

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リ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リに登録（2014年11月～2021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：レジストリに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は，97例となっている．このうち91例が西新潟中央病院の症例である．2020年11月以降，新たな症例登録は，西新潟中央病院より9例，他施設から0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（主発作；笑い55，その他1）は，

発作消失56例，発作あり28例（日単位23例，週単位5例），データ無し13例であった．

C-2. 血管奇形，脳血管障害によるてんかん：脳動静脈奇形が14例，もやもや病が2例，その他の脳血管障害によるものが59例で，合計75症例が登録されている．2020年11月以降では，脳動静脈奇形によるものが2例，その他の脳血管障害によるものが7例追加されており，もやもや病によるものの新規登録はみられない．11例に外科治療が行われていた．登録時の発作状況（主発作）は，発作なし5例，発作あり64例（日単位11例，週単位12例，月単位12例，年単位29例），データ無し6例であった．

C-3. 44例が登録されている．2020年11月以降3例の新規登録があった．登録時の発作状況（主発作）は，発作なし8例，発作あり32例（日単位8例，週単位5例，月単位6例，年単位13例），データ無し4例であった．うち，12例に外科治療が行われていた．

D. 考察

D-1. 視床下部過誤腫：視床下部過誤腫（によるてんかん）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ことから、本年度も引き続き本疾患に関する重要な知見、特に長期経過に関する論文発表することが可能となった(Shirozu, et al., Epilepsia 2021)。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。本年度は、視床下部過誤腫に伴うてんかん発作のみならず、知的発達障害や行動異常を含めた「視床下部過誤腫症候群」として、小児慢性特定疾病の対象疾患として認定された。しかし、成人期に至っても、てんかん発作や、知的障害などで困難を生じている患者も存在し、引き続き指定難病への申請を行っているところである。

D-2. 血管奇形(脳動静脈奇形、もやもや病)

今回は、脳動静脈奇形症例が2例新規に登録され、もやもや病症例の新規登録はなかった。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7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。また、脳卒中後てんかんが脳卒中診療医で診療され、てんかん専門施設へ紹介されることなく、そのためにレジストリに登録されていない症例が多数潜在する可能性も否定できない。

D-4. 外傷によるてんかん

本年度は3例の追加があった。昨年度に11例の新規登録があったことを考えると、本年度の新規登録は少ない。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影響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あり、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。なお、「視床下部過誤腫症候群」が小児慢性特定疾病の対象疾患として認定され、令和3年11月より運用開始となった。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. Long-term seizure outcomes in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation. *Epilepsia* 2021; 62(11):2697-2706.
- 2) 白水洋史, 増田 浩, 亀山茂樹. 視床下部過誤腫治療における外国人診療体制について。小児の脳神経 2021; 46 (4): 297-302.

学会発表

- 1) Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, and Kameyama S. Long-term seizure outcomes and recurrence patterns in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation. 13th Asian & Oceania n Epilepsy Congress (2021.6.10- 6.13, Online)
- 2) Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, and Kameyama S. Long-term seizure outcome

s in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation. American Epilepsy Society Annual Meeting 2021 (2021.12.3- 12.7, Online)

- 3) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 学童期前に手術を行った視床下部過誤腫症例の治療成績。第63回日本小児神経学会学術集会 (2021年5月27日～5月29日, Online)
- 4) 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対する学童期以前での手術成績。第49回日本小児神経外科学会 (2021年6月4日～6月5日, 福島)
- 5) Shirozu H, Masuda H, Fukuda M, and Kameyama S. Long-term seizure outcomes in patients with hypothalamic hamartoma treated by stereotactic radiofrequency thermocoagulation. 第54回日本てんかん学会学術集会 (2021年9月23日～9月25日, Online)
- 6) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 長期成績から見た視床下部過誤腫の病態と治療戦略。日本脳神経外科学会第80回学術総会 (2021年10月27日 - 10月30日, 横浜)
- 7) 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の効果から見た思春期早発症の病態生理。第32回日本間脳下垂体腫瘍学会 (2022年2月18日- 2月19日, 東京)

啓発にかかる活動

白水洋史. 指定発言「視床下部過誤腫の診断と治療」。第680回日本小児科学会東京都地方会懇話会 (2022年3月12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.