

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脳神経内科 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。特に、2020年12月に発売されたミダゾラム類粘膜炎剤に関する質問が多く、有用性に関する病院調査とアンケート調査を実施した。有効性は7割程度と推測され、重篤な有害事象は認められなかった。また救急救命士の使用に対する期待が固いことが分かった。

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。今後は、更なる多数例でのリアルワールドの調査が必要と考えられた。

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（2022年10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3525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749例（21.2%）。そのうち「異常あり」は197例（全症例の5.6%、検査結果登録例の26.3%）であった。詳細な記載のある172例で解析を実施した。該当した症例数は、15番染色体、20番染色体、21番染色体で98症例（56.9%）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。今後は、レジストリでの更なる症例の蓄積とprecision medicineを目指した治療の検討が必要である。

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) 学校教員、看護師、公私幼保合同研修

3) 医療的ケア児とその家族のためのてんかん講座（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（2022年10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、ミダゾラム頬粘膜製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）

b) 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。そのため、ミダゾラム口腔用液に関するスマホアプリを用いたアンケートを実施した（2022年5月1日から6月30日）。102例のてんかん患者をもつ養育者から回答を得た。使用歴があったのは57例（56%）であり、10分以内の発作停止を有効とした場合、有効性は約5〜7割程度と推定された。約半数でdiazepam坐剤よりも有効と回答した。呼吸抑制は10例（18%）で経験された。救急救命士による実施希望は98例（96%）、教員・保育士・介護士は89例（87%）と高い割合を示した。これらの結果からは、現場での早急なる治療が期待され、特に医療系資格を有する救急救命士への期待が高いことが判明した。また医療機関ベースの検討を実施し、てんかん重積状態を認めた小児に対して、病院前治療として使用したミダゾラム口腔用液により、36機会/50機会（72%）で有効性を示し、発作停止までの時間は中央値5分であった。有効例は無効例に比べて規定量投与の割合が高かった（ $p=0.047$ ）。因果関係の否定できない呼吸抑制を認めたのは1機会（2%）であった。ミダゾラム口腔用液は、即効性のある有効性の高い治療であるが、呼吸抑制に注意が必要であることが分かった。

5) パープルディ大阪（web）

発作時の救急対応、周囲への伝え方、てんかんの正確な知識、などを主題とした講演を行った。また複数のてんかん関連のイベントを実施した。

2) 先天異常に伴うてんかん

1) 全症例3525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749例（2

1.2%）。そのうち「異常あり」は197例（全症例の5.6%、検査結果登録例の26.3%）であった。詳細な記載のある172例で解析を実施した。

2) 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種類については該当例がなかった。

3) 該当した症例数（カッコ内は症例数）は、1番染色体：5例、2番染色体：6例、4番染色体：11例、5番染色体：4例、7番染色体：4例、9番染色体：3例、10番染色体：1例、11番染色体：1例、12番染色体：1例、13番染色体：4例、14番染色体：4例、15番染色体：36例、17番染色体：1例、18番染色体：6例、20番染色体：30例、21番染色体：32例、22番染色体：7例、X染色体：5例、派生染色体10例であった。15番染色体、21番染色体、20番染色体で98症例（56.9%）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：30例、その他：12例であった。（図：染色体異常とてんかん分類の分布）

D. 考察

1) 難病の地域医療体制

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、てんかんを認める難病での救急診療体制に変化が訪れつつある。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。実態調査からは有用性と安全性が示されており、Webアンケート調査からは、救急救命士への期待が高いことが判明した。

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炎投与剤が使用可能となり、実態調査からは有用性を示すデータが出ている。難病の地域救急体制が大きく変わりつつあり、今後も情報収集が必要である。

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・提供としては、先天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、染色体検査を実施する際の検査の説明に役立つ。

G. 研究発表

論文発表

1) [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 acute neurological and epilepsy outcomes in patients with hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Epilepsy Res.* 2022;181:106870.

2) Sasaki T, Uda T, [Kuki I](#), Kunihiro N,

- Okazaki S, Niida Y, Goto T. TSC2 somatic mosaic mutation, including extratumor tissue, may be the developmental cause of solitary subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst.* 2022;38:77-83.
- 3) Inoue T, Kuki I, Uda T, Kunihiro N, Umaba R, Koh S, Nukui M, Okazaki S, Otsubo H. Comparing late-onset epileptic spasm outcomes after corpus callosotomy and subsequent disconnection surgery between post-encephalitis/encephalopathy and non-encephalitis/encephalopathy. *Epilepsia Open.* 2023. (in press)
 - 4) 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
 - 5) 九鬼一郎, 松原康平, 石岡梨紗子, 山田直紀, 井上岳司, 温井めぐみ, 岡崎伸. 病院前治療として使用したmidazolam口腔用液の臨床的検討 *脳と発達*. 2023 in press
 - 6) 九鬼一郎, 松原康平, 石岡梨紗子, 山田直紀, 井上岳司, 温井めぐみ, 岡崎伸. Midazolam口腔用液の使用実態に関するWebアンケート調査 *脳と発達*. 2023;55:134-6
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) Yamamoto N, Fukuoka M, Kuki I, Tsuchida N, Matsumoto N, Okazaki S. Characteristic features of electroencephalogram in a pediatric patient with GRIN1 encephalopathy. *Brain Disorders.* 2022
 - 11) Matsubara K, Nukui M, Yamamoto N, Nagase S, Inoue T, Kuki I, Okazaki S, Kawawaki H, Ujiro A, Sakuma H. Cytokine/chemokine overproduction in parechovirus type 3 encephalitis with bilateral hippocampal lesions: A pediatric case report. *Brain Disorders.* in press
 - 12) 猪奥 徹也, 井上 岳司, 九鬼一郎, 今井啓輔, 山本敦史, 長正訓. 長期間の集中治療管理を要したfebrile infection-related epilepsy syndromeの1例 ケタミン持続静注、デキサメタゾン髄腔内投与の試み. *臨床神経学* 2022;62:123-129.
- 学会、講演、シンポジウム等
- 1) 岡崎伸, 井上岳司, 九鬼一郎, 石岡梨紗子, 松原康平, 山田直紀, 温井めぐみ. COVID19禍におけるてんかんPHR“Personal Health Record”nanacaraを利用した遠隔診療の経験. 第55回日本てん

- かん学会, 宮城. 2022
- 2) 岡崎 伸, 山田 直紀, 松原 康平, 沖啓祐, 永瀬 静香, 温井 めぐみ, 井上岳司, 九鬼 一郎, 川脇 壽. てんかん診療現場でのPersonal Health Record (PHR)・electronic Patient Reporter Outcome (ePRO)の利用経験. 第64回日本小児神経学会学術集会, 群馬, 2022
 - 3) 高沙野, 宇田武弘, 國廣誉世, 九鬼一郎, 井上岳司, 馬場良子, 温井めぐみ, 川嶋俊幸, 岡崎伸, 後藤剛夫. 片側大脳半球広範囲にてんかん焦点を持つ症例に対する外科治療戦略. 第55回日本てんかん学会, 宮城. 2022
 - 4) 井上岳司, 松原康平, 山田直紀, 石岡梨紗子, 温井めぐみ, 九鬼一郎, 馬場良子, 國廣誉世, 宇田武弘, 岡崎伸. A YA(adolescent and young adult)世代てんかん外科症例の検討. 第55回日本てんかん学会, 宮城. 2022
 - 5) 九鬼一郎, 松原康平, 山田直紀, 水瀬静香, 沖啓祐, 井上岳司, 温井めぐみ, 岡崎伸, 川脇壽. 病院前治療として使用したミダゾラム口腔用液の臨床的検討. 第64回日本小児神経学会学術集会, 群馬, 2022
 - 6) 井上岳司, 九鬼一郎, 宇田武弘, 國廣誉世, 中西陽子, 馬場良子, 山田直紀, 永瀬静香, 沖啓祐, 温井めぐみ, 岡崎伸, 大坪宏, 川脇壽. 脳梁離断を施行したlate-onset epileptic spasmsの検討 急性脳炎・脳症後群とその他の群での比較. 第64回日本小児神経学会学術集会, 群馬, 2022
 - 7) 九鬼一郎. 病態からせまる小児てんかんの治療戦略. 第64回日本小児神経学会学術集会, 群馬, 2022
 - 8) 九鬼一郎. 小児けいれん重積治療ガイドライン2017の改訂の要点 静脈ルートが確保できない場合の治療について. 第64回日本小児神経学会学術集会, 群馬, 2022
 - 9) 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兒例 第88回関西ディスプレイオロジー研究会 2022年2月26日、大阪 (web)
 - 10) 山田直紀, 井上岳司, 九鬼一郎, 永瀬静香, 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兒例. 関西ディスプレイオロジー研究会, 大阪. 2022
 - 11) 九鬼一郎, 井上岳司, 松原康平, 石岡梨紗子, 山田直紀, 温井めぐみ, 馬場良子, 國廣誉世, 宇田武弘, 岡崎伸. てんかんに関連した染色体および遺伝子異常のある発達性てんかん性脳症に対するてんかん外科手術の検討 第55回日本てんかん学会, 宮城. 2022
 - 12) 松原康平, 九鬼一郎, 山田直紀, 石岡梨紗子, 温井めぐみ, 井上岳司, 馬場良子, 國廣誉世, 宇田武弘, 岡崎伸. 乳児期早期に右大脳半球離断術を施行し、PIK3CA遺伝子に体細胞モザイクが検出された限局性皮質異形成の1例. 第55回日本てんかん学会, 宮城. 2022
 - 13) 山田直紀, 九鬼一郎, 松原康平, 石岡梨紗子, 温井めぐみ, 井上岳司, 馬場良子, 國廣誉世, 宇田武弘, 岡崎伸. 小児の悪性脳腫瘍患者に発症したてんかん性スパズムの検討. 第55回日本てんかん学会, 宮城. 2022
 - 14) 松原康平, 温井めぐみ, 山田直紀, 永瀬静香, 井上岳司, 九鬼一郎, 岡崎伸, 川脇壽. RSV感染による小脳炎の1例.

- 第64回日本小児神経学会学術集会，群馬，2022
- 15) 山本直寛，九鬼一郎，森宇宏，岡村卓実，山田祐也，鈴木里香，西川宏樹，大仲雅之，西山敦子，清水一貴，扇谷綾子，山田直紀，藤野光洋，吉田さやか．新生児期から心不全を繰り返し多小脳回を認めるATP1A3遺伝子異常症の1例．第64回日本小児神経学会学術集会，群馬，2022
 - 16) 宇田武弘，國廣誉世，九鬼一郎，井上岳司，馬場良子，川嶋俊幸，高沙野，温井めぐみ，岡崎伸，佐久間悟，川脇壽，後藤剛夫．てんかん外科手術の実際、治療成績、手術リスク．第64回日本小児神経学会学術集会，群馬，2022
 - 17) 松原康平、石岡梨紗子、山田直紀、温井めぐみ、井上岳司、九鬼一郎、岡崎伸．脳海綿状血管腫、不随意運動、低身長を認めCGHアレイにより診断に至った1例．第89回関西ディスモルフロジー研究会，大阪．2022
 - 18) 山田直紀 九鬼一郎、松原康平、石岡梨紗子、温井めぐみ、井上岳司、岡崎伸．特異顔貌と両側多小脳回を有する発達性てんかん性脳症の1例．第90回関西ディスモルフロジー研究会，大阪．2022
 - 19) 松原康平、九鬼一郎、石岡梨紗子、山田直紀、温井めぐみ、井上岳司、岡崎伸．髄鞘形成不全を呈する発達性てんかん性脳症の1例．第90回関西ディスモルフロジー研究会，大阪．2022
- ん講演&交流の会．2022/3/19（愛媛Web）
- 2) 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）
 - 3) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会（大阪，2022年5月22日，Web）
 - 4) ウエスト症候群家族会：「West症候群（点頭てんかん）の基礎知識と最新の知見」：（2022年7月3日，Web）
 - 5) 令和4年度看護師配置支援学校における応用研修会：「けいれん・てんかんの正しい知識と救急対応について」（大阪，2022年8月29日）
 - 6) 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2022“Online” てんかんの“正しい知識”を学ぶ：（2022年9月7日～21日，Web）
 - 7) OHANA小児青年てんかん勉強と交流の会 抗てんかん薬との付き合い方-ねころんで学べる-（大阪，2022/11/27）
 - 8) パープルディ大阪：「てんかんの”ホント”の正しい知識 -誤解と偏見に立ち向かうために-」：（2023年3月26日ハイブリッド開催）
- 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

啓発にかかる活動

- 1) 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