

25. 国立精神・神経医療研究センターてんかんセンター活動状況

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 てんかんセンター
中川栄二

(1) 目的

てんかんは、乳幼児・小児から成人・高齢者に至る様々な年齢層に発症する非常に多い神経疾患であり（全国100万人）、てんかん医療の発展には、乳幼児から高齢者までの幅広い年齢層を対象とする幅広い診療科横断的な対応と、病態解明のための神経科学研究、社会医学的対応が不可欠である。当てんかんセンターは、てんかんの診断・治療・研究・教育及び社会活動に関わる包括的な医療・研究事業を全センター的に推進するために設立され、センター内の各部門の協力の下、小児神経科・精神科・脳神経外科・脳神経内科のてんかん専門医10名（うち指導医5名）を中心に、乳児から高齢者まであらゆる年代に対応し、診断から薬物治療、外科治療までの高度なてんかん専門医療を行い、早期の適切な治療を行っててんかんによる脳障害の発生を未然に防ぎ、小児では発達障害の改善と予防、成人では生活の自立と就労等、QOL向上を目指し、また研究所と連携しててんかんの原因や病態の解明を目指している。さらに、厚生労働省てんかん地域診療連携体制整備事業のてんかん診療全国拠点に指定され、全国のてんかん診断と治療の均てん化、てんかん診療に関わるスタッフ（てんかん診療支援コーディネーター）の育成、教育に取り組んでいる。

(2) おもな事業内容

①難治てんかんの診断と治療、リハビリテーション、②てんかんに関する基礎および臨床研究の推進、③多施設共同研究・臨床治験の推進、④新規治療技術の開発、⑤てんかん専門医及びメディカルスタッフの育成、⑥てんかんの社会啓発、⑦地域診療ネットワークの構築、⑧国内外の学会及びてんかん診療施設との協力活動、⑨てんかん地域診療連携体制整備事業全国拠点事業を行った。

(3) スタッフ構成

てんかんセンター長：中川栄二（特命副院長、外来部長）

小児神経診療部：佐々木征行、齋藤貴志、石山昭彦、本橋裕子、竹下絵里、住友典子

精神診療部：谷口 豪、宮川 希

脳神経外科診療部：岩崎真樹、金子 裕、木村唯子、飯島圭哉、高山裕太郎、横佐古卓、小路直丈、小杉健三

脳神経内科診療部：金澤恭子、放射線診療部：佐藤典子、木村有喜男、重本蓉子
総合外科部歯科：福本 裕、医療情報室：波多野賢二

臨床検査部：竹内 豊、医療連携福祉部：澤 恭弘

看護部：水田友子、山口容子、佐伯幸治、三嶋健司

身体リハビリテーション部：水野勝広

精神リハビリテーション部：須賀裕輔、森田三佳子

栄養管理室：山本美貴、臨床研究推進部：太幡真紀

薬剤部：大竹将司、臨床心理部：梅垣弥生

疾病研究第二部：伊藤雅之

病態生化学研究部：星野幹雄、田谷真一郎

2) 実績

(1) 診療

2019年4月～2020年3月におけるてんかんの外来新患数は合計1141名（小児神経科789、脳神経外科293、精神科0、脳神経内科59）、新入院患者数は合計1220名（小児神経科1046、脳神経外科140、精神科0、脳神経内科34）、てんかん外科手術件数は82件（うち小児60件）であった。

ビデオ脳波モニタリングの症例数は合計644名（小児神経科476、脳神経外科144、脳神経内科22、精神科2）、のべ件数は1816件（小児神経科1153、脳神経外科589、神経内科71、精神科3）であった。研究への利活用を目的に、患者から同意を取得した上で脳試料122検体を含む計197件（累計413件）をNCNPてんかんバイオバンクに登録した。

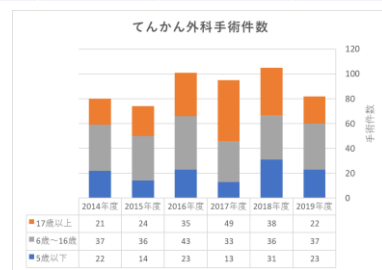
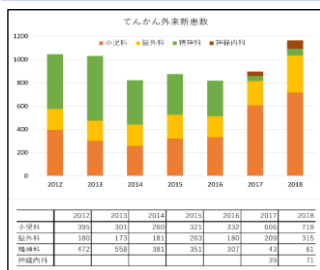
(2) 教育

毎週、症例検討会、手術症例検討会、てんかん朝ゼミを各1回、術後症例検討会

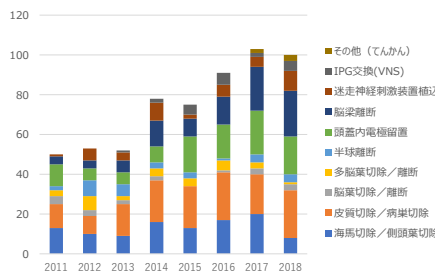
(CPC) を月に1回開催し、診療内容の向上とレジデント教育を行った。これらの検討会を他施設へもオープンにし、施設外医師への教育も行った。

てんかん診療実績

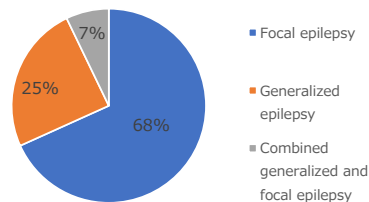
	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度
てんかん外来新患数(実数) 年間	823	875	819	875	1,165	1,165
てんかん新入院数(実数) 年間	763	804	990	865	829	1,476
ビデオ脳波モニタリング検査患者数(実数) 年間	471	539	551	533	650	644
ビデオ脳波モニタリング検査患者数(延べ数) 年間	1,487	1,682	1,693	1,479	1,803	1816
てんかん手術件数 年間	80	74	101	95	105	82



てんかん外科件数の推移



てんかん分類 (ILAE2017)



脳波・臨床症候群 (ILAE2010)

皮質形成障害 (片側巨脳症、異所性灰白質など)	46
原因不明のてんかん	19
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	15
その他	8
腫瘍	7
周産期脳障害	6
Lennox-Gastaut 症候群	4
感染	4
睡眠時持続性棘徐波(CSWs)を示すてんかん性脳症(ESES)	2
神経皮膚症候群 (結節性硬化症、Sturge-Weber 症候群など)	2
外傷	2
血管腫	4
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	1
Rasmussen症候群	1
片側いれいん・片麻痺・てんかん (HHE症候群)	1
脳卒中	1

(例)

(3) 研究

てんかんは、乳幼児・小児から成人・高齢に至る幅広い年齢層に及ぶ患者数の多い精神神経疾患である。新規の抗てんかん薬の開発や臨床・基礎研究が円滑に遂行されるためには、一次診療から高度な専門性を必要とする三次診療までの診

療体制の構築が必要である。臨床試験・治験ネットワークで症例集積性を高めるためのレジストリを構築し、臨床研究および治験に有効な患者データベース構築を行った。これらのデータベースを活かして、てんかん病態解明のための新規の解析方法やモデル動物の開発体制の構築を行い、集積したリサーチ・リソースを用いて基礎的・医学的研究から効果的な内科的、外科的診断と治療方法導入の確立に向けた研究を行った。

3) 研究組織

(1) てんかん臨床情報データベース (DB) 化と臨床治験地域ネットワークの構築

① てんかん臨床情報データベースおよび脳神経外科データベースの構築

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経外科 岩崎真樹

② てんかん臨床情報データベースの整備

国立精神・神経医療研究センター病院医療情報室 波多野賢二

③ てんかん疫学調査

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 齋藤貴志

④ てんかん患者における脳波データのデータベース化に向けた基盤構築

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 石山昭彦

(2) 精神症状、発達症状を併存するてんかんの診断と治療戦略

① 神経発達症を伴う小児てんかんの臨床病態の解明

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 中川栄二

② 成人・高齢者てんかんの臨床病態と治療の解析

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科 金澤恭子

③ てんかんの成立機序の解明と診断開発のための画像研究

国立精神・神経医療研究センター病院放射線科 佐藤典子

(3) てんかん基礎研究

① 難治性てんかんの分子病理学的病態解明

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部 伊藤雅之

② てんかんモデル動物を用いた病態解明と治療法の開発

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 病態生化学研究部 星野幹雄

③ てんかんの神経生理学的マーカーの開発と病態解明

国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的・発達障害研究部 加賀佳美

④ グリア細胞の視点によるてんかん分子病態の解明

山梨大学大学院総合研究部医学域 薬理学講座 小泉修一

4) 研究成果

(1) てんかん臨床情報データベースの構築

各診療科が統一して電子カルテシステムの患者台帳機能を利用できる「てんかん患者台帳」を新規設定した。てんかんセンターにおける外来新患台帳および入院患者台帳に基本情報を入力した。入院台帳（2011/1-2017/05）精神科：1478、小児神経科：2828、脳神経外科：758、神経内科：13（2017/1-2017/5）合計のべ5077名、外来台帳（2011/1-2017/05）精神科：2564、小児神経科：2028、脳神経外科：1246、神経内科：22（2017/1-2017/5）合計のべ5860名の登録を行った。てんかんに関する先駆的医療の臨床研究と基礎研究を行うための患者データベースの基礎を確立することができた。

(2) 精神症状、発達障害を併存するてんかんの診断と治療戦略

・てんかん患者の高次脳機能障害の特徴についての定量的評価を適切に施行できる心理検査法及び高次脳機能検査法を開発、抽出する試みを行った。てんかん患者の高次脳機能や精神症状と関連している各種検査バッテリーを組んだ評価方法が確立できた。

・多重脳機能画像を用いた皮質異形成を伴う難治性てんかんの診断と外科的治療法の開発では、てんかん原性領域の推定の新たな手法として、¹H-MRS による脳温測定が非侵襲的な焦点推定法として有用な可能性があることが示唆された。

・発達障害を伴う小児てんかんの臨床病態の解明では、前頭葉欠神てんかんは、欠神発作に加え意識消失発作、動作停止、自動症などの部分発作を伴い、ADHD や ASD などの発達障害の併存が認められる。前頭葉欠神てんかんに ADHD 症状を併存するタイプは 2 つのグループに分類された。前頭葉てんかんの発作症状の改善とともに ADHD 様症状の改善が認められるタイプでは、抗 ADHD 治療薬を含め

抗精神病薬は必要がないことが多い。発達障害特性が基盤にあり前頭葉欠神てんかんが併存するタイプでは、抗 ADHD 治療薬を含め抗精神病薬が必要なことが多い。薬剤抵抗性欠神てんかんでは、欠神発作と部分発作に効果のある VPA と LTG の併用等の薬剤選択が有用である。

・成人・高齢者てんかんの臨床病態と治療の解析として、てんかんと自己免疫性機序の解明のため、複数の自己抗体を一度に検索できる手法の開発検討を進めている。また、wide-band EEG による直流 (DC) 電位と高周波数律動 (HF0s) を用いたてんかん発作焦点の解明研究を行った。

(3) てんかん基礎研究

・難治性てんかんを有する局在性大脳皮質異形成 (FCD) と片側巨脳症 (HME) の原因遺伝子の探索を行い、脳病巣組織の mTOR 遺伝子異常の体細胞変異を見出した。この遺伝子変異は mTOR 分子の kinase domain のアミノ酸置換であり、mTOR 下流分子の活性化をもたらすことと胎仔期の神経細胞移動に障害をもたらすことを見出した。

・てんかんモデル動物を用いた病態解明では、自然発症ラット変異体であるイハラてんかんラット (IER) で、扁桃体・海馬・大脳皮質のニューロサーキットに異常が生じていることを見出した。IER の原因遺伝子として *DSCAML1* を同定し、細胞接着蛋白質 *DSCAML1* が扁桃体や海馬のニューロサーキットの形成に関与することを明らかにした。当センターのてんかん患者での *DSCAML1* 発現量を調べたところ、有意に *DSCAML1* の発現低下が認められ、*DSCAML1*^{A2105T} 変異体は、細胞膜に局在できず細胞質に蓄積していた。新規治療法の開発としてケミカル シャペロンである SAHA と 4PBA 処理をしたところ、細胞膜に局在する *DSCAML1*^{A2105T} が上昇することを見出し新規抗てんかん薬としての可能性が示唆された。

・てんかん原性型グリア細胞の視点によるてんかん分子病態研究では、神経障害性疼痛など、グリア細胞がその発症・進行で中心的な役割を果たす疾患とその分子病態も明らかにされつつあるが、てんかん原性との関連性では、不明な点が多い。ピロカルピンけいれん重積 (SE) からてんかん原性獲得にいたる至るタイムコースと、アストロサイト活性化のタイムコースが良く相関していること、活性化アストロサイトが Ca²⁺興奮性を亢進させていること、この Ca²⁺興奮性亢進がてんかん原性の原因であることを明らかにした。今回は、SE 後に「てんかん原性

型アストロサイト」が誘導されるメカニズムの解析を行った。ミクログリア特異的 VNUT 欠損動物を作成すると、SE1 日後の細胞外 ATP 放出亢進、てんかん原性型アストロサイト誘導、てんかん原性も消失した。従って、先行して活性化するミクログリアが VNUT を発現亢進させ、ATP 開口放出を亢進させることで、てんかん原性型アストロサイトを誘導することが明らかとなった。

(4) 社会的貢献

日本てんかん協会東京支部と協賛して、てんかん基礎講座の共同開催、てんかんと発達障害に関する市民講座を行い、てんかんに関する普及啓発活動を行った。また、2021 年 2 月 13 日～14 日に第 8 回全国てんかんセンター協議会総会を開催し、てんかん地域診療連携体制整備事業（厚労省、自治体）におけるてんかん診療コーディネーター認定制度研修会を 3 回行った。

① 2020 年度第 1 回てんかん診療支援コーディネーター研修会

日時：2020 年 8 月 8 日（土）10：00～16：30 ZOOM WEB 会議 （55 名参加）

研修講義

研修講義（各 30 分）

1. てんかんの新分類と発達障害：NCNP 外来診療部 中川栄二
2. てんかんと精神症状：NCNP 精神診療部 谷口 豪
3. てんかんの外科治療：NCNP 脳神経外科診療部 岩崎真樹
4. 学校生活上の対応：NCNP 小児神経診療部 齋藤貴志
5. 抗てんかん薬の副作用・内服管理の仕方：NCNP 薬剤部 大竹将司
6. 使える社会資源・制度について：NCNP 医療連携福祉部 澤 恭弘
7. てんかんと精神看護：NCNP 看護部 佐伯幸治

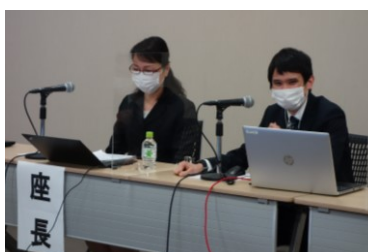
② 2020 年度第 2 回てんかん診療支援コーディネーター研修会

日時：2020 年 12 月 19 日（土）ZOOM WEB 会議 （93 名参加）

1. 全国てんかん診療拠点事業の現況：NCNP 外来診療部 中川栄二
2. 運転免許に関して：NCNP 脳神経外科 岩崎真樹
3. 女性のライフスパンとてんかん診療、葉酸含む食育：NCNP 脳神経内科
金澤恭子

4. 高齢者てんかんと認知機能障害について：NCNP 精神科 谷口 豪
5. 認知行動療法とは：NCNP 認知行動療法センター 蟹江絢子
6. てんかん学習プログラム：NCNP 精神リハビリテーション 須賀裕輔
7. てんかん外科に必要な看護：NCNP 看護部 三嶋健司
8. 精神疾患患者における COVID-19 対応と職員のメンタルヘルス：
NCNP 看護部 佐伯幸治

② 2021年2月13～14日全国てんかんセンター協議会総会（JEPICA）



(5) 研究成果（原著論文、学会発表他）

【論文】英文 34 編、和文 6 編、総説 13 編、計 53 編、うち査読付論文計 40 編

【書籍】英文 1 編、和文 15 編 計 16 編 【学会発表】国際学会 17 回、国内

80 回、計 93 回

【シンポジウム】国際 2 回、国内 26 回、計 28 回【講演】国際 2 回、国内 53 回、

計 55 回

5) 特徴と展望

当施設は、小児神経科・脳外科・精神科・脳神経内科の全臨床領域のてんかん学会専門医を 10 名（うち指導医 5 名）擁し、てんかんに対する高度診断機器を備え、乳幼児から高齢者まで幅広い年齢層の難治性てんかんに対応し、乳幼児てんかんの外科治療からてんかん性精神病合併など、多施設では治療困難な症例に

対応できることであるが、神経研究所、精神保健研究所をはじめ、センター内各部門との連携を深めることで臨床研究・基礎研究を推進し、多くの政策提言などの社会的貢献を果たせる施設に成長することが目標である。また、てんかん診療全国拠点機関として、1) てんかん地域診療連携体制の調査・提言、2) てんかん高次診療の向上と情報発信、2) 専門医の養成とプライマリケア医師の研修、3) メディカルスタッフ・保健行政関係者の研修、4) 一般市民への啓発活動、5) てんかん地域診療連携ネットワークの形成、を行っていきたい。2020 年度には、当センターが全国てんかんセンター協議会を開催し、また 2023 年度には、日本てんかん学会学術集会を開催することになった。