

久、城所博之. 新生児けいれん治療の手
引き. 2011 (投稿中)

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

外科的治療ガイドライン（切除手術）

研究分担者 馬場好一 静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科 医長

研究要旨

てんかんの外科治療は、その目的により、日常生活や発達を妨げる発作の消失を目指す根治手術と、そのような発作の軽減を図る緩和手術に分けられる。根治手術では、発作の生成に必要な大脳皮質の領域と定義される“てんかん原性領域：Epileptogenic Zone”の切除や離断が行われるが、本ガイドラインでは、そのような治療法を“切除外科”と呼ぶ。

乳幼児の破局てんかんでは、脳が成熟の過程にある時期に発作が繰り返されることによる精神運動機能の遅滞や退行が懸念される。そこで、切除外科の効果として、発作の消失のみならず、それに伴う発達遅滞の改善も期待されている。頻回に繰り返す発作の発達への影響を憂慮し、手術は早期に行うことが望ましいと考えられている。

手術適応は手術成績と表裏一体であり、手術しても発作が消失する可能性が低い、あるいは運動麻痺や失語症などの重篤な機能障害が起こる可能性が高い症例の適応は慎重に判断しなければならない。しかし、乳幼児期の手術であれば、てんかん原性領域が広く、切除・離断される部位に、運動、感覚、視覚などの機能野が含まれていても、脳の可塑性による機能代償を期待できる。このことも、破局てんかんに対する早期手術を支持する拠り所となっている。

一方、身体が未熟な乳幼児では、手術侵襲のリスクにも配慮する必要があり、早期手術の重要性を認識した上で、なお、手術の得失は慎重に吟味しなければならない。

以上を考慮に入れ、平成 22 年度は、実際のガイドラインのドラフトを作成した。

A.研究目的

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

この要望をふまえた切除外科のガイドラインを作成した。

B.対象と方法

実際のガイドラインを作成するにあたり、考以下の点に配慮した。

1) 破局てんかんの中で、切除外科の対象となり

うる病態や病因を明示する。

2) 早期手術を重視する。

3) EBM を重視するが、外科治療は、ランダム化比較試験のメタ分析の対象とはなり難く、実際、そのような研究報告はまれである。

4) エビデンス・レベルの判定に際しては、前向きランダム化比較試験にこだわらず、よくデザインされたケース・コントロール研究、引用数が多くエキスパート・コンセンサスと思われる専門家委員会の報告や権威者のレビューも重視した。

5) 推奨度については、エビデンス・レベルそのものではなく、臨床的意義も配慮した自由度の高いシステムを採用した。

- 6) 無論、無批判な現状追認は好ましくなく、推奨度は常に見直す必要がある。推奨度の決定に疑問がある場合には、それを明らかにするための臨床研究が具体的に提案されるべきである。
- 7) 手術の得失は、術前評価の結果などの客観的な所見だけではなく、個々の患者とその家族の事情、更には、術者の技量や病棟スタッフを含む外科チームのキャパシティも考慮に入れて、見積もらねばならない。したがって、手術適応や術式について、標準化を求めるようなガイドラインは、窮屈なものとなり、実用にそぐわない気がする。
- 8) 以上をふまえ、本ガイドラインは、破局てんかんの発病当初より内科的治療に携わっている医師に対して、外科の適応となりうる病態を示し、早期から円滑に外科チームと連携できる一助となることを目的として、作成した。
- 9) Q&A の体裁を取ったが、これは「EBM を用いた診療ガイドライン 作成・活用ガイド、中山健夫 著、金原出版、2004 年」を参考にしたものであり、Q(uestion)、推奨、推奨度、解説、および参考文献で構成した。

実際に用いた「推奨度」は、米国の Agency for Health Care Policy and Research: AHCPR より提案された、4 段階表記 (A から D) であり、その内容は以下の通りである。

- A: 行うように強く勧められる
 B: 行うように勧められる
 C: 行うように勧められるだけの根拠が明確でない
 D: 行わないよう勧められる

ちなみに、従来、広く用いられている推奨度も以下に記すが、これはエビデンス度との相関度が非常に高い評価のシステムである。

エビデンスレベル 内容 (エビデンスのタイプ)

Level I RCT もしくは RCT のメタアナ

リシス

Level II 良くデザインされた比較研究
 もしくは準実験的研究

Level III 良くデザインされた非実験的
 記述研究 (比較・相関・症
 例研究)

Level IV 専門家の報告・意見・経験

推奨グレード	推奨内容
グレード A	行うよう強く勧められる (少なくとも 1 つの Level I の結果)
グレード B	行うように勧められる (少なくとも 1 つの level II の結果)
グレード C	行うことを考慮してもよいが十分な科学的根拠がない
グレード D	行わないように勧められる

C. 研究結果

Q1 : どのような破局てんかんが、切除外科の対象となるか

推奨 :

てんかん原性病変が MRI で検出される、以下のような破局てんかんは、切除外科の対象となりうる

- 1) 限局性皮質異形成(focal cortical dysplasia)、多小脳回 (polymicrogyria) 、裂脳症 (schizencephaly) 、片側巨脳症 (hemimegalencephaly) などの皮質発達異常 (malformations of cortical development)
- 2) DNT(dysembryoplastic neuroepithelial tumor)、血管腫(angioma)、視床下部過誤腫 (hypothalamic hamartoma) などの腫瘍性病変
- 3) 外傷や脳血管障害による脳軟化巣
- 4) Sturge-Weber 症候群
- 5) 結節硬化症
- 6) Rasmussen 脳炎

推奨度 : B

解説：

てんかん原性の病理基盤が可視的である、すなわち MRI で器質性病変を認め、その付近より発作が起始すると想定される症例が、切除外科の対象となる。これらの症例では、器質性病変を含むような切除を行うことで、良好な発作予後が期待できる¹⁾⁴⁾。小児の器質性病変を伴う側頭葉外新皮質てんかんに対する切除外科では、50-65%の症例で発作が消失すると報告されている⁵⁾。

てんかん原性病変を手掛かりとする切除外科は、“lesion-oriented epilepsy surgery”とも呼ばれるが、良好な発作予後を得るためには、発作間欠時の脳波や脳磁図、発作時脳波、および発作症状などの所見を総合して推定されるてんかん原性領域が、器質性病変の局在と一致することが重要である⁶⁾。

しかし、乳幼児では、皮質の髄鞘化やシナプス形成が未熟であり、てんかん原性病変が局限していても、脳波所見や発作症状は全般性の所見を示すこともある⁷⁾。このような症例でも、病変を切除することにより発作の消失が期待できるので⁸⁾、破局てんかんでは、初期治療の段階で MRI 検査を行い、器質性病変が検出された場合には、早期より外科治療を視野に入れて治療を進めるようにする。

一方、発作症状や脳波所見から局在関連てんかんと診断されるが、MRI で器質性病変を検出できない場合、切除外科により発作が消失する症例は50%に満たない⁹⁾ので、手術適応は慎重に検討したほうがよい。要素性の発作症状（体性運動・感覚症状や視覚症状など）、MEG、PET、発作時 SPECT、および頭蓋内脳波の所見を手掛かりとして手術を行い、発作が消失した症例では、組織学的検索で微小な皮質異形成やグリオーシスなどが検出されることが多い¹⁰⁾。

切除の術式は、病変とてんかん原性領域の拮がりに応じて選択される。病変切除術 (lesionectomy)、脳葉切除術 (lobectomy) のほか、病変が複数の脳葉にまたがる場合には、一期的あるいは多段階の多脳葉切除・離断術も行われる。

また、片側巨脳症、Sturge-Weber 症候群、Rasmussen 脳炎など、病変が一側半球に拮がる症例に対しては、大脳半球離断術が考慮される。

(付記 1)

2) に含まれる視床下部過誤腫では、腫瘍内に笑い発作が起始すると考えられており、腫瘍から視床下部や視床への発作の伝播を遮断することを目的として、切除・離断外科が行われる¹¹⁾。腫瘍が脳深部に位置し、周辺の構造物を損傷すると重篤な合併症をきたす恐れがあるので、直達手術の他に、内視鏡手術やガンマナイフも試みられている。最近では、MRI ガイド定位脳手術的 RF 熱凝固術も行われ、良好な成績が報告されている¹²⁾。

(付記 2)

5) の結節硬化症では、結節が多発していても、治療の対象となる発作が、局所の結節付近に起始しているならば、切除外科の対象となりうる¹³⁾。しかし、他の結節付近からも将来発作が起きる可能性もあるので、術後の長期経過に注意を払う必要がある¹⁴⁾。

参考文献：

- 1) Chugani HT, Shewmon DA, Shields WD, et al. Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia* 1993; 34(4): 764-771.
- 2) Berg AT, Walczak T, Hirsch JI, Spencer SS. Multivariable prediction of seizure outcome one year after respective epilepsy surgery: development of a model with independent validation. *Epilepsy Res* 1998; 29(3): 185-194.
- 3) Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. *Epilepsia* 1998; 39(12): 1375-1376.
- 4) 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(6): 952-959, 2006.

- 5) Albright AL, Pollack I, Adelson PD (eds) Principles and practice of pediatric neurosurgery. Thieme, NewYork, 2008.
- 6) 馬場好一：外科治療. 藤原建樹, 高橋幸利(監修). 小児てんかん診療マニュアル 改訂第二版. 診断と治療社, 2010: 152-162.
- 7) Dravet C, et al. Partial epilepsies in infancy, a study of 40 cases. *Epilepsia* 1989; 30: 807-812.
- 8) Wyllie E, Lachhwani DK, Gupta A, et al. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology* 2007; 69(4): 389-397.
- 9) Blume WT, et al. Indices of respective surgery effectiveness for intractable nonlesional focal epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 46-53.
- 10) Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, et al. Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 1998; 39(7):737-743.
- 11) 亀山茂樹：視床下部過誤腫. 大槻泰介, 三原忠紘, 亀山茂樹, 馬場啓至(編集). 難治性てんかんの外科治療 プラクティカル・ガイドブック. 診断と治療社, 2007: 88-91.
- 12) Homma J, Kameyama S, Masuda H, et al. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for hypothalamic hamartoma with intractable gelastic seizures. *Epilepsy Res* 2007; 76(1): 15-21.
- 13) Karenfort M, Kruse B, Freitag H, et al. Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 2002; 33: 255-261.
- 14) Curatolo P, et al. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Curr*

Opin neurol 2006; 19: 119-123.

Q2 手術の時期はいつがよいか

推奨：

発病後、適切な抗てんかん薬を用いて、2種類の単剤、または併用療法で発作が抑制されない場合には、早期に手術を検討する

推奨度 B

解説

脳が成熟の過程にある乳幼児期では、発作が難治に経過することにより、精神運動発達の遅滞や退行をきたしかねない¹⁾。このような懸念に対して、破局てんかんの切除外科では、早期手術の重要性が強調されている²⁾。しかし、手術侵襲や合併症の可能性を考えると、診断確定後直ちに手術を行うことは得策でなく、外科治療の対象は、基本的には、抗てんかん薬で発作を抑制できない症例に限られる。そこで、発作が薬剤抵抗性であることを判定するための基準が必要となる。

Kwanらは、未治療例を対象とした前向き調査で、初回の単剤療法で47%、2番目の単剤療法で13%の症例で、発作が消失したことを報告した³⁾。それでも発作が抑制されない場合、3番目の単剤あるいは多剤併用療法を行っても、発作が消失した症例は4%に過ぎなかった。このような結果を踏まえ、適切な2種類の単剤、または併用療法で発作が抑制されない場合には、難治と判定できる⁴⁾⁵⁾。

薬剤抵抗性の判断には、相応の観察期間が必要である。小児の術前評価では、6か月から24カ月の期間、適切な薬物治療にもかかわらず発作が抑制されない場合に、難治と判定するプロトコルが用いられている⁶⁾⁹⁾。日単位の発作繰り返す破局てんかんの症例では、抗てんかん薬の導入や変更の際の緩徐な増減を考慮に入れても、1剤の有効性は、2か月ほどで判定可能である。2種類の単剤、および併用療法を試す場合、薬剤抵抗性の判

定に要する観察期間は、6か月を目安とできる。

このような考えに基づき、出生後間もなくより薬剤抵抗性の発作を頻回に繰り返す症例では、身体の未熟な乳児期に手術が検討されることもある。この場合、小児神経医、外科医、麻酔医、周術期管理や術後のリハビリテーションに携わるスタッフにより構成される、小児外科の経験が豊富な専門のチームを有する施設で、実際の手術は行われることが望ましい⁵⁾¹⁰⁾。

(付記)

Rasmussen 脳炎では、難治に経過する発作に対して、大脳半球離断術が行われる¹¹⁾。発作の初発が、学童期前後である場合には、発病後早期に手術を行うべきか、片麻痺や同名半盲などの合併症状が進行し、手術による機能脱落への影響が少なくなるまで待ったほうがよいのか、判断が難しい。最近では、発作が健側半球に悪影響を及ぼさないように、経過の早期に半球離断術が検討される傾向にある¹²⁾。

参考文献

- 1) Vasconcellos E, Wyllie E, et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001; 42(2): 268-274.
- 2) Arsanow RF, LoPresti C, et al. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 430-440.
- 3) Kwan P, et al.: Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med* 2000; 342: 314-319.
- 4) 三原忠紘, 他: 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* 2009;26 :114-118.
- 5) Cross JH, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery, recommendation of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006; 47(6): 952-959.
- 6) Arts WFM, Geerts AT, et al. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1999; 40(6): 726-734.
- 7) Dlugos DJ, Sammel MD, et al. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57(12): 2259-2264.
- 8) Berg AT, Vickrey BG, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006; 60(1): 73-79.
- 9) Camfield PR, Camfield CS. Antiepileptic drug therapy: when is epilepsy truly intractable? *Epilepsia* 1996; 37(suppl 1): S60-S65.
- 10) Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in infants. In: Luders H, Comair YG (eds), *Epilepsy surgery*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001; 141-144.
- 11) Shields WD. Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2000; 41(suppl 2): S2-S6.
- 12) Hart Y, et al. Rasmussen's syndrome. In Roger J, et al.(eds), *Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed, John Libbey, Montrouge, 2005; 537-554.

Q3 切除外科により、発達の改善が期待できるか

推奨 :

術前の罹病期間が短く、手術時年齢が低ければ、
発達の改善が期待できる

推奨度 B

解説

破局てんかんに合併する精神運動発達遅滞の原因として、1) 破局てんかんの病因そのものである器質病変や代謝異常による脳機能障害、2) 頻回に繰り返すてんかん性異常放電によるシナプス形成の異常、が考えられている¹⁾。切除外科では、発作の消失により、2) のシナプス形成の異常を防ぎ、脳の可塑性に期待しながら発達の改善を図ることになる。実際、皮質発達異常、Struge-Weber症候群、結節硬化症などによる破局てんかんの切除外科で、術後に発作の消失のみならず、発達も改善することが報告されている²⁾⁵⁾。

これらの報告で重視されているのが、早期手術であり、大脳皮質が損傷されても機能の再構築を期待できる6歳頃までの手術が望ましいとされる¹⁾。

発達の改善に関して、1) 具体的にどのような能力(運動、言語、社会性など)が改善するのか、2) 術後の発達と、病因や術前の発達遅滞の程度との相関、3) 術後の長期経過における発達、などはまだ明らかでない。発達予後は、破局てんかんに対する切除外科の意義を考えるうえで重要な課題であり、一層の研究が待たれる。

参考文献

- 1) Shields WD. Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2000; 41(suppl 2): S2-S6.
- 2) Loddenkenper T, Holland KD, et al. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics* 2007; 119(5): 930-935.
- 3) Freitag H, Thuhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46(4): 561-567.
- 4) Hoffman HJ, Hendrick EB, Dennis M, Armstrong D. Hemispherectomy for

Sturge-Weber syndrome. *Childs Brain* 1979;5:233-48.

- 5) Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. *Epilepsia* 1996;37:367-12.

Q4 早期手術では、切除範囲が機能野に及んでも、脳の可塑性による機能代償を期待できるか

推奨:

乳幼児期の手術では、切除や離断の範囲が運動、感覚、あるいは言語の機能野に及んでも、相当の回復が期待できる

推奨度 B

解説

脳が発達の段階にある乳幼児期では、手術時期が早いほど、切除や離断の大脳機能への影響は少なく¹⁾、また、言語、運動、視覚などの機能が再構築されこともある²⁾⁵⁾。

最もよく知られている機能代償の例は、言語野の対側への移動であり⁶⁾⁸⁾、6から10歳までの手術であればこのような代償が期待できる⁹⁾¹⁰⁾。

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が行われると、錐体交叉を介さず同側を支配する皮質脊髓路による代償が期待できるという報告もある¹¹⁾。

このような機能代償は、病因や術年齢に基づき術前に確約できるものではないので、切除や離断が重要な機能野に及ぶ場合の手術の得失は、慎重に吟味する必要がある。

参考文献

- 1) Teuber. Recovery of function after lesions of the central nervous system. *Neurosci Res Prog Bull* 1962; 12.

- 2) Jonas R, Nguyen S, et al. Cerebral hemispherectomy; hospital course, seizure, developmental, language and motor outcomes. *Neurology* 2004; 62: 1712-1721.
- 3) Helmstaedter C, Kurthen M, et al. Right hemisphere restitution of language and memory functions in right hemisphere-dominant patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994; 117(pt 4): 729-737.
- 4) Johnston MV. Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev* 2004; 26(2): 73-80.
- 5) Gleissner U, Sassen R, et al. Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain* 2005; 128(pt 12): 2822-2829.
- 6) Loddenkemper T, Wyllie E, et al. Late language transfer in patients with Rasmussen encephalitis. *Epilepsia* 2003; 44(6): 870-871.
- 7) Liegeois F, Connelly A, et al. Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain* 2004; 127(pt6): 1229-1236.
- 8) Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech function. *Ann NY Acad Sci* 1977; 299: 355-369.
- 9) Moosa ANV, Loddenkemper T, et al: Epilepsy surgery for congenital or early lesions. In: Cataltepe O, Jallo GI (eds) *Pediatric epilepsy surgery*. Thieme, New York, 2010; 14-23.
- 10) Basser LS. Hemiplegia of early onset and the faculty of speech with special reference to the effects of hemispherectomy. *Brain* 85, 1962.
- 11) Holthausen H, Strobl K. Modes of reorganization of the sensorimotor system in children with infantile hemiplegia and

after hemispherectomy. *Advances in Neurology* 1999; 81.

D. 考察

切除外科は発作の消失のみならず、QOLの改善を目指して行われる。そのためには、多職種がチームを組み、病状だけではなく、患児の家庭や通園・通所の様子なども把握して、支援を継続する必要がある。したがって、手術も、てんかんの包括医療の体制が整った施設、あるいは医療連携システムにおいて行われることが望ましい。

破局てんかんに対する切除外科では、病態が進行する前の早期手術が重視される。しかし、身体の未熟な乳幼児では、手術侵襲のリスクも高まるので、手術の得失をよく理解した上で、外科治療に臨まなければならない。

E. 結語

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。平成23年度に、まず本研究グループ内で、この内容を検討することになっている。そのうえで、国内の専門家や関連学会にも供覧し、合意の得られた内容を取りまとめる予定である。

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. Catastrophic Epilepsy. The 4th Sambo International Neuroscience Conference. Beijing, China, Sep 25, 2010.

- Baba K, et al. Lesion-oriented Pediatric Epilepsy Surgery. The 4th Asian Epilepsy Surgery Congress.

Taipei, Taiwan, Sep 3, 2010.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

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2009年3月1日・2010年3月31日の期間中に脳梁離断術を行った5歳以下の小児破局てんかん例10例をFACE Studyのプロトコール登録を行うほか、これらの症例の結果につき検討を加えた。10例中9例がWest症候群、1例は局在関連てんかんであった。

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、発達改善も得られた。破局てんかんのうち、切除外科の対象とならない症例では積極的に脳梁離断術を施行する必要がある。

A.研究目的

破局てんかんに対する脳梁離断術のガイドライン作成のため2009年4月1日以降に脳梁離断術症例の術前評価、手術結果、および、手術結果に及ぼす要因について、FACE studyのプロトコールに従い、登録し、その結果につき検討を加えた。

B.研究方法

2009年4月1日より2010年3月31の期間に脳梁離断術を行った5歳以下の破局てんかん例10例を対象とした。術前評価、手術結果、および、手術結果に及ぼす要因について、FACE studyのプロトコールに従い、登録するほか、その結果につき検討を加えた。

（倫理面への配慮）

当院の倫理委員会の審査を受けたほか、結果の集計に当たっては個人情報特定されないように配慮した。

C.研究結果

1.対象

この期間中当院での15歳以下の小児難治てんかん手術例は25例であり、手術としては脳梁全離断術が18例、脳梁後半部離断術が1例に、前頭葉切除あ

るいは離断術が5例に、大脳半球離断術が2例に、大脳後半部離断術（Posterior Quadrantectomy）が1例に行われていた。この内脳梁離断術が行われた10例を対象とした。

2.結果

手術時年齢は49-51ヶ月（平均25.3ヶ月）。術前の診断は9例がWest症候群、1例が局在関連てんかん（PS）であった。

受診時の年齢は7-51ヶ月（平均24.4ヶ月）、発作初発年齢は0-10ヶ月（平均5.7ヶ月）。投薬開始年齢は0-12ヶ月（平均25.2ヶ月）であった。

病因としては3例に低体重出生の既往が、3例で結節性硬化症、1例で先天性サイトメガロウイルス感染が認められた。また、3例では原因は不明であった。

手術は全例に脳梁全離断術が施行され、1例は12ヶ月で前頭葉離断、次いで22ヶ月時に大脳後半部離断術が施行された。また、1例は19ヶ月時に前頭葉の離断が追加された。

術前の脳波ではWest症候群の9例では両側一般性の発作波が5例に、ヒプスアリスミアが2例に、多焦点性異常が2例に認められた。このほか、局在関連てんかんの1例では多焦点性異常が認められた。

脳波モニタリングにて記録された発作型はWest症候群7例ではてんかん性スパズムが認められた。結節性硬化症3例中West症候群として治療されていた2例中1例はてんかん性スパズムおよび全般性強直発作を、1例では薬剤によりてんかん性スパズムは消失し、partial complex motor seizureが認められた。局在関連てんかんの1例ではhypo motor seizureが記録された。

MRI所見では3例の結節性硬化症症例ではいずれも両側半球に多発性の皮質結節が認められた。その他のWest症候群例7例では1例において異常を認めなかったが、6例において両側前頭葉優位の脳萎縮が認められ、1例では硬膜下水腫を伴っていた。

発作頻度はてんかん性スパズムを示した例では日に10回以上と高頻度であり、結節性硬化症の2例、hypo motor seizureおよびPartial complex motor seizureの例では発作は日に1回以上認められた。

術前の薬物治療としては6例にACTH治療が行われていた。また使用されていた抗けいれん剤は2-5剤（平均3.4剤）であった。内科的治療にて発作消失が3ヶ月以上認められた症例は2例のみであった。

術後の抗けいれん剤は2-4剤（平均3.1剤）であり、術後7例において3ヶ月以上の発作消失期間が認められた。最終追跡時点での手術結果はEngelの分類で評価するとClass Iが6例、IIIが3例、IVが1例であった。

手術合併症としては1例にmass effectを示す硬膜下水腫が出現したが、硬膜下—腹腔シャント手術を行い、硬膜下水腫は消失した。

発達評価はKIDS(Kinder infant developmental scale)にて術前および追跡調査時に検査を行い、発達年齢(DA)、発達指数(DQ)および発達速度(DV)を求めた。DVは(術後追跡時のDA-術前のDA)/追跡期間(月)で求めた。術前のDAは1-38ヶ月（平均8.8ヶ月）、DQは7.1-103（平均35.9）であった。発作発症まえの十度発達障害は2例に認められた。また、発作発症後の発達

の退行は5例で認められた。術後1ヶ月目の平均のDA,DQ,DVは9.5,40.4,0.36(n=10)、術後6ヶ月で11.7,38,0.40(n=10)、術後12ヶ月では18.1,40.8,0.69(n=8)であり、術後に発達が改善しているのが認められた。しかしながら、個々の例でのばらつきが大きく、統計的な処理は行えなかった。

発達改善と手術予後を検討してみると発作の消失した6例中3例において著明な発達改善が得られた。しかしながら、他の3例中2例では発達改善は限られており、1例は発作発症前より重度の発達障害を示した例であり、発作が消失しても全く発達の改善は得られなかった。術後に発作消失した6例例での最終追跡時点での発達速度(DV)は0.0-2.1(平均0.74)であったのに対し、発作残存例4例での最終追跡時点での発達速度(DV)は0.0-0.67(平均)0.36と低かったが、症例が少なく有意差は得られなかった(P=0.46)。

D. 考察

今回、2009年4月1日より2010年3月31日の期間で5歳以下で脳梁離断術を行った破局てんかん10例の手術結果をFACE studyのプロトコールに従い登録を行った。手術症例が10例と少なく、1年以上の経過観察例も8例と限られており、十分な統計的な検討は行えなかったが、10例中6例(60%)の症例で発作消失が得られたことは破局てんかん、ことにWest症候群におけるてんかん性スパズムに対して脳梁離断術の有効性を示すものとして注目してよいと思われる。また従来われわれの報告してきた手術結果と一致するものであった¹⁾。

破局てんかんの手術目的は発作の抑制のみならず、発達障害をいかに予防するかという点が重要となる。今回の10例においても症例によりばらつきがひどいが、従来よりわれわれが報告してきた、1)発作発症以前にすでに重度発達障害が認められた症例では今回の症例と同様、たとえ発作が消失しても発達改善はほとんど期待出来ない、2)発作発症前の発達障害が軽度の例では通常発作発現後に発達の退行、あるいは停止をきたす。このような症例では早期手術により発作を抑制できる率が

高く、術後に発達が改善する可能性が高い。発症から手術までの期間が長いと、発達遅滞が進行してしまい、手術で発作が抑制されたとしても術後の発達は限られてしまう、という結果をうらずけるものと思われる^{1, 2)}。すなわち、破局てんかんに対する外科手術は残された脳の正常な機能をしてんかん発作から守り、残された機能をいかに引き出すかと言ってよいと思われる。この点からも小児神経科医の外科治療を念頭に置いた治療が重要になる³⁾。

今回の10例中2例は脳梁離断術後に追加の前頭葉離断あるいは大脳後半部離断を追加した。脳梁離断術後、全般発作が部分発作になり、脳波上もてんかん性異常が1側半球に局限化あるいは局在化する。小児難治例147例に脳梁離断術を行い局在化した発作に対する切除外科の有用性をわれわれは報告してきた⁴⁾。今回の2例のうち1例も前頭葉離断術を追加することにより発作の消失が得られており、脳梁離断後の緊密な追跡、検査の重要性を示唆するものである。

E. 結論

West症候群を中心とした破局てんかん10例に対する脳梁離断の手術予後、発達予後について検討を行った。切除外科の対象とならない破局てんかん例では重度発達障害を合併する前に早期に脳梁離断術を行うことが重要であり、発作を抑制が可能であるだけでなく、重度発達障害の予防に繋がるものと思われる。

F 文献

1. 馬場啓至 点頭てんかんの外科治療
脳と発達 2009(41) ; S119
2. 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
3. 戸田啓介、馬場啓至 小児てんかんの外科手術—外科治療に関する最近の動向

医学のあゆみ 2010;232 (10) ; 1003-1007

4. Ono T, Baba H, Toda K, Ono K.
Callosotomy and subsequent surgery for
children with refractory epilepsia. Epilepsy
Res 2011(93);185-191

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 戸田啓介、馬場啓至 小児てんかんの外科手術—外科治療に関する最近の動向
医学のあゆみ 2010;232 (10) ; 1003-1007
2. Ono T, Baba H, Toda K, Ono K. Callosotomy and subsequent surgery for children with refractory epilepsia. Epilepsy Res 2011(93);185-191

2. 学会発表

1. Corpus callosotomy for intractable epilepsy in pediatric patients: experience from 155 cases Baba H,
第4回アジアてんかん外科学会 2010-9.4-5(台北)
2. Long-term Outcome of Corpus Callosotomy for West syndrome: Second Report
Baba H, Toda K, Ono T
第10回アジアオーストラリアてんかん学会 2010-10.21-23(メルボルン)
3. 3 cases of disconnection syndromes after staged total callosotomy for intractable epilepsy
戸田啓介馬場啓至、小野智憲
第4回アジアてんかん外科学会 010-9.4-5 台北
4. 3) 難治性 West 症候群に対する脳梁離断
馬場啓至、戸田啓介、小野智憲、第33回日本てんかん外科学会 2010..1.21-22 (大阪)
5. 小児難治てんかんに対する脳梁離断術—手術成績および術後発達変化
馬場啓至、戸田啓介、小野智憲 第44回日本てんかん学会 2010-10.14-15 (岡山)
6. 脳梁離断術後にてんかん焦点切除および離断術

を実施した小児てんかんの検討

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲

第 33 回日本てんかん外科学会 2010-1.21-22

(大阪)

7. 脳梁離断術後に焦点切除・離断術を実施した小

児てんかんの検討

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲

第 18 回九州山口機能神経外科セミナー

2010-8.20 (福岡)

8. 側頭葉てんかん術後の抗てんかん剤の減量につ

いての検討

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲

第 44 回日本てんかん学会 2010-10.15-16

(岡山)

9. 側頭葉てんかん術後の抗てんかん剤の減量

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲第

69 回日本脳神経外科学会 2010-10.27-29 (福

岡)

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Sugai K.	Pharmacological treatment of psychopathology in children with epilepsy	Matsumura M, Inoue Y	Progress in Epileptic Disorders 8. Neuropsychiatric issues in epilepsy	John Libbey Europe	Montrouge, France	2010	115-125
須貝研司	難治てんかんの薬物療法	日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会	てんかん治療ガイドライン2010	医学書院	東京	2010	49-61
須貝研司	新規抗てんかん薬－薬理および有効性と問題点	辻 貞俊	別冊・医学のあゆみ てんかん治療Update－研究と臨床の最前線	医師薬出版	東京	2011	19-26

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
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	69	201-206	2011
Yu L, Terada K, Usui N, Usui K, Baba K, Inoue Y.	Ear movement induced by electrical cortical stimulation.	Epilepsy Behav	18(4)	488-90	2010
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.	89(2-3)	220-6	2010

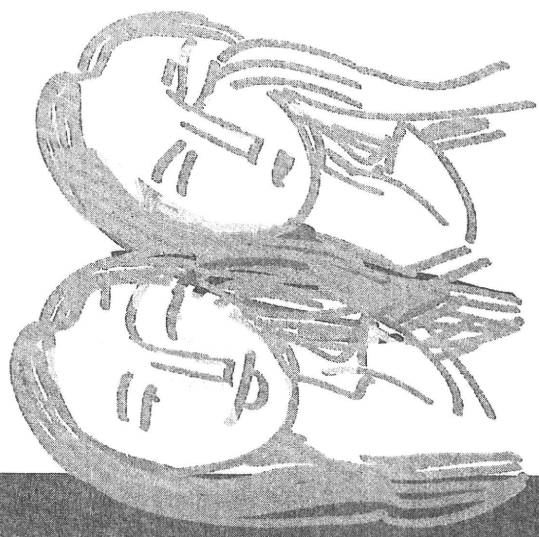
Inoue Y.	Seizures Induced by Thinking and Praxis. In: The Atlas of Epilepsies, edited by Panayiotopoulos CP et al.	Springer-Verlag,		1105-7	2010
須貝研司	基本的薬剤の選び方・使い方 抗てんかん薬	小児内科	42増刊号	139-146	2010
須貝研司	重症心身障害児(者)のてんかんの薬物療法—抗てんかん薬の選択について—	日本重症心身障害学会誌	35	49-55	2010
須貝研司	薬物動態と血中濃度モニター	Clinical Neuroscience	29	42-47	2011
Otsuka M, Oguni H, Liang JS, Ikeda H, Imai K, Hirasawa K, Imai K, Tachikawa E, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T.	STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome-Result of Japanese cohort study.	Epilepsia.	51(12)	2449-52	2010
Oguni H.	Treatment of benign focal epilepsies in children: When and how should be treated?	Brain Dev.	Nov 20. [Epub ahead of print]		2010
Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Osawa M.	Atypical benign partial epilepsy: recognition can prevent pseudocatastrophe.	Pediatr Neurol.	43(6)	411-9.	2010
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	42	262-6	2010
Ottman R, Hirose S.	Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission;	Epilepsia	51(4)	655-670	2010
Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M	Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period	Brain Dev	33	213-220	2011
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	55(6)	375-8.	2010

Ono T, Baba H, Toda K, Ono K.	Callosotomy and subsequent surgery for children with refractory epilepsy	Epilepsy Research	93	185-191	2011
戸田啓介、馬場啓 至	小児てんかんの外科手術— 外科治療に関する最近の動 向	医学のあゆみ	232 (10)	1003-1007	2010

IV. 研究成果の刊行物・別冊

Progress in
Epileptic Disorders

Neuropsychiatric Issues in Epilepsy



Masato Matsuura
Yushi Inoue



Progress in
Epileptic Disorders

Neuropsychiatric Issues in Epilepsy

Masato Matsuura
Yushi Inoue

Neuropsychiatric Issues in Epilepsy

Many patients with epilepsy are affected by a variety of neuropsychiatric comorbidities, which significantly affect the quality of their daily and social lives. Various pathogenic and pathoplastic factors contribute to the onset and chronic progression of neuropsychiatric symptoms in different stages of life. This book presents the state-of-the-art of neuropsychiatry in epilepsy and discusses the known and unknown in this field, with the aim to provide important suggestions for future research and clinical management of patients with epilepsy.



13. Piloplys S. Depression in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: S39-45.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, Text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
15. Weisbrot DM, Ettinger AB. Psychiatric aspects of pediatric epilepsy. In: Ettinger AB, Kanner AM, ed. *Psychiatric issues in epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 133-59.
16. Svoboda WB. *Childhood epilepsy: language, learning, and emotional complications*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
17. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 708-13.
18. Goldstein MA, Harden CL. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 228-34.
19. Kovacs M. The children's depression inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 1985; 21: 995-8.
20. Kovacs M. *CDI*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems, inc., 1992.
21. Castaneda A, MacCandless BR, Palermo DS. The children's form of the manifest anxiety scale. *Child Dev* 1956; 27: 317-26.
22. Ort D, Caplan R, Guthrie D, et al. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 907-14.
23. Brent DA, Crumrine PK, Varma R, et al. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics* 1987; 80: 909-17.
24. Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire or false alarm? *Epilepsia* 2009; 50: 978-86.
25. Craney JL, Geller B. A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord* 2003; 5: 243-56.
26. Mula M, Schmitz B, Jauch R, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 658-61.
27. Brent DA, Crumrine PK, Varma R, et al. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy: a naturalistic follow-up. *Pediatrics* 1990; 85: 1086-91.
28. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Behaviour problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure* 1997; 6: 283-7.
29. Austin JK, Haredak J, Dunn DW, et al. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics* 2001; 107: 115-22.
30. Martynovic Z, Simonovic P, Djokic R. Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 619-24.
31. Emalie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1031-7.
32. Wagner KD, Ambrosini P, Pynn M, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 290: 1033-41.
33. Wagner KD, Robb AS, Findling RL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1079-83.
34. Thome-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 417-25.
35. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
36. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.

Pharmacological treatment of psychopathology in children with epilepsy

Kenji Sugai

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

□ Psychopathology in children with epilepsy

Interictal psychopathologies in children with epilepsy include autism, Asperger's syndrome, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), conduct disorder, tics, obsessive compulsive disorder, affective disorders or depression and bipolar disorder, pseudoseizures, and rarely schizophrenia-like psychoses.

Depression and anxiety are seen in 16% to 23% of children and adolescents with epilepsy, with a greater proportion of anxiety disorders in younger patients [1, 2] and depression in older youth [3, 4].

The rate of schizophrenia-like psychosis in epileptic patients is higher than in the general population [5]. Unlike adults with epilepsy, postictal psychosis has rarely been reported in children. However, approximately 10% of children with TLE [6] and complex partial seizures [7] have an interictal schizophrenia-like psychosis. These children present with hallucinations, delusions, formal thought disorders, no negative signs, and poor seizure control.

The reported prevalence rate of epilepsy in children with ADHD ranges from 8-77% [8] (generally, 30% to 40% [9]), depending on the sample studied and the criteria used for diagnosis.

On the other hand, children with behavioral problems have a higher rate of epilepsy than the general childhood population. Epilepsy is seen in 14-38% of children with autistic disorders [10, 11], and with a slightly higher rate in children with Asperger's syndrome than expected in general [12].

□ Etiologic and influencing factors

The etiology of psychiatric disorders in epilepsy includes psychosocial consequences of epilepsy, recurrent epileptic discharges on EEG, the nature and localization of structural brain lesions, seizure-related brain dysfunction, and prolonged treatment with antiepileptic