

第 3 章

検査

結節性硬化症の診療に有用な頭部画像検査は何か

要約

1. 結節性硬化症における脳病変は、皮質結節、放射状大脳白質神経細胞移動線、上衣下巨細胞性星細胞腫、上衣下結節がある。
2. これらの検索や変化の評価には、一般的に行われる頭部画像検査のなかでは頭部 MRI 画像を選択する。
3. てんかんに関連の強い皮質結節はいくつかのサブタイプがあり、MRI の各撮像法を組みあわせて評価する。
4. 上衣下巨細胞性星細胞腫は、増大すると水頭症による死亡リスクのある病変であり、25 歳頃までは定期画像評価を行う。

解説

TSC の病変全体について

結節性硬化症(TSC)における脳病変には皮質結節、放射状大脳白質神経細胞移動線、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)、上衣下結節(SEN)があげられる。皮質結節は実際には皮質下にも及ぶ結節である。

2,093 人の TSC 患者を集計した Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) のレジストリ研究では、それぞれの発生率は皮質結節が 82%、放射状大脳白質神経細胞移動線が 21%、SEGA が 24%、SEN が 78% となっている¹⁾。

2021 年に国際 TSC コンセンサス会議が発表した Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations(以下、ITSC-CG の推奨)において、TSC を疑った例は、年齢に関係なく頭部 MRI を行うべきであるとしている²⁾。MRI の利用できない環境では、CT や超音波検査(大泉門が開いている乳児まで)が代替されるが、解像度や検索範囲が限定されるため詳細な評価には不向きである²⁾。CT は皮質結節、SEGA、SEN における石灰化を見つけやすいが、石灰化病変自体の病的意義は乏しい。

早期の病変発見は TSC の早期診断につながり、意義が大きい。胎児超音波検査や胎児 MRI においても、大半の例では皮質結節や SEGA、SEN を見つけることができる^{3,4)}。

Słowińska らの研究では生後4か月以内に診断に至った TSC の例では、頭部 MRI による病変の発見が74% 例において確定診断の決め手となったとしている⁵⁾。

皮質結節について

皮質結節はてんかんの発生と関連の深い病変であり、病理的には FCD IIb に類似している⁶⁾。皮質結節の周囲の皮質組織または皮質結節内部がてんかん原性を有し、てんかん外科の皮質切除手術の範囲決定において重要である^{7, 8)}。また以下に示すように、皮質結節の程度は、ある程度てんかんを含む神経学的予後の推測に役立つ。

1. MRI について

MRI 画像では、FLAIR 像において高信号の皮質および皮質下にまたがる病変として出現し、大きさは皮質内に収まる小さいものもあれば、脳葉レベルで広がり、深部白質から側脳室に接するものもある。また T2 強調像・FLAIR 像において結節の直下から側脳室に向けて放射状大脳白質神経細胞移動線が高信号の線状病変として認める。

いくつかの論文では、Type A: T2 強調像と FLAIR 像にて高信号、T1 強調像にて等信号、拡散変化なし、Type B: T2 強調像と FLAIR 像にて高信号で T1 強調像で低信号、拡散増加、Type C: T2 強調像で高信号、FLAIR 像で rim があり中心低信号、T1 強調像にて低信号、拡散増加の3種類に分ける方法が採られている^{9, 10)}。

また、結節内が髄液と等信号になる病変分類^{11, 12)}をシスト状病変と定義する文献(これは Type C のうち、より構造異常が強い病変と考えられる)や、皮質側に広く一塊に分布し側脳室まで連続するものをびまん性病変と呼ぶ文献もある¹²⁾。

皮質結節と神経学的予後についての検討もなされてきており、Doherty の研究では皮質結節の個数とてんかんおよび発達の重症度は相関するとしているが¹³⁾、実際に皮質結節はサイズの差が大きいため、その後の研究では結節全体の個数と神経学的予後の相関については否定的である^{10, 14)}。皮質結節の体積について FLAIR 像の高信号領域を結節とみなした Jansen の研究では、結節の脳大脳に対する体積比がてんかん発症の早さと発達の遅れとの相関を示している¹⁴⁾。Type B の結節の数、総面積とてんかんの早期発症の相関や¹⁰⁾、Type A 病変が主体の個体は神経学的予後がよく、Type C 病変主体では SEGA の発生、乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS) の発症、てんかん発作の頻度の高い傾向にある。シスト状病変の出現や個数の多さは、TSC2 遺伝子病的バリエーション、IESS の発症、てんかんの発症、薬剤抵抗性てんかん (DRE) となること、重度の発達の遅れと相関する^{12, 15)}。びまん性病変の存在は IESS の発症や重度の発達の遅れと相関する¹⁵⁾。

また、皮質結節の出現部位とてんかんに関する研究としては、結節の周囲に脳波や脳磁図においててんかん性放電を認めることや¹⁶⁾、結節が頭頂葉下部、中前頭回、中側頭回、中心回付近にある場合はてんかん原性を持つことが多いことが報告されている¹⁷⁾。皮質結節の多い患者や熱性けいれんを経験した患者では、海馬形態の異常や海馬硬化が認められる傾向がある¹⁸⁾。

MRI を用いたより詳細な検討としては、皮質結節とてんかんの関連としては拡散係数の増加がてんかん原性をもつ皮質結節に強くみられることや^{19,20)}、コネクティビティ解析における淡蒼球と皮質結節の結合が IESS の予測因子であることが証明されているが²¹⁾、コンピュータによる特殊な計算が必要であり、臨床的には応用が難しい。

2. その他の画像について

脳磁図を用いた解析では、発作間欠期にてんかん活動のある皮質結節周辺にてんかん活動が収束する傾向にあるが、必ずしも得られた間欠期活動部位がてんかん原性部位そのものを表すとは限らない^{22~27)}。脳波記録から MRI 画像に重複させる電流源推定イメージも、間欠期の脳波活動がてんかん原性の領域に収束する傾向がある^{28,29)}。FDG-PET および発作間欠期脳血流 SPECT の低下部位はてんかん焦点を表すが、乳児では糖の取り込みがもともと少ないため、特異性が低い^{30,31)}。発作時脳血流 SPECT は発作起始領域となる領域をよく反映する^{32,33)}。 α -[11C] methyl-L-tryptophan を用いた PET では、てんかん活動のある皮質結節領域の取り込みが高い^{34,35)}。機能的 MRI はてんかん活動を有する皮質結節領域に BOLD (blood-oxygen-level dependent) 効果を認める³⁶⁾。

SEGA と SEN について

SEGA は Monro 孔付近に好発する所見で、組織学的良性の腫瘍 (WHO グレード I) であるが、増大すると急性または緩徐進行性の水頭症を発症させることがあり、生命予後にかわる病変である。胎児期から見つかることもある。TSC2 病的バリエーションと TSC1 病的バリエーションではそれぞれ発生率が 34%、13% と TSC2 の病的バリエーションに多い³⁷⁾。SEGA の増大傾向は 20 歳頃までと考えられているため³⁷⁾、25 歳までの 1~3 年ごとの MRI 撮影が ITSCCG によって推奨されている²⁾。増大傾向にある場合、1 cm 以上の長径がある場合は SEGA とみなす^{38,39)}。ガドリニウム造影剤による造影 MRI は SEGA の弁別、サイズ評価、rim の評価に役立つとされるが、「脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版」においても腫瘍の造影は SEGA の診断項目には入っておらず³⁹⁾、ITSCCG の推奨においても潜在的な副作用を考慮して小児期は造影を避けるべきとしている²⁾。

SEN は側脳室内の尾状核に沿って出現する病変であり、T1 強調像で高信号、T2 強調像では様々な信号で認められ、造影効果があるときもある。内部に石灰化が伴いやすい。Monro 孔付近にある SEN で、石灰化が不完全、5 mm 以上の長径、ガドリニウムの造影効果がある場合は SEGA に移行するリスクが高いとされる⁴⁰⁾。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
Tuberous Sclerosis [majr] AND epilepsy [mesh] AND ("tomography, x-ray computed" [mesh] OR "magnetic resonance imaging" [mesh] OR ultrasonography [mesh] OR "positron emission tomography" [mesh]) AND (english [la] OR Japanese [ja]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 167 件

- 医中誌検索：2021年7月14日
 ((結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and (てんかん/TH or てんかん/AL) and ((X線CT/TH or X線CT/AL) or (MRI/TH or MRI/AL) or (超音波診断/TH or 超音波診断/AL)) and (DT=1983:2021 and PT=会議録除く)
 = 77件
 PubMedにおいてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) TOSCA investigators. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017 ; **12** : 2.
- 2) Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol* 2021 ; **123** : 50-66.
- 3) Malinger G, Prabhu A, Maroto González A, et al. Fetal neurosonography as accurate tool for diagnosis of brain involvement in tuberous sclerosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023 ; **62** : 391-7.
- 4) Bekiesinska-Figatowska M, Sobieraj P, Pasieczna M, Szymkiewicz-Dangel J. Early Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex : Prenatal Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2023 ; **44** : 1070-6.
- 5) Słowińska M, Józwiak S, Peron A, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex : a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; **13** : 25.
- 6) Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 8-21.
- 7) Major P, Rakowski S, Simon MV, et al. Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 147-54.
- 8) Mohamed AR, Bailey CA, Freeman JL, Maixner W, Jackson GD, Harvey AS. Intrinsic epileptogenicity of cortical tubers revealed by intracranial EEG monitoring. *Neurology* 2012 ; **79** : 2249-57.
- 9) Gallagher A, Grant EP, Madan N, Jarrett DY, Lyczkowski DA, Thiele EA. MRI findings reveal three different types of tubers in patients with tuberous sclerosis complex. *J Neurol* 2010 ; **257** : 1373-81.
- 10) Jesmanas S, Norvainytė K, Gleizienė R, Šimoliūnienė R, Endzinienė M. Different MRI-defined tuber types in tuberous sclerosis complex : Quantitative evaluation and association with disease manifestations. *Brain Dev* 2018 ; **40** : 196-204.
- 11) Gallagher A, Chu-Shore CJ, Montenegro MA, et al. Associations between electroencephalographic and magnetic resonance imaging findings in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2009 ; **87** : 197-202.
- 12) Okanishi T, Fujimoto A, Kanai S, et al. Association between diffuse cerebral MRI lesions and the occurrence and intractability of West syndrome in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2020 ; **103** (Pt A) : 106535.
- 13) Doherty C, Goh S, Young Poussaint T, Erdag N, Thiele EA. Prognostic significance of tuber count and location in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2005 ; **20** : 837-41.
- 14) Jansen FE, Vincken KL, Algra A, et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008 ; **70** : 916-23.
- 15) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 16) Seri S, Cerquiglini A, Pisani F, Michel CM, Pascual Marqui RD, Curatolo P. Frontal lobe epilepsy associated with tuberous sclerosis : electroencephalographic-magnetic resonance image fusion. *J Child Neurol* 1998 ; **13** : 33-8.
- 17) Ellingson BM, Hirata Y, Yogi A, et al. Topographical Distribution of Epileptogenic Tubers in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2016 ; **31** : 636-45.
- 18) Gama HP, da Rocha AJ, Valério RM, da Silva CJ, Garcia LÁ. Hippocampal Abnormalities in an MR Imaging Series of Patients with Tuberous Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 ; **31** : 1059-62.
- 19) Jansen FE, Braun KP, van Nieuwenhuizen O, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis. *Arch Neurol* 2003 ; **60** : 1580-4.
- 20) Yogi A, Hirata Y, Karavaeva E, et al. DTI of tuber and perituberal tissue can predict epileptogenicity in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2015 ; **85** : 2011-5.
- 21) Cohen AL, Mulder BPF, Prohl AK, et al.; Tuberous Sclerosis Complex Autism Center of Excellence Network Study Group. Tuber Locations Associated with Infantile Spasms Map to a Common Brain Network. *Ann Neurol* 2021 ; **89** : 726-39.
- 22) Koptelova A, Bikmullina R, Medvedovsky M, et al. Ictal and interictal MEG in pediatric patients with tuberous sclerosis and drug resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2018 ; **140** : 162-5.
- 23) Okanishi T, Akiyama T, Mayo E, et al. Magnetoencephalography spike sources interrelate the extensive epileptogenic zone of tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 2016 ; **127** : 302-10.
- 24) Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, et al. Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related

- epilepsy. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 991-7.
- 25) Wu JY, Sutherling WW, Koh S, et al. Magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2006 ; **66** : 1270-2.
 - 26) Jansen FE, Huiskamp G, van Huffelen AC, et al. Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis : a comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 108-14.
 - 27) Iida K, Otsubo H, Mohamed IS, et al. Characterizing magnetoencephalographic spike sources in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2005 ; **46** : 1510-7.
 - 28) Kargiotis O, Lascano AM, Garibotto V, et al. Localization of the epileptogenic tuber with electric source imaging in patients with tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 2014 ; **108** : 267-79.
 - 29) Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis : spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; **190** : W304-9.
 - 30) Nishida M, Asano E, Juhász C, Muzik O, Sood S, Chugani HT. Cortical glucose metabolism correlates negatively with delta-slowing and spike-frequency in epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2008 ; **29** : 1255-64.
 - 31) Rintahaka PJ, Chugani HT. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997 ; **12** : 42-52.
 - 32) Aboian MS, Wong-Kissel LC, Rank M, Wetjen NM, Wirrell EC, Witte RJ. SISCOM in children with tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Pediatr Neurol* 2011 ; **45** : 83-8.
 - 33) Koh S, Jayakar P, Resnick T, Alvarez L, Liit RE, Duchowny M. The localizing value of ictal SPECT in children with tuberous sclerosis complex and refractory partial epilepsy. *Epileptic Disord* 1999 ; **1** : 41-6.
 - 34) Asano E, Chugani DC, Muzik O, et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2000 ; **54** : 1976-84.
 - 35) Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha- [11C] methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998 ; **44** : 858-66.
 - 36) Jacobs J, Rohr A, Moeller F, et al. Evaluation of epileptogenic networks in children with tuberous sclerosis complex using EEG-fMRI. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 816-25.
 - 37) Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, et al. Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Front Neurol* 2019 ; **10** : 705.
 - 38) Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma : diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013 ; **49** : 439-44.
 - 39) 2. 小児脳腫瘍編 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA). 日本脳腫瘍学会, 編. 日本脳神経外科学会, 監修. 脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版, 第 2 版. 東京 : 金原出版, 2019.
 - 40) Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; **66** : 370-5.

3-2

第3章 検査

結節性硬化症に伴うてんかんの通常脳波検査の意義は何か

要約

1. 通常脳波検査は乳児期のてんかん発症、神経発達症、てんかん外科手術後の発作予後の評価に有用な可能性がある。

解説

結節性硬化症(TSC)では、7～9割の症例でてんかんを合併し^{1～4)}、そのうち6～8割は生後12か月以内に発症する^{1,5～7)}。そのため、乳児期早期にTSCと診断された場合はてんかんの発症リスクが高いといえる⁸⁾。てんかんを合併したTSCの6%において新生児期にてんかんを発症したという報告⁷⁾や、生後7か月までにTSCと診断された28例のうち19例(68%)でてんかんを認め、そのうちの14例(74%)が臨床発作より先行して背景活動の異常や棘波/棘徐波などのてんかん性異常波を認めたという報告がある⁸⁾。てんかん発症前のてんかん性の脳波異常に対する治療を行う試験が海外ではいくつか行われている。これらについては5-2で詳述する。

薬剤抵抗性てんかん(DRE)のTSC症例に対して外科手術が行われているが、術前の通常脳波検査所見と術後発作予後の関連についての報告がある。外科手術後の発作消失に関して、①頭部MRI所見と頭蓋内脳波結果により決定されたてんかん原性病変の完全除去、②限局する頭皮上発作間欠期脳波活動の存在、③発作間欠期脳波と発作時脳波の病変部位の一致が強い予後予測因子であるという報告⁹⁾や、発作間欠期脳波での片側性焦点性異常波が関連しているという報告¹⁰⁾がある。

TSC患者において、自閉スペクトラム症(ASD)や知的発達症を含む神経発達症と通常脳波検査所見の関連についての報告もある。TSC患者66例の認知適応能力の変化を後方視的に検討した研究では、1分間あたりの発作間欠期てんかん性異常波の出現頻度は、知能指数(intelligence quotient: IQ)/発達指数(developmental quotient: DQ)が低い症例で増加し、IQ/DQが改善した症例では減少していた¹¹⁾。Numisらは、TSC患者80人をASDあり群34人、ASDなし群46人に分けて通常脳波検査を実施したところ、ASDあり群で発作間欠期に側頭部と後頭葉の異常波出現率が高く(特に左側で高かった)、限局性徐波や全般性徐波の出現頻度は両群で有意差を認めなかった¹²⁾。その他の臨床情報を組みあわせて多変量解析を行ったところ、TSC患者においてTSC1遺伝子の病的バリエーションを伴うとASD発症リスクは減少し、左側頭葉に発作間欠期棘波を認めるとASD発症リスクが上昇

したと報告している¹²⁾。Staley らは、TSC 患者 257 例を対象に通常脳波検査を行い、自傷行為を認めた症例では、精神症状を伴わない症例に比べて左前頭葉に棘波を認める頻度が有意に高かったと報告している¹³⁾。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
Tuberous Sclerosis [majr] AND epilepsy [mesh] AND "electroencephalography" [mesh] AND (english [la] OR Japanese [ja]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 144 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症 /TH or 結節性硬化症 /AL) and (てんかん /TH or てんかん /AL) and (脳波記録法 /TH or 脳波記録法 /AL)) and (DT=1983 : 2021 PT= 会議録除く)
= 59 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 2) Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al. Epilepsy in TSC : certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 2134-42.
- 3) Jeong A, Nakagawa JA, Wong M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2017 ; **32** : 1092-8.
- 4) Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al.; TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2018 ; **4** : 73-84.
- 5) Słowińska M, Józwiak S, Peron A, et al. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex : a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis* 2018 ; **13** : 25.
- 6) Tuberous Sclerosis Complex Autism Center of Excellence Research Network. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics* 2017 ; **140** : e20164040.
- 7) Kotulska K, Jurkiewicz E, Domańska-Pakieła D, et al. Epilepsy in newborns with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2014 ; **18** : 714-21.
- 8) Wu JY, Peters JM, Goyal M, et al. Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatr Neurol* 2016 ; **54** : 29-34.
- 9) Krsek P, Jahodova A, Kyncl M, et al. Predictors of seizure-free outcome after epilepsy surgery for pediatric tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2013 ; **54** : 1913-21.
- 10) Zhang K, Hu WH, Zhang C, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Predictors of seizure freedom after surgical management of tuberous sclerosis complex : A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2013 ; **105** : 377-83.
- 11) van Eeghen AM, Chu-Shore CJ, Pulsifer MB, Camposano SE, Thiele EA. Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex : a retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsy Behav* 2012 ; **23** : 10-15.
- 12) Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2011 ; **76** : 981-7.
- 13) Staley BA, Montenegro MA, Major P, et al. Self-injurious behavior and tuberous sclerosis complex : frequency and possible associations in a population of 257 patients. *Epilepsy Behav* 2008 ; **13** : 650-3.

3-3

第3章 検査

結節性硬化症に伴うてんかんの 長時間ビデオ脳波モニタリング検査の意義は何か

要約

1. 長時間ビデオ脳波モニタリングは、発作型の判定と発作焦点の同定を通じた適切な治療方針の決定に有用である。また乳児期早期、てんかん発症前から定期的に繰り返し施行すれば、臨床発作の出現に先行して早期診断とその後の経過の予測に有用な可能性がある。

解説

結節性硬化症(TSC)に伴うてんかんはしばしば難治性であり、適切な治療方針を決めるために長時間ビデオ脳波モニタリング(VEEG)を行い、発作時脳波を観察して発作型を可能な限り正確に判定する必要がある。51症例に対してVEEGを行ったSaviniらの報告¹⁾では、焦点起始発作と焦点起始のてんかん性スパズムが最も高頻度の発作型であった。発作波の起始は様々であるが、前頭中心領域が40%と多く、起始時の臨床症状は行動の停止が最も多かった。てんかん性スパズムは全年齢で見られ、しばしば非対称性であったという。

てんかん外科手術(焦点切除術など)の適応や術式を判断するためには、VEEGにより複数の発作を記録して発作焦点の数や局在を把握することが不可欠である。TSCにおけるてんかん焦点のほとんどは皮質結節かその周囲、一部は海馬に存在する。焦点の局在は発作時脳波に加え、頭部MRI、脳血流SPECT(発作時ないし発作間欠期)²⁾、PET、脳磁図など複数の神経生理学的検査と神経画像検査を組みあわせることにより総合的に推定される。焦点切除術における手術範囲を決めるうえでは、VEEGによる発作時脳波とMRIにおける皮質結節の局在を対応させ、主たるてんかん原性結節を同定する³⁾。これは手術による良好な転帰、すなわち発作の減少ないし消失、知能・行動発達の改善、あるいは生活の質(QOL)の改善に寄与すると考えられる^{4,5)}。

なお近年の研究成果として、てんかん発症前のTSCの乳児(7か月未満)において、臨床発作の発症前にVEEGを定期的に繰り返し施行することにより検出されたてんかん性異常波が、近未来のてんかん発症リスクを予測するバイオマーカーとして有用であることが報告された。Wuらによると、発作間欠期のてんかん性放電(interictal epileptiform discharges)の存在は、その後の臨床発作の出現異常をかなりの程度予測する⁶⁾。ただし、感度と陽性的中率は約80%と比較的高いが、特異度は約60%、陰性的中率は約70%とあま

り高くない⁷⁾。脳波にてんかん性放電が出現する以前に臨床発作が出現してしまう患者もまれではない⁸⁾。それでも多くの患者においては、てんかん性放電が出現してから臨床発作が出現するまでの間に早期治療(予防的治療)を行える時間(therapeutic time window)を見出せることが明らかになった。この時間を利用して、早期(臨床発作の出現する前)からビガバトリン(VGB)投与を開始する予防的治療に関する共同研究が近年、欧米諸国で進められた。そのうち欧州諸国を中心に進められた EPISTOP プロジェクトの研究の一部として、乳児期早期から定期的に繰り返す VEEG がその後のてんかんや知能・行動発達の予後を予測するバイオマーカーとなるかが検討された。その成果によると、初回脳波検査における背景脳波異常(とりわけ dysmature パターン)は生後 24 か月における自閉スペクトラム症(ASD)的傾向と相関する⁹⁾。また、脳波検査でてんかん性異常波が初めて検出された月齢が若いと、その後(生後 24 か月まで)の知的発達が遅れやすく、てんかんは薬剤抵抗性となりやすい⁸⁾。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021 年 7 月 14 日
Tuberous Sclerosis [majr] AND epilepsy [mesh] AND ("electroencephalography" [mesh] AND video [tw]) AND (english [la] OR Japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 32 件
- 医中誌検索：2021 年 7 月 14 日
((結節性硬化症 / TH or 結節性硬化症 / AL) and (てんかん / TH or てんかん / AL) and (脳波記録法 / TH or 脳波記録法 / AL) and (ビデオ / AL or Video / AL)) and (DT=1983 : 2021 PT= 会議録除く)
= 5 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Savini MN, Mingarelli A, Vignoli A, et al. Ictal signs in tuberous sclerosis complex : Clinical and video-EEG features in a large series of recorded seizures. *Epilepsy Behav* 2018 ; **85** : 14-20.
- 2) Song P, Joo EY, Seo DW, Hong SB. Seizure localization in patients with multiple tubers : presurgical evaluation in tuberous sclerosis. *J Epilepsy Res* 2012 ; **2** : 16-20.
- 3) Baumgartner JE, Wheless JW, Kulkarni S, et al. On the surgical treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Pediatric Neurosurg* 1997 ; **27** : 311-8.
- 4) Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, et al. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex : presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia* 2000 ; **41** : 1206-13.
- 5) Karenfort M, Kruse B, Freitag H, Pannek H, Tuxhorn I. Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 2002 ; **33** : 255-61.
- 6) Wu JY, Peters JM, Goyal M, et al. Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatr Neurol* 2016 ; **54** : 29-34.
- 7) Wu JY, Goyal M, Peters JM, et al. Scalp EEG spikes predict impending epilepsy in TSC infants : A longitudinal observational study. *Epilepsia* 2019 ; **60** : 2428-36.
- 8) De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, et al. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. *Epilepsia* 2021 ; **62** : 1208-19.
- 9) De Ridder J, Lavanga M, Verhelle B, et al. Prediction of Neurodevelopment in Infants With Tuberous Sclerosis Complex Using Early EEG Characteristics. *Front Neurol* 2020 ; **11** : 582891.

3-4

第3章 検査

結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群 (West 症候群を含む) の早期発見には何を行うか

要約

1. 結節性硬化症に伴う乳児てんかん性スパズム症候群の早期発見には、生後早期からの脳波モニタリングが有用な可能性がある。

解説

てんかん発作は TSC 患者の 9 割の初発症状であり、初診時の主症状および診断の根拠となることが多い症状とされている¹⁾。てんかんの初発年齢は生後 4～6 か月で、なかでも幼児期のてんかん発作は、TSC 患者の 65% 以上にみられる。乳児期には乳児てんかん性スパズム症候群 (IESS, West 症候群を含む) が多く、てんかん性スパズムを発症した 76% の患者の IQ は 70 未満であり²⁾、発症後は知的発達症を将来的に合併する可能性が極めて高いため、できるかぎり早期に診断して治療を行う必要がある^{1～4)}。

てんかんの検査には、脳波検査を用いる。小児の TSC 患者では、てんかんの有無にかかわらず、生後早期からの脳波モニタリングは、転帰を大幅に改善する^{3, 4)}。

Wu らは、前方視的観察研究に登録された TSC とてんかん性放電を有するすべての乳児が、その後てんかんを発症することを報告した (陽性適中率 100%)⁵⁾。欧州エキスパートオピニオンとして、乳児期早期に TSC と診断された場合は生後 6 か月までは月 1 回の頻度で睡眠時と覚醒時の脳波検査を行い、異常所見が認められなくてもその後は 6～8 週間ごとに脳波検査を行うことを推奨している。特定の脳波パターンは、その後の発作の発症を予測する可能性がある⁵⁾。臨床的発作を伴わなくても、発作性てんかん発射を認めた場合は、mTOR 阻害薬やビガバトリン (VGB) の早期導入を考慮する⁴⁾。生後 1 か月までの患者においても、TSC 患者の場合、乳幼児期にてんかんを発症する可能性が予測されるので、脳波の検査を行うことはてんかん発作の早期発見に有用である。そのほか、保護者にてんかん性スパズムがどのようなものであるかをよく知ってもらうことは、IESS の早期発見につながる可能性がある³⁾。てんかん性スパズムは TSC 患者の 50～70% にみられ、従来の治療を受けた 25 人中 10 人 (40%) がてんかん性スパズムを発症したのとは対照的に、前述の脳波モニタリングをしながら、予防治療を受けた小児は 2 年間の研究期間中、誰もてんかん性スパズムを発症しなかった⁶⁾。

ただし、過密な脳波モニタリングは多くの被験者にとって困難であり、脱落率が 10% と高い要因になっている。毎月ビデオ脳波モニタリング (VEEG) を行っても、94 人中 22

人の患者(23%)において、臨床発作の前に無症候性てんかん性放電を同定できなかった。無症候性てんかん性放電の発作の発症に対する陽性的中率は77%であった。脳波の判読は特に幼児においては困難な場合があり、多くの場合、評価者間に所見の不一致が生じる。

EPISTOP 試験では、すべての脳波が3人の独立した脳波判読者によって判読されたが、電氣的発作または臨床的発作の認識に関して判読は一致したものの、7例(7%)でてんかん性放電の診断に関して不一致を認めた。てんかん発症の信頼できるバイオマーカーとしての脳波の使用は、まだ厳密に検証されていないが、てんかんに進展するリスクの高い小児を同定し、不顕性発作を有する患者を検出するうえで、十分な予測価値がある。

TSC2 遺伝子の病的バリエーションをもつ症例は TSC1 遺伝子の病的バリエーションをもつ症例に比べて、てんかンを伴う割合が有意に高いと報告されている($p=0.02$)⁷⁻⁹⁾。なかでも TSC2 遺伝子の病的バリエーション患者の56%が乳児てんかん性スパズムを呈し、TSC1 遺伝子の病的バリエーション患者およびバリエーション非同定患者より多い($p<0.0005$)⁸⁾。TSC2 遺伝子の病的バリエーションはてんかん性スパズムおよび他のてんかん型の発生を有意に増加させた。しかし、TSC2 遺伝子の中央領域(エクソン23~33)に位置するミスセンス変異は、てんかん性スパズムの発生率の有意な低下と関連するという報告もある¹⁰⁾。

TSC 患者のてんかんの原因は、大脳皮質から皮質下にかけて多発する結節であり、脳の発生段階の形成異常である。TSC に特異的な脳病変(大脳皮質結節, SEN, SEGA を含む)は CT や MRI で観察される。TSC のてんかん原性焦点は、大脳皮質結節と考えられており¹¹⁾、皮質結節の個数の多さ(7個以上)は、IESS や薬剤抵抗性てんかん(DRE)の発症と相関することが示唆されている。また、直径4 cm 以上の皮質結節を含むびまん性病変を有する患者の IESS の既往は感度68%、特異度96%であった。びまん性病変が2か所以上ある患者では、薬剤抵抗性 IESS の既往があり、その感度は89%、特異度は91%であった¹²⁾。特定の結節の位置がけいれんと有意に関連することはないとする報告¹³⁾と、前頭部の皮質結節よりも頭頂・後頭部の皮質結節のほうがてんかん発作の発症年齢が早いとする報告^{14,15)}がある。

検索式・参考にした二次資料

- PubMed 検索：2021年7月14日
Tuberous Sclerosis [majr] AND ("spasms, infantile" [mesh] OR west [tiab]) AND diagnosis [sh] AND (english [la] OR Japanese [la]) AND 1983 : 2021/05/31 [dp]
= 40 件
- 医中誌検索：2021年7月14日
(結節性硬化症/TH or 結節性硬化症/AL) and ((てんかん - 点頭/TH or てんかん - 点頭/AL) or (てんかん - 点頭/TH or ウエスト症候群/AL) or West/AL)) and (DT=1983 : 2021 and PT= 会議録除く and SH= 診断の利用, 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断)
= 28 件
PubMed においてハンドサーチによる文献検索も行った。

文献

- 1) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008 ; **372** : 657-68.

- 2) Muzykewicz DA, Costello DJ, Halpern EF, Thiele EA. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex : prognostic utility of EEG. *Epilepsia* 2009 ; **50** : 290-6.
- 3) Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R ; TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC) : clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 ; **16** : 582-6.
- 4) Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex : Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018 ; **22** : 738-48.
- 5) Wu JY, Peters JM, Goyal M, et al. Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatr Neurol* 2016 ; **54** : 29-34.
- 6) Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P ; EPISTOP Investigators. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol* 2021 ; **89** : 304-14.
- 7) Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain Dev* 2009 ; **31** : 104-13.
- 8) Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001 ; **68** : 64-80.
- 9) Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1236-41.
- 10) Okanishi T, Fujimoto A, Kanai S, et al. Association between diffuse cerebral MRI lesions and the occurrence and intractableness of West syndrome in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2020 ; **103** (Pt A) : 106535.
- 11) van Eeghen AM, Nellist M, van Eeghen EE, Thiele EA. Central TSC2 missense mutations are associated with a reduced risk of infantile spasms. *Epilepsy Res* 2013 ; **103** : 83-7.
- 12) Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; **66** : 370-5.
- 13) Wilbur C, Sanguanersmri C, Chable H, et al. Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex : The Experience of a Provincial Clinic. *Can J Neurol Sci* 2017 ; **44** : 35-43.
- 14) Yamada H, Akiyoshi K, Izumi T. The ominous sequence in patients with tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2014 ; **36** : 254-8.
- 15) Wong V, Khong PL. Tuberous sclerosis complex : correlation of magnetic resonance imaging (MRI) findings with comorbidities. *J Child Neurol* 2006 ; **21** : 99-105.

