

areas. Hum Brain Mapp. 2011. doi: 10.1002/hbm.21189.

Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Usui K, Inoue Y, Toichi M. (2011) Rapid Amygdala Gamma Oscillations in Response to Eye Gaze. PLoS ONE 6(11): e28188. doi:10.1371

Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y. Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients. Biol. Pharm. Bull. 2012 online

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;38:895-897.

木村記子、井上有史、岡田俊。てんかんに併存する強迫性・衝動性とてんかん治療の影響。臨床精神医学 2011;14:615-621.

井上有史。てんかんにおける医療連携。精神医学 2011;53: 461-7.

井上有史。MOSES ワークブック：てんかん学習プログラム。波 2011;35:116.

宋戸丈郎、井上有史。てんかん薬物治療ガイドライン。総合臨床 2011;60:601-2.

井上有史。抗てんかん薬。NHK 今日健康、2011年11月号 p118-125.

山本吉章、井上有史。抗てんかん薬。医薬ジャーナル、新薬展望 2012、2012;48(S-1):282-6

井上有史。てんかん。山内俊雄、小島卓也、倉知正佳、鹿島晴雄編。専門医をめざす人の精神医学第3版。医学書院、2011:356-364

井上有史。てんかん。こころとからだの救急患者対応、日本こころとからだの救急学会編著、MCメディア出版、2011:73-82.

井上有史。「けいれん」で搬送されてきた患者。こころとからだの救急患者対応、日本こころとからだの救急学会編著、MCメディア出版、2011:139-144.

2.学会発表

近藤聡彦。破局てんかんの患者数および治療実態

調査(第2報)。第45回日本てんかん学会、新潟、2011.10.07

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

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

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

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

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

Kwan A et al.: Hemispherectomy for the control of intractable epilepsy in childhood: comparison of 2 surgical techniques in a single institution. *Neurosurgery*. 2010 ;67(2 Suppl Operative): 429-36.

破局てんかんの外科手術全国実態調査

分担研究者 渡辺英寿自治医科大学脳神経外科 教授

研究要旨

5歳以下の小児難治てんかん症例につき外科治療の実態を過去5年間にわたるデータベースから抽出して解析した。本年は最終年なので総合的に検討する。頭頂葉・後頭葉に焦点がある症例で焦点同定が困難な症例が多く、様々な術前診断が組み合わせられて使用されていることが示された。これらの症例は外科的なアウトカムも不良の症例が多い傾向があり、焦点診断学のますますの充実が必要とされる。

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るとは言いがたい。そこで、本研究では、わが国における小児てんかん外科の実態を調査するとともに、この治療法を育成する方向を検討する資料とすることを目的とした。そこで本研究分担者の役割と研究目標は小児の難治性てんかんの中で、手術による介入を必要とするような破局型のでんかんの外科的治療に先立って行われる焦点診断の実態と手術成績について調査することである。

B. 研究方法

てんかん外科を行っている全国の施設に対し、アンケート方式でてんかん外科症例の報告を受けた。調査は各施設内で症例番号による匿名化を行い、人権擁護を考慮した。

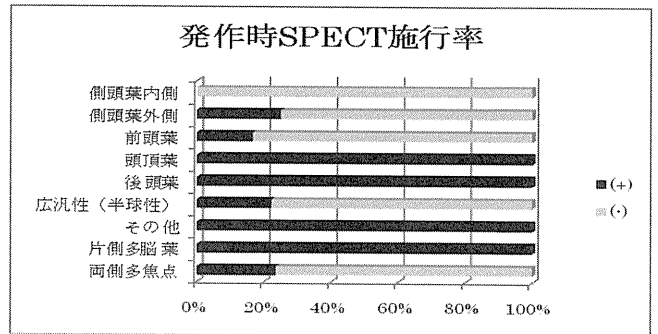
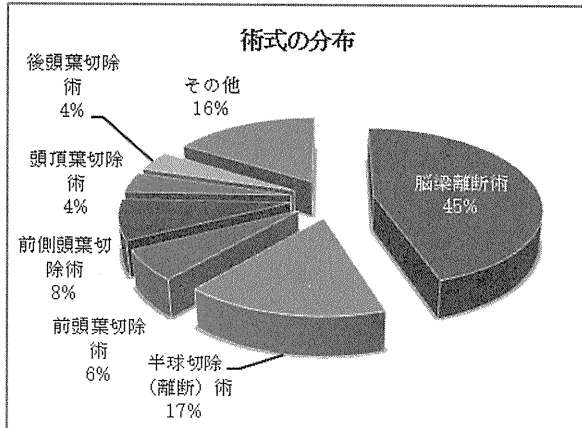
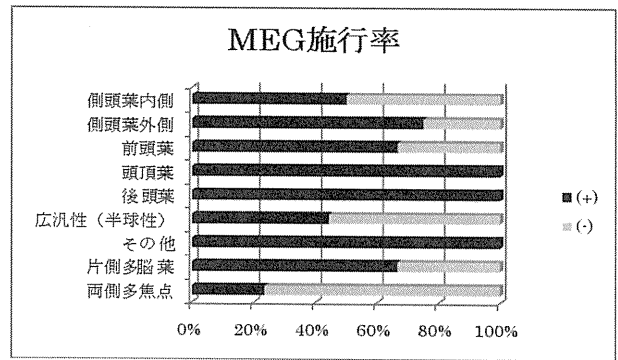
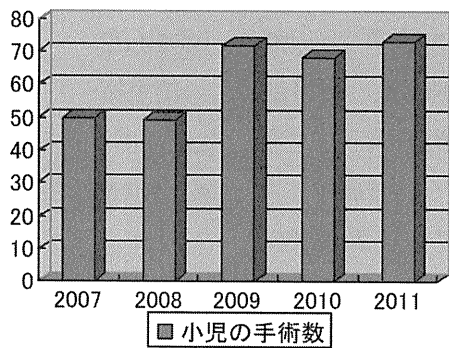
日本脳神経外科学会が集計した手術報告によると2009年から2011年までにてんかん外科を行ったのは全国で51施設であり、このうち年に5件以上のてんかん外科を行ったのは22施設であった。

調査項目は下記とした。手術時年齢、術前検査として（発作時脳波、MEG、間欠期PET/SPECT、発作時SPECT心理テスト、MRI、頭蓋内脳波・発作同時記録、機能マッピング、焦点推定部位、術式、組織診断、術後成績、紹介元の科、紹介元のおおよその時間・距離などである。

C. 研究結果と考察

全年齢にわたるてんかん外科手術数は2008-2011年にかけてそれぞれ594, 612, 587,560件であり、大きな変化はない。5歳以下に限ると、てんかん外科治療を受けた症例の構成年齢分布は5年間の平均では、各年齢にほぼ均等に分布していたが、手術数は2007年から2011年にかけて50、49、72、68、7人へと増加傾向を示し、小児てんかん外科が次第に認知されている様子が見て取れる。

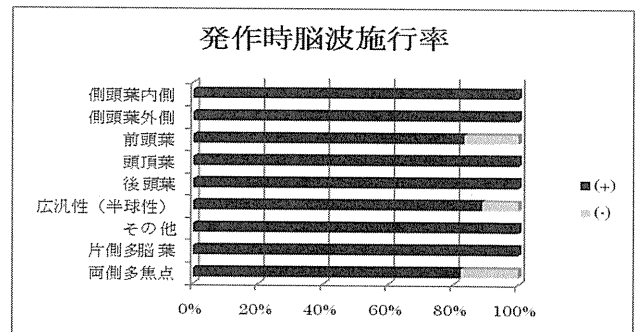
以下2007-2011年の平均を示す。



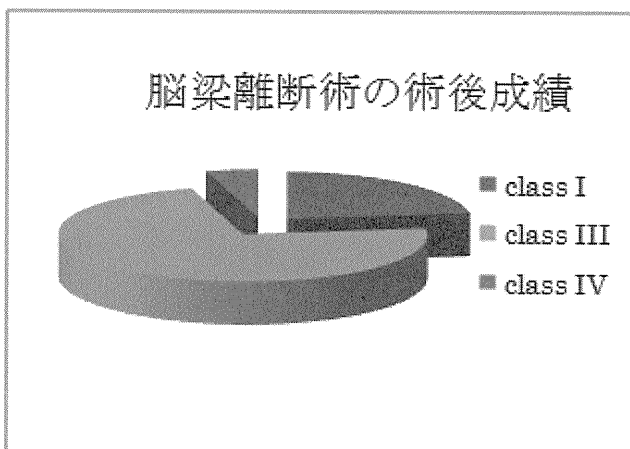
一方術式をみると、平均で脳梁離断術が約40%を占め、焦点診断の困難な症例が多いことが明らかである。焦点切除の場合も、半球切除が他の単一脳葉の切除に比し多ことから、焦点の広がり複雑さが小児てんかんに特徴的であり、治療の難しさを如実に物語っている。

同様に発作時 SPECT も頭頂葉、後頭葉焦点の症例に多く施行されている。このような症例では、発作改善率も悪く、焦点診断に向けての診断学の研究のますますの重要性が強調される。

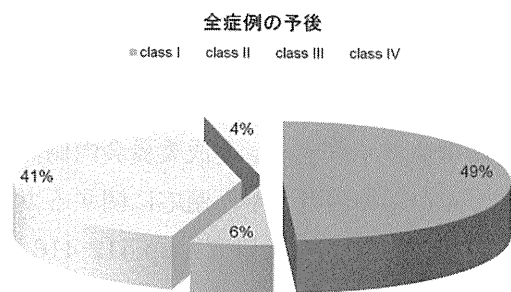
次に術前診断法の検討を行った。MEG を施行した症例は頭頂葉、後頭葉の焦点の症例に多く、診断の困難さを物語っている。



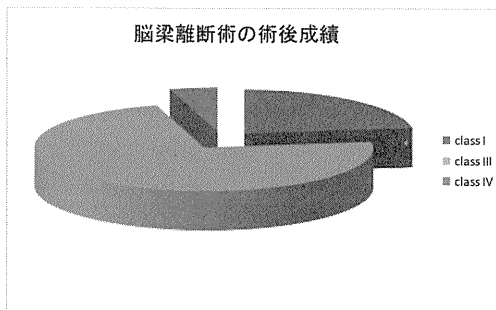
一方、発作時脳波モニタリングはほぼ全例で施行されており、診断における重要性が了解できる。



次に術後成績を Engel の分類で解析した。全症例では予後良好な class I と II が 55% を占めている。



一方、脳梁離断術では下図のように class III が 3/4 を占め、治療の困難さを示している。



D. 結語

外科的加療を行うに至った小児てんかんは治療困難な症例が多いことが、術前の検査においても、術後の成績においても明らかになった。今後のさらなる治療法の開発が期待される。

E. 研究発表

1. 小黒恵司, 横田英典, 伊沢彩乃, 檀一平太, 渡辺英寿, 光トポグラフィーの基礎と応用 倍密度光トポグラフィーへの挑戦, 認知神経科学, 13 巻 2 号 Page169, 2011
2. 渡辺英寿, LeeSang Kun, 須江洋成, 山本貴道, 新規抗てんかん薬レベチラセタムの add-on 治療における位置づけ, Pharma Medica, 29 巻 10 号 Page92-97, 2011
3. 渡辺英寿, 側頭葉 脳弓と海馬, Clinical Neuroscience, pp.1141-1143, 2010.10
4. 渡辺英寿, NIRS の基礎と臨床 光トポグラフィーの脳外科領域への応用, 認知神経科学, pp.27-35, 2010.03
5. 渡辺英寿, 藤原建樹, 池田昭夫, 井上有史, 亀山茂樹, 須貝研司, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会内側側頭葉てんかんの診断と手術適応に関するガイドライン, てんかん研究, pp.412-416, 2010.01
6. 渡辺英寿, 「脳機能計測法を基礎から学ぶ人

のために」 光トポグラフィーの応用, 臨床神経生理学, pp.39-43, 2010.02

7. 海老原彰, 紺野武彦, 田中裕一, 渡辺英寿酸素吸入法を用いた光トポグラフィーによる脳虚血側診断, 臨床神経生理学, pp.77-84, 2009.06
8. 渡辺英寿, 【光脳機能イメージング】 光脳機能イメージングの脳外科での応用, 映像情報 Medical, pp.897-901, 2009.08
9. 渡辺英寿, 光トポグラフィーによる脳機能の計測, 脈管学, pp.169-176, 2009.04
10. 渡辺英寿, 【機能画像による脳研究】 NIRS(近赤外線スペクトロスコープ)による脳機能画像, 細胞, pp.143-146, 2009.04
11. 渡辺英寿, 【てんかんと類縁疾患 最近の進歩】 てんかんの外科的治療, 神経内科, pp.258-265, 2009.03
12. 兼子直, 小国弘量, 辻貞俊, 渡辺英寿 てんかん治療新時代, Progress in Medicine, pp.2157-2164, 2008.09
13. 小黒恵司, 横田英典, 渡辺英寿近赤外線光トポグラフィーによる脳機能計測 てんかん焦点診断への臨床応用, 脳 21, pp.376-381, 2007.10
14. 小黒恵司, 横田英典, 渡辺英寿目から学ぶ脳波 脳神経外科疾患と脳波 光トポグラフィーによる非侵襲的言語機能の計測, 臨床脳波, pp.110-117, 2008.02
15. 小黒恵司, 横田英典, 渡辺英寿【てんかん What's new?】 てんかんの検査 光トポグラフィーによるてんかん焦点診断, Clinical Neuroscience, pp.63-66, 2008.01

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

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

分担研究者 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

研究要旨

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 例のうち、1 年後の追跡調査ができたのは 18 例であった。この 1 年間の治療では、抗てんかん薬の有意な変更なし 9、増加 8、他の内科的治療（ガンマグロブリン静注）1 例であった。1 年後の発作予後は、退院後または 1 年以上発作消失 5、発作が有意に減少（50%以上）7、重大な発作（disabling seizure）は消失 1、不変 5 例であり、発作稀発、悪化、死亡はなかった。発達段階が 2 段階以上改善 1、1 段階改善 0、不変 14、1 段階悪化 2、2 段階以上悪化 1 例であった。内科的治療では発作はある程度改善するが、発達はあまり改善していない。

A. 研究目的

1. 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)の非手術例の 1 年後の追跡調査を行い、発作および発達評価を行う。

B. 対象と方法

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で、2010年度のFACE Study登録症例24例について、1年後の追跡結果を分析した。

(倫理面への配慮)

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

24例のうち、1年後の経過を評価できたのは18例であった。残り6例は遠方などの理由で受診が早すぎたり遅すぎたりして、ちょうど1年前後の頃に評価ができなかった。

18例の内訳は、West症候群5、EME 1、Rasmussen症候群1、migrating partial seizures in infancy (MPSI) 2、新皮質てんかん4、分類不能 5例で、これらの症例の以前のでんかん分類は、West症候群11、EIEE 1、EME 1、Rasmussen症候群1、MPSI 2、分類不能 2例であった。

登録評価後の退院時年齢は6-67ヶ月、1年後の評価年齢は19-78月であった。

1. 治療経過

この1年間の治療では、抗てんかん薬の有意な変更なし9、増加8、他の内科的治療（ガンマグロブリン静注）1例で、断薬、減薬、外科治療はなかった。

治療経過では、この間に試みられた抗てんかん薬は1種類1、2種類2、3種類3、4種類6、5種類4、6種類2例であり、その内容はVPA 10、ZNS 12、PB 7、CBZ 1、PHT 1、CLB 7、CZP 4、TPM 6、LTG 7、GBP 1、AZM 2、KBr 6、その他2例（重複）であった。内科的治療による合併症はなかった。

2. 発作関連の予後

1年後のおもな発作間歇時脳波所見は、suppres

sion-burst 1, bilateral generalized synchronous epileptic activities 4, bilateral multifocal epileptic activities 10, lateralized epileptic activities 1, focal epileptic activities 4, abnormal background activities 5例であり(3種類1例、2種類5例)、hyparrhythmia、slow spike-wave burst、no epileptiform activities、normal はなかった。

1年後の発作予後は、退院後または1年以上発作消失5、発作が有意に減少(50%以上)7、重大な発作(disabling seizure)は消失1、不変5例であり、発作稀発、悪化、死亡はなかった。

残存発作は、epileptic spasm 5、全般性強直3、全般性強直間代1、全般性ミオクロニー1、部分単純部分運動1、複雑部分運動2例であった。

3. 発達関連の予後

既存の発達検査を用いた登録時の発達レベルは、正常(DQ \geq 80)3、境界(79-70)0、軽度遅滞(69-50)1、中等度遅滞(49-35)3、重度遅滞(34-20)4、最重度遅滞(<20)4、極めて重度(ほぼ測定不能あるいは10未満)3例だったが、1年後は正常1、境界0、軽度遅滞2、中等度遅滞3、重度遅滞6、最重度遅滞1、極めて重度5例であり、発達段階が2段階以上改善1、1段階改善0、不変14、1段階悪化2、2段階以上悪化1例であった。

FACE Study用の新たな発達評価表を用いた発達評価では、登録時のDQは0-129で、正常(DQ \geq 80)3、境界(79-70)0、軽度遅滞(69-50)2、中等度遅滞(49-35)1、重度遅滞(34-20)5、最重度遅滞(<20)3、極めて重度(ほぼ測定不能あるいは10未満)4例で、1年後ではDQは0-86で、正常1、境界0、軽度遅滞2、中等度遅滞3、重度遅滞7、最重度遅滞1、極めて重度4例であった。

D. 考察

難治な破局てんかんであっても、内科的治療により発作の改善はある程度得られるが、発達の改善はあまり得られていない。この点は手術による発達の改善に比して見劣りしており、もっと長期

に経過を追跡しないと断定できないが、破局てんかんに対しては手術可能ならば早期に手術を行うのが妥当である。

FACE Study用に新たに作成した簡便な発達評価表は、あとからでも容易に思い出せ、かつ国や文化の違いによる差が出にくい項目を選んでいるが、これによる1年後の評価も既存の発達検査による発達評価とよく一致しており、十分実用に耐えることが確認された。

E. 結論

FACE Study 登録症例の1年後の追跡調査を行った。さらに長期の追跡調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 須貝研司. 重症心身障害児(者)のてんかんの薬物治療 抗てんかん薬の使い方の実際. 日本重症心身障害学会誌 2011; 36: 91-9.
- 2) 須貝研司. 【乳幼児診療 A to Z】乳幼児における症状・症候 診察所見を中心とした診断へのアプローチ-けいれん. 小児科 2011; 52: 647-54.
- 3) 須貝研司. 痙攣(重積症を含む). In.前川和彦、相川直樹(監修). 今日の救急治療指針第2版. 医学書院、東京、2012: 472-8.
- 4) 須貝研司. 遺伝性運動感覚性ニューロパチー. In.大関武彦、ほか(監修). 今日の小児治療指針第15版. 医学書院、東京、2012: 635-6.
- 5) 須貝研司. てんかん. In.栗原まな(監修). 小児リハビリテーションポケットマニュアル. 診断と治療社、東京、2011: 29-31.
- 6) Irahara K, Saito Y, Sugai K, et al. Effects of acetazolamide on epileptic apnea in migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res.* 2011;96:185-9.

2. 学会発表

- 1) Sugai K, et al. Treatment and prognosis of the severest early infantile epileptic encephalopathies: can the patients be

prevented to be bedridden? 29th International Epilepsy Congress, Rome, Aug 31, 2011.

2) Sugai K, et al. Pharmacotherapy for post-surgical residual or relapsing seizures. 65th Annual Meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, Dec 5, 2011.

3) Sugai K, et al. Short-term oral or rectal diazepam at bedtime for clinical non-convulsive status epilepticus in remote areas. 9th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, Manila, Mar 23, 2012.

4) 須貝研司. けいれん重積の最新の治療. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 2011.5.26.

5) 須貝研司、ほか. 慢性の潜因性・症候性部分てんかんの具体的な発作症状に基づく治療—前方視的検討—. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 2011.5.27.

6) 須貝研司. 産科医療補償制度の現状と今後. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12.

7) 須貝研司、ほか. 潜因性・症候性部分てんかんの具体的な発作症状に基づく重症心身障害児(者)の部分発作の治療—前方視的検討—. 第 37 回日本重症心身障害学会, 徳島, 2011.9.29.

8) 須貝研司、ほか. 破局てんかん外科治療例の長期予後および最重度障害が必発である乳児早期てんかん性脳症の発作・発達予後. 第 45 回日本てんかん学会, 新潟, 2011.10.6.

9) 須貝研司. てんかんを持つ小児の精神症状の治療. 第 45 回日本てんかん学会, 新潟, 2011.10.5.

10) 須貝研司、ほか. 臨床的非けいれん性てんかん重積に対するジアゼパム短期眠前経口療法. 第 45 回日本てんかん学会, 新潟, 2011.10.7.

11) 須貝研司. PANDAS は確立した症候群である—No. 第 5 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRES, 東京, 2011.10.8.

12) 須貝研司、ほか. 半球離断後に発作が頻発した片側巨脳症を伴う EIEE の脳波所見. 第 41 回日本臨床神経生理学会学術大会, 静岡, 2011.11.10.

13) 須貝研司. 小児における真の難治性てんかんとその対応—MRI で non-lesional な症例について—. 第 35 回日本てんかん外科学会, 東京, 2012.1.19.

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

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－

分担研究者 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 2012 年 1 月までに登録された 314 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 113 例(37%)、分類不能てんかん 66 例(21%)、新皮質てんかん 60 例(19%)、Lennox-Gastaut 症候群 36 例(11%)、Dravet 症候群 13 例(4%)、Rasmussen 症候群 6 例(2%)、Doose 症候群 4 例(1%)、大田原症候群 3 例(1%)、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群(HHE)3 例(1%)、その他 8 例であった。分類不能てんかん 66 例の詳細分析より少なくともその 74%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) 117 例(37%)、全般性強直発作 64 例(20%)、複雑部分発作 46 例(15%)であり、てんかん発症年齢は生後 12 カ月以下が 245 例(78%)と乳児期が多かった。本結果を総合すると 6 歳未満の破局てんかんでは West 症候群ないしその既往を有するてんかん群 (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(生後 12 カ月を軸)、ES の有無、脳波所見 (Suppression-burst, hypsarrhythmia, 全般性遅棘徐波)を中心に発作時ビデオ脳波記録、脳画像検査を参考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2012年1月までにFACE事務局に登録された314例の6歳未満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6歳未満発症、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。314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。314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(W S)113例(36%)、分類不能てんかん66例(20%)、新皮質てんかん60例(19%)、Lennox-Gastaut症候群(LGS)36例(11%)、Dravet症候群13例(4.1%)、Rasmussen症候群6例(2%)、大田原症候群(OS)3例(1%)、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群(H

HE)3例(1%)、その他8例の順であった。分類不能てんかん群が66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11例が皮質異形成、8例で遺伝子/染色体異常、低酸素性虚血性脳症(HIE)5例、感染症3例、血管性病変2例、腫瘍、頭部外傷1例ずつ、その他11例で、25例では不明であった。また8例でWSの既往を認めた。てんかん発症年齢では66例中44例(67%)で1歳以下発症、発作型分類では全般性強直発作27例、ES7例を含み全般発作が47例(71%)であり、部分発作は18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。

314例の主要発作型分類では、Epileptic spasms (ES) 117例(37%)、全般性強直発作(GTS)64例(20%)、複雑部分発作46例(15%)であり、総合すると全般発作が229例(73%)、部分発作が69例(22%)、分類不能が16例であった。てんかん発症年齢は生後12ヵ月未満が245例(78%)と乳児期が多かった。その成因分類では、皮質異形成が51例と最も多く、次いで遺伝子/染色体異常40例(結節性硬化症23例を含む)、HIE33例、感染症14例、血管病変13、腫瘍、頭部外傷3例ずつ、その他23例、不明が132例であった。総合的には明らかかな出生前成因が1/3強、出生後要因が1/4、不明が1/2弱であった。

精査時の精神運動発達では、正常47例、境界領域21例、軽度遅滞52例、中等度遅滞57例、重度遅滞以上が184例、不明が2例であった。また各てんかん症候群における中等度以上の精神運動発達遅滞の頻度を検討すると、WSでは68%、LGSで61%、新皮質てんかんで65%、分類不能群で53%とすでに多くの症例で重篤な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(113例)とWSの既往を持つてんかん群36例の合計149例(47%)とその中心となるてんかん群はWSとその周辺群てんかん群と考えられた。また発作型からみるとES42%、G

TS20%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62%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。

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2009年から2012年に登録された314例の破局てんかん症例を検討したところ、少なくとも149例(47%)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と考えられた。逆に部分発作を主徴とする新皮質てんかん群は全体の19%にすぎなかった。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にしてもその症例数はかなり限られように見える。しかし世界的には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、その一部の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)。WS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ヶ月でわけ

る)、ESとそれ以外の発作型、脳波所見(Suppression-burst、hypsarrhythmia、全般性遅棘徐波)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ES、GTSを主徴とする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。本群は両側半球病変を持つ群と一側半球に限定した病変を持つ群に分類し、脳梁離断術、焦点(半球)切除術の適応について検討する必要がある。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、早期に最も適切な治療手段を講じることは重要である。

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)塩田睦記、小国弘量、伊藤康、大澤真木子、落合卓、堀智勝、武藤順子、高橋悟、宮本晶恵、小坂仁. 機能的半球切除術により日常生活動作に著しい改善を認めた小児Rasmussen脳炎の3例. 脳と発達 2011;43(5):373-7.

(2)平野嘉子、小国弘量、大澤真木子: 小児発作性疾患に対する長時間ビデオ・脳波同時記録検査の有用性に関する検討. 脳と発達 2011;43(4):317-9.

(3)Liang JS, Shimojima K, Takayama R, Natsume J, Shichiji M, Hirasawa K, Imai K, Okanishi T, Mizuno S, Okumura A, Sugawara M, Ito T, Ikeda H, Takahashi Y, Oguni H, Imai K, Osawa M, Yamamoto T. CDKL5 alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. Epilepsia. 2011;52(10):1835-42.

(4)Ito Y, Oguni H, Ito S, Oguni M, Osawa M. A modified Atkins diet is promising as a treatment for GLUT1 deficiency syndrome. Dev Med Child Neurol. 2011;53:658-63.

(5)Sakauchi M, Oguni H, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multi-institutional

study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011;52:1144-9

(6)Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 2:50-4.

(7)伊藤 進、小国 弘量. 小児難治性てんかんに対するケトン食療法—「最後の選択肢」から「早期からの選択肢」へ。 Brain Nerve 2011;63:393-400.

(8)Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? *Brain Dev*. 2011;33(3):207-12.

なし
3. その他
なし

2.学会発表（抄録）

- (1)小国弘量. 小児てんかんの update. 第53回日本小児神経学会抄録集 S100 2011
- (2)Oguni H, Ohtsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Baba K, Baba H, Hong S-C, Kim H-D, Luan G, Won T-T, Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. Clinical analysis of children with catastrophic epilepsy registered in the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. 29th International Congress of Epilepsy, Rome 2011.
- (3)Oguni H, Fujii A. Multidisciplinary approaches to West syndrome. The 4th KES-JES Joint Symposium, 第45回日本てんかん学会抄録集 P138 2011.
- (4)小国弘量、小林勝弘. 乳幼児破局てんかんの病因と疫学. 第45回日本てんかん学会抄録集 P111 2011.

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

図1. 診断ガイドライン

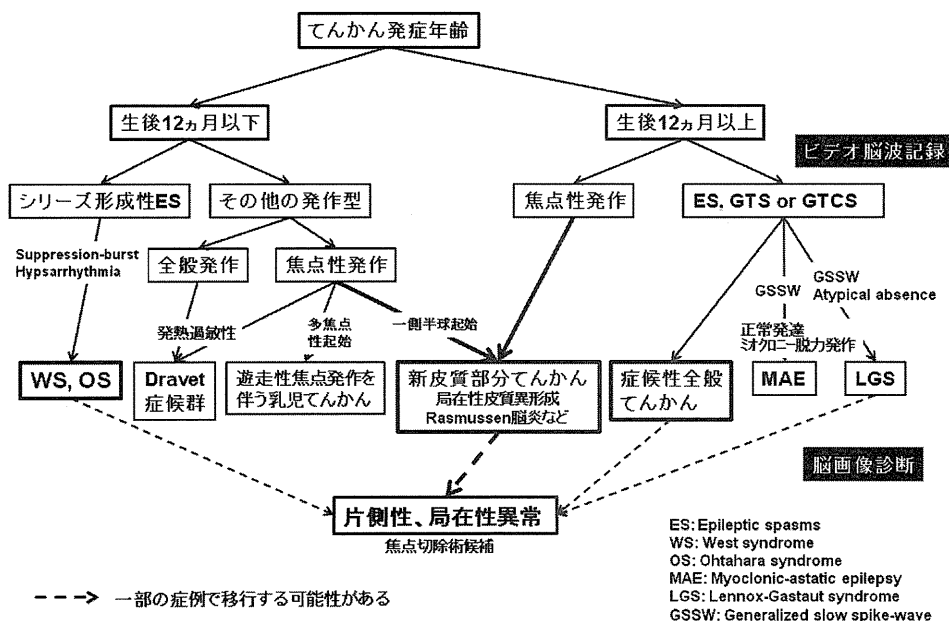
破局てんかん(CE)は、乳幼児期に頻発するてんかん発作により重篤なてんかん性脳機能障害が来し、その結果、発達の停止・退行など破局的な発達予後を呈する乳幼児難治てんかんである。その定義として (1) てんかん発症年齢が6歳未満、(2) 二剤以上の抗てんかん治療 (ACTHを含む) に不応性で月に10回程度以上の発作 (ただしてんかん症候群によってはそれ以下のものも含む) を繰り返し、(3)精神運動発達の停滞・退行を来す、てんかん型である。てんかん症候群分類として大田原症候群(OS)、West 症候群 (WS)、Lennox-Gastaut 症候群(LGS)、特発性ミクロー失てんかん(MAE)、Dravet症候群、その他の症候性全般てんかん (進行性ミクローヌス症候群を含む注)、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。中でもてんかん性スパズムス (ES) を主徴とするWSとその既往のあるてんかん群 (CEの約1/2) と症候性新皮質部分てんかん (約1/5) は最も重要なてんかん症候群である。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。CEに対する診断手順を下記とフローチャートで示す。

診断手順

- 初診時にてんかん発作型とてんかん症候群診断をつける
 - 問診 (成因、発作型診断、発達)
 - 理学的、神経学的検査 (皮膚所見、片麻痺、奇形症候群)
 - 脳波検査 (側方性、局在性、てんかん性脳症)
 - 高解像度頭部MRI検査 (病変の有無)
 - 発達あるいは知能検査
- 入院検査と抗てんかん薬無効例でACTH、ケトン食療法の可能性
 - 発作時ビデオ脳波記録 (正確な発作型診断、側方性)
 - SPECTないしPET (機能焦点の側方性、局在性)
 - ACTH、ケトン食治療後の脳波所見 (側方性、局在性の有無)
- 検査所見より総合して最終てんかん症候群診断と焦点性病巣の片側性、局在性診断

注：進行性ミクローヌステんかんのようにてんかん性脳機能障害が重篤な進行性代謝・変性疾患を含めるが、てんかん発症前からの重度の脳障害があり、その併存症としてのてんかんを除外する。

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

分担研究者 廣瀬伸一 福岡大学小児科 教授

研究要旨

乳幼児破局てんかんの主要な疾患群である早期乳児てんかん性脳症の遺伝子異常の報告がなされている。この情報を基に破局てんかん診療における早期乳児てんかん性脳症遺伝学的診断ガイドラインを構築した。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主要な疾患群である早期乳児てんかん性脳症の遺伝子異常の報告がなされている。この情報を基に破局てんかん診療における早期乳児てんかん性脳症遺伝学的診断ガイドラインを構築する。

B. 研究方法

いままでに原因となる遺伝子変異が発見され早期乳児てんかん性脳症を検索し、その名称と遺伝学的検査を実施すべき遺伝子をまとめた。実際の遺伝学的診断の手順は、研究者らがまとめた抗てんかん連盟の遺伝学的診断レポートを参考にした。

C. 研究結果

遺伝学的検査が可能な早期乳児てんかん性脳症は以下である。

- 早期乳児てんかん性脳症 1
- 早期乳児てんかん性脳症 2
- 早期乳児てんかん性脳症 3
- 早期乳児てんかん性脳症 4
- 早期乳児てんかん性脳症 5
- 早期乳児てんかん性脳症 6

Severe infantile multifocal epilepsy

Malignant migrating partial seizures
of infancy

早期乳児てんかん性脳症 7

早期乳児てんかん性脳症 8

早期乳児てんかん性脳症 9

早期乳児てんかん性脳症 10

早期乳児てんかん性脳症 11

早期乳児てんかん性脳症 12

GLUT1 欠損症候群

Aicardi-Goutieres 症候群 1

Aicardi-Goutieres 症候群 2

Aicardi-Goutieres 症候群 3

Aicardi-Goutieres 症候群 4

Aicardi-Goutieres 症候群 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

実際の遺伝学診断の手順は以下である。

1) 臨床症状による疾患の絞込み

遺伝学的診断には時間や経費がかかるため、上述の疾患に関係する遺伝子のすべてを検索するわけにはいかない。あらかじめ臨床症状、脳波所見、画像診断や家族歴を参考に、疾患を一つまたは二つ程度に絞り込む。染色体検査も重要。

2) 遺伝学的診断の有用性の検討

得られる遺伝情報が患者の予後評価や遺伝相談に有用であるか慎重に検討すべき。

3) 遺伝学的診断実施施設の選択

ドラベ症候群での SCN1A 遺伝子の遺伝学的診断は商業ラボで実施されているが、他の乳児早期てんかん性脳症を疑う場合は、該当する遺伝学的診断を実施する施設を探し個別に依頼する。

4) 診断前遺伝カウンセリングの実施

実際に遺伝学的診断を行うことになった場合は、診断前遺伝カウンセリングの実施が必須である。臨床遺伝学の知識が十分ある、医師またはカウンセラーにより、実施する遺伝学的診断の意義や得られる利益ばかりでなく不利益についても十分開示・説明する必要がある。

5) インフォームドコンセントの取得

遺伝学的診断の十分な説明を行い、その内容と患者または患者の親からの同意を文章で取得する必要がある。

6) 検体採取とその送付

検体の種類、採取法は遺伝学的検査実施施設によって大きく異なる場合がある。事前に実施施設に十分検体の種類、採取法、送付法について打ち合わせを行い、貴重な資料を無駄にしないように心がける必要がある。

7) 結果の解釈

遺伝学的検査の結果は実施施設によって得られるが、その解釈は依頼医師が行うべきである。

8) 診断後遺伝カウンセリングの実施

結果を患者または家族に伝える際には診断

後遺伝カウンセリングを準備しておく必要がある。

9) 結果に基づく治療の選択

遺伝学的検査の結果に基づき、当初有用性を検討した際に経過した治療法に従い、投与すべきでない薬剤に注意しながら、診断されて疾患に最も良い薬剤または手術治療などを選択し、遺伝学的検査の結果が患者治療に反映するようにする。

D. 考察

今後、早期乳児てんかん性脳症で、遺伝学的診断は診断、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

早期乳児てんかん性脳症(大田原症候群を含む)で、ある程度の遺伝学的診断が期待できる。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。実施にあつては、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

1. Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N and Kurotaki N. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. J Hum Genet 2012; 1-4
2. Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi J, Hirose S, Mizuguchi M. Mutation of the SCN1A gene in acute encephalopathy. Epilepsia 2012; in press.

3. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2011 in press
4. Hwang SK, Makita Y, Kurahashi H, Cho YW, Hirose S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a genotypic comparative study of Japanese and Korean families carrying the *CHRNA4* Ser284Leu mutation. *J Hum Genet* 2011; 56(8):609-12.
5. Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(6):1144-9.
6. Shi X, Wang J, Kurahashi H, Ishii A, Higurashi N, Kaneko S, Hirose S. On the likelihood of *SCN1A* microdeletions or duplications in Dravet syndrome with missense mutation. *Brain Dev* 2011; in press.
7. Yamakawa Y, Nakazawa T, Ishida A, Saito N, Komatsu M, Matsubara T, Obinata K, Hirose S, Okumura A, Shimizu T. A boy with a severe phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Brain Dev* 2011;34(2):107-12.
8. Kobayashi Y, Akasaka N, Ohashi T, Saitoh S, Tomonoh Y, Hirose S, Tohyama J. Early-onset absence epilepsy with onset at eight months of age. *Epileptic disorder in press* 2011. in press.
9. Su-Kyeong H, Hirose S. Genetics of temporal lobe epilepsy. *Brain Dev* 2011.in press.
10. Shi X, Yasumoto S, Kurahashi K, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations. *Brain Dev* 2011.in press.
11. Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni K, Itomi K, Miyamoto A, Shirishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. *PCDH19* Mutation in Japanese Females with Epilepsy. *Epilepsy Res* 2011.in press.
12. Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia*;52 Suppl 2:50-4.
13. Tomonoh Y, Yasumoto S, Ihara Y, Fujita T, Nakamura Y, Ninomiya S, Kodama R, Ideguchi H, Inoue T, Mitsudome A, Hirose S. Dianosing nocturnal frontal lobe epilepsy:A case study of two children. *Seizure* 2011:583-585
14. Wang W, Takashima S, Segawa Y, Itoh M, Shi X, Hwang SK, Nabeshima K, Takeshita M, Hirose S. The Developmental Changes of *Na(v)1.1* and *Na(v)1.2* Expression in the Human Hippocampus and Temporal Lobe. *Brain Res* 2011 ; 61-70
15. Ishii A, Zhang B, Kaneko S, Hirose S. Positive association between benign familial infantile convulsions and *LGI4*. *Brain Dev* 2010;32:538-43.
16. Ottman R, Hirose S, . Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission.2010; 51(4):655-670
17. 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.
18. 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 ; 11:1552-1566
19. 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.
20. 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.

21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Sakakibara T, Nakagawa E, Saito Y, Sakuma H, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Kurahashi H, Hirose S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2009;50(9):2158-62.
 26. 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.
 27. 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.
- International Epilepsy Congress 2011.8/28-9/1, Roma
 2. The development of the DNA chip which aimed at the clinical application in epilepsy. Sugawara T., Yoshida S., Wada K., Hirose S., Iwasa H., Kaneko S. 29th International Epilepsy Congress 2011.8/28-9/1, Roma
 3. “Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy: A Genotypic Comparative Study of Japanese and Korean Families Carrying the CHRNA4 Ser284Leu Mutation” Su-Kyeong Hwang Makita Y., Kurahashi H., Yong-Won Cho, Hirose S. KES 韓国てんかん学会 2011.6/24. 仁川
 4. “Genetically engineered animal models for epilepsy “ Basic Science Session 30分 KES 韓国てんかん学会 2011.6/24. 仁川
 5. “Update for genetics of epilepsy plenary session ” Hirose S. KES 韓国てんかん学会 2011.6/24. 仁川
 6. 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 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
 7. 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 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
 8. 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 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10
 9. 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 1st Asian Congress for Inherited Metabolic Diseases 2010.3/7-10

2.学会発表

1. Steroid pulse therapy as an effective treatment for refractory epilepsy in children with glutamate receptor (GluR) antibodies. Yasumoto S., Ihara Y., Fujita T., Tomonoh Y., Ninomiya S., Nakamura N., Ideguchi H., Inoue T., Takahashi Y., Hirose S. 29th

10. Clinical Analysis of patients Suspected of Having Novel Influenza A(H1N1) Encephalopathy/ Hitoshi Ideguchi, Yukiko Ihara, Yuko Tomonou, Takahito Inoue, Sawa Yasumoto, Shinichi Hirose. (2010.4/15-18 台湾(台北))
 11. 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 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51th Annual Meeting Of Taiwan Pediatric Association (2010.4/15-18 台湾(台北))
 12. Genetic variants associated with epilepsy causation/ Shinichi Hirose The 8th Asian & Oseanian Epilepsy Congress (2010.10.18-24 オーストラリア)
 13. Transgenic rat models for epilepsy Shinichi Hirose ASEPA workshop (2010.10.20. オーストラリア)
 14. Coexistence gene mutation in SMEI are identified by using DNA array/ Sugawara T., Yoshida S., Wada K., Hirose S. The 8th Asian & Oseanian Epilepsy Congress (2010.10.18-24 オーストラリア)
 15. 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 8th Asian & Oseanian Epilepsy Congress (2010.10.18-24 オーストラリア)
 16. 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 8th Asian & Oseanian Epilepsy Congress (2010.10.18-24 オーストラリア)
 17. Genetics of Febrile Seizures and Related Conditions Hirose S The 10th Asian & Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN) 2009.6.10-13 (大邱)
 18. Positive association between benign familial infantile convulsions (BFIC) and LG14 Shinichi Hirose, Atsushi Ishii, Bo Zhang, Sunao Kaneko, Shinichi Hirose ASPR (5th Congress of Asian Society for Pediatric research) 5/21-24.2009 杭州
 19. Molecular Pathogenesis of Epilepsies Shinichi Hirose The 43rd Congress of The Japan Epilepsy Society (2009,10/24, 青森)
 20. Recent advances in the genetics of epilepsy Shinichi Hirose 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18, 上海)
 21. 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 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18, 上海)
 22. 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 Nagatashi, Yukitoshi Takahashi, Jun Okamura, Shinichi Hirose. 13th Asian Pacific Congress of Pediatrics (2009,10/14-18, 上海)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
 1. 特願 2008-031002 : てんかんモデル非ヒト哺乳動物
 2. 特願 2008-273446 : 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
 3. 特願 2009-188152 : 注意欠陥/多動性障害診断用モデル非ヒト動物
 4. 特願 2010-60019 : 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
- 寄与した指針又はガイドライン等：
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. Epilepsia 2010, 51(4): 655-670
2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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

破局てんかんに関する診療ガイドラインはないが、小児特有のてんかん原性疾患で外科治療すべき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や脳磁図、SPECTやPETでの術前評価は有用である。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最適な外科治療を確立し、てんかん性脳症の病態解明にSPECTが有用であったので報告した。

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

2011年3月までに53例のHH症例を経験し術後の評価を行った。症例の平均年齢は15歳 (2~50歳)、GSの初発年齢は平均1.8歳であった。HHの最大径の平均は18.3 mm (5~80 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1例以外にみられ、ほぼ日単位の難治性発作を有し、GSのみは6例で、他は複数の発作型を有していた。GS以外に、強直発作が21例、複雑

部分発作が32例、二次性全般化発作が23例、脱力発作が5例、ミオクロニー発作が2例に認められ、これらは二次性てんかん原性と考えられた。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、15例がintrahypothalamic type (I type)、25例がmixed hypothalamic type (M type)、13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。32%でPPを認め、41%でBDを認め、いずれもその70%以上がM typeであった。MRが53%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94%、Engel's class Iは83%であった。70回の手術が行われたが、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。

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、前二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であることが明らかとなった。

D. 結論

SRT はHHに対して最も安全で有効な手術であることが確立され、HHを有する患者を破局てんかんにさせないための合理的な外科治療法であることを明らかにした。

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

診療ガイドライン（画像診断，脳磁図）

西新潟中央病院 亀山茂樹

CQ 1：画像診断(MRI)は破局てんかんの診断に有用か？

推奨：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 [グレード：B].

解説：これまでに公表された破局てんかんに関する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，以下のようなものが列挙されている¹⁾。1.皮質形成異常(42%)，2.結節性硬化症(6%)，3.多小脳回（傍シルビウス裂症候群），4.視床下部過誤腫(4%)，5.半球症候群（片側巨脳症，半球性皮質形成異常）(20%)，6.Sturge-Weber 症候群(3%)，7.Rasmussen 症候群(3%)，8.Landau-Kleffner 症候群(<1%)，9.dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT, 胚芽異形成性神経上皮腫瘍)などの腫瘍性疾患(19%)，10.脳血管疾患(1.5%)，11.萎縮性脳病変(10%)などで，543 例の手術例からみた頻度を (%) で示した²⁾。タスクフォースでは，さらに海馬硬化症(6.5%)，West 症候群(4%)や大田原症候群(<1%)を報告している²⁾。これらの疾患のほとんどは，半球性，限局性あるいは多発性の MRI 病変を伴うものであり，MRI で基礎病変を検索することが有用である。ルーチン検査として，T1 強調画像，T2 強調画像，プロトン強調画像，FLAIR(fluid attenuated inversion recovery)画像が推奨される。また，軸位断画像に加えて前額断画像を撮像すると局在の確認に有用である。

文献：

1. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al: Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006;47: 952-959 [Level IV]
2. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, et al: Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008;49:146-155 [Level II]
3. Terra-Bustamante VC, Fernandes RM, Inuzuka LM, et al: Surgically amenable epilepsies in children and adolescents: clinical, imaging, electrophysiological, and post-surgical outcome data. *Childs Nerv Syst* 2005; 21:546-551 [Level II]
4. Shields WD: Effects of epilepsy surgery on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 3:S18-24 [Level IV]
5. González-Martínez JA, Gupta A, Kotagal P, et al: Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia* 2005;46:1518-1525 [Level III]

CQ 2：画像診断(SPECT)は破局てんかんの診断に有用か？

推奨：乳幼児破局てんかんは SPECT 異常を伴う例が多く，外科適応を決めるために SPECT で術前評