

Figure 2. Evolutionary changes in MRI lesions.

A) Axial FLAIR image of Patient 11 taken at 6 months (A-1) and 8 months after onset of seizures (A-2). HILs in the cortex of the right occipital and temporal lobe and insular region observed in A-1 are not visible in A-2. The patient had daily complex partial seizures (CPS) at A-1, and monthly CPS at A-2. **B)** Serial MRI of Patient 3 taken at one month (B-1, axial T2 image), 2 months (B-2, axial T2 image), 4 years 2 months (B-3, axial FLAIR image), and 5 years 4 months after onset of seizures (B-4 and B-5, axial FLAIR images). HILs observed in the subcortical white matter of the right temporal lobe (B-1) disappeared (B-2), then reappeared (B-3) and expanded (B-4 and B-5). The patient had CPS status and daily generalised tonic clonic seizures (GTCS) at B-1, was seizure-free at B-2, had weekly CPS at B-3, and showed *epilepsia partialis continua* (EPC) at B-4 and B-5. This patient underwent epilepsy surgery (right temporal resection) at 8 years of age (4 years 2 months onset of seizures), between the time when B-2 and B-3 were taken. **C)** Serial FLAIR MRI of Patient 7 taken at 1 year (C-1), 9 years and 2 months (C-2), and 10 years 5 months after onset of seizures (C-3 and C-4). HILs observed in the cortex of the left insular (C-1) disappeared (C-2), then reappeared (C-3) and expanded to the left frontal (post-central) lobe (C-4). The patient had daily CPS and EPC at C-1, weekly CPS and EPC at C-2, and weekly CPS and aggravated EPC at C-3 and C-4. **D)** Serial MRI of Patient 12 taken at 3 years (D-1, axial T2 image), 3 years and 7 months (D-2, axial FLAIR image), and 6 years 11 months after onset of seizures (D-3, axial FLAIR image). HILs observed in the subcortical white matter of the left temporal lobe and left insula (D-1) disappeared (D-2), and then reappeared (D-3). The patient had daily CPS at D-1, weekly CPS at D-2, and daily CPS and quadric paralysis at D-3. **E)** Serial MRI of Patient 13 taken at 11 months (E-1, sagittal 0.5-Tesla image), one year (E-2, 0.5-T image), 8 years 5 months (E-3: FLAIR image), and 9 years 6 months after onset of seizures (E-4, T2-weighted image). HILs initially observed in the cortex of the left frontal (precentral) lobe (E-1) disappeared (E-2), then reappeared (E-3), and disappeared again (E-4). The patient had daily CPS and EPC at E-1, weekly CPS at E-2, CPS status and EPC at E-3, and daily CPS and EPC at E-4. **F)** Serial sagittal FLAIR images of Patient 15 taken at 5 years 4 months (F-1), 6 years 4 months after onset (F-2), 6 years 9 months after onset (F-3), and 6 years 11 months after onset of seizures (F-4). HILs initially observed in the cortex of the left insula (F-1) expanded (F-2), then disappeared (F-3), and reappeared again (F-4). The patient had weekly CPS at F-1, daily CPS at F-2, weekly CPS at F-3, and CPS status at F-4.

and reappearance of HILs after initial MRI examination were concordant with aggravation of seizures. Similarly, regression of HILs was concordant with improvement of seizures.

Spatial expansion of the HILs within the same hemisphere was observed in seven of 15 patients (46.6%; EPC type, n=3 [Patients 3, 7 and 8] and non-EPC type, n=4 [Patients 10, 12, 13 and 14]). Although no expansion to the other hemisphere was observed during the clinical course, three patients (20.0%; Patients 2, 9 and 10) showed bilateral involvement of HILs based on the initial MRI examination.

Discussion

In the present findings, while early MRI examinations conducted within one year of seizure onset revealed ALs in 50% and HILs in 60% of RS patients, subsequent MRI examinations depicted ALs and HILs in 87% of patients. The distribution of ALs and HILs was heterogeneous and various combinations of ALs and HILs were observed. Therefore, even in patients with ALs and HILs, a definitive diagnosis of RS cannot be made based on single MRI findings alone.

When we analyzed the evolutionary changes in HILs on MRI after initial examination, appearance (6.7%), regression (20.0%), fluctuation (33.3%), and spatial expansion of HILs (46.7%) were identified. Only a third of the patients (33.3%) showed no evolutionary changes. Although clinical diagnosis is difficult, especially in patients without EPC, all non-EPC type patients (100%) showed dynamic temporal or spatial evolutionary changes. These changes seem to reflect the inflammatory nature of RS and suggest that dynamic MRI evolution may be an important marker for clinical diagnosis.

HILs on T2-weighted or FLAIR images have been reported to be a characteristic MRI finding of RS (Bien *et al.*, 2005; Bien *et al.*, 2002a; Kim *et al.*, 2002; Granata *et al.*, 2003; Takeoka *et al.*, 2003), and may result from inflammatory responses such as reactive astrocyte and T cell infiltration (Bien *et al.*, 2002a). Bien *et al.* (2002a) classified the serial changes of MRI into five unidirectional stages: stage 0, no abnormalities; stage 1, swelling and hyperintense lesions; stage 2, disappearance of swelling; stage 3, appearance of atrophy; and, stage 4, disappearance of hyperintense lesion. According to our MRI data obtained within one year of seizure onset in nine patients, two were classified as Bien's stage 0, two as stage 2, four as stage 3, and one as stage 4. Five of nine patients (55%) had characteristics of Bien's stage 3 and stage 4, early after seizure onset (3-5 months). This indicates that MRI in some patients may show ALs without HILs (characteristic of stage 4) as the initial finding, and that some patients

progress from a stage manifesting ALs (stage 4) to a stage manifesting ALs and HILs (stage 3). In previous reports, seven of eight (87.5%) patients showed cortical atrophy as early as within four months of seizure onset (Granata *et al.*, 2003), and three evolutionary patterns of neuroimaging abnormalities were reported, including a pattern of consistent HILs without further changes (Kim *et al.*, 2002). These data also suggest heterogeneity of evolutionary changes of MRI lesions.

Regression of HILs is an important phenomenon, which suggests the inflammatory nature of CNS lesions and a diagnosis of RS. We observed regression in 53.3% of patients around four years after onset of epilepsy. Fluctuation of HILs is even more indicative of the inflammatory process, and further supports a clinical diagnosis of RS. Three of five patients with fluctuation of HILs had typical histological features of RS (Patients 2, 13, 15; *table 3*). Regression and reappearance of HILs were associated with clinical seizure regression and aggravation, respectively. Reappearance was found in 35.3% of patients without immunological treatment around six years after epilepsy onset. In RS pathogenesis, cytotoxic T cells (CTLs) activated by infection seem to cross-react with CNS neurons (Bien *et al.*, 2005; Takahashi *et al.*, 2009; Bien *et al.*, 2004; Takahashi *et al.*, 2009). Reappearance of HILs may be due to reactivation of CTLs by common infection (asymptomatic or symptomatic) and increased infiltration of activated CTLs into the CNS. The observation of HIL fluctuation also indicates that some patients progress not uni- but bi-directionally in Bien's MRI staging.

Evolutionary spatial expansion of HILs is also an important phenomenon suggesting the autoimmune inflammatory nature of CNS lesions; bilateral HILs were observed in 11.8% of the present patients. Although RS is fundamentally a unihemispheric disease, a volumetric MRI study suggests that the unaffected hemisphere is also mildly involved (Larionov *et al.*, 2005). Bilateral HILs sometimes discourage surgical intervention. In the present study, three patients with bilateral expansion of HILs on MRI underwent surgical intervention (functional hemispherectomy, n=2 [Patients 2 and 9] and frontal resection, n=1 [Patient 10]) after confirming that the epileptic seizures originated from unilateral foci, and they remained seizure-free for 3.0 ± 1.6 years, postoperatively. One patient who was treated by non-dominant functional hemispherectomy became seizure-free, irrespective of bilateral expansion of ALs (Patient 9). This supports a previous report that bilateral spreading of HILs is not necessarily a contraindication for surgical intervention (Bien *et al.*, 2005), and suggests that some HILs may not comprise epileptic lesions.

In our study, patients with earlier onset tended to have white matter-dominant HILs, while patients with

Table 3. Surgical interventions and histological features.

Pt	Type	Age at seizure onset	Presurgical diagnosis	Age at surgery	MRI findings at surgery	Type of surgery	Seizure status	Mental status	Histology
2	EPC	3 Y 8 M	RS	4Y 10M	Right ALs and bilateral HILs	Right FH	Free at 8 Y 0 M	IQ 71 at 7 Y 0 M	Typical RS
3	EPC*	3 Y 8 M	TLE	8 Y 0 M	Right ALs and unilateral HILs	Right temporal resection	Daily at 9 Y 0 M	IQ 71 at 9 Y 0 M	Typical RS
4	EPC	3 Y 10 M	RS	9 Y 0 M	Right ALs	Right FH	Free at 14 Y 0 M	IQ 56 at 9 Y 3 M	Typical RS + FCD
5	EPC	3 Y 11 M	RS	5 Y 7 M	Right ALs and unilateral HILs	Right FH	Free at 8 Y 11 M	IQ 94 at 7 Y 7 M	Typical RS
9	Non-EPC	0 Y 2 M	RS	2Y 10 M	Bilateral ALs and HILs	Right FH	Free at 4 Y 3 M	DQ 53 at 3 Y 1 M	Typical RS
10	Non-EPC	2 Y 7 M	FLE	14Y 3 M	Bilateral HILs	Right frontal resection	Free at 19 Y 0 M	IQ 82 at 16 Y 3 M	Typical RS + FCD
13	Non-EPC	15 Y 9 M	RS	26Y	Bilateral ALs and left HILs	Left frontal resection	Weekly at 32 Y 0 M	IQ 80 at 28 Y	Typical RS
15	Non-EPC	27 Y 2 M	FLE	34Y	Bilateral ALs and right HILs	Right front-temporal resection	Weekly at 38 Y 0 M	PIQ 74 at 38 Y 0M and aphasia	Typical RS

Pt: patient; EPC: epilepsia partialis continua; RS: Rasmussen syndrome; TLE: temporal lobe epilepsy; FLE: frontal lobe epilepsy; Y: years; M: months; ALs: atrophic lesions on T1-weighted MRI; HILs: high signal intensity lesions on FLAIR or T2-weighted images; FH: functional hemispherectomy; IQ: intelligence quotient; DQ: deviation intelligence quotient; PIQ: performance IQ; FCD: focal cortical dysplasia.

later onset tended to present with cortical lesions. Although there has been no detailed study of the relationship between HILs and age of epilepsy onset, a histopathological study of 45 patients who underwent hemispherectomy has shown that longer disease duration and earlier onset are associated with increased severity of histological changes and spreading of lesion from the cortex to the white matter (Pardo *et al.*, 2004). The age-dependent severity of histological findings and spreading suggested by Pardo *et al.* (2004) may contribute to our observation of age-dependent distribution of high intensity lesions. Rapid progression and poor prognosis in a case of infant seizure onset has been previously reported (Bien *et al.*, 2002b) and we also reported three cases of infant onset of RS showing a very serious clinical course (Takahashi *et al.*, 1997). Age appears to have a considerable impact on RS evolution.

In the present study, around 60% of non-EPC type patients had HILs in insular regions. Several reports have described insular changes in RS, including initial inflammatory lesions in two of 13 patients (Bien *et al.*, 2002b), HILs in three of seven patients (Kim *et al.*, 2002), HILs in eight of 13 patients (Chiapparini *et al.*,

2003) and frequent atrophic changes at onset (Granata *et al.*, 2003). However, it is unclear why the insula is susceptible to autoimmune inflammation in RS. In a patient with postinfectious autoimmune-mediated encephalitis, HILs on MRI and contrast enhancement on computed tomography were found in the insular cortex (Joos *et al.*, 2003). The blood-brain barrier in the insular cortex may be vulnerable to inflammatory factors. Further studies are needed to confirm the frequent involvement of the insula.

Conclusion

The present study indicates that dynamic evolutionary changes in MRI lesions (regression, fluctuation and expansion of HILs) may be a diagnostic feature of RS. □

Disclosure.

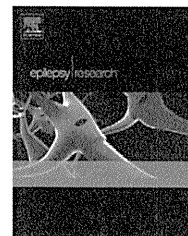
This study was funded by Research Grants (19A-6) for Nervous and Mental Disorders from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Grants-in-Aid for Scientific Research I Nos. 19591234, 21591342, Health and Labour Sciences Research Grants for Research on Psychiatry and Neurological Diseases and Mental

Health (H17-017, H20-021), and grants from the Japan Epilepsy Research Foundation.

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

References

- Aguilar MJ, Rasmussen T. Role of encephalitis in pathogenesis of epilepsy. *AMA Arch Neurol* 1960; 2: 663-76.
- Anderman F, Rasmussen TB. Chronic encephalitis and epilepsy: An overview. In: Anderman F. *Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's Syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991: 283-8.
- Bien CG, Urbach H, Deckert M, et al. Diagnosis and staging of Rasmussen's encephalitis by serial MRI and histopathology. *Neurology* 2002a; 58: 250-7.
- Bien CG, Widman G, Urbach H, et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002b; 125: 1751-9.
- Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004; 62: 2106-9.
- Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain* 2005; 128: 454-71.
- Chiapparini L, Granata T, Farina L, et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis; can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology* 2003; 25: 171-83.
- Granata T, Gobbi G, Spreafico R, et al. Rasmussen's encephalitis -Early characteristics allow diagnosis. *Neurology* 2003; 60: 422-5.
- Joos AB, Ziyeh S, Rauer S, Keller E, Huzly D, Lucking CH. Post-infectious autoimmune-mediated encephalitis eight months after Herpes simplex encephalitis. *Eur Neurol* 2003; 50: 54-6.
- Kim SJ, Park YD, Pillai JJ, Lee MR, Smith JR. A longitudinal MRI study in children with Rasmussen syndrome. *Pediatric Neurol* 2002; 27: 282-8.
- Larionov S, König R, Urbach H, Sassen R, Elger CE, Bien CG. MRI brain volumetry in Rasmussen encephalitis: The fate of affected and "unaffected" hemispheres. *Neurology* 2005; 64: 885-7.
- Oguni H, Anderman F, Rasmussen TB. The natural history of the MNI series of forty eight cases. In: Anderman F. *Chronic Encephalitis and Epilepsy: Rasmussen's Syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991: 7-35.
- Pardo CA, Vining EP, Guo L, Skolasky RL, Carson BS, Freeman JM. The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies. *Epilepsia* 2004; 45: 516-26.
- Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic encephalitis. *Neurology* 1958; 8: 435-45.
- Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648-51.
- Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006; 1: 291-302.
- Takahashi Y, Kubota H, Fujiwara T, Yagi K, Seino M. Epilepsia partialis continua of childhood involving bilateral brain hemispheres. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 345-52.
- Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies in NMDA receptor in patients with epilepsia partialis continua. *Neurology* 2003; 61: 891-6.
- Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, Yamazaki E, Fujiwara T. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia* 2009; 50: 1419-31.
- Takeoka M, Kim F, Caviness VS Jr, Kennedy DN, Makris N, Holmes GL. MRI volumetric analysis in Rasmussen encephalitis: A longitudinal study. *Epilepsia* 2003; 44: 247-51.
- Watson R, Lang B, Bermudez I, et al. Autoantibodies in Rasmussen's encephalitis. *J Neuroimmunology* 2001; 118: 148.
- Watson R, Jiang Y, Bermudez I, et al. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004; 63: 43-50.
- Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, et al. GluR3B antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2001; 57: 1511-4.
- Yang R, Puranam RS, Butler LS, et al. Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis. *Neuron* 2000; 28: 375-83.



Versive seizures in occipital lobe epilepsy: Lateralizing value and pathophysiology

Naotaka Usui*, Tadahiro Mihara, Koichi Baba, Kazumi Matsuda, Takayasu Tottori, Shuichi Umeoka, Akihiko Kondo, Fumihiro Nakamura, Kiyohito Terada, Keiko Usui, Yushi Inoue

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan

Received 27 December 2010; accepted 6 August 2011

KEYWORDS

Versive seizure;
Occipital lobe
epilepsy;
Lateralizing sign

Summary To clarify the value of versive seizures in lateralizing and localizing the epileptogenic zone in patients with occipital lobe epilepsy, we studied 13 occipital lobe epilepsy patients with at least one versive seizure recorded during preoperative noninvasive video-EEG monitoring, who underwent occipital lobe resection, and were followed postoperatively for more than 2 years with Engel's class I outcome. The videotaped versive seizures were analyzed to compare the direction of version and the side of surgical resection in each patient. Moreover, we examined other motor symptoms (partial somatomotor manifestations such as tonic and/or clonic movements of face and/or limbs, automatisms, and eyelid blinking) associated with version. Forty-nine versive seizures were analyzed. The direction of version was always contralateral to the side of resection except in one patient. Among accompanying motor symptoms, partial somatomotor manifestations were observed in only five patients. In conclusion, versive seizure is a reliable lateralizing sign indicating contralateral epileptogenic zone in occipital lobe epilepsy. Since versive seizures were accompanied by partial somatomotor manifestations in less than half of the patients, it is suggested that the mechanism of version in occipital lobe epilepsy is different from that in frontal lobe epilepsy.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Eye and/or head deviation is frequently observed during epileptic seizures, and the lateralizing significance of these symptoms has been a topic of debate (Ochs et al., 1984; Robillard et al., 1983). Although version is also frequently observed in occipital lobe epilepsy (OLE), subjective symptoms such as visual auras are considered as hallmarks in the diagnosis of OLE, and detailed studies using video-EEG monitoring of objective seizure symptoms in OLE are rare

* Corresponding author at: National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Urushiyama 886, Aoi-ku, Shizuoka, 420-8688 Japan. Tel.: +81 54 245 5446; fax: +81 54 247 9781.

E-mail address: n-usui@szec.hosp.go.jp (N. Usui).

Table 1 Clinical characteristics of 13 patients.

Patient	Age at onset (years)	Age at surgery (years)	Aura	EEG		Laterality of lesion	Histology	Follow-up (years)	Outcome (Engel)
				Interictal	Ictal				
1	15	28	elementary visual	Lt O, Lt T	Lt T	Lt	cephalocele	15	Id
2	9	17	cephalic	Lt pT-O	Lt pT-O	Lt	CD	12	Ib
3	6	17	elementary visual, ocular sensation	Rt O	Rt O	Rt	CD	12	Ic
4	7	17	visual illusions	Rt T	Rt pT-O	Rt	ulegyria	10	Ic
5	9	17	none	Lt mT-pT, Rt O	Lt pT	Lt	CD	8	Id
6	9	26	blurred vision	Lt aT, Rt aT	Lt T-P	Lt	CD	7	Ia
7	8	22	amaurosis, blurred vision	Rt aT, Rt O	Nonlateralizing	Rt	ulegyria	7	Ia
8	5	28	cephalic, amaurosis(rare)	Rt O, Rt T	Lt T	Rt	ulegyria	6	Ic
9	3	14	amaurosis	Lt O-pT	Lt O-pT	Lt	CD	5	Id
10	11	17	epigastric, visual illusions, somatosensory	Lt aT-mT	Lt aT-mT	Lt	DNT	5	Ia
11	9	35	chilly feeling, nausea	Bil T	Lt T	Rt	ulegyria	4	Ic
12	5	28	none	Rt T	Rt hemisphere	Rt	ulegyria	3	Ia
13	2	13	visual illusions	Rt O	Rt hemisphere	Rt	ulegyria	3	Ia

CD: cortical dysplasia, DNT: dysembryoplastic neuroepithelial tumor, Rt: right, Lt: left, Bil: bilateral, aT: anterior temporal, mT: mid temporal, pT: posterior temporal, T: temporal, O: occipital, P: parietal.

Please cite this article in press as: Usui, N., et al., Versive seizures in occipital lobe epilepsy: Lateralizing value and pathophysiology. *Epilepsy Res.* (2011), doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.08.004

Table 2 The direction and character of version, and association of version with other motor activities.

Patient	Version			Other motor activities accompanying version			
	Number of seizures	Direction	tonic or clonic	None	Partial somatomotor	Automatism	Blinking
1	3	contralateral ^a	clonic	3	0	0	0
2	5	contralateral	both	3	2	0	0
3	2	contralateral	both	0	0	1	2
4	3	contralateral	tonic	3	0	0	0
5	4	contralateral ^a	both	0	4	0	0
6	5	contralateral	tonic	1	0	4	0
7	4	contralateral	both	0	4	0	0
8	4	bidirectional, contralateral	both	3	1	0	0
9	7	contralateral	both	0	7	0	1
10	4	contralateral	tonic → clonic	0	0	4	2
11	3	contralateral ^a	clonic	0	0	3	0
12	2	contralateral	tonic	0	0	0	2
13	3	contralateral	both	3	0	0	0

^a Preceded by ipsilateral head turning.

None = without somatomotor manifestation, automatism, or blinking.

(Fogarasi et al., 2003; Munari et al., 1984; Williamson et al., 1992). The propagation of ictal discharges into the frontal eye field (FEF) is generally considered to be responsible for versive movements in OLE, however, the true pathophysiology and lateralizing significance of version has not been clarified. In this study, videotaped versive seizures in patients who were successfully treated by occipital lobe resection were analyzed retrospectively to confirm the value of version in lateralizing and localizing epileptogenic zone, and to clarify pathophysiology of version.

Methods

A total of 40 patients in our Center underwent occipital lobe resection for the treatment of intractable epileptic seizures as of December 2008. Of the 40 patients, 13 who had at least one versive seizure recorded during preoperative non-invasive video-EEG monitoring, and were followed for more than 2 years with Engel's class I outcome were included in the present study (Table 1). The ages at seizure onset ranged from 2 to 15 (mean 7.5) years and ages at surgery from 13 to 35 (mean 21.5) years. The postoperative follow-up durations ranged from 3 to 15 (mean 8.7) years.

Nine patients had visual auras including amaurosis or blurred vision in four, illusions in three, and elementary visual hallucination in two. Two patients had no aura. In the remaining two patients without visual aura, one had cephalic auras, and another had autonomic auras characterized by chilly feeling and nausea. Interictal EEG revealed epileptiform discharges in the temporal or posterior regions on the lesion side in ten patients. In the remaining three patients, epileptiform discharges were seen bilateral independently. Ictal EEG showed regional or lateralized seizure activities on the lesion side in ten patients. In two patients, ictal discharges were predominant in the contralateral tem-

poral region. Ictal discharges were nonlateralizing in the remaining patient.

Histopathology of resected specimens revealed ulegria in six patients, cortical dysplasia in five, dysembryoplastic neuroepithelial tumor in one, and cephalocele in one. According to the definition by Wyllie et al. (1986), versive seizures are defined as clonic or tonic head and eye deviations, unquestionably forced and involuntary, resulting in sustained unnatural positioning of the head and eyes. Epileptic nystagmus (Beun et al., 1984) was excluded. The direction of versive movements and the side of surgical resection were compared in each patient. Moreover, other motor symptoms (partial somatomotor manifestations such as tonic and/or clonic movements of face and/or limbs, automatisms, and eyelid blinking) that preceded or appeared simultaneously with version were analyzed, and motor symptoms that appeared after versive movements were excluded from analysis.

Results

Forty-nine versive seizures were analyzed. Table 2 shows the number of versive seizures in each patient, the direction and character (tonic or clonic) of versive movements, and the presence or absence of other motor symptoms.

Both head and eye versive movements were observed except one seizure of Patient 2 with isolated eye version.

In 12 patients, the direction of versive movements was always contralateral to the side of surgical resection. In three (Patients 1, 5, 11) of them, version was preceded by ipsilateral non-versive head and eye turning. For example, in Patient 5 who had an epileptogenic lesion in the left occipital lobe, his head was first turned to the left at about 90°. About 20 s later, this was followed by clonic movements of the right arm and face, and versive movements of

the head and eyes to the right. Then generalized jerking started. In the remaining patient (Patient 8), four versive seizures were recorded. In two of the four seizures, versive movements were directed towards the side contralateral to the resection, whereas ipsiversive movements interrupted contraversive movements in the remaining two seizures.

As for the character of versive movements, it was both tonic and clonic in seven patients, tonic followed by clonic in one, tonic only in three, and clonic only in two.

Partial somatomotor manifestations (partial tonic and/or clonic movements of face and/or limbs) accompanying version were observed in five of 13 patients. In three of the five patients, versive movements were always accompanied by clonic movements of the arm on the side to which version was directed. Eight patients had no accompanying partial somatomotor manifestations. Automatisms were associated with versive movements in four patients: two showed manual automatisms, one had manual and oral automatisms, and one crossed his arms over his chest and wiggled his body during version. Partial somatomotor manifestations and automatisms never appeared simultaneously. In four patients, eyelid blinking preceded version or occurred simultaneously with version.

Discussion

Wyllie et al. (1986) defined versive seizures as clonic or tonic head and eye deviations, unquestionably forced and involuntary, resulting in sustained unnatural positioning of the head and eyes. They studied 37 patients who had head and eye turning during 74 spontaneous epileptic seizures and correlated videotaped seizures with the EEG location of seizure onset. Contralateral versive head and eye movements occurred during 61 seizures in 27 patients comprising 10 with frontal foci, 14 with temporal foci, two with parietal foci, and one with occipital focus. No ipsilateral versive movements were observed. They suggested that version was primarily due to transcortical propagation of the seizure discharge to frontal contraversive centers in the hemisphere of seizure onset.

In OLE, the direction of version is generally considered to be contralateral to the epileptogenic zone. Ludwig and Ajmone-Marson (1975) reported that the direction of version was always contralateral to the EEG foci in the occipital region; however, their study was not based on video-EEG monitoring. Rosenbaum et al. (1986) studied a man with repeated seizures characterized by deviation of the head and eyes to the left, and demonstrated a right occipital focus on ictal EEG. Munari et al. (1984) reported 49 seizures with early ocular deviation during stereo-EEG investigations of 16 patients, and reported that the ocular deviation was contralateral to the discharge in 48 of 49 seizures. In the study of Williamson et al. (1992), however, eye deviation was observed in 16 of 25 patients who underwent OLE surgery; the direction was contralateral to the seizure foci in 13 cases, and ipsilateral in the remaining three. In our study, we carefully analyzed the videotaped versive seizures of 13 patients in whom location and laterality of the epileptogenic zone were proven by the results of surgery. In 12 of 13 patients, versive movements were always directed towards the side contralateral to the epilep-

togenic zone. Therefore, it can be concluded that version has lateralizing significance also in OLE. In the remaining patient (Patient 8), version was directed contralateral to the epileptogenic zone in two of four recorded versive seizures, whereas ipsiversive movements interrupted contralateral versive movements in the remaining two seizures. In another three patients, ipsilateral non-versive head and eye turning preceded contralateral version. Although the mechanisms of these phenomena are unknown, inhibition of the ipsilateral hemisphere may cause ipsilateral non-versive turning due to hemineglect (Kernan et al., 1993).

Version may be associated with seizures arising from any cortical region. The localizing value of version has not been clarified, and the character of version in OLE has not yet been identified. In the study of Munari et al. (1984), ocular deviation was 'tonic' in most cases (44 of 49 seizures). However, it is known that both saccadic and smooth eye movements are evoked by electrically stimulating FEF or supplementary eye field in monkeys (Tian and Lynch, 1996). The parietal lobe also plays a major role in both saccades and smooth pursuit (Shibutani et al., 1984; Goldberg, 2000). In our patients with OLE, both tonic and clonic components were observed. Therefore, the character of eye movements does not differentiate the location of seizure onset. As regards the timing of version onset, Bleasel et al. (1997) reported that version occurs earlier in extratemporal seizures than in temporal seizures. Early onset of version may suggest extratemporal seizure focus, but does not differentiate frontal lobe epilepsy from parietal or occipital lobe epilepsy. As for the accompaniment of other motor symptoms with version, of ten patients with frontal lobe foci included in the study of Wyllie et al. (1986), posturing and clonic movements of the arm were observed during version in six, and tonic or clonic contraction of the face was seen during version in eight. On the contrary, we observed partial somatomotor manifestations (partial tonic and/or clonic movements of face and/or limbs) accompanying version in only 5 of 13 patients with OLE, and partial somatomotor manifestations invariably accompanied version in only three patients. Partial somatomotor manifestations associated with version was much less frequent in patients with OLE than in those with frontal lobe epilepsy studied by Wyllie et al. (1986). Based on the findings from cortical stimulation, activation of the FEF (Foerster, 1931; Godoy et al., 1990) or the supplementary eye field is generally considered to be responsible for versive movements. Also in OLE, propagation of the ictal discharge into frontal contraversive areas has been suggested to be the most important mechanism of version. As regards the involvement of cortices posterior to the central sulcus, activation of intraparietal area (Muri et al., 1996) or striate cortex (Bodis-Wollner et al., 1997) during voluntary saccades has been reported using functional MRI. Penfield and Jasper (1954) elicited contralateral eye deviation by stimulating Brodmann's area 19. Our finding that versive movements were accompanied by partial somatomotor manifestations in less than half of our patients contradicts the theory that frontal propagation is the main mechanism of version in OLE. Horizontal ocular movements are mediated by the paramedian pontine reticular formation (PPRF), which receives parallel input from the FEF and the superior colliculus (Schiller et al., 1980). The superior colliculus receives converging inputs

from frontal, prefrontal, parietal, temporal, and occipital cortices (Sparks and Nelson, 1987). Therefore, two pathways may convey impulses for conjugate eye movements during cortical stimulation or in seizures: (1) extrafrontal cortex → frontal cortex → PPRF; and (2) cortex → superior colliculus → PPRF (Blume, 2001). In seizures arising from the occipital lobe, version may be elicited via the superior colliculus and PPRF without engaging frontal contraversive areas, although frontal propagation may play a major role in some patients.

In conclusion, versive seizure is a reliable lateralizing sign indicating contralateral epileptogenic zone in OLE. Since versive seizures were accompanied by partial somatomotor manifestations in less than half of the patients, it is suggested that the mechanism of version in OLE is different from that in frontal lobe epilepsy.

References

- Beun, A.M., Beintema, D.J., Binnie, C.D., Chr Debets, R.M., Overweg, J., Van Heycop ten Ham, M.W., 1984. Epileptic nystagmus. *Epilepsia* 25, 609–614.
- Bleasel, A., Kotagal, P., Kankirawatana, P., Rybicki, L., 1997. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 38, 168–174.
- Blume, W.T., 2001. Focal motor seizures and epilepsy partialis continua. In: Wyllie, E. (Ed.), *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 329–343.
- Bodis-Wollner, I., Bucher, S.F., Seelos, K.C., Paulus, W., Reiser, M., Oertel, W.H., 1997. Functional MRI mapping of occipital and frontal cortical activity. *Neurology* 49, 416–420.
- Foerster, O., 1931. The cerebral cortex of man. *Lancet* 2, 309–312.
- Fogarasi, A., Boesebeck, F., Tuxhorn, I., 2003. A detailed analysis of symptomatic posterior cortex seizure semiology in children younger than seven years. *Epilepsia* 44, 89–96.
- Godoy, J.L.H., Lüders, H., Dinner, D.S., Morris, H.H., Wyllie, E., 1990. Versive eye movements elicited by cortical stimulation of the human brain. *Neurology* 40, 296–299.
- Goldberg, M.E., 2000. The control of gaze. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (Eds.), *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, pp. 782–800.
- Kernan, J.C., Devinsky, O., Luciano, D.J., Vazquez, B., Perrine, K., 1993. Lateralizing significance of head and eye deviation in secondary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 43, 1308–1310.
- Ludwig, B.I., Ajmone-Marson, C., 1975. Clinical ictal patterns in epileptic patients with occipital electroencephalographic foci. *Neurology* 25, 463–471.
- Munari, C., Bonis, A., Kochen, S., Pertre, M., Brunet, P., Bancaud, J., Chodkiewicz, J.P., Talairach, J., 1984. Eye movements and occipital seizures in man. *Acta Neurochir Suppl* 33, 47–52.
- Muri, R.M., Iba-Zizen, M.T., Derosier, C., Cabanis, E.A., Pierrot-Deseilligny, C., 1996. Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 445–448.
- Ochs, R., Gloor, P., Quesney, F., Ives, J., Olivier, A., 1984. Does head turning during a seizure have lateralizing or localizing significance? *Neurology* 34, 884–890.
- Penfield, W., Jasper, H., 1954. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little Brown, Boston.
- Robillard, A., Saint-Hilaire, J., Mercier, M., Bouvier, G., 1983. The lateralizing and localizing value of adersion in epileptic seizures. *Neurology* 33, 1241–1242.
- Rosenbaum, D.H., Siegel, M., Rowan, A.J., 1986. Contraversive seizures in occipital epilepsy: case report and review of the literature. *Neurology* 36, 281–284.
- Schiller, P.H., True, S.D., Conway, J.L., 1980. Deficits in eye movements following frontal eye field and superior colliculus ablations. *J Neurophysiol* 44, 1175–1189.
- Shibutani, H., Sakata, H., Hyvärinen, J., 1984. Saccade and blinking evoked by microstimulation of the posterior parietal association cortex of the monkey. *Exp Brain Res* 55, 1–8.
- Sparks, D.L., Nelson, J.S., 1987. Sensory and motor maps in the mammalian superior colliculus. *Trends Neurosci* 10, 312–317.
- Tian, J., Lynch, J., 1996. Functionally defined smooth and saccadic eye movement subregions in the frontal eye field of *Cebus* monkeys. *J Neurophysiol* 76, 2740–2753.
- Williamson, P.D., Thadani, V.M., Darcey, T.M., Spencer, D.D., Spencer, S.S., Mattson, R.H., 1992. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol* 31, 3–13.
- Wyllie, E., Lüders, H., Morris, H.H., Lesser, R.P., Dinner, D.S., 1986. The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology* 36, 606–661.

ランチョンセミナー

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—

須貝 研 司

表 1 重症児 (者) のてんかんへの対応

1. 詳しい発作症状に基づいた薬剤選択
類似の発作の場合、脳波をもとに全般発作か部分発作かを鑑別
2. 看護記録、看護師・指導員・保育士・学校教員への聞き取りによる発作症状の確認
3. 発作とまぎらわしい行動異常、奇妙な癖は発作時脳波を
発作症状がその脳波異常で (部位や形) で説明できるかを検討し、
てんかん発作か否かを判断
4. 最低限脳波があればできるような薬剤選択マニュアル
脳波では強直発作や暴れるような過動発作では Fz, Cz 電極が必要
5. 臨床薬理を応用した治療
 - 1) 発作の好発時間に血中濃度が高くなるように、ピーク時間 (Tmax) と半減期 (T1/2) を考慮して薬剤選択と投与時間を
 - 2) 多剤併用や不要な薬剤を整理
発作型から不適当と思われる薬剤、血中濃度が著しく低い薬剤は中止
 - 3) 相互作用で互いに血中濃度を下げ合う組み合わせの場合、
その発作型に効果が少ないと思われる薬剤を中止
6. 副作用の熟知
重症児 (者) にとって不利益がありうる薬剤はなるべく避け、使用時は副作用に注意
7. 可能なら CT/MRI で脳内病変をチェック
脳内病変がある場合は重症児・者でも手術を検討

よび新たな 41 例 (前頭葉てんかん 37 例、側頭葉てんかん 1 例、頭頂葉・後頭葉てんかん 3 例、部分発作が 1 種類が 22 例、2 種類が 14 例、3 種類が 5 例) に対する前方視的検討を合わせて、具体的な発作症状 (強直、二次性全般化強直間代、間代、hypermotor (過動) - 暴れる / 走り出す、陰性運動野発作 - 脱力 / 陰性ミオクロニー、意識減損・消失 / 動作停止、その他 - 感覚発作 / 自律神経発作など) に分けて有効な薬剤を検討し、10 例以上投与した薬剤における反応率: responder rate (RR: 発作が半分以下に減少した例の割合) を算出して、反応率 $\geq 75\%$ を第一選択薬、反応率 74 ~ 50% を第二選択薬、反応率 49 ~ 25% を有効の可能性あり (第三選択薬)、反応率 < 25% を無効薬 (不相当薬) とした³⁾。

2) 全般発作

全般発作に関しては、筆者の経験的印象に、臨床的な実情に合うと感じる英国の NICE (National Institute for Clinical Excellence) のてんかん治療ガイドライン⁴⁾ (表 4) を加味して、第一選択薬、第二選択薬、第三選択薬、不相当薬とした。

4. 薬剤調整の具体例

症例 1: 35 歳、West 症候群後の Lennox-Gastaut 症候群、体重 38kg。

発作症状: ①全身を硬く突っ張る、②急に崩れ落ちる、③ピクンと両上肢を挙げる。

治療の現状: バルプロ酸 (VPA) 1,100mg 分 3 (血中濃度 100 μ g/ml)、クロナゼパム (CZP) 5mg 分 3 (33ng/ml)、カルバマゼピン (CBZ) 600mg 分 3 (10.0 μ g/ml) で、発作が月に 15 回前後あり、特に朝の起きて間もなくや、日中眠くなる起こしやす。

脳波: やや前頭部優位だが左右対称性ではほぼ全般性の多棘波 (いわゆる rapid rhythm) と全般性の棘徐波が頻発 (図 3)。

MRI: 両側の前頭部から頭頂部、後頭部まで傍矢状部 (大脳半球の内側) の大脳白質の中に皮質があり、後頭部の皮質には脳溝が認められず、多小脳回または厚脳回を示す奇妙な皮質形成異常があり、また小脳も下半分が小さく、押し上げられたような形の形成異常を示している。

脳波から全般性の発作であり、また脳波の形状と合わせて、発作型は、①は強直発作、②は脱力発作、

表 2 重症児 (者) てんかん治療マニュアル (三訂案)

I. 治療前評価

- ・発作症状の確認: 視察、看護記録、看護師・指導員・保育士・学校教員への聞き取り
- ・抗てんかん薬の血中濃度
- ・脳波検査
- ・可能なら MRI/CT 検査。脳形成異常等の局在病変で極めて難治な場合は手術も考慮。

II. 発作症状と脳波 (一部分から起こるか全般性か) から発作型診断と薬剤選択

1. 脳波の発作波

発作波の部位	脳波焦点
一部分か、そこから周辺に広がる、時に全体に広がる	部分起始
離れた場所で 2 カ所以上だが一側性、または両側性だが全体に広がらない	部分起始
2 カ所以上だが、両側に同時に出現し、頻回に全体に広がる	全般性
おもに全体に出ていて、時に一部分にも出現	全般性

2. 発作症状と薬剤選択

発作症状	発作型	薬剤
体全体や一部を突っ張る、力が入る、強く倒れる (前後左右)	強直発作	部分起始: ZNS, PB, KBr, CLZ 全般性: VPA, PB, ZNS, KBr (判断困難なら初めは VPA)
体全体や一部をがくがくさせる	強直間代発作	部分起始: CBZ, CLB, PHT, CZP 全般性: VPA, CLB
びくびくさせる	間代発作	部分起始: ZNS, PB 全般性: CZP, CLB, VPA
びくびく、びくっ、頭・体幹・足がかくんと落ちる	ミオクロニー発作* 陰性ミオクロニー発作*	部分起始: ZNS, PB 全般性: CZP, CLB, VPA
ほうとして動作停止	複雑部分発作 非定型欠神発作	部分起始: CBZ, CLB 全般性: VPA, ESM
力がはいらず倒れる、頭部前屈	脱力発作*	部分起始: ZNS, PB 全般性: CZP, CLB, VPA
暴れる様に上下肢を振り回す、走り出す	過動発作	部分起始: PHT, CBZ

抗てんかん薬の略号: AZM: アセクゾラミド、CBZ: カルバマゼピン、CLB: クロバザム、CLZ: クロラゼパム、CZP: クロナゼパム、ESM: エトサキシミド、KBr: 臭化カリウム、N2P: ニトラゼパム、PB: フェノバルビタール、PHT: フェニトイン、VPA: バルプロ酸、ZNS: ソナミド

*: 部分起始のミオクロニー発作、陰性ミオクロニー発作、脱力発作は陰性運動野 (脳波では、一見全般性に見えるが前頭〜中心部の正中部 Fz, Cz から前頭部優位に棘波、棘徐波と、まれに F-C) の発作で起こりうる。かくんと前屈や脱力、あるいは前後左右にゆっくり倒れる。

III. 薬剤変更方法

1. 病棟では定期処方からはずし、1 週間ごとの臨時処方。
2. 最も多いか、生活に支障があるか、止めやすいと思われる発作型を選ぶ。
3. ねらった発作型に対して無効と思われるか量が少ない薬剤は中止またはその発作型に対する薬に変更、あるいは効くと思われる薬を追加。量が少ないが効くと思われる薬は増量。多剤併用の場合は、抗てんかん薬同士の相互作用に注意。
4. 発作の好発時間、薬のピーク時間と半減期を考慮し、薬の時間、分服方法 (分 1、分 2、分 3 など) と偏服 (朝 1、夜 2 の割合など) のやりかたを決める。
5. その薬で発作がもっとも減少するまで少量、中量、多量と 3 段階で増量。半減期が短い中等度の薬剤 (VPA, CBZ, PHT) は 1~2 週おきに、半減期が長い薬剤 (PB, ZNS, KBr, ESM)、代謝産物の半減期が長い CLB、および増量時に副作用が出やすいが 1 週間以内に軽減する CZP は 2 週間ごとに増量。
6. 発作が消失しなければ、血中濃度を測定し、治療域の上限まで増量。副作用がなければ上限を超えて増量。それでも発作が消失しなければ次の薬剤に置換するか追加。
7. その発作が 1 カ月以上なければ、著効と判断して、次の発作に移る。すべての発作が 1 カ月以上なければ定期処方にもどす。
8. 種々の薬でもその発作が消失しない場合は、その発作が最も少なくなった時の薬と量にもどし、次の発作に移る。
9. 副作用が出たら、減量するか他の薬に変更。
10. 多剤併用の整理: マニュアルから見てその発作症状に合っていない薬、部分発作でその発作症状に無効が多い薬 (表 3)、全般発作で不相当薬 (表 3)、投与量が著しく少ない (維持量の半分以下) か血中濃度が著しく低い (治療域下限の半分以下) 薬を中止の対象とし、1~2 週毎に 1/3~1/4 ずつ減量して中止し、発作が増える場合は発作症状が合っている他の薬剤に変更。

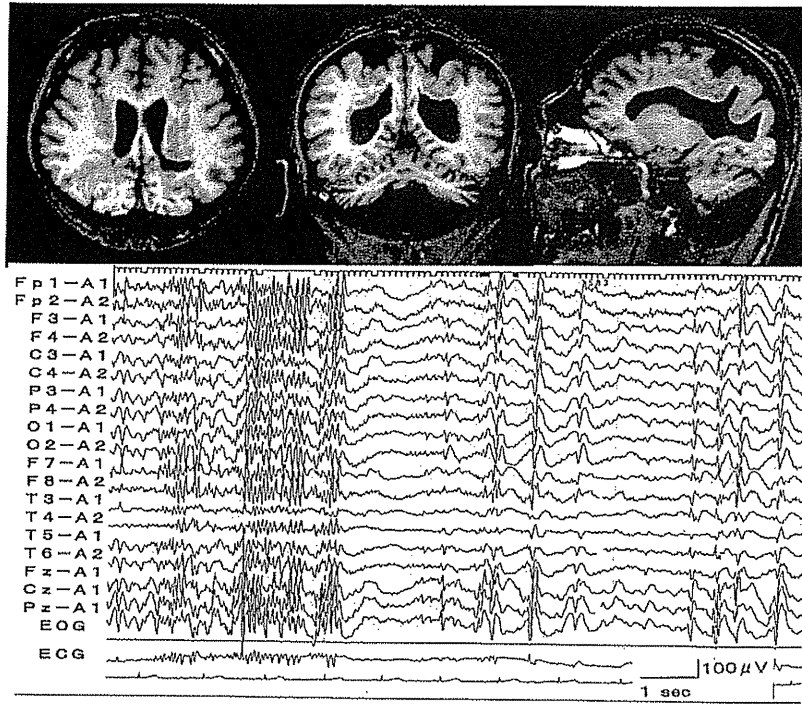


図3 症例1

③はミオクローニ-発作または短い強直発作、と判断される。

服用中の抗てんかん薬はいずれも血中濃度は十分高いが、発作波抑制されていなかった。VPA、CZP、CBZのうち、発作型から見て、CBZは発作①、②、③のいずれに対しても選択薬とはならず、また表3からは、むしろいずれの発作にも不適當薬である。

まず、全般発作の強直発作に対して二次選択薬であるゾニサミド(ZNS)に変更し、増量した。

2週間ごとに ZNS 200 → 300 → 400mg 分2
CBZ600mg 分2 → 400 → 200mg → 0

発作①は半分以下に減少したが残ったので、全般発作の強直発作に対して二次選択薬であるフェノバルビタール(PB)を追加、60 → 90mg 分2としたところ、発作①は消失した。しかし、②、③は残った

ので、ミオクローニ-発作および脱力発作の第一選択薬であるVPAを1100 → 1250mg 分2に増量したところ、③は消失し、全体で②が月1回以内まで減少した。しかし、眠気があり、活動性がやや乏しく、また眠いときに発作②が起るので、CZPを2週ごとに5 → 4 → 3 → 2mg 分2と減量したところ発作②が増加したため、3mg 分2に戻した。以上により、発作は②が月に1～2回におさまり、眠気もなく、活動性も上がっている。

症例2: 34歳、ヘルペス脳炎後遺症、右片麻痺、前頭葉てんかん、体重37kg

発作症状: ①全身を硬くする、突っ張る、②時に全身をがくがくさせる

治療の現状: CZP 5mg 分2 (血中濃度 50ng/ml)、VPA 800mg 分2 (74μg/ml)、フェニトイン (PHT)

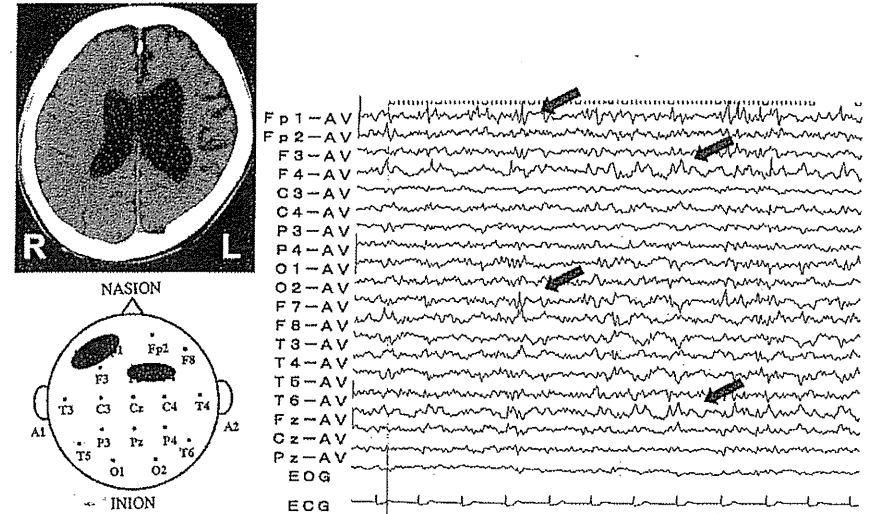


図4 症例2

200mg 分2、ZNS 200mg 分2で週に2-3回、時に群発。

脳波: 左前頭極 Fp1 から棘波がきわめて頻発し前側頭部 F7 に伝播し、また右前頭部 F4 からも棘波、鋭波が頻発し、前頭中央部 Fz に伝播している(図4)。

CT: 左の前頭部～中側頭部の萎縮があり、左半球が小さい。

発作①は強直発作で、時に②全身性強直間代発作、と判断されるが、脳波では脳炎後遺症なので両側前頭部に発作波が見られるものの、両側同期ではなく個々に局在しており、部分起始の強直発作とその二次性全般化発作と判断される。

服用中の抗てんかん薬のうち、マニュアルからはVPA、CZPは部分起始強直発作、二次性全般化発作の選択薬ではなく、また表3からは、①にはVPAは不適當薬であり、CZPも第三選択薬にも入らず、②にはVPAは第三選択薬にも入らない。ZNSはマニュアルで選択薬、表3でも第一選択薬に入っているが、量が少ない。

まず、VPAは減量中止し、ZNSを200 → 300 → 400mgまで増量し、発作は週1-2回に減少したがまだ残った。CZPを①、②に対する第二選択薬であるPBに変更し、60 → 80mg 分2として発作は週1回以下に減少したが、まだ抑制できなかったので、KBrを追加し、700 → 1000 → 1200 → 1400mg 分2として完全に抑制された。菌肉増殖がひどかったため、PHTを2週間ごとに1/3ずつ減量し、中止したが、発作は再発しなかった。

III 薬物治療がうまくいかない場合の対応(表5)

薬物治療がうまくいかない原因で最も多いのは薬が合っていない場合であり、それにはてんかん分類や発作型診断が誤っている場合と、薬剤選択が誤っている場合とがあるが、重症児(者)の場合は、てんかんとまぎらわしい行動異常や癖も大きな原因になっている。これに対しては、発作症状の確認、脳波異常がその発作症状を説明できるか、そして可能ならば発作時脳波を検査するなど、診断の見直しを行う。

表5 薬物治療がうまくゆかない場合の問題点と対応

1. 薬が含まっていない → 診断 てんかん分類や発作症状の診断の誤り 抗てんかん薬の選択が不適切 偽発作であるか、その混在
2. 薬の量が少ない → 薬理動態 投与量不足、血中濃度が有効域だが低い 不適当な多剤併用：血中濃度を下げる組み合わせ 不適当な分服数と服薬時間：半減期、ピーク時間を考慮せず 発作が多い時間に血中濃度が低い 抗てんかん薬の耐性 自己誘導：CBZ
2. 真に難治 → 治療の工夫、専門家への相談、手術 既存の治療法に難治なてんかん症候群 器質的病変を持つ局在関連てんかん 症候性全般てんかん

表6 新規抗てんかん薬の有効な発作型

発作型・症候群	GBP	TPM	LTG	LEV
部分発作	+	+	+	+
二次性全般化発作	+	+	+	+
原発性全般性強直間代発作	-	+	+	+
欠伸発作	X	-	+	+
ミオクローニー発作	X	+	+	+

GBP：ガバペテン、TPM：トピラマート、LTG：ラモトリギン、LEV：レベチラセタム

＋：有効、－：無効、X：無効で時に悪化、*：乳児重症ミオクローニーてんかんで悪化

(文献7)より引用、改変)

次いで多いのは、薬の量が不十分な場合である。これには、絶対量や通常の血中濃度が低い場合だけではない。重症児(者)のてんかん治療で多い多剤併用による相互作用や、ピーク時間、半減期と服用する時間、分服方法などをチェックし、発作が多い時間帯に血中濃度が高くなっているか否かを検討する。

さらに、もともと重症児(者)のてんかんには難治が多いので、上記の検討によっても改善しない場合は、治療の工夫や専門家への相談が必要になり、場合によっては手術を考慮することもある。

IV 新規抗てんかん薬に関して

この5年間に、わが国でも4種類の新規抗てんかん薬(ガバペテン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム)が部分発作に対する併用薬として認可されたが、まだ経験が十分でないので、どんな具体的な発作症状に効くかがはっきりしない。そこで、文献報告^{5) 6)}をまとめ、有効とされている発作型をまとめた(表6)⁷⁾。また、使いやすいように新規抗てんかん薬を含めて発作型に対する第一選択、第二選択、不適当薬を示している英国のNICE (National Institute for Clinical Excellence) のてんかん治療ガイドライン(表4)を示す。

文献

- 1) 須貝研司. 重症心身障害児(者)のてんかんの薬物療法. 日重障誌33: 13-20. 2008.
- 2) 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-. 日重障誌35: 49-55. 2010.
- 3) Sugai K. Pharmacotherapy for childhood non-idiopathic partial epilepsies based on seizure symptoms: retrospective and prospective studies. The 28th International Epilepsy Congress, Budapest, 2009. 発表資料
- 4) National Institute for Clinical Excellence. Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care. 2004 (www.nice.org.uk).
- 5) Shorvon S, et al (eds). The Treatment of Epilepsy. 3rd ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
- 6) Engel J Jr, et al (eds). Epilepsy. A comprehensive textbook 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- 7) 須貝研司. 新規抗てんかん薬-薬理および有効性と問題点. 医学のあゆみ232: 965-72. 2010.

= 原 著 論 文 =

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

塩田 睦記¹ 小国 弘量¹ 伊藤 康¹ 落合 卓² 堀 智勝²
武藤 順子^{1,3} 高橋 悟⁴ 宮本 晶恵⁵ 小坂 仁⁶ 大澤真木子¹

要旨 機能的右半球切除術を施行した Rasmussen 脳炎 (Rasmussen encephalitis ; RE) 3 小児例の発作, 精神・神経学および運動機能の回復過程について検討した。手術直前には抗てんかん薬, 免疫療法に抵抗性の持続性部分てんかん発作 (epilepsia partialis continua ; EPC) と進行性片麻痺により坐位保持も困難であった。術後 EPC は消失し, 片麻痺は残存したが, 理学療法により 1.5 から 5 カ月で補助具での歩行が可能になり, 日常生活活動 (activities of daily living ; ADL) は回復した。健側半球の覚醒時脳波では後頭部 α 波を認め, 知能検査では退行の阻止を確認した。RE では発作, 片麻痺が進行し, ADL が低下してきた場合, 早期に機能的半球切除術を考慮すべきと考えた。

見出し語 Rasmussen 脳炎, 機能的半球切除術, 日常生活活動, 予後, てんかん発作

はじめに

Rasmussen 脳炎 (Rasmussen's encephalitis ; RE)¹⁾ は, 難治性部分てんかんを主徴とし, 生後 14 カ月から 10 歳に好発する, 進行性の慢性局在性脳炎である。主症状として薬物療法に抵抗性の一側性部分発作, 持続性部分てんかん発作 (epilepsia partialis continua ; EPC) とともに進行性片麻痺, 知的退行を認める²⁾³⁾。治療としては抗てんかん薬や, 免疫グロブリン大量療法, ステロイド大量療法, tacrolimus hydrate などを用いた免疫療法, それらが無効の場合には, てんかん外科治療が試みられている。しかし, 抗てんかん薬には抵抗性で, 免疫療法の効果も一時的とされており, 最終的には侵襲は強いが, 発作抑制効果が 62.5 から 85% と高い患側の大脳半球切除術を考慮する必要がある⁴⁾⁵⁾。以前は解剖学的半球切除術が行われていたが, 約 3 分の 1 に水頭症, ヘモジデローシス, 頭蓋内血腫などの術後晩期合併症を認め, 機能的半球切除へ移行した⁶⁾。半球切除術自体は, もともと機能廃絶した大脳半球を切除するという発想であり, 術後も大きな神経学的後

遺症は残さないとされる⁶⁾。しかしながら, RE の場合には一側半球の一部より脳炎が進展, 拡大していくので, 手術時期によってこの後遺症の程度は変化しうる⁷⁾。RE の半球切除後の発作, 神経学的変化について簡単な記載はあるものの, どのような過程を経てどの程度回復するのか詳細な記載はない。特に日本においては, RE の報告自体少なく, RE に対する半球切除術の予後について参考となる報告もない。

我々は 3 例の RE に機能的右半球切除術を行い, 良好な発作抑制, 運動機能の回復, 知的退行の阻止を得たのでその詳細を報告する。

I 症 例

症例 1 13 歳女児

家族歴・既往歴 特記すべきことなし

現病歴 明らかな先行感染の既往はなく, 5 歳 3 カ月に左半身けいれんで発症し, 5 歳 6 カ月には嘔吐, 顔面紅潮する自律神経発作が加わった。6 歳 1 カ月には EPC が出現し, 軽度の左不全痙性片麻痺を認めた。ステロイド大量療法の効果は一時的であった。術前の頭部 MRI では, 進行性の右半球萎縮と T2 強調・FLAIR 画像で右後頭葉の一部に高信号を呈していた (図 1a)。臨床経過と画像所見より RE と診断した。片麻痺の進行に加えて, EPC の頻発により立位保持, 座位保持不能の状態が持続したため, 6 歳 10 カ月に機能的右半球切除術を施行した。

脳波所見では, 術前に右半球に多量の多型性 δ 波と臨床発作を伴わない頻回の発作発射放電を認め, 健側左半球では 6-7 Hz と徐波化していた。術後しばらくはてんかん波や発作発射放電が持続していたが, 機能的半球切除術のため患側に限

¹ 東京女子医科大学小児科

² 同 脳神経外科

³ 同 八千代医療センター小児科

⁴ 旭川医科大学小児科

⁵ 北海道立旭川肢体不自由児総合療育センター小児科

⁶ 神奈川県立こども医療センター神経内科

連絡先 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学小児科 (塩田睦記)

E-mail: mshioda(a)ped.twmu.ac.jp

(受付日: 2010. 8. 24, 受理日: 2010. 12. 6)

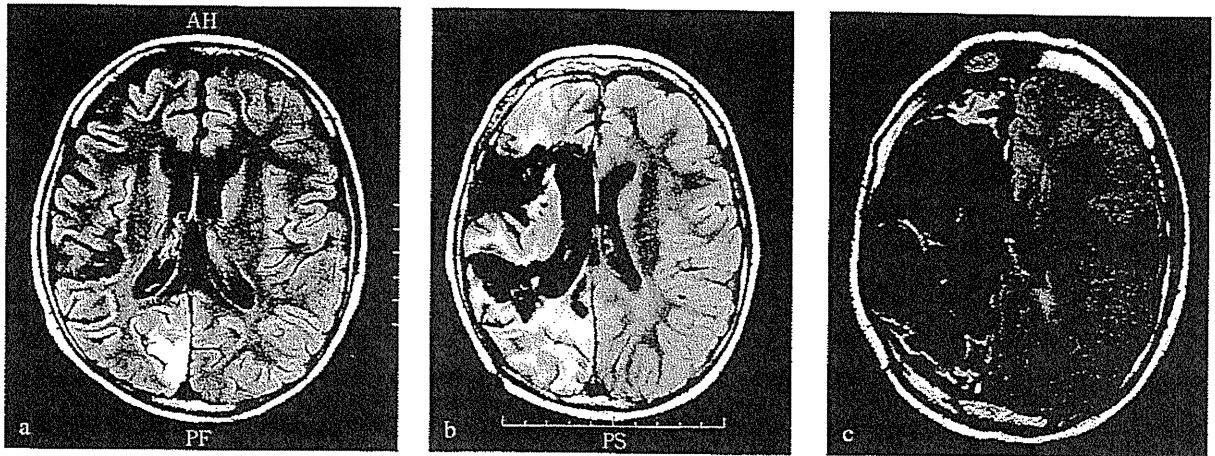


図1 頭部MRI (症例1;FLAIR 画像)

- a : 6歳8カ月 (発症より1年5カ月, 手術2カ月前). 進行性の右半球萎縮と右後頭葉に一部高信号.
 b : 7歳5カ月 (術後6カ月後)
 c : 12歳2カ月 (術後5年後)

表1 3症例における術後の発作, 精神・運動機能の評価

	症例1	症例2	症例3
最終発作	4カ月	1年	術前まで
抗けいれん薬の中止	5年	3年	漸減中
健側半球での安静覚醒時の α 波の出現時期	4年	2カ月	2カ月
補助具での歩行	2カ月	1カ月半	5カ月
自立歩行	6カ月	1年半	1年半
学校への復帰	4カ月	4カ月	2カ月

局して健側に波及することはなかった。術後4年で健側半球に8 Hzの α 波が持続的に出現するようになった(表1)。術後半年間は嘔気を訴える前兆発作(数秒持続)が一時的に残存したが、それ以降は、てんかん発作は完全に消失した。術後5年で抗てんかん薬はすべて中止できた。

知能検査では、術前の半年間で総知能指数(total intelligence quotient; TIQ)が85から69へ低下していた。しかし、術後のそれは70台を維持している(図2)。粗大運動機能の経過は良好であった。術直後には左下肢の随意運動がろうじて可能で、左上肢は弛緩性麻痺のためほとんど動かなかった。理学療法により、術後2カ月で体幹や両手を支えれば歩行可能になり、左上肢も前腕のみ挙上できるようになった。術後3カ月で、補助具なしで歩行できるようになり、手すりを使用すれば階段昇降が可能になった。日常生活は自立し、術後4カ月で普通小学校に復帰した。術後の頭部MRIでは、患側半球の進行性萎縮が確認された(図1b, c)。現在、術後8年経過したが、退行はなく、中学校は特別支援学級に通学している(図3)。

症例2 12歳女児

家族歴・既往歴 特記すべきことなし

現病歴 7歳2カ月、上気道炎の3日後に一過性の意識消失発作で発症した。9歳0カ月から左半身の間代発作が出現

し、その後数カ月で、EPCと左片麻痺を認めるようになった。免疫グロブリン、ステロイド大量療法を施行するも左上下肢のEPCは覚醒中にも常時出現するようになり坐位保持困難、構音障害を認めるようになった。そのため、9歳8カ月に機能的半球切除術を施行した。術直後は、てんかん発作が消失したが、術後4カ月頃から短時間の嘔気発作が出現し、1~2カ月の周期で再燃増悪を繰り返した。患側の右大脳半球では、発作発射放電を頻回に認めたが、健側の左大脳半球には独立したてんかん発作波は認めなかった。そして、この間も健側の背景脳波は改善し、術前は4 Hzであったものが術後2カ月で7-8 Hzまで回復した。嘔気発作は持続したため、術後1年目に右前頭弁蓋、島回、側頭弁蓋の皮質切除術を追加した。その後の経過は良好で、嘔気発作は消失し、機能的半球切除術後3年目で、抗てんかん薬はすべて中止できた。

知能検査では、術前4カ月でTIQは76から71へと低下し、特に言語性知能指数(verbal IQ; VIQ)が103から89へ低下していた。術後、TIQは75、VIQは94で退行の進行はなかった。(図2)。運動機能は理学療法を継続し、精神的葛藤を経て以下のような経過で回復した。術直後は完全片麻痺の状態、手術により運動機能が速やかに回復すると思っていた患児にとって大きな精神的負担となり、精神的に鬱状態となった。そのため理学療法のみならず、診察にも抵抗するよ

うになった。心理カウンセリングにより、その後は意欲的に理学療法に取り組むようになった。術後1カ月で座位可能、1カ月半で歩行器を使用しての移動機能を獲得した。術後1年半経過し、補助具なしでの歩行が可能になった。しかし、上肢の運動麻痺に関しては、術後1年以上経過しても、左上肢は肩までしか拳がらず、肘関節の伸展も不可能で、指の動きはほとんど認めていない。術後4カ月で普通小学校にサポートつきで復帰し、現在は普通中学校に通っており、普通高校への通学を希望し、勉学に励んでいる。

症例3 12歳女児

家族歴・既往歴 特記すべきことなし

総知能指数

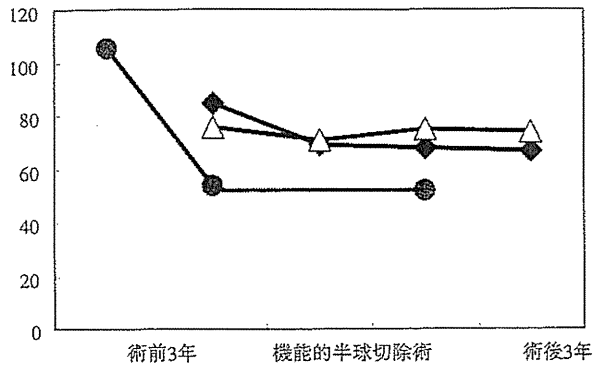


図2 3症例における知能検査の推移

◆ 症例1, △ 症例2, ■ 症例3

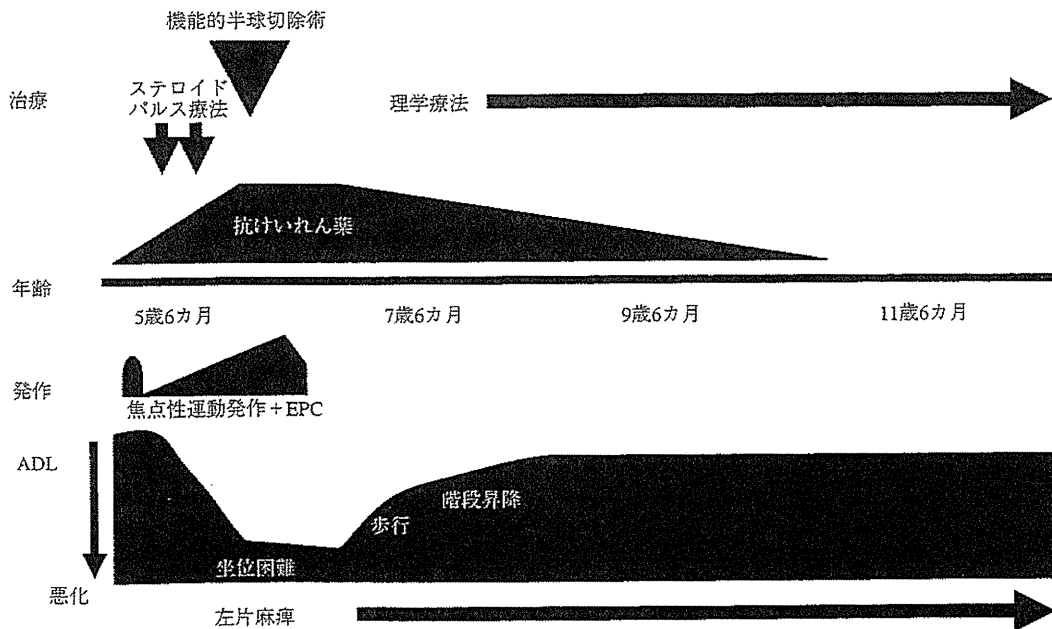
現病歴 6歳1カ月にインフルエンザに罹患し、6歳7カ月から眼瞼や口唇周囲のミオクローヌスが出現し、集中力低下、易刺激性など性格変化を認めた。6歳8カ月には意識変容のない左半身けいれんを認め、次第に頻度が増加した。各種抗てんかん薬、免疫グロブリン大量療法、経口ステロイド、tacrolimus hydrate 投与、ケトン食療法などを行ったが、9歳10カ月には発作頻発のため歩行困難となった。術前の知能検査では3年間で105から54へ明らかな低下を認めた(図2)。10歳8カ月にはEPCと左片麻痺のため、かろうじて支持座位を維持できるのみの状態となったため、機能的半球切除術を行った。

術後、発作は消失した。術後5カ月には、装具を使用し歩行可能になり、性格的にも易刺激性が消失した。現在、術後2年経過し、ステロイドを中止し、最大8種類まで使用していた抗てんかん薬を2剤まで漸減した。発作の再燃はなく、抗てんかん薬によると思われる眠気が激減し、覚醒度が著明にあがり、臨床的に認知能力は上昇した。術前後1年の知能検査は同等で、知能低下の進行を防ぐことはできた。左短下肢装具にて自立歩行可能になり、上肢麻痺は大きな改善はないが、肩関節、肘関節は徒手筋力検査で4/5程度の筋力に回復した。

以上3例とも発表に際し、家族からの承諾を得た。

II 考 察

REの病期については片麻痺の固定などを参考に3段階に分類されている²⁾。3症例ともEPCが加わり片麻痺の増悪す



ADL: activities of daily living, 日常生活活動
EPC: epilepsy partialis continua, 持続性部分てんかん発作

る Stage 2 まで進行していた。頻回の一側性部分運動発作、EPC のために日常会話が困難なほどの構音障害、座位、歩行も不能な粗大運動の深刻な退行を認めていた。片麻痺については、固定しているのか、頻回の発作のため麻痺しているのかの判別は困難であった。一般的に RE の焦点性感覚・運動発作は、寛解・増悪を繰り返し、免疫療法の効果が一時的に期待できるが、EPC は治療抵抗性で抑制困難とされている⁸⁾。3 例ともに免疫療法にも抵抗性で絶えず顔面、患側上下肢に EPC を認めており、座位保持すら困難であった。そのため半球切除術の適応があると判断された。RE では一側半球の一部より脳炎が時間とともに進行拡大していくとされ、手術時期が早ければその後遺症は大きいものの健側半球の機能は保たれるし、遅くなればその逆となる。今回の 3 例における術後の経過をみると、健側半球の機能は十分保たれていると判断された。機能的半球切除術では、手術直後は上肢を主体に半身麻痺が出現するが、理学療法により次第に麻痺は改善する。特に、下肢の機能は一側大脳半球から両側支配されているので、場合によっては、補助具が必要となるが、訓練すれば歩行は可能になる⁹⁾。しかし、上肢の機能は回復が悪く、指や手首には強い運動機能障害が残るとされている¹⁰⁾。このことから、RE の半球切除術の適応として片麻痺の固定、つまり、患側の手指の独立した動きができなくなった時点とされており、この機能が保たれている場合には、半球切除術の施行は躊躇される。

3 症例とも片麻痺は残存するものの、日常生活で自立するまで回復した(表 1)。また、術後 6 か月から 1 年半、平均 1 年 2 か月で自立歩行可能となり、学校生活には平均 3 か月で復帰可能となった。術前は進行性に認知力が低下し、特に発作頻度が増え、片麻痺が顕著化し始めると知能指数の低下は急激であった。手術直前の知能検査では以前の検査との間隔が短いため、本来なら学習効果により IQ が上昇することを考慮すれば、片麻痺が進行して不利な状況下での検査であっても、有意な IQ 低下と考えられた。このように術前は急激な IQ 低下を認めたが、術後はさらなる低下はなかった。3 症例とも病期は Stage 2 であり、知的退行はまだ進行すると考えられ、機能的半球切除により知的退行は阻止された。片麻痺の合併のため、VIQ より動作性知能指数(performance IQ; PIQ)は術前後とも低値であった。脳波所見も術後に改善した。特に症例 2 では、機能的半球切除術後に嘔吐発作を認めていたが、健側に独立したてんかん波はなく、基礎波の速波化を認めた。

ただし、今回は 3 例とも患側半球が非優位半球であり、幸い術前に言語機能についての詳細な評価の必要性を認めなかった。優位半球側の RE では言語中枢の健側への移動を確認で

きないと大きな言語障害を残す可能性があり、日常生活活動(activities of daily living; ADL)が低下しても、必ずしも早急に機能的半球切除術ができるわけではない¹¹⁾。

RE は小児期の進行性破局てんかんの代表的なもののひとつであるが、病状が進行すれば機能的半球切除術で恒久的な改善も期待される。新たな治療法が開発されるまでは免疫療法で発作、ADL の改善が得られず、片麻痺が固定してきた場合、早期に機能的半球切除術を考慮すべきと考えられた。

機能的半球切除術を行った RE の 3 例を報告した。外科治療により術前に比し、劇的な発作、精神神経学的な改善を得た。RE は緩徐進行性の疾患であり、免疫療法で発作、ADL の改善が得られず、片麻痺が固定してきた場合、早期に機能的半球切除術を考慮すべきと考えた。

文 献

- 1) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958;8:435-45.
- 2) Oguni H, Andermann F, Rasmussen T. The natural history of the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy: a study of the MNI series of forty-eight cases. In: Andermann F, ed. *Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991:7-35.
- 3) Muto A, Oguni H, Takahashi Y, et al. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev* 2010;32:445-53.
- 4) Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis a European consensus statement. *Brain* 2005;128:454-71.
- 5) Terra-Bustamante VC, Machado HR, dos Santos Oliveira R, et al. Rasmussen encephalitis: long-term outcome after surgery. *Childs Nerve Syst* 2009;25:583-9.
- 6) Devlin AM, Cross JH, Harkness W, et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003;126:556-66.
- 7) Vining EP, Freeman JM, Pillas DJ, et al. Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy—the Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. *Pediatrics* 1997;100:163-71.
- 8) Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res* 2009;86:101-12.
- 9) Kossoff EH, Vining EP, Pillas DJ, et al. Hemispherectomy for intractable unihemispheric epilepsy etiology vs outcome. *Neurology* 2003;14:887-90.
- 10) Van Empelen R, Jennekens-Schinkel A, Buskens E, Helders PJ, van Nieuwenhuizen O; Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Programme. Functional consequences of hemispherectomy. *Brain* 2004;127:2071-9.
- 11) Boatman D, Freeman J, Vining E, et al. Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures. *Ann Neurol* 1999;46:579-86.

Three Children with Rasmussen Encephalitis Showing Marked Improvement in Daily Life Activity after Functional Hemispherectomy

Mutsuki Shioda, MD, Hirokazu Oguni, MD, Yasushi Ito, MD, Taku Ochiai, MD, Tomokatsu Hori, MD, Ayako Muto, MD, Satoru Takahashi, MD, Akie Miyamoto, MD, Hitoshi Osaka, MD and Makiko Osawa, MD

Departments of Pediatrics (MS, HO, YI, AM, MO) and Neurosurgery (TO, TH), Tokyo Women's Medical University, Tokyo; Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Yachiyo, Chiba (AM); Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Hokkaido (ST); Department of Pediatrics, Asahikawa Habilitation Center for Disabled Children, Asahikawa, Hokkaido (AM); Department of Neurology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Kanagawa (HO)

We investigated seizure, intelligence quotient (IQ), and neurological outcomes including the process of motor function recovery after functional right hemispherectomy in 3 children with Rasmussen's encephalitis (RE). Before the procedure, they were unable to walk, nor sit without support due to progressive worsening of left hemiplegia and relentless epilepsy partialis continua (EPC) of the left extremities, which were refractory to antiepileptic drug and immunological treatment. After functional right hemispherectomy, EPC completely disappeared, although complete left hemiplegia was sustained. However, they recovered up to being able to walk independently with assistance devices, and to have an ordinary life with family support within 1.5 to 5 months through rehabilitation. At the same time, the interictal EEG improved on the unaffected side of hemisphere, exhibiting a posterior alpha rhythm. Their IQ also improved, and they were able to attend school. Early functional hemispherectomy should be considered before patients with RE are left in a serious condition due to progressive worsening of hemiplegia and seizures refractory to the available treatment.

No To Hattatsu 2011;43:373-7

研究グループ紹介

第8回鳥取大学小児神経学入門講座・第29回米子セミナー

期 日 平成22年10月2日(土)～3日(日)

会 場 鳥取大学医学部臨床講義棟(米子)

教育講演

小児神経病理学の基礎: 脳の中をのぞき見る

伊藤雅之(国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾患2部)

小児神経学入門講座

1. 知的障害・「発達障害」の診察
大野耕策(鳥取大脳神経小児科)
2. 自閉症スペクトラム障害と学習障害
—小児神経学的観点から—
小枝達也(鳥取大地域学部地域教育学科)
3. 小児のてんかん 抗てんかん薬治療について
平岩里佳(東部鳥根医療福祉センター)
4. 脳波判読の実際
前垣義弘(鳥取大脳神経小児科)
5. よくみる小児神経疾患の画像
藤井進也(鳥取大放射線科)
6. 小児のリハビリテーション
北原 信(鳥取県立総合療育センター)

グループプレクチャー

1. 遺伝子診療: 遺伝子診断と遺伝カウンセリング
難波栄二(鳥取大生命機能研究支援センター遺伝子探索分野)
2. 発達障害の療育
汐田まどか(鳥取県立総合療育センター)
3. 臨床診断に必要な神経生理検査
前垣義弘(鳥取大脳神経小児科)
4. 筋ジストロフィーの呼吸管理と心不全治療薬の使い方
齋田泰子(国立病院機構松江医療センター)
5. 小児神経疾患の症例呈示
杉浦千登勢(鳥取県立総合療育センター)

米子セミナー

症例検討会・画像検討会

次回開催予定 平成23年9月23日～24日

連絡先 鳥取大学医学部脳神経小児科(近藤麻子)

FAX: 0859-38-6779

<http://www.med.tottori-u.ac.jp/dcn/>

＝ 短 報 ＝

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

平野嘉子, 小国弘量, 大澤真木子

東京女子医科大学小児科

要 旨

小児科領域では、長時間ビデオ脳波を、てんかん発作型の決定と発作性疾患の鑑別目的に施行することが多い。今回、当科で本検査を施行した患者の後方視的調査を行い、有用性についての検討を行った。対象はてんかん発作を疑い、2004年1月から2006年12月まで本検査を施行したのべ182例である。検査にて、11例(6%)は別の発作型であり、50例(27%)は非てんかん性であると証明された。また、非てんかん性のうち39例(78%)に神経・発達障害が併存していた。的確な診断は、抗てんかん薬の過剰投与防止、生活の質の向上、家族への発作指導へと発展する。以上より、長時間ビデオ脳波は発作性疾患に大変有用な検査であると確認された。

見出し語 小児、長時間ビデオ脳波、てんかん、発作性疾患鑑別、医療経済

はじめに

国際てんかん連盟(ILAE)が提唱している長時間脳波の適応は、1) てんかん症候群の診断、2) てんかん外科手術前評価、3) てんかん発作か否かの診断、4) 概日周期との関連、5) 睡眠との関連、6) ICUモニター、とされている¹⁾。さて、小児科領域では、日常診療において発作性疾患の鑑別を求められる場面に遭遇することが非常に多い。さらに、治療抵抗性で発作回数の多い難治性てんかんやてんかん性脳症の患者も少なくない。そのため、長時間ビデオ脳波は、発作性疾患の鑑別やてんかんの発作型を決定するために施行されることが多く、小児のてんかん治療において非常に有用な検査法のひとつであろうと考えられている。しかし、現在の日本において本検査は、限られた専門施設でしか行われていないのが現状であり、一般診療では、家庭用ビデオや通常脳波検査によって診断を推測せざるを得ない。小児神経外来のある一般病院で本検査が可能となれば、

確実な診断と適切な治療が期待できるであろう。今回、本検査の有用性を調査するため、検査施行前後の診断をそれぞれ比較検討したので報告する。

I 対象・方法

2004年1月から2006年12月まで長時間ビデオ脳波を施行した、のべ182例(男性84例、女性98例)について後方視的に検討を行った。いずれも問診、画像診断、通常脳波より総合して発作型診断が行われていた。多くは発作回数が日単位であり、24時間で発作の記録が可能であると判断され、長時間ビデオ脳波が施行されていた。そこで、施行前後の診断の差異について後方視的に検討した。

長時間ビデオ脳波はBio-logic社のCeegraph SEを使用した。頭皮上の電極は10-20法に基づきコロジオン固定を行い、特殊誘導や表面筋電図は必要に応じて接着した。TC=0.1, HF=70 Hzにて脳波を記録し、また、撮影するビデオはベッドサイドで常時患者本人が撮影されるように設置した。発作と思われる場面では、本人または介助者がマーカーボタンを押すと、ビデオ脳波上にマーキングされるよう設定した。

II 成績

記録時年齢中央値は4歳9カ月(2カ月～32歳3カ月)であった。182例中139例(76%)に神経・発達障害の併存を認めた。問診と通常脳波検査で予想された発作型は、全般発作82例、部分発作52例、点頭発作25例、瞬目発作4例、微細運動発作1例、発作型未決定18例であった。長時間ビデオ脳波の結果、145例(80%)で発作時ビデオ脳波が記録され、発作診断は全般発作36例、部分発作31例、点頭発作18例、瞬目発作2例、微細運動発作0例、臨床発作を伴わない脳波変化8例、非てんかん性50例に変更された(図1)。84例(46%)は検査施行前の発作診断と一致していた。11例(6%)は他のてんかん発作型であることが確認され、4例は部分発作から全般発作、7例は全般発作から部分発作に変更された。当初てんかん発作と考えられていたが、検査後に非てんかん性と診断されたものは50例(27%)であった。

非てんかん性と診断された50例の検査前の診断は全般発作25例、部分発作16例、点頭発作7例、微細運動発作1例、瞬目発作1例であり、検査後に不随意運動20例、常同運動10例、心因反応9例、睡眠覚醒障害4例などに変更された(表1)。また、この50例中39

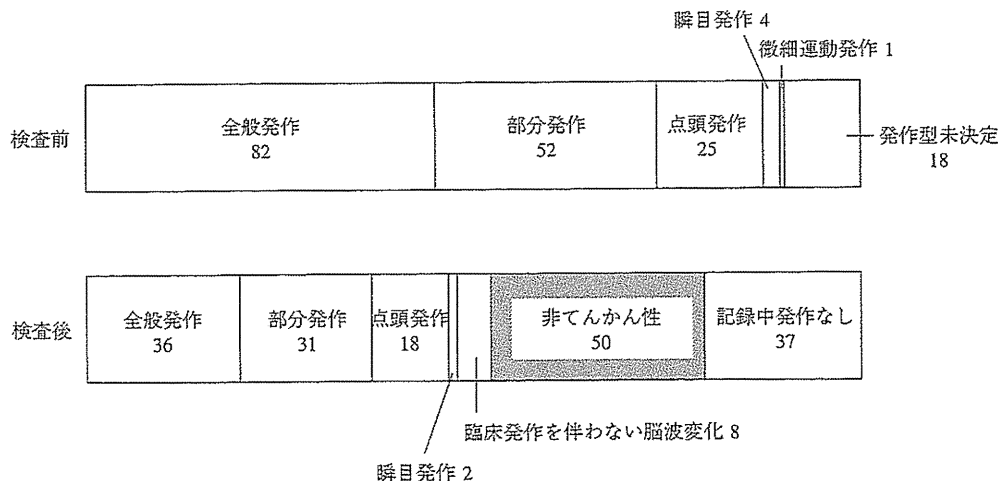


図1 長時間ビデオ脳波検査施行前後の診断名の変化

問診や通常脳波検査で予想されたてんかん発作型と一致したのは84例(46%)であった。11例は、他のてんかん発作型に変更され、また、50例は非てんかん性であった。

表1 非てんかん性であった50例の検査前後の診断名の変化

神経・発達障害併存例の のべ内訳 (n=39)	検査前診断 (n=50)	検査後診断 (n=50)
てんかんの既往: 19 (West症候群の既往: 9)	全般発作: 25 (ミオクロニー: 13, 強直: 9, 欠神: 2, 脱力: 1)	不随意運動: 20 (ミオクローヌス: 12, ジストニア: 4, 交代性片麻痺: 2, 異常眼球運動: 1, アテトーゼ: 1)
精神運動発達遅滞・精神遅滞: 30 (重症心身障害: 10)	部分発作: 16 (単純: 7, 複雑: 9)	常同運動: 10
多発奇形症候群: 4	点頭発作: 7	心因反応: 9 (転換性障害: 6, チェック: 3)
発達障害: 2	微細運動発作: 1	睡眠覚醒障害: 4 (覚醒反応: 2, ナルコレプシー: 1, Klein-Levin症候群: 1)
不随意運動: 2	瞬目発作: 1	反射: 4 (驚愕: 2, 失神: 1, 啼泣後無呼吸: 1)
		体幹筋力低下: 2
		偏頭痛: 1

注: 多くは神経・発達障害が併存していた。

例(78%)に神経・発達障害の併存を認めた。のべ内訳は、てんかんあるいはてんかんの既往19例(9例はWest症候群の既往)、精神運動発達遅滞・精神遅滞30例(うち重症心身障害10例)、多発奇形症候群4例などであり、また、成因として周産期異常を18例に認めた。

Ⅲ 考 察

小児科領域では、熱性けいれんや失神を含め発作性疾患を診察する機会が非常に多い。また、小児てんかんは、小児の神経疾患の中でも特に頻度が高く、確実な診断と適切な治療を求められる。しかし、医療者が実際に発作を目撃することは稀である。欧米では、発作性疾患の鑑別や発作型の同定のため、積極的に長時間ビデオ脳波検査を導入している。Asanoらは、小児患者1,000名に長時間ビデオ脳波検査を行ったところ、約半数はILAEてんかん症候群分類が可能なたんかん性であったと報告した²⁾。Salinskyらは通常脳波を繰り返して施行すること³⁾、Veldhuizenらは断眠などの負荷を行うこと⁴⁾で、異常波の検出率が上がると述べているが、McGonigalらはビデオ脳波の有用性に着目し⁵⁾、さらにAlvingらが短時間ビデオ脳波に比べ、長時間ビデオ脳波では、発作時の記録や発作間欠期の脳波異常の検出率を上昇させると報告した⁶⁾。Ghougassianらは平均5.6日モニタリングした結果、30%は発作性イベントを認めなかったが、18%は通常脳波で検出し得なかった新たなてんかん性異常を検出することに成功したと報告した⁷⁾。また、Mohanらは、たとえ1日であっても長時間ビデオ脳波を施行することは、発作性イベントがなくとも何らかの異常運動症状をとらえることができ、意義があると考えている⁸⁾。今回の研究でも、46%は問診などで予測された発作型に一致していたが、6%は異なった別の発作型であることがわかり、今までの報告とほぼ一致した結果となった。

さて、小児期においててんかん発作と鑑別を要する代表的な発作性疾患は、失神発作、息止め発作、夜驚症、心因反応、低血糖発作などである。また、脳性麻痺や自閉症などをもつ患者の不随意運動や習慣性行動は、ときにてんかん発作との鑑別が困難である。問診、家庭用ビデオ記録、通常脳波にて一部は鑑別可能であるが、それらの手段を用いてもてんかん性か否かの判断に苦慮することは少なくない。さらに、発作性イベントが心因性や心因反応により二次的に生じると、より鑑別困難となる。Martinらは、てんかんと診断されていた患者に長時間ビデオ脳波を施行したところ、32.3%に偽発作を

認め、また、そのうち5.3%は実際のとてんかん発作も合併していたと報告し⁹⁾、Leeらは検討症例の20%は非てんかん性であったと報告している¹⁰⁾。実際、我々の研究でも50例(27%)は非てんかん性であり、既知の報告とほぼ一致していると考えられた。このように、神経・発達障害を合併する患者では、比較的高率に非てんかん性発作がみられることから、治療抵抗性の頻回発作を有する場合は非てんかん性の可能性に十分注意する必要があると考えられた。以上より、日常診療において現在行われている、限られた手法のみでてんかん発作か否かの判断をすることには限界があり、確定診断に苦慮するような発作が日単位である場合は、長時間ビデオ脳波を用いることが非常に有用であると推察された。

一方、いかなる検査においても、施行の際には患者や医療者に対する制約や問題が少なからず存在する。長時間ビデオ脳波施行時の患者側の制約・問題点は、1~2日間短期入院しなければならないこと、記録中は定められた範囲以内で生活しなければならないこと、また、自身が発作マーカーボタンを押せない場合は介助者が付き添い常時発作を観察する必要があることなどである。しかし、Martinらは、発作性疾患が非てんかん性であると正しく診断することは外来受診日数、受診料、投薬料、検査費用、救急外来受診回数、受診料の減少につながり、結果として患者の生活の質向上だけでなく、医療費削減にも非常に重要であると言及している¹¹⁾。さらに、Chemnanamらが、てんかん患者にかかる直接的な費用は、抗てんかん薬治療費、診断に必要な検査費、病院受診料であり、毎年一定の医療費が生じるため、不必要な医療費を発生させないためにも適切な問診、検査、治療が必要であると提唱している¹²⁾。このように、患者の生活の質だけでなく、医療費の面からも、長時間ビデオ脳波検査にて的確な診断を行うことは、入院という制約、検査費用という問題を上回る有益な検査であると考えられた。

医療者側の問題としては、高い専門性が要求されることである。当科で長時間ビデオ脳波検査を施行する場合、通常はコロジオンを用いた特殊な方法で脳波を装着するため、検査に協力的な患者であっても、装着には最低30分必要である。また、小児の場合は装着にあたり、検査技師だけでなく、最低2人以上の医師が必要である。装着後は、各自の病室で記録するが、検査補助員と医師で脳波計やビデオを的確な位置に設置し、患者家族に行動範囲や発作時の記録法などを説明することに1時間以上を要する。記録時は、発作だけでなく脳波計やビデオの状態を確認するため、夜間も看護師や担当医