

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

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究：北海道地区

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

A. 研究目的

希少難治性てんかんの成因、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昨年行なった。指定難病指定に向けた考察を行なう。

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の調査を昨年行なった。指定難病における病状把握における考察を行なう。

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。

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。その結果を踏まえて、AS診断基準の妥当性、JSの指定難病指定に向けた準備を始めた。

（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

- アンジェルマン症候群 (AS) ・欠神を伴うまたは伴わない眼瞼ミオクローヌス (Jeavons症候群: JS) に関する病状調査

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。

二次調査の承諾を得た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。

AS: 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: 113 (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%)

JS: 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: 1

4 (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%)

● 希少難治性てんかんのレジストリ構築 (RESR)

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業) に基づく、全国調査研究を北海道地区において継続している。

・進捗状況

RESRに関し、121例 (男67例、女53例) に対して、引き続き追跡を行なっている。

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: 15例、その他の全般てんかん: 10例、West症候群: 8例、Lennox-Gastaut症候群: 8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、ECSWS: 2例、DRPLA: 1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。

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、指定難病診断基準において、過不足なく診断を行えていることが示された。昨年指摘した、現在の日単位で発作が持続している症例が6.4%あり、日常生活に阻害を示していた。一方、58.4%では発作が消失しており、疾患の特徴と考えられた。現在残存している発作症状は、焦点意識減損発作が17.5%と一番多かったが、多くの発作症状が同じような頻度で出現し、複雑な病態を示していた。初発年齢は1~3歳が52.6%と最も多く、最も発作が多かった時期も1~3歳が42.7%と最も多く、その時の発作症状は日単位で34.3%と最も多かった。故にASでは年少時の発作発現時の発作症状が最も多く、最も発作が多いことが示された。また、発作が抑制されている例も多ことから、発作症状に関しては、抗てんかん発作薬への反応性が比較的良いことも予想された。

Jeavons症候群に関しては、2022年の国際抗てんかん連盟による新基準においては、Epilepsy with eyelid myoclonia (EEM) という用語が使用されるようになり、これまで使用されていた、Eyelid myoclonia with absence (EMA)、Jeavons症候群を包含するようになった。発症は通常小児期 (2~14歳) であるが、6~8歳にピークがある。最近の多施設共同研究において、発症

時期の早いもの (4.3歳±1.54SD)、中間のもの (8.5歳±1.07SD)、遅いもの (13.1歳±1.76SD) があることが報告された (Cerulli Irelli E, et al, *Epilepsia*, 2022)。この中で早期発症例は薬剤抵抗性が強く、知的障害を合併することが多いとされ、発症の遅いものは逆に薬剤感受性が強く、知的障害を合併することが少ないことが報告された。これまでEMA、Jeavons症候群と呼ばれていたものは、発症時期が中間のものに相当することが示唆され、これらの病型はスペクトラムとして存在することが示された。本研究における結果では、1~3歳発症症例が35.6%、次に4~6歳発症が29.4%であり、発作症状が日単位である両例が11.8%であるものの発作が現在ない症例が41.2%あり、年少発症で薬剤感受性が強い症例が多く、既報の報告とやや異なる結果を示した。診断基準に関しては、概ね妥当であることが示唆された。幾つかの研究においては全てんかん症例においてEMは1.2~2.7%に存在するとの報告があり、日本国内における患者数は33,000人程度と予想されている (Giannakodimos S, et al, *Epilepsia*, 1996, Wang XL et al, *Epilepsy Behav.* 2014)。JSは日単位症例も存在することがあり、指定難病への指定は考慮されて良いのではと考えられた。

E. 結論

JSに関しては、今後指定難病指定に向けた取り組みを行なう必要が示唆された。次年度以降のクリニカルクエスション、システムティックレビューの準備を考えて行く。

G. 研究発表

論文発表

1. Yoneta N, Watanabe H, Shimojo A, Takano K, Saito T, Yagyu K, Shiraishi H,

Yokosawa K, Boasen J. Magnetoencephalography Hyperscanning Evidence of Differing Cognitive Strategies Due to Social Role During Auditory Communication. *Front. Neurosci.*, 02 August 2022. Sec. Auditory Cognitive Neuroscience

2. Watanabe H, Shimojo A, Yagyu K, Sonehara T, Takano K, Boasen J, Shiraishi H, Yokosawa K, Saito T Construction of a fiber-optically connected MEG hyperscanning system for recording brain activity during real-time communication. *PLoS One.* 2022 Jun 23;17(6):e0270090. doi: 10.1371/journal.pone.0270090. eCollection 2022.

3. Yagyu K, Toyomaki A, Hashimoto N, Shiraishi H, Kusumi I, Murohashi H. Approach to impaired corollary discharge in patients with schizophrenia: An analysis of self-induced somatosensory evoked potentials and fields. *Front Psychol.* 2022 Aug 17;13:904995. doi: 10.3389/fpsyg.2022.904995. eCollection 2022.

4. Fujita A, Kato M, Sugano H, Iimura Y, Suzuki H, Tohyama J, Fukuda M, Ito Y, Baba S, Okanishi T, Enoki H, Fujimoto A, Yamamoto A, Kawamura K, Kato S, Honda R, Ono T, Shiraishi H, Egawa K, Shirai K, Yamamoto S, Hayakawa I, Kawawaki H, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Hamanaka K, Miyatake S, Mizuguchi T, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Kakita A, Matsumoto N. An integrated genetic analysis of

- epileptogenic brain malformed lesions. *Acta Neuropathol Commun.* 2023 Mar 2;11(1):33. doi: 10.1186/s40478-023-01532-x.
5. Shiraishi H, Teramoto T, Yokoshiki S, Tohyama J, Ueda Y, Egawa K, Sato N, Manabe A, Kato M. Efficacy of sirolimus for epileptic seizures in childhood associated with focal cortical dysplasia type II. *Brain Dev.* 2023 Mar 2;S0387-7604(23)00028-1. doi: 10.1016/j.braindev.2023.02.005. Online ahead of print.
 6. 白石秀明: CLINICAL NEUROSCIENCE 脳波の読み方 -up to date 自然終息性 (self-limited) てんかん 468-473 頁 中外医学社、東京、2022
 7. 白石秀明: 小児科診療 特集: 小児神経検査マニュアル 症状・疾患からみた検査のすすめ方 てんかん、発作性疾患 69-75 頁 診断と治療社、東京、2022
 8. 3) 白石秀明: 睡眠医療 特集 オンラインによる睡眠医療 オンラインによるてんかん診療 遠隔電計診療料への指定難病、てんかんの適応を踏まえて 275-280 頁 ライフ・サイエンス、東京、2022
 9. 白石秀明: ペランパネルによるてんかん治療ストラテジー 第2版 高橋幸利編集 小児てんかんにおけるペランパネル併用療法の実例 70-73 頁 先端医学社、東京、2022
- 研究発表
1. 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)
 2. 白石秀明: 結節性硬化症に伴う皮膚病変への新しい治療戦略 第55回日本てんかん学会学術集会・ランチョンセミナー 2022年9月21日 (仙台市・仙台国際センター・招待講演)
 3. 白石秀明: 第17回てんかん学研修セミナー・小児の自然終息性てんかん 2022年9月22日 (仙台市・仙台国際センター・教育講演)
 4. 白石秀明: ディベート・結節性硬化症では、てんかん発症前から治療を開始すべきである～CONS～ 第55回日本てんかん学会学術集会 2022年9月22日 (仙台市・仙台国際センター・シンポジスト)
 5. 白石秀明: てんかん診療の近未来～デバイスと医薬品開発の最前線～経皮的耳介迷走神経刺激療法 2022年9月21日 (仙台市・仙台国際センター・シンポジスト)
 6. Shiraishi H. Video/Case-based Diagnosis Session 2. The 14th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. November 19, 2022 (online)
- 啓発にかかる活動
- ・FM北海道におけるてんかん啓発CM放送 (2023年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