

希少てんかんに関する包括的研究

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

平成 29 年度からの厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「希少てんかんに関する調査研究」に引き続き、希少てんかんの症例登録システムである RES—R に希少てんかんの中で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、片側巨脳症の症例を中心に登録を行った。また、乳幼児期発症の難治てんかんの中にはてんかん外科手術可能な症例（片側巨脳症(指定難病 136)など）があり、術後の認知機能、就学後の適応、医療・福祉ニーズなどを含む、術後遠隔期の予後に関する包括的な研究を開始した。今年度中に乳幼児期発症し、就学前にてんかん外科手術を受け、現在学齢期となった 17 例の研究参加の同意を得て、調査を行った。次年度も調査を継続し、結果の発表を予定している。

A. 研究目的

希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。その中で、(1)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RES-Rシステムに登録すること、(2)片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんの診断や治療法の調査を行うこと、の2点を目的とする。これらの研究に加え、3点目として、(3)乳幼児期発症の難治てんかんの中にはてんかん外科手術可能な症例（片側巨脳症(指定難病136)など）があり、術後の認知機能、就学後の適応、医療・福祉ニーズなどを含む、術後遠隔期の予後に関する包括的な研究を開始した。

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、希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) 片側巨脳症、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんの診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行った。

(3) 当院で2005年1月1日以降2020年12月28日までに6歳以下の時点でてんかん外科手術を受けた患者で、同意取得時に6歳以上で、小学校、中学校またはそれらに相当する学校に就学中の患者を対象に日常診療で得られた情報（てんかんの臨床経過、脳波（長時間脳波を含む）、画像所見、心理検査結果、外科的治療とその種類、外科的治療以外の治療とその効果、てんかん以外の合併疾患の診断名。）診療録から情報

取得する。また、社会心理学的検査として本人、および/または保護者に日本語版KINDL、保護者に対してVineland-IIを行う。患者の医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケートも行う。

(倫理面への配慮)

(1) 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、当センター倫理委員会の承認を得ている (A2018-059)。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っている。

(3) 当センター倫理委員会にて研究承認を得た (A2020-024)。

C. 研究結果

(1) 片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん患者を中心に当センターで診療を行った患者をRES-Rシステムに登録した。

なお、2020年11月時点でRES-Rに登録された片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんの登録状況は以下の通りである。

片側巨脳症 (指定難病136) : 31例の登録があり、てんかん症候群としては大田原症候群10例 (32%)、ウエスト症候群3例 (10%)、Lennox-Gastaut症候群2例 (6%) と、重症なてんかん性脳症と診断されている例が多かった。24例 (77%) で外科的治療を受けており、本症は外科的治療が治療の選択肢として重要であることが明らかである。遺伝子の検索が行われた例はなかった。

早期ミオクロニー脳症 (指定難病147) : 2例が登録されており、両者とも新生児期に発症していた。1例で遺伝子異常が判明していた (遺伝

子名等の詳細不明)。

遊走性発作焦点を伴う乳児てんかん (指定難病148) : 18例が登録されており、発症年齢は16例 (89%) で0歳、1歳、2歳は1例ずつみられた。9例で原因遺伝子が明らかになっており、5例で*KCNT1*、2例で*SCN1A*、2例は遺伝子名の詳細不明であり、既報の通り、*KCNT1*の変異が原因となっている例が最も多くみられた。認知機能の登録がある15例のうち、最重度、重度、中等度の知的障害は、それぞれ12例 (80%)、2例 (13%)、1例 (7%) であり、知的予後が不良であった。(2) 文献を中心とした情報収集では、片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんに関して、新たな診断法、治療法はなかった。

(3) 乳幼児期に切除術を受けた患者17人の研究参加の同意を得て、KINDL、Vineland-2およびアンケート調査のデータ収集を行った。次年度も継続する予定である。

D. 考察

RES-Rの症例登録以下の点が考察された。

a) 片側巨脳症の治療方法として、外科的治療が必要であることが示唆され、本症では診断早期に外科的治療が可能な施設に紹介することが必要である。

b) *KNCT1*の変異が遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの主要な原因であることが明らかになった。

E. 結論

今後も症例の集積を行うことで、稀少てんかんの原因や治療法を明らかにすることができると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) 大吉 由希美, 齋藤 貴志, 岩崎 真樹, 住友 典子, 竹下 絵里, 本橋 裕子, 石山 昭彦, 大槻 泰介, 中川 栄二, 佐々木 征行. 3歳未満で発症した限局性病変による側頭葉てんかんの臨床的特徴と外科治療. 脳と発達. 53(1)15-20, 2021
- 2) Ueda, R., Kaga, Y., Kita, Y., Iwasaki, M., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Ishiyama, A., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Sasaki, M., & Inagaki, M. (2020). Adaptive behavior and its related factors in children with focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 108, 107092.
- 3) Ueda, R., Kaga, Y., Takeichi, H., Iwasaki, M., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Ishiyama, A., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Sasaki, M., & Inagaki, M. (2020). Association between lack of functional connectivity of the frontal brain region and poor response inhibition in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 113, 107561.
- 4) Ueda, R., Iwasaki, M., Kita, Y., Takeichi, H., Saito, T., Nakagawa, E., Sugai, K., Okada, T., & Sasaki, M. Improvement of brain function after surgery in infants with posterior quadrant cortical dysplasia. *Clinical Neurophysiology*. 132(2):332-337, 2021
- 5) 齋藤 貴志. てんかんとは. *Brain Nursing* 36:769-773, 2020

教育・啓発事業

- 1) 齋藤貴志. 学校生活上の対応. 2020年度て

んかん地域診療連携体制整備事業 てんかん診療支援コーディネーター研修会 2020年8月8日 web開催

- 2) 齋藤貴志. てんかんの基礎. 東京都立田園調布特別支援学校理解促進講習. 2021年1月6日, 東京

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