

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 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。登録した症例はウエスト症候群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エ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

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は、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、ウエスト症候群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、確実投与を 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テんかん 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. 目で見るとんかん. 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