

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 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我が国における難治性てんかんの全体像を明らかにすることである。それにより治療や疾患経過についての研究を大規模かつ円滑に行うことが可能となると考えられる。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・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14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3例で、病因、治療経過は多様であった。今後も症例の追跡を継続し、難治性てんかんの治療法の開発・研究に役立てたい。

A．研究目的

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、今年度においても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。（倫理面への配慮）

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制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

登録症例のほとんどが新規発症症例であ

った。当該年度までの登録症例は點頭てんかん14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3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、1681、1682、1684、1685）と多様であった。RESR-1680については、全エクソーム解析により、原因遺伝子が同定された。発症月齢は3か月から8か月で、多くの症例で軽度以上の障害があり、当院登録の點頭てんかん症例の半数以上は重度の知的障害を呈した。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、一部の症例で複数回の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、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。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が、重度の発達遅滞を認めている。RESR-1680は複数回のACTH療法を行うもスパズムが再燃し、焦点性発作も出現した。CZP、VB6、TPM、LEV、VGB、ケトン食を行い、スパズムはほぼ消失したものの、日単位の焦点性発作が残存し最重度の発達の遅れを認めている。RESR-1681は新生児期に音過敏と筋緊張亢進を認め、自然に症状は軽減したものの6か月からスパズムが出現した。ACTHが有効であったが、最重度の発達の遅れを認めている。RESR-1685は発症前から発達遅滞があり、ACTH療法は無効であった。VB6、CZP、TPM、VB6などの治療を行ったが難治に経過している。これらの症例の病因究明および有効な治療検索を継続している。

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た。今年度に入りPERを追加しミオクロヌス・発作ともに改善傾向である。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、スパズムも再発した。エクソーム解析にて、CDKL5遺伝子変異が同定された。VGB開始後、発作回数減少を認めている。RESR-1683は、新生児期から焦点性発作があり、3か月という早期にスパズムが出現した。TPMで発作は抑制されたものの1歳3か月の時点でも未定額である。頭部MRIでは器質的病変を疑

わせる所見はなく、遺伝子解析を検討中である。

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症数、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。そのため、難治性てんかんについて、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り、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。

レジストリ登録された症例は、登録内容や経過の整合性などについて適切にレビューされ、疑義については逐一確認・修正が行われている。データ項目の解釈についても班員間でその統一を図っており、全国の症例についてこのデータを用いて同一の基準での把握・評価が容易になると考えられる。

E．結論

RESR-C14へ、點頭てんかん14例、進行性ミオクロヌステんかん1例、その他の未決定てんかん3例の登録を行った。また、RESR-L14を通じて経時的变化の登録を行っ

た。登録された症例の大部分は非常に難治な症例であった。今後も症例の経過を追跡し、レジストリの充実を図り、有効な治療法の開発につなげたい。

G . 研究発表

1 . 書籍

奥村彰久.

新生児期のでんかん管理. 稀少てんかんの診療指標 (日本てんかん学会 編集)、診断と治療社、東京、pp 178-181、2017.

2 . 論文発表

Okumura A, Abe S, Nakazawa M, Ikeno M, Igarashi A, Takasu M, Shimizu T. Attitudes toward driver's licenses for people with epilepsy: 2012 versus 2014. *Pediatr Int.* 2017;59(2):185-189.

Takasu M, Kubota T, Tsuji T, Kurahashi H, Numoto S, Watanabe K, Okumura A. The semiology of febrile seizures: Focal features are frequent. *Epilepsy Behav.* 2017;73:59-63.

Ito G, Okumura A, Kanemoto K. Efficacy of a third or later antiepileptic drug regimen according to epilepsy syndrome among adult patients. *Epilepsy Res.* 2017;136:103-108.

Numoto S, Kurahashi H, Azuma Y, Numaguchi A, Nakahara K, Tainaka T, Takasu

M, Yamakawa K, Nago N, Muto T, Kitagawa Y, Okumura A. Fournier's gangrene during ACTH therapy. *Brain Dev.* 2017;39(5):435-438.

3 . 学会発表

奥村彰久。イブニングセミナー：急性発作の診療：新生児と小児。第10回日本てんかん学会東海・北陸地方会、岐阜、2017.7.8.

Akihisa Okumura. Invited lecture: Neonatal Seizures: from Bench to Incubator: When, How, and What to Treat? The 32nd International Epilepsy Congress, Barcelona, Spain, 2017.9.4.

奥村彰久。シンポジウム：急性脳症における脳波の意義と後障害としてのてんかん：インフルエンザ脳症を中心に。第51回日本てんかん学会学術集荷、京都、2017.11.4
奥村彰久。てんかんにおける脳波の考え方 第14回北総てんかん懇話会、佐倉、2017.7.22.

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