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

稀少てんかんに関する包括的研究

分担研究者　今井克美　国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター　副院長

研究要旨

稀少てんかんレジストリを継続し、ドラベ症候群は119例が登録された。ドラベ症候群の主たる発作型であるけいれん性発作は、年代ごとに発作型の病勢が変化し、成人例の登録が小児よりはるかに少なく、成人における診断の難しさが示唆された。

ドラベ症候群で効果を期待できるてんかん食（ケトン食などの食事療法）の認知度は、小児科常勤医の少ない施設で低かった。てんかん食を継続中の患者が、リハビリ、感染症、外傷、てんかん以外の疾患により、てんかん食を導入・維持している病院とは異なる医療施設で検査・治療・リハビリ入院を要する場合に、てんかん食を提供されなかったり、提供されても不十分であったり入院を断られる例が少なくなく、糖尿病食、腎臓病食、アレルギー食などと同様に全国の病院で提供可能となるよう、知識の一層の普及と啓発・教育が必要である。

ドラベ症候群で反復して見られるてんかん重積状態に対してミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）が極めて有効かつ安全であることがアンケートによって確かめられ、二次的な脳障害の防止や入院回数の減少によって患者及び家族のQOLが改善し、長期的な神経学的予後の改善につながる可能性がある。今後は救急隊員や養護教諭、保育士による使用が可能になることが望まれる。

A.　研究目的

１）難治性てんかんであるドラベ症候群の診断と治療における特徴と課題を明らかにすること。

２）ドラベ症候群の薬物以外の治療法である食事療法（ケトン食などのてんかん食）の問題点を明らかにすること。

３）ドラベ症候群で反復して出現することのあるてんかん重積状態に対する治療薬であるミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）の家庭内使用における有効性と安全性、実施にあたっての問題点を明らかにすること。

B.　研究方法および倫理面への配慮

１）稀少てんかんレジストリに登録されたドラベ症候群患者の臨床情報を検討した。

２）てんかんの食事療法（ケトン食などのてんかん食）の実施状況、対応状況、実施にあたっての問題点などについて、全国2501病院にアンケートを送付して得られた結果の検討を継続した。

３）ドラベ症候群患者会の会員に対して、ミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）の使用状況に関するグーグルフォームを用いたアンケート調査を昨年度から継続した。

（倫理面への配慮）

いずれも院内倫理委員会の承認を得て行った。

C.　研究結果

１）稀少てんかんレジストリへのドラベ症候群の登録は2021年11月時点で115名であり、十分な臨床情報が記入されている105名について調査した。遺伝子変異は、SCN1A異常 80例、その他のSCN異常1例、異常なし 12例、未検査 12, 例不明 5例であった。登録時の年齢は、6歳以下47例、7-12歳25人、13-18歳16例、19-24歳 8例、25-30歳4例、31歳以上5例で、最高齢は38歳であった。けいれん性の発作（強直間代、強直、間代、二次性全般化）は85例で記載されており、けいれん性発作の記載ないものでは焦点発作12例、欠神発作4例であった。主発作1の誘因は、けいれん性発作85例中、熱・入浴 79例、光5例、図形4例、焦点発作12例中、熱・入浴9例、光1例、図形1例で、欠神発作4例中では、熱・入浴なし、光2例、図形2例であった。各患者でもっとも強い発作はけいれん性発作96例（強直間代66例、二次性全般化12例、間代10例、強直8例）、複雑部分発作5例、部分運動感覚発作3例で、6歳以下では年単位から月単位の発作頻度が多いが、10-20歳では月単位から週単位と発作頻度が増加し、20歳以降では月単位へと減少した。

２）全国2501病院に対して行ったケトン食などのてんかん食に関するアンケートは1114病院から回答を得て、回答率44.5%であった。今年度は、てんかん食に関する知識の有無、入院患者に対しててんかん食を提供できるかどうか、てんかん食を継続中の患者の入院を断ったことがあるかどうか、を検討した。

てんかん食について知っていると回答したのは大学病院の83%、公立病院の45%、公的病院の47%、その他の病院の23%であった。小児科常勤医6名以上の施設では70%が知っていたが、小児科常勤医が1-2名の施設では38%、小児科医のいない施設では19%であった。過去5年間にてんかん食を導入したことの（おそらく）ない病院994施設に限ると、てんかん食を知っているとしたのは375施設（40%）に過ぎず、てんかん食実施中の患者が入院を必要とした機会のあった施設における入院中のてんかん食提供の有無は、提供した15施設、提供しなかった 58施設で、対応できなかった施設が多かった。

３）ドラベ症候群のてんかん重積状態に対するミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）の病院外（主に自宅）使用における有効性と安全性についてのアンケートには現在まで延べ56件の使用が登録された。約20%はジアゼパム坐剤を使用された後の使用だったが重篤な呼吸障害はなかった。ミダゾラム口腔溶液投与後に76.9%で発作消失し、10分以内の発作消失が多かった。けいれん性の動きや多量の唾液分泌などで投与に困難を感じることがあり、介助者がいることが望ましいという意見が多かったが、重篤な有害事象の無いことが確認された。

D.　考察

１）ドラベ症候群は脳症、てんかん重積、突然死などにより平均寿命は短いとは思われるが、成人例の登録は小児よりはるかに少なく、成人における診断の難しさが示唆された。ドラベ症候群の主たる発作型であるけいれん性発作は年代ごとに病勢が変化することがわかり、年代ごとに治療方針を変える必要があるかもしれない。

２）てんかん食の認知度は小児科常勤医数に関連していた。てんかん食を継続中の患者が、リハビリ、感染症、外傷、てんかん以外の疾患により、てんかん食を導入・維

持している病院とは異なる医療施設に検査・治療・リハビリ入院を要する場合に、入院中にてんかん食を提供されなかったり、提供されても不十分であったり入院を断られる例が少なくなく、糖尿病食、腎臓病食、アレルギー食などと同様に全国の病院で提供可能となるよう、知識の一層の普及と啓発・教育が必要である。

３）ドラベ症候群のてんかん重積に対するミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）はてんかん重積状態を早期の段階で治療できるので、神経学的予後の改善、入院回数の減少につなげられる可能性がある。

Ｅ.結論

１）ドラベ症候群は生涯にわたってててんかん発作が難治に経過するが、成人例では適切な診断がなされていない場合が少なくない。けいれん性発作の出現様式は年代ごとに変化を示し、治療法の再検討が必要かもしれない。

２）ケトン食などのてんかんの食事療法（以下、てんかん食）は平成26年度の診療報酬改定において栄養管理指導料と特別食加算が認められ、正式な食事療法の一つとなっている。てんかん食の導入・維持には経験が必要であるが、十分に経験のある病院が多くはなく、5年経過した現在も十分に普及したとは言えず、より一層の教育・啓発活動が必要である。

３）ミダゾラム口腔溶液（ブコラム口腔溶液）は呼吸障害などの有害事象発生が懸念されていたが、てんかん重積を反復しやすいという特徴のあるドラベ症候群において、主に自宅での使用でも安全かつ有効であることが確かめられた。

G.　研究発表

論文発表

1) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. Epileptic Disord. Epileptic Disord. 2022 Feb 1;24(1):82-94. doi: 10.1684/epd.2021.1361.

2) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. Epileptic Disord. 2021 Aug 1;23(4):579-589. doi:10.1684/epd.2021.1301.

3) Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perampanel therapy. Epilepsy Behav. 2021 Oct 15;124:108356. doi: 10.1016

4) Fukushima Y, Yamamoto Y, Yamazaki E, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Cha

nge in the pharmacokinetics of lacosamide before, during, and after pregnancy. Seizure. 2021 May;88:12-14.

学会発表
日本てんかん学会総会（2021/9/23-25）シンポジウム「てんかんの稀少疾患」において座長を務めた

啓発にかかる活動
第 8 回ドラベ症候群患者家族交流会、2021 年 6 月 20 日(日)、WEB
ケトン食療法、CDKL5 患者家族会、2021 年 12 月 5 日、WEB
新型コロナ感染流行のため、公開講座は開催できなかった。

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