

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 今井 克美 静岡てんかん神経医療センター 臨床研究部長

研究要旨

稀少てんかん症候群、てんかんの稀少な原因疾患を有する患者の各種臨床データの登録を開始し、静岡てんかん・神経医療センターからは、横断的研究では約3ヵ月半に313名の登録を行った。登録に当たって特に問題となることなく順調に進んでおり、来年度も登録を継続する。今のところ登録のない縦断的研究への登録を増やしていくことが今後の課題である。

A. 研究目的

研究目的は、稀少てんかん症候群もしくは、てんかんの原因疾患が稀少とされる患者の臨床情報を集積することにより、稀少てんかんの実態を把握し、診断基準の改良と新しい治療法の開発につなげることを目指すことである。将来的には二次調査による詳細な検討や、介入研究へと発展させることも念頭に置いている。そのためには該当症例を着実に登録していくことが必要であり、当院における登録状況を調査し、研究遂行上の問題点の有無を検討した。

B. 研究方法

21の稀少てんかん症候群を含む24のてんかん症候群と、てんかんの原因となる23疾患について、患者から十分なインフォームドコンセントを書面で得て、様々な臨床情報を国立病院機構名古屋医療センター内の臨床研究センターに設置されたデータベースにデータ入力した。

インフォームドコンセントを得るにあたっては、小児、知的障がい、記名不可能などの

場合には保護者による代諾を得た。研究の内容については院内倫理委員会の承認を得た。

2014年11月1日から2015年3月12日までの間に当院から入力された各臨床データを集計した。

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に基づく。研究対象者およびその代諾者に対して、研究の目的（希少難治性てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、治験の推進や治療法の開発にも有効であること）を説明し、登録内容や登録方法（匿名化しweb登録）、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書を用いて同意書を得た。

C. 研究結果

2014年11月1日から2015年3月12日までの間に当院から313名の稀少てんかんが横断的研究として登録された。登録されたてん

かん症候群とその原因疾患は表1のとおりである。縦断的研究に関してはまだ登録はない。

D. 考察と結論

横断的研究に関しては順調に登録が進んでおり、21のてんかん症候群のうち未登録は9症候群となっている。登録にあたって特に問題は生じておらず、引き続き横断的研究の登録を継続するとともに、縦断的研究の登録に努めていく。

E. 研究発表

論文発表

1. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev Epub ahead of print* 2014
2. Yoshimura M, Zhang S, Ueda Y, Matsuda K, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y. An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography. *Epilepsy Res* 110; 139-45, 2015
3. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Inoue Y. Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy. *Epilepsy Res* 108; 1845-52, 2014
4. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. In response to terminology and prognosis of Dravet syndrome. *Epilepsia* 55; 943, 2014
5. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* 55; 528-38, 2014
6. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Ikeda H, Ueda Y, Yamaguchi T, Nasu H, Ohtani H, Shigematsu H, Kagawa Y, Inoue Y. Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes. *Ther Drug Monit Epub ahead of print*, Aug 26, 2014
7. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y. Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy. *Eur J Clin Pharmacol* 70; 1203-10, 2014
8. Inoue K, Suzuki E, Takahashi T, Yamamoto Y, Yazawa R, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. 4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy. *Epilepsy Res* 108; 1046-51, 2014
9. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mogami Y, Matsuda K, Nakai M, Kagawa Y, Inoue Y. Interaction between sulthiame and

clobazam: sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19. *Epilepsy Behav* 34; 124-6, 2014

concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients. *Ther Drug Monit* 36; 406-9, 2014

10. Inoue K, Suzuki E, Yazawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi Y, Imai K, Koyama S, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T polymorphism on the

F. 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

表1 静岡てんかん・神経医療センターから登録された横断的研究 313名の概要

てんかん症候群別	N	てんかんの原因疾患別	N	細分類	N
早期ミオクローニー脳症	0	神経皮膚症候群	8	結節性硬化症	7
大田原症候群	0			その他	1
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	0	皮質形成異常	36	限局性皮質異形成	21
West症候群	13			異所性灰白質	3
Dravet症候群	14			多小脳回・傍シルビウス裂・裂頭症	3
非進行性疾患のミオクローニー脳症	0			片側巨脳症	1
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	0	糖代謝異常	2	その他	8
ミオクローニー欠伸てんかん	1			Glut-1欠損症	2
Lennox-Gastaut症候群	9	変性疾患	4	BAFME	2
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	5			その他	2
Landu-Kleffner症候群	0	腫瘍	23	扁桃体腫大	5
進行性ミオクローヌスてんかん	4			胚芽異型性神経上皮腫瘍	3
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	69			神経節腫	1
Rasmussen症候群	2			海綿状血管腫	6
視床下部過腫による笑い発作	0			その他	8
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	1	脳血管障害	16	脳動静脈奇形	7
Aicardi症候群	0			その他	9
Angelman症候群	1	低酸素性虚血性	8		
Rett症候群	0	感染症	12		
PCDH19関連てんかん	1	免疫介在性	4		
環状20番染色体症候群	6	外傷	11		
その他の焦点てんかん	165	上記に当てはまらない	116	SCN1A 遺伝子異常	12
その他の全般てんかん	19			PCDH19 遺伝子異常	1
その他の未決定てんかん	3			CDKL5 遺伝子異常	1
				その他	5
		不明・なし	73		