

## 稀少難治性てんかんのレジストリによる横断的疫学研究

Cross-sectional epidemiological study of rare intractable epilepsies  
by constructing registry/database

稀少てんかん症候群研究グループ(JRESG)\*

目的：稀少難治性てんかんの病態の現状把握、およびそのために構築したレジストリの有用性を検討する。

対象・方法：稀少難治性てんかん症候群 (21症候群+ $\alpha$ ) およびその原因疾患 (24) につきレジストリを構築し (WEB方式の電子的データ収集システム)、全国23施設で横断研究登録を2015年11月末までの13ヶ月間行い、1316例を蓄積、解析した。なお、疾患登録および縦断研究は継続中である (概要は図1および表1)。

結果：登録時年齢は中央値18歳 (0-80歳)、女性48%。発症年齢は中央値2歳 (0-74歳)、1歳未満の発症が多く (36%)、焦点てんかんNOS (42%)、West症候群 (13%)、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん (11%)、Dravet症候群 (6%) の順に多かった (表2)。原因疾患は、不明 (29%) 以外では皮質発達異常 (12%)、腫瘍 (8%) などが多かった。Lennox-Gastaut症候群やWest症候群では原因疾患が多岐にわたっていた (表3)。主発作型は複雑部分発作 (34%)、スパズム (15%)、強直発作 (10%) と続いた (表4)。発作の頻度は月単位以上が63%であった (表5)。誘因の申告は少なかった (表6)。脳波検査では87%、神経画像検査では66%で異常所見がみられた (表7, 8)。外科治療は27%で行われていた (表9, 10)。併存症では知的障害が多くみられ (60%)、最重度がもっとも多かった。自閉症スペクトラム障害は18%でみられた。身体所見は37%でみられ、重度の障害を含んでいた (表11-14)。生活介護が必要な人は8%であった。73%が何らかの医療・福祉制度を利用していた (表15, 16)。

レジストリはアクセスがよく、入力と比較的スムーズに行われ、重複などのトラブルはほとんどなかった。ただ、同意取得にタイミングと時間を要すること、患者側の動機付けなどの点で工夫が必要であった。

結論：稀少難治性てんかんの多くは早期発症で重度の障害を併存していた。既知のてんかん症候群以外の症例や原因不明の症例が多かった。登録システムは優れており、全国規模での症例登録が可能であることが実証された。登録症例をもとに、さらなる詳細研究への展開が可能である。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究 (H26-難治等(難)-一般-051) により行われた。

表1 各研究の入力項目

疾患登録	横断研究	縦断研究
担当医名	知的発達障害	生存確認
性別、生年月日*、診察券番号*、イニシャル*	他の発達・認知障害	知的発達障害
初発時住所	神経学・身体所見	他の発達・認知障害
双胎の有無*	精神症状	神経学・身体所見
てんかん症候群名	発作型（主、第2、第3）	精神症状
発症年月日	発作頻度	発作型（主、第2、第3）
原因疾患名	発作の誘因	発作頻度
遺伝子異常の有無	脳波所見	発作の誘因
染色体・アレイ CGH 異常の有無	画像所見	発作経過
経過における死亡の有無	治療歴	脳波所見
	外科治療	画像所見/変化
*二重登録チェックのため。すべてのデータは保存時および送信時に暗号化される。データセンターとの連携は、連結可能匿名化された本研究用の登録番号を用いて行われる。	社会生活状態	治療歴
	利用制度	外科治療
		社会生活状態
		利用制度
		全般改善度

表2 症候群診断

	N	%
Aicardi症候群	8	0.6
Angelman症候群	18	1.4
Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）	73	5.6
Landau-Kleffner症候群	1	0.1
Lennox-Gastaut症候群	54	4.1
PCDH19関連症候群	6	0.5
Rasmussen症候群	4	0.3
Rett 症候群	22	1.7
West症候群（點頭てんかん）	180	13.7
その他の焦点てんかん	562	42.7
その他の全般てんかん	64	4.9
その他の未決定てんかん	28	2.1
ミオクロニー欠神てんかん	2	0.2
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	7	0.5
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	146	11.1
環状20番染色体症候群	10	0.8
視床下部過誤腫による笑い発作	47	3.6
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	20	1.5
進行性ミオクローヌステんかん	25	1.9
早期ミオクロニー脳症	1	0.1
大田原症候群	21	1.6
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.2
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	4	0.3
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	10	0.8

表3 原因疾患

	N	%
その他の代謝障害	2	0.2
アミノ酸代謝異常症	3	0.2
ミトコンドリア病	5	0.4
ライソゾーム病	3	0.2
外傷に帰するてんかん	23	1.8
感染症に帰するてんかん	60	4.6
原因疾患なし	48	3.7
腫瘍に帰するてんかん	103	7.8
上記に当てはまらない原因疾患	328	24.9
神経伝達物質異常症	1	0.1
神経皮膚症候群	78	5.9
低酸素性虚血性疾患	47	3.6
糖代謝異常症	4	0.3
銅代謝異常症	1	0.1
脳血管障害に帰するてんかん	36	2.7
皮質発達異常による奇形	166	12.6
不明	377	28.7
変性疾患	10	0.8
免疫介在性てんかん	21	1.6

表3-2 症候群と原因疾患

Lennox-Gastaut	West症候群	その他の焦点てんかん	その他の全般てんかん	その他の未決定てんかん
1	.	.	.	1
.	.	3	.	.
.	.	3	.	1
.	.	1	.	.
.	1	22	.	.
1	2	48	1	.
1	10	8	5	.
1	.	54	.	.
8	31	55	17	5
.	.	.	.	1
5	14	57	2	.
.	28	15	1	1
.	.	1	1	1
.	.	1	.	.
2	2	33	.	.
4	29	104	3	3
31	62	142	34	16
.	.	1	.	.
.	1	16	1	.

表4 主発作型

	N	%
けいれん重積	8	0.6
その他	12	0.9
スパズム	193	14.7
ミオクローヌス	33	2.5
間代	23	1.8
強直	138	10.5
強直間代	119	9.0
欠神	21	1.6
自律神経	47	3.6
失立	9	0.7
笑い	51	3.9
精神	11	0.8
二次性全般	77	5.9
非けいれん重積	13	1.0
部分運動/感覚	116	8.8
複雑部分	445	33.8

表4-2 2番目の発作型

	N	%
あり	740	56.2
なし	552	42.0
不明	24	1.8
けいれん重積	29	3.9
その他	6	0.8
スパズム	40	5.4
ミオクローヌス	35	4.7
間代	18	2.4
強直	73	9.9
強直間代	72	9.7
欠神	26	3.5
自律神経	31	4.2
失立	17	2.3
笑い	1	0.1
精神	9	1.2
二次性全般	142	19.2
非けいれん重積	6	0.8
部分運動/感覚	67	9.1
複雑部分	168	22.7

表5 主発作の頻度

	N	%
月単位(発作日が月に1~3日)	260	19.8
週単位(発作日が週に1~6日)	213	16.2
日単位(発作が日に1回以上)	359	27.3
年単位(発作日が年に1~11日)	154	11.7
年単位以上(発作日が数年に1日)	81	6.2
発作消失	249	18.9

表5-2 2番目の発作の頻度

	N	%
月単位(発作日が月に1~3日)	122	16.49
週単位(発作日が週に1~6日)	77	10.41
日単位(発作が日に1回以上)	109	14.73
年単位(発作日が年に1~11日)	92	12.43
年単位以上(発作日が数年に1日)	100	13.51
発作消失	240	32.43

表6 主発作の誘因

	N	%
あり	123	9.4
なし	1173	89.1
不明	20	1.5
発熱や入浴	76	
光	16	
パターン等	7	
音	6	
触覚	2	
運動	7	
情動	8	
接触	2	
高次機能	2	
その他	19	

表7 脳波検査所見

	N	%
Not available	3	0.2
異常あり	1129	87.2
異常なし	163	12.6
Suppression-burst pattern	17	
Hypsarrhythmia	100	
Generalized slow spike-wave-complex	118	
Other generalized (poly)spike-wave-complex	67	
Electrical status during slow wave sleep (ESES)	7	
Focal/hemispheric spikes/sharp waves	545	
PLEDs	1	
Other paroxysmal activities	67	
Photoparoxysmal response	5	
No epileptic activities	40	
Abnormal background activities	228	
Fast rhythm	36	

表9 治療内容

	N	%
ACTH	6	0.5
その他	1	0.1
外科治療	12	0.9
食事療法	1	0.1
薬物治療	741	56.9
薬物治療, ACTH	132	10.1
薬物治療, ACTH, その他	9	0.7
薬物治療, ACTH, ステロイドパルス療法	2	0.2
薬物治療, ACTH, ステロイドパルス療法, 外科治療	1	0.1
薬物治療, ACTH, 外科治療	22	1.7
薬物治療, ACTH, 食事療法	16	1.2
薬物治療, ACTH, 食事療法, 外科治療	10	0.8
薬物治療, その他	10	0.8
薬物治療, ステロイドパルス療法	11	0.8
薬物治療, ステロイドパルス療法, その他	1	0.1
薬物治療, ステロイドパルス療法, 外科治療	3	0.2
薬物治療, ステロイドパルス療法, 食事療法	1	0.1
薬物治療, 外科治療	299	23.0
薬物治療, 外科治療, その他	3	0.2
薬物治療, 食事療法	18	1.4
薬物治療, 食事療法, 外科治療	3	0.2

表8 画像検査CT/MRI所見

	N	%
病変あり	845	65.61
病変なし	441	34.24
Not available	30	

表10 外科治療

	N
病変/脳葉切除・離断	208
多葉切除・離断	14
半球切除・離断	23
脳梁離断	50
定位脳手術	46
迷走神経刺激	44
その他	8

表10-2 外科治療

手術回数	N	%
1	273	78.0
2	58	16.6
3	13	3.7
4	3	0.9
5	3	0.9

表11 神経学・身体所見

	N	%
あり	489	37.2
なし	816	62.0
不明	11	0.8
右片麻痺	44	
左片麻痺	46	
両麻痺	18	
四肢麻痺	127	
感覚障害	9	
失調	91	
不随意運動	48	
筋障害	3	
摂食障害	58	
自律神経障害	13	
座位のみ可	41	
ねたきり	147	
呼吸器装着	8	
未予定	65	
その他	63	

表12 知的発達障害

	N	%
なし（正常）	490	37.2
軽度	201	15.3
中等度	157	11.9
重度	177	13.5
最重度	266	21.2
不明	25	1.9

表13 精神症状

	N	%
あり	170	12.9
なし	1085	82.5
不明	61	4.6
幻覚妄想状態	35	
感情障害	35	
神経症性障害	18	
人格・行動・情緒障害	49	
睡眠障害	36	
その他	10	

表14 他の認知発達障害

	N	%
あり	343	26.1
なし	878	66.7
不明	95	7.2
自閉症スペクトラム	232	
ADHD	14	
LD	4	
記憶障害	70	
失語	12	
失行・失認	7	
遂行機能障害	27	
その他	14	

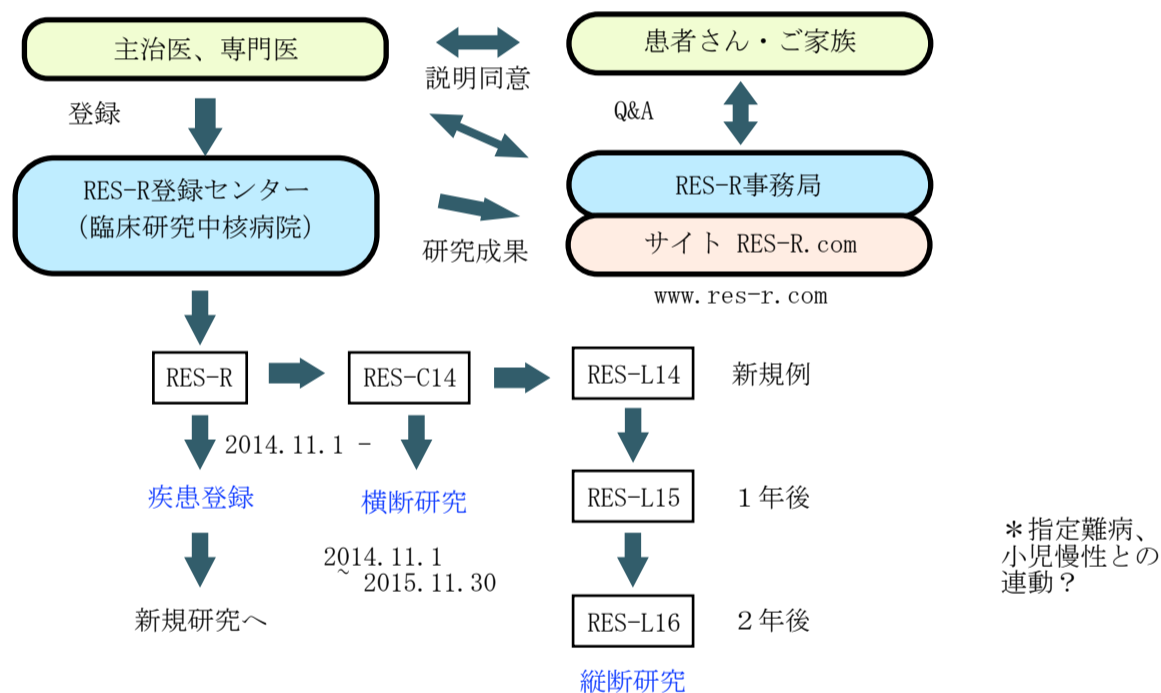
表15 社会生活状況

	N	%
その他	16	1.2
家事（専業主婦含む）	84	6.4
学生（特別支援級・校）	300	22.8
学生（普通）	114	8.7
就学前	250	19.0
就労（障害、パート・アルバイト含む）	76	5.8
就労（普通、パート・アルバイト含む）	194	14.7
就労訓練	35	2.7
生活介護が必要	109	8.3
不明	6	0.5
無職（就労訓練、生活介護と家事（専業主婦含む）以外）	132	10.0

表16 制度の利用

	N	%
制度利用あり	958	72.8
制度利用なし	310	23.6
制度利用不明	48	3.7
小児慢性特定疾患	285	
重度心身障害助成	112	
特別児童扶養手当	202	
特定疾患	13	
療育手帳	339	
精神保健福祉手帳	210	
身体障害者手帳	240	
障害年金	207	
その他	211	

図1 希少てんかんレジストリの概略



\* 希少てんかん症候群研究グループ(JRESG)

(代表者)	(施設)	(代表者)	(施設)
井上有史	NHO静岡てんかん・神経医療センター	浜野晋一郎	埼玉県立小児医療センター
須貝研司	国立精神・神経医療研究センター	加藤光広	昭和大学
小国弘量	東京女子医科大学	菅野秀宣	順天堂大学
廣瀬伸一	福岡大学	松尾 健	NTT東日本関東病院
柿田明美	新潟大学脳研究所	林 雅晴	東京都医学総合研究所
白石秀明	北海道大学	松石豊次郎	聖マリア病院
中里信和	東北大学大学院	今井克美	NHO静岡てんかん・神経医療センター
山本 仁	聖マリアンナ医科大学	青天目信	大阪大学大学院
白水洋史	NHO西新潟中央病院	岡本伸彦	大阪府立母子保健総合医療センター
高橋幸利	NHO静岡てんかん・神経医療センター	齋藤明子	NHO名古屋医療センター臨床研究センター
永井利三郎	プール学院大学	嘉田晃子	NHO名古屋医療センター臨床研究センター
小林勝弘	岡山大学大学院	川村哲朗	浅ノ川総合病院
本田涼子	NHO長崎医療センター	荒谷菜海	岩手医科大学
池田昭夫	京都大学大学院	弓削康太郎	久留米大学
川合謙介	自治医科大学	中村賢二	県立延岡病院
奥村彰久	愛知医科大学	鹿島田彩子	東京医科歯科大学

## RES-C 遺伝子異常と染色体異常

### Gene testing performed for each epilepsy syndrome

	Performed (A)	Not performed (B)	N/A (C)	Performance ratio (A/A+B)
Aicardi syndrome	1	5	2	0.17
Angelman syndrome	7	10	1	0.41
Dravet syndrome	59	10	5	0.86
Landau-Kleffner syndrome	0	0	1	0
Lennox-Gastaut syndrome	4	45	5	0.082
PCDH19 related syndrome	6	0	0	1
Rasmussen syndrome	0	3	1	0
Rett syndrome	32	1	0	0.97
West syndrome	31	131	18	0.19
Other focal epilepsy	27	500	37	0.051
Other generalized epilepsy	11	44	10	0.2
Undetermined or unclassified epilepsy	9	18	2	0.33
Myoclonic absence epilepsy	0	1	1	0
Myoclonic astatic epilepsy	1	6	0	0.14
Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis	1	141	6	0.0070
Ring chromosome 20 syndrome	0	10	0	0
Gelastic seizure associated with hypothalamic hamartoma	3	42	3	0.067
Epilepsy with continuous spike and wave during slow wave sleep	5	13	2	0.28
Progressive myoclonus epilepsy	10	12	3	0.45
Early myoclonic encephalopathy	1	0	0	1
Ohthara syndrome	4	14	3	0.22
Myoclonic encephalopathy associated with non-progressive disease	0	3	0	0
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome	0	3	1	0
Migrating partial seizures in infancy	8	2	0	0.8

## Abnormal results of gene testing for each epilepsy syndrome

	Performed (A)	Abnormal (B)	Normal (C)	Abnormal ratio (B/A)
Aicardi syndrome	1	0	1	0
Angelman syndrome	7	7	0	1
Dravet syndrome	59	52	7	0.88
Landau-Kleffner syndrome	0	0	0	
Lennox-Gastaut syndrome	4	0	4	0
PCDH19 related syndrome	6	6	0	1
Rasmussen syndrome	0	0	0	
Rett syndrome	32	32	0	1
West syndrome	31	10	21	0.32
Other focal epilepsy	27	17	10	0.63
Other generalized epilepsy	11	6	5	0.55
Undetermined or unclassified epilepsy	9	8	1	0.89
Myoclonic absence epilepsy	0	0	0	
Myoclonic astatic epilepsy	1	1	0	1
Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis	1	0	1	0
Ring chromosome 20 syndrome	0	0	0	
Gelastic seizure associated with hypothalamic hamartoma	3	3	0	-
Epilepsy with continuous spike and wave during slow wave sleep	5	1	4	0.2
Progressive myoclonus epilepsy	10	8	2	0.8
Early myoclonic encephalopathy	1	1	0	1
Ohthara syndrome	4	2	2	0.5
Myoclonic encephalopathy associated with non-progressive disease	0	0	0	-
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome	0	0	0	-
Migrating partial seizures in infancy	8	6	2	0.75



## Chromosome testing for each epilepsy syndrome

	Performed (A)	Not performed (B)	N/A (C)	Performance ratio (A/A+B)
Aicardi syndrome	3	5	0	0.38
Angelman syndrome	12	6	0	0.67
Dravet syndrome	15	55	4	0.21
Landau-Kleffner syndrome	0	1	0	0
Lennox-Gastaut syndrome	16	34	4	0.32
PCDH19 related syndrome	3	2	1	0.6
Rasmussen syndrome	0	4	0	0
Rett syndrome	5	27	1	0.16
West syndrome	69	101	10	0.41
Other focal epilepsy	40	498	26	0.074
Other generalized epilepsy	18	42	5	0.3
Undetermined or unclassified epilepsy	5	21	3	0.19
Myoclonic absence epilepsy	1	1	0	0.5
Myoclonic astatic epilepsy	2	5	0	0.29
Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis	2	142	4	0.014
Ring chromosome 20 syndrome	10	0	0	1
Gelastic seizure associated with hypothalamic hamartoma	0	44	3	0
Epilepsy with continuous spike and wave during slow wave sleep	7	13	0	0.35
Progressive myoclonus epilepsy	2	21	2	0.087
Early myoclonus encephalopathy	1	0	0	1
Ohthara syndrome	3	16	2	0.16
Myoclonic encephalopathy associated with non-progressive disease	1	2	0	0.33
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome	1	2	0	0.33
Migrating partial seizures in infancy	3	6	1	0.33

## Abnormal results of chromosome testing for each epilepsy syndrome

	Performed (A)	Abnormal (B)	Normal (C)	Abnormal ratio (B/A)
Aicardi syndrome	3	0	3	0
Angelman syndrome	12	11	1	0.92
Dravet syndrome	15	0	15	0
Landau-Kleffner syndrome	0	0	0	
Lennox-Gastaut syndrome	16	5	11	0.31
PCDH19 related syndrome	3	0	3	0
Rasmussen syndrome	0	0	0	
Rett syndrome	5	0	5	0
West syndrome	69	19	50	0.28
Other focal epilepsy	40	11	29	0.28
Other generalized epilepsy	18	12	6	0.67
Undetermined or unclassified epilepsy	5	1	4	0.2
Myoclonic absence epilepsy	1	0	1	0
Myoclonic astatic epilepsy	2	0	2	0
Mesial temporal lobe epilepsy with	2	0	2	0
Ring chromosome 20 syndrome	10	10	0	1
Gelastic seizure associated with hypothalamic	0	0	0	
Epilepsy with continuous spike and wave	7	0	7	0
Progressive myoclonus epilepsy	2	0	2	0
Early myoclonic encephalopathy	1	1	0	1
Ohthara syndrome	3	0	3	0
Myoclonic encephalopathy associated with non-	1	1	0	1
Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome	1	0	1	0
Migrating partial seizures in infancy	3	0	3	0