

### 3. 学会発表

開道貴信、大槻泰介、高橋章夫、金子裕、本田涼子、中川栄二、斎藤義朗、須貝研司、佐々木征行、柿田明美：Potential epileptogenesis of deep brain structure. 第46回日本てんかん学会. 2012.10.11. 東京

### 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

### G. 参考文献

なし

小児慢性特定疾患治療事業との連携と筋ジス登録システム（Remudy）の紹介

分担研究者 佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科 部長

研究要旨

小児難治性てんかん患者レジストリー（登録システム）を作成するに当たって、小児慢性特定疾患治療事業と連携が可能かどうか検討した。また国立精神・神経医療研究センターで既に実施されている筋ジストロフィー患者登録システム（Remudy）について紹介し、同様のシステムの構築および実施可能性について検討した。

A-1. 研究目的

本研究班においては、小児難治性てんかん患者レジストリー（登録システム）を作成する予定になっている。この登録システムをスムーズに運営できるように準備研究として、先行して実施されている他のシステムの内容や運営方法等を調査し、連携の可否や同様システム実施可能性について検討を加える。

B-1. 研究方法

小児慢性特定疾患治療事業との連携

本事業の管理者は、国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部である。平成17年度以降の登録疾患のうち、てんかん関連は以下の3疾患である。West症候群、Lennox-Gastaut症候群、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）である。

この事業は医療費の助成制度をインセンティブにした患者家族による任意の登録制度である。ある病院で小児が上記疾患のいずれかと診断されたときに、希望する家族・保護者が診断書を病院で書いてもらい（診断書料が発生）担当役所に任意に提出する。各都道府県でその書類から診断名、新規・継続の別などを集計し、データだけ成育医療センターに集められている。

この集計データを読んで分かることを簡単にまとめ、本登録制度の問題点についても検討する。

C-1. 研究結果

(1) West症候群

平成16年度以降の新規年間登録数は約300件前後。前年度からの継続が毎年約200件前後ずつ増加している。2010年度の新規および継続の合計登録数は、2447件であった。

(2) Lennox-Gastaut症候群

平成17年度以降の新規年間登録数は約50件前後。前年度からの継続が毎年約30件前後ずつ増加している。2010年度の新規および継続の合計登録数は、440件であった。

(3) Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）

平成17年度以降の新規年間登録数は約30件前後。前年度からの継続が毎年約20件前後ずつ増加している。2010年度の新規および継続の合計登録数は、178件であった。

上記の集計データは必要に応じて利用可能との事であった。しかし、使用に当たっては以下のような多くの注意点が指摘された。

1) 全把握の困難性

登録は患者家族の任意性に任されるため、登録から漏れる場合がある。また年度途中で転居があると重複登録もあり得る。

2) 診断の正確性

担当医の診断で登録される。診断基準は明記さ

れていない。従って、診断に問題のある症例が含まれる可能性がある。

### 3) データの遅滞

各都道府県で集計されたデータが1年以上遅れて提出され、集計される。タイムリーな集計は困難である。

### 4) データクリーニングの不十分性

医療機関で手書き入力されたデータを非専門家が入力している。もし記載に入力ミスがあっても確認する方法がない。

### 5) データの元にたどる方法がない

これらの集計データと、病院名および個人識別情報はまったく関連していない。

## D-1. 考察

本データを利用することは、我が国における上記3疾患の発生数をはじめとする大きな傾向を知るには有効と考える。また一般的なアンケート調査に較べれば患者捕捉数はずっと高いと考えられる。しかしながら、内容の正確性の点では問題が非常に大きい。また元データにたどれないため、追加情報を得ることもできないし、経年変化を知りたいときにも全く有用ではない。

## A-2. 研究目的

筋ジストロフィー登録システム (Remudy) の紹介

国立精神・神経医療研究センターで実施している筋ジストロフィー患者の患者情報登録システムである。Remudy とは Registry of muscular dystrophy の省略である。

筋ジストロフィーの疫学的研究に役立てるだけでなく、今後新しい治療法の開発に当たって速やかに患者リクルートを行うために行われている。

先行システムとして学ぶべき情報が多いと考えられる。

## B-2. 研究方法

Remudy システムの内容を概観してその方法論を調査する。小児難治性てんかん患者登録システ

ムに応用できるかどうか検討する。

## C-2. 研究結果

### 患者登録方法

遺伝子変異が確立したデュシェンヌ型筋ジストロフィーとベッカー型筋ジストロフィー患者（未検の場合は検査を受けられる。健康保険の効かない費用は研究費から支払われる）が登録の対象である。

登録に当たっては、患者本人あるいは患者家族がご自身の意思で、ご自身の手によって登録する。提出書類を患者が Remudy のホームページからダウンロードして、必要事項を記入し、担当医のチェックをもらって登録を行う。担当医が記載してもいいが、患者情報提供書の記載料は請求できないことになっている。

尚、本システムは2012年10月19日に登録者が1,000名に達した。

### (3) 登録内容

患者個人情報（氏名、住所、生年月日）、診断名、診断方法、遺伝子検査の結果、現在の運動機能・心機能・呼吸機能など。

### (4) 情報の管理

患者情報登録部門の専属職員が管理する。

## D-2. 考察

難治性てんかん患者の家族がこの Remudy と同様に直接登録することは、合理的な良い方法であると考えられる。しかしながらよほどのメリットが家族にないと、実際の登録活動は難しいと考えられる。例えば、遺伝子診断サービスや優先治療サービスなどのインセンティブが患者・家族に必要であろう。

難治性てんかん患者登録システムにおいても、Remudy の場合の筋ジストロフィーの遺伝子治療に相当するようなメリットを考えるべきである。それがあれば、家族からの積極的な登録が期待できる。

診断の確認は必ず必要である。その際には、画像診断サービス・脳波診断サービスあるいは臨床

経過の確認などを行うスタッフが必要になるかもしれない。

ホームページが長期間に渡って維持されるような体制も必要である。スタートしてすぐ中止されるようでは意味が無い。短期間の研究費ではこのような事業は成立しない。息の長い維持管理体制を継続させていくためには、安定的な資金調達の問題・専属職員確保の問題などを解決する必要がある。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nakayama T, Nabatame S, Saito Y, Nakagawa E, Shimojima K, Yamamoto T, Kaneko Y, Okumura K, Fujie H, Uematsu M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M. 8p deletion and 9p duplication in two children with electrical status epilepticus in sleep syndrome. *Seizure* 2012;21:295-299.
- 2) Arai A, Saito T, Hanai S, Sukigara S, Nabatame S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: Unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res* 2012;1470:89-97.
- 3) Sakakibara T, Sukigara S, Saito T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Kimura Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto YI, Itoh M. Delayed Maturation and Differentiation of Neurons in Focal Cortical Dysplasia With the Transmantle Sign: Analysis of Layer-Specific Marker Expression. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012; 71:741-749.
- 4) Irahara K, Nakagawa E, Honda R, Sugai K, Sasaki M, Kaido T, Kaneko Y, Takahashi A,

Otsuki T. High gamma activity of 60-70 Hz in the area surrounding a cortical tuber in an infant with tuberous sclerosis. *Ital J Pediatr.* 2012;38:15.

- 5) Honda R, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sukigara S, Sasaki M, Kaneko Y, Gunji A, Suzuki K. Focal cortical myoclonus in Rolandic cortical dysplasia presenting as hemifacial twitching. *Brain Dev* 2012;34:886-890.
- 6) Kaido T, Otsuki T, Kakita A, Sugai K, Saito Y, Sasakibara T, Takahashi A, Kaneko Y, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Itoh M. Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;3:217-225.
- 7) Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *J Neurol Sci.* 2012;323:128-133

### 2. 著書・学会発表

なし

## 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

### Ⅲ. 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
大槻泰介	日本人とてんかん、 てんかん診療の現状	兼子 直	かかりつけ医のため のてんかんマネジメ ント	医薬ジャー ナル	大阪、東 京、	2012	7-11
大槻泰介	てんかんの病因と疫 学ー特発性てんかん と症候性てんかんー	大槻泰介	治療「特集てんか んの診断と連携」 プ ライマリ・ケア医に 求められるてんかん 診療	南山堂	東京	2012	1664-16 69
大槻泰介	手術で治るてんかん	大槻泰介	治療「特集：てんか んの診断と連携」 プライマリ・ケア医 に求められるてんか ん診療	南山堂	東京	2012	1660-16 61
大槻泰介	てんかん診療ネット ワーク	阿部康二	Mebio「特集：いま知 っておくべきてんか ん」	メジカルビ ュー社	東京	2012	113-118
大槻泰介	慢性硬膜下血腫	樋口輝彦ほか	今日の精神疾患治療 指針	医学書院	東京	2012	435-436
大槻泰介	脳神経外科からみた ポイント	宇川義一ほか	てんかんテキストNe w Version	中山書店	東京	2012	66-73
大槻泰介	外科治療	村田美穂	やさしいパーキンソ ン病の自己管理 改 訂版	医薬ジャー ナル社	東京	2012	61-69
松浦雅人	発作間欠期精神症状	樋口輝彦ほ か	今日の精神疾患治療 指針	医学書院	東京	2012	590-593
松浦雅人	けいれん	井上智子 佐藤千史	緊急度・重症度から みた症状別看護課程	医学書院	東京	2012	49-56
松浦雅人	自動車運転免許	辻貞俊	新しい診断と治療の ABCてんかん	最新医学社	東京	2012	261-270
池田昭夫	てんかん重積の治療		今日の神経疾患治療 指針第2版	医学書院	東京	2013	
池田昭夫	脳波検査	宇川義一	てんかんテキスト New Version、アク チュアル脳・神経疾 患の臨床	中山書店	東京	2012	104-115

池田昭夫	高齢発症てんかん患者診療のポイント	宇川義一	てんかんテキスト New Version、アクチュアル脳・神経疾患	中山書店	東京	2012	80-87
池田昭夫	成人の薬物療法・総論	宇川義一	てんかんテキスト New Version、アクチュアル脳・神経疾患	中山書店	東京	2012	177-187
池田昭夫	抗てんかん薬治療アルゴリズム	宇川義一	てんかんテキスト New Version、アクチュアル脳・神経疾患	中山書店	東京	2012	352-356
池田昭夫	ミオクロヌスの診断と治療	梶龍兒	不随意運動の診断と治療		東京	2013	
池田昭夫	進行性ミオクロヌステんかん (PME)	大槻泰介、井上有史、須貝研司、小国弘量、永井利三郎	稀少難治性てんかん診療の手引き			2013	
池田昭夫	認知症とてんかん発作を見誤らないために		精神科臨床エキスパートシリーズ「誤診症例から学ぶ 認知症と老年期の精神・神経疾患の鑑別」	医学書院	東京	2013	
池田昭夫	てんかん、神経疾患	日本臨床内科医会	内科処方実践マニュアル	日本医学	東京	2013	
池田昭夫	機能的疾患 (てんかん、けいれん重積状態、片頭痛) 神経・運動器疾患	井村裕夫	わかりやすい内科学 第4版	文光堂	東京	2013	
井上有史	赤芽球癆 副作用軽減化 新薬開発、第5章 抗てんかん治療薬の副作用の疫学データと発現機序、診断・治療の現状、第1節	井上有史、池田仁	新てんかんテキスト	南江堂	東京	2012	技術情報協会、2012、pp359-362.
Inoue Y	Reflex epilepsy	Duchowny M, Helen Cross J, Arzimanoglou A eds	Pediatric Epilepsy	McGraw Hill	New York	2013	228-232
井上有史	ラコサミドの使い方	高橋幸利	新規抗てんかん薬マスターブック	診断と治療社	東京	2012	84-85

井上有史	てんかん	斉藤万比古、 金生由紀子	子どもの強迫性障害 診断・治療ガイドラ イン	星和書店	東京	2012	152-9
Inoue Y	Juvenile absence epilepsy	In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Esc ueta AV, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P (eds)	Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 5th edition	John Libbey	Montro uge	2012	pp 329-339
Inoue Y	Complex reflex epilepsies	In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Esc ueta AV, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P (eds)	Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 5th edition	John Libbey	Montro uge	2012	pp 529-543

雑誌

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	てんかんの病因と疫学－特発性てんかんと症候性てんかん	治療	別冊94(10)	1664-9	2012
大槻泰介	てんかんの新しい地域診療連携モデルの構築－地域診療ネットワーク、てんかん専門医、てんかんセンターについて－	日本精神科病院協会雑誌	32(2)	27-31	2013
大槻泰介	Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy	J Neurosurg Pediatr	10(3)	217-225	2012
大槻泰介	Medullary ischemia due to vertebral arteritis associated with Behçet syndrome: a case report.	Asian Pac J Allergy Immunol.	30(3)	239-242	2012
大槻泰介	Posterior disconnection in early infancy to treat intractable epilepsy with multilobar cortical dysplasia –Three case reports-	Neuro Med Chirur	53(1)		2013
大槻泰介	High gamma activity of 60-70 Hz in the area surrounding a cortical tuber in an infant with tuberous sclerosis	Ital J Pediatr	3(38)	1-6	2012



大槻泰介	Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly	Brain Res	27(1470)	89-97	2012
大槻泰介	Delayed maturation and differentiation of neurons in focal cortical dysplasia with the transmantle sign: analysis of layer-specific marker expression	J Neuropathol Exp Neurol	71(8)	741-749	2012
大槻泰介	Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia	J Neurol Sci	15(323)	128-133	2012
大槻泰介	Hemimegalencephaly in a Patient With Coexisting Trisomy 21 and Hypomelanosis of Ito	J Child Neurol	Epub ahead of print		2012
大槻泰介	てんかん診療ネットワークの構築	臨床神経学	52 (11)	1036-1038	2012
立森久照	精神科病院の新入院患者の退院動態と関連要因	精神神経学雑誌	114(7)	764-781	2012
立森久照	日本の精神障害の頻度, 受療行動およびリテラシー-現状と将来の課題-	精神神経学雑誌	114(第107回学術総会特別号)	SS318-SS322	2012
竹島 正	精神科におけるてんかん医療の現況-精神科病院などの実態調査から-	日精協誌	32	92-99	2012
竹島 正	かえる・かわる-真の改革に向けて	日本社会精神医学会雑誌	21	4	2012
赤松直樹	成人及び高齢者のてんかん-てんかん発作の症状と鑑別すべき疾患	治療	別冊94(10)	1679-84	2012
Kobayashi K	Amelioration of disabling myoclonus in a case of DRPLA by levetiracetam.	Brain Dev	34	368-371.	2012
Kobayashi K	Cryptogenic West syndrome and subsequent mesial temporal lobe epilepsy.	Epileptic Disord.	14	334-339.	2012
Matsuura M	Mismatch negativity for speech sounds in temporal lobe epilepsy	Epilepsy Behav	23	335-341	2012
Matsuura M	Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions	J Hum Genet	57	338-341	2012

Matsuura M	Post-operative mismatch negativity recovery in a temporal lobe epilepsy patient with cavernous angioma	Clin Neurol Neurosurg	Epub ahead of print		2012
Matsuura M	Aroma helps to preserve information processing resources of the brain in healthy subjects but not in temporal lobe epilepsy	Seizure	Epub ahead of print		2012
松浦雅人	てんかんのある人における運転免許の現状と問題点～道路交通法改正8年後の公安委員会・医師へのアンケート調査～	てんかん研究	30	60-67	2012
松浦雅人	てんかんと運転（医師の立場から）	Epilepsy	6	19-26	2012
松浦雅人	抗てんかん薬と自殺	Epilepsy	6 (Suppl)	66-70	2012
松浦雅人	てんかんと自動車運転・法制度	Mebio	29	119-126	2012
松浦雅人	てんかんと道路交通法	Modern Physician	32	270-276	2012
松浦雅人	どのような場合に精神科専門医に紹介すべきか？	治療	94	1718-1722	2012
松浦雅人	レベチラセタムによる精神病症状が疑われた1例	Epilepsy	6 (Suppl)	71-75	2012
松浦雅人	てんかんと運転免許及び諸問題について	東京都医師会雑誌	66	31-37	2013
松浦雅人	てんかんと運転	Brain Nerve	65	67-76	2013
<u>Ikeda A</u>	Clinical anticipation in Japanese families of benign adult familial myoclonus epilepsy.	Epilepsia	53(2)	33-6	2012
<u>Ikeda A</u>	Anterior temporal lobe white matter abnormal signal (ATLAS) as an indicator for laterality of seizure focus in temporal lobe epilepsy: a comparison among double inversion-recovery, FLAIR and T2WI at 3. T.	Radiology			2013
<u>Ikeda A,</u>	A rat model for lgi1-related epilepsies.	Human Molecular Genetics	21	3546-3557	2012

<u>Ikeda A</u>	Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a morphologic and functional study.	J Neuroimaging		6552-6569	2012
<u>Ikeda A</u>	Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked, Human Brain Mapping.	Hum Brain Mapp	33(12)	2856-72	2012
<u>池田昭夫</u>	脳波検査からわかる脳の病態と疾患	日本精神科病院協会雑誌	32(2)	37-46	2013
小国弘量	どのような場合に小児神経科専門医に紹介すべきか？	治療	別冊94(10)	1703-8	2012
亀山茂樹	てんかんの診断と連携-プライマリ・ケア医に求められるてんかん診療- 各論「どのような場合にてんかん専門医あるいはてんかんセンターに紹介すべきか？	治療	94(10)	1723-1726	2012
亀山茂樹	最新のてんかん外科治療	日本精神科病院協会雑誌	32(2)	53-58	2013
Y, Inoue	Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients	Biol. Pharm. Bull	35(4)	487-493	2012
Inoue Y	Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients	Epilepsy Res	101	202-209	2012
Inoue Y	Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: An investigation of reflex epileptic traits	Epilepsia	53(5)	832-9	2012
Inoue Y	Efficacy of stiripentol in hyperthermia-induced seizures in a mouse model of Dravet syndrome	Epilepsia	53(7)	1140-5	2012
Inoue Y	Acute psychosis during the postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: Postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature	Epilepsy & Behavior	24	373-6	2012

Inoue Y	Efficacy, safety and pharmacokinetics of fosphenytoin injection in Japanese patients	臨床医薬	28	623-633	2012
Inoue Y	Bioavailability of intravenous fosphenytoin sodium in healthy Japanese volunteers	Eur J Drug Metab Pharmacokinet	DOI	10.1007/s13318-012-0105-x	
Inoue Y	A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel $\beta$ I gene SCN1B in a patient with Dravet syndrome	Epilepsia online	13 NOV DOI: 10.1111/epi.12040	10.1111/epi.12040	2012
井上有史	疫学	最新医学別冊、新しい診断と治療のABC74/神経5、てんかん	最新医学社	32-39	2012
井上有史	新規抗てんかん薬レベチラセタムの概要	脳21	15	314-8	2012
井上有史	てんかん患者の長期ケアとホットライン	Mebio	29(11)	107-112	2012
井上有史	てんかん診療における医療連携と社会的医療資源：てんかんの一次・二次・三次医療.	治療	94(10)	1697-1702	2012
井上有史	長期的視野からのてんかん診療	臨床神経	52	1039-1042	2012
井上有史	もやもや病におけるてんかんの臨床的特徴：7例の検討	脳卒中	34	140-146	2012
井上有史	成人てんかんの治療ガイドライン	日本精神科病院協会雑誌	32(2)	32-36	2013
Nakasato N	Complete remission of seizures after corpus callosotomy.	J Neurosurg Pediatr	10	7-13	2012
Nakasato N	Face specific broadband electrocorticographic spectral power change in the rhinal cortex.	Neurosci Lett	515	66-70.	2012
Nakasato N	Localization of abnormal discharges causing insular epilepsy by magnetoencephalography	Tohoku J Exp Med	226	207-211	2012

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

# 1. 新生児期に発症する難治てんかん

## 概念

新生児期に発症するてんかんは、しばしば急性症候性の発作との境界が曖昧である。たとえば、後述するペルオキシソーム病やモリブデン補酵素欠損による発作はてんかんと代謝異常との両者の側面をもつと思われる。したがって、低酸素性虚血性脳傷害・中枢神経感染症・急性代謝異常・中毒・薬物離脱などのような明らかな外因や活動性の病態によるもの以外を、幅広く新生児てんかんとして含めるのが実際的であろう。

新生児における発作の診断には発作時脳波が不可欠である。新生児のてんかんは発作が群発することが極めて多く入院加療が必要なことが多いため、発作時脳波記録を得ることはそれほど困難ではないと思われる。また、新生児期に発症したてんかんが難治であるか否かを判断することは容易でないことが多い。早期乳児てんかん性脳症(early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst : EIEE) および早期ミオクロニー脳症(early myoclonic encephalopathy : EME)は「I章 2. 大田原症候群：サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症」(p. ●)および「3. 早期ミオクロニー脳症(EME)」(p. ●)で解説するため、本項ではこれらを除いた新生児てんかんについて概説する。

本項では表1に示す疾患を対象とする。

## ● 診断のポイント

新生児てんかんの診断には、以下の2点が重要である。

- ① てんかん発作の存在
- ② 急性症候性発作の除外

てんかん発作の存在は、臨床症状ではなく発作時(ビデオ)脳波記録に基づいて確認することが必須である。表2に新生児発作の発作時変化の特徴を示すが、脳波の記録および判読法・新生児発作の脳波所見については「III章 4. 新生児期における稀少難治てんかんの診療マ

ニユアル」(p. ●)および文献1), 2)を参照いただきたい。表3に新生児発作の原因疾患を示す。このうち、新生児てんかんに含めるべきものは、遠隔症候性あるいは特発性のものである。臨床症状や経過、生化学検査、脳波検査、画像検査などを総合的に判断し、急性症候性発作でないことを確認しなければならない。

新生児てんかんの発作型はごくまれな例外を除き、すべて焦点性である。それ以外に可能性がある発作型はスパズムとミオクロニー発作があげられる。どちらもその証明には筋電図とともにポリグラフで記録した発作時(ビデオ)脳波同時記録が不可欠である。多種類の発作をもつ

表1に示す遠隔症候性のてんかんをすべてレジストリの対象とする。ただし、他に、より特異的な項目(片側巨脳症、EIEEなど)がある場合は、そちらに登録する。代謝異常とてんかんの中間的性質をもつ疾患(ペルオキシソーム病など)の症例も登録する。良性の可能性があっても確定診断できない症例もレジストリに登録することとする。

[表 1] 対象疾患

1. 先天性代謝異常症とてんかんとの中間の疾患
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペルオキシソーム病</li> <li>・モリブデン補酵素欠損</li> <li>・ピリドキシン依存性けいれん</li> <li>・ピリドキサルリン酸依存性けいれん</li> <li>・低フォスファターゼ症</li> <li>・aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) 欠損症</li> <li>・DEND 症候群</li> </ul>
2. 遠隔症候性(表3)と思われるてんかんすべて(基礎疾患は問わない)
<p>ただし、他にレジストリされる疾患を除く。 また、良性新生児けいれんが疑われても確定診断できない場合は登録する。</p>

[表 2] 新生児脳波における発作時変化の特徴

<ul style="list-style-type: none"> <li>・起始と終止が明瞭で背景脳波とは明らかに異なる。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・律動的(rhythmic)に一定の形態の波形(stereotyped)が反復して(repetitive)出現する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般に10秒以上持続する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・経時的变化(evolution)がある。すなわち1回の発作中に突発波の形態・振幅・周波数・出現部位が変化する。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・突発波はα波・θ波や徐波であることが多く、棘波や鋭波であることはまれである。</li> </ul>

[表 3] 新生児発作の原因疾患

	頻度が高い	頻度が低い
急性症候性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低酸素性虚血性脳症</li> <li>・急性代謝障害(低血糖・電解質異常)</li> <li>・感染症(敗血症・髄膜炎など)</li> <li>・脳血管障害・外傷(頭蓋内出血・梗塞)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・先天代謝異常症</li> <li>・薬物/毒物</li> <li>・先天性悪性新生物</li> </ul>
遠隔症候性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳形成障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・染色体異常</li> <li>・先天奇形症候群</li> <li>・新生児てんかん</li> </ul>
特発性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・良性新生児けいれん</li> </ul>	

ようにみえる症例もあるが、非てんかん性の現象をてんかん発作と誤認している場合が少なくないと思われる。新生児てんかんの発作症状については、現在まで発作時脳波に基づいた詳細な記載がなく不明な点が多い。こうした問題を解消するためにわれわれは新生児発作の症状型分類を考案した。詳細については、順天堂大学小児科のホームページ(<http://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/shonika/images/ap-point-shinkei.pdf>)を参照いただきたい。

新生児期に発症する難治てんかんは、サブレッション・バーストを示さず EIEE や EME に当てはまらない症例については特定の症候群分類ができないことがほとんどであろう。なお、「サブレッション・バースト」は定義が曖昧であり、発作の軽快とともに脳波の連続性が回復する現象がまれならず経験される。したがって、1回の脳波記録のみで EIEE や EME と診断する

ことは慎まねばならない。

### ● 新生児てんかんを呈する疾患

以下に新生児てんかんを呈する疾患を提示する。しかし、これらに当てはまらない症例も少なくないと思われる。

#### 1. 画像検査で診断できるもの

##### 1) 滑脳症

外性器異常を伴う X 連鎖性滑脳症(X-linked lissencephaly with ambiguous genitalia : XLAG)は ARX 変異によるてんかんで、出生当日あるいは胎児期から難治のてんかん発作を認める。診断には画像所見と遺伝子診断が有用である。その他の滑脳症は新生児期から発作を認めることはまれである。

##### 2) 片側巨脳症

新生児期にてんかん発作を認めるものは薬剤抵抗性で著しく予後不良であるが、早期の外科

的治療により予後が改善することが多い。詳細は「I章 19. 片側巨脳症」(p. ●)を参照いただきたい。

### 3) 全前脳胞症

重症の全前脳胞症(特に alobar type)は新生児期から難治のてんかん発作を認めることがある。脳波で持続的に潜在発作が起きていると思われる重症例もあり、そのような場合は発作の抑制は極めて困難である。

### 4) 結節性硬化症

胎児エコーで心臓腫瘍を契機に出生前診断されることがある。脱色素斑は新生児期にははっきりしないことも多いので、頭部MRIを施行する必要がある。新生児期から発作を認める症例は一般に治療抵抗性であり、後に West 症候群へ移行することもまれでない。全く臨床症状を伴わない潜在発作を認めることがあり、出生前診断した症例においては新生児期に脳波を記録すべきである。詳細は「I章 24. 結節性硬化症」(p. ●)を参照いただきたい。

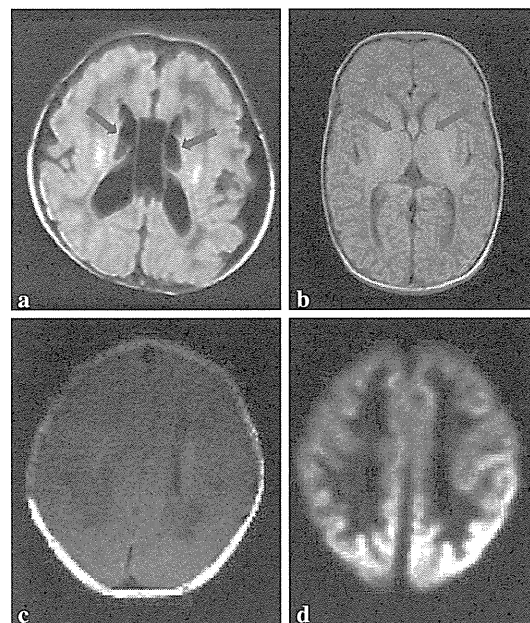
## 2. 検体検査で診断できるもの

### 1) ペルオキシソーム病

ペルオキシソーム病のうち、Zellweger 症候群・二頭酵素(D-bifunctional protein)欠損症・Acyl-CoA oxidase 欠損症は新生児期から難治の発作が出現することがある。これらの疾患はすべて血清中の極長鎖脂肪酸が増加しており、難治の新生児てんかんでは極長鎖脂肪酸の測定を考慮する。MRIで、Zellweger 症候群では脳回形成異常・髄鞘化障害・脳室拡大・粗大な上衣下嚢胞などを、二頭酵素欠損症では脳室拡大・上衣下嚢胞などを認め、診断の補助になる(図 1a・b)。有効な治療法は知られていない。

### 2) モリブデン補酵素欠損

難治の新生児発作・進行性の脳萎縮などを特徴とする常染色体劣性遺伝のまれな疾患である。出生後早期に新生児発作と脳浮腫とを呈し、低酸素性虚血性脳症と誤診されやすい(図 1c・d)。検査所見では、血中・尿中の尿酸の著明な低値、尿中亜硫酸(sulfite)の著明高値、尿中キサンチン・ヒポキサンチンの高値などが特徴である。市販されている亜硫酸試験紙による新



【図 1】特徴的な新生児てんかんの MRI 所見

上段：ペルオキシソーム病

a：Zellweger 病。粗大な上衣下嚢胞(矢印)、脳回形成異常、白質異常信号を認める。

b：二頭酵素欠損症。両側の尾状核視床切痕に小さな上衣下嚢胞(矢印)を認める。

下段：モリブデン補酵素欠損(埼玉県立小児医療センター神経科 菊池健二郎先生ご提供)

c：T1 強調画像。皮質および皮質下白質の著しい浮腫を認める。

d：拡散強調画像。皮質および皮質下白質全体の拡散能が著しく低下している。

鮮尿を用いた尿中亜硫酸テストが陽性であれば、この疾患の可能性が濃厚である。MOCS1・MOCS2・MOCS3・GEPH の 4 つの遺伝子が責任遺伝子として知られている。有効な治療法は知られていない。

### 3) DEND 症候群

DEND(developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes)症候群は、ATP 依存性 K チャネルのサブユニットをコードする *KCNJ11* 遺伝子異常による疾患である。新生児期から糖尿病をきたし、一部の症例に新生児期から発作を認める。スルホニル尿素剤が神経症状を改善する可能性が示唆されている。

### 4) GLUT1 欠損症

ブドウ糖が血液脳関門を通過するのに必要なグルコーストランスポーター1の異常のため脳のエネルギー不足を起こす疾患である。詳細は「I章 26. グルコーストランスポーター1



(GLUT-1)欠損症」(p. ●)を参照いただきたい。

### 3. 先天代謝異常症

この群に含まれるものは治療可能な疾患が多く、正確な診断が重要である。この群の疾患としては、ピリドキシン依存性てんかん・ピリドキサルリン酸依存性てんかん・葉酸反応性発作・セリン欠乏症・ピオチニダーゼ欠乏症・クレアチン欠乏症・フェニルケトン尿症(未治療のもの)・低フォスファターゼ症・aromatic L-amino acid decarboxylase(AADC)欠損症 などがある。画像所見や検体検査では異常を認めない疾患が多く、難治の新生児発作ではこれらの疾患群を疑う必要がある。詳細は「III章 4. 新生児期における稀少難治てんかんの診療マニュアル」(p. ●)を参照いただきたい。

#### 1) ピリドキシン依存性てんかん

ALDH7A1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝の疾患である。発作型は様々であるが、しばしば重積あるいは群発する。典型例では発作は生後間もなくから出現する。抗てんかん薬は効果がなく、ピリドキシン(ビタミンB<sub>6</sub>)投与によって発作も脳波も改善する。日本では極めてまれと思われるが、診断は容易でなく見逃されている可能性もある。

#### 2) ピリドキサルリン酸依存性てんかん

PNPO 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝の疾患である。抗てんかん薬は効果がなく、ピリドキシン投与も無効であるが、ピリドキサルリン酸に反応性である。多くが早産出生で人工換気を要し、出生直後からけいれん発作が出現する。早期に診断してピリドキサルリン酸による治療を受けないと、生後6か月以内に死亡することが多い。重度の発達遅滞をもつ。

4. 染色体異常・微細染色体欠失または重複  
各種(部分)トリソミーおよび(部分)モノソミーは新生児てんかんの原因となり得る。近年アレイ CGH による染色体の微細欠失または重複を見出すことができるようになった。2q24 微細重複や 2p21 微細欠失などが新生児てんかんの原因として報告されている。

### 5. 遺伝子検査で診断できるもの

近年の遺伝子解析の進歩によって様々な遺伝

子変異と新生児てんかんとの関係が明らかになってきた。いくつかの遺伝子について述べるが、今後も未知の責任遺伝子が明らかになると思われる。なお、EIEE に関連する遺伝子変異については「I章 2. 大田原症候群：サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症」(p. ●)および「II章 4. 遺伝学的診断マニュアル」(p. ●)を参照いただきたい。

#### 1) KCNQ2 変異

KCNQ2 変異は良性家族性新生児発作との関係がよく知られているが、近年 KCNQ2 変異をもつ薬剤抵抗性新生児てんかんの存在が明らかになった。

#### 2) KCNQ3 変異

KCNQ3 変異は KCNQ2 変異と同様に良性家族性新生児発作との関係が知られている。現時点では治療抵抗性新生児てんかんの報告はないが、今後発見される可能性は否定できない。

#### 3) SCN2A 変異

SCN2A 変異は良性家族性新生児 - 乳児発作の原因としてよく知られているが、治療抵抗性新生児てんかんや Dravet 症候群における SCN2A 変異の報告がある。

## ● 治療

詳細は「III章 4. 新生児期における稀少難治てんかんの診療マニュアル」(p. ●)で記述するが、良性家族性または非家族性新生児発作以外の新生児期発症てんかんは治療抵抗性であることがほとんどである。定型的な治療法はなく、抗てんかん薬を十分量使用して適切な効果判定を行い、有効な薬剤を見極める必要がある。また、不必要な多剤併用を避けるため、無効と判定した薬剤は早期に中止するべきであろう。

#### ❖ 参考文献

- 1) 奥村彰久, 他(編): 誰でも読める新生児脳波。診断と治療社, 2008.
- 2) 奥村彰久(監): 新生児発作と脳波モニタリング。診断と治療社, 2009.

[順天堂大学医学部小児科] 奥村彰久

## 2. 大田原症候群（サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症，EIEE）

### 概念

最初サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症(early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst : EIEE)として報告された<sup>1,2)</sup>。年齢依存性てんかん性脳症の最早発型で、新生児～乳児期早期に発症し、てんかん性スパズム(epileptic spasm)を主要発作型とする。部分発作を合併する症例もある。脳波で覚醒時と睡眠時を問わず持続的に出現するサプレッション・バースト(SB)パターンが特徴である。神経画像で脳に形成異常などの器質的異常を認める症例があり、また遺伝子変異を認める症例もある。発達に伴い、より年長型の年齢依存性てんかん性脳症である West 症候群や Lennox-Gastaut 症候群へと年齢的変容を示す。

### ● 診断のポイント

#### 1. 疾患の特徴

- 1) **発症年齢**：生後3か月以内で、特に新生児期に多い。
- 2) **基礎疾患**：脳形成異常をはじめとする多様な脳障害を基礎疾患とするが、原因不明の例もある。下記のように遺伝子変異の例がある。
- 3) **臨床発作**：epileptic spasm 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。epileptic spasms は覚醒時、睡眠時のいずれでも起こり、発作頻度は高い。部分発作を合併する症例もあり、また一部に分節性ミオクローヌス(erratic myoclonus)を認める例もあるが軽微である。
- 4) **脳波**：発作間欠時に覚醒時と睡眠時で持続するSBパターンが特徴的であり診断に必須である。もしSBが睡眠時脳波のみに出現し覚醒時に認められなければ、大田原症候群とはいえない。
- 5) **発達**：重度の精神発達遅滞を示し、運動障害を伴う。

#### 2. 鑑別診断(表1)

- 1) **早期ミオクローネー脳症(early myoclonic encephalopathy : EME)**：脳波でSBパターンを認め、epileptic spasm が乳児期の比較的早期、特に生後3～4か月から出現することがあり鑑別が必要である。EMEでは病初期には器質性脳病変を欠き、分節性ミオクローヌスが主要症状でありepileptic spasmの出現は遅れる。EMEでは脳波のSBが大田原症候群のそれに比較して非典型的で、覚醒時には必ずしも認めない点異なる。また1歳以降まで持続する症例もある点異なる。
- 2) **大田原症候群の中でも生後2か月余と遅めに発症する例**：West症候群との鑑別を要する。West症候群の好発年齢は生後3～7か月と大田原症候群のそれよりも遅く、epileptic spasmは覚醒時に出現し、脳波はヒプスアリスミアを示す点異なるが、大田原症候群からWest症候群への変容過程にある症例も存在しうる。

[表 1] 大田原症候群，EME および West 症候群の鑑別

特徴	大田原症候群	EME	West 症候群
発症年齢	新生児期～乳児期早期	新生児期～乳児期早期	生後 3～7 か月
基礎疾患	多様(特に脳形成異常と遺伝子変異)	代謝性異常の可能性(特に非ケトン性高グリシン血症)	多様
臨床発作	epileptic spasms が主要で覚醒時・睡眠時ともに出現(部分発作やミオクローヌスを合併しうる)	ミオクローヌス，部分発作(epileptic spasm の出現は遅く生後 3～4 か月頃)	覚醒時のシリーズ(クラスター)形成性 epileptic spasm
脳波	覚醒時・睡眠時を通して周期性の顕著な SB，生後 6 か月頃までにヒプスアリスミアや焦点性てんかん発射に変容	非典型的で不規則な SB(しばしば覚醒時は SB を欠く)，SB が 1 歳以降まで持続する症例もある	ヒプスアリスミア(睡眠中は断片化しうる)

## 検査

### 1. 脳波検査

#### 1) 発作間欠時脳波

SB は高振幅徐波に棘波を混在した 1～3 秒の群発部分と 3～4 秒のほとんど平坦な抑制部分が交互に出現するパターンであり，大田原症候群においては SB が覚醒時においても睡眠時においても持続する点が特徴である(p. ○参照)。

#### 2) 発作時脳波

epileptic spasm の発作時脳波は West 症候群と同様に高振幅徐波を主体とする。

### 2. 神経画像

神経画像所見は多様であるが，基礎疾患として脳形成異常を認める症例がある。

### 3. 遺伝子分析

現時点で報告されている原因となる遺伝子変異としては，*ARX*<sup>3)</sup>，*STXBPI (MUNC18-1)*，*CASK* などがある。

## 治療

特効的治療はない。薬剤としてフェノバルビタール，ビタミン B<sub>6</sub>，バルプロ酸ナトリウム，ゾニサミドなどが試みられることはあるが，効果は一定しない。West 症候群に有効な副腎皮

質刺激ホルモン (ACTH) の効果も不十分であることが多い。片側巨脳症などの脳形成異常を基礎疾患とする手術可能な症例は早期にこれを考慮する。

## 予後

極めて難治である。発作が持続する症例では次第に脳波像がヒプスアリスミアに変化し，てんかん症候群としては West 症候群に変容する。この脳波像の変化の過程で，抑制部分の振幅が次第に高くなり SB が消失するが，この変化は覚醒時脳波で先に認められる。

### ❖ 引用文献

- 1) 大田原俊輔，他：特異な年齢依存性てんかん性脳症 the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst に関する研究。脳と発達 1976；8：270-280。
- 2) Ohtahara S, et al. : The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst : developmental aspects. Brain Dev 1987；9：371-376。
- 3) Kato M, et al. : A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). Am J Hum Genet 2007；81：361-366。

[岡山大学大学院発達神経病態学分野(小児神経科)]

小林勝弘

### 3. 早期ミオクロニー脳症 (EME)

#### 概念

早期ミオクロニー脳症 (early myoclonic encephalopathy : EME) は、生後 1 か月以内 (まれに 3 か月以内) に発症し、不規則で部分的なミオクローヌス (erratic myoclonus : 眼瞼、顔面、四肢の小さなぴくつきで始まり、ある部位からほかの部位に移動し、ばらばらで同期しない、一見、部分間代発作にも見える) が睡眠時・覚醒時ともにみられ、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作が起こる。時に全身性ミオクローヌス、まれに後に強直発作、強直スバズム (tonic spasm) を示す。脳波は睡眠時、覚醒時ともに正常な基礎律動や睡眠活動はなく、サブレッション・バースト (SB) パターンを示し、睡眠時により明瞭になる。発作は極めて難治で抗てんかん薬や副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone : ACTH) で抑制できず、発作予後・発達予後ともに極めて不良であり、半数以上は 1 歳以内に死亡し、生存例もすべて寝たきりで植物状態になる。基礎疾患として代謝異常症が多いとされるが、脳形成異常もある。家族発症もあり、常染色体劣性遺伝が疑われている。

#### 診断のポイント

erratic myoclonus と脳波で SB パターンを示すことが必須で、診断上は、①生後 1 か月以内 (まれに 3 か月以内) の発症、②睡眠時・覚醒時ともにみられる不規則で部分的なミオクローヌス (erratic myoclonus) で発症、③脳波で覚醒、睡眠ともに SB パターンを示す、④通常の抗てんかん薬に極めて難治、が重要であり、経過からは⑤発作予後、発達予後ともに極めて不良、も加えられる。

##### 1. 疾患の特徴

1) 発症：生後 1 か月以内 (特に 1 週間以内) がほとんどで、まれに 3 か月以内もある。

2) 発作症状：睡眠時・覚醒時ともにみられる不規則で部分的なミオクローヌス (erratic myoclonus : 眼瞼、顔面、四肢の小さなぴくつきで始まり、ある部位からほかの部位に移動し、ば

らばらで同期しない、一見、部分間代発作にも見える) で発症し、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作となる。erratic myoclonus は通常は 2, 3 週～2, 3 か月で消失する。時に全身性ミオクローヌス、後の 3～4 か月頃に強直発作や反復する tonic spasm を示すこともある。

3) 脳波：覚醒、睡眠ともに正常な背景活動や睡眠活動はなく、SB パターンを示す (図 1)。すなわち、spike, sharp wave, 徐波が不規則に混在した全般性のバーストと平坦な部分からなり、バーストは 1～5 秒、平坦部分は 3～10 秒であり、左右半球で同期する場合と同期しない場合がある。SB パターンは睡眠時により顕著になり、睡眠時のみにみられることもある。通常、2～3 か月後に非定型ヒプスアリスミアあるいは多焦点性発作波となるが、SB パターンが数か月続く場合 (2～5 年という報告もある)