

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

稀少難治性てんかんのレジストリ構築および
ビタミンB6依存性てんかんの実態解明に関する研究

研究分担者 奥村彰久 愛知医科大学小児科 教授

研究要旨

我が国における稀少難治性てんかんの全体像を明らかにし治療・診療経過研究を円滑に行えるようにするために本研究を行なった。我々は、診療中の難治性てんかん症例のレジストリへの登録を行い、横断的・縦断的に症例の経過を追跡した。当該年度までに登録した症例は点頭てんかん24例を含む計36例であった。また、稀少難治性てんかんの一つであるビタミンB6依存性てんかんの実態を明らかにするために、診断基準案を作成し、全国調査を行った。その結果、11例の確定診断例と39例の疑い例の情報を収集した。原因遺伝子により発症時期が異なる傾向があり、乳児期発症のてんかんにおいても本疾患の鑑別は必要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究では、稀少難治性てんかんの実態解明のため、全国的な協力体制のもとでレジストリを構築しその全体像が明らかにすることを目的とした。なかでも、稀少難治性てんかんの一つであるビタミンB6依存性てんかんは治療可能な疾患であるにもかかわらず、十分に診断・治療がなされているとは言い難い。レジストリ構築に加えて本研究では、ビタミンB6依存性てんかん患者の予後や生活の質の改善につなげるために、本疾患の全国調査を行い、その実態を明らかにし、診断および治療を含む包括的な診療指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

稀少難治性てんかん全体に対しては、愛知医科大学病院で診療している稀少難治性てんかん症例のレジストリへの登録を行った。登録を行った各症例について、てんかんの発症時期、遺伝学的背景その他のてんかんを惹起したと考えられる原因、知的障害の有無とそ

の程度、画像異常の有無、治療内容などについての情報を提供した。そのデータを用いて、各疾患の年間発生数などの横断的研究（RESR-C14）、および、年次経過ごとの変化についての縦断的研究（RESR-L14）を行った。

ビタミンB6依存性てんかんについては、既診断症例の症例報告などをもとに暫定診断基準を作成し、確定診断（確定）例および疑い例の臨床情報を収集するために全国調査を行なった。一次調査の結果をもとに、症例があり研究へ参加可能との返答のあった施設に対して二次調査票を送付し、収集された症例の臨床情報を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究については、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。本研究では臨床情報の登録を行うのみで、採血その他の患者に侵襲を与える行為は行なわなかった。レジストリに登録する個人情報、生年月日および各施設におけるIDのみとし、当施設以外ではレジストリから個人の特定制を行うことができないように配慮した。本研究についての情報を当

施設のホームページに掲載し、本研究についての問い合わせ、および参加の是非についての患者の希望を表明できるようにした。ビタミンB6依存性てんかんの全国調査についても愛知医科大学医学部倫理委員会の承認を得た。臨床情報の収集にあたっては匿名化を行い個人の特定を行うことができないよう配慮する。

C. 研究結果

レジストリ登録は、当該年度までの登録症例は點頭てんかん24例、Dravet症候群2例、進行性ミオクロヌステんかん（PME）1例、*PCDH19*関連てんかん1例、遊走性焦点発作を伴う焦点てんかん1例、その他のてんかん6例の登録を行った。本年度に新たに登録した*GNAO1*遺伝子変異症例は、乳児期のてんかん発作ののちてんかん発作は抑制されているが、本疾患の特徴である不随意運動が増加傾向で、投薬治療を行っている。

ビタミンB6依存性てんかんについては、てんかん発作に対し臨床的にビタミンB6が有効であるという経過および、ビタミンB6代謝物の血中・髄液中の濃度や、既報告の関連遺伝子（*ALDH7A1*、*PNPO*、*PROSC*）変異を土台とした診断基準案を作成した。本小児神経学会から提供をうけた小児神経専門医名簿をもとに、上記の診断基準案で診断例、疑い例となる症例の有無について一次調査を行った。479名の小児神経専門医から返答があり、二次調査の協力を得た37施設から疑い例39例、確実例11例が提供された。診断根拠は*ALDH7A1*遺伝子7例、*PLPBP*遺伝子3例、代謝マーカーの異常1例であった。確実例の発症時期は日齢0～3歳（中央値日齢15）、発症からVB6治療開始までの期間は0か月～9年（中央値9か月）であった。発症時の発作型は焦点発作6例、スパズム1例、ミオクロニーおよび強直発作1例、起始不明3例であった。全例でVB6治療が行われた。VB6

中止は2例で試みられ発作増加・再発を2例で認めた。発達の程度は遅れなし～最重度で、発症時期との明らかな関連は認めなかった。*ALDH7A1*遺伝子変異例は新生児期～乳児期早期の発症が多くVB6治療開始までが短い（0か月～7年、中央値2か月）一方で、*PLPBP*遺伝子変異例は乳児期発症でありながらVB6治療開始までの期間が長い（1～9年）傾向があった。

D. 考察

レジストリへの継続的な症例登録により、多彩な臨床経過についての情報が蓄積されつつあり、今後も継続する必要があると考えた。ビタミンB6依存性てんかんにおいては、その臨床経過は多様でVB6治療を行わずに診断することは困難である。難治てんかんに対しては早期にVB6治療を試みる必要がある。特に、乳児期発症例においては*PLPBP*遺伝子変異を念頭にVB6治療、遺伝子解析を考慮する必要があると考えられた。

E. 結論

本研究では、レジストリへの登録を継続して行い、登録症例は36例となった。登録された症例の大部分は非常に難治な症例であった。また、ビタミンB6依存性てんかんについて全国調査を行い、乳児期発症の難治てんかんにおいては本疾患が見逃されないようVB6治療を考慮する必要があると考えられた。これらの研究の継続が稀少難治性てんかんの実態解明につながると考えられた。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Okumura A, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Carnitine supplementation prevents carnitine deficiency caused by pivalate-conjugated anti

- biotics in patients with epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021;117:107883.
- 2) Okumura A, Takagi M, Numoto S, Iwayama H, Azuma Y, Kurahashi H. Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate. *Epilepsy Behav.* 2021;122:108220.
 - 3) 奥村彰久. 新生児発作. 福井次夫、高木誠、小室一成、総編集. 今日の治療指針2021. 東京：医学書院、pp.1434-1435, 2021.
 - 4) 奥村彰久. 熱性けいれん. 福井次夫、高木誠、小室一成、総編集. 今日の治療指針2021. 東京：医学書院、pp.1526-1527, 2021.
 - 5) 奥村彰久. 新生児発作. 小児科診療. 84増刊：478-482, 2021.
 - 6) 奥村彰久. 早期乳児てんかん性脳症（大田原症候群を含む）. 小児内科. 53: 1650-1655, 2021.
 - 7) Numoto S, Kurahashi H, Takagi M, Azuma Y, Iwayama H, Okumura A. Sodium channel blockers are effective for benign infantile epilepsy. *Seizure.* 2021;92:207-10.
 - 8) Maki Y, Kidokoro H, Okumura A, Yamamoto H, Nakata T, Fukasawa T, Kubota T, Kawaguchi M, Suzuki T, Tanaka M, Okai Y, Sakaguchi Y, Ohno A, Negoro T, Takahashi Y, Natsume J. Repetitive sleep starts: An important differential diagnosis of infantile spasms. *Epilepsy Behav.* 2021;121:108075.
 - 9) Yoshitomi S, Hamano SI, 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 Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord.* 2021;23:579-89.
 - 10) Suzuki T, Natsume J, Kumai S, Maki Y, Yamamoto H, Numoto S, Narahara S, Kubota T, Tsuji T, Kato T, Yamada K, Maruyama K, Okumura A, Takahashi Y, Kidokoro H. Effectiveness of lacosamide in children and young adults previously treated with other sodium channel blockers. *Epilepsy Behav.* 2021;125:108397.
- 学会発表
- 1) Okumura A. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: What is aEEG?. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, Virtual, 2021.6.10-13.
 - 2) Okumura A. Technical Session. Amplitude-integrated EEG in Paediatric Patients: aEEG in Children. The 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress, Virtual, 2021.6.10-13.
 - 3) 奥村彰久、沼本真吾、東慶輝、倉橋宏和. バルプロ酸を内服中でのんかん患者におけるカルニチン補充の効果. 第54回日本てんかん学会学術集会. 2021.9.23-25. 名古屋
 - 4) 奥村彰久. 教育講演 新生児発作の診断と治療. 第54回日本てんかん学会学術集

会．2021. 9. 23-25. 名古屋

- 5) 奥村彰久．教育セミナー 新規抗てんかん薬時代のてんかん診療．第124回日本小児科学会学術集会．2021. 4. 16-18. 京都

啓発にかかる活動

- 1) 奥村彰久．小児科診療UP-to-DATE 早産児ビリルビン脳症．ラジオNIKKEI、2021年12月14日放送
- 2) 奥村彰久．市民公開講座 てんかんを持つ子ども：健やかに育つために．第54回日本てんかん学会学術集会．2021. 9. 23-25. 名古屋

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
3. その他 なし