

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

レジストり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。登録症例全体の発作消失率は48%であり過去の報告よりも低かった。高い治療効果が期待できるとされている外科治療群に限定しても発作消失率は60%であった。このような低い発作消失率に加え、精神発達遅滞や記憶障害の合併を約半数に認め、日常生活への影響は大きいと考えられる。一部疾患については小児慢性特定疾患の対象となっているが指定難病にはなっていない。指定難病の申請をするべきかどうか判断にはさらなる症例の蓄積が必要と考える。

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、診断基準の改定の必要性を検討する。また、難治性疾患であることを発信し、過ごしやすい社会の実現に向けて疾患の認知度の向上に務める。

B. 研究方法および倫理面への配慮

レジストり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11月時点で、胚芽異形成性神経上皮腫瘍22例、神経節膠腫14例の計36例が登

録されている。患者背景としては発症時年齢0-59歳（平均9.7歳、中央値6.5歳）、男/女=21/15例であった。症状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、複数の発作型がみられた。腫瘍の局在としては側側頭葉19例、側頭葉（内側以外）15例、前頭葉5例、頭頂葉2例、後頭葉3例、不明4例（複数選択あり）であり、32例中26例（81%）が側頭葉に関連していた。治療の内訳は薬物治療+外科治療27例（8例は複数回の手術）、薬物治療のみ5例、不明4例であった。発作転機は発作消失15例（45%）、年単位6例、月単位4例、週単位6例、日単位2例、不明3例であり、外科治療群のみに限定すると発作消失率は56%（15/27例）であった。ただし、発作の完全消失例はすべて外科治療群に含まれていた。

精神的背景としてIQ/DQは23-135（平均73.5、中央値74、N=25）、その他の発達障害として自閉症スペクトラム7名、記憶障害3名であった。

社会生活状態としては就学前4例、学生（普通9例、特別支援級5例）、就労（普通）8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。

D. 考察

本レジストリに新規に登録されている異形成性腫瘍によるてんかん患者は年間数名であり、参加していない施設で治療を受けている患者も多いと推定される。これまでの登録患者全体の発作消失率は 45% であり、既報より低いことがわかった。薬剤抵抗性の場合には病変を含めた焦点切除術が有効とされているが、外科治療群に限定した場合でも発作消失率は 56% であり、これも想定を下回る結果であった。

近年、他疾患においても診断・治療に分子生物学的なアプローチが用いられることが増えてきた。胚芽異形成性神経上皮腫瘍や神経節膠腫では BRAF V600E 遺伝子異常が 30~50% で認められるとの報告がある。また、胚芽異形成性神経上皮腫瘍における FGFR1 mutation も報告されているが、いずれも現時点では診断的価値などは定まっておらず、実臨床への応用はまだ時間を要するものと思われる。

発作以外の日常生活に影響を与える因子としては発達障害、記憶力障害が挙げられる。これは若年発症、側頭葉好発などが影響していると考えられ、就労就学、社会生活に困難さを感じている患者も多い。追跡調査、新規症例登録を継続し、データをさらに蓄積していく必要を感じた。

高率にてんかんを合併する神経節膠腫と胚芽異形成性神経上皮腫瘍は現時点ではいずれも指定難病とはなっていない。神経節膠腫は小児慢性特定疾患の対象疾患、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の申請は可能だが、今後指定難病申請を行うかどうかについてはさらなる症例の蓄積と検討が必要と考えられる。

E. 結論

異形成腫瘍に関連したてんかんの発作消失率は 50% 以下と一般的な認識より低かった。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おける困難さも併存している。さらなるデータの蓄積により本邦における異形成腫瘍関連てんかん患者の実態がより明確になると期待される。

G. 研究発表

論文

- 1) 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. Epub 2022/02/12. doi: 10.1016/j.ebr.2022.100525.
- 2) 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):34-7. Epub 2022/02/05. doi: 10.14791/btrt.2022.10.e14.
- 3) Suda Y, Tada M, Matsuo T, Kawasaki K, Saigusa T, Ishida M, et al. Prediction-Related Frontal-Temporal Network for Omission Mismatch Activity in the Macaque Monkey. *Front Psychiatry* (2022) 13:557954. Epub 2022/05/14. doi: 10.3389/fpsy.2022.557954.
- 4) Matsuo T, Fujimoto S, Komori T and Nakata Y (2022) Case report: The origin

- of transmantle-like features. *Front. Radiol.* 2:927764. doi: 10.3389/fradi.2022.927764
- 5) Matsuo T, Fujimoto S. Surgical Strategy for Hemispherotomy. *Neurologia medico-chirurgica* (2023). Epub 2023/01/23. doi: 10.2176/jns-nmc.2022-0279.
- 6) Tsuchiya T, Matsuo T, Fujimoto S, Nakata Y, Morino M. Quantitative Evaluation of Hippocampal Gray-White Matter Boundary Blurring in Medial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Epilepsy & behavior : E&B* (2023) 140:109098. Epub 2023/02/04. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109098.
- 7) Miyakawa N, Nagai Y, Hori Y, Mimura K, Orihara A, Oyama K, et al. Chemogenetic Attenuation of Cortical Seizures in Nonhuman Primates. *Nature communications* (2023) 14(1):971. Epub 2023/03/01. doi: 10.1038/s41467-023-36642-6..
- conference
- 4) Chemogenetic suppression of pharmacologically-induced epilepsy in a macaque monkey 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 Minamoto The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
- 6) 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
- 7) 松尾健 大脳半球離断術 解剖とアプローチ 第45回日本てんかん外科学会
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 藤本蒼、松尾健、小森隆司 Transmantle sign様のMRI所見を呈し、病理検査で類でんぶん小体 (corpora amylacea) と限局性皮質異形成を認めた難治性てんかんの一例 第16回日本てんかん学会関東甲信越地方会
- 12) 藤本蒼、松尾健 術前検査画像と術中透視画像を融合させた、頭蓋内電極留置術の正確性向上のための新手法 第55回日本てんかん学会学術大会
- 13) 藤本蒼、松尾健 Dual pathologyを伴うてんかん患者の海馬画像所見は、臨床経過、海馬病理所見、発作予後と関連するか 第81回日本脳神経外科学会学術総会
- 学会発表
- 1) 松尾 健 症例から学ぶ小児神経の世界「小児の難治てんかん」第50回 小児神経学セミナー
- 2) 土屋貴裕、松尾 健 「後天性半球障害に対する機能的な大脳半球離断術前に TMS によって運動機能の両側支配獲得を確認した 1 例」 第44回日本てんかん外科学会
- 3) 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

- 14) 藤本蒼、松尾健 術野縮小による、定型的てんかん外科手術低侵襲化の試み 第46回日本てんかん外科学会
- 15) 松尾健、土屋貴裕、藤本蒼、中田安浩、森野道晴 海馬硬化症のMRI所見における皮髄境界不明瞭化の定量的解析 第55回日本てんかん学会学術大会
- 16) 松尾健 離断術の適応とコツ 第46回日本てんかん外科学会
- 17) 川上悠真、小原奈暉、鈴木諒伍、松尾健、鈴木隆文、飯島淳彦、長谷川功、川寄圭祐 下側頭葉および前頭前野からの物体抽象化情報のデコーディング Neuro2022
- 18) 渡辺卓爾、松尾健、飯島淳彦、長谷川功 文節の統合にともなう Broca 野のシータ/アルファ帯域文字応答の減弱:てんかん外科における ECoG マッピング 第46回日本てんかん外科学会
- 19) 小野田凌、藤本蒼、松尾健 術中の運動誘発電位の結果をもとに、大脳半球離断術から全脳梁離断術へ変更した一例 第46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
・暮らしのなかのてんかん (2022年11月1日-1月30日 Web配信)
- (1) 神経病院のてんかん診療について (神経小児科 福田)
- (2) てんかんをもつ人のよりよい生活と就労のために (脳神経内科 本多)
- (3) てんかんのお子さんの学校生活と就学支援 (神経小児科 石山)
- (4) くすりと上手につきあう知識 (薬剤科 松本)
- (5) てんかんのある人が利用できる社会資源 (患者・地域サポートセンター 滝口)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし