

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究分担者 菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科 准教授

研究要旨

平成27年より行っている希少難治性てんかんレジストリ構築の一疾患としてステージウェーバー症候群の症例登録を行った。登録に対して同意が得られた患者を対象として、てんかん発作発症年齢、発作型、精神運動発達、神経症状、治療方法について検討した。RES-C14に登録のあったステージウェーバー症候群は5施設から31例であった。てんかん発作発症年齢は中央値で4.5ヶ月、診断時発達指数は63であり、約35%に片麻痺などの運動障害を合併していた。発作型は複雑部分発作が最も多く64.5%、次に部分運動/感覚発作が38.7%と続き、二次性全般化発作は29%であった。経過中にてんかん重積発作にいたったものは29.0%であった。病変は両側、一側大脳半球、多脳葉、一脳葉、微小病変が各々3.2%、41.9%、35.5%、6.5%、3.2%の割合である。治療として、96.8%に薬物療法が、74.2%に外科治療が施されている。今回の検討は発症率から勘案して十分例ということではない。また、手術を必要とするような重症例に偏っており、レジストリの更なる集積が必要になると思われた。

A. 目的

ステージウェーバー症候群は、頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑、緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであるが、不全型もあることより必ずしも確定診断がなされている訳ではない。50,000～100,000出生に1例の発生とされており、推定では本邦に年間10～20例の発生があることになる。しかしながら、今までに正確な疫学調査はされておらず、本邦における患者数は把握できていない。本研究の目的は、全国規模で本疾患の発生数、および病態、精神運動発達障害、併存障害、治療反応性、社会生活状態を把握することである。さらに、現在行われている診断と治療の有効性ならびに予後を検証し、それらの改善を図るとともに、福祉行政に反映させることを目標とする。

B. 研究方法

本レジストリ研究は疾患登録と観察研究から構成される。疾患登録は現在診療中の患者において、発症からの罹患期間と病態の関係を検討するものである。患者または患者家族の同意が得られ次第、登録を行う事になる。観察研究は本研究機関内で新たに診断されたステージウェーバー症候群に対して縦断的検討を行うものである。本研究においても患者または患者家族の同意を得て登録を行うことになる。

平成27年より登録が開始され、登録患者データよりてんかん発作発症年齢、発作型、精神運動発達、神経症状、治療方法、社会福祉制度の受給について検討を行った。

（倫理面への配慮）

本レジストリに際して、各々の参加施設において倫理委員会の承認を受けての登録となっている。順天堂大学においては、順天堂大学医学部倫理委員会より承認を受けている

(番号2014131：平成27年1月13日付)。患者または患者家族に説明文書を用い、研究の主旨を説明し、同意を取得した。

C. 結果

調査期間中にRES-C14へ登録のあったスタージウェーバー症候群は5施設から31例であった。

てんかん発作発症年齢の中央値は4.5ヶ月(0.6ヶ月~28歳)であった。発達指数を検査できた例での平均は63であり、多くが中等度から重度の精神発達遅滞を呈していた。精神発達遅滞の他に約35%の症例で片麻痺などの運動障害を合併していた。病巣は両側、一側大脳半球、多脳葉、一脳葉、微小病変の各々が3.2%、41.9%、35.5%、6.5%、3.2%であった。

発作型は複雑部分発作が最も多く64.5%、次いで部分運動/感覚発作が38.7%、二次性全般化発作は29%であった。経過中にてんかん重積発作にいたったものは29.0%である。抗てんかん薬を用いた薬物療法は96.8%で行われ、74.2%に外科治療が施されている。外科治療の内訳では、半球離断術(34.8%)、多脳葉離断術(34.8%)、脳梁離断術(17.4%)、病巣切除術(4.3%)、迷走神経刺激療法(4.3%)となる。

社会福祉制度の利用は運動麻痺がある患者において、身体障害者手帳を取得している事が多かった。

今回の登録数は、スタージウェーバー症候群の発症率より考えると、十分というわけではない。多脳葉病変以上が80.6%であり、74.2%に外科治療が必要であった事を勘案すると比較的重度の症例に偏っているとみえる。

重症例では生後4ヶ月半よりてんかん発作を発症し、てんかん発作のコントロールは抗てんかん薬投与のみでは十分とは言えないことが分かる。またてんかん発作以外にも中等度から重度の精神発達遅滞や運動麻痺を呈し

ており、早期の積極的な治療とともに、社会福祉制度の適切な活用が望まれる事が読み取れた。

今回のレジストリに入らなかったと思われる軽症例での検討は必要であるとともに、顔面ポートワイン斑、緑内障、偏頭痛といった他症候での重症度判定も考慮に入れなくてはならない。さらなるレジストリの必要性が示唆される結果であったと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higo T, Sugano H, Nakajima M, Karagiozov K, Imura Y, Suzuki M, Sato K, Arai H. The predictive value of FDG-PET with 3D-SSP for surgical outcomes in patients with temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2016, 41:127-33.
- 2) Arakawa J, Nagai T, Takasaki H, Sugano H, Hamabe A, Tahara M, Mori H, Takase Y, Gatate Y, Togashi N, Takiguchi S, Nakaya K, Ishigami N, Tabata H, Fukushima K, Katsushika S. Cardiac Asystole Triggered by Temporal Lobe Epilepsy with Amygdala Enlargement. *Intern Med*. 2016;55:1463-5.
- 3) Imura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Nakanishi H, Arai H. Analysis of Epileptic Discharges from Implanted Subdural Electrodes in Patients with Sturge-Weber Syndrome. *PLoS One*. 2016, 11:e0152992.
- 4) Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, Tsuruta K, Takano N, Hori M, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S. The Advantage o

f Synthetic MRI for the Visualization of Early White Matter Change in an Infant with Sturge-Weber Syndrome. Magn Reson Med Sci. 2016,15:347-348.

5) Hagiwara A, Nakazawa M, Andica C, Tsuruta K, Takano N, Horii M, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S. Dural Enhancement in a Patient with Sturge-Weber Syndrome Revealed by Double Inversion Recovery Contrast Using Synthetic MRI. Magn Reson Med Sci. 2016, 15:151-2.

6) 菅野秀宣、部分てんかん脳波の読み方：脳波判読の基礎と手術への応用 脳波ギライを克服しよう 新NS now No 7 medical view ,32-41, 2016

2. 学会発表

1) 中島 円、菅野 秀宣、飯村 康司、肥後 拓磨、鈴木 皓晴、新井 一：難治性てんかんを有するスタージ・ウェバー症候群の病理組織解析。第39回日本てんかん外科学会，仙台，Jan. 2016

2) 菅野 秀宣、中島 円、飯村 康司、肥後 拓磨、鈴木 皓晴、新井 一：Safety and Complete multi-lobar disconnection surgery. 第39回日本てんかん外科学会，仙台，Jan. 2016

3) 菅野 秀宣、：教育講演 小児てんかん外科。第39回日本てんかん外科学会，仙台，Jan. 2016

4) 鈴木 皓晴、菅野 秀宣、中島 円、飯村 康司、肥後 拓磨、新井 一：迷走神経刺激装置植え込み術の術中所見からみる解剖学的variation. 第39回日本てんかん外科学会，仙台，Jan. 2016

5) 中島 円、菅野秀宣、安部信平、池野充、五十嵐鮎子、中澤美賀、新島新一、山下進太郎：スタージ・ウェバー症候群96例における

血管腫の範囲と各分類別治療成績。第58回日本小児神経学会学術集会 東京，June. 2016

6) 菅野秀宣：結節性硬化症に対するてんかん外科治療。第58回日本小児神経学会学術集会 東京，June. 2016

7) 中島 円、菅野秀宣、鈴木皓晴、肥後拓磨、原 毅、下地一彰、宮嶋雅一、新井 一：irritative zone を加味したglioneuronal tumorの手術治療成績。第44回日本小児神経外科学会，つくば，June. 2016

8) 中島 円、菅野秀宣、鈴木皓晴、飯村康司、肥後拓磨、新井 一：扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者の症例検討。第10回日本てんかん学会関東甲信越地方会，東京，July. 2016

9) Nakajima M, Sugano H, Suzuki H, Mitsushashi T, Arai H: Ischemia and inflammation are involved in the onset of epilepsy in Sturge-Weber syndrome. The 12th European Congress on Epileptology, Prague, Sep. 2016

10) Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Arai H: Classification and therapeutic outcome in 96 cases with Sturge-Weber syndrome. The 12th European Congress on Epileptology, Prague, Sep. 2016

11) Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Arai H: Trans-Sylvian disconnection surgeries for medically intractable epilepsy. The 12th European Congress on Epileptology, Prague, Sep. 2016

12) 鈴木皓晴、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、三橋匠、新井一：扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者における発作と神経心理検査の検討。日本脳神経外科学会第75回総会，福岡，Sep. 2016

13) 菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、鈴木皓晴、三橋匠、新井一：希少難治性

疾患である結節性硬化症に対する院内センター設立と地域連携アプローチ. 日本脳神経外科学会第75回総会, 福岡, Sep. 2016

14) 三橋匠、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、鈴木皓晴、新井一、浅野恵子: Functional MRIを用いた言語習得領域の検討. 日本脳神経外科学会第75回総会, 福岡, Sep. 2016

15) 菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、三橋匠、新井一: 扁桃体腫大による難治性側頭葉てんかんの手術成績. 第50回 日本てんかん学会学術集会、静岡、Oct 2016

16) 三橋匠、菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、新井一: Functional MRIを用いた言語修得領域の評価と検討. 第50回 日本てんかん学会学術集会、静岡、Oct 2016

17) 菅野秀宣: 結節性硬化症に対するチーム医療の現状と将来像. 第50回 日本てんかん学会学術集会、静岡、Oct 2016

18) 鈴木皓晴、菅野秀宣、中島円、三橋匠、新井一: 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかん患者における記憶機能の検討. 第50回 日本てんかん学会学術集会、静岡、Oct 2016

19) Sugano H.: Posterior quadrant disconnection. 10th Asian epilepsy surgery congress, Incheon, Korea, Nov.2016

20) Nakajima M, Sugano H, Suzuki H, Iimura Y, Higo T, Mitsunashi T, Arai H: Ischemia and Inflammation are Involved in

the Onset of Epilepsy in Sturge-Weber Syndrome. America Epilepsy Society. 70th annual meeting, Houston, Texas, Dec. 2016

21) Sugano H, Nakajima M, Suzuki H, Iimura Y, Higo T, Mitsunashi T, Arai H: The therapeutic outcome of 101 patients with Sturge-Weber syndrome and effective diagnostic modalities for identifying seizure severity and epileptic zone. America Epilepsy Society. 70th annual meeting, Houston, Texas, Dec. 2016

22) Mitsunashi T, Nakajima M, Sugano H, Suzuki H, Iimura Y, Higo T, Arai H: Assessment of language acquisition area using functional MRI. America Epilepsy Society. 70th annual meeting, Houston, Texas, Dec. 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし