

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 小林勝弘 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 教授

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ調査を中国・四国地区で進めている。登録したのは2018年度では20例、研究開始からの累計では 55 例であり、診断時年齢群に分けると乳児期 29例、1～4歳 14例、5～9歳 9例、10～14歳 3例で 15歳以上はいなかった。

「てんかんの死因に関する横断調査」は学内倫理で研究承認を受け、Dravet症候群の24歳の男性患者が突然死したことを記録した。

大田原症候群の患者は平成29年の時点で、全国で計 25症例がレジストリ登録された。

また小児てんかん 21症例のミオクロニー発作の発作時脳波で速波振動（周波数は中央値 64.5 Hz、範囲 41.0～123.0 Hz）を69個中 61（88.4%）発作で検出した。

A．研究目的

希少難治性てんかんの全貌を患者数・臨床所見や経過を含めて明らかにし、治療法の開発に資するというレジストリの全体的目標のために研究を進めている。特に全国での大田原症候群のレジストリ登録の集計を行った。また中国・四国地区で希少難治性てんかんの患者登録を推進している。

このレジストリと平行して希少難治性てんかんの病態解明のための分析の一環として、これら当該症例のてんかん性脳波異常の周波数解析を進めている。本年度は小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波での 40-150 Hz 速波振動（fast oscillations, F0s）の頭皮分布と病変部位との関連について分析し、病変部位診断と病態解明におけるF0sの意義について探求しようとした。

B．研究方法

1.2. レジストリ登録

疾患レジストリ（RES-R）を継続することによる。

3. 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

岡山大学病院において、ミオクロニー発作を有することが発作時脳波・ビデオ同時記録で確認でき、三角筋活動を伴ったアーチファクトが少ない発作時脳波が記録できた小児 21例を対象とした。記録時年齢は生後5ヵ月から17歳 2ヵ月（平均 6.0歳）であり、ミオクロニー発作は全般性（多）棘徐波群発に伴うものに限定した。

対象症例のてんかん病型は、素因性てんかんと考えられる群としてミオクロニー脱力発作を伴うてんかんが 2例、Dravet 症候群が 2例、若年ミオクロニーてんかんが 1例、病型の特定ができない素因性てんかんが 1例の計 6例であった。非素因性てんかんと考えられる群としてはLennox-Gastaut 症候群（LGS）が 5例、進行性ミオクロニューステんかんを示す歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）2例、Emanuel 症候群 1例、染色体異常 1例、そして病因不明が 6例の計15例であった。

脳波記録・分析：ミオクロニー発作の発作時脳波記録を分析に供した。頭皮電極は国際10-20法により配置し、サンプリング周波数は500 Hzで、平均耳朶電極電位 (Aav)を基準とする基準電極導出法を用いて視察判定ならびに周波数分析を行った。

F0sは波型的にも時間・周波数分析的にも明瞭な振動のみを検出した。すなわち波型では4周期以上の振動性を示し、同時に時間・周波数分析では40 Hz以上のspectral blobを示すものである。スペクトルのデータ区間は1000 msで、周波数の範囲は20～150 Hzであり、256データ点における短時間Fourier変換(512 ms; 周波数解像度1.95 Hz)を時間解像度2 msで行った。分析にはMatlab (ver. 7.5.0, Mathworks Inc., Natick, MA, USA)を使用した。

全頭皮電極の時間・周波数分析から明瞭なF0を選び、そのピーク周波数、パワー、観察電極および三角筋活動までの潜時を求めた。同一発作中に複数のF0を認めた場合は最も明瞭なF0を選出し、同等に明瞭なF0がある場合は周波数の高いものを選んだ。

上記のF0に関わるパラメータは、素因性てんかん群と非素因性てんかん群の間で、Mann-Whitney-Wilcoxon検定を、JMP 日本語バージョン11 (SAS Institute Japan)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

岡山大学倫理委員会の承認を得て研究を行った。既存のデジタル脳波や神経画像の患者データを用いるのみであり、個人情報も保護しているため被験者に不利益や危険が及ぶことはない研究である。

## C. 研究結果

### 1. 希少難治性てんかんのレジストリ登録

岡山大学病院からのレジストリは累計で55例を登録しており、その内訳は病型としては

West症候群19例、皮質形成異常に伴う局在関連性てんかん5例、LGS4例、Dravet症候群3例、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症3例、内側側頭葉てんかん3例、Panayiotopoulos症候群2例、結節性硬化症に伴う焦点てんかん2例、皮質形成異常に伴うその他の全般てんかん1例、Angelman症候群2例、Aicardi症候群1例、視床下部過誤腫による笑い発作1例、MELASに伴う局在関連性てんかん1例、Landau-Kleffner症候群1例、環状20番染色体症候群1例、中心・側頭部脳波焦点を伴う良性小児てんかん1例、若年欠神てんかん1例、DRPLA1例、他の焦点てんかん3例である。性別では男29例、女26例であり、診断時年齢群に分けると乳児期29例、1～4歳14例、5～9歳9例、10～14歳3例で15歳以上はいなかった。

「てんかんの死因に関する横断調査」は学内倫理で研究承認を受け、Dravet症候群の24歳の男性患者が突然死したことを記録した。「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」は学内において倫理申請が承認された。「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」については倫理申請に向けて院内関係者と協議中である。

### 2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は平成30年の時点で、全国で計25症例が登録された。

### 3. 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

波型的にも時間・周波数分析的にも明瞭なF0は、全69ミオクロニー発作の中61(88.4%)発作で検出された。いずれの症例も1個は発作時F0を認め、F0は全般性(多)棘徐波群発作の中の棘波成分中にあった。F0の空間的分布については、焦点性で前頭部優位であり、33個(54.

1%)は前頭部 (F3, F4, or Fz)、13個 (21.3%)は中心部 (C3, C4, or Cz)、9個 (14.8%)は前頭極 (Fp1 or Fp2)、他の6個 (9.8%)は他の部位であった。

検出した F0ピークの周波数は中央値 64.5 Hz (範囲 41.0~123.0 Hz)であり、帯域と ripple帯域の両方にまたがっていた。即ち 23個の F0は 1帯域 (40~60 Hz)、19個は 2帯域 (60- 80 Hz)、そして 19個は ripple帯域であった。F0ピークのパワーの中央値は 12.6  $\mu V^2$  (範囲 0.882~124.8  $\mu V^2$ )であった。F0の開始時から対応する筋活動までの潜時は50個のF0で測定でき、その中央値は 104 ms (範囲 18~240 ms)であったが、他の11個のF0では筋電図にノイズが多く潜時を測定できなかった。

統計学的分析では、F0のピーク周波数は素因性てんかん群の 18個のF0では中央値 73.3 Hz (範囲 46.9~123.0 Hz)で、非素因性てんかん群の 43個のF0は中央値 60.5 Hz (範囲 41.0~97.7 Hz)であり、前者の方が有意に高かった ( $p=0.019$ )。しかしF0のピークパワーはそれぞれ中央値 12.03  $\mu V^2$  (範囲 1.11~64.63  $\mu V^2$ ) と 12.58  $\mu V^2$  (範囲 0.88~124.85  $\mu V^2$ ) で差がなかった ( $p=0.453$ )。F0から発作時筋活動までの潜時もそれぞれ中央値 101 ms (14個のF0、範囲 18~230 ms)と 104 ms (36個のF0、範囲 44~240 ms) で差が無かった( $p=0.336$ )。

#### D . 考察

疾患レジストリに関しては、今後に向けた登録症例の蓄積が何より重要と考えられる。登録の説明と同意に関して岡山大学倫理委員会においてもオプトアウトが認められたため、登録症例数の増加を図ることができた。

### 3. 小児のミオクロニー発作の発作時頭皮上脳波の解析研究

多様な病型の小児てんかんにおけるミオクロニー発作の発作時脳波で、分析した全症例から F0が検出された。これによりミオクロニー発作の発生機構にF0は多小なりとも関わっていると考えられる。この発作時脳波は必然的にアーチファクトが混入し易いので、F0はノイズのために分かり難い例もあり、全てが検出できた訳ではないと思われる。この研究では波型と時間・周波数分析の両方で明瞭なF0のみを選んだ。

発作時 F0の特徴として、棘波成分に伴うことは神経細胞の活発な発火との関連が示唆される。分布として焦点性であり、とくに前頭部優位であることは、ミオクロニー発作の発作時脳波が一般に前頭部優位の分布を示すことと関連している。頭皮上で検出される F0の発生源は狭い皮質領域と考えられており、ミオクロニー発作の皮質・皮質下ネットワークを巻き込む全発生機構の中の皮質の振動活動を反映していると思われる。

てんかん性spasmsのF0が 帯域優位であり、rolandic spikesのそれが ripple帯域主体であるのに対し、ミオクロニー発作の発作時F0の分布は からripple帯域まで偏らず分布していたのは、多様な病型のてんかんを含むためと思われる。またF0から発作時筋活動までの潜時は長くまたばらつきが大きく、皮質・皮質下神経ネットワークの多シナプス機序が関与していることが示唆される。F0ピーク周波数が素因性てんかん群の方が非素因性群よりも高かったため、この周波数は脳機能の一端を反映する可能性があるが、この解明には一層多数症例での検討が必要である。この研究がミオクロニー発作の発生に関わるF0および高周波振動 (HF0)の意味の解明の端緒となることを期待する。

#### E . 結論

てんかんのレジストリ登録の有用性は今後

一層高まると予想される。特に大田原症候群に代表される希少難治性てんかんの全貌を把握するためには、このレジストリは必須である。

また小児てんかんのミオクロニー発作発生に関わる視床・皮質ネットワーク病態生理の一端をF0が反映すると示唆された。

## F．健康危険情報

該当なし

## G．研究発表

### 1. 論文発表

Kobayashi K, Ohuchi Y, Shibata T, Hanaoka Y, Akiyama M, Oka M, Endoh F, Akiyama T.  
Detection of fast (40–150 Hz) oscillations from the ictal scalp EEG data of myoclonic seizures in pediatric patients. Brain Dev. 2018;40(5): 397-405.

小林勝弘。てんかん診療におけるデジタル脳波計の活用。小児科診療「ここまできた小児神経・筋疾患の診断・治療」。81(1); 23-30: 2018

小林勝弘、遠藤文香、寺崎智行。小児てんかんの病態の年齢的变化。BIO Clinic 33(11); 1037-1041: 2018

### 2. 教育・啓発事業

小林勝弘。「てんかん県民公開講座 脳と心の病気～気を失うことがあった、奇妙な行動をした、それは何？～」を企画・開催。岡山: 2018, 6,30.

## H．知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし