

## 【業績】

### 論文・総説

1. 池田妙, 下野九理子, 岩谷祥子, 北井征宏, 橘雅弥, 富永康仁, 沖永剛志, 永井利三郎, 大菌恵一 幼児期発症の難治な多発性硬化症に対し cyclophosphamide パルス療法が有効であった1例 脳と発達 45 巻 1 号, 49-52, 2013 年
2. 大槻 泰介、須貝 研司、小国 弘量、井上 有史、永井 利三郎、編集 稀少難治てんかん診療マニュアル—疾患の特徴と診断のポイント— 診断と治療社 2013
3. 永井利三郎 病弱・身体虚弱の理解と障害の状態の把握 文部科学省初等中等教育局特別支援教育課 教育支援資料 168 - 192 2013
4. 東 純史, 青天目 信, 山崎 早苗, 中野 さやか, 岩谷 祥子, 富永 康仁, 下野 九理子, 沖永 剛志, 永井 利三郎, 大菌 恵一, けいれん重積型脳症後にてんかんを発症した群の臨床的特徴 大阪てんかん研究会雑誌 24 巻 1 号 Page13-18 (2013)
5. 青天目信 年齢と発作症状によるてんかんの分類と診断 Panayiotopoulos 症候群 小児科学レクチャー3 巻 6 号 Page1338-1346(2013)

### 会議録

1. 吉川彰二, 佐藤寿哲, 永井利三郎「てんかん診療における病気の理解と必要とされる情報提供 てんかん診療における移行ケア調査の結果から」 てんかん研究 30 巻 3 号 page541(2013)
2. 永井利三郎 専門職へのてんかん教育 てんかん研究 第 31 巻 2 号 p 155~156(2013)
3. 下野九理子、谷河純平、山崎早苗、新寶理子、中野さやか、岩谷祥子、富永康仁、青天目信、沖永剛志、永井利三郎、大菌恵一 結節性硬化症に伴うてんかんの臨床経過〜より適切な治療プロトコールを目指して てんかん研究 第 31 巻 2 号 p 287(2013)
4. 青天目 信 右中心溝周囲の皮質形成異常由来のてんかん発作群発により増悪した左上肢の深部感覚性失調と肢節運動失行を呈した 1 小児例 神経心理学 29 巻 4 号 Page295(2013)
5. 富永康仁, 谷河 純平, 山崎 早苗, 新寶 理子, 中野 さやか, 岩谷 祥子, 青天目 信, 下野九理子, 沖永剛志, 永井 利三郎, 大菌 恵一 当院における West 症候群に対する治療成績 皮質形成異常 てんかん研究(0912-0890)31 巻 2 号 Page452(2013)
6. 山崎早苗(大阪大学 大学院医学系研究科小児科学), 谷河純平, 新寶理子, 中野さやか, 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, 大菌恵一 当院における West 症候群の治療成績 潜因性 West 症候群 てんかん研究 31 巻 2 号 Page450(2013)
7. N 青天目 信, 谷河 純平, 山崎 早苗, 新寶 理子, 中野 さやか, 岩谷 祥子, 富永 康仁, 下野 九理子, 沖永 剛志, 永井 利三郎, 大菌 恵一 当院における West 症候群の治療成績 てんかん研究 31 巻 2 号 Page449(2013)

8. 下野九理子, 谷河 純平, 山崎 早苗, 新寶 理子, 中野 さやか, 岩谷 祥子, 富永 康仁, 青天目 信, 沖永 剛志, 永井 利三郎, 大藪 恵一 結節性硬化症に伴うてんかんの臨床経過 より適切な治療プロトコールを目指して てんかん研究 31 巻 2 号 Page411(2013)
11. 青天目 信 右中心溝周囲の皮質形成異常由来のてんかん発作群発により増悪した左上肢の頭頂葉性失調と肢節運動失行を併存した 1 小児例 日本神経心理学会総会プログラム・予稿集 37 回 Page103(2013)

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

稀少難治性てんかんのレジストリ調査を実施するために、登録パイロットスタディにおいて 3 例の登録に尽力した。また中国・四国地区でレジストリ協力を依頼しうる 50 病院を選別した。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 年目の追跡を完了した。

A. レジストリ予備調査

中国・四国地区で稀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地域基幹 50 病院を選別した。すなわち岡山県では 9 病院であり、この中では岡山大学病院が主体をなしている。広島県は 10 病院、山口県は 7 病院、鳥取県は 2 病院、島根県は 3 病院、香川県は 6 病院、愛媛県は 6 病院、高知県は 3 病院そして徳島県では 4 病院が上げられる。これらの病院への依頼は、登録手順や倫理的配慮といった緒要件が揃った後に実施する予定である。

また「希少てんかん症候群患者登録システム」登録パイロットスタディにおいて、Dravet 症候群の患者 3 名の家族に協力を呼びかけ、その実施に尽力した。これは診断が明確であり、また最も協力的でこの企画をよく理解して下さる家族を選んで実施したものであるが、今後は多彩な症候群の患者・家族に呼びかけるため反応は多様であることが予想される。

B. 破局てんかん症例の追跡調査

（研究方法と結果）

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 21 例の追跡を継続し、てんかんおよび合併障害の状態を調査した。

3 年目の時点の年齢は平均 63.0 ヲ月（範囲 39～106 ヲ月）であった。この中 2 例で手術を行い、

抗てんかん薬増量が 16 例であった。発作は抑制が 6 例、稀が 2 例、50% 以上減少が 6 例、改善なし・悪化が 7 例であった。発達は改善が 2 例、変化なしが 7 例、悪化が 8 例、極度の悪化が 4 例であった。脳波のてんかん発射は消失が 7 例、焦点性が 4 例、両側多焦点性が 5 例、hypsarrhythmia が 3 例、slow spike-waves が 2 例であった。手術治療を行った 2 例はいずれも発作が抑制されていた（表 1）。

（倫理面への配慮）

この調査にあたっては岡山大学倫理委員会の承認を受け、患者のプライバシーに留意した。

C. 考察と結論

多施設での症例を集計することで、破局てんかんの予後決定因子が明らかになると期待される。

D. 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. 岡山大学病院小児神経科における小児破局てんかん症例の追跡調査

症例	退院時 月齢 (mo)	3年追跡 時月齢 (mo)	治療	脳波のてんかん 発射	発作の状況	発達の状況	手術治療
1	70	106	AED 増	none	aggravated	worsened	no
2	12	48	AED 増	slow spike-waves	not improved	worsened	no
3	29	65	AED 増	hyparrhythmia	not improved	unchanged	no
4	23	54	no change	none	SZ free	worsened	no
5	58	94	AED 増	hyparrhythmia	not improved	unchanged	no
6	42	78	AED 増	bilateral multifocal	significantly reduced	improved	no
7	18	55	no change (術後)	none	SZ free	worsened	半球 切除術 (17 mos)
8	15	51	AED 増	bilateral multifocal	not improved	unchanged	no
9	4	40	AED 増	none	rare SZ	extremely worsened	no
10	32	68	AED 増	slow spike-waves	significantly reduced	worsened	no
11	3	39	AED 増	hyparrhythmia	not improved	extremely worsened	no
12	7	39	AED 増	focal	significantly reduced	unchanged	no
13	42	77	AED 減/ 手術	none	SZ free	unchanged	過誤腫の 定位 凝固術 (63 mos)
14	5	41	AED 増	bilateral multifocal	SZ free	worsened	no
15	27	63	no change	none	SZ free	worsened	no
16	23	59	AED 増	bilateral multifocal	significantly reduced	worsened	no
17	9	46	no change	none	SZ free	unchanged	no
18	55	92	AED 増	focal	rare SZ	improved	no
19	24	61	AED 増	focal	significantly reduced	extremely worsened	no
20	65	101	AED 増	bilateral multifocal	not improved	unchanged	no
21	11	47	AED 増	focal	significantly reduced	extremely worsened	no
まとめ	平均 27.3	平均 63.0	no change: 4 AED増: 16 AED減/ 手術: 1	none: 7 focal: 4 bilat. multifocal: 5 hyparrhythmia: 3 slow spike-waves: 2	SZ free: 6 rare SZ: 2 significantly reduced: 6 not improved: 6 aggravated: 1	improved: 2 unchanged: 7 worsened: 8 extremely worsened: 4	operated: 2 not operated: 19

AED, antiepileptic drug; SZ, seizure

九州・沖縄レジストリ施設調査

分担研究者 馬場啓至 国立病院機構長崎医療センター 脳神経外科 部長

研究要旨

稀少難治てんかんに関する調査研究に関し、九州地区でどの程度の患者数が見込まれるか予備調査する目的で、てんかん学会に所属している九州地区の会員を対象に対象疾患の診療件数についてのアンケート調査を行った。アンケート結果では31.2%の回答率であり、稀少難治てんかん例は1072例であった。

A. 研究目的

稀少難治てんかんに関する調査研究に関し、九州地区でどの程度の患者数が見込まれるか予備調査する目的で、日本てんかん学会に所属している九州地区の会員を対象に対象疾患の診療件数についてのアンケート調査を行った。

B. 研究方法

2013年度に各施設において治療を継続中の稀少難治てんかん27疾患の症例数を把握する目的でアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

特定の個人として把握できないよう、調査結果を配慮した。

C. 研究結果

(調査方法)

日本てんかん学会の九州地区の会員計298人の医師を対象として、本研究班が対象とする稀少難治てんかん（27疾患）に該当する症例の診療の有無について、郵送にてアンケート調査を行った。診療科毎の会員数は小児科が111人（37%）、神経内科68人（28%）、精神科53人（18%）、脳神経外科55人（18%）、その他11人（4%）であった。

有効回答者数は93人（31.2%）で、各施設・診

療科ごとに症例数をまとめて集計した。対象疾患を診療している施設（診療科別）は50で、診療科の内訳は小児科26（52%）、神経内科8（16%）、精神科5（10%）、脳神経外科11（22%）であった（図1）。県別に見ると、福岡県20、熊本県5、佐賀県1、長崎県5、大分県3、宮崎県4、鹿児島県4、沖縄県7であった。

(調査結果)

結果は図2に示すとおり。該当症例は全部で1072症例であった。最も頻度が高かったのは海馬硬化症で293例（27.3%）、次いでWest症候群194例（18.1%）、限局性皮質形成異常135例（12.6%）、結節性硬化症108例（10.1%）、Lennox-Gastaut症候群103例（9.6%）の順に頻度が高く、これらの5疾患で77.7%を占めていた。一方、GULT1欠損症、環状20番染色体てんかん症候群、Rasmussen症候群、Tassinari症候群の症例は存在しなかった。

D. 考察

診療科毎に診療している疾患の内訳を見てみると、小児科はほぼ全疾患をカバーしており、特に乳幼児期発症のてんかんから学童期以降に好発する海馬硬化症まで、幅広く診療していることがわかる。一方限局性皮質形成異常や結節性硬化症、海馬硬化症、腫瘍など器質的異常を伴う疾患につ

いては脳神経外科での診療が多かった。神経内科および精神科は Lennox-Gastaut 症候群や海馬硬化症など、比較的年長で発症し成人期まで続く疾患の診療が多く、また限局性皮質形成異常などの器質的異常を伴う疾患も診療していることがわかる。

今回の調査では外科との重複についての確認がとれておらず、また、新生児期～小児期のてんかんはてんかん学会に所属していない小児神経医・新生児科医も診療している可能性も高いため、実数把握のためにさらに調査範囲を拡大して検討する必要がある。

## E. 結論

今回の希少難治性てんかん症例の調査では、アンケート調査対象者が日本てんかん学会会員に限定したため、総症例数の把握には至っていない。しかしながら海馬硬化症、West 症候群、皮質形成異常、Lennox-Gastaut 症候群、結節性硬化症の5疾患が全体の77%を占めていることが確認の早期診断、適切な治療にはこれらの疾患を中心に行うのが重要と思われた。今回の調査はあくまで症例数の把握であるので、今後、具体的な調査内容の検討が今後の課された。今後、これらの希少難治てんかん題と思われる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) K Toda, H. Baba, T Ono, K Ono. The utility of diffusion tensor imaging tractography for post-operative evaluation of a patient with hemispherotomy performed for intractable epilepsy. *Brain & Dev.* PII:S0387-7604 (13) 00239-8. Doi:10.1016/j.Bbrain ev.2013.08.001
- 2) Getting rid of the catastrophe: frontier research in infantile spasms. Ono T, Galanopoulou AS, Moshe SL. *Epilepsy & Seizure* 6(1), 19-29, 2013
- 3) Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y,

Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain and Develop* 35(8):786-792, 2013.

- 4) Suzuki Y, Baba H, Toda K, Ono T, Kawabe M, Fukuda M. Early total corpus callosotomy in a patient with cryptogenic West syndrome. *Seizure* 22:320-323, 2013.
- 5) 馬場啓至 てんかんの治療—難治てんかんへの挑戦②—脳梁離断術 波 号外 第36回 てんかん基礎講座 28-31; 2013

### 2. 学会発表

- 1) Utility of ECD-SPECT after corpus callosotomy for children with refractory epilepsy. K Toda, H Baba, T Ono. Annual meeting of American Epilepsy Society (Washington, , 2013.12.8)
- 2) Resective surgery for infants and young children with refractory epilepsy: Do early surgical interventions result in good seizure and developmental outcomes? Ono T, Baba H, Toda K. (Montreal, Canada, 2013.6.23-25)
- 3) Stepwise surgeries with a combination of callosotomy and unilateral resective/disconnective surgery for medically refractory infantile spasms. Ono T, Baba H, Toda K. (Washington DC, USA, 2013.12.6-10)
- 4) 多脳葉離断を行ったウエスト症候群の一例. 戸田啓介、馬場啓至、小野智憲. 国立てんかん外科ネットワーク 2013. (東京、2013, 2.9-10)
- 5) 小児難治てんかんにおける脳梁離断術後の ECD-SPECT の有用性. 戸田啓介、馬場啓至、

- 小野智憲. 第47回 日本てんかん学会 (北九州市、2013.10.11-12)
- 6) 小児のてんかん外科: Catastrophic epilepsy にどう向き合うか? 戸田啓介. 第47回日本てんかん学会 マラソンレクチャー4. 第47回 日本てんかん学会 (北九州市、2013.10.11-12)
- 7) 乳幼児期に切除外科治療を受けたてんかん患児の長期予後. 小野智憲、馬場啓至、戸田啓介. 第36回日本てんかん外科学会 (岡山、2013.1.17-18)
- 8) 小児てんかんの発作時ビデオ脳波: 外科治療例を中心に. 小野智憲、馬場啓至、戸田啓介. 第47回 日本てんかん学会 (北九州市、2013.10.11-12)
- 9) Do early surgical interventions result in good seizure and developmental outcomes in infants and young children with refractory epilepsy? Ono T, Baba H, Toda K. (English session)、第47回日本てんかん学会 (北九州市、2013.10.11-12)
- 10) 大脳皮質形成障害に伴う乳幼児難治てんかんに対する外科治療. 戸田啓介、馬場啓至、小野智憲. 第72回日本脳神経外科学会 (横浜、2013.10.18)
- 11) 当院における結節性硬化症に伴う小児難治てんかんに対する手術症例の検討. 戸田啓介、馬場啓至、小野智憲、小野憲爾. 第20回九州山口てんかん外科研究会 (福岡、2013.3.2)
- 12) 長崎県内の神経系医師によるてんかん地域連携アンケート調査 集計結果. 戸田啓介. 長崎てんかん診療ネットワーク講演会 (長崎、2013.6.7)
- 13) 小児難治てんかんにおける脳梁離断前後の ECD-SPECT の変化について. 戸田啓介、馬場啓至、小野智憲. 第21回九州・山口機能神経外科セミナー (福岡、2013.8.17)
- 14) 脳梁離断術と半球離断術を行った infantile spasms の一例. 小野智憲、馬場啓至、戸田啓介. 第8回日本てんかん学会九州地方会 (福岡、2013.7.13)
- 15) けいれん重積治療の実際: 救急対応から維持期まで. 小野智憲. てんかん診療学術講演会 (長崎、2013.9.13)
- 16) 一次運動野の微小脳腫瘍が原因である小児てんかんの外科治療. 小野智憲、馬場啓至、戸田啓介、川原一郎、高島英昭、堤圭介、伊東正博、杉田保雄. 第115回日本脳神経外科学会九州地方会 (鹿児島、2013.9.28)

#### 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

図1. 稀少難治てんかんを診療している診療科

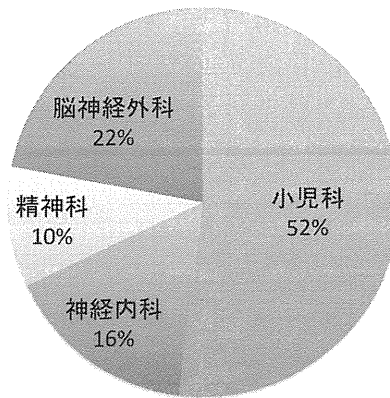
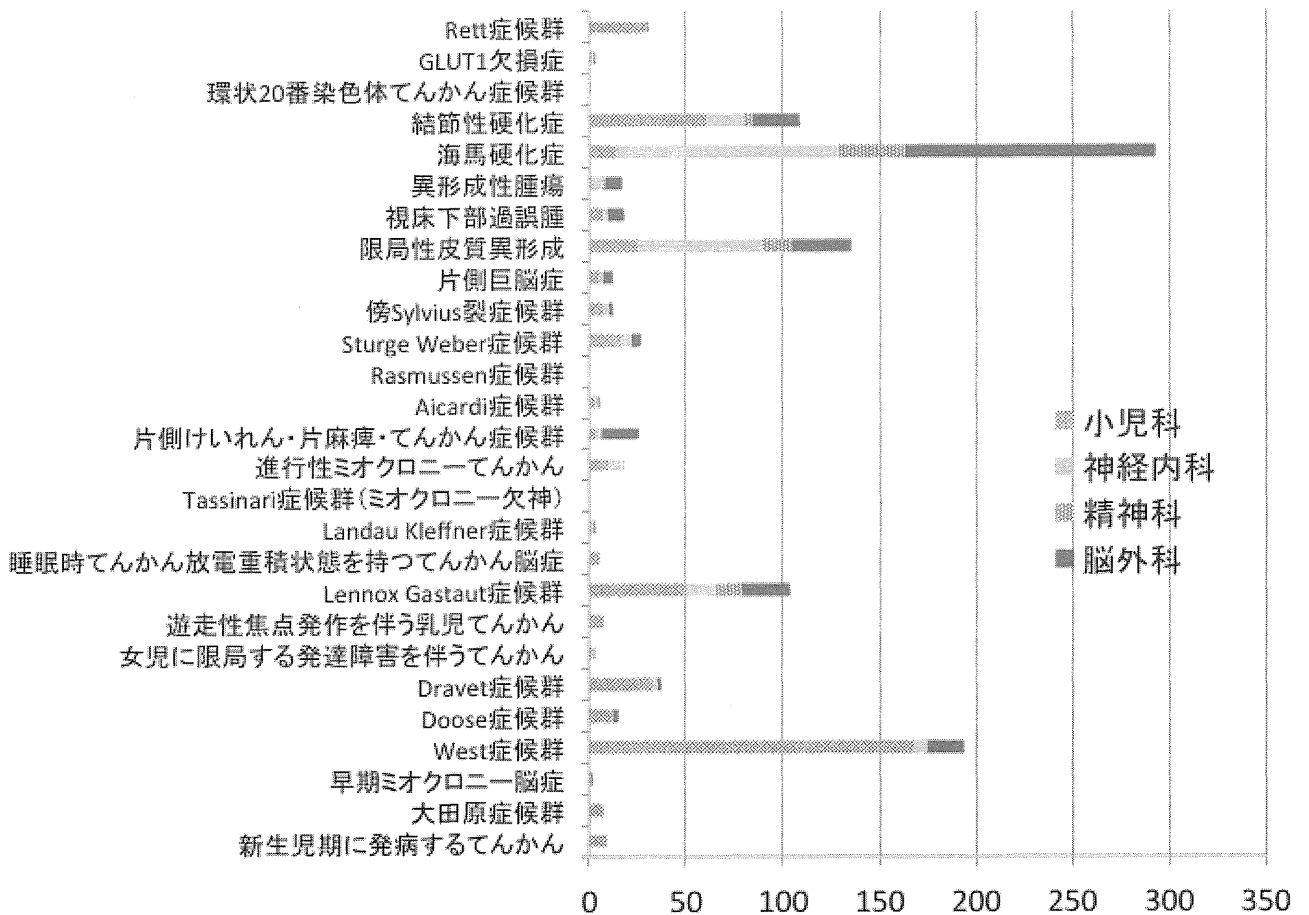


図2.





稀少難治てんかんの成人症例レジストリーについて

分担研究者 池田 昭夫 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授

研究要旨

成人発症の稀少難治てんかんとして進行性ミオクローヌステんかん症候群(Progressive myoclonus epilepsy: PME)があげられる。昨年度は、PME 成人症例のレジストリーの基礎資料となる PME 診断手引き書を作成した。また本年度レジストリー作成の準備段階として、別途施行した（精神神経疾患研究開発事業 22-3 渡辺班分担研究）PME の本邦における実態調査をたたき台としてレジストリー原案を作成した。今後は手引き書およびレジストリーの原案をもとに、日本神経学会と連携して PME 成人症例のレジストリー基準・項目作成を予定している。

A. 研究目的

成人発症の稀少難治てんかんの代表的存在として進行性ミオクローヌステんかん症候群(Progressive myoclonus epilepsy: PME)があげられる。しかし、稀少疾患であるため PME の詳細な臨床像は明らかになっていない。そのため昨年度本研究班において PME の診断マニュアルを作成し診療手引書として刊行した。その診療手引書をもとに、遺伝子解析及び病理組織診断キーステーションとリンクした PME の web 症例レジストリシステムを設計し、その発足、運用を目指すことが本研究の目的である。本研究により、PME の病因解明と新規治療法の開発に関する基礎的・臨床的研究が促進され、将来の我が国発の PME のエビデンス構築が期待される。また患者会とも連携して研究成果の情報公開を推進することで、PME 患者に対する医療支援体制の充実などの社会的効果がもたらされる。

B. 研究方法

レジストリー作成の準備段階として、別途施行した（平成23年精神神経疾患研究開発事業22-3 渡辺班分担研究）PMEの本邦における実態調査を参考にしてレジストリーの原案を作成したので

報告する。

C. 研究結果

PMEレジストリー原案

① 患者情報

a. 性別： 男・女

b. 生年月日： 年 月 日

年齢： 歳

c. 出身地（出生地）：

県（都道府） 市町村

d. 発症推定年齢： 歳

e. 臨床診断年齢： 歳

f. 既往歴・基礎疾患

・あり：（胎生期異常・周産期異常・先天性代謝異常・先天性脳奇形・熱性けいれん・頭蓋内感染症・頭部外傷・その他）、 ・なし、 ・不明

g. コメント（既往歴等）：

② 家族歴（本症と関連があると思われるもの）

- a. てんかん発作： あり、 なし、 不明
- b. ミオクローヌス： あり、 なし、 不明
- c. 小脳失調： あり、 なし、 不明
- d. 認知機能障害： あり、 なし、 不明
- e. 精神症状・性格変化：あり、 なし、 不明
- f. その他・コメント：
- g. 家系図：

### ③ 臨床症状

- a. てんかん発作： あり、 なし、 不明
  - 1. 発症年齢： 歳
  - 2. 発作型： 全般発作、 部分発作、 両方  
具体的に：
  - 3. 発作時症状： 具体的に：
  - 4. 発作頻度： 最多：（歳時）、最少：（歳時）  
現在：
  - 5. 光過敏性： あり、 なし、 不明
  - 6. 音過敏性： あり、 なし、 不明
- b. ミオクローヌス： あり、 なし、 不明
  - 1. 発症年齢： 歳
  - 2. 部位： 上肢・下肢・体幹・顔面
  - 3. 性状： 陽性・陰性・陽性/陰性の両方  
安静時・姿勢時・動作時
  - 4. 程度： 軽度（ADL障害なし）・中等度（自力歩行可能）・重度（自力歩行不可能）・最重度（寝たきり）
  - 5. 感覚誘発性： 触覚・痛覚・光・音
  - 6. 経過： 進行性・非進行性・進行性から非進行性に
- c. 小脳失調： あり、 なし、 不明
  - 1. 発症年齢： 歳

- 2. 程度： 軽度（ADL障害なし）・中等度（自力歩行可能）・重度（自力歩行不可能）
- 3. 経過： 進行性・非進行性・進行性から非進行性に
- d. 認知機能障害（精神発達遅滞）：  
あり、 なし、 不明

- 1. 発症年齢： 歳、 具体的に：
- 2. 程度：  
HDS-R： 点（歳時）、 MMSE： 点（歳時）  
FAB： 点（歳時）  
田中ビネー知能検査：IQ（歳時）  
WISC-III： VIQ、 PIQ、 Total（歳時）  
WAIS-III(R)： VIQ、 PIQ、 Total（歳時）  
WMS-R： Verbal、 Visual、 Attention、 Recall（歳時）

- 3. 経過 進行性・非進行性・進行性から非進行性に
- e. 精神症状・性格変化： あり、 なし、 不明
  - 1. 発症年齢： 歳
  - 2. 症状： 幻覚・妄想・暴行・抑うつ・自閉症・ADHD・性的問題行動・その他

### ④ 検査所見

- a. 脳波： 施行・未施行
  - 1. 基礎律動： Hz
  - 2. てんかん性放電：  
全般性あり・局所性あり・なし
  - 3. 徐波： 全般性あり・局所性あり・なし
  - 4. 光刺激時： 異常あり・異常なし
  - 5. その他・コメント：
- b. 上肢体性感覚誘発電位： 施行・未施行

1. 振幅： N20-P25振幅（ uV）、 P25-N35振幅（ uV） ・特になし
- レベチラセタム・ピラセタム・その他（ ） ・特になし
2. giant SEP： あり、 なし
- b. 過去の治療薬
3. 基準電極位置： 刺激と同側耳朶、 前頭部正中（Fz）
- バルプロ酸・カルバマゼピン・フェニトイン・クロナゼパム・クロバザム・プリミドン・ゾニサミド・ガバペンチン・ラモトリジン・トピラマート・レベチラセタム・ピラセタム・その他（ ） ・特になし
4. フィルター設定： Hz ～ Hz
5. 刺激頻度： Hz
- c. C反射： あり、 なし、 未施行
- d. JLA（Jerk-locked back averaging）： 先行棘波あり、 先行棘波なし、 未施行
- c. その他・コメント
- e. 画像検査
- ⑥ 死亡の有無： あり、 なし
1. 頭部MRI： 施行、 未施行
- 死因など：
- 大脳萎縮あり・なし、 小脳萎縮あり・なし、 脳幹萎縮あり・なし、 白質病変あり・なし、 その他異常所見
- 病理所見：
2. FDG-PET： 施行・未施行
- D. 考察
- 異常あり（ ） ・異常なし
- PMEレジストリー原案
3. 脳血流SPECT： 施行・未施行
- 上記の通り、PMEレジストリー原案を作成した。PMEの診療情報は多くは網羅され、選択式の質問が大半であり比較的記入が容易であるように作成した。反面、質問数が多いため記入が煩雑という欠点もある。今後はPMEレジストリー原案をより簡便にかつ多くの情報が記入できる様に改善し、且つ他の疾患レジストリーとの整合性を高めていく必要がある。
- 異常あり（ ） ・異常なし
4. その他・コメント
- E. 結論
- ⑤ 遺伝子検査： 施行・未施行
- 今後は今回作成したPMEレジストリー原案をもとに、日本神経学会と連携してPME成人症例のレジストリーのための基準作成とその調査を更に行い、PME疾患の病態をより明らかにしていく予定である。
- 遺伝子診断結果：
- 陽性（ ） ・陰性
- F. 研究発表
- 診断施行施設（ ）
1. 論文発表
- ⑥ 治療
- a. 現在の治療薬： あり、 なし
- バルプロ酸・カルバマゼピン・フェニトイン・クロナゼパム・クロバザム・プリミドン・ゾニサミド・ガバペンチン・ラモトリジン・トピラマート・
- 原著

1. Shibasaki H, Nakamura M, Sugi T, Nishida S, Nagamine T, Ikeda A. Automatic interpretation and writing a report of the adult waking electroencephalogram. *Clin Neurophysiol*. 2014 (in press).
2. Fumoto N, Mashimo T, Masui A, Ishida S, Mizuguchi Y, Minamimoto S, Ikeda A, Takahashi R, Serikawa T, Ohno Y. Evaluation of seizure foci and genes in the Lgi1L385R/+ mutant rat. *Neurosci Res*. 2014 (in press).
3. Wang B, Wang X, Ikeda A, Nagamine T, Shibasaki H, Nakamura M. Automatic reference selection for quantitative EEG interpretation: Identification of diffuse/localised activity and the active earlobe reference, iterative detection of the distribution of EEG rhythms. *Med Eng Phys*. 2013 (in press).
4. Kunieda T, Mikuni N, Shibata S, Inano R, Yamao Y, Kikuchi T, Matsumoto R, Takahashi J, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Long-Term Seizure Outcome Following Resective Surgery for Epilepsy: To be or Not to be Completely Cured? *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 53: 805-813, 2013.
5. Fumuro T, Matsushashi M, Mitsueda T, Inouchi M, Hitomi T, Nakagawa T, Matsumoto R, Kawamata J, Inoue H, Mima M, Takahashi R, Ikeda A: Bereitschaftspotential augmentation by neuro-feedback training in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 124, 1398-1405, 2013.
6. Mitsueda T, Ikeda A, Sawamoto N, Aso T, Hanakawa T, Kinoshita M, Matsumoto R, Mikuni N, Amano S, Fukuyama H, Takahashi R: Internal structural change in the hippocampus using 3 Tesla MRI in mesial temporal lobe epilepsy. *Int Med* 52: 877-885, 2013.
7. Hitomi T, Kobayashi K, Jingami N, Nakagawa T, Imamura H, Matsumoto R, Kondo T, Chin K, Takahashi R, Ikeda A. Increased clinical anticipation with maternal transmission in benign adult familial myoclonus epilepsy in Japan. *Epileptic Disord* 15: 428-432, 2013.
8. Morimoto E, Kanagaki M, Okada T, Yamamoto A, Mori N, Matsumoto R, Ikeda A, Mikuni N, Paul D, Miyamoto S, Takahashi R, Togashi K: Anterior temporal lobe white matter abnormal signal (ATLAS) as an indicator for laterality of seizure focus in temporal lobe epilepsy: comparison among double inversion recovery, FLAIR and T2W Imaging. *Eur Radiol* 23: 3-11, 2013.
9. Murahara T, Kinoshita M, Matsui M, Yamashita K, Ikeda A, Takahashi R: Prolonged ictal monoparesis with parietal PLEDs. *Epi Disord* 15: 197-202, 2013.
10. Usami K, Matsumoto R, Kunieda T, Shimotake A, Matsushashi M, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Pre-SMA actively engages in conflict processing in human: a combined study of epicortical ERPs and direct cortical stimulation. *Neuropsychologia* 51: 1011-1017, 2013.
11. Inouchi M, Matsumoto R, Taki J, Kikuchi T, Mitsueda-Ono T, Nobuhiro Mikuni N, Wheaton L, Hallett M, Fukuyama H, Shibasaki H, Takahashi R, Ikeda A: Role of posterior parietal cortex in reaching movements in humans. *Clinical implication for 'optic ataxia'*. *Clin neurophysiol* 124: 2230-2341. 2013.
12. Morimoto E, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Matsumoto R, Takaya S, Ikeda A, Kunieda T, Kikuchi T, Paul D, Miyamoto S, Takahashi T, Togashi K: Evaluation of Focus Laterality

in Temporal Lobe Epilepsy: A Quantitative Study Comparing Double Inversion-Recovery MR Imaging at 3T with FDG-PET. *Epilepsia* 54: 2174-2183, 2013.

13. Takaya S, Ikeda A, Matsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, Oishi N, Mikuni N, Ishizu K, Takahashi R, Fukuyama H: Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement: A Morphologic and Functional Study. *J Neuroimaging* (in press) 2013.

14. 中奥由里子、眞木崇州、金澤恭子、松本理器、福山秀直、高橋良輔、池田昭夫: Faciobrachial dystonic seizure で初発したくすぶり型の抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1)抗体陽性辺縁系脳炎の1例 *臨床神経* 53: 706-711、2013

15. 戸島麻耶、人見健文、陣上直人、谷岡洸介、山門穂高、松本理器、高橋幸利、池田昭夫、高橋良輔: 急性無菌性髄膜脳炎の経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスを呈し抗グルタミン酸受容体抗体が検出された2例 *臨床神経* 2013(印刷中).

## 2.学会発表

1. Ikeda A: Movement disorders and epilepsy. The relationship between myoclonus and epilepsy: New insights from, neurophysiological and genetic studies in myoclonus dystonia and familial cortical tremor. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Sydney, Australia, June 16-20, 2013 (Invited lecture)

2. Ikeda A: Controversy session: Localization: electrophysiology vs. metabolism. Seizures: EEG and MEG are the best. 30th International Epilepsy Congress, Montreal Canada, June 23-27, 2013 Controversy session: Localization

(Invited lecture)

3. Ikeda A: Teaching session, What's new in diagnostics. The new EEG era. Recording and interpreting, DC shifts and ultra-slow activity. Controversy session: Localization 30th International Epilepsy Congress, Montreal Canada, June 23-27, 2013 (Invited lecture)

4. Ikeda A: Invasive EEG Recording to Define Epileptic Zone. Symposium: EEG in Diagnosis of Seizures and Epilepsy. 5th Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology. Bali, Indonesia, August 28-31, 2013 (Invited lecture)

## 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

以下に本研究の研究協力者を示す。

京都大学大学院医学研究科臨床病態解析学(臨床病態検査学)講座: 人見健文

京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座: 松本理器

京都大学大学院医学研究科臨床神経学講座: 小林勝哉

外科症例調査研究

分担研究者 渡辺英寿 自治医大脳神経外科 教授

研究要旨

希少難治てんかん症例の症例登録については日本てんかん外科学会及び日本脳神経外科学会との連携で行った。すでにてんかん外科学会、脳外科学会で年次的に継続的に集積されているてんかん外科のデータベースを5歳以下の症例に限定して集積し、検討している。その概要を2012年のデータを集積したので報告する。

A. 研究目的

昨年に引き続き、希少難治てんかん症例の症例登録と、脳外科学会との連携である。すでにてんかん外科学会、脳外科学会で年次的に継続的に集積されているてんかん外科のデータベースを5歳以下の症例に限定して疫学的調査をおこない、症例の外観、治療の状況、術前診断の現況、治療効果について検討する。

B. 研究方法

脳神経外科学会の年次定期報告からてんかん外科を5件以上行った施設に対しててんかん外科学会との連携でアンケート調査を行った。調査内容は下記のようなものである。

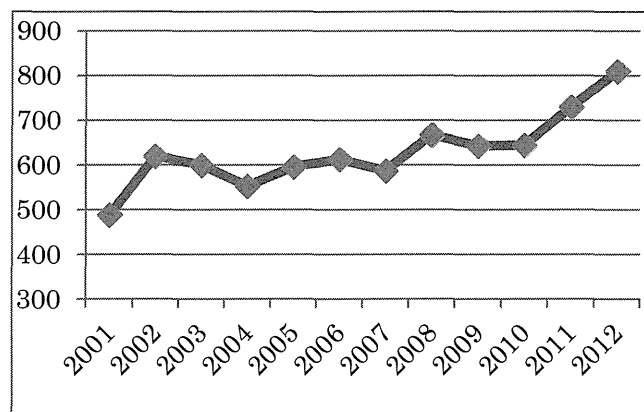
手術時年齢, 術前検査:, 発作時脳波, MEG, 間欠期, PET/SPECT, 発作時SPECT, fMRI, 心理テスト, MRI所見, 頭蓋内脳波・発作同時記録, 機能マッピング, 焦点推定部位, 初回手術か再手術か, 術式, 組織診断, 術後成績, 紹介元の科, 紹介元のおおよその時間距離, 補足説明 (自由記載)

(倫理面への配慮)

患者情報保護の目的のために症例報告はすべて匿名化し、患者番号のみの報告を受けた。

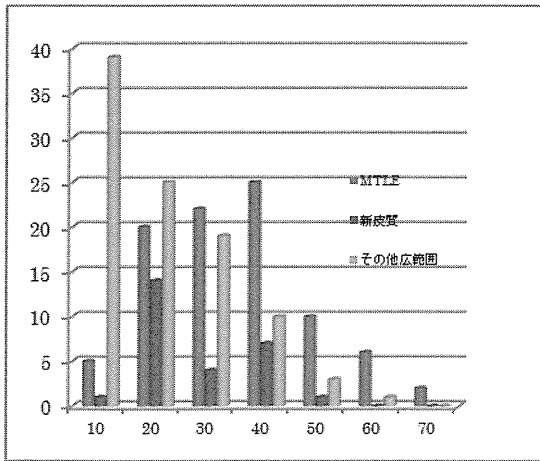
C. 研究結果

まず脳外科学会に登録されている2012年度の全年齢にわたるてんかん外科手術件数の推移は下図のとおりである。2001年から次第に増加し2010年以來順調に増加傾向をたどっている。



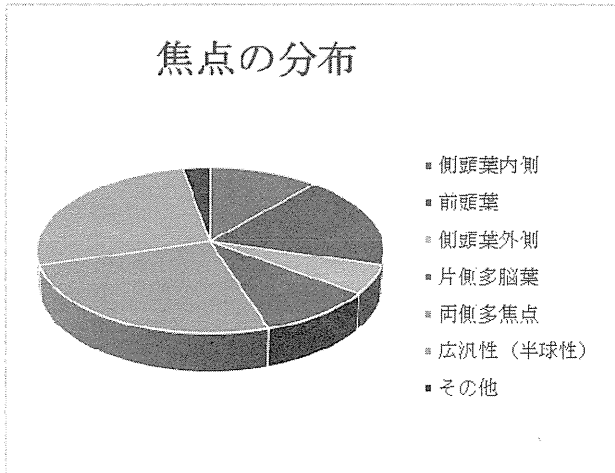
アンケートには52施設から回答が得られた。

一方、てんかん外科全体の症例の年齢構成は下図のようなものである。MTLEは主として30-40歳台が中心であるが、それに比して10歳以下の症例では広汎性、多葉性などの“その他”に分類される焦点をもつ例が主となっていることがわかる。



(年齢と焦点部位)

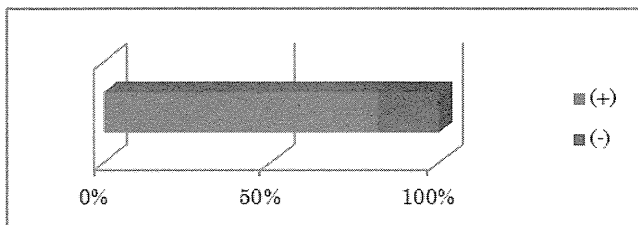
そこで5歳以下の手術症例に限って解析を進める。5歳以下の症例の焦点の内容を分類すると下図のような分布となる。



成人と異なり、側頭葉内側焦点が少なく（成人では約60%）、両側多焦点と広汎性の焦点が多い傾向が伺えることと、前頭葉焦点の症例が多いことが注目される。

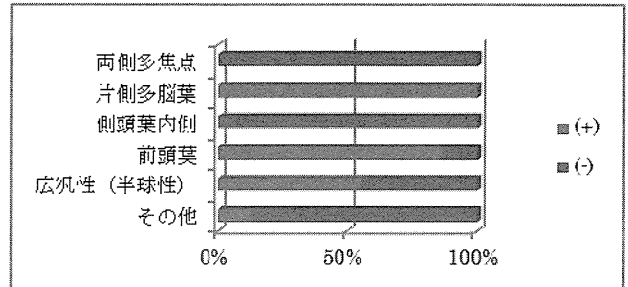
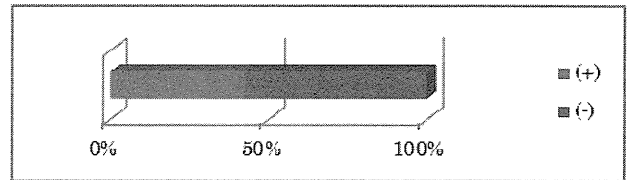
手術の前に行われた各種診断法の施行率を検討した。

発作時脳波は80%以上に行われており、この方法の重要性が確認できた（下図）。



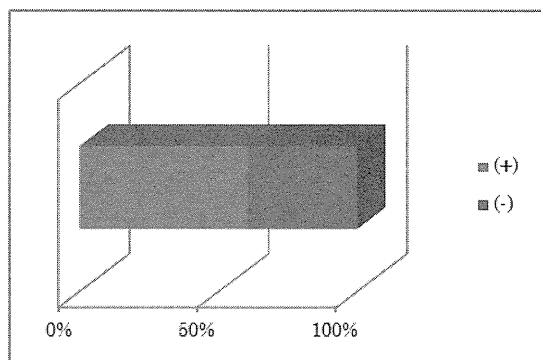
(発作時脳波)

発作時 SPECT は下図のように約半数で行われている。

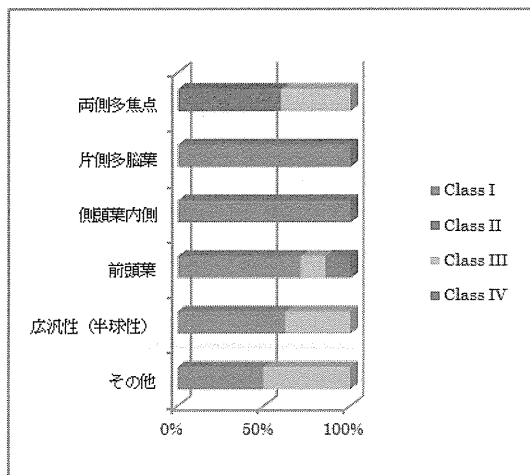


さらにその詳細を見ると片側多脳葉、前頭葉焦点で多く用いられるが、両側多焦点の疑われる例でほとんど行われていないのが特徴といえる。内側側頭葉焦点では行われていないが、これは成人例でも見られる傾向である。この辺りの傾向は毎年ほぼ同じである。

一方 MEG では約 60% に施行されており、これも成人例と同様である。



最後に手術成績であるが、側頭葉内側と片側多脳葉焦点例が全例 ClassI で好成績であるが、両側多焦点症例には ClassI がなく、治療の困難さを示している。



## 2.学会発表

なし

## 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

## D. 考察

以上統計的な問題を検討したが、このような実態の調査はなによりも経年的な傾向の把握が必要と考えられた。そして暫定的には術前検査の傾向や手術成績に至るまで、ほぼ毎年同様であり、安定して過料が行われていることがわかった。

## E. 結語

今後は脳外科学会のデータベースを活用して、問題の解決を目指してゆきたい。

## F. 研究発表

### 1.論文発表

1. NIRS を用いた言語優位半球の同定 複数の言語課題を用いて、水谷 勉(自治医科大学 医学部脳神経外科教室), 小黒 恵司, リゼキ・エドミ, 横田 英典, 渡辺 英寿 てんかん研究(0912-0890)31 巻 2 号 Page457(2013.09)
2. 栃木県内てんかん診療の実際とネットワーク構築 エピネット栃木、紹介患者動向、1、2 次診療施設アンケート、小黒 恵司(自治医科大学 医学部脳神経外科), 横田 英典, 水谷 勉, 渡辺 英寿、てんかん研究(0912-0890)31 巻 2 号 Page349(2013.09)
3. 検査からみる神経疾患 優位半球と NIRS(解説)、渡辺 英寿、Source : Clinical Neuroscience(0289-0585)31 巻 8 号 Page982-983(2013.08)



希少難治性てんかんの診断および外科的治療に関するマニュアルの作成

分担研究者 馬場好一 静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科 医長

研究要旨

希少難治性てんかんに対する外科的治療について、手術適応の考え方や術式を交えて診断マニュアルを作成した。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの治療における外科治療の役割を明示するとともに、これまで蓄積されたエビデンスに基づき質の高い外科治療を行うことを目的、マニュアルを作成した。

B. 研究方法

外科的治療の標準化を念頭に置き、エキスパートコンセンサスに基づき、手術適応、根治術、および緩和術の項目を設けて、臨床の実地に役立つようなマニュアルを作成した。

C. 研究結果

作成した外科治療のマニュアルを以下に示す。

要旨

てんかんの外科治療は、発作の消失や軽減による QOL (quality of life) の改善を目的として行われる。実際の手術は、発作の消失を目指す根治術と、軽減を図る緩和術に二分される。根治術では、発作の生成に必要不可欠な大脳皮質と定義されるてんかん原性領域<sup>1)</sup>の切除や離断が行われる。術式には、扁桃体海馬切除、側頭葉前部切除、裁断的皮質切除、病変切除、脳葉切除・離断、半球切除・離断術などがある。一方の緩和術は、てんかん発作の伝搬経路を遮断したり、神経の興奮閾値を上げることで、発作の軽減を図るものであり、脳梁離断、迷走神

経刺激、軟膜下多切術などが行われている。

根治、離断手術のいずれも侵襲的な治療法であり、予期せぬ合併症も起こりうる。したがって、手術適応は、治療の根拠を示し、また手術の得失を吟味しながら慎重に検討する必要がある。QOLを改善するためには、術前より合併障害や生活状況などをよく把握し、手術の効果が不十分な場合も想定して、継続的な支援の態勢を整えておく必要がある。したがって、外科治療は、てんかんの臨床に精通した医師、看護師、臨床心理士、理学療法士、ソーシャルワーカー、療育指導員などからなるチームで運用されることが望ましい。

手術適応

日本てんかん学会による「てんかん外科の適応に関するガイドライン」は、治療水準の向上と外科治療の倫理性確立を目的として、外科戦略を標準化したものである<sup>2)</sup>。本項でもこのガイドラインの趣旨に沿って、手術適応の検討手順を示す

1) 診断の見直し

外科治療が可能なたんかんを抽出するためには、病因、経過、発作症状、脳波所見、神経放射線学的所見、神経心理学的所見などを総合し、てんかん類型を正しく診断する必要がある。

- a. 根治手術は、脳の部分切除や離断により発作の消失を図る治療であり、

症候性局在関連てんかんの症例を対象とする。

- b. 緩和手術は、てんかん原性領域が広範であったり、重要な機能野と重複するために根治術の対象とならない症候性局在関連てんかん、あるいは、転倒して外傷が絶えないなど、日常生活に支障をきたす発作を繰り返す症候性全般てんかんの症例を対象とする。

c. 除外診断

- i. 特発性全般てんかんでみられる全般性強直間代発作：症候性局在関連てんかんの二次性全般化発作との鑑別を要する。
- ii. 特発性全般てんかんでみられる非定型欠神発作：症候性局在関連てんかんの複雑部分発作との鑑別を要する。
- iii. 不整脈や低血糖発作など、中枢神経系以外の原因による失神（syncope）。
- iv. 偽発作。

2) 薬剤抵抗性の確認

手術侵襲や合併症の可能性を考えると、外科治療の対象は基本的には、薬物治療で発作が抑制できない症例に限られる。以下の条件を満たしているにもかかわらず発作が抑制されない場合に、薬剤抵抗性と判定する。

- a. 診断に対して、適切な薬剤が選択されている。
- b. 選択された薬剤が、最高耐用量まで十分使用されている。臨床症状や血中薬物濃度を参考にして確認する。
- c. 適切な 2 種類以上の抗てんかん薬による単剤または併用療法が行われている。
- d. 患者が服薬を遵守している。確認するために、入院のうへ服薬を管理して発作を

観察することが勧められる。

3) 非侵襲的術前検索

様々な検査結果を総合しててんかん原性領域を検索するが、単一の検査では見誤るおそれがあるので注意する。ただし、MRI で器質病変が検出された場合には、病変の局在はてんかん原性領域を想定するうえで重要な手掛かりとなる。

手術適応の検討を更に進めるために、非侵襲的検索の結果に基づき、診断を側頭葉てんかんと側頭葉外てんかんに二分する。次に、側頭葉てんかんは、1) 内側側頭葉てんかん、2) 器質病変を伴うもの、3) 器質病変を伴わないものの 3 群に、側頭葉外てんかんは、1) 器質病変を伴うもの、2) 器質病変を伴わないものの 2 群に分ける。

4) 頭蓋内脳波

非侵襲的術前検索では十分でない場合に追加して行われる検査である。

そもそも非侵襲的な検索でてんかん原性領域の手掛かりが得られない場合には、電極を適切に配置できないので、頭蓋内脳波を用いた探索は有効ではない。

頭蓋内脳波でも自発性に起こる発作を観察する必要があるので、術創の管理や発作への即時対応に配慮した記録室で、ビデオ脳波モニタリングを行う。

(付記) 術中皮質脳波

治療を目的とした手術の際に、開頭野の大脳皮質から脳波を記録方法は、記録室などの設備を必要とせず簡便であるため、広く行われている。このような術中皮質脳波は、MRI で器質病変が検出されその付近にてんかん原性領域が想定される症例で、裁断的皮質切除や病変切除の範囲を決定するのに有用である。注意点は、1) てんかん原性の指標として発作間欠期の棘波のみを用いること、2) 麻酔薬による棘波の修飾、3) 記録部位や時間の制限などである。

## 5) 手術適応の考えかた

手術適応と手術成績は表裏一体の関係にある。手術の効果が見込まれ、予想される機能障害も受容できるものであれば、積極的に外科治療を検討してよい。これに対して、手術しても発作が軽減される可能性が低い、あるいは生活に支障をきたすような機能障害の合併が予想される場合には、最大耐容量まで多剤併用療法を試み、そのうえで行われる外科治療はやむを得ない手段 (last resort) である。

- a. 内側側頭葉てんかんや、器質病変を伴う側頭葉／側頭葉外てんかんの手術成績は優れているので、このような症例に対しては積極的に外科治療を考えてよい。
- b. 器質病変を伴わない側頭葉／側頭葉外てんかんでは、術後に発作が消失する症例は半数に満たないので、頭蓋内脳波の適応も含め慎重な対応が求められる。
- c. 器質病変の有無にかかわらず、手術により運動麻痺、記憶障害、失語症などの重篤な機能障害をきたすおそれがある症例でも、手術適応は慎重に検討する。
- d. 上記の b. c. に該当する症例や、てんかん原性領域の同定が困難な症例に対しては、緩和術も視野に入れて治療を進める。

## 6) 小児への配慮

脳が成熟の過程にある乳幼児では、発作が難治に経過することにより、精神運動発達の遅滞をきたしかねないので、早期手術の重要性が強調されている<sup>3)</sup>。早期の手術では、てんかん原性領域が運動、感覚、言語などの機能野に及ぶ場合でも、脳の可塑性による機能代償に期待して、切除を行うことが可能である。しかし、身体が未熟な乳幼児では、手術侵襲のリスクも高まるので、手術の得失は慎重に吟味する必要がある。

## 2. 根治術

発作の消失を目的として、てんかん原性領域に

相当する大脳皮質を除去する切除術、あるいは血行を保ったまま皮質の連絡線維を遮断する離断術が行われる。

### 1) 側頭葉てんかんの手術

側頭葉内側にてんかん原性領域が想定される症例に対しては、前部側頭葉切除術や選択的扁桃体海馬切除術が行われる。いずれの術式でも、海馬、扁桃体、および海馬傍回が切除範囲に含まれ、術後の発作成績に差はないが、言語優位側の手術では、選択的扁桃体海馬切除術のほうが記憶機能への影響が少ないとされる。

側頭葉の外側皮質にてんかん原性領域が想定される場合には、裁断的皮質切除術や病変切除術も行われる。裁断的皮質切除術では、脳回を最小単位として切除範囲を決める。病変切除術において、病変の周囲をどこまで切除するかは、非侵襲的術前検索や頭蓋内脳波の結果に基づいて決める。

### 2) 側頭葉外てんかんの手術

てんかん原性領域と温存すべき機能領野を同定し、個々の症例に応じて裁断的に皮質を切除、または離断することになる。切除部位や範囲に応じて、病変切除、裁断的皮質切除、脳葉切除・離断、多脳葉切除・離断、あるいは大脳半球切除・離断術が行われる。

脳葉切除・離断術は、前頭葉や後頭葉てんかんの症例に対して行われる。

多脳葉切除・離断術としては、皮質異形成、癥痕脳回、Sturge-Weber 症候群など

の小児例に対して、側頭・頭頂・後頭葉の離断 (posterior quadrantectomy) や前頭・頭頂葉の離断が行われる。

大脳半球切除・離断術は、広範な皮質異形成、癥痕脳回、Sturge-Weber 症候群、片側巨脳症、Rasmussen 脳炎など、てんかん原性領域が一側大脳半球に及ぶ症例に対して行われる。対象の多くは乳幼児である。広範な切除では、切除後の死腔に慢性的に血腫が貯留するヘモジデロース (hemosiderosis) を合併するおそれがあり、また手術侵襲も大きいので、離断術が考

慮される。半球離断術では、側方から島周囲に沿って離断する horizontal (peri-insular) approach や、頭頂部から側脳室に達し垂直方向に離断する vertical (Delalande's) approach などの術式が用いられる。

### 3. 緩和術

薬剤抵抗性の難治てんかんで、根治手術の適応とはならない症例に対して行われる。症候性局在関連てんかんの他に、転倒して外傷が絶えない発作を繰り返す Lennox-Gastaut 症候群の症例も対象となる。手術適応は、根治術と同じプロセスを経て検討する。

#### 1) 脳梁離断術

脳梁を介した発作の全般化を防ぐことを意図して行われる。転倒を伴う強直、脱力、ミオクロームス発作などの発作型に対して有効であるとされる。脳梁離断症候群の合併に注意して、病態や手術時年齢に応じて、脳梁前部離断、一次的あるいは二次的全脳梁離断が選択される。

#### 2) 迷走神経刺激術

左頸部の迷走神経を間欠的に電気刺激することにより、大脳の興奮性を変化させ、発作の抑制を図る治療である。刺激装置を埋め込み、定められた手順に従って経皮的に刺激条件を調整し、年単位の観察で効果を判定する。

#### 3) 軟膜下多切術

運動、感覚、言語野などの切除できない皮質に対して、灰白質の水平方向の神経線維連絡を切断し、垂直方向の連絡を温存することにより、てんかん原性領域の過同期を防ぎ、かつ機能を温存する試みである。

### 4. 合併症

手術における一般的な注意事項に加え、頭蓋内電極留置術では、頭蓋内血腫や感染症の予防を心がける。

多脳葉や大脳半球の切除・離断では、広範な切除や脳室開放により髄液の産生・吸収のバランスが崩れ、水頭症をきたすことがあるので注意

する。

手術による運動、感覚、言語などの機能への影響が予想される場合には、術前より、リハビリテーション、臨床神経心理、療育などの部門を交えたチームを作り、機能評価と術後の支援の態勢を整えておく。

### D. 参考文献

- 1) Lüders HO: Conceptual consideration. In : Lüders HO (ed), Epilepsy Surgery. 2nd ed, Raven Press, New York, 1992;51-62.
- 2) 三原忠紘, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会: てんかん外科の適応に関するガイドライン. てんかん研究 2008;26:114-118.
- 3) Cross JH, et al.: Proposed Criteria for Referral and Evaluation of Children for Epilepsy Surgery: Recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. Epilepsia 2006;47: 952-959.

### E. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表等  
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