厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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　浜野晋一郎　埼玉県立小児医療センター神経科　部長

研究要旨

成人診療科がない小児病院では，小児科と成人診療科が同一施設内に存在する大学病院等とは全く異なる成人移行期診療の課題，すなわち成人診療施設への転医が必須となる問題がある．そこで本研究班の3年間で，①トランジションに備える医療費助成の現状調査，②移行期診療を円滑にするための診療フォーマットと転医のためのトランジションフローチャート作成，③小児病院における転医の現状調査，そして④希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）におけるLandau-Kleffner症候群(LKS)，片側痙攣片麻痺てんかん症候群（HHE）の登録状況の確認を行った．①では患児･家族は小児期特有の医療費助成で充分な現状だが，26%が指定難病助成制度を知らないため移行期における周知の重要性が判明した．この助成制度の周知も含めた包括的トランジションを実施するために，②診療フォーマットとトランジションフローチャートを作成した．③として，本年度は診療フォーマットとトランジションフローチャート作成以前の移行期診療における転医の現状について後方視的に調査した．2016年1月～2019年5月に，成人期診療を目的に当センターから成人診療施設に転医した150例（転医時年齢は平均18.9±2.9歳）の移行先は当施設スタッフと面識がある無床のてんかん専門医のクリニックが46.0%，多診療科を有する大学･総合病院等が42.6%だった．居住地域別の検討では，同一地域内の医療機関への転医は31-88%と地域差が大きかった．転医1-2年前に患者や家族にてんかん専門医の所在など地域の診療体制について説明し，そのうえで事前に転医先に打診した場合，もしくは医師同士が顔の見える関係にある場合は円滑に転医が行えた．気管切開，胃瘻を有する症例では転医が困難になることがあったが，救急医療機関と連携ができている在宅診療医等への転医は円滑で，重複障害症例の転医における在宅診療医の重要性が明らかになった．また，RES-Rに2573例が登録される中，LKSは1例，HHEは6例のみの登録と，いずれも稀少てんかんの中でも特に稀少な症候群であることが確認された．

A．研究目的

成人診療科がない小児病院では，小児科と成人診療科が同一施設内に存在する大学病院，総合病院などの施設とは全く異なる成人移行期診療の課題がある．すなわち成人移行期診療において成人診療施設への転医を伴う事が必須である．そこで成人移行期医療の課題として，本研究班3年間の期間において，①トランジションに備える視点での医療費助成の課題調査，②移行期診療を円滑にするための診療フォーマットと転医のための理想的なトランジションのフローチャート作成，③小児病院における転医の現状把握，④希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）におけるLandau-Kleffner症候群(LKS)，片側痙攣片麻痺てんかん症候群（HHE）の登録状況の確認を実施した．

①，②に関しては2017年度，2018年度の分担報告書において報告済みであるため，下記に要旨を記載し，本報告書では③を中心に報告する．

①　指定難病の医療費助成制度利用状況

指定難病の対象疾患患者，小児138例にアンケートを実施し，39例は重症度非該当で重症度合致は72%（99/138例）だった．指定難病の医療費助成制度を知らないとする回答が26%だった．さらに小児慢性特定疾病医療費助成制度，地方自治体の乳幼児医療費助成制度，身体障害者手帳など他制度で対応済みのため，指定難病の医療費助成制度を利用している回答者は0%だった．なお，今後の予定として指定難病医療費助成制度を利用するとしたものは7%だった．以上，小児期では，他制度が充実しているため，指定難病の助成制度の活用する必要性を感じていなかった．しかし，成人期において指定難病の助成制度を利用する事を認識している回答が10%に満たないため，小児期限定の医療費助成制度が利用不可となる成人期への診療移行の際に，シームレスに医療費助成も移行できるよう，指定難病の医療費助成制度の情報提供が不可欠と思われた．

② 移行期診療を円滑にするための診療フォーマットとトランジションフローチャート作成

小児期の担当医の異動等により，診療指標，質が変化することや，成人移行期診療における対応，特に転医予定の時期などの変化が生じることが稀ではない．てんかん診療の質の維持・均質化を図り，円滑な成人期てんかん診療への移行・成人診療科への転医の一助として，てんかん患児の受診時診療フォーマットと転医プログラムのフローチャートを作成した．受診時診療フォーマットでは，受診時に確認・評価が望まれる8項目を挙げ，それぞれの最小限の評価頻度，確認・評価時期を明記した．転医をふまえた成人期の移行診療のフローチャートでは，①で示した医療費助成制度の変化への対応も含め，就学・就労，在宅・通所，独居・同居・入所等の成人期の環境を推定し，養育者の理解と患児の自立を促しながら，10歳頃から5～8年の長期的なプログラムを提案した．

③ 小児病院における転医の現状把握

稀少てんかんのほとんどは小児期に発症し，引き続き成人期以降も治療を要するため，トランジション，成人移行期診療での継続的な診療のための転医は稀少てんかんにおける共通する大きな課題の一つである．特に小児病院では年齢の上限設定は多様かもしれないが，成人期診療における限界があり，小児期発症てんかん患者のトランジションにおいて転医が必須とも言え，『転医』は最大の課題である．そのため，小児病院では，小児科と成人診療科が同一施設内に存在する大学病院，総合病院などの施設とは全く異なる課題がある．埼玉県東部に位置する小児病院から成人医療機関への転医の現状を調査し，その課題を検討した．

B．研究方法

電子カルテの診療情報提供書の作成記録より，埼玉県立小児医療センター神経科において継続的に診療が行われ，2016年1月から2019年5月の期間において成人期の継続的な診療を目的に他施設に転医した15歳以上の患者を抽出し，転医時診断名，合併症，転医先などを後方視的に検討した．

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言及，人を対象とする医学系研究に関する倫理指針，および個人情報の保護に関する法律に基づく．

C．研究結果

2016年1月から2019年5月の間に，診療情報提供書が作成され，成人期の継続的な診療を目的に転医した症例は150例だった．150例のてんかん発症は平均で6.2±5.1歳，転医時年齢は平均18.9±2.9歳であった．転医時てんかん診断名は症候性てんかん（焦点性，全般性含む）が103例，潜因性てんかん（焦点性，全般性含む）

が33例，特発性全般てんかんが10例，Dravet症候群が4例だった．転医時の状況は運動能力では歩行可能が82%で，常時臥床が16%，知的障害を有するものは64%を占めた．発作抑制状況では，1年以上発作が抑制されていた症例が59.3%，年・月単位の再発が24%，連日～週単位が16.6%を占め，転医時使用薬剤数は0が9.3%，1剤が45.3%で2剤以上の併用症例が45.3%だった．転医先は地域の研究会などを通じ当施設スタッフと面識がある無床のてんかん専門医のクリニックへの転医が約半数（69例（46.0%））を占めた．ついで総合病院に23.3%，大学病院が19.3%，非てんかん専門医のクリニックが6.7%で，療育施設が4.7%だった．非てんかん専門医であっても，無床のクリニックへの転医は，土日診療に対応していることが利点の一つであった．埼玉県を南部，南西部，東部，県央，川越比企，西部，利根，北部，秩父の9地域とさいたま市に区分し，さらに県外の合計11地域に応じて，転医先が居住地域か否かをみたところ，89例59%は居住地域と同じ地域の医療機関に転医していた．しかし，居住地域別に見ると，同一地域内医療機関への転医は31-88%と地域差が大きく，利根地域，県央地域は居住地域内での転医が半数以下だった（表）．　また，気管切開，胃瘻を有する症例は転医が困難になることが稀ではなかったが，地域の救急医療機関と連携ができている訪問診療医・在宅診療医がいる地域では，円滑な転医が可能であった。

D．考察

当科では，2016年1月から2019年5月の49か月間で成人診療科への転医が150例で，少なくとも1年あたり44例が成人期の治療継続で転医していた．当科における1年間のてんかん初診患者数は概ね200名程度である．小児てんかんの70～80%以上が1～3剤の抗てんかん薬で発作コントロールが得られ，その半数以上が良性てんかん，非難治てんかんとして薬物治療を終結できるとされ，残りの症例が成人期までの治療を継続されるか，もしくは一旦抗てんかん薬が終了され，経過観察も途切れていても数年間以上の間隔で成人期に再発する症例となり，これらの症例は初診患者の概ね40～60%に相当すると思われる．この確率を考えると年間初診者数200名のうち100名程度は成人期も治療が必要と推定されるが，非来院患者の確率，抗てんかん薬終了後数年以上の間隔で再発する症例の可能性を考えると，1年あたり40例以上の転医の実績は，転医を要する患者の大部分が適切に転医できていることを示していると思われる．しかし，150例の転医時年齢は平均18.9±2.9歳であり，20歳以上の転医も稀ではないことから適切な時期に転医が完了しているのか否かは，今後の検討課題になるであろう．転医時の障害状況では表1に示す如く常時臥床が16%を占め，知的障害を有するものは64%を占めており，いわゆる重症心身障害児・者も含まれ，しかも28%は発作が月1回以上で，多剤併用症例が45%を占めていた．このように一般的には転医が容易ではないと思われている，重症心身障害児・者，難治てんかん例でも転医できている背景には，てんかんの状況と，合併症に応じた転医先の推奨と，地域の研究会などを通じ当施設スタッフと面識がある無床のてんかん専門医のクリニックの存在であろう．同時に，非てんかん専門医であっても，土日診療に対応しているクリニックへの転医は，長期的に見て就労している患者にとって大変大きな利点であることを転医検討時に伝えていることも理由にあげられるだろう．居住地域別に転医先が居住地域と同一か否かをみたところ，居住地域の同一地域内医療機関への転医は31-88%と地域差が大きく，利根地域，県央地域は居住地域内の転医が半数以下だった．医療過疎の地域内での

転医の難しさを反映している結果と思われる．その中でも，相当数の転医を実施できている背景には，当センターにおいて，医師が患児の合併症･併存症，今後のてんかん治療における安定性，てんかん治療の特殊性を理解し，地域連携・相談支援センターと協力して，転医先候補施設の特性を把握してリストアップ，情報共有化を進めていることがあると考えている．今回の検討では数値化し表現することはできなかったが，患者や家族に居住地域とその隣接地域の診療体制，てんかん専門医の所在について，転医実施の1-2年以上前から説明し事前に転医先に打診した場合や，医師同士が顔の見える関係にある場合は円滑に転医が行えていた．地域の多様性を理解した転医が重要で，その柔軟な対応を可能とする情報共有が重要であること示すものと思われる．今後は，転医元が，積極的に成人移行期医療の情報センター化する必要があるのだろう．また，気管切開，胃瘻等の器具を使用する重度の障害を有する症例の転医において，地域の救急医療機関と連携ができている訪問診療医･在宅診療医の存在が鍵になることが明らかになった．重症心身障害児・者の円滑な転医のためには，地域に根ざした訪問診療医･在宅診療医と救急医療機関の存在，そして両者の連携を強化することが重要であると考えられる．

E．結論

小児病院の成人移行期診療の課題を明らかにするために，電子カルテの診療情報提供書の作成記録より，埼玉県立小児医療センター神経科において継続的に診療が行われ，2016年1月から2019年5月の期間において成人期の継続的な診療を目的に他施設に転医した15歳以上の患者を抽出し，転医時診断名，合併症，転医先などを後方視的に検討した．2016年1月から2019年5月の間に，成人期の継続的な診療を目的にした転医症例は150例で，転医時年齢は平均18.9±2.9歳であった．その移行先は地域の研究会などを通じ当施設スタッフとも面識がある無床のてんかん専門医のクリニックがおよそ半数を占めた．居住地域別の検討では，同一地域内の医療機関への転医は31-88%と地域差が大きく，地域の医療体制に応じた差が大きかった．転医1-2年前に患者や家族にてんかん専門医の所在など地域の診療体制について説明し，そのうえで事前に転医先に打診した場合，もしくは医師同士が顔の見える関係にある場合は円滑に転医が行えた．また，気管切開，胃瘻を有する症例は転医が困難になることが稀ではなかったが，地域の救急医療機関と連携ができている訪問診療医･在宅診療医がいる地域では，円滑な転医が可能であったことが多く，地域に根ざした訪問診療医･在宅診療医の存在と救急診療施設との連携の重要性を認識した．

今後，これらの結果を活用し，受診時診療フォーマットと成人期移行診療のフローチャートの改訂を進め，それらを臨床現場で活用し，てんかん診療の均質化，円滑な成人期診療移行につなげたい．それとともに，転医元である我々が，地域連携・相談支援センターと協力して，転医先候補施設の特性を把握してリストアップし，積極的に成人移行期医療の情報を共有化するなどして地域連携に貢献していきたい．

④RES-RにおけるLKS，HHEの登録状況の確認

RES-Rに2573例が登録される中，LKSは1例，HHEは4例のみの登録と，いずれも稀少てんかんの中でも特に稀少な症候群であることが確認された。

F．健康危険情報

本研究において新たに得られた健康危険情報はなかった．

G．研究発表

1. 論文発表

1) Hamano S, Sugai K, Miki M, Tabata T, Fukuyama T, Osawa M： Efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous midazolam in Japanese children with status epilepticus. Journal of the Neurological Sciences 2019;396:150-158

2) Matsuura R, Hamano S, Kubota J, Daida A, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R：Efficacy and safety of pyridoxal in West syndrome: a retrospective study. Brain Dev 2019;41:413-419.

3) Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R： Perampanel in lissencephaly-associated epilepsy. Epilepsy Behav Case Rep. 2019;11:67-69.

4) Ikemoto S, Hamano S, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R: Efficacy and serum concentrations of perampanel for treatment of drug-resistant epilepsy in children, adolescents, and young adults: comparison of patients younger and older than 12 years. Seizure 2019;73:75-78

5) Narita Y, Hamano S. Understanding of and misunderstandings regarding epilepsy: a survey of teachers in schools for special needs education in Japan : Epilepsy Behav 2019;96:160-164.

6) 菊池健二郎，浜野晋一郎，成田有里：小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査．小児科臨床（印刷中）

7) 松浦隆樹，浜野晋一郎，代田惇朗，久保田淳，中村裕子，樋渡えりか，池本智，小一原玲子，福島亮介：小児の頻発発作とてんかん重積状態に対するlevetiracetam静注療法の有効性と安全性，てんかん研究 2019；36：630-636

8) 松浦隆樹，浜野晋一郎，代田惇朗，久保田淳，樋渡えりか，池本智，小一原玲子，中村裕子，福島亮介，植田育也：小児の頻発発作と遷延性発作に対するlevetiracetam静注療法の薬物動態，日本小児救急医学会雑誌 2019；18：53-58

9) 平田佑子，浜野晋一郎，松浦隆樹，大場温子，池本智，樋渡えりか：点頭てんかんの治療遅延と遅延要因；20年間における変化，脳と発達 2019;51:10-14.

10) 久保田淳，浜野晋一郎，野村敏大，代田惇朗，樋渡えりか，池本智，平田佑子，松浦隆樹，小一原玲子： ロメリジンにより日中の過度な眠気と仮眠を呈した体位性頻脈症候群の1例． 埼玉小児医療センター医学誌 2019；34：27-30

2. 学会発表

1) 池本智，浜野晋一郎，小一原玲子，松浦隆樹，平田佑子，久保田淳，代田惇朗：当センターにおける発達外来の現状について．第56回埼玉県医学会総会．さいたま市，埼玉県県民健康センター．2019.2.24

2) 平田佑子，浜野晋一郎，久保田淳，代田惇朗，池本智，松浦隆樹，小一原玲子：点頭てんかんにおいてヒプスアリスミアは局所脳血流を変化させるか？第122回日本小児科学会学術集会．金沢市，石川県立音楽堂・ポルテ金沢，2019.4.19

3) 松浦隆樹，浜野晋一郎，代田惇朗，久保田淳，池本智，平田佑子，小一原玲子：非ヘルペス性辺縁系脳炎の血清MMP-9，TIMP-1の変化．第122回日本小児科学会学術集会．金沢市，石川県立音楽堂・ポルテ金沢，2019.4.19

4) 堀口明由美，代田惇朗，浜野晋一郎，池本智，平田佑子，松浦隆樹，小一原玲子，高橋幸利：複数回のステロイドパルス療法により緩徐に改善した自己免疫介在性辺縁系脳炎の男児例．第122回日本小児科学会学術集会．金沢市，石川県立音楽堂・ANAクラウンプラザホテル金沢，2019.4.20

5) 代田惇朗，平田佑子，浜野晋一郎，池本智，松浦隆樹，小一原玲子，山中岳：小

児脳梗塞の診断までの時間と要因についての検討. 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢市, 石川県立音楽堂・ポルテ金沢, 2019.4.21

6) 代田淳朗, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 古市美穂子, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子：顔面神経麻痺を初発症状とした急性弛緩性脊髄炎の1例. 第176回日本小児科学会埼玉地方会. さいたま市, 埼玉県県民健康センター埼玉県医師会２階大ホール, 2019.5.12

7) 平田佑子, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 池本智, 代田淳朗, 野々山葉月, 高橋幸利：自己免疫性脳炎における123I-IMP SPECTと 123I-IMZ SPECT. 第61回日本小児神経学会学術集会. 名古屋市. 名古屋国際会議場, 2019.5.31

8) 代田淳朗, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 池本智, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 山中岳, 佐久間啓, 高橋幸利：自己免疫性介在性脳炎における難治てんかん重積状態と予後の関連. 第61回日本小児神経学会学術集会. 名古屋市. 名古屋国際会議場, 2019.6.1

9) 堀口明由美, 代田淳朗, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 池本智, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子：当院での急性散在性脳脊髄炎11例の臨床経過と後遺症についての検討. 第61回日本小児神経学会学術集会. 名古屋市. 名古屋国際会議場, 2019.6.1

10) 成田有里, 浜野晋一郎, 黒田舞：幼児の心身症についての一考察. 第61回日本小児神経学会学術集会. 名古屋市. 名古屋国際会議場, 2019.5.31

11) 大場温子, 竹内博一, 浜野晋一郎：遅発性に外転神経麻痺が明らかとなったメビウス症候群の2例. 第61回日本小児神経学会学術集会. 名古屋市. 名古屋国際会議場, 2019.5.31

12) 大場温子, 竹内博一, 浜野晋一郎：遅発性に外転神経麻痺が明らかになったメビウス症候群の2例. 第61回日本小児神経学会学術集会. 名古屋市. 名古屋国際会議場, 2019.5.31

13) Kenjiro Kikuchi, Shin-ichiro Hamano：Treatment and short-term prognosis of convulsive refractory status epilepticus in children. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31

14) Yuko Hirata, Shin-ichiro Hamano, Reiko Koichihara, Ryuki Matsuura, Satoru Ikemoto, Atsuro Dada, Hazuki Nonoyama： Does hypsarrythmia affect rCBF in the patients with epileptic spasms? The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31

15) Reiko Koichihara, Shin-ichiro Hamano, Hazuki Nonoyama, Atsuro Daida, Satoru Ikemoto, Yuko Hirata, Ryuki Matsuura：Clinical features and electroclinical evolution of 22 patients with epileptic spasms without hypsarrhythmia. The 20th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31

16) Satoru Ikemoto, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Yuko Hirata, Ryuki Matsuura, Reiko Koichihara, Hazuki Nonoyama： 123I-iomazenil SPECT findings in Cryptogenic West syndrome. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31

17) Atsuro Daida, Shin-ichiro Hamano, Hazuki Nonoyama, Satoru Ikemoto, Yuko Hirata, Ryuki Matsuura, Reiko Koichihara, Gaku Yamanaka： Perampanel and Ketogenic diet in West syndrome due to neonatal nonketotic hyperglycinemia: a case report. Nagoya city, Nagoya Congress Center, 2019.5.31

18) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 代田惇朗, 久保田淳, 樋渡えりか, 池本智, 小一原玲子, 中村裕子, 福島亮介, 植田育也：小児の頻発発作と遷延性発作に対するlevetiracetam静注療法の薬物動態, 第33回日本小

児救急医学会．さいたま市．2019.6.21

19) 菊池健二郎，浜野晋一郎，成田有里：小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査. 第53回日本てんかん学会. 神戸市. 2019.10.31

20) 松浦隆樹，浜野晋一郎，野々山葉月，代田惇朗，池本智，平田祐子，小一原玲子：小児期発症てんかん患者の成人医療機関への転医の現状と課題，150例の検討，日本てんかん学会学術集会．神戸市．2019.10.31

21) 平田佑子，浜野晋一郎，野々山葉月，代田惇朗，松浦隆樹，小一原玲子，菊池健二郎：Focal seizuresを有するEpileptic spasmsにおけるVigabatrinの有効性. 第53回日本てんかん学会学術集会，神戸市．2019.11.2

22) 大場温子，浜野晋一郎：小児てんかんにおけるラコサミドの有効性についての検討．第53回日本てんかん学会学術集会，神戸市．2019.10.31

23) 池本智，浜野晋一郎，松浦隆樹，平田佑子，小一原玲子：小児定型欠神てんかんにおける発作時高周波振動（HFOs）の検討．第53回日本てんかん学会学術集会．神戸市，神戸国際会議場．2019.11.2.

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

表．患児の居住地域と転医先医療機関の所在

患児の居住地域別転医先	症例数	転医先医療機関の所在地 居住地域と同一	さいたま市	他の地域
さいたま市	47	42（89%）	42（89%）	5（都内 2 含む）
県央地域 上尾、桶川、北本	38	12（32%）	25（66%）	1
利根地域 蓮田、加須、久喜	29	10（35%）	13（45%）	6
東部地域 越谷、春日部、草加	19	14（74%）	3（16%）	2（都内 2 含む）
その他の県内の地域	10	5（50%）	4（40%）	1（群馬 1 含む）
県外 (茨城 4, 千葉 2, 川崎 1)	7	6（86%）	1（14%）	0