

—— 研究功労賞受賞記念報告 ——

発達てんかん学とともに

Comprehensive studies on developmental and epileptic encephalopathy including elucidation of its mechanisms

大 塚 頌 子

要旨：年齢依存性てんかん性脳症（ADEE）の長期追跡により大田原症候群、West症候群、Lennox-Gastaut症候群の間の経年的変容を明らかにするとともに、ADEE各型からsevere epilepsy with multiple independent spike fociへの変容を認めることを見出した。さらにWest症候群ではepileptic spasmsの多様性、特に皮質の関与に着目した。ADEE症例が様々な変容を示すことは、皮質と皮質下機構の関係がダイナミックに変化しうることを示唆する。Dravet症候群では辺縁群の存在に注目し辺縁群を含めて一臨床単位と考え、遺伝子研究でそれを裏付ける結果を得た。早期診断のスクリーニング法の開発、成人期までの長期追跡研究も行った。徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん（ECSWS）と関連病型では焦点性発射の著明な広汎化と様々な脳機能障害が出現する。ADEEとECSWSではてんかん発射に伴う高周波振動が高次脳機能に干渉し脳機能障害をもたらすと推測し、Dravet症候群では遺伝子異常が直接脳機能障害に関与していると考えた。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2021 ; 32 : 1-10

Key Words : developmental and epileptic encephalopathy, age-dependent epileptic encephalopathy, Dravet syndrome, epilepsy with continuous spike-waves during slow wave sleep, high-frequency oscillation

はじめに

小児てんかんではいわゆる良性てんかんも難治てんかんも発症、症状の展開、予後などに年齢すなわち脳の発達が強く関与し、一定の好発年齢をもつことが特徴的である。一方神経生理学的パラメーターである脳波はcriticalな年齢で顕著な発達的变化を示すため、小児てんかんの脳波も脳の発達を反映する。このように、小児てんかんでは脳の発達に関連して臨床症状も脳波所見も顕著な変化を呈する¹⁾。なかでも顕著な年齢依存性を示す難治てんかんの一群を大田原俊輔先生は年齢依存性てんかん性脳症（age-dependent epileptic encephalopathy: ADEE）と名付け²⁾、小児てんかんを対象とす

る研究分野を発達てんかん学（developmental epileptology）と呼ぶことを提唱された。私は大田原先生に師事し、年齢依存性てんかん性脳症の概念形成のさなかに医師としてのキャリアを開始したため、発達てんかん学研究の醍醐味を味わうことができた。本稿では、私が経験した発達てんかん学に関する研究のいくつかについて述べたい。

1 大田原症候群、West症候群、Lennox-Gastaut症候群で構成される年齢依存性てんかん性脳症に関する研究

1976年大田原は新生児期に好発するサブプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症（Ohtahara syndrome: OS）を報告し³⁾、OS

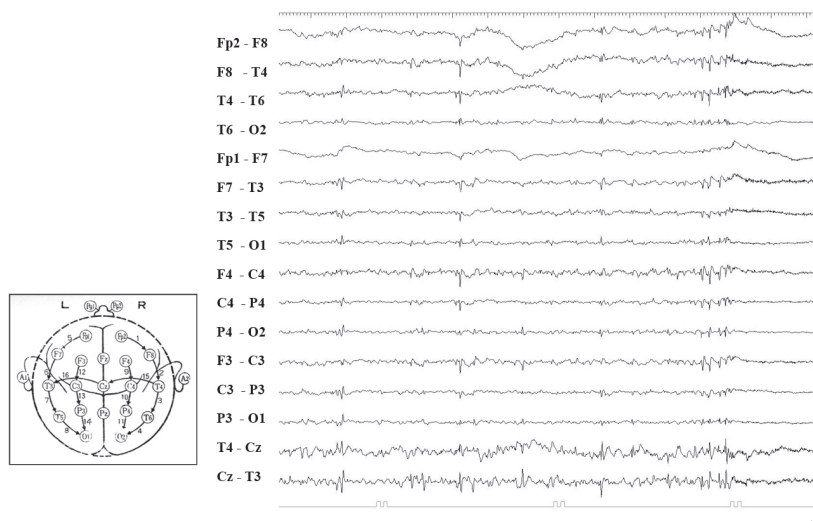


Fig. 1 Severe epilepsy with multiple independent spike fociの発作間欠時脳波

幼児期にLennox-Gastaut症候群で発症した22歳男性。発作間欠時のdiffuse slow spike-wavesは消失し、図のように焦点性棘波が主体となった。較正標は1秒，50 μ Vを示す。

と乳児期に好発するWest症候群（WS），幼児期に好発するLennox-Gastaut症候群（LGS）をAEEという概念のもとに総括した²⁾。これら3症候群は密接な関連を有し，経年的変容を示す。いずれも原因は多様であり，年齢・脳の発達が個々の病型の臨床的，脳波学的特徴の発現に関連する共役因子と推測される。すなわち，AEEは発達段階の脳に多様な原因が加わって起きる年齢特異的なてんかん性反応様式と考えられる。AEEの各型は2001年の国際抗てんかん連盟（ILAE）のてんかん分類案によりてんかん性脳症と位置付けられた。

てんかん性脳症はてんかん性の脳活動すなわち頻発するてんかん発射そのものが重度の認知・行動の障害を引き起こす状態で，その障害は基礎疾患から予測されるものよりはるかに強く，経時的に悪化するものと定義される⁴⁾。この概念についての議論も盛んである。最近の研究により，発作と発作間欠時のてんかん発射がイオンチャネルの変化，シナプスの再組織化，アポトーシスなどによる細胞の興奮性の変化をもたらし，認知機能を司る脳の神経ネットワークを一過性および永続的に妨げることによると推測されている⁵⁾。岡山大学小児神経科で

は小林講師（当時）の研究により，てんかん性脳症ではてんかん発射に伴い高周波振動が起こり，それが生理的な高次脳機能に干渉し，脳機能障害をもたらすと推測している^{6,7)}。AEEの一つであるWest症候群において激しい高周波振動（a storm of fast oscillations）の出現とそれによる高次脳機能への干渉作用の関与を推定した⁷⁾。最新の2017年分類ではてんかん性脳症の概念が拡大され，発達性てんかん性脳症と定義された⁸⁾。てんかんに伴う脳機能障害・知的退行の原因として，上記の強いてんかん性脳波異常を原因とするものに加えて，遺伝子変異などによる発達面への直接的影響を含めるべく概念を拡張したためである。

私がてんかん診療・研究を始めたのは1970年代半ばであった。その頃は病棟には多くの難治てんかん患者が長期入院していて，主治医達は発作の観察・記録，発作時脳波などの脳波記録に明け暮れた。私も主治医，指導医として多くのAEEの症例を受け持ち，これらの生の臨床情報をもとにAEEの概念が形成される現場に参画した。AEEの長期追跡からsevere epilepsy with multiple independent spike foci (severe epilepsy with MISF) の存

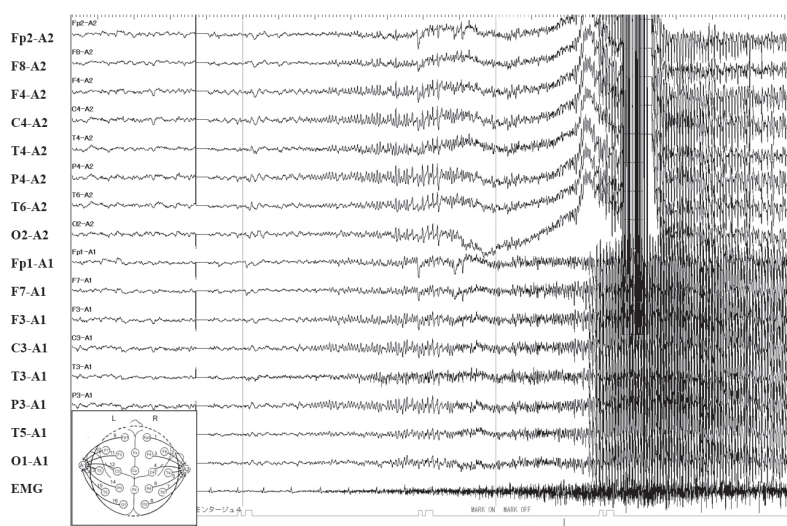


Fig. 2 Severe epilepsy with multiple independent spike fociでみられる強直発作

Fig. 1の症例。発作間欠時脳波では多焦点性棘波であるが、臨床発作はLennox-Gastaut症候群の時と同じく全般性強直発作が主要発作型。図は発作時脳波で、広汎性速波が振幅を増大しつつ出現する。較正標は1秒、50 μ Vを示す。

在を明らかにし^{9, 10)}、さらなる展開としてWSおよびepileptic spasmsの多様性に着目した。また治療ではWSのビタミンB₆大量療法、LGSにおけるbenzodiazepine系薬物によるinduced microseizureの発見につながった。

1) 年齢依存性てんかん性脳症の経年的変容

ADEEの長期追跡研究を行うと、WSでもLGSでも以前と同じ小型全般発作が続いているにもかかわらず、発作間欠時脳波では広汎性発射は消失し多焦点性発射が主体になる現象に気づいた (Fig. 1)。発作時脳波では全般発作である (Fig. 2)。この現象はそれまでにも知られていたが、我々は臨床的、脳波学的にこれを特徴付けてsevere epilepsy with MISFと名付けた^{9, 10)}。一方、皮質に病変を持つ症例などでは、ADEEの各型から焦点てんかんへの変容も経験される^{11, 12)}。このように1人の患者が経過中様々なてんかんを発症し、てんかんの病態が変化することは、皮質と皮質下機構の関連がダイナミックに変化しうることを示している。ADEEは全般てんかんに分類され病態生理では皮質下機構が重要であるが、皮質の関与も注目されている。LGSを両者のnetwork epilepsyとみなす考えもある¹³⁾。我々はWSに関する種々の

研究により皮質の重要性を明らかにした^{11, 14, 15)}。

2) Epileptic spasmsを示す症例の多様性

WSではシリーズ形成性spasms (epileptic spasms)と発作間欠時脳波のhypsarrhythmiaが診断に必須であるが、焦点発作を伴う症例も見られる。焦点発作とepileptic spasmsが一つの発作の中に合体したcombined seizureを認めることもある。またepileptic spasmsが主要な発作型であるが、厳密な意味でWSに当てはまらない症例も見られる¹⁶⁾。これらは1) epileptic spasmsを示す乳児期早期発症例でhypsarrhythmiaを欠く、2) epileptic spasmsを示す幼児以降の全般てんかん症例、3) epileptic spasmsを示す焦点てんかん、などに分類された。最新の分類ではepileptic spasmsは焦点起始発作、全般起始発作、起始不明発作のすべてに含まれるに至った¹⁷⁾。

3) WSの治療 (vitamin B₆, ACTH)

我々はWSの初期治療におけるvitamin B₆大量療法について長年研究してきた¹⁸⁾。Vitamin B₆は限定的であるが一定の有効性が認められることから、そのメカニズムに興味を持たれる。WSの特効薬はACTHであるが、ACTHによってepileptic spasmsが抑止されても比較的早期

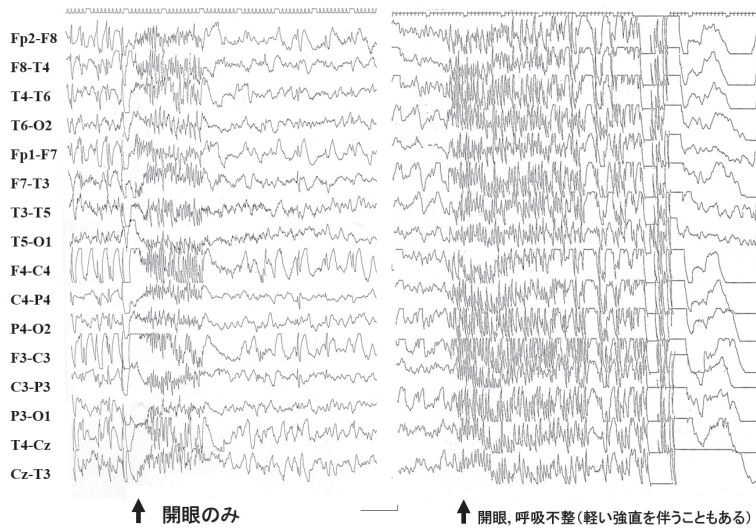


Fig. 3 ベンゾジアゼピンによるinduced microseizure

Lennox-Gastaut症候群の経過中ベンゾジアゼピン系薬物の開始・増量とともにdiffuse slow spike-wavesが減少、覚醒状態の発作も減少すると同時に、睡眠中に小型発作が頻発する現象がみられる。発作時脳波は図のように高振幅速波群発で持続時間は数秒。左のように短い時には軽く開眼するのみ。右のように少し長いと開眼に呼吸抑制、上肢の軽い強直を伴うこともある。Induced microseizure出現時には終夜睡眠脳波ではREM睡眠、徐波睡眠が減少する。較正標は1秒, 50 μ Vを示す。

にepileptic spasmsが再発する症例が存在する。そこで脳波によるepileptic spasmsの再発予測の研究を行い、ACTH治療後の脳波（特に治療終了2週間後と1ヶ月後）を丁寧に追跡することにより再発を予測し治療的介入が可能になることを明らかにした¹⁹⁾。なお、吉永准教授（当時）は早産低出生体重児などハイリスク児の前方視的追跡を行い、WS発症例では発症前から脳波に棘波が出現・悪化し、ついにWSを発症する例が多く、脳波追跡により発症を予測・予防できる可能性を指摘している²⁰⁾。

4) LGSのベンゾジアゼピンによる誘発小型発作 (induced microseizures)

1980年代にはLGSの治療中に覚醒時の発作と脳波のdiffuse slow spike-wavesが減少したと同時に睡眠中に短い発作が頻発する現象に気づいた。発作症状は短い時には開眼のみ、長くなると開眼、呼吸不整、軽い強直を伴うこともある (Fig. 3)。持続時間は数秒以内。発作時脳波は高振幅速波群発で、LGSの睡眠脳波で見られるrapid rhythmに似ている。この発作はベンゾジアゼピン系薬物の開始・増量の過程で気づか

れたため、ベンゾジアゼピン系薬物により誘発された発作と考えた。この小型発作は睡眠中に限り出現し頻発する。終夜睡眠脳波ではREM睡眠と徐波睡眠が減少していた。このような睡眠構造の乱れが知的退行にも関与していると推定した²¹⁾。

2 乳児重症ミオクロニーてんかん (Dravet症候群) に関する研究

1981年国際てんかん学会（京都）でDravetが乳児重症ミオクロニーてんかん (severe myoclonic epilepsy in infancy: SMEI, のちのDravet症候群) について発表した。我が国でも1980年代には新たな難治てんかんが注目を集めていた。我々はそれまでに集積した14例を対象にSMEIの包括的な臨床的脳波学的研究を荻野の学位論文として発表した²²⁾。SMEIではミオクロニー発作の存在が重視されていたが、我々は典型的なSMEI (typical SMEI) の他に、症状・経過は全く同じであるがミオクロニー発作と非定型欠神のない辺縁群 (borderline SMEI) の存在にもいち早く注目し²³⁾、最初の

研究の時にすでに両群を一つのカテゴリーとすべきことを提唱した²²⁾。

一方、1997年Schefferらは熱性けいれんプラスの概念を提示した。個々の症例でなく家系としてとらえることが重要とし、てんかんと遺伝の関係に注目した²⁴⁾。熱性けいれんプラスとして報告された大家系の最も重症な症例はミオクロニー失立発作てんかんであったが、その後SMEIを熱性けいれんプラスの最重症型と見なすべきとされた²⁵⁾。熱性けいれんプラスとSMEIに共通の遺伝子異常としてSCN1A遺伝子変異が発見された。熱性けいれんプラスにはmissense変異、SMEIではtruncation変異が多く、臨床症状と合致すると思われたが、岡山大学小児神経科では大守を中心に遺伝子研究を開始し、SMEIにはtruncation変異とともにmissense変異が多いことや²⁶⁾、辺縁群にも典型群と同様に高率にSCN1A遺伝子変異を認めることも明らかにした²⁷⁾。他施設からも辺縁群の症例について同様の遺伝子異常が認められることが発表された²⁸⁾。これらの遺伝子研究に裏付けられ、SMEIは典型群、辺縁群を含めてその後Dravet症候群と称されることになった。また、SCN1A遺伝子変異を持つ細胞は機能喪失型であり、さらに機能喪失しているのはGABA系の抑制系介在ニューロンであることが明らかにされた。このため相対的に脳内神経回路の異常興奮が起こりてんかんと発症すると考えられる。また、SCN1A遺伝子に対する修飾遺伝子について世界で研究が行われている。

Dravet症候群では乳児期には発達遅滞はなく、てんかん発射を含め脳波異常は認められないことが多いが、その後典型群ではミオクロニー発作や非定型欠伸といった小型全般発作が出現し、同時期から脳波異常も明らかになり、発達が停滞しさらに退行する例もある。その特徴により以前のてんかん分類でてんかん性脳症に位置づけられたが、前述のADEEなどの激しいてんかん発射を示すてんかん症候群とは異なり、脳波異常、特にてんかん発射は一貫してそれほど強くない症例があり、辺縁群では基礎波の徐波のみが目立つ症例もある²⁸⁾。しかし、そのような症例でも発達停止や退行は同様に認め

られる。そこで、てんかん発射だけでなく、遺伝子異常が直接脳機能の低下に関与していると推定される。動物モデルを用いた研究²⁹⁾によりDravet症候群におけるGABA系の抑制系介在ニューロン（parvalbumin陽性介在ニューロン）の機能障害はてんかん発作に加えて認知・行動に関係することが示唆された。新しいてんかん分類では、遺伝子変異などによる発達への直接的な影響が脳障害に大きく関与する場合を「発達性脳症」と呼ぶことになった。新分類の発達性てんかん性脳症の中には「発達性脳症」と「てんかん性脳症」、さらにその両者を併せ持つ「発達性てんかん性脳症」が含まれる⁸⁾。

1) Dravet症候群の早期診断のためのスクリーニング法

乳児期に熱性けいれんや入浴時のけいれんがあったが3歳以上でDravet症候群ではないことが明らかになった患者50例について、1歳までの臨床的、脳波学的特徴と遺伝子変異の検討を行い、Dravet症候群患者の1歳までの特徴と遺伝子変異を比較検討した³⁰⁾。1歳までの臨床症状と遺伝子変異に関して両群で有意差を示す項目が明らかにし、オッズ比をもとにDravet症候群発症のリスクスコアを決定した。臨床症状を臨床スコア、遺伝子変異を遺伝スコアとしたが、臨床スコアが6点以上でsensitivityもspecificityも高かった。遺伝子スコアだけではともにやや低くなった。両者を合わせて7点以上ではspecificityが最も高くなった。Dravet症候群が疑われる患者では臨床スコアが高い患者に遺伝子検査をすることが現実的と考えられた。

2) Dravet症候群の長期追跡研究

Dravet症候群患者の思春期以降の長期予後についての研究は乏しかったため、岡山大学小児神経科で発症時から継続して診療している18歳以上の患者31人を対象に検討した³¹⁾。追跡時には25例で全身けいれんが残存していたが、その大半は発作時脳波の検討により焦点発作であることがわかった。全ての発作が追跡時に1年以上抑制されていたのは5例だった。発作予後と知能予後に関連する要因としては経過中けいれん性重積状態（30分以上）が3回以上あると発作予後が有意に不良なことが明らかにな

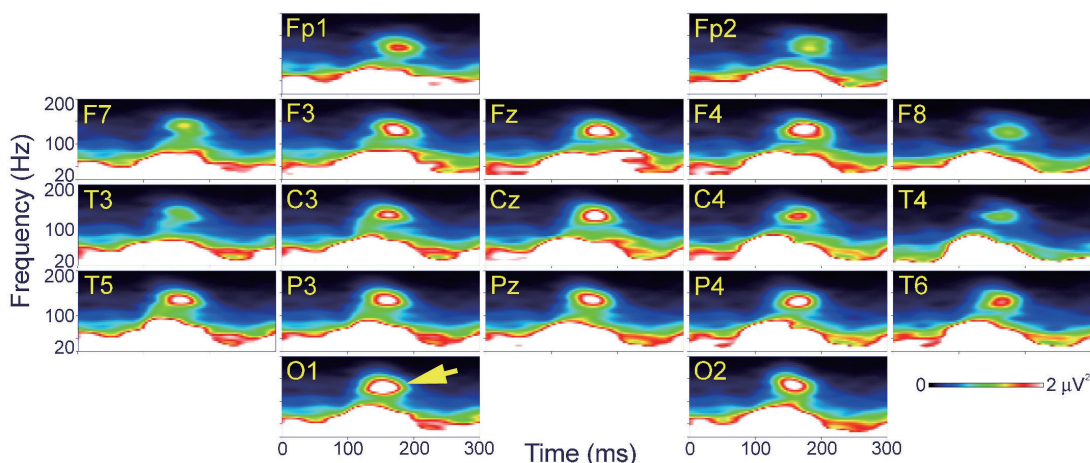


Fig. 4 Epilepsy with continuous spike-waves during slow wave sleepでみられる高周波振動

Epilepsy with continuous spike-waves during slow wave sleepの脳波には時間・周波数解析により128Hz付近に高周波振動が認められる。この高周波振動は図のように脳のあらゆる部位に睡眠中持続するため、生理的な高次脳機能に干渉し脳機能障害をもたらすと考えられる。(Kobayashi K et al.⁶⁾ から出版社の許諾を得て引用)

り、けいれん性重積状態の予防が重要と考えられた。一方、知能予後に関しては重積状態を含め関連する要因は不明であった。

3 徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかんと良性部分てんかん

岡山大学小児神経科ではてんかんと睡眠の関係に強い関心もたれてきた。Tassinariにより睡眠と深い関係のあるてんかん症候群として徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん (epilepsy with continuous spike-waves during slow wave sleep: ECSWS) が提唱され、我々もECSWSの研究に力を注いだ。その中で同様の脳波所見を示し、臨床的には上下肢（特に上肢）の発作性脱力が頻回に認められ、その時期には脱力の起こる部分の不器用さなどの持続的な軽い運動障害を示す症例群に着目し、「小児期におけるnon-convulsive status epilepticusの特異型」として発表した³²⁾。同じ頃Aicardiはatypical benign partial epilepsy in childhoodを発表した。ECSWSと関連病型は良性部分てんかんの経過中にその重症型として出現することがあり、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬

が関連することもある³³⁾。これらの共通の特徴は焦点性発射の著明な広汎化と様々な脳機能障害の出現である³⁴⁾。小林はADEEだけでなくECSWSでも高周波振動が広汎性に認められ、それが神経心理学的症状を発生させることを推測している (Fig. 4)⁶⁾。またローランドてんかんのローランド発射でもECSWSほど強くないが高周波振動が認められ、てんかんの活動性に密接に関連することを明らかにしている³⁵⁾。

おわりに

本稿ではてんかん性脳症を中心に述べた。てんかん性脳症ではてんかん性脳波異常を抑制することにより脳機能の悪化を阻止できる可能性がある。従来抗てんかん薬の開発治験は発作型を対象に行われたが、最近West症候群のビガバトリン、Lennox-Gastaut症候群のルフィナミド、Dravet症候群のスチリペントールなど、てんかん性脳症を対象とした薬が開発され効果をあげ、mTOR阻害薬（エベロリムス）が結節性硬化症を基礎疾患とするてんかんに承認された。一方、てんかん性脳症の発症を予防できれば決定的である。WSの発症リスクの高い症

例に発症前から治療的に介入する試みも行われている²⁰⁾。また、てんかん外科治療や代謝異常など基礎疾患の病態を変えうる治療の対象となる症例の早期発見は極めて重要である。

今後も発達性てんかん性脳症の病態解明が進み、発症予防を含め適切な治療により難治てんかんで苦しむ患者・家族に光明がもたらされることを切に願っている。

以上の研究は恩師の大田原俊輔先生、岡鋈次先生の指導のもと、多くの先輩、同僚、後輩の皆様とともに岡山大学小児神経科で行いました。関係各位に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) 大塚頌子. 小児てんかんの特徴とその治療. 鶴紀子, 池田昭夫, 田中達也編. てんかんフロンティア—未来へのNew Trend. 東京: 新興医学出版社, 2017: 30-37.
- 2) 大田原俊輔. 年齢依存性てんかん性脳症に関する研究. 脳と発達 1977; **9**: 2-21.
- 3) 大田原俊輔, 石田喬士, 岡鋈次, 山磨康子, 井上英雄, 菊田総一郎, ら. 特異な年齢依存性てんかん性脳症the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burstに関する研究. 脳と発達 1976; **8**: 270-280.
- 4) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; **51**: 676-685.
- 5) Howell KB, Harvey AS, Archer JS. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia* 2016; **57**: 343-347.
- 6) Kobayashi K, Watanabe Y, Inoue T, Oka M, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. Scalp-recorded high-frequency oscillations in childhood sleep-induced electrical status epilepticus. *Epilepsia* 2010; **51**: 2190-2194.
- 7) Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. *Ann Neurol* 2015; **77**: 58-67.
- 8) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; **58**: 512-521.
- 9) Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome *Jpn J Psychiatry Neurol* 1990; **44**: 257-264.
- 10) Yamatogi Y, Ohtahara S. Multiple independent spike foci and epilepsy, with special reference to a new epileptic syndrome of "severe epilepsy with multiple independent spike foci" *Epilepsy Res* 2006; **70**: S96-104.
- 11) Ohtsuka Y, Murashima I, Asano T, Oka E, Ohtahara S. Partial seizures in West syndrome. *Epilepsia* 1996; **37**: 1060-1067.
- 12) Ohtsuka Y, Ohmori I, Oka E. Long-term follow-up of childhood epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1998; **39**: 1158-1163.
- 13) Archer JS, Warren AE, Stagnitti MR, Masterton RA, Abott DF, Jackson GD, Lennox-Gastaut syndrome and phenotype: secondary network epilepsies. *Epilepsia* 2014; **55**: 1245-1254.
- 14) Oka M, Kobayashi K, Akiyama T, Ogino T, Oka E. A study of spike-density on EEG in West syndrome. *Brain Dev* 2004; **26**: 105-112.
- 15) Kobayashi K, Watanabe K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. Bilaterally independent epileptic spasms in a case of Aicardi syndrome. *Epileptic Disord* 2011; **13**: 326-330.
- 16) Ohtsuka Y, Kobayashi K, Ogino T, Oka E. Spasms in clusters in epilepsies other than typical West syndrome. *Brain Dev* 2001; **23**: 473-481.
- 17) Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for

- Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 ; **58** : 522-530.
- 18) Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Vitamin B6 treatment of intractable seizures. *Brain Dev* 2011 ; **33** : 783-789.
 - 19) Hayashi Y, Yoshinaga H, Akiyama T, Endoh F, Ohtsuka Y, Kobayashi K. Predictive factors for relapse of epileptic spasms after adrenocorticotrophic hormone therapy in West syndrome. *Brain Dev* 2016 ; **38** : 32-39.
 - 20) Yoshinaga H, Endo F, Kikumoto K, Inoue T, Oka M, Ohtsuka Y. Epilepsy development in infancy with epileptic discharges. *Brain Dev* 2007 ; **29** : 217-223.
 - 21) 大田原俊輔, 大塚頌子, 岡鉄次, 山磨康子, 井上英雄, 寺崎智行, ら. Induced microseizureに関する臨床的脳波学的研究. *てんかん研究* 1983 ; **1** : 51-60.
 - 22) 荻野竜也. Severe myoclonic epilepsy in infancy に関する臨床的脳波学的研究. *てんかん研究* 1986 ; **4** : 114-126.
 - 23) Ogino T, Ohtsuka Y, Amano R, Yamatogi Y, Ohtahara S. An investigation on the borderland of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988 ; **42** : 554-555.
 - 24) Scheffer IE, Berkovic SE. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997 ; **120** : 479-490.
 - 25) Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy : extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001 ; **42** : 837-844.
 - 26) Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. Significant correlation of the *SCN1A* mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 ; **295** : 17-23.
 - 27) Ohmori I, Ohtsuka Y, Ouchida M, Ogino T, Maniwa S, Shimizu K et al. Is phenotype difference in severe myoclonic epilepsy in infancy related to *SCN1A* mutations? *Brain Dev* 2003 ; **25** : 488-493.
 - 28) Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Takahashi Y, Fukushima K, Watanabe M, et al. Mutations of sodium channel α subunit type 1 (*SCN1A*) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* 2003 ; **126** : 531-546.
 - 29) Ito S, Ogiwara I, Yamada K, Miyamoto H, Hensch TK, Osawa M, et al. : Mouse with Nav1.1 haploinsufficiency, a model for Dravet syndrome, exhibits lowered sociability and learning impairment. *Neurobiol Dis* 2013 ; **49** : 29-40.
 - 30) Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, et al. : A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2008 ; **49** : 626-633.
 - 31) Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 2010 ; **51** : 1043-1052.
 - 32) 大塚頌子, 吉田治美, 松田都, 寺崎智行, 伊予田邦昭, 山磨康子, ら. 小児期におけるnon-convulsive status epilepticusの特異型に関する研究. *てんかん研究* 1983 ; **1** : 107-115.
 - 33) 大塚頌子. 抗てんかん薬による発作の増悪. *Epilepsy* 2009 ; **3** : 117-122.
 - 34) 大塚頌子. ESES症候群とてんかん性陰性ミオクロームスを伴う非けいれん性てんかん重積状態. 別冊日本臨床 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—. 大阪 : 日本臨床社, 2014 : 363-372.
 - 35) Kobayashi K, Yoshinaga H, Toda Y, Inoue T, Oka M, Ohtsuka Y. High-frequency oscillations in idiopathic partial epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2011 ; **52** : 1812-1819.

Summary

Comprehensive studies on developmental and epileptic encephalopathy including elucidation of its mechanisms

Yoko Ohtsuka

We elucidated the evolutionary changes of age-dependent epileptic encephalopathy (ADEE) , including Ohtahara syndrome, West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome through long-term follow-up studies. We further described how each type of ADEE evolves into severe epilepsy with multiple independent spike foci. The evolution of epilepsy in ADEE patients reveals dynamic changes in the relationship between cortical and subcortical mechanisms during the clinical course. We also clarified the important role of cortical structures in our studies on ADEE, especially those on epileptic spasms. Our early studies on Dravet syndrome (DS) suggested that DS should include borderline cases without myoclonic seizures or atypical absences. This idea was later supported by several genetic studies, including our own studies. We also created an early screening test for the diagnosis of DS, and performed a long-term follow-up study reaching to adulthood. Our studies suggested that high-frequency oscillations associated with excessive epileptic discharges might interfere with higher brain functions, leading to mental deterioration in patients with ADEE and epilepsy with continuous spike-waves during slow wave sleep. In addition, we concluded that gene mutations might have a direct influence on higher brain functions in patients with DS since they show mental stagnation and/or mental deterioration even if they lack excessive epileptic discharges.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2021 ; 32 : 1-10

