

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 副院長

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の登録数は135名増えて1329名となり、ドラベ症候群の登録は当院からは合計55名を登録した。

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。

指定難病のドラベ症候群診断基準は、当院で登録し十分な臨床情報を収集できたドラベ症候群50名全例が満たしていた。ドラベ症候群ではないてんかん症候群の40名中、CSWSを伴うてんかん1名と遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（EIMFS）3名がドラベ症候群の診断基準を満たしたが、主たる発作型、脳波所見と発達評価から鑑別は容易であった。

稀少てんかんレジストリ研究の登録作業は順調に進んでおり、今後も登録作業を継続するとともに、診断基準の検証と必要に応じて修正を行う予定である。

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する。ドラベ症候群については、その診断基準の妥当性を再検討するために、ドラベ症候群の登録例が同診断基準を満たしている??と、同症候群とは異なる症候群・原因疾患でドラベ症候群の診断基準を満たしてしまう特異性を検討することにより、同症候群の診断基準の妥当性を検証する。

B. 研究方法

22の稀少てんかん症候群を含む31のてんかん症候群と、てんかんの原因となる23

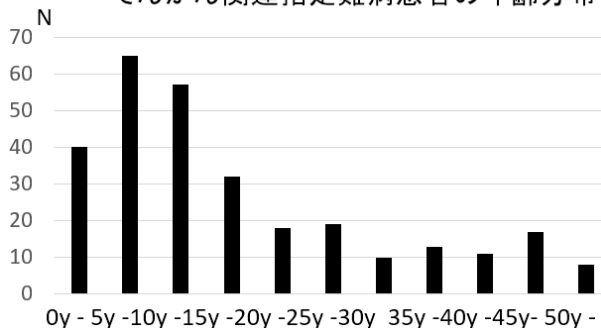
疾患について、国立病院機構名古屋医療センター内の臨床研究センターに設置されたデータベースへのデータ入力を継続した。（倫理面への配慮）本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行った。患者本人または代諾者に対して、研究者が承認された文書を用いて理解と同意を文書で確認するとともに、研究への協力取り消しについてもその手続きを説明した。個人を直ちに特定できる情報は除いたうえで臨床情報を収集し、セキュリティが厳重に守られている国立病院機構名古屋医療センターのデータベースにおいてデータ管理した。

C. 研究結果

2020年3月31日現在で登録されている2690人のうち、当院からの登録は1329名であった。ドラベ症候群は、当院からの登録は55名で、当班全施設からの登録105名の52%を占めていた。

稀少てんかんレジストリに2018年3月の時点で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。

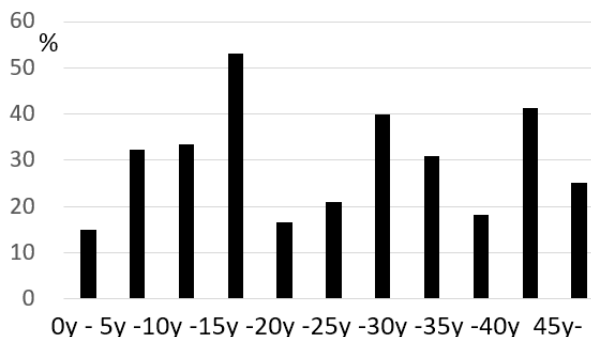
表1 指定難病重複例

	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。

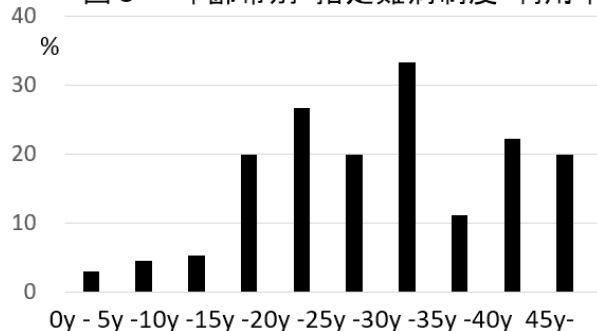
指定難病名を有する患者において重症非該当が占める割合は、年齢帯別の偏りは明らかでなかった(図2)。

図2 年齢帯別 指定難病 重症非該当率



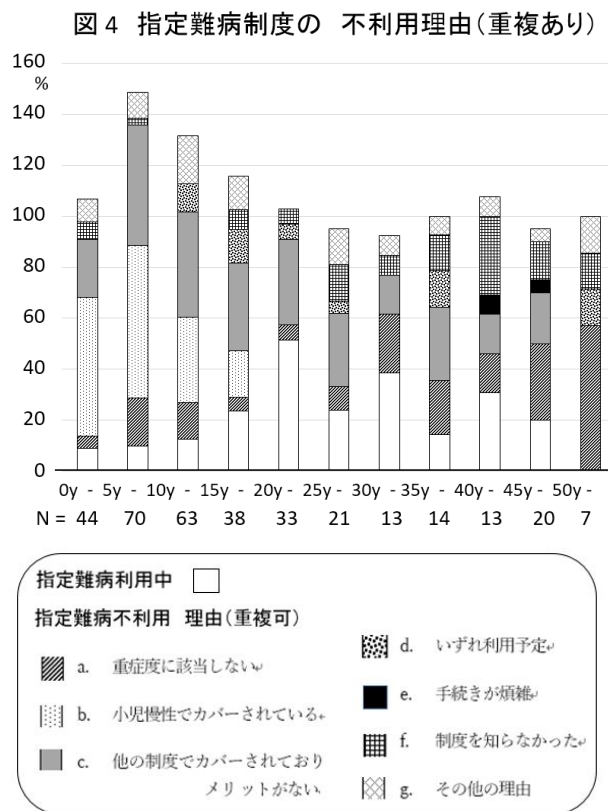
重症非該当の症例を除外した、指定難病の指定を受けることができると考えられる患者における、年齢帯別の指定難病制度利用率は、15歳以下の利用が極めて低く、16歳以上では年齢帯別の違いには一定の傾向はなかった(図3)。

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、などがあった。



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番染色体で高かった(表2)。

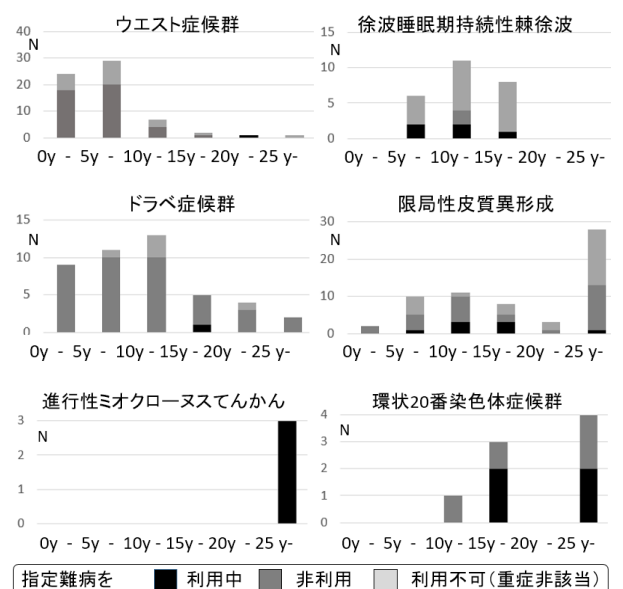
これらの疾患について年齢帯域別に指定難病制度不利用の理由を検討した(図5)。ウエスト症候群とドラベ症候群は小児例が大半を占めており、小児慢性特定疾患の利用者が多いために利用率が低いと考えられる。徐波睡眠期持続性棘徐波でんかんは併発症で困ることが多いにも関わらず、てんかん発作の頻度が少ないために重症非該当が多くなっていた。限局性皮質異形成は25歳以上が29名と多く、指定難病制度で重症非該当であった17名のうち8名は、てんか

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っていると考えられた。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った。

表2 指定難病別の指定難病制度利用率

Code	指定難病名	RESR 指難 (-C)	指難 利用	Code	指定難病名	RESR 指難 (-C)	指難 利用
145	ウエスト症候群	63	1	146	大田原症候群	3	0
137	限局性皮質異形成	59	3	148	遊走性焦点発作てんかん	3	1
140	ドラベ症候群	48	1	19	ライゾーム病	3	2
144	レノカスチン症候群	23	3	149	片側痙攣片麻痺てんかん	3	0
158	結節性硬化症	22	1	142	ミオロー欠伸てんかん	2	1
154	徐波睡眠期持続性棘徐波	21	1	201	アジメル症候群	2	0
138	神経細胞移動異常症	19	2	157	スターゾウバー症候群	2	0
151	ラスムッセン脳炎	7	1	141	(両)海馬硬化	0	0
150	環状20番染色体	7	3	156	レット症候群	1	0
248	グルコーストランスポーター1欠損	5	1	135	アikalア症候群	1	0
143	ミオロー-脱力発作てんかん	4	0	155	ラドークラー症候群	0	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				

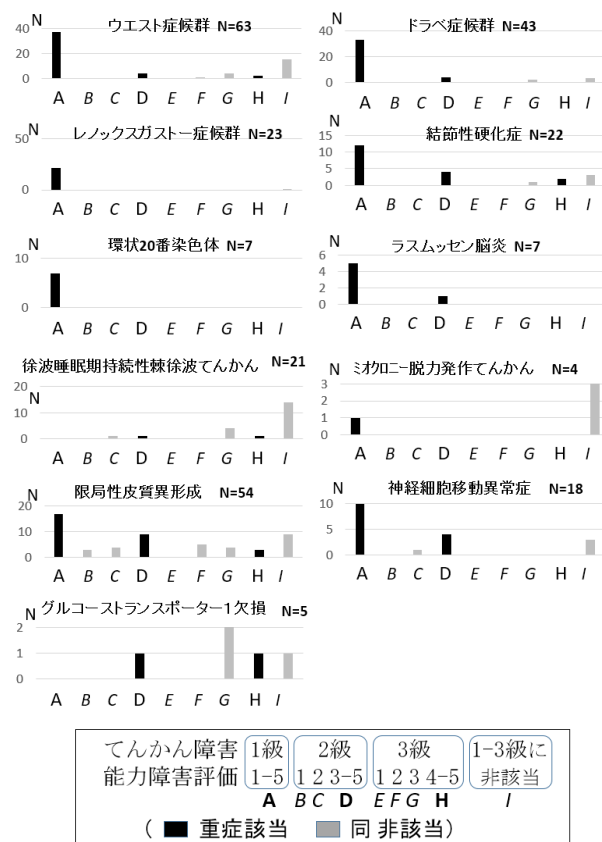
図5 指定難病制度利用率の高い疾患と低い疾患における年齢帯域別の制度利用状況



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、ラスマ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はてんかん障害が 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。



当院から稀少てんかんレジストリにドラベ症候群として登録した 55 名のうち、十分な臨床情報を収集できた 50 名について、指定難病のドラベ症候群診断基準の適合性を

検討し、50 例全例で診断基準を満たし、感度 100%であることを確認した。

ドラベ症候群の診断基準で除外診断の必要なたんかんのうち、PCDH19 関連症候群で登録された 4 名はドラベ症候群の診断基準のうち除外診断以外のすべてを満たしており、除外診断の必要性が確認された。同様に除外診断が必要とされているレノックス・ガストー症候群について無作為に選んだ 10 名は、除外診断を使用しなくてもドラベ症候群の診断基準を満たすものはなかった。除外診断に含まれないてんかん症候群・原因疾患の中では、EIEE4 名、Angelman 症候群 2 名、Aicardi 症候群 1 名、Rett 症候群 5 名は全例ドラベ症候群の診断基準を満たさず、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群はそれぞれ 10 名を無作為に選んで検討したがいずれもドラベ症候群の診断基準を満たさなかった。CSWS を伴うてんかん 10 名のうち 9 名はドラベ症候群の診断基準を満たさなかったが、1 名は診断基準を満たしていた。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (EIMFS) は 4 名のうち 3 名がドラベ症候群の基準を満たしたが、主たる発作が焦点発作で脳波所見と発達面から鑑別は容易であった。

以上からは、限られた数の検討ではあるが、今回調べた限りにおいてはドラベ症候群診断基準の特異度は 90% (36/40) であった。

#### 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。

ドラベ症候群の診断基準は、感度・特異  
度ともに十分であるが、40 例中 4 例で偽陽  
性を認めた。除外診断に CSWS と遊走性焦点  
発作を伴う乳児てんかん (EIMFS) を加える  
べきか検討が必要である。

#### E. 結論

稀少てんかんレジストリ研究の登録作業  
は順調に進んでおり、今後も登録作業を継  
続する。ドラベ症候群における鑑別診断と  
診断基準の再検討を継続するとともに、本  
レジストリをフェンフルラミンなど未承認  
薬の治験に今後役立てていく。

#### 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. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Otani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Kondou S, Inoue Y. Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Brain Dev* 2019; 41: 77-84.
2. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Ohta A, Kagawa Y, Inoue Y. Prevalence and risk factors for hyponatremia in adult epilepsy patients: Large-scale

cross-sectional cohort study. *Seizure* 2019; 73: 26-30.

3. Yamamoto Y, Takahashi Y, Ikeda H, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Impact of CYP2C19 phenotypes on clinical efficacy of stiripentol in Japanese patients with Dravet syndrome. *Ther Drug Monit* 2019 Jul 15 Epub ahead.

4. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Okanishi T, Nakashima M, Matsumoto, Yoshimoto J, Ishii A, Hirose S. Quinidine therapy and therapeutic drug monitoring in four patients with KCNT1 mutation. *Epileptic Disord* 2019; 21: 48-54.

5. Takata A, Nakashima M, Saito H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kira R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi JI, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N. Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in developmental and

epileptic encephalopathy. *Nat Commun* 2019; 10: 2506.

doi.org/10.1038/s41467-019-10482-9

6. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Oomatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev* 2019; 41: 776-782.

#### 学会発表

1. Yamamoto Y, Terada T, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Therapeutic drug monitoring for lacosamide in Japanese patients with epilepsy, 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT2019), 29 June – 2 July 2019.

2. Murugesu S, Takahashi Y, Imai K, Yamaguchi T, Kimiizu T, Yoshitomi S, Takayama R. Evolution of electroencephalography in pediatric refractory epilepsy on ketogenic diet. 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology, 19th-22nd September 2019, Kuala Lumpur.

3. Kimizu K, Takahashi Y, Oboshi T, Asako Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Methyl-prednisolone pulse therapy in patients with refractory epilepsy; A

retrospective study focused on indication.

39th annual meeting of American Epilepsy Society, Dec 6th to 10th, 2019, Baltimore.

4. 浅見麻耶、高橋幸利、小池敬義、井田久仁子、永井康平、福岡正隆、大松泰生、美根潤、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、Myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF) の 1 例、第 71 回静岡小児神経研究会、2019 年 6 月 29 日、浜松。

5. 大松泰生、高橋幸利、浅見麻耶、永井康平、井田久仁子、福岡正隆、小池敬義、美根潤、池田浩子、大谷英之、重松秀夫、今井克美、日本脳炎ワクチンと関連する経過を持つラスムッセン症候群の 6 例、第 53 回日本てんかん学会学術集会、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸。

6. 福岡正隆、高橋幸利、大松泰生、小池敬義、美根潤、山口解冬、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、西村成子、高尾恵美子、笠井理沙、榎田かおる、福山哲広、井上有史、ラスムッセン症候群 29 例における髄液サイトカインの検討、第 53 回日本てんかん学会学術集会、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸。

7. 小池敬義、今井克美、大星大観、秋山倫之、大谷英之、池田浩子、重松秀夫、高橋幸利、ALDH7A1 偏位を認めたビタミン B6 依存性てんかんの 1 例、第 53 回日本てんかん学会学術集会、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸。

8. 池田浩子、今井克美、池田仁、重松秀夫、美根潤、大谷英之、大松泰生、小池敬義、福岡正隆、浅見麻耶、永井康平、井田久仁子、高橋幸利、徐波睡眠期に持続性棘徐波を示すてんかんの治療中止の現状、第 53 回日本てんかん学会学術集会、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸。

9. 山本吉章、臼井直敬、西田拓司、今井克美、賀川義之、高橋幸利、ペランパネルの血中濃度モニタリング 臨床効果と副作用に関する検討、第 29 回日本医療薬学会年会，2019 年 11 月 2-4 日、福岡。

10. 今井克美 .抗てんかん薬が広義の認知機能に及ぼす影響 . 第 53 回日本てんかん学会学術集会 シンポジウム 4、2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸 .

11. 福山哲広、福岡正隆、堀野朝子、今井克美 . 睡眠時てんかん放電重積状態を呈する知的障害児の診断と治療をどうしていますか？第 53 回日本てんかん学会学術集

会 企画 6 2019 年 10 月 31 日-11 月 2 日、神戸 .

12. 今井克美 . CDKL5 関連てんかんから学んだこと . 第 13 回全国てんかんリハビリテーション研究会 . 2019 年 12 月 21 日 . 東京 .

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