

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

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

FACE Study参加の国内・国外の施設で共通して使用するため、あとからでも想起して評価でき、かつ文化や習慣の違いがあっても評価できる簡便な発達評価表を英文で作成した。FACE Studyにおける乳幼児破局てんかんの当院の非手術症例24例を分析して特徴を明らかにした。この24例での標準的な発達評価法によるDQと新たな発達評価表によるDQを比較し、新たな発達評価表が妥当なことを示した。

A. 研究目的

1. 英文の簡便な発達評価表の作成

各破局てんかんの前方視的プロトコールにおいては、てんかん発作の予後だけでなく発達予後も追跡するが、国内でもその基となる発達評価は評価法が異なっていたりなされていない場合もあり、また FACE Study に参加している台湾、中国では手術前後の発達評価は行われておらず、韓国も十分ではない。そこで、簡便で、あとからでも想起して評価でき、かつ文化の違い等があっても評価できる発達評価表を英文で作成し、その妥当性を検討する。

2. FACE Study における乳幼児破局てんかんの国立精神・神経医療研究センター(NCNP)症例を分析し、乳幼児破局てんかんの特徴を明らかにする。

B. 対象と方法

1. 英文の簡便な発達評価表の作成

わが国でよく使われている乳幼児の発達評価表の中から、

- ・遠城寺式乳幼児分析的発達評価表
- ・KIDS (Kinder intellectual developmental scale)
- ・津守・稲毛式乳幼児精神発達診断法

の3つの発達評価表から、

- ・日常生活に即して簡便に評価可能
- ・思い出しやすい項目

・文化や習慣が異なる国でも容易に適用できるという項目を抽出し、FACE Study 用の簡易発達評価表を作成した。次いで、FACE Study における NCNP 症例で、他の発達評価の結果と比較してその妥当性を検討した。

2. FACE Study における NCNP 症例の分析

2009年4月1日～2010年3月31日までに NCNP 小児神経科に入院して検査し、2009年4月1日現在で6歳未満の破局てんかんの症例を検討した。てんかん手術の既往およびこの期間に手術を行った例は除外した。

倫理面に関しては、本分担研究は、当センターの倫理委員会で承認された破局てんかんの研究（主任研究者 大槻泰介）の枠内で行った。

C. 研究結果

1. 英文の簡便な発達評価表

発達を6つの側面から評価し、それぞれ評価しやすい項目と月齢を選択し、発達評価表を作成した（表1）。各方面の最大発達月齢を合計し、6で割ったものを発達年齢とし、これを暦年齢で割ったものを評価時のDQとした。

## 2. FACE Study における NCNP 症例の分析

40 例の登録予定の破局てんかん症例の中から 24 例を分析した。West 症候群 7、EME 1、Rasmussen 症候群 1、migrating partial seizures in infancy (MPSI) 2、新皮質てんかん 7、分類不能 6 例で、これらの症例の以前のてんかん分類は、West 症候群 15、EIEE 2、EME 1、Rasmussen 症候群 1、MPSI 2、分類不能 3 例であった。

入院評価時年齢は 4-66 ヶ月、てんかんの発症年齢は 0-28 ヶ月で、1 例を除いて 12 ヶ月以内の早期発症であった(3 ヶ月以内 5、6 ヶ月以内 8、12 ヶ月以内 10 例)。

入院時のおもな発作症状は、epileptic spasm 7、generalized tonic 4、partial simple motor 1、partial complex motor 11、hypomotor 1 例であった。

入院時の発作頻度は、> 10/day 7、daily(> 1/day) 12、weekly 2、monthly 0、yearly 2、< 1 day/year 1 例であった。

おもな発作間歇時脳波所見は、suppression-burst 2、hyparrhythmia 6、slow spike-wave 1、bilateral multifocal 10、focal 4、abnormal background with HVS 1、no epileptiform activity 1 例であった。

おもな MRI 所見は、cortical dysplasia 2、tuberous sclerosis 2、focal atrophy 1、blurring of gray-white junction 1、hydrocephalus 1、mild diffuse atrophy 15、normal 2 例であった。

てんかんの原因は、cortical dysplasia 4、genetic/chromosomal abnormalities 4 (TS 2、chromosomal aberration 2)、periventricular leukomalacia 2、birth asphyxia 1、unknown 13 例であった。

## 3. 簡易発達評価表の妥当性

入院時に遠城寺式発達検査、KIDS のいずれかで評価されていたので、これによる DQ (DQ Formal) と FACE Study 用に新たに作成した発達評価表での DQ (New Dev Scale) とを比較した(図 1)。新たに作成した発達評価表での DQ が

症例 12 と 24 で 15 前後低くなり、症例 19 で約 10 高くなったが、他はほぼ同じであった。評価の際に、乳児期前半の発達指標の月齢間隔が開いていて、評価しにくい面があった。

## D. 考察

### 1. FACE Study 用の新たな発達評価表

乳児期前半の発達指標の月齢間隔をもっと詳しくする必要はあるが、全体としてはこれまでの発達検査による DQ とほぼ一致しており、妥当と思われる。

### 2. 破局てんかんの NCNP 症例の特徴

1 例を除いて乳児期発症であり、West 症候群などの乳児のてんかん性脳症として発症したものが多いが(20/24 例)、評価時には、てんかん分類、発作間歇時脳波所見、発作症状いずれも、約 6 割はてんかん性脳症以外のものに変容していた。しかし発作は難治であり、発作回数は多く(ほとんど日単位の発作)、最重度から中等度の発達遅滞を示したものが多かった(19/24 例)。

原因は半数以上が不明であった。

## E. 結論

FACE Study 用の新たな発達評価表を作成したが、実用に耐えると思われる。NCNP 症例の検討により、乳幼児破局てんかんの特徴が示された。さらに多くの症例分析が必要である。

## F. 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

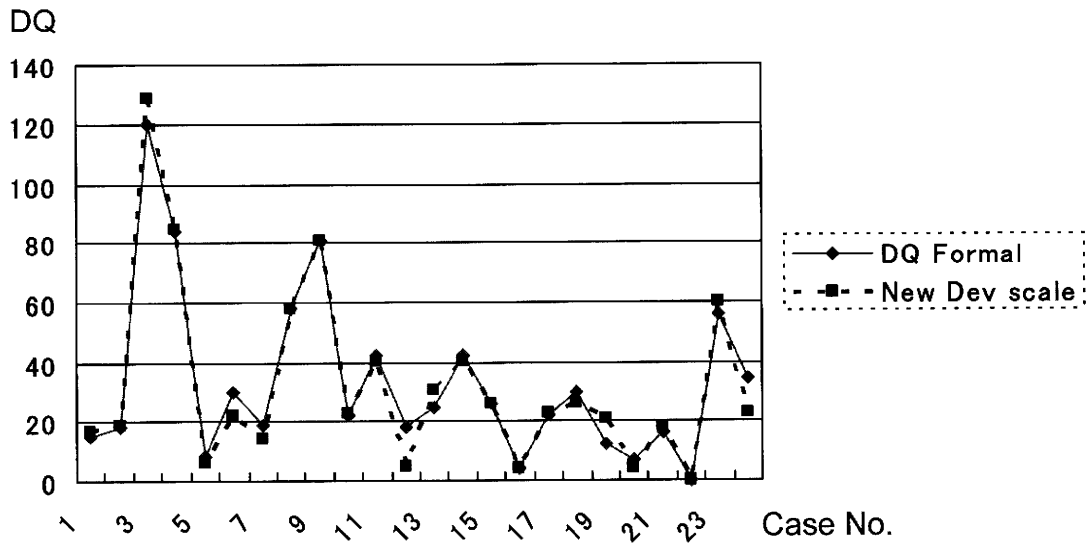
### 3. その他

なし

添付：新たに作成した発達評価表

(Developmental Scale for FACE Study)

図1 既存の発達検査によるDQとFACE Study用の新たな発達評価表によるDQとの比較



**Developmental Scale**

Gross motor		Fine motor		Speech		Understanding	
Mo		Mo		Mo		Mo	
9	Sit head steadily	4	Grasp rattles	4	Laugh with voice	5	Respond mother's voice
10	Sit without support	7	Transfer objects	7	Vocalize to persons	7	Turn to voice
12	Stand with support	9	Thumb-finger grasp	11	Jargon	12	Respond to good-bye
17	Walk with support	17	Scribbles	12	Imitate speech sound	15	Understand all of come on, give me and good night
22	Walk alone	24	Draw circles	17	Meaningful words	20	Obey simple order
28	Run	28	Put blocks or cubes side by side	24	Name one picture	26	Indicate four of eye, mouth, ear, hand, foot, abdomen
36	Jump up	36	Imitate vertical line	30	Phrase or combine words	36	Understand small and large
48	Walk up steps alternately	42	Cut a paper with scissors	36	Speak own full name	44	Understand high and low
51	Stand on one foot	48	Button up	46	Talk with children of the same age	48	Indicate 4 colors (red, blue, yellow, green)
60	Hops	57	Copy + (a plus sign)	58	Name 4 colors	56	Understand right and left
68	Skip	66	Draw person 6 parts	66	Tell all the day of week	56	Count 5 blocks
72	Jump roping	72	Copy square	70	Read sentences with clear sound	68	Tell own birthday (year, month, day)
	Balance each foot 6 seconds						

**Fundamental custome (ADL)**

Mo		Mo	Personal-social
4	Drink from spoon	3	Smile spontaneously
7	Take food in the hand by self	5	Social smile
11	Indicate wants without cry	9	Smile or vocalize to mirror
14	Try to use spoon	14	Stranger anxiety
26	Tell to discharge urine	16	Help simple action of mother
36	Put on shoes without help	26	Walk with taking a friend's hand
44	Undress a jacket	36	Imitate telephone call
48	Wash face and dry it with a towel	48	Wait for one's turn
56	Dress without help	54	Take care of younger children
60	Blush teeth without help	60	Play board/card games

**Developmental age (months)**

=  $\frac{\text{maximum developmental age (months) in each item}}{6}$   
 are summated and divided by 6.

DQ =  $\frac{\text{developmental age (months)} / \text{calender age (months)}}{1}$

Subject's Name

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－

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

Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) 研究グループに 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。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。分類不能てんかんの詳細分析より少なくともその 58%は全般性てんかん性脳症と考えられた。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。本結果を総合すると 5 歳以下の破局てんかんでは West 症候群ないしその周辺群 (ES を主徴とする) がその中心となるてんかん群と考えられた。その診断にはてんかん発症年齢(1 歳を軸)、ES の有無、脳波所見(Suppression-burst, hypsarrhythmia, 全般性遅棘徐波)を中心に分類していけば多くは早期に診断可能ではないかと推測された。

A.研究目的

Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) 研究グループに登録された乳幼児破局てんかん患者についてその臨床的特徴を明らかにし、発症早期にその診断、治療方針がたてられるよう診療ガイドラインを作成する。

B.対象と方法

2010 年 9 月より同 11 月に FACE 事務局に登録された 177 例の 5 歳以下発症の破局てんかん小児を対象とした。症例は本研究において暫定的に定義した乳幼児破局てんかんの条件、すなわち 5 歳以下発症、少なくとも二剤以上の抗てんかん薬あるいは ACTH ないしケトン食療法にもかかわらず 10 回/月以上発作が持続していること、非てんかん性発作、非定型良性小児てんかん、重度の身体的合併症を有する者は除外すること、を満たしている。177 例は日本、韓国、中国、台湾の 14

研究協力病院より登録された。登録記録より、てんかん発症年齢、主要発作型、成因、脳波所見、精神運動発達、てんかん症候群分類について検討した。177 例のてんかん症候群分類より、その頻度、早期診断にあたり鑑別に要する要因を分析して診断フローチャートの作成を行った。

C.研究結果

てんかん症候群分類の内訳は、West 症候群 (WS)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(LGS)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 (OS)3 例(1.7%)、その他 5 例の順であった。分類不能てんかん群が 38 例と二番目に多く、そのてんかん型の実態を明らかにするため本群の成因分類、てんかん発症年齢、主要発作型分類について検討した。その結果、成因としては 7 例が皮質異

形成、5例で染色体異常、3例で脳室周囲白質軟化症(PVL)、感染症、新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)、急性脳症後遺症、海馬硬化がそれぞれ2例ずつ等で14例では不明であった。また6例でWSの既往、1例でAicardi症候群の既往を認めた。てんかん発症年齢では38例中30例(79%)で1歳以下発症、発作型分類では全般性強直発作16例、ES6例を含み全般発作が30例(79%)であり、部分発作は7例にすぎなかった(1例は分類不能)。以上より、分類不能群の多くはWS、LGSの定義を満たさない全般性てんかん性脳症に属するものと推測された。

177例の主要発作型分類では、Epileptic spasms (ES) 63例(36%)、全般性強直発作(GTS) 37例(21%)、複雑部分発作31例(18%)であり、総合すると全般発作が125例(71%)、部分発作が39例(22%)、分類不能が14例であった。てんかん発症年齢は生後12ヵ月未満が142例(80%)と乳児期が多かった。その成因分類では、皮質異形成が25例と最も多く、次いで染色体異常23例、HIE17例、感染症10例、血管病変7例、片側巨脳症、腫瘍、頭部外傷1例ずつ、その他15例、不明が74例であった。総合的には明らかな出生前成因が1/3強、出生後要因が1/4、不明が1/2弱であった。

初診時の精神運動発達では、正常36例、境界領域12例、軽度遅滞28例、中等度遅滞36例、重度遅滞以上が66例であった。またてんかん症候群毎の正常+境界領域遅れの精神運動発達を検討すると、WSでは11%、LGSで40%、新皮質てんかんで28%、分類不能群で32%と初診時にすでに多くの症例で軽度から重度以上の発達遅滞を呈していた。

以上、本結果を総合すると乳幼児破局てんかんではESを主徴とするWS(64例)ないしその周辺群(OSやESを持つLGSなど13例)が77例(44%)とその中心となるてんかん群と考えられた。次にGTSを主徴とするてんかん群であった。総合するとES、GTSを中核症状とする全般性てんかん性脳症が全体の60%弱を占める。三番目に部分発作

を主徴とする新皮質てんかんと考えられた。しかしながらESを主徴とするWSないしその周辺群では、初診時にすでに多くの症例で重篤な精神運動発達遅滞をきたしていた。今回暫定的であるがこの77例中1例で切除術、13例で脳梁離断術、2例で迷走神経刺激術が行われていた。

#### D. 考察

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り、その一部は早期のてんかん外科手術で改善しうる可能性があるとされている(1-4)。FACE研究グループに登録された177例の破局てんかん症例を検討したところ、少なくとも77例(44%)はESを主徴とするWSないしその周辺てんかん症候群と位置付けられ、本群が乳幼児破局てんかんの中心と考えられた。GTSを主徴とするLGSないしてんかん性脳症も含めると全体の2/3弱が全般てんかん性脳症であった。逆に部分発作を主徴とする新皮質てんかん群は全体の22%にしかすぎなかった。てんかん外科手術の適応からみると、この新皮質てんかん群の一部が対象となりえるが、その症例数はかなり限られよう。世界的にはESを主徴とするWSないし周辺群症例においても片側性や焦点性のてんかん原性焦点の存在が示唆される例に対して半球ないし部分切除術、あるいは脳梁離断術が試みられており、良好な成績も報告されてきている(4-8)。今回の検討でもWSないし周辺群の77例中、焦点切除術が1例、脳梁離断術が13例施行されていた。確かに本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、多焦点性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。また精神運動発達遅滞の進行の問題もありその適応、施行時期などさらに検討する必要がある。

早期に破局てんかんを構成するてんかん症候群分類を行うためにはてんかん発症年齢（生後 12 ヶ月でわかる）、ES とそれ以外の発作型、脳波所見（Suppression-burst、hypsarrhythmia、全般的遅棘徐波）を主要な軸としてフローチャート形式で分類していく方法が考えられた（図 1）。

#### E. 結論

乳幼児破局てんかんは、てんかん症候群分類により早期に診断可能と考えられ、その中の多くは WS ないしその周辺群と位置づけられた。またてんかん発症が生後 12 ヶ月以下と早期であり、発症後の精神運動発達遅滞の進行、ACTH やケトン食療法無効例では治療法に苦慮する。乳幼児破局てんかん小児を早期に診断し、その臨床経過や予後を予測し、早期に最も最適な治療手段を講じることが重要である。さらに本群は両側半球病変を持つ群と一側半球にのみ病変を持つ群に分類し、脳梁離断術、焦点切除術の適応について検討する必要性が急務と考えられた。

#### F. 参考文献

- 1). Shields WD, Duchowny MS, Holmes GL. Surgical remediable syndromes of infancy and early childhood. In: Engel J Jr, ed. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd edition. New York: Raven Press, 1993:35-48.
- 2). Shewmon DA, Shields WD, Sanker R, et al. Follow-up on infants with surgery for catastrophic epilepsy. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, eds, Pediatric epilepsy syndrome and their surgical treatment. London: John Libbey, 1996:513-525.
- 3) Mukahira K, Oguni H, Awaya Y, et al. Study on surgical treatment of intractable childhood epilepsy. Brain Dev 1998;20:154-164.
- 4) Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment.

Ann Neurol 1990;27:406-413.

- 5) Asano E, Chugani DC, Juhász C, et al. Surgical treatment of West syndrome. Brain Dev. 2001;23:668-76.
- 6) Seo JH, Noh BH, Lee JS, et al. Outcome of surgical treatment in non-lesional intractable childhood epilepsy. Seizure. 2009 ; 18:625-9.
- 7) Chugani HT, Asano E, Sood S. Infantile spasms: who are the ideal surgical candidates? Epilepsia. 2010;51 Suppl 1:94-6.
- 8) Yum MS, Ko TS, Lee JK, et al. Surgical treatment for localization-related infantile spasms: Excellent long-term outcomes. Clin Neurol Neurosurg. 2010 Dec 10. [Epub ahead of print]

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Otsuka M, Oguni H, Liang JS, et al. ST XBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome-Result of Japanese cohort study. Epilepsia. 2010;51:2449-52.
- 2) Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: When and how should be treated? Brain Dev. 2010 Nov 20. [Epub ahead of print]
- 3) Fujii A, Oguni H, Hirano Y, et al. Atypical benign partial epilepsy: recognition can prevent pseudocatastrophe. Pediatr Neurol. 2010;43:411-9.
- 4) 小国弘量、平野嘉子、加藤郁子. 小児てんかんの治療・Expert consensus研究結果の日米欧比較・脳と発達 2010;42:262-6.

##### 2. 学会発表（抄録）

- 1) 平野嘉子, 小国弘量, 大澤真木子  
Panayiotopoulos 症候群に有効な抗てんかん薬についての後方視的検討  
脳と発達, 42 : S204, 2010.
- 2) 坂内優子, 小国弘量, 大澤真木子、廣瀬伸一、兼子直、高山留美子、高橋幸利、藤原建樹、山川和弘  
Dravet 症候群死亡例の全国調査

脳と発達, 42 : S198, 2010.

3) 藤井明子、小国弘量、平野嘉子、大澤真木子  
Atypical benign partial epilepsy of  
childhood(ABPE)の臨床、脳波学的検討

脳と発達, 42 : S203, 2010.

4) 平野嘉子、小国弘量、大澤真木子  
Panayiotopoulos 症候群

てんかん研究 28 : 103-104、2010.

5) 今井薫、小国弘量、藤井明子、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  
ラモトリギンの有効性の検討 てんかん研究  
28 : 201、2010.

6) 藤井明子、小国弘量、塩田睦記、大澤真木子  
焦点性要素を持つ West 症候群とその周辺群の臨  
床的検討 てんかん研究 28 : 130、2010.

#### 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

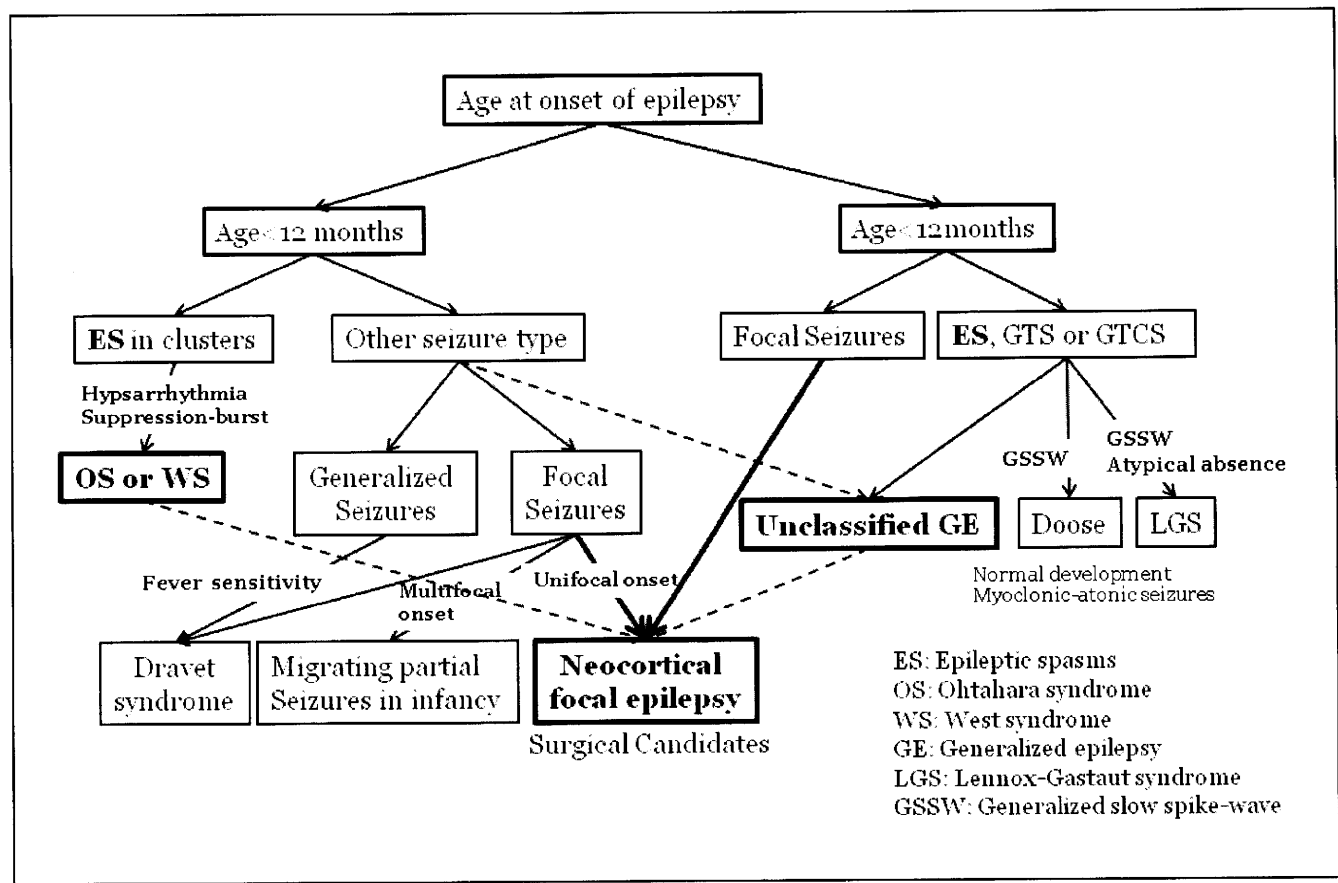
なし

##### 3.その他

なし



図1 乳幼児破局てんかんの診断フローチャート



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

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

乳幼児破局てんかんの主要な疾患のひとつの大田原症候群での *ARX*、*CDKL5*、*SLC25A22*、*SLC2A*、*STXBP1* などの遺伝子異常の検索を行う。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。ガイドラインは、診断、予後予測、治療選択、遺伝カウンセリングなどで、乳幼児破局てんかんの診療に貢献するものと思われる。

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必要がある。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、乳幼児破局てんかんの主要な疾患のひとつの Early Infantile Epileptic Encephalopathy (EIEE)、すなわち大田原症候群で知られている *ARX*、*CDKL5*、*SLC25A22*、*SLC2A*、*STXBP1* などの遺伝子異常の検索を行う。これにより、遺伝子検査ガイドライン（ガイドライン）作成のための破局てんかんの遺伝的背景を探る。発表者は、すでにてんかん診療でのガイドラインともいべき report を、国際抗てんかん連盟 (ILAE) の genetic commission として発表した。乳幼児破局てんかん診療におけるガイドラインとしては情報が不十分であった。

B.研究方法

対象は破局てんかん治療実態調査に登録された症例を中心とし全国より収集する。遺伝子検査における説明文書、同意書などを遵守すべき法令に従い作成する。

広義の早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群を含む）で以下を参考に遺伝子診断の対象とすることとした。

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

方法は同意が得られた症例で、*ARX*、*CDKL5*、*SLC25A22*、*SLC2A1*、*STXBP1* のエクソンを PCR 法により増幅後、ダイレクトシーケンス法や MLPA 法により解析を行うこととした。今後報告される遺伝子異常は適宜検索の対象として加える。遺伝子異常がある症例と、そうでない症例との臨床情報などを比較検討し、両者間での遺伝子異常と臨床情報の関係を解析する。この結果をもとにガイドラインを構築し、さらに症例を集めて診療の現場で応用する。

C.研究結果

説明文書、同意書などの作成が終了し、福岡大学の倫理委員会で承認された。また対象検体を使

用した *ARX*, *CDKL5*, *SLC25A22*, *SLC2A1*, *STXBP1* の遺伝子解析法も実施可能になった。現在実際の患者検体を収集し、実際の解析を開始した。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*, *CDKL5/STK9*, *SLC25A22* と *STXBP1* 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ることが示されている。また、5~10% の症例で *CDKL5/STK9* が発見されるとされている。

#### D. 考察

今後、乳幼児破局てんかん診療でも、遺伝子検査はその診断、予後予測、治療選択、遺伝カウンセリングなどで寄与すると期待される。診療の現場で利用できるガイドラインの構築が必須となるであろう。

#### 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. 研究発表

##### 1. 論文発表

本研究に関連した最近 5 年以内の論文、作成に関わったガイドライン等の業績

##### 1) Ishii A, Zhang B, Kaneko S, Hirose S.

Positive association between benign familial infantile convulsions and *LGI4*. *Brain Dev* 2010;32:538-43.

##### 2) Ottman R, Hirose S. Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission;2010; 51(4) :655-670

- 3) Takeyama Y, Yokoyama K, Takata K, Tanaka T, Sakurai K, Matsumoto T, Iwashita H, Ueda S, Hirano G, Hanano T, Nakane H, Morihara D, Nishizawa S, Yoshikane M, Anan A, Kakumitsu S, Kitamura Y, Sakamoto M, Irie M, Iwata K, Shakado S, Sohda T, Watanabe H, Hirose S, Hayashi H, Noritomi T, Yamashita Y, Sakisaka S. Clinical features of Wilson disease: Analysis of 10 cases. *Hepatol Res* 2010;40(12):1204-11.
- 4) Shi X, Huang MC, Ishii A, Yoshida S, Okada M, Morita K, Nagafuji H, Yasumoto S, Kaneko S, Kojima T, Hirose S. Mutational analysis of *GABRG2* in a Japanese cohort with childhood epilepsies. *J Hum Genet* 2010;55(6):375-8.
- 5) Sohda M, Misumi Y, Yamamoto A, Nakamura N, Ogata S, Sakisaka S, Hirose S, Ikehara Y, Oda K. Interaction of golgin-84 with the conserved oligomeric Golgi (COG) complex mediates the intra-Golgi retrograde transport. *Traffic* 2010;11:1552-66.
- 6) Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, Murakami Y, Shimono M, Nagamitsu S, Masuzaki M, Amamoto M, Kondo R, Uozumi T, Aibe M, Gondo K, Hanai T, Hirose S, Matsuishi T, Shirahata A, Mitsudome A, Hara T. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2010;32(6):454-62.
- 7) Chen S-J, Hirose S. Current Proceedings of Febrile Seizures and Related Epileptic Syndromes in *SCN1A*: from Bedside to Bench. *J Med Sci* 2009;29(4):167-72.
- 8) 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.
- 9) Kanai K, Yoshida S, Hirose S, Oguni H, Kuwabara S, Sawai S, Hiraga A, Fukuma G, Iwasa H, Kojima T, Kaneko S. Physicochemical property changes of amino acid residues that accompany missense mutations in SCN1A affect epilepsy phenotype severity. *J Med Genet* 2009;46(10):671-9.
- 10) 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.
- 11) 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 seizures. *Neurology* 2009;73(15):1214-7.
- 12) Nomura Y, Kimura H, Karube K, Yoshida S, Sugita Y, Niino D, Shimizu K, Kimura Y, Aoki R, Kiyasu J, Takeuchi M, Hashikawa K, Hirose S, Ohshima K. Hepatocellular apoptosis associated with cytotoxic T/natural killer-cell infiltration in chronic active EBV infection. *Pathol Int* 2009;59(7):438-42.
- 13) Nomura Y, Takeuchi M, Yoshida S, Sugita Y, Niino D, Kimura Y, Shimizu K, Aoki R, Suefuji N, Hirose S, Kikuchi M, Ohshima K. Phenotype for activated tissue macrophages in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Pathology International* 2009;59:631-5.
- 14) Nomura Y, Yasumoto S, Yanai F, Akiyoshi H, Inoue T, Nibu K, Tsugu H, Fukushima T, Hirose S. Survival and late effects on development of patients with infantile brain tumor. *Pediatr Int* 2009;51(3):337-41.
- 15) Ohta E, Hirose S. Children and Sports. *Med. Bull. Fukuoka Univ* 2009;36(2):155-8.
- 16) Ohta E, Yamamura K, Yamamoto J, Takahashi I, Joo K, Ogawa A, Hirose S. Vitamin D Resistance in Calcium Absorption in the Intestine is a Suspected Pathomechanism Underlying Persistent Hypocalcemia in Infancy. *Med. Bull. Fukuoka Univ* 2009;36(2):121-6.
- 17) Okada M, Yoshida S, Ueno S, Mori F, Wakabayashi K, Saito R, Takano Y, Hirose S, Kaneko S. Generation of epileptic animal model bearing a genetic abnormality identified in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) of human
- 18) Sakakibara T, Nakagawa E, Saito Y, Sakuma H, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Kurahashi H, Hirose S. Hemicconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2009;50(9):2158-62.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Kanaumi T, Takashima S, Iwasaki H, Itoh M, Mitsudome A, Hirose S. Developmental

- changes in KCNQ2 and KCNQ3 expression in human brain: possible contribution to the age-dependent etiology of benign familial neonatal convulsions. *Brain Dev* 2008;30(5):362-9.
- 22) Kurahashi K, Wang J, Ishii A, Fukuma G, Hamachi A, Yonetani M, Ogawa A, Ohfu M, Inoue T, Yasumoto S, Hirose S. Progress in genetics of severe myoclonic epilepsy in fancy. In: Fukuyama Y, Takahashi T, editors. *Progress in Epileptic Disorders Biology of Seizure Susceptibility in Developing Brain*. Paris: Editions John Libbey Eurotext Montrouge; 2008. p. 1-3.
- 23) Nomura Y, Karube K, Suzuki R, Ying G, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathological study of 72 Japanese patients. *Cancer Sci* 2008;99(2):246-52.
- 24) Nomura Y, Lavu E, Muta K, Niino D, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. Histological characteristics of 21 Papua New Guinean children with high-grade B-cell lymphoma, which is frequently associated with EBV infection. *Pathol Int* 2008;58(11):695-700.
- 25) Nomura Y, Sugita Y, Yoshida S, Karube K, Shimizu K, Aoki R, Hirose S, Kikuchi M, Ohshima K. Estimation of apoptosis and cell proliferation in histiocytic necrotizing lymphadenitis using immunohistochemical double staining. *Pathol Int* 2008;58(2):98-103.
- 26) Nomura Y, Yoshida S, Karube K, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. Estimation of the relationship between caspase-3 expression and clinical outcome of Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. *Cancer Sci* 2008;99(8):1564-9.
- 27) Uehara A, Nakamura Y, Shioya T, Hirose S, Yasukochi M, Uehara K. Altered KCNQ3 potassium channel function caused by the W309R pore-helix mutation found in human epilepsy. *J Membr Biol* 2008;222(2):55-63.
- 28) Wang JW, Kurahashi H, Ishii A, Kojima T, Ohfu M, Inoue T, Ogawa A, Yasumoto S, Oguni H, Kure S, Fujii T, Ito M, Okuno T, Shirasaka Y, Natsume J, Hasegawa A, Konagaya A, Kaneko S, Hirose S. Microchromosomal deletions involving SCN1A and adjacent genes in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2008;49(9):1528-34.
- 29) Yoshida S, Miyashita A, Kuwano R, Kojima T, Sasaki T, Zhu G, Kanai K, Fujita K, Hirose S, Kaneko S. Genome-wide identification of febrile seizure and related epilepsy phenotype loci. *Epilepsy & Seizure* 2008;1(1):30-9.
- 30) Zhu G, Okada M, Yoshida S, Ueno S, Mori F, Takahara T, Saito R, Miura Y, Kishi A, Tomiyama M, Sato A, Kojima T, Fukuma G, Wakabayashi K, Hase K, Ohno H, Kijima H, Takano Y, Mitsudome A, Kaneko S, Hirose S. Rats Harboring S284L ChRNA4 Mutation Show Attenuation of Synaptic and Extrasynaptic GABAergic Transmission and Exhibit the Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy Phenotype. *J Neurosci* 2008;28(47):12465-76.
- 31) Huang MC, Okada M, Nakatsu F, Oguni H, Ito M, Morita K, Nagafuji H, Hirose S, Sakaki Y, Kaneko S, Ohno H, Kojima T. Mutation screening of AP3M2 in Japanese epilepsy patients. *Brain Dev* 2007;29(8):462-7.

- 32) Ogawa A, Hamamoto K, Hirose S, Fujikawa M, Mitsudome A. [Sympathetic skin response in patients with severe motor and intellectual disabilities]. *No To Hattatsu* 2007;39(5):347-50.
- 33) Ogawa A, Shirotani G, Hashimoto J, Hayashi H, Ninomiya S, Ohta E, R. K, Mori T, Hirose S. Midazolam for the treatment of neonatal electroencephalography-confirmed seizures *Med. Bull. Fukuoka Univ.* 2007;34(4):267-71.
- 34) Ogawa A, Tomonoh Y, Hayashi H, Ohta E, Kinoshita R, Mori T, Utsunomiya H, Hirose S. A Type I split cord malformation is a significant pathomechanism of spina bifida aperta in neonates. *Med. Bull. Fukuoka Univ.* 2007;34(4):261-6.
- 35) Okumura A, Kurahashi H, Hirose S, Okawa N, Watanabe K. Focal epilepsy resulting from a de novo SCN1A mutation. *Neuropediatrics* 2007;38(5):253-6.
- 36) Harada E, Nishiyori A, Tokunaga Y, Watanabe Y, Kuriya N, Kumashiro R, Kuno T, Kuromaru R, Hirose S, Ichikawa K, Yoshino M. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients: prognostic factors and characteristics of plasma amino acid profile. *Pediatr Int* 2006;48(2):105-11.
- 37) Hirose S. A new paradigm of channelopathy in epilepsy syndromes: intracellular trafficking abnormality of channel molecules. *Epilepsy Res* 2006;70 Suppl 1:S206-17.
- 38) Ito M, Yamakawa K, Sugawara T, Hirose S, Fukuma G, Kaneko S. Phenotypes and genotypes in epilepsy with febrile seizures plus. *Epilepsy Res* 2006;70 Suppl 1:S199-205.
- 39) Kanaumi T, Hirose S, Goto Y, Naitou E, Mitsudome A. An infant with a mitochondrial A3243G mutation demonstrating the MELAS phenotype. *Pediatr Neurol* 2006;34(3):235-8.
- 40) Kanaumi T, Takashima S, Hirose S, Kodama T, Iwasaki H. Neuropathology of methylmalonic acidemia in a child. *Pediatr Neurol* 2006;34(2):156-9.
- 41) Kanaumi T, Takashima S, Iwasaki H, Mitsudome A, Hirose S. Developmental changes in the expression of GABA<sub>A</sub> receptor alpha 1 and gamma 2 subunits in human temporal lobe, hippocampus and basal ganglia: an implication for consideration on age-related epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71(1):47-53.
- 42) Ogawa A, Hirose S, Yasumoto S, Ohfu M, Mitsudome A. Ictal midline epileptiform discharges in benign familial neonatal convulsions *Med. Bull. Fukuoka Univ.* 2006;33(4):305-7.
- 43) Zhu G, Okada M, Yoshida S, Mori F, Hirose S, Wakabayashi K, Kaneko S. Involvement of Ca<sup>(2+)</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> releasing system in interleukin-1 $\beta$ -associated adenosine release. *Eur J Pharmacol* 2006;532(3):246-52.
- 2.学会発表
1. Complication in a metachromatic leukodystrophy(MLD) patient's long-term follow up: neurologic and extra-neurologic complication / Takahito Inoue, Michitaka Yonekura, Takako Fujita, Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Hitoshi Ideguchi, Sawa Yasumoto, Shiho Kodama, Shinichi Hirose. The 1<sup>st</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
2. The Neurological prognosis of organic academia/ Takako Fujita, Yukiko Ihara,

- yuko Tomonoh, Shinya Ninomiya, Yurie Kodama, Hitoshi Ideguchi, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose The 1<sup>st</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
3. A Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis case with Epilepsy and Sick Sinus Syndrome/ Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Takako Fujita, Hiroshi Ideguchi, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose The 1<sup>st</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
  4. Progressive myoclonus epilepsy due to Gaucher disease type 3 without hepatosplenomegaly/ Norimichi Higurashi, Shin-ichiro Hamano, Asako Tajima, Toya Ohashi, Hiroyuki Ide, Shinichi Hirose The 1<sup>st</sup> Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
  5. Do Ventilation Settings have to do with the Development of Chronic Lung Disease (CLD) in Infant? / Masatoshi Nakamura, Makoto Tsutsumi, Shinkai Inoue, Ryutaro Kinoshita, Eiji Oota, Toshiko Mori, Shinichi Hirose. The 6<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51th Annual Meeting Of Taiwan Pediatric Association (2010.4/15-18 台湾(台北))
  6. Clinical Analysis of patients Suspected of Having Novel Influenza A(H1N1) Encephalopathy/ Hitoshi Ideguchi, Yukiko Ihara, Yuko Tomonoh, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose. (2010.4/15-18 台湾(台北))
  7. Efficacy of Brain Hypothermia for Hypoxic-ischemic Encephalopathy in Neonates According to the underlying Causes./ Shinkai Inoue, Makoto Tsutsumi,, Ryutaro Kinoshita, Eiji Oota, Masatoshi Nakamura, Tishiko Mori, Shinichi Hirose. The 6<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51th Annual Meeting Of Taiwan Pediatric Association (2010.4/15-18 台湾(台北))
  8. Genetic variants associated with epilepsy causation/ Shinichi Hirose The 8<sup>th</sup> Asian & Oseanian Epilepsy Congress (2010.10.18-24 オーストラリア)
  9. Transgenic rat models for epilepsy/ Shinichi Hirose ASEPA workshop (2010.10.20. オーストラリア)
  10. Coexistence gene mutation in SMEI are identified by using DNA array/ Sugawara T., Yoshida S., Wada K., Hirose S. The 8<sup>th</sup> Asian & Oseanian Epilepsy Congress (2010.10.18-24 オーストラリア)
  11. Characteristics of centrotemporal spikes in Panayiotopoulos syndrome/ Tomonoh Y., Fijita T., Nakamura N., Ninomiya S., Kodama R., Ideguchi H., Inoue T., Yasumoto S., Hirose S. The 8<sup>th</sup> Asian & Oseanian Epilepsy Congress (2010.10.18-24 オーストラリア)
  12. Steroid pulse therapy for a case of frontal lobe epilepsy with antibodies to glutamate receptor (GluR)/ Ihara Y., Tomonoh Y., Fujita T., Ideguchi H., Inoue T., Takahashi Y., Hirose S. The 8<sup>th</sup> Asian & Oseanian Epilepsy Congress (2010.10.18-24 オーストラリア)
  13. Genetics of Febrile Seizures and Related

- Conditions Hirose S The 10<sup>th</sup> Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN) 2009.6.10-13(大邱)
14. Positive association between benign familial infantile convulsions(BFIC) and LG14 (Dr,Hirose) Atsushi Ishii, Bo Zhang, Sunao Kaneko, Shinichi Hirose ASPR( 5<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric research) 5/21-24.2009 杭州
  15. Molecular Pathogenesis of Epilepsies Shinichi Hirose The43rd Congress of The Japan Epilepsy Society (2009,10/24, 青森)P18
  16. Recent advances in the genetics of epilepsy Shinichi Hirose 13<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18,上海)P28
  17. Mutation of Hcn2 Channel Does Not Contribute to the Pathogenesis of Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus in Japanese. Goryu Fukuma, Atsushi Ishii, Ji-Wen Wang, Susumu Miyake, Sunao Kaneko, Shinichi Hirose 13<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18,上海) Po-7 発表
  18. Leukoencephalopathy with Autoantibodies Against Glutamate Receptor on Association with Acute Leukemia in Children. Sawa Yasumoto, Yukiko Ihara, Michitaka Yonekura, Takahito Inoue, Jiro Inagaki, Michiyo Sakiyama, Yoshihisa Nagatoshi, Yukitoshi Takahashi, Jun Okamura, Shinichi Hirose. 13<sup>th</sup> Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18,上海) Po-1060 発表
  19. Mutational analysis for repetitive febrile seizures and sporadic febrile seizures plus in Japanese Hirose, S., 8th European Congress on Epileptology (2008.9-18-26,Berlin)
  20. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes following benign neonatal seizures resulting from a mutation of KCNQ2 8th European Congress on Epileptology (2008.9-18-26,Berlin)
  21. Update on the genetics of Epilepsy: Potential clinical applications/ Hirose S Annual meeting for Thai Child Neurology Society 2008.12-18-22 Thailand
  22. Recent advances in the genetics of epilepsyJoint/ Hirose S. 7<sup>th</sup> Human GenomOrganization(HUGO) (2008.4. 1-7 セブ、フィリピン)
  23. A De Novo KCNQ2 Mutation Detected in Benign Neonatal Convulsions: Possible Involvement Of Genes responsible for Rare Inherited Epilepsy in Idiopathic Epilepsy / Ishii A., Fukuma G., Uehara A., Yasukochi M., Miyajima T., Makita Y., Hamachi A., Yonetani M., Inoue T., Okada M., Kaneko S., Hirose S. The 4<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research (2008.5.3-6, Hawaii, USA)
  24. Perinatal Characteristics of Early-Onset Sepsis in Neonatal Intensive Care Unit in Recent Years. / Tsutsumi M., Ohta E., Inoue T., Kinoshita R., Nakamura M., Mori T., Hirose S. The 4<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research (2008.5.3-6, Hawaii,



USA)

25. The Application of Genetic Tests for Epilepsy-are there Guidelines for Clinicians?/Hirose S. 7<sup>th</sup> Asian & Oceanian Epilepsy Congress Xiamen, China (2008-5.15-18,Xiamen)
26. Genome-Wide Identification of Febrile Seizure and Related Epilepsy Phenotype Loci/ Miyashita A., Kuwano R., Kojima T., Sasaki T., Zhu G., Kanai K., Fujita K., Hirose S., Kaneko S. 7<sup>th</sup> Asian & Oceanian Epilepsy Congress (2008.5.15-18, Xiamen, China)
27. EEG Findings on Headache with MELAS/ Ihara Y., Fujita T., Inoue T., Yasumoto S., Mitsudome A., Hirose S. (2008.5.15-18, Xiamen, China)
28. Myoclonic-Astatic Epilepsy with Focal Spike Discharge may have Unfavourable Prognosis / Ideguchi H., Inoue T., Ninomiya S., Fujita T., Nakamura N., Yasumoto S., Hirose S. (2008.5.15-18, Xiamen, China)
29. Non-convulsive Status Epilepticus of Temporal Lobe Epilepsy Misdiagnosed as a Psychosomatic Disease / Fujita T., Nakamura N., Inoue T., ninomiya S., Ihara Y., Tomonou Y., Ideguchi H., Yasumoto S., Mitsudome A., Hirose S. (2008.5.15-18, Xiamen, China)
30. Psychomotor Retardation Aggravated by Infantile Non-convulsive Status Epileptics in Angelman Syndrome / Ninomiya S., Nakamura N., Fujita T., Ideguchi H., Inoue T., Yasumoto S., Hirose S. (2008.5.15-18,

Xiamen, China)

31. The present Status and Problem of Prenatal Screening of Congenital Heart Defects; 4 Major Referral Centers in Kyusyu, Japan/Yoshikane Y., Yoshizato T., Maeno Y., Nishibatake M., Kam N., Fusazaki N., Hirose S. The 2<sup>nd</sup> Asia-Pacific Congress of Pediatrics Cardiology and Cardiac Surgery (2008-5.27-30,Korea)

#### G.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
  1. 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
  2. 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
  3. てんかんモデル非ヒト哺乳動物 特願2008-031002
  4. 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
  5. てんかん遺伝子診断用DNAチップの開発 出願準備中
  6. 注意欠陥/多動性障害診断用モデル非ヒト動物 特願2009-188152
  7. リーシークエンスDNAチップおよび最適抗てんかん薬決定方法 特願2010-60019

#### 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）の作成に関する研究

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

これまでに公表された破局てんかんに関する診療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、いろいろな症候群があげられている。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る。今年度は、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、破局の原因となるてんかん性脳症の病態生理を解明したので報告した。

A. 研究目的

視床下部過誤腫（hypothalamic hamartoma, HH）は、笑い発作（gelastic seizure, GS）のてんかん原性病変として有名であるが、破局てんかん症候群の一つとして捉えられてきた。多彩な発作症候以外に精神発達遅滞（mental retardation, MR）や行動異常（behavioral disorder, BD）を約半数で合併する。視床下部過誤腫の MRI 分類法と外科治療法を確立し、てんかん性脳症の責任部位を同定することを目的に研究した。

B. 研究方法

40 例の HH 症例を経験した。症例の男女比は 7:3 で、平均年齢は 15.3 歳（2~50 歳）、GS の初発年齢は平均 1.6 歳であった。HH の最大径の平均は 17.1 mm（8~53 mm）であった。これらの症例に対して、インフォームド・コンセントを取得した上で、定位温熱凝固術（stereotactic radiofrequency thermocoagulation, SRT）を施行し、その安全性と有効性を検証した。

C. 研究結果と考察

GS は日単位の難治性発作を有し、GS のみは 4 例で、16 例は 2 種類、14 例は 3 種類、6 例で 4 種類の発作型を有していた。GS 以外に、強直発

作が 19 例に、複雑部分発作が 22 例に、二次性全般化発作が 19 例に、脱力発作が 2 例に認められ、これらは二次性てんかん原によると考えられた。発作間欠時脳波で局在性異常が伝播側を示唆する場合があった。

MRI 冠状断による新分類法を考案し、11 例が intrahypothalamic type（I type）、19 例が mixed hypothalamic type（M type）、10 例が parahypothalamic type（P type）で、視床下部との接続側は 20 例が右側、18 例が左側、2 例が両側であった。この分類法を用いるとすべての大きさの HH を分類可能であり、臨床症状と良く相関した。12 例で PP を認め、18 例（45%）で BD を認め、いずれもその 70%以上が M type であった。MR が 20 例（50%）に認められたが、HH の大きさやサブタイプとの相関はなかった。

手術成績は、笑い発作の消失 92.5%、Engel's class I は 82.5%であった。永久的合併症は 1 例も経験せず、国内外で報告されている他の術式に比べて、安全性が高く、有効性も高いことが実証された。

21 例の発作時 SPECT を発作間欠時 SPECT と subtraction して統計学的に解析し病態生理について考察したところ、発作時 SPECT 解析から発作起始 ictogenesis は、HH の接合部に近いところ

であり、SRTによる外科治療の理論的根拠となった。二次性伝播経路としてHHから視床下部への直接的伝播が視床背内側核、さらに中脳被蓋から橋被蓋の顔面神経核に伝播して反対側小脳との間に回路を形成することがGSのsymptomatogenesisであり、また、前2者が二次性伝播に攻撃され続けることが精神発達遅滞や行動異常というてんかん性脳症を発生させる特異な病態と考えられた。

#### D. 結論

HHを有する患者を破局てんかんにさせないためには、笑い発作を早期に消失させることが絶対条件であり、それにはSRTが最も有効な手段である。

#### E. 研究発表

1. Kameyama S, Masuda H, Murakami H.  
Ictogenesis and symptomatogenesis of gelastic seizures in hypothalamic hamartomas: An ictal SPECT study.  
Epilepsia 51:2270-2279, 2010.
2. Kameyama S, Murakami H, Masuda H, Sugiyama I. Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for epileptogenic hypothalamic hamartomas.  
Neurosurgery 65:438-449, 2009.

#### F. 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

破局てんかんにおける内科的治療ガイドラインの作成

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

本研究では、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。

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が多く、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外科的治療以前の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. 対象および方法

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解析する。それらの結果を踏まえより合理的な薬物治療指針を作成、提示する。

C. 研究結果

新生児期には、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

ニトインなどが推奨される。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できる。さらに難治てんかん発作に対する特殊薬剤としてACTH、プロマイド、クロラゼペイト、クロキサゾラムなども選択肢となる。

D. 考察

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. 研究発表

- 1) Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. Brain Dev 2011 (in press).
- 2) 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.
- 3) 山野恒一、山本 仁、新島新一、奥村彰