

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

稀少難治性てんかんのレジストリ構築および  
ビタミンB6依存性てんかんの実態解明に関する研究

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、我が国における稀少難治性てんかんの全体像を明らかにすることおよび、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症例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點頭てんかん20例を含む計28例であった。また、ビタミンB6依存性てんかんの実態を明らかにするために、全国調査を実施する際に必要となる診断基準案を作成した。これらの成果により、稀少難治性てんかんの実態解明が進むと考えられる。

A．研究目的

我が国での稀少難治性てんかんの実態解明のために、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、我が国における稀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。また、ビタミンB6依存性てんかんは治療可能な疾患であるにもかかわらず、十分に診断・治療がなされているとは言い難い。本疾患の患者の予後や生活の質の改善につなげるために、その実態を明らかにし、診断および治療を含む包括的な診療指針を作成することを目的とした。

B．研究方法

愛知医科大学病院で診療している、稀少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。

ビタミンB6依存性てんかんについては、既診断症例の情報を、様々な学会・電子ジャーナルなどを通じて収集した。発作症状・薬剤の効果・脳波所見など、早期診断に有用な情報に注目して情報を解析し、暫定診断基準を作成した。

（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は、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。ビタミンB6依存性てんかんの情報収集、暫定診断基準については、患者およびその個人情報を扱わなかった。

## 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點頭てんかん21例、Dravet症候群2例、進行性ミオクローヌステんかん（PME）1例、PCDH19関連てんかん1例、遊走性焦点発作を伴う焦点てんかん1例、その他の未決定てんかん2例の登録を行った。點頭てんかん症例の原因疾患は、21トリソミー、周産期脳障害（低酸素性虚血性脳障害）、LIS1遺伝子異常による滑脳症、結節性硬化症、CDKL5遺伝子変異、GNAO1変異と多様であった。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。今年度に遺伝子変異が同定されたGNAO1変異症例は生後2か月で焦点発作、3か月で點頭てんかんを発症し、生後早期発症で難治が予想されたにもかかわらず、幼児期に入るとてんかん発作は認められなくなった。この臨床経過はGNAO1変異の特徴である可能性がある。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、ほとんどの症例でACTH治療を行った。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、おおむね症例で良好であった。

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、3歳時にVGBを終了した。現在は週単位の焦点発作を認め、最重度の発達遅滞を呈している。

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。

ビタミンB6依存性てんかんについては、既診断症例の情報から、その診断にはビタミンB6製剤が有効であるといった臨床症状が重要であり、いくつかのビタミンB6代謝物の血中・髄液中の濃度や、既報告の関連遺伝子（ALDH7A1、PNPO、PROSC）変異が参考となると考えられた。それらの要素を取り入れた暫定診断基準案を作成した（資料）。

## D . 考察

レジストリ登録症例は漸増しており、多彩な臨床経過についての情報が蓄積されつつある。また、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。

ビタミンB6依存性てんかんについては、レジストリへの登録が未だない状況である。今回作成した暫定診断基準を用いて、全国規模での症例調査を行うことが、ビタミンB6依存性てんかんの実態を明らかにするとともに、診断および治療を含む包括的な診療指針を作成することにつながると考えられる。

#### E . 結論

レジストリへの登録を継続して行った。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*、*GNAO1*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。また、ビタミンB6依存性てんかんについて暫定診断基準案を作成した。今後も症例の経過を追跡し、レジストリの充実を図るとともに、我が国におけるビタミンB6依存性てんかんの実態解明を行いたい。

#### G . 研究発表

##### 論文発表

1. Okumura A, Kurahashi H, Iwayama H, Numoto S. Serum carnitine levels of children with epilepsy: Related factors including valproate. *Brain Dev.* 2019 Jun;41(6):516-521.
2. Okumura A, Shimojima K, Kurahashi H, Numoto S, Shimada S, Ishii A, Ohmo

ri I, Takahashi S, Awaya T, Kubota T, Sakakibara T, Ishihara N, Hattori A, Torisu H, Tohyama J, Inoue T, Haibara A, Nishida T, Yuhara Y, Miyama K, Tanaka R, Hirose S, Yamamoto T. PRRT2 mutations in Japanese patients with benign infantile epilepsy and paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Seizure.* 2019 Oct;71:1-5.

3. Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet.* 2019 Dec;27(12):1845-1857.
4. Yamamoto T, Imaizumi T, Yamamoto-Shimojima K, Lu Y, Yanagishita T, Shimada S, Chong PF, Kira R, Ueda R, Ishiyama A, Takeshita E, Momosaki K, Ozasa S, Akiyama T, Kobayashi K, Omatsu H, Kitahara H, Yamaguchi T, Imai K, Kurahashi H, Okumura A, Oguni H, Seto T, Okamoto N. Genomic backgrounds of Japanese patients with undiagnosed neurodevelopmental disorders. *Brain Dev.* 2019 Oct;41(9):776-782.

##### 学会発表

1. 奥村彰久 . 新規抗てんかん薬時代でのてんかん治療～カルニチン欠乏症の診断・治療指針2018を含めて～ . 第6回栃木小児神経学術講演会、宇都宮、2019.4.12.

2. 奥村彰久 .新規抗てんかん薬時代のてんかん診療 .Epilepsy Expert Meeting Pediatrics、名古屋、2019.6.2
  3. 奥村彰久 .日常診療におけるカルニチン欠乏症～てんかん患者を中心に～ .Carnitine Forum 2019、名古屋、2019.8.29
  4. 奥村彰久 .プライマリーケアから考えるてんかん診療 .福井県小児科医会学術講演会、福井、2019.9.14.
  5. Akihisa Okumura. Classification of neonatal seizures. The 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Kuala Lumpur, 2019.9.21.
  6. Akihisa Okumura, Hirokazu Kurahashi, Shingo Numoto. Serum Carnitine Levels of Children with Epilepsy: Related Factors Including Valproate. 第53回日本てんかん学会学術集会、神戸、2019.11.1.
- 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