

破局てんかんの外科手術全国実態調査

研究分担者 渡辺英寿 自治医科大学脳神経外科 教授

研究要旨

5歳以下の小児難治てんかん症例につき外科治療の実態を過去4年間にわたるデータベースから抽出して解析した。成人に比較して小児では焦点同定が困難な症例が多く、外科的なアウトカムも不良の症例が多い傾向があった。焦点診断学のますますの充実が必要とされる。

A. 研究目的

薬剤によって抑制できない難治性てんかんに対して、焦点を切除して発作の抑制を試みる外科は近年の診断技術の進歩とともにてんかんの治療における標準的な方法として認知されるようになった。しかし、わが国では、いまだ、てんかん外科を行う施設が限られており、特に小児てんかんに関しては十分な治療体制が整っているとは言いがたい。そこで、本研究では、わが国における小児てんかん外科の実態を調査するとともに、この治療法を育成する方向を検討する資料とすることを目的とした。そこで当面の目標は小児の難治性てんかんの中で、手術による介入を必要とするような破局型のてんかんの疫学的な分布や、治療の状況を調査することに設定した。一方、研究分担者は日本てんかん外科学会の活動の一つとして、2005年以來我が国におけるてんかん外科の治療状況を年次的に調査を継続しており、今回はそのデータを再評価して、5歳以下の小児に限っててんかん外科の疫学的な解析を行った。

B. 研究方法

てんかん外科を行っている全国の施設に対し、アンケート方式でてんかん外科症例の報告を受けた。調査は各施設内で症例番号による匿名化を行い、人権擁護を考慮した。

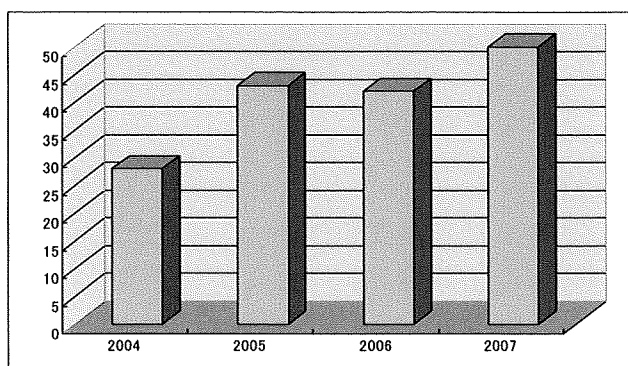
ちなみに日本脳神経外科学会が集計した手術報告によると2007年にてんかん外科を行ったのは全国で

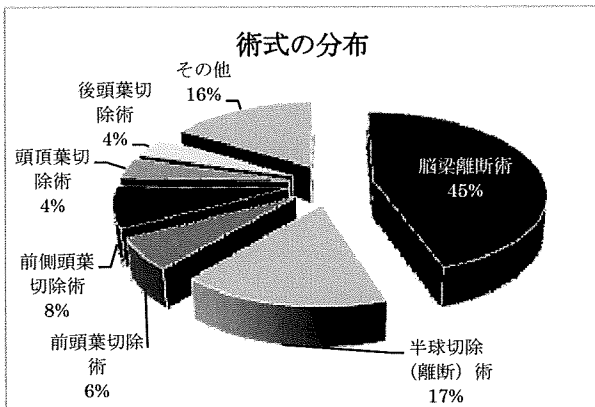
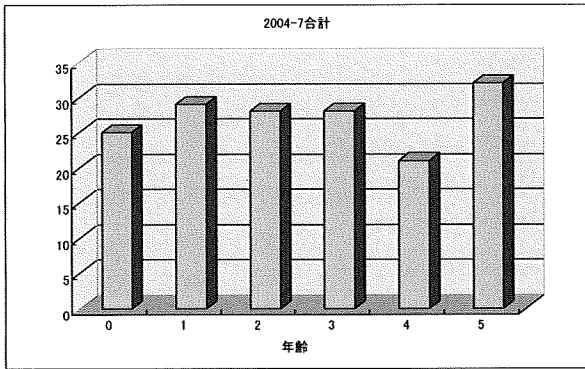
47施設であり、このうち5件以上のてんかん外科を行ったのは21施設であった。

調査項目は下記とした。手術時年齢、術前検査として（発作時脳波、MEG、間欠期PET/SPECT、発作時SPECT心理テスト、MRI、頭蓋内脳波・発作同時記録、機能マッピング、焦点推定部位、術式、組織診断、術後成績、紹介元の科、紹介元のおおよその時間・距離などである。

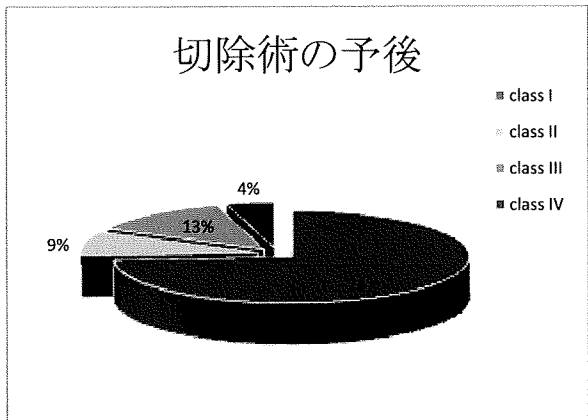
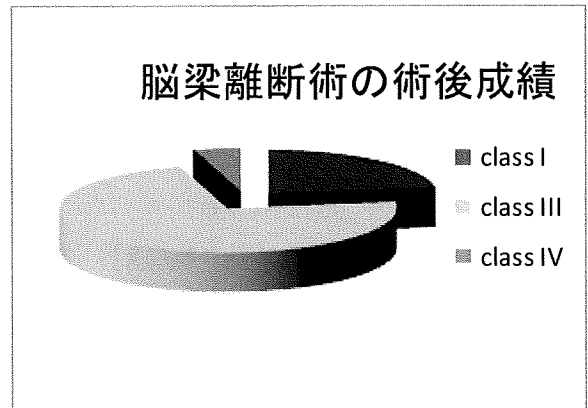
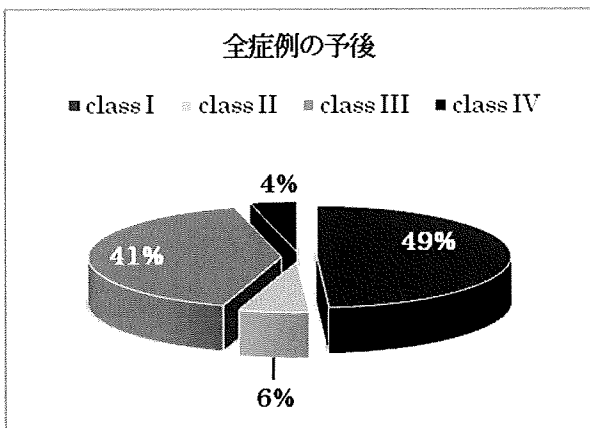
C. 結果

全年齢にわたるてんかん外科手術数は2005-2007年にかけてそれぞれ594、612、587件であり、大きな変化はない。5歳以下に限ると、てんかん外科治療を受けた症例の構成年齢分布は4年間の平均では、各年齢にほぼ均等に分布していたが、手術数は2004年から2007年にかけて27人から48人へと確実に増加傾向を示し、小児てんかん外科が次第に認知されている様子が見て取れる。





一方術式をみると、脳梁離断術が約 40%を占め、焦点診断の困難な症例が多いことが明らかである。焦点切除の場合も、半球切除が他の単一脳葉の切除に比し多ことから、焦点の広がり複雑さが小児てんかんに特徴的であり、治療の難しさを如実に物語っている。アウトカムを検討すると、全症例で見ると、Class I が約半数しか見られず、palliative surgery にとどまった症例の予後の悪さを反映している。特に脳梁離断症例に限ってみると class I は 25%に過ぎず予後の厳しさを物語る。しかし、焦点切除術を行うことのできた症例では class I が 75%に達し、成人の成績と同程度の改善率を示している。



#### D. 結語

小児ではてんかん焦点の広がり複雑な症例が多く、成人のような単純な焦点切除術が困難な症例が多いことが判明した。また、このような症例では、発作改善率も悪く、焦点診断に向けての診断学の研究のますますの重要性が強調される。

#### E 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 横田英典, 小黒恵司, 渡辺英寿, 【てんかん外科】てんかん外科の術前診断の現状,脳神経外科ジャーナル;16 巻 3 号 ,pp164-170,2007 渡辺英寿,各科における神経系疾患治療 脳外科におけるてんかんの治療,臨床精神薬理;10 巻 8 号 ,pp1588-1593,2007
- 2) 渡辺英寿,【脳画像最前線】 光トポグラフィーによる脳機能の計測,BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩;59 巻 5 号 ,pp459-466,2007
- 3) 渡辺英寿,【てんかんの基礎と臨床】 てんかんの新しい診断技術,日本医師会雑誌;136 巻 6 号 ,pp1072,2007
- 4) 渡辺英寿,【てんかん外科 てんかん治療の現状

と将来】 Key words 光トポグラフィー,カレント  
セラピー;25 卷 4 号 ,pp319-320,2007

5) 渡辺英寿,専門医に求められる最新の知識 機能外科 わが国におけるてんかん外科の現状,脳神経外科速報;17 卷 1 号 ,pp74-81,2007

6) 渡辺英寿,【機能的脳神経外科の最前線】 難治性てんかん 新しい術前診断法 光トポグラフィー ,Clinical Neuroscience;22 卷 11 号 ,pp1248-1250,2004

## 2. 学会発表

1) 渡辺英寿 : 脳機能マッピングとてんかん外科<光トポグラフィーの開発から>.第 17 回仙台てんかん医学市民講座,仙台,2008 年 5 月 31 日.

2) 渡辺英寿 : Neuro-imaging の焦点診断への応用. 第 2 回日本てんかん学会関東甲信越地方会,東京,2008 年 6 月 14 日.

3) 渡辺英寿 : 本邦におけるてんかん外科治療の実態に関する研究 精神・神経疾患研究委託費 19 指-6.

4) てんかんに対する新たな治療法開発と標準化に関する研究 平成 20 年度研究班会議, 東京,2008 年 12 月 12 日.

5) 渡辺英寿 : fNIRS の脳神経外科分野における応用.第 10 回日本光脳機能イメージング研究会,大阪,2008 年 12 月 13 日.

6) Eiju Watanabe : New diagnostic method for epilepsy focus using near infrared Spectroscopy. The 33rd Annual Meeting of The Egyptian Society of Neurological Surgeons, Egypt, 2008 年 2 月 28 日

乳幼児破局てんかんの診療ガイドラインの作成に向けて  
— 文献的考察と後方視的研究 —

研究分担者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

当院小児科に 2004 年から 2008 年の 5 年間に初診した 5 歳以下発症の破局性てんかん総数は 52 例であった。その内訳は、Doose 症候群 3 例、Dravet 症候群 9 例、大田原症候群 (OS) 1 例、Lennox 症候群 5 例 (4 例は West 症候群の既往)、症候性全般てんかん 4 例

(Epileptic spasms を主徴)、症候性 West 症候群 28 例 (1 例は OS の既往)、潜因性 West 症候群 2 例であった。結果的には 28 例 (73%) が West 症候群ないしその周辺群と位置付けられ、本群が乳幼児破局てんかんの中心となるてんかん群と考えられた。しかしながら、抗てんかん薬と ACTH 治療により 22/38 例 (58%) で発作が抑制されていた。残りの 16 例中 6 例ではてんかん外科手術が行われ、他の 10 例中 4 例では外科手術考慮中である。乳幼児破局てんかんは、その多くが West 症候群ないしその周辺群と位置付けられ、現在のてんかん症候群分類により診断可能であった。これらの症例の多くは ACTH 治療が有効であったが、無効例の中には両側半球病変を持つ群と一側半球にのみ持つ群があり神経学的、脳波学的、画像的評価で外科切除可能な症例を含んでいた。

A. 研究目的

乳幼児破局てんかんとは、もともとてんかん外科手術の発展してきた北米で提唱されてきたてんかん群の総称で、その定義上、発作回数そのものよりは小児の認知、発達に大きな障害を与えるてんかんであるという点を重視している(1-4)。そのため West 症候群や Lennox-Gastaut 症候群のみでなく睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) や Landau-Kleffner 症候群(LKS)なども包括されており、治療抵抗性のてんかん原性をもつてんかん性脳症とでもいうべきであろう。Shields らや Camefield らなどの文献を参考とすると現在の国際てんかん症候群分類の中でもてんかん外科的適応のある Rasmussen encephalitis、Catastrophic infantile epilepsy due to focal cortical dysplasia (FCD)、Hemimegalencephaly and epilepsy、Sturge-Weber syndrome、Startle reflex epilepsy with infantile hemiplegia、Hypothalamic

hamartoma などが、また外科適応のない(乏しい)群としては Migrating partial seizures of infancy、Ohtahara syndrome (OS)、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群(LGS)、Dravet 症候群、LKS (CSWS と重なる)、Epilepsy with myoclonic-astatic seizures (EM-AS) が包括される(1,3,5)。今回、当院を初診した乳幼児破局てんかん症例について診断、治療経過について検討した。

B. 対象と方法

今回、当科外来に 2004 年から 2008 年の 5 年間に初診したてんかん患者の中で上記てんかん症候群に属するてんかん症例を後方視的に検討した。特に最も症例数が多かった West 症候群とその類縁症候群について診断、治療方針について検討した。

### C.研究結果

総数は 52 例であった。その内訳は、当科初診時診断で EM-AS3 例、Dravet 症候群 9 例、OS1 例、LGS5 例(1 例は West 症候群の既往)、症候性全般てんかん 4 例(4 例とも Epileptic spasms をもつ West 症候群周辺疾患)、症候性 West 症候群 28 例(1 例は OS の既往)、潜因性 West 症候群 2 例であった。Dravet 症候群の初診時年齢は平均 44 ヶ月、3 例で SCN1A 変異陽性であった。治療は全例で KBr の投与を行い 3 例で有効、1 例でアトキンスケトン食治療を行い有効であった。EM-AS の 3 例では平均 39 ヶ月で初診し、抗てんかん薬無効で ACTH を 3 例に施行し、2 例で著効 1 例で無効、無効の 1 例にアトキンスケトン食を施行したが無効であった。OS の 1 例では他院で治療され初診時に発作はなかった。LGS5 例中 2 例ではケトン食療法が有効であった。SGE の 4 例中 1 例は ACTH で、もう 2 例は抗てんかん薬で発作消失した。残りの 1 例は片側巨脳症があり ACTH に一過性有効、外科手術考慮中である。LGS の 4 例と SGE の 4 例の合計 8 例は発作の主体が Epileptic spasms であり、West 症候群周辺群と位置付けられた。症候性、潜因性 West 症候群 38 例は生後平均 18 ヶ月で当科初診し、36 例で ACTH を施行(2 回 3 例、3 回 2 例)、内 20 例(56%)で発作消失している。2 例は抗てんかん薬のみで発作が抑制された。3 例でケトン食治療が施行され、1 例で著効、1 例で有効、1 例で無効であった。発作が持続している 16 例のうち、10 例でてんかん外科手術を施行された。4 例で脳梁離断術(1 例は著効、3 例は有効)、2 例で焦点切除術(2 例とも著効)を施行された。他の 10 例のうち、1 例は月に 1 回程度の部分発作のみであるが、9 例では日単位で発作が持続し重度の発達遅滞が認められる。しかしながら、この 9 例中 5 例では重篤な基礎疾患があり、画像、脳波所見で局在所見なく外科的適応はない。残りの 4 例では外科手術を考慮中である。

### D.考察

過去 5 年間に当科初診した 5 歳以下発症の乳幼児破局てんかん症例を調べたところ 52 例が条件を満足した。そのうち 38 例(73%)が West 症候群ないしその周辺群と位置付けられ、本群が乳幼児破局てんかんの中心となるてんかん群と考えられた。しかしながら、抗てんかん薬と ACTH 治療により 22/38 例(58%)で発作が抑制されていた。残りの 16 例中 6 例ではてんかん外科手術が行われ、他の 10 例中 4 例では外科手術考慮中である。てんかん外科手術が行われた 6 例中 2 例では頭部 MRI を含めて画像診断から一側前頭葉焦点を切除し、経過良好である。しかしながら、脳梁離断手術を行われた 4 例は家族の強い希望で行われ、経過は短い 1 例で発作消失、もう 3 例では発作と脳波異常の側方化により発達の改善が得られている。現在発作抑制されている 22 例中 17 例において焦点性ないし全般性てんかん波が残存、また 7 例に画像所見、神経学的所見より一側半球に焦点が存在する可能性が強く示唆され、今後の再発の有無が懸念されている。West 症候群ないしその周辺群においては一側半球内に広汎なてんかん焦点が存在する一群があり、てんかん外科手術の対象となる可能性が指摘されているが、頭部 MRI で明瞭に視覚化できないこと、脳波所見の経年的変化が外科適応を困難にしていると考えられる。

### E.結論

乳幼児破局てんかんは、現在のてんかん症候群分類により診断可能であり、その多くが West 症候群ないしその周辺群と位置付けられた。これらの症例の多くは抗てんかん薬が無効で ACTH 治療が有効であったが、ACTH 治療無効例の中には両側半球病変を持つ群と一側半球にのみ FCD あるいは片側巨脳症が存在する群が存在し、それぞれケトン食治療、脳梁離断術、焦点切除術の適応について検討の必要性が急務と考えられた。

### F.研究発表

#### 1.論文発表

1) Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasak

a Y, Sawaishi Y, Yano T, Hoshida T, Osaka H, Nakasu S, Akasaka N, Sugai K, Miyamoto A, Takahashi S, Suzuki M, Ohmori I, Nabatame S, Osawa M.

Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev.* 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]

2) 小国美也子、小国弘量、伊藤進、伊藤康、大澤真木子 小児難治性てんかんに対するケトン食治療の再検討 *脳と発達* 2009;41:339-42.

3) Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. Neurobehavioral abnormalities may correlate with increased seizure burden in children with Panayiotopoulos syndrome. *Pediatr Neurol.* 2009;40:443-8.

4) Hirano Y, Oguni H, Osawa M. Epileptic negative drop attacks in atypical benign partial epilepsy: a neurophysiological study. *Epileptic Disord.* 2009;11:37-41.

5) Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. Differentiation of myoclonic seizures in epileptic syndromes: a video-polygraphic study of 26 patients. *Epilepsia.* 2009;50:1525-35.

6) Ito S, Shioda M, Sasaki K, Imai K, Oguni H, Osawa M. Agranulocytosis following phenytoin-induced hypersensitivity syndrome. *Brain Dev.* 2009;31:449-51.

## 2.学会発表

1) 小国弘量. 點頭てんかんの ACTH 治療—極少量 ACTH STEP-UP 治療法  
*脳と発達* 2009;41:116.

2) 平野嘉子, 小国弘量, 舟塚真, 平澤恭子, 大澤真木子 Panayiotopoulos 症候群の臨床・脳波学的特徴を共有する症候性部分てんかんの 5 例  
*脳と発達* 2009;41:236.

3) 坂内優子, 小国弘量, 小国美也子, 伊藤康, 大澤真木子 ケトン食療法が有効で長期継続中の Dravet 症候群 4 例の臨床的検討  
*脳と発達* 2009;41:239.

4) 今井薫, 小国弘量, 平野嘉子, 坂内優子, 大澤真木子 小児難治性てんかんに対するガバペンチンとトピラメートの有効性の検討  
*脳と発達* 2009;41:317.

5) 岡本健太郎, 小国弘量, 平野嘉子, 大澤真木子 小児部分てんかんの焦点検索における脳受容体 SPECT の有用性について

*脳と発達* 2009;41:332.

6) 伊藤康, 伊藤進, 小国弘量, 小国美也子, 石垣景子, 平山義人, 鶴井聡, 大澤真木子 GLUT1 欠損症候群 4 例におけるアトキンス式ダイエット変法の有効性 *脳と発達* 2009;41:377.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

診療ガイドライン（遺伝子診断）作成

研究分担者 廣瀬伸一 福岡大学医学部小児科 教授

研究要旨

現在、遺伝子異常が報告されて乳幼児破局てんかんは DRAVET 症候群と広義の早期乳児てんかん性脳症に限られる。DRAVET 症候群では Na チャネルの  $\alpha$  サブユニットをコードする遺伝子、SCN1A、SCN2A と SCN9A 及び GABA<sub>A</sub> 受容体の  $\gamma 2$  サブユニットをコードする GABRG2 に遺伝子異常が見出されている。DRAVET 症候群の約 70-80% に遺伝子変異が見出され、そのほとんどは SCN1A 異常である。早期乳児てんかん性脳症ではその 35% 程度に ARX、CDKL5/STK9、SLC25A22 と STXBP1 のいずれかの遺伝子異常が見出される。乳幼児期よりけいれんを繰り返し、明確な原因が特定できない症例にはこれらの遺伝子診断は有用であると思われる。その際には注意深い遺伝子カウンセリングが必要である。

A.研究目的

乳幼児破局てんかんの治療指針とするため、その遺伝子診断ガイドラインの策定を目指す。近年のてんかん遺伝子研究の発展はめざましく、多くの遺伝子変異が発見されている<sup>1-6</sup>。このなかで、乳幼児破局てんかんのいくつかでも遺伝子変異の報告がなされた。以上から、早期には的確な診断が付きにくい、乳幼児破局てんかんのうち、現時点である程度遺伝子診断が可能なるものを抽出し、臨床上的どのような症例に遺伝子診断を考慮すべき考察した。また、遺伝子診断を実施するに当たって注意すべき事項も検討した。以上の結果を乳幼児破局てんかん遺伝子診断ガイドラインの策定に向けた草案とする。

B.対象と方法

1 日本全国より DRAVET 症候群と疑われた症例を収集し、SCN1A、SCN2A と GABRG2 のイントロン・エクソンを含む部分を PCR 後、直接

シーケンスを行った。その結果を、reference sequence と比較し、遺伝子変異の有無を検索した。reference sequence は SCN1A には NM\_006920.4、SCN2A には NM\_001040142.1 NM\_001040143.1 NM\_021007.2、GABRG2 は NM\_198904 を使用した。

上記の方法で遺伝子が見出されなかった症例には Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法を用いて、遺伝子の重複、欠失を検索した<sup>7,8</sup>。

2 過去の文献を検索し、乳児破局てんかんの内、遺伝子変異が見出される疾患を選び出した。これらの文献により、遺伝子検出率を予想し、それぞれの乳児破局てんかんでの、遺伝子診断を考慮すべき inclusion criteria と、現時点で遺伝子診断の可能性が低いと思われる症例を選び出す exclusion criteria を設定した。

C.研究結果

1 全国より 200 例以上の DRAVET 症候群と疑われた症例を収集した。SCN1A、SCN2A と GABRG2 遺伝子変異を行ったところ、ミスセンス変異、トランケーション変異、スプライスサイト変異、欠失変異などが、68%に発見された<sup>8-13</sup>。また、SCN2A ミスセンス変異により、DRAVET 症候群が発症した症例一例を見出した<sup>12</sup>。

さらに、以上の遺伝子で変異が発見できなかった症例 35 例に対し、MLPA 法にて SCN1A の遺伝子異常の検索を行ったところ、内 7 例に d 同部位の染色体の微小欠失を見出した<sup>8</sup>。他の文献を含め、DRAVET 症候群の 70~80%に SCN1A の変異を中心としたなんらかの遺伝子変異が見出されることが示された<sup>6</sup>。

しかしながら、同じ変異を持ちながら、症状がない者が存在すること、これに関連して少なからず SCN1A 変異のモザイクとくに発見されにくい性腺モザイクが同胞発生に関係しているとも文献上示されている<sup>9, 14, 15</sup>。

2 すでに出版されている文献のレビューにより、広義の早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群を含む）では現在、ARX<sup>16-19</sup>、CDKL5/STK9<sup>20, 21</sup>、SLC25A22<sup>22, 23</sup> と STXBP1<sup>24</sup> のいずれかの遺伝子異常が見出されることが判明した。特に広義の早期乳児てんかん性脳症の 35%に ARX または STXBP1 のいずれかの遺伝子異常が見出されが示されている。また、5~10%の症例で CDKL5/STK9 が発見されるとされている<sup>6</sup>。

以上から

#### DRAVET 症候群

遺伝子診断を考慮すべき所見は<sup>25</sup>

- 乳児期の有熱時けいれん重積
- 頻回の有熱時けいれん
- 乳児期の難治性てんかん（脳波状顕著な異常が見られない）
- ワクチン脳症

遺伝子診断を再考すべき所見

- 明らかな脳奇形
- 染色体異常症
- 先天代謝異常症

広義の早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群を含む）

遺伝子診断を考慮すべき所見

- 三ヶ月未満の難治性けいれん
- 脳波上のサプレッションバースト
- 性器異常を有する男児（ARX）

遺伝子診断を再考すべき所見

- 明らかな脳奇形
- 染色体異常症
- 先天代謝異常症

とした。

一方で、遺伝子診断の実施にあたっては、その可能性と限界を良く理解し、その知識を持って診療にあたり、適切な遺伝カウンセリングが行える必要がある。

#### D. 考察

DRAVET 症候群や広義の早期乳児てんかん性脳症では早期に的確な診断が付きにくいことがしばしばである。このため、無用な検査を繰り返したり、早期の治療介入ができない場合もまれではない。

乳幼児破局てんかんのうち、DRAVET 症候群や広義の早期乳児てんかん性脳症の遺伝子異常の発見率は 100%でないものの、その遺伝子異常の検出は、臨床におおきな補助診断になる。このため、両者に対する遺伝子診断の臨床上的有用性は大きいと考えられる<sup>6</sup>。

一方で、検出率が 100%でないことは、遺伝子異常が陰性であっても、現時点では、臨床診断により治療を開始すべきであることも意味している。また、DRAVET 症候群モザイクや<sup>9, 14, 15</sup>、浸透率の問題が存在し、遺伝子異常の存在が必ずしも発症を意味しないことも銘記すべきである。

以上のような、乳幼児破局てんかんにおける遺伝子診断の有用性と限界を知り、臨床医は診療にあたらねばならない。今後は、日本人での乳幼児破局てんかんの遺伝子診断ガイドラインの作成を行うべく、民族的な差を含め、多くの乳幼児破局



てんかんで、遺伝子診断を実施し更なる、さらなる可能性と限界を見極める必要があると思われる。

#### E. 結論

乳幼児破局てんかんのうち、DRAVET 症候群、広義の早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群を含む）では、ある程度の遺伝子診断が期待できる。このため、乳幼児期よりけいれんを繰り返し、明確な原因が特定できない症例にはこれらの遺伝子診断は有用であると思われる。実施にあっては、適切は遺伝カウンセリングが必要不可欠である。

#### F. 参考文献

- 1) Hirose, S., Okada, M., Kaneko, S. & Mitsudome, A. Molecular genetics of human familial epilepsy syndrome. *Epilepsia* 43, 21-25 (2002).
- 2) Hirose, S., et al. Genetics abnormalities underlying familial epilepsy syndromes. *Brain & development* 24, 211-222 (2002).
- 3) Kaneko, S., Okada, M., Iwasa, H., Yamakawa, K. & Hirose, S. Genetics of epilepsy: current status and perspectives. *Neurosci Res* 44, 11-30 (2002).
- 4) Hirose, S., Mitsudome, A., Okada, M. & Kaneko, S. Genetics of idiopathic epilepsies. *Epilepsia* 46 Suppl 1, 38-43 (2005).
- 5) Hirose, S., Mohney, R.P., Okada, M., Kaneko, S. & Mitsudome, A. The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain & development* 25, 304-312 (2003).
- 6) Ottman, R., et al. Genetic Testing in the Epilepsies Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* in press (2010).
- 7) Kurahashi, H., et al. Deletions involving both KCNQ2 and CHRNA4 present with benign familial neonatal seizures. *Neurology* 73, 1214-1217 (2009).
- 8) Wang, J.W., et al. Microchromosomal deletions involving SCN1A and adjacent genes in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 49, 1528-1534 (2008).
- 9) Fukuma, G., et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na<sup>+</sup> channel  $\alpha$ 1 subunit gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia* 45, 140-148 (2004).
- 10) Kanai, K., et al. Effect of localization of missense mutations in SCN1A on epilepsy phenotype severity. *Neurology* 63, 329-334 (2004).
- 11) Lossin, C. A catalog of SCN1A variants. *Brain & development* 31, 114-130 (2009).
- 12) Shi, X., et al. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. *Brain & development* 31, 758-762 (2009).
- 13) Kurahashi, K., et al. Progress in genetics of severe myoclonic epilepsy in fancy. in *Progress in Epileptic Disorders Biology of Seizure Susceptibility in Developing Brain* (ed. Y. Fukuyama & T. Takahashi) 1-3 (Editions John Libbey Eurotext Montrouge, Paris, 2008).
- 14) Depienne, C., et al. Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. *Human mutation* 27, 389 (2006).
- 15) Gennaro, E., et al. Somatic and germline mosaicisms in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Biochemical and biophysical research communications* 341, 489-493 (2006).
- 16) Stromme, P., et al. Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nature genetics* 30, 441-445 (2002).
- 17) Scheffer, I.E., et al. X-linked myoclonic epilepsy with spasticity and intellectual disability: mutation in the homeobox gene ARX. *Neurology* 59, 348-356 (2002).

- 18) Kato, M., et al. A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *American journal of human genetics* 81, 361-366 (2007).
- 19) Hirose, S. & Mitsudome, A. X-linked mental retardation and epilepsy: pathogenetic significance of ARX mutations. *Brain & development* 25, 161-165 (2003).
- 20) Tao, J., et al. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *American journal of human genetics* 75, 1149-1154 (2004).
- 21) Weaving, L.S., et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *American journal of human genetics* 75, 1079-1093 (2004).
- 22) Molinari, F., et al. Mutations in the mitochondrial glutamate carrier SLC25A22 in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. *Clinical genetics* 76, 188-194 (2009).
- 23) Molinari, F., et al. Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *American journal of human genetics* 76, 334-339 (2005).
- 24) Saito, H., et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature genetics* 40, 782-788 (2008).
- 25) Hattori, J., et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 49, 626-633 (2008).

#### F. 健康危険情報

総括報告書にまとめて記入

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Cendes I L., Noebels J L, Serratosa J, Zara F, Scheffer IE., Genetic Testing in the Epilepsies: Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010, in press
- 2) Ishii A, Zhang B, Kaneko S, Hirose S. Positive association between benign familial infantile convulsions and LGI4. *Brain Dev* 2009;in press
- 3) Chen S-J, Hirose S. Current Proceedings of Febrile Seizures and Related Epileptic Syndromes in SCN1A: from Bedside to Bench. *J Med Sci* 2009;167-172;29(4):167-72.
- 4) Shi X, Yasumoto S, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. *Brain Dev* 2009;31:758-62.
- 5) Ishii A, Fukuma G, Uehara A, Miyajima T, Makita Y, Hamachi A, Yasukochi M, Inoue T, Yasumoto S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A, Hirose S. A de novo KCNQ2 mutation detected in non-familial benign neonatal convulsions. *Brain Dev* 2009;31(1):27-33.
- 6) Kanai K, Yoshida S, Hirose S, Oguni H, Kuwabara S, Sawai S, Hiraga A, Fukuma G, Iwasa H, Kojima T, Kaneko S. Physico-chemical property changes of amino acid residue accompanied with missense mutations in SCN1A affect the epilepsy phenotype severity. *J Med Genet* 2009;46(10):671-9
- 7) Kumakura A, Ito M, Hata D, Oh N, Kurahashi H, Wang JW, Hirose S. Novel de novo splice-site mutation of SCN1A in a patient with partial epilepsy with febrile seizures plus. *Brain Dev* 2009;31(2):179-82.
- 8) Kurahashi H, Wang JW, Ishii A, Kojima T, Wakai S, Kizawa T, Fujimoto Y, Kikkawa K, Yoshimura K, Inoue T, Yasumoto S, Ogawa A,

Kaneko S, Hirose S. Deletions involving both KCNQ2 and CHRNA4 present with benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 2009;73:1-3

9) Sakakibara T, Nakagawa E, Saito Y, Sakuma H, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Kurahashi H, Hirose S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2009.

10) Sugiura Y, Nakatsu F, Hiroyasu K, Ishii A, Hirose S, Okada M, Jibiki I, Ohno H, Kaneko S, Ugawa Y. Lack of potassium current in W309R mutant KCNQ3 channel causing benign familial neonatal convulsions (BFNC). *Epilepsy Res* 2009;84(1):82-5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

GEFS+関連遺伝子と GEFS+診断方法 特願  
2000-334969

電子伝達系フラビン蛋白脱水素酵素遺伝子とそれ  
を利用するグルタル酸尿症 II 型の診断方法 特願  
2001—266859

コハク酸セミアルデヒド脱水素酵素遺伝子とそれ  
を利用する 4-ヒドロキシ酪酸尿症の診断方法 特  
願 2001-271227

アラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラ  
ーゼ遺伝子とそれを利用する原発性高蔘酸尿症 I  
型の診断方法 特願 2001-271224

乳児重症ミオクロニーてんかん関連遺伝子変異と  
熱性けいれんプラス診断方法 特願 2003-132280  
良性家族性新生児けいれん関連遺伝子変異と良性  
家族性新生児けいれん診断方法 特願  
2003-369584

乳児重症ミオクロニーてんかん関連遺伝子変異と  
乳児重症ミオクロニーてんかん診断方法 特願  
2003-435186

てんかんモデル動物 特願 004-62907

特発性てんかん・熱性けいれん・乳児重症ミオク  
ロニーてんかん関連遺伝子とその診断法 特願  
2005-155133

4-ヒドロキシ酪酸尿症の遺伝子変異とその診断法  
特願 2007-238125

てんかんモデル非ヒト哺乳動物 特願

2008-031002

変異導入遺伝子およびそれを導入したノックイン  
非ヒト動物 特願 2008-273446

てんかん遺伝子診断用 DNA チップの開発 出願  
準備中

注意欠陥/多動性障害診断用モデル非ヒト動物出  
願準備中

2. 実用新案登録

なし

### 3.その他

ガイドライン作成 : Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Cendes I L, Noebels J L, Serratosa J, Zara F, Scheffer IE., Genetic Testing in the Epilepsies: Report of the ILAE Genetics Commission.

診療ガイドライン（画像診断，脳磁図）

研究分担者 亀山茂樹 国立病院機構西新潟中央病院 院長

研究要旨

乳幼児破局てんかんの診療ガイドライン作成のための画像診断と脳磁図の有用性について、先行研究を渉猟し、エビデンスレベルを検討することにより、外科治療の術前評価のための画像診断と脳磁図の推奨度をそれぞれ検証した。

A.研究目的

乳幼児破局てんかんや小児てんかん外科に関連する論文を渉猟し、そのエビデンスレベルから診療ガイドラインに組み入れるかどうかを検討して、プロトコルに反映させる。

B.対象と方法

エビデンス レベルおよび推奨グレードの定義については、3 学会合同のガイドライン委員会の定義に準拠し、以下のようにした。

[エビデンスレベル]: Level I: RCT もしくは RCT のメタアナリシス; Level II 良くデザインされた比較研究もしくは準実験的研究; Level III: 良くデザインされた非実験的記述研究 (比較・相関・症例研究); Level IV: 専門家の報告・意見・経験  
[推奨グレード]: グレード A: 行うよう強く勧められる (少なくとも1つの Level I の結果); グレード B: 行うように勧められる (少なくとも1つの level II の結果); グレード C: 行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない; グレード D: 行わないように勧められる。

C.研究結果

画像診断は破局てんかんの診断に有用とするエビデンスの高い論文は現時点で少ない。しかし、乳幼児破局てんかんは半球性、限局性あるいは多発性の MRI 病変を伴う例が多く、外科適応を決めるために MRI で術前評価を行うことは有用で

あり、グレード B の推奨レベルと考えられることから、本研究班のプロトコルには不可欠の術前評価の1つと位置づけることが妥当である。一方で、SPECT, PET, 脳磁図のいずれも有用性に関する肯定的なエビデンスが現時点で不十分であり、グレード C の推奨レベルである。今後、エビデンスレベルの高い研究が求められる。

D.考察

これまでに公表された破局てんかんに関するガイドラインはない。しかし、小児特有のてんかん原性疾患で外科治療すべきとして、以下のようなものが列挙されている<sup>1)</sup>。1. 皮質形成異常(42%)、2. 結節性硬化症(6%)、3. 多小脳回 (傍シルビウス裂症候群)、4. 視床下部過誤腫(4%)、5. 半球症候群 (片側巨脳症、半球性皮質形成異常) (20%)、6. Sturge-Weber 症候群(3%)、7. Rasmussen 症候群(3%)、8. Landau-Kleffner 症候群(<1%)、9. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT, 胚芽異形成性神経上皮腫瘍)などの腫瘍性疾患 (19%)、10. 脳血管疾患(1.5%)、11. 萎縮性脳病変 (10%)などで、543 例の手術例からみた頻度を (%) で示した<sup>2)</sup>。タスクフォースでは、さらに海馬硬化症(6.5%)、West 症候群(4%)や大田原症候群 (<1%)を報告している<sup>2)</sup>。これらの疾患のほとんどは、半球性、限局性あるいは多発性の MRI 病変を伴うものであり、MRI で基礎病変を検索することが有用である<sup>1,2,3,4,5)</sup>。ルーチン検査として、

T1 強調画像, T2 強調画像, プロトン密度強調画像, FLAIR(fluid attenuated inversion recovery) 画像が推奨される. また, 軸位断画像に加えて前額断画像を撮像すると局在の確認に有用である. しかし, 2 歳未満では髄鞘化不良のために皮質形成異常の診断が困難である<sup>6)</sup>. MRI 陰性の患者では術後の発作転帰がきわめて不良であることも指摘されている<sup>7)</sup>.

MRI 異常と SPECT 異常の局在が一致すれば焦点の局在診断に有用である<sup>4,8)</sup>. MRI が陰性の場合には SPECT 異常の存在が有用となる. 発作間欠時 N-isopropyl-<sup>123</sup>I-p-iodoamphetamine (IMP), <sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO), <sup>99m</sup>Tc-ethyl-cysteinate dimer (ECD)などを用いた脳血流 SPECT がある. 発作時の高血流域を捉える発作時 SPECT が最も有力な手段とする報告も多いが, 明確なエビデンスはない<sup>4)</sup>. 発作時 SPECT から発作間欠時 SPECT を subtraction して血流の上昇域を統計解析して MRI に重畳する SISCOM (subtraction ictal SPECT coregistered to MRI)の有用性が期待されている<sup>9)</sup>.

<sup>123</sup>I-iomazenil を用いた Iomazenil SPECT は中枢性 benzodiazepine receptor(BZR)の分布を画像化するものであり, 焦点の描出が期待されている.

MRI 異常と PET 異常の局在が一致すれば焦点の局在診断に有用である<sup>8,10)</sup>. [<sup>18</sup>F] fluorodeoxy glucose (FDG)を用いて糖代謝をみる FDG-PET があり, SPECT より検出力が高く, MRI で陰性のでんかん原性域の診断にも有用であると考えられている<sup>4,11)</sup>.

乳幼児破局てんかんに脳磁図が有用であったとする論文はほとんどないが, 多発性病変がある場合は焦点推定に有用な場合があるという<sup>12,13)</sup>. 今後もさらなる研究が必要である<sup>14)</sup>.

## E. 参考文献

1. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al: Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 47: 952-959, 2006. [Level IV]
2. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, et al: Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 49:146-155, 2008. [Level II]
3. Terra-Bustamante VC, Fernandes RM, Inuzuka LM, et al: Surgically amenable epilepsies in children and adolescents: clinical, imaging, electrophysiological, and post-surgical outcome data. *Childs Nerv Syst* 21: 546-551, 2005. [Level II]
4. Shields WD: Effects of epilepsy surgery on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents. *Epilepsy Behav* 5 Suppl 3: S18-24, 2004. [Level IV]
5. González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, et al: Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 46: 1518-1525, 2005. [Level III]
6. Saneto RP, Wyllie E: Epilepsy surgery in infancy. *Semin Pediatr Neurol* 7: 187-93, 2000. [Level IV]
7. Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, et al: Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 39:737-743, 1998. [Level IV]
8. Mukahira K, Oguni H, Awaya Y, et al: Study on surgical treatment of intractable childhood epilepsy. *Brain Dev* 20:154-164, 1998. [Level III]
9. Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, et al: Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: a multicenter study. *Ann Nucl Med*; 23: 283-291, 2009. [Level III]
10. Kalantari BN, Salamon N: Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of

pathologic findings and frontiers in imaging. AJR Am J Roentgenol. 190: W304-309, 2008. [Level IV]

11. Whiting P, Gupta R, Burch J, et al: A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. Health Technol Assess 10: 1-250, 2006. [Level III]
12. Tohyama J, Akasaka N, Saito N, et al: An infant with multiple cavernous angiomas presenting with frequent epileptic seizures-detection of epileptic focus by magnetoencephalography. No to Hattatsu 39:295-299, 2007. [Level III]
13. Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, et al: Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related epilepsy. Epilepsia 47: 991-997, 2006. [Level III]
14. Lau M, Yam D, Burneo JG: A systemic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. Epilepsy Res 79: 97-104, 2008. [Level III]

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 増田浩, 村上博淳, 亀山茂樹ら 皮質形成異常の診断と治療 脳神経外科ジャーナル2009; 18: 577-85
- 2) Kameyama S, Murakami H, Masuda H, et al. Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for epileptogenic hypothalamic hamartomas. Neurosurgery2009; 65: 438-49
- 3) 亀山茂樹 視床下部過誤腫に対する定位御悦凝固 Epilepsy 2009; 3: 45-9
- 4) 亀山茂樹, 村上博淳 てんかんスパイクの磁場源解析 (成人) 臨床検査 2009; 53: 1011-7

破局てんかん内科的治療ガイドライン（薬物療法）作成

研究分担者 山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科 教授  
研究協力者 宮本雄策 聖マリアンナ医科大学小児科 助教  
福田美穂 聖マリアンナ医科大学小児科 助教

研究要旨

難治性てんかん発作、精神遅滞を示す新生児、乳幼児を対象として現状での薬物治療を文献的に検索した。また、動物実験を含めた基礎研究から明らかになった発達期の未熟脳に及ぼすてんかん発作や抗てんかん薬によるアポトーシスの影響についても検索した。新生児期には、**first line drugs** としてフェノバルビタール、フェニトインがあげられ、**second line drugs** としてはミダゾラム、リドカイン、クロナゼパム、フォスフェニトインなどが推奨されていた。その後は、ゾニサミド (ZNS)、トピラマート (TPM)、ラモトリギン、レベチラセタム (LEV) などの効果に期待がもたれている。さらに難治てんかん発作に対する特殊薬剤として ACTH、ブロマイド、クロラゼペイト、クロキサゾラムなども選択肢となる。現状では症状出現の時期、年齢に合わせ未熟脳に対する影響の少ない TPM や LEV を中心として ZNS、ACTH などを組み合わせて使用していく方法が合理的と考えられた。

A. 研究目的

破局てんかんは、新生児期からてんかん発作が出現することもあるが通常は乳幼児期にかけ発作、精神遅滞が顕在化し発作は重積状態となることも稀ではない。てんかん外科治療の対象となる症例も増加しているが本研究では内科的治療の現状分析と新たな治療指針の提案を行うことを目的とした。

B. 対象と方法

まず難治てんかん発作、精神遅滞を示す新生児、乳幼児を対象として現状での薬物治療を文献的に検索した。また、動物実験を含めた基礎研究から明らかになった発達期の未熟脳に及ぼすてんかん発作や抗てんかん薬によるアポトーシスの影響をその関連因子を測定することで検索、解析した。それらの結果を踏まえより合理的な破局てんかんに対する薬物治療指針を作成、提示した。

C. 研究結果

新生児期には、**first line drugs** としてフェノバルビタール、フェニトインがあげられ、**second line drugs** としては、ミダゾラム、リドカイン、クロナゼパム、フォスフェニトインなどが推奨されていた。その後、乳児から幼児期にかけては、ゾニサミド(ZNS)、トピラマート(TPM)、ラモトリギン、レベチラセタム(LEV)などの効果に期待がもたれている。さらに難治てんかん発作に対する特殊薬剤として ACTH、ブロマイド、クロラゼペイト、クロキサゾラムなども選択肢となっていた。

D. 考察

未熟脳は成熟脳にくらべて発作を起こしやすいことは良く知られている。この理由として、未熟脳では NMDA 受容体や AMPA 受容体が多く発現し、GABA 受容体の発現が低い、すなわち興奮系機構が抑制系機構より優っている事が基礎研



究から判明している。こうした基礎研究の結果を考慮すると、新生児から乳幼児期の発作の治療には benzodiazepine 薬剤よりは NMDA 受容体拮抗薬や AMPA 受容体拮抗薬のほうがより合理的であると考えられる。また、多くの抗てんかん薬 (phenobarbital, phenytoin, diazepam など) は、発達期の動物の脳にアポトーシスを引き起こすことが報告されている。一方、topiramate や levetiracetam ではこのような作用は報告されていない。したがって、症状出現の時期、年齢に合わせ、未熟脳に対する影響の少ない TPM や LEV を中心として ZNS、ACTH などを組み合わせて使用していく方法が合理的と考えられた。

#### E. 結論

破局てんかんの薬物治療としては、症状出現の時期、年齢に合わせ、新生児期には、フェノバルビタール、フェニトインやミダゾラム、リドカイン、クロナゼパム、フォスフェニトインなどを使用し、乳児期から幼児期にかけては未熟脳に対する影響の少ない TPM や LEV を中心として ZNS、ACTH など組み合わせて使用していく方法が提唱される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto H, Okumura A. Neonatal seizures as chronic epilepsy. 10<sup>th</sup> Asian & Oceanian Congress of Child Neurology, MEDIMOND International Proceedings 2009:L612R9026:51-56.
- 2) 山野恒一、山本 仁、新島新一、奥村彰久、城所博之. 新生児けいれん治療の手引き. 2009 (投稿中)
- 3) 小児のけいれん重積状態の診断・治療ガイドライン. 小児のけいれん重積に対する薬物療法のエビデンスに関する臨床研究研究班報告書 (厚生労働省・大澤班). 2005-2007.
- 4) 発達期に発生する外因性脳障害の診断・治療予防のための実証的研究とガイドライン作成. 総

括研究報告書ガイドライン資料 (厚生労働省・田村班). 2006-2008.

##### 2. 学会発表

- 1) Yamamoto H, Okumura A. Neonatal seizures as chronic epilepsy. 10<sup>th</sup> Asian & Oceanian Congress of Child Neurology 2009, Daegu, Korea.
- 2) Yamamoto H, Okumura A. Neonatal seizures: WHO/ILAE guidelines: Application of guidelines in Japan. 28<sup>th</sup> International Epilepsy Congress 2009, Budapest, Hungary.

#### G. 参考文献

- 1) Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93:F187-91.
- 2) Silverstein FS, Jensen FE, Inder T, et al. Improving the treatment of neonatal seizures: National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop report. J Pediatr. 2008 ;153:12-5.
- 3) Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. Pediatrics. 2007 ;120:770-7.
- 4) Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD et al: Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. Pediatr Res 2001;50:445-54
- 5) Miller SP, Weiss J, Btnewell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. Neurology 2002;58:542-8
- 6) Wirrell EC. Neonatal seizures: to treat or not to treat? Semin Pediatr Neurol. 2005 ;12:97-105.
- 7) Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and

neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. Pediatrics. 2006 ;117 :1270-80.

8) Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal Seizures. Ann Neurol. 2007 ;62:112-20.

9) Clancy RR; Neurology Group on Neonatal Seizures. The newborn drug development initiative workshop: Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. Clin Ther. 2006 ;28:1342-52.

10) Blume HK, Garrison MM, Christakis DA. Neonatal seizures: treatment and treatment variability in 31 United States pediatric hospitals. J Child Neurol. 2009 ;24:148-54.

11) Blume HK, Garrison MM, Christakis DA. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. J Child Neurol. 2009 ;24:148-54.

12) Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. Pediatr Neurol. 2008 ;39:77-9.

13) Krief P, Kan L, Maytal J. Efficacy of levetiracetam in children with epilepsy younger than 2 years of age. J Child Neurol. 2008;23:582-584.

14) Pina-Garza JE, Nordli DR Jr, Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado JS, Duncan B. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. Epilepsia. 2009;50:1141-1149.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

外科的治療ガイドライン（切除手術）

研究分担者 馬場好一 静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科 医長

研究要旨

てんかんの外科治療には、発作の消失を目的とする根治手術と、日常生活や発達を妨げる発作の軽減を図る緩和手術がある。本研究では、発作の生成に必要な大脳皮質の領域と定義されるてんかん原性領域の切除や離断を行う根治手術を、「切除手術」と総称し、そのガイドラインを作成する。

脳がまだ成熟の過程にある乳幼児では、発作が難治に経過することにより精神運動機能の遅滞や退行をきたしかねない。したがって、本ガイドラインでは、乳幼児破局てんかんに対する切除手術の目的に、1. 発作の消失のみならず、2. 発達遅滞の改善も含め、そのような効果を得るために早期の手術が重要であることを示すことにした。

手術時期については、2008年に日本てんかん学会より発表された「てんかん外科の適応に関するガイドライン」を踏まえる必要がある。このガイドラインでは、手術適応は手術成績と表裏一体であり、手術しても発作が消失する可能性が低い、あるいは運動麻痺や失語症などの重篤な機能障害が起こる可能性が高い症例では、手術を行うべきか慎重に判断すべきであるとの考えが示された。

破局てんかんの外科的治療ガイドラインも、この考え方を基本としてよい。しかし、乳児期までの手術であれば、切除や離断の範囲に、運動、感覚、視覚などの重要な機能野が含まれても、脳の可塑性による機能代償を期待できるとの意見がある。また、発達遅滞についても、術前の罹病期間が短いほど発作消失後の改善が期待できるという報告がある。機能代償や発達改善について脳の可塑性に期待できるならば、早期の手術が有利であるが、身体の未熟な乳幼児では、手術のリスクについても留意しなければならない。年齢に応じて手術の得失をどのように見積もればよいのか、具体的な指針はこれまで示されていない。

本年度の研究では、これらの問題に関する先行研究を調査し、ガイドラインの骨子を作成した。

A.研究目的

乳幼児の破局てんかんでは、頻発するてんかん発作により脳機能に障害をきたし、精神運動発達の遅滞や退行をきたしかねない。発達予後を改善するためには、てんかんの発病後早期にてんかん発作を抑制する必要がある。

この要望に応えるために、外科治療に関しては、どのような症例に対して積極的に手術を考慮してよいのか、ガイドラインを作成して示す必要があ

る。

一般にてんかんの外科治療では、手術により発作が消失する可能性と、機能障害や合併症をきたす可能性を、個々の症例に応じて得失として見積もりながら、手術適応を検討している。既存の外科治療ガイドラインも、この考えかたを基本として作成されている。乳幼児の破局てんかんでは、さらに、発作の消失に伴う発達の改善や、手術侵襲に対する脳の可塑性による代償機能を、手術の

得失に加味しなければならないが、その点について言及したガイドラインはまだ作成されていない。このような経緯を踏まえ、本研究は、乳幼児破局てんかんに対する切除手術のガイドラインをあらたに作成することを目的とする。

## B.対象と方法

乳幼児破局てんかんに対する切除外科の治療ガイドラインを作成するにあたり、初年度は先行研究の調査に重点を置いた。2000年以降に発表された先行研究を、米国国立生物工学センターが公開している医学文献データベースであるPubMedを用いて検索した。それ以外にも、分担研究者が重要であると判断した文献も参考にした。

まず、本ガイドラインの骨子を定めるために、“catastrophic epilepsy”または“guideline”をキーワードとして検索を行ったところ44件が抽出された。その中の13件を調査の対象とした。

次に、脳の可塑性が手術後に与える影響を調べるために、“epilepsy surgery”かつ“plasticity”をキーワードとしたところ28件が検索された。その中の11件を調査の対象とした。

さらに、分担研究者の判断で10篇の論文を対象に加えた。

対象とした文献は、エビデンスレベル (I: 無作為比較試験もしくはそのメタ分析、II: よくデザインされた比較研究もしくは準実験的研究、III: よくデザインされた非実験的記述研究、IV: 専門家の報告、意見または経験) を明らかにしながら調査し、ガイドライン作成の参考とした。

## C.研究結果

今回調査した先行研究は以下のとおりである。(破局てんかんの治療指針に関わる研究)

- 1) Lettori D, et al. Early Hemispherectomy in catastrophic epilepsy: a neuro-cognitive and epileptic long-term follow-up. *Seizure* 17: 49-63, 2007. [LEVEL III]
- 2) Berg AT, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A

prospective investigation. *Ann Neurol* 60: 73-79, 2006. [LEVEL III]

- 3) Schropp C, et al. Early periinsular Hemispherotomy in children with Sturge-Weber syndrome and intractable epilepsy outcome in eight patients. *Neuropediatrics* 73: 26-31, 2006. [LEVEL III]
- 4) Curatolo P, et al. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol* 19: 119-123, 2006. [LEVEL IV]
- 5) Kang HC, et al. Surgical treatment of two patients with infantile spasms in early infancy. *Brain Dev* 28: 453-457, 2006. [LEVEL IV]
- 6) González-Martínez JA, et al. Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 46: 1518-1525, 2005. [LEVEL III]
- 7) Shields WD. Effects of epilepsy on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents. *Epilepsy Behav* 5 Suppl 3: S18-24, 2004. [LEVEL IV]
- 8) Glauser TA. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. *Epilepsia* 45 Suppl 5: S23-26, 2004. [LEVEL IV]
- 9) Daniel RT, et al. Surgical treatment of temporoparietooccipital cortical dysplasia in infants: report of two cases. *Epilepsia* 45: 872-876, 2004. [LEVEL IV]
- 10) Mittal S, et al. Intractable epilepsy after a functional Hemispherectomy: important lessons from an unusual case. *Case report. J Neurosurg* 94: 510-514, 2001. [LEVEL IV]
- 11) Saneto RP, et al. Epilepsy surgery in infancy. *Semin Pediatr Neurol* 7: 187-93, 2000. [LEVEL IV]
- 12) Shields WD. Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia* 41 Suppl 2: S2-6, 2000.