

201024118A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究

課題番号 H22-難治-一般-063

平成 22 年度総括・分担研究報告書

平成 23 年（2011）年 3 月

主任研究者 大槻泰介

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究

課題番号 H22-難治-一般-063

平成 22 年度総括・分担研究報告書

平成 23 年（2011）年 3 月

主任研究者 大槻泰介

目 次

I. 総括研究報告	
乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究	1
大槻泰介	
II. 分担研究報告	
1. 破局てんかんの疫学調査・長期予後調査	7
小林勝弘	
2. 破局てんかんの患者数及び治療実態調査	10
井上有史・近藤聡彦	
3. 破局てんかんの外科手術全国実態調査	14
渡辺英寿	
4. FACE Study における簡易発達評価表の作成および 国立精神・神経医療研究センターの乳幼児破局てんかん症例の分析	17
須貝研司	
5. 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 —FACE 登録症例のまとめ—	21
小国弘量	
6. 乳幼児破局てんかん診療における 遺伝子検査ガイドラインの構築に向けて	26
廣瀬伸一	
7. 診療ガイドライン（画像診断、脳磁図）の作成に関する研究	34
亀山茂樹	
8. 破局てんかんにおける内科的治療ガイドラインの作成	36
山本 仁・宮本雄策・福田美穂	
9. 外科的治療ガイドライン（切除手術）	38
馬場好一	
10. 外科的治療ガイドライン（脳梁離断術）作成に関する研究	46
馬場啓至	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
IV. 研究成果の刊行物・別冊	55

I. 総括研究報告

乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究

主任研究者 大槻泰介 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科部長

研究要旨

本研究は、乳幼児破局てんかんの実態を調査しその診療指針を確立するために、主要なてんかん治療施設を分担研究者として多施設共同研究を行い、わが国における破局てんかんの患者数及び治療実態の調査、予後調査、及び世界的な研究状況の調査を通じ、診断及び内科的・外科的治療に関する指針を作成することを目的とする。

本研究は平成 21 年度に組織された研究班により継続され、これまで 1) 本邦の乳幼児破局てんかん患者数の疫学的推定、2) 全国の小児てんかん専門施設及びてんかん外科施設を対象とした診療実態調査、3) 東アジア（日韓中台）13 施設による乳幼児破局てんかん実態調査（FACE study）の開始、及び 4) 診療ガイドラインに関する先行研究の調査を行った。

平成 22 年度においては FACE study 登録が開始され、これまで乳幼児破局てんかん 219 例の登録が行われた。本研究により、本邦及び極東アジア地区における乳幼児破局てんかんの診療実態が明らかになり、早期診断と早期治療を目指した診療指針が作成され、重篤な発達障害に至る小児患者に対する医療及び経済的支援体制の充実と、適切な外科治療で発作が完治し生活の自立が可能となる事による社会経済学的効果が期待できる。

分担研究者

小林勝弘 岡山大学小児神経科講師
井上有史 静岡てんかん神経医療センター院長
渡辺英寿 自治医科大学脳神経外科教授
須貝研司 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科医長
高橋章夫 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科医長
小国弘量 東京女子医科大学小児科教授
廣瀬伸一 福岡大学小児科教授
亀山茂樹 国立病院機構西新潟中央病院院長
山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科教授
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
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

研究協力者（国外）

Heung-Dong Kim Yonsei 大学
小児科教授（ソウル）
Seung-Chyul Hong Samsung Medical Center
脳神経外科教授（ソウル）
Tai-Tong Won Taipei Veterans General
Hospital
脳神経外科准教授（台北）
Guoming Luan Sanbo Brain Institute
脳神経外科教授（北京）

A.研究目的

乳幼児破局てんかん（catastrophic epilepsy）は、乳幼児期に頻発するてんかん発作により重篤なてんかん性脳機能障害が生じ、その結果、発達の停止・退行など破局的な発達予後を呈する乳幼児難治てんかんをさす。臨床的には、乳幼児特有の頻発するてんかん発作と発達障害を特徴とし、

多くは大田原症候群、West症候群、Lennox-Gastaut症候群など、年齢依存性に化する全般性脳波異常を示すが、その原因と病態機序は不明な点が多い。多くの症例が重度の発達障害に至ると推測されるが、長期予後と有効な治療法は未だ明らかではない。一方、早期のてんかん外科治療等で発作の消失が得られ良好な発達予後を示す症例もあり、最新の画像診断や遺伝子診断をもとにした、治療可能な症例の早期診断と早期治療をめざした診療ガイドラインの作成が求められており、そのためには患者数、診療実態、及び治療予後の調査が喫緊の課題とされる。

B.対象と方法

本研究は、乳幼児破局てんかんの実態を調査しその治療指針を確立することを目的として、全国及び東アジア地区の主要なてんかん治療施設による多施設共同研究 {Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study} を行ない、1)患者数及び治療実態の調査、2)発達予後調査、3)世界的な研究状況の調査を通じ、診断と内科的・外科的治療に関する指針を作成する。

初年度は、乳幼児破局てんかんの患者数と治療実態の予備調査、及び発作・発達予後調査に関する臨床研究プロトコルの作成を行ない、2年度において、作成されたプロトコルに従い、東アジア地区13主要施設より乳幼児破局てんかんの症例登録を開始した。更に3年度において発作及び発達予後の調査と結果の解析を行う。

破局てんかんの定義は、5才以下の発症、頻発するてんかん発作、発達の停滞ないし退行とし、主な調査項目は、症候群診断、病因、検査所見、治療内容、発作頻度、及び発達障害の程度とする。

C.研究結果

(乳幼児破局てんかんの疫学調査：分担；小林)

昨年度に引き続き乳幼児破局てんかんの実態に関する包括的な疫学研究を実施した。岡山県の1999年12月31日を調査日とする小児てんかん

有病率調査資料を再集計し、6歳未満発症の破局てんかん症例で2年未満の治療で発作を抑制できない最重症例は95例(有病率0.38/1,000;6歳未満発症てんかんの5.2%)、真の破局てんかに発展する危険の高い症例を含めると186例(0.74/1,000;10.2%)であることが分かった。また上記調査日から10年経過した2009年12月31日における長期経過につき、岡山大学病院で診療した104例を調査したところ、62例(59.6%)で発作が持続し、重度知的障害を56例、重度運動障害を31例で認めた。

(破局てんかんの患者数及び治療実態調査：分担；井上)

今年度は乳幼児難治てんかん(破局てんかん)の自施設27連続例につき、追跡1年後の治療経過を調査した。

対象は発作発症平均年齢7.7ヶ月の男児17例、女児10例で、初診後1年間に全例で抗てんかん薬治療が新たに試みられ、VitB6療法は2例、ケトン食療法は3例、ACTH療法は6例、ステロイド投与は2例で行われ、さらに4例が外科治療を受けた。発達評価の可能であった23例のうち、改善がみられたのは4例、不変は14例、悪化は5例であった。治療の結果、発薬物治療のみで消失したのは1例(大田原症候群)にとどまり、ACTHと抗てんかん薬治療で3例(いずれもWest症候群)が発作消失に至った。外科治療を受けた4例中3例で発作は消失し、さらにその3例中2例で発達の改善が認められた。

(乳幼児破局てんかんの外科手術全国実態調査：分担；渡辺)

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。全年齢にわたるてんかん外科手術数は2005-2008年にかけてそれぞれ594、612、587,560件であり、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2008年にかけて27人から49人へと確実に増加傾向を示した。術式をみると、

脳梁離断術が約40%を占めた。

(予後調査：分担；小国、須貝、高橋)

今年度 Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) 研究が開始されこれまで 219 例が登録された。

小国は 2010 年 9 月より同 11 月に登録された 177 例の破局てんかん小児について臨床分析、診断フローチャートの作成を行った。その結果、てんかん症候群分類では、West 症候群 64 例(36%)、分類不能てんかん 38 例(21%)、新皮質てんかん 37 例(21%)、Lennox-Gastaut 症候群 10 例(5.6%)、Dravet 症候群 9 例(5.1%)、Rasmussen 症候群 5 例(2.1%)、大田原症候群 3 例(1.7%)、その他 5 例であった。また主要発作型分類では、Epileptic spasms (ES) 63 例(36%)、全般性強直発作 37 例(21%)、複雑部分発作 31 例(18%)であり、てんかん発症年齢は生後 12 カ月未満が 142 例(80%)と乳児期が多かった。

(診断と治療ガイドラインの作成：分担；亀山、廣瀬、山本、馬場好)

亀山は、破局てんかんの 4%を占めるとされる視床下部過誤腫の画像診断と外科治療、及びてんかん性脳症の病態生理につき検討した。自施設で定位温熱凝固術を行った視床下部過誤腫40例の手術成績は、笑い発作の消失率は92.5%で、Engel's class I(意識喪失発作の消失)は82.5%であった。

馬場は、破局てんかんの脳梁離断術ガイドライン作成のため脳梁離断をおこなった自施設 10 例につき検討を加えた。その結果10例中9例がWest 症候群、1例は局在関連てんかんで、全例脳梁全離断を行うほか、2例では前頭葉離断および大脳後半部離断術を追加した。10例中6例で術後発作が消失し、発達改善が得られた。

廣瀬は、大田原症候群の *ARX*、*CDKL5*、*SLC25A22*、*SLC2A*、*STXBP1* などの遺伝子異常の検索を開始した。文献的には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ることが示され、5~10%の症例で *CDKL5/STK9* が発見されるとされている。この情報を基に破局てんかん診療に

おける遺伝子検査ガイドラインを構築する。

山本は、破局てんかんにおける内科的治療の現状分析と新たな治療指針の提案を行った。内科的治療の **first line drugs** としてフェノバルビタール静注、フェニトイン静注があげられ、**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使用されていた。その他では、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**)などの効果にも期待が持たれた。

(世界的な研究状況の調査：分担；大槻)

国際多施設共同研究のプロトコル作成を通じ、国際抗てんかん連盟 (ILAE) および東アジア地区諸施設と情報交換を行った。

D. 考察

平成 21 年度の研究により、我が国における乳幼児破局てんかんの患者数と診療実態をほぼ把握することができた。すなわち 6 歳未満のてんかん患者の 19.2%(有病率 0.74/1,000) が破局てんかんおよびその予備群であり、我が国の 6 歳未満の乳幼児 652 万人(2008 年現在)のうち約 4800人が乳幼児破局てんかんに該当し、このうち 2 年以内の治療では発作が抑制できない最重症例は 2500人程と推定された。

また小児神経専門医対象の全国アンケート調査では、症候群診断としては、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群、早期乳児てんかん性脳症、Dravet 症候群などで、病因については、皮質形成異常や腫瘍性病変、Sturge-Weber 症候群などの外科治療可能例が半分以上を占めることが分かった。また単一施設の後方視的研究では、少数例ではあるが外科治療例の予後が内科治療群に比べ良好である可能性が示され、一方、我が国全体の乳幼児破局てんかんの乳幼児期における外科治療例は 1.0~1.9%程度に留まることも明らかになった。

乳幼児破局てんかんの診断治療ガイドライン作成(特に外科治療に関して)には、エビデンスレベルの高い臨床研究が不可欠であるが、現状では、

国際的にも乳幼児破局てんかんの治療予後と発達予後に関しての系統的調査は未だなされていない。従って当面の課題として、乳幼児破局てんかんの治療予後と発達予後を多数例で調査しその事態を明らかにする必要がある。

稀少疾患である乳幼児破局てんかんを集積し疫学的研究を行うには、多施設共同研究が不可欠であるため、我々は平成 21 年度において東アジア多施設共同研究のプロトコルを作成した。22～23 年度には、この研究プロトコルをもとに治療 1 年後の予後調査を実施し、その成果をもとに乳幼児破局てんかんの診療指針を作成する計画である。

東アジア地区の代表的な小児てんかん診療施設の診療レベルおよび患者層はほぼ均一といえ、また東アジア地区は、臨床研究を行うには遺伝子的・文化的背景からも北米や欧州に比して遜色のない地域であり、今後の臨床研究の枠組みを形成する上で、本研究はその皮切りとなる貴重なプロジェクトといえる。

E. 結論

平成 21～22 年度においては、主に 1) 我が国における乳幼児破局てんかんの疫学調査、及び 2) 乳幼児破局てんかんの診療実態調査が行われた。その結果、乳幼児破局てんかんの有病率は 0.38～0.74/1,000 で、我が国の乳幼児破局てんかんの症例数は、約 4800 人と推定され、また 10 年後の長期予後に関しては、6 割の症例で発作が持続し、半数以上の症例は重度知的障害に至ることがわかった。

また東アジア地区の国際共同調査が進行中であるが、中間集計では、主なてんかん症候群は、West 症候群 (36%)、新皮質てんかん (21%)、Lennox-Gastaut 症候群 (5.6%)、Dravet 症候群 (5.1%)、Rasmussen 症候 (2.1%)、大田原症候群 (1.7%) などで、主要発作型は、Epileptic spasms (ES) (36%)、全般性強直発作 (21%)、複雑部分発作 (18%) で、発症年齢は生後 12 カ月未満が 80% を占めることが明らかになった。

F. 文献

- 1) Akiyama T, et al.: A population-based survey of childhood epilepsy in Okayama Prefecture, Japan: reclassification by a newly proposed diagnostic scheme of epilepsies in 2001. *Epilepsy Res* 70S: S34-S40, 2006
- 2) Battaglia D, et al.: Cognitive assessment in epilepsy surgery of children. *Childs Nerv Syst.* 22:744-59, 2006
- 3) Harvey AS, et al.: Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 49:146-155, 2008
- 4) Kramer U, et al.: Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatric Neurol* 18: 46-50, 1998
- 5) 岡鉄次、他：岡山県における小児てんかんの疫学調査：West 症候群及び乳児重症ミオクロニーてんかんについて。神経疾患及び精神疾患の発症要因に関する疫学的研究。平成 6・7・8 年度総括研究報告書 54-59.
- 6) Oka E, et al.: I Neuroepidemiological study of childhood epilepsy by application of international classification of epilepsies and epileptic syndromes (ILAE, 1989). *Epilepsia* 36: 658-661, 1995
- 7) Oka E, et al.: Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 47: 626-630, 2006
- 8) Shields WD.: Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia* 41 (Suppl 2):S2-S6, 2000
- 8) Tsuboi T.: Prevalence and incidence of epilepsy in Tokyo. *Epilepsia* 29: 103-110, 1988
- 9) Oka E, et al.: A population-based neuro-epidemiological survey of West syndrome in Okayama Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2001; 23: 580-583.
- 10) Wyllie E, et al.: Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants. *Epilepsia* 37 (Suppl 1): S22-S25, 1996

G.健康危険情報

なし

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

II. 分担研究報告

破局てんかんの疫学調査・長期予後調査

研究分担者 小林勝弘 岡山大学病院小児神経科 講師

研究要旨

乳幼児破局てんかんの実態に関する包括的な疫学研究をはじめて実施した。従来の研究では West 症候群などの代表的てんかん症候群について、有病率や頻度が調査されていたのみである。岡山県における 1999 年 12 月 31 日を調査日とする小児てんかんに関する有病率調査の資料を再集計したところ、6 歳未満発症の破局てんかん症例は、2 年未満の治療で発作を抑制できない最重症例が 95 例（有病率 0.38/1,000; 6 歳未満発症てんかんの 5.2%）あり、真の破局てんかんに発展する危険の高い症例まで含めれば 186 例（0.74/1,000; 10.2%）であった。上記調査日から 10 年経過した 2009 年 12 月 31 日における長期経過につき、岡山大学病院で診療した 104 例を調査したところ、62 例（59.6%）で発作が持続し、重度知的障害を 56 例、重度運動障害を 31 例で認めた。

A. 研究目的

乳幼児期発症のてんかん性脳症は重大な知的・神経学的障害を惹起するため、破局てんかんとして専門的治療が必要であるが、その頻度や重症度に関する実態は未だ明らかにされていない。

従来の疫学研究で明らかにされているのは、West 症候群(WS)、Lennox-Gastaut 症候群(LGS)、Dravet 症候群(DS)などの代表的病型の有病率や発症率であるが、これらの難治性の程度の詳細は充分には解明されていない。また特定の特殊症候群には分類できないが発作が頻回で悲惨な病状を示す小児が存在する。しかし、その実態は不詳であり、特に **population-based study** が欠落している。

そこで岡山県において1999年12月31日を調査日として行った小児てんかんの有病率に関する疫学研究の資料 (Oka et al. *Epilepsia* 2006; 47: 626-630) を再集計して、可能な限り詳細に乳幼児破局てんかんの実態を解明しようとした。また自験例は 10年後の時点での経過も追跡した。

B. 研究方法

岡山県における小児てんかんの疫学的実態を調査研究は、1999年12月31日における 13歳未満のてんかんの有病率を調査したものである。当該年齢の人口は250,997 人であり、活動性てんかん患者(調査日において治療中もしくは 5年以内に臨床発作を認める患者)が 2,220人 (有病率 8.8/1,000) 認められ、このうち発症が乳幼児期すなわち 6歳未満の小児は1,817人 (有病率7.2/1,000) であった。

再集計は真の破局てんかんに発展する可能性のある予備群の症例まで含めて行った。すなわち、WSおよびこの既往があり変容したてんかん、LGS、Ohtahara 症候群(OS)、早期ミオクロニー脳症 (EME)、DS、徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかんあるいは Landau-Kleffner 症候群 (ECSWS/LKS)、Rasmussen 脳炎などの予後不良のてんかん性脳症および発作が頻回に長期間持続(週単位の頻度で 6カ月以上あるいは日単位の頻度で 3カ月以上)出現した症例である。重症度を分類するため発作持続期間は 2年以上、1~2年間、および1年未満に分けて集計した。なお良性てん

かんは集計から除いた。

さらに第1回報告で提唱した重症度分類も適用してみた。すなわち

Grade I: potentially catastrophic epilepsy

未だ治療期間は短いが将来の知的・神経学的障害の発現が危惧される症例で破局てんかんの予備群。

Grade II: catastrophic epilepsy with response to medication

てんかん性脳症のために知的・神経学的障害が発現し、治療期間が遷延しているが薬物治療にある程度反応が認められる症例。

Grade III: catastrophic epilepsy with devastating prognosis

薬物治療にほとんど反応せず難治てんかんが遷延する症例や、必然的に知的・神経学的障害を来すDS, Rasmussen 脳炎などの特殊症候群の症例、という分類である。

岡山大学病院で診療している患者については調査日の10年後の2009年12月31日の状態についても調査した。

(倫理面への配慮)

本疫学研究は岡山大学倫理委員会の承認を得ている。患者は匿名化しており個人情報には完全に保護している。

C. 研究結果

破局てんかんの症例は予備群(Grade I)まで含めれば186例(有病率0.74/1,000; 6歳未満発症てんかんの中10.2%)であり、2年以内の治療では抑制できない難治発作を示す破局てんかんの中核群は95例(0.38/1,000; 5.2%)であった。これらの症例の中、岡山大学病院における自験例は109例(58.6%)である。

病型はWS 62例、LGS 8例、EME 4例、ミオクロニー失立発作てんかん 1例、その他の症候性全般てんかん28例、症候性局在関連性てんかん61例、DS 10例、ECSWS/LKS(特徴的症状・脳波異常の持続期間に関して調査) 8例、Sturge-Weber 症候群 2例、未決定てんかん2例である。WSの1

例はOSのからの変容であり、LGSの4例、他の症候性全般てんかんの11例、症候性局在関連性てんかんの13例と未決定てんかんの1例はWSからの変容である。2年以上の長期間発作が持続した症例の内訳は、調査日の時点で未抑制の患者が71例、抑制中が24例である。

神経画像については176例(94.6%)で情報が得られ、この中163例(87.6%)ではMRIが撮影されていた。画像所見での病因と特定の症候群の間に際立った関係は認められなかった。おもな神経画像所見は、結節性硬化症6例(3.2%)、片側巨脳症3例(1.6%)、その他の種々の脳形成異常が20例(10.8%)、脳腫瘍3例(1.6%)、破壊性病変6例(3.2%)、脳室周囲白質軟化12例(6.5%)、水頭症6例(3.2%)、脳萎縮が57例(30.6%)、その他15例(7.0%)であり48例(25.8%)は画像に異常を認めなかった。

重症度分類では、Grade I 43例(23.1%)、Grade II 56例(30.1%)、Grade III 66例(35.5%)、手術例5例(2.9%)、情報不足16例(8.6%)であった。岡山大学病院で診療している患者109例に限ると、Grade I 17例、Grade II 35例、Grade III 49例、手術例5例、情報不足3例であった。

調査日の10年後の時点での岡山大学病院の症例は104例で情報が得られ、その中70例では完全な追跡ができていた。日・週単位の発作が持続するのが40例、月・年単位の発作が持続するのが22例、発作抑制が42例であった。この中4例は一時的に発作を抑制した後で再発した。知的および運動障害は10歳以上での情報が得られている症例で分析し、この中知的障害は重度が56例、中等度・軽度が24例、境界域以上が17例であった。運動障害は重度が31例、軽度が34例、なしが32例であった。

D. 考察

従来の疫学研究では破局てんかんの全貌に関する実態は明らかでなく、この研究によってはじめて解明されつつある。破局てんかんの定義は未だ

確立されたものではなく、この定義いかんにより算出する有病率は若干変化すると思われるが、今回の調査で用いた発症年齢が6歳未満という疫学用基準は、乳幼児期が脳の発達に決定的な時期であることから妥当と考えられる。

破局てんかんの有病率は重症度の限定の程度により変化するが、中核的症例が0.38/1,000、予備群まで含めれば0.74/1,000という率は、これが発達過程の乳幼児に深刻な知的・神経学的障害をきたすことを考えるとかなり高く、この病態が極めて重要であることを如実に示している。

症候群別にみるとWSが最も多く62例(有病率0.25/1,000; 集計症例の33.3%)であり、これにWSから他の病型に変容した症例などを加えると90例(有病率0.36/1,000; 48.4%)に達した。破局てんかんにおいてWSとその関連病型が極めて重要であることが示される。

この次に多いのが、発作が頻回の難治症候性局在関連性てんかんであり48例(25.9%)を認めた。またこれ以外にWSから症候性局在関連性てんかんに変容した症例は13例認められた。これらの症例の中には片側巨脳症などの皮質形成異常に伴う例が含まれるが、必ずしも全例でMRIが特異的脳病変を明瞭に示すとはいえない。特徴のない難治局在関連性てんかんは従来の疫学調査では、破局てんかんとしての把握が不十分であったと思われるが、看過できない重要な一群である。

調査日から10年後の時点での経過を岡山大学病院で診療した症例で検討したが、59.6%の症例で発作が持続し、とくに38.5%では週単位以上の頻回発作が続くことはこれらのてんかんの重症さを示している。知的および運動障害も高率であり、それぞれ重度障害の率が57.7%と32.0%に上ることは破局てんかんが障害と関連していることを示唆している。

破局てんかんは一括して扱うには、症例により重症度がかなり異なるという問題がある。また罹病期間の長さで知的・神経学的障害の程度が変わる可能性がある。このような理由で重症度分類を導入した。重症であるほど岡山大学病院で診療し

た症例の率が高かった。

今後の課題としては、破局てんかんの症例の重症度と10年後の経過の関係を、岡山大学病院における自験例に関して分析することである。これによりどのような因子が知的および運動障害に影響するのかを解明できると考える。

E. 結論

乳幼児破局てんかんの重症度を含めた全貌把握は、総合的対策を立てる上で非常に重要と考えられる。この点において今回の研究で得られた疫学的情報には意義がある。この情報を補完するために今後追跡調査を重症度別にする必要がある。

F. 研究発表

本年度の研究内容については未だ発表していない。

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

破局てんかんの患者数及び治療実態調査

分担研究者 井上有史 静岡てんかん神経医療センター 院長

研究協力者 近藤聡彦 静岡てんかん神経医療センター脳神経外科

研究要旨

乳幼児期に頻発するてんかん発作により重篤なてんかん性脳機能障害が生じ、その結果発達の停止・退行など破局的な発達予後を呈する乳幼児難治てんかん（破局てんかん）の27連続例につき、追跡1年後の治療経過を調査した。

対象は発作発症平均年齢7.7ヶ月の男児17例、女児10例で、初診後1年間に全例で抗てんかん薬治療が新たに試みられ、VitB6療法は2例、ケトン食療法は3例、ACTH療法は6例、ステロイド投与は2例で行われ、さらに4例が外科治療を受けた。発達評価の可能であった23例のうち、改善がみられたのは4例、不変は14例、悪化は5例であった。治療の結果、発薬物治療のみで消失したのは1例（大田原症候群）にとどまり、ACTHと抗てんかん薬治療で3例（いずれもWest症候群）が発作消失に至った。外科治療を受けた4例中3例で発作は消失し、さらにその3例中2例で発達の改善が認められた。

1年の経過を追跡した難治乳幼児てんかんでは、内科的治療により発作および発達の改善が認められる症例はあるものの、外科治療の効果も期待でき、積極的な治療オプションとして考慮する価値があると考えられた。

A. 研究目的

破局てんかん（catastrophic epilepsy）は、乳幼児期に頻発するてんかん発作により重篤なてんかん性脳機能障害が生じ、その結果発達の停止・退行など破局的な発達予後を呈する乳幼児難治てんかんをさすが、早期のてんかん外科治療により良好な予後が得られる場合がある。原因は遺伝子異常、皮質形成障害、周産期障害、腫瘍性病変など様々である。しかし、患者数の全貌と治療の実態は明らかではなく、外科治療対象症例を適切に選択するためには、患者数、診療実態、治療予後の調査が不可欠である。

研究班は、乳幼児破局てんかん患者の病因、臨床像及び内科的及び外科的治療の治療実態を調査し、前方視的にてんかん発作及び発達障害に関する治療予後を追跡することで、治療法ごとの予後予測因子を明らかにし、乳幼児破局てんかんの病

因と臨床像に基づく至適治療選択基準を作成する事を目的としている。

分担研究として、今年度は、破局てんかんの治療経過の調査を行った。

B. 対象と方法

対象例の定義は、生活に支障するてんかん発作が頻発（日単位）し、薬物等の内科的治療に抵抗した病歴があり、発達が停滞ないし退行している、現在年齢が5歳以下の症例とした。この定義に合致する症例の1年後の経過を前方視的に調査した。

平成21年4月1日から9月31日までの半年間に当院を初診した5歳以下の小児連続例のうち、日単位の発作を有していたのは43例であり、そのなかで1年後の経過を当院にて詳細に追跡しえた27例のてんかん学的特性と経過を調べた。

(倫理面への配慮)

本研究は当院倫理委員会の承認を得た
(2009年12月18日承認)。

C. 研究結果

連続例の経過研究
調査群の臨床属性

男児17例、女児10例であり、全例が精査もしくは治療のために入院した。入院時年齢は平均2.3歳(0-5)であった。

診断は、West症候群10例、大田原症候群1例、Dravet症候群1例、部分てんかん15例(前頭葉てんかん1例、頭頂葉てんかん1例、その他13例)であった。

病因は、脳炎・脳症3例、結節性硬化症3例、皮質形成異常2例、周産期障害2例、血管性障害1例、低血糖1例、Lissencephaly 1例、Hemimagalencephaly 1例、不明13例であった。

発作型は、スパズム12例、前屈発作2例、強直発作4例、間代発作1例、強直間代発作3例、ミオクロヌス1例、部分発作10例であった。

発作発症は平均7.7ヶ月(0-37カ月)であった。

MRI所見は、正常5例、一葉に局在する境界不明瞭な病変が2例、片側大脳半球のびまん性あるいは多発性病変5例、両側大脳半球のびまん性あるいは多発性病変15例であった。

既治療としては、抗てんかん薬治療27、Vit B6治療11、ケトン食療法3、ACTH8例であった。

入院時の発達の遅れは26例でみられ、遅れがみられないのは1例のみであった。それ以外の発達指数のうちわけは、軽症(50-69)3例、中等度(35-49)5例、重症(20-34)6例、最重症(10-19)4例、極度の重症(10未満)7例であった。

1年後の経過

初診後1年間に全例で抗てんかん薬治療が新たに試みられ、Vit B6療法は2例、ケトン食療法は3例、ACTH療法は6例、ステロイド投与は2例で行われていた。さらに4例が外科治療を受けた。

その結果、発作消失は8例であった。

発達評価の可能であった23例のうち、改善がみられたのは4例、不変は14例、悪化は5例であった。

内科的治療と外科的治療

外科治療の対象となった4例は、病因として結節性硬化症1例、血管性障害1例、脳炎・脳症1例、不明1例で、MRIでは局所病変1例、片側大脳萎縮が2例認められた。

発症年齢は2ヶ月から26ヶ月、手術年齢は3-6歳。全例とも症候性部分てんかんであった。

術式は、左頭頂葉病変部切除術1例、左前頭葉切除術1例、半球離断術2例であった。術後経過はいずれも合併症等認めず、良好であった。

4例中3例で発作は消失し、良好な経過であった。さらにその3例中2例で発達の改善が認められた。

それに対して薬物治療のみで消失したのは1例(大田原症候群)にとどまり、ACTHと抗てんかん薬治療で3例(いずれもWest症候群)が発作消失に至った。

D. 考察

経過を追跡した5歳以下で日単位の発作を有する当院初診連続例の症候群診断は部分てんかんがもっとも多く、次いでWest症候群であった。発作型ではスパズムについて部分発作が多かった。病因は脳炎・脳症、結節性硬化症について脳形成および周産期の障害と続いていた。MRIでは80%以上で異常所見がみられた。これらの症例のほとんどで発達の停滞ないし退行がみられ、破局てんかんの範疇に属するものであった。

1年間の経過で全例において抗てんかん薬治療が種々試みられ、さらにVit B6療法、ケトン食療法、ACTH療法、ステロイド投与も数例で行われた。しかし薬物治療だけで発作が消失したのは1例のみであり、ACTHとの組み合わせでも3例にとどまった。一方、外科治療は4例で行われ、発作消失が3例、50%以上の減少が1例と良好な経過であった。

積極的な薬物などの内科的治療により発作が改善傾向を示す破局てんかん症例もあり、それによって発達も改善が促される。しかし外科治療の発作への効果は今回の調査結果だけでなく、文献上の報告でも高く、適応を見極めて外科治療を考慮することは破局てんかんにおける重要な治療オプションであると考えられた。

E. 結論

1年の経過を追跡した乳幼児難治てんかんでは、内科的治療により発作および発達の改善が認められる症例はあるものの、外科治療の効果も期待でき、積極的な治療オプションとして考慮する価値があると考えられた。

F. 研究発表

1.論文発表他

Ren L, Terada K, Baba K, Usui N, Umeoka S, Usui K, Matsuda K, Tottori T, Nakamura F, Mihara T, Inoue Y. Ictal Very Low Frequency Oscillation in Human Epilepsy Patients. *Ann Neurol* 2011;69:201-206

Koide Y, Inoue Y, Bayasgalan B. Epilepsy care in Mongolia: current problems and future prospects. *Neurology Asia* 2010;15:263-6.

Yu L, Terada K, Usui N, Usui K, Baba K, Inoue Y. Ear movement induced by electrical cortical stimulation. *Epilepsy Behav* 2010;18(4):488-90

Fukao K, Inoue Y, Yagi K. Magnetoencephalographic correlates of different types of aura in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(9):1846-51.

Nakayama T, Ogiwara I, Ito K, Kaneda M, Mazaki E, Osaka H, Ohtani H, Inoue Y, Fujiwara T, Uematsu M, Haginoya K, Tsuchiya S, Yamakawa K. Deletions of SCN1A 5' genomic region with promoter activity in Dravet syndrome. *Hum Mutat*. 2010;31(7):820-9.

Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Nakamura F, Usui K, Tottori T, Umeoka S,

Fujitani S, Mihara T, Inoue Y. Very high frequency oscillations (over 1000Hz) in human epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(11):1825-31

Usui K, Matsuda K, Terada K, Nikaido K, Matsuhashi M, Nakamura F, Umeoka S, Usui N, Tottori T, Baba K, Inoue Y. Epileptic negative myoclonus: a combined study of EEG and [123I]iomazenil (123I-IMZ) single photon emission computed tomography indicating involvement of medial frontal area. *Epilepsy Res*. 2010;89(2-3):220-6.

Matsuura M, Inoue Y (eds). *Neuropsychiatric issues in epilepsy*. John Libbey, Montrouge, 2010.

Nishida T, Inoue Y. Affective and anxiety disorders in children with epilepsy. In: Matsuura M, Inoue Y ed., *Neuropsychiatric issues in epilepsy*, John Libbey, Montrouge, 2010:105-14.

Inoue Y, Hashimoto M, Matsuda K. Epilepsy surgery and employment. In: Matsuura M, Inoue Y ed., *Neuropsychiatric issues in epilepsy*, John Libbey, Montrouge, 2010:225-34.

Inoue Y. Seizures Induced by Thinking and Praxis. In: *The Atlas of Epilepsies*, edited by Panayiotopoulos CP et al. Springer-Verlag, 2010: 1105-07.

井上有史。抗てんかん薬の使い方。日経メディカル 2010;39(6):105-6

井上有史。てんかん。特集：この10年間で精神科治療はどう変わったか。精神科 2010;16(5):434-40.

井上有史。てんかん治療の最新情報。NHK きょうの健康 2010(7);268:82-85.

井上有史他。MOSES ワークブック：てんかん学習プログラム。MOSES 企画委員会、クリエイツかもがわ、2010

寺田清人、井上有史。Levetiracetam の臨床効果。臨床精神薬理 2010;13:1685-1691.

小出泰道、井上有史。てんかん。診療ガイドライン up-to-date2010、メディカルレビュー、2010
寺田清人、井上有史。レベチラセタムのてんかん治療における意義。兼子直編：てんかんの薬物療法、新興医学出版社、2010:99-115.

井上有史。てんかん。専門医をめざす人の精神医学第3版、2011（印刷中）

2.学会発表

近藤聡彦。破局てんかんの患者数および治療実態調査。第34回日本てんかん外科学会、広島、2011.1.20

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

H. 参考文献

Cross JH et al. (International League against Epilepsy, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery, Commissions of Neurosurgery and Paediatrics). Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-9.

杉山一郎他。小児難治性てんかんの外科治療。
Brain Medical 2008; 20: 57-65.

Harvey AS, et al.: Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008; 49: 146-155.

Gowda S et al.: Surgery for catastrophic epilepsy in infants 6 months of age and younger. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics* 2010 Jun;5(6):603-7.

Kwan A et al.: Hemispherectomy for the control of intractable epilepsy in childhood: comparison

of 2 surgical techniques in a single institution. *Neurosurgery*. 2010 Dec;67(2 Suppl Operative):429-36.

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。本年は特に術前診断法の実情を解析した。頭頂葉・後頭葉に焦点がある症例で焦点同定が困難な症例が多く、様々な術前診断が組み合わせられて使用されていることが示された。これらの症例は外科的なアウトカムも不良の症例が多い傾向があり、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外科的治療に先立って行われる焦点診断法について実施状況を調査することとした。

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。

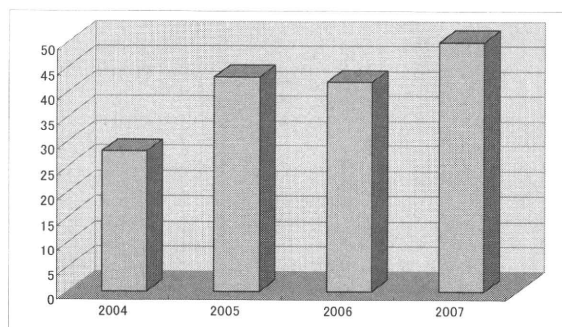
ちなみに日本脳神経外科学会が集計した手術報告によると2008年にてんかん外科を行ったのは全国で49施設であり、このうち5件以上のてんかん外科を行ったのは22施設であった。

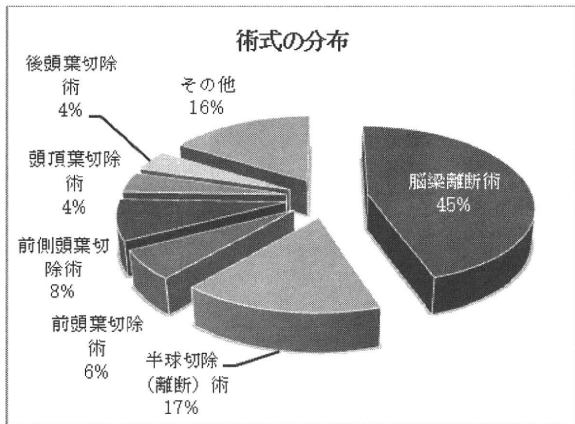
調査項目は下記とした。手術時年齢、術前検査と

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

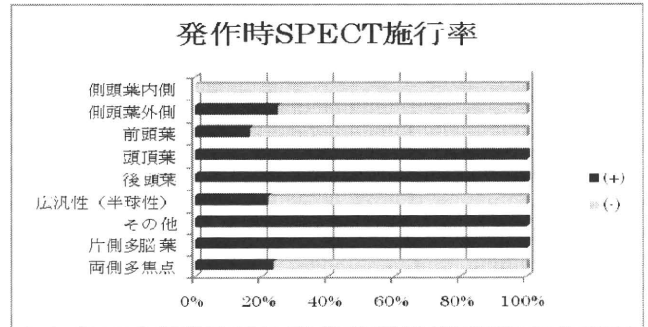
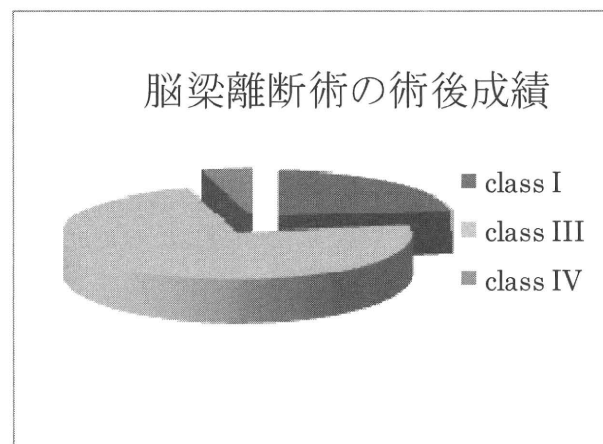
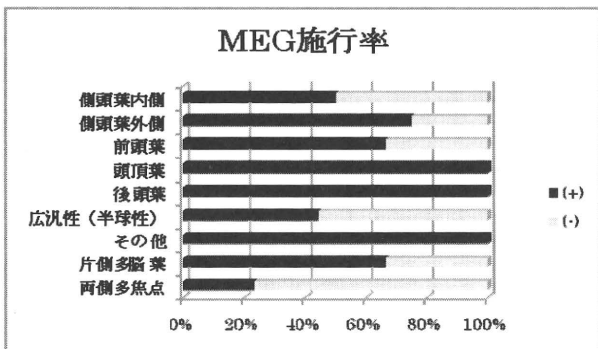
全年齢にわたるてんかん外科手術数は2005-2008年にかけてそれぞれ594, 612, 587,560件であり、大きな変化はない。5歳以下に限ると、てんかん外科治療を受けた症例の構成年齢分布は4年間の平均では、各年齢にほぼ均等に分布していたが、手術数は2004年から2008年にかけて27人から49人へと確実に増加傾向を示し、小児てんかん外科が次第に認知されている様子が見て取れる。



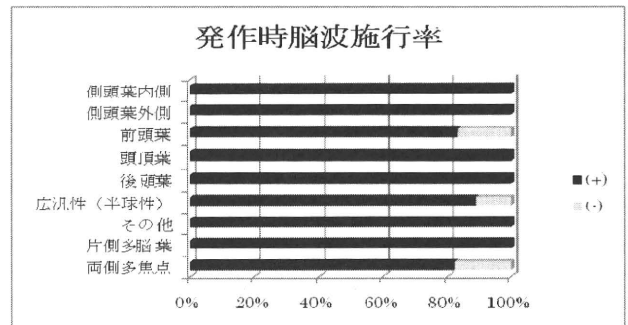


一方術式をみると、脳梁離断術が約 40%を占め、焦点診断の困難な症例が多いことが明らかである。焦点切除の場合も、半球切除が他の単一脳葉の切除に比し多いことから、焦点の広がり複雑さが小児てんかんに特徴的であり、治療の難しさを如実に物語っている。

次に術前診断法の検討を行った。MEG を施行した症例は頭頂葉、後頭葉の焦点の症例に多く、診断の困難さを物語っている。



同様に発作時 SPECT も頭頂葉、後頭葉焦点の症例に多く施行されている。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。



一方、発作時脳波モニタリングはほぼ全例で施行されており、診断における重要性が了解できる。

D. 研究発表

1. 渡辺英寿, 側頭葉 脳弓と海馬, *Clinical Neuroscience*, pp.1141-1143, 2010.10
2. 渡辺英寿, NIRS の基礎と臨床 光トポグラフィーの脳外科領域への応用, *認知神経科学*, pp.27-35, 2010.03
3. 渡辺英寿, 藤原建樹, 池田昭夫, 井上有史, 亀山茂樹, 須貝研司, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会内側側頭葉てんかんの診断と手術適応に関するガイドライン, *てんかん研究*, pp.412-416, 2010.01
4. 渡辺英寿, 「脳機能計測法を基礎から学ぶ人のために」 光トポグラフィーの応用, *臨床神経生理学*, pp.39-43, 2010.02
5. 海老原彰, 紺野武彦, 田中裕一, 渡辺英寿酸素吸入法を用いた光トポグラフィーによる脳虚血側診断, *臨床神経生理学*, pp.77-84, 2009.06
6. 渡辺英寿, 【光脳機能イメージング】 光脳機

- 能イメージングの脳外科での応用，映像情報
Medical , pp.897-901 , 2009.08
7. 渡辺英寿，光トポグラフィーによる脳機能の計測，脈管学，pp.169-176，2009.04
 8. 渡辺英寿，【機能画像による脳研究】NIRS(近赤外線スペクトロスコーピー)による脳機能画像，細胞，pp.143-146，2009.04
 9. 渡辺英寿，【てんかんと類縁疾患 最近の進歩】てんかんの外科的治療，神経内科，pp.258-265，2009.03
 10. 兼子直，小国弘量，辻貞俊，渡辺英寿てんかん治療新時代，Progress in Medicine，pp.2157-2164，2008.09
 11. 小黒恵司，横田英典，渡辺英寿近赤外線光トポグラフィーによる脳機能計測 てんかん焦点診断への臨床応用，脳 21，pp.376-381，2007.10
 12. 小黒恵司，横田英典，渡辺英寿目から学ぶ脳波 脳神経外科疾患と脳波 光トポグラフィーによる非侵襲的言語機能の計測，臨床脳波，pp.110-117，2008.02
 13. 小黒恵司，横田英典，渡辺英寿【てんかん What's new?】てんかんの検査 光トポグラフィーによるてんかん焦点診断，Clinical Neuroscience，pp.63-66，2008.01