

201128024B

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

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 大槻泰介

平成 24 (2012) 年 3 月

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

平成 22 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 大槻泰介

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告	
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	
（資料）図1 治療1年後追跡調査における発作予後改善因子に関する ロジスティック回帰分析	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	11
III. 研究成果の刊行物・別冊.....	21

I. 総合研究報告

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)患者数及び治療実態の調査、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治療実態の予備調査、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。

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。

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。

以上、本研究により得られた成果は、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と考えられた。

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1999年12月31日を調査日とする13歳未満のてんかんは、当該年齢の人口250,997 人に対し、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人であったことより、有病率は8.8/1,000で、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、有病率は7.2/1,000であった。

今回、小児てんかんに関する有病率調査の資料を再集計し、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. 破局てんかんの国内診療実態及び治療予後の調査(井上)

全国の小児神経科専門医(日本小児神経学会認定)を対象に、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、発達が停滞ないし退行している5歳以下の症例に関して、郵送法によるアンケート調査を施行した。その結果、小児神経科専門医442名より回答を得(回答率43%)、うち138名が主治医として該当症例に関与しており、その数は、1-4人が100名、5-9人が18名、10-19人が12名、20名以上が4名であったことから、我が国では現在少なくとも390症例の該当症例が存在することが分かった。

また病因は、皮質形成異常66、結節性硬化症41、多小脳回19、半球症候群(片側巨脳症、半球異形成)27、DNET7、視床下部過誤腫8、その他の腫瘍6、Sturge-Weber症候群11、周産期脳障害34、脳炎脳症32、脳血管障害2、脳膿瘍2、外傷5、代謝障害8、遺伝子・染色体異常21、不明41、その他5であった。

症候群では、早期乳児てんかん性脳症24、West症候群72、Dravet症候群15、Lennox-Gastaut症候群33、Rasmussen症候群6、

他の既知の症候群13(EME, Doose等)、その他39であった。

治療予後に関しては、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連続症例につき検討を加えた。平成20年1月から6月までの半年間に当院を初診した5歳以下の小児例172例のうち日単位の発作を有していたのは73例で、うち1年後の経過を追跡しえた33例(男児20例、女児13例)を検討したところ、平均年齢は平均2.2歳(0-5)で、発作発症は平均12.6ヶ月(0-45ヶ月)であった。

診断は、West症候群9例(1例は大田原症候群から移行)、Dravet症候群2例、Doose症候群2例、Rasmussen症候群1例、症候性全般てんかん3例、CSWS2例、Tassinari症候群1例、部分てんかん10例(前頭葉てんかん4例、その他6例)、未決定てんかん3例であった。

病因は、皮質形成異常/heterotopia5例、腫瘍1例、脳炎・脳症5例、染色体・遺伝子異常3例、Dandy-Walker症候群1例、結節性硬化症4例、周産期障害3例、血管性障害1例、胎生期感染症1例、不明8例であった。

MRI所見は、正常9例、局所性萎縮3例、片側半球萎縮3例、彌慢性萎縮1例、多発性病変6例、局所性病変6例、PVL1例、脳梁低形成1例、白質軟化症1例であった。

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(Doose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)、特発性ミオクローン失立てんかん(Doose 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、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. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Sugai K.	Pharmacological treatment of psychopathology in children with epilepsy	Matsumura M, Inoue Y	Progress in Epileptic Disorders 8. Neuropsychiatric issues in epilepsy	John Libbey Europe text	Montrouge, France	2010	115-125
須貝研司	難治てんかんの薬物療法	日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会	てんかん治療ガイドライン2010	医学書院	東京	2010	49-61
須貝研司	新規抗てんかん薬一薬理および有効性と問題点	辻 貞俊	別冊・医学のあゆみ てんかん治療Update－研究と臨床の最前線	医師薬出版	東京	2011	19-26
大槻泰介	難治性てんかん外科手術、半球離断術	辻 貞俊	てんかん治療Update－臨床と治療の最前線	医歯薬出版	東京	2011	62-65
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	門医をめざす人の精神医学第3版	医学書院	東京	2011	356-364
井上有史	てんかん	日本こころとからだの救急学会編著	こころとからだの救急患者対応	MCメディカ出版	大阪	2011	73-82.
井上有史	「けいれん」で搬送されてきた患者	日本こころとからだの救急学会編著	こころとからだの救急患者対応	MCメディカ出版	大阪	2011	139-144
須貝研司	痙攣（重積症を含む）	前川和彦、相川直樹	今日の救急治療指針第2版	医学書院	東京	2012	472-478
須貝研司	てんかん	栗原まな	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
Oguni H, Anderman F	Causes of epilepsy partialis continua.	Shorvon S, Anderman F, Guerrini R	The causes of epilepsy,	Cambridge University Press,	New York	2011	759-766

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大槻泰介	てんかん外科の進歩	臨床精神医学	38(12)	1723-1729	2009
Muto A, Oguni H, Takahashi Y, et al.	Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis.	Brain Dev.	32(6)	445-453	2010
Usui K, Matsuda K, Terada K, Nikaido K, Matsuhashi M, Nakamura F, Umeoka S, Usui N, Tottori T, Baba K, Inoue Y.	Epileptic negative myoclonus: a combined study of EEG and [123I]iomazenil (123I-IMZ) single photon emission computed tomography indicating involvement of medial frontal area.	Epilepsy Res.	89(2-3)	220-6	2010
Inoue Y.	Seizures Induced by Thinking and Praxis. In: The Atlas of Epilepsies, edited by Panayiotopoulos CP et al.	Springer-Verlag,		1105-7	2010
須貝研司	基本的薬剤の選び方・使い方 抗てんかん薬	小児内科	42増刊号	139-146	2010
須貝研司	重症心身障害児（者）のてんかんの薬物療法－抗てんかん薬の選択について－	日本重症心身障害学会誌	35	49-55	2010
須貝研司	薬物動態と血中濃度モニター	Clinical Neuroscience	29	42-47	2011
Otsuka M, Oguni H, Liang JS, Ikeda H, Imai K, Hirasawa K, Imai K, Tachikawa E, Shimojima K, Osawa M, Yamamoto T.	STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome-Result of Japanese cohort study.	Epilepsia.	51(12)	2449-52	2010
Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Osawa M.	Atypical benign partial epilepsy: recognition can prevent pseudocatastrophe.	Pediatr Neurol.	43(6)	411-9.	2010
小国弘量、平野嘉子、加藤郁子	小児てんかんの治療 - Expert consensus 研究結果の日米欧比較 -	脳と発達	42	262-6	2010

Ottman R, Hirose S.	Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission;	Epilepsia	51(4)	655-670	2010
Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M	Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period	Brain Dev	33	213-220	2011
Shi X, Huang MC, Ishii A, Yoshida S, Okada M, Morita K, Nagafuji H, Yasumoto S, Kaneko S, Kojima T, Hirose S.	Mutational analysis of GABRG2 in a Japanese cohort with childhood epilepsies.	J Hum Genet	55(6)	375-8.	2010
Ono T, Baba H, Toda K, Ono K.	Callosotomy and subsequent surgery for children with refractory epilepsy	Epilepsy Research	93	185-191	2011
戸田啓介、馬場啓至	小児てんかんの外科手術—外科治療に関する最近の動向	医学のあゆみ	232 (10)	1003-1007	2010
Kaido T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y	Epileptic activity in mesial frontal cortex in nocturnal paroxysmal dystonia.	Sleep and Biological Rhythms	9	188-191	2011
Mizuno T, Nakagawa E, Sakuma H, Saito Y, Komaki H, Sugi K, Sasaki M, Takahashi A, Otsuki T, Sasaki K, Inagaki M	Multiple band frequency analysis in a child of medial temporal lobe ganglioglioma	Childs Nerv Syst	27	479-483	2011
Irahara K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Nabatame S, Kaneko Y, Hatate M, Sasaki M	Effects of acetazolamide on epileptic apnea in migrating partial seizures in infancy	Epilepsy Res	96	185-189	2011
Yonekawa T, Nakagawa E, Takahashi E, Inoue Y, Inagaki M, Kaga M, Sugi 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	Oct 4. [Epub ahead of print]		2011

Liang Q, 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: report of three cases	Neuro Med Chir	in press		2012
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 Pediatr	in press		2012
水野朋子、中川栄二、齋藤義朗、小牧宏文、須貝研司、佐々木征行、大槻泰介、長谷川毅、山内秀雄、倉持朗	限局性皮質形成異常を合併した神経皮膚黒色症の1例	脳と発達	43	300-303	2011
Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y.	Dravet syndrome with an exceptionally good seizure outcome in two adolescents.	Epileptic Disord	13 (3)	340-344	2011
Kobayashi K, Watanabe K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y.	Bilaterally independent epileptic spasms in a case of Aicardi syndrome.	Epileptic Disord	13 (3)	326-330	2011
Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y.	Drug-resistant epilepsy.	N Engl J Med	365 (23)	2238-2239	2011
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	60	431-457	2011
Shimizu-Okabe C, Tanaka M, Matsuda K, Mihara T, Okabe A, Sato K, Inoue Y, Fujiwara T, Yagi K, Fukuda A	KCC2 was downregulated in small neurons localized in epileptogenic human focal cortical dysplasia	Epilepsy Res.	93	177-84	2011
Sato W, Kochiyama T, Uono S, Matsuda K, Utsui K, Inoue Y, Toichi M.	Rapid amygdala gamma oscillations in response to fearful facial expressions.	Neuropsychologia	49(4)	612-7	2011

Wrench JM, Matsumoto R, Inoue Y, Wilson SJ.	Current challenges in the practice of epilepsy surgery.	Epilepsy & Behavior	22	23-31	2011
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
大谷英之、田中正樹、笹川睦男、溝淵雅弘、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	29	28-35	2011
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	122	1693-1700	2011
Yamazaki E, Takahashi Y, Akasaka N, Fujiwara T, Inoue Y.	Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome.	Epileptic Disord.	13	229-239	2011
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.	13	277-283	2011
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.	97	157-61	2011
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 sensorimotor areas.	Hum Brain Mapp.	doi	10.1002/hbm.21189	2011