

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 小林勝弘 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 教授

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ調査を中国・四国地区で進めている。登録したのは研究開始からの累計で 29例（男 15例、女 14例）であり、その内訳は West症候群 13例、皮質形成異常に伴う局在関連性てんかん 4例、Lennox-Gastaut 症候群 3例、Dravet 症候群 2例、Aicardi症候群 1例、Angelman 症候群 1例、視床下部過誤腫による笑い発作 1例、MELASに伴う局在関連性てんかん 1例、乳児期早期発症の原因不明の局在関連性てんかん 1例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症1例、Landau-Kleffner症候群1例である。登録時年齢群では乳児期 8例、1～5歳 9例、6～10歳 3例、11～20歳 6例、21歳以上 3例であった。観察期間中に1例が原因不明の死亡をした。

全国レジストリで大田原症候群は計 21症例が登録され、その中10例で基礎疾患として皮質形成異常を認め、遺伝子変異は2例で検出された一方で原因不明は7例にのぼった。少なくとも13例は寝たきり状態であり、手術は7例が受けている。この中に死亡例はない。

また小児てんかんの特徴を明らかにするため、岡山大学病院を受診した岡山県在住の小児てんかん患者を10年間追跡した。1999年12月31日の疫学調査に含まれ、これ以降にも同院を受診した13歳未満の小児てんかん患者は350例であり、10年後まで追跡できたのが258例、死亡が10例、追跡不能が82例であった。258例中153例(59.3%)が10年後の時点で5年以上の発作抑制を認めた。130例(50.4%)に知的障害、77例(29.8%)に運動障害、75例(29.1%)に両障害を認めた。34例(9.7%)で経過中にてんかん分類が変更された。死亡した10例中8例は重度な基礎疾患を有した。小児てんかんの臨床状態は経時的に変化するため、長期的な評価が必要である。特にてんかん分類の変化を把握することは、治療の上でも重要である。その点において、本研究は小児てんかんの実態解明の一助になったと思われる。

研究協力者

花岡義行 岡山大学病院小児神経科

また中国・四国地区で希少難治性てんかんの患者登録を推進するとともに、調査をより広く実施するために地区内の諸施設にレジストリへの参加を呼びかけた。

このレジストリと平行して、小児てんかんの特徴を明らかにするため、岡山大学病院を受診した岡山県在住の小児てんかん患者を10年間追跡する研究を行った。

(倫理面への配慮)

この調査にあたっては岡山大学倫理委員会

A. 研究目的

希少難治性てんかんの全貌を患者数・臨床所見や経過を含めて明らかにし、治療法の開発に資するというレジストリの全体的目標のために研究を進めている。特に全国での大田原症候群のレジストリ登録の集計を行った。

の承認を受け、患者のプライバシーに留意した。

C. 研究結果

1. 希少難治性てんかんのレジストリ登録

岡山大学病院からのレジストリは累計で 29 例を登録しており、その内訳は病型としては West 症候群 13 例、皮質形成異常に伴う局在関連性てんかん 4 例、Lennox-Gastaut 症候群 3 例、Dravet 症候群 2 例、Aicardi 症候群 1 例、Angelman 症候群 1 例、視床下部過誤腫による笑い発作 1 例、MELAS に伴う局在関連性てんかん 1 例、乳児期早期発症の原因不明の局在関連性てんかん 1 例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 1 例、Landau-Kleffner 症候群 1 例である。性別では男 15 例、女 14 例であり、登録時年齢群では乳児期 8 例、1～5 歳 9 例、6～10 歳 3 例、11～20 歳 6 例、21 歳以上 3 例であった。

観察期間中に脳形成異常に伴う難治局在関連性てんかんの 1 例が死亡した。夜間睡眠中の死亡であり、原因は諸検査によっても明らかでない。

2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は全国で計 21 症例（男性 15、女性 6）が登録された。この中 10 例で基礎疾患として皮質形成異常を有し特に片側巨脳症が 8 例と最多で、限局性皮質異形成と多小脳回・傍傍シルビウス裂症候群・裂脳症が各 1 例であった。一方で 7 例では原因疾患は明らかでなく、将来の分析が必要と思われる。遺伝子変異は 2 例で検出されている。

知的発達は少なくとも 16 例で中等度以上の障害を認め、少なくとも 13 例は寝たきり状態である。7 例は既に手術を受けており、中 4 例はその効果があって発作を抑制できている。観察期間中に死亡した例はいない。

3. 小児てんかん患者における 10 年間の追跡研究：てんかん診断の経時的変化

てんかんは慢性疾患であるため経過中に寛解、悪化、変容など多様に変化を示す。また、神経画像検査や遺伝子検査の進歩により、てんかんの原因が明らかになることも少なくない。このため、てんかんの臨床的变化を正確に把握するためには長期間の観察が必要である。岡山大学病院小児神経科では、以前に 1999 年 12 月 31 日を調査日とした岡山県内の小児てんかん患者の疫学調査を行っており、これらの調査結果をもとに同科を受診した患者を 10 年間追跡した。この研究は、てんかん分類や発作状況、障害状況などを経時的に調べ、てんかんの長期診療の実態解明の手掛かりとするのが目的である。

[対象と方法]

岡山大学病院小児神経科において、岡らは 1999 年 12 月 31 日（調査日）での岡山県の 13 歳未満の小児てんかん患者について、罹患率やてんかん分類の内訳を報告した（Oka et al. *Epilepsia* 2006;47:626-630）。診断は発作症状と脳波検査から行い、抗てんかん薬を内服している症例や過去 5 年間に少なくとも 1 回発作を認めた症例を活動性てんかんと定義した。調査日では、岡山県内の 13 歳未満の活動性てんかん患者は 2,220 例（男児 1,254 例、女児 966 例）で、有病率は 1,000 人に 8.8 人であった。2,220 例中 510 例（男 289 例、女 221 例）は岡山大学病院小児神経科を受診したことがあり、350 例（男 194 例、女 156 例）は調査日以降も同科を受診していた。350 例中、258 例は 2009 年 12 月 31 日（調査日）まで追跡可能であったが、82 例は脱落し、10 例は経過中に死亡した。脱落例以外の 268 例について、てんかん分類や発作状況、障害状況、内服状

況など後方視的に検討した。調査日 と調査日 の発作頻度や抗てんかん薬の内服数の変化は Wilcoxon signed-rank test を使用し統計比較した。

[結果]

1) 2009年12月31日時点まで追跡可能であった 258例 (Group 1)

調査日 および調査日 におけるてんかん分類は、局在関連性てんかんがいずれも 163例、全般てんかんがそれぞれ 72例と 68例、未決定てんかんがそれぞれ 14例と 19例、情報不足による分類不能がそれぞれ 9例と 8例であった。てんかんの平均発症年齢は 3歳0ヵ月で、87例 (33.7%) が 1歳未満で発症した。てんかんの原因は、新生児仮死などの周産期異常が最も多く、続いて脳形成異常、神経皮膚症候群、脳血管障害などが多かった。調査日 では 168例が原因不明であったが、経過中に 9例で原因が明らかとなった。

経過中にてんかん分類が変更されたのは 26例であった。1例は特発性局在関連性てんかんが国際分類の変更により Panayiotopoulos 症候群に変更された。症候性局在関連性てんかんであった 82例中 5例が他のてんかん分類に変更された。その 5例中、2例は他のてんかん分類 (Lennox-Gastaut 症候群、徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん) に変容し、1例は SCN1A 遺伝子異常の判明により Dravet 症候群に、1例は部分発作に加えて全般発作も出現したため未決定てんかんに、1例は中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかんに診断変更された。潜因性局在関連性てんかんであった 72例中 8例が他のてんかん分類に変更された。その 8例中、5例で画像異常が新たに見つかって症候性局在関連性てんかんに、2例で SCN1A 遺伝子異常が明らかとなり Dravet 症候群に、1例で欠神発作の出現により小児欠神

てんかんと再分類された。West 症候群であった 20例中 7例が症候性局在関連性てんかんに、1例が Lennox-Gastaut 症候群に、2例が症候性全般てんかんに変容した。症候性もしくは潜因性の全般てんかんの 1例と分類不能の 1例が症候性全般てんかんと Lennox-Gastaut 症候群にそれぞれ診断変更された。

発作頻度に関しては、過去 5年間に発作を認めなかった症例が調査日 では 30例だったが、調査日 では 153例に大幅に増えた。一方、日単位や週単位で発作を認めていた症例が調査日 ではそれぞれ 38例と 13例であったが、調査日 では 28例と 10例であり、わずかに減少するのみであった。調査日 と調査日 の発作頻度の変化については有意差 ($p < 0.001$) を認めた。

障害に関しては、調査日 では障害なしが 139例で、知的障害のみが 47例、運動障害のみが 1例、知的障害と運動障害の併存が 71例であった。調査日 では、障害なしが 126例に減少し、知的障害と運動障害の併存が 75例に増加した。知的障害のみが 55例、運動障害が 2例でいずれも増加した。治療に関しては、調査日 では抗てんかん薬を内服していなかったのが 37例だったが、調査日 では 120例に増加した。しかし、2剤以上内服していたのが 90例から 103例に増加した。調査日 と調査日 における内服数の変化に有意差を認めた ($p < 0.047$)。

2) 経過中に死亡した 10例 (Group 2)

経過中に死亡したのは男児 6例、女児 4例の計 10例であった。てんかんの平均発症年齢は 2歳 0ヵ月 (生後 1日~10歳 7ヵ月) で、7例が 1歳未満にてんかんを発症した。死亡時の年齢は 4~19歳で、平均死亡時年齢は 13歳 3ヵ月であった。8例に重度の基礎疾患があり、そのうち 7例に知的障害と運動障害が併存し

ていた。死亡時、6例で発作は抑制されておらず、3例は完全に抑制されていた。死因は5例がてんかん発作と無関係であり、4例は原因不明であった。1例は溺水でてんかん発作と関係していた可能性が考えられた。症例9は若年欠神てんかんで障害の併存はなかったが、欠神発作が週単位で持続していた。19歳時、全身けいれん後に突然死した。

3)脱落した 82例

脱落した 82例は 10年間の経過を把握できなかったが、6例で経過中にてんかん分類が変更されていた。2例は調査日 ではWest症候群と診断されていたが、経過中に 1例は症候性局在関連性てんかんに、もう 1例はLennox-Gastaut症候群に変容した。残りの 4例は潜因性局在関連性てんかんとされていたが、Panayiotopoulos症候群に再分類された。

[考察]

てんかんの原因は、調査日 の時点において 99例 (38.4%)で判明していた。残りの 159例は原因不明であったが、18例は中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかんなどの特定のてんかん症候群に分類されていた。原因不明の割合は他の報告と類似するものであった。今後の画像検査や遺伝子検査の進歩により原因不明の割合は減少することが予想される。

発作頻度に関しては、5年間の発作抑制された症例が調査日 から調査日 で30例から153例(59.3%)で著増した。しかし 59.3%は他の報告に比べると低い。また、抗てんかん薬の内服数に関しても、内服を継続している症例が 138例 (53.5%)で、他の研究で報告されている 35%前後に比べて高い。これらの理由として、対象が難治てんかんを扱う施設の患者であることが考えられる。

調査日 での知的障害は 130例 (50.4%)、

運動障害は 77例 (29.8%)、知的障害と運動障害の併存が 75例 (29.1%)であり、これに関しては他の報告での知的障害合併率 (24%~39%) や運動障害合併率 (16%~46%) と類似していた。

てんかん分類の変更は 258例中 26例で、死亡の 10例中 2例で、脱落 82例中 6例で認められた。てんかんの分類の変更理由としては、新たなてんかん症候群がてんかん分類に加わることや年齢依存的にてんかんが変容すること、神経画像検査の精度向上に伴う新たな脳病変の検出、てんかんに関連する遺伝子異常の同定などであった。

死亡例に関しては、大半で重大な基礎疾患により早期にてんかんを発症しており、知的障害や運動障害を伴っていた。他の報告でも基礎疾患や早期のてんかん発症、障害の併存は死亡率の上昇に関係するとされている。

本研究の限界としては、脱落例が多かったこと、難治てんかんに対象が偏ったことなどが挙げられる。

[結論]

小児てんかんにおいて、10年間の経過をてんかん分類の変更も含めて明らかにすることができた。神経画像検査や遺伝子検査の進歩により、今後もてんかんの原因が明らかにされると思われる。発作予後や社会的問題、死亡率などの長期的な側面を理解するためには、より大規模で長期的な調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Toda Y, Kobayashi K, Hayashi Y, Inoue T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. High-frequency EEG activity in epileptic encephalopathy with suppression-bur

- st. *Brain Dev.* 2015; 37 (2): 230-236.
- 2) Kobayashi K, Akiyama T, Ohmori I, Yoshinaga H, Gotman J. Action potentials contribute to epileptic high-frequency oscillations recorded with electrodes remote from neurons. *Clin Neurophysiol.* 2015; 126 (5): 873-881.
 - 3) Kobayashi K, Yunoki K, Zensho K, Akiyama T, Oka M, Yoshinaga H. Trend figures assist with untrained emergency electroencephalogram interpretation. *Brain Dev.* 2015; 37 (5): 487-494.
 - 4) Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. *Ann Neurol.* 2015; 77 (1): 58-67.
 - 5) Akiyama T, Akiyama M, Kobayashi K, Okanishi T, Boelman CG, Nita D, Ochi A, Go CY, Snead III OC, Rutka JT, Drake JM, Chuang S, Otsubo H. Spatial relationship between fast and slow components of ictal activities and interictal epileptiform discharges in epileptic spasms. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:1684-1691.
 - 6) Nakajiri T, Kobayashi K, Okamoto N, Oka M, Miya F, Kosaki K, Yoshinaga H. Late-onset epileptic spasms in a female patient with a CASK mutation. *Brain Dev.* 2015;37:919-923.
 - 7) Jacobs J, Vogt C, LeVan P, Zelmann R, Gotman G, Kobayashi K. The identification of distinct high-frequency oscillations during spikes delineates the SOZ better than high-frequency spectral power changes. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127 (1): 129-142.
 - 8) Kobayashi K, Endoh F, Toda Y, Oka M, Baba H, Ohtsuka Y, Yoshinaga H. Occurrence of bilaterally independent epileptic spasms after a corpus callosotomy in West syndrome. *Brain Dev.* 2016;38(1):132-135.
 - 9) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano H, 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 (5): 449-460.
 - 10) Saitoh M, Kobayashi K, Ohmori I, Tanaka Y, Tanaka K, Inoue T, Horino A, Ohmura K, Kumakura A, Takei Y, Hirabayashi S, Kajimoto M, Uchida T, Yamazaki S, Shiihara T, Kumagai T, Kasai M, Terashima H, Kubota M, Mizuguchi M. Cytokine-related and sodium channel polymorphism as candidate predisposing factors for childhood encephalopathy FIRES/AERRPS. *J Neurol Sci.* 2016; 368: 272-276.
 - 11) Shibata T, Yoshinaga H, Akiyama T, Kobayashi K. A study on spike focus-dependence of high-frequency activity in idiopathic focal epilepsy in childhood. *Epilepsia Open.* 2016;1(3-4): 121-129.
 - 12) Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. Fast (40-150 Hz) oscillations are associated with positive slow waves in the ictal EEGs of epileptic spasms in West syndrome. *Brain Dev.* 2016; 38 (10): 909-914.
 - 13) Kobayashi Y, Hanaoka Y, Akiyama T, Ohmori I, Ouchida M, Yamamoto T, Oka M, Y

oshinaga H, Kobayashi K. A case of Dravet syndrome with cortical myoclonus indicated by jerk-locked back-averaging of electroencephalogram data. Brain Dev. in press. doi: 10.1016/j.braindev.2016.07.005

14) Hanaoka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K. A ten-year follow-up cohort study of childhood epilepsy: Changes in epilepsy diagnosis with age. Brain Dev. doi: 10.1016/j.braindev. 2016.10.011

2.学会発表等

1) Kobayashi K, Endoh F, Toda Y, Oka M, Baba H, Ohtsuka Y, Yoshinaga H. Occurrence of bilaterally independent epileptic spasms after a corpus callosotomy in West syndrome (脳梁離断術後に左右独立性 epileptic spasmsを認めた West症候群の1例). 第49回日本てんかん学会学術集会 (長崎) 2015. 10. 31.

2) Kobayashi K. Spike-associated high-frequency oscillations in scalp EEG in childhood epilepsy. 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. Taipei, 20

15.5.14.

3) Kobayashi K, Akiyama T, Oka M, Endoh F, Yoshinaga H. A storm of fast (40-150 Hz) oscillations during hypsarrhythmia in West syndrome. Philadelphia, 2015.12.6.

4) Kobayashi K. Scalp HFOs in various childhood epilepsies. 2nd International Workshop on High Frequency Oscillations in Epilepsy-A scientific and teaching workshop. Freiburg, Germany, 2016.3.10-12.

G. 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