

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究：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つ事を試みた。

A. 研究目的

本研究は、希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Xq28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。<sup>1)</sup>

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