

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

結節性硬化症患者における知的予後関連因子の検討

分担研究者 佐久間 啓 東京都医学総合研究所  
脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー

研究要旨

結節性硬化症における知的予後のリスク因子を明らかにするため、希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）のデータを解析した。RES-R登録患者74人のうち4名を除外し、計70人を研究対象とした。てんかん発症年齢（1歳以下）、cortical tuberのサイズ（3cm以上）、部位（後頭葉病変）と知的障害の程度に関連が見られた。

研究協力者

中井 理恵 公益財団法人東京都医学総合研究所  
脳・神経科学研究分野 研修生

A. 研究目的

結節性硬化症ではてんかんと知的障害を高率に合併する。患者の知的予後に関連するリスク因子として、てんかん発症年齢、infantile spasmの既往、てんかん重積の既往、てんかん発作頻度、cortical tuberの数・部位（後頭葉病変、側頭葉病変）、遺伝子変異のタイプ（*TSC2*変異）などがこれまでに報告されている。わが国ではこれまで1985年と1993年に結節性硬化症に関する疫学調査が実施されたが、以後詳細な検討は行われていない。本研究では希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）を用いて知的予後のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

日本人結節性硬化症患者における知的予後関連因子を同定することを目的として、希少てんかん症候群患者登録システム（RES-R）に登録された患者データを用いて解析を行った。知

的障害の程度をNormal: IQ>70、Mild: 50~69、Moderate: 35~49、Severe: 20~34、Profound: <19に分類し、てんかん発作、脳波所見、頭部画像所見と知的予後の関連について検討した。統計学的解析にはカイ二乗検定を使用し、 $P<0.05$ を有意とした。

（倫理面への配慮）

研究参加者から文書による同意を取得した。

C. 研究結果

RES-R登録患者74人のうち、知的障害の程度が不明、発作発症時年齢が不明などの理由で4名を除外し、計70人を研究対象とした。内訳は男性37人、女性33人、登録時年齢中央値は8歳（0-48歳）、てんかん発症年齢中央値は0歳（0-16歳）で、てんかん発症年齢が1歳以下である割合は予後不良群で高かった（ $P<0.01$ ）。てんかん症候群の内訳として、ウエスト症候群とその他の焦点てんかんで合わせて全体の86%を占めていたが、infantile spasmの既往の有無と知的予後との相関は認められなかった。けいれんの頻度はSevere, Profound群では連日発作を認める割合が50%を超えていたが、発作頻度と予知的後との相関は認めなかった。脳波所見についても知的予後を予測するパラメータは見

出せなかった。MRI所見ではcortical tuberのサイズ(3cm以上)、部位(後頭葉病変)と知的障害の程度に関連が見られた。

#### D. 考察

今回同定された知的予後関連因子の多くは既報告と一致していたが、infantile spasmの既往とてんかん発作頻度については知的予後と関連していなかった。cortical tuberの数は評価できなかった。今回の検討では、IQ/DQの評価時期が統一されておらず、低月齢児では知的障害の程度が過小評価されている可能性がある。

#### E. 結論

我が国における結節性硬化症に合併したてんかんのコホートにおいて、てんかん発症年齢(1歳以下)、cortical tuberのサイズ(3cm以上)、部位(後頭葉病変)と知的障害の程度に関連が見られた。

#### F. 健康危険情報

無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Horino A, Kuki I, Inoue T, Shiomi M, Sakuma H, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. Ann Clin Transl Neurol 2021 in press
- 2) Sakuma H, Horino A, Kuki I. Neurocritical care and target immunotherapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. Biomed J. 2020; 43; 205-210.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し