

Rett症候群の調査、および筑後広域地区における稀少難治てんかんに関する研究

研究分担者 河野 剛 聖マリア病院 小児集中治療部部長

研究要旨

久留米市を含む、広域の人口約100万人の筑後地区における希少難治てんかんの実態を把握する。レット症候群（RTT）および急性脳症後の難治てんかんを中心にRES-R登録事業も進め、患者家族会との連携も深め社会実装を行い国の政策事業に還元する。

研究協力者

松石豊次郎 聖マリア病院小児総合研究センター・レット症候群研究センター センター長
阪田健介 聖マリア病院小児ICU 医員
弓削康太郎、久留米大学小児科 講師

るてんかん発作の動きの3分の1しか、てんかん性脳波活動を伴っていなかったという報告もある。他方、日本で多い急性脳症、2相性脳症（AERD）も重篤なてんかんを含む後遺症を残すので重要である。当院は、福岡県南部の小児救急疾患の診断・治療の中核病院であるため、急性脳症の実態も報告する。

A. 研究目的

レット症候群（RTT）は国の難病に認定され（指定難病告知番号156）、おもに女兒に発症し、最重度の知的障害、身体障害、および手の特異な手もみ、手絞り、胸たたく様の常同運動、難治のてんかんをきたす。メチル化CpG結合蛋白2（methyl-CpG-binding protein 2:MeCP2）が主な原因遺伝子であり、その他、CDKL5, FOXG1, STXBP-1遺伝子変異による非典型例RTT、その他の遺伝子変異が報告されている。一度獲得していた、運動機能、言語発達機能の退行があり、家族の負担は大きい。本症は精神運動機能があるステージで改善することから、神経発達障害であり、退行変性疾患ではないと理解されている。てんかんは40-60%に併存する事が報告され、焦点てんかん、全般てんかん、および全般焦点合併てんかんがあり、必ず有効と言える薬剤はなく、約半数で治療抵抗性（難治性）の発作を有する。また、非てんかん性のエピソードも多く、ビデオ-脳波記録では保護者が報告す

B. 研究方法

聖マリア病院レット症候群研究センター、久留米大学小児科の外来に受信されたRTT患者、および聖マリア病院小児ICUに入院された患児・者を対象にRES-R登録を行い、診療の実態を後方視的に研究する。また、急性脳症では早期発見のバイオマーカーも検討する。

（倫理面への配慮）

研究対象が発達期である小児、および知的障害をもった成人である事を十便に配慮し、信頼関係が構築された患者さんの両親、養護者に研究参加への申し出を行う。研究の趣旨、内容が理解できた保護者で、十分なインフォームドコンセントが得られた者のみを対象とする。

C. 研究結果

レット症候群全国登録数は57人であった。筑後地区では、聖マリア病院を中心として38人のRES-R登録ができた。37人は女兒で、1人は典型例の症状を示す男児であった。男児は

血液、毛髪、唾液、爪の遺伝子から、X染色体の偏った不活化(skewed inactivation)とモザイクであることを検証し、論文として報告した。その他、Lennox-Gastaut症候群10人、West症候群5人、Angelman症候群2人自己免疫性脳炎、脳症後2人、Rasmussen脳炎 1人、およびその他の焦点てんかん、全般てんかん3人の登録を行った。

D. 考察

当院には、関西南部を含む一帯から、多くのレット症候群の患者さんが来院されていることが確認できた。レット症候群日本での有病率が、20歳未満で約1万人の女兒に一人と推定されているので、RES-Rに登録されていない多くの患者さんの実態が不明である。今後、患者会と協同で認識を共有し、シンポジウム等を通して啓蒙活動も行う必要がある。また、急性脳症は、本邦では2相性脳症が多いが、後遺症として難治てんかんを残すことが多い。急性期治療法の標準化を含めて多施設共同研究が必要である。

E. 結論

福岡県南部の筑後地区のレット症候群診療の実態が概ね把握できた。全国の啓蒙活動、患者会との合同シンポジウム等の社会活動、社会実装が重要と思われる。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Yoshida S, Amamoto M, Takahashi T, Tomita I, Yuge K, Hara M, Iwama K, Mats

umoto N, Matsuishi T. Perampanel markedly improved clinical seizures in a patient with a Rett-like phenotype and 960-kb deletion on chromosome 9q34.11 including the STXBP1, Clin Case Rep. 2022;10:e05811. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5811>

学会発表

- 1) 弓削康太郎、高橋知之、河原幸江、坂井勇介、佐藤貴弘、児島将康、西昭徳、松石豊次郎、山下裕史朗。レット症候群モデルマウスにおける睡眠・覚醒病態とオレキシンシグナル伝達の異常。第49回日本脳科学学会、2022年12月3日、4日、久留米市。
- 2) 阪田健介、河野 剛、松石豊次郎。当院で経験した小児脳梗塞4例の報告。第64回日本小児神経学会学術集会、2022年6月2日～5日、群馬メッセ、群馬県、脳と発達、S256。

啓発にかかる活動

レット症候群患者会のLINEを用いた相談、MeCP2重複症候群における患者会Web会議サポートを行った

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし