

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 白石 秀明 北海道大学病院小児科 助教

研究要旨

北海道地区における、希少難治性てんかんレジストリ構築を開始した。長期的探索のためのレジストリと、横断的探索のためのレジストリに関し、患者からの同意に基づき、平成26年12月末時点で、23名の登録を行った。

A．研究目的

希少難治性てんかんの成因、経過を含めた実態調査を行うための、症例登録を行うことにより、未だ克服されていないてんかん発作を駆逐するための治療法の探索、確立を行う。相当長期間にわたる探索研究を行うことにより、本疾患に付随する問題点を明確にすることにより、疾患克服のための体制作りを行うことを目的とする。

B．研究方法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）に基づく、全国調査研究を北海道地区において開始した。

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて許可承認された、研究計画書に基づき、北海道大学病院における研究計画書、患者への説明文書の作成を行い、同院倫理委員会への提出を行い、本年10月30日に同委員会の承認を得た。

国立病院機構名古屋医療センターにて構築された、レジストリシステムを使用し、患者登録を行った。登録内容は、病名、原因、発症時期、知能指標、発作症状、脳波所見、神経画像所見、社会生活状態、手術

所見を登録した。

（倫理面への配慮）

上記研究計画に関しては、北海道大学病院倫理委員会の承認を得ている。研究への参加においては、説明文書に基づき患者本人、あるいはその代諾者に対して説明を行い、文書にて同意を得た。

C．研究結果

23例（男11例、女12例）に対して、説明同意を得た後、登録を行った。年齢は5ヶ月から32歳で、平均16歳1ヶ月であった。

てんかん症候群の内訳は、症候性全般てんかん：3例、症候性局在関連てんかん：17例、未決定てんかん：3例であった。特発性てんかん症例はなかった。

原因は脳血管障害：3例、感染症：3例、皮質形成異常：1例、脳腫瘍：2例、視床下部過誤腫：1例、Leigh脳症：1例、Dravet症候群：3例、海馬硬化症：1例、結節性硬化症：1例、大田原症候群：1例、West症候群：2例、裂脳症：1例、Menkes病：1例、不明：2例であった。発達遅滞合併症例は17例であった。

全例が症例登録の後、横断的研究に登録され

た。

D . 考察

症例登録を行ったが、北海道大学病院は北海道の中で、特に難治てんかん症例が集積する三次病院であり、発達遅滞を合併し、寝たきりで全介助を必要とする難治症例が多く存在した。故に、てんかん発作頻度も高く、また、病因も多岐に渡った。今後、横断研究を進める意味において、様々な症例が存在することは、研究施行において、有用であることが示唆された。

E . 結論

長期的横断研究に対する準備が整いつつある。今後、症例数の蓄積を行い、情報の精度を上げる事により、新たな知見が見いだされる事が期待された。

G . 研究発表

論文発表

1. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* (査読あり) 2014; 36: 21-27.
2. Ito T, Otsubo H, Shiraishi H, Yagy K, Takahashi Y, Ueda Y, Takeuchi F, Takahashi K, Nakane S, Kohsaka S, Saitoh S. Advantageous information provided by magnetoencephalography for patients with neocortical epilepsy. *Brain Dev* (査読あり) 2014 May 10. pii: S0387-7604 (14) 00100-4. doi: 10.1016/j.braindev.2014.04.006. [Epub ahead of print]
3. Glykys J*, Dzhalala V*, Egawa K*, Balena T, Saponjian Y, Kuchibhotla KV, Bacsk

ai BJ, Kahle KT, Zeuthen T, Staley KJ. Local impermeant anions establish the neuronal chloride concentration. *Science*. (査読あり) 2014; 7; 343(6171): 670-5. (* : these authors were equally contributed)

4. Egawa K, Yamada J, Furukawa T, Yanagawa Y, Fukuda A. Cl⁻ homeodynamics in gap-junction-coupled astrocytic networks on activation of GABAergic synapses. *J. Physiol.* (査読あり) 2013; 15: 3901-3917.
5. Egawa K. and Fukuda A. Pathophysiological power of improper tonic GABA conductances in mature and immature models. *Front. Neural Circuits*. (査読あり) 2013 Oct 24; 7: 170 (1-14).
6. Sueda K, Takeuchi F, Shiraishi H, Nakane S, Sakurai K, Yagy K, Asahina N, Kohsaka S, Saitoh S. Magnetoencephalographic analysis of paroxysmal fast activity in patients with epileptic spasms. *Epilepsy Res* (査読あり) 2013; 104: 68-77.
7. 白石秀明 けいれんの機序と原因 小児内科 (査読なし) 2014; 46: 1217-20.

学会発表

1. 中島翠 “Magnetoencephalography relating with volume of focal cortical dysplasia.” 第56回日本小児神経学会学術総会 平成26年5月27日 (浜松市・一般口演)
2. 白石秀明 「脳磁図による非定型良性小児部分てんかんの診断・治療と病態解析」第29回日本生体磁気学会 平成26年5月26日 (吹田市・招待講演)
3. 大塚耕右「Tourette症候群に対する反復経

- 頭蓋磁気刺激療法の有用性」平成26年5月28日 第56回日本小児神経学会(浜松市・一般口演)
4. Midori Nakajima 「Spatial congruence of Magnetoencephalography spike dipoles for focal cortical dysplasia」平成26年8月7日-10日 10th Asian&Oceanian Epilepsy Congress (Singapore・一般口演)
 5. Midori Nakajima “Dynamic statistical parametric mapping (dSPM) for Focal Cortical Dysplasia (FCD) at the bottom of sulcus” 平成26年8月24日-28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・ポスター発表)
 6. Kosuke Otsuka “Diagnostic application of magnetoencephalography for detection of epileptogenic cortical lesion in MRI study” 平成26年8月24日-28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・ポスター発表)
 7. Hideaki Shiraishi (Organizer and Chair): "Impact investigation of MEG as direct diagnostic methods" 平成26年8月24日-28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジウム)
 8. Kiyoshi Egawa "Angelman Syndrome” 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 9. Midori Nakajima "Focal Cortical dysplasia" 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 10. Hideaki Shiraishi "Atypical benign partial epilepsy in childhood (ABPE)" 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 11. Kazuyori Yagyu "Schizophrenia and autism spectrum disorder" 平成26年8月28日 19th International Conference on Biomagnetism (Halifax, Canada・シンポジスト)
 12. Yuki Ueda Special Interest Group 1 「Dravet syndrome: Up-to-Date and future treatment strategy for Dravet syndrome in our institution」10月2日-3日 第48回日本てんかん学会学術集会(東京・招待講演)
 13. 白石秀明「てんかんと睡眠:睡眠中にみられるてんかん発作~発達期」10月2日-3日 第48回日本てんかん学会学術集会(東京・招待講演)
 14. 白石秀明「特異性部分てんかんのAtypical evolutionをめぐって:脳磁図から見えること」10月2日-3日 第48回日本てんかん学会学術集会(東京・招待講演)
 15. Hideaki Shiraishi “Not all but the most patients with CSWS are Atypical benign partial epilepsy in childhood” 平成26年12月5日-9日 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society (Seattle, Washington・ポスター発表)
 16. Midori Nakajima “Volume and location of focal cortical dysplasia with Magnetoencephalography; convexity vs. bottom of sulcus” 平成26年12月5日-9日 68th Annual Meeting of American Epilepsy Society (Seattle, Washington・ポスター発表)
- 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