

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

稀少てんかんに関する包括的研究

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

RES-Rに登録された139名のレノックス・ガストー症候群（Lennox-Gastaut syndrome (LGS)）の臨床的特徴をまとめた。平成26年11月から令和4年3月までの7年5か月で139名の患者が登録された。登録時年齢は、2-50歳（中央値16歳）、発症年齢は0-12歳（中央値2歳）であった。発作症状は、強直発作もしくは欠神発作のいずれかを有する症例が129名であり、中心的な発作と考えられた。スパズムを有する患者は42名おり、West症候群や遅発性スパズムから移行する症例が多いことが想定された。脳波異常は、全般性遅棘徐波が75名、背景活動異常が59名と多かったが、速律動は6名と少なかった。発作が完全消失した患者は3名、知的予後は、正常知能の患者は2名のみで、高次てんかん診療施設から報告された患者群だが、予後は極めて厳しいことが明らかになった。日本のLGSについて臨床像が明らかになり、今後の医療政策に反映することが期待される。

A. 研究目的

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。有名な疾患ではあるが、特徴的な強直発作は睡眠時に出現し、時に目立たないこともあるため、診断は困難なこともある。これまで海外で行われた疫学研究では、各研究での診断基準が異なることもあり、10歳以下の難治てんかんの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い。また、日本におけるLGSの実態をまとめた。

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/RES-Cに登録されているLGSの患者は、令和4年3月時点で139名であった。

139名について、分析を行った。登録時年齢は2歳から50歳、中央値は16歳。性別は女性54名、男性85名。

発症年齢は、0歳から12歳（1名のみ22歳）、中央値は2歳。

発作型は、強直発作114名、欠神発作46名、スパズム42名、ミオクローヌス23名、失立発作22名、強直間代発作21名、焦点意識減損発作13名、焦点発作8名、非けいれん性てんかん重積状態3名であった。発作が消失している患者は、4名であった。発作型が1種類しかなかった患者は9名であった。9名中7名が強直発作のみであり、他は、1名がスパズムのみ、1名が焦点意識減損発作のみであった。

複数種類の発作を合併することがLGSの特徴である。3種類の発作を有する患者は、強直+

欠神＋強直間代7名、強直＋欠神＋ミオクロニー6名、強直＋欠神＋失立5名、強直＋失立＋ミオクロニー2名、欠神＋ミオクロニー＋強直間代2名、2種類の発作を有する患者は、強直＋欠神11名、強直＋失立6名、強直＋ミオクロニー5名、欠神＋失立1名であり、強直発作と欠神発作のいずれかを有する患者が多かった。強直発作と欠神発作を合併する患者は、29名であり、強直発作も欠神発作も有さない患者は、全体で10名であった。

West症候群や遅発型スパズムからLGSに変容する症例も多いが、スパズムを発作型として有する42名中、スパズム以外の発作として、強直発作のみ21名、強直発作＋欠神発作6名、強直発作＋焦点意識減損発作4名、強直発作＋失立発作2名、焦点起始両側強直間代発作のみ2名であった。

脳波は、全般性遅棘徐波が75名、その他の全般性脳波異常が2名、速律動が5名、背景活動異常が59名であり、脳波異常を認めない患者はいなかった。

原疾患として、結節性硬化症が8名、限局性皮質異形成が2名、烈脳症・多小脳回・傍シルビウス裂症候群が2名、片側巨脳症が2名、異所性灰白質が1名、その他の脳奇形が5名、脳血管障害が4名であった。ミトコンドリア病、ライソソーム病、ペルオキシソーム病、アミノ酸代謝異常、有機酸代謝異常、尿素サイクル異常、脂肪酸代謝異常、糖代謝以上、クレアチン代謝異常など、代表的な先天代謝異常、変性疾患、免疫介在性てんかんによる患者はいなかった。染色体検査・CGHアレイを行った患者は51名で、異常ありが14名、異常なしが29名であった。異常を認めた染色体は、4番1名、5番1名、11番1名、15番3名、21番2名、X染色体1名、複数染色体が2名、不明が1名であった。遺伝子検査を行った患者は28名で、異常ありが6名、異常なしが7名、不明が15名であった。

治療は、薬物治療のみが53名、ACTH療法施行例が39名（うちスパズムのない者が21名）、ステロイドパルス施行例が2名、食事療法施行例が7名、てんかん外科手術施行例が49名であった。てんかん外科手術では、脳梁離断術施行例が39名で、その内、脳梁離断術のみが30名、脳梁離断術と迷走神経刺激術の併用が7名、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名ずつであった。半球切除・離断を行った者2名、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3例のみであった。特に危険な失立発作を有する22名で、失立発作が消失したものは3名しかなく、難治であることが確認された。この3名で、1名は薬物治療のみで、1例は名物治療と脳梁離断術、1名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、記載のあった129名の内、正常が2名、境界域が2名、軽度が12名、中等度が14名、重度が33名、最重度が66名であった。現在の社会生活は、就学前が6名、普通学級在籍が2名、特別支援学級・学校在籍が61名、就労訓練中が3名、障害者雇用で就労が4名、無職が15名、生活介護が必要な例が34名であった。正常例は、登録時年齢2歳の女性、9歳の女性である。発症はそれぞれ、0歳、8歳である。発作は強直発作があり、脳波でも2名とも、遅棘徐波複合を有していた。

登録時年齢18歳以上の61例では、知的障害は、軽度知的障害が3名、中等度知的障害が6名、重度知的障害が20名、最重度知的障害が28名で、就労しているものが4名、生活介護を受けている者が34名、無職が14名で、社会生活予後は厳しかった。

この研究の間に2名が死亡した。死亡時年齢

は21歳と45歳であった。

研究の実施経過： RES-R/RES-Cに登録されているLGSの患者は、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、令和3年3月時点で131名、令和4年3月時点で139名であった。

D. 考察

RES-Rで登録された139名のLGSの患者の特徴をまとめた。

発症年齢は0-12歳と幅広かったが、LGSを発症した年齢というよりも、West症候群の発症年齢を記載した可能性がある。発作型は複数あることが多かったが、強直発作と欠伸発作の両方を有する患者は29名と多くはなかった。強直発作か欠伸発作のいずれかも呈していない患者は、10名のみであった。これは、発作型の登録は、登録時点で有する発作型を登録することになっていたこともあるかもしれない。脳波では、速律動を確認した患者が6名と少なく、全般性遅棘徐波複合や背景活動異常が多かった。これも脳波をとる条件を限定していなかったためかもしれない。

原疾患では、結節性硬化症や脳形成障害、染色体異常が多かった。先天代謝異常や自己免疫反応によるものは認めなかった。

治療は、薬物療法を用いたものが主体だが、てんかん外科手術施行例が49人と35%程度おり、非常に多かった。これは、回答者がてんかんの三次診療施設に多く所属していることも影響しているであろう。

予後は、発作が消失したものは3名のみで、正常知能のものは2名であった。今回の調査は、てんかんの高次診療施設で、原因検索や治療は、比較的先進的なものを使ったと考えられるが、それでも発作予後・発達予後共に、非常に不良

であることが確認できた。

E. 結論

RES-Rで登録された139名のLGSの患者の特徴をまとめた。高次てんかん診療施設で診療しても、発作・発達予後が不良であることが確認できた。今後の医療政策に反映させることが期待された。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Tanigawa J, Nabatame S, Tominaga K, Nishimura Y, Maegaki Y, Kinoshita T, Murakami Y, Ozono K. High-dose pyridoxine treatment for inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Brain Dev* 43(6):680-7, 2021.
- 2) Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen* 3(45):45, 2021.
- 3) Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tando T, Nohara F, Takami Y, Yoshioka F, Shimokawa S, Okuno-Yuguchi J, Motobayashi M, Takei Y, Fukuyama T, Kumada S, Miyata Y, Ogawa C, Maki Y, Togashi N, Ishikura T, Kinoshita M, Mitani Y, Kanemura Y, Omi T, Ando N, Hattori A, Saitoh S, Kitai Y, Hirai S, Arai H, Ishida F, Taniguchi H, Kitabatake Y, Ozono K, Nabatame S, Smigiel R, Kato M,

- Tanda K, Saito Y, Ishiyama A, Noguchi Y, Miura M, Nakano T, Hirano K, Honda R, Kuki I, Takanashi JI, Takeuchi A, Fukasawa T, Seiwa C, Harada A, Yachi Y, Higashiyama H, Terashima H, Kumagai T, Hada S, Abe Y, Miyagi E, Uchiyama Y, Fujita A, Imagawa E, Azuma Y, Hamanaka K, Koshimizu E, Mitsunashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saitsu H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* 58(8):505-13, 2021.
- 4) Yoshitomi S, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I, Inoue Y. Current medico-psycho-social conditions of patients with West syndrome in Japan. *Epileptic Disord* 23(4):579-89, 2021.
- 5) Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi M, Takeshima T. Hemiplegic migraine type 2 caused by a novel variant within the P-type ATPase motif in ATP1A2 concomitant with a CACNA1A variant. *Brain Dev* 43(9):952-7, 2021.
- 6) Nabatame S The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation. *Pediatr Int* 24(1):e15091, 2022.
- 7) Inoue Y, Hamano SI, Hayashi M, Sakuma H, Hirose S, Ishii A, Honda R, Ikeda A, Imai K, Jin K, Kada A, Kakita A, Kato M, Kawai K, Kawakami T, Kobayashi K, Matsuishi T, Matsuo T, Nabatame S, Okamoto N, Ito S, Okumura A, Saito A, Shiraishi H, Shirozu H, Saito T, Sugano H, Takahashi Y, Yamamoto H, Fukuyama T, Kuki I. Burden of seizures and comorbidities in patients with epilepsy: a survey based on the tertiary hospital-based Epilepsy Syndrome Registry in Japan. *Epileptic Disord* 24(1):82-94, 2022.
- 8) Satomura Y, Bessho K, Nawa N, Kondo H, Ito S, Togawa T, Yano M, Yamano Y, Inoue T, Fukui M, Onuma S, Fukuoka T, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kitooka T, Nabatame S, Ozono K. Novel gene mutations in three Japanese patients with ARC syndrome associated mild phenotypes: a case series. *J Med Case Rep* 16(1):60, 2022.
- 9) Kishimoto K, Nabatame S, Kagitani-Shimono K, Kato M, Tohyama J, Nakashima M, Matsumoto N, Ozono K. Ketogenic diet for focal epilepsy with SPTAN1 encephalopathy. *Epileptic Disord in press*
- 学会発表
- 1) 青天目信. 患者会と進める日本レット症候群研究・治療の現状 レット症候群の臨床的研究 ガイドブック作成から見えてきたこと. 第63回 日本小児神経学会学術集会: 21.5.27-29,
- 2) 谷河純平, 青天目信, 富永康仁, 西村洋子, 前垣義弘, 木下タロウ, 村上良子, 大藺恵一. 先天性glycosylphosphatidyl

- | | |
|--|-----------------|
| inositol (GPI) 欠損症に対するピリドキシ
ン大量療法. 第63回 日本小児神経学
会学術集会 : 21. 5. 27-29 | 1. 特許取得
なし |
| 3) 向井昌史, 青天目 信, 小川勝洋, 谷河
純平, 富永康仁, 下野久理子, 押野 悟,
貴島晴彦, 大藁恵一. 脱力発作に対し
て迷走神経刺激療法が著効したLennox-G
astaut症候群の1例. 第230回 大阪小児
科学会. 21. 06. 26 | 2. 実用新案登録
なし |
| 4) 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 岩谷祥
子, 富永康仁, 下野久理子, 青天目 信,
大藁恵一. 新生児期からエベロリムス
を導入した結節性硬化症のてんかん患者
の一例. 第17回 日本てんかん学会近畿
地方会 : 21. 07. 18 | 3. その他
なし |
| 5) 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤 忠, 城所博
之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴井良輔,
澤村 文, 白木杏奈, 川口将宏, 牧祐輝,
山本啓之, 中田智彦, 青天目信, 夏目
淳. グルコーストランスポーター1欠損
症の歩行異常 三次元歩行解析を用いた
検討. 第54回 日本てんかん学会学術集
会 : 21. 09. 23-25 | |
| 6) Shin Nabatame. Glucose Transporter 1
Deficiency : Past Experience, Curre
nt Status, and Future Challenges. Th
e 22nd Annual Meeting of The Infanti
le Seizure Society : 21. 10. 22-24 | |
| 7) 青天目信. 難治てんかんに対するケトン
食療法. 第4回中性脂肪学会 : 21. 12. 04 | |

啓発にかかる活動

第6回先天性GPI欠損症患者さんご家族交流会
臨床試験・今後の取り組み 谷河純平、青天
目信 (2022/1/29)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)