

九州沖縄地区のレジストリ構築およびCDKL5遺伝子関連てんかんに関する研究

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う。またCDKL5遺伝子関連てんかんを対象として、レジストリ登録された症例のデータから病態、治療、社会生活状態などに関する疫学的な根拠を得るための解析を行った。

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

- ・当院にてフォローアップしている希少難治性てんかんの対象疾患の症例の登録を行う。
- ・当院にてフォローアップしているCDKL5遺伝子関連てんかん患者4名についての外科治療の効果について診療録より後方視的に解析を行う。

（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

1. レジストリの進捗状況

当院からは2014年からこれまでに合計172例の登録を行っている。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、ミオクローニー脱力発作を伴うてんかんが1人、ミオクローニー欠神てんかんが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、ラスマッセン脳炎が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。

2. CDKL5 関連症候群に関する調査

当院ではこれまでにCDKL5関連症候群の患者4例に対して全脳梁離断術を、またうち3例に迷走神経刺激装置埋め込み術を行っている。脳梁離断術の効果は一時的ではあったが、発作の軽減した期間に頸定や寝返りが可能となるなど、停滞していた発達にわずかながらも伸びがみられ、本疾患の発達遅滞の要因としててんかん性脳症がある程度関与していることが示唆された。迷走神経刺激療法は1例で長期間効果が持続しており、患者と介護者のQOLの改善に寄与している。遺伝的要因をもつ発達性てんかん性脳症では侵襲的な外科治療は敬遠される傾向にあるが、緩和外科治療は病勢を軽減できる可能性があると考えられる。

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。

CDKL5関連症候群に対する根本的な治療はなく、てんかんに対する治療は本症の予後を左右する唯一の手段と考えられるものの、薬剤への反応性は非常に乏しく多くは多剤併用療法となっているのが現状である。今回の結果より遺伝的要因をもつ発達性てんかん性脳症では侵襲的な外科治療は敬遠される傾向にあるが、緩和外科治療は病勢を軽減できる可能性がある

と考える。

E. 結論

レジストリ登録の継続。CDKL5遺伝子関連てんかんの指定難病への申請を進めていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Daiki Uchida, Tomonori Ono, Ryoko Honda, Yoshiaki Watanabe, Keisuke Toda, Takayuki Matsuo, Hiroshi Baba. Asymmetric epileptic spasms after corpus callosotomy in children with West syndrome may be a good indicator for unilateral epileptic focus and subsequent resective surgery. *Epilepsia Open* 2022;7:474-487.
- 2) 新規CYFIP2変異により難治性てんかんと知的発達症を呈した1女児例。濱口正義, 藏田洋文, 上野弘恵, 池田ちづる, 橘 秀和, 島津智之, 今村穂積, 本田涼子, 松本直通, 加藤光広. *脳と発達* 2022;54:426-430.
- 3) 本田涼子. てんかん外科治療を考慮すべき対象・時期・方法. 浜野晋一郎編. *小児科ベストプラクティス新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療*. 中山書店, 東京, p. 297-304.
- 4) 本田涼子. てんかんで手術が必要になるのはどのような場合でしょうか? Q&A でわかる初心者のための小児のてんかん・けいれん. 中外医学社, 東京, p. 134-138.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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
- 4) 本田涼子．てんかんの包括的診療の考え方．第 64 回日本小児神経学会学術集会 企画シンポジウム 16. 2022.6. 群馬
- 5) 本田涼子．てんかん性脳症の脳波．第 64 回日本小児神経学会学術集会 実践教育セミナー1. 2022.6. 群馬
- 6) 本田涼子, 小野智憲, 島崎敦, 池田憲呼, 安忠輝, 内田大貴, 戸田啓介, 原口康平, 里龍晴, 木許恭宏, 藏田洋文, 馬場啓至. 緩和的てんかん外科治療を行った CDKL5 欠損症 4 例の長期経過. 第 17 回てんかん学会九州地方会. 2022.7. 佐賀
- 7) 本田涼子．West 症候群に対する外科治療の発達へ与える影響. 第 55 回日本てんかん学会学術集会 教育講演. 2022.9. 仙台
- 8) 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. 2022.2. 福岡
- 9) 本田涼子．小児科から診たてんかん外科治療．第 10 回 Hiroshima Epilepsy Conference (HEC). 2022.3. 広島
- 10) 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. 三重
- 11) 本田涼子．私の理想とする小児のてんかん診療. 2022 年度長崎県小児科医会総会 特別講演会. 2022.4. 長崎
- 12) 本田涼子．養護教諭の専門性をたかめるために～てんかんの知識を中心に～. 佐世保市学校保健会養護教諭研修会. 2022.8. 長崎
- 13) 本田涼子．VNS の適応を考える. 関西 VNS Therapy Round Table Discussion. 2022.9. 大阪
- 14) 本田涼子．発達障害をもつてんかん患者のトランジションについて考える. てんかん診療連携カンファレンス in 九州. 2022.10. 福岡
3. 啓発にかかる活動
- ・第5回パープルデー長崎2022 患者・家族や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う予定 (3/19-4/2)
 - ・教育機関向け研修会 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