

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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2019年11月30日までに登録された対象者数は2561人であり、症候群別の人数は、その他の焦点てんかんが1140人と最も多く（44.5%）、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308人（12.0%）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1437人（56.1%）を占めた。限局性皮質異形成は165人含まれていた。

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。

B．研究方法

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。2019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。

（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

解析対象者数は疾患登録2561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：0～83歳）であり、1歳未満が86.0人（33.6%）であった。男性が1313人（51.3%）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1140人と最も多く（44.5%）、次にWest症候

群（點頭てんかん）が351人（13.7%）、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが207人（8.1%）、その他の全般てんかんが116人（4.5%）、Dravet症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）100人（3.9%）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308人（12.0%）であったが、分類にあてはまらないものや不明が1437人（56.1%）と多かった（表2）。限局性皮質異形成は165人含まれていた。登録例のうち22人の死亡があった。

5人において診断の移行が確認された。West症候群から早期ミオクロニー脳症へ、West症候群からRett症候群へ、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症からその他の焦点てんかんへ、Landau-Kleffner症候群からその他の焦点てんかんへ、その他の全般てんかんからその他の焦点てんかんの移行であった。遺伝子異常が289人に、染色体異常が116人に認められた（表3）。

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実施されている。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、現在は対象者の登録中である。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

2019 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 2561 人が登録された。疾患分類別人数、原因疾患を把握した。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Akiko Kada, Jun Tohyama, Hideaki Shiraishi, Yukitoshi Takahashi, Eiji Nakagawa, Tomoyuki Akiyama, Akiko M Saito, Yushi Inoue, Mitsuhiro Kato. A single-arm open-label clinical trial on the efficacy and safety of sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II: a study protocol. Kurume Med J. [in press]

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	対象者数	%
その他の焦点てんかん	1140	44.5
West 症候群（点頭てんかん）	351	13.7
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	207	8.1
その他の全般てんかん	116	4.5
Dravet 症候群（乳児重症ミオクローニーてんかん）	100	3.9
Lennox-Gastaut 症候群	95	3.7
特発性全般てんかん症候群	85	3.3
視床下部過誤腫による笑い発作	84	3.3
その他の未決定てんかん	60	2.3
Rett 症候群	49	1.9
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	42	1.6
進行性ミオクローヌステんかん	35	1.4
Rasmussen 症候群	28	1.1
Angelman 症候群	26	1.0
大田原症候群	26	1.0
環状 20 番染色体症候群	17	0.7
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	17	0.7
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	16	0.6
自然終息性（良性）小児てんかん	13	0.5
Aicardi 症候群	9	0.4
PCDH19 関連症候群	9	0.4
高齢（初発）てんかん	8	0.3
新生児てんかん	7	0.3
ミオクローニー欠神てんかん	6	0.2
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	5	0.2
非進行性疾患のミオクローニー脳症	3	0.1
家族性てんかん症候群	2	0.1
早期ミオクローニー脳症	2	0.1
反射てんかん症候群	2	0.1
Landau-Kleffner 症候群	1	0.0
合計	2561	100

表2 疾患登録のてんかんの原因疾患

原因疾患		対象者数
神経皮膚症候群	結節性硬化症	86
	Sturge-Weber 症候群	43
	その他の神経皮膚症候群	12
皮質発達異常による奇形	片側巨脳症	25
	限局性皮質異形成	165
	異所性灰白質	27
	多小脳回、傍シルビウス裂症候群、裂脳症	32
	その他の脳奇形	59
ミトコンドリア病	MELAS	2
	MERRF	2
	Leigh 脳症	2
	その他のミトコンドリア病	1
ライソゾーム病	GM2 gangliosidosis	1
	Gaucher 病	3
ペルオキシソーム病		0
アミノ酸代謝異常症	非ケトーシス高グリシン血症	1
	フェニルケトン尿症	1
	その他のアミノ酸血症	2
尿素サイクル異常症		0
有機酸代謝異常症		0
銅代謝異常症	メンケス病	1
脂肪酸代謝異常症	その他の脂肪酸代謝異常症	1
クレアチン代謝異常症		0
糖代謝異常症	グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症	10
神経伝達物質異常症	SSADH 欠損症	1
ビタミン/補酵素依存症		0
その他の代謝障害	その他の代謝障害	4
変性疾患	歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症	6
	ウンフェルリヒト・ルンドボルグ病	3
	良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん	5
	アルツハイマー病	1
	その他の変性疾患	6
腫瘍に帰するてんかん	胚芽異形成性神経上皮腫瘍	15
	神経節膠腫	13

原因疾患		対象者数
	海綿状血管腫	28
	視床下部過誤腫	84
	扁桃体腫大	15
	その他の腫瘍	42
脳血管障害に帰するてんかん	脳動静脈奇形	12
	もやもや病	1
	その他の脳血管障害	44
免疫介在性てんかん	抗 NMDAR 抗体脳炎	2
	抗 VGKC 複合体抗体脳炎	3
	その他	33
上記にあてはまらない原因疾患		544
不明		893
合計		2561

表 3 遺伝子異常・染色体異常

遺伝子異常・染色体異常		対象者数
遺伝子異常	ARX	2
	ATN1	2
	CDKL	9
	CSTB	4
	GABAR*	1
	KCNQ*	4
	KCNT1	4
	PCDH19	9
	SCN1A	79
	その他の SCN	5
	STXBP1	9
	リピート伸長	4
	その他の遺伝子	133
	判明せず・不明	4
	合計	289
染色体異常		116