

伝達物質のシナプス間隙への放出を制御する。大田原症候群の1例で *STXBPI* が位置する9番染色体長腕の微細欠失が認められ、*STXBPI* の発現部位と機能から有力な原因候補と考えられ、13例の大田原症候群で変異解析が行われ、4例に *STXBPI* 変異が同定された⁵⁾。その後症例を追加した解析でも大田原症候群の約30%に *STXBPI* 変異が認められ、*STXBPI* 変異は大田原症候群の主要な原因と考えられる⁶⁾。*STXBPI* の変異タンパク質は3次構造の折りたたみが不十分で熱に対する不安定性を認め、シタキシン1Aタンパク質との結合が低下する。その結果として、シナプス小胞の開口放出に必須の複合体が形成されず、神経伝達物質の放出抑制が推測される。

3) *KCNQ2*

1995年に常染色体優性夜間前頭葉てんかんの原因としてニコチン作動性アセチルコリン受容体サブユニットをコードする *CHRNA4* の変異が報告されて以来、比較的予後が良好で遺伝傾向が強く大家系を示す特発性てんかんの原因遺伝子がつぎつぎに明らかにされた。その多くは細胞膜のカリウムやナトリウムなどイオンチャネルに関する遺伝子変異であり、てんかんは「チャネル病」として理解されるようになった。電位依存性カリウムイオンチャネルを構成する *KCNQ2* も、1998年に良性家族性新生児けいれんの原因遺伝子として報告された⁷⁾⁸⁾。その後、筋の不随意収縮であるミオキミアを伴う例や、家系内で精神遅滞の併発例などで *KCNQ2* 変異が報告されたが、良性てんかんの原因遺伝子としての思い込みが強く、大田原症候群を含むてんかん性脳症の原因とは当初予想されなかった。ベルギーの de Jonghe のグループは、新生児もしくは早期乳児発症のてんかん性脳症80例に対し、*KCNQ2* と *KCNQ3* の変異スクリーニングを行い、新生児期発症の8例で *KCNQ2* 変異を同定し、うち4例は脳波でプレッション・バーストを呈していた⁹⁾。大田

原症候群12例に対する全エクソーム解析では *KCNQ2* 変異が3例に同定され¹⁰⁾、その後大田原症候群51例、West症候群104例を含む早期発症のてんかん性脳症239例の *KCNQ2* 変異スクリーニングを行い、新たに12例の *KCNQ2* 変異を同定した¹¹⁾。12例中10例は大田原症候群であり、原因不明とされる大田原症候群の約20%は *KCNQ2* 変異が原因と考えられる。

4) *SCN2A*

SCN2A 変異も当初は良性てんかんの家系例で報告された¹²⁾¹³⁾。2004年に1歳発症の難治性てんかんと知的退行を示す女性例が報告され¹⁴⁾、2009年には點頭てんかん¹⁵⁾、新生児期発症のてんかん性脳症¹⁵⁾、Dravet症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)¹⁶⁾で *SCN2A* 変異が報告され、表現型は広がっていった。2013年には大田原症候群67例、West症候群150例を含む早期発症のてんかん性脳症328例に対し、*SCN2A* 変異解析を行い、大田原症候群9例、West症候群1例、分類不能5例の計15例に *SCN2A* 変異を同定し、大田原症候群の原因遺伝子でもあることが明らかにされた¹⁷⁾。大田原症候群9例の発作開始平均年齢は生後4日で、その後7例がWest症候群に移行し、発作は難治で全例重度の知的障害を呈した。

5) *GNAO1*

GNAO1 は三量体Gタンパク質の α サブユニット(Gao)をコードし、細胞内のシグナル伝達に関与する。379例のてんかん性脳症もしくは難治性てんかんに対し、全エクソーム解析もしくは変異スクリーニングが行われ、4例に *GNAO1* 変異が見出された¹⁸⁾。4例中3例は大田原症候群であり、他の1例は生後7カ月からジストニア姿勢を示し、5歳から難治性てんかんが頻回に出現し、舞踏運動とアテトーゼの不随意運動を呈した。4例とも重度の発達遅滞を呈し、運動は座位不能で、知的には有意語の表出がみられなかった。変異Gaoタンパク質の

立体構造モデルでは、構造の不安定化とシグナル伝達の障害を引き起こすことが示唆された。

また、変異 Gao タンパク質の発現実験では、細胞内発現部位の局在変化とカルシウム電流の抑制障害が示唆され、細胞内シグナル伝達の異常が大田原症候群の発症に関与することが明らかにされた。

5. 治療

現時点では特定の治療薬はないが、症例によってビタミン B6、フェノバルビタール大量療法、バルプロ酸 Na、ゾニサミド、レベチラセタム、リポステロイド、ケトン食が有効である。West 症候群で効果の高い副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の筋注療法は大田原症候群には効果が低い。片側巨脳症や局在性皮質異形成が基礎疾患の場合は、早期に外科手術を考慮する必要がある。

近年、原因遺伝子と治療効果の比較が症例ごとに行われるようになってきた。山下らは難治に経過したスパズム発作にレベチラセタムが著効した *STXBPI* 変異による大田原症候群の 1 例を報告した¹⁹⁾。*STXBPI* はシナプス小胞の開口放出に関与し、レベチラセタムはシナプス小胞の SV2A に特異的に結合して抗けいれん作用を発揮する唯一の抗てんかん薬である。*STXBPI* の機能とレベチラセタムの作用機序には関連性があることを示唆している。また、*KCNQ2* 変異による大田原症候群では、大田原症候群の治療には一般に用いられないカルバマゼピンやフェニトインなど Na チャネルの阻害作用を有する薬剤がてんかん発作の抑制に有効である¹¹⁾。抗てんかん薬のレチガビン (本邦未認可) は K チャネルの開放作用を有し、*KCNQ2* 変異例に対し、より直接的に作用する可能性がある。てんかんの原因遺伝子解析が進むとともに、症状や検査所見などの表現型と遺伝子変異の種類 (遺伝型) との関連性は複雑になっているが、良性と非良性の病態の違いを明らかにすることが新たな治療法開発につながる

と考えられる。

6. 予後

てんかん発作は難治であり、乳児期にはスパズム発作の群発傾向が強くなり、脳波はヒプスアリスミアに変容し、約 3/4 の症例は West 症候群に移行する。てんかん発作が抑制された場合でも、知的障害を併発することが多く、その程度も一般に重度である。また、自閉症や多動などの精神症状も多くみられ、重症例では運動障害を呈し、全介助が必要になる。少数ながら正常発達例も報告されており²⁰⁾、分子病態に応じた治療戦略が、脆弱性が高い一方可塑性も高い乳幼児早期に実施されれば、てんかん発作だけではなく脳機能全般の改善につながり、知能や運動機能の改善も期待しうる。

II 早期ミオクロニー脳症

1. 概念と疫学

早期ミオクロニー脳症は、1978 年にフランスの Aicardi 医師と Goutieres 医師が新生児ミオクロニー脳症として 5 例を報告したのが最初で、現在は早期ミオクロニー脳症が公式な疾患名となっている。大田原症候群よりもさらに報告は少なく、2009 年度厚生労働科学研究「年齢依存性てんかん性脳症の分子疫学と臨床像の解明」班による生後 1 歳未満にサブプレッション・バーストを呈したてんかん性脳症の全国疫学調査では、早期ミオクロニー脳症は 5 例のみであった。岡山県における小児てんかんの有病率調査では、大田原症候群は 0 例で、早期ミオクロニー脳症が 2 例 (てんかん全体の 0.1~0.17%) であった²¹⁾。大田原症候群と早期ミオクロニー脳症は臨床的に重複するところが大きく、厳密に区別するのは困難な場合がある。全国調査でも、大田原症候群もしくは早期ミオクロニー脳症に分類されない非特定例が 17 例と多く、診断が困難なことも症例数が少ない一因として挙げられる。

2. 症状

乳児早期, 多くは新生児期で, とくに生後10日以内にミオクロヌスで発症する. ミオクロヌスの出現部位は全身もしくは体の一部分でばらばらに起こり, 部位も不規則に移動する. 頻度も頻回で, 睡眠中にも持続することがある. 焦点性運動発作(間代けいれん)もしばしばみられ, ミオクロヌスの出現と同時にみられる. スパズム発作は初期には認められず, 3~4カ月後に出現する.

3. 検査所見

a. 脳波

サブプレッション・バーストが認められる. 大田原症候群のサブプレッション・バーストに比較して平坦相が長い傾向がある. 大田原症候群同様, 脳波はヒプスアリスミアに変容し, West症候群への移行もみられるが, 1歳以降もサブプレッション・バーストが持続もしくは再出現することがある. 早期ミオクロニー脳症と大田原症候群で脳波に若干の違いはあるが所見は重複しており, 脳波による鑑別は困難である. ミオクロヌスと発作時の脳波変化は対応しないことも多い.

b. 画像とその他の検査

基礎疾患により異なるが, 発症時には頭部画像は正常で, 経過とともに非特異的な脳萎縮がめだってくることが多い. 非ケトン性高グリシン血症, 有機酸代謝異常症, 尿素サイクル異常症が比較的多く報告されており, 髄液/血漿グリシン濃度比の確認と尿中有機酸, アンモニアの代謝スクリーニング検査が必要である.

4. 基礎疾患と病態

a. 基礎疾患

基礎疾患としては非ケトン性高グリシン血症がもっとも多く報告されている. 他に, プロピオン酸血症, D-グリセリン血症, メチルマロン酸血症, カルバミルリン酸合成酵素欠損症, ピリドキシン5'-リン酸オキシダーゼ(PNPO)欠損症, ピリドキシン欠損症が報告されている.

b. 分子病態

早期ミオクロニー脳症も症候性てんかんに分類されているが, 周産期障害など外因性の既往歴がなく, 家族例がしばしば報告されていることから, 遺伝要因の存在が想定されていた. これまでに早期ミオクロニー脳症の原因遺伝子解析で, *SLC25A22*²²⁾, *ERBB4*²³⁾, *PNPO*²⁴⁾, *PIGA*²⁵⁾が同定されている(表3).

1) *SLC25A22*

*SLC25A22*はミトコンドリア内膜に発現し, グルタミン酸と水素イオンの共輸送体もしくはグルタミン酸と水酸基イオンの対向輸送体として機能する. 2005年に両親が血族婚の早期ミオクロニー脳症同胞患児4例で*SLC25A22*のホモ接合変異(p.Pro206Leu)が報告された²²⁾. 同じグループによっていとこ婚の男児1例でもホモ接合変異(p.Gly236Trp)が同定されたが²⁶⁾, この患児は生後5日からスパズム発作と焦点性運動発作および二次性全般化発作を認め, 脳波はサブプレッション・バーストを呈しており, ミオクロヌスの記載はなく, 大田原症候群と考えられる所見である. *SLC25A22*変異は, 乳児移動性部分発作の血族婚同胞例でもホモ接合変異(p.Gly110Arg)が報告されており, 表現型に違いが認められる.

2) *ERBB4*

t(2;6)(q33.1;p23)の均衡型転座を有する早期ミオクロニー脳症の1例で*GMDS*(GDP-mannose 4,6-dehydratase)と*ERBB4*が分断されていた²³⁾. *ERBB4*はneuregulin 1(NRG1)の膜受容体チロシンキナーゼとして信号伝達を行い, 細胞増殖や分化に関与する. 早期ミオクロニー脳症発症の機序解明はこれからである.

3) *PNPO*

*PNPO*はピリドキシン5'-リン酸オキシダーゼ欠損症の原因遺伝子である²⁷⁾. ピリドキサルリン酸には反応するが, ピリドキシンには不応性であることが特徴であり, ビタミンB6製剤の中身を知らないと見逃されることがあ

表3 早期ミオクロニー脳症の原因遺伝子

遺伝子名 略称	遺伝子名	座位	遺伝形式	機能	早期ミオクロニー脳症 以外の表現型	文献
SLC25A22	solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, glutamate), member 22	11p15.5	AR	ミトコンドリア膜輸送	大田原症候群, 乳児移動性部分発作	Molinari, 2005 ²²⁾
PNPO	pyridoxamine 5-prime-phosphate oxidase	17q21.32	AR	ビタミン B6 代謝	ピリドキサミン 5'-リン酸オキシダーゼ欠損症	Carvill, 2013 ²⁴⁾
ERBB4	v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4	2q34	AR	膜受容体信号伝達	筋萎縮性側索硬化症	Backx, 2009 ²⁵⁾
PIGA	phosphatidylinositol glycan, class A	Xp22.2	X 連鎖性	GPI アンカー合成	発作性夜間血色素尿症, West 症候群, 分類不能 EOEE	Kato, 2014 ²⁶⁾ /Johnston, 2012 ²⁹⁾

AR: 常染色体劣性遺伝, EOEE: 早期発症てんかん性脳症

る²⁴⁾。詳細は本誌別項を参照されたい。

4) PIGA

細胞膜表面のタンパク質はそれ自体が膜を貫通しているものと、錨（アンカー）のように膜表面に糖鎖を突き出した糖脂質（グリコシルホスファチジルイノシトール：GPI）の糖鎖に付着して膜表面につなぎ止められているタンパク質（GPI アンカー型タンパク質、アルカリホスファターゼなど）が存在する。PIGA は、GPI 生合成の最初のステップを構成する酵素複合体の触媒サブユニットである。造血幹細胞に PIGA の体細胞モザイク変異が起きると GPI が欠損し、血球表面の GPI アンカー型タンパク質が付着できなくなり、発作性夜間血色素尿症を引き起こす²⁸⁾。2012 年に特異顔貌と新生児からのミオクロニー発作、脳波はサプレッション・バーストを特徴とする男児 3 人の家系で PIGA のナンセンス変異 (p.Arg412Stop) が認められた²⁹⁾。早期発症てんかん性脳症 172 例の全エクソーム解析では 4 家系 5 例（1 家系は兄弟発症）で PIGA 変異が同定され、前述の家系と同じナンセンス変異 (p.Arg412Stop) が同定

された 1 例は、早期ミオクロニー脳症を呈した。

5. 治療

代謝異常症では特異的な治療が行われる。とくにピリドキシン、ピリドキサルリン酸の違いを知って、原因精査と治療を行うことが重要である（別項参照）。症例によってはトピラマート、リドカインとカルバマゼピン³⁰⁾、ケトン食が有効との報告がある。

6. 予後

基礎疾患によるが、多くは重度の発達遅滞を乳児期から示し、運動障害も強く、生命予後も不良な場合が多い。

おわりに

この 10 年間で両者の原因解明が急速に進み、原因ごとの治療法開発も進められている。大田原症候群もしくは早期ミオクロニー脳症として典型的とはいえない症例や、時期によって両者の特徴を示す症例も存在する。そのような症例でも原因遺伝子が高い割合で同定されており、新生児もしくは乳児早期発症で脳波がサプレッション・バーストもしくはそれに類似する所見

を示す場合は、遺伝子解析を含めた原因検索が、治療法選択のためにも重要である。

文献

- 1) 大田原俊輔ほか：特異な年齢依存性てんかん性脳症。The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst に関する研究。脳と発達 1976 ; 8 : 270-279
- 2) Berg AT et al : Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies : report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 676-685
- 3) Yamatogi Y, Ohtahara S : Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome ; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002 ; 24 : 13-23
- 4) Kato M et al : A longer polyalanine expansion mutation in the *ARX* gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 361-366
- 5) Saitsu H et al : *De novo* mutations in the gene encoding *STXBPI* (*MUNC18-1*) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 782-788
- 6) Saitsu H et al : *STXBPI* mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 2010 ; 51 : 2397-2405
- 7) Biervert C et al : A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998 ; 279 : 403-406
- 8) Schroeder BC et al : Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated *KCNQ2/KCNQ3* K^+ channels causes epilepsy. *Nature* 1998 ; 396 : 687-690
- 9) Weckhuysen S et al : *KCNQ2* encephalopathy : emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012 ; 71 : 15-25
- 10) Saitsu H et al : Whole exome sequencing identifies *KCNQ2* mutations in Ohtahara syndrome. *Ann Neurol* 2012 ; 72 : 298-300
- 11) Kato M et al : Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by *KCNQ2* mutation. *Epilepsia* 2013 ; 54 : 1282-1287
- 12) Sugawara T et al : A missense mutation of the Na^+ channel alpha II subunit gene *Na (v) 1.2* in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 6384-6389
- 13) Heron SE et al : Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002 ; 360 : 851-852
- 14) Kamiya K et al : A nonsense mutation of the sodium channel gene *SCN2A* in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 2690-2698
- 15) Ogiwara I et al : *De novo* mutations of voltage-gated sodium channel alpha II gene *SCN2A* in intractable epilepsies. *Neurology* 2009 ; 73 : 1046-1053
- 16) Shi X et al : Missense mutation of the sodium channel gene *SCN2A* causes Dravet syndrome. *Brain Dev* 2009 ; 31 : 758-762
- 17) Nakamura K et al : Clinical spectrum of *SCN2A* mutations expanding to Ohtahara syndrome. *Neurology* 2013 ; 81 : 992-998
- 18) Nakamura K et al : *De Novo* mutations in *GNAOI*, encoding a G alpha o subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet* 2013 ; 93 : 496-505
- 19) 山下哲史ほか：Levetiracetam が著効した *STXBPI* 遺伝子変異による大田原症候群の1例。脳と発達 2013 ; 45 : 64-66
- 20) Yoshikawa H et al : Normally developed infant with a suppression burst pattern on electroencephalography in the neonatal period. *J Child Neurol* 2002 ; 17 : 387-389
- 21) Oka E et al : Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes : a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2006 ; 47 : 626-630
- 22) Molinari F et al : Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76 : 334-339
- 23) Backx L et al : Early myoclonic encephalopathy caused by a disruption of the neuregulin-1 receptor *ErbB4*. *Eur J Hum Genet* 2009 ; 17 : 378-382
- 24) Carvill GL et al : Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies *de novo* mutations in *CHD2* and *SYNGAPI*. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 825-830
- 25) Kato M et al : *PIGA* mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology* 2014 ; 82 : 1587-1596
- 26) Molinari F et al : Mutations in the mitochondrial

- glutamate carrier *SLC25A22* in neonatal epileptic encephalopathy with suppression bursts. Clin Genet 2009 ; 76 : 188-194
- 27) Mills PB et al : Epilepsy due to *PNPO* mutations : genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. Brain 2014 ; 137 : 1350-1360
- 28) Takeda J et al : Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the *PIG-A* gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 1993 ; 73 : 703-711
- 29) Johnston JJ et al : The phenotype of a germline mutation in *PIGA* : the gene somatically mutated in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hum Genet 2012 ; 90 : 295-300
- 30) Nakano K et al : Successful treatment of early myoclonic encephalopathy using lidocaine and carbamazepine. Epileptic Disord 2013 ; 15 : 352-357

--お知らせ--

第13回 日本乳・幼児側弯症研究会

日時：2014年11月1日(土) ※9:00~15:00(予定)

会場：盛岡市民文化ホール(小ホール)

〒020-0045 岩手県盛岡市盛岡駅西通2-9-1

会長：柳田 晴久(福岡市立こども病院・感染症センター整形外科)

参加資格：医師に限る

申込み：事務局宛のE-mail (jgssg2002@gmail.com) にて登録をお願いします。

第13回日本乳・幼児側弯症研究会事務局

慶應義塾大学医学部整形外科学教室内 担当：松本 守雄

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35番地

TEL (03) 5363-3812(直通) FAX (03) 3353-6597

参加費：1,000円

年会費：1,000円

演題募集：原則12歳未満の側弯症症例(以前症例報告のフォローアップも可)

発表に関して、7月11日(金)までに事務局宛にE-mailにて登録して下さい。

抄録：①症例検討…B5判とする。症例説明にレントゲン写真(JPEGまたはTIFF)をつけ、1症例につき1.5ページ以内とし、会議中メモが取れる余白を残して下さい。

②一般演題…B5判とする。1演題につき2ページ以内とする。

※Microsoft Word(Windowsのみ、Macは不可)を使用し、所属・氏名を記入し、CD-ROMでお送り下さい。

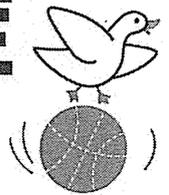
抄録締切：8月8日(金)

連絡先：福岡市立こども病院・感染症センター整形外科 柳田 晴久

〒810-0063 福岡市中央区唐人町2-5-1 TEL (092) 713-3111(代表)

基礎知識編

年齢依存性てんかん性脳症



中村さん

山形大学 医学部 小児科

中村和幸 病院助教

加藤光広 講師

(なかむら・かずゆき) 2002年山形大学医学部卒業。山形大学医学部附属病院, 日本海総合病院に勤務後, 2011年に鳥取大学医学部脳神経小児科で研修し, 2012年に横浜市立大学遺伝学教室で基礎研究を行う。2013年から現職。小児科専門医, 小児神経専門医。

小児期は、脳が成熟し発達する時期であり、小児のてんかん症候群は、新生児期・乳児期・幼児期・学童期・思春期の発症時期ごとにてんかん発作のタイプ（発作型）と脳波が異なり、症状（発作型や併発神経症状、予後など）と検査所見（脳波、MRIなどの画像所見など）によって細かく分類されている。

小児期発症のてんかんの多くは、予後が良好であり薬への反応も良く、一時的な抗てんかん薬の内服で発作は抑制され、数年の経過で薬を中止することができるため、知能や運動などへの影響も来さず、普通に生活することが可能である。予後が良好な例として、生後2～3日にけいれんを発症する「良性家族性新生児けいれん」や、学童期に見られる「中心・側頭部に棘波を持つ良性小児てんかん」などが挙げられる。

その一方、一部のてんかんは、てんかん発作の

治療に難渋し知能や運動機能に影響を与えることがある。そのような状態をてんかん性脳症と呼ぶ。前述のように、小児期発症のてんかん性脳症は、年齢ごとに特徴的な発作型や脳波所見を呈し、さらに、発作が抑制された場合でも知能や運動機能に障害を示す場合が多い（表1）。特に、本稿で詳述する①大田原症候群、②ウエスト症候群、③レノックス・ガストー症候群の3疾患は、①新生児期、②乳児期、③幼児期に発症する代表的な小児期のてんかん性脳症である。

大田原症候群に名前を残す故大田原俊輔医師は、3疾患の連続的変化を明らかにし、年齢依存性てんかん性脳症の概念を提唱し¹⁾、現在、世界で幅広く受け入れられている。近年遺伝子解析技術の進歩によって、年齢依存性てんかん性脳症の原因が明らかにされ始めており、疾患ごとの関連性や年齢依存性の機序が解明されてきている。興味深いことに、予後が不良な大田原症候群と予後が良好な良性家族性新生児けいれんが同じ原因遺伝子で発症することも明らかにされつつある。

本稿では、年齢依存性てんかん性脳症を代表する大田原症候群、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群の臨床的特徴のほかに、最近の原因遺伝子解析の進歩について述べる。

分類（表2）

○大田原症候群

年齢依存性てんかん性脳症のうち、最も早期に起こる症候群である。生後2～3カ月以内、多く

表1 各年代に発症する年齢依存性てんかん

年代	疾患名
新生児期	大田原症候群 早期ミオクロニー脳症
乳児期	ウエスト症候群（別名：點頭てんかん） ドラベ症候群 （別名：乳児重症ミオクロニーてんかん） 移動性焦点性発作を伴う乳児てんかん
幼児期	レノックス・ガストー症候群 ドゥーゼ症候群 （別名：ミオクロニー失立発作てんかん） ミオクロニー欠神てんかん 睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症
学童期以降	進行性ミオクロニューステんかん ラスムッセン症候群

表2 年齢依存性てんかんの特徴

	大田原症候群	ウエスト症候群	レノックス・ガストー症候群
主な発症時期	～生後10日	生後3～7カ月	3～5歳
発作型	スパズム, 部分発作	スパズム, 部分発作	強直発作, 非定型欠神発作, 脱力発作, 非けいれん性てんかん重積
脳波	サプレッション・バースト	ヒプスアリスミア	遅棘徐波複合 Rapid rhythm (睡眠時)
	<p>75%がウエスト症候群へ移行する。</p> <p>2.6%</p> <p>59.3%がレノックス・ガストー症候群へ移行する。</p> <p>36%</p>		

は生後10日までに頻回のスパズム発作（ビクッと四肢や体幹に力を入れる）を発症する²⁾。脳波では、睡眠・覚醒を問わず高振幅徐波に棘波を含む部分（バースト）と平坦な部分（サプレッション）を繰り返すサプレッション・バースト（SB）パターンが特徴的である（図1-A）。大田原症候群の75%は、乳児中～後期にウエスト症候群へ移行すると言われている¹⁾（表2）。大部分は治療抵抗性であるが、ゾニサミドやクロナゼパム、ビタミンB₆大量療法、バルプロ酸、ケトン食などが有効であったという報告もある¹⁾。

鑑別疾患として「早期ミオクロニー脳症」が重要である。脳波で、大田原症候群と同様にSBパターンを認めるものの、特に睡眠時により顕著になる点が異なる。基礎疾患として、非ケトーシス型高グリシン血症をはじめとする先天代謝異常症が報告されている。また、ビタミンB₆依存性てんかんが隠れていることもあるので、ビタミンB₆の静脈注射を考慮する²⁾。

○ウエスト症候群

主に、生後3～7カ月に発症し、3主徴は①スパズム発作、②精神運動発達停止、③特徴的な発作間欠期脳波（ヒプスアリスミア）であり、このうちの1つは欠いてもよい^{1,2)}。ヒプスアリスミアとは、高振幅徐波と棘波・鋭波が無秩序に出現する所見で、覚醒時は比較的連続性があるが、睡眠期では棘波が減少して連続性がなくなる特徴が

ある（図1-B）。

以前は、原因が特定できない「潜因性」、基礎疾患を有する「症候性」に分類されていたが、2010年の国際分類では遺伝素因が判明した「素因性」、基礎疾患が明らかな「構造的/代謝性」、原因が未確定な「不明」に分けられている。出生前の要因として脳形成異常が多く、脳梁欠損や多小脳回、滑脳症などが挙げられる。また、周産期の低酸素性虚血性脳症や脳室周囲白質軟化症なども大きな要因である²⁾。ウエスト症候群は病態が多彩であり、大田原症候群から移行する例は2.6%と低くなっている¹⁾（表2）。

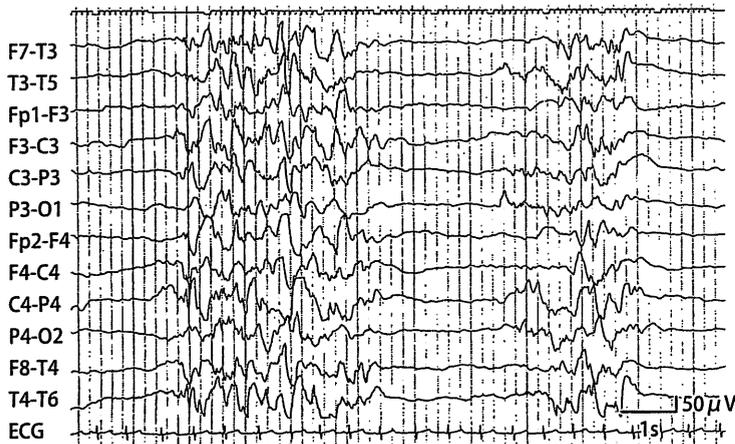
治療は、ビタミンB₆大量療法やバルプロ酸やゾニサミドなどの抗てんかん薬、副腎皮質刺激ホルモンを筋注するACTH療法が行われる。ACTH療法の有効性は高いが投与量に依存して副作用が強くなるため、注意が必要である。具体的には、不機嫌や不眠などの精神症状、肥満、易感染性、電解質異常、一過性脳退縮などが見られる。海外ではピガバトリン内服が主流となっているが、日本では視野狭窄の副作用のため、現時点では未認可である。

○レノックス・ガストー症候群

レノックス・ガストー（Lennox-Gastaut）症候群は、小児期発症のてんかん症候群のうち1～10%を占める。典型例は、①脳波異常：遅棘徐波（< 3Hz）、②精神遅滞・認知障害、③多彩な難治

● 図1 年齢依存性てんかんの脳波所見

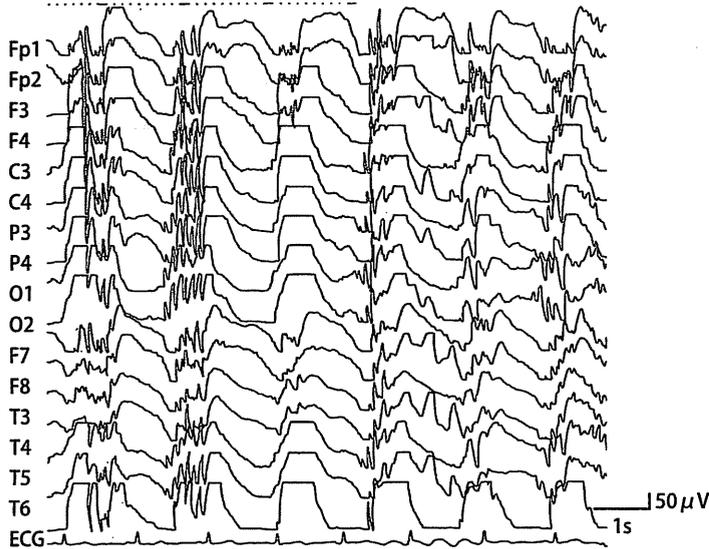
A) サプレッション・バーストパターン



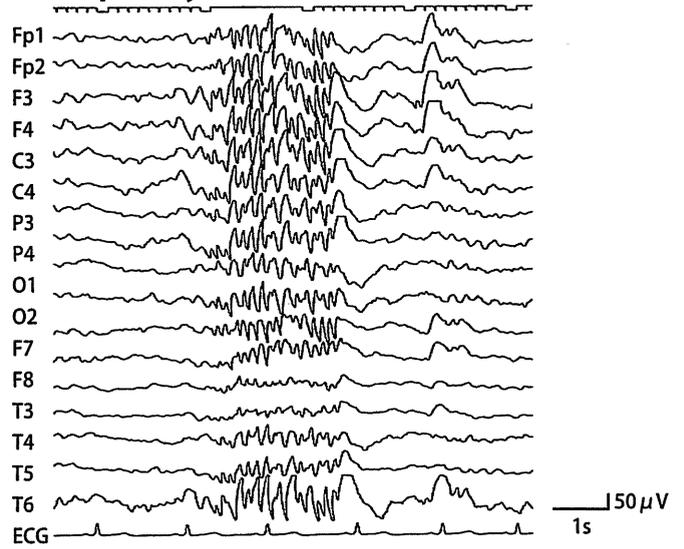
B) ヒプスアリスミア



C) 遅棘徐波複合



D) Rapid rhythm



性てんかん発作を呈する^{2, 3)}。多くは3～5歳に発症し、やや男児に多い。30～65%はウエスト症候群から移行すると言われている³⁾。60%は症候性であり、周産期障害、結節性硬化症、局所性皮質形成異常、21トリソミー、頭部外傷などが要因として挙げられる。残りの40%は潜因性である³⁾。

てんかんの発作は多彩で、75%以上は2種類以上の発作型を有する³⁾。

● 強直発作

最も多い発作型で、診断には必須とされる。レム睡眠期に頻度が高く、数秒間の短い発作であり、軸性(頭部・頸部)、体軸一肢性(上肢)、全身性に分類される。頻脈、顔面紅潮、瞳孔散大、失禁などの自律神経症状を伴う。

● 非定型欠神発作

小児の定型欠神発作と比較すると、発作の起始と終了が不明瞭で持続時間は長いことが特徴である。眼瞼や口部のミオクローヌス、四肢屈曲、頸部強直などの運動発作や自動症を伴うこともある。

● 脱力発作

強直発作より頻度は低い。程度はさまざま、頭部前屈のみの発作から転倒を伴うものまで見られる。発作に先行してミオクローヌスを認めることもある。頭部や顔面の外傷を予防するため、ヘルメットなどで保護する必要がある。

● 非けいれん性てんかん重積

活動性低下や意識混濁が長く続き、運動要素を伴う発作頻度が増加する。強直発作が覚醒・睡眠

中にほぼ持続的に出現する強直発作重積も見られることがある。

脳波では遅棘徐波 (1.5~2.5Hz) を認め、最大振幅は前頭葉であることが多く、覚醒から入眠期にかけて増加する。ノンレム睡眠時には広汎性多棘徐波複合となり、覚醒時と比較して周波数は遅くなる。深睡眠では特徴的な10~15Hzのrapid rhythmを認める^{2,3)} (図1-C, D)。

てんかんは、成人期まで難治性のまま経過するため、認知発達は障害される。発症5年後で75~90%に精神遅滞を認め、行動異常や自閉性も伴う。早期発症やウエスト症候群から移行した例、重積発作を反復する例は、より予後不良である。

治療は抗てんかん薬や外科治療が行われる。バルプロ酸は、すべての発作型にある程度の効果を認めるが、脱力発作により有効とされる。フェニトインは強直発作、エトスクシミドは脱力発作への効果が報告されている。クロバザム高用量で脱力発作が40%以上減少したと報告があるが、鎮静や分泌増加の副作用に注意する必要がある。その他、ラモトリギンやトピラマート、近年承認されたルフィナמידでも有効性が報告されている³⁾。

外傷を伴う転倒発作に対して脳梁離断術が行われるが、効果は一定しない。迷走神経刺激療法は種々の発作、特に脱力発作への有効性が示唆されている。

遺伝学的背景

近年、次世代シーケンサーの登場で全エクソン解析 (遺伝子の重要な部分をすべて調べる) が可能となり、てんかん性脳症においても原因遺伝子が次々と報告されている (図2)。

○ARX

脳には興奮性と抑制性の神経細胞が存在し、それぞれがバランスを取って神経の活動を調整している。ARX遺伝子は抑制性神経細胞の発生に関与しており、ARXにはアミノ酸の一つであるアラニンが連続しているポリアラニン配列が存在している。この配列が異常に長くなる伸張変異は、長さに比例して知的障害、ウエスト症候群、大田原症候群と症状が重度になっていく特徴がある^{2,4)}。

○STXBP1

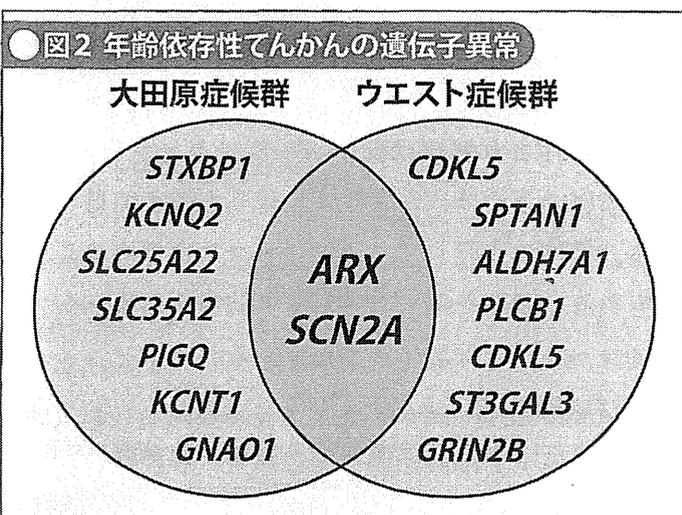
神経細胞は、シナプスから神経伝達物質を放出することでほかの細胞へ信号を伝達している。STXBP1はシナプス小胞から神経伝達物質がシナプス間隙へ放出される機能の制御に関与している。STXBP1変異は脳形成異常など明らかな原因があるものを除いた大田原症候群のうち約30%に認められており、単独では最も頻度が高い原因と言える^{2,4)}。

○SCN2A

SCN2A遺伝子はナトリウムチャネルの α サブユニットをコードし、神経細胞の興奮性制御にかかわっている。これまで、良性家族性新生児/乳児けいれんの原因遺伝子として知られ、数例のてんかん性脳症における変異の報告もあった。2013年に行われた328例のてんかん性脳症に対する解析により、計14例 (大田原症候群: 9例, ウエスト症候群: 1例, 分類不能: 5例) に新生突然変異を認め、より早期発症のてんかん性脳症においてもSCN2A変異がかかわっていることが示された⁵⁾。

○GNAO1

Gタンパク質共役受容体は、三量体構造 (α ,



β , γ サブユニット)をとるGタンパク質を介してさまざまな細胞のシグナル伝達にかかわっている。GNAO1遺伝子はG α サブユニットをコードして、大脳に強く発現している。

2013年に12例の大田原症候群に対する全エクソン解析でGNAO1変異が同定され、続いて367例のてんかん性脳症に対する解析の結果、4例(大田原症候群3例、分類不能1例)にGNAO1遺伝子の新生突然変異を認めた。4例中2例は不随意運動(ジストニア、ヒョレア)を合併していた。変異によりGタンパク構造の不安定化やGTPとの結合異常、電位依存性Caチャンネル機能の抑制効果が減弱を来すため、神経細胞の興奮が過剰になっている病態が示唆された⁶⁾。

看護師さんへアドバイス

大田原症候群は新生児期に発症することが多く、新生児医療にかかわるスタッフは知っておくべきてんかん症候群の一つである。てんかん性脳症は、けいれん発作が難治性である上に発達の遅れが目立ってくるため、家族の不安は非常に強い。看護の現場においては、病気の症状、治療方針や予後などの知識を身に付けた上で、患児のみならず、家族の病気に対する受け入れなどの精神的な支援、退院後の在宅療養支援も非常に重要である。



引用・参考文献

- 1) Yamatogi et al. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 case. Brain Dev 2002; 24: 13-23.
- 2) 五十嵐隆他編:小児科臨床ピクシス3 小児てんかんの最新医療, 6章 てんかん症候群, P.116~158, 中山書店, 2008.
- 3) J Roger他編, 井上有史監訳:てんかん症候群—乳幼児・小児・青年期のてんかん学, 第4版, P.123~145, 中山書店, 2007.
- 4) 加藤光広:臨床てんかん学における分子遺伝学の寄与, 医業ジャーナル, Vol.49, No.5, P.97~101, 2013.
- 5) Nakamura et al. Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome. Neurology 2013; 81: 992-998.
- 6) Nakamura et al. De Novo mutations in GNAO1, encoding a G α subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. Am J Hum Genet 2013; 93: 496-505.

苦手克服! 人工呼吸管理、NPPV、加温加湿器、グラフィックモニタ

新生児・小児の人工呼吸器・換気モードの基礎から分泌物管理・ケアのコツ

松井 晃氏



社会福祉法人恩賜財団 母子愛育会
総合母子保健センター 愛育病院 医療技術部
臨床工学技士長(臨床工学技士/呼吸療法認定士
呼吸治療専門臨床工学技士)

1985年4月埼玉県立小児医療センター勤務、2014年4月より現職となる。日本周産期・新生児医学会評議員、日本未熟児新生児学会医療器材の安全性確認委員会委員などを務め、小児・新生児の呼吸療法を中心に幅広い講演活動を行っている。主な著書に「新生児ME機器サポートブック」(メディカ出版)などがある。

東京

14年 11/1 (土)

10:00~16:30

日総研 研修室(廣瀬お茶の水ビル)

大阪

14年 12/6 (土)

10:00~16:30

田村駒ビル

参加料/共に税込 本誌購読者 16,000円 一般 19,000円

正常・異常を見極める観察力と判読力を身に付ける



プログラム

1. 人工呼吸管理の基礎と換気モード

- 1) 自発呼吸と人工呼吸の違い
- 2) 新生児の呼吸生理の特徴
- 3) 換気方法 (VCV・PCV)
- 4) 換気モード (CMV/IMV/SIMV/CPAP/PSV/HFO)
- 5) 用手換気装置の特徴も覚えておこう

2. NPPVで患者さんの呼吸苦しさを軽減しよう

- 1) NPPVの用語を理解しよう 2) NPPVの利点と欠点
- 3) NPPVの原理と換気モード (Bi-level PAP, CPAP, nasal-CPAP)
- 4) マスクの種類と装着法、褥瘡予防
- 5) ウイーニングと栄養管理

3. 加温加湿器の原理とその重要性

- 1) 湿度って何だろう 2) 気道の機能と生理的な加湿
- 3) 最適な加温・加湿 4) 加温加湿器の取り扱い

4. グラフィックモニタによる肺にやさしい換気法

- 1) 肺損傷の原因と肺保護戦略
- 2) 圧曲線から何が分かる?
- 3) 流量曲線から何が分かる?
- 4) 換気量曲線から何が分かる?
- 5) 2次元波形 (P-Vカーブ、F-Vカーブ) から何が分かる?

5. まとめ・質疑応答

新人や経験が浅い看護師も基礎から理解!

急激に進歩しているグラフィックモニタの応用や、NPPV療法の管理について理解することで、呼吸管理・ケアの幅が広がります。人工呼吸器の設定以上に重要なのが、分泌物管理です。加温加湿器の重要性と管理法を理解して、日々の呼吸管理に生かしましょう。苦手意識を感じている部分についてやさしく解説します。

詳しくはスマホ・PCから で検索!

