

4-5 持続可能で先進的なてんかん医療と遠隔医療を用いた データベースの確立に関する研究

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 てんかん診療部
主任研究者名：中川栄二

1. 研究の目的、必要性及び期待される成果

てんかん診療全国拠点機関として、てんかん診療の遠隔診療を推進し、てんかん整備事業で確立した「てんかん診療ネットワーク（約 1,523 診療科登録）」を活用して、てんかん医療に関するビッグデータベースを NCNP 内に確立させ、てんかん診療の均てん化、てんかん発症の病態解明、疫学調査、診断と治療方法の開発・提言を行うことが本研究班の目的である。てんかんの診断、治療に関しては、てんかんセンターを核として精神科、脳神経内科、小児神経科、脳神経外科、放射線科、睡眠センターと協力して、神経発達症および精神症状、睡眠障害を併存するてんかん患者に関するソフト、ハードの両面から望ましい診療体制を提言し、てんかん治療のモデル医療の実現に向けた研究を行う。てんかん患者臨床データベースの質の高い集積を継続して行うことに加え、脳波データベースを構築し脳波から診断、治療ができるシステムを提言し、全国規模でのてんかん診療ネットワークを構築する。

てんかん診療における遠隔診療の推進のため、大阪市立総合医療センターと NCNP が協力し 2020 年 3 月にてんかん personal health record (PHR) の nanacara を開発、リリースした。NCNP のてんかん支援拠点事業で確立した全国てんかん支援ネットワークをベースに、てんかん PHR デバイスを利用した遠隔診療推進を進展させ、てんかん診療に関するビッグデータベースを NCNP 内に確立させる。

てんかんと併存する精神症状、神経発達症、睡眠障害を様々な脳形態・機能画像解析や神経生理学的解析を用いて可能な限り早期に適切な評価と診断を行い、効果的な内科的、外科的治療方法導入の確立を目指す。

てんかんの基礎研究に関しては、すでに当センターTMCでリサーチ・レポジトリとして確立された利用可能な試料・情報を利用することにより、てんかんの分子病理学的研究、神経生理学的研究、遺伝学的基礎研究によるてんかんの病態解明等の基礎研究を行う。

2. 研究成果：

I. てんかんデータベースの構築

①てんかん臨床情報データベースの整備；てんかん患者台帳作成支援のため月次で実施しているてんかんの外来・入院患者のデータ抽出について、患者の抽出条件を継続的に見直している。データ管理の効率化とデータ安全性の向上を目的に、データベースサーバーを導入

し、データの蓄積を継続的に実施している。JASPEHR プロジェクトでは、各 NC 病院の電子カルテデータを SS-MIX2 標準ストレージを経由してデータセンターに集積し、これまで患者数として合計 60 万件に達する大規模なデータベース（6NC 電子カルテ統合データベース 6NC-EHRs）が構築されている。それに加え、レジストリ・臨床研究のデータ収集のための定型入力フォーム（テンプレート）を多施設の電子カルテシステムに効率よく展開するための基盤構築を進めている。電子カルテベンダと連携し、HL7-FHIR に準拠したテンプレート共通仕様の策定および、難病全ゲノムプロジェクトのテンプレートを題材として各社システムへの試験的な実装が進められている。

① てんかん臨床情報データベースおよび脳神経外科データベースの構築；医療情報室からの抽出ファイルと医療連携室からの紹介患者リストをもとに、月単位でてんかんの入院患者と外来新患を抽出するフローに則り、データベースの構築を継続した。患者 ID に紐づいた病名をクエリで収集してデータベース化している。2017 年 6 月～2022 年 9 月の集計で、外来延べ患者数 5,470 名、入院延べ患者数 7,154 名のデータベースとなっている。脳神経外科手術データベースを構築し、手術情報と診断情報、合併症情報、患者転帰を収集し、2022 年 10 月 31 日時点で計 2,313 件のデータベースとなっている。外科治療を受ける難治てんかん患者を対象に、てんかんバイオバンクを構築し 2022 年 11 月 18 日現在、同意取得者 529 名で、脳試料 425 検体、血漿 386 検体、血清 221 検体が登録されている。てんかん原性腫瘍および皮質形成異常の遺伝子解析などに利活用されている。

II. てんかん疫学研究

レセプトデータを使用したてんかんの治療実態調査；レセプトデータを用いて、小児てんかん患者を定義する方法を確立し疫学を明らかにした。17 歳以下のてんかんの有病率は全体で 6.07（95%信頼区間 5.91 - 6.16）、男性 6.37（6.16 - 6.51）、女性 5.75（5.56 - 5.89）と統計学的に有意な差があり、3 歳ごとの年齢層では 12 歳以上で差が見られた。治療や検査の実態からは、低年齢発症のてんかん患者では、その他の年齢層の患者に比べ、多剤の抗てんかん薬を内服している患者が多く、内服抗てんかん薬に限らない治療が行われ、検査の頻度も高い。併存症は病名コードのみでの集計のため、診断の正確性に注意が必要だが、知的発達症 20.7%、自閉スペクトラム症 19.3%、脳性麻痺 12.6%などの割合が多かった。知的発達症、自閉スペクトラム症、注意欠如多動症、学習障害、脳損傷の割合は有意に男児に多く、脳形成異常、染色体異常の割合は有意に女児に多かった。

III. てんかん遠隔医療の構築と推進

① てんかん患者における脳波記録のデータベース化に向けた基盤構築；脳波判読ツール作成を目指し、基礎データとなるべく脳波記録をデータベース化するための基盤構築を行った。脳波データ登録の形式や、脳波データ登録に付随する臨床情報シートの内容について、検討、選定を行い、脳波データは登録後に種々の解析を容易に行えるよう European data format (EDF) 形式にて登録することし、登録様式として臨床情報シートを作成し、登録シス

テムを構築した。今後は、他施設から登録体制を整え、さらなる発展を目指す。

② てんかん PHR を利用した遠隔診療の推進；2022年5月、6月にβ版を用いてオンライン診療を行い、てんかん専門医と患者家族にアンケートや聞き取り調査を行い、ニーズに合った開発をすすめた。ツールは、問診機能、てんかん患者の症状や処方履歴など様々な情報の提出機能、テレビ電話機能、オンライン決済、宛名印刷などの事務処理機能が可能である。このツールを用いた遠隔診療のモデル形成について検討を行った。診療のモデルとして大阪市立総合医療センターの医事課と実施のフローを検討し医事課負担を最小な形にした。県外の症例の場合、地域の医師との連携が重要であるため、地域の医師・病院・薬局との連携をおこなった。地域の医師・病院・薬局の認知度が極めて低いため、ポスターを作成して啓発に努めた。

IV. てんかんの適切な診断と治療戦略の研究

① てんかんの成立機序の解明と診断開発のための画像研究；小児交代制片麻痺は Na^+/K^+ -ATPase $\alpha 3$ subunit gene である *ATP1A3* 変異による生じる稀な神経発達障害をきたす疾患である。症状は運動や認知障害、てんかんなど多岐にわたる。希少疾患故に VBM (voxel-based morphometry) 解析を行った論文はごくわずかで、解析の結果も一定していない。今回我々は小児交代制片麻痺と正常対照者とで VBM 解析を行い、また臨床症状との相関も検討した。対象は、遺伝子学的に診断が確定され、かつ MRI の 3DTI 強調画像が撮像されている 30 歳以下の乳幼児の小児交代制片麻痺患者 9 人とコントロール 14 人を対象とした。MRI の 3DTI 強調画像を用いた VBM 解析にて、疾患群とコントロールで灰白質、白質の群間比較を行ったところ、疾患群では、海馬と小脳虫部、小脳半球内側に灰白質体積が優位に減少していた。また運動機能においては、小脳の灰白質と深部白質で負の相関が、認知機能では左の島皮質で負の相関が認められた。またてんかんの重症度と両側の海馬に負の相関を認めたが、小脳には相関を認めなかった。*ATP1A3* 変異は小脳皮質に最も強く表現されるといわれており、今回の解析はそれを反映していると思われる。MRI の VBM 解析は小児交代制片麻痺の臨床や病態の推測に有用な手段と思われる。

② 片側巨脳症における半球離断術後の脳波の検討；片側巨脳症 (HME) の脳波では、suppression-burst (SB) パターン を認めることがあり、半球離断術によって視床・対側大脳半球との連絡が断たれた後も、巨脳側で SB が持続する症例を経験する。現在のところ SB の発生機序は解明されていない。大脳の異常のみによって SB が発生し得ることを明らかにするために、HME における半球離断術後の脳波について検討した。HME の脳波を解析した結果、半球離断術によって巨脳側が対側大脳・大脳基底核・視床・脳幹から機能的に切断された後にも巨脳側で SB が認められる症例が多数あり、大脳の異常のみによって SB が発生し得ることが明らかとなった。SB 発生機序に関する仮説には、視床皮質ネットワーク仮説、皮質過敏性仮説、代謝仮説 などがあるが、今回我々は視床皮質ネットワーク

仮説を否定する画期的な結果を得た。

③ てんかんのある患者の抑うつ・不安に関する研究；精神科てんかん初診患者 271 人のうち、抑うつスクリーニング and/or 不安スクリーニングでカットオフ以上は 136 人 (50%) に認めた。スクリーニング検査陽性で、実際に抑うつ and/or 不安症状を認めたのは 111 人 (41%) 精神科主診断はうつ病 39 人 (15%: 39/271) 不安障害 9 人 (3%: 8/271)、精神病 20 人 (7%: 20/271)、ASD (自閉症スペクトラム症) /ID (知的障害) 43 人 (16%: 43/271) (39%: 43/111) であった。うつ病患者のうち 15% は抑うつスクリーニングではカットオフ以下であった。抑うつ・不安を認めるてんかん患者の 39% (43/111) は ASD/ID を合併していた。臨床症状のある ASD/ID 患者の 37% (16/43) は不安のスクリーニング検査のみでカットオフ以上だった。39 人のうつ病患者は心理社会的要因が影響している患者が多い (77%: 30/39) 39 人のうつ病患者は病因分析によって Biological 群 (B 群) 18 人、Psychosocial 群 (P 群) 21 人に分類したところ、B 群は P 群よりも受診時年齢が高い傾向 ($0.05 < p < 0.10$) と P 群は B 群よりも PNES (心因性非てんかん発作) の合併が多い傾向 ($0.05 < p < 0.10$) を認めた。脳神経外科てんかん外来初診患者 181 人のうち抑うつスクリーニング and/or 不安スクリーニングでカットオフ以上だったのは 68 人 (38%) だった。脳神経外科患者はスクリーニング陽性が精神科患者に比べて有意に少なく ($P=0.008$)、脳外科患者でスクリーニング陽性のうち 16% は精神科に紹介となり、すべての患者で臨床症状を認めていた。

④ 自己免疫性てんかんの研究：成人・高齢者てんかんの臨床病態と治療の解析として、てんかんと自己免疫性機序の解明のため、複数の自己抗体を一度に検索できる手法の開発検討を行い診断と治療に有効活用することができた。また、広域の周波数帯域の脳波 wide-band EEG では 200 Hz 以上の高周波数帯域の活動、1 Hz 以下の低周波数帯域の活動の記録が可能となり、高周波数律動 (HF0s)、直流 (DC) 電位と呼ばれる脳波活動が新たな情報として得られるようになり、両指標がてんかん原性領域の同定に役立つことが明らかになった。

⑤ てんかんの神経生理学的マーカーの開発と病態解明：8~15 歳の小児前頭葉てんかん (FLE) 4 症例と CSWS 2 例、睡眠時 50% 以上の全般性局徐波複合を伴う全般焦点合併てんかん 1 例。これらの症例に対し (1) 質問紙 (PARS, ASSQ, ADHDRS) (2) 実行機能検査 (もぐら一ず, Stroop test)、(3) 学習検査 (K-ABC2 のことばの読み, 書き) (4) PSG 検査、⑤ PSG で採取した脳波を用いた脳波周波数解析 (覚醒時 θ/β 比、12Hz、14Hz spindle のパワースペクトラム解析) について検討を行った。PSG 所見は、認知機能障害をともなうてんかん症例では、REM 睡眠時間の短縮、また高度の睡眠期脳波異常を伴う CSWS 症例では、Stage1-2 が低下し、Stage3-4 が増加していた。脳波解析では、実行機能障害や ADHD-RS で数値の高い例において覚醒時の θ/β 比の増加、stage2 での前頭葉優位の slow spindle のパワー値の増加を認めた。一方、睡眠時脳波の持続的な異常を伴う、CSWS と全般焦点合併てんかんでは、spindle の割合が少なく、前頭部優位の spindle を認めなかった。これまでの ADHD 児の報告で、覚醒時の θ/β 比の増加、前頭部優位の slow spindle の増加が知られて

おり、FLEにおいて、ADHD-RSスコアの高い例や実行機能障害例に θ 波の増加、前頭部優位のslow spindleの増加を認めたことから、前頭葉の機能障害を反映している可能性がある。CSWSや全般焦点合併てんかんでは、前頭部優位のslow spindleが認められなかったことから、前頭-視床のループ回路の異常が、認知機能障害を起こしている可能性が考えられた。

⑥成人てんかん患者の睡眠指標と心理社会的機能および生活機能との関連：当センターにおける成人てんかん患者のうち、どの程度の人数にPSGが実施されているかを調査し、研究の実行可能性について検証した。文献レビューの結果、成人てんかん患者を対象に、けいれん発作および心因性非てんかん性発作と客観的睡眠アウトカムとの関係を調べた研究、日中の眠気と客観的睡眠アウトカムとの関係を調べた研究はすでに多数報告されていることが判明した。また、当センターにおける成人てんかん患者のうちPSGを実施されたのは年間10数例であることが判明した。またそのうち、約65%は睡眠呼吸障害が疑われ、PSGを実施していた。

V. てんかん基礎研究

① 難治性てんかんの遺伝学的解析；45家系52例のジュベール症候群関連疾患（JSRD）患者の臨床遺伝学的解析の結果、13例にてんかん併発があった（25%）。これまで報告されていた割合より高く、本邦の患者ではてんかん併発例が多いことがわかった。このうち5例はCEP290遺伝子異常であり、これまでほとんど報告がない。また、新規候補原因遺伝子として11個の遺伝子が見つかった。このうち、6遺伝子がてんかん併発であった。11個の新規候補原因遺伝子（variants of unknown significance; VUS）について、病因性探究のための分子生物学的研究をおこなった。6遺伝子についてはin vitroでの細胞内局在を解明し、8遺伝子についてはin vivoで異常な表現型を確認した。

② てんかんモデル動物を用いた病態解明；

(i) *AUTS2* 遺伝子について：脳内の神経細胞は、神経活動を促す「興奮性シナプス」と、逆にそれを抑え込む「抑制性シナプス」で繋がっており、これらの数がバランスよく保たれることで、健やかな精神活動が営まれる。*AUTS2* が興奮性シナプスの新規形成を抑え、刈り込みを促進することで、結果的に興奮性シナプスの数が増えすぎないように調整していることを見出した。一方で、抑制性シナプスに対してはこのような働きが認められなかった。*AUTS2* の機能が失われると、興奮性シナプスの数は増えるが抑制性シナプスは変わらないため、興奮性/抑制性のバランスが破綻してしまい、脳が常に興奮した状態になることがわかった。これがてんかん病理の背景にあることが示唆された。自閉スペクトラム症と小脳との関連が示唆されてきているため、さらに小脳における*AUTS2*の機能についても調べた。*AUTS2* が、プルキンエ細胞の成熟、登上線維シナプスの発生、平行線維シナプス

スの数の制限、等に関わることによって、社会性行動に関与することを小脳特異的コンディショナルノックアウトマウスを使った実験により明らかにした。

(ii) イハラてんかんラット (IER) および *DSCAML1* 遺伝子について： IER の原因遺伝子として *Dscaml1* を同定し、また「てんかん症例リサーチリソース」から、いくつかのゲノム変異を同定した。C 末端側のアラニンがスレオニンに変異した症例では、その変異 *DSCAML1* 蛋白質のフォールディング異常により細胞表面に出ることができず、*DSCAML1* 蛋白質が機能しない。相同なゲノム変異を持つノックインマウスを作成したところ、IER と同様な表現型が見られたので、ヒトのこのアミノ酸変異が疾患の原因となっている可能性が示唆された。さらに統合失調症、知的障害、自閉スペクトラム症、(てんかん症例を含む) のデータベースから *DSCAML1* 遺伝子の変異を多数抽出した。さらに、代表的な三変異のコードする変異 *DSCAML1* タンパク質について、立体構造予測、細胞内局在、タンパク質安定性、細胞接着機能、シナプス数制限機能について調べることによって、その変異が精神疾患やてんかんの発症に関連する可能性について調べた。また、4PBA のような分子シャペロンをマウスに投与したところ、*DSCAML1* の細胞内局在や神経細胞配置、異常脳波などがレスキューされた。これは、新たな治療法の開発につながると考えている。

(iii) 発達障害・てんかんではゲノムの遺伝的変異あるいは体細胞変異によって mTOR 経路の遺伝子に変異が入ることが多いと報告されているこれまでの精神疾患、神経疾患の患者検体を用いた研究は、主として死後脳を用いたものが多く、しかもそれはゲノム・エピゲノム解析およびトランスクリプトーム解析に留まっているものが多い。しかし、mTOR 経路はリン酸化を介した細胞内の伝達カスケードが主体であり、細胞内タンパク質のリン酸化状態を包括的に調べない限りは、その疾患で生じている細胞の病理の実態を理解することはできない。NCNP バイオバンクは、てんかん患者の多数の手術検体を有している。本研究では、「トランスクリプトーム解析」、「プロテオミクス解析」、「リン酸化プロテオミクス解析」を行いビッグデータの収集を行い、「mTOR 関連遺伝子の塩基配列解析」および「mTOR シグナルの活性化の測定」を行う予定である。

③ てんかん原性獲得におけるグリア細胞機能変調との因果関係の研究；発作原性にアストロサイトの Ca^{2+} 過活動が果たす役割を解明するため、*Aldh1l1-creERT2::GCaMP6f* マウスを用いて、in vivo 脳波同時測定下全脳 Ca^{2+} imaging を施行した。その結果、1) ピロカルピンにより誘導したけいれん重積(SE)中に、ほぼ全脳に広がる極めて同期性の高い Ca^{2+} シグナル(超広域 Ca^{2+} シグナル)が惹起される、2) SE 誘導 28 日後(てんかん原生獲得期)にも、同様の超広域 Ca^{2+} シグナルが惹起される、3) 超広域 Ca^{2+} シグナルは、脳波のてんかん性活動(棘波・多棘波など)に平均 900msec 先行して観察されることを見出した。また、アストロサイト Gap junction 機能異常が Ca^{2+} シグナルの超広域化を介して発作・てんかん原性獲得に果たす役割を解明するため、コネキシン(Gap junction 構成タンパクの一種)阻害薬の抗てんかん原性作用について、予備的検討を行った。その結果、SE 誘発後にコネキシン

ン阻害薬（INI-0602）を 20mg/kg/日・隔日投与することで、その後のアストログリオーシス（GFAP 陽性細胞の形態変化）およびけいれん閾値低下が抑制されることを見出した。

VI. 社会的貢献

日本てんかん学会、日本てんかん協会本部・てんかん協会東京支部と協賛して、東京都てんかん講座、全国てんかん基礎講座の共同開催を行い、てんかんに関する普及啓発活動を行った。厚労省てんかん地域診療連携体制整備事業の全国てんかん支援拠点として、てんかん診療コーディネーターWEB研修会を2022年8月7日と12月11日に主催した。NCNP 総合てんかんセンター市民公開講座を2022年6月26日と12月17日に開催した。

3. 今後の研究の進め方について

厚労省てんかん地域診療連携体制整備事業の全国てんかん支援拠点として、「てんかん診療支援ネットワーク」を整備し、約1,523医療診療科の登録を行った。今後、てんかん診療支援ネットワークを通じて、遠隔医療事業を進展させ、てんかん診療デバイスを用いて、AI技術を活用した、てんかんと併存する精神症状、神経発達症における画像・血液・脳波等の検査データと、発作症状、行動、身体所見等のデジタルフェノタイピングデータを組み合わせた解析を行い、早期診断が可能となる医療機器プログラム等の研究開発を推進し、早期に適切な評価と診断を行い、効果的な内科的、外科的治療方法導入の確立を目指す。

2023年度には、第56回日本てんかん学会学術集会を開催する予定である。より一層の研究のレベルアップを図りたい。

4. 倫理面における配慮の状況（生命倫理・安全対策等の遵守）

個人情報保護法、生命倫理・安全対策に関するガイドライン等に準拠し、倫理基準を遵守して研究を行っている。それぞれの研究分担者が倫理委員会に申請を行い承認された。

5. その他希望事項

特になし

6. 研究成果の発表（原著論文、講演）

2022年度のまとめ

1. 主任研究者分 中川栄二

論文16編（英文論文6編、和文論文5編、書籍5編）、国内学会発表30回、国際学会発表4回、シンポジウム国内4回・国際1回、講演25回、受賞2回

2. 研究班全体合計

論文39編（英文論文28編、和文論文7編、書籍14編）、国内学会発表79回、国際学会6回

(1) 英文論文

1. Hashimoto K, Baba S, Nakagawa E, Noriko Sumitomo, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Abe-Hatano C, Inoue K, Iida A, Sasaki M, Goto Y. 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. doi: 10.1016/j.braindev.2022.04.011.
2. Kato M, Kada A, Shiraishi H, Tohyama J, Nakagawa E, Takahashi Y, Akiyama T, Kakita A, Miyake N, Fujita A, Saito A, Inoue Y. Sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2022 Feb;9(2):181-192. doi: 10.1002/acn3.51505. Epub 2022 Jan 18.
3. Kuroda N, ..., Nakagawa E, et al. Impact of COVID-19 pandemic on epilepsy care in Japan: A national-level multicenter retrospective cohort study. *Epilepsia Open.* 2022 May 28;7(3):431-41. doi: 10.1002/epi4.12616. Online ahead of print.
4. 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. doi: 10.3389/fneur.2022.831126. eCollection 2022.
5. Chiba E, Kimura Y, Shimizu-Motohashi Y, Miyagawa N, Ota M, Shigemoto Y, Ohnishi M, Nakaya M, Nakagawa E, Sasaki M, Sato N. Clinical and neuroimaging findings in patients with lissencephaly/subcortical band heterotopia spectrum: a magnetic resonance conventional and diffusion tensor study. *Neuroradiology.* 2022 Apr;64(4):825-836. doi: 10.1007/s00234-021-02836-2. Epub 2021 Oct 25.
6. Fujii H, Sato N, Kimura Y, Mizutani M, Kusama M, Sumitomo N, Chiba E, Shigemoto Y, Takao M, Takayama Y, Iwasaki M, Nakagawa E, Mori H. MR Imaging Detection of CNS Lesions in Tuberous Sclerosis Complex: The Usefulness of T1WI with Chemical Shift Selective Images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022 Jul 14;43(8):1202-1209. doi: 10.3174/ajnr.A7573. Online ahead of print.
7. Kaga Y, Ohyama T, Goto Y, Aoyagi K, Ishii S, Inukai T, Aihara M. Impairment of autonomic emotional response for executive function in children with ADHD: A multi-modal fNIRS and pupillometric study during the Wisconsin Card Sorting Test. *Brain Dev.* 2022;44:438-445. doi: 10.1016/j.braindev.
8. Dai H, Kitami Y, Goto Y, Itoh M. 5-HT_{1A} Receptor Agonist Treatment Partially Ameliorates Rett Syndrome Phenotypes in *mecp2*-Null Mice by Rescuing Impairment

- of Neuron Transmission and the CREB/BDNF Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14025. doi.org/10.3390/ijms232214025.
9. Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Fukuoka M, Koike T, Otani H, Inoue K, Fukuda M, Kurahashi H, Nakamura K, Tominaga K, Matsubayashi T, Itoh M, Tanaka T. CDKL5 deficiency causes epileptic seizures independent of cellular mosaicism. *J Neurol Sci* 2022; 443: 120498. doi.org/10.1016/j.jns.2022.120498.
 10. Uda D, Kondo H, Tanda K, Kizaki Z, Nishida M, Dai H, Itoh M. Two siblings showing a mild phenotype of Joubert syndrome with a specific CEP290 variant. *Neuropediatrics* 2022. doi: 10.1055/a-1865-6890.
 11. Matoba K, Chihara N, Satake W, Tokuoka H, Otsuka Y, Ueda T, Sekiguchi K, Itoh M, Matsumoto R. Long-surviving adult siblings with Joubert syndrome harboring a novel compound heterozygous CPLANE1 mutation. *Neurol Genet* 2022; 8: e200031. doi.10.1212/NXG.000000000200031.
 12. Matsui K, Sato N, Idei M, Arakida M, Seino Y, Ishikawa JY, Nakagawa M, Akaho R, Nishimura K, Nomura T. An Automated Algorithm for Determining Sleep Using Single-Channel Electroencephalography to Detect Delirium: A Prospective Observational Study in Intensive Care Units. *Healthcare (Basel)*. 2022 Sep 15;10(9):1776. doi: 10.3390/healthcare10091776.
 13. Hazumi M, Matsui K, Tsuru A, Otsuki R, Nagao K, Ayabe N, Utsumi T, Fukumizu M, Kawamura A, Izuhara M, Yoshiike T, Kuriyama K. Relationship between COVID-19-specific occupational stressors and mental distress in frontline and non-frontline staff. *Heliyon*. 2022 Aug;8(8):e10310. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10310.
 14. Tsuru A, Matsui K, Kimura A, Yoshiike T, Otsuki R, Nagao K, Hazumi M, Utsumi T, Fukumizu M, Mukai Y, Takahashi Y, Sakamoto T, Kuriyama K. Sleep disturbance and health-related quality of life in Parkinson's disease: A clear correlation between health-related quality of life and subjective sleep quality. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022 May;98:86-91. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.04.014.
 15. Otsuki R, Matsui K, Yoshiike T, Nagao K, Utsumi T, Tsuru A, Ayabe N, Hazumi M, Fukumizu M, Kuriyama K. Decrease in Social Zeitgebers Is Associated With Worsened Delayed Sleep-Wake Phase Disorder: Findings During the Pandemic in Japan. *Front Psychiatry*. 2022 Jun 9;13:898600. doi: 10.3389/fpsy.2022.898600.
 16. Utsumi T, Yoshiike T, Kaneita Y, Aritake-Okada S, Matsui K, Nagao K, Saitoh K, Otsuki R, Shigeta M, Suzuki M, Kuriyama K. The association between subjective-objective discrepancies in sleep duration and mortality in older men. *Sci Rep*.

- 2022 Nov 4;12(1):18650. doi: 10.1038/s41598-022-22065-8. (査読有り)
17. Shinozaki Y, Leung A, Namekata K, Saitoh S, Nguyen HB, Takeda A, Danjo Y, Morizawa YM, Shigetomi E, Sano F, Yoshioka N, Takebayashi H, Ohno N, Segawa T, Miyake K, Kashiwagi K, Harada T, Ohnuma S, *Koizumi S. Astrocytic dysfunction induced by ABCA1 deficiency causes optic neuropathy. *Sci. Adv.* 2022 November;8(44):eabq1081. doi: 10.1126/sciadv.abq1081.
 18. Yagasaki H, Sano F, Narusawa H, Watanabe D, Kaga Y, Kobayashi K, Asano Y, Nagata M, Yonei A, Inukai T. Compound heterozygous variants of the NARS2 gene in siblings with developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2022 August;188(8):2466-2471. doi: 10.1002/ajmg.a.62873.
 19. Watanabe Y, Sano F, Fukao T, Shimizu T, Sawanobori E, Kobayashi A, Fujioka K, Yagasaki H, Inukai T, Kaga Y. Arterial spin labeling perfusion imaging in an infant with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A case report. *Brain dev.* 2022 Jun; 44 (6): 405-409. doi: 10.1016/j.braindev.2022.03.001.
 20. Danjo Y, Shigetomi E, Hirayama YJ, Kobayashi K, Ishikawa T, Fukazawa Y, Shibata K, Takanashi K, Parajuli B, Shinozaki Y, Kim SK, Nabekura J and *Koizumi S. Transient astrocytic mGluR5 expression drives synaptic plasticity and subsequent chronic pain in mice. *J Exp Med*, 2022 April ;219 (4): e20210989. doi: 10.1084/jem.20210989.
 21. Mitsuyoshi Nakatani, Morito Inouchi, Masako Daifu-Kobayashi, Tomohiko Murai, Jumpei Togawa, Shunsuke Kajikawa, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Takeharu Kunieda, Satoka Hashimoto, Motoki Inaji, Hiroshi Shirozu, Kyoko Kanazawa, Masaki Iwasaki, Naotaka Usui, Yushi Inoue, Taketoshi Maehara, Akio Ikeda, Ictal direct current shifts contribute to defining the core ictal focus in epilepsy surgery、Brain Commun、2022 Sep、4(5):fcac222、10.1093/braincomms/fcac222. eCollection 2022.
 22. Iwasaki M, Iijima K, Takayama Y, Kawashima T, Tachimori H, Kimura Y, Yokosako S, Kosugi K, Kaneko Y. Predictors of Seizure Outcome after Repeat Pediatric Epilepsy Surgery: Reasons for Failure, Sex, Electrophysiology, and Temporal Lobe Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022; 62: 125 - 132
 23. Saito Y, Sugai K, Iwasaki M, Atobe M, Sato N, Kakita A, Saito Y, Ohtsuki T, Sasaki M. Periodic cycles of seizure clustering and suppression in children with epilepsy strongly suggest focal cortical dysplasia. *Dev Med Child Neurol*. 2022, Epub ahead of print10.1111/dmcn.15365.
 24. Takayama Y, Ikegaya N, Iijima K, Kimura Y, Kosugi K, Yokosako S, Kaneko Y, Yamamoto T, Iwasaki M. Is Hippocampal Resection Necessary for Low-Grade Epilepsy-Associated Tumors in the Temporal Lobe? *Brain Sciences*. 2022,

138110.3390/brainsci12101381

25. Takayama Y, Kimura Y, Iijima K, Yokosako S, Kosugi K, Yamamoto K, Shimizu-Motohashi Y, Kaneko Y, Yamamoto T, Iwasaki M. Volume-Based Radiofrequency Thermocoagulation for Pediatric Insulo-Opercular Epilepsy: A Feasibility Study. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2022, 23; 241 - 249, 10.1227/ons.000000000000294.
26. Sano T, Kawazoe T, Shioya A, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Maruo K, Nishino I, Hoshino M, Murayama S, Saito Y. Unique Lewy pathology in myonic dystrophy type 1. *Neuropathology*. 2022 ;42(2):104-116. doi: 10.1111/neup.12790.
27. Hashimoto Y, Kuniishi H, Sakai K, Fukushima Y, Du X, Yamashiro K, Hori K, Imamura M, Hoshino M, Yamada M, Araki T, Sakagami H, Takeda S, Itaka K, Ichinohe N, Muntoni F, Sekiguchi M, Aoki Y. Brain Dp140 alters glutamatergic transmission and social behaviour in the mdx52 mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Prog Neurobiol*. 2022 ;216:102288. doi: 10.1016/j.pneurobio.2022.102288.
28. Fujiyama T, Takenaka H, Asano F, Miyanishi K, Hotta-Hirashima N, Ishikawa Y, Kanno S, Seoane-Collazo P, Miwa H, Hoshino M, Yanagisawa M, Funato H. Mice Lacking Cerebellar Cortex and Related Structures Show a Decrease in Slow-Wave Activity With Normal Non-REM Sleep Amount and Sleep Homeostasis *Front Behav Neurosci*. 2022 ;16:910461. doi: 10.3389/fnbeh.2022.910461.

(2) 和文論文

1. 中川 栄二. てんかんの移行期医療. 脳と発達. 2022 ; 54(3) : 2.
2. 中川 栄二. 天候とてんかん発作. ともしび. 2022 ; 6 : 14.
3. 中川 栄二. 小児てんかんに併存する障害. 小児科. 2022 ; 63(9) 1008-1016.
4. 中川 栄二. 学校等におけるてんかん発作時の口腔用液 (ブコラム) 投与について. ともしび. 2022 ; 10 : 14.
5. 中川 栄二. てんかん. 成人患者における小児期発症慢性疾患. 小児内科. 2022 ; 54(9) 1562-1567.
6. 佐野史和, 繁富英治, 小泉修一. てんかん病態とニューロングリア連関. 日本臨牀. 2022年12月; 80 (12): 1916-1920.
7. 長岡大樹, 谷口豪, 庄司瑛武, 岡村由美子, 山本有沙, 近藤伸介, 笠井清登. 心因性症状の存在を見出すことで QOL 改善に繋がった非けいれん性てんかん重積状態 (NCSE) の 1 例. 総合病院精神医学 34 : 175-184, 2022

(3) 書籍

1. 新分類・新薬でわかる小児けいれん・てんかん診療 V章 医療ケアのプランと実行
中川 栄二. 精神症状、発達障害の薬物療法 P. 348-357 中山書店（東京） 編集 浜野
晋一郎 2022年5月6日発行
2. 国立精神・神経医療研究センター 脳神経小児科診断・治療マニュアル 改定第4版
編著：佐々木 征行、中川 栄二、小牧 宏文. 2022年5月20日発行
3. 中川 栄二. 小児難治性てんかん治療の進歩 週刊医学のあゆみ 小児医療の最先端 第
282巻第5号 P. 463-470 企画：五十嵐 隆 医歯薬出版株式会社
2022年7月30日発行
4. 中川 栄二. 発達障害を伴う小児てんかん患者の治療の実際. ペランパネルによるてんか
ん治療のストラテジー第2版 P. 90-96 編集：高橋幸利 先端医学社
2022年9月30日発行
5. 中川 栄二. 小児期によくみられる精神疾患 てんかん 精神疾患診療. 日本医師会雑誌
第151巻特別号(2) S185-S187. 編集：尾崎紀夫、中込和幸、村井俊哉
2022年10月15日発行
6. 伊藤雅之. 有馬症候群（脳-眼-肝-腎症候群）. 腎臓症候群（第3版）. 東京，日本臨床
社. 258-263pp, 2022年10月.
7. 伊藤雅之. Rett症候群. 小児疾患診療のための病態生理3（改訂第6版）. 小児内科，東
京，東京医学社，2022年12月.
8. 伊藤雅之. 細胞のメカニズムと神経疾患. 我が国での神経系繊毛症候群の現状（ジュベ
ール症候群）. CLINICAL NEUROSCIENCE. 東京，中外医学社，553-556pp, 2022年5月.
9. 加賀佳美，稲垣真澄. 知的発達症、自閉スペクトラム症 第7章 てんかんでみられる
精神症状と心理学的課題. てんかん専門医ガイドブック改訂第2版. 日本てんかん学会
編、診断と治療社 p342-344, 2020. 12. 25
10. 石井雅通、波多野賢二. FHIR を用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み. 新
医療. 2022年6月.
11. 谷口豪、宮川希、加藤英生. 精神症状を伴うてんかん患者の治療の実際：ペランパネル
によるてんかん治療のストラテジー(第2版). 先端医学社，東京，pp119-123, 2022
12. Ikegaya N, Iwasaki M. Vascularization of the Insula: Key points for Safe
Epilepsy Surgery. In: Nguyen D, Isnard J, Kahane P (eds.), Insular Epilepsies.
Cambridge University Press 2022. pp. 26-30

(4) 受賞

1. 加藤英生、宮川 希、谷口 豪、中川栄二. 第55回日本てんかん学会
「多彩な発作症状とてんかん発作との鑑別が困難な焦点てんかんの1例」
「高橋剛夫賞（優秀演題賞）」受賞

2. 中川栄二 第76回国立病院総合医学会 2022年10月7日 熊本
『てんかん診療支援コーディネーター認定制度の進捗状況』「ベストポスター賞」受賞

7. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

出 願 なし

分担研究

てんかん診療支援コーディネーター認定制度
の進捗状況

国立精神・神経医療研究センター病院 てん
かん診療部 中川栄二

(はじめに) てんかん診療の均てん化をはか
るために、厚労省のてんかん地域診療連携体
制整備事業が 2015 年からモデル事業として
開始された。3 年間のモデル事業を経て、2018
年から本事業となった。各都道府県で医療機
関 1 か所がてんかん地域診療拠点機関として
指定される事業である。2022 年度には 28 か
所のてんかん診療拠点が整備された。てんか
ん地域拠点病院として業務を円滑に遂行する
ため、てんかん診療支援コーディネーターの
詳細な定義、業務、研修方法、認定制度につ
いての構築を行った。

(目的と方法) てんかん地域診療連携体制整
備事業における、てんかん診療コーディネー
ター業務の整備、研修方法、認定制度につ
いての進展状況について報告する。

(結果) てんかん診療支援コーディネーター
の要件は、てんかん診療に従事する者であっ
て、精神障害者福祉に理解と熱意を有するこ
と、てんかん患者及びその家族に対し相談援
助を適切に実施する能力を有すること、医療・
福祉に関する国家資格を有することである。
てんかん診療支援コーディネーターは、関係
機関(精神保健福祉センター、管内の医療機
関、保健所、公共職業安定所等)との連携・調
整を図ることを業務として求められている。
てんかん診療支援コーディネーター認定のた
めの条件として、3 時間以上のてんかんに関
する下記の講義・研修を 3 年間に 6 回以上受
講することが認定条件となる。てんかん地域

診療連携体制整備事業が行う研修会(年 2 回
開催)、全国てんかんセンター協議会(JEPICA)
での研修会、国内外てんかん学会などであ
る。てんかん診療支援コーディネーター認定
制度の普及により、てんかん地域診療連携の
促進と治療の均てん化を目指す。

(2) 自閉スペクトラムを併存するてんかんに
おける新規抗てんかん薬の効果と影響
国立精神・神経医療研究センター病院 てん
かん診療部 中川栄二

(はじめに) 発達障害ではてんかんの併存率
が高く、てんかんに加えて発達障害が併存する場
合の抗てんかん薬投与の選択は、併存する精神・
神経症状を考慮した薬剤選択が必要である。
ペランパネル(PER)は、既存の薬剤とは異なる
新しい作用機序を有した薬剤である。グル
タミン酸によるシナプス後 AMPA 受容体の活
性化を選択的に阻害して、神経の過興奮を抑
制する、非競合的 AMPA 受容体拮抗薬である。
抗てんかん作用に加え、認知機能を高める報
告がある。ラコサミド(LCM)は、電位依存性
Na⁺の緩徐な不活性化を選択的に促進するこ
とで、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化
させる薬剤である。精神安定作用が期待され
る新規抗てんかん薬である。

(目的) 自閉スペクトラム症(ASD)を併存す
るてんかんに対する PER と LCM の発作抑制効
果と有害事象について検討した。当院倫理委
員会の同意を得た。

(対象と方法) 当院てんかん・発達障害外来
を受診したてんかん患者で発達障害を併存し、
PER、LCM を投与している患者を対象にした
(2016 年 5 月～2022 年 3 月)。てんかん発作
消失とてんかん発作頻度 50%以上減少を治療

効果ありと判断した。てんかん発作頻度 25%以下の発作減少は変化なしと評価した。

(結果) PER 使用てんかん症例総数は 106 例であった。発作抑制は 67%で効果を認めた。効果なしは 34%であった。ASD 併存てんかん患者における PER 使用症例数は 30 例であった。男女比 22 : 8、平均年齢は 18.6 歳 (5-35 歳)。罹病期間平均は 13.5 年 (1-35 年)、併用抗てんかん薬剤数の平均は 4.1 剤 (1-7 剤) であった。ASD 併存てんかんにおける発作完全抑制は 10%、50%以上発作抑制した割合は 57%で、67%に効果を認めた。効果なしは 30%であった。主な PER 中止理由は、易興奮性、傾眠であった。LCM 使用てんかん症例総数は 88 例で 59%に発作抑制効果を認めた。ASD 併存患者における LCM 使用症例数は 29 例であった。男女比 22 : 7、平均年齢は 19.2 歳 (6-39 歳)、罹病期間の平均 14.7 年 (2-35 年) であった。抗てんかん薬剤数の平均は 4.0 剤 (1-7 剤) であった。ASD 併存における LCM の治療効果は 58%であった。効果なしは 24%であった。主な副作用は浮動性めまい、傾眠であった。

(考察) 自閉スペクトラムにてんかんが併存する場合の抗てんかん薬投与の選択は、併存する精神・神経症状を考慮した薬剤選択が必要である。新規抗てんかん薬の PER は易刺激性や攻撃性の副作用が報告されているが、少量から開始し緩徐に増量することで有害事象を防ぐことが可能であった。LCM は、Na⁺チャンネル阻害作用薬であり気分調整作用として情緒を安定させる作用が期待できるが、有害事象として浮動性めまい、傾眠などがあるため省力から開始し緩徐に増量することで有害事象を予防することが可能であった。

てんかん臨床情報データベースおよび脳神経外科データベースの構築

岩崎 真樹

国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経外科

【諸言】

本研究では、当センターにおけるてんかんを対象とした臨床研究、共同研究および治験を促進することを目的に、患者データベースの構築を進めている。

以下、脳神経外科データベースとてんかんセンターデータベースの2点に分けて記載する。

1. 脳神経外科データベース： 外科治療の対象となる難治てんかんは術前精査による豊富な臨床情報を有している。また、外科的に切除される脳検体は研究用試料として非常に貴重である。これらを有効に利活用する仕組みが求められる。
2. てんかんセンターデータベース： 共同研究や治験を促進するためには、継続的に十分な大きさのデータベースを構築する仕組みが求められる。診断分類等には汎用性の高い用語を用い、必要度の高い項目を選択してデータとする必要がある。患者基本情報の取得は容易だが、医師の判断を要する診断項目についてどのように一定の質を担保しつつ入力を進めるかが課題である。

【方法】

1. 脳神経外科データベース
データベースソフトウェア (Microsoft Access®) を用い、手術情報と診断情報、合併症情報、患者転帰を別のテーブルとして登録し、リレーションを持たせた。要望

に応じて研究用にデータを提供できるクエリを作成した。患者基本情報、術前検査情報 (MRI、脳波など)、術後の発作転帰、病理所見、手術分類を加え、国際抗てんかん連盟 (ILAE) の 2017 年新てんかん分類(1) に基づいた診断項目を、術前サマリーから収集する体制を構築した。また、データビジュアライゼーションソフト (Tableau®) を活用して、手術件数の推移や転帰などの視覚化を試みた。

手術検体の利活用を促進するために、NCNP バイオバンクと連携し、同意取得できた外科治療患者を全例バイオバンクに登録する仕組みを運用した。標本は、ホルマリン固定と凍結保存が解剖学的に対応するように切り出され、将来的に病理学的所見と分子遺伝学的所見が対応するようにした。

2. てんかんセンターデータベース
バイオリソース部の支援を得て、診療支援システムから外来新患と入院新患の基本情報をデータベース化するワークフローを構築した。2017 年新てんかん分類に基づいた診断情報を、診療支援システム上のテンプレートから収集できるようにした。

【結果】

1. 脳神経外科データベース
1999 年以降 2023 年 3 月 31 日までで臨床診断と術式を含む 2364 件のデータベースとなっている。2017 年 4 月以降は新てんかん分類に基づいた診断項目を追加して前向きに登録を進めている。当センター内の共同研究者に共有することで、外科症例を対象にした臨床研究の発案・遂行に役立てた。NCNP バイオバンクとの連携体制を構築し、手術適応のある難治てんかん患者の登録を 2017 年 6 月に開始し、2022 年 11 月 18 日現在、同意取得者 529 名で、脳試料 425 検体、血漿 386 検体、血清 221 検体が登録されている。研究課題「分子遺伝学的・病理

学的・画像的解析による低悪性度てんかん原性腫瘍および関連する皮質形成障害の診断に関する研究」「多機関共同研究によるマルチオミックス解析に基づく脳腫瘍の発生・進展の分子機構の解明」などにて利活用されている。

2. てんかんセンターデータベース

医療情報室およびバイオリソース部研究補助員との協力体制を築き、2017年の新しいてんかん国際分類に準拠したデータベースへの新しい登録体制を2017年6月から開始した。2017年6月～2022年9月の集計で、外来延べ患者数 5470名、入院延べ患者数 7154名のデータベースとなっている。外来帳簿と共通して抽出される患者は50～72%である。電子カルテ上のテンプレートをを用いた収集した診断情報は、2022年9月現在 667件である。

【考察】

1. 脳神経外科データベース

2017年の国際抗てんかん連盟 (ILAE) による新しいてんかん国際分類に続いて、2022年にはてんかん症候群分類が発表された。近年は国際分類に準拠した学術発表が強く求められており、素早い対応が必要である。診断情報の収集はまだ十分ではなく、周知を拡げるなど工夫が必要である。バイオバンクとの連携により、外科検体を用いた共同研究への発展が期待される。難治てんかんに特化した脳試料のバンクは世界的にも貴重であり、今後も継続していく必要がある。利活用を促進するための、工夫を重ねていく。

2. てんかんセンターデータベース

現状では、診断情報が保険病名に限られている点が課題である。テンプレートを用意することで一部の患者については、質の高い診断情報を収集できているが、全体の10%程度にすぎない。より簡便に診断情報

を収集するための工夫が必要である。

【結論】

バイオバンク・バイオリソース部との連携により、研究試料の二次利用を容易にした。医師の負担を最小限に抑えたデータベース構築については、更に方法を検討する必要がある。また、データベースの二次利用を容易にする体制の構築も求められる。

参考文献

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, et al: ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58: 512-521, 2017
2. Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshe SL: Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia* 63: 1330-1332, 2022
3. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, et al: Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 63: 1333-1348, 2022

3-6 レセプトデータを使用したてんかんの治療実態調査

分担研究者

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

齋藤 貴志

【緒言】 てんかんの診療を適切に行ない、必要な医療資源を把握するためには、てんかんの患者数を把握し、実際にどのような診療が行われているかを把握することが基礎的資料として必要である。これまで、本法では全国的なてんかんの疫学的調査が行われたことがなく、市町村¹または県単位²のもので、2000年代になってからはほとんど行われていない。レセプトデータを用いて、治療の実態を明らかにする。まず、レセプトデータを用いて、小児てんかん患者を定義する方法を確立し、疫学を明らかにする。その上で、てんかんの治療の実態、抗てんかん薬使用状況の時間的推移、合併症に対する治療の実態を明らかにする。

【方法】 JMDCより取得したレセプトデータベースの登録者のうち、2018年1月から12月のいずれかの期間に登録されて、2018年12月に18歳未満となる患者を母集団とした。レセプトデータベースの病名は、保険請求上の病名であるため、より実際のてんかん患者数に近い推計とするため、てんかん患者を以下の(1)を満たし、(2)または(3)に合致する場合と定義した。
(1)ICD-10により、レセプト上てんかん(G40)の病名が付与されていること。
(2)2018年にてんかん指導料、迷走神経刺

激装置管理料の請求、(3)2018年の前2年間、後1年を含む期間(2016年から2019年)のうち、4週間以上の抗てんかん薬の処方を受けた。てんかんの患者数を3年ごとの年齢層で算出し、これらの患者に行われた抗てんかん薬の数や、合併症の割合などをレセプトに記載された病名から算出した。

【結果】 17歳以下のてんかんの有病率は全体で6.07(95%信頼区間 5.91-6.16)、男性6.37(6.16-6.51)、女性5.75(5.56-5.89)と統計学的に有意な差があり、3歳ごとの年齢層では12歳以上で統計的に有意な男女差が見られた。治療や検査の実態からは、低年齢発症のてんかん患者では、その他の年齢層の患者に比べ、多剤の抗てんかん薬を内服している患者が多く、内服抗てんかん薬に限らない治療が行われ、検査の頻度も高いことが明らかになった。併存症はICD-10による病名コードのみでの集計のため、診断の正確性に注意が必要だが、知的発達症20.7%、自閉スペクトラム症19.3%、脳性麻痺12.6%などの割合が多かった。知的発達症、自閉スペクトラム症、注意欠如多動症、学習障害、脳損傷の割合は有意に男児に多く、脳形成異常、染色体異常の割合は有意に女児に多かった。

【考察】 今回の結果で得られた有病率は、これまでの報告に概ね合致するものであった³。てんかんの有病率は12歳以上で優位に男性に多かった。これまでにもてんかん患者が男性患者に多いという報告が散見され³、それを支持する結果となった。治療や検査の実態からは、低年齢発症のてんかん患者では、その他の年齢層の患者に比べ、多剤治療や抗てんかん薬以外の治療の割合が検査の頻度も高かったことは、低年齢時

のてんかんが重症あるいは難治であることを反映していると考えられ、他の年齢層よりも多くの医療資源を必要としていることが示された。知的発達症、自閉スペクトラム症の割合が高いことは、小児期のてんかん患者の支援には、このような併存症に対する対策も同時に必要なことを示している。またてんかんの有病率の男女差の一因として、併存症の男女差(自閉スペクトラム症が男児に多いこと)が一因となっている可能性がある。

【結論】 今回の結果は、これまでのてんかんの疫学的な報告と一致するものである。また、幼児は青年よりも多くの医療資源を受け、てんかんの手術は十分に活用されていないことが示唆された。今後、さらに調査を進めることで、てんかんの管理の改善や対策の開発に役立つと思われる。

【参考文献】

1. Okamoto K, Fukuda M, Saito I, Horiuchi I, Okazawa T, Ishii E. Incidence of childhood epilepsy: A population-based study in rural Japan. *Brain Dev.* 2018;40(10):904-908.
2. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of Childhood Epilepsy and Distribution of Epileptic Syndromes: A Population-based Survey in Okayama, Japan. *Epilepsia.* 2006;47(3):626-630.
3. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of

international studies. *Neurology.* 2017;88(3):296-303.

研究課題番号:4-5

研究課題：てんかんの成立機序の解明と診断開発のための画像研究

分担研究者所属：NCNP 病院 放射線診療部

分担研究者氏名：佐藤典子

緒言：MRI の 3 DTI 強調画像を用いた解析法に VBM (voxel-based morphometry) があり、灰白質や白質の volume の増減や、臨床指標との相関をボクセル単位で評価可能であるが、小児においては MRI の正常データベースを構築する困難さから、成人に比べて解析研究が進んでいない。我々は小児データベースを作成し、小児てんかん疾患の VBM 解析を行い、その病態の究明に貢献する。小児交代制片麻痺は $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase } \alpha 3$ subunit gene である *ATP1A3* 変異による生じる稀な神経発達障害をきたす疾患である。症状は運動や認知障害、てんかんなど多岐にわたる。希少疾患故に VBM (voxel-based morphometry) 解析を行った論文はごくわずかで、解析の結果も一定していない。今回我々は小児交代制片麻痺と正常対照者とで VBM 解析を行い、また臨床症状との相関も検討した。

対象と方法：遺伝子学的に診断が確定され、かつ MRI の 3 DTI 強調画像が撮像されている 30 歳以下の乳幼児の小児交代制片麻痺患者 9 人とコントロール 14 人を対象とした。MRI の 3 DTI 強調画像を用いた VBM 解析にて、疾患群とコントロールで灰白質、白質の群間比較を行った。また運動機能やてんかんの重症度との相関も検討した。

結果：疾患群では、海馬と小脳虫部、小脳半球内側に灰白質体積が優位に減少していた。

また運動機能においては、小脳の灰白質と深部白質で負の相関が、認知機能では左の島皮質で負の相関が認められた。またてんかんの重症度と両側の海馬に負の相関を認めたが、小脳には相関を認めなかった。

討論：*ATP1A3* 変異は小脳皮質に最も強く表現されるといわれており、今回の解析はそれを反映していると思われる。

結論：MRI の VBM 解析は小児交代制片麻痺の臨床や病態の推測に有用な手段と思われる。

参考文献：

1. M. Sasaki, et al. Progressive Brain Atrophy in Alternating Hemiplegia of Childhood. MOVEMENT DISORDERS CLINICAL PRACTICE 2017; 406 doi:10.1002/mdc3.12451
2. M. Severino, et al. White matter and cerebellar involvement in alternating hemiplegia of childhood. Journal of Neurology 2020;267:1300-1311 doi.org/10.1007/s00415-020-09698-3
3. R. Ghusayni, et al. Magnetic resonance volumetric analysis in patients with alternating hemiplegia of childhood: a pilot study. European journal pediatric neurology 2020; 26: 15-19.

成人・高齢者てんかんの
臨床病態と治療の解析

金澤 恭子¹、山田 知香²、藤井 裕之³
森本 笑子⁴、木村 有喜男³、池谷 直樹⁵
塚本 忠¹、斎藤 貴志⁶、佐藤 典子³
岩崎 真樹⁷、高橋 祐二¹、中川 栄二⁶

国立精神・神経医療研究センター病院
脳神経内科¹、放射線科³
脳神経外科⁷、小児神経科⁶
東京女子医科大学東医療センター
脳神経外科²
大阪市立大学大学院 医学研究科
放射線診断学・IVR 学⁴
横浜市立大学附属病院 脳神経外科⁵

諸言

超高齢社会とともに、認知症、てんかん、免疫介在性神経疾患等の神経疾患の有病率はこの20年間で倍増している。

方法

最遅発性統合失調症発症24年後に、短期間に新出・縮小を繰り返す大脳病変を認めた抗NAE抗体陽性の症例について検討した(1)。

結果

症例は、84歳女性。

60歳時、被注察妄想、幻聴が出現し、閉居傾向となった。当院精神科を受診し、最遅発性統合失調症と診断。薬物療法で妄想に行動が左右されなくなり、自宅退院。以後は精神的には安定していた。

79歳時、妄想を認めることがあった。

84歳時、転倒を契機に撮像されたMRIで大脳皮質～白質に異常信号を認め、当科を紹介受診。精査加療目的に入院。

MMSE 25/30、FAB 13/18。軽度のパーキンソンニズム、口唇ジスキネジア、右難聴があり、

やや多幸的であった。

検査所見：甲状腺機能：異常なし。抗Tg、抗TPO、抗NAE抗体：陽性。髄液検査：異常なし。頭部MRI：両側前頭葉内側・底部、側脳室周囲のFLAIR高信号病変。慢性経過の抗NAE抗体陽性脳炎と診断。対応する神経所見に乏しく無治療で経過観察の方針。

2ヵ月後、頭部MRIで前頭葉の病変は縮小。4ヵ月後、右側頭葉に新たな病変が出現。退院から7ヶ月後、全身性けいれんがあり、抗てんかん薬が開始。その1ヶ月後、意識障害で当科に再入院。2日目の脳波で右優位の鋭徐波が出続けており、DZPの投与で頓挫。頭部MRIで左島皮質・側頭頭頂葉にFLAIR高信号の新規病変。FDG-PETで病変部位を含め左半球に集積増加。抗NAE抗体陽性脳炎によるNCSE、非痙攣性てんかん重積と考え、fPHT、PHTを投与、その後LCMへ置換。IVMP3クール実施し、意識状態は1週間後より改善。28日目、経口摂取再開。

考察

橋本脳症のMRIは正常か、非特異的な白質変化を示し、治療に伴い白質病変が縮小することもあると報告されている(2-5)。本症例も急性経過の意識障害を認めた際は治療後に病変が縮小したが、初診時から無治療にもかかわらず病変が縮小した点の特徴的であった。全統合失調症のうち、60歳以上で発症する最遅発性統合失調症患者の割合は2.3%と報告されている(6)。橋本脳症で精神症状を認めた患者46人のうち、急性精神症状は12人、抑うつ症状は11人に認め、統合失調症様の症状は1人に認めたと報告されている(7)。統合失調症と診断されていた橋本脳症の症例の既報告では、MRI異常所見は乏しいことが多いが、本症例では明らかな異常を認めた(8-10)。既報告では全例で抗精神病薬では精神症状のコントロールがつかずステロイドを

投与され著効したが、本症例では精神症状は軽度残存したが、抗精神病薬への反応性は良好だった。精神症状の発症が高齢だった点も既報告とは異なる経過だった。

本症例で起きた統合失調症は、橋本脳症とは別に起きた可能性も残るが、経過が良好な統合失調症ではMRIや抗体検査をする機会がそもそも少ないと考えられ、本症例のように一見経過が良好な統合失調症と診断されている患者の中にも橋本脳症の患者が潜在的にいるかもしれないということに留意を要する。

結論

最遅発性統合失調症の経過中に新出・消退を繰り返す大脳病変を呈した抗NAE抗体陽性脳炎の84歳女性例を経験した。無治療にもかかわらず、経時的なMRIでの大脳病変の変化が大きかった点が特徴的であった。橋本脳症の中に、慢性経過の精神症状で統合失調症と診断されている場合があり、本症例も橋本脳症で一元的に説明できる可能性がある。

参考文献

1. 石原 資, 弓削田 晃弘, 金澤 恭子, 久保田 智香, 米田 誠, 高橋 祐二. 最遅発性統合失調症(VLOS)発症 24 年後に, 短期間に新出・縮小を繰り返す大脳病変を認めた抗 NAE 抗体陽性の 84 歳女性例. 第 240 回日本神経学会関東・甲信越地方会; web 開催. 2022.3.5.
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404.
3. Matsunaga A, Ikawa M, Kawamura Y, Kishitani T, Yamamura O, Hamano T, et al. Serial brain MRI changes related to autoimmune pathophysiology in Hashimoto encephalopathy with anti-NAE antibodies: A case-series study. *J Neurol Sci.*

2019;406:116453.

4. Chen N, Qin W, Wei C, Wang X, Li K. Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: report of two cases. *J Neurol Sci.* 2011;300(1-2):169-72.
5. Uwatoko H, Yabe I, Sato S, Abe M, Shirai S, Takahashi I, et al. Hashimoto's encephalopathy mimicking a brain tumor and its pathological findings: A case report. *J Neurol Sci.* 2018;394:141-3.
6. Abou Kassm S, Limosin F, Naja W, Vandel P, Sánchez-Rico M, Alvarado JM, et al. Late-onset and nonlate-onset schizophrenia: A comparison of clinical characteristics in a multicenter study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36(8):1204-15.
7. Menon V, Subramanian K, Thamizh JS. Psychiatric Presentations Herald Hashimoto's Encephalopathy: A Systematic Review and Analysis of Cases Reported in Literature. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;8(2):261-7.
8. Endres D, Perlov E, Riering AN, Maier V, Stich O, Dersch R, et al. Steroid-Responsive Chronic Schizophreniform Syndrome in the Context of Mildly Increased Antithyroid Peroxidase Antibodies. *Front Psychiatry.* 2017;8:64.
9. Prat S, Jouan Y, Magnant J, Graux J, El-Hage W. Hashimoto encephalopathy diagnosis after 40 years of a schizophrenia-like disorder. *Schizophr Res.* 2012;139(1-3):269-70.
10. Haider AS, Alam M, Adetutu E, Thakur R, Gottlich C, DeBacker DL, et al. Autoimmune Schizophrenia? Psychiatric Manifestations of Hashimoto's Encephalitis. *Cureus.* 2016;8(7):e672.

てんかん臨床情報データベースの整備

分担研究者 波多野賢二
国立精神・神経医療研究センター 医療情報室

緒言

センター病院に電子カルテが導入され約 10 年が経過し、蓄積される診療情報の量的・質的な価値は日々大きなものになっている。近年進歩がめざましい AI の診療への活用の試みも多く行われるようになり、診療情報の活用のニーズが益々大きくなっている。てんかんグループでは、診療科横断的な患者台帳の整備が進んでおり、電子カルテの診療情報を活用した効率的な疾患データ収集・管理が望まれている。また、**Real World Data** としての電子カルテの診療情報やレジストリデータの活用が注目され、多施設の診療情報収集プロジェクトが立ち上がっている。

本分担研究では、てんかんの診療・疾患研究に有効に活用しうる、インハウスてんかん患者データベースの整備および、データの効率的な収集・有効な活用のための課題について検討する。病院電子カルテシステムの診療データを、リアルワールドデータとして外部の疾患レジストリ・症例データベースと連携し、二次活用を可能にするシステムの開発整備と課題検討を行う。

方法

1. てんかんグループで作成・管理されている患者台帳の運用支援：台帳の基礎データとして提供している病院情報システムの患者データの精緻化と、管理の効率化および、台帳データの活用に向けた開発および検討を行う。
2. 病院情報システムの診療情報の活用：電子カルテデータの二次活用について、参画中の NC 電子カルテデータ収集基盤構築プロジェクト (JASPEHR) や他の多施設プロジェクトの現況と課題の検討を行う。

結果

病院情報システムから抽出する患者の名簿に、病名のコード・属性情報を追加することで、てんかん患者の判別が容易になり、データベース

登録患者の選択作業の効率化とデータベース情報の精緻化が図られた。台帳のデータベース環境を、デスクトップアプリケーション (Access) から、診療系ネットワークに配置するリレーショナルデータベースサーバ (MS SQL Server) へ試験的に移行し、それによりデータ管理機能とセキュリティが向上することを確認した。

JASPEHR プロジェクトにおいては、2015 年度以降の当センター病院受診患者 (約 50,000 人) の診療データ (基本情報・受診情報・処方・検体検査。病名等) をオンラインでデータセンターに送信する環境が整備された。このプロジェクトでは、電子カルテのテンプレート記載データを HL7 FHIR 標準形式で収集するシステム基盤構築にも取り組んでおり¹⁾、R4 年度までに試験的なテンプレートの実装とデータ抽出を実施している。

考察

てんかん患者台帳はすでに 6000 人余りの患者の基本属性および診断データが収集されており、今後このデータを診療・疾患研究に活用できる環境の整備を検討していきたい。

JASPEHR プロジェクトは当センター病院の診療データを外部データセンターと連携する初めての事例であり、システム導入の目的のひとつである診療データ利活用が実現した。データは SS-MIX2 標準ストレージと呼ばれる標準形式で出力されるが、データの不備・欠落等の問題があり、継続的なメンテナンスが必要とされている。

結論

病院情報システムのデータを活用し、てんかんのインハウスデータベースの支援および、多施設診療データベースへのデータ送信の環境を整備するとともに、解決すべき課題について検討を行った。

参考文献

1. 石井雅通、波多野賢二、FHIR を用いた診療テンプレート情報標準化への取り組み、新医療、2022 年 6 月。

難治性てんかんの分子病理学的病態解明

国立精神・神経医療研究センター神経研究所
疾病研究第二部

伊藤雅之、北見欣一

【緒言】

ジュベール症候群関連疾患 (JSRD) は新生児期・乳児期の筋緊張低下、中枢性呼吸異常、眼球運動異常、精神運動発達障害、小脳虫部欠損、脳幹形成異常を主兆候とする疾患群で、有馬症候群やSenir-Loken症候群、COACH症候群などを含む。これまで、てんかんの併発は極めて稀であると報告されている。

本研究では、45家系52例のJSRD患者データからてんかん併発例の臨床遺伝学的特徴を抽出し、てんかん原性の要因を明らかにする。さらに、JSRD患者データから発見した新規原因遺伝子の病因性とてんかん原性を分子生物学的に解明する。

【方法】

2014年7月から2021年6月までに診断依頼があった45家系52例について、臨床と画像情報による臨床診断と遺伝子解析を行った。

臨床診断はJSRD診療ガイドライン2018に従って行った。また、特徴的な臨床像を抽出した。

遺伝子解析は、全エクソーム解析とサンガー法による遺伝子解析を行った。

(倫理面の配慮) 生体試料を用いた遺伝子解析については、すでに当センターの倫理問題検討委員会の承認を得ている。また、遺伝子解析にあたって患者あるいは代諾者への説明と同意のもとに行った。

本研究の生物学的研究は当該施設に設置されている組換えDNA実験安全委員会および小

型実験動物倫理審査委員会の承認のもとで行なった。

【結果】

45家系52例のJSRD患者の臨床遺伝学的解析の結果、13例にてんかん併発があった(25%)。これまで報告されていた割合より高く、本邦の患者ではてんかん併発例が多いことがわかった。このうち5例は*CEP290*であり、これまで報告がない。それ以外に*TMEM67*が1例、*TCTN1*が1例、病因性不明の未知遺伝子(VUS: variants of uncertain significance)が6例であった。

また、52例のうち既報告の遺伝子異常(*ARL13B*、*CC2D2A*、*CEP290*、*ZNF423*、*KIAA0586*、*AHI*、*OFD1*)以外の12例に11個のVUSが見つかった。これらVUSについて、病因性を解明するために分子生物学的研究をおこなった。その結果、6遺伝子については*in vitro*での細胞内局在を解明し、8遺伝子については*in vivo*で異常な表現型を確認した。

【考察】

JSRD のてんかん合併率は約 3%程度と報告されていたが、本邦の JSRD 患者では高率に有することがわかった。

今回見つかった VUS を解明することで、JSRD の新たな原因遺伝子が加わることが考えられる。さらに、これらの遺伝子の解明は、新たな繊毛研究が展開できるだけでなく、てんかん原性獲得の生物学的基盤を明らかにすることができる。

【結論】

45家系52例のJSRD患者の臨床遺伝学的解析をおこなった。25%にてんかん合併があり、これまで報告されていた頻度より高いことがわ

かった。また、11 個の VUS を見つけ出した。今後、分子生物学的研究を行い、病因性とてんかん原性を解明する。

【参考文献】

1. Dai H, Kitami Y, Goto Y, Itoh M. 5-HT_{1A} Receptor Agonist Treatment Partially Ameliorates Rett Syndrome Phenotypes in *mecp2*-Null Mice by Rescuing Impairment of Neuron Transmission and the CREB/BDNF Signaling Pathway. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 14025. doi.org/10.3390/ijms232214025.
2. Takahashi S, Takeguchi R, Tanaka R, Fukuoka M, Koike T, Otani H, Inoue K, Fukuda M, Kurahashi H, Nakamura K, Tominaga K, Matsubayashi T, Itoh M, Tanaka T. CDKL5 deficiency causes epileptic seizures independent of cellular mosaicism. *J Neurol Sci* 2022; 443: 120498. doi.org/10.1016/j.jns.2022.120498.
3. Uda D, Kondo H, Tanda K, Kizaki Z, Nishida M, Dai H, Itoh M. Two siblings showing a mild phenotype of Joubert syndrome with a specific CEP290 variant. *Neuropediatrics* 2022. doi: 10.1055/a-1865-6890.
4. Matoba K, Chihara N, Satake W, Tokuoka H, Otsuka Y, Ueda T, Sekiguchi K, Itoh M, Matsumoto R. Long-surviving adult siblings with Joubert syndrome harboring a novel compound heterozygous CPLANE1 mutation. *Neurol Genet* 2022; 8: e200031. doi.10.1212/NXG.0000000000200031.
5. 伊藤雅之. 有馬症候群(脳-眼-肝-腎症候群). 腎臓症候群 (第3版). 東京, 日本臨床社. 258-263pp, 2022年10月.
6. 伊藤雅之. Rett症候群. 小児疾患診療のための病態生理3 (改訂第6版). 小児内科, 東京, 東京医学社, 2022年12月.
7. 伊藤雅之. 細胞のメカニズムと神経疾患. 我が国での神経系繊毛症候群の現状 (ジュベール症候群). CLINICAL NEUROSCIENCE. 東京, 中外医学社, 553-556pp, 2022年5月.

分担研究報告書

(課題名) てんかんモデル動物を用いた病態解明と治療法の開発

(所属) 国立精神・神経医療研究センター 病態生化学研究部

(氏名) 星野 幹雄

緒言

我が国にも多数のてんかん患者がいるが、その中には、未だに病態がわかっておらず、それ故に診断法、治療法が確立されていないてんかんも少なく無い。しかし、もしもそのようなてんかんの良いモデル動物を開発することができれば、病態の理解や診断法・治療法を検討することができる。我々はこれまでに、Dscamファミリー遺伝子のKOマウス、Aut2 KO (Aut2-KO)マウス、などの複数種類のてんかん動物モデルを作製し、その解析などを行ってきた。本研究では、これらの動物モデルをさらに解析・利用することにより、ヒトてんかんの発症・病態進展機構を理解し、さらに診断法・治療法の開発に道を拓くことを目的とする。

方法

複数種類のてんかんモデル動物を作製・解析し、同じ原因で惹起されるヒトてんかんの病理を理解し、さらに診断法の開発につなげる。また、NCNP バイオバンクの手術脳検体に対して、RNA-seq 解析、snRNAseq 解析、を行い、その細胞内病態について明らかにする。

結果

(1)Aut2 遺伝子について。

これまでに、Aut2 ノックアウト (KO) マウスの解析から、AUTS2 が神経細胞移動、神経突起伸長、興奮性シナプス数の制限、に働くことを明らかにしてきた。今年度の解析によって、さらにAUTS2 が Intermediate Progenitors の分裂促進に働き、浅層ニューロンの産生に関与することを見出した。KO マウスでは、そのために大脳皮質が薄くなっていた。

(2)Dscam ファミリー遺伝子について

我々は、IER の原因遺伝子として Dscam11 を同定し、その KO マウスの解析から、この遺伝子異常によるてんかん発症メカニズムについて報告してきた。今年度は、この遺伝子ファミリーの Dscam 遺伝子についても解析した。そこでDSCAM が神経細胞の後シナプスに局在し、アストロサイトで発現する GLAST をシナプス近傍へ

局在させる機能を持つことを明らかにした (現在論文リバイズ中)。

考察

Aut2 遺伝子に変異を持つ症例では、しばしば小脳症が観察される。Aut2 KO マウスの表現型と一致していることから、ヒト症例でもやはり Intermediate Progenitors の増殖が障害されている可能性が考えられる。

我々の研究から、DSCAM タンパク質の機能が失われると、シナプスに放出されたグルタミン酸のアストロサイトへの回収がうまくいかなくなり、脳内の遊離グルタミン酸の量が増えることがわかった。これは、結果として易興奮性を惹起し、てんかんの誘因になりうると考えられる。

また、今回 DSCAM1 とてんかんと関連を明らかにしたが (Hayase et al, 2020)、蛋白質のコンフォメーション異常によるてんかんの場合には、4PBA のような分子シャペロンが治療薬として使えるかもしれないことがわかった。そちらは投稿準備中である。

結論

Aut2 及び Dscam ファミリー遺伝子の KO マウスを使った解析から、いくつかのてんかん病理の可能性が示唆されてきている。また、ヒト手術脳検体を使った解析を進めることにより、マウスモデルで得られた知見がヒト検体でも整合性が見られるかどうかについて、今後検証していく。

参考文献

1. Fujiyama T, Takenaka H, Asano F, Miyanishi K, Hotta-Hirashima N, Ishikawa Y, Kanno S, Seoane-Collazo P, Miwa H, Hoshino M, Yanagisawa M, Funato H. Mice Lacking Cerebellar Cortex and Related Structures Show a Decrease in Slow-Wave Activity With Normal Non-REM Sleep Amount and Sleep Homeostasis. *Front Behav Neurosci.* 2022, 16:910461.
2. Hashimoto Y, Kuniishi H, Sakai K, Fukushima Y, Du X, Yamashiro K, Hori K, Imamura M, Hoshino M, Yamada M, Araki T, Sakagami H, Takeda S, Itaka K, Ichinohe N, Muntoni F, Sekiguchi M, Aoki Y. Brain Dp140 alters glutamatergic transmission and

social behaviour in the mdx52 mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Prog Neurobiol.* 2022, 216:102288.

3. Sano T, Kawazoe T, Shioya A, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Maruo K, Nishino I, Hoshino M, Murayama S, Saito Y. Unique Lewy pathology in myotonic dystrophy type 1. *Neuropathology.* 2022, 42(2):104-116
4. Inoue, Y.U., Miwa, H., Hori, K., Kaneko, R., Morimoto Y., Koike, E., Asami, J., Kamijo, S., Yamada, M, Hoshino, M. and Inoue, T.: Targeting Neurons with Functional Oxytocin Receptors: A Novel Set of Simple Knock-In Mouse Lines for Oxytocin Receptor Visualization and Manipulation. *eNeuro.* 9(1): 0423-21, Feb, 2022

てんかんのある患者の抑うつ・不安に関する研究

国立精神・神経医療研究センター病院
てんかん診療部てんかん診療科・精神科
谷口 豪

【要旨】

てんかんに合併する精神障害としては抑うつと不安が多い。抑うつと不安のスクリーニング検査で抽出したてんかん患者の臨床的特徴などを後方視的に検討した。

今回の研究では抑うつ症状は精神科受診患者の37%に認め、実際にうつ病の診断に至った精神科受診患者の14%という結果であった。また、今回の調査では抑うつ症状はうつ病以外にも精神病、知的障害・発達障害の二次性障害にも認めるのが明らかとなっており、スクリーニング検査で陽性となった患者をそのまま、うつ病として治療するのではなく、精神科診断をする必要がある可能性が示唆された。抑うつと不安のスクリーニング検査を両方施行することで、精神症状のあるてんかん患者の見逃しを防ぐことが可能になると考えられる。

スクリーニング陽性の脳神経外科受診患者は精神科受診患者よりも少なかった。しかし、脳神経外科から精神科コンサルトとなった患者は全て精神的治療を要する状態であり、今後はスクリーニング陽性の患者を精神科に紹介しやすいような体制を作ることが望まれる

【はじめに】

てんかん患者は一般人口に比べて高率に精神障害が合併するが、その中でも抑うつと不安が多いことが知られている。

抑うつや不安を評価するスクリーニング検査が欧米を中心に汎用されているが、本邦における実際の精神科的診断や必要な治療は不明なままである。

【方法】

1) 2020年4月から2022年10月までに当院てんかんセンター精神科外来を受診した

428人の患者から、心因性非てんかん性発作などの非てんかん発作(PNES)のみの患者やスクリーニング検査未回答(知的障害、認知症)の患者を除いた、てんかん患者271人を対象患者とした。

2) 2020年6月から2022年10月までに当院てんかんセンター脳神経外科外来を受診し13歳以上の300人の患者から、心因性非てんかん性発作などの非てんかん発作(PNES)のみの患者やスクリーニング検査未回答(知的障害、認知症)の患者を除いた、てんかん患者181人を対象患者とした。

それぞれの患者の病歴、検査所見、てんかん診断、精神科診断、NDDI-E (Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy: 抑うつスクリーニング検査)、GAD-7

(Generalized Anxiety Disorder-7:不安スクリーニング検査)、などを後方視的に解析した。本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会より実施の承認を受けている。

【結果】

1. スクリーニング検査陽性および精神科診察で抑うつ・不安を認めた患者

対象患者のうちNDDI-Eでカットオフ(16点)以上だった99人(99/271: 37%)中で精神科診察の結果、抑うつ症状ありと診断されたのは81人(81/271: 33%)であった。GAD-7でカットオフ(10点)以上だった103人中で精神科診察の結果、不安症状ありと診断されたのは87人(87/271: 32%)であった。対象患者の44%にあたる合計111人の患者が抑うつあるいは不安の症状を認めていた。

2. 精神科診断

抑うつあるいは不安症状を認めた111人の患者を、精神科診断に基づき分類した。その結果、次いで知的障害・発達障害43人が最も多く(43/111: 39%)、次いでうつ病39人(39/111: 35%)、精神病20人(20/111: 18%)、不安障害9人(8%)だった。つまり、精神科初診患者271人中、知的障

害・発達障害は16%、うつ病は14%、精神病は7%、不安障害は3%であった。

3. 脳神経外来対象群の解析

対象患者のうち、NDDI-Eでカットオフ以上だったのは54人(54/181:30%)、GAD-7でカットオフ以上だったのは50人(50/181:28%)であった。対象患者の38%にあたる合計68人の患者が抑うつあるいは不安のスクリーニング検査陽性であった。スクリーニング陽性の68人中11人(11/68:16%)は精神科に院内コンサルトとなっていて、精神科の診察においても実際に臨床症状を認めた。

4. 精神科てんかん初診と脳神経外科てんかん初診患者の比較

精神科初診患者群は脳神経外科初診患者群に比べてスクリーニング陽性は統計的に有意に多いのが確認できた(P=0.008)。

【考察】

今回の研究では抑うつ症状は精神科受診患者の37%に認め、実際にうつ病の診断に至ったのは精神科受診患者の14%という結果であった。また、今回の調査では抑うつ症状はうつ病以外にも精神病、知的障害・発達障害の二次性障害などにも認めるのが明らかとなっており、スクリーニング検査で陽性となった患者をそのまま、うつ病として治療するのではなく、精神科診断をする必要がある可能性が示唆された。

GAD7は不安のスクリーニング検査として開発されたが、てんかん患者においてNDDIEと併用することによって相補的に抑うつと不安を評価することが示されている。今回の我々の研究でもGAD7を実施することで不安障害のみならずその他の精神障害の評価にも役立てられる可能性が示された。

脳神経外科初診患者においてスクリーニング陽性の患者すべてに精神科診察を行ったわけではないので、実際に臨床的な抑うつ・不安を有する患者の割合は不明だが、精神科コンサルトになった11人はスクリーニング陽

性であり、実際に抑うつ・不安症状を認めていた。

スクリーニング陽性率において脳神経外科初診患者は精神科患者に比べて少ない傾向があるものの、実際に臨床症状をもっている患者は少なからずいることが予想される。スクリーニング陽性のコンサルト率は16%であるが、今後はコンサルトがスムーズになりやすい体制の構築が望まれる。

【今後の研究計画と期待される研究成果】

引き続き、精神科・脳神経外科てんかん新症例でNDDIEとGAD7を施行し症例数を増やし解析を進めていく。

、成人てんかん診療全体における抑うつ・不安の臨床像がより正確になり、適切な精神科コンサルト体制を整備することができる。また両者を比較することで、診療科ごとの対策などを練ることができる。

【行政政策への貢献度】

本研究が計画した目標を達し成果をあげることで、てんかん患者の精神症状の過少評価が減り、適切な治療が行われる可能性が高くなり精神症状の改善が期待できる。その結果、てんかん患者のQOLは改善し社会参加が促進されることも期待できる。

【参考文献】

- 1) Micoulaud-Franchi JA, et al. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy Behav* 75: 18-24, 2017
- 2) Fiest KM, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 80: 590-599, 2013
- 3) Micoulaud-Franchi JA, et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: validation of the GAD-7 as complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy Behav* 57: 211-216, 2016

てんかん原性型グリア細胞の視点によるてんかん分子病態研究

小泉修一^{1,2}、佐野史和^{1,2,3}、星野廣樹^{1,2,4}

山梨大 院医 薬理¹、山梨 GLIA センター²、

山梨大 医 小児³、東邦大 医 小児⁴

【緒言】

これまで我々は、ピロカルピン誘導側頭葉てんかんモデルマウスを用いて、てんかん病態におけるグリア細胞の役割を検討し、Ca²⁺過活動依存的にてんかん原性を誘導する「てんかん原性型アストロサイト」の存在を明らかにした。しかし、このCa²⁺過活動から、てんかん原性および発作原性に至る分子メカニズムは解明されていない。そこで今回、てんかん原性型アストロサイト依存的なてんかん原性獲得機構および、グリア細胞依存的な発作原性機構の解明を目指して、さらなる予備的な検討を開始した。

【方法】

てんかん原性プロジェクト：アストロサイト Gap junction 機能異常がてんかん原性獲得に果たす役割を解明するため、コネキシン (Gap junction 構成タンパクの一種) 阻害薬の抗てんかん原性作用について予備的検討を行った。具体的には、SE 誘導後にコネキシン阻害薬 (INI-0602) を 20mg/kg/日・隔日投与し、その後の組織学的変化を蛍光免疫組織染色法で、けいれん閾値の変化を行動評価で解析した。発作原性プロジェクト：発作原性にアストロサイトのCa²⁺過活動が果たす役割を解明するため、Aldh111-creERT2::GCaMP6f マウスを用いて、ピロカルピンによる SE 誘導中および、誘導 28 日後に in vivo 脳波同時測定下全脳 Ca²⁺ imaging を施行した。

【結果】

てんかん原性プロジェクト：SE 誘導 28 日後

(てんかん原性獲得期) に対照群で観察されたアストログリオシス (GFAP 陽性細胞の形態変化) およびけいれん閾値低下は、コネキシン阻害薬投与群で有意に抑制されることを見出した。

発作原性プロジェクト：全脳 Ca²⁺ imaging により、ピロカルピンにより誘導した SE 中および誘導 28 日後 (てんかん原性獲得期) に、生理的条件下では観察されない超広域 Ca²⁺シグナル (複数の脳領域にまたがる同期性の高い Ca²⁺シグナル) の出現頻度が有意に増加することを見出した。さらに、ピロカルピンにより誘導した SE 中に脳波同時測定下全脳 Ca²⁺ imaging を施行したところ、超広域 Ca²⁺シグナルが、脳波でのてんかん性活動 (棘波・多棘波など) に平均 900msec 先行して観察されることを見出した。

【考察および今後の展望】

コネキシン阻害薬が抗てんかん原性作用を示す可能性が示唆された。今後、コネキシン機能異常を介するてんかん原性獲得メカニズムを解明するため、コネキシン阻害薬投与の有無が SE 中のグリア伝達物質の放出に与える影響を検討する。アストロサイト Ca²⁺活動がてんかん発作の起始や拡散の契機となる可能性が示唆された。しかし、今回の検討では超広域 Ca²⁺シグナルと神経活動の因果関係を検討できておらず、今後薬理的介入などにより、その因果関係を解明する。

【結論】

コネキシン阻害薬は抗てんかん原性作用を示す可能性がある。アストロサイト Ca²⁺活動がてんかん発作の契機となる可能性が示された。

【参考文献】

1) Kim et al, J Clin Invest, 126, 1983-1997 (2017)

てんかんの神経生理学的マーカーの開発と病態解明

山梨大学医学部小児科
加賀佳美

【研究協力者】

田丸径, 犬丸淑樹, 佐野史和, 深尾俊宣, 石井佐綾香, 青柳閣郎 (山梨大学医学部小児科)

【緒言】

従来、てんかんと睡眠の関係についてはその密接な関連性について報告されている。徐波睡眠時に発作波が出現する徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症 (CSWS) や、夜間の発作の多い前頭葉てんかん (FLE)、中心側頭部に棘波を示す小児てんかん (CECTS) など、小児特有のてんかんは、睡眠と密接な関係がある。また睡眠障害が発作を増悪したり、認知機能障害を来したりすることもあるといわれ¹⁾、睡眠、てんかん、認知機能との関連性を明らかにする事は非常に重要である。これまでの検討により、小児てんかんでは、適応行動が低く、とくに自閉スペクトラム症 (ASD) 様行動と睡眠時発作が関連していたことを報告した²⁾。また、睡眠習慣と認知機能検査を行い検討したところ、中途覚醒例では、干渉抑制機能障害、ことばの読み書きの学習習得の低下、適応行動の低さ (特に内在化障害) を認めることがわかった。そこで、睡眠と認知機能障害との関連性について明らかにするために、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を用いて、てんかん児の睡眠の状態を明らかにし、認知機能との関連を明らかにすること、さらに睡眠脳波を用いた脳波解析を行い、認知機能の客観的バイオマーカーとしての有用性について検討することを目的とした。

【方法】

検討 1: てんかん児の睡眠時ポリグラフ (PSG) による脳波解析と認知機能

対象は山梨大学病院に 2020 年 4 月～2021 年 10 月までに入院した 8～15 歳の小児前頭葉てんかん (FLE) 4 症例と CSWS 2 例、睡眠時 50% 以上の全般性局徐波複合を伴う全般焦点合併てんかん (CGFE) 1 例。これらの症例に対し①質問紙 (PARS-TR, ASSQ, SNAP-IV) ②実行機能検査 (持続的注意課題; もぐら一ず, DN-CAS 表出の制御)、③学習検査 (K-ABC2 のことばの読み, 書き) ④PSG 検査、⑤PSG で採取した脳波を用いた脳波周波数解析 (覚醒時 θ/β 比、12Hz、14Hz spindle のパワースペクトラム解析) を行った。この検討は山梨大学医学部倫理委員会で承認され、被験者および代諾者より同意を得て施行した (承認番号 2334)。

検討 2: てんかん児の発作間欠期脳波による脳波周波数解析

2017～2021 年までに山梨大学附属病院、および国立病院機構甲府病院にて、てんかんの診断にて自然睡眠で脳波検査を行った症例について、stage2 の spindle に焦点をあて、脳波周波数解析を行った。解析方法はてんかん性の異常波を除外した 120 秒間を選択してフーリエ変換を行い、パワースペクトラム解析を行った。対象は、7～12 歳のてんかん児 13 名 (男児 9 名、女児 4 名) で、抗てんかん薬を 1-2 剤内服していたが、抗 ADHD 薬の服用している例はなかった。てんかん症候群分類は FLE 6 例 (ADHD 併存 3 例)、CECTS 4 例 (限局性学習症 1 例)、非定型小児焦点性てんかん (ABPE) 3 例 (ASD 2 例, ADHD 1 例) であった。定型発達児 (TDC) はこれまでの研究によるデータを用いて比較検討した³⁾。

【結果】

検討 1: 心理検査では FLE 症例 1-2 で ADHD の併存、実行機能障害、症例 3 で限局性学習症の併存を認めた。また CSWS の 2 症例、CGFE の症例では ADHD、ASD 併存、実行機能障害を認めた。

PSG 所見では、FLE の症例 1-3、CSWS、全般焦点合併てんかんで、REM 睡眠時間の短縮が認められた。また CSWS では、Stage1-2 が低下し、Stage3-4 が増加していた。FLE 症例 4 では、REM の低下は認めなかった。脳波解析では、実行機能障害や ADHD-RS で数値の高い例において覚醒時の θ/β 比の増加を認めた。Stage2 の spindle の検討では 12Hz slow spindle のパワー値の増加を FLE4 例中 1 例で認めた。実行機能障害のない 1 例では、増加を認めなかった。一方、睡眠時脳波の持続的な異常を伴う、CSWS と CGFE では、spindle の割合が少なく、前頭部優位の spindle を認めなかった。抗てんかん薬治療後、夜間の異常脳波の継続時間が短縮した一例では、ADHD-RS スコア、実行機能検査の改善、REM および stage2 持続時間の延長、spindle 分布の前方位を認めた。

検討 2 : FLE および ABPE 症例では、前頭部優位の spindle のピークを 13Hz、中心部優位の spindle を 14Hz に認めた。FLE および ABPE 全例で定型発達児 (TDC) と比較して、13Hz slow spindle の power 値が前頭部優位に高値であった (Fz 13Hz 含有率:TDC 1.95%、FLE 3.54%、ABPE 3.6%)。一方、中心部 14Hz spindle では明らかな差を認めなかった。CECTS 症例では前頭部 spindle のピークは 12Hz、中心部 14Hz で、それぞれの power 値はどちらも TDC に類似した結果であった。

【考察】

これまでの ADHD 児の報告で、覚醒時の θ/β 比の増加⁴⁾、12Hz slow spindle の増加³⁾が知られており、FLE において、ADHD-RS スコアの高い例や実行機能障害例に θ 波の増加、前頭部優位の slow spindle の増加を認めたことから、前頭葉の機能障害を反映している可能性がある。CSWS や CGFE では、前頭部優位の 12Hz spindle が認められず、治療とともに出

現傾向が見られたことから、前頭-視床のループ回路の異常が、認知機能障害を起こしている可能性が考えられた。

Spindle は視床網様核、視床皮質ニューロンの過分極により発生するとされている。FLE で出現する前頭部に起始を持つ棘波や ABPE の特徴である睡眠時に増加する両側同期性広汎性棘徐波が、前頭皮質や視床で繰り返し発生することで前頭皮質視床ループを介して前頭部 slow spindle の賦活に関与している機序が考えられる。

【結論】

てんかん児においても睡眠と認知機能障害との関連が推測される。また前頭部優位の slow spindle はてんかん児の前頭葉機能の客観的指標となる可能性がある。

【文献】

- 1) Gibbon FM, Maccormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. Arch Dis Child. 2019;104:189-192.
- 2) Ueda R, Kaga Y, Kita Y, et al. Postoperative improvement of executive function and adaptive behavior in children with intractable epilepsy. Brain Dev. 2021;43:280-287.
- 3) Saito Y, Kaga Y, Nakagawa E, et al. Association of inattention with slow spindle density in sleep EEG of children with attention deficit hyperactivity disorder. Brain Dev 2019; 41:751-759.
- 4) Snyder SM, Rugino TA, Hornig M, Stein MA. Integration of an EEG biomarker with a clinician's ADHD evaluation. Brain Behav. 2015;5:e00330.

分担研究報告

てんかん PHR を利用した遠隔診療推進のモデル形成
岡崎 伸
大阪市立総合医療センター

緒言

てんかん患者は突然の発作から意識障害や転倒などを繰り返すことと共に、併存疾患があることも多いため、通院することの負担が大きいことが考えられる。また、専門医や専門診療を提供している医療機関は都市部に偏在しており、難治てんかん例など専門的な治療が求められる場合に、地方（山間部など）や離島などに居住している患者は十分な診療を受けるのが困難とされる。その解決策の一つとして、遠隔診療が発展すれば、てんかん医療の均てん化が可能で、多くのてんかん患者の生活の質も上がることが見込まれる。その発展のため、てんかん診療に最適な遠隔診療デバイスシステムとして、てんかん PHR（Personal Health Record）と連動した遠隔診療デバイスを用いたオンライン診療実施モデルを作成し、患者や家族及び病院が利用しやすい遠隔診療体制の推進を目指して本研究を計画した。

【方法】

てんかん診療のために開発を進めていたオンライン診療サービス「nana-medi（ナナメディ）、ノックオンザドア株式会社」のプロトタイプを利用した模擬診察を大阪市立総合医療センターで行った。難治てんかん患者家族を対象に、発作や服薬履歴などをてんかん患者向けの PHR アプリ「nanacara（ナナカラ）」に保存してもらい、医師側のパソコンと共有しながら診療を進めた。模擬診察後に医師・患者双方から感想を含めたヒアリングを行い、そこで出されたオンライン診療に対する期待や課題などのニーズを検討した。また、当センター医事課の事務作業についても確認しながら、医事課負担の軽減度合いについても検討した。

【結果】

初動として、通院が困難な大阪府外在住者 2 例で施行、2 例が施行予定になった。また、患者所在地域の医師との連携が重要であるため、地域の医師・病院・薬局との連携の協力を依頼したところ、問題なく診療が行えたことを確認した。模擬診察では、問診機能、てんかん患者の症状や処方履歴など様々な情報の提出機能、

テレビ電話機能、オンライン決済、宛名印刷などの事務処理機能が可能であることを確認した。また、医事課職員の負担も大きくないことを口頭にて確認した。

【考察】

オンライン診療実施にあたって nana-medi の有用性を示唆できる結果を得ることが出来た。この様な遠隔診療デバイスは、てんかんの遠隔診療における利便性の向上につながると共に、疫学調査やてんかん診療の進展につながることも期待される。しかしながら、日本ではオンライン診療の保険収載が達成から日が浅いこともあり、オンライン診療の受け入れ体制が不十分な地域もある。そのためにも啓発活動を進めながら、オンライン診療が出来る病院を増やしていく必要がある。難治てんかん症例に対する専門的なてんかん診療地区を離島や山間部などに作ることで、てんかん診療の均てん化に寄与できることも期待できる。

【結論】

PHR データの観点に着目したオンライン診療は、小児てんかん患者と家族にとっても役立つ可能性がある。また、診療データをクラウド保存することで遠隔診療への活用が期待される。一方、オンライン診療に関する認知度は全国的には高くないことから、その有用性を含めた啓発を強め、オンライン診療出来る病院を増やすことが求められる。

参考文献

- Gali K, et al., Barriers, access and management of paediatric epilepsy with telehealth. J Telemed Telecare. 28, 213-223, 2022.
- Kikuchi K, et al., Telemedicine in epilepsy management during the coronavirus disease 2019 pandemic. Pediatr Int., 64, e14972, 2022
- 岡崎伸 てんかんと遠隔診療（オンライン診療）、ともしび 2022.4, 3-10

成人てんかん患者の睡眠指標と心理社会的機能および生活機能との関連

松井 健太郎

国立精神・神経医療研究センター病院
臨床検査部

緒言

夜間の睡眠剥夺が痙攣閾値を下げる事が古くから報告され¹、習慣的な睡眠不足(すなわち睡眠の量的な障害)がけいれん発作を生じやすくすると報告されている²が、睡眠障害の併存、すなわち睡眠の質的障害も、発作予防の観点で重要であることが指摘されてきた。しかし一方で、客観的に計測された夜間の睡眠分断が、成人てんかん患者の心理社会的機能や生活機能に及ぼす影響は十分に検討されていない。そこで、成人てんかん患者において、本人の自覚的な睡眠の質および睡眠ポリグラフ検査から得られる客観的睡眠指標について包括的に調査し、心理社会的機能および生活機能について検証することを本分担研究の課題とする。本分担研究では、睡眠ポリグラフ検査を実施した成人てんかん患者を調査対象としたい。そのため本研究の実施の前段階として、当センターでどの程度の成人てんかん患者に、睡眠ポリグラフ検査が実施されたかの調査を行った。

方法

2019年4月から2023年3月までの間にPSGが実施された成人てんかん患者の件数および、併存が疑われた睡眠障害の内訳について、診療データベースをもとに調査を行った。

結果

2019年4月から2023年3月までの間に成人

てんかん患者83名にPSGが実施されていた。そのうち睡眠呼吸障害が疑われたものが最も多く約69%を占めていた。

考察

成人てんかん患者における閉塞性睡眠時無呼吸の影響についてはすでに複数の論文が発表されており、メタアナリシスから、閉塞性睡眠時無呼吸の併存はその後のけいれん発作リスクとなることが指摘されている³。日中機能障害については、成人てんかん患者の約25%が日中の過度の眠気を自覚している⁴ことから、日中の眠気に注目した研究が多い。成人てんかん患者の日中の眠気は閉塞性睡眠時無呼吸の重症度に関連したとの報告があった⁵一方、成人てんかん患者の眠気は閉塞性睡眠時無呼吸の重症度との関連は乏しく、抑うつとの関連が顕著であったとの報告⁶もあった。一方、成人てんかん患者における社会機能障害を主要アウトカムとし、閉塞性睡眠時無呼吸の併存との関連、睡眠ポリグラフ検査から得られた睡眠分断との関連について調査した研究はなかった。

結論

近年多くの精神疾患において、症状の改善だけではなく、社会機能の改善(functional recovery)の重要性が指摘されてきている^{7,8}。成人てんかん患者において、閉塞性睡眠時無呼吸の重症度を含めた客観的睡眠指標と、心理社会的機能や生活機能について調査することは、患者の状態をより詳細に把握し、適切な治療や生活改善のための支援を行う上で重要と考えられる。次年度はこれらの実態調査を進めていく予定としている。

参考文献

1. Geller MR, Gourджи N, Christoff N, Fox E. The effects of sleep deprivation on the EEGs of epileptic children. *Developmental medicine and child neurology*. 1969;11(6):771-776.
2. Samsonsen C, Sand T, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. The impact of sleep loss on the facilitation of seizures: A prospective case-crossover study. *Epilepsy research*. 2016;127:260-266.
3. Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2017;21(2):263-270.
4. Lee SA, No YJ, Jo KD, Kwon JH, Kim JY, Shin DJ. Factors contributing to excessive daytime sleepiness in Korean adults with epilepsy: A sleep questionnaire-based study. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2019;90:61-65.
5. Klobucnikova K, Siarnik P, Sivakova M, Kollar B. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in patients with epilepsy - a polysomnographic study. *Neuro endocrinology letters*. 2016;37(4):313-317.
6. Jenssen S, Gracely E, Mahmood T, Tracy JI, Sperling MR. Subjective somnolence relates mainly to depression among patients in a tertiary care epilepsy center. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2006;9(4):632-635.
7. Onitsuka T, Hirano Y, Nakazawa T, et al. Toward recovery in schizophrenia: Current concepts, findings, and future research directions. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2022;76(7):282-291.
8. Yang H, Gao S, Li J, et al. Remission of symptoms is not equal to functional recovery: Psychosocial functioning impairment in major depression. *Frontiers in psychiatry*. 2022;13:915689.

4-5 Research on establishing a database with sustainable and advanced epilepsy care and telemedicine

Eiji Nakagawa, M.D., Ph.D.

*Department of Epileptology and Comprehensive Epilepsy Center,
National Center Hospital,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)
Tokyo, Japan*

1. Purpose, necessity and expected results of the research:

The objectives of this research group are to promote telemedicine for epilepsy treatment as the National Center for Epilepsy Care, to establish a big database on epilepsy care within NCNP by utilizing the Epilepsy Care Network (about 1,523 registered epilepsy departments) established through the Epilepsy Development Project, to equalize epilepsy care, to clarify the pathology of epilepsy onset, to conduct epidemiological surveys, and to develop and make recommendations on diagnosis and treatment methods.

Regarding the diagnosis and treatment of epilepsy, the Epilepsy Center will be the core of the project, and will collaborate with the Departments of Psychiatry, Neurology, Pediatric Neurology, Neurosurgery, Radiology, and the Sleep Center to propose a desirable medical treatment system from both soft and hard aspects for patients with neurodevelopmental disorders, psychiatric symptoms and epilepsy with coexistent sleep disorders. Conduct research to realize a model medical treatment for epilepsy. In addition to continuing to accumulate a high-quality clinical database of epilepsy patients, an EEG database will be developed and a system for diagnosis and treatment based on EEG will be proposed to establish a nationwide epilepsy treatment network.

To promote telemedicine in epilepsy treatment, the Osaka City General Medical Center and NCNP collaborated to develop and release nanacara, a personal health record (PHR) for epilepsy, in March 2020. The project will develop telemedicine promotion using epilepsy PHR devices based on the nationwide epilepsy support network established through NCNP's epilepsy support base project, and establish a big database on epilepsy care within NCNP.

We aim to establish effective medical and surgical treatment methods for epilepsy and comorbid psychiatric symptoms, neurodevelopmental disorders, and sleep disorders through appropriate evaluation and diagnosis as early as possible using various brain morphological/functional imaging and neurophysiological analyses.

Regarding basic research on epilepsy, we will conduct basic research on the molecular pathology of epilepsy, neurophysiology, and pathophysiology of epilepsy through basic genetic research by using available samples and information already established as research repositories at TMC.

Members of the research group

Principal Investigator: Eiji Nakagawa (NCNP)

Co-Investigator: Masaki Iwasaki (NCNP), Kenji Hatano (NCNP), Takashi Saito (NCNP), Shin Okazaki (Osaka City General Hospital), Noriko Sato (NCNP), Kyoko Kanazawa (NCNP), Yoshimi Kaga (University of Yamanashi), Masayuki Itoh (NCNP), Mikio Hoshino (NCNP) and Schuichi Koizumi (University of Yamanashi).

2. Research results:

1) Maintenance of the epilepsy clinical information database

Kenji Hatano

Department of Clinical Epidemiology, Translational Medical Center, National Center Hospital, NCNP

About 10 years have passed since the introduction of electronic medical records in the NCNP hospital, and the quantitative and qualitative value of accumulated medical information is increasing day by day. We have developed a system that links the in-house epilepsy patient database with electronic medical records in the NCNP hospital, and have realized efficiency and refinement of case extraction using medical information. Furthermore, the database system was improved by migration of the local database to the RDB server. With a view to linking the clinical information database to external databases, we have promoted the development of system for clinical data exchange between the NCNP Hospital and the disease registries or databases outside the center. In the JASPEHR project, which is a joint research project of 6 National Centers, we first carried out online external transmission of medical data of NCNP hospital, and examined the results and related issues.

2) Development of neurosurgical epilepsy database for clinical trial networks

Masaki Iwasaki

Department of Neurosurgery, National Center Hospital, NCNP

Development of patient database is essential to promoting joint researches and clinical trials. Here we report progress in developing 1. Neurosurgical database and 2. Epilepsy patient database of the NCNP Epilepsy Center.

1. NCNP Neurosurgical database was built with the database software Microsoft Access®. It was designed as a relational database between patient basic profiles, diagnostic information, surgical information, surgical complications, and pathological diagnosis. Epilepsy classification was adapted to the new 2017 international classification system of epilepsy and seizures (1). The registration of epilepsy patients to the NCNP Biobank was started in June 2017. Blood samples and surgical specimen,

if available, in all surgical cases are prospectively stored for future research. As of Nov 18, 2022, a total of 529 patients have been registered in the Biobank. The database is shared with researchers to conduct clinical studies.

2. With help from medical information staffs and bio-resource division, a new workflow was established to generate inpatient and outpatient database from electric medical records. Epilepsy classification was adapted to the new 2017 classification system. Total 5470 and 7154 cases have been registered to the outpatient and inpatient databases, respectively between January 2017 and September 2022. Diagnostic information is based on the disease code for insurance claims and is not always accurate or specific. Further improvement is necessary to obtain rich clinical information.

3) Epidemiology of childhood epilepsy in Japan using a health claim database.

Takashi Saito

Department of Child Neurology, National Center Hospital, NCNP

Objective: This study was conducted to assess the prevalence, comorbidities, and real-world management of childhood epilepsy using a health claim databases.

Methods: Persons aged 0–17 years as of December 2018, registered at any time in 2018 in JMDC health claims database from January to December 2018 were included in this study. Epilepsy was defined as follows; (1) diagnosis of epilepsy based on International Classification of Diseases, Tenth Revision codes, (2) claimed management fee for epilepsy and/or (3) anti-seizure medication (ASM) prescription for longer than 4 weeks. The prevalence of epilepsy, patient characteristics including comorbidities, and management status such as prescription of ASMs were evaluated.

Results: Of the 1,528,905 registered children, 9,279 were identified as having epilepsy. Prevalence of epilepsy less than the age of 18 years were 6.07 per 1,000 persons with significantly higher in boys (6.37/1,000) than girls (5.75/1,000). Its prevalence was the lowest at 1.97 per 1,000 population in the 0–2-year age group and increased with age to 9.34 per 1,000 population in the 15–17-year age group. The prevalence of epilepsy was significantly higher in boys than in girls in the ≥ 12 -year age group. ASMs were prescribed to 88.3%–92.5% of patients. Moreover, 27 (0.29%) patients underwent epilepsy surgery. The frequency of claiming intravenous ASM and long-term electroencephalogram fees increased with a decrease in age. Autism spectrum disorder was the most prevalent comorbidity in both boys (24.6%) and girls (13.1%).

Discussion: The results of this study are consistent with those of previous epidemiologic reports of epilepsy and are also suggested that young children receive more medical resources than adolescents. Further investigations will help improve the management of and develop measures against epilepsy.

4) Imaging studies to elucidate the mechanism of formation of epilepsy and to develop a diagnosis

Noriko Sato

Department of Radiology, National Center Hospital, NCNP

VBM analysis was performed in 9 genetically confirmed pediatric alternating hemiplegia and 14 normal controls. In the diseased group, gray matter volume decreased predominantly in the hippocampus, cerebellar vermis, and medial cerebellar hemispheres. In motor function, a negative correlation was observed in the cerebellar gray matter and deep white matter, and in cognitive function, a negative correlation was observed in the left insular cortex. In addition, the severity of epilepsy was negatively correlated with the bilateral hippocampi, but not with the cerebellum. ATP1A3 mutations are supposed to be most strongly expressed in the cerebellar cortex, and this analysis seems to reflect it. VBM analysis is considered to be a useful method for estimating the clinical and pathophysiology of pediatric alternating hemiplegia.

5) The analysis of clinical pathophysiology and treatment of epilepsy in the adult and elderly

Kyoko Kanazawa

Department of Neurology, National Center Hospital, NCNP

[Purpose] In Hashimoto's encephalopathy (HE), cerebral lesions in MRI typically reduce in size after immunotherapy (Chen et al., 2011), but natural courses of the lesions without treatment are unknown.

[Method] We report an 84-year-old woman of Hashimoto's encephalitis with fluctuating MRI findings without treatment.

[Results] A 60-year-old woman was diagnosed as very late onset schizophrenia with psychiatric symptoms well-controlled with antipsychotics. At 84 years old, MRI incidentally showed hyperintensity lesions at the bilateral medial and basal frontal lobes. Anti-Tg, anti-TPO and anti-NAE antibodies were positive. Follow up MRI showed the frontal lobe lesions reduced in size with a new lesion at the right temporal lobe. 4 months later, she developed NCSE with new lesions at the left insula and temporal lobe with the lesions at the bilateral frontal lobes and the right temporal lobe reduced in size. After steroid therapy, the lesion at the left insula and temporal lobe reduced in size.

[Conclusion] We presented the first case of HE presenting as spontaneously changing brain lesions on MRI. Patients with spontaneously changing brain lesions on MRI should be placed under careful observation even if the lesions are asymptomatic, as it may evolve into overt clinical presentation, and prove to be medically treatable diseases such as HE.

6) Molecular pathophysiology of intractable epilepsy

Masayuki Itoh

Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience,

NCNP

Joubert syndrome-related diseases (JSRD) is consisted of Arima syndrome, Senir-Loken syndrome, COACH syndrome and so on and caused by mutations of many cilia-related genes. It has been reported that intercurrent epilepsy with JSRD patients was rare and its prevalence was approximately 3 %.

In the study, we performed clinical and genetic analyses of 52 patients of 45 families, using JSRD clinical guideline, whole-exome sequencing and Sanger sequencing as well as molecular biology technique. This study was approved by the ethical committee of NCNP for handling of human materials and DNA recombination. In addition, we obtained an informed consent with all patients or their parents and registered with the document.

As a result, 13 patients (25% of participants) showed epilepsy as a part of their symptoms. And then, we confirmed novel 11 genetic variants of uncertain significance (VUS). We revealed that six gene-products localized to nucleus or cytoplasm and eight VUS led to form morphological abnormality by *in vivo* study.

In conclusion, we considered high prevalence of epilepsy in Japanese JSRD patients and discovered novel candidate genes of JSRD.

7) Elucidation of pathophysiology and development of treatment using animal models of epilepsy

Mikio Hoshino

Department of Biochemistry and Cellular Biology, National Institute of Neuroscience, NCNP

There are many epilepsy patients in Japan, but not a few of them have epilepsy whose pathophysiology is still unknown and, therefore, diagnostic and therapeutic methods have not yet been established. However, if we can develop good animal models of such epilepsies, we can better understand the pathophysiology and investigate diagnostic and therapeutic strategies. We are trying to solve this problem by generating and analyzing several animal models of epilepsy, including Dscam family gene KO mice, Auts2 KO (Auts2-KO) mice, and others. This year, we found that AUTS2 is involved in the production of cortical upper layer neurons and that DSCAM is involved in the retrieval of free glutamate at synapses. Further analysis will reveal the mechanism by which these genetic abnormalities cause epilepsy.

8) Study on depression and anxiety in patients with epilepsy

Go Taniguchi

Department of Epileptology and Comprehensive Epilepsy Center, National Center Hospital, NCNP

Patients with epilepsy are associated with a higher rate of psychiatric disorders than the general population, among which depression and anxiety are known to be common.

Although screening tests to evaluate depression and anxiety are widely used in Europe and the United States, the actual psychiatric diagnosis and necessary treatment in Japan remain unclear.

Therefore, in this study, we investigated depression and anxiety in epilepsy patients who visited an outpatient clinic of an epilepsy center.

In this study, depressive symptoms were found in 37% of patients seen by a psychiatrist, and a diagnosis of depression was made in 14% of patients seen by a psychiatrist. In addition to depression, depressive symptoms were also found to be present in psychosis and secondary disorders of intellectual and developmental disabilities, suggesting that patients who screen positive for depression should not be treated as depressed, but should instead be given a psychiatric diagnosis. In our study, anxiety was found in 8% of patients with epilepsy, which differs significantly from previous reports. However, screening for both depression and anxiety could help prevent underestimating patients with epilepsy who have psychiatric symptoms.

Patients who screened positive for depression and anxiety in neurosurgery were statistically less likely than those seen in psychiatry. However, all patients who were referred from neurosurgery to psychiatric consultation required psychiatric treatment, and it is desirable to establish a system that facilitates referral of screening-positive patients to psychiatry in the future.

9) Molecular Pathophysiology of Epilepsy from a Glial Cell Perspective

Schuichi Koizumi^{1,2}, Fumikazu Sano^{1,2,3}, Hiroki Hoshino^{1,2,4}

Dept Neuropharmacol¹, Yamanashi GLIA center², Dept Pediatrics³, Univ Yamanashi

Dept Pediatrics⁴, Univ Toho

Using pilocarpine-induced status epilepticus (SE) model, we reported that reactive astrocytes (we termed “epileptogenic astrocyte”) are strongly induced after SE. The epileptogenic astrocyte could be important role for the induction of epileptogenesis via Ca^{2+} hyperexcitability mediated by IP_3 receptor type 2 (IP_3R2). However, it remains unclear how epileptogenic astrocyte are induced and leads to epileptogenesis. In this study, we demonstrated that inhibition of gap junction function could prevent epileptogenesis. Pilocarpine was administrated to induce SE in 8-week-old C57BL/6J male mice. Inhibition of gap junction function by INI-0602 (connexin channel inhibitor) prevent activation of astrocytes and increase of seizure susceptibility, suggesting that connexin channel inhibitor could prevent epileptogenesis. These results suggest that epileptogenic astrocyte could lead epileptogenesis via dysfunction of gap junction.

Previously, we show that the reduction of astrocytic Ca^{2+} signals suppresses epileptogenesis. However, it is unknown whether astrocytic Ca^{2+} signals are associated with ictogenesis. To clarify whether astrocytic Ca^{2+} signals, associated with neural activity, are implicated in the initiation or spread of epileptic seizure, we investigated the temporal features between astrocytic Ca^{2+} signals and neural

activities during and after pilocarpine-induced seizures. To assess the spatiotemporal feature of astrocytic activities in the cortex of mice showing epileptiform activities, transcranial widefield Ca^{2+} imaging under simultaneous EEG recording was performed. Synchronized astrocytic Ca^{2+} signals appeared in the cortex from the frontal lobe to the occipital lobe cortex (ultra-wide Ca^{2+} spread) during SE and at 28 days after SE, which was not observed in control mice. On average, ultra-wide Ca^{2+} spread preceded epileptiform activity by approximately 900 msec during the pilocarpine-induced seizures. These results suggest the ultra-wide Ca^{2+} spread in astrocytes may contribute to seizure spread and/or abnormal synchronization in epileptic seizures (ictogenesis). We plan to perform additional experiments to clarify the causal relationship between them.

10) The clarification of pathophysiological findings and exploration study of neurophysiological biomarker for epileptic children

Yoshimi Kaga, Kei Tamaru, Toshiki Inumaru, Fumikazu Sano, Toshinobu Fukao, Sayaka Ishii, Kakuro, Aoyagi

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Yamanashi University

Although it is known that epilepsy, sleep, and cognitive function are closely related, there are few reports objectively evaluating the effects of sleep on cognitive function in children with epilepsy. Therefore, the purpose of this study was to clarify the relationship between cognitive function and sleep in children with epilepsy using neurophysiological and psychological techniques such as polysomnography (PSG) and EEG frequency analysis. Study 1: Seven children with epilepsy were evaluated for sleep using PSG, and the relationship between EEG frequency analysis and cognitive function was investigated. Cases with cognitive dysfunction had shorter REM sleep and higher power values of 12 Hz slow spindle with frontal dominance. All epileptic children with cognitive dysfunction showed slow wave EEG on awakening, suggesting reduced daytime brain function and possible frontal lobe dysfunction. Study 2: Frequency analysis of sleep stage 2 spindle in 13 children with epilepsy using the interictal EEG used in routine clinical practice revealed that frontal spindle power values were higher in frontal lobe epilepsy and atypical childhood focal epilepsy cases. These findings suggest that children with epilepsy, especially those with cognitive dysfunction, have poor sleep quality, and that poor sleep quality may induce cognitive dysfunction. The frontal spindle may be useful in assessing cognitive function in children with epilepsy.

11) Formation of Telemedicine promotion model using epilepsy PHR system

Shin Okazaki

Department of Child Neurology, Osaka City General Hospital

The burden of going to the hospital for epilepsy patients is large. In addition, medical institutions that

provide epilepsy treatment are unevenly distributed in urban areas, and it is difficult for patients living in mountainous areas or remote islands to receive adequate treatment. Telemedicine can equalize epilepsy care and is expected to improve the quality of life of many epilepsy patients.

This time, as a telemedicine device system that is optimal for epilepsy treatment, we conducted the simulated medical practice, using a prototype of the online medical treatment service "nana-medi" (KNOCK ON THE DOOR Inc.) that uses a telemedicine device linked to the epilepsy PHR (Personal Health Record), we considered building a telemedicine system that is easy for patients, families, and hospitals to use.

The subjects were family members of intractable epilepsy patients who had difficulty in going to the hospital. Information such as seizures and medication history saved in the PHR application "nanacara" (KNOCK ON THE DOOR Inc.) for epilepsy patients was shared with the doctor's PC to proceed with medical care. In addition, while confirming the clerical work of the medical affairs department of our Hospital, we also examined degree of reduction of a medical affairs department's burden. The simulated clinic confirmed that it is possible to perform the following functions: interview, checking symptoms and prescription history, videophone, online payment and paperwork.. In addition, it was verbally confirmed that the burden on the medical affairs staff was not too great.

This study suggests that using a telemedicine device linked to an epilepsy PHR may also be helpful for pediatric epilepsy patients and their families. The development of PHR system is expected to improve the convenience of telemedicine for epilepsy and to advance epidemiological research and epilepsy treatment. For that reason, it is necessary to increase the number of hospitals that can provide online medical care.

12) The Relationship between Sleep Indices and Psychosocial and Functional Abilities in Adult Epilepsy Patients

Kentaro Matsui

Department of Clinical Laboratory, National Center Hospital NCNP

Sleep deprivation has long been reported to lower the seizure threshold and provoke seizure onset in patients with epilepsy. However, qualitative sleep disturbances have also been identified as significant factors for seizure prevention. The impact of objectively measured sleep fragmentation on the psychosocial and functional abilities of adult epilepsy patients remains insufficiently explored. In our retrospective investigation, PSG was performed on 83 adult epilepsy patients from April 2019 to March 2023. Sleep-disordered breathing was the most common comorbid condition, accounting for approximately 69% of cases. Although recent research highlights the importance of functional recovery in various mental disorders, no study has examined the relationship between OSA comorbidity, sleep fragmentation from PSG, and psychosocial functioning. In adults with epilepsy,

examining the relationship between objective sleep measures, including OSA severity, and psychosocial and functional abilities is essential to accurately assess patient status and provide appropriate treatment and lifestyle support. We plan to conduct an observational study in the next year to clarify these relationships.

13) National Epilepsy Regional Clinical Cooperation System Project in Japan

Eiji Nakagawa

Department of Epileptology and Comprehensive Epilepsy Center,, National Center Hospital, NCNP

Introduction: Epilepsy care in Japan has been provided by departments such as pediatrics, psychiatry, neurology and neurosurgery, resulting in a situation where not only patients but also medical institutions do not know which medical institution provides specialized epilepsy care in many regions.

Methods: In view of this situation, each prefecture selects a medical institution to provide measures against epilepsy and designates one of the medical institutions specializing in the treatment of epilepsy as an epilepsy treatment center, which provides specialized consultation support, and cooperation and coordination with other medical institutions, local authorities, and patients' families.

Result: After a three-year model project, the project became the main project in 2018. The duties of the epilepsy treatment centers include: specialized consultation support and treatment for epilepsy patients and their families; advice and guidance to medical institutions in the area; cooperation and coordination with mental health and welfare centers, health centers, municipalities, welfare offices and public employment security offices; training for medical personnel, staff of relevant institutions, epilepsy patients and their families; and public awareness raising activities for epilepsy patients and their families, local residents and other people with epilepsy. The epilepsy medical support coordinator plays an important role in this epilepsy support project. A coordinator training and certification system was launched in 2020 to educate and train coordinators. In addition, to expand the scope of epilepsy treatment, medical facilities providing epilepsy treatment nationwide are listed on the website of the National Epilepsy Support Network.

3. How to proceed with future research:

As a nationwide epilepsy support center under the Ministry of Health, Labour and Welfare's Epilepsy Regional Clinical Cooperation System Project, the Epilepsy Clinical Support Network has been established and approximately 1,523 medical departments have been registered. In the future, through the Epilepsy Medical Support Network, the telemedicine business will be developed and the epilepsy medical device will be used to conduct analysis by combining test data such as images, blood, and electroencephalogram (EEG) in epilepsy and comorbid psychiatric symptoms and neurodevelopmental disorders with digital phenotyping data such as seizure symptoms, behavior, and

physical findings using AI technology to make early diagnosis possible. The project aims to promote research and development of medical device programs and other programs that enable early diagnosis through combined analysis, and to establish the introduction of effective medical and surgical treatment methods through early and appropriate evaluation and diagnosis.

In FY2023, the 56th Annual Meeting of the Japanese Epilepsy Society is scheduled to be held. We hope to further improve the level of our research.