

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における統計解析

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

疾患登録に2018年11月30日までに登録された対象者数は2160人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが953人と最も多く（44.1%）、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。原因疾患は、皮質発達異常による奇形が261人（12.1%）であったが、規定の原因疾患にあてはまらないものや不明が1218人（56.4%）を占めた。

限局性皮質異形成は135人含まれていた。限局性皮質異形成II型のとんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検試験（医師主導治験）の外部対照群とするための限局性皮質異形成II型のとんかん発作の前向きコホート研究において、統計解析計画を設定した。

A．研究目的

疾患登録は2014年から登録を継続しており、全体及び疾患分類別の患者数や実態把握、死亡率の推定を行う。

限局性皮質異形成II型のとんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検試験（医師主導治験）の外部対照群とするため、前向きコホート研究において、統計解析計画を作成する。

B．研究方法

1) 統計解析計画書に基づき解析を実施する。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等の頻度分布を算出する。2018年11月30日までに登録された疾患登録のデータを用いて、解析を実施する。

2) 限局性皮質異形成II型のとんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性に関する無対照非盲検試験（医師主導治験）の外部対照群とするため、前向きコホート研究において、統計解析計画を作成する。

（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 2160 人であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値 3 歳（範囲：0 ~ 80 歳）であり、1 歳未満が 751 人（34.8%）であった。男性が 1106 人（51.2%）であった。30 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 953 人と最も多く（44.1%）、次に West 症候群（點頭てんかん）が 304 人（14.1%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが 184 人（8.5%）、その他の全般てんかんが 102 人（4.7%）、Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）93 人（4.3%）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 261 人（12.1%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が 1218 人（56.4%）と多かった（表 2）。限局性皮質異形成は 135 人含まれていた。登録例のうち 20 人の死亡があっ

た。

4人において診断の移行が確認された。早期ミオクロニー脳症から West 症候群へ、West 症候群から Rett 症候群へ、その他の焦点てんかんから徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症へ、その他の焦点てんかんから Landau-Kleffner 症候群への移行であった。

2) 治験は単群試験のデザインであり、外部対照群と比較して治験薬の有効性を評価するために前向きコホート研究を設定した。疾患登録に登録され、限局性皮質異形成 II 型である患者を対象とした。治験とあわせ、主要評価項目は6か月後における28日当たりの部分発作(二次性全般化発作を含む)の発現頻度のベースラインからの減少率とした。

D. 考察

本研究は、全国規模で希少難治性てんかんのレジストリを構築し、2014年から状況の把握を継続している。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し、その後継続していく様子が捉えられた。

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。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治療薬開発のための臨床試験が開始された。その外部対照群とするために、前向きコホート研究を設定し、開始された。また、てんかんの死因に関する横断調査も実施中である。希少難治性てんかんの

臨床病理像に関する多施設共同観察研究も開始された。

今後も、この疾患登録を利用した病態解明や、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

2018年11月30日までに疾患登録には希少難治性てんかんの30の症候群から2160人が登録された。疾患分類別人数、原因疾患を把握した。疾患レジストリを活用した治験が開始され、その外部対照群となるよう前向きコホート研究における統計解析計画を設定した。

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	953	44.1
West 症候群（點頭てんかん）	304	14.1
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	184	8.5
その他の全般てんかん	102	4.7
Dravet 症候群（乳児重症ミオクローニーてんかん）	93	4.3
Lennox-Gastaut 症候群	77	3.6
視床下部過誤腫による笑い発作	72	3.3
その他の未決定てんかん	52	2.4
特発性全般てんかん症候群	52	2.4
Rett 症候群	40	1.9
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	37	1.7
進行性ミオクローヌステんかん	31	1.4
大田原症候群	25	1.2
Angelman 症候群	23	1.1
Rasmussen 症候群	22	1.0
環状 20 番染色体症候群	17	0.8
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	16	0.7
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	13	0.6
Aicardi 症候群	9	0.4
PCDH19 関連症候群	6	0.3
新生児てんかん	6	0.3
高齢（初発）てんかん	5	0.2
自然終息性（良性）小児てんかん	5	0.2
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5	0.2
ミオクローニー欠神てんかん	3	0.1
非進行性疾患のミオクローニー脳症	3	0.1
早期ミオクローニー脳症	2	0.1
Landau-Kleffner 症候群	1	0.1
家族性てんかん症候群	1	0.1
反射てんかん症候群	1	0.1
合計	2160	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	261	12.1
腫瘍に帰するてんかん	165	7.6
神経皮膚症候群	122	5.7
原因疾患なし	90	4.2
感染症に帰するてんかん	75	3.5
低酸素性虚血性疾患	68	3.2
脳血管障害に帰するてんかん	49	2.3
免疫介在性てんかん	35	1.6
外傷に帰するてんかん	31	1.4
変性疾患	16	0.7
糖代謝異常症	9	0.4
ミトコンドリア病	7	0.3
アミノ酸代謝異常症	4	0.2
ライソゾーム病	4	0.2
その他の代謝障害	3	0.1
脂肪酸代謝異常症	1	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患	475	22.0
不明	743	34.4
合計	2160	100.0