

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

研究分担者 白石秀明 北海道大学病院小児科 講師

研究要旨

北海道地区における、稀少てんかんに関する調査研究を行なった。長期的探索のためのレジストリと、横断的探索のためのレジストリに関し、患者からの同意に基づき、登録を行っていた94名の調査研究を行なった。また、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスに関して指定難病適応に向けた予備調査および文献検討を行なった。

A．研究目的

稀少難治てんかんの成因、経過を含めた実態調査を行うための、症例登録を行い、相当長期間にわたる探索研究を行うことにより、本疾患に付随する問題点を明確にすることにより、疾患克服のための体制作りを行うことを目的とする。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスに関して、指定難病への申請を行なうための基礎調査を行なう。

B．研究方法

全国調査研究を北海道地区において継続的に行なった。国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて許可承認された研究計画書に基づき、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に適応した自主臨床研究実施申込書を、北海道大学病院自主臨床研究委員会に提出し、同年3月27日に承認を得た。

国立病院機構名古屋医療センターにて構築された、レジストリシステムを使用し、患者登録を行った。登録内容は、病名、原因、発症時期、知能指標、発作症状、脳波所見、神経画像所見、社会生活状態、手術所見を登録した。

（倫理面への配慮）

上記研究計画に関しては、北海道大学病院倫理委員会の承認を得ている。研究実施に際しては、情報公開文書を北海道大学病院ホームページに記載し、あらかじめオプトアウトの機会を説明し公開した。

C．研究結果

94例（男50例、女44例）に対して、説明同意を得た後、登録を行った。

てんかん症候群の内訳は、症候性全般てんかん：23例、症候性局在関連てんかん：50例、未決定てんかん：6例であった。特発性全般てんかん症例：13例、特発性局在関連てんかん：2例であった。

原因は脳血管障害：6例、感染症：7例、皮質形成異常：6例、脳腫瘍：4例、Dravet症候群：4例、海馬硬化症：6例、結節性硬化症：2例、大田原症候群：1例、West症候群：5例、Angelman症候群：2例、MELAS：2例、Doose症候群：1例、HHE：1例、裂脳症：1例、Menkes病：1例、全前脳胞症：1例、DRPLA：1例、SCN8A異常：1例、視床下部過誤腫：1例、Leigh脳症：1例、半球巨脳症：1例、不明：39例であった。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスに関して指定難病適応に向けた予備調査を行なった。

日本国内では、実態調査が行なわれておらず不明である。英国の報告では16歳以上の成人てんかんにおける2.7%、欠神発作を伴う特発性全般てんかんの12.9%と報告されている。

(Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. *Epilepsia*. 1996; 37(1): 36-44.)

2015年の総務省調査で、日本全人口：12,691万人、16歳以上人口：11,074万人で、てんかん有病率を1%とすると、本邦における成人てんかんが110万人、この内、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス症例が、29,700人、小児症例を加えると、33,500人程度となる。これらの状況を踏まえて、診断基準を作成し、研究班内で重症度を策定した(欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス個票案)。これらを踏まえて、特定疾患への認定申請を行なったが、他疾患との明確な区分が曖昧であるとの見解であった。引き続きレジストリ研究で、個別症例に対する検討を重ね、再認定に向けた働きかけを行なう。

D．考察

症例登録では、てんかん発作頻度の高い、難治症例が多くを占め、病因も多岐に渡った。横断研究への移行において、様々なてんかん症候群の症状経過に関して、追跡が可能になると考えられ、今後の知見の集積が期待された。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスに関しては、引き続きレジストリ研究を進め、指定難病指定に向けた努力を行なう。

E．結論

長期的横断研究に移行する症例を蓄積できた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

論文発表

1. Shiraishi H, Yamada K, Oki E, Ishige M, Fukao T, Hamada Y, Sakai N, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N. Open-label clinical trial of bezafibrate treatment in patients with fatty acid oxidation disorders in Japan; 2nd report QOL survey. *Mol Genet Metab Rep*. 25; 20:100496, 2019 Sep.
2. 西野瑛理, 生田目紀子, 河野修, 江川潔, 小笠原卓, 金田眞, 白石秀明。日齢55よりnusinersenによる治療を開始した脊髄性筋萎縮症I型の1例 脳と発達52巻1号, 38-40, 2020
3. Kawano O, Egawa K, Shiraishi H. Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome. *Brain Dev.* (in press)
4. 白石秀明：新小児てんかん診療マニュアル：エベロリムス 高橋幸利編集 170-171頁、診断と治療社、東京、2019
5. 白石秀明：新小児てんかん診療マニュアル：睡眠時持続棘徐波(CSWS)を示すてんかん 高橋幸利編集 325-332頁、診断と治療社、東京、2019
6. 柳生一自、白石秀明：脳神経疾患のバイオマーカー：バイオマーカーとして

の脳磁図 (MEG) 193-197頁、科学評論社、東京、2020

7. 白石秀明：新規抗てんかん薬の作用機序から見た難治てんかんへの使い方
脳と発達 51:106-9, 2019

口頭発表

(教育講演)

1. 白石秀明：てんかんの脳波を読むコツ
「初心者向け 脳波を読むコツ：ハンズオン」第 61 回日本小児神経学会学術集会実践教育セミナー 2019年5月30日 (名古屋市・名古屋国際会議場)
2. 白石秀明：小児のてんかんに特徴的な症候群とその発作型：臨床経験から見てきたペランパネルの可能性 第 61 回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2019年5月31日 (名古屋市・名古屋国際会議場)

(シンポジスト)

1. 白石秀明：ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症の治療
「臨床研究から薬事承認への道のり」第 61 回日本小児神経学会学術集会 2019年5月31日 (名古屋市・名古屋国際会議場・シンポジスト)
2. 白石秀明：てんかん脳磁図最前線・MEG を用いた言語機能異常を有する児における言語刺激反応の評価 第 53 回日本てんかん学会 2019年11月2日 (神戸市・神戸国際会議場・シンポジスト)

(招待講演)

1. 白石秀明：小児てんかんとその周辺領域
Pediatric Epilepsy Seminar 2019年4月10日 (札幌・招待講演)

2. 白石秀明：子どものてんかんと最近の話題
Pediatric Epilepsy Forum 2019 2019年6月14日 (宇都宮市・招待講演)

3. 白石秀明：子どものてんかんと最近の話題
Epilepsy Sharing Session in Osaka 2019年7月11日 (大阪・招待講演)

4. 白石秀明：子どものてんかんと最近の話題
Epilepsy Symposium for Pediatrics in Tokyo 2019 2019年8月8日 (東京・招待講演)

5. 白石秀明：小児神経疾患に潜在するゴーシェ病
Rare Disease Academy 小児科医が鑑別すべき希少疾患：ゴーシェ病 2019年7月3日 (東京：招待講演)

6. 白石秀明：てんかん症候群別の治療戦略と遠隔地診療の現状 ~ペランパネルの可能性と使用経験を中心に~
2019年9月25日 (金沢：招待講演)

7. 白石秀明：成人と小児 脳波の違い
第 3 回デジタル脳波ハンズオンセミナー札幌 2019年11月23日 (札幌：招待講演)

8. 白石秀明：辺境地域におけるてんかん診療の課題
てんかんセミナー 2019年11月20日 (吹田市：招待講演)

9. 白石秀明：てんかん診療における最近の話題
桜山小児てんかんカンファレンスセミナー 2019年12月6日 (名古屋：招待講演)

(一般発表)

1. Shiraishi H, Egawa K, Shimojo A, Shinohara N, Yagyu K, Kitta T. Detecting Differences with Magnetoencephalography

(MEG)-urodynamics Study of Somatosensory Processing Normal Desire to Void and Maximum Desire to Void Sensation. The 7th Biennial Meeting International Society for the Advancement of Clinical MEG. September 11-14, 2019 (Toronto, Canada)

(教育・啓発事業にかかる実績)

1. 白石秀明:てんかんについて知ろう - 治療と予後、そしてどのように付き合っていくか- てんかん医療講演会・日本てんかん協会北海道支部 2019年7月28日(札幌・招待講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし