

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 九鬼一郎 大阪市立総合医療センター小児神経内科 医長

研究要旨

1) 難病の地域医療体制

目的：難病医療ケア連携体制の現状把握、問題点抽出、情報収集を行うことを目的とし、特に指定難病であるドラベ症候群とウエスト症候群について焦点を当てる。

方法：難病（とくに指定難病のドラベ症候群とウエスト症候群を中心に）の患者およびその保護者に対して、主にWebを通じて以下に示す場で講義および交流を実施した。難病を有する患者および保護者が有している課題や問題点の抽出を行い、ディスカッションを行った。※COVID19による影響で、ZOOMを用いたweb開催形式・ハイブリッド形式、YOUTUBE配信で実施。

結果：ドラベ症候群家族交流会、ウエスト症候群患者家族会では、講師として講演を行った。小児てんかんに関する市民公開講座、こどもの高次脳機能障害の理解と支援、OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会、てんかん初期治療に関する講演を行った。市民に対するてんかん啓発運動としてパープルディ大阪を開催した。

考察：ドラベ症候群やウエスト症候群では、思春期から青年期にかけての相談先が少ないことや病院間での治療の差について課題が指摘された。また本年度はCOVID19の影響により、難病のある保護者や医療者の関心が例年度とは異なっていたことが予想されるが、オンライン診療・遠隔診療についての大きな改革が期待された。また、新規薬剤への期待も高かった。来年度以降は、これらが実際にどこまで難病の地域医療体制に変革をもたらすかの検証が必要となる。

2) 先天異常を伴うてんかん

目的：先天異常に伴うてんかんに関して、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が同定されているてんかん症例の臨床像を調査する。

方法：RESR（2020年11月30日まで）に登録されているてんかん症例のうち、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が記載されている症例について後方視的に調査した。

結果：全症例3050例のうち染色体検査（CGHアレイを含む）の結果が登録されているのは505例（16.6%）。そのうち「異常あり」は157例（全症例の5.1%、検査結果登録例の31%）であった。133例で詳細解析を実施した。該当した症例数は、15番染色体、21番染色体、20番染色体で75症例（56.4%）を占めた。てんかん分類は、West症候群：37例が最多であった。

考察：異常が検出された染色体番号には偏りが見られた。環状20番染色体症候群やAngelman症候群など臨床的に確立されたてんかん症候群は比較的多くみられた。今後CGHアレイやWhole exome

sequenceなどで見つかる先天異常は多岐にわたると推測されるため、レジストリーでの更なる症例の蓄積が重要となる。

A. 研究目的

1) 難病医療ケア連携体制の現状把握、問題点抽出、情報収集を行うことを目的とし、特に指定難病であるドラベ症候群とウエスト症候群について焦点を当てる。

2) 先天異常に伴うてんかんに関して、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が同定されているてんかん症例の臨床像を調査する。

B. 研究方法および倫理面に対する配慮

1) 難病（とくに指定難病のドラベ症候群とウエスト症候群を中心に）の患者およびその保護者に対して、主にWebを通じて以下に示す場で講義および交流を実施した。

- (1) ドラベ症候群家族交流会（web）
- (2) ウエスト症候群患者家族会（web）
- (3) 小児てんかんに関する市民公開講座（YO UTUBE配信）
- (4) こどもの高次脳機能障害の理解と支援
- (5) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会（web）
- (6) てんかん初期治療に関する講演
- (7) パープルディ大阪（web）

難病を有する患者および保護者が有している課題や問題点の抽出を行い、ディスカッションを行った。※COVID19による影響で、ZOOMを用いたweb開催形式・ハイブリッド形式、YOUTUBE配信で実施。

2) RESR（2020年11月30日まで）に登録されているてんかん症例のうち、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が記載されている症例について、異常が検出された染色体番号、その染色体番号とてんかん症候群との関連などにつき

登録データをもとに後方視的に調査した。本研究は当院およびRESRに参加している各施設での倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1) 難病の地域医療体制

(1) ドラベ症候群家族交流会ではアドバイザーとしてグループディスカッションに参加し、家族と直接のディスカッションを行った。ドラベ症候群で生じる可能性のある急性脳症に関する患者手引きや治療内容について、また思春期を迎える症例での思春期特有の課題（女兒例では生理や発作の悪化など）について課題が多いことが判明した。さらにそれらの相談場所が少ないことも分かった。

(2) ウエスト症候群患者家族会では、講師として講演を行った。ウエスト症候群の定義、基礎疾患、治療、予後などについて包括的にスライドを用いて説明をおこなった。その後の質疑応答では、病院間により発作診断や治療アルゴリズムが異なることやこれからの治療候補などについて活発な議論が展開された。

(3) 小児てんかんに関する市民公開講座では、新型コロナウイルス（COVID19）とてんかん患者について説明を行った。COVID19 関連健康被害の認識の重要であり、こどもの場合は感染自体以上に注意が必要であること、てんかん診療への影響として、少なからず治療への影響、検査の延期・治療方法の変更もありうること、一部の抗てんかん薬とCOVID 治療薬は影響しあうことを報告した。SNSを使用したアンケートでは、多彩な不安と遠隔診療への期待があり、その背景として約2割の患者さんでてんかん病態悪化、約6割の保護者は遠隔診療に期待している点が判明した。

(4) こどもの高次脳機能障害の理解と支援では、こどもは脳損傷後に高次脳機能障害を残すことが言われているが、てんかんの後遺症も多い。またてんかん自体および治療としての抗てんかん薬自体も認知面への影響を与える。そのため、治療も高次脳機能障害の認知面・精神面に注意しながら選択していく必要がある。てんかんを含めた小児の高次脳機能障害診療可能な施設の少なさや、診断の難しさなどについて、参加者と議論した。

(5) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会では、難病の地域救急医療体制に関して「こどものてんかん発作時の救急対応」について、ZOOMによる講義形式で配信した。ZOOMのためチャットによる質問を受け付け、ミダゾラム類粘膜炎製剤に関する質問が多数を占め、実践的な対応の関心の高さがうかがわれた。

(6) てんかん初期治療に関する講演では、難病の救急治療を担う小児科医へ向けて、新規薬剤（ロラゼパムとミダゾラム類粘膜炎製剤を中心に）について紹介し、会場およびZOOMを通じて議論を行った。

(7) パープルディ大阪では、COVIDの影響のため、youtube配信となった。内容は「てんかんがあるお友達について ―これだけは知ってほしい―」として、小学生を対象にてんかん啓発活動を行った。

2) 先天異常に伴うてんかん

(1) 全症例3050例のうち染色体検査（CGHアレイを含む）の結果が登録されているのは505例（16.6%）。そのうち「異常あり」は157例（全症例の5.1%、検査結果登録例の31%）であった。詳細データのない24例は詳細解析から削除し、133例で詳細解析を実施した。

(2) 染色体異常は15種類の染色体に限定され、3番染色体、6番染色体、8番染色体、10番染色体、11番染色体、12番染色体、16番染色体、1

9番染色体、Y染色体の9種類については該当例がなかった。該当した症例数は、1番染色体：5例、2番染色体：5例、4番染色体：10例、5番染色体：4例、7番染色体：2例、9番染色体：3例、13番染色体：3例、14番染色体：3例、15番染色体：32例、17番染色体：1例、18番染色体：5例、20番染色体：16例、21番染色体：27例、2番染色体：4例、X染色体：5例、派生染色体8例であった。15番染色体、21番染色体、20番染色体で75症例（56.4%）を占めた。派生染色体として（1, 18）、（1, 3）、（12, 20）、（13, 14）、（1, 3, 15）、（13, 15）、（14, 21）、（7, 14）であり、（1, 2, 20）以外は染色体異常と登録されている。

(3) 15番染色体と登録されている症例のうちAngelman症候群は21例（66%）、20番染色体と登録されている全例で環状20番染色体症候群、21番染色体と登録されている症例ではWest症候群の登録が17例（63%）、18番染色体ではWest症候群の登録が4例（80%）であった。

4) てんかん分類は、West症候群：37例、LGS：11例、焦点てんかん：23例、全般てんかん：15例、Angelman症候群：21例、環状20番染色体症候群：16例、その他：10例であった。

D. 考察

1) 難病の地域医療体制

家族会、難病の診療に携わる医師、一般市民などを対象に、現状把握、問題点抽出、情報収集を行うために、主にwebを使用して実際的な調査を行った。

まず、ドラベ症候群やウエスト症候群では、乳幼児期にはてんかん診療が密に行われ、医療者やリハビリ・療育施設との関わりが多いため、きめ細かな診療が自然になされていることが多い。一方、思春期になるとある程度治療が固定されてくることも少なくなく、それに合わせて診療頻度も少なくなる。また思春期から青年期にかけて、身体的な急激な成長やホルモンバ

ランスの変化により、今までになかった様々な変化がきたし得るが、相談先が少ないことが問題である。また、学校生活も、短期間のうちに様々変化するため、ゆとりをもってトランジションに関して議論できていないのが実情であろう。更なる情報収集と解決方法を模索する必要がある。

また本年度はCOVID19の影響により、難病のある保護者や医療者の関心が例年度とは異なると推測される。市民公開講座でCOVID19とてんかんについて講義を行ったが、2020年4月30日に日本てんかん学会から「新型コロナウイルス感染症（COVID19）流行期におけるてんかん診療指針」が出され、てんかんを診療する医師へ向けに、CQ（Clinical Question: クリニカクエスション：臨床上の疑問）として項目立てて記載された。検査については、入院での検査は最小限にするように提言され、治療についてはCOVID19で使用される薬剤と抗てんかん薬との相互作用に注意する必要があると記載されている。また、オンライン診療についてその有用性と展望について記載されている。実際、救急受診や血液検査・脳波検査・画像検査などでは、病院受診が避けられないが、問診、発作症状（ビデオ動画）の共有、てんかん診断、発作数の変化、副作用（眠気など）の確認など大部分については、オンライン診療で十分対応可能と推測される。将来、発作動画の共有や発作数の変化に関しては、通常の対面診察によりも、クラウドを利用したソフトやアプリを用いたほうが、情報量が格段に多いことが推測される。てんかん、特に難病を基盤にもつ場合は、小児といえどもCOVID19による影響は少なくないと考えられるため、今後オンライン診療・遠隔診療については診療報酬を含めた大きな改革が期待される。

2019年からロラゼパムやミダゾラム類粘膜炎製剤などの登場により、難病での救急診療体制

に変化が訪れようとしている。特に病院初期治療と病院前治療では、これらの薬剤の活躍が大いに期待される。また、講演では実践的な質疑応答となったことから、患者家族や医師からの関心が高いことがうかがえる。来年度以降は、これらが実際にどこまで難病の地域医療体制に変革をもたらすかの検証が必要となる。

2) 先天異常に伴うてんかん

異常が検出された染色体番号には偏りが見られた。環状20番染色体症候群やAngelman症候群など臨床的に確立されたてんかん症候群は比較的多くみられたが、派生染色体はそれぞれ頻度が少なく多彩であった。15番染色体、21番染色体、20番染色体で56%を占め、これらは臨床所見や特徴的な脳波所見から疑うことが比較的容易である。Angelman症候群では、G分染法での検出は稀で、FISH法やメチル化解析、シーケンスが必要になる。また環状20番染色体では検討する細胞数を増やすことで診断に至る場合もある。21番染色体と18番染色体はともにtrisomyである可能性が高く、いずれもWest症候群の割合が高かった。詳細な記載はないが、1番染色体は1p36欠失症候群、4番染色体は4番染色体短腕欠失症候群、5番染色体は5番染色体短腕欠失症候群、22番染色体は22q11.2欠失症候群との関連が示唆されたが、詳細な欠失情報がないため確定はできない。2番染色体にはsodium channelのクラスターがあること、14番染色体は環状14番染色体症候群と関連があるかもしれない。今回の該当症例はG分染法で検出できた症例が多いと推測されるが、今後CGHアレイやWhole exome sequenceなどで見つかる先天異常は多岐にわたると推測されるため、レジストリーでの更なる症例の蓄積が重要となる。

E. 結論

1) 難病の地域医療体制

難病医療ケア連携体制について、ドラベ症候群とウエスト症候群では、思春期の診療体制や病院間での診断・治療の差についてについて課題があることが判明した。また、救急診療体制を担う医師からは新規薬剤への期待と実践的な内容について関心があった。この点においては引き続き検討を続けていきたい。研究により得られた成果の今後の活用・提供としては、COVID19渦においても、webツールを使用することで難病のある患者および支援者との交流が可能であること、新規情報を収集・発信できたことは今後につながる。

2) 先天異常に伴うてんかん

RESRに登録されている症例では、約5%で染色体異常を認め、15番染色体、21番染色体、20番染色体で56%を占め、てんかん症候群ではWest症候群が37例(27.8%)で最多であった。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：染色体異常を背景に持つてんかんの全体像の基礎データとなり、染色体検査を実施していない症例での検査の説明に役立つ(染色体検査結果は健康管理や出生前診断に役立つが、一方で将来にわたり変化しないため、実施に際しては十分な遺伝カウンセリングが必要である)。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 九鬼一郎. 結節性硬化症とてんかん 最新の進歩 *Epilepsy*;14巻:2号:79-86
- 2) Yamamoto N, Kuki I, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Kawawaki H. A

case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms. *Brain Dev.* 2021;S0387-7604(20)30351-X.

- 3) Fukuoka M, Okazaki S, Kim K, Nukui M, Inoue T, Kuki I, Kawawaki H, Nakashima M, Matsumoto N. Preliminary report for Epilepsia Open A case of West syndrome with severe global developmental delay and confirmed KIF5A gene variant. *Epilepsia Open.* 2021;6(1):230-234.
- 4) Inoue T, Uda T, Kuki I, Yamamoto N, Nagase S, Nukui M, Okazaki S, Kawashima T, Nakanishi Y, Kunihiro N, Matsuoka Y, Kawawaki H, Otsubo H. Distinct dual cortico-cortical networks successfully identified between supplemental and primary motor areas during intracranial EEG for drug-resistant frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav Rep.* 2021;15:100429.
- 5) Horino A, Kuki I, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Togawa M, Amo K, Ishikawa J, Ujiro A, Shiomi M, Sakuma H. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(3):645-655.
- 6) Yamamoto N, Kuki I, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Kawawaki H. A case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms. *Brain Dev.* 2021;S0387-7604(20)30351-X.
- 7) Sakakibara-Hayashi K, Inoue T, Kuki I, Usui M, Ikeda A, Kanda M. Convulsive syncope then convulsive seizure occurred in the long clinical course: a c

ase report. Rinsho Shinkeigaku. 2020; 60(9):627-630.

- 8) Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tando u T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M, Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitou H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. J Med Genet. 2020:jmedgenet-2020-106896.
- 9) 九鬼 一郎. 結節性硬化症とてんかん 最新の進歩. Epilepsy 2020;14(2):79-86

学会、講演、シンポジウム等

- 1) 九鬼一郎. てんかん症状を伴う結節性硬化症患者での診療・治療の実際-てんかんを伴う結節性硬化症に対する治療戦略症例提示とその考察-. 第62回日本小児神経学会 (web)
- 2) 九鬼一郎. てんかん症状を伴う結節性硬化症患者での診療・治療の実際-てんかん

を伴う結節性硬化症に対する治療戦略症例提示とその考察-. 第62回日本小児神経学会 (web)

- 3) 山本直寛、九鬼一郎、井上岳司、温井めぐみ、岡崎伸、川脇壽. X染色体の異常を伴うてんかん. 第84回関西ディスモルフオロジー研究会 2020年11月7日、大阪 (web)
- 4) Coffin-Siris 症候群を疑う1例. 井上岳司、九鬼一郎、永瀬静香、山本直寛、温井めぐみ、岡崎伸、川脇壽. 第83回関西ディスモルフオロジー研究会 2020年6月20日、大阪 (web)

教育・啓発事業

- 1) 小児てんかんに関する市民公開講座 (大阪、web配信) : こどものひきつけ2020"online" 新型コロナウイルス (COVID19) とてんかん患者と家族 : 2020年9月10日~15日
 - 2) ドラベ症候群家族交流会 (DFK2020、web) : 2020年9月6日
 - 3) ウエスト症候群患者家族会 (West症候群の基礎知識、web) : 2020年9月20日
 - 4) こどもの高次脳機能障害の理解と支援 (大阪、てんかん啓発を含めた内容) : 令和2年度堺市高次脳機能障害及びその関連障害に対する支援普及事業:2020年10月11日
 - 5) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会 (大阪、web) : 2020年12月5日
 - 6) てんかん初期治療に関する講演 : 大阪小児科医会 (大阪、ハイブリット形式) : 2021年2月14日
 - 7) パープルディ大阪 (大阪、web) : 2021年3月20日
- 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