

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）

分担研究報告書

日本神経学会との連携と、進行性ミオクロノステんかん症候群  
および自己免疫性てんかんのレジストリー構築

分担研究者 池田昭夫：京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学 教授

研究要旨

日本神経学会との連携と、進行性ミオクロノステんかん症候群と自己免疫性てんかんのレジストリー構築を目的とした。てんかん症候群のなかで、てんかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される進行性ミオクロノステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんを主な対象として、病態、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得るために、疾患登録と観察研究の基礎資料とレジストリー構築を実践した。BAFMEの遺伝子異常が報告され、臨床像と遺伝子異常の相関、治療反応性などを今後レジストリーの二次解析により明らかにしていく。さらに、疾患の啓発・広報活動も同時に行った。

研究協力者

人見健文：同臨床病態検査学 講師  
本多正幸：同臨床病態検査学 医員  
下竹昭寛：同臨床神経学講座 助教  
宇佐美清英：同てんかん・運動異常生理学助教  
戸島麻耶：同臨床神経学講座（大学院博士課程）  
林梢：同臨床神経学講座（大学院博士課程）  
立岡悠：同臨床神経学講座（大学院博士課程）  
山中治郎：同臨床神経学講座（大学院博士課程）

A. 研究目的

希少難治性てんかん（難治のてんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む）を全国規模で集積し、さらに追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得る。本研究は疾患登録と観察研究（横断研究、縦断研究）から構成される。疾患登録の目的は、

全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定である。横断研究の目的は、本邦における希少難治てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係の検討である。縦断研究の目的は、2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握である。「希少てんかんレジストリー」を推進し、その成果（予後・治療効果、QOL・生活状態の現状、軽症例の実態把握、死因等）をもとに、また他のレジストリーと連携しつつ、てんかんが主症状である23の指定難病および類縁疾患について診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂を各学会と協力して行い、関連研究基盤の整備、情報提供、教育・啓発活動を行うことを目的とする。

当院では、特にてんかん症候群のなかで、てんかんの側面以外に多彩な神経症状を示す点から神経疾患として認識される<1>進行性ミオクロノステんかん症候群と、新しいてんかん病因として注目されている<2>自己免疫性てんかんを対象とした。<1>のうち、小児慢性特定疾病とは別途に

現在厚労省難病指定されたものは、ウンフェルリヒト・ルントボルク (Unverricht-Lundborg 病:ULD), ラフォラ病 (Lafora 病) 及び良性成人型家族性ミオクローヌステんかん (benign adult familial myoclonus epilepsy:BAFME) の3疾患であり、BAFME は最も有病率が高い。とくに BAFME について、レジストリーによる多数例解析から、(1) 変性疾患としての特徴抽出、(2) 加齢と症状の相関、(3) AMPA 受容体拮抗薬への反応性、一部の症例では遺伝子異常との相関の検討を行う。また中長期的には、異なる染色体上にも関わらず、共通する TTTTA/TTTCA リピート延長により臨床的にはほぼ共通する臨床症状を呈する機構と、それらの臨床的相違に関する検討を本レジストリー研究から明らかにできるか今後検討する。

<2>については、近年疾患概念が確立されてきた疾患であり、当科では積極的に自己抗体含めた各種の検査を行い、本疾患を示唆する所見が得られ次第登録を進めた。本分担研究者がすでに発表提唱した診断アルゴリズム (坂本ら、臨床神経 2018) を operational definition として、レジストリー研究において臨床病態の特徴抽出を行い、診断基準の策定、病態把握と治療選択へのプロトコル確立を試みる。また関連研究グループ (関西医大脳神経内科、神戸大学脳神経内科) との共同研究で免疫学的検討を進めており、レジストリー研究成果に免疫学的検討を加味した病態機構の解明を進める。また、指定難病への申請を検討する。

## B. 研究方法および倫理面への配慮

当試験では、既存資料 (診療録等) から病歴・検査データ等を収集する; 診断名、診察券番号、イニシャル、生年月日、性別、居住都道府県、発病日、原因疾患、遺伝子検査など。さらに、

診察の所見、身体・精神状態およびその他の併存症の有無と内容、発作型と頻度、検査所見 (頭部MRI, 脳波, 神経心理検査, FDG-PETなど), 治療内容 (抗てんかん薬, 免疫療法, 外科療法), 現在の社会生活状況, 利用制度も必要に応じて登録する。また、登録にあたっては、倫理面にも配慮し、当院倫理委員会の承認を受け、本登録システムに登録する目的のために特別に追加で検査が行われることはなく、危険や不利益を与えることはないこと、いかなる場合であっても、それぞれの患者さんを特定できるような情報を公開することはないことを伝え、了承を得ている。

<1><2>とも、積極的に疾患登録を進めるとともに、てんかん診療支援センターにおける常時情報提供 (『てんかんの指定難病ガイド第2版』のwebページ上および院内における資料配布) ・ (『側頭葉てんかんと扁桃体腫大』などのwebページ上および院内における資料配布) を行っていく。

## C. 研究結果

### C-1 レジストリー登録と今後の展開

当院からは主に進行性ミオクローヌステんかん (計 48 例), 自己免疫性てんかん (計 58 例)、およびその類縁疾患である BAFME の患者を主たる対象疾患として登録継続している。新規に BAFME 9 例, 自己免疫てんかんは 10 例のレジストリー登録を追加できた。

#### 1. 進行性ミオクローヌステんかん

(1) 皮質ミオクローヌスに対してペランパネルが著効し ADL 改善に寄与する (Oi K and Neshige S et al. Clinical Neurophysiology. 2019) (戸島ら, 神経治療学会 2019) ことは、諸外国からも同様の症例蓄積研究がなされており (Goldsmith et al. Epilepsy Behav. 2016), 今後本邦でもレジストリー登録症例を対象とした症例蓄積研究を行うかを検討する。

(2) BAFME の原因遺伝子として、SAMD12 における TTTTA/TTTCA リピート延長 (Ishiura H et al. Nat Genet. 2018) の報告に次いで、2 番染色体上の STRAD7 (Intron) での ATTTTC 延長 (Corbett MA et al. Nat commun. 2019)、ヨーロッパ家系からの MARCH6 における TTTTA/TTTCA リピート延長 (Florian RT et al. Nat commun. 2019) が報告されている。即ち、異なる染色体にもかかわらず共通する TTTTA/TTTCA リピート延長が、ほぼ共通する臨床症状を呈する機構を、本研究から明らかにできるか今後検討する。本分担研究者からすでに、

A) 共通の遺伝子異常の局在は染色体 8 番 (日本, 中国), 2 番 (ヨーロッパ), 5 番 (オーストラリア) と地域毎の患者群で異なるものの、中核症状は全て共通する

B) ホモ接合体患者の症状が脊髄小脳変性疾患の特徴を示す

C) 加齢と症状の相関、および検査所見が悪化する

D) AMPA 受容体拮抗作用を有する抗てんかん薬が特効薬的作用を示す

ことを日本の多数例解析で報告してきた。今後、本レジストリーによる多数例解析から、上記の B, C, D の多数例での解析と、一部の症例では遺伝子異常との相関の研究が検討される。

(3) BAFME では症状が振戦様ミオクローヌスのみでてんかん発作を認めない症例があり、就職などの際に「てんかん」という病名で問題がある場合があった。このような場合に「皮質振戦」という病名の使用が検討可能なように、厚生労働省の指定難病 309 進行性ミオクローヌステんかんの BAFME の診断基準の変更申請を行った。上記の遺伝子異常も診断基準に含めるように変更申請を行った。

尚、国際抗てんかん連盟 (ILAE)、同アジア

オセアニア領域業務執行理事会の連携で、アジアオセアニア地域におけるてんかんのレジストリー研究が計画され、ニュージーランドの Epinet のレジストリー研究システムの中で行うことが過去 1 年間の検討の上で合意された。本レジストリー研究では進行性ミオクローヌステんかんは一つのテーマであり、2021 年中に開始予定で準備中であり、本研究班での協力を積極的に検討中である。

## 2. 自己免疫性てんかん

近年疾患概念が確立されてきた疾患であり、積極的に自己抗体含めた各種の検査を行い、本疾患を示唆する所見が得られ次第登録した。現在小児のみ厚生労働省の指定難病になっているが、年齢的多様性 (若年女性から高齢者まで)、発病病態と経過の多様性 (急性, 亜急性, 慢性), 治療効果の多様性 (易治から難治), 症状の多様性 (認知症主体からてんかん発作主体) と、最近の研究で多彩な特徴を示すことが明らかになった。厚生労働省神経免疫班会議 (千葉大学神経内科教授, 桑原聡班長) と綿密な連絡を取り合い、本年度は神経免疫班より指定難病への申請を行うこととした。

当院からは、前述の本分担研究者が既に発表提唱した診断アルゴリズムをもとに、レジストリー研究での臨床病態の特徴抽出を開始している。また、診断基準の策定、病態の把握と治療選択への protocol 確立を試みる。本分担研究者は既に関連研究グループ (関西医大脳神経内科, 神戸大学脳神経内科) との共同研究で、免疫学的検討を進めており、レジストリー研究成果に免疫学的検討を加味した病態機構の解明を進める。

## C-2 啓発・広報活動

(1) 患者向けの広報活動を開催した ; Art around Epilepsy の作品集供出

1) 患者向けの広報活動の1つとして、てんかん月間2020市民公開講座(於:アルカディア市ヶ谷, 東京)においてYoutube配信(<https://youtu.be/vah10fFaKSs>)と合わせて「高齢者のてんかん」を開催した(2020年10月31日)。

2) てんかん診療支援センターにおける常時情報提供(『てんかんの指定難病ガイド第2版』のwebページ上および院内における資料配布)・(『側頭葉てんかんと扁桃体腫大』などの30種以上, webページ上<[http://epilepsy.med.kyoto-u.ac.jp/supportcenter\\_j/information](http://epilepsy.med.kyoto-u.ac.jp/supportcenter_j/information)>および院内における資料配布)を行った。

(2) 日本てんかん学会近畿地方会と企業3社との産学連携教育セミナー

約100名の参加者があり, 教育セミナーと同時に啓発に関わるようなアンケートを実施し好評価を得た。

(3) 第13回AOEC(2021/6/10-14)において, “art around epilepsy “のweb開催を国際てんかん協会(International Bureau of Epilepsy)、国際抗てんかん連名(ILAE)、日本てんかん学会の共同開催で、現在準備中である。

#### D. 考察

研究計画の履行に関して着実に進歩が見られた。この研究により, 診断基準, 重症分類, 診療・治療およびケアの指針を作成・改訂・普及し, 適切な医療支援・福祉政策に役立てることが期待される。

1) BAFMEの診断基準変更がなされれば, てんかん発作のない症例には皮質振戦の病名呼称が可能となり, 就職や自動車運転などてんかんに対する社会的 stigma を避けられる可能性がある。

2) 自己免疫性てんかんは病態や治療法に関

してはまだ不明な点が多く, レジストリー研究を進めることで多施設・多数例における病態解明に貢献できる。さらに厚生労働省の指定難病となれば, 症例数や臨床像の把握が進み, 病態解明に役立つと考えられる。

3) 啓発・広報活動が日本, 世界的に当該疾患のみならずてんかんに対する幅広い理解を深めることの一助となる。

#### E. 結論

希少てんかんの包括的研究として, 当院の担当する進行性ミオクローヌステんかん症候群と, 新しいてんかん病因として注目されている自己免疫性てんかんに上記の通り予想以上の進捗がみられた。神経学会会員を主体として構成されている厚生労働省の神経免疫班会議と, 指定難病申請を合同で行うことができた。2疾患に関して, レジストリー構築を実践できた。病態, 治療反応, 社会生活状態, 死亡に関する疫学的な根拠を得ることが全国的に可能となった。レジストリー構築をさらに促進するには, 同時に継続的な啓発・広報活動が肝要である。また世界的にもてんかんの正しい理解を深めるための情報発信を今後も継続できることを計画する。

#### F. 研究発表

論文発表

- 1) Kazuki Fukuma, Katsufumi Kajimoto, Tomotaka Tanaka, Shigetoshi Takaya, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Kazunori Toyoda, Masafumi Ihara. Visualizing prolonged hyperperfusion in post-stroke epilepsy using postictal subtraction SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* 2020;41:146-156.
- 2) Akio Ikeda, Hirofumi Takeyama, Christophe

- Bernard, Mitsuyoshi Nakatani, Akihiro Shimotake, Masako Daifu, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Tamaki Kobayashi, Kazuaki Sato. Active direct current (DC) shifts and “Red slow”: two new concepts for seizure mechanisms and identification of the epileptogenic zone. *Neuroscience Research* 2020;156:95-101
- 3) Yukako Nakagami, Genichi Sugihara, Noriyuki Nakashima, Masaaki Hazama, Shuraku Son, Shuhe Ma, Riki Matsumoto, Toshiya Murai, Akio Ikeda, Kosaku Murakami. Anti-PDHA1 antibody is detected in a subset of patients with schizophrenia. *Scientific Reports* 2020;10:7906.
  - 4) Masato Kinboshi, Akio Ikeda, Yukihiro Ohno. Role of astrocytic inwardly rectifying potassium (Kir) 4.1 channels in epileptogenesis. *Front Neurol* 2020;11:626658.
  - 5) Kenji Yoshinaga, Masao Matsuhashi, Tatsuya Mima, Hidenao Fukuyama, Ryosuke Takahashi, Takashi Hanakawa, Akio Ikeda. Comparison of Phase Synchronization Measures for Identifying Stimulus-Induced Functional Connectivity in Human Magnetoencephalographic and Simulated Data. *Front Neurosci* 2020;14:648.
  - 6) Takuro Nakae, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Yoshiaki Arakawa, Katsuya Kobayashi, Akihiro Shimotake, Yukihiro Yamao, Takayuki Kikuchi, Toshihiko Aso, Masao Matsuhashi, Kazumichi Yoshida, Akio Ikeda, Ryosuke Takahashi, Matthew A. Lambon Ralph, Susumu Miyamoto. Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study. *Cereb Cortex* 2020;30:4633-4650.
  - 7) Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Kiyohide Usami, Masao Matsuhashi, Akihiro Shimotake, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Cortico-cortical evoked potential by single-pulse electrical stimulation is a generally safe procedure. *Clin Neurophysiol*, in press.
  - 8) Maria Luisa Saggio, Dakota Crisp, Jared M Scott, Philippa Karoly, Levin Kuhlmann, Mitsuyoshi Nakatani, Tomohiko Murai, Matthias Dümpelmann, Andreas Schulze-Bonhage, Akio Ikeda, Mark Cook, Stephen V Gliske, Jack Lin, Christophe Bernard, Viktor Jirsa, William C Stacey. A taxonomy of seizure dynamotypes. *Elife* 2020;9:e55632.
  - 9) Siming Chen, Satomi Yoshida, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Koji Kawakami. Prescription patterns of antiepileptic drugs for adult patients with newly diagnosed focal epilepsy from 2006 to 2017 in Japan. *Epilepsy Res* 2021;169:106503.
  - 10) Masayuki Honda, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Akira Kuzuya, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. “Eating, Laughing, and Tonic Seizing”, that is a Laughter-induced Syncope in Elderly. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2020;9:140-142
  - 11) Takao Namiki, Ichiro Tsuda, Satoru Tadokoro, Shunsuke Kajikawa, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Masao

- Matsuhashi, Akio Ikeda. Mathematical structures for epilepsy: High-frequency oscillation and interictal epileptic slow (red slow). *Neurosci Res* 2020;156:178-187.
- 12) Jong-Hyeon Seo, Ichiro Tsuda, Young Ju Lee, Akio Ikeda, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Takayuki Kikuchi, Hunseok Kang. Pattern Recognition in Epileptic EEG Signals via Dynamic Mode Decomposition. *Mathematics* 2020;8:481.
- 13) Tomohiko Murai, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Yuki Kawamura, Masutaro Kanda, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Scalp EEG Could Record Both Ictal Direct Current Shift and High-Frequency Oscillation Together Even With a Time Constant of 2 Seconds. *J Clin Neurophysiol* 2020;37:191-194.
- 14) Taku Inada, Katsuya Kobayashi, Takayuki Kikuchi, Masao Matsuhashi, Riki Matsumoto, Yuki Takahashi, Takuro Nakae, Sumiya Shibata, Yukihiro Yamao, Masako Daifu, Jumpei Togawa, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Kobayashi K, Akio Ikeda, Susumu Miyamoto. Effects of a stable concentration of propofol upon interictal high-frequency oscillations in drug-resistant epilepsy. *Epileptic Disord* 2020, in press.
- 15) Takeshi Inoue, Katsuya Kobayashi, Riki Matsumoto, Morito Inouchi, Masaya Togo, Jumpei Togawa, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Masao Matsuhashi, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Hisashi Kawawaki, Nobukatsu Sawamoto, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda. Engagement of cortico-cortical and cortico-subcortical networks in a patient with epileptic spasms: An integrated neurophysiological study. *Clin Neurophysiol* 2020;131:2255-2264
- 16) Mitsuyoshi Nakatani, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Morito Inouchi, Masao Matsuhashi, Masako Kinoshita, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Takeharu Kunieda, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Nobutaka Hattori, Akio Ikeda. Electrical Cortical Stimulations Modulate Spike and Post-Spike Slow-Related High-Frequency Activities in Human Epileptic Foci. *Clin Neurophysiol* 2020;131:1741-1754.
- 17) Nancy Volkens, Samuel Wiebe, Ali Akbar Asadi - Pooya, Ganna Balagura, Patricia Gómez - Iglesias, Alla Guekht
- 18) Julie Hall, Akio Ikeda, Nathalie Jetté, Nirmeen A. Kishk, Peter Murphy, Emilio Perucca, Juan Carlos Pérez - Poveda, Emmanuel O. Sanya, Eugen Trinkka, Dong Zhou, J. Helen Cross: The initial impact of the SARS - CoV - 2 pandemic on epilepsy research, *Epilepsia Open*, 2021 (in press)
- 19) 高谷美和, 邊見名見子, 大井和起, 池田昭夫. てんかん患者での光くしゃみ反射:てんかん性の光過敏性との異同は? *脳神経内科* 2020;92:1-2.
- 20) 真田悠希, 梶川駿介, 小林勝哉, 葛谷聡, 松本理器, 池田昭夫, 高橋良輔. 発作時カタトニア (ictal catatonia) を呈した非けいれん性てんかん重積の一例. *臨床神経* 2020, in press.
- 21) 井上岳司, 小林勝哉, 宇佐美清英, 下竹昭寛, 井内盛遠, 酒井達也, 池田昭夫, 高橋良輔. 新規抗てんかん薬での paradoxical effect : レベチラセタムによる発作抑制効果がUカーブを示した3例の

- 検討. 臨床神経 2020, in press.
- 22) 齋藤和幸, 大井和起, 稲葉 彰, 小林正樹, 池田昭夫, 和田義明. 長期経過で持続した Lance-Adams 症候群の重症ミオクローヌスにペランパネルが奏効した 1 例. 臨床神経 2021;61:18-23.
  - 23) 十河正弥, 井内盛遠, 松本理器, 澤本伸克, 池田昭夫, 高橋良輔. 橋病変が脱力発作と半側顔面けいれん発作に関与したと診断した難治てんかん発作の 1 例. 臨床神経 2020;60:362-266.
  - 24) 塚本剛士, 梶川駿介, 人見健文, 舟木健史, 漆谷真, 高橋良輔, 池田昭夫. 急性外傷性脳損傷後に時定数 2 秒の頭皮上脳波で皮質拡散脱分極(cortical spreading depolarizations; CSD)が記録された 1 例. 臨床神経 2020;60:473-478.
  - 25) 千葉智哉, 邊見名見子, 音成秀一郎, 高田和城, 池田昭夫, 高橋良輔, 横江勝. 一過性てんかん性健忘の発作時脳波記録: 非ヘルペス性辺縁系脳炎に出現した 1 例. 臨床神経 2020;60:446-451.
  - 26) 林梢, 井上岳司, 九鬼一郎, 碓井太雄, 池田昭夫, 神田益太郎. 神経調節性失神に伴うけいれん性失神(convulsive syncope)と特発性全般てんかんに伴う全般強直間代発作(convulsive seizure)の並存・移行と判断された 1 例. 臨床神経 2020;60:627-630.
- 書籍
- 1) 池田昭夫主編集: てんかん、早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス、東京、南江堂、総ページ数: 222p, 2020
  - 2) 音成秀一郎、池田昭夫: 脳波判読オープンキャンパス: 誰でも学べる 7 step、東京、診断と治療社、総ページ,300p, 2021
  - 3) 本多正幸(分担執筆), 池田昭夫編集. 「神経線維腫症 I 型」てんかん, 早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス, 南江堂 2020,p32-33.
  - 4) 本多正幸(分担執筆), 池田昭夫編集. 「神経皮膚症候群(結節性硬化症)」てんかん, 早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス, 南江堂 2020, p34-35.
  - 5) 小林勝哉(分担執筆), 池田昭夫編集. 「第 II 章 1. 診断の手順とポイント」てんかん, 早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラスてんかん, 早わかり！診療アルゴリズムと病態別アトラス, 南江堂 2020, p78-82.
  - 6) 武山博文, 宇佐美清英, 松本理器. 「抗てんかん薬」脳科学辞典(web), 2020.
  - 7) 池田昭夫: ミオクローニー発作, 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2020 WEB 書籍
  - 8) 池田昭夫: 進行性ミオクローヌステんかん, 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2020 WEB 書籍
  - 9) 池田昭夫: てんかん重積, 今日の疾患辞典(仮), 株式会社プレジジョン, 2020 WEB 書籍
- G. 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