

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

てんかん関連疾患における指定難病と小児慢性特定疾病の対応状況

分担研究者 佐久間 啓 東京都医学総合研究所
脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー

研究要旨

指定難病331疾患中、てんかんと関連の深い32疾患について、小児慢性特定疾病との対応を整理するため、難病情報センターならびに小児慢性特定疾病情報センターの情報を元に調査した。指定難病32疾患のうち28疾患は小児慢性特定疾病（または疾病群）と対応していたが、138 神経細胞移動異常症など一部で病名の不一致が見られた。また指定難病137 限局性皮質異形成および141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんは小児慢性特定疾病には指定されていなかった。てんかんと関連の深い指定難病の大部分は小児慢性特定疾病でもカバーされているが、一部は対応していない・病名が一致していない等の問題が残っていた。

A. 研究目的

指定難病と小児慢性特定疾病は元来異なる制度として始まったため、小児と成人という年齢の点だけでなく対象疾患にも違いがあり、移行期医療における一つの問題となっている。てんかん症候群ならびにてんかんを主症状とする疾患の中にも指定難病あるいは小児慢性特定疾病に指定されているものがいくつかあるが、両者の対応状況についてはこれまで十分認知されていなかった。本研究はこれらのてんかん関連疾患における指定難病と小児慢性特定疾病の対応状況を整理することを目的とする。

B. 研究方法

指定難病331疾患中、てんかんと関連の深い32疾患について、小児慢性特定疾病との対応を整理した。指定難病については難病情報センターホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp>)、小児慢性特定疾病については小児慢性特定疾病情報センターホームページ ([\[uman.jp\]\(http://uman.jp\)\) を参照した。](https://www.sh</p></div><div data-bbox=)

（倫理面への配慮）

該当事項なし。

C. 研究結果

指定難病32疾患のうち28疾患は小児慢性特定疾病（または疾病群）と対応していたが、一部で病名の不一致が見られた（例：指定難病140 ドラベ症候群と小児慢性61 乳児重症ミオクロニーてんかん、など）。指定難病138 神経細胞移動異常症は小児慢性では5 滑脳症、6 裂脳症等に対応しているが、孔脳症は小児慢性特定疾病には名称が記載されていないなど、一部では混乱も指摘されている。指定難病137 限局性皮質異形成および141 海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんは小児慢性特定疾病ではないが、後者は発症年齢の問題から大きな問題にはなっていないと考えられる。指定難病149 片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群は小児慢性では95 痙攣重積型（二相性）急性脳症として申請されている可能性があるが、両者は必ずしも同一

疾患とは言えない。一方、小児慢性特定疾病に指定されているが指定難病にはなっていない疾患として、自己免疫介在性脳炎・脳症や神経皮膚黒色症などが挙げられた（表）。

研究の実施経過：2022年4月よりデータ取得を開始し、結果の概要を11月の班会議で発表、最終的な結果を2023年3月に取りまとめた。

D. 考察

てんかんは医療制度上は認知症や統合失調症などとともに精神疾患と位置付けられ、自立支援医療によってカバーされ、原則的に難病制度の対象外とされている。その背景には、てんかんを含む精神疾患が疾患というよりむしろ永続する機能の低下または喪失＝障害としてとらえられてきたという歴史的事実があるように思われる。しかし現在では多くの稀少難治てんかんは遺伝子異常に起因する疾患であることが明らかとなり、治療の個別化が進んでいる。従って稀少難治てんかんを他の神経難病と同等に扱い指定難病の対象とすることは十分理にかなっており、実際に稀少てんかん研究班を中心に様々な疾患・症候群について指定難病化の動きが加速している。このような動きは制度上の合理性を付与するだけでなく、てんかんが障害ではなく疾患として認知され、stigmaの解消や疾患研究の加速につながるといった効果も期待できる。一方で難病としての歴史が比較的浅いてんかん関連疾患においては、指定難病というシステムの中での系統性・網羅性という点で未成熟な部分があると考えられ、これが小児慢性特定疾病との不一致が生じている要因の一つと考えられる。

E. 結論

てんかんと関連の深い指定難病の大部分は小児慢性特定疾病でもカバーされているが、一部は対応していない、病名が一致していない等

の問題が残っていた。てんかん症候群の分類はILAEによる定義の変更など今後も流動的と考えられ、今後も変化に応じた柔軟な対応が必要である。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Sakuma H* & Takanashi JI, Muramatsu K, Kasai M, Tada H, Mizuguchi M, et al. Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2. *Front Neurosci.* 2023 (in press)
- 2) Kohyama K, Nishida H, Kaneko K, Misu T, Nakashima I, Sakuma H*. Complement-dependent cytotoxicity of human autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Front Neurosci.* 2023. doi.org/10.3389/fnins.2023.1014071
- 3) Hatano K, Fujimoto A*, Sato K, Yamamoto T, Sakuma H, Enoki H. Unexplained Progressive Neurological Deficits after Corpus Callosotomy May Be Caused by Autoimmune Encephalitis: A Case of Suspected Postoperative Anti-NMDAR Encephalitis. *Brain Sci.* 2023;13:135.
- 4) Tomioka K, Nishiyama M, Tokumoto S, Yamaguchi H, Sakuma H, Nagase H*, et al. Time course of serum cytokine level changes within 72 h after onset in children with acute encephalopathy and febrile seizures. *BMC Neurol.* 2023;23:7.
- 5) Murofushi Y, Sakuma H, Tada H, Mizuguchi M, Takanashi JI*. Changes in the treatment of pediatric acute encephalopathy in Japan between 2015 and 2021: A national

- questionnaire-based survey. *Brain Dev.* 2023;45:153-160.
- 6) Katoh Y, Iriyama T, Kotajima-Murakami H, Sakuma H, Ikeda K, Osuga Y, et al. Increased production of inflammatory cytokines and activation of microglia in the fetal brain of preeclamptic mice induced by angiotensin II. *J Reprod Immunol.* 2022;154:103752.
- 7) Yamamoto N, Inoue T, Kuki I, Okazaki S, Sakuma H, Kawawaki H, et al. A pediatric case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy with unique brain imaging patterns and increased cytokines/chemokines. *Brain Dev.* 2022;44:753-758.
- 8) Fujita Y, Imataka G, Sakuma H, Takanashi JJ, Yoshihara S. Multiple encephalopathy syndrome: a case of a novel radiological subtype of acute encephalopathy in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26:5729-5735.
- 9) Ochiai S, Hayakawa I, Ohashi E, Miyata Y, Sakuma H, Abe Y, et al. Fatal X-linked lymphoproliferative disease type 1-associated limbic encephalitis with positive anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antibody. *Brain Dev.* 2022 ;44:630-634..
- 10) Yamada N, Kuki I, Okazaki S, Kawawaki H, Horino A, Sakuma H, et al. Late relapse of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with amusia and transiently reduced uptake in 123I-iomazenil single-photon emission computed tomography. *Brain Dev.* 2022 ;44:558-561.
- 11) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, 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 Disord.* 2022;24:82-94.
- 12) Horita T, Inoue T, Kuki I, Kawawaki H, Sakuma H, Togawa M, et al. A case of bilateral limbic and recurrent unilateral cortical encephalitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positivity. *Brain Dev.* 2022;44:254-258.
- 13) Yamamoto N, Inoue T, Kuki I, Okazaki S, Sakuma H, Kawawaki H, et al. A pediatric case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy with unique brain imaging patterns and increased cytokines/chemokines. *Brain Dev.* 2022;44:753-758.
- 14) Okada T, Fujita Y, Imataka J, Tada H, Sakuma H, *Takanashi JJ, et al. Increased cytokines/chemokines and hyponatremia as a possible cause of clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion associated with acute focal bacterial nephritis. *Brain Dev.* 2022;44:30-35.

学会発表

- 1) Sakuma H. COVID-19-associated acute encephalopathy. 17th Asian Society for Pediatric Research Congress.

- 2022.9.16-18 (9/17), Virtual.
- 2) 佐久間啓. 「てんかんと炎症・免疫」
2023.2.22. 山梨小児 Epilepsy
Education Seminar (Web 講演)
- 3) 佐久間啓, Margherita Nosadini,
Terrence Thomas, Russell C. Dale. 「小
児の抗 NMDA 受容体脳炎に対する国際的
コンセンサス勧告の策定」第 34 日本神経
免疫学会学術集会 (学会賞受賞候補セッ
ション) 2022.10.19-20 (10.20), 長崎.
- 4) 佐久間啓. 抗 myelin oligodendrocyte
glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患の臨床.
第 64 回日本小児神経学会学術集会.
2022.6.2~4 (6.2). 高崎
- 5) 佐久間啓. 脊髄性筋萎縮症の新生児マス
スクリーニング. 委員会セミナー「脊髄
性筋萎縮症の新生児マススクリーニン
グ: 現状と課題」. 第 64 回日本小児神経
学会学術集会. 2022.6.2~4 (6.2). 高
崎
- 6) 佐久間啓. Overview: Immune therapy for
autoimmune encephalitis.
International Session: Cutting Edge:
Treatment of Autoimmune Encephalitis.
第 64 回日本小児神経学会学術集会.
2022.6.2~4 (6.2). 高崎
- 7) 佐久間啓. 難治頻回部分発作重積型急性
脳炎の最新情報. シンポジウム「小児急
性脳炎 up-to-date」. 第 64 回日本小児神
経学会学術集会. 2022.6.2~4 (6.4).
高崎
- 8) 佐久間啓、阿部裕一、山形崇倫、小牧 宏
文. 脊髄性筋萎縮症の新生児マススクリ
ーニング. シンポジウム「拡大新生児マ
スクリーニングの展望と課題: 新規候
補疾患のエビデンス」, 第 125 日本小児科
学会学術集会. 2022.4.15 ~ 17
(4.17). Hybrid (福島)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含
む。)
1. 特許取得
無し
 2. 実用新案登録
無し
 3. その他
無し