

分担研究課題 小児慢性特定疾患に新たに指定されたレノックス症候群および乳児重症ミオクロニーてんかんの地域分布と発症年齢

分担研究者 飯沼 一字 (石巻赤十字病院長)

研究要旨

平成 17 (2005) 年から、小児慢性特定疾患にレノックス症候群 (LGS) および乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) が新たに指定された。これらの意見書から導き出される要素として妥当と思われる疾患の地域分布と、発症年齢について検討した。

LGS は重複症例を除くと 461 例が登録され、これらの都道府県分布は東京の 151 例が最大、次いで北海道が 60 例で、その他は 20 例台が 4 県、10 例台が 3 県、その他は数例の県と、登録無しが 8 県であった。地域によって大きな差があるが、全国平均が人口 1,000 人当たり 0.36 人であるが、東京は 1.2、北海道は 1.07 人と平均からは大きく離れていた。発症年齢は 0 歳が 220 例と約半数を占め、1 歳が 39 例とこれに次いでいる。0 歳発症を月ごとに細分すると、0 か月が 55 例と最も多く、その他 6 か月に緩やかなピークを示した。

SMEI は 152 例が登録され、東京が 22、北海道が 15、愛知が 12、兵庫が 10 となっている。全国平均では、人口 1,000 人当たり 0.12 人であった。登録されていない県も 13 県あった。発症年齢は 4 ヶ月にピークを示し、0 - 1 歳に集中していた。

LGS は専門家にとっては診断が困難ではないが、二次性全般化発作との鑑別が問題となり、混同されている例も少なくないので、真の症例を反映しているかが最も問題となる。発症年齢が 0 歳が最も多いのは、恐らく患者本人の発作発症はたとえば West 症候群からの変容の場合に、West 症候群の発症を記載すると 0 歳としても不自然ではない。0 か月発症は、新生児けいれんからの続発例などが考えられた。

SMEI は、比較的診断の混同もなく登録されているのではないかと思われた。確定診断のつくのは、2 歳過ぎであるが、発作の発症は多くの例で 1 歳未満であり、妥当であろう。近年遺伝子診断が可能になり、早期に診断がつく例もあると思われる。

小児慢性特定疾患意見書から、ある程度の疾患概要を導き出すことは可能であるが、診断の確実さが重要なポイントとなる。

A. 研究目的

2005 年から、小児慢性特定疾患にレノックス症候群 (LGS) および乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) が新たに指定され

たことにより、2005 年から 2007 年までの 3 年間にこれらの疾患が集積された。我が国での LGS および SMEI の大規模な統計は今まで得られていないので、小慢意見書

という限定された情報ではあるが、この 2 疾患の我が国における概要を知ることが出来るだろうと期待される。

そこで、小慢意見書から得られる情報のうち、居住地、性別、発症時期について集計し、我が国の当該 2 疾患の概要を検討した。

B. 研究方法

2005 年から 2007 年までの 3 年間に厚生労働省に集積された小慢意見書の神経・筋疾患の部で、多年にわたり登録された保健所番号および受給者番号の重複しない例を抽出し、その意見書の記載項目を集計した。重複症例を除くと LGS は 461 例登録され、SMEI は 152 例が抽出された。これらを検討対象とした。しかし、性別や発症年齢の記載のないものが若干含まれており、すべてについて解析することは出来なかった。

C. 研究結果

集計された LGS461 例の性別は、男 256、女 190 例であり、無記載が 15 例であった。男女比は 1.35 : 1 であった。これらの都道府県分布は東京の 151 例が最大、次いで北海道が 60 例で、その他は 20 例台が 4 県、10 例台が 3 県、その他は数例の県と、登録無しが 8 県であった。地域によって大きな差があるが、全国平均が人口 1,000 人当たり 0.36 人であるが、東京は 1.2、北海道は 1.07 人と平均からは大きく離れていた。発症年齢は 0 歳が 220 例と約半数を占め、1 歳が 39 例とこれに次いでいる (図 1)。0 歳発症を月ごとに細分すると、0 か月が 55 例と最も多く、その他 6 か月に緩やかなピークを示した (図 2)。

同様に SMEI についてみると、総数 152 例のうち、男 61、女 85 例であり、無記載が 6 例であった。男女比は 0.72 : 1 であっ

た。都道府県分布は 152 例のうち、東京が 22、北海道が 15、愛知が 12、兵庫が 10 となっている。全国平均では、人口 1,000 人当たり 0.12 人であった。人口に比して多い都道府県は、沖縄 0.51、福島 0.38、静岡 0.28、北海道 0.27 人であった。登録されていない県も 13 県あった。発症年齢は 4 ヶ月にピークを示し、0 - 1 歳に集中していた。

D. 考察

LGS は幼児期発症の難治てんかんの一種で、強直発作が中核となる発作型であるが、その他に非定型欠伸発作や、ミオクロニー発作など複数の発作を有するてんかんである。脳波は発作間歇時に 2-2.5Hz の遅い棘徐波が全般性に出現するのが特徴的で、発作時には発作波の電位が次第に漸増する所見を呈し、診断の確定に有用である。

LGS は専門家にとっては診断が困難ではないが、二次性全般化発作との鑑別が問題となり、混同されている例も少なくないので、真の症例を反映しているかが最も問題となる。

近年 LGS の発症は減少しているといわれているが、その理由として、最大の前駆疾患である West 症候群の治療の進歩により、LGS に移行しなくなったためといわれている。また、二次性全般化発作との鑑別がきちんとされるようになったためともいわれている。

LGS は診断基準が明確でない点があり、若年発症の超難治のてんかんが総じて LGS と解釈される可能性もないとはいえない。専門化にとって、診断はさほど困難ではないが、10 数年前には安易に難治てんかんを LGS と診断していた例もないとはいえず、今回登録された症例がすべて LGS であるかどうか疑問が残る余地がある。

小慢に登録された例での発症年齢が 0 歳

が最も多いのは、恐らく患者本人の発作発症は、たとえば West 症候群からの変容の場合に、West 症候群の発症を記載すると 0 歳としても不自然ではない。0 か月発症は、新生児けいれんからの続発例などが考えられるであろう。しかし、発症年齢分布から見ても、相当数 LGS 辺縁群が含まれている可能性がある。診断を確実にするための啓蒙が必要と考えられた。

SMEI は、フランスの Dravet により、最初に報告された特異なてんかんであり、きわめて難治で、多くの施設、特に専門施設においても治療に難渋している疾患である。発症初期は発熱に誘発されることが多く、脳波も正常で、発達異常も示さないが、2 歳過ぎごろから発達の遅れを示し、脳波異常が顕著になってくる。このように特異な病像を呈するので、比較的診断の混同もなく登録されているのではないと思われる。

Dravet らによると男女比は約 67% が男児といわれるが、我が国では女児が約 1.4 倍であり、性比は逆転している。我が国の特徴なのか、診断の確実さが影響しているのか今後の検証が必要であろう。

確定診断のつくのは、2 歳過ぎであるが、発作の発症は多くの例で 1 歳未満であり、妥当であろう。近年遺伝子診断が可能になり、早期に診断がつく例もあると思われる。

小児慢性特定疾患意見書から、ある程度の疾患概要を導き出すことは可能であるが、診断の確実さが重要なポイントとなる。

E. 結論

小児慢性特定疾患意見書の記載をもとに、平成 17 年度から新たに指定されたレノックス症候群と乳児重症ミオクロニーてんかんの概要を知るべく、登録例を解析した。レノックス症候群については、地域により登録数の隔たりが大きく、また発症年齢も

1 歳未満が圧倒的に多いなど、診断の確実性に疑問を残す印象であった。発症年齢はその患児の発作開始時の年齢が記載されたためかもしれない。このような解析にあたっては診断の確実性が最も重要な基本であると考えられた。

乳児重症ミオクロニーてんかんは、我が国では女児に多く（男児の約 1.4 倍）、男児に多いという欧米の報告とは異なっていた。発症年齢は 1 歳未満であり、欧米の報告とおおむね一致していた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

大田原俊輔、飯沼一字、藤原建樹、山磨康子. ラモトリギンの難治てんかんに対する単盲検比較試験—ゾニサミドを対照とした小児第Ⅲ相比較試験. てんかん研究 25: 425-439, 2008.

飯沼一字、藤原建樹、池田昭夫、井上有史、亀山茂樹、須貝研司. てんかんの診断ガイドライン. てんかん研究 26:110-113, 2008.

飯沼一字. 22 神経・筋疾患 A 神経疾患 総論「小児科学(第3版)」(総編集: 大関武彦、近藤直美) 医学書院、東京, pp. 1557-1562, 2008.

Paolo Curatolo、飯沼一字(翻訳監修). 難治てんかんの治療. Pharma Medica 26:100-107, 2008.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1

Lennox症候群461例の発病時年齢

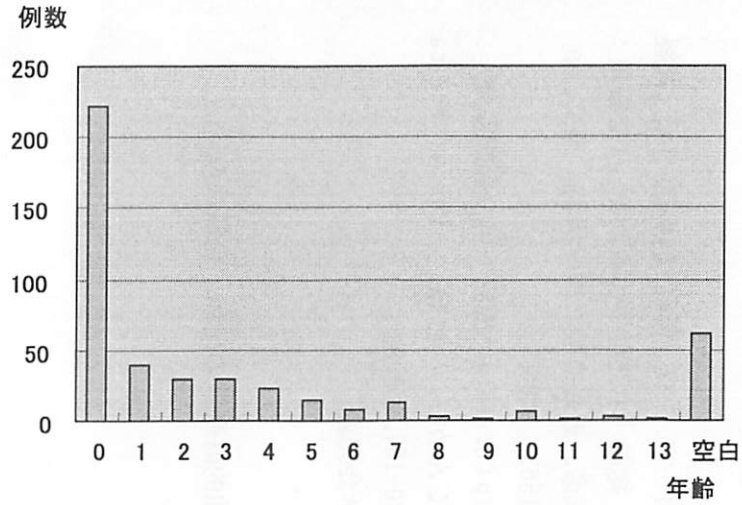


図2

Lennox症候群1歳未満発病222例の発病月齢

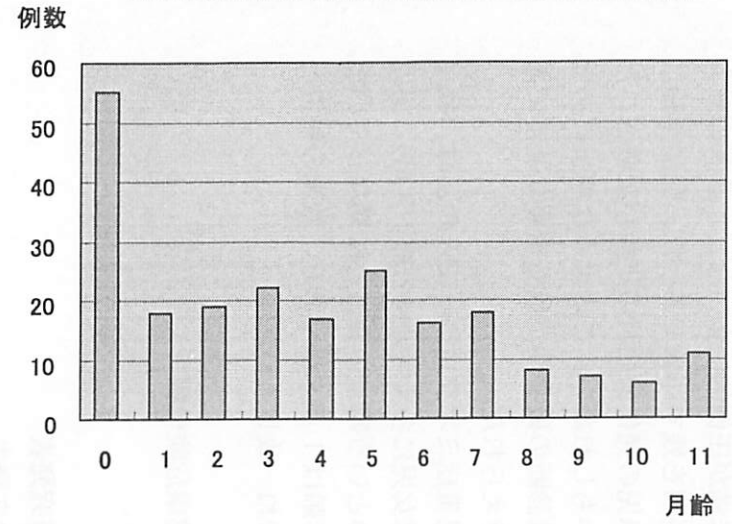


図3

乳児重症ミオクロニーてんかん152例の発病時年齢

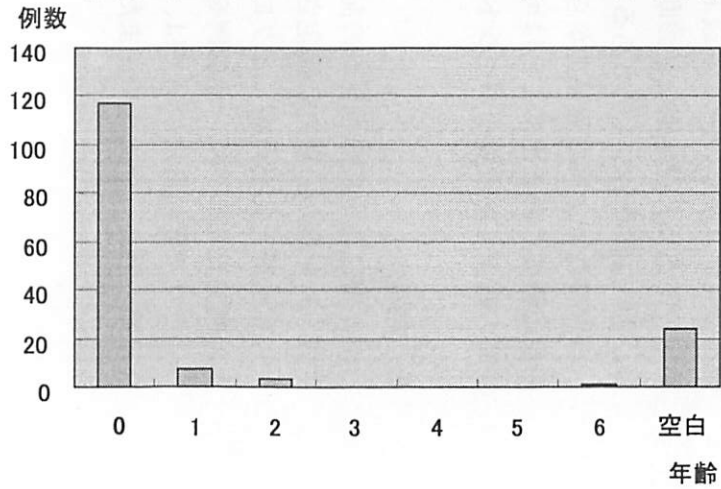


図4

乳児重症ミオクロニーてんかん1歳未満発病117例の発病月齢

