

20/23/130A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

稀少難治性てんかんに関する調査研究

課題番号 H24-難治等(難)-一般-029

平成24年度総括・分担研究報告書

平成25年(2013)年3月

主任研究者 大槻泰介

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

希少難治性てんかんに関する調査研究

課題番号 H24-難治等(難) -一般-029

平成 24 年度総括・分担研究報告書

平成 25 年 (2013) 年 3 月

主任研究者 大槻泰介

目 次

I. 総括研究報告	
希少難治性てんかんに関する調査研究	1
大槻泰介	
II. 分担研究報告	
1. 希少難治性てんかん診療の手引きの作成	9
須貝研司	
2. 希少難治性てんかん診断マニュアルの作成に関する研究	11
小国弘量	
3. 診療手引の監修、分担執筆、症例レジストリシステムの設計	15
井上有史	
4. 希少難治性てんかん診療の手引き診断マニュアル 遺伝学的診断マニュアルの作成	19
廣瀬伸一	
5. 希少難治性てんかんの病理診断連携システムの設計について	24
柿田明美	
6. 北海道地区予備調査	26
白石秀明	
7. 東北地区レジストリ施設調査	30
中里信和	
8. 希少難治性てんかんレジストリ手引書作成および関東地区レジストリ 候補施設の現状、登録システムに関する提案	32
山本 仁	
9. 希少難治性てんかんを有する視床下部過誤腫に関する研究	35
亀山茂樹	
10. 中部地区レジストリ予備調査	37
高橋幸利	
11. 希少難治性てんかん近畿地区レジストリーの構築および Lennox-Gastaut 症候群の診療マニュアルの作成に関する研究	45
永井利三郎	
12. 中国・四国地区レジストリ予備調査	53
小林勝弘	
13. FACE study の継続調査	55
馬場啓至	
14. 希少難治性てんかんの成人症例レジストリーについて	57
池田昭夫	
15. 外科症例調査研究	64
渡辺英寿	

16. 希少難治性てんかんの診断および外科的治療に関するマニュアルの作成	67
馬場好一	
17. 遺伝子解析の推進とキーステーションの連携システム： てんかん責任遺伝子診断用 DNA チップの開発とキーステーションの構築	70
兼子直	
18. Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) studyの追跡後1年の 結果解析に関する研究	73
開道貴信	
19. 小児慢性特定疾患治療事業との連携と筋ジス登録システム (Remudy) の紹介	76
佐々木征行	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	79
IV. 研究成果の刊行物・別冊	87

I. 総括研究報告

希少難治性てんかんに関する調査研究

主任研究者 大槻泰介 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科診療部 部長

研究要旨

希少難治性てんかんの多くは、乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来とし重篤な脳機能障害と発達の停止・退行など破局的な発達予後に至るため、破局てんかん（catastrophic epilepsy）とも呼ばれるが、一方適切な診断と早期のてんかん外科治療等により良好な予後が得られる場合もある。成因の多くは遺伝学的背景に基づく脳形成異常・神経機能異常と考えられるが、病因不明で既存の症候群分類にあてはまらない症例も少なくない。多くの症例が長期的には重度の発達障害など不良な予後をもたらすため生涯にわたる社会経済的負担は大きく、最新の画像診断と遺伝子診断を組み入れた診療体制の確立、外科適応例の早期発見、及び遺伝子解析に基づく疾患分類の見直しと新規治療法の開発が喫緊の課題と考えられる。

本研究班は、H21～23年度に行われた「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」班の成果を引き継ぎ、東アジア国際共同研究（FACE study）を継続するとともに、FACE study で構築された web 症例登録システムを基に全国規模の「希少難治性てんかんレジストリ（仮称）」を発足させることを目的とする。初年度においては最新の画像診断と遺伝子診断を組み入れた診療手引を作成し、二年度において症例レジストリの構築を行う。

今年度、希少難治性てんかん 27 疾患の疾患概念と診断基準及び診療マニュアルを記載した「希少難治性てんかん診療の手引き」を、分担研究者に加え 16 名の共同研究者の協力を得て作成した。掲載された疾患は、1.新生児期に発病するてんかん、2.大田原症候群（EIEE）、3.早期ミオクロニー脳症、4.West 症候群、5.Doose 症候群（MAE）、6.Dravet 症候群（SMEI）、7.女兒に限局する発達障害を伴うてんかん（EFME）、8.遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、9.Lennox-Gastaut 症候群、10.睡眠時てんかん放電重積状態をもつてんかん脳症、11.Landau-Kleffner 症候群、12.Tassinari 症候群、13.進行性ミオクロヌステんかん（PME）、14.片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群（HHE）、15. Aicardi 症候群、16.Rasmussen 症候群、17.Sturge-Weber 症候群、18.傍シルビウス症候群、19.片側巨脳症、20.限局性皮質異形成、21.視床下部過誤腫、22.異形成性腫瘍、23.海馬硬化症、24.結節性硬化症、25.環状 20 番染色体てんかん症候群、26.GLUT1 欠損症、27. Rett 症候群である。

本レジストリの発足により、希少難治性てんかんの病因解明と新規治療法の開発に関する基礎的・臨床的研究が促進され、将来の我が国発のエビデンスの構築が期待される。また患者会とも連携して研究成果の情報公開を推進することで、希少難治性てんかん患者に対する医療支援体制の充実と、重篤な障害に至る患者が減少することによる社会経済的効果が期待される。

I. 分担研究者（国内）

須貝研司 国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経科医長
小国弘量 東京女子医科大学小児科教授
井上有史 静岡てんかん・神経医療センター院長
廣瀬伸一 福岡大学小児科教授
柿田明美 新潟大学脳研究所教授
白石秀明 北海道大学小児科助教
中里信和 東北大学 てんかん科教授院
山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科教授
亀山茂樹 国立病院機構西新潟中央病院院長
高橋幸利 静岡てんかん・神経医療センター部長
永井利三郎 大阪大学小児神経学教授
小林勝弘 岡山大学小児神経科講師
馬場啓至 国立病院機構長崎医療センター
池田昭夫 京都大学大学神経内科准教授
渡辺英寿 自治医科大学脳神経外科教授
馬場好一 静岡てんかん・神経医療センター
兼子 直 湊病院てんかんセンター長
開道貴信 国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経外科医師
佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院
小児神経診療部長

II. 研究協力者（国外）

Heung-Dong Kim Yonsei 大学小児科教授（ソウル）
Seung-Chyul Hong Samsung Medical Center
脳神経外科教授（ソウル）
Tai-Tong Won: Taipei Veterans General Hospital
脳神経外科准教授（台北）
Guoming Luan Sanbo Brain Institute
脳神経外科教授（北京）

A. 研究目的

希少難治性てんかんはその多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害に至るため、患者家族を含む社会経済学的負担は大きく、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発が喫緊の課題である。本研究の目的は、初年度において1) 最新の画像診断と遺伝子診断を踏まえた診療マニュアルを作成し、二年度には2) 全国規模の遺伝子診断と病理診断がリンクした症例レジストリシステムの構築を行うことで、今後の基礎的・臨床的研究の推進を図ることにある。

B. これまでの経過

我々は、H21～23年度の「乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究」班で乳幼児破局てんかんの疫学調査を行った。その結果、本邦における乳幼児破局てんかん（5才以下の発症、頻発するてんかん発作、発達の停滞ないし退行）の患者数は約5000人で、うち年間約50例にてんかん外科手術が行われており、局在性病変を有する症例では手術で予後良好例があることが明らかになった。更に症例を集積するために東アジアの代表的施設による診療実態と治療予後の調査研究：Far-east Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study（臨床研究登録UMIN4120）を開始し、web登録システムを構築し現在317例（うち外科治療67例）の発作及び発達予後を追跡しており、乳幼児の稀少難治性てんかんの病因と治療予後が明らかになりつつある。

本研究班はこの成果を引き継ぎ、1) FACE studyの継続、2) 希少難治性てんかん全般の診断基準と診療マニュアルの作成、3) FACE studyを基にした国内症例レジストリの構築、4) 遺伝子・病理診断ケーステーションの連携システムの構築、及び5) 手術標本レポジトリの構築を行うことを目的としている。

C. 研究方法

1) 診療手引の作成：

（初年度）疾患概念・診断基準・画像及び遺伝子診断の要領を記載した診療マニュアルの分担執筆、外科適応アルゴリズムの策定、関連学会への研究班案の提示、診療手引書の刊行。

2) FACE studyの継続：

（参加施設：韓国：Yonsei大、Samsung Medical Center、中国：北京首都大、国内：静岡てんかん神経医療センター、国立精神・神経医療研究センター、東京女子医科大学、長崎医療センター、聖マリアンナ医科大学、西新潟中央病院、岡山大学、福岡大学、埼玉小児医療センター）

（初年度）登録症例（約300例）の治療2年後の

発作・発達予後

(2年度) 3年後調査の集計解析

3) 稀少難治性てんかんレジストリ(仮称)の構築:

(初年度) 地区毎のレジストリ候補施設と患者数調査、FACE studyを基にしたweb登録システムの設計、小児慢性疾患事業との連携、研究計画立案の統括と調査項目への反映。

(2年度) 登録対象疾患の絞り込み、運用規約の合意、倫理申請、登録開始。

(5~10年後) 大規模予後調査、治療アウトカム検証、治験体制の構築、国際registryへの発展等。

4) 遺伝子解析の推進とキーステーションの連携システムの構築:

(1~2年度) 連携システムの設計、遺伝子解析の推進。

(5~10年後) 遺伝学的診断によるてんかん分類の見直し、遺伝子解析に基づく新規薬剤の開発等。

5) 病理診断キーステーションとの連携システム及び手術標本レポジトリの構築:

(1~2年度) 病理診断キーステーションとの連携システムの設計、切除標本レポジトリの構築。

(5~10年後) 皮質異形成の病理診断基準の見直し、組織遺伝子解析等。

6) 患者会との連携:

(1~2年度) 患者発のレジストリ登録手順の策定。

(5~10年後) 研究成果の早期情報開示、治験リクルート体制の整備等。

D. 研究結果(平成24年度の研究成果)

1) 「稀少難治てんかん診療の手引き」の作成:

今回、稀少難治てんかん27疾患の疾患概念と診断基準及び診療マニュアルを記載した「稀少難治てんかん診療の手引き」を、分担研究者に加え16名の共同研究者の協力を得て作成した。今後稀少難治性てんかんレジストリの登録に際し、活用されることが期待される。

掲載された疾患は、1.新生児期に発病するてんかん、2.大田原症候群(EIEE)、3.早期ミオクロ

ニー脳症、4.West症候群、5.Doose症候群(MAE)、6.Dravet症候群(SMEI)、7.女兒に局限する発達障害を伴うてんかん(EFME)、8.遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、9.Lennox-Gastaut症候群、10.睡眠時てんかん放電重積状態をもつてんかん脳症、11.Landau-Kleffner症候群、12.Tassinari症候群、13.進行性ミオクロヌステんかん(PME)、14.片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群(HHE)、15.Aicardi症候群、16.Rasmussen症候群、17.Sturge-Weber症候群、18.傍シルビウス症候群、19.片側巨脳症、20.限局性皮質異形成、21.視床下部過誤腫、22.異形成性腫瘍、23.海馬硬化症、24.結節性硬化症、25.環状20番染色体てんかん症候群、26.GLUT1欠損症、27.Rett症候群である。

2) FACE studyの3年後調査:

約300症例の調査開始3年目の発作予後と発達予後の結果が集積され、来年度において解析を行う予定である。

3) 対象疾患の患者予備調査:

北海道、中部など各地域で行なわれた予備調査では、10万人あたり4人程度の患者数と推定された。従って今後構築されるレジストリは数千人規模と予想された。

4) 稀少難治性てんかんレジストリの設計、遺伝子解析キーステーションの連携システムの構築、病理診断キーステーションとの連携及び手術標本レポジトリの構築:

本年度に引き続き来年度も取り組まれる予定であるが、達成までに課題は多いと予想される。

5) 患者会との連携:

来年度取り組む予定である。

E. まとめ

今年度、稀少難治てんかん27疾患の疾患概念と診断基準及び診療マニュアルを記載した「稀少難治てんかん診療の手引き」を作成した。今後稀少難治性てんかんレジストリの登録に際し、活用されることが期待される。

本研究班は、全国規模の「稀少難治てんかんレ

ジストリ」を発足させることを目標としており、本レジストリの運用により、希少難治性てんかんの病因解明と新規治療法の開発に関する基礎的・臨床的研究が促進され、将来の我が国発のエビデンスの構築が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

(大槻泰介)

1) Otsuki T, Honda R, Takahashi A, Kaido T, Nakai T, Saito Y, Itoh M, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Surgical management of cortical dysplasia in infancy and early childhood. *Brain Dev* 2013 (in press)

2) Kaido T, Otsuki T, Kakita A, Sugai K, Saito Y, Sakakibara T, Takahashi A, Kaneko Y, Saito Y, Takahashi H, Honda R, Nakagawa E, Sasaki M, Itoh M. Novel pathological abnormalities of deep brain structures including dysplastic neurons in anterior striatum associated with focal cortical dysplasia in epilepsy. *J Neurosurg Pediat.* 2012 Sep;10(3):217-25.

3) Sakakibara T, Sukigara S, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M.: Imbalance of interneuron distribution between neocortex and basal ganglia: Consideration of epileptogenesis of focal cortical dysplasia. *J Neurol Sci.* 2012 Dec 15;323(1-2):128-33. doi: 10.1016/j.jns.2012.08.035. Epub 2012 Sep 16.

4) Sakakibara T, Sukigara S, Saito T, Otsuki T, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sato N, Kimura Y, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M.: Delayed maturation and differentiation of neurons in focal cortical dysplasia with the transmantle sign: analysis

of layer-specific marker expression. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012 Aug;71(8):741-9.
5) Arai A, Saito T, Hanai S, Sukigara S, Nabatame S, Otsuki T, Nakagawa E, Takahashi A, Kaneko Y, Kaido T, Saito Y, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Itoh M. Abnormal maturation and differentiation of neocortical neurons in epileptogenic cortical malformation: unique distribution of layer-specific marker cells of focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly. *Brain Res.* 2012 27;1470:89-97.

6) Liang Q, Otsuki T, et al.: Posterior disconnection in early infancy to treat intractable epilepsy with multilobar cortical dysplasia: report of three cases. *Neuro Medico Chirur* (in press)

(須貝研司)

1) Saito T, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Komaki H, Okazaki T, Ishido Y, Kaneko Y, Kaido T, Takahashi A, Ohtsuki T, Sakuma H, Sasaki M: Late-onset epilepsy in children with acute febrile encephalopathy with prolonged convulsions: A clinical and encephalographic study. *Brain Dev.* 2012 Sep 13. [Epub ahead of print]

2) Irahara K, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Saito T, Komaki H, Nabatame S, Kaneko Y, Hotate M, Sasaki M.: Effects of acetazolamide on epileptic apnea in migrating partial seizures in infancy. *Epilepsy Res.* 2011 Sep;96(1-2):185-9.

3) Honda R, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Sukigara S, Sasaki M, Kaneko Y, Gunji A, Suzuki K.: Focal cortical myoclonus in rolandic cortical dysplasia presenting as hemifacial twitching. *Brain Dev.* 2012 Nov;34(10):886-90.

(小国弘量)

1) Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Shioda M, Osawa M. A long-term, clinical study on symptomatic

- infantile spasms with focal features. *Brain Dev.* 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]
- 2) Tsuda Y, Oguni H, Sakauchi M, Osawa M. An electroclinical study of absence seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print]
- 3) Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev.* 2012 Mar 2. [Epub ahead of print]
- 4) Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraiishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy. *Epilepsy Res.* 99:28-37,2012.
(井上有史)
- 1) Ogiwara I, Nakayama T, Yamagata T, Ohtani H, Mazaki E, Tsuchiya S, Inoue Y, Yamakawa K. A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel β I gene SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *Epilepsia online*: 13 NOV 2012, DOI: 10.1111/epi.12040
- 2) Cao D, Ohtani H, Ogiwara I, Ohtani S, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Efficacy of stiripentol in hyperthermia-induced seizures in a mouse model of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012; 53(7): 1140-5.
- 3) Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y. Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients. *Biol. Pharm. Bull.* 2012; 35(4): 487-493.
- 4) Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E, Mishima N, Inoue K, Itoh K, Kagawa Y, Inoue Y. Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2012; 101: 202-209.
(廣瀬伸一)
- 1) Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni K, Itomi K, Miyamoto A, Shirishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 Mutation in Japanese Females with Epilepsy. *Epilepsy Res* 2012.99:28-37
- Lossin C, Shi X, Rogawski MA, Hirose S. Compromised function in the Na(v)1.2 Dravet syndrome mutation R1312T. *Neurobiol Dis.* 2012;47(3):378-84.
- 2) Shi X, Yasumoto S, Kurahashi H, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Clinical spectrum of SCN2A mutations. *Brain Dev.* 2012;34(7):541-5
- 3) Shi X, Wang J, Kurahashi H, Ishii A, Higurashi N, Kaneko S, Hirose S. On the likelihood of SCN1A microdeletions or duplications in Dravet syndrome with missense mutation. *Brain Dev.* 2012;34(8):617-9.
- 4) Wang J, Shi X, Kurahashi H, Hwang SK, Ishii A, Higurashi N, Kaneko S, Hirose S. Prevalence of SCN1A mutations in children with suspected Dravet syndrome and intractable childhood epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012 102:195-200.
(柿田明美)
- 1) Hiraishi T, Kitaura H, Oishi M, Fukuda M, Kameyama S, Takahashi H, Kakita A, Fujii Y. Significance of horizontal propagation of synchronized activities in human epileptic neocortex investigated by optical imaging and immunohistological study. *Epilepsy Res*, in press.
- 2) Miyahara H, Natsumeda M, Shiga A, Aoki H, Toyoshima Y, Zheng Y, Takeuchi R, Murakami H, Masuda H, Kameyama S, Izumi T, Fujii Y, Takahashi H, Kakita A. Suppressed expression of autophagosomal protein LC3 in cortical tubers of tuberous sclerosis complex. *Brain Pathol*, in press.
- 3) Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, Kakita A, Yamamoto T,

- Otsuki Y, Shimizu S, Wada T, Koyama N, Mino Y, Kondo N, Takahashi S, Hirabayashi S, Takanashi J, Okumura A, Kumagai T, Hirai S, Nabetani M, Saito S, Hattori A, Yamasaki M, Kumakura A, Sugo Y, Nishiyama K, Miyatake S, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Matsumoto N, Saito H. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol*, in press.
- 4) Kitaura H, Oishi M, Takei N, Fu Y-J, Hiraishi T, Fukuda M, Takahashi H, Shibuki K, Fujii Y, Kakita A. Periventricular nodular heterotopia functionally couples with the overlying hippocampus. *Epilepsia* 2012; 53 (7): e127-e131.
- 5) Hiraishi T, Oishi M, Kitaura H, Ryufuku M, Fu Y-J, Fukuda M, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. Epidermoid cyst involving the medial temporal lobe: surgical pathologic features of the epileptogenic lesion. *Neuropathology* 2012; 32 (2): 196-201.
(白石 秀明)
- 1) Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyū K, et al. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy research*. 2012.
(中里信和)
- 1) Iwasaki M, Uematsu M, Sato Y, Nakayama T, Haginoya K, Osawa S, Itabashi H, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Complete remission of seizures after corpus callosotomy. *J Neurosurg Pediatr* 10: 7-13. 2012
- 2) Park HM, Nakasato N, Tominaga T: Localization of abnormal discharges causing insular epilepsy by magnetoencephalography. *Tohoku J Exp Med* 226: 207-211, 2012
(山本 仁)
- 1) 宮本雄策、山本寿子、山本仁：問診で決まるてんかん診療 患者および家族からの質問相談. *小児科診療* 75. 1347-1355. 2012
- 2) 宮本雄策、山本仁：けいれん群発. *小児科学レビュー* 2. 729-734. 2012
- 3) 宮本雄策、山本仁：小児のてんかん. *治療* 94. 1671-1678. 2012
(亀山茂樹)
- 1) 亀山茂樹：てんかん外科治療の進歩. 特集：てんかん治療の最前線. *Medical Science Digest* 38: 304-307, 2012
(高橋幸利)
- 1) Yukiko Mogami, Yukitoshi Takahashi, Rumiko Takayama, Hideyuki Ohtani, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Hideo Shigematu, Yushi Inoue, Cutaneous adverse drug reaction in patients with epilepsy after acute encephalitis, *Brain & Development*, 2012; 34: 496-503.
- 2) Dezhi Cao, Hideyuki Ohtani, Ikuo Ogiwara, Sanae Ohtani, Yukitoshi Takahashi, Kazuhiro Yamakawa, Yushi Inoue, Efficacy of stiripentol in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy, *Epilepsia*, 2012; 53(7): 1140-1145. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03497.x. Epub 2012 May 11.
- 3) Jun-ichi Takanashi, Nobuhiko Okamoto, Yuto Yamamoto, Shin Hayashi, Hiroshi Arai, Yukitoshi Takahashi, Koichi Maruyama, Seiji Mizuno, Shuichi Shimakawa, Hiroaki Ono, Reiki Oyanagi, Satomi Kubo, James Barkovich, Johji Inazawa, Clinical and radiological features of Japanese patients with severe phenotype with CASK mutations, *Am J Med Genetics*, 2012; 158A: 3112-3118.
- 4) Yukitoshi Takahashi, Katsumi Imai, Hitoshi Ikeda, Yuko Kubota, Etsuko Yamazaki, Fuminobu Susa, Open study of pralutast add-on therapy in intractable partial epilepsy, *Brain & Development*, in press.
- 5) Meilia M. Suriadi, Yukitoshi Takahashi, Shigeko Nishimura, Hisano Tsunogae, Yushi Inoue, Dysfunction of blood-brain barrier in

epileptic patients after acute encephalitis, *Epileptologia*, in press.

(小林勝弘)

1) Kobayashi K, Takeuchi A, Oka M, Akiyama M, Ohtsuka Y. Amelioration of disabling myoclonus in a case of DRPLA by levetiracetam. *Brain Dev.* 2012; 34: 368-371.

2) Agari T, Kobayashi K, Watanabe K, Date I, Ohtsuka Y. Cryptogenic West syndrome and subsequent mesial temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2012;14:334-339.

(馬場啓至)

1) 足立耕平、小池 敦、武田克彦、小野智憲、戸田啓介、馬場啓至：てんかん外科治療後の心理社会的変化、絶望感、手術への満足度について、*てんかん研究* 30 : 9-18, 2012.

(池田昭夫)

1) Morimoto E, Kanagaki M, Okada T, Yamamoto A, Mori N, Matsumoto R, Ikeda A, Mikuni N, Paul D, Miyamoto S, Takahashi R, Togashi K: Anterior temporal lobe white matter abnormal signal (ATLAS) as an indicator for laterality of seizure focus in temporal lobe epilepsy: a comparison among double inversion-recovery, FLAIR and T2WI at 3 T, *Radiology* (in press), 2012.

2) Baulac S, Ishida S, Mashimo T, Boillot M, Fumoto N, Kuwamura M, Ohno Y, Takizawa A, Aoto T, Ueda M, Ikeda A, LeGuern E, Takahashi R, Serikawa T: A rat model for *lgil*-related epilepsies, *Human Molecular Genetics* 21: 3546-3557, 2012.

3) Takaya S, Ikeda A, Mitsueda-Ono T, Matsumoto R, Inouchi M, Namiki C, Oishi N, Mikuni N, Ishizu K, Takahashi R, Fukuyama H: Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a morphologic and functional study. *J Neuroimaging* (in press), 2012

2.学会発表

1) Otsuki T: Surgical management of cortical dysplasias in infancy and early childhood. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants. Tokyo, 2012.2.18-19

2) Otsuki T: Current issues in standard temporal resection. 2012 Korean Epilepsy Congress, Incheon, 2012.06.07-09

3) Otsuki T, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Honda R, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Resective epilepsy surgery for malformation of cortical development in infancy and early childhood, 10th European Congress on Epileptology, London, 2012.09.30-10.04

4) Otsuki T, Takahashi A, Kaido T, Kaneko Y, Honda R, Sugai K, Nakagawa E, Sasaki M: Epilepsy surgery in infancy and childhood. 6th Asian Epilepsy Surgery Congress, 2012.11.08-10

5) Kaneko Y, Okazaki Mi, Takahashi A, Kaido T, Otsuki T: Imaging of epileptogenic zone using L2 norm spatial filter. 18th International Conference on Biomagnetism. Paris, France, 2012.08.26-30

6) Takahashi A, Otsuki T, Kaido T, Kaneko Y, Honda R, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Early resective surgery for infantile intractable epilepsy due to malformation of cortical development. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants. Tokyo 2012.02.18-19

7) Takahashi A, Lian QC, Otsuki T, Kaido T, Kaneko Y, Honda R, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M: Posterior disconnection in early infancy to treat intractable epilepsy with multilobar cortical dysplasia. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants. Tokyo 2012.02.18-19

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

II. 分担研究報告

希少難治性てんかん診療の手引きの作成

分担研究者 須貝研司 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 医長

研究要旨

希少難治性てんかんに関する調査研究の基本となる診療の手引きを作成した。班長を補佐してその内容と構成、調査研究すべき疾患および項目の選定と担当者の選定を行い、また、三章からなる手引の第一章「疾患の特徴と診断のポイント」の編集責任者として27の疾患について各担当者の原稿をチェックし、修正を求めた。さらに、その中の早期ミオクロニー脳症と migrating partial seizures in infancy の2疾患について診断の手引きを作成した。

A. 研究目的

希少難治性てんかんに関する調査研究では、まず診断が正しいか否かが最も基本となる。そこでその基本となる診断の手引の作成をめざした。

B. 対象と方法

1. 班長を補佐して診断の手引の内容と構成、調査研究すべき疾患および項目の選定と担当者の選定を行った。

2. 三章からなる手引きの第一部の「疾患の特徴と診断のポイント」の編集責任者として27の疾患について枠組みを作成した。各担当者の原稿を精読し、診断に必要な内容を簡潔でわかりやすくすることを強調して各担当者に修正をお願いした。

3. 早期ミオクロニー脳症と、migrating partial seizures in infancyの2疾患について担当し、文献を精査し、専門家と討論して手引きを作成した。

(倫理面への配慮)

本分担研究は、当センターの倫理委員会で承認された希少難治性てんかんに関する調査研究（主任研究者 大槻泰介）の枠内で行った。

C. 研究結果

1. 各担当者にお引き受けいただき、よくまとま

った原稿を提出いただいた。

2. 第一章は疾患の診断ための部分なので、疾患概念を冒頭にまとめ、診断のポイント、鑑別診断を述べ、検査、治療、予後を簡単に述べる枠組みとした。一部の原稿では歴史や経緯を記載したものがあつたが、診断に必要な内容を簡潔でわかりやすく記載することを再度強調し、原稿を修正していただいた。残りの二章、診断マニュアル、治療マニュアルについてもチェックし、意見を述べた。

3. 診断の手引き担当疾患

上記の枠組みで作成したが、疾患概念の項を簡単に述べる。

1) 早期ミオクロニー脳症（EME）

生後1ヶ月以内（まれに3ヶ月以内）に発症し、不規則で部分的なミオクローヌス（erratic myoclonus：眼瞼、顔面、四肢の小さなびくつきで始まり、ある部位から他の部位に移動し、ばらばらで同期しない、一見、部分間代発作にも見える）が睡眠時・覚醒時ともに見られ、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作が起こる。時に全身性ミオクローヌス、稀には後に強直発作、tonic spasmを示す。脳波は睡眠時、覚醒時ともに正常な基礎律動や睡眠活動はなく、suppression-burstパターンを示し、

睡眠時により明瞭になる。発作はきわめて難治で抗てんかん薬やACTHで抑制できず、発作予後・発達予後共にきわめて不良であり、半数以上は1歳以内に死亡し、生存例も全て寝たきりで植物状態になる。基礎疾患として代謝異常症が多いとされるが、脳形成異常もある。家族発症もあり、常染色体劣性遺伝が疑われている。

2) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (MPSI)

けいれん発症までの発達が正常な生後6ヶ月未満の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動してそれに見合う多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、重度の精神運動発達遅滞となる。例外的に発作が抑制され、いくらか発達を示すものもある。発症時の頭部MRIは異常なく、代謝異常症や遺伝子検査、神経病理などの検査でも原因は不明である。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは二次性全般化強直間代発作など多様に変化する。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮などの自律神経症状が目立つことがあるが、スパズムやミオクローヌスを示すことはほぼない。

D. 考察と結論

希少難治性てんかん診療の手引き書を作成した。関連学会の意見を求め、てんかん学会の意見をいただくことを担当したが、てんかん学会理事長にお問い合わせし、その助言により、本手引きの内容から小児のてんかん臨床にもっとも詳しいと思われる理事に精読と意見をお願いし、読みやすかつ理解しやすい、診断の手引き書としては極めて有用、という非常に好意的なご意見をいただいた。希少難治性てんかんの調査研究の最も基礎となる診断に関する有用な手引きを作成できたことにより、今後の調査研究におおいに役に立つと思われる、さらにわが国のてんかん診療にも大きく寄

与すると思われる。

E. 研究発表

なし

G. 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

希少難治てんかん診断マニュアルの作成に関する研究

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

目的：希少難治てんかん診断マニュアルを作成して全国レベルの症例レジストリを行う際に主治医の診断の補助とする。対象：27希少難治てんかん症候群を加療する全国の小児科専門医、小児神経専門医、てんかん専門医を対象とする。方法：てんかん診断マニュアルの中で検査あるいは臨床所見に特異的特徴を持つ症候群について検討した。脳波診断が最も重要な診断の手がかりになる希少難治てんかん症候群としては大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、West 症候群、焦点遊走性乳児部分てんかん(MPSI)、Lennox-Gastaut 症候群、徐波睡眠時持続性棘徐波（CSWS）を示すてんかん性脳症、また MRI、核医学の画像診断が重要となるものとして片側巨脳症、Sturge-Weber 病、Rasmussen 症候群、傍シルビウス(Sylvius)裂症候群、限局性皮質異形成、視床下部過誤腫、異形成腫瘍、海馬硬化症、結節性硬化症があった。遺伝子診断が重要な症候群としては Dravet 症候群、PCDH19 症候群、環状 20 番染色体てんかん症候群、GLUT1 欠損症候群、Rett 症候群があげられた。病理診断が重要なものは進行性ミオクロヌステんかん（PME）の一部（生検）、限局性皮質異形成（病理組織）、腫瘍関連（病理組織）、代謝異常が重要なものは新生児期、乳児期に発病する希少難治てんかんの一部、また免疫介在性機序が重要となるものとして Rasmussen 症候群、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群（HHE）、海馬硬化症の一部があった。結論：疾患概念と診断基準は各論であり、後方視的視点が強くなる。実臨床の場のように前方視的に診断していく際には発症年齢別、発作の特徴、脳波の特徴、画像の特徴、鑑別診断として遺伝子、病理、代謝、免疫検査を施行するといったフローチャート形式で診断していくのが合理的と考えられた。

A. 研究目的

乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重篤な脳機能障害と発達の停止・退行を来す希少難治てんかんは、その激しい臨床経過から破局てんかんとも呼ばれ、臨床的には、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、West 症候群、等、多彩な特異てんかん症候群として知られている。成因の多くは遺伝学的背景に基づく脳形成異常・神経機能異常と考えられるが、病因不明で既存の症候群分類にあてはまらない症例も少なくない。多くの症例が長期的には重度の発達障害など不良な予後をもたらすため、生涯にわたる家族及び社会の負担は

大きい。一方早期の診断とてんかん外科治療等による適切な対応により良好な予後が得られる場合もあり、最新の画像診断と遺伝子診断を組み入れた診断基準の確立と病因の解明及び有効な治療法の開発が求められている。

B. 研究方法

今回、破局てんかんを構成する主な27希少難治てんかん症候群の診断の補助となる検査、臨床所見について検討した。従来、てんかん診断のゴールドスタンダードは問診と脳波検査であったが、最近では画像診断技術の進歩でこれに画像（CT、

MRI、PET、SPECT)も加わっている。また染色体検査を含めた遺伝子工学の進歩により遺伝学的検査が診断に必須のものも増えてきている。病理診断は、腫瘍、皮質形成異常を含む外科切除標本の診断に重要である。代謝異常症に関しては新生児期から乳幼児早期発症の主に難治性全般てんかん(特にてんかん性脳症)の基礎疾患の鑑別には重要である。最近注目を集める免疫介在性てんかんの診断には免疫学的検査が有用である。神経皮膚症候群診断マニュアルは、検査というより診察の際の皮膚所見の重要性を示しているが結節性硬化症やSurge-Weber病、伊藤白斑など難治性てんかんの診断の際には視診で診断がつく。

(倫理面への配慮)

今回の研究は、既存の論文研究を対象とした研究であり、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

てんかん診断マニュアルの作成にあたり検査、臨床所見特異的に症候群を分類した。

1. 各希少難治てんかん症候群の(好発)発症年齢

(1)新生児期:新生児てんかん、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、片側巨脳症、代謝異常症

(2)乳児期: West症候群、MPSI、Dravet症候群、PCDH19症候群、片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群*、Aicardi症候群、Sturge-Weber症候群、GLUT-1欠損症候群*、Rett症候群

(3)幼児期: Doose症候群、Lennox-Gastaut症候群、進行性ミオクロヌステんかん*、Tassinari症候群、環状20番染色体異常症

(4)学童期: Rasmussen症候群*、Landau-Kleffner症候群*、CSWSを示すてんかん性脳症*

(5)小児期全般: 限局性皮質異形成、結節性硬化症

*幼児期から学童期にまたがる場合もある。

2. てんかん発作の特徴所見が診断の手掛かりとなる希少難治てんかん症候群

(1)特異なてんかん発作型

1)てんかん性スパズムス→大田原症候群、West症候群、Lennox-Gastaut症候群の一部

3)てんかん性転倒発作→Doose症候群、Lennox-Gastaut症候群

4)笑い発作→視床下部過誤腫、側頭葉てんかんの一部

5)持続性部分てんかん(EPC)→Rasmussen症候群、限局性皮質異形成、進行性ミオクロヌステんかんの一部

(2)特異な発作誘発因子

1)発熱、入浴→Dravet症候群、PCDH19症候群

2)光過敏性→進行性ミオクロヌステんかん、Dravet症候群

3)空腹時→GLUT-1欠損症候群

3. 特異な脳波所見が診断の手がかりになる希少難治てんかん症候群

(1)大田原症候群: サプレッション・バーストをもつ早期乳児てんかん性脳症 → 覚醒時、睡眠時のサプレッション・バーストパターン

(2)早期ミオクロニー脳症 → 覚醒時、睡眠時のサプレッション・バーストパターン

(3)West症候群 → ヒプスアリスミア

(4)焦点遊走性乳児部分てんかん(MPSI) → 発作時に焦点性発作発射が移動する

(5)Lennox-Gastaut症候群 → 全般性遅棘徐波、睡眠中の速律動

(6)徐波睡眠時持続性棘徐波(CSWS)を示すてんかん性脳症 → 徐波睡眠時に持続性に出現する両側広汎性の棘徐波

(7)Landau-Kleffner症候群 → CSWS

(8)環状20番染色体てんかん症候群 → 前頭部優位の高振幅徐波、棘徐波群発

4. 脳画像所見が診断の手がかりとなる希少難治てんかん症候群

(1)片側巨脳症(MRI)

(2)Sturge-Weber病(CT、MRI)

(3)Rasmussen症候群(MRI)

(4)傍シルビウス(Sylvius)裂症候群 (MRI)

(5)限局性皮質異形成 (MRI)

(6)視床下部過誤腫 (MRI)

(7)異形成腫瘍 (MRI)

(8)海馬硬化症 (MRI、PET)

(9)結節性硬化症 (CT,MRI)

() 内は特に重要な検査

5. 遺伝学的診断が重要な希少難治てんかん症候群

(1)Dravet症候群 → *SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *GABRG2*

(2)PCDH19症候群 → *PCDH19*

(3)環状20番染色体てんかん症候群 → 環状20番染色体異常

(4)GLUT-1欠損症候群 → *SLC2A1*

(5)Rett症候群 → *MeCP2*

6. 代謝異常検査が診断に重要な希少難治てんかん症候群

(1)新生児期に発病するてんかん*

(2)大田原症候群：サプレッション・バーストをもつ早期乳児てんかん性脳症*

(3)早期ミオクロニー脳症*

(4)West症候群*

(5)GLUT-1欠損症候群

(6)進行性ミオクローヌステんかん*

*一部の症例で代謝異常症が存在する

7. 病理学的診断検査が重要な希少難治てんかん症候群

(1)限局性皮質異形成 (病理組織)

(2)腫瘍関連 (病理組織)

(3)進行性ミオクローヌステんかんの一部 (皮膚、末梢神経生検)

8. 免疫介在性機序*が重要となる希少難治てんかん症候群

(1)Rasmussen症候群

(2)片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群

(3)海馬硬化症の一部

*免疫学的検査は診断そのものには補助的

D. 考察

結果の1-8の特徴から考察すると希少難治てんかんの診断の際には図1のようなフローチャートの順番で鑑別診断を行っていくのが合理的と考えられた。発症年齢は、多くの希少難治てんかん症候群が年齢依存性であり、好発年齢が特徴的である(1)。またてんかん発作もその発作臨床症状や誘発因子が特異なものも多く、問診の際に注意して聴取すべきである。小児の希少難治性てんかんの多くはてんかん性脳症のてんかん像をとるために発作型もミオクロニー発作やてんかん性スパズム、失立転倒発作、また部分発作でもEPCなどの特異な発作型をとる(2-4)。そのために発作型の特徴も熟知しておく必要がある(5)。神経学的・理学的所見も神経皮膚症候群のように視診のみで鑑別できるものも存在するので重要である。次には一般的に脳波検査、脳画像検査が行われる。発作間欠期脳波は発症後しばらくして特徴的な所見をとるものが多く重要である(6)。この段階で多くの希少難治てんかん症候群では診断が絞られてくるが、その先、一部の患者では確定診断、鑑別診断として遺伝学的検査、病理学的検査、代謝異常検査、免疫学的検査を施行することになる。

E. 結論

主な破局てんかんを構成する27希少難治てんかん症候群の診断マニュアルを作成するにあたり、疾患概念と診断指針は重要ではあるが後方視的視点が強くなる。実臨床の場のように前方視的に診断していく際には発症年齢別、発作の特徴、脳波の特徴、画像の特徴、鑑別診断として遺伝子、病理、代謝、免疫検査を施行するといったフローチャート形式で診断していくのが合理的と考えられた。

F. 参考文献

1). Shields WD, Duchowny MS, Holmes GL. Surgical remediable syndromes of infancy and

- early childhood. In: Engel J Jr, ed. Surgical treatment of the epilepsies. 2nd edition. New York: Raven Press, 1993:35-48.
- 2) Muto A, Oguni H, Takahashi Y, Shirasaka Y, Sawaishi Y, Yano T, Hoshida T, Osaka H, Nakasu S, Akasaka N, Sugai K, Miyamoto A, Takahashi S, Suzuki M, Ohmori I, Nabatame S, Osawa M. Nationwide survey (incidence, clinical course, prognosis) of Rasmussen's encephalitis. *Brain Dev.* 32:445-53,2010.
- 3) Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. Differentiation of myoclonic seizures in epileptic syndromes: A video-polygraphic study of 26 patients. *Epilepsia.* 50(6):1525-35,2009.
- 4) Oguni H. Epileptic Drop Attacks In: Panayiotopoulos CP edit, *ATLAS OF EPILEPSIES*, Springer:London 2010:407-415
- 5) 小国弘量 小児てんかんの発作型診断とてんかん症候群へのアプローチ ビデオ・脳波同時記録を中心として 小児神経学の進歩 36 巻 106-119, 2007
- 6) 小国弘量. 【よくわかる脳波学】 小児脳波判読の基礎。臨床神経生理学 33:511-523, 2005.
- G. 研究発表
1. 論文発表
- (1) Fujii A, Oguni H, Hirano Y, Shioda M, Osawa M. A long-term, clinical study on symptomatic infantile spasms with focal features. *Brain Dev.* 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]
- (2) Tsuda Y, Oguni H, Sakauchi M, Osawa M. An electroclinical study of absence seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2012 Jul 21. [Epub ahead of print] *Epilepsy Res.* 99:28-37,2012.
- (3) Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev.* 2012 Mar 2. [Epub ahead print]
- (4) Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M, Itomi K, Miyamoto A, Shiraishi H, Kato T, Makita Y, Hirose S. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy.
- (5) 佐藤孝俊、伊藤康、小国弘量、衛藤薫、藤井明子、大澤真木子. 発作性労作誘発性ジスキネジアの小児の1例。脳と発達 44(3):244-248,2012
2. 学会発表 (抄録)
- (1) 小国弘量. 小児難治性てんかんの治療戦略. 第54回日本小児神経学会抄録集 S100 2012
- (2) Oguni H. Drop attacks in generalized epileptic syndromes – What to look for ? ECE Forum: The horror of falls: revisiting epileptic drop attacks, 10th European Epilepsy Congress Mon, Oct 1. 2012
- (3) 小国弘量. 小児神経科の立場からてんかん診療連携を考える。第46回日本てんかん学会「てんかんの診断・治療連携」イブニングセミナー 2012年10月11日都市センターホテル
- 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