

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
研究分担報告書

希少難治性てんかんの重症度調査、難病制度利用、成人期移行に関する研究

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

我々は東京女子医科大学小児科に2017年8-10月の3ヵ月間に受診した指定難病症例の重症度調査および難病制度の利用調査を行った。また当小児科において希少難治性てんかんの小児科より成人科への移行の現状調査を過去5年間に遡って検討した。結果：前述の3ヵ月間に受診した指定難病症例は88例（男54例、女34例）で、年齢は生後8ヵ月から26歳であった。その内訳はWest症候群32例、Dravet症候群14例、Lennox-Gastaut症候群11例が最も多く、この3てんかん症候群で全体の約2/3を占めた。重症度分類では、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群はてんかん発作、能力障害とも高率に重症例が多かったが、West症候群では能力障害は重症例が高率であったが、てんかん発作では重症例と軽症例に二分された。指定難病制度利用に関して、41例(47%)は小児慢性特定疾患制度を利用、42例(48%)は乳幼児（小児）医療費助成制度によりカバーされているため利用申請は1例のみであった。その多くが20歳以下で、15歳以下が主体の小児であったためであろう。その多くが指定難病に含まれる希少難治性てんかんの成人科移行に関して過去5年間で成人科へ移行した患者数は104例であり、移行時の年齢は15～52歳（中央値：27歳）であった。移行先としては精神科40例、神経内科18例、脳外科17例、他院小児科12例、てんかんセンター16例、その他1例であった。てんかん障害区分で1級程度がその48%、能力障害評価で4,5に相当する例が63%を占め、移行先を探すのに困難を極めたが約2/3の例で成人てんかん専門医に移行できた。中でも精神科てんかん専門医（てんかん専門クリニックが多かった）に依存していることが明らかとなった。難治性てんかんが存在するため、てんかん専門医を持つ成人科医が理想的ではあるが、その地域性や併存疾患の重症度より適切な移行先の選定は困難であった。指定難病のように患者数が少なく、かつ小児期発症の患者が多い難病では、その診療に慣れていない成人科医が多く、その移行にあたっては小児科、成人科と連携と考えられた。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの多くは、乳幼児・小児期に難治性てんかん発作を主徴とするてんかん性脳症を起こし重度の精神発達障害を併存する[1,2]。そのため早期診断のみでなく有効な治療法の開発や可能であれば予防対策が喫緊の課題である。いずれも症例数

が少なく、全国規模の症例レジストリの構築と多施設共同研究による症例分析と治療法の開発が進行中である。今回我々は東京女子医科大学小児科にて加療中で指定難病に指定されている希少難治性てんかん患者において期間を区切って指定難病重症度調査および難病利用制度調査を行った。また東

京女子医科大学小児科における指定難病に登録されている希少難治てんかんの小児科より成人科への移行の現状調査を過去5年間について検討した。

本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：3256）。

## B. 課題の検討

### 1. 東京女子医科大学における指定難病重症度調査および難病利用制度調査

2017年8-10月の3ヵ月間に受診した指定難病症例は88例（男54例、女34例）で、年齢は生後8カ月から26歳までであった。その内訳はWest症候群32例、Dravet症候群14例、Lennox-Gastaut症候群11例、ミオクニ-脱力てんかん5例、CSWSを示すてんかん性脳症5例、GLUT1DS3例、限局性皮質異形成3例、先天異常症候群3例、結節性硬化症3例、Angelman症候群2例、その他9例であった。

重症度分類では、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群はてんかん発作、精神症状・能力障害とも高率に重症例が多かったがWest症候群では精神症状・能力障害は高率であったが、てんかん発作では重症例と軽症例に二分された。指定難病制度利用に関して、41例（47%）は小児慢性特定疾患制度を利用、42例（48%）は乳幼児（小児）医療費助成制度によりカバーされているため利用申請は1例のみであった。

### 2. 東京女子医科大学における希少難治てんかんの小児科より成人科への移行の現状調査

2013~2017年で成人科へ移行した全患者数は220例（男：96例、女：124例）で移行時の年齢は15~54歳（中央値：27歳）であった。その内指定難病に該当する例は104例（男41例、女63例）、移行時の年齢は15~52歳（中央値：27歳）であった。

てんかん症候群としては、Lennox-Gastaut症候群38例、ドラベ症候群17例、内側側頭葉てんかん10例とこの3症候群で全体の63%を占めている（表1）。移行時点のG40てんかんの障害等級判定区分と精神症状・能力障害二軸評価（2）能力障害評価では前者で1級程度48%、2,3級程度がそれぞれ17%を占め、後者では1,2,3級がそれぞれ5%、15%、17%を占めた。紹介時点での抗てんかん薬数は、3剤が最も多く37%、2剤が29%、4剤が19%と多剤併用であった。

この104例では、移行先の成人科は精神科40例、神経内科18例、脳外科17例、他院小児科12例、てんかんセンター16例、その他1例であった。その内、当院成人科に移行しえた例は、様々な理由により23例（22%）のみであった。残りの81例は院外に移行先を探して紹介した。また成人てんかん専門医に移行しえた例は70例/104例=67%であり、精神科32例、脳外科14例、神経内科1例、小児神経7例、てんかんセンター16例であった。

表1. 104例のてんかん症候群分類

C	n
144 レノックス-ガストー症候群	38
140 ドラベ症候群	17
141 海馬硬化を伴う内側頭葉てんかん	10
145 ウエスト症候群	8
137 限局性皮質異形成	6(2)
158 結節性硬化症	6(1)
138 神経細胞移動異常症	4(2)
143 ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	4
310 先天異常症候群	4
136 片側巨脳症	2
151 ラスマッセン脳炎	2
157 スタージ-ウェーバー症候群	2
201 アンジェルマン症候群	2
21 ミトコンドリア病	1
150 環状20番染色体症候群	1
156 レット症候群	1
248 グルコーストランスポーター1欠損症	1
	104例

### C. 結語

3 ヶ月間に受診した 88 例の指定難病患者の重症度分類において Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群が最も高率にてんかんと精神症状・能力障害を併存していた。指定難病制度の利用が極端に低かった理由としては当科が小児科であり、その多くが 20 歳以下の小児が中心であり、今後、20 歳を超えれば指定難病制度に移行していくものと考えられた。

過去 5 年間に成人科に移行した指定難病に該当する希少難治性てんかん 104 例の移行先について後方視的に分析した。てんかん障害区分で 1 級程度がその 48%、能力障害評価で 4,5 に相当する例が 63%を占め、移行先に苦労したが、約 2/3 の例で成人てんかん専門医に移行できた。中でも精神科てんかん専門医に依存していることが明らかとなった。

### D. 考察

今回の検討は、指定難病の重症度調査および難病利用制度調査、それと実際の患者の小児科より成人科への移行への実態調査を行った。重症度調査では West 症候群、Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群の 3 症候群がそれぞれ 32 例 (36.4%)、14 例 (15.9%)、11 例 (12.5%) と最も多く全体の 2/3 を占めた。重症度分類では、Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群では、てんかん発作、能力障害とも高率に重症例が多かったが、West 症候群では能力障害は高率であったが、てんかん発作では重症例と軽症例に二分された。これは West 症候群自体のてんかん発作予後が必ずしも Lennox-Gastaut 症候群や他の治療抵抗性てんかんに進展するとは限らないためであろう。この 3 症候群では ACTH 療法、ピガバトリン、ステリペンツール、ケトン食治療、さらに迷走神経刺激術など比較的治療手段が増えているが、どの程度予後の改善に結びついているかのエビデンスは乏しい[1,2]。

近年、慢性小児疾患患者の高齢化とともに成人期への移行の問題が日本のみではなく世界的にクローズアップされている[3-5]。特に小児神経の分野では顕著であり、長年、小児科で成人期を超えて診療してきた経緯がある。その理由として小児においては患者側が転科に消極的であること、成人科のてんかん専門医が不足していることが、転科を妨げる二大理由であった。一方で神経内科では、移行期てんかん患者の経過が把握しにくいことに加え、てんかん治療や脳波判読に不慣れなことが受入れに消極的な理由として挙げられている[6-9]。今回、当科における指定難病患者の成人移行につ

いても調査したが、小児科入院が困難になる15歳以上から52歳まで(中央値27歳)であった。その多くは難治性てんかんと精神遅滞、自閉症、脳性麻痺等を併存する例であり、移行科も神経内科、脳外科、精神科、他院小児科と多岐にわたった。しかし難治性てんかンを合併しているため、てんかん専門医を持つ成人科医で緊急入院が可能な医療施設が理想的ではあるが、適切な移行先の選定は困難であった。てんかん診療に関しては、てんかん学会が中心となって地域単位のてんかん診療ネットワークなどを作ってきたが、指定難病のような専門性が高い難治性てんかんでは成人てんかん専門医の育成も重要である[10]。今回の検討では結局、精神遅滞、自閉症など精神疾患を併存する例が多いため精神科医に移行する例が最も多く、かつ成人てんかん専門医に紹介が2/3を占めた。ただしその多くがてんかん専門医を持つ精神科医のてんかん専門クリニックに偏っていた。実際には入院設備をもつ大学病院や大病院では、当院の成人科を含めて移行は困難を伴った。指定難病のように患者数が少なく、かつ小児期発症の患者が多い難病では、その診療に慣れていない成人科医が多く、その移行にあたっては小児科、成人科と連携がとれる形でないといけない成人科もその診療に困難を伴う。今後、大病院には移行外来設置などの義務を負わせる等の積極的な施策が必要である。

#### E. 結論

指定難病患者における、てんかん、併存症の重症度を3ヵ月間に受診した症例に限って検討したところ、重症度調査ではWest症

候群、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群の3症候群で全体の2/3を占めた。重症度分類では、Dravet症候群、Lennox-Gastaut症候群では、てんかん発作、能力障害とも高率に重症例が多かったが、West症候群では能力障害は高率であったが、てんかん発作では重症例と軽症例に二分された。

最近5年間の指定難病患者の成人科移行の紹介先を分析したところ、精神科でてんかん専門医が最も多かった。その理由として、指定難病患者の場合、難治性てんかんと精神遅滞や自閉症など精神疾患の併存が多いことが原因と考えられた。

#### 文献

- [1] 希少難治てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診断のポイント. 大槻泰介、須貝研司、小国弘量、井上有史、永井利三郎編、診断と治療社 東京 2013
- [2] 希少てんかんの診療指標 日本てんかん学会編集 診断と治療社 東京 2017.
- [3] Camfield P, Camfield C. Transition to adult care for children with chronic neurological disorders. Ann Neurol. 69(3):437-44, 2011.
- [4] 小国弘量. 小児てんかん医療におけるキャリアオーバーの問題点 発達障害白書 日本発達障害福祉連盟編 日本文化科学社 2012.
- [5] 小国弘量. 小児難治性てんかんにおける成人期移行の問題 小児科臨床 69:729-733:2016
- [6] 日本てんかん学会 てんかん実体調査検討委員会 (委員長:大塚頌子他) 日本におけるてんかんの実態 キャリーオーバー患者の問題 てんかん研究

27:402-407, 2010.

[7]渡辺雅子、渡辺裕貴、村田佳子他. てんかんのキャリアオーバーについての研究報告 - 神経内科医師へのアンケート結果 臨床神経学 52:730-738, 2012.

[8]渡辺雅子、渡辺裕貴、岡崎光俊他. てんかんの、小児から成人へのよりよいトランジションをめざして: 報告と提言。てんかん研究 31:30-39, 2013.

[9]渡辺雅子、大塚頌子. キャリーオーバーてんかん症候群とその諸問題。第48回日本てんかん学会シンポジウム6。てんかん研究 32:S157-160, 2014.

[10]大槻泰介. てんかん医療、理解と支援の仕組みを。朝日新聞 私の視点 2015年12月

#### F. 健康危険情報

特に報告されていない。

#### G. 研究発表

##### (1)論文発表

1.小国弘量: West 症候群(点頭てんかん) 日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標、診断と治療社 45-48: 2017

2.小国弘量: ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん(Doos 症候群) 日本てんかん学会編集: 希少てんかんの診療視標、診断と治療社 53-56: 2017

3.小国弘量 編著 図とイラストで学ぶ小児てんかんのインフォームドコンセント入門 医薬ジャーナル社 2017年発行

4.Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L,

Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). Epileptic Disord. 2017 Sep 1;19(3):233-298.

5.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 in press

6.大谷ゆい, 小国弘量, 西川愛子, 伊藤進, 衛藤薫, 永田智. ケトン食療法が著効した徐波睡眠持続性棘徐波を呈する非定型良性部分てんかんの男児例脳と発達 2018;50:

7.西川 愛子、小国弘量 てんかんの治療・薬物療法 小児看護 2017;40:786-792

8.小国弘量 難治てんかんの食事療法。小児科診療 2018;81:61-65.

9.Oguni H, Ito Y, Otani Y, Nagata S. Questionnaire survey on the current status of ketogenic diet therapy in patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome (GLUT1DS) in Japan. Eur J Paediatr Neurol. 2017 Dec 26. pii: S1090-3798(17)31872-X. doi:

10.1016/j.ejpn.2017.12.013.

10.Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology

Task Force (Part 2). Epileptic Disord.  
2017 Dec 1;19(4):385-437.

## 2) 学会発表 (抄録)

[1] 柳下友映, 伊藤 進, 水落 清, 大谷ゆい, 衛藤 薫, 竹下暁子, 平澤恭子, 神林 崇, 小国弘量, 永田 智. 長時間ビデオ脳波検査で特徴的な脱力発作を記録したナルコレプシーの2症例 第59回日本小児神経学会学術集会2017年6月16日大阪国際会議場(大阪) 脳と発達 2017; 48: S352.

[2] 杉本圭, 小国弘量, 伊藤進, 大谷ゆい, 衛藤薫, 竹下暁子, 平澤恭子, 永田智. ミオクローニー発作とてんかん性スパズムが混在した非典型 West 症候群の1例。脳と発達 2017; 48: S353.

[3] 小国 弘量. 小児てんかん研究に対する私の視点。脳と発達 2016;48:S274.

[4] 松島奈穂, 伊藤 進, 大谷ゆい, 西川愛子, 衛藤 薫, 竹下暁子, 平澤恭子, 小国弘量, 永田 智. West 症候群におけるACTH0.005mg/kg/日極少量療法の発作予後

についての比較検討

[5] 伊藤進, 松島奈穂, 大谷ゆい, 衛藤薫, 小国弘量, 永田智. Dravet 症候群の有熱時発作に対するミダゾラム持続静注の有効性についての検討。脳と発達 2017;48:S209.

[6] 西川 愛子 小国 弘量 大谷 ゆい 伊藤 進 衛藤 薫 永田 智. ラモトリギン高血中濃度による臨床発作抑制効果の検討。脳と発達 2017;48:S209.

## 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

研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)

日本神経学会 てんかん治療ガイドライン  
2010改定