

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

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と頻回のてんかん発作を継続して残す。そのため、患者・家族の負担および医療経済的負担は大きく、適切な診療体制および予防が喫緊の課題である。しかしながら個々の患者数が少ないためその研究は困難である。そのため全国の主要なてんかん診療施設が連携をして全国規模で希少難治性てんかん症候群を集めて、症例分析、治療法の分析を行う試みが重要である。我々は、当施設で加療中の希少難治性てんかん患者の家族を対象にレジストリ登録を行った。現在までに合計 18 例の希少難治性てんかんであるが、West 症候群 4 例、Dravet 症候群 5 例、Lennox 症候群 3 例、CDKL5、Sturge-Weber 症候群、ミオクロニー失立てんかん、Ring20 てんかん症候群、Angelman 症候群、その他の症候性全般てんかんそれぞれ 1 例であった。このうち 3 例は初診であったが、他はいずれも当科で長期加療を行ってきた症例であり、いずれの例でも発作の持続と様々な程度の発達障害を併存していた。新規抗てんかん薬の試み、ACTH 治療やケトン食治療、一部てんかん外科治療の試みも行われていた。今後、登録された多数例の症例の治療法、効果を検証して最も合理的な治療法が選択できるように検討する価値があろう。

研究協力者

伊藤進 東京女子医科大学小児科助教
西川愛 同助教
大谷 松戸クリニック常勤医

「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)にて作成した「希少難治性てんかん診療マニュアル：疾患の特徴と診断のポイント」(診断と治療社、東京、2013)を基に、27+ の希少難治性てんかん疾患(難治性てんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む)のレジストリを全国規模で行い、正確な患者数の把握(予備的研究により10万人あたり4人程度と予想される)医学的および日常・社会生活上の根拠および問題点を抽出し、エビデンスに基づいた診断基準・治療・ケアのガイドラインの作成・改訂および普及を行うことが必

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と難治性てんかん発作を残すために家族や医療経済的にも大きな負担を強い。適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防対策が喫緊の課題である。このため、平成 24～25 年度の「希少難

要である[1]。

今回我々は東京女子医科大学小児科にて加療中の希少難治てんかん患者の登録を患者家族の協力を得て行ったので報告する。本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た（東京女子医科大学倫理委員会 承認番号：3256）。

B. 対象と方法

対象は、現在外来通院中、もしくは入院中の患者の中で希少難治てんかん症候群の定義[1]を満足する患者の患者、もしくは家族よりインフォームドコンセントを得てレジストリの登録を行った。

C. 結果

H27年2月12日までに患者もしくは患者家族より承諾が得られた対象は West 症候群 4 例、Dravet 症候群 5 例、Lennox 症候群 3 例、CDKL5、Sturge-Weber 症候群、ミオクロニー失立てんかん、Ring20 てんかん症候群、Angelman 症候群、その他の症候性全般てんかんそれぞれ 1 例ずつ合計 18 例であった。このうちミオクロニー失立発作てんかん、症候性 West 症候群、Ring20 てんかん症候群それぞれ 1 例は初診患者であった。

D. 考察

希少難治性てんかんは対象となる 27 疾患を含むが、いずれも乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害と難治てんかん発作を主徴とする。West 症候群

のように比較的有効な薬剤、つまり ACTH 療法やバイガバトリンが存在するものもあれば現在まだ治療効果の乏しい抗てんかん薬治療以外まったくないものも存在する。いずれも West 症候群以外は、大規模な前方視的治療研究が可能なものはなく、症例報告が主体でありエビデンスの高い研究はない[2]。

以前、筆者らは厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）乳幼児破局てんかんの実態と診療指針に関する研究（大槻班）にて 6 歳以下発症の難治てんかん症候群の 314 例のてんかん症候群を分析した[3]。その結果、その多くは、特異な臨床・脳波特徴を有する特異な全般てんかん性脳症であり、中でもてんかん性スパズムを主徴とする West 症候群、さらに Lennox-Gastaut 症候群であった。これらの症例の多くは、ケトン食や ACTH にも反応せず、一部の例がてんかん外科手術でも緩和手術の対象であった。

また我々は以前、Rasmussen 症候群、最近ではグルコーストランスポーター1 欠損症候群の全国調査を行ったが、いずれも発達障害と難治てんかん発作を伴うものであった[4,5]。一施設の症例数は限られ、各施設で治療に苦慮している実態が明らかになったが、逆に全国調査で日本人症例の臨床症状や前者ではてんかん外科へのアクセスの問題、後者ではケトン食治療法についてのアクセスの問題が明らかになり多数例の検討が必要であることが痛感された。

希少難治性てんかんの将来にわたる患者・家族の物理的負担および医療経済的負担は大きく、適切で合理的な診療体制および治療の工夫が必要である。そのため全国

の主要なてんかん診療施設が連携をして全国規模で希少難治性てんかん症候群を集めて、症例分析、治療法の分析を行う、また原因の明らかでない症候群に関してはその後遺伝子診断や病理診断を試みることにより新たな診断法、治療法の開発につながる本研究は重大な意義を持つ。今回、合計18例の希少難治性てんかん症候群の登録の承諾あるいは登録を行ったが、いずれも当科で長期加療を行ってきた症例であり、治療に対する反応やその後の経過を確認できるものであった。今回の登録症例においても必ずしも発作予後がすべて不良というわけではなかったが、長期の発作予後は悪くなくとも精神遅滞や自閉症状の合併は多く、治療効果が高く副作用の少ない新たな治療法の開発が望まれる。

E. 結論

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とし重度の発達障害と頻回のてんかん発作を残すが、症例数が少ないためエビデンスのある研究も乏しい。そのため全国の主要なてんかん診療施設が連携をして全国規模で希少難治性てんかん症候群を集めて、症例分析、治療法の分析を行う試みが重要である。我々は、当施設で加療中の合計18例の希少難治性てんかん患者もしくは患者家族の承諾を得て登録あるいは登録中である。今後、登録された多数例の症例の治療法、効果を検証して最も合理的な治療法が選択できるように検討する価値があろう。

文献

- [1] 希少難治性てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診断のポイント。大槻泰介、須貝研司、小国弘量、井上有史、永井利三郎編、診断と治療社 東京 2013年
- [2] Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; United Kingdom Infantile Spasms Study. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005;4:712-7.
- [3] Oguni H, Otsuki T, Kobayashi K, Inoue Y, Watanabe E, Sugai K, Takahashi A, Hirose S, Kameyama S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Baba H, Hong SC, Kim HD, Kang HC, Luan G, Wong TT. Clinical analysis of catastrophic epilepsy in infancy and early childhood: Results of the Far-East Asia Catastrophic Epilepsy (FACE) study group. *Brain Dev* 2013;35 : 786-792.
- [4] 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.
- [5] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose

transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan
Brain Dev. 2014Dec 5.[Epub ahead of print] 2014

G. 研究発表

(1) 論文発表

[1] 塩田 睦記, 小国 弘量. 【けいれん・意識障害】ピンポイント小児医療 けいれんに関する知識 てんかん重積(けいれん重積)状態とけいれん群発. 小児内科 2014; 46: 1221-1225

[2] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】先天代謝異常 膜輸送系の異常 グルコーストランスポーター1 欠損症症候群 日本臨床(別冊神経症候群 III) 2014: 823-826.

[3] 伊藤 進, 小国 弘量. 【てんかん-基礎・臨床研究の最新知見-】 てんかんの治療 小児てんかんの治療 日本臨床 2014; 72: 845-852

[4] 伊藤 進, 小国 弘量. 【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 自己免疫性疾患 その他の炎症性疾患 免疫介在性脳炎 Rasmussen 脳炎. 日本臨床(別冊神経症候群 II) 2014: 728-731.

[5] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. Brain Dev [Epub ahead of print] 2014

[6] Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. Brain Dev

[Epub ahead of print], 2014

[7] Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, Oguni H. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. Brain Dev.[Epub ahead of print] 2014.

[8] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群 VI (第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 グルコーストランスポーター1 (GLUT-1) 欠損症症候群. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 464-467.

[9] 伊藤 康, 小国 弘量. 【神経症候群 (第2版) -その他の神経疾患を含めて- 先天代謝異常症-】別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.28, 2014:823-826.

[10] 小国 弘量.【神経症候群 VI(第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー(失立)脱力発作てんかん. 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 122-125.

2. 学会発表(抄録)

[1] 小国弘量. 診断、治療に苦慮する小児てんかんのマネジメント (ACTH、ケトン食). 第70回東海てんかん集談会、2014年2月1日 グランドホテル浜松 2F「飛鳥」

[2] 小国弘量. 小児てんかんの薬物治療-レベチラセタムを中心に - Living with Neurological Disorders. ホテル阪急インターナショナル 4F「月華」 平成26年6月4日

[3] 小国弘量. 小児科医から見た治療連携の必要性. 関東てんかん治療フォーラム、

会場：御茶ノ水の山の上ホテル 7月14日
(月)19時～

[4] 小国弘量. てんかん発作とその診かた。
第24回日本小児看護科学会共催セミナー。
2014年7月21日 タワーホール舟堀

[5] 小国弘量. 若年性ミオクロニーてんかん。
ラジオ NIKKEI「医学講座」, 2014年7月23日収録

[6] 小国弘量. てんかん性脳症の診断と治療を巡って。
第10回日本てんかん学会近畿地方会特別後援、2014年8月2日(土)
大阪大学中之島センター

[7] 小国弘量. てんかん症候群と臨床神経生理学の昔、今、将来。 第487回日本てんかん学会会長講演。 てんかん研究 2014 ; 32 : 123.

[8] Hirokazu Oguni. Clinical and EEG evolution of Rasmussen's encephalitis.

Preongress symposium: Update of Rasmussen syndrome. 第48回日本てんかん学会プレングレス、てんかん研究 2014 ; 32 : 133.

[9] 伊藤康, 小国弘量など. グルコーストランスポーター1欠損症症候群4例に対するTRH療法の検討. 第56回日本小児神経学会学術集会. 2014年5月29日 浜松.

[10] 伊藤康, 小国弘量. グルコーストランスポーター1欠損症46例の日常生活動作について. 第40回日本重症心身障害学会学術集会. 2014年9月27日. 京都.

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