

ドラベ症候群の診断基準と、てんかんの食事療法の普及状況に関する研究

分担研究者 今井克美 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 副院長

研究要旨

診断基準に合致しない2症例の解析によりドラベ症候群の診断基準の再検討を行った。てんかんの食事療法中の患者がてんかん以外の急性疾患・慢性疾患のためにてんかん食導入とは異なる病院に入院する可能性があるため、全国の2501病院に対しててんかん食への対応状況を調査するアンケートを実施した。解析は2021年度に行う。

A. 研究目的

1) ドラベ症候群の診断基準と治療における問題点を明らかにすることで、より適切な診断基準と治療指針を作ること

2) てんかんの食事療法（ケトン食などのてんかん食）に対する全国の病院における対応状況を調査し、てんかんの食事療法を施行中の小児もしくは成人が何らかの急性・慢性疾患で食事療法導入病院とは異なる病院へ入院する必要が生じた際に生じる問題解決へ向けての情報を収集する。

3) 稀少てんかんレジストリを継続することで、稀少てんかんの本邦における実態を明らかにする。

B. 研究方法および倫理面への配慮

1) 現在のドラベ症候群診断基準を満たすにも関わらず実際にはドラベ症候群ではなかった症例を集積することにより、特異度と感度を両立する診断基準の確立を目指す。海外で承認されているが本邦では未承認の抗てんかん薬について臨床試験の実施に向けて調整を継続する。

2) 全国の大学病院、地方自治体病院、その他

の公的病院、民間病院を含む2,501病院へ、てんかん食への今までの対応状況と今後の対応予定を調査するアンケートを院内倫理委員会の承認を得て送付した。新型コロナ流行が落ち着くのを待って2021年3月上旬に発送し、アンケート回収は次年度に持ち越されることになる。次年度にアンケート結果を解析予定である。

3) 1, 2) とともに個人の特定につながる情報は扱わなかった。3) についてはオプトアウトによる参加拒否を可能にしている。

C. 研究結果

1) ドラベ症候群の診断基準を満たすが、その他のてんかん（CSWSを伴うてんかん、遊走焦点発作を有する乳児てんかんが各1例）を2例認めた。これらを除外するためには、乳児期の脳波では顕著な脳波異常を認めないことを診断基準に追加することが妥当と考えられた。本邦未承認薬の臨床試験はフェンフルミンが組み入れを終えて長期追跡期間に入っており、今後はカンナビジオールの臨床試験開始へ向けて関係省庁・機関とも調整していく予定である。

2) 全国の2501病院におけるてんかんの食事

療法への対応状況に関するアンケート結果は2021年3月末の時点で280部が回収されており、次年度に回収されるものも含めて次年度に解析する予定である。

3) 稀少てんかんレジストリへの登録は静岡県てんかん・神経医療センターからは1396名に達し、登録総数2984名の46.7%を占めている。ドラベ症候群の登録は60名で、登録総数107名の56.1%を占めている。

D. 考察

1) ドラベ症候群の診断基準は世界的には確立されたものはなく、引き続きより適切な診断基準になるよう検討が必要であるが、稀少てんかんレジストリへのドラベ症候群の登録はまだ107例と決して多くはなく、今後の症例登録の増加によって。質を高めることが期待される。本邦未承認薬の臨床試験についても本レジストリのデータ活用を検討している。

2) 病院の運営母体（大学病院、地方自治体病院、その他の公的病院、民間病院）、病院の規模、主な診療科（小児科の有無など）によっても急性・慢性疾患患者に対するてんかん食への対応状況は異なると考えられ、各要因が及ぼす影響を明らかにすることができれば、てんかん食に対応できる病院の増加につながることを考えると考えられる。

3) レジストリ登録は順調に進んでおり、新規発症者を中心に今後も登録を継続していく。

E. 結論

1) ドラベ症候群診断にあたって、診断基準が甘い場合には異なるてんかんが紛れ込むことによって異なるてんかんに対してドラベ症候群の治療が行われる可能性があるが、診断基準を厳しく設定すると非定型的なドラベ症候群が指定難病の対象から外れることにもつながるため、より正確な診断基準を設定する

必要がある。診断の **false positive**, **false negative** な症例について今後も検討が必要である。

2) てんかん食への全国の一般病院、リハビリ病院における対応状況の調査によって、てんかん食に対する認識の改善が期待でき、対応できる病院が増えることが期待できる。

3) レジストリは順調に継続することができしており、さらに症例登録が進むことで二次調査への発展を期待できる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Yamamoto Y, Shiratani Y, Asai S, Usui N, Nishida T, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy. *Seizure*. 2020; 83: 181-186.
- 2) Yamamoto Y, Terada K, Araki Y, Fukushima Y, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Therapeutic Monitoring of Lacosamide in Japanese Patients With Epilepsy: Clinical Response, Tolerability, and Optimal Therapeutic Range. *Ther Drug Monit*. 2020; 42: 754-759. Kimizu T, Takahashi Y, Oboshi T, Horino A, Omatsu H, Koike T, Yoshitomi S, Yamaguchi T, Otani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H. Methylprednisolone pulse therapy in 31 patients with refractory epilepsy: A single-center retrospective analysis. *Epilepsy Behav*. 2020;109:107-116

- 3) Akiyama T, Hyodo Y, Hasegawa K, Oboshi T, Imai K, Ishihara N, Dowa Y, Koike T, Yamamoto T, Shibasaki J, Shimbo H, Fukuyama T, Takano K, Shiraku H, Takeshita S, Okanishi T, Baba S, Kubota M, Hamano SI, Kobayashi K. Pyridoxal in the Cerebrospinal Fluid May Be a Better Indicator of Vitamin B6-dependent Epilepsy Than Pyridoxal 5'-Phosphate. *Pediatr Neurol.* 2020; 113: 33-41.
- 4) Kuhara T, Akiyama T, Ohse M, Koike T, Shibasaki J, Imai K, Cooper AL. Identification of new biomarkers of pyridoxine-dependent epilepsy by GC/MS-based urine metabolomics. *Anal Biochem.* 2020; 604: 113739. doi: 10.1016

学会発表

なし

啓発にかかる活動

・2021/1/24に「てんかん重積における頬粘膜ミダゾラム製剤使用法」についてドラベ症候群患者家族会対象にウェブ講演を実施した

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