

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 柿田明美 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で、てんかん原性脳病巣の病理組織学的知見を得ることはきわめて重要である。そこで、てんかん焦点切除術により摘出された脳組織を対象に、その病理組織学的診断情報をレジストリ登録する事業：「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（RES-P17）」を進めた。全国各地のRES-R事業参加施設で行われた外科手術を対象とする計画であった。しかしながら、2年7か月間の登録期間中に登録した症例数は16例に留まり、目標登録数に到達することが困難な状況であることから、2020年10月30日をもって、研究終了とすることになった。病理所見に関する観察項目をRES-Rに追加して頂いた。RES-R入力画面において他の入力項目と同じ様に、班員（主治医）が病理診断日や病理組織像（病理学的診断名）を入力し、病理像に関する情報が追加できる様になった。

A. 目的

希少難治性てんかん患者の多くは乳幼児期あるいは小児期に発症し、重度の発達障害に至ることから、適切な診療体制の普及と新規治療法の開発およびその予防が重要な課題となっている。本調査研究班の目的は、全国規模の「稀少てんかんレジストリ」を推進し、その成果をもとに、指定難病および類縁疾患について、診断基準等の策定と関連研究基盤の整備を進めることにある。

本分担研究の目的は、全国各地のRES-R事業参加施設等からの依頼を受け、難治てんかん原性脳病巣に対する外科的摘出組織に対する正確な病理組織診断を行うこと、ならびにその情報をレジストリ登録し、またその情報を臨床医に提供し、本研究事業を推進することにある。そこで、「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（RES-P17）」を推進した。

B. 研究方法

病理組織診断依頼を受けたてんかん外科症例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を作製し、hematoxylin-eosin染色、Klüver-Barrera染色、GFAP免疫染色、Neu-N免疫染色を全例に行い、また症例ごとに必要な追加染色を行った。

分子遺伝学的研究等に使用する目的から、可能な場合には、摘出された脳組織の一部を凍結保存した。またその一部を使って、FCD type IIの原因遺伝子を検討した。

名古屋医療センターの主導で開発した 病理データベース(RES-P17) に登録するためには、各施設で倫理承認を取る必要がある。そのために必要な書類を作成し、班員に公開した。

（倫理面への配慮）

新潟大学倫理審査状況及び利益相反等の管理について：新潟大学倫理審査委員会に本事業「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」を申請し、2018年2月15日付および2020年1月14日付で承認の答申を得

た。また、新潟大学利益相反マネジメント委員会に臨床研究（本研究事業）に係る利益相反自己申告書を提出し、利益相反回避の必要がない旨、答申を得た。

### C. 結果

RES-R事業参加施設と非参加施設から病理組織診断依頼を受けた。本事業開始後令和2年度末までに新たに150例を組織診断した。診断対象症例の多くが乳幼児期あるいは小児期の発症例であった。病理組織学的に、本研究事業が対象とする疾患群：限局性皮質異形成、結節性硬化症、異形成性腫瘍、海馬硬化症、などと診断した。

「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（RES-P17）」は、事業開始後2年7ヶ月の登録期間中に登録した症例数は16例に留まり、目標登録数に到達することが困難な状況であることから、2020年10月30日をもって、研究終了とすることになった。

しかしながら、RES-R事業参加施設のてんかん外科症例において、病理組織学的診断のご要望があれば引き続きこれを行う。

なお、病理所見に関する観察項目をRES-Rに追加して頂いた。RES-R入力画面において他の入力項目と同じ様に、班員（主治医）が病理診断日や病理組織像（病理学的診断名）を入力し、病理像に関する情報が追加できるようになった。

### D. 考察

病理学的に診断が確定した症例数は順調に増えた。その多くは、本研究班が対象疾患としている希少疾患群である。病因論的にも多彩な像を示していた。

本研究班レジストリ RES-P に病理診断名を直接入力することは、患者情報保護とレジストリへのアクセス権、加筆修正権の観点から難し

い。そのため、病情報を入力する独自のデータベース RES-P17 を構築した。しかしながら、本研究班員が所属するそれぞれの施設において、「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」についての新たな倫理承認を取得する必要がある、患者へのインフォームドコンセントも独自の書式を求める必要があるなど、日常の臨床診療に加え更に事務的作業を必要とするなど、その実施には少し負担があり、予定していた登録数には至らなかった。

しかしながら、病理診断は、希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で重要であり、その情報を臨床に還元することは、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のために重要なものである。今後はRES-Rの追加項目として病理診断情報が追加されることになり、より簡便に情報がデータベース化される現実的な形になったと思われる。

### E. 結論

全国各地のてんかんセンターで行われた外科手術によって摘出された脳組織を対象に、病理組織学的診断を行った。その情報をレジストリ登録する事業：「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（RES-P17）」は研究終了となった。今後はRES-Rの追加項目として病理診断情報が記載されることとなった。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

- ・希少難治性てんかん患者の病態を理解する上で、てんかん原性脳病巣に対する病理診断を確定することはきわめて重要である。本事業の患者レジストリ（RES-R）に病理診断情報が追加されることとなった。今後、対象患者の診療や治療、あるいは医療行政や研究のためにも重要な情報となる。

- ・本研究班を通じて、全国各地のてんかんセンター等で行われているてんかん外科手術標本

を、本分担研究者が中央診断を行い、また標本の管理体制が整った。このことは、今後の標本活用や、研究使用に提供できる資源が整備されてきた点において重要である。

・手術標本に対する正確な病理組織診断とともに分子遺伝学的研究用資源が蓄積された。こうした情報がレジストリ登録されていることは、希少てんかん病態の病態解明に向けた今後の研究展開に有用である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 柿田明美. てんかん原性の病理. てんかん専門医ガイドブック 改定第2版. 日本てんかん学会 (編集). 診断と治療社. 東京. 2020, pp. 26-29.
- 2) Shirozu H, Hashizume A, Masuda H, Kakita A, Otsubo H, Kameyama S. Surgical strategy for focal cortical dysplasia based on the analysis of the spike onset and peak zones on magnetoencephalography. *J Neurosurg* 2020; 133 (6): 1850-1862.
- 3) Furukawa A, Kakita A, Chiba Y, Kameyama S, Shimada A. Proteomic profile differentiating between mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2020; 168: 106502.

##### 2. 学会発表

- 1) 北浦弘樹、福多真史、藤井幸彦、柿田明美. 結節性硬化症のてんかん焦点組織特性. 第61回日本神経病理学会 金沢 (Web) 2020年10月16日
- 2) 柿田明美. 小児神経疾患の病理学: 症例に学ぶ病態. 第62回日本小児神経学会 教育

講演 新潟 (Web) 2020年9月7日

- 3) 柿田明美. てんかんの外科病理学. 第44回 日本てんかん外科学会 合同教育セミナー 新潟 (Web) 2021年1月22日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし