

分担研究報告書

レット症候群の臨床像解析と診断基準の確立

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**

レット症候群は、*MECP2* 遺伝子の異常による神経疾患である。知的障害、退行、上肢の常同運動で特徴づけられる。臨床上、対処や観察の必要な症状は複数ある。そうした症状として、てんかん、便秘、心電図異常についてまとめた。

患者の治療歴について検討した。データのある患者 18 名中便秘を有した患者は 12 名(72%)で、治療薬を使っている種類は緩下剤が 11 名、浣腸が 9 名であった。

**A. 研究目的**

レット症候群は、*MECP2* 遺伝子の異常により生じる神経疾患で、乳幼児期早期に発症する急激な退行とそれに引き続く安定期、上肢の常同運動、上肢機能の退行、言語の退行、歩行障害を主徴とする疾患である。

診断基準に挙がる症状以外に、医学的な管理・観察の必要な症状は複数あり、それらの特徴の中から、てんかん、便秘、心電図異常について、臨床的特徴について後方視的にまとめた。

**B. 研究方法**

カルテより後方視的に、レット症候群患者の症状について検討した。

（倫理面への配慮）

後方視的・予備的な検討で、今後、倫理委員会で審査する予定としている。

**C. 結果**

レット症候群の患者 24 名について、年齢は 3-26 歳（中央値 11 歳）、遺伝子変異の型は、T158M 4 名、R306C、R270X、R168X が 2 名ずつ、R255X が 1 名で、他、停止コドン変異例 4 名、ミスセンス変異例 5 名、エクソン欠失例 2 名、遺伝子検査結果不明例 1 名であった。

てんかんを有する患者は 13 名(62%)で、発症年齢は 1-13 歳(中央値 4 歳)。発作型は、焦点発作が 12 名、ミオクローヌス発作が 1 名、てんかん性スパズムが 1 名であった。

抗てんかん薬で発作が消失したのは全員焦点発作例で、5 名。有効だったのは、LTG が 2 名、CBZ、LEV、TPM が 1 名であった。他の 8 名は発作が残存し、極めて難治に経過していた。残存例で有効であった薬は、

LEV、VPA、AZA、LCM であった。レット症候群のてんかんに対して、ケトン食療法や迷走神経刺激術の有効性が報告されているが、当院では導入した患者はいなかった。

発作が消失した例の遺伝子変異は、T158M 2 名、R168X、R255X、R306C が 1 名ずつであり、残存した例は、T158M が 2 名、Q83X、R133C、R306C、R306H、フレームシフトが 1 名ずつであった。

遺伝子変異とてんかん発症について、T158M や R106W では 7 割以上と高率で、R255X や R306C では 5 割程度と少なめとする報告もあれば、1 あまり大きな違いはないとする報告もあった。2,3

有効な抗てんかん薬については、一定の傾向は認めなかった

便秘に関する情報がある患者 18 名中、便秘を有する患者が 13 名(72%)であった。

浣腸は便秘のある患者では、酸化マグネシウムを内服している患者が 8 名、ポリエチレングリコール製剤を使用している患者が 3 名、乳酸菌製剤が 2 名、漢方薬が 2 名であった。浣腸を施行していたのは 9 名で、毎日施行している患者が 4 名、週数回施行している患者が 3 名であった。

心電図に関する情報のある患者は 14 名おり、心電図測定回数は 58 回であった。患者ごとの心電図測定回数は、1-7 回で、複数回測定している場合の測定間隔は 1-2 年が多く、最も長くフォローしている患者は、7 年であった。

QTc の値は、361-435 msec（平均値 400 msec、中央値 398 msec）で、QT 延長と判定される 460 msec 以上の患者はいなかった。患者ごとの検討で、QTc が単調増加している患者はいなかった。

#### D. 考察

レット症候群において、てんかん発症率は60%台という報告が多い<sup>1-3)</sup>。発症年齢は、乳児期から40代まで幅があるが、25%は3歳までに発症し、50%は4-5.9歳までに、75%が7-13.2歳までにてんかんを発症する。ただし、2歳以前のことは稀である<sup>2-3)</sup>。我々の症例でも、同様である。遺伝子変異とてんかん発症について、T158MやR106Wでは7割以上と高率で、R255XやR306Cでは5割程度と少なめとする報告もあれば<sup>1)</sup>、あまり大きな違いはないとする報告もあった<sup>2-3)</sup>。有効な抗けいれん薬については、一定の傾向は認めなかった。

レット症候群において、便秘の有症率は70-80%と言われている<sup>4-5)</sup>。便秘のコントロール法として推奨されるのは、まず緩下剤、そして経口薬で無効な場合に座薬や浣腸が推奨されている<sup>5)</sup>。本研究でも、緩下剤と浣腸を使っている患者の数はあまり変わらなかった。便秘の管理法として、一般に浣腸が良く使われるためか、内服薬よりも多く使用される傾向にあった。

当院で検討した患者には、QT延長症候群に該当する患者はいなかった。過去の報告では、レット症候群では、健常群と比較して、QT間隔が延長していることが示され、QT延長を呈している患者は、9.3-26%であった<sup>6-7)</sup>。

(参考文献)

1. Glaze DG, et al. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology* 2010;74:909-12.
2. Tarquinio DC, et al. Longitudinal course of epilepsy in Rett syndrome and related disorders. *Brain* 2017;140:306-18.
3. Henriksen MW, et al. Epilepsy in classic Rett syndrome: Course and characteristics in adult age. *Epilepsy Res* 2018;145:134-9.
4. Lotan M, et al. The digestive system and nutritional considerations for individuals with Rett syndrome. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1737-49.
5. Baikie G, et al. Gastrointestinal dysmotility in Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:237-44.
6. Ellaway CJ, et al. Prolonged QT interval in Rett syndrome. *Arch Dis Child* 1999;80:470-2.
7. Clark BC, et al. Serial follow-up of corrected QT interval in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:833-6.

#### E. 結論

レット症候群のてんかんは、60%程度に発症し、遺伝子のバリエーションの種類と発症には対応は認めなかった。また有効な抗けいれん薬も認めなかった。便秘は、発症率は70%程度であった。多くは酸化マグネシウムや浣腸によりコントロールされていた。QT延長症候群は認めた患者はいなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Natsume J, Ishihara N, Azuma Y, Nakata T, Takeuchi T, Tanaka M, Sakaguchi Y, Okai Y, Ito Y, Yamamoto H, Ohno A, Kidokoro H, Hattori A, Nabatame S, Kato K. Lenticular nuclei to thalamic ratio on PET is useful for diagnosis of GLUT1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 2021;43(1):69-77.
2. Kagitani-Shimono K, Kato H, Kuwayama R, Tominaga K, Nabatame S, Kishima H, Hatazawa J, Taniike M. Clinical evaluation of neuroinflammation in child-onset focal epilepsy: a translocator protein PET study. *J Neuroinflammation* 2021;18(1):8.
3. Takeguchi R, Takahashi S, Akaba Y, Tanaka R, Nabatame S, Kurosawa K, Matsuishi T, Itoh M. Early diagnosis of MECP2 duplication syndrome: Insights from a nationwide survey in Japan. *J Neurol Sci* 2021;422:117321.
4. 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.
5. 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.
6. Itai T, Miyatake S, Taguri M, Nozaki F, Ohta M, Osaka H, Morimoto M, Tandou 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, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Nakashima M, Saito H, Matsumoto N. Prenatal clinical manifestations in individuals with COL4A1/2 variants. *J Med Genet* 58(8):505-13, 2021.
7. 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.
  8. Kubota T, Nabatame S, Sato R, Hama M, Nishiike U, Mochizuki H, Takahashi MP, 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.
  9. Nabatame S The anatomical and functional rationale for conducting dysphagia rehabilitation. *Pediatr Int* 24(1):e15091, 2022.
  10. 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.
  11. Kuwayama R, Suzuki K, Nakamura J, Aizawa E, Yoshioka Y, Ikawa M, Nabatame S, Inoue KI, Shimmyo Y, Ozono K, Kinoshita T, Murakami Y. Establishment of mouse model of inherited PIGO deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.
  12. Suzuki T, Ito Y, Ito T, Kidokoro H, Noritake K, Hattori A, Nabatame S, Natsume J. Quantitative Three-Dimensional Gait Evaluation in Patients With Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome. *Pediatr Neurol* 132:23-26, 2022.
  13. 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* 24(4):726-8, 2022.
  14. Saffari A, Kellner M, Jordan C, Rosengarten H, Mo A, Zhang B, Strelko O, Neuser S, Davis MY, Yoshikura N, Futamura N, Takeuchi T, Nabatame S, Ishiura H, Tsuji S, Aldeen HS, Cali E, Rocca C, Houlden H, Efthymiou S; SYNAPS Study Group, Assmann B, Yoon G, Trombetta BA, Kivisäkk P, Eichler F, Nan H, Takiyama Y, Tessa A, Santorelli FM, Sahin M, Blackstone C, Yang E, Schüle R, Ebrahimi-Fakhari D. The clinical and molecular spectrum of ZFYVE26-associated hereditary spastic paraplegia: SPG15. *Brain* in press.
  15. Kagitani-Shimono K, Kato H, Soeda F, Iwatani Y, Mukai M, Ogawa K, Tominaga K, Nabatame S, Taniike M. Extension of microglial activation is associated with epilepsy and cognitive dysfunction in Tuberous sclerosis complex: A TSPO-PET study. *Neuroimage Clin* :103288, 2022.
  16. Ogawa K, Tanigawa J, Mukai M, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Nabatame S, Ozono K. Epilepsy with myoclonic absence presenting with unilateral jerks: A case of 2q13 microdeletion syndrome. *Seizure* 106:77-9, 2023.
  17. Nabatame S, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Yanagihara K, Imai K, Ando T, Tsuyusaki Y, Araya N, Matsufuji M, Natsume J, Yuge K, Bratkovic D, Arai H, Okinaga T, Matsushige T, Azuma Y, Ishihara N, Miyatake S, Kato M, Matsumoto N, Okamoto N, Takahashi S, Hattori S, Ozono K. Association between cerebrospinal fluid parameters and developmental and neurological status in glucose transporter 1 deficiency syndrome *J Neurol Sci* 447:120597, 2023
2. 学会発表
    1. 6th Congress of the European Academy of Neurology : 20.04.30, 2022 The effect of

- additional antiepileptic drugs for epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome. Nabatame S, Shima M, Nakai R, Kuwayama R, Tanigawa J, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Ozono K
2. 第123回 日本小児科学会学術集会 : 20.4.10-12, Web開催 早期にケトン食療法を導入したグルコーストランスポーター1(GLUT1)欠損症の1例 浜野彰太, 青天目 信, 大藪恵一 日本小児科学会雑誌 124: 401, 2020
  3. 第40回 日本骨形態計測学会 : 20.6.18-20, Web開催 グルコーストランスポーター1型異常症の顎顔面口腔領域の形態的特徴について 黒坂 寛, 伊藤慎将, 村田有香, 森田千里, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一, 山城 隆
  4. 第62回 日本小児神経学会学術集会 : 20.08.18-20, Web開催 先天性十二指腸閉鎖を伴い, 知的障害が軽度であった先天性GPI欠損症の1女児例 白井謙太郎, 渡辺章充, 今村公俊, 堀 哲夫, 青天目 信, 桑山良子, 村上良子
  5. KCNA遺伝子変異を認めたepisodic ataxia type1の1家族例 島 盛雅, 青天目 信, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 久保田智哉, 高橋正紀, 大藪恵一 脳と発達 52: S222, 2020
  6. 第 68 回 日本小児神経学会近畿地方会 : 20.10.17, 大阪 焦点発作の群発およびstroke-like episodeで発症した、不完全型Sturge-Weber症候群の一例 小川勝洋, 島 盛雅, 中井理恵, 桑山良子, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 大藪恵一
  7. 第16回 日本てんかん学会近畿地方会 : 21.01.17 比較的広範囲の白質石灰化を伴った限局性皮質異形成Type IIbの一例 小川勝洋, 島 盛雅, 佐藤和明, 谷河純平, 岩谷祥子, 富永康仁, 下野九理子, 青天目 信, 押野 悟, 村山繁雄, 貴島晴彦, 大藪恵一
  8. 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, 脳と発達 2021;53:S102
  9. 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, 大藪恵一. 先天性glycosylphosphatidylinositol(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 脳と発達 2021;53:S297
  9. 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, 大藪恵一. 脱力発作に対して迷走神経刺激療法が著効したLennox-Gastaut症候群の1例. 第230回 大阪小児科学会. 21.06.26
  10. 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, 大藪恵一. 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
  11. 鈴木健史, 伊藤祐史, 伊藤 忠, 城所博之, 則竹耕治, 隈井すみれ, 鈴木良輔, 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
  12. Shin Nabatame. Glucose Transporter 1 Deficiency : Past Experience, Current Status, and Future Challenges. The 22nd Annual Meeting of The Infantile Seizure Society : 21.10.22-24
  13. 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
  14. 橋本有観, 渡辺陽和, 青天目信, 繁縄翔太, 菅野直記, 馬場達也, 三好宏昌, 川西邦洋, 濱田悠介, 吉川真紀子, 徳永康行, 茶山公祐. 当院で診断されたGLUT1欠損症の3例. 第126回日本小児科学会. 22.4.16
  15. 増田 奈保子, 青天目 信, 平野 翔堂, 北井 征宏, 荒井 洋, 武内 俊樹, 上原 朋子, 鈴木 寿人, 小崎健次郎, 岡本 伸彦, 大藪 恵一. 知的障害・低緊張と常同運動を認めたGNB1遺伝子病的バリエントを認めた1例. 第126回日本小児科学会 22.4.17
  16. Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Shimono-Kagitani, Toshiyuki Mano, Keichi Ozono. Ketogenic diet introduction and modification in an adult patient with Glut1 deficiency syndrome. 第64回日本小児神経学会学術集会 22.6.2
  17. 青天目信. 『てんかん診療を多職種で考える』当施設のてんかん診療における食事療法の取り組み. 第10回全国てんかんセンター協議会 23.02.10
  18. 青天目信. GLUT-1欠損症治療におけるケトン食の実際. 第1回日本ケトン食療法学会 23.03.12
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし