

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
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

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学小児科・教授

研究要旨

この研究の目的は、希少難治性てんかんのレジストリを構築しその全体像を明らかにすること、また、そのデータを用いて、治療や疾患経過についての研究を大規模かつ円滑に行えるようにすることである。そのため我々は、診療中の難治性てんかんのレジストリへの登録を行い、横断的および縦断的に症例の経過を追跡した。当該年度までに登録した症例は點頭てんかん9例、進行性ミオクローヌステんかん1例、その他の未決定てんかん2例で、病因、治療経過は多様であった。異なる疾患への移行は認めなかった。今後も症例の追跡を継続し、新規症例のレジストリ登録を行う。症例を蓄積することにより、我が国の希少難治性てんかんの全体像が明らかになるだけでなく、そのデータは治療や疾患経過についての今後の研究に有用である。

A．研究目的

我が国では過去に存在しなかった、希少難治性てんかんを包括したレジストリを構築することを目的とした。希少難治性てんかんの診療は数多くの施設で行われているが、我が国におけるその頻度、内訳、治療方法、経過などを全国的な協力体制の下で集計した研究は未だ存在しない。このレジストリを構築することによって、我が国における希少難治性てんかんの全体像が明らかにされ、そのデータが今後の研究に活かされることが期待できる。そのため我々は、当施設で診療を行っている點頭てんかんをはじめとする難治性てんかんの登録を行い、レジストリの補完に努めた。

B．研究方法

愛知医科大学病院で診療している、対象21疾患およびその他の難治性てんかん症例の登録を行った。登録を行った各症例について、てんかんの発症時期、遺伝学的背景その他のてんかんを惹起したと考えられる原因、知的障害の有無とその程度、画像異常の有無、治

療内容などについての情報を提供した。そのデータを用いて、各疾患の年間発生数などの横断的研究（RESR-C14）、および、年次経過ごとの変化についての縦断的研究（RESR-L14）を行った。

本研究については、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。本研究では臨床情報の登録を行うのみで、採血その他の患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。レジストリに登録する個人情報、生年月日および各施設におけるIDのみとし、当施設以外ではレジストリから個人の特定を行うことができないように配慮した。本研究についての情報を当施設のホームページに掲載し、本研究についての問い合わせ、および参加の是非についての患者の希望を表明できるようにした。

C．研究結果

当施設は平成25年以前から継続して診療している難治性てんかんが少なく、登録症例のほとんどが新規発症症例であった。點頭てんかん9例、進行性ミオクローヌステんかん（PME）

1例、その他の未決定てんかん2例の登録を行った。點頭てんかん症例の原因疾患は、21トリソミー (RESR-375)、周産期脳障害 (低酸素性虚血性脳障害) (RESR-380、383)、LIS1遺伝子異常による滑脳症 (RESR-381)、結節性硬化症 (RESR-382)、不明 (RESR-1079, RESR-1350、1355、1356) と多様であった。発症月齢は3か月から8か月で、月齢が若いことから知的障害の程度の判断は難しいものの、多くの症例で軽度以上の障害があると考えられた。治療については、RESR-380はゾニサミドが有効、RESR-1356はバルプロ酸 (VPA) が有効であったためACTH治療に至らなかったが、その他の症例ではACTH治療を行った。ACTH治療に対する反応は、RESR-382、RESR-1350では2回のACTH治療を要したものの、ほとんどの症例で良好であった。RESR-375はACTH治療中にノロウイルス腸炎を発症したためACTH治療を中断したが、同時期に発作は消失し、それ以降も再発を認めていない。RESR-382は1回目のACTH治療ではスパズムは消失せず、終了直後からトピラマート (TPM) を投与し早期に発作が消失した。10か月後に再発したが、2回目のACTH治療終了後早期に発作が消失した。結節性硬化症を基礎疾患とし、2歳時に発語は単語まで、と軽度の遅れを呈している。RESR-1079は4か月にスパズムが出現したがスパズムを主訴とする受診は7か月時であった。ACTH治療によりスパズムは一旦消失したものの数日で再燃した。TPM、VPAは無効で、ラモトリギン追加後に発作が消失した。RESR-1350は4か月発症の潜因性ウエスト症候群で、ACTH治療で速やかにスパズムは消失したものの、ACTH終了後早期に再発し、脳波も再増悪した。VPA、TPMでは発作消失に至らず、3か月に2回目のACTH治療を行い発作が消失した。発作消失後の発達は改善傾向で、1歳6か月時に独歩を獲得した。RESR-1355は3か月発症であったが異常と

認識されず、受診は9か月時であった。スパズムは4-5か月頃をピークに減少しているが、重度の発達の遅れを認めた。ACTH治療後、週単位のスパズムは消失し、笑顔が見られるようになった。発語はないものの、2歳を過ぎてから周囲への興味が増し、反応がよくなっている。

PMEの1例 (RESR-498) は11歳発症で、日常生活でのミオクローヌス、全身痙攣、音過敏を認めた。体性感覚誘発電位にて巨大SEPを認め、PMEと診断した。CSTB遺伝子に変異を認め、Unverricht-Lundborg病と診断した。動作時ミオクローヌスに対してピラセタムが一時的に有効であったものの症状は進行性であった。レベチラセタム、VPA、クロナゼパムの投与を行ったが症状は変動した。15歳時に迷走神経刺激を導入し、経過を追跡中である。

その他の未決定てんかん2例 (RESR-784, RESR-1080) はどちらも乳児期早期に発症し、焦点発作とスパズムを呈した。RESR-784は日齢45発症で、早期発症てんかん性脳症と診断した。ACTH、ケトン食は無効で、VPAその他の抗てんかん薬投与後も日に数十回の単発のスパズムが残存した。1歳5か月時に脳梁離断術を施行し、スパズムは左上下肢へ限局した。発達は最重度の遅れがあり、2歳時点でも明らかな追視を認めない。明かに症候性てんかんの経過を辿っているが、既知遺伝子対象のエクソーム解析では原因遺伝子は同定されず、未だに病因は不明である。RESR-1080は2か月時に焦点発作が、3か月時にスパズムが出現した。初診時の発作間欠期脳波では特に所見を認めなかったが、3か月時の脳波では右後頭部に形状の一定しない棘徐波、多棘徐波を認めた。カルバマゼピンで焦点発作は軽減、TPMにて消失した。スパズムはその後も残存し、1歳4か月時にACTH治療を行った。スパズムは消失したが直後から以前とは異なる焦点発作が出現し、

治療調整中である。エクソーム解析にて、CDK L5遺伝子変異が同定された。

登録を行った症例については縦断的研究（RESR-L14）を通じて臨床症状の経年的変化の登録を行った。これらの症例を登録したレジストリを用いることにより、我が国における希少難治性てんかんの年間発生数、臨床症状、治療内容、予後などの全体像が明らかになることが期待できる。

D．考察

本研究は、過去に存在しなかった、我が国における全国レベルでの統一されたデータベースを作成するという点で大きな意義がある。以前は、このようなデータベースが存在しなかったため、その頻度や治療内容については、各施設からの比較的小規模な報告を参考にせざるを得ず、その全体像を把握することは困難であった。本研究で、全国的なレジストリ登録を行うことによって、その全体像が明らかになっていくと考えられる。特に、発症後6か月を無治療で自然経過した点頭てんかん（RESR-1355）などは現在のわが国では希少であり、経験の共有が望ましいと考える。

レジストリ登録の際には、アクセスの簡便さおよび登録のしやすさが重要である。アクセスについてはインターネットを使用することにより利便性が向上している。登録のしやすさについては、“発達の程度”と“発達の変化”など、内容が一部重複し、解釈が分かれる項目が一部にあり、改善の余地があると考えられた。ただし、自由記載にて細かい判断は可能であり、今後のデータ解析への支障は少ないと考えられる。

E．結論

RESR-C14へ、点頭てんかん9例、進行性ミオクローヌステんかん1例、その他の未決定てん

かん2例の登録を行った。また、RESR-L14を通じて経時的変化の登録を行った。今後も症例の経過を追跡することにより、その全体像が明らかになるだけでなく、本研究のデータは経過・治療についての研究にも有用となる。

G．研究発表

1．論文発表

1. Okumura A, Nakahara E, Ikeno M, Abe S, Igarashi A, Nakazawa M, Takasu M, Shimizu T. Efficacy and tolerability of high-dose phenobarbital in children with focal seizures. *Brain Dev* 2016; 38(4): 414-8.
2. Okumura A, Abe S, Kurahashi H, Takasu M, Ikeno M, Nakazawa M, Igarashi A, Shimizu T. Worsening of attitudes toward epilepsy following less influential media coverage of epilepsy-related car accidents: An infodemiological approach. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 206-11.
3. Ikeno M, Okumura A, Abe S, Igarashi A, Hisata K, Shoji H, Shimizu T. Clinically silent seizures in a neonate with tuberous sclerosis. *Pediatr Int* 2016; 58(1): 58-61.
4. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a PRRT2 mutation. *Brain Dev* 2016; 38(6): 597-600.
5. Abe Y, Sakai T, Okumura A, Akaboshi S, Fukuda M, Haginoya K, Hamano S, Hirano K, Kikuchi K, Kubota M, Lee S, Maegaki Y, Sanefuji M, Shimozato S, Suzuki M, Suzuki Y, Takahashi M, Watanabe K, Mizuguchi M, Yamanouchi H. Manifestati

- ons and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain Dev* 2016; 38(7): 638-47.
6. Takeuchi T, Natsume J, Kidokoro H, Ishihara N, Yamamoto H, Azuma Y, Ito Y, Kurahashi N, Tsuji T, Suzuki M, Itomi K, Yamada K, Kurahashi H, Abe S, Okumura A, Maruyama K, Negoro T, Watanabe K, Kojima S. The effects of co-medication on lamotrigine clearance in Japanese children with epilepsy. *Brain Dev* 2016; 38(8): 723-30.
2. 学会発表
1. 奥村彰久 . 急性脳症 Up to Date . 第624回日本小児科学会東京都地方会講話会、東京、2016.1.9.
 2. 奥村彰久 .日本人におけるPRRT2変異によるてんかんの包括的研究 . 第27回てんかん治療研究振興財団研究報告会、大阪、2016.3.4.
 3. 奥村彰久 .小児の脳炎・脳症：現在と未来 . 第90回日本感染症学会総会、仙台、2016.4.15.
 4. Akihisa Okumura. Neonatal Monitoring. The 12th International Child Neurology Congress, Amsterdam, the Netherlands, 2016.5.2.
 5. 奥村彰久 . 急性脳症における脳波 . 第58回日本小児神経学会学術集会、東京、2016.6.3.
 6. Akihisa Okumura. Electroencephalography in Children with Acute Encephalopathy. The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society, Tokyo, Japan, 2016.7.2.
 7. 奥村彰久 . 急性脳炎・脳症：最近の話題 . 第27回日本小児神経学会中国・四国地方会、岡山、2016.7.16.
 8. Akihisa Okumura, Shinpei Abe, Mitsuru Ikeno, Hirokazu Kurahashi, Michihiko Takasu, Toshiaki Shimizu. Changes in attitude toward epilepsy after media coverage of car accidents related to persons with epilepsy in Japan. 第50回日本てんかん学会学術集会、静岡、2016.10.7.
 9. 奥村彰久、池野充、安部信平、倉橋宏和、高須倫彦、清水俊明 . ステロイド投与後に胃穿孔と重症疾患ニューロパチーを来した可逆性膨大部病変を伴う軽症脳症の1例 . 第21回日本神経感染症学会学術大会、金沢、2016.10.22.
- 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
なし