

片側巨脳症、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、類縁難治疾患の調査

分担研究者 齋藤貴志 国立・精神神経医療研究センター病院小児神経診療部 医長

#### 研究要旨

平成 29 年度からの厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「希少てんかんに関する調査研究」に引き続き、希少てんかんの症例登録システムである RES-R に希少てんかんの中で主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群、Aicardi 症候群、Rasmussen 症候群、片側巨脳症の症例を中心に登録を行った。RES-R に登録された片側巨脳症(136)、早期ミオクロニー脳症(147)、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん(148)について、治療法、認知機能あるいは社会生活予後、原因遺伝子について集計を行った。また、片側巨脳症(136)等の乳幼児期発症のてんかん外科症例について、術後の認知機能、就学後の適応、医療・福祉ニーズなどを含む、術後遠隔期の予後に関する包括的な研究を行い、就学後の支援ニーズについての調査を行い、集計、解析を行った。

#### A. 研究目的

希少てんかんの症例登録システムである RES-R に希少てんかんの中で主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet 症候群、Aicardi 症候群、Rasmussen 症候群、片側巨脳症の症例を中心に登録を行う。(2)乳幼児期発症の難治てんかんの中にはてんかん外科手術可能な症例（片側巨脳症(指定難病136)など）があり、術後の認知機能、就学後の適応、医療・福祉ニーズなどを含む、術後遠隔期の予後に関する包括的な研究を行い、就学後の支援ニーズについての検討を行う。

#### B. 研究方法

(1)主として乳児のてんかん性脳症である早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群、Dravet

症候群、Aicardi 症候群、片側巨脳症を中心に、患者情報を診療情報から取得し、匿名化した上、RESRシステムに登録を行う。これにより、希少てんかん症例を全国規模で集積することが可能となる。本年度も、片側巨脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん患者を中心に当センターで診療を行った患者を RES-R システムに登録した。また、これらの疾患の RES-R 登録例について、集計を行った。

(2)片側巨脳症、遊走性発作焦点を伴う乳児てんかん、早期ミオクロニーてんかんの診断や治療法について、文献の検索を中心とした情報収集を行った。

(3)当院で2005年1月1日以降2020年12月28日までに6歳以下の時点でてんかん外科手術を受けた患者で、同意取得時に就学済み（小学校、中学校またはそれらに相当する学校に就学中）の患者を対象に日常診療で得られた情報（てんかんの臨床経過、脳波（長時間脳波を含む）、画像所見、心理検査結果、外科的治療とその種類、

外科的治療以外の治療とその効果、てんかん以外の合併疾患の診断名。) 診療録から情報取得する。また、QOLを測定するため、本人、および/または保護者に日本語版KINDL、社会心理学的検査として社会適応を明らかにするため、保護者に対してVineland-IIを行い、QOLや社会適応に関連する要因を明らかにする。患者の医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケートも行う。

(4) てんかんの普及活動を行う。

(倫理面への配慮)

(1) RES-Rシステムへの患者の登録をすすめるために、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて、研究計画を作成し、当センター倫理委員会の承認を得た (A2018-059)。また、RES-Rシステムへの入力内容変更に伴い、倫理委員会への変更申請を行い、承認を得た (受付番号2021-156)。対象者からの同意取得に関しては、既存の診療情報の取得し、侵襲を伴わない研究であるため、当センターのホームページに研究計画を公示し、研究参加を拒否する機会を対象者に示すオプトアウト式の同意取得を行っている。JRESG-CODについても、当センター倫理委員会の承認を得たのち、収集データの変更に伴い、変更申請を行い、承認を得た。(A2018-059)

(3) 当センター倫理委員会にて研究承認を得た (A2020-024)。

## C. 研究結果

(1) 2022年8月時点でRES-Rに登録された片側巨脳症、早期ミオクロニーてんかん、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんはそれぞれ、37例、2例 (±0)、22例 (+2例) であった。片側巨脳症: 2年間で6例の新たな登録が見られた。25例 (68%) で外科手術が行われており、うち3例では複数回の手術が行われていた。原

因遺伝子または染色体異常が特定された例はなかった。就学後以降の患者13例の認知機能は、12例で中等度以上の知的障害みられた。社会生活状態は35例で報告があり、22例が就学前であり、就学中の7例は全て特別支援学校・特別支援級に在籍していた。卒業後の社会生活状態は、生活介護2例、就労、就労訓練中がそれぞれ1例、無職が1例となっており、就学後、卒業後も支援が必要なことが明らかとなった。

早期ミオクロニーてんかん: 2例の登録のみで、2年間で新規の登録例はなかった。原因遺伝子は1例で明らかになっていた。

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん患者: 22例で、2年間で2例の新規登録があった。13例 (59%) で原因遺伝子の検索が行われており、そのうち12例 (92%) で原因遺伝子が明らかになっており、内訳は、KCNT1 8例 (62%)、SCN1A 2例 (15%)、その他2例であった。認知機能は、データのある19例全例で中等度以上の知的発達症を合併していた。発作型の報告のある20例は、1例がてんかん性スパズムで、その他は強直発作、複雑部分発作、部分運動発作、自律神経発作など様々で、発作が抑制されていた例は1例のみであった。てんかん外科は迷走神経刺激術が2例で行われていた。

(2) 文献を中心とした情報収集では、診断や治療で新たな治験は見られなかった。

(3) 現在までに46名の研究参加を得ている。このうち、36名 (7-12歳、中央値8歳) について、集計を行った。てんかんの病因は限局性皮質異形成20例、腫瘍4例、片側巨脳症2例などであった。回答者の67%で術後にてんかん発作は抑制されていた。IQ/DQは60%で70以下、36%で60以下であった。患者の医療上、生活上の問題点や支援ニーズに関するアンケートでは、以下のような結果であった。就学前で、36%で保育園や幼稚園で加配制度を利用していた。就学後は44%が普通学級、36%が特別支援学級であった。8

1%はてんかん発作のため休むことはなく、学校活動への参加制限については、体育（14%）、クラブ活動（6%）や宿泊を伴う校外学習（6%）で制限があった。50%が放課後デイサービスを利用して、61%が学校の選択、通学方法で悩んだと回答した。学校への病状の説明は、61%で困ったことはないと回答した。自由回答では授業、学習への支援や放課後デイサービスの拡充を求めるものが散見された。また、予備的な重回帰分析では、Vineland-2による社会適応の総得点は、家族のQOL、片麻痺や自閉スペクトラム症の有無に相関が見られた。

(4) てんかんの普及活動として、てんかんコーディネーター向け講座で「てんかんの疫学」について講演した。

研究の実施経過：(1)症例の登録は継続して行った。(3)の研究参加は終了しており、現在、データの集計、解析を行なっている。

#### D. 考察

##### (1)

片側巨脳症患者では、外科手術がおよそ7割の症例で行われており、治療の主流であることが明らかとなった。このことは、内科的治療が困難であることを背景としている。近年では、mTOR系遺伝子の体細胞変異が一部の症例で報告されているが、RES-R登録例では、原因遺伝子が明らかになった例はまだ見られず、病態解明がまだ進んでいない。今後は原因を明らかにし、病態を明らかにすることで、治療研究を進めることが必要である。長期予後としては、様々な程度の支援を得ながら生活されている患者が多いことが明らかとなった。

早期ミオクロニーてんかんは、今回の研究期間で新規登録例がなく、希少な疾患であると考えられる。

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん患者では、KCNT1、SCN1Aが原因遺伝子として頻度が高く、

それぞれ67%、17%に見られた。Burgessらの2019年の報告では、KCNT1、SCN1Aの頻度はそれぞれ27%、5%であったことに比べると、両遺伝子の頻度が高かった。これは遺伝的要因、あるいは、臨床診断上のバイアスなどが考えられる。認知機能の予後は、知的発達症の頻度が高く、学齢期、あるいは卒業後も十分な支援が必要である。

(3)てんかん術後に発作が抑制される患者は多いが、認知機能は境界域以下である例も多いため、学習や社会参加に支援が必要なことが多いと考えられる。また、術後の片麻痺は半球離断術などの根治的な治療で起こるが、社会適応にも影響を与えている可能性があり、今後詳細な検討が必要である。学校選択や福祉サービスの利用など、患者及び家族に対して、術後も継続的な支援が必要である。

#### E. 結論

RES-R登録例の検討により、希少てんかんである片側巨脳症、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの、本邦での治療の実態や、原因遺伝子、社会適応の実態などが明らかになった。さらに詳細な検討を行うことで、臨床経過や有効な治療、必要な支援などが明らかになるとと思われる。てんかん外科術後の患者の社会適応に関しては、検討を進め、社会適応の実態や、支援のニーズや明らかにすることが期待される。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Yamamoto K, Baba S, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Iwasaki M, Fujita A, Fukuda H, Mizuguchi T, Kato M, Matsumoto N, Sasaki M. Synchronous heart rate reduction with suppression-burst pattern in KCNT1-related developmental an

- d epileptic encephalopathies. *Epilepsia Open*. 2023 Feb 5. doi: 10.1002/epi.4.12705. Epub ahead of print. PMID: 36740266.
- 2) Kosugi K, Iijima K, Yokosako S, Takayama Y, Kimura Y, Kaneko Y, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Sato N, Iwasaki M. Low EEG Gamma Entropy and Glucose Hypometabolism After Corpus Callosotomy Predicts Seizure Outcome After Subsequent Surgery. *Front Neurol*. 2022 Mar 24;13:831126..
- 3) Hashimoto K, Baba S, Nakagawa E, Sumitomo N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Abe-Hatano C, Inoue K, Iida A, Sasaki M, Goto YI. Long-term changes in electroencephalogram findings in a girl with a nonsense SMC1A variant: A case report. *Brain Dev*. 2022 Sep;44(8):551-557.
- 4) Kawano, O., Saito, T., Sumitomo, N., Takeshita, E., Shimizu-Motohashi, Y., Nakagawa, E., Mizuma, K., Tanifuji, S., Itai, T., Miyatake, S., Matsumoto, N., Takahashi, Y., Mizusawa, H., & Sasaki, M. (2023). Skeletal anomaly and opisthotonus in early-onset epileptic encephalopathy with KCNQ2 abnormality. *Brain Dev*. S0387-7604(22)00221-2.

齋藤貴志. てんかんの疫学. 2022年度第1回てんかん診療支援コーディネーター研修会. Web開催. 2022年8月7日

F. 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

学会発表

齋藤貴志, 小路直丈, 住友典子, 岩崎真樹, 中川栄二, 佐々木征行. 乳幼児期にてんかん外科手術を受けた患者の就学後の生活に関する調査. 第64回日本小児神経学会学術集会. Gメッセ群馬. 高崎. 2022年6月2-5日.

教育・啓発事業