

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 松尾 健 東京都立神経病院 医長

研究要旨

レジストリに登録されたデータから異形成性腫瘍に関連したてんかんの実態把握を行った。発作消失率は登録症例全体で45%、外科治療群で58%あり、外科治療後であっても難治に経過する症例が一定数存在することがわかった。さらに自閉症スペクトラム障害、記憶障害の合併例が多くみられ、学校生活、社会生活での制限も多いことが確認された。今後も症例を蓄積するとともに、指定難病の申請必要性を検討する。

研究協力者

藤本 蒼 東京都立神経病院脳神経外科医員

A. 研究目的

レジストリを通じて本邦の異形成性腫瘍に関連したてんかんの実態を把握し、診断基準の改定、指定難病申請等の必要性を検討する。

B. 研究方法および倫理面への配慮

レジストリに登録されたデータをもとに、脳腫瘍関連てんかん、特に異形成性腫瘍に関連したてんかん患者の背景、治療、発作予後等の実態を把握する。その結果から現在の問題点を抽出し、患者や医療従事者へのフォードバックの方法を検討する。また異形成性腫瘍に伴うてんかんが指定難病の基準を満たすものかどうかを合わせて検討を行う。

C. 研究結果

2022年3月時点でレジストリに登録されている患者のうち、732 症例に外科治療が施行されている。その中で脳腫瘍に起因する症例は144 例（19.7%）であった。一方、脳腫瘍全体では189 例の登録があり、76.2%の患者に外

科治療が行われている。脳腫瘍の内訳としては、異形成性腫瘍 36 例、視床下部過誤腫 96 例、その他の腫瘍 56 例であった。

異形成性腫瘍では胚芽異形成性神経上皮腫瘍22例、神経節膠腫14例が登録されており、昨年度に比べ 4 例追加された。発症年齢は0-59 歳（平均 9.7 歳、中央値 6.5 歳）、男/女=21/15 例。発作型は焦点意識減損発作、焦点起始強直間代発作、スパズムなどの複数の型が確認された。腫瘍の局在は内側側頭葉 20 例、側頭葉（内側以外）16 例、前頭葉 5 例、頭頂葉 2 例、後頭葉 3 例、その他 1 例、不明 4 例であり（複数選択あり）、32 例中 27 例（84.4%）が側頭葉を含む病変であった（局在不明 4 名は除外）。

治療に関しては薬物治療+外科治療 26 例、薬物治療のみ 6 例、不明 4 例であり、主発作の発作転機は消失が 15 例（45%）、年単位 6 例、月単位 5 例、週単位 5 例、日単位 2 例、不明 3 例であった。外科治療群のみに限定すると、発作消失率は 57.7%（15/26 例）であり、発作消失例はすべて外科治療群であった。IQ/DQ（N=22）は 23-135（平均 73.5、中央値 74）であり、その他の発達・高次脳機能障害

として自閉症スペクトラム障害 7 例、記憶障害 4 例であった。

患者の社会生活状態としては就学前 4 例、学生（普通 7 例、特別支援級 5 例）、就労（普通）9 例、就労訓練 1 例、生活介護 1 例、家事 2 例、無職 2 例、不明 3 例であった。利用している制度は小児慢性特定疾患 2 例、重度心身障害助成 1 例、特別児童扶養手当 4 例、療育手帳 5 例、精神保健福祉手帳 2 例、障害年金 1 例、その他 6 例、利用なし 14 例、不明 7 例であった。

D. 考察

本レジストリに登録されている患者群においては、発作消失率は 45%であった。発作消失例はすべて外科治療群であるが、外科治療群に限定した場合でも発作消失率は 58%であり、既報よりも低い水準であった。対象が 36 例と少ないことから、症例登録を引き続き進めていく必要があると考える。

また、異形成性腫瘍に関連したてんかんは発作消失率が必ずしも高くないうえ、若年発症、側頭葉好発であることなどから、発達障害、記憶障害の合併例が多く、疾患による学校生活、社会生活への影響が大きいと考えられる。

なんらかの社会福祉制度を利用している患者は約半数であり、患者背景により利用している制度は異なる。神経節膠腫は神経節膠腫として、胚芽異形成性神経上皮腫瘍はその他の中枢神経系腫瘍として小児慢性特定疾患へ申請可能であるが、利用している症例は15例中2例のみであった。これは、自治体の医療費助成があるため、あえて申請していない例があると考えられる。医療費助成がメインの制度では同様の事例があるものと考えた。

異形成性腫瘍に関する最近の知見としては、神経節膠腫における BRAF V600E mutation、胚芽異形成性神経上皮腫瘍における FGFR1

mutation などの分子遺伝学的検索の報告が挙げられる。発作予後との関連も示唆されており、診断精度向上、発作予後予測に寄与する可能性が考えられる。

E. 結論

異形成性腫瘍に関連したてんかんは発作消失率が50%以下であり、さらに合併する自閉症スペクトラム障害、記憶障害等により社会生活に制限がある傾向が引き続き確認された。発作が消失した患者はすべて外科治療をうけており、外科治療の優位性が示唆される。治療選択肢についての情報発信を行っていく必要があると考える。今後さらに症例を集積し、指定難病の申請必要性につき引き続き検討していく。

G. 研究発表 論文

- 1) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, et al. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic disorders*. 2021;23(4):579-589.
- 2) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, et al. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic disorders*. 2022; 24(1): 82-94.
- 3) Matsushashi A, Matsuo T, Kumada S. Incremental changes in interhemispheric functional connectivity after two-stage corpus callosotomy in a patient with subcortical band heterotopia. *Epilepsy Behav Rep*. 2022;18:100525.
- 4) Niwa R, Ayako I, Komori T, Matsuo T.

Symptomatic Change of an Intracranial Neuroepithelial Cyst 7 Years After Its Incidental Finding. Brain Tumor Res Treat. 2022;10(1):34-37.

学会発表

- 1) Matsuo T. Precise implantation of combined macro-micro depth electrode using Uni arm and 3D navigation system: surgical procedures and electrode design for human brain. 13th Asia oceania epilepsy conference
- 2) Naohisa Miyakawa, Yuji Nagai, Keisuke Kawasaki, Yukiko Hori, Kei Oyama, Asumi Orihara, Takeshi Matsuo, Takafumi Suzuki, Ken-ichi Inoue, Masahiko Takada, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, and Takafumi Minamimoto. Chemogenetic suppression of pharmacologically-induced epilepsy in a macaque monkey. The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
- 3) Miyakawa Naohisa, Nagai Yuji, Keisuke Kawasaki, Hori Yukiko, Oyama Kei, Orihara Asumi, Takeshi Matsuo, Ken-ichi Inoue, Masahiko Takada, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto, Minamimoto Takafumi. Chemogenetic suppression of pharmacologically induced frontal lobe epilepsy in a macaque monkey. AES 2021, American Epilepsy Society, 2021-12-09, Chicago
- 4) 松尾健 器質病変を伴う側頭葉てんかんの治療戦略 第54回日本てんかん学会
- 5) 松尾健 大脳半球離断術 解剖とアプロ

一チ 第45回日本てんかん外科学会

- 6) 藤本蒼、松尾健 脳卒中後側頭葉てんかんに対して脳神経外科医ができること、第62回多摩脳神経外科懇話会
- 7) 藤本蒼、松尾健、福田光成、眞下秀明 遺伝子・染色体異常を伴う難治性てんかん患児の外科治療、第22回茨城小児神経内科外科懇話会
- 8) 藤本蒼、松尾健 脳卒中後側頭葉てんかんに対する外科治療、第45回日本てんかん外科学会

啓発にかかる活動

てんかんに関する都民公開講座を Web 配信 (2021 年 10 月 1 日- 31 日)「てんかんのチーム医療 -多職種で支えるてんかん診療-」

- ・てんかんの包括診療：松尾 健（脳神経外科／医長）
- ・最新のてんかん診断と治療：福田光成（神経小児科／部長）
- ・発作症状以外で困る心理的問題：本田義尚（神経精神科／臨床心理士・公認心理師）
- ・てんかんのある人が利用できる社会資源：植松 繁（患者支援センター／てんかん診療支援コーディネーター（医療ソーシャルワーカー・精神保健福祉士））

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし