

- eep: Direct evidence from induced neural activities. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (第30回国際臨床神経生理学会). Berlin/Germany; March 19-23, 2014.
5. Usami K, Matsumoto R, Sawamoto N, H M, M I, Fumuro T, et al. Epileptic network associated with hypothalamic hamartoma: an EEG-fMRI. 14th Asia and Oceanian Congress of Neurology (第14回アジアオセアニア神経学会). Macao/China; March 2-5, 2014.
 6. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Shibata S, Inano R, et al. Intraoperative language network monitoring by means of cortico-cortical evoked potential. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (第30回国際臨床神経生理学会). Berlin/Germany; March 19-23, 2014.

国際学会 (招請講演・シンポジウム)

1. Ikeda A. Future electrophysiological approaches in defining the epileptogenic zone. Electrophysiological markers of the epileptogenic zone. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (第10回アジアオセアニアてんかん学会). Singapore; August 7-10, 2014.
2. Ikeda A. How to get published in Epilepsia and Epileptic Disorders, How to get published in Epilepsia. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (第10回アジアオセアニアてんかん学会). Singapore; August 7-10, 2014.
3. Ikeda A. Is it Epilepsy? Using Cutting Edge Technology to Make a Diagnosis, Choosing the Right Antiepileptic Drug (AED) for the Long Term Management of Epilepsy. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (第10回アジアオセアニアてんかん学会). Singapore; August 7-10, 2014.
4. Ikeda A. Epilepsy Cares in Japan. 19th Korean Epilepsy Congress (第19回韓国てんかん学会). Seoul/Korea; June 12-14, 2014.
5. Ikeda A, Kanazawa K, Kunieda T. "Determination of epilepsy focus" Ictal DC shifts and HFO as surrogate markers of epileptogenicity. 8th Asian Epilepsy Congress. Tokyo; October 4, 2014.
6. Inouchi M. Posterior Parietal Cortex in Reaching Movements of Humans in Epilepsy Surgery. 19th Korean Epilepsy Congress (第19回韓国てんかん学会). Seoul/Korea; June 12-14, 2014.
7. Matsumoto R. Reducing morbidity and mortality in the epilepsy monitoring unit. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (第10回アジアオセアニアてんかん学会). Singapore; August 7-10, 2014.
8. Matsumoto R. In vivo investigation of functional brain networks by CCEPs. Single pulse electrical stimulation to probe human brain connectivity and epileptogenicity. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) (第30回国際臨床神経生理学会). Berlin/Germany; March 19-23, 2014.

書籍

【編集書籍】

1. 池田昭夫主編集; 松本理器、木下真幸子副編集: 症例から学ぶ戦略的てんかん診断・治療. 東京、南山堂、2014.

2. 日本てんかん学会（亀山茂樹、馬場啓治主編集；池田昭夫、副編集）： てんかん専門医ガイドブック てんかんにかかわる医師のための基本知識. 東京、診断と治療社、2014.

【書籍 Book chapters】

1. 宇佐美清英、松本理器、池田昭夫： 10章：睡眠と前頭葉てんかん. 睡眠とてんかん（千葉茂編）. 東京、ライフ・サイエンス、2014
2. 金澤恭子、池田昭夫： DC 電位、Annual Review 神経 2015、東京、中外医学社、2014（印刷中）
3. 池田昭夫： 今日の治療指針 2014 年版. 私はこう治療している vol 56. 東京、医学書院、2014、879-82.
4. 小林勝哉、池田昭夫： てんかんの診断と治療. 診療ガイドライン up to date 2013-2014（門脇孝、小室一成、宮地良樹監修）. 東京、メディカルレビュー社、2014、477-89.

【総説 Review papers】

1. 井上岳司、松本理器、池田昭夫： 思春期・成人発症のてんかんの治療. 日本臨床 2014、172、2014-5.
2. 下竹昭寛、松本理器、池田昭夫： てんかん治療の進歩. 神経内科 2014、80、210-7.
3. 武山博文、松本理器、三枝隆博、池田昭夫： 側頭葉てんかんの認知機能と扁桃体. Clinical Neuroscience 2014、32、680-2.

【書籍翻訳 Translated chapters】

1. 井上岳司、小林勝哉、下竹明寛、池田昭夫： 第 50 章 てんかん発作とてんかん（パート VII 無意識下および意識下の神経情報処理）. カンデル神経学（日本語翻訳版）. 東京、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2014.

雑誌

1. Hashi S, Yano I, Shibata M, Masuda S, Kinoshita M, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Matsubara K: Effect of CYP2C19 polymorphisms on the clinical outcome of low-dose clobazam therapy in Japanese patients with epilepsy. Eur J Clin Pharmacol, 2014 (in press)
2. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Shibata S, Shimotaka A, Kikuchi T, Satow T, Mikuni N, Fukuyama H, Ikeda A, Miyamoto S: Neural correlates of mirth and laughter: a direct electrical cortical stimulation study. Cortex 2014, (in press)
3. Fumuro T, Matsushashi M, Miyazaki T, Inouchi M, Hitomi T, Matsumoto R, Takahashi R, Fukuyama H, Ikeda A: Alpha-band desynchronization in human parietal area during reach planning. Clin Neurophysiol 2014, (in press).
4. Fumuro T, Matsumoto R, Shimotake A, Matsushashi M, Inouchi M, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Network hyperexcitability in a patient with partial reading epilepsy: Converging evidence from magnetoencephalography, diffusion tractography, and functional magnetic resonance imaging. Clin Neurophysiol 2014, (in press).
5. Kanazawa K, Matsumoto R, Imamura H, Matsushashi M, Kikuchi T, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A: Intracranially-recorded ictal direct current shifts may precede high frequency oscillations in human

- epilepsy. Clin Neurophysiol 2014, (in press).
6. Kanazawa K, Matsumoto R, Shimotake A, Kinoshita M, Otsuka A, Watanabe O, Tanaka K, Takahashi R, Ikeda A: Persistent frequent subclinical seizures and memory impairment after clinical remission in smoldering limbic encephalitis. Epileptic Disord 2014 Sep;16(3):312-7.
 7. Kobayashi K, Hitomi T, Matsumoto R, Kondo T, Kawamata J, Matsuhashi M, Hashimoto S, Ikeda H, Koide Y, Inoue Y, Takahashi R, Ikeda A: Long-term follow-up of cortical hyperexcitability in Japanese Unverricht-Lundborg disease. Seizure 2014 Oct;23(9):746-50.
 8. Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S: Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. Human Brain Mapping 35:4345-4361 (2014).
 9. Fumoto N, Mashimo T, Masui A, Ishida S, Mizuguchi Y, Minamimoto S, Ikeda A, Takahashi R, Serikawa T, Ohno Y: Evaluation of seizure foci and genes in the LgilL385R/+ mutant rat. Neuroscience Research 2014, 80: 69-75.
 10. Jingami N, Matsumoto R, Ito H, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Ikeda A, Takahashi R: A novel SCN1A mutation in a cytoplasmic loop in intractable juvenile myoclonic epilepsy without febrile seizures. Epileptic Disord 2014, 16: 227-31.
 11. 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 2014, 24: 54-62.
 12. Wang B, Wang X, Ikeda A, Nagamine T, Shibasaki H, Nakamura M: Automatic reference selection for quantitative EEG interpretation: Identification of diffuse/localised activity and the active earlobe reference, iterative detection of the distribution of EEG rhythms. Med Eng Phys 2014, 36: 88-95.
 13. 戸島麻耶, 人見健文, 陣上直人, 谷岡洸介, 山門穂高, 松本理器, 高橋幸利, 池田昭夫, 高橋良輔: 急性無菌性髄膜脳炎の経過中に局所性皮質反射性ミオクローヌスを呈し抗グルタミン酸受容体抗体が検出された2例. 臨床神経学 2014, 54: 543-9.
 14. Matsumoto R, Mikuni N, Nanaka K, Usami K, Fukao K, Kunieda T, Takahashi Y, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A: Did parietal tumor produce triple seizure foci by anti-NMDAR antibody? Epil Disord, (in press), 2015
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究分担者 渡辺 英寿 自治医科大学 教授

研究要旨

難治性てんかんの自験例につき症例を逐次登録する事業に参加する。倫理委員会の承認を得るのに時間を費やしたため、登録事業はようやく準備ができた段階であり、今後の登録を期待している。

A. 研究目的

難治性てんかんの自験例につき症例を逐次登録する事業に参加する。

B. 研究方法

最初のステップとして本学内の倫理審査委員会から臨床研究としての承認を得る。対象疾患は過去3年から本研究を開始後の難治性の側頭葉てんかんで海馬摘出術を施行した症例とする。

（倫理面への配慮）

症例登録のために倫理委員会の審査を得た後、患者からの書面での承諾を得てから登録を行う。

C. 研究結果

本年は倫理委員会の承認を得るために多くの時間を費やし、去る2月に承認を得たところである。過去の症例に関しては、順次外来で承諾を得つつ登録を開始している。

D. 考察

全国的な症例登録に関しては外科系の全例登録研究が先行している。平成23年より、日本外科学会、日本消化器外科学会などの各種

臨床学会が中心となって、『一般社団法人 National Clinical Database』（以下、NCD）を設立し、全国の手術症例を登録するもので平成23年に発足している。目的は、医療の現状を把握することによって、医療の質の改善に向けた検討を行うことでてんかんにおける本研究と目的を同一としている。私の所属する脳神経外科学会でも平成26年から登録に参加している。

さててんかんの本研究に関しては、過去3年で当施設では10例の側頭葉てんかんの切除手術を行っている。今後は例年とペースであれば年間に3-4例の症例が登録可能と考えている。

E. 結論

登録事業はようやく準備ができた段階であり、今後の登録を期待している。

G. 研究発表

論文発表

1. 小黒恵司, 横田英典, 檀一平太, 渡辺英寿: 倍密度光トポグラフィーへの挑戦. 認知神経科学14(1):27-34, 2012.

2. 渡辺英寿:NIRS検査によるてんかん焦点の診断. シリーズアクチュアル脳神経疾患の臨床てんかんテキストNew Version:149-157, 2012.
3. 小黒恵司, 横田英典, 伊沢彩乃, 檀一平太, 渡辺英寿, 光トポグラフィーの基礎と応用 倍密度光トポグラフィーへの挑戦, 認知神経科学, 13巻2号 Page169, 2011

学会発表

1. 小黒恵司, 横田英典, 水谷勉, 佐野俊文, リゼキエドミ エディソン, 檀一平太, 渡辺英寿:光トポグラフィーのてんかん焦点診断への応用(シンポジウム). 第15回日本ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2013年7月5日.
2. 小黒恵司, 横田英典, 水谷勉, 渡辺英寿:栃木県内てんかん診療の実際とネットワーク構築-エピネット栃木. 紹介患者動向. 1, 2次診察施設アンケート-. 第47回日本てんかん学会学術集会, 北九州, 2013年10月11日.

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

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究分担者 奥村 彰久 愛知医科大学小児科 教授

研究要旨

我が国における希少難治性てんかんの診療内容を全国規模で集計したデータはいまだ存在しない。この研究の目的は、希少難治性てんかんのレジストリを構築しその全体像を明らかにすること、また、そのデータを用いて、治療や疾患経過についての研究を大規模かつ円滑に行えるようにすることである。そのため我々は、診療中の難治性てんかんのレジストリへの登録を行った。登録した症例はウェスト症候群5例、進行性ミオクローヌステんかん1例で、これらの症例の病因、治療経過は多様であった。登録した症例は今後も縦断的研究を行い、また、症例のレジストリ登録も継続する。症例を蓄積することにより、我が国の希少難治性てんかんの全体像が明らかになるだけでなく、そのデータは治療や疾患経過についての今後の研究にも有用である。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの診療は数多くの施設で行われているが、我が国におけるその頻度、内訳、治療方法、経過などを全国的な協力体制の下で集計した研究は未だ存在しない。この研究の目的は、希少難治性てんかんのレジストリを構築することによって、我が国における希少難治性てんかんの全体像を明らかにし、そのデータを今後の研究に活かせるよう整備することである。我々は、当施設で診療を行っているウェスト症候群をはじめとする難治性てんかんの登録を行い、レジストリの補完に努めることとした。

B. 研究方法

愛知医科大学病院では約200例のてんかん症例の定期的診療を行っている。このなかから、対象となる21疾患およびその他の難治性てんかん症例の登録を行った。登録を行った各症例について、てんかんの発症時期、遺伝学的背景その他のてんかんを惹起したと考え

られる原因、知的障害の有無とその程度、画像異常の有無、治療内容などについての情報を提供した。そのデータを用いて、各疾患の年間発生数などの横断的研究、および、年次経過ごとの変化についての縦断的研究を行う。（倫理面への配慮）

本研究においては臨床情報の登録を行うのみで、採血などの侵襲を伴う行為は行なわなかった。レジストリに登録する個人情報、生年月日および各施設におけるIDのみとし、当施設以外ではレジストリから個人の特定を行うことができないように配慮した。本研究についての情報を当施設のホームページに掲載し、本研究についての問い合わせ、および参加の是非についての患者の希望を今後も表明できるようにする。

C. 研究結果

当施設からは、ウェスト症候群5例、進行性ミオクローヌステんかん（PME）1例の登録を行った。

ウエスト症候群症例の原因疾患は、21 トリソミー (RESR-375)、周産期脳障害 (低酸素性虚血性脳障害) (RESR-380、RESR-383)、LIS1 領域の欠失による滑脳症 (RESR-381)、結節性硬化症 (RESR-382) と多様であった。発症月齢は 5 か月から 8 か月で、月齢が若いことから知的障害の程度の判断は難しいものの、多くの症例で軽度以上の障害があると考えられた。治療については、RESR-380 はゾニサミドが有効であったため ACTH 治療に至らなかったが、その他の症例では ACTH 治療を行った。ACTH 治療に対する反応は、RESR-382 を除いたほとんどの症例で良好であった。RESR-375 は ACTH 治療中にノロウイルス腸炎を発症したため ACTH 治療を中断したが、同時期に発作は消失し、それ以降も再発を認めていない。RESR-382 は ACTH 治療で脳波所見は著明に改善したがスパズム発作は消失しなかった。ACTH は連日投与を 3 週間、确实投与を 1 週間行った。その後トピラメートの投与で発作消失したが食欲不振の副作用に悩まされている。

PME の 1 例 (RESR-498) は 11 歳発症で、日常生活でのミオクローヌス、全身痙攣、音過敏を認めた。体性感覚誘発電位にて巨大波を認め、PME と診断した。クロナゼパムを内服することにより、症状が抑制された。病因未特定であるが、病歴からはウンフェルリヒト・ルンドボルグ病が疑われている。

登録を行った症例については縦断的研究 (RESR-L14) を通じて臨床症状の経年的変化の登録を行う。現在までに登録を行った症例に加えて、当施設からは今後も年間 10 例前後の症例登録が見込める。これらの症例を登録したレジストリを用いることにより、我が国における希少難治性てんかんの年間発生数、臨床症状、治療内容、予後などの全体像が明らかになることが期待できる。

D. 考察

我が国においては難治性てんかんの診療は盛んに行なわれているものの、全国レベルでの統一されたデータベースは存在しなかった。そのため、その頻度や治療内容については、各施設からの比較的小規模な報告を参考にせざるを得ず、その全体像を把握することは困難であった。しかし今回の研究で、全国的なレジストリ登録を行うことによって、その全体像が明らかになると考えられる。

レジストリ登録の際には、アクセスの簡便さおよび登録のしやすさが重要である。アクセスについてはインターネットを使用することにより利便性が向上している。登録のしやすさについては、誤った数値を登録しても自動チェックが行われないなど、改善の余地があると考えられる。生年月日以前の日付を発症年月日に指定できないようにするなどの配慮があった方が、ヒューマンエラーを減少し労力の軽減につながると考えられる。

データの活用方法については、参加施設が自由にデータの利用を行い、解析を行うことができることが望ましい。登録症例のデータを簡単な操作によって表形式で抽出し入手できるようにになれば、レジストリの有用性はさらに高まると考えられる。

E. 結論

希少難治性てんかんのレジストリ登録を行った。当施設からはウエスト症候群 5 例、進行性ミオクローヌスてんかん 1 例の登録を行った。今後も症例を登録・蓄積することにより、その全体像が明らかになるだけでなく、そのデータは経過・治療についての研究にも有用となる。

F. 研究発表

論文発表

1. Okumura A, Abe S, Nakazawa M, Shimizu T.

2. Is attitude toward epilepsy and driving affected by media coverage? *Pediatr Int.* 2014; 56(5): 759-762.
3. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Shimizu T. 3p Interstitial Deletion Including PRICKLE2 in Identical Twins With Autistic Features. *Pediatr Neurol.* 2014; 51(5):730-733.
4. Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, Yahata Y, Okumura A, Ishida Y, Miyawaki T, Okabe N, Sata T, Mizuguchi M. Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 E coli O111 outbreak in Japan. *Neurology.* 2014 Feb 18; 82(7): 564-572.
5. Kato T, Tsuji T, Hayakawa F, Kubota T, Kidokoro H, Natsume J, Watanabe K, Okumura A. A new electroencephalogram classification with reduced recording time in asphyxiated term infants. *Brain Dev.* 2014; 36: 372-379.
6. Kamiya K, Tanaka F, Ikeno M, Okumura A, Aoki S. DTI tractography of lissencephaly caused by TUBA1A mutation. *Neurol Sci.* 2014; 35(5): 801-803.
7. Niizuma T, Okumura A, Kinoshita K, Shimizu T. Acute encephalopathy associated with human metapneumovirus infection. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67(3): 213-215.
8. Tsuji T, Okumura A, Kidokoro H, Hayakawa F, Kubota T, Maruyama K, Kato T, Oshiro M, Hayakawa M, Watanabe K. Differences between periventricular hemorrhagic infarction and periventricular leukomalacia. *Brain Dev.* 2014; 36(7): 555-562.
9. Ando N, Okumura A, Kobayashi S, Negishi Y, Hattori A, Okanishi T, Abe S, Ikeno M, Igarashi A, Saitoh S, Shimizu T. Fulminant encephalopathy with marked brain edema and bilateral thalamic lesions. *Neuropediatrics* 2014; 45(4): 256-260.
10. Natsume J, Maeda N, Itomi K, Kidokoro H, Ishihara N, Takada H, Okumura A, Kubota T, Miura K, Aso K, Morikawa T, Kato K, Negoro T, Watanabe K. PET in Infancy Predicts Long-Term Outcome during Adolescence in Cryptogenic West Syndrome. *Am J Neuroradiol* 2014; 35(8):1580-1585.
11. Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M. Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures. [e-journal, open access] *Mediators Inflamm.* 2014;2014:564091.
12. Fukasawa T, Suzuki M, Kato T, Hayakawa F, Miura K, Kidokoro H, Kubota T, Okumura A, Maruyama K, Hishikawa Y, Itomi K, Negoro T, Watanabe K, Natsume J. Characteristics of epilepsy occurring in the first four months. *Brain Dev.* 2014; 36(9): 752-757.
13. Ohkuma Y, Hayashi T, Yoshimine S, Tsuneoka H, Terao Y, Akiyama M, Ida H, Ohashi T, Okumura A, Ebihara N, Murakami A, Shimozawa N. Retinal Ganglion Cell Loss in X-linked Adrenoleukodystrophy with an ABCD1 Mutation (Gly266Arg). *Neuro-Ophthalmology*, 2014; 38(6): 331-335.

14. Igarashi A, Okumura A, Komatsu M, Tomita O, Abe S, Ikeno M, Saito M, Nakazawa T, Shimizu T. Amplitude-integrated EEG revealed nonconvulsive status epilepticus in children with non-accidental head injury. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18(6): 806-810.
 15. Kurahashi N, Tsuji T, Kato T, Ogaya S, Umemura A, Yamada K, Kurahashi H, Maruyama K, Takeuchi T, Kubota T, Saitoh S, Natsume J, Okumura A. Thalamic lesions in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Pediatr Neurol*. 2014; 51(5): 701-705.
 16. Ohkawa N, Okumura A, Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, Sato H, Shimizu T. Cerebrospinal fluid oxidative stress marker levels and cytokine concentrations in a neonate with incontinentia pigmenti. *Pediatr Neurol*. 2014; 51(5): 737-740.
1. 学会発表
1. Akihisa Okumura, Atsushi Ishii, Mutsuki Shioda, Hiroyuki Kidokoro, Masako Sakauchi, Shino Shimada, Toshiaki Shimizu, Makiko Osawa, Shinichi Hirose, Toshiyuki Yamamoto. English session: A Recurrent KCNT1 Mutation in Two Sporadic Cases with Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy. 第56回小児神経学会総会、浜松、2014.5.29.
 2. Akihisa Okumura, Atsushi Ishii, Mutsuki Shioda, Hiroyuki Kidokoro, Masako Sakauchi, Shino Shimada, Toshiaki Shimizu, Makiko Osawa, Shinichi Hirose, Toshiyuki Yamamoto. A Recurrent KCNT1 Mutation in Two Sporadic Cases with Migrating Partial Seizures. The joint congress of the 16th annual meeting of Infantile Seizure Society and the 16th annual congress of the Turkish Child Neurology Association, Cappadocia, Turkey, 2014.6.24.
 3. Akihisa Okumura. Invited lecture: Neonatal seizures: New perspectives The 42th Annual Symposium Korean Child Neurology Society, Buyeo, 2014.5.16.
 4. 奥村彰久. プレコングレスセミナー: 早産児の脳波・aEEG: 正常と異常. 第56回小児神経学会総会、浜松、2014.5.28.
 5. 奥村彰久. 招待講演: 小児の脳炎・脳症: 最近の話題. 第311回日本小児科学会北陸地方会・第9回日本小児科学会福井地方会、福井、2014.6.8.
 6. 奥村彰久. ランチョンセミナー 小児難治てんかんにどう対処するか: 薬物療法. 第48回日本てんかん学会学術集会、東京、2014.10.3.
 7. 奥村彰久. 目で見るてんかん. 第34回日本看護科学学会学術集会、名古屋、2014.11.29.
 8. 奥村彰久. シンポジウム West 症候群の診断と治療を巡って: スパズムの発作時脳波. 第48回日本てんかん学会学術集会、東京、2014.10.2.
- 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

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究：

West 症候群における静注免疫グロブリン療法の有効性と血清・髄液サイトカインの変化

研究分担者 浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター 神経科部長

研究要旨

希少難治性てんかんの一つである West 症候群に対する静注免疫グロブリン (IVIG) 療法の作用機序と West 症候群の病態の解明のため、IVIG 投与前後のサイトカインの検討を行った。ACTH 療法が未施行の West 症候群 11 例に対して、IVIG 療法を行い IVIG 投与前後に血清と髄液のサイトカイン (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN γ , GM-CSF, IL-18, TNF α) を計測し、治療前後の変化、ならびに IVIG の有効性による差を検討した。発作が消失した有効群 (5 例)、発作が残存した無効群 (6 例) の 2 群間で比較すると IVIG 療法前において、血清 IL-18 が無効群では 456.6 ± 174.9 pg/ml、有効群では 231.0 ± 72.5 pg/ml と有意差を認めた ($p < 0.05$)。IVIG 投与前後の変化では、血清 IL-18 が無効群では全例で低下したが、有効群では 5 例中 3 例で上昇した。また髄液 IL-8 は無効群では IVIG 後に全例で上昇を認めたが、有効群では 5 例中 3 例で低下した。IL-18 は発作重積で増加し神経保護的作用が報告され、髄液 IL-8 はスパズムス、ヒプスアリスミアの持続との関連が示唆されており、血清 IL-18 と髄液 IL-8 は West 症候群の病態や IVIG の作用機序の解明にも重要な因子であることが考えられた。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの一つである West 症候群は、特徴的な臨床発作であるてんかん性スパズムスと特異な脳波所見であるヒプスアリスミアを呈する。他のてんかん症候群から West 症候群が際だっているもう一つの特徴は、通常の抗てんかん薬治療が無効なことが多く、免疫修飾療法と言える ACTH 療法の有効性が高く、静注免疫グロブリン (IVIG) 療法が有効な症例も報告されていることである。今回、免疫修飾療法の一つである IVIG 療法の、West 症候群に対する有効性の機序とその病態を解明するために IVIG 療法前後の血清・髄液サイトカインの変化を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象はてんかん性スパズムス、ヒプスアリスミアを認めて当センター神経科に入院し、Vitamin B6 (20-50mg/kg/day) が無効で、ACTH 療法前に IVIG 療法 (200-500mg/kg/日) を施行した West 症候群患者 11 例である。IVIG を 3 日間連続投与 (初期導入 IVIG) し、2 週間以内にスパズムスが消失した場合、その後 2 週間おきに 1 回、IVIG (同量) を最大 7 クール施行 (維持 IVIG) した。初期導入 IVIG 前と初期導入 IVIG 後 2 週間以内に血液および髄液を採取し、血清と髄液のサイトカインを計測した。初期導入 IVIG の有効性に関し、投与 2 週以内に発作が 1 週間以上消失した有効群と、発作が残存した無効群に分類し、2 群間で各

種サイトカイン値を比較検討した。サイトカインの計測は IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN γ , GM-CSF をビーズアッセイ法で, IL-18, TNF α を ELISA 法で行った。試薬はそれぞれ Human Custom Luminex Kit (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN γ , GM-CSF) (Life Technologies), Human IL-18 ELISA Kit (IL-18) (Medical & Biological Laboratories Co), TNF α (TNF α) (SIEMENS) を使用した。統計学的検定は, 統計ソフト SPSS statistics version 19 (IBM) を用い, 項目に応じて Fisher's exact 検定, Mann-Whitney の U 検定を行った。

(倫理面への配慮)

なお, 本研究のサイトカイン計測は, 埼玉県立小児医療センター倫理委員会の承認 (2009年10月22日) を得て, 書面で患児保護者の同意を取得して行った。

C. 研究結果

初期導入 IVIG 後に発作が消失した有効群は 5 例 (潜因性 1 例, 男 4 例), 無効群は 6 例 (潜因性 1 例, 男 2 例) だった。有効群, 無効群それぞれの初期導入 IVIG 投与量は 229-347mg/kg/日 (中央値 298mg/kg/日), 202-463mg/kg/日 (中央値 309mg/kg/日), 発症月齢は 3-8 か月 (中央値 5.0 か月), 3-15 か月 (中央値 5 か月), 発症から治療開始までの treatment lag は 21-125 日 (中央値 59 日), 14-125 日 (中央値 54 日) と 2 群間で有意差はなかった。なお, 症候性 West 症候群の病因は有効群では結節性硬化症 2 例, 新生児仮死 1 例, 知的障害 1 例, 無効群では Down 症候群 2 例, 脳室周囲白質軟化症 1 例, Miller Dieker 症候群 1 例, 原因不明の知的障害が 1 例だった。

IVIG 療法前の血清, 髄液サイトカイン示す (表 1)。

表 1 IVIG 療法前の血清, 髄液のサイトカイン

	血清 (n = 11)	髄液 (n = 11)
	mean \pm SD (pg/ml)	mean \pm SD
IL-1 β	11.8 \pm 18.1*	0.0 \pm 0.0*
IL-2	4.2 \pm 7.2	0.0 \pm 0.0
IL-4	5.2 \pm 10.9	4.9 \pm 10.3
IL-5	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
IL-6	7.9 \pm 17.7	1.6 \pm 6.5
IL-8	80.0 \pm 144.4*	124.7 \pm 101.0*
IL-10	28.1 \pm 66.4*	1.2 \pm 5.6*
IL-17	5.8 \pm 24.2	2.5 \pm 8.3
IL-18	351.6 \pm 181.0*	1.0 \pm 2.8*
GM-CSF	9.6 \pm 22.8	0.0 \pm 0.0
IFN γ	0.7 \pm 2.3	0.0 \pm 0.0
TNF α	19.7 \pm 7.5*	6.2 \pm 3.5*

(* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

IVIG 療法前では, IL-1 β , IL-10, IL-18, TNF α が髄液より血清で有意に高値であり, IL-8 は血清より髄液で有意に高値であった。

有効群と無効群の 2 群間で血清, 髄液サイトカイン値を比較すると IVIG 療法前において, 有効群では血清 IL-18 が 231.0 \pm 72.5 pg/ml, 無効群では 456.6 \pm 174.9 pg/ml と有意に低値 ($p < 0.05$) であったが, 初期導入 IVIG 後には 2 群間に有意差を認めなかった。初期導入 IVIG 前後の変化では, 血清 IL-18 が有効群では 5 例中 3 例で上昇を認め, 無効群では全例で低下した。また髄液 IL-8 は有効群の 5 例中 3 例で低下, 無効群では全例で上昇を認めた。

D. 考察

これまでに、てんかんの病態において免疫学的機序の関与は報告されており、特に IL-1 β は催けいれん性物質として多数の報告がある¹⁾。West 症候群に関しては、各種の治療前のサイトカインに関しては複数の報告がなされているが、治療前後の変化に関する報告は少なく、IVIG 療法による治療反応性とサイトカインの変化に関する報告はない。

血清 IL-18 は、視床下部・下垂体・副腎系の活性により増加し、ストレスによる反応、IFN- γ 、IL-6 を介した生体防御反応や免疫系の過度の活性による臓器障害に関与する可能性が報告されている²⁾。てんかんに関しては、ラットの痙攣重積後に海馬内歯状細胞、錐体細胞、アストロサイト、ミクログリアで IL-18 が上昇したこと、IL-18 の脳室内注入によりてんかん重積状態による神経障害の軽減が報告されている³⁾。以上から IL-18 はてんかん重積状態による神経障害を軽減する神経保護作用が考えられている。West 症候群発症の仮説として、corticotropine releasing hormone (CRH) 仮説、すなわち催けいれん性のある CRH が胎生期のストレスにより持続的に高値である病態が提唱されている⁴⁾。母胎の慢性的なストレスで胎盤から分泌される CRH は胎児の海馬に作用すること⁵⁾、ストレスにより扁桃体と海馬で CRH が合成されること⁶⁾、増加した CRH が海馬のてんかん発症の閾値を下げること⁷⁾、CRH が IL-18 を誘導することが報告されている⁸⁾。本検討では、治療前血清 IL-18 は全例において正常上限基準値より高値で、髄液と比較して有意に血清値が高値であった。以上の点から、末梢血中での IL-18 産生亢進が spasms の発症と関与している可能性が考えられた。IL-18 の治療による変化に関しては、ラットにおいて ACTH 療法後の IL-18 mRNA と pro-IL-18 peptide の上昇⁹⁾、

ヒトにおいても ACTH 療法後の血清 IL-18 上昇が報告されている¹⁰⁾。本検討でも有効群においては IVIG 後に 5 例中 3 例で血清 IL-18 が上昇し、無効例では全例低下した。ストレスとともに視床下部・下垂体・副腎系の活性により IL-18 は増加するため、ACTH 療法後の IL-18 増加は当然であろう。IVIG 療法に関してもストレス、IL-6 増加などに伴い、同様に血清 IL-18 の更なる上昇が推定される。これに対し、IVIG 無効例においては全例で血清 IL-18 が低下したことは、IL-18 に関与する feedback 機構の異常が推定できる。慢性的な CRH 高値が存在し、視床下部・下垂体・副腎系の機能異常が West 症候群の発症に関与するという Baram らの CRH 仮説⁴⁾は、CRH による tachyphylaxis で ACTH 療法による脳血管の反応異常¹¹⁾がもたらされることと同様に、この病態の解釈に支持的と思われる。

血清 IL-8 は好中球と T 細胞の遊走や接着分子としての機能を有し、抗ウイルス性サイトカインである IFN- γ の産生を促進すること等が判明している一方、てんかんに関する報告は少なく、てんかんと関連性は不明である。Billau らは難治性てんかんに対する IVIG 療法で、IVIG 療法後に髄液 IL-8 上昇を認めしたが、髄液 IL-8 と発作抑制の関連性は見いだせなかったと報告した¹²⁾。本検討では、有効群の 60% の症例において IVIG 投与後に髄液 IL-8 の減少、無効群では全例で上昇を認めた。Billau らの報告では、50% 以上の発作抑制を有効群として比較し、発作の完全抑制例は 0 例だったため、発作抑制との関連性を見いだせなかったのかもしれない。その上で、Billau らはヒプスアリスミアの持続は髄液 IL-8 高値と関連すると指摘している。本検討においても IVIG 療法前の髄液 IL-8 高値、ならびに無効例における髄液 IL-8 高値の持続を確認できた。さらに、IVIG 療法前の髄液 IL-8 は

血清 IL-8 より有意に高値であった。髄液 IL-8 高値は、スパズムス、もしくはヒプスアリスミアと関連している可能性が高く、繰り返すスパズムス、ヒプスアリスミアの持続が髄液 IL-8 高値をもたらす可能性が推測された。

E. 結論

West 症候群の一部に IVIG 療法が有効な症例が存在した。さらに、IVIG 療法による血清 IL-18 と髄液 IL-8 の変化は IVIG 療法の有効性と関連し、West 症候群における IVIG 療法ではサイトカインの変動を介した免疫修飾作用が関連していると推測された。特に髄液 IL-8 は繰り返すスパズムス、持続するヒプスアリスミアと関連している可能性が高い。IVIG の作用機序の解明のみならず、West 症候群の病態の解明において免疫学的な要素は重要な因子と考えられた。

【参考文献】

- 1) Vezzari A, Conti M, De Kuigi A, et al. Interleukin-1beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainite application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci* 1999;19:5054-5065.
- 2) Sugama S, Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res Rev* 2008;58:85-95.
- 3) Ryu HJ, Kim JE, Kim MJ, et al. The protective effects of interleukin-18 and interferon- γ on neuronal damages in the rat hippocampus following status epilepticus. *Neuroscience* 2010;170:711-721.
- 4) Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis. *Ann Neurol* 1993;33:231-236.
- 5) Avishai-Eliner S, Brunson KL, Sandman CA, Baram TZ. Stressed-out, or in (utero)? *Trends Neurosci* 2002;25:518-524.
- 6) Hatalski CG, Guirguis C, Baram TZ. Corticotropin releasing factor mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus and the central nucleus of the amygdala is modulated by repeated acute stress in the immature rat. *J Neuroendocrinol* 1998;10:663-669.
- 7) Hollrigel GS, Chen K, Baram TZ, Soltesz I. The pro-convulsant actions of corticotropin-releasing hormone in the hippocampus of infant rats. *Neuroscience* 1998;84:71-79.
- 8) Yang Y, Hahm E, Kim Y, et al. Regulation of IL-18 expression by CRH in mouse microglial cells. *Immunol Lett.* 2005;98:291-296.
- 9) Conti B, Sugama S, Kim Y, et al. Modulation of IL-18 production in the adrenal cortex following acute ACTH or chronic corticosterone treatment. *Neuroimmunomodulation* 2000;8:1-7.
- 10) 小一原玲子, 浜野晋一郎, 山本英明, 山口明, 大石勉. ウエスト症候群の血漿・髄液中サイトカインおよび血漿 ACTH 濃度の検討. *てんかん研究* 2012;30:27-34.
- 11) Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, Tanaka M, Minamitani M, Eto Y. Regional Cerebral Blood Flow and Developmental Outcome in Cryptogenic West Syndrome. *Epilepsia* 2007;48:114-119
- 12) Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, Kasran A, Wouters C, Lagae L.

Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia* 2007;48:1739-1749.

G. 研究発表

論文発表

- 1) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 大場温子, 田中学, 南谷幹之, 井田博幸: 小児てんかん重積状態および発作頻発に対する fosphenytoin の有用性, てんかん研究. 2014 ; 31 : 491-497
- 2) 平田佑子, 浜野晋一郎, 加藤光広, 井田博幸: ARX ポリアラニン伸長変異による X 連鎖性 West 症候群とその自然寛解が疑われる同胞例. *小児科臨床* 2014;67:1143-1147
- 3) Yamada Y, Nomura N, Yamada K, Matsuo M, Suzuki Y, Sameshima K, Kimura R, Yamamoto Y, Fukushi D, Fukuhara Y, Ishihara N, Nishi E, Imataka G, Suzumura H, Hamano S, Shimizu K, Iwakoshi M, Ohama K, Ohta A, Wakamoto H, Kajita M, Miura K, Yokochi K, Kosaki K, Kuroda T, Kosaki R, Hiraki Y, Saito K, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Wakamatsu N.: The Spectrum of ZEB2 Mutations Causing the Mowat-Wilson Syndrome in Japanese Populations, *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2014 ; 164A: 1899-1908
- 4) Kato M, Saitsu H, Murakami Y, Kikuchi K, Watanabe S, Iai M, Miya K, Matsuura R, Takayama R, Ohba C, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hamano S, Osaka H, Hayasaka K, Kinoshita T, Matsumoto

N.: PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology*. 2014;82:1587-96

- 5) Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M. Changes in Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Human Herpesvirus-6-Associated Acute Encephalopathy/Febrile Seizures. *Mediators of Inflammation* 2014; Article ID 564091, 8 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/564091>
- 6) Japanese Society of Nuclear Medicine; Optimization Committee for Pediatric Nuclear Medicine Studies, Koizumi K, Masaki H, Matsuda H, Uchiyama M, Okuno M, Oguma E, Onuma H, Kanegawa K, Kanaya S, Kamiyama H, Karasawa K, Kitamura M, Kida T, Kono T, Kondo C, Sasaki M, Terada H, Nakanishi A, Hashimoto T, Hataya H, Hamano S, Hirono K, Fujita Y, Hoshino K, Yano M, Watanabe S.: Japanese consensus guideline for pediatric nuclear medicine: Part1: Pediatric radiopharmaceutical administered doses (JSNM pediatric dosage card). Part2: Technical considerations for pediatric nuclear medicine imaging procedures, *Annals of Nuclear Medicine*. 2014;28:498-503
- 7) Inoue T, Shimizu M, Hamano S, Murakami N, Nagai T, Sakuta R. Epilepsy and West syndrome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Int*. 2014;56:369-72

学会発表

- 1) 南谷幹之, 浜野晋一郎, 田中学, 菊池健二郎, 小一原玲子, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治: てんかん性スパズムを呈したてんかん症例におけるラモトリギンの治療成績についての検討, 第48回日本てんかん学会総会. 東京. 2014.10.3
- 2) Kenjiro Kikuchi, Shin-ichiro Hamano, Ryuki Matsuura, Kotoko Suzuki, Yuko Hirata, Atsuko Oba, Yuji Kumagai, Manabu Tanaka, Motoyuki Minamitani, Hiroyuki Ida: Predictive factors of epilepsy after acute encephalitis/encephalopathy during childhood; a hospital study in 152 patients. 7th IGAKUKEN International Symposium on "Fever, Inflammation, and Epilepsy". Tokyo, 2014.2.21
- 3) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 樋渡えりか, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治, 田中学, 南谷幹之, 中村譲: 小児専門病院におけるけいれん性疾患の救急医療の現状. 第51回埼玉県医学会総会. さいたま市. 2014.2.23
- 4) 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 樋渡えりか, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治, 田中学, 南谷幹之, 井田博幸: 小児てんかん重積状態の病因と転帰, 第56回日本小児神経学会. 浜松市. 2014.5.31
- 5) Kenjiro Kikuchi, Yuko Hirata, Atsuko Oba, Yuji Kumagai, Reiko Koichihara, Manabu Tanaka, Motoyuki Minamitani, Hiroyuki Ida, Shin-ichiro Hamano: Can benign infantile seizures be diagnosed in the acute phase? 第48回日本てんかん学会. 東京. 2014.10.2
- 6) 平田佑子, 浜野晋一郎, 大場温子, 熊谷勇治, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 井田博幸: Levetiracetam 投与初期に発作増悪し増量により著効した多剤薬剤有害事象をもつ一症例, 第117回日本小児科学会学術集会 2014.4.11 名古屋市
- 7) 平田佑子, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 菊池健二郎, 南谷幹之, 田中学, 大場温子, 熊谷勇治: 小児期発症てんかんにおける Levetiracetam の有効性と副作用: 併用薬剤との関係, 第56回日本小児神経学会. 浜松市. 2014.5.30
- 8) 平田佑子, 浜野晋一郎, 大場温子, 熊谷勇治, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 内山眞幸, 小熊栄二: 抗 NMDA 受容体脳炎における 123I-IMP-SPECT と 123I-IMZ-SPECT の変化, 第50回日本小児放射線学会学術集会. 神戸市. 2014.6.28
- 9) 平田佑子, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 松浦隆樹, 南谷幹之, 田中学, 大場温子, 熊谷勇治: 小児期発症てんかん患者におけるレベチラセタム長期投与による血液学的変化, 第48回日本てんかん学会学術集会 2014.10.3 東京
- 10) Hiwatari E, kikuchi K, Hirata Y, Oba A, kumagai Y, Koichihara R, Tanaka M, Minamitani M, Hamano S. The changes of regional accumulation of 123I-*iomazenil* scintigraphy in subcortical band heterotopia. 第48回日本てんかん学会学術集会. 東京. 2014.10.2
- 11) 大場温子, 浜野晋一郎, 熊谷勇治, 平田佑子, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之: West 症候群発症を契機に診断できた結節性硬化症の家族例, 第128回埼玉県小児科医会, 第155回日本小児科学会埼玉地方会. さいたま市. 2014.2.15
- 12) 大場温子, 菊池健二郎, 平田佑子, 熊谷勇治, 小一原玲子, 田中学, 南谷幹之, 浜野晋一郎: 化膿性髄膜炎後てんかんに対する抗てんかん薬の使用状況. 第48回日

- 本てんかん学会学術集会. 東京. 2014. 10. 2
- 13) 熊谷勇治, 小一原玲子, 菊池健二郎, 平田佑子, 大場温子, 田中学, 南谷幹之, 浜野晋一郎: デキストロメトルファンが部分発作に有効であった早期ミオクロニー脳症の1例, 第8回日本てんかん学会関東甲信越地方会. 東京. 2014. 6. 14
- 14) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 高橋幸利, 井田博幸: 小脳失調と同様に自己免疫学的機序が発症に関与したと考えられたミオクロニー失立発作を持つてんかんの1例. 第5回愛宕小児神経精神研究会. 東京. 2014. 3. 12
- 15) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 平田佑子, 熊谷勇治, 大場温子, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之, 井田博幸: West 症候群に対する γ グロブリン療法前後の血清・髄液サイトカイン変化. 第55回日本小児神経学会総会. 浜松市. 2014. 5. 29
- 16) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 平田佑子, 熊谷勇治, 大場温子, 小一原玲子, 菊池健二郎, 田中学, 南谷幹之: West 症候群に対する γ グロブリン療法前後のQ-albumin, TIMP, MMP9 変化. 第48回日本てんかん学会学術集会. 東京. 2014. 10. 2
- 17) 鈴木ことこ, 浜野晋一郎, 田原真由, 菊池健二郎: 難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS) の12歳男児のIMZ-SPECT画像所見の変化, 第56回日本小児神経学会, 浜松市. 2014. 5. 30
- 18) 樋渡えりか, 菊池健二郎, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治, 田中学, 南谷幹之, 浜野晋一郎: 大脳皮質病変を呈したLeigh脳症の4歳女児例, 第56回日本小児神経学会. 浜松市. 2014. 5. 29
- 19) 成田有里, 浜野晋一郎, 南谷幹之, 田中学, 菊池健二郎, 黒田舞, 平田佑子, 大場温子, 熊谷勇治: てんかんに関する心理職の意識調査, 第56回日本小児神経学会. 浜松市. 2014. 5. 31
- 20) 久保田淳, 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 井田博幸: N-desmethyloclobazam 濃度高値により日常生活に支障をきたす眠気を呈した1例, 第56回日本小児神経学会. 浜松市. 2014. 5. 29
- 21) 池本智, 浜野晋一郎, 平田佑子, 鈴木ことこ, 大場温子, 松浦隆樹, 菊池健二郎, 井田博幸: West 症候群のACTH療法前後における¹²³I-*iomazenil* SPECT の変化について, 第56回日本小児神経学会. 浜松市. 2014. 5. 29
- 22) 池本智, 菊池健二郎, 松浦隆樹, 加藤光広, 村上良子, 才津浩智, 松本直通, 浜野晋一郎: 多発奇形, 特徴的な画像所見, ミオクロニー発作を認めPIGA変異から先天性GPIアンカー欠損症と診断した一例, 第48回日本てんかん学会. 東京. 2014. 10. 3

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

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究

研究分担者 加藤 光広 山形大学医学部附属病院 病院教授

研究要旨

脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を特徴とする Aicardi 症候群の診断妥当性を検証するために、Aicardi の提唱する診断基準案を用いて、国内で臨床診断された 5 症例の症状と画像所見を検討した。診断基準案の 3 つの主要徴候（網脈絡膜裂孔、皮質形成異常、異所性灰白質）を満たす症例はなかった。5 例に共通する特徴は、女兒でスパズム発作を呈し、何らかの眼底異常と何らかの脳梁異常を認めることであった。Aicardi 症候群の診断基準案に基づいた症例が少なく、皮質形成異常と異所性灰白質の強調が必要である。

A. 研究目的

Aicardi 症候群は 1965 年に Aicardi らにより初めて報告された脳梁欠損、點頭てんかん、網脈絡膜症を特徴とする先天性奇形症候群である。これらの特徴以外にも様々な脳形成異常、難知性のてんかん発作、重度の知的障害を呈する。患者の大部分が女兒であることから、X 染色体優性遺伝、もしくは常染色体上の限性発現遺伝子の異常が想定されているが、原因遺伝子の同定には至っていない。2010 年の国内調査では 60 例が確認された（加藤光広：Aicardi 症候群の全国疫学調査。平成 22 年度厚生科学研究費（難治性疾患克服研究事業）Aicardi 症候群の遺伝的要因の実態に関する研究。分担研究報告書）。Aicardi 症候群はまれな疾患だが、Aicardi 医師が高名なこともあり、病名自体は国内でもよく知られている。

Aicardi 症候群の診断には Aicardi による診断基準案（Aicardi J, 2005. Brain & Development）が用いられている（表）。診断基準案では主要徴候と支持徴候に分類され、主要徴候のなかでも網脈絡膜裂孔、皮質形成異常、異所

性灰白質は全例に存在すると考えられている。平成 22 年度から Aicardi 症候群の調査を開始し、全国から原因究明を目的とした Aicardi 症候群としての症例相談を受けている。Aicardi による診断基準案を用いて、国内における臨床診断の妥当性を検証する。

表 アイカルディ症候群の診断基準案

主要徴候

スパズム発作^a
網脈絡膜裂孔 (lacunae)^b
視神経乳頭（と視神経）の coloboma、しばしば一側性
脳梁欠損（完全／部分）
皮質形成異常（大部分は多小脳回）^b
脳室周囲（と皮質下）異所性灰白質^b
頭蓋内嚢胞（たぶん上衣性）半球間もしくは第三脳室周囲
脈絡叢乳頭腫

支持徴候

椎骨と肋骨の異常
小眼球または他の眼異常

左右非同期性' split brain' 脳波 (解離性サプレッション・バースト波形)

全体的に形態が非対称な大脳半球

a 他の発作型 (通常は焦点性) でも代替可能

b 全例に存在 (もしくはおそらく存在)

B. 研究方法

2015年の1年間に、国内の医師からAicardi症候群として紹介された5症例について、病歴と頭部MRIを入手し、Aicardiによる診断基準案の項目に合致するかどうか検討した。

症例は全例女児で、症例1は17か月、症例2は15歳、症例3は9か月、症例4は6か月、症例5は2歳である。

項目として1) 臨床症状 (スパズム発作とその他のてんかん発作の発作型と発症時期、脳波所見、眼所見、骨格異常の有無)、2) 画像所見 (脳梁欠損、大脳皮質形成異常、異所性灰白質、嚢胞形成、脈絡叢乳頭腫、小脳・脳幹の異常)を調査し、3) 症例ごとにアイカルディ症候群の診断基準案と照合した。

(倫理面への配慮)

本研究は山形大学医学部倫理審査委員会の承認を得て行った。「脳形成障害の原因解明と治療法開発平成24年8月6日第71号」

C. 研究結果

1) 臨床症状

全例にスパズム発作が認められ、発症時期は生後2週から23か月 (平均6か月)であった。その他の発作は、偏視を伴う半身間代けいれんと向反発作を各1例に認めた。脳波はサプレッション・バーストを2例、焦点性突発波を2例に認めた。サプレッション・バーストの2例は非対称性だが、非同期性は認められなかった。1例の脳波は得られず不明だった。全例に眼底異常を認めたが、明確な網脈絡膜裂孔との記載は

1例のみで、その他、網膜変性と一側小眼球、網脈絡膜萎縮、網膜萎縮、網膜脱色素斑を各1例に認めた。骨格異常は認められなかった。

2) 画像所見

脳梁欠損は完全欠損が1例、吻部膝部欠損が2例、吻部欠損が1例、欠損はなく脳梁菲薄化が1例であった。大脳皮質形成異常は2例に局所的な多小脳回を認めたが、3例では皮質形成異常は認められなかった。異所性灰白質は、皮質形成異常を認めた2例で側脳室周囲に結節状異所性灰白質を認めた。嚢胞は全例に認められ、その部位は左半球間裂、視床上部、右四丘体槽、左後小脳槽、左脈絡叢であった。脈絡叢乳頭腫を1例に認めた。小脳・脳幹の異常は認められなかった。

3) 全例に存在すると考えられる3つの主要徴候 (脈絡膜裂孔、皮質形成異常、脳室周囲異所性灰白質)がすべて認められた症例はなかった。何らかの眼底異常と皮質形成異常、脳室周囲異所性灰白質は、2例に認められた。他の3例は皮質形成異常と脳室周囲異所性灰白質を認めず、脳梁欠損も前方部分欠損もしくは脳梁菲薄化のみであった。

D. 考察

1年間で5例のAicardi症候群が全国から紹介されたが、診断基準案の3つの主要徴候を満たす症例はなかった。脳梁欠損が認められない症例もあり、皮質形成異常と異所性灰白質は全例に存在すると考えられるにもかかわらず3例に認められなかった。全例に共通する特徴は、女児でスパズム発作 (點頭てんかん)を呈し、何らかの眼底異常と何らかの脳梁異常を認めることであった。このことは国内でのAicardi症候群の理解の一端を示し、診断基準案が普及していないことを示唆する。Aicardi症候群の原因は未だ不明だが、神経症状の原因は脳形成異常、特に皮質形成異常である。Aicardi自信

が指摘するように、スパズム発作（点頭てんかん）は先天性の脳形成異常に併発しやすい一つの症状であり、スパズム発作（点頭てんかん）自体が必須の症状ではない。これまではスパズム発作が三主徴の一つとして述べられており、誤解が生じやすかった可能性がある。国内ではMRIが普及しており、皮質形成異常と異所性灰白質は所見として把握しやすい。ただしAicardi症候群の皮質形成異常として報告が多い多小脳回は生後12か月前後には皮髄境界が不明瞭になり診断が困難になることを知っておく必要がある。診断基準案が普及し、正しく適用されることによってAicardi症候群の診断精度の向上が見込まれる。それまでは、皮質形成異常と異所性灰白質が診断において重要であることを強調し啓蒙する必要がある。

E. 結論

国内ではAicardi症候群の診断基準案に基づいて正しく診断されている症例が少ない。スパズム発作（点頭てんかん）に代わって皮質形成異常と異所性灰白質の重要性を訴える必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, Kato M, Fukasawa T, Saitsu H, Matsumoto N, Itoh M, Kalnins RM, Chow CW, Harvey AS, Jackson GD, Crino PB, Berkovic SF, Scheffer IE: Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia* 55:e22-6, 2014.

2. 学会発表

- 1) Mitsuhiro Kato: Interneuronopathies

and genetics of the epileptic encephalopathies. 10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress: Singapore ; 2014 年 8 月 (invited lecture)

- 2) Nobuhiko Okamoto, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Mitsuhiro Kato, Shinji Saitoh, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki: Next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. European Society of Human Genetics 2014: Milan, Italy May 31 - June 3, 2014

- 3) Naoko Ishihara, Setsuri Yokoi, Hiroyuki Yamamoto, Jun Natsume, Makiko Tsutsumi, Tamae Ohye, Mitsuhiro Kato, Shinji Saito, Hiroki Kurahashi: Two cases of lissencephaly with marked hydrocephalus caused by *TUBA1A* mutation. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego ; 2014 年 10 月

- 4) Yutaka Negishi, Ayako Hattori, Ikumi Hori, Naoki Ando, Fuyuki Miya, Tatsuhiko Tsunoda, Nobuhiko Okamoto, Mitsuhiro Kato, Mami Yamasaki, Yonehiro Kanemura, Kenjiro Kosaki, Shinji Saitoh: Truncating mutation of *NF1A* causes a brain malformation and urinary tract defect. 64th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics: San Diego ; 2014 年 10 月

- 5) 加藤光広: 次世代シーケンス技術を用いた小児神経稀少難病研究の現状と今後. 第117回日本小児科学会学術集会, 名古屋 ; 2014 年 4 月 (シンポジウム)

- 6) 加藤光広：脳形成異常の分子病態と臨床.
第 56 回日本小児神経学会学術集会，浜松；2014 年 5 月（教育講演）
- 7) 加藤光広：West 症候群および関連症候群.
日本てんかん学会第 9 回てんかん学研修セミナー，東京；2014 年 10 月
- 8) 加藤光広：乳幼児てんかん性脳症の例の遺伝子診断—臨床症状から解析法の選択について．日本人類遺伝学会第 59 回大会・日本遺伝子診療学会第 21 回大会合同大会，東京；2014 年 11 月（シンポジウム）
- 9) 加藤光広：てんかんと皮質形成異常の診療に必要な最近の遺伝知識．第 55 回日本小児神経学会近畿地方会 教育講演，大阪；2014 年 3 月（特別講演）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし