

平成 19～21 年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)
分担研究報告書(3年間)

分担研究課題 小慢意見書からみた我が国の神経・筋疾患の概況と疾患プロフィール

分担研究者 飯沼 一字(石巻赤十字病院長)

研究要旨

小児慢性特定疾患意見書の全国集計から、無痛無汗症の疾患プロフィールを抽出しようと試みた。43(男 22、女 21)例が集計された。発症月齢の平均は 9.8 か月であり、症状発現時期を発病時期と考えて記載したとすれば、先天性疾患である本疾患として妥当と思われた。無痛無汗症は、温痛覚低下と、発汗欠如が主症状であるが、これらを示す、発汗欠如、体温調節異常、温痛覚低下や、主たる合併症である自傷行為、他動、骨折・脱臼について、また必須検査と考えられる発汗テストについて、記載されているのは極めて少なく、疾患プロフィールを描出することができなかった。LGS は重複症例を除くと 461 例が登録され、SMEI は 152 例が登録された。LGS の発症年齢は 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 の発症年齢は 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。小慢対象神経筋疾患で最も多い West 症候群の新規登録患者(1998-2007) 3100 名のプロフィールを検討した。居住地都道府県にかなりの地域差があった。緯度による地域差を示唆する報告もあるが、我が国では高緯度で登録が多いわけではなく、この理由は不明である。毎年 250 - 350 名の新規登録患者がおり、年度に差があるものの、大きな隔たりはない。男児にやや多い傾向があった。発症月齢は 6 か月にピークをもち、前後に裾野を示すが、0 か月にもピークを示していた。精神遅滞は重度のものが 35.1%と最も多い。当然であろうが、けいれんを有するものが多く、小頭症は 18.1%にみられた。小慢意見書から伺えるプロフィールは、従来の教科書的記載を改めるような結果は得られないが、3000 名を越す数の統計が得られ、かなり信憑性の高いものと考えられる。

A. 研究目的

小慢意見書には、指定を受けた疾患についてのさまざまな情報が記載されている。また、それぞれの疾患は必ずしも患者数が多いわけではなく、一医療機関で経験する症例数は限られている。全国の症例の情報が集積されれば、我が国の疾患概要を知る上で、きわめて有用である。

そこで、平成 19 年度は、諸外国よりは我が国に多い無痛無汗症の概況を俯瞰した。無痛無汗症の疾患概要は教科書に簡潔に記載されているに過ぎず、特に数値的に裏づけのある記載はない。たとえば主要症状が何例（何％）にみられるのかなどの記載はない。全国から集計された小慢意見書の記載を元に、無痛無汗症の疾患概要を浮き彫りにしようと試みた。

また、平成 20 年度は平成 17 年度から新たに指定され小慢対象疾患となったレノックス症候群（LGS）および乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI）について概況の解析を試みた。これらは、2005 年から 2007 年までの 3 年間にデータが集積された。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。

平成 21 年度は小慢指定の神経・筋疾患で最も症例数の多い West 症候群について、全国の新規登録患者（1998-2008）を元に疾患プロフィールを検討した。一医療機関での経験はそれほど多くないが、全国集計であれば、相当数の症例が集積されるので、意見書の記載という限られた情報からであっても、かなり信憑性の高いデータが得ら

れると期待される。

B. 研究方法

1. 無痛無汗症について

1998-2006 年までに厚生労働省に集積された 90 例の無痛無汗症のうち、重複を除いた 43 例について、成書に記載されている主要症状、診断の根拠となる検査など、すなわち、発病月齢、性別、けいれん、異常行動、自傷行為、多動、精神遅滞、発汗欠如、体温調節異常、温痛覚低下、骨折・脱臼の有無、発汗テストの実施および臨床経過について集計検討した。

2. LGS および SMEI について

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 LGS および SMEI 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、性別や発病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。

3. West 症候群について

1998 年から 2008 年までの West 症候群を抽出し、さらに新規登録患者を抽出した。2008 年は登録されていない県もあり十分なデータが揃わないので、1998 - 2007 年までの 10 年間のデータを集計した。意見書の記載から得られる年度ごとの新規登録数、都道府県別居住地、性別、発症月（年）齢、けいれんの有無を検討した。

(倫理面への配慮)

小慢意見書の記載内容をこのような統計的研究に使用するに当たっては、意見書提出の際に、本人もしくは保護者の同意を得ているので、倫理面で問題になることはない。

C. 研究結果

1. 無痛無汗症について

集約された43例には男22例、女21が含まれた。発症月齢は、平均9.8か月で、0歳が21例、1-11歳が11例、12歳以上が6例であった。無記入は5例あった。

各種臨床症状は表1に示すとおりである。これで見ると、けいれん、異常行動、精神遅滞については無記入が少ないが、自傷行為、多動、発汗欠如、体温調節異常、温痛覚低下、骨折・脱臼では、無記入或いは無入力が多い。

発汗テストは9例でのみ実施されていた。臨床経過は、改善2例、不変11例、再燃2例、判定不能1例、無記入・無入力が12例であった。

2. LGSおよびSMEIについて

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。

3. West症候群について

1998年から2007年までのWest症候群新規登録患者は3100例であった。年度ごとの登録数は、10年間の全国集計で、最も多い年が2007年で358、最も少ない年が2002年で242人とおよそ250-350人の間で多少の増減があるが大きな変化はしていない。都道府県別の登録数は、各年度に分けるとそれぞれの登録数が少なくなり、また増減も著しいので、10年間の合計で検討した。最も多いのが大阪府で309人、ついで埼玉県で218人、最も少ないのが秋田県で9人であった。10年間の年平均を2006年の出生1万人当たりに換算すると、全国平均が2.8人で、最も多いのが新潟県で7.7人、ついで宮崎県6.5人、青森県6.3人、岡山県5.7人、滋賀県5.2人となり、最も少ないのが岐阜県1.0人、ついで福岡県1.1人、秋田県1.2人、神奈川および富山県1.3人となっている。出生当たりにしても最多

の新潟県が最少の岐阜県の 7.7 倍であり、著しい差がある。

登録時年齢は 1 歳未満が 1645 例で最も多く、ついで 1 歳 583 例、2 歳 212 例、3 歳 124 例となり、登録時年齢が記載されている 2956 例中 2228 例 (75.4%) が 1 歳以下で占められていた。性の記載のあるのは男 1678 例、女 1362 例であり、男女比は 1.2:1 であった。West 症候群はやや男子に多い。

発症月 (年) 齢は 6 か月をピークになだらかな正規分布状を呈するが、0 か月発症がもう一つのピークを示している (図 3)。けいれんの有無は有りが 2679 人、なしが 133 人で、登録時点でけいれんがないのは 7.3% に過ぎない。

D. 考察

1. 無痛無汗症について

性別は、男女ほぼ同数で、本疾患が常染色体劣性遺伝であることを具体的に示すものである。

発病月齢は、平均 9.8 か月であった。先天性の疾患であるので、症状発現時期を発病時期と捉えることが多いと考えれば、妥当な結果である。0 歳発病が 21 例と約半数であることも妥当な結果と考える。

意見書の書式が各疾患ごとに統一され、簡略化された。統一書式のため、各疾患特有の症状を記載しないまま提出してしまう可能性が高い。たとえば無痛無汗症では、発刊欠如、体温調節異常、温痛覚低下は、疾患名の由来にもなっているもので、是非とも記載してほしい項目である。

痛覚がないため、自傷行為、多動、骨折・脱臼を起こすことが多いが、これらは、付

随して起こる合併症として頻度も多く、治療の問題点ともなっている。これも是非記載してほしい。

発汗テストは診断の決め手でもある検査である。9 例でのみ実施されており、診断根拠が崩れるというわけではないが、我が国の無痛無汗症の診断の信憑性に確信を持ってないとの批判に耐えられないであろう。

意見書の記載事項が不完全であるので、無痛無汗症の疾患プロフィールを描くことができなかった。このことはおそらく他の神経・筋疾患についても同様のことが言えるのではないかと思われる。

2. LGS および SMEI について

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、その他に非定型欠神発作や、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かと思われる。

Dravet らによると男女比は約 67% が男児といわれるが、我が国では女兒が約 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。

3. West 症候群について

West 症候群は毎年 250-350 例の新規登録がある。新規登録数が新規患者発生数とは限らないが、新規患者発生数もこれに近い数字であると推測される。我が国で少なくとも毎年 300 例の患者が発生していると予想され、全国を網羅したこのような数値は今まで出されたことがない。

West 症候群の長崎県および宮城県の発生率はそれぞれ出生 1 万対 3.4、3.1 と今回の結果と近似した数値である。今回のデータは発生率ではないし、有病率でもなく West 症候群として各地から登録されたものである。そのまま比較することは正確ではないが、あまりかけ離れた数値でもないことは容易に推測できる。したがっておよそ我が国でどのくらいの West 症候群が存在するかを推定する一助とはなる。

登録の地域差が著しく、最多の新潟県が最少の岐阜県の 7.7 倍となっている。この理由は明らかではない。

性比について、多数例（たとえば 100 例以上）の統計的研究は少なく、特に近年の報告はほとんどない。わずかに男子優位との報告が多い。発症月齢のピークが 6 か月であることは一般の教科書に記載されていることと同様である。今回の調査でも確認したことになる。しかし 0 か月にももう一つのピークを示しているのは、何らかの神経症状が新生児期や 0 か月時に発症して、その後 West 症候群としての徴候を示すよ

うになった症例の場合に、発症時期を0か月と記載している例があることを示唆している。あるいは出生前ないし周生期に発生した原因を考慮して記載している場合もあるだろうかと推測される。いずれにせよ、出生直後に何らかの異常事態を生じている例が相当数あることを示唆している。

けいれんの有無では、けいれんなしが7.3%ときわめて少なかったが、West症候群はけいれんを主訴とする疾患であるから当然といえる。おそらく初期治療でけいれんが消失し、登録時点ではけいれんを示していない例がわずかにあったことを意味していよう。

4. 小慢意見書からの疾患プロフィール抽出に関して

意見書を疾患プロフィールを捉えるなどの用途としても利用しようとするなら、それぞれの疾患での必須の記載項目を注意書きで明記することが必要である。あるいは記載法の説明としてのマニュアルを作成することなどが考えられる。意見書の裏面にこのような注意事項を印刷するという方法もある。

また、意見書に記載された情報を厚生労働省へ登録することに関して保護者の同意を得なければならないが、同意されない保護者も少なからずおり、このような調査の限界があることは否めない。今後このような調査が疾患、病態、社会的状況の理解を深めていく上で役立つことを広報し、協力を願っていく努力が必要である。

E. 結論

小慢事業が法制化され、意見書によりそ

れぞれの症例のプロフィールが集約されることになった。一医療機関では症例数が極めて限られる個々の疾患を相当数の数を集め検討することの可能性が現実的となり、今後の我が国の小児慢性疾患の医療、医学に貢献することが期待される。しかし、記述の正確さが更に求められ、そうでなければ、統計もまったく意味のないものとなり、意見書を記載する医師、登録する各保健所の各位の努力が無駄になる。これが今後の課題として浮き彫りにされた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Munakata M, Watanabe M, Otsuki T, Nakama H, Arima K, Itoh M, Nabekura J, Iinuma K, Tsuchiya S. Altered distribution of KCC2 in cortical dysplasia in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 48: 837-844, 2007.

宗形光敏、北村太郎、萩野谷和裕、飯沼一字. 脳波・光トポグラフィー同時記録による乳児てんかん発作の動的解析. てんかん治療研究振興財団研究年報 18: 95-100, 2007.

福興なおみ、萩野谷和裕、飯沼一字. 宮城県におけるWest症候群の発生率と臨床像. 脳と発達 39: 257-261, 2007.

沼田有里佳、飯沼一字、伊藤 健. 初発てんかん発作で来院した脆弱X症候群の1例. 石巻赤十字病院誌 11: 21-24, 2007.

飯沼一字. てんかんの診断、てんかんおよびてんかん発作型の分類. 小児科診療, 70: 13-17, 2007.

飯沼一字. 小児期の包括的てんかん医療. 日本医師会雑誌 136: 1105-1109, 2007.

飯沼一字. 小慢医療意見書からの抽出による亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の都道府県別患者数: イノシンプラノベクス納入医療機関を通じた患者数との比較. 厚生労働科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書 161-163, 2007.

萩野谷和裕、富樫紀子、北村太郎、柿坂庸介、涌澤圭介、福興なおみ、石飛真美子、飯沼一字、土屋 滋、山川和弘. 乳児重症ミオクロニーてんかんの 18FDG-PET による脳内グルコース代謝の検討. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 (16 指-3)「てんかんに対する内科・外科的治療に関する総合的研究」平成 18 年度研究報告書 31-33, 2007.

飯沼一字、細谷光亮、大塚頌子、市山高志、楠原浩一、野村恵子. 我が国における SSPE の現状—全例のサーベイランスを目指して—. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書 208-211, 2007.

北川泰久、廣瀬源二郎、飯沼一字、藤原建樹、田中達也. [座談会]てんかんをめぐる最近の話題. 日本医師会雑誌 136:1045-1056, 2007.

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.

Kitamura T, Munakata M, Haginoya K, Tsuchiya S, Iinuma K. β -phenylethylamine inhibits K^+ current in neocortical neurons of the rat: A possible mechanism of β -phenylethylamine-induced seizures. *Tohoku J Exp Med* 215: 333-340, 2008.

飯沼一字、細谷光亮、大塚頌子、市山高志、楠原浩一、野村恵子、水口 雅、愛波秀雄、鈴木保宏、水澤英洋. 我が国における SSPE サーベイランス 2007. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」平成 19 年度総括・分担研究報告書 170-173, 2008.

飯沼一字. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」平成 17~19 年度総合研究報告書 210-213, 2008.

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

単盲検比較試験ー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.

Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Togashi N, Uematsu M, Kitamura T, Kakisaka Y, Ishitobi M, Wakusawa K, Iinuma K, Oguni H, Yamakawa K, Tsuchiya S. Ictal vomiting as an initial symptom of severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report. J Child Neurol. 2009 Feb;24(2):228-30.

Kakisaka Y, Haginoya K, Ishitobi M, Togashi N, Kitamura T, Wakusawa K, Sato I, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Munakata M, Yokoyama H, Iinuma K, Kaneta T, Higano S, Tsuchiya S. Utility of subtraction ictal SPECT images in detecting focal leading activity and understanding the pathophysiology of spasms in patients with West syndrome. Epilepsy Res. 83: 177-183, 2009.

飯沼一字. Lamotrigine の小児てんかんに対する有効性. 臨床精神薬理, 12: 889-896, 2009.

飯沼一字. 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. 厚生労働科学研究費補助金 子ども家庭総合研究事業「法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書 169-172, 2009.

2. 学会発表

飯沼一字: Initial high dose pyridoxine therapy leads pick up idiopathic West syndrome. 9th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (フィリッピン、セブ)、2007年1月24-27日

飯沼一字: SSPE および無痛無汗症の全国集計の試み. 第142回東北小児神経学研究会(仙台市)2008年3月1日

飯沼一字: 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全国統計. 第146回東北小児神経学研究会(仙台市)2009年2月28日

飯沼一字 今村正敏: 一般市民のてんかんに対する理解度. 第147回東北小児神経学研究会(仙台市)2009年6月13日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。