

稀少てんかんに関する包括的研究

分担研究者 小林勝弘 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 教授

研究要旨

稀少てんかんのレジストリ調査を中国・四国地区で進めている。岡山大学病院では 2020 年度に入ってから 25 例を登録することができた。岡山大学病院からのレジストリは累計で 101 例を登録しており、診断時年齢群に分けると乳児期：39 例、1～4 歳：31 例、5～9 歳：18 例、10～14 歳：9 例で 15 歳以上：4 例であった。「てんかんの死因に関する横断調査」は継続しているが、2020 年度中に該当者はいなかった。

大田原症候群の患者は2020年までで、全国で計 28 症例がレジストリ登録された。

また小児期稀少難治てんかんの病態解明のための脳波分析研究として、結節性硬化症の小児てんかん患者25例の頭皮脳波速波振動 (fast oscillation: FO)/高周波振動 (high-frequency oscillation: HFO)の解析を行った。その結果、合計 107 件の脳波記録を分析し、計 10,274 個の FO を発作間欠時脳波から検出した。この中、10,036 個 (97.7%) がてんかん発射に伴い、残りの 238 個 (2.3%) はてんかん発射に伴っていない。症例毎のてんかん発射に伴う FO の個数は中央値 145 個 (範囲 0 個～2,691 個) で、伴わない FO の中央値 5 個 (範囲 0 個～57 個) より有意に多かった ($p=0.0001$ 、Wilcoxon 符号順位検定)。乳児期に West 症候群を発症しその最中と後に脳波を記録できた 8 例では、ACTH 療法前のてんかん発射に伴う FOs の数は中央値 242 (範囲 95～723) で、West 症候後の時期の中央値 0 (範囲 0～124) より有意に多かった ($p=0.0078$ 、Wilcoxon 符号順位検定)。てんかん発射に伴わない FO についてはそれぞれ中央値 3 (範囲 0～19) と中央値 0 (範囲 0～14) で有意差はなかった ($p=0.6875$)。以上よりてんかん発射に伴う FO がてんかん性であって特に重要で、West 症候群のてんかん性脳症の病態に関わることが示唆された。

研究協力者

土屋 弘樹 岡山大学病院医員

A. 研究目的

稀少難治性てんかんの全貌を患者数・臨床所見や経過を含めて明らかにし、治療法の開発に資するというレジストリの全体的目標のために研究を進めている。特に全国での大田原症候群のレジストリ登録の集計を行った。また中国・四国地区で稀少難治性てんかんの患者登録を推進している。

このレジストリと平行して小児期稀少難治てんかんの病態解明のための分析の一環として、「小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究」を行っている。結

節性硬化症 (tuberous sclerosis complex: TSC) にはてんかんが高率に合併し、難治である上に非常に複雑な臨床経過を呈することが知られている。年齢と共にてんかん性ネットワークが進展し、発作像やてんかん症候群が変化・変容することもしばしば見受けられる。

近年、脳波 FO/HFO が、てんかん原性と関連することが示唆されている。FO はガンマ (40～80 Hz) 帯域と ripple (80～200/250 Hz) 帯域を含み、HFO は ripple 帯域から fast ripple (200/250～500/600 Hz) 帯域に亘る。HFO は主として頭蓋内電極脳波で記録されるが、その非侵襲的記録での反映である頭皮脳波の FO は、てんかん原性のみならず、てんかん特にてんかん性脳症における病勢も反映すると考えられる。

てんかん性 FOは個々の患者毎で年齢依存的に長期的な変化を呈すると考えられるが、その一般的な変化に関してはまだ十分に解明されていない。West 症候群の発作間欠期の hypsarrhythmiaにおいてはFOがとりわけ大量に出現するが、それが各患者の長期経過の中でどう変動するかは未解明である。そこで長期に亘る複雑な病状を示す小児期の TSCに伴うてんかんの臨床経過と頭皮FOの経時的な関連について調査した。

B. 研究方法

1 & 2. レジストリ登録

疾患レジストリ (RES-R) を継続することによる。

3. 小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究

2000年1月1日以後に出生し、岡山大学病院を2018年5月31日までに受診した小児で、TSCの臨床的あるいは遺伝学的診断基準を満たす患者について調査した。その全例がてんかンを発症していた。この研究の対象は、10歳未満で脳波のデジタル記録がある症例に限定した。

分析方法は、頭皮上睡眠時脳波からアーチファクトのない部分を60秒間選び、両側連結耳朶を不感電極とする基準電極導出法で、既に報告している von Ellenrieder らのツールを用いて半自動的に検出した。ツールで検出された FO 候補は視察的に確認し、明瞭な FO のみを選び、その個数、10 Hz 刻みの周波数および持続時間を検討した。またこの FO が棘波に伴うものか否かについても検討した。異なる電極で認められた FO は別個にカウントした。乳児期は半年単位、それ以降は1年単位で評価した。

(倫理面への配慮)

この後方視的研究は岡山大学において倫理審査を受け承認されている。介入や侵襲のない既存資料を用いるのみの観察研究であり、患者のプライバシーにも十分配慮しており、問題はない。

C. 研究結果

1. 希少難治てんかんのレジストリ登録

稀少てんかんレジストリで岡山大学病院では2020年度に入ってから25例を登録することができた。岡山大学病院からのレジストリは累計で101例を登録しており、その内訳は病型としては West 症候群 (類縁病型含む) 23例、皮質形成異常に伴う焦点てんかん5例、Lennox-Gastaut 症候群5例、Dravet 症候群4例、睡眠時持続性棘徐波 (CSWS) を示すてんかん性脳症 (類縁病型含む) 5例、内側側頭葉てんかん3例、Panayiotopoulos 症候群5例、結節性硬化症に伴う焦点てんかん4例、皮質形成異常に伴うその他の全般てんかん2例、Angelman 症候群2例、Aicardi 症候群1例、視床下部過誤腫による笑い発作1例、MELAS に伴う焦点てんかん1例、Landau-Kleffner 症候群1例、環状20番染色体症候群1例、中心・側頭部脳波焦点を示す小児てんかん2例、若年欠神てんかん1例、若年ミオクロニーてんかん2例、進行性ミオクロヌステんかんを示す歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 2例、小児欠神てんかん2例、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん1例、胚芽異形成神経上皮腫瘍に伴うてんかん1例、滑脳症に伴うてんかん1例、片側巨脳症に伴うてんかん1例、全般強直発作のみを示すてんかん1例、ミオクロニー欠神発作を示すてんかん1例、他の全般てんかん1例、他の焦点てんかん20例、未決定てんかん2例である。性別では男56例、女45例で

あり、診断時年齢群に分けると乳児期 39 例、1～4 歳 31 例、5～9 歳 18 例、10～14 歳 9 例で 15 歳以上 4 例であった。

「てんかんの死因に関する横断調査」は学内倫理で研究承認を受け、登録を継続しているが 2020 年度中に該当者はいなかった。

2. 大田原症候群のレジストリ登録

大田原症候群は 2020 年の時点で、全国で計 28 症例が登録された。

3. 小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究

TSC の当該 25 症例中で、10 歳未満での脳波記録と臨床情報が得られた 23 名（男児 15 名、女児 8 名）について分析した。除外した 2 例は主として他病院で検査・治療をされていた。

岡山大学病院における初診時月齢は中央値 12 カ月（範囲：0～116 カ月）、最初の脳波記録時月齢は中央値 15 カ月（範囲：1～117 カ月）、そして追跡期間は中央値 62 カ月であった。全例てんかんを発症しており、発作発症時月齢は中央値 8 カ月（範囲：0～36 カ月）であった。

West 症候群を発症したのは 11 例（Group A）で、これを更に West 症候群発症前から追跡しえた Subgroup A-1 の 5 例、初診時に West 症候群と診断された Subgroup A-2 の 3 例、そして他病院で診断された後に紹介された Subgroup A-3 の 3 例に分けた。West 症候群の症例は全例で合成 ACTH 療法を受け、3 例が vigabatrin 投与を受け、2 例が手術を受けていた。他の West 症候群を発症していない 12 例（Group B）は、焦点てんかんと診断された 9 例（Subgroup B-1）、幼児期に脳波記録がない 1 例（Subgroup B-2）、そして 3 歳から epileptic spasms を発症して脳波上で混在す

る全般・多焦点性てんかん発射を認め全般てんかんと推定された 2 例（Subgroup B-3）に分けた。

全部で 107 件の脳波記録を分析し、計 10,274 個（Group A: 6,521 個、Group B: 3,753 個）の F0 を発作間欠時脳波から検出した。この中、10,036 個（97.7%）がてんかん発射（棘波）に伴い（Group A: 6,367 個、Group B: 3,669 個）、残りの 238 個（2.3%）は棘波に伴っていない（Group A: 154 個、Group B: 84 個）。症例毎の棘波に伴う F0 の個数は中央値 145 個（範囲 0 個～2,691 個）で、棘波に伴わない F0 の中央値 5 個（範囲 0 個～57 個）より有意に多かった（ $p=0.0001$ 、Wilcoxon 符号順位検定）。幼児期の Group A と B で、棘波に伴う F0 はそれぞれ中央値 16（範囲 0～83）と中央値 1.5（範囲 0～97）（ $p=0.3367$ ）、棘波に伴わない F0 は中央値 1（範囲 0～17）と中央値 1（範囲 0～9）（ $p=0.3599$ ）でいずれも有意差はなかった（Mann Whitney U 検定）。

乳児期に West 症候群を発症しその最中と後に脳波を記録できた 8 例（Subgroups A-1 と A-2）では、ACTH 療法前の棘波に伴う F0s の数は中央値 242（範囲 95 - 723）で、West 症候後の時期の中央値 0（範囲 0～124）より有意に多かった（ $p=0.0078$ 、Wilcoxon 符号順位検定）。棘波に伴わない F0 についてはそれぞれ中央値 3（範囲 0～19）と中央値 0（範囲 0～14）で有意差はなかった（ $p=0.6875$ ）。

D. 考察

1 & 2. レジストリ登録

疾患レジストリに関しては、今後に向けた登録症例の蓄積が何より重要と考えられる。登録の説明と同意に関してオプトアウトが認められていることを利して、登録症例数の増加を図ることができた。

3. 小児結節性硬化症患者におけるてんかんの臨床経過と頭皮上脳波で記録された高周波振動の関連に関する研究

殆どのF0は従来のでんかん原性のバイオマーカーである棘波に伴っており、経過中にWest症候群を発症した症例でその時期と後の時期の多寡の変化と、従来の研究結果を考え併せ、棘波に伴うF0がてんかん性であること、棘波に伴わないF0のでんかん原性との関連は低いことが推測された。またTSCにおいても他の病因のでんかんと同様に、West症候群の時には特異的に hypsarrhythmiaに伴いF0が激増することが示され、この特殊なてんかん性脳症の病態の根本に病的F0が関わることを示唆された。検出されたF0の周波数に年齢依存的な変化について今後検討する予定である。

E. 結論

てんかんのレジストリ登録の有用性は今後一層高まると予想される。特に大田原症候群に代表される希少難治てんかんの全貌を把握するためには、このレジストリは必須である。

頭皮上脳波で記録されたてんかん性の F0 は、てんかんを合併した小児 TSC 患者においても、てんかん性脳症の重症度、特に West 症候群発症時に関連することが確認された。研究により得られた成果の今後の活用・提供：論文等で発表する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I, Akiyama T. Action of antiepileptic drugs on neurons. *Brain Dev.* 2020; 42 (1):2-5.

- 2) Miyahara H, Akiyama T, Hasegawa K, Akiyama M, Oka M, Kobayashi K, Tsukahara H. Laboratory changes during ACTH therapy associated with renal calcified lesions. *Pediatr Int.* 2020;62 (5):587-592.

- 3) Akiyama T, Toda S, Kimura N, Mogami Y, Hanaoka Y, Tokorodani C, Ito T, Miyahara H, Hyodo Y, Kobayashi K. Vitamin B6 in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev.* 2020;42 (5):402-407.

- 4) Akiyama T, Saigusa D, Hyodo Y, Umeda K, Saijo R, Koshida S, Kobayashi K. Metabolic profiling of the cerebrospinal fluid in pediatric epilepsy. *Acta Medica Okayama.* 2020;74 (1):65-72.

- 5) Tsuchiya H, Endoh F, Akiyama T, Matsuhashi M, Kobayashi K. Longitudinal correspondence of epilepsy and scalp EEG fast (40- 200 Hz) oscillations in pediatric patients with tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 2020; 42 (9):663-674.

- 6) 小林勝弘. 小児の痙攣. 永井良三、編「今日の診断指針 (第8版)」東京：医学書院. 2020;22-25.

- 7) 小林勝弘. てんかん症候群. 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一、編「今日の小児治療指針 (第17版)」東京：医学書院. 2020;657-659.

学会発表

- 1) Kobayashi K. Presidential Lecture. The International Symposium on Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy (ISDEE2020): 21st An

nual Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS). Okayama Online: 2020, 6, 19.

- 2) 小林勝弘. てんかんの病態解明における広帯域脳波の意義と治療戦略. 第49回大阪てんかん研究会. 大阪: 2020, 1, 18.
- 3) 小林勝弘. 新たな小児てんかん治療パラダイムの構築に向けて. 第4回 KCNN (Keio Child Neurology Network). Online: 2020, 8, 28.
- 4) 小林勝弘. 小児てんかんの新たなパラダイムの構築に向けて. 高知県Webセミナー「こどもの成長と発達を考える会」. 高知online: 2020, 10, 8.

啓発にかかる活動

「ビギナーズ小児脳波ハンズオンセミナー」2020年9月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし