

## 神経系疾患

# けいれん重積型(二相性)急性脳症

### 1. 概要

小児に多く、突発性発疹やインフルエンザなどの感染症を契機に急激に発症し、典型例では二相性のけいれんとそれに続く意識障害を呈する。意識障害からの回復後に、大脳皮質の機能低下とてんかんがしばしば出現する。

### 2. 疫学

罹患率は1年に100~200人であり、患者数は約2,000~7,800人と推定される。

### 3. 原因

病態の詳細は不明であるが、感染症を契機として生ずる有熱時けいれんないしけいれん重積状態が中心的役割を果たす。特定の遺伝子多型や遺伝子変異、薬物(テオフィリン)が危険因子として指摘されている。

### 4. 症状

感染症の有熱期にけいれんないしけいれん重積状態で発症し、けいれん後に意識障害をきたす。典型的にはいったん意識が回復するが、数日後にふたたび部分発作が群発し、意識も悪化する。意識の回復後に知能障害、運動障害など大脳皮質の機能低下が顕在化し、てんかん発作もしばしば出現する。

### 5. 合併症・予後

患者の66%に神経学的後遺症(知能障害、運動障害)が残る。てんかんもしばしば生じ、重症かつ難治性である。急性期の致死率は1%と低い。

### 6. 治療法

急性期には支持療法が重要である。脳低体温療法なども試みられるが、有効性のエビデンスは乏しい。回復期以降はてんかんの発作抑制と知的障害・運動障害に対するリハビリテーションを行う。

### 7. 研究班

小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立

(研究代表者) 水口雅

(分担研究者) 高梨潤一

## 染色体または遺伝子に変化を伴う症候群

# アンジェルマン症候群

### 1. 概要

15番染色体 q11-q13 に位置する UBE3A 遺伝子の機能障害により、重度知的障害、てんかん、失調性運動障害、容易に引き起こされる笑いなどの特徴的な行動を示す遺伝性疾患。UBE3A はゲノムインプリンティングのために母由来遺伝子のみが活性であり、ヒトにおける代表的なゲノムインプリンティング関連疾患である。

### 2. 疫学

出生 15,000 に 1 人と報告されている。男女差はない。大部分は散発例であるが、時に家族例が存在する。我が国には 3,000 名ほど存在すると考えられる。

### 3. 原因

UBE3A の機能障害が原因である。その原因として、母由来 15q11-q13 の微細欠失 (70%)、父親性片親性ダイソミー (5%)、刷り込み変異 (5%)、UBE3A 遺伝子の変異 (10%)、その他 (10%) が存在する。UBE3A はユビキチンタンパクリガーゼの一種であり、ターゲットタンパクを分解する機能が想定されている。脳では Arc 蛋白や GAT1 蛋白がターゲットとして同定されており、それぞれグルタミン酸系シナプスと GABA 系シナプスの機能障害の分子基盤と考えられている。

### 4. 症状

重度知的障害を示し、有意語の獲得は顕著に遅れる。脳波異常を示し、約 80% はてんかんを示す。失調性運動障害、睡眠障害を伴う。特徴的な行動特性として、容易に引き起こされる笑い、水やビニールに対する嗜好性、多動傾向を認める。小頭症、下顎の突出などの顔貌特徴を示す。

### 5. 合併症

合併症としてはてんかんが重要である。てんかん発作はミオクロニー発作、全身けいれんなどの全般発作が代表的であるが、部分発作の合併も知られている。側彎症、斜視の合併も知られている。年長児では肥満の合併がある。

### 6. 治療法

対症療法が主体である。てんかんに対する抗てんかん薬や睡眠障害に対する睡眠薬が用いられる。乳児期から発達が遅れるので、発達支援や療育的対応が重要である。

### 7. 研究班

小児のけいれんとともなう脳損傷を最小化するための疾患別・病態別診療指針の作成研究班

(研究代表者) 水口雅

(分担研究者) 齋藤伸治

## 神経系疾患

# 難治頻回部分発作重積型急性脳炎

### 1. 概要

難治頻回部分発作重積型急性脳炎 acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS) は febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), new-onset refractory status epilepticus (NORSE) 症候群とも呼ばれ、発熱に伴いきわめて難治かつ頻回の焦点発作が群発し、難治てんかんを含む重篤な後遺症を残す疾患である。我が国で最初に確立された疾患概念であり、従来は「特異な脳炎・脳症後てんかんの一群(栗屋、福山)」の名称が用いられてきた。長期間にわたりけいれんが持続して重篤な状態が持続するため人工呼吸管理を含めた集中治療が長期に及び、また神経学的予後も不良であるため、医学的のみならず社会的見地からも重要な疾患である。

### 2. 疫学

新規発症は約 10 例／年で、現在までに 100 例以上の報告がある。小児期に多く幼児期から学童期が発症年齢のピークであるが成人も罹患する。男児に多く発症する。

### 3. 原因

原因は不明である。髄液中のネオプテリンや炎症性サイトカイン・ケモカインが高値を示すことから、中枢神経系の炎症を端緒として生じる炎症関連てんかんであるという説が提唱されている。一方で Dravet 症候群などで見出される SCN1A 遺伝子の異常を認めた例が報告されており、何らかの遺伝的背景が発症に関与する可能性がある。

### 4. 症状

発熱に伴いけいれんで発症する。けいれんの頻度は徐々に増加して1-2週間でピークに達し、群発型けいれん重積の状態に至る。けいれんの発作型は眼球偏位や顔面間代を中心とする焦点発作で、個々のけいれんの持続は短い。急性期には5-15分間隔で規則的に反復する。他に意識障害、精神症状、不随意運動などを伴うことがある。ピークを過ぎるとけいれんの頻度は徐々に低下するが、消失することなく難治な脳炎後てんかんに移行する。けいれん性疾患の既往や基礎にけいれんを呈する既知の神経疾患が存在する例は除外する。

### 5. 合併症

急性期には長期にわたる抗てんかん薬の持続静注に伴い呼吸循環抑制、無気肺、血栓症、敗血症等が問題となる。抗てんかん薬の投与に関連すると思われる薬剤過敏性症候群をしばしば併発し、多臓器不全を伴う例もある。また後遺症として高率に難治てんかんを残し、生涯にわたり難治なけいれん発作が持続する。さらに知能障害や重症例では運動機能障害も合併し、長期臥床状態となるなど重篤な神経障害を残す例も少なくない。

## 6. 治療法

けいれん抑制のため抗てんかん薬が用いられるが、けいれんは極めて難治で通常の抗てんかん薬に不応性である。急性期にはバルビツレート的大量持続静注により脳波をバーストサプレッションの状態に保つ必要があり、人工呼吸管理や昇圧剤の投与を要する場合が多い。しかし長期にわたるバルビツレートの静注療法の弊害も指摘されている。急性期以降はフェノバルビタール、ゾニサミド、臭化カリウム、レベチラセタム等の薬剤に反応する例がある。ケトン食療法が有効な場合がある。免疫抑制療法の効果は不十分である。

## 7. 研究班

小児の急性脳症・けいれん重積状態の診療指針の確立研究班

（研究代表者）水口 雅

（分担研究者）佐久間 啓