

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

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス・アンジェルマン症候群の疾患研究

研究分担者 白石秀明 北海道大学病院小児科・てんかんセンター 診療准教授・副部長

研究要旨

北海道地区における、稀少てんかんに関する調査研究を行なった。長期的探索のためのレジストリと、横断的探索のためのレジストリに関し、患者からの同意に基づき、登録を行なっていた108名の調査研究を行なった。欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス（Jeavons症候群）に関して、指定難病への申請を行なうための基礎調査と、Angelman症候群に関して、てんかん合併症例の臨床的特徴を明らかにするために調査を行なった。

研究協力者

江川 潔 北海道大学医学研究院・助教

植田佑樹 北海道大学病院小児科・医員

た研究計画書に基づき、北海道大学病院自主臨床研究委員会に対して、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に適応した自主臨床研究実施に関して変更申請を行ない、2020年11月16日に承認を得た。

A. 研究目的

希少難治てんかんの成因、経過を含めた実態調査を行うための、症例登録を行い、相当長期間にわたる探索研究を行うことにより、本疾患に付随する問題点を明確にすることにより、疾患克服のための体制作りを行うことを目的とする。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス（Jeavons症候群：JS）に関して、指定難病への申請を行なうための基礎調査を行なう。

Angelman症候群（AS）に対して、てんかん合併症例の臨床的特徴を明らかにするために調査を行なう。

国立病院機構名古屋医療センターにて構築された、レジストリシステムを使用し、患者登録を行った。登録内容は、病名、原因、発症時期、知能指標、発作症状、脳波所見、神経画像所見、社会生活状態、手術所見を登録した。

AS・JSの国内疾患動向に関して調査を開始した。実態調査の為に、日本国内の小児神経科専門医に対してアンケート調査を行なうために、日本小児神経学会共同研究支援委員会に対し送付先タックシールの申請を行ない、2021年3月31日締切りでアンケートを送付した。その結果を踏まえ、google formを用いた二次調査を2021年11月に送付した。

B. 研究方法

全国調査研究を北海道地区において継続的に行なった。国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター倫理委員会にて許可承認され

（倫理面への配慮）

上記研究計画に関しては、北海道大学病院倫理委員会の承認を得ている。研究実施に際しては、情報公開文書を北海道大学病院ホー

ムページに記載し、あらかじめオプトアウトの機会を説明し公開した。

C. 研究結果

RESRに関し、117例（男61例、女56例）に対して、引き続き追跡を行なった。

てんかん症候群の内訳は、その他の焦点性てんかん：60例、特発性全般てんかん：14例、その他の全般てんかん：10例、West症候群：9例、Lennox-Gastaut症候群：7例、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん：5例、Dravet症候群：4例、Angelman症候群：2例、半身痙攣片麻痺てんかん症候群：1例、その他の未決定てんかん：1例、自然終息性（良性）小児てんかん：1例、Doose症候群：1例、視床下部過誤腫による笑い発作：1例、大田原症候群：1例であった。

上記検討の中で、死亡症例はなく、現在の所、オプトアウトの申し出はない。

AS・JSの国内疾患動向に関して1次調査（2021年3月31日締切り）は、1249名に対して行ない600名（有効回答率：48%）であった。ASは493例、JSは70例であった。RES-Rによる疾患登録はAS：38名、JS：3名であり、JSの有病率は予想より高かった。

二次調査の許諾を得た256名に対して二次調査を行なった。Google formを用いたネット回答で、2022年3月21日現在、AS：219名、JS：34名の回答があった。

アンジェルマン症候群：219名に関して回答を得た。

（年齢：219回答） 2～56歳、**（性差：219回答）** 男性：106、女性：113

（遺伝的分類：219回答） 15q11-13欠失：162（74%）、片親性ダイソミー：20（9.1%）、UBE3A

変異：16（7.3%）、刷り込み変異：7（3.2%）、その他：14（6.4%）

（現在の発作頻度：219回答） 日単位：14（6.4%）、週単位：15（6.8%）、月単位：24（11%）、年単位：38（17.4%）現在なし：128（58.4%）

（現在の発作型：212回答） 焦点意識減損発作：37（17.5%）、強直間代発作：30（14.2%）、ミオクロニー発作：31（14.6%）、焦点運動起始発作：29（13.7%）、非運動発作（欠神発作）：22（10.4%）、焦点起始両側強直間代発作：20（9.4%）、脱力発作：19（9%）、非けいれん性発作重積：8（3.8%）、その他：8（3.8%）、発作はない：88（41.5%）

（初発年齢：215回答） 0y：13（6%）、1-3y：13（52.6%）、4-6y：29（13.5%）、7-12y：11（5.1%）、13-18y：4（1.9%）、不明：8（3.7%）、発作なし：37（17.2%）

（発作が最も多かった時期：213回答） 0y：0、1-3y：91（42.7%）、4-6y：53（24.9%）、7-12y：20（9.4%）、13-18y：7（3.3%）、18y-：4（1.9%）、不明：15（7%）、発作なし：19（8.9%）

（発作が最も多かった時期の発作頻度：213回答） 日単位：73（34.3%）、週単位：36（16.9%）、月単位：51（23.9%）、年単位：17（8%）現在なし：19（8.9%）、不明：17（8%）

（現在内服中の抗てんかん薬：218回答） VPA：151（69.3%）、CZP：53（24.3%）、CLB：48（22%）、LEV：34（15.6%）、ESM：24（11%）、NZP：15（6.9%）、PER：14（6.4%）、LTG：13（6%）、ZNS：13（6%）、TPM：8（3.7%）、CBZ：5（2.3%）、PB：4（1.8%）、LCM：3（1.4%）、PHT：2（0.9%）

（過去みられ、現在は消失している発作：209回答） 焦点意識減損発作：43（20.6%）、強直

間代発作：60 (28.7%)，ミオクロニー発作：31 (14.8%)，焦点運動起始発作：18 (8.6%)，非運動発作 (欠神発作)：41 (19.6%)，焦点起始両側強直間代発作：24 (11.5%)，脱力発作：36 (17.2%)，非けいれん性発作重積：20 (9.6%)，その他：12 (5.7%)，なし：45 (21.5%)

(てんかん発作による日常生活に及ぼした影響：218回答) 治療入院：81 (37.2%)，救急外来受診：71 (32.6%)，日常生活学校生活に障害：97 (44.5%)，発作でけが：8 (3.7%)，生活が妨げられたことはない：31 (14.2%)，発作がない：23 (10.6%)，不明：20 (9.2%)

ASにおける非てんかん性ミオクローヌス (non-epileptic myoclonus: NEM)

(初発年齢：217回答) 0y: 2 (0.9%)，1-3y: 23 (10.6%)，4-6y: 12 (5.5%)，7-12y: 13 (6%)，13-18y: 7 (3.2%)，18y-: 9 (4.1%) 不明：51 (23.5%)，NEMなし：111 (51.2%)

(NEMが最も多かった年齢：105回答) 0y: 1 (1%)，1-3y: 18 (17.1%)，4-6y: 12 (11.4%)，7-12y: 9 (8.6%)，13-18y: 5 (4.8%)，18y-: 9 (8.6%) 不明：44 (41.9%)，今が一番多い：7 (6.7%)

(NEMが最も多かった時期の発作頻度：105回答) 日単位：45 (42.9%)，週単位：12 (11.4%)，月単位：5 (4.8%)，年単位：0 現在なし：0、不明：43 (41%)

(NEMが日常生活に及ぼした影響：103回答) 治療入院：11 (10.7%)，救急外来受診：7 (6.8%)，日常生活学校生活に障害：27 (26.2%)，発作でけが：3 (2.9%)，生活が妨げられたことはない：42 (40.8%)，不明：28 (27.2%)

Jeavons症候群：34名に関して回答を得た。

(年齢：34回答) 4-41歳、(性差：34回答) 男性：13 女性：21

(初発年齢：34回答) 0y: 0，1-3y: 12 (35.3%)，4-6y: 10 (29.4%)，7-9y: 9 (26.5%)，10-13y: 3 (8.8%)，14y-: 0

(発作が最も多かった時期：34回答) 0y: 0，1-3y: 4 (11.8%)，4-6y: 7 (20.6%)，7-9y: 14 (41.2%)，10-13y: 5 (14.7%)，14y-: 4 (11.8%)

(発作が最も多かった時期の発作頻度：33回答) 日単位：27 (81.8%)，週単位：4 (12.1%)，月単位：2 (6.1%)，年単位：0 現在なし：0

(現在の発作頻度：34回答) 日単位：4 (11.8%)，週単位：3 (8.8%)，月単位：7 (20.6%)，年単位：6 (17.6%) 現在なし：14 (41.2%)

(現在内服中の抗てんかん薬：34回答) VPA: 26 (76.5%)，LEV: 12 (35.3%)，LTG: 12 (35.3%)，ESM: 9 (26.5%)，CZP: 5 (14.7%)，PER: 4 (11.8%)，CLB: 3 (8.8%)，ZNS: 2 (5.9%)，TPM: 2 (5.9%)，内服していない：0

(効果のあった抗てんかん薬：33回答) VPA: 14 (42.4%)，ESM: 10 (30.3%)，LEV: 7 (21.2%)，LTG: 6 (18.2%)，CZP: 4 (12.1%)，PER: 3 (9.1%)，TPM: 2 (6.1%)，CLB: 1 (3%)，脳梁離断：1 (3%)，

診断基準の検証

症状

1. 欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス：31 (91.2%)
2. 頭部後屈を伴う眼瞼ミオクローヌス：8 (23.5%)
3. 閉眼で誘発される発作で、この発作は暗室で抑制される：17 (50%)
4. 自動症を伴わない：28 (82.4%)

5. 光感受性: 28 (82.4%)

6. 小児期発症: 34 (100%)

検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし: 34 (100%)

2. 画像検査所見: 特異的所見なし: 34 (100%)

3. 生理学的所見: 脳波 (正常背景活動、発作時: 閉眼で誘発される3~6Hzの全般性多棘徐波、発作間欠時: 全般性多棘徐波): 33 (97.1%)。

D. 考察

症例登録では、てんかん発作頻度の高い、難治症例が多くを占め、病因も多岐に渡った。横断研究への移行において、様々なてんかん症候群の症状経過に関して、追跡が可能になると考えられ、今後の知見の集積が期待された。

Angelman症候群に関しては、非てんかん性ミオクローヌス (NEM) が約半数に認められ、日常生活において障害を及ぼしていた。NEMに関して、著効が得られる治療法は特定できなかったが、PERを使用した例があり、幾らかの効果があるようであった。難病情報センターHPなどで、このような病態の周知は意味があることと考えられた。

Jeavons症候群に関して、診断基準は以下になっている。

<診断基準>

Definite、Probableを対象とする。

A症状

1. 欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス

2. 頭部後屈を伴う眼瞼ミオクローヌス

3. 閉眼で誘発される発作で、この発作は暗室で抑制される。

4. 自動症を伴わない

5. 光感受性

6. 小児期発症

B検査所見

1. 血液・生化学的検査所見: 特異的所見なし

2. 画像検査所見: 特異的所見なし

3. 生理学的所見: 脳波 (正常背景活動、発作時: 閉眼で誘発される3~6Hzの全般性多棘徐波、発作間欠時: 全般性多棘徐波)

C鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

チック、視覚誘発てんかん (光感受性後頭葉てんかん、若年性ミオクローニーてんかん、覚醒時大発作てんかん、Dravet症候群)

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの1あるいは2に加え、Aの3~6の全て、かつBの全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの1あるいは2に加え、Aの3、かつBの全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

今回の調査における結果では、概ね全ての症例で診断基準を満たしており妥当であると考えられた。現在も年単位以上の発作がある症例が60%程度あり、指定難病指定が必要であると考えられた。

E. 結論

北海道内における難治てんかん症例の病態像に関する調査を継続できた。Jeavons症候群、Angelman症候群に関して、臨床像が明瞭になり、Jeavons症候群に関しては指定難病指定に向けた準備を開始する必要があると考えられた。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Okanishi T, Fujii Y, Sakuma S, Shiraishi H, Motoi H, Yazaki K, Enoki H, Fujimoto A. Lacosamide monotherapy for the treatment of childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Brain Dev.* 2022 Feb 28;S0387-7604(22)00024-9. doi: 10.1016/j.braindev.2022.02.005.
- 2) Saito H, Yazawa S, Shinozaki J, Murahara T, Shiraishi H, Matsushashi M, Nagamine T. Appraisal of definition of baseline length for somatosensory evoked magnetic fields. *J Neurosci Methods.* 2021 May 2;359:109213. doi: 10.1016/j.jneumeth.2021.109213.
- 3) Yagyu K, Hashimoto R, Shimojo A, Iwata M, Sueda K, Seki A, Shiraishi H, Saito T. Development of a reading difficulty questionnaire for adolescents in Japanese. *Brain Dev.* 2021 May 26;S0387-7604(21)00096-6. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.007.
- 4) Kada A, Tohyama J, Shiraishi H, Takahashi Y, Nakagawa E, Akiyama T, Saito AM, Inoue Y, Kato M. A Single-Arm Open-Label Clinical Trial on the Efficacy and Safety of Sirolimus for Epileptic Seizures Associated with Focal Cortical Dysplasia Type II: A Study Protocol. *Kurume Med J.* 2021 Jul 21;66(2):115-120. doi: 10.2739/kurumedj.MS662007. Epub 2021 Jun 15.
- 5) Eguchi K, Shirai S, Matsushima M, Kano T, Ichikawa T, Yamazaki K, Hamauchi S, Sasamori T, Seki T, Kitagawa M, Shiraishi H, Houkin K, Sasaki H, Yabe I. Chronic deep brain stimulation reduces cortical β - γ phase amplitude-coupling in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Jul 16;89:148-150. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.07.017.
- 6) 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 Aug 1;23(4):579-589. doi: 10.1684/epd.2021.1301.
- 7) Kinoshita A, Ohyama K, Tanimura S, Matsuda K, Kishino T, Negishi Y, Asahina N, Shiraishi H, Hosoki K, Tomiwa K, Ishihara N, Mishima H, Mori R, Nakashima M, Saitoh S, Yoshiura KI. Itp1 regulates the formation of anterior eye segment tissues derived from neural crest cells. *Development.* 2021 Aug 2;dev.188755. doi: 10.1242/d

- ev.188755.
- 8) Kuroda N, Kubota T, Horinouchi T, Ikegaya N, Kitazawa Y, Kodama S, Matsubara T, Nagino N, Neshige S, Soga T, Sone D, Takayama Y, Kuramochi I, Kanemoto K, Ikeda A, Terada K, Goji H, Ohara S, Hagiwara K, Kamada T, Iida K, Ishikawa N, Shiraishi H, Iwata O, Sugano H, Iimura Y, Higashi T, Hosoyama H, Hanaya R, Shimotake A, Kikuchi T, Yoshida T, Shigeto H, Yokoyama J, Mukaino T, Kato M, Sekimoto M, Mizobuchi M, Aburakawa Y, Iwasaki M, Nakagawa E, Iwata T, Tokumoto K, Nishida T, Takahashi Y, Kikuchi K, Matsuura R, Hamano S, Yamanouchi H, Watanabe S, Fujimoto A, Enoki H, Tomoto K, Watanabe M, Takubo Y, Fukuchi T, Nakamoto H, Kubota Y, Kunii N, Shirota Y, Ishikawa E, Nakasato N, Maehara T, Inaji M, Takagi S, Enokizono T, Masuda Y, Hayashi T. Risk factors for psychological distress in electroencephalography technicians during the COVID-19 pandemic: A national-level cross-sectional survey in Japan. *Epilepsy Behav.* 2021 Dec;125:108361. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108361. Epub 2021 Oct 5.
- 9) Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, Sitarman S, Jiang H, Laforêt P, Toscano A, Castelli J, Díaz-Manera J, Goldman M, van der Ploeg AT, Bratkovic D, Kuchipudi S, Mozaffar T, Kishnani PS, Sebok A, Pestronk A, Dominovic-Kovacevic A, Khan A, Koritnik B, Tard C, Lindberg C, Quinn C, Eldridge C, Bodkin C, Reyes-Leiva D, Hughes D, Stefanescu E, Salort-Campana E, Butler E, Bouhour F, Kim G, Papadimas GK, Parenti G, Bartosik-Psujek H, Kushlaf H, Akihiro H, Lau H, Pedro H, Andersen H, Amartino H, Shiraishi H, Kobayashi H, Tarnev I, Vengoechea J, Avelar J, Shin JH, Cauci J, Alonso-Pérez J, Janszky J, Berthy J, Cornelia K, Gutschmidt K, Claeys K, Molnar MJ, Wencel M, Tarnopolsky M, Dimachkie M, Tchan M, Freimer M, Longo N, Vidal-Fernandez N, Musumeci O, Goker-Alpan O, Deegan P, Clemens PR, Roxburgh R, Henderson R, Hopkin R, Sacconi S, Fecarotta S, Attarian S, Wenninger S, Dearmeyer S, Hiwot T, Burrow T, Ruck T, Sawada T, Laszlo V, Löscher W, Chien YH. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Dec;20(12):1027-1037. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00331-8.
- 10) Ueda Y, Fujishige S, Goto T, Kimura S, Namatame N, Narugami M, Nakakubo S, Nakajima M, Egawa K, Kaneko N, Nakayama K, Hishimura N, Yamaguchi T, Nakamura A, Shiraishi H. Adrenal function during long-term ACTH therapy for patients with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia Open.* 2021 Dec 4. doi: 10.1002/epi4.12566.
- 11) Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama

- T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Sa
ito AM, Inoue Y. Sirolimus for epile
ptic seizures associated with focal
cortical dysplasia type II. *Ann Clin
Transl Neurol.* Ann Clin Transl Neur
ol. 2022 Feb;9(2):181-192. doi: 10.1
002/acn3.51505.
- 12) 白石秀明：学童期のてんかん、発作性疾
患 小児科診療 84: 37-43, 2021
- 13) 白石秀明：結節性硬化症に伴うてんかん
に対するエベロリムスの有効性 小児科
62: 1351-1356, 2021
- 14) 白石秀明：小児科診療 学童期の神経疾
患のファーストタッチから専門診療へ
37-43頁 診断と治療社、東京、2021
- 15) 白石秀明：今日の精神科治療ハンドブッ
ク・精神治療学 小児科医からのTransit
ion 288-289頁 星和書店、東京、2021
- 16) 白石秀明：小児内科・特集 てんかん 徐
波睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん脳
症 (EECSWS) 1701-1704頁 東京医学生社、
東京、2021
- 17) 白石秀明：小児脳波超速ラーニング 全1
11頁 南山堂、東京、2021
- 2021年9月24日 (名古屋市・名古屋国際
会議場・シンポジスト)
- 4) 白石秀明：EIEEの神経生理学的側面 早
期乳児てんかん性脳症の診療最前線 第
54回日本てんかん学会学術集会 2021年
9月24日 (名古屋市・名古屋国際会議場・
シンポジスト)
- 5) 白石秀明：小児科から考えるてんかんセ
ンター てんかんセンターの在り方 第
54回日本てんかん学会学術集会 2021年
9月24日 (名古屋市・名古屋国際会議場・
シンポジスト)
- 6) Shiraishi H. Clinical features and s
emiology of different seizure types;
why it matters? --Focal versus gene
ralized seizures in children--. The
13th Asian & Oceanian Epilepsy Congr
ess. June 13, 2021 (Fukuoka, Japan)
- 7) Shiraishi H. The Value of Sodium Cha
nnel Blockers for IGE with GTCS. The
13th Asian & Oceanian Epilepsy Cong
ress. June 11, 2021 (Fukuoka, Japan)

啓発にかかる活動

研究発表

- 1) 白石秀明：(特発性) 全般てんかんの診
断と治療の最前線 第54回日本てんかん
学会学術集会・ランチョンセミナー 202
1年9月24日 (名古屋市・名古屋国際会
議場・招待講演)
- 2) 白石秀明：小児てんかんでの脳磁図解析
の役割 第51回日本臨床神経生理学会学
術大会 2021年12月18日 (仙台市・仙
台国際センター・教育講演)
- 3) 白石秀明：MEGにおけるHF0 HF0の有用
性: research topicかclinical tool
か? 第54回日本てんかん学会学術集会

FM北海道におけるてんかん啓発CM放送 (2022
月3月1日~3月31日)

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