

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究：北海道地区

研究分担者 白石秀明 北海道大学病院小児科・てんかんセンター 診療准教授・副部長

研究要旨

北海道地区における、希少てんかんに関する調査研究を行なった。長期的探索のためのレジストリと、横断的探索のためのレジストリに関し、患者からの同意に基づき、登録を行なっていた108名の調査研究を行なった。新たに、欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス（Jeavons症候群）に関して、指定難病への申請を行なうための基礎調査と、Angelman症候群に関して、てんかん合併症例の臨床的特徴を明らかにするために調査を行なった。

研究協力者

江川 潔 北海道大学医学研究院・助教

植田佑樹 北海道大学病院小児科・医員

た研究計画書に基づき、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に適応した自主臨床研究実施申込書を、北海道大学病院自主臨床研究委員会に提出し、2020年3月27日に承認を得た。

A. 研究目的

希少難治てんかんの成因、経過を含めた実態調査を行うための、症例登録を行い、相当長期間にわたる探索研究を行うことにより、本疾患に付随する問題点を明確にすることにより、疾患克服のための体制作りを行うことを目的とする。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス（Jeavons症候群）に関して、指定難病への申請を行なうための基礎調査を行なう。

Angelman症候群に対して、てんかん合併症例の臨床的特徴を明らかにするために調査を行なう。

B. 研究方法

全国調査研究を北海道地区において継続的に行なった。国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて許可承認され

国立病院機構名古屋医療センターにて構築された、レジストリシステムを使用し、患者登録を行った。登録内容は、病名、原因、発症時期、知能指標、発作症状、脳波所見、神経画像所見、社会生活状態、手術所見を登録した。

（倫理面への配慮）

上記研究計画に関しては、北海道大学病院倫理委員会の承認を得ている。研究実施に際しては、情報公開文書を北海道大学病院ホームページに記載し、あらかじめオプトアウトの機会を説明し公開した。

C. 研究結果

RESRに関し、108例（男60例、女48例）に対して、引き続き追跡を行なった。

てんかん症候群の内訳は、その他の焦点性

てんかん：55例、特発性全般てんかん：12例、その他の全般てんかん：10例、West症候群：8例、Lennox-Gastaut症候群：6例、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん：5例、Dravet症候群：4例、Angelman症候群：2例、半身痙攣片麻痺てんかん症候群：1例、その他の未決定てんかん：1例、自然終息性（良性）小児てんかん：1例、Doose症候群：1例、視床下部過誤腫による笑い発作：1例、大田原症候群：1例であった。

また、「限局性皮質異形成II型のでんかん発作の前向きコホート研究：RES-FCD」に関する倫理申請を行い2020年3月25日に北大自主臨床研究倫理審査委員会の承認を得て、19例（男9例、女10例）の登録を行なった。この追跡研究は、2020年8月31日に終了し、9月7日に終了報告書を提出した。脳葉の内訳は、前頭葉：5例、側頭葉：5例、後部皮質：5例、多脳葉：3例、一次感覚・運動野：1例であった。

上記検討の中で、死亡症例はなく、現在の所、オプトアウトの申し出はない。

Angelman症候群・Jeavons症候群の国内疾患動向に関して調査を開始した。実態調査の為に、日本国内の小児神経科専門医に対してアンケート調査を行なうために、日本小児神経学会共同研究支援委員会に対し送付先タックシールの申請を行ない、2021年3月31日締切りでアンケートを送付した。

D. 考察

症例登録では、てんかん発作頻度の高い、難治症例が多くを占め、病因も多岐に渡った。横断研究への移行において、様々なてんかん症候群の症状経過に関して、追跡が可能になると考えられ、今後の知見の集積が期待された。

Jeavons症候群、Angelman症候群に関しては、今後アンケート調査の集計を進めて、疾患の全体像を考察する予定である。

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

長期的横断研究を継続し、日本のてんかん症例の全体像を把握していく。Jeavons症候群、Angelman症候群に関しては、アンケート調査の解析を進め、特にJeavons症候群に関しては、指定難病指定まで行けるのか評価を二次調査を用いて行なう予定である。

E. 結論

北海道内における難治てんかん症例の病態像に関する調査を継続できた。Jeavons症候群、Angelman症候群に関して、臨床像の検討を開始できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kawano O, Egawa K, Shiraishi H*. Perampanel for nonepileptic myoclonus in Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2020 May;42(5):389-392
2. Shiraishi H*, Yamada K*, Egawa K, Ishige M, Ochi F, Watanabe A, Kawakami S, Kuzume K, Watanabe K, Sameshima K, Nakamagoe K, Tamaoka A, Asahina N, Yokoshiki S, Kobayashi K, Miyakoshi T, Oba K, Isoe T, Hayashi H, Yamaguchi S, Sato N. Efficacy of bezafibrate for preventing myopathic attacks in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain Dev*

- 2020 Aug 11;S0387-7604(20)30202-3. doi: 10.1016/j.braindev.2020.07.019.
3. Otsuka K, Egawa K, Fujima N, Kudo K, Terae S, Nakajima M, Ito T, Yagyu K, Shiraishi H*, Reinterpretation of magnetic resonance imaging findings with magnetoencephalography can improve the accuracy of detecting epileptogenic cortical lesions. *Epilepsy Behav.* 2021 Jan;114(Pt A):107516. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107516. Epub 2020 Dec 13.
 4. Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H*. Short-latency somatosensory-evoked potentials demonstrate cortical dysfunction in patients with Angelman syndrome. *eNeurologicalsci.* 2020 Dec 1;22:100298. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100298. eCollection 2021 Mar.
 5. Egawa K, Nakakubo S, Kimura S, Goto T, Manabe A, Shiraishi H*. Flurothyl-induced seizure paradigm revealed higher seizure susceptibility in middle-aged Angelman syndrome mouse model. *Brain Dev.* 2021 Jan 4;S0387-7604(20)30336-3. doi: 10.1016/j.braindev.2020.12.011.
 6. Egawa K, Saitoh S, Asahina N, Shiraishi H*. Variance in the pathophysiological impact of the hemizyosity of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit genes between Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Brain Dev.* 2021 Jan 5;S0387-7604(20)30349-1. doi: 10.1016/j.braindev.2020.12.014.
 7. Kimura S*, Shiraishi H*, Egawa K, Uchida M, Ueno M. Efficacy of perampanel for epileptic seizures and daily behavior in a patient with Leigh syndrome: a case report. *Brain Dev.* 2020 Jul 29;S0387-7604(20)30192-3. doi: 10.1016/j.braindev.2020.07.008.
 8. Maruo Y, Egawa K, Tonoki H, Terae S, Ueda Y, Shiraishi H*. Selective eating in autism spectrum disorder leading to Kwashiorkor and brain edema. *Pediatr Neuro.* 2020 Dec 26;116:55-56. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.12.007.
- (著書)
1. Shiraishi H, Adamolekun B. Genetic (Ethnic) differences. In *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy*, Kasteleijn-Nolst Trenité DG (ed.) Springer, Heidelberg, Switzerland, pp255-257, 2021
 2. 柳生一自、白石秀明：脳神経疾患のバイオマーカー：バイオマーカーとしての脳磁図 (MEG) 193-197頁、科学評論社、東京、2020
 3. 白石秀明：小児内科・小児神経学-現在から未来へ：小児てんかん診療のコツと心得 364-370頁、東京医学社、東京、2020
- 口頭発表
- (教育講演)
1. 白石秀明：てんかん発作予知への期待 第62回日本小児神経学会学術集会ランチョンセミナー 2020年8月19日 (東京都・

Web開催)

2. 白石秀明：全般てんかんの脳波（ベーシックレクチャー） 第50回日本臨床神経生理学会学術大会 2020年11月26日（京都市・Web開催）
3. 白石秀明：小児科医からてんかん外科へのメッセージ 第44回日本てんかん外科学会 2021年1月22日（新潟市・Web開催）

(シンポジスト)

1. 白石秀明：結節性硬化症に伴うてんかんに対するエベロリムスの有効性・安全性 第62回日本小児神経学会学術集会 2020年8月19日（東京都・シェラトン都ホテル東京・シンポジスト）
2. 白石秀明：地域医療における遠隔医療の現状 拡大するてんかんの遠隔医療 第50回日本臨床神経生理学会学術大会 2020年11月26日（京都市・Web開催・シンポジスト）

啓発にかかわる活動

- ・ FM北海道におけるてんかん啓発CM放送・3月26日ラジオ出演

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
3. その他
なし