

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・PCDH19関連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

本研究の目的は、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ことである。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25例を含む計39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依存性てんかんの診断基準案を作成し、それを用いた全国調査を施工した。収集された疑い例から確定診断に至った症例を含め、12例の確実診断例について解析を行った。PLPBP遺伝子変異は幼児期以降に発症し診断までに時間を要した症例があるため、本疾患を鑑別に挙げる必要性を強調するべきであると考えられた。PCDH19関連てんかんは、レジストリでの症例登録をすすめ、11例が登録された。

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。PCDH19関連てんかんは、愛知医科大学病院からの登録は1例であったが、全国から10例の登録があり、合計11例が登録されている。

ビタミンB6依存性てんかんについては、全国の小児神経専門医を対象に行った全国調査で収集された確実例に加えて、疑い例に遺伝学的解析を行い、確定診断に至った症例を加え、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は、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した。

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点頭てんかん25例、Dravet症候群2例、進行性ミオクローヌスてんかん（PME）1例、PCDH19関連てんかん1例、その他のてんかん6例、その他の未決定てんかん3例の登録を行った。SCN2A関連てんかんは、乳児期早期からてんかん発作が頻発し、難治に経過、1歳未満でてんかん重積から多臓器障害をきたし、約1日の経過で死亡に至った。

ビタミンB6依存性てんかんについては、昨年度に行った全国調査で収集された症例の解析を進めた。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。疑い例のなかで確定診断希望の症例に対し遺伝子解析を行い、あらたにALDH7A1遺伝子変異によるビタミンB6依存性てんかん1例を同定した。本全国調査で同定された確実例は合計12例で、診断根拠はALDH7A1遺伝子8例、PLPBP遺伝子3例、代謝マーカーの異常1例であった。ALDH7A1遺伝子変異例は新生児期～乳児期早期の発症が多くビタミンB6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ビタミンB6治療開始までの期間が長い（1～9年）傾向があった。新たに確定診断された1例は新生児期発症で、診断も新

生児期になされており、この傾向は変わらなかった。知的予後については、早期診断・早期治療開始例においても知的発達症を呈することが多かった。

D. 考察

レジストリへの継続的な症例登録は、我が国における難治性てんかんの臨床情報の蓄積のために、今後も継続する必要があると考えた。ビタミンB6依存性てんかんの発症年齢は新生児期が最多だがその後も散発し、乳児期以降に発症するてんかんの鑑別として除外できない。特にPLPBP欠損症は発症から治療開始までの期間が長い傾向があり、未診断例の存在が危惧される。乳児期以降発症の難治てんかんに対してはPLPBP遺伝子変異を念頭にビタミンB6治療、遺伝子解析を考慮する必要があると考えられた。また、現在のビタミンB6補充療法では、知的予後の改善効果は限定的であると考えられ、より原因遺伝子特異的な治療の導入が望まれると考えられた。

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39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。PCDH19関連てんかんは、愛知医科大学病院からの1例を加えて計11例が登録された。ビタミンB6依存性てんかんの実態解明のため診断基準作成および全国調査を行った。責任遺伝子による臨床経過の違いや治療についての情報は包括的診療指針作成に際して有用であると考えられた。

G. 研究発表

論文発表

1. Kawamura Y, Maesawa S, Numoto S, Saito R, Yoshikawa T, Okumura A. Human he

- herpesvirus 6 DNA was not detected in a brain specimen from a patient with mesial temporal sclerosis after status epilepticus due to human herpesvirus 6 infection. *Epilepsia Open*. 2022;7:8 17-21.
2. Inoue Y, 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. 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.
 3. Ohno A, Okumura A, Fukasawa T, Nakata T, Suzuki M, Tanaka M, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Tsuji T, Kidokoro H, Saitoh S, Natsume J. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: Predictive EEG findings. *Brain Dev*. 2022;44:221-8.
 4. Ito Y, Maki Y, Okai Y, Kidokoro H, Bagarinao E, Takeuchi T, Ohno A, Nakata T, Ishihara N, Okumura A, Yamamoto H, Maesawa S, Natsume.. Involvement of brain structures in childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Pediatr Int*. 2022;64:e15001.
 5. 奥村彰久、白石秀明 編. Q&Aでわかる初心者のための小児のてんかん・けいれん. 東京：中外医学社、2022奥村彰久. Drave t症候群に合併する急性脳症. 前垣義弘編. 小児急性脳炎・脳症のとらえ方と治療戦略. 東京：中山書店、2022. pp. 232-6.

学会発表

- 1) 奥村彰久. 病原体による急性脳症の経年の変化と表現型. 第64回日本小児神経学会学術集会. 2022. 6. 2-5. 高崎
- 2) 奥村彰久. 全国調査から見た早産児ビリルビン脳症症例の黄疸管理. 第20回日本新生児黄疸管理研究会. 2022. 10. 1. 東京
- 3) 奥村彰久. ディベートセッション：国際抗てんかん連盟「旧分類」を使うのはやめよう！. Cons : 新分類って使いにくくないですか？第55回日本てんかん学会学術集会. 2022. 9. 20-22. 仙台
- 4) 奥村彰久. ディベートセッション：旧来の抗てんかん薬も積極的に使うべきである. Cons : 旧来の抗てんかん薬の出番は限られる第55回日本てんかん学会学術集会. 2022. 9. 20-22. 仙台
- 5) 奥村彰久、河村吉紀、前澤 聰、沼本真吾、斎藤竜太、吉川哲史. HHV-6によるけいれん性てんかん重積に続発した内側側頭葉硬化病変のウイルス学的解析. 第26回日本神経感染症学会学術大会. 2022. 10. 14-15. 鹿児島

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