

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

分担研究者 井上有史 静岡てんかん神経医療センター 院長

研究要旨

「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（RES-R: Rare Epilepsy Syndrome Registry 仮称）」を発足させ、また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、適切な画像診断及び遺伝子診断の普及とそれらの情報とリンクした症例レジストリ登録を推進するための準備を行った。

FACE study の前方視的経過研究の3年次の入力を行いつつある。今年度はまだ症例数が少なく、結果の解析は可能ではなかった。診療手引書は他の4人の主任・分担研究者とともに監修を行い、また分担執筆者として2章を担当した。RES-R: Rare Epilepsy Syndrome Registry の登録票を作成した。今後、登録手順マニュアルおよび追跡手順マニュアルを作成し、WEBを完成する予定である。

A. 研究目的

本研究班の目的は、「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、また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、適切な画像診断及び遺伝子診断の普及とそれらの情報とリンクした症例レジストリ登録の推進を図ることである。

FACE study 登録症例の治療3年後の追跡調査を行い、診療手引を監修および分担執筆を行い、さらに症例レジストリシステムの設計を行うのが分担研究者に割り当てられた本年度の役割である。

B. 研究方法

破局てんかんの定義は、生活に支障するてんかん発作が頻発（日単位）し、薬物等の内科的治療に抵抗した病歴があり、発達が停滞ないし退行し

ている、現在年齢が5歳以下の症例とした。この定義に合致する症例の1年後の経過を前方視的に調査した。

診療手引は40の章に分担執筆を依頼し、他の4人の主任・分担研究者とともに監修を行った。

Web登録システムは、FACE study および筋ジス患者登録サイト（Remudy）を参考にしながら、設計をおこなった。

（倫理面への配慮）

本研究は患者情報等を収集することが目的ではないため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究成果

平成21年4月1日から平成22年3月31日までの1年間に当院を初診した5歳以下の小児連続例のうち、日単位の発作を有していたのは59例、1年後の経過を当院にて詳細に追跡しえたのは40例（7例が外科治療）、3年後を迎えて、21例が追跡可能であった。しかし現時点で入力可能なのは3例

にすぎず、破局てんかんの前方視的経過研究の3年次の結論は次年度に持ち越される。

診療手引書には、「疾患概念と診断基準」、「診断マニュアル」「治療マニュアル」から成り、分担研究者も「疾患概念と診断基準」に2章（徐波睡眠時持続性棘徐波(CSWS)を示すてんかん性脳症、環状20番染色体症候群）を執筆した。本は現在、印刷中である。

WEB登録システムの略称は RES-R: Rare Epilepsy Syndrome Registryとし、仮登録票、本登録票案を作成した。今後、登録手順マニュアルおよび追跡手順マニュアルを作成し、WEBを構築予定である。

D. レジストリの登録票

仮登録票案を末尾に掲載した。

E. 結論

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。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学的効果もたらすことが期待される。

F. 研究発表

1.論文発表

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.

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.

Beniczky S, Guaranha MSB, Conradsen I, Singh MB, Rutar V, Lorber B, Braga P, Fressola AB, Inoue Y, Yacubian EMT, Wolf P. Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: An investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia* 2012; 53(5): 832-9.

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.

Sakakibara E, Nishida T, Sugishita K, Jinde S, Inoue Y, Kasai K. Acute psychosis during the postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: Postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature. *Epilepsy & Behavior* 2012; 24: 373-6.

Inoue Y, Usui N, Hiroki T, Shimizu K, Kobayashi S, Shimasaki S. Bioavailability of intravenous fosphenytoin sodium in healthy Japanese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* DOI 10.1007/s13318-012-0105-x

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

Inoue Y, Otsuki T, Nakamura H, Nakagawa R, Usui N. Efficacy, safety and pharmacokinetics of fosphenytoin injection in Japanese patients. *臨床医薬* 2012; 28: 623-633.

Gelisse P, Wolf P, Inoue Y. Juvenile absence epilepsy. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* 5th edition, John

Libbey, Montrouge, 2012, pp 329-339.

Wolf P, Inoue Y. Complex reflex epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* 5th edition, John Libbey, Montrouge, 2012, pp 529-543.

Inoue Y. Reflex epilepsy. Duchowny M, Helen Cross J, Arzimanoglou A eds, *Pediatric Epilepsy*, McGraw Hill 2013:228-232.

小出泰道、須佐史信、池田浩子、井上有史。もやもや病におけるてんかんの臨床的特徴：7例の検討。脳卒中 2012; 34: 140-146.

荒木邦彦、井上有史。疫学。最新医学別冊、新しい診断と治療のABC74/神経5、てんかん、最新医学社、2012:32-39.

山本吉章、井上有史。新規抗てんかん薬レベチラセタムの概要。脳21 2012;15:314-8.

井上有史。てんかん患者の長期ケアとホットライン。Mebio 2012;29(11):107-112.

井上有史。てんかん診療における医療連携と社会的医療資源：てんかんの一次・二次・三次医療。治療 2012;94(10):1697-1702.

井上有史。長期的視野からのてんかん診療。臨床神経 2012;52:1039-1042.

井上有史、池田仁編。新てんかんテキスト。南江堂、2012.

山本吉章、池田仁、井上有史。赤芽球癆。副作用軽減化 新薬開発、第5章 抗てんかん治療薬の副作用の疫学データと発現機序、診断・治療の現状、第1節。技術情報協会、2012、pp359-362.

井上有史。ラコサミドの使い方。高橋幸利編、新規抗てんかん薬マスターブック、診断と治療社、2012: 84-85.

臼井桂子、井上有史、十一元三。てんかん。斉藤万比古、金生由紀子編、子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン、星和書店、2012:152-9

2.学会発表等

Inoue Y. Seizure manifestations. 1st

International Epilepsy Symposium, Mongolia 2012, Ulaanbaatar, 2012.9.21-22

Inoue Y. Women, elderly, and comorbidities. 1st International Epilepsy Symposium, Mongolia 2012, Ulaanbaatar, 2012.9.21-22

井上有史。てんかんと運転免許。第4回静岡てんかん地域ネットワーク研究会、静岡、2012.4.6

井上有史。内側側頭葉てんかんをめぐって。第67回岡山てんかん懇話会、岡山、2012.6.28

井上有史。てんかんとは？我が国で必要とされるてんかんケアプログラム。第1回メディアカンファランス、東京、2012.7.4、大阪、2012.7.26

井上有史。てんかんの診断と治療。日医生涯協力講座、宮崎、2012.7.21

井上有史。てんかんの症状と診断。てんかん学術講演会、日立、2012.8.2

井上有史。てんかんの診断と最新の治療。日医生涯協力講座、和歌山、2012.8.25

井上有史。てんかん診療における医療連携と社会的医療資源。第46回日本てんかん学会イブニングセミナー「てんかんの診断・治療連携」、東京、2012.10.11

井上有史。てんかんと災害。第46回日本てんかん学会ワークショップ「てんかんと災害」、東京、2012.10.12

井上有史。てんかんと記憶障害。第95回道東北精神医学研究会、旭川、2012.10.19

井上有史。てんかんの医療と連携。Epilepsy Seminar in Ehime、松山、2012.11.9

井上有史。てんかんの治療～薬物治療から外科治療まで。日医生涯協力講座、大分、2012.12.1

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

疾患登録センター (RES-R) 仮登録票

記入日 西暦()年()月()日		脳波所見 <input type="checkbox"/> 異常あり <input type="checkbox"/> 異常なし	
ID(カルテ番号)		画像所見 <input type="checkbox"/> 異常あり <input type="checkbox"/> 異常なし	
病院名 () カルテ番号()		遺伝子検査を <input type="checkbox"/> 受けた <input type="checkbox"/> 受けたことはない	
患者氏名 ふりがな 漢字名		発達検査を <input type="checkbox"/> 受けた <input type="checkbox"/> 受けたことはない	
生年月日 性別 西暦()年()月()日 男 女		てんかん外科手術を <input type="checkbox"/> 受けた 手術年齢()歳 <input type="checkbox"/> 受けていない	
自宅情報 (書類の送付先) 郵便番号 〒 - 住所		発作に対する治療以外に、別の治療も <input type="checkbox"/> 受けている () <input type="checkbox"/> 受けていない	
電話番号 ()-()-() メールアドレス *PC(パソコン)アドレスをご記入ください。		障害者手帳は <input type="checkbox"/> 持っている <input type="checkbox"/> 療育手帳 <input type="checkbox"/> 身体障害者手帳 <input type="checkbox"/> 精神保健福祉手帳 <input type="checkbox"/> 持っていない	
診断名 <small>記入あるいは下欄外の番号を選択、重複可</small>		あなた(患者)と主治医は詳しい診断検査を希望されますか? <input type="checkbox"/> 長時間脳波検査を希望する <input type="checkbox"/> 画像検査を希望する <input type="checkbox"/> 遺伝子検査を希望する(現段階で可能な場合) <input type="checkbox"/> 発達検査を希望する <input type="checkbox"/> 術前検査を希望する <input type="checkbox"/> その他の検査を希望する() <input type="checkbox"/> 今はわからない <input type="checkbox"/> 希望しない	
1. <input type="checkbox"/> 确实 <input type="checkbox"/> 疑い		あなた(患者)に該当する治験(新薬など)の提案があれば、 <input type="checkbox"/> 詳しい情報を提供して欲しい <input type="checkbox"/> 情報は必要ない <input type="checkbox"/> 今はわからない	
2. <input type="checkbox"/> 确实 <input type="checkbox"/> 疑い		あなた(患者)は現在、治験に参加していますか? <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
3. <input type="checkbox"/> 确实 <input type="checkbox"/> 疑い		年齢が15歳以上の場合、患者本人に同意能力がありますか? <input type="checkbox"/> ある <input type="checkbox"/> ない <input type="checkbox"/> 15歳未満(0歳~14歳)である	
診断の根拠 <input type="checkbox"/> 臨床・脳波診断 <input type="checkbox"/> 画像診断 <input type="checkbox"/> 遺伝子・染色体診断 <input type="checkbox"/> 代謝診断 <input type="checkbox"/> その他		あなた(患者)はこれまで他のデータベースに登録を、 <input type="checkbox"/> したことがある <input type="checkbox"/> したことがない	
発作型と頻度		このデータは原情報に忠実に記入されており、医師の確認のもとに作成されたものであることを証明します。	
1. 日、週、月、年 単位		医師署名(自筆) 医師署名日時	
2. 日、週、月、年 単位		西暦()年()月()日	
3. 日、週、月、年 単位		送付先: 〒420-8688 静岡市葵区漆山886 静岡てんかん神経医療センター 疾患登録センター(RES-R)	
患者さま記入欄		医師に確認して記入	
未記入の箇所、不明な点が一つでもある場合は、 こちらからお電話等にて確認させていただきます。			

疾患登録センター(RES-R)対象疾患

- | | | |
|-------------------------------|------------------------|---------------------|
| 1. 新生児期に発症するてんかん | 11. Landau-Kleffner症候群 | 21. 視床下部過誤腫 |
| 2. 大田原症候群 | 12. ミオクローニア欠神てんかん | 22. 異形成性腫瘍 |
| 3. 早期ミオクローニア脳症(EME) | 13. 進行性ミオクローニアてんかん | 23. 海馬硬化症 |
| 4. West症候群: 點頭てんかん | 14. 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群 | 24. 結節性硬化症 |
| 5. Doose症候群: ミオクローニア失立てんかん | 15. Aicardi症候群 | 25. 環状20番染色体てんかん症候群 |
| 6. Dravet症候群 | 16. Rasmussen症候群 | 26. グルコース転移酵素欠損症 |
| 7. 女性に発症するPCDH19関連てんかん | 17. スタージウエーバー症候群 | 27. Rett症候群 |
| 8. 焦点遊走性乳児部分てんかん | 18. 傍シルビウス裂症候群 | 28. その他 |
| 9. Lennox-Gastaut症候群 | 19. 片側巨脳症 | |
| 10. 睡眠時持続性棘徐波(CSWS)を示すてんかん性脳症 | 20. 限局性皮質異形成 | |

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

分担研究者 廣瀬伸一 福岡大学小児科 教授

研究要旨

希少難治性てんかんの遺伝子異常の報告がなされている。この情報を基に希少難治性てんかんの診療におけるマニュアルの一つとして、希少難治性てんかんの遺伝学的診断マニュアルを作成した。マニュアルは、診断、予後予測、治療選択、遺伝カウンセリングなどで、希少難治性てんかんの診療に貢献するものと思われる。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの遺伝学的診断マニュアルを作成する。最近、希少難治性てんかんの遺伝子異常の報告が相次いでなされている。この情報を基に希少難治性てんかん診療におけるマニュアルを作成し、希少難治性てんかんの診療に貢献する。

B. 研究方法

いままでに原因となる遺伝子変異が発見され希少難治性てんかんを検索し、その名称と遺伝学的検査を実施すべき遺伝子をまとめた。実際の遺伝学的診断の手順は、研究者らがまとめた抗てんかん連盟の遺伝学的診断レポートを参考にした。

C. 研究結果

遺伝学的検査が可能な希少難治性てんかんは以下の3種に大別できる。

- 1) 進行性ミオクローヌステんかん
ラフォラ病, EPM2B (MIM 254780)
進行性ミオクローヌステんかん, EPM3
進行性ミオクローヌステんかん, EPM4
進行性ミオクローヌステんかん, EPM5
進行性ミオクローヌステんかん, EPM6
神経セロイドリポフスチン症, CLN1
神経セロイドリポフスチン症, CLN2
神経セロイドリポフスチン症, CLN3

- 神経セロイドリポフスチン症, CLN4A
神経セロイドリポフスチン症, CLN4B
神経セロイドリポフスチン症, CLN5
神経セロイドリポフスチン症, CLN6
神経セロイドリポフスチン症, CLN
神経セロイドリポフスチン症, CLN8
ノーザンてんかん, CLN8 variant
神経セロイドリポフスチン症, CLN10
赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステんかん症候群, MERRF (MIM 545000)
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症, DRPLA
若年ゴーシェ病
シアリドーシス 2
- 2) 早期乳児てんかん性脳症
早期乳児てんかん性脳症1
早期乳児てんかん性脳症2
早期乳児てんかん性脳症3
早期乳児てんかん性脳症4
早期乳児てんかん性脳症5
早期乳児てんかん性脳症6
Severe infantile multifocal epilepsy
Migrating partial seizures of infancy
早期乳児てんかん性脳症7
早期乳児てんかん性脳症8
早期乳児てんかん性脳症9
早期乳児てんかん性脳症10

早期乳児てんかん性脳症11
 早期乳児てんかん性脳症12
 早期乳児てんかん性脳症13
 早期乳児てんかん性脳症14
 GLUT1欠損症候群
 Aicardi-Goutieres 症候群 1
 Aicardi-Goutieres 症候群 2
 Aicardi-Goutieres 症候群 3
 Aicardi-Goutieres 症候群 4
 Aicardi-Goutieres 症候群 5
 MEC2 変異による新生児重症脳症
 グリシン脳症
 ピリドキサミン5'リン酸酸化酵素欠損症
 3-メチルクロトニルCoA カルボキシラーゼ欠損症
 コハク酸アルデヒド脱水素 (SSADH) 欠損症
 D-2ヒドロキシグルタル酸尿症
 ミトコンドリアDNA枯渇症候群7 (肝脳型)
 ミトコンドリアDNA枯渇症候群4A
 (Alpers型)
 Multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 2
 3) その他
 常染色体優性前頭葉てんかん
 常染色体優性外側側頭葉てんかん
 実際の遺伝学診断の手順は以下である。

1) 臨床症状による疾患の絞込み

遺伝学的診断には時間や経費がかかるため、上述の疾患に関係する遺伝子のすべてを検索するわけにはいかない。あらかじめ臨床症状、脳波所見、画像診断や家族歴を参考に、疾患を一つまたは二つ程度に絞り込む。染色体検査も重要。

2) 遺伝学的診断の有用性の検討

得られる遺伝情報が患者の予後評価や遺伝相談に有用であるか慎重に検討すべき。

3) 遺伝学的診断実施施設の選択

Dravet症候群でのSCN1A遺伝子の遺伝学的診断は商業ラボで実施されているが、他の乳児早期てんかん性脳症を疑う場合は、該当する遺

伝学的診断を実施する施設を探し個別に依頼する。

4) 診断前遺伝カウンセリングの実施

実際に遺伝学的診断を行うことになった場合は、診断前遺伝カウンセリングの実施が必須である。臨床遺伝学の知識が十分ある、医師またはカウンセラーにより、実施する遺伝学的診断の意義や得られる利益ばかりでなく不利益についても十分開示・説明する必要が生ずる。

5) インフォームドコンセントの取得

遺伝学的診断の十分な説明を行い、その内容と患者または患者の親からの同意を文章で取得する必要がある。

6) 検体採取とその送付

検体の種類、採取法は遺伝学的検査実施施設によって大きく異なる場合がある。事前に実施施設に十分検体の種類、採取法、送付法について打ち合わせを行い、貴重な資料を無駄にしないように心がける必要がある。

7) 結果の解釈

遺伝学的検査の結果は実施施設によって得られるが、その解釈は依頼医師が行うべきである。

8) 診断後遺伝カウンセリングの実施

結果を患者または家族に伝える際には診断後遺伝カウンセリングを準備しておく必要がある。

9) 結果に基づく治療の選択

遺伝学的検査の結果に基づき、当初有用性を検討した際に経過した治療法に従い、投与すべきでない薬剤に注意しながら、診断されて疾患に最も良い薬剤または手術治療などを選択し、遺伝学的検査の結果が患者治療に反映するようにする。

D. 考察

今後、少難治性てんかんで、遺伝学的診断は診断、予後予測、治療選択、遺伝カウンセリングなどで寄与すると期待される。診療の現場で利用できるガイドラインの構築が必須となるであろう。

E. 結論

希少難治性てんかんでは、ある程度の遺伝学的診断が期待できる。特に、乳幼児期よりけいれんを繰り返し、明確な原因が特定できない症例にはこれらの遺伝子診断は有用であると思われる。実施にあっては、適切は遺伝カウンセリングが必要不可欠である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D,, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, Kikuchi K, Kubota M, Yamanaka G, Shiihara T, Kumakura A, Kikuchi M, Toyoshima M, Goto T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus. *Neurology* 2013 in press
2. Ishii A, Saito Y, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Arai H, Yamashita S, Kimura S, Oguni H, Morishita S, Tsuji S, Sasaki M, Hirose S, Identification of ATP1A3 mutations by exome sequencing as the cause of alternating hemiplegia of childhood in Japanese patients, *PloS One*, 2013 in press.
3. Migita K, Yamada J, Nikaido Y, Shi X, Kaneko S, Hirose S, Ueno S. Properties of a novel GABAA receptor $\gamma 2$ subunit mutation associated with seizures. *Journal of Pharmacol Sci*, 2013 in press.
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.

5. Shimojima K, Inoue T, Imai Y, Arai Y, Komoike Y, Sugawara M, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Kanno H, Hirose S, Yamamoto T. Reduced PLP1 expression in induced pluripotent stem cells derived from a Pelizaeus-Merzbacher disease patient with a partial PLP1 duplication. *J of Hum Genet.* 2012;57(9):580-6.
6. Saitoh M, Shinohara M, Hoshino H, Kubota M, Amemiya K, Takanashi J, Hirose S, Mizuguchi M. Mutations of the SCN1A gene in acute encephalopathy. *Epilepsia* 2012;53(3):558-64.
7. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012;34(5):337-43.
8. Hwang SK, Hirose S, Genetics of temporal lobe epilepsy *Brain Dev* 2012;34(8):609-16
9. 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.
10. Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal

- kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet.* 2012;57(5):338-41.
11. Shi X, Yasumoto S, Kurahashi K, Nakagawa E, Fukasawa T, Uchiya S, Hirose S. Clinical spectrum of SCN2A mutations. *Brain Dev* 2012;34(7):541-5.
 12. 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. *EpilepsyRes*, 2012;99(1-2):28-37.
 13. 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.
 14. Kurahashi H, Hirose S. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy (September 2012) in: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource* [database online] Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2010 Available at <http://www.genetests.org>
 15. Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, Inoue T, Fujita T, Nakamura N, Ohfu M, Yamashita Y, Takatsuka H, Taga T, Miyata R, Ito M, Tsuchiya H, Matsuoka T, Kitao T, Murakami K, Lee WT, Kaneko S, Hirose S. Genetic analysis of PRRT2 for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choreoathetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev.* 2012 in press.
 16. Ishii A, Miyajima T, Kurahashi H, Wang JW, Yasumoto S, Kaneko S, Hirose S. KCNQ2 abnormality in BECTS: Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes following benign neonatal seizures resulting from a mutation of KCNQ2. *Epilepsy Res.* 2012;102(1-2):122-5.
2. 学会発表
 1. Genetic analysis of sporadic alternating hemiplegia of childhood Ishii A. 2012.9/30-10/6 ヨーロッパてんかん学会 ロンドン
 2. An Update on The Genetics of Epilepsy Hirose S. 2012 6/15-6/18 第2回中国瀋陽てんかん治療の標準化のためのサミット会議
 3. ①Challenges in the Establishment of a Dravet Syndrome Model Using Patient-derived Induced Pluripotent Stem Cells. Higurashi N, Hirose S. ②Genetic Analysis of PRRT2 for Benign infantile Epilepsy, Infantile Convulsions with Choleoathetosis Syndrome, and Benign Convulsions with Mild Gastroenteritis. Ishii A, Yasumoto S, Ihara Y, Inoue T, Fujita T, Nakamura N, Ohfu M, Lee W.T., Kaneko S, Hirose S. ③Genetic Abnormality in SCN9A: Cause and Modifier of Dravet Syndrome Hwang SK, Lossin C, Shi X, Wang W, Kojima T, Kaneko S, Hirose S. 2012.6/6-6/9 KES(韓国てんかん学会)
 4. [Genetics of benign neonatal seizures] Hirose S. 国際小児神経学会議 (第12回) ・ 12th International Child Neurology Congress, 11th Asian and

Oceannian Congress of Child
Neurology(アジア大洋州小児神経学会
議(第11回) 合同会議 ブリスベン(オ
ーストラリア) AOCNA) Brisbane
2012.5.31
New Melecular technologies to
discover disease-related or
susceptibility genes 発表 Hirose S.
12th International Child Neurology
Congress, 11th Asian and Oceannian
Congress of Child Neurology 2012. 5.
28.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 特願 2008-031002 : てんかんモデル非ヒト哺乳動物
2. 特願 2008-273446 : 変異導入遺伝子およびそれを導入したノックイン非ヒト動物
3. 特願 2009-188152 : 注意欠陥/多動性障害診断用モデル非ヒト動物
4. 特願 2010-60019 : リーシークエンスDNAチップおよび最適抗てんかん薬決定方法

寄与した指針又はガイドライン等 :

Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H,
Cendes I L,. Noebels J L, Serratosa J, Zara
F, Scheffer IE., Genetic Testing in the
Epilepsies: Report of the ILAE Genetics
Commission. Epilepsia 2010, 51(4):
655-670

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

希少難治てんかんの病理診断連携システムの設計について

分担研究者 柿田明美 新潟大学 脳研究所 病理学分野 教授

研究要旨

希少難治てんかん患者から採取された外科病理標本を対象に、全国規模での登録・連携システムの構築を視野に、その実現に向けた組織診断スキルの整理、および国内外の主な組織診断担当者との情報交換を進めた。

A. 研究目的

てんかん外科病理標本を対象とした組織学的診断上の要点をまとめ、またその問題点を明らかにすることにより、全国規模での登録および連携システムを構築することを目的とする。

B. 研究方法

【てんかん外科病理診断の実情と連携に向けた情報交換】

①我が国における、てんかん外科病理診断の実情を把握するために、組織診断担当者（下記：組織ボードメンバー）に連絡し、今後の連携体制に向けた協議を進めている。メンバーが集まり、希少難治てんかん患者の脳病巣に対する組織診断の進め方と情報提供の条件等を検討する予定である。

- ・齊藤祐子（開道貴信、伊藤雅之）：国立精神・神経医療研究センター
- ・新井信隆：東京都医学総合研究所
- ・小森隆司：東京都立神経病院
- ・宮田 元：秋田県立脳血管研究センター
- ・松田一巳：静岡てんかん・神経医療センター

②東アジアでてんかん病理診断を担当している神経病理医（<6月>中国：Dr. Yue-Shan Piao, <11月>韓国：Dr. Min-Cheol Lee, Dr. Sung-Hye Park, <1月>台湾：Dr. Chien Chen）と、組織診断上の問題点、特にFCD type Iの妥当性について意見交換を行った。

C. 研究結果

【組織診断上の問題点】 本研究班が対象とする脳病変は、皮質異形成、腫瘍性病変、結節性硬化症、瘢痕脳回等の多彩な組織学的特徴を示す。診断に際しての要点を「希少難治てんかん診療の手引き：病理診断マニュアル」にまとめた。その中核をなす限局性皮質異形成(FCD)については、2011年にILAEの組織分類が提唱された。FCD type IIについては診断者間での見解の違いは小さいが、FCD type Iについては意見の一致が得られないことも多い。診断に際しての要点を「同 手引き：I章20. 限局性皮質異形成」にまとめた。こうした診断上の基準についての妥当性と再現性について、上記組織ボードメンバーで、実際の標本を持ち寄って検鏡し、またウェブ上での画像イメージを共有し、検討する予定である。

東アジア各国で、てんかん外科病理診断を行っている上記メンバーは、いずれも2011年ILAE組織分類：とりわけFCD type Iのsubtype分類について、実際に診断に取り入れることは難しいと認識していることが解った。

D. 考察・結論

上記組織ボードメンバー以外の施設で、組織診断の必要があれば、本研究分担者がこれをお引き受けすることは可能である。診断上の問題点を整理し、よりコンセンサスの得られやすい診断基準を検討する。組織ボード運用規約を検討する。症

例の組織保存体制とその共同利用についての問題を協議する。

実際の組織診断に際し、最も問題となるのは FCD type Ia/Ib/Ic の subtypes 分類であろう。FCD type I とのみ診断することが現実的であろう。

E. 研究発表

1. 論文発表

- ① Kitaura H, Kakita A. Optical imaging of human epileptogenic tissues in vitro. *Neuropathology*, in press.
- ② 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.
- ③ Kakita A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. *Brain Dev*, in press.
- ④ 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.
- ⑤ 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, Saitsu H. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations:

porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol*, in press.

- ⑥ 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.

2. 学会発表

- ① 2013 Cortical Dysplasia Symposium. Children's Epilepsy Association of Taiwan. Kakita A. Surgical pathologic features of focal cortical dysplasia and related conditions in infants and children. Invited. Tainan, Taiwan. 2013年1月13日.
- ② 西新潟中央病院てんかんセンター 2012 夏季セミナー. 柿田明美. てんかんの病理. 特別講演. 2012年7月28日. 新潟市.
- ③ 第7回日本てんかん学会九州地方会. 柿田明美. てんかん外科病理学の実際. 特別講演. 2012年6月9日. 大分市.
- ④ 第1回トランスレーショナルてんかん研究会. 柿田明美. ヒトてんかん病巣の病態病理: 外科標本の解析. 特別講演. 2012年6月1日. 新潟市.
- ⑤ 第676回新潟医学会. 柿田明美. てんかん外科病理学の実際. 特別講演. 2012年5月19日. 新潟市.

F. 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

研究要旨

希少難治性てんかんに関する調査研究に関し、北海道地区でどの程度の患者数が予測されるかを検討した。研究者が診療している医療機関において、2012年4月から6月の間に診療した993例の中で、本調査事業の対象になるのは149例（15.0%）であった。この中で、Lennox-Gastaut 症候群の患者が多く含まれた。

A. 研究方法

2012年4月から6月の間で、分担研究者が担当する北海道内6病院において診察した患者993名の中で、本研究班が対象とする疾患群24分類において患者数調査を行った。

対象病院は北海道大学病院（札幌市、週3日、585人）、手稲溪仁会病院（札幌市、月2日、126人）、日鋼記念病院（室蘭市、月1回、127人）、千歳市民病院（千歳市、月1回、87人）、市立根室病院（根室市、3ヶ月1回、47人）、北海道社会事業協会岩内病院（岩内町、3ヶ月1回、21人）であった。

B. 研究結果

結果は図に示す。

全症例 993 例の中で、本調査事業の対象になるのは 149 例（15.0%）であった。内訳では上位から、Lennox-Gastaut 症候群 49 例（4.9%）、染色体異常 20 例（2.0%）、皮質形成異常 16 例（1.6%）海馬硬化症 12 例（1.2%）重症乳児ミオクロニーてんかん 10 例（1.0%）、大脳細胞遊走障害 10 例（1.0%）などであった。

C. 考察

本調査研究における、対象疾患は各病院において、10～20%で認められた。対象疾

患では LGS が多く存在した。

原因不明であるが、遺伝子異常を疑わせる例が存在したが、今回の調査では、対象にならなかった。

神経細胞移動異常症の中で、異所性灰白質、Double Cortex、両側性シルビウス裂周囲症候群が存在していた。亜分類の取り扱いを考慮すべきと考えられた。

D. 研究発表

1. 論文

- 1) Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, et al. Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. Brain Dev (in press)
- 2) Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagyu K, et al. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. Epilepsy Res. 2012.(E-pub ahead of print)
- 3) Ozaki I, Shiraishi H, Kamada K, Kameyama S, Tsuyuguchi N, Yumoto M, et al. Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal. Clin Neurophysiol 2012;

123: 2116-21.

E. 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

図

		北大	溪仁会	日鋼	千歳	根室	岩内	計
1	EIEE	0	0	0	0	0	0	0
2	EME	0	0	0	0	0	0	0
3	West	7	0	1	1	0	0	9
4	Doose	2	0	0	0	1	0	3
5	SMEI	5	4	0	1	0	0	10
6	Migrating	0	1	0	0	0	0	1
7	LGS	26	3	15	2	2	1	49
8	SWS	1	0	0	0	1	0	2
9	Migration disorder	6	3	0	0	1	0	10
10	Hemimega.	1	0	0	0	0	0	1
11	FCD	11	1	2	2	0	0	16
12	Hypotharamic H.	1	0	0	0	0	0	1
13	Chromosome	16	0	3	1	0	0	20
14	Rasmussen	0	0	0	0	0	0	0
15	CSWS	4	0	0	1	0	1	6
16	LKS	0	0	0	0	0	0	0
17	Tassinari	0	0	0	0	0	0	0
18	PME	0	0	0	0	0	0	0
19	HHE	1	0	0	0	0	0	1
20	HS	8	1	2	0	1	0	12
21	Tumor	1	0	0	0	0	0	1
22	TS	3	1	1	0	0	2	7
23	Ring 20	0	0	0	0	0	0	0
24	Ceroid lipo.	0	0	0	0	0	0	0
	計	93	14	24	8	6	4	149
	3ヶ月の外来数	585	126	127	87	47	21	993

Abbreviation : EIEE : 大田原症候群 ; EME : 乳児ミオクロニー脳症 ; West : West 症候群 ; Doose : ミオクロニー失立てんかん ; SMEI : 重症乳児ミオクロニーてんかん ; Migrating : Migrating partial epilepsy in infancy ; LGS : Lennox-Gastaut 症候群 ; SWS : Sturge Weber 症候群 ; Hemimega. : 片側巨脳症 ; FCD : 皮質形成異常 ; Hypothalamic H. : 視床下部過誤腫 ; Chromosome : 染色体異常 ; Rasmussen : Rasmussen 脳症 ; CSWS : continuous spike

and wave discharges during slow wave sleep ; LKS : Landau-Kleffner 症候群 ; Tassinari : Tassinari 症候群 ; PME : 進行性ミオクロニーてんかん ; HHE : 片側けいれん片麻痺てんかん症候群 ; HS : 海馬硬化症 ; Ring 20 : 環状 20 番染色体症候群 ; Ceroid Lipo : セロイドリポフスチノーシス

東北地区レジストリ施設調査

分担研究者 中里信和 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

本研究では希少難治てんかんの実態調査、病因解明、新規治療法の開発を目的に、web症例登録システムを基にした全国規模の「希少難治性てんかんレジストリ（仮称）」を運用予定である。本分担研究者の役割は東北地区レジストリ施設の施設調査である。東北地区では専門医の不足と地域偏在、成人てんかん診療医の不足による小児難治てんかんキャリアオーバー例の多いこと、東日本大震災後の医療状況の悪化などの問題を抱えている。研究の第一段階として、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、乳幼児のてんかん治療を実施している施設をリストアップした。現在、東北6県（青森・秋田・岩手・山形・宮城・福島）において計14施設が適当と考えられた。今後の登録システムの作成と歩調を合わせて登録の準備を予定している。また海外の希少難治てんかんの診療システムの実態も把握した上で、日本の実情に合わせた合理的な診療システムや診療ネットワーク作りが必要である。

A. 背景

【目的と必要性】

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。加えて東北地区の特殊性としては、1) 専門てんかんセンターが限られている、2) 専門医全体の地域偏在が大きい、3) 成人を診療する専門医の不在の県が多いため、小児期に発症した難治てんかん症例がキャリアオーバーとして成人以降も小児科医が継続診療している場合が多い、4) 東日本大震災によって、てんかん診療も含めたすべて医療の状況が悪化している、などが挙げられる。

本研究の全体計画としては、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の作成、及び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

により、手術適応症例の早期診断と遺伝子解析の推進、及び今後の基礎的・臨床的研究の推進を図ることにある。加えて東北地区では、東日本大震災の復興を目的とした大規模な3世代コホート研究「東北メガバンク」がスタートしている。

このような状況下において希少難治てんかんレジストリをスタートさせるには、適切な施設の選定、適切な登録基準の策定、遺伝子解析等を前提とした倫理面の問題の解決、などが必要である。

B. 研究方法

東北大学病院てんかん科と東北大学病院小児科とが中心になり、東北6県において希少難治てんかんレジストリに適当と思われる施設をリストアップした（表1）。今後、この計14施設において、登録システムの作成と歩調を合わせて登録の準備を予定している。

これと平行して欧米先進国の専門てんかんセンターにおける希少難治てんかんの治療システムや、

社会的支援システムについても実態を調査し、日本の実情に合わせた体制についても提案していきたい。

表1. 東北地区レジストリ該当施設

県名	病院名	診療科
青森	むつ総合病院	小児神経科
青森	弘前大学病院	小児科
青森	国立病院機構青森病院	小児科
秋田	秋田赤十字病院	小児科
秋田	秋田県小児療育センター	小児科
秋田	秋田大学病院	小児科
岩手	岩手医科大学病院	小児科
宮城	宮城県立拓桃医療療育センター	小児神経科
宮城	仙台市立病院	小児科
宮城	東北大学病院	小児科
宮城	宮城県立こども病院	小児科
山形	山形大学病院	小児科
福島	福島県立医科大学病院	小児科
福島	国立病院機構福島病院	小児科

C. 研究発表

1. 論文発表

- 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) Tanji K, Iwasaki M, Nakasato N, Suzuki K: Face specific broadband electrocorticographic spectral power change in the rhinal cortex. *Neurosci Lett* 515: 66-70. 2012
- 3) Park HM, Nakasato N, Tominaga T: Localization of abnormal discharges causing insular epilepsy by magnetoencephalography. *Tohoku J Exp Med* 226: 207-211, 2012

2. 学会発表

- 1) 中里信和, 神一敬, 岩崎真樹, 板橋尚, 富永悌二: 臨床てんかん学の最近の診断と治療の最前線. 第53回日本神経学会学術大会. 2012年5月22日(招待講演)
- 2) 中里信和: 包括的てんかん診療の新時代. 第24回山口てんかん研究会. 2012年7月19日(特別講演)
- 3) 成澤あゆみ, 成田徳雄, 富永悌二, 岩崎真樹, 神一敬, 中里信和. 被災地病院におけるテレビ会議システムによる遠隔てんかん外来. 第48回日本脳神経外科学会東北地方会. 2012年9月1日
- 4) 中里信和: テレビ会議システムで東日本大震災の被災地を結んだ遠隔てんかん外来. 日本遠隔医療学会学術大会. 2012年9月29日
- 5) 神一敬, 成田徳雄, 板橋尚, 加藤量広, 岩崎真樹, 中里信和: テレビ会議システムを用いた遠隔てんかん専門外来の試み(第一報). 第46回日本てんかん学会. 2012年10月11日
- 6) 中里信和: ビデオ脳波モニタリングユニット運営における患者のフロー・マネジメント. 第46回日本てんかん学会. 2012年10月11日(シンポジウム)
- 7) 中里信和: 大規模自然災害時のてんかん診療～東日本大震災の経験と次への備え. 第46回日本てんかん学会. 2012年10月11日(シンポジウム)
- 8) Nobukazu Nakasato: Epilepsy care network in Tohoku District through 3.11 disaster. *Taiwan Society of Clinical Neurophysiology*, Dec 23, 2012 (Invited Lecture)

D. 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

分担研究者 山本仁 聖マリアンナ医科大学小児科 教授
研究協力者 宮本雄策、福田美穂 聖マリアンナ医科大学小児科

研究要旨

希少難治性てんかんの多くは発作頻度が高く、発作により QOL の低下を来している症例が多いため、早期に発作及び脳波所見の改善をはかる必要がある。また、薬剤の追加及び変更の際には、作用機序を考慮して専門的に検討する必要がある。そして Catastrophic な経過が予想される場合には早期に専門医への紹介が必要である。そのため、てんかん外科治療を含めた高度な治療が可能な施設を抽出し登録するシステムの構築が重要となる。その他、現状での適切な薬物治療を考察するため難治てんかん発作、精神遅滞を示す新生児、乳幼児を対象として文献的な検索も行った。また、動物実験を含めた基礎研究から明らかになった発達期の未熟脳に及ぼすてんかん発作や抗てんかん薬によるアポトーシスの影響についても検索した。新生児期には、**first line drugs** としてフェノバルビタール、フォスフェニトインがあげられ、**second line drugs** としては、ミダゾラム、リドカイン、クロナゼパムなどが推奨されていた。今後は、ゾニサミド(ZNS)、トピラマート(TPM)、ラモトリギン、レベチラセタム(LEV)などの効果に期待がもたれている。さらに難治てんかん発作に対する特殊薬剤として ACTH、プロマイド、クロラゼペイト、クロキサゾラムなども選択肢となる。現状では、症状出現の時期、年齢に合わせ未熟脳に対する影響の少ない TPM や LEV を中心として ZNS、ACTH などを組み合わせて使用していく方法が合理的と考えられた。

A. 研究目的

希少難治性てんかんは、新生児期からてんかん発作が出現することもあるが通常は乳幼児期にかけ発作、精神遅滞が顕在化し発作は重積状態となることも稀ではない。てんかん外科治療の対象となる症例も増加しているが本研究では先ず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を行うことを目的とした。

B. 対象及び研究方法

1) 関東地区症例レジストリ候補施設の現状

聖マリアンナ医大病院小児科、聖マリアンナ医大

横浜市西部病院小児科、川崎市立多摩病院小児科、その他神奈川てんかん懇話会、神奈川小児神経懇話会、神奈川けいれん治療研究会、日本てんかん学会関東甲信越地方会の関東地区施設、川崎地区てんかんネットワーク参加登録施設、日本小児神経学会関東地方会参加施設、Kawasaki Epilepsy Networkを候補施設、候補団体として抽出し登録を行う。

2) FACE study（東アジア国際共同研究）の継続

3) 手引書分担執筆（希少難治性てんかんの内科的治療について）

希少難治性てんかんなど当初より難治な発作が予測される症例では、ある薬剤が有効血中濃度に達

していても十分な効果が得られなければ、副作用に十分注意を払いながら更なる増量を試みる。薬剤の追加及び変更に際しては、作用機序を考慮して検討する必要がある。Catastrophicな経過が予想される場合には早期に専門医への紹介が必要である。希少難治性てんかんの多くは発作頻度が高く、発作によりQOLの低下を来している症例が多いため、早期に発作及び脳波所見の改善をはかる必要がある。しかし同じ症候群に属したとしても、症例によって発作の頻度や程度は異なる。よって発作が日常生活に与える影響が異なることもしばしばであり、治療への反応も様々である。生活環境や、基礎疾患並びに併存障害、さらには家族の価値観も異なるため、治療の選択にあたっては十分な話し合いと説明が必要である。その他、希少難治性てんかん発作、精神遅滞を示す新生児、乳幼児を対象として現状での薬物治療を文献的に検索した。また、動物実験を含めた基礎研究から明らかになった発達期の未熟脳に及ぼすてんかん発作や抗てんかん薬によるアポトーシスの影響をその関連因子を測定することで検索、解析した。それらの結果を踏まえより合理的な破局てんかんに対する薬物治療指針を作成、提示した。

C. 研究結果

新生児期には、first line drugsとしてフェノバルビタール、フォスフェニトインがあげられ、second line drugsとしては、ミダゾラム、リドカイン、クロナゼパムなどが推奨されていた。その後、乳児から幼児期にかけては、ゾニサミド(ZNS)、トピラマート(TPM)、ラモトリギン、レベチラセタム(LEV)などの効果に期待がもたれている。さらに難治てんかん発作に対する特殊薬剤としてACTH、プロマイド、クロラゼパイト、クロキサゾラムなども選択肢となっていた。

D. 考察

未熟脳は成熟脳にくらべて発作を起こしやすいことは良く知られている。この理由として、未熟脳ではNMDA受容体やAMPA受容体が多く発現

し、GABA受容体の発現が低い、すなわち興奮系機構が抑制系機構より優っている事が基礎研究から判明している。こうした基礎研究の結果を考慮すると、新生児から乳幼児期の発作の治療にはbenzodiazepine 薬剤よりはNMDA受容体拮抗薬やAMPA受容体拮抗薬のほうがより合理的であると考えられる。また、多くの抗てんかん薬 (phenobarbital, phenytoin, diazepam など)は、発達期の動物の脳にアポトーシスを引き起こすことが報告されている。一方、topiramate やlevetiracetam ではこのような作用は報告されていない。したがって、症状出現の時期、年齢に合わせ、未熟脳に対する影響の少ないTPMやLEVを中心としてZNS、ACTHなどを組み合わせて使用していく方法が合理的と考えられた。

E. 結論

希少難治性てんかんの多くは発作頻度が高く、発作によりQOLの低下を来している症例が多いため、早期に発作及び脳波所見の改善をはかる必要がある。薬剤の追加及び変更に際しては、作用機序を考慮して専門的に検討する必要がある。そしてCatastrophicな経過が予想される場合には早期に専門医への紹介が必要である。そのため、てんかん外科治療を含めた高度な治療が可能な施設を抽出し登録するシステムの構築が重要となる。破局てんかんの薬物治療としては、症状出現の時期、年齢に合わせ、新生児期には、フェノバルビタール、フォスフェニトインやミダゾラム、リドカイン、クロナゼパムなどを使用し、乳児期から幼児期にかけては未熟脳に対する影響の少ないTPMやLEVを中心としてZNS、ACTHなどを組み合わせて使用していく方法が提唱される。

F. 研究発表

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. 小児科学レクチャー 2. 東京医学社、729-734. 2012

3) 宮本雄策、山本仁

小児のてんかん. 治療 94. 1671-1678. 2012

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