

- [LEVEL IV]
- 13) Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in pediatric patients. *Can J Neurol Sci* 27: 106-110, 2000. [LEVEL IV]
(てんかんの外科治療における脳の可塑性に言及した研究)
- 14) Pilato F, et al. Unaffected motor cortex remodeling after Hemispherectomy in an epileptic cerebral palsy patient. A TMS and fMRI study. *Epilepsy Res* 85: 243-251, 2009. [LEVEL IV]
- 15) Gallentine WB et al. Intraoperative electrocorticography and cortical stimulation in children. *J Clin Neurophysiol* 26: 95-108, 2009. [LEVEL IV]
- 16) Obeid M, et al. Approach to pediatric surgery: State of the art, Part I: General principles and presurgical workup. *Eur J Paediatr Neurol* 13: 115-127, 2009. [LEVEL IV]
- 17) Obeid M, et al. pproach to pediatric surgery: State of the art, Part II: Approach to specific epilepsy syndromes and etiologies. *Eur J Paediatr Neurol* 13: 115-127, 2009. [LEVEL IV]
- 18) Lachhwani DK. Pediatric epilepsy surgery: lessons and challenges. *Semin Pediatr Neurol* 12: 114-118, 2005. [LEVEL IV]
- 19) Gleissner U, et al. Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain* 128: 2822-2829, 2005. [LEVEL III]
- 20) Heller SL, et al. Evidence of cerebral reorganization following perinatal stroke demonstrated with fMRI and DTI tractography. *Clin Imaging* 29: 283-287, 2005. [LEVEL III]
- 21) Burnea JG, et al. Cortical reorganizations of cortical development: a magnetoencephalographic study. *Neurology* 63: 1818-1824, 2004. [LEVEL III]
- 22) Loddenkemper T, et al. Aphasia after hemispherectomy in an adult with early onset epilepsy and hemiplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 149-151, 2004. [LEVEL IV]
- 23) Nordli DR Jr, et al. Selection and evaluation of children for epilepsy surgery. *Pediatr Neurosurg* 34: 1-12, 2001. [LEVEL IV]
- 24) Oguni H, et al. Surgical indication for refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 41 Suppl 9: S21-25, 2000. [LEVEL IV]
(その他、参考とした研究)
- 25) 三原忠紘, 他. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: てんかん外科の適応に関するガイドライン. *てんかん研究* 26(1): 114-118, 2008. [LEVEL IV]
- 26) Cross JH, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery, recommendation of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 47: 952-959, 2006. [LEVEL IV]
- 27) Shields WD, et al. The role of surgery in the treatment of infantile spasms. *J. Epilepsy* 3: 321-324, 1990. [LEVEL IV]
- 28) Jonas R, et al. Cerebral hemispherectomy; hospital course, seizure, developmental, language and motor outcomes. *Neurology* 62: 1712-1721, 2004. [LEVEL III]
- 29) Arsanow RF, et al. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 39: 430-440, 1997. [LEVEL III]
- 30) Kennard MA. Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *Am J physiol* 115, 1936. [LEVEL III]

- 31) Holthausen H and Strobl K. Modes of Reorganization of the Sensorimotor System in Children with Infantile Hemiplegia and After Hemispherectomy. *Advances in Neurology* 81, 1999. [LEVEL III]
- 32) Basser LS. Hemiplegia of early onset and the faculty of speech with special reference to the effects of hemispherectomy. *Brain* 85, 1962. [LEVEL III]
- 33) Lúders HO: Conceptual consideration. In Lúders HO (eds): *Epilepsy Surgery*, Raven Press, New York, pp51-62, 1992. [LEVEL IV]
- 34) Villemure JG, et al : Hemispheric disconnection: callosotomy and hemispherotomy. *Adv Tech Stand Neurosurg* 26:25-78, 2000. [LEVEL III]

これらを参考にして、本ガイドラインでは骨子として、1. 術式、2. 目的、3. 対象、4. 手術時期の4項目を提案した。

1. 術式: てんかん原性領域の切除あるいは離断により発作の消失を目指すものである。切除術として、皮質切除術、脳葉切除および大脳半球切除術を示す。離断術としては、脳葉離断術、後部脳離断術および大脳半球離断術を示す。
2. 目的: 手術そのものは、「発作の消失」と「精神運動発達の改善」を目的とするが、外科治療はさらに QOL の向上を目指して、てんかんの包括医療の体制下に行われる必要があることを示す。
3. 対象: 手術成績が優れているので積極的に外科治療を視野に入れてよいものとして、1) 皮質形成異常、2) DNT (dysembryoplastic neuroepithelial tumor), 血管腫などの腫瘍性病変、および外傷や脳血管障害による脳軟化巣、3) 多小脳回、裂脳症、片側巨脳症、Sturge-Weber 症候群など、多葉性または半球性病変を有するてんかんを示す。手術成績は良好であるが、手術侵襲や経過を考慮して、

慎重に検討したほうがよいものとして、1) 結節硬化症、2) ラスムッセン症候群を示す。一方、MRI 病変を認めないが症候性局在関連性てんかんと診断される症例については、手術で発作が根治する可能性が低いので慎重な対応が求められる旨、付記する。

4. 手術時期: 初期治療として、抗てんかん薬の投与、ACTH 療法、あるいはケトン食療法などがおこなわれるが、これらの内科的治療で発作が抑制できない場合には外科治療が考慮される。小児では発作が脳発達を阻害していることに配慮し、正確な診断のもと、適切な初期治療に反応しない場合には、すみやかに手術を考慮すべきことを示す。

D. 考察

乳幼児の破局てんかんでは、手術時期とリスクの見積もりについて特別な配慮が必要である。

一般に、手術侵襲や合併症の可能性を考えると、外科治療の対象は、薬物治療で発作が抑制できない症例に限られる。薬物抵抗性の判定には、少なくとも2剤の効果を観察するという考え方が基本である。しかし、脳が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る精神運動発達の遅滞や退行が懸念される。したがって、適切な初期治療に反応しない場合には、積極的に早期の外科治療を考えたほうがよい。

切除手術により運動麻痺、記憶障害、あるいは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、手術を行うか否かについて慎重な対応が求められる。しかし、乳幼児では脳の可塑性による機能代償に期待して、てんかん原性領域が運動、感覚、言語などの重要な機能領域に及んでいても、術後の QOL 向上が期待できる場合がある。それぞれの機能について、代償が期待できる年齢の上限は明らかではない。しかし、例えば運動機能に関しては、錐体路の髄鞘化が完成する3歳以前に大脳半球離断術を行うと、錐体交叉を介さず同側を支配する皮質脊髄路による代償が期待できるという報告もある。

このような考え方を踏まえ、本ガイドラインでは、早期手術の重要性を示したいが、この分野に関する先行研究のエビデンスはレベル III もしくは IV であり、「専門家の合意(expert consensus)」の域を出ない。よりエビデンス度の高いガイドラインを示すには、今後、本研究において、外科治療の予後を多施設間で前方視的に検証する必要がある。

3.その他
なし

E. 結論

乳幼児破局てんかんに対する外科的治療（切除手術）のガイドラインを提案した。この分野での先行研究はいずれも専門家の合意にとどまるものであり、本研究において、一層エビデンス度の高いガイドラインを作成するためには、引き続き研究グループ内で、外科治療の予後について前方視的調査を実施する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

馬場好一 小児てんかんの外科治療の適応

小児内科 41: 402-405, 2009.

馬場好一、外科治療、「小児てんかんマニュアル第二版」、高橋幸利・藤原建樹監修 診断と治療社、2010年1月出版予定.

2. 学会発表

Baba K. Curative surgery for pediatric surgery. Epilepsy Congress in Tsinghua University. Beijing, China, July 18, 2009.

Baba K, et al. Surgical treatment for partial epilepsies. Asian Symposium, 第43回日本てんかん学会, 弘前, 10月21日, 2009年.

Baba K, et al. Extratemporal resection surgery. A Workshop on Epilepsy Surgery. New Delhi, India, November 8, 2009.

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

外科的治療ガイドライン(脳梁離断術)作成に関する研究

研究分担者 馬場啓至 国立病院機構長崎医療センター脳神経外科 部長

研究要旨

破局てんかんの外科的治療ガイドライン（脳梁離断術）作成のため当院にて脳梁離断術を行った小児難治てんかん例 69 例につき手術結果、発達予後につき検討を行った。(1)LGSを含む症候性全般てんかんでは手術時年齢が高く、手術までの発作持続期間が長く、脳梁離断による発作改善は得られるが術後の発達はほとんど望めない。このため患者の QOL の改善、家族のケアの改善をはかるために転倒発作を中心とした発作に対して脳梁離断を考慮する。(2)WS では脳梁離断術の有効性は高く、ことにスパズムに対しては著効する。手術結果、術後発達改善は発作発症前の発達状況が最も重要な因子であり、この点をより明確にする必要がある。(3)WS で発作発症前に発達の認められた症例では早期手術により発達障害を最小限に防止できる可能性が高い。(4)今回の予備調査結果を踏まえ、今後データの集積を行い、より明確なガイドライン作成が可能となる。

A.研究目的

難治性てんかんに対する脳梁離断術の手術適応についてのガイドラインでは失立発作¹⁾、転倒および外傷を生じる強直発作、脱力発作、強直間代発作²⁾がその対象として挙げられているが、発作型からの提言であり、破局性てんかんについての手術適応については明確な手術基準がない。破局てんかん（West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群など）は乳幼児期発症で薬剤抵抗性であるだけでなく、重度の精神発達遅滞を残すため、発症後早期の外科治療を必要とする。MRI で限局性異常を伴う部分てんかんでは手術適応については比較的容易であるが、MRI で限局性異常を伴わない全般てんかんでは、その手術適応、手術結果、発達予後に関して不明な点が多い。手術適応のガイドラインが明確になれば、手術症例数も増加し、救済される症例が増加すると考えられる。今回、脳梁離断術のガイドライン作成にあたり、当院で行った脳梁離断術例について検討を行った。

B.対象と方法

現在まで、切除外科の対象とならない難治性てんかんに対して脳梁離断術を行ってきたが、術前、術後経過の発達過程を KIDS(Kinder Infant Developmental Scale)にて評価、追跡できた破局てんかん 69 例の発作予後、発達経過につき検討した。MRI にて局所性の病変は除外した。

てんかん症候群では Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) を含む症候性全般てんかん(SGE) 26 例、West 症候群 (WS) が 43 例。手術結果は発作消失 (Free、F)、80%以上の減少(Excellent、E)、50%以上の減少(Good、G)、50%以下の減少(Poor、P)に分類評価した。発達は KIDS にて発達指数 (DQ)、発達年齢(DA)を術前、術後 1 ヶ月、術後 1 年目、最終追跡時点で求めるほか、発達速度(DV)を下記の式より求めた。

$$DV=(\text{追跡時の DA}-\text{術前の DA})/\text{追跡期間}$$

(倫理面への配慮)

術前後の手術結果の評価、発達検査は通常行っている必要不可欠の検査である。結果の公表に当たっては、個人が識別できないように配慮した。ま

た、当院の倫理委員会の許可を得た。

C.研究結果

(1)対象例

SGE 例および WS 例の発作初発年齢は平均 12.9 および 4.2 ヶ月、手術時年齢は平均 65.7 と 23.5 ヶ月、発作の持続期間は平均 52.8 ヶ月と 18.9 ヶ月であり、いずれも有意差 ($P<0.05$) を認めた。このため、以後の分析はこの 2 群に分けて検討した。

(2)SGE 例での検討

術前の DQ は平均 27.3(0-88)、DA は平均 16.7(0-44)ヶ月であり、多くの例で重度発達遅滞を認めた。また、26 例中 7 例(26.9%) において発作初発以前に重度の発達遅滞を伴っていた。病因では WS からの移行が 11 例、脳炎後 3 例、遺伝子異常 3 例、窒息が 1 例であった。MRI では 15 例に脳萎縮を、1 例に一側性の脳室拡大を認めたが、7 例では明らかな異常を認めなかった。脳波ビデオモニタリングでは強直発作が 17 例に、転倒発作が 8 例に、てんかん性スパズムが 7 例に、ミオクローヌスが 4 例に、欠伸発作が 2 例に、複雑部分発作が 1 例に記録された。12 例では上記の発作を 2 個以上有していた。発作間欠期には 21 例で全般性遅棘徐波 (DSSW) が 5 例では多棘波焦点が認められた。脳梁の離断範囲は 1 例が前半部離断で 25 例は全離断を行った。

手術結果は F が 3 例(11.5%)、E が 12 例(42.6%)、G が 9 例(34.6%)、P が 2 例(7.7%)であり、著効例 (E+F) は 54.1%に認められた。術後の発達速度は術後 1 ヶ月が 0.09、術後 1 年 0.14、最終追跡時点では 0.13 と術後の発達改善は限られていた。術後の発達を著効群 (F+E)、その他の群 (G+P) に分け比較したが術後 1 ヶ月、術後 1 年、最終追跡時点での DV はそれぞれ 0.52 と 0.13、0.20 と 0.13、0.14 と -1.0 であり、F+E 群で発達改善が得られる傾向が認められたが、有意差は認められなかった。

(3)WS での検討

43 例の術前の DQ は平均 19.3(0-67)、DA は平均 4.1(0-26)ヶ月であり SGE 例に比較して有意に発達遅滞の程度がひどかった。また 21 例(48.8%) において、発作発症前に重度の発達障害が認められ、9 例は大田原症候群として治療を受けていた。各種抗けいれん剤に加え、34 例で ACTH 治療が、8 例で TRH 治療が行われていた。

術前の脳波ビデオモニタリングではスパズムが全例で記録されたほか、10 例では強直発作、2 例で欠伸発作、2 例で眼振発作、1 例で無呼吸発作を合併していた。発作間欠期脳波では hypsarrhythmia あるいは多焦点性異常が 18 例に、両側同期性発作波を伴う modified hypsarrhythmia が 25 例で記録された。

術前 MRI では 35 例で前頭葉を中心とした全般性の脳萎縮が認められ、滑脳症および前脳胞症がそれぞれ 1 例に認められた。また、異常の認められなかった例は 6 例のみであった。

術前発作間欠期 ECD-SPECT は 38 例で行われていたが、9 例において半球性の異常が、12 例で局所性の異常が認められた。脳梁の離断範囲は 2 例が前半部離断、41 例で全離断を行った。

手術結果は F が 12 例(27.9%)、E が 8 例(18.6%)、G が 14 例(32.6%)、P が 9 例(20.9%)であり、46.5% に著効した。著効群(F+E)と G+P 群に分けて術前の予後予測因子 (発作初発年齢、発作持続期間、手術時年齢、発作初発前の重度発達障害の有無、術前の DQ、DA) につき検討したが、有意差の認められたのは唯一発作初発前の重度発達障害の有無であり、F+E 群では発作初発前の重度発達障害例が 4 例であるのに対し G+P 群では 17 例と多かった ($P<0.001$)。この点に注目して発作初発前の重度発達障害の有無で手術予後を検討すると発作初発前の重度発達障害の無い例(22 例)では F が 9 例(40.9%)、E が 7 例(31.8%)、G が 5 例(22.7%)、P が 1 例 (4.5%)であるのに対し、発作初発前の重度発達障害の有群では F が 4 例(19.0%)、E が 1 例(4.8%)、G が 8 例(38.1%)、P が 8 例(38.1%)であり、二群間で有意差は得られなかったが、発作初発前の重度発達障害の無い例

では 72.7%に著効した。

スパズムと強直発作に対する効果を比較するとスパズム(43例)ではFが17例(39.5%)、Eが9例(20.9%)、Gが8例(18.6%)、Pが9例(20.9%)であるのに対し、強直発作(10例)では効果が劣り、Fが1例(8.3%)、Eが2例(16.6%)、Gが3例(25%)後1年で0.18と0.09、最終追跡時点では0.26と0.04であり、F+G群で発達の改善が得られた($P<0.05$)。一方、発作初発前の重度発達障害の有無で検討すると術後が0.73と0.15、術後1年0.24と0.08、最終追跡時点では0.26と0.07であり、発作初発前の重度発達障害の無い群で有意に発達の改善が得られた($P<0.05$)。最終追跡時点でDVが0.2以上の例($n=10$)と0.2以下の例($n=33$)で術前の要因を検討すると発作の初発年齢が7.2と2.6ヶ月、手術時年齢12.8と25.1ヶ月、発作持続期間は5.6と22.0ヶ月であり、いずれも両群間に有意差が認められた($P<0.05$)。

D. 考察

今回、当院で行った破局てんかん症例に対する脳梁離断術の手術結果および術後の発達状況について検討を加えた。乳幼児期の難治てんかんでは発作が頻回になるにつれ発達退行が生じる³⁾。このため、乳幼児期の難治てんかん手術の目的は発作を抑制するだけでなく、発達障害の防止あるいは発達改善を得ることにある。我々の少数例の検討においても発作発症6ヶ月以内に発作抑制が可能であれば発達改善が得られることを報告した³⁾。

今回、破局てんかん症例を発症時期および手術時期の観点より年長時に手術を行ったLGSを含むSGE群とWS群に分けて検討を行った。手術効果はSGE群において従来報告されているのとはほぼ同等あるいはそれ以上の発作抑制効果が得られた^{4,5)}。しかしながら、発達面での改善は限られており、これは手術時年齢が高く、発作の持続期間が長く、すでに不可逆的な脳機能異常が生じていたためと思われる。今回の症例では転倒発作や転倒に繋がる強直発作を抑制することを目的に手術を行っており、これによりQOLの改善、家族

のケアの改善に繋がるものと思われる。

WSに対する脳梁離断術はPinardら⁶⁾が1993年に初めて報告し、その後2報告が追加されたが^{7,8)}、いずれも小児期の手術例であり、今回のような早期手術例の検討は行われていない。今回の結果では発作消失率は28%と従来の脳梁離断術の手術成績に比較して著しく良好であり、著効を含めると47%に有意の改善が得られている。また、術後発達も限界があるがSGE例より高い。手術結果予測因子では発作発症前の発達が重要であり、重度発達障害を呈していない例では、術後著効例は73%に認められる。このような例では脳機能改善に繋がる潜在的な能力がまだ保たれており、発作消失と共にこのような能力が引き出されるものと思われる。一方、発作が長期間持続するとこのような潜在能力も失われ、回復不能のてんかん性脳症に進行するものと考えられる。このことは今回の発達が改善している例では、発作初発年齢が高く、発作の持続期間も短く、手術時期の早いという結果からもうかがえる。

今回の検討では発作発症時の正確な発達のデータが得られなかった。次年度の検討ではこの点を明らかにすることにより、より信頼性の高いガイドライン作成が可能になるとと思われる。

E. 結論

(1)LGSを含む症候性全般てんかんでは手術時年齢が高く、手術までの発作持続期間が長く、脳梁離断による発作改善は得られるが術後の発達はほとんど望めない。このため患者のQOLの改善、家族のケアの改善をはかるために転倒発作を中心とした発作に対して脳梁離断を考慮する。

(2)WSでは脳梁離断術の有効性は高く、ことにスパズムに対しては著効する。手術結果、術後発達改善は発作発症前の発達状況が最も重要な因子であり、この点をより明確にする必要がある。

(3)WSで発作発症前に発達の認められた症例では早期手術により発達障害を最小限に防止できる可能性が高い。

(4)今回の予備調査結果を踏まえ、今後データの

集積を行い、より明確なガイドライン作成が可能となる。

F.研究発表

1.論文発表

- 1)日本てんかん学会ガイドライン作成委員会 てんかん外科の適応に関するガイドライン てんかん研究 26;114-118,2008
- 2)Binnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the ILAE 1993-1997:Recommended Standards, *Epilepsia* 41;1346-1349,2000
- 3)Matsuzaka T,Baba H, Matsuo A, et al. Developmental assessment-based surgical intervention for intractable epilepsies in infant and young children. *Epilepsia* 42(Supple 6);9-12,2001
- 4)馬場啓至、戸田啓介、小野智憲ほか 脳梁離断術の歴史と手術適応 脳神経外科ジャーナル 16 ; 177-183,2007
- 5)Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB et al. Outcome with respect to epileptic Seizure. *Surgical Treatment of the Epilepsies*, ed Engel J Jr, Raven Press,p609-621,1993
- 6)Pinard JM, Delalande O, Plouin P, et al. Callosotomy in West syndrome suggests a cortical origin of hypsarrhythmia. *Epilepsia* 34:780-787,1993
- 7)Talwar D, Baldwin MA, Hutzler R, et al.Epileptic spasms in older children: persistence beyond infancy. *Epilepsia* 36:701-706,1995
- 8)Pinard JM, Delalande O, Chiron C, et al. Callosotomy for epilepsy after West syndrome. *Epilepsia* 40:1727-1734,1999

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 馬場啓至. 小児てんかんの外科治療、第 29 回日本てんかん外科学会てんかん外科教育セミナ

一、大槻泰介監修、DVD

- 2) 馬場啓至、小野智憲、戸田啓介、馬場史郎 脳梁離断術の歴史と手術適応 脳神経外科ジャーナル 16(3) 177-183, 2007
- 3) 馬場啓至、小野智憲、戸田啓介、馬場史郎. 脳梁離断術 カレントセラピー25(4);45-49、2007
- 4) 馬場啓至. 小児てんかんの手術適応 難治性てんかんの外科治療、大槻泰介、三原忠紘、亀山茂樹、馬場啓至、(編)、診断と治療社、pp35-38、2007
- 5) 馬場啓至. 脳梁離断術 難治性てんかんの外科治療、大槻泰介、三原忠紘、亀山茂樹、馬場啓至、(編)、診断と治療社、pp201-206,2007
- 6) 戸田啓介、馬場啓至. 小児てんかんの切除手術 難治性てんかんの外科治療、大槻泰介、三原忠紘、亀山茂樹、馬場啓至、(編)、診断と治療社、pp196-200,2007
- 7) 小野智憲、馬場啓至. Infantile spasms・West 症候群 難治性てんかんの外科治療、大槻泰介、三原忠紘、亀山茂樹、馬場啓至、(編)、診断と治療社、pp65-68,2007
- 8) 小野智憲、馬場啓至. Lennox-Gastaut 症候群 難治性てんかんの外科治療、大槻泰介、三原忠紘、亀山茂樹、馬場啓至、(編)、診断と治療社、pp69-72,2007
- 9) 馬場啓至 小児てんかん外科治療の実効性に関する研究 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費(16指-3) てんかんに対する内科・外科的治療に関する総合的研究 平成 18 年度研究報告書 (主任研究者 藤原建樹) 2007,pp45-49
- 10) .Kamida T, Fujiki M, Baba H, Ono T, Abe T, Kobayashi H. Therelationship between paired pulseSeizure 16(2);113-119,2007
- 11) Sugita Y, Ono T, Ohshima K, Niino D, Ito M, Toda K, Baba H. Brain surfacespindle cell glioma in a patient with medically intractable partial epilepsy: A variant of monomorphous angiocentric lioma? *Neuropathology* 28(5) 516-520, 2008
- 12) Ono T, Baba H, Toda K, Ono K. Hemispheric

asymmetry of callosal Neuronal participation in bilaterally Synchronous epileptiform discharges. Seizure 18 ; 7-13,2009.

13) 小野智憲、馬場啓至、戸田啓介 小児てんかん外科の術式と予後 小児内科 41(3);406-409, 2009

14) Anan M, Kmida T, Abe E, Kubo T, Abe T, Hikawa T, Fujiki M, Kobayashi H, Baba H. A hemispherectomy for intractable startle epilepsy characterized by infantile hemiplegia and drop attacks. J Clin Neurosci. 2009, Sep 17(Epub)

15) .Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Yakahashi Y, Ikeda S. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. Epilepsia 2009, Jun 22(Epub)

16) 須貝研司、大槻泰介、馬場啓至 小児てんかんの外科治療 Epilepsy 3 ; 79-85、2009

2.学会発表

1) H; Corpus callosotomy for Intractable epilepsy in pediatric Patients, The 3 rd Asia Epilepsy Surgery Congress, June18-19, 2009

2) 馬場啓至 点頭てんかんに対する外科治療(ワークショップ 点頭てんかん治療の諸問題)、第51回日本小児神経学会総会 5/28-5/30、2009 (米子)

3) Baba H ; Surgical Outcome of corpus callosotomy for intractable epilepsy with West syndrome. American Epilepsy Society 62nd Annual Meeting Dec5-9,2008 (Seattle, WA, USA)

4)Ono T, Baba H ; Corpus callosotomy for infantile spasms: Quantitative analysis of pre- and post-operative EEGs American Epilepsy Society 62rd Annual Meeting Dec5-9, 2008 (Seattle, WA, USA)

5) Ono T, Toda K, Baba H; Correlation between EEG and perfusion SPECT in symptomatic

generalized epilepsies. 7th Asian and Oceanian Epilepsy Congress, May15-18 ,2008(Xiamen, China)

6) Baba H; Surgical Outcome of corpus callosotomy for intractable epilepsy with West syndrome. 7th Asian and Oceanian Epilepsy Congress, May15-18 ,2008(Xiamen, China)

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

破局てんかんの内科的治療の前方視的調査プロトコール

研究分担者 須貝研司 国立精神・神経センター病院小児神経科 医長

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

各破局てんかんの数、発作予後、発達予後と治療法の違いによる差を明らかにし、内科的治療を提言する。そのための前方視的プロトコールを作成する。可能ならば、現在小児慢性特定疾患として承認されていない破局てんかんを小児慢性特定疾患へ追加申請する。

B. 対象と方法

【対象】

破局てんかんの中で比較的頻度が多い疾患：West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群、大田原症候群（EIEE）、乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI、Dravet 症候群）、ミオクロニー失立発作てんかん（Doose 症候群）、Rasmussen 症候群、その他（早期ミオクロニー脳症、乳児の焦点移動性悪性部分てんかん、Landau-Kleffner 症候群など）。

【方法】

2008年4月～2009年3月の1年間の、各班員の施設における5歳以下の破局てんかん症例を登録してもらい、経過を追跡する。個人情報保護のため、匿名化して症例番号とし、個人名は入れない。被調査者の負担を軽減し、解析を容易にするために Excel ベースの選択肢方式の調査表を作成し、Excel 統計または SPSS を用いて、数値データは t 検定、カテゴリーデータはカイ二乗検定または Fisher の直接確率で統計的検定を行う。

1. 登録用紙（登録用紙-1、登録用紙-2）

調査項目：症例番号、生年月日、性、登録年月日、登録時月齢、発病時月齢、入院の有無、入院時月齢、手術の有無、手術時月齢、てんかん症候群、原因疾患、発作症状（3 つまで）と発作頻度、発作間歇時脳波所見、MRI 病変の有無と部位、既往の治療法、既使用抗てんかん薬、発達指数と検査方法、発達退行の有無と原因、外科治療の有無、多動の有無、行動障害の有無、子どもの行動チェックリスト（CBCL）の総得点・内向尺度・外向尺度

2. 追跡用紙（1年ごとに評価）

調査項目：症例番号、登録年月日、登録時月齢、発病時月齢、てんかん症候群、発作予後、評価時の全体発作頻度、発達指数と検査方法、発作間歇時脳波所見、発作症状（3 つまで）と発作頻度、この間の新たな治療法と効果、新たに使用した抗てんかん薬と効果、多動の変化、行動障害の変化、子どもの行動チェックリスト（CBCL）の総得点・内向尺度・外向尺度

C. 期待される結果

1. 破局てんかん全体への対応

1) 疾患別、発作症状別の有効な治療法（抗てんかん薬、手術、ACTH・ケトン食・ステロイド経口（PSL）・TRH・IVIG などの特殊療法、その他）の検出

2) 疾患別、発作症状別の無効な治療法

3) けいれん重積（けいれん性、非けいれん性）

への対応

- 4) 発達遅滞・退行への対応
- 5) 行動障害の頻度と治療による変化

2. 各疾患ごとの分析

各疾患（てんかん症候群）の数、発作予後、有効・無効な治療法・薬剤、発達予後、推奨される治療方法を提言する。

可能ならば、現在認定されている West、LGS、SMEI 以外の疾患も小児慢性特定疾患に加えてもらうように申請する。

添付：登録用紙-1、登録用紙-2、追跡用紙

登録用紙-1 症例番号

項目	生年月日	性	登録年月日	登録時月齢	発病時月齢	入院	入院時月齢	手術	手術時月齢
回答欄									
選択肢		1. 男 2. 女				1. あり 2. なし	99. なし	1. あり 2. なし	99. なし

項目	てんかん症候群	病因	発作症状1	発作1の平均頻度	発作症状2
回答欄					
選択肢	<ol style="list-style-type: none"> West症候群 Lennox-Gastaut症候群 大田原症候群 (EIEE) Dravet症候群 (SMEI) Doose症候群 Rasmussen症候群 その他() 分類不能 	<ol style="list-style-type: none"> 片側巨脳症 皮質形成異常・異所性灰白質 腫瘍 血管性病変(血管腫、AVM他) 脳炎・脳症、髄膜炎、脳膿瘍 低酸素性虚血性脳症(仮死他) 染色体・遺伝子異常 頭部外傷 神経皮膚症候群(TSなど) その他 不明 	<ol style="list-style-type: none"> Tonic spasm Head nodding 強直 間代 強直間代 非定型欠神 ミオクロニー 脱力 意識減損・動作停止 その他() 	<ol style="list-style-type: none"> 日に10回以上 日単位(日に1回以上) 週単位(週に1-6日) 月単位(月に1-4日) 年単位(年に1-11日) 年1日未満 不明 	<ol style="list-style-type: none"> Tonic spasm Head nodding 強直 間代 強直間代 非定型欠神 ミオクロニー 脱力 意識減損・動作停止 その他()

項目	発作2の平均頻度	発作症状3	発作3の平均頻度	発作間歇時脳波	MRI病変1	MRI病変2
回答欄						
選択肢	<ol style="list-style-type: none"> 日に10回以上 日単位(日に1回以上) 週単位(週に1-6日) 月単位(月に1-4日) 年単位(年に1-11日) 年1日未満 不明 	<ol style="list-style-type: none"> Tonic spasm Head nodding 強直 間代 強直間代 非定型欠神 ミオクロニー 脱力 意識減損・動作停止 その他() 	<ol style="list-style-type: none"> 日に10回以上 日単位(日に1回以上) 週単位(週に1-6日) 月単位(月に1-4日) 年単位(年に1-11日) 年1日未満 不明 	<ol style="list-style-type: none"> Suppression-burst Hypsarrhythmia Slow spike-wave burst ESES、全般性連続性 他の全般性発作波 多焦点性発作波 焦点性発作波 発作波なし 背景波の異常 正常 	<ol style="list-style-type: none"> 単発 多発 全般性 なし 	<ol style="list-style-type: none"> 脳葉単位 多葉性 右半球 左半球 両側半球 なし

登録用紙-2 症例番号

項目	既往の治療(複数回答可)	既使用抗てんかん薬(複数回答可)	発達指数DQ	検査方法	発達退行	発達退行の原因
回答欄						
選択肢	1. 抗てんかん薬 2. ACTH 3. 経口ステロイド 4. リボスステロイド静注 5. ケトン食 6. ガンマググロブリン静注 7. TRH 8. その他 9. なし	1. VPA 3. PB 5. PHT 7. CZP 9. TPM 11. GBP 13. KBr、NaBr 14. その他	1. ≥80 2. 79-70 3. 69-50 4. 49-35 5. 34-20 6. <20 7. 不明	1. KIDS 2. 遠城寺式 3. 津守・稲毛 4. 田中ヒネー 5. 新版K式 6. その他	1. あり 2. なし 3. 不明	1. けいれん重積 2. けいれん頻発 3. 原疾患 4. その他 5. 退行なし

項目	外科治療	合併症	その内容(内科治療、外科治療を問わず. 自由記載)	多動	行動障害
回答欄					
選択肢	1. 病変切除 2. 脳葉切除 3. 多葉切除 4. 半球離断 5. 部分脳梁離断 6. 全脳梁離断 7. VNS 8. なし	1. あり-重篤 2. あり-軽度 3. なし		1. あり 2. なし 3. 不明	1. あり 2. なし 3. 不明

項目	CBCL総得点	内向尺度	外向尺度
回答欄			
選択肢	数値 99. 未実施	数値 99. 未実施	数値 99. 未実施

追跡用紙(年後) 症例番号

項目	登録時月齢	評価時月齢	てんかん症候群	発作予後	評価時の全体発作頻度	発達指数	発達検査法	発作間歇時脳波
回答欄 選択肢			1. West症候群 2. Lennox-Gastaut症候群 3. 大田原症候群 (EIEE) 4. Dravet症候群 (SMEI) 5. Doose症候群 6. Rasmussen症候群 7. その他() 8. 分類不能	1. 消失 2. ほぼ消失(年3回以下) 3. Disabling Sz消失 4. 50%以上減少 5. 50%未満の減少 6. 悪化 7. 死亡	1. 日に10回以上 2. 日単位(日に1回以上) 3. 週単位(週に1-6日) 4. 月単位(月に1-4日) 5. 年単位(年に1-11日) 6. 年1日未満 7. 不明	1. ≥80 2. 79-70 3. 69-50 4. 49-35 5. 34-20 6. <20 7. 不明	1. KIDS 2. 遠城寺式 3. 津守・稲毛 4. 田中ピネー 5. 新版K式 6. その他	1. Suppression-burst 2. Hypsarrhythmia 3. Slow spike-wave burst 4. ESES、全般性連続性 5. 他の全般性発作波 6. 多焦点性発作波 7. 焦点性発作波 8. 発作波なし 9. 背景波の異常 10. 正常

項目	発作症状1	発作1の平均頻度	発作症状2	発作2の平均頻度	発作症状3	発作3の平均頻度
回答欄 選択肢	1. Tonic spasm 2. Head nodding 3. 強直 4. 間代 5. 強直間代 6. 非定型欠神 7. ミオクロニー 8. 脱力 9. 意識減損・動作停止 10. その他()	1. 日に10回以上 2. 日単位(日に1回以上) 3. 週単位(週に1-6日) 4. 月単位(月に1-4日) 5. 年単位(年に1-11日) 6. 年1回未満 7. 不明	1. Tonic spasm 2. Head nodding 3. 強直 4. 間代 5. 強直間代 6. 非定型欠神 7. ミオクロニー 8. 脱力 9. 意識減損・動作停止 10. その他()	1. 日に10回以上 2. 日単位(日に1回以上) 3. 週単位(週に1-6日) 4. 月単位(月に1-4日) 5. 年単位(年に1-11日) 6. 年1回未満 7. 不明	1. Tonic spasm 2. Head nodding 3. 強直 4. 間代 5. 強直間代 6. 非定型欠神 7. ミオクロニー 8. 脱力 9. 意識減損・動作停止 10. その他()	1. 日に10回以上 2. 日単位(日に1回以上) 3. 週単位(週に1-6日) 4. 月単位(月に1-4日) 5. 年単位(年に1-11日) 6. 年1回未満 7. 不明

項目	新たな治療(複数回答可)	効果(左の番号、複数可)	新たな抗てんかん薬	効果(左の番号、複数可)	多動	行動障害	CBCL総得点	内向尺度
回答欄 選択肢	1. 抗てんかん薬 2. ACTH 3. 経口ステロイド 5. ケトン食 6. ガンマグロブリン静注 7. TRH 8. 手術() 9. なし	消失 半減以上 半減未満 悪化	1. VPA 3. PB 5. PHT 7. CZP 9. TPM 11. GBP 13. KBr、NaBr 15. その他()	消失 半減以上 半減未満 悪化	1. 消失 2. 改善 3. 不変 4. 悪化 5. 元々なし 6. 不明	1. 消失 2. 改善 3. 不変 4. 悪化 5. 元々なし 6. 不明	数値 99. 未実施	数値 99. 未実施

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

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
Muto A, Oguni H, Takahashi Y, et al.	Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis.	Brain Dev. [Epub ahead of print]			2009
大槻泰介	てんかん外科の進歩	臨床精神医学	38(12)	1723-1729	2009

IV. 研究成果の刊行物・別冊

Original article

Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis

Ayako Muto^{a,o}, Hirokazu Oguni^{a,o,*}, Yukitoshi Takahashi^b, Yukiyoshi Shirasaka^c,
Yukio Sawaishi^d, Tamami Yano^d, Toru Hoshida^e, Hitoshi Osaka^f, Satoru Nakasu^g,
Noriyuki Akasaka^h, Kenji Sugaiⁱ, Akie Miyamoto^j, Satoru Takahashi^k,
Motomasa Suzuki^l, Iori Ohmori^m, Shin Nabatameⁿ, Makiko Osawa^a

^a Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

^b National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

^c Shirasaka Clinic, Hyogo, Japan

^d Department of Pediatrics, Akita University School of Medicine, Akita, Japan

^e Division of Orthopedics and Traumatology, Medical Center for Emergency and Critical Care, Nara Prefectural Nara Hospital, Nara, Japan

^f Division of Neurology, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa, Japan

^g Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

^h Department of Pediatrics, Epilepsy Center, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, Shiga, Japan

ⁱ Department of Child Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

^j Department of Pediatrics, Asahikawa Habilitation Center for Disabled Children, Hokkaido, Japan

^k Department of Pediatrics, Asahikawa-Kosei General Hospital, Hokkaido, Japan

^l Department of Pediatrics, Okazaki City Hospital, Aichi, Japan

^m Department of Cellular Physiology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

ⁿ Department of Pediatrics, Osaka University, Osaka, Japan

^o Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Chiba, Japan

Received 19 September 2009; accepted 19 October 2009

Abstract

Purpose: Rasmussen's encephalitis (RE) is a progressive and catastrophic epileptic disorder caused by chronic localized encephalitis. We performed a nationwide survey of RE to assess the clinical picture, treatment effect, and prognosis of Japanese RE patients. **Subjects & methods:** The subjects were 27 patients (male:12; female:15) from 13 medical facilities. All of them satisfied the clinical and neuroimaging criteria for RE, including 14 pathologically proven cases. **Results:** They were divided into the childhood-onset rapidly progressive type (CORP, $n = 19$), and late-onset slowly progressive type (LOSP, $n = 8$). The mean age at epilepsy onset was 4 years and 4 months in CORP, and 16 years in LOSP. The mean period between the onset age of epilepsy and development of frequent seizures was 1 year and 4 months in the former, and 3 years and 4 months in the latter. The immunomodulatory treatment including high-dose steroid ($n = 14$) and high-dose intravenous immunoglobulin therapies (IVIgG, $n = 12$) achieved more than a 50% reduction in the seizure frequency in 5 (36%) and 4 (33%) patients, respectively. Eight and seven patients underwent focal cortical resection and functional hemispherectomy, leading to significant improvement in 5 of the 8 patients and excellent seizure control in all 7 patients, respectively. **Conclusion:** Although the high-dose steroid and IVIG therapies may have alleviated the exacerbation of seizures in those with RE, they could not halt the disease progression. Functional hemispherectomy is still the only curative therapy for RE, despite the fact that the early introduction of this procedure remains controversial.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Rasmussen's encephalitis; Chronic localized encephalitis; Intractable epilepsy; Epilepsia partialis continua; Immunomodulatory therapy; Nationwide survey

* Corresponding author. Address: Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan. Tel.: +81 3 3353 8111; fax: +81 3 5269 7338.

E-mail address: hoguni@ped.twmu.ac.jp (H. Oguni).

1. Introduction

Rasmussen's encephalitis (RE) is characterized by intractable focal epilepsy and slowly progressive unilateral neurological deficits due to chronic localized encephalitis, primarily affecting children [1,2]. Although RE was fundamentally viewed as a clinico-pathological entity requiring pathological confirmation for a definite diagnosis, recent progress in neuroimaging techniques, excluding tumors or vascular abnormalities and visualization of slowly progressive unilateral cortical atrophy, now allows us to make a clinical diagnosis of RE with a relatively high accuracy [3–6]. The seizure and intellectual outcomes of this disorder are almost always poor, with few exceptions, often requiring radical epilepsy surgery, that is, functional hemispherectomy [7,8]. Attention has progressively been paid to immunomodulatory treatment, since evidence for the immune-mediated inflammatory process of this disorder has been accumulated since the 1990's [9–13]. Thus, recognition of this rare catastrophic disorder is important in order to predict poor responses to antiepileptic drugs, the appearance of *epilepsia partialis continua* (EPC) as well as progressive neurological deterioration, and to consider the early introduction of immunomodulatory treatment and surgical therapy. The various studies on RE have been conducted in North American as well as European countries, and exceptionally in Asian countries including Japan. However, there have been a few case reports of pathologically-proven RE from Japan, and the concept of RE is increasingly being recognized along with growing interest in epilepsy surgery in Japan [14–17]. Recently, we conducted a nationwide survey of RE to reveal the clinical picture, treatment effect, and prognosis of Japanese RE patients. We herein report the results of this first nationwide survey of RE in Japan.

2. Subjects and methods

We distributed a questionnaire, assessing whether physicians had ever encountered the cases fulfilling the criteria of RE, to 139 facilities all over Japan, including university hospitals, special epilepsy centers, and general as well as children's hospitals, where members of Japanese epilepsy and child neurology societies were practicing. The diagnostic criteria for RE proposed by Bien et al. [18] were employed in this survey. If we received a positive response, we then asked them to answer detailed questions with respect to the clinical pictures, neuroradiological findings, immunological examinations and their results, immunomodulatory as well as surgical treatment and the response, and neurological outcomes.

The responses to immunomodulatory and surgical treatments were evaluated primarily based on the seizure frequency and intensity before and after treatment. The

effect of the treatment was defined as a more than 80% reduction in the seizure frequency or intensity as an excellent response, 50–80% reduction as a good response, less than 50% reduction as a poor response, more than 50% transient reduction as a transient response, and more than 50% increase in seizure frequency as aggravation at the latest follow-up. In addition, we objectively estimated progressive brain atrophy using the method described previously, assessing the volume of the affected hemisphere in relation to the unaffected one on the axial slice at the level including the Sylvian fissure by T1-weighted imaging (Hemispheric ratio: HR) [2]. The study protocol was approved by the ethical committee of Tokyo Women's Medical University. Informed consent was obtained from all parents or their caregivers.

Chi-square tests were used for comparisons between the two groups. $P < 0.05$ was considered to indicate a significant difference.

3. Results

We obtained responses from 62 of the 139 medical facilities, in which 13 including our hospital reported 27 patients (male:12; female:15) who fulfilled the criteria for RE. The diagnosis of RE was made clinically in 13 patients, and both clinically and pathologically in 14 patients. The clinical data of the 27 patients were shown in the Table 1. The details of 4 patients were also described elsewhere [14–17].

3.1. Clinical characteristics

The 27 patients were classified into 19 with the childhood-onset rapidly progressive type (CORP) and 8 patients with late-onset slowly progressive type (LOSP), based primarily on the interval between the onset age of epilepsy and that of frequent seizure recurrences (Table 2). They all showed normal development before the onset of epilepsy. Preceding infectious episodes within 6 months prior to the onset of epilepsy were confirmed in 8 cases (30%), including 2 with uveitis (Table 1). The ages at the onset of epilepsy ranged from 2 months to 9 years (mean: 4 years and 4 months) in those with CORP and from 6 years and 6 months to 28 years (mean: 16 years) in those with LOSP (Table 2). The initial epileptic seizures comprised focal motor seizures in 17 patients (3 with status epilepticus), complex partial seizures in 7, and generalized tonic-clonic seizures in 3. *Epilepsia partialis continua* (EPC) developed in 11 patients (58%) with CORP and 3 patients (38%) with LOSP. EPC involved the left side of the body in 9 patients (64%) and right side in 5 patients (36%). It started either from upper or lower extremity, and gradually affected both extremities (Table 1). The mean

Table 1
Clinical data of 27 patients with Rasmussen's encephalitis.

Patient No.	Clinical features				Lumbaroctors				Brain MRI finding	Intelligence test at first examination	Intelligence test at last examination	
	Sex	Type	Preceding infectious episodes	Age at epi. onset	Epilepsia partialis continua (EPC)	Period between epi. onset and the development of frequent seizures	Period between epi. onset and the development of hemiparesis	Neurological impairment				CSF finding
1	F	CORP	N	2 m	-	6 d	2 y	Left hemiplegia	WNL	Right hemisphere swelling	NP	IQ = 53
2	F	CORP	N	1 y 6 m	+	2 y 10 m	4 y 6 m	Right hemiplegia, retardation	WNL	Progressive left atrophy	IQ = 84	IQ = 52
3	M	CORP	N	2 y	-	12 m	N	N	Increased lactate and pyruvate	T2 high spots of right F.O. and P. regions and FLAIR high signal of left area	NP	FIQ = 72, VIQ = 87, PIQ = 61
4	F	CORP	2 y 5 m Varicella, 5 y JTP	2 y	-	3 y	6 y	Right hemiplegia	NP	No lesion	NP	IQ = 200/91
5	M	CORP	N	2 y 7 m	-	7 y	N	N	NP	Progressive left atrophy	IQ = 85	FIQ = 82, VIQ = 80, PIQ = 87
6	F	CORP	Impetigo	3 y 6 m	+	1 y 6 m	4 y 6 m	Right hemiplegia	WNL	FLAIR lesion of right 1 area	IQ = 53	IQ = 47
7	M	CORP	Common cold and vomiting	3 y 7 m	+	3 m	N	N	WNL	FLAIR lesion of right 1 area	IQ = 95	IQ = 71
8	M	CORP	N	3 y 10 m	+	4 y	1 y 7 m	Left hemiplegia	NP	Atrophy of right F area	DQ = 73	IQ = 56
9	F	CORP	N	3 y 10 m	+	6 d	2 m	Right hemiplegia, mental retardation	NP	Mild progressive left atrophy	NP	TIQ = 40, VIQ = 51, PIQ = 46
10	M	CORP	Influenza	3 y 11 m	-	1 y 5 m	1 y 6 m	Left hemiplegia	WNL	FLAIR lesion of right 1, light atrophy	IQ = 88	IQ = 94
11	M	CORP	N	5 y 0 m	-	12 m	N	Mental retardation	WNL	Repetition of atrophy and swelling of left T ~ O area	NP	IQ = 53
12	F	CORP	N	5 y 3 m	+	11 m	1 y 5 m	Left hemiplegia	WNL	Progressive right atrophy, FLAIR high spots	TIQ = 85	TIQ = 89
13	M	CORP	N	5 y 4 m	+	1 m	7 y	Left hemiplegia	Hyper NSF	Right F ~ FP	TIQ = 56	TIQ = 57
14	M	CORP	N	5 y 5 m	+	1 m	4 y	Left hemiplegia	WNL	Right hemisphere	TIQ = 77	TIQ = 66
15	M	CORP	N	5 y 10 m	-	8 m	4 y	Right hemiparesis	Hyper NSF	Left F ~ C	TIQ = 73	NP
16	F	CORP	N	5 y 10 m	-	1 y 8 m	2 y 1 m	Right hemiplegia, mental retardation	Proteinosis, oligoclonal band (+)	Atrophy of left F, Paired T areas, FLAIR high spots at insula	PIQ = 110	IQ = 60
17	F	LOSP	Left urethritis	6 y 6 m	-	7 y 5 m	5 y	Right hemiplegia	WNL	Progressive left atrophy	TIQ = 78	TIQ = 80
18	F	CORP	Influenza	6 y 8 m	+	3 m	3 y	Left hemiplegia	WNL	Atrophy of right area	IQ = 105	NP
19	F	CORP	N	7 y 5 m	-	9 m	N	N	WNL	Very minimal atrophy of left T area and caudate nucleus and DWI high signal of left T area	WISC-III = 83, VIQ = 85, PIQ = 80, VIQ06 = 106, PIQ06 = 106, FIQ06 = 104	VIQ = 76, PIQ = 57, TIQ = 99, IQ = 80
20	F	CORP	N	9 y 6 m	+	0 m	2 m	Left hemiplegia	WNL	Atrophy of whole cortex, FLAIR high signal of right T ~ O area	VIQ = 103, PIQ = 51, TIQ = 76, IQ = 87	NP
21	F	LOSP	Left urethritis	11 y 6 m	-	9 m	N	Right hemiparesis, mental retardation	Oligoclonal band (+)	Mild atrophy of left F, T2 high signal of F and P areas	TIQ = 67, VIQ = 62, PIQ = 79	NP
22	M	LOSP	N	12 y 2 m	-	1 y 10 m	1 y 1 m	Minimal right hemiparesis, mental retardation	WNL	Repetition of atrophy and swelling of left F area	IQ = 101	TIQ = 89
23	F	LOSP	Right urethritis	13 y 0 m	-	8 y 9 m	N	Left hemiplegia	Increased protein, increased IgG	Minimal progressive atrophy of right FC area	TIQ = 82, VIQ = 93, PIQ = 78, IQ = 80	TIQ = 80
24	M	LOSP	Vaccination for Japanese encephalitis	15 y	+	6 m	N	N	WNL	T2 high signal of left F area	TIQ = 84, PIQ = 78, IQ = 103	TIQ = 84
25	M	LOSP	N	16 y	+	5 y	10 y	Left hemiplegia	WNL	T2 and FLAIR high signal of right C area, minimal atrophy of right area	TIQ = 84, VIQ = 76, PIQ = 98, TIQ = 64, VIQ = 62, PIQ = 74	TIQ = 92
26	F	LOSP	N	25 y	-	1 y 6 m	N	N	NP	No lesion	TIQ = 84, VIQ = 76, PIQ = 98, TIQ = 64, VIQ = 62, PIQ = 74	TIQ = 92
27	F	LOSP	N	28 y	-	1 y	N	Aphasia	NP	FLAIR lesion of right F ~ P	TIQ = 84, VIQ = 76, PIQ = 98, TIQ = 64, VIQ = 62, PIQ = 74	TIQ = 92

Please cite this article in press as: Muto A et al. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. Brain Dev (2009), doi:10.1016/j.braindev.2009.10.004

Patient No.	High-dose steroid therapy	Treatment				Surgical treatment	Treatment response	Pathological findings	Follow-up period	Age at last seizure	Outcome
		Period between epn onset and treatment (m)	Treatment effect	IVIg and other immunomodulatory agent	Treatment effect						
1	NP	—	—	IVIg	Good	Right FH	Excellent	Chronic encephalitis	2 y 10 m	No seizure	
2	ACTH	55	Transient improvement	NP	—	NP	—	—	3 y 7 m	Unknown	
3	MP pulse Prednisolone	72	No improvement	NP	—	Focal resection	Difficult to judge	No specific finding	4 y 4 m	Frequent seizures persisted	
4	NP	—	—	NP	—	NP	—	—	7 y	Seizures persisted	
5	NP	—	—	NP	—	Focal resection	Excellent	Chronic encephalitis	14 y 2 m	No seizure	
6	MP pulse NP	29	No improvement	IVIg + NP	Aggravation	Right FH	Excellent	Chronic encephalitis	1 y 8 m	7 y 4 m	
7	NP	—	—	IVIg	Transient improvement	Right FH	Excellent	Chronic encephalitis	4 y 10 m	Dead	
8	NP	—	—	NP	—	Focal resection	Excellent	Chronic encephalitis	9 y	No seizure	
9	NP	—	—	NP	—	Right FH	Excellent	Chronic encephalitis	24 y 7 m	Tanks seizure of right arm 1 y/month	
10	NP	—	—	NP	—	Right FH	Excellent	Chronic encephalitis	5 y 9 m	No seizure	
11	Dexamethasone Prednisolone MP pulse	72	Transient improvement Excellent	IVIg + CyA	No improvement Good	NP	—	—	17 y	Clonus on right side 1 y/month	
12	MP pulse	14	No improvement	NP	—	Right FH	Excellent	Chronic encephalitis	2 y 3 m	No seizure	
13	MP pulse	61	Transient improvement	IVIg	No improvement	NP	—	—	8 y 6 m	EPC every day	
14	MP pulse Prednisolone	19	Aggravation	NP	—	Focal resection - MST	Excellent	No specific finding	11 y 8 m	EPC every day	
15	NP	—	—	IVIg	Excellent	NP	—	—	6 y 3 m	Seizure only during sleep	
16	NP	—	—	IVIg	Excellent	NP	—	—	10 y 9 m	Rare seizure persisted	
17	NP	—	—	IVIg	No improvement	NP	—	—	22 y 1 m	Clustering of seizures 3.4 y/month	
18	Prednisolone	4	Excellent	IVIg tacrolimus	Good	Right FH	Excellent	Chronic encephalitis	5 y	No seizure	
19	MP pulse	9	Transient improvement	NP	Good	NP	—	—	15 m	Seizures 2 y/month	
20	MP pulse Prednisolone	8	Good	IVIg	Transient improvement	Right FH	Excellent	Chronic encephalitis	1 y 2 m	no seizure	
21	MP pulse	24	No improvement	IVIg	No improvement	NP	—	—	5 y 3 m	Dead	
22	Second	53	Excellent	IVIg gabapentin	Transient improvement	Focal resection after brain biopsy	Excellent	Chronic encephalitis	9 y 8 m	GTCS 1 y/month, atonic seizure 1 y 8/day	
23	MP pulse	87	Aggravation	AZT	No improvement	Focal resection (MST)	Excellent	Chronic encephalitis	19 y 7 m	Mild seizures 1 y/month	
24	NP	—	—	NP	—	Focal resection (2 times)	Difficult to judge	No specific finding	16 y	Seizures persisted	
25	MP pulse Prednisolone NP	96	Good	IVIg	No improvement	Brain biopsy	—	Chronic encephalitis	2 y	No seizure	
26	NP	—	—	NP	—	Brain biopsy	—	Suspension of chronic encephalitis	7 y	Ralesoidal seizures persisted	
27	NP	—	—	NP	—	Focal resection	Difficult to judge	Chronic encephalitis	12 y	Seizures persisted	

Abbreviations: S, serum; WNL, within normal limit; NP, not performed; NSE, neuron-specific enolase; VIQ, verbal intelligence quotient; PIQ, performance intelligence quotient; FIQ, full intelligence quotient; TIQ, total intelligence quotient; DQ, development quotient; MP, methyl prednisolone; IVIG, intravenous immunoglobulin; AZT, azathioprine; CyA, cyclosporine; FH, functional hemispherectomy.

Please cite this article in press as: Muto A et al. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. Brain Dev (2009), doi:10.1016/j.braindev.2009.10.004