

5) 最近のトピックス

Whole exome解析により、さらなる遺伝子異常が見つかりつつある。また、MPSIの遺伝子異常に対する標的療法により、けいれんが著明に減少し、発達の改善したという報告があり（3）参照）、原因遺伝子に対する治療の可能性が示唆されている。

ラスムッセン脳炎

1) 概要

a. 定義

ラスムッセン (Rasmussen) 脳炎は、1958年にRasmussenらが、術前には予期し得なかった限局性脳炎の組織所見を有する難治部分てんかん手術症例を3例報告したのが始まりで、組織所見に基づく診断が基本であった。当初は何らかのウィルスの直接感染による疾患と考えられ、Rasmussen“脳炎”と呼ばれていたが、1994年にRogersらがAMPA (a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 型グルタミン酸受容体 (GluR) のうちのGluA3に対する自己抗体の存在を報告、2002年にBienらが細胞傷害性T細胞の関与する自己免疫疾患であることを報告し、免疫介在性疾患と考えられるようになった。皮質形成異常症例や外傷後の症例にも発症するのでラスムッセン (Rasmussen) 症候群と呼ばれることも多い。

b. 疫学

日本のRasmussen症候群の疫学データは正確なものはないが、我々の中部7県での調査では有病率を0.04人/10万人口と推定している。静岡てんかん・神経医療センターの52例の検討では、発病年齢は 9.0 ± 10.3 歳 (平均 \pm SD) (0.2-57歳)で、11歳までが多数を占めるが、成人でも発病することがある。男性22例、女性27例で、6-11歳では女性が多い。

c. 病因・病態

先行感染症などにより始まった免疫反応により、限局性に慢性炎症が起こり発病に至る。先行する感染症状などは24/52例 (46.2%)に見られ、上気道炎やインフルエンザなどの感染症 (12/52) > ワクチン接種 (7/52)が多かった。感染から自己免疫-炎症が駆動するメカニズムは複雑であるが、免疫調節遺伝子のcytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4)とprogrammed cell-death 1 (PDCD1)のアミノ酸置換を伴うSNP (single nucleotide polymorphism) (rs231775、 $p=0.0363$; rs2227982、 $p=0.0145$)が、感染による免疫反応を遷延させ、発病に一部寄与していると考えている。

d. 症状

1) 臨床症状の経過

初発神経症状は、全例がてんかん発作で発症し、複雑部分発作 (15/52例) > 単純部分発作 (8/52)、2次性全般化強直間代発作 (8/52)の順に多い。通常、発病初期には意識障害などの急性脳炎症状を示さないが、群発や重積で発病し急性脳炎との鑑別を要する症例も一部に存在する。特徴的な発作であるepilepsia partialis continua (EPC)が経過中に出現した症例は26例 (50%)で、I指やII指に持続性のミオクローヌスとして出現することが多いが、顔面や舌に見られることもある。自然経過では単肢麻痺-片麻痺と進行するが、発病から 3.1 ± 3.9 年 (平均 \pm SD)で片麻痺や一側性の半球機能障害が明らかとなる。認知機能障害も進行するにつれ顕著となるが、若年症例で進行が早く、痙性四肢麻痺となった症例も存在する。

e. 治療

治療には、抗てんかん薬治療、免疫修飾治療、てんかん外科治療とリハビリテーションがある。てんかんとして発病すると、抗てんかん薬治療が始まり、Rasmussen症候群の診断 (疑いも含めて)が浮上すると、免疫修飾治療を検討し、さらに進行して不全麻痺が出現してくると、てんかん外科治療 (半球離断術など)を検討する。Rasmussen症候群の早期診断-早期免疫調節治療開始が、予後には重要と考えている。言語優位半球障害例では、半球離断術は幼児例を除いて行えない場合が多く、抗てんかん薬治療と免疫調節治療が主体となる。言語非優位側障害例でも、運動麻痺が出現するまではやはり半球離断術は行えない場合が多く、抗てんかん薬治療と免疫調節治療が主体となる。

f. ケア

不全片麻痺の出現が疑われる状況に至った場合は、身体リハビリを開始、知的発達障害を最小限にするために、療育、学習支援などを行う。

g.食事・栄養

特記すべきことはなし。

h.予後

免疫修飾治療が可能となったことで、てんかん発作予後、認知機能予後、運動機能予後が最近改善してきている。

2) 診断

①診断基準

表1のPart A のうちの3項目すべてを満たすか、Part Bの3項目のうちの2項目を満たし、鑑別診断を除外して診断する。

表1.ラスムッセン脳炎（症候群）の診断基準

Part A

臨床症状 ・ 焦点性発作 and 一側半球機能障害

脳波 ・ 一側の徐波化 and 一側に発作焦点

MRI ・ 一側焦点性皮質萎縮 and 皮質または白質：T2/FLAIR高信号 or 同側尾状核頭：高信号または萎縮

診断 Aの3項目すべて

Part B

臨床症状 ・ EPC or 進行性一側半球機能障害

MRI ・ 進行性一側焦点性皮質萎縮

組織 ・ 活性化ミクログリアと反応性グリオシスを示すT細胞優位の脳の炎症

・ 多数の脳実質内マクロファージ

・ B細胞の浸潤がない

診断 Bの3項目のうち2つ (Bien CG, et al., Brain 2005; 128; 454-71.)

1) 鑑別診断：一側性のてんかん症候群では皮質異形成、片側巨脳症、片側けいれん片麻痺てんかん症候群、腫瘍などを鑑別する。代謝性疾患では糖尿病やミトコンドリア脳筋症、炎症性疾患では血管炎や傍腫瘍性脳炎などを検討する。

2) 脳波所見：発作間歇時脳波で、初期は局在性、続いて一側半球性の徐波が見られる。

3) 画像所見：発病から1年以内のMRIでは、FLAIR高信号病変（6/9例）を認めることが多いが、明らかなMRI病変を認めない症例（2/9例）もある。全経過で見ると萎縮性病変は80%以上に、T2強調画像やFLAIR画像での高信号病変も80%以上に出現する。高信号病変は、皮質単独 >（皮質+皮質下白質） > 白質単独 >（皮質+白質）の順に高頻度である。島回は高信号病変が出現しやすい部位である。高信号病変は病状の悪化・改善に伴って出現・消褪という機能的な変化を示すことがあり、本症候群を疑うきっかけとなる。

Rasmussen症候群は一側性変化が有名であるが、長期に経過すると両側性の高信号病変も20%程度に認められる。

4) 髄液マーカー：細胞傷害性T細胞（CTL）が放出するGranzyme B は本症の髄液中で有意に高く、なおかつ発病初期に高値であるので、初期診断に役立つ。そのほかには髄液IFN γ 、IL-12も初期に高値となり、補助診断に有益である。髄液中のAMPA型GluR（GluA3）抗体、NMDA（N-methyl-D-aspartate receptor）型GluR（GluN2B、 ϵ 2、NR2B）抗体などの自己抗体の証明も参考となるが、必ずしも全例に認められるわけではなく、自己免疫が関与する他の神経疾患症例でも認められることがあるので注意を要する。GluN2B抗体は発病からしばらくして陽性化することが多い。現在、これらのマーカーは静岡てんかん・神経医療センターで測定している。

②重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、表のいずれかに該当する患者を対象とする。

3) 治療 治療指針

発病初期はてんかんとしての病態を呈するので、抗てんかん薬治療が主体となる(図1)。抗てんかん薬治療の発作予後のエビデンスはなく、通常は部分発作に適応がある抗てんかん薬(カルバマゼピン、他)で治療を開始する。発病から1年ほど経過すると、てんかん発作頻度が増し、群発などが起こるようになり、脳波所見、MRI所見、髄液マーカーなどが本症の特徴を示すようになる。本症が疑われる場合には、なるべく早期に免疫修飾治療を併用する。免疫修飾治療には、定期的に行うメチルプレドニゾロンパルス治療、IVIg治療(保険適応症ではない)、タクロリムス治療(保険適応症ではない)などがある。

定期的に行うメチルプレドニゾロンパルス治療の、発作が半分に抑制される症例の割合(responder rate、RR)は81%、IQが80以上に保たれた症例の割合(R80)は50%、運動機能が悪化する症例の割合(rate of motor function aggravation, AR)は10%である(表2)。

定期的に γ グロブリンを投与するIVIg治療(保険適応症ではない)のRRは23%、R80は43%、ARは62%である。

タクロリムス治療(保険適応症ではない)のRRは42%、R80は29%、ARは0%である。

言語非優位側障害例の半球離断術のseizure free rate(SFR)は71%で、R80は0%である。

4) 鑑別診断

皮質異形成：脳MRIでFLAIR高信号の病変が限局性に見られ、経時的に大きく変化しないことが特徴である。通常は髄液の免疫マーカーであるGranzyme B NMDA型GluR (GluN2B)抗体などは正常範囲である。

片側巨脳症：脳MRIで大脳半球の大きさに左右差があることが多く、FLAIR高信号の病変が一側半球に見られ、経時的に大きく変化しないことが特徴である。通常は髄液の免疫マーカーであるGranzyme B NMDA型GluR (GluN2B)抗体などは正常範囲である。

片側けいれん片麻痺てんかん症候群：通常は片側の痙攣重積で発病し、意識障害も伴うことが多い。その後片麻痺とてんかん発作が残り、罹患側の大脳半球の委縮が顕在化する経過が多い。

ミトコンドリア脳筋症：てんかんとして発病後退行することがあり、Rasmussen症候群と似た経過を示す症例がある。髄液の乳酸ピルビン酸高値などで鑑別できることが多い。

5) 最近のトピックス

静岡てんかん・神経医療センターでは、免疫調節遺伝子のCTLA4とPDCD1のアミノ酸置換を伴うSNP(rs231775、rs2227982)のライトサイクラーを用いた迅速診断法を開発した。Rasmussen症候群の早期診断の一助となればと考えている。

6) 本疾患の関連資料・リンク

高橋幸利、他、増刊号：免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見- Rasmussen症候群(脳炎)、日本臨床、印刷中。

高橋幸利、他、小児の慢性進行性持続性部分てんかん・非進行性持続性部分てんかん：Rasmussen症候群を主体に、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ、No31、p41-46、2014。

高橋幸利、他、Rasmussen症候群、小児内科、2013；45(2)：416-421。

Bien CG, et al., Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. Brain 2005; 128; 454-71。

Yamazaki E, et al., Temporal changes in brain MRI findings in Rasmussen syndrome, Epileptic Disorders, 2011; 13: 229-239。

Takahashi Y, et al., A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+Tcells, TNF α , and granzyme B in CSF. Epilepsia 2009; 50: 1419-31。

Takahashi Y, et al., Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood, Brain & Development, 2013; 35: 778-785。

Takahashi Y, et al., Genetic variations of immunoregulatory genes associated with Rasmussen syndrome. Epilepsy Research, 2013; 107: 238-243。

Fukuyama T, et al., Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome, Epilepsy Research, in press.

ランドウ・クレフナー症候群

1) 概要

a.定義

ランドウ・クレフナー症候群とは、1957年にLandau WMとKleffner FRがはじめて報告した症候群で、小児期に発症する後天性失語と高度のてんかん性脳波異常を主徴とするてんかん性脳症である。てんかんに伴う獲得性（後天性）失語（症）、獲得性（後天性）てんかん性失語、てんかん失語症候群、てんかん性失語症、後天性失語-てんかん症候群など様々な呼称が存在している。発症までの知的・言語発達は正常であり、2～10歳に言語性聴覚失認が生じ、進行性に失語を呈する。脳波検査では、徐波睡眠期に両側性に棘波、棘徐波が高頻度に出現し、徐波睡眠期持続性棘徐波 (continuous spike-waves during slow wave sleep、CSWS)を呈することもある。てんかん発作70%に合併する。脳波異常とてんかん発作は薬物療法により改善するが、言語性聴覚失認、失語などの言語聴覚障害は薬剤抵抗性で難治である。

b.疫学

これまで世界で約200例程度の報告があり、2014年のKagaらの報告によれば、本邦の患者数は約30人と推計されている稀な症候群である。男児に多く男女比は2：1とされている。

c.病因・病態

側頭葉周辺の腫瘍、多小脳回、微小形成不全など形態学的な異常が病因とされる報告の他、器質性病変同胞例の存在から、ステロイドや免疫グロブリンなどの治療により改善することがあるため、脳の炎症や免疫学的機序も疾病原因の候補となっている。さらには家族例・同胞例、類縁疾患とされる睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、中心側頭棘波を示す良性てんかんなどの発症が近親者にあることから、エピジェネティックな要素を含め遺伝的・素因的な病因の関与も推定され、遺伝子としてはGRIN2A、SRPX2、ELP4などの異常が報告されている。病態としては、純音聴力検査と聴性脳幹反応は正常であり、疾患の本態は一次聴覚野である側頭葉横側頭回（Heschl回）を責任病巣とする聴覚失認と考えられている。この聴覚失認が発症する機序としては、側頭葉に優位性を示すことが多い両側性の徐波睡眠期の持続性てんかん性発射が関連していると推定され、認知機能障害・高次脳機能障害を伴う睡眠時持続性棘徐波を示すてんかん性脳症と類縁の状態と考えられている。しかし、てんかん発作や脳波異常が改善しても言語聴覚症状が改善しない症例の存在や、30%はてんかん発作を合併しないこと、てんかん発作の頻度と発作型が予後に影響しない症例も多く、てんかん性脳波異常、てんかん発作、後天性失語の関連性は確立していない。

d.症状

言語発達が正常の幼児・学童において、聞き返しの増加、音声への反応低下などの症状で聴覚性言語障害が発症する。その後、次第に発語が減少し、発音不明瞭などの表出性言語障害を来し、さらに進行すると全失語になる。発症は亜急性であり緩徐に進行する。症状は変動することが多く、一過性に改善、あるいは増悪することがある。純音聴力検査と聴性脳幹反応は正常であり、疾患の本態は一次聴覚野である側頭葉横側頭回（Heschl回）を責任病巣とする聴覚失認と考えられている。多動、注意障害、衝動性が高いなどの精神行動障害や認知障害を伴うことが多い。てんかん発作の合併は約70～80%で、多くは焦点性発作を呈するが、発作頻度は少ない。脳波検査では、てんかん発作の有無にかかわらず両側性発射を認め、局在を示唆する場合は側頭葉が多い。徐波睡眠時にはてんかん性発射が頻発し、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症と同様に徐波睡眠期の85%以上を占めることもある。但し病初期には変動も大きく、正常のこともあるので、一旦正常であっても症状の進行に伴い繰り返しの検査が重要である。

e.治療

てんかん発作に対しては発作症状に応じた抗てんかん薬（バルプロ酸、エトスクシミド、ベンゾジアゼピン系薬剤など）が有効である。しかし、脳波検査上で頻発するてんかん性発射には抗てんかん薬が無効で、ステロイド療法や免疫グロブリン療法を要することがまれではない。言語聴覚障害は薬剤抵抗性で難治のこ

とが多く、抗てんかん薬は無効で、ステロイド療法と免疫グロブリン療法などの免疫修飾療法の効果も充分ではない。焦点性発射が明瞭な症例では、外科治療として軟膜下皮質多切除（MST）が有効であったとする報告もある。言語聴覚障害に対して確立した治療はなく、通常行われる視覚経路による難聴児への教育方法も多くは無効である。

f. ケア

学校教育の現場などでは、聴覚失認患者へのリハビリテーションと同様に、話し手に顔、口唇の動きを明解にし、かつジェスチャーもまじえ話すように依頼し、患児からの頻回の質問・聞き直しを受容してもらうことが重要である。ほかに、周囲の騒音を軽減することも必要である。

g. 食事・栄養

疾患特異性のある対応はない。

h. 予後

てんかん発作と脳波所見は思春期までに改善することが多い。しかし、言語機能が完全に正常化することは20～30%にすぎず、多くの症例で言語聴覚障害とそれに関連する認知障害、精神行動障害が残る。純音聴力はほぼ正常であるが言語音の聞き取りが悪いため、周囲の理解が得られず、心身症や抑うつなどの精神症状を合併することが少なくない。

2) 診断

① 診断基準

ランドウ・クレフナー症候群は睡眠中の高頻度なてんかん性異常波と関連した後天性聴覚失認を主徴とするてんかん性脳症であり、その診断は臨床徴候によりなされる。

診断基準は下記の通りである。

1. 主要項目

- ① 発症前の発達は正常である。
- ② 聴覚失認、語聲などの聴覚言語障害が思春期まで（概ね2～10歳）に発症する。
- ③ 言語能力の退行を示し、感覚失語、時に全失語にいたる。
一部の症例では一過性の改善を示すこともある。
- ④ 脳波検査では棘波、棘徐波を、両側性、全般性に認める。

焦点性異常の側性は一定せず、多焦点を呈することが多く、局在は側頭葉が高頻度である。徐波睡眠期はてんかん性発射の頻度が増し、一部の症例では両側性棘徐波が持続し徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症と同様に徐波睡眠期の85%以上を占めることもある。

- ⑤ 下記にあげられた鑑別疾患のいずれでもない。

鑑別疾患

- 1) 他のてんかん症候群：中心・側頭部棘波を伴う良性てんかん、レノックス・ガストー症候群、側頭葉てんかん
- 2) 非てんかん性疾患：末梢性難聴、心理的要因・身体表現性障害、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症

上記の①～⑤全て満たした場合にランドウ・クレフナー症候群と診断される。

2. 参考事項

- (1) てんかん発作の合併は70-80%で、合併しても発作頻度は少ない。多くは焦点性発作を呈する。
- (2) 頭部画像検査では視察的評価における形態的な異常を認めないが、機能検査により非対称性、側頭葉の異常が認められることがある。
- (3) 認知障害、精神行動障害を伴うことがある。
- (4) GRIN2A、SRPX2、ELP4などの遺伝子の異常を認めることがある。

② 重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、表のいずれかに該当する患者を対象とする。

3) 治療 治療指針

緩徐進行性に聴覚性言語障害が発症し、てんかん発作を認めない症例もあるため、明確に急性期、慢性期と区分し治療が変化することはない。てんかん発作に対しては、抗てんかん薬（バルプロ酸、レベチラセタム、ベンゾジアゼピン系薬剤、エトスクシミド、スルチアム）の他、保険適応外ではあるが副腎刺激ホルモン、ステロイドや免疫グロブリンが用いられる。しかし、脳波検査上で頻発するてんかん性発射、およびそれに関連する聴覚性言語障害に対してはこれらの治療が無効で、脳波異常と言語障害が持続し、精神行動障害と認知機能障害を伴うこともまれではない。言語聴覚障害は薬剤抵抗性で難治のことが多いが、確立した薬物療法はない。視覚経路による難聴児への教育方法も多くは無効であるが、聴覚失認と同様のリハビリテーションは重要である。

脳に器質性病変を認める場合は、早期に外科的治療を考慮する。外科治療として軟膜下皮質多切除（MST）が有効であったとする報告もある。様々な治療によっても、言語機能が完全に正常化することは20～30%にすぎず、多くの症例で言語聴覚障害とそれに関連する認知障害、精神行動障害が残る。純音聴力はほぼ正常であるが言語音の聞き取りが悪いため、周囲の理解が得られず、心身症や抑うつなどの精神症状を合併することが少なくないため、病初期より精神的な支援が重要である。学校教育の現場などでは、聴覚失認患者へのリハビリテーションと同様に、話し手に顔、口唇の動きを明解にジェスチャーもまじえ話すように依頼すること、患児からの頻回の質問・聞き直しを受容してもらうことが重要で、周囲の騒音を軽減することも必要である。

4) 鑑別診断

1) 他のてんかん症候群

・中心・側頭部棘波を伴う良性てんかん、側頭葉てんかん：脳波所見は類似することもあるが、原則的には進行性の聴覚性言語障害が出現することはない。

・レノックス・ガストー症候群：ランドウ・クレフナー症候群とは異なり、強直発作、非定型欠神発作など多彩なてんかん発作が頻発する。

2) 非てんかん性疾患

・末梢性難聴、心理的要因・身体表現性障害、脳血管障害後遺症などによる失語症、自閉症：ランドウ・クレフナー症候群のような睡眠中の高度の脳波異常を認めることはない。

5) 最近のトピックス

ランドウ・クレフナー症候群の家族例の解析と動物実験などから、細胞移動・遊走、接着に関与しシナプス形成に重要な役割を持つSRPX2遺伝子、ELP4遺伝子や、イオン型グルタミン酸受容体のGRIN2サブユニットのGRIN2A遺伝子の異常が一部の症例の発症に関与していることが明らかになっている。

6) 本疾患の関連資料・リンク

1) 加我牧子：Landau-Kleffner症候群。稀少難治てんかん診療マニュアル（大槻泰介、他編）、pp37-49、診断と治療社、東京、2013。

2) てんかん専門医ガイドブック、編集 日本てんかん学会、pp234-236、診断と治療社、東京、2014。

3) 平成21年厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 Landau-Kleffner症候群の実態把握のための奨励研究班

<http://www.rs.tottori-u.ac.jp/koeda/lks-japan/>

レット症候群

1) 概要

a.定義

レット症候群（RTT）は、主に女兒に発症し、乳児期早期から筋緊張低下、自閉傾向、その後、乳児期後期に四つ這いなどの口コモーションの障害、重度の知的障害が出現します。早期小児期には、目的を持った

手の運動機能の消失と特有の手の常同行動が出現し、これらの症状はTypical RTT（典型例）と分類されている症例では必発であります。また、頭囲発育の停滞と後天的な小頭症、小児期の筋緊張亢進、ジストニー、歯ぎしり、および過呼吸・無呼吸などの特有な呼吸異常、便秘、冷たく小さい足などの自律神経系の異常などの頻度は高いですが、必発症状ではないです。

RTTを理解する上で重要なのは、上記症状が年齢依存性に出現する事であります。除外診断としては、分娩周辺期の異常、新生児の低酸素性虚血性脳症、既知の先天代謝異常症等があれば本症を除外します。重要なのは、ほとんどの症例で発達の停止、退行が認められるが、症例によっては精神運動機能があるステージで改善する症例がある事、仮性安定期が認められる事などから、本症は神経発達障害であり、退行性変性疾患では無いと認識されています。

1999年、Methyl-CpG-binding protein 2 遺伝子 (MECP2) がRTTの主な原因遺伝子である事が発見されました。この遺伝子にはメチル結合ドメイン (MBD) および転写抑制遺伝子 (TRD) の領域があり、典型例では約90%以上でMECP2遺伝子が同定されます。

てんかんも70-80%におこり、約30%はけいれん薬に抵抗性がある難治てんかんと報告されています。てんかん発作は歩行不可能な症例に多く、MECP2の変異の部位によっても、発症年齢、難治性が異なると理解されています。

近年、RTTの病因として、West症候群やspasmなどの早期てんかんで発症する、cyclin-dependent kinase-like5 (CDKL5) 遺伝子変異およびForkhead box G1 (FOXP1) 遺伝子変異もRTTの非典型例の病因として理解されています。

b.疫学

Hagberg等の1985年のスウェーデンの疫学調査では、1万の女兒に0.65人、1986年のKerrらのUKでの調査は0.8/1万人女兒、1987年のスウェーデンのEngerströmらの報告では1/1万人女兒、厚生労働省の研究班の2010年の調査では0.9/1万人女兒と推定されています。日本の厚生労働省の研究班で行われた20歳までの有病率調査では、推定で約1,020人であり、1万人の女兒に0.9人くらいの有病率と報告されています。

c.病因・病態

病因：最初の報告から、ほとんどの患者が女兒であるためX染色体性優性遺伝が疑われていましたが、遺伝子連鎖解析によりX染色体長腕のXq28と連鎖がある事がわかり、この領域に存在するMethyl-CpG-binding protein 2 gene (MECP2) がRTTの主な原因遺伝子である事がわかりました。この遺伝子にはメチル結合ドメイン (MBD) および転写抑制遺伝子 (TRD) の領域があります。MECP2遺伝子はメチル化DNAに結合して標的遺伝子の転写を制御するメチル化CpG結合タンパク質2をコードしています。MECP2遺伝子は、下位の遺伝子に対して働きを停止させるように指令を伝える役割をしています (Silencing gene)。MECP2遺伝子が正常に機能しないと、他の遺伝子が不適切な時に働きを始め、常にオンの状態になり、中枢神経の正常な発達に必要なとされる緻密な遺伝子の制御ができなくなると考えられています。近年、RTTの病因として、West症候群やspasmなどの早期てんかんで発症する、cyclin-dependent kinase-like5 (CDKL5) 遺伝子変異およびForkhead box G1 (FOXP1) 遺伝子変異もRTTの非典型例の病因として理解されています。

病態：本症のユニークな病歴、臨床症状、脳波、体性感覚誘発反応、睡眠覚醒リズム、終夜睡眠ポリグラフから脳幹モノアミンの障害と中脳橋被蓋核の重要性が報告されてきました。更にヒトおよびモデル動物の研究から、ドパミン系、セロトニン系、ノルアドレナリン等の複数の神経伝達物質が関与していると報告されている。ドパミン系では、黒質線条体のDAニューロンの活性低下、線条体直接路および間接路の障害が推定されています。前脳基底部、Mynert核やアセチルコリンも関与し、知的障害との関連性が示されています。また、興奮性アミノ酸のグルタミン酸が増加していること、脳病理でグルタミン受容体のNMDAレセプターが増加している事、成人患者のIomazenil-SPECTの研究で、抑制系のGABA-Aレセプターが著明に低下している事も報告され、RTTで高頻度に認める、けいれん、てんかんと関連性が示唆されています。神経ペプチドからみた研究では、β-エンドルフィンが上昇し、サブスタンスPの著明な低下が報告されています。神経ペプチド、その他多くの神経伝達物質、神経修飾因子、神経栄養因子などが病態に関与していると考えられています。神経伝達脳病理の研究からは、大脳が広範に障害されていますが、脳幹、特に中脳黒質、傍中脳水道室と橋、青斑核の障害が重要だと思われています。RTTの臨床像、経過とあわせて考えると、大脳全体の発達遅延と脳幹の障害が病態を作っているものと思われ、特にモノアミン作動神経系が重要と考えられ

ています。これをMECP2の発現から考えるならば、大脳での発現はシナプス形成期に変化し、中脳および橋における発現は臨床徴候がみられる少し前に変化することが推察されます。

d. 症状

典型例RTTでは、生後6か月までは、あまり症状に気づかれず、乳幼児期早期から筋緊張低下、自閉傾向がみられます。乳児期後期には、四つ這い、歩行の異常などロコモーションの異常、重度の知的障害出現し、幼児期～早期小児期に目的を持った手の運動機能の消失のあとに、手もみ様、手絞り様の特有な手の常同運動が出現します。また、頭囲の発育遅滞と後天的な小頭症、早期小児期の筋緊張亢進、ジストニア、歯ぎしり、過呼吸―無呼吸などの呼吸異常、便秘、冷たく小さい足などの自律神経症状の頻度は高いですが必発ではないです。以上の症状は年齢依存性と出現する事が特徴です。重度の知的障害、言葉の遅れ、自閉症状、てんかん発作、しだいに頭が小さくなる後天的小頭症、歩行時の異常、フラツキ、体が硬くなり、捻じりするような動作、夜間に覚醒して騒ぐ、睡眠障害、歯ぎしり、過呼吸―無呼吸を交互に繰り返す呼吸障害、および小さく冷たい手足、頑固な便秘などの自律神経症状、脊柱の側彎などが起こります。症状は年齢によって、さまざまな症状が出現するため、以下の4つのステージに分けて理解する良いです。典型例の場合を示します。第1期：発達停滞期（生後6～18か月）、通常数か月続きます。四つ這い、歩行などの運動の遅れに気づき、喃語や意味のある言葉が出た後に、言語の発達がみられなくなります。不機嫌に泣くことが多くなり、おもちゃへの興味を示さなくなり、視線が合いにくい等の自閉症状が出る場合があります。第2期：退行期（1～4歳から）、数か月続きます。運動、言語の急激な退行がみられ、おもちゃやスプーンを持ってなくなり、食べ物を口に運ぶなどの目的に沿った運動ができなくなります。このころから、手もみ、手絞り、手を口に持ってゆき、片手で胸を叩くなどの常同運動が覚醒している間だけ出ます。歩行できていた子どもさんは、歩行が不安定になり、横に体をゆするような失調様歩行になり、周囲とのコミュニケーションができなくなり、夜泣きや、睡眠障害、過呼吸―無呼吸を繰り返す呼吸障害、およびけいれんもこの時期に認めることがあります。便秘や、小さい手足で、冷たくなる事も多いです。第3期：仮性安定期（2歳～10歳に始まり、数年から数十年続く）。急激な退行の後に、症状は安定したように見える時期です。イライラ、かんしゃくなどの改善があり、視線はよく合うようになります。手の常同運動や呼吸異常、歯ぎしりなどは顕著に認めるようになります。てんかんは約40～80%に認め、この時期に多く見られます。筋緊張は低緊張だったのが、次第に亢進してきて側彎などへの対応が必要となってきます。骨折のリスクも増えます。第4期：晩期機能低下期（10歳～）。動きが減り、足や手が使わないために細くなります（廃用性萎縮）。歩行ができていた患者さんも、車いすが必要となります。筋緊張が更に亢進し、痙縮、固縮、ジストニアと言われる不随意運動が著明になり、脊柱側彎、前彎が進行し、運動機能が低下して車いす生活が長くなります。けいれんは減少、消失して、過呼吸―無呼吸の呼吸異常も目立ちにくくなります。嚥下に時間がかかったり、栄養面や、胃食道逆流症などで胃瘻が必要になったり、逆流の治療を必要とする患者さんもおられます。肺炎などの予防が重要になります。

e. 治療

急性期の根本的な治療法はまだ開発されていません。モデル動物では、骨髄移植、遺伝子治療がされて、一定の効果が報告されていますが、ヒトでの応用は難しいと考えられています。慢性期、増悪期、寛解期のエビデンスに基づく治療法も確立されていません。現在、急性期以降に、インシュリン様成長因子（IGF-1）の皮下注射、その他の新規の治療薬開発が世界で検討されています。現時点では、寛解期、慢性期では、症状による対症療法がおこなわれています。

f. ケア

現時点では、症状による対症療法がおこなわれています。学校や家庭で医療的ケアを必要とすることが多いです。運動障害に対して理学療法、作業療法、言語に対する言語療法、食欲不振、嚥下障害に対して、経管栄養、胃食道逆流症(GERD)に対して、頭位挙上などの体位の工夫、胃酸分泌抑制剤(H2受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬)、Nissen噴門形成術、胃瘻造設術、食道胃離断術などの外科的治療が行われることもあります。けいれんに対しては、カルバマゼピン、レベチラセタム、ゾニサミド、トピラマート、バルプロ酸、ラモトリギンなどが使用されます。側彎に対するコルセット使用、整形外科的・外科治療、歯科治療などが行われている。その他、音楽療法や水泳なども勧められています。

g. 食事・栄養

一般に、食事に要する時間は長く必要であり、誤嚥を防ぐため、トロミをつけ、便秘が多いため、食物繊維の多い食事、プルーンなどが推奨されています。経管栄養では、さまざまな栄養剤が使用されていますが、亜鉛などの微量元素、必須アミノ酸、カルニチンなどの不足にならないように注意が必要であります。体重減少は生命予後に関与するという報告もあり、海外では比較的早期に胃瘻造設し栄養を保つ事が勧められています。

h. 予後

大規模なコホート調査が世界の2か所で行われました。オーストラリアの調査では、25歳までの生存率はレット症候群女性で77.8%、一般女性の99.96%と比べて低い結果が報告されています。死因は肺炎が40%、呼吸障害16%、誤嚥/低酸素12%で、残りは原因不明でありました。アメリカとカナダの北米で行われたデータベースによる調査では、1928人の患者を分析し、85.5%は典型例、13.4%は非典型例でした。915人（87%）にMECP2の遺伝子変異が同定され、305人（15.8%）が死亡し、典型例が17.9%、非典型例3.9%と典型例の死亡率が高かったと報告されています。アメリカのテキサス州では、レットの70%の女性が35歳まで生存し、一般人口の98%と比べて低い事が報告されています。また、生存には栄養状態が重要な役割を持っており、胃瘻の造設で生存が改善している可能性が報告されています。

2) 診断

①診断基準 (表1) に最新の診断基準を示す。

表1. レット症候群診断基準最新版 (2010年版)

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、下記の基準を提唱しています。

A. 典型的レット症候群の診断要件

A-1. 退行のエピソードがあること (但し、その後、回復期や安定期が存在する)

A-2. すべての主要診断基準と、すべての除外診断基準を満たすこと

注) 最後に述べる11の支持的診断基準は必須ではないが、典型例レットでは認めることが多い

B. 非典型的レット症候群の診断要件

B-1. 退行のエピソードがあること (但し、その後、回復期や安定期が存在する)

B-2. 4つの主要診断基準のうち2つ以上を満たすこと

B-3. 11の支持的診断基準のうち5つ以上を満たすこと

主要診断基準

合目的な手の機能の喪失：意味のある手の運動機能を習得した後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること

言語コミュニケーションの喪失：言語（有意語、喃語）などを習得後に、その機能を部分的、あるいは完全に喪失すること

歩行異常：歩行障害、歩行失行

手の常同運動：手を捻じる・絞る・手を叩く・鳴らす、口に入れる、手を洗ったり、こすったりするような自発運動

典型的レット症候群診断のための除外基準

明らかな原因のある脳障害（周産期・周生期・後天的な脳障害、代謝性疾患、重症感染症などによる脳損傷）
生後6か月までに出現した精神運動発達の明らかな異常

典型的レット症候群診断のための支持的（補助的）診断基準

1. 覚醒時の呼吸異常、2. 覚醒時の歯ぎしり、3. 睡眠リズム障害、4. 筋緊張異常、5. 末梢血管運動反射異常、6. 側弯・前弯、7. 成長障害、8. 小さく冷たい手足、9. 不適切な笑い・叫び、10. 痛覚への反応の鈍麻、11. 目によるコミュニケーション、じっと見つめるしぐさ

診断のカテゴリー→（該当する項目にチェックマークを記入する）

Definite（典型的レット症候群：Aのすべての項目+Bのすべての項目+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期がある）

Definite（非典型的レット症候群：Aのうち2項目以上+Bのすべての項目+Dの鑑別ができること+回復期や安定期が後続する退行期があること）

Probable (Aのうち2項目以上)

②重症度分類(表2)に重症度分類を示す。

レット症候群では、ほぼ全例が5の判定になる。

3) 鑑別診断

退行があり、一時期に自閉傾向を呈するため、折れ線型自閉症および、歩行の特徴、臨床上の類似点がある事より、Angelman症候群、Pitt-Hopkins症候群、FMR1関連脆弱X症候群、重度知的障害、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、および周産期脳傷害で常同運動のある疾患の鑑別が必要です。しかし、特有の病歴および、上位の診断基準から鑑別は難しくは無いと考えられています。

4) 最近のトピックス

現在まで、根本的な治療法の確立はできていないが、米国、ヨーロッパを中心に、基礎—臨床の研究を背景に、トランスレーショナルリサーチが開始されている。

5) 本疾患の関連資料・リンク

<http://www.res-r.com/> 希少てんかん症候群登録システムRES-R

<http://www.rett.gr.jp> 日本レット症候群協会

<http://www.npo-rett.jp/index.html> NPO法人レット症候群支援機構

レノックス・ガストー症候群

1) 概要

a. 定義

歴史的には、非定型欠神発作(pseudo petit-mal)を呈するてんかん患者の特徴を検討する中から、LennoxやGastautらにより、疾患概念が確立した症候群で、国際抗てんかん連盟による1989年のてんかん症候群分類で、特徴的な発作症状と脳波所見の組み合わせで診断基準が設定された症候群である。中心的な特徴は、小児期(1~8歳)に発症すること、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作といった多彩なてんかん発作(全般発作)を認めること、脳波検査で、全般性遅棘徐波複合や睡眠中の速律動といった異常脳波所見が認められることである。

b. 疫学

レノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut syndrome: LGS)の疫学研究はいくつかあるが、有病率には幅がある。上記のように、発作症状と脳波により規定されるが、周辺群に関する扱いが研究により異なるためである。一般的には、小児期てんかんの、0.6~4%、あるいは人口10万人当たり2人の年間発症率とする報告がある。

c. 病因・病態

病因・病態は不明である。原因疾患として、限局性皮質異形成や両側性シルビウス裂周囲多小脳回のような脳形成障害、Sturge-Weber症候群、神経皮膚症候群、低酸素性虚血性脳症や外傷性脳損傷、脳腫瘍など、多彩な病態が基礎疾患として並ぶが、なぜ一定の特徴を有する症候群となるのかは不明である。また、こうした基礎疾患が判明しないものも少なくない。

最近のトピックスにもあるように、共通する脳の部位で異常な活動性が認められ、システムてんかん、あるいは二次性ネットワークてんかんという疾病概念が提唱されている。

d. 症状

強直発作、非定型欠神発作、脱力発作、てんかん重積などの、多彩なてんかん発作、知的障害がある。
・強直発作：もっとも特徴的な発作である。睡眠中、特にノンレム睡眠に多く、覚醒時には比較的少ない。単純に身体を強直させる発作ではなく、一定の特徴を有する発作である。特徴により、さらに細かく分類される。軸性強直発作は、短く持続的な体幹筋の収縮が、ほぼ両側対称性に起こる発作で、頸部と体幹の屈曲、

無呼吸を呈する。顔面紅潮・頻脈といった自律神経徴候や軽い意識混濁を伴う。発作が弱ければ、短い無呼吸と開眼・眼球上転のみで、外見上、あくびや伸びと区別できない。強ければ後弓反張や前方反張となる。軸肢帯性強直発作は、さらに上肢挙上・下肢進展が加わったもの、全身性强直発作は、さらに四肢遠位部の伸展と上肢外転が加わったものである。強直に続いて全身が細かく震える発作や、強直発作の後に数分から数時間にわたり自動症が続く発作もある。発作時脳波は、速律動(fast rhythm)のここと、変化のないこともある。速律動の振幅が極めて低くなり、脳波が平坦化したように見えることもある。

・非定型欠神発作：2番目に多い発作である。定型欠神発作では、突然始まり突然終了する反応性の消失が特徴だが、非定型欠神発作では、反応性が低下するが、完全に途絶しないことも多く、始まりと終わりは緩徐で、発作の開始と終了を明瞭に規定できないことも多い。意思疎通は困難だが、簡単な活動を続けられることもある。筋緊張低下のため、頭部がゆっくり前屈し、流涎が増加することもある。持続時間は、通常数秒から30秒程度である。発作時脳波は、10Hz程度の速波、2.5Hz前後の全般性遅棘徐波、25Hzの速波などがある。

・脱力発作：姿勢を保つ筋の緊張が突然失われる発作で、頭部や上体の前屈、あるいは突然転倒して頭部や顔面を打ちつける発作となる。正確には、ごく短いミオクロニー発作が先行し、ミオクロニー脱力発作と考えられている。発作時脳波は、全般性多棘波や知棘徐波、全般性の速律動が認められる。

・てんかん重積：50-90%の患者で、てんかん重積を生じる。非けいれん性てんかん重積(nonconvulsive status epilepticus: NCSE)でのことが多いが、ミオクロニー重積や強直発作重積もある。NCSEは、非定型欠神発作がほぼ連続的に出現するものが多く、意識状態は、反応性が軽く低下するものから、ほぼ昏睡状態のものまでさまざまである。また、発作中は短い強直発作やミオクロニー発作が不規則に繰り返し生じる。持続時間は数時間から数日、時に1週間を超えるものもある。環境の変化や投薬の変更、不機嫌などで誘発される。通常の抗てんかん療法はほぼ無効である。発作時脳波は、基礎波が消失し、不正な徐波や遅棘徐波が、多焦点性・非同期性・非対称性に出現する。強直発作重積は、覚醒・睡眠を通して、ほぼ連続的に強直発作が生じるもので、強直発作の強度もさまざまである。遷延すると、嚥下困難や無呼吸、気道分泌物増加による呼吸困難で、時に致命的となる。発作時脳波では、脳波の平坦化や低振幅速波が出現する。

・知的障害：8-9割の患者で知的障害を呈し、経済的に自立することは困難である。

・神経学的異常：脳奇形、神経皮膚症候群、外傷性脳損傷、脳腫瘍など、基礎疾患がある場合には、それに対応する麻痺や知的障害などの神経学的異常を呈する。

・脳波：発作間欠期の脳波は、覚醒時の背景活動は、年齢に比して遅く不整になる。1-2Hzの概ね両側対称性の棘徐波、または鋭徐波複合が出現し、遅棘徐波複合と呼ばれる。速律動(fast rhythm)は、数秒以上持続する10Hz以上の全般性の速波が、入眠中、特に深い睡眠時に繰り返し出現するものであり、LGSのもっとも特徴的な脳波異常である。

・予後：完全に発作が消失することは少なく、10%前後とする報告もあるが、皆無であったとする報告もある。また、長期的にフォローすると、LGSの特徴が消えて、症候性全般てんかんや焦点性てんかんに変容することがあるが、そうした場合でも難治のことが多い。成長とともに発作は減少していくことが多いが、知的障害や心理学的な問題が残り、知的障害は90%前後に認められる。精神症状や行動の問題が生じることもある。

e. 治療

基本的には難治性に経過するため、発作消失ではなく、ある程度は発作と共存していくことが現実的な目標となる。複数の発作型を有し、発作型毎に異なる薬剤が有効なことが多いため、多剤併用が必要となることが多いが、発作を抑えるために高用量となり、副作用による生活の阻害が問題となることも少なくない。薬剤の効果と副作用のバランスを考えながら、許容範囲と思われる範囲内で投薬を調整し、患者のQOLを保つことを治療の目標とする。発作消失は望ましいが、現実的な目標ではないことを、患者と共有して、ともに治療にあたるのが重要である。

2) 診断

①診断基準

1. 発症年齢 小児期、主に8歳未満で、3-5歳が最多。
2. てんかん発作型 複数あり、強直発作が必須。非定型欠神発作、脱力発作が併存する。

3. 脳波所見 睡眠中の速律動、全般性遅棘徐波

4. 知的障害

②重症度分類

精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、表のいずれかに該当する患者を対象とする。

3) 治療

前述のように、複数の薬剤抵抗性の発作が混在し、発作型毎に異なる薬剤が有効性を示すことが多いため、多剤併用かつ高用量の治療が必要となることが多い。

使用されることが多いのは、バルプロ酸ナトリウムとベンゾジアゼピン（中でもクロバザムとニトラゼパム）である。脱力発作にはラモトリギンとトピラマートが、強直発作に対してルフィナミドが、非定型欠神発作に対してエトスクシミドが、それぞれ有効なことがあるが、絶対的なものではない。バルプロ酸を含め、有効とされる薬でも、実際には副作用を呈しているのみで、発作に対して無効なこともあり、絶対的に有効な薬、または副作用がない薬というものはない。治療内容は、状況に応じて見直す必要がある。

特殊療法として、ケトン食療法、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、ステロイド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)などがあるが、有効例の一方で、増悪例の報告もある。てんかん外科手術は、迷走神経刺激の有効例の報告がある。脱力発作では、脳梁離断術が有効なことがある。

4) 鑑別診断

中心的な症状の中で、最も重要なものは、強直発作と睡眠時脳波の速律動であると考えられるようになってきた。しかし、これらは深睡眠時に多い発作であり、日常臨床で発作時脳波として補足することは難しい場合もあり得る。日中覚醒時の発作として、反応性が低下する発作、転倒する発作が出現した時に、それが、非定型欠神発作、脱力発作であることを確認することは、発作時脳波をとることが望ましい。

一方、部分発作で身体を強直させる場合も、「強直発作」と呼ばれていることもあり、術語を適切に用いられないことで、混乱が生じることもある。発作の特徴をよく理解した上で、脳波所見も併せて、総合的に診断する必要がある。

覚醒時に、非定型欠神発作と転倒する発作を生じうるてんかん症候群として、Doose症候群(ミオクロニー失立てんかん)、atypical benign partial epilepsy(ABPE)、徐波睡眠時に持続性棘徐波複合を呈するてんかん(continuous spike & wave during slow sleep: CSWS)、Dravet症候群を挙げる。

5) 最近のトピックス

LGSの原疾患は多様で、外傷性脳損傷や脳腫瘍などの外因性のものまでが含まれる。原因遺伝子も検索されているが、全てを包含するような結果は出ない。しかし、LGSを特徴づける発作症状・脳波所見を有する症例は多く、LGSは独立した臨床症候群であり、背景には、共通のシステム異常があると考えられるようになってきた。このことについて、システムてんかんや二次性ネットワークてんかんといった疾病概念が提唱されている

これは、LGS患者の病変の局在・性質や動物実験の検討から、特に未熟な乳幼児期に、皮質と視床の神経細胞が障害を受けることで、両側全般性にてんかん性活動が広がりやすい脳が生まれるという仮説が提唱されたことが端緒となっている。

さらに、LGSの患者で、脳波とfunctional MRIを同時測定し、脳波変化が生じた時に血流が変化する部位から、LGSの原因となるネットワークを同定する研究が報告されている。結果は、視床や脳幹が賦活されているという研究、発作の開始点は皮質だが、そこから視床や橋も含めて広範囲にてんかん性活動が広がり、特に皮質の中では、一次感覚野・運動野の活動性が低下し、速律動時には連合野の活動性が亢進するという研究もある。まだ、十分な結論はなく、今後も検討を重ねることが必要である。

6) 本疾患の関連資料・リンク

- 1 Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009;8:82-93.
- 2 Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord* 2001;3:183-96.
- 3 Pillay N, Archer JS, Badawy RA, et al. Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2013;81:665-73.
- 4 Archer JS, Warren AE, Jackson GD, Abbott DF. Conceptualizing lennox-gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. *Front Neurol* 2014;5:225.
- 5 Siniatchkin M, Coropceanu D, Moeller F, Boor R, Stephani U. EEG-fMRI reveals activation of brainstem and thalamus in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2011;52:766-74.
- 6 青天目信, 永井利三郎. Lennox-Gastaut症候群. In: 大槻泰介, 須貝研司, 小国弘量, 井上有史, 永井利三郎, editors. 稀少難治てんかん診療マニュアルー疾患の特徴と診断のポイントー. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 28-33.

■ 基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)		
姓(かな)	名(かな)		
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年 月 日	性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名 (変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	
	姓(かな)	名(かな)	
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他()		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦	年 月	
社会保障			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1 2 3 4 5
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いくらか問題がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いくらか問題がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いくらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		

■ 診断基準に関する事項

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

A. 症状

主要徴候	
1. スパズム発作 ^a	1.あり 2.なし 3.不明
2. 網脈絡膜裂孔(lacunae) ^b	1.あり 2.なし 3.不明
3. 視神経乳頭(と視神経)の coloboma	1.あり 2.なし 3.不明
4. 脳梁欠損(完全/部分)	1.あり 2.なし 3.不明
5. 皮質形成異常(主として多小脳回) ^b	1.あり 2.なし 3.不明
6. 脳室周囲(と皮質下)異所性灰白質 ^b	1.あり 2.なし 3.不明
7. 頭蓋内嚢胞(半球間もしくは第三脳室周囲)	1.あり 2.なし 3.不明
8. 脈絡叢乳頭腫	1.あり 2.なし 3.不明
支持徴候	
9. 椎骨と肋骨の異常	1.あり 2.なし 3.不明
10. 小眼球または他の眼異常	1.あり 2.なし 3.不明
11. 左右非同期性'split brain'脳波(解離性サプレッション・バースト波形)	1.あり 2.なし 3.不明
12. 全体的に形態が非対称な大脳半球	1.あり 2.なし 3.不明

a 他の発作型(通常は焦点性)でも代替可能

b 全例に存在(もしくはおそらく存在)

145 ウエスト症候群

■ 基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)		
姓(かな)	名(かな)		
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年 月 日	性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名 (変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	
	姓(かな)	名(かな)	
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いどこ 11.その他()		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦	年 月	
社会保障			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1 2 3 4 5
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いづらか問題がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いづらか問題がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いづらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		

■ 診断基準に関する事項

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

A. 症状

1. 発症年齢は生後2歳未満 (多くは3~11ヶ月)	1.該当 2.非該当
2. シリーズ形成するてんかん性スパズム (ES) 極短時間の四肢の筋攣縮 (座位では一瞬の頭部前屈を伴う) が約5~40秒周期 (約10秒程度が多い) で出現。 覚醒直後に好発する。	1.該当 2.非該当
3. 精神運動発達の停滞ないし退行: ESの発症と前後してみられる	1.該当 2.非該当

B. 検査所見

1. 生理学的検査: 発作間欠期脳波所見でヒプスアリスミアがみられる	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
------------------------------------	--------------------

C. 鑑別診断

以下の疾病等を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病等には☑を記入する。	1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明
<input type="checkbox"/> 乳児ミオクロニーてんかん <input type="checkbox"/> 身震い発作 <input type="checkbox"/> 習慣性行動	

D. 遺伝学的診断

遺伝子検査の実施	1.実施 2.非実施
実施した場合、その詳細を記入する	
備考 ()	

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

<input type="checkbox"/> Definite (A. 症状の3項目+検査所見Bを満たすもの)
<input type="checkbox"/> Probable (A. 症状の3項目のうち2項目+B. 検査所見を満たしC. 鑑別診断の鑑別すべき疾患を除外したもの)
<input type="checkbox"/> Possible (A. 症状の1、2のみ満たすもの)

■ 臨床所見 (該当する項目に☑を記入する)

原因・背景疾患 (ある場合その詳細) <input type="checkbox"/> 周産期障害 <input type="checkbox"/> 皮質発達異常 <input type="checkbox"/> 腫瘍 <input type="checkbox"/> 脳血管障害 <input type="checkbox"/> 神経皮膚症候群 <input type="checkbox"/> 代謝障害 <input type="checkbox"/> 脳炎・脳症後遺症 <input type="checkbox"/> その他 ()	1.あり 2.なし 3.不明
頭部CT/MRI 所見 (ある場合その詳細) <input type="checkbox"/> 局在性所見 <input type="checkbox"/> 全般性所見	1.あり 2.なし 3.不明
併存症 (ある場合その詳細) <input type="checkbox"/> 知的障害 (☐軽度 ☐中等度 ☐重度 ☐最重度) <input type="checkbox"/> 精神症状 <input type="checkbox"/> 神経症状 <input type="checkbox"/> その他	1.あり 2.なし 3.不明
ACTH療法の効果 (ある場合その詳細) <input type="checkbox"/> 発作消失 <input type="checkbox"/> 発作残存	1.あり 2.なし 3.不明
有効であった抗てんかん薬 (ある場合) 薬剤名:	1.あり 2.なし 3.不明
残存てんかん発作 (ある場合その詳細) <input type="checkbox"/> 全般発作 <input type="checkbox"/> 部分発作 <input type="checkbox"/> なし	1.あり 2.なし 3.不明
症候群変容 (ある場合その詳細) <input type="checkbox"/> レノックス・ガストー症候群 <input type="checkbox"/> 全般てんかん <input type="checkbox"/> 部分てんかん <input type="checkbox"/> その他	1.あり 2.なし 3.不明

■ 重症度分類に関する事項 (該当する項目に☑を記入する)

精神保健福祉手帳診断基準における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

イ. 意識障害はないが、随意運動が失われる発作	<input type="checkbox"/> 年に2回未満	<input type="checkbox"/> 年に2回以上かつ月に1回未満	<input type="checkbox"/> 月に1回以上あり
ロ. 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作			
ハ. 意識障害の有無を問わず、転倒する発作	<input type="checkbox"/> 年に2回未満	<input type="checkbox"/> 年に2回以上かつ月に1回未満	<input type="checkbox"/> 月に1回以上あり
ニ. 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作			

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

<input type="checkbox"/>	1. 精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る
<input type="checkbox"/>	2. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける
<input type="checkbox"/>	3. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする
<input type="checkbox"/>	4. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する
<input type="checkbox"/>	5. 精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない

■ 人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり		
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行		
生活状況	食事	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	整容	トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	入浴	歩行	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	階段昇降	着替え	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排便コントロール	排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：平成 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。
(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

■ 基本情報

氏名			
姓(漢字)	名(漢字)		
姓(かな)	名(かな)		
住所			
郵便番号	住所		
生年月日等			
生年月日	西暦	年 月 日	性別 1.男 2.女
出生市区町村			
出生時氏名 (変更のある場合)	姓(漢字)	名(漢字)	
	姓(かな)	名(かな)	
家族歴			
近親者の発症者の有無	1.あり 2.なし 3.不明 発症者続柄 1.父 2.母 3.子 4.同胞(男性) 5.同胞(女性) 6.祖父(父方) 7.祖母(父方) 8.祖父(母方) 9.祖母(母方) 10.いとこ 11.その他()		
両親の近親結婚	1.あり 2.なし 3.不明 詳細:		
発病時の状況			
発症年月	西暦	年 月	
社会保障			
介護認定	1.要介護 2.要支援 3.なし	要介護度	1 2 3 4 5
生活状況			
移動の程度	1.歩き回るのに問題はない 2.いづらか問題がある 3.寝たきりである		
身の回りの管理	1.洗面や着替えに問題はない 2.いづらか問題がある 3.自分でできない		
ふだんの活動	1.問題はない 2.いづらか問題がある 3.行うことができない		
痛み/不快感	1.ない 2.中程度ある 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	1.問題はない 2.中程度 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		

■ 診断基準に関する事項

症状の概要、経過、特記すべき事項など

--

A. 症状

1. 生後3カ月以内、とくに新生児期に発症するてんかん性スパズム。部分発作を合併することもある。	1.あり 2.なし 3.不明
てんかん発作型(複数選択可) <input type="checkbox"/> スパズム(発症月例:()ヶ月()日) <input type="checkbox"/> 焦点性発作 <input type="checkbox"/> ミオクロヌス <input type="checkbox"/> その他	

B. 検査所見

1. 脳波所見: 発作間欠時に覚醒時と睡眠時ともに持続するサプレッション・バーストパターン	1.該当 2.非該当 3.不明
---	-----------------

C. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。	1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明
<input type="checkbox"/> 早期ミオクロニー脳症 <input type="checkbox"/> ウエスト症候群	

D. 遺伝学的検査

遺伝子検査の実施	1.実施 2.未実施
実施した場合、変異がある項目に☑を記入する	
<input type="checkbox"/> STXBPI <input type="checkbox"/> ARY <input type="checkbox"/> KCNQ2 <input type="checkbox"/> SCN2A	
備考()	

※その他の遺伝子検査を実施した場合や詳細な所見の記載が必要な場合には備考欄に記入する

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

<input type="checkbox"/> Definite : A. 症状+B. 検査所見を満たしC. 鑑別診断の鑑別すべき疾患を除外したもの
<input type="checkbox"/> Possible : A. 症状あるいはB. 検査所見を満たすもの

■ 臨床所見 (該当する項目に☑を記入する)

頭部CT/MRI 所見 (ありの場合その所見 <input type="checkbox"/> 局在性所見 <input type="checkbox"/> 全般性所見)	1.あり 2.なし 3.不明
症候群変容	1.あり 2.なし 3.不明
ありの場合その詳細 <input type="checkbox"/> ウエスト症候群 <input type="checkbox"/> レノックス・ガストー症候群 <input type="checkbox"/> 全般てんかん <input type="checkbox"/> 部分てんかん <input type="checkbox"/> その他 変容の月齢:()ヶ月	
発達障害の程度 IQ/DQ () あるいは <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 中等度 <input type="checkbox"/> 重度 <input type="checkbox"/> 最重度	
併存症 (ありの場合、詳細 <input type="checkbox"/> 神経学的障害() <input type="checkbox"/> その他()	1.あり 2.なし 3.不明

■ 重症度分類に関する事項 (該当する項目に☑を記入する)

精神保健福祉手帳診断基準における「G40 てんかん」の障害等級判定区分

イ. 意識障害はないが、随意運動が失われる発作	<input type="checkbox"/> 年に2回未満 <input type="checkbox"/> 年に2回以上かつ月に1回未満 <input type="checkbox"/> 月に1回以上あり
ロ. 意識を失い、行為が途絶するが、倒れない発作	
ハ. 意識障害の有無を問わず、転倒する発作	<input type="checkbox"/> 年に2回未満 <input type="checkbox"/> 年に2回以上かつ月に1回未満 <input type="checkbox"/> 月に1回以上あり
ニ. 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作	

精神症状・能力障害二軸評価 (2) 能力障害評価

<input type="checkbox"/>	1. 精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る
<input type="checkbox"/>	2. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける
<input type="checkbox"/>	3. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする
<input type="checkbox"/>	4. 精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する
<input type="checkbox"/>	5. 精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない

■ 人工呼吸器に関する事項 (使用者のみ記入)

使用の有無	1.あり			
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1.あり 2.なし	
種類	1.気管切開口を介した人工呼吸器 2.鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器			
施行状況	1.間欠的施行 2.夜間に継続的に施行 3.一日中施行 4.現在は未施行			
生活状況	食事	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	車椅子とベッド間の移動	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	整容	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	トイレ動作	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	入浴	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助/不可能	歩行	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能	着替え	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助	排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日:平成 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限りです。)
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成27年5月13日健発0513第1号健康局長通知)を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。