

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究分担報告書

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に関する研究

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

希少難治性てんかん症例の臨床的特徴、治療法の分析のため、当施設で加療中の希少難治性てんかん患者の家族の承諾を得て症例のレジストリ登録を行い、縦断的検討を行った。現在までに合計44例（男21例、女23例、6ヵ月～29歳で平均7歳）の当該希少難治性てんかんの登録を行い、内訳はWest症候群13例（新規5例）、Dravet症候群10例（1例）、Lennox-Gastaut症候群7例、その他の焦点てんかん5例、その他の全般てんかん3例、ミオクロニー脱力てんかん2例（1例）、Aicardi症候群、Rett症候群、Ring20てんかん症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、それぞれ1例ずつであった。今回、新規症例7例の1年後の経過を前方視的に追跡したところWest症候群5例中潜因性2例と周産期障害1例で発作とhypsar rhythmiaの完全抑制ができたが、結節性硬化症とCDKL5の2例では両者とも抑制できなかった。しかしながら、前者では最近本邦に導入されたばかりのピガバトリンで、後者ではケトンフォーミュラの導入で発作の著減とhypsar rhythmiaの著明改善が得られた。今後の二次調査としてWest症候群ではACTH不応例に対するピガバトリン治療、ケトン食治療、Doose症候群ではその寛解率、環状20番染色体症候群ではペランパネルやラコサマイド（いずれも年齢制限により適応外であった）を含めた新規抗てんかん薬の有効性の検討が必要である。また今回、小児慢性特定疾患における診断の手引や、難病情報センターホームページ「病気の解説」において希少難治性てんかんについて記載することにより、小児科医のみでなく、一般医や患者家族にもより本疾患群を広く知っていただき患者家族、一般医、専門医へと繋がるネットワーク構築の必要性が急務と考えられた。

研究協力者

伊藤進	東京女子医科大学小児科助教
西川愛	同 助教
大谷ゆい	同 助教

A. 研究目的

希少難治性てんかんの多くは、乳幼児・小児期に重度の精神発達障害と難治性てんかん発作を主徴とするてんかん性脳症を起こす。そのため早期診断のみでなく有効な治療法の開発や可能であれば予防対策が喫緊の課題である。いずれも症例数が少なく、全国規模の症例レジストリの構築と多施設共同研究による

症例分析と治療法の開発が必要である。

B. 対象と方法

今回我々は東京女子医科大学小児科にて加療中の希少難治性てんかん患者においてレジストリ登録可能であった44例の中で新規登録症例の前方視的追跡研究を行った。また本研究の一環として小児慢性特定疾患におけるWest症候群、ミオクロニー脱力発作てんかん、Rasmussen症候群、Dravet症候群の診断の手引きの作成、さらに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、ミオクロニー脱力発作てんかん、グルコーストラ

ンスポーター1欠損症 (GLUT-1DS) について修正・加筆した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た(東京女子医科大学倫理委員会 承認番号:3256)。

C. 研究結果

H27年12月28日までに患者もしくは患者家族より承諾が得られ登録した対象は、West症候群13例(新規5例)、Dravet症候群10例(1例)、Lennox-Gastaut症候群7例、その他の焦点てんかん5例、その他の全般てんかん3例、ミオクロニー脱力てんかん2例(1例)、Aicardi症候群、Rett症候群、Ring20てんかん症候群(新規1例)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、それぞれ1例ずつであった。このうち新規例は合計7例であった。

今回、新規症例7例の1年後の経過ではWest症候群5例中潜因性2例と周産期障害1例でてんかん性スパズム(ES)抑制とhypsarrhythmiaの抑制ができたが、結節性硬化症とCDKL5の2例では両者ともに発作抑制できなかった。しかしながら、前者では2016年7月に新規導入されたピガバトリンの投与によりhypsarrhythmiaの消失、ES著明改善が得られた。また後者でもケトン食の導入(ケトンフォーミュラと古典的ケトン食3:1により離乳食の作成)により発作は持続しているものの重篤なhypsarrhythmiaの改善とともに自発性や周囲に対する反応の改善が得られている。またDoose症候群1例でも著者らが以前に報告したようにVPA+ESMの併用治療にて発作抑制ができた[2]。環状20番染色体症候群1例では進行を予測し

てVPA+LTG+TPMと現在考える本症候群治療に順じて治療を行っているが徐々に発作は増加しており、今後古典的ケトン食の導入を検討している。

今後の二次調査としてWest症候群ではACTH不応例に対するケトン食治療、Doose症候群ではその寛解率、環状20番染色体症候群ではペランパネルやラコサマイド(いずれも年齢制限により適応外であった)を含めた新規抗てんかん薬の有効性の検討が必要である。

D. 考察

今回の検討では、27疾患群のうち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、稀少難治性てんかん症候群においてもその頻度の差は大きい[3]。この3症候群ではACTH療法、ピガバトリン、ステリペンツール、ケトン食治療、さらに迷走神経刺激術など比較的治療手段が増えている。しかしながら、逆にこの3症候群以外は専門施設でも症例数が少なく臨床分析が困難であり、このような希少難治症例についてこそこのレジストリが重要となる。すでに先天性代謝異常症については家族会を巻き込むレジストリが構築されており、全国規模でのその臨床分析が進んでいる。

以前、筆者らはRasmussen症候群の全国調査やグルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT1DS)の全国調査を行った[4,5]。前者ではすでに臨床診断後に免疫療法の開始、進行すれば半球離断術という治療の流れが確立されつつあるので、早期の診断は重要である。また後者でもケトン食治療という病気の進行を抑制できる可能性のある治療手段が確立されつつあり、現在では早期診断、早期ケトン食導入が推奨されている[6]。

今回ACTH治療抵抗性West症候群の2例でピガバトリン、ケトン食の導入で部分的ではあ

るが改善が得られた。すでに欧州ではACTH+VG B併用療法等の治験が開始され、できる限り早く寛解にもっていくことにより知的予後の改善が認められないか検討されている。これらの治療研究においても全国規模の多施設共同研究が必要であり、専門医間の全国規模のネットワークが必要である。

今回、小児慢性特定疾患における診断の手引や、難病情報センターホームページ「病気の解説」において希少難治てんかんについて記載することにより、小児科医のみでなく、一般医や患者家族にもより本疾患群を広く知っていただき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構築が必要である。

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、重度の精神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。今回、新規症例7例の1年後の経過を前方視的に追跡したところWest症候群5例で潜因性2例と周産期障害1例で発作抑制とhypsarrhythmiaの抑制ができたが、結節性硬化症とCDKL5の2例では完全な発作抑制はできなかった。しかしながら、ピガバトリンの導入、ケトン食の導入等で発作は持続しているものの重篤なhypsarrhythmiaの改善が得られた。今後の二次調査としてWest症候群ではACTH不応例に対するケトン食治療、Doose症候群ではその寛解率、環状20番染色体症候群ではペランパネルやラコサマイド（いずれも年齢制限により適応外であった）を含めた新規抗てんかん薬の有効性の検討が必要である。

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, Hayashi K, Imai K, et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study of patients. *Adv Neurol.* 2005;95:157-74.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.

F. 健康危険情報

特に報告されていない。

G. 研究発表

(1) 論文発表

(1) Hirano Y, Oguni H, Nagata S. Refractory and severe status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. *Brain Dev.* 2016;38:746-9.

(2) Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Oguni H. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev.* 2016;38:628-37.

(3) 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;38:449-60.

2) 学会発表 (抄録)

[1] 中務秀嗣, 伊藤康, 竹下暁子, 平澤恭子, 高橋悟, 小国弘量, 永田智. SLC2A1遺伝子変異をもつ母親から出生したGLUT-1欠損症の姉妹に対する早期診断. *脳と発達* 2016; 48: S352.

[2] 衛藤薫, 伊藤康, 石垣景子, 舟塚真, 小国弘量, 大澤眞木子, 永田智. 当科における代謝性神経疾患の診断と転帰について. *脳と発達* 2016; 48: S353. [3] 大谷 ゆい, 小国弘量, 西川 愛子, 衛藤薫, 伊藤進, 舟塚真, 平澤恭子, 永田 智. Angelman症候群のてんかん発作治療薬の後方視的検討. *脳と発達* 2016;48:S274.

[4] 西川愛子, 小国弘量, 大谷ゆい, 伊藤進, 舟塚真, 永田智. Atypical benign partial epilepsy of childhoodあるいは関連てんかんに対する特殊治脳と発達 2016;48:S375

[5] 小国弘量. West症候群に対するピガバトリン治療. *脳と発達* 2016;48:S209.

[6] Oguni H, Ito Y. Neurological manifestations of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1 DS). J2nd Asia Pacific course: Pediatric neurometabolic and movement disorders, Taipei 10 June 2016.

[7] 大谷 ゆい, 伊藤 進, 小国 弘量, 西川 愛子, 衛藤薫, 竹下暁子, 伊藤康, 平澤恭子, 永田 智. 乳児一過性発作性ジストニアとてんかん発作の鑑別. *てんかん研究* 2016; 34: S306.

[8] 平野嘉子, 小国 弘量, 丸山博. 経過中に徐波睡眠期持続性棘徐波複合を呈したPanayiotopoulos症候群の2例. *てんかん研究* 2016; 34: S459.

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) :

日本神経学会 2016年度てんかん診療ガイドラインの作成

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

表1. 縦断的症例の臨床所見 (N=7)

	N	初診時 年齢	初診時 発作	発達、知 能	試みた治療、有効な 治療	1年後発 作	発達知能
West症候群	5						
潜因性1	1	8m	ES	正常	ZNS、ACTH	なし	軽度自閉性
潜因性2	1	6m	ES	正常	ZNS、ACTH、CZP	なし	軽度自閉性
TSC	1	7m	ES	軽度	VGBを含むAEDs、KD、ACTH	ES	軽度
CDKL5	1	8m	ES	最重度	AEDs、ACTH、KD	ES	最重度
周産期障害	1	7m	ES	重度	ACTH、ZNS、VPA	なし	重度
Doose症候群	1	3y4m	MAS	正常	VPA、STR、LTG、ESM	なし	正常
Ring20症候群	1	6y10m	CPS	正常	VPA、LTG、TPM	CPS	軽度

略 TSC=Tuberous Sclerosis Complex、ES = Epileptic Spasms、MAS=Myoclonic-Atonic Seizures