

201128024A

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 23 年度総括・分担研究報告書

平成 24 年 (2012) 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 23 年度総括・分担研究報告書

平成 24 年（2012）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 …………… 9  
小林勝弘
2. 破局てんかんの患者数及び治療実態調査 …………… 12  
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 …………… 16  
渡辺英寿
4. FACE Study における国立精神・神経医療研究センターの  
乳幼児破局てんかん症例の1年後のフォローアップ  
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………… 19  
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 登録症例の最終 update— …………… 22  
小国弘量
6. 乳幼児破局てんかん診療における診療ガイドライン  
(早期乳児てんかん性脳症の遺伝学的診断) の構築 …………… 27  
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………… 32  
亀山茂樹
8. 破局てんかん内科的治療ガイドライン (薬物療法) 作成 …………… 37  
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) …………… 40  
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 …………… 47  
馬場啓至
11. FACE study における登録症例の1年後予後調査 …………… 53  
開道貴信

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 57

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別冊 ..... 65

# 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

乳幼児破局てんかんは、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を生じ、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群をさし、(1) てんかん発症年齢が6歳未満、(2) 二剤以上の抗てんかん治療 (ACTHを含む) に不応性で月に10回程度以上の発作を繰り返し、(3) 精神運動発達の停滞・退行を来すてんかん型であることを定義とする。

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：Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study（臨床研究登録UMIN4120）、及び4) 診療ガイドラインに関する調査を行ない、平成23年度においてはFACE studyの治療予後1年追跡データの解析と乳幼児破局てんかんの診療ガイドラインの作成を行った。

本研究班の調査により、乳幼児破局てんかんの有病率は0.74/1,000で6歳未満発症のてんかんの10.2%を占め、我が国における患者数は6才未満で4800人と推計された。治療予後については極めて不良であり、内科的治療で発作が消失する例は1年後で15%、10年後でも35%にすぎず、発作が持続する症例では急速に発達指数が低下し、10年後においては大多数の症例が知的障害(86.1%)や運動障害(65.8%)を呈することが明らかとなり、本疾患が小児にとって極めて重大な難治性疾患であることが示された。

また、FACE研究で登録された6歳未満の乳幼児破局てんかん314例の解析により、症候群分類としては、West症候群が37%と最も多く、次いで分類不能てんかん21%、新皮質てんかん19%、Lennox-Gastaut症候群11%、Dravet症候群4%、Rasmussen症候群2%、Doose症候群1%、大田原症候群1%などであることが分かった。更に治療1年後の追跡データが得られた258例の発作予後及び発達予後を解析したところ、切除手術は有意な発作予後改善因子であり、発達指数に関しても切除手術群が非手術群に比べて高いことが示された。今後更に長期の追跡調査が必要であるが、本研究の成果は、切除外科手術が乳幼児破局てんかんの発作予後と発達予後を改善するというエビデンスを示すもの期待される。

本研究により、早期診断と早期治療、特に外科治療を軸とした診療指針が作成された意義は大きい。今後本研究の研究成果を広めることで、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される。

#### 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、年齢依存性に变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} (臨床研究登録 UMIN4120) を行ない、1)患者数及び診療実態の調査、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診療実態の予備調査、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。3年度においては、治療1年後の発作及び発達予後の調査と結果の解析、及び乳幼児破局てんかんの診療ガイドラインの作成を行なった。

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した。

#### C. 研究結果

##### I. FACE study の解析 (小国・開道・FACE study group)

FACE 研究で 2010 年度に登録された 6 歳未満の乳幼児破局てんかんは 314 例で、症候群分類は、West 症候群 37%、分類不能てんかん 21%、新皮質てんかん 19%、Lennox-Gastaut 症候群 11%、Dravet 症候群 4%、Rasmussen 症候群 2%、Doose

症候群 1%、大田原症候群 1%、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群(HHE)1%、その他 2%であった。発症年齢は、乳児期(12カ月未満)が 78%で、主要発作型は、Epileptic spasms 37%、全般性強直発作 20%、複雑部分発作 5%であった。

今年度の研究により治療 1 年後の追跡データが得られた症例は 258 例(81%)で、これらの症例の発作予後及び発達予後につき統計学的に予後改善因子を解析した。その結果、ロジスティック回帰分析で入院時月齢、発症月齢、性別、病因、脳波型、症候群診断、発作型、手術の有無、を独立因子、発作予後改善を従属因子として解析したところ、発症月齢と、切除手術が統計学的に有意な予後改善因子であることが分かった。また発達予後についても、治療 1 年後の発達指数は、切除手術群が非手術群に比べて統計学的に有意に高いことが示された。

このことは、乳幼児破局てんかんに対し、切除外科手術が発作予後と発達予後を改善するというエビデンスを示す重要な知見となりうるものである。

## II. 破局てんかんの有病率及び長期予後調査(小林)

岡山県における幼児破局てんかんの実態に関する包括的な疫学研究を行った。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、最重症の中核的症例が 127 例(有病率 0.51/1,000; 6 歳未満発症てんかんの 7.0%)であり、真の破局てんかんに発展する危険の高い予備群まで含めれば 186 例(0.74/1,000; 10.2%)であった。

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 109 例を調査したところ、79 例(72.5%)を追跡でき、この中 52 例(65.8%)で発作が持続し、知的障害を 68 例(86.1%)、運動障害を 52 例(65.8%)で認めた。

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重要である。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り、改めて破局てんかんが小児にとって大きな障害であり、重要な問題であることが示された。

## III. 破局てんかんの治療予後調査(井上)

静岡てんかん・神経医療センターにおける乳幼児破局てんかんの 40 連続例につき、追跡 1 年後の治療経過を調査した。

全例が抗てんかん薬治療、4 例が VitB6 療法、3 例がケトン食療法、10 例が ACTH 療法、3 例がステロイド投与、7 例が外科治療を受けた。薬物治療のみで発作が消失したのは 1 例(Doos 症候群)のみで、ACTH と抗てんかん薬治療で 4 例(いずれも West 症候群)が発作消失、外科治療を受けた 7 例では 5 例が発作消失、1 例が 50%以上の減少であった。

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が、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と考えられた。わずか 1 年の間に発達指数は統計学的に有意に低下を認めたことより、手術侵襲のリスク、術後の機能障害などを考慮した上で、早期の外科治療の適応検討が望ましいと思われた。

## IV. 破局てんかんの外科手術全国調査(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 5 年間にわたるデータベースから抽出して解析した。

全年齢のてんかん外科手術数は 2008-2011 年にかけて 594, 612, 587, 560 件と大きな変化はなかったが、5 歳以下に限ると、手術数は 2007 年から 2011 年にかけて 50, 49, 72, 68, 72 人へと増加傾向を示していた。

難治性てんかんに対しては、焦点の確定できる症例では焦点切除を行って、発作の抑制を期待することができるが、小児においては、統計的には焦点が広範囲に広がり焦点切除の形をとることができない症例の割合が多い。このため、小児の外科を行う施設の数に限られており、小児てんかんの外科治療に関しては十分な治療体制が整っていない



るとは言いがたい。

## V. ウエスト症候群に対する脳梁離断術の効果に関する研究 (馬場啓)

破局てんかんのうち最も多いウエスト症候群に対する脳梁離断術の手術結果及び発達予後につき検討を行った、対象はMRIにて限局性病変を有しない難治症例で、術後1年以上の追跡調査が可能であった51例を対象とした。術後33.3%の症例で発作は消失し、80%以上の発作減少が19.6%、50%以上の減少が25.8%、50%以下の減少が21.6%であった。発作予後良好例では発達退行が認められなかった。発作発症後発達遅滞が進行する前の早期手術が発達改善には必要と考えられた。

## VI. 乳幼児破局てんかんの診断・治療ガイドラインの作成 (小国、亀山、廣瀬、山本、馬場好)

### 1) 疾患の定義 (小国)

乳幼児破局てんかんは、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を生じ、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群をさし、

(1) てんかん発症年齢が6歳未満、(2) 二剤以上の抗てんかん治療 (ACTHを含む) に不応性で月に10回程度以上の発作を繰り返し、(3) 精神運動発達の停滞・退行を来すてんかん型であることを定義とする。

てんかん症候群分類として Ohtahara 症候群、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群(LGS)、特発性ミクロー失立てんかん(Doos 症候群)、Dravet 症候群、その他の症候性全般てんかん、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、限局性皮質異形成(含片側巨脳症)に起因する新皮質部分てんかん、Rasmussen 脳炎を包括する。

### 2) 診断 (小国・亀山)

てんかん症候群診断に際しては臨床発作症候、発作間欠期、発作時脳波所見、脳画像所見(高解像度 MRI、SPECT、PET、MEG)、神経学的、神経心理学的所見を総合して診断する。

### 3) 遺伝子診断 (廣瀬)

遺伝子診断のプロセスは、1.臨床症状による疾

患の絞込み、2.遺伝学的診断の有用性の検討、3. 遺伝学的診断実施施設の選択、4.診断前遺伝カウンセリングの実施、5.インフォームドコンセントの取得、6.検体採取とその送付、7.結果の解釈、8.診断後遺伝カウンセリングの実施、9.結果に基づく治療の選択からなる。

現在遺伝学的検査が可能な乳幼児破局てんかんは、早期乳児てんかん性脳症(1~12)、GLUT1欠損症候群、Aicardi-Goutieres 症候群(1~5)、MEC2 変異による新生児重症脳症、グリシン脳症、ピリドキサミン5'リン酸酸化酵素欠損症、3-メチルクロトニル CoA カルボキシラーゼ欠損症、コハク酸アルデヒド脱水素(SSADH)欠損症、D-2ヒドロキシグルタル酸尿症、ミトコンドリアDNA枯渇症候群7(肝脳型)、ミトコンドリアDNA枯渇症候群4A(Alpers型)、Multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 2である。

### 4) 薬物治療 (山本)

新生児期には、first line drugs としてフェノバルビタール、フェニトインがあげられ、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もたれる。さらに難治てんかん発作に対する特殊薬剤としてACTH、ブロマイド、クロラゼペイト、クロキサゾラムなども選択肢となる。

現状では、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る。

### 5) 外科治療 (馬場好)

てんかん原性病変がMRIで検出される疾患(1.限局性皮質異形成、多小脳回、裂脳症、片側巨脳症などの皮質発達異常、2.DNT、血管腫、視床下部過誤腫などの腫瘍性病変、3.外傷や脳血管障害による脳軟化巣、4.Sturge-Weber 症候群、5.結節性硬化症、6.Rasmussen 脳炎など)は切除外科の対象となりうる。

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。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。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。

#### D. 考察

乳幼児破局てんかんは、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を生じ、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群をさすが、本研究班においては、(1) てんかん発症年齢が6歳未満、(2) 二剤以上の抗てんかん治療 (ACTHを含む) に不応性で月に10回程度以上の発作を繰り返し、(3) 精神運動発達の停滞・退行を来すてんかん型であることをその定義とした。

我が国における乳幼児破局てんかんの患者数に関しては、岡山県における小児てんかんの有病率調査の資料を再集計し、最重症の中核的症例が0.51/1,000で予備群を含むと0.74/1,000であったことから、わが国の5歳以下人口652万人(平成20年)で換算した結果、約4800人と推計された。

乳幼児破局てんかんの症候群分類は、FACE studyで集計した314例の解析では、約3分の1はWest症候群で、次いで分類不能てんかんと新皮質てんかんが約2割、Lennox-Gastaut症候群が約1割、Dravet症候群が4%、Rasmussen症候群は2%で、Doose症候群、大田原症候群はそれぞれ1%にすぎなかった。

治療予後については極めて不良であり、内科的治療で発作が消失する例は1年後で15%(井上)、10年後でも35%(小林)にすぎず、発作が持続する症例ではわずか1年の間に発達指数は統計学的に有意に低下を認め、10年後には大多数の症例が知的障害(86.1%)や運動障害(65.8%)を示すことが明らかになった。

一方、外科治療に関しては、これまで新皮質て

んかんなどのMRI病変を伴う症例では切除外科が、またMRI病変を伴わない場合でも脳梁離断術が適応可能な症例があることが知られていた。しかし、外科治療の有効性に関する研究は、統計学的に比較する対照群を得ることが難しく、これまで多数例での臨床研究は行われてこなかった。今回FACE studyで集計した258例の1年後の治療予後調査により、切除手術が統計学的に有意な発作予後改善因子であり、発達も非手術群より良好であることが示されたが、このことは切除外科手術が乳幼児破局てんかんの発作予後と発達予後を改善するというエビデンスを示す重要な知見となりうるものである。

今回我々は、乳幼児破局てんかんの診断と治療ガイドラインを作成したが、適応を見極めて外科治療を考慮することは乳幼児破局てんかんにおける重要な治療オプションであり、手術侵襲のリスク、術後の機能障害などを考慮した上で、早期の外科治療の適応検討が望ましいと考えられた。

本研究により、早期診断と早期治療、特に外科治療を軸とした診療指針が作成された意義は大きい。今後本研究の研究成果を広めることで、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される。

#### E. まとめ

本研究班により、1) 乳幼児破局てんかんの疫学調査、2) 乳幼児破局てんかんの診療実態調査、3) 乳幼児破局てんかんの東アジア国際共同研究 (FACE study) が行われ、その結果をもとに4) 乳幼児破局てんかんの診断・治療ガイドラインが作成された。

本研究班の調査により、乳幼児破局てんかんの治療予後が極めて不良で長期的には多くの症例が知的障害や運動障害を呈することが明らかとなり、本疾患が小児にとって極めて重大な難治性疾患であることが示された。

一方、東アジア多施設国際共同研究 (FACE

study) における 1 年後の治療予後調査により、  
切除外科手術が乳幼児破局てんかんの発作予後と  
発達予後を改善するというエビデンスが明らか  
になりつつある

#### F. 参考文献

- 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.: 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
- 9) Tsuboi T.: Prevalence and incidence of epilepsy in Tokyo. *Epilepsia* 29: 103-110, 1988
- 10) Oka E, et al.: A population-based neuro-epidemiological survey of West syndrome

in Okayama Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2001; 23: 580-583.

11) Wyllie E, et al.: Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants. *Epilepsia* 37 (Suppl 1): S22-S25, 1996

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) Kaido T, Otsuki T, Kakita A, Sugai K, Saito Y, Sakakibara T, Takahashi A, Kaneko Y, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Ito M.: Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediat* (in press)
- 2) Liang QC, Otsuki T, Takahashi A, Enokizono T, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Posterior Disconnection in Early Infancy to Treat Intractable Epilepsy with Multilobar Cortical Dysplasia. Three cases series. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. in press.
- 3) Yonekawa T, Nakagawa E, Takeshita E, Inoue Y, Inagaki M, Kaga M, Sugai K, Sasaki M, Kaido T, Takahashi A, Otsuki T: Effect of corpus callosotomy on attention deficit and behavioral problems in pediatric patients with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 22: 697-704. 2011
- 4) Mizuno T, Nakagawa E, Sakuma H, Saito Y, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Takahashi A, Otsuki T, Sakihara K, Inagaki M.: Multiple band frequency analysis in a child of medial temporal lobe ganglioglioma. *Childs Nerv Syst* 27:479-483, 2011
- 5) Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Kakita A, Takahashi H, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Anterior striatum with dysmorphic neurons associated with the epileptogenesis of focal cortical dysplasia.

- Seizure 19:256-259, 2010
- 6) Hanai S, Saito T, Nakagawa E, Arai A, Otsuki T, Sasaki M, Goto Y, Itoh M.: Abnormal maturation of non-dysmorphic neurons in focal cortical dysplasia: immunohistochemical considerations. *Seizure* 19:274-279, 2010
- 7) Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Asahina N, Kohsaka S, Nakama H, Otsuki T, Sawamura Y, Saitoh S: MEG time-frequency analyses for pre- and post-surgical evaluation of patients with epileptic rhythmic fast activity. *Epilepsy Res* 88:100-107, 2010
- 8) Nonoda Y, Saito Y, Itoh M, Nakagawa E, Sugai K, Takahashi A, Otsuki T, Saito Y, Arima K, Mizuguchi M, Goto Y, Sasaki M.: Activation of microglia/macrophages expressing phosphorylated S6 ribosomal protein in a case of hemimegalencephaly with progressive calcification and atrophy. *J Neurol Sci* 287:52-59, 2009
- 9) Hanai S, Okazaki K, Fujikawa Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Otsuki T: Hemifacial seizures due to ganglioglioma of cerebellum. *Brain Dev* 32:499-501, 2009
- 10) Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, Kameyama S, Masuda H, Otsuki T, Nakama H, Shamoto H, Nakazato N, Mizobuchi M, Nakagawara J, Morioka T, Kuwabara Y, Aiba H, Yano M, Kim YJ, Nakase H, Kuji I, Hirata Y, Mizumura S, Imabayashi E, Sato N.: Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: a multicenter study. *Ann Nucl Med* 23:283-291, 2009
- 11) Nakayama T, Otsuki T, Kaneko Y, Nakama H, Kaido T, Otsubo H, Nakagawa E, Sasaki M, Sugai K.: Repeat magnetoencephalography and surgeries to eliminate atonic seizures of non-lesional frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 84:263-267, 2009
- 12) Kometani H, Sugai K, Saito Y, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, Adachi Y, Kaneko Y, Otsuki T, Hamano SI: Postnatal evolution of cortical malformation in the "non-affected" hemisphere of hemimegalencephaly. *Brain Dev* 2009, 32(5):412-6.
- 13) Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M, Maegaki Y, Ohno K, Sato N, Kaneko Y, Otsuki T.: Treatment of epilepsy in severely disabled children with bilateral brain malformations. *J Neurol Sci* 15:277(1-2):37-49, 2009
- 14)大槻泰介：難治性てんかん外科手術、半球離断術、医学のあゆみ（別冊）、てんかん治療 Update—臨床と治療の最前線、医歯薬出版、東京、pp62-65、2011
- 15)大槻泰介：難治性てんかんに対する脳神経外科手術の歴史と今後の展望、脳神経外科 38:229-241、2010
- 16)大槻泰介：難治性てんかんの外科手術：半球離断術、医学のあゆみ 232:1008-1011、2010
- 17)大槻泰介：てんかん外科治療の現在、発達障害研究、32：232-238、2010
- 2.学会発表
- 1) Otsuki T, Honda R, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Surgical management of cortical dysplasia in infancy and early childhood. *International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants*, 2012.2.18-19, Tokyo
- 2) Otsuki T, Honda R, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Surgical management of cortical dysplasias in infancy and early childhood. *The 5th Asian Epilepsy Surgery Congress*, 2011.9-12, Hong Kong
- 3) Otsuki T: Long-term prognosis in epilepsy patients: does surgery "cure" epilepsy? 29th

International Epilepsy Congress (Plenary session), 2011.8.28-31, Rome

4) Honda R, Otsuki, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Long-term prognosis of resective epilepsy surgery for infants with foreign-tissue lesions. 4th International Epilepsy Symposium, 2011.6.27-29. Marburg, Germany

5) Otsuki T: Can surgery cure epilepsy? 16th Korean Epilepsy Society Annual Meeting. 2011.6.24-25. Seoul (invited lecture)

6) Otsuki T, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Corpus callosotomy for intractable epilepsies in early childhood. 9th European Congress on Epileptology, 2010.6.27-7.1. Rhodes

7) Otsuki T, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Hemispherotomy for hemimegalencephaly in early infancy, First International Symposium on Hemispherectomy, 2010.9.30-10.2. Utrecht

8) Otsuki T, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Hemispherotomy and multilobar disconnection for intractable epilepsies in children. 4th Asian Epilepsy Surgery Congress, 2010.9.3-5. Taipei

9) Otsuki T, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Outcome of epilepsy surgery in early infancy. 4th Asian Epilepsy Surgery Congress, 2010.9.3-5. Taipei

10) Otsuki T, Sugai K, Takahashi A, Kaido, T, Kaneko Y, Nakagawa E, Sasaki M: Hemispherotomy for hemimegalencephaly with early infantile epileptic encephalopathy: surgical result of 9 cases. 2nd International Epilepsy Colloquium - Pediatric Epilepsy Surgery, 2009.5.3-6. Lyon, France

11) Otsuki T, Takahashi A, Kaido, T, Kaneko Y, Sugai K, Nakagawa E, Sasaki M: Hemispherotomy for intractable epilepsies in

infants and early childhood. 28th International Epilepsy Congress. 2009.6.28-7.1. Budapest

12) 大槻泰介、高橋章夫、開道貴信、金子裕、本田涼子、須貝研司、中川栄二、佐々木征行、中田安浩、佐藤典子：小児てんかんの外科治療における核医学の有用性、第51回日本核医学会学術総会（シンポジウム）、2011.10.27-29. つくば

#### H. 健康危険情報

なし

#### I. 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

分担研究者 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、最重症の中核的症例が 127 例（有病率 0.51/1,000; 6 歳未満発症てんかんの 7.0%）であり、真の破局てんかんに発展する危険の高い予備軍まで含めれば 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 109 例を調査したところ 79 例（72.5%）を追跡でき、この中 52 例（65.8%）で発作が持続し、知的障害を 68 例（86.1%）、運動障害を 52 例（65.8%）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重篤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。

そこで岡山県における 1999 年の小児てんかん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と Landau-Kleffner 症候群 (ECSWS/LKS) 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カ月以上あるいは乳児においては日単位の頻度で 3カ月以上)出現した症例である。なお良性てんかんは集計から除いた。

重症度に関して以下の分類を適用してみた。す

なわち

#### Grade I: potentially catastrophic epilepsy

治療期間は短い真の破局てんかんに発展すること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

てんかん性脳症の治療期間が1年以上と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

Grade I & IIの真の破局てんかんと考えられる症例は、127例(有病率 0.51/1,000; 6歳未満発症てんかんの 7.0%)であり、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 10.2%)であった。95例(0.38/1,000; 5.2%)は2年以内の治療では発作を抑制できなかった。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。

予備群を含めた全症例の中、病型はWS 73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17例、症候性局在関連性てんかん 61例、DS 10例、ECSWS/LKS 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からの変容であり、LGSの4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、128例(68.8%)では器質的脳障害を認めた。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%)、脳委縮が57例(30.6%)、その他15例(7.0%)であり49例(26.3%)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%)、Grade IIIで手術例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。

岡山大学病院の症例109例に関し、調査日の10年後の時点での情報が79例(72.5%)で得られた。これらの症例の内訳はGrade I 10例、Grade II 25例、Grade III 40例、手術例4例であった。4例が死亡していた。

10年後の追跡症例の中、計52例(65.8%)で発作が持続しており、内訳は日・週単位の頻回の発作が持続するのが35例、月・年単位の発作が持続するのが17例、発作抑制が27例であった。知的障害は計68例(86.1%)で認められ、内訳は重度が49例、中等度・軽度が19例、境界域以上が11例であった。運動障害は計52例(65.8%)で認め、内訳は重度が29例、軽度が23例、なしが27例であった。Gradeが高い程、追跡時に発作が持続し知的障害が重い傾向があった(非手術例における $\chi^2$ 検定により発作に関しては $p<0.001$ , 知的障害 $p<0.001$ , 運動障害 $p=0.307$ )。



#### 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た。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0.51/1,000、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、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例で全症例の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、追跡可能であった症例の中65.8%で発作が持続し、とくに頻回発作が続く例が多い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、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Grade分類を導入した。Gradeが高いほど岡山大学病院で診療した症例の率が高く、そして10年後の追跡において、発作は難治で知的障害も重いことが明らかになった。

#### 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り、改めて破局てんかんが小児にとって大きな障害であり、重要な問題であることを示した。

#### F. 研究発表

研究内容については第115回日本小児科学会学術集会で発表の予定である。

#### 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40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8.0ヶ月の男児24例、女児16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4例、ケトン食療法は3例、ACTH療法は10例、ステロイド投与は3例で行われ、さらに7例が外科治療を受けた。発達指数に関しては、入院時と比較してわずか1年の間に、統計学的有意に低下を認めた。治療の結果、薬物治療のみで消失したのは1例（Doose症候群）にとどまり、ACTHと抗てんかん薬治療で4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7例中5例で発作は消失し、50%以上の減少が1例と良好な経過であった。

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、外科治療の発作改善効果も期待でき、積極的な治療オプションとして早期の適応検討の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、昨年度に引き続いて破局てんかんの治療経過の調査を行った。

B. 対処と方法

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日から平成22年3月31日までの1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59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40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24例、女児16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2.1歳(0-5)であった。

診断は、West 症候群16例(うち1例は大田原症候群より移行)、大田原症候群1例、Dravet 症候群1例、Doose症候群1例、部分てんかん21例であった。

病因は、出生時仮死が最多の6例で15%、脳炎・脳症3例、低血糖2例、Status epilepticus 1例、血管性障害1例で、出生後の成因を合計すると32.5% (13/40)であった。また皮質形成異常4例、結節性硬化症3例、Lissencephaly 1例で、出生前成因を合計すると20% (8/40)であった。一方で約半数にあたる19例が病因不明であった。

発作型は、スパズム18例、前屈発作2例、強直発作4例、強直間代発作6例、ミオクローヌス1例、欠伸発作1例、過運動発作1例、部分発作16例であった。

発作発症は平均8.0ヶ月(0-37カ月)であった。

既治療としては、抗てんかん薬治療40例、Vit B6治療12例、ケトン食療法4例、ACTH10例であった。

入院時の発達の遅れは34例(85%)でみられ、遅れがみられないあるいはボーダーラインは4例のみであった。発達指数のうちわけは、正常(80以上)3例、ボーダーライン1例、軽症(50-69)5例、中等度(35-49)7例、重症(20-34)7例、最重症(10-19)7例、極度の重症(10未満)9例、評価不能2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、VitB6療法は4例、ケトン食療法は3

例、ACTH 療法は10例、ステロイド投与は3例で行われた。さらに7例が外科治療を受けた。

その結果、発作消失は調査対象の40例中9例(22.5%)であった。

1年後の発達指数のうちわけは、正常(80以上)4例、ボーダーライン2例、軽症(50-69)4例、中等度(35-49)4例、重症(20-34)3例、最重症(10-19)7例、極度の重症(10未満)9例、未評価6例であった。入院時と比較してわずか1年の間に、T検定にて統計学的有意な発達指数の低下を認めた(P=0.0005)。

#### 内科的治療と外科的治療

外科治療の対象となった7例は、病因として結節性硬化症2例、皮質形成異常1例、血管性障害1例、脳炎・脳症1例、癩痕脳回(低血糖後)1例、不明1例であった。

発症年齢は0-26ヶ月、手術年齢は3-7歳で、全例とも症候性部分てんかんであった。

術式は、右前頭葉切除術2例、左前頭葉切除術1例、左頭頂葉病変部切除術1例、半球離断術2例、右後頭葉離断術1例であった。術後経過はいずれも重篤な合併症等を認めず、良好であった。

7例中5例で発作は消失し、50%以上の減少が1例と良好な経過であった。

一方、薬物治療のみで消失したのは1例(Doose症候群)にとどまり、ACTH と抗てんかん薬治療で4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。病因は出生時仮死が最多で、皮質形成異常、結節性硬化症、脳炎・脳症と続いていた。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 VitB6 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 4 例であった。一方、外科治療は 7 例で行われ、発作消失が 5 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。また、わずか 1 年の間に発達指数は統計学的に有意に低下を認め、手術侵襲のリスク、術後の機能障害などを考慮した上で、早期の外科治療の適応検討が望ましいと思われる

## 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早期に検討すべきと考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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.

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: 177-84

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.* 2011; 49(4): 612-7.

Wrench JM, Matsumoto R, Inoue Y, Wilson SJ. Current challenges in the practice of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior* 2011;22:23-31.

小出泰道、長尾雅悦、福島克之、宇留野勝久、笹川睦男、高橋幸利、岡田久、渡邊宏雄、星田徹、井上美智子、後藤一也、馬場啓至、石津棟暎、井上有史。トピラマートの有効性と安全性についての多施設共同研究。てんかん研究 2011;29:3-13.

大谷英之、田中正樹、笹川睦男、溝渕雅弘、井上有史。抗てんかん薬と妊娠に関するヨーロッパを中心とした国際共同研究(EURAP)における日本国内登録症例の検討(第1報)。てんかん研究 2011;29:28-35.

Usui N, Terada K, Baba K, Matsuda K, Nakamura F, Usui K, Yamaguchi M, Tottori T, Umeoka S, Fujitani S, Kondo A, Mihara M, Inoue Y. Clinical significance of ictal high frequency oscillations in medial temporal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2011; 122: 1693-1700

Yamazaki E, Takahashi Y, Akasaka N, Fujiwara T, Inoue Y. Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome. *Epileptic Disord.* 2011;13:229-239.

Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Shishido T, Takayama R, Fujiwara T, Takahashi Y, Inoue Y. Lamotrigine is favourable for startle-induced seizures. *Epileptic Disord.* 2011;13:277-283.

Usui N, Mihara T, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Umeoka S, Kondo A, Nakamura F, Terada K, Usui K, Inoue Y. Versive seizures in occipital lobe epilepsy: Lateralizing value and pathophysiology. *Epilepsy Res.* 2011;97:157-61.

Terada K, Umeoka S, Usui N, Baba K, Usui K, Fujitani S, Matsuda K, Tottori T, Nakamura F, Inoue Y. Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor