

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

稀少てんかんに関する調査研究

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

稀少てんかんの疾患登録（RES-R）を継続しており、2017年11月30日までの登録例を集計した。登録された対象者数は1676人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが737人と最も多く（44.0%）、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。縦断研究の解析対象者数は45人であり、2年間の変化を確認した。てんかんの死因に関する横断調査、臨床病理像に関する観察研究、限局性皮質異形成II型のてんかん発作の前向きコホート研究の計画において、統計的な部分の設定を行った。

A．研究目的

- 1) 稀少てんかんの疾患登録（RES-R）および縦断研究（RES-L）の解析を行う。
- 2) てんかんの死因に関する横断調査、臨床病理像に関する観察研究、限局性皮質異形成II型のてんかん発作の前向きコホート研究の計画において、統計的な部分の設定を行う。

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。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。2017年11月30日までに登録された疾患登録、および縦断研究のデータを用いて、解析を実施する。
- 2) 各研究において研究デザイン、評価項目、解析方法、症例数などを設定する。
（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

- 1) 解析対象者数は疾患登録1676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615人（36.7%）であった。男性が871人（52.0%）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737人と最も多く（44.0%）、次にWest症候群（點頭てんかん）が239人（14.3%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが156人（9.3%）、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）84人（5.0%）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212人（12.7%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が911人（54.4%）と多かった（表2）。限局性皮質異形成は105例含まれていた。登録例のうち12人の死亡があった。

新規に稀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45

人であった。登録時の主発作は複雑部分発作が最も多く、55.5%が月単位以上の発作の頻度を有していた。1年後の状態が観察されたのは43人であり、2年後の状態が観察されたのは42人であった。2年後の発作経過の全体評価では、改善が22人(52.4%)、不変が15人(35.7%)、悪化が5人(11.9%)であった。全般改善度は、改善が23人(54.8%)、不変が14人(38.1%)、悪化が5人(4.8%)であった(表5)。

2) 限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作の前向きコホート研究の計画では、限局性皮質異形成 II 型を対象とした医師主導治験(単群試験)との比較参照を可能とするため、評価項目をそろえて設定した。

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継続している。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する様子が捉えられた。

新規の診断例が登録された縦断研究では、発作頻度や全般改善度において変化する様子が認められた。

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。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医師主導治験を来年度に実施予定であり、その比較参照となるように前向きコホート研究を設定した。

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

2017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1676人が登録された。縦断研究の解析対象者数は45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、2年間の病態等の変化を把握した。てんかんの死因に関する横断調査、臨床病理像に関する観察研究、限局性皮質異形成 II 型のてんかん発作の前向きコホート研究の計画において、統計的な部分の設定を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 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	737	44.0
West 症候群（點頭てんかん）	239	14.3
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	156	9.3
その他の全般てんかん	91	5.4
Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）	84	5.0
Lennox-Gastaut 症候群	64	3.8
視床下部過誤腫による笑い発作	59	3.5
その他の未決定てんかん	41	2.5
Rett 症候群	34	2.0
進行性ミオクローヌステんかん	29	1.7
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	26	1.6
大田原症候群	23	1.4
Angelman 症候群	18	1.1
Rasmussen 症候群	12	0.7
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	12	0.7
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	12	0.7
環状 20 番染色体症候群	11	0.7
Aicardi 症候群	8	0.5
PCDH19 関連症候群	7	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
早期ミオクロニー脳症	2	0.1
Landau-Kleffner 症候群	1	0.1
合計	1676	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	212	12.7
腫瘍に帰するてんかん	124	7.4
神経皮膚症候群	104	6.2
感染症に帰するてんかん	70	4.2
原因疾患なし	62	3.7
低酸素性虚血性疾患	55	3.3
脳血管障害に帰するてんかん	43	2.6
免疫介在性てんかん	29	1.7
外傷に帰するてんかん	27	1.6
変性疾患	13	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	0.2
その他の代謝障害	3	0.2
アミノ酸代謝異常症	3	0.2
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患	388	23.2

不明	523	31.2
合計	1676	100.0

表 3 縦断研究の登録時の発作型

登録時の発作型	n	%
複雑部分	16	35.6
スパズム	7	15.6
強直間代	5	11.1
二次性全般	4	8.9
部分運動 / 感覚	3	6.7
強直	2	4.4
非けいれん重積	2	4.4
精神	1	2.2
自律神経	1	2.2
笑い	1	2.2
けいれん重積	1	2.2
不明	2	4.4
合計	45	100.0

表 4 縦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)	10	22.2
週単位(発作日が週に1~6日)	4	8.9
月単位(発作日が月に1~3日)	11	24.4
年単位(発作日が年に1~11日)	7	15.6
年単位以上(発作日が数年に1日)	1	2.2
発作消失	10	22.2
不明	2	4.4
合計	45	100.0

表 5 縦断研究の登録からの変化

		著明改	やや改	不変	悪化	不明	合計
登録から1年目	発作経過の全体	16	12	11	3	1	43
	全般改善度	9	16	15	2	1	43
1年目から2年目	発作経過の全体	14	8	15	4	1	42
	全般改善度	4	19	14	4	1	42