稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 九鬼一郎 大阪市立総合医療センター小児神経内科 医長

研究要旨

1) 難病の地域医療体制

目的：難病医療ケア連携体制の現状把握、問題点抽出、情報収集を行うことを目的とし、特に指定難病に関するてんかんについて焦点を当てる。

方法：難病（とくに指定難病に関するてんかんを中心に）の患者およびその保護者に対して、主にWebを通じて以下に示す場で講義および交流を実施した。難病を有する患者および保護者が有している課題や問題点の抽出を行い、ディスカッションを行った。※COVID19による影響で、ZOOMを用いたweb開催形式・ハイブリッド形式、YOUTUBE配信で実施。

結果：小児てんかんに関する市民公開講座、公私幼保合同研修 子どもの健康・安全研修会臨床基本講座、医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座：医療的ケア児家族へのてんかん講演&交流の会、OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会（web）、パープルディ大阪（web）にて講演を行った。市民に対するてんかん啓発運動としてパープルディ大阪を開催した。

考察：本年度もCOVID19の影響により、難病のある保護者や医療者の関心が例年度とは異なっていたことが予想されるが、オンライン診療・遠隔診療についての大きな改革が期待された。また、てんかんの救急対応についてミダゾラム類粘膜炎剤の使用や新規薬剤への期待も高かった。来年度以降は、これらが実際にどこまで難病の地域医療体制に変革をもたらすかの検証が必要となる。

2) 先天異常を伴うてんかん

目的：先天異常に伴うてんかんに関して、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が同定されているてんかん症例の臨床像を調査する。

方法：RESR（2021年11月30日まで）に登録されているてんかん症例のうち、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が記載されている症例について後方視的に調査した。

結果：全症例3454例のうち染色体検査（CGHアレイを含む）の結果が登録されているのは730例（21.1%）。そのうち「異常あり」は184例（全症例の5.3%、検査結果登録例の25.2%）であった。160例で詳細解析を実施した。該当した症例数は、15番染色体、21番染色体、20番染色体で86症例（53.8%）を占めた。てんかん分類は、West症候群：43例が最多であった。

考察：異常が検出された染色体番号には偏りが見られた。環状20番染色体症候群やAngelman症候群など臨床的に確立されたてんかん症候群は比較的多くみられた。2021年10月からCGHアレイが保険適用となったことから、今後CGHアレイでてんかんの原因が特定されるケースが増えると予測す

る。レジストリーでの更なる症例の蓄積が重要となる。

A. 研究目的

1) 難病医療ケア連携体制の現状把握、問題点抽出、情報収集を行うことを目的とし、特に指定難病に関するてんかんを中心について焦点を当てる。

2) 先天異常に伴うてんかんに関して、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が同定されているてんかん症例の臨床像を調査する。

B. 研究方法および倫理面に対する配慮

(1) 難病（とくに指定難病に関するてんかんを中心に）の患者およびその保護者に対して、主にWebを通じて以下に示す場で講義および交流を実施した。

1) 小児てんかんに関する市民公開講座（YOUTUBE配信）

2) 公私幼保合同研修 子どもの健康・安全研修会

3) 医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座：医療的ケア児家族へのてんかん講演&交流の会（web）

4) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会（web）

5) パープルディ大阪（web）

難病を有する患者および保護者が有している課題や問題点の抽出を行い、ディスカッションを行った。※COVID19による影響で、ZOOMを用いたweb開催形式・ハイブリッド形式、YOUTUBE配信で実施。

(2) RESR（2021年11月30日まで）に登録されているてんかん症例のうち、染色体検査（CGHアレイを含む）で異常が記載されている症例について、異常が検出された染色体番号、その染色体番号とてんかん症候群との関連

などにつき登録データをもとに後方視的に調査した。本研究は当院およびRESRに参加している各施設での倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

(1) 難病の地域医療体制

1) 小児てんかんに関する市民公開講座（YOUTUBE配信）

てんかん遠隔診療の現状について講演を行った。複数の患者家族ではてんかんアプリをダウンロードして、診察時にそのアプリを介して情報共有することを始めていた。これらの手段は、遠隔医療に役立つ可能性が示唆された。

2) 公私幼保合同研修 子どもの健康・安全研修会

新たに発売された、ミダゾラム類粘膜炎剤に関する質問が多数を占め、実践的な対応の関心の高さがうかがわれた。また、てんかんや熱性けいれんのある児の保育について、注意点や注目すべき事項に関する質問もあった。

3) 医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座：医療的ケア児家族へのてんかん講演&交流の会（web）

医療的ケア児とてんかんについて講演を行った。重度心身障害児・者では、約7割で難治性てんかんを有する点、てんかんの種類の変容が生じ年齢と共に発作がある程度緩和される点、救急対応の地域医療体制、遠隔診療への期待などを議論した。

4) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会（web）

難病の地域救急医療体制に関して、ZOOMのためチャットによる質問を受け付け、ミダゾラ

ム類粘膜炎剤の利点、学校での教員の使用は現時点では困難なことなど、実践的な対応の関心の高さがうかがわれた。

5) パープルディ大阪 (web)

「てんかん発作時の救急対応」について講演予定である。その他、複数のイベントを予定している。

2) 先天異常に伴うてんかん

1) 全症例3454例のうち染色体検査 (CGHアレイを含む) の結果が登録されているのは730例 (21.1%)。そのうち「異常あり」は184例 (全症例の5.3%、検査結果登録例の25.2%)であった。詳細データのない24例は詳細解析から削除し、160例で詳細解析を実施した。

2) 染色体異常は今年度新たに10番、11番、12番、19番染色体の4つに新規の染色体異常が同定されたため、計19種類の染色体に異常が認められた。一方で、3番染色体、6番染色体、8番染色体、16番染色体、Y染色体の5種類については今年度も該当例がなかった。

3) 該当した症例数 (カッコ内は今年度追加した症例数) は、1番染色体：5例、2番染色体：6例 (+1)、4番染色体：11例 (+1)、5番染色体：4例、7番染色体：4例 (+2)、9番染色体：3例、10番染色体：1例 (+1)、11番染色体：1例 (+1)、12番染色体：1例 (+1)、13番染色体：4例 (+1)、14番染色体：4例 (+1)、15番染色体：35例 (+3)、17番染色体：1例、18番染色体：6例 (+1)、20番染色体：19例 (+3)、21番染色体：32例 (+5)、22番染色体：7例 (+3)、X染色体：5例、派生染色体10例 (+2)であった。15番染色体、21番染色体、20番染色体で86症例 (53.8%)を占めた。派生染色体として(1, 18)、(1, 3)、(12, 20)、(13, 14)、(13, 15)、(13, 15)、(14, 21)、(7, 14)、(5, 18)、(9, 13)であり染色体異

常と登録されている染色体を含んでいた。

4) 15番染色体と登録されている症例のうち Angelman症候群は23例 (66%)、20番染色体と登録されている全例で環状20番染色体症候群、21番染色体と登録されている症例では West症候群の登録が21例 (66%)、18番染色体ではWest症候群の登録が4例 (67%)であった。

5) てんかん分類は、West症候群：43例、LGS：13例、焦点てんかん：36例、全般てんかん：15例、Angelman症候群：23例、環状20番染色体症候群：19例、その他：11例であった。

D. 考察

1) 難病の地域医療体制

また本年度も昨年度に引き続きCOVID19の影響によりWebでの開催が中心とならざるを得なかった。しかし、Webの強みとして、多くの関係者の参加が可能である、チャットなどで比較的気軽に質問ができる、難病を持つ児のケアを自宅でしながら聴講できる、などが挙げられる。家族会、難病の診療に携わる医師、一般市民などを対象に、現状把握、問題点抽出、情報収集を行うために、主にwebを使用して実際の調査を行った。

市民公開講座で遠隔診療とてんかんについて講演を行った。2020年4月30日に日本てんかん学会から「新型コロナウイルス感染症 (COVID19) 流行期におけるてんかん診療指針」が出され、遠隔診療についてその有用性と展望について記載されている。Webアンケートからは、約6割の保護者が遠隔診療を期待していると報告されており、てんかんアプリを使用したデータ共有によるてんかんオンライン診療での活用が期待される。

2020年12月からミダゾラム類粘膜炎剤が使用可能となり、難病での救急診療体制に変化が訪れようとしている。特に病院初期治療

と病院前治療では、これらの薬剤の活躍が大いに期待される。また、講演では実践的な質疑応答が多かったことから、患者家族や保育・教育の現場からの関心が高いことがうかがえる。来年度以降は、これらが実際にどこまで難病の地域医療体制に変革をもたらすかの検証（Webアンケート調査）が必要となる。

2) 先天異常に伴うてんかん

今年度新たに4つの染色体に新規の異常が同定された。異常が検出された染色体番号の偏りのパターンには大きな変化は認められなかった。環状20番染色体症候群やAngelman症候群など臨床的に確立されたてんかん症候群は比較的多くみられたが、派生染色体はそれぞれ頻度が少なく多彩であった。15番染色体、21番染色体、20番染色体で53.8%を占め、著変は認められなかった。21番染色体異常は5例の追加であったが、4例（80%）でWest症候群であった。詳細な記載はないが、今回の該当症例はG分染法で検出できた症例が多いと推測されるが、2021年10月からCGHアレイが保険適用となったことから、今後CGHアレイでてんかんの原因が特定されるケースが増えると予測する。レジストリーでの更なる症例の蓄積が重要となる。

E. 結論

1) 難病の地域医療体制

難病医療ケア連携体制について、難病（てんかん）の児を持つ保護者は、遠隔診療への期待が高いことが分かった。またミダゾラム類粘膜投与製剤への期待と実践的な内容について関心が高く、難病の地域救急体制が大きく変わる可能性がある。これらの点においては引き続き検討を続けていきたい。

2) 先天異常に伴うてんかん

RESRに登録されている症例では、登録全体の約5%で染色体異常を認め、15番染色体、21番染色体、20番染色体の3つで約半数を占める。てんかん症候群ではWest症候群が43例（26.9%）で最多であった。研究により得られた成果の今後の活用・提供：染色体異常を背景に持つてんかんの全体像の基礎データとなり、染色体検査を実施していない症例での検査の説明に役立つ。来年度以降はCGHアレイで異常が同定される割合が増えてくるかもしれない。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Fukuoka M, Kuki I, Hattori Y, Tsuji H, Horino A, Nukui M, Inoue T, Okazaki S, Kawawaki H, Kunihiro N, Uda T, Inoue T, Takahashi Y. A case of focal cortical dysplasia type IIa with pathologically suspected bilateral Rasmussen syndrome. *Brain Dev.* 2022:S0387-7604(22)00022-5.
- 2) Yamamoto N, Okazaki S, Kuki I, Yamada N, Nagase S, Nukui M, Inoue T, Kawakita R, Yorifuji T, Hoshina T, Seto T, Yamamoto T, Kawawaki H. Possible critical region associated with late-onset spasms in 17p13.1-p13.2 microdeletion syndrome: a report of two new cases and review of the literature. *Epileptic Disord.* 2022.
- 3) Kuki I, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Ishikawa J, Amo K, Togawa M, Ujiro A, Rinka H, Kunihiro N, Uda T, Shiomi M. Longitudinal electroencephalogram findings predict a

- cute neurological and epilepsy outcomes in patients with hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Epilepsy Res.* 2022;181:106870.
- 4) Yamamoto N, Kuki I, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kunihiro N, Uda T, Fukuoka M, Kubota J, Hamano SI, Sakuma H, Kawawaki H. Subtotal hemispherotomy for late-onset spasms after anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive acute haemorrhagic leukoencephalitis. *Epileptic Disord.* 2021;23:957-960.
 - 5) Yamamoto N, Kuki I, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Kawawaki H. A case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms. *Brain Dev.* 2021;43:661-665.
 - 6) Horita T, Inoue T, Kuki I, Nagase S, Yamamoto N, Yamada N, Oki K, Nukui M, Okazaki S, Amo K, Kawawaki H, Sakuma H, Togawa M. A case of bilateral limbic and recurrent unilateral cortical encephalitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positivity. *Brain Dev.* 2022;44:254-258.
 - 7) Sasaki T, Uda T, Kuki I, Kunihiro N, Okazaki S, Niida Y, Goto T. TSC2 somatic mosaic mutation, including extra-tumor tissue, may be the developmental cause of solitary subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst.* 2022;38:77-83.
 - 8) Kuki I, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Ishikawa J, Amo K, Togawa M, Ujiro A, Rinka H, Shiomi M. MRI findings at neurological onset predict neurological prognosis in hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *J Neurol Sci.* 2021;430:120010.
 - 9) Yamamoto N, Kuki I, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Furuichi Y, Adachi K, Nanba E, Sakai N, Kawawaki H. Reply to the letter: "A case of infantile Tay-Sachs disease with late onset spasms". *Brain Dev.* 2021;43:977-978.
 - 10) Yamada N, Yamasaki K, Yamamoto N, Kuki I, Sakuma H, Hara J. Chemotherapy-induced autoimmune-mediated encephalitis during germinoma treatment. *Brain Dev.* 2021;43:967-971.
 - 11) Matsubara K, Kuki I, Yamamoto N, Nagase S, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Yamada Y, Kawawaki H. Thyroid crisis mimicking clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion: A pediatric case report. *Brain Dev.* 2021;43:596-600.
 - 12) Horino A, Kuki I, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H, Togawa M, Amo K, Ishikawa J, Ujiro A, Shiomi M, Sakuma H. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:645-655.
 - 13) 九鬼一郎. 症例から学ぶ小児神経の世界 急性脳炎と急性脳症の診療最前線. 脳と発達 2022;54:20-26
 - 14) 岡崎 伸, 山田 直紀, 永瀬 静香, 沖啓祐, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 九鬼

一郎, 川脇 壽. ペランパネル投与でてんかん発作と睡眠障害が改善し生活の質の向上を得た3小児例. 診療と新薬 2021;58:733-742

- 15) 岡崎 伸, 山田 直紀, 永瀬 静香, 沖啓祐, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 九鬼 一郎, 川脇 壽. ペランパネルが焦点性発作とてんかん性スパズムに著効した脳症後てんかんの8歳女児例. 新薬と臨牀 2021;70:1510-1517

学会、講演、シンポジウム等

- 1) 九鬼一郎、山田直紀、永瀬静香、井上岳司、温井めぐみ、岡崎伸、川脇壽. 難治性てんかんに対して外科治療を検討している神経線維腫症 1 型疑い例 第 88 回関西ディスモルフオロジー研究会 2021 年 10 月 16 日、大阪 (web)
- 2) 九鬼 一郎, 山田 直紀, 山本 直寛, 永瀬 静香, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 岡崎 伸, 川脇 壽, 中西 陽子, 國廣 誉世, 宇田 武弘. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome に対するてんかん外科治療の臨床的検討. 第54回日本てんかん学会学術集会 2021.9 (名古屋、web)
- 3) 山田直紀、永瀬静香、九鬼一郎、井上岳司、温井めぐみ、岡崎伸、川脇壽. 脳梁欠損と半球間裂嚢胞に West 症候群を合併した女児例 第 88 回関西ディスモルフオロジー研究会 2022年2月26日、大阪 (web)
- 4) 山田 直紀, 川脇 壽, 永瀬 静香, 山本 直寛, 沖 啓祐, 温井 めぐみ, 井上 岳司, 九鬼 一郎, 岡崎 伸. 結節性硬化症と多発性海綿状血管腫を合併した焦点性てんかんの一例. 第54回日本て

んかん学会学術集会 2021.9.23 (名古屋、web)

- 5) 山本 直寛, 九鬼 一郎, 山田 直紀, 永瀬 静香, 井上 岳司, 温井 めぐみ, 岡崎 伸, 天羽 清子, 外川 正生, 石川 順一, 川脇 壽. 持続脳波モニタリングからみたけいれん重積型(二相性)急性脳症の late seizure. 第 63 回日本小児神経学会 2021.5.27 (福岡、web)

教育・啓発事業

- 1) 公私幼保合同研修 子どもの健康・安全研修会 (大阪, 2021年5月31日)
- 2) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会 (大阪, 2021年6月27日)
- 3) 臨床基本講座 (大阪市立総合医療センター) : (2021年8月3日)
- 4) 小児てんかんに関する市民公開講座 (大阪, web) : こどものひきつけ2021"Online"てんか遠隔診療の現状 : (2021年9月2日~15日)
- 5) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会 (大阪, 2021年12月12日)
- 6) 医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座 : 医療的ケア児家族へのてんかん講演&交流の会. 2022/3/19 (愛媛Web)
- 7) パープルディ大阪 : 「てんかん発作の救急対応」をしっかりとおさえる : (2022年3月26日web)

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