

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

分担研究者 今井克美 国立病院機構 静岡てんかん神経医療センター 臨床研究部長

研究要旨

稀少てんかん症候群、てんかんの稀少な原因疾患を有する患者の各種臨床データの登録を継続し、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターからは、横断的研究では2015年11月30日までの12か月に654名の登録を行い、うち38名はドラベ症候群であった。共同研究施設からの登録を含むドラベ症候群73例を検討した。登録に当たって特に問題となることなく、引き続き来年度以降も症例登録を継続するとともに二次調査に繋げる。

A. 研究目的

研究目的は、稀少てんかん症候群もしくは、てんかんの原因疾患が稀少とされる患者の臨床情報を集積することにより、稀少てんかんの実態を把握し、診断基準の改良と新しい治療法の開発につなげることを目指すことである。各稀少てんかん症候群の二次調査による詳細な検討や、介入研究へと発展させることも念頭に置いている。そのためには該当症例を着実に登録していくことが必要であり、当院における登録状況を調査し、研究遂行上の問題点の有無を検討した。

B. 研究方法

21の稀少てんかん症候群を含む24のてんかん症候群と、てんかんの原因となる23疾患について、患者から十分なインフォームドコンセントを書面で得て、様々な臨床情報を国立病院機構名古屋医療センター内の臨床研究センターに設置されたデータベースにデータ入力した。横断研究の登録が締め切られた2015年12月1日以降も該当患者の疾患登録を継続した。

（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。研究対象者およびその代諾者に対して、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説明し、説明文書を用いて同意書を得た。

C. 研究結果

2015年12月1日から2016年12月23日までの間に当院から165名の稀少てんかん患者が登録された。登録されたてんかん症候群は表1のとおりである。

ドラベ症候群について、2015年11月30日までで横断研究で当院及び共同研究施設から登録された73名を検討した男性35名、女性38名で、観察期間中の死亡例はなかった。遺伝子異常を有する者は52名（71%）で、全員SCN1A遺伝子の異常であった。遺伝子異常不明は5名、未検査は9名であった。

てんかん発作の誘因は、発熱や入浴が57名

(78%)、図形凝視が6名(8.2%)、情動が1名であった。

調査時の知的障がい、最重度13名、重度22名(18%)、中等度10名(14%)、軽度3名(4.1%)、正常4名(5.5%)、不明1名、記載なし20名であった(図1)。

表1 2015年12月1日以降に静岡てんかん神経医療センターで登録された稀少てんかんの内訳

FE-NOS	90
West	19
GE-NOS	18
Dravet	10
MTLE with HS	5
CSWS	4
LGS	4
UE-NOS	4
PME	3
Rasmussen	3
Doose	2
EIMFS	2
HHE	1
合計	165

図1 年齢別の知的障がい

FE-NOS	90
West	19
GE-NOS	18
Dravet	10
MTLE with HS	5
CSWS	4
LGS	4
UE-NOS	4
PME	3
Rasmussen	3
Doose	2
EIMFS	2
HHE	1
合計	165

知的障がいなし・軽度は15才の1名を除き全

例5歳未満で、中等度以上の知的障がいは全例5歳以上であった。

自閉スペクトラム症は36名(49%)に認められた。運動機能は、失調ありが35名(48%)と多く、四肢麻痺4名、両麻痺と片麻痺が各1名、不明あるいは記載なしが32名であった。

治療は73名全員が抗てんかん薬を使用し、ACTH療法1名、てんかん食8名(11%)

であったが、迷走神経刺激や脳梁離断を含めた手術を受けたものはいなかった。

社会的状況は、就学前23名(32%)、支援校(級)33名(45%)に対して普通校3名(4.1%)、保護生活12名(16%)、無職1名に対して就労は1名のみで、6歳以降はほぼ全例が生活支援を必要としていた。

D. 考察

登録患者数は昨年度にまとめた横断研究は全国1316名中、当院からは654名をしめ、今年度の疾患登録は全国約200名中、当院からは165名と過半数を占めていた。横断研究と疾患登録を合わせると全国で超1516名、うち当院からは819名となっている。

難治性てんかんの代表ともいえるドラベ症候群は当院だけからでも48名の登録があり、横断研究に各共同研究施設から登録された73例の概要を調査した。来年度以降の各症候群毎の二次調査に有用と考えられる。ドラベ症候群の二次調査の内容としては、早期診断の難しさ、成人例診断の難しさ、合併する発達症の特性と加齢に伴う変化、成人期に現れる歩行障害、脳症や突然死の疫学調査と危険因子の前方視的検討、海馬硬化や大脳皮質形成異常の合併、既存の抗てんかん薬のけいれん以外の発作型への有効性、てんかん食や迷走神経刺激療法などの特殊治療の治療効果の検討などに加え、将来的には患者会とも協力して頬粘膜ミダゾラムなど海外承認済薬の治験

計画・実施に向けて役立てるとともに、カンナビジオール、フェンフルラミンなど海外で治験中の薬の治験の可能性も検討していきたい。

E. 結論

当院において稀少てんかん症候群、てんかんの稀少な原因疾患を有する患者の各種臨床データの登録を継続し、横断的研究では2015年11月30日までの12か月に654名の登録を行い、2015年12月1日以降は2016年12月23日までに165名の疾患登録を行い、合計819名が登録された。全国から登録されたドラベ症候群73名の概要を検討した。登録に当たり特に問題となるところはなく、引き続き来年度以降も症例登録を継続するとともに二次調査に繋がっていく。

G. 研究発表

論文発表

1. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Effect of CYP inducers /inhibitors on topiramate concentration: Clinical value of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2016; 39: 55-61.
2. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2016; 127: 101-106.
3. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Koike T, Yoshitomi S, Mori T, Yamaguchi T, Ikeda H, Okamoto N, Nakashima M, Saito H, Kato M, Matsumoto N, Imai K. A case of early onset epileptic encephalopathy with de novo mutation in SLC35A2: Clinical features and treatment for

- epilepsy. *Brain Dev.* 2017; 39: 256-260.
4. Mori T, Takahashi Y, Araya N, Oboshi T, Watanabe H, Tsukamoto K, Yamaguchi T, Yoshitomi S, Nasu H, Ikeda H, Otani H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Antibodies against peptides of NMDA-type GluR in cerebrospinal fluid of patients with epileptic spasms. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016; 20: 865-873.
 5. Inoue K, Yamamoto Y, Suzuki E, Takahashi T, Umemura A, Takahashi Y, Imai K, Inoue Y, Hirai K, Tsuji D, Itoh K. Factors that influence the pharmacokinetics of lamotrigine in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72: 555-62.
 6. Ikeda H, Imai K, Ikeda H, Shigematsu H, Takahashi Y, Inoue Y, Higurashi N, Hirose S. Characteristic phasic evolution of convulsive seizure in PCDH19-related epilepsy. *Epileptic Disord.* 2016; 18: 26-33.
 7. Mori T, Imai K, Oboshi T, Fujiwara Y, Takeshita S, Saito H, Matsumoto N, Takahashi Y, Inoue Y. Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev.* 2016; 38: 601-4.
 8. Yamamoto T, Shimojima K, Ondo Y, Imai K, Chong PF, Kira R, Amemiya M, Saito A, Okamoto N. Challenges in detecting genomic copy number aberrations using next-generation sequencing data and the exome Hidden Markov Model: a clinical exome-first diagnostic approach. *Hum Genome Var.* 2016; 3: 16025.
 9. Jogamoto T, Yamamoto Y, Fukuda M, Suzuki Y, Imai K, Takahashi Y, Inoue

Y, Ohtsuka Y.

Add-on stiripentol elevates serum valproate levels in patients with or without concomitant topiramate therapy. *Epilepsy Res.* 2016; 26:130:7-12.

10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of STXBP1 in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2016; 38: 280-4.

11. Akiyama M, Akiyama T, Kanamaru K, Kuribayashi M, Tada H, Shiokawa T, Toda S, Imai K, Kobayashi Y, Tohyama J, Sakak

ibara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Determination of CSF 5-methyltetrahydrofolate in children and its application for defects of folate transport and metabolism. *Clin Chim Acta.* 2016; 460: 120-5.

学会発表

H. 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