

希少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 松石 豊次郎 久留米大学高次脳疾患研究所 客員教授

研究要旨

久留米市には聖マリア病院、久留米大学の2つの基幹病院がある。両施設は久留米市、筑後市、八女市などの筑後地区、および隣接する佐賀県鳥栖市、大分県日田市など、約100万人の医療圏をカバーし、広域の高度医療を提供している。久留米大学はレット症候群などの基礎疾患を持つ慢性疾患を主に担当し、聖マリア病院は、広域小児救急医療として救急医療サービスを提供し、熱性けいれん、けいれん重積状態などの救急疾患を24時間360日体制で診療している。従って、急性脳炎・脳症を含む急性疾患は聖マリア病院にほとんどの患者さんが集まり、Acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion (AED)の多数例の臨床経験を有している。AEDには積極的に脳低温療法を行い、34人の長期予後を含む成果を世界に発信してきた。今回は、臨床的な観察から2相性AEDの早期発見の臨床的検討を行ったので報告する。

研究協力者

河野 剛、横地賢興、今城 透 聖マリア病院
小児科
弓削 康太郎、原 宗嗣 久留米大学小児科

的観察、動画記録を頭部MRI所見と比較し解析をおこなった。血液生化学的データ、Tadaスコア、GCSによる意識障害の程度等も検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究対象が発達期である児童である事を十分に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養護者に研究参加への申し込みをおこなう。研究の趣旨、内容が理解できた保護者で、十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とし、書面による承諾を得た者の登録をおこなう。ヒトのすべての研究は連結可能匿名化を行う。

A. 研究目的

自己免疫性脳炎・脳症と関連が深い、AEDの早期発見に関する臨床的検討を行う。AEDの早期診断、脳低温療法の早期開始には、頭部MRI、MRSなどでの評価が必須であるが、ICU治療中の患者で、頻回に頭部MRIを施行し、脳低温療法のタイミングを計る事は困難な事も数多く経験する。ビデオ、スマートフォンを用いて動画を記録し、臨床的早期発見のマーカーとして体幹の不安定さ、動揺が有用でないかを頭部MRIと比較検討する。

B. 研究方法

2017年11月～2020年12月までの、3年間に聖マリア病院小児ICUに入院したAED15例の臨床

C. 研究結果

令和3年11月1日の時点で、希少難治てんかんに関してRES-R登録は、Rett症候群の全国登録数57人、その内、聖マリア病院、久留米大学で38人の登録を済ませた。またLennox-Gastaut症候群10人、West症候群5人などの登録を行っている。2相性AEDでは、最初のけいれん発作、および第2相発症前におけるTadaスコア、および

体幹の不安定、動揺がAEDの早期発見に繋がる結果が得られた。また、体幹の動揺、重度の体幹不安定が、両側の前頭葉病変を示唆している可能性が示唆された。(Kawano G, Matsuishi T, Front in Neurol, 2021)。

研究の実施経過: 症例数を増やし、体幹の不安定、動揺に関して、重心動揺計(Stabilometry)等の客観的な計測を行う事が必要と思われる。

D. 考察

AEDに関して、多数例での前向き研究で症例を集積して検討する必要がある。更に、重心動揺計(Stabilometry)等を用いた他覚的な評価方法の開発も必要と思われた。

E. 結論

躯幹の不安定さ、動揺は2相性急性脳症の早期の臨床的指標となる可能性があり、頭部MRIでBright tree appearance (BTA)の出現前に発見できる可能性がある。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kawano G, Yae Y, Sakata K, Yokochi T, Imagi T, Ohbu K, Matsuishi T. Truncal instability and titubation in patients with acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. Front. Neurol. 12:740655. doi: 10.3389/fneur.2021.740655.
- 2) Kawano G, Yokochi T, Nishikomori R, Watanabe Y, Ohbu K, Takahashi Y, Shintaku H, Matsuishi T. Case Report: Riximab Improved Epileptic Spasms and EEG Abnormalities in an Infant with West Syndrome and Anti-NMDAR Encephalitis Associated With APECED. Front Neurol 2021 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.679164>

ur. 2021.679164

- 3) Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. J Neurol Sci. 2021;422:117321. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117321>
- 4) Yoshitomi S, Hamano S, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi T, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y, (Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group *JRESG). Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. Epileptic Disord, 2021;23:579-588.
- 5) Inoue Y, Hamano S, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi T, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I (Japan Rare Epilepsy Syndrome Registry Group *JRESG). Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. Epileptic Disord, 2022;24:82-94.

学会発表

弓削康太郎、高橋知之、松石豊次郎、山下裕史朗. MeCP2欠損マウスによるレット症候群の睡眠障害に関する研究。第63回日本小児神経学会学術集会、2021年5月27-29

教育・啓発事業

Web会議で、MECP2重複症候群家族会設立記念交流会に参加しコメントした。また、同患者会の5周年記念誌発行にメッセージを送り掲載された。希少難治てんかんのMECP2重複症候群の日本でのNationwide survey、および臨床的特徴を患者会と協働作業を行い報告した (Takeguchi R, J Neurol Sci., 2021)

H. 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