

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
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 嘉田 晃子 名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室長

研究要旨

本研究は疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）から構成される。疾患登録では、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を行う。横断研究では、本邦における希少難治性てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討を行う。縦断研究では2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を行う。疾患登録に2016年11月30日までに登録された対象者数は1566人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが685人と最も多く（43.7%）、West症候群、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが次に多かった。横断研究の解析対象者数は1316人であり、発作型、発作頻度などてんかん患者の病態の現状を把握した。縦断研究の解析対象者数は46人であり、1年間の変化を確認した。

A．研究目的

本研究は疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）から構成される。疾患登録では、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を行う。横断研究では、本邦における希少難治性てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討を行う。縦断研究では、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握を行う。

B．研究方法

1) 統計解析計画書に基づき解析を実施する。疾患登録では、発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断分類、てんかんの原因疾患の頻度分布を算出する。

横断研究では、発病時年齢、性別、初発時住所、てんかんの診断、てんかんの原因疾患、発達・認知障害、神経・精神所見、依存障害、発作、脳波所見、CT/MRI、治療歴、社会生活状況の要約統計量、または頻度集計を行う。診断からの罹病期間と症状等の関係を表示する。

縦断研究では、発達・認知障害、神経・精神所見、依存障害、発作、脳波所見、CT/MRI、治療歴、社会生活状況の変化や全般改善度の頻度分布を算出する。

2016年11月30日までに登録された疾患登録のデータ、2015年11月30日で登録を終了した横断研究のデータ、2016年12月31日までの縦断研究のデータを用いて、解析を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則並びに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施される。

C．研究結果

解析対象者数は疾患登録1566人、横断研究1316人であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値2歳（範囲：0～74歳）であり、1歳未満が570人（36.4%）であった。男性が816人（52.1%）であった。24の症候群それぞれに登録があり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが685人と最も多く（43.7%）、次

にWest症候群(點頭てんかん)が214人(13.7%)、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが153人(9.8%)、Dravet症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)84人(5.4%)であった(表1)。てんかんの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が200人(12.8%)であったが、分類にあてはまらないものや不明が838人(53.5%)と多かった(表2)。登録例のうち11人の死亡があった。

横断研究において、登録時年齢は中央値18歳(範囲0~80歳)、罹病期間は中央値11年(範囲0~62年)であった。登録時の主発作型は複雑部分が445人(33.8%)であり、スパズムが193人(14.7%)、強直が138人(10.5%)であった(表3)。主s発作の頻度は日単位(発作が日に1回以上)が359人(27.3%)と最も多かった(表4)。発作消失は249人(18.9%)であった。薬物治療は1282人(97.4%)が行っており、外科治療は353人(27.1%)が行っていた。

新規に希少難治てんかんと診断された対象者、または新たに診断名が変更された対象者が登録される縦断研究の解析対象者数は46人であり、West症候群が31人(67.4%)、その他の焦点てんかんが8人(17.4%)と多かった。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が9人(19.6%)、分類にあてはまらないものや不明が20人(43.5%)であった。1年後の状態が観察されたのは42人であり、各項目の1年間の変化を確認した。主発作の頻度の変化は、登録時に日単位であった35人のうち、17人(48.6%)が消失し、6人(17.1%)において頻度が増加した。発作経過の全体評価では、改善が27人(28.6%)、不変が11人(26.2%)、悪化が3人(7.1%)であった。全般改善度は、改善が23人(54.8%)、不変が16人(38.1%)、悪化が2人(4.8%)であった(表5)。

D. 考察

本研究では、全国規模で希少難治性てんかんのレジストリを構築し、さらに観察研究を組み合わせることで、状況の把握、経年変化、変数間の関係等を明らかにしようとする特徴的な研究である。疾患登録の集計では、幅広い年齢層からの登録があり、希少難治性てんかんの乳児期に多く発症し、その後継続していく様子が捉えられた。横断研究では、発作型、発作頻度などでてんかん患者の病態の現状の多様性が確認された。

新規の診断例が登録された縦断研究では、経過観察期間が1年間であるため各項目における変化は少ないものの、発作頻度や全般改善度において変化の様子が認められた。疾患登録は来年度も登録を継続していく予定である。治療法開発が進みにくい希少疾患ではレジストリを効率的に活用することが望まれる。現在、今回のレジストリに含まれている疾患である限局性皮質異形成II型の患者において、てんかん発作に対する薬剤開発のための臨床試験を計画中である。

今後、この疾患登録を利用して、病理診断と疾患状況の関連を明らかにするコホート研究や、特定の疾患群における治療法開発への積極的な活用を検討していきたい。

E. 結論

2016年11月30日までに疾患登録には希少難治性てんかんの24の症候群から1566人が登録された。横断研究および縦断研究の解析対象者数は、それぞれ1316人、および46人であった。疾患分類別人数、原因疾患、てんかん患者の病態の現状や、1年間の病態等の変化を把握した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 齋藤俊樹、嘉田晃子、伊藤典子、齋藤明子、井上有史、堀部敬三．最適化した疾患登録レジストリ・疾患データベース構築の取り組み．Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2015 ; 43 suppl 1 : s58 - 65.
 2. 嘉田晃子．希少疾患レジストリーを用いた臨床研究デザイン．Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2016;44 suppl 2: s102-s108.
2. 学会発表
1. Akiko Kada, Akiko M. Saito. Evaluation of the effect of selection pattern of

internal cohort study from a disease registry. East Asia Regional Biometric Conference 2015. Fukuoka, Japan, 21 Dec 2015.

2. 嘉田晃子．希少疾患レジストリーを用いた臨床研究デザイン．臨床試験学会第7回学術集会総会，名古屋，2016年3月11日．

G．知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 疾患登録の症候群

症候群	N	%
その他の焦点てんかん	685	43.7
West 症候群 (点頭てんかん)	214	13.7
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	153	9.8
Dravet 症候群 (乳児重症ミオクロニーてんかん)	84	5.4
その他の全般てんかん	84	5.4
Lennox-Gastaut 症候群	62	4.0
視床下部過誤腫による笑い発作	59	3.8
Rett 症候群	34	2.2
その他の未決定てんかん	33	2.1
進行性ミオクローヌステんかん	28	1.8
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	24	1.5
大田原症候群	22	1.4
Angelman 症候群	18	1.2
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	12	0.8
環状 20 番染色体症候群	10	0.6
Rasmussen 症候群	9	0.6
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	9	0.6
Aicardi 症候群	8	0.5
PCDH19 関連症候群	6	0.4
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5	0.3
非進行性疾患のミオクロニー脳症	3	0.2
ミオクロニー欠神てんかん	2	0.1
Landau-Kleffner 症候群	1	0.1
早期ミオクロニー脳症	1	0.1
合計	1566	100.0

表2 疾患登録のてんかんの原因疾患

原因疾患	N	%
皮質発達異常による奇形	200	12.8
腫瘍に帰するてんかん	122	7.8
神経皮膚症候群	101	6.5
感染症に帰するてんかん	65	4.2
原因疾患なし	58	3.7
低酸素性虚血性疾患	53	3.4
脳血管障害に帰するてんかん	40	2.6
外傷に帰するてんかん	27	1.7
免疫介在性てんかん	25	1.6
変性疾患	12	0.8
糖代謝異常症	8	0.5
ミトコンドリア病	6	0.4
ライソゾーム病	4	0.3
アミノ酸代謝異常症	3	0.2
その他の代謝障害	2	0.1
神経伝達物質異常症	1	0.1
銅代謝異常症	1	0.1
上記に当てはまらない原因疾	374	23.9
不明	464	29.6
合計	1566	100.0

表3 横断研究の登録時の発作型

登録時の発作型	n	%
スパズム	193	14.7
強直	138	10.5
間代	23	1.8
強直間代	119	9.0
欠神	21	1.6
ミオクローヌス	33	2.5
失立	9	0.7
部分運動/感覚	116	8.8
精神	11	0.8
自律神経	47	3.6
複雑部分	445	33.8
二次性全般	77	5.9
笑い	51	3.9
けいれん重積	8	0.6
非けいれん重積	13	1.0
その他	12	0.9
合計	1316	100.0

表 4 横断研究の登録時主発作の頻度

主発作の頻度	n	%
日単位(発作が日に1回以上)	359	27.3
週単位(発作日が週に1~6日)	213	16.2
月単位(発作日が月に1~3日)	260	19.8
年単位(発作日が年に1~11日)	154	11.7
年単位以上(発作日が数年に1日)	81	6.2
発作消失	249	18.9
合計	1316	100.0

表 5 縦断研究の1年間の変化

	著明改善	やや改善	不変	悪化	不明	合計
発作経過	1	7	24	8	2	42
発作経過の全体評価	15	12	11	3	1	42
全般改善度	9	14	16	2	1	42