

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および、そのデータを用いて治療・診療経過研究を円滑に行えるようにすることである。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点頭てんかん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、多様な病因・治療経過を示した。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

我が国での希少難治性てんかん診療向上の基本的な情報源とするため、全国的な協力体制の下でその頻度、内訳、治療方法、経過などを集計し解析することが必要である。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点頭てんかん・進行性ミオクローヌステんかんなどの難治性てんかんの登録を行い、レジストリの補完を行った。

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点頭てんかん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。点頭てんかん症例の原因疾患は、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）、*CDKL5* 遺伝子変異

(RESR-1080) 不明(RESR-1079, RESR-1350、1355、1356、1681、1682、1684、1685) と多様であった。RESR-1680 は *PPP3CA* 遺伝子にヘテロ接合性の *de novo* 変異が同定された。*PPP3CA* はカルシニューリン機能に関与し、Ca<sup>++</sup>を介した信号伝達を行っている。難治てんかんの原因遺伝子として、細胞内カルシウム信号伝達系も重要と考えられた。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、抗てんかん薬内服治療が2例(RESR-380、ゾニサミド、RESR-1356、バルプロ酸(VPA)、ACTH治療が14例であった。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。

スパズム消失後に他のてんかん発作が出現・残存したのは3例であった。RESR-382は結節性硬化症が基礎疾患で、10秒程度の意識減損・眼球偏位を呈する焦点発作を月単位で認めており、トピラマート(TPM)で治療中である。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、スパズムは消失した。スパズム発作消失2年後にVGBを終了したが、その後四肢を伸展硬直させる10秒程度の発作が出現した。臭化カリウムを追加しやや発作は減少したが、現在も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-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。ピラセタム、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。その後PERを追加したが、自制内の眠気を認めるもののミオクローヌス・発作ともに改善傾向で、本人の希望のもと内服を継続している。

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。CDKL5遺伝子変異が同定されたRESR-1080は2か月時の焦点発作、3か月時のスパズムで発症した。TPMおよびVGBの内服で発作回数の減少を認めているが、発達遅滞は最重度である。

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生数、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

当施設からの登録症例に限ってもその病因・臨床経過は多彩である。これらの症例を全国規模で集積することにより、その全体像を把握することにつながると考えられる。近

年さらにペランパネル、スチリペントール、ルフィナミドなどの新規抗てんかん薬が我が国でも使用可能となり、難治てんかんに対する治療選択肢も広がっている。本研究で全国的なレジストリ登録を行うことによって、症例の把握とともに、より効果的な治療方針の開発につなげたい。

レジストリの登録内容については、整合性などについて適切にレビューされ適宜改善されている。今後も登録症例の経過を追いレジストリデータの蓄積に努めたい。

## E . 結論

RESR-C14へ登録した18例について経時的変化の確認を行った。また、RESR-L14への登録を行った。登録された症例の大部分は非常に難治な症例であった。CDKL5、PPP3CAなどの責任遺伝子が同定される症例も徐々に増加し、データベースとしての価値は高まっている。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

倉橋宏和、奥村彰久。てんかん。小児臨床栄養学 改訂第2版(日本小児栄養消化器肝臓学会、編集)診断と治療社、東京、pp 302-305, 2018.

### 2 . 論文発表

Okumura A, Maruyama K, Shibata M, Kurahashi H, Ishii A, Numoto S, Hirose S, Kawai T, Iso M, Kataoka S, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S. A patient with a GNAO1 mutation with decreased spontaneous movements, hypotonia, and dystonic features. Brain Dev. 2018 Nov;40(10):926-930.

Okumura A, Ida S, Mori M, Shimizu T;

Committee on Pediatric Nutrition of the Child Health Consortium of Japan. Vitamin B1 Deficiency Related to Excessive Soft Drink Consumption in Japan. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 May;66(5):838-842.

Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S. Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate. Brain Dev. 2018 Feb 28. pii: S0387-7604(18)30643-0. doi: 10.1016/j.braindev.2019.02.010.

### 3 . 学会発表

奥村彰久。共催セミナー：正しく知ろう、子どものてんかん。日本小児看護学会第28回学術集会、名古屋、2018.7.22

奥村彰久。子どものけいれん・てんかんの考え方。第39回長崎てんかん研究会、長崎、2018.11.14

奥村彰久。ガイドライン2018と子どものてんかん。第2回八事小児てんかんフォーラム、名古屋、2018.12.5.

### 2. 教育・啓発事業

奥村彰久。てんかん発作を持つ子どもの支援について。三重県障害児通園施設等連絡協議会研修会、津、2018.2.11

奥村彰久。子どものけいれん・てんかんの考え方。一宮小児てんかん講演会、一宮、2018.3.8

奥村彰久。小児のてんかん診療の考え方 自閉スペクトラム症と小児てんかんを考える会、福山、2018.5.25.

## 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