

難治てんかんの成因

—小児例を中心に—

遠山 潤 亀山茂樹*

要旨 てんかんの検査や治療のために入院した小児195例を対象にして、てんかん症候群および基礎疾患について検討し、小児てんかん患者の難治例の成因について分析した。てんかん症候群では West 症候群や、症候性全般てんかん、未決定てんかんが多く、基礎疾患では皮質形成異常症と結節性硬化症、脳炎脳症後遺症が多かった。これらの正確な診断と外科手術を含めた早期の適切な治療が、小児難治てんかんの予後やてんかん発作頻度を決定する上で重要と思われた。

(キーワード：難治てんかん、小児例、West 症候群、皮質形成異常症、脳炎脳症後てんかん)

THE CAUSE OF INTRACTABLE EPILEPSY IN CHILDHOOD
: FOCUSING ON PEDIATRIC CASES

Jun TOHYAMA, Shigeki KAMEYAMA*

Abstract To analyze the causes of intractable epilepsy in childhood, we investigated the epileptic syndromes and the clinical background in 195 pediatric patients who had been admitted to our epilepsy center between January 2002 and December 2003. As for the nosology of epileptic syndrome, the numbers of patients with West syndrome, symptomatic generalized epilepsy and undetermined epilepsy were higher than in previous reports. As for the causes of epilepsy, cortical dysplasia, tuberous sclerosis and post-encephalitic/encephalopathic epilepsy were frequently observed. Precise diagnosis and earlier proper treatment, including surgery, for intractable epilepsy are important to improve the prognosis and to lower the frequency of seizures in childhood epilepsy.

(**Key Words** : intractable epilepsy, childhood, west syndrome, cortical dysplasia, post-encephalitic/encephalopathic epilepsy)

近年、小児てんかんの診断技術や画像検査の進歩、治療法の向上により、その発作抑制率は諸報告では60-90%とされているが¹⁾²⁾、一般には7-8割といわれている。加えて近年のてんかん外科の診断、治療技術の進歩により小児期の外科治療もおこなわれ³⁾、さらに約1割は発作抑制がみられる。しかし、言い換えれば残りの1-2割は完全に発作抑制ができず、治療抵抗性の難治てんかんである。難治てんかんの定義は諸説あるが、現在のてんかんの治療に用いるすべての方法を適切に応用しても、なお発作の抑制が不十分か、社会適応の困難な症例をさすことが多い⁴⁾。

われわれは、難治てんかんの診断・治療の確立、長期治療におけるQOLの向上を目的として、国立てんかん医療グループで「てんかんネットワークを用いた難治てんかんの疫学・臨床研究」のネットワークを構築している。国立西新潟中央病院てんかんセンターでは、新潟県はもとより近隣県や関東、関西地区など全国から受診するてんかん患者の診断・治療を行っており、手術に際しては“正確なてんかん焦点の同定に基づく焦点切除術”を原則として、難治性てんかんの治療に当たっている⁵⁾。受診者は、他施設の治療で改善のみられない難治てんかん患者が多い。本研究では、てんかんネットワー

独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院てんかんセンター National Hospital Organization Nishi-Niigata Chuo National Hospital 小児科, 脳神経外科*

Address for reprints : Jun Tohyama, Department of pediatrics, Epilepsy Center, National Hospital Organization Nishi-Niigata Chuo National Hospital, 1-14-1 Masago, Niigata 950-2085 JAPAN

Received May 10, 2004

Accepted May 21, 2004

クに蓄積された当センターの症例を通じて、当センターにおける小児てんかん患者の状況を把握し基礎疾患を検討することにより、小児てんかん患者の難治例の成因について分析した。

対象および方法

2002年1月より2003年12月まで当センター小児科にてんかんの検査や治療のために入院した小児195例を対象とし、全例てんかんネットワークに登録した。それらの症例について、臨床背景、てんかん症候群分類、および原因（基礎疾患）についてまとめ、従来のてんかん疫学調査におけるてんかん症候群の頻度や基礎疾患と比較し、当センター小児科でのてんかん患者の実態について検討した。

結 果

195名の内訳は男性99例（50.8%）、女性96例（49.2%）とほぼ同数であった。調査時年齢は0歳から31歳で、発症年齢は0歳から18歳であった。発症のピークは0歳であり以後漸減していくが6-7歳に小さなピークがみられた（Fig. 1）。

てんかん分類の内訳は、特発性部分てんかん8例（4.1%）、症候性部分てんかん82例（42.0%）、特発性全般てんかん10例（5.1%）、潜因性/症候性32例（16.4%）、症候性全般36例（18.5%）、未決定てんかん14例（7.2%）、分類不能13例（6.7%）であった。詳細はTable 1に示した通りであり、West症候群が23例、症候性全般てんかん23例と多いのが目立っていた。その他、乳児重症ミオクロニーてんかん（severe myoclonic epilepsy in infancy : SME）5例、徐波睡眠時に持続性棘徐波を来すてんかん（epilepsy with continuous spikes and waves during slow wave sleep : CSWS）7例、ランドウ・クレフナー症候群（Landau-Kleffner syndrome : LKS）2例と未決定てんかんが比較的多くみられた。

てんかんの原因や推定基礎疾患はTable 2に示したごとく、出生前障害が44例（22.6%）、周産期障害が10例（5.1%）、出生後障害が19例（9.7%）であり、原因不明（遺伝子解析をしていないチャンネル病も含む）は122例（62.6%）であった。出生前障害の内訳としては、結節性硬化症8例、Sturge-Weber症候群1例、皮質形成異常症15例（限局性8例、全般性7例）、その他の脳奇形3例、先天性 cytomegalovirus 感染症1例、水頭症1例、染色体異常症6例（Down症2例、inverted

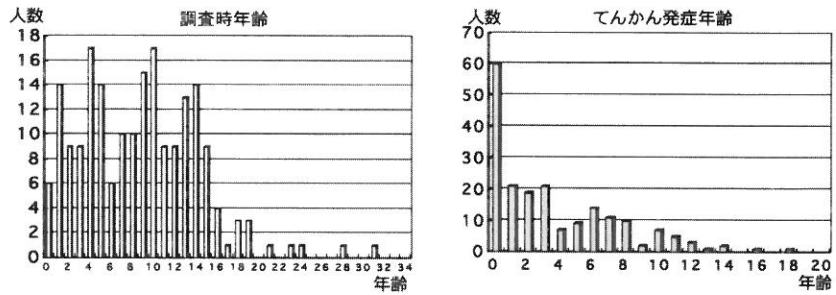


Fig. 1 調査時年齢とてんかん初発年齢

Table 1 小児てんかん症例のてんかん類型別症例数

特発性部分てんかん	8 (4.1%)
BECTS	3
CEOP	5
症候性部分てんかん	82 (42.0%)
前頭葉てんかん	16
側頭葉てんかん	11
頭頂葉てんかん	4
後頭葉てんかん	6
多葉性	5
慢性持続性	1
unknown	36
特発性全般てんかん	10 (5.1%)
覚醒時大発作てんかん	6
小児欠神てんかん	3
若年欠神てんかん	1
潜因性/症候性てんかん	32 (16.4%)
West 症候群	23
Lennox-Gastaut 症候群	3
ミオクロニー失立てんかん	6
症候性全般てんかん (特異的)	13 (6.7%)
DRPLA	2
その他	11
症候性全般てんかん (非特異的)	23 (11.8%)
その他	23
未決定てんかん	14 (7.2%)
CSWS	7
SME	5
LKS	2
分類不能てんかん	13 (6.7%)
N : 195	
BECTS : benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes	
CEOP : childhood epilepsy with occipital paroxysms	
DRPLA : Dentatorubral-pallidoluysian atrophy	
CSWS : Epilepsy with continuous spikes and waves during slow wave sleep	
SME : Severe myoclonic epilepsy in infancy	
LKS : Landau-Kleffner syndrome	

duplication 15症候群1例、複雑相互転座1例、Angelman症候群2例）、代謝変性疾患9名（dentatorubral-pallidoluysian atrophy : DRPLA 2例、mitochondria myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and

Table 2 小児てんかん症例の基礎疾患

①出生前障害 44例 (22.6%)	
結節性硬化症	8
Sturge-Weber 症候群	1
皮質形成異常症	15
その他の脳奇形	3
先天性 CMV 感染症	1
先天性水頭症	1
染色体異常症	6
-Down 症	2
-Inverted duplication	15
-複雑相互転座	1
-Angelman 症候群	2
代謝変性疾患	9
-DRPLA	2
-MELAS	1
-NCL	1
-非ケト-シス高グリシン血症	1
-原因不明の PME	3
-原因不明の変性疾患	1
②周産期障害 10例 (5.1%)	
③出生後障害 19例 (9.7%)	
外傷・脳出血	4
脳炎・脳症・髄膜炎後遺症	9
脳腫瘍	2
海綿状血管腫	1
Moya-Moya 病	1
Rasmussen 症候群	1
SLE	1
④不明 122例 (62.6%)	

N : 195

CMV : Cytomegalovirus

DRPLA : Dentatorubral-pallidoluysian atrophy

MELAS : Mitochondria myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes

NCL : Neuronal ceroid-lipofuscinosis

PME : Progressive myoclonic epilepsy

SLE : Systemic lupus erythematosus

stroke-like episodes : MELAS 1例, 神経セロイドリポフスチン症 1例, 非ケト-シス高グリシン血症 1例, 原因不明の進行性ミオクロヌステんかん 3例, 原因不明の変性疾患 1例) であり, 皮質形成異常症と結節性硬化症が多くみられた。皮質形成異常症において疾患名を特定できたものとして, Miller-Dieker症候群 1例, LIS 1の欠失が 1例で見出された。出生後障害が明らかな19例においては, 外傷・脳出血後遺症 4例, 脳炎・脳症・髄膜炎後遺症 9例, 脳腫瘍 2例, 海綿状血管腫 1例, Moya-Moya 病 1例, Rasmussen 症候群 1例, systemic lupus erythematosus 1例であった。195例のうちで外科治療を行ったものは 9名であった。

考 按

てんかんの診断治療の進歩により治療成績は向上して

いるが, なお難治例も多数存在し, とくに小児てんかんではこの傾向が強く, 大きな臨床的問題となっている。難治例の特徴としては, 大塚らは①症候性てんかんや部分てんかん, ②基礎疾患を有するもの, ③出生前要因, ④早期発症特に生後6ヵ月未満, ⑤脳波では広汎性発射, ⑥重複症状の存在, ⑦てんかん重積状態の既往, などを挙げている¹⁾。今回検討された195例においても, 発症年齢は0歳代が60例ときわめて多く, 6ヵ月未満にみられる無熱性の発作は小児てんかんでは難治性要因のひとつになるということを裏づけているのかもしれない。

てんかん症候群分類としては, これまでの報告⁶⁾⁷⁾と比較して特発性部分てんかんや全般てんかんが少なく, West 症候群を含む症候性てんかんや, SME, CSWS, LKS などの未決定てんかんが比較的多くみられた。今回は主に入院患者について解析を行ったため, 外来で治療可能な軽症者や特発性てんかん, 発作回数が少ない例などが入っていなかったためと考えられる。従来の報告では, 難治てんかんの代表として Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) が挙げられているが⁸⁾, 今回の検討では予想ほど多くはなかった。LGS には典型例とその亜型や辺縁疾患があり常にその異同が問題となるが, 今回は典型例のみを LGS として, 辺縁群は症候性全般てんかんに入れたため LGS が多くなかったと思われた。West 症候群は小児難治てんかんの代表的疾患で小児慢性特定疾患にも認定されている。抗けいれん薬の治療に加えて ACTH 療法といった特殊治療が行われ, 入院のうえ治療されることが多いが, てんかんおよび知的発達の予後は不良のものが多く⁹⁾, 再発や他のてんかん症候群に変容することが知られている。早期治療で発作を止めることが知的発達への影響の上でも大切である。最近では外科治療が有効な例の報告もあり, 皮質形成異常をとまなう例や部分発作を呈する例などでは外科手術を含めた治療法の早期選択がその後の予後やてんかん発作頻度を決定する上で重要になると思われる。SME は Dravet により報告され注目されているてんかん症候群であるが¹⁰⁾, きわめて難治な上に知的退行を来すことが注目され, 小児難治てんかんの中で重要な位置を占めるものである。近年臭化カリウムが有効であることがわかり¹¹⁾, 治療効果を上げつつある。症候性部分てんかんでは, その原因が不明の例が42例ともっとも多かった。乳児の部分てんかんなど小児てんかんでは発作型が決定しがたいことや発作の変容が激しいことなどから, 成人と比して発作症候やてんかん原性の解析が困難な症例が多い。このために, 原因不明例がもっとも多かったものと思われるが, 今後, 小児てんかんの診断の精度を上げていくための大

きな課題であると思われる。今回の検討では入院患者についてはすべて網羅しており、当センターにおけるてんかん入院治療での対象てんかん症候群の実態を十分反映していると思われた。

全体の基礎疾患や病因では原因不明が122例(62.6%)でもっとも多いが、73例(37.4%)では原因が特定できた。この数はこれまでの同様の報告⁶⁾に比しても決して少なくはなく、このことは入院した症例が器質的異常を持ち症候性が多いことを反映していると思われた。出生前の要因としては、神経皮膚症候群を含めた皮質形成異常症が他に比して最も多く、当センターが外科手術も行えるてんかんセンターである特徴と思われた。限局性のcortical dysplasia (CD)は、Taylorら¹²⁾によって報告された難治性てんかんの原因となる大脳皮質形成異常症の一つである。近年の画像診断の進歩により、微細な例でも検出される例が増加している。限局性のCDはてんかん外科の対象となるため¹³⁾、発作抑制のためには正確なてんかん原性の診断と治療方法の選択、とくに薬物療法から外科療法を考慮するタイミングなどに熟慮を要する疾患である。病変部位の切除術により、難治であった例でも発作抑制がみられることも多く重要な疾患である。また結節性硬化症も195例中8例みられた。結節性硬化症は種々の組織や臓器の過誤腫性病変を特徴とする優性遺伝疾患である¹⁴⁾。脳神経細胞の部分的分化異常(結節)により約90%にてんかんを合併し難治性てんかんの頻度も高い。その原因の遺伝子も最近の研究でわかってきたが¹⁵⁾、皮質結節を形成する過程やてんかん原性を持つ機序などはいまだはっきりと解明されておらず、CDと比較する意味でも興味深い疾患である。薬物抵抗性例でも外科手術で改善する場合も多く¹⁶⁾、てんかんの診断治療には注意を要する。また、今回の症例の中には代謝変性疾患などもまれではあるが見いだされている。代謝疾患の中には診断が治療に直結するものもあり、基礎疾患の正確な診断をせずに薬物治療のみを行うと、いたずらに多剤併用になってしまうことも多く、難治てんかん例を診断治療する際にはそのような原因疾患にも留意が必要である。

出生後の原因としては脳炎・髄膜炎の後遺症がもっとも多くみられた。中枢性感染症の後遺症の場合、薬物抵抗性であることが多くみられ難治てんかんとなりやすい。てんかん発症までの期間は6ヵ月-1年以内であることが多いが、それ以降に出現することもある¹⁷⁾。てんかん発症の危険因子は、急性期けいれんの有無とその持続時間、意識障害の程度と持続時間などであり¹⁷⁾¹⁸⁾、てんかん発症を予防するためには急性期の治療が重要となる。

てんかんに移行した例では、てんかん原性が単一でない場合も多いため、外科手術の対象にもなりにくく、術前検討で苦慮することも多い¹⁹⁾。

一般にてんかん診療は外来で行われることが多いが、難治てんかんの発作コントロールには長期間を要し、薬物調整や特殊治療、外科治療を考慮する際は入院のうえでの診断や治療が必要である。また、難治てんかんには、真の難治と偽の難治があり²⁰⁾、その判断のためにも入院の上、発作を注意深く観察することが重要である。しかし入院期間が長期にわたることが多いため、患者や家族の精神的、経済的負担もきわめて大きい。今回みられたまれな疾患は、入院の上精査した結果はじめて診断し得た例も多く、今回挙げられた基礎疾患や特殊なてんかん症候群を持つような難治てんかん例に対しては、治療費用の公的負担など多方面からの支援が必要であると思われた。

今回の検討は、ある特定の地域にみられたすべのてんかん患者を検討した疫学的調査ではなく、特定の病院で治療を受けた患者の検討であるため、一般的なてんかん患者の頻度は反映していないと思われる。今回の対象者は難治てんかん患者が多いが、当院での日常診療の実態をよく反映しており、広域てんかんセンターでの診療対象患者の特徴が明らかになったと考えられた。

文 献

- 1) Okuma T, Kumashiro H: Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multi-institutional study in Japan. The group for the study of prognosis of epilepsy in Japan. *Epilepsia* 22: 35-53, 1981
- 2) Shinnar S, Gross-Tsur V: Discontinuing antiepileptic drug therapy. In: *The treatment of epilepsy. Principles & Practice*. 3rd Ed. Wyllie E Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 811-919p, 2001
- 3) 師田信人, 亀山茂樹: 小児てんかんの外科治療. *小児科* 43: 1571-1577, 2002
- 4) 大塚頌子, 大田原俊輔: 小児の難治てんかん. In: *てんかん学の進歩* 2, 岩崎学術出版社, 東京, 74-89p, 1991
- 5) 師田信人, 亀山茂樹, 増田浩ほか: 小児難治てんかんに対する焦点切除術. *小児の脳神経* 27: 365-372, 2002
- 6) 岡 鉄次, 荻野竜也, 岡牧郎ほか: 小児てんかんの疫学. *小児内科* 34: 674-679, 2002

- 7) 堀田秀樹：てんかん発作の分類とてんかん症候群の分類. 小児内科 **27** : 1082-1086, 1995
- 8) 大塚頌子, 荻野竜也, 村上暢子ほか：小児期の難治てんかんに関する研究. てんかん研 **5** : 24-33, 1987
- 9) Jeavons PM, Livet MO : West syndrome : infantile spasms. In : *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd Ed, Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. Eds, John Libbey & Co. London, 53-65p, 1992
- 10) Dravet C, Bureau M, Guerrini R et al : Severe myoclonic epilepsy in infants. In : *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd Ed, Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al Eds, John Libbey & Co. London, 75-88 p, 1992
- 11) Oguni H, Hayashi K, Oguni M et al : Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* **35** : 1140-1145, 1994
- 12) Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ et al : Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **34** : 369-387, 1971
- 13) 福多真史, 亀山茂樹, 富川 勝ほか : Cortical Dysplasia と DNT に対するてんかん外科戦略の相違について. *脳神経外科* **28** : 135-144, 2000
- 14) 大野耕策 : 結節性硬化症 - 2 つの原因遺伝子の同定とその後の展開 -. *日小児会誌* **106** : 1556-1565, 2002
- 15) Cheadle JP, Reeve MP, Sampson JR et al : Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet* **107** : 97-114, 2000
- 16) 遠山 潤, 金澤 治, 赤坂紀幸ほか : 皮質焦点切除術により発作消失を得た, 難治性結節性硬化症の男児例. *脳と発達* **35** (suppl) S289, 2003
- 17) 粟屋 豊 : 脳炎・脳症後てんかん. *小児内科* **34** : 1004-1011, 2002
- 18) Yoshioka M, Kuroki S, Mizue H : Clinical and electroencephalographic studies of postencephalitic epilepsy. *Acta Paediatr Jpn* **31** : 480-483, 1989
- 19) 遠山 潤, 金澤 治, 大石 誠ほか : 内側側頭葉と新皮質の 2 ヲ所にてんかん焦点がみられた脳炎後局在関連性てんかんの 2 例. *脳と発達* **34** (supplement) S267, 2002
- 20) Aicardi J : Clinical approach to the management of intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol* **30** : 429-440, 1988.
- (平成16年5月10日受付)
(平成16年5月21日受理)