

てんかんネットワークの現状と目標

藤 原 建 樹

要旨 国立病院のてんかん医療ネットワーク構成施設は安定した高水準の診療を全国最大規模の患者で行っている。1万人を超すてんかん患者がネットワーク施設を受診している状況が明らかになっており、今後のデータの蓄積、およびこのデータの活用により、てんかんの疫学診断・治療研究等において多くのエビデンスが集積されることが期待される。

てんかん医療ネットワーク構成施設は、てんかん患者のための詳細なデータベースフォーマットを作成し、ホスピタルを利用してこれまで5,500名のてんかん患者の情報を集めた。今後、難治てんかんの疫学的実態調査をはじめとして多くの研究が可能であり、またこれらの課題はてんかん医療ネットワークが責務として果たさねばならないものである。

この特集には、本年1月に東京で行われた「てんかんネットワークを用いた難治性てんかんの疫学・臨床研究班」の平成15年度研究報告会で発表された演題から4つの演題を選定し、演者の先生から原稿を頂いた。さらに、藤原がてんかんネットワークの現状と展望を述べた。

(キーワード: てんかん, 難治てんかん, てんかんネットワーク, データベース)

PRESENT STATUS AND TARGETS OF EPILEPSY MEDICAL NETWORK

Tateki FUJIWARA

Abstract The institutions composing the Epilepsy Medical Network of national hospitals are distributed widely throughout the country. The network is conducting the largest scale medical care for epilepsy patients in Japan, with the figure exceeding 10,000 patients. Moreover, many of these patients have refractory epilepsy. This figure and geographical distribution denote that the studies listed below are feasible, or rather they are the issues that the national epilepsy medical network should be responsible to tackle. The topics are (1) epidemiological survey of refractory epilepsy, (2) research on the validity of diagnostic classification, (3) the needs of diagnostic techniques and diagnostic devices for the diagnosis of epilepsy, (4) research on drug therapy and surgical therapy, (5) research on adverse reactions of epilepsy treatments, (6) research on psychological and behavioral disorders, (7) research on social issues, (8) promotion of collaborative clinical trials for new drugs, (9) clinical course research, (10) economic research of epilepsy medicine, and (11) infrastructure for medical care in natural disaster.

At present, studies on the construction of patient registration database, standardization of registered information, and methods of data processing for the national epilepsy medical network have been completed. Patient information is gradually being accumulated. The number of patients will be built up further in the future, with a target of 10,000.

In this special edition, the representative research conducted by the epidemiological and clinical study groups of refractory epilepsy using the epilepsy network will be introduced.

(Key Words: epilepsy, refractory epilepsy, epilepsy network, database)

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター National Hospital Organization Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders 院長

Address for reprints: Tateke Fujiwara, Director, National Hospital Organization Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Urushiyama 886, Shizuoka 420-8688 JAPAN

Received May 6, 2004

Accepted May 21, 2004

てんかんは、最も頻度の高い神経疾患のひとつである。有病率は人口の1%弱、生涯発病率は3%とも言われている。治療が適切であれば70%の患者は1種類の抗てんかん薬で発作の寛解が期待できるが、その一方、適切な治療にも関わらず、小児から成人、老年期に至るまで人生の大半をてんかんとともに過ごすことを余儀なくされている場合も少なくない。難治てんかんとは集中的な薬物治療にもかかわらず固有の発作が改善されないてんかんと定義づけられるが、見せかけの難治てんかんを除いても、患者はわが国に10万人以上いると見なされている¹⁾。

てんかんの病態や発現機構に関しては近年分子遺伝学の進歩により新たな病態メカニズムの発見、治療法の開発が期待される状態にあるが、難治例に関しては依然として診断、治療、処遇の各面で多くの問題を抱えている。難治てんかんのデータベースを蓄積し、経過を追跡することによって、わが国の難治てんかん患者の実態を把握する必要がある。また、横断的・縦断的な実態調査を行い、疫学・臨床研究、さらに新薬共同治験や災害医療のための基盤の確立が急がれている。

てんかんネットワークは国立精神・神経センターを中心とする神経筋ネットワーク²⁾のサブネットワークであり、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター（以下、静岡てんかんセンターと略す）を中心として構成されている。てんかんネットワークのサブネットワークとして国立てんかん外科ネットワークがある³⁾。

この特集は、国立精神・神経センター国府台病院の湯浅龍彦先生の提案により、藤原がとりまとめた。本年1月に東京で行われた、てんかんネットワークを用いた難治性てんかんの疫学・臨床研究班の平成15年度研究報告会で発表された演題から4つの演題を選び、演者の先生から原稿を頂いた。

てんかんネットワークの現状と目標を述べる前に、本ネットワークの沿革について少しふれる。政策医療ネットワークが正式に発足する前に、静岡てんかんセンターの前身である国立療養所静岡東病院を中心とした国立てんかん医療懇話会の活動があった。第1回国立てんかん医療懇話会は清野昌一静岡東病院長（当時）の呼びかけで平成4年（1992）11月12日、大阪で開催された。そこで政策医療としてのてんかん医療とはなにかが議論され、難治てんかんが政策医療の対象であろうという意見に集約された。平成11年（1999）11月10日、同じく大阪において、第6回国立てんかん医療懇話会が開催されたが、これをもって国立てんかん医療懇話会は発展解消し、第1回てんかん政策医療ネットワーク協議会に移行した。

この間、大災害時の国立病院・療養所てんかん医療ネットワーク、抗てんかん薬の治験ネットワークなどが構成されたことは特筆に値する。その後、てんかん政策医療ネットワーク協議会は回を重ね、本年1月に東京で第10回のネットワーク協議会が開催された。

ちなみに静岡てんかんセンターをサブセンターとする「てんかん医療ネットワーク」の構成施設は以下の14施設からなっている。国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター、国立精神・神経センター武蔵病院、国立精神・神経センター国府台病院、国立病院機構西札幌病院、国立病院機構青森病院、国立病院機構山形病院、国立病院機構西新潟中央病院、国立病院機構名古屋医療センター、国立病院機構長良病院、国立病院機構宇多野病院、国立病院機構南岡山病院、国立病院機構香川小児病院、国立病院機構西別府病院、国立病院機構長崎医療センター。

“神経・筋ネットワーク”による難治性てんかんのデータベースを用いた診断ならびに治療に関する研究⁴⁾

てんかん医療ネットワーク構成施設は全国各所に分散しており、全国最大規模でてんかん患者の診療にあたっている。その多くが難治てんかん患者と想定される。平成12年度に共同臨床研究“神経・筋ネットワーク”による難治性てんかんのデータベースを用いた診断ならびに治療に関する研究班が発足した（研究総括者八木和一）⁴⁾。研究目的は以下の5点であった。1) 国立病院・療養所を受診する難治てんかんの実態調査と登録、2) 難治てんかんの診断研究、3) 難治てんかんの治療研究、4) 難治てんかんの精神行動障害の研究、5) 難治てんかんのQOL向上のための臨床研究。

これらの協同作業を実施するための基盤整備として初年度はホスピタル端末などの整備、2年度はソフト面の充実および研究の円滑な進行を確認した。3年目は、多数例のデータを収集しその分析を行いながらてんかん政策医療ネットワークを構築し、連携の確立に務めた。

てんかん医療ネットワーク構成施設はこの研究に参加し、てんかん患者のための詳細なデータベースフォーマットを作成し、ホスピタルを利用してこれまで5,500名のてんかん患者の情報を集めた。集計された患者の80%強が、月に1回以上の発作頻度をもつきわめて難治なてんかん患者であり、そのうち62%は症候性部分てんかん、12%は症候性全般および症候性・潜因性全般てんかんであった。国立てんかんネットワークグループが診療している難治なてんかん患者は1万人をこえるものと思われ、わが国の難治てんかんの医療に重要な役割をはたしていることが明らかになった。

てんかんネットワークを用いた 難治性てんかんの疫学・臨床研究

“神経・筋ネットワーク”による難治性てんかんのデータベースを用いた診断ならびに治療に関する研究班は平成14年度をもって終了し、あらたに共同臨床研究てんかんネットワークを用いた難治性てんかんの疫学・臨床研究班（研究総括者藤原建樹）が平成15年度にスタートした。その計画の概要は下のとおりである。

すでに国立てんかん医療ネットワークにおける患者登録データベースの作成、登録情報の調整、データ整理の方法などについては検討が終わっており、患者情報は蓄積しつつある。今後さらに登録患者数を増やし、1万人を目途とする。さらに現在までに登録が終了している5,500名については、3年後に比較検討を行い、経過を研究する。データ蓄積の過程で、成因分析、とくに染色体異常とてんかん、薬物治療の実態、てんかんの外科治療についても成果を得る。

各施設に配布したファイルメーカーのデータベースに、患者ごとにさらなる臨床情報を登録する。全年度にわたって新規の登録および更新の登録を行い、最終年度に全データの解析を行って、疫学や診断、治療などについての成果を報告する計画である。

患者情報の登録および解析については疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日：文部科学省、厚生労働省）に沿って行う。連結不可能匿名化情報を用い、プライバシーの保護については充分配慮して実施することとした。初年度は特に「基礎疾患」についてデータを集積・解析を目標とした。ここでいう基礎疾患とは、てんかんの器質的推定病因のみならず、染色体異常や遺伝子異常も含むものとした。初年度の研究により、難治てんかんの成因についていくつかの知見が得られた。以下、その一端を紹介する。

1) 難治てんかんと先天代謝異常

先天代謝異常はてんかんの合併率が高く病像も多様であるが、最も遺伝的背景が明らかになっている。長尾と若井は、てんかんをともなう代表的な先天代謝異常について臨床像と遺伝子診断等の結果をまとめた。特異症候群によるてんかん症例について原因疾患について検索し、代謝異常を基礎疾患とするてんかんの特徴、問題点を解析した。治療に関しては、抗てんかん薬の投与を第一選択にするのではなく、原疾患の治療により代謝異常の是正が最も臨床的な改善に結びついていた。てんかん医療に携わる医師への重要な警鐘である。

2) 難治てんかんの成因 —小児例を中心に

遠山と亀山は、てんかん治療目的で受診した200例（主体は小児の入院症例）を対象として臨床特性と基礎疾患について検討した。発症年齢は0歳代が60名ときわめて多く、1歳未満発病は難治化要因のひとつとみなされた。てんかん症候群分類としては特発性てんかんが少なく、West症候群を含む症候性てんかんや未決定てんかんが比較的多くみられ、また各種のてんかん症候群をほぼすべて網羅していた。これらの成績は静岡てんかんセンターのそれと近似していた⁵⁾。遠山と亀山の施設はてんかんセンターであり、てんかんセンターとしての入院治療の実態を反映しているものと思われた。

3) 難治てんかんの成因 —成人例を中心に

川崎は、推定病因の項目に入力されている227例について解析した。その結果、出生前障害が15例、周生期障害が8例、出生後障害が52例、不明151例で何らかの病因があるものは75例（33%）であった。てんかんにともなう染色体異常は多様であり、個々の頻度は多くないため、一施設での症例蓄積には限界があり、ネットワークを活用した多施設での共同研究が望まれる。

4) 難治てんかんと染色体異常

西田と井上は、難治てんかん患者における染色体異常症の頻度、そのタイプ、染色体異常をともなうてんかんの臨床特性を明らかにする目的で245名について後方視的に検討した。26例（10.6%）で染色体異常が認められた。10数種類の異常がピックアップされた。これらの臨床上的特徴としては、精神運動発達遅滞、非定型な発作症状、先天奇形、染色体異常の家族歴などが見られた。現在のところてんかんと関連が報告されていない6種類の異常が認められた。

現状と今後の課題

わが国のてんかん医療はさまざまな医療機関のさまざまな診療科で実施されており、診療体制、研究体制も非系統的である。てんかんの分子機構については近年徐々に知見が増加しており、また脳神経生理検査や機能的画像検査の技術的革新は、てんかんに新たな病態解明の手段と、治療法開発の道を示している。このような現状にあって、国立病院が中心となつててんかん医療の質を高めていくことはきわめて重要な課題である。国立病院のてんかん医療ネットワーク構成施設は安定した高水準の診療を全国最大規模の患者で行っており、1万人を超すてんかん患者がネットワーク施設を受診している状況が明らかになっており、その多くが難治てんかん患者である。この数と地理的状況から、以下の研究が可能であり、またこれらの課題は国立てんかん医療ネットワークが責

務として果たさねばならないものである。①難治てんかんの疫学的実態調査、②診断分類の妥当性に関する研究、③てんかん診断における診断技術および診断機器の必要性、④薬物治療および外科治療法の研究、⑤てんかん治療の副作用に関する研究、⑥精神・行動障害の研究、⑦社会的処遇に関する研究、⑧新薬共同治験の推進、⑨経過研究、⑩てんかん医療の経済的研究、⑪災害時医療のための基盤整備。

先に述べたごとく、わが国のてんかん医療はさまざまな医療機関のさまざまな診療科で行なわれており、初期治療に問題が多いことはてんかんのガイドライン研究班の研究によっても明らかにされている⁶⁾。また、難治てんかん研究班の調査によると、専門病院初診時におけるてんかんの罹病期間は平均14.4年であった⁷⁾。後の専門医療で多くの患者の発作が寛解しており、適切な診療ネットワークの構築が急務である。米国のてんかんセンターのあり方に関するガイドラインは、神経科医が1年以上診ても、発作が抑制されない患者はてんかんセンターへ紹介することを提言している⁸⁾。また、発病初期に専門医が診察することは、発作転帰を良好にし、医療コストの削減になることにも言及している。静岡てんかんセンターを最終てんかんセンターとする国立病院のてんかんネットワークは、今後、ネットワーク内外の医療機関との連携をさらに深め、この課題に対応しなければならない。また、てんかんの診療ガイドライン作成に不可欠なエビデンスが基本的に乏しく、まして難治てんかんの薬物療法については、国内外を問わず、その薬物療法についての実証的研究はほとんどない⁶⁾⁹⁾。

てんかん医療ネットワークを中心とした臨床研究体制が整備され、難治てんかんの臨床研究および疫学のナショナルスタンダードが確立されることを期待したい。

この研究は、平成15年度厚生労働省共同臨床研究費てんかんネットワークを用いた難治性てんかんの疫学・臨床研究によって行われた。

文 献

- 1) 和田豊治：成人難治てんかんの実態：総括，精神・

神経研究委託費（#85-01）「難治性てんかんの成因と治療に関する研究」，昭和60年度研究報告書，p. 9-11，1986

- 2) 湯浅龍彦：神経ネットワークの現状と展望，医療57：495-497，2003
- 3) 国立てんかん外科ネットワーク第3回懇話会．医療56：440-443，2002
- 4) 八木和一：“神経・筋ネットワーク”による難治性てんかんのデータベースを用いた診断ならびに治療に関する研究報告書，平成14年度国立病院・療養所共同臨床研究，2003
- 5) Fujiwara T, Shigematsu H：Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy：Focusing on pediatric cases. Psychiatry Clin Neurosci 58：S9-S12，2004
- 6) 川崎 淳，清水寿子，兼本浩祐：成人難治てんかんに対する診断・治療ガイドライン研究—薬物治療を中心に，藤原建樹：精神・神経疾患研究委託費（13指1）「てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」平成15年度総括報告書，p. 73-79，2004
- 7) 久保田英幹ほか：新国際分類による成人難治てんかんの実態—共同調査研究．清野昌一：精神・神経疾患研究委託費（元指—1）「難治てんかんの病態と治療に関する研究」，平成3年度研究報告書，p. 251-257，1992
- 8) Report of The National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. Epilepsia 42：804-814，2001
- 9) 藤原建樹：精神・神経疾患研究委託費（13指1）「てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」平成15年度総括報告書，p. 1-11，2004
(平成16年5月6日受付)
(平成16年5月21日受理)