

資料 I-1 指定難病 144, 145, 146, 147, 148 の概要の修正申請

- 144 レノックス・ガストー症候群
- 145 ウエスト症候群
- 146 大田原症候群
- 147 早期ミオクロニー脳症
- 148 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん

概要

1. 概要

乳幼児期に発症するてんかんの中には、年齢依存性に発症し発作予後や知的 予後が不良なてんかん症候群が複数ある。それぞれ、特有の発作症状と脳波の特徴を有し、極めて難治に経過するものもある。治療は、それぞれのでんかん症候群により異なる。ここでは、こうした症候群のうち、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群、大田原症候群、早期ミオクロニー脳症、遊走性焦点発作を伴う乳児てんかんを取り上げた。

1) レノックス・ガストー症候群 (Lennox-Gastaut syndrome: LGS) : 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、①強直発作や非定型欠伸発作、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、②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) ウエスト症候群 (West syndrome) : 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、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。

3) 大田原症候群: 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。焦点発作を伴うこともある。脳波ではサブレッション・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。

4) 早期ミオクロニー脳症: 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焦点運動発作

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、てんかん性スパズムを示す。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。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん： けいれん発症までの発達が正常な生後6ヶ月未満の児におけ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、あるいは焦点起始両側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、てんかん性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。発症の原因となる遺伝子異常が判明しつつある。

2. 原因

1) レノックス・ガストー症候群：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*, *STXBPI*, *DNMI*, *FOXG1*, *CHD2*の遺伝子変異を有する症例が報告されている。

2) ウエスト症候群：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①潜因性と、異常の存在する②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*, *STXBPI*などの遺伝子変異が発見されてきている。

3) 大田原症候群：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*, *STXBPI*, *CASK*, *KCNQ2*, *SCN2A*など)を背景としていることもある。

4) 早期ミオクロニー脳症：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*, などの遺伝子異常が見つかった。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：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きており、*KCNT1*, *SCN2A*, *SCN1A*の異常の頻度が高い。

3. 症状

1) レノックス・ガストー症候群：中心的な発作は、強直発作、非定型欠伸発作、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。非定型欠伸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、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。

- 2) ウエスト症候群： i) 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。
ii) てんかん発作型：覚醒直後に好発するてんかん性スパズムで、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。てんかん性スパズムはその体幹の動きの方向より①屈曲型（34%）、②伸展型（25%）、③混合型（42%）、④非対称型（<1%）に分類される。また四肢の動きに注目して①対称型、②非対称型/非同同期型、③焦点型、④焦点発作と併存型、⑤微細型、⑥短時間の脱力先行型、⑦非臨床型などに分類される場合もある。シリーズ形成中、てんかん性スパズム開始当初より時間と共に徐々にてんかん性スパズムの動きの程度が弱くなる。治療の過程や年齢で単発のてんかん性スパズムが混在してくることがある。
iii) 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。
iv) 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。

3) 大田原症候群： 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。焦点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・睡眠時間問わず出現する。

4) 早期ミオクローニー脳症： ほとんどが生後1か月以内（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、四肢の小さなびくつきで始まり、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、焦点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焦点発作を示す。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てんかん性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。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん： 一側の焦点運動発作で初発し、半数の例で焦点起始両側強直間代発作をきたす。発作焦点部位の移動に伴い、眼球・頭部の偏位、眼瞼のび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。てんかん性スパズムやミオクローニーはみられない。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

- 1) レノックス・ガストー症候群：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。
- 2) ウエスト症候群：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ビガバトリンも第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。
- 3) 大田原症候群：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。
- 4) 早期ミオクロニー脳症：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) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：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、ビガバトリン、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

- 1) レノックス・ガストー症候群：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焦点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し、ほぼ全例が自立不可能である。抗てんかん薬は、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。
- 2) ウエスト症候群：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。
- 3) 大田原症候群：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。
- 4) 早期ミオクロニー脳症：Erratic myoclonusは2-3週~2-3ヶ月で消失するが、焦点起始発作は

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。

5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：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

1. 患者数

- 1) レノックス・ガストー症候群：約3,500人
- 2) ウエスト症候群：約4,000人
- 3) 大田原症候群：約500人
- 4) 早期ミオクロニー脳症：100人未満
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：約225人。

2. 発病の機構

- 1) レノックス・ガストー症候群：不明（脳内ネットワークの異常）
- 2) ウエスト症候群：不明
- 3) 大田原症候群：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り、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。）
- 4) 早期ミオクロニー脳症：不明（基礎疾患はあっても多様、遺伝子異常も希である。）
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：不明（遺伝子異常が見つかりつつある。）

3. 効果的な治療方法

- 1) レノックス・ガストー症候群：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。）
- 2) ウエスト症候群：ある程度確立（ACTH治療、ビガバトリン）
- 3) 大田原症候群：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) 早期ミオクロニー脳症：未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：未確立（極めて難治で、通常の抗てんかん薬は無効。）

4. 長期の療養

- 1) レノックス・ガストー症候群：必要（知的障害を合併し、ほぼ全例で自立困難。）
- 2) ウエスト症候群：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。）
- 3) 大田原症候群：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。）
- 4) 早期ミオクロニー脳症：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。）
- 5) 遊走性焦点発作を伴う乳児てんかん：必要（発作予後、発達予後ともに極めて不良で、多くの例で寝たきりの重度精神運動発達遅滞となる。）

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、日本てんかん学会にて承認済み）

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

「希少てんかんに関する包括的研究」

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 客員研究員 井上有史

分担研究者 大阪大学小児科 講師 青天目 信

分担研究者 東京女子医科大学 小児科 准講師 伊藤進

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

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 齋藤貴志

日本てんかん学会（青天目 信、伊藤進、小林勝弘、齋藤貴志）