

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 今井克美 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 臨床研究部長

研究要旨

稀少てんかん症候群あるいはてんかんの稀少原因疾患を有する患者の臨床データレジストリを継続し、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターからは、横断的研究 RESR-C 651 名に加えて、RESR 158 名の合計 809 名について、指定難病制度利用状況を調査した。重症非該当の患者を除くと、指定難病制度の利用率は 9.6%であった。不利用の理由は、小児慢性特定疾患、小児医療費助成制度、各種福祉手帳などの利用が多く、成人例では重症非該当や制度周知不足も一定数見られたが、手続きが煩雑という意見はあまりなかった。年齢帯および指定難病名によって不利用の理由が異なる場合があり、今後詳細な検討が必要である。てんかんの併発症による能力障害で生活上の困難を有するものの、てんかん障害 1-3 級に該当しないために重症非該当となり、指定難病制度の認定を受けることのできない症例が少なからず存在した。

A. 研究目的

てんかんの稀少原因疾患もしくは稀少てんかん症候群を有する患者の臨床情報を集積し、稀少てんかんの実態を把握し、指定難病制度の利用状況と利用されない場合のその理由を調査することにより、てんかんに関連する指定難病制度の問題点を明らかにし、制度の利用度改善につなげることを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

21 の稀少てんかん症候群を含む 24 のてんかん症候群と、てんかんの原因となる 23 疾患について、様々な臨床情報を国立病院機構名古屋医療センター内の臨床研究センターに設置されたデータベースにデータ入力した。当院からは、横断研究の登録が締

め切られた 2015 年 12 月 1 日以前に 651 名、以降は症例登録のみを継続した 158 名の、合わせて 809 名を解析対象として指定難病制度利用状況を調査した。

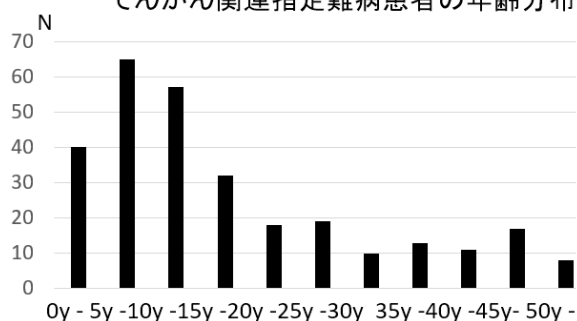
（倫理面への配慮）本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行った。患者本人または代諾者に対して、研究者が承認された文書を用いて理解と同意を文書で確認するとともに、研究への協力取り消しについてもその手続きを説明した。個人を直ちに特定できる情報は除いたうえで臨床情報を収集し、セキュリティが厳重に守られている国立病院機構名古屋医療センターのデータベースにおいてデータ管理した。

C. 研究結果

稀少てんかんレジストリに当院から登録された 809 名のうち、指定難病に該当するも

のは286名(35.4%)であった。年齢帯別の分布は、15歳以下が56.6%を占め、成人例が少ないという偏りが見られた(図1)。

図1 RESR(-C)に登録されている
てんかん関連指定難病患者の年齢分布



16名の患者では複数の指定難病名を有しており(表1)、すべて稀少てんかん症候群と稀少原因疾患の組み合わせであった。

表1 指定難病重複例

	大田原 症候群	ウエスト 症候群	徐波睡眠期 持続性棘徐波
限局性皮質異形成	1	4	1
神経細胞移動異常症	2	2	3
結節性硬化症		3	

指定難病制度を利用中であることが確認できたのは指定難病名を有する286名中の22名(7.7%)であった。指定難病名を有していても、てんかんあるいは併発症の重症度が基準を満たさない場合(重症非該当)には指定難病の指定を受けることは通常できないので重症非該当89名を除く197名で検討すると、指定難病利用率はの9.6%であった。

指定難病名を有する患者において重症非該当が占める割合は、年齢帯別の偏りは明らかでなかった(図2)。

重症非該当の症例を除外した、指定難病の指定を受けることができると考えられる患者における、年齢帯別の指定難病制度利用率は、15歳以下の利用が極めて低く、16歳以上では年齢帯別の違いには一定の傾向はなかった(図3)。

図2 年齢帯別 指定難病 重症非該当率

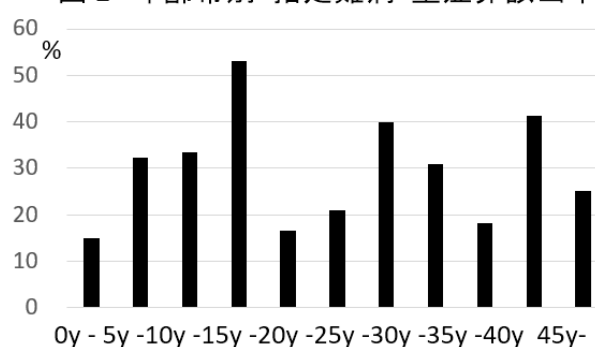
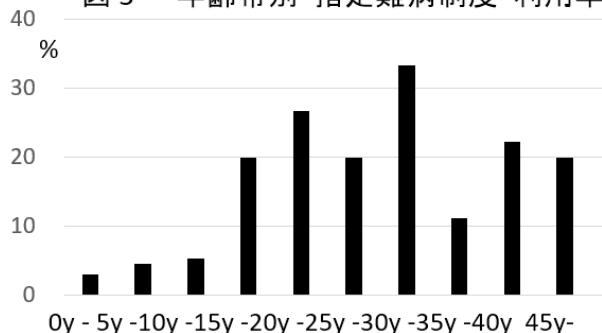


図3 年齢帯別 指定難病制度 利用率



指定難病制度不利用の理由を、年齢帯別に解析すると(図4)、15歳以下では、「小児慢性特定疾患によるカバー」を理由とするものが多く、「他の制度でカバーされていてメリットがない」はほぼ全年齢帯にわたり、小児医療費助成、各種福祉手帳などが利用されていると考えられた。「重症度が該当しない」、「制度を知らない」などの理由とするものは成人に多くみられた。その他の理由(自由記載)としては、家族の判断、希望・依頼なし、手術などに

よるてんかん発作消失、治療の主体が当院とは異なる、などがあつた。

指定難病別の指定難病制度利用率は、ウエスト症候群、限局性皮質異形成、ドラベ症候群、結節性硬化症、徐波睡眠期持続性棘徐波で利用率が低く、進行性ミオクローヌステんかん、環状20番染色体で高かつた(表2)。

図4 指定難病制度の 不利用理由(重複あり)

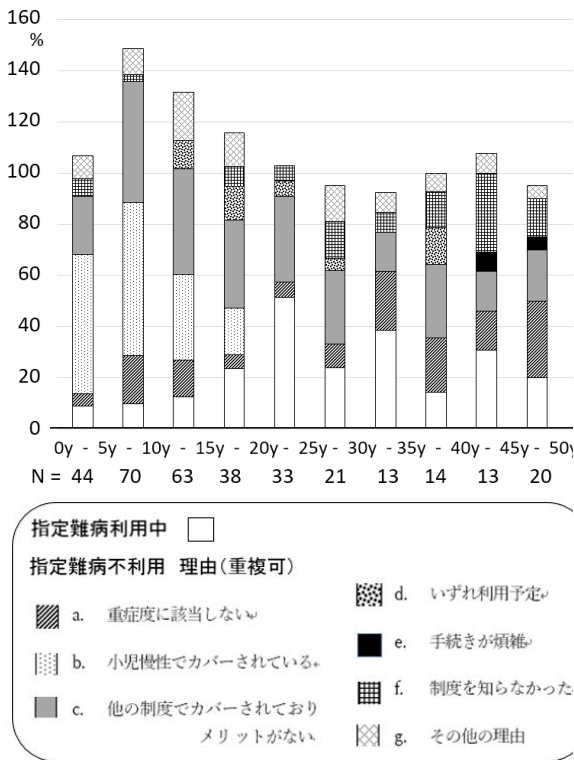
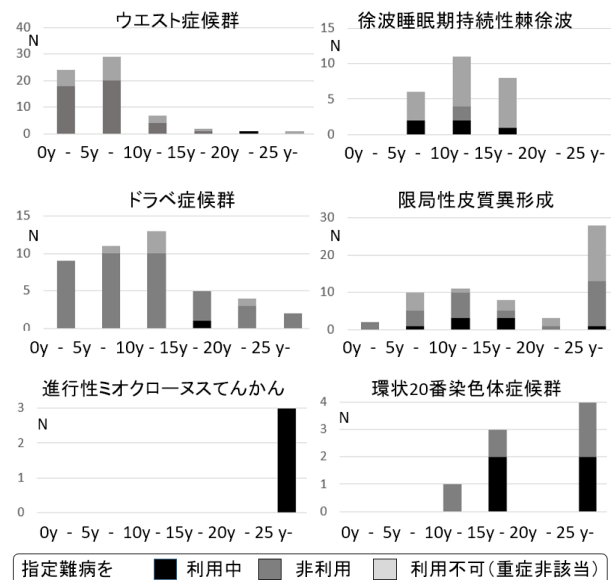


表2 指定難病別の指定難病制度利用率

Code	指定難病名	RESR (-C)	指定難病名	RESR (-C)	
145	ウエスト症候群	63 1	146	大田原症候群	3
137	限局性皮質異形成	59 3	148	遊走性焦点発作てんかん	3
140	ドラベ症候群	48 1	19	ライガーム病	3
144	レノカスナー症候群	23 3	149	片側痙攣片麻痺てんかん	3
158	結節性硬化症	22 1	142	ミカロー欠神てんかん	2
154	徐波睡眠期持続性棘徐波	21 1	201	アンジェルマン症候群	2
138	神経細胞移動異常症	19 2	157	スタージュバー症候群	2
151	ラスムッセン脳炎	7 1	141	(両)海馬硬化	0
150	環状20番染色体	7 3	156	レット症候群	1
248	グルコーストラスポーター1欠損	5 1	135	アイカルディ症候群	1
143	ミカロー-脱力発作てんかん	4 0	155	ランドールナー症候群	0
152	PCDH19関連症候群	4 1			
309	進行性ミオクローヌステんかん	4 3			

これらの疾患について年齢帯域別に指定難病制度不利用の理由を検討した(図5)。ウエスト症候群とドラベ症候群は小児例が大半を占めており、小児慢性特定疾患の利用者が多いために利用率が低いと考えられる。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかんは併発症で困ることが多いにも関わらず、てんかん発作の頻度が少ないために重症非該当が多くなつていた。限局性皮質異形成は25歳以上が29名と多く、指定難病制度で重症非該当であった17名のうち8名は、てんかん焦点切除手術後に発作改善したための重症非該当であった。進行性ミオクローヌステんかんと環状20番染色体では重症に該当する成人例の多いことが指定難病制度利用率の上昇につながつていたと考えられた。以上から、指定難病制度不利用の理由が疾患や年齢により異なることが明らかになつた。

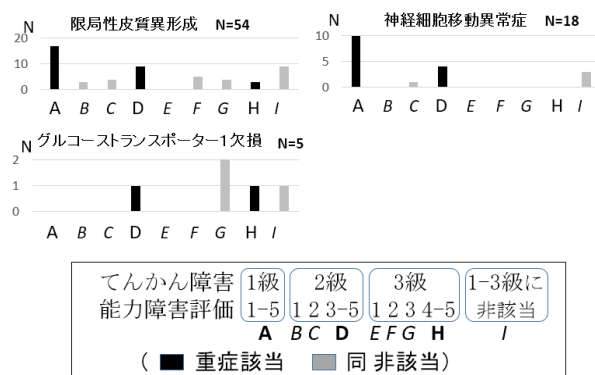
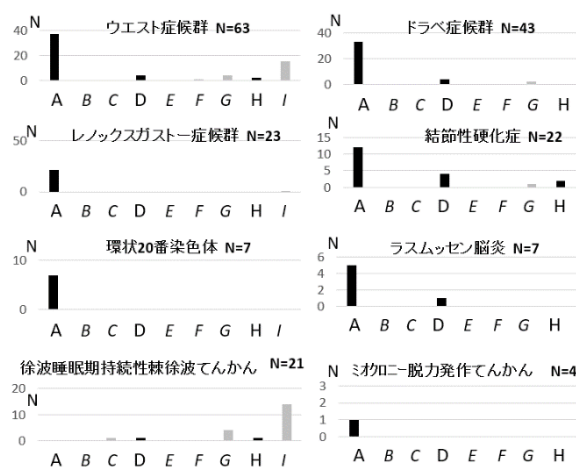
図5 指定難病制度利用率の高い疾患と低い疾患における年齢帯域別の制度利用状況



最後に、RESR(-C)登録で指定難病名を有する 286 名に、稀少てんかんレジストリには登

録されていないが医事課において指定難病制度を利用していることが確認できた 46 名を加えた 332 名について、てんかん障害と能力障害の程度を調査した(図 6)。主要な指定難病名のうち、ウエスト症候群、ドラベ症候群、レノックスガストー症候群、結節性硬化症、環状 20 番染色体症候群、ラスムッセン脳炎では大多数がてんかん障害 1 級であった。徐波睡眠期持続性棘徐波てんかんとミオクロニー脱力発作てんかんでてんかん障害が 1-3 級に該当しないものが大多数を占めていた。限局性皮質異形成、神経細胞移動異常症、グルコーストランスポーター 1 欠損は様々な重症度の患者が含まれていた。

図 6 登録数の多い主要指定難病名におけるてんかん障害と能力障害の評価。



D. 考察

稀少てんかんにおいて指定難病制度の利用率が低い、その理由は年齢帯によって異なっていた。てんかん発作は軽くなっているために重症度基準を満たさない場合にも、てんかんの併発症状としての知的障害、運動障害、自閉スペクトラム症などによって QOL が損われたり介助や介護を要する場合が少なくなく、てんかん障害が 1-3 級に該当しない場合にも能力障害の程度によって重症認定できるような制度改善も検討が必要であると考えられた。

E. 結論

当院において登録した稀少てんかん症候群、てんかんの稀少な原因疾患を有する患者の各種臨床データから、指定難病制度の利用状況を調査し、利用度、不利用の理由などが年齢帯別、稀少てんかん症候群・原因疾患別で異なることが明らかとなった。指定難病制度を必要としているより多くの患者に本制度を利用していただくために、本制度の一層の周知を図るとともに、重症認定基準の再検討も考慮されることが考えられた。さらなる解析・検討のために、稀少てんかんレジストリ研究の継続が有用かつ必要と考えられた。

F. 健康危険情報

本研究は介入研究ではないので、健康に危険が及ぶことはなかった。

G. 研究発表

論文発表

1. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. Brain Dev. 2017 ;40 :188-195.
2. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Mori M, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of Renal Function on Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs Metabolized by CYP3A4 in a Patient With Renal Impairment. Ther Drug Monit. 2018 ;40 :144-147.
3. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Matsuda K, Takahashi Y, Inoue Y. Ictal single photon emission computed tomography of myoclonic absence seizures. Brain Dev. 2017: S0387-7604 (17) 30210-3.
4. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Therapeutic Drug Monitoring for Perampanel in Japanese Epilepsy Patients: Influence of Concomitant Antiepileptic Drugs. Ther Drug Monit. 2017; 39: 446-449.
5. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saito H, Kato M, Matsumoto N, Imai K. A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy. Brain Dev. 2017; 39: 256-260.
6. Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzuki Y, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y, Ohtsuka Y. Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy. Epilepsy Res. 2017; 130: 7-12.
7. Akiyama T, Akiyama M, Hayashi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Toda S, Imai K, Hamano SI, Okanishi T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Measurement of pyridoxal 5'-phosphate, pyridoxal, and 4-pyridoxic acid in the cerebrospinal fluid of children. Clin Chim Acta. 2017; 466: 1-5.
8. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Effect of CYP Inducers/Inhibitors on Topiramate Concentration: Clinical Value of Therapeutic Drug Monitoring. Ther Drug Monit. 2017; 39: 55-61.
9. 四家達彦, 高橋幸利, 木村暢佑, 今井克美, 山本俊至, 高橋孝雄. 治療戦略の変更により ADL を改善し得た CDKL5

異常症による難治性てんかんの女児例.
脳と発達 49: 28-31, 2017.

10. 高橋幸利, 今井克美, 山口解冬, 大星大観, 池田浩子, 吉富晋作, 木水友一, 小池敬義, 堀野朝子, 大松泰生. ケトンフォーミュラの難治てんかん症例における治療効果. 脳と発達. 50: 44-49, 2018.

学会発表

1. 吉富晋作, 井上有史, 今井克美, 高橋幸利. 希少てんかんのレジストリ登録による West 症候群の疫学調査. 日本てんかん学会第 51 回学術集会, 2017 年 9 月 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし