

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 須貝研司 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科医長

研究要旨

これまでに登録した乳児期発症のてんかん性脳症62例（大田原症候群10、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん6、West 症候群30、Dravet 症候群6、Aicardi 症候群4、Angelman 症候群3、非進行性疾患におけるミオクロニー脳症2、環状20番染色体症候群 1例）を全例経過観察し、発作抑制12例（2例増加）、死亡1例（West症候群、呼吸不全）、手術1例（V-Pシャント入れ替え）であった。縦断調査の2例は発作が頻発持続、再発し、発達指数の大幅な低下となった。定期治療通院し、新規登録候補は4例あったが、新規登録には至らなかった。

A. 研究目的

本研究班の目的は、希少難治性てんかんを全国規模で集積し、さらに追跡調査を行って、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であるが、希少難治性てんかんの最たる乳児期発症のてんかん性脳症の当院の症例を登録し、経過を追跡する。

B. 研究方法

1. 対象

主として乳児のてんかん性脳症である以下の9疾患の登録を目指した。早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群（點頭てんかん）、Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）、Aicardi 症候群、Angelman 症候群、非進行性疾患におけるミオクロニー脳症、環状20番染色体症候群。

同意の得やすさとフォローアップの正確さの点から、セカンドオピニオン、相談のみ、検査のみの例は除き、当院で著者が直接治療フォローアップしている症例に限った。

2. 方法

研究対象者およびその代諾者に対して、説明文書を用いて、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、外来で直接説明し、説明文書と同意撤回書を手渡し、文書で同意を得た。全員重度の知的障害があり、同意は全員代諾者（両親のいずれか、祖母）であった。

（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。

C. 研究結果

1. 症例登録とフォローアップ

27年度に大田原症候群 10、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（MPSI）6、West 症候群 30、Dravet 症候群 6、Aicardi 症候群 4、Angelman 症候群 3、非進行性疾患における

ミオクロニー脳症 2、環状 20 番染色体症候群 1 例、計 62 例を登録したが、28 年度は 2 例を除き定期的に治療通院し、この 2 例を含めて経過観察でき、評価できた。当院の早期ミオクロニー脳症は 5 例が早期死亡、1 例は他の医療機関から登録、他の 2 例はこの期間には来院せず、登録例はなかった。

2. フォローアップ例の変化

発作消失例 12 例で(Angelaman 症候群 2、大田原症候群 4、West 症候群 6) 登録時に比し 2 例増えていた(West 症候群 2 例)。遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん 1 例は再発し、他は同様であった。

死亡が 1 例あり、West 症候群で 16 歳 3 か月で肺炎・呼吸不全のため自宅で死亡した。家族は強固な意志で気管切開を行わない、呼吸器はつけないことを選択し、自宅で看取った。

手術は West 症候群の 1 例で行われ、片側巨脳症で半球離断術後の水頭症の V-P シャント不全によるけいれん増加に対し、シャントの入れ替えが行われ、発作頻度は以前の状態に戻った。

3. 縦断調査例 (RES-L) の詳細

1) Aicardi 症候群：発作は spasm で、1 日数シリーズで改善せず。発達は DQ=21 (2 歳 0 か月で 5 か月相当) から 8 (2 歳 6 ヶ月で 3 ヶ月相当) へ低下。

2) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：発作が再発し、上肢の強直発作または眼球偏位する発作、月に 5-10 回。発達は DQ=56 (9 か月で 5 か月相当) から 28 (1 歳 6 か月で 5 か月相当) へ低下。

4. 新規登録候補

乳児のてんかん性脳症は多数受診したが、カンドオピニオン、相談のみ、検査のみの例が大部分で、定期的な治療通院は 4 例に過ぎなかった：Dravet 症候群 (初診時 1 歳 10 か

月、SCN1A 異常) Angelman 症候群 (12 歳、15 番染色体メチル化テストで診断)、West 症候群 (7 ヶ月、結節性硬化症、ピガバトリン治療) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん (3 ヶ月、KCNT1 異常)。いずれも検査やラポールの形成に時間を要し、残念ながら研究期間内に新規登録には至らなかった。

D. 考察と結論

ほぼ全例が定期的な治療通院なので、十分な経過観察ができた。縦断調査例の経過から見ると、頻発する発作の持続や発作の再発は発達年齢さえも低下あるいは停滞をもたらし、発達指数の大幅な低下をもたらしており、発達退行につながっている。乳児期発症のてんかん性脳症では、これを防ぐために発作に対する早期の精力的な治療が重要である。

そのためには、てんかん性脳症では縦断調査例だけでなく、黄疸調査例においても治療経過と発達のフォローアップを行い、特に有効な薬剤と無効な薬剤、手術その他の有効な治療法を追跡することが必要である。

このデータベースは研究費によるものなので、研究期間が終われば継続は困難となるが、せつかくのこれだけの貴重で膨大なデータが死蔵ないし廃棄され、役に立たなくなり、非常に残念である。小児慢性特定疾患あるいは難病に組み込むなど、国の事業として行えば世界的にも類を見ないコホート研究となり、てんかん性脳症の治療と予後の改善に非常に役立ち、世界に発信できると思われるので、継続が強く望まれる。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Saito H, Watanabe M, Akita T, Ohba C, Sugai K, Ong WP, Shiraishi H, Yuasa S, Matsumoto H, Beng KT, Saitoh S, Miyatake

- S, Nakashima M, Miyake N, Kato M, Fukuda A, Matsumoto N. Impaired neuronal KCC2 function by biallelic SLC12A5 mutations in migrating focal seizures and severe developmental delay. *Sci Rep.* 2016 Jul 20;6:30072. doi: 10.1038/srep30072.
- 2) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, 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.* 2016 May;38(5):449-60.
- 3) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Nijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.* 2017 Jan;39(1):2-9.
- 4) 元木崇裕, 中川栄二, 小一原玲子, 高橋幸利, 竹下絵里, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行. 免疫グロブリン治療が奏効したてんかん性脳症例. *脳と発達* 48(4): 277-281, 2016.
- 5) 古島わかな, 中川栄二, 小牧宏文, 須貝研司, 佐々木征行. 急性肺炎によりLance-Adams症候群類似症状を呈したダウン症候群. *日本重症心身障害学会誌*41(1): 125-130, 2016.
- 6) 高橋孝治, 中川栄二, 竹下絵里, 本橋裕子, 石山昭彦, 齋藤貴志, 小牧宏文, 須貝研司, 北洋輔, 高橋章夫, 大槻泰介, 佐々木征行. 片側巨脳症における半球離断術語の非罹患側の脳波経過と発達. *てんかん研究*34(3):619-627, 2017.
- 2.学会発表等
- 1) Sugai K, Saito T, Nakagawa E, Motohashi Y, Ishiyama A, Takeshita E, Komaki H, Sasaki M, Otsuki T. Effective antiepileptic drugs for non-idiopathic focal epilepsies are different by precise seizure symptoms. 14th International Child Neurology Congress. Amsterdam, The Netherlands, 2016.5.5.
- 2) Sugai K, Otsuki T, Nakagawa E, Saito T, Motohashi Y, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Sasaki M, Akio Takahashi. Epilepsy surgery for infants under one year of age and long-term seizure and developmental outcomes. The 70th Annual Meeting of American Epilepsy Society, Houston, USA. Dec 4, 2016
- 3) Sugai K, Saito T, Nakagawa E, Motohashi Y, Ishiyama A, Takeshita E, Komaki H, Sasaki M, Otsuki T: SSEP N20 and developmental outcome after hemispherotomy in Ohtahara syndrome with hemimegalencephaly. 第58回日本小児神経学会学術集会. 東京, 2016.6.2.
- 4) Sugai K, Saito T, Nakagawa E, Ishiyama A, Motohashi Y, Takeshita E, Komaki H, Sasaki M: Developmental changes of the efficacy of GABA receptor enhancers and AMPA receptor blocker. 第50回日本てんかん学会, 静岡, 2016.10.8.
- 5) 須貝研司, 齋藤貴志, 本橋裕子, 石山昭彦, 竹下絵里, 小牧宏文, 中川栄二, 佐々木征行. わが国における早期ミオクローニー脳症: 自験例11例と報告例24例の臨床的分析 第119回小児科学会総会. 札幌市, 2016.5.21.
- 6) 須貝研司, 大槻泰介, 高橋章夫, 開道貴

信、金子裕、池谷直樹、齋藤貴志、中川栄二、
佐々木征行．皮質形成異常を伴う乳児期発症
てんかん性脳症の治療と予後．第 50 回日本
てんかん学会．静岡市，2016.10.8.

7) 須貝 研司、大槻泰介．乳幼児の外科適応
評価と術後の中長期的予後．第 58 回日本小

児神経学会、東京、2016.6.3 .

F. 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