

本邦における Leigh 脳症患者の自然経過

研究分担者 高橋 孝雄（慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授）

研究要旨

Leigh 脳症は、基底核、脳幹部に左右対称性壊死性病変をきたす進行性の神経変性疾患である。乳幼児期に発症し、知的退行、筋緊張低下、けいれん発作、呼吸不全をきたし、数年の経過で寝たきりや死亡に至るとされるが、詳細な自然経過は充分明らかになっていない。小児慢性特定疾患治療研究事業は、Leigh 脳症を含む慢性神経・筋疾患の全国的な発生状況と臨床情報を縦断的に把握できる。本研究は、2005～2010 年の小児慢性特定疾患治療研究事業に Leigh 脳症または亜急性壊死性脳症（G31.8A）として登録された全患者を対象とし、登録患者の初回登録時年齢の分布、性別、発症年齢、および経管栄養、中心静脈栄養、酸素療法、人工呼吸管理、気管切開の有無と開始年齢を調査した。新規登録者は 127 名（男性 72 名、女性 55 名）、初回登録年齢は平均 5.1±5.0 歳であった。発症年齢は 2 歳未満 84%、6 歳以降 4%であった。全患者のうち、経管栄養が 48.8%、中心静脈栄養が 2.3%、人工呼吸管理が 31.4%、酸素療法が 25.1%、気管切開が 33.8%の患者に実施された。治療開始の平均年齢は、それぞれ 5.4 歳、4.6 歳、5.3 歳、5.8 歳、5.9 歳であった。発症から気管切開までの期間は平均 5.4 年であり、2 年以内および 5 年前後にピークを認めた。本症の診療においては、発症後 2 年以内および 5 年前後の摂食・呼吸機能の低下に留意し、適切な治療を導入する必要がある。

研究協力者:

小崎健次郎（慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター）
柳橋 達彦（青溪会駒木野病院、慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター）

把握できる小児慢性特定疾患治療研究事業データベースを用いて、本邦における Leigh 脳症の自然経過を明らかにすることを目的とした。

A. 研究目的

Leigh 脳症は、基底核、脳幹部に左右対称性壊死性病変をきたす進行性の神経変性疾患である。乳幼児期に発症し、知的退行、筋緊張低下、けいれん発作、呼吸不全をきたし、数年の経過で寝たきりや死亡に至るとされるが、詳細な自然経過は充分明らかになっていない。Leigh 脳症患者に必要な医療は多領域かつ長期にわたり、かつ患者数が少ないため、大規模な疫学研究が困難であった。本研究では、全国的な発生状況と臨床情報を縦断的に

B. 研究方法

1) 研究対象者

2005～2010 年の小児慢性特定疾患治療研究事業に Leigh 脳症または亜急性壊死性脳症（G31.8A）として登録された全患者。

2) 研究資料

2005～2010 年（2012 年 4 月時点登録分）の小児慢性特定疾患の医療意見書の記載内容を研究資料とした。

3) 解析方法

各年度の登録患者を生年月日、性別、受給者番号等から同一患者を同定し、経年データとして連結した。登録患者の初回登録時年齢の分布、性別、発症年齢について調査した。また経管栄養、中心静脈栄養、酸素療法、人工呼吸管理、気管切開の有無について、人数および開始年齢を調査した。初回登録時にすでに当該治療ありと記載があった場合は、その年齢を開始年齢とみなした。

(倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施した。本研究では集計・解析したデータのみを呈示し、個人が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

1) 登録年齢と発症年齢の分布

2005～2010年までの6年間における新規登録者は127名(男性72名、女性55名)であった。初回登録年齢は平均5.1±5.0歳であった(図1)。発症年齢の平均は0.8歳であり、そのうち2歳未満が84%を占め、6歳以降も4%に認めた(図2)。各患者の継続登録年数は平均3.0年であった。

2) 経管栄養、中心静脈栄養、酸素療法、気管切開の有無

全患者のうち、経管栄養が48.8%、中心静脈栄養が2.3%、人工呼吸管理が31.4%、酸素療法が25.1%、気管切開が33.8%の患者に実施された。治療開始の平均年齢は、経管栄養5.4歳、中心静脈栄養4.6歳、人工呼吸管理5.3歳、酸素療法5.8歳、気管切開5.9歳であった。

3) 発症から気管切開に至る期間

発症から気管切開までの期間は平均5.4年であった(図3)。そのうち25%の患者は、発症後10年以上経過していた。

D. 考察

1) 登録年齢・発症年齢の分布と非典型例

年齢分布は6歳未満が61.9%で過半数を占めるが、その後7歳で再びピークがあり、以降は少数ではあるが一定数の登録が各年齢で見られた。7歳前後に再度登録数のピークが認められる理由は、5歳前後より栄養障害、呼吸障害が発症しやすく、医療ニーズが増加することが考えられる。加えて、社会的側面として乳幼児医療費助成制度が6歳までで終了する自治体があることから、7歳時に小児慢性特定疾患を新たに申請する例が多いことが挙げられる。Leigh脳症の発症年齢は乳児期～幼児期早期とされているが、稀に学童期や成人期発症の非典型例も報告されている。今回の研究でも、約4%が6歳以降の発症であった。Leigh脳症の病因は多様であり、診断は主に臨床所見によるが、生化学的、遺伝学的診断技術の開発に伴い、今後、臨床所見が軽症・非典型的な患者の確定診断が可能になるであろう。Leigh脳症のみならず、小児慢性特定疾患の神経・筋疾患のうち結節性硬化症、重症乳児ミオクロニーてんかん、福山型先天性筋ジストロフィー、ミトコンドリア脳筋症については、特定の遺伝子変異が同定されており、今後、遺伝子検査により診断された軽症・非典型的な患者を小児慢性特定疾患治療研究事業として、古典的疾患群と同様に扱うべきか否かについては議論の必要がある。

2) Leigh脳症の自然経過

本邦のLeigh脳症患者のうち、約半数に経管栄養または中心静脈栄養を必要とし、約1/3に人工呼吸管理や気管切開を必要とされた実態が明らかになった。また発症から気管切開までの期間は、0～1年が約1/3を占め頻度が高いが、5年前後にも再度増加する傾向が明らかになった。発症後10年以上経過した後に、気管切開を必要とする緩徐進行性の患者も存在することが明らかになった。現在、Leigh脳症の予後を改善できる治療法は確立してい

ないため、栄養管理、呼吸管理等の対症療法の占める役割は大きい。Leigh 脳症の診療において、発症から2年以内および5年前後に気管切開導入に至る例が多いことから、同時期の呼吸障害の進行に留意する必要がある。

3) 小児慢性特定疾患治療研究事業の研究資料としての有用性

Leigh 脳症を含めた神経・筋疾患は、患者数が少なく、症状が多臓器に及ぶため複数の医療機関を受診することが多い。そのため、限られた施設での疫学研究では、臨床経過の実態の把握が困難である。小児慢性特定疾患治療研究事業は、全国的な発生状況と定式化された医療意見書による臨床情報を縦断的に把握できる点で、本邦のみならず世界に発信可能な研究資料となり得る。しかし、登録する自治体や受診する医療施設の変更等による追跡不能例、欠損データ等の問題が残されている。今後、医療意見書記載の電子化等の試みにより、より信頼性の高い研究資料となることが期待される。

E. 結論

Leigh 脳症の生活予後について、小児慢性特定疾患治療研究事業データベースを元に調査を行った。本症は乳幼児期に発症し、5歳頃に摂食や呼吸の管理が必要となり、約1/3の患者で気管切開が選択されていることが明らかになった。本症の診療においては、発症後2年以内および5年前後の摂食・呼吸機能の低下に留意し、適切な治療を導入する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 柳橋達彦、小崎健次郎、高橋孝雄. 結節性硬化症の精神・行動上の問題に関する疫学的検討. 小児神経学会 2012年5月、札幌
 - 2) 柳橋達彦、小崎健次郎、高橋孝雄. Leigh 脳症の自然経過: 小児慢性特定疾患研究事業登録患者127名の検討. 小児神経学会 2013年5月、大分(予定 演題受理済)

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

※以下は、2012年11月時点の小慢DBの登録データを使用

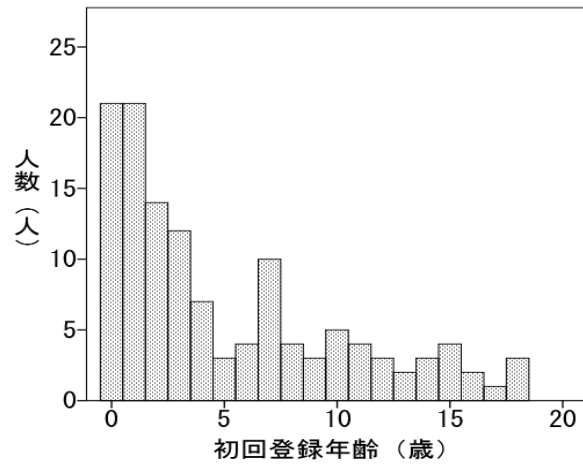


図1. Leigh脳症患者の小児慢性特定疾患治療研究事業への初回登録年齢

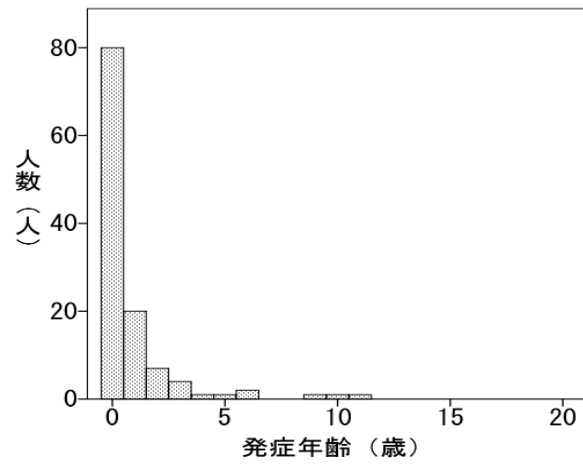


図2. Leigh脳症患者の発症年齢

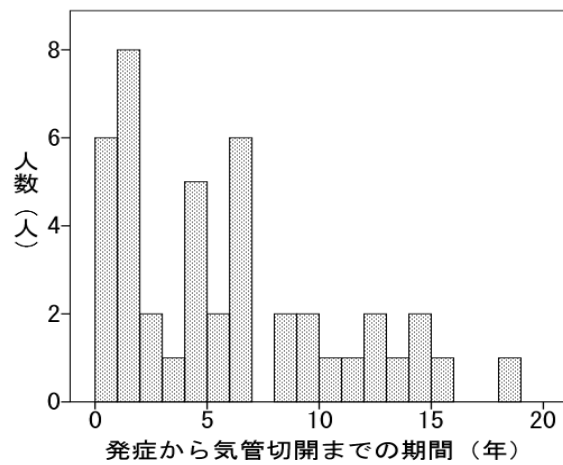


図3. 気管切開を受けたLeigh脳症患者の発症から気管切開までの期間