

希少てんかんに関する包括的研究

分担研究者 齋藤貴志 国立・精神神経医療研究センター病院小児神経診療部 医長

研究要旨

平成 29 年度からの厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「希少てんかんに関する調査研究」に引き続き、希少てんかんの症例登録システムである RES—R に希少てんかんの中で主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群、Aicardi 症候群、Rasmussen 症候群、片側巨脳症の症例を中心に登録を行った。また、乳幼児期発症の難治てんかんの中にはてんかん外科手術可能な症例（片側巨脳症(指定難病 136)など）があり、術後の認知機能、就学後の適応、医療・福祉ニーズなどを含む、術後遠隔期の予後に関する包括的な研究を行い、就学後の支援ニーズについての検討を行った。小児慢性特定疾患に片側巨脳症、早期ミオクロニー脳症、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかんが採用されたため、書類の整備を行った。

A. 研究目的

希少てんかんを全国規模で集積し、さらに追跡調査を行うことで、個々の医療機関のみでは指定難病の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの見直しを行い、類縁難病の疾患概念の確立、難病医療ケア体制の整備を実施もしくは提言することが本研究班の目的である。その中で、(1)主に乳児のてんかん性脳症を中心に、当院の新たな症例をRES-Rシステムに登録すること、該当者がある場合にてんかんの死因に関する横断調査JRESG-CODのデータ入力を行う。(2)片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんの診断や治療法の調査を行うこと、の2点を目的とする。(3)乳幼児期発症の難治てんかんの中にはてんかん外科手術可能な症例（片側巨脳症(指定難病136)など）があり、術後の認知機能、就学後の適応、医療・福祉ニーズなどを含む、術後遠隔期の予後に関する包括的な研究を行う。

B. 研究方法

- (1) 主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West症候群、Dravet症候群、Aicardi 症候群、片側巨脳症を中心に、患者情報を診療情報から取得し、匿名化した上、RESRシステムに登録を行う。これにより、希少てんかん症例を全国規模で集積することが可能となる。
- (2) 片側巨脳症、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんの診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行った。
- (3) 当院で2005年1月1日以降2020年12月28日までに6歳以下の時点でてんかん外科手術を受けた患者で、同意取得時に就学済み（小学校、中学校またはそれらに相当する学校に就学中）の患者を対象に日常診療で得られた情報（てんかんの臨床経過、脳波（長時間脳波を含む）、画像所見、心理検査結果、外科

的治療とその種類、外科的治療以外の治療とその効果、てんかん以外の合併疾患の診断名。) 診療録から情報取得する。また、社会心理学的検査として本人、および/または保護者に日本語版KINDL、保護者に対してVineland-IIを行う。患者の医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケートも行う。(4) 稀少てんかん患者の負担軽減、医療及び日常生活支援のため、小児慢性特定疾患となるよう申請を行なった。

(倫理面への配慮)

(1) RES-Rシステムへの患者の登録をすすめるために、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて、研究計画を作成し、当センター倫理委員会の承認を得た (A2018-059)。また、RES-Rシステムへの入力内容変更に伴い、倫理委員会への変更申請を行い、承認を得た (受付番号2021-156)。対象者からの同意取得に関しては、既存の診療情報の取得し、侵襲を伴わない研究であるため、当センターのホームページに研究計画を公示し、研究参加を拒否する機会を対象者に示すオプトアウト式の同意取得を行っている。JR ESG-CODについても、当センター倫理委員会の承認を得たのち、収集データの変更に伴い、変更申請を行い、承認を得た。(A2018-059)

(3) 当センター倫理委員会にて研究承認を得た (A2020-024)。

C. 研究結果

(1) 片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん患者を中心に当センターで診療を行った患者をRES-Rシステムに登録した。2020年11月時点でRES-Rに登録された片側巨脳症、早期ミオクロニーてんかん、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんはそれぞれ、31例、2例、18例で、片側巨脳症は外科治療が積極

的に行われていること、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんではKCNT1の変異が原因となっている例が最も多くみられるなど、これまでの既存の報告と同様の特徴が明らかになっている。

(2) 文献を中心とした情報収集では、片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんに関して、新たな診断法、治療法はなかった。KCNT1変異による遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんでは、最近、肺出血による死亡例が複数報告されている (Kawasaki Y et al. *J Pediatr* 191:270-74, 2017等)。KCNT1は、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの原因遺伝子として最も頻度が多いものであり、患者管理上留意すべきであると考えられた。

(3) 36名 (7-12歳、中央値8歳) から回答を得た。てんかんの病因は限局性皮質異形成20例、腫瘍4例、片側巨脳症2例などであった。回答者の67%で術後にてんかん発作は抑制されていた。IQ/DQは60%で70以下、36%で60以下であった。患者の医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケートでは、以下のような結果であった。就学前で、36%で保育園や幼稚園で加配制度を利用していた。就学後は44%が普通学級、36%が特別支援学級であった。81%はてんかん発作のため休むことはなく、学校活動への参加制限については、体育 (14%)、クラブ活動 (6%) や宿泊を伴う校外学習 (6%) で制限があった。50%が放課後デイサービスを利用していた。61%が学校の選択、通学方法で悩んだと回答した。学校への病状の説明は、61%で困ったことはないと回答した。自由回答では授業、学習への支援や放課後デイサービスの拡充を求めるものが散見された。また、Vineland-2による社会適応の調査、KINDLによる患者及び親のQOLに関しては、現在データを集計していると

ころである。

(4) 片側巨脳症、早期ミオクロニー脳症、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかんが、本年度より小児慢性特定疾患として採用された。それに伴い、ウェブサイトの原稿作成、医師意見書の作成を行なった。

D. 考察

RES-Rの症例登録にて以下の点が考察された。

(1) 症例が集積されることで、てんかん自体の診断や治療だけではなく、合併症が明らかになるものと思われる。

(2) てんかん術後に発作が抑制される患者は多いが、認知機能は境界域以下である例も多いため、学習や社会参加に支援が必要なことが多いと考えられる。学校選択や福祉サービスの利用など、患者及び家族に対して、術後も継続的な支援が必要である。

E. 結論および成果の今後の活用

(1) 乳幼児期にてんかん外科手術を受けた患者の医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケート、及び社会適応、QOLは学術誌に発表する。それにより、乳幼児期にてんかん外科手術を受けた患者の術後のてんかん発作の予後だけでなく、実際の患者の生活状況や支援ニーズが医療者や支援者、社会に共有され、それに対する対応が行われやすくなる、手術を受けようとする患者が長期的な生活状況をイメージしやすくなることなどが期待される。

(2) 小児慢性特定疾患に稀少てんかんが採用されることにより、これらの疾患を持つ患者、家族の支援となるものと思われる。

G. 研究発表

論文発表

1) Iwasaki, M., Saito, T., Tsubota, A.,

Murata, T., Fukuoka, Y., & Jin, K. (2021). Budget Impact Analysis of Treatment Flow Optimization in Epilepsy Patients: Estimating Potential Impacts with Increased Referral Rate to Specialized Care. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 8(1), 80- 87.

2) Iwasaki, M., Iijima, K., Kawashima, T., Tachimori, H., Takayama, Y., Kimura, Y., Kaneko, Y., Ikegaya, N., Sumitomo, N., Saito, T., Nakagawa, E., Takahashi, A., Sugai, K., & Otsuki, T. (2021). Epilepsy surgery in children under 3 years of age: Surgical and developmental outcomes. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 28(4), 395- 403.

3) Yokosako, S., Muraoka, N., Watanabe, S., Kosugi, K., Takayama, Y., Iijima, K., Kimura, Y., Kaneko, Y., Sumitomo, N., Saito, T., Nakagawa, E., & Iwasaki, M. (2021). Corpus callosotomy in pediatric patients with non-lesional epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsy & Behavior Reports*, 16, 100463.

教育・啓発事業

1) てんかんの患者団体である日本てんかん協会の機関誌にて、てんかんの検査についての総説を寄稿した。齋藤貴志. てんかんの検査. 波 2021年8月号p4-12, 日本てんかん協会, 東京

2) てんかんの患者、患者支援者、相談業務担当者を対象とした書籍の以下の項目を担当した。齋藤貴志. Q19 小児のて

- んかんで、抗てんかん薬はどのように選択されるのですか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A pp39-40, 診断と治療社, 東京, 2021
- 3) 齋藤貴志. Q34 学校でてんかん発作が起こった場合, どのように対応すればよいのですか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A pp69-70, 診断と治療社, 東京, 2021
 - 4) 齋藤貴志. Q46 子どもにどのようにてんかんを伝えたらよいのでしょうか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A p90 診断と治療社, 東京, 2021
 - 5) 齋藤貴志. Q47 学校側と話し合っておくことはどんなことでしょうか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A p91 診断と治療社, 東京, 2021
 - 6) 齋藤貴志. Q48 プールは控えたほうがよいのでしょうか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A p92, 診断と治療社, 東京, 2021
 - 7) 齋藤貴志. Q49 てんかんが原因で成績が下がることはありますか？国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター 編：患者のギモンに答える！てんかん診療のための相談サポートQ & A p93, 診断と治療社, 東京, 2021
 - 8) てんかんコーディネーター向けの研修として、以下の講演を行なった。齋藤 貴志. 小児期のてんかんの特徴とその対応. 2021年度第1回てんかん診療支援コーディネーター研修会. 2021年8月1日. ウェブ開催
 - 9) 難病情報センターのウェブサイトの以下の項目について、「病気の解説」、「よくある質問」等のページの更新を行なった。片側巨脳症（指定難病136）、早期ミオクロニー脳症（指定難病147）、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかん（指定難病148）
- F. 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