

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591124

研究課題名（和文） てんかん児の前頭葉機能障害に関する神経機能解剖学的研究

研究課題名（英文） Neurofunctional/neuroanatomical investigation for frontal lobe dysfunction in children with epilepsy

研究代表者

金村 英秋（KANEMURA HIDEAKI）

山梨大学・大学院医学工学総合研究部・助教

研究者番号：40359724

研究成果の概要（和文）：前頭葉体積とてんかんと関連は、良性小児てんかんやてんかん性脳症において、発作頻度・脳波所見の増悪が長期間持続すると、前頭前野の成長に影響を及ぼす可能性が示された。高次脳機能障害を含めたてんかんの難治化と脳波所見との関連は、発作の難治化・認知行動異常を来たす危険因子として、突発波の高頻度出現・長期持続が挙げられた。さらに、突発波の前頭部焦点も難治化と関連性を認めた。てんかん児の QOL 向上に発作の早期抑制、脳波の早期改善が重要であるという知見を得た。

研究成果の概要（英文）：By using 3D-MRI volumetric analyses, we confirmed that seizure and the duration of paroxysmal anomalies may be associated with prefrontal lobe growth abnormalities, which are associated with neuropsychological problems in children with epilepsy. Moreover, we confirmed that a combination of spike rate and extended periods of high frequency of paroxysmal EEG abnormalities may predict the evolution of atypical rolandic epilepsy. The urgent suppression of these seizure and EEG abnormalities may be necessary to prevent the progression of neuropsychological impairments.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：てんかん、前頭葉、前頭前野、高次脳機能、脳波、突発波頻度、QOL

## 1. 研究開始当初の背景

成長、発達は小児の最大の特徴であり、小児の存在そのものである。小児の脳、とりわけ前頭葉は脆弱性が高く、外的・内的要因によりその成長・発達に容易に

支障を来たす。その要因の一つにてんかん発作が挙げられ、前頭葉てんかんをはじめとするてんかん児においても認知、情動、行動障害をきたすことが近年知られてくるようになり、正常知能を有した

てんかん児においても特別支援教育が必要な場合が少なくないとも報告されている。てんかんではその治療目標として発作抑制だけでなく、社会的予後も十分考慮されなければならない。しかし、てんかんの診療では治療の重点が発作の抑制におかれ、認知・行動障害については十分考慮されていない。

一方、前頭前野は近年、ゲーム脳あるいは ADHD との関連も指摘されるなど注目を集めている。前頭前野を切除された患者が人格を崩壊させることから、以前よりヒトとしてヒトたる意味で重要な部位とされおり、思考・行動の抑制・情動の制御・意志決定・記憶に関与すると想定されている。ADHD や自閉症、学習障害などの発達障害に関しても、その機能的異常の責任部位として前頭前野が想定されてきている。

認知障害などに対してはこれまで教育的アプローチが中心であったが、近年、神経心理学的に前頭前野をはじめとする高次脳機能が明らかになるにつれ、認知心理学的解析が活発に行われてきている。1990年代以降、神経心理学、神経学、神経放射線学、神経生理学、リハビリテーション学を包括した認知神経学の急速な進歩に相まって、てんかんに伴う認知・行動障害に対する医学的アプローチにおいても、医学的診断と治療という立場に立脚した新たな視点からの研究が重要と考えられている。

## 2. 研究の目的

てんかんにより認知・情動・行動に関与するとされる前頭葉、前頭前野の成長・発達にどのような影響を及ぼすかを明らかにする。具体的には、てんかん発症後、MRI を用いて神経放射線学的に前

頭葉、前頭前野体積や拡散係数を経時的に計測し、その成長過程を健常児と比較することで、前頭葉、前頭前野の成長に てんかんがどのように影響を及ぼすかを検討する。

次に、SPECT activation study を始めとする機能解剖学的検討や、近赤外分光法 (NIRS) を用いた神経心理学的検討もあわせて経時的に施行し、認知・情動・行動など前頭前野の機能的側面についても検討を加える。

さらに、てんかん児の行動評価をスコア化し、これら神経放射線学的、機能解剖学的、心理学的検討結果との関連について解析を加えることで、高次脳機能の発達の側面に対しててんかんがどのように影響を及ぼしているかを明らかにする。

これらの検討を行うことで、てんかん治療の適正化を図り、認知・行動も含めた高次脳機能における予後も解明し、てんかんへの医学的アプローチに新しい側面を提供していく。

## 3. 研究の方法

てんかん児における認知障害・行動異常においては前頭前野の関与が想定されている。前頭前野の発達を解剖学的視点より検討する。初年度は、三次元 MRI を撮像し、前頭葉、前頭前野の体積を定量的に測定し、その成長過程を客観的に検討する。同様に拡散強調画像 (DWI) を撮像し、前頭前野をはじめとした脳各部位の拡散係数を算出し、その発達過程を検討する。次に前頭葉機能の正常発達を各種神経心理学的検査施行中の SPECT activation study、NIRS 測定を行い、activation study と安静時における健

常者のデータを SPSS で統計処理し、statistical parametric mapping (SPM) を作成して、前頭葉機能の視覚、聴覚短期記憶局在部位の決定とその発達的变化を検討する。次年度は解剖学的検討をてんかん患児にも経時的に行い、てんかんによる前頭前野への成長・発達への影響を検討し、てんかんの社会的予後を確立する。

#### 4. 研究成果

無熱性けいれん初発児の自然予後、てんかん移行への危険因子を明らかにするために、無熱性けいれん初発児の経過を追った。てんかん移行率は30ヵ月時点で60%前後であった。またてんかん移行の危険因子として、(1) 部分発作、(2) 脳波上の焦点性突発波の存在、が挙げられた。

次に、てんかん患児における認知障害・行動異常に関与すると想定されている前頭前野の発達を解剖学的視点より検討した。行った検討として、(1) 三次元MRIを撮像し、コンピュータ解析処理ソフトを用いて脳表面の3-D画像を作成。(2) 解剖学的に正確な部位同定を行い、前頭葉および前頭前野の体積を定量的に測定し、その成長過程を客観的に検討した。健常児においては、前頭葉に占める前頭前野体積の比率は思春期前後(7~15歳)で急速に増大し、以降は成人値とほぼ同様になるとの結果をもとに、てんかん児での経緯を検討した。前頭前野体積はてんかん児の発作頻度や脳波所見により、相違を認めた。良性小児てんかんやてんかん性脳症において、発作頻度・脳波所見の増悪(突発波頻度の増加など)が長期間持続すると、前頭前野の成長に影響を及ぼす可能性が示

された。また、前頭葉てんかんでは発作頻度によって前頭前野の成長に相違を認めたことから、てんかん発作そのものが脳に形態的影響をもたらす可能性が示された。

さらに、高次脳機能障害を含めたてんかんの難治化と脳波所見との関連性について検討した。熱性けいれんにおいて、前頭部に突発波を有する場合、その後にてんかんを発症するリスクが高まることを確認した。また、良性小児てんかんにおいて発作の難治化・認知行動異常を来す危険因子として、突発波の高頻度出現・長期持続が挙げられた。さらに、突発波の前頭部焦点も難治化と関連性を認めた。このことより、前頭部突発波を有する児では難治化に留意し、てんかん児のQOL向上に発作の早期抑制、脳波の早期改善が重要であるという知見を得た。

#### 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 17 件)

- 1) Kanemura H, Aihara M. Neurobiological effects of CSWS on brain growth: A magnetic resonance imaging volumetric study. J Pediatr Epilepsy 2012; 1: 187-193 (査読有)
- 2) Kanemura H, Aihara M. Epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep: when and how should we treat? Pediatr Therapeut 2012; 2: e113 (査読有)
- 3) 金村英秋. 小児の痙攣重積・意識障害. Q36. 低酸素性虚血性脳症. 小児科学レクチャー 2012; 2 (4): 933-938 (査読無)
- 4) Kanemura H, Sano F, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. Do sequential EEG changes predict atypical clinical features in rolandic epilepsy? Dev Med Child Neurol 2012; 54: 912-917 (査読有)
- 5) Kanemura H, Sano F, Mizorogi S, Aoyagi

- K, Sugita K, Aihara M. Duration of recognized fever in febrile seizure predicts later development of epilepsy. *Pediatr Int* 2012; 54: 520-523 (査読有)
- 6) Kanemura H, Sano F, Maeda Y, Sugita K, Aihara M. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: a pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. *Seizure* 2012; 21: 496-500 (査読有)
  - 7) Kanemura H, Sano F, Shimoyama H, Sugita K, Aihara M. Thalamic hypoperfusion on SPECT in epilepsy with bilateral synchronous discharge. *J Pediatr Epilepsy* 2012; 1: 37-42 (査読有)
  - 8) Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev* 2012; 34: 302-307 (査読有)
  - 9) Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M. Repeated seizures induce prefrontal growth disturbance in frontal lobe epilepsy. *Brain Dev* 2012; 34: 175-180 (査読有)
  - 10) Kanemura H, Nakamura K, Sugita K, Aihara M. Pseudonormalization on diffusion-weighted MR imaging is ominous sign in Leigh syndrome. *J Pediatr Neuroradiol* 2012; 1: 59-63 (査読有)
  - 11) Kanemura H, Aihara M. How do we manage to treat for benign focal epilepsies? *Pediatr Therapeut* 2011; 1: e102 (査読有)
  - 12) Kanemura H, Sano F, Sugita K, Aihara M. Ictal SPECT of thalamocortical coupling in a patient with frontal absence. *Neuropediatrics* 2011; 42: 200-203 (査読有)
  - 13) Kanemura H, Sano F, Sugita K, Aihara M. Effects of ethyl loflazepate on refractory epilepsy in children. *J Child Neurol* 2011; 26: 1283-1288 (査読有)
  - 14) Kanemura H, Hata S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. Serial changes of prefrontal lobe growth in the patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes presenting with cognitive impairments/behavioral problems. *Brain Dev* 2011; 33: 106-113 (査読有)
  - 15) Kanemura H, Hatakeyama K, Sugita K, Aihara M. Epilepsy in a patient with focal dermal hypoplasia. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 135-138 (査読有)
  - 16) 金村英秋. 画像検査の選択と解釈. 必携! けいれん、意識障害—その時どうする I. けいれんの治療と管理. 1. けいれん重積の対応. *小児内科* 2011; 43 (増刊号): 314-317 (査読無)
  - 17) Kanemura H, Sugita K, Aihara M. Prefrontal lobe growth in a patient with continuous spike-waves during slow sleep. *Neuropediatrics* 2009; 40: 192-194 (査読有)
- [学会発表] (計 18 件)
- 1) 金村英秋、佐野史和、溝呂木園子、反頭智子、杉田完爾、相原正男. 熱性けいれん初回発作児における両親の心理行動. 第 30 回山梨小児保健学会. 平成 24 年 12 月 15 日. 山梨県中央市
  - 2) 金村英秋、佐野史和、反頭智子、杉田完爾、相原正男. BECT 患児における発作反復の有無と脳波所見の推移. 第 42 回日本臨床神経生理学会. 平成 24 年 11 月 8~10 日. 東京
  - 3) 金村英秋、佐野史和、反頭智子、杉田完爾、相原正男. Effects of levetiracetam on secondary bilateral synchrony in refractory epileptic children. 第 46 回日本てんかん学会. 平成 24 年 10 月 11~12 日. 東京
  - 4) Kanemura H, Sano F, Mizorogi S, Tando T, Sugita K, Aihara M. Parental fear of the first febrile seizure in their child. Joint 12<sup>th</sup> International Child Neurology Congress and 11<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. May 27-June 1, 2012. Brisbane
  - 5) 金村英秋、佐野史和、保坂裕美、溝呂木園子、反頭智子、青柳閣郎、杉田完爾、相原正男. Atypical BECT 患児における認知機能の経時的推移. 第 54 回日本小児神経学会総会. 平成 24 年 5 月 17~19 日. 札幌
  - 6) Kanemura H, Sano F, Tando T, Aihara M. Can EEG characteristics predict later development of epilepsy in children with autism spectrum disorders? Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders. December 1-3, 2011. Tokyo
  - 7) 金村英秋、溝呂木園子、青柳閣郎、保坂裕美、杉田完爾、相原正男. 治療抵抗性を示した BECT 患児における認知機能の経時的推移. 第 41 回日本臨床神経生理学会 サテライトシンポジウム 1 第 22

- 回小児脳機能研究会. 平成 23 年 11 月 10 日. 静岡
- 8) 金村英秋、溝呂木園子、青柳閣郎、保坂裕美、反頭智子、杉田完爾、相原正男. 治療抵抗性を示した BECT 患児における K-ABC の経時的推移. 第 16 回認知神経科学会. 平成 23 年 10 月 22~23 日. 北九州
  - 9) 金村英秋、佐野史和、反頭智子、畠山和男、相原正男. 自閉性障害患児における てんかん発症と脳波所見との関連. 第 45 回日本てんかん学会. 平成 23 年 10 月 6~7 日. 新潟
  - 10) 金村英秋、畠山和男、相原正男. 骨塩量低下を呈する重症児への日光浴促進の有用性. 第 37 回日本重症心身障害学会. 平成 23 年 9 月 29~30 日. 徳島
  - 11) Kanemura H, Sano F, Yamashiro D, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. 29<sup>th</sup> International Epilepsy Congress. August 28 - September 1, 2011. Rome
  - 12) 金村英秋、下山 仁、杉田完爾、相原正男. 脳波上の二次性両側同期発射は視床が関与する—SPECTによる検討—. 第 47 回日本小児放射線学会. 平成 23 年 6 月 24~25 日. 甲府
  - 13) 金村英秋、佐野史和、畠山和男、杉田完爾、相原正男. Panayiotopoulos 症候群における重積発作の既往の有無と前頭前野体積との関連. 第 53 回日本小児神経学会総会. 平成 23 年 5 月 26~28 日. 横浜
  - 14) 金村英秋、保坂裕美、杉田完爾、相原正男. ロフラゼブ酸エチルが有効であった CSWS の 1 例. 第 116 回日本小児科学会甲信地方会. 平成 22 年 11 月 14 日. 松本
  - 15) 金村英秋、佐野史和、畑 園子、下山 仁、相原正男. 無熱性けいれん初発児の脳波焦点部位とてんかん発症との関連. 第 40 回日本臨床神経生理学会学術大会. 平成 22 年 11 月 1~2 日. 神戸
  - 16) 金村英秋、反頭智子、加賀佳美、畠山和男、杉田完爾、相原正男. てんかん児における汚名意識と生活の質との関連. 第 44 回日本てんかん学会. 平成 22 年 10 月 14~15 日. 岡山
  - 17) Kanemura H, Yamashiro D, Sano F, Sugita K, Aihara M. Treatment of refractory epileptic children with ethyl loflazepate. BIT' s 1<sup>st</sup> Annual World Congress of NeuroTalk-2010. June 25-28, 2010. Singapore
  - 18) 金村英秋、畑 園子、畠山和男、杉

田完爾、相原正男. 前頭葉てんかん児における発作持続期間と前頭前野体積との関連—3-D MRI による前方視的検討—. 第 52 回日本小児神経学会総会. 平成 22 年 5 月 20~22 日. 福岡

〔図書〕(計 3 件)

- 1) Kanemura H, Aihara M. Sequential prefrontal lobe volume changes in epileptic patients with continuous spikes and waves during slow sleep. In: Gadze ZP (Ed). Epilepsy in Children - Clinical and Social Aspects. Croatia: INTECH, 2011; 13-24
- 2) 金村英秋. 症例 10. アトモキセチンが効果を示した混合型 ADHD の 1 例. アトモキセチン症例報告集. 東京: メディカルレビュー社, 2011; 50-51
- 3) 金村英秋. 発達の遅れ. 石井栄三郎編. 小児科臨床ピクシス 23 巻 症状からみた検査の進め方と解釈. 東京: 中山書店, 2011; 152-155

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金村 英秋 (KANEMURA HIDEAKI)  
山梨大学・医学工学総合研究部・助教  
研究者番号: 40359724

(2) 研究分担者

相原 正男 (AIHARA MASAO)  
山梨大学・医学工学総合研究部・教授  
研究者番号: 30242639

(3) 連携研究者

なし