

今回の研究の対象となった内側側頭葉てんかん患者では、併用留置した深部電極と硬膜下電極を用いて、両側側頭葉の内側の発作時 HFO を調べた。発作時 HFO は、症例によらず同様の時間幅で出現する傾向 (stereotyped segmental fashion) があり、主に海馬付近や扁桃体より記録された。発作間欠期の HFO とは対照的に、一側優位にみられ、術後に海馬硬化が確認された側で記録されることが多かった。

11 例中 8 例で、発作時 HFO は同時に複数の電極から記録されており、側頭葉内側に留まるものの、従来考えられているより規模の大きい神経細胞群が、出現に関与している可能性もある。HFO は、硬膜下電極よりも深部電極で高率に検出された。深部電極が、海馬台、アンモン角、及び扁桃体に留置されるのに対し、硬膜下電極は中頭蓋窩に面する海馬傍回をカバーしており、このような留置部位の違いが影響しているかもしれない。また、電極の記録面が、深部電極では  $2.6\text{mm}^2$  であるのに対し、硬膜下電極では  $4.15\text{mm}^2$  と広く、記録面積が狭いほうが HFO を検出しやすいのかもしれない。もしそうであれば、マイクロ電極を用いることで、更に HFO の検出が容易になることが予想されるが、この点については、今後、症例を蓄積して検証する必要がある。

発作時 HFO が検出された 11 例中 10 例で、HFO の出現部位は、発作起始部位と重複していた。通常記録における発作発射起始の判定はしばしば判読であり、検者

に左右されることもある。これに対して、HFO は背景活動との区別が容易であり、症例による形態の差異も小さい。発作発射に先行して一側性に現れるので、内側側頭葉てんかんの発作発射起始側を判定する一助となると思われる。

今回の対象の中で 1 例では、発作起始と対側の側頭葉内側からも発作時 HFO が記録された。この症例では発作起始側の扁桃体海馬切除術を行い、術後 2 年間、発作なく経過している。抗てんかん薬の服薬状況も合わせて経過を観察し、切除と対側の側頭葉のてんかん原性を評価する必要がある。

両側性側頭葉てんかんについては、今回の対象では、発作時 HFO を認めた症例の中で 1 例が該当した。この症例では、切除の対側から起始した発作でも、その発作発射に先行して、切除側で HFO が記録された。このことは、発作時 HFO が、単に同側の発作発射と関連した突発性の異常波ではなく、てんかん原性と関連した現象であることを示唆しているかもしれない。

発作間欠期の HFO については、Crepon らが同様の考えを示している。彼らは、発作は両側の側頭葉から独立して起始したが、発作間欠期の HFO は一側の側頭葉からのみ記録された症例を報告した。一方、Staba らは、両側の側頭葉より出現した発作間欠期の HFO を報告している。彼らは、ノンレム睡眠期を含む 3 時間前後の脳波記録を分析している。我々は、発作間欠期 HFO の側方性については、今後、睡眠・

覚醒の双方の状態を含む長時間の記録を行い、検討を進める予定である。

新皮質てんかんの切除外科では、発作間欠期、あるいは発作時のいずれの場合でも、HFOが記録された皮質の領域を十分に切除することが、良好な発作予後につながると考えられている。われわれの研究は内側側頭葉の患者を対象としたが、発作時に側頭葉内側に留置した電極からHFOが記録された場合には、その側の扁桃体海馬切除、あるいは側頭葉前部切除術で、良好な発作予後を得ることができた。HFOを認めたと、術後に発作が残存している2例のうち1例では、術後のビデオ・脳波モニタリングで、切除と対側の側頭葉から起始する発作が確認された。残る1例の発作状況は不明であるが、左扁桃体海馬切除を行い、術後の組織学的検索でtype 1aの海馬硬化を認めていることより、重複病理(dual pathology)の存在にも留意する必要がある。今回の研究で、発作時にHFOを認めなかった8例のうち5例では、頭蓋内脳波の結果より広範なてんかん原性領域が想定され、内側側頭葉てんかんの診断に至らなかった。HFOを検索する領域を拡げることで、てんかん原性領域をより正確に同定できる可能性があるが、電極留置術の侵襲度とデジタル脳波計の情報処理能力を考慮に入れると、容易ではない。

内側側頭葉てんかんの外科治療に限ると、今後は、微小電極を併用留置する症例を蓄積して、HFOの検出率が向上するか調べる予定である。微小電極のみでHFO

が検出される場合には、HFOの成因を考えるうえでも、重要な手掛かりを得ることができると考える。また、切除範囲の決定に際してHFOの部位が有用であるかについても、症例を増やししながら検証したいと考えている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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 1000 Hz) in human epilepsy. Clin Neurophysiol. 2010 Nov;121(11):1825-31.
2. 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. 2010;69:201-206
3. Yu L, Terada K, Usui N, Usui K, Baba K, Inoue Y. Ear movement induced by electrical cortical stimulation. Epilepsy Behav. 2010 Aug;18(4):488-90
4. Usui K, Matsuda K, Terada K, Nikaido K, Matsushashi 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 May;89(2-3):220-6.

5. 臼井桂子、寺田清人、臼井直敬、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、梅岡秀一、藤谷繁、井上有史：てんかん外科治療における言語機能温存のための側頭葉底部言語野の機能解明. てんかん治療研究振興財団研究年報, 2010: 21: 99-106,

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当事項なし

側頭葉てんかん外科手術後の記憶障害機構の解明に関する研究

頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) の研究

分担研究者 寺田 清人  
独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター  
臨床研究部 神経内科 医長

### 研究要旨

薬物療法により十分に発作を抑制できないてんかんの症例においては、外科的手法が治療手段の候補となる。このような難治てんかん症例の全てが手術適応となるわけではないが、手術適用症例では、外科治療によって良好な発作抑制効果が期待できる場合が多い。てんかんの外科手術は、てんかん焦点の切除により発作を抑制するとともに、脳全体の機能回復を図るものである。したがって、手術によって新たな神経脱落症状が出現するものであってはならず、てんかん焦点を正確に同定し、周囲の正常機能部位は切除することなく温存を図ることがきわめて重要である。

てんかん焦点を同定する方法は、非侵襲的検査および侵襲的検査に大別される。第1の選択としては、患者に対する身体的負担、検査に要する経済的負担の双方の観点から前者が望ましいことは明らかであり、このような非侵襲的検査技術の主たるものは頭皮上脳波や脳磁図、神経放射線学的検査などである。しかしながら、これらに代表される非侵襲的検査方法によって外科治療を実施することが可能な精度をもっててんかん焦点を同定しうるのは、内側側頭葉てんかんの中で、発作時臨床症状、発作時脳波所見、画像所見などに関する十分な知見の蓄積がなされている典型例に矛盾なく合致する症例に限られる。

非侵襲的検査のみではてんかん焦点を同定し、手術の適応を決定できない場合は、侵襲的検査の実施が必要となる。これらは基本的には頭蓋内に電極を留置して行う電気生理学的評価であり、頭蓋内脳波を直接観察する手法である。頭蓋内脳波は、他覚的に観察できる臨床発作のみならず、患者自身の自覚も伴わない臨床閾値下発作発射 (subclinical seizure) まで観察することができる。しかしながら、捕捉された発作発射が非典型的であったり、複数の電極から同時に観察されて、てんかん焦点の同定に困難が生じる場合も少なくないのが現状であり、正確かつ実用的な診断

を可能にするためのさらなる知見の蓄積が求められている。

当分担研究「頭蓋内脳波による超低周波成分の研究」においては、頭蓋内脳波での臨床発作時脳波に関連した低周波成分を抽出し、その臨床的意義を検討した。発作に関連した脳波活動があることが指摘はされてきたが、通常の脳波計の設定では記録が困難な低周波数帯域において、形態、出現様式ともに報告例のない低周波帯域成分を検出することに成功した。この特異的な低周波成分は、てんかん原性領域自体またはその直近から発生している可能性が高く、今後のさらなる研究により解析が進展すれば、より精度の高いてんかん外科手術の実現に向けた展望の一助となることが期待できる。

研究協力者：Liankun Ren( 静岡てんかん・  
神経医療センター)

## A. 研究目的

薬剤による発作の抑制効果が十分に得られない難治てんかんであっても、てんかん原性領域を切除することにより発作の抑制が可能な症例は少なくない。このような外科治療においては、てんかん発作の脳内焦点を如何に精確に同定し、かつ、高次脳機能を維持しうるかが術後成績を大きく左右する。頭皮上脳波や脳磁図、神経放射線学的検査などの非侵襲的検査により手術適応を決定できる場合を除いては、術前検査として外科的に頭蓋内に電極を留置して行う頭蓋内脳波測定が必要となる。

頭蓋内脳波は極めて感度の高い検査であり、てんかん原性に関連する場合には、何らかの特異性を検出し得る。しかしながら、単純かつ一義的に焦点や影響範囲を同定できるわけではなく、複雑な多様性を内在する波形信号であり、解析には高度な専門技術が要求され、より信頼性の高い検査

法の開発が求められている。そこで、本研究ではてんかん原性領域特定のための診断精度の向上に資することを旨とし、頭蓋内脳波の超低周波成分 (very low frequency oscillation; VLFO) の分析において、次の項目の検討を目的とする。

- (a) 通常の条件で記録した頭蓋内脳波による発作時脳波の捕捉
- (b) VLFO 解析条件による頭蓋内脳波の測定
- (c) 発作間欠期における脳波基線の変動の把握
- (d) 一側の海馬および扁桃体に留置した深部電極による記録
- (e) 側頭葉内側の海馬傍回付近に留置した硬膜下電極による記録
- (f) 通常の頭蓋内脳波に見られる発作時脳波活動と VLFO との時間関係の把握
- (g) VLFO 発現の分布の把握 (電極位置)
- (h) VLFO の形態的特徴の把握 (反復性、律動性の有無、規則性、振幅電圧など)

## B. 研究方法

非侵襲的検査によっててんかん原性が推測される大脳皮質領域を確認した症例に対して、硬膜下電極を留置して慢性頭蓋内脳波記録を行い、発作発射起始部位を調べた。詳細な検討は、このような頭蓋内脳波検査を行った症例のうち、時定数 10 秒の設定でデジタル脳波計で記録できた 26 例を対象とした。

非侵襲的術前検査として、全例で、病歴、ビデオ・脳波モニタリング、MRI と SPECT を含む神経放射線学的検索、及び神経心理学的検査を評価した。なお MRI の磁場強度は 1.5 tesla であり、スライス幅 5mm で、T1 強調、T2 強調、及び FLAIR シーケンスの水平、冠状、及び矢状断を撮像した。

頭蓋内脳波記録に用いた硬膜下電極は、Ad-tech 社製、直径 2.3mm、記録面 4.15 mm<sup>2</sup>、極間 10mm のストリップ型または格子型であり、てんかん原性領域を含む領域に、各症例ごとに必要部位に留置した。電極留置部位は、側頭葉、前頭葉、頭頂葉で、症例ごとに異なった。頭蓋内脳波で用いた基準電極は、前述した Ad-tech 社製のストリップ型電極であり、電極の記録面を外表に向けて、前頭部正中の帽状腱膜下、頭蓋外に置いた。電極留置後 7 日目より、約 2 週間の脳波記録を行い、発作の状況に応じて、抗てんかん薬の減量も行った。脳波計は、デジタル脳波計 (日本光電製 EEG-100) を用い、記録条件は、通常記録では時定数 10sec、サンプリング周波

数 200Hz とした。電極の位置は、頭部単純 X 線像および MRI で確認した。

デジタル脳波計で記録した発作時脳波を臨床発作出現の 1 時間前から臨床発作後 1 時間までの期間切り出し、5 分間ずつ時定数 10 秒で視察で低周波成分 (Very low frequency oscillation, VLFO) について解析した。

(倫理面への配慮)

匿名化して脳波分析を実施した。

## C. 研究結果

26 症例中 3 症例のみで VLFO が同定された。それぞれの症例で記録された発作数は、症例 1 で 16 (単純部分発作 9、二次性全般化発作 7)、症例 2 で 8 (単純部分発作 2、複雑部分発作 4、二次性全般化発作 2)、症例 3 で 15 (複雑部分発作 4、二次性全般化発作 11) であった。

通常の条件で記録した頭蓋内脳波による発作時脳波記録と、VLFO 解析条件で記録した頭蓋内脳波記録を図 1、2 に提示する。VLFO は、発作間欠期に見られる不規則な脳波基線の変動とは形態的に明らかに異なっており、次のような特徴が認められた。

- 1) 全ての複雑部分発作と二次性全般化発作に先行して認められたが、単純部分発作に先行する VLFO はなかった。
- 2) 臨床発作症状や通常の頭蓋内脳波に見られる発作時脳波活動に対して 8 分以上先行して出現した (発作発現時間前 8 分 10 秒～ 22 分 40 秒)

図1 発作時脳波

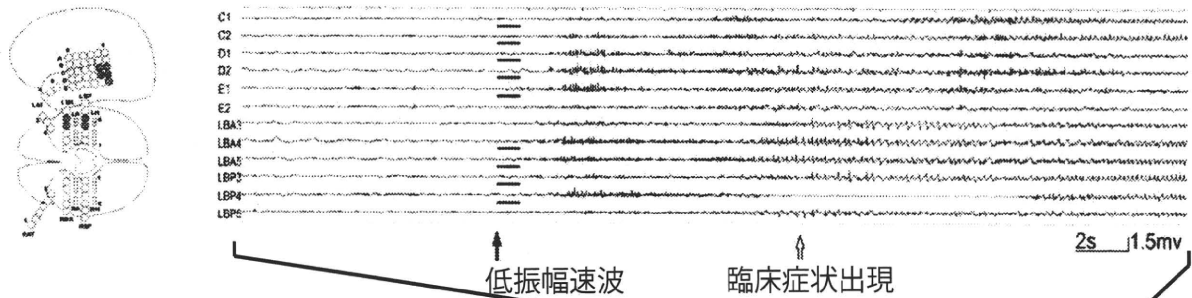
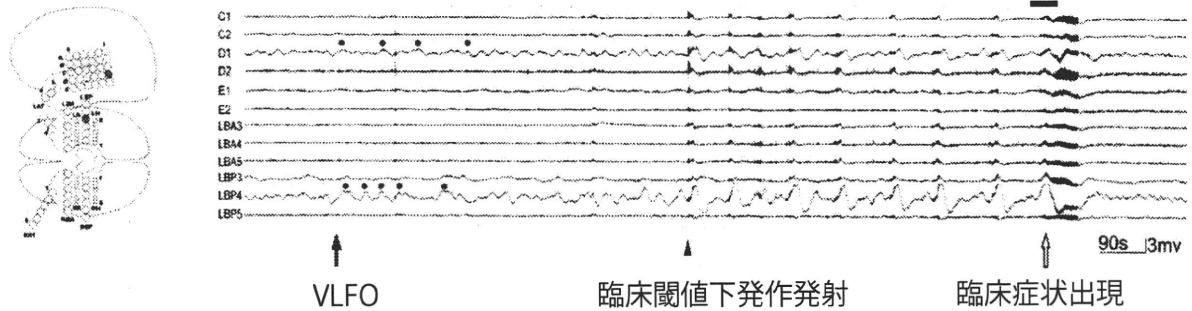


図2 時間軸圧縮表示の発作時脳波



- 3) 形態的には、VLFOは2、3個の限局した電極でみられる反復律動する陰性電位変化であり、臨床発作症状出現に近くなるにつれて規則的になり、電位が大きくなった。律動間隔は40～120秒、最大振幅は3mV以上であった。
- 4) VLFOは発作焦点またはその近傍に限局して出現した。
- 5) VLFOは臨床発作症状出現後はすみやかに消失した。

**D. 考察**

これまで、てんかん発作の発生を確実に予測できる生物学的指標は見つかっていない。本研究で確認されたVLFOは、発作発生の8分以上前から出現し、形態的に発作間欠期の基線の変動とは明確に区別さ

れ、かつ、複雑部分発作と二次性全般化発作のみに先行して限局した少数の電極において観察される。これらの点から、VLFOはてんかん原性領域を同定し、発作発生を予測する臨床的に有力な手がかりとなる可能性がある。

さらに、VLFOは、従来の神経細胞を主体とするてんかん発作発生のメカニズムでは説明のつかない現象である。脳内で、VLFOのような時間軸での脳内活動に関与しているのは、星状細胞であり、細胞レベルでのてんかん発作発生のメカニズム解明に対しても、新たな局面を開く可能性のある知見である。

**E. 結論**

VLFOは発作焦点の同定に有効である可

能性が示唆された。今後症例数を増やして検討するとともに、周波数別解析で、その特徴をさらに詳しく分析する予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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*. 2010 Nov 8.[Epub ahead of print]
2. Yu L, Terada K, Usui N, Usui K, Baba K, Inoue Y. Ear movement induced by electrical cortical stimulation. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug;18(4):488-90
3. 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 1000 Hz) in human epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2010 Nov;121(11):1825-31.
4. 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 May;89(2-3):220-6.

5. 寺田清人、井上有史：レベチラアセタムのでんかん治療における意義。てんかんの薬物療法, 2010. 99-115,
6. 寺田清人、井上有史：Levetiracetamの臨床効果—海外と日本。臨床精神薬理, 2010: 13: 1685-1691,
7. 白井桂子、寺田清人、白井直敬、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、梅岡秀一、藤谷繁、井上有史：てんかん外科治療における言語機能温存のための側頭葉底部言語野の機能解明。てんかん治療研究振興財団研究年報, 2010: 21: 99-106,
8. 千葉茂、Bernhard Steinhoff、武田洋司、寺田清人、松本理器：再考「てんかん治療のゴールとは何か?」。臨床精神薬理, 2010:13:2355-2363,

### 2. 学会発表

1. 寺田清人：発作時脳波における高周波成分と低周波成分。第66回東海てんかん集談会 2010.2.6. 静岡
2. Kiyohito TERADA: Cortico-cortical evoked potential in human brain. 2nd CAAE National Conference on EEG and Neurophysiology. 2010.5.5, Nanchang, China
3. 寺田清人：脳波。第7回日本神経学会障害教育 hand on セミナー。2010.5.19. 東京
4. Terada, K.: Scalp EEG. ASEPA teaching course on Presurgical evaluation. May 28 & 29, 2010, Bandung, Indonesia



5. Terada, K.: Interpretation of intracranial EEG. WASEPA teaching course on Presurgical evaluation. May 28 & 29, 2010. Bandung, Indonesia
6. Terada, K.: Functional mapping/evoked potential. ASEPA teaching course on Presurgical evaluation. May 28 & 29, 2010. Bandung, Indonesia
7. Terada, K.: Epilepsy. Hands-on-workshop EEG. Oct 31, 2010. Kobe
8. 寺田清人：てんかん性突発異常および非てんかん性突発異常．第47回日本臨床神経生理学会技術講習会．2010.10.31. 神戸
9. 寺田清人：発作時脳波の高周波・低周波成分．第40回日本臨床神経生理学会．2010.11.2. 神戸
10. 寺田清人：最新のてんかん診療．第2回 Neurologist Conference. 2010.12.18. 東京

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当事項なし

厚生労働省科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業)  
分担研究報告書

側頭葉てんかん外科手術後の記憶障害機構の解明に関する研究

てんかん外科手術症例の雇用状況に関する研究

分担研究者 井上 有史  
独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター  
院長

### 研究要旨

難治性てんかん症例は、発作の発生予測が不可能であるため、日常生活および就労維持に困難を抱えている。てんかん外科治療は、発作の完全抑制という点で薬物療法より良好な結果をもたらすが、術後の社会復帰に関しては、発作抑制のみで解決しない問題も多い。わが国においては、てんかん外科手術そのものへの取り組みもようやく増加してきてはいるものの、術後症例の社会復帰状況に関して十分な検証がなされているとはいえない。

本研究は、1983年からてんかん外科治療に取り組んできた当センターの術後症例において、てんかん外科治療後の社会復帰の1指標として雇用状況に注目し、術前術後の比較、社会復帰の障害となる問題点を明らかにすることを目指した。

手術後早期(術後約3年)の47例では、25症例が術前と変化のない雇用状況、15症例が術前より改善、7例で術前より悪化を認めた。術後長期(15年以上)の163症例では、正規雇用が67症例あったが、残りの100例近くで、本人の希望通りの雇用状況に至っていないことが明らかになった。

発作転帰に関しては、術後早期で40症例が発作なし、1例が稀発発作のみ、発作頻度減少が6症例であった。長期観察例では、発作完全消失が129症例、稀発発作のみが16症例、発作頻度減少が8症例、術前と発作頻度変化なしが16症例であった。

発作転帰と雇用状況を比較検討すると、発作が消失または著明に改善していても、雇用状況は術前状況の維持にとどまっている例が多いことが明らかになった。自覚的な記憶障害を要因として報告した症例は少数であったが、軽度の記憶障害が完全

な就労復帰または雇用状況改善の阻害要因のひとつと推定され、神経心理検査を含む今後の詳細な調査、状況把握と、雇用状況改善に向けた支援体制作りが必要であることが明らかになった。

## A. 研究目的

てんかん外科手術は、発作を抑制し、かつ、日常生活および労働活動を保持できることを目的として実施される。手術前の患者は、多くの場合、発生予測不能な発作を長年抱えており、そのために、日常生活、社会生活に何らかの制限を受けている。また、高次脳機能障害、神経精神医学的問題を合併している場合もある。

てんかん外科手術後は、概して、発作が消失することで問題が解決したとみなされることが多い。しかし、実際には、患者自身が発作のない状態への適応に困難を生じたり、家族の多大な期待により心理的軋轢が発生することもある。また、術前の合併障害残存や、新たな障害が顕在化することもある。

職業雇用は社会生活の重要な局面である。先行研究によると、てんかん患者の失業率は一般人口と比較して、2～4倍高いと報告されている。外科手術後の症例の術前術後の雇用状態調査は、海外での報告はあるが、わが国におけるてんかん外科症例の雇用状態についての調査は十分であるとはいえない状態である。

今回の研究では、自験症例において、雇用状況の調査を行い、発作転帰との関連について検討を加え、今後行うべき評価、介入、援助体制等について考察した。

## B. 研究方法

1983年から2007年までに当センターで外科治療を受けた16歳以上のてんかん外科治療術後2年以上外来通院を継続している症例のうち、54名を無作為に抽出し、雇用状況について、聞き取りで現状評価を実施し、発作転帰に関して診療録で確認した。

さらに、当院で外科治療を受けて術後15年以上経過し、かつ、当院に通院中または、経過把握可能であった170症例に対して、診療記録に基づいて発作転帰を評価し、うち、死亡例を除く163名について雇用状況の評価を行った。

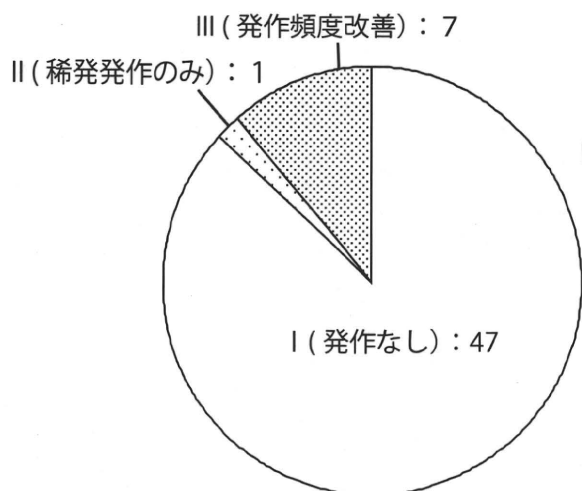
(倫理面への配慮)

匿名化して症例情報を検討した。

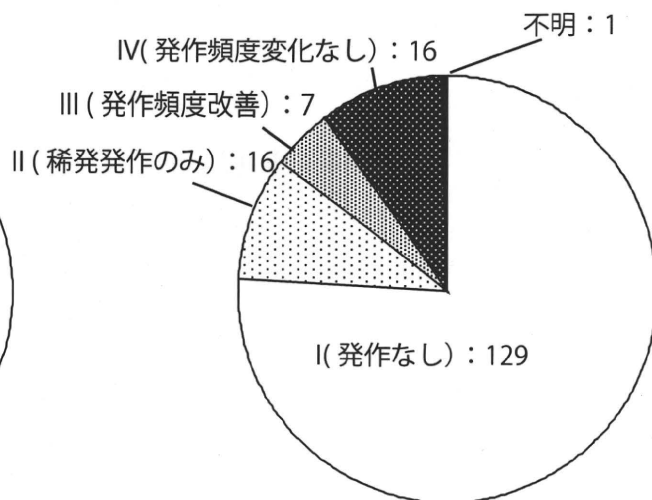
## C. 研究結果

術後早期54例(男性27、女性27)の診断は、側頭葉てんかん49症例、前頭葉てんかん4症例、側頭後頭葉てんかん1症例であった。手術時年齢は平均30.9歳(16～55)、手術側は左18症例、右36症例、術後経過観察期間は平均3.2年(2～5)であった。

発作転帰はEngelによるクラス分類(Engel class)で、I(発作なし)が47症例、Engel class II(活動に支障をきたす発作が



A 術後早期 (平均 3.2 年) 症例 (N=54)



B 術後長期 (平均 18.6 年) 症例 (N=170)

### 図1 Engel class 分類による術後成績

稀に生じる) が 1 症例、Engel class III (発作頻度減少) が 6 症例であった (図 1 A)。

雇用状況については、術前の雇用状況との比較で 5 段階で評価した。術前、術後とも学生であった症例は除外した。1 (著明な改善) が 8 症例、2 (改善が認められる) が 7 症例、3 (変化なし) が 25 症例、4 (悪化が認められる) が 2 症例、5 (著明な低下) が 5 症例であった (図 2)。4 の評価となった 2 症例はどちらも発作予後は良好 (Engel class I) で、1 症例は育児のため意図的に労働時間を減らしており、1 症例は現在パートタイム雇用で、いずれ正式雇用になる可能性があった。5 の評価となった 5 症例のうち 2 症例は発作予後良好 (Engel class I) であったが、術前から合併していた精神症状のために就労困難であった。残り 3 症例は発作予後良好 (Engel class I) が 2 症例、発作頻度が減少 (Engel class III) が 1 症例で、雇用状況悪化の理由はそれぞれ軽度失語、自覚的記憶障害、

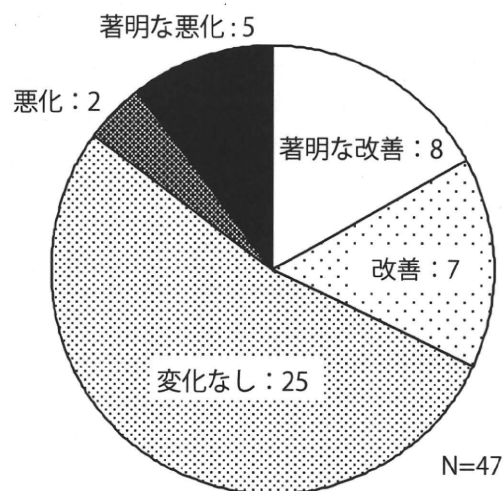


図2 術後早期症例の雇用状況

視野欠損であった。

長期予後追跡を行った 170 例 (男性 102、女性 68) の診断は側頭葉てんかん 142 症例、側頭葉以外のでんかん 28 例、手術時年齢は平均 25.5 歳 (4 ~ 55)、術後観察期間は平均 18.6 年 (15 ~ 25)、手術側は左 79 症例、右 91 症例であった。発作転帰は Engel class I が 129 症例、class II が 16 症例、class III が 8 症例、class IV (術前と発作頻度変化なし) が 16 症例、

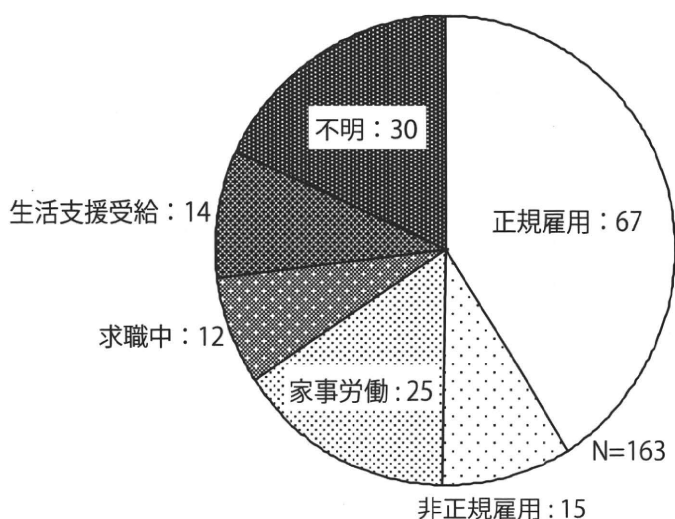


図3 術後長期症例の雇用状況

不明1症例であった(図1B)。抗てんかん薬の使用については、78症例が使用終了、54症例が使用を継続、31症例が使用状況不明であった。雇用に関しては死亡症例を除く163症例のうち、正規雇用が67症例、パート就労を含む非正規雇用が15症例、家事労働が25症例、求職中が12症例、何らかの生活支援を受けている症例が14、不明30症例、であった(図3)。

#### D. 考察

術後の発作転帰に関しては、早期症例で87%で発作が完全に消失しており、長期観察例では発作消失例は76%とやや低下するものの、稀発の発作例も合わせると、85%で日常生活に支障のない発作コントロールが得られていた。この結果により、外科治療の有効性が確認でき、手術可能なてんかん症例に関しては、医療経済の面からも早期の外科治療が望ましいと考えられた。

一方、雇用状況については、術数年後

までの雇用状況は、約3分の1の症例で何らかの改善が認められ、半数以上は変化なしであった。発作転帰の結果と比較すると、全症例で術前よりも発作改善が認められていることが、必ずしも雇用状況の改善と結びついていないことが明らかになった。

長期術後症例では、その傾向がより強くなり、正規雇用されているのは、全症例の約3分の1であった。

残りの症例は、発作コントロールが得られているにもかかわらず、就労上何らかの障害があることが推定された。記憶を含む高次脳機能の詳細な検討を行って、障害の原因を明らかにし、それに対応する治療、介入、訓練等の支援体制が必要であると考えられる。

#### E. 結論

難治てんかん症例が安定した雇用を得るためには、発作の十分な抑制が前提となる。この点においては、外科治療が薬物療法に勝る。雇用が改善されない理由については、自覚的な記憶障害を要因として報告した症例は少数であったが、本人が自覚しにくい軽度の記憶障害も完全な就労復帰阻害の1要因と推定され、神経心理検査を含む今後の詳細な調査、状況把握と、雇用状況改善に向けた支援体制作りが必要であることが明らかになった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsuura M, Inoue Y (eds). Neuropsychiatric issues in epilepsy. John Libbey, Montrouge, 2010.
2. 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.
3. 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.
4. Inoue Y. Seizures Induced by Thinking and Praxis. In: The Atlas of Epilepsies, edited by Panayiotopoulos CP. Springer-Verlag, 2010: 1105-07.
5. 寺田清人、井上有史。レベチラセタムので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.
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.
7. 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.
8. 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
9. 寺田清人、井上有史。Levetiracetamの臨床効果。臨床精神薬理 2010;13:1685-1691.
10. 鎌田泉、井上有史。“てんかん”と“けいれん”：静注用フェノバルビタール製剤の効能・効果をめぐって：解説。臨床評価 2011;38(4):895-897.
11. 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 May;89(2-3):220-6. Epub 2010 Feb 4. PubMed PMID: 20133106.
12. 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 Nov;121(11):1825-31
13. 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. 2010Jul;31(7):820-9.

14. Fukao K, Inoue Y, Yagi K. Magnetoencephalographic correlates of different types of aura in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1846-51.
15. Yu L, Terada K, Usui N, Usui K, Baba K, Inoue Y. Ear movement induced by electrical cortical stimulation. *Epilepsy Behav* 2010 Aug;18(4):488-90
16. 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.
17. Koide Y, Inoue Y, Bayasgalan B. Epilepsy care in Mongolia: current problems and future prospects. *Neurology Asia* 2010;15:263-6.
18. Shimizu-Okabe C, Tanaka M, Matsuda K, Mihara T, Okabe A, Sato K, Inoue Y, Fujiwara T, Yagi K, Fukuda A. KCC2 was downregulated in small neurons localized in epileptogenic human focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2011; 93(2-3): 177-84
19. 兼子直、井上有史、飯島正文、石田篤子、井尻章悟。てんかん患者を対象としたラモトリギン錠の使用成績調査。新薬と臨床 2011;60:431-457.
20. 井上有史、西田拓司（訳）。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
2. 学会発表
1. Inoue Y. Driving issues of patients with epilepsy in Japan. JES-KES joint symposium: Social issues of epilepsy. Seoul, Korea, 2010.6.18.
2. Inoue Y. Prevalence and nature of psychological disorders in epilepsy. Main symposium: Psychological wellbeing in epilepsy. 8th AOEC, Melbourne, 2010.10.24
3. Inoue Y. Memory problems in patients with medial TLE. ASEPA workshop: Epilepsy, memory and epilepsy surgery. 8th AOEC, Melbourne, 2010.10.21.
4. Inoue Y. Lateralizing and prognostic seizure symptoms in medial temporal lobe epilepsy. Symposium 47 Epilepsy. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010.11.1
- 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



厚生労働科学研究費補助金研究報告書

別紙 4

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
Inoue Y, Hashimoto M, Matsuda K	Epilepsy surgery and employment	Matsuura M, Inoue Y	Neuropsychiatric issues in epilepsy	John Libbe	Montrouge	2010	225-234
Nishida T, Inoue Y	Affective and anxiety disorders in children with epilepsy	Matsuura M, Inoue Y	Neuropsychiatric issues in epilepsy	John Libbe	Montrouge	2010	105-114
Inoue Y	Seizures Induced by Thinking and Praxis	Panayitopoulus CP	The Atlas of Epilepsies	Springer-Verlag	London	2010	1105-1107
小出泰道、井上有史	てんかん	門脇孝、小室一成、宮地良樹	診療ガイドライン up-to-date 2010-2011	メディカルレビュー	東京	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	てんかんの薬物療法	新興医学出版社	東京	2010	99-115
寺田清人	レベチラセタム	藤原建樹、高橋幸利	小児てんかん診療マニュアル改訂第2版	診断と治療社	東京	2010	129-130
寺田清人	てんかん	泉孝英	ガイドライン 外来診療 2011-今日の治療のために	日系メディカル開発	東京	2010	482-485
寺田清人、井上有史	抗てんかん薬	高久史麿	治療薬ハンドブック 2010	じほう	東京	2010	43-67
寺田清人、井上有史	抗てんかん薬	高久史麿	治療薬ハンドブック 2011	じほう	東京	2011	44-68

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
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M	Rapid amygdala gamma oscillations in response to fearful facial expressions	Neuropsychologia	49(4)	612-617	2011
Shimizu-Okabe C, Tanaka M, Matsuda K, Mihara T, Okabe A, Sato K, Inoue Y, Fujiwara T, Yagi K, Fukuda A	KCC2 was downregulated in small neurons localized in epileptogenic human focal cortical dysplasia	Epilepsy Res	93	177-184	2011
Usui K	Basal temporal language area	Clin Neurophysiol	121 (S1)	S59	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	220-226	2010
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	121		2010
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 1000 Hz) in human epilepsy	Clin Neurophysiol	121	1825-1831	2010
Yu L, Terada K, Usui N, Usui K, Baba K, Inoue Y	Ear movement induced by electrical cortical stimulation	Epilepsy Behav	18	488-490	2010
Kawamata J, Ikeda A, Fujita Y, Usui K, Shimohama S, Takahashi R	Mutations in LGI1 gene in Japanese families with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy: the first report from Asian families	Epilepsia	51	690-693	2010

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	31	820-829	2010
Fukao K, Inoue Y, Yagi K	Magnetoencephalographic correlates of different types of aura in temporal lobe epilepsy	Epilepsia	51	1846-1851	2010
Koide Y, Inoue Y, Bayasgalan B	Epilepsy care in Mongolia: current problems and future prospects	Neurology Asia	15	263-266	2010
白井桂子、寺田清人、白井直敬、馬場好一、松田一己、鳥取孝安、梅岡秀一、藤谷繁、井上有史	てんかん外科治療における言語機能温存のための側頭葉底部言語野の機能解	てんかん治療研究振興財団研究年報	21	99-106	2010
千葉茂、Bernhard Steinhoff、武田洋司、寺田清人、松本理器	再考「てんかん治療のゴールとは何か？」	臨床精神薬理	13	2355-2363	2010
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	16	434-440	2010
寺田清人、井上有史	Levetiracetamの臨床効果	臨床精神薬理	13	1685-1691	2010
鎌田泉、井上有史	“てんかん”と“けいれん”：静注用フェノバルビタール製剤の効能・効果をめぐって：解説	臨床評価	38	895-897	2011
兼子直、井上有史、飯島正文、石田篤子、井尻章	てんかん患者を対象としたラモトリギン錠の使用成績調査	新薬と臨床	60	431-457	2011

#### IV 研究成果の刊行物・別刷