

分担研究報告書

稀少てんかんに関する包括的研究

研究分担者 本田涼子 国立病院機構長崎医療センター小児科

研究要旨

希少難治性てんかんを全国規模で集積し、疾患登録と観察研究を行う目的で、九州沖縄地区の基幹病院のひとつである当院における対象疾患の症例登録を行った。

A. 研究目的

H26年度からの研究継続として、希少難治性てんかんの全国規模のレジストリ構築のために、九州沖縄地区のコーディネーターとして登録を進める。またCDKL5遺伝子関連てんかんの指定難病登録を目標に国内における患者の実態把握と診断基準の作成を進める。

B. 研究方法

当院てんかんセンターを受診した難治性てんかん患者のうち、研究班（JRESG: Japan Rare Epilepsy Syndrome Study Group）のプロトコルに従ってレジストリへの登録を行っている。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理審査委員会の承認（承認番号2019055）のもとオプトアウト形式を採用しており、研究の実施についての情報を通知・公開して行っている。

C. 研究結果

・レジストリについて

長崎医療センターは希少難治性てんかんレジストリに2014年11月から登録を開始した。2021年11月までの7年間の累計登録患者数は172例。男女比は男性83例、女性89例であった。2021年は新たに37例の登録を行った。

これまでの登録患者の診断の内訳は大田原症候群が6人、West症候群が43人、Dravet症候群が1人、Doose症候群が1人、ミオクロニー欠伸てんかんが1人、Lennox-Gastaut症候群が26人、CSWSが4人、進行性ミオクローヌステんかんが2人、海馬硬化に伴う内側側頭葉てんかんが2人、ラスムッセン脳炎が1人、PCDH19遺伝子関連症候群1人、その他の焦点てんかんが74人、その他の未決定てんかんが1人、特発性全般てんかんが6人、Rett症候群が1人、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群1人であった。また原因疾患の内訳は神経皮膚症候群が24人（結節性硬化症16人、Sturge-Weber症候群4人、神経線維腫症1型2人、その他3人）、皮質発達異常による奇形が49人（片側巨脳症7人、FCD38人、多小脳回症3人、異所性灰白質1人）、腫瘍が5人（海綿状血管腫2人、glioneuronal tumor 2人、ganglioglioma 1人）、脳血管障害が3人、低酸素性虚血性脳症が5人、免疫性疾患が1人、外傷が2人、上記にあてはまらない原因疾患が19人（うち染色体異常が3人、遺伝子異常が12人）、不明が50人であった。

・CDKL5遺伝子関連てんかんについて

これまでにRESRで登録されているCDKL5遺伝子変異が確認されている症例は14例であった。そのうちRett症候群で登録されている

1例を除く13例でてんかんの合併あり。全例3歳未満の発症のうち12例は0歳発症であった。スパズムの既往が11例、強直発作が6例、その他複雑部分発作、ミオクローヌス、けいれん重積など症状は多彩である。MRI異常ありが3例でいずれも病変は両側性であった。治療歴としてACTHが8例、ケトン食が2例、手術が4例（VNS、TCC）で、てんかんの治療は薬剤抵抗性に経過していた。発達面では14例全てが重度～最重度の知的障害を有している。運動機能は座位が可能なのは3例のみで他は寝たきりである。

NCNP疾病研究所第2部の伊藤雅之先生が「CDKL5欠損症」として今年全国調査を行っている。当班の結果を踏まえて情報提供を行っており、今後特定疾患として申請を進めていく。

D. 考察

これまでの傾向と同じく焦点性てんかん、および器質的異常を基礎疾患にもつ症例が多いのが特徴である。またWest症候群やLennox-Gastaut症候群の割合が多いのは、薬物治療に苦慮されて脳梁離断や迷走神経刺激療法を含めて緩和外科治療を希望されて当院へ紹介される症例が多いためと思われる。このように当院での登録患者は外科治療を行った、または外科治療を選択肢のひとつとして定期的にフォローしている患者が多く、一般的な患者分布とは異なっている。難治性てんかんの中で外科治療を選択した場合の治療効果について今後検討を行っていく。

E. 結論

今後もレジストリ登録を継続していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 本田涼子. Cyclin-dependent kinase-1

ike 5 (CDKL5) 遺伝子異常を有するてんかん (CDKL5欠損症). *Epilepsy* 2021;15:99-102.

2) 本田涼子. てんかんの重積治療- 重積の定義と治療の実際. *小児内科* 2021;53:1575-78.

2. 学会発表

1) Honda R. When is epilepsy surgery considered? Japan Epilepsy Society Session: Fundamental knowledge in epilepsy care. 13th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 2021. 6. 12.

2) Honda R, Baba H, Toda K, Ono T, Yasu T, Tanaka S. Subsequent resection or disconnection surgery after corpus callosotomy in 30 pediatric patients with epileptic spasms. 34th International Epilepsy Congress. 2021. 8. 28-9. 1.

3) 本田涼子, 小野智憲, 戸田啓介, 渡邊嘉章, 安忠輝, 田中茂樹, 馬場啓至. 難治性てんかんに対する脳梁離断術後に二期的に焦点切除術を施行した 38 例についての検討. 第28回九州山口てんかん外科研究会. 2021. 2. 27. 福岡

4) 本田涼子, 小野智憲, 戸田啓介, 島崎敦, 池田憲呼, 安忠輝, 馬場啓至. てんかん性スパズムへの脳梁離断の臨床的背景と有用性. 第63回日本小児神経学会 シンポジウム 12: てんかん性スパズムへの外科治療- こんなに有効な脳梁離断と切除術-. 第63回日本小児神経学会学術集会. 2021. 5. 27- 29. 福岡.

5) 本田涼子. 発作マネジメントの啓発、教育活動の実際. ランチョンセミナー

- 5, 第8回全国てんかんセンター協議会
総会 東京大会 2021. 2021. 2. 13. 東京
- 6) 本田涼子. これからの小児てんかん診療～患者のニーズに応える診療～. これからのてんかん治療を考える会, 2021. 3. 10. 東京
- 7) 本田涼子. 薬剤性てんかんを診るとき～いつてんかん外科を考えるか～. 第13回熊本小児神経症例検討会. 2021. 6. 21. 熊本
- 8) 本田涼子. 結節性硬化症- 長期的な治療戦略-. TSC Seminar in Saitama. 2021. 6. 24. 埼玉.
- 9) 本田涼子. てんかん診療における病院薬剤師との連携. 第42回日本病院薬剤師会近畿学術大会. 2021. 1. 31
- 10) 本田涼子. 当院におけるてんかん診療. 尼崎小児神経フォーラム. 2021. 3. 22.
- 11) 本田涼子. 「もしこどもがてんかんと診断されたら?」. 波の会オンライン講演会. 2021. 10. 30.
- 12) 本田涼子. 小児難治性てんかんに対する外科治療のメリット. 第26回筑紫小児科カンファレンス. 2022/02/10 福岡.
- 13) 本田涼子. 小児科からみたてんかん外科治療. 第10回 Hiroshima Epilepsy Conference. 2022/3/2.
- 14) 本田涼子. 小児の薬剤抵抗性てんかんにてんかん外科を選ぶとき. Epilepsy Seminar in 三重. 2022. 3. 24
3. 啓発にかかる活動
- ・パープルデー長崎2021
新型コロナウイルス感染拡大防止のため患者・家族・一般の方から募集したアート作品の展示を長崎県美術館運河ギャラリーにて行った (2021/3/23-4/4)。また2020年に行った同イベントでの作品集を作成し、来場者や患者、ご家族に配布を行った。
 - ・教育機関向け研修会
 - ① てんかんを知ってもらうために (片町保育園、2021/5/14)
 - ② てんかんと熱性けいれん (長与町立長与小学校、2022/1/7)
- 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