

価を行うことは有用である [グレード：B].

解説：MRI 異常と SPECT 異常の局在が一致すれば焦点の局在診断に有用であるが、MRI が陰性の場合には SPECT 異常の存在が有用となる。核種は、発作間欠時は IMP あるいは ECD SPECT には N-isopropyl-¹²³I-p-iodoamphetamine (IMP), ^{99m}Tc-hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO), ^{99m}Tc-ethyl-cysteinate dimer (ECD)などを用いた脳血流 SPECT がある。発作時の高血流域を捉える発作時 SPECT が最も有力な手段とする報告も多いが、明確なエビデンスはない²⁾。最近では、発作時の SPECT 像から発作間欠時の SPECT を subtraction して血流の上昇域を統計解析し、その画像を MRI に superimpose する試み(subtraction ictal SPECT coregistered to MRI; SISCOM)がなされ、その有用性が期待されている³⁾。

2004 年 6 月 18 日から保険適用となった ¹²³I-iomazenil を用いた Iomazenil SPECT は中枢性 benzodiazepine receptor(BZR)の分布を画像化するものである。中枢性 BZR は抑制系神経伝達物質の主要な部分をになう GABA_A 受容体と共役して Cl⁻チャンネルを形成しており、てんかん原性域にはこの抑制系神経伝達物質が低下していることが考えられ、Iomazenil SPECT は代謝や血流の画像化と異なり、てんかん原性域が直接描出されることが期待されている⁴⁾。

文献：

1. Mukahira K, Oguni H, Awaya Y, et al: Study on surgical treatment of intractable childhood epilepsy. Brain Dev 20:154-164, 1998. [Level III]
2. Shields WD: Effects of epilepsy surgery on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents. Epilepsy Behav 5 Suppl 3:S18-24, 2004. [Level IV]
3. Matsuda H, Matsuda K, Nakamura F, et al: Contribution of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI to epilepsy surgery: a multicenter study. Ann Nucl Med; 23: 283-291, 2009. [Level III]

CQ 3：画像診断(PET)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 PET 異常を伴う例が多く、外科適応を決めるために PET で術前評価を行うことは有用である [グレード：B].

解説：MRI 異常と PET 異常の局在が一致すれば焦点の局在診断に有用であるが、MRI が陰性の場合には PET 異常の存在が有用となる。¹⁸F] fluorodeoxy glucose (FDG)を用いて糖代謝をみる FDG-PET が一般に FDG-PET は SPECT と比較して解像力や検出力は高く、MRI で陰性のてんかん原性域の診断にも有用であると考えられている²⁾。

文献：

1. Mukahira K, Oguni H, Awaya Y, et al: Study on surgical treatment of intractable childhood epilepsy. Brain Dev 20:154-164, 1998 [Level III]

2. Shields WD: Effects of epilepsy surgery on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents. *Epilepsy Behav* 5 Suppl 3:S18-24, 2004 [Level IV]
3. Whiting P, Gupta R, Burch J, et al: A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. *Health Technol Assess* 10: 1-250, 2006 [Level III]

CQ 2 : 脳磁図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における術前評価としての脳磁図検査は限界がある。 [グレード : C].

解説 : 乳幼児破局てんかんに脳磁図が有用であったとする論文はほとんどないが、多発性病変がある場合は焦点推定に有用な場合があるという¹⁾。脳磁図による手術プランニングと術後の発作消失の相関には現時点では肯定的なエビデンスが不十分で、今後もさらなる研究が必要である¹⁾

文献 :

1. Tohyama J, Akasaka N, Saito N, et al: An infant with multiple cavernous angiomas presenting with frequent epileptic seizures- detection of epileptic focus by magnetoencephalography. *No to Hattatsu* 39:295-299, 2007.

Lau M, Yam D, Burneo JG: A systemic review on MEG and its use in the presurgical evaluation of localization-related epilepsy. *Epilepsy Res* 2008; 79: 97-104 (Level III)

破局てんかん内科的治療ガイドライン（薬物療法）作成

分担研究者 山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科 教授

研究協力者 宮本雄策、福田美穂 聖マリアンナ医科大学小児科

研究要旨

難治てんかん発作、精神遅滞を示す新生児、乳幼児を対象として現状での薬物治療を文献的に検索した。また、動物実験を含めた基礎研究から明らかになった発達期の未熟脳に及ぼすてんかん発作や抗てんかん薬によるアポトーシスの影響についても検索した。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ていた。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ている。さらに難治てんかん発作に対する特殊薬剤として ACTH、プロマイド、クロラゼペイト、クロキサゾラムなども選択肢となる。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た。

A. 研究目的

1) てんかんの多くは小児期に発症する。さらにその多くは抗てんかん薬により発作が抑制され、最終的にその発作は再発なく軽快、消失する。よって一般的に神経系に基礎疾患を持たないてんかんは予後良好な疾患であると考えられる。

しかし一部の患者においては治療に抵抗し、発作が持続、遷延するケースがある。適切な診断の下に適切な治療を行っても、てんかん発作が抑制されないものを難治性てんかんと呼ぶ。しかし、てんかん治療の適切さや治療抵抗性などの判定は、症例や施設による統一が困難であり曖昧な部分が多い。従って難治性てんかんのなかには、不適切な治療により発作が遷延する見かけ上の難治症例から真の難治症例までが広く含まれる。真の難治性てんかんは、知的障害や各種神経障害、大脳の器質障害をもつ症例に多くみられる。

難治の経過を示すてんかんのうち、予後不良で発達障害を併発するような悪性の一群が破局てんかん (Catastrophic epilepsy ; 以下CE) と総称さ

れている。CEはてんかん分類上の概念ではなく定義も統一されていないが、従来の報告では、①乳幼児期発症②高い発作頻度③精神運動発達の停滞や退行④薬物治療抵抗性が特徴としてあげられる。なかでも精神運動発達の停滞及び退行が最も特徴的である。

2) CEに含まれるてんかん症候群

乳児重症ミオクロニーてんかん (Dravet症候群)、大田原症候群 (suppression-burstを伴う早期乳児てんかん性脳症)、早期ミオクロニー脳症、West症候群、Lennox-Gastaut症候群、Doose症候群 (ミオクロニー失立発作)、Landau-Kleffner症候群がCEに含まれる代表的症候群である。進行性ミオクロヌステんかん (PME) もcatastrophicな経過と予後を示すためCEに含める報告もある。しかしPMEで認められる精神運動発達退行は基礎疾患との関連がより明確である点が前述の症候群とは異なる点である。

CEに含まれる症候群であっても、稀には良性の経過と予後を示す症例もあり、逆にそれ以外の

てんかんのなかにもcatastrophicな経過と予後を示す症例も存在する。CEとcatastrophic caseが必ずしも一致しないことに注意が必要である。破局てんかんは、新生児期からてんかん発作が出現することもあるが通常は乳幼児期にかけ発作、精神遅滞が顕在化し発作は重積状態となることも稀ではない。てんかん外科治療の対象となる症例も増加しているが本研究では内科的治療の現状分析と新たな治療指針の提案を行うことを目的とした。

B. 対象及び方法

まず難治てんかん発作、精神遅滞を示す新生児、乳幼児を対象として現状での薬物治療を文献的に検索した。また、動物実験を含めた基礎研究から明らかになった発達期の未熟脳に及ぼすてんかん発作や抗てんかん薬によるアポトーシスの影響をその関連因子を測定することで検索、解析した。それらの結果を踏まえより合理的な破局てんかんに対する薬物治療指針を作成、提示した。

C. 研究結果

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ていた。その後、乳児から幼児期にかけては、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ている。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、クロラゼパイト、クロキサゾラムなども選択肢となっていた。

D. 考察

未熟脳は成熟脳にくらべて発作を起こしやすいことは良く知られている。この理由として、未熟脳ではNMDA受容体やAMPA受容体が多く発現し、GABA受容体の発現が低い、すなわち興奮系機構が抑制系機構より優っている事が基礎研究から判明している。こうした基礎研究の結果を考慮

すると、新生児から乳幼児期の発作の治療にはbenzodiazepine薬剤よりはNMDA受容体拮抗薬やAMPA受容体拮抗薬のほうがより合理的であると考えられる。また、多くの抗てんかん薬(phenobarbital, phenytoin, diazepamなど)は、発達期の動物の脳にアポトーシスを引き起こすことが報告されている。一方、topiramateやlevetiracetamではこのような作用は報告されていない。したがって、症状出現の時期、年齢に合わせ、未熟脳に対する影響の少ないTPMやLEVを中心としてZNS、ACTHなどを組み合わせて使用していく方法が合理的と考えられた。

E. 結論

破局てんかんの薬物治療としては、症状出現の時期、年齢に合わせ、新生児期には、フェノバルビタール、フェニトインやミダゾラム、リドカイン、クロナゼパム、フォスフェニトインなどを使用し、乳児期から幼児期にかけては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提唱される。

F. 参考文献

- 1) Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93:F187-91.
- 2) Silverstein FS, Jensen FE, Inder T, et al. Improving the treatment of neonatal seizures: National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop report. J Pediatr. 2008 ;153:12-5.
- 3) Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. Pediatrics. 2007 ;120:770-7.
- 4) Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD et

al: Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001;50:445-54

5) Miller SP, Weiss J, Btnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002;58:542-8

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

外科的治療ガイドライン（切除手術）

分担研究者 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

最終年度である平成23年度の報告では、これまで3年間の研究成果を踏まえて作成した、外科的治療ガイドラインを供覧する。

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。

この考えに沿って、外科治療について、どのような病態に対して早期手術を積極的に勧めてよいかを示す目的で、乳幼児破局てんかんに対する切除手術のガイドラインを作成した。

B. 研究方法

ガイドライン策定に際して、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る病態を明示する。
- 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にくく、実際そのような研究報告はまれである。
- 4) エビデンス・レベルとしては、ケース・コントロール研究などでよくデザインされたもの、また、専門家委員会の報告や権威者の臨床経験も参考にした。
- 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利用した。
- 6) 推奨度は常に見直す必要があり、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) 実際の手術は、客観的な術前評価のみならず、症例ごとに見積もられた手術の得失、更には外科チームのキャパシティも考慮に入れて計画される。したがって、手術自体の標準化を求めるようなガイドラインは、実用にそぐわないと考える。
- 8) 以上をふまえ、本ガイドラインは、i)初期治療に携わっている医師を対象として、ii)切除外科の適応となりうる病態を示し、iii)早期から外科治療を視野に入れて、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、Q&A形式で作成した。
- 9) 個々のQ&A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」を参考にして、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

C. 研究結果

策定したガイドラインを以下に示す。

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) 結節性硬化症
- 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限局していても、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拡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、一次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、病変が一側半球に拡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、腫瘍内に突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)の結節性硬化症では、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, New York, 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、結節性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¹⁾。

発達の改善については、1) 具体的にどのような能力(運動、言語、社会性など)が改善させるのか、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、病因や術年齢を基に術前より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. 結語

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、家族や通園施設とのかかわりなども把握して、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. 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. Curative surgery for pediatric surgery. Epilepsy Congress in Tsinghua University. Beijing, China, July 18, 2009.
- Baba K, et al. Surgical treatment for partial epilepsies. Asian Symposium, 第43回日本てんかん学会, 弘前, 10月21日, 2009年.
- Baba K, et al. Extratemporal resection surgery. A Workshop on Epilepsy Surgery. New Delhi, India, November 8, 2009.
- 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

外科的治療ガイドライン(脳梁離断術)作成に関する研究

分担研究者 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。手術時年齢は5-57ヶ月。脳梁前半部2例に、脳梁全離断術を49例に行った。術後追跡期間は13-102ヶ月（平均37ヶ月）。術後発作消失(F)33.3%、80%以上の発作減少(E)19.6%、50%以上の減少(G)25.8%、50%以下の減少(P)21.6%であった。手術効果は強直発作に比較してスパズムは良好であり、スパズムの47.1%はF、23.5%がEであったのに対し、強直発作では術後消失例はなく、Eも1例(10.0%)のみであった。術後の発達はF+E群では術前のDQが維持でき、発達退行が認められなかったのに対し、G+P群では徐々に退行が進行した。手術結果を予測する要因として発作発症前に重度発達遅滞がないこと、術前DAが高いことがあげられた。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。

A. 研究目的

ウエスト症候群は重度発達遅滞を伴う危険性が極めて高く、破局てんかんの中でも最も多いてんかん症候群である。発達障害は70-80%の高率に出現し、50%以上の症例で重度発達障害を伴う^{1, 2)}。また、重度発達をきたす多くの危険因子のうち発作の持続が有意に関連している³⁾。

ウエスト症候群に対する外科治療としては、MRIで病変を伴っている例では病変部の切除あるいは大脳半球切除⁵⁾が、またPETにて限局性の低代謝領域の切除⁶⁾が行われており、発作消失に加え発達改善が示されている⁶⁾。これらの結果からはウエスト症候群で認められるスパズムは皮質の発作波により誘発され、背景脳波の特徴であるヒプスアリスミアは皮質下構造により生じると推察されている。一方、MRIにて病変を伴わない例に対してはPinard^{7, 8)}が脳梁離断術の有効性を報告しているが、対象例の年齢が高く、比較的発症後早期の症例に対する検討はなされていない。

今回の研究では当院で脳梁離断術を行ったウエ

スト症候群例の手術予後、発達経過につき検討を行った。

B. 研究方法

2000年4月より2011年12月の期間、70例の乳幼児難治性ウエスト症候群に対して脳梁離断術を行い、このうち1年以上追跡できた51例を対象とした。MRIにて局所性病変を伴う例は除外した。手術結果、発達変化、術後予後に対する要因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配慮した。

C. 研究結果

1. 対象

対象症例は51例(女児26例、男児25例)。発作初発年齢は0-23ヶ月(平均4.6ヶ月)。

明らかな病因としては先天性異常として前脳症、滑脳症、遺伝子異常、ムコ多糖症がそれぞれ1例に、周産期異常としては未熟児3例、無酸素脳症2例、サイトメガロウイルス感染症が1例に認められた。また出産後の異常として中枢神経系感染症2例、窒息が1例に認められた。

てんかん発症時の脳波ではヒプスアリスミアが31例に、サプレッションバーストが11例に、全般性棘徐波が3例、その他が3例に記録された。また、3例では不明であった。

脳梁離断術前の治療としてはACTH療法が42例に、TRH療法が10例に、ガンマグロブリン投与が6例に行われていた。術前の投薬数は1-4剤（平均2.7）。11例(21.6%)がEIEEとして治療を受け、24例(47.1%)では発作発症前にすでに重度精神発達遅滞が認められた。

術前検査としては長時間脳波ビデオモニタリング、MRI、Tc^{99m}-ECD SPECTを行った。発達検査にはKinder Infant Developmental Scale (KIDS)を用いた。KIDSにより発達指数 (DQ)、発達年齢 (DA) を算出した。術後は術後1ヶ月目、6ヶ月目、1年目、2年目と定期的に脳波ビデオモニタリング、KIDSによる発達検査を行った。発達が正常児に比較して遅れているため、DQ、DAより発達速度 (DV) ((追跡時点でのDA-術前DA)/追跡期間) を求め発達の評価とした。

2.手術

手術方法は脳梁前半部離断を2例に、二期的全離断を7例に、一期的全離断を42例に行った。手術時年齢は5-57ヶ月（平均24.4ヶ月）。手術までの発作持続期間は3-54ヶ月（平均19.8ヶ月）。術後追跡期間は13-102ヶ月（平均36.9ヶ月）であった。

3.術前検査結果

脳波ビデオモニタリングでは36例(70.6%)はスパズムのみが記録された。15例(29.4%)は複数の発作型を有しており、スパズムにくわえ強直発作が認められた例が10例、非定型欠神発作を有していた例が3例、眼振発作を有していた例が2例であ

った。発作間欠期脳波ではmodifiedヒプスアリスミアが42例に、ヒプスアリスミアが9例に認められた。

MRIでは8例に異常を認めず、41例では前頭葉中心の萎縮、全脳症、滑脳症がそれぞれ1例に認められた。Tc^{99m}-ECD SPECTは49例に行ったが、29例で異常なし、20例では半球性あるいは局所性の脳血流還流異常が認められたが、今回は手術適応基準には含まなかった。

4.手術結果

手術結果は発作消失 (Free、F)、80%以上の発作減少 (Excellent、E)、50%以上の発作減少 (Good、G)、50%以下の発作減少 (Poor、P)、発作の増悪 (Worse、W) に分けて分類、評価した。Fは17例(33.3%)、Eは10例(19.6%)、Gは13例(25.8%)、Pは11例(21.6%)であり、Wは認められなかった (表1)。

表 1. 手術結果

Free (F)	17 (33.3%)
Excellent (E)	10 (19.6%)
Good (G)	13 (25.8%)
Poor (P)	11 (21.6%)
Worse(W)	0

脳梁離断術の効果をスパズムおよび強直発作について検討した。手術効果は強直発作に比較してスパズムは良好であり、スパズムの47.1%は術後消失、23.5%がEであったのに対し、強直発作では術後消失例はなく、Eも1例(10.0%)のみであった (表2)。

表 2. スパズムおよび強直発作に対する手術結果

	Tonic Spasm (n; 51)	Tonic Seizure (n; 10)
F	24 (47.1%)	0 (0.0%)
E	7 (23.5%)	1 (10.0%)
G	8 (15.7%)	2 (20.0%)
P	12 (23.5%)	7 (70.0%)
W	0	0

5. 脳梁離断術の術後発達に及ぼす影響

表3に全例での術前および術後追跡時点での発達変化を示す。術前の平均DQ、DAは15.9、4.1と著明に低下していた。術後追跡結果ではDAでの伸びは8.3ヶ月とやや増加するが、DQ、DVはともに徐々に低下を示した。

表 3. 全例での術後発達変化

	DQ	DA	DV
Before CC	15.9	4.1	
1 month	20.7	5.0	0.53
12 month	16.6	6.3	0.17
Final follow-up	15.8	8.3	0.16

手術著効群 (F + E) 28例とそうでない群 (G + P) 23例に分けて発達変化を検討した (表4)。F + E群では最終追跡時点でのDQは術前レベルに止まっていたのに対しG + P群ではDQは徐々に低下を示し、12ヶ月、最終追跡時点ではDQ、DA、DVともにF + E群に比較して有意に低下していた。

表 4. 手術結果と発達

	F + E group (n: 28)			G + P group (n: 23)		
	DQ	DA	DV	DQ	DA	DV
Before	21.0	5.3*		15.7	2.5	
1 m	23.0	6.2	0.69	17.9	3.5	0.33
12 m	21.7*	8.6*	0.25*	9.9	3.4	0.08
Final	19.8**	11.7**	0.21*	8.4	3.6	0.06

** ; P<0.01, * ; P<0.05

6. 術前の手術結果に及ぼす要因

手術結果に影響をおよぼす要因、発作発症年齢、発作持続期間、手術時年齢、発作発症前の重度発達障害の有無、術前DQ、術前DAにつき検討した (表5)。これらの要因のうち有意に手術結果と関連したものは発作発症前の重度発達障害の有無 (P<0.01)、術前DA (P<0.05) であり、術前の発達のレベルが術後手術成績と有意に関連していた。

表 5. 術前の手術結果に及ぼす要因

	F+E group (n:28)	G+P group (n:23)
発作発症年齢	5.2 m	3.9m
発作持続期間	21.6 m	17.0 m
手術時年齢	26.8 m	20.7 m
発作発症前の重度発達障害	8 patients**	16 patients
術前 DQ	21.0m	20.7 m
術前 DA	5.3 m *	2.5 m

7. 術後脳波変化と手術予後

脳梁離断術後には術前両側性であった異常が7例で発作波消失、17例で一側半球あるいは局所化 (lateralized pattern) し、27例では両側非同期性の発作波 (asynchronous pattern) へと変化した。この脳波変化と手術結果につき検討した (表6)。

表 6. 術後脳波変化と手術予後

	F + E (n: 28)	G + P (n: 23)
No (n: 7)	7(11.8%)	0
Lateralized (n: 17)	14(57.1%)	3(31.6%)
Asynchronous (n: 27)	7(41.1%)	20(68.4%)

このような脳波変化は有意に術後予後と相関しており (P<0.05)、発作波消失あるいは lateralized pattern を示した例で術後結果が良好であった。

D. 考察及び結論

脳梁離断術後に症例の 33.3%で発作が消失し、19.6%で発作が 80%以上減少し、乳幼児例においても手術結果はより年齢の高い小児例⁸⁾と同等あるいはそれ以上であることより、脳梁離断術は難治性のウェスト症候群の治療の選択枝として重要なものと思われる。今回の症例はほとんどの症例が、従来最も有効とされていた ACTH 治療⁹⁾が無効であった、特に難治例という点で重要と考えられる。

また脳梁離断術により発作が消失あるいは減少し、脳波も両側同期性が失われるという現象はスパズムの発症には脳梁を介しての両側皮質神経系の活動の漸増が重要であることを示している⁷⁾。従来、発作の起源として脳幹を重要視する報告がなされてきたが^{10, 11)}、今回の結果および病変切除の結果より^{4, 5)}、スパズムは皮質で生じるものと考えられる。ことに明確な MRI 上病変を認めない例では脳梁神経系の活動が重要であると思われる¹²⁾。また、スパズムに対して脳梁離断術が著効するのに対して強直発作では有効例が少ないことより、強直発作発症には皮質下構造の機能的変化が関与しているものと考えられる。

発作発症前の重度発達遅滞の有無が手術結果良好の要因として挙げられた。従来より発達障害の高度な例では手術効果が不良であるとされてきたが、これは発達障害が重度の例ではより広範なてんかん性変化が存在するためと考えられ散る。今回の結果においても発達障害が発作発症前に存在する例では手術結果も悪く、術後も発達改善が得られていない。今回の結果では術前重度の発達遅滞を呈した例が多く、術後の発達改善は限られていた。しかしながら手術良好群では術後追跡期間中も術前の発達レベル(DQ)が保たれており、手術により発作が改善し、その結果発達障害の進行が止められたことの意義は大きいと思われる。小児では発作が頻発するにつれて早急に発達の退行が生じ、早期手術例では発達改善が得られることを Maysuzaka らは報告している。今回の結果からも発作発症早期の発達障害の軽度の時点での手術が重要と考えられる。

現在まで報告された破局てんかんにたいする論文からは対象例がさまざまにガイドライン作成にまでは至らなかった。

E. 文献

1. Aicardi J. *Epilepsy in Children*. New York, Raven Press. 1986
2. Favata I, Leuzzi V, Cratolo P. Mental outcome in West syndrome: prognostic value of some

clinical factors. *J Mental Deficiency Res* 1987;31:9-15.

3. Matsuo A, Matsuzaka T, Tsuru A, et al. Epidemiological and clinical studies of West syndrome in Nagasaki Prefecture, Japan. *Brain and Dev* 2001;23:575-579.

4. Shields DW, Shewmon DA, Chugani HT, et al. Treatment of epileptic spasms: Medical or surgical? *Epilepsia* 1992;33(Supple 4):S26-S31.

5. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, et al. Infantile spasm: I. Pet identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1999;27:406-413.

6. Asarnow RF, LoPresti C, Guthrie D, et al. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasm. *Dev Med Child Neurolo* 1997;39:430-440.

7. Pinard JM, Delalande O, Plouin O, et al. Callosotomy in West syndrome suggests a cortical origin of hypsarrhythmia. 1993;34:780-787.

8. Pinard JM, Delalande O, Chiron C, et al. Callosotomy after West syndrome. 1999;40:1727-1734.

9. Ito M, Aiba H, Hashimoto K, et al. Low-dose ACTH therapy for West syndrome: initial effects and long-term outcome. *Neurology* 2002;58:110-114.

10. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile spasms: a disorder of the developing nervous system. In: *Problems and concepts in developmental neurophysiology*, eds. P. Kellaway & J.L. Noebels, 1989:131-147. Baltimore, J. Hopkins University Press.

11. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, et al. Precise characterization and quantification of infantile spasm, *Ann Neurol* 1979;6:214-218.

12. Ono T, Matsuo A, Baba H, et al. Is a cortical spike discharge "transferred" to the

contralateral cortex via the corpus callosum? : An intraoperative observation of electrocorticogram and callosal compound action potentials. *Epilepsia* 2002,43:1536-1542.

13. Matsuzaka T, Baba H, Matsuo A, et al. Developmental assessment-based surgical intervention for intractable epilepsies in infants and young children. *Epilepsia* 2001,42(Supple. 6):9-12.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 馬場啓至 てんかん外科医養成の取り組み *Medical Tribune* Vol44; P43, 2011.3.11
2. 馬場啓至 日本てんかん学会専門医制度におけるてんかん外科医養成システム *Medicament News* 2043号 15 2011.2.25
3. 馬場啓至 てんかんと外科手術 こころの科学 157(5);53-57, 2011
4. 馬場啓至 日本てんかん学会専門医 精神科医のためのケース・レポート医療文書の書き方 山内俊雄、松原三郎 編 中山書店 pp104-106, 2011
5. 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、高田裕、井上美智子、夫敬憲、後藤一也、馬場啓至、森川建基、井上有史。ガバペンチン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 27(1)12-21. 2009
6. 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 29 : 3-13, 2011
7. 馬場啓至 脳梁離断術 新井一 編) 機能的脳神経外科手術の基本 メジカルビュー p p 140-146, 2011
8. 馬場啓至 難治性てんかんに対する脳梁離断術とその適応 ; 最近の動向 *Epilepsy* 5(2) ;

129-134, 2011 Nov

9. 戸田啓介、馬場啓至、小野智憲。Posterior quadrantectomy を実施した片側巨脳症の一例。脳神経外科ジャーナル 20(9); 686-690, 2011.11.18
10. 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。てんかん治療 Update -研究と臨床の最前線 別冊医学のあゆみ 57-61, 2011
11. Ono T, Baba H, Toda K, Ono K Callosotomy and subsequent surgery for children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 93(2-3):185-91, 2011

2. 学会発表

1. 日本てんかん学会専門医制度におけるてんかん外科医教育システム (シンポジウム) 馬場啓至 第 34 回日本てんかん外科学会 (2011.1.20-21, 広島)
2. 小児てんかんの外科 馬場啓至 第 34 回日本てんかん外科学会合同教育セミナー (2011.1.20-21, 広島)
3. 難治性てんかんに対する外科治療-小児てんかんの外科を中心に (特別講演) 馬場啓至 第 286 回筑豊地区神経画像診断研究会 (2011.1.24, 飯塚)
4. Surgical and Developmental Outcome after Callosotomy for West Syndrome without MRI Lesion Hiroshi Baba, Keisuke Toda, Tomonori Ono, Kenji Ono, Shiro Baba 29th International Epilepsy Congress (2011.8.28-9.1, Rome)
- 5.5. Surgical and developmental outcome after callosotomy for West syndrome without MRI lesion 馬場啓至 第 45 回 日本てんかん学会 (2011.10.6-7, 新潟)
6. 広範囲にてんかん性異常を有する難治性てんかんの外科 (特別講演) 馬場啓至 長崎小児神経懇話会 (2011.12.16, 長崎)

7.小児難治てんかんの外科治療 ～この 10 年で明らかとなったこと～.

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲. 第 34 回日本てんかん外科学会 (広島市) 2011 年 1 月 20-21 日

8.半球離断術を行った皮質形成不全の小児例 ～術後 DTI によって明らかとなった脳梁の機能～.

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲. 第 34 回日本てんかん外科学会 (広島市) 2011 年 1 月 20-21 日

9.側頭葉てんかんをきたした類上皮腫の 1 例.

戸田啓介、馬場啓至、小野憲爾. 第 18 回九州山口てんかん外科研究会 (福岡市) 2011 年 2 月 26 日

10.類上皮腫に起因した側頭葉てんかんの一例.

戸田啓介、馬場啓至. 第 12 回国立てんかん外科ネットワーク懇話会 (奈良市) 2011 年 2 月 26 日

11.周産期低酸素虚血性瘢痕回に伴う posterior cortex epilepsy に対して脳梁離断後に後方離断を行った小児例.

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲、*小野憲爾. 第 6 回日本てんかん学会九州地方会 (鹿児島市) 2011 年 6 月 11 日

12.Posterior cortex epilepsy に対する頭頂後頭側頭葉後半部離断術 (posterior quadrantectomy).

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲. 第 19 回九州・山口機能神経外科セミナー (福岡県糟屋郡) 2011 年 7 月 9 日、10 日

13.Neuropathologic study of resected brain tissue from patients with infantile spasms who received corpus callosotomy and subsequent surgery.

Toda K, Baba H, Ono T. 29th International Epilepsy Congress (Rome, Italy) 28th August – 1st September 2011

14.脳梁離断後に焦点切除を行った乳児スパズム症例の神経組織学的検討.

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲. 第 45 回 日本てんかん学会(新潟) 2011 年 10 月 6 日、7 日

15.Posterior cortex epilepsy に対する頭頂後頭側頭葉後半部離断術 (posterior quadrantectomy)

の経験.

戸田啓介、馬場啓至、小野智憲、米倉正大. 第 70 回日本脳神経外科学会学術総会(横浜) 2011 年 10 月 12 日～14 日

16.Our experience of posterior quadrantectomy for posterior cortex epilepsy in children.

Toda K, Baba H, Ono T. 5th Asian Epilepsy Surgery Congress (Hong Kong) November 9-12, 2011

17.てんかん手術後の残存発作に対するレベチラセタムの使用実績

小野智憲、馬場啓至、戸田啓介 第 2 回イーケブラ学術講演会 (2011.10.21, 長崎)

18.迷走神経刺激療法の実際

小野智憲、馬場啓至、戸田啓介

第 32 回長崎てんかん研究会 (2011.11.17, 長崎)

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 における登録症例の1年後予後調査

研究協力者 開道貴信 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科 医師

分担研究者 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

研究要旨

Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE)研究グループが2010年度に登録した破局てんかん症例は318例で、平成24年1月5日現在、1例の死亡例を除き258例（81%）が1年後予後の入力済まされた。

症候群分類においてWest症候群が緩和手術群で53%、他の症候群で切除手術群が43%と多かった。病因分類では皮質異形成が切除手術群で47%と多群より多いものとなった。脳波型分類において、ヒプサリスミアが非手術群で29%、徐波群発が緩和手術群で56%両側全般性てんかん性脳波異常が緩和手術群で68%、局在性てんかん性脳波異常が切除手術群で27%と、特徴的な分布を認めた。発作型分類においては、てんかん性スパズムが非手術群で42%、点頭発作が緩和手術群で32%、複雑部分発作が非手術群で28%という分布を示した。手術の内訳は、切除手術群では、病変・脳回切除17%、脳葉切除30%、多葉切除17%、半球離断・切除33%、脳梁離断（他の術式と重複）7%、他の手術10%であった。緩和手術群では脳梁離断%、迷走神経刺激18%であった。発達予後について、初年度登録時の発達指数は群間比較で有意差を認めなかったが、1年後の発達指数は、切除手術群が緩和手術群および非手術群に比べて統計学的に有意に高かった。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たところ、発症月齢、切除手術が統計学的に有意な予後改善因子であった。

これらより、切除外科手術は発作改善因子と考えられ、また発達低下を抑制することが示唆された。

A. 研究目的

Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE)研究グループが登録した破局てんかん症例が1年後にどのような臨床的特徴を示したかを明らかにし、変化せしめる因子を統計学的に明らかにすることで、診療方針作成の参考とする。

B. 研究方法

2010年度にFACE study事務局に登録された318例の5歳以下発症破局てんかん小児のうち、2012年1月5日までに1年後予後が入力された中で、

敗血症による死亡1例を除く258例を対象とした。

C. 研究結果

【基礎調査】

1年後予後登録例258例のうち、男児154例（60%）、女児104例（40%）であった。予後登録例について、手術による予後の比較を行うために、初年度登録時に切除手術がなされた切除手術群（30例）、緩和手術がなされた緩和手術群（34例）、いずれの手術も行われなかった非手術群（194例）の3群に分類した。

症候群分類において群間比較で有意差があったものは、West 症候群（切除手術群：7%；緩和手術群：53%；非手術群：35%）と他の症候群（切除手術群：43%；緩和手術群：3%；非手術群：22%）であった。

病因分類において群間比較で有意差があったものは、皮質異形成（切除手術群：47%；緩和手術群：24%；非手術群：8%）であった。

脳波型分類において群間比較で有意差があったものは、ヒプサリスミア（切除手術群：10%；緩和手術群：9%；非手術群：29%）、徐波群発（切除手術群：27%；緩和手術群：56%；非手術群：16%）、両側全般性てんかん性脳波異常（切除手術群：10%；緩和手術群：68%；非手術群：24%）、局在性てんかん性脳波異常（切除手術群：27%；緩和手術群：3%；非手術群：21%）であった。

発作型分類において群間比較で有意差があったものは、てんかん性スパズム（切除手術群：17%；緩和手術群：41%；非手術群：42%）、点頭発作（切除手術群：10%；緩和手術群：32%；非手術群：10%）、複雑部分発作（切除手術群：20%；緩和手術群：0%；非手術群：28%）であった。

手術の内訳は、切除手術群では、病変・脳回切除 17%、脳葉切除 30%、多葉切除 17%、半球離断・切除 33%、脳梁離断（他の術式と重複）7%、他の手術 10%であった。緩和手術群では脳梁離断%、迷走神経刺激 18%であった。

【予後調査】

発作予後の群間比較では、切除手術群は、緩和手術群および非手術群に比べて統計学的に有意に良い予後を示した。

発達予後について、初年度登録時の発達指数（切除手術群：60±34；緩和手術群：48±40；非手術群：44±36）は群間比較で有意差を認めなかったが、1年後の発達指数（切除手術群：59±27；緩和手術群：41±30；非手術群：38±31）は、切除手術群が緩和手術群および非手術群に比べて統計学的に有意に高かった。また前後比較で、切除手術群は変化を認めなかったが、緩和手術群および

非手術群では、1年後に統計学的に有意な低下を示した。

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、を独立因子とし、発作が消失もしくは減少したものを発作予後改善として従属因子とし各独立因子の相対危険率（オッズ比と 95%信頼区間）を求めた（図 1）ところ、発症月齢（オッズ比 1.047、95%信頼区間 1.012–1.083； $p = 0.008$ ）、切除手術（オッズ比 6.394、95%信頼区間 1.443–28.340； $p = 0.015$ ）が統計学的に有意な予後改善因子であった。

D. 考察

これらの結果より、外科手術は発作改善因子と考えられ、また発達低下を抑制することが示唆された。

我々の結果によると、発達指数は、緩和手術群、非手術群で 1 年あたり 10 ポイントほど低下するが、切除手術群では有意な低下は見られなかった。また、両群の回帰直線より、発達指数の低い患児ほど、術後の発達向上がみられる傾向にあった。さらに、ロジスティック回帰解析より、さまざまな臨床的特徴から発作予後改善因子を解析し、発症月齢が遅いことおよび切除手術施行が、有意な改善因子と判明した。また最近我々は、難治てんかん患児への脳梁離断術後に脳波が改善した患者群で、行動が改善したことを示した²。また以前我々は、病変が描出されない前頭葉てんかんの複数回手術後に発作が消失し発達が改善した患児例を報告した¹。このように、難治てんかんに対する治療効果は、発作予後のみならず、発達や行動の程度が低下することを抑制したり向上させたりすることを期待されており、その成果も徐々に報告が増えている。

このことから、破局てんかんを呈する患児について、病変を有するなど明らかに手術可能なてんかん原性領域を認める状況ならば、エキスパートによるてんかん手術がなされることで、発作予後改善と発達低下の抑制が見込まれると考えられる。