

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：ステージ・ウェーバー症候群

研究分担者 菅野 秀宣 順天堂大学脳神経外科 准教授

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ構築を行うにあたり、対象疾患の中のステージ・ウェーバー症候群に対して病態、精神運動発達障害、併存障害、治療反応性、社会生活状態について検討を行った。当施設で診療を行った患者は首都圏のみでなく全国各地に居住しており、本レジストリ登録症例を含むものになる。2014年時点で当院において継続して治療および経過観察をしている患児は56例になり、その中で手術治療を行った患児は44例である。2014年に手術治療を行ったのは4例であり、今後も年間3～5例の手術対象症例とほぼ同数の内科治療対象症例が期待される。予測される年間発生件数は本邦で10-20例であるが、正確な発症数と病態を把握するためには、本事業レジストリによる実態把握が必要と思われた。

A. 研究目的

ステージ・ウェーバー症候群は、頭蓋内軟膜血管腫と顔面血管腫、緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであるが、不全型もあることより必ずしも確定診断がなされている訳ではない。50,000～100,000出生に1例の発生とされており、推定では本邦に年間10～20例の発生があることになる。しかしながら、今までに正確な疫学調査はされておらず、本邦における患者数が把握できていない。よって、疾患予後の把握も困難なものになっている。本総合的研究の目的は、全国規模で本疾患の発生数、および病態、精神運動発達障害、併存障害、治療反応性、社会生活状態を把握することである。さらに、現在行われている診断と治療の有効性ならびに予後を検証し、それらの改善を図るとともに、福祉行政に反映させることとなる。

B. 対象と方法

本レジストリ研究は疾患登録と観察研究から構成される。疾患登録は現在診療中の患者において、発症からの罹患期間と病態の関係を検討するものである。患者または患者家族の同意が得られ次第、登録を行う事になる。観察研究は本研究機関内で新たに診断されたステージ・ウェーバー症候群に対して縦断的検討を行うものである。本研究においても患者または患者家族の同意を得て登録を行うことになる。

過去に当施設で診断、加療を行ったステージ・ウェーバー患者数は100例を超えるが、現時点で継続して経過をみているものは56例である。それらの例においては同意が得られた時点で順次疾患登録を行う。新たに発生する症例については、診断がつき次第順次観察登録を行うことにする。正確な発生数の把握のために、全国のてんかん診療施設、小児

科、皮膚科、形成外科、眼科に呼びかけを行う。

(倫理面への配慮)

本研究事業の内容を、順天堂大学医学部倫理委員会に審査申請し、承認(番号 2014131 : 平成 27 年 1 月 13 日付)の答申を得ている。

以降、患者または患者家族に説明文書を用い、研究の主旨を説明し、同意を取得した。

C. 結果

当施設においては、倫理委員会での承認後、6 例の疾患登録を行った。さらには、定期的に受診をする患者に対して説明を行っている。しかしながら、その場での同意は得られにくく、家族で相談をした後に回答をする例が多く、現在回答待機中の例が多々ある。本期間中に新たに診断をした観察研究の対象となる例はなかった。

D. 考察

本レジストリの目的を患者家族が受け入れるのに時間を要すると思われた。最終的には、熟考の後に同意に至っている。対象が小児であるため、意思決定は患者ではなく親が行う事になるが、外来および病棟での説明では片親のみのことが多く、自宅で再度検討を行っている様である。本研究の主旨説明数は増えているため、今後その回答が得られることと期待する。また、両親が揃う家族会などでの説明も有効と思われた。現在も当施設に通院を行っている患者数は 56 例あり、それらは順次疾患登録を行うことになると思われる。初発例についても年間 3~5 例が予測されるため、順次登録を行う。

本施設の現在までの症例数では、推定される発生数を網羅しているとは言えない。難治性てんかんや重度発達遅滞を呈していない例は小児科で治療を受けていると思われ、また

神経症状を呈していない者は、皮膚科、形成外科、眼科が診療をしていることも考えられる。今後はそれら診療科との連携を深め、疾患登録、観察登録数を上げていくこと目標にする。

今後の登録を待ち、さらに研究期間内での病態、治療効果を解析する。

E. 結論

希少難治てんかんのレジストリ構築に向け、本研究事業開始後 6 例の疾患登録を行った。期間中に新たに発生した例は無かった。今後、順次同意数が増えることが予測された。他施設との連携を深め、新規登録数を増加させる必要があると思われた。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Sugano H1, Nakanishi H, Nakajima M, Higo T, Iimura Y, Tanaka K, Hosozawa M, Niijima S, Arai H. Posterior quadrant disconnection surgery for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsia*. 2014 55(5):683-9.
- 2) Nakajima M1, Sugano H, Iimura Y, Higo T, Nakanishi H, Shimoji K, Karagiozov K, Miyajima M, Arai H. Sturge-Weber syndrome with spontaneous intracerebral hemorrhage in childhood. *J Neurosurg Pediatr*. 2014 13(1):90-3.
- 3) Nakashima M, Miyajima M, Sugano H, Iimura Y, Kato M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Arai H, Matsumoto N. The somatic GNAQ mutation c.548G>A (p.R183Q) is consistently found in Sturge-Weber syndrome. *J Hum Genet*. 2014 Dec;59(12):691-3
- 4) 菅野秀宣: Sturge-Weber 症候群、神経症候群 (第 2 版) IV, VIII 先天異常/ 先天奇

形 神経皮膚症候群（母斑症）、別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No29, 762-765, 2014, 日本臨床社、大坂

学会発表

- 1) 菅野秀宣：緩和的てんかん外科手術（脳梁離断術、迷走神経刺激術）、第37回日本てんかん外科学会、大坂、Feb. 2014
- 2) 菅野秀宣：ネットワークを基盤とした合理的てんかん治療、静岡東部てんかんフォーラム、三島、Feb. 2014
- 3) 菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、飯村康司、新井一：経シルビウス裂到達法選択的扁桃体海馬摘出術による合併症、第37回日本てんかん外科学会、大坂、Feb. 2014
- 4) 菅野秀宣：てんかん原性 基礎と臨床、EKeppra 学術講演会、東京、June 2014
- 5) 菅野秀宣：てんかん外科治療のストラテジー、EKeppra 学術講演会、三島、July. 2014
- 6) 菅野秀宣：てんかんと道路交通法、第3回多摩てんかん地域診療ネットワーク懇話会、東京、July, 2014
- 7) 菅野秀宣：順天堂てんかん外科における側頭葉てんかんの治療成績、JKW forum、東京、Aug, 2014
- 8) Sugano H: Posterior quadrant disconnection surgery for Sturge-Weber syndrome、10th Asian Oceania epilepsy congress、Singapore、Aug. 2014
- 9) 菅野秀宣：Surgical strategy for intractable epilepsy. ニセコカンファレンス、札幌、Aug. 2014
- 10) 菅野秀宣：てんかん治療における最新の話題、城東脳神経フォーラム、東京、Sep. 2014
- 11) 菅野秀宣：てんかん外科治療のストラテジー、第16回江東神経懇話会、東京、Sep, 2014

- 12) Sugano H: Surgical techniques in corpus callosotomy、8th Asian epilepsy surgery congress、Tokyo、Oct. 2014
- 13) Sugano H: epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis、8th Asian epilepsy surgery congress、Tokyo、Oct. 2014
- 14) 菅野秀宣：難治性てんかんと迷走神経刺激療法、外科療法、てんかん協会（東京）、東京、Oct. 2014
- 15) Sugano H: palliative surgery. ISPN educational course in Pediatric Neurosurgery. Tokyo. Oct. 2014
- 16) 菅野秀宣：MRI 陰性難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法。第73回日本脳神経外科総会、東京、Oct, 2014
- 17) 菅野秀宣、中島円、肥後拓磨、奥村彰久、安部信平：難治性てんかンを呈する結節性硬化症に対するてんかん手術例の検討、第48回日本てんかん学会、東京、Oct, 2014
- 18) 菅野秀宣：てんかん外科治療のストラテジー、八千代エリア第2回神経疾患を考える会、八千代、Oct, 2014
- 19) Sugano H, Nakajima M, Iimura Y, Higo T, Arai H: Posterior quadrant disconnection surgery for Sturge-Weber syndrome、68th Annual meeting of American Epilepsy society、Seattle、Dec. 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

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

研究分担者 川合 謙介 東京医療保健大学医療保健学部 教授

研究要旨

異形成性腫瘍に伴う難治性てんかんについて、レジストリ登録データに対して解析を加える調査項目を検討した。レジストリ基本項目以外に悪性化率、薬剤による発作消失率、手術治療の内容と転帰についての検討が必要である。

A. 研究目的

本分担研究は、希少難治性てんかんのうち、異形成性腫瘍に伴う難治性てんかんについて、全国規模で症例を集積し、さらに追跡調査を行って、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、死亡に関する疫学的な根拠を得ることを目的とする。

B. 研究方法

てんかんに関連する異形成性腫瘍の代表として神経節膠腫と胚芽異形成性神経上皮腫瘍に注目する。

本年度は、文献的資料等に基づいて、異形成性腫瘍に伴う難治性てんかんに関する調査項目の抽出を行う。

本年度の後半から開始された登録症例データに対して、来年度からこれらの調査項目に関する解析を行う。

（倫理面への配慮）

症例登録に関する倫理的配慮は全体研究に従う。本分担研究に関する特別な配慮は不要である。

C. 研究結果

以下の項目を抽出した。

1. てんかんの発症年齢。2. 発生部位。3. 手術治療の有無。4. てんかん発作の状態。これらはレジストリデータから直接抽出できる。

さらに、本病態について、わが国におけるデータまたは科学的根拠の高いデータが欠如している項目は、5. 悪性腫瘍（WHO 分類に従う）および悪性化の割合。6. 抗てんかん薬による発作消失率。7. 手術治療の内容と転帰、である。

D. 考察

これらの腫瘍の悪性度や悪性化率はきわめて低く、また随伴する薬剤抵抗性てんかん発作は、その周囲のてんかん原性を有する脳組織を含めた全摘出により高率に消失せしめ得るとされているが、切除範囲の決定など未知の点も多く、今後明らかにする必要がある。

E. 結論

異形成性腫瘍に伴う難治性てんかんについて、レジストリ登録データに対して解析を加える調査項目を検討した。

G. 研究発表

論文発表

- 1) 川合謙介. てんかんの外科治療-最近の話題-. 脳神経外科ジャーナル 23:627-634, 2014.
- 2) 川合謙介. 難治性てんかんのパラダイムシフト-緩和的治療の存在意義と迷走神経刺激療法-. 脳神経外科 42:807-816, 2014.

学会発表

- 1) 川合謙介. てんかん外科・その進歩と今後の展開. 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014.10.11. 東京.
- 2) 川合謙介ほか. 海馬切除の pros and cons: Cut it, leave it or shred it? 第48回日本てんかん学会学術集会. 2014.10.3. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし。

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

研究分担者 林 雅晴

公益財団法人東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 分野長

研究要旨

希少難治性てんかんのレジストリ構築に貢献するため、東京医科歯科大学大学小児科の協力を得て希少てんかん症候群患者の登録を開始した。また、関連学会と連携して、希少難治性てんかんの原因疾患に関して、指定難病、新小児慢性特定疾病における認定を目指す活動に関与した。同時に結節性硬化症などの個別原因疾患の周知を図った。

A. 研究目的

希少難治性てんかんのレジストリ構築に貢献するため、東京医科歯科大学大学院発達病態学分野（東京医歯大小児科）で希少てんかん症候群患者の登録を進める。同時に希少難治性てんかんの原因疾患に関して、新難病制度での指定難病や新小児慢性特定疾病（小慢）での認定を目指す。

B. 研究方法

（1）希少てんかん症候群患者の登録に関して、東京医歯大小児科の鹿島田彩子先生に研究協力者として参画してもらい、作業を進めた。

（2）日本小児科学会小慢委員、日本小児神経学会担当理事として、成育医療研究センター、厚生労働省と連携しながら、希少難治性てんかんの原因疾患の指定難病・新小慢への認定に関与した。

（3）研究班内での分担テーマである結節性硬化症に関する総説を執筆した。

（倫理面への配慮）

希少てんかん症候群の患者登録に関して、研究協力者が所属する東京医歯大の倫理審査委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

（1）2014年12月東京医歯大倫理審査委員会からの承認書を、名古屋医療センターのデータセンターに送付し、2015年1月患者登録に着手した。

（2）研究代表者ならびに研究班の活動により、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、Rett 症候群、神経細胞移動障害、Rasmussen 脳炎、難治頻回部分発作重積型急性脳炎が、指定難病と新小慢に同時認定された。さらにその他の原因疾患のいくつかが指定難病、または新小慢のどちらかに認定された。

（3）結節性硬化症に関する総説を論文発表した（下記G. 研究発表1. 論文発表の③）。

D. 考察

希少難治性てんかんのレジストリ構築に貢献するため、今後も、患者登録と指定難病・新

小慢での認定を目指す活動を進める。その一環として、2015年5月第57回日本小児神経学会（大阪）において、医療関係者・患者への難病・小慢新制度の周知を目指したワークショップを開催する。

E. 結論

東京医歯大小児科の協力を得て希少てんかん症候群患者の登録に着手した。同時に希少難治てんかん原因疾患に関して、公的扶助の認定を求める活動を進めた。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Tanuma N, Miyata R, Nakajima K, Okumura A, Kubota M, Hamano S, Hayashi M. Cerebrospinal fluid oxidative stress markers and tau protein in human herpesvirus-6 associated acute encephalopathy/febrile seizures. Mediators Inflamm Volume 2014, Article ID 564091.

- 2) 林雅晴. XIV てんかん症候群. 結節性硬化症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.31 神経症候群 (第2版) IV . 日本臨牀社, 2014, pp157-161.

- 3) 林雅晴. 良性家族性新生児けいれん・良性特発性新生児けいれん. 小児内科 2014; 55(7): 1139-1143.

学会発表

- 1) 林雅晴. モーニングセミナー 小児期発症のミオクローヌステんかんの病態解析. 第48回日本てんかん学会. 2014. 10. 3, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

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：レット症候群

分担研究者	松石豊次郎	久留米大学医学部小児科学講座	主任教授
研究協力者	弓削康太郎	久留米大学医学部小児科学講座	助手
	七種 朋子	久留米大学医学部小児科学講座	助手
	大矢 崇	久留米大学医学部小児科学講座	助手
	平田留美子	久留米大学医学部小児科学講座	助手
	山下裕史朗	久留米大学医学部小児科学講座	教授
	永光信一郎	久留米大学医学部小児科学講座	准教授

研究要旨

レット症候群は本邦での 20 歳までの有病率調査で、約 1020 人の女兒・女性の患者さんが把握されている。レット症候群では、てんかんの発症が高く、海外の報告では 67%から 81%であり、約 30%が抗けいれん薬抵抗性の難治性てんかんと考えられている。また、MECP2 遺伝子変異のある典型例の患者では T158M、R106C 変異を持つ患者で、てんかん発症の頻度が高く、R255X、R306C では、てんかんの頻度が低く genotype-phenotype 相関がある事が報告されている。しかし、わが国では実態が不明であり、将来の臨床研究のためのデータベース作成、レジストリ構築の早急な開発が望まれる。われわれは、レット症候群の難治性疾患への登録の為、レット症候群の概念、病因を紹介し、本症のレジストリ登録の為の基盤作成をおこない、今後の研究基盤構築に役立てる事を試みた。

A. 研究目的

本研究は、稀少難治てんかんの一つであるレット研究の概念、病因、てんかんの発作型、諸外国でおこなわれているてんかんの薬物治療の現状を紹介し、レジストリ作成の基盤を構築する。

B. 研究方法

レット症候群の概念、近年作成され、感度、特異度の高い診断基準の紹介、および重症度の評価などを作成した。

C. 結果と考察

・概念

1966 年ウィーンの小児神経科医の Andreas Rett 博士により初めて報告された疾患である。本症は神経系を主体とした特異な発達障害である。初発症状は乳児期早期に外界への反応の欠如、筋緊張低下であるが、それらの症状が軽微なため異常に気付かないことが多い。乳児期後半以後、手の常同運動を主体とする特徴的な症状が年齢依存性に出現する。ほとんど女性に発症する。MECP2 の基礎的研究が進められているが、レット症候群の病態解明までには至っていない

・原因

本症の原因遺伝子として Xq 28 に連鎖する Methyl-CpG-binding protein2 遺伝子

(MECP2)がみつかった。その後、臨床的典型例において、レット症候群の80-90%にMECP2遺伝子の変異がみられることが分かった。一方、レット症候群の数%を占める非典型例ではCDKL5、FOXG1遺伝子の変異がみついている。

・症状

本症の発症は、典型例では乳児期早期より、筋緊張の異常、姿勢運動の異常があり、ジストニア、側彎、情動異常、知的障害、てんかんなどの症状が年齢依存性に出現することが特徴である。運動発達は寝返り、座位、四つ這いの獲得から遅れることが多く、独歩も遅れ、生涯不能の例もある。乳児期後半にそれまで獲得した手の機能の消失と特徴的な手の常同運動が出現する。乳幼児期は自閉症との類似性があり、知的障害が前面に出現し、最重度の知的障害を呈する。また、頭囲の拡大は乳児期後半より停滞し、幼児期には後天的な小頭を呈することが多い。てんかん発作の頻度は高く、海外の報告では67%から81%で、約30%が抗けいれん薬抵抗性の難治性てんかんと考えられている。特異な過呼吸-無呼吸の頻度も高い。また、小児期から思春期にかけて、突然死の発生が一般女性と比べて高い事も知られている。

・診断と鑑別診断

現在まで、世界で統一した診断基準は確立されていない。近年、Nuel JF,等は819例の検討で、下記基準を提唱している。¹⁾

診断は主要症状、除外診断で確定し、補助診断項目は参考にされる。

典型例女兒の診断基準、以下の全てを満たす事が重要。

1. 部分的、または完全な手の機能の喪失
2. 部分的、または完全な話し言葉の喪失
3. 歩行の異常または歩行不能
4. 特有な手の常同行動を認める。

除外基準：頭部外傷、代謝性疾患、重症感染症、周産期異常や生後6か月以内の著明な発

達異常

補助項目：覚醒時の呼吸異常、覚醒時の歯ぎしり、睡眠リズム障害、筋緊張異常、末梢血管運動反射異常、側弯・前弯、成長障害、小さく冷たい手足、不適切な笑い・叫び、痛覚への反応の鈍麻、目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさなどが挙げられている。

一時退行後の精神運動機能の回復、安定はRTTと矛盾しない。

・発症年齢

典型例のRTTでは、一見正常に見える時期を過ぎた8か月～1歳前からの発症に気づく事が多い。2010年に行われた本邦の全国調査では、乳児期からの筋緊張低下、生後10か月～1歳6か月頃迄に、四つ這いの遅れ、独歩の遅れ等のロコモーションの異常に気付いている事が多かった。また1～4歳の合目的な手の運動機能の喪失が強調されている。非典型例とされている、早期からけいれんがあり最初から発達が遅れている群のCDKL5、FOXG1遺伝子異常群では発症が早く、発語があり歩行できる軽症のPreserved speech variant (PSV)では発症は遅い。

・鑑別診断（除外診断）

自閉症（折れ線型）、Angelman症候群、Pitt-Hopkins症候群、FMR1関連脆弱X症候群、重度精神遅滞、Lennox - Gastaut症候群、Joubert症候群、乳幼児セロイドリポフスチン症（Haltia-Santavuori症候群）、脳性麻痺、周産期脳傷害で常同運動のあるもの、その他。

・治療法

根本的治療法がないため、治療は対症療法である。本症の重要な病態である移動運動や姿勢の異常に対する理学療法、手の常同運動に対して病態に沿った適切な上肢機能の指導なども必要である。情緒面の問題、知的障害に対する種々の工夫、療育等も重要である。常同運動、異常呼吸に対して薬剤療法も試みら

れてきているが、有効なものはない。
側彎の予防にプレーリーくんなどのコルセットが用いられ、進行した場合、側彎矯正の手術が行われることがある。

・予後

精神・神経系を中心とした全身性の進行性疾患である。生命予後は、感染症や誤嚥性肺炎、不整脈による突然死などによる。

(倫理面への配慮等)

本研究では、静岡てんかんセンターと連携し、久留米大学の倫理委員会で審査後、実施の承認を既に受けている。

F. 研究発表

論文発表

1. Hara M, Matsumoto N., Matsuishi T. *De novo SHANK3 mutation causes Rett syndrome-like phenotype in a female patient. Am J Med Genet Part A* 2015 in press.
2. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Hirata R, Takahashi S, Nagamitsu SI, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T. Relation between circulating levels of GH, IGF-1, ghrelin and somatic growth in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2013 Dec 27. pii: S0387-7604(13)00310-0. doi: 10.1016/j.braindev.2013.11.007. [Epub ahead of print]
3. Matsuoka M, Nagamitsu S, Iwasaki M, Iemura A, Yamashita Y, Maeda M, Kitani S, Kakuma T, Uchimura N, Matsuishi T: High incidence of sleep problems in children with developmental disorders: Results of a questionnaire survey in a Japanese elementary school. *Brain Dev* 2014 ; 36: 35-44,

4. Ohya T, Morita K, Yamashita Y, Egami C, Ishii Y, Nagamitsu S, Matsuishi T: Impaired exploratory eye movements in children with Asperger's syndrome. *Brain Dev* 2014 ; 36: 241-247,

総説

1. 松石豊次郎、弓削康太郎、七種朋子、山下裕史朗。 Rett 症候群とてんかん。別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 31 神経症候群 (第 2 版) —その他の神経疾患を含めて— VI XIV てんかん症候群 その他の重要な病態。2014、頁 454—459.

学会発表

特別講演

1. 松石豊次郎。発達障害を科学する —バイオマーカー、睡眠からのアプローチ— 第 261 回筑豊小児科医会勉強会。平成 27 年 2 月 10 日。のがみプレジデントホテル
2. 松石豊次郎。神経疾患研究・治療の進歩 —バイオマーカー、睡眠、モデル動物からのアプローチと今後の展望。第 9 回福岡小児科セミナー 平成 27 年 2 月 20 日 ソラリア西鉄ホテル

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特許取得 無し

実用新案登録: 特記なし

その他: 特記なし

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

分担研究者 今井 克美 静岡てんかん神経医療センター 臨床研究部長

研究要旨

希少てんかん症候群、てんかんの稀少な原因疾患を有する患者の各種臨床データの登録を開始し、静岡てんかん・神経医療センターからは、横断的研究では約3ヵ月半に313名の登録を行った。登録に当たって特に問題となることなく順調に進んでおり、来年度も登録を継続する。今のところ登録のない縦断的研究への登録を増やしていくことが今後の課題である。

A. 研究目的

研究目的は、希少てんかん症候群もしくは、てんかんの原因疾患が稀少とされる患者の臨床情報を集積することにより、希少てんかんの実態を把握し、診断基準の改良と新しい治療法の開発につなげることを目指すことである。将来的には二次調査による詳細な検討や、介入研究へと発展させることも念頭に置いている。そのためには該当症例を着実に登録していくことが必要であり、当院における登録状況を調査し、研究遂行上の問題点の有無を検討した。

B. 研究方法

21の希少てんかん症候群を含む24のてんかん症候群と、てんかんの原因となる23疾患について、患者から十分なインフォームドコンセントを書面で得て、様々な臨床情報を国立病院機構名古屋医療センター内の臨床研究センターに設置されたデータベースにデータ入力した。

インフォームドコンセントを得るにあたっては、小児、知的障がい、記名不可能などの

場合には保護者による代諾を得た。研究の内容については院内倫理委員会の承認を得た。

2014年11月1日から2015年3月12日までの間に当院から入力された各臨床データを集計した。

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に基づく。研究対象者およびその代諾者に対して、研究の目的（希少難治性てんかんを有する患者のデータを集積することが医療・ケア・福祉の進展に役立ち、治験の推進や治療法の開発にも有効であること）を説明し、登録内容や登録方法（匿名化しweb登録）、登録にあたっての危険性や不利益、費用、情報の使用法、保存、報告、同意しないことによる不利益がないこと、同意を撤回できる権利の保証について説明し、説明文書を用いて同意書を得た。

C. 研究結果

2014年11月1日から2015年3月12日までの間に当院から313名の希少てんかんが横断的研究として登録された。登録されたてん

かん症候群とその原因疾患は表1のとおりである。縦断的研究に関してはまだ登録はない。

D. 考察と結論

横断的研究に関しては順調に登録が進んでおり、21のてんかん症候群のうち未登録は9症候群となっている。登録にあたって特に問題は生じておらず、引き続き横断的研究の登録を継続するとともに、縦断的研究の登録に努めていく。

E. 研究発表

論文発表

1. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* Epub ahead of print 2014
2. Yoshimura M, Zhang S, Ueda Y, Matsuda K, Imai K, Takahashi Y, Inoue Y. An analysis of epileptic negative myoclonus by magnetoencephalography. *Epilepsy Res* 110; 139-45, 2015
3. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H, Imai K, Ikeda H, Ootani H, Takayama R, Mogami Y, Kimura N, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Inoue Y. Developmental outcome after surgery in focal cortical dysplasia patients with early-onset epilepsy. *Epilepsy Res* 108; 1845-52, 2014
4. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. In response to terminology and prognosis of Dravet syndrome. *Epilepsia* 55; 943, 2014
5. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* 55; 528-38, 2014
6. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Ikeda H, Ueda Y, Yamaguchi T, Nasu H, Ohtani H, Shigematsu H, Kagawa Y, Inoue Y. Individualized phenytoin therapy for pediatric Japanese epilepsy patients based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes. *Ther Drug Monit* Epub ahead of print, Aug 26, 2014
7. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Takahashi M, Nakai M, Inoue Y, Kagawa Y. Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy. *Eur J Clin Pharmacol* 70; 1203-10, 2014
8. Inoue K, Suzuki E, Takahashi T, Yamamoto Y, Yazawa R, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. 4217C>A polymorphism in carbamoyl-phosphate synthase 1 gene may not associate with hyperammonemia development during valproic acid-based therapy. *Epilepsy Res* 108; 1046-51, 2014
9. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Mogami Y, Matsuda K, Nakai M, Kagawa Y, Inoue Y. Interaction between sulthiame and

clobazam: sulthiame inhibits the metabolism of clobazam, possibly via an action on CYP2C19. *Epilepsy Behav* 34; 124-6, 2014

concentration of valproic acid in pediatric epilepsy patients. *Ther Drug Monit* 36; 406-9, 2014

10. Inoue K, Suzuki E, Yazawa R, Yamamoto Y, Takahashi T, Takahashi Y, Imai K, Koyama S, Inoue Y, Tsuji D, Hayashi H, Itoh K. Influence of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 -161C>T polymorphism on the

F. 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

表1 静岡てんかん・神経医療センターから登録された横断的研究 313名の概要

てんかん症候群別	N	てんかんの原因疾患別	N	細分類	N
早期ミオクローニー脳症	0	神経皮膚症候群	8	結節性硬化症	7
大田原症候群	0			その他	1
遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん	0	皮質形成異常	36	限局性皮質異形成	21
West症候群	13			異所性灰白質	3
Dravet症候群	14			多小脳回・傍シルビウス裂・裂開症	3
非進行性疾患のミオクローニー脳症	0			片側巨脳症	1
ミオクローニー脱力発作を伴うてんかん	0			その他	8
ミオクローニー欠伸てんかん	1	糖代謝異常	2	Glut-1欠損症	2
Lennox-Gastaut症候群	9	変性疾患	4	BAFME	2
徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症	5			その他	2
Landu-Kleffner症候群	0	腫瘍	23	扁桃体腫大	5
進行性ミオクローヌステんかん	4			胚芽異型性神経上皮腫瘍	3
海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん	69			神経節膠腫	1
Rasmussen症候群	2			海綿状血管腫	6
視床下部過誤腫による突い発作	0			その他	8
片側痙攣片麻痺てんかん症候群	1	脳血管障害	16	脳動静脈奇形	7
Aicardi症候群	0			その他	9
Angelman症候群	1	低酸素性虚血性	8		
Rett症候群	0	感染症	12		
PCDH19関連てんかん	1	免疫介在性	4		
環状20番染色体症候群	6	外傷	11		
その他の焦点てんかん	165	上記に当てはまらない	116	SCN1A 遺伝子異常	12
その他の全般てんかん	19			PCDH19 遺伝子異常	1
その他の未決定てんかん	3			CDKL5 遺伝子異常	1
				その他	5
		不明・なし	73		

先天性代謝疾患による希少難治性てんかんのレジストリに関する総合的研究

分担研究者 酒井 規夫 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 准教授

研究要旨

先天代謝異常疾患を背景として発症する難治性てんかんは多く知られているが、発症初期に原疾患を診断することにより原疾患の治療がてんかんの治療としても本質的であり、その診断、治療は意義が大きい。しかしながら先天性代謝疾患はその種類も多く、診断も通常の臨床検査ではできないものも多いため、わが国におけるレジストリ構築の一部として含まれることにより、その自然歴の把握、治療の有効性などがわかりその意義は大きいと考えられる。本研究ではそのレジストリ構築の準備を行い、登録開始の準備を行った。

A. 研究目的

先天代謝異常疾患を背景として発症する難治性てんかんはその種類も多く、その診断、治療の基準を作成することは意義が大きい。また、そういう希少疾患の自然歴、治療効果に関するデータも今まではなかったため、このレジストリ構築により希少疾患の貴重な情報が一元的に収集し、よりよい治療法の基準作成をめざす。

以下に、一般的な先天代謝異常疾患の分類を記載する。

代謝障害

1) ミトコンドリア病

MELAS

MERRF

KSS

PDHC

Leigh 脳症

呼吸鎖酵素欠損症

mtDNA 枯渇症候群

その他のミトコンドリア病

2) ライソゾーム病

GM1 gangliosidosis

GM2 gangliosidosis

Gaucher 病

Niemann-Pick 病 C 型

Sialidosis

Galactosialidosis

Neuronal ceroid lipofuscinosis

B. 研究方法

先天性代謝疾患でてんかんを合併する疾患の大分類、小分類を行い、患者登録を行う。

代謝疾患の詳細な分類としては下記のようなものがあるが、登録の実際には簡便な分類を用いるのが実用的と考えられる。

(倫理面への配慮)

本年度は、患者情報や解析は行わなかったため、倫理面での問題は無いと判断した。

C. 研究結果

- | | |
|--|---|
| Krabbe disease (globoid-cell leukodystrophy) | 4-ヒドロキシ酪酸尿症
その他 |
| Metachromatic leukodystrophy
その他のライソゾーム病 | 8) 銅代謝異常症
メンケス病
その他 |
| 3) ペルオキシソーム病
Zellweger 症候群
新生児型副腎白質ジストロフィー
DBP 欠損症
乳児型 Refsum 病
RCDP
その他 | 9) 脂肪酸代謝異常症
MCAD 欠損症
VLCAD 欠損症
TFP (LCHAD) 欠損症
CPTI 欠損症
CPTII 欠損症
TRANS 欠損症
全身性カルニチン欠損症
グルタル酸血症 II 型
その他 |
| 4) グルコーストランスポーター 1 (GLUT1) 欠損症 | 10) クレアチン代謝異常症
GAMT 欠損症
AGAT 欠損症
その他 |
| 5) アミノ酸代謝異常症
メープルシロップ尿症
非ケトーシス高グリシン血症
フェニルケトン尿症
高チロシン血症 I 型
ホモシスチン尿症
その他のアミノ酸血症 | 11) 糖代謝異常症
ガラクトース血症 I 型
フルクトース-1, 6-ビスフォスファターゼ欠損症
糖原病 I 型
その他 |
| 6) 尿素サイクル異常症
OTC 欠損症
CPSI 欠損症
シトルリン血症 I 型
アルギノコハク酸血症
アルギニン血症
シトルリン欠損症
その他の尿素サイクル異常症 | 12) 神経伝達物質異常症
SSADH 欠損症
GABAT 欠損症
異型高フェニルアラニン血症
その他 |
| 7) 有機酸代謝異常症
メチルマロン酸血症
プロピオン酸血症
グルタル酸血症 I 型
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症
ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症
β ケトチオラーゼ欠損症
イソ吉草酸血症
メチルクロトニルグリシン尿症
L-2-ヒドロキシグルタル酸血症 | 13) ビタミン/補酵素依存症
ピリドキシン依存性てんかん
PNPO てんかん
フォリン酸反応性てんかん
ビオチニダーゼ欠損症
MTHFR 欠損症
その他 |
| | 14) その他の代謝障害 |

Lesch-Nyhan 症候群
アデニロサクシナーゼ欠損症
DRPLA
Unverricht-Lundborg 病
その他

実際にはてんかん分類ではなく、原因分類の中に下記のように分類として採用された。

3. ミトコンドリア病: MELAS、MERRF、KSS、PDHC、Leigh 脳症、呼吸鎖酵素欠損症、mtDNA枯渇症候群、その他のミトコンドリア病
4. ライソゾーム病: GM1 gangliosidosis、GM2 gangliosidosis、Gaucher病、Niemann-Pick病C型、Sialidosis、Galactosialidosis、Neuronal ceroid lipofuscinosis、Krabbe disease (globoid-cell leukodystrophy)、Metachromatic leukodystrophy (Arylsulfatase A deficiency)、その他のライソゾーム病
5. ペルオキシソーム病: Zellweger症候群、新生児型副腎白質ジストロフィー、DBP欠損症、乳児型Refsum病、RCDP、その他のペルオキシソーム病
6. アミノ酸代謝異常症: メープルシロップ尿症、非ケトーシス高グリシン血症、フェニルケトン尿症、高チロシン血症I型、ホモシスチン尿症、その他のアミノ酸血症
7. 尿素サイクル異常症: OTC欠損症、CPSI欠損症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸血症、アルギニン血症、シトルリン欠損症、その他の尿素サイクル異常症
8. 有機酸代謝異常症: メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、グルタル酸血症I型、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症、ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症、 β ケトチオラーゼ欠損

症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、L-2-ヒドロキシグルタル酸尿症、4-ヒドロキシ酪酸尿症、その他の有機酸代謝異常症

9. 銅代謝異常症: メンケス病、その他の銅代謝異常症

10. 脂肪酸代謝異常症: MCAD欠損症、VLCAD欠損症、TFP (LCHAD)欠損症、CPTI欠損症、CPTII欠損症、TRANS欠損症、全身性カルニチン欠損症、グルタル酸血症II型、その他の脂肪酸代謝異常症

11. クレアチン代謝異常症: GAMT欠損症、AGAT欠損症、その他のクレアチン代謝異常症

12. 糖代謝異常症: ガラクトース血症I型、フルクトース-1, 6-ビスフォスファターゼ欠損症、糖原病I型、グルコーストランスポーター1 (GLUT1) 欠損症、その他の糖代謝異常症

13. 神経伝達物質異常症: SSADH欠損症、GABAT欠損症、異型高フェニルアラニン血症、その他の神経伝達物質異常症

14. ビタミン/補酵素依存症: ピリドキシン依存性てんかん、PNP0てんかん、フォリン酸反応性てんかん、ビオチニダーゼ欠損症、MTHFR欠損症、その他のビタミン/補酵素依存症

15. その他の代謝障害: Lesch-Nyhan症候群、アデニロサクシナーゼ欠損症 (アデニロコハク酸リアーゼ欠損症)、その他の代謝障害

D. 考察

本研究が継続し、難治性てんかんの中の基礎疾患としての先天性代謝疾患の頻度、構成疾患、自然歴、治療法などについての情報がわかれば、今後の診断、治療のための貴重な情報源となり得ると考えられる。

E. 結論

希少難治性てんかんにおける原因疾患として、先天性代謝疾患の分類項目を作成し、今後の症例蓄積におけるデータベースの基本情報とした。

F. 研究発表

論文発表

1. Hossain MA, Otomo T, Saito S, Ohno K, Sakuraba H, Hamada Y, Ozono K, Sakai N., Late-onset Krabbe disease is predominant in Japan and its mutant precursor protein undergoes more effective processing than the infantile-onset form., *Gene*. 534(2):144-54, 2014
2. Kimura Y, Mihara M, Kawarai T, Kishima H, Sakai N, Takahashi M and Mochizuki H, Efficacy of deep brain stimulation in an adolescent patient with DYT11 myoclonus-dystonia, *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2:57-59, 2014
3. Narita A, Shirai K, Kubota N, Takayama N, Takahashi Y, Onuki T, Numakura C, Kato, M, Hamada Y, Sakai N, Ohno A, Asami M, Matsushita S, Hayashi A, Kumada T, Fujii T, Horino A, Inoue T, Kuki I, Asakawa K, Ishikawa H, Ohno K, Nishimura Y, Tamasaki A, Maegaki Y and Ohno K, Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease, *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(2): 135-140, 2014

学会発表

- 1) Norio Sakai, Risk benefit analysis for newborn screening for Krabbe disease in Japan, **The 2nd Asian Congress for**

Lysosomal Storage Disease Screening, 6.9.2014

- 2) Norio Sakai. Molecular analysis and treatment for lysosomal diseases., III Scientific and practical conference with international participation, 6.10-11, 2014
- 3) 濱田悠介、和田芳朗、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、住田裕、大菌恵一、異なる臨床経過を辿っているプロピオン酸血症兄弟例の検討、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 4) 尾形侑香、村西加奈子、近藤秀仁、山崎早苗、中野さやか、濱田悠介、苛原 香、富永康仁、青天目信、下野九里子、酒井規夫、大菌恵一、当科における小児型ポンペ病4症例への酵素補充療法の経過、第十回 近畿先天代謝異常症研究会、7.13.2014
- 5) M A Hossain, K Higaki, M Shinpo, E Nanba, Y Suzuki, M Alfadhel, K Ozono, N Sakai, Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: chaperone effect of NOE Von β -galactosidase activities in galactosialidosis fibroblasts, SSIEM2014, 9.3.2014
- 6) 苛原香、ゴーシェ病2型、第2回ゴーシェ病フォーラム、9.20.2014
- 7) 酒井規夫、異染性白質ジストロフィーの診断と治療戦略、米子セミナー、10.12.2014
- 8) 近藤秀仁、新寶理子、濱田悠介、苛原香、酒井規夫、大菌恵一、異なる臨床経過を呈したゴーシェ病の兄弟例、第19回日本ライソゾーム病研究会、10.3.2014
- 9) 衛藤義勝、岩本武雄、藤崎美和、高村歩美、梅田稔子、辻嘉代子、大橋十也、井田博幸、衛藤薫、濱田悠介、新寶理子、近藤秀仁、苛原香、酒井規夫、Niemann Pick C(NPC)

- 患者での血清オキシステロール測定 of 診断への有用性に関して、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 10) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、加藤剛二、小林良二、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 11) Hideto Kondo, Michiko Shimo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Koji Tominaga, Shin Nabatame, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The investing of pyruvate therapy for patients with mitochondrial disorders, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 12) Kaori Irahara, Yusuke Hamada, Sanae Yamazaki, Sayaka Nakano, Hideto Kondo, Michiko Shimo, Norio Sakai, Keiichi Ozono, The study of developmental profile in patients with mucopolysaccharidosis type 2, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 13) Yoichi Wada, Norio Sakai, Kunihiko Aya, Shinsuke Ninomiya, Kenji Waki, Yoshio Arakaki, The late infantile form of metachromatic leukodystrophy with intrathecal enzyme replacement therapy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 14) Michiko Simpo, Hideto Kondo, Yusuke Hamada, Kaori Irahara, Norio Sakai, Keiichi Ozono, Six cases of metachromatic leukodystrophy, 第56回日本先天代謝異常学会、11.13-15.2014
- 15) 酒井規夫、ホセイン モハマッド・A、クラッベ病に対するケミカルシャペロン、シンポジウム遺伝疾患に対する低分子シャペロン療法、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟堀
- 16) 田中あけみ、濱崎考史、門野千穂、工藤聡志、奥山虎之、酒井規夫、小須賀基道、新寶理子、加藤剛二、小林良二、澤田智、鈴木康之、石毛美香、麦島秀雄、矢部晋正、加藤俊一、ムコ多糖症II型重症型の造血幹細胞移植の脳に対する効果とIDS遺伝子変異について、第59回日本人類遺伝学会、11.19-22.2014、舟堀
- 17) Norio Sakai, Lysosomal diseases; Basic pathology and treatment strategy、リエゾンラボ研究会、12.17.2014、熊本
- 18) 酒井規夫、先天型、古典型筋強直性ジストロフィーの小児期における診療のポイント 第6回遺伝カウンセリングアドバンスセミナー、1.10.2015、大阪

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
研究分担報告書

EEF1A2 遺伝子変異による新規てんかん症候群の臨床像

分担研究者 岡本 伸彦 大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科主任部長

研究要旨

分子生物学の進歩により、てんかんの遺伝子診断が一般臨床に応用されている。イオンチャンネル異常や神経伝達物質の受容体遺伝子変異などがてんかんの遺伝子レベルの原因として注目されている。マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーの臨床応用の結果、新しいてんかん症候群が次々に同定されている。てんかんの新しい原因同定は今後のてんかん診療に重要な意義を持つと考えられる。最近報告された*EEF1A2*遺伝子異常症例の臨床像をまとめた。

共同研究者：松田圭子、山本悠斗、吉井啓示、三島祐子（大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科）

A. 研究目的

分子生物学の進歩により、てんかんの遺伝子診断が一般臨床に応用されている。イオンチャンネル異常や神経伝達物質の受容体遺伝子変異などがてんかんの遺伝子レベルの原因として注目されている。一方、マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーの臨床応用により、新しいてんかん責任遺伝子が次々に同定されている。てんかん以外の特徴的な症状を併せ持つ、症候群として認識される例もある。次世代シーケンサーを用いた多数のてんかん症例の解析の結果、Eukaryotic elongation factor 1, alpha-2 (*EEF1A2*)変異例が国外で報告された。興味あることに、同じ変異(c.208G > A, p.Gly70Ser)が2症例で別々に報告された。国内でも Nakajima らが *EEF1A2* 遺伝子変異によるてんかん症例を2例報告した。国内の2例は新規遺伝子変異であった。(c.754G > C, p.Asp252His and c.364G > A, p.Glu122Lys)

Eukaryotic elongation factor 1, alpha-2 (*eEF1A2*) は elongation factor-1 複合体のアルファサブユニットをコードする遺伝子である。aminoacyl tRNAs をリボゾームに搬送する役割を持つ。alpha 2 は、脳、心臓、骨格筋に発現し、alpha 1 は脳、胎盤、肺、肝臓、腎臓、脾臓などに発現する。*Eef1a2* ノックアウトマウスは神経系の変性を生じることが知られている。

既報4例に共通する症状は新生児期の筋緊張低下、精神運動発達遅滞、重度知的障害、自閉症状、てんかん、小頭症などである。国内例では特異顔貌、行動異常も特徴であることが報告された。*EEF1A2* 変異は新しいてんかん症候群として今後報告例が増加する可能性がある。国内例2例のうち自験例の1例について、さらに臨床像を詳細にまとめた。

B. 研究方法

Nakajima らの既報2例中の1例について大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科において成長発達の評価やてんかん治療を行った経過をまとめた。

EEF1A2 変異例に関する文献的考察も行う

た。

C. 研究結果

症例は9歳女児。満期産正出生体重児である。家族歴、周産期に特記事項なし。乳児期より筋緊張低下、精神運動発達遅滞を認めた。発達遅滞の原因精査を行った。一般血液検査、代謝異常スクリーニング、染色体検査に異常を認めず。マイクロアレイ染色体検査でも有意なコピー数変化はなかった。行動異常があったため、Angelman syndrome、Pitt-Hopkins syndrome、Rett syndromeなどを鑑別として念頭においた。遺伝子解析やメチル化解析を行ったが、異常は認めなかった。これら3疾患はいずれも否定的と考えた。

9歳でも未歩行、有意語はみられず、最重度精神運動発達遅滞である。簡単な指示には従うことができた。

手を振る、指を吸う、歯ぎしりなどの常同行動が頻回にみられた。特に誘因なく、自分の頭部を叩く、床に頭部を打ち付ける、他者の頭髪をつかむなどの行為が見られた。睡眠障害のために投薬をうけた。

8歳で全身性強直間代けいれんを発症し、バルプロ酸を投与した。その後発作は軽減した。

8歳時身長は111cm (-2.5SD)、体重19.9 kg (-1.2SD)、頭囲48.2cm (-2.5SD)と低身長で小頭であった。特異顔貌 (deep set eyes, epicanthal folds, flat nasal bridge, bilateral low set ears, down slanting palpebral fissures, tented upper lip, averted lower lip, high arched palate, down turned mouth, full cheek) を認めた。視聴覚に問題はなかった。

脳波では多焦点性棘波徐波を認めた。MRIでは脳室、脳溝拡大を認めた。

横浜市立大学における次世代シーケンサー解析で、*EEF1A2* 遺伝子変異を同定した

(Nakajima et al.)。

D. 考察

自験例ではてんかん、睡眠障害に加え、自傷行為が問題であった。自分の頭部を叩く、床に頭部を打ち付ける、他者の頭髪をつかむなどの異常行動が頻回に見られた。

過去の*EEF1A2*遺伝子変異報告例の特徴を整理した。

(1) 22歳女性 (文献1) 女児で周産期に問題なし。新生児期より筋緊張低下を認めた。生後4ヶ月でてんかんを発症した。ミオクロニー発作、欠神発作、大発作を認めた。重度の精神運動発達遅滞を認め、座位保持は1歳、歩行獲得は6-7歳までかかった。

有意語はなかったが、若干の言語理解は可能であった。自閉症症状を認め、攻撃的な行動を認めた。22歳で頭囲を含めた体格に問題なかった。

(2) 14歳男性 (文献2)

生後8ヶ月で点頭てんかんを発症した。ピリドキシンが有効であった。3歳でミオクロニー発作が出現した。4歳でミオクロニーと強直発作、後日、脱力発作、全般性強直間代発作が出現した。難治性に経過している。

脳波検査では多焦点性鋭波や全般性棘波、hypsarrhythmia、Lennox-Gastaut症候群のパターン (多焦点性棘波、遅棘波の連続、全般性棘波) を認めた。

小頭症、重度精神運動発達遅滞で有意語なく、理解力も乏しい状態である。筋緊張低下と足関節緊張亢進、歩行は不安定である。PET scanで左側頭葉、頭頂葉の代謝低下を認めた。

(3) 12歳女児 (文献3)

1歳から睡眠障害の投薬治療をうけた。

生後4ヶ月から点頭発作を認め、脳波異常 (多