

資料 1 指定難病および候補難病個票

資料 1-1

レノックス・ガストー症候群個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載が大田原症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

レノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut 症候群)は、小児期に発症する難治性てんかんを主症状とするてんかん症候群で、強直発作や非定型欠神発作、脱力発作を中心とした多彩なてんかん発作が出現、睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった特徴的な脳波所見がある、知的障害や失調症状、睡眠障害などを合併する。

2. 原因

基礎疾患として脳形成異常や、低酸素性虚血性脳症、外傷後脳損傷、脳腫瘍、代謝異常、染色体異常、先天奇形症候群、遺伝子異常などがあるが、共通する病態は見出されていない。

3. 症状

レノックス・ガストー症候群の中心的な発作は、強直発作、非定型欠神発作、脱力発作で、それぞれ特有の発作症状と脳波所見を有する。精神発達遅滞は、90%以上に合併する。失調や睡眠障害を呈することも多い。強直発作は睡眠時に比較的多く認められ、体幹筋を中心に左右対称性に筋収縮を認める数秒から1分程度の発作で、脳波には10-20Hzの両側全般性の速波(速律動)が出現する。経過の最後まで残る中核的な発作で、頻度は多い。非定型欠神発作は意識が軽く減損する発作で、ミオクローヌスが不規則に出現したり、ごく短い強直を伴ったりすることもある。持続時間は5-30秒程度が多く、2-2.5Hz前後の全般性遅棘徐波を呈する。ほぼ連続的に数時間から数か月出現して非けいれん性てんかん重積状態になることもある。脱力発作は、重力に抗して頭部や身体を支えている筋群の緊張が一瞬失われる発作で、頭部の屈曲や突然の転倒を引き起こし、頭部や顔面に受傷することも多い危険な発作である。

4. 治療法

バルプロ酸、ベンゾジアゼピン系薬剤、ラモトリギン、トピラマート、ルフィナミドなどが使用されるが、極めて難治である。特殊な治療法として、ケトン食療法やてんかん外科手術も有効なことがある。

5. 予後

完全に発作が消失する例は少なく、慢性に経過する。長期経過中にレノックス・ガストー症候群の特徴が消え、症候性全般てんかんや部分てんかんに変容することがある。発作は減少しても、知的障害や運動症状、行動障害などが残存する。死亡率は不明だが、発作そのものよりも合併症や事故により死亡する症例が多い。

要件の判定に必要な事項

患者数

約 3,000 人

発病の機構

不明（脳内ネットワークの異常）。

効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合もあるが、寛解しない）

長期の療養

必要（精神発達遅滞を呈することが多く、ほぼ全例で自立困難。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）-一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標）

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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 大阪大学小児科 助教 青天目 信

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

レノックス・ガストー症候群の診断基準

A 症状

1. 発症時期は小児期（主に 8 歳未満で、3-5 歳が最多）
2. 複数のてんかん発作型を有する
3. 精神発達遅滞を合併する

B. 発作症状（全般発作であり、部分発作と混同しない）

1. 強直発作を有する
2. 非定型欠神発作を有する、又は有していた
3. 転倒する発作を有する、又は有していた

C. 検査所見

1. 脳波：睡眠中の速律動（全般性・両側対称性の 10-20Hz の速波律動）と、全般性遅棘徐波（2-2.5Hz の棘徐波・鋭徐波）を認める

2. 血液・生化学的検査所見・画像検査所見・病理所見は、特異的なものはない

D. 鑑別診断

ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、非定型良性部分てんかん、徐波睡眠期持続性棘徐波を示すてんかん性脳症、ドラベ症候群を鑑別する。

E. 遺伝学的検査

遺伝学的検査に特異的なものはない。

< 診断のカテゴリー >

Definite: 症状 A の 3 項目 + 発作症状 B の 3 項目 + 検査所見 C1 を満たすもの

Probable: 症状 A の 3 項目 + 発作症状 B のうち 2 項目 + 検査所見 C1 を満たし、鑑別診断 D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: 症状 A の 3 項目 + 発作症状 B のうち 1 項目 + 検査所見 C1 を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

変更なし

資料 1-2

ウエスト症候群個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載がウエスト症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

欧米では乳児攣縮とも呼ばれることもある。その成因は多彩であり、出生前由来の結節性硬化症から後天的な急性脳炎後遺症まで様々である。発症前の発達は、重度の遅れがある場合から正常発達までである。好発年齢は 1 歳以下で、2 歳以上は稀である。その発作は特異であり、座位や立位では頭部を一瞬垂れることから、日本では點頭てんかん発作と呼ばれている。以前はミオクロニー発作に分類されたり、強直発作に近いということで強直スパズムと呼ばれたりした時期もあったが、最近では独立した発作型概念として「てんかん性スパズム (Epileptic spasms: ES)」として分類されるようになった。発作は単独でも出現するが、多くは「シリーズ形成」と称される様に周期性 (5-10 秒毎) に出現するのが特徴である。脳波所見も特徴的で、Gibbs らにより「ヒプスアリスミア」と命名された無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される特異な発作間欠期脳波を呈する。覚醒時、睡眠時を問わずほぼ連続して高度の全般性異常波が出現し、West 症候群が属する「てんかん性脳症」の概念の中核を成す所見である。発作予後、知的予後は不良とされ、急速な精神運動発達の停止や退行は不可逆性の場合が多い。治療法には限界があるが、バイガバトリンや ACTH 療法が本症候群治療の主

流を成している。てんかん発作の予後として 30～40%の症例は、その後にレノックス・スガスター症候群に移行する。

2．原因

West 症候群の特徴として多種多様な成因を背景として発症する。現在、発症までの発達が正常であり、脳画像所見を含む各種検査で異常がない 潜因性と、異常の存在する 症候性に分類されている。後者の中では新生児低酸素性虚血性脳症、染色体異常症、先天奇形症候群、脳血管障害、結節性硬化症、未熟児傍側脳室白質軟化症、出血などが主な原因とされる(2)。最近、原因不明とされてきた一部症例に ARX、STK9/CDKL5、SPTAN1、STXBP1 などの遺伝子変異が発見されてきている。

3．症状

- 1．発症年齢：好発年齢は生後 3～11 ヶ月で 2 歳以上の発症は稀である。
- 2．てんかん発作型：覚醒直後に好発する ES で、約 5～40 秒周期(約 10 秒程度が多い)で出現する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)が特徴である。ES はその体幹の動きの方向より 屈曲型(34%)、 伸展型(25%)、 混合型(42%)、 非対称型(1%<)に分類される。また四肢の動きに注目して 対称型、 非対称型/非同期型、 焦点型、 部分発作と併存型、 微細型、 短時間の脱力先行型、 非臨床型などに分類される場合もある(1)。シリーズ形成中、ES 開始当初より時間と共に徐々に ES の動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発の ES が混在してくることがある。
- 3．脳波所見：ヒプスアリスミアと呼ばれる無秩序な高振幅徐波と棘波から構成される異常脳波である。
- 4．精神運動発達：ES の発症と前後して精神運動発達の停止とその後に退行がみられる。

4．治療法

有効率の観点より第 1 選択薬は日本ではいまだに ACTH 治療であるが、バイガバトリンが入手できる欧米諸国ではバイガバトリンが第 1 選択薬となっている。日本においても ACTH 治療は副作用も多いため、まず有効性は劣るがより副作用の少ないゾニサミド、バルプロ酸、クロナゼパムやビタミン B6 大量療法が試みられている。また頭部画像診断で限局性皮質脳異形性や片側巨脳症が存在し、切除可能な場合にはてんかん外科治療も行われている。

5．予後

発作の短期予後では ACTH 療法などにより 50～80%の症例が軽快するが、長期予後では約 50%の症例でてんかんが持続する。また 80～90%の症例で精神遅滞を呈するが、自閉症の合併も高率である。

要件の判定に必要な事項

患者数

約 4,000 人

発病の機構

不明。

効果的な治療方法

ある程度確立（ACTH 治療、ケトン食治療）

長期の療養

必要（成人に至っても自立した生活を送ることが困難な場合が多い。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）-一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標）

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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 東京女子医大小児科 教授 小国弘量

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

ウエスト症候群の診断基準

A 症状

1. 発症年齢は生後 2 歳未満（多くは 3～11 ヶ月）。
2. シリーズ形成しやすい、覚醒直後に好発するてんかん性スパズム（ES）：約 5～40 秒周期（約 10 秒程度が多い）で出現する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。）がある。
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。

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。

C 鑑別診断

乳児ミオクロニーてんかん、身震い発作、習慣性行動を鑑別する。

< 診断のカテゴリー >

Definite：A の 3 項目 + B を満たすもの

Probable：A の 3 項目のうち 2 項目 + B を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：A の 1、2 のみ満たすもの

<重症度分類>

変更なし

資料 1-3

大田原症候群個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載が大田原症候群に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

重症のてんかん性脳症。早期乳児てんかん性脳症(EIEE)とも言う。新生児～乳児期早期に発症し、てんかん性スパズムを主要発作型とする。部分発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時を問わず出現する。脳形成異常や遺伝子変異など原因は多様。発達に伴い、ウエスト症候群やレノックス・ガストー症候群へと年齢的変容を示す。

2. 原因

脳形成異常をはじめとする多様な脳障害を基礎疾患とするが、原因不明の例もあり、また遺伝子異常(*ARX*, *STXBP1*, *CASK*, *KCNQ2*など)を背景としていることもある。

3. 症状

生後3ヶ月以内、特に新生児期にてんかん性スパズムで発症する。シリーズ形成性あるいは単発で出現、覚醒時、睡眠時のいずれでも起こり、発作頻度は高い。部分発作を伴うこともある。脳波ではサプレッション・バーストパターンが覚醒時・睡眠時を問わず出現する。

4. 治療法

特効的治療法はない。フェノバルビタール、ビタミンB6、バルプロ酸、ゾニサミド、ACTHなどが試みられる。片側巨脳症などの脳形成異常を基盤とする手術可能な症例は早期にこれを考慮する。

5. 予後

てんかん発作は難治であり、重度の知的障害や運動障害を伴う。

要件の判定に必要な事項

患者数

極めてまれで、日本全体でも100人未満と推測される。

発病の機構

不明（脳内ネットワークの異常と考えられるが、基礎疾患は多様である。脳形成異常や*STXBP1*などの遺伝子変異を背景とする例がある一方で原因不明の例もある。）

効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬の調整、てんかん外科手術、食事療法等で一部改善する場合

もあるが、寛解しない。)

長期の療養

必要 (てんかん発作は難治であり、重度の知的障害や運動障害を伴う。ほぼ全例で自立困難である。)

診断基準

あり (稀少難治性てんかんに関する調査研究 (H24-難治等(難)-一般-029)班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編:稀少てんかんの診療指標重症度分類

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、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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

分担研究者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学 教授 小林勝弘

< 診断基準 >

Definite を対象とする。

大田原症候群の診断基準

A 症状

生後 3 か月以内、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。

B 検査所見

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

C 遺伝学的検査

STXBP1, ARX, KCNQ2, SCN2A などの遺伝子の変異 (ただし遺伝子変異を認めない症例は多い)

D 鑑別診断

早期ミオクロニー脳症、ウエスト症候群 (大田原症候群からの変容を除く)

< 診断のカテゴリー >

Definite: A + B を満たし D の鑑別すべき疾患を除外するもの

Possible: A あるいは B を満たすもの

<重症度分類>

変更なし

資料 1-4

早期ミオクロニー脳症個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載が早期ミオクロニー脳症に特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

生後1ヶ月以内(まれに3ヶ月以内)に発症する重篤なてんかん性脳症で、眼瞼、顔面、四肢などの不規則で部分的な、ばらばらで同期しないミオクローヌス(erratic myoclonus)ではじまり、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分運動発作が現れる。時に全身性ミオクローヌス、まれには後に強直発作、スパズムを示す。脳波はサプレッション・バーストパターンを示し、睡眠時により明瞭になる(睡眠時のみのこともある)。発作は極めて難治で、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、半数は1歳以内に死亡し、生存例も全て寝たきりで植物状態になる。基礎疾患として代謝異常症が多いとされるが、わが国では脳形成異常が少なくない。家族発症もあり、常染色体劣性遺伝が疑われている。

2. 原因

種々の代謝異常症(非ケトン性高グリシン血症、D-グリセリン酸血症、メチルマロン酸血症、カルバミルリン酸合成酵素による高アンモニア血症、プロピオン酸血症など)が多いとされているが、わが国では脳形成異常が少なくない。非定型的であるがピリドキシン依存性もある。家族発症もあり、常染色体劣性遺伝形式が疑われている。*SLC25A22*、*SIK1*、*ErbB4*、*AMT*、*PIGA*の遺伝子異常が8例(うち2例は同胞例)で見つかっている。

3. 症状

ほとんどが生後1ヶ月以内(特に1週間以内)にはじまり、睡眠時・覚醒時ともに見られる不規則で部分的なミオクローヌス(erratic myoclonus:眼瞼、顔面、四肢の小さなぴくつきで始まり、ある部位から他の部位に移動し、ばらばらで同期しない、一見、部分間代発作にも見える)で発症し、次いで微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作を示す。erratic myoclonusは通常は2-3週~2-3ヶ月で消失する。時に全身性ミオクローヌス、後の3-4ヶ月頃に強直発作や反復するスパズムを示すこともあるが、まれである。脳波ではサプレッション・バーストパターン(SBP)が見られるが、睡眠時に顕著になり、睡眠時のみのこともあり、数ヶ月~数年間持続する。非典型的なヒプスアリスミアに変容することがあるがSBPに戻る。稀に初発時にSBPがなく、後に出現することがある。

4. 治療法

ビタミンB6依存症が原因である場合はビタミンB6が著効するなど、代謝異常症が基礎にある場合はその治療で改善する場合もあるが極めてまれである。臭化カリウムで発作が

減少する例が少なくない。リドカイン静注で発作の群発を抑制でき、その後カルバマゼピ
ンで発作群発を抑制できた例がある。それ以外では有効な治療方法はなく、通常の抗てん
かん薬やホルモン治療（ACTH など）、ケトン食療法は無効である。不規則ミオクローヌス
は数週間あるいは数ヶ月後に消失するが、焦点発作は持続し、治療に抵抗する。

5. 予後

erratic myoclonus は 2-3 週～2-3 ヶ月で消失するが、部分発作はきわめて難治で、抗
てんかん薬でも ACTH でも抑制できず、発作予後・発達予後共にきわめて不良であり、半数
以上は 1 歳以内に死亡し、生存例でも最重度の精神運動発達遅滞となり、全例寝たきりで
植物状態になる。特に強直発作が生じた例では半数は死亡している。

要件の判定に必要な事項

患者数

100 人未満

発病の機構

不明（基礎疾患はあっても多様、遺伝子異常も希である）

効果的な治療方法

未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

長期の療養

必要（発作予後、発達予後ともに極めて不良で、生存例も寝たきりの重度精神運動発
達遅滞となる。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）-一般-029）班作成
の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標）

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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長 須貝研司

< 診断基準 >

確定診断例を対象とする。

早期ミオクローニー脳症の診断基準

A 症状

1. 不規則で部分的なミオクローヌス (erratic myoclonus) が睡眠時・覚醒時ともに見られる
2. 微細な発作、自動症、無呼吸、顔面紅潮などを伴う多彩な部分発作がみられる。
3. 最重度の精神運動発達遅滞を残す

B. 検査所見

1. 血液・生化学・尿検査所見：特異的所見はないが、先天代謝異常症が基礎疾患のことがあるので、血液・尿のアミノ酸、尿有機酸、血液および髄液の乳酸・ピルビン酸等の検査を行う。
2. 画像検査所見：初期には異常なく、進行すると脳萎縮を示す場合が多いが、わが国では脳形成異常などの脳病変がみられることも少なくない。
3. 生理学的所見：脳波では正常な背景活動や睡眠活動はなく、サブプレッション・バーストパターン (SBP) を示す。覚醒時には明瞭でなく、睡眠時にのみ見られることもある。

D. 鑑別診断

SBP を示す新生児期の種々の脳症、先天代謝異常症、大田原症候群を鑑別する。

E. 遺伝学的検査

一定した遺伝子変異は知られていない。

< 診断のカテゴリー >

生後 1 ヶ月未満 (まれに 3 ヶ月以内) の児に A 1、2 がみられ、B 3 が確認されれば診断は確定する。

< 重症度分類 >

変更なし

資料 1-5

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん個票修正分

レノックス・ガストー症候群および関連脳症に含められているが、概要の記載が遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんに特異的でなく、誤解を招き、登録に支障をきたしているため、独立した記載を求めた。

概要

1. 概要

けいれん発症までの発達が正常な生後 6 ヶ月未満の児におこるてんかん性脳症で、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動してそれに相応する多様な焦点性運動発作を示し、後に多焦点性の発作がほぼ連続するようになる。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、瞬目、上下肢や顔面・口唇・口角・眼球の間代や部分強直、咀嚼、無呼吸、顔面紅潮、流涎、あるいは二次性全般化強直間代発作など多様に变化する。初期には無呼吸、チアノーゼ、顔面紅潮などの自律神経症状が目立

つことがあるが、スパズムやミオクローヌスを示すことはほぼない。既存の抗てんかん薬やステロイド、ビタミン剤、ケトン食などは無効で、臭化カリウムが最も有効であるが、発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、重度の精神運動発達遅滞となる。発症時の頭部 MRI には異常はない。遺伝子異常が判明しつつある。

2．原因

かつては原因不明とされたが、現在では、*KCNT1*、*SCN1A*、*PLCB1*、*SCN2A*、*SCN8A*、*TBC1D24*、*SLC25A22*、*SLC12A5*、*QARS* という 9 種類の遺伝子異常が見つかっており、最も頻度が高いのは *KCNT1* である。しかし、原因不明も多い。*KCNT1*、*SCN1A*、*SCN2A*、*PLCB1*、*SCN8A* は de novo の変異で、孤発例のみである。*TBC1D24*、*SLC25A22*、*SLC12A5*、*QARS* は同胞例で見つかっており、常染色体劣性遺伝とされている。現在のところ、同胞例はわが国の 1 家系を含めて 6 家系 12 名が報告されており、同胞例で多いのは *SLC12A5* で、3 家系 6 名で見つかっている。

3．症状

一側の部分運動発作で初発し、半数の例で二次性全般化をきたす。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、眼瞼のぴくつきや眼球の間代、上下肢や顔面・口角の間代や強直、咀嚼、強直間代発作など多様に変化し、無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を高頻度に伴い、特に無呼吸発作は初期には半数で認められ、経過中には 3/4 で認められる。発作の部位と症状は、移動する脳波焦点に相応する。スパズムやミオクローヌスはみられない。発作は次第に頻度を増し、2-5 日間群発して頻発する。ほぼ持続的なくらい頻発する発作は 1 ヶ月から 1 歳くらいまで続き、精神運動退行、小頭症、筋緊張低下が顕在化する。その後は、発作は比較的頻発しなくなる。わが国の例では群発型けいれん重積がほとんどの例で認められる。脳波では、初期には背景波の徐波化のみだが、やがて多焦点性棘波が現れ、発作中に脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動する。徐々に移動する場合と、突然他の部位に跳ぶ場合とがある。脳波上、連続する発作は一部重なり、一つの発作が終わる前に次の発作が始まる。

4．治療法

極めて難治で、通常の抗てんかん薬、ステロイド、ケトン食、ビタミン剤（ビタミン B6 など）は無効であり、ピガバトリン、カルバマゼピンはけいれんを悪化させることがある。レベチラセタム、トピラマート、スチリペンツール、ルフィナミド、クロナゼパムが単独または併用で有効であったという報告があるがそれぞれ 1-2 例とまれで、有効の報告がもっとも多いのは臭化カリウムである。*KCNT1* 遺伝子の異常に対し、*KCNT1* の部分的な拮抗薬である抗不整脈薬キニジンを用いた *KCNT1* の異常に対する標的療法によりけいれんが著減し、発達が改善したという報告が 1 例あり、以後、半数で有効と報告されている。

5．予後

発作予後、発達予後ともに極めて不良であり、発症前は正常発達だが、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、後天性に小頭症と筋緊張低下を示し、全員寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。報告時点で報告例の 25%（大部分は 1 歳未満）は死亡とされているが、わが国の報告や自験例では報

告時の死亡例は約 10%であり、諸外国よりは少ない。

要件の判定に必要な事項

患者数

100 人未満。

発病の機構

不明（遺伝子異常が見つかりつつある。）

効果的な治療方法

未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

長期の療養

必要（発作予後、発達予後ともに極めて不良で、全員寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究（H24-難治等（難）-一般-029）班作成の稀少難治てんかん診療マニュアル、日本てんかん学会編：稀少てんかんの診療指標

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、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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史
分担研究者 国立精神・神経医療研究センター小児神経科主任医長 須貝研司
< 診断基準 >

診断確定例を対象とする。

遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの診断基準

A 症状

1. 発作中に発作焦点部位が移動する部分発作（多くは運動発作）
2. しばしば無呼吸、顔面紅潮、流涎などの自律神経症状を伴う
3. 発作は群発ないしシリーズをなして頻発する
4. 発症前の発達は正常であるが、重度の精神運動発達遅滞を残す

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし
2. 画像検査所見：初期には異常なく、病変はない。進行すると脳萎縮を示す。

3. 生理学的所見：脳波は初期にはてんかん発射はまれで、背景波が徐波化を示す。その後、多焦点性棘波、鋭波が出現する。発作中には脳波焦点が対側または同側の離れた部分に移動し、一つの発作時発射が終わる前に次の発作時発射がはじまる。

C 鑑別診断

鑑別する疾患は、新生児期のけいれん、急性脳炎・脳症、ピリドキシン依存症、ピリドキシンリン酸依存症、アルパース(Alpers)病、乳児の良性部分てんかん、家族性または非家族性良性新生児けいれん、家族性良性乳児けいれん、早期ミオクロニー脳症。

D 遺伝学的検査

KCNT1、SCN1A、PLCB1、SCN2A、SCN8A、TBC1D24、SLC25A22、SLC12A5、QARSの変異。

< 診断のカテゴリー >

Definite：発達が正常な生後6ヶ月未満の児にA1がみられ、B3が確認されれば診断は確定する。

< 重症度分類 >

変更なし

資料 1-6

スタージ・ウェーバー症候群個票修正分

診断基準の修正および重症度分類の改訂を行った。

概要

1. 概要

スタージ・ウェーバー症候群は、頭蓋内の軟膜血管腫と、顔面のポートワイン斑、眼の緑内障を有する神経皮膚症候群の一つであり、難治性てんかん、精神発達遅滞、運動麻痺などが問題となる。

2. 原因

胎生初期の原始静脈叢の退縮不全と考えられているが、その原因が不明。近年、GNAQ遺伝子の変異が報告されたために、何らかの遺伝子異常が推定されている。しかしながら、GNAQ遺伝子の変異は軟膜血管腫およびポートワイン斑(毛細血管奇形)の発生に関連するものと考えられ、スタージ・ウェーバー症候群の特徴である皮質静脈の形成不全を説明し得るものではない。

3. 症状

軟膜血管腫、ポートワイン斑(毛細血管奇形)、緑内障の三所見が重要。臨床的には難治性てんかん、精神運動発達遅滞、片麻痺の出現および緑内障が問題になる。難治性てんかんは約50%が抗てんかん薬ではコントロール不良であり、てんかん外科治療が考慮される。10~20%は内科的治療と外科治療を行っても極めて難治に経過する。精神発達遅滞は約50~80%に見られ、てんかん発作の重症度および軟膜血管腫の範囲に比例する。

軟膜血管腫下の脳皮質が虚血に陥るため運動麻痺などの局所症状を呈することもある。緑内障は静脈血のうっ滞のために眼圧が上昇すると考えられ、血管腫が前方に位置する例では失明などが問題となる。

4．治療法

難治性てんかんに対しては、抗てんかん薬による治療が行われ、約 50～60%の症例で効果が認められる。抗てんかん薬の効果が認められない患者に対しては焦点切除が行われる。広範に軟膜血管腫の存在する場合には手術治療も困難である。広範囲の軟膜血管腫による難治性てんかんに対しては多脳葉切除（離断）術や半球離断術が行われるが、その後に運動麻痺を後遺することがある。

顔面のポートワイン斑（毛細血管奇形）に対してはレーザー治療が行われており、一定の効果を認める。

緑内障には内科的および外科的治療があるが、進行性であるため、効果に乏しい。

5．予後

てんかん発作は抗てんかん薬治療と手術治療によりコントロールされる例もあるが、広範な軟膜血管腫をもつ例では、発作を完全に抑制する有効な方法がない。精神運動発達遅滞は軽度のものから重度のものまで様々であるが、てんかん発作の抑制が予後良好因子になる。緑内障は漸次進行性であり、時に失明を来す。

要件の判定に必要な事項

患者数

約 1,000 人

発病の機構

不明（遺伝子異常が推定されている。）

効果的な治療方法

未確立（根治治療はない。対症的にてんかんに対する内科的治療および外科治療が行われている。）

長期の療養

必要（てんかん治療の継続、軽度のものまでを含めると知能障害が約 80%の例で見られる。）

診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。）

重症度分類

(1) てんかんおよび精神運動発達遅滞

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、「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

(2) 運動麻痺

Modified Rankin Scale を用い、中等症以上を対象とする。

(3) 視力・視野障害

中等症以上を対象とする。

情報提供元

「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター院長 井上 有史

研究分担者 順天堂大学脳神経外科准教授 菅野 秀宣

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」

研究代表者 福岡大学医学部形成外科・創傷再生学講座教授 秋田定伯

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 画像診断部門・IVR 部門 病院教授 三村 秀文

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授 橋本 隆

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 皮膚科准教授兼遺伝診療部副部長 川上 民裕

< 診断基準 >

ステージ・ウェーバー症候群の診断基準

A 基本所見

- 1 頭蓋内軟膜血管腫
- 2 顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）
- 3 脈絡膜血管腫または緑内障

B 症状

- 1 てんかん
- 2 精神運動発達遅滞
- 3 運動麻痺
- 4 視力・視野障害
- 5 片頭痛

C 検査所見

1 画像検査所見

MRI：ガドリニウム増強において明瞭となる頭蓋内軟膜血管腫、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張

CT：頭蓋内石灰化を認める

SPECT：頭蓋内軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET：頭蓋内軟膜血管腫部位の糖低代謝

2 生理学的所見

脳波：患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波または鋭波

D 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

E 遺伝学的検査

GNAQ 遺伝子の変異

頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）に関して

< 診断のカテゴリー >

以下の場合に確定診断される。

A の 1 項目以上満たし、かつ B の 2 項目以上を有するもの

< 重症度分類 >

(1) てんかんおよび精神運動発達遅滞

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、障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1-5 すべて
2 級程度	3-5 のみ
3 級程度	4-5 のみ
発作なし	4-5 のみ

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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合	
ハ、二の発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合	
ハ、二の発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 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
- ニ 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作

能力障害評価

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。

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。

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。

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。

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。

(2) 運動麻痺

下記の Modified Rankin Scale を用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。

軽症：0-2

中等症：3-4

重症：5

Modified Rankin Scale

0 まったく症候がない。

1 症候があっても明らかな障害はない。日常の勤めや活動は行える。

2 軽度の障害；発症以前の活動が全て行える訳ではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える。

3 中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える。

4 中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である。

5 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。

参考

0 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である。

1 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である。

2 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である。

3 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である。

4 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である。

5 常に誰かの介助を必要とする状態である。

(3) 視力・視野障害

下記の尺度を用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。

軽症：1

中等症：2

重症：3-4

判定に当たっては、矯正視力、視野ともに良好な目の測定値を用いる。

- 1 矯正視力 0.7 以上かつ視野狭窄なし
- 2 矯正視力 0.7 以上、視野狭窄あり
- 3 矯正視力 0.2-0.7
- 4 矯正視力 0.2 未満

資料 1-7

自己免疫介在性脳炎・脳症個票案

概要

1. 概要

急性か亜急性発症(通常 3 か月以内)の記憶力障害、精神症状、傾眠、人格変化、てんかん発作、意識障害等を呈し、症状は変動する。昏睡に至ることもある。炎症が遷延し、慢性にてんかん発作、認知機能障害、精神症状を呈する場合もある。経過中発熱等の感染徴候を伴わない場合、自己免疫性脳炎・脳症を疑う必要がある。自律神経症状(循環器症状、呼吸器症状、腹部症状、立毛、感覚症状等)、ジストニア、小脳症状、ミオトニアを伴うこともある。

急性期治療が奏功し予後良好な群もあるが、急性期からの回復後も認知機能、運動機能の障害を残し、てんかんを発症すると薬剤抵抗性にあるいは長期に経過することがある。

2. 原因

急性脳炎・脳症による脳組織の障害に加えて、複数の脳組織抗原に対する自己免疫異常も関与すると考えられている。現在までに、抗 NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor)抗体、抗 LGI1(leucine-rich glioma-inactivated 1)抗体、抗 VGKC(voltage-gated potassium channel) 複合体抗体などの神経細胞表面構造物に対する自己抗体および抗 GAD(Glutamic Acid Decarboxylase)抗体が病因に関与していると考えられている。加えて、その他及び未知の抗神経抗体の関与や傍腫瘍性の原因が指摘されている。

3. 症状

抗 VGKC 複合体抗体陽性脳炎では、記憶力低下、てんかん発作、性格変化が亜急性に進行し、数ヶ月から年余にわたり経過する。本脳炎の主要な病因である抗 LGI1 抗体が陽性の症例では、同側の顔面と上肢に非常に短く常同的なジストニー発作 (faciobrachial dystonic seizure : FBDS)が 頻回 (1 日 50 回に及ぶ) に出現する場合がある。

抗 NMDA 受容体脳炎では、感冒様の前駆症状に引き続き、抑うつや興奮等の感情障害、日常的な作業の遂行が障害される認知行動障害や幻覚・妄想など、急性発症の統合失調症に類似した精神症状が出現する。引き続き、カタレプシー等の緊張病類似の症状、意識障害、頻回のけいれん発作、呼吸不全、顔面・四肢のアテトーゼ・ジスキネジア様不随意運動、著明な自律神経症状(発汗異常・腸管麻痺・血圧変動・唾液分泌亢進・体温調節異常など)が出現する。

その他、関与する抗体の種類により症状に多少の差異はあるが、多くは急性期に意識障害、認知機能障害、てんかん発作（時に重積状態）などを呈し、昏睡、死亡に至る場合もある。

急性期からの回復後も脳の障害部位により、認知機能障害、高次脳機能障害、運動機能障害などを様々な程度で合併する。てんかんを発症すると薬剤抵抗性にあるいは長期に経過することがある。てんかん発作は、焦点性発作とその二次性全般化発作、あるいは全般性発作である。

4．治療法

急性期の治療として、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)、血漿交換療法などによる免疫修飾療法が第一選択として推奨されている。治療抵抗性の場合にはリツキシマブ、シクロホスファミド静注療法などが提唱されているが、本邦での報告は少ない。てんかん発作を伴う場合には抗てんかん薬も使用するが、治療抵抗性であることが多く、この治療抵抗性が自己免疫介在性脳炎・脳症を疑う契機にもなる。傍腫瘍性の場合には腫瘍に対する外科手術や化学療法が選択されるが、それだけでは神経症状に対して十分な効果は得られないことも多い。

急性期治療後の維持療法を行うかどうかは、一致した見解とエビデンスはない。抗てんかん薬、免疫修飾療法(ステロイド、免疫抑制剤)、てんかん外科治療(脳葉切除、半球離断術など)、リハビリテーションなどが集学的に行われる。

5．予後

細胞表面抗原を標的とする抗体(VGKC複合体抗体、LGI1抗体、NMDA受容体抗体等)が関与する脳炎・脳症は、免疫療法に比較的反応しやすい。一方、傍腫瘍性神経症候群としての脳炎、あるいは抗GAD抗体のように細胞内の抗原を標的とする抗体の関与が疑われる脳炎・脳症では免疫療法が奏功しにくく、難治性に経過することが多い。抗てんかん薬では十分な効果の得られないことが多く、その他の治療についてもまとまった治療成績は得られていないのが現状である。

要件の判定に必要な事項

患者数

約1000人

発病の機構

不明（複数の脳組織抗原に対する自己免疫異常と、それに伴う脳への障害が関与する。）

効果的な治療方法

未確立（免疫修飾療法（ステロイドパルス、免疫抑制剤、血漿交換など）、抗てんかん薬、補助的に外科手術、リハビリなど）

長期の療養

必要（認知機能障害、高次脳機能障害、運動機能障害、てんかんが持続する）

診断基準

あり（急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究班、稀少てんかんに関する調査研究班）

重症度分類

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」、および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を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

「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」(H26-難治等(難)-一般-051)
研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史
研究分担者 京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座 教授 池田昭夫

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

自己免疫介在性脳炎・脳症の診断基準

A 主要症状

急性、あるいは亜急性（通常 3 か月以内）に進行する以下の中樞神経症状を認める

1. 意識障害
2. 認知機能・記銘力障害
3. 精神・感情障害
4. てんかん発作

B 支持症状

1. 適切な抗てんかん薬による治療に抵抗性である（てんかん発作がある場合）
2. 多彩なてんかん発作、あるいは faciobrachial dystonic seizure (FBDS) を呈する
3. 循環器症状、呼吸器症状、腹部症状、立毛、感覚症状などの自律神経症状ないし自律神経発作
4. 卵巣奇形腫などの関連腫瘍の存在、既往
5. 感冒様症状などウイルス感染症の前駆症状
6. 本人や家族に自己免疫疾患が存在

C 検査所見

1. 髄液異常（髄液蛋白 40 mg/dl 以上、髄液細胞数 5/μl 以上、オリゴクローナルバンド陽性）
2. 脳 MRI で、内側側頭葉または脳実質に T2WI/FLAIR で高信号病変を認める
3. FDG-PET で局所性に糖代謝亢進、あるいは脳血流シンチで局所性の血流増加がみられる
4. 脳波で広汎性の背景活動徐波化、局在性あるいは全般性のてんかん性発射を認める

D 抗体検査

血清あるいは髄液検査で抗神経抗体（抗 NMDAR 抗体、抗 VGKC 複合体抗体、抗 LGI1 抗体、

抗 GAD 抗体など) が証明される

E 鑑別診断

ウイルス性脳炎、その他の急性脳症、代謝性疾患、脳血管炎、脳腫瘍等を鑑別する。

< 診断のカテゴリー >

Definite :

A の 2 項目以上 + B の 1 項目以上 + C の 2 項目以上を満たし、D を満たすもの

A の 2 項目以上 + B の 1 項目以上 + C の 3 項目以上を満たし、E の鑑別すべき疾患を除外したものの

Probable :

A の 2 項目以上 + B の 1 項目以上 + C の 2 項目以上を満たし、E の鑑別すべき疾患を除外したものの

< 重症度分類 >

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」、および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を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1 級程度 1 ～ 5 すべて

2 級程度 3 ～ 5 のみ

3 級程度 4 ～ 5 のみ

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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合	2 級程度
ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合	3 級程度
ハ、ニの発作が年に 2 回未満の場合	

「てんかん発作のタイプ」

イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作

口 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

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

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。

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。

- 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。
- 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。
- 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。

資料 1-8

異形成性腫瘍個票案

概要

1. 概要

異形成性腫瘍は、てんかんに関連して大脳半球にみられる神経細胞系および神経細胞グリア細胞混合腫瘍であり、glioneuronal tumorとも呼ばれる。代表は神経節膠腫(ganglioglioma)と胚芽異形成性神経上皮腫瘍(dysembryoplastic neuroepithelial tumor; DNT)で、若年成人までに発見されることが多い。腫瘍の増大はみられないかきわめて緩徐、側頭葉に好発する。高頻度に大脳皮質形成異常を合併し、80-100%の割合で薬剤抵抗性てんかんを呈する。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はない。Gangliogliomaは脳腫瘍の約2%にすぎないが、てんかん外科で切除される腫瘍では約60%と最も多い。画像では嚢胞と石灰化を伴う壁在結節が特徴である。DNTは約20%を占め、多房性の嚢胞状で造影はされない。標準的な外科治療適応は、薬剤抵抗性てんかんを呈する場合か腫瘍の増大を認める場合である。亜全摘手術により良好な腫瘍制御と約80%で発作消失が得られるが、側頭葉に発生した場合には認知機能障害などが生涯持続するものもある。

2. 原因

不明である。

3. 症状

高率に薬剤抵抗性てんかんを呈する。まれに増大する腫瘍があり、周辺脳の圧迫により発生部位に応じたさまざまな神経症状を呈する。

4. 治療法

開頭手術による腫瘍摘出が原則である。可能な限り全摘出を目標とするが、発生部位によっては全摘出が困難なことも多い(言語野、視覚野、運動野など、機能的重要な部位に腫瘍が存在した場合)。また、てんかん治療としての手術であり、腫瘍の全摘出とともに、てんかん原性領域の切除または遮断も必要となる。

5. 予後

手術例の約80%で腫瘍制御と発作消失が得られるが、残りの患者では、難治性てんかんの持続やさまざまな神経機能障害が生涯持続する。

要件の判定に必要な事項

患者数

全脳腫瘍の 2%。てんかん治療として行われる開頭手術の対象となる脳腫瘍（日本で約 300 例）の約 60%。

発病の機構

不明（腫瘍抑制遺伝子の異常の可能性がある）。

効果的な治療方法

外科治療により約 80%の患者で腫瘍制御と発作消失が得られるが、残りの患者では、難治性てんかんの持続やさまざまな神経機能障害が生涯持続する。

長期の療養

必要（外科治療無効患者では長期の療養が必要である）

診断基準

あり（稀少難治性てんかんに関する調査研究班作成の稀少てんかんの診療指針）

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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

「稀少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」(H26-難治等(難)-一般-051)
(研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史)
分担研究者 東京都立神経病院 脳神経外科 松尾 健

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

異形成性腫瘍の診断基準

A 症状

1. 薬剤抵抗性てんかん。本腫瘍に特異的なてんかん症候群やてんかん発作はないが、側頭葉に好発し、その場合は薬剤抵抗性側頭葉てんかんを呈する。
2. まれに増大する腫瘍があり、その場合は発生部位に応じた神経症状を呈する。

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的的所見なし。
2. 画像所見

(1) Ganglioglioma

MRI では、T1 強調画像で低信号から等信号、T2 強調画像で高信号を呈し、造影の程度は様々である。典型的所見は、嚢胞と石灰化を伴う壁在結節で、壁在結節が約 50% で造影される（図 3）。側頭葉内側に好発する。側頭葉内側から上方進展するものや巨大腫瘍を形成するものがある（図 4）。

(2) DNT

MRI では、T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号高信号を呈し、典型的には、中隔を有する多房性の嚢胞状である（図 5）。造影はされない。側頭葉に好発し、以下、頭頂葉、尾状核、透明中隔にも認められる。新皮質に発生した場合、皮質を底辺とし白質側に突出する三角形の形状をとることが多い。

3 . 生理学的所見：脳波所見では腫瘍発生部位に応じたてんかん性異常波を認める。

4 . 病理学的所見：

1) Ganglioglioma

分化した大型の神経節細胞と異型性のあるグリア細胞が特徴である。グリア細胞の密度が低く異型性のない場合は神経節細胞腫 (gangliocytoma) である。細胞間に Rosenthal fiber や eosinophilic granular body などがしばしば出現する。免疫組織学的には、神経節細胞は synaptophysin、MAP-2、NeuN、NFP などのマーカーに陽性となる。グリア細胞には GFAP、S-100 蛋白などが陽性となる。まれに悪性化の報告がある。

2) DNT

粘液を入れた微小嚢胞状の基質と乏突起膠細胞様細胞の索状配列、そして基質に浮かぶ異型性のない小型神経細胞 (floating neuron) が特徴で、specific glioneuronal element と呼ばれる。これらの所見のみのもを simple form、glial nodule など副病変を伴うものを complex form と分けることがあるが、臨床像に差異はない。免疫組織学的所見としては、origodendroglia-like cell の多くが S-100 蛋白要請を示す。

5 . 髄液所見：特異的所見なし。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

術前の鑑別診断として、てんかんに関連するその他の脳腫瘍、すわなち、毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma)、多形黄色星細胞腫 (pleomorphic xanthoastrocytoma)、血管中心性神経膠腫 (angiocentric glioma)、神経細胞性過誤腫 (neuronal hamartoma) などや限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia) が挙げられる。術後には組織診断による鑑別が可能である。

D 遺伝学的検査

なし。ただし、遺伝子異常の報告はあり、30-50% の症例で *BRAF V600E* の異常が認められるとされている。また、再発例や悪性所見をもつ ganglioglioma の中には *IDH* 遺伝子変異が認められるとの報告もある。

< 診断のカテゴリー >

Definite: A の 1 あるいは 2、かつ B の 2 と 4 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したものの。

Probable: A の 1 あるいは 2、かつ B の 2 を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したものの。

< 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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1 ～ 5 すべて
2 級程度	3 ～ 5 のみ
3 級程度	4 ～ 5 のみ

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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、二の発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、二の発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 口 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
- 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

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。
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。
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。
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。
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。

資料 1-9

視床下部過誤腫症候群個票案

概要

1. 概要

視床下部過誤腫は、視床下部に接して発生する先天的な神経組織に類似する異所性形成異常である。腫瘍ではなく、基本的に増大することはない。しかし、極めて薬剤

難治性の特異なてんかん発作（笑い発作）を生じ、またその他のてんかん発作や、認知行動障害も併発しうる。

2．原因

完全には解明されていないが、一部の症例で四肢や脳脊髄正中構造の器官形成に関与するソニックヘッジホッグ系の遺伝子異常（*GLI3*、*OFD1*）が確認されている。また、これらの遺伝子異常に基づく遺伝症候群である Pallister-Hall 症候群や Oral-facial-digital 症候群の部分症として認められる例もある。

3．症状

1）笑い発作

最も特徴的なもので、1歳未満で発症することが多く、生下時から認められる場合もある。発症初期には見逃されている場合も多い。笑いは突発的で強制的なものであり、自己抑制が困難である。通常、楽しい感情を伴わず、場にそぐわない突発的な笑いを生じることがあり、患者は学校生活・社会生活などで精神的苦痛を強いられる。意識障害を伴うこともある。抗てんかん薬に対し極めて抵抗性である。

2）その他のてんかん発作

視床下部過誤腫は、約8割にその他のてんかん発作も併発する。強直発作、強直間代発作、複雑部分発作、脱力発作、てんかん性スパズムなどを生じうる。長期罹患例では、笑い発作よりこれらの発作が主体となっていることもある。薬剤難治性となることも多い。

3）認知行動障害

約半数に、行動異常や知的退行を認める。行動異常は、攻撃性、衝動性、易刺激性、集中力低下などが特徴的である。知的退行の程度は様々で、最重度の知的発達障害を呈する症例もあり、てんかん性脳症としての性格も併せ持つ。幼少期から認めることも多く、特に小児では学習障害を呈し、重大な問題となる。

4）思春期早発症

視床下部過誤腫による内分泌学的症状で、思春期早発症のみで発症する視床下部過誤腫も存在する。

4．治療法

視床下部過誤腫によるてんかんは、極めて薬剤難治性であることが知られており、現在有効な薬剤は認められていない。視床下部過誤腫そのものにてんかん原性があり、これに対する直接的な治療が有効であると考えられているが、視床下部過誤腫は脳の最深部に発生し、かつ周囲を重要な構造物に囲まれているため、安全に確実な治療を行う事が困難である。開頭手術は、合併症率が高い上に効果に乏しく、より安全な神経内視鏡による手術、定位放射線治療なども行われるが、やはり効果は限定的で、様々な形状や大きさを呈しうる視床下部過誤腫に対して、単独で確立した治療法とはなり得ていない。近年では、定位脳手術手技を用いた定位温熱凝固術が行われており、比較的安全に、かつ一定の良好な効果を示している。この治療は他の治療と異なり、どのような形状・大きさの視床下部過誤腫に対しても適応となるが、施行できる施設が極めて限定されているのが現状である。

5．予後

難治性のてんかん発作に対して、薬物治療のみで完全に発作を抑制できることは稀である。開頭手術や神経内視鏡による手術、定位放射線治療では、効果は限定的（15～50%）である。定位温熱凝固術は、特に笑い発作に対し高い効果を示している（約70%）が、施行できる施設が限定されていること、再手術を要する症例があること、等の問題点がある。発作が抑制されれば、多くの例で行動異常、知的機能が改善されるが、重度な知的障害では改善に乏しい。

要件の判定に必要な事項

患者数

約 500 人

発病の機構

不明（過誤腫発生の一部に遺伝子異常が認められるが、てんかん発症メカニズムの解明は不十分。）

効果的な治療方法

一部確立（笑い発作に対しては、手術療法、特に定位温熱凝固術が有効。）

長期の療養

必要なことが多い（発作残存例では、抗てんかん薬の長期服薬が必要となる。また重度発達遅滞例では、長期にわたる治療・介護の介入が必要となる。）

診断基準

あり（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の暫定診断基準、日本てんかん学会編、稀少てんかんの診療指標）

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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長 白水洋史

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

視床下部過誤腫症候群の診断基準

A 症状

1 . てんかん性笑い発作

- 2 . その他のてんかん発作（強直発作、強直間代発作、複雑部分発作、脱力発作、てんかん性スパスムなど）
- 3 . 精神発達遅滞
- 4 . 行動異常（攻撃性、衝動性、易刺激性、集中力低下など）
- 5 . 思春期早発症

B 検査所見

- 1 . 血液・生化学的検査所見：思春期早発症に対応するホルモン異常（性腺刺激ホルモン）を認めることがある。Pallister-Hall 症候群では、下垂体前葉機能低下を認めることがある。
- 2 . 画像検査所見：視床下部過誤腫を認めることが必須（MRI で、特に冠状断、thin slice での検索が重要）
- 3 . 生理学的所見：脳波では、局在性の異常から全般性の異常まで様々な様相を呈し、特異的な所見は認めない。異常を認めないこともある。

C 鑑別診断

笑い発作を呈する側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、頭頂葉てんかん。

D 遺伝学的検査

なし。GLI3、OFD1 遺伝子の変異を認めることがある。

< 診断のカテゴリー >

B-2 は必須。

Definite：A-1 かつ A-2～4 のうち 1 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

Probable：A-1 のみ、または A-2～4 のうち 2 項目以上満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible：A-2～4 のうち 1 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

< 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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合	2 級程度
ハ、ニの発作が年に 2 回以上ある場合	

イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、二の発作が年に2回未満の場合	3級程度
--------------------------------------	------

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 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
- 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

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。
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。
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。
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。
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。

資料 1-10

CDKL5 遺伝子関連てんかん個票案

概要

1. 概要

CDKL5 遺伝子は早期乳児てんかん性脳症 2 (EIEE2) の原因遺伝子として知られ、本遺伝子の異常によって新生児期～乳児期早期からてんかんを発症し、難治に経過する。著明な筋緊張低下と重度の発達遅滞を認める。主に女兒に発症し、常同運動や自閉症状、睡眠障害などレット症候群とオーバーラップした症状を伴うことが多い。

2. 原因

X 染色体短腕 Xp22 領域に存在する CDKL5 遺伝子の異常。遺伝形式は X 連鎖優性で、報告されている変異は全て de novo であり、点変異・欠失変異・重複変異が報告されている。ただし、1 家系のみ 3 人の同胞発症の報告があり、生殖細胞の病的変異モザイクを有する親からの遺伝の可能性が指摘されている。

CDKL5 遺伝子はリン酸化酵素 CDKL5 をコードする。CDKL5 は神経細胞の核や樹状突起に存在しており、その機能喪失はシナプス形成障害やシナプス伝達異常、細胞内シグナル伝達機構の異常を引き起こすことが示唆されている。これまでに報告された患者の大半はヘテロ接合型の女性だが、ヘミ接合型の男性患者の報告が少数ながらあり、男児も本症を発症する点に注意が必要である。

3. 症状

てんかんの発症は多くが新生児期～乳児期早期と早く、薬剤抵抗性に難治に経過する。その臨床経過は年齢依存性に3つのステージに分けられる。発症時(ステージ1)は1～10週で、焦点性発作や全身性强直間代発作を頻回にくり返すが、間欠期脳波では異常を示さないことが多い。その後6ヶ月～3歳くらいまでにWest症候群へと変容し(ステージ2)、さらに年齢が進むと強直発作やミオクロニー発作が主体となり、間欠期脳波は多焦点性棘徐波複合を示す難治性てんかんへと進展していく(ステージ3)。

乳児期早期より著明な筋緊張低下と重度の精神運動発達遅滞を認める。言語発達は著しく遅れ、有意語を獲得できない例がほとんどである。自閉症状、手の常同運動、睡眠障害や過換気・呼吸停止のエピソードなど、レット症候群様の症状を呈することもあり、近年はレット関連疾患(Rett Related Disorders)という診断が用いられることもある。ただし明らかな退行期を認めないためにレット症候群の診断基準を満たさないことも多い。

4. 治療法

根本的治療はなく治療は対症療法となる。てんかん発作に対しては発作型に対応した抗てんかん薬が用いられるが効果は乏しい。ACTH療法やケトン食療法が行われることもある。併存する移動運動や姿勢異常、手の常同運動に対するリハビリテーション、知的障害・発達障害に対する療育なども考慮される。

5. 予後

てんかん発作は成人になるまでに約半数で消失するが、残りの半数は薬剤抵抗性に持続する。てんかんがコントロールされ歩行可能な軽症例から、難治性てんかんを伴い重度の精神運動発達遅滞を呈する患者まで、その予後は様々である。

要件の判定に必要な事項

患者数

100人未満

発病の機構

不明(CDKL5遺伝子異常によるとされるが、詳細な病態や疾患発症の機構は不明)

効果的な治療方法

未確立(対症療法のみ)

長期の療養

必要(てんかん発作はしばしば新生児期～乳児期早期より出現し、その後も知的障害・運動障害・行動異常などが成人期にいたるまで残存する)

診断基準

あり(稀少てんかんに関する調査研究(H29-難治等(難)-一般-010)班作成の診断基準)

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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級 能力障害評価

1 級程度	1 ～ 5 すべて
2 級程度	3 ～ 5 のみ
3 級程度	4 ～ 5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構 長崎医療センター 小児科 本田涼子

< 診断基準 >

確定診断された例 (Definite) を対象とする。

CDKL5 遺伝子関連てんかんの診断基準

A 症状

- 1 . 新生児期～乳児期早期に難治性てんかんを発症
- 2 . 初発時の発作は焦点性発作、または全身強直間代発作
- 3 . 乳児期早期からの筋緊張低下と精神運動発達遅滞
- 4 . のちに West 症候群へと変容する
- 5 . 女兒 (稀に男児)
- 6 . 自閉症状
- 7 . 手の常同運動

B 検査所見

- 1 . 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし
- 2 . 画像検査所見：特異的所見なし。
- 3 . 生理学的所見：脳波 (間欠期脳波で発症初期に異常がないかあっても軽度、その後ヒプスアリスミアを経て多焦点性へと変容していく)

C 鑑別診断

CDKL5 遺伝子に病的な異常が同定されれば診断は確実となる。ただし臨床的には MECP2 遺伝子変異による古典的レット症候群やその他の遺伝子異常・代謝異常・器質的異常に起因する West 症候群などが鑑別となる。

D 遺伝学的検査

CDKL5 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite：A の症状及び B の 3 から本症を疑い、D の遺伝子異常を認めれば診断確定となる。

< 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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合	2 級程度
ハ、二の発作が年に 2 回以上ある場合	
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合	3 級程度
ハ、二の発作が年に 2 回未満の場合	

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 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
- 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

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。
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。
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。
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。
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。

資料 1-11

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかん個票案

概要

1. 概要

脳海綿状血管奇形（脳海綿状血管腫）は胎生早期に発生するといわれる先天性血管奇形であり、血管腫といわれるが腫瘍ではない。限局性の小出血と血栓化を繰り返し、多くは無症候性であるが、20～30%が症候性になるといわれる。その多くは出血に伴うてんかん発作、頭痛、局所神経症状である。大半は単発性だが、約 2 割に多発性に生じるものがある。薬剤難治性てんかんとなった場合、単発例のものは摘出術による根

治が望めるが、多発例ではてんかん焦点が同定困難で、治療に難渋することとなる。

2．原因

詳細な原因は不明である。家族性のものがあり、常染色体優性遺伝形式をとる。7q、7p、3qの3ヶ所にそれぞれCCM1、CCM2、CCM3の遺伝子が同定されたという報告があるが、血管奇形形成に関わるメカニズムはいまだ解明されていない。また、放射線治療後に発生することも知られており、小児における放射線治療後の累積発生率は、5年で2.24%、10年で3.86%、15年で4.95%、20年で6.74%という報告もある。

3．症状

1) てんかん発作

血管腫の局在に関連した焦点性発作を生じるが、多発例では局在推定が困難で、焦点不明の発作や二次性全般化発作などを生じうる。

2) 局所神経症状

血管腫の出血に伴い、その局在に関連した局所神経症状を呈する。

3) 頭痛

血管奇形の出血に伴い、頭痛を訴えることもある。

4．治療法

てんかん発作に対しては、抗てんかん薬による治療を行う。難治例では摘出術も考慮されるが、通常発作焦点の同定が困難で、適応とできない例も多い。もし発作焦点が同定することが可能であれば、焦点切除術を考慮しても良い。出血防止のため、定位的放射線治療が試みられることもあるが、てんかん発作のコントロールに関する適応は確立していない。

5．予後

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかんの難治度・予後に関する報告は乏しい。難治例では、外科的治療も困難であり、発作抑制が困難となる。

要件の判定に必要な事項

患者数

約48,000人（海綿状血管奇形は、剖検・MRIによる検討で約0.5%、そのうち20%が多発性。海綿状血管奇形全体のうち約40%にてんかんが認められるということでの推定値。多発例でのてんかん有病率は不明。）

発病の機構

不明（一部遺伝子異常（CCMなど）が認められているが、発生のメカニズムは不明。）

効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬による治療が主体。もし単一の発作焦点が同定できれば外科的切除も考慮されるが、基本的には根治的治療はない。定位的放射線治療の有効性は未確定。）

長期の療養

必要（難治てんかん例では、長期にわたる治療が必要となる。）

診断基準

あり（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の暫定

診断基準)

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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 国立病院機構西新潟中央病院 脳神経外科医長 白水洋史

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

多発性海綿状血管奇形に由来するてんかんの診断基準

A 症状

1. 薬剤抵抗性の各種てんかん発作を呈する。焦点性発作を生じうるが、局在性が同定できるとは限らない。起源不明の発作も生じうる。
2. 局所神経症状

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし。
2. 画像検査所見
 - (1) MRI：比較的大きな病変では、T2 強調画像で、高信号・低信号の混在した病変（モザイク状）の周囲に低信号の縁（ヘモジデリンリング）を伴うことが特徴的な所見である。T1 強調画像では、出血の時期にもよるが、内部高信号のことが多い。T2* 強調画像や磁化率強調画像（SWI）はヘモジデリンを反映して著明な低信号を呈するが、特に小さな病変に対して鋭敏に診断可能となる。多発性かどうかを診断するには T2* 強調画像ないし SWI が必須である。
 - (2) CT：出血病変や石灰化を伴う場合には CT でも認めることがあるが、これらの所見を伴わない場合には CT による診断は困難である。
 - (3) 脳血管撮影や MRA では診断できない。随伴する静脈奇形を認めることはある。
3. 生理学的所見：特異的な脳波所見はない。
4. 病理所見：異常に拡張した洞様血管が限局的に密に集合したもので、各血管の間には正常神経組織を認めない。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

陳旧性血腫、血栓化脳動静脈奇形、アミロイドアンギオパチー、悪性黒色腫、転移性脳腫瘍など

D 遺伝学的検査

家族性のもので CCM 遺伝子 (CCM1、CCM2、CCM3) の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite: A-1 を有するもので、B-2-(1)にて多発性であることを確認し、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A-1、家族歴があり、B-2-(2)で疑われ、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に 1 回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に 1 回以上ある場合 ハ、二の発作が年に 2 回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に 1 回未満の場合 ハ、二の発作が年に 2 回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 口 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
- 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

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。
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。
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。

- 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。
- 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。

資料 1-12

ビタミン B6 依存性てんかん個票案（作成中）

概要

1．概要

出生直後から乳児早期に、通常の抗てんかん薬で抑制が困難なてんかん発作で発症する。発作型は焦点性発作、全般発作、ミオクロニー発作など多彩で、一人の患者が複数の型の発作を持つ。発作症状は、患者によって大きく異なる。発作はビタミン B6 を大量に投与することで軽快し、脳波所見も改善を認める。

2．原因

ALDH7A1 遺伝子変異を一部の症例に認める。その他の原因遺伝子としては、*PNPO*、*PROSC*などが知られている。

3．症状

典型例では、持続が長い焦点性発作や半身けいれんの重積や群発が、出生直後から出現する。全般発作、ミオクロニー発作、脱力発作、スパズムなどを認めることがあり、発作型は患者によって大きく異なる。脳波モニタリングでは臨床症状を伴わない潜在発作がしばしば認められる。一人の患者が複数の発作型を持つことが一般的である。ビタミン B6 の静脈内または経口投与によって発作は著明に減少し、脳波所見が改善する。他の抗てんかん薬は無効である。

4．治療法

十分量のビタミン B6 の内服を行う。ビタミン B6 のみで発作の完全な抑制が得られない場合は、発作型に合わせて抗てんかん薬を用いる。

5．予後

上記治療によって発作の改善を認めることが多いが、発作が残存することもある。発作が十分に抑制されても知的障がいや発達障がいを認め、生涯にわたって支援が必要である。

要件の判定に必要な事項

患者数

不明であるが、100 例未満と推測される

発病の機構

一部の症例に *ALDH7A1*、*PNPO*、*PROSC* などの遺伝子異常を認めるが、難治性てんかんや各種神経合併症を生じるメカニズムは十分に解明されていない。

効果的な治療方法

未確立（ビタミン B6 大量療法がある程度有効であるが、発作消失には至らない）

長期の療養

必要（ビタミン B6 および他の抗てんかん薬の内服が必要であるとともに、知的障害を高率に合併し自立した生活を続けることは困難である）

診断基準

あり（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の暫定診断基準）

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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 愛知医科大学医学部小児科 教授 奥村彰久

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

ビタミン B6 依存性てんかんの暫定診断基準（稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成）

A 症状

1. 新生児期から乳児期に発症する
2. 焦点発作、あるいは全般発作、ミオクローニー発作、スパズムを認める
3. ビタミン B6 の静脈内あるいは経口投与で発作頻度が 90%以上減少する
4. ビタミン B6 以外の抗てんかん薬が奏功しない
5. けいれん重積または群発を起こしやすい

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：血漿または髄液中のピペコリン酸の上昇や、血漿または尿中の α -aminoadipic semialdehyde (α -AASA) の上昇を認めることがある。
2. 画像検査所見：非特異的な脳梁の菲薄化や大脳萎縮、大漕の拡大を認めることがある。
3. 生理学的所見：脳波では背景活動異常、サブレッションバースト、多焦点性棘波などの異常が高率である。
4. 病理所見：特異的な所見なし。
5. 運動・高次脳機能検査：幼児期以降に中等度以上の知的障害を伴うことが多い。自閉スペクトラム症を伴うこともある。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、ドラベ症候群、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん、フォリン酸依存性てんかん、亜硫酸代謝異常症、脳形成異常に伴うてんかん、他の遺伝子変異・染色体異常に伴うてんかん、他の先天代謝異常症

D 遺伝学的検査

ALDH7A1、PNPO、PROSC 遺伝子の検索をすすめる。

< 診断のカテゴリー >

Definite：Aの5項目すべてを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：Aのうち2から5の4項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：Aのうち2と3の2項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、ニの発作が月に1回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、ニの発作が年に2回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、ニの発作が年に2回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 口 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
- 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

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。
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。

- 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。
- 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。
- 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。

資料 1-13

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス個票案

概要

1. 概要

欠神をしばしば伴う眼瞼ミオクローヌスからなる頻回な発作が出現するてんかん症候群である。発症は通常小児期で、全ての患者で、特に小児期に著明な光感受性を示す。光感受性は、加齢と共に軽減するが、通常生涯にわたって疾病は持続する。

2. 原因

家系内発症があり、遺伝的負因が予想されているが、確定された病因は見出されていない。

3. 症状

発作は短く（3～6秒）、主に閉眼直後（0.5～2秒）に生じる。発作は眼瞼ミオクローヌスからなり、欠神を伴う場合も、伴わない場合も、発作中持続する。眼瞼ミオクローヌスを伴わずに欠神を生じることはない。眼瞼ミオクローヌスは、律動的で速い眼瞼の攣縮であり、しばしば攣縮性の眼球上転や頭部後屈を伴う。発作が長引けば、意識障害を生じる。意識障害の強さは軽度から中等度であるが、自動症は伴わない。ほぼ全ての患者で、特に小児期で著明な光感受性反応を示すが、加齢と共に軽減する。全身痙攣発作の頻度は少ないが、光による誘発、睡眠不足、疲労、アルコール過量摂取の後に起こり得る。

発作時の脳波では、3～6Hzの全般性多棘徐波を認め、これは、照明下の閉眼後に生じやすい。暗室では発作、異常脳波活動は共に抑制される。間欠的光刺激に対する光突発反応は、全ての未治療若年患者で記録される。

4. 治療法

間欠的光刺激などの誘発要因を避ける。薬物治療としては、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、エトサキシミド、レベチラセタムの使用が推奨されている。カルバマゼピン、ガバペンチン、フェニトイン、ビガバトリンの使用は、発作症状が悪化する可能性があり、避けるべきである。

5. 予後

抗てんかん薬による治療で発作が抑制されたとしても、生涯にわたって疾患は存在する。女性より男性の予後が良いとされている。年齢と共に光感受性は消失する傾向にあるが、眼瞼ミオクローヌスは持続し、薬物治療に抵抗性である。

要件の判定に必要な事項

患者数

約 33,500 人。

発病の機構

不明であるが、家系内発症があり、遺伝的負因が予想されている。

効果的な治療方法

未確立（抗てんかん薬で一部の発作症状が減じるが、治癒はしない。）

長期の療養

必要（生涯にわたって必要）

診断基準

あり（日本てんかん学会編てんかん専門医ガイドブック、稀少てんかんに関する調査研究（H29-難治等（難）-一般-010）班作成の診断基準）

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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

情報提供元

難治性疾患政策研究事業 「稀少てんかんに関する調査研究」

研究代表者 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 院長 井上有史

研究分担者 北海道大学病院小児科・てんかんセンター 講師 白石秀明

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

欠神を伴う眼瞼ミオクローヌスの診断基準

A 症状

1. 欠神を伴う眼瞼ミオクローヌス
2. 頭部後屈を伴う眼瞼ミオクローヌス
3. 閉眼で誘発される発作で、この発作は暗室で抑制される。
4. 自動症を伴わない
5. 光感受性
6. 小児期発症

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見：特異的所見なし
2. 画像検査所見：特異的所見なし

3. 生理学的所見：脳波（正常背景活動、発作時：閉眼で誘発される3～6Hzの全般性多棘徐波、発作間欠時：全般性多棘徐波）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

チック、視覚誘発てんかん（光感受性後頭葉てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、覚醒時大発作てんかん、Dravet 症候群）

< 診断のカテゴリー >

Definite：Aの1あるいは2に加え、Aの3 - 6の全て、かつBの全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：Aの1あるいは2に加え、Aの3、かつBの全てを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 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、以下のいずれかに該当する患者を対象とする。

「G40 てんかん」の障害等級	能力障害評価
1 級程度	1～5 すべて
2 級程度	3～5 のみ
3 級程度	4～5 のみ

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

てんかん発作のタイプと頻度	等級
ハ、二の発作が月に1回以上ある場合	1 級程度
イ、口の発作が月に1回以上ある場合 ハ、二の発作が年に2回以上ある場合	2 級程度
イ、口の発作が月に1回未満の場合 ハ、二の発作が年に2回未満の場合	3 級程度

「てんかん発作のタイプ」

- イ 意識障害はないが、随意運動が失われる発作
- 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
- 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

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。
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。

- 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。
- 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。
- 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。