

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

てんかんをめぐって (2007.03) XXVI巻:43～51.

左頭頂 後頭 側頭葉に存在し、抗てんかん薬にて治療した多葉性focal cortical dysplasia21歳女性の発作型、画像、認知の20年間に渡る変化について

沖 潤一

原著論文

# 左頭頂-後頭-側頭葉に存在し、抗てんかん薬にて治療した多葉性 focal cortical dysplasia 21歳女性の発作型、画像、認知の20年間に渡る変化について

沖 潤一

## 緒 言

Focal cortical dysplasia (FCD) は、難治性てんかんを合併することが多く、外科的な切除の対象となる脳の形成異常である。2000年以降は、magnetic resonance imaging (MRI) のみならず、発作時 single-photon emission computed tomography (SPECT) や stereo EEG といった手法を加えて手術範囲が決定されるようになり、50~70%で Engel I といった良好な手術成績が得られるようになった<sup>1-11)</sup>。ただ、場所・広がりによって手術成績が大きく異なり、手術適応の有無という段階でバイアスが懸かっているため、広範な範囲の FCD について、その自然歴を明らかにする必要がある<sup>12, 13)</sup>。

今回提示する症例は、MRI が普及する以前の2歳時から関わっており、左頭頂-後頭-側頭葉に及ぶ多葉性 FCD だったため手術を行わず成人を迎えた女性である。この症例から学ぶ点は多く、今までに次のような主旨で報告してきた。

(1) 抗てんかん薬によって逆にけいれん発作が増加した場合は、脳に器質的な変化が

存在する可能性があり、画像を見直すべきである<sup>14, 15)</sup>。

(2) <sup>123</sup>I-IMP SPECT 検査では、FCD の部分のトレーサーの集積が間歇期に低下し、<sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT のよる発作時では中心前回を含む FCD の周囲に集積増加がみられた<sup>16, 17)</sup>。

(3) MRI で示される病変は、脳磁図で得られたてんかん源性の部位と一致し、計算力低下、左右失認、手指失認といった高次脳機能障害の部位とも一致していた<sup>14, 15, 17)</sup>。

(4) 誘発脳磁図による評価では、FCD の存在する左側頭葉、頭頂葉、後頭葉には、本来の視覚・聴覚機能が存在していた<sup>17)</sup>。

(5) 一旦コントロールされていたてんかん発作であっても、思春期前後で再燃する可能性があり、知的退行を伴う可能性がある<sup>18)</sup>。

現在患児は21歳となり、抗てんかん薬の内服のみで発作を月に2~4回に抑制できたものの、言語面の退行を防ぐことができなかった。今回は、外科的な治療を行わない多葉性 FCD の自然歴を明らかにするために、2歳から20

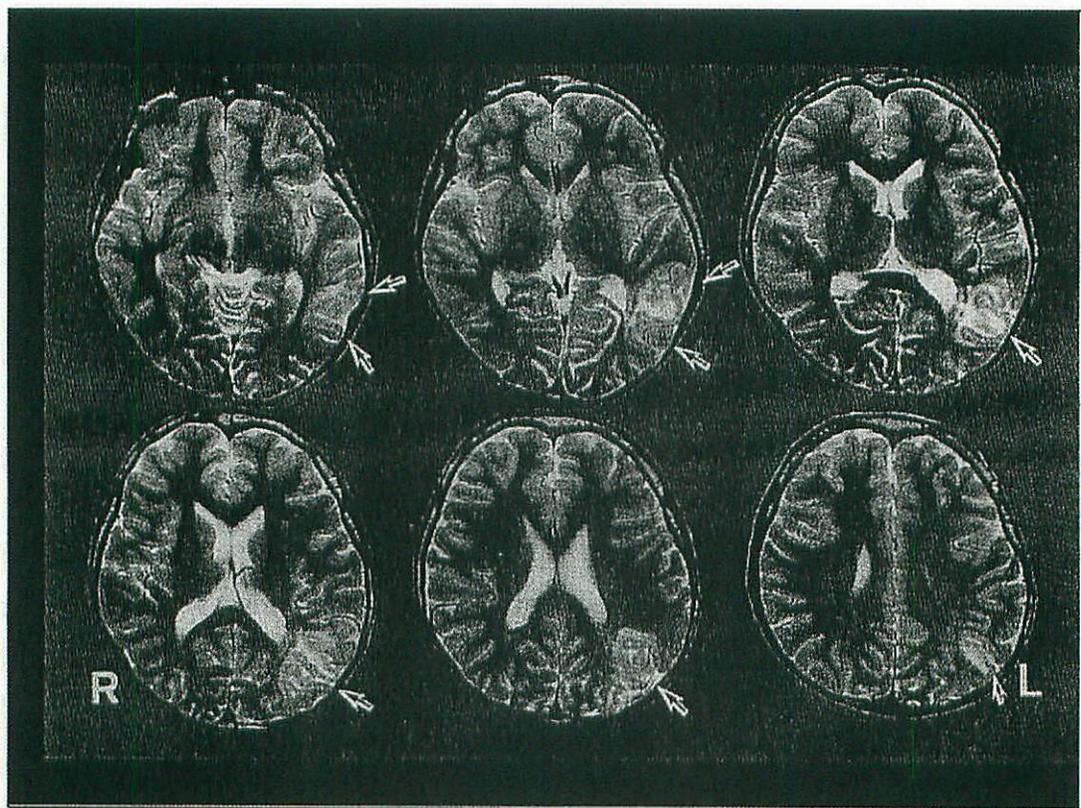


図 1

11歳時に記録した頭部MRIのT2強調画像 (Spin echo法、TR: 4,000msec、TE: 105msec)。矢印は、FCDの部分であり、左角回を中心とし、頭頂葉、側頭葉、後頭葉に及んでいた (Oki et al. 17) 1999より引用)。

年間の臨床症状、画像所見および Wechsler の知能検査の変化について報告する。

【症例】21歳、右利きの女性

39週2,940gで生まれた第2子で、周産期、乳児期の発達には異常なかった。2歳になった時に突然倒れ、顔面、眼球を右方に偏位させる発作が出現した。2歳7、8カ月にも同様な発作あり、近医でフェノバルビタールを開始されたが、2歳10カ月に連日発作が出現したので旭川医科大学に入院した。身体所見では白斑や顔面の血管線維腫はなく、血液生化学も正常だった。発作間欠期の脳波では、左頭頂域に棘

徐波が散見し、発作時脳波では左頭頂-側頭から左半球全体に広がる棘波を認めた。

局在関連性てんかんと診断し、カルバマゼピンを開始したが、逆に発作が増え、1日に100回近く群発するようになった。眠気も強くなり、二次性全汎か発作が増えたので、フェニトインに変更したところ、10日目から発作は消失した。頭部CTでは左角回を主体とした高吸収域像を認め、MRIが普及した時に、左角回を中心とし、頭頂葉、側頭葉、後頭葉に及ぶFCDと診断した。図1は11歳時のMRIであるが、皮質の肥厚、不鮮明な灰白質-白質の境界、左

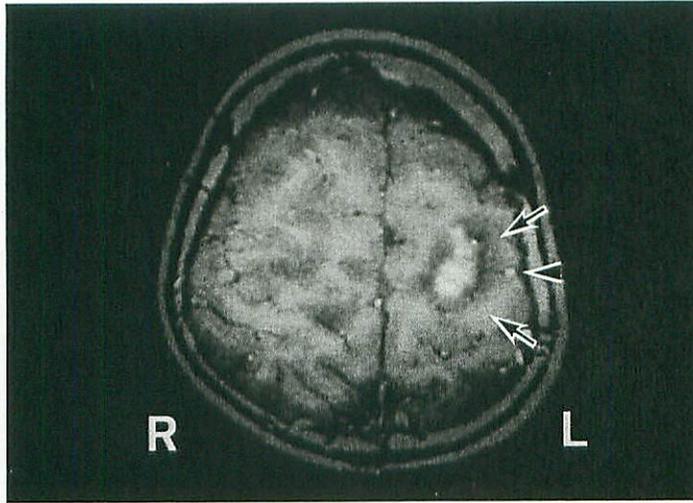


図 2

11歳時に記録した発作時 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECTであり、MRIのT1強調画像に重ね合わせた図である。矢印で示したように、左中心前回も集積増加領域に含まれていた。

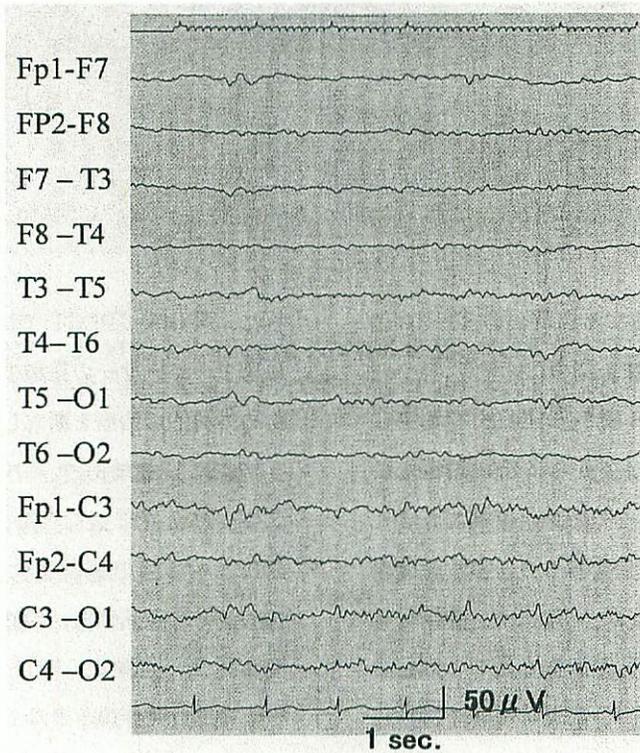


図 3

20歳時に記録した発作間欠期の脳波。

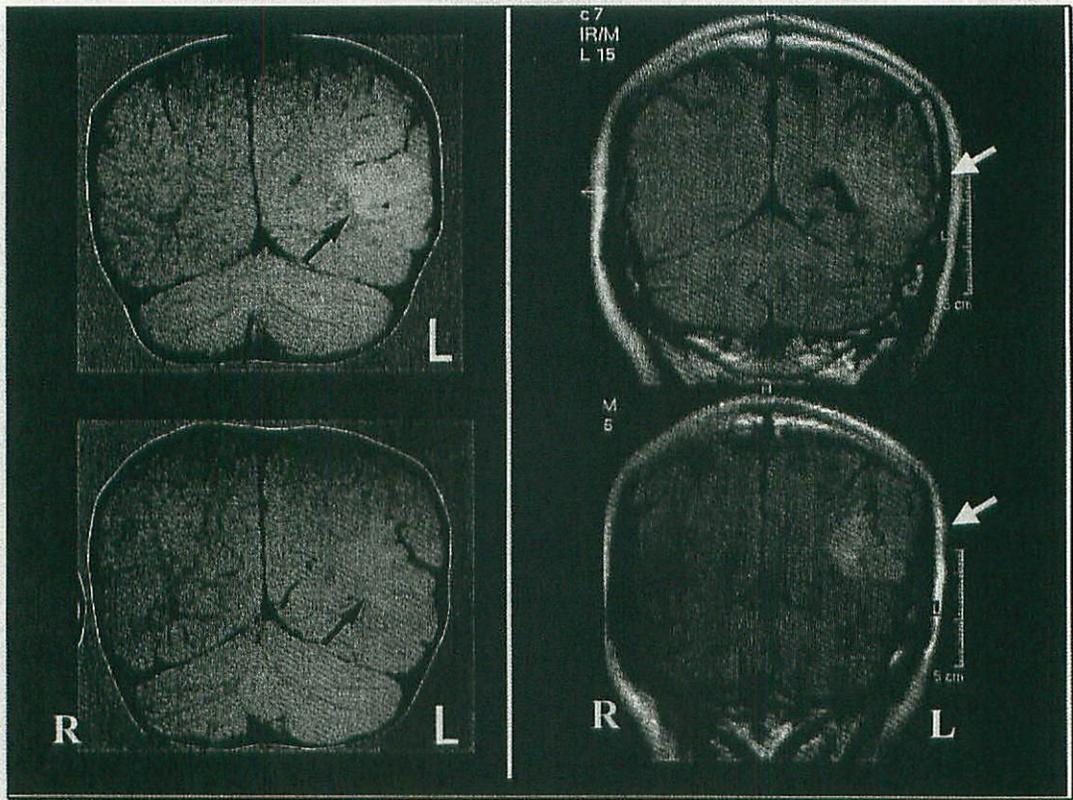


図 4

頭部 MRI の冠状断面。左図は 4 歳 6 カ月で撮像したプロトン強調画像 (TR: 2,100 msec, TE: 29msec)、右図は 19 歳 9 カ月で撮像した FLAIR (TR: 6,000 msec, TE: 120msec) であり、FCD の部分を矢印で示した。

側脳室後角近傍に到達する白質内の T<sub>2</sub>で高信号といった FCD の特徴を認めた。

てんかん発作は、3 歳から 10 歳まで消失していたが、11 歳になってから、特に誘因なく連日出現するようになったため、静岡てんかんセンターにて脳磁図検査を行った。脳磁図で得られたてんかんの焦点は、MRI の T<sub>2</sub>高信号領域と一致しており、誘発脳磁図を用いた右側の体性感覚や聴覚刺激では、左側の本来の部位に反応が確認された<sup>17)</sup>。すなわち、FCD の部分はてんかん源性を有する細胞と、機能している神経細胞が混在していることが推測された。さ

らに、発作時 SPECT では (図 2)、中心前回にまでトレーサーの集積増加部位が及んでいたため外科的な治療を断念した。

初潮は 13 歳であり、フェニトイン、ゾニサミド、バルプロ酸などの併用で、14 歳以降は月に 2~4 回の発作となった。20 歳で記録した脳波では左頭頂域に鋭波が散見され (図 3)、発作型は一点凝視、呼びかけに反応しないといった部分発作のみとなり、二次性全汎化発作は出現していない。19 歳時の MRI では、4 歳時に比較しても FCD の大きさには変化なかったが、FCD 周囲の脳萎縮像がみられた (図 4)。

表 1

Wechsler 知能検査による継時的な FIQ、言語性 IQ、動作性 IQ の変化。

	WPPSI	WISC - R				WAIS - R
age	4y7m	9y6m	11y8m	13y6m	14y6m	20y0m
FIQ	82	83	67	57	55	<40
VIQ	74	94	63	53	53	48
PIQ	97	73	77	69	66	<46

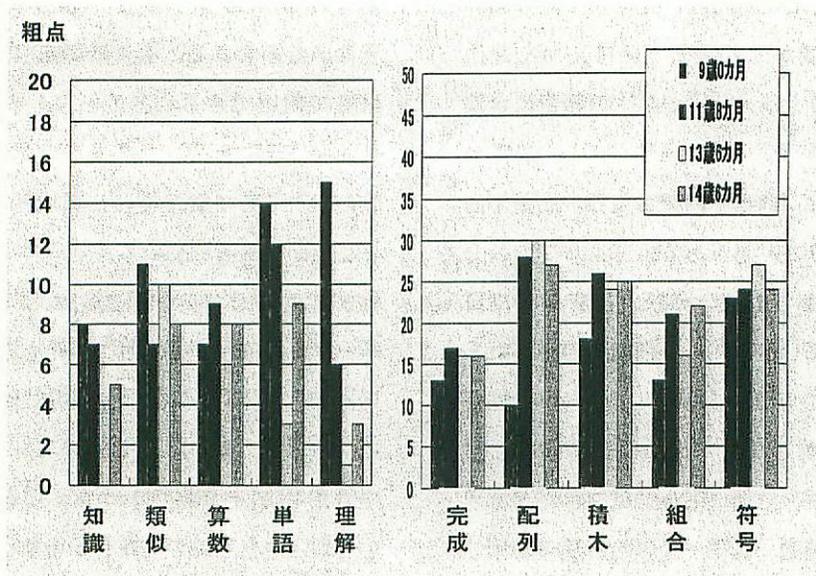


図 5

9歳から14歳の時期に行った WISC-R の下位検査の粗点の変化。9歳6ヵ月、11歳8ヵ月、13歳6ヵ月、14歳6ヵ月における下位検査の粗点を棒グラフで表した。

高等養護学校を卒業したあと自宅から作業所に通っており、21歳の現在、漢字を混じえた文字を音読したり、数字を読むことはできるが、文章の意味を把握したり、計算することは困難な状態である。

継時的な Wechsler の知能検査では、4歳7ヵ月、9歳6ヵ月では83だった FIQ が、発作が再燃した11歳では67となり、13歳では57、20歳では40以下と低下していった (表 1)。IQ

や SS で表わされる評価点は、各年齢群の標準に対する相対的な値であるため、図 5 に下位検査の粗点そのものの推移を示した。なお、9歳から14歳までは全て WISC-R であり、各々の検査は1年以上の間隔を空けて施行した。動作性検査の粗点は一定していたが、言語性検査の粗点は年齢を経るごとに低下し、特に言語理解の退行が顕著だった。

## 考 察

Chassoux ら<sup>1)</sup> は28例の FCD の臨床経過をまとめ、大脳半球の後方に存在することが多い多葉性の FCD では、乳幼児期からてんかんの重積や群発で発症する例が多く、8例で2年以上痙攣発作が消失した後に再燃したと報告している。本症例も、2歳時に一点凝視、眼球偏位、反応低下といった発作症状の局在関連性てんかんで発症し、1日100回近い発作が1カ月間群発したが、3歳から10歳まではてんかん発作が消失しており、Chassoux ら<sup>1)</sup> の報告に合致する経過を辿った。また、MRI では、皮質の肥厚、不明瞭な灰白質-白質の境界、皮質下白質に T2 高信号の病変があり、Hong ら<sup>2)</sup> の分類では group B (1つの葉以上に広がる皮質形成異常) に属し、バルーン細胞を伴っている Taylor-type の FCD (type II B) の可能性が高いことが推測された<sup>13, 19)</sup>。組織学的な検討は行っておらず、分類に関してはこれ以上言及しないが、左側頭-頭頂-後頭域に及ぶ多葉性の FCD だった。

難治性てんかんを合併した FCD に有効とされる薬物療法はなく<sup>13)</sup>、FCD 切除術などの外科的な治療が主流となっている。手術成績は、病変の部位、広がり、バルーン細胞の有無といった組織学的な変化によって左右され、側頭葉や前頭葉に限局した FCD では80%以上が Engel I といった良好な結果が得られている<sup>4, 5)</sup>。組織学的な検討では、より形成異常の程度が顕著なバルーン細胞が存在する FCD の方が、MRI で異常の乏しい FCD に比べ手術成績がよかったという報告が多い<sup>3, 5, 7, 11)</sup>。これに対して、多葉性や後方(頭頂葉、後頭葉)に存在する例

は、FCD の部分を完全に切除することが難しく、芳しくない結果に終わる例が多い<sup>1, 2, 4-6, 8, 10)</sup>。

てんかんを合併した多葉性 FCD で外科的な治療が難しいのは、FCD 自体がてんかん源性を有する<sup>1, 3, 20)</sup> と同時に、正常な機能を果たしている神経細胞も混在していること<sup>21, 22)</sup>、解像度の高い MRI を用いても、組織学的に証明される FCD の一部しか描出することができないためである。手術成績向上のためには、MRI で検出できる部分のみならず、侵襲的な stereo EEG を用いたてんかん領域<sup>1, 3)</sup> や発作時 SPECT で集積増加領域<sup>6, 23)</sup> を切除することが求められている。

本症例でも、発作間欠期の SPECT ではトレーサーの集積が低下していたものの、誘発脳磁図では FCD の存在する領域に反応がみられた。さらに、発作時 SPECT では、MRI で確認できた FCD の領域のみならず、その周囲の左中心前回を含む領域で集積が増加していた。てんかんをコントロールするためには、これらの機能している皮質も切除しなければならず、外科的な治療を断念した<sup>17)</sup>。てんかん発作がある程度コントロールされていれば、知的退行は出現しないと考えていたが<sup>24)</sup>、てんかん発作を月に2~4回に減らすことができた14歳以降も、言語理解の退行が顕著であり、19歳時の MRI は FCD 周囲の脳萎縮像を呈していた。

最近では、広範囲の FCD では知的退行が出現する可能性が高いことから<sup>13)</sup>、重要な脳機能領域を含む FCD や広範囲な FCD に対しては、multiple subpial transection<sup>22)</sup> や早期の半球切除術<sup>10)</sup> が試みられるようになった。本症例

で外科的な治療を行うとすれば、2歳後半に群発した時点からてんかん発作が再燃する前までであろう。しかし、発症当時はMRIも普及しておらず、てんかん発作が一旦コントロールされたため外科的な治療に踏み切ることができなかった。

ただ、薬物療法によってある程度てんかん発作が抑制されていても、知的退行が進行したと本症例の経過は重要であり、多葉性FCDの手術適応を決定する際の参考にしていただきたい。

## 謝 辞

本症例の主治医として長期間に渡り関わって下さった旭川肢体不自由児総合療育センターの宮本晶恵先生、旭川医科大学小児科の高橋 悟先生、脳磁図に関してご教授いただいた独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターの渡辺裕貴先生、発作時SPECTのMRIへの重ね合わせ・手術適応についてご教授いただいた旭川医科大学脳神経外科の橋詰清隆先生に深謝します。

## 文 献

- 1) Chassoux F, Devaux B, Landre E, Turak B, Nataf F, Varlet P, et al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000;123:1733-1751
- 2) Hong SC, Kang KS, Seo DW, Hong SB, Lee ML, Nam DH, et al. Surgical treatment of intractable epilepsy accompanying cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2000;93:766-773
- 3) Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002;125:1719-1732
- 4) Francione S, Vigliano P, Tassi L, Cardinale F, Mai R, Lo Russo G, et al. Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical-clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1493-1501
- 5) Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honneger J, Carmon H, Huppertz HJ, Pantazis G, et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histopathological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004;127:2406-2418
- 6) Gupta A, Raja S, Kotagal P, Lachwani D, Wyllie E, Bingaman WB. Ictal SPECT in children with partial epilepsy due to focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol* 2004;31:89-95
- 7) Hudgins RJ, Flamini JR, Palasis S, Cheng R, Burns TG, Gilreath CL. Surgical treatment of epilepsy in children caused by focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurosurg* 2005;41:70-76

- 8) Kral T, Clusmann H, Blumcke I, Fimmers R, Ostertun B, Kurthen M, et al. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 183-188
- 9) Lawson JA, Birchansky S, Pacheco E, Jayakar P, Resnick TJ, Dean P, et al. Distinct clinicopathologic subtypes of cortical dysplasia of Taylor. *Neurology* 2005;64:55-61
- 10) Sinclair DB, Aronik K, Snyder T, McKean JDS, Wheatley M, Gross D, et al. Extratemporal resection for childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2004;30:177-185
- 11) Widdess-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, Kotagal P, Prayson R, Bingaman W, et al. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Res* 2005;67:25-33
- 12) Bingaman WE. Surgery for focal cortical dysplasia. *Neurology* 2004;62 (Suppl 3) :S30-S34
- 13) Bast T, Ramantani G, Seitz A, Rating D. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurol Scand* 2006;113:72-81
- 14) 沖 潤一、池田和代、伊藤淳一、楠 祐一、長 和彦：痙攣発作が群発した部分てんかん3 女児例の画像診断について。てんかんをめぐって X 1989;10:97-102
- 15) 沖 潤一、伊藤淳一、楠 祐一、長 和彦：抗痙攣剤開始後部分発作が頻発し、MRI で異所性灰白質と診断した1 女児例。脳と発達1991;23 : 405-410
- 16) 沖 潤一、今西亜矢、高橋 悟、千葉 茂、井出正吾、武井秀敏：部分てんかんを合併した局在性ニューロン遊走障害を有する10歳女児の高次脳機能検査および画像診断について。てんかんをめぐって XV 1994;15:169-175
- 17) Oki J, Miyamoto A, Takahashi S, Takei H: Cognitive deterioration associated with focal cortical dysplasia: *Pediatr Neurol* 1999;20:73-77
- 18) 沖 潤一、宮本晶恵、高橋 悟：Focal cortical dysplasia と認知機能障害の関連について。脳と発達2000;32:408-414
- 19) Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62 (Suppl 3) :S2-S8
- 20) Mattia D, Olivier A, Avoli M. Seizure-like discharges recorded in human dysplastic neocortex maintained in vitro. *Neurology* 1995;45:1391-1395
- 21) Innocenti GM, Maeder P, Knyazeva MG, Fornari E, Deonna T. Functional activation of microgyric visual cortex in a human. *Ann Neurol* 2001;50: 672-676
- 22) Shimizu T, Maehara T, Hino T, Komori T, Shimizu H, Yagishita A, et al. Effect

- of multiple subpial transection on motor cortical excitability in cortical dysgenesis. *Brain* 2001;124:1336-1349
- 23) Otsuki T. Neuroimaging and presurgical evaluation of symptomatic epilepsies. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004;58::S13-S15
- 24) Holmes MD, Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann LM, Ojemann GA. Is partial epilepsy progressive? Ten-year follow-up of EEG and neuropsychological changes in adults with partial seizures. *Epilepsia* 1998;39:1189-1193

summary

Twenty-year follow-up of neuroimaging findings and neuropsychological changes in patients with left temporo-pariet-occipital focal cortical dysplasia

Junichi Oki

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hosokita

Natural history of multilobar focal cortical dysplasia (FCD) is reported in a deterioration. At 2 years of age she developed the first seizure presenting as staring, eye and head deviation to right. As the treatment with carbamazepine induced cluster of seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures, she had been treated with phenytoin and had no seizures until 10 years of age. At 11 years of age, she developed regular nocturnal seizures and gradually lost the ability to understand the meaning of sentences. Magnetic resonance imaging revealed focal cortical dysplasia in the left temporo-parieto-occipital lobes, and ictal technetium-99m-ethyl cysteinate dimmer SPET images demonstrated an area of hyperperfusion around the FCD including the left precentral gyrus. Because of the overlap between the epileptogenic and functional cortex, the author concluded that cortical resection was inappropriate in this patient.

Although the frequency of her seizures has decreased to less than 5 times a month, the intelligence quotient (IQ) was declined from 83 at 9 years and 6 months of age to less than 40 at 20 years of age. Bast T et al reported that an early epilepsy onset correlated with a posterior localized or multilobar FCD, and a mental retardation was related to early epileptic onset. Therefore, even in a patient with multilobar FCD associated with intractable epilepsy, surgical treatment is warranted.