

希少難治てんかんを有する視床下部過誤腫に関する研究

分担研究者 亀山茂樹 国立病院機構西新潟中央病院 院長

研究要旨

20万人に1人という希少難治てんかんの原因である視床下部過誤腫のMRI分類と臨床特徴を精査し、その相関について考察した。視床下部過誤腫の自験80例から診断基準の素案を構築した。脳神経外科手術の中で最も難易度の高い直達手術に代わる定位温熱凝固術を確立し、発作時SPECTの統計解析から笑い発作の症候発現機構を解明した。行動異常や精神発達遅延などのてんかん性脳症の発現機序も解明した。この研究により、この希少てんかん症候群を破局てんかんから手術可能なてんかんに変えることができた意義は大きいと考える。

A. はじめに

視床下部過誤腫（hypothalamic hamartoma, HH）は笑い発作（gelastic seizure, GS）を主症状とするまれなてんかん症候群であるが、この発作は難治であり、精神発達遅滞や行動異常などのてんかん性脳症の原因としてもクローズアップされている。HHの発生原因は不明であるが胎性35～40日頃に生じるまれな先天奇形で、てんかんを発症するのは20万人に1人と報告されている。GS自体が他に類を見ない特徴的な発作であり、GSや思春期早発症（precocious puberty, PP）の存在が明らかであれば、MRIによってHHを発見することが確定診断の近道である。GSのてんかん原性が視床下部過誤腫にあると証明されたのは1995年であり、安全な定位温熱凝固術が確立されたのは最近のことである。GSは外科治療の適応になる。

B. 研究目的

GSを有するHHは、ILAEの2010年分類案で明確な特定症候群（Distinctive constellation）の一つとして初めて分類された。しかし、明らかな診断基準があるわけではないため、自験80例から診断基準を構築するのが本研究の目的である。

C. 研究方法

視床下部過誤腫の自験80例のMRI分類と臨床特徴を分析しその相関を考察し、診断基準の構築を行う。定位温熱凝固術の手術成績から安全性と有効性を検証する。

D. 研究結果

1. 臨床特徴

- 1) 女比：2対1で男性に多い。
- 2) 遺伝素因の存在：Pallister-Hall（P-H）症候群のみが常染色体優性遺伝形式をとり、HHと多指症を生じることが知られている。4例のP-H症候群（遺伝素因有り）があるが、3例の双生児（遺伝素因を否定）が含まれ、遺伝素因の存在は否定的である。
- 3) てんかん発症前の発育：精神発達遅延を疑わせる症例あり。
- 4) 発症：GSの発症は平均2歳であるが、新生児期の発症が多い（28例）。約1/3は意識が保たれるが、楽しい感覚や発作の抑止は不可能であるのが特徴である。
- 5) GS以外の発作型：GS以外の発作型の合併は74例でみられ、複雑部分発作（52例）、二次性全般化発作（39例）、強直発

作 (31 例)、失立発作 (7 例)、ミオクロニー発作 (2 例)、(重複あり) で発症年齢は平均 6 歳であった。

6) 他の機能障害合併症:HH は以下の様な機能障害を合併するが、行動異常のみが大型の mixed hypothalamic type HH に合併しやすい。

- ① 精神発達遅滞 (53%)
- ② 行動異常 (46%)
- ③ 思春期早発症 (35%)

2. MRI 所見

MRI では冠状断が最も診断しやすい。HH と視床下部との境界は T2 強調画像や FLAIR 画像が視認しやすい。HH の最大径は、5~80 mm で平均約 17 mm、3 例では 50 mm 以上の巨大 HH であった。冠状断の所見から、以下の 3 つのサブタイプに分類することが可能であった。

- 1) intrahypothalamic type
- 2) mixed hypothalamic type
- 3) parahypothalamic type

3. 治療

全例に定位温熱凝固術を行った。

4. 手術成績

定位温熱凝固術は、GS に対して 90% 以上で発作消失効果があり、すべての発作型に対しては 80% 以上で有効で、GS が消失すれば知能の改善や行動異常の消失が全例で認められた。

E. 考察

1. 視床下部過誤腫は男性に多く、新生児期の発症も多い難治性の GS が特徴の希少てんかん症候群である。てんかん性脳症の合併率が明らかになり、大型の HH にてんかん性脳症の合併が多いことが明らかになった。

2. MRI (冠状断) により 3 つのサブタイプに分類する方法は、例外がなくシンプルな分類で、臨床特徴とも良く相関して妥当な分類であることが明らかになった。

3. 定位温熱凝固術が安全性と有効性から第一選択になる。難治てんかんであり、外科治療を早期に

行って GS を止めることが推奨されるてんかん性脳症は治療可能で、GS が消失すれば改善可能であった。

他の手術法では、定位温熱凝固術に比して発作消失率が低くかつ永久的合併症が多いという報告がほとんどである。ガンマナイフなどの定位放射線療法での後遺症はないが、有効率が低く、視索が HH に隣接するために十分な線量を照射できないことが理由とされている。このことから、定位温熱凝固術の優位性は明らかである。

F. 結論

希少難治てんかんの原因である視床下部過誤腫の MRI 分類と臨床特徴を精査し、自験例から診断基準を構築した。視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術を確立し、安全性と有効性を検証し、優位性を確認した。行動異常や精神発達遅延などのてんかん性脳症に対する効果も確認した。

G. 研究発表

1. 無し

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

中部地区レジストリ予備調査

分担研究者 高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター 統括診療部長
研究協力者 窪田美佐子、井上有史 静岡てんかん・神経医療センター

研究要旨

26の希少難治性てんかん症例数を、中部7県の小児科、神経内科、精神科を標榜する788施設にアンケートを送付し調査、また静岡てんかん・神経医療センターに2010-2011年度に初診した症例の中で中部7県在住の症例を調査し、レジストリ構築のための予備的な検討を行った。

アンケート回収率は20.7%で624例を集積、静岡てんかん・神経医療センター調査で181例を集積し、計805例で検討した。症例数は多い順に、West症候群173症例、Lennox-Gastaut症候群100例、結節性硬化症81例、Dravet症候群70例、限局性皮質異形成70例が報告された。認知度の低いTassinari症候群は0例であった。多くの症例（約75-1000%）がてんかんセンターを含む大学専門施設あるいは公的病院で治療を受けていた。26疾患の合計有病率（/10万人人口）は、中部7県で4.43であった。大学専門施設からの報告のない県では有病率が低く、登録が不十分と思われた。レジストリによりRasmussen症候群などの希少疾患の有病率が正確に求められる可能性が示唆された。

「希少難治性てんかんレジストリ」を創出するには、センターのみならず、地域の大学専門施設、公的病院の協力、個々の疾患の詳しい説明が不可欠である。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの多くは、乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し、難治なてんかん発作のみならず、重篤な脳機能障害と発達の停止・退行などに至り、予後不良の疾患である。希少難治性てんかんでは、適切な診断と早期のてんかん外科治療等により良好な予後が得られる場合があり、全国規模の「希少難治性てんかんレジストリ（仮称）」を発足させ、病因解明と新規治療法の開発に関する基礎的・臨床的研究を促進し、我が国発のエビデンスの構築が期待されている。

今年度は中部地区での予備的調査を行い、恒久的なレジストリシステム創出のための問題点を検討した。

B. 研究方法

中部7県の小児科、神経内科、精神科を標榜する788施設にアンケートを送付し、診療中の症例数を集積、また静岡てんかん・神経医療センターに2010-2011年度に初診した症例の中で中部7県在住の症例数を集積し、併せて検討した。

調査対象は、①新生児期に発病するてんかん、②大田原症候群、③早期ミオクロニー脳症、④West症候群、⑤Doose症候群、⑥Dravet症候群、⑦遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、⑧Lennox-Gastaut症候群、⑨睡眠時てんかん放電重積状態をもつてんかん脳症(ESES)、⑩Landau-Kleffner症候群、⑪Tassinari症候群、⑫進行性ミオクロヌステんかん(PME)、⑬片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群(HHE)、⑭Aicardi症候群、⑮Rasmussen症候群、⑯Sturge-Weber

症候群、⑰傍シルビウス裂症候群、⑱片側巨脳症、⑲限局性皮質異形成、⑳視床下部過誤腫およびその他の過誤腫、㉑異形成性腫瘍、㉒海馬硬化症、㉓結節性硬化症、㉔環状20番染色体てんかん症候群、㉕Glut-1欠損症、㉖Rett症候群である。各疾患の年間初診数、現在経過観察症例数、てんかん外科後症例数を調査した。

(倫理面への配慮)

静岡てんかん・神経医療センター臨床研究指針に従い、個人情報を含み患者数のみの調査を行った。

C. 研究結果

1. 中部7県のアンケート調査回収率

中部7県の小児科、神経内科、精神科を標榜する786施設（富山65施設、石川54施設、福井46施設、岐阜90施設、静岡166施設、愛知286施設、三重80施設）にアンケートを送付し、希少難治性てんかん症例数を予備調査し、624症例を集積した（表1）。アンケート回収率は20.7%で、大学専門施設（大学病院、こども病院、等）32.7%、公的病院27.4%、リハビリ施設50.0%、クリニック16.2%であった。県別では岐阜（28.9%）が最も高く、富山（17.9%）が最も低かった。

2. 静岡てんかん・神経医療センター調査

2010-2011年度に初診した2681例の中で中部7県在住の希少難治性てんかん症例181例を見出した。

3. 県別希少難治性てんかん症例数・有病率

中部7県のアンケート調査による624例と静岡てんかん・神経医療センター調査181例を合わせた805例で検討すると、県別希少難治性てんかん症例数は、愛知(329例)、富山(130例)、静岡(125例)、岐阜(99例)、三重(77例)の順であった(図1)。2010年の人口をもとに算出した26疾患の合計有病率(10万人人口)は、中部7県で4.43であった。富山(11.89)が著しく高く、石川(1.71)、福井(3.10)が著しく低かった。

4. 疾患別希少難治性てんかん症例数・有病率症例

数は多い順に、West症候群173症例、Lennox-Gastaut症候群100例、結節性硬化症81例、Dravet症候群70例、限局性皮質異形成70例が集積された(表2)。一方、Tassinari症候群は0例であった。

有病率で見ると、小児人口10万人当たりWest症候群は6.72、Lennox-Gastaut症候群3.89、Dravet症候群2.72、Rasmussen症候群0.31、Landau-Kleffner症候群0.16であった。

5. 希少難治性てんかんの診療施設

大学専門施設、公的病院からの報告の少ない石川県を除くと、多くの症例(約75-1000%)が静岡てんかん・神経医療センターを含む大学専門施設あるいは公的病院で治療を受けている(図2)。公的病院ではWest症候群、Lennox-Gastaut症候群が多く、大学専門施設ではWest症候群、Dravet症候群が多く、クリニックではLennox-Gastaut症候群が多く、静岡てんかん・神経医療センターでは限局性皮質異形成、海馬硬化症が多い(図3)。

D. 考察

1. レジストリシステム構築の課題

病因解明と新規治療法の開発に寄与する基礎的・臨床的研究を促進するための全国規模の「希少難治性てんかんレジストリ(仮称)」をより良いものにするためには、もれなく、多数の症例を登録してもらえるシステムが必要である。

今回の中部地区アンケートの2010年の人口をもとに算出した26疾患の合計有病率(10万人人口)は、石川(1.71)、福井(3.10)で著しく低かった。この2県ではてんかん専門医の数は3人、0人と少なく、また大学専門施設からの報告がなかった共通点がある。三重県でもてんかん専門医は0人であるが、大学専門施設からの報告があり、有病率は平均的な4.15となったものと推定される。よって、症例登録増加にはてんかん専門医の数よりも、大学専門施設からの報告が重要と思われる。我々のWest症候群の小児人口10万人当たり有病率は6.72で、岡山県での調査に比べて低い。これは岡山大学小児神経科の地域における貢献も

さることながら、多くの希少難治性てんかん症例（約 75-1000%）が静岡てんかん・神経医療センターを含む大学専門施設あるいは公的病院で治療を受けているので、中部地区での大学専門施設からの報告がない県があるためと思われる。

我々の Rasmussen 症候群の小児人口 10 万人当たり有病率は 0.31 で、岡山県での調査では小児の慢性進行性持続性部分てんかんとして登録がない。このことから母集団人口をスケールアップすると稀少な疾患の有病率が明らかになる可能性が示唆され、全国ネットでのレジストリ構築に期待したい。

2. レジストリ病名の問題

今回の予備調査では Tassinari 症候群は 0 例であった。てんかん専門医でない方には Tassinari 症候群という病名になじみが少ない方もあり、ミオクローニク発作も欠発作と間違えることが多いので、1 例も集積できなかつた可能性がある。一方、ある県のリハビリ施設からは 100 例くらいの HHE 症候群の報告があり、確認すると、てんかんに片麻痺を合併する症例が主体で、厳密には HHE 症候群とは言えなかつた。レジストリでは個々の疾患の詳しい分かりやすい説明が付記されるのが望まれる。

3. 希少難治性てんかん有病率

2010 年の人口をもとに算出した 26 疾患の合計有病率（/10 万人人口）は、富山県が 11.89 と著しく高かったが、富山県での希少難治性てんかん症例が大学病院に集中していて、漏れなく症例を集積できたためと思われ、他県においても 11.89 以上の有病率があるものと推定できる。

疾患別に有病率を見ると、小児人口 10 万人当たり West 症候群は 6.72、Lennox-Gastaut 症候群 3.89、Dravet 症候群 2.72、Rasmussen 症候群 0.31、Landau-Kleffner 症候群 0.16 であったが、文献データと一致するのは、Dravet 症候群の 2.72 であった。おそらく実態に近い数字と思われる。

合計有病率・疾患ごとの有病率は地域の患者登録率の指標となりうるので、モニターに使うことができる。

E. 結論

「希少難治性てんかんレジストリ（仮称）」を創出するには、センターのみならず、地域の大学専門施設あるいは公的病院の協力、個々の疾患の詳しい分かりやすい説明が不可欠である。有病率により各地区・県の患者登録率をモニターし、質の高いレジストリの創出を目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Rie Miyata, Naoyuki Tanuma, Masaharu Hayashi, Yukitoshi Takahashi, Focal encephalopathy with recurrent episodes of epileptic status and cluster mimicking hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, *Brain & Development*, 2012; 34: 360-363..
2. Mogami Y, Takahashi Y, Rumiko Takayama, Hideyuki Ohtani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematu, Yushi Inoue, Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis, *Brain & Development*, 2012; 34: 496-503.
3. Dezhi Cao, Hideyuki Ohtani, Ikuo Ogiwara, Sanae Ohtani, Yukitoshi Takahashi, Kazuhiro Yamakawa, Yushi Inoue, Efficacy of stiripentol in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy, *Epilepsia*, 2012; 53(7): 1140-1145.
4. Takayama R, Takahashi Y, Mogami Y, Mariko Ikegami, Souichi Mukaida, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematsu, Yasuhiro Suzuki, Yushi Inoue, Self-induced seizures presumably by peri-orbital somatosensory self-stimulation: a report of two cases. *Brain & Development*, 2012; 34: 685-690.
5. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Eri Suzuki, Nobuyuki Mishima, Kazuyuki

- Inoue, Kunihiko Itoh, Yoshiyuki Kagawa, Yushi Inoue, Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients, *Epilepsy Research*, 2012; 101(3): 202-209.
6. Hideyuki Matsumoto, Shingo Okabe, Minako Hirakawa-Yamada, Yukitoshi Takahashi, Noboru Satoh, Yukifusa Igeta, Hideji Hashida, Steroid-responsive focal epilepsy with focal dystonia accompanied by glutamate receptor delta2 antibody, *J Neuroimmunol.* 2012; 249(1-2): 101-4. Epub 2012 May 19.
 7. Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Hitoshi Ikeda, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Fuminobu Susa, Open study of pranlukast add-on therapy in intractable partial epilepsy, *Brain & Development*, in press.
 8. Suriadi M, Yukitoshi Takahashi, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Yushi Inoue¹, Dysfunction of blood-brain barrier in epileptic patients after acute encephalitis, *Epileptologia*, in press.
 9. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Kou Miyakawa, Shigeko Nishimura, Risa Kasai, Hiroko Ikeda, Rumiko Takayama, Yukiko Mogami, Tokito Yamaguchi, Kiyohito Terada, Kazumi Matsuda, Yushi Inoue, Yoshiyuki Kagawa, Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum clobazam and N-desmethyl-clobazam concentrations in patients with epilepsy, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
 10. Jun Mine, Yukitoshi Takahashi, Yuki Mogami, Hiroko Ikeda, Yuko Kubota, Katsumi Imai, Characteristics of epilepsy and immunological markers in epileptic patients after influenza-associated encephalopathy, *Neurology Asia*, in press.
 11. 高橋幸利、九鬼一郎、山口解冬、病気と薬パーフェクト BOOK2012、てんかん、薬局、2012; 63(4): 807-815.
 12. 高橋幸利、山口解冬、特集：知っておきたい内科症候群 レノックス・ガストー症候群、内科、2012 ; 109 (6) : 963-965.
 13. 高橋幸利、那須裕郷、山口解冬、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、偽発作などの非てんかん性発作に間違われやすいてんかん発作、小児科診療、2012; 23(8): 1309-1314.
 14. 高橋幸利、保立麻美子. 光感受（過敏）性てんかん、*Clinical Neuroscience*, 2012; 30(8): 922-925.
 15. 高橋幸利、植田祐樹、保立麻美子、山口解冬、那須裕郷、高山留美子、西田拓司、山崎悦子、いま知っておくべきてんかん診る・治す・フォローする-てんかん診療の新展開、自己免疫性てんかん、*Mebio*、29 卷 11 号、54-62、2012 年.
 16. 最上友紀子、高橋幸利、福山智広、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、井上有史、脳炎・脳症後てんかん症例における抗てんかん薬の副作用の検討：眠気について、*脳と発達*、2012 ; 44 (6) : 472-476.
 17. 高橋幸利、植田祐樹、小児疾患の診断治療基準：部分てんかん、*小児内科*、2012; 44: 732-733.
2. 学会発表
 1. Takahashi Y., Autoantibodies in epilepsy and limbic encephalitis, Workshop, Autoantibody mediated CNS disorders in 12th International Child Neurology Congress, 11th Asian and Oceanian Child Neurology Congress, 27 May -1 June 2012, Brisbane.

2. Mogami Y, Baba K, Katsumi Matsuda, Takayasu Tottori, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue, Post-surgical outcome in patients with epileptic spasms, 12th International Child Neurology Congress, 11th Asian and Oceanian Child Neurology Congress, 27 May -1 June 2012, Brisbane.
 3. 高橋幸利、シンポジウム「自己免疫性脳炎の診断と治療」-グルタミン酸受容体抗体の意義、第54回日本小児神経学会、2012年5月17-19日、札幌.
 4. 高橋幸利、教育講演：自己免疫性介在性脳炎・脳症の診断・治療スキーム、53回日本神経学会総会、2012年5月23日～25日、東京.
 5. 高橋幸利、てんかん患者の日常生活指導と支援、日医生涯教育協力講座：てんかんの診断から最新の治療まで、2012年6月10日、福井.
 6. 高橋幸利、自己免疫性介在性脳炎とグルタミン酸受容体、第13回ひむか小児クリニカルカンファレンス、2012年6月15日、宮崎.
 7. 高橋幸利、他、抗NMDAR脳炎の病態解明：抗体のシナプスNMDARによるCREBリン酸化への作用の検討、第24回日本神経免疫学会学術集会、2012年9月20日～9月21日、軽井沢.
 8. Yukitoshi Takahashi, Tetsuhiro Fukuyama, Antibodies to GluR in epileptic encephalopathy including Rasmussen syndrome、シンポジウム4「自己免疫性脳炎とてんかん」、第46回日本てんかん学会、2012年10月11-12日、東京.
 9. 高橋幸利、てんかん患者の日常生活指導と支援、日医生涯教育協力講座：てんかんの診断から最新の治療まで、2012年10月21日、富山.
 10. 木村暢佑、高橋幸利、他、小児てんかん外科早期手術患者の発見と利点 ー発達の観点からー、第54回日本小児神経学会総会、札幌.
3. 書籍の刊行
 1. 高橋幸利、編集、高橋幸利、プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック、難治てんかん症例の抗てんかん薬付加選択：小児、診断と治療社、p101、2012年
- 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

表1. 稀少難治性てんかん中部地区予備調査回収率

	背景人口(人)		調査回収数/送付数 (回収率)				
	人口 (×10 ³)	出生数	大学・専門 施設	公的病院	リハビリ施 設	クリニック	施設 合計(%)
富山	1093	8426	1/2 (50.0)	8/27 (29.6)	2/2 (100.0)	1/36 (2.8)	(17.9)
石川	1170	9849	0/2 (0.0)	4/22 (18.2)	2/2 (100.0)	6/29 (20.7)	(21.8)
福井	807	7042	0/1 (0.0)	5/14 (35.7)		4/31 (12.9)	(19.6)
岐阜	2081	17327	1/1 (100.0)	11/33 (33.3)		14/56 (25.0)	(28.9)
静岡	3765	31901	0/4 (0.0)	13/46 (28.3)	2/2 (100.0)	23/113 (20.4)	(23.0)
愛知	7409	69768	2/7 (28.6)	21/72 (29.2)	1/2 (50.0)	27/202 (13.4)	(18.0)
三重	1855	15614	1/2 (50.0)	6/34 (17.6)		8/44 (18.2)	(18.8)
中部合計	18180	159927	5/19 (32.7)	68/248 (27.4)	7/8 (87.4)	83/511 (16.2)	(20.7)

表2. 稀少難治性てんかん疾患別有病率(対10万人)

疾患名	中部地区予備調査			文献報告		
	患者 数	母集団別有病率		Eriksson, 1997	Cowan, 1991	Oka, 2007
		全人口	14歳以下人口	全人口	10歳未満人口	13歳未満人口
West症候群	173	0.95	6.72	5.79	14-19	23.5
Lennox-Gastaut症候群	100	0.55	3.89	1.39		2.8
Dravet症候群	70	0.39	2.72			2.8
Rasmussen症候群	8	0.04	0.31			0
Landau-Kleffner症候群	4	0.02	0.16	1.16		1.2

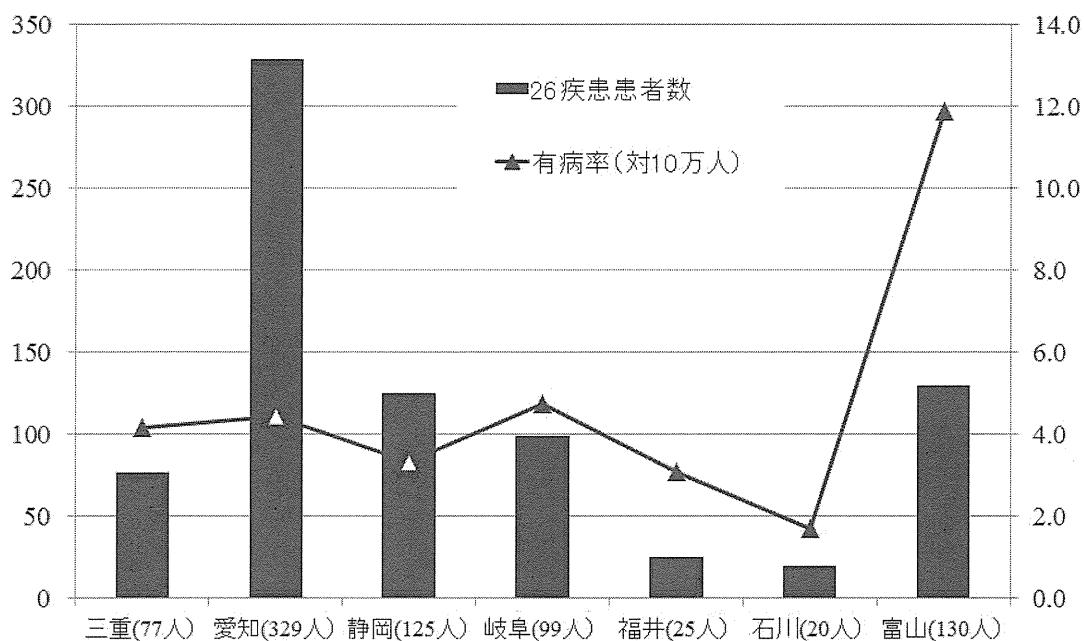


図1. 稀少難治性てんかん26疾患合計有病率

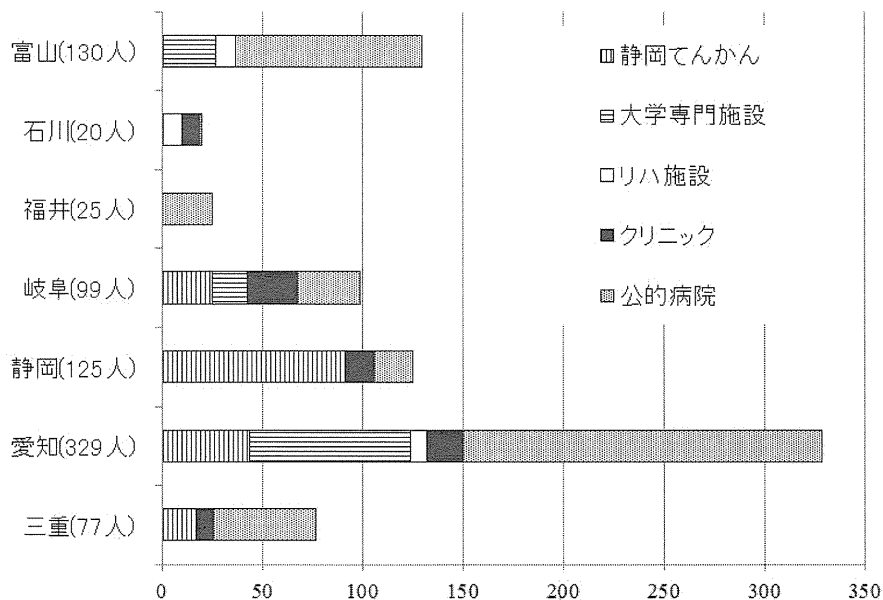


図2. 稀少難治性てんかん県別・施設別患者数

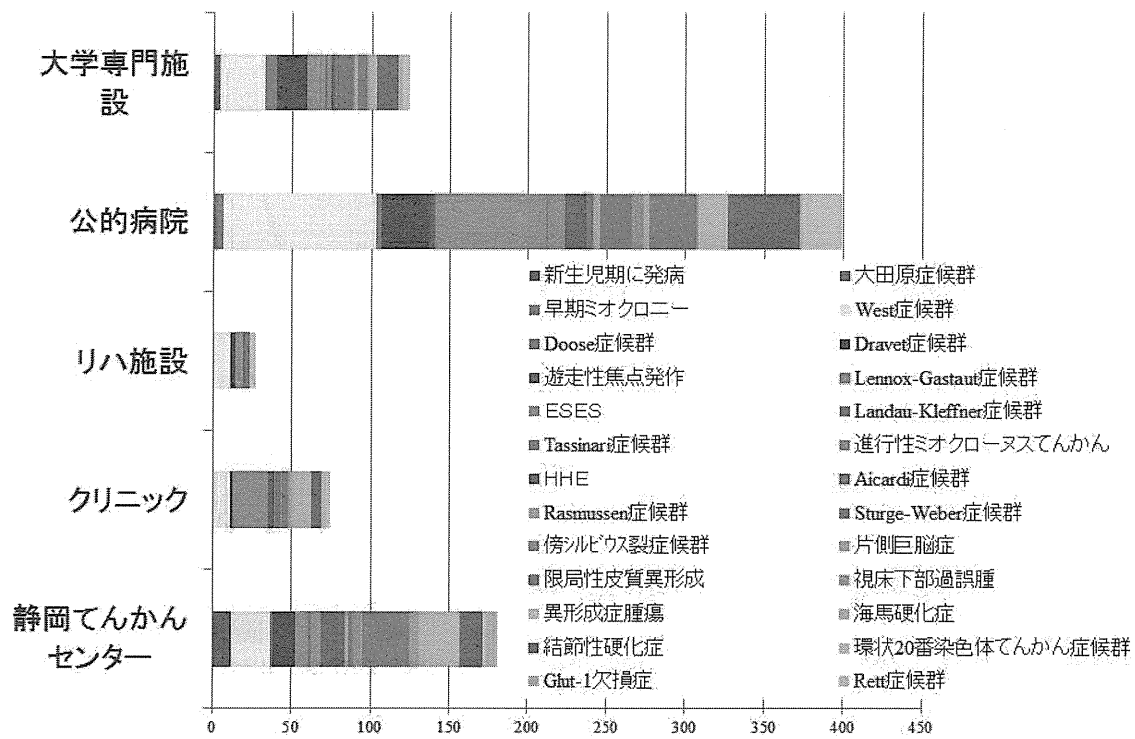


図3. 稀少難治性てんかん中部地区予備調査:施設タイプ

希少難治てんかん近畿地区レジストリーの構築および Lennox-Gastaut 症候群の
診療マニュアルの作成に関する研究

分担研究者 永井利三郎 大阪大学医学系研究科保健学専攻 教授

研究協力者 沖永 剛志、青天目 信 大阪大学医学系研究科

研究要旨

I. レジストリーの構築に向けて：

大阪府下の小児てんかん専門家による話し合いを持ち、レジストリの構築について議論を行った。5大学および3基幹病院の小児科において、協力を頂けることを確認した。実際には病院に対しての正式の依頼状と倫理審査の確認が必要であることを確認した。

II. Lennox-Gastaut 症候群の診療マニュアルの作成：

Lennox-Gastaut 症候群の診療マニュアルを作成し、11月の班会議で内容の検討を行った。今後意見をまとめてよりコンパクトなものとし最終案を作成する予定である。

A. 研究目的

1. 近畿地区における希少難治てんかんのレジストリー作成に向けて準備を行う。
2. レジストリー作成のための診断マニュアル（Lennox-Gastaut 症候群）の作成を担当する

大阪市立総合医療センター、大阪厚生年金病院）において、協力を頂けることを確認した。実際には病院に対しての正式の依頼状と倫理審査の確認が必要であるとの発言があった。

2) レジストリーの実際について
症例が多数になるので、なるべく入力しやすいフォーマットにしてほしい。

B. 研究方法

1. 今年度は大阪地区のてんかん専門医で話し合いを持ち、今後の取り組みについての方針を立てる。
2. 研究協力者とともにLennox-Gastaut 症候群の診療マニュアルに関する原案を作成する。

慢性特定疾患への登録について、ぜひ実現してほしいとの意見があった。

3) 今後の登録体制の構築について

A案：1次入力（各医療機関） 紙ベースでの症例収集。2次入力（各地区の集約） 各県の研究協力者を依頼して、症例の集約と確認を依頼3次入力（地区センター） 大阪大学で入力、データ整理を行う。

C. 研究結果と考察

1. 大阪地区のレジストリーの構築に向けて

大阪府下の小児てんかん専門家による話し合いを持ち、レジストリの構築について以下の議論を行った。（平成24年11月）

1) 依頼の実際につて

5大学および3基幹病院の小児科（大阪大学医学部、大阪市立大学、関西医科大学、大阪医科大学、近畿大学医学部、大阪府立母子保健医療センター、

B案：1次入力（各医療機関） PC入力での症例収集。2次入力（地区センター） 大阪大学で入力、症例の集約と確認、データ整理を行う。

4) データの標識：プライバシー保護と二重登録の防止の対策。

・実名は扱わない。・データ番号を貼り付ける。・イニシャル・生年月日の一覧表とデータ番号の確

認表を作成する→今後保管方法についても検討する

5) 協力医療機関のメリットについても検討が必要

- ・長期的 慢性特定疾患の見直し
- ・短期的 集約データの活用? 可能な場合、どこまで可能か?

2. Lennox-Gastaut症候群の診療マニュアルの作成

疾患概念

1940年代から60年代にかけて、全般性遅棘徐波複合を呈するてんかん患者の特徴を、LennoxやGastautが検討し、1969年にLennox-Gastaut症候群と命名された。1989年のてんかん症候群分類では、症候性または潜因性全般てんかんとして、2001年以降は、小児期発症の特異的てんかん症候群、かつ、てんかん性脳症として分類されている。LGSの原因は多彩で、LGSは臨床症状と脳波所見により規定される。強直・非定型欠神・脱力といった多彩な発作型、全般性遅棘徐波複合と睡眠時の速律動(約10Hzの全般性律動波(fast rhythm))を示す脳波所見、精神発達遅滞が中心的な所見だが、中でも強直発作と速律動が重要である。強直発作は睡眠中に微細な症状としてのみ出現する場合があること、病初期には一部の症状しか出現しない場合があることから、LGSの診断は時に困難である。正確に診断するためには、各所見の特徴をよく理解し、詳細な問診と必要に応じてビデオ脳波・筋電図同時記録を行うことが重要である。

診断のポイント

1. 疾患の特徴

- 1) 発症：小児期(主に8歳未満で3-5歳が最多)
- 2) 発作型：複数あり、強直発作が主体で、非定型欠神発作、脱力発作が併存する。
- 3) 脳波：全般性遅棘徐波と睡眠中の速律動(fast rhythm)を認める。
- 4) その他：精神発達遅滞を合併する。

2. てんかん発作

中心的な発作は、強直発作、非定型欠神、脱力発作の3種類だが、ほかに重要な症状として非けいれん性てんかん重積状態がある。また、これらの中心的な発作以外に、ミオクロニー発作、部分発作、二次性全般化、間代発作、強直間代発作、片身性間代発作も生じることがある。

1) 強直発作

最も特徴的な発作である。睡眠中(特にノンレム睡眠)に多く、覚醒時には比較的少ない。持続時間は数秒から1分と短い。強直部位によりいくつか分類される。軸性強直発作(axial tonic seizure)は、短く持続的な体幹筋の収縮が両側対称性に起こる発作で、頸部と体幹の屈曲、無呼吸を呈する。典型的には対称性だが、非対称性のことも少なくない。顔面紅潮・頻脈といった自律神経徴候や軽い意識混濁を伴う。顔面筋収縮、眼球上転や無呼吸に先行する短い発声を伴いこともある。強直が強いと後弓反張や前方反張となるが、弱いと短い無呼吸と開眼・眼球上転のみで、外見からはあくびやのびと区別できない。睡眠中に発作が起きると覚醒することもある。軸肢帯性強直発作(axorhizomelic tonic seizure)は、さらに上肢挙上・下肢伸展が加わったもの、全身性強直発作(global tonic seizure)は、さらに四肢遠位部伸展・上肢外転が加わったものである。

強直発作に続いて全身が細かく震える発作(tonic-vibratory seizure)や、強直発作の後に数分から数時間にわたって自動症が続く発作(tonic automatic seizure)が、年長の患者で認められることがある。

・発作時脳波：速律動も発作中変化しないこともある。また、発作時に、速波の振幅が極めて低くなり、脳波が平坦化したように見えることもある。これらの速波や平坦化が混在することもある。全体の持続時間は4-10秒のことが多いが、60秒程度続くこともある。tonic vibratory seizureでは、速波が遷延する所見となり、tonic automatic seizureでは速波の後、自動症が生じている時には遅棘徐波複合を生じる。

※速律動：10-20Hz前後の全般性の速波律動で、一般的な欧米の教科書やLennoxの原著ではfast rhythm、LGSと命名したNiedermeyerの論文では rapid spikes、日本では伝統的にrapid rhythmと呼ばれている

2) 非定型欠神発作

2番目に多い発作である。定型欠神に比べ、発作の開始と終息が緩徐である。意識減損の程度が軽く、それまでの動作を継続的で、外見からは発作がわからないこともある。発作時には、筋緊張が少し低下し、不規則なミオクロノスや流涎、頸部・背部の軽い強直を伴うこともある。持続時間は、通常5-30秒である。

・発作時脳波：発作時脳波はさまざまで、強直発作時と同じ10Hzの速波、2.5Hz前後の全般性遅棘徐波、短い25Hzの速波がある。遷延すると、遅棘徐波の棘波成分が不明瞭となり、徐波のみが残ることもある。定型欠神時の3Hz全般性棘徐波となることはなく、光刺激や過呼吸で誘発されない。また、脳波と臨床症状の対応が不明確なこともある。

3) 脱力発作(ミオクロニー脱力発作)

古典的な報告を含め、この発作の脳波・筋電図同時記録は少なく、今後とも検討が必要である。これまでの報告では、LGSで転倒する発作の多くは、ミオクロニー発作の直後に脱力を生じるミオクロニー脱力発作であり、純粋な脱力発作は少ないと考えられている。このミオクロニー発作は弱く短く、肉眼的には判定不能なこともある。正確な診断にはビデオ脳波・筋電図同時記録(特に頸部や体幹などの体軸の表面筋電図)が必須である。

近年の教科書や総説では、脱力発作・ミオクロニー脱力発作・ミオクロニー発作と併記されたり、脱力発作にはミオクロニー発作が伴うと記載されたりしている。

・発作時脳波：全般性多棘波や遅棘徐波、全般性の速律動などが対応する。

4) てんかん重積

50-90%の患者で、てんかん重積を生じ、その多くが非けいれん性てんかん重積状態であるが、ミオクロニー重積や強直発作重積もある。

a. 非けいれん性てんかん重積状態(nonconvulsive status epilepticus; NCSE)

NCSEの多くは、非定型欠神がほぼ連続的に出現するものである。その間、動作が遅くなる。意識障害は、反応性が軽く低下するものから、ほぼ昏睡状態までさまざまである。また、発作中には短い強直発作やミオクロニーが不規則に繰り返して生じる。NCSEは数時間から数日間、あるいは1週間を超えるものもあるが、始まりも終わりも不明瞭で、正確な持続時間を決めることは難しい。NCSEは、環境の変化や投薬の変更、不機嫌などで誘発されることもある。通常の抗てんかん療法は、ほぼ無効であり、時に悪化させることもある。

b. 強直発作重積

覚醒・睡眠を通して、ほぼ連続的に強直発作が生じる。強直発作の程度は、典型的な強い強直発作や臨床上明らかとならない程度の弱い強直発作とさまざまである。各強直発作の合間には意識は回復する。遷延すると嚔下困難や無呼吸・気道分泌物増加による呼吸困難が生じ、時に致命的になる。

c. 発作時脳波

NCSEでは、基礎波が消失し、不整な棘波や遅棘徐波が多焦点性・非同期性・非対称性に出現し、ヒプスアリスミア様になる。強直発作重積では、脳波の平坦化や低振幅速波が出現する。

5) 発作の年齢による変化

てんかん発作の特徴は、患者の年齢によって変化する。強直発作は、幼少時は短いですが、思春期から成人にかけて長くなる。Tonic-vibratory seizureやtonic-autonomic seizureは思春期以降に出現し、こうした発作が出現すると強直間代発作が出現するようになる。非定型欠神はいつまでも残るが、脱力発作は年齢とともに減少する傾向がある。どの発作型も成長とともに頻度が減る傾

向がある。しかし、高用量の抗てんかん薬を減量しようと試みると発作が増悪することも多く、治療を緩めることは難しい。

2. 脳波(図)

発作間欠期脳波の覚醒時背景活動は年齢に比して遅く不整になる。発作間欠期の突発性異常波として、1-2Hzの概ね両側対称性の棘徐波または鋭徐波複合が出現する。前頭部から側頭部にかけて最大振幅を呈することも多い。遅棘徐波複合は、覚醒時とnon REM睡眠時に出現するが、過呼吸や光刺激では賦活されない。全般性または両側性の速律動は、10Hz以上の速波が数秒持続し、入眠中、特に深い睡眠時に繰り返し出現する。

3. 精神運動発達遅滞

精神発達遅滞を呈する患者は85-92%におよび、通常は日常生活で自立することは難しい。20-60%の患者は発症時点で発達遅滞を呈し、神経学的所見や神経画像で異常を認める。30%の患者は、発症時点で異常を認めない。発症後5年の時点で75-95%の患者は認知機能の低下を認める。認知特性として、認知に時間がかかることが示されている。それ以外の精神症状として、自閉傾向も多い。発作間欠期の神経学的所見には、LGSに特異的なものはない。発症後の知能低下の原因として、非定型欠神が繰り返し長時間生じることによる学習経験の不足、高濃度の抗てんかん薬の影響、発作により繰り返し受ける外傷などが考えられている。

検査

- ・LGSは、臨床症状と脳波所見で規定される疾患のため、脳波検査は必須である(所見は前述)。
- ・原因疾患の検索のための画像検査が重要である。(限局性皮質異形成や両側性シルヴィウス裂周囲形成異常、Sturge-Weber症候群などの脳形成異常や神経皮膚症候群、低酸素性虚血性脳症、後天的な脳損傷としての外傷後脳障害、脳腫瘍など)

治療

1. 薬物療法

発作型ごとに有効な薬剤が異なり、難治のため、高用量の多剤療法が必要となる。推奨されることが多いのは、バルプロ酸ナトリウム(VPA)とベンゾジアゼピン(BDZ)である(特に、クロバザム(CLB)とニトラゼパム(NZP)が使われることが多い)。新規抗てんかん薬の中では、ラモトリギン(LTG)とトピラマート(TPM)が脱力発作に有効とされる。VPAとBDZ、VPAとLTGといった組み合わせが多い。有効とされている薬でも副作用や発作増悪をきたすことがあり、注意が必要である(特にPHT, PB, CBZ, VGB, 時にBDZ)。発作型ごとの薬剤の有効性を表2に示す。

2. 特殊療法

ケトン食、ACTH、ステロイド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)は有効例と増悪例がある。

3. てんかん外科療法

迷走神経刺激(VNS)は、施行例は少ないが有用であったという報告がある。脱力発作では脳梁離断術も有効例がある。焦点切除術は局在病変が認められた場合には有効例があるが、典型的なLGSでは例外的な治療と言える。

予後

West症候群からLGSに変容することが知られており、West症候群の患者のうち40-60%がLGSとなると言われている。また、LGSのうち40%がWest症候群から移行したとする報告がある。完全に発作が消失する例は少なく、通常は慢性に経過する。長期経過中にLGSの特徴が消え、症候性全般てんかんや焦点性てんかんに変容することがあるが、そうした場合でも多くは難治であることが多い。発作は減少しても知的・心理学的な問題は徐々に悪化する。精神発達遅滞は85-92%で認められ、重度精神発達遅滞は40-60%に認められる。

思春期には暴力といった行動面の問題が、成人期には精神症状が出現することがある。死亡例では、てんかん発作そのものよりも、合併症や事故

が死因となることが多い。予後不良因子として、症候性の病因、特にWest症候群後のもの、3歳以前の早期発症、頻回の発作、増悪・退行の期間が長かったもの、てんかん重積が多かったもの、脳波上背景活動の徐波化が長時間続くものや多焦点性の異常のあるものがある。

発達予後と脳波所見の対応を検討すると、LGSの典型的な臨床症状と脳波が持続する場合には発達遅滞を呈した患者は90%程度である。

確定診断、鑑別診断とポイント

1. 発作の正確な診断

中心的な症状のうち、最も重要なものは強直発作と睡眠中の速律動であると考えられるようになってきている。強直発作の診断には、以下の2つの問題がある。

①強直する発作として、焦点発作と真の強直発作を鑑別する必要がある。これには発作症状の詳細な聴取、脳波や神経画像検査が参考になる。発作時脳波が必要となることもある。

②強直発作が睡眠時の弱いものだけで気づかれない可能性がある。主訴が、日中の非定型欠神発作や転倒する発作だけの場合、本当に強直発作がないのかを判断する必要がある。睡眠中の弱い強直発作は、外見から発作と判断することは困難であり、速律動を捉えることとあわせて、睡眠時のビデオ脳波と筋電図モニタリングは必須である。

非定型欠神発作は、意識が減損する発作として部分発作と鑑別する必要がある。転倒する発作は、臨床症状だけから強直、脱力、ミオクロニー脱力発作を正確に判別することは難しい。発作が多い場合には、ビデオ脳波により確認することが望ましい。

LGSは複数の発作型と特徴的な脳波所見を有することが診断要件である。注意深く検査しても非定型欠神発作や脱力発作しか認められず、強直発作を確認できない場合には、LGSと診断すべきではない。しかし、LGSの発症早期には強直発作が出現しない場合もある。LGSに近い特徴を有する場合には、何回か評価を繰り返すことも必要で

ある。

2. 鑑別診断

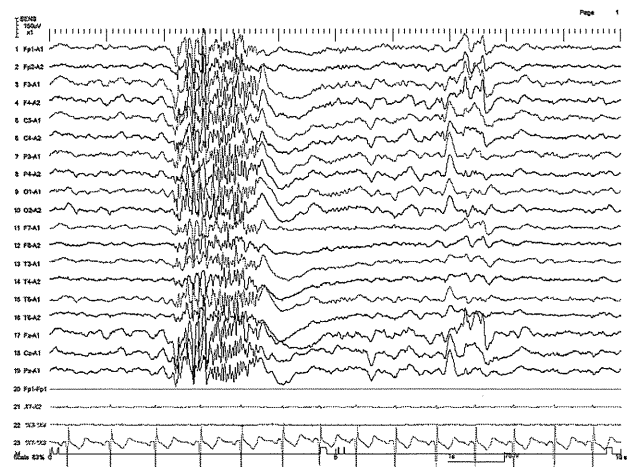
鑑別診断として重要なてんかん症候群の特徴と鑑別のポイントを表に示した。

D. 文献

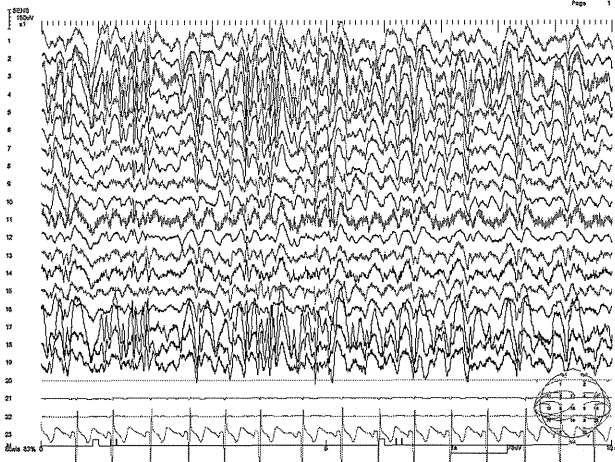
- 1) Arzimanoglou A, et al.: Lennox-Gastaut syndrome. In: Aicardi's epilepsy in children. 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004:38-50.
- 2) Beaumanoir A, Blume W.: The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, et al, (eds), Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescence. 5th ed, John Libbey, London, 2005; 125-148.
- 3) Genton P, Dravet C.: Lennox-Gastaut syndrome. In: Engel J, Pedley TA, (eds), Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008; 2417-2427.

(大阪大学大学院小児科) 青天目信、(大阪大学大学院保健学科) 永井利三郎

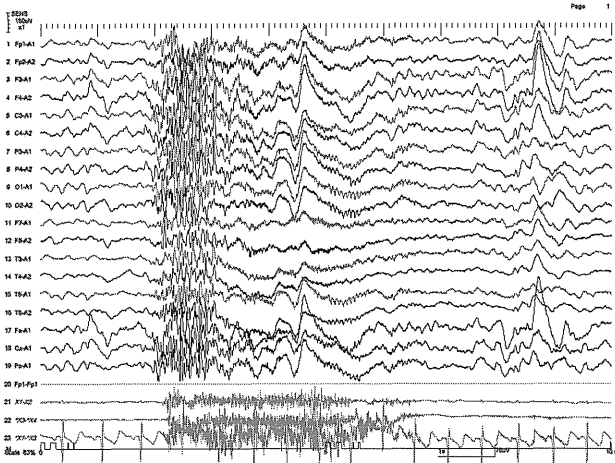
図 Lennox-Gastaut 症候群の脳波



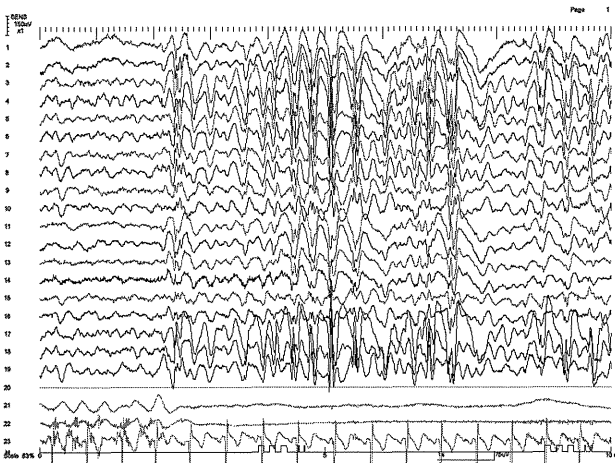
a: 速律動 (fast rhythm); 両側全般性に広がる12Hz, 20Hz の速波の短い burst が睡眠中に繰り返し出現



b: 非けいれん性てんかん重積 (NCSE); 全般に広がる不整な高振幅徐波が概ね半球性に同期して出現し, 多焦点性に不規則に棘波が多発性に混入する



c: 強直発作; 入眠中の両上肢伸展, 両肩伸展・挙上させて開眼する強直発作. 筋電図に約 0.2 秒先行して, 両側全般性に広がる 20Hz の速波が出現.



d: 非定型欠神発作; 突然動作が停止して一点凝

視をする非定型欠神発作. 不整な両側びまん性の徐波が先行した後に 2-3Hz の両側性の遅棘徐波律動が出現するが, すぐに乱れて, 様々な周波数の波が出現する.

表 Lennox-Gastaut 症候群の鑑別診断と鑑別点
鑑別疾患と LGS で異なる点は太字で表示

発症年齢	LGS	Doose	ABPE	CSWS	Dravet
強直発作 (発作時脳波)	高率に合併 発作強度は多様	睡眠中の軸性強直発作	認めない	原則的に認めない	6歳以上で夜間に短い強直が起こりうる 年少例では例外的
非定型欠神発作 (発作時脳波)	意識減損・ミオクローニーを伴う	定型欠神を呈する症例と非定型欠神を呈する症例がある	頻回	定型欠神を呈する症例と非定型欠神を呈する症例がある 一部ミオクローニー欠神発作を有する	意識減損のみのもの、ミオクローニーを伴うものがある
脱力発作 (発作時脳波)	ミオクローニー脱力発作 遅(多)棘徐波, 両側性 10-20 Hz 速波	ミオクローニー脱力発作と脱力発作	発作頻回の活動期と発作のない半醒期 両側性中心前頭頂部棘徐波	発作頻回に頭頂性 negative myoclonus	
ミオクローニー発作 (発作時脳波)	体幹伸屈筋優位に巻き込むミオクローナス 全般性多棘徐波	近位筋優位の全般性ミオクローニー 全般性棘徐波・多棘徐波(2-4 Hz)	一部で認める	一部の症例でミオクローニー発作を呈する	体幹優位に巻き込む大きなミオクローニー発作全般性棘徐波(3 Hz以上)
非けいれん性てんかん重積 (発作時脳波)	連続性非定型欠神発作、意識障害、短い強直やミオクローニー発作を不規則に反復 全般性の不整な徐波と多焦点性・非同期的な棘波・棘徐波	多焦点性の非律動的な顔面や四肢の攣縮を伴う昏迷や無気力状態が数日以上持続 独立した棘徐波放電を伴う不整で混濁した棘波・棘徐波	minor seizure status は稀ではない	-	obtundation status 数時間から数日続く意識障害。部分的なミオクローニーを伴うこともあ 全般性の同期性のない徐波、局在性・全般性棘波
その他の発作	間代発作、強直間代発作、片身間代発作	強直間代発作		局在性または全般性の運動発作	体温上昇時の顔面の間代けいれん重積 部分発作 徐波化、中心頭頂部の律動的棘波
脳波背景活動	徐波化	正常、中心頭頂部優位な4-7 Hz のθ波	正常	脳奇形合併例は対応する背景活動	
発作間欠期脳波	覚醒時・睡眠時の1-2 Hzの概ね両側対称性の棘徐波または脱徐波複合	2-3Hzの全般性棘徐波・多棘徐波	中心前頭部を中心とした多焦点性の棘徐波複合(特ニ睡眠時) 二次性高周同期化 睡眠時CSWS	覚醒時全般性棘徐波 棘・多焦点性異常波 睡眠時CSWS	光刺激で誘発される全般性棘徐波
速律動 (fast rhythm)	睡眠時の全般性の fast rhythm	認めない	認めない	認めない	認めない

ABPE: atypical benign partial epilepsy、CSWS: epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep (徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん)、Doose: Doose 症候群(ミオクローニー失立てんかん)、Dravet: Dravet 症候群(乳児重症ミオクローニーてんかん)、LGS: Lennox-Gastaut 症候群

E. 研究発表

1. 論文発表

- Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Kishima H, Kato A, Nagai T, Ozono K. "Ictal high-frequency oscillation on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome," *Epilepsy Res.*, 102: 60-70, 2012,
- Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Mohri I, Kishima H, Kato A, Sanefuji W, Yamamoto T, Tatsumi A, Murata E, Taniike M, Nagai T, Ozono K. "Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy

- surgery” , Brain, 2012. 34: 731-738,
3. 富永 康仁, 永井 利三郎【小児・思春期診療 最新マニュアル】 (3章)気になる主訴・症状と鑑別診断 「神経症状から考える～けいれん」 日本医師会雑誌)141 巻 特別 1 PageS100-S102(2012.06)
 4. 沖永 剛志, 永井 利三郎 【知っておきたいてんかん診療】「小児てんかんの薬物療法」 治療 32 巻 3 号 Page315-318 (2012)
- 2.学会発表 (抄録)
1. 永井利三郎 「てんかん総論 診断と分類」 日本てんかん学会 教育講演, 2012 年 10 月, 東京
 2. 永井利三郎 「難治てんかんを持つ子どもへの包括的支援について」 第 63 回兵庫県小児てんかん研究会, ,平成 24 年 3 月 神戸市
 3. 永井利三郎 「難治てんかんを持つ子どもへの包括的支援について ～てんかん外科との連携の中で～」 第 68 回東海てんかん集談会 2012 年 2 月 浜松市
 4. 吉川 彰二, 佐藤 寿哲, 永井 利三郎 「てんかん診療における自立促進へのかかわりについて てんかん診療における移行ケア調査の結果から(3)」 第 46 回日本てんかん学会学術集会 10 月 11-12 日 東京 (2012)
 5. 新寶 理子, 中野 さやか, 東 純史, 岩谷 祥子, 富永 康仁, 木村 志保子, 下野 九理子, 沖永 剛志, 永井 利三郎, 大藪 恵一 「難治性の非定型欠神発作を主症状とした glucose transporter-1 異常症の 2 例」 第 54 回日本小児神経学会総会 5 月 17-19 日 札幌市
 6. 東 純史, 中野 さやか, 新寶 理子, 岩谷 祥子, 富永 康仁, 木村 志保子, 下野 九理子, 永井 利三郎, 大藪 恵一 「ステロイドパルス療法とタクロリムス内服療法を施行した Rasmussen 症候群 2 例の長期効果」 第 54 回日本小児神経学会総会 5 月 17-19 日 札幌市
 7. 沖永 剛志, 新寶 理子, 中野 さやか, 東 純司, 岩谷 祥子, 木村 志保子, 富永 康仁, 下野 九理子, 永井 利三郎, 大藪 恵一 「心因性非てんかん性発作を呈した症候性てんかん患者の臨床的特徴」 第 54 回日本小児神経学会総会 5 月 17-19 日 札幌市
 8. 富永 康仁, 新寶 理子, 中野 さやか, 東 純史, 岩谷 祥子, 木村 志保子, 下野 九理子, 沖永 剛志, 永井 利三郎, 大藪 恵一 「小児の難治性てんかん患者に対する Levetiracetam の有効性と安全性の検討」 第 54 回日本小児神経学会総会 5 月 17-19 日 札幌市
 9. 山崎 早苗(大阪大学 大学院医学系研究科小児科学), 新寶 理子, 中野 さやか, 東 純史, 岩谷 祥子, 富永 康仁, 青天目 信, 下野 九理子, 沖永 剛志, 永井 利三郎, 大藪 恵一 「 1p36 欠失症候群におけるてんかんの臨床的特徴」 第 46 回日本てんかん学会学術集会 10 月 11-12 日 東京 (2012)
 10. 吉川 彰二, 佐藤 寿哲, 永井 利三郎 「てんかん診療における自立促進へのかかわりについて てんかん診療における移行ケア調査の結果から(3)」 第 46 回日本てんかん学会学術集会 10 月 11-12 日 東京 (2012)
3. 報道
1. 永井利三郎 「てんかん～運転免許の議論の前に」 毎日放送「たね蒔きジャーナル」 4 月 24 日
 2. 永井利三郎 「交通事故とてんかんについて」 関西テレビ、「スーパーニュースアンカー」 4 月 16 日
4. 講演
1. 永井利三郎 在宅高度医療児の療育支援に関する講演会,, 「在宅医療が必要な子どものてんかんとその留意点」 大阪府吹田保健所 地域保健課 2012 年 3 月 15 日 (木) 池田市,
 2. 永井利三郎 「てんかんをもつ子どもの理解と生活支援」, 小児慢性特定疾患講演会,大阪府池田保健所 地域保健課 母子チーム, 2012 年 8 月 22 日 池田市 ,

3. 永井利三郎 「てんかんをもつ子どもの理解と対応」 大阪府立箕面支援学校地域連携研修会 2012年9月 箕面市
4. 永井利三郎 「子どものけいれん・意識障害の診断と治療」 第37回大阪府医師会社会保険指導者講習会, 社団法人 大阪府医師会, 2012年11月28日 大阪市

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

中国・四国地区レジストリ予備調査

分担研究者 小林勝弘 岡山大学病院小児神経科 講師

研究要旨

中国・四国地区で希少難治性てんかんのレジストリ調査を実施するために協力を依頼する 50 病院を選別した。また 1999 年を調査日とする岡山県の疫学データをもとに、主要な希少難治性てんかんの患者数推定を行った。レジストリのために診断ガイドラインの作成に参画し、大田原症候群と脳波検査の解説について担当した。そして岡山大学病院に 2009 年度入院の小児破局てんかんの症例についても 3 年目の追跡を継続実施している。

A. 中国・四国地区レジストリ予備調査

中国・四国地区で希少難治性てんかんのレジストリ調査を実施するにあたり、協力を依頼できる可能性のある 50 病院を選別した。ここで岡山大学病院の診療が占める比率は高いので、主な病型について患者数を集計したが、これは重複や他地域在住の患者を含み、年齢も限定していないため

正確な集計とはいえない(表 1)。今後の調査では基準を厳密にしてより正確な集計を図りたい。

B. 主要な希少難治性てんかんの患者数推定

1999 年 12 月 31 日を調査日とする岡山県における神経疫学調査でのデータをもとに、主要病型について全国および中国・四国地区での患者数を

表 1. 主要な希少難治性てんかんの患者数の推定

病型	岡山大学病院の患者数 ^a	岡山県疫学調査での人数 (1999/12/31) ^b	全国当たりの推計患者数 ^c	中四国地方での推計患者数 ^d
大田原症候群	2	1 (West 症候群に変容)	58	5
早期ミオクロニー脳症	14	2	115	10
West 症候群	236	59	3,393	305
Doose 症候群	7			
Dravet 症候群	45	9	518	46
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	1			
Lennox-Gastaut 症候群	90	7	403	36
Tassinari 症候群	1			
ESES/ECSWS	20	5	288	25
LKS	5	3	173	15
PME	5			
HHE	5			
Aicardi 症候群	2			
Rasmussen 脳炎	1			
Sturge-Weber 症候群	2			
片側巨脳症	3			
FCD	14			
視床下部過誤腫	2			
異形成性腫瘍	4			
海馬硬化症	40			
ring 20	1			
Rett 症候群	13			

^a 重複あり、年齢制限なし、既往例を含む

^b 13 歳未満の小児 250,997 人

^c 13 歳未満の小児 14,430,000 人

^d 13 歳未満の小児 (推定) 1,299,000 人

推定した(表 1)。しかしこれでは疫学調査という方法論の限界があり、正確な診断は必ずしもできていないという問題がある。

C. 診断ガイドライン

レジストリ調査のために、大田原症候群(サブプレッション・バーストをもつ早期乳児てんかん性脳症)の診断基準を作成した。すなわち 1) 発症年齢: 生後 3 か月以内で、とくに新生児期に多いこと、2) 基礎疾患は脳形成異常をはじめとして多様であるが、原因不明の例もあり、遺伝子変異の例もあること、3) 臨床発作は **epileptic spasms (ES)** が主要発作型であり、シリーズ(クラスター)形成性あるいは単発で出現すること、4) 脳波では発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続する サプレッション・バースト (SB) パターンが特徴的であり診断に必須であることを示した。

また希少難治性てんかんの診療において重要な検査である脳波診断のマニュアルも作成した。これでは脳波記録法としては各種賦活法や発作時脳波記録についての特別の注意点を列記した。すなわち安静時覚醒時記録の重要性を説き、とくに小児や知的障害のある患者で開閉眼の指示に従えない場合でも、家族にそつと眼瞼を押さえてもらおうと実施可能であることを述べた。光刺激賦活に関しては、光突発反応 (**photoparoxysmal response, PPR**) がとくに重要であり、同じ刺激周波数での再現性確認、光刺激中に開閉眼を行うことによる検出率の上昇、てんかん発作の誘発を防ぐことへの配慮といった点を解説した。発作時脳波記録に関しては、脳波変化と臨床症状の時間的対応がとくに重要であることを強調した。

判読に関しては発作間欠時記録と発作時記録を分けて解説し、特殊パターン(SB、滑脳症、徐波睡眠時の持続性棘徐波、限局性皮質形成異常、**Angelman** 症候群)については特別に説明した。

D. 小児破局てんかん症例の追跡調査

岡山大学病院小児神経科に 2009 年度に入院した小児破局てんかんの患者の追跡を継続し、3 年

目の時点でのてんかんおよび合併障害の状態を調査しており、現在計 21 例中 9 例の追跡が完了している。発作は 7 例で持続し、このうち日単位の頻発が 3 例、日単位と月単位が各 1 例、年単位が 2 例であった。発達レベルは 6 例において発症時に比較して低下しており、他の 3 例はもともと超重症児で発達レベルに変化を認めなかった。

E. 研究発表

第 115 回日本小児科学会学術大会: 小林勝弘、花岡義行、柴田敬、林裕美子、遠藤文香、秋山倫之、大塚頌子。「岡山県における小児破局てんかんの有病率と 10 年後の追跡調査」福岡: 2012 年 4 月 20 日。

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし