

成人期に達した Dravet 症候群の長期経過に関する研究

秋山 麻里*, 小林 勝弘, 吉永 治美, 大塚 頌子

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学

キーワード：Dravet 症候群, 乳児重症ミオクロニーてんかん, 予後, けいれん性てんかん重積状態

A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood

Mari Akiyama*, Katsuhiko Kobayashi, Harumi Yoshinaga, Yoko Ohtsuka

Department of Child Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

緒 言

Dravet 症候群は、乳児重症ミオクロニーてんかともいわれ、小児期に多彩で難治な発作が出現し、知的予後が不良なてんかん症候群である¹⁾。この症候群の特徴は、1) 生後1年以内の発達正常な乳児に、熱性または無熱性の全般性または片側性の間代性あるいは強直間代発作、または部分発作が発症する。2) けいれん発作は発熱や入浴で誘発され、しばしばけいれん性てんかん重積状態に進展する。3) 幼児期に入り、てんかん性ミオクロニー発作、非定型欠神、光・図形誘発発作が出現する。4) すべての発作が治療抵抗性である。5) 発達遅滞は2歳頃に現われ、その後明らかな知能障害が認められることが多い^{2,3)}。6) 全般性と局在性両方の発作型と脳波上の突発波を示すこと、である。電位依存性ナトリウムチャンネル α 1サブユニット遺伝子 (SCN1A) の変異が多くの症例で検出され

ることから、チャネロパシーと推定されている⁴⁾。

中核症状となるけいれん発作の特徴など臨床像は酷似しているが、経過中にてんかん性ミオクロニー発作、非定型欠神といった小型全般発作が出現しない患者群がある。これらを辺縁群と呼びその臨床像が研究されてきたが^{5,6)}、小児期以降の経過や予後が似通っていることや、典型群とほぼ同率で SCN1A 変異が検出される^{7,8)}ことから現在では同一疾患群と考えられている。

また、本症候群は病像が年齢依存性に変化することも特徴の一つである。小児期の病像については多くの研究があるが、成人期の病像についての報告はまだ少なく^{9,10)}、小児期に診断して成人期まで追跡した縦断的研究はまだない。発作はほぼ全例止まらないとされている一方、比較的経過がよい例の報告^{11,12)}もまれにはある。このように、本症候群の小児期から成人期まで長期にわたる経過の全貌は未だ明らかではないため、我々は詳細な臨床的・脳波学的検討を行い、この問題を解明することを企図した。

研究結果は、Epilepsia¹³⁾に報告している。

対象と方法

対象は、岡山大学病院を受診し、18歳以上に到るま

平成23年4月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7372 FAX：086-235-7377

E-mail：waka_mari@nifty.com

プロフィール



秋山 麻里

昭和49年12月13日生

平成12年3月 広島大学医学部医学科 卒業

平成22年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（発達神経病態学）修了

平成12年4月 広島大学医学部附属病院小児科 研修医

平成13年4月 広島県立広島病院小児科 医師

平成16年4月 JA 広島厚生連府中総合病院小児科 医師

平成18年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院小児神経科 医員

平成22年4月 トロント小児病院神経科 リサーチフェロー

現在に至る

で追跡観察した Dravet 症候群患者31例（男性12例，女性19例）である．全例が9歳未満で当院を初診し，この年齢までに Dravet 症候群の診断基準¹⁴⁾，すなわち，1) 発症前の発達が正常，2) 生後1年以内に全般性，または片側性けいれん，あるいは部分発作が出現，3) 発熱によりけいれん発作が頻回に誘発される，4) 発作時に脳波で全般性棘徐波を伴うてんかん性ミオクロニー発作，または非てんかん性ミオクロニアの存在，5) 経過中に脳波で全般性棘徐波もしくは局在性棘波が存在する，6) 難治である，7) 2歳以降にだいに精神運動発達遅滞が出現，を満たしていた．最終追跡時年齢は18～43歳であった．

てんかん性ミオクロニー発作，あるいは非定型欠神を有する典型群（14例）と，これらの発作を有さないが非てんかん性ミオクロニアを有する辺縁群（17例）の二群に分類した．遺伝子検査を29例で施行し，このうち25例（86.2%）が *SCN1A* 変異を有していた¹⁵⁾．

全例で，最終受診時からさかのぼって1年以内に脳波検査を実施していた．また，追跡時点での日常生活における能力，知能，社会的状況について保護者および本人から聴取した．

追跡時点で少なくとも1年間は発作が消失している群（以降，発作抑制群）と，残存している群（以降，発作残存群）に分け，以下の各種因子との関連につき統計的分析を行った．*SCN1A* 変異については，検査された29例につき，truncation を伴う変異が検出された群，ミスセンス変異が検出された群，および検出されなかった群の間で，Pearson のカイ二乗検定を行った．また，性別，病型（典型群，辺縁群），けいれん性てんかん重積状態の既往が3回以上か否か，幼児期の脳波での全般性棘徐波の有無，追跡時脳波における後頭部 α 律動とてんかん発射の有無，については Fisher 直接法で検定した．けいれん性てんかん重積状態は，30分以上持続するけいれん発作と定義した．追跡時点での知能レベルに関して，少なくとも文章を用いて会話ができる（以降，軽度知能障害群）か，そうでないか（以降，重度知能障害群）で分け，上述の各種因子との統計的分析を同様に行った．有意水準は $p < 0.05$ とした．この研究は岡山大学の倫理委員会の承認を受けて行われた．

結 果

各症例の概要を表1に示した．本文では，追跡時す

なわち成人期の発作および知能の状況を主に述べ，小児期の発作および臨床像に関しては割愛する．

1. 成人期の発作（表1）

追跡時点において5例（16.1%）は1年以上発作が抑制されていた．発作が残存する26例（83.9%）中，25例で全身けいれんが残存していた．このうち18例で，残存発作型は全身けいれんのみであった．追跡時の全身けいれんの臨床症候は，25例中22例で，主に睡眠中に10秒～1分程度の持続で，全身強直するもの，またこれに間代相が続くものであった．また，残りの3例では全身けいれんであるが，片側優位性を示す発作がみられた．けいれん性てんかん重積状態は，全例で10歳以降はみられなかった．

複雑部分発作は7例で残存していた．

てんかん性ミオクロニー発作，および非けいれん性てんかん重積状態は2例で残存していたが，この2例を除く全症例では，てんかん性ミオクロニー発作と非定型欠神はいずれも20歳以前に消失した．光または図形誘発発作は，1例以外は20歳以前に消失した．

発作が残存する26例中，発作の好発時間帯は19例（73%）で睡眠時主体であり，7例（27%）で覚醒時主体であった．体温上昇による誘発発作は，10例（31%）で残存していたが，頻発や重積発作にまでは至らない．

追跡時の発作頻度（全身けいれんと複雑部分発作の合計）は，月30回以上が1例（3.2%），月10～29回が5例（16.1%），月6～9回が5例（16.1%），月1～5回が9例（29.0%），年1～10回が6例（19.4%），発作消失が5例（16.1%），であった．

2. 追跡時の脳波

追跡時脳波の記録時年齢は，17～43歳であった．基礎律動に関しては，後頭部 α 律動が20例でみられた．明瞭な律動波型を認めず，不規則徐波主体のものが11例（35.5%）であった．てんかん発射に関しては，4例（12.9%）は全般性棘徐波と多焦点性棘波をあわせもっていた．13例（41.9%）で多焦点性棘波，5例（16.1%）で両側前頭部棘波，1例（3.2%）で左側頭部棘波を認めた．8例（25.8%）でてんかん発射はみられなかった．

11例の患者では，7歳以降の時点で，全身けいれんの発作時脳波を記録できた．記録しえた発作時脳波の総数は40発作であり，このうち35発作は部分発作，もしくは二次性全般化発作であった．残る5発作のうち2発作が全般性強直間代発作であり，残る3発作は全

表 1 患者の臨床的特徴

患者 (病型)	性別	追跡時 年齢 (歳)	けいれん 性てんかん 重積状態 の回数	追跡時発作型	追跡時の能力		SCN1A 変異
					知能	運動機能	
1 (T)	女	43	1	GCS, MS, NCSE	有意語なし	寝たきり	ナンセンス
2 (T)	女	32	1	GCS	原始的な会話可能	不器用	フレームシフト
3 (T)	女	31	3	GCS	数語で意思表示	寝たきり	ミスセンス
4 (T)	女	31	0	GCS	数語で意思表示	失調歩行	検出されず
5 (T)	女	30	2	3年以上抑制	原始的な会話可能	不器用	ナンセンス
6 (T)	女	29	5	GCS	原始的な会話可能	不器用	ミスセンス
7 (T)	男	27	3	GCS, CPS	数語で意思表示	失調歩行	検出されず
8 (T)	女	26	3	GCS	原始的な会話可能	失調歩行	検査未施行
9 (T)	女	25	5	GCS	数語で意思表示	失調歩行	検出されず
10 (T)	女	25	4	GCS, CPS	簡単な会話可能	不器用	ミスセンス
11 (T)	女	22	21	CPS	原始的な会話可能	失調歩行	ミスセンス
12 (T)	女	22	3	GCS, CPS, MS, NCSE	数語で意思表示	失調歩行	ミスセンス
13 (T)	女	22	4	GCS, CPS	有意語なし	失調歩行	ミスセンス
14 (T)	男	20	4	GCS, CPS	有意語なし	失調歩行	ミスセンス
15 (B)	男	29	1	3年以上抑制	最小限の障害，統合失調症発症	障害なし	ミスセンス
16 (B)	男	29	8	GCS (片側優位性あり)	有意語なし	失調歩行	検出されず
17 (B)	女	28	0	GCS	原始的な会話可能	不器用	ナンセンス
18 (B)	男	26	1	GCS	数語で意思表示	失調歩行	検査未施行
19 (B)	男	22	0	GCS	原始的な会話可能	不器用	ミスセンス
20 (B)	男	22	10	GCS	原始的な会話可能	不器用	フレームシフト
21 (B)	女	21	1	2年以上抑制	簡単な会話可能	障害なし	ミスセンス
22 (B)	男	21	0	GCS, CPS	数語で意思表示	不器用	ミスセンス
23 (B)	女	21	0	2年以上抑制	簡単な会話可能	障害なし	ミスセンス
24 (B)	男	20	0	1年以上抑制	有意語なし	不器用	フレームシフト
25 (B)	男	18	0	GCS	数語で意思表示	失調歩行	フレームシフト
26 (B)	男	20	10	GCS (片側優位性あり)	有意語なし	失調歩行	ナンセンス
27 (B)	女	20	3	GCS	原始的な会話可能	不器用	フレームシフト
28 (B)	男	20	8	GCS	数語で意思表示	不器用	ナンセンス
29 (B)	女	19	0	GCS	簡単な会話可能	障害なし	ミスセンス
30 (B)	女	18	0	GCS (片側優位性あり)	有意語なし	失調歩行	ミスセンス
31 (B)	女	18	4	GCS	簡単な会話可能	障害なし	フレームシフト

T, 典型群；B, 辺縁群；GCS, 全身けいれん；CPS, 複雑部分発作；MS, てんかん性ミオクロニー発作；CSE, けいれん性てんかん重積状態；NCSE, 非けいれん性てんかん重積状態（転載許諾を得て文献13より改変して引用）

般性強直発作が疑われた。

3. 追跡時の能力 (表 1)

7例 (22.6%) では有意語がみられなかった。9例 (29.0%) は単語数個をもちいて意志表示が可能であった。9例 (29.0%) は原始的な会話が可能であった。5例 (16.1%) で簡単な会話が可能であり、ある程度文章が読めた。残る1例 (3.2%) は比較的良好な知能であり就労し生活は自立していたが、のちに統合失調症を発症した。

4. 神経画像

全例で頭部 MRI または CT 検査が1回以上施行された (29例は MRI 検査施行)。30例 (96.7%) で正常であり、海馬硬化を含む局所的異常や、有意な脳萎縮を認めなかった。残る1例で、頭部 MRI で軽度脳萎縮を認めた。24例では、海馬硬化出現の可能性を念頭におき、7歳以降にも頭部 MRI 検査を行ったが異常はみられなかった。

表2 発作および知能予後と、各種臨床因子との関連

予後 (患者数)	SCN1A 変異 (truncated/ミスセンス/ 検出せず)	性別 (男/女)	病型 (典型群/辺縁群)	頻回なけいれん 性てんかん重積 状態の既往 ^a (有/無)	幼時期脳波での 全般性棘徐波 (有/無)	追跡時脳波	
						後頭部α律動 (有/無)	てんかん発射 (有/無)
発作							
抑制 (5)	2 / 3 / 0	2 / 3	1 / 4	0 / 5	2 / 3	4 / 1	0 / 5
残存 (26)	9 / 11 / 4 (2例で検査未施行)	10 / 16	13 / 13	16 / 10	20 / 6	16 / 10	23 / 3
[統計学的検定]	[p=0.603]	[p=1.000]	[p=0.344]	[p=0.018]	[p=0.131]	[p=0.631]	[p<0.001]
知能							
重度知能障害群 ^b (16)	5 / 6 / 4 (1例で検査未施行)	9 / 7	8 / 8	9 / 7	13 / 3	6 / 10	14 / 2
軽度知能障害群 (15)	6 / 8 / 0 (1例で検査未施行)	3 / 12	6 / 9	7 / 8	9 / 6	14 / 1	9 / 6
[統計学的検定]	[p=0.114]	[p=0.066]	[p=0.722]	[p=0.724]	[p=0.252]	[p=0.002]	[p=0.113]

^a けいれん性てんかん重積状態の既往が3回以上；^b 単語数語で意思表示できるレベル以下（転載許諾を得て文献13より改変して引用）

5. 統計 (表2)

追跡時の発作および知能の状況と、各種臨床因子との関連を表2にまとめた。

発作抑制群は、けいれん性てんかん重積状態の既往が3回未満と少ないもの ($p=0.018$) と、追跡時脳波におけるてんかん発射の消失 ($p<0.001$) と、有意に関連していた。しかし、SCN1A 変異の有無・変異型別、性別、病型 (典型群、辺縁群)、幼少時の脳波における全般性棘徐波の有無、追跡時脳波における後頭部α律動の有無、のいずれとも関連はみられなかった。

軽度知能障害群は、追跡時脳波における後頭部α律動の存在と有意に関連していた ($p=0.002$) が、他の因子との関連はいずれもみられなかった。軽度知能障害群は、発作抑制群5例中4例 (80.0%)、発作残存群26例中11例 (42.3%) でみられた。このことから、発作予後が良好な患者は知能予後が良い傾向を認めたが、有意差には至らなかった ($p=0.127$, Fisher 直接法)。

考 察

これまでの報告で示唆されたとおり^{16,17)}、典型群と辺縁群では成人期以降における経過や、発作および知能の予後も概ね似通っていることが本研究でも示された。

成人期のけいれん発作の様相に関しては種々の報告がある^{9,10,18)}。本研究では、発作時脳波の検討により、記録できた発作の87.5%において、全身けいれんとした発作は部分起始の発作であることが実証された。

典型群では、従来いわれていたとおり^{19,20)} てんかん性ミオクロニー発作と非定型欠神や、光および図形過

敏性は大部分の症例で20歳までに消失した。しかし、本研究では、特に経過が不良な症例では、てんかん性ミオクロニー発作と非けいれん性てんかん重積状態が持続しており、また、図形過敏性発作が1例のみみられた。発作予後の不良な症例では、これらの過敏性の特徴を保持している可能性が示唆された。

5例 (16.1%) で発作が抑制された。これまで、発作抑制例の報告はわずかにあるのみであるが、本研究で、追跡期間が長くなると発作が止まる例があることが示された。

追跡時の発作の状況と各種因子との関連では、発作抑制群では、けいれん性てんかん重積状態の既往が3回未満と少ないものと、追跡時脳波におけるてんかん発射消失と、有意差を認めた。けいれん性てんかん重積状態による後遺症として発作予後が悪くなったのか、もともと重症な症例が重積状態をおこしやすく発作予後も悪いのかは明らかでない。脳波でてんかん発射が残存する症例で発作残存例が多いことは、てんかん発射の程度がてんかん原性のある程度反映する結果と考えられる。

知能の状況は概ね悪かったが、従来いわれてきたのと異なり^{2,20)}、成人期の知能にはバリエーションがあることが示された。追跡時脳波に後頭部α律動がみられない例で、重度知能障害群が有意に多く、背景脳波の徐波化は、脳機能障害の程度を反映していると考えられた。

結 論

けいれん性てんかん重積状態の回数と発作予後との

関連が示されたので，けいれん性てんかん重積状態の予防が発作予後を改善するために重要と考えられた。今後，さらなる遺伝子変異の研究や病態の解明により，根本的治療への道が拓かれることが望まれる。

謝 辞

本研究における患者様の診療・研究に長年にわたり関わり，情報収集に尽力して下さいました先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Dravet C, Roger J, Bureau M, Dalla Bernardina B : Myoclonic epilepsies in childhood ; in *Advances in epileptology : the XIII Epilepsy International Symposium*, Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward A (eds), Raven Press, New York (1982) pp 135-140.
- 2) Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O : Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) ; in *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds), John Libbey Eurotext, Montrouge (2005) pp 89-113.
- 3) 萩野竜也 : Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy に関する臨床的脳波学的研究. *てんかん研究* (1986) 4, 114-126.
- 4) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P : De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* (2001) 68, 1327-1332.
- 5) Fujiwara T, Watanabe M, Takahashi Y, Higashi T, Yagi K, Seino M : Long-term course of childhood epilepsy with intractable grand mal seizures. *Jpn J Psychiatry Neurol* (1992) 46, 297-302.
- 6) Ogino T, Ohtsuka Y, Amano R, Yamatogi Y, Ohtahara S : An investigation on the borderland of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Jpn J Psychiatry Neurol* (1988) 42, 554-555.
- 7) Fujiwara T, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Takahashi Y, Fukushima K, Watanabe M, Hara K, Morikawa T, Yagi K, Yamakawa K, Inoue Y : Mutations of sodium channel α subunit type I (*SCN1A*) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain* (2003) 126, 531-546.
- 8) Fujiwara T : Clinical spectrum of mutations in *SCN1A* gene : severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* (2006) 70, S223-230.
- 9) Rossi PG, Santucci M, Gobbi G, Parmeggiani A, Pini A, Ambrosetto G : Long-term follow-up of severe myoclonic epilepsy in infancy ; in *Modern perspectives of child neurology*. Fukuyama Y, Kamoshita S, Ohtsuka C, Suzuki Y (eds), Asahi Daily News, Tokyo (1991) pp 205-213.
- 10) Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M : Severe myoclonic epilepsy in infants — a review based on the Tokyo Women's medical university series of 84 cases. *Brain Dev* (2001) 23, 736-748.
- 11) Hurst DL : Severe myoclonic epilepsy of infancy. *Pediatr Neurol* (1987) 3, 269-272.
- 12) Fukuda M, Morimoto T, Nagao H, Kida K : Clinical study of epilepsy with severe febrile seizures and seizures induced by hot water bath. *Brain Dev* (1997) 19, 212-216.
- 13) Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y : A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* (2010) 51, 1043-1052.
- 14) Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, Ohtsuka Y, Ohmori I : A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* (2008) 49, 626-633.
- 15) Ohmori I, Ohtsuka Y, Ouchida M, Ogino T, Maniwa S, Shimizu K, Oka E : Is phenotype difference in severe myoclonic epilepsy in infancy related to *SCN1A* mutations? *Brain Dev* (2003) 27, 488-493.
- 16) Ohtsuka Y, Maniwa S, Ogino T, Yamatogi Y, Ohtahara S : Severe myoclonic epilepsy in infancy : a long-term follow-up study. *Jpn J Psychiatry Neurol* (1991) 45, 416-418.
- 17) Dravet C, Bureau M, Guerrini R, Giraud N, Roger J : Severe myoclonic epilepsy in infants ; in *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (eds), John Libbey & Company Ltd, London (1992) pp 75-88.
- 18) Jansen FE, Sadleir LG, Harkin LA, Vadlamudi L, McMahon JM, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF : Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome) : recognition and diagnosis in adults. *Neurology* (2006) 67, 2224-2226.
- 19) 真庭 聡 : Severe myoclonic epilepsy in infancy に関する縦断的研究. *てんかん研究* (1993) 11, 226-235.
- 20) Oguni H, Hayashi K, Osawa M, Awaya Y, Fukuyama Y, Fukuma G, Hirose S, Mitsudome A, Kanako S : Severe myoclonic epilepsy in infancy : clinical analysis and relation to *SCN1A* mutations in a Japanese cohort ; in *Advances in neurology*, vol 95, myoclonic epilepsies. Delgado-Escueta V, Guerrini R, Medina MT, Genton P, Bureau M, Dravet C (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2005) pp 103-117.