

神経・筋疾患における小児慢性特定疾患治療研究事業の あり方に関する研究

研究分担者 林 雅晴（東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野 分野長）

研究要旨

難治てんかんを呈する乳児重症ミオクロニーてんかん（severe myoclonic epilepsy in infancy: SME）と Lennox-Gastaut 症候群（LGS）、ならびにそれぞれ MeCP2 遺伝子異常と変異麻疹ウイルスの持続感染により重度の知的障害を来す Rett 症候群（RS）と亜急性硬化性全脳炎（SSPE）における知的障害とけいれんの実態を、平成 26 年度と同様にクリーニングが終了した 2012 年度小慢事業登録データを用いて後方視的に解析した。SME 260 例/LGS 594 例/RS 173 例/SSPE 20 例において 94～100%で精神遅滞がみられ、いずれの疾病も中等症以上が 75%を超えていた。4 疾病に共通して半数例で intelligence quotient（IQ）が記載され、スコア平均値は知的障害の重症度に合致していた。RS（vs. SME, LGS, SSPE）において、自閉傾向（88% vs. 11～35%）と異常行動（62% vs. 24～30%）が高頻度に記載されていた。けいれん発作は RS が 80%で他疾病（94～97%）より若干少な目だった。難治てんかんである SME と LGS において 2～4%の症例でけいれん発作が「無し」と記載され、登録データの信頼性に関する問題が想定された。

A. 研究目的

平成 26 年度の本研究では、クリーニングが終了した 2012 年度小慢事業登録データを用いて、パイロット研究として福山型先天性筋ジストロフィーと先天性ミオパチーにおける知的障害、てんかん発作を後方視的に解析し、精神遅滞やけいれん発作の頻度が成書と異なることを明らかにした。

平成 27 年度は、難治てんかんを呈する乳児重症ミオクロニーてんかん（severe myoclonic

epilepsy in infancy: SME）と Lennox-Gastaut 症候群（LGS）、ならびにそれぞれ MeCP2 遺伝子異常と変異麻疹ウイルスの持続感染により重度の知的障害を来す Rett 症候群（RS）と亜急性硬化性全脳炎（SSPE）において、平成 26 年度と同様に知的障害、てんかん発作に関する記載を検討した。

B. 研究方法

(1) 国立成育医療研究センターから提供されたクリーニングが終了した 2012 年度の小慢事

業登録データ「10. 神経・筋疾患」の出力資料を用いた。

(2) ICD 疾患名が SME、LGS、RS、SSPE と固定された受給者のデータを抽出した。

(3) 平成 26 年度研究と同様、性別、年・月齢の平均値、精神遅滞、自閉傾向、意識障害、異常行動、自傷行為、多動、けいれん発作の記載を解析した。さらに intelligence quotient (IQ) の記載が確認できた症例数、実施年齢の平均値、スコアの平均値も検討した。

(倫理面への配慮)

本研究事業は、国立成育医療研究センターにおいて適切な倫理的対応がなされている。さらに今回のデータ解析において、保健所番号、受給者番号、氏名など、個人情報に抵触する可能性がある項目は使用しないよう留意した。

C. 研究結果 (表 1)

* %は四捨五入で算出、1 の位まで表記した。

(1) SME : 260 例が登録され、性差はみられず、平均年齢はそれぞれ 8 歳だった。精神遅滞は記載無 6 例の除く 254 例において、「無し」16 例 (6%)、「有り」238 例 (94%) 中で重症度の記載があった 220 例において、それぞれ軽症 54 例 (25%)・中等症 60 例 (27%)・重症 106 例 (48%) であった。IQ 個別記載は 131 例 (全例の 50%) にみられ、平均年齢 5 歳 8 月、スコア平均値は 45 だった。有無が確認できた患者(「無記入」と「自由記載のみ」を除く)での解析において、自閉傾向は 233 例中 82 例 (35%)、意識障害は 236 例中 35 例 (15%)、異常行動は 231 例中 64 例 (28%)、自傷行為は 260 例中 7 例 (3%)、多動は 260 例中 63 例 (24%)、けいれん発作は 246 例中 238 例 (97%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。難治

てんかんにもかかわらず 8 例においてけいれん発作で「無し」が選択されていた。

(2) LGS : 594 例が登録され、男性患者 (351 例 : 59%) がやや多く、平均年齢は 12 歳だった。精神遅滞は記載無 9 例の除く 585 例において、「無し」9 例 (2%)、「有り」576 例 (98%) 中で重症度の記載があった 542 例において、それぞれ軽症 42 例 (8%)・中等症 87 例 (16%)・重症 413 例 (76%) であった。IQ 個別記載は 289 例 (全例の 49%) にみられ、平均年齢 9 歳、スコア平均値は 31 だった。有無が確認できた患者 (前記と同様) での解析において、自閉傾向は 533 例中 163 例 (31%)、意識障害は 541 例中 115 例 (21%)、異常行動は 531 例中 157 例 (30%)、自傷行為は 594 例中 31 例 (5%)、多動は 594 例中 124 例 (21%)、けいれん発作は 571 例中 548 例 (96%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。難治てんかんにもかかわらず 23 例においてけいれん発作で「無し」が選択されていた。

(3) RS : 173 例が登録され、172 例が女性患者、平均年齢は 11 歳 4 月だった。精神遅滞は記載無 4 例の除く 169 例全例 (100%) にみられ、「有り」で重症度の記載があった 159 例において、それぞれ軽症 0 例・中等症 10 例 (6%)・重症 149 例 (94%) であった。IQ 個別記載は 66 例 (全例の 38%) にみられ、平均年齢 6 歳 6 月、スコア平均値は 19 だった。有無が確認できた患者 (前記と同様) での解析において、自閉傾向は 164 例中 145 例 (88%)、意識障害は 160 例中 13 例 (8%)、異常行動は 159 例中 99 例 (62%)、自傷行為は 173 例中 14 例 (8%)、多動は 173 例中 19 例 (11%)、けいれん発作は 165 例中 132 例 (80%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。

(4) SSPE : 20 例が登録され、男性患者 (12 例 :

60%) がやや多く、平均年齢は 14 歳 11 月だった。精神遅滞は 20 例の全て (100%) で「有り」、重症度の記載があった 17 例において、それぞれ軽症 3 例 (18%)・中等症 4 例 (24%)・重症 10 例 (59%) であった。IQ 個別記載は 8 例 (全例の 40%) にみられ、平均年齢 12 歳 9 月、スコア平均値は 44 だった。有無が確認できた患者 (前記と同様) での解析において、自閉傾向は 18 例中 2 例 (11%)、意識障害は 19 例中 13 例 (68%)、異常行動は 17 例中 4 例 (24%)、自傷行為は 20 例中 0 例、多動は 20 例中 3 例 (15%)、けいれん発作は 18 例中 17 例 (94%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。

D. 考察

難治てんかんである SME と LGS の 2~4% でけいれん発作が「無し」と記載され、登録データの信頼性に関する問題が想定された。さらに前年度解析と同様に「無記入」「自由記載のみ」が解析結果に影響した可能性も否定できない。一方、1 年分の登録にもかかわらず、ある程度の数の症例データが蓄積され、知的障害に関する定量的な解析も可能であり、小慢事業登録事業が疫学研究に有用である可能性が強く示唆された。

4 疾病において、成書記載の通り 94~100% で精神遅滞がみられ、その多くが中等症以上だった。経時的解析ではなく臨床像との相関は不明だが、半数弱で intelligence quotient (IQ) 記載が確認され、スコア平均値も RS 19、LGS 31、SME・SSPE 44~45 で臨床像とある程度相関していた。さらに RS において他 3 疾病に比し、自閉傾向と異常行動が高頻度に記載されていたことも注目すべき知見であると考えられた。

平成 26 年度と同様に、今回も 2012 年度の登録データのみを用いた横断的解析であり、今後、複数年度登録データを用いた縦断的解

析を行う必要性が示唆された。

E. 結論

難治てんかんを呈する SME と LGS、それぞれ遺伝子異常とウイルス持続感染により知的障害を来す RS と SSPE における知的障害とけいれんの実態を、クリーニング済み 2012 年度小慢事業登録データ版を用いて後方視的に解析した。SME 260 例/LGS 594 例/RS 173 例/SSPE 20 例において 94~100% で精神遅滞がみられ、いずれの疾病も中等症以上が 75% を超えていた。RS (vs. SME, LGS, SSPE) において、自閉傾向 (88% vs. 11~35%) と異常行動 (62% vs. 24~30%) が高頻度に記載されていた。けいれん発作は RS が 80% で他疾病 (94~97%) より少な目だった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Kimura K, Nagao Y, Hachimori K, Hayashi M, Nomura Y, Segawa M. Pre-movement gating of somatosensory evoked potentials in Segawa disease. *Brain Dev* 2016; 38(1): 68-75.
- ② Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. CHCHD2 is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. *Genomics* 2015; 106(4): 196-203.

2. 学会発表

- 1) 林雅晴. 教育講演 小児慢性特定疾病の見直し・指定難病. A-T シェアザハート 2015 年度夏の家族会, 2015, 8.29, 佐世保

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得/2. 実用新案登録/3. その他
いずれもなし

表 1. 集計データ

略記：IQ, intelligence quotient ; n, 例数 ; (-), 無 ; +, 有 ; 無, 無記入 ; y, 歳 ; m, カ月

	性別		精神遅滞						IQ (n)	年 値	自閉傾向							
	総数	1男 2女	年 齢								0	1	2	3	4			
			1	2	3	4	5	6								?	(-)	+
乳児重症ミオクロニーてんかん (SME)	260	122	138	8y	16	18	54	60	106	6	131	5y (8m)	45	12	151	82	3	12
Lennox-Gastaut症候群 (LGS)	594	351	243	12y	9	34	42	87	413	9	289	9y	31	29	370	163	6	26
Rett症候群 (RS)	173	1	172	11y (4m)	0	10	0	10	149	4	66	6y (6m)	19	5	19	145	3	1
亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)	20	12	8	14y (11m)	0	3	3	4	10	0	8	12y (9m)	44	1	16	2	0	1
					異常行動		自傷 行為		多 動		けいれん発作							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	1	2	1	1	2	3	4	
	(-)	+	自	無	(-)	+	自	無	+	無	+	無	+	(-)	+	自	無	
乳児重症ミオクロニーてんかん (SME)	201	35	1	23	167	64	2	27	7	253	63	197	8	238	11	3		
Lennox-Gastaut症候群 (LGS)	426	115	2	51	374	157	1	62	31	563	124	470	23	548	13	10		
Rett症候群 (RS)	147	13	1	12	60	99	3	11	14	159	19	154	33	132	2	6		
亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)	6	13	0	1	13	4	0	3	0	20	3	17	1	17	1	1		