

平成 26 年度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

分担研究者 小林 勝弘 岡山大学病院小児神経科 講師

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ調査を中国・四国地区で実施するにあたり、端緒として岡山大学倫理委員会の承認を得て患者登録を開始し、17 症例を登録することができた。また早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群と早期ミオクロニー脳症 EME）の脳波に統計学的手法による時間・周波数分析を応用することで、異常高周波活動を発作間欠時脳波の suppression-burst パターンから検出しこの病型における病態と深く関わることを示した。

A. 研究目的

希少難治性てんかんの患者数、臨床所見や経過を含む全貌を明らかにするとともに、治療法の開発に資するというレジストリの全体的目標のために準備を進めている。中国・四国地区で希少難治性てんかんの調査を実施するにあたり、端緒として岡山大学倫理委員会の承認を得て患者登録を開始したので、その登録内容をまとめる。

このレジストリと平行して、小児期の希少難治性てんかんの代表である West 症候群とその類縁病型の病態生理を探るための多面的研究を行っている。これまで各種小児てんかんの脳波分析により gamma (40 ~ 80 Hz) および ripple (80 ~ 150 Hz) 帯域速振動 fast oscillations が頭皮脳波から検出でき、これが病態と強く関係していることを示してきた。

既に ripple 帯域高周波振動 (high-frequency oscillations, HFOs) は睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) を示すてんかんや良性小児部分てんかんにおいて棘波に

伴い検出されていたが (Kobayashi et al. Epilepsia 2010; Kobayashi et al. Epilepsia 2011)、West 症候群や早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群と早期ミオクロニー脳症 EME）の発作間欠時脳波からは検出されていなかった。そこで脳波分析を工夫することで早期乳児てんかん性脳症の suppression-burst (SB) パターンから高周波成分を検出し、その病態の解明を試みた。

B. 研究方法

1. 希少難治性てんかんのレジストリ登録

岡山大学病院小児神経科において診療している希少難治性てんかんの患者・患児を、本人もしくは家族の同意を得て登録する。

2. 早期乳児てんかん性脳症の脳波分析

6例の早期乳児てんかん性脳症の乳児（大田原症候群 3例、EME 3例）から記録した NREM睡眠中において、suppression部分に対してburst部分で優位に増加している活動

を、false discovery rate (FDR) による調整を施した統計学的時間・周波数分析の手法 (Kobayashi et al. Clin Neurophysiol 2009) を応用して検出した。

対比のため種々の脳障害により tracé alternant (TA) を示す 9 例の新生児において、TA につき同様の分析を行った。

(倫理面への配慮)

この調査にあたっては岡山大学倫理委員会の承認を受け、患者のプライバシーに留意した。

## C. 研究結果

### 1. 希少難治性てんかんのレジストリ登録

岡山大学倫理委員会の承認後に 17 例の登録を実施することができた。その内訳は病型としては West 症候群 10 例、Lennox-Gastaut 症候群 3 例、Dravet 症候群 1 例、Angelman 症候群 1 例、視床下部過誤腫による笑い発作 1 例、MELAS に伴う局在関連性てんかん 1 例であり、性別では男 9 例、女 8 例、登録時年齢群では乳児期 4 例、1~5 歳 7 例、6~10 歳 1 例、11~20 歳 3 例、21 歳以上 2 例であった。

### 2. 早期乳児てんかん性脳症の脳波分析

早期乳児てんかん性脳症の全例で周波数帯域 80~150 Hz において SB の群発に伴い有意なパワーの増強が認められた (図 1)。これは両側頭頂・後頭部において特に顕著であった。一方 TA ではこのような高周波帯域のパワー上昇は認めなかった (図 2)。

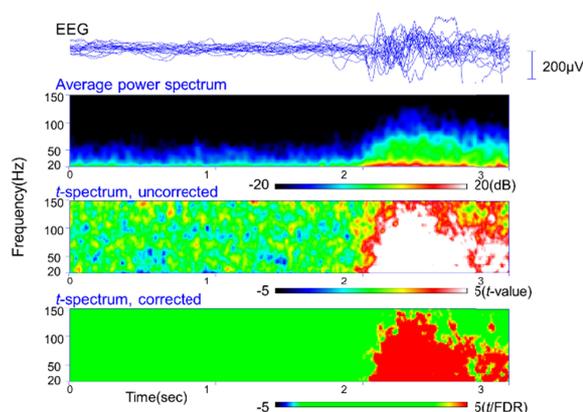


図 1. 統計学的時間・周波数分析による SB パターンにおける高周波パワー変化の検出  
SB を含む脳波データ区間 (1 段目) を選び、単純な時間・周波数分析 (2 段目) やその suppression 部分との対比による t 値のノイズの多いスペクトル (3 段目) では有意な変化を示す周波数を確定できない。FDR による補正を施したスペクトル (4 段目) では 150 Hz に達する高周波帯域でのパワー増強が赤で示される。

## D. 考察

希少難治性てんかんのレジストリを開始することができた。これは大きな問題の解決のための第一歩となると期待される。

また早期乳児てんかん性脳症の脳波分析で、発作間欠時の SB における 150 Hz に達する ripple 帯域高周波活動の有意な上昇は、早期乳児てんかん性脳症の病態と深い関係があることが示された。

## E. 結論

希少難治性てんかんという困難な問題を解決するためには、この度開始したレジストリによる疫学的調査と、従来からの手法による病態解明の両者が共に車の両輪として必要である。

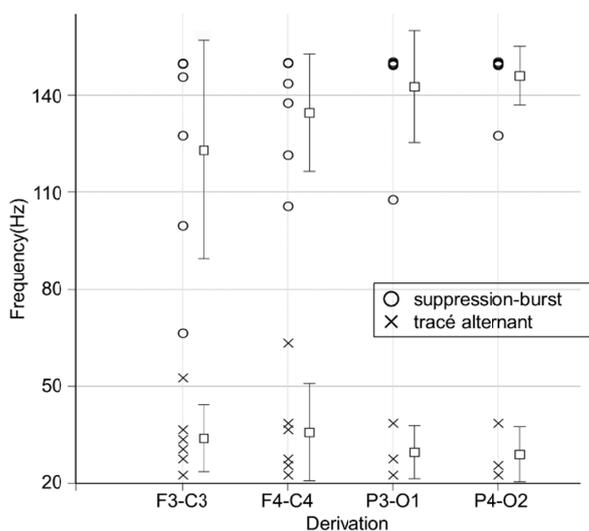


図 2. 統計学的時間・周波数分析において有意な上昇を認めた最高周波数  
SB では高周波パワーの上昇が特に両側頭頂・後頭部において顕著であった。一方 TA ではパワー上場は 70 Hz 未満に局限していた。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

Toda Y, Kobayashi K, Hayashi Y, Inoue T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. EEG high-frequencies in suppression-burst in infantile epileptic encephalopathy. Brain Dev, in press.

##### 学会発表等

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