

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

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26年度より行っている“稀少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”の延長として、平成29年度から本研究は“稀少てんかんに関する調査研究”に移行した。平成30年末までにRES-Rの研究期間延長を各参加施設で行った。研究分担者が疾患担当をしているスタージウェーバー症候群は、その中の対象疾患の一つである。スタージウェーバー症候群では、小児慢性特定疾病制度を利用する小児患者が増加している。一方で、成人例に対しての指定難病制度の利用は限定的である。指定難病制度の周知は小児科を中心になされてきたが、成人科への移行をした患者では、必ずしも制度の認知が高くないと考察される。本レジストリ研究においても、参加施設の多くが小児施設であるため、成人患者での実態を掴みづらいことは否めない。また、診断基準では、非典型例においては、顔面ポートワイン斑や脳軟膜血管腫からのGNAQ遺伝子モザイク変異の同定を必要としている。スタージウェーバー症候群が難病に指定されて以降、脳軟膜血管腫の遺伝子検査を行った例はなく、顔面ポートワイン斑からは4例のみであった。診断のための生検は、患者への身体的および精神的負担を伴い、手技に伴うリスクを重視したための結果と思われる。特に脳軟膜血管腫生検に伴う神経合併症は重要な問題である。さらに、遺伝子検査が可能な施設が本邦で1施設に限られる事からも、本検査は現実的ではないことが考えられた。これらの結果より、スタージウェーバー症候群の指定難病制度に対する現行問題点は、成人例への制度周知と遺伝子検査を必要とする診断基準であることが分かった。よって、成人科への周知とともに、臨床所見と症状による診断基準への改定が必要であると思われる。

A. 研究目的

スタ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、本邦に1,000人ほどの患者がいると考えられる。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。

平成29年よりスタージウェーバー症候群は小児慢性特定疾病に認定された。よって、小児例は小児慢性特定疾病制度を、成人例は指定難病制度を利用するということになる。指定難病制度での診断基準において、非典型例では生検による脳軟膜血管腫または顔面ポートワイン斑からのGNAQ遺伝子変異を必要としているが、本遺伝子検査の実施数と問題点を検討する。それらより現行指定難病診断

基準について検討を行う。

B. 研究方法

本レジストリ研究は平成 26 年度から 28 年度まで行われていた“希少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”を引き継ぐものである。疾患登録と横断的観察研究から構成される。疾患登録と横断的観察研究は現在診療中の患者において、現症とともに発症からの病態変化と治療反応性を検討するものであり、患者または患者家族の同意を得て登録を行う。

また、平成 30 年より本症候群は小児慢性特定疾病に認定された。本施設での小児慢性特定疾患の利用と指定難病制度の利用率を求め、各々について考察を行う。

現行の指定難病に対する診断基準では、脳軟膜血管腫、顔面ポートワイン斑、緑内障の 3 所見が揃い、かつ一定以上の症状を有することを確定診断に求めており、所見が揃わない際には脳軟膜血管腫や顔面ポートワイン斑から生検による遺伝子検査を定めている。遺伝子検査を行った症例数と、有効性および問題点の検討を行った。

(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 18-172:平成 30 年 10 月 18 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

前研究から引き続きレジストリ登録を行うため、各施設において倫理委員会へ再提出を行い、レジストリの延長が行われた。

平成 29 年に順天堂大学で行ったスタージ

ウェーバー症候群に対する指定難病申請割合の調査では 16.7%の患者で制度を利用していた。平成 30 年での小児慢性特定疾病と指定難病制度の利用率を比較した。指定難病制度を利用していた小児例は、全て小児慢性特定疾患制度へ移行しており、さらに新規例においても小児慢性特定疾病制度を使用していた。当院で治療を終了した例は、自宅近隣施設で治療および経過観察をしている。その中で成人科への移行医療をしている患者では指定難病制度の利用はみられなかった。精神神経系成人科への指定難病制度の周知が必要と考えられた。

診断確定のために遺伝子検査を行った例は本邦全体で 4 例あり、いずれも顔面ポートワイン斑からのものであり、うち 2 例で *GNAQ* 遺伝子変異を認めた。脳軟膜血管腫からの生検例はなかった。順天堂大学で皮膚および脳軟膜血管腫からの遺伝子検査を検討した例は各々 1 例あったが、患者家族との話し合いより実施はしなかった。生検に伴う合併症発生を危惧したための選択である。特に脳軟膜血管腫生検に伴う神経合併症は重要な問題となる。これらより患者への負担とリスクを重視する必要があることが分かる。また、遺伝子検査が可能な施設が本邦で 1 施設に限られる事からも実施は現実的でないことが分かった。

これらの結果より、スタージウェーバー症候群の指定難病制度に対する現行問題点は、成人例への制度周知と遺伝子検査を必要とする診断基準であることが分かった。成人科への周囲とともに、臨床所見と症状による診断基準への改定が必要であると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Chougar L, Hagiwara A, Maekawa T, Hori M, Andica C, Iimura Y, Sugano H, Aoki S. Limitation of neurite orientation dispersion and density imaging for the detection of focal cortical dysplasia with a "transmantle sign". Phys Med. 2018 Aug;52:183-184.
 - 2) Andica C, Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Koshino K, Maekawa T, Suzuki M, Fujiwara H, Ikeno M, Shimizu T, Suzuki H, Sugano H, Arai H, Aoki S. Review of Synthetic MRI in Pediatric brains: Basic Principle of MR Quantification, Its Features, Clinical Applications, and Limitations, J Neuroradiol, in print, 2019
2. 学会発表
 1. 中島 円, 菅野秀宣, 鈴木皓晴, 三橋 匠, 新井 一: 脳深部刺激療法の IPG 交換から学んだ VNS の最適なデバイス位置. 第 41 回日本てんかん外科学会, 奈良, 18 Jan. 2018
 2. 三橋 匠, 菅野 秀宣, 浅野 恵子, 中島 円, 肥後 拓磨, 飯村 康司, 鈴木皓晴, 新井 一. functional MRI 及び diffusion MRI を用いた言語可塑性関連領域及びネットワークの検討 第 41 回日本てんかん外科学会, 奈良, 18 Jan. 2018
 3. 飯村康司, 菅野秀宣. Epileptogenic high-frequency oscillations skip the motor area with drug-resistant multilobar epilepsy 第 60 回 日本小児神経学会 幕張 Mar 2018
 4. 三橋匠, 菅野秀宣, 中島円, 肥後拓磨, 飯村康司, 新井一. Association Area and Connectivity in Childhood using functional MRI and diffusion MRI 第 60 回 日本小児神経学会 幕張 Mar 2018
 5. Sugano H. Approach selection for hemispherectomy, Epilepsy surgery technical meeting Vienna, Sep 2018
 6. Iimura Y. Callosotomy followed by posterior quadrantectomy in Sturge-Weber syndrome. Epilepsy surgery technical meeting Vienna, Sep 2018
 7. 菅野秀宣. 発作間欠期脳波からエントロピーを特徴量としたてんかん焦点診断の有効性. 第 77 回日本脳神経外科学会総会 仙台 Oct 2018
 8. 飯村康司. Strong coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms: Investigation of modulation index and occurrence rate. 第 77 回日本脳神経外科学会総会 仙台 Oct 2018
 9. 三橋 匠, 菅野 秀宣, 中島 円, 肥後拓磨, 飯村 康司, 鈴木 皓晴, 川村 海渡, 新井一 Passive functional mapping における適切な言語機能局在同定法の検討. 第 77 回日本脳神経外科学会総会 仙台 Oct 2018
 10. 菅野 秀宣. 都市部におけるてんかん診療連携の現状と問題点、その課題と方策. 第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
 11. 菅野秀宣, 鈴木皓晴, 中島 円, 飯村 康司, 三橋匠, 新井一, 布施木恵子. 扁桃体肥大による側頭葉てんかんの手術よりてんかん原性を考える 第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
 12. 肥後 拓磨, 菅 康郎, 三島 有美子, 吉田賢作. 当院に通院するてんかん患者の就

- 労状況について 第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
13. 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. てんかん外科戦略における言語機能 High Gamma Activity Mapping の検討第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
 14. 飯村康司、菅野秀宣、鈴木皓晴、三橋匠、新井一. Analysis of coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography for Sturge-Weber syndrome with contralateral epileptic discharges. 第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
 15. 飯村康司、大坪宏 Strong coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms: Investigation of modulation index and occurrence rate. 第52回 日本てんかん学会学術集会、横浜、Oct 2018
 16. Sugano H, Nakajima M, Iimura Y, Mitsuhashi T, Kawamura K, Higo T, Arai H. Analysis of phase-amplitude coupling between fast and slow oscillations in scalp EEG in patient with epileptic spasms without MRI abnormality. American Epilepsy Society 72nd annual meeting New Orleans, Dec 2018
 17. Iimura Y, Sugano H. Analysis of coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography for Sturge-Weber syndrome with contralateral epileptic discharges. American Epilepsy Society 72nd annual meeting New Orleans, Dec 2018
 18. Mitsuhashi T, Sugano H, Nakajima M, Iimura Y, Suzuki H, Kawamura K, Arai H. Appropriate Language Task and Features for Physiological Localization during Passive Functional Mapping. American Epilepsy Society 72nd annual meeting New Orleans, Dec 2018
 19. Kawamura K, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Suzuki H, Mitsuhashi T, Arai H. Functional MRI and Structural Connectome Mapping Analysis of Language Networks in Japanese-English Bilinguals American Epilepsy Society 72nd annual meeting New Orleans, Dec
- 教育・啓発事業
- 2019年3月17日：パープルデイ東京、順天堂大学
- 2019年3月24日：スタージウェーバー家族会、順天堂大学
- 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