

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り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りに登録（2014年11月～2022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：レジストりに登録された視床下部過誤腫によるてんかん症例は，107例となっている。このうち101例が西新潟中央病院の症例である。2021年11月以降，新たな症例登録は，西新潟中央病院より10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94，その他1，

不明12）は，発作消失64例，発作あり30例（日単位25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65例で，合計81症例が登録されている。12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69例（日単位13例，週単位13例，月単位12例，年単位31例），データ無し7例であった。

C-3. 外傷によるてんかん：46例が登録されている。2021年11月以降2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34例（日単位9例，週単位5例，月単位6例，年単位14例），データ無し4例であった。うち，13例に外科治療が行われていた。

研究の実施経過：コロナウイルスパンデミックの影響が緩和されてきており，患者の新規登録は昨年より向上傾向にある。

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。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)

脳血管障害によるてんかんのうち、血管奇形に起因するものの割合は低く、その他の脳血管障害が大多数を占めている。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、今後も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。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2例の追加があった。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22例である。コロナウイルス感染の状況は改善されつつあり、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。

### G. 研究発表

## 論文発表

1. Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. A special approach for stereotactic radio frequency thermocoagulation of hypothalamic hamartomas with bilateral attachments to the hypothalamus: the trans-third ventricular approach to the contralateral attachment. *Neurosurgery* 2022; 91: 295-303.
2. 白水洋史 視床下部過誤腫の外国人診療体制の現状と課題 *Epilepsy* 2022; 16(2): 46-49.
3. 白水洋史, 増田 浩, 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 小児の脳神経 2022; 47(4): 377-381.
4. 遠藤愛, 高畑明日香, 武田賢大, 橋本佳帆子, 兼次洋介, 鈴木靖人, 仲西正憲, 中村明枝, 江川潔, 白水洋史 異なる経過をたどった視床下部過誤腫の3例 脳と発達 2022; 54: 343-347.

## 学会発表

1. 白水洋史, 増田 浩, 福多真史, 亀山茂樹. 内側側頭葉てんかんにおけるMEGを用いたspike onset zone解析. 第37回日本生体磁気学会大会 (2022年6

月14日～6月15日, 札幌)

2. 白水洋史, 増田 浩, 太田智慶, 福多真史, 亀山茂樹. Japanese brandとしての視床下部過誤腫センターにおける外国人診療体制. 第76回国立病院総合医学会 (2022年10月7日～10月8日, 熊本)
3. 白水洋史, 増田 浩, 太田智慶, 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工夫と治療成績. 第46回日本てんかん外科学会 (2023年1月26日- 1月27日, 山口)

## 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.