

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
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
分担研究報告書

レジストリ登録同意手続きの検討：外来再診患者

分担研究者 高橋 幸利 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 副院長

研究要旨

【目的】母集団の状況を正確に反映するレジストリを構築するためには、対象患者の登録をもれなく行うことが重要である。時間的に説明同意が難しい外来再診患者のレジストリ登録について、26か月後の状況を検討した。

【方法】2014年11月の1か月間に、静岡てんかん・神経医療センターの分担研究者の外来再診を受診した83名を対象とした。保護者あるいは患者本人に説明同意文書を手渡し、自宅にて家族で同意説明書を精読し、次回受診までに同意できる場合は持参されるよう説明した。提出期限は設けなかった。2014年度（2015年1月末）調査、2015年度（2016年1月末）調査を踏まえ、2017年度の同意書提出状況を2017年1月に調査し、同意書提出状況、提出率に影響する要因を検討した。

【結果】配布開始後約2か月の2015年1月末では44.7% (21/47例)、約1年後の2016年1月末では30% (24/81例)が提出、配布1年間以降の提出はなかった。最終的には約2年で81/83例（98%）が受診し、同意書を提出したのは24/81例（30%）であった。提出者の提出までの受診回数は（平均±SD、1.6±0.8）は未提出者の最終受診までの受診回数（9.6±5.7）より有意に少なかった（Mann-Whitney test、 $P < 0.0001$ ）。てんかん診断別ではDravet症候群（80%）が高率であったが、特発性全般てんかん、症候性全般てんかんはゼロであった。発作頻度では、週単位（52.2%）>日単位（40.9%）>発作抑制（9.4%）の順で、抑制例の提出率が低かった。居住地、同胞の数の違いでは、提出率に変化がなかった。

【結論】配布後1年程度経過すると、同意書提出は期待できないことが分かった。てんかん診断、発作頻度によるレジストリバイアスについて留意する必要がある。

研究協力者

静岡てんかん・神経医療センター 太田晶子

A．研究目的

希少難治性てんかんの多くは、乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の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が喫緊の課題である。そのために我々は、希少難治性てんかんのレジストリを全国規模で行い、正確な患者数の把握、

医学的および日常・社会生活上の困難の根拠および問題点を抽出し、我が国で初めての希少難治性てんかんのエビデンスに基づいた診断基準・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うことによって、医療水準の向上および患者のQOL向上や政策提言に活用しうる知見の収集を目指している。

レジストリへの登録をもれなく行い、母集団の状況を正確に反映する大規模かつ公平なデータベースを構築することは、研究の成否

にとって重要である。我々は2014～5年度の研究に引き続き、説明同意が時間的に難しい外来再診患者のレジストリ登録について、その後の同意書提出を調べた。

B．研究方法

2014年11月の1か月間に、静岡てんかん・神経医療センターの分担研究者（高橋幸利）の外来再診を受診した89名中てんかんの診断を受けている83名を対象とした。保護者あるいは患者本人に説明同意文書を手渡し、簡単に説明した。自宅にて家族で同意説明書を精読し、次回受診までに同意できる場合は持参されるよう、疑問点があれば、次回受診時に質問していただくように説明した。じっくり検討してもらうことを優先し、提出期限は定めなかった。提出を催促することなく見守り、約26か月後の2017年1月末に、同意の有無は問わず、同意書を提出されたかどうかを調査し、同意書提出に影響する要因を検討した。

（倫理面への配慮）

静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて承認された「2014-16 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」の方法により同意書を配布した患者を対象とした。

C．研究結果

1. 対象症例の臨床特徴

2014年11月の再診で説明同意書を配布した83例は、男49例、女34例で、配布時年齢（平均±SD）は14.2±9.0歳、同胞の数は2.2±0.9人（患者を含む）、配布前1年間の受診回数は6.1±3.2回、配布前1年間の入院回数は0.5±1.4回であった。

2. 外来受診者と同意書提出

説明同意書を配布した83例中、2017年1月末

までに受診した患者は81例で、男48例、女33例、配布時年齢（平均±SD）は14.2±8.9歳、同胞の数は2.2±0.9人（患者を含む）、配布前1年間の受診回数は6.2±3.2回、配布前1年間の入院回数は0.5±1.4回であった。

同意書を提出したのは2015年1月までに21例、2015年2月から2016年1月までに3例、2016年度は0例が提出していた。2015年10月からは全く同意書の提出はなかった。最終提出は配布22か月後で24/81例（30%）であった。

3. てんかん病態と同意書提出

てんかん病態の要因として、てんかん診断、てんかんの原因、発作頻度、配布以降の受診回数、過去1年間の受診回数と同意書提出率を検討した。

てんかん診断と同意書提出率の関係を表1に示す。Dravet症候群（80%）>症候性局在関連性てんかん（30%）の順で、特発性全般てんかん、症候性全般てんかんでは提出率はゼロであり、てんかん診断により提出率が大きく異なった。

てんかんの原因と同意書提出率の関係を表2に示す。SCN1A変異は80%と高値であったが、他の脳形成異常などの原因は30%前後で大きな差はなかった。

発作頻度と同意書提出率の関係を表3に示す。週単位（52.2%）>日単位（40.9%）>発作抑制（9.4%）の順で、発作抑制の提出率は低かった。

2014年11月の配布以降の、提出者の提出までの受診回数（平均±SD、1.6±0.8）は、未提出者の最終受診までの受診回数（9.6±5.7）より有意に少なかった（Mann-Whitney test、 $P < 0.0001$ ）（図1）。

配布前1年間の受診回数と同意書提出率の関係を表4に示す。受診頻度にかかわらず提出率はほぼ30%であった。

4. 社会的要因と同意書提出

社会的要因として、居住地、同胞の数、説明同意書配布時の同伴者構成と同意書提出率を検討した。

住地（現住所）と同意書提出率の関係を表5に示す。配布患者数が多かった静岡県、岐阜県、愛知県、神奈川県は、約30%の提出率で、大きな差がなかった。

同胞の数と同意書提出率の関係を表6に示す。患者の多い群では23.5-40.5%に分布し、明らかな違いは認めなかった。

説明同意書配布時の同伴者構成と同意書提出率の関係を表7に示す。母のみの受診では提出率が10.0%と少なかった。母のみ受診の症例は、8/10例が静岡県在住で、7/10例は発作抑制例であった。

D. 考察

我々は、レジストリバイアスを明らかにし、より正確に母集団の状況を反映する「説明同意書-配布-回収」のプロセスを構築するため、静岡てんかん・神経医療センターの外来患者83例で同意書の提出の有無を、催促することなく見守り、検討した。

提出率は、配布開始後約2か月の2015年1月末では44.7% (21/47例)、約1年後の2016年1月末では30% (24/81例)、2016年2月から1年間の提出はなかった。最終的に、約2年で81/83例 (98%) が受診し、同意書を提出したのは24/81例 (30%) であった。未提出者は配布後9.6 ± 5.7回外来受診していて、十分提出機会があった。提出のない理由は、不明であるが、今回の研究で、てんかん診断、発作頻度が大きく影響し、社会的な要因（居住地、同胞の数）などは影響しないことが分かっている。疫学データを正確に得るためにはレジストリバイアスを少なくする必要があり、全数調査が必

要かもしれない。

E. 結論

「説明同意書外来配布-自宅検討-次回受診時回収」のレジストリプロセスを試行し、てんかん診断、発作頻度が提出率に影響していた。これらの因子によりレジストリにバイアスが生じる可能性があり、外来再診患者のレジストリ登録法の検討を工夫する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yukitoshi Takahashi, Takashi Matsudaira, et al., Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination, *Journal of Neuroimmunology*, 2016; 298: 71-78.

2. Akihiko Miyauchi, Yukitoshi Takahashi, et al., A case of anti-NMDAR encephalitis presented hypotensive shock during plasma exchange, *Brain & Development*, 2016; 38(4): 427-430. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.009>.

3. Yoshiaki Yamamoto, Kiyohito Terada, Yukitoshi Takahashi, et al., Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients, *Epilepsy Research*, 2016; 127: 101-106.

4. Tatsuo Mori, Yukitoshi Takahashi, et al., Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms, *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016; 20: 865-873.

5. Takashi Matsudaira, Yukitoshi Takahashi, et al., Cognitive dysfunction and regional cerebral blood flow changes i

- n Japanese females following human papillomavirus vaccination, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2016; 4(6): 220-227.
6. Kazuyuki Inoue, Yukitoshi Takahashi, et al., Keita Hirai, Daiki Tsuji, Kunihiko Itoh, Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy, *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72(5): 555-562.
 7. Mori T, Imai K, Takahashi Y, et al., Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain & Development*, 2016 2016; 38(6): 601-604.
 8. Yuko Sato, Yukitoshi Takahashi, et al., Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: Pathological findings and a new therapeutic approach using tacrolimus, *Brain & Development*, 2016; 38(8): 772-776.
 9. Yuki Nagasako, Yukitoshi Takahashi, et al., Subacute lobar encephalitis presenting as cerebellar ataxia and generalized cognitive impairment with positive anti-glutamate receptor antibodies, *Neurology and Clinical Neuroscience*, in press.
 10. Yamaguchi Y, Takahashi Y, Kusunoki S, et al., A Nationwide Survey of Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes in Japan, *Neurology*, in press.
 11. John C Kingswood, Yukitoshi Takahashi, et al., Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, in press.
 12. Ikura T, Takahashi Y, et al., Evaluation of titers of antibodies against peptides of subunits NR1 and NR2B of glutamate receptor by enzyme-linked immunosorbent assay in psychiatric patients with anti-thyroid antibodies. *Neurosci Lett*. 2016 Aug 15;628: 201-6. doi: 10.1016/j.neulet.2016.06.028. Epub 2016 Jun 16.
 13. Kimizu T, Takahashi Y, et al., A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for epilepsy, *Brain & Development* in press.
 14. Gon J, Takahashi Y, et al., Encephalitis With Antibodies to GluN2B During Administration of Clozapine. *Clin Neuropharmacol*. In press.
 15. Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Effect of CYP inducers/inhibitors on the topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring, *Therapeutic Drug Monitoring*, in press.
 16. Toshihiro Jogamoto, Yukitoshi Takahashi, et al., Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy, *Epilepsy Research*, in press.
 17. Taku Omata, Yukitoshi Takahashi, et al., Ovarian Teratoma Development after Anti-NMDA Receptor Encephalitis Treatment, *Brain & Development*, in press.
 18. Ryuki Matsuura, Yukitoshi Takahashi, et al., Epilepsy with myoclonic atonic seizures and chronic cerebellar symptoms associated with antibodies against glutamate receptors N2B and D2 in serum and cerebrospinal fluid, *Epileptic disorders*, in press.
 19. Yukitoshi Takahashi, et al., Autoi

- immune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs: Early clinical diagnosis, edited by Yamanouchi H, et al., Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders, Elsevier, Dec. 2017
20. Kiyoshi EGAWA, Yukitoshi TAKAHASHI, Epilepsy in Dentato-rubro-pallidoluysian atrophy (DRPLA), edited by SHORVON et al: The Causes of Epilepsy, Cambridge University Press,
21. 高橋幸利、診断(免疫・その他の診断)、編集:日本てんかん学会、てんかん白書、てんかん医療・研究のアクションプラン、p39-40、南江堂、2016年10月20日発行。
22. 丸栄一、岡田元宏、兼子直、柿田明美、高橋幸利、基礎研究とトランスレーショナル研究、編集:日本てんかん学会、てんかん白書、てんかん医療・研究のアクションプラン、p157-162、南江堂、2016年10月20日発行。
23. 高橋幸利、臨床研究(小児期)、編集:日本てんかん学会、てんかん白書、てんかん医療・研究のアクションプラン、p163-165、南江堂、2016年10月20日発行。
24. 高橋幸利、堀野朝子、Rasmussen脳炎(症候群)、稀少てんかん診療指標、p、診断と治療社、2016年発行、印刷中。
25. 高橋幸利、小池敬義、その他の内科的薬物治療、稀少てんかん診療指標、診断と治療社、2016年発行、印刷中。
26. 高橋幸利、大松泰生、免疫とてんかん、稀少てんかん診療指標、p、診断と治療社、2016年発行、印刷中。
27. 高橋幸利、免疫介在性てんかん/抗体介在性てんかん(てんかんの自己抗体を含む)、編集委員長、須貝研司、てんかん学用語事典、診断と治療社、2017年発行、印刷中。
28. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎157例の検討:急性期治療と予後、Neuroinfection、2016;21:121-127.
29. 高橋幸利、他、自己免疫性脳炎/脳症、神経治療学、2016;33:19-26.
30. 高橋幸利、他、免疫介在性てんかん、Modern Physician、2016;36(7):785-789.
31. 村上綾、高橋幸利、他、髄膜炎症状で発症後に視神経炎を呈し、抗グルタミン酸受容体抗体が検出された急性辺縁系脳炎の一例、Brain Nerve、2016;68(3):283-8. doi:10.11477/mf.1416200391.
32. 小松稔典、高橋幸利、他、急性精神病症状で発症し、常同運動をきたした非腫瘍合併抗NMDA受容体脳炎の1例、内科、2016;118(5):999-1003.
33. 高橋幸利、先生の知りたい最新医学がここにある:「小児てんかん」、健、2017;45(10):48-50.
34. 四家達彦、高橋幸利、他、治療戦略の変更によりADLを改善し得たCDKL5異常症による難治性てんかんの女児例、脳と発達、2017;49:28-31.
35. 西口奈菜子、高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の補助診断法としての脳血流シンチグラフィの有用性、脳と発達、2017;49:46-50.
36. 東本和紀、高橋幸利、他、Rufinamideが長期に奏功しているLennox-Gastaut症候群の3小児例、脳と発達、2017;49:54-56.
37. 元木崇裕、高橋幸利、他、免疫グロブリン治療が奏功したてんかん性脳症例、脳と発達、印刷中。
38. 千葉悠平、高橋幸利、他、慢性自己免疫性脳炎を疑った際の検査、治療についての取り組みの紹介、精神科治療学、印刷中。
39. 金子知香子、高橋幸利、他、NMDA型GluRサブユニット抗体陽性脳炎5症例の臨床的解析、Brain and Nerve、印刷中。

40. 束本和紀、高橋幸利、他、Rufinamideが長期に奏功しているLennox-Gastaut症候群の3小児例、脳と発達、印刷中。

41. 月田和人、高橋幸利、他、辺縁系脳炎で発症した神経梅毒の1例、臨床神経、印刷中。

42. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態、Neuroinfection、印刷中。

43. 高橋幸利、松平敬史、ヒトパピローマウイルス（子宮頸がん）ワクチン後にみられる中枢神経関連症状、日本内科学会雑誌、印刷中。

2. 学会発表

1. Yukitoshi Takahashi, Early clinical diagnosis & evidence for treatment in immune-mediated encephalitis with antibodies to NMDA-type GluRs, The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, July 1-3, 2016, Tokyo.

2. 高橋幸利、治験時におけるペランパネルの印象、E2007 Japan Investigators Meeting、2016年4月24日、東京。

3. 高橋幸利、NMDA型GluR抗体介在脳炎分野別シンポジウム3 神経系の自己免疫疾患：Up to date、第119回日本小児科学会学術集会、2016年5月13-15日、札幌。

4. 高橋幸利、Rasmussen症候群の最新理解、シンポジウム小児神経疾患病態の最新理解、第58回日本小児神経学会学術集会、2016年6月3日-6月5日、東京。

5. 高橋幸利、ビデオで学ぶペランパネルの難治てんかん治療 モーニングセミナー2、第58回日本小児神経学会学術集会、2016年6月3-5日、東京。

6. 高橋幸利、てんかんのトピックス：研究を臨床に活かす、相模原てんかんセミナー、2016年6月10日、相模原。

7. 高橋幸利、自己免疫性脳炎の臨床と病

態及び治療について、第4回鹿児島免疫性神経疾患研究会、2016年9月2日、鹿児島。

8. 高橋幸利、ペランパネル治験の経験、プレングレスシンポジウム “国内創製ペランパネルと抗てんかん薬開発の未来” 2、第50回日本てんかん学会、2016年10月7-9日、静岡。

9. 高橋幸利、他、WDR45遺伝子変異を有するてんかん症例、企画セッション6 最近確立した遺伝子異常によるてんかんの特徴、第50回日本てんかん学会、2016年10月7-9日、静岡。

10. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の急性発作・てんかん、シンポジウム2 免疫介在性疾患の急性発作・てんかんを考える、第50回日本てんかん学会、2016年10月7-9日、静岡。

11. 高橋幸利、てんかん治療のトピックス、静岡神経内科懇話会、2016年10月13日、静岡。

12. 高橋幸利、他、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の分子病態、シンポジウム4、「非ヘルペス辺縁系脳炎の分子病態解明と治療法開発」第21回日本神経感染症学会総会・学術大会、2016年10月21日-22日、金沢。

13. 高橋幸利、脳炎後てんかんの病態治療、ペランパネル症例を含めて、秋田臨床神経懇話会、2016年10月27日、秋田。

14. 高橋幸利、小児てんかんの診断・治療-てんかん発作ビデオ解説-、函館小児科医会学術講演会 道南クリニカルカンファレンスセミナー、2016年11月4日、函館。

15. 高橋幸利、小児てんかんの治療-最新の考え方-、主題てんかんのための夕べの集い-2016、2016年11月5日、仙台。

16. 高橋幸利、小児てんかんの治療-up to date、フィコンパ錠発売記念講演会、2016年1月10日、甲府。

17. 高橋幸利、ビデオで学ぶてんかん診療

の基本、名古屋南西地区てんかん診療講演会2016、2016年11月18日、名古屋。

18. 高橋幸利、脳炎後てんかんの病態と治療、ペランパネル症例を含めて、第70回大阪小児てんかん研究会、2016年11月26日、大阪。

19. 高橋幸利、てんかん診療における最新のトピックス、西濃てんかん診療研究会、2016年12月1日、大垣。

20. Yukitoshi Takahashi, et al., West syndrome NHO-Japan 342 ACTH cases study: Developmental outcome of the initial ACTH therapy, 第58回日本小児神経学会、2016年6月2-5日、東京。

21. 高橋幸利、他、血清GPIアンカー蛋白定量による先天性GPI欠損症スクリーニング。第58回日本小児神経学会学術集会。2016年6月3-5日。東京。

22. 高橋幸利、他、ウサギ抗ヒトNMDA型G

uR抗体のマウスpassive transfer研究：GluN1抗体の作用、第28回日本神経免疫学会学術集会、2016年9月29-30日、長崎。

3. 書籍の刊行

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2016年9月26日、認知症モデル動物の製造方法及び認知症モデル動物、発明者：高橋幸利
特願2016-186813、出願：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. てんかん診断と同意書提出率

てんかん診断	症例数	提出	未提出	提出率
症候性局在関連性てんかん	57	17	40	29.8
WEST 症候群	8	2	6	25.0
Dravet	5	4	1	80.0
Lennox-Gastaut 症候群	4	1	3	25.0
特発性全般てんかん	3	0	3	0.0
症候性全般てんかん	3	0	3	0.0
早期ミオクロニー脳症	1	0	1	0.0

表 2. てんかんの原因と同意書提出率

原因疾患	症例数	提出	未提出	提出率
原因不明	36	8	28	22.2
SCN1A 遺伝子変異	5	4	1	80.0
低酸素性脳症	11	3	8	27.3
脳炎	11	3	8	27.3
脳形成異常	6	2	4	33.3
合計	69	20	49	29.0

表 3. 発作頻度と同意書提出率

発作頻度	症例数	提出	未提出	提出率
日単位	22	9	13	40.9
週単位	23	12	11	52.2
月単位	4	0	4	0.0
年単位	0	0	0	0.0
発作なし	32	3	29	9.4
合計	81	24	57	29.6

表 4 配布前 1 年間の受診回数と同意書提出率

受診回数	症例数	提出	未提出	提出率
1-5	45	13	32	28.9
6-10	27	8	19	29.6
11-	9	3	6	33.3
合計	81	24	57	29.6

表 5. 現住所と同意書提出率

現住所	症例数	提出	未提出	提出率
静岡県	39	10	29	25.6
岐阜県	13	4	9	30.8
愛知県	10	3	7	30.0
神奈川県	7	2	5	28.6
東京都	4	2	2	50.0
千葉県	3	0	3	0.0
合計	76	21	55	27.6

表以外に、三重 1、山梨 1、福井 1、長野 2 名

表 6. 同胞の数と同意書提出率

同胞の数	症例数	提出	未提出	提出率
1	17	4	13	23.5
2	37	15	22	40.5
3	20	5	15	25.0
>=4	4	0	4	0.0
合計	78	24	54	30.8

表 7. 説明同意書配布時の同伴者と同意書提出率

受診時同伴者	症例数	提出	未提出	提出率
患者、母	47	18	29	38.3
患者、父、母	14	3	11	21.4
母	10	1	9	10.0
父、母	1	1	0	100.0
合計	72	23	49	31.9

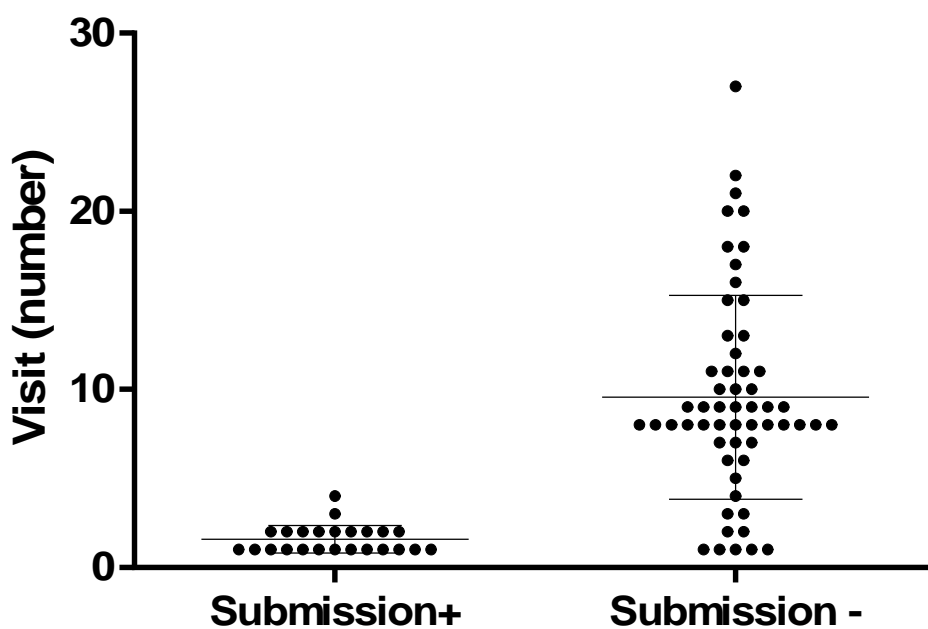


図 1. 提出者と非提出者の配布以降の受診回数

Submission+、提出者；Submission-、未提出者；各カラムの横線は平均と SD を示す。Mann Whitney test、 $P < 0.0001$ 。