

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

稀少難治性てんかんのレジストリ構築および
ビタミンB6依存性てんかんの実態解明に関する研究

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学小児科 教授

研究要旨

我が国における稀少難治性てんかんの全体像を明らかにし、治療・診療経過研究を円滑に行えるようにするために本研究を行なった。我々は、診療中の難治性てんかん症例のレジストリへの登録を行い、横断的・縦断的に症例の経過を追跡した。当該年度までに登録した症例は點頭てんかん23例を含む計33例であった。また、稀少難治性てんかんの一つであるビタミンB6依存性てんかんの実態を明らかにするために、診断基準案を作成し、全国調査を開始した。これらの成果により、稀少難治性てんかんの実態解明が進むと考えられる。

A. 研究目的

稀少難治性てんかんはその稀少性ゆえにその全体像の把握が困難である。その実態解明のためには、全国的な協力体制の下でその頻度、内訳、治療方法、経過などを集計し解析することが必要である。本研究では、レジストリを構築することによって、稀少難治性てんかんの全体像が明らかにすることを目的とした。また、ビタミンB6依存性てんかんは治療可能な疾患であるにもかかわらず、十分に診断・治療がなされているとは言い難い。本疾患の患者の予後や生活の質の改善につなげるために、その実態を明らかにし、診断および治療を含む包括的な診療指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

稀少難治性てんかん全体に対しては、愛知医科大学病院で診療している稀少難治性てんかん症例のレジストリへの登録を行った。登録を行った各症例について、てんかんの発症時期、遺伝学的背景その他のてんかんを惹起したと考えられる原因、知的障害の有無とそ

の程度、画像異常の有無、治療内容などについての情報を提供した。そのデータを用いて、各疾患の年間発生数などの横断的研究（RESR-C14）、および、年次経過ごとの変化についての縦断的研究（RESR-L14）を行った。

ビタミンB6依存性てんかんについては、既診断症例の症例報告などをもとに、暫定診断基準を作成している。それを用いて確診例および疑い例の臨床情報を収集するために全国調査を行なった。まず日本小児神経学会から提供をうけた小児神経専門医名簿をもとに、症例の有無を確認する一次調査を行った。症例があり研究へ参加可能との返答のあった施設に対して二次調査票を送付し、臨床情報を収集する（資料II-18-1）。

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。本研究では臨床情報の登録を行うのみで、採血その他の患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。レジストリに登録する個人情報、生年月日および各施設におけるIDのみとし、当施設以外ではレジストリから個人の特特定を行うことができない

ように配慮した。本研究についての情報を当施設のホームページに掲載し、本研究についての問い合わせ、および参加の是非についての患者の希望を表明できるようにした。ビタミンB6依存性てんかんの全国調査についても愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。臨床情報の収集にあたっては匿名化を行い個人の特定を行うことができないよう配慮する。

C. 研究結果

レジストリ登録は、当該年度までの登録症例は點頭てんかん23例、Dravet症候群2例、進行性ミオクローヌステんかん(PME)1例、*P**CDH19*関連てんかん1例、遊走性焦点発作を伴う焦点てんかん1例、その他のてんかん5例の登録を行った。點頭てんかん症例の原因疾患は、結節性硬化症、21トリソミー、周産期脳障害(低酸素性虚血性脳障害)、*LIS1*遺伝子異常による滑脳症、*PPP3C*遺伝子変異など多彩であった。治療については、ほとんどの症例でACTH治療を行った。ACTH治療に対する反応は、一部の症例で複数回のACTH治療を要したものの、おおむね症例で良好であった。再発を認めた2例に対し、通常のACTH治療後に週1回のACTHを継続するweekly ACTH療法を行なった。1例では発作の再々発を認めなかったものの、もう一例ではweekly ACTH施行中に再々発を認めた。Weekly ACTHの治療効果については症例の蓄積が必要であると考えられた。

PMEの1例(RESR-498)は11歳発症で、日常生活でのミオクローヌス、全身痙攣、音過敏を認めた。体性感覚誘発電位にて巨大SEPを認め、PMEと診断した。CSTB遺伝子に変異を認め、Unverricht-Lundborg病と診断した。ピラセタム、レベチラセタム、VPA、クロナゼパムの投与を行ったが症状は変動した。15歳時に迷走神経刺激を導入した。その後PERを追加したが、自制内の眠気を認めるもののミオクローヌ

ス・発作ともに改善傾向で、本人の希望のもと内服を継続している。

*PPP3CA*遺伝子、*CDKL5*遺伝子に変異を認めた症例は點頭てんかんの発作は収まったが、その後焦点発作が出現し、それぞれ難治に経過している。

登録を行った症例については縦断的研究(R ESR-L14)を通じて臨床症状の経年的変化の登録を行った。これらの症例を登録したレジストリを用いることにより、我が国における希少難治性てんかんの年間発生数、臨床症状、治療内容、予後などの全体像が明らかになることが期待できる。

ビタミンB6依存性てんかんについては、てんかん発作に対し臨床的にビタミンB6が有効であるという経過および、ビタミンB6代謝物の血中・髄液中の濃度や、既報告の関連遺伝子(*ALDH7A1*、*PNPO*、*PROSC*)変異を土台とした診断基準案を作成している。今年度はこの基準を使った全国調査を開始した。現在、症例の有無およびその数を把握するため、一次調査票の収集中である。

D. 考察

レジストリへの継続的な症例登録により、多彩な臨床経過についての情報が蓄積されつつある。また、ペランパネルなどの新規抗てんかん薬が我が国でも単剤使用可能となり、難治てんかんに対する治療選択肢も広がっている。本研究で全国的なレジストリ登録を行うことによって、症例の把握とともに、より効果的な治療方針の開発につなげたい。

ビタミンB6依存性てんかんについては、本研究によって我が国の症例数、病型、治療内容などの情報を収集することが、本疾患の実態を明らかにするとともに、診断および治療を含む包括的な診療指針を作成することにつながると考えられる。

E. 結論

本研究では、レジストリへの登録を継続して行い、登録症例は35例となった。登録された症例の大部分は非常に難治な症例であった。また、ビタミンB6依存性てんかんについて全国調査を開始した。これらの研究の継続が稀少難治性てんかんの実態解明につながると考えられる。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Okumura A, Saitoh S, Natsume J, Yamamoto H, Kurahashi H, Numoto S. Attitudes of school teachers toward epilepsy in Nagoya, Japan. *Epilepsy Behav.* 2020;103 (Pt A):106359.
- 2) Okumura A, Muto T, Nakamura N, Masuda Y, Kodama S. A pilot study of serum free carnitine levels in hospitalized febrile children. *Pediatr Int.* 2020 Dec5. doi:10.1111/ped.14360. Online ahead of print.
- 3) Okumura A, Morioka I, Arai H, Hayakawa M, Maruo Y, Kusaka T, Kunikata T, Kumada S. A nationwide survey of bilirubin encephalopathy in preterm infants in Japan. *Brain Dev.* 2020;42:730-7.
- 4) 奥村彰久. 子どものけいれん up to date. 日本小児科医会会報. 2020.59:25-8.
- 5) 奥村彰久. 新生児発作. 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一、総編集. 今日の小児治療指針第17版. 東京:医学書院、2020. pp.121-3.
- 6) 奥村彰久. てんかんの診断 新生児. 日本てんかん学会 編集、小林勝弘 編集長. てんかん専門医ガイドブック改訂第2版. 東京:診断と治療社、2020. pp.37-9.
- 7) 奥村彰久. 自然終息性家族性新生児てんかん・自然終息性新生児発作. 日本てんかん学会 編集、小林勝弘 編集長. てんかん専門医ガイドブック改訂第2版. 東京:診断と治療社、2020. pp.243-5.
- 8) 奥村彰久. 症候性新生児発作. 日本てんかん学会 編集、小林勝弘 編集長. てんかん専門医ガイドブック改訂第2版. 東京:診断と治療社、2020. pp.246-7.

学会発表

- 1) 奥村彰久、倉橋宏和、岩山秀之、沼本真吾. 専門外来に紹介されたEpilepsy Mimickers. 第62回日本小児神経学会学術集会 (オンライン開催). 2020.8.18-20. 東京
- 2) 奥村彰久. レジストリーの経過と成果: 東海小児神経研究会の歩み. 第62回日本小児神経学会学術集会 (オンライン開催). 2020.8.18-20. 東京, 第73回日本小児神経学会関東地方会 (オンライン開催). 2020.10.3. 相模原

啓発にかかる活動

- 1) 奥村彰久. 子どものけいれん・てんかん What to do or not to do. MOSNET. 2020.7.18. 長久手
- 2) 奥村彰久. 子どものけいれん・てんかんの考え方. 小児てんかんWebセミナー. 2020.10.15. 名古屋

H. 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