

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5年3月までの8年5か月で158名の患者が登録された。以下、令和4年7月までに登録された141名の患者についての特徴について解析する。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43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76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、代表的な薬剤抵抗性てんかんの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。特徴的な強直発作は睡眠時に出現し、必ずしも目に付く発作ではないこともあり、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って有病率には幅があり、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。この研究では、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7月時点で141名であった。

140名について、分析を行った。登録時年齢は2歳から65歳、中央値は16歳。性別は女性56名、男性84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43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14名、焦点発作9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11名であった。11名中7名が強直発作のみであり、他は、2名がスパズムのみ、2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＋欠伸＋強直間代7名、強直＋欠伸＋ミオクロニー6名、強直＋欠伸＋失立5名、強直＋失立＋ミオクロニー2名、欠伸＋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＋欠伸11名、強直＋失立6名、強直＋ミオクロニー5名、欠伸＋失立1名であり、強直発作と欠伸発作のいずれかを有する患者が多かった。強直発作と欠伸発作を合併する患者は、29名であり、強直発作も欠伸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43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＋欠伸発作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、スパズムのみを生じた患者1名であった。

脳波は、全般性遅棘徐波が76名、その他の全般性脳波異常が3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、裂脳症・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、糖代謝異常、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52名で、異常ありが14名、異常なしが30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29名で、異常ありが6名、異常なしが8名、不明が15名であった。

治療は、薬物治療のみが55名、ACTH療法施行例が40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52名であった。てんかん外科手術では、脳梁離断術施行例が40名で、その内、脳梁離断術のみが32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脳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例は薬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、強直発作や欠伸発作は残存していた。

知的予後は、記載のあった131名の内、正常が2名、境界域が2名、軽度が14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7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16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4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15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、令和5年3月時点で158名であった。

#### D. 考察

RES-Rで登録された141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ためと考えられた。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

LGSについての知見をまとめることができたため、今後、論文化する。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. 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 PIG0 deficiency and therapeutic potential of AAV-based gene therapy. *Nat Commun* 13(1):3107, 2022.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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 TSP0-PET study. *Neuroimage Clin* :103288, 2022.
  6. 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.
  7. 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
- 学会発表
1. 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
  2. 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, 大菌 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
  3. 小川勝洋, 向井昌史, 谷河純平, 富永康仁, 下野九理子, 青天目信, 大菌恵一. バクロフェン持続髄注療法の中毒症状が疑われた歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の一例. 第 92 回大阪小児神経学懇話会 22. 5. 12
  4. Shin Nabatame, Masashi Mukai, Katsuhiko Ogawa, Junpei Tanigawa, Koji Tominaga, Kuriko Shimono-Kagitani, Toshiyuki Mano, Keiichi 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
  5. 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
  6. 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
- 啓発にかかる活動

- |  |  |
|--|--|
| <p>1. 青天目信. 小児の神経学的診察法. 第 7 回小児神経学会サテライトセミナー 22.10.23</p> <p>2. 青天目信. 臨床 Q&amp;A. 第 11 回 MECP2 重複症候群患者会 22.10.30</p> <p>3. 馬戸史子, 青天目信. glut1 異常症患者会交流会 22.11.5</p> <p>4. 4. 青天目信. 小児てんかん診療入門. 小児科医の為のてんかんセミナー 22.11.30</p> <p>5. 青天目信. 小児てんかん診療入門. 大阪府てんかん診療連携体制整備事業ウェブフレッシュセミナー 22.12.23</p> <p>6. 谷河純平, 青天目信. 臨床研究、今後の取り組みについて. 第 7 回先天性 GPI 欠</p> | <p>損症患者会 23.2.18</p> <p>7. 青天目信. MECP2 重複症候群について. 大阪難病相談支援センター事業難病医療相談会 23.03.19</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)</p> <p>1. 特許取得<br/>なし</p> <p>2. 実用新案登録<br/>なし</p> <p>3. その他<br/>なし</p> |
|--|--|