示す棘波のあとに抑制性の電位が発生していることを示すとされている。棘徐波複合は連続して出現することが多いので、その周波数により、3 Hz棘徐波複合などとよばれる。3 Hzより遅いものを遅棘徐波複合とよぶことがある。棘波と同様に、時間的出現様式によって散発性、律動性、群発、不規則といった形容表現をする。空間的出現様式によって、焦点性、広汎性、両側広汎性、全般性といった表現をする。焦点性に出現すれば、棘波と同様、その部位がてんかん原性焦点に近い可能性がある。

棘徐波複合の最も典型的なものは、欠神発作の発作時にみられる3 Hz棘徐波複合である。これは毎秒約3 Hzで規則正しく棘徐波複合が全般性に出現し、両側同期性に数秒ないし数十秒間持続して出現するもので、多くの場合、臨床的意識消失発作を伴う(p.100参照)。

## 4 多棘徐波複合

多棘徐波複合(poly spike-and-slow-wave complex)は多棘に続いて徐波が現れるもので、棘波の数が多くことはけいれん準備性が強いことを示すと考えられる(図1-7)。この波形は単独に出現することもあり、数個続いて出現することもある。棘波と同様に、時間的出現様式によって散発性、律動性、群発、不規則といった形容表現をする。空間的出現様式によって、焦点性、広汎性、両側広汎性、全般性といった表現をする。全般性の多棘徐波複合はミオクロニー発作をもつ

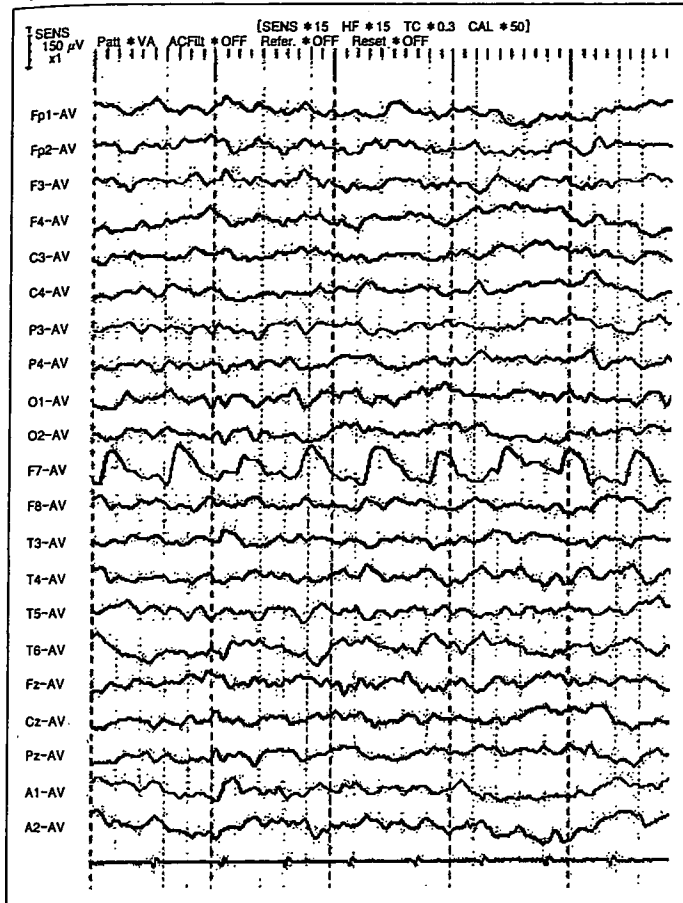


図2 局在性徐波  
約2 Hzのδ波が、F7に限局して連続して認められる。

患者にみられることが多いが、臨床発作を伴う場合(発作発射)と伴わない場合(発作間欠期発射)がある。臨床的ミオクローニー発作を伴う場合、その発作は多発棘波の時期に一致して起こる。

## 5 ヒプスアリスミア

ヒプスアリスミア(hypsarrhythmia)は、Gibbs & Gibbsが名づけた特有の脳波像で、高振幅徐波・高振幅棘波および鋭波が非同期性に無秩序に出現し持続するものを指す(図3)。睡眠stageや年齢、てんかん発症からの時期・治療によって連続性や程度が変化する。West症候群の発作間欠期において高率に認められ、診断の一助となる。

一般的には覚醒時に最も典型的なヒプスアリスミアがみられる。浅眠期には棘波や棘徐波が多少同期性に出現するようになり、深い睡眠に入ってくると周期性群化(periodicity)の傾向を示す。REM段階ではヒプスアリスミアは消失し、14~19 Hzの速波群が全般性に周期性に出現する例と焦点棘波が出現する例がある。

年齢的には、生後3~4か月から定型的なパターンがみられるが、年齢があがるにつれ棘波・徐波の同期性がよくなり、棘徐波複合などへ移行することが多い。4歳以上で定型的なものがみられるのはまれである。

脳に器質的障害がある場合、ヒプスアリスミアに左右差や局在性を認める例や、ヒプスアリスミアが出現した同じ脳波記録に焦点性の脳波異常を伴う例もある。