

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

レノックス・ガストー症候群

研究分担者 青天目 信 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 講師

研究要旨

レノックス・ガストー症候群（Lennox-Gastaut syndrome(LGS)）は、代表的な難治てんかんの1つであり、多彩なてんかん発作と特徴的な脳波所見で規定される症候群である。RES-CとRES-R研究を通して、2014年11月から2019年12月までに、85例の患者が登録された。登録時年齢は5歳から50歳(中央値17歳)、男性50名、女性35名。発作型は、強直発作、欠神発作、スパズム、失立発作、ミオクローヌス発作を呈する例が多く、脳波では、全般性遅棘徐波やその他の全般性異常波、局在性棘波・鋭波が記録された症例が多かった。原疾患で、脳画像で同定可能なものは、結節性硬化症5例、脳奇形7名、血管腫・血管障害3例であった。治療は、抗てんかん薬のみによる治療が30例、ACTHやステロイドパルスが29例、食事療法が6例、てんかん外科手術施行例が37例で、外科手術の中では、脳梁離断術29例、迷走神経刺激術8例が多かった。発作予後は完全消失したものは2例のみで、ほぼ全例で発作は残存し、危険な失立発作を有する17例中、失立発作が消失したものは3例のみであった。知的予後は、1例を除き知的障害を呈し、中等度14例、重度21例、最重度40例であり、18歳以上の症例41例では、就労例は障害者雇用によるもの4例のみで、他は就労訓練中、無職で、生活介護を受けているものが22例であった。以上から、発作は難治に経過し、知的予後・社会的予後共に不良であることが明らかになった。レジストリ登録を通して、臨床的特徴と社会的特徴が明らかになった。

A．研究目的

レノックス・ガストー症候群（Lennox-Gastaut症候群(LGS)）は、代表的な難治てんかんの1つであり、小児期に発症し、多彩なてんかん発作と特徴的な脳波所見で規定される症候群である。有名な疾患で、症状がそろった段階では診断することは可能だが、初期には、時に睡眠時の脳波が必要なこともあり、全例の正確な診断は困難である。疫学研究では、各研究での診断基準が異なることもあり、10歳以下の難治性てんかんの小児では3-10%程度、一般人口では1000人中0.23人程度の有病率と考えられているが、日本国内でのLGSの疫学調査はなされたことがなく、全体像は不明である。

本研究では、稀少難治性てんかんのレジストリに登録されたLGSの登録状況についてまとめた。

B．研究方法

本研究でレジストリに登録されたLGSの患者について、情報をまとめた。

（倫理面への配慮）

本研究で情報を収集した症例を登録した各病院では、本研究に関する倫理委員会での承認を経ている。

C．研究結果

RES-Rに登録されているLGSの患者について

ては、平成26年11月から平成27年11月までに、RES-Cで登録された患者数は36名であった。その後、登録された患者数は、平成29年12月時点で69名、平成31年2月時点で82名、令和1年12月現在で85名であった。

85名について分析を行った。登録時年齢は、5歳から50歳、中央値は17歳。性別は、男性50名、女性35名。

発症年齢は、0歳から11歳、中央値は2歳。発作型は、頻度順に強直発作73例、欠神発作30例、スパスム27例、失立発作17例、ミオクローヌス15例、強直間代発作14例、複雑部分発作11例、二次性全般化発作5例、非けいれん性重積発作3例、間代発作3例、部分運動/感覚発作3例、笑い発作1例、その他1例であった。LGSは、複数の発作型を有することが特徴の症候群であるが、5例では1種類しか発作がなかった。5例中4例は強直発作を認め、1例は複雑部分発作のみであり、LGSの診断基準を満たしていない可能性もあった。その中でも最も中心的とされる強直発作と欠神発作の双方を合併している症例は25例であった。West症候群や遅発性スパスムから変容してLGSになる症例もあるが、スパスムを発作型として有する27例では、強直発作と欠神発作の両者を合併するものが4例、強直発作を有するものが18例、欠神発作を有するものが1例であった。発作が消失しているものは2例のみであった。

脳波では、全般性遅棘徐波が64例、その他の全般性棘徐波・多棘徐波が11例、速律動が8例、局在性棘波・鋭波が35例、てんかん性発射なしが17例、背景活動異常が45例であった。サプレッション・バーストやヒプスアリスミアは認めなかった。

原疾患として、結節性硬化症5名、裂脳症・多少脳回・傍シルビウス裂症候群2名、片側巨脳症1名、その他の脳奇形4名、海綿状血管

腫1名、その他の脳血管障害2名であった。ミトコンドリア病、ライソゾーム病、ペルオキシゾーム病、アミノ酸代謝異常、尿素サイクル異常、有機酸代謝異常、脂肪酸代謝異常、クレアチン代謝異常、糖代謝異常、神経伝達物質代謝異常、ビタミン・補酵素代謝異常といった先天代謝異常、変性疾患、免疫介在性てんかんの患者はいなかった。

治療は、薬物治療のみが30例、ACTH療法施行例が27例、ステロイドパルス施行例が2例、食事療法施行例が6例、てんかん外科手術施行例が37例であった。てんかん外科手術では、脳梁離断術施行例が29例で、その内、脳梁離断術のみが21例、脳梁離断術と迷走神経刺激術の併用が6例、脳梁離断術と迷走神経刺激術に多葉切除術や半球切除術を行ったものが1例ずつであった。病変切除・脳葉切除・離断や多葉切除・離断のみのものはいなかった。

発作予後は、発作が完全に消失したものは2例のみであった。特に危険な失立発作を有する17例で、失立発作が消失したものは3例しかなく、難治であることが確認された。この3例で、1例は薬物治療のみで、1例は薬物治療と脳梁離断術、1例は薬物治療と脳梁離断術と迷走神経刺激術を受けていた。ただし、失立発作は消失したが、強直発作や欠神発作は残存していた。

知的予後は、正常例が1例、軽度知的障害が9例、中等度知的障害が14例、重度知的障害が21例、最重度知的障害が40例であった。現在の社会生活は、就学前が4例、普通学級在籍が1例、特別支援学級・学校在籍が38例、就労訓練中が3例、障害者雇用で就労が4例、無職が12例、生活介護が必要な例が22例であった。

正常例は、登録時年齢9歳の女性で、発症が8歳。強直発作と欠神発作があったが欠神

発作は消失し、月単位の強直発作が残存、脳波では、全般性棘徐波と背景活動異常を有し、頭部MRIは異常なしで、現在普通学級に在籍している。

登録時年齢18歳以上の41例では、知的障害が軽度知的障害が3例、中等度知的障害が6例、重度知的障害が13例、最重度知的障害が19例で、就労しているものが4例で、社会生活予後は厳しかった。

以上から、発作症状では強直発作が最多で73例だが、中心的な発作と考えられる強直発作と欠神発作を有する例は25例と多くはなく、スパズムや失立発作を有する例が多かった。

脳波では、最も多く記録されていたのは全般性遅棘徐波であった。LGSでは、睡眠時の速律動が特徴的だが、速律動を記録できていた者は8例にとどまり、睡眠時脳波が記録できない可能性も考えられた。

結節性硬化症を含めて、脳の形態異常が判明したのは12例で、脳画像を撮る意義はあるが、それで原疾患が判明することは多くはなかった。

知的予後はほとんどが知的障害を有しており、長期的にも支援が必要な状況がうかがわれた。

D．考察

RESR研究にて得られた85例のLGS患者の特徴をまとめた。LGSは、強直発作や非定型欠神発作を中心とする多彩な発作症状と速律動(fast rhythm)や全般性遅棘徐波といった脳波所見から診断する。今回の症例で、強直発作は最も多く、73例で認め、欠神発作は30例で認めた。ただ、強直発作と欠神発作の双方を有する症例は25例と多くはなく、スパズムや失立発作を有する例が多かった。

それに対して、脳波は全般性遅棘徐波は64

例、その他の全般性棘徐波・多棘徐波は11例で認めたが、速律動は8例しか報告がなかった。LGSの診断基準として、全般性遅棘徐波を重視する医師が多い可能性が考えられた。

原疾患は、多くが原因不明であり、画像異常を認めるものは、結節性硬化症を含めた脳形成障害の12例で、全85例の一部であった。

治療では、てんかん外科手術を行っているものも多く、各手術の効果についても明らかにする必要性が高いと考えた。

知的障害は、ほとんどが知的障害を発症し、長期的な支援が必要な状況が明らかになった。

本研究は、本研究班の共同研究者が入力・登録した患者が主であり、全国の患者の全体像を反映したものではなかった。ただ、難治例が多く、予後も不良であることが確認できた。今後、本研究のデータをもとに、LGSの予後規定因子や薬物治療の選択肢が確認できる可能性を考えたい。

E．結論

LGSの患者は、令和元年12月現在で85名が登録されていた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

論文発表

1. West症候群に対するvigabatrinの有効性 . 廣恒実加, 下野九理子, 林 良子, 橘 雅弥, 岩谷祥子, 富永康仁, 松下賢治, 青天目信, 谷池雅子, 大園恵一 . 脳と発達, 51(4) : 240-244, 2019 .
2. West症候群を発症し、焦点発作が難治に経過したsolitary cortical tuberの1例 . 桑山良子, 青天目 信, 中井理恵, 谷河純平,

岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 柿田明美, 貴島晴彦, 大園恵一.大阪てんかん研究会雑誌, 30(1): 13-17,2019

3. レノックス・ガストー症候群.青天目 信. 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 監修・編集, 指定難病ペディア2019, 日本医師会雑誌 148(1): p.S103-104, 2019.

4. グルコーストランスポーター1欠損症. 青天目 信, 酒井規夫.水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 編, 指定難病ペディア2019, 日本医師会雑誌 . 148(1): p.S281,2019.

5. Quantitative susceptibility mapping (QSM) evaluation of infantile neuroaxonal dystrophy. Fujiwara T, Watanabe Y, Tanaka H, Takahashi H, Nabatame S, Yi W, Tomiyama N. BJR Case Rep,5(2) : 2018078,2019.

4. Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing. Iwama K, Mizuguchi T, Takeshita E, Nakagawa E, Okazaki T, Nomura Y, Iijima Y, Kajiura I, Sugai K, Saito T, Sasaki M, Yuge K, Saikusa T, Okamoto N, Takahashi S, Amamoto M, Tomita I, Kumada S, Anzai Y, Hoshino K, Fattal-Valevski A, Shiroma N, Ohfu M, Moroto M, Tanda K, Nakagawa T, Sakakibara T, Nabatame S, Matsuo M, Yamamoto A, Yukishita S, Inoue K, Waga C, Nakamura Y, Watanabe S, Ohba C, Sengoku T, Fujita A, Mitsuhashi S, Miyatake S, Takata A, Miyake N, Ogata K, Ito S, Saitu H, Matsuishi T, Goto Y I, Matsumoto, N. J Med Genet,56(6) : 396-407,2019.

6. Comprehensive analysis of coding variants highlights genetic complexity in

developmental and epileptic encephalopathy. Takata A, Nakashima M, Saitu H, Mizuguchi T, Mitsuhashi S, Takahashi Y, Okamoto N, Osaka H, Nakamura K, Tohyama J, Haginoya K, Takeshita S, Kuki I, Okanishi T, Goto T, Sasaki M, Sakai Y, Miyake N, Miyatake S, Tsuchida N, Iwama K, Minase G, Sekiguchi F, Fujita A, Imagawa E, Koshimizu E, Uchiyama Y, Hamanaka K, Ohba C, Itai T, Aoi H, Saida K, Sakaguchi T, Den K, Takahashi R, Ikeda H, Yamaguchi T, Tsukamoto K, Yoshitomi S, Oboshi T, Imai K, Kimizu T, Kobayashi Y, Kubota M, Kashii H, Baba S, Iai M, Kirara R, Hara M, Ohta M, Miyata Y, Miyata R, Takanashi J I, Matsui J, Yokochi K, Shimono M, Amamoto M, Takayama R, Hirabayashi S, Aiba K, Matsumoto H, Nabatame S, Shiihara T, Kato M, Matsumoto N. Nat Commun,10(1) : 2506,2019.

7. Biallelic KARS pathogenic variants cause an early-onset progressive leukodystrophy. Itoh M, Dai H, Horike S I, Gonzalez J, Kitami Y, Meguro-Horike, Kuki I, Shimakawa S, Yoshinaga H, Ota Y, Okazaki T, Maegaki Y, Nabatame S, Okazaki S, Kawawaki H, Ueno N, Goto Y I, Kato, Y. Brain,142(3) : 560-573,2019.

学会発表

1. AAN2019, the 71st American Academy of Neurology Annual Meeting: 19.05.09, Philadelphia, USA. Genetic, Biochemical and Clinical Characteristics Correlations in Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome in a Single Center Study. Shin NABATAME, Rie NAKAI, Ryoko Hayashi, Junpei TANIGAWA, Koji TOMINAGA, Kuriko

KAGITANI-SHIMONO, Keiichi OZONO.

2. 第 13 回 香川小児てんかん懇話会 :
19.09.13, 香川. ケトン食療法の実際・薬物
療法併用の工夫. 青天目 信
3. 第 3 回 TG 学会 : 19.10.19, 東京. 長期
間の高脂質食の継続が必要な GLUT1 欠損症の
長期経過について. 青天目信
4. 第 53 回日本てんかん学会シンポジウム 8
「小児期発症のてんかん性脳症 up to date」:
19.10.31, 神戸. 先天性 GPI 欠損症. 青天目
信

教育・啓発事業

- 1 青天目 信。GLUT1欠損症の最近の話題。
第6回glut1異常症患者会総会 : 19.8.31, 愛
知・大府
- 2 谷河純平。大阪大学小児科でのとりくみ。
第5回先天性GPI欠損症患者会 : 19.12.14,
大阪
- 3 監修 藤井達哉、青天目信、編集 藤井達哉、
青天目信。グルコーストランスポーター1欠
損症ハンドブック。glut1異常症患者会

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし