

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 菅野秀宣 順天堂大学脳神経外科 先任准教授

研究要旨

平成26年度より行っている“希少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”および平成29年度からの“稀少てんかんに関する調査研究”の延長として、令和2年度より“稀少てんかんに関する包括的研究”に移行した。研究分担者が疾患担当をしているスタージウェーバー症候群は、その対象疾患の一つである。各研究分担施設より登録は徐々に増えて、2023年度末までにRES-Rの登録数は92例になった。一方、研究分担施設である順天堂大学医学部附属順天堂医院で治療をしているスタージウェーバー症候群患者112例のてんかん重症度、精神運動発達、治療成績について集計しRES-Rと比較した。どちらのレジストリにおいても、てんかん発作発症年齢は1年未満であり、乳児期早期に発症していることが分かる。順天堂大学の解析は頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲より、両側半球、片側半球、片側多脳葉、単脳葉の4群に分けて行った。月1回以上の頻回な発作を有した患者は両側半球群および片側半球群でそれぞれ88.9%と80.6%であった。これらの群では77.8%と88.1%でてんかん外科治療を要した。罹患範囲が2脳葉以上におよぶ多脳葉群において外科治療を必要とした患者は重症の発作型とされる強直間代発作やてんかん重積発作を多く生じている事と精神発達遅滞がある事が判明した。これらの群では外科治療介入による発作重症度と精神運動発達の改善が示された。これらより、頭蓋内毛細血管奇形の罹患範囲が広い症例でてんかんの重症度が高い患者においては、速やかなてんかん外科治療の必要性があることが示唆された。本研究結果は、Pediatric Neurology誌に発表した。

A. 研究目的

スタージウェーバー症候群は、頭蓋内軟膜毛細血管奇形と顔面ポートワイン母斑、脈絡膜血管腫または緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであるが、不全型もあることより必ずしも確定診断がなされている訳ではない。50,000～100,000 出生に1例の発生と考えられており、本邦に1,000人ほどの患者がいると推定される。しかしながら、今までに疫学調査はされておらず、本邦における正確な患者数は把握できていない。本研究の目的は、全国規模で本疾患の発生数、および病態、精神運動発達障害、併存障害、治療反応性、社会生活状態を把握することである。さらに、

現在行われている診断と治療の有効性ならびに予後を検証し、それらの改善を図るとともに、福祉行政に反映させることを目標とする。

B. 研究方法

RES-Rに登録されているスタージウェーバー症候群のてんかんに関係する疫学データと治療選択を集計する。また、研究分担者である順天堂大学の菅野により順天堂大学医学部附属順天堂医院で治療を行った112例のスタージウェーバー症候群の集計結果と比較する。順天堂大学での研究では頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲により両側半球群、片側半球群、片側多脳葉群、単脳葉群に分類して、発作発症年齢、

発作症候、発作頻度、脳波所見を検討した。特に2脳葉以上の罹患範囲を持つ症例群（多脳葉群）に対しての適切な治療法選択の基準は確定していない。そのため、この多脳葉群を抽出し、抗てんかん薬による治療と外科治療の適応とその成績を比較検討した。

治療選択と治療成績をまとめる事はRES-Rでは困難であるため、これら項目に関しては順天堂大学での結果を参照する。順天堂大学では薬剤抵抗性てんかん、精神運動発達の進行性悪化、MRIにおける脳萎縮の進行の3項目を満たす例をてんかん外科治療適応とした。手術方法の選択は各症例に見合ったものを選択している。神経症状の変移はスタージウェーバー症候群神経スコアに基づいて算出し、比較を行った。各群における要手術治療率、内科的治療および外科治療での発作抑制および神経スコアの変移を求めた。手術にいたる因子を検出するため、発作症候、発作発症年齢、発作頻度、罹患範囲を因子として単変量および多変量解析を行った。

（倫理面への配慮）

本レジストリ研究(RES-R)は平成26年度から28年度まで行われていた“希少難治性てんかんレジストリ構築による総合的研究”と平成29年度から令和1年度までの“稀少てんかんに関する調査研究”を引き継ぐものである。研究は疾患登録と横断的観察研究から構成される。疾患登録と横断的観察研究は現在診療中の患者において、現症とともに発症からの病態変化と治療反応性を検討するものであり、患者または患者家族の同意を得て登録を行った。順天堂大学においては、順天堂大学医学部附属順天堂医院倫理委員会より承認を受けて行っている（番号18-172：2021年2月16日付）。

順天堂大学のみ疾患研究は学内研究を対象とした倫理審査の元に行われている（番

号：16-163）。

C. 結果

令和4年度末までにRES-Rへ登録されたスタージウェーバー症候群は92例であった。男性46例、女性46例と性差は認めていない。登録時年齢の中央値は9歳であり、てんかん発作発症年齢の中央値は4ヶ月であった。てんかん発作型では“複雑部分発作”“部分運動/感覚発作”“二次性全般化発作”“てんかん重積”の各々で40.7%、39.6%、24.2%、18.7%となった。また、知能および発達指数は41例で登録されており、その平均は69.3、主観的な発達評価は“正常”が37.7%、“軽度遅滞”24.7%、“中等度遅滞”22.1%、重度遅滞”は15.6%となった。登録者中の44.2%で運動麻痺などの神経学・身体所見を有していた。92.9%の症例に対して抗てんかん薬による治療が施されており、60.7%の患者でてんかん外科治療が行われていた。手術時年齢の中央値は20ヶ月であった。約10%で複数回の手術が行われていた。

一方、順天堂大学の集計では、両側半球群および片側半球群、多脳葉群での発作発症年齢は各々4ヶ月、3ヶ月、および8ヶ月であった。両側半球群および片側半球群ではてんかん重積になったことがある患者が100%と87.1%であり、さらに月1回以上発作がある症例が各々88.9%、81.7%と高率であった。発作型は片側半球群および多脳葉群で複雑部分発作が多く、各々71.0%と72.6%であった。手術は、片側半球群の87.1%で半球離断術を行い、多脳葉群では46.8%でてんかん焦点切除術または離断術が行われた。半球離断術と多脳葉離断術の発作抑制率は良好であり、各々92.6%と95.0%の発作消失率であった。内科的治療および外科治療に拘わらず適切な治療を行うことで発作は抑制され、発達を含

めた神経症状においても改善を認めているが、両側半球群では他群よりも不良であった。

多脳葉に軟膜毛細血管奇形を有する症例に対しては、内科的治療を行った群と外科治療を行った群に分けて比較検討している。脳波所見においては両群に差は認めなかった。発作発症年齢には差はないが、外科治療群では重症の発作型である強直間代発作やてんかん重積発作が有意に多かった。さらに、外科治療群では術前の精神運動発達が遅滞していた。これらの発作重症度や発達遅滞は手術により改善する結果であった。また、内科治療群では、治療により発作は抑制され、発達は維持されていることが判明した。これらより発作重症度が高く、発達遅滞を生じている多脳葉罹患患者においては、速やかに外科治療を行う事で症状の改善が期待され、外科治療適応を満たさない患者群では抗てんかん薬による治療が有効なことを確認する事が出来た。

研究の実施経過：順天堂大学では、順天堂大学の症例を“稀少てんかんに関する包括的研究”に登録するための倫理審査を終了している。しかしながら、1施設からの登録が増えることにより、偏りが出てしまうことが危惧される。

D. 考察

全体を俯瞰して順天堂大学と RES-R の集計結果で大きく異なるものではなかった。今回の検討より、スタージウェーバー症候群の多くは1歳までにてんかん発作を発症している事が分かる。罹患範囲が広い症例で、より重症のてんかん発作が頻回に生じていることが分かった。発達遅滞に関しては、中等度以上の遅滞がある患者が37.7%と約4割になることが RES-R より判明している。

順天堂大学の手術適応を満たした患者は約6割になる。この頻度は RES-R とほぼ同等で

あった。いくつかの手術方法が選択されるが、手術は2歳までに行なわれており、発作抑制のみならず、その後の発達遅滞の改善にも寄与している。手術適応を満たさない症例では抗てんかん薬による治療が行われている。その発作抑制効果と発達に關与する結果も比較的良好であり、重症度に見合った適切な治療方法を用いることで予後の改善が期待される。

順天堂大学での調査は、罹患範囲による解析結果は2021年 Pediatric neurology 誌に発表している。また、多脳葉病変に対する結果は2023年に同じく Pediatric neurology 誌で採択され、現在は in print の状態である。

E. 結論

令和4年度までにおけるスタージウェーバー症候群の RES-R における登録数は増えており、既報告と比べても遜色ない数にはなっている。

スタージウェーバー症候群は比較的早期にてんかん発作を発症してくるが、適切な治療を選択することで発作予後のみならず、発達予後も改善できる事が示唆された。順天堂大学での集計結果では、頭蓋内軟膜毛細血管奇形の罹患範囲が広い症例ではより重症化していることが判明した。2脳葉以上に軟膜毛細血管奇形が拡がる多脳葉群においては、てんかん発作の重症度と精神発達遅滞に注目をして経過観察を行い、これらが悪化する際には速やかに外科治療の介入が望ましいという結果であった。

G. 研究発表

論文発表

1. Fukuma R, Yanagisawa T, Nishimoto S, Sugano H, Tamura K, Yamamoto S, Iimura Y, Fujita Y, Oshino S, Tani N, Koide-Majima N, Kamitani Y, Kishima H. Voluntary control of semantic

- neural representations by imagery with conflicting visual stimulation. *Commun Biol.* 2022 Mar 18;5(1):214. doi: 10.1038/s42003-022-03137-x.
2. Nomura K, Suzuki H, Iimura Y, Mitsunashi T, Tamrakar S, Ueda T, Nishioka K, Fusegi K, Tada M, Nakajima M, Kakita A, Sugano H. Epilepsy surgery without lipoma removal for temporal lobe epilepsy associated with lipoma in the Sylvian fissure. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022 Aug 8. doi: 10.1007/s00701-022-05330-7.
 3. Iimura Y, Mitsunashi T, Suzuki H, Ueda T, Nishioka K, Otsubo H, Sugano H. Delineation of the epileptogenic zone by Phase-amplitude coupling in patients with Bottom of Sulcus Dysplasia. *Seizure*. 2022 Jan;94:23-25. doi: 10.1016/j.seizure.2021.11.006.
 4. Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Kuramochi I, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Takayama Y, Sone D; IMPACT-J EPILEPSY (In-depth Multicenter analysis during Pandemic of Covid19 Throughout Japan for Epilepsy practice) study group, Kanemoto K, Ikeda A, Terada K, Goji H, Ohara S, Hagiwara K, Kamada T, Iida K, Ishikawa N, Shiraishi H, Iwata O, Sugano H, Iimura Y, Higashi T, Hosoyama H, Hanaya R, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida T, Shigeto H, Yokoyama J, Mukaino T, Kato M, Sekimoto M, Mizobuchi M, Aburakawa Y, Iwasaki M, Nakagawa E, Iwata T, Tokumoto K, Nishida T, Takahashi Y, Kikuchi K, Matsuura R, Hamano SI, Fujimoto A, Enoki H, Tomoto K, Watanabe M, Takubo Y, Fukuchi T, Nakamoto H, Kubota Y, Kunii N, Shirota Y, Ishikawa E, Nakasato N, Maehara T, Inaji M, Takagi S, Enokizono T, Masuda Y, Hayashi T. Impact of COVID-19 pandemic on epilepsy care in Japan: A national-level multicenter retrospective cohort study. *Epilepsia Open*. 2022 May 28;7(3):431-41.
 5. 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*. 2022 Feb 1;24(1):82-94.
 6. Tamrakar S, Iimura Y, Suzuki H, Mitsunashi T, Ueda T, Nishioka K, Karagiozov K, Nakajima M, Miao Y, Tanaka T, Sugano H. Higher phase-amplitude coupling between ripple and slow oscillations indicates the distribution of epileptogenicity in temporal lobe

- epilepsy with hippocampal sclerosis. Seizure. 2022 Aug;100:1-7.
7. Iimura Y, Nakazawa M, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Sakamoto K, Nishioka K, Horikoshi K, Sugano H. Surgery for intractable epilepsy after severe encephalopathy with reversible splenial lesion and new onset hippocampal lesion associated with parechovirus. Brain Dev. 2022 Jun;44(6):410-414.
 8. Shimada T, Tsunemi T, Iimura Y, Sugano H, Hattori N. [Reactivation of latent viruses in Neurology]. Rinsho Shinkeigaku. 2022 Sep 28;62(9):697-706. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001734.
 9. 菅野 秀宣, 飯村康司, 鈴木皓晴, 三橋 匠. てんかんと脳卒中. 脳神経内科 96(5) 550-555 2022 年 5 月
 10. 鈴木 皓晴, 飯村 康司, 三橋 匠, 上田 哲也, 西岡 和輝, 中島 円, 菅野 秀宣. ROSA 支援下での頭蓋内電極留置術症例の経験. 脳神経外科ジャーナル 31(6) 393-399 2022 年 6 月
 11. Ueda T, Iimura Y, Mitsuhashi T, Suzuki H, Miao Y, Nishioka K, Tamrakar S, Matsui R, Tanaka T, Otsubo H, Sugano H, Kondo A. Chronological changes in phase-amplitude coupling during epileptic seizures in temporal lobe epilepsy, Clin Neurophysiol, 2023 in press
 12. Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, Mitsuhashi T, Ueda T, Nishioka K, Tamrakar S, Karagiozov K, Nakajima M. Proper therapy selection improves epilepsy outcomes in patient with multilobar Sturge-Weber syndrome. Pediat Neurol, 2023; 143: 6-12..
2. 学会発表
 - 1) 飯村康司、鈴木皓晴、三橋匠、西岡和輝、菅野秀宣. 当院における前頭葉離断術の手術手技と成績. 第 46 回日本てんかん外科学会. 山口、2023/1/16
 - 2) 鈴木皓晴、飯村康司、三橋匠、西岡和輝、菅野秀宣. 扁桃体腫大を伴うてんかんの手術と手術成績. 第 46 回日本てんかん外科学会. 山口、2023/1/16
 - 3) 鈴木皓晴、飯村康司、三橋匠、西岡和輝、菅野秀宣. 薬剤抵抗性てんかんに対する私の SEEG 戦略 1. 第 46 回日本てんかん外科学会. 山口、2023/1/17
 - 4) 三橋匠、鈴木皓晴、飯村康司、西岡和輝、菅野秀宣. ダイナミックトラクトグラフィは SEEG 上の発作間欠時てんかん放電の信号源推定に有用である 第 46 回日本てんかん外科学会. 山口、2023/1/16
 - 5) 西岡和輝、三橋匠、鈴木皓晴、飯村康司、菅野秀宣. 左前頭葉皮質形成異常による薬剤抵抗性てんかんに対して、SEEG による機能マッピングを行って覚醒下焦点切除を実施した一例 第 46 回日本てんかん外科学会. 山口、2023/1/16
 - 6) 三橋匠、鈴木皓晴、飯村康司、西岡和輝、菅野秀宣. ダイナミックトラクトグラフィに基づく発作間欠期棘波の信号源推定と伝播動態の可視化. 日本脳神経外科学会 第 81 回学術総会, 横浜, 2021.9.28
 - 7) 菅野秀宣、飯村康司、鈴木皓晴、三橋匠、西岡和輝. 遠隔脳波診断構築の実証実験. 日本脳神経外科学会 第 81 回学術総会, 横浜, 2022.9.30
 - 8) 飯村康司、鈴木皓晴、三橋匠、西岡和輝、

- 菅野秀宣. 小児難治性てんかんに対する多脳葉離断術の成績. 日本脳神経外科学会 第 81 回学術総会, 横浜, 2022. 9. 30
- 9) 菅野秀宣. 頭蓋内脳波(硬膜下、SEEG)によるてんかん焦点診断および脳機能マッピング. 第 52 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2022. 11. 24
- 10) 菅野秀宣. Advantage and limitation of SEEG. 第 52 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2022. 11. 25
- 11) 飯村康司. Stereotactic electroencephalography (SEEG) implantation for temporal lobe plus epilepsy. 第 52 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2022. 11. 26
- 12) 三橋匠. CCEP 解析の実際と波形の特性: SEEG での経験. 第 52 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2022. 11. 25
- 13) 飯村康司、鈴木皓晴、三橋匠、上田哲也、西岡和輝、中島円、菅野秀宣 定量的脳波解析によるてんかん性スパズムに対する術前発作予後予測. 第 52 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2022. 11. 24
- 14) 鈴木皓晴、繆堯、田中聡久、菅野秀宣 側頭葉てんかんの発作時皮質脳波における Connectivity analysis と発作拡張メカニズム: 第 52 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2022. 11. 24
- 15) 三橋匠、飯村康司、鈴木皓晴、上田哲也、西岡和輝、中島円、菅野秀宣 タスクスイッチングには異なる時間動態・機能を有する大規模脳内ネットワークが関与する 第 52 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2022. 11. 26
- 16) 鈴木皓晴、飯村康司、三橋匠、上田哲也、西岡和輝、中島円、菅野秀宣 後頭葉内側癩痕脳回を伴った難治性側頭葉てんかんにおけるてんかん焦点の検証: 症例報告 第 55 回日本てんかん学会学術集会、仙台、2022. 9. 20-22
- 17) 菅野秀宣 脳神経外科医の視点—SEEG 導入でてんかん外科戦略はどのように変わるのか?—第 55 回日本てんかん学会学術集会、仙台、2022. 9. 20-22
- 18) 菅野秀宣 SEEG のためのロボットシステム・ROSA について 第 55 回日本てんかん学会学術集会、仙台、2022. 9. 20-22
- 19) 菅野秀宣、中島円、田中聡久、松井亮祐 遠隔脳波診断システム構築と実証実験報告 第 55 回日本てんかん学会学術集会、仙台、2022. 9. 20-22
- 20) 西岡和輝、三橋匠、上田哲也、鈴木皓晴、飯村康司、Samantha Tamrakar、中島円、菅野秀宣 Chapeau de gendarme sign は MRI で捉えるのが困難な皮質形成異常の同定に有用である 第 55 回日本てんかん学会学術集会、仙台、2022. 9. 20-22
- 啓発にかかる活動
- ・2023 年 3 月 26 日 スタージウェーバー家族会
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし