

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

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。各研究分担施設より、令和1年度末までにRES-R登録を継続した。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、成人科へ移行した患者では、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頭蓋内毛細血管奇形からの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、頭蓋内毛細血管奇形の遺伝子検索を行った例は4例、顔面ポートワイン斑からも4例であった。診断確定目的のみの生検は、患者への身体的および精神的負担が大きいための結果と考えられる。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た。

A. 研究目的

スタージウェーバー症候群は、頭蓋内毛細血管奇形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、本邦における正確な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頭蓋内毛細血管奇形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(RES-R)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り、疾患登録と横断的観察研究から構成される。RES-R により、各てんかんを主症状とする疾患の発症と病状および治療反応性の疫学調査を行う。本報告では、研究分担者の担当するスタージウェーバー症候群に対して検討する。

現行の指定難病制度におけるスタージウェーバー症候群の診断基準は、頭蓋内毛細血管奇形、顔面ポートワイン斑、緑内障の 3 所見が揃い、かつ一定以上の重症度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頭蓋内毛細血管奇形や顔面ポートワイン斑からの生検による遺伝子検査を定めている。本研究では指定難病制度指定後の遺伝子検査実施数を検討する。

スタージウェーバー症候群における指定難病制度と小児慢性特定疾患制度の利用率を調査する。

(倫理面への配慮)

本研究は、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、同意を得た上での登録を基本としている。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、順天堂大学医学部附属順天堂医院病院倫理委員会より承認を受けた(番号 18-172:平成 30 年 10 月 18 日付)。

C. 結果

令和 1 年度末まででスタージウェーバー症候群の RES-R への登録数は 35 例であった。てんかん発作発症年齢の中央値は 0 歳であり、1 歳未満までに発症している事が分かる。また、知能および発達検査(IQ/DQ)を施行した患者

の平均 IQ/DQ 値は 66.3 であった。てんかん発作型では複雑部分発作が最も多く 48.6%であり、てんかん重積が 20%で生じていた。71.4%の患者でてんかんに対する外科治療が行われていた。

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制度と小児慢性特定疾患制度の利用率調査では、小児慢性特定疾患制度は小児例の全てで利用しており、指定難病制度利用率は 16.7%であった。

診断確定のために遺伝子検査を行った例は研究期間中に顔面ポートワイン斑によるものが 4 例である。そのうち 2 例で GNAQ 遺伝子変異を認めた。頭蓋内毛細血管奇形を検体として GNAQ 遺伝子変異を検索した例は 4 例であるが、てんかん手術に伴う検体からの検査であり指定難病制度の診断目的ではなかった。

D. 考察

スタージウェーバー症候群は乳児期に多くの例がてんかん発作を発症し、経過中にてんかん重積発作を伴う危険性が高く、発達が障害されていることが改めて示された。本レジストリはてんかんセンターや小児神経を専門とした施設が主であることからやや重症例に偏る傾向があると思われる点を考慮しても本症候群が難治の経過を取る事が分かる。

小児慢性特定疾患制度や指定難病制度の利用率では小児ではほぼ全ての患者が小児慢性特定疾患制度を利用しているのにも関わらず、成人では指定難病制度を使用していないことが分かった。小児期に治療を行う事で軽症化している事もうかがわれる一方、成人患者への本制度の周知が十分でないことも伺える。また、典型的な経過を示さない患者においては、診断基準を満たすために遺伝子検査が必要とされるが、その目的のみで生検を行う患者は少数であることが示された。これは、生

検に伴う合併症発生を危惧した結果と考察される。特に頭蓋内軟膜血管奇形の生検に伴う神経合併症は重要な問題として考慮されるべきである。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。

E. 結論

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。成人科への指定難病制度の周知とともに、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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, 46:268-275, 2019
2. Mitsuhashi T, Sugano H, Asano K, Nakajima T, Nakajima M, Okura H, Iimura Y, Suzuki H, Tange Y, Tanaka T, Aoki S, Arai H, Functional MRI and Structural Connectome Analysis of Language Networks in Japanese-English Bilinguals. Neuroscience 431 17-24, 2020
3. 菅野秀宣、原恵子、前澤聡、中野美佐、安元佐和、山内秀雄。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

策について。てんかん研究 37, 755-765, 2020

4. Sugano H. Epileptic focus detection from interictal epileptic discharges using multiband entropy-based feature-extraction method. Clinical Neurophysiol 130,216, 2019
5. Andica C, Hagiwara A, Hori M, Haruyama T, Fujita S, Maekawa T, Kamagata K, Yoshida MT, Suzuki M, Sugano H, Arai H, Aoki S. Aberrant myelination in patients with Sturge-Weber syndrome analyzed using synthetic quantitative magnetic resonance imaging. Neuroradiology, 61, 1055-1066, 2019
6. Iimura Y, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Karagiozov K, Igarashi A, Otsubo H, Arai H. Is decremental modulation index on scalp EEG a sign of good seizure outcome? A Sturge-Weber syndrome case with epileptic spasms. Clinical neurophysiol 130, 1499-1501, 2019
7. Suzuki H, Sugano H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Fusegi K, Kakita A, Otsubo H, Arai H. The epileptogenic zone in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement. Epileptic disorders 21, 252-264, 2019
8. 上田哲也、菅野秀宣、飯村康司、三橋匠、中島円、新井一、てんかん外科治療後に精神症状を顕在化したために術後早期に抗てんかん薬を減量した一例。てんかん研究 37、60-66、2019
9. 菅野秀宣 小児てんかん 難治性てんかんの治療、てんかん外科治療。小児看護 42, 1705-1709, 2019

2. 学会発表
- 飯村康司、菅野秀宣、中島円 てんかん性スパズムに対して頭皮脳波を用いた高周波律動および徐波間のカップリング解析 第 42 回日本てんかん外科学会, 東京, 2019/1/24
 - 三橋匠、菅野秀宣、中島円、飯村康司、鈴木皓晴、川村海渡、新井一 てんかん外科における言語機能 Passive Functional Mapping の有用性の検討 第 42 回日本てんかん外科学会, 東京, 2019/1/24
 - 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 及び functional connectivity による言語機能局在の評価 第 42 回日本脳神経 CI 学会総会、東京、2019/3/2
 - 飯村康司、菅野秀宣、中島円、三橋匠 Strong phase-amplitude coupling between slow oscillations and wide fast ripples in children with epileptic spasms: Investigation of modulation index and occurrence rate 第 21 回 日本脳機能マッピング学会、東京、2019/3/16
 - 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 てんかん外科における Passive functional mapping の有用性の検討. 第 47 回関東機能的脳外科カンファレンス, 東京, 2019/4/6
 - Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai. Analysis of phase-amplitude coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography: Comparison with focal and generalized epileptic spasms. 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/6/1
 - 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 Assessment of usability of passive functional mapping for children 第 61 回日本小児神経学会学術集会, 名古屋, 2019/6/1
 - 飯村康司、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、鈴木皓晴、三橋匠、上田哲也、新井一 Analysis of electrocorticography in patients with Bottom of sulcus dysplasia (BOSD). 第 13 回 てんかん学会関東甲信越地方会, 東京, 2019/6/29
 - 飯村康司、菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、鈴木皓晴、三橋匠、上田哲也、新井一. Analysis of Phase-Amplitude Coupling in intraoperative EEG for temporal lobe epilepsy 第 78 回 脳神経外科学会総会、大阪、2019/10/11
 - 菅野秀宣、中島円、飯村康司、三橋匠、川村海渡、吉田登、Aktar Sheuli, Islam Rabiul, 田中聡久、新井一 機械学習による発作間欠期脳皮質脳波からのてんかん焦点診断 第 78 回 脳神経外科学会総会、大阪、2019/10/11
 - Hidenori Sugano, Yasushi Iimura, Madoka Nakajima, Toshihisa Tanaka, Kazuaki Shimoji, Takaomi Kimura, Masakazu Miyajima, Hajime Arai. Epileptic focus diagnosis using artificial intelligence and prediction of surgical outcome. 47th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Birmingham, UK, 2019/10/22
 - Noboru Yoshida, Taku Shoji, Tomoyuki Nakazawa, Hidenori Sugano, Shinichi Niijima, Yoshiyuki Ohtomo, Toshiaki Shimizu, Toshihisa Tanaka Analysis of abnormal period detection using AI-system in EEG from epileptic patients 第 53 回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019/10/31

13. 中島 円, 菅野秀宣, 肥後拓磨, 飯村康司, 三橋 匠, 川村海渡, 新井 一. Expression of leucine-rich alpha2 glycoprotein in the hippocampus prevents decreased cognitive function after status epilepticus 第53回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019/10/31
14. 飯村康司, 菅野秀宣, 中島円, 肥後拓磨, 鈴木皓晴, 三橋匠, 上田哲也, 新井一. 側頭葉てんかんにおける術中脳波 Phase-Amplitude coupling 解析 第53回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019/11/1
15. ニャムラダナー ビャムバドルジ, 福森航輔, 田中聡久, 飯村康司, 三橋 匠, 菅野秀宣. RNN を用いた発作間欠時脳波からのてんかん発作起始領域の推定, 電子情報通信学会信号処理研究会、長崎、2019/3/15
16. Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai. Analysis of phase-amplitude coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography: Comparison with focal and generalized epileptic spasms. 35th international epilepsy congress, Bangkok, Thailand, 2019/6/23
17. Takumi Mitsuhashi, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Hiroharu Suzuki, kaito Kawamura, Hajime Arai. Assessment of usability of passive functional mapping of language for epilepsy surgery. 35th international epilepsy congress, Bangkok, Thailand, 2019/6/24
18. Madoka Nakajima, Hidenori Sugano, Takuma Higo, Yasushi Iimura, Takumi Mitsuhashi, Hajime Arai. Expression of the glycosylated protein leucine-rich alpha2 glycoprotein in the hippocampus prevents decreased cognitive function after status epilepticus. 35th international epilepsy congress, Bangkok, Thai, 2019/6/25
19. Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Takuma Higo, Takumi Mitsuhashi. Machine learning for epileptic focus detection using multiband entropy-based feature-extraction method in patients with focal cortical dysplasia. 35th international epilepsy congress, Bangkok, Thai, 2019/6/25
20. Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai. Analysis of phase-amplitude coupling between fast and slow oscillations in scalp electroencephalography: Comparison with focal and generalized epileptic spasms. 47th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery. Birmingham, UK, 2019/10/21
21. Takumi Mitsuhashi, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Hiroharu Suzuki, kaito Kawamura, Hajime Arai. Assessment of usability of passive functional mapping of language for epilepsy surgery. 2019 Annual Sharp Minds, Detroit, USA, 2019/10/26
22. Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Ayuko Igarashi, Hiroshi Otsubo, Hajime Arai. Is decremental modulation index a sign of good seizure outcome; a Sturge-Weber syndrome case with epileptic spasms. The 13th Asian Epilepsy Surgery Congress, Kobe, 2019/11/1

23. Madoka Nakajima, Hidenori Sugano, Yasushi Iimura, Takuma Higo, Takumi Mitsuhashi, Hajime Arai. Expression of leucine-Rich alpha2 glycoprotein in the Hippocampus prevents decreased cognitive function after status epilepticus. 73rd Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/3
24. Tetsuya Ueda, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Hajime Arai. Strategy of epilepsy surgery for elderly patients with drug resistant temporal lobe epilepsy. 73rd Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/3
25. Takumi Mitsuhashi, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Hiroharu Suzuki, Kaito Kawamura, Hajime Arai. Improving accuracy of Language area mapping by passive functional mapping and cortico-coortical evoked potentials. 73rd Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/2
26. Yasushi Iimura, Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Takuma Higo, Hiroharu Suzuki, Takumi Mitsuhashi, Tetsuya Ueda, Hajime Arai. Analysis of phase-Amplitude coupling in intraoperative electrocorticography for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. 73rd Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/1
27. Hidenori Sugano, Madoka Nakajima, Yasushi Iimura, Takumi Mitsuhashi, JNoboru Yoshida, Sheuli Aktar, Rabiul Islam, Toshihisa Tanaka, Hajime Arai. Machine learning for epileptic focus detection during multiband entropy-based feature-extraction in patients with focal cortical dysplasia. 73rd Annual meeting of American Epilepsy Society, Baltimore, USA, 2019/12/1
- 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