

機関番号：13901

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591222

研究課題名 (和文) MRI, PET による小児熱性けいれん重積における側頭葉てんかん発症機序の解明

研究課題名 (英文) MRI, PET studies of prolonged febrile seizures: pathogenesis of mesial temporal lobe epilepsy

研究代表者：夏目 淳 (NATSUME JUN)

名古屋大学大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：60422771

研究成果の概要 (和文)：熱性けいれん重積後早期に行った MRI 拡散強調画像 (DWI) で 24 人中 7 人、約 1/4 の小児に片側海馬の異常高信号が認められた。異常は発作の持続が長い患者でみられやすかった。急性期に DWI で異常高信号を呈した海馬は 1 カ月後には萎縮を呈していた。重積発作後 2 年の時点で FDG-PET を行ったところ DWI 異常と同側の側頭葉ではブドウ糖代謝の低下がみられた。ただし典型的な内側側頭葉てんかんにおけるブドウ糖代謝の低下よりもその程度は軽かった。また熱性けいれん重積症の患者では MRI で HIMAL (hippocampal malrotation) と呼ばれる先天性の海馬の形成異常を示唆する所見もみられた。易けいれん性を引き起こす先天性の素因と重積発作による海馬の損傷の 2 段階の機序によって後に側頭葉てんかんが発症するという 2 ヒット仮説が考えられた。

研究成果の概要 (英文)：We revealed that in seven of 24 children with prolonged febrile seizures (PFS) had hippocampal abnormal hyperintensity on diffusion-weighted images (DWI). One month later, volumetric MRI showed significant unilateral hippocampal atrophy in patients with DWI abnormalities. Two years after PFS, FDG-PET revealed hypometabolism in the temporal lobes ipsilateral to the side of DWI abnormalities. However, the hypometabolism was milder than that of typical mesial temporal lobe epilepsy. Children with PFS also had abnormal shape in the hippocampus, so called HIMAL (hippocampal malrotation). Two hit hypothesis of congenital anomaly and secondary injury by PFS may explain the pathogenesis of hippocampal sclerosis in mesial temporal lobe epilepsy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：小児神経

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：MRI、拡散強調画像、画像解析、海馬、てんかん、側頭葉てんかん、熱性けいれん重積、Volumetry

## 1. 研究開始当初の背景

熱性けいれんは 7-10% の小児に認められる比較的頻度の高い疾患である。多くは予後良好であるが、一方で約 7% の患者

では成人になるまでにてんかんを発症する。特に側頭葉内側の海馬に萎縮を認める側頭葉てんかん患者の 30-40% で乳幼児期に熱性けいれん重積症の既往がみら

れることが知られている。てんかんの発症以前、乳幼児期の熱性けいれん重積による海馬のダメージが海馬萎縮を引き起こし、幼児期の無症状の時期を経て、後の側頭葉てんかん発症につながるという仮説がある。しかし、一方で熱性けいれん重積症を起こした乳幼児を前方視的に観察しても側頭葉てんかんを発症することはまれである。これは、すべての小児熱性けいれん重積がてんかん発症のリスクとなるわけではなく、ごく一部の限られた症例だけが側頭葉てんかんに進展することを意味する。熱性けいれん重積症の小児の中で将来側頭葉てんかんを発症する患者群を鑑別する確立された方法は現在存在しない。そのため、熱性けいれん重積症を発症した患児の中で、後に側頭葉てんかんを発症する患児を早期から鑑別する客観的な方法を確立することは、神経保護治療で難治てんかん発症予防ができるようになる可能性もあり、臨床的に重要である。

## 2. 研究の目的

多施設共同研究で、熱性けいれん重積症を初めて発症した患者のうち発症後早期のMRI 拡散強調画像で海馬に異常をみとめる患者の頻度、臨床的特徴を明らかにする。MRI 拡散強調画像で海馬に異常をみとめた患者で、側頭葉てんかん発症以前から進行性に側頭葉の萎縮および機能異常がみられることをMRI 海馬体積測定およびFDG-PETによって明らかにする。

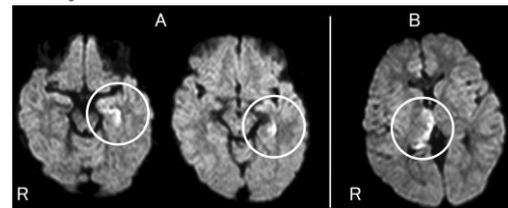
## 3. 研究の方法

熱性けいれん重積を発症した患児のMRI 拡散強調画像について多施設共同研究を行うとともに、拡散画像で異常が確認された児について専門施設でMRI 海馬体積測定、PET を用いて側頭葉の構造、機能の評価した。対象は初発の熱性けいれん重積を発症し愛知県下の共同研究施設に入院した年齢6カ月から5歳の小児である。熱性けいれん重積は38度以上の発熱に伴い、けいれん発作が30分以上持続するか、複数の発作が意識の回復無く30分以上繰り返すものとした。なお、以下の項目を満たす患者は対象から除外した：1) 発症前からの神経学的異常または発達障害、2) 無熱性けいれんの既往、3) MRI で器質的病変を認める、4) 急性中枢神経疾患によるもの。初回の頭部MRIは重積発症後5日以内に施行し、通常のT1強調像、T2強調像、FLAIR像と合わせて拡散強調画像の撮像を行った。海馬体

積測定用のT1 3D画像を撮像することが可能な施設ではそれも撮像した。脳波も発症2日以内に記録を行った。3D画像による海馬体積の測定は初回と1カ月後に行い、初回に拡散強調画像で海馬の異常がみられた患者では1年後にも海馬体積を測定した。登録された患者について長期間経過観察を行い、後のてんかん発症の有無について調べた。初回の撮像で海馬の異常が見られ、後にてんかんの発症や重積発作の再発がみられた患者では経過観察中にFDG-PET 検査も行った。

## 4. 研究成果

熱性けいれん重積を発症し多施設共同研究に登録された患児24例中7例にMRI 拡散強調画像で片側の海馬に異常高信号が認められた(図1A)。そのうち2例では海馬の異常と同側の視床にも異常が認められ、1例では視床の内側、1例では後方に異常がみられた(図1B)。拡散強調画像の高信号は一過性で1カ月後までには消失した。しかし、発症時に高信号を示した海馬は1カ月後には萎縮を呈していた。

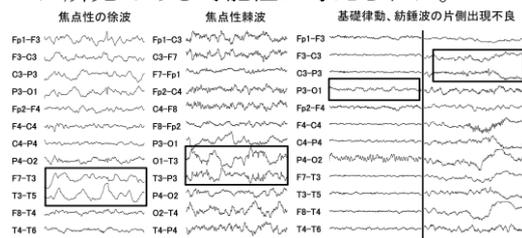


(図1)

発症時に撮像した3D MRIで海馬体積を測定したところ、熱性けいれん重積の患者全体では対照と比べて海馬体積に有意差はみられなかった。しかし、重積発作の持続が1時間以上であった難治例では海馬体積が対照と比べて有意に増大しており、重積の持続が長い例では急性の海馬浮腫があることが考えられた。1カ月後に海馬体積を再検したところでは発症時より海馬体積は縮小し、特に発症時に拡散強調画像で海馬の高信号がみられた患者では強い海馬体積の低下がみられた。

重積発症後早期の脳波では、MRI 拡散強調画像で片側海馬の異常がみられた患者において海馬の異常と同側の異常所見がみられることが多かった。脳波異常の内容は、棘波などのてんかん性放電、局所性の徐波、および基礎律動や紡錘波などの背景活動の左右差がみられた(図2)。脳波と拡散強調画像の異常所見の分布の一致から、拡散強調画像でみられた片側

海馬の異常は部分発作の発作活動と関わった所見である可能性が考えられた。

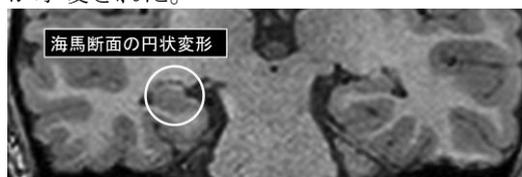


(図 2)

発症時に拡散強調画像で海馬に異常が認められた 7 例のうち 5 例においてけいれん重積から 1 年が経過した時点で 3D MRI を施行した。画像解析プログラムを用いて正常対照と比較してどこに萎縮がみられるかを評価した。その結果、患者群では発症時に異常高信号を示した海馬の萎縮の他に、同側の側頭葉・前頭葉皮質、および両側視床内側に萎縮がみられることがわかった。熱性けいれん重積症の患者と側頭葉てんかんの患者における視床の異常の分布の一致から、両者の関連が強く示唆された。

これらの患者で重積発作後 2 年の時点で FDG-PET を行ったところ海馬萎縮と同側の側頭葉ではブドウ糖代謝の低下がみられた。ただし、内側側頭葉患者で一般的に異常と判断する 15%以上の左右差は呈していなかった。これは今後、てんかん原性の獲得とともに潜在的に機能異常がさらに進行して、後の側頭葉てんかん発症につながる可能性も考えられる。

また、発症時の 3D MRI を用いて海馬の形態異常を評価したところ、対照群と比較して患者群の海馬は内側に偏位し、断面は円形に変形していることがわかった(図 3)。この HIMAL (hippocampal malrotation) と呼ばれる海馬の形態変化は拡散画像で異常信号がみられなかった患者でも認められ、けいれん重積発症前からの先天的な形成異常が存在することが示唆された。



(図 3)

乳幼児期の熱性けいれん重積と後に発症する内側側頭葉てんかんの関係にはまだ議論があり、いくつかの仮説が立てられる。

仮説 1: <海馬無罪仮説> 正常だった海馬が熱性けいれん重積により損傷を受け海馬硬化になり、後に側頭葉てんかんを引き起こす。

仮説 2: <海馬硬化既存仮説> 海馬硬化はもともと存在し、それが乳幼児期には熱性けいれん重積を引き起こし、年長になってからは内側側頭葉てんかんを発症させる。

仮説 3: <2 ヒット仮説> 先天性の構造的異常または遺伝的な要因から重積発作が起き海馬が障害を受けやすい環境にあり、熱性けいれん重積によるさらなる海馬の障害から海馬硬化が起こる。2 段階の機序で形成された海馬硬化が後に内側側頭葉てんかんを引き起こす。

今回の研究成果における、熱性けいれん重積後早期の拡散強調画像で海馬の細胞性浮腫を示唆する所見がみられ、1 カ月後にはその海馬が萎縮を呈すること、また熱性けいれん重積を起こした患者では HIMAL の所見が高頻度にみられることなどからは、上記のうち 2 ヒット仮説がもっとも可能性が高いと考えられた。そして、最初の先天性の海馬の異常や遺伝的素因が発症要因として強い場合には側頭葉てんかんの発症予防は困難と思われるが、けいれん重積やその後のてんかん原性獲得に対しては神経保護を目的とした治療介入ができる可能性がある。その効果の指標としても経時的な画像の評価は役立つと思われる。

今回の研究から、熱性けいれん重積の発症から側頭葉てんかんへ進展するには、熱性けいれん重積を引き起こしやすくする海馬の先天的形成異常と、けいれん重積によって起こる海馬および視床の二次的な障害が組み合わさった 2 ヒットの機序が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

- 1) 奥村彰久、夏目淳、渡辺一功 小児のてんかん Clinical Neuroscience 2008;26:36-9. (査読なし)
- 2) Fukasawa T, Suzuki M, Miura K, Itomi K, Kidokoro H, Okumura A, Maruyama K, Kubota T, Kondo Y, Kato T, Hayakawa F, Natsume J, Watanabe K. Clinical characteristics of epilepsy with early infantile onset. Epilepsia 2008;49:216. (査読なし)

- 3) Nakata T, Tsuji T, Kubota T, Maruyama K, Okumura A, Natsume J. Early differential diagnosis of prolonged febrile seizure and acute encephalopathy: EEG and MRI studies. *Epilepsia* 2008; 49:410. (査読なし)
- 4) Natsume J, Sofue A, Maruyama K, Fukasawa T, Nakata T, Negoro T, Watanabe K, Bernasconi N, Bernasconi A. Thalamic involvement in patients with prolonged febrile seizures -A Voxel-based Morphometric Study- *Epilepsia* 2009; 50:429. (査読なし)
- 5) Hirabayashi Y, Okumura A, Kondo T, Magota M, Kawabe S, Kando N, Yamaguchi H, Natsume J, Negoro T, Watanabe K. Efficacy of a diazepam suppository at preventing febrile seizure recurrence during a single febrile illness. *Brain Dev.* 2009;31: 414-8. (査読あり)
- 6) 丸山幸一、糸見世子、祖父江文子、夏目淳 回復期に一過性の不随意運動と辺縁系症状を伴った急性脳炎・脳症の3例 脳と発達 2009;41:33-36. (査読あり)
- 7) Bernhardt B, Kim H, Natsume J, Bernasconi A. mapping thalamic nuclear pathology In temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:90. (査読なし)
- 8) 夏目淳、祖父江文子、丸山幸一、横井摂理、内木美紗子、中田智彦、東慶輝、深沢達也、奥村彰久、根来民子、渡邊一功 熱性けいれん重積症における視床の障害 Voxel-based morphometry による検討 脳と発達 2009;41:S184. (査読なし)
- 9) 内木美紗子、横井摂理、東慶輝、深沢達也、平岩文子、夏目淳、根来民子、渡邊一功 初発の熱性けいれん重積における海馬の形態異常の検討 脳と発達 2009;41:S169. (査読なし)
- 10) 夏目淳、祖父江文子、丸山幸一、横井摂理、中田智彦、内木美紗子、石原尚子、奥村彰久、根来民子、渡邊一功 熱性けいれん重積発症後の海馬体積の経時的変化 てんかん研究 2010;28:273. (査読なし)
- 11) 中田智彦、夏目淳、深沢達也、平岩文子、丸山幸一、根来民子、渡邊一功 熱性けいれん重積の急性期における視床の関与 -MRI Volumetric study- 脳と発達 2010;42:S286 (査読なし)
- 12) 横井摂理、辻健史、中田智彦、久保田哲夫、丸山幸一、糸見世子、祖父江文子、梶田光春、奥村彰久、夏目淳、根来民子、渡邊一功 熱性けいれん重積後の急性期拡散強調画像異常とてんかん発症 2010;42:S207 (査読なし)
- 13) Hirabayashi Y, Natsume J, Okumura A. Reply comments to 'Efficacy of a diazepam

at preventing febrile seizure recurrence after febrile illness'. *Brain Dev.* 2011 Jan;33(1):91. (査読あり)

14) 夏目淳 熱性けいれんと側頭葉てんかん 小児科診療 2011;74 (印刷中) (査読なし)

15) 夏目淳 熱性けいれん：熱性けいれん重積と側頭葉てんかんについて 現代医学 2011 (印刷中) (査読無し)

[学会発表] (計14件)

1) Natsume J, Bernasconi N, Miyauchi M, Naiki M, Yokotsuka T, Maruyama K, Sofue A, Bernasconi A. Diffusion Weighted Image Abnormalities and Glucose Hypometabolism in Patients with Prolonged Febrile Seizures -Partial Volume Correction Study-. 11th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Tokyo, Japan, April 10-11, 2008.

2) 横井摂理、辻健史、中田智彦、久保田哲夫、丸山幸一、糸見世子、加藤徹、祖父江文子、梶田光春、奥村彰久、夏目淳 熱性けいれん重積症の急性期拡散強調画像と発作症状、脳波所見 第50回日本小児神経学会総会、東京、2008年5月28-31日

3) 内木美紗子、横井摂理、東慶輝、深沢達也、平岩文子、夏目淳、根来民子、渡邊一功 初発の熱性けいれん重積における海馬の形態異常の検討 第51回日本小児神経学会総会、米子、2009年5月28日

4) Natsume J, Sofue A, Maruyama K, Fukasawa T, Nakata T, Negoro T, Watanabe K, Bernasconi N, Bernasconi A. Thalamic involvement in patients with prolonged febrile seizures -A Voxel-based Morphometric Study- 63rd annual meeting of the American Epilepsy Society. Boston, USA, December 7, 2009.

5) 夏目淳、祖父江文子、丸山幸一、横井摂理、中田智彦、内木美紗子、石原尚子、奥村彰久、根来民子、渡邊一功 熱性けいれん重積発症後の海馬体積の経時的変化 第44回日本てんかん学会、岡山、2010年10月14日

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

夏目 淳 (NATSUME JUN)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：60422771

(2) 研究分担者

根来 民子 (NEGORO TAMIKO)

岡崎女子短期大学・短期大学・非常勤講師  
研究者番号：40172754

(3) 連携研究者

なし