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

小児病院の結節性硬化症診療の現状から見た地域難病ケアシステムの課題に関する研究

分担研究者　浜野晋一郎　埼玉県立小児医療センター神経科　部長

研究要旨：
小児専門病院では，てんかんなどの慢性疾患の成人移行期診療，ならびに成人医療機関への転医は極めて重要な課題で，特に多臓器病変を有する稀少てんかん症例では成人医療施設への転医に困難を来すことが多い．今回は多臓器病変を呈する結節性硬化症の成人移行期における転医の現状を確認し，その課題を明らかにする．対象は1983年4月から2020年9月の間に埼玉県立小児医療センター神経科に受診した結節性硬化症53例の，紹介元，主訴，初診時年齢，性別,合併症，転医先を調査した．院内診療状況としては，神経科単科の受診は3例，2科併診が9例で，残り41例は3科以上の併診で，最大7科の併診例が3例で，併診科数の中央値は4科であった．　神経科診療状況として，経過観察継続例は18例で，12例が15歳5か月～20歳4か月の間に転医した．単一施設への転医が7例で，うち4例は精神神経科単科へ，１例は泌尿器科への転医であった．他，3例はそれぞれ3科，3施設に転医し，1例は5施設6科への転医と2極化を示した．更に，転医先を居住区内，居住区外に分けると，12例中8例67％が居住区外への転医であり，4例33％は県外，いずれも東京都内への転医であった．以上から，成人診療科への転医において，結節性硬化症の年齢に応じて特異性のある全身性の多臓器病変を管理する環境作りは現時点では困難だった．院内の結節性硬化症ボードの設立のみならず，地域で多施設を包含した，いわば地域ボードの設立，もしくは各医療機関のボード相互の連携が必要と考えられた．

A．研究目的：

小児専門病院である我々の施設においては，てんかんなどの慢性疾患の成人移行期診療，ならびに成人医療機関への転医は極めて重要な課題である．埼玉県では2012年3月に埼玉県てんかん医療ネットワークが開設され，44施設59名の医師が参加した．このことにより埼玉県内のてんかん診療の地域連携機能の強化が図られ，埼玉県てんかん医療ネットワーク開設当初では日本てんかん学会てんかん専門医が8名のみであったが，2020年には22名に増加し，てんかん患児の成人医療施設への転医は円滑に実施できつつある．当センターにおいては最近では1年間で30名以上が成人診療機関に転医している．しかし，胃瘻造設，気管カニューレ留置がなされている重度の重複障害を有する症例や，多臓器病変を有する稀少てんかんの症例では成人医療機関への転医に困難を来すことが多い．小児期は，多臓器病変を有する疾患でも一人の小児（神経）科医のもとで総合的な診療が実践されていることが稀ではない．しかし，臓器別の診療体制が確立している成人領域では，臓器別の診療科において専門的な領域に限定して個別の対応がなされることが多いため，小児科から成人診療科に移行する際に患者と家族は戸惑うことが稀ではない．さらに，小児科医にとっても，年齢に応じ異なる臓器に新規の病変が出現する多臓器疾患で

は，移行すべき診療科，移行に適した時期の判断が難しい課題となる．例えば結節性硬化症では，小児期は心臓腫瘍からてんかん，知的障害等まで全て小児科において診療されているが，成人期では，てんかん，知的障害，自閉症への対応は神経内科，精神神経科，心臓腫瘍は循環器内科，思春期に発現する腎血管筋脂肪腫は泌尿器科，腎臓内科が対応することが多いと思われる．そして，肺リンパ脈管筋腫は壮年期になって好発するため，成人移行期の時点で呼吸器内科に紹介することは困難で，必要な時期の受診が遅延することも稀ではない．ダウン症候群，先天多発奇形症候群等においても同様の課題が考えられる．更に，当施設のような小児専門の医療機関では，小児科分野が細分化されているため，小児期においても，循環器科，神経科，腎臓科，精神科などの分野別診療が必要となり，成人期の課題が前倒しされている．今回は年齢に応じて発現時期が異なる多臓器病変を呈する希少てんかんの代表例として，結節性硬化症の成人移行期における転医を円滑に行うための課題を明らかにして，多臓器病変を有してんかんを呈する希少疾患の成人移行期診療を議論する．

B．研究方法：

1983 年 4 月から 2020 年 9 月の間に埼玉県立小児医療センター神経科に結節性硬化症で受診した症例を検索する．それらの症例の診療記録から，紹介元，主訴，初診時年齢，性別，経過観察中も含めた神経科からの他科依頼・併診状況，合併症の検査状況，及び成人移行期における転医先を調査し，経過観察期間における結節性硬化症としての全身合併症把握と成人期に向かっての転医の状況を評価した．

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言，臨床研究，疫学研究に関する倫理指針を遵守し，個人情報に関して十分な配慮を行う．本研究では，既存資料（カルテ等）から病歴・検査データ等を収集し，新たな検査を行うことはない．本研究の成果は医学雑誌や学会などを通じて公表されるが，番号化するため患者や個人の名前，身元が明らかになることはなく患者のプライバシーは保護される．

C．研究結果：

1983 年 4 月から 2020 年 9 月の間に神経科を受診した結節性硬化症は 53 例(男児 20 例)だった．初診時年齢は中央値 1.0 歳(日齢 0～16 歳 6 か月)で，神経科への紹介元は，院外からの紹介が 39 例で，14 例は院内紹介だった．院外紹介の内訳は，総合病院からが 23 例，診療所が 11 例，大学病院からの紹介が 5 例で，院内紹介の内訳では循環器科からが 5 例，総合診療科（2002 年 4 月創設）からが 3 例，新生児科 2 例で，遺伝科，泌尿器科，脳神経外科，感染免疫アレルギー科からそれぞれ 1 例であった．神経科受診の主訴は 30 例がてんかん発作で，うち 9 例はてんかん性スパズムだった．他 23 例は結節性硬化症としての確定診断に基づき，その時点では神経症候が明らかではないが，今後の経過観察目的での紹介であり，結節性硬化症診断の発端は心臓腫瘍が 18 例と最多だった．なお，遺伝子診断が実施された症例は 7 例で，TSC1 変異が 1 例，TSC2 変異が 6 例（うち 2 例は姉弟例）だった．

院内における診療状況としては，神経科単科の受診は 3 例，2 科併診が 9 例で，残り 41 例は 3 科以上の併診で，最大 7 科の

併診例が 3 例で，併診科数の中央値は 4 科であった．脳波，MRI 実施例はそれぞれ 49 例，43 例であったが，その他の全身臓器の検索としては，腹部エコー検査の実施が 30 例，心エコー検査が 28 例，胸部 CT は 5 例に留まった．神経科において結節性硬化症以外の診断名として確定したものとしてはてんかんが 48 例，知的障害・自閉症が 29 例で 1 年間以上の抗てんかん薬内服を継続した症例は 40 例，エベロリムス継続例が 3 例（全例が脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫）だった．神経学的病変として確認されたものは皮質結節 52 例，脳室上衣下結節 52 例，脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫 8 例だった．神経系以外の病変としては，心臓腫瘍 32 例，眼腫瘍 17 例，腎の血管筋脂肪腫・嚢腫 15 例が確認された．

53 例の神経科の診療状況としては，最終受診年齢は中央値 9.9 歳（2 か月～20 歳 6 か月）で経過観察期間の中央値は 1.0 年間，（1 日～19 年 1 か月）だった．2020 年 9 月現在で，経過観察が継続されている症例は 18 例だった．2 例で死亡が確認（心臓腫瘍 1 例，感染症後の突然死 1 例）され，20 例は受診目的の達成（初診のみの 2 例等を含む），転居，てんかん外科治療目的での転医，などのため担当医の認識の下，経過観察が終了となっていた．1 例は抗てんかん薬終了後，10 年以上非来院で，残り 12 例が成人移行期に成人医療施設へ転医となっている．転医時期は，患児の年齢が 15 歳 5 か月から 20 歳 4 か月で，主に精神・神経系の専門診療科への転医が中心となっていた．転医先としては，単一施設への転医が 7 例で最多，2 例は単一施設への転医だが，施設内で神経内科と循環器科へ転医した．単一施設への転医の 7 例中 4 例は精神神経科のみで，残り 1 例は泌尿器科のみであった．3 例は 3 科，3 施設に転医し，1 例は 5 施設 6 科への転医だった．更に，転医先を居住区内，居住区外に分けると，12 例中 8 例 67%が居住区外への転医であり，4 例 33%は県外，いずれも東京都内への転医であった．

D．考察：

神経系症候を認め，てんかんとして紹介を受けることが過半数であったが，妊娠中，新生児期の検査等から結節性硬化症と診断され，神経合併症のリスクが高いため神経症候の出現前に当科へ紹介受診となっている症例も 40%以上にのぼった．外来診療は 3 科以上で併診している症例が 77%にのぼっているが，神経系の検査として，脳波，頭部 MRI の実施率は高いが，学童期以降でリスクの高まる腎血管筋脂肪腫などの同定を目的とした腹部超音波検査は半数に留まり，神経系以外の他臓器病変検出を目的とする検査が充分とは言えなかった．

成人施設への転医は，15 歳 5 か月～20 歳 6 か月の間に 12 例で実施されていた．8 例は 17 歳以下で転医し，4 例は 18 歳以降に転医した．なお，現在 18 歳以上だが転医せず，当センターに通院を継続している症例は 2 例だった．転医先は，多種の診療科を有する大規模病院 1 施設での診療よりも，保護者が必要とする診療科，施設を選択し転医しており，一部は一診療科のみの転医であった．この事は，年齢に応じ病変が出現する臓器が変化する結節性硬化症において，適切な診療が遅延するリスクを高めていると思われた．転医先が患児居住区

外であることが 67%と過半数で，しかも 33%は県外（東京都内）と居住区内で診療が充足できていない可能性が高く，これは埼玉県の医療環境の根本に由来する可能性が高いと思われた.

以上から，結節性硬化症のような年齢に応じて多臓器の病変が出現する全身性の多臓器疾患では，年齢と病態に応じた系統的な多科診療の連携が重要と思われるが，小児病院内でもその実践は困難である状況が明らかとなった．さらに，成人移行期をへて成人診療科に転医する時点では，全身性の多臓器病変を管理する環境はより困難で希薄であることが明らかになった．院内での結節性硬化症ボードの設立のみならず，地域で多施設を包含した，いわば地域ボードの設立，もしくはボード相互の連携が必要と考えられた．結節性硬化症のシステマティックで洩れのない診療のためには，地域の連携が不可欠であり，結節性硬化症は地域難病ケアシステムの構築が最も必要な疾患の一つであることが確認できた.

なお，今回の調査では，当センターでは対応が出来ていない合併症の知的障害，自閉症等に対する療育指導の状況などに関しては全く調査できなかった.

Ｅ．結論：

結節性硬化症症例の成人移行期の転医は，12 例で実施され，単一施設への転医が 7 例で，3 例はそれぞれ 3 科，3 施設に転医し，1 例は 5 施設 6 科への転医と，転医先の数で 2 極化を示した．更に，転医先を居住区内，居住区外に分けると 67%が居住区外への転医であり，4 例 33%は東京都内への転医であった．以上から，成人診療科への転医において，結節性硬化症の年齢に応じて特異性のある全身性の多臓器病変を管理する環境作りは現時点では困難だった．院内の結節性硬化症ボードの設立のみならず，地域で多施設を包含した，いわば地域ボードの設立，もしくは各医療機関のボード相互の連携が必要と考えられた.

研究により得られた成果の今後の活用・提供：小児病院における院内の結節性硬化症ボードの設立のみでは，成人移行期診療への対応は不十分と思われ、地域で多施設を包含した，いわば地域ボードの設立，もしくは各医療機関のボード相互の連携が必要と考えられた.

Ｆ．健康危険情報：

該当無し

Ｇ．研究発表

1. 論文発表

1) Matsuura R, Hamano S, Daida A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Sakuma H, Takahashi Y. Serum matrix metallopeptidase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis. Brain Dev 2020; 42:264-269

2) Matsuura R, Hamano S, Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K: Zonisamide therapy for patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia, Pediatr Neurol 2020;111:23-6

3) Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R.

High-power, frontal-dominant ripples in absence status epilepticus during childhood. Clinical Neurophysiology 2020;131:1204-1209
4) Ikemoto S, Hamano S, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saitsu H. A recurrent TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy: A rapid diagnostic assay. Brain Dev 2020; 42: 603-6
5) 浜野晋一郎:点頭てんかんの治療 up to date. 小児内科 2020;52:396-399
6) 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 平田佑子, 池本智, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月:小児てんかん診療の均質化と成人期移行を見据えた対応,埼玉小児医療センター医学誌 2020;35:3-8
7) 菊池健二郎:けいれん重積状態 小児けいれん重積治療ガイドライン2017. 小児診療ガイドラインのダイジェスト解説＆プログレス, 小児科. 2020;61:532-539
8) 菊池健二郎、浜野晋一郎、成田有里：小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査, 小児科臨床. 2020;73:183-188
9) 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹、野々山葉月、代田惇朗、平田佑子、小一原玲子:小児けいれん重積治療ガイドライン発刊後の治療薬選択の現状と改訂の要望, 日児誌. 2020;124:1490-1498
10) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 小一原玲子,平田佑子,代田惇朗,野々山葉月, 小川潔：小児期発症てんかん患者の成人医療機関への移行の現状と課題, 埼玉県医学会雑誌 2020;55:311-315
11) 平田佑子, 浜野晋一郎, 池本智, 菊池健二郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 代田惇朗, 野々山葉月：焦点性発作とepileptic spasmsが併存する小児てんかん患者におけるvigabatrinの有効性, てんかん研究. 2020；38：139-46
12) 池本智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 神部友香. 当センターにおける点頭てんかんに対するビガバトリン治療成績-ACTH療法との比較-, てんかん研究 2020；38：3-11

2. 学会発表

1) Kikuchi K, Hamano S, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichira R, Tani M, Niitsu T, Ueta I：Choice and efficacy of intravenous antiepileptic drugs for status epilepticus in Dravet syndrome, The 21th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society. Okayama. 2020.6.19
2) 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹：小児てんかん重積状態治療に関するアンケート調査,第63回日本小児神経学会. 東京. 2020.8.18
3) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Hazuki Nonoyama, Jun Kubota, Satoru Ikemoto, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi: Efficacy and safety of zonisamide therapy in patients with paroxysmal kinesigenic dyskin

esia. 第62回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.18

4) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Hazuki Nonoyama, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira Yamaguchi, Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi: Serum biomarkers for neurological prognosis in pediatric patients with autoimmune encephalitis. 第62回日本小児神経学会学術集会.東京. 2020.8.18

5) 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎：焦点発作を有するEpileptic spasmsにおけるACTH療法とVigabatrinの有効性,第62回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.18

6) 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎:小児てんかん患者におけるラコサミドの有効性と酵素誘導薬併用の関係, 第123回日本小児科学会学術集会. 神戸. 2020.8.23

7) 野々山葉月,菊池健二郎,竹田里可子,堀口明由美, 代田惇朗, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 浜野晋一郎：片側けいれん-片麻痺-てんかん症候群の発症予測因子についての検討. 第62回日本小児神経学会.東京(web). 2020.8.18

3. 啓発にかかる活動

県民のための医療セミナー 2020 埼玉県立小児医療センター第 30 回記念セミナーてんかん教室『小児てんかんについて～子どもたちのために知ってほしいこと』令和 2 年 10 月 24 日(土)13:10～16:20 埼玉県男女共同参画推進センター(With You さいたま)4 階セミナー室, 埼玉県立小児医療センター・埼玉県男女共同参画推進センター 共催事業

H. 知的財産権の出願・登録状況（当該研究費に関連するもののみ）（予定を含む）

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3.その他

該当無し