

稀少てんかんに関する調査研究

分担研究者 齋藤貴志 国立・精神神経医療研究センター病院小児神経科 医長

研究要旨

稀少てんかんの中で主として乳児のてんかん性脳症、特に早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、片側巨脳症を中心にRES-Rシステムに登録するための準備を中心に研究活動を行なった。早期ミオクロニー脳症は2例（新たな登録なし）、片側巨脳症は23例、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんは15例の登録があった。片側巨脳症の水電解質異常について論文化し、FCD2型のコホート研究に2例を登録した。今後も登録症例数数を増やし、二次調査を含めて研究を行う予定である。

A. 研究目的

稀少てんかんを全国規模で集積し、さらに追跡調査を行うことで、個々の医療機関のみでは指定難病の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの見直しを行い、類縁難病の疾患概念の確立、難病医療ケア体制の整備を実施もしくは提言することが本研究班の目的であるが、その中で、主に乳児のてんかん性脳症を中心に、当院の新たな症例を登録する。

B. 研究方法

- 1) 主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West症候群、Dravet症候群、Aicardi症候群、片側巨脳症を中心に、患者情報を診療情報から取得し、匿名化した上、RESRシステムに登録を行う。これにより、稀少てんかん症例を全国規模で集積することが可能となる。
- 2) 本研究班の二次研究であるてんかんの死因に関する横断研究及びFCD2型のコホート研究のため、当院でてんかんのため診療を受けた患者のうち、何らかの理由で死亡した患者の診療情報を取得し、RES-Rシステムに登

録する。本研究に関しても、倫理委員会への申請、承認を得た。

- 3) 担当している3疾患に関連して院内の臨床情報を取得し、論文作成を行った。

（倫理面への配慮）

- 1) 本年度は、RES-Rシステムへの患者の登録をすすめるために、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて、研究計画を作成した。対象者からの同意取得に関しては、既存の診療情報の取得し、侵襲を伴わない研究であるため、当センターのホームページに研究計画を公示し、研究参加を拒否する機会を対象者に示すオプトアウト式の同意取得を行うこととした。患者情報は、当センター内で匿名化し、RES-Rシステムには個人情報登録されない。また、研究分担者が対応表を厳重に管理する。てんかんの死因に関する横断研究に関しても同様の倫理的配慮を行い、申請を行った。

- 2) 二次調査に関しても、当院の倫理規定に従って申請を行った。

C. 研究結果

平成29年度に倫理審査を準備し、分担研究者が交代後、平成30年度に研究承認を得て、RES-Rの登録を行った。主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群、Aicardi 症候群、Rasmussen症候群、片側巨脳症の8疾患について、2016年4月以降の外来新患者から登録を行った。本年度は、

a. FCD2型のコホート研究に関しては、FCD2型の患者の多くが外科手術を受けて発作がコントロールされている例が多く、再発例も再手術を受ける例が多いため、対象となる患者は少なかった。しかし、発作がてんかん外科手術後残存する2例の登録を行った。

b. 片側巨脳症患者は乳児期にてんかん外科手術を受けることが多いが、その際の合併症である水電解質異常について論文を作成し、投稿した。

c. この他、3歳以下で発症し、てんかん外科手術を受けた側頭葉てんかん患者の臨床データを収集してまとめ、現在論文として投稿中である。

D. 考察

RES-Rの登録結果からは、以下のようなことが明らかとなった。

- 1) 片側巨脳症はRES-Rにて23例の登録があり、10例で大田原症候群を発症していた。これは、片側巨脳症が乳児期早期にてんかん性脳症を発症するため、早期診断、早期の外科的治療を含む治療が必要であることを示すものである。
- 2) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんは15例の登録があり、9例(60%)で遺伝子異常が明らかとなっており、5例がKCNT1異常であった。本てんかん症候群の多くが遺伝子異常で起こり、遺伝子異常のう

ちの半数以上がKCNT1異常であることは、今後、有効な治療の探索のターゲットとなることや、治験などの治療研究を行う際の患者リクルートに非常に有用である。

- 3) 早期ミオクロニー脳症の登録はなく、本疾患が非常に稀であることを示す。

一方、RES-Rでの全国的な調査の他に、施設単位での患者情報の詳細な検討も合わせることで、稀少てんかん患者に関する知見が広がることと思われる。

E. 結論

今後も症例の登録及び二次調査への登録を継続し、症例の集積を行う。また、指定難病外の患者の臨床像の調査や、RES-Rのみでは追跡ができない情報の収集を二次調査や単一施設の調査で随時行うことが必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Saito T, Sugai K, Takahashi A, Ikegaya N, Nakagawa E, Sasaki M, Iwasaki M, and Otsuki T. Transient Water-Electrolyte Disturbance after Hemispherotomy in Young Infants with Epileptic Encephalopathy. *Childs Nerv Syst.* 2019 Dec 16. [Epub ahead of print]
2. Aoki Y, Hanai S, Sukigara S, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Kaido T, Kaneko Y, Takahashi A, Ikegaya N, Iwasaki M, Sugai K, Sasaki M, Goto Y, Oka A, Ito M. Altered Expression of Astrocyte-Related Receptors and Channels Correlates With Epileptogenesis in Hippocampal Sclerosis

s. *Pediatr Dev Pathol*. 2019 Jun 5;109352
6619855488.

3. Ikegaya N, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Saito T, Sumitomo N, Iijima K, Kimura Y, Kaneko Y, Iwasaki M. Ictal deafness in drug-resistant MRI-negative epilepsy. *Epileptic Disord*. 2019 Apr 1;21(2):215-220
4. 齋藤貴志 .片側巨脳症 .指定難病ペディア .指定難病ペディア , 148:S127 , 2019
13. 齋藤貴志 . 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん . 指定難病ペディア 日本医師会雑誌 148:S127 , 2019
5. 齋藤貴志 .早期ミオクロニー脳症 .指定難病ペディア 日本医師会雑誌 148:S129 , 2019
6. 齋藤貴志 .希少難治性てんかん .ともしび 9月号 3-11 , 2019

教育・啓発事業

1. 齋藤 貴志 .稀少難治てんかん .国立精神・神経医療研究センター市民公開講座 . 2019年7月6日 . 国立精神・神経医療研究センターユニバーサルホール
2. 齋藤 貴志 .学校における対応 .国立精神・神経医療研究センター市民公開講座 . 2020年1月18日 . 国立精神・神経医療研究センターユニバーサルホール

F. 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