

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科 前任准教授

研究要旨

平成26年度より行っている“希少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”および平成29年度からの“稀少てんかんに関する調査研究”の延長として、令和2年度より“稀少てんかんに関する包括的研究”に移行した。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、その対象疾患の一つである。各研究分担施設より登録は徐々に増えている。本年度は研究分担施設である順天堂大学医学部附属順天堂医院で治療をしているスタージウェーバー症候群患者のてんかん重症度と治療成績について集計を行った。対象は2006年から2017年に順天堂大学でスタージウェーバー症候群の診断を確定し治療を行った112例である。頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲より、両側半球、片側半球、片側多脳葉、単脳葉の4群に分けて検討を行った。てんかん発作発症年齢は両側半球および片側半球でそれぞれ4ヶ月、3ヶ月であり、他群に比べ有意に早かった。月1回以上の頻回な発作を有した患者は両側半球および片側半球でそれぞれ88.9%と80.6%だった。これらの群では77.8%と88.1%でてんかん外科治療を要した。多脳葉群においても46.8%で外科治療を必要とした。月1回以上の頻回なてんかん発作が要外科治療の予測因子であった。両側半球および片側半球群が他群と比較し有意に神経症状が悪化していた。これらより、頭蓋内毛細血管奇形の罹患範囲が広い症例においてはてんかんの重症度が増しており、てんかん外科治療の必要性があることが示唆された。本研究結果は、Pediatric Neurology誌に受理されており（in press）、今後RES-Rの登録へ移行させる計画である。

A. 研究目的

スタージウェーバー症候群は、頭蓋内軟膜毛細血管奇形と顔面ポトワイン母斑、脈絡膜血管腫または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例の発生と考えられており、本邦に1,000人ほどの患者がいると推定される。しかしながら、今までに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。

上記の様な全国的な疾病調査の前に単一の施設における研究を先行させた。順天堂大学医学部附属順天堂医院では、比較的多数のスタージウェーバー症候群を診断、治療を行ってきた。てんかん発作の発症時期、発作の重症度、内科的治療および外科的治療の適応とその結果を集計した。スタージウェーバー症候群の頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲による群を設定し、罹患範囲が広い例で重症度が高いという仮説を証明する手法で解析を行った。

B. 研究方法

2006年から2017年までに順天堂大学医学部附属順天堂医院で治療を行った112例のスタージウェーバー症候群を対象とした。頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲を求めためGd-FLAIR法とSWI法によるMRI画像を行い、その結果を目視により両側半球群、片側半球群、片側多脳葉群、単脳葉群に分類した。群間で発作発症年齢、発作症候、発作頻度、脳波所見を比較検討した。

薬剤抵抗性てんかん、精神運動発達の進行性悪化、MRIでの脳萎縮の進行の3項目を満たす例をてんかん外科治療の適応とした。手術方法の選択は各症例に見合ったものを選択している。神経症状の変異はスタージウェーバー症候群神経スコアに基づいて算出した。各群における手術治療適応率、内科的治療および外科治療での発作における抑制および神経スコアの変移を求めた。発作症候、発作発症年齢、発作頻度、罹患範囲より手術にいたる因子を解析した。

(倫理面への配慮)

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”と平成29年度から令和1年度までの“稀少てんかんに関する調査研究”を引き継ぐものである。研究は疾患登録と横断的観察研究から構成される。疾患登録と横断的観察研究は現在診療中の患者において、現症とともに発症からの病態変化と治療反応性を検討するものであり、患者または患者家族の同意を得て登録を行った。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倫理委員会より承認を受けて行っている(番号18-172:平成30年10月18日付)。

順天堂医院のみの疾患研究は学内研究を対象とした倫理審査の元に行われている(番

号:16-163)。よって、現時点ではRES-Rへ移行はできない状態であるが、今後移行への倫理審査を予定している。

C. 結果

令和2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45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でのIQ/DQ値は60程であった。てんかん発作型では複雑部分発作が最も多く約50%であり、てんかん重積が20%で生じていた。約70%の患者でてんかんに対する外科治療が行われていた。

一方、順天堂大学での集計では、両側半球群および片側半球群での発作発症年齢は各々4ヶ月および3ヶ月であった。多脳葉群では8ヶ月であり、やはり1歳未満でのてんかん発作発症の傾向があること分かった。両側半球群および片側半球群ではてんかん重積になったことがある患者が100%と87.1%であり、さらに月1回以上発作がある症例が88.9%と81.7%と高率であった。発作型は片側半球群および多脳葉群で複雑部分発作が多く、各々71.0%と72.6%であった。脳波所見では各群間で明らかな差は認めていない。手術適応は、片側半球群で87.1%の半球離断術が必要となり、多脳葉群では46.8%で手術を行った。半球離断術を含めた多脳葉離断術の発作抑制率は良好であり、各々92.6%と95.0%の発作消失率であった。手術適応への予測因子は月1回以上の頻回な発作という結果であった。内科的治療および外科治療においても適切な治療を行うことで発作は抑制され、発達を含めた神経症状においても改善しているが、両側半球群では他群よりも不良であった。

D. 考察

順天堂大学からの RES-R 研究への登録は、倫理審査上、通院が終了している患者の登録ができなかったために、自施設のみ of スタージウェーバー症候群に対する観察研究よりも登録数が少なくなっている。しかしながら、今回の自施設での集計においても RES-R の集計結果と大きく逸脱するものではなかった。

頭蓋内軟膜毛細血管奇形の範囲が広いものにてんかんおよび精神運動発達遅滞の悪化傾向が見られる。抗てんかん薬による発作抑制効果がみられない例には適切な時期に外科治療を適応させることにより発作の消失と神経症状の改善が期待される結果であった。

今回行った順天堂大学での調査は、Pediatric neurology 誌に受理されており、今後誌面に出てくることになる。順天堂院内での倫理審査改訂が終了し次第 RES-R 登録を予定としている。

E. 結論

令和2年度までにおけるスタージウェーバー症候群の RES-R における登録数は多いとはいえない。

順天堂大学での集計結果では、頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲が広い症例ではより重症化していることが判明した。適切な治療を施すことでてんかん発作と精神運動発達を中心とした神経症状の改善が期待できることを示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Sugano H, Iimura Y, Igarashi A, Nakazawa M, Suzuki H, Mitsuhashi T, Nakajima M, Higo T,

Ueda T, Nakanishi H, Nijima S, Karagiovoz K, Arai H. Extent of leptomeningeal capillary malformation is associated with severity of epilepsy in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol* 2021 in press.

2. Fukuo M, Kamagata K, Kuramochi M, Andica C, Tomita H, Waki H, Sugano H, Tange Y, Mitsuhashi T, Uchida W, Takenaka Y, Hagiwara A, Harada M, Goto M, Hori M, Aoki S, Naito H. Regional brain gray matter volume in world-class artistic gymnasts. *J Physiol Sci*. 2020 Sep 18;70(1):43. doi: 10.1186/s12576-020-00767-w
3. 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* 2020 431:17-24
4. Goto M, Hagiwara A, Kato A, Fujita S, Hori M, Kamagata K, Sugano H, Arai H, Aoki S, Abe O, Sakamoto H, Sakano Y, Kyogoku S, Daida H. Estimation of intracranial volume: A comparative study between synthetic MRI and FSL-brain extraction tool (BET)2. *J Clin Neurosci*. 2020 79:178-182.
5. Akter MS, Islam MR, Iimura Y, Sugano H, Fukumori K, Wang D, Tanaka T, Cichocki A. Multiband entropy-based feature-extraction method for automatic identification of epileptic focus based on high-frequency components in interictal iEEG. *Sci Rep* 2020 Apr 27;10(1):7044. doi: 10.1038/s41598-020-62967-z.
6. Akter MS, Islam MR, Tanaka T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Sugano H, Wang D, Molla MKI. Statistical Features in High-Frequency

- Bands of Interictal iEEG Work Efficiently in Identifying the Seizure Onset Zone in Patients with Focal Epilepsy. *Entropy (Basel)*. 2020 Dec 15;22(12):E1415. doi: 10.3390/e22121415
7. Sugano H. Anatomic Understanding of Subtotal Hemispherotomy Using Cadaveric Brain, 3-Dimensional Simulation Models, and Intraoperative Photographs comment OPERATIVE NEUROSURGERY 18(6) E217-E218 2020
 8. 菅野 秀宣, 原 恵子, 前澤 聡, 中野 美佐, 安元 佐和, 山内 秀雄. 【てんかん診療連携の現状と課題】都市部におけるてんかん診療連携の現状と課題. *精神科* 2020, 36(6) 445-451
 9. 三橋 匠, 菅野 秀宣, 飯村 康司, 新井 一. 検査からみる神経疾患 受動的機能マッピング法 (passive functional mapping). *Clinical Neuroscience* 2020, 38(7) 926-928
 10. 菅野 秀宣. スタージウェーバー症候群, もう迷わない血管腫・血管奇形, 尾崎 峰, 克誠堂出版 2020
2. 学会発表
 1. Sugano H, Mitsuhashi T, Nakajima M, Iimura Y, Arai H. Advantage and problems of high gamma cortical functional mapping. 日本ヒト脳機能マッピング学会、オンライン、2020年8月30日
 2. 菅野秀宣. てんかん外科からロボット手術、AI手術. CNTT学会、オンライン、2020年9月30日
 3. 菅野秀宣, 中島円、飯村康司、鈴木皓晴、上田哲也. 難治性てんかんに対する多脳葉離断術77例の成績より効果及び問題点を探る. 日本脳神経外科総会、オンライン、2020年10月15日
 4. 飯村康司、菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、上田哲也、大坪宏. てんかん性スパズムを呈するアイカルディ症候群に対する術中脳波を用いたカップリング解析. 第62回日本小児神経学会学術集会 オンライン、2020年5月28日
 5. 飯村康司、菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、上田哲也、大坪宏. Aicardi症候群に対する術中脳波解析. 第48回日本小児神経外科学会、オンライン、2020年6月4日
 6. 飯村康司. 脳波解析によるてんかん焦点の可視化. 第79回日本医学放射線学会総会 共催セミナー、オンライン、2020年5月23日
 7. 飯村康司、菅野秀宣、中島円、鈴木皓晴、上田哲也、大坪宏. Analysis of electrocorticography in patients with bottom of sulcus dysplasia. 第43回日本てんかん外科学会、2020年1月9日、浜松
 8. Suzuki H, Otsubo H. Lateralization of the epileptogenic hemisphere generating hypsarrhythmia secondary to perinatal ischemic stroke; phase amplitude coupling and functional connectivity. International Symposium on the Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy 2020. Okayama, Japan, 2020年1月19日
 9. Suzuki H, Otsubo H. Pathological network of hypsarrhythmia secondary to perinatal MCA ischemic stroke. 第62回日本小児神経学会学術集会、オンライン、2020年8月18日
 10. Suzuki H, Otsubo H. Epileptogenic modulation and synchronization in hypsarrhythmia secondary to perinatal arterial ischemic stroke. 第14回日本てんかん学会関東甲信越地方会、オンライン、2020年8月18日

2020年9月5日

11. Suzuki H, Otsubo H. Epileptogenic modulation and synchronization in hypsarrhythmia secondary to perinatal arterial ischemic stroke. 第79回 日本脳神経外科学会学術総会、オンライン、2020年10月15日
12. Suzuki H, Otsubo H. 周産期脳卒中に続発したWest症候群におけるてんかん性ネットワーク. 第50回 日本臨床神経生理学会学術大会、オンライン、2020年11月26日

啓発にかかる活動

2021年3月7日 スタージウェーバー家族会

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