

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 白水洋史 国立病院機構西新潟中央病院脳神経外科 医長

研究要旨

稀少難治てんかんレジストりに登録された視床下部過誤腫症例，血管奇形に伴うてんかん，外傷によるてんかんについて，疫学的背景を明らかにする。

A. 研究目的

日本における視床下部過誤腫，血管奇形，外傷によるてんかんの疫学的情報を把握する。

B. 研究方法

稀少難治てんかんレジストりに登録（2014年11月～2020年11月）された症例より，視床下部過誤腫，血管奇形，外傷によるてんかんについて，現存する患者の現在の病状や過去の病歴・治療歴を把握する。

（倫理面への配慮）本研究に当たり，稀少難治てんかんレジストリにおいて採択された倫理基準を基に作成した説明書，同意書を，当院においても倫理委員会へ承認を申請し，承認が得られている。この範疇で，対象患者の登録・研究を行う。

C. 研究結果

C-1. 視床下部過誤腫：レジストりに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は，88例となっている。このうち82例が西新潟中央病院の症例である。2019年11月以降，新たな症例登録は，西新潟中央病院より3例，他施設から3例であった。依然として，日本の視床下部過誤腫症例はほぼ西新潟中央病院へ集約されていると言って良い。西新潟中央病院以外の症例も含め，全例で外科的治療が施されている。登録時の発作状況は，発作消失54例，発作あり2

2例（日単位17例，週単位5例），データ無し12例であった。

C-2. 血管奇形，脳血管障害によるてんかん：海綿状血管腫によるてんかんが32例，脳動静脈奇形が12例，もやもや病が2例，その他の脳血管障害によるものが52例で，合計98症例が登録されている。2019年11月以降では，海綿状血管腫によるものが4例，もやもや病によるものが1例，その他の脳血管障害によるものが9例追加されており，脳動静脈奇形によるものの新規登録はみられない。海綿状血管腫以外のてんかんについて，登録時の発作状況は，発作なし5例，発作あり57例（日単位11例，週単位10例，月単位12例，年単位24例），データ無し6例であった。

C-3. 外傷によるてんかん：41例が登録されている。2019年11月以降11例の新規登録があった。うち，10例に外科治療が行われており，術後発作転帰は，消失2例，残存8例（日単位5例，月単位1例，年単位2例）となっていた。全体としての発作転帰は，発作なし7例，発作残存30例（日単位8例，週単位3例，月単位6例，年単位13例），記載なし4例であった。

D. 考察

D-1. 視床下部過誤腫：視床下部過誤腫は，もともと20万人に1人（Sweden）の発症率というデータがあり，稀少な疾患であることが知られ

ている。また、その薬剤難治性なてんかんの性質から、特殊な外科治療（西新潟中央病院で行われている定位温熱凝固術）が有効であることも知られており、結果的に1施設に多くの症例が集まっている結果となっており、この状況は現在も続いている。これらのことより、同施設からの疾患概要の報告は、ほぼ国内の視床下部過誤腫の実情を示すと思われる。症例が集約されていることにより、詳細かつ大規模なデータが得られる事から、本年度も引き続き本疾患に関する重要な知見を論文発表することが可能となった(Shirozu, et al., Epilepsia 2020)。西新潟中央病院のデータでは、外科治療（定位温熱凝固術）による発作転帰はおおむね良好であるものの、レジストリ登録における発作状況では、発作消失がそれほど高くない。これは、登録時の時点で術前、術直後のものを含んでいるためと思われる。しかし、大規模データでも、依然として治療困難な症例も認められることも明らかとなった。また、てんかん発作の転帰のみならず、併存症（知的障害や行動異常）も問題になることが明らかとなっており、長期にわたる治療・療養が必要な症例も少なからず含まれることも判明してきており、これらの知見を基に、小児慢性特定疾患、指定難病疾患に申請を行った。

D-2. 血管奇形（海綿状血管腫・脳動静脈奇形）

海綿状血管腫によるてんかんの登録症例は、コンスタントに登録の増加がみられており、一定数の症例が発症していると思われる。今回は、脳動静脈奇形症例の追加はなく、もやもや病症例の登録が1例認められた。海綿状血管腫と比較し、脳動静脈奇形、もやもや病によるてんかんは、原疾患の頻度が低いこともあり、今後も登録はわずかである可能性が高い。

D-3. その他の脳血管障害によるてんかん

脳梗塞や脳出血など、ポピュラーな脳卒中疾

患が原因になり得ることから、今後も増加していくことが予想され、また登録可能施設の増加により、さらに登録症例の増加が見込まれることも考えられる。本年度も昨年度とほぼ同程度の9例の症例追加があった。今後もさらなる症例登録の追加が見込まれる。脳卒中疾患のてんかん原性がどれくらい証明されているかどうかについては、本レジストリからは読み取れない部分も多分にあり、この点は問題が残る。

D-4. 外傷によるてんかん

昨年度に全く追加登録がなかった一方で、本年度は11例の追加があった。外科治療が行われている症例も一部にあるが、その術後発作転帰はさほど思わしくない。広範な外傷の場合、焦点診断が困難なこともあり、難治例については外科治療も困難であることも予想される。

D-5. 登録状況

前回報告時からの比較として、対象とした症例群のこの1年間における新規の症例登録は31例である。昨年度は、新規登録の半数が視床下部過誤腫によるてんかんであったが、本年度は外傷によるてんかんの増加が目立った。レジストリに参加する施設が増えたこともえいきょうしているかもしれない。その一方で、本年度はコロナウイルス感染による影響により、新規患者が減っていた可能性もあり、この状況が改善されれば、登録症例がさらに増加することも期待される。

E. 結論

一般的な印象としては、血管奇形・血管障害によるてんかんや外傷によるてんかんの方がより一般的で、視床下部過誤腫によるてんかんは極めて稀な疾患で有り、実臨床において遭遇する機会の少ないものである。しかし、このレジストリにおいては、症例登録数については逆の結果となっている。これは、視床下部過誤腫が

一施設のセンター化により、症例が集約されており、このような疫学調査に反映されやすく、逆に、より一般的と思われる血管奇形や血管障害、外傷などは症例が分散しており、限られた施設が参加している研究班からの登録のみでは、日本全体の疫学調査、病態把握は困難である事が予想される。これらの病態のより一層の把握のためには、参加施設の増加、症例登録の一般化、普及が望まれる。また、視床下部過誤腫のような、極めてまれで、かつ特殊な治療を要する症例は、少施設への集約化により、詳細な病態・疫学研究が可能となることも示唆された。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：レジストリ登録のデータを参考に、視床下部過誤腫によるてんかんについて、小児慢性特定疾患、指定難病への新規登録申請を行った。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表
論文発表

- 1) Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Significance of the electrophysiological border between hypothalamic hamartomas and the hypothalamus for the target of ablation surgery identified by intraoperative semimicrorecording. *Epilepsia* 2020; 61(12):2739-2747.
- 2) Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S. Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography. *J Neurosurg* 2020; 133(12):1850-1862.
- 3) Kameyama S, Masuda H, Shirozu H. Loc-

ation of emotional corticobulbar tract in the internal capsule. *J Neurol Sci* 2021; 420:117228.

- 4) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。巨大視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の有効性。日本内分泌学会雑誌 2020; 96 Supple HPT: 595-600.
- 5) 白水洋史。視床下部過誤腫・脳神経外科速報 2020; 30(8): 879-885.

学会発表

- 1) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。視床下部過誤腫によるてんかんに伴う行動異常に対する定位温熱凝固術の効果。第62回日本小児神経学会学術集会 (2020年8月17日~8月20日, Online)
- 2) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。視床下部過誤腫における治療困難例に対する定位温熱凝固術の工夫。日本脳神経外科学会 第79回学術総会 (2020年10月15日~10月17日, 岡山)
- 3) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。視床下部過誤腫センターにおける外国人診療体制について。第48回日本小児神経外科学会 (2020年11月22日~11月23日, Online)
- 4) Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, and Kameyama S. Significance of the electrophysiological border between hypothalamic hamartomas and the hypothalamus for the target of ablation surgery identified by intraoperative semimicrorecording. *American Epilepsy Society Annual Meeting 2020* (2020.12.4 - 12.8, Online)
- 5) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。定位温熱凝固術の視床下部過誤腫以外のてんかん外科への応用の可能性。第4

4回日本てんかん外科学会（2021年1月21日- 1月22日, Online)

- 6) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹。てんかんにおける定位温熱凝固術。
第60回日本定位・機能神経外科学会（2021年1月22日- 1月23日, Online)

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.