

限局性皮質異形成に伴う難治性てんかんに関する調査研究

研究分担者 川合謙介 自治医科大学脳神経外科 教授

研究要旨

限局性皮質異形成 (FCD) に伴う難治性てんかんについて、全国規模で症例を集積し、その臨床的特徴を解析した。発症年齢の中間値は2歳で、焦点てんかんが79.4%、West症候群が16.7%であった。知的障害がないのは45%、軽度が24%だったが、31%は中等度以上の知的障害を有していた。約半数の症例で外科治療が行われていた。FCDに伴う難治性てんかんについて、最新の診断法、治療法、治療成績について文献を検索し、文献を収集した。FCDを含む大脳皮質形成異常の有病率は10万人あたり6.5人、発生率は10万人あたり1.2人である。外科治療の約70%は転帰良好であり、FCDの完全切除は転帰良好因子である。

A. 研究目的

本分担研究は、FCDに伴う難治性てんかんについて全国規模で症例を集積し、追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的根拠を得ることを目的とする。また、FCDについて、新知見等の情報収集を行い、必要に応じて診断基準や診療ガイドラインの改訂を行う。日本脳神経外科学会と協力して、てんかん外科の内容や治療成績を明らかにする。

B. 研究方法

レジストリ登録症例から、FCDを病因とするものを抽出し、その臨床的特徴について検討を加えた。Pubmedによる文献検索を行った。

（倫理面への配慮）

症例登録に関する倫理的配慮は全体研究に従う。本分担研究に関する特別な配慮は不要である。

C. 研究結果

RES-R 登録症例中、てんかんの原因疾患が皮質発達異常による奇形でその分類が FCD で

あるものは 228 例であった。発症年齢は 0～42 歳（中間値 2 歳）で、登録時年齢は 0～67 歳（中間値 12 歳）であった。てんかんの診断名は、その他の焦点てんかん 181 例、West 症候群 38 例、徐波睡眠期持続性棘波を示すてんかん性脳症 3 例、大田原症候群 2 例、新生児発症難治性てんかん 1 例であった。すなわちおよそ 79%が焦点性てんかんであり、17%が West 症候群であった。その他の焦点てんかんの細分類では、前頭葉 40 例、側頭葉 19 例、後部皮質 16 例、一次運動・感覚野が 4 例、多葉が 10 例、その他が 4 例であった。知的障害の程度は、なし 88 例、軽度 48 例、中等度 37 例、重度 17 例、最重度 7 例であった。主たる発作型は焦点性が 132 例、スパズムが 44 例であった。外科治療は 95 例で施行されていた。また、福祉制度は 130 例で利用されていたが、55 例では利用されていなかった。

最新の文献では、大脳皮質形成異常 (FCD を含む) の有病率は 10 万人あたり 6.5 人、発生率は 10 万人あたり 1.2 人であり、てんかん外科手術の原因となる病変として小児ではもっとも多いものである<sup>1)</sup>。FCD による薬剤抵抗

性てんかんに対する外科治療は70%が転帰良好であり、転帰良好因子はFCDの完全切除とFCDの部位が側頭葉であり、FCDの大きさや組織分類、頭蓋内脳波の有無は転帰に影響しない<sup>2)</sup>。なお、単一施設から比較的多数の外科治療例をまとめた報告ではやはり転帰良好が約70%で転帰に影響する因子としては、てんかん罹病期間、FCDの完全切除、手術時年齢、複数の発作型、FCDタイプI、手術直後の急性発作、などである<sup>3,4)</sup>。

なお、令和4年4月に国際抗てんかん連盟(ILAE)の診断基準が改訂され、診断のステップとして、免疫組織化学を含む病理所見を基本として、遺伝子検査、MRI所見、臨床的特徴から層的な診断を行うことが提唱された<sup>5)</sup>。さらに白質内の異所性ニューロン過剰を特徴とする mild malformations of cortical development (mMCD) と no definite FCD on histopathology という2カテゴリーが加えられた。mMCDの多くは現行のMRIでは描出されず、切除手術での発作消失率は45%と報告されている。なお、mMCDのうち乏突起細胞の増生を伴うものは mMCD with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy (MOGHE)と分類され、前頭葉に多くMRIではtype IIaに類似し、広範囲切除で良好な発作消失が得られる。MOGHEでは高率にSLC35A2の体性遺伝子異常が認められる。また、ILAE調査の結果、FCD type Iの皮質構築異常の判断はこれまでの基準では、十分な検者間一致率が得られないことが指摘され、診断確定できない検体がtype Iと診断される傾向があること、それによってtype Iの臨床特徴が明確にできないことを避けるために、type Ia, Ib, Icの表現が修正され、no definite FCD on histopathologyが新たに設けられた。

1) Lopez-Rivera JA, et al. Incidence and

prevalence of major epilepsy-associated brain lesions. *Epilepsy Behav Rep* 2022;18:100527.

Doi:10.1016/j.ebr.2022.100527.

2) Willard A, et al. Seizure outcome after surgery for MRI-diagnosed focal cortical dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2022;98:e236-e248. Doi:10.1212/WNL.000000000013066. Epub 2021 Dec 10.

3) Salemdawod, et al. Predictors of postoperative long-term seizure outcome in pediatric patients with focal cortical dysplasia type II at a German tertiary epilepsy center. *J Neurosurg Pediatr* 2022;29:83-91. Doi: 10.3171/2021.7.PEDS21219.

4) Jayalakshmi, et al. Predictors of surgical outcome in focal cortical dysplasia and its subtypes. *J Neurosurg* 2021;136:512-522. Doi: 10.3171/2020.12.JNS203385.

5) Najm, et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia* 2022, 63, 1899-1919.

#### D. 考察

わが国における本レジストリ登録症例におけるFCDの臨床所見は、これまで海外から報告されたものとほぼ同様であった。およそ8割が焦点性、2割が全般性のてんかんとなり、後者ではWest症候群で発症、知的障害につながると推定される。およそ半数で外科治療が行われている。FCDに対する切除術のてんかん発作消失に対する有効性はほぼ確立されており、転帰良好因子も明らかにされつつある。8割の焦点性

てんかん症例は根治的外科治療の対象となる可能性があり、外科治療が半数である点とは乖離がある。一方、West症候群で発症した重症性に対する治療にはさらなる研究が必要である。

#### E. 結論

FCDに伴う難治性てんかんについて、レジストリ登録データからその臨床的特徴を明らかにした。

約80%の症例が焦点性であり、およそ半数に外科治療が行われていた。文献検索ではFCDを含む大脳皮質形成異常の有病率は10万人あたり6.5人、発生率は10万人あたり1.2人である。外科治療の約70%は転帰良好であり、FCDの完全切除は転帰良好因子である。

#### G. 研究発表

#### 論文発表

- 1) 川合謙介. てんかん外科の新たなパラダイムシフト. 日本臨床 80, 1900-1904, 2022
- 2) 川合謙介. てんかんと自律神経. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 74, 271-277, 2022
- 3) 井林賢志, 川合謙介. てんかん等に対する迷走神経刺激療法. 自律神経 59, 212-220, 2022.

学会発表 なし

啓発にかかる活動 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

なし