

稀少てんかんに関する調査研究

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あるいはてんかんの稀少原因疾患を有する患者の臨床データレジストリを継続し、国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターからの登録数は1194名であった。ドラベ症候群の登録は当院からは53名で、レジストリ全体からの登録93名のうち5割強を占めていた。ドラベ症候群疑いの症例の中には最終的にドラベ症候群ではないと考えられた症例が2例あり、ドラベ症候群の鑑別診断・診断基準の再検討が必要であると考えられた。稀少てんかんレジストリ研究の登録作業は順調に進んでおり、今後も登録作業を継続するとともに、各てんかん症候群・原因疾患ごとの詳細な検討や二次調査への利用につなげていく予定である。

A. 研究目的

てんかんの稀少原因疾患もしくは稀少てんかん症候群を有する患者の臨床情報を集積し、稀少てんかんの実態を把握する。ドラベ症候群については、その診断基準の妥当性を再検討するために、ドラベ症候群疑いで当院を受診したものの、最終的にドラベ症候群ではないと考えられた症例を検討する。

構名古屋医療センターのデータベースにおいてデータ管理した。

C. 研究結果

2019年3月31日現在で登録されている2288人のうち、当院からの登録は1194名であった。ドラベ症候群は、当院からの登録は53名で、当班全施設からの登録93名の5割強を占めていた。

ドラベ症候群の疑いで当院を受診し、最終的にドラベ症候群ではないと考えられた症例の中に、モヤモヤ病、睡眠時持続性棘徐波を伴うてんかん(CSWS)の患者がいた。これらの症例では、発熱もしくは入浴による発作誘発が顕著ではなかった。

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、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へのデータ入力を継続した。
(倫理面への配慮)本研究はヘルシンキ宣言を遵守して行った。患者本人または代諾者に対して、研究者が承認された文書を用いて理解と同意を文書で確認するとともに、研究への協力取り消しについてもその手続きを説明した。個人を直ちに特定できる情報は除いたうえで臨床情報を収集し、セキュリティが厳重に守られている国立病院機

2017年度に本研究班で調査したドラベ症候群の各種てんかん発作の経年的変化と各種福祉制度の利用状況について2018年11月30日-12月3日に米国ニューオリンズで行われたアメリカてんかん学会総会において発表した。

D. 考察

稀少てんかん登録システムへの登録は研究班全体としては増えつつあるが、当院からの登録は減ってきている。これは、通院中の患者については概ね登録を終えてきているためと考えられた。今後も新規症例の登録を継続するが、今後は本研究の登録情報を生かして各てんかん症候群・原因疾患ごとに掘り下げた2次調査などの研究への発展が必要である。

ドラベ症候群の鑑別診断として、複雑型熱性けいれん、全般てんかん熱性発作プラス、焦点性てんかん、乳児両性ミオクロニーてんかん、レノックス・ガストー症候群、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、PCDH19 関連症候群を挙げてきたが、モヤモヤ病、睡眠時持続性棘徐波を伴うてんかん（CSWS）なども追加する必要がある。

E. 結論

稀少てんかんレジストリ研究の登録作業は順調に進んでおり、今後も登録作業を継続するとともに、各てんかん症候群・原因疾患ごとの詳細な検討や二次調査への利用が必要である。ドラベ症候群でも鑑別診断と診断基準の再検討が必要であり、そのために稀少てんかんレジストリ研究の登録症例の検討が有用である。

F. 健康危険情報

本研究は介入研究ではないので、健康に危険が及ぶことはなかった。

G. 研究発表

論文発表

1. Shinsaku Yoshitomi, Yukitoshi Takahashi, Tokito Yamaguchi, Katsumi Imai, Atsushi Ishii, Shinichi Hirose,

Yushi Inoue. Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* in press.

2. Yanagishita T, Yamamoto-Shimojima K, Nakano S, Sasaki T, Shigematsu H, Imai K, Yamamoto T. Phenotypic features of 1q41q42 microdeletion including WDR26 and FBX028 are clinically recognizable: The first case from Japan. *Brain Dev.* 2019 Jan 8. pii: S0387-7604(18)30389-9. doi: 10.1038/s41439-018-0020-z. eCollection 2018.
3. Yamamoto T, Yamamoto-Shimojima K, Ueda Y, Imai K, Takahashi Y, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N. Independent occurrence of de novo HSPD1 and HIP1 variants in brothers with different neurological disorders - leukodystrophy and autism. *Hum Genome Var.* 2018 Jul 19;5:18. doi: 10.1038/s41439-018-0020-z. eCollection 2018.
4. Yoshitomi S, Takahashi Y, Imai K, Koshimizu E, Miyatake S, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Kato M, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Different types of suppression-burst patterns in patients with epilepsy of infancy with migrating focal seizures (EIMFS). *Seizure.* 2019; 65: 118-123.
5. Yoshitomi S, Takahashi Y, Yamaguchi T, Oboshi T, Horino A, Ikeda H, Imai K, Okanishi T, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N, Yoshimoto J, Fujita T, Ishii A, Hirose S, Inoue Y. Quinidine therapy and therapeutic drug

- monitoring in four patients with KCNT1 mutations. *Epileptic Disord.* 2019; 21: 48-54.
6. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y. Chronic dysfunction of blood-brain barrier in patients with post-encephalitic/encephalopathic epilepsy. *Seizure.* 2018; 63: 85-90.
 7. Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of Inflammation on the Pharmacokinetics of Perampanel. *Ther Drug Monit.* 2018; 40: 725-729.
 8. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Kondou S, Inoue Y. Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Brain Dev.* 2019; 41: 77-84.
 9. Takayama R, Imai K, Ikeda H, Baba K, Usui N, Takahashi Y, Inoue Y. Successful hemispherotomy in two refractory epilepsy patients with cerebral hemiatrophy and contralateral EEG abnormalities. *Brain Dev.* 2018; 40: 601-606.
 10. 今井克美. ACTH療法, 食事療法 - ケトン食などのてんかん食. *Pharma Medica.* 36: 49-53, 2018.
 11. 今井克美. 「指定難病ペディア 2019」ドラベ症候群、日本医師会雑誌特別号 2019年6月15日刊行予定、印刷中.
 12. 今井克美. Q25 食事療法はどのように行われますか? 谷口豪、西田拓司、廣實真弓編「てんかん支援 Q&A-リハリ・生活支援の実践」pp66-67、医歯薬出版株式会社、東京、2018年6月1日発行.
- 学会発表
1. Katsumi Imai, Hiroko Ikeda, Hitoshi Ikeda, Yoshiaki Yamamoto, Yukitoshi Takahashi, Yushi Inoue. Questionnaire survey of seizures and medical treatment on patients group with Dravet syndrome in Japan. 38th annual meeting of AES, Nov 30th to Dec 4th 2018, New Orleans, USA.
 2. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y, Identification of risk factors for hyponatremia in adult Japanese epilepsy patients, 70th American Epilepsy Society Annual Meeting, Nov 30-Dec 4, 2018, New Orleans, USA.
 3. Yamamoto Y, Usui N, Nishida T, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring of perampanel 12th Asia Oceania Epilepsy Congress, June 28 -July 01, 2018, Bali, Indonesia
 4. Taikan Oboshi, Yukitoshi Takahashi, Shinsaku Yoshitomi, Tokito Yamaguchi, Hiroko Ikeda, Katsumi Imai, Mituhiro Kato. Epileptic spasms in five children carrying WDR45 mutations, International Symposium on Severe Infantile Epilepsy Treatment, Sep, 20-22, 2018. Rome, Italy.
 5. 森岡景子、高橋幸利、臼井大介、東本和

- 紀、大星大観、向田壮一、木村暢佑、植田佑樹、山口解冬、大谷英之、今井克美、重松秀夫、井上有史、加藤光広、山本俊至．CDKL5 遺伝子異常による難治てんかん 10 例の検討：てんかん発作の特徴．第 60 回日本小児神経学会学術集会 2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日．千葉．
6. 堀野朝子、高橋幸利、北原光、長瀬朋子、森岡景子、大松泰生、小池敬義、吉富晋作、山口解冬、美根潤、池田浩子、大谷英之、今井克美、重松秀夫、井上有史、Epileptic spasms を有する症例における発達予後：GluN2B 抗体との関連．第 60 回日本小児神経学会学術集会．2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日．千葉．
7. 山口解冬、九鬼一郎、束本和紀、渡辺陽和、堀野朝子、吉富晋作、高山留美子、大谷英之、池田浩子、今井克美、重松秀夫、高橋幸利、臼井直敬、松田一己、井上有史．FCD Type 1 は MRI で「見える」か？ 第 60 回日本小児神経学会学術集会．2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日．千葉．
8. 山口解冬、九鬼一郎、束本和紀、渡辺陽和、高山留美子、吉富晋作、池田浩子、今井克美、重松秀夫、高橋幸利、近藤聡彦、臼井直敬、松田一己、鳥取孝安、井上有史．FCD Type1 の 18-FDG PET 所見．第 52 回日本てんかん学会学術集会．2018 年 10 月 25-27 日．横浜．
9. 吉富晋作、山口解冬、今井克美、高橋幸利、井上有史．Dravet 症候群患者に対するペランパネル使用経験 第 52 回日本てんかん学会学術集会 2018 年 10 月 25-27 日．横浜．
10. 今井克美．てんかん・神経専門病院として参加する、病病連携による結節性硬化症の包括的医療 第 60 回日本小児神経学会学術集会 共催シンポジウム．2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日．東京．
11. 今井克美．West 症候群の ACTH 療法開始までの期間とその治療 第 60 回日本小児神経学会学術集会 ディベートディスカッション 2018 年 5 月 31 日-6 月 2 日．東京．
12. 今井克美．てんかん症候群・関連疾患とケトン食療法．第 52 回日本てんかん学会学術集会 シンポジウム 3．2018 年 10 月 25-27 日．横浜
- 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