

PCDH19という遺伝子に異常をもつ女の子に発症する病気です。男の子（男性）には通常発症しません。生まれてしばらくは元気で問題なく成長・発達しますが、乳幼児期のある時点からてんかん発作が出現します。てんかん発作は1日に何度も繰り返す「てんかん発作群発」を特徴とし、これが月から数か月単位で何度も繰り返します。知能の発達が遅れたり、落ち着きがないなど行動の問題がおこることも多いです。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

正確にはわかっていません。日本では現時点（平成27年7月時点）で40人強の患者さんが診断を受けていますが、診断がついていない患者さんは、はるかに多く存在していると考えられています。

3. この病気はどのような人に多いのですか

乳幼児期に発症する難治なてんかんをもつ女の子（女性）では、この病気をもつ患者さんの割合が決して少なくないと考えられています。

4. この病気の原因はわかっているのですか

PCDH19とよばれる遺伝子の異常です。

5. この病気は遺伝するのですか

遺伝します。両親ともに遺伝子の異常がなくても、娘に遺伝子の異常が突然おこって病気にかかってしまうことがあり、突然変異と呼ばれ、これが最も多いパターンです。父がこの遺伝子の異常をもっていた場合、父は通常病気を発症しないので健康ですが、娘には遺伝子の異常が100%遺伝されますので、娘に病気が発症する可能性は極めて高くなります。一方で、母がこの遺伝子の異常をもっている場合は、母にも病気が発症していることが大半で、その娘は1/2の確率でその遺伝子異常を受け継ぐ可能性があり、異常を受け継いだ場合は病気を発症する可能性が極めて高くなります。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

1.で記載した通り、てんかん発作群発が最も特徴的な症状です。1回の発作はそれぞれ数分以内など短く終わることが多く、その後意識も正常に戻りますが、何度も発作を繰り返すためしばしば入院が必要になります。てんかん発作群発は発熱や風邪などをきっかけに始まることが多く、1日から長いと数週間程続きます。特に誘因がないのに発作が再発こともあります。てんかん発作の症状は、体の筋肉をギュッとさせたりガクガクさせたり、手足をバタバタさせたり、怖がるように叫んだり、反応がなくなって顔色が悪くなったり、口をぺちゃぺちゃさせたりなど、患者さんによって多彩です。このようなてんかん発作群発を何度も繰り返すうちに、知的に遅れがでてくることも多いですが、知的発達が正常な患者さんも少なくありません。また、人とのコミュニケーションが苦手になったり、こだわりがあったり（自閉症状）、落ち着きがなくなったり（多動症状）、いろいろな精神症状がでたりすることも少なくありません。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

根本的に治す方法はありません。てんかん発作に対しては、症状に合わせて投薬を行います。てんかん発作群発が激しいときは入院して、緊急的に発作を抑える薬を注射で投与することがあります。また、発作を予防する目的で抗てんかん薬の内服を行います。現在のところ残念ながら有効な治療薬・治療法はわかっていません。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

てんかん発作群発は乳幼児期が最も頻度が高く、毎月繰り返すこともありますが、小学校に入ってから徐々に頻度が減ってくることも多いです。てんかん発作は、10歳台以降、思春期を過ぎてから消失する（寛解）ことが多いですが、その後も知的障害などで様々なサポートが必要になることがあります。ただし、この病気は症状や重症度が患者さんによって大きく異なりますので、軽症の患者さんではてんかん発作も少なく、知的にも問題ない方もおります。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

発熱や感染など、体調不良時にてんかん発作が再発してくることが多いようです。感染症を幼少時は完全に防ぐことはできませんが、周囲の方が手洗い・うがいするなど感染リスクを減らすことは大変重要です。また、予防接種によってこの病気のてんかん発作が再発する可能性は明らかではありませんが、基本的に予防接種による感染症予防は大変重要です。その他、一般的なてんかん患者さんの注意として、日常生活リズムを整え、抗てんかん薬の内服を忘れずに継続することが重要です。

関連ホームページのご紹介

PCDH19 allianceのホームページ（英語） <https://www.pcdh19info.org/pcdh19-epilepsy.html>

片側巨脳症

1. 「片側巨脳症」とはどのような病気ですか

片側巨脳症は、先天的に片側の大脳半球が異常に大きく形成される病気で、てんかん発作、発達の遅れ、手足の麻痺などの症状を特徴とします。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

稀な病気のため正確な患者さんの数はわかりません。全国で数十人～数百人程度と予想されます。

3. この病気はどのような人に多いのですか

生まれた直後にてんかん発作でみつかる場合が多いです。また結節性硬化症、伊藤白斑などの神経皮膚症候群がある人に多いといわれていますが、特に他の病気を持たない場合にも起こります。

4. この病気の原因はわかっているのですか

この病気は片側の脳が異常に大きく形成されるために起こりますが、その原因はよくわかっていません。脳ができる過程で何らかの遺伝子的異常や脳の損傷があったため生じたのではないかと推定もあります。

5. この病気は遺伝するのですか

同じ家族内でこの病気があった例は、一卵性双生児を除きほとんど知られていません。基本的に遺伝はしないとされています。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

てんかん発作、発達の遅れ、及び不全片麻痺などの症状が特徴です。しばしば発作が頻発し脳全体に拡がった脳波異常が続くてんかん性脳症という状態になります。その場合は発達の遅れが顕著になります。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

てんかん発作に対しては、様々な抗てんかん薬で治療します。また抗てんかん薬で発作が治まらない場合には、外科治療（半球離断術など）が行われます。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

発作が止まらない場合は発達の遅れが進行しますが、外科治療などで発作を止めることで発達の改善を期待することもできます。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

てんかん発作や発達の遅れへの対応、及び手足の運動障害への対応が必要です。

10. この病気に関する資料・関連リンク

佐々木政行：片側巨脳症、（大槻泰介他、編）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、診断と治療社、2013、pp62-64

佐々木政行、他：アンケートによる片側巨脳症全国調査、脳と発達、32巻3号：255-260、2000

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群

1. 「片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群」とはどのような病気ですか

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群とは、発熱などを契機として、左右いずれかの、もしくは全身性の痙攣が生じたあとに片麻痺が生じるという初期の急性期症状の後に、慢性期にさらにてんかんを発症する症候群です。てんかんなどの既往なく正常の発達を遂げていたこともに、急性期症状の痙攣と片麻痺が認められ、その1か月から4年後に発熱などの誘因がないてんかん発作を発症するので、初期は急性脳症とその後遺症としての診断で対応され、その後てんかんを発症してから本症候群と診断されます。このように、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群は長い臨床経過を経て、総合的に診断される症候群であり、何か特別な検査などで診断されるものではありません。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の日本における発症頻度などはわかっていません。日本における症例報告の累計では100例以下であり、確定診断例は少なくまれな症候群です。

3. この病気はどのような人に多いのですか

生後6か月から4歳くらいのこどもに発症します。性別、人種による発症率の差は確認されておりません。

4. この病気の原因はわかっているのですか

明確な原因はわかっていません。しかし、てんかん重積状態の治療が進歩するとともに、急速にその発症率が低下したことから重症のてんかん重積状態が関連していると推定されています。欧州の一部の研究グループは、初期の急性期症状は複雑型熱性けいれんの最重症型と考えています。日本では、発熱時にてんかん重積状態で発症し、その後遺症として片麻痺を残すという観点から発熱の原因ウイルスに関連した急性脳炎・脳症、痙攣重積型脳症、または遅発性拡散低下を呈する急性脳症・acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion (AESD) として捉えられていることが多いようです。その病態生理は、発熱とその原因であるウイルス感染症により引き起こされる、高体温状態、サイトカインの異常、長時間持続するてんかん性発作波活動、血液脳関門障害などから中枢神経系の細胞に傷害が加わることが推定されています。しかし、なぜその傷害が脳半球の片側優位性を示すのか、全くわかっていません。最近の研究では、重症てんかんと一部の熱性けいれんに関連するSCN1A遺伝子の異常、家族性片麻痺性片頭痛1型の原因遺伝子とも考えられているCACNA1A遺伝子の異常が、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群に関連していることが報告されています。CACNA1A遺伝子は、半球性脳障害の機序解明においては大変興味深い遺伝子異常です。

5. この病気は遺伝するのですか

現在わかっている範囲では、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群の患者さんのこどもが、必ずしも、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群を発症するとは言えません。病気の原因であげたSCN1A遺伝子、およびCACNA1A遺伝子などが明らかとなった患者さんにおいても、明確に遺伝するとは言えないのです。これらの遺伝子異常が直接、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群を発症させる性質を持つとは限らず、いくつかの他の要因が加わって、はじめて病気を発症する疾患感受性遺伝子として働いている可能性も高いのです。遺伝子異常も含めていくつもの要因が加わってこの病気が起こる、という性質のものと思われれます。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

発達が正常だったこどもにおいて、発熱を契機に、多くは痙攣が長時間持続して出現します。痙攣は左半身だけ、右半身だけなどの片側性、もしくは全身性だけれどもどちらか片側に強かったり、先行・遷延したりします。その後、痙攣が強かった、または長かった側と同じ側の手足が動かない、または動きが少ないといった片側の弛緩性麻痺、すなわち片麻痺を呈します。この時点では、急性脳症（とその後遺症としての片麻痺）という診断がなされている事が多いです。片麻痺は1週間以上持続し、その後一部の患者さんでは改善しますが、多くは長く持続し、左右片側の手足の筋肉の緊張が高く、突っ張るような感じになる痙攣性片麻痺を示します。頭部CT、MRIなどの脳の形を調べる検査では、急性期には手足の麻痺の反対側の脳半球がむくんだ状態（浮腫）を示し、やがて萎縮します。

片麻痺の他に傷害を受けた程度と脳の部位、広さによっては、知的障害、精神行動面での症状、半盲・半側空間無視（失認）、さらに優位半球障害では言語障害を伴うこともあります。このような急性期の痙攣、片麻痺が連続した状態のあと、およそ1か月から4年の間に、発熱などの誘因がないてんかん発作が発症します。発作型はほとんどが、脳の一部からの異常な電気信号の発射による焦点性発作です。具体的には、意識がなくなって、まわりからの刺激に対し反応なくなり、一点を見つめたり、虚空を見つめたまま、涎が流れ出たり、無意味に口をモグモグさせたり、顔色が悪くなりチアノーゼを認めることもあります。他に、初期の急性期と同じように片側の痙攣、そこから進展し全身性痙攣を認めることもあります。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

初期の急性期症状に対しては、急性脳症と同じ治療が行われます。すなわち、てんかん重積状態に対しては、ベンゾジアゼピン系薬剤を中心とする静注用抗けいれん薬が麻酔薬の投与が行われ、発作の抑制が図られます。重症のてんかん重積状態では、全身麻酔と同等の対応が必要となり、人工呼吸管理、血圧を維持する薬剤の持続投与が行われることもあります。そのほか、急性脳症に準じた治療として、脳圧降下薬、ステロイド、抗ウイルス薬などの投与や、様々な対症療法が行われます。亜急性期で片麻痺が明瞭となった時期には、リハビリテーションとして理学療法、作業療法が開始され、優位側半球で言語機能の障害を伴う場合は言語聴覚士によるリハビリテーションなど障害に応じた対応が必要となります。慢性期のてんかんに対し

ては、発作型に応じ抗てんかん薬による内服治療が行われます。薬剤抵抗性で難治の場合は、大脳半球離断術、脳梁離断術、迷走神経刺激療法を含むてんかん外科的治療が試みられます。片麻痺などの障害に対しては、亜急性期からのリハビリテーションを継続し、関節拘縮・変形、下肢長差などの程度に応じ、装具、A型ボツリヌス毒素を含めた内科的治療、整形外科的治療が行われます。知的障害、精神行動障害に対しては、学校における教育を中心としてその重症度に合わせて対応が選択されていきます。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

この病気の経過は、患者さんによって様々で一定の傾向はありません。片麻痺の程度も様々で、反射などの診察所見を診なければ、ほとんど麻痺に気付かれない程度に回復する患者さんもいます。合併障害の知的障害も、全く認めない場合から重度の知的障害を呈することまで様々です。てんかん発作は急性期症状の1か月後から4年程度で発症することが多いですが、中には急性期症状から10年以上経て発症することもあります。てんかん発症時期も様々ですが、その程度も様々で、1種類の薬剤で長期に完全抑制される患者さん、抗てんかん薬の内服を終了できる患者さんから、複数の内服薬でも連日発作を繰り返し外科治療を必要とする患者さんまでいます。また、片麻痺の程度が軽症でもてんかん発作は難治の場合もあり、片麻痺とてんかんの重症度も関連性が明らかではありません。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

日常生活の注意としては、一般的なてんかんの注意と同様です。ただし、片麻痺を合併していることで、四肢の運動が健常なてんかんの患者さんよりも転倒する危険が高くなります。てんかん発作の発作型と頻度に応じ、てんかん発作に伴う転倒、外傷、事故への対策をとる必要があります。また、てんかん発作の誘因が明らかな場合はそれらを避けることも重要で、誘因を回避できない場合は発作が起こることを前提に介助者が対応することも有益です。

10. この病気に関する資料・関連リンク

1) 浜野晋一郎：片側けいれん・片麻痺・てんかん（HHE）症候群、稀少難治てんかん診療マニュアル（大槻泰介，他編），47-50，診断と治療社，2013.

ミオクロニー欠神てんかん

1. 「ミオクロニー欠神」とはどのような病気ですか

ミオクロニー欠神発作というてんかん発作が主としてみられる病気です。てんかんの発病は生後11ヵ月～12歳6ヵ月で平均7歳です。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

まれなてんかんで、正確な患者数や発症率、罹患率は不明ですが、日本で100人未満と考えられます。

3. この病気はどのような人に多いのですか

男性がやや多いという報告もあります。ほとんどの場合、背景疾患はありませんが、早産、周産期障害、14番染色体長腕部分トリソミー、12番染色体短腕トリソミー、アンジェルマン症候群、15番染色体逆位重複などをもっている患者さんにこのてんかんが合併していたという報告があります。

4. この病気の原因はわかっているのですか

全ての患者さんに共通する原因は明らかになっていません。

5. この病気は遺伝するのですか

てんかんの家族歴は約20%の人にみられますが、現在のところ、同じてんかんが遺伝したという報告はありません。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

肩や上肢に強い律動的なぴくつきが目立つミオクロニー欠神発作というてんかん発作を認めます。ぴくつきを繰り返すにつれて、次第に腕が上がっていきます。発作中はさまざまな程度に意識が障害されます。発作は10～60秒ほど持続し、頻度は日に数回からしばしば数十回におよびます。その他、全身けいれんを伴うこともあります。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

てんかん発作に対して抗てんかん薬を使います。バルプロ酸単剤あるいはエトスクシミドなどを組み合わせて内服します。その他の抗てんかん薬も有用であったという報告があります。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

Tassinari らの報告では、37.5%で発作は止まっていた。特に全身けいれんをもっている方はもっていない方と比べると発作が止まりにくく、重症度も高いという報告があります。全身状態や知的障がいレベルは背景疾患によっても異なります。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

規則正しい服薬と規則正しい日常生活をこころがけましょう。

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん

1. ミオクロニー脱力発作を伴うてんかんとは

幼児期に好発する難治性てんかんのひとつで最初に報告したドーゼにちなんで別名「ドーゼ症候群」とも呼ばれます。正常に発育していた幼児が、ある日突然全身のけいれんを起こし、その後、数か月以内に毎日、尻餅をついたり、前方に倒れて机の上に顔をぶついたりする転倒発作を繰り返します。患者は転倒直後に意識が戻り、立ち上がったたり、泣いたりします。抗てんかん薬治療にも効果が乏しく、多い場合には毎日数十回失立転倒して外傷が絶えません。その後に「ぼーっ」とする欠神発作を合併したり、一部は睡眠中の強直けいれんを合併したりすることもあります。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

ミオクロニー脱力発作てんかんは稀なてんかんで、岡山県における小児てんかんの疫学調査から13歳以下の全小児てんかんの0.08%を占め、本邦では少なくとも約100人以上の患者がいると推測されます。

3. この病気はどのような人に多いのですか

発症までの発達正常な幼児に起こります。けいれんの家族歴が高い家系に起こりやすいようです。

4. この病気の原因はわかっているのですか

原因はわかっていません。

5. この病気は遺伝するのですか

遺伝しません。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

正常に発育していた2~5歳幼児が、突然、全身のけいれんを起こし、その後、数か月以内にミオクロニー脱力発作が起きてきます。ミオクロニー脱力発作では、一瞬、体が前方へ転倒したり、急に力が抜けて尻餅をついたりしますが、すぐに意識が回復する発作です。その他に「ぼーっ」とする欠神発作や全般性のけいれん発作などを合併します。脳波検査では覚醒時に頭頂部優位の遅い波が出たり、睡眠時に全般性棘徐波複合が存在するのが特徴的とされています。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

バルプロ酸やエトスクシミドなどの抗てんかん薬が使用されますが、治療抵抗性です。薬物治療で改善しない場合には副腎皮質刺激ホルモン療法（ACTH療法）や食事療法（ケトン食治療）を考慮します。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

長期的には約50~80%の患者さんで、てんかん発作が軽快しますが、残りの患者では発作が持続し中等度から重度の遅れがでてきます。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

本症では、失立転倒するために外傷事故の恐れがあります。発作が多い場合には常にヘッド・ギアをつけて行動する必要があります。

10. この病気に関する文献

1. Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, Osawa M. Idiopathic Myoclonic-Astatic Epilepsy of Early Childhood - Special consideration on the nosology of the syndrome based on the electrophysiological and long-term follow-up study. In: Delgado-Escueta

- AV, Guerrini R, Medina MT, Genton P, Bureau M, Dravet C, eds, Advances in Neurology vol 95, Myoclonic epilepsies. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005:157-174.
2. Hirano Y, Oguni H, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. Differentiation of myoclonic seizures in epileptic syndromes: A video-polygraphic study of 26 patients. Epilepsia. 50(6):1525-35,2009.
3. Oguni H. Epileptic Drop Attacks In: Panayiotopoulos CP edit, ATLAS OF EPILEPSIES, Springer:London 2010:407-415.
4. Kaminska A, Oguni H. Lennox-Gastaut syndrome and epilepsy with myoclonic-astatic seizures. Handb Clin Neurol. 2013;111:641-52.
5. 小国 弘量. Doose症候群. 稀少難治てんかん診療マニュアル-疾患の特徴と診断のポイント. 大槻泰介、須貝研司、小国弘量、井上有史、永井利三郎編、診断と治療社 東京 2013: 15-17.
6. Ito Y, Oguni H, Hirano Y, Osawa M. Study of epileptic drop attacks in symptomatic epilepsy of early childhood - Differences from those in myoclonic-astatic epilepsy. Brain Dev [Epub ahead of print] 2014
7. 小国 弘量. 【神経症候群 VI (第2版) -その他の神経疾患を含めて-】 XIV てんかん症候群 その他の重要な病態 ミオクロニー (失立) 脱力発作てんかん. 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.31. 2014: 122-125.

用語解説

ミオクロニー：四肢の筋肉の電撃的な収縮により四肢が一瞬びくっとする運動する現象をさします。

脱力発作：四肢や体幹の筋群の力が一瞬が抜けて姿勢が崩れたり、倒れる発作です。

ACTH治療：副腎皮質刺激ホルモン注射を2週間連日注射し、その後に徐々に中止していく治療法
1ヵ月ほどの入院が必要です。

ケトン食治療：厳格に作成した高脂肪、低炭水化物の組成の食事で体内にケトン体を産生させ、てんかん発作を抑制する特殊食事療法です。

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

1. 「遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん」とはどのような病気ですか

けいれん発症までの発達が正常な生後6ヶ月未満（ほとんどは3ヵ月以内）の児におこるてんかん性脳症（頻発するてんかんのため知能障害や行動障害が起る状態）で、発作中に脳波の焦点（発作の出所）が反対側または同じ側の離れた部分に移動し、いろいろな部分発作症状を示し、後にあちこちからの発作がほぼ連続するようになるてんかんです。発作の焦点が移動するにつれて、眼球や頭部が一方を向く、まばたき、手や足、顔、唇、口元、眼がピクピクしたり固く突っ張る、口をもぐもぐ、呼吸を止める、顔を赤くする、よだれ、あるいは全身をがくがくさせるなどいろいろな発作に変化します。はじめは、呼吸を止める、唇が紫色になる、顔が赤くなるなどの症状が目立つことがありますが、からだをビクンとすることはほとんどありません。通常の抗てんかん薬やACTH療法、ビタミン剤、ケトン食などはほとんど効かず、臭化カリウムが最も効きます。それでも発作の抑制は極めて困難で、ほとんどが寝たきりの重症心身障害児となります。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

非常にまれな病気で、英国の全国調査では、年間発症率は出生100万人に2.6-5.5人、有病率は小児の100万人に1.1人という報告があります。わが国では、1997年～2014年までに、論文・学会・地方会・研究会で37例が報告されています。男女差はありません。

3. この病気はどのような人に多いのですか

特にどんな人に多いということはありません。生後6ヶ月未満（ほとんどは3ヵ月以内）に起りますが、けいれんが起るまでは発達も正常で、発育も問題ありません。生まれつきの病気であり、あとから何かの原因が加わって起るものではありません。

4. この病気の原因はわかっているのですか

かつては原因不明とされましたが、最近2-3年で遺伝子異常が次々に発見され、現在では9種類見つっています。最も頻度が高いのはKCNT1であり、約半数に見つっています。今のところ4つの遺伝子では兄弟姉妹で見つっており（同胞例）、同胞例はわが国の1家系を含めて6家系12名が報告されています。

5. この病気は遺伝するのですか

上に述べましたように同胞発症が6家系12名にあり、いずれも常染色体劣性遺伝（父と母が異常な遺伝子一つずつ持っていて、両方が合わさると病気を発症）とされていますので、同胞発症があり得ます。次の子を考える場合は両親と胎児の遺伝子検査が重要です。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

手足を小刻みに震わせる、ぴくぴく、あるいはつっぱる、がくがくさせる、まぶたのぴくつきや眼がぴくぴく、眼や頭を片方に向ける、口をぴくぴく、力がぬけるなどの体の一部の運動症状と、動作が止まる、ぼんやりあるいは意識がない、よだれ、などです。後には全身に広がってがくがくさせる発作もありますが、ほとんどの例でははじめからから2種類以上の発作を示します。はじめは呼吸を止める、顔色が青くなる・赤くなる。唇が紫などの症状が目立つことがあり、特に呼吸を止める発作ははじめでも半数で認められ、経過中には3/4で認められます。からだやその一部をびくんとさせる（スパズムやミオクロヌス）ことを示すことははじめのころにはなく、経過中でもまれです。

発作は極めて頻繁になり、できていたことができなくなる精神運動退行や、小頭症、筋緊張低下がでてきます。

外国の報告ではけいれん重積はまれですが、わが国の例では群発型のけいれん重積がほとんどの例で認められ、けいれん重積ではじまる場合も多く見られます。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

通常の抗てんかん薬やビタミン剤（ビタミンB6など）、ACTH療法、ケトン食療法は無効です。国内の報告では臭化カリウムがもっとも有効です。他の抗てんかん薬で有効だったという報告がわずかにありますが、いずれも効果は一時的です。KCNT1遺伝子の異常によるこの病気に対し、KCNT1の部分的な拮抗薬（働きを抑える薬）である抗不整脈薬キニジンにより、けいれんが著しく減少し、発達が改善したという報告があり、原因遺伝子に対する治療の可能性がありますが、まだ1例だけで何とも言えません。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

発作予後、発達予後ともに極めて不良です。けいれんは極めて難治で、発症から数ヶ月以内に認知機能や有目的運動を失い、寝たきりの重度精神運動発達遅滞となり、小頭症と筋緊張低下がおこります。報告時点で欧米では25%、わが国では約10%が死亡しています。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

重度の運動障害、知的障害となり、寝たきりで、経管栄養、日常生活全介助の重症心身障害児となり、しばしば呼吸障害を伴うので、これらへの対応が必要であり、また呼吸障害や肺炎などで亡くなりますので、その早期治療が必要です。

ラスムッセン脳炎

1. 「ラスムッセン脳炎」とはどのような病気ですか

ラスムッセン（Rasmussen）症候群と呼ばれることも多く、慢性進行性の神経疾患です。健常者に何らかの先行感染症があった後などに、脳の限られた領域に免疫反応による炎症がおこり、てんかん発作で発病します。その後、てんかん発作が難治に経過し、次第に片麻痺・知的障害などが出現し、左右どちらかの脳萎縮が始まります。治療が奏功しないと重度の後遺症を呈することがあります。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

日本では250人程度と考えられています。

3. この病気はどのような人に多いのですか

発病年齢は平均9.0歳ですが、成人でも発病する疾患です。免疫調節遺伝子に変化のある人に起こりやすいと考えています。

4. この病気の原因はわかっているのですか

リンパ球の一つである細胞傷害性T細胞は、本来はがん細胞や感染した細胞を排除する役割を担っています。細胞傷害性T細胞が正常な細胞を攻撃してしまうために、脳の一部に炎症が起こり発病します。

5. この病気は遺伝するのですか

病気になりやすい体質は遺伝しますが、親子で発病した症例は報告がありません。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

てんかん発作：焦点性発作であり体の一部から始まることが多いです。人差し指などが30分以上ピクピクし続ける、持続性部分てんかん（EPCと呼ばれます）が特徴です。てんかん発作の頻度は徐々に増加し、群発するようになりますが、後遺症期になると減少します。

進行すると、発達の遅れや片麻痺が見られ、成人では精神症状なども見られることがあります。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

抗てんかん薬、免疫修飾療法（ステロイドパルス、ガンマグロブリン、タクロリムス、血漿交換など）、てんかん外科治療（半球離断術）、リハビリテーションなどが行われます。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

てんかん発作の増加とともに、片麻痺、視野狭窄、失語などの認知機能障害、精神症状がみられるようになります。治療が奏功しないと寝たきりになることもあります。臨床経過を示した図を参照ください。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

睡眠不足や過度の疲労を避け、さらには感染症で悪化することがありますので、感染症にかからないように、手洗いやうがいをするとうれしいです。

10. この病気に関する資料・関連リンク

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。

【用語解説】

片麻痺（へんまひ、かたまひ）：右半身あるいは左半身の運動機能障害で、前者は右の上肢と下肢の随意運動がうまくいかない状態。

てんかん外科治療：てんかん治療のひとつで、てんかん発作を起こす脳の部分（焦点と言います）を詳しく調べて決定し、焦点を手術で切除したりする治療です。

半球離断術：てんかん外科治療のひとつで、てんかん焦点のある側の脳を切り離す手術です。

失語：話す、聞くといった言語機能が障害されて、うまく言葉が出ない状態をいいます。

認知機能障害：認知機能とは、周りの状況を理解判断する力で、記憶、判断、思考、理解、計算、学習などの能力を指します。

ランドウ・クレフナー症候群

1. 「ランドウ・クレフナー症候群」とはどのような病気ですか

ランドウ・クレフナー症候群とは、言葉理解の障害と特徴的な脳波所見を示す病気です。すなわち、それまで聴力や会話に関して普通の発達を示していた2から10歳くらいのこどもが、突然、そして進行性にこれまでは理解できていた言葉がわからなくなり、眠っている時の脳波検査で脳全体に広がるてんかん性異常波が持続するという所見が認められる症候群です。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

これまでに世界でも200例程度の報告しかなく、2014年の調査では、日本全体でも30人ほどしかいないと推定されています。

3. この病気はどのような人に多いのですか

2から10歳くらいのこどもに発症し、およそ2倍程度で女兒より男児に多いとされています。

4. この病気の原因はわかっているのですか

明確な原因はわかっていません。しかし、頭部MRIなどから側頭葉という部位に脳の異常が認められることが多いこと、ステロイドや免疫グロブリンが効くことから、側頭葉の異常や脳の中の炎症、免疫反応が関与している可能性が推定されています。その他に近親者に類縁疾患が発症しやすいことなどから、最近では、GRIN2A、SRPX2、ELP4などの遺伝子の異常が関連していることが推測されています。

5. この病気は遺伝するのですか

現在わかっている範囲では、ランドウ・クレフナー症候群の患者さんのこどもが、必ずしも、ランドウ・クレフナー症候群を発症するとは言いきれません。家族性ランドウ・クレフナー症候群、近親者にランドウ・クレフナー症候群、またはその類縁疾患と言わ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の方がいらっしゃる場合には、遺伝的要因の関与が高くなります。遺伝子の関わる疾患ですが、遺伝的な病因の他にも多様な原因が推定されており、必ずしも親子や兄弟で伝わるとは言い切れないのです。

また、先ほど述べたように、家族内発症を高頻度を起こしている家系があることが知られています。一方で、孤発例と呼ばれる家族歴なく発症している患者さんも見られます。この孤発例と言われる患者さんでも、遺伝子の変異(異常)が見つまっている方もいらっしゃいます。遺伝子の変化は生殖細胞(精子や卵)で突然起きることがあって、その場合は変化を持っている方しか発症しません。どの病気にも共通して言えることですが、病気の成りやすさには遺伝的素因が関わっています。この遺伝的素因だけで、もしくは遺伝的素因そのものが直接ランドウ・クレフナー症候群を発症させる性質はなくても、いくつもの他の要因が加わると病気を発症する、という性質のものなのかもしれません。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

言葉の発達が正常だったこどもにおいて、2～10歳くらいの間に、聞き返すことが増え、聴覚障害(耳の聞こえが悪い)の人のように音声への反応が低下するなどの症状で始まります。その後、次第に自分から話すことも減り、発音が不明瞭になります。発症はある程度急激におこり、そのあとゆっくりと進行していきます。進行するとまわりからの言葉が理解できず、話すこともできず、読み書きも障害された状態になります。このような症状は、変動することが多く、一過性に改善することもあります。聴力検査(どのくらいの小さい音まで聞こえているかの検査)と聴性脳幹反応(音に対して脳が電氣的に反応しているか否かの検査)は正常で、音や言葉は脳にまで届いて聞こえてはいるが、その聞こえているものが何かわからないという状態になっており、この症状を“聴覚失認”といいます。この他に、症状ではないですが、脳波検査で睡眠により異常の程度が強くなるてんかん性異常波を認めます。聴覚失認と脳波異常の2点が、ランドウ・クレフナー症候群の診断に必須の症状と検査所見になります。そのほかの症状としては、70%にてんかん発作が認められます。すなわち、30%では脳波異常を認めますが、てんかん発作はありません。また、多動、注意障害、興奮、乱暴、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も稀ではありません。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

てんかん発作に対しては、その発作型に応じた抗てんかん薬が用いられます。しかし、抗てんかん薬治療のみでは脳波検査の異常と言語障害が改善しないことも多く、ステロイド療法、免疫グロブリン療法を要することや、てんかん発作焦点に対し軟膜下皮質多切術(MST)などの外科治療が行われることもあります。難聴児と同様の教育方法が奏効することは稀ですが、聴覚失認と同様のリハビリテーションは重要です。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

症状のうちでてんかん発作と脳波所見は、各種の治療により多くは思春期までに改善します。一部では治療をしなくても改善することがあります。しかし、言語機能が正常化することは20～30%にすぎず、多くは言語聴覚障害とそれに関連する認知障害、精神行動障害が残ります。音を聞き取るということでの聴力はほぼ正常ですが、言葉としての聞き取りが悪い(音としては聞き取れているがそれが言葉として捉えることができない)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二次的に合併することが稀ではありません。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

小児の日常生活として、学校教育の現場、家庭では、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ジェスチャーもまじえて話すようにすることを周知します。さらに、患児からの頻回の質問・聞き直しを受容することが重要です。その他に、周囲の騒音を軽減することも有益です。

10. この病気に関する資料・関連リンク

- 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. 「レット症候群」とはどのような病気ですか

乳幼児期に症状が現れる発達障害で、ほとんど女兒におこります。症状や病気の程度には大きな幅があります。病気の約8割以上を占める典型的な患者さんでは、生後6か月くらいまでは一見正常に見えますが、それ以降に、体が柔らかい、四つ這いや歩行などの運動の遅れ、外界への反応が乏しい、視線が合いにくいなどの自閉症状が出ることが多いです。多くは1歳6か月から3歳までに、今まで使っていた手の運動が上手にできなくなり、手を合わせる手もみ、手絞り様、一方の手で胸を叩くような動作などの、特有な手の常同運動が出現します。この時期に四つ這い、歩行などの運動機能もできにくくなり、それまで出ていた言葉が出なくなったりする退行現象が認められます。また、必ず出る症状ではないですが、頻度の高い症状として、けいれん、呼吸の異常、頭囲の発育の伸びが鈍くなるなどの症状が現れます。診断は上に述べたような、発達の特有な病歴、診察所見でおこないます。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

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。

3. この病気はどのような人に多いのですか

世界での報告では、すべての国に発生すると考えられていますので、大きな人種差は無い可能性があります。またほとんどが女兒であります。その理由は、以下に述べます遺伝子と関連していると考えられています。

4. この病気の原因はわかっているのですか

典型例の患者さんの約90%はMethyl-CpG-binding protein 2 gene (MECP2) が主な原因遺伝子である事がわかりました。その他、非典型例で、早期からけいれんがあり発達が遅れている方たちの原因遺伝子としてリン酸化酵素cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5)をコードしている遺伝子変異(CDKL5)、転写因子forkhead box G1 (FOXP1)をコードしている (FOXP1) 遺伝子異常などが見つかっています。

5. この病気は遺伝するのですか

MECP2変異によるレット症候群は、X連鎖性優性遺伝の遺伝形式ですが、ほとんどの患者さんは、遺伝傾向はなく一人だけ（孤発例）の発症です。ご両親を調べた調査でも、患者さんの代におこった新たな突然変異と考えられていますし、家族内での同胞発症は、ほぼありません。しかし、極めて稀に、変異MECP2のあるX染色体が選択的に不活化されて母親保因者から遺伝する場合、および精子や卵子の前駆細胞である生殖細胞の病的変異モザイクを持つ親から遺伝する報告があります。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

重度の知的障害、言葉の遅れ、自閉症状、てんかん発作、後天的な小頭症、歩行時の異常、フラツキ、体が硬くなり、捻じめるような動作、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、脊柱の側彎などがおこります。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

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。現在、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開始されています。現時点では、症状による対症療法がおこなわれています。運動に対して理学療法、作業療法、言語に対する言語療法、けいれんに対し

て抗けいれん薬の調整、側弯に対するコルセット使用、整形外科的治療、歯科治療、その他、水泳、音楽療法などが試みられています。

8. この病気はどのような経過をたどるのですか

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とわかりやすいです。日本での調査からの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）、通常数か月続く。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、言語の発達が見られなくなる。第2期：退行期（1～4歳から）、数か月続く。運動、言語の急激な退行がみられる。おもちゃやスプーンを持てなくなり、目的に沿った運動ができなくなり手もみ、手絞り、手を口に持って行き、片手で胸を叩くなどの常同行動が出ます。歩行できていた子どもさんは、歩行障害が出現し、周囲とのコミュニケーションができなくなります。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、症状は安定している時期です。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ます。てんかんはこの時期に多く、約40～80%に認め、筋緊張は次第に亢進してきます。第4期：晩期機能低下期（10歳～）。動きが減り、足や手を使わないために細くなり車いすが必要となります。筋緊張が更に亢進し、ジストニアと言われる不随意運動が著明になり、脊柱側弯、運動機能が低下します。骨折のリスクも増えます。

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

けいれんに対しては、長い時間続くけいれんがないように薬を調整します。嚥下に時間がかかり、便秘が多いのでお薬を使用することもあります。食事はむせないように、トロミをつけるなどの工夫をします。誤嚥性肺炎の予防が必要な事があります。骨折は一般頻度より多いことが報告されていますので、定期的に骨密度などを測定し、活性型ビタミンDやカルシウム摂取などを必要とすることがあります。QT延長などの不整脈が出ることが報告されているので、1年に1回くらいの心電図の定期フォローアップが必要です。側弯が進行しないように、整形外科に相談し、コルセットを作成することもあります。歯科的には、歯ぎしりのため、歯がすり減ったり、歯肉炎、虫歯などの予防が必要です。

関連ホームページのご紹介

<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

用語解説

退行（たいこう）：以前できていた事ができなくなる。歩行獲得していたのにできなくなる、言葉が出ていたのに出なくなるなど。

常同運動（じょうどううんどう）：同じパターンで繰り返されるリズムカルな運動で、意味を持たない運動と考えられている。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究年度報告書

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
—てんかんの地域診療連携体制の構築—

研究分担者 大槻 泰介
国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科診療部長

研究要旨

我が国では、てんかんの専門診療に小児科、精神科、脳神経外科、神経内科など、様々な診療科が関わっている。希少難治性てんかんのレジストリ登録をおこなうにあたっては、これらの医師との双方向性の情報交換が必要であり、その為には既存の診療科の枠を超えた診療科横断的かつ学会横断的なシステムの整備が求められる。

現在我が国では、様々な急性及び慢性疾患を対象とした地域診療連携システムが構築されつつある。しかしてんかんの地域医療連携についてこれまで議論される事は殆どなかった。我々は、これまで諸外国で提案されているプライマリケアと専門診療施設つなぐ診療モデルを参考に、わが国で現在様々な疾患を対象として整備されつつある診療報酬の基盤をもつ医療提供システムを取り入れ、日本の実情に即したてんかん診療連携モデルを提案した。今後、てんかんの地域診療連携拠点施設を中核として、希少難治性てんかんのレジストリ登録が推進されることが期待される。

我が国のてんかん医療は、成人のてんかん診療の中核となる診療科が不明確という歴史的背景があり、患者数や地域の診療実態が正確に把握されていない。実際、厚労省の患者調査では本邦のてんかんの受療患者数は二十数万人とされるが、これは疫学的に推定される患者数の約3分の1にすぎない。従って希少難治性てんかんレジストリを構築するには、診療科横断的かつ学会横断的なシステムを整備し、地域の一般診療医とてんかん専門診療医との間の診療連携を推進する事が必須の条件と言える。

I. わが国のてんかんの診療体制の現状

一般にてんかん診療は、地域の医師による1次診療、てんかんの診断と専門治療を行う神経学専門医による2次診療、及び外科治療が可能な包括的てんかんセンターによる3次診療に至るモデルが提唱されている。しかし我が国では、神経内科の専門診

療科としての成立時期が遅かった事が影響し、現在でも、小児科、内科、神経内科、精神科、脳神経外科など様々な診療科が地域のてんかん診療を担っており、地域においてどの医師がてんかんの専門診療を行っているのか分かり難い現状がある。

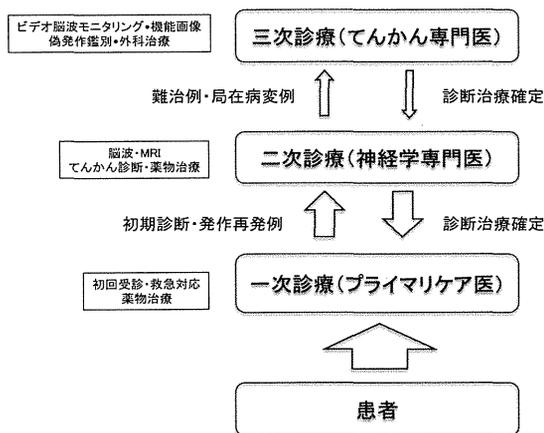
実際、日本てんかん学会のてんかん専門医約400名の出身診療科をみると、小児科が約半分を占め、残りを精神科2割、脳神経外科2割、神経内科1割という比率であり、担当する診療科の種別を見る限り、わが国のてんかんの診療体制は、特に成人てんかんの診療において、様々な診療科が混在する諸外国とは異なる特徴を持っている。

II. わが国の実情に即したてんかん患者ケア・アルゴリズムの提言

我々は、てんかん診療施設を、ファーストアクセスとしての1次診療施設、問診・脳波及びMRI検査に基づくてんかんの診

断と抗てんかん薬の調整が可能な2次診療施設、及び発作時ビデオ脳波モニタリングによる診断と外科治療が可能な3次診療施設とに機能分類し、各診療施設がその機能的役割を發揮できるように、紹介及び逆紹介の双方向性の循環が促進される診療連携モデルを提案した(図1)。

(図1) てんかんの診療連携モデル



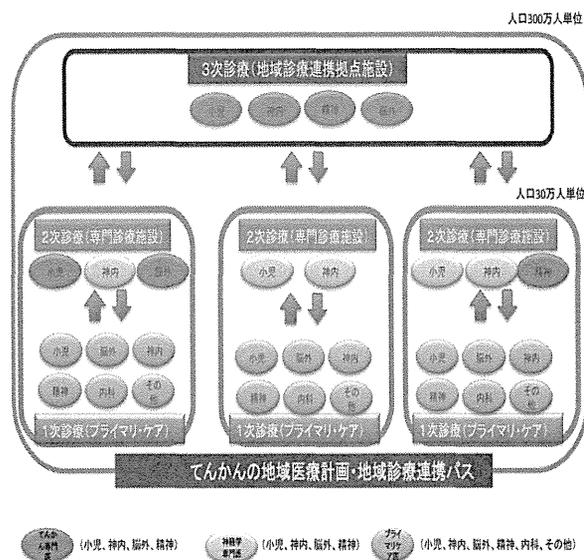
このモデルでは、てんかん発作が抑制されない場合は、より高次のてんかん診療機関に紹介され診断を受け、治療の結果発作が抑制され状態が安定した場合は、より低次のてんかん診療機関にもどり継続的な治療を受ける、という循環型の診療連携モデルを想定している。

この診療連携モデルを実現するには、地域ごとに様々な診療科を包括した地域の診療連携ネットワークを構築することが必要であり、地域単位でのんかん診療連携計画を立て、一次診療から二次及び三次診療に繋がる円滑な連携システムをつくることが求められる(図2)。

人口規模としては、一次診療と二次診療の連携は、人口30万人単位(都道府県の二次医療圏規模)、三次医療は人口300万人

人単位程度(県規模)が想定される。

(図2) てんかんの地域診療連携システム



稀少難治てんかんレジストリ研究を推進するには、地域における三次診療施設(地域拠点施設)の充実が不可欠であり、その為には一次診療から二次及び三次診療に繋がる円滑な連携システムをつくることが求められる。またこのシステムの実現には、紹介料や専門診断料、拠点施設加算などの診療報酬上の手当を加える仕組みも必要と考えられる。

今後、全国の各地域でてんかんの地域診療連携が促進され、このネットワークを基に、我が国の実情に即したてんかんレジストリの構築とレジストリを基にした大規模臨床研究が施行されることが期待される。

C. まとめ

現在我が国では、様々な急性及び慢性疾患を対象とした地域診療連携システムが構築されつつある。しかしてんかんに関しては、これまで地域医療連携について議論される事は殆どなかった。

本研究班は、全国規模の「稀少難治てん

かんレジストリ」を組織的に推進することを目標としており、行政の裏付けのあるてんかんの地域診療連携体制の構築を推進する事で、希少難治性てんかんの病因解明と新規治療法の開発に関する基礎的・臨床的研究が促進され、将来の我が国発のエビデンスの構築が期待される。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano SI, Sugai K; FACE study group: Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2015 [Epub ahead of print]
- 2) Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Sugai K, Otsuki T, Nakazawa A, Morota N, Yamamoto T, Iida K, Nakagawa M, Mizuno T, Takahashi H, Kakita A: Characteristic expression of p57/Kip2 in balloon cells in focal cortical dysplasia. *Neuropathology.* 2015; 35(5): 401-9.
- 3) Kwan P, Cabral-Lim L, D'Souza W, Jain S, Lee BI, Liao W, Lim SH, Otsuki T, Tan CT, Wantanabe M; CAO Research Task Force: Research priorities in epilepsy for the Asia-Oceania region. *Epilepsia.* 2015; 56(5): 667-73.

2. 学会発表

- 1) Otsuki T: Far-east Asia catastrophic epilepsy (FACE) study report. 20th Korean

Epilepsy Congress, Gwangju, 2015.06.12-13.

2) Otsuki T: Hemispherotomy. 20th Korean Epilepsy Congress, Gwangju, 2015.06.12-13.

3) Otsuki T: Catastrophic epilepsy in children. Shanghai international epilepsy forum, Shanghai 2015.06.28.

4) 大槻泰介: 提言: 日本におけるてんかん外科の将来像—てんかん診療ネットワークにおける脳神経外科医の役割、第38回日本てんかん外科学会、2015.1.15.-16、東京

5) 大槻泰介: 乳幼児てんかん性脳症の外科治療、第62回日本小児神経学会関東地方会、小平、2015.3.21.

6) 大槻泰介: 意識とは何か—てんかん発作における高次認知機能障害—、第20回認知神経科学会学術集会、東京、2015.8.8-9.

7) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano S, Baba K, Takahashi A, Kaido T, Sugai K, FACE study group: スパズムを呈する乳幼児てんかん性脳症の治療予後—FACE studyの解析より—、第49回日本てんかん学会学術集会、長崎、2015.10.30-31.

8) 大槻泰介: てんかん地域診療連携整備事業の開始に至る経緯、2016 全国てんかんセンター協議会総会、仙台、2016.1.9-10.

E. 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

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 須貝研司 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科医長

研究要旨

希少難治性てんかんの最たるものである乳児期発症のてんかん性脳症の登録を目指し、大田原症候群10、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん6、West 症候群30、Dravet 症候群6、Aicardi 症候群4、Angelman 症候群3、非進行性疾患におけるミオクロニー脳症2、環状20番染色体症候群1例、計62例を登録した。早期ミオクロニー脳症は早期死亡が多く、この期間には0であった。てんかん性脳症の病因、特殊治療、予後に関して、遺伝子異常、染色体異常、脳形成異常、手術、ACTH療法、発作予後（1年以上ほぼ消失）について分析した。

A. 研究目的

希少難治性てんかんを全国規模で集積し、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が本研究班の目的であるが、希少難治性てんかんの最たるものである乳児期発症のてんかん性脳症を多数診ている当院の症例を登録する。

B. 研究方法

1. 対象

主として乳児のてんかん性脳症である以下の9疾患の登録を目指した。早期ミオクロニー脳症、大田原症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、West 症候群（點頭てんかん）、Dravet 症候群（乳児重症ミオクロニーてんかん）、Aicardi 症候群、Angelman 症候群、非進行性疾患におけるミオクロニー脳症、環状20番染色体症候群。

2. 方法

研究対象者およびその代諾者に対して、説明文書を用いて、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、外来で直接説明し、説明文書と同意撤回書を手渡し、文書で同意を得た。全員重度の知的障害があり、同意は全員代諾者（両親のいずれか、祖母）であった。

（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。

C. 研究結果

1. 症例登録

分担研究者が外来フォローしている中から、大田原症候群10、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん（MPSI）6、West 症候群30、Dravet 症候群6、Aicardi 症候群4、Angelman 症候群3、非進行性疾患におけるミオクロニー脳症2、環状20番染色体症

候群 1 例、計 62 例の同意を得て登録した。早期ミオクロニー脳症は当院には 8 名いるが、早期死亡が多く（5 例）、1 例は他の医療機関から登録されており、たの 2 例はこの期間には来院せず、登録は 0 であった。

2. 分析

てんかん性脳症の病因、特殊治療、予後について分析した。

①遺伝子異常 10 例：Dravet 症候群 6（SCN1A 6）、MPSI 2（同胞例 SLC12A5 2）、大田原症候群 2（KCNQ2、ARX）

②染色体異常 6 例：Angelman 症候群 3（15 番）、West 症候群 2（17 番 Miller-Dieker 症候群）、環状 20 番染色体症候群 1

③脳形成異常 15 例：滑脳症 3、片側巨脳症 5、多小脳回 4、限局性皮質形成異常 3

④手術例 10 例：Aicardi 症候群 1（半球離断）、大田原症候群 3（半球離断 3）、West 症候群 6（脳梁離断 3、半球離断 2、病巣切除 1）

⑤ACTH 療法 32 例：Aicardi 症候群 4、大田原症候群 8、West 症候群 20

⑥発作消失 13 例：Angelaman 症候群 2、MPSI1、大田原症候群 6、West 症候群 4 であった。

D. 考察と結論

稀少難治性てんかんの最たるものである乳児期発症のてんかん性脳症を多数登録した。病因として遺伝子・染色体異常、脳形成異常などの明確な先天要因が半数を占めた。てんかん性脳症でも発作消失例も少なくなかった。

同意を断られた例はなかったが、説明文書が長く、自分が担当している患者しか登録を勧められなかった、途中でシリーズ形成となり West 症候群になった例など診断

時をけいれん発症時とするには違和感があった、発作症状と頻度が発症時か現時かがあいまいだった、などが調査票の問題点と感じた。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Goto M, Saito Y, Honda R, Saito T, Sugai K, Matsuda Y, Miyatake C, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Uto C, Kikuchi K, Motoki T, Saitoh S. Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to UBE3A mutations. *Brain Dev.* 37 (2): 216-222, 2015

2) Fukasawa T, Kubota T, Negoro T, Maruyama S, Honda R, Saito Y, Itoh M, Kakita A, Sugai K, Otsuki T, Kato M, Natsume J, Watanabe K. Two siblings with cortical dysplasia: Clinico-electro-encephalographic features. *Pediatr Int.* 57(3):472-475, 2015

3) Kimura T, Kitaura H, Masuda H, Kameyama S, Saito Y, Sugai K, Otsuki T, Nakazawa A, Morota N, Yamamoto T, Iida K, Nakagawa M, Mizuno T, Takahashi H, Kakita A. Characteristic expression of p57/Kip2 in balloon cells in focal cortical dysplasia. *Neuropathology.* 35(5):401-409, 2015

4) Honda R, Saito Y, Okumura A, Abe S, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Characterization of ictal slow waves in epileptic spasms. *Epileptic Disord.* 17; 4: 425-435, 2015

5) Otsuki T, Kim HD, Luan G, Inoue Y, Baba H, Oguni H, Hong SC, Kameyama S, Kobayashi K, Hirose S, Yamamoto H, Hamano SI, Sugai K; FACE study group.

Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain Dev.* 2015 Dec 10. pii: S0387-7604(15)00234-X. doi:

10.1016/j.braindev.2015.11.004.

6) Ono Y, Saito Y, Maegaki Y, Tohyama J, Montassir H, Fujii S, Sugai K, Ohno K. Three cases of right frontal megalencephaly: Clinical characteristics and long-term outcome. *Brain Dev.* 38; 3: 302-309, 2016

7) 小林 瑛美子, 中川 栄二, 宮武 千晴, 竹下 絵里, 石山 昭彦, 齋藤 貴志, 小牧 宏文, 須貝 研司, 佐々木 征行. 日本脳炎ワクチン接種後てんかん発作が急性増悪した一例. *てんかん研究* 33(1):76-82, 2015

2.学会発表等

1) Sugai K : Migrating partial seizures in infancy. 2015 Asia Oceanian Congress of Child Neurology. Taipei, Taiwan, 2015. 5.13.

2) Sugai K, Saito T, Nakagawa E, Motohashi Y, Ishiyama A, Takeshita E, Komaki H, Sasaki M, Otsuki T. CBZ- or VPA-unresponsive focal seizures in non-idiopathic and non-lesional focal epilepsies and effective antiepileptic drugs for such seizures in children and young adults. The 69th Annual Meeting of American Epilepsy Society, Philadelphia, USA. Dec 7, 2015

3) Sugai K, Saito Y, Yuasa S, Saito T, Motohashi Y, Takeshita E, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M: Migrating partial

seizures in infancy in Japan: 14 personal experience and 23 reported cases. 第118回日本小児科学会学術集会・ASPR2015合同開催. 大坂, 2015.4.16.

4) Sugai K, Honda R, Saito T, Nakagawa E, Komaki H, Sasaki M, Takahashi A, Otsuki T: SSEP N20 and developmental outcome after hemispherotomy in Ohtahara syndrome with hemimegalencephaly. 第57回日本小児神経学会学術集会. 大坂, 2015.5.30.

5) Sugai K, Saito T, Motohashi Y, Ishiyama A, Takeshita E, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Otsuki T: CBZ- or VPA-unresponsive focal seizures in non-idiopathic and non-lesional focal epilepsies and effective antiepileptic drugs in children and young adults. 第49回日本てんかん学会, 長崎, 2015.10.30.

6) 須貝研司: 成人に持ち越した小児期発症てんかん患者の移行医療をめざして. 第29回日本医学会総会. 京都, 2015.4.12.

7) 須貝研司: 小児てんかん重積状態の治療戦略. 第57回日本小児神経学会学術集会. 大坂, 2015.5.28.

8) 須貝研司: 作用機序を応用したてんかん治療. 第49回日本てんかん学会. 長崎, 2015.10.31

9) 須貝研司: ビデオセッション てんかんの脳波と症例ー小児. 第45回日本臨床新鋭生理学会・第52回臨床神経生理学会技術講習. 大坂, 2015.11.6

F. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究分担年次報告書

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に関する研究

分担研究者 小国弘量 東京女子医科大学小児科 教授

研究要旨

希少難治性てんかん症例の症例分析、治療法の分析を行う試みのため、当施設で加療中の希少難治てんかん患者の家族を対象にレジストリ登録を行った。現在までに合計 44 例（男 21 例、女 23 例、6 ヶ月～29 歳で平均 7 歳）の当該希少難治てんかんの登録を行い、内訳は West 症候群 13 例（新規 5 例）、Dravet 症候群 10 例（1 例）、Lennox-Gastaut 症候群 7 例、その他の焦点てんかん 5 例、その他の全般てんかん 3 例、ミオクロニー脱力てんかん 2 例（1 例）、Aicardi 症候群、Rett 症候群、Ring20 てんかん症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、それぞれ 1 例ずつであった。このうち新規は合計 8 例であった。今回の検討でも West 症候群、Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群の上位 3 症候群で 68% を占め、希少難治性てんかん症候群においても頻度の差が大きいことがわかった。この 3 症候群以外は専門施設でも症例数が少なすぎて臨床分析も困難であり、今回、全国規模のレジストリ構築で臨床分析が進むことが期待できる。また今後、小児慢性特定疾患の診断の手引き、難病情報センターホームページ「病気の解説」などを通じて小児科医、一般医や患者家族にもこの希少難治性てんかんについてより広く知っていただき、患者家族、一般医、専門医へと繋がるネットワーク作りを充実させることが必要である。

研究協力者

伊藤進	東京女子医科大学小児科	助教
西川愛子	同	助教
大谷	同	助教

A.研究目的

希少難治性てんかんは、その多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症を来し重度の発達障害と難治てんかん発作を残すために家族や医療経済的にも大きな負担を強いる。適切な診療体制の普及と有効な治療法の開発、および予防対策が喫緊の課題である。このため、平成 24～25 年度の「希少難治性てんかんに関する調査研究」（主任研究者：大槻泰介）にて作成した「希少難治てんかん診療マニュアル：疾患の

特徴と診断のポイント」(診断と治療社、東京、2013) を基に、27+ α の希少難治性てんかん疾患(難治のてんかんを伴う希少代謝性疾患や染色体異常等を含む)のレジストリを全国規模で行い、正確な患者数の把握(予備的研究により 10 万人あたり 4 人程度と予想される)、医学的および日常・社会生活上の根拠および問題点を抽出し、エビデンスに基づいた診断基準・治療・ケアのガイドラインの作成・改訂および普及を行うことが必要である[1]。今回我々は東京女子医科大学小児科にて加療中の希少難治てんかん患者において登録可能であった例について報告する。また本研究の一環として小児慢性特定疾患における West 症候群、ミオクロニー脱力発作てんかん、Rasmussen 症候群、Dravet

症候群の診断の手引きの作成、さらに難病情報センターホームページ「病気の解説」において West 症候群、ミオクロニー脱力発作てんかん、グルコーストランスポーター1欠損症(GLUT-1DS) について執筆した。

本研究はヘルシンキ宣言、疫学研究および臨床研究の倫理指針に基づいて行われた。分担研究者の所属する東京女子医科大学倫理委員会の承諾の上施行され、調査対象となる患者自身もしくは代諾者には研究の趣旨を説明したうえで同意を得た(東京女子医科大学倫理委員会承認番号: 3256)。

対象と方法

対象は、現在外来通院中、もしくは入院中の患者の中で希少難治てんかん症候群の定義[1]を満足する患者の患者、もしくは家族よりインフォームドコンセントを得てレジストリの登録を行った。

H27年12月28日までに患者もしくは患者家族より承諾が得られ登録した対象は、West 症候群 13 例(新規 5 例)、Dravet 症候群 10 例(1 例)、Lennox-Gastaut 症候群 7 例、その他の焦点てんかん 5 例、その他の全般てんかん 3 例、ミオクロニー脱力てんかん 2 例(1 例)、Aicardi 症候群、Rett 症候群、Ring20 てんかん症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、それぞれ 1 例ずつであった。このうち新規例は合計 8 例であった。44 例の病因としては神経皮膚症候群 7 例、結節性硬化症 6 例、低酸素性虚血性脳症 5 例、皮質発達異常による奇形 2 例、Sturge-Weber 症候群 1 例、GLUT-1DS1 例、上記に当てはまらない原因疾患 1 例、脳症後遺症 1 例、脳血管障害に帰するてんかん 1 例、不明 27 例であった。遺伝子検査施行症例は 20 例(45%)で、そのうち 15 例で原因遺伝子の同定が可能であった(SCN1A=9 例、CDKL5=3 例、SLC2A1=1 例、MECP2=1 例、KCNT1=1 例)。

登録時の治療としては薬物療法 41 例、ACTH 療法 16 例、食事療法 10 例、脳外科治療 4 例であった。

D. 考察

希少難治てんかんは対象となる 27 疾患を網羅する乳幼児・小児で、てんかん性脳症を発症する結果、重度の発達障害と難治てんかん発作を合併する。今回の検討では、27 疾患群のうち West 症候群、Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群の上位 3 症候群で 68%を占め、希少難治てんかん症候群においても頻度の差が大きいことがわかった[2]。この 3 症候群では ACTH 療法、バイガバトリン、スチリペントール、ケトン食治療など比較的治療手段が増えてきている。しかしながら、逆にこの 3 症候群以外は専門施設でも症例数が少なすぎて臨床分析もままならない。今回、全国規模での臨床分析が進むことが期待できる。

以前、筆者らは Rasmussen 症候群の全国調査やグルコーストランスポーター1欠損症症候群(GLUT1DS)の全国調査を行ったが、いずれも全国規模でも 50 例にも満たない症例数であった[3,4]。しかしながら GLUT1DS については臨床症状の特徴や診断手技、遺伝子診断が普及するにつれてここ 3 年程度で疑診例を含めると 100 例近くに増加している。特に本疾患ではケトン食のようなかなり有効な治療手段が存在すること、髄液検査で早期の疑いがかけられ、遺伝子診断へつなげられることより小児神経科医の関心が高まっている。

今回、小児慢性特定疾患における West 症候群、ミオクロニー脱力てんかん、Rasmussen 症候群、Dravet 症候群の診断の手引きを作成し、より広く小児科医、小児神経科医に最新の診断指針を示した。特にミオクロニー脱力てんかん、Rasmussen 症候群、Dravet 症候群ではそれぞれケトン食治療、免疫学的治療、スチリペント