

資料3 指定難病および候補難病個票修正、重症度評価修正

資料3-1

136 片側巨脳症の個票再修正分

概要

1. 概要

先天的な脳の形成異常で、一側大脳半球が2脳葉以上にわたって対側よりも大きい状態のことであり、難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。片側巨脳症だけの孤発性、神経皮膚症候群などの基礎疾患を伴う症候性、患側の脳幹と小脳の肥大も伴う全片側巨脳症の3型がある。

2. 原因

脳の発生過程における神経細胞の増殖、遊走、分化の障害による大脳半球の過誤腫性過成長であり、幹細胞の異常な増殖の結果である。症候性では神経皮膚症候群に高率に合併し、表皮母斑症候群、伊藤白斑に高率で、色素失調症、Klippel-Trénaunay-Weber 症候群、Proteus 症候群、結節性硬化症、神経線維腫症 型に合併することがある。孤発性では、本症の脳の病変切除組織から mTOR シグナル経路の遺伝子、PIK3CA、MTOR、AKT3 のいずれかの変異が見つかっている。ただし、血液細胞からは同じ変異は検出されず、新生モザイク変異であり、また解析した患者の30%にしか検出されていないので、他の原因遺伝子や他の原因の可能性が大きい。家族発生例は一卵性双生児を除きほとんど知られていない。孤発例では基本的に遺伝的素因はないとされている。

3. 症状

難治てんかん、不全片麻痺、精神運動発達遅滞の三主徴を呈する。てんかんは、大部分は新生児期～乳幼児期に部分発作で発症し、患側と反対側の片側性強直発作、左右差の目立たない全身性強直発作、シリーズ形成性スパズムが多く、極めて頻発する。大田原症候群、West 症候群を示すことが少なくない。てんかん以外の症状では、大頭が胎児期から出生時まで指摘されることが多く、皮膚の異常、顔面脂肪腫、片側肥大は生下時に気がつかれる。精神運動発達遅滞は首がすわる3-4ヵ月まで顕在化しないこともある。半側視野欠損は固視、追視の獲得以前は気がつかれない。不全片麻痺は乳児期後半に顕在化する。多くの場合てんかん発作の頻発によりてんかん性脳症を呈し、発達の停滞と退行を来し、重度の発達障害に至る。

4. 治療法

てんかんは抗てんかん薬に極めて難治で、ACTH 療法も無効であり、早期の外科手術、特に大脳半球離断術をなるべく早期に行うことが望ましい。これにより、孤発性では発作消失率は高く、発達も期待できるが、症候性では再発も多く、発達も芳しくない。乳児期後期発症では、抗てんかん薬でてんかん発作を抑制できる場合もある。

5. 予後

発作が抑制されない場合は重度の精神運動発達障害に至る。一方、乳児期早期の半球離断術により、発作の消失と発達の改善が見込めるが、症候性では再発も多く、発達も芳しくない。

要件の判定に必要な事項

患者数

250人程度と推測される。

発病の機構

不明(一部の患者では遺伝子異常の関与が示唆される)

効果的な治療方法

未確立(てんかん外科手術が効果的な例がある。)

長期の療養

必要(慢性的なてんかん重積状態と重度の発達遅滞の進行。)

診断基準

あり(研究班作成、日本てんかん学会にて承認済み)

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、「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

担当者 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 須貝研司、齋藤貴志

日本てんかん学会(齋藤貴志)

<診断基準>

片側巨脳症の診断基準

A. 症状

1. 難治のてんかん発作(新生児期から乳幼児期に発症)
2. 不全片麻痺
3. 精神発達遅滞

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: 早くは新生児期またはその後の頭部CT/MRIにて患側大脳半球が全体的あるいは部分的(二葉以上)に巨大化している。
3. 生理学的所見: 脳波では、患側に突発性異常波をみることが多い。一見左右差に乏しく、全般性にみえる場合もある。
4. 病理所見: 大脳皮質には分子層の陥入、大脳皮質構造の乱れ、異型で未熟な神経細胞の多数出現、白質には早期髄鞘増生、異所性神経細胞、グリオースなどがみられ、神経細胞系およびグリア細胞系両方の分化・遊走・成熟障害と考えられる所見。

C. 鑑別診断

巨大化しない片側性大脳皮質形成障害、限局性皮質異形成、左右差のある多小脳回、腫瘍性病変(グリア系腫瘍)など。

< 診断のカテゴリー >

A 症状のいずれかおよび脳波所見 (B3) にて片側巨脳症を疑うが、診断には頭部画像所見 (B2) が必須で、診断の原則は患側大脳半球の二葉以上が対側より大きいことである。

< 重症度分類 > 変更なし

資料 3-2

144 レノックス・ガストー症候群の個票再修正分

概要

1. 概要

レノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut syndrome: LGS)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すること、睡眠時の速律動、全般性遅棘徐波複合といった脳波所見を呈することが特徴で、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。近年、レノックス・ガストー症候群の中に、*GABRB3*, *ALG13*, *SCN8A*, *STXBP1*, *DNM1*, *FOXG1*, *CHD2* の遺伝子変異を有する症例が報告されている。

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。知的障害は、90%以上に合併する。運動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、脳波では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、不規則に出現するミオクローヌスや、ごく短い強直を伴うこともある。持続時間は5-30秒程度が多く、脳波では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。

発作以外の症状では、知的障害をほぼ全例に認め、多くは中等度以上の知的障害で、自立は困難である。運動失調や痙性麻痺などによる歩行障害を有したり、てんかん発作による転倒の危険もあり、歩行も介助や見守りが必要なことが多い。

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

少しでも、知的障害や運動症状、行動障害などが残存し、ほぼ全例が自立は不可能である。抗てんかん薬内服は生涯にわたって必要である。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

1. 患者数
約 3,500 人
2. 発病の機構
不明（脳内ネットワークの異常）
3. 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）
4. 長期の療養
必要（知的障害を合併し、ほぼ全例で自立困難。）
5. 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）
6. 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

日本てんかん学会（青天目信）

<診断基準> <診断のカテゴリー> <重症度分類> に変更はない

<軽症者の割合>

レノックス・ガストー症候群

上記<重症者分類>を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合(%)は、0%である。

資料 3-3

145 ウエスト症候群の個票再修正分

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(5~40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、ウエスト症候群が属する「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、ACTH療法やピガバトリン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・ガストー症候群に移行する。

2. 原因

ウエスト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ACTH治療であるが、特に結節性硬化症においてはピガバトリンも第1選択薬となる。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、ケトン食療法も選択肢となる。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し、自閉症の合併も高率である。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 4,000 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
ある程度確立 (ACTH 治療、ピガバトリン)
4. 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)
5. 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)
6. 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 東京女子医科大学 小児科 教授 小国弘量
 東京女子医科大学 小児科 助教 伊藤進
 日本てんかん学会 (伊藤進)

< 診断基準 > < 診断のカテゴリー > < 重症度分類 > に変更なし

< 軽症者の割合 >

上記 < 重症度分類 > を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合 (%) は 10 ~ 20% と推測される。

資料 3-4

146 大田原症候群個票修正分

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 3-5

147 早期ミオクロニー脳症の個票再修正分

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。一部の症例からは、*SLC25A22*、*SIK1*、*ERBB4*、*AMT*、*PIGA*、*KCNQ2*、*GABRB2*などの遺伝子異常が見つまっている。

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、全例寝たきりになる。

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医長 須貝研司、齋藤貴志

日本てんかん学会（齋藤貴志）

< 診断基準 >

確定診断例を対象とする。

早期ミオクロ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

< 軽症者の割合 >

上記 < 重症度分類 > を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合 (%) は 0% である。

資料 3-6

148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんの個票再修正分

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変化する。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ばない。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、患者の一部は遺伝子異常が原因で発症することがわかっている。*KCNT1*、*SCN1A*、*PLCB1*、*SCN2A*、*SCN8A*、*TBC1D24*、*SLC25A22*、*SLC12A5*、*QARS* など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。

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

165 人以下。

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医長 須貝研司、齋藤貴志

日本てんかん学会（齋藤貴志）

<診断基準>と<重症度分類>に変更なし

<軽症者の割合>

上記<重症度分類>を適応した場合、重症度を満たさず軽症となる患者のおおよその割合(%)は0%である。

資料 3-7

152 PCDH19 関連症候群の個票再修正分

概要

1. 概要

正常または軽度の発達の遅れを有する乳幼児期の女兒に、しばしば発熱・感染症等を契機にてんかんを発症する。男児は通常発症しない。てんかん発作は一度出現すると高率に群発し(日に何度も繰り返す)、以降も有熱時や無熱時の頑固な発作群発を繰り返す。発症後はしばしば知的障害が進行し、自閉、多動、種々の精神症状を伴うことも多い。

2. 原因

X 染色体長腕 Xq22.1 に存在する *PCDH19* 遺伝子のヘテロの機能喪失異常。これまでに点変異(部位はエクソン1に集中) 遺伝子欠失等が同定されている。変異保因男性は基本的に健常であるが、モザイクで変異を持つ男性は発症する可能性がある。

3. 症状

てんかん発作は乳児期から幼児期早期に発症する。1回の発作持続時間は短いが生に何度も繰り返し(発作群発)、各群発は日～週単位で持続する。発作型は焦点発作や全身のけいれん性発作(強直、強直間代)が主体で、ミオクロニー・欠神・脱力発作は稀である。発作頻度は患者によってさまざまであるが、多くは幼児期には月～数か月単位と多く、その後徐々に減少し、思春期以後に寛解する例が多い。発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘波や鋭波、基礎波や背景活動の徐波化がみられる。

4. 治療法

有効な治療法は確立していない。てんかん発作に対しては発作型に対応した種々の抗てんかん薬が用いられるが、しばしば治療抵抗性である。発作群発の抑制にはベンゾジアゼピン系薬剤が有効な可能性がある。成人期にも抗てんかん薬の継続的投与を要することが多く、認知・精神・行動障害に対して長期療養が必要となる。

5. 予後

てんかん発作は思春期以降に寛解することが多いが、一部の患者では成人期にも継続して出現する。また、しばしば種々の程度の知的障害(軽度～重度)や、自閉、多動、様々な精神症状を合併し、発作寛解後も社会生活上で大きな問題となる。運動発達は初期に遅れることもあるが、長期的には良好である。

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 (PCDH19 遺伝子異常によるが、PCDH19 の正確な機能や、疾患発症の機構は不明。)

効果的な治療方法

未確立 (てんかん発作や精神・行動障害等に対する対象療法のみである。)

長期の療養

必要 (てんかん発作は思春期以降に減少するが、その後も知的障害・行動異常などが残存する。)

診断基準

あり (研究班作成の診断基準あり、日本てんかん学会にて承認済み)

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

「希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 福岡大学小児科 主任教授 廣瀬伸一

日本てんかん学会 (廣瀬伸一)

< 診断基準 >

確定診断された例 (Definite) を対象とする。

PCDH19 関連症候群の診断基準

A . 症状 (下記の特徴、特に 1 ~ 6 を満たす場合、本症を疑う)

- 1 . 女児
- 2 . 乳児期から幼児期前半にてんかん発作を発症。
- 3 . 繰り返す発作群発
- 4 . しばしば発熱や感染症が発作再発の契機となる。
- 5 . 発作型は焦点発作、全身のけいれん性発作 (強直・強直間代発作) が主体。
- 6 . 知的障害、種々の精神神経症状 (自閉、多動など)
- 7 . 家族例では女性にのみ発症する特異な分布がみられ、男性は健常である。

B . 検査所見

- 1 . 血液・生化学的検査所見に特異的なものはない。
- 2 . 頭部 CT/MRI は基本的に正常 (軽微な萎縮、形成異常など非特異的な変化を伴うこともある。)
- 3 . 生理学的所見: 発作間欠期脳波ではしばしば焦点性棘・鋭波や基礎波・背景活動の徐波化を認める。

C . 鑑別診断

PCDH19 遺伝子に病的異常が同定されれば診断は確実であるが、臨床的には SCN1A 遺伝子異常に伴うドラベ (Dravet) 症候群、脳炎・脳症、良性乳児部分てんかん、軽症胃腸炎関連けいれん、など

発作群発を呈する疾患が鑑別となる。

D．遺伝学的検査

PCDH19 遺伝子解析で機能喪失異常を同定

ただし、男児では異常がモザイクであることを証明する必要あり。

<診断のカテゴリー> <重症度分類> に変更なし

資料 3-8

157 スタージ・ウェーバー症候群の個票および臨床調査個人票の修正

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。広範囲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%の例でみられる。）

診断基準

あり（研究班作成の診断基準あり。日本てんかん学会、日本小児神経学会、日本皮膚科学会、日本眼科学会、日本形成外科学会にて承認済み）

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

研究分担者 東北医科薬科大学医学部皮膚科教授 川上民裕

「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 東北医科薬科大学医学部皮膚科教授 川上民裕

日本てんかん学会(菅野秀宣)、日本小児神経学会、日本皮膚科学会(川上民裕)、日本眼科学会、日本形成外科学会(秋田定伯)

<診断基準>

スタージ・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	3 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	

「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

臨床調査個人票に挿入する事項

< 臨床所見（該当する項目に☑を記入する） >

てんかん発作型（複数選択可）

全般発作 単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化発作 てんかん重積状態

頭蓋内軟膜血管腫の脳内局在

前頭葉 側頭葉 頭頂葉 後頭葉 その他 両側

てんかん外科治療

焦点切除術 脳梁離断術 多脳葉手術 半球離断術 迷走神経刺激療法

顔面ポートワイン斑（毛細血管奇形）

顔面の 5%以下 顔面の 5%-30% 顔面の 30%以上

運動麻痺

なし あり

視力・視野障害

なし あり

片頭痛

なし あり

資料 3-9

てんかん関連疾患の重症度分類

現在の重症度分類の概念 < てんかん関連疾病共通 >

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	年に2回未満	該当せず
ロ. 意識を失い、行為が途絶するが倒れない発作	年に2回以上かつ月に1回未満	3級程度
ハ. 意識障害の有無を問わず、転倒する発作	月に1回以上あり	2級程度
ニ. 意識障害を呈し、状況にそぐわない行為を示す発作	年に2回未満	3級程度
	年に2回以上かつ月に1回未満	2級程度
	月に1回以上あり	1級程度

障害者総合支援法による障害支援区分

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

重症度評価：下記が該当

「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

てんかんを有する難病（てんかん関連疾患）の新たな重症度評価案

重症度評価案

てんかん疾患の場合の重症度（以下のいずれかに該当）

- ・発作症状の2か3に該当し、能力障害評価 1～5 のいずれかを満たす
- ・発作症状の1に該当し、能力障害評価 2～5 のいずれかを満たす
- ・発作は消失しているが、能力障害評価 3～5 のいずれかを満たす

発作症状

- 0 発作は消失している
- 1 イ、口の発作が月に1回未満、またはハ、二の発作が年に2回未満である（3級程度）
- 2 イ、口の発作が月に1回以上、またはハ、二の発作が年に2回以上ある（2級程度）
- 3 ハ、二の発作が月に1回以上ある（1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

（出典：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）

修正能力障害評価（提案）

- 0 全く症候がない
- 1 症候はあっても明らかな障害はない：日常生活および社会生活は普通に出来る
- 2 軽度の障害：日常生活または社会生活に一定の制限を受ける
- 3 中等度の障害：日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて介助・支援を必要とする
- 4 中等度から重度の障害：日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時介助・支援を要する
- 5 重度の障害：身の回りのことはほとんど出来ない
（障害者総合支援法における「精神症状・能力障害二軸評価」(2)能力障害評価とmRSと能力障害評価を統合したもの）