

## 小児科領域における研究と治療の進歩

## (4) 小児てんかん

東京女子医科大学小児科

オグニ ヒロカズ  
小国 弘量

(受理 平成 23年 2月 17日)

## Up-to-date Information on Medical Care and Research in Pediatrics

## (4) Childhood Epilepsy

Hirokazu OGUNI

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

We reviewed the recent progress in the treatment of childhood epilepsy and the search for responsible genes underlying specific epilepsy syndromes. New antiepileptic drugs (AED) including GBP, TPM, LTG and LEV have been introduced in Japan in the past 3 years. These agents have been used routinely in the EU and U.S. for the past decade, where next generation AEDs, such as lacosamide, will soon be available. Although a significant number of patients with intractable epilepsy could benefit greatly from these new AEDs, the choice of AED may be a difficult decision for physicians to make. The Expert Consensus (EC) Guidelines can be referred to by physicians when selecting the most appropriate AED, as they provide expert opinions on questions which have not yet been adequately addressed in research studies. There has been a resurgence of interest in ketogenic diet therapy (KD) worldwide, since 1980. The modified Atkins diet has been introduced as an alternative diet therapy to improve compliance. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1-DS) is a treatable metabolic encephalopathy caused by impaired glucose transported to the brain. GLUT1-DS is characterized by early onset epilepsy, developmental delay, spastic palsy, ataxia, and dystonia. This syndrome can be treated effectively with KD which provides keton as an alternative fuel for the brain. In recent years, the age at which patients undergo epilepsy surgery has decreased, such that even young children and infants undergo surgery. However, the criteria for optimal patient selection and timing of surgery in children with refractory epilepsy need to be determined. Many new gene mutations including *ARX*, *STK9/CDKL5*, *SPTAN1*, and *STXBP1*, responsible for early infantile epileptic encephalopathy has been discovered in Japan. However, their genotypes, phenotype correlations, incidences, treatment responses as well as prognoses still need to be determined. In Dravet syndrome, approximately 80% of patients have been shown to carry *SCN1A* mutation, and the other 20% were found to have *PCDH19* mutation, and these manifested a milder clinical course than typical Dravet syndrome.

**Key Words:** antiepileptic drugs, ketogenic diet, catastrophic infantile epilepsy, glucose transporter 1 deficiency syndrome, dravet syndrome

## 緒 言

小児神経学の中でも小児てんかんの分野では、世界的に新規抗てんかん薬の開発、導入、てんかん外科手術の適応拡大やケトン食療法の見直しを含めた治療法の進歩、改善が目覚ましい。また細胞遺伝学、

遺伝子工学の進歩は染色体疾患から Mendel 遺伝を呈する多数の遺伝性疾患で原因遺伝子が明らかになってきているが、てんかんもその例外でなく成因の解明が着実に進歩している。本稿では、小児てんかんの治療と成因解明の進歩を中心に述べたい。

## 1. 新規抗てんかん薬の導入と小児てんかん発作治療のエキスパート・コンセンサスガイドライン

日本では欧米に比較し新規抗てんかん薬の導入が10年以上遅れていたが、2007年よりガバペンチン(GBP)、トピラメート(TPM)、ラモトリギン(LTG)、そして2010年10月よりレベチラセタム(LEV)が発売され、一気に追いついてきた感がある。さらに未導入であったオクスカルバゼピン(OXC)、ルフィナマイド、スチリペントールも治験が進行中である。ただし、欧米ではTPM、LTG、LEVなどはすでに第一、二選択薬で使用されつつあり<sup>1)~4)</sup>、ルフィナマイド、バイガバトリンや次世代のラコサマイドが新たに導入され、さらにOXCの次の世代であるエスリカルバゼピンが導入予定である。これらの新薬の導入は、既存の抗てんかん薬に抵抗性、あるいは副作用で継続困難な患者において多大な恩恵をもたらすはずである。しかしながら、治療薬選択にあたって抗てんかん薬の種類が多いとその選択順位をどうするかが問題となる。その意味で日本における新規抗てんかん薬の選択基準や従来の抗てんかん薬との比較等、早急に認識することがてんかん患者の治療上早急な課題となってきている。各種てんかん発作に対する抗てんかん薬治療効果に関しては、無作為プラセボ比較研究やそのメタ分析研究が重要視されている。しかしながら無作為プラセボ比較研究の実証的価値は高いが、対象となる群は主として治療抵抗性てんかんか、逆に軽症のてんかんであり必ずしも正当な判断ができるわけではない。また、複数の薬物について比較研究されることは少ない。特に小児においては倫理的な問題もあり、この無作為プラセボ比較研究は世界的に少ない<sup>5)</sup>。

このような欠点を補うため最近、実際の臨床現場で役立つエキスパート・コンセンサス(EC)研究が神経・精神疾患に応用されている<sup>6)</sup>。これは、長い臨床経験に基づいた専門医の意見を集め、統計的手法を用いて集約する方法である。すでに小児てんかん治療のEC研究結果が米国では2005年に、その欧州版が2007年に報告された<sup>7,8)</sup>。両者の研究結果はほぼ同等となっており興味深い。日本で導入された直後の新規抗てんかん薬や今後導入予定の抗てんかん薬が従来のものと取って代わっているものも多く、これから使用し始める我々にとって示唆に富む研究である。我々も2008年に日本の小児てんかん専門医を対象にこのEC研究を参考に同様のアンケート調査を行ったが、日本における治療薬の選択基準の差異

は明らかであった<sup>9)</sup>。カルバマゼピン(CBZ)、バルプロ酸(VPA)以外の抗てんかん薬の選択順位は米欧と日本では大きく異なり前者ではベンゾジアゼピン系の薬剤の使用が少なくOXC、LTG、TPM、LEVなどの新規抗てんかん薬が早期に導入されていた。米欧のEC研究の結果は、今後の日本における新規抗てんかん薬の選択にあたり大いに参考となろう。

また最近、てんかんを持つ妊娠可能女性に対する抗てんかん薬の副作用としてVPAの胎児に対する催奇形性のみでなく知的障害の問題がでてきている<sup>10,11)</sup>。Meaderらは前方視的研究でVPA1,000mg/日以上服薬している母親から生まれた小児では他の抗てんかん薬を服薬していた母親から生まれた児に比して有意にIQが低くなることを警鐘している<sup>11)</sup>。すでに欧米では催奇形性の問題と併せて妊娠可能女性における抗てんかん薬治療に関して特発性全般てんかんではVPAではなくLTGの単剤使用が推奨されている<sup>7,8,12)</sup>。小児科領域では特発性全般てんかんのみでなく特発性部分てんかんにおいてもVPAがよく使用されている。問題は日本においてLTGの単剤使用が認められていないこと、またLTGがその効果においてVPAに劣り、変更困難な例が存在することである。VPAにおいても1,000mg/日以下の使用量であるか血中濃度で70 $\mu$ g/ml以下であれば催奇形性や知的障害の合併も他剤と有意な差がないという事実もあり、現在その選択順位を含めて検討されている段階である<sup>13)</sup>。

## 2. ケトン食療法の再検討

ケトン食療法(KD)は、小児の難治性てんかんに対する非薬物的治療法であり、その歴史は古く1911年にさかのぼる。てんかん発作を持つ小児が偶然飢餓状態になったとき、発作が著しく減少したことがきっかけである。その後、1921年にWilderらは、高脂肪食、低炭水化物食によるケトーシスがてんかん発作を抑制することを見出し、KDを確立したのである<sup>14)</sup>。しかしKDは、眠気、低血糖、脱水、嘔吐、体重増加または減少、成長不良、腎結石、高コレステロール血症、動脈硬化、ビタミン不足、食事拒否、空腹感から盗み食いなどの副作用や問題点も多く、実際の治療に用いるのが難しかった。難治性てんかんに効果があるという事実はあったが、食事制限が厳しくKDを長期持続することの困難さから適応は限られていた<sup>15)~17)</sup>。日本国内だけでなく世界においても、一時期KDを実践する医療機関が少なくなり、KDの有効性も十分に信頼されていなかったことか

ら、顧みられなかった時期もあった。しかし、1980年代に入り再びKDの持つ抗てんかん発作作用や認知面に関する副作用の少なさが見直され始めた。さらにチャーリーKD支援財団が創設された後、ここ10年以上の間に公表論文が飛躍的に増え、さらにKDを提供するてんかん専門施設も増加し、難治性小児てんかん治療においてKDが果たす役割が明確になってきている<sup>18)~21)</sup>。またKDの代替治療として、2003年にKossoffらがアトキンス食療法<sup>22)</sup>、2005年にPfeiferとThiele<sup>23)</sup>が低血糖指数治療を発表している。2009年米国てんかん学会は、「KDを受ける小児に最適な臨床管理：国際KD研究グループによる推奨」を発表した<sup>24)</sup>。さらに同年、KDは無作為比較試験においてもその有効性が証明され、初めてエビデンスをもった有効な抗てんかん治療法であることが認知された<sup>25)</sup>。最近、欧米のみでなく韓国を中心としたアジア圏からも多くの論文が出されている<sup>19)26)27)</sup>。最近、中でもアトキンス食療法は我々も注目している治療食で、東京女子医科大学病院において試みている。アトキンス食はもともと体重減量目的のダイエット食であるが、炭水化物を極端に制限して脂肪を燃焼させる“食べてやせられる”という画期的なものである<sup>28)</sup>。このアトキンス食を改良したものがアトキンス食療法であり、炭水化物の制限のみで蛋白質、カロリー制限がなく従来のケトン食療法の欠点である空腹感、口渇感、蛋白質の欠乏状態が少ない点で長期の食事療法継続に適している。すでにKossoffら、Kangらは難治性てんかんの治療として使用し、その成績が従来のケトン食療法と遜色がないことを報告している<sup>29)30)</sup>。

ケトン食療法の機序は、ケトン食療法の発見からおおよそ1世紀が経過しようとしているにもかかわらず、いまだに解明されていない。現在ケトン体、低炭水化物、不飽和脂肪酸等による複合的な機序が推定されている。ケトン体による抗けいれん作用としてはβ-ヒドロキシ酪酸(beta-hydroxybutyrate)とアセト酢酸(acetoacetate)の両者によりマウスおよびラットの黒質網様部の神経細胞の自然発火頻度が減少し、ATP感受性カリウムチャンネル阻害薬の存在下および同ノックアウトマウスにおいては同様の現象を認めなかったことが報告され、同チャンネルを介した抗けいれん作用が提唱されている<sup>31)</sup>。低炭水化物による抗けいれん作用として最近になり、2-deoxyglucose (2-DG) というグルコースリン酸イソメラーゼ(phosphoglucose isomerase)の阻害により

解糖を抑制するグルコース類似物質が、幾つかのてんかん動物モデルにおいて発作を抑制することが報告され注目されている<sup>32)</sup>。また不飽和脂肪酸による抗けいれん作用としてケトン食療法により多価不飽和脂肪酸の一種であるドコサヘキサエン酸(docosahexanoic acid)やアラキドン酸(arachidonic acid)等が血中で上昇し<sup>33)</sup>、それらはマウスの海馬においてけいれん域値を上昇させることが報告されており、ナトリウムチャンネルやカルシウムチャンネルの阻害による機序が推定されている<sup>34)</sup>。

### 3. グルコース輸送蛋白1 (glucose transporter type 1 : GLUT1) 欠損症

GLUT1欠損症とは、脳のエネルギー代謝基質である糖が、その転移酵素の欠損のため中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で、1991年にDe Vivoらにより初めて報告された<sup>35)</sup>。日本においても2004年に我々が初めて本邦例を報告した<sup>36)</sup>。本症は常染色体優性の遺伝性疾患であり、90%にSLC2A1 (GLUT1) 遺伝子(1p35-31.3)におけるヘテロ接合性の変異を認め、大多数はde novoである<sup>37)</sup>。てんかん発作は乳児早期に発症し、オプソクローヌスに類似した異常眼球運動発作や無呼吸発作が先行することがある。発作型は全般性強直間代、ミオクローニー、非定型欠神、定型欠神、脱力、部分発作とさまざまであるが、てんかん発作のない症例も報告されている<sup>38)~41)</sup>。神経学的には筋緊張低下を認め、小脳失調、痙性麻痺、ジストニアなどの複合的な運動障害が遅発性に出現する。構語障害は全例に認め、失調性である。認知障害は、学習障害の程度から重度精神遅滞までさまざまである。社会性があり、親しみやすい。重症例では後天性小頭症が合併する。本症に認める症状は、空腹、運動時に増悪(特に早朝空腹時に強く)、食後に改善するという特異的な消長である。発作症状は年齢とともに改善し、思春期を経て安定してくるとされる。髄液検査では、低血糖の不在下に髄液糖は40mg/dl以下、髄液糖/血糖比は0.45以下(平均0.35)、髄液乳酸値は正常~低下を呈する。頭部CT・MRIでは大脳萎縮、髄鞘化遅延など非特異的所見を呈する。発作間欠期脳波では背景脳波の徐波化を認める。てんかん波はないことが多いが、初期に焦点性棘波を、成長とともに2.5~4Hzの全般性棘徐波を認める。遺伝子検査にて確定診断されるが、遺伝子異常がない場合は赤血球3-O-methyl-D-glucose取り込み試験や赤血球膜におけるGLUT1免疫反応定量を行う。GLUT1欠損症に

おいては、てんかん発作のみでなく精神遅滞、失調や不随意運動のみの症例、最近では定型欠神発作を主徴とする例も報告されてきており、臨床表現形の多様性について研究が待たれる<sup>42)</sup>。本症はケトン食療法により、神経細胞のエネルギー供給物質を糖からケトン体に代用させることができると考えられている。そのためケトン食療法によりてんかん発作や神経・精神症状が改善すると考えられており、診断がつき次第ケトン食療法が行われている。しかし長期治療として従来のケトン食療法は、カロリー、蛋白制限などより食べにくく継続が困難な小児も存在する。最近では、より調理が簡便で、制限が緩く、より継続しやすい前述のアトキンス食療法が本症の治療として注目されている<sup>43)</sup>。

#### 4. 小児難治性てんかんに対する外科手術、迷走神経刺激術療法

てんかん外科手術療法は、成人難治性てんかんより小児難治性てんかん、さらに乳幼児難治性てんかんへと適応拡大が進んでいる。特に乳幼児期の難治性てんかんの一部は北米で破局性てんかんと提唱されているように発作回数だけではなく認知、発達に大きな障害を与えるてんかんと認識されている<sup>44)~47)</sup>。この乳幼児破局性てんかんを構成するてんかん群は、現在のてんかん症候群分類でいうとてんかん外科的適応のある Rasmussen 脳炎、focal cortical dysplasia (FCD) による症候性部分てんかん、片側巨脳症による症候性部分てんかん、Sturge-Weber 症候群に合併するてんかん、startle reflex epilepsy with infantile hemiplegia、hypothalamic hamartoma に伴うてんかんなどが、また外科適応のない(乏しい)群としては migrating partial seizures of infancy、大田原症候群(OS)、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群(LGS)、Dravet 症候群、Landau-Kleffner 症候群、epilepsy with myoclonic-astatic seizures (EM-AS) などが包括される<sup>44)47)</sup>。ただし後者の West 症候群の ACTH 治療不応例の一部ではてんかん外科手術も世界的に試みられている<sup>45)48)~50)</sup>。特に高解像度 MRI、PET、SPECT などの脳機能画像の進歩、MEG により West 症候群の一部では FCD の存在や半球巨脳症の存在が明らかになり、一部の施設では皮質切除術、半球切除術が積極的に行われている。また皮質切除術が困難な例に対してまず脳梁離断術を行い、その結果、側方性、局在性が明らかになった場合にのみ皮質切除術を行っている施設もある<sup>51)</sup>。ただし ACTH 不応性 West 症候群の外科

手術の適応に関してまだ世界的にもコンセンサスが得られておらず現在全国規模あるいはアジア圏を含めた地域で検討が進められている。乳幼児破局性てんかんは、現在のてんかん症候群分類により診断可能であり、頻度としてその多くは West 症候群ないしその周辺群が最も多いと考えられる。これらの症例の多くは抗てんかん薬が無効で ACTH 治療が最も有効であるが、ACTH 治療無効例の治療手段については手探り状態であり、施設によりケトン食療法、脳梁離断術、焦点切除術など試みられているがその治療ガイドラインの作成が求められている<sup>52)</sup>。

最近、てんかん外科治療の適応のない難治性てんかんにおいて迷走神経刺激術が北米を中心に試みられている。すでにその施行例は 50,000 例に及んでおり、日本においても 2010 年 7 月より保険適応となった。本治療法は、左頸部迷走神経に刺激電極を留置し、皮下を通して腹部に刺激装置と電池を埋め込む簡単な手術手技で行われるため、てんかん外科手術より安全で簡便に施行可能である。すでに成人のみでなく小児の難治性てんかんにおいても試みられており一定の有効性が示されている<sup>53)</sup>。この装置で断続的に迷走神経刺激をすることにより約 1/3 の患者で明らかな認知機能や全身性の副作用なしに 50% 以上の発作抑制が得られるとされる。その適応は定まってなく Lennox-Gastaut 症候群(LGS)より部分てんかんまで様々なてんかんで試みられている。年齢は刺激装置の埋込から 4 歳以上が推奨されている。最近の報告では結節性硬化症に伴う難治性てんかんに一定の効果があるという報告が多い<sup>54)</sup>。

#### 5. てんかんの遺伝子研究

大田原症候群や West 症候群などの乳児てんかん性脳症の成因に関して新たな遺伝子の発見が相次いでいる。ARX、STK9/CDKL5、SPTAN1、STXBP1 遺伝子変異であり、いずれも大田原症候群、症候性 West 症候群で特に重度の精神運動発達遅滞を伴う症例である<sup>55)~58)</sup>。現時点では、まだ phenotype の特異性に関しては十分ではないが、今後 genotype/phenotype の検討や頻度、治療に対する反応や予後などの情報が明らかにされてこよう。

遺伝子といえば Dravet 症候群に関する研究も進行している。本症候群に関しては多くの臨床研究、また SCN1A 変異が判明してからは遺伝子研究がなされてきた<sup>59)60)</sup>。従来 SCN1A 変異が陰性であった一部の例で sequence 法では見逃されていたエクソン全体、あるいは大きな欠失が証明されている<sup>61)</sup>。この

ため、最近の研究では *SCN1A* 変異の割合は概ね約 80% とされている<sup>62)</sup>。また *SCN1A* 変異でなければいれんが起りやすくなるか、細胞レベルの loss of function, gain of function について一定した結果がでていなかった。最近 *SCN1A* ノックアウト SME マウスモデルでは皮質錐体細胞ではなく GABA 抑制性介在ニューロンにおける Na 電位減少を認めている。この GABA 抑制性ニューロンの機能低下が皮質錐体細胞レベルの過剰興奮を引き起こし、けいれん発作を繰り返すのではないかとされている<sup>63)</sup>。また最近、*SCN1A* ナンセンス変異をもつノックイン SME マウスモデルにおいても *SCN1A* は介在ニューロンの軸索に多く存在することから、同様に抑制サーキットの特異的な変化こそが本症のてんかん発作の原因ではないかと考察している<sup>64)</sup>。またこの動物モデルにおいても体温上昇に伴う明らかな痙攣惹起性が証明されている<sup>65)</sup>。最近のトピックスとしてその他に *SCN1A* 変異がない症例の中に *PCDH19* 変異を認める症例が相次いで報告されつつある<sup>66)</sup>。発熱過敏性など臨床症状が酷似するものの経過はより軽症で女兒のみに見られ、Dravet 症候群の表現形を呈するものはその一部と考えられる。

#### 文 献

- 1) **Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al:** ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* **47**: 1094-1120, 2006
- 2) National Collaborating Centre for Primary Care. Clinical Guideline 20, the epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Oct 2004. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG020NICEguideline> (accessed 11 March 2010)
- 3) **Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al:** The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* **369** (9566): 1016-1026, 2007
- 4) **Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al:** The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* **369** (9566): 1000-1015, 2007
- 5) **井上有史, 西田拓司, 藤原建樹ほか:** 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告, てんかん治療の Expert consensus. *てんかん研* **22**: 128-139, 2004
- 6) **Kahn DA, Docherty JP, Carpenter D et al:** Consensus methods in practice guideline development: a review and description of a new method. *Psychopharmacol Bull* **33**: 631-639, 1997
- 7) **Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D:** Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* **20** (Suppl 1): S1-S56, 2005
- 8) **Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A et al:** Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* **9**: 353-412, 2007
- 9) **小国弘量, 平野嘉子, 加藤郁子:** 小児てんかんの治療—Expert Consensus 研究結果の日米欧比較—。 *脳と発達* **42** (4): 262-266, 2010
- 10) **Harden CL, Meador KJ, Pennell PB et al:** American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* **73** (2): 133-141, 2009
- 11) **Meador KJ, Baker GA, Browning N et al:** NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* **360** (16): 1597-1605, 2009
- 12) **Meador KJ, Penovich P, Baker GA et al:** NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* **15** (3): 339-343, 2009
- 13) **兼子 直, 管るみ子, 田中正樹ほか:** てんかんを持つ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン。 *てんかん研* **25** (1): 27-31, 2007
- 14) **Wilder RM:** The effect of ketonuria on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* **2**: 307, 1921
- 15) **田島節子:** 小児難治性てんかんのケトン食療法に関する研究。第 1 編: 臨床発作面よりみた飢餓及びケトン食療法の効果。 *脳と発達* **9**: 124-135, 1977
- 16) **田島節子:** 小児難治性てんかんのケトン食療法に関する研究。第 2 編: 飢餓及びケトン食療法中の脳波所見の推移に関する研究。 *脳と発達* **9**: 136-144, 1977
- 17) **Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM:** Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* **21**: 1097-1103, 1971
- 18) **Kossoff HG, McGrogan JR:** Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* **46**: 280-289, 2005
- 19) **Kang HC, Kim YJ, Kim DW et al:** Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* **46**: 272-279, 2005
- 20) **小国美也子, 小国弘量, 伊藤 進ほか:** 小児難治性てんかんに対するケトン食療法の再検討。 *脳と発達* **41**: 339-342, 2009
- 21) **Coppola G, Verrotti A, Ammendola E et al:** Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* **14**: 229-234, 2010
- 22) **Pfeifer HH, Thiele EA:** Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* **65**: 1810-1812, 2005
- 23) **Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR et al:** Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable

- epilepsy. *Neurology* **61**: 1789–1791, 2003
- 24) **Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE et al**: Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* **50**: 304–317, 2009
  - 25) **Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al**: The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* **7**: 500–506, 2008
  - 26) **Kim DW, Kang HC, Park JC et al**: Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* **114**: 1627–1630, 2004
  - 27) **Seo JH, Kim HD**: Cultural challenges in using the ketogenic diet in Asian countries. *Epilepsia* **49** (Suppl 8): 50–52, 2008
  - 28) **Atkins RC**: *In Dr. Atkins' New Diet Revolution*, Avon, New York (2002)
  - 29) **Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM et al**: A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* **47**: 421–424, 2006
  - 30) **Kang HC, Lee HS, You SJ et al**: Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* **48**: 182–186, 2007
  - 31) **Ma W, Berg J, Yellen G**: Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening K (ATP) channels. *J Neurosci* **27**: 3618–3625, 2007
  - 32) **Stafstrom CE, Ockuly JC, Murphree L et al**: Anticonvulsant and antiepileptic actions of 2-deoxy-D-glucose in epilepsy models. *Ann Neurol* **65**: 435–447, 2009
  - 33) **Fraser DD, Whiting S, Andrew RD et al**: Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology* **60**: 1026–1029, 2003
  - 34) **Xiao Y, Li X**: Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. *Brain Res* **846**: 112–121, 1999
  - 35) **De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al**: Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* **325**: 703–709, 1991
  - 36) **Ito Y, Gertsen E, Oguni H et al**: Clinical presentation, EEG studies, and novel mutations in two cases of GLUT1 deficiency syndrome in Japan. *Brain Dev* **27** (4): 311–317, 2005
  - 37) **Wang D, Pascual JM, Yang H et al**: Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* **57** (1): 111–118, 2005
  - 38) **Klepper J, Leiendecker B**: GLUT1 deficiency syndrome—2007 update. *Dev Med Child Neurol* **49**: 707–716, 2007
  - 39) **Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr et al**: Seizure characterization and EEG features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* **44**: 701–707, 2003
  - 40) **Overweg-Plandsoen WC, Groener JE, Wang D et al**: GLUT-1 deficiency without epilepsy—an exceptional case. *J Inher Metab Dis* **26**: 559–563, 2003
  - 41) **Leen WG, Klepper J, Verbeek MM et al**: Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* **133** (Pt 3): 655–670, 2010
  - 42) **Mullen SA, Suls A, De Jonghe P et al**: Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* **75** (5): 432–440, 2010
  - 43) **Ito S, Oguni H, Ito Y et al**: Modified Atkins diet therapy for a case with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* **30**: 226–228, 2008
  - 44) **Shields WD, Duchowny MS, Holmes GL**: Surgical remediable syndromes of infancy and early childhood. *In Surgical Treatment of the Epilepsies* (Engel J Jr ed), 2nd edition. pp35–48, Raven Press, New York (1993)
  - 45) **Shewmon DA, Shields WD, Sanker R et al**: Follow-up on infants with surgery for catastrophic epilepsy. *In Pediatric Epilepsy Syndrome and Their Surgical Treatment* (Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H eds), pp513–525, John Libbey, London (1996)
  - 46) **Wyllie E**: Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants. *Epilepsia* **37** (Suppl 1): 22–25, 1996
  - 47) **Camfield P, Camfield C**: Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia* **43** (Suppl 3): 27–32, 2002
  - 48) **Roulet-Perez E, Davidoff V, Mayor-Dubois C et al**: Impact of severe epilepsy on development: recovery potential after successful early epilepsy surgery. *Epilepsia* **51** (7): 1266–1276, 2010
  - 49) **Yum MS, Ko TS, Lee JK et al**: Surgical treatment for localization-related infantile spasms: Excellent long-term outcomes. *Clin Neurol Neurosurg* 2010. [Epub ahead of print]
  - 50) **Dunkley C, Kung J, Scott RC et al**: Epilepsy surgery in children under 3 years. *Epilepsy Res* 2010 Dec 12. (Epub ahead of print)
  - 51) **馬場啓至**: 外科的治療ガイドライン (脳梁離断) 破局てんかんに対する脳梁離断術の効果乳幼児破局てんかんの実態と診療方針に関する研究班会議報告。「厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 平成 21 年度報告書」
  - 52) **Cross JH, Jayakar P, Nordli D et al**: International League against Epilepsy, Subcommittee for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* **47** (6): 952–959, 2006
  - 53) **Shahwan A, Bailey C, Maxiner W et al**: Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* **50** (5): 1220–1228, 2009
  - 54) **Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP et al**: Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav* **16** (3): 454–460, 2009
  - 55) **Kato M, Saitoh S, Kamei A et al**: A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene

- causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* **81** (2): 361–366, 2007
- 56) **Saito H, Kato M, Mizuguchi T et al:** De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* **40** (6): 782–788, 2008
- 57) **Saito H, Tohyama J, Kumada T et al:** Dominant-negative mutations in alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* **86** (6): 881–891, 2010
- 58) **Otsuka M, Oguni H, Liang JS et al:** STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome—Result of Japanese cohort study. *Epilepsia* **51** (12): 2449–2452, 2010
- 59) **Dravet C, Bureau M, Oguni H et al:** Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *In* *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th ed. (Roger J, Bureau M, Dravet C et al eds), pp89–113, John Libbey Eurotext, London and Paris (2005)
- 60) **Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al:** De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* **68**: 1327–1332, 2001
- 61) **Suls A, Claeys KG, Goossens D et al:** Microdeletions involving the SCN1A gene may be common in SCN1A-mutation-negative SMEI patients. *Hum Mutat* **27**: 914–920, 2006
- 62) **Yamakawa K:** Molecular basis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* **31** (5): 401–404, 2009
- 63) **Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE et al:** Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* **9**: 1142–1149, 2006
- 64) **Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N et al:** Na<sup>v</sup>1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *J Neurosci* **27**: 5903–5914, 2007
- 65) **Oakley JC, Kalume F, Yu FH et al:** Temperature- and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** (10): 3994–3999, 2009
- 66) **Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C et al:** Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* **46**: 183–191, 2009

#### 本シリーズの今後の掲載予定

執筆者	所属	タイトルまたはテーマ	掲載号
大澤真木子	小児科学	巻頭言	80 (12)
勝沼 俊雄	小児科学 (兼) 東京慈恵会大学小児科	(1) 小児アレルギー分野の進歩と展望	80 (12)
服部 元史	腎臓小児科	(2) 小児腎臓病—小児末期腎不全診療の現況と課題—	81 (1)
楠田 聡	母子総合医療センター	(3) 新生児内分泌疾患—早産児の晩期循環不全について—	81 (1)
小国 弘量	小児科学	(4) 小児てんかん	81 (2)
杉原 茂孝	東医療センター小児科	(5) 小児生活習慣病—胎内環境の影響について	81 (2)
長谷川久弥	東医療センター周産期新生児診療部	(6) 新生児の呼吸機能検査	81 (3)
大谷 智子	東医療センター小児科	(7) 食物アレルギー	81 (3)
濱田 洋通	八千代医療センター小児科	(8) 川崎病の急性期治療の現状と新たな試み	81 (4)
高澤みゆき	小児科学	(9) 心理カウンセリング	81 (4)
大澤真木子	小児科学	小児神経	
斎藤加代子	遺伝子医療センター	遺伝子医療	
中西 敏雄	循環器小児科	小児循環器疾患の治療の進歩	
世川 修	外科学 (第二)	小児外科	
鈴木 葉子	東医療センター小児科	感染症, ワクチン	
寺井 勝	八千代医療センター小児科	小児下気道ウイルス感染症	