

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 福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD) と先天性ミオパチー (congenital myopathy: CMY) における知的障害、てんかん発作の実態を、クリーニングが終了した最新版小慢事業登録データ 2012 年度版を用いて後方視的に解析した。FCMD 344 例の解析では 60%弱で精神遅滞がみられ (2/3 が中等症以上)、自閉傾向が 6%、異常行動が 5%、けいれん発作が 28%で「有り」と記載されていた。一方、CMY 151 例の解析では、80%超で精神遅滞がみられ (4/5 が中等症以上)、自閉傾向が 3%、異常行動が 4%、けいれん発作が 9%で「有り」と記載されていた。FCMD において知的障害に関する知見は成書に合致していたが、けいれん発作の頻度は既報告より少な目だった。一方、CMY において、8 割超で精神遅滞、1 割弱でけいれん発作がみられ、十分検討されてこなかった可能性が示唆された。今後、複数年度のデータを用いた縦断的解析を行う必要性が示唆された。

A. 研究目的

福山型先天性筋ジストロフィー (Fukuyama congenital muscular dystrophy: FCMD) と先天性ミオパチー (congenital myopathy: CMY) に知的障害、てんかん発作が合併することが知られている。小児慢性特定疾病情報センターポータルサイト (<http://www.shouman.jp/>) の対象疾患・疾患概要によれば、FCMD では大脳・小脳の先天異常が高率に合併し、中等度以上の知能障害が多くみられ、言語は単語のみが多い。てんかんは 50%以上に合併し、発熱に伴うけいれん発作を 2~4 歳頃に発症し、発作型では部分発作が多いとされている。一方、CMY は、乳児期早期に死亡する乳児重症型、乳児期の筋緊張低下と発達遅滞を示すが、歩行を獲得し、緩序進行性経過を示す良性先天型、成人発症型に分類されるが、知的障害、てんかん発作の詳細は明らかになっていない。今回、クリーニングが終了した最新版小慢事業登録データを用いて、FCMD と CMY における知

的障害、けいれん発作に関する記載を後方視的に解析した。

B. 研究方法

- (1) 国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室から提供された一次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 FCMD と CMY と固定された受給者のデータを抽出した。
- (3) (2) のうち、性別、生年月日、発病時年・月齢、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。

(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

検討の結果を表 1 に示す。なお、%は四捨五入で算出、1 の位まで表記した。

1) FCMD: 345 例が登録されていたが、1 例は性別ならびに知的障害関連の記載がなかったので除外した。解析対象とした 344 例は男性 209 例・女性 135 例、平均年齢 10 歳 8 カ月、診断時月齢 5 カ月だった。

精神遅滞は記載無 69 例の除く 275 例において、無し 47 例 (17%)、有り 228 例 (83%) 中で重症度の記載があったのは 204 例でそれぞれ軽症 40 例 (20%)・中等症 73 例 (36%)・重症 91 例 (45%) であった。発達指数 (DQ)・知能指数 (IQ) の個別記載は極めて少なく解析困難と判断された。有無が確認できた患者 (無記入、自由記載のみを除く) での解析において、自閉傾向は 250 例中 15 例 (6%)、意識障害は 265 例中 12 例 (5%)、異常行動は 250 例中 5 例 (5%)、自傷行為は 344 例中 3 例 (1%)、多動は 344 例中 4 例 (1%)、けいれん発作は 260 例中 74 例 (28%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。

2) CMY: 153 例が登録されていたが、2 例は診断月齢ならびに知的障害関連の記載がなかったので除外した。153 例の多くが先天性ミオパチー名で登録されていたが、個別病名の登録として、筋細管性ミオパチー (1 例)、ミニコア病 (2 例)、先天性筋線維型不均等症 (3 例)、セントラルコア病 (6 例)、ヌマリンミオパチー (16 例) も確認された。解析対象とした 151 例は男性 100 例・女性 51 例、平均年齢 8 歳 4 カ月、診断時月齢 3 カ月だった。

精神遅滞は記載無 51 例の除く 100 例において、無し 43 例 (43%)、有り 57 例 (57%) 中で重症度の記載があったのは 52 例でそれぞ

れ軽症 15 例 (29%)・中等症 11 例 (21%)・重症 26 例 (50%) であった。発達指数 (DQ)・知能指数 (IQ) の個別記載は極めて少なく解析困難と判断された。有無が確認できた患者 (無記入、自由記載のみを除く) での解析において、自閉傾向は 88 例中 3 例 (3%)、意識障害は 95 例中 9 例 (9%)、異常行動が 91 例中 4 例 (4%)、自傷行為が 151 例中 1 例 (1%)、多動が 151 例中 1 例 (1%)、けいれん発作が 99 例中 9 例 (9%) で、それぞれ「有り」と記載されていた。

D. 考察

FCMD において知的障害の頻度・重症度は成書の記載に合致していたが、けいれん発作の頻度は 28%と既報告より少な目だった。登録患者の約 1/4 を占める 3 自由記載のみ (2 例) と 4 無記入 (82 例) が解析結果に影響した可能性も否定できない。

一方、CMY において、8 割超で精神遅滞、1 割弱でけいれん発作がみられ、従前での臨床研究で十分検討されてこなかった可能性が推定された。今回は個別の病型・病名による差異まで解析できなかったが、今後、小慢事業登録データにおいて注目すべき項目であると考えられた。

ところで両疾患においても、精神遅滞での「6 無記入」、自閉傾向・意識障害・異常行動・けいれん発作での「0 (該当項目なし)・3 自由記載のみ・4 無記入」等項目は、記載内容が不正確となり、後方視的解析の障害になる可能性が強く示唆された。今後、小慢事業登録データでの設定で再考が必要と判断された。

今回、2011 年度登録データも提供されたが、将来的な縦断的解析の参考にするため、近年度の 2012 年度登録データのみを用いて横断的解析を試みた。今後、複数年度の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

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) と先天性ミオパチー (CMy) における知的障害、てんかん発作を、小慢事業登録データ 2012 年度版を用いて後方視的に解析した。FCMD において、知的障害は成書記載に合致していたが、けいれん発作の頻度は少な目だった。一方、CMy において、8 割超で精神遅滞、1 割弱でけいれん発作がみられ、従前に十分検討されてこなかった可能性が推定された。今後、複数年度のデータを用いた縦断的解析を行う必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okoshi Y, Hayashi M, Kanda S, Yamamoto T. An autopsy case of microencephaly, bizarre putaminal lesion, and cerebellar atrophy with heart and liver diseases. Brain Dev 2014; 36(8): 707-710.
- 2) 中島啓介, 林雅晴. 福山型先天性筋ジストロフィー剖検例での脳幹機能の検討. 脳と発達 2013; 45(6): 436-439.

2. 学会発表

Hayashi M. Oxidative stress and developmental brain disorders. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting 2014. (2014.5.5 Vancouver), Canada.

H. 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

表 1.集計データ

	総数	性別		平均年齢	発症月例	精神遅滞						自閉傾向				意識障害				異常行動			行為		多動		けいれん発作				
		1男	2女			1(-)	2(+)	3軽	4中	5重	6無	0?	1(-)	2(+)	3自	4無	1(-)	2(+)	3自	4無	1(-)	2(+)	4無	1(+)	2無	1(+)	2無	1(-)	2(+)	3自	4無
福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD)	344	209	135	10y8m	5m	47	24	40	73	91	69	11	235	15	2	81	253	12	0	79	245	5	94	3	341	4	340	186	74	2	82
先天性ミオパチー (CMy)	151	100	51	8y4m	3m	43	5	15	11	26	51	8	85	3	0	55	86	9	1	55	87	4	60	1	150	0	151	90	9	0	52

※(-): 無, +: 有, 無: 無記入, y: 歳, m: カ月.