

ールなど有効な治療手段が提唱されて来ているので早期の診断が望まれる。また難病情報センターホームページ「病気の解説」において West 症候群、ミオクロニー脱力てんかん、GLUT-1DS について執筆したが、小児科医のみでなく、一般医や患者家族にもより広く知っていただくために Q&A を含めて解説した。専門医のみでなく患者家族、一般医、専門医へと繋がるネットワーク作りが必要である。

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発症し、重度の発達障害と頻回のおてんかん発作を来すが、症例数が少ないためエビデンスのある研究が乏しい。我々は、当施設で加療中の合計 44 例の希少難治性てんかんを患者もしくは患者家族の承諾を得て登録した。この中では West 症候群、Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群の上位 3 症候群で 68% を占め希少難治性てんかん症候群においても頻度の差が大きいことがわかった。この全国レジストリ構築でこの 3 症候群以外の希少難治性てんかんについて臨床分析が進むことが期待できる。

文献

[1] 希少難治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] 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.

[3] 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.

[4] 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.* 2015;37(8):780-9.

G. 研究発表

(1) 論文発表

[1] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2015;37(1):18-22

[2] 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.* 2015;37(1):49-58.

[3] 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.* 2015;37(8):780-9.

[4] Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano SI, Sugai K; FACE study group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort

study in Far-East Asia (the FACE study).

Brain Dev. 2015ec 10. pii: S0387-7604(15)00234-X. doi:

10.1016/j.braindev.2015.11.004.

[5] Fukuyama T, Takahashi Y, Kubota Y, Mogami Y, Imai K, Kondo Y, Sakuma H, Tominaga K, Oguni H, Nishimura S. Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-d-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome. Epilepsy Res. 2015 Jul;113:34-43. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.03.004. Epub 2015 Mar 27.

(2) 学会発表 (抄録)

[1] 大谷 ゆい、小国 弘量、西川 愛子、平野 嘉子、伊藤 進、永田 智. 薬物療法に治療抵抗性の乳幼児ミオクロニーてんかんに対するケトン食治療の有効性。 てんかん研究 2015;33(2):317.

[2] 西川愛子 小国弘量 永田智. 小児特発性部分てんかんの Atypical evolution - その頻度、臨床像の検討 - てんかん研究 2015;33(2):381

[3] 小国弘量. Rasmussen 脳炎 - 診断と治療 - モーニングセミナー2 てんかん研究 2015 ; 33 (2) : 207-8.

[4] Hirokazu Oguni. Occipital lobe epilepsies during childhood - a review -. JES-KES joint symposium, てんかん研究 2015;33(2):169.

[5] 西川 愛子 小国 弘量 伊藤 進 永田 智. Malignant migrating partial seizures in infancy 2 例における発作時ビデオ脳波所見の検討. 脳と発達 2015;47:S351.

[6] 大谷 ゆい, 伊藤 進, 西川愛子, 坂内 優子, 小国 弘量, 永田 智. PCDH19 関連症候群 6 例の臨床・脳波学的検討. 脳と発達 2015;47:S352.

[7] 伊藤 進, 小国 弘量, 西川 愛子, 永田 智. 乳児期の発作性症状に対する長時間ビデオ脳波検査の有用性についての検討. 脳と発達 2015;47:S296.

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

研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)

小児慢性疾患において下記疾患の診断指針の作成

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- Rasmussen 症候群
- Dravet 症候群

難病情報センターホームページ「病気の解説」

- West 症候群
- ミオクロニー脱力てんかん
- グルコーストランスポーター1欠損症

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
～希少難治性てんかんの遺伝子解析キーステーション構築

分担研究者 廣瀬伸一

福岡大学医学部小児科 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発達障害に至るため、適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防が喫緊の深題である。このため、レジストリの遺伝子解析のキーステーションリンク構築を目指し、診断精度の向上を計るため、次世代シーケンサーによる、キャプチャードエクソームシーケンスを開始した。これにより希少難治性てんかんでも遺伝子異常が発見できている。今後もレジストリ登録症例の増加にそなえ、継続的に遺伝子変異の探索を行いたい。

A. 研究目的

遺伝子解析のキーステーションとして、全国からレジストリに寄せられる検体の遺伝子異常を網羅的に検索してその情報を臨床情報と一緒にレジストリに登録を行う。この遺伝子検索にはPCDH19等を始めとする、希少難治性てんかんを引き起こす遺伝子が含まれる。

B. 研究方法

本年度はレジストリに登録される症例の分子遺伝学的な背景を網羅的に解析するため、次世代シーケンサーを用いた、キャプチャードエクソームシーケンスを開始した。今年度中に解析した症例は192例で、多くは臨床的にドラベ症候群、早期乳児てんかん性脳症と診断された症例であった。この検体に対しアジレントのハロプレックスを用いて、109のてんかんで報告されている遺伝子の変異の有無を検索した。109の遺伝子には、KSCN1A, 2A, 8A, 1B等のNa⁺チャンネル遺伝子、

GABRG2等のGABAA受容体関連の遺伝子、CACNA1A, ATP1A2, SCN1A、PRRT2, PCDH19, KCNQ2, KCNQ3などのKCNT1等様々な候補遺伝子が含まれている。シーケンスの後、独自のバイオインフォマティクスにより作成されたパイプラインにより、レアバリエーション、アミノ酸置換、スプライスバリエーションを来すと予想されるバリエーションを絞りこみ、加えて民族特異的なdatabaseにより、変異と思われるバリエーションを絞り込んだ。続いてサンガー法によるPCRシーケンス法により、これらのバリエーションの確認を行った。この後in silico分析を用いて、変異の病的効果を検討した。さらに、父母のDNAでこれらの変異の有無を検索して、遺伝学的な意義づけを行った。一部の遺伝子に対しては、MLPA法を用いて関連遺伝子を含む、染色体の微小欠失を検索した。

（倫理面への配慮）患者遺伝子変異解析を行うにあたり、「平成13年の文部科学省・厚生労働省・経済産業省のヒトゲノム・遺伝子解析研

究に関する倫理指針」に従い、施設間の譲渡書の作成、同意書の改定、説明文書の準備および遺伝カウンセラーの設置などをバンク参加施設で統一し、さらに「個人情報の保護に関する法律」(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号)を受け、同意書の整備、匿名化の再評価を実施した。以上の指針・法律に基づき、患者遺伝子変異解析は福岡大学病院倫理委員会で改定認可された方法で実施した(平成 21 年 9 月 24 日承認済み)。今後、更なる患者遺伝子変異解析が必要な場合は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)」に基づき実施する予定である。

C. 研究結果

約 40%の症例に病的と思われる遺伝子変異が発見された。その内訳は SCN1A の遺伝子異常が最も多く、次いで SCN8A, KCNT1, PRR2, KCNQ2 などの変異が複数例で発見された。また GABAA 受容体関連の遺伝子異常も 1 例ずつで発見されている。現在解析は継続的に進行中である。

D. 考察

稀少難治性てんかんで、候補遺伝子解析により、遺伝子異常を同定することが可能であった。

その情報をもとに今後、稀少難治性てんかんの病態解明がすすみ、引いてはその情報が病態に基づく画期的な治療開発につながると期待される。

今後、臨床的にドラベ症候群と診断された症例で、今回の 109 の候補遺伝子に変異を見いだせなかった症例にはアジレントシュアセレクトを用いたキャプチャードエクソームシーケンスで約 350 の遺伝子での変異の検査を開始する予定である。変異が見いだされな

かった患者では今後ホールエクソーム、または全エクソーム解析も検討している。

E. 結論

次世代シーケンサーによる、キャプチャードエクソームシーケンスにより稀少難治性てんかんで効率良く遺伝子異常が発見できている。今後もレジストリ登録症例の増加にそなえ、継続的に遺伝子変異の探索を行いたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shi XY, Tomonoh Y, Wang WZ, Ishii A, Higurashi N, Kurahashi H, Kaneko S, Hirose S, Epilepsy Genetic Study Group J. Efficacy of antiepileptic drugs for the treatment of Dravet syndrome with different genotypes. *Brain Dev.* 2016;38(1):40-6.
2. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single Nucleotide Variations in CLCN6 Identified in Patients with Benign Partial Epilepsies in Infancy and/or Febrile Seizures. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0118946.
3. Tada H, Takanashi J, Okuno H, Kubota M, Yamagata T, Kawano G, Shiihara T, Hamano S, Hirose S, Hayashi T, Osaka H, Mizuguchi M. Predictive score for early diagnosis of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD). *J NEUROL SCI.* 2015;358(1-2):62-5.
4. Shi XY, Yang XF, Tomonoh Y, Hu LY, Ju J, Hirose S, Zou LP. Development of a mouse

- model of infantile spasms induced by N-methyl-d-aspartate. *Epilepsy Res.* 2015; 118: 29-33.
5. Saitoh M, Shinohara M, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Shiomi M, Kawawaki H, Kubota M, Yamagata T, Miyamoto A, Yamanaka G, Amemiya K, Kikuchi K, Kamei A, Akasaka M, Anzai Y, Mizuguchi M. Clinical and genetic features of acute encephalopathy in children taking theophylline. *Brain Dev.* 2015;37:463-70.
6. Saitoh M, Ishii A, Ihara Y, Hoshino A, Terashima H, Kubota M, Kikuchi K, Yamanaka G, Amemiya K, Hirose S, Mizuguchi M. Missense mutations in sodium channel SCN1A and SCN2A predispose children to encephalopathy with severe febrile seizures. *Epilepsy Res.* 2015;117:1-6.
7. Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev.* 2015;37(2):243-9.
8. Kano S, Yuan M, Cardarelli RA, Maegawa G, Higurashi N, Gaval-Cruz M, Wilson AM, Tristan C, Kondo MA, Chen Y, Koga M, Obie C, Ishizuka K, Seshadri S, Srivastava R, Kato TA, Horiuchi Y, Sedlak TW, Lee Y, Rapoport JL, Hirose S, Okano H, Valle D, O'Donnell P, Sawa A, Kai M. Clinical utility of neuronal cells directly converted from fibroblasts of patients for neuropsychiatric disorders: studies of lysosomal storage diseases and channelopathy. *Curr Mol Med.* 2015;15(2):138-45.
9. Ishii A, Hirose S. Ring Chromosome 20 Syndrome and Epilepsy. *J Pediatr Epilepsy.* 2015;4:47-52.
10. Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, Sugawara Y, Sakuma H, Tomonoh Y, Inoue T, Hoshina M, Satomi R, Ohfu M, Itomi K, Takano K, Kirino T, Hirose S. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure.* 2015;27:1-5.
11. Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Saitoh M, Mizuguchi M, Ihara Y, Ishii A, Hirose S. A case of recurrent encephalopathy with SCN2A missense mutation. *Brain Dev.* 2015; 37(6): 631-4.
2. 学会発表
1. Channelopathy in Early-life Seizures. Hirose S, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Taipei, Taiwan, 2015.5.14-17, Taipei, Taiwan
2. Genetic Analysis for Hemiplegic Migraine Identified A Novel ATP1A2 Splicing Mutation Causing Bilateral Hemispheric Involvement. Ishii A, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.5. 14-17, Taipei, Taiwan
3. Identification of a De Novo KCNT1 Mutation in a Girl with Infantile Spasms, Inoue T, Ishii A, Tsurusawa R, Nakamura N, Kanaumi T, Saito H, Kato M, Hirose S, Ogawa A. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.5.14-17, Taipei, Taiwan
4. Retigabine, a Kv7.2 Channel Opener, Attenuated Drug-induced Seizures in Knock-in Mice Harboring KCNQ2 Mutations. Ihara Y, Tomonoh Y, Deshimaru M, Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.5.14-17, Taipei, Taiwan
5. A Case of Hashimoto Encephalopathy with Grave's Disease. Yamaguchi H, Kawatani E,

Tomonoh Y, Yoshimura K, Ideguchi H, Inoue T, Takahashi Y, Yasumoto S, Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.5.14-17, Taipei, Taiwan

6. Neurological Complications of in-patients with Exanthem Subitum. Fujita T, Ideguchi H, Kawatani E, Tomonoh Y, Ihara Y, Kanaumi T, Inoue T, Takahashi Y, Hirose S, Yasumoto S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.5.14-17, Taipei, Taiwan

7. A KCNQ2 Mutation Enhances Firing and GABA Release of GABAergic Interneurons in the Neonatal Hippocampus. Uchida T, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.5.14-17, Taipei, Taiwan

8. Immediate Suppression of Seizure Clusters by Corticosteroids in PCDH19 Female Epilepsy. Higurashi N, Takahashi Y, Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.5.14-17, Taipei, Taiwan

9. Genome Editing of SCN1A in iPS Cells to Study the Pathomechanisms of Dravet Syndrome. Tanaka Y, Sone T, Uchida T, Higurashi N, Ishikawa M, Okano H, Hirose S. The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.5.14-17, Taipei, Taiwan,

10. The identification and characterization of novel HCN2 mutation found in febrile seizure patients. Nakamura Y, 25th Meeting of The International Society for Neurochemistry, 2015.8.23-27, Cairns, Australia

11. A Kcnq2 mutation facilitates firing and GABA release of GABAergic interneurons in the neonatal hippocampus, Uchida T, Deshimaru M, Yanagawa Y, Koyama S, Hirose S. AMERICAN EPILEPSY Society, 69th Annual meeting, 2015.12.4-8,

Philadelphia, America

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究年次報告書

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 柿田明美 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

難治てんかん患者のてんかん原性焦点脳組織に対する病理組織学的診断を進めた。その対象組織は、全国各地のてんかんセンターで行われた外科手術によって摘出されたものであり、本事業が推進するレジストリ登録症例を含むものである。従って、本事業が構築している希少難治性てんかんレジストリに、病理組織学的情報を提供しうるものである。本事業開始以降、新規に病理診断した 150 例には、限局性皮質異形成 30 例など本事業が対象とする疾患群が多く含まれていた。病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要である。本事業レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考えられた。

A. 目的

希少難治性てんかん患者の多くは乳幼児期あるいは小児期に発症し、重度の発達障害に至ることから、適切な診療体制の普及と新規治療法の開発およびその予防が重要な課題となっている。本総合的研究の目的は、全国規模の遺伝子診断と病理診断をリンクさせた症例レジストリシステムを構築し、エビデンスを得て、診療・治療・ケアガイドラインの改定と策定を行うこと、行政に反映させること、および今後の研究推進を図ることにある。

本分担研究の目的は、本邦各地のてんかんセンターから送られてくる外科手術組織に対し、正確な病理組織診断を行うこと、ならびにその情報をレジストリに登録し、本研究事業を推進することにある。

B. 対象と方法

本研究事業開始以降、病理組織診断依頼を受けた 150 例を対象とした。ホルマリン

固定パラフィン包埋切片を作製し、hematoxylin-eosin 染色、Klüver-Barrera 染色、GFAP 免疫染色、Neu-N 免疫染色を全例に行い、また症例ごとに必要な追加染色を行った。

（倫理面への配慮）

本研究事業の内容を、新潟大学医学部倫理委員会に審査申請し、承認（番号 2032：平成 26 年 10 月 27 日付）の答申を得ている。組織診断の内容を本研究事業のデータベースに登録すること、複数の研究者がデータ利用することも事業内容に含んでいる。

新潟大学利益相反マネジメント委員会に臨床研究（本研究事業）に係る利益相反自己申告書を提出し、利益相反回避の必要がない旨、答申を得ている（平成 27 年 1 月 30 日付）。

C. 結果

対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児

期に発症例であった。病理組織学的に、本研究事業が対象とする疾患群：限局性皮質異形成(FCD type II: 25例、FCD type I: 5例)、結節性硬化症8例、片側巨脳症1例、視床下部過誤腫21例、異形成腫瘍(DNTなどの神経グリア混合性腫瘍)26例、海馬硬化症29例、Sturge-Weber症候群1例などと診断した。その他、分類困難な皮質形成異常を示す症例や、炎症、瘢痕性脳症、血管奇形も認められた。

当該症例の組織診断情報を、データベースに登録するための手順や条件を検討した。

D. 考察

病理学的に診断が確定した症例数は順調に増え、本研究分担者が担当した症例は総数で900例を超えた。その多くは、本研究事業が対象疾患としている多くの疾患群である。病因論的にも多彩な像を示していた。

本事業では、まず臨床情報から症例登録される。当該患者に手術が施行され組織診断が行われた場合、その情報を追加する形でデータベース登録を行うことになっている。その際、症例の取り違いや重複をきたすことなく正確に対象患者を特定する必要がある。本事業では、診療ID、イニシャル、性別、生年月日が登録され、重複症例候補は自動抽出されるシステムが構築されている。効率的な登録業務を行う方法を検討した。しかしながら、現実的に患者情報を保護しつつ、取り違いなく入力する方法論については、更に検討が必要であった。

病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要であり、その情報を含む本事業レジストリは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものになると考えられた。

E. 結論

希少難治性てんかんのレジストリ構築に向け、本研究事業開始後150例の新規手術症例を病理組織学的に診断した。それらは、限局性皮質異形成など、本研究事業が対象とする疾患群が多く認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Otsuki T, Nakazawa A, Morota N, Yamamoto T, Iida K, Takahashi H, Kakita A. Characteristic p57/Kip2 immunoreactivity of balloon cells in focal cortical dysplasia. *Neuropathology* 2015; 35 (5): 401-409.
- 2) Nakashima M, Saitsu H, Tohyama J, Kato M, Shiina M, Takei N, Kitaura H, Shirozu H, Masuda H, Watanabe K, Ohba C, Tsurusaki Y, Miyake N, Takebayashi H, Ogata K, Kameyama S, Kakita A, Matsumoto N. Somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2015; 78 (3): 375-386.
- 3) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, Ito M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Natsume J, Watanabe K. Two siblings with cortical dysplasias: focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly: clinicoencephalographic features. *Pediatr Int* 2015; 57 (3): 472-475.
- 4) Komoto D, Iida K, Higashi T, Kaichi Y, Takauchi K, Arihiro K, Kakita A, Hirokawa Y, Awai K. Diagnostic Performance of Positron Emission

- Tomography for Presurgical Evaluation of Patients with Non-lesional Intractable Partial Epilepsy: Comparison between ^{18}F -FDG, ^{11}C -Flumazenil and ^{11}C -Flumazenil Binding Potential Imaging by Using Statistical Imaging Analysis. *Hiroshima J Med Sci*, in press.
- 5) 柿田明美. 病理所見を理解する基礎. 特別企画シリーズ: てんかんをわかり易く理解するための神経科学. *てんかん研究* 2016; 36 (1): 688-691.
- 6) 北浦弘樹, 柿田明美. フラビン蛍光イメージングによるてんかん原性の解析. *Epilepsy* 2015; 9 (2): 82-84.
- 7) 柿田明美. てんかんの病理学. 海馬硬化症. *臨床てんかん学* 2015: 23-28.
- 8) 柿田明美. てんかん外科病理: 最新の国際分類について. *最新医学* 2015; 70 (6): 1031-1037.
- 9) 柿田明美. ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病理組織学的所見. *臨床神経* 2014; 54(12): 1155-1157.
- 10) 柿田明美. 小児てんかん原性病巣の外科病理. *脳発達* 2014; 46(6): 413-417.

2. 学会発表

- 1) 清家尚彦, 柿田明美 他. 幼児のてんかん原性側頭葉嚢胞性病変: 血管周囲性に未分化細胞の配列を認めた3例の臨床病理像. 第56回日本神経病理学会. 2016年6月.
- 2) 北浦弘樹, 柿田明美 他. Epileptogenesis in mesial temporal lobe epilepsy: physiological and histological features. 第56回日本神経病理学会. 2016年6月.
- 3) 木村正志, 柿田明美 他. Characteristic p57/Kip2 expression in balloon cells in focal cortical dysplasia. 第56回日本神経病理学会. 2016年6月.
- 4) Seike N, Kakita A, et al. Clinicopathologic features of three juvenile patients with epilepsy: dysplastic temporal lobe lesions with an angiocentric arrangement of immature cells. The 17th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. International Symposium on Benign Infantile Seizures. 2015年9月.
- 5) Kitaura H, Shirozu H, Shimizu H, Sonoda M, Murakami H, Masuda H, Takahashi H, Kameyama S, Kakita A. Different mechanism of epileptogenesis in subiculum and dentate gyrus in mesial temporal lobe epilepsy: an in vitro optical imaging study of resected human hippocampus. Society for Neuroscience, 2014年11月.
- 6) 柿田明美. てんかん焦点の病理. 第48回日本てんかん学会. 2014年10月.
- 7) 園田真樹, 北浦弘樹, 伊藤陽祐, 白水洋史, 増田浩, 柿田明美, 亀山茂樹. 視床下部過誤腫の生検組織スライス標本を用いた生理学的・薬理学的研究. 第48回日本てんかん学会. 2014年10月.
- 8) 伊藤陽祐, 増田浩, 白水洋史, 村上博淳, 園田真樹, 亀山茂樹, 北浦弘樹, 高橋均, 柿田明美. 視床下部過誤腫の生検組織スライス標本を用いた生理学的・薬理学的研究. 第48回日本てんかん学会. 2014年10月.
- 9) 跡部真人, 須貝研司, 石山昭彦, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 小牧宏文, 中川栄二, 佐々木征行, 高橋章夫, 大槻泰介, 伊藤雅之, 柿田明美. 限局性皮質形成異常によるてんかん患者の発作頻度の特徴について. 第56回日本小児神経学会. 2014年5月.

- 10) 柿田明美. ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病理組織学的所見. 第 55 回日本神経学会. 2014 年 5 月.
- 11) 北浦弘樹、園田真樹、清水宏、白水洋史、伊藤陽祐、増田浩、高橋均、亀山茂樹、柿田明美. 視床下部過誤腫におけるてんかん原性の in vitro 脳スライス標本を用いた検討. 第 55 回日本神経病理学会. 2014 年 6 月.
- 12) 古川絢子、柿田明美、千葉陽一、樋口善博、高橋均、亀山茂樹、島田厚良. 内側側頭葉てんかん患者の海馬硬化組織特異的な酸化損傷タンパクの同定. 第 55 回日本神経病理学会. 2014 年 6 月.
- 13) 塩谷彩子、大槻泰介、佐々木征行、佐藤典子、柿田明美、齊藤祐子. 内側側頭葉てんかんにおける臨床病理学的研究. 第 55 回日本神経病理学会. 2014 年 6 月.
- 14) 清水宏、花岡仁一、金村米博、山崎麻美、田澤立之、高橋均、柿田明美. *LICAM* 遺伝子変異を伴う伴性劣性遺伝性水頭症の胎児例. 第 55 回日本神経病理学会. 2014 年 6 月.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

分担研究年次報告書

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 講師

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27年12月末時点で、27名の登録を行ない、横断研究に移行した。

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、平成26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12例、女11例）に対して、説明同意を得た後、登録を行った。年齢は9ヶ月から32歳で、平均15歳9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：21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：4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：3例、結節性硬化症：1例、大田原症候群：1例、West症候群：1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19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

昨年度に引き続き、症例登録を行ない、全例において横断研究に移行した。てんかん発作頻

度の高い、難治症例が多くを占め、病因も多岐に渡った。当院に関連する地域の二次施設よりの紹介も多く存在した。横断研究への移行において、様々なてんかん症候群の症状経過に関して、追跡が可能になると考えられ、今後の知見の集積が期待された。

E. 結論

長期的横断研究に移行する症例を蓄積できた。今後数年にわたる症例追跡が開始される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Maezawa H, Onishi K, Yagyu K, Shiraiishi H, Hirai Y, Funahashi M. Modulation of stimulus-induced 20-Hz activity for the tongue and hard palate during tongue movement in humans. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127: 698-705.
- (2) Ueda Y, Egawa K, Ito T, Takeuchi F, Nakajima M, Otsuka K, Asahina N, Takahashi K, Nakane S, Kohsaka S, Shiraiishi H. The presence of short and sharp MEG spikes implies focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 2015; 114: 141-6.
- (3) Ichihara-Takeda S, Yazawa S, Murahara T, Toyoshima T, Shinozaki J, Ishiguro M, Shiraiishi H, Ikeda N, Matsuyama K, Funahashi S, Nagamine T. Modulation of Alpha Activity in the Parieto-occipital Area by Distractors during a Visuospatial Working Memory Task: A Magnetoencephalographic Study. *J Cogn Neurosci.* 2015; 27: 453-63.
- (4) Ito T, Otsubo H, Shiraiishi H, Yagyu 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.* 2015; 37: 237-242.

2. 学会発表

(全国学会・教育講演)

- (1) 白石秀明:てんかん診療の最新動向 ～てんかんネットワークと薬物治療について～ 第57回日本小児神経学会総会ランチョンセミナー 2015年5月29日 帝国ホテル大阪 (大阪・招待講演)

(全国学会・シンポジスト)

- (1) 白石秀明:てんかんと睡眠:睡眠と小児てんかん 第49回日本てんかん学会学術集会 2015年10月30日 長崎ブリックホール (長崎・シンポジスト)
- (2) 白石秀明:小児てんかんの薬物治療 第26回日本小児脳機能研究会 2015年11月5日 大阪国際会議場(大阪・シンポジスト)

(地方学会・招待講演)

- (1) 白石秀明:小児てんかん治療の現状と課題 てんかん治療戦略セミナー 2015年4月18日 東京ドームホテル札幌 (札幌・招待講演)
- (2) 白石秀明:小児てんかんの薬物療法について 第9回日本てんかん学会関東甲信越地方会共催セミナー 2015年6月13日 東京医科歯科大学 (東京・招待講演)
- (3) 白石秀明:小児てんかん診断・治療における核医学検査の位置づけ 第37回札幌核医学技術研究会 2015年7月31日 北海道大学 (札幌・招待講演)

- (4) 白石秀明：小児てんかん診療のコツ-てんかんネットワークと薬物治療- てんかん Webinar 2015年10月20日 北海道大学 (札幌・招待講演)
- (5) 白石秀明：長期観点からのてんかん治療 Epilepsy Forum 2015 2015年10月10日 ザ・プリンスパークタワー東京 (東京・招待講演)
- (6) 白石秀明：各種機能画像を用いた小児てんかん診断・治療の展開 小児神経医のためのてんかん治療戦略セミナー 2015年11月12日 アパホテル帯広駅前 (帯広・招待講演)
- (7) 白石秀明：持続可能なてんかん医療の為に平成27年度福井県小児科医会第2回例会 2015年11月14日 福井商工会議所 (福井・招待講演)
- (8) 白石秀明：小児てんかんの見方、考え方 第53回奈良エPILEプシークラブ 2015年12月4日 奈良県立医科大学 (奈良・招待講演)

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究年度報告書

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
～東北地区レジストリ統括、生理診断

分担研究者 中里信和 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

東北大学病院において、てんかん科と小児科の専門医からなる登録体制を確立し、東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行った。連携機関病院としての体制を効率化するために、遠隔会議システムを用いた症例検討会を展開し、全国の主要てんかんセンターとの情報交換を定期的実施した。また昨年度に引き続き、希少難治性てんかんの生理診断精度を向上させるべく、頭皮脳波、脳磁図を組み合わせた電気生理診断法に関する研究を展開した。さらに術中に脳表電極を用いた2連発刺激による大脳皮質—大脳皮質誘発反応を開発した。

A. 研究目的

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、東北大学病院において、てんかん科と小児科の専門医からなる登録体制を確立し、東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行った。第1に、診断制度の均霑化向上させるべく、遠隔会議システムを用いた症例検討会を発展させた。第2に、希少難治性てんかんの生理診断精度を向上させるべく、昨年同様に頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせたてんかん異常波の電気生理診断法の改良を行った。第3に、希少難治性てんかんの外科治療における電磁気生理学的検査法の有用性についても検討した。

B. 研究方法

第1の目的のために、月1回開催している東北大学病院てんかん症例検討会において、ポリコム社のハイビジョン遠隔テレビ会議システムを用いることによって、全国10箇所以上の施設との共同カンファレンス化した。

第2の目的のために、昨年引き続き頭皮脳波

や脳磁図によるてんかん性棘波の測定と解析、高周波振動の診断と解析を行った。

第3の目的のためには、術中脳波を用いて自発活動や大脳皮質—大脳皮質誘発電位の記録を行った。

C. 研究結果

第1の研究においては、微小な大脳皮質形成異常の症例において、術前の脳磁図によるてんかん性棘波の信号源推定結果が、MRIによる所見の判定にきわめて有用であることと、術中脳波による異常波の部位を正しく推定できることが明らかになった。

第2の研究においては、頭皮電極における発作時脳波所見が、海馬硬化の存在の有無、海馬外病変の存在の有無によって異なるパターンを示すことも判明した。

第3の研究においては、術中の脳表電極を用いて大脳皮質—大脳皮質誘発反応を測定する際に、2連発刺激法を採用することによって当該大脳皮質の異常な興奮性の程度を評価できる可能性を見

いだした。

D. 考察

遠隔テレビ会議システムを用いた症例検討会は、てんかん診療レベルを地域差・施設差を超えて均霑化するうえできわめて有用な教育手法であり、今後さらに全国的に展開すべき事業と考える。

頭皮脳波記録による発作時脳波所見は、古くから用いられている手法であるが、発作開始時の周波数帯域と数秒～数十秒たってからの周波数帯域の計時的変化はこれまであまり注目されていなかった。希少難治てんかんの外科治療を実施する際に手術手技の選択に有用な情報を提供するものであり臨床的価値が高い。

脳表電極による大脳皮質—大脳皮質誘発反応における二連発刺激は、その所見を正しく判読することによって切除部位を変更できることを示唆しており、今後のさらなる発展が期待できる。

E. 結論

東北地区の希少難治性てんかんレジストリを行うため、連携機関病院としての東北大学病院における登録体制を確立し、遠隔症例検討会による診療レベルのアップ、頭皮脳波、頭蓋内脳波、脳磁図を組み合わせた電磁気生理的手法による診断精度の向上、さらには術中電極を用いた手術支援の開発を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jin K, Nakasato N: Rhythmic and periodic EEG patterns of 'ictal-interictal uncertainty': Red flag to switch from routine to continuous EEG monitoring. *Clin Neurophysiol* 127:993, 2016
- 2) Jin K, Nakasato N: Ictal pattern on scalp EEG at onset of seizure in temporal lobe epilepsy: Old and new problems for epileptologists. *Clin Neurophysiol* 127:987-988, 2016
- 3) Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, Jin K,

Kakisaka Y, Kato K, Tominaga T, Nakasato N: High frequency oscillations are less frequent but more specific to epileptogenicity during rapid eye movement sleep. *Clin Neurophysiol* 127:179-186, 2016

- 4) Sauro KM, Wiebe S, Dunkley C, Janszky J, Kumlien E, Moshe S, Nakasato N, Pedley TA, Perucca E, Senties H, Thomas SV, Wang Y, Wilmschurst J, Jette N: The current state of epilepsy guidelines: A systematic review. *Epilepsia* 57:13-23, 2016
- 5) Iwasaki M, Uematsu M, Hino-Fukuyo N, Osawa SI, Shimoda Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Clinical profiles for seizure remission and developmental gains after total corpus callosotomy. *Brain Dev* 38:47-53, 2016
- 6) Eldin SS, Iwasaki M, Nishio Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Resection of focal cortical dysplasia located in the upper pre-central gyrus. *Epileptic Disord* 17:479-484, 2015
- 7) Kakisaka Y, Sato S, Takayanagi M, Nakasato N: Epilepsy case with focal cerebral herniation into the sigmoid sinus. *Neurol Sci*. 2015, in press
- 8) Iwasaki M, Uematsu M, Osawa S, Shimoda Y, Jin K, Nakasato N, Tominaga T: Interhemispheric vertical hemispherotomy: a single center experience. *Pediatr Neurosurg* 50:295-300, 2015
- 9) Osawa SI, Iwasaki M, Suzuki H, Nakasato N, Tominaga T: Occult dual pathology in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurol Sci* 36:1743-1745, 2015
- 10) Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N: Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam. *J Child Neurol* 30: 942-944, 2015

2. 学会発表

- 1) Nakasato N: Epilepsy care during a natural disaster. *Epilepsy Across the*

- Lifespan-TeleECHO Clinic, University of New Mexico, December 8, 2015, Albuquerque, New Mexico, USA (Invited Lecture)
- 2) Nakasato N: Epilepsy, Educate, Change. Azerbaijan Medical University. September 10, 2015, Baku, Azerbaijan (Invited Lecture)
 - 3) Sakuraba R, Iwasaki M, Okumura E, Jin K, Tominaga T, Nakasato N: REM sleep interictal fast ripples are more specific to epileptogenic zone. The 69th American Epilepsy Society Annual Meeting. December 7th, 2015, Philadelphia, USA (Poster)
 - 4) Fujikawa M, Nishio Y, Iwaki H, Kitazawa Y, Kato K, Kakisaka Y, Iwasaki M, Jin K, Nakasato N: Predictors of quality of life and social functioning among adults with temporal lobe epilepsy. The 69th American Epilepsy Society Annual Meeting. December 7th, 2015, Philadelphia, USA (Poster)
 - 5) Sato T, Iwasaki M, Jin K, Tominaga T, Nakasato N: Cortical evoked potential after paired-pulse stimulation: evaluation of cortical excitability in epilepsy patients. The 69th American Epilepsy Society Annual Meeting. December 6th, 2015, Philadelphia, USA (Poster)
 - 6) Sauro K, Wiebe S, Dunkley C, Kumlien E, Moshe S, Nakasato N, Pedley T, Perucca E, Senties H, Thomas S, Wang Y, Wilmshurst J, Jette N: Current state of International Epilepsy Guidelines. The 31st International Epilepsy Congress. September 8th, 2015, Istanbul, Turkey (Poster)
 - 7) Itabashi I, Jin K, Sato S, Iwasaki M, Kitazawa Y, Kato K, Kakisaka Y, Fujikawa M, Nakasato N: Relationship between ictal EEG and neuroimaging findings in patients with temporal lobe epilepsy. The 31st International Epilepsy Congress. September 7th, 2015, Istanbul, Turkey (Poster)
 - 8) Itabashi I, Jin K, Sato S, Iwasaki M, Kitazawa Y, Kato K, Kakisaka Y, Fujikawa M, Nakasato N: Relationship between ictal EEG and neuroimaging findings in patients with temporal lobe epilepsy. The 31st International Epilepsy Congress. September 7th, 2015, Istanbul, Turkey (Poster)
 - 9) Kanno A, Nakasato N, Kakisaka Y, Nagamine Y, Kawashima R: Time-frequency analysis of somatosensory evoked response: more sensitive way to detect residual brain function. The 5th Biennial Meeting of the International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM). June 23rd, 2015, Helsinki, Finland (Poster).
 - 10) Ishida M, Iwasaki M, Kanno A, Jin K, Kakisaka Y, Kawashima R, Nakasato N: Magnetoencephalographic green spikes: a retrospective study in surgically-cured patients with intractable epilepsy. The 5th Biennial Meeting of the International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM). June 23rd, 2015, Helsinki, Finland (Poster).
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究年度報告書

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 山本 仁 聖マリアンナ医科大学小児科教授

研究要旨

本研究において27疾患を含む21の希少難治性てんかん症候群およびそれ以外の希少難治性てんかんと24の原因疾患を対象にレジストリを構築した。関東地区で症例を集積し、さらに追跡調査を行って希少難治性てんかんの病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態に関する疫学的な根拠を得ることを推進している。この研究により、診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し適切な医療支援・福祉政策に役立てることができると思われた。

A. 研究目的

希少難治性てんかん（対応する原因疾患を含む）の関東地区レジストリを行い、患者数の把握、医学的および日常・社会生活上の根拠・問題点を抽出し、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い、さらに予後調査を行って医療の向上・QOL 向上・政策提言に活用しうる知見の収集を行う。これらにより、稀少てんかんに対する医療支援体制の充実、重篤な障害の減少、医療社会経済効果を得るようになる。

B. 研究方法

すべての希少難治性てんかん症候群につき、疾患登録、13ヶ月間に登録された症例での横断的疫学研究、そのなかで新規に発症した希少難治性てんかんまたは新たな診断名に移行した対象者につき縦断的観察研究を行う。これらの3つの研究で得られたエビデンスに基づき、診断基準および重症度分類の策定・改訂を行い、日本てんかん学会に診断基準の承認を得る。併せて診療ガイドラインの策定・改訂を行い、日本てんかん学会に承認を得て公表する。現在、倫

理委員会の承認を得てWEB入力フォーマットの最終調整を行い症例登録を開始した。目標達成の見込みは3年間で50症例であり、今年度中には30症例の登録を行った。（倫理面への配慮）：本研究の成果は医学雑誌や学会などを通じて公表されるが、番号化するため患者や個人の名前、身元が明らかになることはなく登録者のプライバシーは保護される。

C. 研究結果

現在までの登録疾患リスト

1. West 症候群（點頭てんかん）7例、
2. ミオクロニー欠神てんかん 2例
3. Lennox-Gastaut 症候群 1例
4. 進行性ミオクローヌステんかん 1例
5. 海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん 1例
6. Angelman 症候群 1例
7. その他の焦点てんかん 8例
8. その他の全般てんかん 5例
9. その他の未決定てんかん 4例

D. 考察

希少難治性てんかんを全国規模で集積、追跡調査を行うことにより病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることができる。本研究は希少難治てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討、全体及び疾患分類別死亡率の推定に有用と思われた。

E. 結論

本研究により、希少難治てんかん症候群の診断基準、重症分類、診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し適切な医療支援・福祉政策に役立てることができると思われた。

G. 研究発表

論文発表

1. 山本 仁. 臨床てんかん学、周産期障害に伴うてんかん. 医学書院 1版、208-211、2015.
2. 山本 仁、宮本雄策、山本寿子. 難病事典、結節性硬化症. 学研 1版、460-463、2015.
3. 山本 仁. 今日の治療指針、新生児けいれん. 医学書院 2016版、1366-1367、2016.
4. 竹田加奈子、宮本雄策、山本 仁. てんかん外来、欠神てんかん. 1版、170-174、2016.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究年度報告書

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 白水洋史 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長

研究要旨

希少難治性てんかんレジストリに登録された視床下部過誤腫症例について、疫学的背景を明らかにする。当院は視床下部過誤腫センターを開設しており、これまで44例を登録した。レジストリに登録された視床下部過誤腫例のほとんどが当院の登録症例である。今後さらに登録がすすむことで、日本における視床下部過誤腫による難治性てんかんのより正確な疫学情報が得られることが期待される。

A. 研究目的

日本における視床下部過誤腫の疫学的情報を把握する。

いないため、縦断研究に登録できた症例はいない。

B. 研究方法

希少難治性てんかんレジストリに登録された症例より、視床下部過誤腫について、現存する患者の現在の病状や過去の病歴・治療歴を把握する。

（倫理面への配慮）

本研究に当たり、希少難治性てんかんレジストリにおいて採択された倫理基準を基に作成した説明書、同意書を、当院においても倫理委員会へ承認を申請し、承認が得られている。この範疇で、対象患者の登録・研究を行う。

D. 考察

視床下部過誤腫は、笑い発作という特異な発作症状を呈するまれなてんかん症候群を呈する。この笑い発作は、極めて薬剤難治性であることが知られている。また、視床下部過誤腫は、この難治性の笑い発作の他に、二次性てんかん原性として、笑い発作以外のてんかん発作を生じたり、てんかん性脳症として精神発達障害や行動異常などを生じたりする。薬剤難治性の笑い発作やてんかん性脳症としての行動異常などは、外科的治療により改善されることが多いが、視床下部という、脳の中で深部にあり、周囲に重要な構造物に囲まれる場所に発生するため、外科的治療も難易度が高く、合併症を生じる危険性も高いと言われている。

C. 研究結果

現在のところ、レジストリに登録された視床下部過誤腫の症例は、当院で手術を行った症例、および術後の経過観察のために再来院された症例の数例が中心となっている。当院からの登録は、ほぼ全例が紹介患者、および術後の患者であり、新規に診断された患者が

当院では、定位温熱凝固術という手術法を開発し、安全性が高く、かつこれまでの治療法に比べ格段に良好な治療成績を収め、これまで多数の患者の治療を行ってきた。これま

での業績の積算から、2008年5月より視床下部過誤腫センターを開設し、さらに多くの視床下部患者が治療のために全国より患者が紹介されている。近年、視床下部過誤腫および当院の治療法が認知されてくるようになり、多数の患者をご紹介いただき、多くの経験を積ませていただく事となっているが、未だに治療が遅れて紹介されてくる患者も多く、多数の患者が長期にわたる難治てんかんに苦しんだり、知的障害や行動障害のためにQOLが障害される事となったり、不利益を被っている場合が見受けられる。

てんかんを伴う視床下部過誤腫の疫学情報としては、スウェーデンからの報告に基づく20万人に1人という有病率が用いられる。視床下部過誤腫は、思春期早発症という内分泌症状も呈することがあり、これ単独で発症しててんかんを有しないものも存在する。これらが混在することで、日本における正確な疫学情報は知られていなかった。当院で経験した患者に加え、このレジストリによりいまだ当院へ紹介されていない患者、他施設で治療された患者など、全体の把握できる可能性がある。これにより、より正確な日本における難治てんかんを呈する視床下部過誤腫を把握できると期待できる。当院での治療成績と、レジストリに登録された当院以外での症例の比較により、どのような治療の現状にあるかの把握も可能となると期待している。

なお、視床下部過誤腫の症例は、多くが診断後に当院へ来院しているため、今のところ当院で初めて診断され、レジストリに縦断研究として登録された症例は経験していない。視床下部過誤腫の治療の特性上、診断医のもとで治療が継続され、縦断研究に登録できる症例は少ないことが予想される。本レジストリの登録方法では、視床下部過誤腫の縦断的な情報は本レジストリから得られにくい可能

性があることは、問題点の一つとしてあげられるかもしれない。

E. 結論

本レジストリ構築が進展することにより、日本における視床下部過誤腫による難治てんかんのより正確な疫学情報が得られることを期待する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kameyama S, Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Sonoda M, and Akazawa K. MRI-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for 100 hypothalamic hamartomas J Neurosurg [epub ahead of print November 29, 2015. DOI: 10.3171/2015.4.JNS1582]
2. Shirozu H, Masuda H, Ito Y, Sonoda M, and Kameyama S. Stereotactic radiofrequency thermocoagulation for giant hypothalamic hamartoma. J Neurosurg January 1, 2016. DOI: 10.3171/2015.6.JNS15200

2. 学会発表

1. 第57回日本小児神経学会学術集会 (2015年5月28日-30日, 大阪)
視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の治療成績 -連続100症例の検討-
白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 園田真樹, 亀山茂樹
2. 第43回日本小児神経外科学会 (2015年6月12日-13日, 下関)
小児視床下部過誤腫に対する定位温熱凝固術の有用性。
白水洋史, 増田 浩, 伊藤陽祐, 園田真樹, 亀山茂樹